



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ ŞALKONLARIN ve BUNLARDAN TÜREYEN 2-  
PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve YAPILARININ  
AYDINLATILMASI**

NAGİHAN BEYHAN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

İSTANBUL-2011





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ ŞALKONLARIN ve BUNLARDAN TÜREYEN 2-  
PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve YAPILARININ  
AYDINLATILMASI**

NAGİHAN BEYHAN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

İSTANBUL-2011

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya

Tez Sahibi : Nagihan Beyhan

Tez Başlığı : Bazı Yeni Şalkonların ve Bunlardan Türeyen 2-Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 09.05.2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)**

Doç.Dr. Bedia Kaymakçıoğlu

**Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,  
Adı, Soyadı)**

Prof.Dr. Sevim Rollas

Prof.Dr. Nesrin Cesur

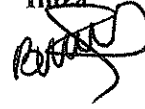
**Kurumu**

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

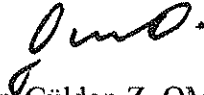
M.Ü. Eczacılık Fakültesi

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi

**İmza**



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ..17/05/2011 tarih ve 12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20.04.2011

Nagihan BEYHAN



*Çalışmalarında Anabilim Dalının bütün olanaklarından yararlanma fırsatını sağlayan, tezin her aşamasında birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini büyük bir içtenlik, sabır ve özveri ile benimle paylaşarak yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Bedia Kaymakçıoğlu'na tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.*

*Ayrıca çalışmalarında bilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Sevim Rollas'a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın hocam Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel'e, ayrıca tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkürü borç bilirim.*

*Hayatımın her anında bana destek olan, benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve müstakbel eşim Tolga Sucu'ya minnet ve şükranlarımı sunarım.*

*Ayrıca tez çalışmamı 'Yüksek Lisans Tez Projeleri' kapsamında destekleyen (Proje No: SAG-C-YLP-171209-0338) Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
4.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler.....	4
4.2. 2-Pirazolin Türevleri Hakkında Genel Bilgiler.....	25
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>56</b>
5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	56
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	56
5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar.....	56
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	57
5.2.1. Şalkonlar [1a-1].....	57
5.2.2. 3,5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamidler [2a-i].....	57
5.2.3. <i>N</i> ,3,5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karboksamidler [3a-c].....	57
5.2.4. Sübstitüe semikarbazidler [S1, S2].....	58
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	58
İnce Tabaka Kromatografisi.....	58
<b>6. BULGULAR</b> .....	<b>59</b>
<b>6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bulgular</b> .....	<b>59</b>
<b>6.1.1. Şalkonlar</b> .....	<b>59</b>
6.1.1.1. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on [1a].....	59
6.1.1.2. 1-(5-klorotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1b].....	61

6.1.1.3. 1-(5-bromotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1c].....	63
6.1.1.4. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1d]... 65	
6.1.1.5. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1e].....	67
6.1.1.6. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on [1f].....	69
6.1.1.7. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1g].....	70
6.1.1.8. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1h].....	71
6.1.1.9. 3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1i].....	72
6.1.1.10. 3-(4-Hidroksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1j].....	73
6.1.1.11. Metil 4-[3-(5-bromotiyofen-2-il)-3-oksoprop-1-en-1-il]benzoat [k].	75
6.1.1.12. Metil 4-{3-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-oksoprop-1-en-1-il} benzoat [1l].....	77
<b>6.1.2. 3, 5-Disüstitüe-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid'ler.....</b>	<b>79</b>
6.1.2.1. 5-(4-Metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2a].....	79
6.1.2.2. 3-(5-Klorotiyofen-2-il)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2b].....	82
6.1.2.3. 3-(5-Bromotiyofen-2-il)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2c].....	85
6.1.2.4. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-[4-(metilsülfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2d].....	88
6.1.2.5. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2e].....	90
6.1.2.6. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2f].....	94
6.1.2.7. 5-(4-Metoksifenil)-3-[4-(metilsülfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2g].....	96
6.1.2.8. 5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2h].....	99
6.1.2.9. 5-[4-(Dimetilamino)fenil]-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2i].....	102
<b>6.1.3. N, 3, 5-Trisüstitüe-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamid'ler.....</b>	<b>105</b>
6.1.3.1. N-(4-Klorofenil)-5-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamid [3a].....	105



6.1.3.2.	<i>N</i> -(4-Klorofenil)-5-(4-metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karboksamid [3b].....	108
6.1.3.3.	<i>N</i> -(4-(Metilsülfanil)fenil)-5-(4-metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karboksamid [3c].....	110
<b>6.1.4.</b>	<b>Semikarbazidler.....</b>	<b>114</b>
6.1.4.1.	<i>N</i> -(4-Klorofenil)semikarbazid [S1].....	114
6.1.4.2.	<i>N</i> -[4-(Metilsülfanil)fenil]hidrazinkarboksamid [S2].....	115
<b>6.2.</b>	<b>Kromatografik Bulgular.....</b>	<b>116</b>
<b>7.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>117</b>
7.1.	Şalkonlar [1a-l].....	118
7.2.	3, 5-Disüstitüe-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karbotiyoamidler [2a-i].....	127
7.3.	<i>N</i> , 3, 5-Trisüstitüe-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-karboksamidler [3a-c]....	149
<b>8.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>158</b>
<b>9.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>160</b>
<b>10.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>172</b>

## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

<sup>13</sup>C-NMR: Karbon nükleer manyetik rezonans

d: Dublet

DMSO-d<sub>6</sub>: Döterodimetilsülfoksit

e.b.: Eğilme Bandı

E.N.: Erime Noktası

g: Gram

g.b.: Gerilme Bandı

Hz: Hertz

<sup>1</sup>H-NMR: Proton Nükleer Magnetik Rezonans

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

IR: İnfrared

J: Etkileşme Sabiti

m: Multiplet

MA : Molekül Ağırlığı

MHz: Megahertz

ppm: Parts Per Million (milyonda bir)

s: Singlet

t: Triplet

UV: Ultraviyole

$\bar{\nu}$  maks: Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Sayısı

$\lambda_{maks}$  : Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Boyu

$\epsilon$  : Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Boyundaki Molar Absorptivite Katsayısı

$\delta$ : Kimyasal Kayma

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

- Şekil 1.** 1a bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 2.** 1a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 3.** 1b bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 4.** 1b bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 5.** 1c bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 6.** 1c bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 7.** 1d bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 8.** 1d bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 9.** 1e bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 10.** 1e bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 11.** 1f bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 12.** 1g bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 13.** 1h bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 14.** 1i bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 15.** 1j bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 16.** 1k bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 17.** 1k bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 18.** 1l bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 19.** 1l bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 20.** 2a bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 21.** 2a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 22.** 2a bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu  
**Şekil 23:** 2a bileşiğinin HSQC-2D Spektrumu  
**Şekil 24.** 2a bileşiğinin kütle spektrumu  
**Şekil 25.** 2b bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 26.** 2b bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu  
**Şekil 27.** 2b bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu  
**Şekil 28.** 2c bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 29.** 2c bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 30.** 2c bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 31.** 2d bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 32.** 2d bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 33.** 2d bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 34.** 2e bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 35.** 2e bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 36.** 2e bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 37.** 2e bileşiğinin kütle spektrumu  
**Şekil 38.** 2f bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 39.** 2f bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 40.** 2f bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 41.** 2g bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 42.** 2g bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 43.** 2g bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 44.** 2h bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 45.** 2h bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 46.** 2h bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 47.** 2i bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 48.** 2i bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 49.** 2i bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 50.** 2i bileşiğinin kütle spektrumu  
**Şekil 51.** 3a bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 52.** 3a bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 53.** 3a bileşiğinin kütle spektrumu  
**Şekil 54.** 3b bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 55.** 3b bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 56.** 3c bileşiğinin IR spektrumu  
**Şekil 57.** 3c bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 58.** 3c bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Şekil 59:** 3c bileşiğinin HSQC-2D Spektrumu

**Şekil 60.** S1 bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 61.** S2 bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 62.** Genel sentez şeması

**Şekil 63.** 2c bileşiğinin H<sub>A</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

**Şekil 64.** 2c bileşiğinin H<sub>B</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

**Şekil 65.** 2c bileşiğinin H<sub>X</sub> protonunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

**Şekil 66.** 2b bileşiğinin NH<sub>2</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

**Şekil 67.** 2-Pirazolin halkasının C4- H<sub>A</sub> ve C4-H<sub>B</sub> etkileşimleri

**Şekil 68.** 2-Pirazolin halkasının C5- H<sub>X</sub> etkileşimi

**Şekil 69.** Metoksi grubunun C-H etkileşimi

**Şekil 70.** 2a bileşiğindeki aromatik C-H etkileşimleri

**Şekil 71:** 2i bileşiğinin kütle parçalanma yolları

**Şekil 72.** 3c bileşiğinin HSQC spektrumu (15-65 ppm)

**Şekil 73.** 3c bileşiğinin HSQC spektrumu (114-130 ppm)

**Şekil 74:** 3a bileşiğinin kütle parçalanma yolları

**TABLULAR LİSTESİ**

**Tablo 1.** Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri

**Tablo 2.** Sentezlenen 1a-l bileşiklerin verimleri ve erime dereceleri

**Tablo 3.** Şalkonların UV değerleri

**Tablo 4.** 1a-l bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

**Tablo 5.** 1a-e, 1k ve 1l bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen protonları ve kimyasal kayma değerleri

**Tablo 6.** Sentezlenen 2a-i bileşiklerin verimleri ve erime noktaları

**Tablo 7.** 2a-i bileşiklerinin UV değerleri

**Tablo 8.** 2a-i bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

**Tablo 9.** 2a-i bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri

**Tablo 10.** 2a-i bileşiklerinde 2-pirazolin halkasının 3 ve 5 numaralı konumundaki aromatik halka protonlarının <sup>1</sup>H-NMR verileri

**Tablo 11.** 2a-i bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

**Tablo 12.** Sentezlenen 3a-c bileşiklerin verimleri ve erime noktaları

**Tablo 13.** 3a-c bileşiklerinin UV değerleri

**Tablo 14.** 3a-c bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

**Tablo 15.** 3a-c bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri

## 1. ÖZET

Şalkonlar, (1,3-diarilprop-2-en-1-on) ve 2-pirazolin türevlerinin sentezi bu yapı sistemlerinin çeşitli farmakolojik etkilerinin bulunması nedeniyle geniş araştırma alanına sahiptir. Bu çalışmada çeşitli metil aril ketonlar ile süstitüe benzaldehitlerin metanollü ve sodyum hidroksit çözeltisi içeren alkali ortamda gerçekleşen Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucunda bir seri şalkonlar [**1a-l**] hazırlanmıştır. 3, 5-disüstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid [**2a-i**] bileşikleri, seçilen şalkonlar [**1a-i**] ve tiyosemikarbazidin alkali ortamda geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ısıtılması ile sentezlenmişlerdir. Benzer şekilde *N*, 3, 5-trisüstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid [**3a-c**] bileşikleri seçilen şalkonlar [**1a, 1j**] ve süstitüe semikarbazidlerin [**S1, S2**] alkali ortamda geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ısıtılması ile sentezlenmişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral (UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC ve kütle) veriler ile aydınlatılmış olup, bütün bileşiklerin düşünölen yapılar da olduğu kanıtlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Şalkon, 2-pirazolin, karbotiyoamid, karboksamid, yapı tayini.

## 2. SUMMARY

### Synthesis and Structure Determination of Some Novel Chalcones and 2-Pyrazolines Derived From Chalcones

Synthesis of chalcones (1,3-diarylprop-2-en-1-ones) and 2-pyrazoline derivatives has been an active field of research due to their established pharmacological effects. In this study, a series of chalcones [**1a-l**] were prepared with methyl aryl ketones and substituted aldehydes in presence of sodium hydroxide and methanol via Claise-Schmidt condensation. 3, 5-Disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamides [**2a-i**] were synthesized by refluxing selected chalcones [**1a-i**] and thiosemicarbazide in presence of alkaline medium. And similiarly 1, 3, 5-trisubstituted-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboxamides [**3a-c**] were synthesized by refluxing selected chalcones [**1a, 1j**] with substituted semicarbazides [**S1, S2**] in alkaline medium.

Structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis and spectral (UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC and mass) data which were in agreement with the proposed structures.

**Key Words:** Chalcone, 2-pyrazoline, carbothioamide, carboxamide, structure determination.



### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Şalkonlar, flavonoid ve izoflavonoidlerin öncüsü olarak tanımlanan yapılar olup, doğal veya sentetik bileşiklerdir ve pek çok şalkon türevi başta antikanser olmak üzere sitotoksik, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz ve antioksidan gibi farklı birçok farmakolojik aktivite göstermektedirler. Bunun yanı sıra, şalkonlar organik sentezlerde 2-pirazolin dahil olmak üzere çeşitli heterosiklik yapıları sentezlemek için ara ürün olarak da kullanılmaktadırlar.

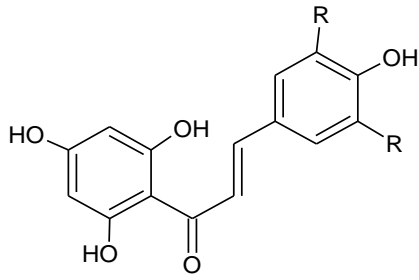
Günümüzde oksadiazol, tiyadiazol, triazol ve pirazol gibi küçük heterosiklik halkalar ilaç veya biyolojik aktif molekül tasarımında en fazla kullanılan yapılardır. Bu bağlamda, pirazol ve pirazolün redüklenmiş hali olan pirazolin halkası ilaç etken maddesi sentezinde en sıklıkla yararlanılan heterosiklik halkalardan biridir. 2-Pirazolin türevleri oldukça geniş farmakolojik etki çeşitliliğine sahip bileşiklerdir. Bu farmakolojik etkilere antifungal, antibakteriyal, antidepresan ve antikonvulsan aktiviteler örnek verilebilir.

Tüm bu bilgiler ışığında, bir seri yeni şalkonların ve bunlardan türeyen 2-pirazolin türevlerinin sentezlenmesi ve çeşitli spektroskopik yöntemler ve elementel analiz ile yapılarının aydınlatılması hedeflenmiştir.

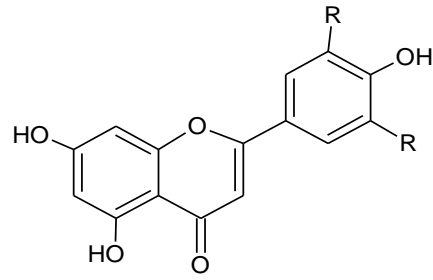
## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler

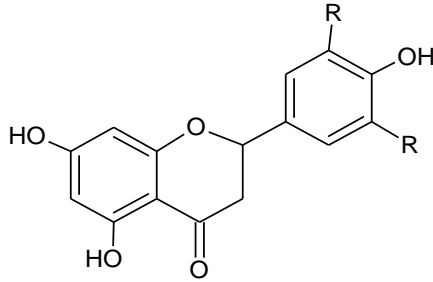
Şalkonlar veya 1,3-diaril-2-propen-1-on'lar, flavonoid ailesine mensup olup, doğal ya da sentetik bileşiklerdir. Kimyasal olarak, üç karbonlu bir  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil sistemi ve uç karbonlara bağlanan iki aromatik halkadan oluşurlar.



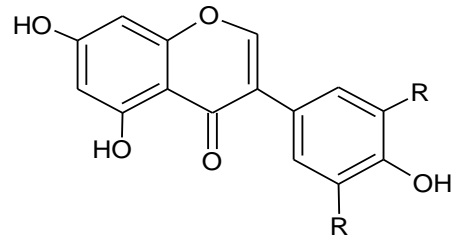
Şalkon



Flavon



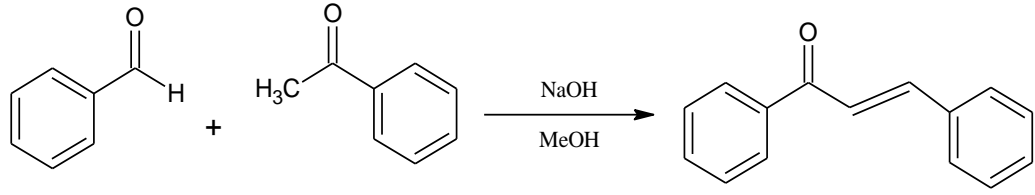
Flavanon



İzoflavon

Şalkonlar; meyvelerde, sebzelerde, baharatlarda, çayda ve soya bazı yiyeceklerde çokça rastlanan doğal ürünlerden biridir ve sahip olduğu farmakolojik aktiviteleri açısından da günümüzde büyük bir ilgi görmektedir (1).

2-Propen-1-on'lar ilk olarak Alman kimyacılar J.G. Schmidt (1880 yılında tepkimeyi keşfeden) ve Ludwig Claisen (1881 ve 1889 yılları arasında geliştiren) tarafından sentezlenmiştir. Şalkon sentezi aromatik aldehytler ve metil aril ketonlar ile gerçekleşen bir Claisen-Schmidt kondenzasyonudur (2).



Bu reaksiyon genel olarak NaOH, KOH kullanılarak bazik ortamda gerçekleştirilmektedir. Geleneksel metoda alternatif olarak asidik ortamda veya farklı katalizörler eşliğinde gerçekleştirilen şalkon sentezleri de bulunmaktadır.

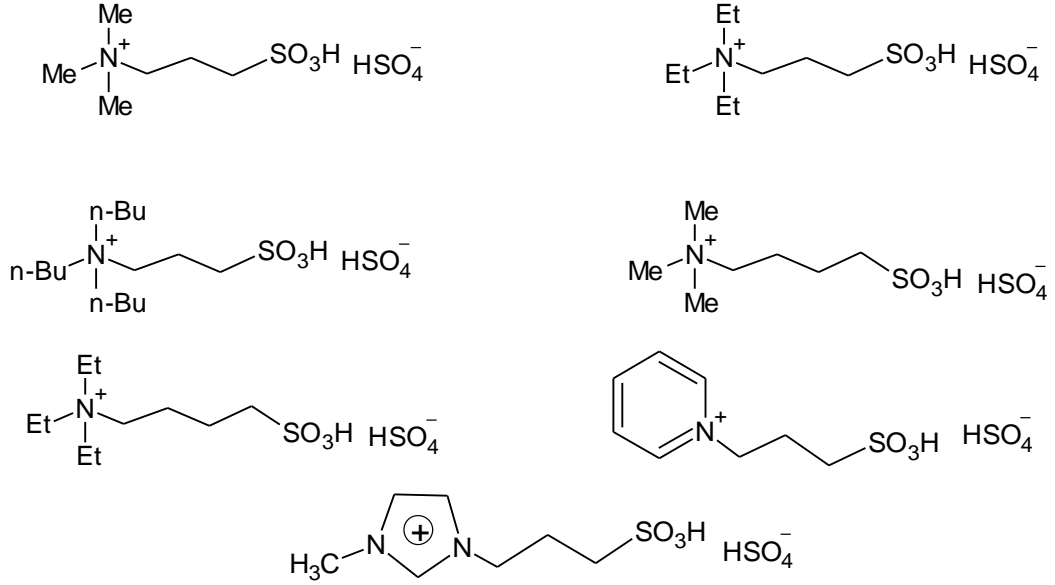
Hidroksiapatitin  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  mikrodalga (700 watt) ile uyarılan Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon elde etmek için kullanılabilir çok etkili bir heterojen katalizör olduğu bulunmuştur. Suyun katalizörün reaktivitesine etkisi araştırılmış ve suyun reaksiyonda yer aldığı zaman yüksek aktivasyon gözlemlendiğinden dolayı ko-katalizör olarak görev aldığı düşünülmektedir. Reaksiyon sonunda katalizörün tekrar elde edilebilir ve yeniden kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (3).

Chtourou ve arkadaşları trans-şalkon sentezinde çözücü içermeyen yeni bir metot sunmuşlardır. Metot, şalkonların asit-montmorillonitlerin (KP10, K10, KSF/0, KSF) katalizörlüğünde aril keton ve aldehitlerden  $60-65^{\circ}C$ 'de ultrases ile uyarılması sonucunda sentezlenmesine dayanmaktadır. Şalkonların yüksek verimler (% 85-95) ile ve çok kısa bir sürede sentezlenmiş olduklarını bildirmişlerdir (4).

Kumara ve arkadaşları şalkon sentezi için basit, hızlı, etkili ve çevre dostu bir prosedür uygulamışlardır. Prosedürde aril aldehitler ve asetofenonlar susuz baryum hidroksit (C-200) ile oda sıcaklığında çözücüsüz ortamda tepkimeye sokulmuştur. Bileşiklerin ekstraksiyonu için de herhangi bir organik çözücü kullanılmamıştır (5).

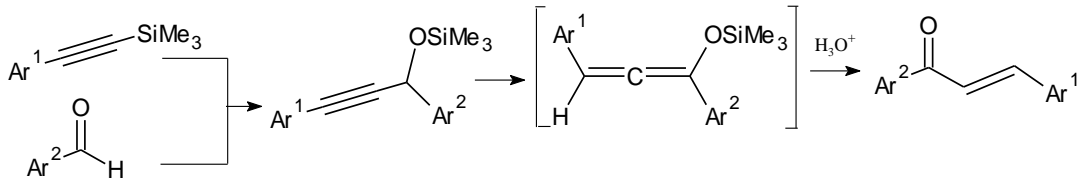
Petrov ve arkadaşları,  $SOCl_2/EtOH$  katalizörü kullanarak aldol kondenzasyonu ile çeşitli şalkonlar sentezlemişlerdir (6).

Dong ve arkadaşları, Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon sentezi için bir akrilik fonksiyonel  $SO_3H$  iyonik likitleri katalizör olarak kullanmışlardır. Elde edilen karışımın sıvısı tortusundan ayrılacak şekilde yavaşça boşaltıldığında şalkonlar katalizörden kolayca ayrılabilir. Ayrıca katalizörler de katalitik aktivitede azalma olmaksızın tekrar kullanılabilir (7).



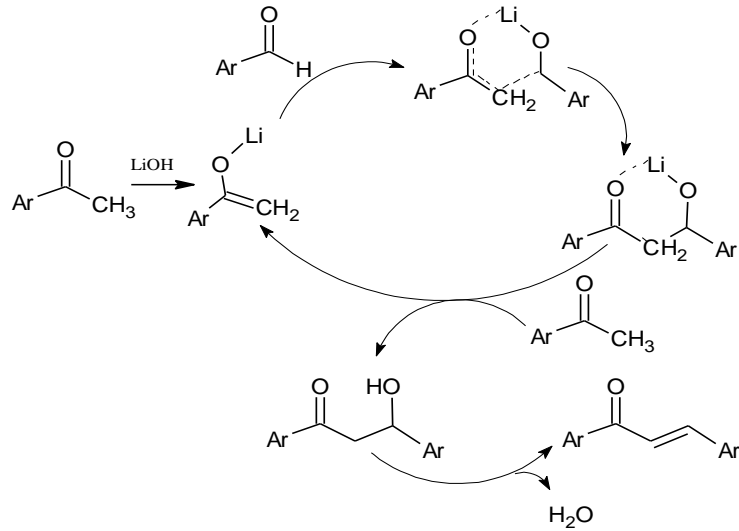
Narender ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sübstitüe asetofenonlar ve çeşitli aromatik aldehitlerin kondenzasyonunda oda sıcaklığında dioksanlı ortamda  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  varlığında % 75-96 verim ile şalkonlar elde edilmiştir (8).

Siloksiallenlerin şalkon sentezi için fonksiyonel ortam olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir (9).



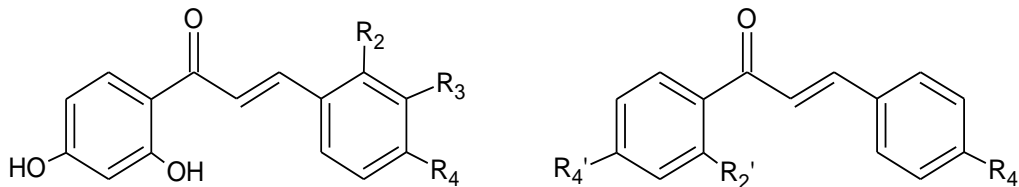
Kumar ve arkadaşları, zirkonyum klorürün oda sıcaklığında ve çözücüsüz şartlarda aldol kondenzasyonunda kullanılacabilecek yeni ve yüksek etkili bir katalizör olduğunu bildirmişlerdir. Katalizörün farklı çözücüler ile uygunluğu denenmiş ve % 56-70 verim elde etmişlerdir, fakat en yüksek verimi çözücüsüz ortamda elde ettiklerini belirtmişlerdir (10).

Bhagat ve arkadaşları, aril metil ketonlar ile aril/heteroaril alditlerden 1,3-diaril-2-propenonları Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile elde etmek için  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  katalizörünün uygun olduğunu bulmuşlardır. Reaksiyonlar oda sıcaklığında ve kısa zamanda yüksek verimler ile gerçekleşmiştir (11).



Wei ve arkadaşları, potasyum karbonat katalizörlüğünde ultrasonik uyarılma ile dinitroşalkonların sentezi üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Bu yöntemin, kısa reaksiyon süresi ve % 90'a varan yüksek verim sağladığını bildirmişlerdir (12).

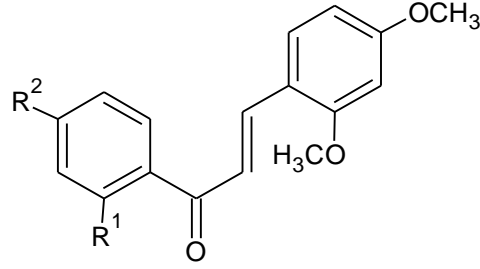
Severi ve arkadaşları tarafından bir seri yeni şalkon türevleri hazırlanmış ve bu bileşiklerin *in vitro* aldoz redüktaz enzimine karşı inhibisyon yeteneği ve diğer hedef oksidoredüktazlara karşı seçiciliği değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerin aldoz redüktaz enzimine karşı affinite gösterdikleri bildirilmiştir (13).



R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: SCH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: Cl  
 R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>: H; R<sub>3</sub>: OH  
 R<sub>3</sub>: H; R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>: OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>: H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: H; R<sub>2</sub>: OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>: H; R<sub>3</sub>: OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>: H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: OH

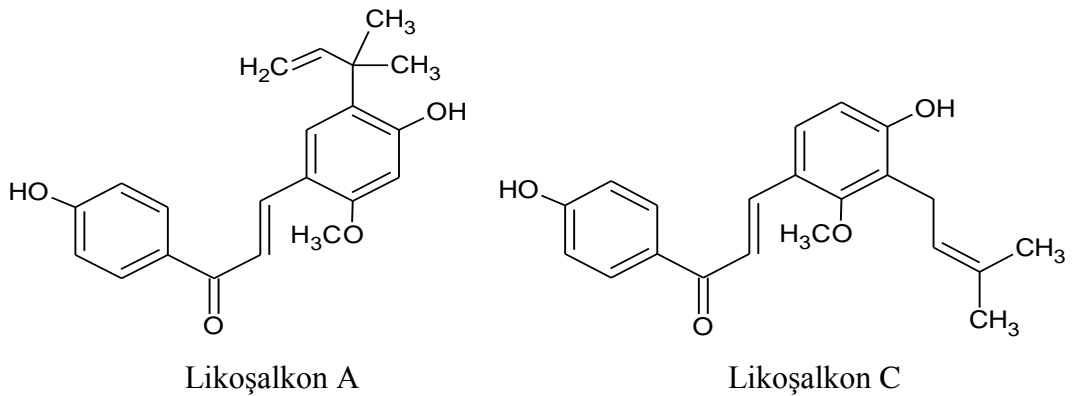
R<sub>4</sub>: OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>':H, R<sub>4</sub>':Br  
 R<sub>4</sub>: OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>':H, R<sub>4</sub>':Cl  
 R<sub>4</sub>: Cl; R<sub>2</sub>', R<sub>4</sub>':OCH<sub>3</sub>  
 R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>':OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>': OH  
 R<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>4</sub>':OCH<sub>3</sub>

Oksijence zengin yeni şalkon bileşiklerinin *Leishmania major promastigotes*'in (IC<sub>50</sub>: 4.0-10.5 µM), *Leishmania donovani amastigotes*'in (IC<sub>50</sub>: 0.65-6.10 µM) *in vitro* gelişimini inhibe ettikleri bulunmuştur. Bu şalkonların antileişmanyal aktivitesinin parazit mitokondirisinin fonksiyonunu etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1).



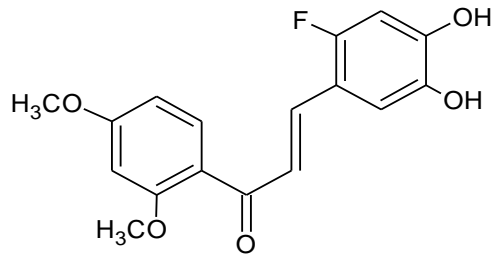
R<sup>1</sup>: OH, H; R<sup>2</sup>: H, OH, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Likoris, tütün, şekerleme ve ilaç sanayisinde son zamanlarda kullanılmaktadır. *Glycyrrhiza inflata*'dan (meyan kökü) izole edilen şalkonlar arasında likoşalkon A ve likoşalkon C özellikle *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Likoşalkon A bileşiğinin bakteriyostatik etkisi spor yapabilen bakteriler de dahil Gram pozitif bakteriler için MIC değerleri 2-15 µg/mL olarak bulunmuştur (1).

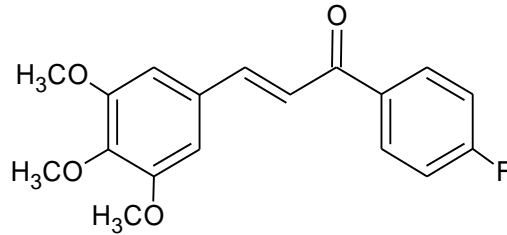


Likoşalkon A, *Mycobacterium tuberculosis*'e *Mycobacterium bovis*'e, *Mycobacterium kansasii*'ye, *Mycobacterium xenophii*'ye ve *Mycobacterium marinum*'a karşı 20 µg/mL'den düşük MIC değeri ile etkili olduğu bildirilmiştir (1).

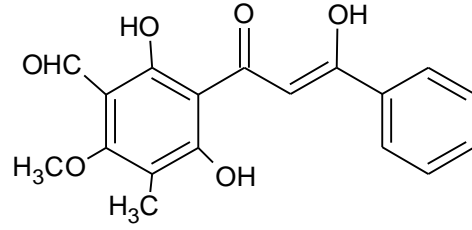
Nakamura ve arkadaşları, yeni 5-lipoksijenaz inhibitörleri, florlu 3,4-dihidroksişalkonları sentezlemişler ve antiperoksidasyon ve *in vitro* antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Tüm florlu şalkonlar sıçanlardaki basofilik lesömi-1 (RBL-1) hücrelerini inhibe etmişlerdir ve sıçan karaciğer mikrozomlarındaki lipit peroksidasyonuna bağlı NADPH'ı uyararak Fe<sup>3+</sup>-ADP inhibisyonunu gerçekleştirmişlerdir. Aşağıda kimyasal formülü gösterilen bileşik, otuz dokuz sistemi içeren insan kanser hücre hatları paneli (HCC panel) kullanılarak yapılan *in vitro* testlerde en etkili bileşik olarak öne çıkmıştır (14).



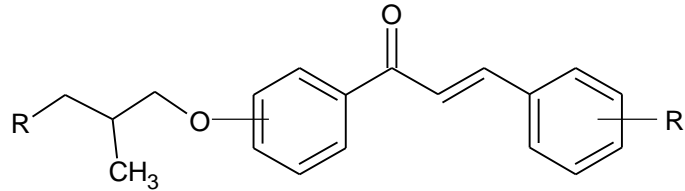
Sentezlenmiş olan dimetoksi ve trimetoksişalkon türevlerinin nitrik oksit üretimine etkisi incelenmiştir. Bileşiklerden bazıları NO üretimini mikromolar düzeyde IC<sub>50</sub> ile inhibe ederken, özellikle bileşiklerden birisinin 30 nM IC<sub>50</sub> değeri ile oldukça yüksek etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (15).

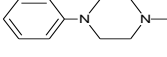
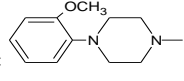


Wu ve arkadaşları, *Desmos spp.*'den izole edilen on altı flavonoid ve türevlerinin H9 limfosit hücrelerindeki HIV replikasyonunun inhibisyonunu araştırmışlardır. Aşağıda formülü verilen bileşik, 0.022 µg/mL EC<sub>50</sub> değeri ve 489 terapötik indeks değeri ile en yüksek anti-HIV etkiyi göstermiştir (16).

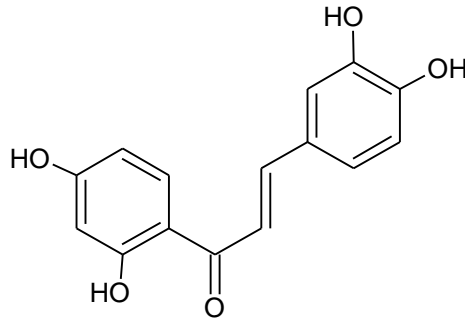


Ariloksipropanolamin taşıyan farklı şalkonlar sentezlenmiş ve sukroz yüklenmiş ve streptozotosin verilmiş diabetik hayvan modellerinde antihiperglisemik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bileşiklerden altısının hem sukroz yüklenmiş modelde hem de streptozotosin verilmiş modelde kandaki glukoz seviyesini düşürmede etkili bulunduğu bildirilmiştir (17).



- a:** R=  (*p*); R'= 3,4- OCH<sub>3</sub>  
**m:** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CNH- (*m*); R'= 4- OCH<sub>3</sub>  
**p:** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CNH- (*p*); R'= 3,4-metilendioksi  
**r:** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NH- (*p*); R'= 3,4-metilendioksi
- g:** R=  (*p*); R'= 4- OCH<sub>3</sub>  
**o:** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH- (*o*); R'= 4- OCH<sub>3</sub>

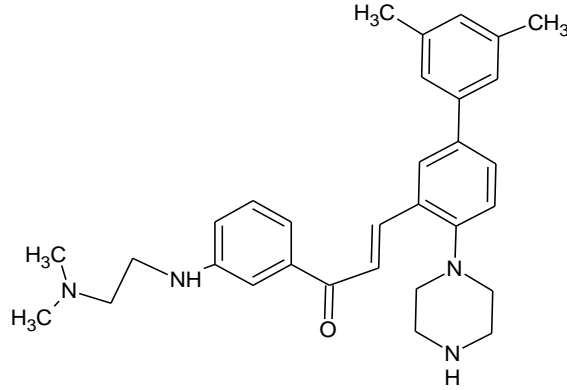
Kore, Japonya, Çin gibi uzak doğu ülkelerinde butein geleneksel olarak gıda katkısı olarak kullanılmasının yanı sıra ağrı, gastritler, mide kanseri ve parazitik enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (18).



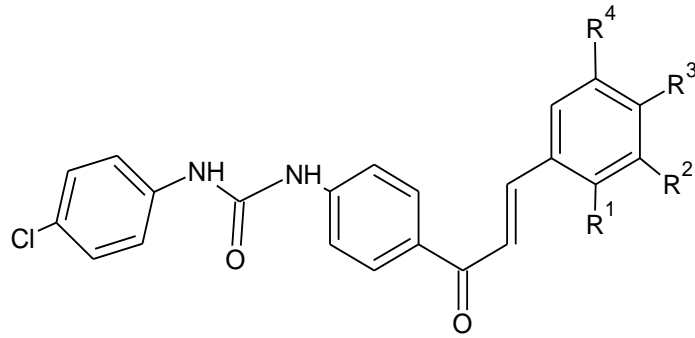
Butein



Nielsen ve arkadaşları tarafından alifatik amin grupları içeren yeni bir grup şalkon üzerinde yapılan çalışmada en etkili bulunan bileşik, A halkasının 2 konumunda piperazin bulundurmaktadır ve *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus*'a karşı MIC değeri 2  $\mu$ M olarak saptanmıştır. Bu bileşik ayrıca *Enterococcus faecium* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı 5  $\mu$ M MIC ile aktif bulunmuştur (19).



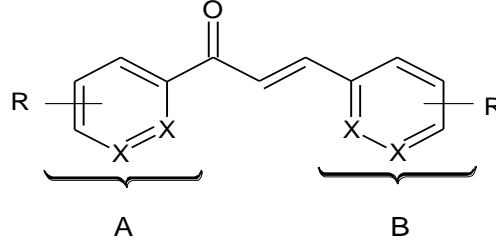
Dominguez ve arkadaşları, B halkasından süstitüe bir seri fenil ürenil şalkon türevleri üzerinde çalışmışlardır. Elde edilen verilere göre, aromatik A halkasına bağlı büyük gruplar (difloro, dikloro, trimetoksi gibi) birçok durumda aktivite göstermiştir. *Plasmodium falciparum* parazitine karşı bu türevlerin ( $IC_{50}$ : 1.76-10.0  $\mu$ M) mükemmel inhibitörler oldukları ortaya çıkmıştır (20).



$R^1, R^3$ : Cl;  $R^2, R^4$ : H;  $R^1, R^3$ : F;  $R^2, R^4$ : H;  $R^1$ : H;  $R^2, R^3, R^4$ :  $OCH_3$

Turmerik baharatından izole edilen doğal bir ürün olan kurkumin ana bileşik olarak ele alınarak anti-anjiyojenez analogları tasarlanmıştır. Şalkon iskeletine sahip bir seri bileşik sentezlenmiş ve proliferasyon testi uygulanmıştır. Bileşiklerden

birçoğu kurkumine eşdeğer veya ondan daha da yüksek *in vitro* endotelial hücre gelişimini inhibe etme özelliği göstermişlerdir (21).

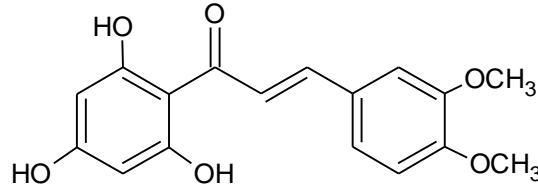


R: Cl, F, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, izopropil, OBn, fenil, OCH<sub>3</sub>, OH

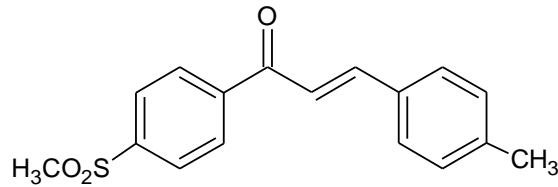
X: C, N,

A ve B: benzen, piridin, furan, pirol, naftalen, antrasen, bifenil, benzo[1,3]diokzol

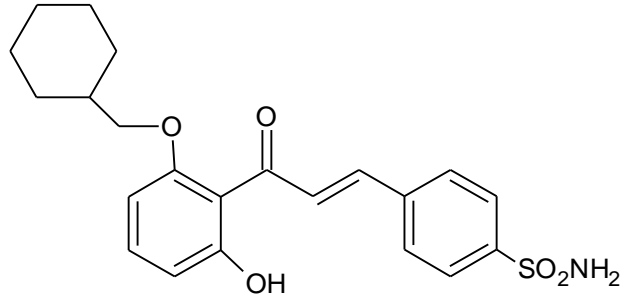
Zhao ve arkadaşları, olası antiplatelet ajanları geliştirmek amacıyla bir seri trihidroksişalkonlar sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin, araşidonik asit (100 µM) ve kolajen (10 µg/mL) uygulanan tavşanlardaki platelet agregasyonu inhibitör etkisi *in vitro* olarak taranmıştır. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)prop-2-en-1-on, en etkili bileşik olarak bulunmuştur (22).



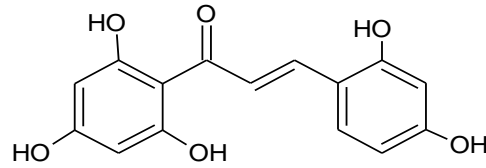
Zarghi ve arkadaşları tarafından 1,3-diarilprop-2-en-1-on'lar, Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. Bileşiklerin COX-1/COX-2 izozim inhibisyonları üzerine yapılan incelemeler sonucunda bileşiklerden birisinin, referans ilaç rofekoksib (COX-2 IC<sub>50</sub>: 0.5 µM; COX-2 SI> 200) ile kıyaslanabilir yüksek COX-2 seçicilik indeksi (SI:106) ile kayda değer inhibisyon (IC<sub>50</sub>: 0.3 µM) gösterdiği tayin edilmiştir (23).



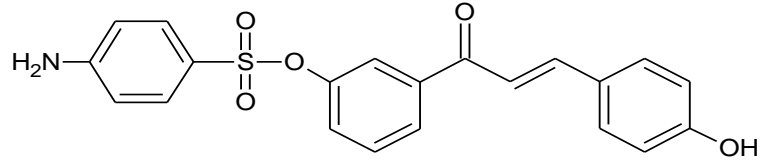
Yang ve arkadaşları, yeni elde ettikleri şalkonları olası interlökin (IL)-5 inhibitörleri olarak bildirmişlerdir. 1-(2-Benziloksi-6-hidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (50  $\mu\text{M}$ 'da %78.8 inhibisyon,  $\text{IC}_{50}$ : 25.3  $\mu\text{M}$ ) ilk olarak belirlenen etkili IL-5 inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Bunun üzerine yirmi altı adet şalkon hazırlanmış ve IL-5'e karşı inhibisyonları test edilmiştir. Bunların arasından aşağıda formülü verilen bileşiğin 50  $\mu\text{M}$ 'da %99.5 inhibisyon,  $\text{IC}_{50}$ :1.8  $\mu\text{M}$ ) en güçlü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (24).



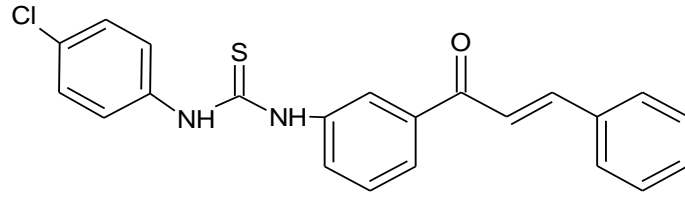
Jun ve arkadaşları bir seri hidroksişalkon sentezlemişler ve bu bileşiklerin tirozinaz inhibitör aktivitesini araştırmışlardır. Sonuçlar, bileşiklerden birkaçının tirozinazda en yüksek inhibitör etkiye sahip bileşikler olduğunu göstermiştir. Ayrıca kimyasal formülü aşağıdaki gibi olan bileşik ( $\text{IC}_{50}$ : 1  $\mu\text{M}$ ), en yüksek aktiviteyi göstermiş ve bu bileşiğin bir tirozinaz inhibitörü olarak bilinen kojik asitten ( $\text{IC}_{50}$ :12  $\mu\text{M}$ ) bile daha aktif olduğu gözlenmiştir (25).



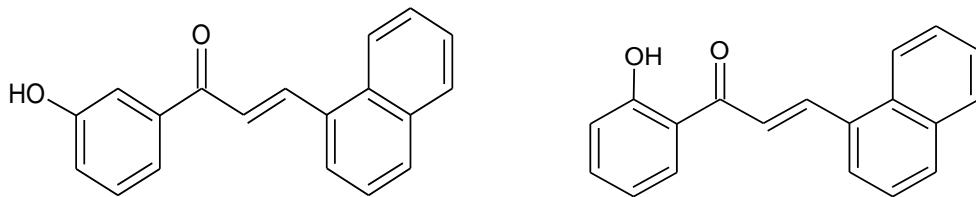
Yarishkin ve arkadaşları sentezledikleri çeşitli şalkon türevlerinin voltaja bağlı  $\text{K}^+$  kanalı inhibisyon aktivitesini araştırmışlardır. Sülfonat şalkonlarından birçoğu etkili  $\text{K}^+$  kanal blokörleri olarak bulunmuştur. 3'-(p-aminobenzen-sülfonilhidroksi)-4-hidroksişalkon'un ( $\text{IC}_{50} = 0.51 \pm 0.05 \mu\text{M}$ ), en etkili  $\text{K}^+$  kanal blokörü olduğu rapor edilmiştir (26).

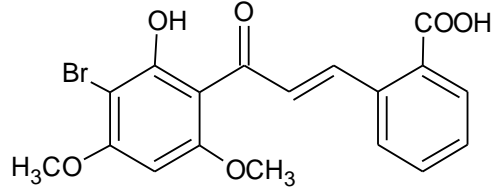


Dos Santos ve arkadaşları tarafından yeni 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}-tiyoüre ve üre türevleri sentezlenmiş ve bileşiklere farelerde kıvrınma testi uygulanmıştır. Ön denemeler sonucunda özellikle bir bileşiğin farelerde asetik asit, formalin glutamat uygulanmış ağırlarda çok iyi bilinen non-steroidal antiinflamatuar ve analjezikler ile kıyaslandığında gelecek vaat eden antinosiseptif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (27).

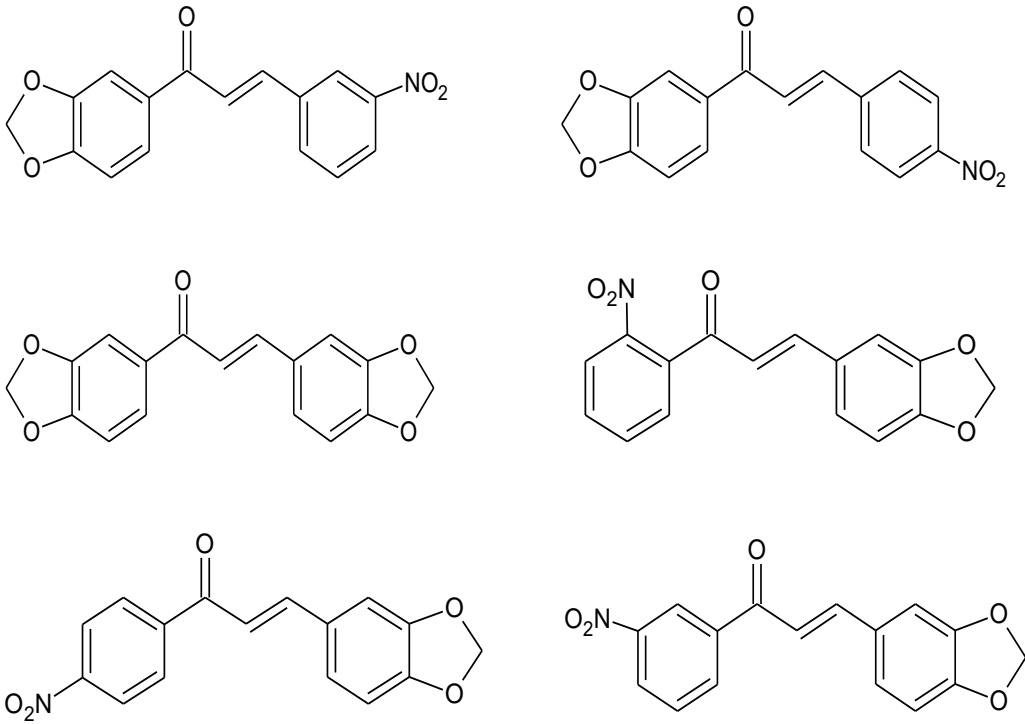


Navarini ve arkadaşları kanser tedavisinde kullanılacak yeni ilaçlar bulmak amacıyla melanoma hücre hatlarına (B16-F10) karşı daha önce hiç test edilmemiş on üç hidroksi şalkonların toksisitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerden üçü, hücre hatlarına sitotoksikite göstermişlerdir. Bu üç bileşikten ikisi ise mitokondriyal GSH ve ATP tüketimine sebep olmuş ve melanoma hücrelerinde apoptosis ile hücre ölümünü kolaylaştırmıştır. Aşağıda kimyasal formülü ilk olarak verilmiş olan bileşik, 12  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değeri ile en etkili bileşik olarak tespit edilmiştir (28).

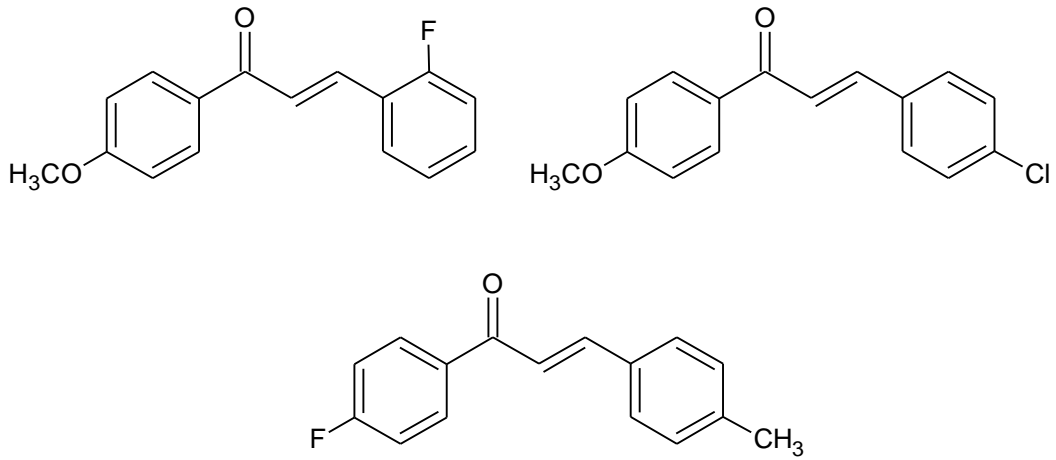




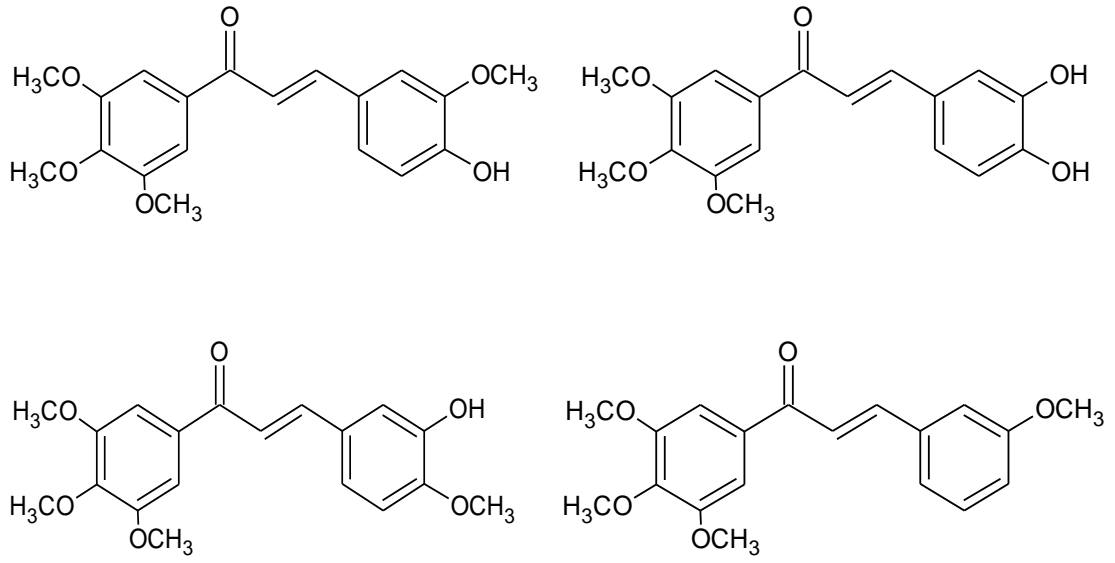
3,4-Metilendioksi şalkon türevlerinin *in vivo* ve *in vitro* anti-hiperglisemik aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada, ilk defa şalkonların insülin salgısını arttırdığı gösterilmiştir ve bu durum oral glukoz toleransı testinde serumdaki glukoz düşüşü ile kesişmektedir. Ek olarak, çalışılan şalkonlar insülin salgısında ve serum glukozun düşüşünde glipizit gibi benzer etkiler göstermişlerdir. Şalkonların, verilmişinden 30 dakikadan sonra insülin salgısını artırma etkisi glipizitten daha fazladır. Ayrıca şalkonlar insülin hormonunun varlığında veya yokluğunda kas içine glukoz alımını uyarmamaktadır. Oral uygulamada şalkonlar diabetli sıçanlarda glisemiği değiştirmemiştir. Sonuç olarak, şalkonların insülin salgısına etki ederek anti-hiperglisemik özelliklere sahip yeni bileşik olarak buldukları bildirilmiştir (29).



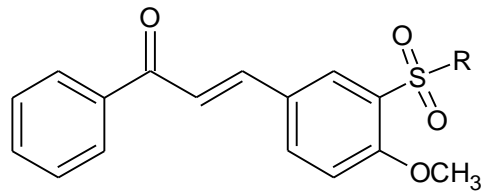
Montez-Avila ve arkadaşları tarafından yirmi beş adet şalkon türevi paralel sentez ile hazırlanmışlardır. Bileşikler, süstitüe asetofenonlar ve benzaldehitlerin baz katalizli ortamda Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmişlerdir. *Giardia lamblia*'ya karşı üç şalkon, *in vitro* antiparazit etki göstermiştir. En yüksek aktivite sırasıyla 12.72, 15.05 ve 15.31  $\mu\text{g/mL}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile gözlenmiştir. 3-(2-Florofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin,  $\text{LD}_{50}$  değerinin metronidazol ile kıyaslanabilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir (30).



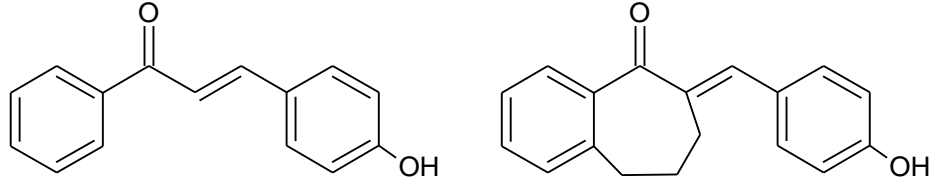
Rao ve arkadaşları tarafından yirmi üç adet 3',4',5'-trimetoksişalkon analogları sentezlenmiş ve bu türevlerin LPS/IFN-c makrofajlardaki nitrik oksit (NO) üzerindeki inhibisyon etkileri ve tümör hücrelerindeki çoğalmaya etkisi araştırılmıştır. Aşağıda formülleri verilen bileşikler, sırasıyla 0.3, 1.5, 1.3 ve 0.3  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleri ile NO üretiminin inhibisyonunda en etkili ajanlar olarak bulunmuştur. Tümör hücrelerindeki çoğalma testi sonuçlarında bazı bileşiklerin farklı kanser hücre hatlarına karşı kayda değer inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir. 3-(3-Metoksifenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on, 1.8  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile karaciğer kanser hücre hattı Hep G2'ye karşı ve 2.2  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile kolon kanser (colon-205) hücre hattına karşı en etkili anti-proliferatif bileşik olduğu ortaya çıkmıştır. Test edilen bileşiklerden 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on'un ise seçici NO üretimini inhibe ettiği bildirilirken ( $\text{IC}_{50}$ : 0.3  $\mu\text{M}$ ) tümör hücrelerindeki çoğalma üzerinde etkili olmadığı ( $\text{IC}_{50}$  >100  $\mu\text{M}$ ) belirtilmiştir (31).



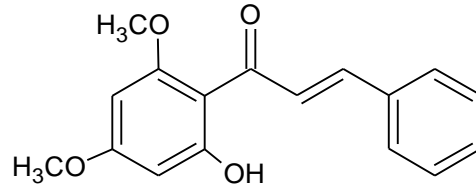
Andrighetti-Fröhner ve arkadaşları yeni lider antileişmanyal bileşikler geliştirmek amacı ile yeni bir seri sülfonamid 4-metoksişalkon türevleri sentezlemişlerdir. Bileşikler *Leishmania braziliensis promastigotes*'e ve hücre içi *amastigotes*'e karşı test edilmişler ve toksisite profilleri belirlenmiştir. Tüm bileşikler konsantrasyona bağlı antileişmanyal aktivite göstermiştir ve benzilamino türevinin pentamidine göre daha iyi biyolojik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (32).



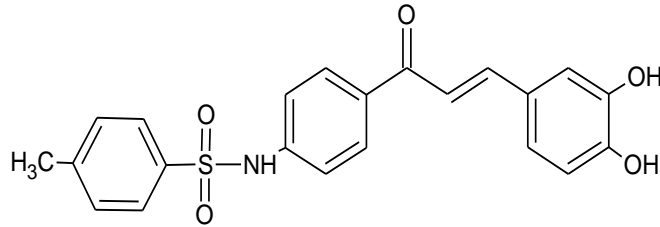
Guzy ve arkadaşları, hidroksil süstitüenti içeren şalkonların ve bazı şalkon analoglarının sıçan karaciğer hücrelerinden elde edilen mitokondriler üzerindeki sitotoksik mekanizmasını araştırmışlardır. Aşağıdaki bileşiklerin fosforilasyonu inhibe ettikleri gözlenmiştir (33).



Mohamad ve arkadaşları bir sentetik şalkon olan flavokawin B'nin (6'-hidroksi-2',4'-dimetoksişalkon) olası antinosisepatif aktivitesini araştırmışlardır. Oral ve intraperitoneal yolla verilmiş flavokavin B'nin (0.3, 1.0, 3.0, 10 mg/kg) kayda değer ve doza bağlı inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda elde edilen verilere göre flavokavin B'nin, farelerde hem kimyasal hem de termal model ağrılara karşı etkili olduğu bulunmuştur ve hem periferik hem de merkezi analjezik aktivite gözlemlendiği rapor edilmiştir (34).



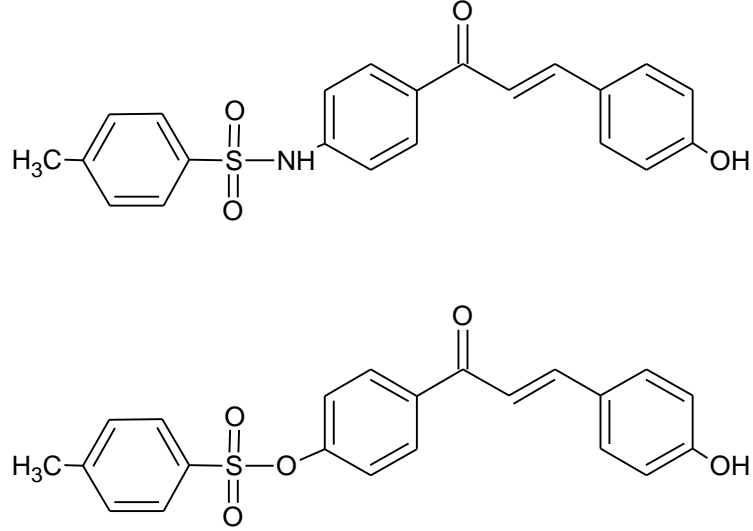
İnsan akciğer karsinoma hücrelerine, NCI-H1299, 4'-(p-toluen sülfonilamino)-3,4-dihidroksi şalkon (TSHDC) bileşiği uygulandığında önemli ölçüde hücre ölümüne neden olmuştur. Bu araştırmanın sonunda TSHDC özellikle c-Myc baskılanmış kanser hücrelerinde etki gösteren iyi bir antikanser ilaç adayı olabileceği bildirilmiştir (35).



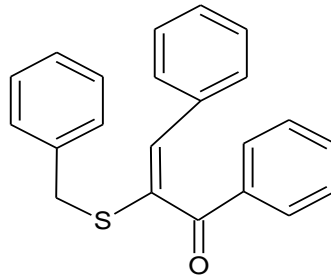
Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sülfonat şalkonların ve sülfonamid şalkonların nöronal transmitterlerin ve hormon seviyelerinin düzenlenmesinde görevli TREK2 kanalını farklı şekilde regule ettiklerini rapor etmişlerdir. Sülfonamid şalkonun, 62  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile inhibitör etki gösterdiği bildirilirken sülfonat



anologlarından bir bileşiğin ise 167  $\mu\text{M}$   $\text{EC}_{50}$  değeri ile TREK2 kanalını aktive ettiği belirtilmiştir (36).

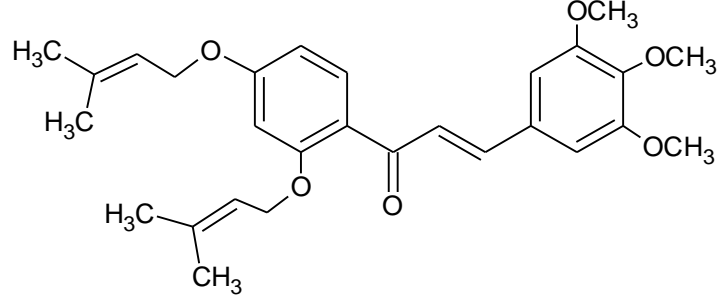


Yeni (E)- $\alpha$ -benziltiyo şalkonlar referans ilaç olarak imatinib ile kıyaslandığında lösemik K562 hücrelerindeki BCR-ABL fosforilasyonunda etkili inhibitörleri olarak gösterilmektedirler. Bu bileşiklerin K562 hücrelerinin çoğalmasını inhibe etme özelliği ve lösemik hücrelerdeki BCR-ABL fosforilasyonunu bloke edebilme özelliği bu iskeletin antikanser ajanların geliştirilmesinde gelecek vaat eden öncü bir yapı olduğunu göstermektedir (37).

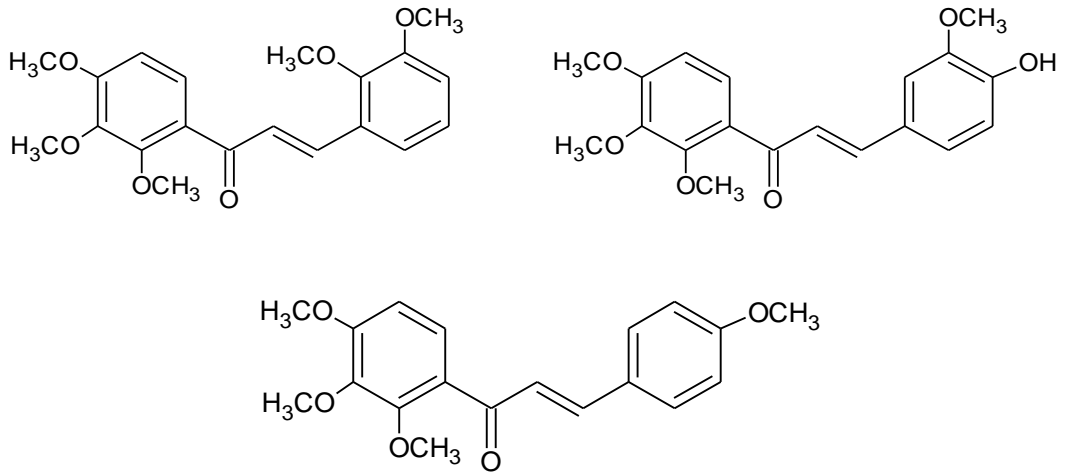


Reddy ve arkadaşları on adet yeni mono- ve di-O-prenil şalkon türevlerini 5-lipooksijenaz (5-LOX) inhibisyon aktivitesini araştırmak amacıyla sentezlemişlerdir. *In vitro* 5-LOX inhibisyon testi sonucunda di-O-prenil şalkonların mono-O-prenil şalkonlardan daha yüksek potansiyele sahip oldukları görülmüştür. Bileşiklerden birinin 4  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ile iyi bir inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan ileri

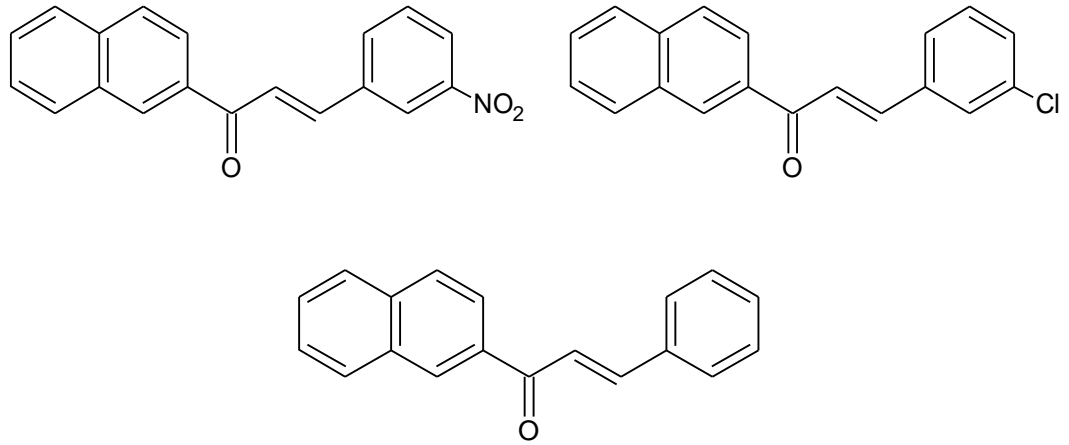
araştırmalarda bu bileşiğin meme kanseri h¼ce hattı MCF-7’de 9 µM GI<sub>50</sub> değeriyle antiproliferatif etki g¼sterdiđi belirtilmiştir (38).



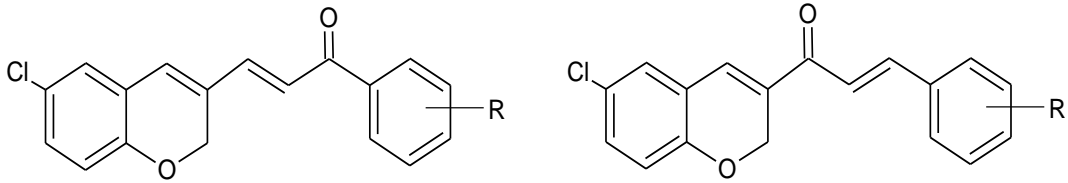
*Helicobacter pylori* inhibit¼rleri elde etmek amacıyla yirmi ¼ç adet 3’,4’,5’-trimetoksişalkon analogları sentezlenmiştir. Bileşiklerden ¼ç¼, en aktif ve se¼ici bileşikler olarak bulunmuş ve bu bileşikler ayrıca hem referans *Helicobacter pylori* suşuna karşı hem de ¼oklu ila¼ diren¼li *Helicobacter pylori* suşlarına karşı bakterisid aktivite g¼stermiřlerdir (39).



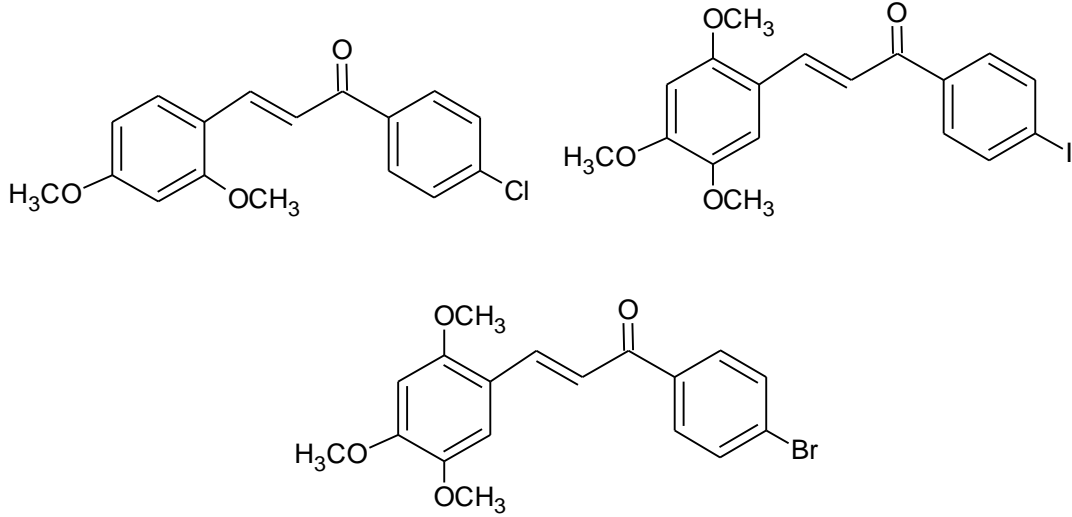
Winter ve arkadaşları yaptıkları ¼alıřmada yirmi d¼rt adet şalkon t¼revinin limfoblastik l¼semi h¼ce hattına (L1210) karşı etkilerini araştırmışlardır. ¼ç bileşik konsantrasyona ve zamana bağlı sitotoksisite g¼stermiř ve apoptosis ile h¼ce ol¼m¼n¼ azaltmışlardır (40).



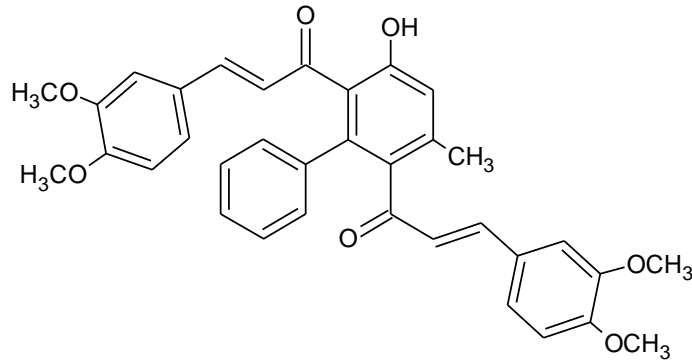
Nazarian ve arkadaşları sentezledikleri 6-kloro-2H-kromen-3-il grubu içeren bir seri şalkon sentezlemişler ve bu bileşikleri *Leishmania major*'ün promastigot formuna karşı *in vitro* olarak test etmişlerdir. Test edilen tüm bileşiklerin 3.0  $\mu\text{M}$ 'dan daha az konsantrasyonda yüksek antileişmanyal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (41).

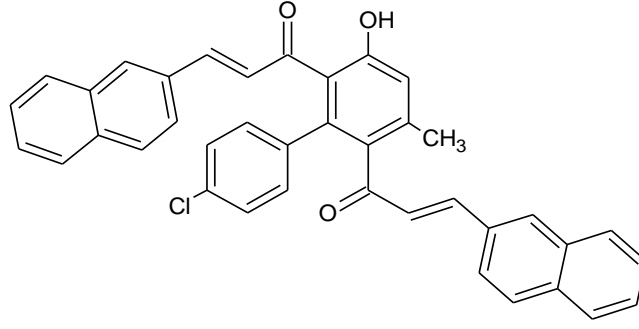


Kumar ve arkadaşları bir seri metoksi şalkonların *Plasmodium falciparum* 3D7 suşuna karşı floresans bazlı SYBR Gren testi ile antimalaryal aktivitelerini araştırmışlardır. Sitotoksik değerlendirmeler aşağıda gösterilen ilk iki bileşiğin sırasıyla 1.8  $\mu\text{M}$  ve 2.0  $\mu\text{M}$  IC<sub>50</sub> değeri ile en aktif bileşikler olduğunu ve bu bileşiklerin toksik etkilerinin bulunmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca 1-(4-bromofenil)-3-(2,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on'un klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* Dd2 suşuna karşı mükemmel bir direnç indeksine (1.1) sahip olduğu gözlenmiştir (42).

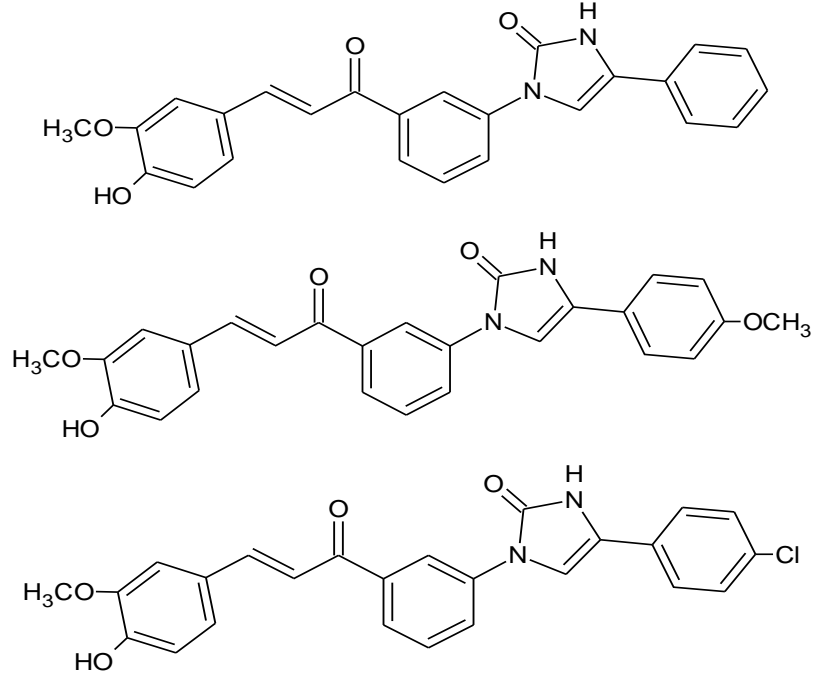


Sharma ve arkadaşları bir seri (2E,2'E)-1,1'-(3-hidroksi-5-metilbifenil-2,6-diil)-bis(3-süstitüe fenil-prop-2-en-1-on)'ları, 1,3-diasetil bifeniller ile farklı aldehytlerin katı KOH varlığında etanollü ortamda reaksiyonundan mükemmel verimler ile elde etmişlerdir. Bileşiklerin insan meme kanserine, MCF-7 (östrojene duyarlı çoğalan meme kanseri modeli) ve MDA-MB-231 (östrojene bağılı agresif meme kanseri modeli) hücre hatlarına, HeLa (servikal kanser) hücre hattına ve insan embriyonik böbrek (HEK-293) hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğunun agresif insan meme kanseri hücre hatlarının (MDA-MB-231) büyümelerini 4.4-30  $\mu$ M aralığında inhibe ettikleri gözlenmiştir. Bu bileşiklerden iki bileşiğin, MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı standart ilaç tamoksifenden daha etkili bir antikanser ajan oldukları kanıtlanmıştır (43).



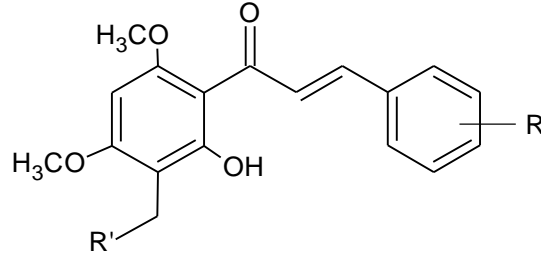


Kamal ve arkadaşları imidazolon içeren yeni bir seri şalkonlar sentezlemişler ve bu bileşiklerin dokuz farklı tip kanserden türeyen (lösemi, akciğer, kolon, CNS, melanoma, ovarian renel, prostat ve meme) elli üç adet panel insan tümör hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda kimyasal formülleri verilen bileşikler, 1.26-13.9  $\mu\text{M}$  aralığındaki  $\text{GI}_{50}$  değeri ile antikanser aktivite göstermişlerdir (44).

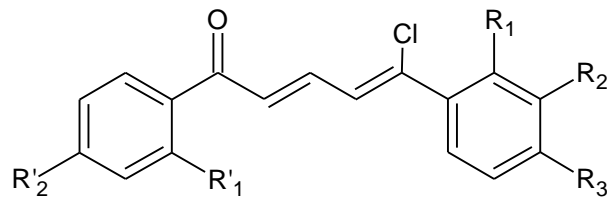


Azot içeren bazı şalkonlar sentezlenmiş ve antiinflamatuvar aktivite ile ilgili siklooksijenaz-2 (COX-2), tripsin ve  $\beta$ -glukuronidaz inhibisyonu gibi aktiviteleri taranmıştır. Antioksidant potansiyelleri ise, 1,1-difenil-2-pikril hidrazin (DPPH) radikalini temizleme aktivitesi kullanılarak gösterilmiştir. Bu bileşiklerin pro-

inflamatuvar enzimler üzerinde etkili inhibitörler oldukları ve orta etkili radikal temizleme potansiyeline sahip oldukları bulunmuştur (45).



Bandgar ve arkadaşları bir seri korovinil şalkonları Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antikanser, antiinflamatuar ve antimikrobiyal aktivitelerini taramışlar ve bu bileşiklerden ikisinin kayda değer antiinflamatuar aktiviteye (10  $\mu$ M konsantrasyonda %66–67 TNF- $\alpha$  ve %95–97 IL-6 inhibisyon) sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bileşiklerin sitotoksiteleri CCK-8 hücre hatları kullanılarak kontrol edilmiş ve bileşikler non-toksik ile hafif toksik bulunmuşlardır. Ayrıca, bileşiklerinde ACHN, Calu 1, Panc 1, HCT116 ve H460 hücre hatlarına karşı 10  $\mu$ M konsantrasyonda antikanser aktivite (%30-40) tayin edilmiştir. Bileşiklerden bazıları, seçilen patojenik bakteri ve mantarlara karşı 50-100  $\mu$ g/mL MIC değeri ile gelecek vaat eden antimikrobiyal ajanlar olarak bildirilmiştir (46).

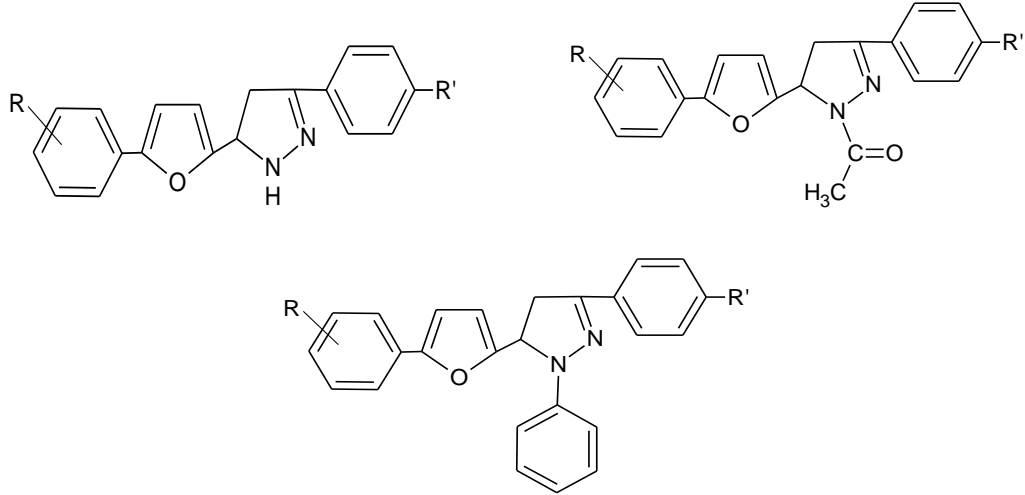


R<sub>1</sub>': OCH<sub>3</sub>, H; R<sub>2</sub>': OCH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>: H; R<sub>2</sub>: H, Cl; R<sub>3</sub>: Br, Cl, H, OCH<sub>3</sub>, F.

## 4.2. 2-Pirazolin Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

Küçük heterosiklik halkalar, ilaç veya biyolojik aktif molekül tasarımında en fazla kullanılan yapılardır. Bu bağlamda pirazol ve redüklenmiş hali olan pirazolin halkası ilaç etken maddesi sentezinde en sıklıkla yararlanılan heterosiklik halkalardan biridir. 2-Pirazolin türevleri oldukça geniş farmakolojik etki çeşitliliğine sahip bileşiklerdir. Bu farmakolojik etkilere antifungal, antibakteriyel, antidepresan ve antikonvülsan örnek verilebilir.

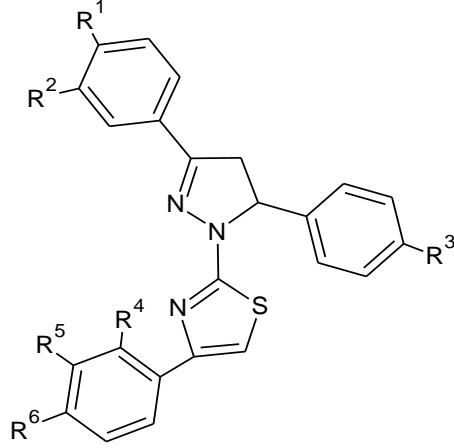
Holla ve arkadaşları arilfurfuraller ile çeşitli süstitüe asetofenonların Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucunda arilfuralpropenonlar sentezlenmiş ve bu arilfuralpropenonların hidrazin hidrat ve fenilhidrazin ile siklokondenzasyonu ile sırasıyla 1*H*-pirazolinler ve *N*-fenilpirazolinler elde etmişlerdir. Yapı aktivite ilişkilerini araştırmak amacıyla 1*H*-pirazolinler, *N*-asetil türevlerine dönüştürülmüştür. Bu bileşikler arasından bazıları *E.coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri taranmıştır. Sonuçta sırasıyla *p*-nitro, *p*-bromo, *p*-klorofenilfural grupları taşıyan bileşiklerinin standart ilaç furasine kıyasla *E.coli*, *S. aureus*'a karşı benzer derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (47).



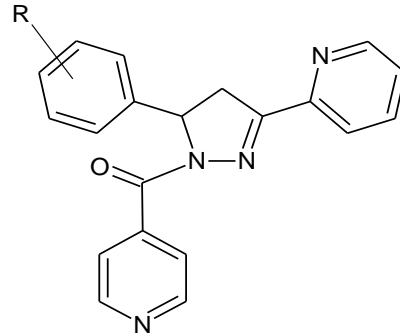
R: 4-NO<sub>2</sub>, 4-Br, 4-Cl; R': OCH<sub>3</sub>

Turan-Zitouni ve arkadaşları, 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolinler ile fenaçilbromürün etanoldeki reaksiyonundan 1-(4-ariltiyazol-2-il)- 3,5-diaril-2-

pirazolin türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin klonidinin referans ilaç olarak kullanıldığı farmakolojik testlerde kayda değer hipotansif aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (48).



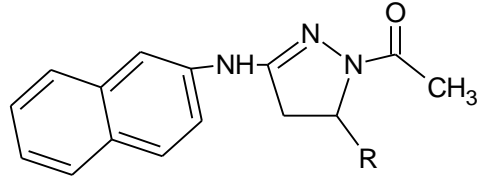
Mamolo ve arkadaşları tarafından 5-aril-1-isonikotinoil-3-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri sentezlenmiş ve *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv suşuna ve *Mycobacterium tuberculosis* insan suşu H4'e karşı 8-16 µg/mL MIC değerleri ile kayda değer aktivite göstermişlerdir (49).



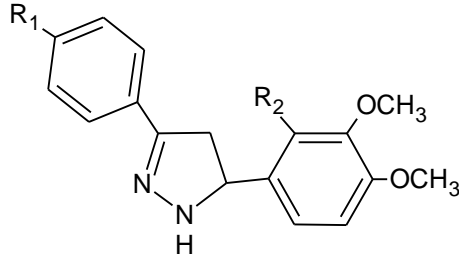
R: H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-F, 3-F, 4-F, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>

Bansal ve arkadaşları, bir seri 1-asetil-5-süstitüearil-3-(β-aminonaftil)-2-pirazolin türevleri sentezlemişlerdir. Bu türevlerin *in vivo* antiinflamatuvar ve ülseronejik aktivitelerini taramışlardır. Standart ilaç olarak kullanılan fenilbutazon ve indometazine kıyasla bazı türevlerde düşük ülserojenik etki ile kayda değer aktivite gözlemlendiğini belirtmişlerdir (50).

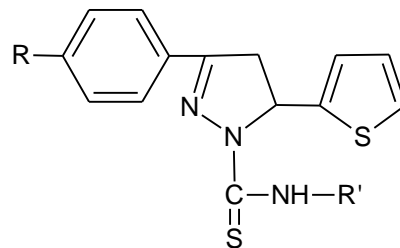




Palaska ve arkadaşları on adet yeni 3,5-difenil-2-pirazolin türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antidepresan aktivitelerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, 3-(4-metoksifenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-2-pirazolin, 3-(4-metoksifenil)-5-(2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-2-pirazolin ve 3-(4-klorofenil)-5-(2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-2-pirazolin bileşiklerinin 100 mg/kg dozda hareketsizlik zamanlarını % 41.94-48.62 oranında azalttıklarını bildirmişlerdir (51).

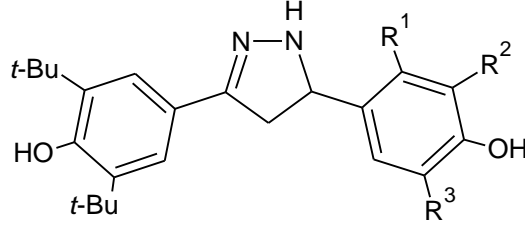


Gökhan ve arkadaşları on iki yeni 1-N-süstitüe tiyokarbamoil-3-fenil-5-tiyenil-2-pirazolin türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin *in vivo* ve *in vitro* testlerle antidepresan, anksiyojenik ve memeli monoamin oksidaz (MAO)-A ve B inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bütün bileşikler, akciğer homojenatlarının MAO aktivitelerini inhibe etmiştir ve bu inhibisyonun zamana bağlı olduğu bulunmuştur. Dört bileşik, klasik yarışmasız yolla MAO-B enzimini seçici ve geri dönüşümsüz olarak 22.00-91.50  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değer aralığında inhibe ettiği bulunmuştur. Diğer bileşikler ise seçici olmayan geri dönüşümlü inhibitör özelliği göstermişlerdir. Yeni bileşiklerden hiçbiri antidepresan etki göstermemiştir (52).

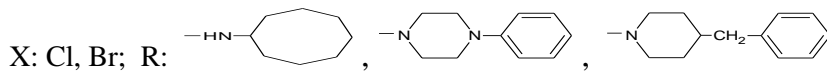
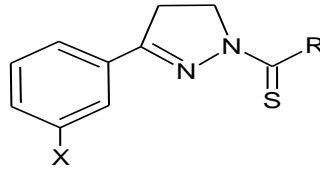


R:  $\text{OCH}_3$ ; R':  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$

Jeong ve arkadaşları sentezledikleri 3,5-diaril-pirazolin türevlerinin düşük yoğunluklu lipoproteinlere karşı (LDL) antioksidan etkisinin olduklarını bildirmişlerdir (53).

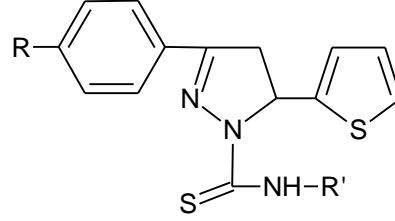


2-Pirazolin bileşikleri, çeşitli N-4 sübtitüe tiyosemikarbazitler ile Mannich bazlarının reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapısı UV, IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopik data ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antiameobik aktiviteleri *Entamoeba histolytica* *HMI:IMSS* suşuna karşı mikrosezeltme metodu kullanılarak test edilmiş ve standart ilaç metronidazol ile kıyaslanmıştır. Pirazolin halkasının 3 konumundaki fenil halkasının 3-kloro ve 3-bromo sübtitüentlerinin antiameobik aktiviteyi arttırdığı sonucuna varılmıştır. Aşağıda verilen sübtitüentlere sahip bileşikler metronidazolden daha düşük  $\text{IC}_{50}$  değeri göstermiştir (54).



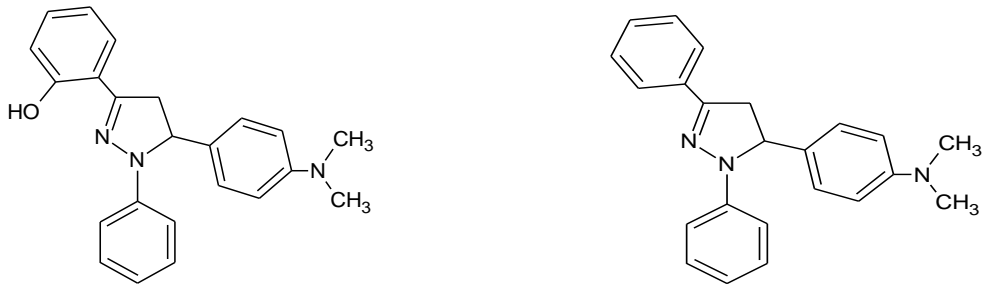
On iki adet 1-N-sübtitüe tiyokarbamoil-3-fenil-5-tiyenil-2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin insan plazma ve eritrosit asetilkolinesteraz ve enzimleri ile biyolojik etkileşimleri araştırılmıştır. Yeni sentezlenen N-sübtitüe pirazolinlerden bazılarının, insan eritrosit ve plazma asetilkolinesteraz aktivitesini seçici ve yarışmasız olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Aşağıda sahip oldukları sübtitüentleri verilen bileşikler ise insan eritrositlerinin hem asetilkolinesteraz hem de butirilkolinesteraz enzimlerini inhibe etmişlerdir. Fakat bu bileşiklerin

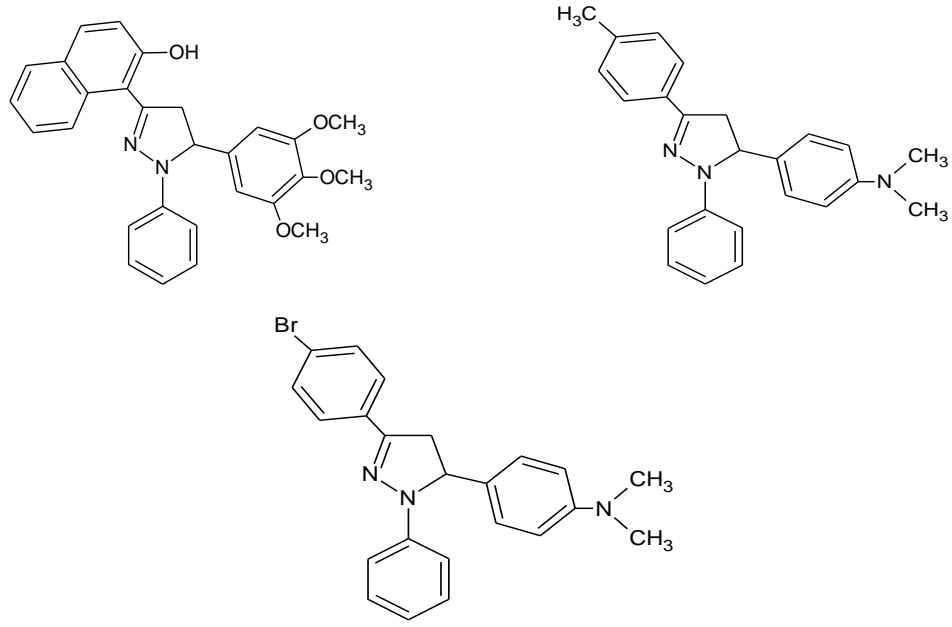
butirilkolinesteraza karşı inhibisyon etkinlikleri asetilkolinesteraza karşı inhibisyon etkinliklerinden daha yüksek bulunmuştur. İnhibisyonun yarışmasız ve geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur. Tüm veriler yeni sentezlenen bu N-süstitüe pirazolin türevlerinin alzheimer ve parkinson hastalıklarının tedavisinde etkili olabilecek MAO-B ve kolinesteraz inhibitörleri olarak değerlendirilebilecekleri sonucuna varılmıştır (55).



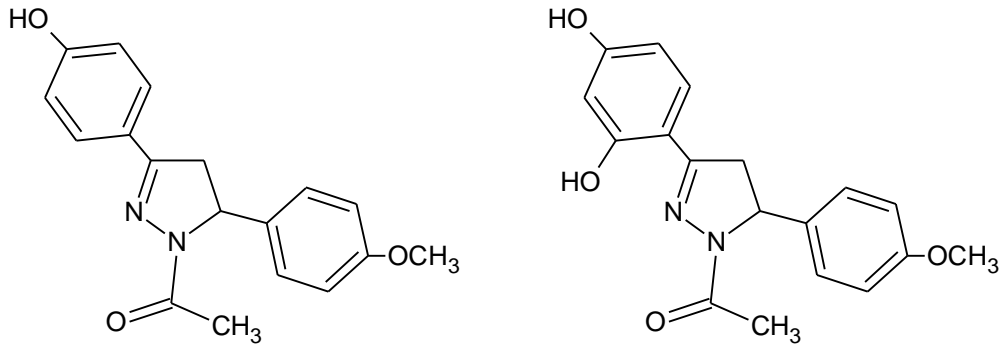
R: Cl; R': CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

1,3-Difenil-2-propen-1-on ile fenil hidrazin hidroklorürün reaksiyonu ile beş yeni 1,3,5-trifenil-2-pirazolinler, 1-(2'-hidroksinaftil)-3-fenil-2-propen-1-on ile fenil hidrazin hidroklorürün reaksiyonu ile de beş yeni 3-(2''-hidroksinaftalen-1''-il)-1,5-difenil-2-pirazolinler sentezlenmiştir. Bileşiklerin antidepresan aktiviteleri Swiss-Webster farelerde Porsolt davranışsal çaresizlik testi ile değerlendirilmiştir. 1-Fenil-3-(2''-hidroksifenil)-5-(4'-dimetilaminofenil)-2-pirazolin, 5-(4'-dimetilaminofenil)-1,3-difenil-2-pirazolin, 1-fenil-3-(2''-hidroksinaftalen-1''-il)-5-(3',4',5'-trimetoksifenil)-2-pirazolin, 1-fenil-3-(4''-metilfenil)-5-(4'-dimetilaminofenil)-2-pirazolin ve 1-fenil-3-(4''-bromofenil)-5-(4'-dimetilaminofenil)-2-pirazolin, 100 mg/kg dozda hareketsizlik zamanını % 25.63-59.25 azaltmıştır. Ek olarak, pirazolin halkasının 3 ve 5 konumundaki dimetil amino, metoksi, hidroksi gibi elektron veren gruplara sahip olan bileşikler, fenil halkasında süstitüent bulundurmayan pirazolinler ile kıyaslandığında antidepresan aktiviteyi arttırdıkları gözlenmiştir (56).

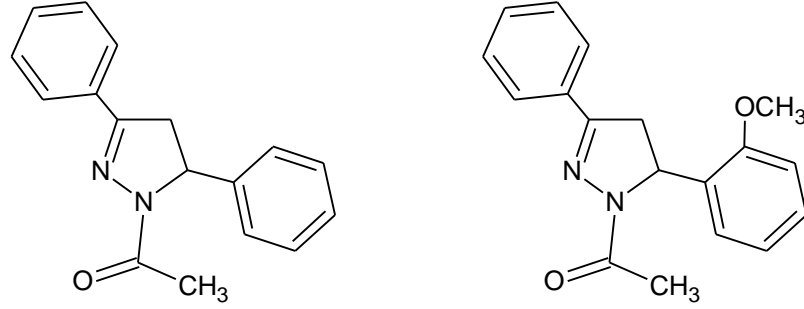




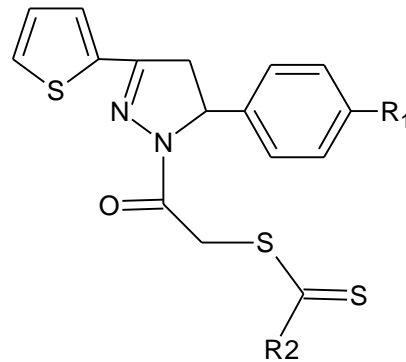
Yeni bir anti-*Helicobacter pylori* ajanı geliştirmek amacıyla bir seri N1-sübstitüe 3,5-difenil pirazolinler hazırlanmış ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin çeşitli türlerine ve çeşitli patojenik mantarlara karşı zayıf aktivite göstermiş veya aktivite göstermemiştir. Bu türevler, referans bileşik metronidazole karşı direnç gösteren suşlar dahil olmak üzere çeşitli *H. pylori* suşlarına karşı önemli derecede aktivite göstermişlerdir. Bileşikler arasından N1-asetil grubu taşıyan türevler ve 5 numaralı konumdaki fenil halkasında 4-metoksi grubu taşıyan türevler, 1-4 µg/mL MIC değeri ile metronidazole dirençli *H.pylori* suşlarına karşı en iyi aktiviteyi göstermişlerdir (57).



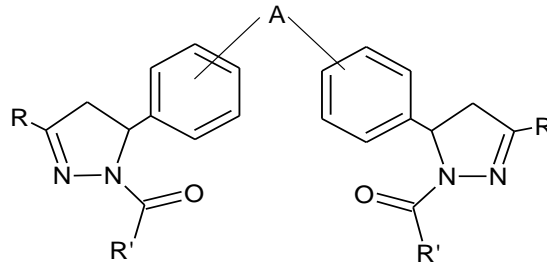
Bir seri süstitüe pirazolinler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri değeriendirilmiştir. Aşağıda kimyasal formülleri verilen bileşiklerin P-glikoproteine yüksek afinite ile bağlandığı bulunmuştur (58).



On dört adet yeni 1-[(N,N-disüstitüe tiyokarbamoiltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri, 1-(kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin ile uygun N,N-disüstitüe ditiyokarbamoik asit tuzu ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus faecalis*, *Micrococcus luteus* suşlarına karşı antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Aktivite çalışması sonucunda bileşiklerde önemli derecede aktivite gözlenmiştir. *Candida albicans* ve *Candida glabrata* suşlarına karşı bileşiklerin antifungal etkilerinin ise olmadığı bulunmuştur. Genel formülleri aşağıda gösterildiği gibi olan bileşiklerin, *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv suşuna karşı antitüberküler aktiviteleri, BACTEC 460 radyometrik sistem ve BACTEC 12B ortamı kullanılarak değeriendirilmiş ve yapılan ön çalışma sonucunda test edilen tüm bileşikler test edilen organizmaya karşı aktif olmadığı bulunmuştur (59).

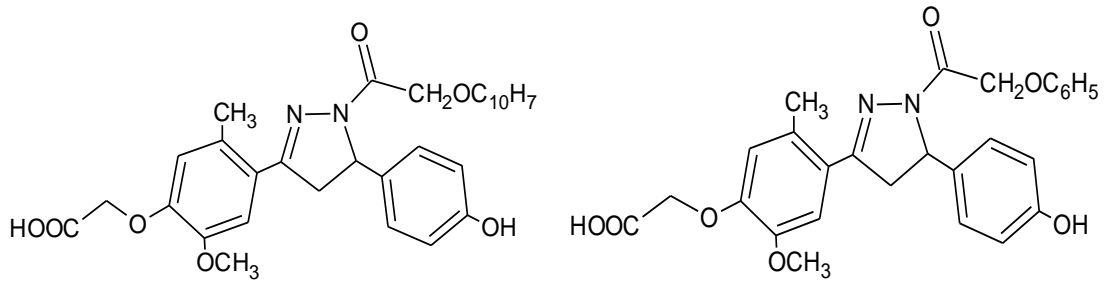


Bir grup bis(3-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksialdehitler), bis(1-aril-2-propen-1-onlar) ile hidrazin hidratin formik asit içerisinde geri soğutucu altında su banyosunda ısıtılması sonucu elde edilmiştir. Ayrıca ilgili bis(1-asetil-3-aril-4,5-dihidro-1H-pirazoller), asetik asit içerisinde ile hidrazin hidratin geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ısıtılması sonucunda oluşturulmuştur. Hazırlanan bileşiklerin, antiinflamatuvar aktiviteleri ülserojenik aktiviteleri gibi *in vivo* testler ile değerlendirilmiş ve sonuçlar standart ilaç olarak kullanılan indometazin ile kıyaslanmıştır. Test edilen bileşiklerin çoğu, standart ilaçtan daha düşük ülserojenik etki ile kayda değer aktivite göstermişlerdir. Aşağıda süstitüentleri verilen bileşik, pirazolin türevleri arasında hazırlanan en etkili antiinflamatuvar bileşiktir ve ülserojenik etki baz alındığında indometazinden daha güvenli olduğu rapor edilmiştir. Hazırlanan bileşiklerin *Schistosoma mansoni*'nin konağı olan *Biomphalaria alexandrina* salyangozlarına karşı moluskisid aktiviteleri de taranmış ve bazı bileşiklerin kayda değer aktiviteleri olduğu bulunmuştur (60).

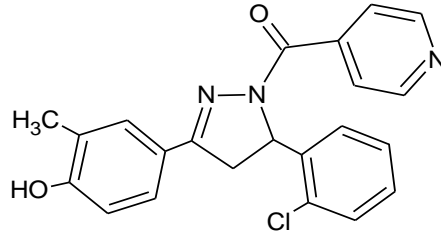


A: 4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-4', R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R': CH<sub>3</sub>

2-(4-formil-2-metoksifenoksi) asetik asit ile çeşitli ketonların metanollü KOH çözeltisindeki kondenzasyonu sonucunda ilgili şalkonlar elde edilmiştir. Bu ilgili şalkonlar uygun asit hidrazitler ile glasiyel asetik asit içerisinde reaksiyona girerek fenoksi asetik asit türevlerinin elde edilmesini sağlamıştır. Tüm sentezlenen yeni bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv suşuna karşı değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler arasından iki bileşik, *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv'ye karşı izoniyazid ile eşit aktiviteye sahip oldukları ve izoniyazide dirençli *M.tuberculosis*'e karşı ise izoniyazitten iki kat daha etkili oldukları bulunmuştur (61).

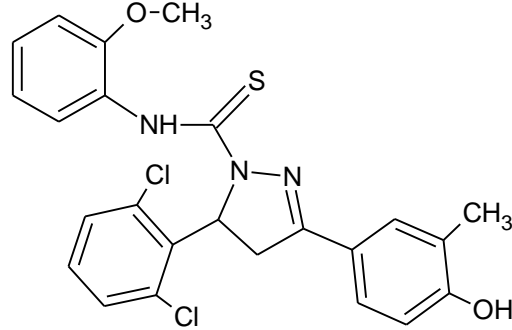


İzoniyazid ile şalkonların reaksiyonu ile bir seri N<sup>1</sup>-nikotinoil-3-(4'-hidroksi-3'-metil fenil)-5-(süstitüe fenil)-2-pirazolinler sentezlenmiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv'ye ve izoniyazide dirençli *M. tuberculosis*'e karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri agar seyreltme metodu kullanılarak test edilmiştir. Test edilen tüm bileşikler arasından N<sup>1</sup>-nikotinil-3-(4'-hidroksi-3'-metil fenil)-5-(1''-klorofenil)-2-pirazolin, 0.26 µm minimum inhibisyon konsantrasyonu ile *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv'ye ve izoniyazide dirençli *M. tuberculosis*'e karşı en aktif bileşik olarak bulunmuştur (62).

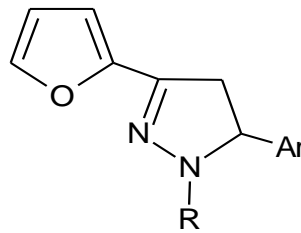


5-(4-(Süstitüe)fenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-1-pirazolil-2-toluidino metantiyon ve 5-(süstitüe)fenil-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-1-pirazolil-2-metoksianilino metantiyon bileşikleri, hidrazin hidrat ve şalkonların reaksiyonunun akabinde oluşan N-süstitüe pirazolin türevlerine uygun aril izotiyosiyanatlarla kondensasyonu sonucunda sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler, BACTEC 460 radyometrik sistemi kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv'ye karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden, anilino-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-1-pirazolil metantiyon bileşiğinin, 0.0034 µM minimum inhibitör

konsantrasyon değeri ile diğer bileşiklerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (63).

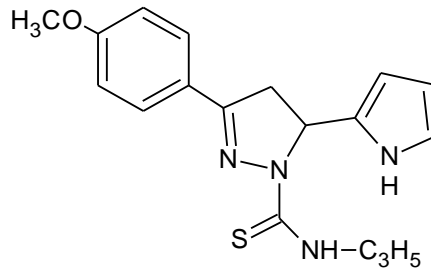


On iki adet 1-fenil-, 1-tiyokarbamoil- ve 1-*N*-süstitüe tiyokarbamoil-3-(2-furil)-5-fenil/(2-furil)-2-pirazolin türevi sentezlenmiştir. Bileşiklerin antidepresan aktiviteleri albino fareleri üzerinde yapılan testler ile araştırılmıştır. 1-*N*-Etil-tiyokarbamoil-3-(2-furil)-5-fenil-2-pirazolin ve 1-*N*-alliltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin, 10 mg/kg dozda hareketsizlik süresini % 31.42-33.80 azaltmıştır. Bu bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri ise maksimal elektroşok nöbet (MES) testi ve subkutan olarak uygulanan pentilentetrazol (metrazol) (scMet.) testi ile tespit edilmiş, nörotoksiteler ise albino fareleri üzerinde yapılan rotarod toksisite testi ile belirlenmiştir. 1,5-Difenil-3-(2-furil)-2-pirazolin, 1-*N*-alliltiyokarbamoil-3-(2-furil)-5-fenil-2-pirazolin, 1-*N*-alliltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin ve 1-*N*-feniltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin bileşikleri, 100-300 mg/kg dozda aktivite göstermişlerdir. 1-Tiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin, 1-*N*-metiltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin ve 1-*N*-etiltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin'in ise maksimal elektroşok nöbetlerine ve subkutan metrazole karşı 30-300 mg/kg dozda koruyucu oldukları saptanmıştır (64).

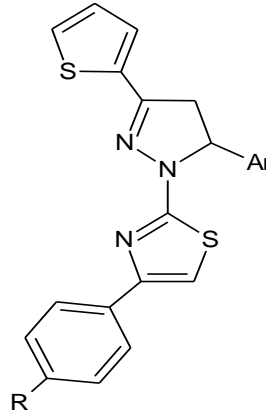




Gökhan-Kelekçi ve arkadaşları, Alzheimer hastalığının tedavisi için monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörü ve antiinflamatuvar-analjezik etkilere sahip olabileceği düşünülen yeni bir grup 1-tiyokarbamoil-3-süstitüe fenil-5-(2-pirolil)-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin MAO-A ve B izoformlarının aktivitelerini seçici olarak inhibe etme yeteneklerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu hem MAO-A hem de MAO-B izoformlarına karşı yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca, analjezik ve ülserojenik aktivite tespit edilmiştir. *In vivo* hayvan örneklerinden elde edilen kombine antiinflamatuvar bilgiler, *N*-siklopropil-3-(4-metoksifenil)-5-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid bileşiğinin ülserojenik etkisi olmayan indometazin ile kıyaslanabilir antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (65).

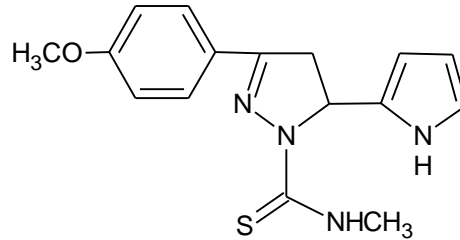


Özdemir ve arkadaşları, 2-asetiltiyofen ile aromatik aldehytlerin Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucu 1-(2-tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerini ve bu türevlerin tiyosemikarbazid ile reaksiyonundan 3-(2-tiyenil)-5-aril-1-tiyokarbamoil-2-pirazolinleri hazırlamışlardır. Hedef bileşikleri elde etmek için son olarak 2-pirazolin türevlerini fenaçıl bromür ile etanollü ortamda reaksiyona sokarak 1-(4-aril-2-tiyazolil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu bileşiklerin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis*, *Aeromonas hydrophila*, *Candida albicans* ve *Candida glabrata*'ya karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen bileşiklerin tümünün, referans ilaçlarla kıyaslandığında önemli derecede antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (66).



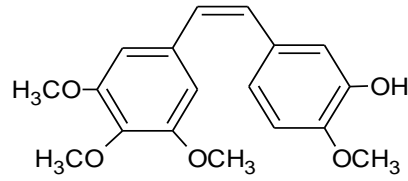
R: H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>; Ar: 2-piridinil, 3-piridinil, 4-piridinil

Gökhan ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, on iki yeni 1-N-süstitüe tiyokarbamoil-3-süstitüe fenil-5-pirolil-2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve sıçanların semikarbazide duyarlı akciğer amin oksidaz (SSAO) enzimi ile etkileşimleri incelenmiştir. Fenil halkasında p-metoksi grubu taşıyan üç bileşik, sıçanların akciğer SSAO enzimlerini yarışmasız ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Bu yeni pirazolin türevleri SSAO enzimlerinin inhibitörleri gibi rol oynadıkları bulunmuş olduğundan, SSAO inhibitör etkinliğinin bu moleküllerdeki semikarbazid grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bileşiklerin SSAO enziminin ilk küçük aktif boşluğuna giremediği ve başka bir bağlanma bölgesi ile güçlü bir şekilde etkileştiği veya moleküldeki reaktif başka bir grupla etkileştiği öne sürülmektedir. Sıçan akciğerlerindeki SSAO'ya en yüksek inhibitör aktiviteyi aşağıda formülü verilen bileşik göstermiştir (67).

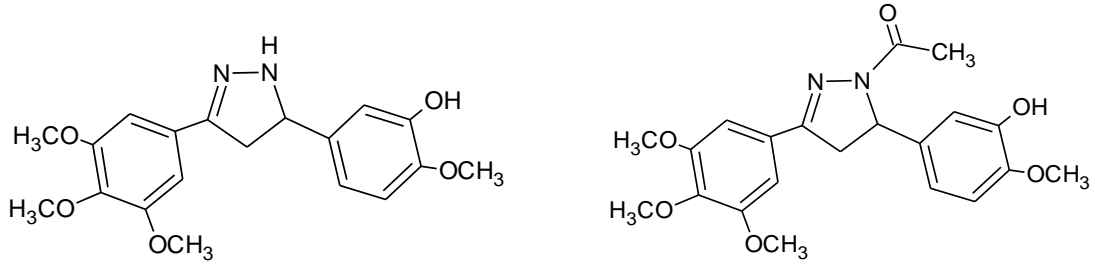


On dört adet kombretastatin-A4'ün N-asetillenmiş ve asetillenmemiş 3,4,5-tri veya 2,5-dimetokspirazolin türevleri sentezlenmiştir. Kombretastatin-A4 ile aynı süstitüentlere sahip türev, B16 ve L1210 hücre hatlarında sırası ile 2.1 µM ve 0.5 µM IC<sub>50</sub> değeri ile serideki en aktif bileşik olarak bulunmuştur. Buna karşılık,

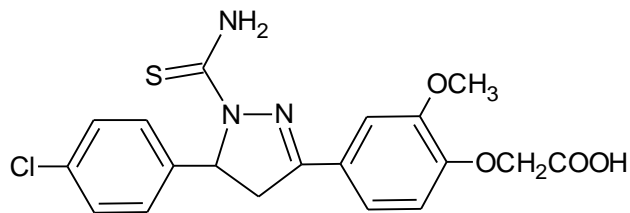
pirazolin halkasının N1 konumunda asetil taşıyan bileşik, çalışılan hücre hatlarında zayıf aktivite göstermiştir. Tek hücre hattına dayalı testler sonucunda, B16 ve L1210 hücre hatlarında aktivite göstermiş olan bileşiğin A-10 hücrelerinde EC<sub>50</sub> değeri 7.1 µM ile yoğun mikrotübül depolimerizasyonuna yol açtığı fakat aynı bileşiğin asetilenmiş türevinin hiçbir aktivite göstermediği gözlenmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları bu bileşiklerin Kombretastatin-A4'e benzer şekilde helezon benzeri bir konformasyona sahip olduğunu göstermiştir (68).



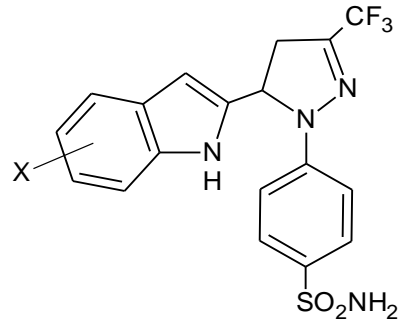
Kombretastatin-A4



Bir seri 2-{4-[1-amino (tiyokso) metil-5-(süstitüe fenil)-4,5-dihidro-1H-3-pirazolil]-2-metoksifenoksi}asetik asit ve 2-{4-[1-karbamoil-5-(süstitüe fenil)-4,5-dihidro-1H-3-pirazolil]-2-metoksiyfenoksi}asetik asit türevleri sentezlenmiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ve izoniyazid-dirençli *M. tuberculosis*'e karşı *in vitro* aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında aşağıda gösterilmiş olan bileşik, 0.06 µg/mL minimum inhibisyon konsantrasyonu ile *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ve izoniyazid-dirençli *M. tuberculosis*'e karşı en aktif bileşik olarak rapor edilmiştir (69).

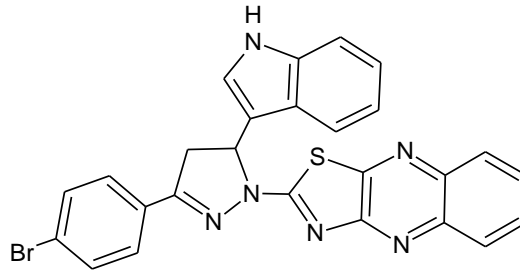


Yirmi adet yeni bir seri 1-(4-sülfamoilfenil)-3-triflorometil-5-indolil pirazolinler sentezlenmiş ve *in vitro* antiinflamatuvar aktiviteleri taranmıştır. Bu bileşikler inflamasyon ve ağrıdan sorumlu olan lipoksijenazların (LOX-5, LOX-12, LOX-15) ve siklooksijenazların (COX-1, COX-2) dual inhibitörleri olarak değerlendirilebilmeleri amacı ile tasarlanmıştır. Bileşiklerden üçü, iyi derecede LOX-5 ve LOX-15 inhibisyonu göstermişler ve bu aktivitelerin, selekoksib ile kıyaslanabilir derecede ve rofekoksibten daha etkili olduğu bulunmuştur (70).

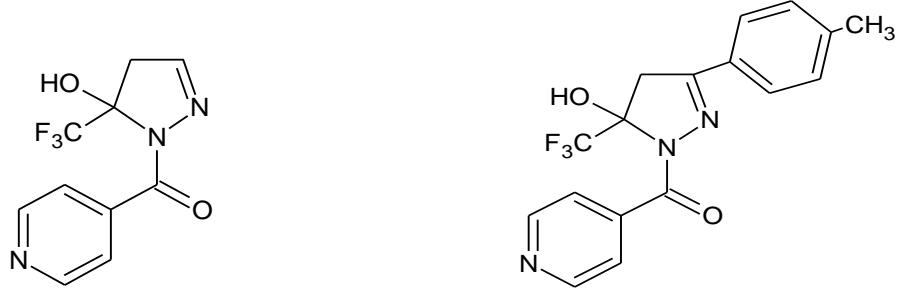


X: H, 5-F, 5-Cl, 6-F, 6-Cl, 7-Cl

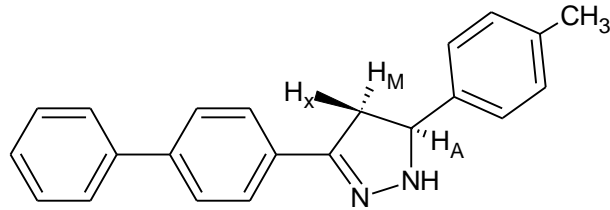
Bir grup 3-(3-bromofenil)-5-fenil-1-(tiyazolo[4,5-b]kinoksalin-2-il)-2-pirazolin türevleri, 1-N-tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin ile 2,3-diklorokinoksalinin geri çeviren soğutucu ile su banyosunda ısıtılması ile elde edilmiştir. Bileşiklerin antiamebik aktiviteleri, *Entamoeba histolytica* HMI:IMSS suşuna karşı mikroseyreltme metodu ile değerlendirilmiş ve IC<sub>50</sub> değerleri standart ilaç metronidazol ile kıyaslanmıştır. Kinoksalin türevlerinin ilgili şalkon ve 2-pirazolinlerden daha aktif olduğu bulunmuş ve kinoksalin türevlerinden de en aktif olanı 0.17 µM IC<sub>50</sub> değeri ile kimyasal formülü aşağıda verilen bileşiktir. Toksik etkileri aydınlatmak amacı ile böbrek epitelyal hücre hattı kullanılarak MTT miktar tayini yöntemi uygulanmıştır. Sonuçlar hiçbir bileşiğin toksik olmadığını göstermiştir (71).



3-Sübstitüe-5-hidroksi-5-trifloro[kloro]metil-1*H*-1-izonikotinoil-4,5-dihidro-pirazol türevleri, 4-metoksi-1,1,1-trifloro[kloro]-4-(sübstitüe)-alk-3-en-2-on'lar ile izoniyazidin siklokondenzasyonu sonucu elde edilmiştir. Bu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri izoniyazide duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>V</sub>, INH-dirençli kilinik *M. tuberculosis* ve tüberküloz olmayan mikobakteriye karşı test edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasından iki bileşik, duyarlı *M. tuberculosis*'e ve bazı izoniyazide dirençli suşlara karşı en aktif bileşikler olarak rapor edilmiştir. *M. tuberculosis*'e karşı en etkili bileşik olan [5-hidroksi-5-(triflorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il](piridin-4-il)metanon, tüberküloz olmayan mikobakteriye karşı izoniyazitten daha etkili olduğu bulunmuştur (72).

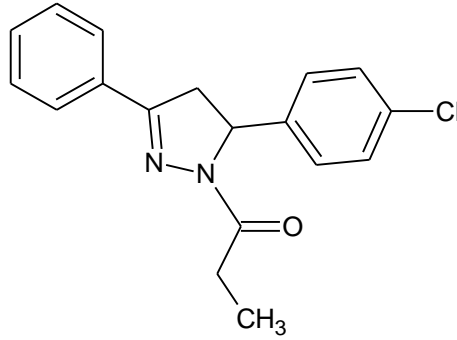


Bir grup 3-(4-bifenil)5-sübstitüe fenil-2-pirazolinler ve 1-benzoil-3-(4-bifenil)-5-sübstitüe fenil-2-pirazolinler, etanol ve DMF çözücü sisteminde hidrazin hidrat ile muhtelif şalkonların kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Üzerinde çalışılan bileşikler içerisinde bir bileşik, standart ilaç flurbiprofene kıyasla minimum ülserojenik indeks ile birlikte daha güçlü analjezik ve antiinflamatuvar aktivite göstermiştir (73).

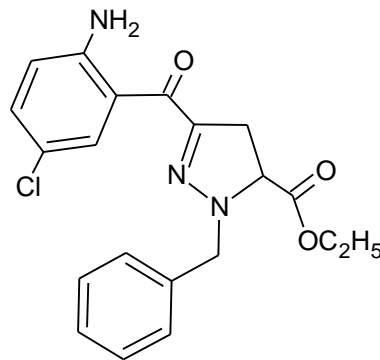


Bir seri N<sup>1</sup>-propanoil-3,5-difenil-4,5dihidro-(1*H*)-pirazol türevi sentezlenmiş olup MAO-A ve MAO-B izoformlarının inhibitörü olarak incelenmiştir. Test edilen bileşiklerin çoğu, mikromolar değerlerde inhibitör aktivite ve MAO-A üzerinde

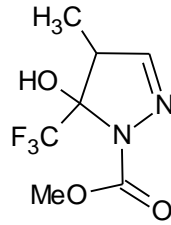
seçicilik göstermiştir. Bu bileşiklerden en seçici özellikte olan bileşik üzerinde yapılan sayısal bir çalışma sonucunda, bileşiğin hem MAO-A hem de MAO-B enzimlerinin aktif bölgelerindeki etkileşim mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu bileşiğin MAO-A ile oluşturduğu kompleksin moleküller arası iki hidrojen bağı içermesinden dolayı daha kararlı bir yapıda olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, inhibisyon aktivitesinin A ve/veya B halkasındaki halojenlerin ve N1 sübstitüentinin varlığı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca N1 zincirinin uzaması kararsız kompleks oluşumu nedeni ile MAO-B'ye karşı aktiviteyi azaltmakta olduğu rapor edilmiştir (74).



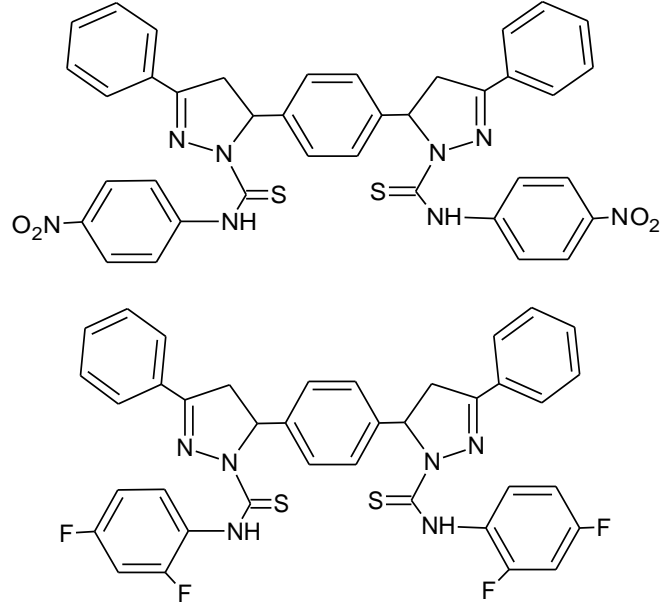
Bir başka çalışmada, bir seri 1-alkil-3-benzoil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ve 1-alkil-3-benzoil-1*H*-pirazol bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin nöronal ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (nNOS ve iNOS) inhibitörleri olarak ön değerlendirmeleri yapılmıştır. Bileşiklerden hiçbirinin önemli iNOS veya nNOS inhibisyonu göstermediği rapor edilmiştir. Bileşiklerden sadece biri, nNOS'a karşı aktif değilken, 1.00  $\mu$ M konsantrasyonda iNOS'a karşı %50 inhibisyon göstermiştir (75).



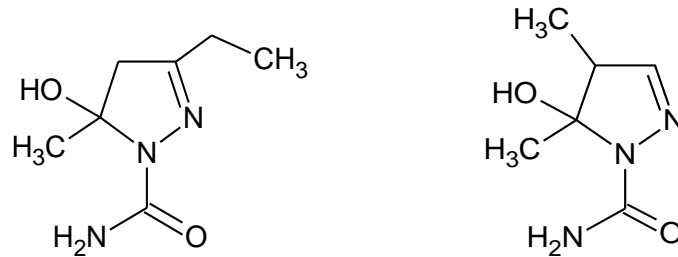
Dört yeni 5-trihalometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol metil esterlerinin, sıçanlarda kimyasal ve termal ağrı modelleri kullanılarak antinosiseptif aktiviteleri değerlendirilmiştir. İntraperitoneal olarak uygulanan bileşikler (0.03-1.0 mmol/kg), formalin testinde nosisepsiyonun nörojenik ve inflamatuvar fazlarını azaltmıştır. Ayrıca hot-plate testinde bu dört bileşik (0.1-1.0 mmol/kg) ve dipiron (1.5 mmol/kg) doza bağlı antinosiseptif etki oluşturmuşlardır. Bununla birlikte, açık havadaki doğal hareket yeteneği ve rotatod testleri göstermiştir ki, bu bileşikler motor koordinasyonlarını zayıflatmamaktadır. Kimyasal formülü aşağıda verilen bileşiğin (1 mmol/kg, i.p.) antinosiseptif aktivitesi, opioid reseptör antagonisti olan nalokson (2mg/kg, i.p.) tarafından azalmış fakat alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin (0.15 mg/kg, i.p.) veya p-klorofenilalanin etil esteri (300 mg/kg, i.p) uygulanması aktiviteye etki etmemiştir. Morfinin (5 mg/kg, i.p.) tersine, bu bileşik (1.0 mg/kg, i.p.) 8 gün boyunca her gün uygulanmış ve bu süre boyunca antinosiseptif etkisine tolerans oluşturmamıştır. Bununla birlikte, morfine (11 mg/kg, i.p.) benzer şekilde bu bileşik sıçanlarda gastrointestinal geçişi azaltmıştır. Tüm bu sonuçlar test edilen yeni pirazolin metil esterlerinin gelecek vaad eden orta kuvvette analjezik bileşikler olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (76).



Şalkonların uygun şartlar altında N<sup>4</sup>-süstitüe tiyosemikarbazidlerle siklizasyonu sonucu tiyokarbamoil bis-pirazolin türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin antiamebik aktiviteleri *Entamoeba histolytica* HMI:IMSS suşuna karşı mikroseyreltme metodu ile değerlendirilmiştir ve sonuçlar standart ilaç olarak kullanılan metronidazol ile karşılaştırılmıştır. Yapı aktivite ilişkileri, tiyokarbamoil grubundaki aromatik süstitüent içeren bileşiklerin siklik süstitüent içeren bileşiklerden daha aktif olduklarını göstermiştir. En aktif bileşiklerin aşağıda formülleri verilen bileşikler olduğu saptanmıştır. Bileşiklerden hiçbiri insan böbrek epitelyal hücre hatlarında toksik özellik göstermemiştir (77).



Sauzem ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5-triflorometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerinin antinosiseptif ve antiedematojenik etkilerini araştırmışlardır. Ayrıca bileşiklerin uzatılmış salım ile verilmesinden sonra bazı biyokimyasal indikatörlerin (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, üre ve kreatin seviyeleri) toksisiteleri analiz edilmiştir. İki bileşiğin akut ve kronik subkutan verilişi, artrit hayvan modelinde antinosiseptif etki yaratsa da antiedematojenik etki oluşturmamıştır. Bileşiklerin kronik olarak uygulandığı hayvanlarda toksisite belirtisi gözlenmemiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan dipiron (1-1000  $\mu\text{mol/kg}$ ) ile yeni pirazolin türevleri benzer etkiler göstermişlerdir. Sonuç olarak, bu yeni pirazolin türevleri ağrı tedavisindeki yeni ilaç gelişimi için uygun adaylar olarak gösterilmiştir (78).



Yeni bir seri 2-tiyokarbamoil-2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1*H*-indazol ve 2-sübstitüe tiyokarbamoil-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol türevleri sentezlenmiş ve

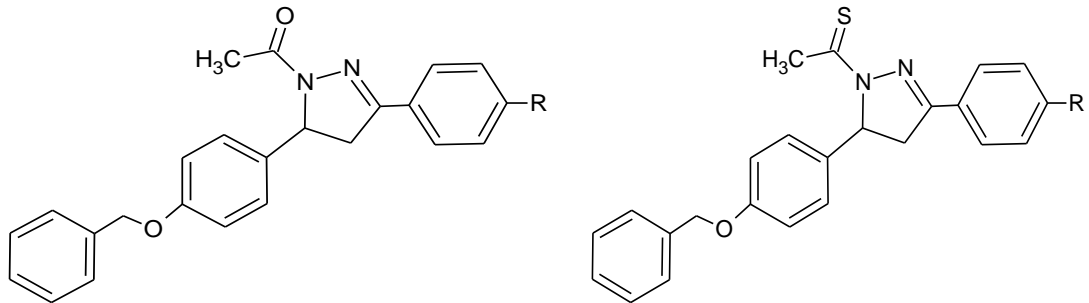


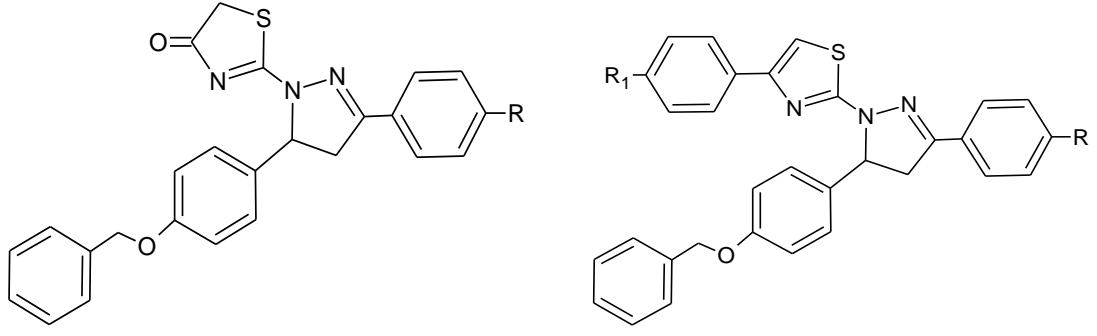
monoamin oksidaz (MAO) izoformları A ve B aktivitelerini inhibe etme yetenekleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğu hem MAO-A hem de MAO-B izoformlarına karşı yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca inhibisyon profilinin tüm bileşikler için yarışmalı ve geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur (79).



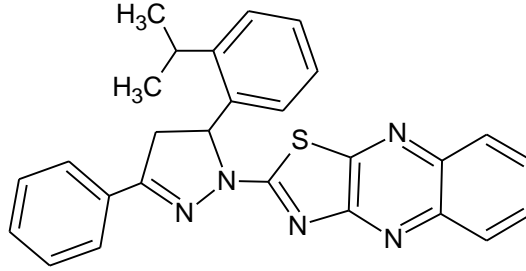
X: O, S; R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

4,5-Dihidropirazolün yeni N-asetil ve N-tiyokarbamoil türevleri,  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların uygun koşullar altında sırasıyla hidrazin hidrat ve tiyosemikarbazit ile muamele edilmesi sonucunda sentezlenmiştir. N-tiyokarbamoilpirazol türevlerinin, etil bromoasetat ve fenaçil bromürler kullanılarak siklizasyonu sonucunda yeni pirazolotiyazol-4(5H)-on'lar ve pirazolotiyazol'ler elde edilmiştir. Bu yeni bileşiklerin farklı hücre kültürlerindeki geniş panel virüslere karşı antiviral aktiviteleri araştırılmıştır. Sonuç olarak; N-asetil 4,5-dihidropirazolün klor süstitüenti taşıyan türevi, 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  %50 etkin konsantrasyon (EC<sub>50</sub>) değeri ile HEL hücre kültürlerindeki *Vaccinia* (*Lederle* suşu) virüsüne karşı subtoksik konsantrasyonlarda aktif olan tek bileşik olduğu bulunmuştur (80).

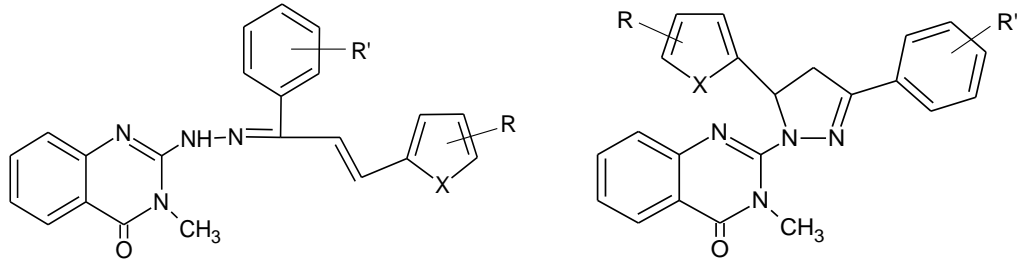




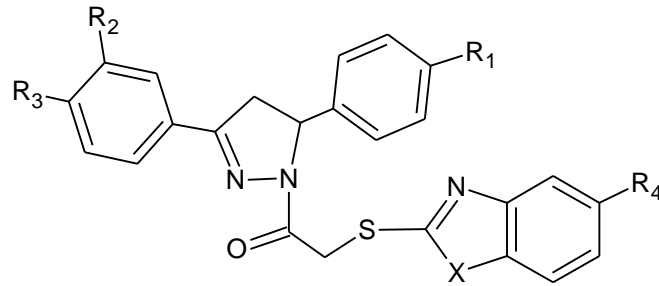
Etkili antiamoebik ajanlar geliştirmek amacıyla, şalkonlar, amino-5-sübstitüe-(3-fenil(2-pirazolinil)metan-1-tiyon türevleri ve 2-(5-sübstitüe-3-fenil-2-pirazolinil)-1,3-tiyazolino[5,4-b]kinoksalin türevleri sentezlenmiş ve *E.histolytica* HMI:IMSS suşuna karşı *in vitro* antiamoebik aktiviteleri değeriendirilmiştir. Yapının şalkonlardan pirazolinlere ve hatta kinoksalinlere modifiye edilmesiyle antiamoebik aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Kimyasal formülü aşağıdaki gibi olan bileşik, metronidazolden daha az toksisite ve daha yüksek antiameobik aktivite göstermiştir (81).



Kinazolinon halkasından başlayarak bir seri yeni pirazolin türevleri hazırlanmış ve antidepresan, anksiyojenik ve MAO-A ve MAO-B inhibisyon aktiviteleri *in vivo* ve *in vitro* testlerle değeriendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğı hem MAO-A hem de MAO-B izoformlarına karşı yüksek aktivite göstermişlerdir. Fakat bir bileşik dışında hiçbir bileşik antidepresan aktivite göstermemiştir (82).



Analjezik aktivitelerini araştırmak üzere bazı pirazolin türevleri sentezlenmiştir. 1-[(Benzoksazol/benzimidazol-2-il)tiyoasetil]pirazolin türevleri; 3,5-diaril-1-(2-kloroasetil)pirazolinlerin, 2-merkaptobenzoksazol/benzimidazol ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bileşiklerin tümü (100mg/kg) hem hot plate hem de asetik asit uygulanmış kıvrınma testlerinde yüksek analjezik aktivite göstermişlerdir. Bileşikler analjeziklerin opioid sisteme bağlanmasına benzer bir etki yaratan nalokson (5mg/kg) ile birlikte uygulandığında ise bileşiklerin antinosiseptif aktivitesinin tersine döndüğü gözlenmiştir. Rota-rod modeli ile değerlendirildiğinde, bileşiklerden hiçbiri hayvanların motor koordinasyonunda bozukluk meydana getirmemiştir. Bu sonuçlar daha önce rapor edilen çeşitli benzoksazol/benzimidazol-pirazolin türevi bileşiklerin opioid-duyarlı antinosiseptif aktivitelerini desteklemektedir (83).

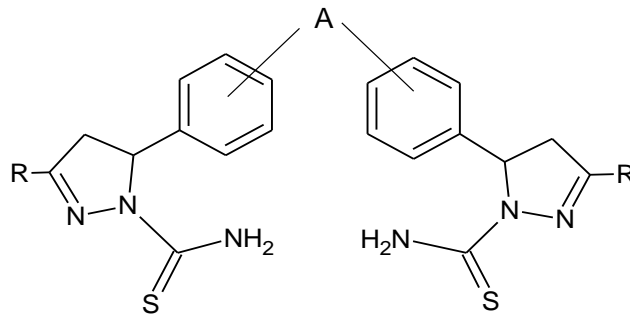


X: O, NH; R<sub>1</sub>: H, OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: H, CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>: H, CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>: H, Cl

Shoman ve arkadaşları tarafından bir seri 3,5-diaril-2-pirazolin türevi bileşik, çeşitli şalkonlar ve hidrazin hidratın etanollü ortamdaki reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Hazırlanan bileşikler, karegan verilmiş sıçan deneklerinin pençeleri üzerinde antiinflamatuvar etkileri incelenmiş ve iyi bilinen bir NSAID olan

indometazin ile karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin büyük kısmı, 100 mg/kg doz için, önemli ölçüde anti-inflamatuvar etki göstermiştir. Bununla beraber gastrik toksisite göz önüne alındığında indometazinden daha güvenli oldukları da tespit edilmiştir (84).

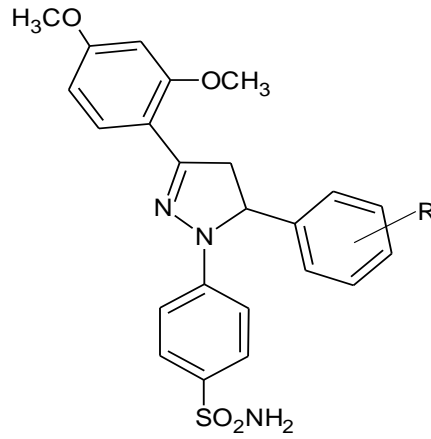
Bir seri bis(3-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-tiyokarboksamid) türevleri, bis(2-propen-1-on) ile tiyosemikarbazitlerin etanollü KOH çözeltisindeki reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir. Ayrıca, bis(3-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid) türevleri, bis(2-propen-1-on) ve semikarbazit hidroklorürün asetik asit ile geri çeviren soğutucu altındaki reaksiyonu sonucunda hazırlanmıştır. Hazırlanan bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri, karegan verilmiş sıçan deneklerinin pençeleri üzerinde 50 mg/kg dozda incelenmiş ve test edilen bileşiklerin çoğunun önemli antiinflamatuvar etkileri olduğu ortaya çıkmıştır. Özellikle **e** ve **f** bileşiklerinin 10 mg/kg dozda referans standart ilaç olarak kullanılan indometazine göre kayda değer aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Bunun yanı sıra bileşik **b** ve **c**'nin ülser indeks değerinin, standart ilaç indometazinden daha düşük bir değerde olduğu saptanmıştır. Yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip **b**, **c**, **e** ve **f** bileşiklerinin PGE<sub>2</sub> inhibisyon özellikleri de test edilmiş ve antiinflamatuvar özellikleriyle örtüşen kaydadeğer PGE<sub>2</sub> inhibisyon özellikleri olduğu sonucuna varılmıştır (85).



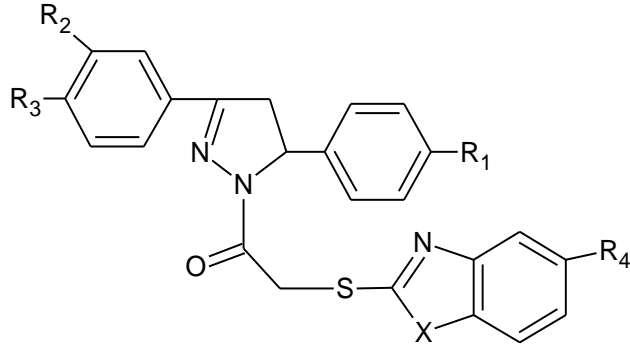
**b**: A: 2-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-2', R: Fenil; **c**: A: 2-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-2', R: 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e**: A: 2-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-2', R: 2-Tiyenil; **f**: A: 4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-4', R: Fenil

Rathish ve arkadaşları, benzensülfonamid içeren on dokuz yeni 2-pirazolin türevlerini şalkonlar ile 4-hidrazinonbenzensülfonamid hidroklorür ile kondenzasyonu sonucu sentezlemişlerdir. Hazırlanan bileşiklerin, karegan verilmiş

sıçan deneklerinin pençeleri üzerinde antiinflamatuvar etkileri 20 mg/kg dozda incelenmiş, 0, 3 ve 5 saat başlarında pençedeki ödem miktarı ölçülmüştür. Çalışma süresince (3 ve 5 saat sonunda) 3,4,5-trimetoksi ve 4-dimetilamino sübstitüenti taşıyan iki bileşiğin selekoksibten daha aktif olduğu bulunmuştur. Sübstituent olarak 3-nitro grubu taşıyan bileşik ile sübstituent içermeyen bileşik de 5 saatte selekoksibten daha güçlü aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşikler, 60 mg/kg dozda oral olarak verildiklerinde ülserojenik etki göstermemişlerdir. Bileşikler 0.05 µM konsantrasyonda COX-1 ve COX-2 inhibitör özelliğine sahiptirler (86).

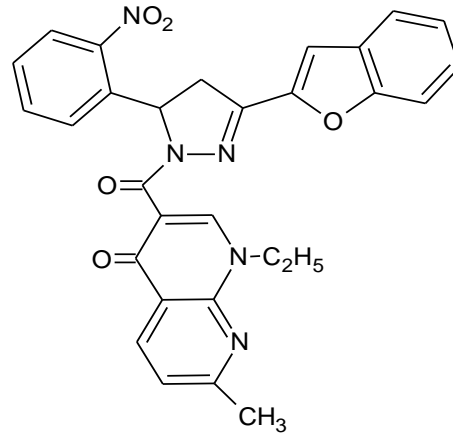


Bazı 1,3,5-trisübstitüe-2-pirazolin türevlerinin depresyon, anksiyete ve farelerin spontane lokomotor aktivite parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. 50 mg/kg dozda bileşiklerden hiçbiri etkili olmaz iken 100 ve 200 mg/kg dozda pirazolin-benzoksazol türevi ve pirazolin-benzimidazol türevi modifiye edilmiş zorlaştırılmış yüzme testinde kayda değer antidepresan aktivite sergilemişlerdir. Bu iki pirazolin türevi farelerin hareketsizliğini azaltmış ve yüzme zamanlarını artırmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar pirazolinlerin antidepresan özellikleri üzerine yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir (87).



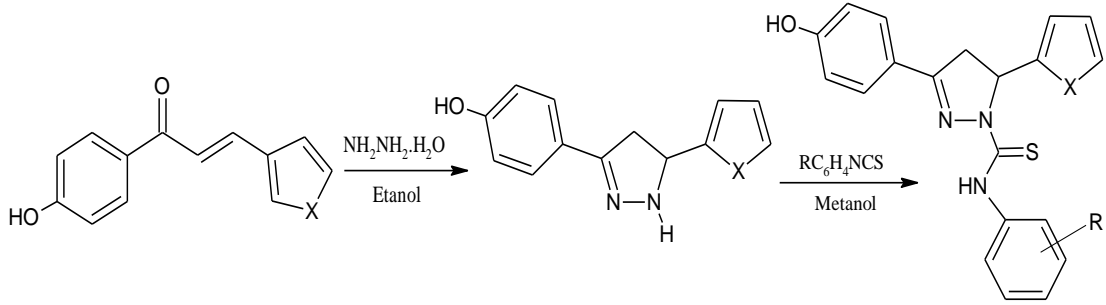
R<sub>1</sub>: H; R<sub>2</sub>: H; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: H, Cl; X: O, NH

Yirmi sekiz adet yeni 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolil-piridilmetanon ve 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolilkarbonil-4-okso-naftiridin analogları mikrodalga yöntemi ile sentezlenmiş ve çoklu ilaç-dirençli *M.tuberculosis* suşuna karşı *in vitro* ve *in vivo* antitüberküler aktivitesi değerlendirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkileri çalışması sonucunda NO<sub>2</sub> (*o*) süstitüe 3-benzofuran-5-aryl-1-pirazolilkarbonil-4-oksonaftiridin, *M.tuberculosis*'e karşı en etkili antitüberküler ajan olduğu bulunmuştur. Hatta bu madde standart ilaç olan izoniyazitten daha aktif ve rifampin ile benzer etkinliktedir. *In-vivo* hayvan deneylerinde bu bileşik, vücut ağırlığı kg başına 25 mg dozda akciğer ve dalak dokularına bakteriyel girişi şiddetli bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (88).



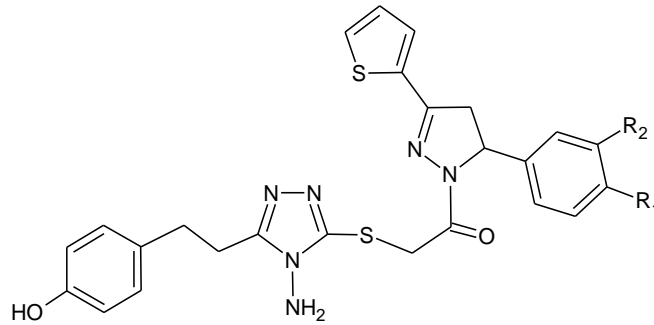
3,5-Diaril pirazolin analogları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin monoamin oksidaz (MAO) inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bileşikler MAO-A'ya karşı 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> seçicilik indeksi ile geri dönüşümlü ve seçici oldukları bulunmuşlardır. Bileşiklerin MAO-A'nın aktif bölgesindeki olası etkileşimlerinin ve bağlanma şekillerinin

anlaşılabilmesi için daha detaylı çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen teorik inhibisyon sabitinin ( $K_i$ ) deneysel  $K_i$  değerleriyle örtüştüğü görülmüştür (89).



R: H, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>; X: S, O

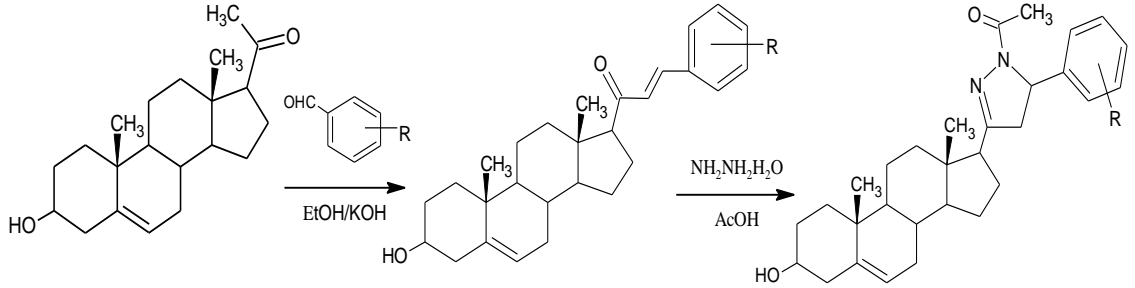
Olası antidepresan aktivitelerini araştırmak amacıyla bazı triazolo-pirazolin türevleri sentezlenmiştir. Test bileşiklerinin 100 mg/kg dozda modifiye edilmiş zoraki yüzme testi ve kuyruk süspansiyon testi ile antidepresan aktiviteleri araştırılmıştır. Test edilen bileşikler referans ilaç fluoksetin ile karşılaştırıldığında farklı seviyelerde antidepresan aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbiri rota-rod testi ile değerlendirildiğinde hayvanların motor koordinasyonlarında değişikliğe sebebiyet vermemişlerdir (90).



R<sub>1</sub>: H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: O-CH<sub>2</sub>-O

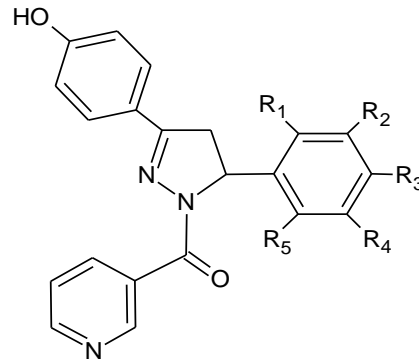
Pregnenolondan türeyen 17-pirazolinil bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı olası antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentez şeması başlangıç maddesi olan pregnenolon asetatın pregnenolona dönüşümü, ardından pregnenolonun ilgili benzilidin türevine

çevrilmesi ve son olarak bu bileşiğin kararlı steroidal 17-pirazoline dönüşümünü içerir. Sentezlenen bileşikler, özellikle HT-29, HCT-15, 502713 hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksik aktivite göstermiştir (91).



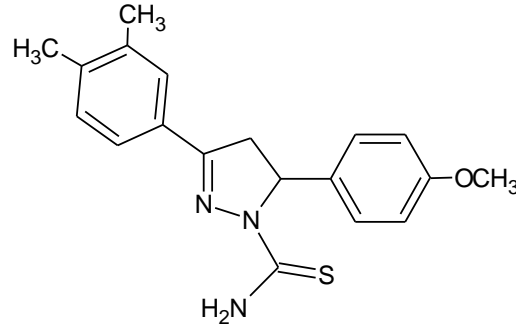
R: m-florofenil, p-florofenil, o-metilfenil, m-metilfenil, p-metoksifenil, o-klorofenil

Bir seri 1,3,5-trisübstitüe pirazolinler sentezlenmiş ve klorokine duyarlı (MRC-02) ve klorokine dirençli (RKL9) *Plasmodium falciparum* suşlarına karşı *in vitro* antimalaryal etkileri araştırılmıştır. Aktivite nanomolar konsantrasyonlardadır. Pirazolinlerin  $\beta$ -hematin dönüşüm inhibisyon aktivitesi (BHIA<sub>50</sub>) tespit edilmiş ve antimalaryal aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Antimalaryal aktivite (IC<sub>50</sub>) ile BHIA<sub>50</sub> arasında iyi bir korelasyon (r: 0.62) gözlenmiştir. Bu sonuçlar, bu sınıftaki bileşiklerin klorakine benzer bir etki sonucunda antimalaryal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bileşiklerden bazıları, dirençli (RKL9) *Plasmodium falciparum* suşlarına karşı klorokinden daha iyi antimalaryal aktivite göstermişler ve ayrıca *in vivo* deneylerde de aktif bulunmuşlardır (92).

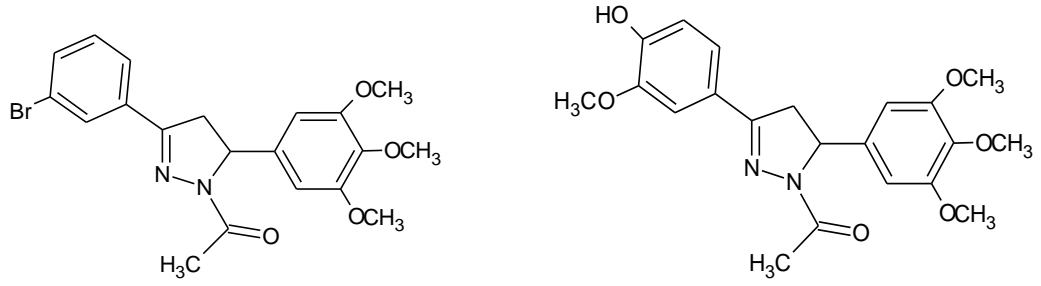




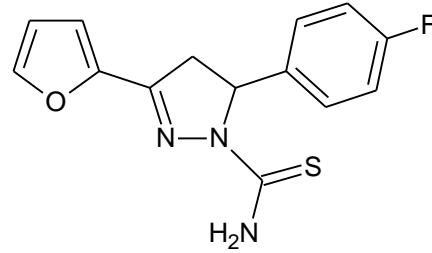
Olası EGFR kinaz inhibitörleri tasarlamak amacı ile iki seri pirazol türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerden bazıları önemli EGFR inhibitör aktivite sergilemişlerdir. 3-(3,4-dimetilfenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid bileşiği, erlotinib ile kıyaslandığında 0.07  $\mu\text{M}$  olan  $\text{IC}_{50}$  değeri ile en güçlü EGFR inhibitör aktivitesi göstermiştir. Ayrıca antiproliferatif deney sonuçları bazı pirazol türevlerinin MCF-7'ye karşı yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Bu bileşik, 0.08  $\mu\text{M}$  olan  $\text{IC}_{50}$  değeri ile MCF-7'ye karşı güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, tümör gelişiminin inhibisyonunda güçlü aktiviteye sahip bu bileşik, gelecek vaad eden bir antikanser ajan olabilir (93).



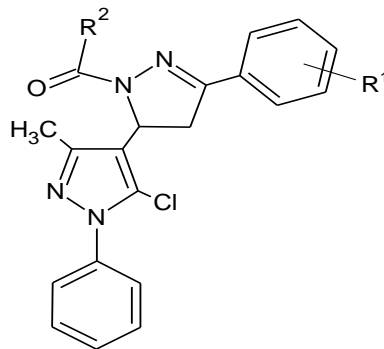
Bir seri 3,5-diaril-4,5-dihidropirazol regio-izomerler ve onların 1-asetilli türevleri sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Akciğer karsinoma hücre hatlarına (NCI-H460) karşı yapılan *in vitro* deneylerin sonucunda 4,5-dihidropirazol sistemindeki aril halkaların süstitüsyon şekline ve pozisyonuna bağlı olarak mikromolar veya sub-mikromolar düzeylerde bazı bileşikler sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Güçlü ve seçici aktivite NCI 60 insan kanser hücre hat panellerinde de gözlenmiştir. 5-(3,4,5-Trimetoksifenil)pirazolinlerin, nanomolar düzeylerdeki  $\text{GI}_{50}$  inhibisyon değerleri ile SR ve MDA-MB-435'e karşı güçlü antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Yapı-aktivite ilişkileri sonucunda inaktif olan bazı 5-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazolinlerin N-1 pozisyonuna hidroksiasetil grubunun girmesinin *in vitro* aktivitenin artmasını sağlamakta olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca 1-[3-(3-bromofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etanon bileşiği ( $\text{IC}_{50}$ : 5.16  $\mu\text{M}$ ), standart madde kombretastatin-A4 ( $\text{IC}_{50}$ : 4.92  $\mu\text{M}$ ) ile kıyaslandığında tubulin polimerizasyon inhibisyonu göstermiştir (94).



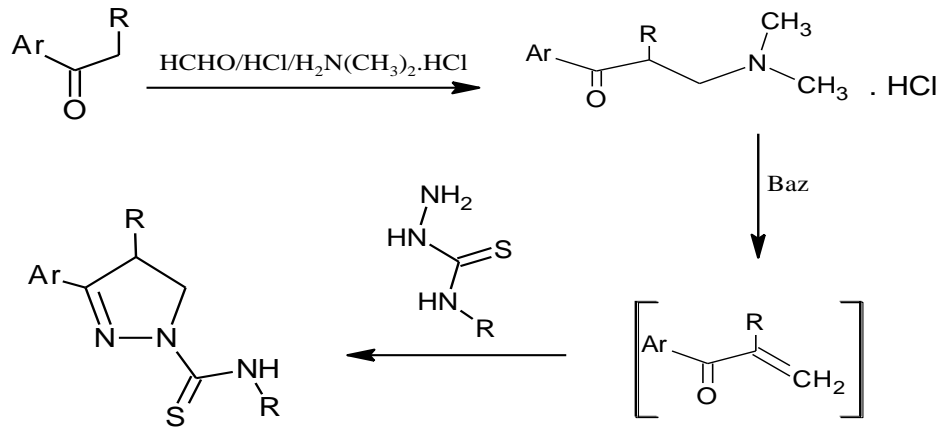
Bir seri N1-tiyokarbamoil-3,5-di(hetero)aril-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol türevleri sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz (MAO) A ve B izoformlarına karşı inhibisyon yetenekleri araştırılmıştır. Bazı bileşikler hMAO-B'ye karşı mikromolar düzeyde seçici inhibisyon aktivitesi göstermişlerdir.  $2.75 \pm 0.81 \mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeri ve seçicilik oranı 25 ile serideki en aktif olan bileşik, N1-tiyokarbamoil-3-(fur-2-il)-5-(4-floro-fenil)-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazoldür (95).



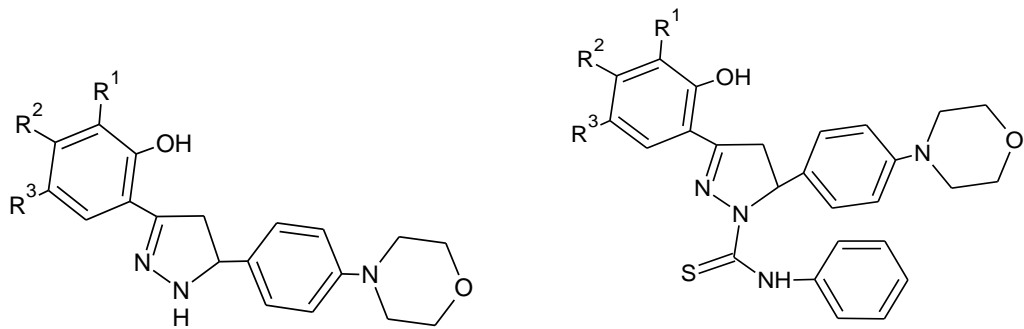
Bir seri 1-asetil/propil-3-aril-5-(5-kloro-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-2-pirazolinler, uygun süstitüentli propenonlar ile hidrazin ve asetik/propiyonik asidin kondenzasyonu ile tek basamakta sentezlenmişlerdir. Bu yeni bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri taranmış ve çoğu standart ilaçlar, pentazosin ve diklofinak sodyum ile karşılaştırıldıklarında iyi aktivite göstermişlerdir (96).



Monoamin oksidaz inhibisyon aktivitesi araştırılmak üzere bazı farklı süstitüe 3-aril-4,5-dihidropirazol-1-karbotiyoamidler sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik veriler ve elementel analizler ile aydınlatılmıştır. Heterosiklik halkadaki süstitüsyona bağlı olmaksızın, bütün aktif bileşikler monoamin oksidaz enziminin B izoformuna karşı seçici aktivite göstermişlerdir (97).

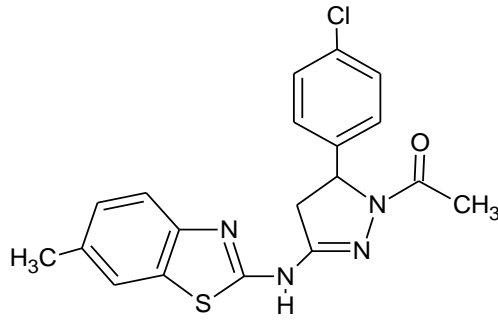


Gelişmiş etkili yeni bir analjezik ve antiinflamatuvar ajan araştırmak amacı ile Claisen-Schmidt kondenzasyonunu takiben hidrazin hidrat ile reaksiyon sonucunda 3,2-(4,5-dihidro-5-(4-morfilinofenil)-1H-pirazol-3-il)fenol'ler ve N-fenilpirazol-1-karbotiyoamid'ler sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *in vivo* analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri taranmıştır. Bileşiklerin tümü analjezik ve antiinflamatuvar aktivite gösterirken özellikle aşağıda verilen süstitüentleri taşıyan bileşiklerin diklofenak ile kıyaslanabilir düzeyde etkili oldukları rapor edilmiştir (98).

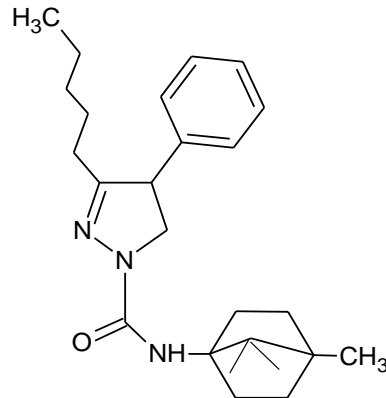


R<sup>1</sup>: H, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: H, CH<sub>3</sub>, Cl, Br

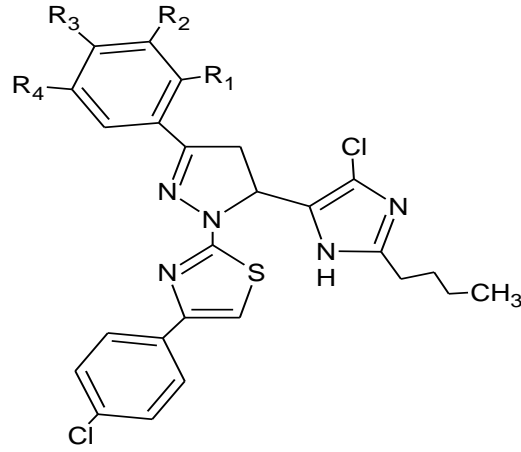
Bir seri 6-sübstitüe-[3-sübstitüe-prop-2-enamido]benzotiyazol ve 6-sübstitüe-2-[(1-asetil-5-sübstitüe)-2-pirazolin-3-il]aminobenzotiyazol uygun sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiş ve maksimal elektroşok testine karşı antikonvülsan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Seçilen bazı bileşiklere nörotoksisite, hepatoksisite ve davranış testleri uygulanmıştır. Bileşikler arasında en aktif bileşik olan 6-metil-2-[(1-asetil-5-(4-klorofenil))-2-pirazolin-3-il]aminobenzotiyazol, standart ilaç fenitoin ile kıyaslanmış ve 25.49 µmol/kg ED<sub>50</sub>, 123.87 µmol/kg TD<sub>50</sub> ve 4.86 olan yüksek bir koruma indeksi (PI) gösterdiği rapor edilmiştir (99).



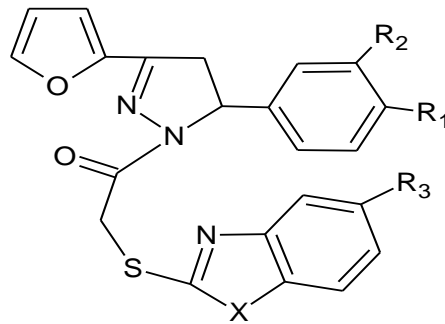
3-Alkil-4-aril-4,5-dihidropirazol-1-karboksamitler ve 1-alkil-5-aril-4,5-dihidropirazol-3-karboksamitler, iki yeni kannabinoid CB<sub>1</sub> reseptör agonist sınıfı bileşikler olarak sentezlenmiş ve yapı aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir. Hedef bileşikler CB<sub>2</sub> reseptörüne olduğu gibi CB<sub>1</sub> reseptörüne karşı da yüksek afinite göstermişler ve CB<sub>1</sub> reseptör agonisti gibi davrandıkları rapor edilmiştir. Aşağıda formülü verilen kilit bileşik, *in vitro* deneylerde güçlü CB<sub>1</sub> agonist ve CB<sub>2</sub> ters agonist özellikleri göstermiş ve *in vivo* deneylerde oral yolla verildikten sonra çoklu doku sertleşmeleri gösterdiği gözlenmiştir (100).



Bazı 1-(4-(4'-klorofenil)-2-tiyazolil)-3-aril-5-(2-butil-4-kloro-1*H*-imidazol-5-il)-2-pirazolin türevleri, baz katalizli ortamda uygun şalkonlara 4-(4'-klorofenil)-2-hidrazino-tiyazollerin poli (etilen glikol) (PEG-400)'ün alternatif çözücü olarak kullanıldığı reaksiyonlar sonucunda elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, *Escherichia coli* (MTCC 2939), *Salmonella typhi* (MTCC 98), *Staphylococcus aureus* (MTCC 96), *Bacillus subtilis* (MTCC 441), *Aspergillus niger* (MTCC 281), *Trichoderma viridae* (MTCC 167), *Penicillium chrysogenum* (MTCC 160), *Fusarium moniliforme* (MTCC 156) ve *Candida albicans* (MTCC 183) suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Bileşiklerin çoğu güçlü antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermişlerdir (101).



1-(Kloroasetil)-3,5-diaril-pirazolinler ile 2-merkaptobenzimidazol/ benzoksazol/ benzotiyazollerin reaksiyonu sonucu bir seri yeni 1-[(benzazol-2-il)tiyoasetil]-3,5-diaril-2-pirazolin türevleri elde edilmiştir. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida utilis*, *Candida tropicalis*, *Candida kruse* ve *Candida parapsilosis* suşlarına karşı antifungal aktiviteleri araştırılmıştır ve önemli derece aktivite gözlenmiştir (102).



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

#### 5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-Metoksibenzaldehit (Aldrich), 2,6-diklorobenzaldehit (Aldrich), 3,4-dimetoksibenzaldehit (Fluka), 4-dimetilaminobenzaldehit (Fluka), 4-hidroksi-benzaldehit (Fluka), metil 4-formilbenzoat (Aldrich), 4-triflorometilasetofenon (Aldrich), 2-asetil-5-klorotiyofen (Aldrich), 2-asetil-5-bromotiyofen (Aldrich), 4-(metilsülfonil)asetofenon (Aldrich), 2-asetiltiyofen (Fluka), asetofenon (Fluka), tiyosemikarbazit (Aldrich), 4-klorofenil izosiyanat (Fluka), 4-metiltiyofenil izosiyanat (Aldrich), hidrazin monohidrat (Fluka), sodyum hidroksit (Merck), hidroklorik asit (Riedel- de Haën), metanol (Riedel- de Haën), etanol (Riedel- de Haën), dietil eter (Merck), petrol eteri (Riedel- de Haën), aseton (Riedel- de Haën).

#### 5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Manyetik Karıştırıcı	IKA RCT basic
Su banyosu	GFL-1042
Erime noktası cihazı *	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Ultraviyole spektrofotometresi†	Schimadzu UV-1601
FTIR spektrofotometresi	Schimadzu FTIR-8400S
Elementel analiz cihazı	Leco CHNS-932
Nükleer Manyetik Rezonans spektrometresi	Bruker AVANCE-DPX 400 Varian Mercury 400
Kütle spektrometresi	Agilent 1100 LC-MS Waters 2695 Alliance Micromass ZQ

\* Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

†Spektrumlar 1 mg madde 100 mL etanolde çözülerek alınmıştır.

Maddelerin elementel analizleri, NMR spektrometri ve kütle spektrometri analizleri, TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

## **5.2. Genel Sentez Yöntemleri**

### **5.2.1. Şalkonlar [1a-l]**

5 mmol sübstitüe aldehit ve 5 mmol sübstitüe/nonsübstitüe keton 15 mL metanolde çözülür. Üzerine daha önce hazırlanan %50'lik (a/h) sodyum hidroksit çözeltisinden 3 mL ilave edilerek yaklaşık 16 saat oda sıcaklığında bir manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırılır. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Çökme olmazsa 1 N hidroklorik asit ile ortam nötralize edilir, oluşan katı süzülür. Elde edilen katı kurutulduktan sonra uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

### **5.2.2. 3, 5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamidler [2a-i]**

2 mmol şalkon 10 mL etanolde ısıtılarak çözülür. Bu karışıma tiyosemikarbazid (2.4 mmol) ilave edilir. Son olarak 1 mL suda 5 mmol NaOH içeren çözelti eklenerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında kaynatılır. 8-12 Saat sonunda İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon ortamı buza dökülür, oluşan katı süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

### **5.2.3. N, 3,5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamidler [3a-c]**

2 mmol şalkon 10 mL etanolde çözülür. Bu karışıma sentezlenen semikarbazidler (S1 veya S2) (2,4 mmol) ilave edilir. Son olarak 1 mL suda 5 mmol NaOH içeren çözelti eklenerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında kaynatılır. 8-12 Saat sonunda İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon ortamı buza dökülür, oluşan katı süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

#### **5.2.4. Sübstitüe semikarbazidler [S1, S2]**

5 mmol izosiyanat dietil eterde çözülür. Bu karışım manyetik karıştırıcıda karıştırılırken üzerine 5 mmol hidrazin monohidrat damla damla ilave edilir. Reaksiyon 15 dakika karıştırılır ve sonunda oluşan katı süzülür, kurutulur. Elde edilen son ürün petrol eteri ile yıkanarak saflaştırılır.

### **5.3. Kromatografik Çalışmalar**

#### **İnce Tabaka Kromatografisi**

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyon evreleri ve süresi, son ürünün saflığı, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile saptanmıştır. Kromatografi çalışmalarında adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck F-254) ve çözücü sistemi olarak da Petrol Eteri-Aseton (60:40) çözücü sistemi kullanılmıştır. Kromatografi tanklarına belirtilen çözücü sisteminden yaklaşık 10 mL konularak tankın çözücü buharı ile doyması sağlanmıştır. Tank doygunluğa ulaştıktan sonra reaksiyon ortamından alınan örnekler veya son ürün ve başlangıç maddeleri, metanolla çözülerek seyreltik çözelti olarak plağa tatbik edilmiştir. Sürüklenme bittikten sonra dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında lekeler işaretlenmiş ve Rf değerleri (25 °C'de) hesaplanmıştır.

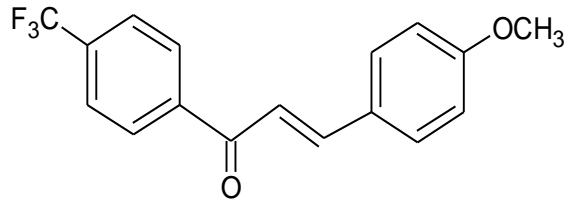


## 6. BULGULAR

### 6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bulgular

#### 6.1.1. Şalkonlar

##### 6.1.1.1. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on [1a]



0.94 g (5 mmol) 4-(Triflorometil)asetofenon ve 0.61 mL (5 mmol) 4-metoksibenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 78.38.

Parlak sarı renkli billur madde; e.n. 112-114°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{17}H_{13}F_3O_2$  (M.A.= 306.279 g/mol)

Hesaplanan : C: % 66.67; H: % 4.28

Bulunan : C: % 66.02; H: % 4.22

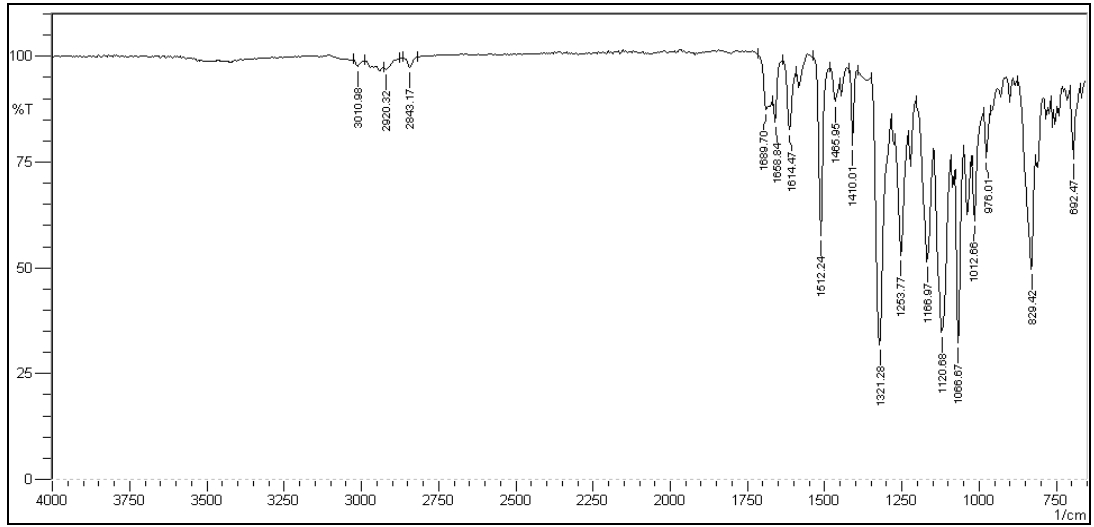
### SPEKTRAL BULGULAR:

#### UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 205 (4.40), 248 (4.29), 350 (4.38).

## IR Spektrumu:

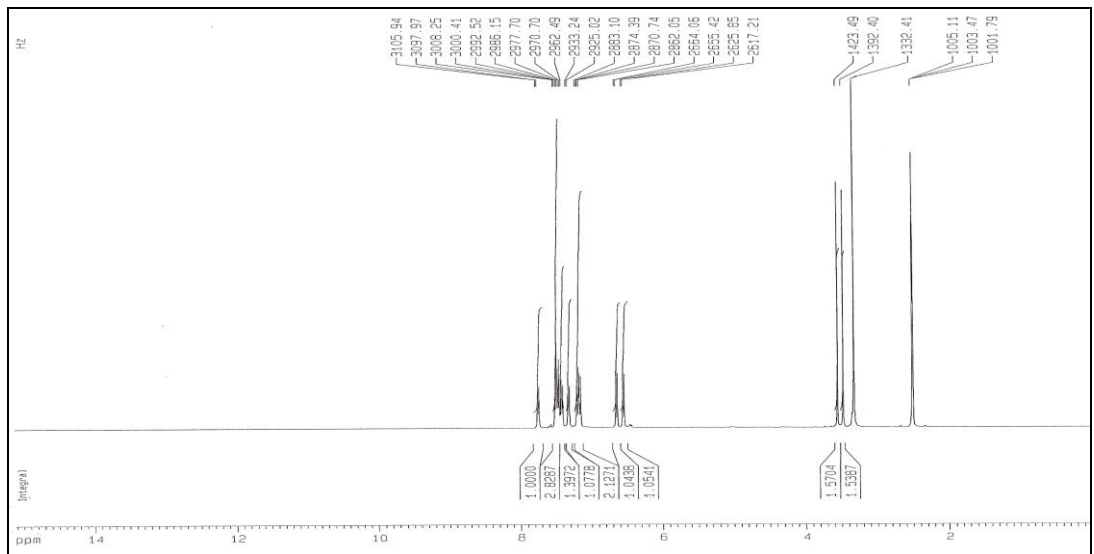
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3010 (=C-H g.b.); 2939, 2843 (alifatik C-H asimetric, simetric g.b.); 1658 (C=O g.b.); 1614, 1512, 1465 (C=C g.b.); 1321 (C-F g.b.); 1166 (C-O g.b.); 829 (=C-H düzlem dışı e.b.).



Şekil 1. 1a bileşiğinin IR spektrumu

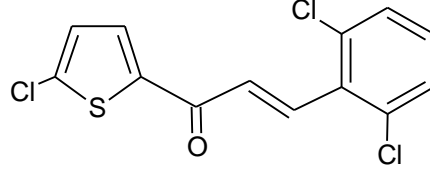
## <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.52 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 6.54 (1H, d, J: 8.64 Hz, COCH=CH), 6.65 (1H, d, J: 8.64 Hz, COCH=CH), 7.15-7.80 (8H, m, Ar-H).



Şekil 2. 1a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**6.1.1.2. 1-(5-klorotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1b] (Ref: TÜ\* = Ticari Ürün)**



0.803 g (5 mmol) 2-Asetil-5-klorotiyofen ve 0.875 g (5 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 89.23.

Açık sarı renkli billur madde; e.n. 128-129°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>OS (M.A.= 317.618 g/mol)

Hesaplanan : C: % 49.16; H: % 2.22; S: % 10.10

Bulunan : C: % 48.96; H: % 2.29; S: % 10.00

**SPEKTRAL BULGULAR:**

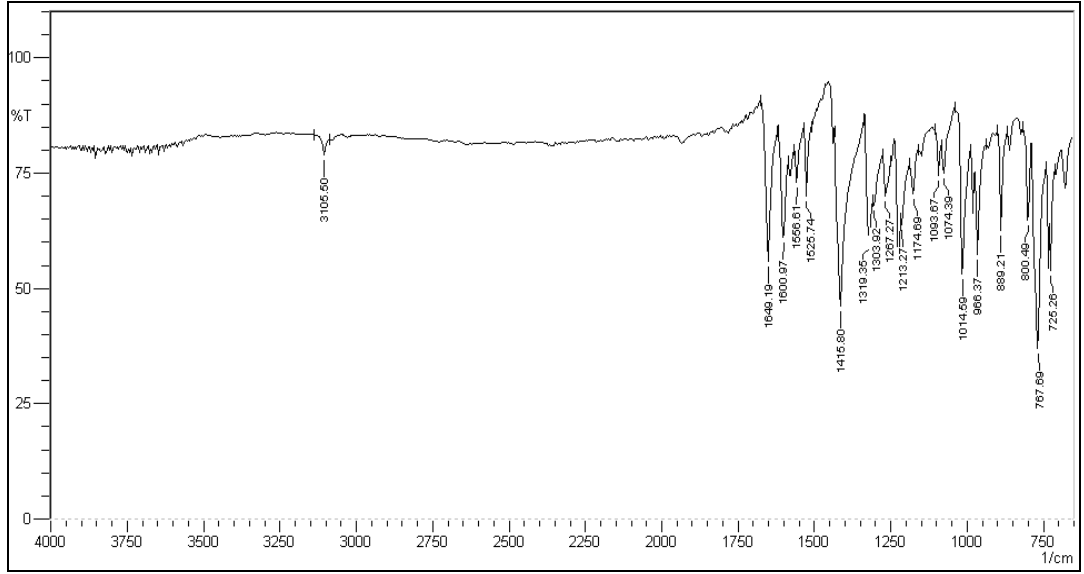
**UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 207 (4.46), 239 (3.95), 319 (4.35).

**IR Spektrumu:**

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3105 (=C-H g.b.); 1649 (C=O g.b.); 1600, 1556, 1525 (C=C g.b.); 1014 (Ar-Cl g.b.); 767, 725 (aromatik C-H düzlem dışı e.b.).

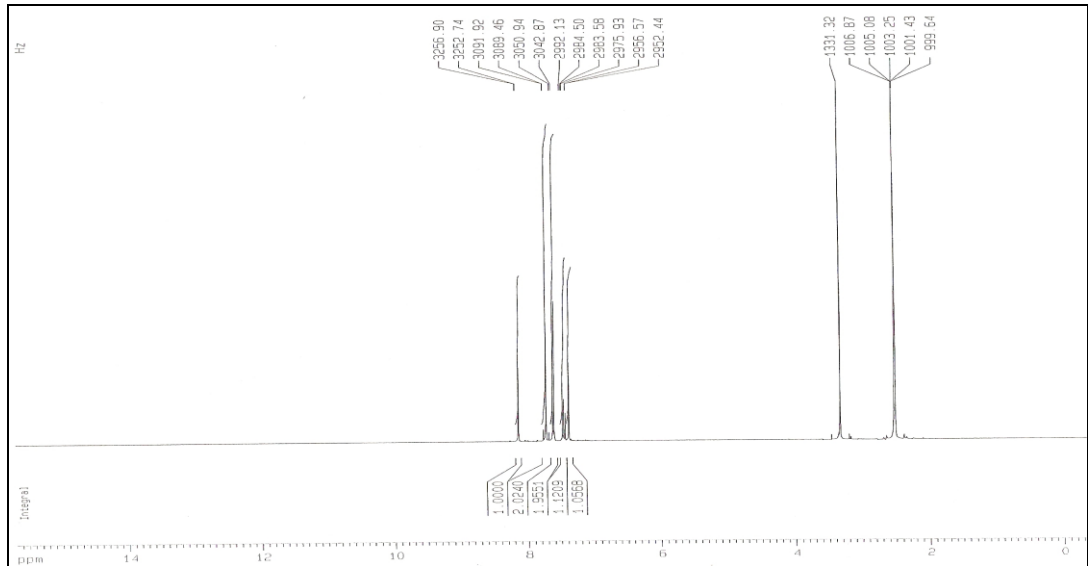
\*Bileşikle ilgili SciFinder Scholar veri tabanında hesaplanmış fizikokimyasal parametreler mevcut olup, deneysel bulgular bulunmamaktadır.



Şekil 3. 1b bileşiğinin IR spektrumu

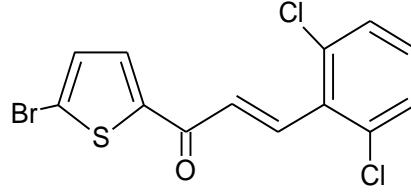
### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 7.41 (1H, d, J: 4.13 Hz, tiyofen H3); 7.48 (1H, dd, J<sub>1</sub>: 7.65 Hz, J<sub>2</sub>: 7.63 Hz, 2,6-diklorofenil H4); 7.60-7.73 (4H, m, COCH=CH ve 2,6-dikloro fenil H3, H5); 8.13 (1H, d, J: 4.16 Hz, tiyofen H4).



Şekil 4. 1b bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 6.1.1.3. 1-(5-bromotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1c]



1.025 g (5 mmol) 2-Asetil-5-bromotiyofen ve 0.875 g (5 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 89.05.

Açık sarı renkli billur madde; e.n. 125-126°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Br Cl<sub>2</sub>OS (M.A.= 362.069 g/mol)

Hesaplanan : C: % 43.12; H: % 1.95; S: % 8.86

Bulunan : C:% 42.97; H: % 2.09; S: % 8.68

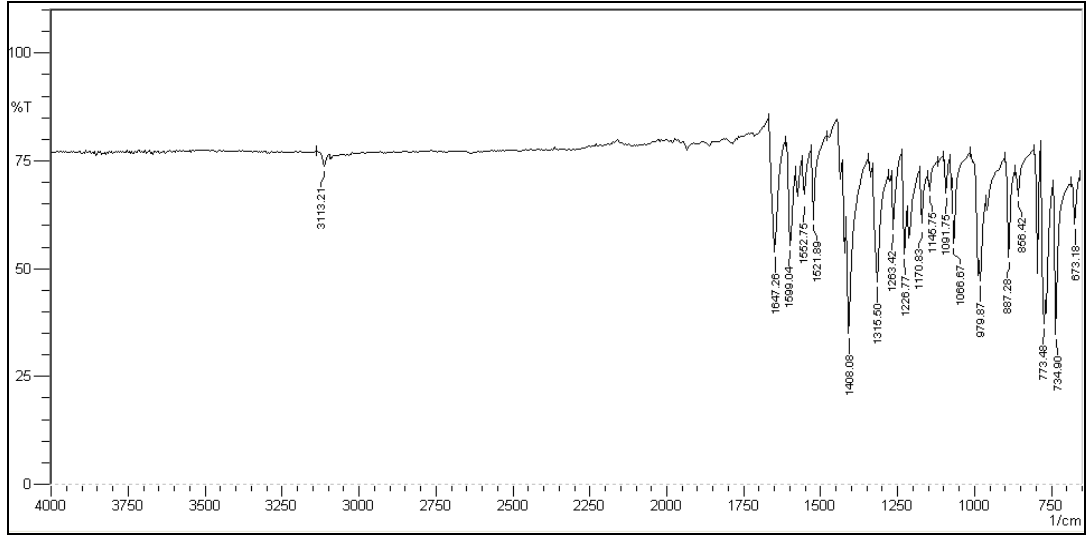
### **SPEKTRAL BULGULAR:**

#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 209 (4.46), 238 (3.90) omuz, 323 (4.42).

#### **IR Spektrumu:**

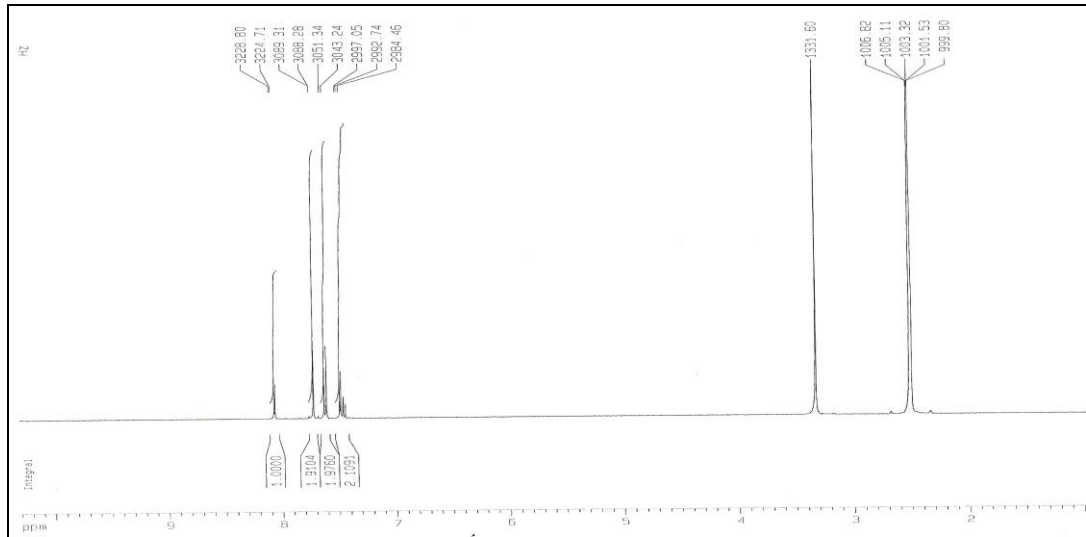
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3113 (=C-H g.b.); 1647 (C=O g.b.); 1599, 1552, 1521 (C=C g.b.); 1066 (Ar-Cl g.b.); 979 (Ar-Br g.b.); 773, 734 (aromatik C-H düzlem dışı e.b.).



Şekil 5. 1c bileşiğinin IR spektrumu

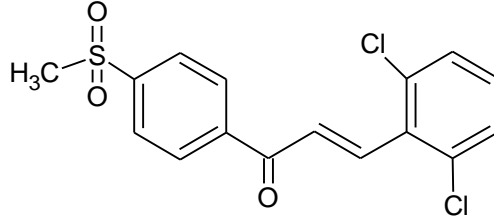
### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 7.45 (1H, d, J: 8.39 Hz, 2,6-diklorofenil H4); 7.49 (1H, d, J:4.21 Hz, tiyofen H3); 7.60-7.73 (4H, m, COCH=CH ve 2,6-diklorofenil H3, H5); 8.06 (1H, d, J: 4.10 Hz, tiyofen H4).



Şekil 6. 1c bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

#### 6.1.1.4. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1d]



0.99 g (5 mmol) 4-(metilsülfonil)asetofenon ve 0.875 g (5 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 90.09.

Kirli beyaz renkli toz madde; e.n. 191-193°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M.A.= 355.235 g/mol)

Hesaplanan : C: % 54.10; H: % 3.40; S: % 9.03

Bulunan : C: % 52.97; H: % 3.53; S: % 8.79

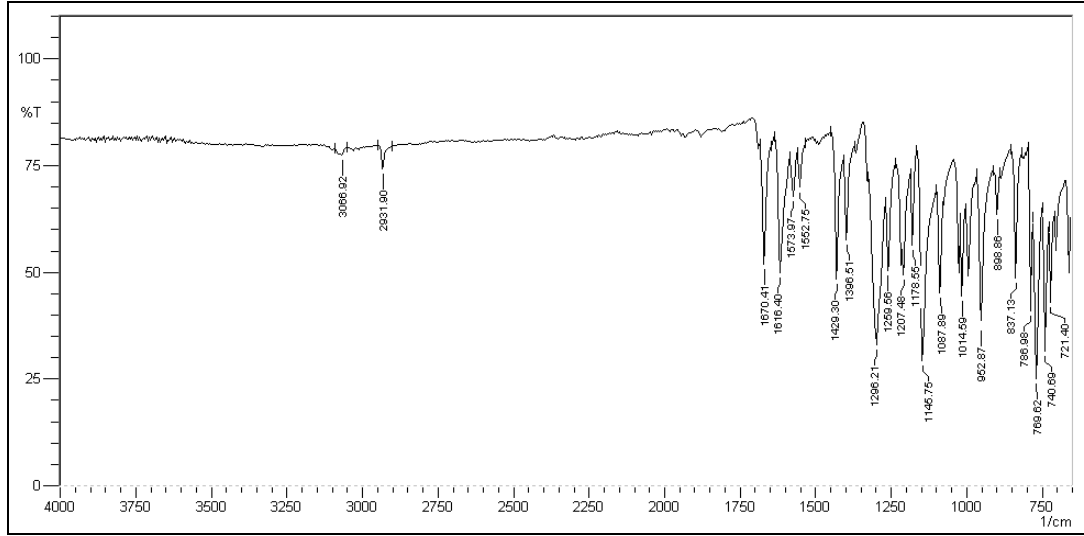
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 206 (4.44), 248 (4.10), 294 (4.09).

##### **IR Spektrumu:**

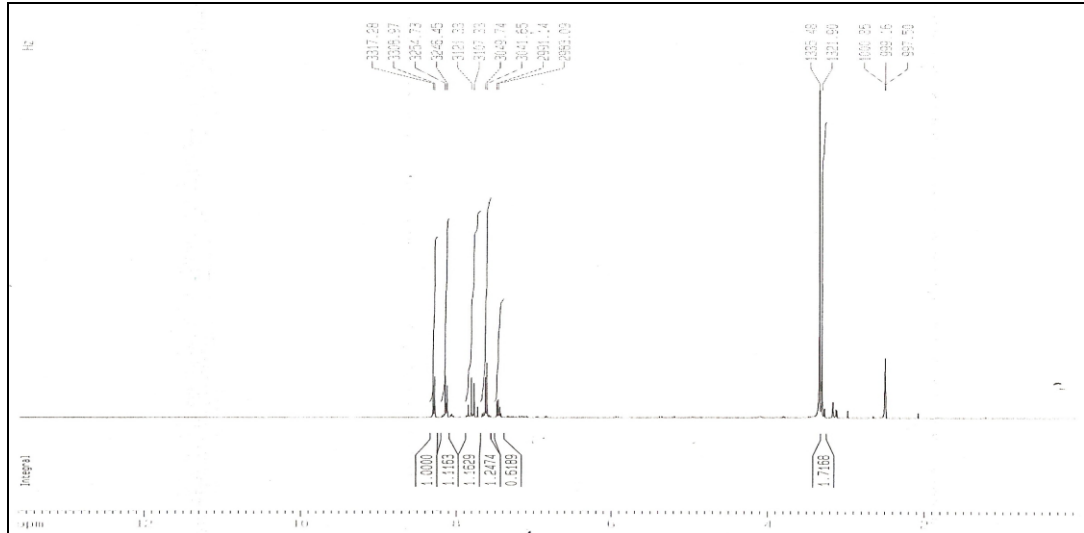
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3066 (=C-H g.b.); 2931 (C-H g.b.); 1670 (C=O g.b.); 1616, 1573, 1522 (C=C g.b.); 1296 ve 1145 (SO<sub>2</sub> asimetric, simetric g.b.); 1014 (Ar-Cl g.b.); 837, 769, 740 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 7. 1d bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

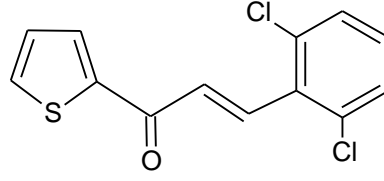
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.28 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.44 (1H, d, J: 8.05 Hz, 2,6-diklorofenil H4); 7.60-7.85 (4H, m, COCH=CH ve 2,6-dikloro fenil H3, H5); 8.13 (2H, d, J: 8.28 Hz, 4-metilsülfonilfenil H2, H6); 8.28 (2H, d, J: 8.31 Hz, 4-metilsülfonilfenil H3, H5).



Şekil 8. 1d bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



### 6.1.1.5. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1e] (Ref: TÜ\*)



0.54 mL (5 mmol) 2-Asetiltiyofen ve 0.875 g (5 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 91.40.

Kirli beyaz renkli toz madde; e.n. 93-94°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>OS (M.A.= 283.173 g/mol)

Hesaplanan : C: % 55.14; H: % 2.85; S: % 11.32

Bulunan : C: % 54.88; H: % 2.89; S: % 11.32

### **SPEKTRAL BULGULAR:**

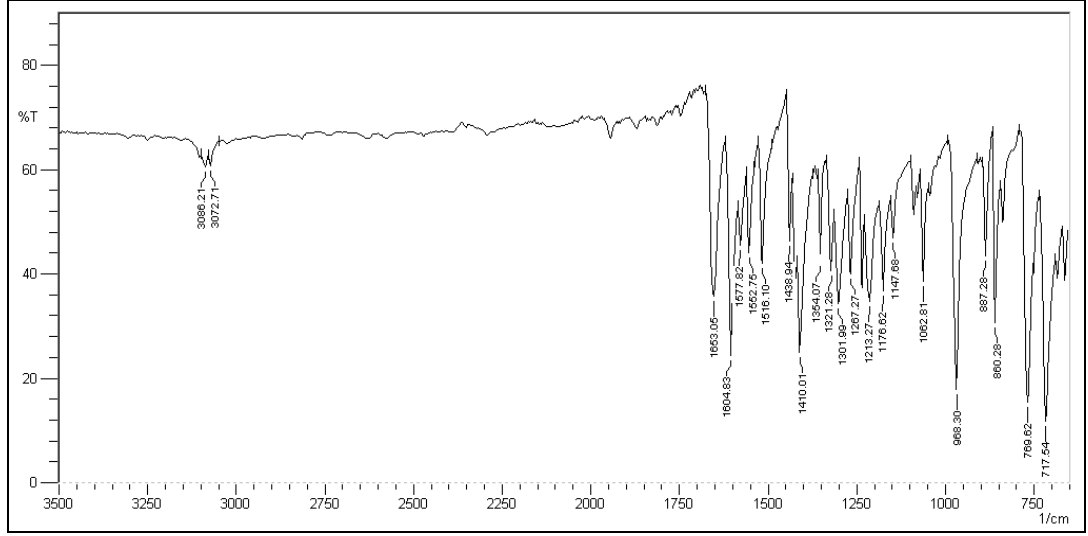
#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 206 (4.48), 244 (3.91), 311 (4.36).

#### **IR Spektrumu:**

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3086, 3072 (=C-H g.b.), 1653 (C=O g.b.), 1604, 1577, 1552, 1516 (C=C g.b.); 1062 (Ar-Cl g.b.); 769, 717 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).

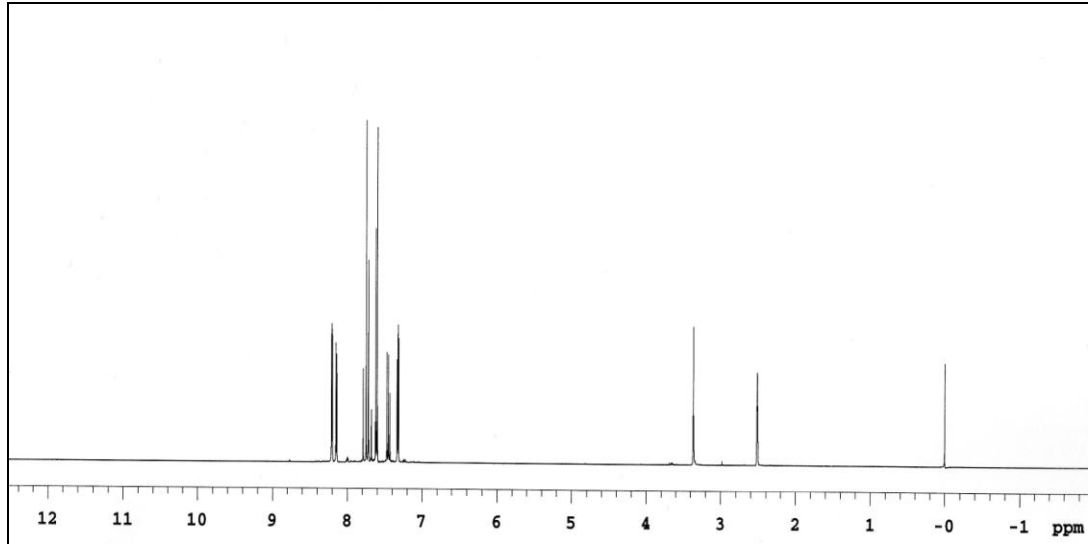
\* Bileşikle ilgili SciFinder Scholar veri tabanında hesaplanmış fizikokimyasal parametreler mevcut olup, deneysel bulgular bulunmamaktadır.



Şekil 9. 1e bileşiğinin IR spektrumu

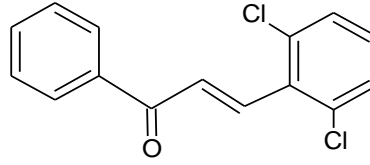
### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 7.31 (1H, dd,  $J_1$ :4.00 Hz,  $J_2$ :4.00 Hz, tiyofen H3); 7.45 (1H, dd,  $J_1$ : 8.00 Hz,  $J_2$ : 8.00 Hz 2,6-diklorofenil H4); 7.58-7.80 (4H, m, COCH=CH ve 2,6-diklorofenil H3, H5); 8.15 (1H, dd,  $J_1$ : 1.20 Hz,  $J_2$ : 1.20 Hz, tiyofen H4); 8.21 (1H, dd,  $J_1$ : 1.20 Hz,  $J_2$ : 1.20 Hz, tiyofen H5).



Şekil 10. 1e bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 6.1.1.6. 3-(2,6-Diklorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on [1f] (103)



0.58 mL (5 mmol) Asetofenon ve 0.875 g (5 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 90.79.

Açık sarı renkli toz madde; e.n. 84-85°C; Suda çözünmez; eterde, kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. (Referans e.n. 84-85°C).

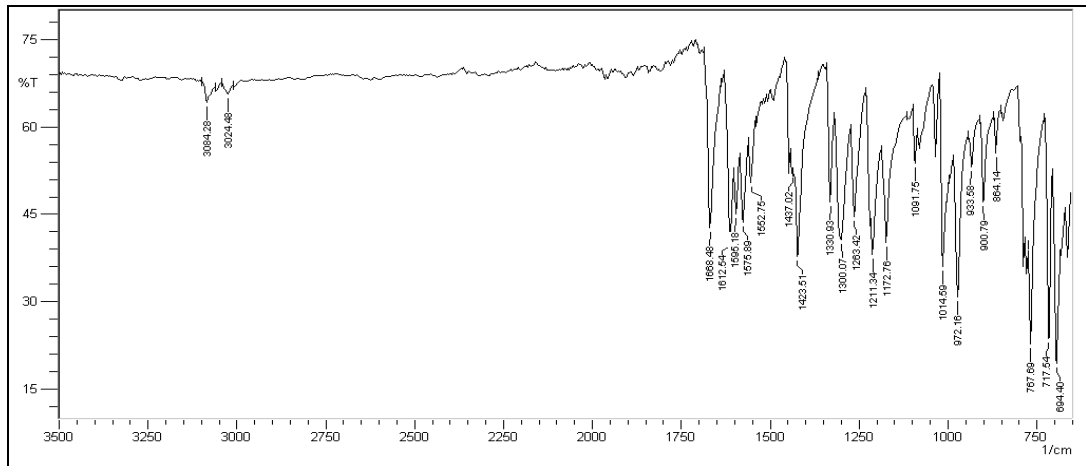
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 207 (4.61), 288 (4.37).

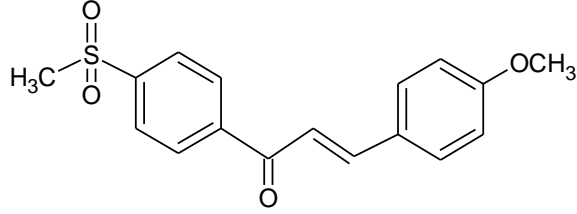
##### **IR Spektrumu:**

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3084, 3024 (=C-H g.b.), 1668 (C=O g.b.), 1612, 1595, 1575, 1552 (C=C g.b.); 1014 (Ar-Cl g.b.); 767, 717, 694 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



**Şekil 11.** 1f bileşiğinin IR spektrumu

### 6.1.1.7. 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1g] (23)



0.99 g (5 mmol) 4-(metilsülfonil)asetofenon ve 0.61 mL (5 mmol) 4-metoksibenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 82.93.

Sarı renkli toz madde; e.n. 159-161°C. Suda çözünmez; eterde az; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. (Referans e.n. 165-166°C).

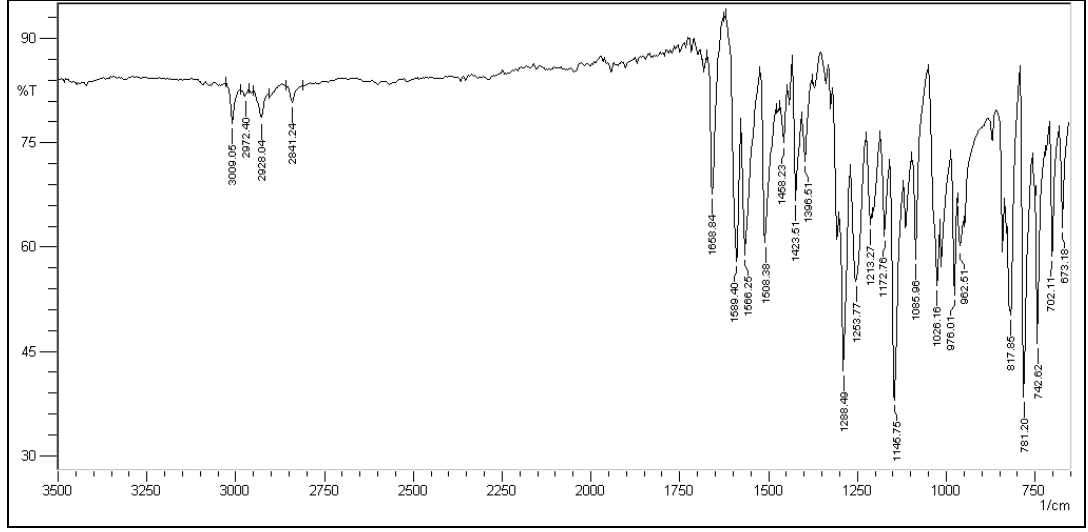
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 205 (4.32), 249 (4.24), 353 (4.21).

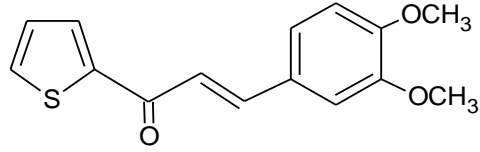
##### **IR Spektrumu:**

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3009 (=C-H g.b.); 2972, 2928, 2841 (C-H asimetric, simetric g.b.); 1658 (C=O g.b.); 1589, 1566, 1508 (C=C g.b.); 1288 ve 1145 (SO<sub>2</sub> asimetric, simetric g.b.); 1172 (C-O g.b.); 817 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 12. 1g bileşiğinin IR spektrumu

### 6.1.1.8. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1h] (104)



0.538 mL (5 mmol) 2-Asetiltiyofen ve 0.831 g (5 mmol) 3,4-dimetoksi-benzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 87.46.

Sarı renkli toz madde; e.n. 102-103°C; suda çözünmez; eterde az; kloroformda, metanolda, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. (Referans e.n. 106 °C).

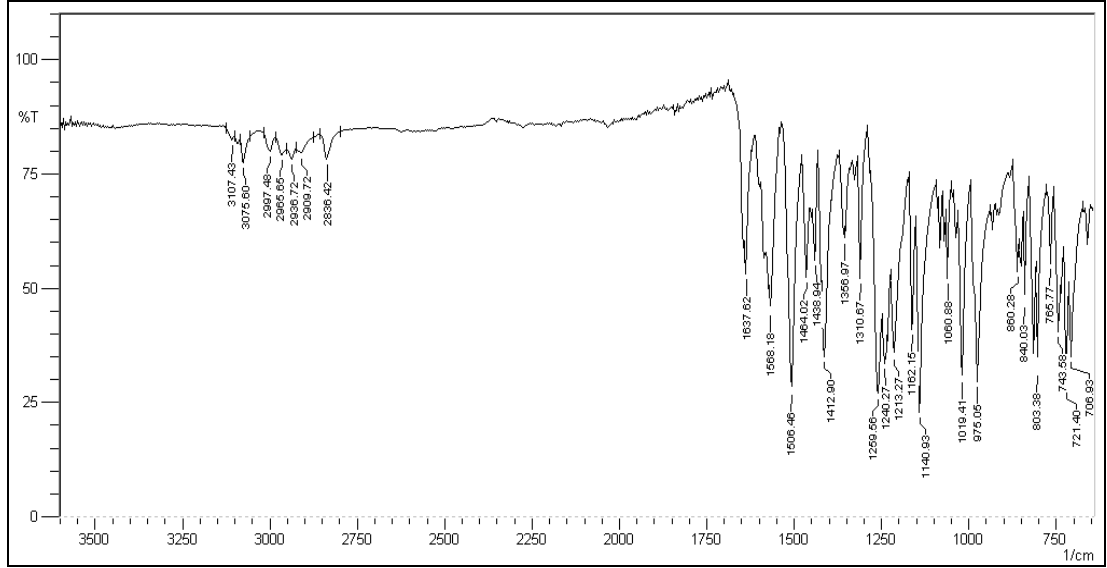
### **SPEKTRAL BULGULAR:**

#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 208 (4.41), 266 (4.15), 364 (4.40).

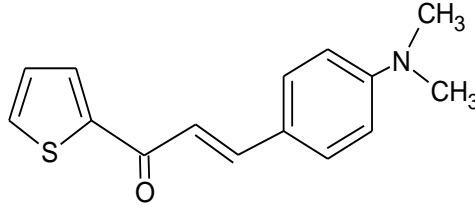
## IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3107, 3075, 2997, 2965 (=C-H g.b.); 2936, 2909, 2836 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1637 (C=O g.b.); 1568, 1506, 1464 (C=C g.b.); 1162 (C-O g.b.); 840, 803 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 13. 1h bileşiğinin IR spektrumu

### 6.1.1.9. 3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1i] (105)



0.538 mL (5 mmol) 2-Asetiltiyofen ve 0.746 g (5 mmol) 4-dimetilamino-benzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 73.82.

Turuncu renkli toz madde; e.n. 114-115°C; suda çözünmez; eterde az; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

(Referans e.n. 114 °C)

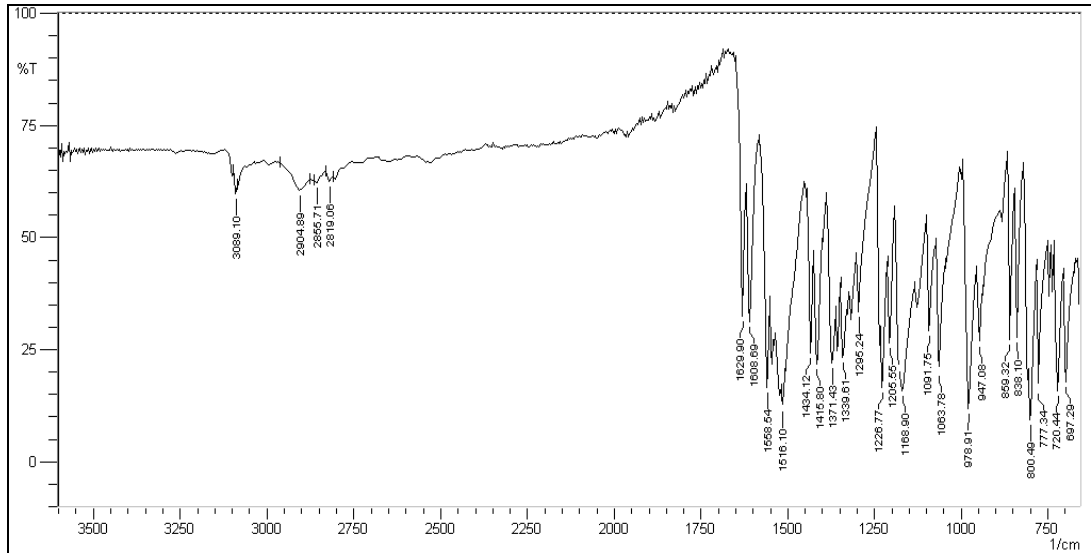
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 205 (4.28), 277 (4.16), 427 (4.56).

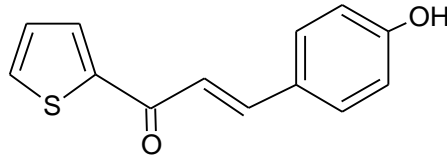
### IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$  maks. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3089 (=C-H g.b.); 2904, 2855, 2819 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1629 (C=O g.b.); 1608, 1558, 1516 (C=C g.b.); 1063 (C-N g.b.); 800 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 14. 1j bileşiğinin IR spektrumu

### 6.1.1.10. 3-(4-Hidroksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1j] (106)



0.538 mL (5 mmol) 2-Asetiltiyofen ve 0.614 g (5 mmol) 4-hidroksibenzaldehit, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür, 1 N hidroklorik asit ile ortam nötrale edilir, oluşan katı süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 73.40.

Koyu sarı renkli toz madde; e.n. 153-155°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

(Referans e.n. 180 °C)

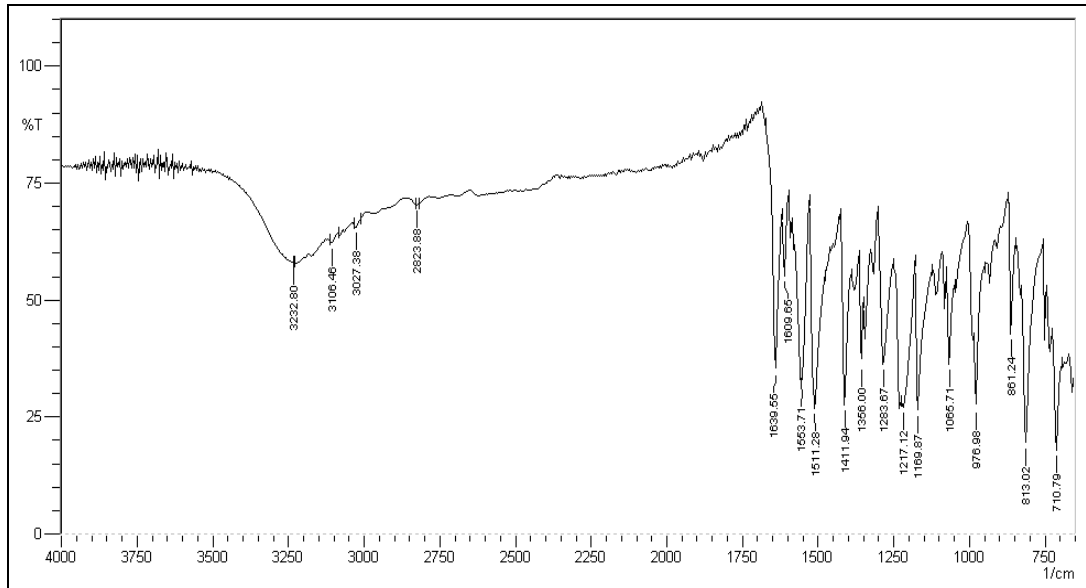
## **SPEKTRAL BULGULAR:**

### **UV Spektrumu:**

$\lambda$  maks. (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 205 (4.19), 253 (4.03), 359 (4.41).

### **IR Spektrumu:**

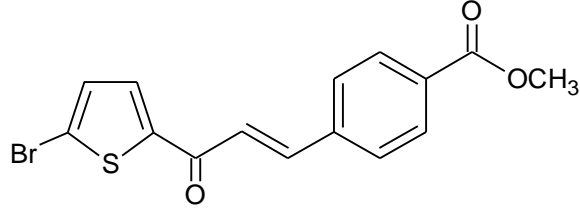
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3232 (O-H g.b.); 3106, 3027 (=C-H g.b.); 1639 (C=O g.b.); 1609, 1553, 1511 (C=C g.b.); 1217 (C-O g.b.); 813 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



**Şekil 15.** 1j bileşiğinin IR spektrumu



#### 6.1.1.11. Metil 4-[3-(5-bromotiyofen-2-il)-3-oksoprop-1-en-1-il]benzoat [1k]



1.025 g (5 mmol) 2-Asetil-5-bromotiyofen ve 0.820 g (5 mmol) metil 4-formilbenzoat, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 83.14.

Açık sarı renkli toz madde; e.n. 179-180°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda az; metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>S (M.A.= 351.215 g/mol)

Hesaplanan : C:%51.30; H:%3.16; S:%9.13

Bulunan : C:%50.11; H:%2.94; S:%8.93

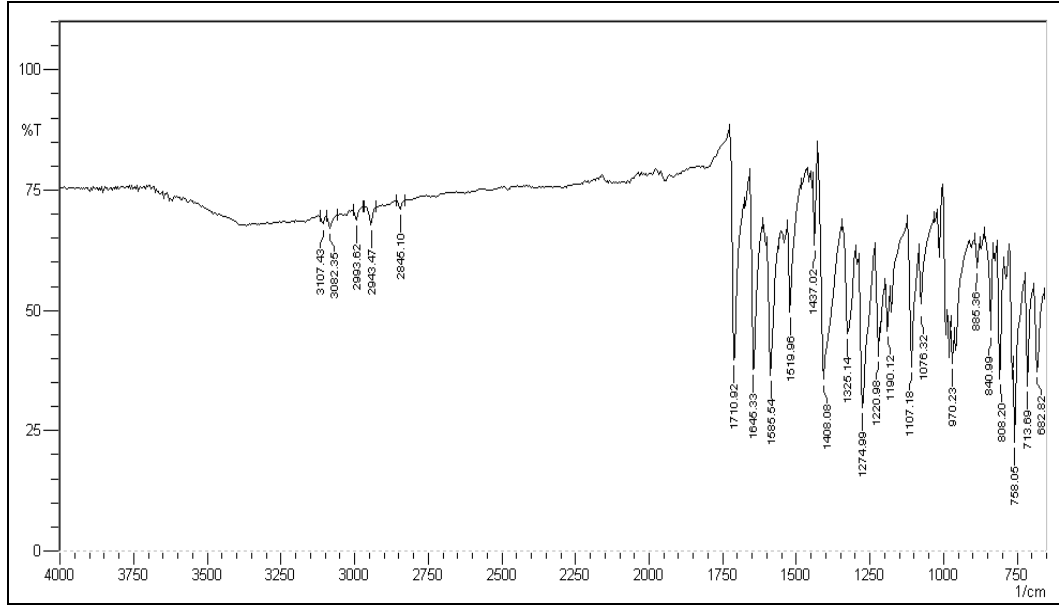
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 205 (4.23), 234 (3.84) omuz, 332 (4.51).

##### **IR Spektrumu:**

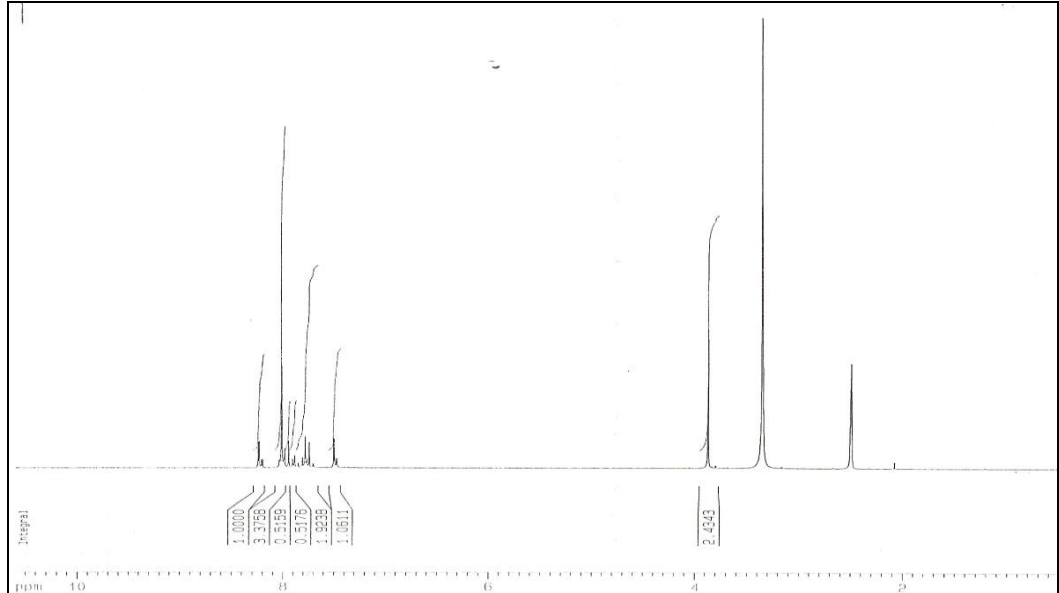
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3107, 3082, 2993 (=C-H g.b.); 2943, 2845 (C-H asimetric, simetric g.b.); 1710 (C=O ester g.b.); 1645 (C=O g.b.); 1585, 1519 (C=C g.b.); 1107 ve 1076 (C-O-C asimetric, simetric g.b.); 970 (Ar-Br g.b.); 808 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



**Şekil 16.** 1k bileşiğinin IR spektrumu

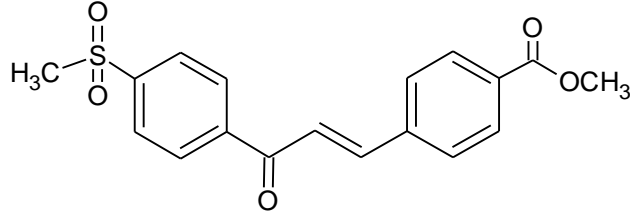
### **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 3.86 (3H, s, -COOCH<sub>3</sub>); 7.48 (1H, d, J: 4.10 Hz, tiyofen H3); 7.75-8.07 (6H, m, COCH=CH ve metil benzoat H2, H3, H5, H6); 8.23 (1H, d, J: 4.10 Hz, tiyofen H4).



**Şekil 17.** 1k bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 6.1.1.12. Metil 4-{3-[4-(metilsülfolil)fenil]-3-oksoprop-1-en-1-il}benzoat [11]



0.99 g (5 mmol) 4-(metilsülfolil)asetofenon ve 0.820 g (5 mmol) metil 4-formilbenzoat, 5.2.1.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra metanolden kristallendirilir. Verim: % 62.21.

Açık sarı renkli toz madde; e.n. 173-174°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfolksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (M.A.= 344.381 g/mol)

Hesaplanan : C: %62.78; H: %4.68; S: %9.31

Bulunan : C: %61.95; H: %4.61; S: %9.25

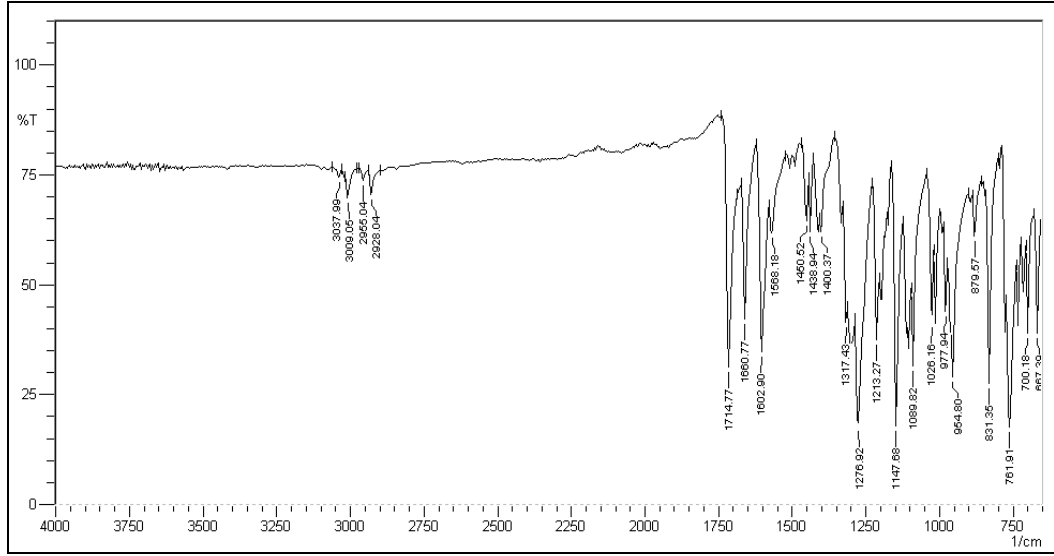
### **SPEKTRAL BULGULAR:**

#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 206 (4.55), 252 (4.32), 316 (4.64).

#### **IR Spektrumu:**

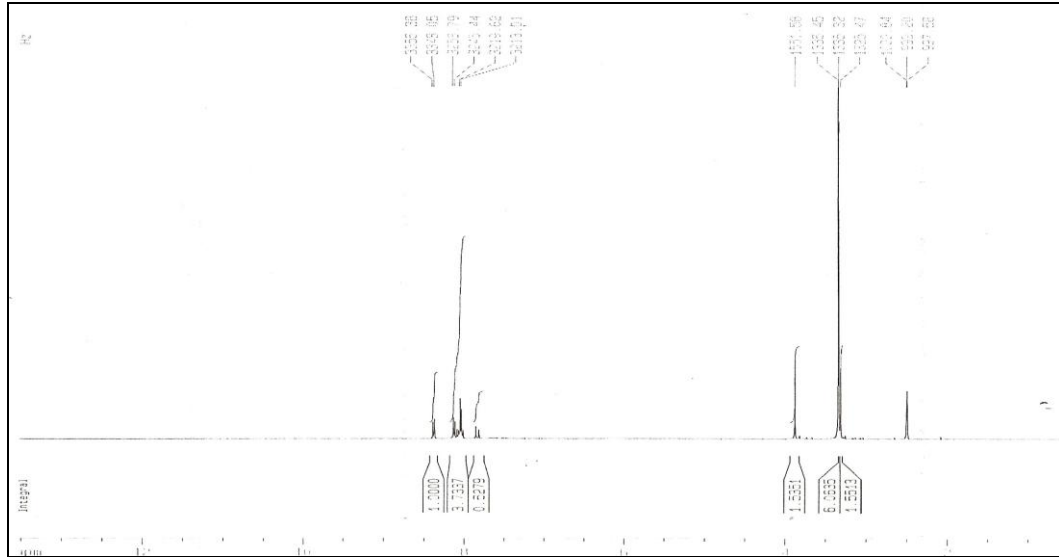
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3037, 3009 (=C-H g.b.); 2955, 2928 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1714 (C=O ester g.b.); 1660 (C=O g.b.); 1602, 1568 (C=C g.b.); 1276 ve 1147 (SO<sub>2</sub> asimetrik, simetrik g.b.); 1089 ve 1026 (C-O-C asimetrik, simetrik g.b.); 831 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 18. 11 bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

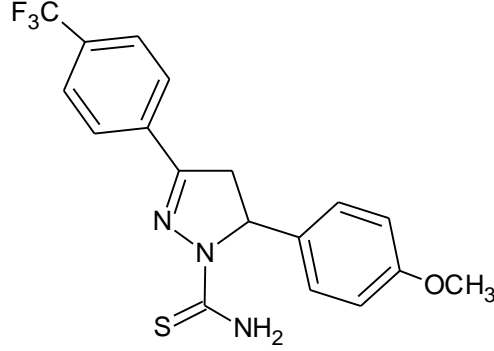
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 3.30 (3H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); 7.75-8.10 (6H, m, COCH=CH ve metil benzoat H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 8.12 (2H, d, J: 8.35 Hz, 4-metilsülfonilfenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8.37 (2H, d, J: 8.33 Hz, 4-metilsülfonilfenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>).



Şekil 19. 11 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 6.1.2. 3, 5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid'ler

#### 6.1.2.1. 5-(4-Metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid [2a]



0.612 g (2 mmol) 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on [1a] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 72.

Sarı renkli toz madde; e.n. 200-202°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS (M.A.= 379.399 g/mol)

Hesaplanan : C: % 56.98; H: % 4.25; N: % 11.08; S: % 8.45

Bulunan : C: % 56.83; H: % 4.12; N: % 11.07; S: % 7.67

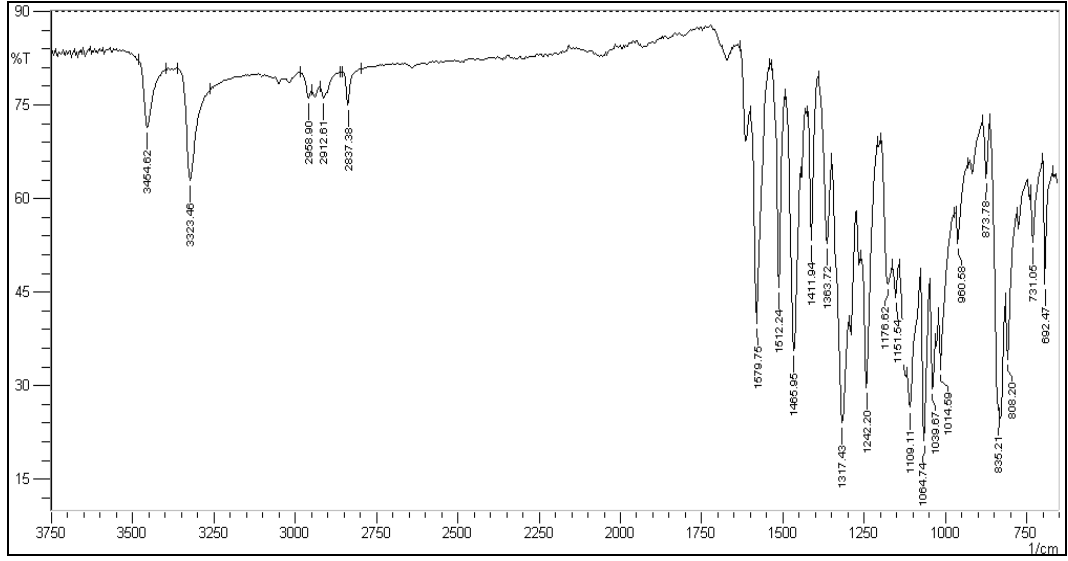
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 204 (4.553), 226 (4.488), 332 (4.527).

##### **IR Spektrumu:**

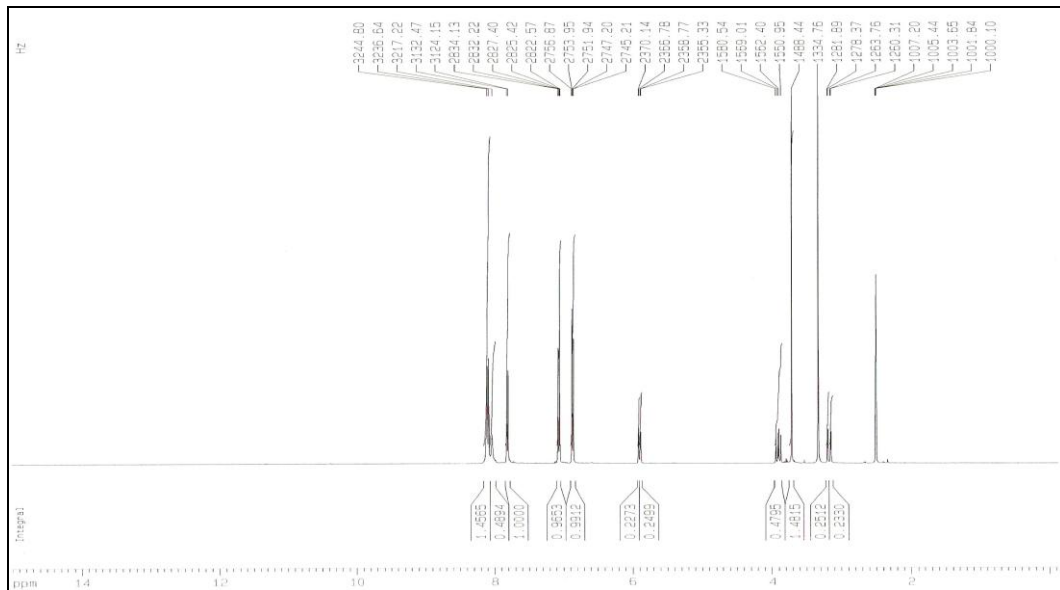
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3454, 3323 (N-H g.b.); 3004, 2958 (=C-H g.b.); 2912, 2837 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1579 (C=N g.b.); 1512 (N-H e.b.); 1465, 1411 (C=C g.b.); 1363 (C=S g.b.); 1317 (C-F g.b.); 835 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 20. 2a bileşiğinin IR spektrumu

### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu:

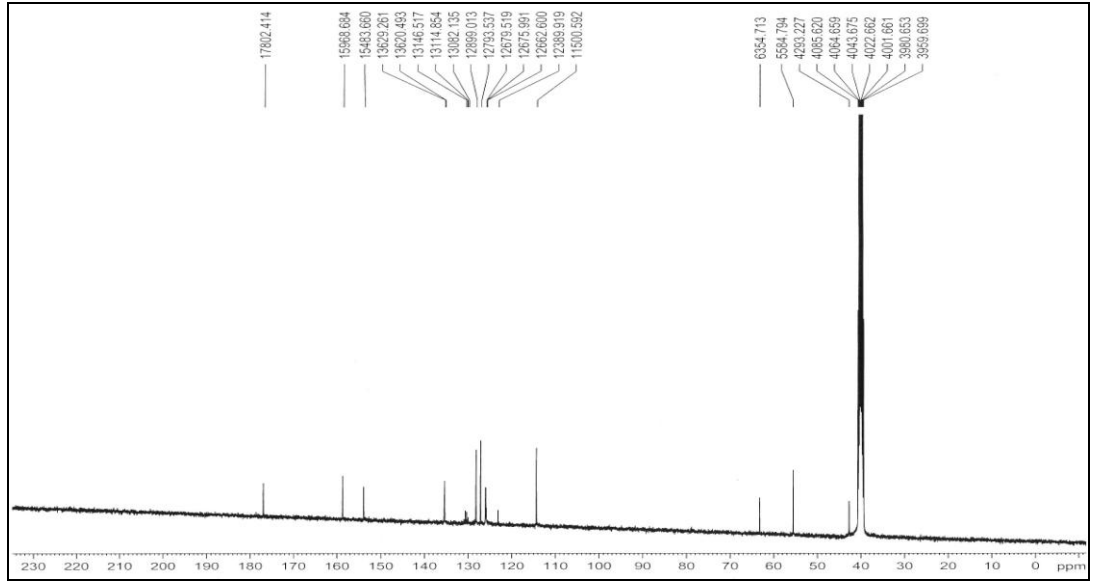
(400 MHz), (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 3.17 (1H, dd,  $H_A$ ,  $J_{AB}$ : 18.13 Hz,  $J_{AX}$ : 3.45 Hz); 3.72 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); 3.91 (1H, dd,  $H_B$ ,  $J_{BA}$ : 18.14 Hz,  $J_{BX}$ : 11.45 Hz); 5.90 (1H, dd,  $H_X$ ,  $J_{XA}$ : 3.44 Hz,  $J_{XB}$ : 11.45 Hz); 6.86 (2H, d, J: 8.74 Hz, 4-metoksifenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.07 (2H, d, J: 8.71 Hz, 4-metoksifenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7.81 (2H, d, J: 8.32 Hz, 4-triflorometilfenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8.03 (1H, ys, NH); 8.07-8.16 (2H, d, J: 8.16 Hz, 4-triflorometilfenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> ve 1H, ys, NH).



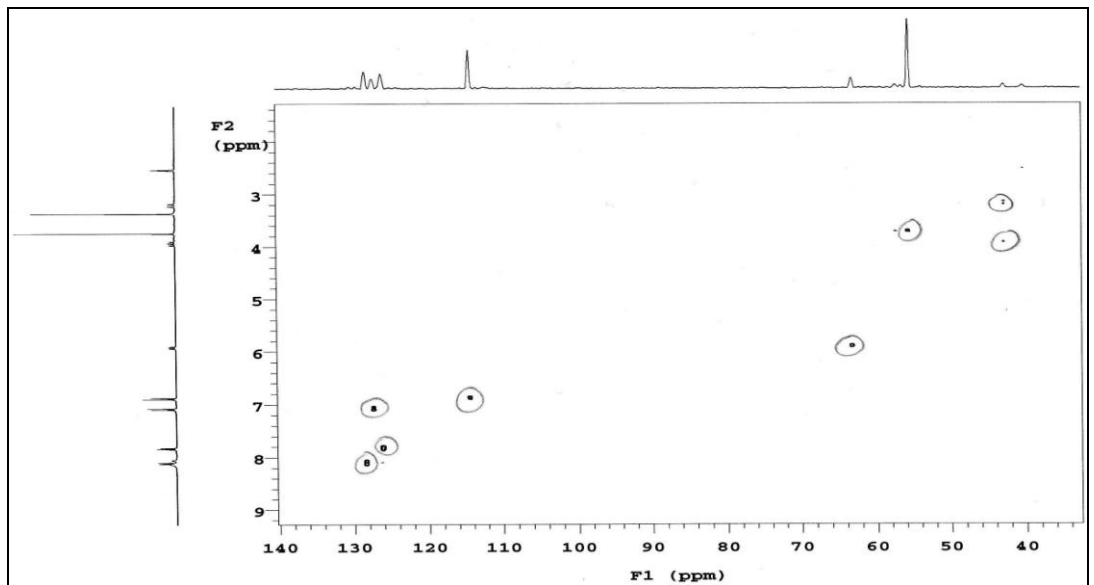
Şekil 21. 2a bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

### **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 42.93 (pirazolin C4); 55.84 (OCH<sub>3</sub>); 63.54 (pirazolin C5); 115.00, 123.89, 126.62, 126.75, 126.79, 127.93, 128.99, 131.14, 131.46, 136.20, 136.29, 159.68 (aromatik C ve CF<sub>3</sub>); 154.83 (pirazolin C3); 178.02 (C=S).



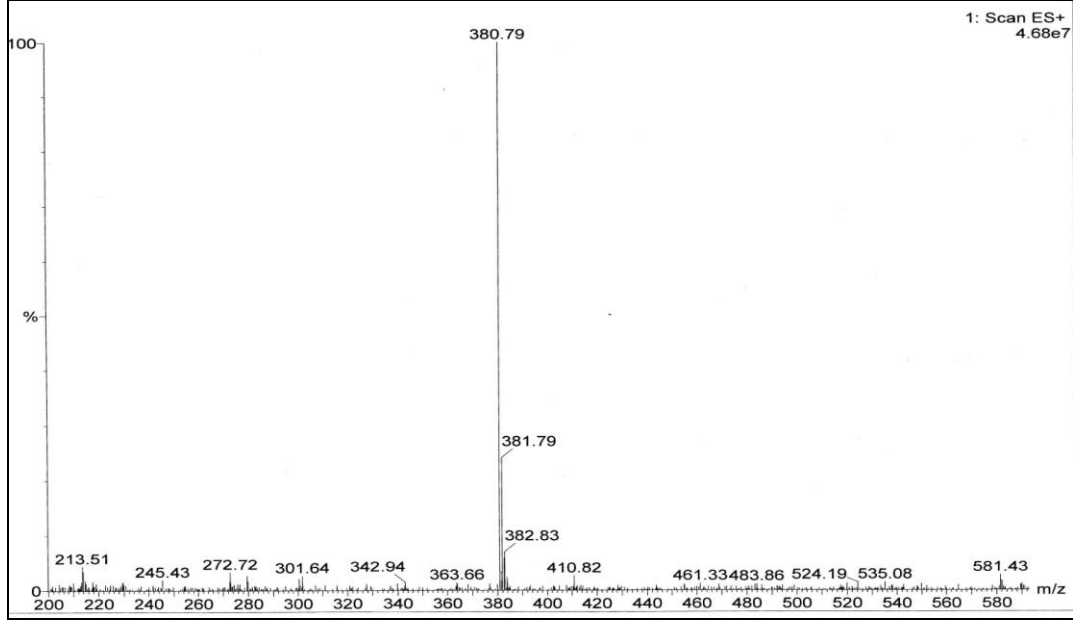
Şekil 22. 2a bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Şekil 23: 2a bileşiğinin HSQC-2D Spektrumu

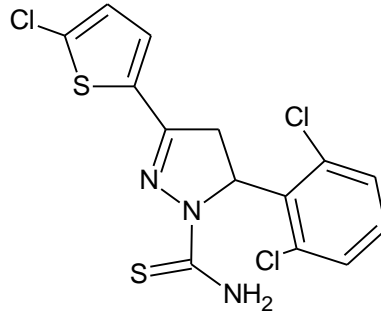
### **Kütle Spektrumu:**

(ES, m/z, %): 380.79 [MH]<sup>+</sup>, (100); 381.79 [MH+1]<sup>+</sup>, (25); 382.83 [MH+2]<sup>+</sup>, (8).



Şekil 24. 2a bileşiminin kütle spektrumu

### **6.1.2.2. 3-(5-Klorotiyofen-2-il)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyamid [2b]**



0.635 g (2 mmol) 1-(5-klorotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1b] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 44.87.



Sarı renkli toz madde; e.n. 256-257°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{14}H_{10}Cl_3N_3S_2$  (M.A.= 390.738 g/mol)

Hesaplanan : C: % 43.03; H: % 2.58; N: % 10.75; S: % 16.41

Bulunan : C: % 43.12; H: % 2.42; N: % 10.66; S: % 17.03

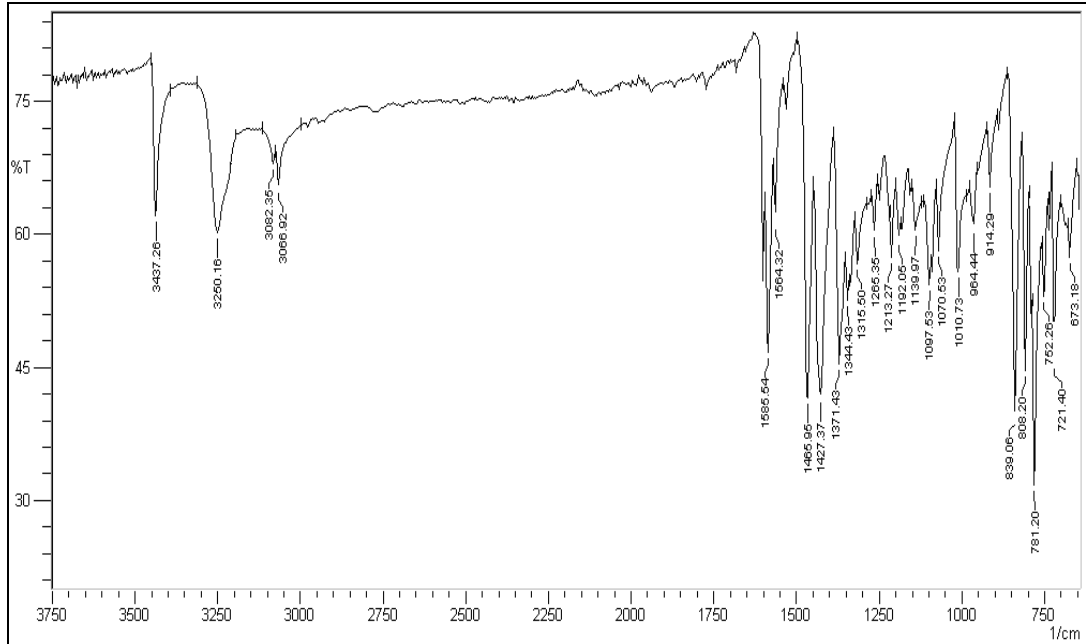
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda$  maks. (EtOH) (nm) : 203, 248, 347.

### IR Spektrumu:

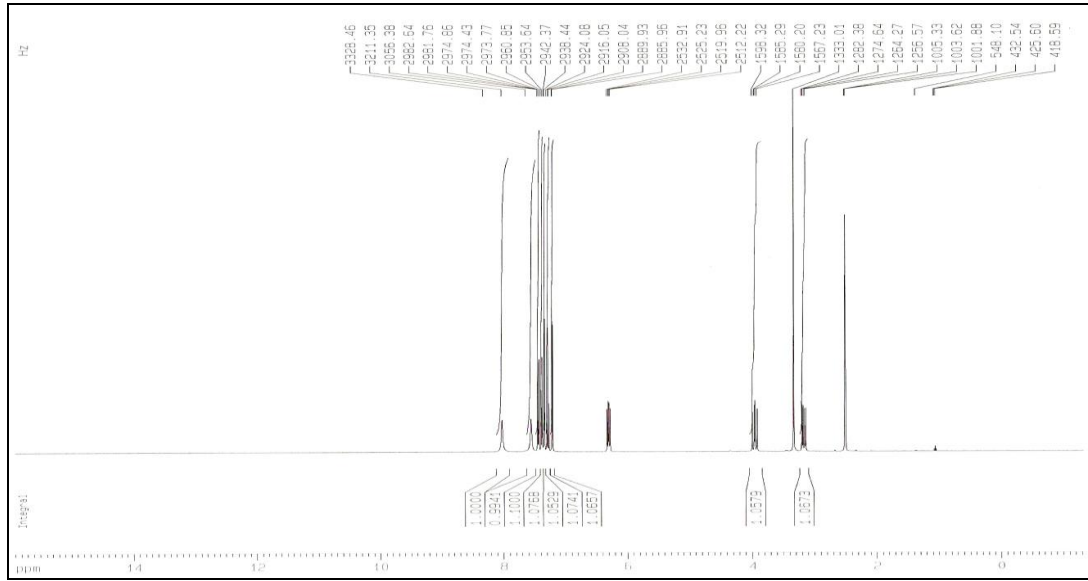
$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3437, 3250 (N-H g.b.); 3082, 3066 (=C-H g.b.); 1585 (C=N g.b.); 1564 (N-H e.b.); 1465, 1427 C=C g.b.); 1371 (C=S g.b.); 1010 (Ar-Cl g.b.); 781, 721 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 25. 2b bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

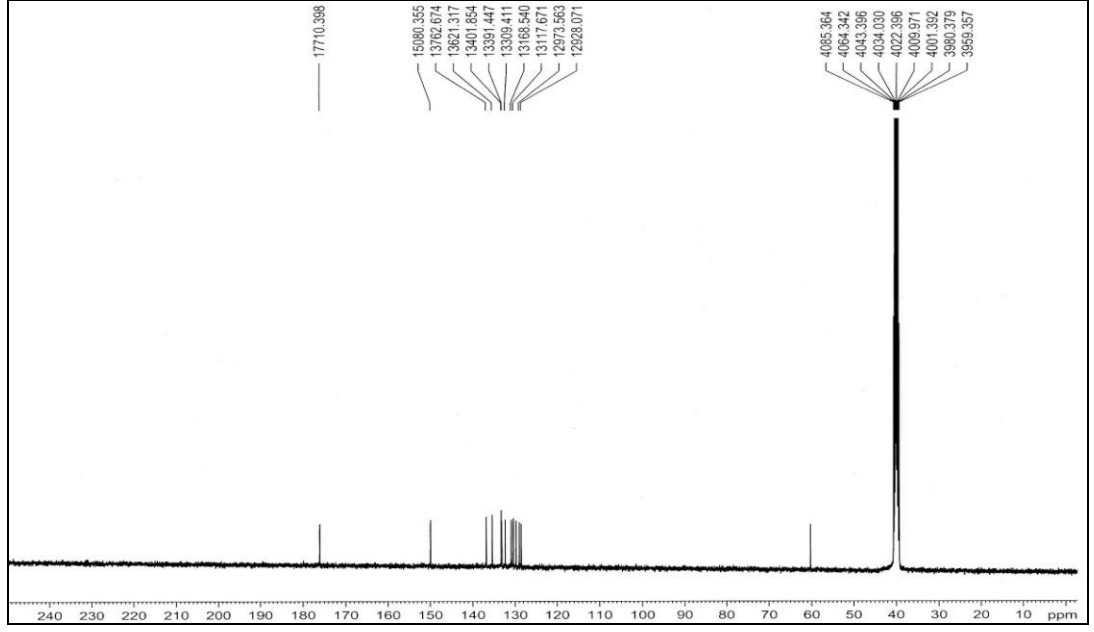
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 3.17 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 18.07 Hz, J<sub>AX</sub>: 7.70 Hz); 3.96 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 18.06 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.97 Hz); 6.31 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 7.68 Hz, J<sub>XB</sub>: 12.95 Hz); 7.22 (1H, d, J: 3.97 Hz, tiyofen H3); 7.26 (1H, t, J<sub>1</sub>: 8.03 Hz, J<sub>2</sub>: 8.01 Hz, 2,6-diklorofenil H4); 7.35 (1H, d, J: 3.93 Hz, tiyofen H4); 7.39 (1H, d, J: 7.21 Hz, 2,6-diklorofenil H3); 7.45 (1H, d, J: 7.33 Hz, 2,6-diklorofenil H5); 7.57( 1H, ys, NH); 8.03( 1H, ys, NH).



Şekil 26. 2b bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

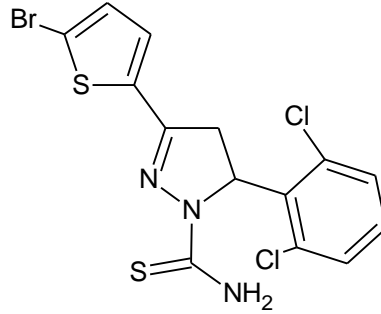
### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 40.34 (pirazolin C4); 60.0 (pirazolin C5); 129.28, 129.73, 131.17, 131.68, 133.09, 133.91, 134.01, 136.21, 137.62 (aromatik C); 150.80 (pirazolin C3); 177.10 (C=S)



Şekil 27. 2b bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.1.2.3. 3-(5-Bromotiyofen-2-il)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyamid [2c]



0.724 g (2 mmol) 1-(5-bromotiyofen-2-il)-3-(2,6-diklorofenil)prop-2-en-1-on [1c] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 52.00.

Sarı renkli toz madde; e.n. 259-260°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{14}H_{10}BrCl_2N_3S_2$  (M.A.= 435.189 g/mol)

Hesaplanan : C: % 38.64; H: % 2.32; N: % 9.66; S: % 14.74

Bulunan : C: % 38.06; H: % 2.34; N: % 8.43; S: % 14.89

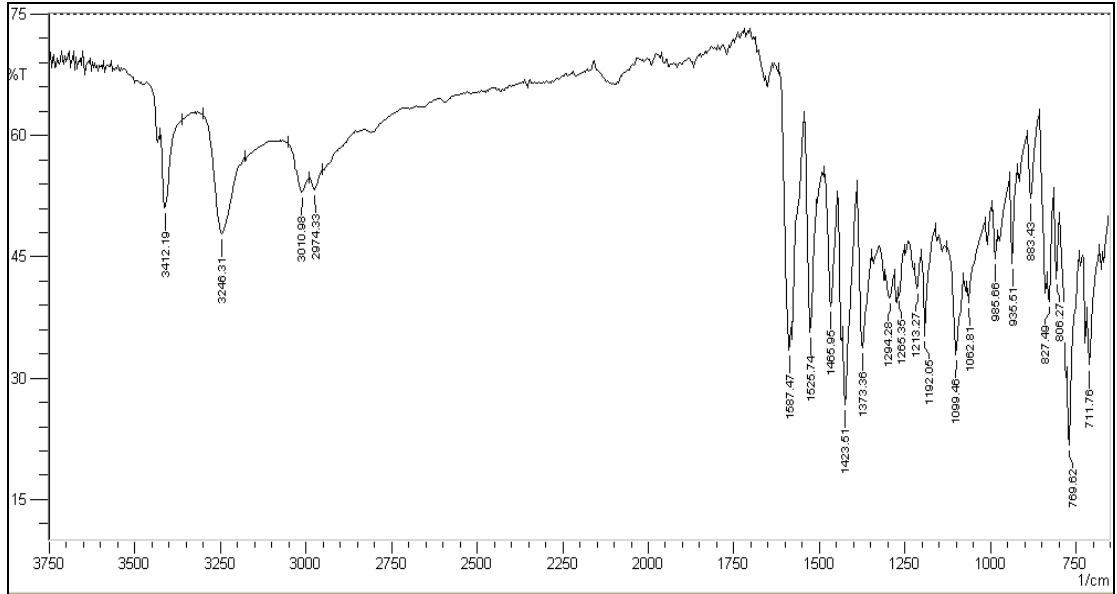
## **SPEKTRAL BULGULAR:**

### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) : 202, 221, 250, 348.

### **IR Spektrumu:**

$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3412, 3246 (N-H g.b.); 3010, 2974 (=C-H g.b.); 1587 (C=N g.b.); 1525 (N-H e.b.); 1465, 1423 (C=C g.b.); 1373 (C=S g.b.); 769, 711 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).

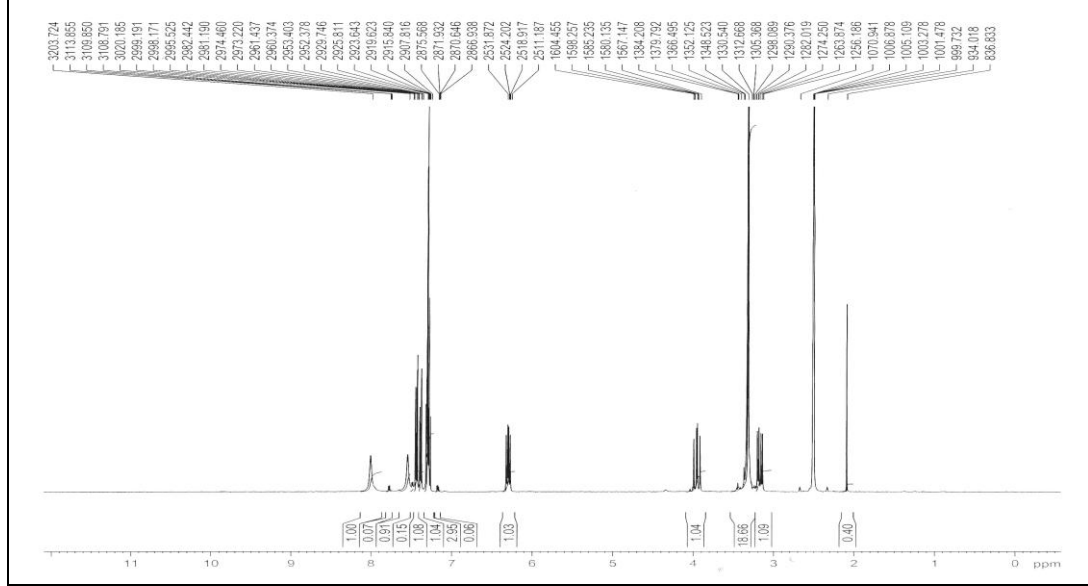


Şekil 28. 2c bileşiğinin IR spektrumu

### **$^1H$ -NMR Spektrumu:**

(400 MHz), (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 3.13 (1H, dd,  $H_A$ ,  $J_{AB}$ : 18.06 Hz,  $J_{AX}$ : 7.68 Hz); 3.97 (1H, dd,  $H_B$ ,  $J_{BA}$ : 18.08 Hz,  $J_{BX}$ : 13.02 Hz); 6.29 (1H, dd,  $H_X$ ,  $J_{XA}$ : 7.67 Hz,  $J_{XB}$ : 13.01 Hz); 7.30 (3H, m, 2,6-diklorofenil  $H_4$  ve tiyofen  $H_3$ ,  $H_4$ ); 7.39 (1H, d, J:

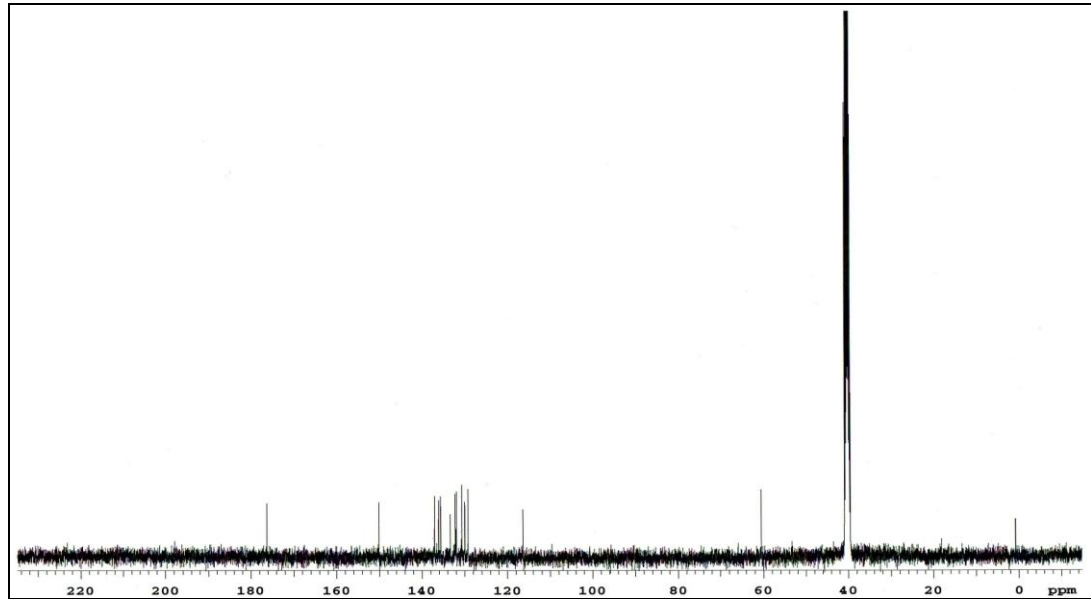
7.99 Hz, 2,6-diklorofenil H3); 7.43 (1H, d, J: 7.97 Hz, 2,6-diklorofenil H5); 7.55(1H, ys, NH); 8.00 (1H, ys, NH).



Şekil 29. 2c bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

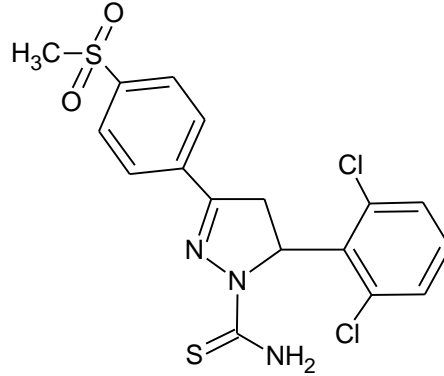
### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 60.49 (pirazolin C5); 116.37, 129.15, 129.91, 130.59, 131.89, 132.16, 133.31, 135.59, 136.06, 137.02 (aromatik C); 149.98 (pirazolin C3); 176.19 (C=S).



Şekil 30. 2c bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**6.1.2.4. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-[4-(metilsülfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2d]**



0.710 g (2 mmol) 3-(2,6-diklorofenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1d] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 38.82.

Koyu sarı renkli toz madde; e.n. 264-265°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M.A.= 428.356 g/mol)

Hesaplanan : C: % 47.67; H: % 3.53; N: % 9.81; S: % 14.97

Bulunan : C: % 47.76; H: %3.72; N: % 9.68; S: % 15.09

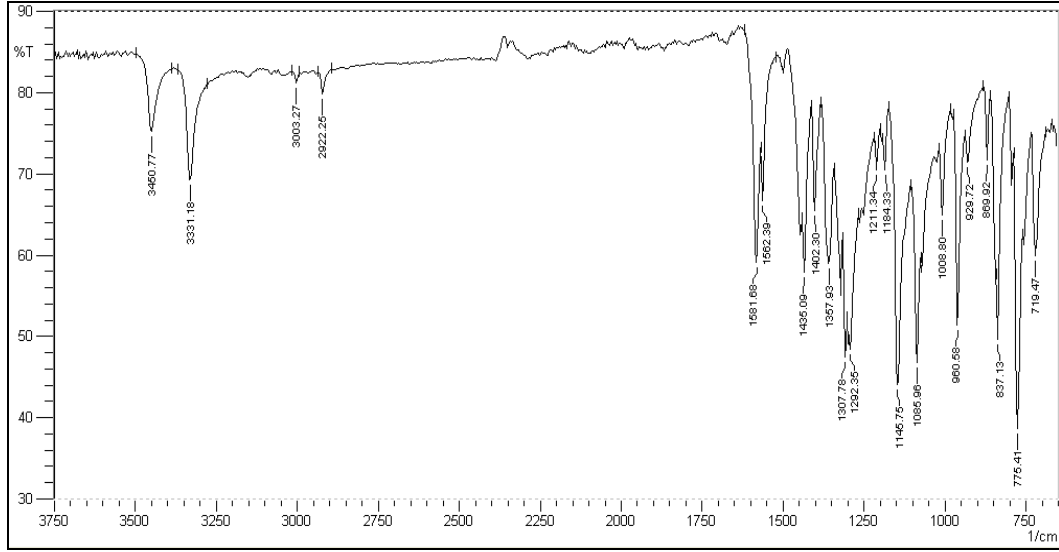
**SPEKTRAL BULGULAR:**

**UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) : 205, 232, 317.

**IR Spektrumu:**

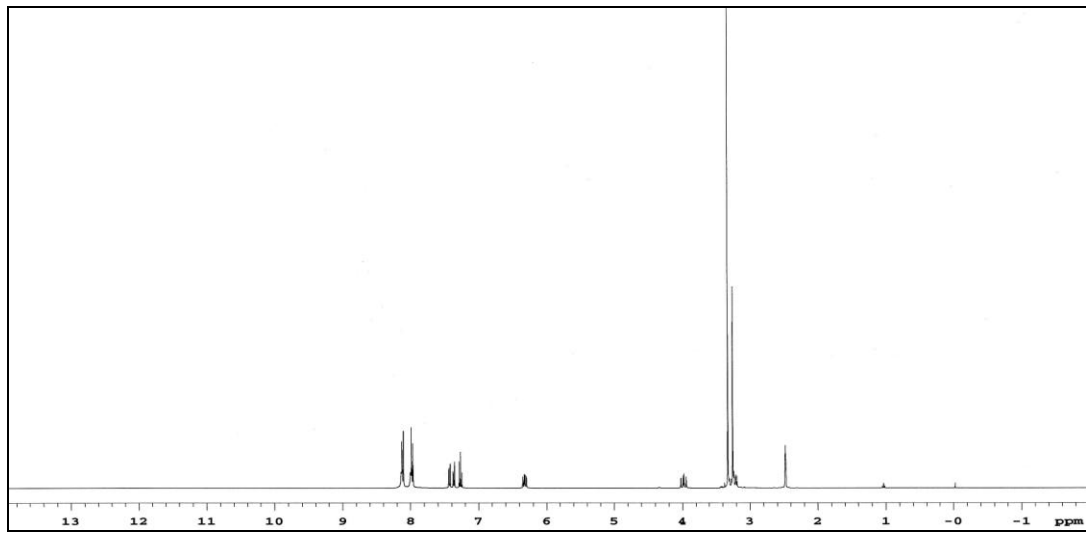
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3450, 3331 (N-H g.b.); 3003 (=C-H g.b.); 2922 (C-H g.b.); 1581 (C=N g.b.); 1562 (N-H e.b.); 1435, 1402 (C=C g.b.); 1357 (C=S g.b.); 1292 ve 1146 (SO<sub>2</sub> asimetrik, simetrik g.b.); 1008 (Ar-Cl g.b.); 837, 775, 719 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 31. 2d bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

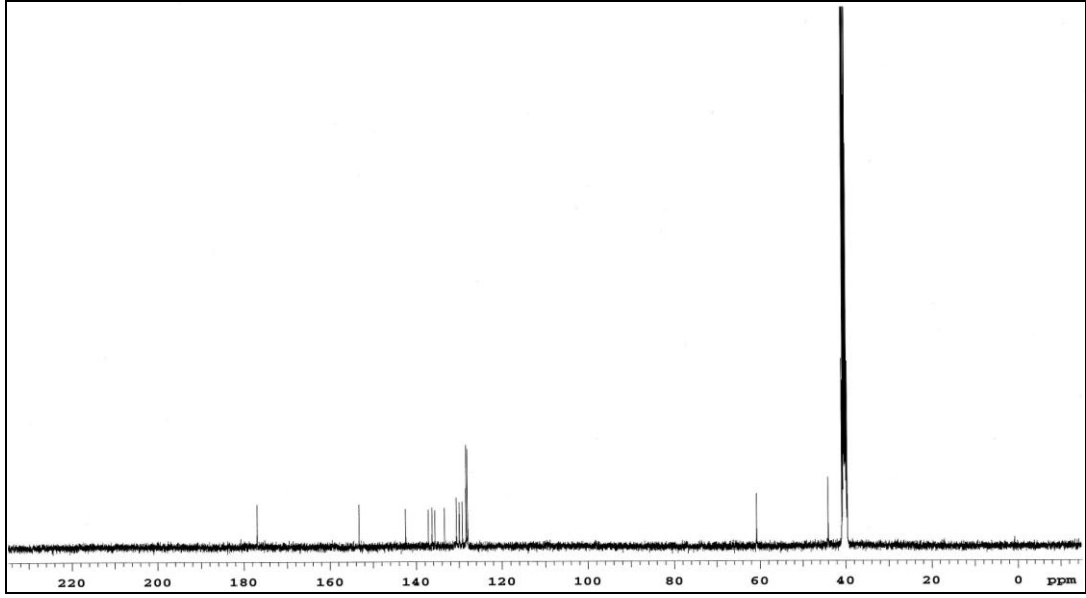
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.22 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 18.36 Hz, J<sub>AX</sub>: 7.43 Hz); 3.25 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.98 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 18.36 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.90 Hz); 6.32 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 7.81 Hz, J<sub>XB</sub>: 13.28 Hz); 7.23 (1H, t, J<sub>1</sub>: 7.82 Hz, J<sub>2</sub>: 8.20 Hz, 2,6-diklorofenil H4); 7.36 (1H, d, J: 8.21 Hz, 2,6-diklorofenil H3); 7.43 (1H, d, J: 8.21 Hz, 2,6-diklorofenil H5); 7.97 (2H, d, J: 8.60 Hz, 4-metilsülfonilfenil H2, H6); 8.12 (2H, d, J: 8.20 Hz, 4-metilsülfonilfenil H3, H5); 8.0 (1H, ys, NH); 8.14 (1H, ys, NH).



Şekil 32. 2d bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

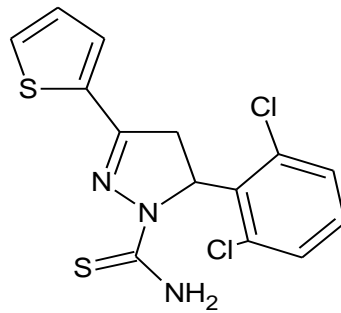
### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 44.02 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 60.72 (pirazolin C5); 127.96, 128.31, 129.15, 129.91, 130.59, 133.40, 135.61, 136.29, 137.12, 142.39 (aromatik C); 153.19 (pirazolin C3); 176.85 (C=S).



Şekil 33. 2d bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

#### 6.1.2.5. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyo amid [2e]



0.566 g (2 mmol) 3-(2,6-Diklorofenil)1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1e] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 41.88.



Sarı renkli toz madde; e.n. 202-203°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{14}H_{11}Cl_2N_3S_2$  (M.A.= 356.293 g/mol)

Hesaplanan : C: % 47.19; H: % 3.11; N: % 11.79; S: % 18.00

Bulunan : C: % 47.52; H: % 3.08; N: % 10.88; S: % 18.38

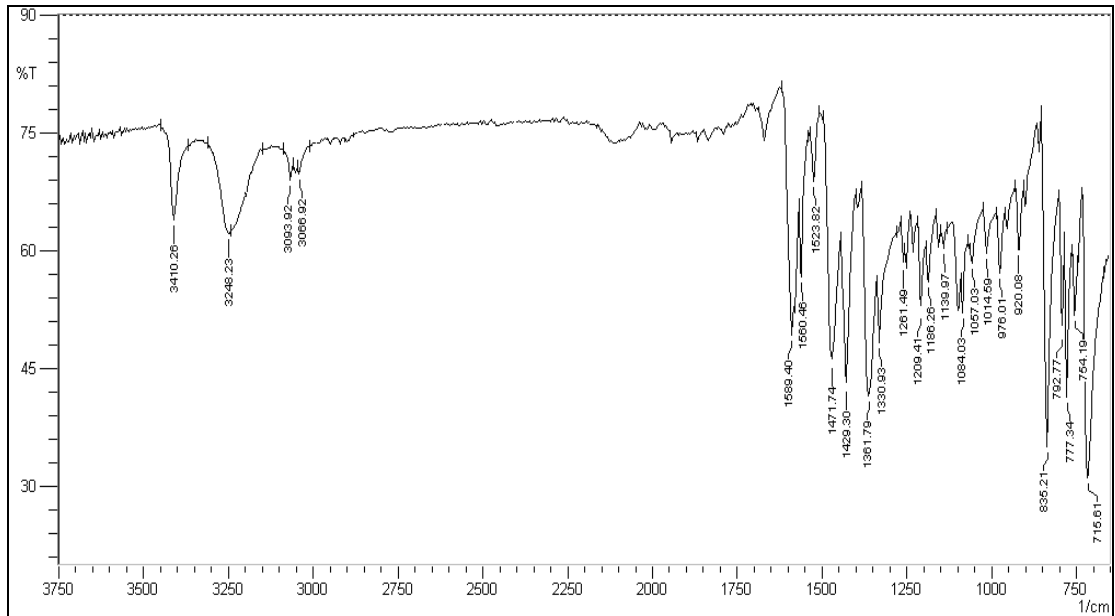
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) : 204, 224 omuz, 338.

### IR Spektrumu:

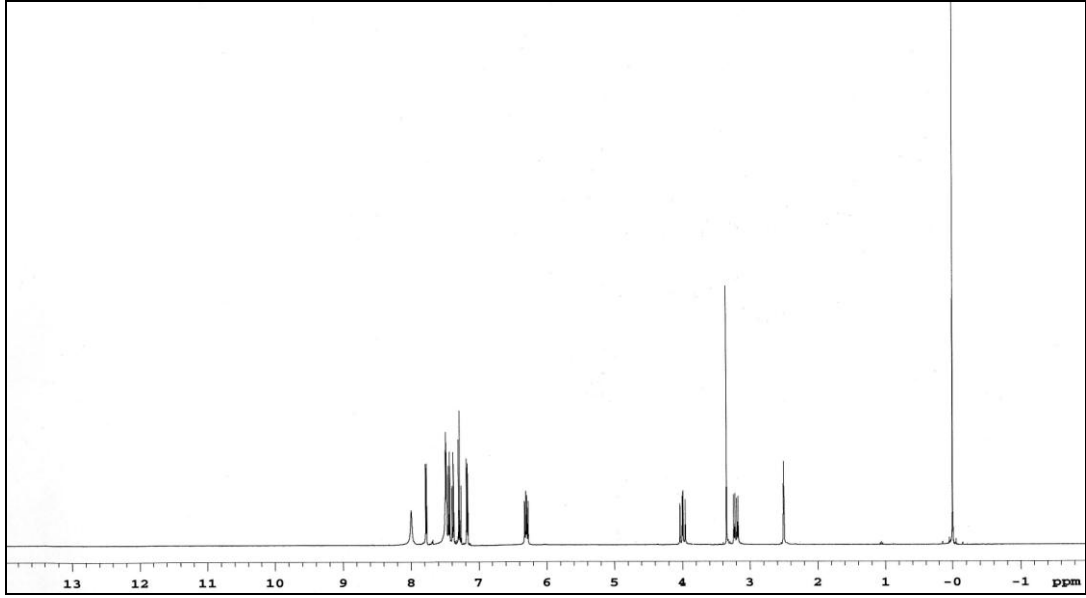
$\bar{\nu}$  maks. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3248 (N-H g.b.); 3093, 3066 (=C-H g.b.); 1589 (C=N g.b.); 1560 (N-H e.b.); 1523, 1471, 1429 (C=C g.b.); 1361 (C=S g.b.); 1014 (Ar-Cl g.b.); 777, 715 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 34. 2e bileşiğinin IR spektrumu

### **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

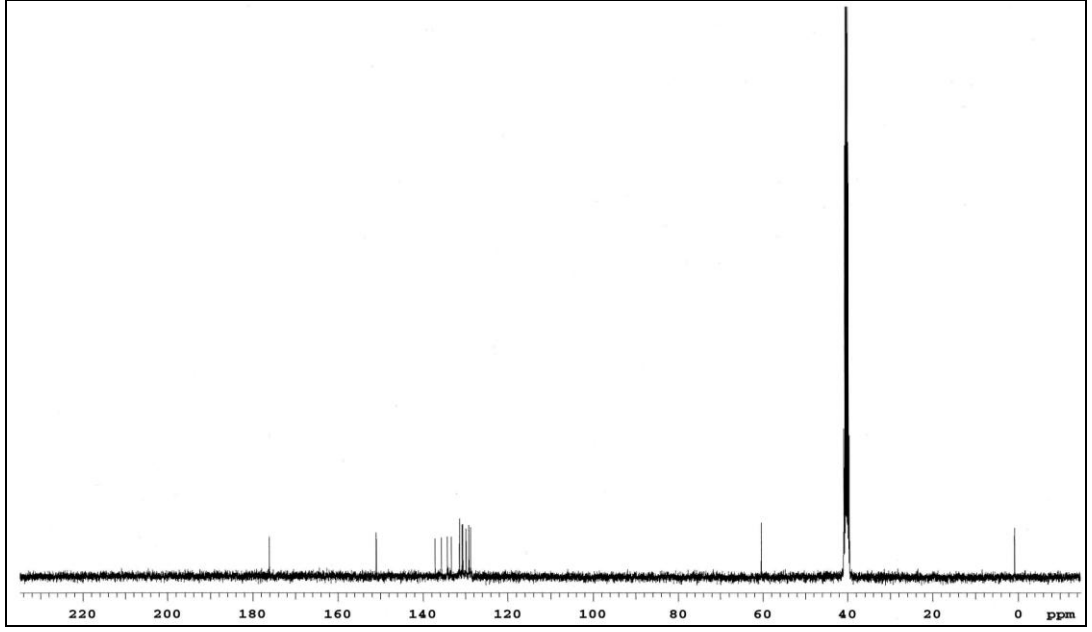
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.20 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 18.40 Hz, J<sub>AX</sub>: 7.60 Hz); 4.00 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 18.40 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.80 Hz); 6.30 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 7.60 Hz, J<sub>XB</sub>: 12.80 Hz); 7.17 (1H, dd, J<sub>1</sub>: 3.60 Hz, J<sub>2</sub>: 3.60 Hz, tiyofen H4); 7.24-7.46 (3H, m, 2,6-diklorofenil H-3, H4, H5); 7.47-7.52 (2H, d, J: 3.20 Hz, tiyofen H3 ve NH); 7.78 (1H, d, J: 4.80 Hz, tiyofen H5); 8.00 (1H, ys, NH).



**Şekil 35.** 2e bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

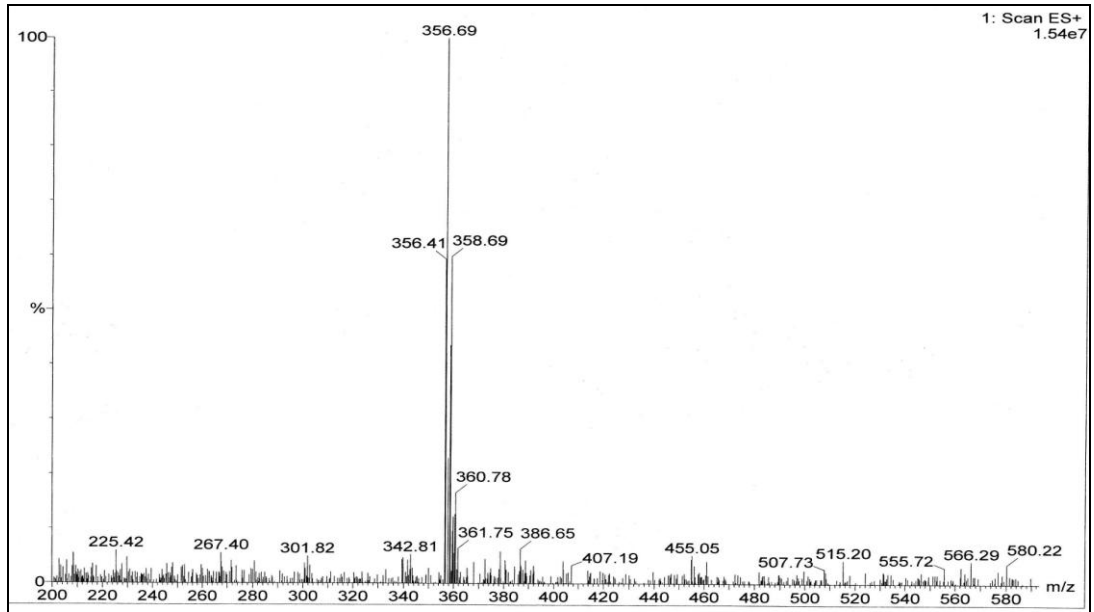
(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 40.93 (pirazolin C4); 60.34 (pirazolin C5); 128.76, 129.14, 129.85, 130.58, 130.75, 131.35, 133.30, 134.26, 135.61, 137.14 (aromatik C); 150.92 (pirazolin C3); 176.10 (C=S).



Şekil 36. 2e bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

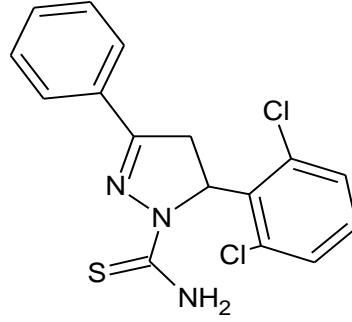
**Kütle Spektrumu:**

(ES, m/z, %): 356.69 [ $\text{M}^+$ ], (100); 357.69 [ $\text{MH}^+$ ], (20); 358.69 [ $\text{MH}+1^+$ ], (59); 360.78 [ $\text{MH}+3^+$ ], (17).



Şekil 37. 2e bileşiğinin kütle spektrumu

#### 6.1.2.6. 5-(2,6-Diklorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2f]



0.554 g (2 mmol) 3-(2,6-Diklorofenil)1-fenilprop-2-en-1-on [1f] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 42.85.

Açık sarı renkli toz madde; e.n. 209-210°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{16}H_{13}Cl_2N_3S$  (M.A.= 350.265 g/mol)

Hesaplanan : C: % 54.86; H: % 3.74; N: % 12.00; S: % 9.15

Bulunan : C: % 54.78; H: % 3.87; N: % 11.94; S: % 9.11

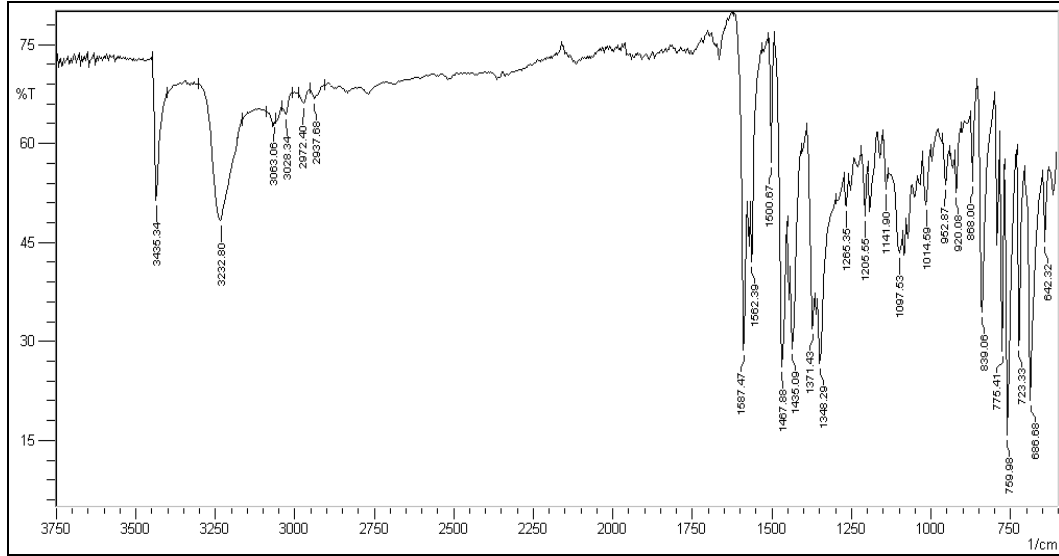
#### **SPEKTRAL BULGULAR:**

##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) : 203, 222 omuz, 321.

##### **IR Spektrumu:**

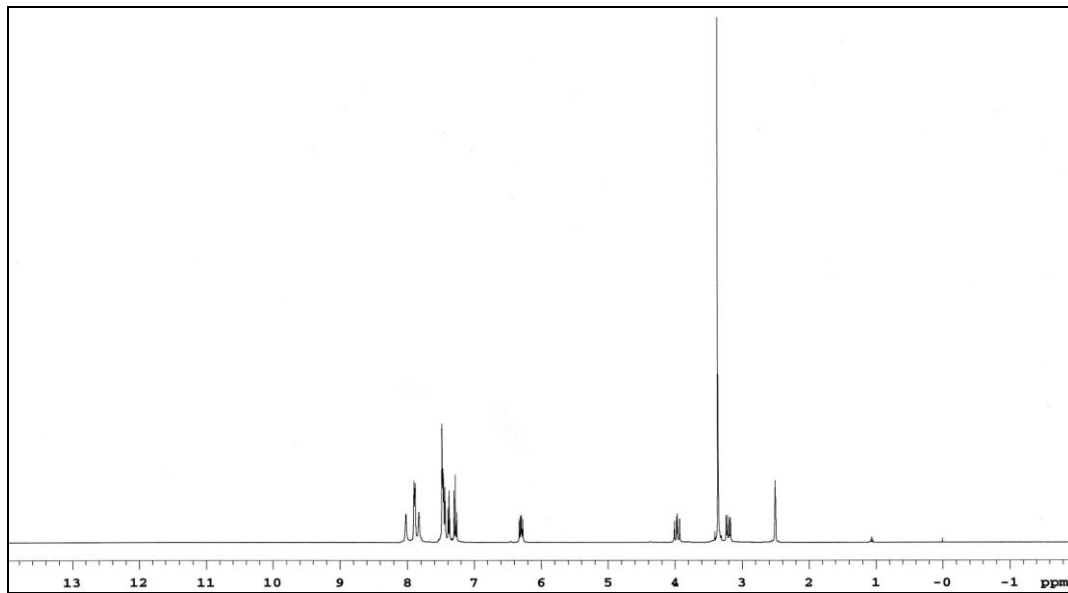
$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3435, 3232 (N-H g.b.); 3063, 3028, 2972, 2937 (=C-H g.b.); 1587 (C=N g.b.); 1562 (N-H e.b.); 1500, 1467, 1435 (C=C g.b.); 1348 (C=S g.b.); 1014 (Ar-Cl g.b.); 775-686 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 38. 2f bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

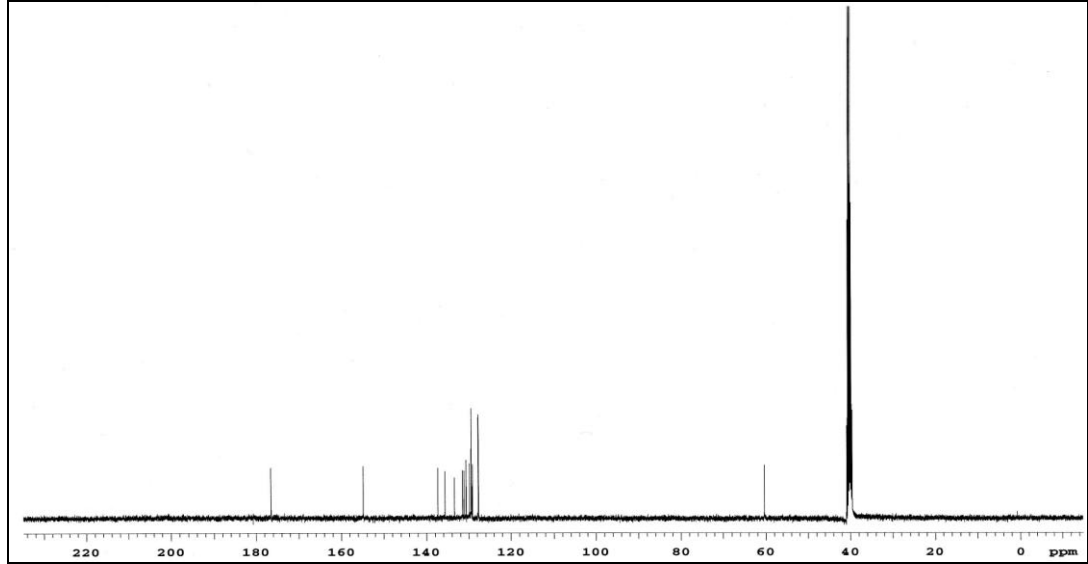
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.20 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 18.36 Hz, J<sub>AX</sub>: 7.81 Hz); 3.97 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.97 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.90 Hz); 6.30 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 7.81 Hz, J<sub>XB</sub>: 12.90 Hz); 7.24-7.46 (3H, m, 2,6-diklorofenil H3, H4, H5); 7.46-7.51 (3H, m, fenil H3, H4, H5); 7.82 (1H, ys, NH); 7.85-7.90 (2H, m, fenil H2, H6); 8.10 (1H, ys, NH).



Şekil 39. 2f bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

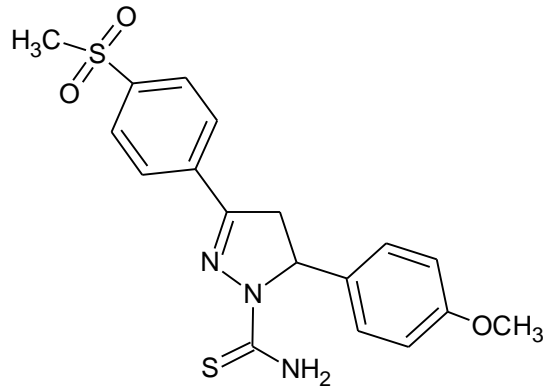
### **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:**

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 60.34 (pirazolin C5); 127.68, 129.11, 129.36, 129.79, 130.56, 131.10, 131.46, 133.37, 135.64, 137.31 (aromatik C); 154.77 (pirazolin C3); 176.48 (C=S).



**Şekil 40.** 2f bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

#### **6.1.2.7. 5-(4-Metoksifenil)-3-[4-(metilsülfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2g] (Ref: TÜ\*)**



0.632 g (2 mmol) 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(metilsülfonil)fenil]prop-2-en-1-on [1g] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre

\* Bileşikle ilgili SciFinder Scholar veri tabanında hesaplanmış fizikokimyasal parametreler mevcut olup, deneysel bulgular bulunmamaktadır.

reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 38.96.

Sarı renkli toz madde; e.n. 226-227°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{18}H_{19}N_3O_3S_2$  (M.A.= 389.491 g/mol)

Hesaplanan : C: % 55.51; H: % 4.92; N: % 10.79; S: % 16.47

Bulunan : C: % 55.20; H: % 4.90; N: % 11.11; S: % 16.74

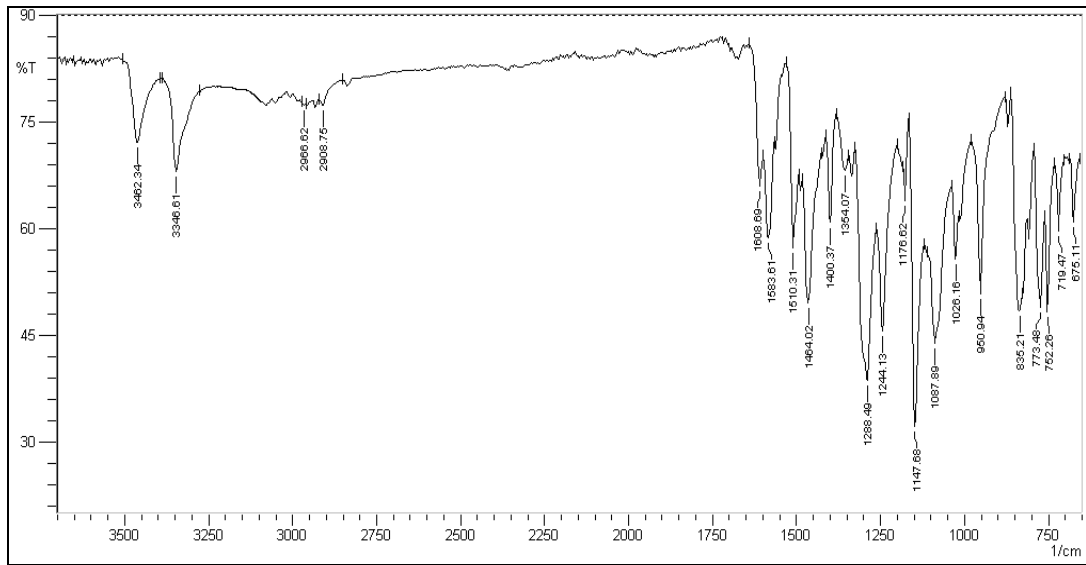
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) : 201, 226, 334.

### IR Spektrumu:

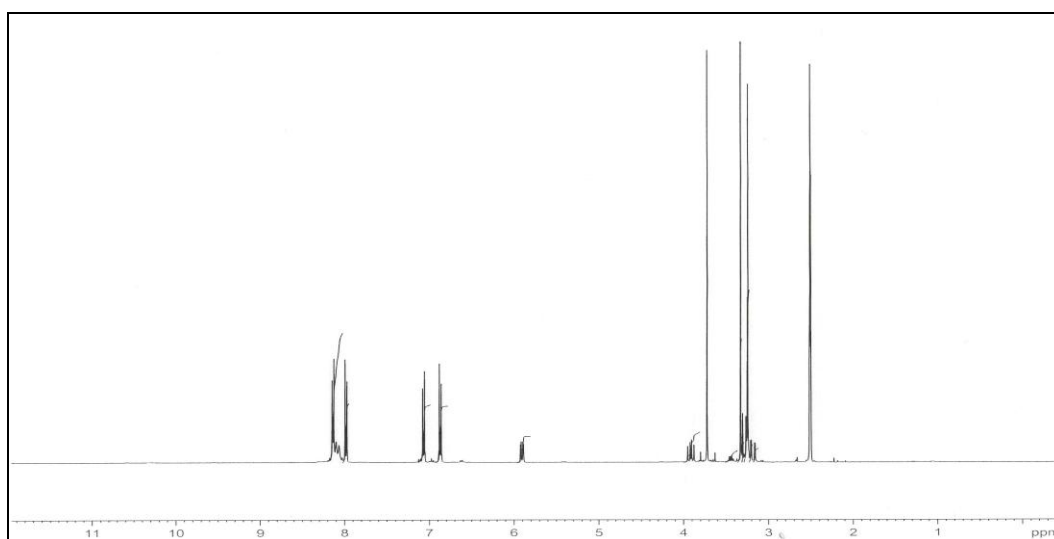
$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3462, 3346 (N-H g.b.); 2966 (=C-H g.b.); 2908 (C-H g.b.); 1583 (C=N g.b.); 1510 (N-H e.b.); 1464 (C=C g.b.); 1400 (C=S g.b.); 1288 ve 1147 (SO<sub>2</sub> asimetrik, simetrik g.b.); 1176 (C-O g.b.); 835 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 41. 2g bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.17 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 18.03 Hz, J<sub>AX</sub>: 7.56 Hz); 3.25 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.72 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); 3.93 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 18.04 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.45 Hz); 5.90 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 8.01 Hz, J<sub>XB</sub>: 11.46 Hz); 6.87 (2H, d, J: 8.75 Hz, 4-metoksifenil H3, H5); 7.07 (2H, d, J: 8.72 Hz, 4-metoksifenil H2, H6); 7.98 (2H, d, J: 8.64 Hz, 4-metilsülfonilfenil H2, H6); 8.15 (2H, d, J: 8.53 Hz, 4-metilsülfonilfenil H3, H5); 8.08 (1H, ys, NH); 8.11 (1H, ys, NH).

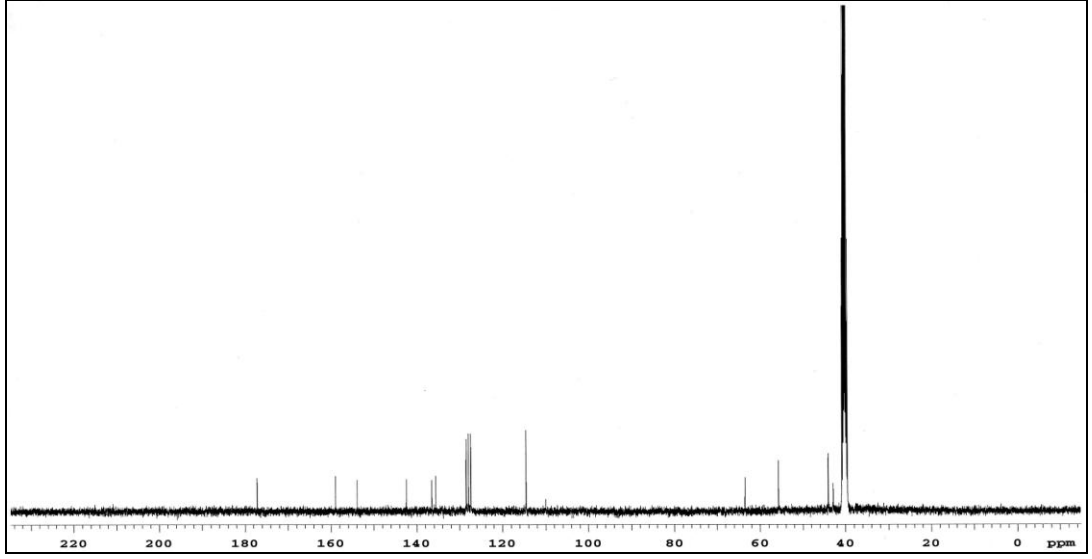


Şekil 42. 2g bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

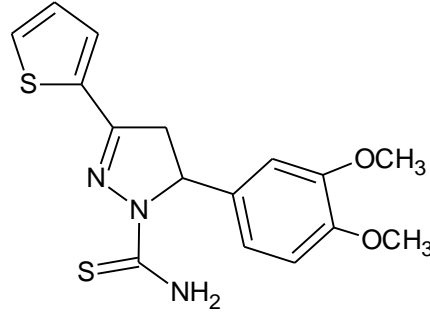
(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 42.86 (pirazolin C4); 44.02 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55.72 (OCH<sub>3</sub>); 63.45 (pirazolin C5); 110.00, 114.52, 127.36, 127.93, 128.44, 135.56, 136.47, 142.40, 158.92 (aromatik C); 153.91 (pirazolin C3); 177.14 (C=S).





Şekil 43. 2g bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**6.1.2.8. 5-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2h]**



0.548 g (2 mmol) 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1h] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 32.60.

Sarı renkli toz madde; e.n. 183-184°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M.A.= 347.455 g/mol)

Hesaplanan : C: % 55.31; H: % 4.93; N: % 12.09; S: % 18.46

Bulunan : C: % 54.77; H: % 5.07; N: % 11.82; S: % 18.21

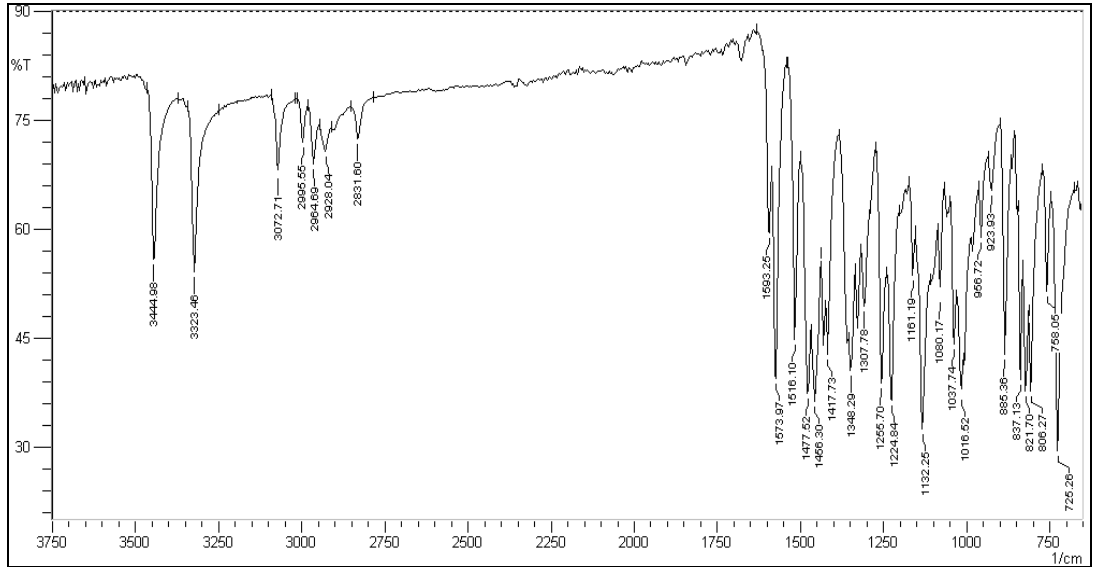
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) : 204, 222 omuz, 277, 341.

### IR Spektrumu:

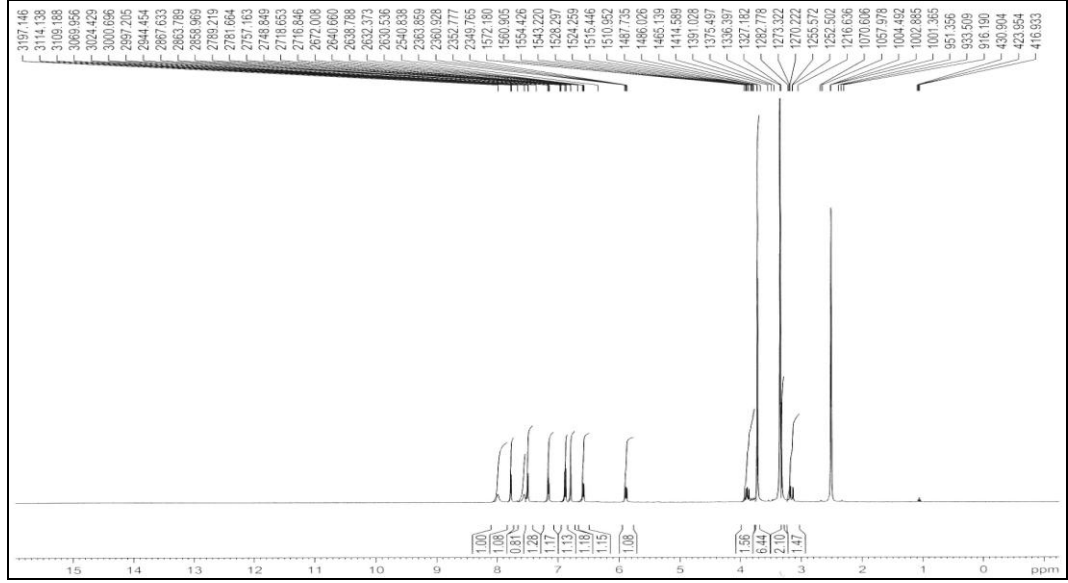
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3444, 3323 (N-H g.b.); 3072, 2995, 2964 (=C-H g.b.); 2928, 2831 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1573 (C=N g.b.); 1516 (N-H e.b.); 1477, 1456, 1417 (C=C g.b.); 1348 (C=S g.b.); 1161 (C-O g.b.); 885, 837 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 44. 2h bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

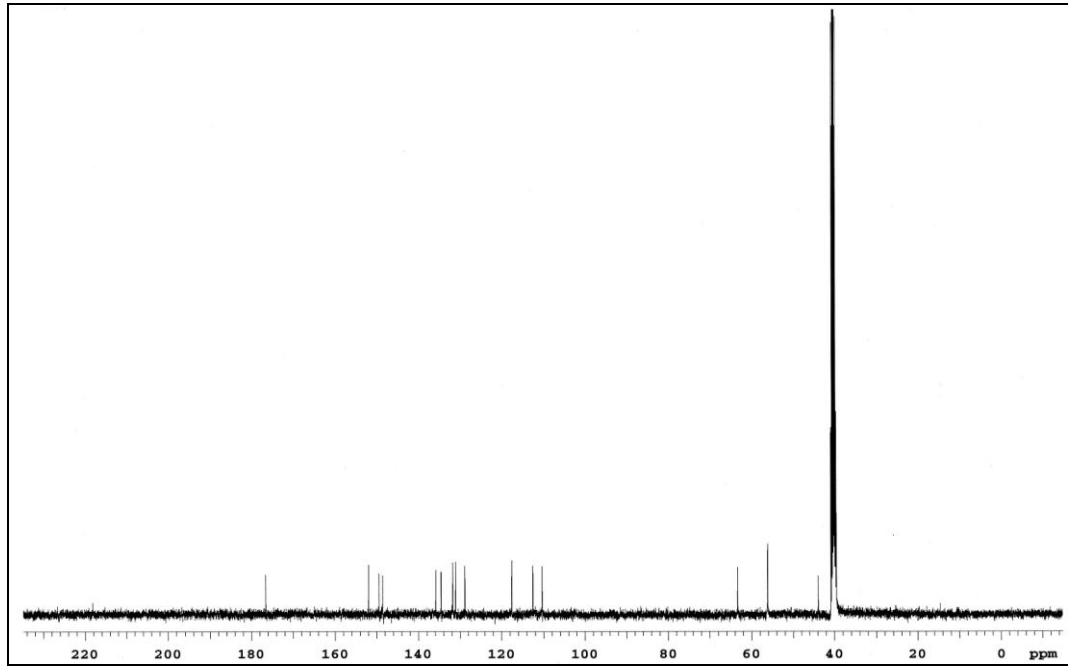
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.12 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 17.75 Hz, J<sub>AX</sub>: 3.07 Hz); 3.71 (6H, s, -OCH<sub>3</sub>); 3.87 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.75 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.20 Hz); 5.85 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 3.01 Hz, J<sub>XB</sub>: 11.16 Hz); 6.58 (1H, d, J: 8.29 Hz, 3,4-dimetoksifenil H5); 6.79 (1H, s, 3,4-dimetoksifenil H2); 6.88 (1H, d, J: 8.31 Hz, 3,4-dimetoksifenil H6); 7.15 (1H, dd, J<sub>1</sub>: 4.82 Hz, J<sub>2</sub>: 3.84 Hz, tiyofen H4); 7.48 (1H, d, J: 3.49 Hz, tiyofen H3); 7.59 (1H, ys, NH); 7.78 (1H, d, J: 4.95 Hz, tiyofen H5); 7.96 (1H, ys, NH).



Şekil 45. 2h bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

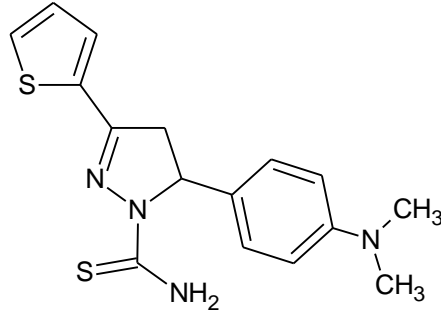
**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu:**

(100 MHz), (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 43.87 (pirazolin C4); 56.13 ve 56.18 (3-OCH $_3$  ve 4-OCH $_3$ ); 63.30 (pirazolin C5); 110.29, 112.52, 117.53, 128.80, 131.02, 131.74, 134.55, 135.80, 148.47, 149.35 (aromatik C); 151.86 (pirazolin C3); 176.48 (C=S).



Şekil 46. 2h bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

**6.1.2.9. 5-[4-(Dimetilamino)fenil]-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid [2i]**



0.514 g (2 mmol) 3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1i] ve 0.218 g (2.4 mmol) tiyosemikarbazit, 5.2.2.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 39.21.

Sarı renkli toz madde; e.n. 222-224°C; suda ve eterde çözünmez; metanolde, etanolde az; kloroformda ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{16}H_{18}N_4S_2$  (M.A.= 330.470 g/mol)

Hesaplanan : C: % 58.15; H: % 5.49; N: % 16.95; S: % 19.41

Bulunan : C: % 58.18; H: % 5.47; N: % 16.82; S: % 19.38

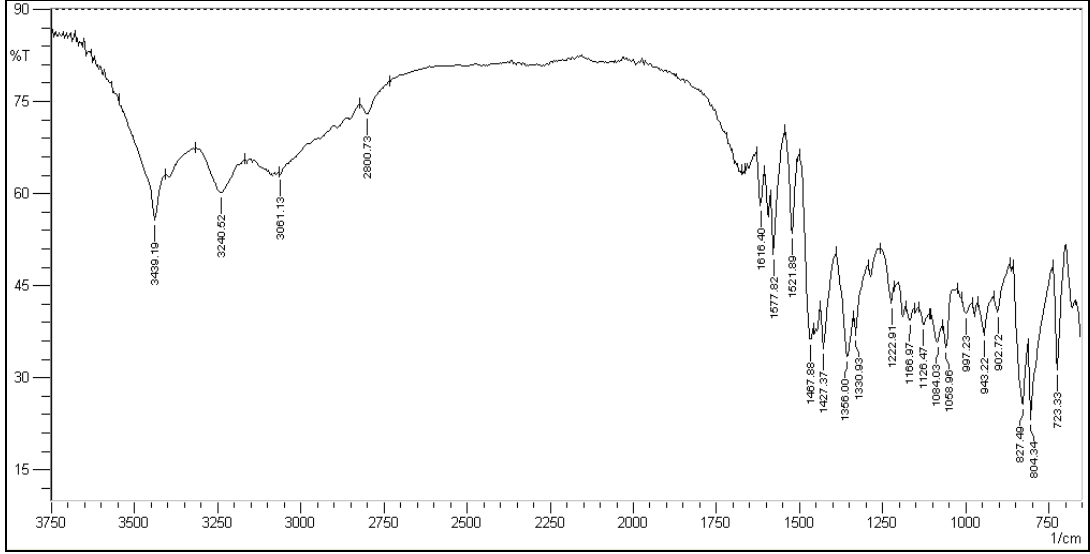
**SPEKTRAL BULGULAR:**

**UV Spektrumu:**

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) : 207, 262, 341.

**IR Spektrumu:**

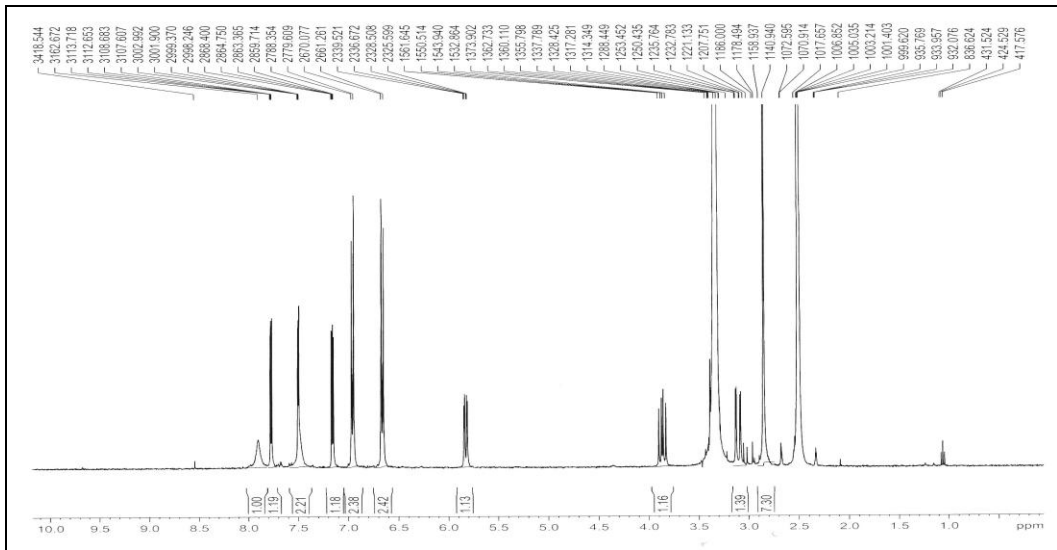
$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3439, 3240 (N-H g.b.); 3061 (=C-H g.b.); 2800 (C-H g.b.); 1577 (C=N g.b.); 1521 (N-H e.b.); 1467, 1427 (C=C g.b.); 1366 (C=S g.b.); 1058 (N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> g.b.); 804 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 47. 2i bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

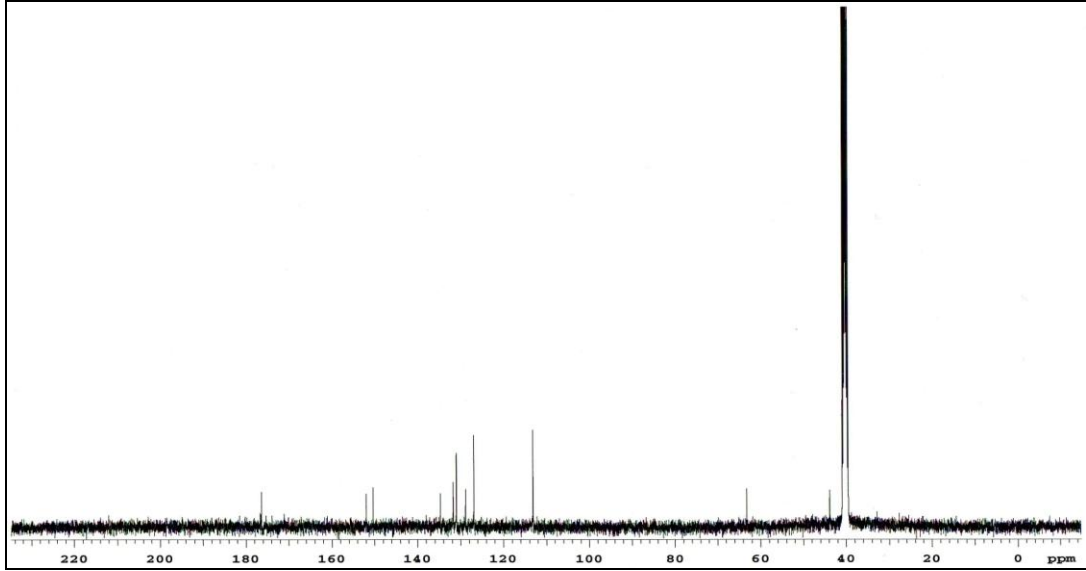
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 2.85 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.10 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 17.65 Hz, J<sub>AX</sub>: 2.98 Hz); 3.86 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.65 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.08 Hz); 5.84 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 2.90 Hz, J<sub>XB</sub>: 11.07 Hz); 6.67 (2H, d, J: 8.81 Hz, 4-dimetilaminofenil H3, H5); 6.94 (2H, d, J: 8.75 Hz, 4-dimetilaminofenil H2, H6); 7.15 (1H, dd, J<sub>1</sub>: 3.65 Hz, J<sub>2</sub>: 3.65 Hz, tiyofen H4); 7.41-7.53 (2H, d, J: 3.65 Hz, tiyofen H3 ve NH); 7.76 (1H, d, J: 5.04 Hz, tiyofen H5); 7.90 (1H, ys, NH).



Şekil 48. 2i bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu:

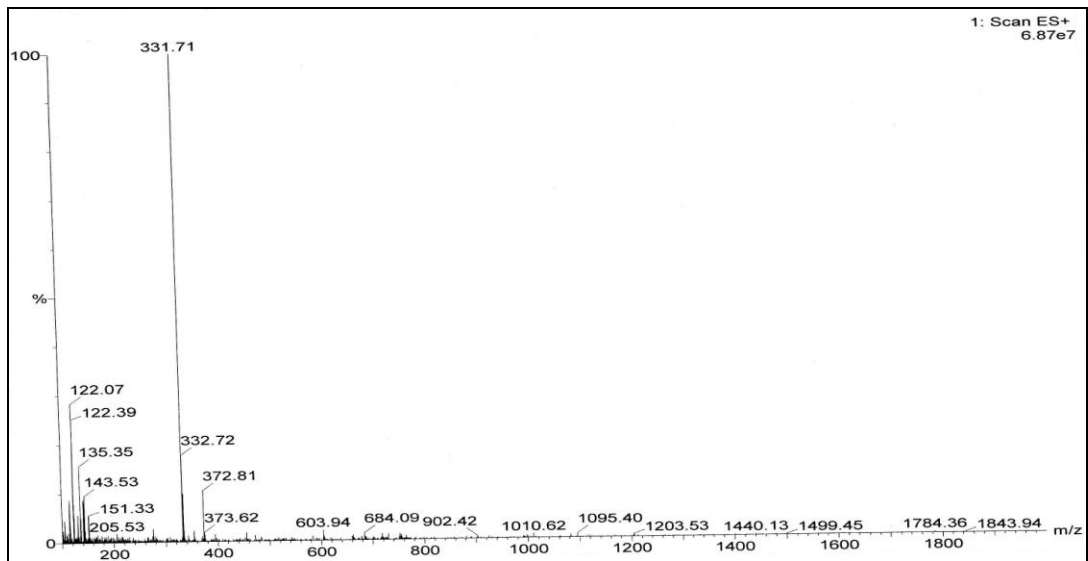
(100 MHz), (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 43.86 (pirazolin C4); 63.20 (pirazolin C5); 113.10, 126.84, 128.84, 130.97, 131.68, 134.70, 150.30 (aromatik C); 151.93 (pirazolin C3); 176.29 (C=S).



Şekil 49. 2i bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### Kütle Spektrumu:

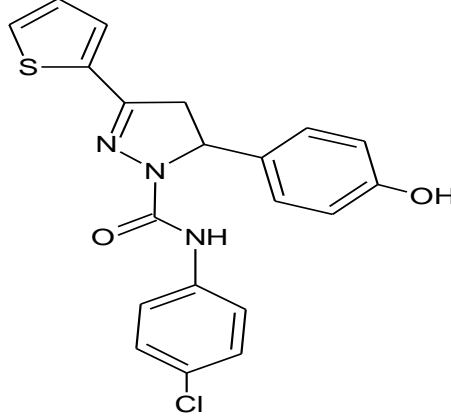
(ES, m/z, %): 332.72,  $[\text{MH}+1]^+$ , (15); 331.71,  $[\text{MH}]^+$  (100); 143.53 (10); 135.35 (15); 122.07 (30).



Şekil 50. 2i bileşiğinin kütle spektrumu

### 6.1.3. *N*, 3, 5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid'ler

#### 6.1.3.1. *N*-(4-Klorofenil)-5-(4-hidroksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid [3a]



0.460 g (2 mmol) 3-(4-Hidroksifenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on [1j] ve 0.445 g (2.4 mmol) *N*-(4-klorofenil)semikarbazid [S1], 5.2.3.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir.

Verim: % 31.64.

Krem renkli toz madde; e.n. 237-239°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$  (M.A.= 397.877 g/mol)

Hesaplanan : C: % 60.37; H: % 4.05; N: % 10.56; S: % 8.06

Bulunan : C: % 59.67; H: % 3.89; N: % 9.86; S: % 8.91

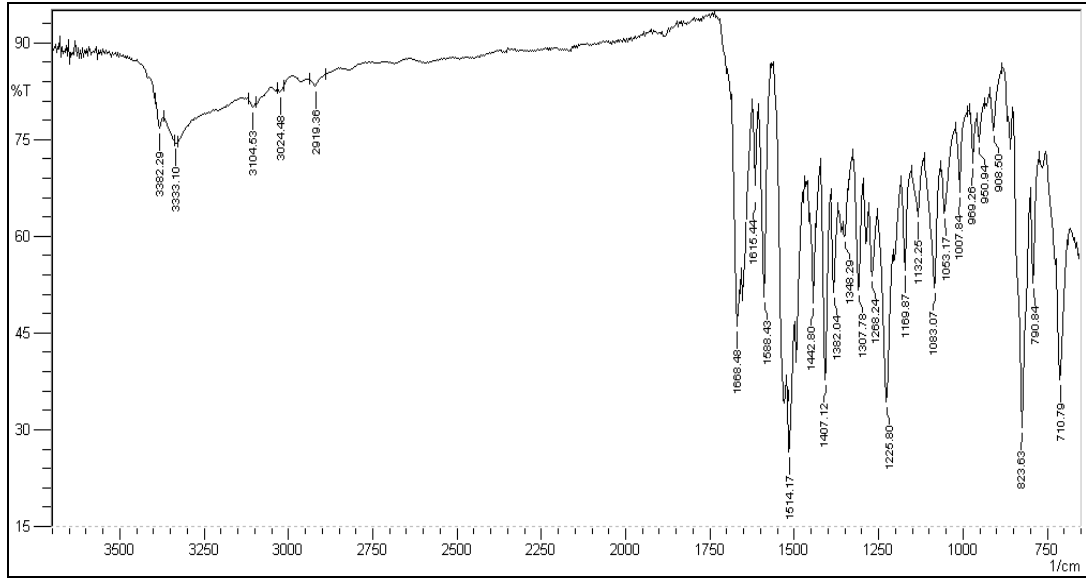
### **SPEKTRAL BULGULAR:**

#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 204 (4.655), 252 (4.615), 324 (4.467).

### IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3382, 3326 (N-H ve O-H g.b.); 3104, 3024 (=C-H g.b.); 2919 (C-H g.b.); 1668 (C=O g.b.); 1588 (C=N g.b.); 1514 (N-H e.b.); 1442, 1407, 1382 (C=C g.b.); 1225 (C-O g.b.); 1083 (Ar-Cl g.b.); 823 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).

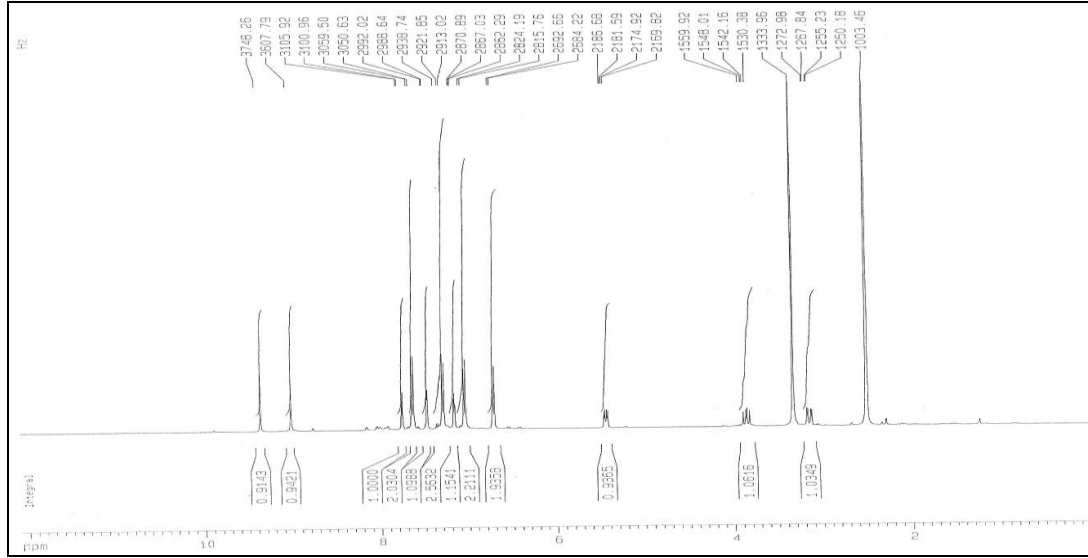


Şekil 51. 3a bileşiminin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.14 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 17.75 Hz, J<sub>AX</sub>: 5.05 Hz); 3.84 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.76 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.78 Hz); 5.43 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 5.09 Hz, J<sub>XB</sub>: 11.77 Hz); 6.71 (2H, d, J: 8.44 Hz, 4-hidroksifenil H3, H5); 7.05 (2H, d, J: 8.43 Hz, 4-hidroksifenil H2, H6); 7.17 (1H, t, tiyofen H4); 7.30 (2H, d, J: 8.83 Hz, 4-klorofenil H3, H5); 7.48 (1H, d, J: 3.38 Hz, tiyofen H3); 7.62 (2H, d, J: 8.87 Hz, 4-klorofenil H2, H6); 7.75 (1H, d, J: 4.96 Hz, tiyofen H5); 9.02 (1H, s, OH); 9.37 (1H, s, NH).

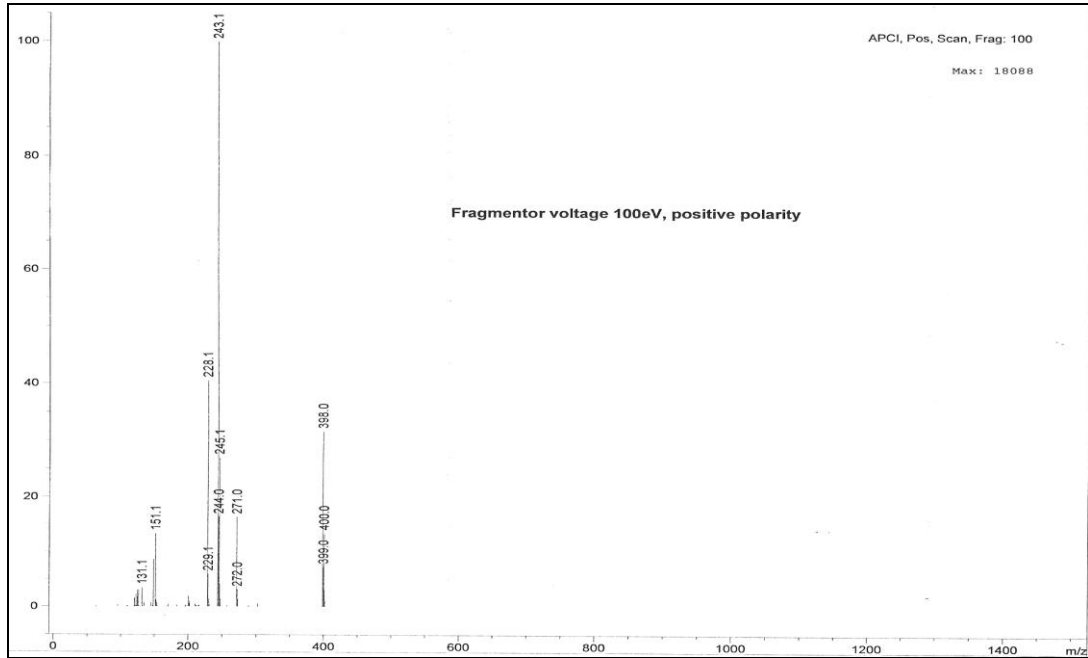




**Şekil 52.** 3a bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

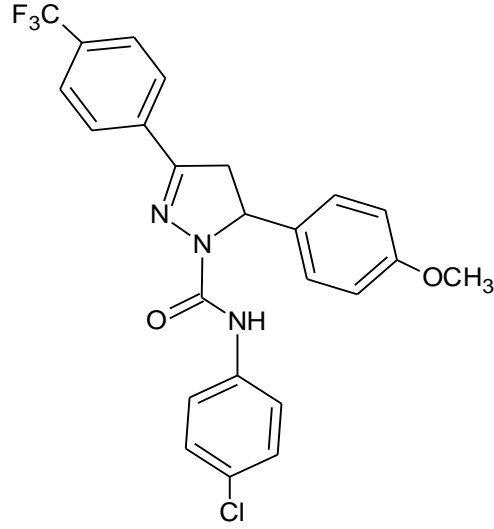
**Kütle Spektrumu:**

(APCI, m/z, %): 400  $[\text{M}+2\text{H}]$ , (13); 399  $[\text{M}+\text{H}]$ , (8); 398  $[\text{M}^+]$ , (30); 271 (15); 243 (100).



**Şekil 53.** 3a bileşiminin kütle spektrumu

**6.1.3.2. N-(4-Klorofenil)-5-(4-metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamid [3b]**



0.612 g (2 mmol) 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on [1a] ve 0.445 g (2.4 mmol) N-(4-klorofenil)semikarbazid, 5.2.3.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir.

Verim: % 27.27.

Beyaz renkli toz madde; e.n. 183°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M.A.= 473.874 g/mol)

Hesaplanan : C: % 60.83; H: % 4.04; N: % 8.87

Bulunan : C: % 59.67; H: % 3.89; N: % 8.86

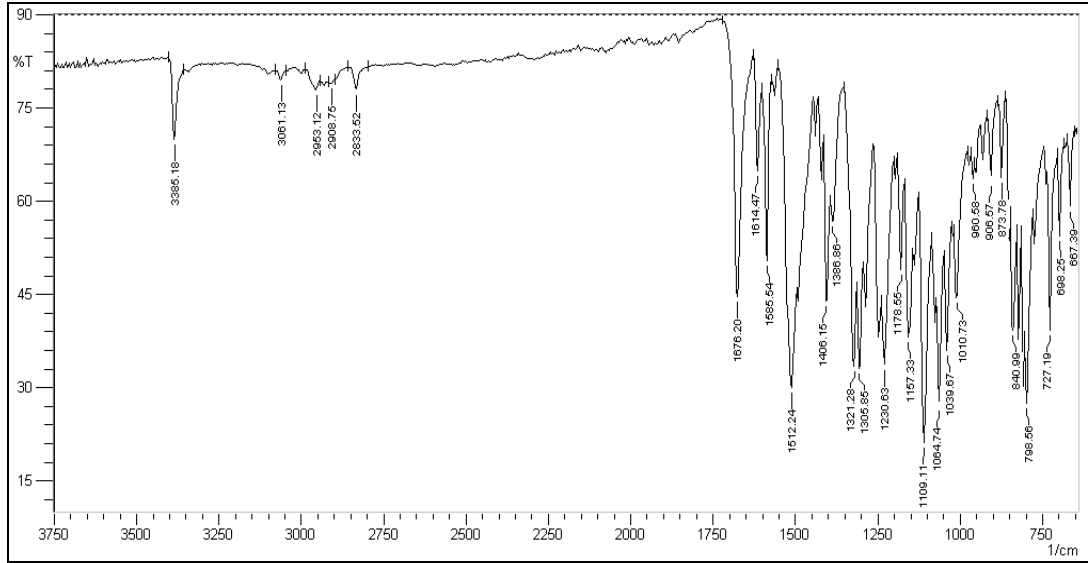
**SPEKTRAL BULGULAR:**

**UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 203 (4.604), 230 (4.365), 247 (4.458), 320 (4.382).

### **IR Spektrumu:**

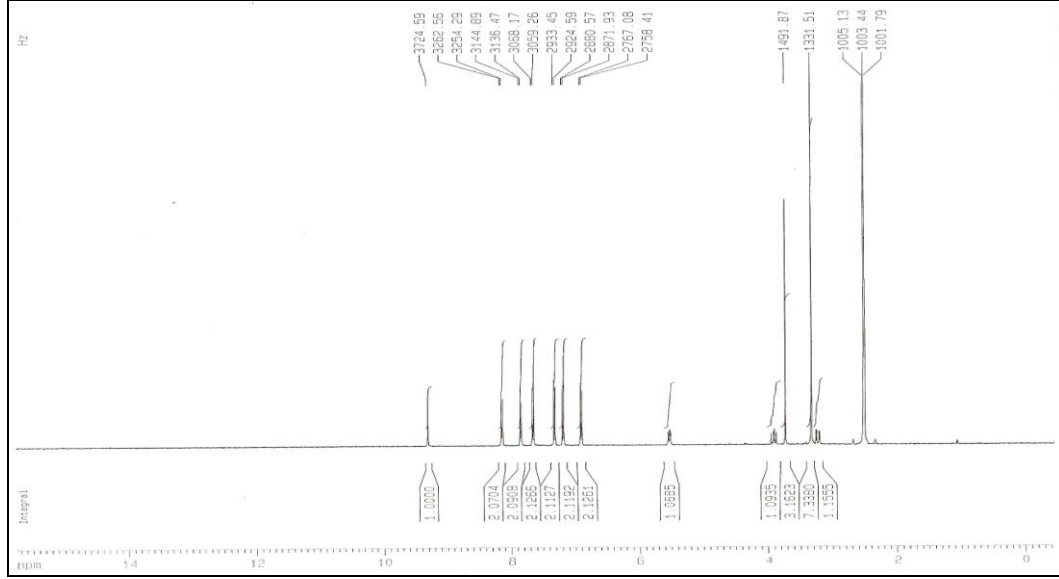
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3385 (N-H g.b.); 3061, 2953 (=C-H g.b.); 2908, 2833 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1676 (C=O g.b.); 1585 (C=N g.b.); 1512 (N-H e.b.); 1406, 1366 (C=C g.b.); 1321 (C-F g.b.); 1157 (C-O g.b.); 1109 (Ar-Cl g.b.); 840 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



**Şekil 54.** 3b bileşiğinin IR spektrumu

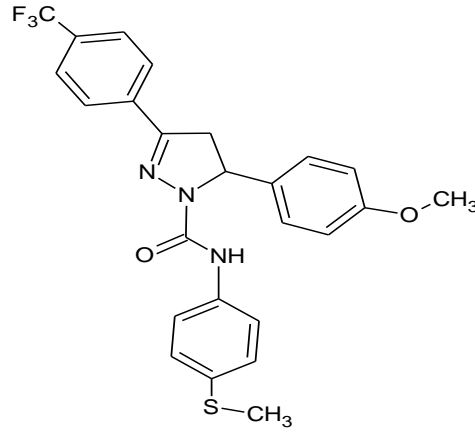
### **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**

(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 3.21 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 17.95 Hz, J<sub>AX</sub>: 5.48 Hz); 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.90 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.02 Hz); 5.53 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 5.46 Hz, J<sub>XB</sub>: 12.02 Hz); 6.90 (2H, d, J: 8.67 Hz, 4-metoksifenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.18 (2H, d, J: 8.64 Hz, 4-metoksifenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7.31 (2H, d, J: 8.86 Hz, 4-klorofenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.66 (2H, d, J: 8.91 Hz, 4-klorofenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7.84 (2H, d, J: 8.42 Hz, 4-triflorometilfenil H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8.14 (2H, d, J: 8.27 Hz, 4-triflorometilfenil H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 9.29 (1H, s, NH).



Şekil 55. 3b bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

### 6.1.3.3. *N*-(4-(Metilsülfanil)fenil)-5-(4-metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid [3c]



0.612 g (2 mmol) 3-(4-Metoksifenil)-1-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on [1a] ve 0.473 g (2.4 mmol) *N*-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarboksamid, 5.2.3.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Reaksiyon ortamı buza dökülür ve oluşan çökelti süzülür. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra etanolden kristallendirilir. Verim: % 25.32.

Beyaz renkli toz madde; e.n. 166-167°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel Analiz:

$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2S$  (M.A.= 485.521 g/mol)

Hesaplanan : C: % 61.84; H: % 4.57; N: % 8.65; S: % 6.60

Bulunan : C: % 62.14; H: % 4.83; N: % 8.62; S: % 6.74

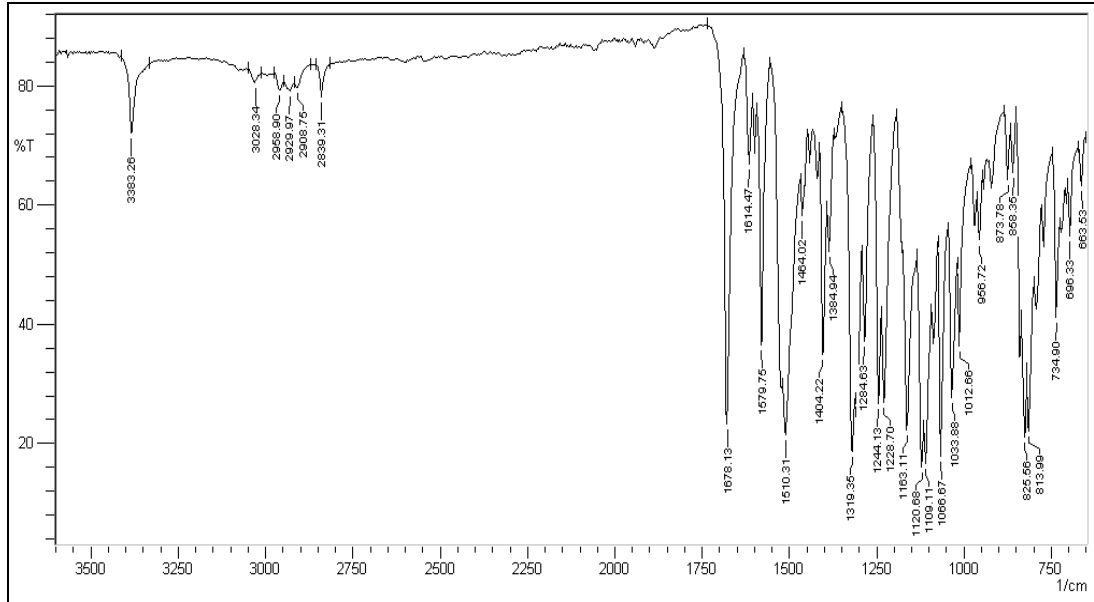
## SPEKTRAL BULGULAR:

### UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$  (EtOH) (nm) ( $\log \epsilon$ ): 204 (4.669), 225(4.472) omuz, 269 (4.529), 323 (4.447).

### IR Spektrumu:

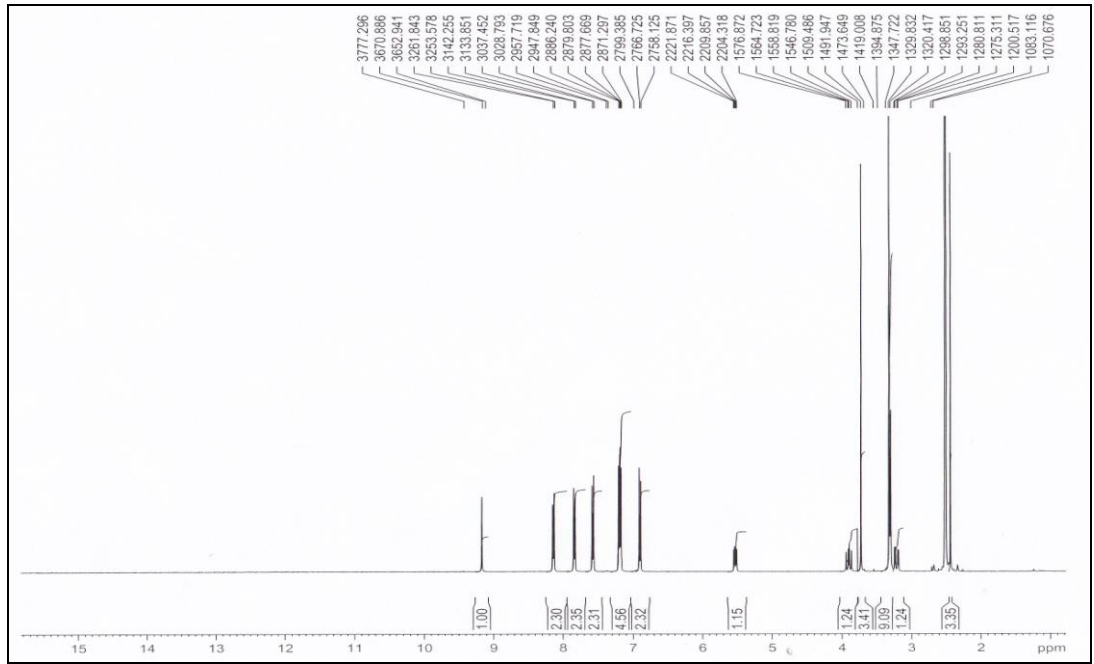
$\bar{\nu}$  maks. ( $cm^{-1}$ ): 3383 (N-H g.b.); 3028, 2958, 2929 (=C-H g.b.); 2908, 2839 (C-H asimetrik, simetrik g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1579 (C=N g.b.); 1510 (N-H e.b.); 1464, 1404, 1384 (C=C g.b.); 1319 (C-F g.b.); 1163 (C-O g.b.); 825, 813 (aromatik C-H düzlem dışı e. b.).



Şekil 56. 3c bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:

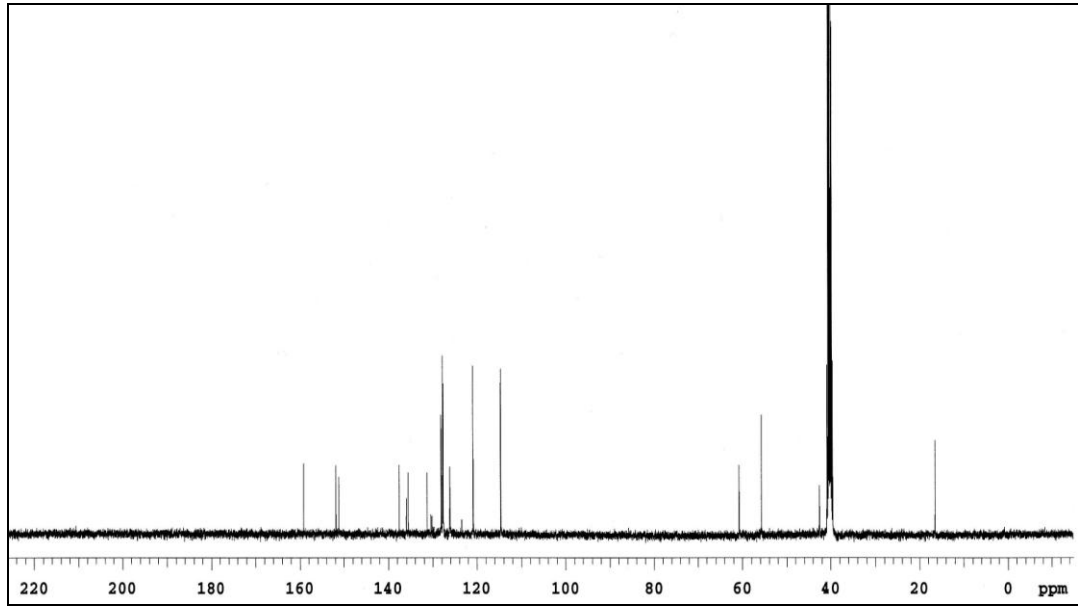
(400 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 2.44 (3H, s, SCH<sub>3</sub>); 3.22 (1H, dd, H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub>: 17.94 Hz, J<sub>AX</sub>: 5.50 Hz); 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (1H, dd, H<sub>B</sub>, J<sub>BA</sub>: 17.94 Hz, J<sub>BX</sub>: 12.04 Hz); 5.50 (1H, dd, H<sub>X</sub>, J<sub>XA</sub>: 5.50 Hz, J<sub>XB</sub>: 12.01 Hz); 6.90 (2H, d, J: 8.60 Hz, 4-metoksifenil H3, H5); 7.19 (4H, dd, J<sub>1</sub>: 6.44 Hz, J<sub>2</sub>: 6.37 Hz, 4-metoksifenil H2, H6 ve 4-metiltiyofenil H2, H6); 7.58 (2H, d, J: 8.66 Hz, 4-metiltiyofenil H3, H5); 7.84 (2H, d, J: 8.40 Hz, 4-triflorometilfenil H2, H6); 8.15 (2H, d, J: 8.27 Hz, 4-triflorometilfenil H3, H5); 9.19 (1H, s, NH).



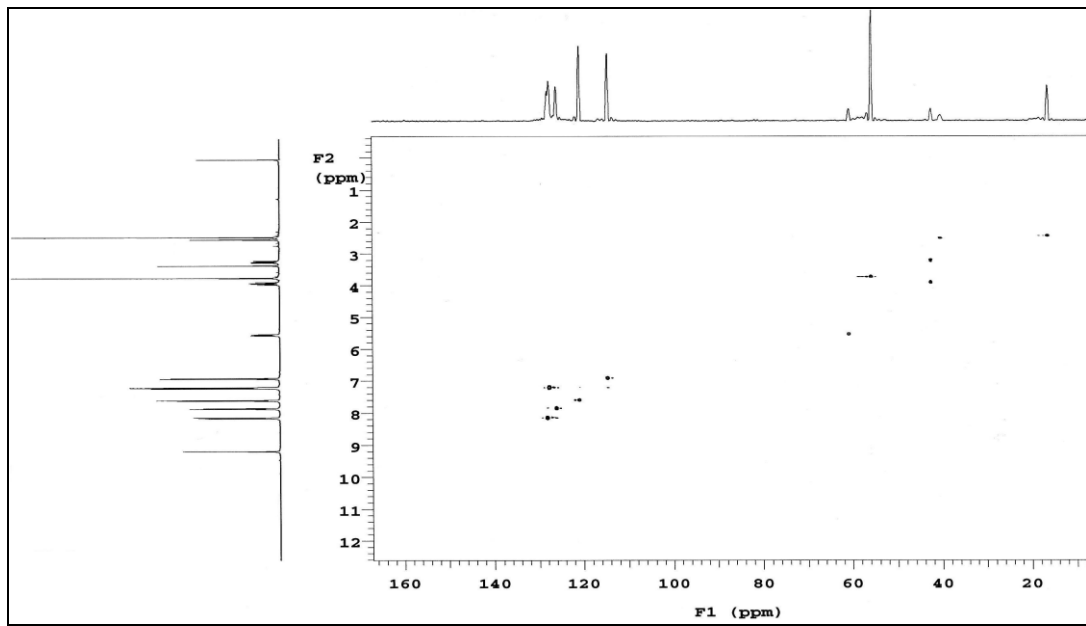
Şekil 57. 3c bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 16.41 (SCH<sub>3</sub>); 42.55 (pirazolin C4); 55.76 (OCH<sub>3</sub>); 60.73 (pirazolin C5); 130.11, 130.43, 131.32, 135.53, 135.97, 137.57, 151.14 (aromatik C ve CF<sub>3</sub>); 151.83 (pirazolin C3); 159.16 (C=O).



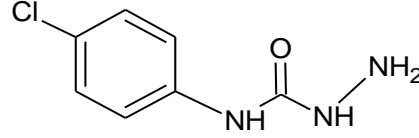
Şekil 58. 3c bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 59: 3c bileşiğinin HSQC-2D Spektrumu

## 6.1.4. Semikarbazidler

### 6.1.4.1. *N*-(4-Klorofenil)semikarbazid [S1]



0.767 g (5 mmol) 4-Klorofenil izosiyanat ve 0.25 mL (5 mmol) hidrazin monohidrat, 5.2.4.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra petrol eteri ile yıkanarak saflaştırılır. Verim: % 98.38.

Beyaz renkli toz madde; e.n. 275-277°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde ve etanolde az; dimetilsülfoksitte çözünür.

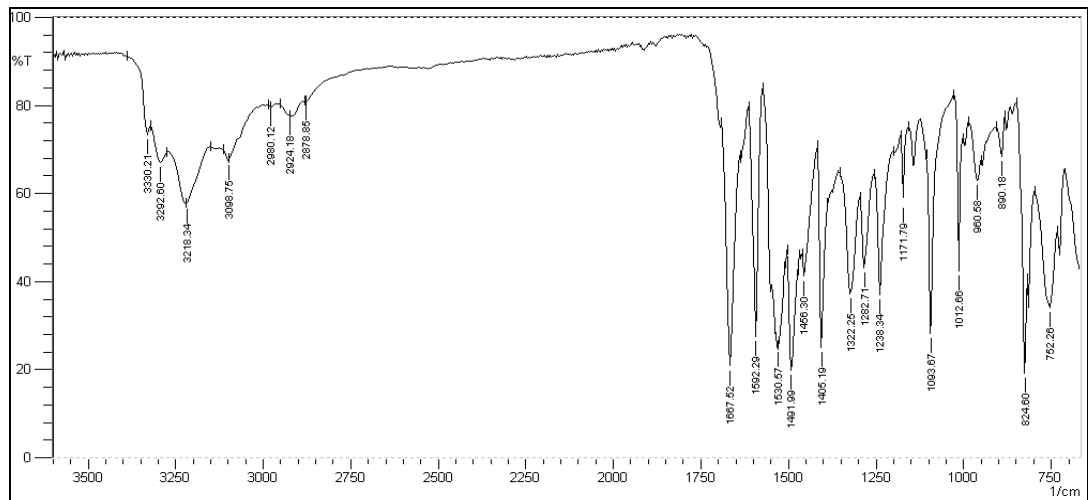
### **SPEKTRAL BULGULAR:**

#### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 204, 247.

#### **IR Spektrumu:**

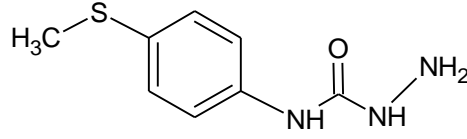
$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3330, 3292, 3218, 3098 (N-H g.b.); 2980, 2924 (=C-H g.b.); 1667 (C=O g.b.); 1592, 1530 (N-H e.b.); 1491, 1455, 1405 (C=C g.b.); 1093 (Ar-Cl g.b.); 824 (aromatik C-H düzlem dışı e.b.).



**Şekil 60.** S1 bileşiğinin IR spektrumu



#### 6.1.4.2. N-[4-(Metilsülfanil)fenil]hidrazinkarboksamid [S2]



0.826 g (5 mmol) 4-Metilsülfanil izosiyanat ve 0.25 mL (5 mmol) hidrazin monohidrat, 5.2.4.'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Elde edilen ürün, kuruduktan sonra petrol eteri ile yıkanarak saflaştırılır. Verim: % 92.85.

Beyaz renkli toz madde; e.n. 251-252°C; suda ve eterde çözünmez; kloroformda, metanolde ve etanolde az; dimetilsülfoksitte çözünür.

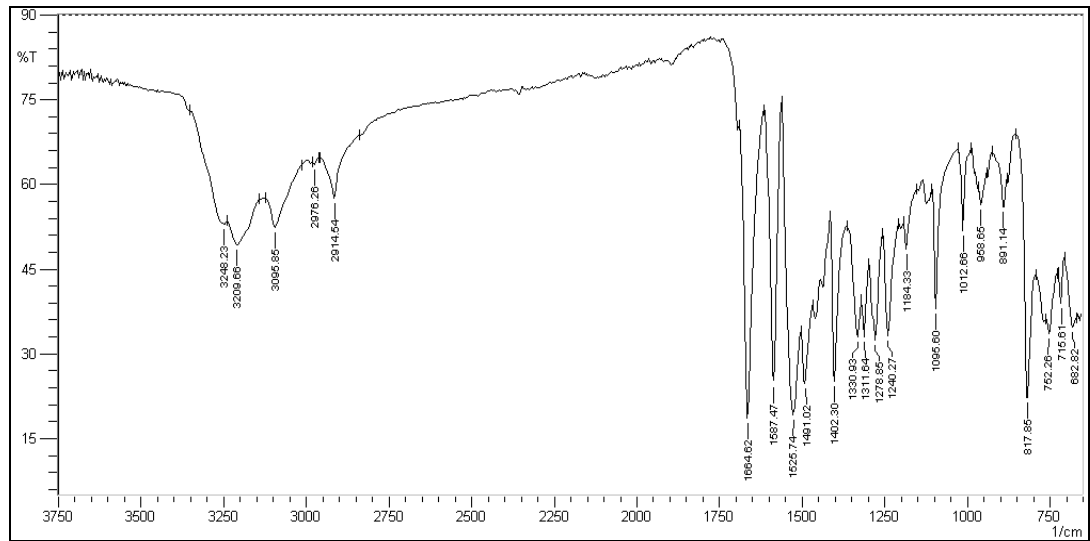
#### SPEKTRAL BULGULAR:

##### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (EtOH) (nm) (log  $\epsilon$ ): 206, 240, 269.

##### IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3248, 3209, 3095 (N-H g.b.); 2976 (=C-H g.b.); 2914 (C-H g.b.); 1664 (C=O g.b.); 1587, 1525 (N-H e.b.); 1491, 1402 (C=C g.b.); 817 (aromatik C-H düzlem dışı e.b.).



Şekil 61. S2 bileşiğinin IR spektrumu

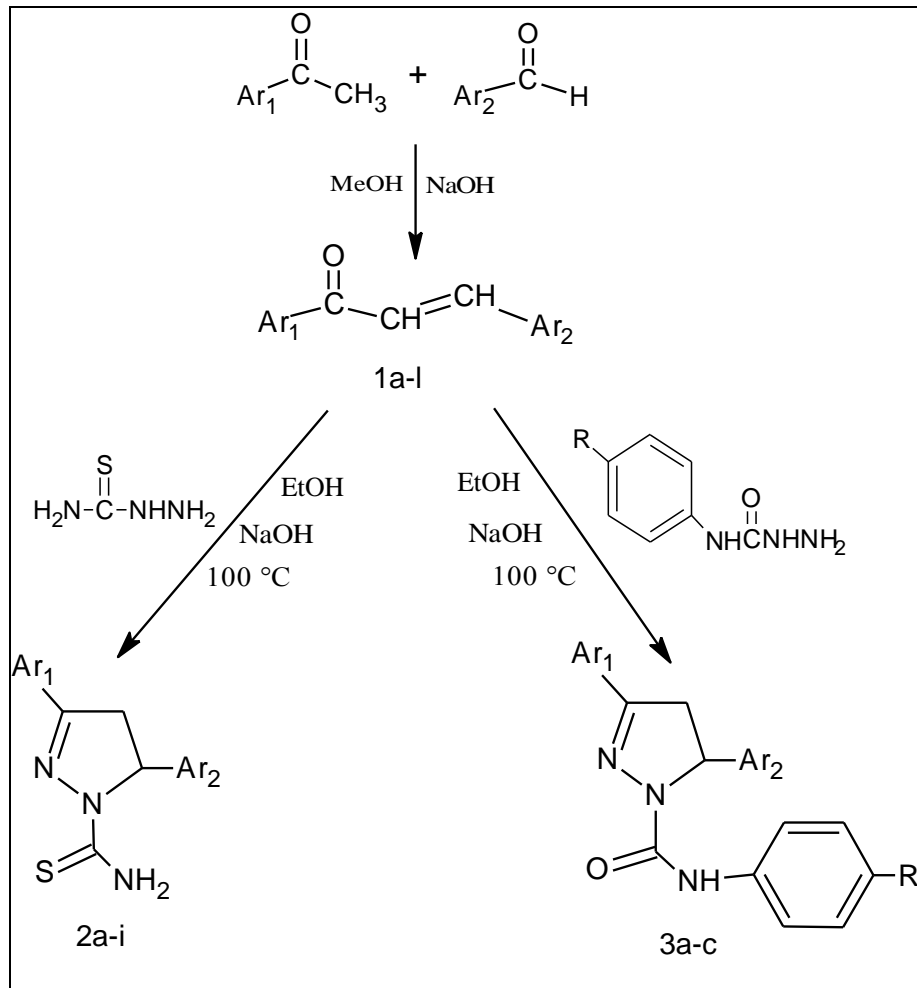
## 6.2. Kromatografik Bulgular

**Tablo 1.** Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri

<b>Bileşik</b>	<b>Rf (25<sup>0</sup>C)</b>	<b>Mobil Faz</b>
<b>1a</b>	0.735	S <sub>1</sub>
<b>1b</b>	0.866	S <sub>1</sub>
<b>1c</b>	0.870	S <sub>1</sub>
<b>1d</b>	0.584	S <sub>1</sub>
<b>1e</b>	0.727	S <sub>1</sub>
<b>1f</b>	0.733	S <sub>1</sub>
<b>1g</b>	0.623	S <sub>1</sub>
<b>1h</b>	0.703	S <sub>1</sub>
<b>1i</b>	0.600	S <sub>1</sub>
<b>1j</b>	0.486	S <sub>1</sub>
<b>1k</b>	0.682	S <sub>1</sub>
<b>1l</b>	0.727	S <sub>1</sub>
<b>2a</b>	0.649	S <sub>1</sub>
<b>2b</b>	0.750	S <sub>1</sub>
<b>2c</b>	0.758	S <sub>1</sub>
<b>2d</b>	0.353	S <sub>1</sub>
<b>2e</b>	0.581	S <sub>1</sub>
<b>2f</b>	0.586	S <sub>1</sub>
<b>2g</b>	0.347	S <sub>1</sub>
<b>2h</b>	0.515	S <sub>1</sub>
<b>2i</b>	0.500	S <sub>1</sub>
<b>3a</b>	0.567	S <sub>1</sub>
<b>3b</b>	0.679	S <sub>1</sub>
<b>3c</b>	0.622	S <sub>1</sub>
<b>S1</b>	0.641	S <sub>1</sub>
<b>S2</b>	0.509	S <sub>1</sub>

## 7. TARTIŞMA

Tezin tartışma bölümünde, sentezlenen şalkonların ve bunlardan türeyen 2-pirazolin türevlerinin yapı aydınlatılması üzerinde durulacaktır. Tez kapsamında, 19 orijinal madde olmak üzere toplam 24 adet madde sentezlenmiştir. Sentezlenen hedef bileşikler, üç ana başlık altında incelenecektir. Elde edilen bileşiklere ait genel sentez yöntemi, Şekil. 62’de verilmiştir.

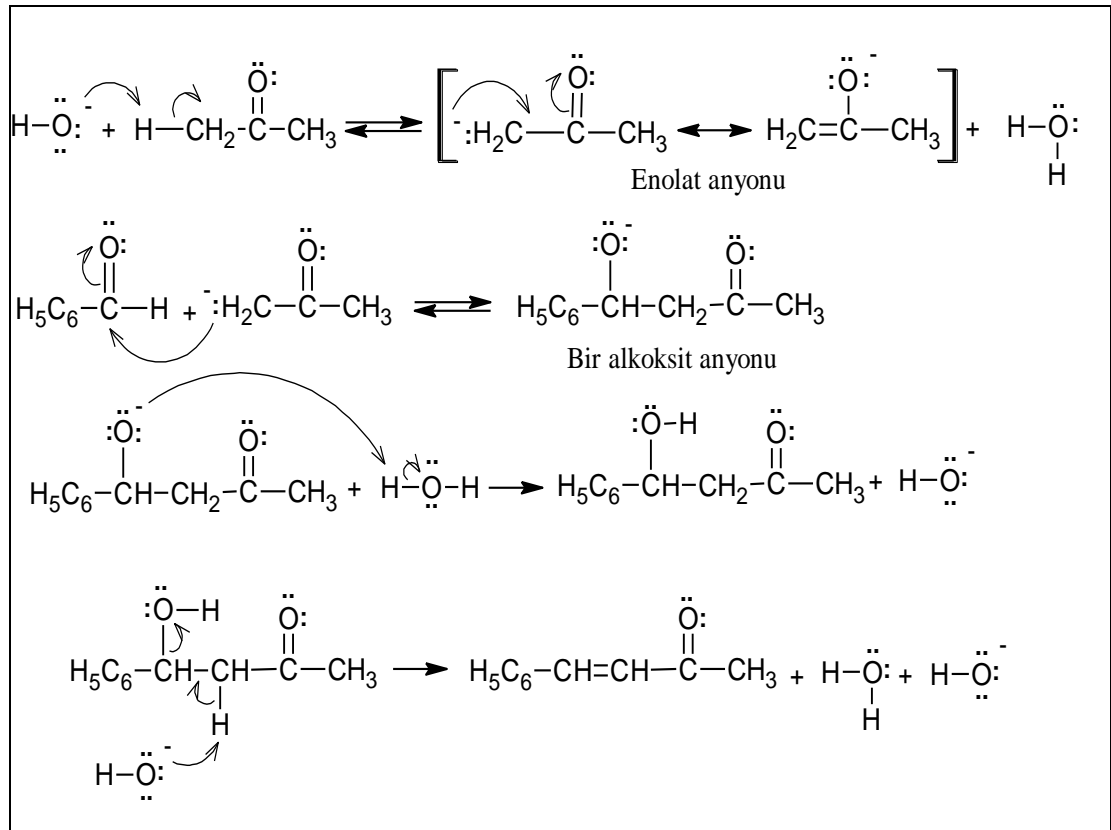


Şekil 62. Genel sentez şeması

## 7.1. Şalkonlar [1a-l]

Şalkonlar, çeşitli metil aril ketonlar ile sübtitüe benzaldehitlerin metanollü ve %50'lik NaOH çözeltisi içeren alkali ortamda oda sıcaklığında sürekli karıştırılması ile Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucunda %62.21-91.40 verimle elde edilmiştir.

Bileşenlerinden birisi olarak keton kullanıldığında olan çapraz aldol tepkimelerine Alman kimyacılar J.G. Schmidt (1880'de tepkimeyi keşfeden) ve Ludwig Claisen (1881 ve 1889 yılları arasında geliştiren) anısına Claisen-Schmidt tepkimeleri adı verilmiştir. Şalkon sentezinde de kullanılan bu tepkimeler sodyum hidroksit gibi bazlar kullanıldığında uygulanabilir ve aşağıda verilen mekanizmaya göre meydana gelmektedir (2).

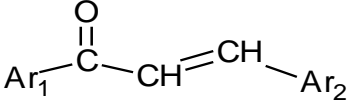


Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile şalkon eldesinde farklı çözücü ortamı ve katalizörler de kullanılmaktadır.

Farklı sıcaklıklarda kuru tetrahidrofuran içerisinde lityum-bis(trimetilsilil)amid katalizörlüğünde (107); 70 °C'de metanol içerisinde %50'lik KOH ile (108); oda sıcaklığında, metanol içerisinde nötral-doğal fosfatın sodyum nitrat ile modifiye edilerek elde edilen katalizör eşliğinde (109); oda sıcaklığında metanolde sodyum metoksit katalizörlüğünde 24 saat karıştırılarak (110); oda sıcaklığında metanol içeren çözücü ortamında lityum nitrat ile doğal fosfatın kalsinasyonu sonucu elde edilen yeni bir katalizör ile karıştırılarak (111); etanolde baryum hidroksit katalizli ortamda karıştırılarak (112); oda sıcaklığında etanolde %5' lik potasyum hidroksit ile karıştırılarak (113); hidrotalsit,  $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4 H_2O$ , katalizörlüğünde (114); 0°C'de etanolde %60'lık potasyum hidroksit ile karıştırılarak (115); oda sıcaklığında kuru tetrahidrofuran içerisinde sodyum hidrür eşliğinde karıştırılarak (116); yüzeyinde sodyum ve sezyum metalleri barındıran aktif karbon Noritinin sonokimyasal radyasyon ile uyarılması ile (117); 30-35 °C'de metanol içerisinde potasyum karbonat varlığında ultrasonik radyasyon kullanılarak (12); 120 °C'de  $TiCl_4 \cdot 2THF$  eşliğinde 16 saat argon gazı altında karıştırılarak (118); oda sıcaklığında etanol içerisinde  $LiOH \cdot H_2O$  katalizörlüğünde karıştırılarak (11); oda sıcaklığında  $BF_3-Et_2O$  (borontriflorür-eterat) katalizörü eşliğinde karıştırılarak (8); 60-100°C'de asetik asit içerisinde derişik sülfirik asit ile karıştırılarak (119); oda sıcaklığında çözücüsüz ortamda ve diklorometanlı ortamda zirkonyum klorür katalizörlüğünde (10); oda sıcaklığında etanollü ortamda tiyonil klorür katalizörlüğünde karıştırılarak (6); hidroksiapatit  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  katalizörlüğünde 700 watt mikrodalga ile uyarılarak (3); asit-montmorillonitler (KSF, KSF/O, K10 ve KP10) katalizörlüğünde ultrasonik uyarılma ile (4); 40 °C'de KOH varlığında PEG-400 ile karıştırılarak (101) sentezlenebildikleri rapor edilmiştir.

Bu çalışmada sentezi yapılan 7'si orijinal olmak üzere 12 adet şalkonun kimyasal yapıları, verimleri ve erime noktaları Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Sentezlenen 1a-1 bileşiklerin verimleri ve erime dereceleri

				
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	Verim(%)	E. N. (°C)
<b>1a</b>	4-Triflorofenil	4-Metoksifenil	78.38	112-114
<b>1b</b>	5-Kloro-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	89.23	128-129
<b>1c</b>	5-Bromo-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	89.05	125-126
<b>1d</b>	4-Metilsülfonilfenil	2,6-Diklorofenil	90.09	191-193
<b>1e</b>	2-Tiyenil	2,6-Diklorofenil	91.40	93-94
<b>1f</b>	Fenil	2,6-Diklorofenil	90.79	84-85
<b>1g</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-Metoksifenil	82.93	159-161
<b>1h</b>	2-Tiyenil	3,4-Dimetoksifenil	87.46	102-103
<b>1i</b>	2-Tiyenil	4-Dimetilaminofenil	73.82	114-115
<b>1j</b>	2-Tiyenil	4-Hidroksifenil	73.40	153-155
<b>1k</b>	5-Bromo-2-tiyenil	4-metilbenzoat	83.14	179-180
<b>1l</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-metilbenzoat	62.21	173-174

Bileşiklere ait spektral bulgular UV, IR ve <sup>1</sup>H-NMR olmak üzere üç başlık altında incelenecektir.

#### UV bulgularının değerlendirilmesi:

Genel olarak  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonların  $\pi-\pi^*$  geçişini ifade eden K bandının, 210-250 nm'lerde ve  $n-\pi^*$  geçişini ifade eden R bandının ise 310-350 nm'lerde gözlemlendiği bilinmektedir (120).

Sentezlenen şalkonların UV spektrumları incelendiğinde, 205-209 nm'ler arasında benzen halkasına ait  $\pi-\pi^*$  geçişini simgeleyen E bandı görülmüştür.

İkinci maksimum absorpsiyonlar ise  $\alpha,\beta$ -doymamış keton konjuge sistemine ait  $\pi-\pi^*$  geçişini simgeleyen K bandının varlığını göstermektedir. Bu gruba ait

absorpsiyonlar taşıdıkları süstitüente bağılı olarak **1a-l** bileşiklerinde 234-277 nm'ler arasında gözlenmiştir.

**1a-l** bileşiklerinin genellikle en şiddetli maksimum absorbens gösterdikleri bölge ise  $\alpha,\beta$  -doymamış ketonun  $n-\pi^*$  geçişine ait R bandıdır. Bileşiklerin bu bölgedeki absorpsiyonları 294-427 nm'ler arasındadır. Sentezlenen tüm şalkon bileşikleri arasında özellikle 4-metoksi, 4-dimetilamino ve 4-hidroksi süstitüentleri içeren bileşiklerde,  $\alpha,\beta$ -doymamış keton konjugasyonuna elektron verme eğilimlerinin fazla olması nedeniyle diğer süstitüentlere oranla daha fazla batokromik kayma gözlenmiştir. 4-Metoksi grubu taşıyan **1a** ve **1g** 350 nm ve 353 nm'de; 3,4-dimetoksi grubu taşıyan **1h** 364 nm'de; 4-hidroksi grubu taşıyan **1j** 359 nm'de ve en fazla batokromik etkiye yol açan 4-dimetilamino grubu taşıyan **1i** ise 427 nm'de maksimum absorpsiyon göstermiştir.

Şalkonlar üzerine yapılan araştırmalarda Rtishchev ve arkadaşları, şalkonların 312-424 nm'de maksimum absorbens gösterdiklerini rapor etmişlerdir (121).

Süstitüe şalkonların UV-görünür bölge spektrumlarının incelendiği başka bir çalışmada ise Xue ve arkadaşları, 289-425 nm'de maksimum absorbens gözlemişlerdir. Ayrıca elde ettikleri sonuçlara göre en fazla batokromik etkiye yol açan grupları  $N(CH_3)_2 > NH_2 > OH > OCH_3 > CH_3$  olarak sıralamışlardır. (122)

**Tablo 3.** Şalkonların UV değerleri

			
<b>Bileşik</b>	<b>Ar<sub>1</sub></b>	<b>Ar<sub>2</sub></b>	<b>UV (log ε) λ<sub>maks</sub>, nm</b>
<b>1a</b>	4-Triflorofenil	4-Metoksifenil	205(4.40) 248 (4.29) 350 (4.38)
<b>1b</b>	5-Kloro-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	207 (4.46) 239 (3.95) 319 (4.35)
<b>1c</b>	5-Bromo-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	209 (4.46) 238(3.90)* 323 (4.42)
<b>1d</b>	4-Metilsülfonilfenil	2,6-Diklorofenil	206 (4.44) 248 (4.10) 294 (4.09)
<b>1e</b>	2-Tiyenil	2,6-Diklorofenil	206 (4.48) 244 (3.91) 311 (4.36)
<b>1f</b>	Fenil	2,6-Diklorofenil	207 (4.61) 288 (4.37)
<b>1g</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-Metoksifenil	205 (4.32) 249 (4.24) 353 (4.21)
<b>1h</b>	2-Tiyenil	3,4-Dimetoksifenil	208 (4.41) 266 (4.15) 364 (4.40)
<b>1i</b>	2-Tiyenil	4-Dimetilaminofenil	205 (4.28) 277 (4.16) 427 (4.56)
<b>1j</b>	2-Tiyenil	4-Hidroksifenil	205 (4.19) 253 (4.03) 359 (4.41)
<b>1k</b>	5-Bromo-2-tiyenil	4-metilbenzoat	205 (4.23) 234 (3.84) * 332 (4.51)
<b>1l</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-metilbenzoat	206 (4.55) 252 (4.32) 316 (4.64)

\*Omuz



### IR bulgularının değerlendirilmesi:

Şalkonların (**1a-l**) IR spektrumlarında  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonun C=O gerilme titreşimi 1670-1629  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, aromatik ve etilenik C=C gerilme titreşimleri 1616-1464  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerin yapısındaki aromatik ve etilenik C=C-H gerilme titreşimleri ise 3113-2965  $\text{cm}^{-1}$  aralıklarında görülmüştür. Süstitüe aromatik halkalara ait C-H düzlem dışı eğilme bantları 840-694  $\text{cm}^{-1}$  aralıklarında şiddetli pikler olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Nitekim Nowakowska ve arkadaşları şalkonlara ait C=O gerilme bandını 1667-1655  $\text{cm}^{-1}$  aralığında (123); Dominguez ve arkadaşları C=O gerilme bandını 1657-1633  $\text{cm}^{-1}$ 'de, C=C gerilme bandını 1609-1574  $\text{cm}^{-1}$ 'de (110); Dominguez ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada ise, C=O gerilme bandını 1654-1644  $\text{cm}^{-1}$ 'de, C=C gerilme bandını 1595-1568  $\text{cm}^{-1}$ 'de (124); Satyanarayana ve arkadaşları ise C=O gerilme bandı 1660-1629  $\text{cm}^{-1}$ 'de saptamışlardır (17).

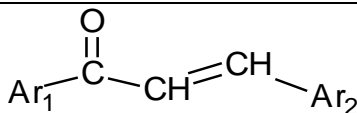
Ayrıca alifatik C-H grubu içeren **1a**, **1d**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k** ve **1l** bileşiklerinde 2972-2819  $\text{cm}^{-1}$  arasında simetrik ve asimetrik C-H gerilme bantları tespit edilmiştir.

Aromatik halkaya bağlı bir halojen atomu içeren bileşiklerde ise Ar-Cl gerilme bantları 1014-1066  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve Ar-Br gerilme bantları 970-979  $\text{cm}^{-1}$  aralığında saptanmıştır.

Sülfonil grubunu aromatik halkada taşıyan **1d**, **1g**, **1l** bileşiklerinde  $\text{SO}_2$  grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme bantları 1296-1276 ve 1145-1147  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.

**1k** ve **1l** bileşiklerinin yapısında bulunan metil benzoata ait C=O ester gerilme bandı 1710 ve 1714  $\text{cm}^{-1}$ 'de bulunmuştur. Şalkonların IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** 1a-1 bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

				
Bileşik	=C-H g.b.	C=O g.b.	C=C g.b.	Aromatik süstitüsyon
<b>1a</b>	3010	1658	1614, 1512, 1465	829
<b>1b</b>	3105	1649	1600, 1556, 1525	767, 725
<b>1c</b>	3113	1647	1599, 1552, 1521	773, 734
<b>1d</b>	3066	1670	1616, 1573, 1522	837, 769, 740
<b>1e</b>	3086, 3072	1653	1604, 1577, 1552, 1516	769, 717
<b>1f</b>	3084, 3024	1668	1612, 1595, 1575, 1552	767, 717, 694
<b>1g</b>	3009	1658	1589, 1566, 1508	817
<b>1h</b>	3107–2965	1637	1568, 1506, 1464	840, 803
<b>1i</b>	3089	1629	1608, 1558, 1516	800
<b>1j</b>	3106, 3027	1639	1609, 1553, 1511	813
<b>1k</b>	3107–2993	1645	1585, 1519	808
<b>1l</b>	3037, 3009	1660	1602, 1568	831

## <sup>1</sup>H-NMR bulgularının değerlendirilmesi:

Bu bölümde sadece orijinal olan **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1k** ve **1l** bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR bulguları tartışılacaktır.

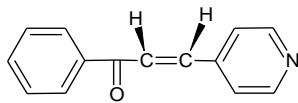
Sentezlenen şalkon bileşiklerinin α ve β karbon atomları üzerindeki protonlar (CH=CH), <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 6.54-8.10 ppm aralığında gözlenmiştir.

Chtourou ve arkadaşları, sentezledikleri 1,3-diaril-2-propenonlardaki etilenik protonların 8.08-7.34 ppm'de iki dublet olarak gözlediklerini bildirmişlerdir. Trans yapı olduklarını düşündükleri iki proton arasındaki etkileşme sabitini  $J_{H,H}$ : 15-16 Hz olarak hesaplamışlardır (4).

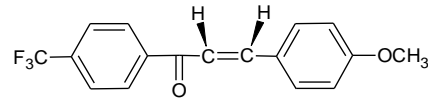
Dong ve arkadaşları sentezledikleri şalkonların CH=CH protonlarını <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 6.75-8.13 ppm'de iki dublet olarak gözlemişlerdir (125).

Aromatik halkasında prenil grubu taşıyan şalkonların CH=CH protonlarının ise 7.44-8.18 ppm'de gözlemlenerek bildirilmiştir (38).

**1a** bileşiğinde CH=CH protonları iki ayrı dublet olarak gözlenmiş olup etkileşme sabiti (J) değeri 8.64 Hz olarak tayin edilmiştir. Literatürde CH=CH protonlarının birbirlerine göre cis durumda yer almaları sonucu verdikleri dubletler arasındaki J değerinin 8.00 Hz olarak bulunduğu belirtilmektedir (126). Bileşik **1a**'nın J değerinin 8.64 Hz olarak bulunması bileşiğin cis formunda olabileceğini düşündürmektedir.



$J_{H,H}$ : 8.00 Hz  
(126)



$J_{H,H}$ : 8.64 Hz  
**1a**

Sentezlenen diğer şalkonlara ait CH=CH protonları aromatik halka protonları ile aynı alanda gözlenmekte ve J değerleri tam olarak hesaplanamamaktadır.

Bileşiklere ait gözlenen protonlar Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** 1a-e, 1k ve 1l bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen protonları ve kimyasal kayma değerleri

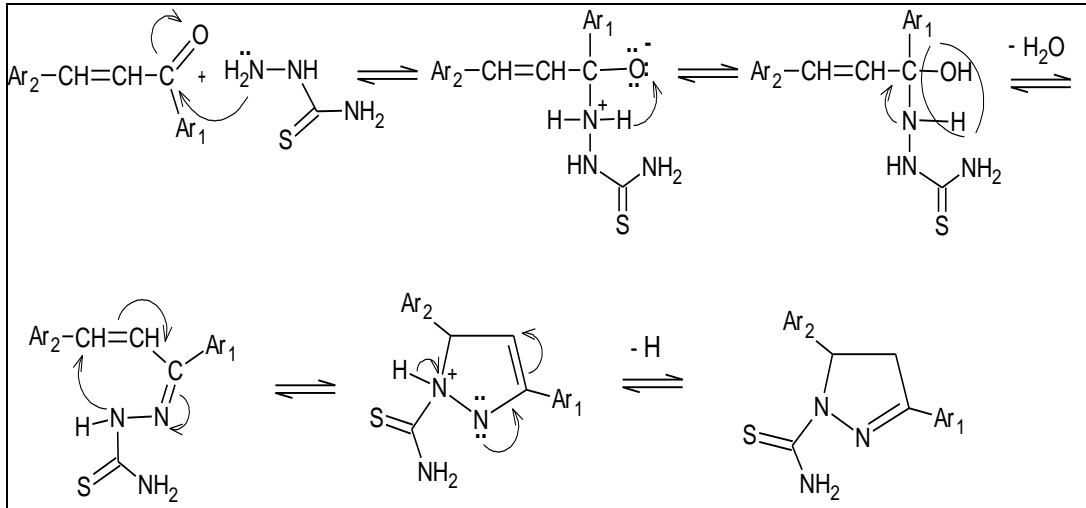
$\text{Ar}_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}_2$				
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	CH=CH	Ar-H
<b>1a</b>	4-Triflorofenil	4-Metoksifenil	6.54, 6.65 (dd)	7.15-7.80
<b>1b</b>	5-Kloro-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	7.60-7.73 (m)	7.41-8.13
<b>1c</b>	5-Bromo-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	7.60-7.73 (m)	7.45-8.06
<b>1d</b>	4-Metilsülfonilfenil	2,6-Diklorofenil	7.60-7.85 (m)	7.44-8.28
<b>1e</b>	2-Tiyenil	2,6-Diklorofenil	7.58-7.80 (m)	7.31-8.21
<b>1k</b>	5-Bromo-2-tiyenil	4-metilbenzoat	7.75-8.07 (m)	7.48-8.23
<b>1l</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-metilbenzoat	7.75-8.10 (m)	7.75-8.37

### 7.2. 3, 5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamidler [2a-i]

Tez kapsamındaki **2a-i** bileşikleri, şalkonlar [**1a-i**] ile tiyosemikarbazidin alkali ortamda geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 8-12 saat ısıtılması ile halka siklizasyonu sonucunda % 32.60-72.00 verim ile elde edilmişlerdir. **2a-i** bileşiklerinin erime noktaları ve verimleri Tablo 6'da verilmiştir.

**2a-i** bileşiklerinin sentezinde tiyosemikarbazid kullanılmıştır. Tiyosemikarbazid, yapısında nükleofilik merkez taşır ve bu nükleofilik merkez şalkonlardaki [**1a-i**] elektronegativiteden dolayı protone olmuş karbonil karbonuna hücum eder. İki molekül arasından su çıkışı meydana gelerek hidrazon yapısındaki ara ürün oluşur. Hidrazon veya tiyosemikarbazon ara ürününü takiben yapıdaki N-H azot atomunun propenon grubundaki olefinik bağa katılması ile halka siklizasyonu gerçekleşir. Son olarak halkada yeniden düzenlenme gerçekleşerek en kararlı siklik yapı olan 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamidler elde edilir (52).

Reaksiyonda bazik ortamın kullanılmasının amacı halka oluşumu esnasında açığa çıkan pozitif yüklü H atomunun negatif yüklü diğer N atomu tarafından tutulmadan nötralle edilmesini sağlamaktır.

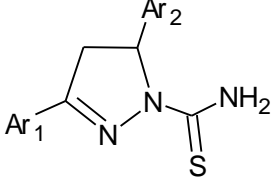


Literatür araştırmamızda 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid'leri sentezlemek için en yaygın kullanılan yöntemin, şalkon ve tiyosemikarbazidin etanol içerisinde ve NaOH çözeltisi varlığında 8 saat su banyosunda ısıtılması ile yürütülen yöntem olduğu görülmüştür (48, 64, 66, 71, 80, 81, 93).

NaOH çözeltisi yerine KOH çözeltisi ile yürütülen reaksiyonlar da bulunmaktadır (85, 95).

Ayrıca şalkonlar ile hidrazin hidratin glasiyel asetik asit varlığında mikrodalga ile uyarılması sonucunda 2-pirazolin halkasının % 73-88 verim ile sentezlendiği bildirilmiştir (127).

**Tablo 6.** Sentezlenen 2a-i bileşiklerin verimleri ve erime noktaları

				
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	Verim(%)	E. N. (°C)
<b>2a</b>	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	72.00	200-202
<b>2b</b>	5-Kloro-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	44.87	256-257
<b>2c</b>	5-Bromo-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	52.00	259-260
<b>2d</b>	4-Metilsülfonilfenil	2,6-Diklorofenil	38.82	264-265
<b>2e</b>	2-Tiyenil	2,6-Diklorofenil	41.88	202-203
<b>2f</b>	Fenil	2,6-Diklorofenil	42.85	209-210
<b>2g</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-Metoksifenil	38.96	226-227
<b>2h</b>	2-Tiyenil	3,4-Dimetoksifenil	32.60	183-184
<b>2i</b>	2-Tiyenil	4-Dimetilaminofenil	39.21	222-224

Bileşiklere ait spektral bulgular UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle olmak üzere beş başlık altında incelenecektir.

## UV bulgularının değerlendirilmesi:

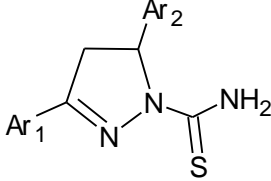
Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 317-348 nm ve 221-277 nm’lerde gözlenen maksimum absorpsiyonlar bileşiklerdeki C=S, N-H ve C=N gruplarındaki n- $\pi^*$  ve  $\pi-\pi^*$  geçişlerinden kaynaklanmaktadır.

Budakoti ve arkadaşları sentezledikleri 3,5-disüstitüe-1-tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin UV spektrumlarında, 290-371, 236-270 ve 205-232 nm’lerde maksimum absorbans gösterdiklerini tespit etmişlerdir (71).

Yine başka bir çalışmada sentezlenen 2-pirazolin türevlerinin 266-279 nm ve 235-237 nm’lerde maksimum absorpsiyon gösterdikleri belirtilmiştir (128).

201-207 nm’lerdeki gözlenen maksimum absorbans değerleri ise aromatik halkaya ait  $\pi-\pi^*$  geçişinden kaynaklanan E bandlarıdır.

**Tablo 7.** 2a-i bileşiklerinin UV değerleri

			
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	UV (log $\epsilon$ ) $\lambda_{maks}$ , nm
<b>2a</b>	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	204, 226, 332
<b>2b</b>	5-Kloro-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	203, 248, 347
<b>2c</b>	5-Bromo-2-tiyenil	2,6-Diklorofenil	202, 221, 250, 348
<b>2d</b>	4-Metilsülfonilfenil	2,6-Diklorofenil	205, 232, 317
<b>2e</b>	2-Tiyenil	2,6-Diklorofenil	204, 224*, 338
<b>2f</b>	Fenil	2,6-Diklorofenil	203, 222*, 321
<b>2g</b>	4-Metilsülfonilfenil	4-Metoksifenil	201, 226, 334
<b>2h</b>	2-Tiyenil	3,4-Dimetoksifenil	204, 222*,277, 341
<b>2i</b>	2-Tiyenil	4-Dimetilaminofenil	207, 262, 341

\*Omuz

## IR bulgularının değerlendirilmesi:

**2a-i** bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında IR bulgularından yararlanılmış ve Tablo 8'de gösterildiği gibi yapıdaki ortak gruplara ait frekans değerlerinin birbirine yakın olduğu saptanmıştır.

Bileşiklerdeki tiyokarbamoil grubuna ait N-H gerilme titreşimleri 3462-3232  $\text{cm}^{-1}$  aralığında iki bant olarak ve C=S gerilme titreşimlerinin ise genel olarak 1373-1348  $\text{cm}^{-1}$  arasında absorpsiyon yaptıkları görülmektedir.

2-Pirazolin halkasının oluşumunu kanıtlayan en önemli bant ise halkanın 2 ve 3 numaralı konumlarında bulunan C=N gerilme bandıdır ve bu band IR spektrumunda 1589-1573 $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Ayrıca şalkonlara ait 1670-1629 $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen C=O gerilme bandının, **2a-i** bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenmiyor olması şalkonlardan halka kapanmasının gerçekleştiğinin bir göstergesidir.

Osama ve arkadaşları sentezledikleri bazı 2-pirazolin türevlerinin IR spektrumlarında, 3464-3280  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilme bandlarını; 1579-1577  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N gerilme bandını ve 1336-1334  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=S gerilme bandını gözlediklerini belirtmişlerdir (80).

Gökhan-Kelekçi ve arkadaşları, tiyokarbamoil grubunun N-H gerilme bandlarının 3401-3211  $\text{cm}^{-1}$  arasında; C=S gerilme bandının 1278-1261  $\text{cm}^{-1}$ 'de; C=N gerilme bandının ise 1595-1585  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlendiğini bildirmişlerdir (79).

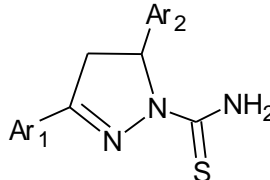
Budakoti ve arkadaşları sentezledikleri 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamidlerin IR spektrumunda 3454-3228  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilmelerine ait keskin iki bandının; 1370-1333  $\text{cm}^{-1}$ 'de tiyokarbamoil grubunun C=S gerilme bandının; 1590-1542  $\text{cm}^{-1}$ 'de halkaya ait C=N gerilme bandının yer aldığını belirtmişlerdir (81).

Ayrıca **2a-i** bileşiklerinin yapısındaki tiyoamid grubuna ait N-H eğilme bandları 1564-1510  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmiştir.



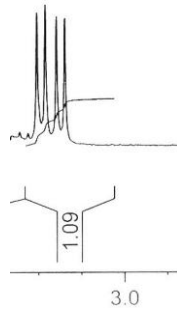
Tablo 8’de **2a-i** bileşiklerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandları verilmiştir.

**Tablo 8.** 2a-i bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

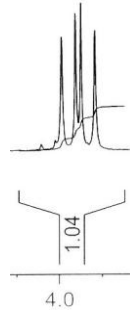
					
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	N-H g.b.	C=N g.b.	C=S g.b.
<b>2a</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3454, 3323	1579	1363
<b>2b</b>	5-Cl-2-tiyenil	2,6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3437, 3250	1585	1371
<b>2c</b>	5-Br-2-tiyenil	2,6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3412, 3246	1587	1373
<b>2d</b>	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3450, 3331	1581	1357
<b>2e</b>	2-Tiyenil	2,6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3410, 3248	1589	1361
<b>2f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3435, 3232	1587	1348
<b>2g</b>	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3462, 3346	1583	1400
<b>2h</b>	2-Tiyenil	3,4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3444, 3323	1573	1348
<b>2i</b>	2-Tiyenil	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3439, 3240	1577	1366

### <sup>1</sup>H-NMR bulgularının değerlendirilmesi:

**2a-i** bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 2-pirazolin halkasının 4 numaralı konumunda yer alan metilen (-CH<sub>2</sub>-) protonları 3.10-3.22 ppm’de (**H<sub>A</sub>**) ve 3.86-4.00 ppm’de (**H<sub>B</sub>**) iki dublet olarak gözlenmektedir. Bileşikler arasından seçilen **2c**’nin H<sub>A</sub> ve H<sub>B</sub> protonlarının spektrumundaki görünüşleri Şekil 63 ve Şekil 64’te verilmiştir.

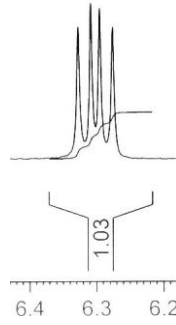


**Şekil 63.** 2c bileşiğinin H<sub>A</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü



**Şekil 64.** 2c bileşiğinin H<sub>B</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

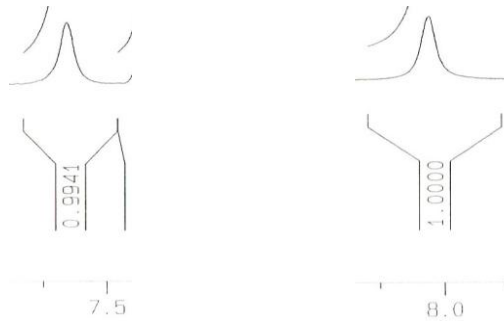
2-Pirazolin halkasının 5 numaralı konumunda yer alan CH protonu (H<sub>X</sub>) ise 4 numaralı konumdaki manyetik olarak eşdeğer olmayan komşu metilen grubunun iki protonu ile etkileşmesinden dolayı iki dublet şeklinde, 5.84-6.32 ppm aralığında gözlenmektedir. Bileşiklerden seçilen **2c** bileşiğine ait H<sub>X</sub> protonunun spektrumdaki görünümü ise Şekil 65'te verilmiştir.



**Şekil 65.** 2c bileşiğinin H<sub>X</sub> protonunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

2-Pirazolin halkasının 4 ve 5 numaralı konumunda yer alan protonların <sup>1</sup>H-NMR'da birbirleriyle etkileşimleri ABX sistemi olarak adlandırılmaktadır. **2a-i** bileşiklerindeki ABX protonlarının etkileşme sabitleri J<sub>AB</sub>: 17.65-18.40 Hz, J<sub>AX</sub>: 2.90-8.01 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.07-13.28 Hz şeklinde bulunmuştur.

Tiyokarbamoil grubuna ait NH<sub>2</sub> protonları, 7.41-8.08 ppm ve 7.90-8.16 ppm aralıklarında iki ayrı yaygın singlet olarak spektrumda yer almaktadır. **2a**, **2e** ve **2i** bileşiklerinde bir NH singleti aromatik protonlar ile birlikte gözlenmiş olduğundan kimyasal kayma değerleri aralık olarak verilmiştir. Bileşiklerden seçilen **2b** bileşiğine ait NH<sub>2</sub> protonlarının spektrumdaki görünümü Şekil 65'teki gibidir.

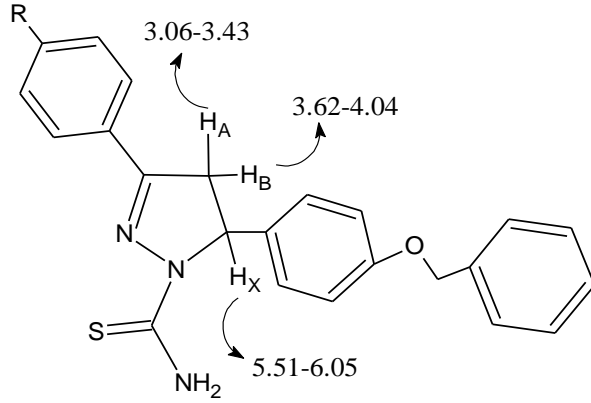


**Şekil 66.** 2b bileşiğinin NH<sub>2</sub> protonlarının <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki görünümü

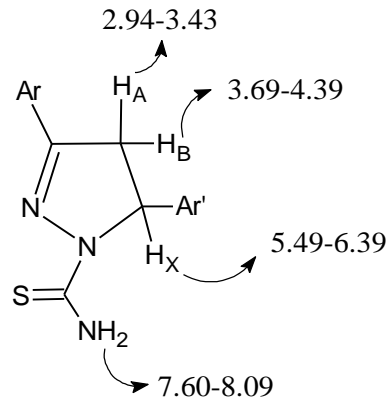
**Tablo 9.** 2a-i bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonları ve kimyasal kayma değerleri

Bileşik	2-Pirazolin Protonları			-NH <sub>2</sub> (ys)
	H <sub>A</sub> (dd)	H <sub>B</sub> (dd)	H <sub>X</sub> (dd)	
<b>2a</b>	3.17	3.91	5.90	8.03 8.07-8.16
<b>2b</b>	3.17	3.96	6.31	7.57 8.03
<b>2c</b>	3.13	3.97	6.29	7.55 8.00
<b>2d</b>	3.22	3.98	6.32	8.0 8.14
<b>2e</b>	3.20	4.00	6.30	7.47-7.52 8.00
<b>2f</b>	3.20	3.97	6.30	7.82 8.10
<b>2g</b>	3.17	3.93	5.90	8.08 8.11
<b>2h</b>	3.12	3.87	5.85	7.59 7.96
<b>2i</b>	3.10	3.86	5.84	7.41-7.53 7.90

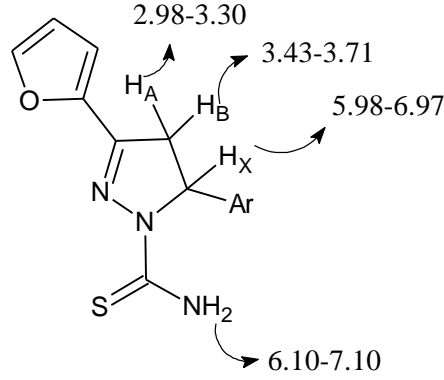
El-Sabbagh ve arkadaşları sentezledikleri N-tiyokarbamoil 4,5-dihidropirazol türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda pirazolin halkasının 4 numaralı konumundaki geminal protonları 3.06-3.43 ve 3.62-4.04 ppm'de, 5 numaralı konumdaki proton ise 5.51-6.05 ppm'de iki dublet şeklinde gözlemişlerdir (80).



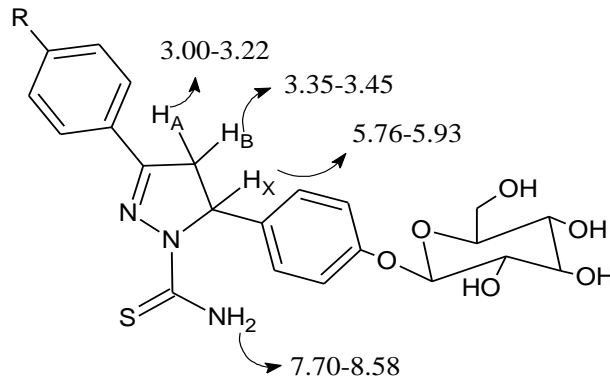
Chimenti ve arkadaşları N<sup>1</sup>-tiyokarbamoil-3,5-di(hetero)aril-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelemişler ve 2.94-3.43 (H<sub>A</sub>) ve 3.69-4.39 ppm'de (H<sub>B</sub>) pirazolin halkasının 4 konumunda bulunan CH<sub>2</sub> protonlarının ayrı iki dublet şeklinde ve 5 numaralı konumdaki CH protonunun ise 5.49-6.39 ppm'de (H<sub>X</sub>) iki dublet şeklinde gözlendiklerini bildirmişlerdir. Pirazolin halka protonlarının J değerini J<sub>AB</sub>: 17.34-17.52 Hz, J<sub>AX</sub>: 3.00-3.13 Hz J<sub>BX</sub>: 11.04-11.29 Hz olarak bulmuşlardır. Tiyokarbamoil grubunun NH<sub>2</sub> protonlarının ise 7.60-8.09 ppm'de singlet olarak gözlendiğini belirtmişlerdir (95).



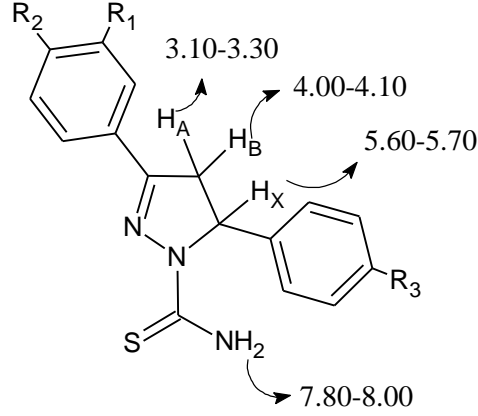
Özdemir ve arkadaşları sentezledikleri 3-(2-furil)-2-pirazolin türevlerinin pirazolin halkasına özgü olan  $H_A$ ,  $H_B$  ve  $H_X$  protonlarını iki dublet olarak sırasıyla 2.98-3.30 ( $J_{AB}$ : 17.44-17.69 Hz), 3.43-3.71 ( $J_{AX}$ : 4-10 Hz) ve 5.98-6.97 ( $J_{BX}$ : 11.34-11.66 Hz) ppm'de gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca yapıdaki  $NH_2$  protonlarını 6.10-6.15 ve 7.00-7.10 ppm aralığında yaygın iki singlet olarak saptamışlardır (64).



Fu ve arkadaşları elde ettikleri 5-(4'- $\beta$ -D-Allopiranosiloksifenil)-3-aril-4,5-dihidropirazol-1-karbotiyoamidlerin  $^1H$ -NMR spektrumunu incelediklerinde halkaya özgü  $H_A$ ,  $H_B$  ve  $H_X$  protonların sırasıyla 3.00–3.22, 3.35–3.45 ve 5.76–5.93 ppm'de gözlediklerini ve ilgili protonların etkileşme sabitlerini  $J_{AB}$ : 17.8–18.4 Hz,  $J_{BX}$ : 7–11.4 Hz ve  $J_{AX}$ : 4.2–7.4 Hz olarak bulduklarını rapor etmişlerdir. Yapıdaki  $NH_2$  protonlarının ise 7.70-8.58 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenmekte olduğunu bildirmişlerdir (129).



Turan-Zitouni ve arkadaşları ise sentezleri 2-pirazolin türevlerinin halka protonlarının spektrumunda her birinin iki dublet olarak ve 3.10–3.30, 4.00–4.10 ve 5.60–5.70 ppm ( $J_{AB}$ :17.07,  $J_{AX}$ :6.30,  $J_{BX}$ :11.05 Hz) aralığında ve  $NH_2$  protonlarının ise 7.80-8.00 ppm’de iki singlet olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir (48).



**2a**, **2g** ve **2h** bileşiklerinde fenil halkasında bulunan  $-OCH_3$  protonları sırasıyla 3.72, 3.72 ve 3.71 ppm’de; **2d** ve **2g** bileşiklerinde fenil halkasındaki  $-SO_2CH_3$  protonları 3.25 ppm’de; **2i** bileşiğindeki  $-N(CH_3)_2$  protonları ise 2.85 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

Bileşiklerdeki 2-pirazolin halkasının 3 ve 5 numaralı konumda bulunan aromatik protonlar da Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10.** 2a-i bileşiklerinde 2-pirazolin halkasının 3 ve 5 numaralı konumundaki aromatik halka protonlarının <sup>1</sup>H-NMR verileri

Bileşik	Ar <sub>1</sub>	a	b	c	Ar <sub>2</sub>	a	b	c
2a		7.81 d, J: 8.32	8.07-8.16 d, J: 8.16	-		7.07 d, J: 8.71	6.86 d, J: 8.74	-
2b		7.22 d, J: 3.97	7.35 d, J: 3.93	-		7.39 d, J: 7.21	7.26 t, J <sub>1</sub> ,J <sub>2</sub> :8.03, 8.01	7.45 d, J: 7.33
2c		7.30 m		-		7.39 d, J: 7.99	7.30 m	7.43 d, J: 7.97
2d		7.97 d, J: 8.60	8.12 d, J: 8.20	-		7.36 d, J: 8.21	7.23 t, J <sub>1</sub> ,J <sub>2</sub> :7.82, 8.20	7.43 d, J: 8.21
2e		7.47-7.52 d, J: 3.20	7.17 dd, J <sub>1</sub> ,J <sub>2</sub> : 3.60	7.78 d, J: 4.80		7.24-7.46 m		
2f		7.85-7.90 m	7.46-7.51 m	7.24-7.46 m		7.24-7.46 m		
2g		7.98 d, J: 8.64	8.15 d, J: 8.53	-		7.07 d, J: 8.72	6.87 d, J: 8.75	-
2h		7.48 d, J: 3.49	7.15 dd, J <sub>1</sub> ,J <sub>2</sub> : 4.82, 3.84	7.78 d, J: 4.95		6.88 d, J: 8.31	6.58 d, J: 8.29	6.79 s
2i		7.41-7.53 d, J: 3.65	7.15 dd, J <sub>1</sub> ,J <sub>2</sub> : 3.65	7.76 d, J: 5.04		6.94 d, J: 8.75	6.67 d, J: 8.81	-

### <sup>13</sup>C-NMR bulgularının değerlendirilmesi:

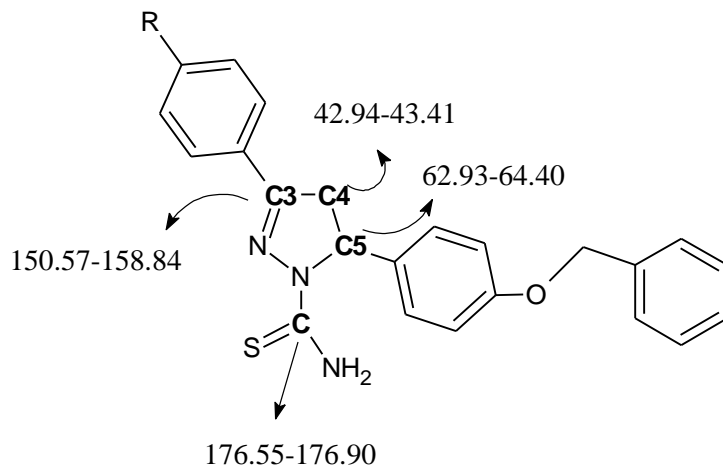
**2a-i** bileşiklerinde hedef pirazolin türevlerinin oluşumunu pirazolin halkasına ait C3 C4 ve C5 karbonları ile tiyokarbamoil grubuna ait C=S karbon atomunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumundaki varlıkları kanıtlamaktadır.

Bileşiklerin eşleşmemiş (decoupled) <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında pirazolin halkasına ait C4 karbonu alifatik karbon özelliğinden dolayı 40.34-43.87 ppm'de, C5 karbon atomu elektronegatif N atomuna ve aromatik halkaya komşu olması nedeniyle çevresindeki elektron yoğunluğunun artması dolayısıyla 60.00-63.54 ppm'de gözlenmektedir. Halkadaki C3 azometin karbonu ise sp<sup>2</sup> hibritleşmesi ve N atomu ve aromatik yapıya komşu olması nedeniyle spektrumda 149.98-154.83 ppm'de rezonansa uğramıştır.

**2a-i** bileşiklerindeki C=S karbon atomu ise 176.10-178.02 ppm'de gözlenmektedir.

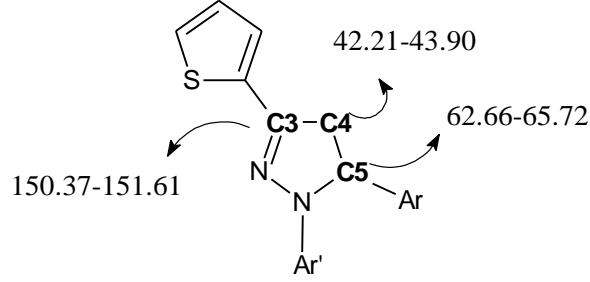
**2a-i** bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri Tablo 11'de verilmiştir.

El-Sabbagh ve arkadaşları sentezledikleri 2-pirazolin türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda halkaya ait C4 ve C5 karbonlarının sırasıyla 42.94–43.41 ve 62.93–64.40 ppm'de, C3 karbonunun ise 150.57–158.84 ppm'de, tiyokarbamoil grubuna ait C=S karbonunun ise 176.55–176.90 ppm'de rezonansa uğradığını bildirmişlerdir (80).

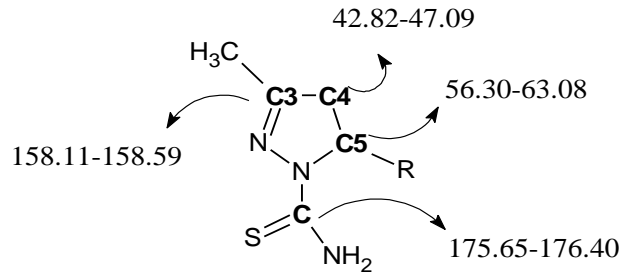




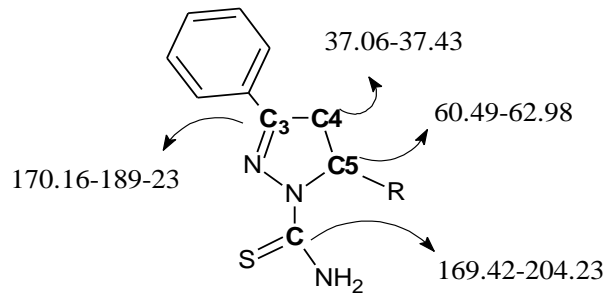
Özdemir ve arkadaşlarının 2-pirazolin halkası taşıyan bileşikler üzerinde yaptıkları çalışmada da, karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerini 42.21-43.90 ppm (C4), 62.66-65.72 ppm (C5) ve 150.37-151.61 ppm (C3) olarak rapor etmişlerdir (66).



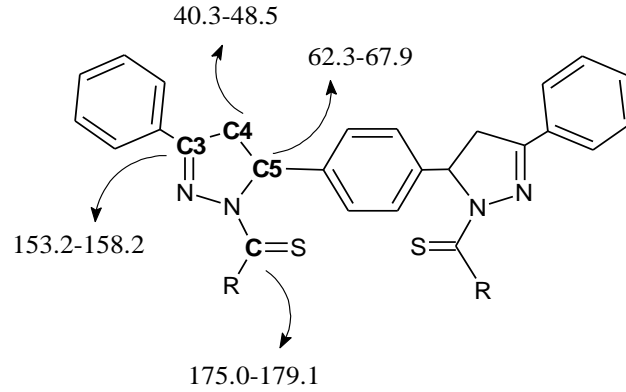
Seebacher ve arkadaşları ise 2-pirazolin halkasına ait karbonlardan C4 karbonunu 42.82-47.09 ppm'de, C5 karbonunu 56.30-63.08 ppm'de ve C3 karbonunu 158.11-158.59 ppm'de; yapıdaki C=S karbonunu ise 175.65-176.40 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir (128).



Budakoti ve arkadaşları ise 2-pirazolin türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda C4 ve C5 karbonunun 37.06-37.43 ve 60.49-62.98 ppm'de; C3 karbonunun 170.16-189.23 ppm'de; tiyokarbamoil karbonunun ise (C=S) 169.42-204.23 ppm'de rezonansa uğradığını bildirmişlerdir (81).



Başka bir çalışmada Bhat ve arkadaşları sentezledikleri bis-pirazolinlerin C4 ve C5 karbon atomlarını 40.3-48.5 ppm ve 62.3-67.9 ppm'de gözlendiklerini; tüm bileşiklerde 153.2-158.2 ppm aralığında gözlenen sinyalin pirazolin halkasının azometin karbonuna (C3) ait olduğunu belirtmişlerdir. Tiyokarbamoil karbonunun (C=S) ise 175.0-179.1 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir (77).



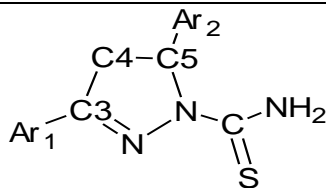
**2c**, **2d** ve **2f** bileşiklerinde C4 karbonunun sinyali DMSO- $d_6$  çözücü pikinin 39.5-40.8 ppm'de verdiği yedili pik içerisinde karışmasından dolayı ayrı bir sinyal olarak gözlenememiştir. Bu bileşiklerin dışında **2b** ve **2e** bileşiğinin de C4 karbon piki DMSO- $d_6$  çözücü piki ile aynı alanda bulunmuştur. Ayrıca bu pikler 40.34 ve 40.93 ppm'de DMSO- $d_6$  çözücü piki içerisinde gözlenmektedir.

Bileşiklerin geneline bakıldığında pirazolin halkasına ait C atomlarının **2b**, **2c**, **2d**, **2e** ve **2f** bileşiklerinde diğer bileşiklere göre spektrumda daha yüksek alana kaydıkları gözlenmektedir. Bunun nedeninin 5 numaralı konumda bulunan 2,6-diklorofenil halkasının pirazolin halkasına diğer sübstitüentlerden daha fazla elektron verme özelliği olduğu düşünülmektedir.

Bileşiklerdeki aromatik karbonlar taşıdıkları sübstitüente bağlı olarak kimyasal kaymaya uğrayarak 110.00-159.68 ppm aralığında tespit edilmişlerdir.

**Tablo 11.** 2a-i bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

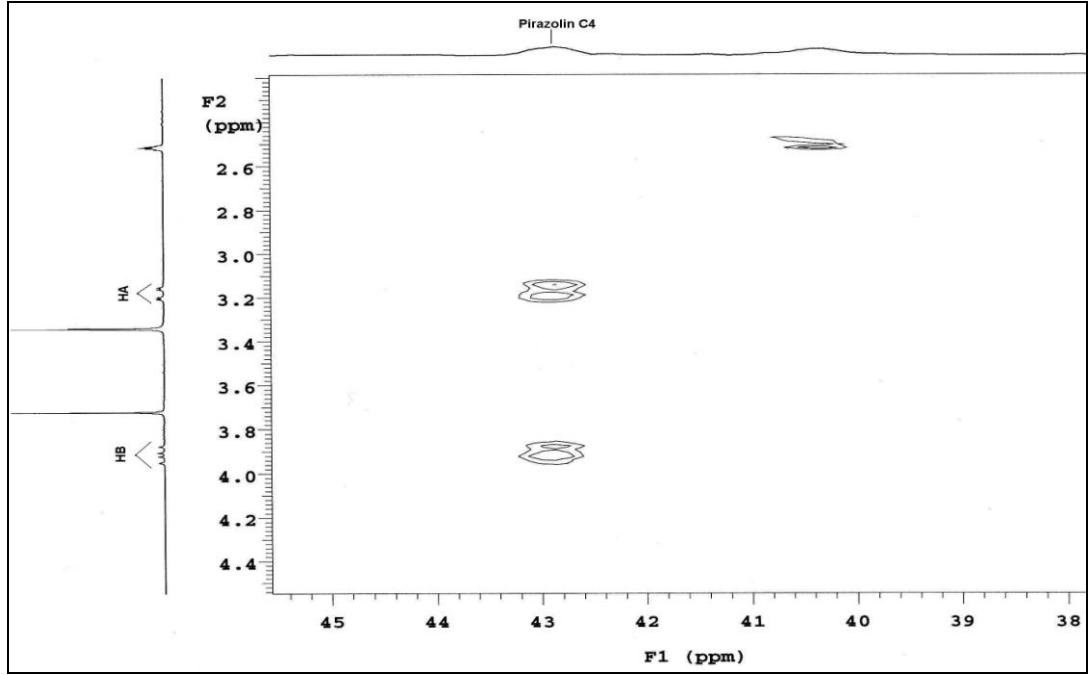
Bileşik	2-Pirazolin			C=S	Aromatik C
	C4	C5	C3		
<b>2a</b>	42.93	63.54	154.83	178.02	115.00-159.68
<b>2b</b>	40.34	60.00	150.80	177.10	129.28-137.62
<b>2c</b>	-	60.49	149.98	176.19	116.37-137.02
<b>2d</b>	-	60.72	153.19	176.85	127.96-142.39
<b>2e</b>	40.93	60.34	150.92	176.10	128.76-137.14
<b>2f</b>	-	60.34	154.77	176.48	127.68-137.31
<b>2g</b>	42.86	63.45	153.91	177.14	110.00-158.92
<b>2h</b>	43.87	63.30	151.86	176.48	110.29-149.35
<b>2i</b>	43.86	63.20	151.93	176.29	113.10-150.30



<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR verilerini desteklemek ve tasarlanan 2-pirazolin yapısının oluştuğunu kanıtlamak amacıyla seçilen **2a** bileşiğinin HSQC tekniği ile iki boyutlu spektrumu aldırılmıştır.

HSQC tekniği <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C etkileşmesini veren bir tekniktir ve protonlar ile bu protonların bağlı buldukları C atomları arasındaki etkileşimleri göstermektedir.

2-Pirazolin halkasına ait ve üzerinde H<sub>A</sub> ve H<sub>B</sub> protonlarını taşıyan C4 karbonu 42.93 ppm'de, H<sub>A</sub> ile 3.17 ppm'de H<sub>B</sub> ile 3.91 ppm'de etkileşmektedir (Şekil 67).

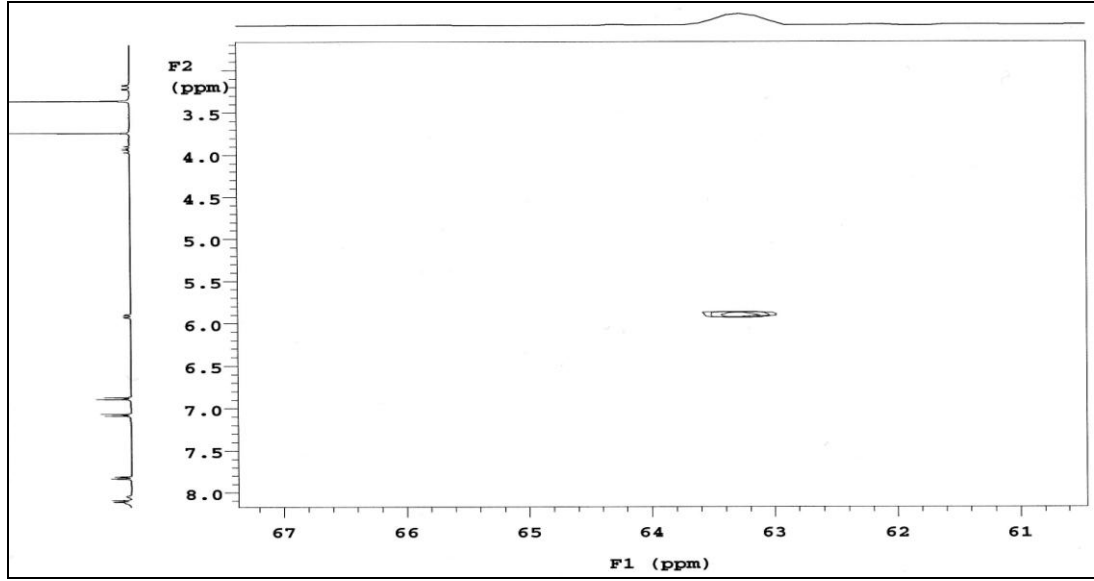


**Şekil 67.** 2-Pirazolin halkasının C4- H<sub>A</sub> ve C4-H<sub>B</sub> etkileşimleri

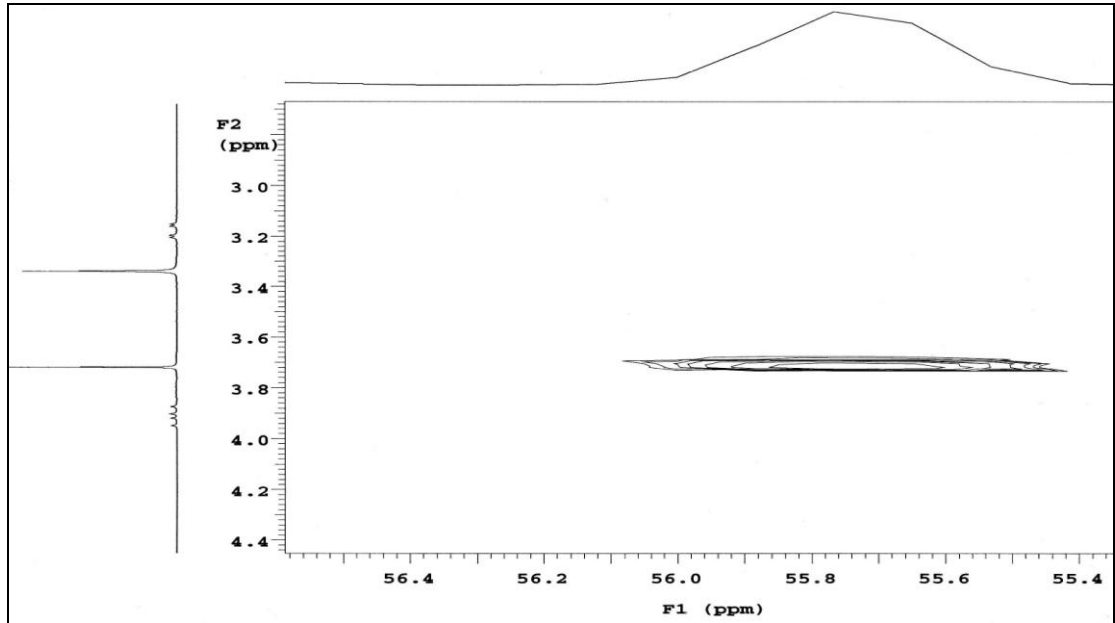
2-Pirazolin halkasının proton taşıyan diğer karbon atomu C5 ise 63.54 ppm'de 5.90 ppm'deki H<sub>X</sub> protonu ile etkileştiği gözlenmektedir (Şekil 68).

2-Pirazolin halkasının 5 numaralı konumdaki fenil halkasına süstitüe olan metoksi grubunun 55.78 ppm'de sinyal veren C atomu üzerindeki üç proton ile 3.72 ppm'de etkileşmektedir (Şekil 69).

2-Pirazoline ait C3 karbonu H taşımadığı için bu teknikle alınan spektrumda gözlenmemiştir.



Şekil 68. 2-Pirazolin halkasının C5- H<sub>x</sub> etkileşimi



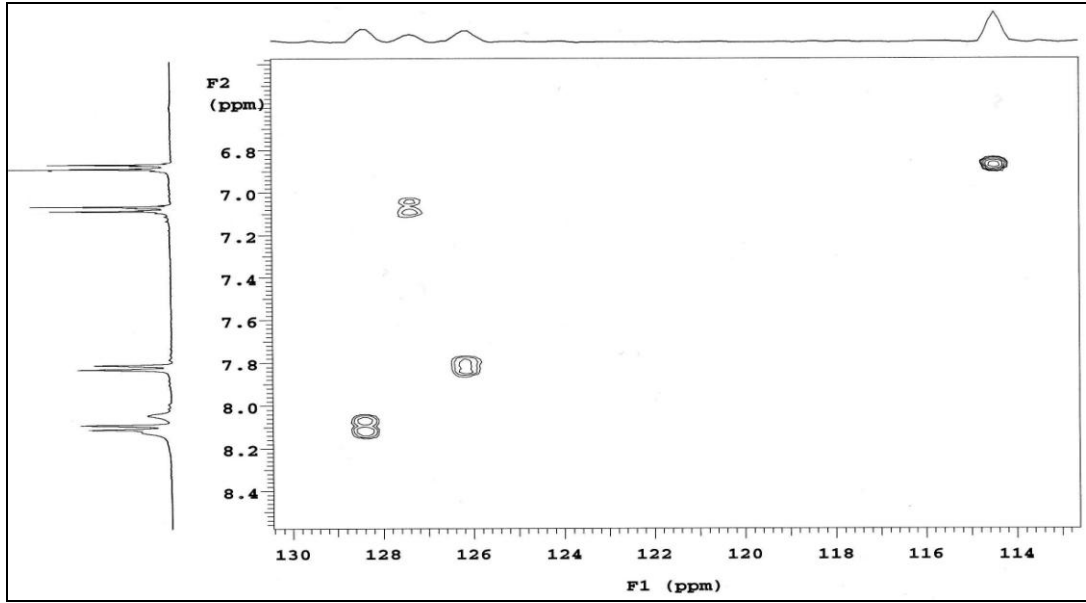
Şekil 69. Metoksi grubunun C-H etkileşimi

4-metoksifenil halkasının 3 ve 5 numaralı C atomları üzerindeki iki proton 6.86 ppm'deki pikleri, 114.8 ppm'deki C atomlarına ait sinyal ile eşleşmektedir. 4-metoksifenil halkasının 2 ve 6 numaralı konumlarında bulunan C atomları ise taşıdıkları iki proton ile 127.4 ppm ve 7.07 ppm'de etkileştikleri gözlenmektedir.

4-Triflorometilfenil halkasının 2 ve 6 numaralı konumlarındaki C atomları, taşıdıkları iki proton ile 126 ppm ve 7.81 ppm'de etkileştikleri gözlenmektedir.

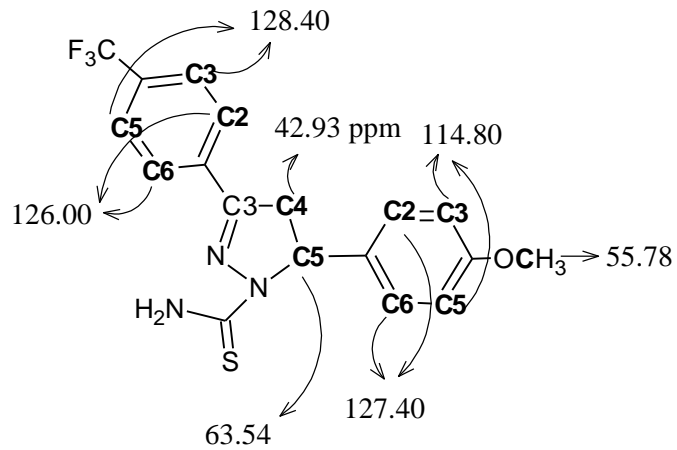
Halkanın 3 ve 5 numaralı konumlarındaki C atomları ise taşıdıkları protonlar ile 128.4 ppm ile 8.10 ppm'de etkileşmektedir.

**2a** bileşiğindeki aromatik halkalara ait C-H etkileşimleri Şekil 70'de kontur spektrumu şeklinde verilmiştir.



Şekil 70. 2a bileşiğindeki aromatik C-H etkileşimleri

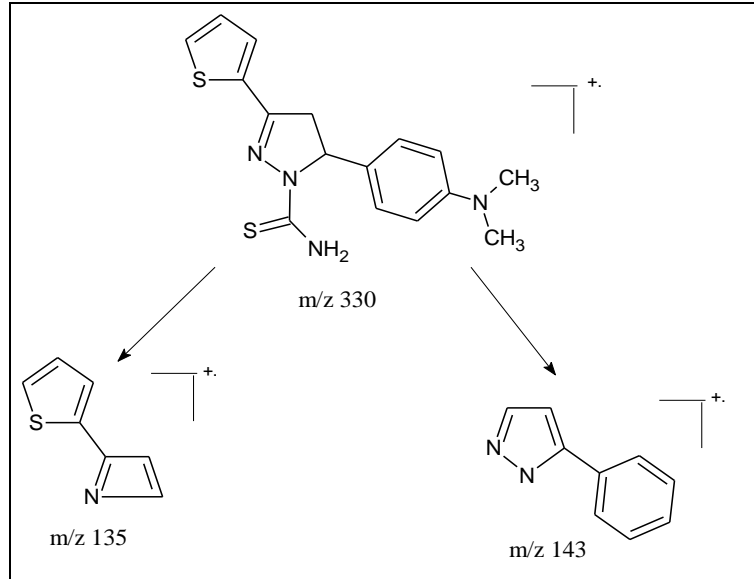
HSQC tekniği ile alınan spektrumda **2a** bileşiğinde gözlenen C piklerinin kimyasal kayma değerleri (ppm) aşağıdaki formül üzerinde gösterilmiştir.



## Kütle bulgularının değerlendirilmesi

**2a**, **2e** ve **2i** bileşiklerinin molekül ağırlıklarının ve molekül yapılarının doğrulanması için elektron sprey iyonlaştırma yöntemi ile kütle spektrumları alınmıştır. Pozitif iyonizasyon sonucu izlenen moleküler iyon pikleri bileşiklerin molekül yapılarını doğrulamaktadır.

Yöntem düşük enerjili olduğundan proton katımı veya kaybından sonra kalan enerji fazlası, genel olarak iyonların ileri parçalanmasına neden olmaz. Bileşiklerden sadece **2i** bileşğinde protone olmuş moleküler iyon pikinden ileri parçalanmalar da gözlenmektedir.

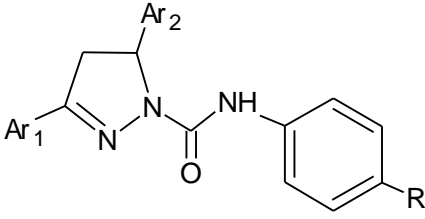


**Şekil 71:** 2i bileşiğinin kütle parçalanma yolları

### 7.3. N, 3, 5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamidler [3a-c]

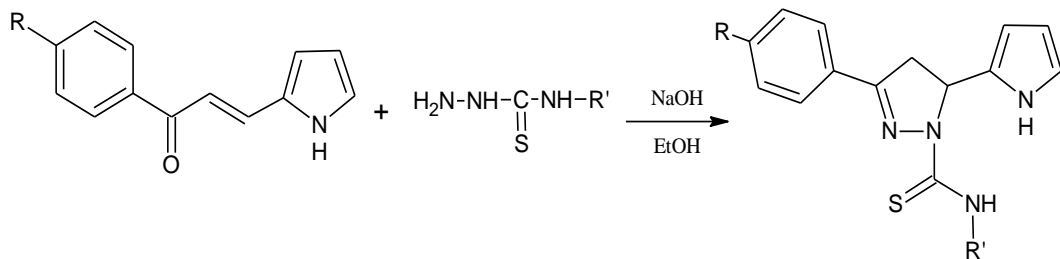
Tezin bu bölümünde, şalkonlar ile sentezlediğimiz sübstitüe semikarbazidlerin (S1, S2) alkali ortamda geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 8-12 saat ısıtılması sonucunda % 25.32-31.64 verim ile elde edilen 3a-c bileşikleri üzerinde durulacaktır. Bu bileşiklere ait erime noktaları ve verimler Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12.** Sentezlenen 3a-c bileşiklerin verimleri ve erime noktaları

					
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	R	Verim (%)	E. N. (°C)
3a	2-Tiyenil	4-Hidroksifenil	-Cl	31.64	237-239
3b	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	-Cl	27.27	183
3c	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	-SCH <sub>3</sub>	25.32	166-167

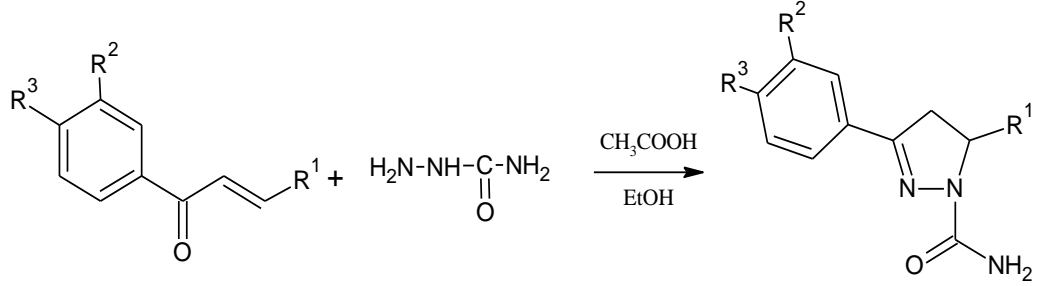
Tez kapsamında sentezlenen ilgili 2-pirazolin-1-karboksamidlere benzer türevlere taranan literatürlerde rastlanmamış olmakla beraber 2-pirazolin-1-tiyokarboksamid yapısında benzer sentezler bulunmaktadır.

Gökhan-Kelekçi ve arkadaşları, 1-(N-sübstitüe tiyokarbamoil)-3-(sübstitüe fenil)-5-(pirol-2-il)-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevlerini ilgili şalkon ve sübstitüe tiyosemikarbazidi NaOH çözeltisi içeren etanollü ortamda 8 saat su banyosunda ısıtarak elde etmişlerdir (65).





Ali ve arkadaşları ise 3a-c bileşiklerinin karboksamide ait N atomunun süstitüent taşımayan haline benzeyen 2-pirazolin türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşikler, ilgili şalkonlar ile semikarbazidin etanolde çözülerek glasiyel asetik asit varlığında 4-7 saat su banyosunda ısıtılması ile sentezlenmiştir (69).



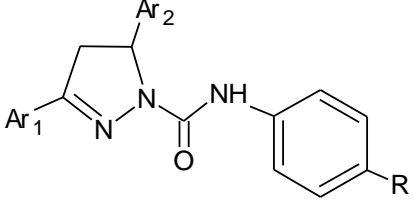
#### UV bulgularının değerlendirilmesi:

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 225-269 nm ve 320-324 nm'lerde gözlenen maksimum absorpsiyonları bileşiklerdeki C=O, N-H ve C=N gruplarındaki n-π\* ve π-π\* geçişlerinden kaynaklanmaktadır.

203-204 nm'lerdeki gözlenen maksimum absorpsiyon değerleri ise aromatik halkaya ait π-π\* geçişinden kaynaklanan E bandlarıdır.

Küçüküz el ve arkadaşları, 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on türevlerinin 377-432 nm'de >C=N-NH- grubuna ait bandın ve 235-267 nm'de ise C=O grubuna ait bandın olduğunu belirtmişlerdir (130).

**Tablo 13.** 3a-c bileşiklerinin UV değerleri

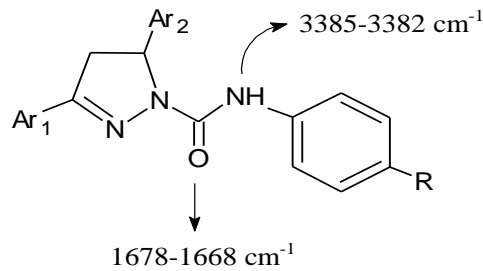
				
Bileşik	Ar <sub>1</sub>	Ar <sub>2</sub>	R	UV (log ε) λ <sub>maks</sub> , nm
<b>3a</b>	2-Tiyenil	4-Hidroksifenil	-Cl	204 (4.655) 252 (4.615) 324 (4.467)
<b>3b</b>	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	-Cl	203 (4.604) 230 (4.365) 247 (4.458) 320 (4.382)
<b>3c</b>	4-Triflorometilfenil	4-Metoksifenil	-S-CH <sub>3</sub>	204(4.669) 225(4.472)* 269 (4.529) 323 (4.447)

\*Omuz

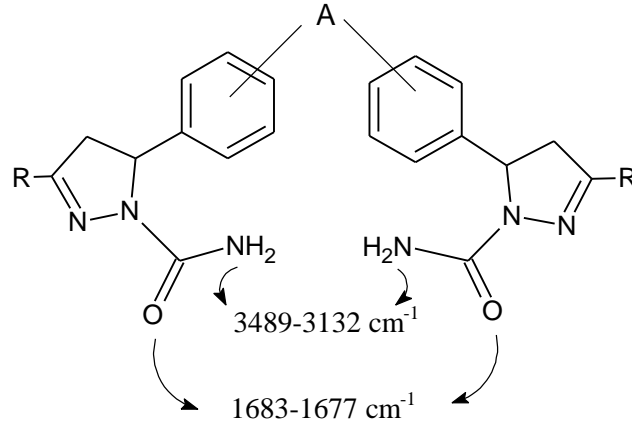
### IR bulgularının değerlendirilmesi:

**3a-c** bileşiklerinin IR spektrumunda gözlenmesi beklenen karakteristik bandlar N-H gerilme bandı, C=O gerilme bandı, C=N gerilme bandı ve N-H eğilme bandıdır. Bileşiklerdeki N-H gerilme bandları 3385-3382 cm<sup>-1</sup>'de keskin bir band olarak gözlenmiştir.

Şalkonlarda 1670-1629 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen C=O gerilme bandı, **3a-c** bileşiklerinde 1678-1668 cm<sup>-1</sup>'ye kayarak frekans değerinin yükseldiği ve şiddetinin arttığı görülmüştür.



Barsoum ve arkadaşları tarafından sentezlenen bis(3-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karboksamid) türevlerinin IR spektrumunda amino grubuna ait N-H gerilme bandının  $3489-3132\text{ cm}^{-1}$ 'de ve C=O gerilme bandının ise  $1683-1677\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlendiği bildirilmiştir (85).



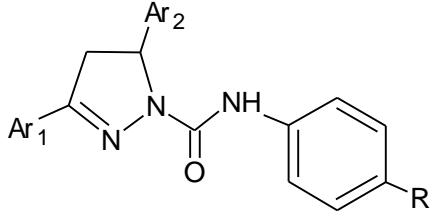
2-Pirazolin halkasına ait C=N gerilme bandı, **3a-c** bileşiklerinde  $1588-1579\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Aynı halkaya sahip **2a-i** bileşiklerinde de literatürlerle desteklenen C=N gerilme bandı frekans değeri  $1589-1573\text{ cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

Genel olarak, **3a-c** bileşikleri semikarbazon yapısına benzemektedir. Sriram ve arkadaşları semikarbazonlara ait C=N gerilme bandlarını  $1610-1590\text{ cm}^{-1}$ 'de, N-H gerilme bandlarını ise  $3300-3240\text{ cm}^{-1}$ 'de ve C=O gerilme bandına ait piki  $1700-1670\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlediklerini belirtmişlerdir (131).

Ayrıca yapıdaki N-H eğilme bandları spektrumlarında  $1510-1514\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenmiştir.

Tablo 14'te **3a-c** bileşiklerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandları verilmiştir.

**Tablo 14.** 3a-c bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları

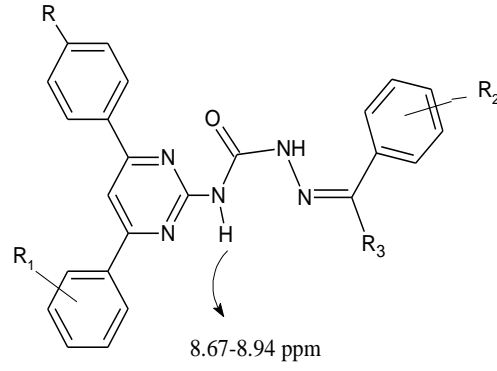
				
Bileşik	N-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b.	N-H e.b.
<b>3a</b>	3382	1668	1588	1514
<b>3b</b>	3385	1676	1585	1512
<b>3c</b>	3383	1678	1579	1510

#### <sup>1</sup>H-NMR bulgularının değerlendirilmesi:

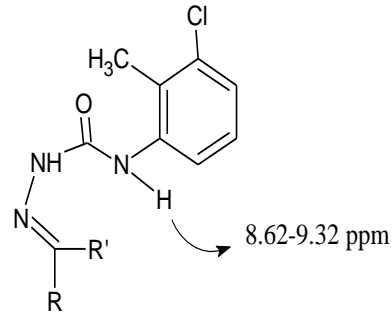
**3a-c** bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 2-pirazolin halkasının 4 numaralı konumunda yer alan metilen (-CH<sub>2</sub>-) protonları 3.14-3.22 ppm'de (**H<sub>A</sub>**) ve 3.84-3.90 ppm'de (**H<sub>B</sub>**) iki dublet olarak gözlenmektedir. 2-Pirazolin halkasının 5 numaralı konumunda yer alan CH protonu (**H<sub>X</sub>**) ise iki dublet şeklinde, 5.43-5.53 ppm aralığında gözlenmektedir. Halkaya ait bu protonların, **2a-i** bileşiklerinde gözlenen değerlere ve ilgili literatürlere uygun olduğu bulunmuştur. Etkileşme sabitleri ise J<sub>AB</sub>: 17.75-17.95 Hz, J<sub>AX</sub>: 5.05-5.50 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.77-12.04 Hz olarak tespit edilmiştir.

Yapıdaki -NH protonu, 9.19-9.37 ppm'de singlet olarak spektrumda yer almaktadır. Bu protonun **2a-i** bileşiklerindeki -NH<sub>2</sub> protonlarına göre daha düşük alanda gözlenmesinin nedeni, C=S grubundan daha elektronegatif olan C=O grubuna komşu olmasıdır.

N-(4,6-süstitüe difenilpirimidin-2-il) semikarbazonların Ar-NH-CO grubuna ait N-H protonunun 8.67-8.94 ppm'de gözlendiği bildirilmiştir (132).



3-Kloro-2-metilfenil süstitüe semikarbazonlara ait Ar-NH-CO protonu ise 8.62-9.32 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir (133).



**Tablo 15.** 3a-c bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonları ve kimyasal kayma değerleri

Bileşik	2-Pirazolin Protonları			-NH- (s)
	H <sub>A</sub> (dd)	H <sub>B</sub> (dd)	H <sub>X</sub> (dd)	
<b>3a</b>	3.14	3.84	5.43	9.37
<b>3b</b>	3.21	3.90	5.53	9.29
<b>3c</b>	3.22	3.90	5.50	9.19

## HSQC-2D NMR bulgularının değerlendirilmesi

*N*,3,5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid türevlerinden **3c** bileşiğinin yapı aydınlatılmasında iki boyutlu NMR tekniği olan HSQC tekniğinden yararlanılmıştır. Bileşikteki proton taşıyan karbon atomlarının üzerinde bulunan Hidrojen atomları ile etkileşimleri spektrumda beklenen şekilde gözlenmiştir.

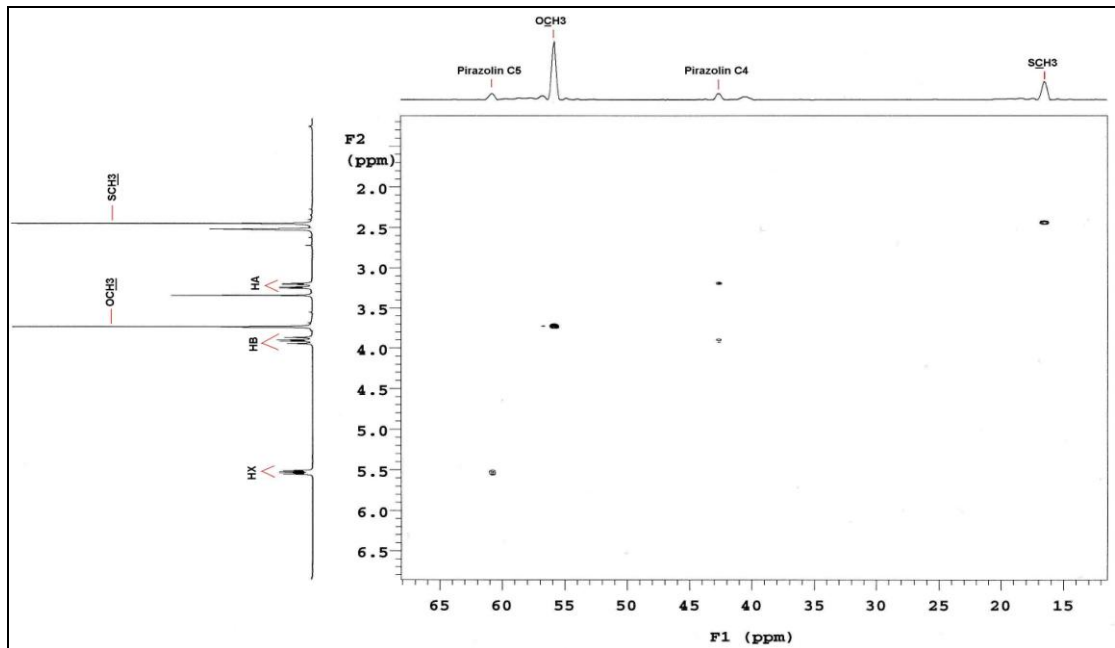
2-Pirazolin halkasına ait ve üzerinde H<sub>A</sub> ve H<sub>B</sub> protonlarını taşıyan C4 karbonu 42.55 ppm'de, H<sub>A</sub> ile 3.22 ppm'de H<sub>B</sub> ile 3.90 ppm'de etkileşmektedir (Şekil 72).

2-Pirazolin halkasının proton taşıyan diğer karbon atomu C5 ise 60.73 ppm'de 5.50 ppm'deki H<sub>X</sub> protonu ile etkileştiği gözlenmektedir (Şekil 72).

2-Pirazolin halkasının 5 numaralı konumdaki fenil halkasına sübstitüe olan metoksi grubunun 55.76 ppm'de sinyal veren C atomu üzerindeki üç proton ile 3.72 ppm'de etkileşmektedir (Şekil 72).

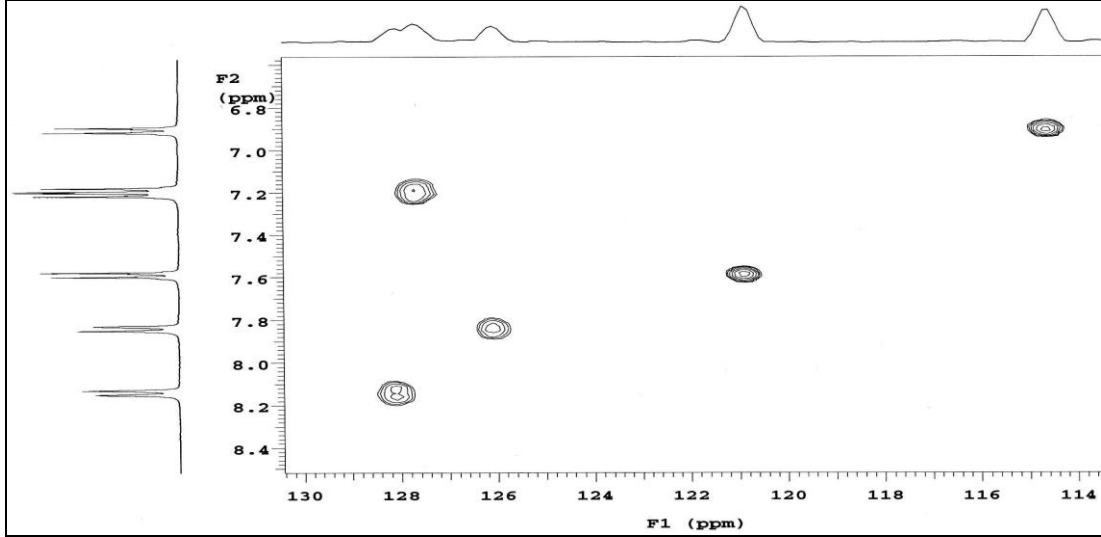
**3c** bileşiğinin yapısındaki SCH<sub>3</sub> grubuna ait 16.41 ppm'de sinyal veren C atomu üzerindeki üç proton ile 2.44 ppm'de etkileşmektedir (Şekil 72).

2-Pirazoline ait C3 karbonu proton taşımadığı için bu teknikle alınan spektrumda gözlenmemiştir.



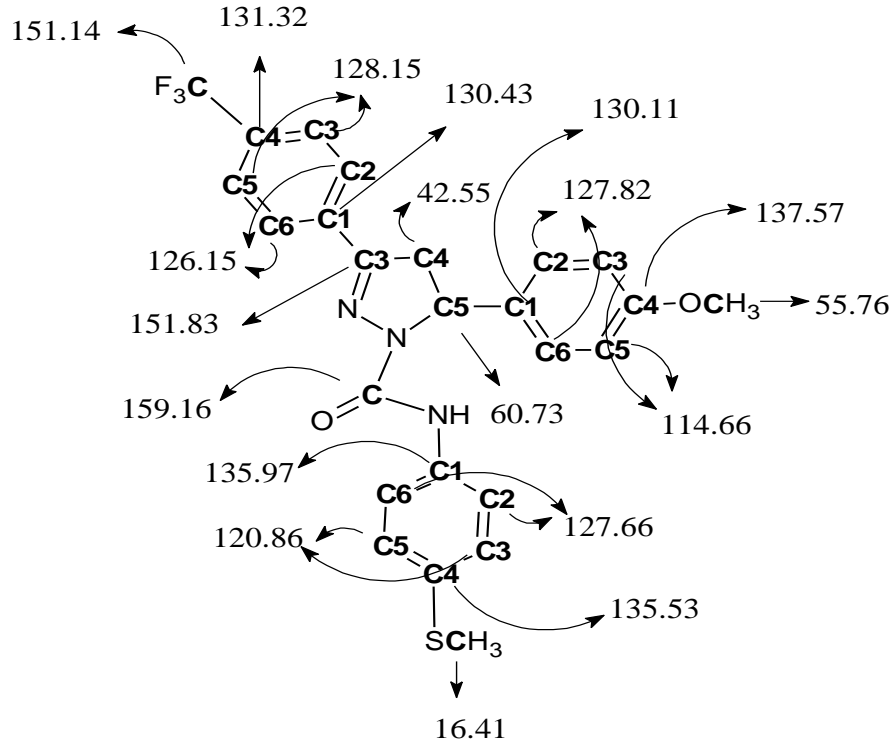
Şekil 72. 3c bileşiğinin HSQC spektrumu (15-65 ppm)

Bileşik **3c**'de bulunan aromatik halkalara ait C atomları ve bu C atomlarının taşıdığı H atomları ile etkileşimleri Şekil 73'te verilmiştir.



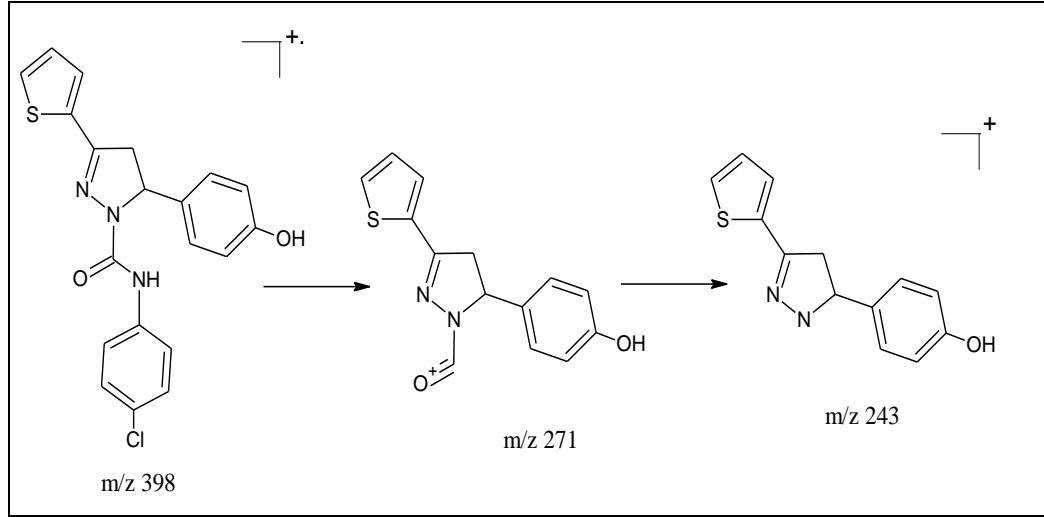
Şekil 73. 3c bileşiğinin HSQC spektrumu (114-130 ppm)

**3c** bileşiğinin decoupled  $^{13}\text{C}$ -NMR ve HSQC tekniği ile alınan spektrumlarında gözlenen C piklerinin kimyasal kayma değerleri (ppm) aşağıdaki formül üzerinde gösterilmiştir.



## Kütle bulgularının değerlendirilmesi

**3a-c** bileşiklerinden, **3a** bileşiğinin kimyasal iyonizasyon tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen parçalanmalar Şekil 74’te verilmiştir.



**Şekil 74:** 3a bileşiğinin kütle parçalanma yolları



## 8. SONUÇ

Bu çalışmada, bir seri şalkon ve bu şalkonlardan hareketle 2-pirazolin türevleri sentezlenmiştir. Şalkonlar [**1a-l**] çeşitli metil aril ketonlar ile süstitüe benzaldehitlerin metanolde çözümlük ve sodyum hidroksit çözümlüğü içeren alkali ortamda oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleşen Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucunda hazırlanmıştır. Şalkonlar ile tiyosemikarbazidin veya süstitüe semikarbazidlerin [**S1**, **S2**] etanolde çözümlük sodyum hidroksit varlığında geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ısıtılması ve gerçekleşen halka siklizasyonu sonucunda sırasıyla 3, 5-disüstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid [**2a-i**] bileşikleri ve *N*, 3, 5-trisüstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamid [**3a-c**] bileşikleri sentezlenmiştir.

Tez kapsamında 19'u orijinal olmak üzere toplam 24 adet madde sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, yapıları elementel analiz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

IR spektrumlarında şalkonlardaki α,β-doymamış keton grubuna ait C=O gerilme bandı 1670-1629 cm<sup>-1</sup>'de gözlenirken, **3a-c** bileşiklerinde 1678-1668 cm<sup>-1</sup>'ye kayarak frekans değerinin yükseldiği ve şiddetinin arttığı görülmüştür. **2a-i** bileşiklerinde C=O gerilme bandının kaybolduğu ve tiyokarbamoile ait C=S gerilme bandının ise 1373-1348 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlendiği saptanmıştır. Ayrıca 2-pirazolin türevlerine ait N-H gerilme bandları 3462-3232 cm<sup>-1</sup>'de, **2a-i** bileşiklerinde primer amin grubundan dolayı iki band şeklinde ve sekonder amin içeren **3a-c** bileşiklerinde ise tek band şeklinde gözlenmiştir. IR spektrumunda 2-pirazolin halkasının oluşumunu kanıtlayan bir diğler bulgu da 1589-1573 cm<sup>-1</sup>'de yer alan C=N gerilme bandıdır.

Şalkon [**1a-l**] bileşiklerindeki α,β-karbon atomlarına ait COCH=CH protonlar <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 6.54-8.10 ppm aralığında gözlenmiştir. 2-pirazoline ait karakteristik H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub> ve H<sub>X</sub> protonları sırasıyla 3.10-3.22, 3.84-4.00 ve 5.43-6.32 ppm'de iki dublet olarak spektrumda yer almaktadır. Bu protonların etkileşim sabitleri ise J<sub>AB</sub>: 17.65-18.40 Hz, J<sub>AX</sub>: 2.90-8.01 Hz, J<sub>BX</sub>: 11.07-13.28 Hz olarak

bulunmuştur. **2a-i** bileşiklerinde NH<sub>2</sub>'ye ait protonlar 7.41-8.08 ve 7.90-8.16 ppm'de iki ayrı yaygın singlet olarak, **3a-c** bileşiklerindeki NH protonu ise 9.19-9.37 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

**2a-i** bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında 2-pirazolin halka karbonları C4 40.34-43.87 ppm'de, C5 60.00-63.54 ppm'de, azometin karbonu C3 149.98-154.83 ppm'de ve C=S karbon atomu ise 176.10-178.02 ppm'de rezonansa uğramıştır.

Seçilen 2-pirazolin bileşiklerine [**2a**, **3b**] uygulanan iki boyutlu HSQC NMR tekniği, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR verilerini desteklemiş ve tasarlanan 2-pirazolin yapısının oluştuğunu kanıtlayıcı bilgiler vermiştir.

Sentezlenen bileşiklerden seçilen **2a**, **2e**, **2i** ve **3a** maddelerinin kimyasal iyonizasyon ve elektrosprey tekniği ile alınan kütle spektrumlarında, maddelere ait moleküler iyon pikleri tespit edilmiş olup elde edilen veriler molekül yapılarını doğrulamıştır.

Yapıları kanıtlanan bileşiklerden **2a-i** bileşikleri, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı ile yürütülen antikonvülsan aktivite çalışması kapsamında ön tarama testlerine alınmıştır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Nowakowska Z. (2007). A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur J Med Chem*, 42: 125-137.
2. Solomons TWG, Fryhle CB. (2002). Organik Kimya. 7. Baskıdan Çeviri. Literatür Yayınları, 783-785.
3. Solhy A, Tahir R, Sebtı S, Skouta R, Bousmina M, Zahouily M, Larzek M. (2010). Efficient synthesis of chalcone derivatives catalyzed by re-usable hydroxyapatite. *Appl Catal A: Gen*, 374: 189-193.
4. Chtourou M, Abdelhédi R, Frikha MH, Trabelsi M. (2010). Solvent free synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation. *Ultrason Sonochem*, 17: 246-249.
5. Kumar S, Lambab MS, Makrandia JK. (2008). An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C-200 as solid support under grinding conditions. *Green Chem Lett Rev*, 1: 123-125.
6. Petrov O, Ivanova Y, Gerova M. (2008).  $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ : Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catal Comm*, 9: 315-316.
7. Dong F, Jian C, Zhenghao F, Kai G, Zuliang L. (2008). Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catal Comm*, 9: 1924-1927.
8. Narender T, Reddy KP. (2007). A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett*, 48: 3177-3180.
9. Yoshizawa K, Shioiri T. (2007). Siloxyallenes revisited. A useful functional intermediate for the synthesis of (Z)-b-branched Morita–Baylis–Hillman type adducts and (Z)-chalcones. *Tetrahedron*, 63: 6259-6286.
10. Kumar A, Akanksha. (2007). Zirconium chloride catalyzed efficient synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones in solvent free conditions via aldol condensation. *J Mol Catal Chem*, 274: 212-216.
11. Bhagat S, Sharma R, Sawant DM, Sharma L, Chakraborti AK. (2006).  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen–Schmidt condensation under mild conditions. *J Mol Catal Chem*, 244: 20-24.
12. Wei W, Qunrong W, Liqin D, Aiqing Z, Duoyuan W. (2005). Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate. *Ultrason Sonochem*, 12: 411-414.

13. Severi F, Benvenuti S, Costantino L, Vampa G, Melegafi M, Antolini L. (1998). Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors. *Eur J Med Chem*, 33: 859-866.
14. Nakamura C, Kawasaki N, Miyataka H, Jayachandran E, Kim IH, Kirk KL, Taguchi T, Takeuchi Y, Horie H, Satoha T. (2002). Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives. *Bioorg & Med Chem*, 10: 699-706.
15. Rojas J, Payá M, Dominguez JN, Ferrándiz ML. (2002). The Synthesis and Effect of Fluorinated Chalcone Derivatives on Nitric Oxide Production. *Bioorg & Med Chem Lett*, 12: 1951-1954.
16. Wu JH, Wang XH, Yi YH, Leeb KH. (2003). Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids from Genus *Desmos*. *Bioorg & Med Chem Lett*, 13: 1813-1815.
17. Satyanarayana M, Tiwari P, Tripathi BK, Srivastava AK, Pratapa R. (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorg & Med Chem*, 12: 883-889.
18. Lee JC, Lee KY, Kim J, Na CS, Jung NC, Chung GH, Jang YS. (2004). Extract from *Rhus verniciflua* Stokes is capable of inhibiting the growth of human lymphoma cells. *Food Chem Toxicol*, 42: 1383-1388.
19. Nielsen SF, Larsen M, Boesen T, Schønning K, Kromann H. (2005). Cationic chalcone antibiotics. Design, synthesis, and mechanism of action. *J Med Chem*, 48: 2667-2677.
20. Domínguez JN, León C, Rodrigues J, Domínguez NG, Gut J, Rosenthal PJ. (2005). Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives. *J Med Chem*, 48: 3654-3658.
21. Robinson TP, Hubbard RB, Ehlers TJ, Arbiser JL, Goldsmith DJ, Bowen JP. (2005). Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. *Bioorg & Med Chem*, 13: 4007-4013.
22. Zhao LM, Jin HS, Sun LP, Piao HR, Quan ZS. (2005). Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. *Bioorg & Med Chem Lett*, 15: 5027-5029.
23. Zarghi A, Arfaee S, P. Rao PNP, Knaus EE. (2006). Design, synthesis, and biological evaluation of 1,3-diarylprop-2-en-1-ones: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg & Med Chem*, 14: 2600-2605.
24. Yang HM, Shin HR, Cho SH, Bang SC, Song GY, Ju JH, Kim MK, Lee SH, Ryu JC, Kimb Y, Jung SH. (2007). Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5. *Bioorg & Med Chem*, 15: 104-111.

25. Jun N, Hong G, Jun K. (2007). Synthesis and evaluation of 2',4',6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors. *Bioorg & Med Chem*, 15: 2396-2402.
26. Yarishkin OV, Ryu HW, Park JY, Yang MS, Hongb SG, Park KH. (2008). Sulfonate chalcone as new class voltage-dependent K<sup>+</sup> channel blocker. *Bioorg & Med Chem Lett*, 18: 137-140.
27. Santos L, Lima LA, Cechinel-Filho V, Corrêa R, Buzzi FC, Nunes RJ. (2008). Synthesis of new 1-phenyl-3-[4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl]-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorg & Med Chem*, 16: 8526-8534.
28. Navarini ALF, Chiaradia LD, Mascarello A, Fritzen M, Nunes RJ, Yunes RA, Creczynski-Pasa TB. (2009). Hydroxychalcones induce apoptosis in B16-F10 melanoma cells via GSH and ATP depletion. *Eur J Med Chem*, 44: 1630-1637.
29. Damazio RG, Zanatta AP, Cazarolli LH, Mascarello A, Chiaradia LD, Nunes RJ, Yunes RA, Silva FRMB. (2009). Nitrochalcones: Potential in vivo insulin secretagogues. *Biochimie*, 91: 1493-1498.
30. Montes-Avila J, Díaz-Camacho SP, Sicairos-Félix J, Delgado-Vargas F, Rivero IA. (2009). Solution-phase parallel synthesis of substituted chalcones and their antiparasitary activity against *Giardia lamblia*. *Bioorg & Med Chem*, 17: 6780-6785.
31. Rao YK, Fang SH, Tzeng YM. (2009). Synthesis and biological evaluation of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor cell proliferation. *Bioorg & Med Chem*, 17: 7909-7914.
32. Andrighetti-Fröhner CR, Oliveira KN, Gaspar-Silva D, Pacheco LK, Joussef AC, Steindel M, Simões CMO, Souza AMT, Magalhaes UO, Afonso IF, Rodrigues CR, Nunes RJ, Castro HC. (2009). Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives with potential antileishmanial activity. *Eur J Med Chem*, 44: 755-763.
33. Guzy J, Vašková-Kubálková J, Rozmer Z, Fodor K, Mareková M, Poškrobová M, Perjési P. (2010). Activation of oxidative stress response by hydroxyl substituted chalcones and cyclic chalcone analogues in mitochondria. *FEBS Lett*, 584: 567-570.
34. Mohamad AS, Akhtar MN, Zakaria ZA, Perimal EK, Khalid S, Mohd PA, Khalid MH, Israif DA, Lajis NH, Sulaiman MR (2010). Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*, 647: 103-109.
35. Kim TH, Seo WD, Ryu HW, Seo HR, Jin YB, Lee M, Ji YH, Park KH, Lee YS. (2010). Anti-tumor effects by a synthetic chalcone compound is mediated by c-Myc-mediated reactive oxygen species production. *Chem-Biol Interact*, 188: 111-118.

36. Kim EJ, Ryu HW, Curtis-Long MJ, Han J, Kim JY, Cho JK, Kang D, Park KH. (2010). Chemoselective regulation of TREK2 channel: Activation by sulfonate chalcones and inhibition by sulfonamide chalcones. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 4237-4239.
37. Reddy MVR, Pallela VR, Cosenza SC, Mallireddigari MR, Patti R, Bonagura M, Truongcao M, Akula B, Jatiani SS, Reddy EP. (2010). Design, synthesis and evaluation of (E)- $\alpha$ -benzylthio chalcones as novel inhibitors of BCR-ABL kinase. *Bioorg & Med Chem*, 18: 2317-2326.
38. Reddy NP, Aparoy P, Reddy TCM, Achari C, Sridhar PR, Reddanna P. (2010). Design, synthesis, and biological evaluation of prenylated chalcones as 5-LOX inhibitors. *Bioorg & Med Chem*, 18: 5807-5815.
39. Lai CH, Rao YK, Fang SH, Sing YT, Tzeng YM. (2010). Identification of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as potent inhibitors of Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial cells. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 5462-5465.
40. Winter E, Chiaradia LD, Cordova CAS, Nunes RJ, Yunes RA, Creczynski-Pasa TB. (2010). Naphthylchalcones induce apoptosis and caspase activation in a leukemia cell line: The relationship between mitochondrial damage, oxidative stress, and cell death. *Bioorg & Med Chem*, 18: 8026-8034.
41. Nazarian Z, Emami S, Heydari S, Ardestani SK, Nakhjiri M, Poorrajab F, Shafiee A, Foroumadi A. (2010). Novel antileishmanial chalconoids: Synthesis and biological activity of 1- or 3-(6-chloro-2H-chromen-3-yl)propen-1-ones. *Eur J Med Chem*, 45: 1424-1429.
42. Kumar R, Mohanakrishnan D, Sharma A, Kaushik NK, Kalia K, Sinha AK, Sahal D. (2010). Reinvestigation of structureactivity relationship of methoxylated chalcones as antimalarials: Synthesis and evaluation of 2,4,5-trimethoxy substituted patterns as lead candidates derived from abundantly available natural  $\beta$ -asarone. *Eur J Med Chem*, 45: 5292-5301.
43. Sharma A, Chakravarti B, Gupt MP, Siddiqui JA, Konwar R, Tripathi RP. (2010). Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones. *Bioorg & Med Chem*, 18: 4711-4720.
44. Kamal A, Ramakrishna G, Raju P, Viswanath A, Ramaiah MJ, Balakishan G, Pal-Bhadra M. (2010). Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 4865-4869.
45. Bandgar BP, Patil SA, Gacche RN, Korbadi BL, Hote BS, Kinkar SN, Jalde SS. (2010). Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 730-733.

46. Bandgar BP, Gawande SS. (2010). Synthesis and biological screening of a combinatorial library of b-chlorovinyl chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorg & Med Chem*, 18: 2060-2065.
47. Holla BS, Akberali PM, Shivananda MK. (2000). Studies on arylfuran derivatives-Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl- $\Delta^2$ -pyrazolines. *Farmaco*, 55: 256-263.
48. Turan-Zitounia G, Chevallet P, Kiliç FS, Erol K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur J Med Chem*, 35: 635-641.
49. Mamolo MG, Zampieri D, Falagiani V, Vio L, Banfi E. (2001). Synthesis and antimycobacterial activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl) 4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. *Farmaco*, 56: 593-599.
50. Bansal E, Srivastava VK, Kumar A. (2001). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substitutedaryl-3-(b-aminonaphthyl)-2-pyrazolines and b-(substituted aminoethyl) amidonaphthalenes. *Eur J Med Chem*, 36: 81-92.
51. Palaska E, Aytemir M, Uzbay İT, Erol D. (2001). Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Eur J Med Chem*, 36: 539-543.
52. Gökhan N, Yeşilada A, Uçar G, Erol K, Bilgin AA. (2003). 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: Synthesis and evaluation as MAO inhibitors. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 336: 362-371.
53. Jeong TS, Kim KS, Kim JR, Cho KH, Lee S, Lee WS. (2004). Novel 3,5-diaryl pyrazolines and pyrazole as low-density lipoprotein (LDL) oxidation inhibitor. *Bioorg & Med Chem Lett*, 14: 2719-2723.
54. Abid M, Azam A. (2005). 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrazolines: Synthesis and invitro antiamebic activities. *Eur J Med Chem*, 40: 935-942.
55. Ucar G, Gokhan N, Yesilada A, Bilgin AA. (2005). 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: A novel cholinesterase and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neuroscience Lett*, 382: 327-331.
56. Prasad YR, Rao AL, Prasoon L, Murali K, Kumar PR. (2005). Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxynaphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg & Med Chem Lett*, 15: 5030-5034.
57. Chimenti F, Bizzarri B, Manna F, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, Rivanera D, Lilli D, Scaltrito MM, Brenciaglia MI. (2005). Synthesis and in vitro selective anti-Helicobacter pylori activity of pyrazoline derivatives. *Bioorg & Med Chem Lett*, 15: 603-607.

58. Manna F, Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Ferlini C, Scambia G. (2005). Synthesis of some pyrazole derivatives and preliminary investigation of their affinity binding to P-glycoprotein. *Bioorg & Med Chem Lett*, 15: 4632-4635.
59. Turan-Zitouni G, Özdemir A, Güven K. (2005). Synthesis of some 1-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives and investigation of their antibacterial and antifungal activities. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 338: 96-104.
60. Barsoum FF, Hosnib HM, Girgis AS. (2006). Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potential anti-inflammatory and molluscicidal properties. *Bioorg & Med Chem*, 14: 3929-3937.
61. Shaharyar M, Siddiqui AA, Ali MA. (2006). Synthesis and evaluation of phenoxy acetic acid derivatives as a anti-mycobacterial agents. *Bioorg & Med Chem Lett*, 16: 4571-4574.
62. Shaharyar M, Siddiqui AA, Ali MA, Sriram D, Yogeeswari P. (2006). Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of N1-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines. *Bioorg & Med Chem Lett*, 16: 3947-3949.
63. Ali MA, Shaharyar M, Siddiqui AA. (2007). Synthesis, structural activity relationship and anti-tubercular activity of novel pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 42(2): 268-275.
64. Özdemir Z, Kandilci HB, Gümüşel B, Caliş Ü, Bilgin AA. (2007). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 42(3): 373-379.
65. Gökhan-Kelekçi N, Yabanoğlu S, Küpeli E, Salgın U, Özgen Ö, Uçar G, Yeşilada E, Kendi E, Yeşilada A, Bilgin AA. (2007). A new therapeutic approach in Alzheimer disease: some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg & Med Chem*, 15(17): 5775-5786.
66. Özdemir A, Turan-Zitouni G, Kaplancikli ZA, Revial G, Güven K. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of 1-(4-aryl-2-thiazolyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 42: 403-409.
67. Yabanoglu S, Ucar G, Gokhan N, Salgın U, Yesilada A, Bilgin AA. (2007). Interaction of rat lung SSAO with the novel 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-substituted phenyl-5-(2-pyrylyl)-2-pyrazoline derivatives. *J Neural Transm*, 114: 769-773.
68. Johnson M, Younglove B, Lee L, LeBlanc R, Holt H, Hills P, Mackay H, Brown T, Mooberryd SL, Leea M. (2007). Design, synthesis, and biological testing of pyrazoline derivatives of combretastatin-A4. *Bioorg & Med Chem Lett*, 17: 5897-5901.
69. Ali MA, Shaharyar M. (2007). Discovery of novel phenoxyacetic acid derivatives as antimycobacterial agents. *Bioorg & Med Chem*, 15: 1896-1902.



70. Reddy MVR, Billa VK, Pallela VR, Mallireddigari MR, Boominathan R, Gabriel JL, Reddy EP. (2008). Design, synthesis, and biological evaluation of 1-(4-sulfamylphenyl)-3-trifluoromethyl-5-indolyl pyrazolines as cyclooxygenase-2 (COX-2) and lipoxygenase (LOX) inhibitors. *Bioorg & Med Chem*, 16: 3907-3916.
71. Budakoti A, Bhat AR, Athar F, Azam A. (2008). Syntheses and evaluation of 3-(3-bromo phenyl)-5-phenyl-1-(thiazolo [4,5-b] quinoxaline-2-yl)-2-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 43: 1749-1757.
72. Almeida da Silva PE, Ramos DF, Bonacorso HG, de la Iglesia AI, Oliveira MR, Coelho T, Navarini J, Morbidoni HR, Zanatta N, Martins MAP. (2008). Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 3-substituted 5-hydroxy-5-trifluoro[chloro]methyl-4,5-dihydro-1H-1-(isonicotinoyl) pyrazoles. *Int J Antimicrob Agents*, 32: 139-144.
73. Amir M, Kumar H, Khan SA. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg & Med Chem Lett*, 18(3): 918-922.
74. Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Manna F, Chimenti P, Secci D, Rossi F, Turini P, Ortuso F, Alcaro S, Cardia MC. (2008). Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of N1-propanoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 43(10): 2262-2267.
75. Carrión MD, Cara LCL, Camacho ME, Tapias V, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Espinosa A, Gallo MA, Entrena A. (2008). Pyrazoles and pyrazolines as neural and inducible nitric oxide synthase (nNOS and iNOS) potential inhibitors (III). *Eur J Med Chem*, 43: 2579-2591.
76. Milano J, Oliveira SM, Rossato MF, Sauzem PD, Machado P, Beck P, Zanatta N, Martins MAP, Mello CF, Rubin MA, Ferreira J, Bonacorso HG. (2008). Antinociceptive effect of novel trihalomethyl-substituted pyrazoline methyl esters in formalin and hot-plate tests in mice. *Eur J Med Pharmacol*, 581: 86-96.
77. Bhat AR, Athar F, Azam A. (2009). Bis-pyrazolines: Synthesis, characterization and antiamebic activity as inhibitors of growth of *Entamoeba histolytica*. *Eur J Med Chem*, 44: 426-431.
78. Sauzem PD, Sant'Anna GS, Machado P, Duarte MMMF, Ferreira J, Mello CF, Beck P, Bonacorso HG, Zanatta N, Martins MAP, Rubin MA. (2009). Effect of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles on chronic inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol*, 616: 91-100.

79. Gökhan-Kelekçi N, Şimşek ÖÖ, Ercan A, Yelekçi K, Şahin ZS, Işık Ş, Uçar G, Bilgin AA. (2009). Synthesis and molecular modeling of some novel hexahydroindazole derivatives as potent monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg & Med Chem*, 17: 6761-6772.
80. El-Sabbagh OI, Baraka MM, Ibrahim SM, Pannecouque C, Andrei G, Snoeck R, Balzarini J, Rashad AA. (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 44: 3746-3753.
81. Budakoti A, Bhat AR, Azam A. (2009). Synthesis of new 2-(5-substituted-3-phenyl-2-pyrazoliny)-1,3-thiazolino[5,4-b]quinoxaline derivatives and evaluation of their antiamebic activity. *Eur J Med Chem*, 44: 1317-1325.
82. Gökhan-Kelekçi N, Koyunoğlu S, Yabanoğlu S, Yelekçi K, Özgen Ö, Uçar G, Erol K, Kendi E, Yeşilada A. (2009). New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorg & Med Chem*, 17: 675-689.
83. Kaplancikli ZA, Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Can OD, Chevallet P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 44(6): 2606-2610.
84. Shoman ME, Abdel-Aziz M, Aly OM, Farag HH, Morsy MA. (2009). Synthesis and investigation of anti-inflammatory activity and gastric ulcerogenicity of novel nitric oxide-donating pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 44(7): 3068-3076
85. Barsoum FF, Girgis AS. (2009). Facile synthesis of bis(4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamides) and their thio-analogues of potential PGE2 inhibitory properties. *Eur J Med Chem*, 44: 2172-2177.
86. Rathish IG, Javed K, Ahmad S, Bano S, Alam MS, Pillai KK, Singh S, Bagchi V. (2009). Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Bioorg & Med Chem Lett*, 19: 255-258.
87. Can ÖD, Demir Özkay Ü, Kaplancıklı ZA, Öztürk Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch Pharm Res*, 32(9): 1293-1299.
88. Mana K, Agrawal YK. (2010). Design, synthesis, and antitubercular evaluation of novel series of 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolyl-pyridylmethanone and 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolylcarbonyl-4-oxo-naphthyridin analogs. *Eur J Med Chem*, 45: 3831-3839.
89. Karuppasamy M, Mahapatra M, Yabanoğlu S, Uçar G, Sinha BN, Basu A, Mishra N, Sharon A, Kulandaivelu U, Jayaprakash V. (2010). Development of selective and reversible pyrazoline based MAO-A inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorg & Med Chem*, 18: 1875-1881.

90. Kaplancıklı ZA, Özdemir A, Turan-Zitouni G, Altıntop MD, Can ÖD. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur J Med Chem*, 45: 4383-4387.
91. Banday AH, Mir BP, Lone IH, Suri KA, Kumar HMS. (2010). Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anticancer agents. *Steroids*, 75(12): 805-809.
92. Acharya BN, Saraswat D, Tiwari M, Shrivastava AK, Ghorpade R, Bapna S, Kaushik MP. (2010). Synthesis and antimalarial evaluation of 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines. *Eur J Med Chem*, 45: 430-438.
93. Peng-Cheng L, Huan-Qiu L, Juan S, Yang Z, Hai-Liang Z. (2010). Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorg & Med Chem*, 18: 4606-4614.
94. Congiu C, Onnis V, Vesce L, Castorina M, Pisano C. (2010). Synthesis and in vitro antitumor activity of new 4,5-dihydropyrazole derivatives. *Bioorg & Med Chem*, 18(17): 6238-6248.
95. Chimenti F, Carradori S, Secci D, Bolasco A, Bizzarri B, Chimenti P, Granese A, Yáñez M, Orallo F. (2010). Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 45: 800-804.
96. Girisha KS, Kalluraya B, Narayana V, Padmashree. (2010). Synthesis and pharmacological study of 1-acetyl/propyl-3-aryl-5-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrazoline. *Eur J Med Chem*, 45(10): 4640-4644.
97. Maccioni E, Alcaro S, Orallo F, Cardia MC, Distinto S, Costa G, Yanez M, Sanna ML, Vigo S, Meleddu R, Secci D. (2010). Synthesis of new 3-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives. An investigation on their ability to inhibit Monoamine oxidase. *Eur J Med Chem*, 45: 4490-4498.
98. Joshi RS, Mandhane PG, Diwakar SD, Dabhade SK, H Gill CH. (2010). Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of some novel pyrazolines derivatives. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 3721-3725.
99. Amnerkar ND, Bhusari KP. (2010). Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-enamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole. *Eur J Med Chem*, 45: 149-159.
100. Lange JHM, Attali A, Van der Neut MAW, Wals HC, Mulder A, Zilaout H, Durumsa A, Van Aken HHM, Van Vliet BJ. (2010). Two distinct classes of novel pyrazolinecarboxamides as potent cannabinoid CB1 receptor agonists. *Bioorg & Med Chem Lett*, 20(17): 4992-4998.

101. Dawane BS, Konda SG, Mandawad GG, Shaikh BM. (2010). Poly(ethylene glycol) (PEG-400) as an alternative reaction solvent for the synthesis of some new 1-(4-(4'-chlorophenyl)-2-thiazolyl)-3-aryl-5-(2-butyl-4-chloro-1*H*-imidazol-5-yl)-2-pyrazolines and their in vitro antimicrobial evaluation. *Eur J Med Chem*, 45: 387-392.
102. Özdemir A, Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA, Revial G, Demirci F, İşcan G. (2010). Preparation of some pyrazoline derivatives and evaluation of their antifungal activities. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 25(4): 565-571.
103. Bowden K, Pozzo AD, Duah CK. (1990). Structure-activity relations. Part 5. antibacterial activity of a series of substituted (E)-3-(4-phenylbenzoyl)acrylic acids, -chalcones, -2-hydroxychalcones and - $\alpha$ -bromochalcones; addition of cysteine to substituted 3-benzoyl acrylic acids and related compounds. *J Chem Res*, 12: 2801- 2830.
104. Buu-Hoi NP, Xuong ND, Sy M. (1956). Chalcone derivatives of thiophene and their thiosemicarbazones. *Bull Soc Chim Fr*, 1646-1650.
105. Greiner-Bechert L, Otto HH. (1991). 1,4-Pentandien-3-ones, XXXII: Reaction of 2-acetylthiophene and 2-acetylfuran with malononitrile and aldehydes, and synthesis and properties of phenylene-bis [(thienyl/furyl)nicotinonitrile] derivatives. *Arch Pharmazie*, 324(9): 563-572.
106. Kushwaha SC. (1968). Synthesis of some new 1-(2-thienyl)-3-(substituted phenyl)-2-propen-1-ones of antimicrobial importance. *J Indian Chem Soc*, 45(8): 752-754.
107. Daskiewicz JB, Comte G, Barron D, Di Pietro A, Thomasson F. (1999). Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance. *Tetrahedron Lett*, 40: 7095-7098.
108. Bois F, Boumendjel A, Mariotte AM, Conseil G, Di Petro A. (1999). Synthesis and Biological Activity of 4-Alkoxy Chalcones: Potential Hydrophobic Modulators of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance. *Bioorg & Med Chem*, 7: 2691-2695.
109. Sebti S, Solhy A, Tahir R, Boulaajaj S, Mayoral JA, Fraile JM, Kossir A, Oumimoun H. (2001). Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Lett*, 42: 7953-7955.
110. Domínguez JN, Charris JE, Lobo G, Domínguez NG, Moreno MM, Riggione F, Sanchez E, Olson J, Rosenthal PJ. (2001). Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. *Eur J Med Chem*, 36: 555-560.
111. Sebti S, Solhy A, Smahi A, Kossir A, Oumimoun H. (2002). Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones. *Catal Comm*, 3: 335-339.

112. Mukherjee S, Kumar V, Prasad AK, Raj HG, Bracke ME, Olsen CE, Jain SC, Parmar VS. (2001). Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1,3-diarylpropenones. *Bioorg & Med Chem*, 9: 337-345.
113. Indira J, Prakash KP, Sarojinib BK. (2002). Growth, characterization and nonlinear optical property of chalcone derivative. *J Cry Growth*, 242: 209-214.
114. Climent MJ, Corma A, Iborra S, Velty A. (2004). Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *J Catal*, 221: 474-482.
115. Rao YK, Fang SH, Tzenga YM. (2004). Differential effects of synthesized 20-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution. *Bioorg & Med Chem*, 12: 2679-2686.
116. Barros AIRNA, Silva AMS, Alkortac I, Elgueroc J. (2004). Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. *Tetrahedron*, 60: 6513-6521.
117. Durán-Valle CJ, Fonseca IM, Calvino-Casilda V, Picallo M, López-Peinado AJ, Martí'n-Aranda RM. (2005). Sonocatalysis and alkaline-doped carbons: An efficient method for the synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Catal Today*, 107-108, 500-506.
118. Tao X, Liu R, Meng Q, Zhao Y, Zhou Y, Huang J. (2005). The reaction of ketones with benzaldehyde catalyzed by  $TiCl_4 \cdot 2THF$ . *J Mol Catal Chem*, 225: 239-243.
119. Konieczny MT, Konieczny W, Sabisz M, Skladanowski A, Wakieć R, Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z. (2007). Acid-catalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line. *Eur J Med Chem*, 42: 729-733.
120. Erdik E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı, Gazi Kitabevi.
121. Rtishchev NI, Nosova GI, Solovskaya NA, Luk'yashina VA, Galaktionova EF, Kudryavtsev VV. (2001). Spectral Properties and Photochemical Activity of Chalcone Derivatives. *Russ J Gen Chem*, 71(8): 1272-1281.
122. Xue Y, Mou J, Liu Y, Gong X, Yang Y, An L. (2010). An ab initio simulation of the UV/Visible spectra of substituted chalcones. *Cent Eur J Chem*, 8(4): 928-936.
123. Nowakowska Z, Wyrzykiewicz E, Kedzia B. (2001). Synthesis and antimicrobial properties of *N*-substituted derivatives of (*E*)-4-azachalcones. *Farmaco*, 56: 325-329.
124. Domínguez JN, Charris JE, Lobo G, Paya M, Ferrandiz ML. (2002). Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. *Eur J Med Chem*, 37: 699-705.

125. Dong X, Du L, Pan Z, Liu T, Yang B, Hu Y. (2010). Synthesis and biological evaluation of novel hybrid chalcone derivatives as vasorelaxant agents. *Eur J Med Chem*, 45: 3986-3992.
126. Jovanović BZ, Mišić-Vuković M, Marinković AD, Csanádi J. (1999). <sup>13</sup>C NMR spectra of pyridine chalcone analogs. *J Mol Struct*, 482-483: 371-374.
127. Lidström P, Tierney J, Wathey B, Westman J. (2001). Microwave assisted organic synthesis- a review. *Tetrahedron*, 57: 9225-9283.
128. Seebacher W, Michl G, Belaj F, Brun R, Safe R, Weis R. (2003). One-pot syntheses of 2-pyrazoline derivatives. *Tetrahedron*, 59: 2811-2819.
129. Fu L, Ye D, Chen GP, Li Y, Yin SF. (2010). Synthesis and sedative activity of 5-(4'-β-D-Allopyranosyloxyphenyl)-3-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamides. *Chem Nat Comp*, 46(3): 417-420.
130. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M, Ekinci AC, Vidin A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur J Med Chem*, 35: 761-771.
131. Sriram D, Yogeewari P, Thirumurugan R. (2004). Antituberculous activity of some aryl semicarbazone derivatives. *Bioorg & Med Chem Lett*, 14: 3923-3924.
132. Alam O, Mullick P, Verma SP, Gilani SJ, Khan SA, Siddiqui N, Ahsan W. (2010). Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of newer pyrimidine semicarbazone derivatives. *Eur J Med Chem*, 45: 2467-2472.
133. Yogeewari P, Thirumurugan R, Kavya R, Samuel J, Stables J, Sriram D. (2004). 3-Chloro-2-methylphenyl-substituted semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity. *Eur J Med Chem*, 39: 729-734.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Nagihan	Soyadı	Beyhan
Doğum Yeri	Eminönü	Doğum Tarihi	01.12.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	35743703888
E-mail	<a href="mailto:nagihanbeyhan@gmail.com">nagihanbeyhan@gmail.com</a>	Tel	0539 769 96 53

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Sağlık Bilimleri Enst. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	-
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2008
Lise	Bayrampaşa Anadolu Lisesi	2003

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayım)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	-	-	-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	82.50							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	77.530	82.203	85.810
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç-Emre E, **Beyhan N**, Toklu HZ, Gümrü S, Arıcıoğlu F. Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones. Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji –Life Science and Biotechnology, 2010 (baskıda).

**Nagihan Beyhan**, Bedia Koçyiğit-Kaymakçioğlu, E. Elçin Oruç-Emre, Hale Zerrin Toklu, Salih Gümrü, Feyza Arıcıoğlu. Synthesis, Structure Determination and Anticonvulsant Activity Studies on Some 2-pyrazolines Derived From Chalcones. Third International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences IMPPS-3, 9-12 June, 2010, İstanbul-Türkiye.

Bedia Koçyiğit-Kaymakçioğlu, **Nagihan Beyhan**, Hale Z. Toklu, Feyza Arıcıoğlu. Synthesis And Anticonvulsant Activity Of New 2-Pyrazoline Derivatives. EFMC-ISMIC 2010 XXIst International Symposium on Medicinal Chemistry, 5-9 September, 2010, Brussels-Belgium

