



**YENİ SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ  
BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ  
VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Doktora Tezi**

**Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU**

**Eskişehir 2019**

**YENİ SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ BİLEŞİKLERİN TASARIMI,  
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU**

**DOKTORA TEZİ**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI**

**İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

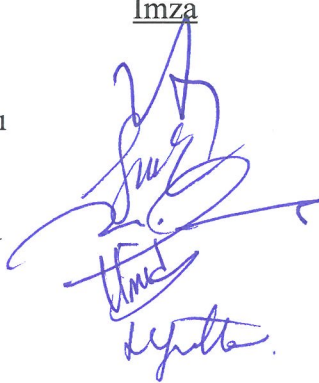
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Aralık 2019**

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1803S052 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU'nun "Yeni siklooksijenaz inhibitörü bileşiklerin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları" başlıklı tezi 26.12.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı	
Üye	: Prof. Dr. Gökçen Eren	
Üye	: Doç. Dr. Murat Kadir Şüküroğlu	
Üye	: Doç. Dr. Ümide Demir Özkay	
Üye	: Doç. Dr. Leyla Yurttaş	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN  
Enstitü Müdürü



## ÖZET

### YENİ SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aralık 2019

Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI

İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Bu doktora tezi kapsamında yeni şalkon ve pirazolin türevleri (3a-3i, 4a-4i) sentezlenmiş ve bu türevlerin siklooksijenaz enzimlerine karşı inhibisyon potansiyelleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapılarını doğrulamak amacıyla IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HRMS ve 2D-NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır. Enzim inhibisyon çalışmalarına göre, şalkon türevlerinden 3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3i bileşikleri (IC<sub>50</sub>= 0,3365-0,1838 µM) COX-2 enzimine karşı referans bileşikler selekoksib (IC<sub>50</sub>= 0,1205 µM), ibuprofen (IC<sub>50</sub>= 5,3274 µM) ve nimesulide (IC<sub>50</sub>= 1,6838 µM) göre önemli inhibitör etki göstermişlerdir. Bu türevler arasında 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3e), 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3f) ve 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h) bileşikleri COX-2 enzimine karşı sırasıyla 0,2133 µM, 0,1933 µM ve 0,1838 µM IC<sub>50</sub> değerleri ile öne çıkmışlardır. Etkili çıkan bileşiklerin aktivitesini desteklemek amacıyla yapılan moleküler docking çalışmalarında bileşiklerin Arg499 ve Phe504 gibi COX-2 selektivitesinde önemli olan amino asitlerle etkileşime girdiği belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Şalkon, Pirazolin, Siklooksijenaz inhibisyonu, COX-1, COX-2.

## ABSTRACT

### DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW CYCLOOXYGENASE INHIBITORS

Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, December 2019

Supervisor: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI

Co-Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

In this present work, new chalcone and pyrazoline derivatives (3a-3i, 4a-4i) were synthesized and examined for their inhibition potential against cyclooxygenase enzymes. Their structures were elucidated by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 2D-NMR and HRMS spectroscopic methods. Enzyme inhibition studies revealed that the chalcone derivatives 3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h and 3i (IC<sub>50</sub>= 0,3365-0,1838 µM) showed potent inhibitory activity against COX-2 enzyme as compared with reference compounds celecoxib (IC<sub>50</sub>= 0,1205 µM), ibuprofen (IC<sub>50</sub>= 5,3274 µM) and nimesulide (IC<sub>50</sub>= 1,6838 µM). Among these compounds, 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2,3-dichlorophenyl)prop-2-en-1-one (3e), 1-[4-(methyl sulfonyl)phenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-one (3f) and 1-[4-(methylsulfonyl) phenyl]-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (3h) became prominent with the IC<sub>50</sub> values of 0,2133 µM, 0,1933 µM and 0,1838 µM, respectively. According to molecular docking studies of the most effective compounds, it was found that the compounds interact with amino acids that are important in COX-2 selectivity such as Arg499 and Phe504.

**Keywords:** Chalcone, Pyrazoline, Cyclooxygenase inhibition, COX-1, COX-2.

## TEŞEKKÜR

01/11/2019

Lisansüstü eğitim hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, zor durumlarda bana çıkar yol gösteren, bu yola ilk çıktığımda beni cesaretlendiren, hem akademik başarılarını hem de hayat felsefesini örnek aldığım, bana bu süreçte her zaman yardım eden, moralimi yükselten ve samimiyeti ile hayatım boyunca hiç unutamayacağım anılar biriktirdiğim çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Akademik hayatıma başlarken elimden tutan, tüm sıkıntılarımıza, dertlerimize çözümler bulmaya çalışan, her zaman yardımlarını hissettiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim sayın hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a çok teşekkür ederim.

Her sıkıntımızda kapısını çaldığımız, gülyüzü ve samimiyeti ile bize her zaman destek olan, akademik başarılarını örnek aldığım sayın hocam Ahmet Çağrı KARABURUN'a ve sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki saygıdeğer hocalarıma,

Hem anneliğini hem de akademik hayattaki başarılarını örnek aldığım ve çekinmeden her durumda danıştığım, çok güzel anları paylaştığımız sevgili arkadaşım Arş. Gör. ULVIYE ACAR ÇEVİK'e,

Bu süreçte her zaman birlikte olduğum, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, çok güzel anılar biriktirdiğimiz, bana her zaman destek olan arkadaşlarım Arş. Gör. Derya OSMANIYE, Arş. Gör. Begüm Nurpelin SAĞLIK, Öğr. Gör. Serkan LEVENT, Öğr. Gör. Asaf Evrim EVREN'e,

Her anımda yanımda olan, beni sevdiklerini her zaman hissettiren, beni her zaman anlayışla karşılayan, iyi ki kızları olarak dünyaya geldiğim ailem, yaslandığım çınarlarım, canım babam Recep KAYA ve annem Ülviye KAYA'ya,

Hayattaki en büyük şanslarımdan olan, canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Sare KAYA ve Emre KAYA'ya,

Hayattaki zorluklara beraber göğüs gerdiğim, bana bu süreçte her zaman destek olan, anlayışla karşılayan, eksiklerimi örten canım eşim Hasan ÇAVUŞOĞLU'na,

Ve son olarak şimdiye kadar bana en güzel duygu olan anneliği yaşatan, okuldan eve döndüğümde yaşadığım tüm yorgunluğu ve stresi bir gülüşüyle unutturan, beni motive eden, canımdan bir parçam, kızım Beyza ÇAVUŞOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

26.12.2019

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara kabul ettiğimi bildiririm.

Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxx
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Siklooksijenaz (COX) Enzimleri.....	3
1.2. Non-Steroida Antienflamatuvar İlaçlar (NSAEİ).....	7
1.3. Selektif COX-2 İnhibitörleri .....	8
2. KAYNAK BİLGİSİ .....	16
2.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler .....	16
2.2. Şalkonların Sentez Yöntemleri .....	18
2.2.1. Claisen-Schmidt kondenzasyonu .....	18
2.2.2. Suzuki kenetlenmesi.....	20
2.2.3. Sonogashira izomerizasyon kenetlenmesi.....	21
2.2.4. Heck kenetlenmesi.....	22
2.2.5. Wittig reaksiyonu .....	22
2.2.6. Julia–Kocienski olefinasyonu .....	22
2.2.7. Diğer kenetlenme reaksiyonları.....	23
2.2.8. Friedel-Crafts açılması .....	23



2.2.9. Fenil sinnamatların Foto-Fries düzenlenmesi .....	24
2.2.10. <i>Cis</i> -şalkonların sentezi .....	24
2.2.11. Katı asit katalizli sentez .....	25
2.3. Şalkonların Kimyasal Reaksiyonları.....	25
2.3.1. Oksidasyon reaksiyonları.....	25
2.3.1.1. <i>Algar-Flynn oksidasyonu</i> .....	25
2.3.1.2. <i>Şalkonların epoksidasyonu</i> .....	26
2.3.2. Sübstitüsyon reaksiyonları.....	26
2.3.2.1. <i>S-Alkilasyon reaksiyonları</i> .....	26
2.3.2.2. <i>O-Alkilasyon reaksiyonları</i> .....	26
2.3.3. Michael katım reaksiyonları .....	27
2.3.4. Diels-Alder reaksiyonu .....	29
2.3.5. Redüksiyon (indirgenme) reaksiyonları.....	30
2.3.5.1. <i>Hidrojenasyon ile redüksiyon</i> .....	30
2.4. Siklooksijenaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren Şalkon Türevleri .....	31
2.5. Pirazolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler .....	37
2.6. 2-Pirazolin Halkasının Sentez Yöntemleri.....	39
2.6.1. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan sentezler .....	40
2.6.1.1. <i><math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-Doymamış karbonil bileşikleri ile yapılan sentezler</i> .....	40
2.6.1.2. <i><math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-Doymamış nitril bileşikleri ile katılım reaksiyonları</i> .....	43
2.6.1.3. <i><math>\beta</math>-Sübstitüe ketonlar ile kondenzasyonlar</i> .....	44
2.6.1.4. <i>Oksiranlar ve aziridinler ile kondenzasyonlar</i> .....	45
2.6.1.5. <i>Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan diğer sentezler</i> .....	45
2.6.2. Diazoalkanların katım reaksiyonları .....	48
2.6.3. Redüksiyon ve oksidasyon yoluyla yapılan sentezler.....	51
2.6.4. Siklizasyon reaksiyonları.....	51

2.7. 2-Pirazolin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	52
2.7.1. Fiziksel özellikleri.....	52
2.7.2. Kimyasal özellikleri.....	52
2.7.2.1. 2-Pirazolin halkasının pirolizi.....	52
2.7.2.2. 2-Pirazolin halkasının oksidasyonu.....	53
2.7.2.3. 2-Pirazolin halkasının redüksiyonu.....	53
2.7.2.4. 2-Pirazolin halkasının bazı sübtütüsyon reaksiyonları .....	53
2.8. Siklooksijenaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren 2-Pirazolin Türevleri ....	57
3. GEREÇLER .....	70
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	70
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	71
4. YÖNTEMLER .....	72
4.1. Sentez Çalışmaları.....	72
4.1.1. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) sentezi (Yöntem A) ...	72
4.1.2. 2-Hidrazinil- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (2) sentezi (Yöntem B) .....	72
4.1.3. 1-[4'-(Metilsülfonil)fenil]-3-sübtütüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi (Yöntem C) .....	73
4.1.4. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-sübtütüefenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> - pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit türevlerinin (4a-4i) sentezi (Yöntem D) .....	73
4.2. İTK Çalışmaları .....	74
4.3. Erime Noktası Tayini.....	74
4.4. IR Spektrumlarının Alınması .....	75
4.5. <sup>1</sup> H NMR Spektrumlarının Alınması .....	75
4.6. <sup>13</sup> C NMR Spektrumlarının Alınması .....	75
4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması .....	75

4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması .....	75
4.9. Siklooksijenaz (COX) İnhibisyon Çalışmaları .....	75
4.9.1. Test bileşik çözeltilerinin hazırlanması.....	76
4.9.2. Reaksiyon karışımı çözeltisi .....	76
4.9.3. Araşidonik asit/NaOH çözeltisinin hazırlanması.....	77
4.10. Sitotoksosite Etki Çalışmaları.....	77
4.10.1. NIH3T3 hücrelerinin çoğaltılması.....	77
4.10.2. NIH3T3 hücrelerinin plakalara ekilmesi.....	78
4.10.3. NIH3T3 hücrelerine MTT sitotoksosite testinin uygulanması .....	78
4.11. Moleküler Docking.....	79
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR .....	80
5.1. Sentez Çalışmaları.....	80
5.1.1. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1).....	80
5.1.2. <i>N</i> -(4-Aminosülfonilfenil)hidrazinkarboksamit (2).....	80
5.1.3. 1-[4'-(Metilsülfonil)fenil]-3-sübstitüefenilprop-2-en-1-on türevleri (3a-3i) .....	81
5.1.3.1. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-florofenil) prop-2-en-1-on (3a) .....	82
5.1.3.2. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-florofenil) prop-2-en-1-on (3b) .....	87
5.1.3.3. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-fenoksifenil) prop-2-en-1-on (3c) .....	92
5.1.3.4. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(4-etoksifenil) prop-2-en-1-on (3d) .....	97
5.1.3.5. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil) prop-2-en-1-on (3e) .....	102
5.1.3.6. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil) prop-2-en-1-on (3f).....	107

5.1.3.7. 1-[4-(Metilsülfolnil)fenil]-3-(2,4-diflorofenil) prop-2-en-1-on (3g) .....	112
5.1.3.8. 1-[4-(Metilsülfolnil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil) prop-2-en-1-on (3h) .....	117
5.1.3.9. 1-[4-(Metilsülfolnil)fenil]-3-(3,4-metilendioksifenil) prop-2-en-1-on (3i) .....	122
5.1.4. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]- N-(4-amino sülfolnilfenil)asetamit türevleri (4a-4i).....	127
5.1.4.1. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(2-florofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4a).....	129
5.1.4.2. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(3-florofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4b).....	134
5.1.4.3. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(3-fenoksifenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4c).....	139
5.1.4.4. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(4-etoksifenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4d).....	144
5.1.4.5. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(2,3-diklorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4e).....	149
5.1.4.6. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(2,4-diklorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4f) .....	154
5.1.4.7. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil)-5-(2,4-diflorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4g).....	159

5.1.4.8. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil]-5-(2-kloro-6-florofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4h) .....	164
5.1.4.9. 2-[3-(4-(Metilsülfolnil)fenil]-5-(3,4-metilendioksifenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolnilfenil) asetamit (4i) .....	169
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi .....	174
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi .....	174
5.2.2. <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi .....	174
5.2.3. <sup>13</sup> C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi .....	176
5.2.4. 2D NMR spektrumlarının değerlendirilmesi .....	176
5.2.5. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi .....	181
5.3. Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	181
5.4. Siklooksijenaz (COX) İnhibisyon Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	182
5.4.1. Sitotoksisite etki çalışmalarının değerlendirilmesi .....	187
5.5. Moleküler Modelleme alışmalarının Değerlendirilmesi .....	187
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	202
KAYNAKÇA .....	204
ÖZGEÇMİŞ	

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 1.1.</b> Sentezlenen sonuç bileşiklerinin (3a-3i, 4a-4i) sübsitüentleri .....	14
<b>Tablo 5.1.</b> 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3a) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri .....	177
<b>Tablo 5.2.</b> 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri .....	179
<b>Tablo 5.3.</b> Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri .....	182
<b>Tablo 5.4.</b> Sentezlenen bileşiklerin $10^{-3}$ ve $10^{-4}$ M konsantrasyonlarda COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları .....	184
<b>Tablo 5.5.</b> Sentezlenen bileşiklerin $10^{-3}$ ve $10^{-4}$ M konsantrasyonlarda COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları .....	185
<b>Tablo 5.6.</b> 3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3i Bileşikleri ve referans bileşiklerin (selekoksib, ibuprofen, nimesulid) $10^{-3}$ ve $10^{-9}$ M konsantrasyonlarda COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve $IC_{50}$ değerleri .....	186
<b>Tablo 5.7.</b> Seçilen bileşiklerin COX enzimi ve MTT sitotoksisite testi ile NIH3T3 hücrelerine karşı belirlenen $IC_{50}$ değerleri .....	187

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1.1. Araşidonik asitten prostaglandin ve tromboksanların sentezi .....	2
Şekil 1.2. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin şematik gösterimi .....	4
Şekil 1.3. COX-1’de bulunan Ile523’ün yerine COX-2’de Val523’in geçmesi sonucu COX-2’de oluşan hidrofobik yan cep .....	5
Şekil 1.4. Aspirin ve selekoksibin COX-1 ve COX-2 enzimlerine bağlanması.....	5
Şekil 1.5. COX-1 enziminin aspirin tarafından inhibe edilmesi.....	6
Şekil 1.6. NSAIE ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	7
Şekil 1.7. Bazı NSAIE ilaçların bağıl COX-2/COX-1 selektiviteleri.....	9
Şekil 1.8. Selektif COX-2 inhibitörü DuP697 .....	10
Şekil 1.9. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kimyasal olarak sınıflandırılması .....	10
Şekil 1.10. Diaril, arilheteroaril eter türevi COX-2 inhibitörleri.....	11
Şekil 1.11. Visinal diaril heterosiklik grubu selektif COX-2 inhibitörleri .....	12
Şekil 1.12. Enolkarboksamit yapısı taşıyan selektif COX-2 inhibitörü meloksikam.....	12
Şekil 1.13. İndometazinin modifikasyonu sonucu elde edilen selektif COX-2 inhibitörü bileşikler .....	13
Şekil 1.14. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksib ve sentezlenen sonuç bileşiklerinin yapıları .....	14
Şekil 1.15. Sonuç bileşiklerinin (3a-3i ve 4a-4i) sentez şeması .....	15
Şekil 2.1. Şalkonların <i>cis</i> ( <i>Z</i> ) ve <i>trans</i> ( <i>E</i> ) izomerleri.....	16
Şekil 2.2. Şalkonların ilk üyesi olan 1,3-difenil-2-propen-1-on ve numaralandırılması .....	16

Şekil 2.3. Bazı flavonoit türevleri.....	17
Şekil 2.4. Şalkon yapısını taşıyan bazı ilaçlar .....	17
Şekil 2.5. Şalkonların Michael katılması.....	18
Şekil 2.6. Claisen-Schmidt kondenzasyonu .....	19
Şekil 2.7. Karbonil grubunun $\alpha$ konumunda elektrofilik ve nükleofilik sübsitüent bulunması durumunda reaksiyon koşulları .....	19
Şekil 2.8. $RuCl_3$ katalizörlüğünde şalkon sentezi.....	20
Şekil 2.9. Şalkonların öğütme yöntemiyle sentezi .....	20
Şekil 2.10. Mikrodalga yöntemiyle TBAB varlığında şalkon sentezi .....	20
Şekil 2.11. Sınnaoil klorürün fenilboronik asitle reaksiyonu .....	21
Şekil 2.12. Benzoil klorürün fenilvinilboronik asitle reaksiyonu.....	21
Şekil 2.13. Suzuki-Miyaura kenetlenmesi ile şalkon sentezi .....	21
Şekil 2.14. Sonogashira izomerizasyon kenetlenmesi ile şalkon sentezi .....	22
Şekil 2.15. Heck ve Karbonilatif Heck kenetlenmeleri ile şalkon sentezi .....	22
Şekil 2.16. Wittig reaksiyonu ile şalkon sentezi.....	22
Şekil 2.17. Julia-Kocienski olefinasyonu ile şalkon sentezi.....	23
Şekil 2.18. Çeşitli kenetlenme reaksiyonları ile şalkon sentezi.....	23
Şekil 2.19. Friedel-Crafts açilasyonu ile şalkon sentezi .....	24
Şekil 2.20. Fenil sinnamatın Foto-Fries düzenlenmesi ile şalkon sentezi .....	24
Şekil 2.21. Cis-şalkonların sentezi .....	24
Şekil 2.22. Katı asit katalizörü kullanarak şalkon sentezi .....	25



<b>Şekil 2.23.</b> Şalkonların oksidasyon reaksiyonları.....	25
<b>Şekil 2.24.</b> Şalkonların epoksidasyonu.....	26
<b>Şekil 2.25.</b> Şalkonların S-alkilasyonu.....	26
<b>Şekil 2.26.</b> Şalkonların O-alkilasyonu.....	27
<b>Şekil 2.27.</b> Şalkonların sodyum bisülfid ile reaksiyonu .....	27
<b>Şekil 2.28.</b> Şalkonların aminobrominasyon reaksiyonu .....	28
<b>Şekil 2.29.</b> Malonatların şalkonlara katılması .....	28
<b>Şekil 2.30.</b> Malononitrillerin şalkonlara katılması .....	29
<b>Şekil 2.31.</b> Şalkonlardan 1,5-benzodiazepin sentezi .....	29
<b>Şekil 2.32.</b> Şalkonlardan $\beta$ -siyanoketonların eldesi.....	29
<b>Şekil 2.33.</b> Şalkonların Diels-Alder reaksiyonu .....	30
<b>Şekil 2.34.</b> Şalkonların redüksiyon ürünleri .....	30
<b>Şekil 2.35.</b> COX-2 selektif ( <i>E</i> )-1-(4-metansülfonilfenil)-3-(4-metilfenil) prop-2-en-1-on (9f) .....	31
<b>Şekil 2.36.</b> COX-2 selektif Me-UCH 5 bileşiği.....	31
<b>Şekil 2.37.</b> ( <i>E</i> )-3-(2-klorofenil)-1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksi-3-(piperidin-1- ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on.....	32
<b>Şekil 2.38.</b> COX-2 selektif 3b bileşiği.....	32
<b>Şekil 2.39.</b> 2-Hidroksi-3,4,6-trimetoksişalkon türevi .....	33
<b>Şekil 2.40.</b> 3-(2'-Nitrofenil)-1-[(4)-karboksifenilasometil]-2-propen-1-on (10a) ve 3-(4'-metoksifenil)-1-[(4)-karboksifenilazometil]-2-propen-1-on (10b) bileşikleri .....	33
<b>Şekil 2.41.</b> 4a, 4f, 4l ve 4m bileşikleri .....	33

Şekil 2.42. COX-2 selektif 4b, 4c, 4d, 4f ve 4g bileşikleri.....	34
Şekil 2.43. COX-2 selektif 4a bileşiği.....	34
Şekil 2.44. Bileşikler 1 ve 6.....	35
Şekil 2.45. 1-Ferrosenil-3-(4-metilsülfonilfenil)propen-1-on .....	35
Şekil 2.46. COX-2 selektif 2a ve 2b bileşikleri .....	36
Şekil 2.47. Selektif COX-2 inhibitörleri 4g ve 4l.....	36
Şekil 2.48. Selekoksisibten daha aktif ve selektif şalkon bileşikleri.....	37
Şekil 2.49. Pirazolin molekülünün tautomerik yapıları.....	37
Şekil 2.50. Pirazol, pirazolin ve pirazolidin halkaları .....	38
Şekil 2.51. Pirazolin halkası taşıyan NSAİ ilaçlar .....	39
Şekil 2.52. Knorr ve Blank pirazolin sentezi.....	40
Şekil 2.53. Fisher ve Knoevenagel pirazolin sentezi.....	40
Şekil 2.54. Curtius ve Wirsing pirazolin sentezi .....	40
Şekil 2.55. Hidrazin türevlerinin $\alpha$ , $\beta$ -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyon reaksiyonu .....	41
Şekil 2.56. Hidrazinlerin $\alpha$ , $\beta$ -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonunda piperidin katalizörlüğünde oluşan $\beta$ -hidrazinoketonlar .....	41
Şekil 2.57. 1-Karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin Sentezi .....	42
Şekil 2.58. Bisiklik 2-pirazolin sentezi.....	42
Şekil 2.59. Trisiklik 2-pirazolin sentezi.....	43
Şekil 2.60. $\alpha$ , $\beta$ -Doymamış nitrillerden hareketle bazik ortamda 3-amino- 2-pirazolin sentezi.....	43

<b>Şekil 2.61.</b> $\alpha$ , $\beta$ -Doymamış nitrillerden hareketle asidik ortamda 1-asetil-5-amino-2-pirazolin sentezi .....	44
<b>Şekil 2.62.</b> $\beta$ -Süstitüe ketonlardan hareketle 2-pirazolin sentezi.....	44
<b>Şekil 2.63.</b> Mannich bazlarından hareketle 2-pirazolin sentezi .....	44
<b>Şekil 2.64.</b> Ketooksiran ve ketoaziridin bileşiklerinden hareketle 2-pirazolin ve pirazol sentezi.....	45
<b>Şekil 2.65.</b> Vinilmagnezyum bromürden hareketle 2-pirazolin sentezi .....	45
<b>Şekil 2.66.</b> $\alpha$ -Klorohidrazonlardan yola çıkarak bisiklik 2-pirazolinlerin sentezi.....	46
<b>Şekil 2.67.</b> $\alpha$ -Bromohidrazonlar ve <i>N</i> -arilmaleimitlerden hareketle siklik 2-pirazolinlerin sentezi .....	46
<b>Şekil 2.68.</b> Tosilhidrazonlar ve akrilamid türevlerinden hareketle 2-pirazolin sentezi...	46
<b>Şekil 2.69.</b> 5-Hidroksi-2-pirazolinlerin sentezi .....	47
<b>Şekil 2.70.</b> Pirilyum tuzlarından hareketle kondanse 2-pirazolinlerin sentezi .....	47
<b>Şekil 2.71.</b> $\beta$ -Okso ester türevi bileşiklerden hareketle 2-pirazolin-5-on sentezi.....	47
<b>Şekil 2.72.</b> Vinil asetilenden hareketle 2-pirazolin sentezi .....	48
<b>Şekil 2.73.</b> Dimetil fumarat ve diazometandan hareketle 2-pirazolin sentezi .....	48
<b>Şekil 2.74.</b> 4-Süstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi .....	48
<b>Şekil 2.75.</b> 5-Süstitüe ve 4,5-disüstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi .....	49
<b>Şekil 2.76.</b> 3-Asetil-4-fenil-2-pirazolin sentezi .....	49
<b>Şekil 2.77.</b> 3-Benzoil-4-fenil-2-pirazolin sentezi ve bu ürünün denitrojenasyonu sonucu oluşan $\beta$ -metilşalkon.....	50

<b>Şekil 2.78.</b> 4-Aril-3-(2-kromonil)-2-pirazolin ve 3-aril-4-(2-kromonil)-1-pirazolin sentezleri .....	50
<b>Şekil 2.79.</b> Pirazol halkasının redüksiyonu ile oluşan 2-pirazolin ve pirazolidin halkaları.....	51
<b>Şekil 2.80.</b> Pirazolidin halkasının oksidasyonu .....	51
<b>Şekil 2.81.</b> Aseton azinden hareketle 2-pirazolin sentezi .....	51
<b>Şekil 2.82.</b> 2-Pirazolinin pirolizi.....	52
<b>Şekil 2.83.</b> 3-Karbametoksi-2-pirazolinin pirolizi.....	53
<b>Şekil 2.84.</b> Pirazolin halkasının oksidasyonu sonucu oluşan pirazol halkası .....	53
<b>Şekil 2.85.</b> Pirazolin halkasının redüksiyonu sonucu oluşan pirazolidin halkası .....	53
<b>Şekil 2.86.</b> 1-Nonsübstitüe-2-pirazolinlerin sübstitüsyon reaksiyonları .....	54
<b>Şekil 2.87.</b> 2-Pirazolin türevlerinin alkilasyonu/açılasyonu ve 2-pirazolinlerin açıl türevlerinin indirgenmesi .....	54
<b>Şekil 2.88.</b> 1-Sübstitüe-2-pirazolinlerin elektrofilik katım tepkimeleri .....	55
<b>Şekil 2.89.</b> 3-Sübstitüe-1-fenil-2-pirazolinlerin benzendiazonyum klorür ile tepkimesi .....	55
<b>Şekil 2.90.</b> 2-Pirazolinlerden Mannich bazlarının sentezi .....	56
<b>Şekil 2.91.</b> 1-Karbamoil/1-tiyokarbamoil-, <i>N</i> -sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil -2-pirazolinlerin sentezi .....	56
<b>Şekil 2.92.</b> <i>N, N</i> -disübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi .....	57
<b>Şekil 2.93.</b> 1,3,4,5-Tetrasübstitüe-2-pirazolinlerin <i>n</i> -bütililyum varlığında alkilasyonu .....	57
<b>Şekil 2.94.</b> 1-Nitrozo-2-pirazolinlerin sentezi .....	57

<b>Şekil 2.95.</b> 4-[5-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)-3-triflorometil-4,5-dihidropirazol-1-il]- benzensülfonamit bileşiği .....	58
<b>Şekil 2.96.</b> 3m kodlu bileşik .....	59
<b>Şekil 2.97.</b> 1- <i>N</i> -süstitüe-3,5-difenil-2-pirazolin türevi bileşikler .....	59
<b>Şekil 2.98.</b> Etil 2-(5-fenil-3-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)-tiyazol-4- karboksilat.....	60
<b>Şekil 2.99.</b> COX-2 selektif karbazol-pirazolin bileşikleri .....	60
<b>Şekil 2.100.</b> 4-(5-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(triflorometil) -4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzen sülfonamit bileşiği.....	61
<b>Şekil 2.101.</b> Benzotiyazol halkası taşıyan pirazolin bileşikleri .....	61
<b>Şekil 2.102.</b> 3-Benzofuran-2-il-5-(2,3-dimetoksi-naftalen-1-il)-4,5-dihidro -pirazol-1-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amid (3b) ve 3-(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioksin-6-il)-5-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-4,5-dihidro- pirazol-1-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amid (4b) bileşikleri.....	62
<b>Şekil 2.103.</b> 3-(4-Floro-2-hidroksifenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol bileşiği .....	63
<b>Şekil 2.104.</b> Pirazolin türevi bileşikler .....	63
<b>Şekil 2.105.</b> 1,3,5-triarylpirazolin türevi bileşikler .....	64
<b>Şekil 2.106.</b> Aminosülfonil ve metilsülfonil gruplarını içeren 1,3,5-triarilpirazolin türevi bileşikler (8a, 8h, 8l, 8n) .....	64
<b>Şekil 2.107.</b> 1-(4-Metansülfonilfenil)-3-( <i>p</i> -tolil)-5-(4-trifluorometil-fenil) -4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol .....	65
<b>Şekil 2.108.</b> 5-(4-Klorofenil)-1-(4-metansülfonilfenil)-3-tiyofen-2-il -4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol .....	65

<b>Şekil 2.109.</b> 1-(4-Metansülfonilfenil)-5-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil) -4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol bileşiği.....	66
<b>Şekil 2.110.</b> ( <i>S</i> )-4,5-Dihidro-5-(4-metoksifenil)-3-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il) -1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol .....	66
<b>Şekil 2.111.</b> 1-[2-(4-Asetilfenilamino)asetil]-4,5-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3-fenil -1 <i>H</i> -pirazol.....	67
<b>Şekil 2.112.</b> COX-2 selektif 3a ve 3f bileşikleri.....	67
<b>Şekil 2.113.</b> 4-[3-Tiyofen-2-il-5-(4-triflorometil-fenil-4,5-dihidro-pirazolil)- benzensülfonamit.....	68
<b>Şekil 2.114.</b> COX-2 selektif pirazolin bileşikleri .....	68
<b>Şekil 2.115.</b> 10a, 10b, 10g ve 10h kodlu bileşikler .....	69
<b>Şekil 2.116.</b> 1-{4-[1-(4-Metansülfonil)fenil]-5-(3,4,5-trimetoksifenil) -4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il}fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiği .....	69
<b>Şekil 4.1.</b> 2-Kloro- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)asetamit (1) sentezi .....	72
<b>Şekil 4.2.</b> 2-Hidrazinil- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (2) sentezi .....	72
<b>Şekil 4.3.</b> 1-(4-(Metilsülfonil)fenil)-3-sübstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi .....	73
<b>Şekil 4.4.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4- aminosülfonilfenil) asetamit türevlerinin (4a-4i) sentezi .....	74
<b>Şekil 5.1.</b> 2-Kloro- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) bileşiği.....	80
<b>Şekil 5.2.</b> 2-Kloro- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması .....	80
<b>Şekil 5.3.</b> <i>N</i> -(4-Aminosülfonilfenil)hidrazinkarboksamit (2) bileşiği .....	80

<b>Şekil 5.4.</b> N-(4-Aminosülfonilfenil)hidrazinkarboksamit (2) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması .....	81
<b>Şekil 5.5.</b> 1-[4'-(Metilsülfonil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) genel yapısı.....	81
<b>Şekil 5.6.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması .....	81
<b>Şekil 5.7.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3a) bileşiği .....	82
<b>Şekil 5.8.</b> Bileşik 3a'nin IR spektrumu.....	83
<b>Şekil 5.9.</b> Bileşik 3a'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	84
<b>Şekil 5.10.</b> Bileşik 3a'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	85
<b>Şekil 5.11.</b> Bileşik 3a'nin Kütle spektrumu.....	86
<b>Şekil 5.12.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (3b) bileşiği .....	87
<b>Şekil 5.13.</b> Bileşik 3b'nin IR spektrumu .....	88
<b>Şekil 5.14.</b> Bileşik 3b'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	89
<b>Şekil 5.15.</b> Bileşik 3b'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	90
<b>Şekil 5.16.</b> Bileşik 3b'nin Kütle spektrumu .....	91
<b>Şekil 5.17.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-fenoksifenil)prop-2-en-1-on (3c) bileşiği ...	92
<b>Şekil 5.18.</b> Bileşik 3c'nin IR spektrumu.....	93
<b>Şekil 5.19.</b> Bileşik 3c'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	94
<b>Şekil 5.20.</b> Bileşik 3c'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	95
<b>Şekil 5.21.</b> Bileşik 3c'nin Kütle spektrumu.....	96
<b>Şekil 5.22.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(4-etoksifenil)prop-2-en-1-on (3d) bileşiği .....	97

<b>Şekil 5.23.</b> Bileşik 3d'nin IR spektrumu .....	98
<b>Şekil 5.24.</b> Bileşik 3d'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	99
<b>Şekil 5.25.</b> Bileşik 3d'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	100
<b>Şekil 5.26.</b> Bileşik 3d'nin Kütle spektrumu .....	101
<b>Şekil 5.27.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3e) bileşiği .....	102
<b>Şekil 5.28.</b> Bileşik 3e'nin IR spektrumu.....	103
<b>Şekil 5.29.</b> Bileşik 3e'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	104
<b>Şekil 5.30.</b> Bileşik 3e'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	105
<b>Şekil 5.31.</b> Bileşik 3e'nin Kütle spektrumu.....	106
<b>Şekil 5.32.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3f) bileşiği.....	107
<b>Şekil 5.33.</b> Bileşik 3f'nin IR spektrumu .....	108
<b>Şekil 5.34.</b> Bileşik 3f'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	109
<b>Şekil 5.35.</b> Bileşik 3f'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	110
<b>Şekil 5.36.</b> Bileşik 3f'nin Kütle spektrumu .....	111
<b>Şekil 5.37.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on (3g) bileşiği .....	112
<b>Şekil 5.38.</b> Bileşik 3g'nin IR spektrumu .....	113
<b>Şekil 5.39.</b> Bileşik 3g'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	114
<b>Şekil 5.40.</b> Bileşik 3g'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	115
<b>Şekil 5.41.</b> Bileşik 3g'nin Kütle spektrumu .....	116



<b>Şekil 5.42.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h) bileşiği .....	117
<b>Şekil 5.43.</b> Bileşik 3h'nin IR spektrumu .....	118
<b>Şekil 5.44.</b> Bileşik 3h'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	119
<b>Şekil 5.45.</b> Bileşik 3h'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	120
<b>Şekil 5.46.</b> Bileşik 3h'nin Kütle spektrumu .....	121
<b>Şekil 5.47.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3,4-metilendioksifenil)prop-2-en-1-on (3i) bileşiği .....	122
<b>Şekil 5.48.</b> Bileşik 3i'nin IR spektrumu .....	123
<b>Şekil 5.49.</b> Bileşik 3i'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	124
<b>Şekil 5.50.</b> Bileşik 3i'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	125
<b>Şekil 5.51.</b> Bileşik 3i'nin Kütle Spektrumu.....	126
<b>Şekil 5.52.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> - (4-aminosülfonilfenil) asetamid türevlerinin (4a-4i) genel yapısı.....	127
<b>Şekil 5.53.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] - <i>N</i> -(4-aminosülfonil fenil asetamid türevlerinin (4a-4i) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	128
<b>Şekil 5.54.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonil fenil)asetamid (4a) bileşiği .....	129
<b>Şekil 5.55.</b> Bileşik 4a'nin IR spektrumu.....	130
<b>Şekil 5.56.</b> Bileşik 4a'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	131
<b>Şekil 5.57.</b> Bileşik 4a'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	132
<b>Şekil 5.58.</b> Bileşik 4a'nin Kütle spektrumu.....	133

<b>Şekil 5.59.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3-florofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonil fenil)asetamit (4b) bileşiği .....	134
<b>Şekil 5.60.</b> Bileşik 4b'nin IR spektrumu .....	135
<b>Şekil 5.61.</b> Bileşik 4b'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	136
<b>Şekil 5.62.</b> Bileşik 4b'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	137
<b>Şekil 5.63.</b> Bileşik 4b'nin Kütle spektrumu .....	138
<b>Şekil 5.64.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3-fenoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4c) bileşiği .....	139
<b>Şekil 5.65.</b> Bileşik 4c'nin IR spektrumu.....	140
<b>Şekil 5.66.</b> Bileşik 4c'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	141
<b>Şekil 5.67.</b> Bileşik 4c'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	142
<b>Şekil 5.68.</b> Bileşik 4c'nin Kütle spektrumu.....	143
<b>Şekil 5.69.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(4-etoksifenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-sülfamoil fenil)asetamit (4d) bileşiği .....	144
<b>Şekil 5.70.</b> Bileşik 4d'nin IR spektrumu .....	145
<b>Şekil 5.71.</b> Bileşik 4d'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	146
<b>Şekil 5.72.</b> Bileşik 4d'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	147
<b>Şekil 5.73.</b> Bileşik 4d'nin Kütle spektrumu .....	148
<b>Şekil 5.74.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,3-diklorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4e) bileşiği .....	149
<b>Şekil 5.75.</b> Bileşik 4e'nin IR spektrumu.....	150
<b>Şekil 5.76.</b> Bileşik 4e'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	151
<b>Şekil 5.77.</b> Bileşik 4e'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	152

<b>Şekil 5.78.</b> Bileşik 4e'nin Kütle spektrumu.....	153
<b>Şekil 5.79.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4f) bileşiği.....	154
<b>Şekil 5.80.</b> Bileşik 4f'nin IR spektrumu .....	155
<b>Şekil 5.81.</b> Bileşik 4f'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	156
<b>Şekil 5.82.</b> Bileşik 4f'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	157
<b>Şekil 5.83.</b> Bileşik 4f'nin Kütle spektrumu .....	158
<b>Şekil 5.84.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2,4-diflorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-amino sülfonilfenil)asetamit (4g) bileşiği .....	159
<b>Şekil 5.85.</b> Bileşik 4g'nin IR spektrumu .....	160
<b>Şekil 5.86.</b> Bileşik 4g'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	161
<b>Şekil 5.87.</b> Bileşik 4g'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	162
<b>Şekil 5.88.</b> Bileşik 4g'nin Kütle spektrumu .....	163
<b>Şekil 5.89.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2-kloro-6-florofenil)-4,5-dihidro -1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4h) bileşiği .....	164
<b>Şekil 5.90.</b> Bileşik 4h'nin IR spektrumu .....	165
<b>Şekil 5.91.</b> Bileşik 4h'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	166
<b>Şekil 5.92.</b> Bileşik 4h'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	167
<b>Şekil 5.93.</b> Bileşik 4h'nin Kütle spektrumu .....	168
<b>Şekil 5.94.</b> 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-dihidro -1 <i>H</i> -pirazol-1-il]- <i>N</i> -(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4i) bileşiği.....	169
<b>Şekil 5.95.</b> Bileşik 4i'nin IR spektrumu .....	170
<b>Şekil 5.96.</b> Bileşik 4i'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	171

<b>Şekil 5.97.</b> Bileşik 4i'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	172
<b>Şekil 5.98.</b> Bileşik 4i'nin Kütle spektrumu .....	173
<b>Şekil 5.99.</b> Pirazolin halkasındaki ABX spin sistemi .....	175
<b>Şekil 5.100.</b> Karbonil grubuna komşu karbona ait protonlar .....	176
<b>Şekil 5.101.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3a) bileşiğinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması .....	177
<b>Şekil 5.102.</b> Bileşik 3a'ya ait HSQC spektrumu .....	178
<b>Şekil 5.103.</b> Bileşik 3a'ya ait HMBC spektrumu .....	178
<b>Şekil 5.104.</b> 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h) bileşiğinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması.....	179
<b>Şekil 5.105.</b> Bileşik 3h'ye ait HSQC spektrumu .....	180
<b>Şekil 5.106.</b> Bileşik 3h'ye ait HMBC spektrumu .....	180
<b>Şekil 5.107.</b> COX-2 enzim aktif bölgesinin üç boyutlu görünümü .....	189
<b>Şekil 5.108.</b> Selekoksinin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	190
<b>Şekil 5.109.</b> Selekoksinin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1).....	190
<b>Şekil 5.110.</b> SC558'in COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	191
<b>Şekil 5.111.</b> SC558'in COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1).....	191
<b>Şekil 5.112.</b> Bileşik 3a'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	193

<b>Şekil 5.113.</b> Bileşik 3a'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	193
<b>Şekil 5.114.</b> Bileşik 3b'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	194
<b>Şekil 5.116.</b> Bileşik 3d'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	195
<b>Şekil 5.117.</b> Bileşik 3d'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	195
<b>Şekil 5.118.</b> Bileşik 3e'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	196
<b>Şekil 5.119.</b> Bileşik 3e'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	196
<b>Şekil 5.120.</b> Bileşik 3f'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	197
<b>Şekil 5.121.</b> Bileşik 3f'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	197
<b>Şekil 5.122.</b> Bileşik 3g'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	198
<b>Şekil 5.123.</b> Bileşik 3g'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	198
<b>Şekil 5.124.</b> Bileşik 3h'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	199
<b>Şekil 5.125.</b> Bileşik 3h'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	199
<b>Şekil 5.126.</b> Bileşik 3i'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1) .....	200

<b>Şekil 5.127.</b> Bileşik 3i'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1).....	200
<b>Şekil 5.128.</b> Bileşik 4a'nın COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1).....	201



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Å	: Angstrom
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
4-TsNH <sub>2</sub>	: <i>p</i> -Toluensülfonamit
[bmim] BF <sub>4</sub>	: 1-Bütül-3-metil imidazolium tetrafloroborat
ABS	: Absorbsiyon
AlCl <sub>3</sub>	: Alüminyum klorür
<sup>13</sup> C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
1D	: Tek boyutlu
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
AA	: Araşidonik asit
Arg	: Arjinin
CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	: Diazometan
CH <sub>3</sub> COOH	: Asetik asit
CH <sub>3</sub> COOOH	: Perasetik asit
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOOH	: Perbenzoik asit
ClCH <sub>2</sub> COCl	: Kloroasetilklorür
CO	: Karbon monoksit

COX	: Siklooksijenaz
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
Cp	: Siklopentadienil anyon
CuCl <sub>2</sub>	: Bakır (II) klorür
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DME	: 1,2-dimetoksietan
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
Dp	: 1,2-Dihidropentalenil
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EGF	: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
E.N.	: Erime Noktası
ER	: Endoplazmik retikulum
ESI	: Electrospray Ionization (Elektrosprey İyonlaştırma)
EtOH	: Etanol
FeCl <sub>3</sub>	: Ferri klorür
FTK	: Faz-transfer katalizörü
Gİ	: Gastrointestinal
H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	: Kromik asit



H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HBA	: Hidrojen bağı akseptörü
HBD	: Hidrojen bağı donörü
HCl	: Hidroklorik asit
HCN	: Hidrojen siyanür
Hg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	: Civa (II) asetat
HgO	: Civa (II) oksit
His	: Histidin
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu)
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi)
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Coherence (Heteronükleer Tek Kuantum Korelasyonu)
IC <sub>50</sub>	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IL-6	: İnterlökin-6
Ile	: İzolösin
Ind	: İndenil anyon
IR	: Infrared (Kızılötesi)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Coupling Constant (Etkileşme Sabiti)

KMnO <sub>4</sub>	: Potasyum permanganat
KOH	: Potasyum hidroksit
<i>l</i>	: Levorotatory (sola çeviren)
LC-MS-IT-TOF	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometer-Ion Trap-Time-of-Flight (Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi)
Leu	: Lösin
LOX	: Lipooksijenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MA	: Molekül ağırlığı
MeOH	: Metanol
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
m/z	: Kütle/yük
n-BuLi	: n-Bütillityum
Na	: Sodyum
NaH	: Sodyum hidrür
NaHSO <sub>3</sub>	: Sodyum bisülfid
NaOH	: Sodyum hidroksit
NaNO <sub>2</sub>	: Sodyum nitrit
NBS	: N-bromosüksinimit
NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	: Hidrazin hidrat

NIH3T3	: Fare fibroblast hücresi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NO	: Nitrikoksit
NSAEİ	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç
Pb(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	: Kurşun tetrasetat
PCl <sub>5</sub>	: Fosfor pentaklorür
Pd	: Palladyum
PDB	: Protein Data Bank
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	: Bis(trifenilfosfin)palladyum (II) diklorür
PG	: Prostaglandin
PGS	: Prostaglandin endoperoksit sentaz
Phe	: Fenilalanin
PTA	: 1,3,5-Triaza-7-fosfoadamantan
RBS	: Rotatif bağ sayısı
SAR	: Yapı-aktivite ilişkisi
Sİ	: Selektivite indeksi
sPLA <sub>2</sub> -V	: Sektetuar beşinci grup Fosfolipaz A <sub>2</sub>
TEA	: Trietilamin
TBAB	: Tetrabutilamonyum bromür
<i>t</i> -BuOK	: <i>ter</i> -Bütoksit

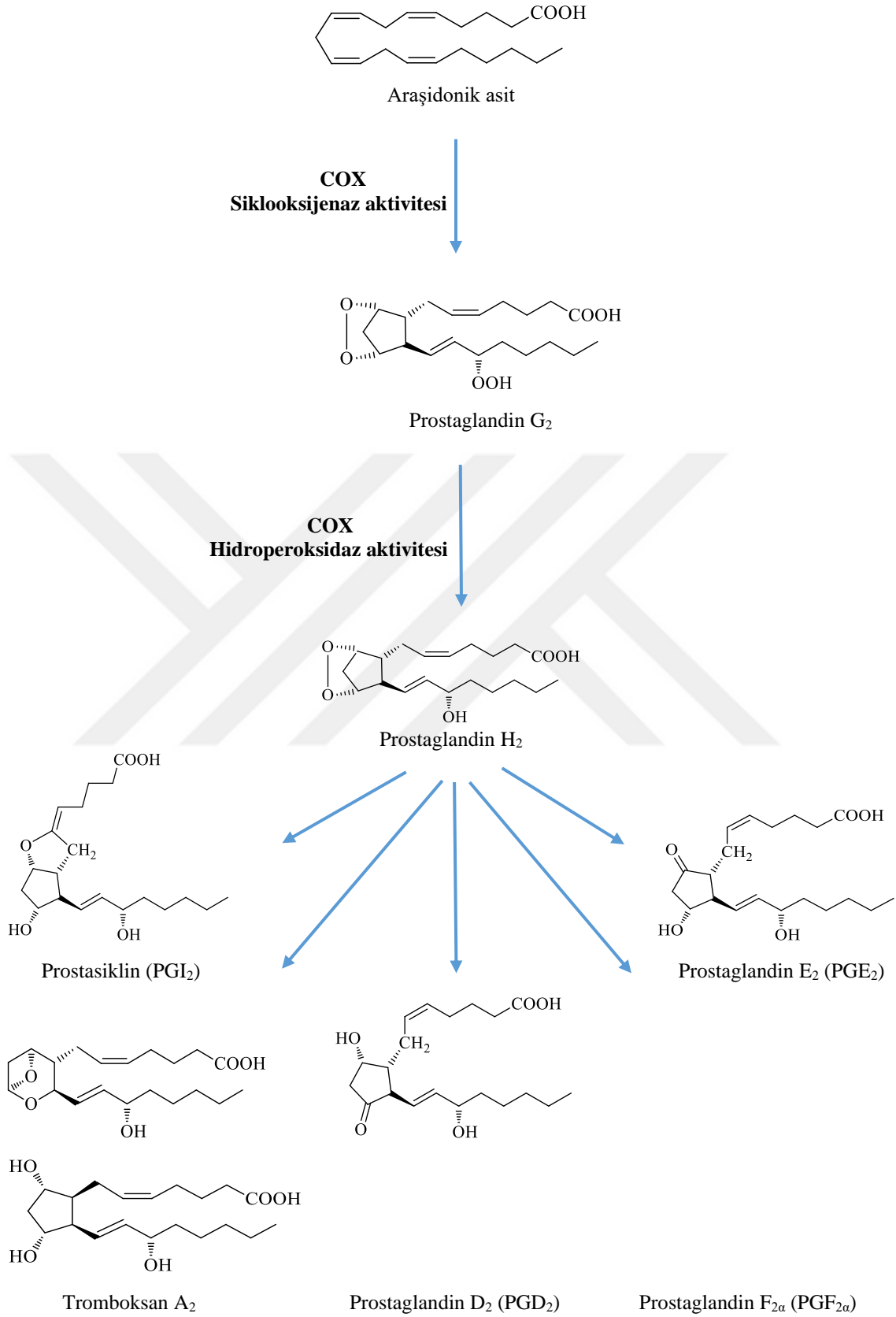
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$
TPSA	: Topolojik Polar Yüzey Alanı
Tyr	: Tirozin
UV	: Ultraviyole (Morötesi)
Üİ	: Ülser indeksi
Val	: Valin

## 1. GİRİŞ

Enflamatuvar hastalıklar enfeksiyon/sepsis, travma, enflamatuvar barsak hastalıkları, kronik yaralar, romatolojik bozukluklar ve astım; kanser, diyabet, ateroskleroz, Alzheimer ve obezite gibi diğer birçok hastalıkla ilişkilidir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), akut ve kronik enflamasyon durumlarında kullanılan aynı zamanda analjezik, antipiretik ve antiflojistik etkileri de olan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlara nonopioidler de denir. Bu grup analjeziklerin antienflamatuvar etkinliği, antienflamatuvar steroidler olan glukokortikoidlerine göre daha zayıftır. Analjezik etkinlikleri de antienflamatuvar etkileri olmayan, güçlü narkotik analjeziklerine göre daha zayıftır. Narkotik analjeziklerde meydana gelen psikotrop, sedasyon ve hipnoanaljezik etkilerinin olmamasından dolayı çok sıklıkla kullanılırlar. Bu gruptaki ilaçlar, hızlı analjezik ve antienflamatuvar etkilere sahip ve nispeten güvenlidir [1, 2].

Aspirin® (asetilsalisilik asit), 1899 yılında salisilik asitin asetillenmesiyle meydana gelmiş ve ilk NSAEİ olarak piyasaya sürülmüştür. 1940'lı yıllarda pirazolonlar üzerindeki çalışmalar sonucu fenilbutazon keşfedilmiştir. 1960'lı yıllarda indometazin ve diğer arilasetik asit türevleri bulunmuştur. NSAEİ'lerin etki mekanizmasının keşfedilmesi ise 1971 yılında gerçekleşmiştir. Bu gruptaki ilaçların terapötik etkinliği, siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır. COX, prostaglandinler (PG'ler) dahil olmak üzere birçok biyoaktif lipide yol açan araşidonik asit (AA) yolağı içerisindeki ilk iki adımı katalize eder [2-4].

Prostaglandin sentez yolağında ilk olarak fosfolipaz A<sub>2</sub>, membran fosfolipitlerini hidroliz eder ve AA salınmasına neden olur. Zar fosfolipitlerinden serbestleşen AA sitozole geçtikten sonra, COX yolağı ile PG'ler ve tromboksanlar; lipooksijenaz yolağı ile lökotrienler sentezlenir. Siklooksijenaz yolağı iki basamakta yürür. İlk basamakta prostaglandin endoperoksit sentaz (PGS) da denilen COX araşidonik asitten PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>'yi oluşturmaktadır. İkinci basamakta, PGH<sub>2</sub> dayanıksız bir endoperoksit olduğu için, spesifik sentaz ve izomerazların etkisi ile prostalandinler (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>) ve tromboksanlar meydana gelir. Bu yolaklar Şekil 1.1'de gösterilmiştir [5].



**Şekil 1.1.** Araşidonik asitten prostaglandin ve tromboksanların sentezi

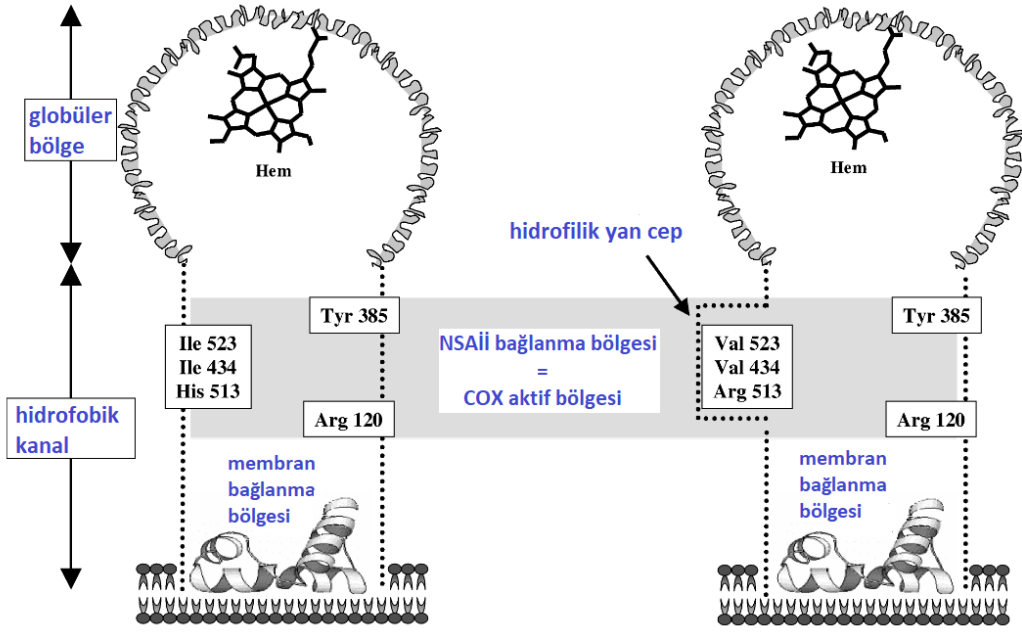
## 1.1. Siklooksijenaz (COX) Enzimleri

Siklooksijenaz enzimleri; kofaktör olarak hem içeren integral membran proteinleridir. COX enziminin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. COX-1 endoplazmik retikulumda (ER) bulunurken, COX-2, ER ve nükleer membranda lokalize olur. Her iki enzim de araşidonik asiti prostaglandinlere dönüştürür, ancak organizmadaki dağılımları ve fizyolojik rolleri açısından birbirinden farklıdır. Amino asit dizilimleri %60-65 oranında aynıdır. COX-1 576 amino asit içerir; COX-2, 587 amino asit içerir. COX-1 enzimi, dokuzuncu kromozomda bulunan bir gen tarafından kodlanmaktadır. Fizyolojik koşullarda hemen hemen tüm dokularda bulunur. Plateletlerde üretilen COX-1 platelet agregasyonundan sorumlu tromboksanların oluşumunda rol alır. Gastrik mukozada yaygın olarak bulunur. Sitoprotektif prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. Böbrekte vazodilatör prostaglandinlerin (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGD<sub>2</sub>) sentezini uyararak kan akışının düzenlenmesi, vasküler direncin azaltılması, böbrek kan damarlarının genişlemesi ve organ perfüzyonun artırılmasında görev alır. Ayrıca hamileliğin erken safhalarında uterus epitelinde üretilmekte ve yumurtanın implantasyonu ve plasenta oluşumu için anjiyenez de önemli rol oynamaktadır [4, 6].

İndüklenebilir form olan COX-2 izoenzimi ise birinci kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. Sitokinler, büyüme faktörleri, tümör geliştirici ajanlar, bakteriyel endotoksinler gibi proenflamatuvar uyaranlara cevaben enflamasyonlu hücrelerde indüklenmektedir. COX-2 tarafından üretilen prostaglandinler enflamasyon reaksiyonlarında büyük rol oynayarak karakteristik enflamasyon belirtilerinin (kızarıklık, ağrı, ödem, ateş ve fonksiyon kaybı) oluşmasına yol açmaktadırlar. Bunun yanı sıra, COX-2'nin, sodyum tükenmesine yanıt olarak böbrekte veya hiperfiltrasyon durumlarında, elektrokonvülsif stimülasyondan sonra beyindeki postsinaptik uyarıcı nöronlarda, kolon adenomunda ve karsinom hücrelerinde indüklendiği bilinmektedir [4, 7, 8].

Bu iki enzimin 3 boyutlu yapıları X-ışını kırınımı ile belirlenmiştir. Bu enzimler homodimer olarak bulunmakta ve her monomer 3 kısımdan oluşmaktadır:

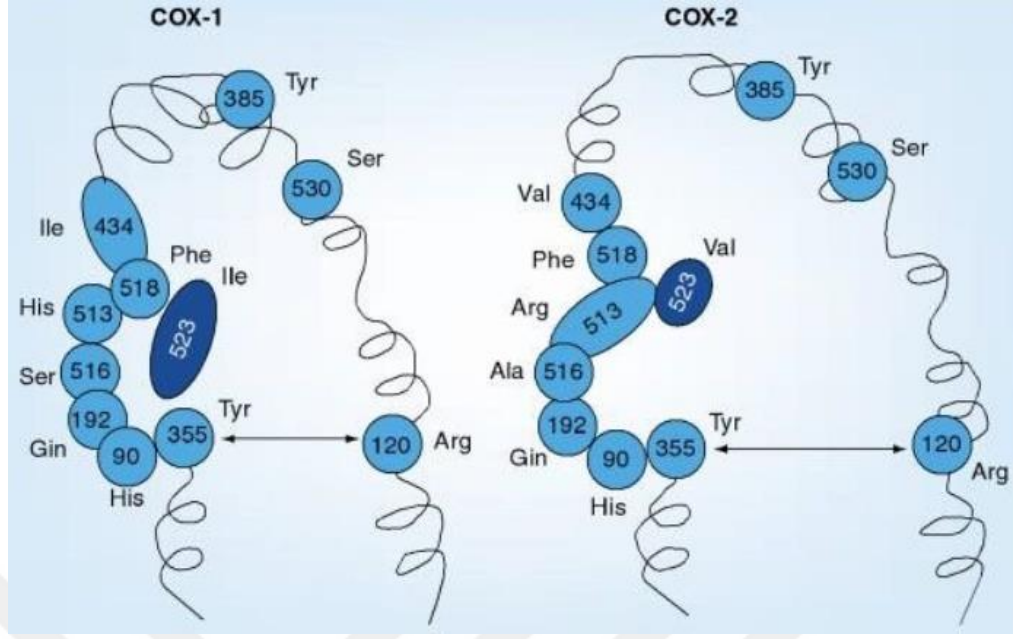
- *N*-terminal epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri birim
- $\alpha$  heliks yapısında membrana bağlanma bölgesi
- COX ve peroksidaz aktif bölgelerini içeren C-terminal globüler katalitik bölge.



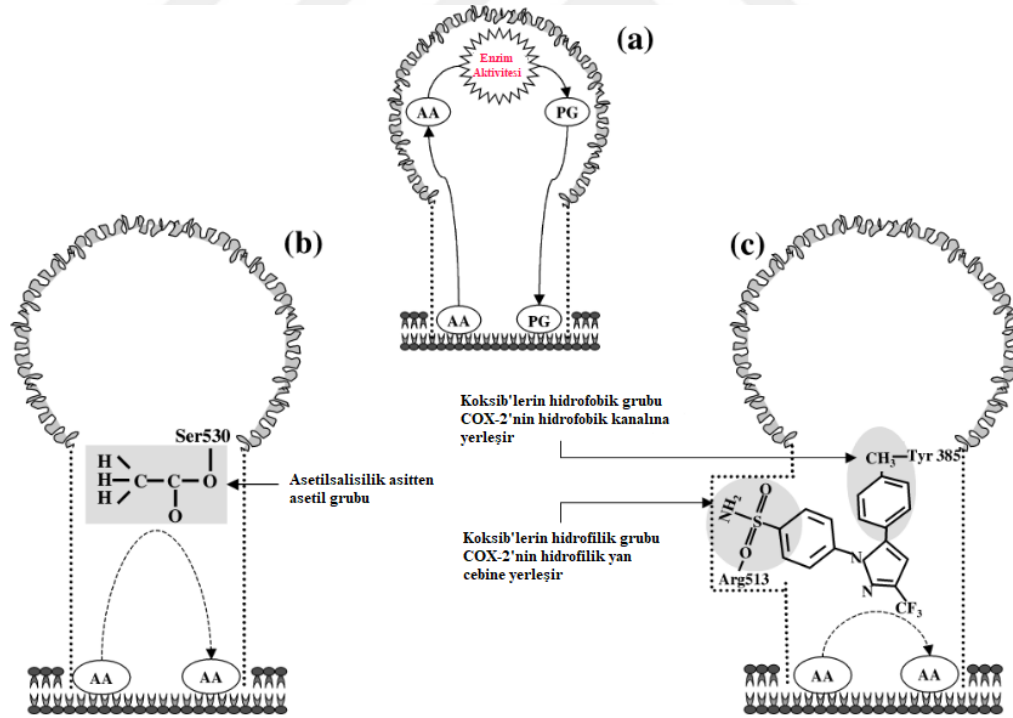
Şekil 1.2. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin şematik gösterimi

COX-1 ve COX-2 enzimleri bazı yapısal farklılıklar içermektedir. COX-1 aktif bölgesindeki Ile523, COX-2’de Val523 (bir metil grubu ile daha küçük) ile yer değiştirmiştir. COX-2’deki daha küçük valin molekülü, kanalın duvarında bir boşluk bırakarak, birçok seçici ilacın bağlanma bölgesi olduğu düşünülen bir yan cebe erişime izin verir (Şekil 1.3). Bu yan cep, COX-2 NSAİİ’lerin bağlanma alanının hacmini COX-1’e göre %20 oranında artırır. COX-2 aktif bölgesinde spesifik yan cebe genellikle sülfon (-SO<sub>2</sub>) veya sülfonamid (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-) grupları taşıyan bileşikler bağlanabilirken, COX-1 bağlanma bölgesine sterik nedenle bağlanamamaktadır (Şekil 1.4) [3].





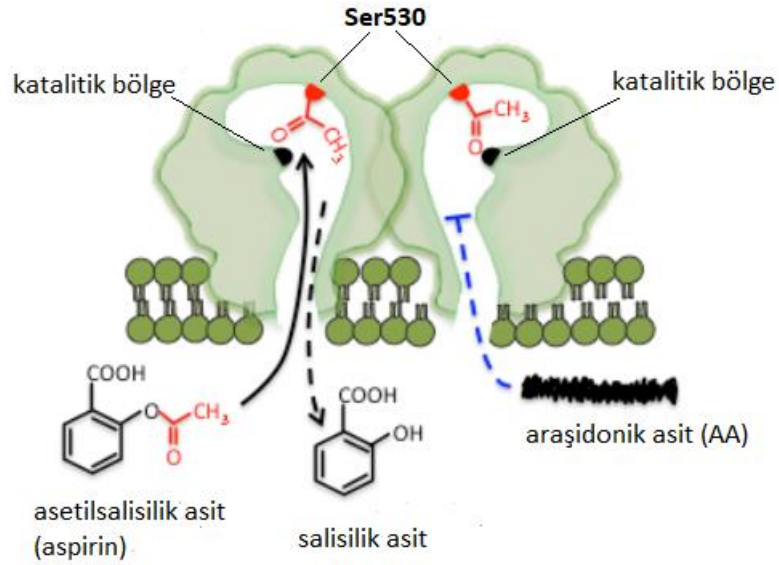
Şekil 1.3. COX-1'de bulunan Ile523'ün yerine COX-2'de Val523'in geçmesi sonucu COX-2'de oluşan hidrofobik yan cep



Şekil 1.4. Aspirin ve selekoksibin COX-1 ve COX-2 enzimlerine bağlanması

Her iki COX yapısında da C-terminal globüler katalitik bölgenin merkezinden başlayıp, membran bağlanma bölgesinin dış yüzeyine kadar süren hidrofobik bir kanal bulunur. COX-1 ve COX-2'nin membran bağlanma bölgesi plazma membran tabakasının iç kısmı ile bağlantılıdır ve salınan araşidonik asitin COX aktif bölgesine veya kanala ulaşarak, PGG<sub>2</sub>'ye dönüşmesini sağlar. Peroksidaz aktif bölgesi ile olan etkileşim ise PGG<sub>2</sub>'nin PGH<sub>2</sub>'ye redüklenmesi ile sonuçlanır. Birçok NSAİİ, COX aktif bölgesine bağlanmak için araşidonik asit ile yarışır ve onun girmesini bloke eder. X-ışını kristalografisi, bu blokajın, Arg120 ile hidrojen bağı oluşmasıyla gerçekleştiğini göstermiştir [9].

COX-1 'de Ser530 amino asiti (COX-2' de Ser516)'nin hidroksil grubu asetilasyon için hedef bölgedir (Şekil 1.5). Aspirin bu yolla geri dönüşümsüz inhibisyon meydana getirir. Bu polar amino asit, indometazin gibi benzoil grubu, diklofenak, meklofenamat gibi amin grubu içeren inhibitörlerin enzime bağlanmasında da rol oynar [10].



Şekil 1.5. COX-1 enziminin aspirin tarafından inhibe edilmesi

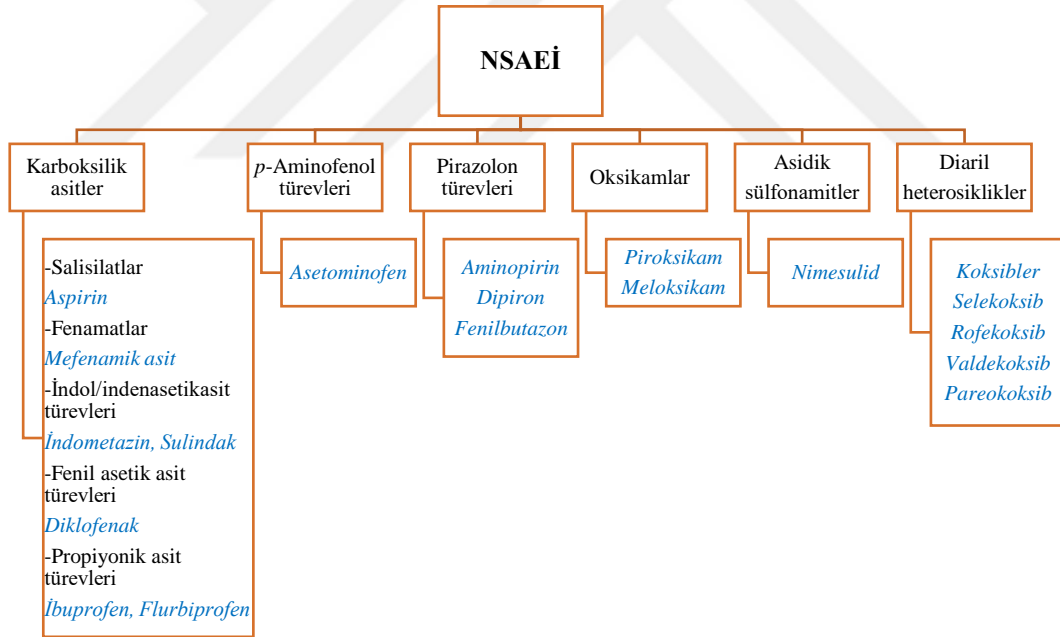
COX-1 ve COX-2 arasındaki diğer farklar; COX-1'de yer alan Ile434'ün COX-2 enziminde Val434 ve COX-1'deki His513'ün COX-2'de Arg513, COX-1'deki Phe503'ün COX-2'de Leu503 ile yer değiştirmesidir. Fenilalanine göre daha küçük hacimli olan Leu503, COX-2 bağlanma bölgesinin en üst kısmında bulunan Leu384'e

fazladan alan sağlar ve böylece daha büyük hacimli inhibitörlerin enzime bağlanmasına olanak verir [3, 11].

2002 yılında Dan Simmons ve arkadaşları tarafından COX-1 varyantı olan COX-3 enziminin varlığından bahsedilmiştir. Bu enzimin insan serebral korteksi ve kalbinde bol miktarda bulunduğu ve asetaminofenin moleküler hedefi olduğu düşünülmektedir [12].

## 1.2. Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar (NSAEİ)

NSAEİ'lerin PG sentezinin AA aşamasında COX enzimini inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir. İlk kez 1899 yılında bulunan Aspirin® (Asetilsalisilik asit) bu grup ilaçların prototipidir. Bundan sonra, 1960-1980 yılları arasında, ibuprofen, indometazin, diklofenak ve naproksen gibi pek çok antienflamatuvar bileşik geliştirilmiş ve tedaviye sunulmuştur. NSAEİ'ler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Aşağıda NSAEİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması gösterilmiştir (Şekil 1.6) [13].



Şekil 1.6. NSAEİ ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Gierse ve arkadaşları enzim inhibisyon tipleri için dört ayrı model tanımlamışlardır: [13]

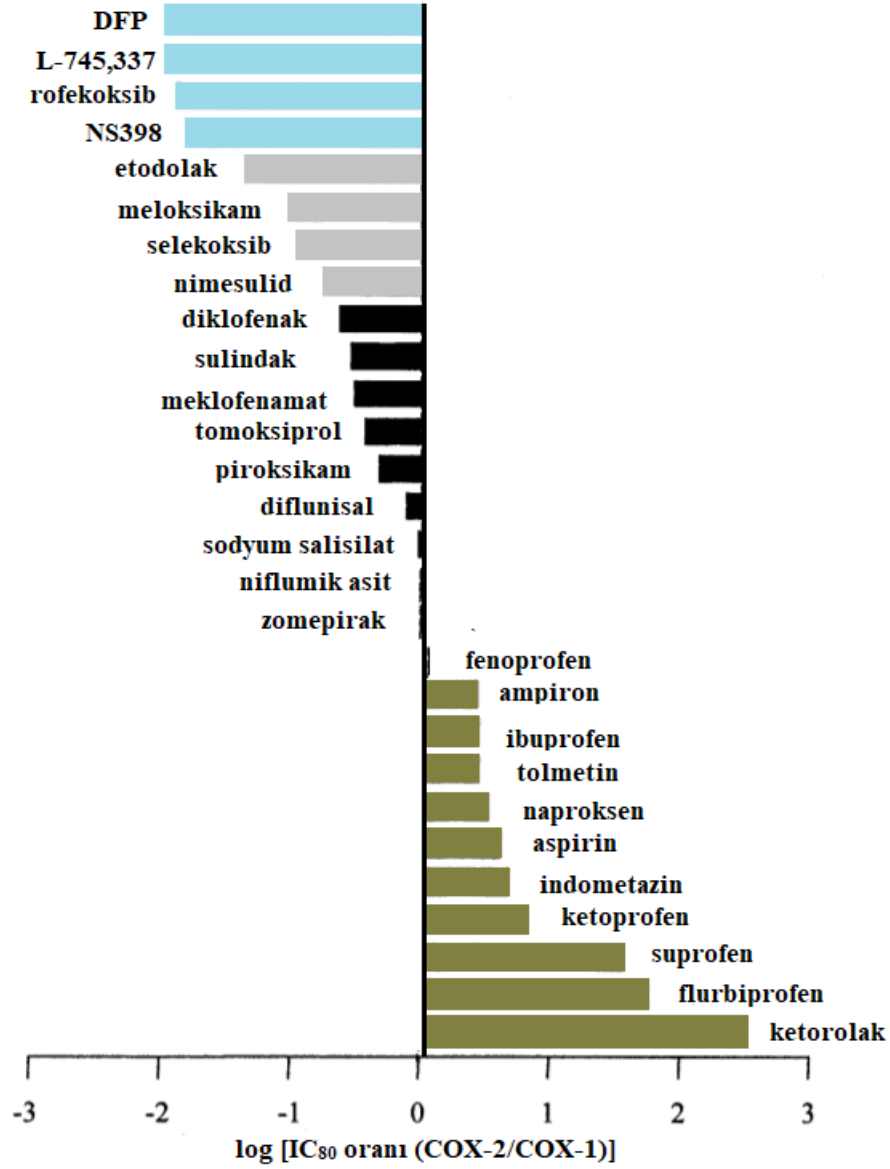
- Geri dönüşümlü, yarışmalı inhibisyon (mefenamik asit, ibuprofen)
- Geri dönüşümlü, zamana bağımlı, yarışmalı, yavaş-sıkı inhibisyon (flurbiprofen, indometazin, diklofenak, nimesulid)

- Geri dönüşümsüz, zamana bağımlı, yarışmalı inhibisyon (aspirin)
- COX-2'nin spesifik inhibisyonu

NSAEİ'lerin kullanımları, gastrointestinal sistemde ve böbrekte neden oldukları yan etkiler yüzünden kısıtlanmıştır. NSAEİ'lerin toksik etkileri çoğunlukla mide, böbrek ve trombositlerdeki COX-1 inhibisyonundan kaynaklanır. NSAEİ'lerin yan etkilerinden biri de astım nöbeti ile sonuçlanabilen bronkokonstrüktif etkileridir. Bronkokonstrüktif etki, bronkodilatör etkili PGE<sub>2</sub>'nin azalması ile ortaya çıkmaktadır. Bütün bu yan etkiler, bu grup ilaçların COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda bir seçiciliklerinin olmaması ile ilişkilendirilmektedir. COX-2 inhibitörleri, COX-1 inhibisyonunun neden olduğu advers reaksiyonlardan kaçınırken enflamasyonun tedavisi için geliştirilmiştir. 1990'lı yılların ortalarından itibaren selektif COX-2 inhibitörü bileşiklerin keşfi ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde, bu bileşiklerin güvenlik profili uygun bulunmuş ve bazı kronik hastalıklarda uzun dönem profilaktik olarak kullanılabilceği düşünülmüştür [9, 14].

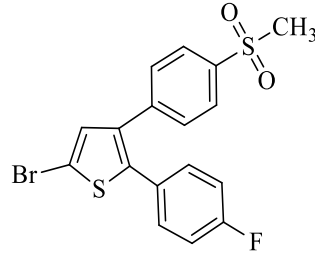
### **1.3. Selektif COX-2 İnhibitörleri**

Selektif COX-2 inhibitörlerinin, gastrik yan etkiler göstermeden, romatizmal hastalıkların tedavisinde non-selektif NSAEİ'ler kadar güçlü antienflamatuvar ve analjezik etkiler sağlaması, bu bileşiklerin geliştirilmesi sürecini başlatmıştır. Bilinen NSAE ilaçların COX-2 ve COX-1'i inhibe etme potansiyelleri ile ilgili yapılan çalışmalar, selektivite indeksi (Sİ) olarak bilinen bağıl COX-2/COX-1 oranı düşük olan ilaçların yan etki profillerinin diğerlerine göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Kobay makrofaj modelinde yapılan bir çalışmada NSAE ilaçların selektivite oranları Şekil 1.7'de gösterilmiştir [15].



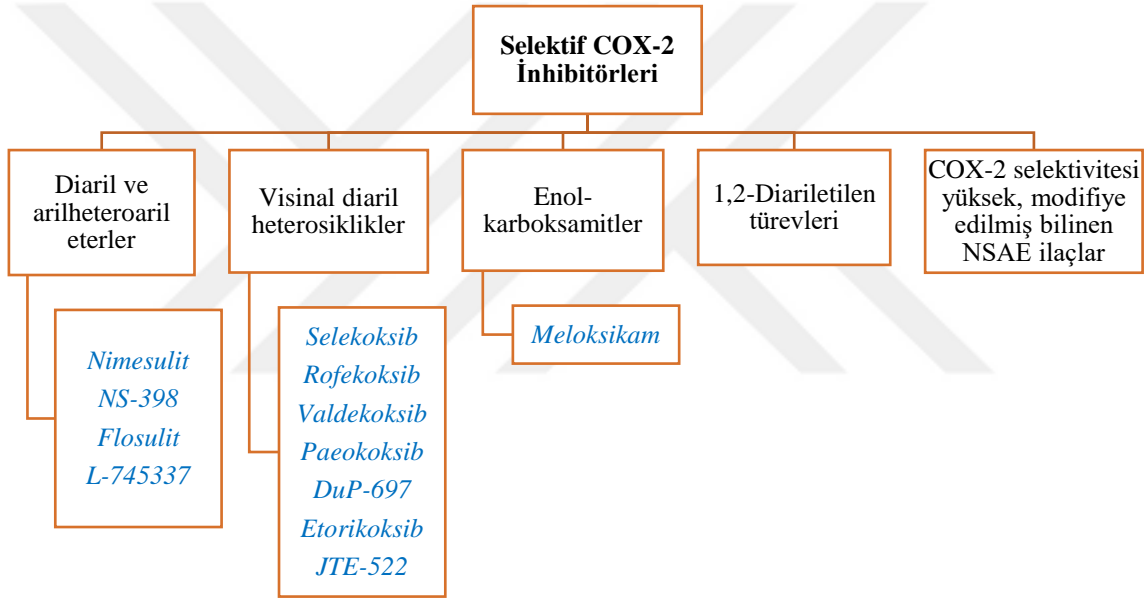
Şekil 1.7. Bazı NSAİ ilaçların bağıl COX-2/COX-1 selektiviteleri

1990 yılında henüz COX-2 keşfedilmemişken, DuP697'nin (Şekil 1.8) gastrointestinal (Gİ) yan etkileri indirgenen etkili bir antiinflamatuvar ajan olarak sunulması, öncelikle mevcut COX inhibitörlerinin yapısından farklı olarak karboksilik asit grubu taşımamasına ve tiyofen halka yapısına bağlanmıştır. Ancak COX-2'nin keşfi ile bu bileşiğin etkisini baskın olarak COX-2 izoformunu inhibe ederek gösterdiği ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalar selektif COX-2 inhibitörü olarak tanımlanan ilaçlar için başlangıç noktasını oluşturmuştur [16].



Şekil 1.8. Selektif COX-2 inhibitörü DuP697

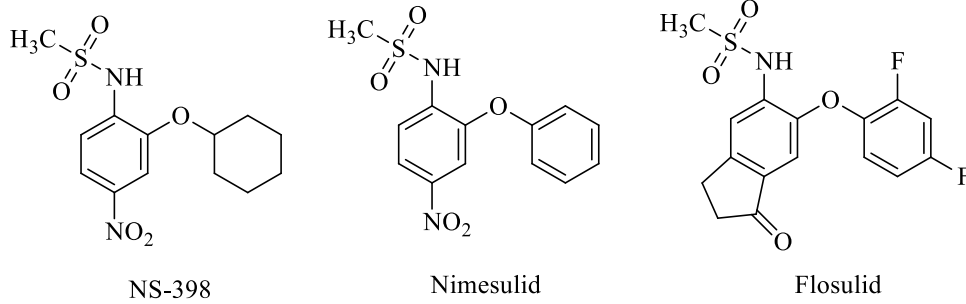
Selektif COX-2 inhibitörleri kimyasal yapılarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (Şekil 1.9) [2]:



Şekil 1.9. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kimyasal olarak sınıflandırılması

Diaril, arilheteroaril eter türevi bileşikler arasında ilk keşfedilen NS-398'dir (Şekil 1.10). Bu bileşiğin enflamasyonlu hücrelerde PG sentezini inhibe etmesi ve Gİ yan etkiler göstermemesinden sonra bu sınıf bileşikler üzerine çalışmalar devam etmiştir. Bu bileşikler yapılarında metansülfonanilit yapısını taşır. Etki için asidik NH'ı içeren sülfonamid yapısı zorunludur. Bu bileşiklerin modifikasyonunda ana hedef orto

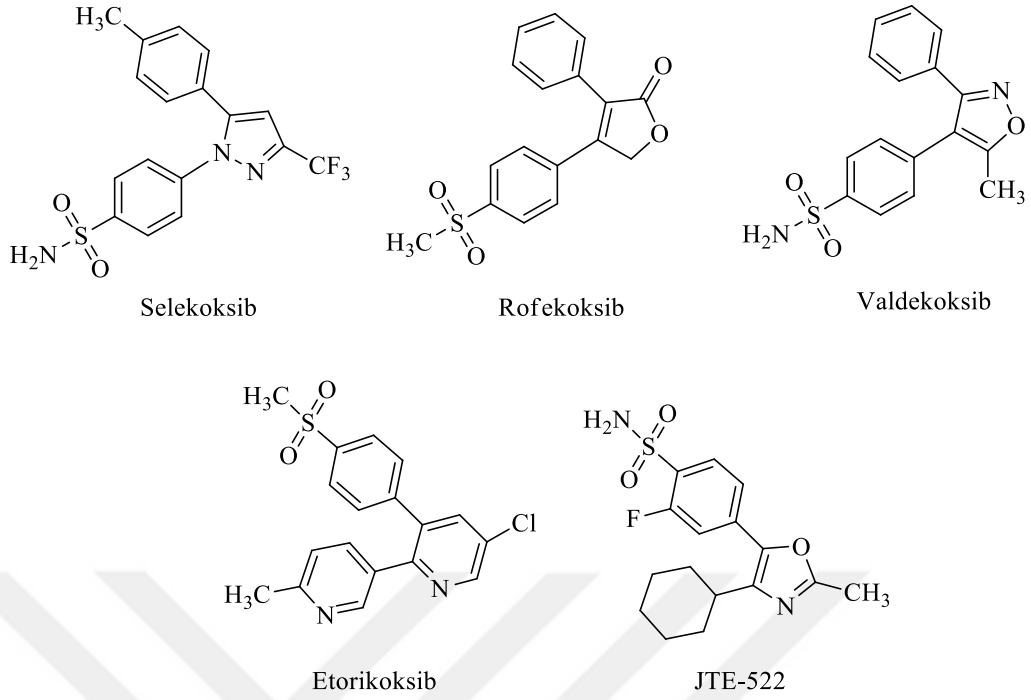
sübstitüentinin değiştirilmesi ve halkanın para pozisyonuna elektron çekici bir grup getirilmesidir [3].



Şekil 1.10. Diaril, arilheteroaril eter türevi COX-2 inhibitörleri

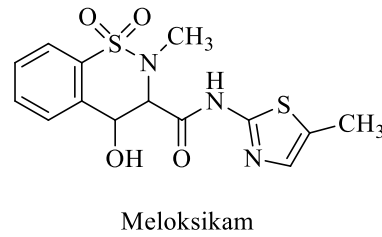
Visinal diaril heterosiklikler, üzerinde en çok çalışma yapılan selektif COX-2 inhibitörleridir. Koksibler de denen bu grup bileşiklerde merkezde heterosiklik halka iskeleti ve bu iskelete bağlı çoğunlukla fenil olan visinal diaril kısımlar bulunmaktadır. Optimal aktivite için fenil halkalarından biri  $p$ -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> veya  $p$ -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> gibi COX-2 farmakofor grupları ile süstitüe edilmektedir. Metilsülfonil grubunun sülfonamid grubuyla değişmesi COX-2 seçiciliğini azaltırken biyoyararlanımını artırır.  $p$ -Sülfonil grubu, COX-2 seçiciliği için çok önemlidir ve sülfoksit veya kükürte indirgenmesi izoform selektivitesini tersine çevirir. Heterosiklik halka aromatik halkaların kaviteye uygun yerleşmesinden ve enzime bağlanmasından sorumludur. Bu gruptaki bileşiklerde merkezi heterosiklik halka olarak oksazolon, tiyofen, pirazol, imidazol, furanon gibi yapılar kullanılmıştır [3].

Rofekoksib (Vioxx®), selekoksib (Celebrex®) ve valdekoksib bu grupta öne çıkan bileşiklerdendir (Şekil 1.11). Bu bileşiklerin Gİ güvenlik profillerinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kardiyovasküler yan etki potansiyelleri ortaya çıkmıştır. VIGOR ve APPROVe çalışmaları sonucu rofekoksib 2005 yılında piyasadan çekilmiştir. CABG-1 ve CABG-2 çalışmalarının sonucu valdekoksib piyasadan kalkmış, CLASS, APC ve ADAPT çalışmalarının sonucunda ise selekoksibin kullanımına sınır getirilmiştir. Selektif COX-2 inhibitörleri COX-1 tarafından üretilen tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) sentezini etkilemezken COX-2 kaynaklı prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) üretimini baskılamaktadır. COX-2 kaynaklı prostasiklin inhibisyonu, artmış TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> oranından dolayı trombotik uyarılara karşı trombotik cevabı arttırmakta, dolayısıyla istenmeyen kardiyovasküler olaylara karşı eğilim artmaktadır [17].



**Şekil 1.11.** *Visinal diaril heterosiklik grubu selektif COX-2 inhibitörleri*

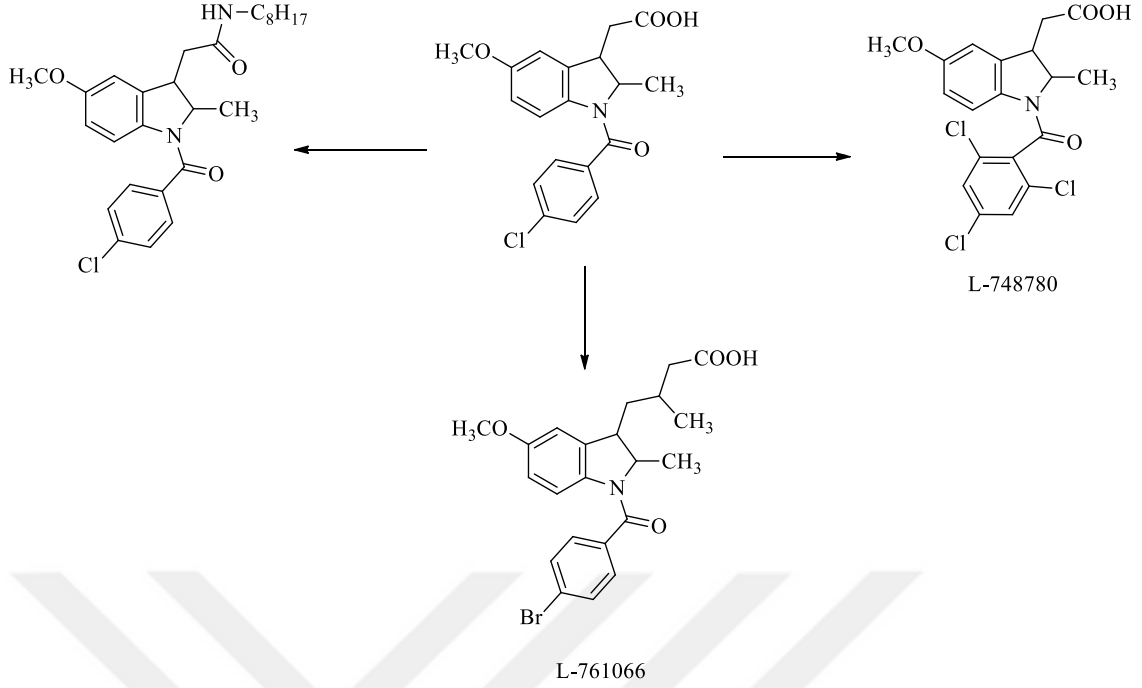
Selektif COX-2 inhibitörü olarak bilinen ilaçlardan biri de enolkarboksamit yapısını taşıyan meloksikamdır (Şekil 1.12). Bu ilacın COX-2 selektivitesi yüksek, GI yan etkileri ise düşük olarak bulunmuştur [2].



**Şekil 1.12.** *Enolkarboksamit yapısı taşıyan selektif COX-2 inhibitörü meloksikam*

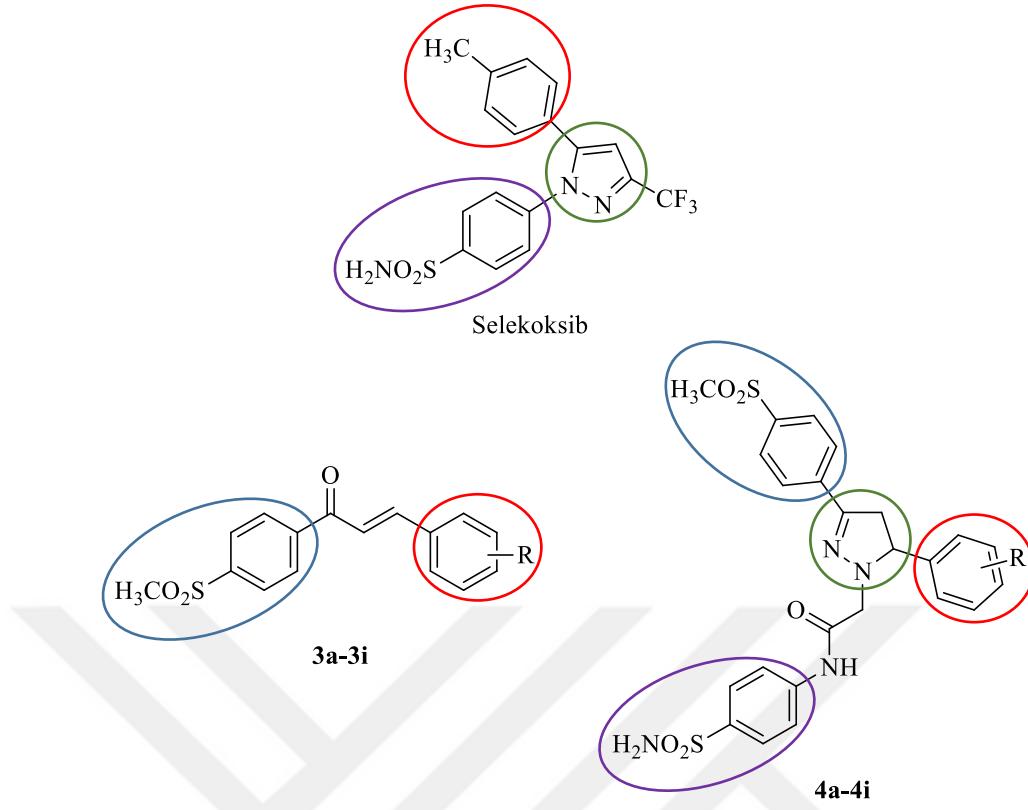
COX-1 ve COX-2 enzimlerini non-selektif olarak inhibe eden ilaçlardan biri olan indometazin üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılmış ve bu şekilde selektif olarak COX-2 enziminin inhibisyonu hedeflenmiştir. Bu amaçla COX-2'nin aktif cebine uyacak daha büyük sübstituentlerin moleküle sübstitüe edilmesi, asetik asit yan zinciri yerine  $\beta$ -sübstitüe bütirik asidin gelmesi, arilasetik asit kısmının esterleştirilmesi veya amitleştirilmesi gibi çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1.13) [2].





**Şekil 1.13.** İndometazinın modifikasyonu sonucu elde edilen selektif COX-2 inhibitörü bileşikler

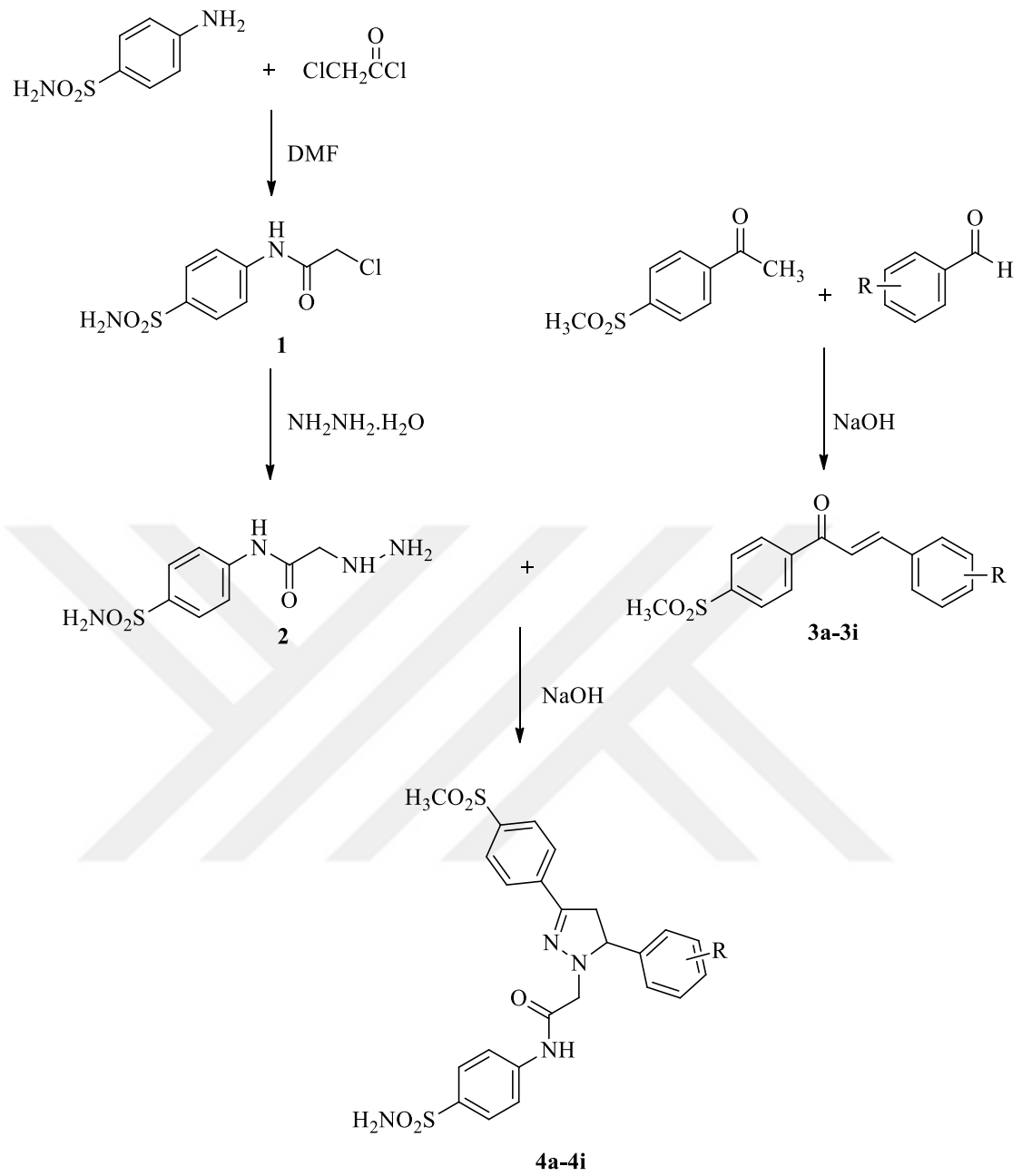
Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada, şalkon (1,3-difenil-2-propen-1-on) ve 1,3,5-trisübstitüe pirazolin yapısına sahip 18 adet bileşik sentezlenmesi ve sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 inhibitör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Selektif COX-2 inhibitörlerinden yola çıkılarak tasarlanan bileşiklerin yapısında COX-2 enziminin hidrofilik yan cebine için uygun hacimli metilsülfonil ve/veya aminosülfonil grupları bulunmaktadır (Şekil 1.14). Sonuç bileşiklerinin süstitüentleri ve sentez şeması Şekil 1.15 ve Tablo 1.1’de gösterilmektedir.



**Şekil 1.14.** *Selektif COX-2 inhibitörü selekoksib ve sentezlenen sonuç bileşiklerinin yapıları*

**Tablo 1.1.** *Sentezlenen sonuç bileşiklerinin (3a-3i, 4a-4i) sübsitüentleri*

Bileşik	R
<b>3a, 4a</b>	2-F
<b>3b, 4b</b>	3-F
<b>3c, 4c</b>	3-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>3d, 4d</b>	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>3e, 4e</b>	2,3-diCl
<b>3f, 4f</b>	2,4-diCl
<b>3g, 4g</b>	2,4-diF
<b>3h, 4h</b>	2-Cl, 6-F
<b>3i, 4i</b>	3,4-metilendioksi

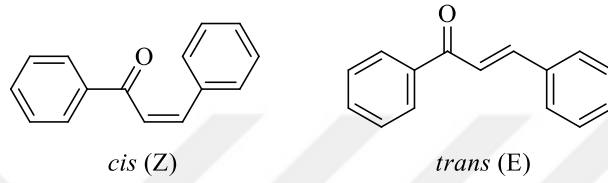


Şekil 1.15. Sonuç bileşiklerinin (3a-3i ve 4a-4i) sentez şeması

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

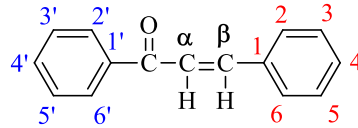
### 2.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler

Şalkonlar (1,3-difenil-2-propen-1-on) iki aromatik halkanın birbirine, üç karbonlu  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil köprüsü ile bağlı olduğu bileşiklerdir. Şalkonlar konjuge çifte bağlara sahiptir ve benzen zincirindeki  $\pi$  elektron sistemiyle tamamen delokalize olmuşlardır. *Cis* (*Z*) veya *trans* (*E*) izomeri halinde bulunurlar. *Trans* (*E*) izomeri termodinamik olarak daha karardır (Şekil 2.1) [18].



Şekil 2.1. Şalkonların *cis* (*Z*) ve *trans* (*E*) izomerleri

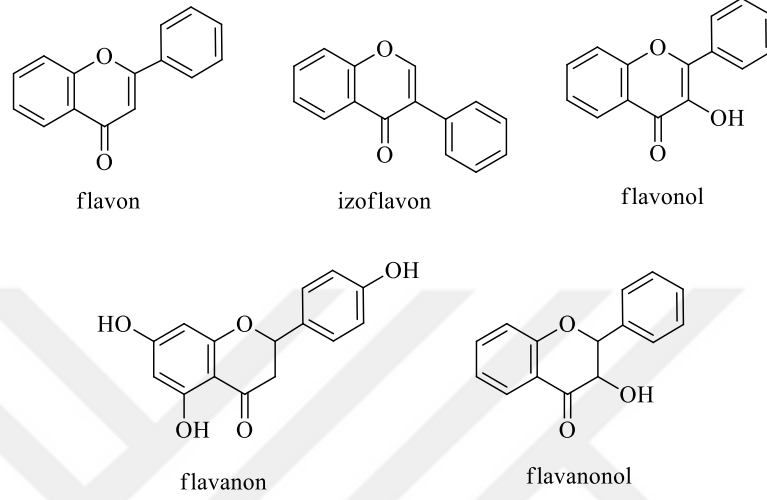
Fenil stiril ketonlar, benzal-asetofenonlar, benzilidin asetofenonlar veya  $\beta$ -fenil akrilofenon olarak da bilinen şalkonlar, reaktif keto-etilenik grup içerir (COCH=CH). Karbonil grubuna komşu karbon atomu  $C_\alpha$ , bu karbona komşu karbon atomu ise  $C_\beta$  olarak tanımlanmaktadır. En basit şalkon 1,3-difenil-2-propen-1-on, katı halde bulunur. Erime derecesi 60 °C'den düşüktür. Lipofilik bir bileşiktir. Suda çözünmez, ancak polar olmayan çözücülerde çözünür. Şalkon türevlerinin polaritesi ve lipofilikliği süstitüentlere bağlıdır. Süstitüentin konumu ve sayısı, şalkonların fizikokimyasal özelliğini etkiler. Şalkonların numaralandırılması Şekil 2.2'de gösterilmiştir [19, 20].



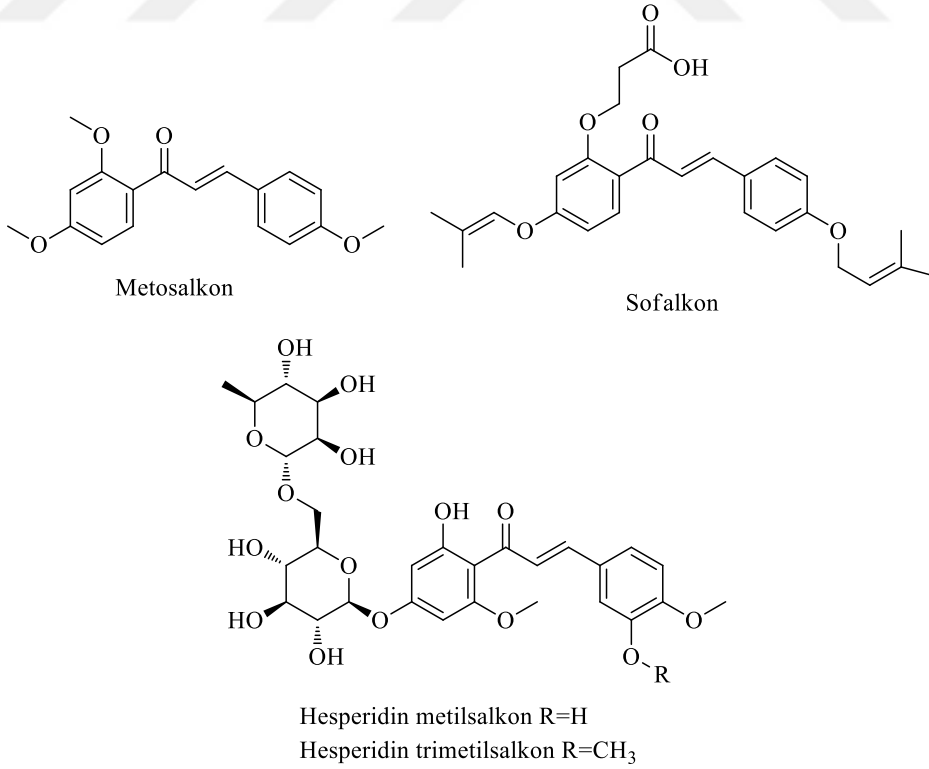
Şekil 2.2. Şalkonların ilk üyesi olan 1,3-difenil-2-propen-1-on ve numaralandırılması

Şalkonlar flavonit ve izoflavonitlerin (Şekil 2.3) öncüsü olarak kabul edilirler. Hem doğada yaygın olarak bulunmakta hem de sentetik olarak elde edilmektedirler. Meyvelerde, sebzelerde, baharatlarda, çayda ve soya bazlı yiyeceklerde bol miktarda bulunmaktadır. Günümüzde klinik kullanımda olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan şalkon yapısını taşıyan birçok ilaç bulunmaktadır (Şekil 2.4). Metoşalkon diüretik,

sofalkon mukoza koruyucu özelliğiyle ülserde, hesperidin ise venöz hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır. Literatürde şalkon türevlerinin antimikrobiyal, antitümör, antienflamatuvar, antibakteriyel, antimalaryal, antiplatelet, antitüberküler, antiviral, antihipertansif ve antioksidan aktivitelerine rastlanmaktadır [21-29].

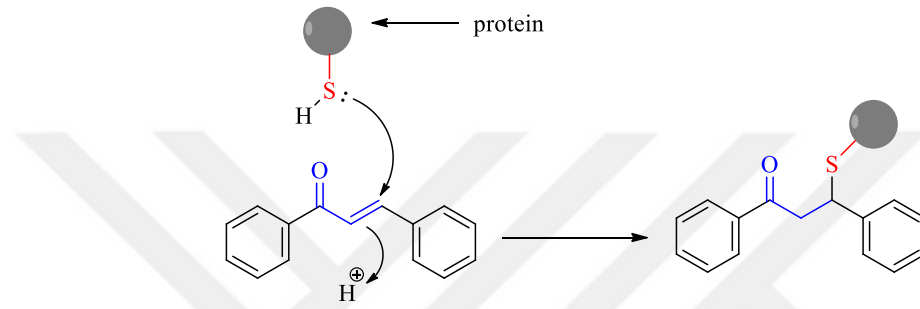


Şekil 2.3. Bazı flavonoit türevleri



Şekil 2.4. Şalkon yapısını taşıyan bazı ilaçlar

Michael akseptörleri, elektrofilik bir gruba sahip, hücrelerdeki birçok sinyal yolunun düzenlenmesinde yer alan ve bu nedenle çalışmalarda sıklıkla üzerinde durulan bir konudur.  $\alpha, \beta$ -Doymamış karbon-karbon bağı taşıyan şalkonlar, Michael akseptörüdür ve nükleofiller ile reaksiyona girme potansiyeli taşımaktadırlar. Şalkonların, sisteinin sülfidril grubu ya da diğer tiyoller ile kovalent bağlar oluşturabilmesi (Şekil 2.5), biyolojik aktivitelerini açıklamak için kullanılan mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir [18].



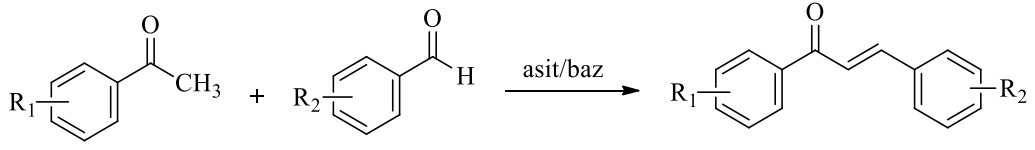
Şekil 2.5. Şalkonların Michael katılması

## 2.2. Şalkonların Sentez Yöntemleri

1,3-Difenil-2-propen-1-on bileşiği ilk kez Claisen ve Claparede (1881) tarafından asetofenon ve benzaldehitin hidroklorik asitli (HCl) ortamda reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Bu bileşik, Kostanecki ve Rossbach tarafından sodyum hidroksitli ortamda yeniden sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar, aldol kondenzasyonunun özel bir şekli olan ve bugün Claisen-Schmidt kondenzasyonu ismiyle bilinen reaksiyonun temelini oluşturmaktadır [30].

### 2.2.1. Claisen-Schmidt kondenzasyonu

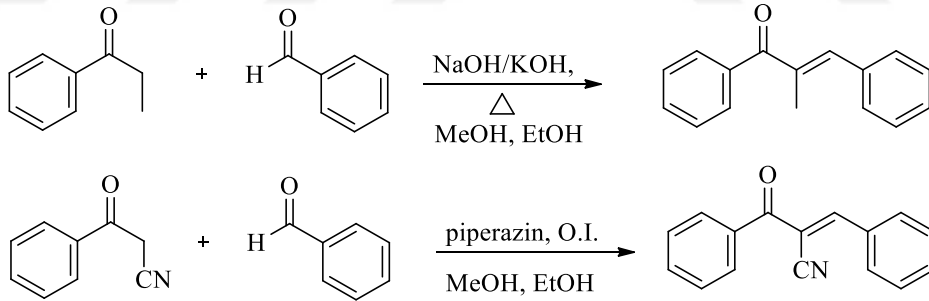
Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonunda katalizörler güçlü bazlar ya da asitlerdir. Baz katalizli ortamda, şalkon, enolat mekanizması üzerinden dehidrasyonla aldol ürününden, asit katalizli ortamda ise enol mekanizması üzerinden sentezlenir. Şalkonun yapısında,  $R_1$  sübstitüentinin bulunduğu halka asetofenondan,  $R_2$  sübstitüentinin bulunduğu halka ise aldehitten gelir (Şekil 2.6). Bu reaksiyonun en büyük dezavantajı reaksiyon hızının yavaş olmasıdır, reaksiyonun tamamlanması için genellikle birkaç gün gerekir [31].



Şekil 2.6. Claisen-Schmidt kondenzasyonu

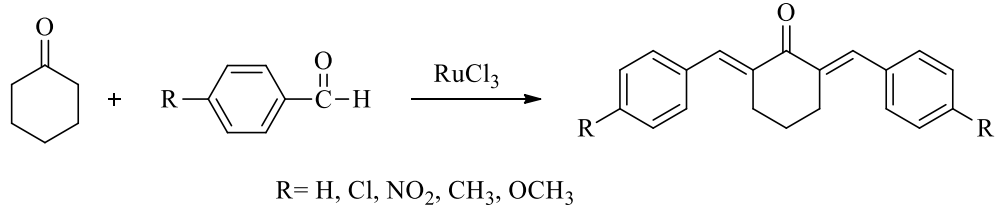
Aldehit türevinde elektron veren sübstitüentlerin bulunması durumunda asidik koşullarda, elektron çeken sübstitüentlerin bulunması durumunda ise bazik koşullarda reaksiyonun daha iyi yürüdüğü tespit edilmiştir. Bazik koşullarda yapılan reaksiyonlar daha yaygındır [32].

Claisen-Schmidt reaksiyonu genellikle, oda ısısında metanol (MeOH) veya etanol (EtOH) içerisinde potasyum *ter*-butoksit, sodyum hidroksit (NaOH) veya potasyum hidroksit (KOH) ile gerçekleştirilir. Ketonun  $\alpha$ -karbonuna bağlı, elektrofilik bir sübstitüentin bulunduğu durumlarda, reaksiyonun yüksek sıcaklıkta yapılması veya oda sıcaklığında daha uzun zamanda tamamlanması beklenmektedir.  $\alpha$  Konumunda bir nükleofil bulunduğu durumda ise, genellikle ılıman reaksiyon koşulları yeterlidir (Şekil 2.7) [18].



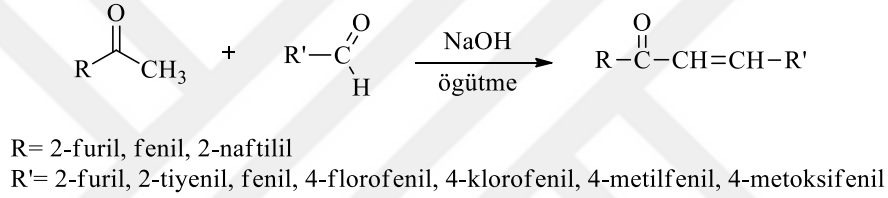
Şekil 2.7. Karbonil grubunun  $\alpha$  konumunda elektrofilik ve nükleofilik sübstitüent bulunması durumunda reaksiyon koşulları

Şalkonların sentezinde bazik katalizörlerin yanı sıra, Brønsted asitleri, Lewis asitleri, bor triflorür, *p*-toluensülfonik asit, bor trioksit gibi asit katalizörler de kullanılmıştır. En sık kullanılan asit katalizör HCl'dir. Lewis asidi olarak alüminyum klorür (AlCl<sub>3</sub>) ve rutenyum klorür (RuCl<sub>3</sub>) de kullanılmıştır (Şekil 2.8) [18, 32-35].



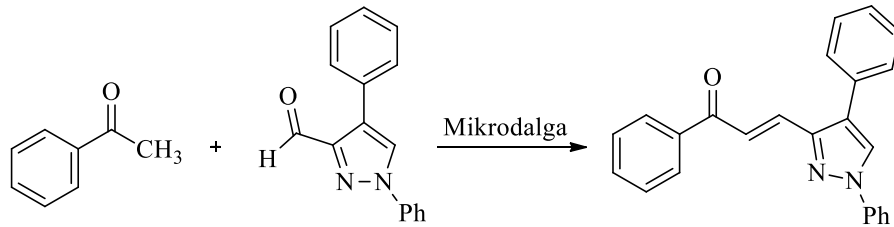
**Şekil 2.8.** *RuCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde şalkon sentezi*

Şalkonlar, ayrıca, öğütme (grinding) ve mikrodalga yöntemi ile çözücü kullanılmadan elde edilebilir. Mikrodalgada çözücüsüz yapılan yöntemin avantajları; yan ürünlerin azalması, reaksiyon sıcaklığının esnek olması, reaksiyon süresinin azalması ve reaksiyon veriminin artmasıdır [36, 37].



**Şekil 2.9.** *Şalkonların öğütme yöntemiyle sentezi*

Organik sentezlerde son zamanlarda sıklıkla uygulanan yeşil kimya, şalkon sentezinde de kullanılmıştır. Bu reaksiyonlarda su ideal bir çözücüdür ve faz-transfer katalizörü (FTK) beraberinde reaksiyon gerçekleştirilir. Pirazol halkası içeren şalkonlar, mikrodalga yöntemiyle, baz olarak bir inorganik alkali çözeltisi ile, FTK olarak TBAB (tetrabutylamonyum bromür) kullanılarak elde edilmiştir (Şekil 2.10) [18].



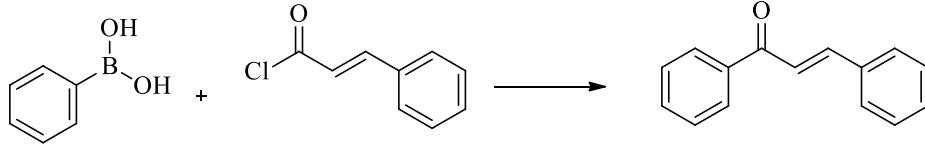
**Şekil 2.10.** *Mikrodalga yöntemiyle TBAB varlığında şalkon sentezi*

### 2.2.2. Suzuki kenetlenmesi

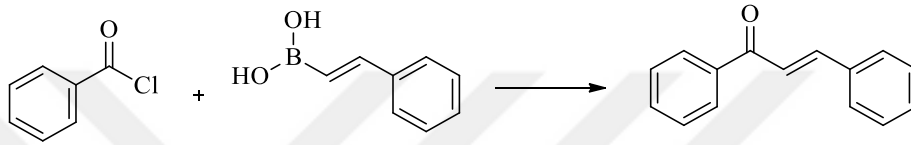
Suzuki kenetlenmesi ilk olarak 1979 yılında Akira Suzuki tarafından bildirilmiştir. İlk defa 2003 yılında şalkon sentezi için kullanılan bu yöntemde, palladyum (Pd)



katalizörlüğünde karbon-karbon bağı oluşmaktadır. Şalkonlar, sinnamoil klorürün fenilboronik asitle reaksiyonu (Şekil 2.11) ve benzoil klorürün fenilvinilboronik asitle reaksiyonu (Şekil 2.12) ile elde edilmektedir [38].

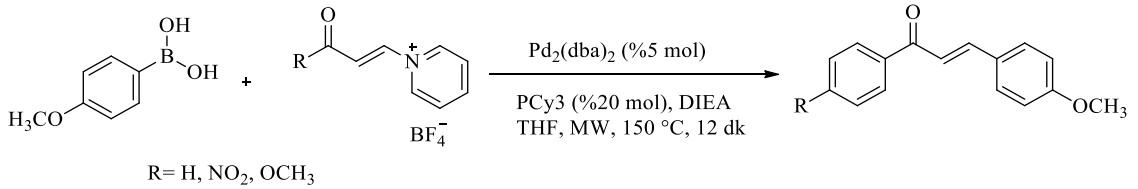


Şekil 2.11. Sinnamoil klorürün fenilboronik asitle reaksiyonu



Şekil 2.12. Benzoil klorürün fenilvinilboronik asitle reaksiyonu

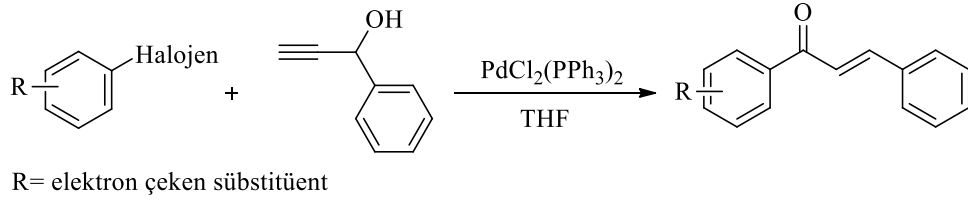
Elektron çeken ve elektron veren sübstitüentlerin bağlı olduğu şalkonları sentezlemek için reaksiyon üzerinde değişiklikler yapılmıştır. Buszek vd., (2007) *N*-vinilpiridinyum tetrafloroborat tuzundan şalkonların eldesi için Suzuki-Miyaura kenetlenmesini ilk defa bildirmişlerdir (Şekil 2.13) [39].



Şekil 2.13. Suzuki-Miyaura kenetlenmesi ile şalkon sentezi

### 2.2.3. Sonogashira izomerizasyon kenetlenmesi

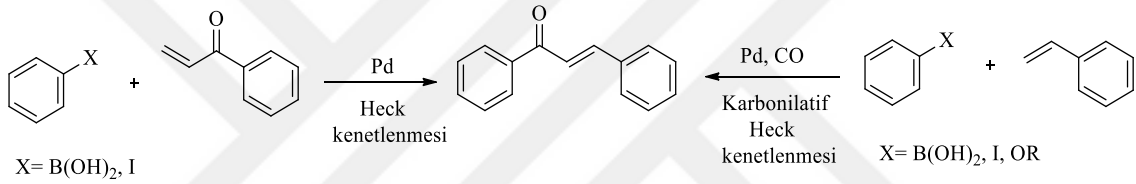
Sonogashira izomerizasyon kenetlenmesinde şalkonlar, elektron çeken bir sübstitüent'in bağlı olduğu fenil halitler ve propargil alkolün, mikrodalga şartları altında PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Bis(trifenilfosfin)palladyum (II) diklorür) katalizörlüğünde reaksiyona girmesiyle elde edilmektedir (Şekil 2.14) [40].



Şekil 2.14. Sonogashira izomerizasyon kenetlenmesi ile şalkon sentezi

#### 2.2.4. Heck kenetlenmesi

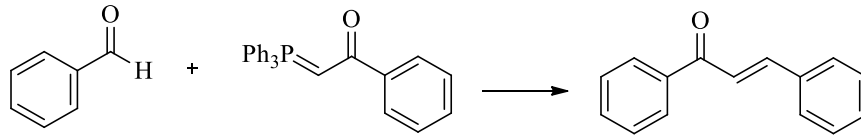
Şalkonlar, arilboronik asit veya aril iyodürün bir baz ve bir palladyum katalizörü varlığında doymamış ketonlarla reaksiyonundan elde edilebilmektedir. Bu reaksiyonun verimini artırmak için ise Karbonilatif Heck yöntemi geliştirilmiştir (Şekil 2.15). Bu şekilde reaksiyonun verimi %71-95'e yükselmiştir [41, 42].



Şekil 2.15. Heck ve Karbonilatif Heck kenetlenmeleri ile şalkon sentezi

#### 2.2.5. Wittig reaksiyonu

Wittig reaksiyonu alkenleri sentezlemek için genel bir yöntemdir ve şalkon sentezinde de kullanılmaktadır. Metilentrifenilfosforan ile benzaldehidin mikrodalga yöntemiyle reaksiyonu sonucu şalkon sentezlenmiştir (Şekil 2.16) [43].

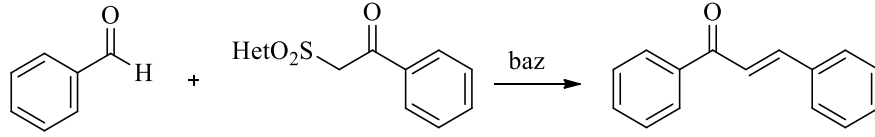


Şekil 2.16. Wittig reaksiyonu ile şalkon sentezi

#### 2.2.6. Julia-Kocienski olefinasyonu

Bu yöntem ilk olarak Kumar vd., (2010) tarafından şalkon sentezi için kullanılmıştır. Bu çalışmada öncelikle heteroaril-sülfonil feniletanon, Jorgensen'in metodu ile hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin benzaldehit ile bazik ortamda reaksiyonu sonucu şalkon türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.17). Baz olarak DBU (1,8-

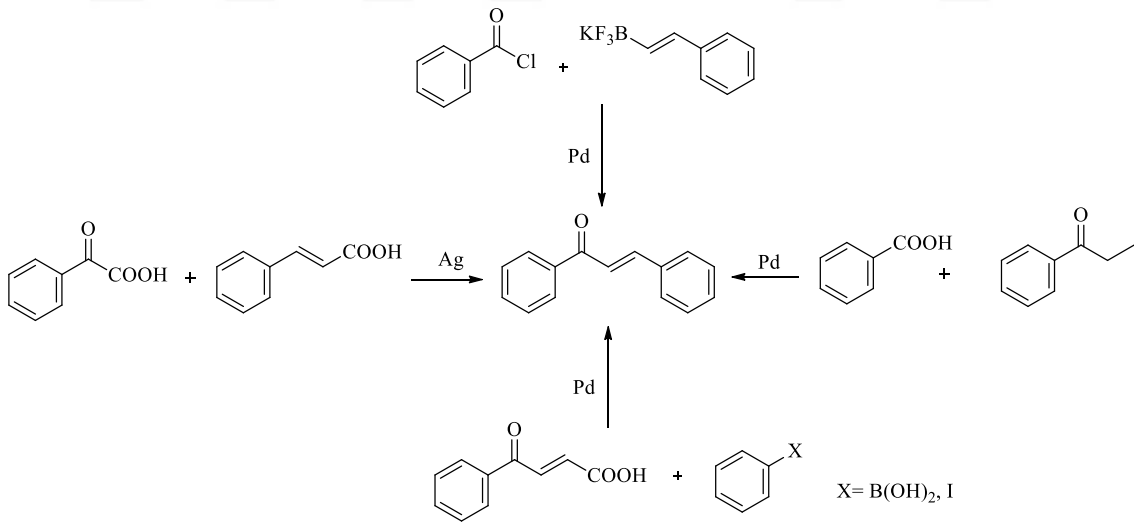
diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) ve benzotiyazol halkası taşıyan keton kullanıldığında verimin en yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu reaksiyonda apolar çözücülerin reaksiyon için polar çözücülere göre daha uygun olduğu da tespit edilmiştir [44, 45].



Şekil 2.17. Julia–Kocienski olefinasyonu ile şalkon sentezi

### 2.2.7. Diğer kenetlenme reaksiyonları

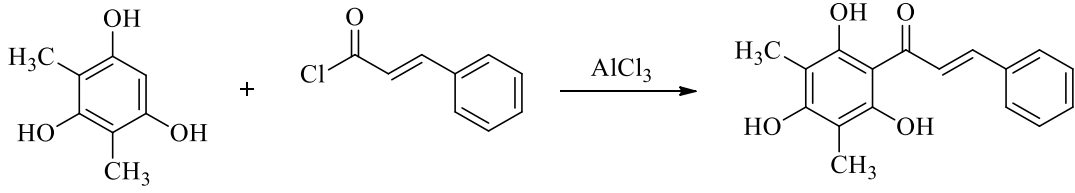
Al-Masum vd., (2011), benzoil klorürler ve potasyum stiritrifloroboratların PdCl<sub>2</sub> varlığında reaksiyonu sonucu %56-96 verimle çeşitli şalkon türevleri sentezlemişlerdir. Şalkonlar ayrıca 3-benzoilakrilik asitlerin arilboronik asitler veya aril halojenürlerle palladyum katalizörlüğünde tepkimesinden,  $\alpha$ -keto asitleri ve sinamik asitlerin gümüş katalizörlüğünde tepkimesinden, propiyofenonların aril karboksilik asitlerle palladyum katalizörlüğünde tepkimesinden (Şekil 2.13) elde edilmiştir [46-49].



Şekil 2.18. Çeşitli kenetlenme reaksiyonları ile şalkon sentezi

### 2.2.8. Friedel-Crafts açılması

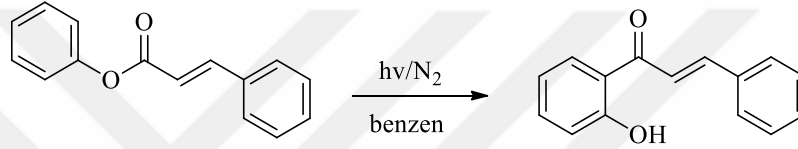
Fenollerin Friedel-Crafts açılması ile şalkonlar sentezlenmektedir. 2',4',6'-Trihidroksi-3',5'-dimetilşalkon, 2,4-dimetil-1,3,5-triolbenzen ile 3-fenilpropionil klorürün AlCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Şekil 2.19) [50].



Şekil 2.19. Friedel-Crafts açılması ile şalkon sentezi

### 2.2.9. Fenil sinnamatların Foto-Fries düzenlenmesi

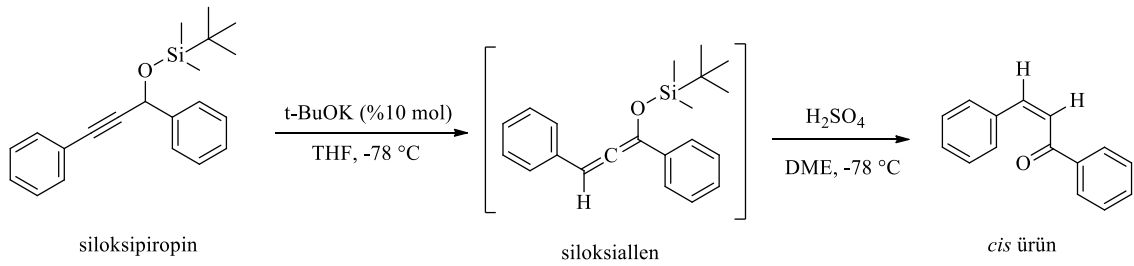
Şalkonlar, fenil sinnamatların Lewis asitlerinin varlığında hidroksi aril ketona düzenlenme reaksiyonu sonucunda elde edilmektedir (Şekil 2.20) [51].



Şekil 2.20. Fenil sinnamatın Foto-Fries düzenlenmesi ile şalkon sentezi

### 2.2.10. Cis-şalkonların sentezi

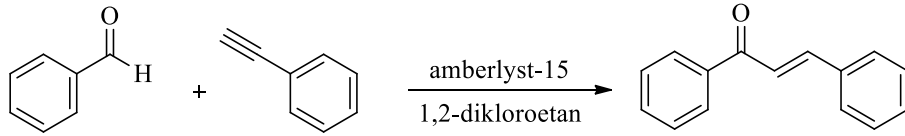
*Trans*-şalkonlara kıyasla termodinamik olarak daha az stabil olan *cis*-şalkonların sentezi üzerine çalışmalar kısıtlıdır. Yoshizawa vd. (2006) tarafından, -78 °C'de siloksipropinler ve potasyum *ter*-bütoksit (*t*-BuOK)'i kullanılarak, siloksiallenler elde edilmiş, daha sonra bu ürünler -78 °C'de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 1,2-dimetoksietan (DME) ile reaksiyona sokulmuştur (Şekil 2.21). Reaksiyon sonucunda ürünlerin 99:1 *cis/trans* oranında meydana geldiği belirlenmiştir [52].



Şekil 2.21. Cis-şalkonların sentezi

### 2.2.11. Katı asit katalizli sentez

Benzaldehit ve fenilasetilenin mikrodalga şartları altında heterojen katı asit katalizörü olarak iyon değiştirici reğine amberlyst-15 ile 1,2-dikloroetan içinde reaksiyonu ile şalkonlar sentezlenebilmektedir (şekil 2.22) [53].



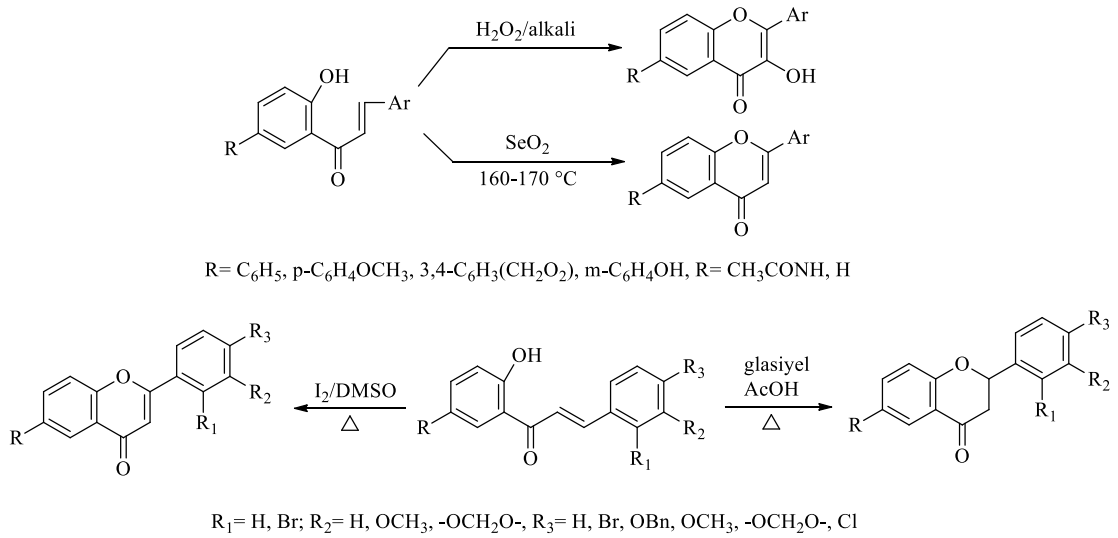
şekil 2.22. Katı asit katalizörü kullanarak şalkon sentezi

## 2.3. şalkonların Kimyasal Reaksiyonları

### 2.3.1. Oksidasyon reaksiyonları

#### 2.3.1.1. Algar-Flynn oksidasyonu

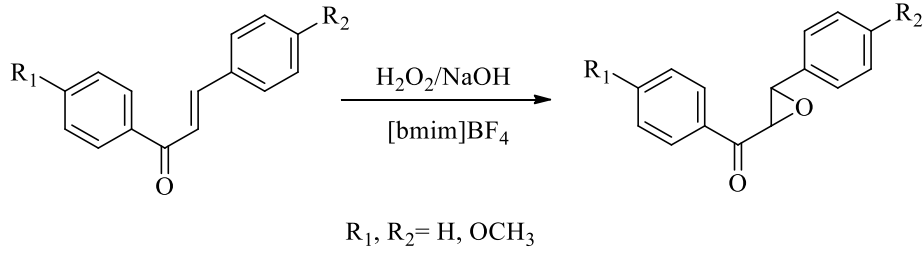
Asetamino şalkonların, selenyum dioksit ile reaksiyonu 6-asetaminoflavonları; alkali hidrojen peroksit ile Algar-Flynn oksidasyonu ise 6-asetaminoflavonları vermektedir. İyot glasiyel asetik asit ise ve şalkonların flavonlara ve flavanonlara yükseltgenmesi için kullanılmaktadır (şekil 2.23) [54, 55].



şekil 2.23. şalkonların oksidasyon reaksiyonları

### 2.3.1.2. Şalkonların epoksidasyonu

Kromon, şalkon ve izoflavon gibi doğal bileşiklerin etilenik gruplarının hidrojen peroksit ile epoksidasyonu 1-bütül-3-metil imidazolyum tetrafloroborat ([bmim]BF<sub>4</sub>) içinde, çok hızlı ve yüksek verimle meydana gelmektedir (Şekil 2.24) [56].

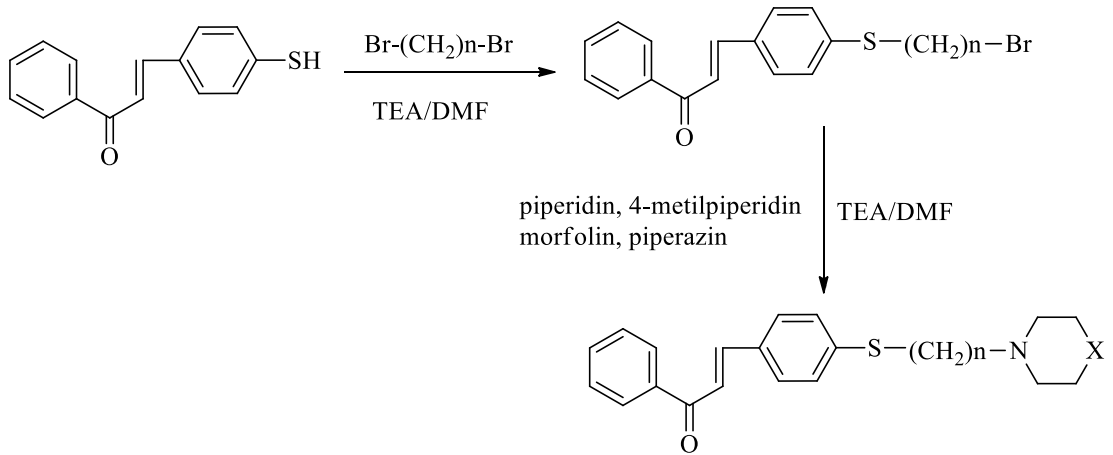


Şekil 2.24. Şalkonların epoksidasyonu

### 2.3.2. Sübstitüsyon reaksiyonları

#### 2.3.2.1. S-Alkilasyon reaksiyonları

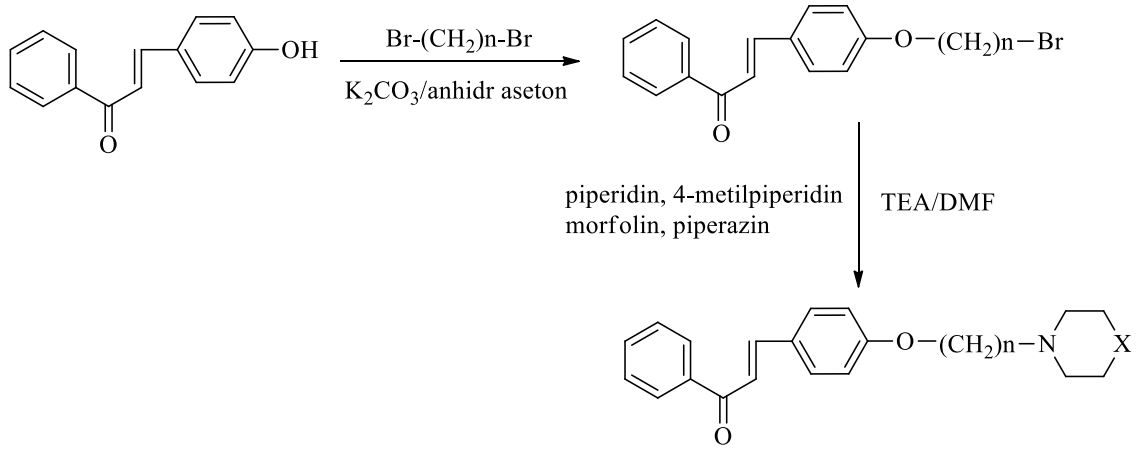
(E)-4-Merkaptoşalkon ve dibromoalkanların trietilamin (TEA) varlığında, N,N-dimetil formamid (DMF) içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonuyla kükürt atomuna alkil grubu bağlanmaktadır (Şekil 2.25) [57].



Şekil 2.25. Şalkonların S-alkilasyonu

#### 2.3.2.2. O-Alkilasyon reaksiyonları

(E)-4-Hidroksişalkon ve dibromoalkanların susuz potasyum karbonat varlığında susuz asetonda kaynatılması sonucu oksijen atomuna alkil grubu bağlanmaktadır (Şekil 2.26) [57].

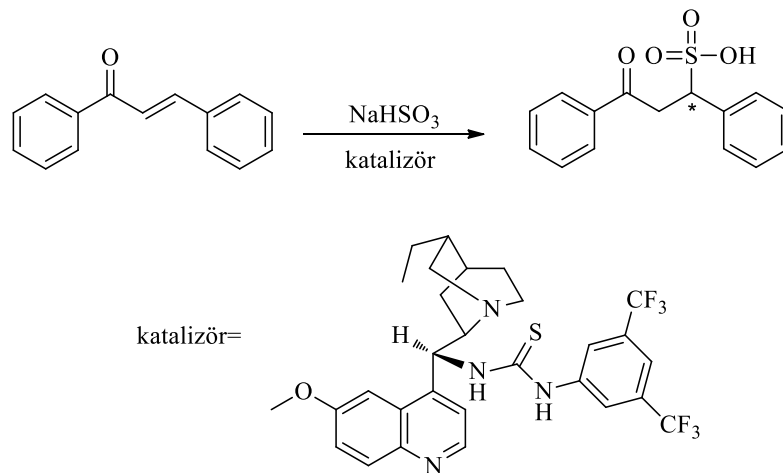


Şekil 2.26. Şalkonların O-alkilasyonu

### 2.3.3. Michael katım reaksiyonları

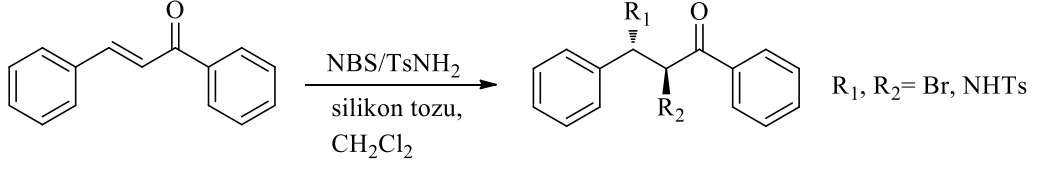
Michael katılması sonucu oluşan araürünler aminokarbonil, pirolidin, aminoalkan gibi birçok bileşiğin sentezlenmesinde öncülük etmesi dolayısıyla organik kimyada önemli bir yere sahiptir. Michael katım reaksiyonları, aktif metilen grubu taşıyan bileşiklerin  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin karbon-karbon çift bağına katılmasıdır [58].

Moccia vd., (2011) sodyum bisülfidin ( $\text{NaHSO}_3$ )  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonlara uygun bir katalizör varlığında enantioselektif katımını bildirmişlerdir. Elde edilen sülfonik asitlerin enantioselektivitesi %84-99 olarak belirlenmiştir (Şekil 2.27) [59].



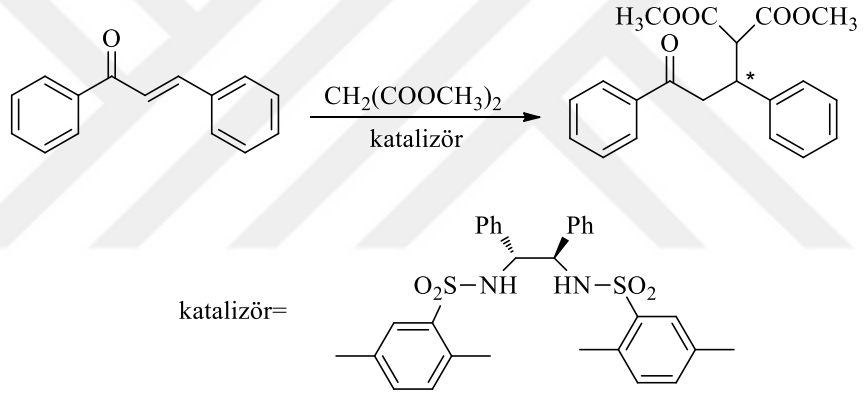
Şekil 2.27. Şalkonların sodyum bisülfit ile reaksiyonu

Wei vd., (2009) *p*-toluensülfonamit (4-TsNH<sub>2</sub>) ve *N*-bromosüksinimit (NBS) kullanarak şalkonların aminobrominasyon reaksiyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.28) [60].



Şekil 2.28. Şalkonların aminobrominasyon reaksiyonu

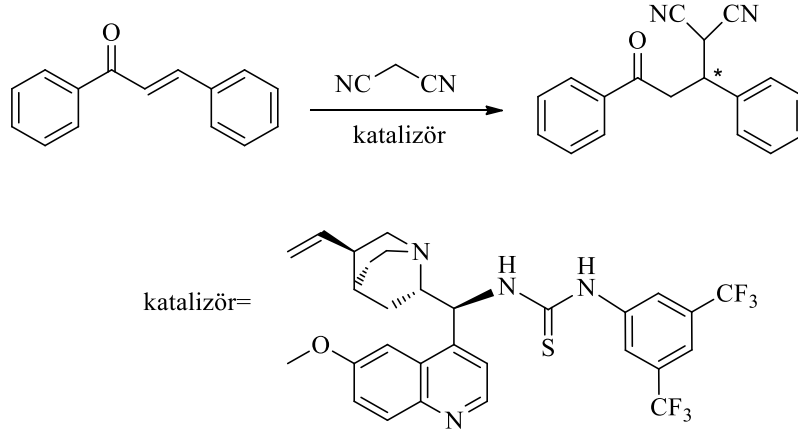
Agostinho vd., (2008) tarafından katalizör olarak bis-sülfonamit tipi bir ligant ve Sr(O-*i*-Pr)<sub>2</sub> kullanılarak katım reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.29) [61].



Şekil 2.29. Malonatların şalkonlara katılması

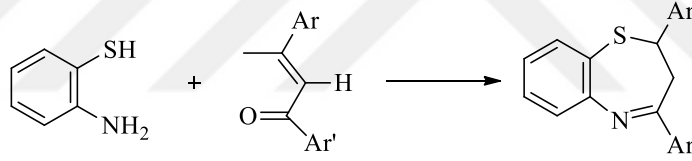
Su vd., (2011) tarafından şalkonlara kinin türevi bir katalizör varlığında malononitril katımı bildirilmiştir (Şekil 2.30) [62].





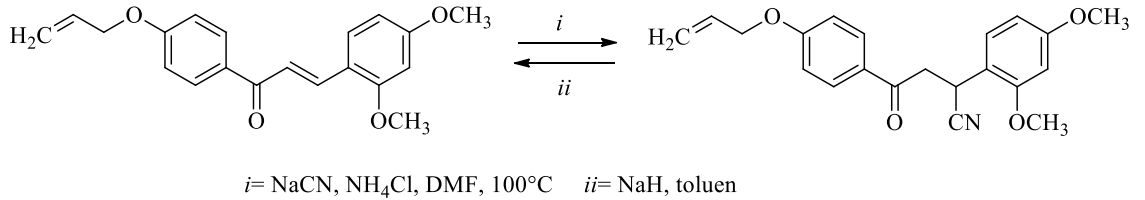
**Şekil 2.30.** Malononitrillerin şalkonlara katılması

Prakash vd., (2005) 1,5-benzodiazepinleri elde etmek amacıyla şalkonları, *o*-aminotiyofenol ile reaksiyona sokmuştur. SH grubunun C-C bağı üzerinde 1,4-Michael katımı ile başlayan reaksiyon NH<sub>2</sub> grubunun karbonile kondenzasyonu ile devam etmektedir (Şekil 2.31) [63].



**Şekil 2.31.** Şalkonlardan 1,5-benzodiazepin sentezi

Şalkonlara hidrojen siyanürün (HCN) konjuge katımı sonucu yüksek verimle  $\beta$ -siyanoketonlar elde edilmektedir (Şekil 2.32) [64].

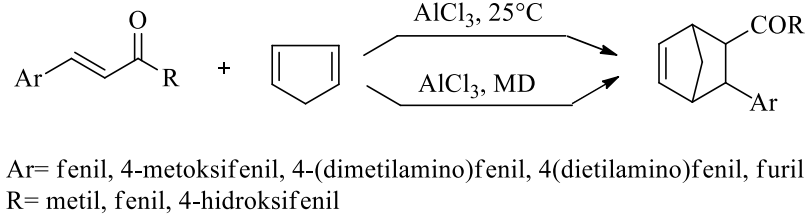


**Şekil 2.32.** Şalkonlardan  $\beta$ -siyanoketonların eldesi

### 2.3.4. Diels-Alder reaksiyonu

Kamakshi vd., (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, şalkon türevlerinin (dienofil) AlCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde oda sıcaklığında veya mikrodalga şartları altında

siklopentadien (dien) ile reaksiyonu altılı halkanın oluşması ile sonuçlanmıştır (Şekil 2.33) [65].

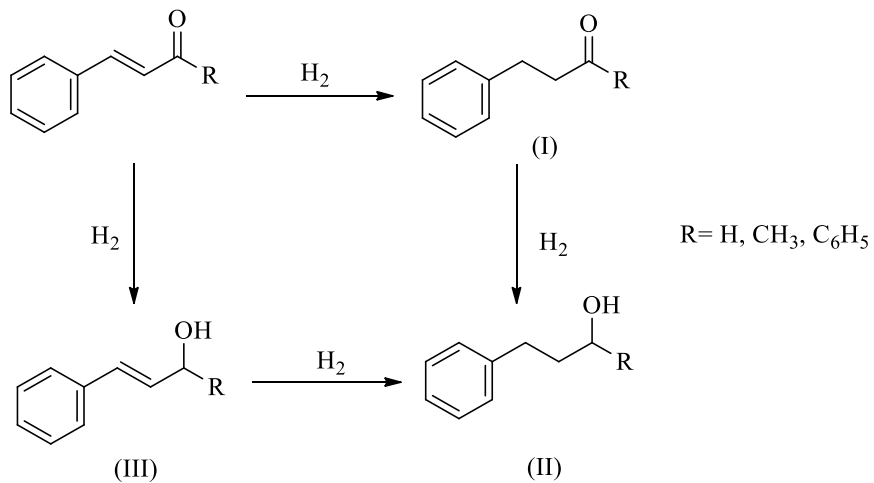


Şekil 2.33. Şalkonların Diels-Alder reaksiyonu

## 2.3.5. Redüksiyon (indirgenme) reaksiyonları

### 2.3.5.1. Hidrojenasyon ile redüksiyon

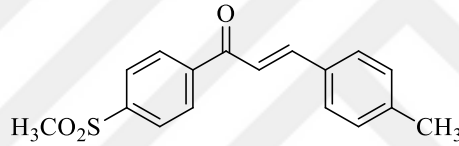
Mebi vd., (2007) tarafından yapılan bir çalışmada rutenyum(II)PTA kompleksleri [(Cp'Ru(PTA)(PR<sub>3</sub>)Cl (Cp' = Cp (siklopentadienil anyon), Dp (1,2-dihidropentalenil), Ind (indenil anyon) PR<sub>3</sub>=PPh<sub>3</sub> (trifenil fosfin) veya PTA (1,3,5-triaza-7-fosfoadamantan)] sentezlenmiş ve şalkonlar üzerinde indirgenme ajanları olarak incelenmiştir. Katalizörlerinin hepsi molekülün çifte bağını indirgerken, CpRu(PTA)(PPh<sub>3</sub>)H katalizör olarak kullanıldığında indirgenme sonucu I ve III nolu bileşikler, bu katalizör dışındaki diğer tüm katalizörlerle bazik ortamda reaksiyon yapıldığında ise I ve II nolu bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.34) [66].



Şekil 2.34. Şalkonların redüksiyon ürünleri

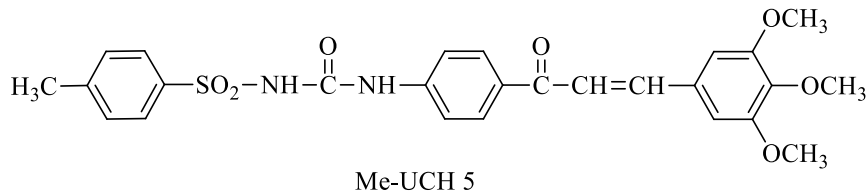
## 2.4. Siklooksijenaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren Şalkon Türevleri

Zarghi vd., (2006) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri regioizomerik (*E*)-1,3-diarilprop-2-en-1-on bileşiği sentezlenmiş ve COX-2 inhibitörü olarak tasarlanmıştır. Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile elde edilen bileşiklerden (*E*)-1-(4-metansülfonilfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-on (**9f**)'nin (Şekil 2.35) *in vitro* COX-2 inhibisyonunun ve selektivitesinin ( $IC_{50} = 0,3 \mu M$ ;  $Sİ = 106$ ), referans ilaç rofekoksibinkıyla (COX-2  $IC_{50} = 0,5 \mu M$ ; COX-2  $Sİ > 200$ ) karşılaştırılabilir derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları, bu bileşiğin C-1 fenil halkasının para konumunda bulunan  $SO_2CH_3$  grubunun COX-2 enzimi ile etkileşmeleri incelendiğinde Val523'ün yanında sekonder COX-2 bağlanma bölgesi yakınına yönlendirilmiş olduğu görülmektedir. SAR çalışmaları, propenonun, selektif COX-2 inhibitör bileşikler tasarlamak için uygun bir yapı olduğunu göstermiştir [67].



Şekil 2.35. COX-2 selektif (*E*)-1-(4-metansülfonilfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-on (**9f**)

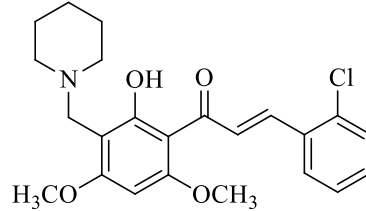
Araico vd., (2006) iki seri fenilsülfonil ürenil şalkon türevi bileşik sentezlemiş, fare makrofaj hücresi RAW264.7'de nitrikoksit (NO) ve  $PGE_2$  üretimi üzerine etkileri ve COX enzimleri üzerine inhibisyonlarını incelemişlerdir. Me-UCH 5 bileşiği ( $IC_{50} = 0,06 \mu M$ ) (Şekil 2.36) COX-2 enzimi üzerinde standart bileşik NS 398 ( $IC_{50} = 0,5 \mu M$ ) ile kıyaslandığında en etkili bileşik olarak bulunmuştur [68].



Şekil 2.36. COX-2 selektif Me-UCH 5 bileşiği

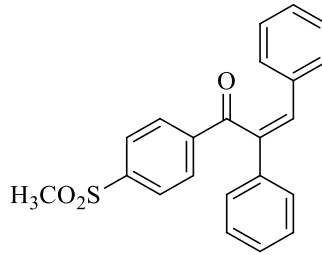
Bandgar vd., (2010) yaptıkları bir çalışmada azot atomu taşıyan bir seri şalkon türevi sentezlemiş, bileşiklerin COX-2, tripsin ve  $\beta$ -glukuronidaz üzerinde inhibisyon etkileri araştırmıştır. Sübstitüent olarak piperidin metil taşıyan türevler COX-2 enzimine

karşı daha fazla selektivite göstermiş olduğu bildirilmiştir. (*E*)-3-(2-klorofenil)-1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksi-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği (Şekil 2.37) COX-2'ye karşı %91,45 inhibisyonu ile referans ilaç asetilsalisilik aside göre (%35,11) seri içindeki en yüksek etkili türev olarak belirlenmiştir [69].



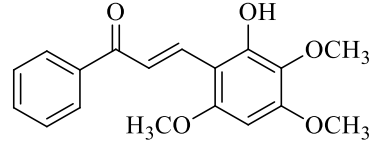
**Şekil 2.37.** (*E*)-3-(2-klorofenil)-1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksi-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on

Arfaie vd., (2010) metilsülfonil COX-2 farmakoforuna sahip bir seri (*E*) ve (*Z*) 1,2,3-triaril-2-propen-1-on türevi bileşik sentezlemiş ve bileşikleri COX-2 inhibitör etkinlikleri açısından değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında (*Z*)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-2,3-difenilprop-2-en-1-on (**3b**) (Şekil 2.38), COX-2 enzimine karşı en yüksek ve selektif inhibisyonu ( $IC_{50} = 0,07 \mu M$ ,  $SI = 201$ ) göstermiştir. *Z* izomerlerin, COX-2 enzimine karşı *E* izomerlerden daha etkili ve selektif olduğu bulunmuştur. SAR çalışmaları bileşiklerin geometrisinin ve propenon yapısında C-3 üzerindeki sübstitüentlerin COX-2 inhibitör aktivite için önemli olduğunu göstermiştir [70].



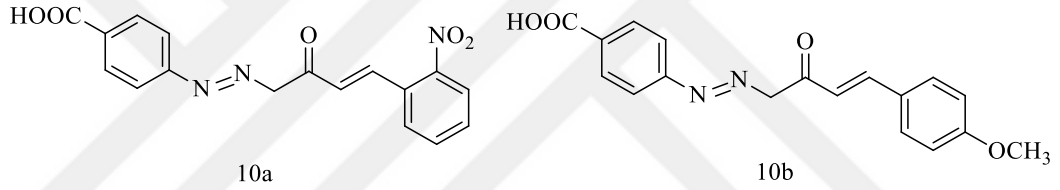
**Şekil 2.38.** COX-2 selektif **3b** bileşiği

Nyandoro vd., (2012) yaptıkları bir çalışmada *Toussaintia orientalis*'in köklerinden izole edilen şalkon türevlerinin COX enzimlerini inhibe etme potansiyelini araştırmışlardır. 30  $\mu g/mL$ 'lik dozda, 2-hidroksi-3,4,6-trimetoksişalkon türevi (Şekil 2.39), COX-2 enzimini %88 inhibe ederken, aynı dozda indometazin ise %66 inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir [71].



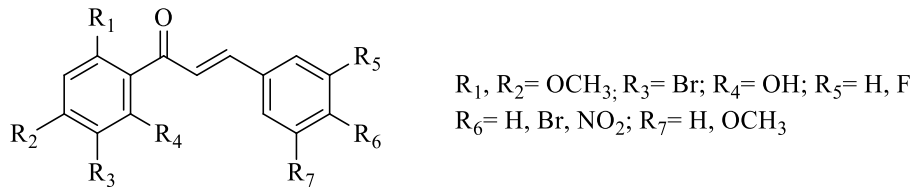
**Şekil 2.39.** 2-Hidroksi-3,4,6-trimetoksişalkon türevi

Bukhari vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada etil-2-(4-karboksifenilazo)asetoasetat ve çeşitli aldehitlerden bir seri şalkon türevi bileşik sentezlenmiş, bileşikler COX-1 ve COX-2 inhibitörleri olarak değerlendirilmiştir. 3-(2'-Nitrofenil)-1-[(4)-karboksifenilasometil]-2-propen-1-on (**10a**) ve 3-(4'-metoksifenil)-1-[(4)-karboksifenilazometil]-2-propen-1-on (**10b**) (Şekil 2.40) COX-1 ve COX-2'ye karşı (**10a**, sırasıyla %23,1 ve %69,7; **10b**, sırasıyla %19,0 ve %73,3) aspirinden daha yüksek inhibitör etki göstermiştir [72].



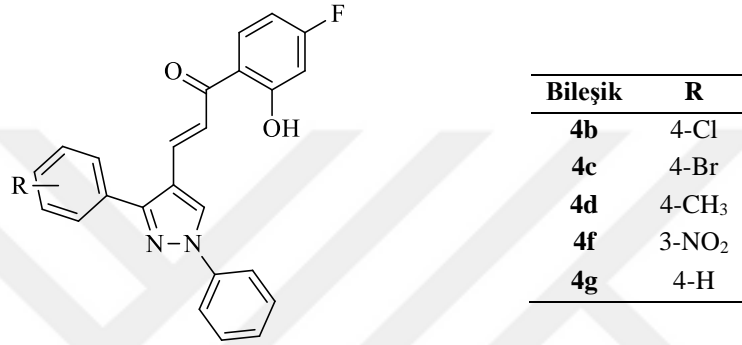
**Şekil 2.40.** 3-(2'-Nitrofenil)-1-[(4)-karboksifenilasometil]-2-propen-1-on (**10a**) ve 3-(4'-metoksifenil)-1-[(4)-karboksifenilazometil]-2-propen-1-on (**10b**) bileşikleri

Bandgar vd., (2012) bir seri şalkon türevi bileşik (Şekil 2.41) sentezlemiş ve COX-1, COX-2,  $\beta$ -glukuronidaz, tripsin ve tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) üzerinde etkilerini incelemişlerdir. **4a**, **4f**, **4l** ve **4m** bileşiklerinin, COX-1 inhibisyonu %79,95-68,47, COX-2 inhibisyonu %84,45-74,77 olarak bulunmuştur (aspirin COX-2= 34,90%; SC560 COX-1= 38,54%) [73].



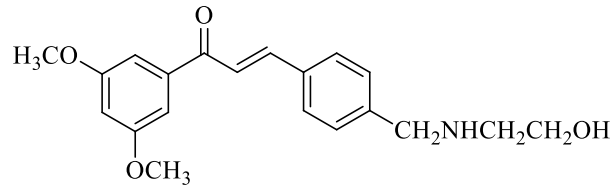
**Şekil 2.41.** **4a**, **4f**, **4l** ve **4m** bileşikleri

Jadhav vd., (2013) tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli floro/hidroksi grupları ve pirazol halkası taşıyan bir seri şalkon türevi bileşik sentezlenmiş, bileşiklerin COX enzimlerini inhibisyon etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, sentezlenen türevlerin çoğunun, COX-2 enzimine karşı selektif inhibisyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bileşik **4b** (%43,69), **4c** (%44,72), **4d** (%46,58), **4f** (%53,83) ve **4g** (%34,94)'nin (Şekil 2.42) COX-2 enzimine karşı inhibisyon potansiyeli, indometazinden (%28,24) yüksek bulunmuştur [74].



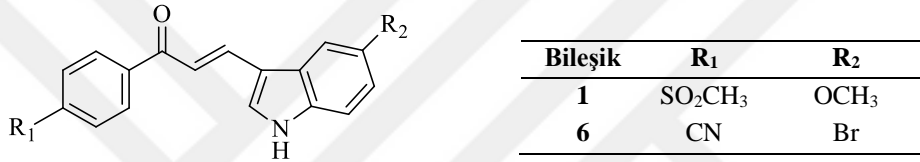
Şekil 2.42. COX-2 selektif **4b**, **4c**, **4d**, **4f** ve **4g** bileşikleri

Jantan vd., (2014) tarafından bir seri şalkon türevi bileşik sentezlenmiş ve bileşiklerin fosfolipaz A<sub>2</sub>, siklooksijenazlar, lipoksijenaz, interlökin-6 (IL-6) ve fare RAW264.7 makrofajlarında TNF- $\alpha$  üzerinde inhibisyonları incelenmiştir. Sonuçlara göre 4-metilaminoetil süstitüenti olan şalkon türevinin (**4a**) (Şekil 2.43) IC<sub>50</sub>= 4,78 $\pm$ 0,73 değeri ile COX-2 enzimine karşı en selektif etkili bileşik olduğu belirlenmiştir. Moleküler docking çalışmasına göre bileşik **4a**, Val523, Phe518, Leu352 ve Tyr355 ile etkileşerek selekoksible aynı cebe yerleşmiştir. Mevcut bulgular, bu şalkon türevlerinin, yeni antienflamatuvar ajanların tasarımı ve geliştirilmesi için bir başlangıç noktası olabileceğini göstermiştir [75].



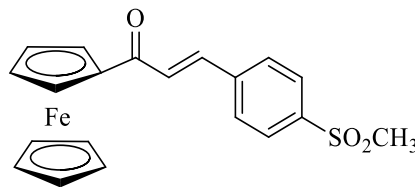
Şekil 2.43. COX-2 selektif **4a** bileşiği

Özdemir vd., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada indol halkası taşıyan şalkon türevleri (Şekil 2.44) sentezlenmiş ve bileşikler, *in vitro* COX-1 ve COX-2 inhibisyonu açısından incelenmiştir. En etkili COX inhibitörleri, lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı sepsis modeli üzerinde *in vivo* antienflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. 3-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(4-siyanofenil)prop-2-en-1-on (6) COX-1  $IC_{50}= 8,1\pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ , COX-2  $IC_{50}= 9,5\pm 0,8 \mu\text{g/mL}$  nonselektif COX inhibisyonuna neden olurken, 3-(5-metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)prop-2-en-1-on (1) bileşiği sadece COX-1'i inhibe etmiştir. ( $IC_{50}= 8,6\pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ). *In vivo* çalışmalara göre, bu bileşikler ayrıca antioksidan ve antienflamatuvar aktivite göstermişlerdir [76].



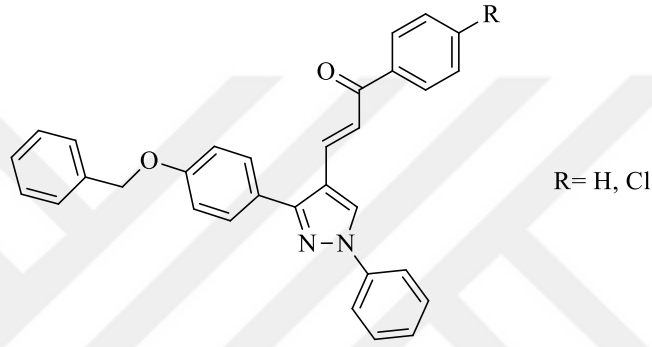
Şekil 2.44. Bileşikler 1 ve 6

Farzaneh vd., (2018) bir seri ferrosenil yapısı taşıyan şalkon türevleri sentezleyerek, bu bileşiklerin COX enzimlerini inhibisyon etkileri ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. *In vitro* COX-1/COX-2 inhibisyon çalışmalarına göre, bileşikler COX-2 enzimini çok yüksek ( $IC_{50}= 0,05-0,12 \mu\text{M}$ ) ve selektif (COX-2  $Sİ= 148,3-313,7$ ) bir şekilde inhibe etmişlerdir. Sonuçlara göre, propan-1-on'un üçüncü karbonuna bağlı olan sübstitüentlerin COX-2 inhibitör aktivitesinin gücünü ve selektivitesini etkilediği belirlenmiştir. 1-Ferrosenil-3-(4-metilsülfonilfenil)propen-1-on bileşiği (Şekil 2.45), COX-2 enzimine karşı  $IC_{50}= 0,05 \mu\text{M}$  ve  $Sİ= 264$  değeri ile selekoksib ile kıyaslandığında (COX-2  $IC_{50}= 0,06 \mu\text{M}$  ve  $Sİ= 405$ ) ile seri içindeki en aktif bileşik olarak tespit edilmiştir [77].



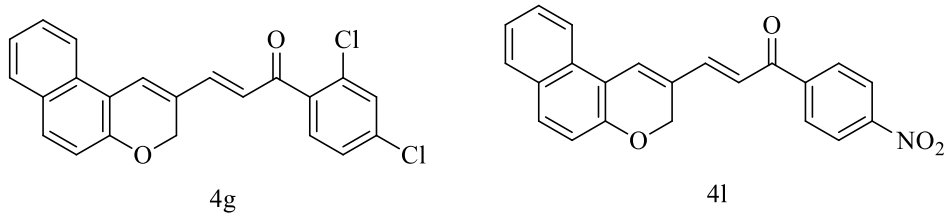
Şekil 2.45. 1-Ferrosenil-3-(4-metilsülfonilfenil)propen-1-on

Harras vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada lonazolaktan hareketle bazı yeni 1,3,4-trisübstitüe pirazol türevleri tasarlanmış *in vivo* ve *in vitro* antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin arasında şalkon yapısını taşıyan **2a** ve **2b** (Şekil 2.46) en selektif COX-2 inhibitörleri olarak belirlenmiştir (sırasıyla, Sİ= 8,22 ve 9,31). Bu bileşiklerin ülserojenik etkileri de (sırasıyla, Uİ= 2,8 ve 2,4) selekoksib (Uİ= 3,2) ve indometazinden (Üİ= 17,6) düşük bulunmuştur. Moleküler docking çalışmasında bu bileşiklerin docking skorları (sırasıyla, -9,461 ve -7,962 kcal mol<sup>-1</sup>) selekoksible (-8,692 kcal mol<sup>-1</sup>) karşılaştırılabilir düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir [78].



Şekil 2.46. COX-2 selektif **2a** ve **2b** bileşikleri

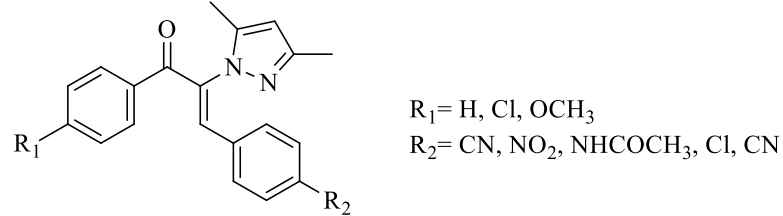
Fu vd., (2019) kromen/benzo[f]kromen halkası taşıyan şalkon türevi otuz sekiz bileşik sentezlemiş, antienflamatuvar ve analjezik aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Benzo[f]kromen halkası taşıyanların (IC<sub>50</sub>= 0,25-0,43 µM ve Sİ= 31,08-20,67), COX-2'ye karşı kromen halkası taşıyanlara (IC<sub>50</sub>= 0,37-0,83 µM ve Sİ= 22,49-9,34) göre daha seçici olduğu belirlenmiştir. Bileşikler **4g** (Sİ= 27,31) ve **4l** (Sİ= 31,08) (Şekil 2.47) selekoksib ile kıyaslandığında (Sİ= 27,86) seri içindeki en selektif COX-2 inhibitörleri olarak tespit edilmiştir [79].



Şekil 2.47. Selektif COX-2 inhibitörleri **4g** ve **4l**



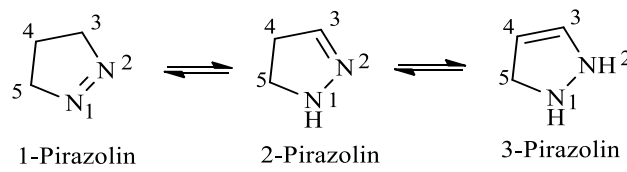
Macarini vd., (2019) bir çalışmalarında pirazol halkası taşıyan altı adet şalkon türevi bileşik (Şekil 2.48) sentezlemiş, COX enzimleri üzerinde *in vitro* inhibisyon etkilerini incelemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler COX-2 enzimine karşı  $IC_{50}$ = 0,73-0,86  $\mu$ M ile selekoksibten ( $IC_{50}$ = 0,88  $\mu$ M) daha etkili bulunmuştur. [80].



Şekil 2.48. Selekoksibten daha aktif ve selektif şalkon bileşikleri

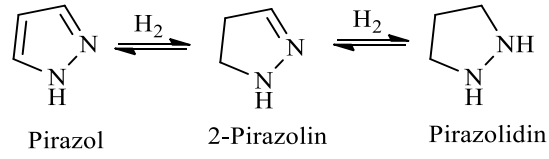
## 2.5. Pirazolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Pirazolin, birbirine komşu iki azot atomu ve endosiklik bir çifte bağ içeren beş üyeli monosiklik bir halkadır. Pirazolinler totomerik yapı gösterirler. Bu yapılar; 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolin bileşikleridir. Bu halkalardan göreceli enerjisi en düşük olan 2-pirazolin en kararlı ve yaygın olanıdır (Şekil 2.49). Tautomerler ısı ve asit katalizi ile kolayca birbirlerine dönüşebilirler. Pirazolin türevlerinde azot atomları her bir yapıda 1 ve 2 olarak numaralandırılır ve çifte bağın yeri doymamışlığın başladığı atomun numarası ile belirtilir [81].



Şekil 2.49. Pirazolin molekülünün tautomerik yapıları

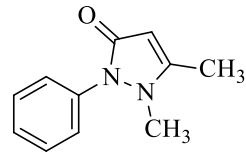
Pirazol halkası zayıf baz karakterindedir ve katalitik hidrojenleme ile önce pirazoline ve sonra pirazolidine indirgenebilir (Şekil 2.50). Bu bileşiklerin her ikisi de pirazolden daha güçlü bazlardır. 2-Pirazolinler siklik hidrazin yapıları olarak kabul edilirler. Lipofilik özelliklerinden dolayı suda çözünmez, propilen glikol, eter, aseton gibi çözücülerde çözünürler. Kaynama noktası genellikle 120-150 °C arasındadır [82].



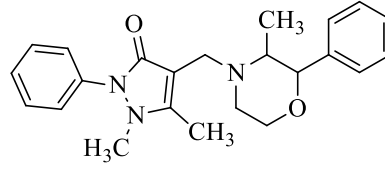
**Şekil 2.50.** Pirazol, pirazolin ve pirazolidin halkaları

Halkanın konjuge kısmı ( $-N_1-N_2-C_3-$ ) elektron veren ve elektron çeken kısımları birlikte bulundurur. X-ışını analizine göre pirazolin halkasının beşinci karbonu dışındaki bütün atomlar aynı düzlemsel sistemde yer alırlar. Pirazolin türevleri 300–400 nm aralığında ultraviyole (UV) ışınlarını absorbe ederek güçlü mavi floresan oluşturmaktadırlar [82, 83]

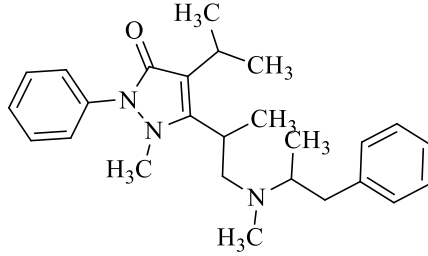
Pirazolinler vitaminlerin, alkaloidlerin ve pigmentlerin yapısında bulunur. Pirazolin halkası birçok ilaç molekülünün yapısında yer alır. Pirazolin halkası taşıyan antipirin, aminofenazon, fenazon, propifenazon, morazon, famprofazon, aminopirin, ramifenazon ve dipiron gibi NSAİ ilaçlar Şekil 2.51’de gösterilmiştir [82, 84-86].



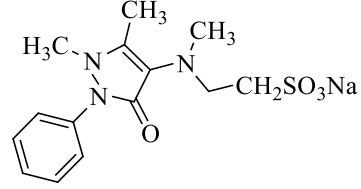
Antipirin



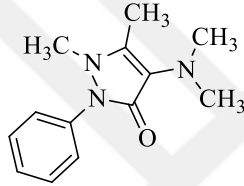
Morazon



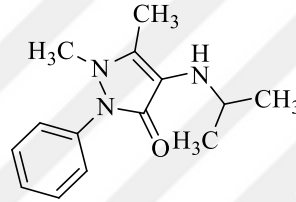
Famprofazon



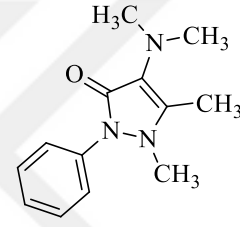
Dipiron



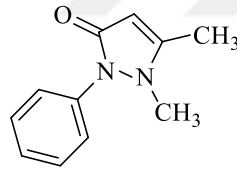
Aminopirin



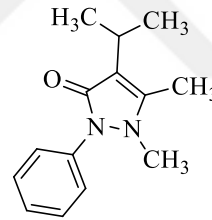
Ramifenazon



Aminofenazon



Fenazon

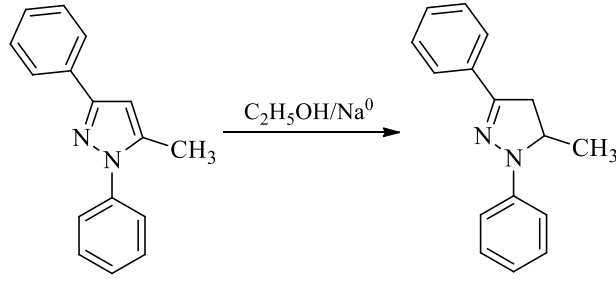


Propifenazon

Şekil 2.51. Pirazolin halkası taşıyan NSAİ ilaçlar

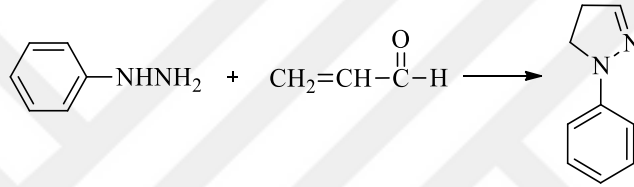
## 2.6. 2-Pirazolin Halkasının Sentez Yöntemleri

Pirazolin ilk defa Knorr ve Blank (1885) tarafından 1,3-difenil-5-metil pirazolin etanol içerisinde sodyumla (Na) indirgenmesi sonucu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.52). Oluşan redüksiyon ürünü sıcak HCl içerisinde nitroz asit ile tepkimeye sokulduğunda mavi yeşil renk gözlemlenmiştir. Bu tepkime, pirazolinlerin teşhis testi olarak günümüzde kullanılmaktadır [87].



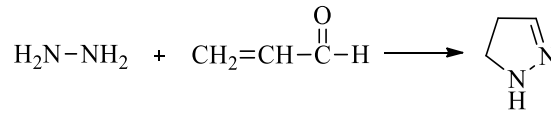
Şekil 2.52. Knorr ve Blank pirazolin sentezi

Fischer ve Knoevenagel (1887) fenilhidrazin ve akroleinden halka kapatılması yolu ile 1-fenil-2-pirazolin bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.53) [88].



Şekil 2.53. Fisher ve Knoevenagel pirazolin sentezi

Curtius ve Wirsing (1894) akrolein ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 2-pirazolini sentezlemişlerdir (Şekil 2.54) [89].



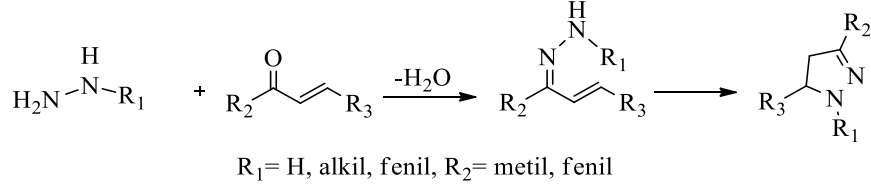
Şekil 2.54. Curtius ve Wirsing pirazolin sentezi

## 2.6.1. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan sentezler

### 2.6.1.1. $\alpha$ , $\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleriyle yapılan sentezler

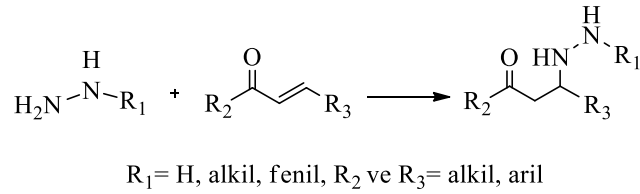
Hidrazin ve türevlerinin,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonu sonucu 2-pirazolinler oluşur. Bu reaksiyon iki aşamalıdır. İlk aşamada ara ürün olarak hidrazon bileşikleri oluşur. İkinci aşamada ise oluşan hidrazonlar kararsız oldukları için asidik ortamda halka kapanması ile 2-pirazolinlere dönüşmektedir (Şekil 2.55). Benzalasetofenon yapısı bulunan bileşiklerde, aromatik halkada elektron çeken grupların bulunması kondenzasyon sırasında oluşan hidrazon bileşiğinin kararlılığını artırdığı

belirtilmiştir. Bu tür bileşiklerden hareketle yapılan sentezlerde ara basamakta oluşan hidrazonun çeşitli yöntemlerle izole edilmesi mümkündür [90-93].



**Şekil 2.55.** Hidrazin türevlerinin  $\alpha, \beta$ -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyon reaksiyonu

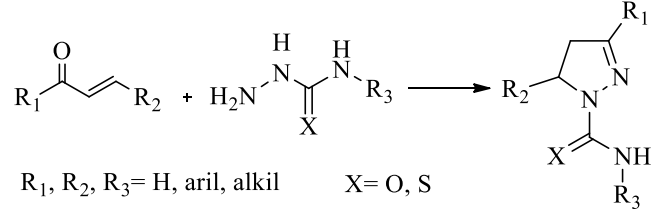
2-Pirazolinlerin eldesinde hız belirleyen basamağın, hidrazon N-H'nin mevcut yapıdaki C=C çifte bağına katımı olduğu varsayılmaktadır. Hidrazonların elektronik yapısı, stereokimyası ve çözünürlüğü, 2-pirazolinlerin eldesinde halka kapanmasını etkileyebilir. Reaksiyon genellikle oda sıcaklığında veya sıcakta yürütülür. Çözücü olarak genellikle etanol, metanol kullanılmaktadır. Aril veya alkil sübtitüe bir hidrazin türevi kullanılmışsa asetik asit, DMF, piridin de kullanılabilir. Reaksiyon asidik veya bazik ortamda gerçekleştirilebilmektedir. Polar çözücülerin, asetik asit, HCl veya sodyum/potasyum asetat gibi katalizörlerin reaksiyonu kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir. Eğer katalizör olarak piperidin kullanılırsa, hidrazonlar yerine  $\beta$ -hidrazinoketonlar elde edilmektedir (Şekil 2.56) [90, 94].



**Şekil 2.56.** Hidrazinlerin  $\alpha, \beta$ -doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyonunda piperidin katalizörlüğünde oluşan  $\beta$ -hidrazinoketonlar

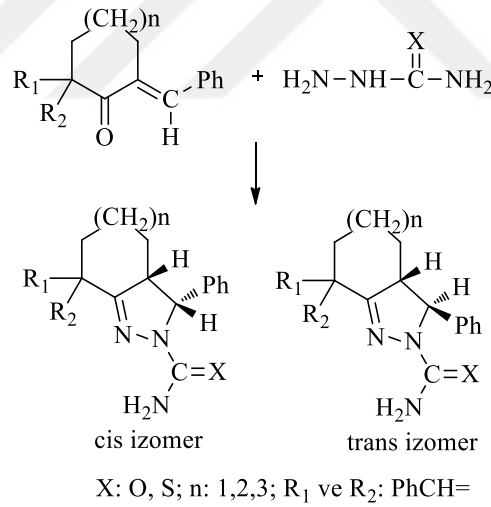
$\alpha, \beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerinin, semikarbazit/tiyosemikarbazit ve sübtitüe türevleri ile asit veya baz katalizörlüğünde reaksiyonu 1-karbamoil veya 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinleri oluşturmaktadırlar. Bu reaksiyonlarda ara ürün olarak oluşan semikarbazon/tiyosemikarbazonlar asidik ortamda kararlıdır. Bu bileşiklerin etanol içerisinde sodyum hidroksit, potasyum hidroksit veya sodyum asetat varlığında ısıtılarak

1-karbamoil ve 1-tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerine dönüşmesi sağlanır (Şekil 2.57) [95].

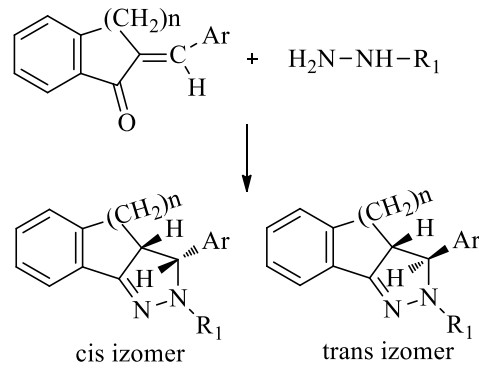


**Şekil 2.57.** 1-Karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin Sentezi

Bisiklik veya trisiklik 2-pirazolinler, ekzosiklik  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonlardan yola çıkılarak sentezlenebilir. Bu amaçla 2-arilidenesikloalkanonlar, çeşitli diarilidenesikloalkanonlar ve bunların tiyo ve aza-analogları semikarbazit, tiyosemikarbazit gibi hidrazin türevleriyle reaksiyona sokulur (Şekil 2.58 ve Şekil 2.59) [96, 97].



**Şekil 2.58.** Bisiklik 2-pirazolin sentezi



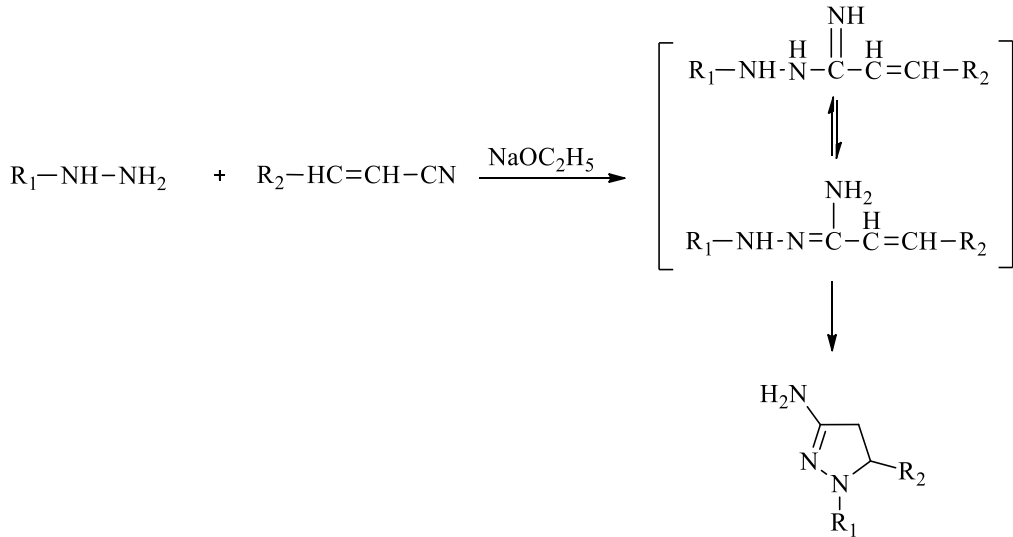
$R_1 = \text{H, alkil, fenil}$

$R_2 = \text{sübstitüe fenil, naftil, 2-tiyenil, 3-indolil, piridil}$

**Şekil 2.59.** Trisiklik 2-pirazolin sentezi

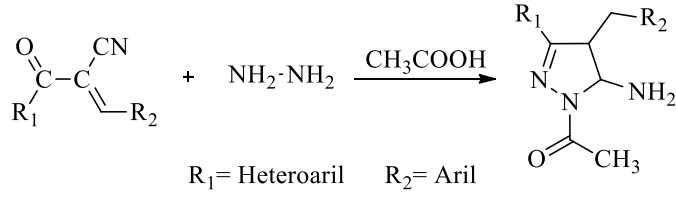
### 2.6.1.2. $\alpha, \beta$ -Doymamış nitril bileşikleri ile katılım reaksiyonları

$\alpha, \beta$ -Doymamış nitriller, hidrazin türevleri ile bazik ortamda reaksiyona girerek 3-amino-2-pirazolinleri oluşturmaktadır (Şekil 2.60). Tepkime mekanizmasına göre reaksiyonda baz olarak kullanılan alkoksit varlığında önce nitril grubuna hidrojen katılır, daha sonra oluşan imin yapısının ara ürünün tautomer formu üzerinden C=C çifte bağına katılır [92, 98].



**Şekil 2.60.**  $\alpha, \beta$ -Doymamış nitrillerden hareketle bazik ortamda 3-amino-2-pirazolin sentezi

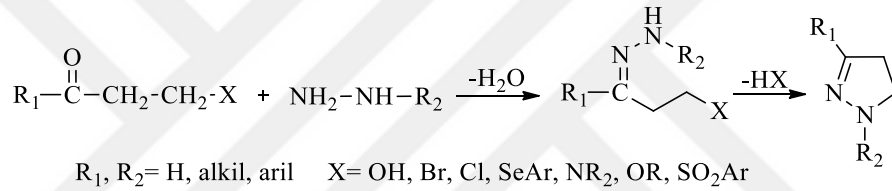
$\alpha, \beta$ -Doymamış nitrillerin, hidrazin hidratla asetik asit varlığında reaksiyonu sonucu 1-asetil-5-amino-2-pirazolin türevleri oluşur (Şekil 2.61) [99].



Şekil 2.61.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış nitrillerden hareketle asidik ortamda 1-asetil-5-amino-2-pirazolin sentezi

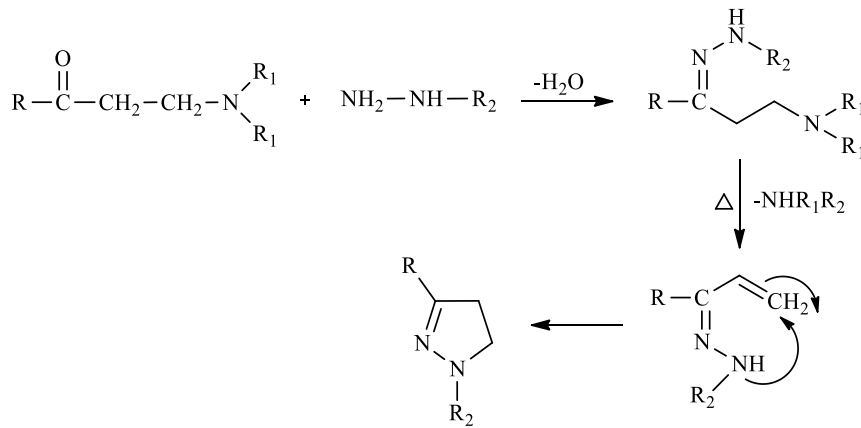
### 2.6.1.3. $\beta$ -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyonlar

$\beta$  konumunda hidroksi, halojen, arilseleno, dialkilamino, alkoksi, arilsülfonil gibi gruplar taşıyan ketonlar ile hidrazin türevlerinin reaksiyona girmesi sonucu 2-pirazolinler elde edilmektedir (Şekil 2.62). Reaksiyon genellikle asetik asit ya da etanol-sodyum asetat içerisinde ve sıcakta yürür [95].



Şekil 2.62.  $\beta$ -Süstitüe ketonlardan hareketle 2-pirazolin sentezi

Mannich bazları ile yapılan reaksiyonlarda reaksiyonun mekanizmasına bakıldığında ara ürün olarak hidrazon oluşumu ve bunu takip eden  $\beta$  eliminasyonu ve yeni oluşan C=C bağına katılma söz konusudur (Şekil 2.63) [100, 101].



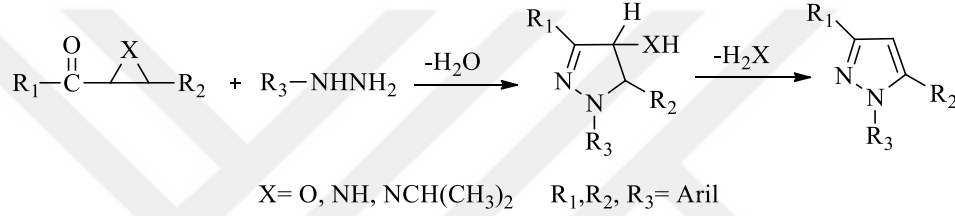
R= H, alkil, aril    R<sub>1</sub>= alkil    R<sub>2</sub>= fenil, süstitüe fenil

Şekil 2.63. Mannich bazlarından hareketle 2-pirazolin sentezi



#### 2.6.1.4. Oksiranlar ve aziridinler ile kondenzasyonlar

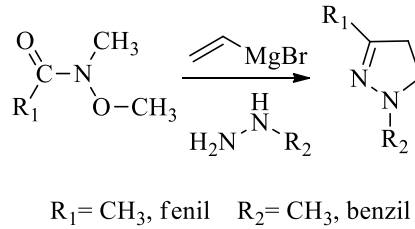
Hidrazin türevleri ile ketooksiran türevi bileşiklerin reaksiyonu sonucu 4-hidroksi-2-pirazolin türevi bileşikler oluşmaktadır. Benzer şekilde ketoaziridin türevi bileşikler hidrazin türevleri ile 4-alkilamino-2-pirazolin türevi bileşikler oluşmaktadır (Şekil 2.64). Bu reaksiyonlarda oluşan pirazolinler dayanıksız yapıları nedeniyle su/amonyak çıkışı ile pirazol türevlerine dönüşmektedir. *Trans*-aziridinler veya *trans*-oksiranlar pirazolinleri oluşturmaktadırlar. *Cis*-bileşikler pirazol yapısına dönüşmektedir. Reaksiyonda önce karbonil grubuna hidrazinin katımıyla hidrazon yapısı oluşur, sonra siklizasyon gerçekleşir ve *cis* türevlerinde bunu amonyak veya amin türevi çıkışı takip eder [102].



Şekil 2.64. Ketooksiran ve ketoaziridin bileşiklerinden hareketle 2-pirazolin ve pirazol sentezi

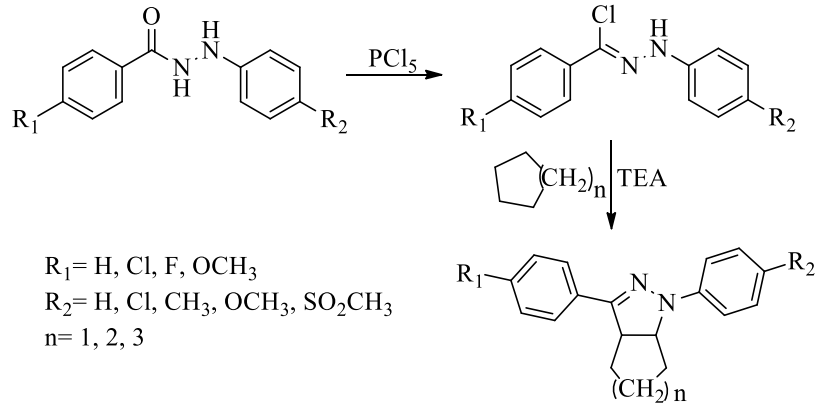
#### 2.6.1.5. Hidrazin ve hidrazin türevlerinden hareketle yapılan diğer sentezler

*N*-metil-*N*-metoksiasetamid ve benzamidin vinilmagnezyum bromür ile tepkimesini takiben hidrazin türevleri ile reaksiyonu sonucu 1,3-disübstitüe-2-pirazolinleri elde edilmiştir (Şekil 2.65) [103].



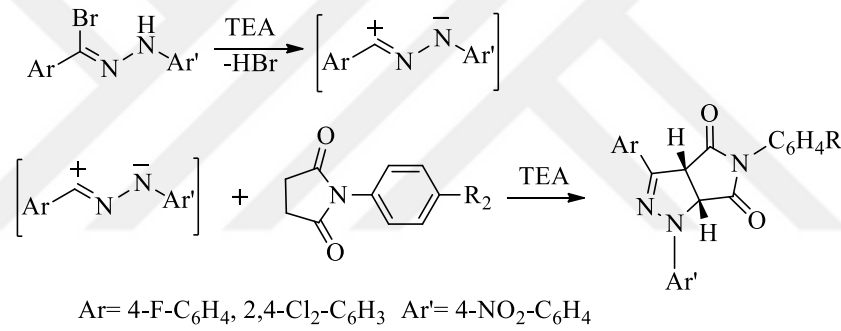
Şekil 2.65. Vinilmagnezyum bromürden hareketle 2-pirazolin sentezi

Aroilhidrazinlerin PCl<sub>5</sub> (fosfor pentaklorür) ile reaksiyonundan elde edilen  $\alpha$ -klorohidrazonlar, sikloalkanlar ile trietilamin varlığında tepkimeye sokularak bisiklik 2-pirazolinler elde edilmiştir (Şekil 2.66) [104].



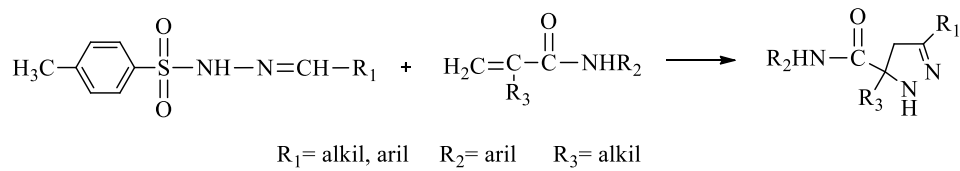
**Şekil 2.66.**  $\alpha$ -Klorohidrazonlardan yola çıkarak bisiklik 2-pirazolinlerin sentezi

$\alpha$ -Bromohidrazon türevleri ile *N*-arilmaleimitlerin TEA varlığındaki reaksiyonundan siklik 2-pirazolinler sentezlenmiştir (Şekil 2.67) [105].



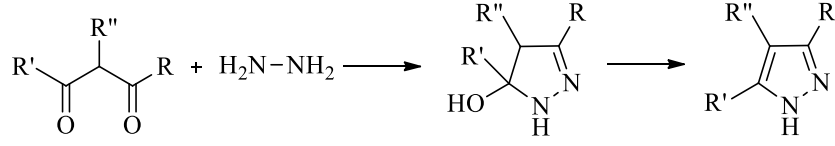
**Şekil 2.67.**  $\alpha$ -Bromohidrazonlar ve *N*-arilmaleimitlerden hareketle siklik 2-pirazolinlerin sentezi

Tosilhidrazonlar ile akrilamid türevlerinin NaH (sodyum hidrür) varlığında reaksiyona girmesi sonucu 2-pirazolinler elde edilmiştir (Şekil 2.68) [106].



**Şekil 2.68.** Tosilhidrazonlar ve akrilamid türevlerinden hareketle 2-pirazolin sentezi

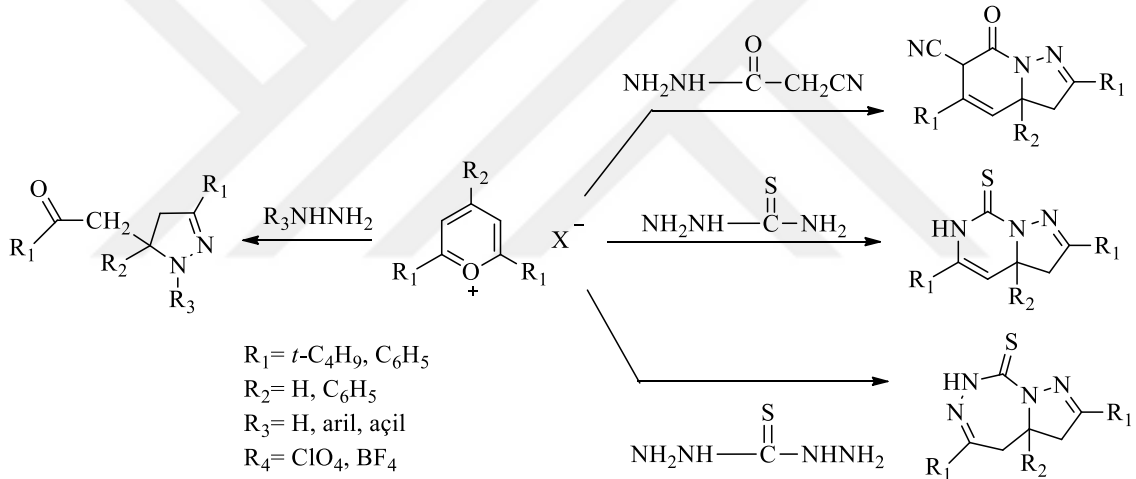
Güçlü elektron çekici gruplar (açil, tiyoaçil, karbamoil, tiyokarbamoil) taşıyan 1,3-diketonlar hidrazin türevleriyle 5-hidroksi-2-pirazolinleri vermektedir. Bu bileşikler, su kaybederek pirazol türevlerine dönüşmektedir (Şekil 2.69) [107].



R' = aril, alkil R = perfloroalkil R'' = H, CH<sub>3</sub>

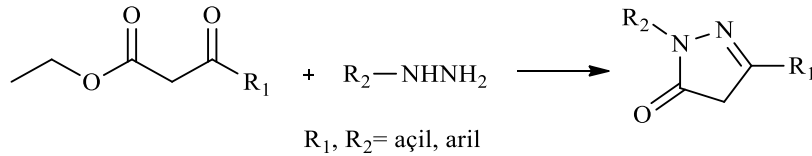
Şekil 2.69. 5-Hidroksi-2-pirazolinlerin sentezi

Pirilyum tuzlarının hidrazin ve türevleri ile ısıtılması sonucu 2-pirazolinler elde edilmiştir. Tiyosemikarbazit hidrazidi, tiyokarbohidrazit veya siyanoasetik asit hidrazidi gibi metilen grubunun iki elektron çekici grup tarafından aktive edildiği hidrazin türevleri kullanıldığında ise reaksiyon sonucunda kondanse 2-pirazolin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.70) [108].



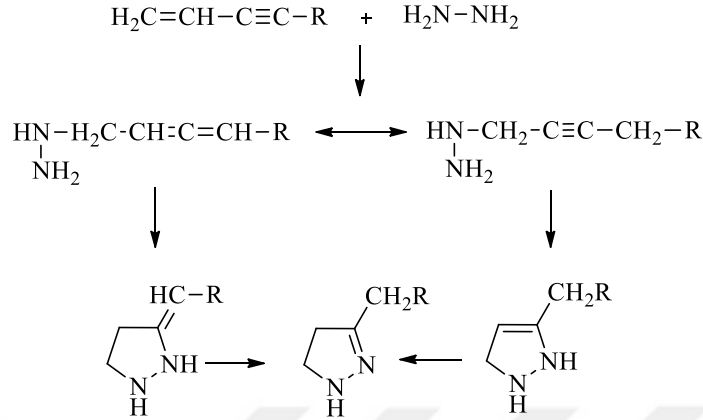
Şekil 2.70. Pirilyum tuzlarından hareketle kondanse 2-pirazolinlerin sentezi

$\beta$  konumunda karbonil grubu içeren bileşikler ile hidrazin türevlerinin reaksiyona girmesiyle 2-pirazolin-5-on yapısında bileşiklere ulaşılmıştır (Şekil 2.71) [109].



Şekil 2.71.  $\beta$ -Okso ester türevi bileşiklerden hareketle 2-pirazolin-5-on sentezi

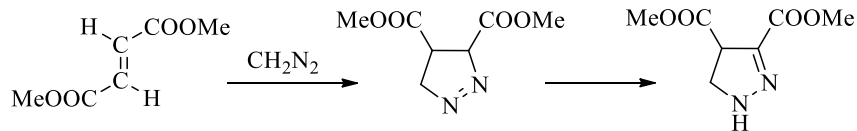
Vinil asetilenin hidrazinle reaksiyonu sonucunda allen ve asetilen ara ürünleri oluşmakta, bu ürünler hızlıca 2-pirazolinlere dönüşmektedirler (Şekil 2.72) [92].



Şekil 2.72. Vinil asetilenden hareketle 2-pirazolin sentezi

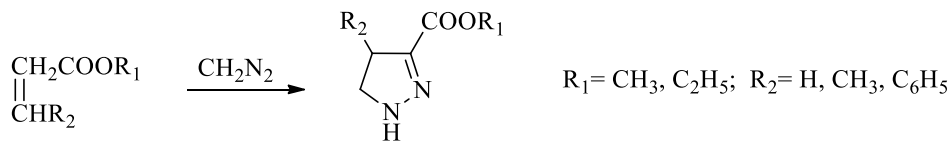
### 2.6.2. Diazoalkanların katım reaksiyonları

Pirazolinler  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış esterler ve ketonlar ile diazometan, diazoetan, diazopropan, fenildiazometan gibi diazoalkanların reaksiyona girmesi sonucu sentezlenebilirler. Dimetil fumaratın diazometan ile reaksiyonundan 1-pirazolin halkası meydana gelmiş, daha sonra bu ürün termodinamik olarak daha kararlı olan 2-pirazolin türevine dönüşmüştür (Şekil 2.73) [110].



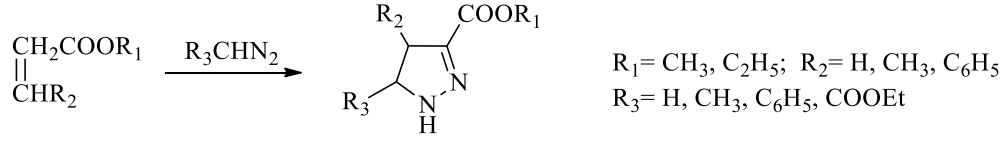
Şekil 2.73. Dimetil fumarat ve diazometandan hareketle 2-pirazolin sentezi

Akrilik asit esterleri ve bunların  $\beta$ -süstitüe türevlerinden 4-süstitüe-2-pirazolin-3-karboksilik asit esterleri meydana gelmiştir (Şekil 2.74) [111, 112].



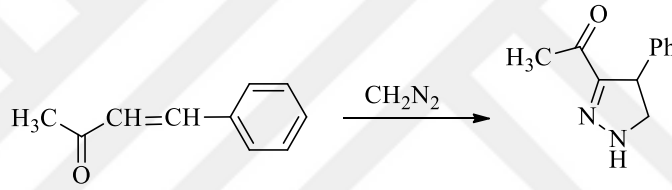
Şekil 2.74. 4-Süstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi

5-Süstitüe ve 4,5-disüstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterleri ise  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karboksilik asit esterleri ile süstitüe diazometanın reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 2.75) [111, 113].



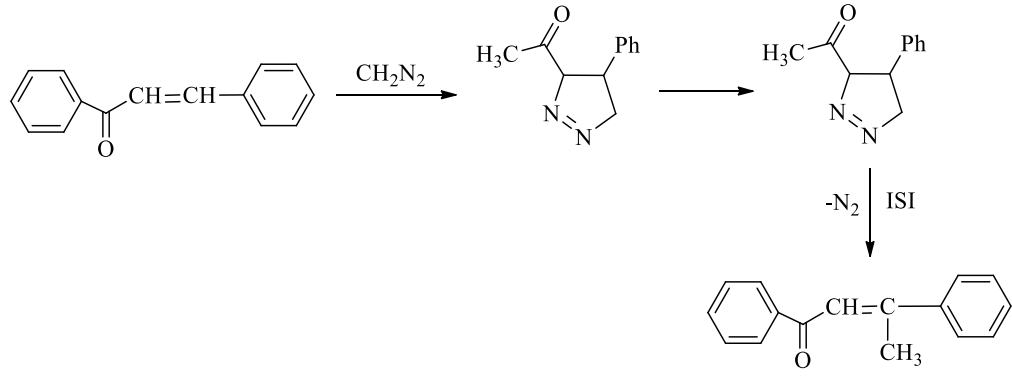
Şekil 2.75. 5-Süstitüe ve 4,5-disüstitüe 2-pirazolin-3-karboksilik asit esterlerinin sentezi

$\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış ketonlardan hareketle 3-asetil-4-fenil-2-pirazolin sentezlenmiştir. Bu amaçla benzilidenaseton  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (diazometan) ile reaksiyona sokulmuştur (Şekil 2.76) [114].



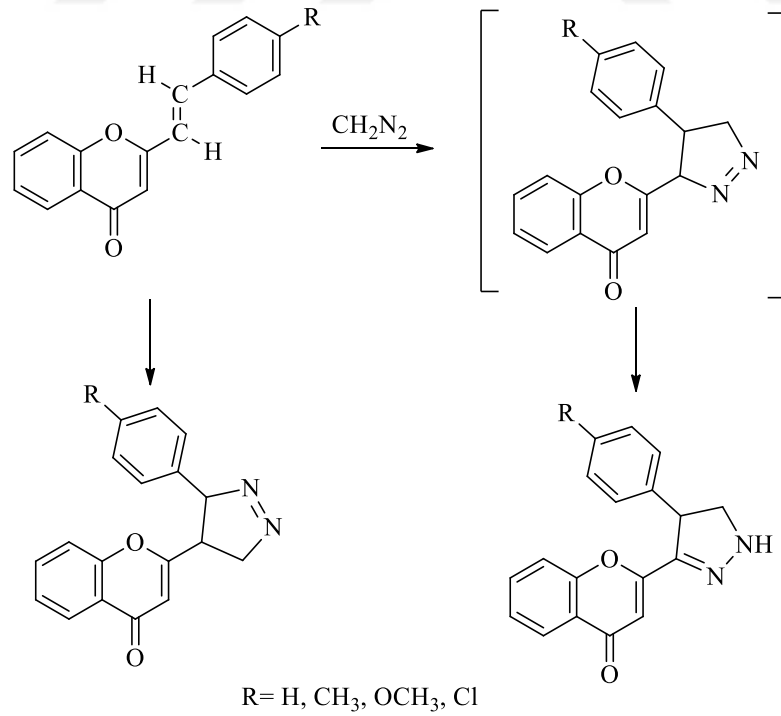
Şekil 2.76. 3-Asetil-4-fenil-2-pirazolin sentezi

Benzalasetofenon ile diazometanın reaksiyonundan öncelikle 3-benzoil-4-fenil-1-pirazolin elde edilmiş, daha sonra bu ürünün hafif ısıtılmasıyla 3-benzoil-4-fenil-2-pirazolin izomeri meydana gelmiştir (Şekil 2.77). Bu türeve uygulanan termal denitrojenasyon sonucu  $\beta$ -metilşalkon oluşması, şalkon ve diazometanın sikloadisyonunun regioselektif olduğunu kanıtlamıştır [115].



**Şekil 2.77.** 3-Benzoil-4-fenil-2-pirazolin sentezi ve bu ürünün denitrojenasyonu sonucu oluşan  $\beta$ -metilşalkon

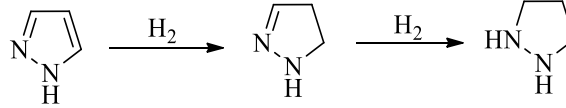
*E*-2-Stirilkromonun diazometan ile anhidr dietiler ve kloroform karışımında reaksiyonu sonucunda major ürün olarak 4-aril-3-(2-kromonil)-2-pirazolin sentezlenmiştir. 4-Aril-3-(2-kromonil)-1-pirazolin türevi hızlıca 2-pirazoline izomerize olmuştur (Şekil 2.78). Reaksiyon ortamında minör ürün olarak 3-aril-4-(2-kromonil)-1-pirazolin tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre reaksiyonun regioselektif olduğu ortaya çıkmıştır [116].



**Şekil 2.78.** 4-Aril-3-(2-kromonil)-2-pirazolin ve 3-aril-4-(2-kromonil)-1-pirazolin sentezleri

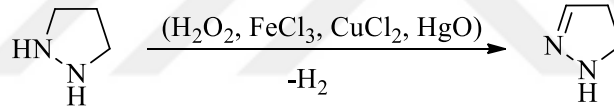
### 2.6.3. Redüksiyon ve oksidasyon yoluyla yapılan sentezler

Pirazoller, sodyum veya palladyum katalizörlüğünde etanol içinde katalitik hidrojenasyon ile 2-pirazolinlere indirgenebilmektedirler (Şekil 2.79). Ancak bu yöntem 2-pirazolinlerin yanı sıra pirazolidinlerin de oluşması ve reaksiyon esnasında halka parçalanabileceği için çok tercih edilmemektedir [87, 117].



Şekil 2.79. Pirazol halkasının redüksiyonu ile oluşan 2-pirazolin ve pirazolidin halkaları

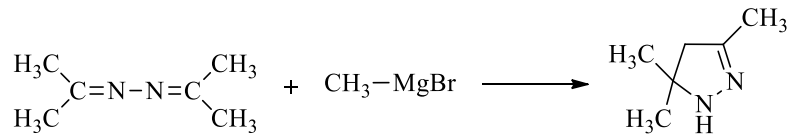
Pirazolidinlerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit), FeCl<sub>3</sub> (ferri klorür), CuCl<sub>2</sub> (bakır (II) klorür), HgO (civa (II) oksit), Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (civa (II) asetat), H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (kromik asit) gibi oksitleyici ajanlar ile kısmi oksidasyonu ile 2-pirazolinler meydana gelmektedir (Şekil 2.80) [95, 118].



Şekil 2.80. Pirazolidin halkasının oksidasyonu

### 2.6.4. Siklizasyon reaksiyonları

Azin türevi bileşikler, asidik ortamda yeniden düzenlenerek 2-pirazolinlere dönüşmektedir. Ketazinler bu reaksiyonlarda aldazinlere göre daha çok tercih edilmektedirler. Aseton azinin ile metilmagnezyum bromür ile reaksiyonu sonucu 2-pirazolinlere siklize olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.81) [92].



Şekil 2.81. Aseton azinden hareketle 2-pirazolin sentezi

## 2.7. 2-Pirazolin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

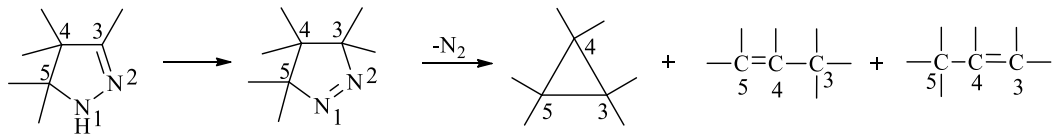
### 2.7.1. Fiziksel özellikleri

Pirazolin türevleri, çok daha düşük stabiliteleri nedeniyle, pirazol türevlerinden farklılık gösterir. İndirgeyici ve yükseltgeyici ajanlara karşı alifatik türevler gibi reaksiyon verirler. 2-Pirazolin renksiz bir sıvıdır, kaynama noktası 144 °C, yoğunluğu 1.017 g/cm<sup>3</sup> ve pKa değeri 4.62'dir. Halkaya bağlı süstitüent sayısının artması ve bu grupların büyümesiyle beyaz-açık sarı renkli kristaller elde edilir. 2-Pirazolinler zayıf bazik maddelerdir. Asitlerle tuz oluşturabilirler. Halkanın 3 numaralı konumuna, fenil halkası gibi karbon-azot ikili bağı ile konjugasyon yapan süstitüentlerin gelmesi bileşiğin bazikliğini azaltmaktadır [95, 119].

### 2.7.2. Kimyasal özellikleri

#### 2.7.2.1. 2-Pirazolin halkasının pirolizi

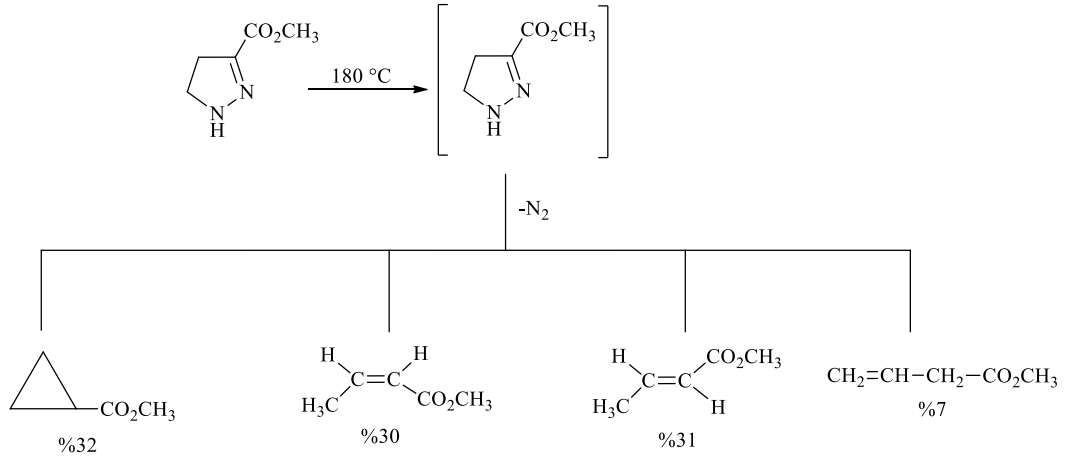
2-Pirazolinlerin yüksek sıcaklıklarda halka yapılarının bozulması sonucu önce 1-pirazolinler daha sonra ise siklopropan türevleri ve olefinler gibi parçalanma ürünleri meydana gelir (Şekil 2.82). Eğer piroliz,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış karbonil bileşiği ve hidrazin kondenzasyonu ile oluşan 2-pirazolinden başlamışsa bu reaksiyon, Kishner siklopropan sentezi olarak adlandırılmaktadır. 1-Pirazolinlerin termal dekompozisyonu stereospesifiktir, 2-pirazolinlerde ise stereoisomer siklopropan karışımları oluşmaktadır [112, 113, 120, 121].



Şekil 2.82. 2-Pirazolinin pirolizi

3-Karbametoksi-2-pirazolinin 180 °C'de pirolizi sonucu çeşitli ürünler meydana gelmiştir (Şekil 2.83) [122].

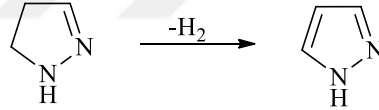




**Şekil 2.83.** 3-Karbametoksi-2-pirazolinin pirolizi

#### 2.7.2.2. 2-Pirazolin halkasının oksidasyonu

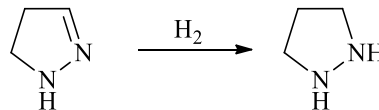
2-Pirazolin türevi bileşikler oksidasyonla pirazol türevlerine dönüşürler (Şekil 2.84). Bu amaçla brom,  $\text{KMnO}_4$  (potasyum permanganat),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOOH}$  (perbenzoik asit),  $\text{CH}_3\text{COOOH}$  (perasetik asit),  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$  (kurşun tetrasetat) gibi ajanlar kullanılır. Genelde kullanılan çözücü kloroform veya karbon disülfürdür [123-125].



**Şekil 2.84.** Pirazolin halkasının oksidasyonu sonucu oluşan pirazol halkası

#### 2.7.2.3. 2-Pirazolin halkasının redüksiyonu

Pirazolin halkasının redüksiyonu sonucu pirazolidin halkası oluşmaktadır (Şekil 2.85). Redüksiyon Raney nikel katalizörlüğünde veya palladyum/karbon katalizörlüğünde hidrojen ile, butanol içerisinde sodyum ile gerçekleştirilebilir [95, 126].

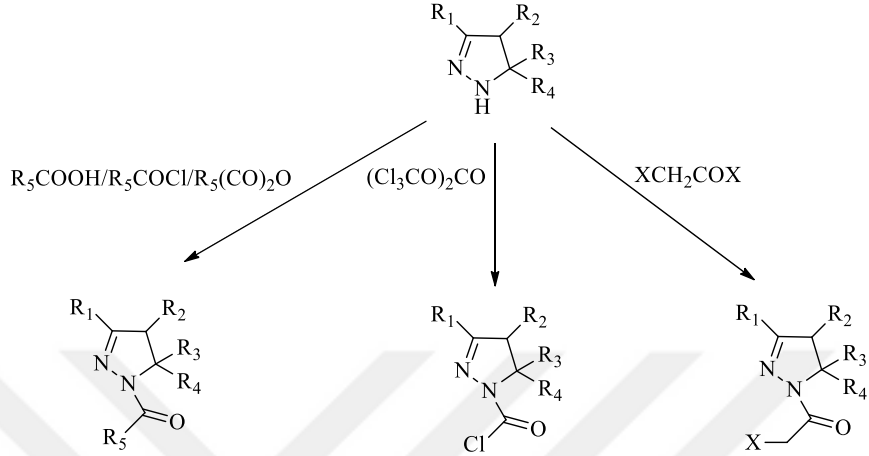


**Şekil 2.85.** Pirazolin halkasının redüksiyonu sonucu oluşan pirazolidin halkası

#### 2.7.2.4. 2-Pirazolin halkasının bazı sübtitüsyon reaksiyonları

Bir numaralı konumlarında sübtitüent bulunmayan 2-pirazolin türevleri, sekonder aminlere ait sübtitüsyon reaksiyonlarını verirler; karboksilli asit, asit klorür ve

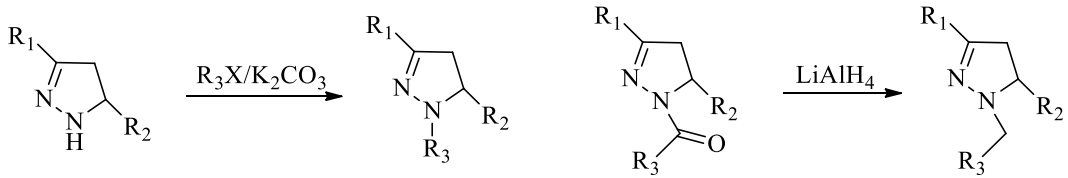
anhidritleriyle 1-açıl-2-pirazolinleri, bis(triklorometil)karbonat (trifosgen) ile 1-karbamoil klorür, halo asetilhalojenürler ile 1-haloasetil-2-pirazolin türevlerini meydana getirirler (Şekil 2.86) [119].



$R_1 = \text{H, alkil, aril, açil}; R_2 = \text{H, alkil, aril}; R_3 = \text{H, alkil}; R_4 = \text{H, alkil, aril, açil}; R_5 = \text{H, alkil, aril, sikloalkil}; X = \text{Cl, Br}$

**Şekil 2.86.** 1-Nonsübstitüe-2-pirazolinlerin sübstitüsyon reaksiyonları

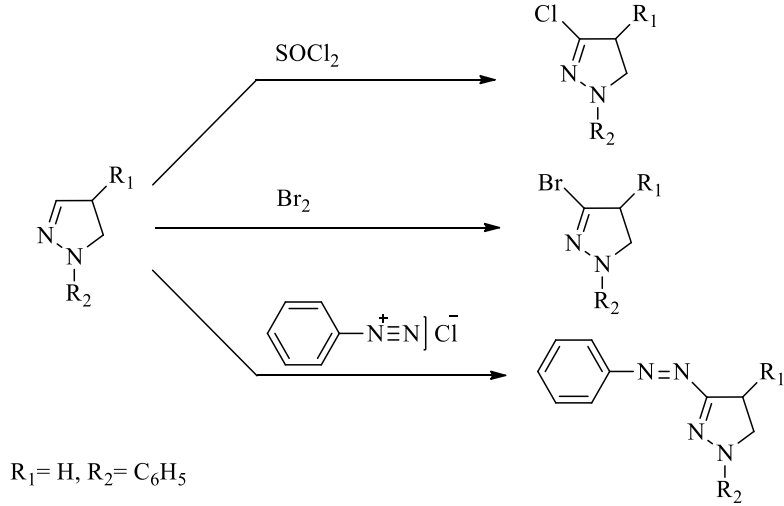
2-Pirazolin türevlerinin sodyum/potasyum karbonat varlığında alkil veya aril halojenürlerle reaksiyonu ve ayrıca 2-pirazolinlerin açıl türevlerinin redüksiyonuyla 1-alkil veya 1-aril 2-pirazolin türevleri elde edilir (Şekil 2.87) [127, 128].



$R_1, R_2 = \text{H, aril}; R_3 = \text{alkil, aril}; X = \text{Cl, Br, I}$

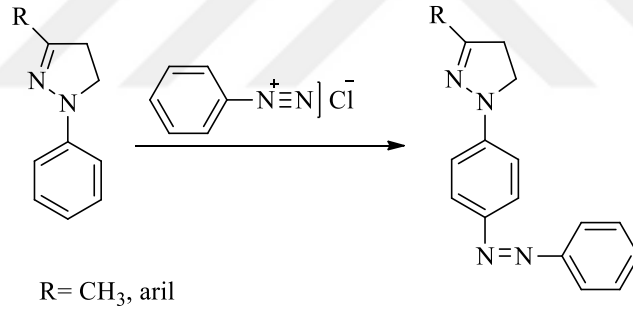
**Şekil 2.87.** 2-Pirazolin türevlerinin alkilasyonu/açılısyonu ve 2-pirazolinlerin açıl türevlerinin indirgenmesi

2-Pirazolinlerin üçüncü konumunda sübstitüent bulunmuyorsa, 1-sübstitüe-2-pirazolin türevlerinde elektrofilik katım tepkimeleri üç numaralı konumdan gerçekleşir (Şekil 2.88) [95, 129].



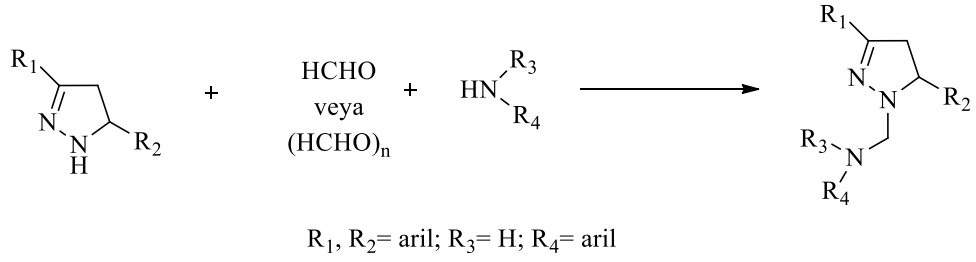
**Şekil 2.88.** 1-Süstitüe-2-pirazolinlerin elektrofilik katım tepkimeleri

2-Pirazolin türevlerinin üçüncü konumunda süstitüsyon varsa ve tepkimeye arildiazonyum tuzları sokulursa, tepkime 2-pirazolin halkasının birinci konumunda bulunan fenil halkasının para konumundan gerçekleşir (Şekil 2.89) [130].



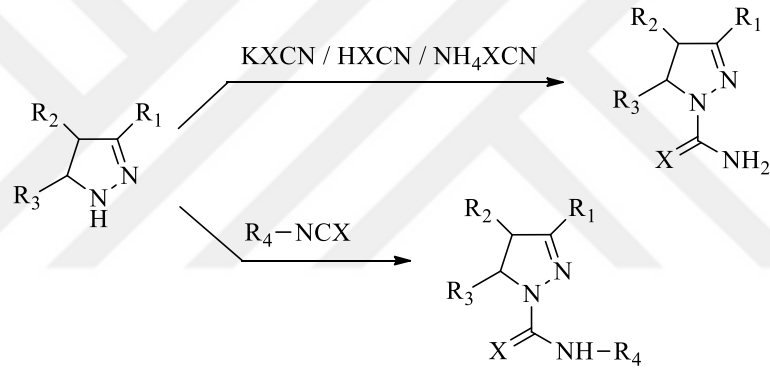
**Şekil 2.89.** 3-Süstitüe-1-fenil-2-pirazolinlerin benzendiazonyum klorür ile tepkimesi

2-Pirazolinlerin formaldehit/*p*-formaldehit varlığında aminler ile reaksiyonu sonucu Mannich bazları olan 1-süstitüeaminometil-2-pirazolin türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.90) [131].



**Şekil 2.90.** 2-Pirazolinlerden Mannich bazlarının sentezi

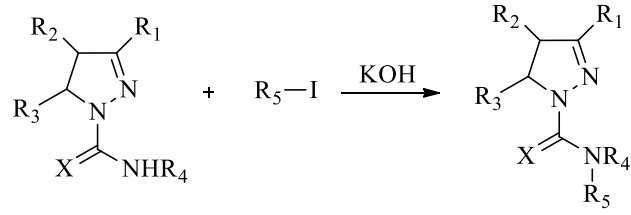
2-Pirazolinler potasyum siyanat ya da siyanik asit ile 1-karbamoil-2-pirazolin, amonyum tiyosiyanat ile 1-tiyokarbamoil-2-pirazolin, alkil/aril izosiyanat/izotiyosiyanatlar ile *N*-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerini verirler (Şekil 2.91) [119].



$R_1, R_2, R_3 = \text{H, alkil, sikloalkil, aril, açil}; R_4 = \text{alkil, aril}; X = \text{O, S}$

**Şekil 2.91.** 1-Karbamoil/1-tiyokarbamoil-, *N*-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi

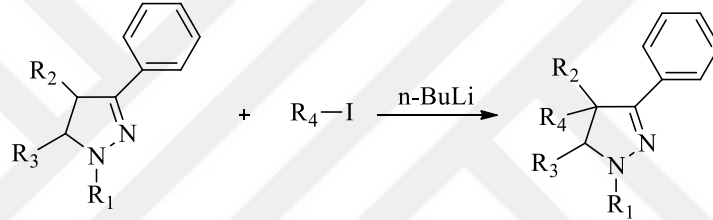
1-(Sübstitü)karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin potasyum hidroksit varlığında alkil iyodürler ile reaksiyonu sonucunda *N,N*-disübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevi bileşikler oluşmaktadır (Şekil 2.92) [132].



$R_1 = \text{aril}$ ;  $R_2, R_3, R_4 = \text{H, aril}$ ;  $R_5 = \text{alkil, sikloalkil}$ ;  $X = \text{O, S}$

**Şekil 2.92.** *N, N-disübstitüe karbamoil/tyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi*

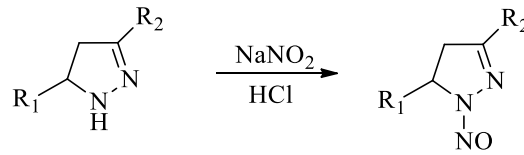
1,3,4,5-Tetrasübstitüe-2-pirazolinlerin *n*-bütilityum (*n*-BuLi) varlığında alkil iyodürler ile alkilasyonunun dört numaralı konumdan gerçekleştiği bildirilmiştir (Şekil 2.93) [133].



$R_1 = \text{alkil, aril}$ ;  $R_2, R_3 = \text{aril}$ ;  $R_4 = \text{alkil, aralkil}$

**Şekil 2.93.** *1,3,4,5-Tetrasübstitüe-2-pirazolinlerin n-bütilityum varlığında alkilasyonu*

2-Pirazolin türevlerinin HCl varlığında sodyum nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) ile tepkimesinden 1-nitrozo-2-pirazolinler elde edilmiştir (Şekil 2.94) [134].



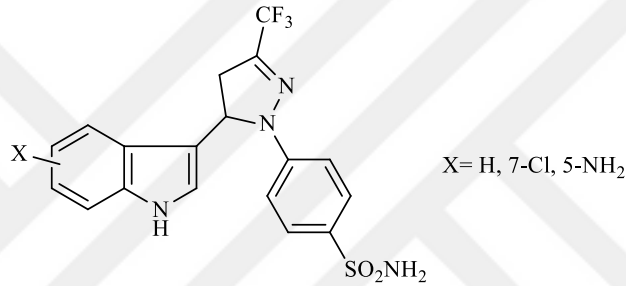
$R_1, R_2 = \text{aril}$

**Şekil 2.94.** *1-Nitrozo-2-pirazolinlerin sentezi*

## 2.8. Siklooksijenaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren 2-Pirazolin Türevleri

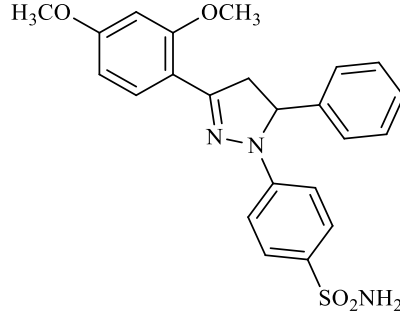
Reddy vd., (2008) bir çalışmada aminosülfonil grubu taşıyan çeşitli pirazolin türevleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin COX ve lipooksijenaz (5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX) enzimleri üzerinde dual inhibitör etkinlikleri incelenmiştir.

Bileşiklerden bazıları COX-2 enzimini selektif olarak inhibe etmiştir. Daha sonra en aktif bileşik 4-[5-(1*H*-indol-3-il)-3-triflorometil-4,5-dihidropirazol-1-il]-benzensülfonamid bileşiği (Şekil 2.95) kolon kromatografisi ile enantiyomerlerine ayrılmış, elde edilen her bir enantiyomerin COX enzimleri üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlara göre *l*-izomerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuş. Bu sonuca göre saf enantiyomerin rasemik karışıma göre COX-2 katalitik bölgesi ile daha yüksek bağlanma afinitesi gösterebileceği düşünülmüştür. Çalışmanın devamında ayrıca bu bileşikteki şiral merkez aromatik hale getirilmiş, pirazolin halkası pirazol halkasına dönüştürülmüştür. Aktivite sonuçlarına göre kimyasal yapıdaki bu değişim aktiviteyi ortadan kaldırmıştır [135].



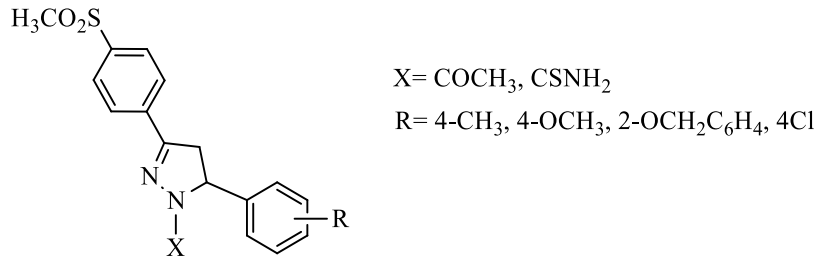
Şekil 2.95. 4-[5-(1*H*-İndol-3-il)-3-triflorometil-4,5-dihidropirazol-1-il]-benzensülfonamid bileşiği

Rathish vd., (2009) bir seri aminosülfonil grubu taşıyan 2-pirazolin türevi bileşik sentezlemişlerdir. *In vivo* antiinflamatuar aktivite çalışmalarına göre en yüksek etkili dört bileşik siklooksijenaz inhibisyonu açısından değerlendirilmiştir. Bu bileşikler 0.05 µM konsantrasyonda COX enzimleri üzerinde çeşitli oranlarda inhibisyon göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin ülserojenik olmadıkları yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. **3m** kodlu bileşiğin (Şekil 2.96) en yüksek inhibisyonu gösterdiği ancak bu etkisinin selektif olmadığı belirlenmiştir [136].



Şekil 2.96. 3m kodlu bileşik

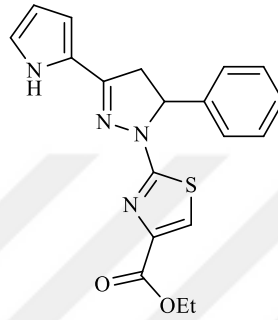
Fioravanti vd., (2010) tarafından yapılan bir çalışmada *N*-süstitüe-3,5-difenil-2-pirazolin türevleri (Şekil 2.97) sentezlenmiş ve COX enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. Aktivite sonuçlarına göre bileşiklerin COX-1 enzimine karşı inhibitör etkisinin olmadığı, ancak bileşiklerden bazılarının belli oranda COX-2 enzimini inhibe ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar pirazolin halkasının üçüncü karbonuna bağlı fenil grubunun aktiviteyi arttırmadaki önemini bir kez daha göstermiştir. Ayrıca aktivitenin değişip değişmediğini ölçmek amacıyla C5'te bulunan iki aril grubunun arasına bir metilen grubu yerleştirilmiş; elde edilen yeni türevlerin COX-2 selektif olduğu ve aktivitesinin referanslardan daha düşük olduğu görülmüştür [137].



Şekil 2.97. 1-*N*-süstitüe-3,5-difenil-2-pirazolin türevi bileşikler

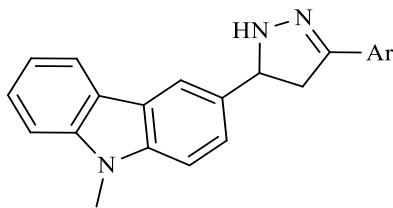
Carradori vd., (2012) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri karbazol-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin *in vitro* siklooksijenaz inhibisyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bileşiklerin hiçbiri COX-2 enzimi üzerinde inhibisyon göstermemiş, bazı bileşikler COX-1 enzimi üzerine referans ilaçlardan (indometazin, diklofenak) daha fazla selektivite göstermişlerdir. Pirazolin halkasının beşinci konumunda bulunan karbona fenil ve 4-florofenil halkalarının bağlandığı durumda, üçüncü konumda bulunan

karbona heteroaril grubunun bağlanması COX-1 enzimine karşı inhibisyonu arttırdığı belirlenmiştir. Seri içinde etil 2-(5-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)-tiyazol-4-karboksilat bileşiği (Şekil 2.98) COX-1 enzimine karşı  $IC_{50} = 29,60 \pm 1,58 \mu M$  değeri ile en güçlü inhibisyonu göstermiştir. Bu bileşiğin selektivitesinin ( $SI > 3,4$ ) ise indometazin ( $SI = 2,9$ ) ve diklofenaktan ( $SI = 1,3$ ) daha yüksek olduğu belirlenmiştir [138].



**Şekil 2.98.** Etil 2-(5-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)-tiyazol-4-karboksilat

Bandgar vd., (2012) bir seri karbazol-pirazolin bileşikleri sentezlemiş ve antienflamatuvar ve antioksidan ajanlar olarak araştırmışlardır. Bileşiklerin çoğu COX-2 enzimine karşı daha selektif inhibisyon göstermiştir. Bu bileşiklerin yapı aktivite çalışması, genel olarak aromatik halka üzerindeki elektron veren grupların, elektron çeken gruplara göre COX-2 inhibisyonunu arttırdığını ortaya çıkarmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **5b**, **5c** ve **5d** (Şekil 2.99) COX-2 enzimine karşı selektif inhibitör etki göstermiştir. Yapı-aktivite çalışmalarına göre aromatik halkada elektron veren grupların bulunması COX-2 inhibisyonunu elektron çeken grupların bulunmasına göre arttırmıştır. Yapısında metoksi grubu bulunan bileşikler serideki en aktif bileşikler olarak bulunmuştur [85].

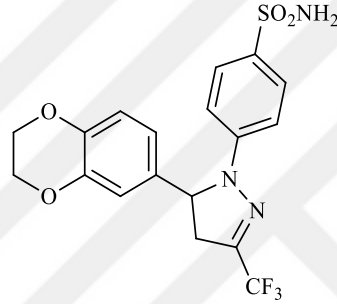


Bileşik	Ar
<b>5b</b>	4-metoksifenil
<b>5c</b>	3,4-dimetoksifenil
<b>5d</b>	2,3,4-trimetoksifenil

**Şekil 2.99.** COX-2 selektif karbazol-pirazolin bileşikleri

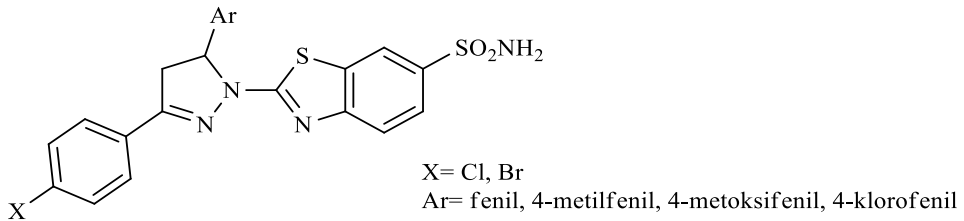


Yu vd., (2014) tarafından yılında yapılan bir çalışmada selekoksibten hareketle pirazolin halkası taşıyan COX-2 and B-Raf inhibitörü bazı bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite sonuçlarına göre 4-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(triflorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzen sülfonamid bileşiğinin (Şekil 2.100) COX-2 enzimine karşı yüksek selektivite ile IC<sub>50</sub>= 0,008 µM düzeyinde etki gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan modelleme çalışmalarında, triflorometil grubunda bulunan bir florun Arg120 ile hidrojen bağı yaptığı, amino grubunun ise Leu352 ile hidrojen bağı yaptığı bulunmuştur. Serideki en aktif bileşiklerin yapısında aminosülfonil farmakofor grubunun bulunduğu gözlenmiştir [139].



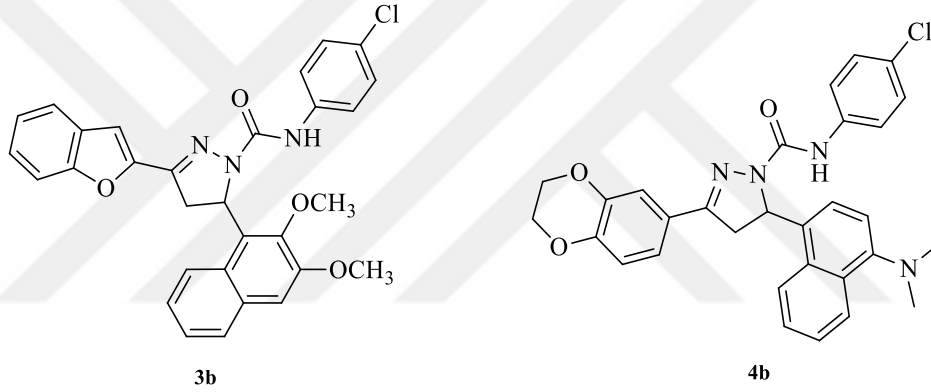
**Şekil 2.100.** 4-(5-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(triflorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzen sülfonamid bileşiği

Kharbanda vd., (2014) bir seri benzotiyazol halkası taşıyan pirazolin bileşikleri (Şekil 2.101) sentezlemiş ve bileşiklerin antiinflamatuvar etkinliklerini incelemişlerdir. Seri içindeki bazı bileşiklerin COX-2 inhibisyonu (%44,7-49,1) selekoksib (%73,1) ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur [140].



**Şekil 2.101.** Benzotiyazol halkası taşıyan pirazolin bileşikleri

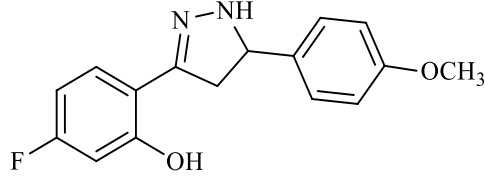
Bukhari vd., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri şalkon ve pirazolin türevi bileşik sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bu bileşiklerin sPLA<sub>2</sub>-V, COX-1, COX-2 ve pro-enflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın salınımı üzerine inhibitör etkileri incelenmiştir. Bileşikler arasında **4b** ve **3b** kodlu bileşiklerin (Şekil 2.102) sırasıyla COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı en yüksek inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sonuçlara göre klorofenil süstitüsyonunun inhibisyon üzerine aktiviteyi arttırıcı yönde etki ettiği bulunmuştur. Ayrıca benzodioksan halkası içeren bileşiklerin benzofuran halkası içeren bileşiklere göre COX-1 enzimine karşı daha güçlü inhibitör etkisi olduğu tespit edilmiştir. Dimetilamino grubunun süstitüsyonu da COX-1 enzimine karşı inhibisyonun artmasını sağlamıştır [141].



**Şekil 2.102.** 3-Benzofuran-2-il-5-(2,3-dimetoksi-naftalen-1-il)-4,5-dihidro-pirazol-1-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amid (**3b**) ve 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioksin-6-il)-5-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-4,5-dihidro-pirazol-1-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amid (**4b**) bileşikleri

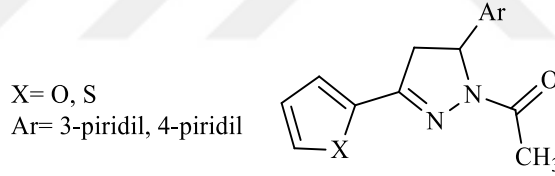
Abdellatif vd., (2015a) tarafından yapılan bir çalışmada 4'-floro-2'-hidroksişalkon ve bunların dihidropirazol türevleri sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bileşiklerin antioksidan, antienflamatuvar ve analjezik etkileri incelenmiştir. 3-(4-Floro-2-hidroksifenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol bileşiği (Şekil 2.103) COX-2 enzimine karşı IC<sub>50</sub>= 0,93  $\mu$ M ve Sİ= 18,79 ile pirazolin türevleri arasında referans ilaç selekoksib (COX-2 IC<sub>50</sub>= 0,43  $\mu$ M, Sİ= 35,51) ile kıyaslandığında en etkili bileşik olarak belirlenmiştir. Moleküler docking çalışması bu bileşiğin diğerlerine göre COX-2 aktif bölgesi ile en iyi etkileşimleri göstererek en kararlı enzim-inhibitör kompleksini oluşturduğunu ortaya koymuştur. Şalkon ve ilgili pirazolin türevinin biyolojik aktiviteleri değerlendirildiğinde şalkon türevinin siklizasyonu sonucu elde edilen ilgili pirazolin

türevinin antienflamatuvar ve analjezik etkileri sürdürmek veya artırmak için gerekli olduğu düşünülmüştür [142].



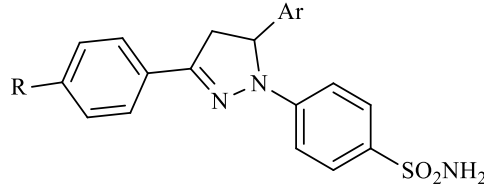
**Şekil 2.103.** 3-(4-Floro-2-hidroksifenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol bileşiği

Abdellatif vd., (2015b) tarafından yapılan bir çalışmada pirazol, pirazolin veya piridin halkasını taşıyan üç seri bileşik sentezlenmiş ve *in vivo* antienflamatuvar ve *in vitro* COX-1 ve COX-2 inhibisyonu etkinlikleri incelenmiştir. Pirazol ve pirazolin bileşiklerinin COX-2 enzimine karşı siyanopiridin analoglarına göre daha selektif olduğu bulunmuştur. Pirazolin türevlerinin (Şekil 2.104) COX-2 enzimine karşı selektivitelerinin (Sİ= 4,3-8,4) aspirin (Sİ= 0,1) ve ibuprofenden (Sİ= 2,6) fazla, selekoksibten (Sİ= 110) daha az olduğu tespit edilmiştir [143].



**Şekil 2.104.** Pirazolin türevi bileşikler

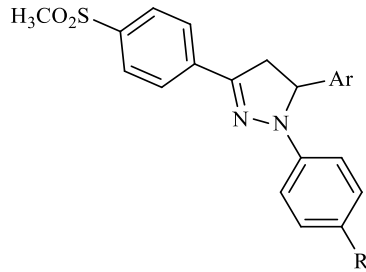
Abdellatif vd., (2015c) tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada bir seri yeni 1,3,5-triarilpirazolin türevleri (Şekil 2.105) sentezlenmiş ve *in vivo* antienflamatuvar ve *in vitro* COX inhibisyonu etkinlikleri incelenmiştir. Bileşikler arasında bazılarının COX-1 (IC<sub>50</sub>= 3,6-5,1 µM) ve COX-2 (IC<sub>50</sub>= 0,84-1,15 µM) enzimlerine karşı selekoksibten (IC<sub>50</sub>= 9,7 ve 1,33 µM sırasıyla COX-1 ve COX-2) daha güçlü inhibitör etkisinin olduğu görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin COX-2 selektivite indekslerinin de selekoksible kıyaslandığında orta düzeyde olduğu bulunmuştur [144].



Bileşik	R	Ar
<b>13f</b>	NO <sub>2</sub>	2-tiyenil
<b>13j</b>	izobütil	4-F-fenil
<b>13k</b>	izobütil	2-furil
<b>13l</b>	izobütil	2-tiyenil

**Şekil 2.105.** 1,3,5-triarylpirazolin türevi bileşikler

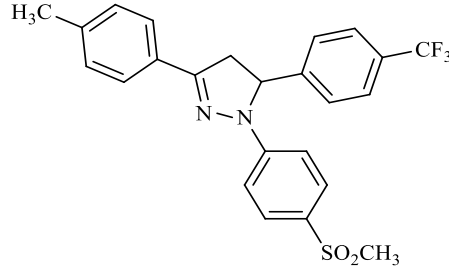
Abdellatif vd., (2015d) bir seri aminosülfonil ve metilsülfonil farmakofor gruplarını içeren 1,3,5-triarilpirazolin türevleri sentezlemiş ve COX inhibisyonu ve antienflamatuvar etkinlikleri açısından incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler COX-1 enzimine karşı zayıf inhibisyon gösterirken (IC<sub>50</sub>= 4,7-12,3 µM), COX-2 enzimine karşı daha güçlü inhibisyon sergilemişlerdir (IC<sub>50</sub>= 0,98-5,94 µM). Ayrıca bileşiklerin COX-2 Sİ= 2,21–5,0 aralığında olduğu tespit edilmiştir. **8a**, **8h**, **8l** ve **8n** kodlu bileşiklerin (Şekil 2.106) selektivitesinin (>4) selekoksibe (7,6) en yakın olduğu belirlenmiştir. Yapı aktivite çalışmaları, selekoksibteki triflorometil grubunun aril grubu ile değişiminin aktiviteyi etkilemediğini ancak COX-2 enzimine karşı selektiviteyi düşürdüğünü göstermiştir [145].



Bileşik	Ar	R
<b>8a</b>	fenil	COOH
<b>8h</b>	2-tiyenil	COOH
<b>8l</b>	3-metoksifenil	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
<b>8n</b>	3,4-	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

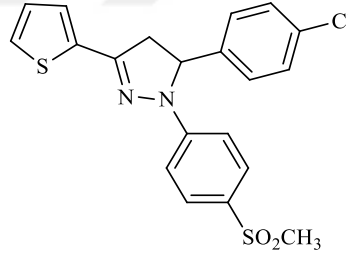
**Şekil 2.106.** Aminosülfonil ve metilsülfonil gruplarını içeren 1,3,5-triarilpirazolin türevi bileşikler (**8a**, **8h**, **8l**, **8n**)

Abdellatif vd., (2015e) tarafından yapılan bir çalışmada aminosülfonil/metilsülfonil grubu içeren yeni pirazolin ve pirazol türevleri sentezlenmiş ve COX enzimleri üzerinde inhibitör ve antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Biyolojik aktivite testlerine göre bileşikler COX-2 enzimine karşı daha yüksek inhibitör etki göstermişlerdir. 1-(4-Metansülfonilfenil)-3-(*p*-tolil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiği (Şekil 2.107) COX-2 enzimine karşı IC<sub>50</sub>= 1,11 µM değeri ve Sİ= 5,95 ile en selektif pirazolin türevi olarak belirlenmiştir [146].



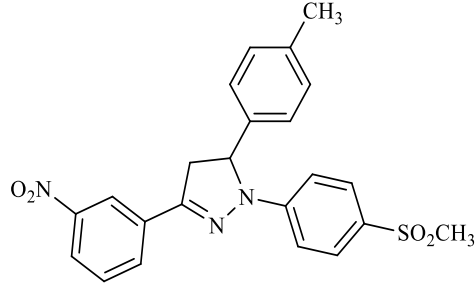
**Şekil 2.107.** 1-(4-Metansülfonilfenil)-3-(p-tolil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol

Abdellatif vd., (2016f) tarafından yürütülen bir çalışmada metilsülfonil grubu taşıyan 1,3,5-triarilpirazolin bileşikleri sentezlenmiş ve *in vitro* COX inhibisyonu ve *in vivo* antienflamatuvar etkileri incelenmiştir. Tüm bileşiklerin COX-2 enzimine karşı daha selektif olduğu bulunmuştur. 5-(4-Klorofenil)-1-(4-metansülfonilfenil)-3-tiyofen-2-il-4,5-dihidro-1H-pirazol bileşiğinin (Şekil 2.108)  $IC_{50}= 0,38 \mu M$  ve  $SI= 10,23$  değeri ile COX-2 enzimini selektif olarak inhibe etmiş selekoksib ile kıyaslandığında ( $SI= 9,29$ ) seri içindeki en aktif bileşik olarak bulunmuştur. Pirazolin halkasının 2-tiyenil ile süstitüe olması aktiviteyi, 2-furil ile süstitüe olmasından daha çok artırmıştır [147].



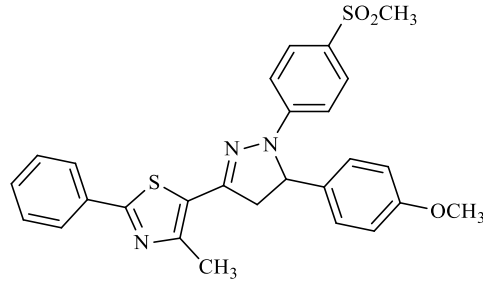
**Şekil 2.108.** 5-(4-Klorofenil)-1-(4-metansülfonilfenil)-3-tiyofen-2-il-4,5-dihidro-1H-pirazol

Abdellatif vd., (2016g) bir seri metilsülfonil farmakofor grubu içeren pirazolin bileşikleri sentezlemiş ve COX inhibisyonu, antienflamatuvar ve ülserojenik etkileri açısından incelemiştir. Tüm bileşiklerin COX-2 enzimine karşı daha etkili olduğu bulunmuştur. 1-(4-Metansülfonilfenil)-5-(4-metilfenil)-3-(3-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol bileşiği (Şekil 2.109)  $IC_{50}= 1,3 \mu M$  ve  $SI= 5,23$  değeri ile selekoksib ile kıyaslandığında ( $COX-2 IC_{50}= 1,3 \mu M$ ,  $SI= 6,07$ ) en selektif COX-2 inhibitörü olarak belirlenmiştir [148].



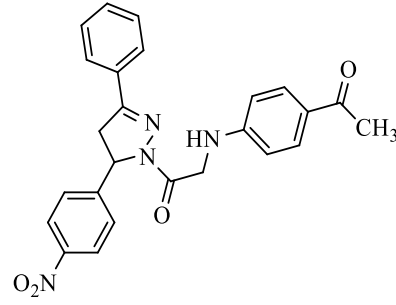
**Şekil 2.109.** 1-(4-Metansülfonilfenil)-5-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol bileşiği

Abdelall vd., (2016a) bir seri 1,5-diaril pirazol ve 1,5-diaril pirazolin türevi bileşik sentezlemiş ve dual COX-2 ve 15-LOX inhibitörleri olarak tasarlamışlardır. (S)-4,5-Dihidro-5-(4-metoksifenil)-3-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1H-pirazol (Şekil 2.110) bileşiğinin pirazolin türevleri arasında COX-2 enzimine karşı en etkili türev olduğu ve  $IC_{50} = 1,14 \mu M$  ve  $SI = 5,08$  ile referans ilaç selekoksibten ( $SI = 4,93$ ) daha selektif olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin yapısında bulunan yüksek lipit afinitesini sağlayan farmakofor metilsülfonil grubunun bileşiğin yüksek partiyon katsayısına ( $cLogP = 4,72$ ) sahip olmasını açıkladığı düşünülmüştür [149].



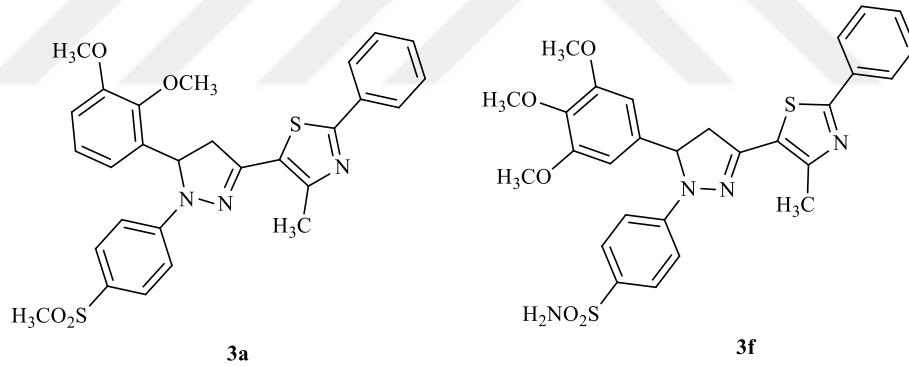
**Şekil 2.110.** (S)-4,5-Dihidro-5-(4-metoksifenil)-3-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1H-pirazol

Abdel-Sayed vd., (2016) tarafından yapılan bir çalışmada yapısında pirazolin halkası taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve antienflamatuvar, analjezik, *in vitro* COX inhibisyonu etkinlikleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında 1-[2-(4-asetilfenilamino)asetil]-4,5-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-1H-pirazol bileşiğinin (Şekil 2.111)  $IC_{50} = 10 \mu M$  değeri ile COX-2 enzimi üzerinde inhibisyon gösterdiği ve ülserojenik olmadığı bildirilmiştir. Moleküler docking çalışması bu bileşiğin COX-2 bağlanma bölgesi ile gereken etkileşimleri yaptığını göstermiştir [150].



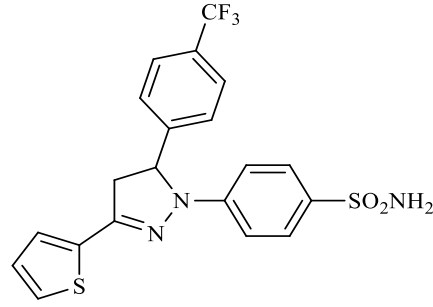
**Şekil 2.111.** 1-[2-(4-Asetilfenilamino)asetil]-4,5-dihidro-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-1H-pirazol

Abdelall vd. (2016b) yılında yapılan bir çalışmada 1,5-diaril pirazolin ve 1,5-diaril pirazol türevleri COX-2 ve 15-LOX inhibitörleri olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler COX-1 enzime karşı zayıf inhibisyon gösterirken COX-2 enzime karşı daha yüksek inhibisyon göstermişlerdir. **3a** (Sİ= 5,20) ve **3f** (Sİ= 5,09) kodlu bileşikler (Şekil 2.112) COX-2 enzime karşı selekoksibten (Sİ= 4,93) daha selektif inhibisyon göstermiştir [151].



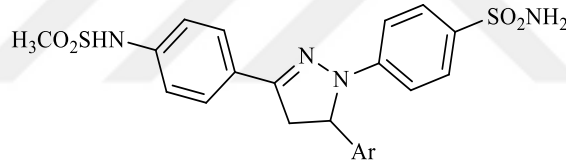
**Şekil 2.112.** COX-2 selektif **3a** ve **3f** bileşikleri

Abdellatif vd., (2016h) yılında yapılan bir çalışmada 1,3,5-triarilpirazolin ve 1,5-diarilpirazol türevleri sentezlenmiş ve *in vitro* siklooksijenaz inhibisyonu ve *in vivo* antienflamatuvar etkinlikleri açısından incelenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bütün bileşiklerin COX-2 enzime karşı daha selektif olduğu belirlenmiştir. 4-[3-Tiyofen-2-il-5-(4-triflorometil-fenil-4,5-dihidro-pirazolil)]-benzensülfonamid bileşiği (Şekil 2.113) en selektif bileşik olarak belirlenmiştir [152].



**Şekil 2.113.** 4-[3-Tiyofen-2-il-5-(4-triflorometil-fenil-4,5-dihidro-pirazolil)-benzensülfonamit

Alsayed vd., (2017) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri 4,6-diaril-3-siyanopiridin ve 1,3,5-triaril-2-pirazolin bileşiği sentezlenmiş ve *in vivo* antienflamatuvar ve *in vitro* COX inhibisyonu etkinlikleri incelenmiştir. Pirazolin bileşikleri (Şekil 2.114) COX-2 enzimine karşı daha fazla inhibisyon sergilemişlerdir. Pirazolin halkasının beşinci konumunda fenil, 4-florofenil, veya furil halkaları bulunan bileşiklerin en selektif oldukları bulunmuştur [153].



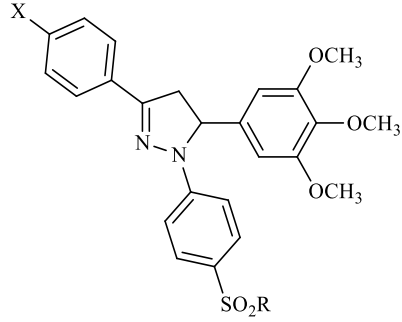
Ar= fenil, 4-metilfenil, 4-klorofenil, 4-florofenil, 2-furil, 2-tiyenil

**Şekil 2.114.** COX-2 selektif pirazolin bileşikleri

Abdellatif vd., (2017) tarafından yapılan bir çalışmada aminosülfonil/metilsülfonil farmakofor gruplarını içeren çeşitli pirazolin türevleri sentezlenmiş ve siklooksijenaz inhibisyonu, antienflamatuvar ve analjezik aktiviteleri ve ülserojenik etkileri incelenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarına göre bileşikler COX-2 enzimine karşı COX-1'e göre daha fazla selektivite göstermişlerdir. 3,4,5-Trimetoksifenil grubu taşıyan **10a**, **10b**, **10g** ve **10h** kodlu bileşikler (Şekil 2.115) COX-2 enzimine karşı selekoksibten (Sİ= 8,60) daha fazla selektivite göstermiş (sırasıyla Sİ= 9,64, 15,50, 8,82, 9,21) ve en selektif COX-2 inhibitörleri olarak belirlenmişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin ülserojenik etkisinin (sırasıyla Üİ= 2,68, 1,20, 2,63, 2,66) selekoksibten (Üİ= 2,90) daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, pirazolin halkasının beşinci konumundan 3,4,5-



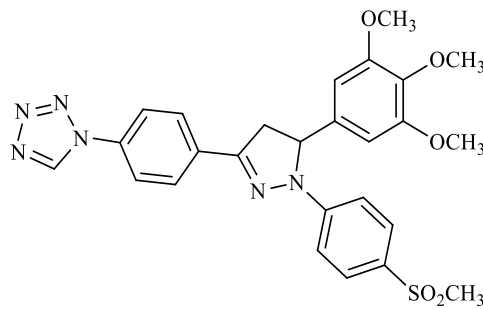
trimetoksifenil ile süstitüsyonunun COX-2 selektivitesi için önemli olduğu düşünölmüştür [154].



Bileşik	X	R
<b>10a</b>	Br	NH <sub>2</sub>
<b>10b</b>	Cl	NH <sub>2</sub>
<b>10g</b>	Br	CH <sub>3</sub>
<b>10h</b>	Cl	CH <sub>3</sub>

Şekil 2.115. 10a, 10b, 10g ve 10h kodlu bileşikler

Lamie vd., (2017) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri tetrazol türevi bileşik sentezlenmiş ve siklooksijenaz inhibisyonu ve antiinflamatuvar etkinlikleri açısından incelenmiştir. Pirazolin halkası içeren türevler arasında 1-{4-[1-(4-metansülfonil)fenil]-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil}-1H-tetrazol bileşiğı (Şekil 2.116) COX-2 enzimine karşı IC<sub>50</sub>= 0,11 µM değeri ve Sİ= 35,18 ile en etkili ve selektif pirazolin türevi olarak belirlenmiştir. Selekoksinin ülserojenik indeksi 0,50 iken, bu bileşiğın ülserojenik indeksi 0,75 olarak bulunmuştur [155].



Şekil 2.116. 1-{4-[1-(4-Metansülfonil)fenil]-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil}-1H-tetrazol bileşiğı

### 3. GEREÇLER

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2,3-Diklorobenzaldehit	: Merck, Almanya
2,4-Diflorobenzaldehit	: Merck, Almanya
2,4-Diklorobenzaldehit	: Merck, Almanya
2-Kloro-6-florobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-Florobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Florobenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-Fenoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
3,4-Metilendioksibenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Aminobenzensülfonamit	: Merck, Almanya
4-Etoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich, Almanya
4'-(Metilsülfonil)asetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzaldehit	: Acros, Belçika
COX-1 inhibitor screening kit	: Milpitas, CA, USA
COX-2 inhibitor screening kit	: Milpitas, CA, USA
DMF	: Sigma-Aldrich, Almanya
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Merck, Almanya
EDTA	: Sigma, Almanya
Etanol	: Tekim, Türkiye
Hidrazin hidrat	: Alfa Aesar, ABD
Kloroasetil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
MTT Boyası	: Sigma, Almanya
NIH3T3 Hücre Hattı	: ATCC, ABD

Sodyum hidroksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Tripsin	: Sigma, Almanya

### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Mikroplaka okuyucu	: BioTek-Synergy H1 ABD
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Precision XS ABD
Steril Kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

## 4. YÖNTEMLER

### 4.1. Sentez Çalışmaları

#### 4.1.1. 2-Kloro-*N*-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) sentezi (Yöntem A)

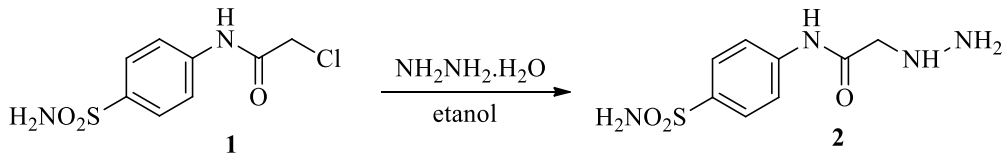
4-Aminobenzensülfonamit (10 g, 0,06 mol) DMF’de (20 mL) çözülmüş ve buz banyosunda soğutulmuştur. Kloroasetil klorür (ClCH<sub>2</sub>COCl) (4,77 mL, 0,072 mol) DMF’de (5 mL) çözünerek bir damlatma hunisine alınmıştır. ClCH<sub>2</sub>COCl çözeltisi, 4-aminobenzensülfonamitin buz banyosundaki çözeltisine sürekli karıştırarak damlalar halinde ilave edilmiştir. Damlatma tamamlandıktan sonra 4 saat kadar daha karıştırma işlemine devam edilmiştir. Elde edilen sentez karışımı içerisinde 10 mL buzlu su olan bir behere dökülüp çökmesi sağlanmıştır. Oluşan katı kütle süzülerek ortamdan alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.1) [156].



Şekil 4.1. 2-Kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamit (1) sentezi

#### 4.1.2. 2-Hidrazinil-*N*-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (2) sentezi (Yöntem B)

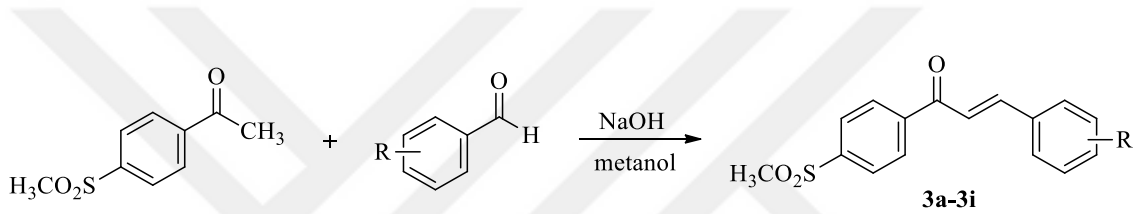
2-Kloro-*N*-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) (11,8 g, 0,048 mol) etanolde (100 mL) çözülmüş ve oda ısısında karıştırılmıştır. Hidrazin hidrat (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) (4,48 mL, 0,14 mol) ayırma hunisine konulup etanol (10 mL) ile seyreltildikten sonra ilk çözeltiliye karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. Damlatma tamamlandıktan sonra 5 saat kadar daha karıştırma işlemine devam edilmiştir. Bu süre sonunda çöken katı kütle süzülerek ortamdan alınmış ve hidrazin hidratın fazlası etanolle yıkanıp uzaklaştırılmıştır. Oluşan ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.2) [156].



Şekil 4.2. 2-Hidrazinil-*N*-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (2) sentezi

#### 4.1.3. 1-[4'-(Metilsülfonil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi (Yöntem C)

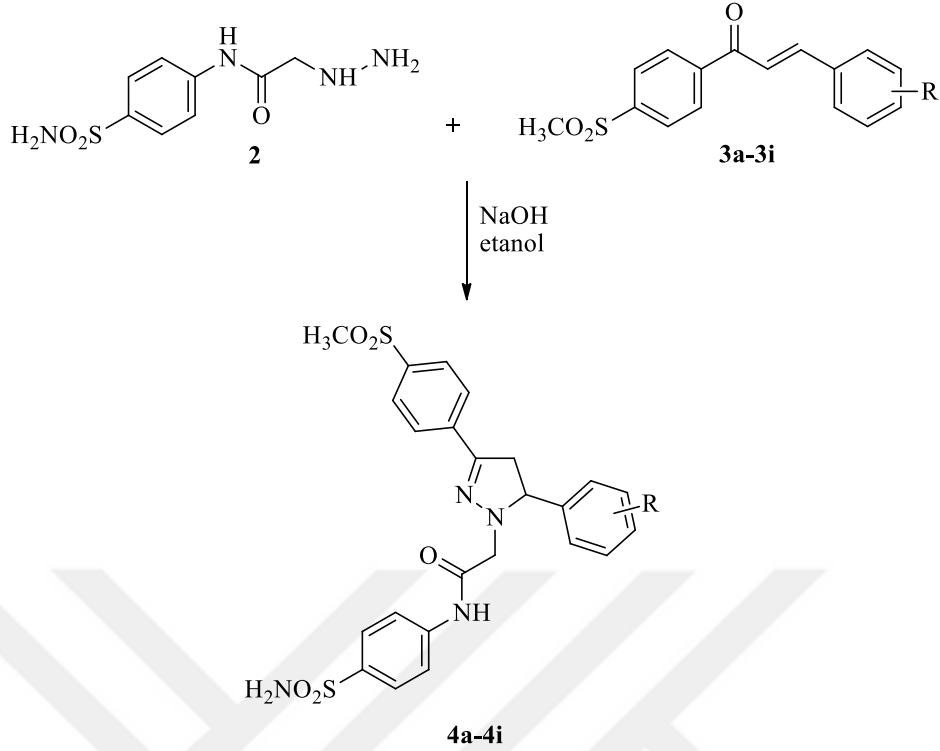
4'-(Metilsülfonil)asetofenon (1,4 g, 0,007 mol) metanolde (50 mL) çözülmüştür. Sodyum hidroksit (0,34 g, 0,008 mol) ilavesinin ardından çözeltinin yarım saat karışması sağlanmıştır. Süstitüe aldehit türevleri (0,07 mol) çözeltiye eklenmiş ve oda ısısında karıştırılmaya devam edilmiştir. Yaklaşık 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Çöken katı kütle süzülerek ortamdan alınmıştır. Ortamdan sodyum hidroksitin uzaklaştırılması için çökelek su ile yıkanmıştır. Elde edilen ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.3) [157].



Şekil 4.3. 1-(4-(Metilsülfonil)fenil)-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi

#### 4.1.4. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-süstitüefenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamid türevlerinin (4a-4i) sentezi (Yöntem D)

2-Hidrazinil-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamid (2) (0,003 mol) ve 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on (0,003 mol) türevi, sodyum hidroksit (0,004 mol) varlığında etil alkol (40 mL) içerisinde 12-18 saat arasında geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. İTK ile gerekli kontroller yapılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Oluşan çökelek süzülerek alınmış ve su ile yıkanmıştır. Ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.4) [158].



**Şekil 4.4.** 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolilfenil) asetamid türevlerinin (**4a-4i**) sentezi

## 4.2. İTK Çalışmaları

Sentez çalışmalarında gerçekleştirilen tüm reaksiyonların takibi İTK ile yapılmıştır. Reaksiyon ortamından belirli zaman aralıklarıyla alınan örnekler ve başlangıç maddeleri, etanolde çözülerek plağa uygulanmış ve tankta sürüklenmiştir. İTK çalışmalarında adsorban olarak seçilen silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Çözücü sistemi olarak da petrol eteri-etil asetat (3:1, 1:1) çözücü sistemi kullanılmıştır. Sürüklenme bitince UV ışık altında (dalga boyu 254 ve 366 nm) lekeler tespit edilmiş ve bileşiklerin  $R_f$  değerleri hesaplanmıştır.

## 4.3. Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları (E.N.) Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak belirlenmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara 0,5 cm kadar sentezlenen bileşiklerden konulmuş ve kılcal borular cihazın haznelerine yerleştirilmiştir. Bu işlemin ardından çalıştırılan cihazdan alınan görüntüler izlenerek EN tayini yapılmıştır.

#### 4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak alınmıştır.

#### 4.5. <sup>1</sup>H NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları, DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

#### 4.6. <sup>13</sup>C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları, DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde çözelti haline getirildikten sonra TMS'ye karşı Bruker 75 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

#### 4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması

**3a** ve **3h** bileşiklerinin Heteronükleer Tek-Kuantum Korelasyonu (HSQC) ve Heteronükleer çoklu bağ korelasyonu (HMBC) spektrumları, DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde çözüldürüldükten sonra NMR spektrometresinde alınmıştır.

#### 4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin asetonitril içerisindeki çözeltileri Shimadzu Sıvı Kromatografisi İyon Tuzaklı Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC-MS-IT-TOF) (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında ve elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

#### 4.9. Siklooksijenaz (COX) İnhibisyon Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin siklooksijenaz inhibitör etkileri araştırılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarının her aşamasında Milipor, Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilen distile su kullanılmıştır. Kullanılan bütün çözeltilerin taze hazırlanmasına ve hazırlandıktan sonra 1 hafta içerisinde tüketilmesine özen gösterilmiştir. Enzim inhibisyon çalışmasında hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar halinde ayrılması, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanması,

enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmesi işlemlerinde BioTek-Precision Power (Amerika Birleşik Devletleri) robotik pipetleme sisteminden yararlanılmıştır. Enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri, BioTek-Synergy H1 Microplate Reader (Amerika Birleşik Devletleri) cihazında yapılmıştır.

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin COX enzim inhibitör aktivitesi PGG<sub>2</sub>'nin florometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu BioVision COX-1 ve COX-2 Inhibitor Screening Kitleri (Milpitas, CA, USA) kullanılarak araştırılmıştır. Kitlerin içeriğinde COX tampon çözeltisi, DMSO içerisinde çözülmüş COX probu ve COX kofaktörü, araşidonik asit, NaOH, COX-1 ve COX-2 enzimleri bulunmaktadır.

Enzim inhibisyon çalışmaları için üç farklı çözelti grubu hazırlanmıştır. Bunlar: test bileşiklerinin çözeltileri, reaksiyon karışımı çözeltisi ve araşidonik asit/NaOH çözeltisi şeklindedir.

#### **4.9.1. Test bileşik çözeltilerinin hazırlanması**

Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, öncelikle ön tarama niteliğinde olan 10<sup>-3</sup> ve 10<sup>-4</sup> M'lık iki konsantrasyonda %2'lik DMSO içerisinde hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonda %50 ve daha fazla değerinde inhibisyon görüldüğü takdirde, 10<sup>-9</sup> M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

#### **4.9.2. Reaksiyon karışımı çözeltisi**

Bu çözelti karışımı için öncelikle COX-1/2 enzim ve seyreltik COX kofaktör çözeltileri hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri kit içeriğinde bulunan liyofilize tozun üzerine 110 µL ddH<sub>2</sub>O ilave ederek hazırlanmıştır. Seyreltik COX kofaktör çözeltisi için ise kitte DMSO içerisinde çözüldürülmüş olarak bulunan COX kofaktörün 2 µL'sinin 398 µL COX tampon çözeltisi ile karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

İnhibisyon prosedüründe yer alan reaksiyon karışımı çözeltilerinden bir kuyucuk için 80 µL gerekmektedir. Bu çözelti 76 µL COX tampon çözeltisi, 1 µL COX probu, 2 µL seyreltik COX kofaktör çözeltisi ve 1 µL COX-1/2 enzim çözeltilerinin karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.



### 4.9.3. Araşidonik asit/NaOH çözeltilisinin hazırlanması

Enzim protokolüne göre bu çözeltiden bir kuyucuk için 10 µL gerekmektedir ve kit içeriğinde bulunan araşidonik asit ve NaOH çözeltilerinden 5'er µL karıştırılarak hazırlanmıştır.

Enzim inhibisyon deneyinde 96 kuyucuklu beyaz renkli, düz tabanlı, opak plaklar kullanılmıştır. Öncelikle inhibitör bileşiklerinin her konsantrasyonu plaklara 4 tekrarlı olacak şekilde 10 µL uygulanmıştır. Daha sonra her bir hücreye hazırlanan reaksiyon karışımı çözeltilisinden 80 µL ilave edilmiştir. Plakalar, BioTek-Synergy H1 (Amerika Birleşik Devletleri) mikroparka okuyucusuna konarak 25 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi bitiminde hücrelerin hepsine reaksiyonu durdurmak amacıyla araşidonik asit/NaOH çözeltilisinden 10 µL eklenmiş ve 535/587 nm'de 5'er dakika aralıklarla florometrik olarak okumalar gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki denkleme (1) göre yüzde inhibisyon değerleri hesaplanmıştır:

$$\% \text{İnhibisyon} = \frac{(F_{Ct_2} - F_{Ct_1}) - (F_{It_2} - F_{It_1})}{F_{Ct_2} - F_{Ct_1}} \times 100 \quad (1)$$

$F_{Ct_2}$  : Kontrolün  $t_2$  zamanında ölçülen floresansı

$F_{Ct_1}$  : Kontrolün  $t_1$  zamanında ölçülen floresansı

$F_{It_2}$  : İnhibitörün  $t_2$  zamanında ölçülen floresansı

$F_{It_1}$  : İnhibitörün  $t_1$  zamanında ölçülen floresansı

Bileşiklerin  $IC_{50}$  değerleri Microsoft Office Excel-2013 programında non-lineer regresyon analizinin sigmoit doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

### 4.10. Sitotoksisite Etki Çalışmaları

#### 4.10.1. NIH3T3 hücrelerinin çoğaltılması

Deneylerde kullanılan NIH3T3 (fare embriyonik fibroblast hücre hattı) hücre dizisinin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2-3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltilisine geçmesini sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Hücrelerin yıkanması için kültür şişesine 5 mL fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmıştır ve yıkama çözeltilisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltilisi (1X) (75 cm<sup>2</sup>'lik kültür şişelerine 3-5 mL, 25 cm<sup>2</sup>'lik 1-3 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk.

bekletilmiştir (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin üzerine 20-25 mL besiyeri ilave edilerek hücreler süspansiyon edilmiş ve 1:2, 1:3 oranlarında bölünerek yeni kültür şişelerine alınmıştır. Kültür şişeleri inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C).

#### **4.10.2. NIH3T3 hücrelerinin plakalara ekilmesi**

İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlanmak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Kültür şişesine tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm<sup>2</sup>'lik kültür şişelerine 3-5 mL, 25 cm<sup>2</sup>'lik 1-3 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edilmiştir) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu küvetlere alınmış ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (1.10<sup>4</sup> hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C).

#### **4.10.3. NIH3T3 hücrelerine MTT sitotoksikite testinin uygulanması**

24 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Bileşiklerin 0.000316 mM-1 mM 8 seri konsantrasyonu (stok çözeltiler DMSO içinde hazırlanmıştır) pozitif kontroller ile plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C). 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır. Hücreler fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdaki uzaklaştırılmıştır. MTT çözeltisi (5 mg/mL) ve besiyeri 1:10 oranında karıştırılmıştır. Hücre kültür plakasına 100 µL/kuyucuk olacak şekilde bu çözelti karışımından ilave edilmiştir. 3 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO<sub>2</sub>, %95 nem ve 37 °C). 3 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek üst kısmı atılmıştır. Hücre kültür plakasına DMSO çözeltisinden 100 µL/kuyucuk olacak şekilde ilave edilmiş ve kuyucukların ELISA'da 540 nm' de OD değerleri okunmuştur. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Non-lineer regresyon analizi ile maddelerin inhibitör konsantrasyon

(IC<sub>50</sub>) değerleri hesaplanmış ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır [159-161].

#### 4.11. Moleküler Docking

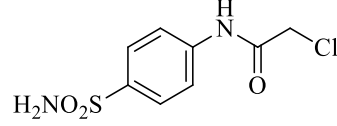
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde COX-2 enzimi üzerinde etkili bulunan **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** kodlu bileşiklerin ilgili enzimin aktif bölgeleriyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. Bu amaçla COX-2 enzimi için PDB: 3LN1 [162] kristal yapısı üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de [163] yer alan *Protein Preparation Wizard* modülü kullanılarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Dock edilecek bileşikler *LigPrep 3.8* [164] modülü ile docking için hazırlanmıştır. *Glide 7.1* [165] kullanılarak reseptör grid generation ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

## 5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

### 5.1. Sentez Çalışmaları

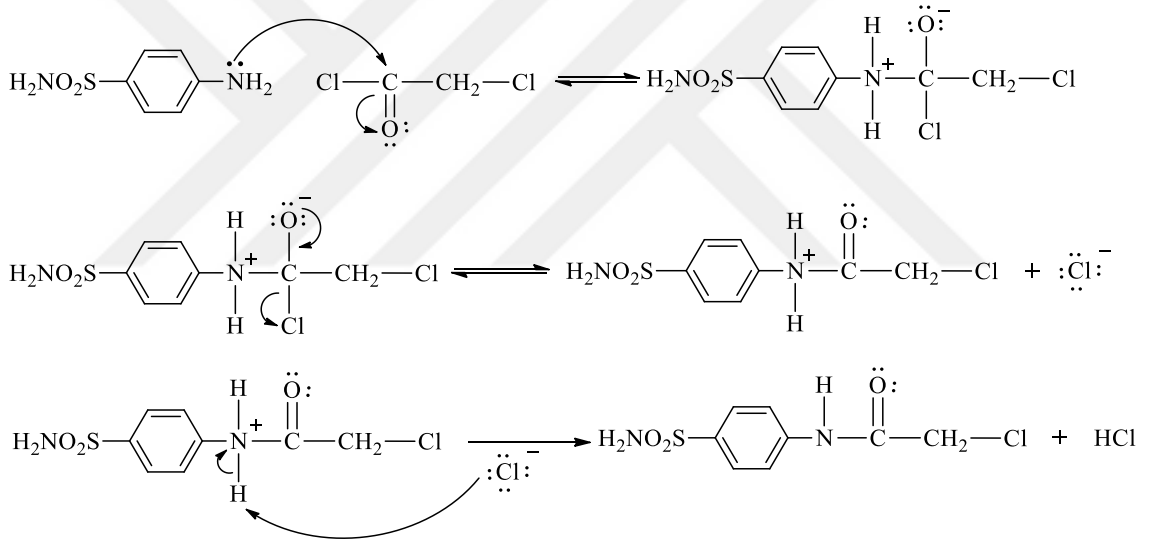
#### 5.1.1. 2-Kloro-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1)



Şekil 5.1. 2-Kloro-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) bileşiği

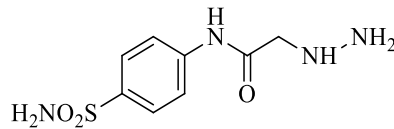
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: %83.

Deneysel E.N.: 215-217 °C, Literatür E.N.: 217 °C [166]



Şekil 5.2. 2-Kloro-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (1) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

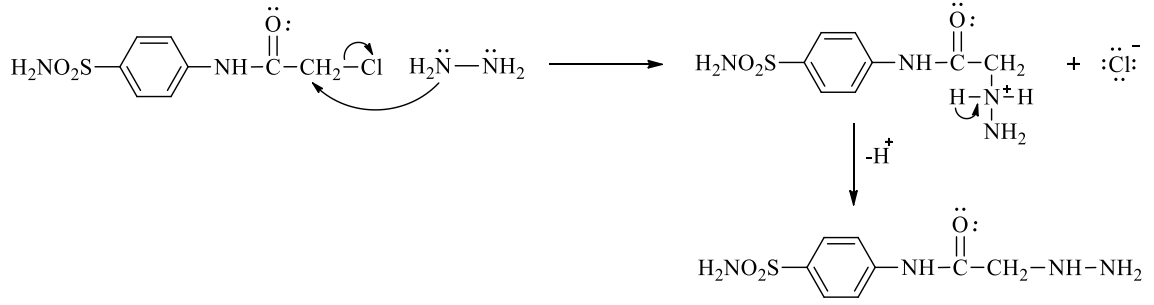
#### 5.1.2. N-(4-Aminosülfonilfenil)hidrazinkarboksamit (2)



Şekil 5.3. N-(4-Aminosülfonilfenil)hidrazinkarboksamit (2) bileşiği

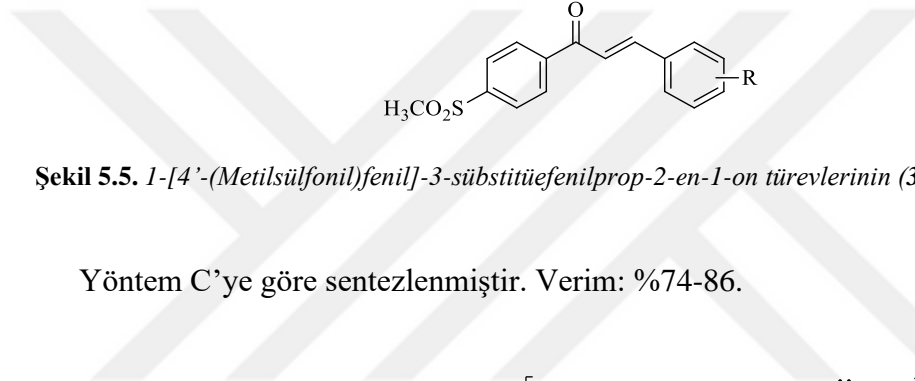
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75.

Deneysel E.N.: 220-222 °C, Literatür E.N.: 208-210 °C [167]



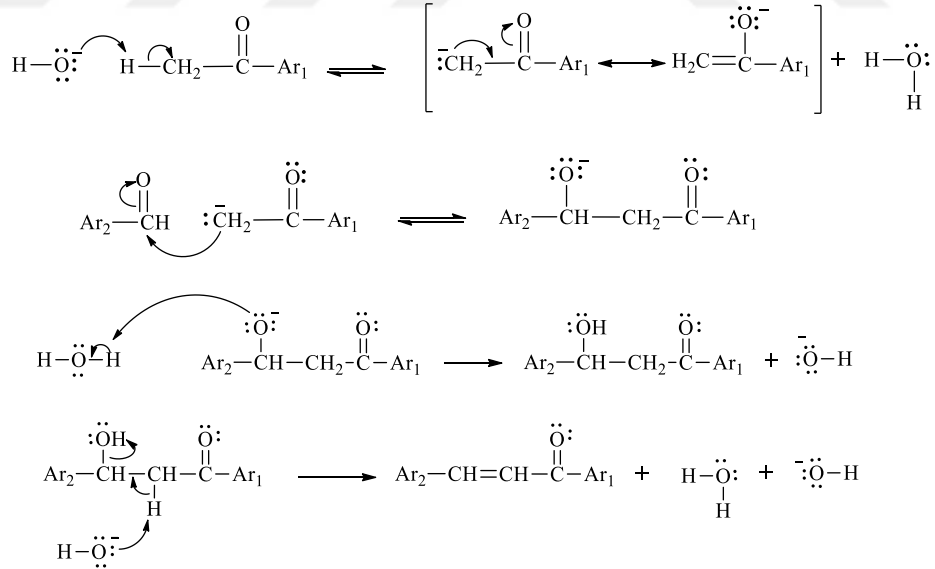
Şekil 5.4. *N*-(4-Aminosülfolfenil)hidrazin karboksamid (2) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

### 5.1.3. 1-[4'-(Metilsülfolfenil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevleri (3a-3i)



Şekil 5.5. 1-[4'-(Metilsülfolfenil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) genel yapısı

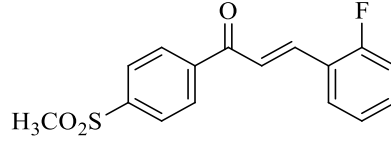
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %74-86.



Ar<sub>1</sub> = 4-(metilsülfolfenil)fenil, Ar<sub>2</sub> = süstitüefenil

Şekil 5.6. 1-[4'-(Metilsülfolfenil)fenil]-3-süstitüefenilprop-2-en-1-on türevlerinin (3a-3i) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

### 5.1.3.1. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3a)



Şekil 5.7. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3a) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 182-185 °C. Verim: %86.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3095.75, 3024.38 (aromatik C-H gerilim bantları), 2976.16, 2926.01 (alifatik C-H gerilim bantları), 1664.57 (keton C=O gerilim bandı), 1606.70, 1568.13, 1485.19, 1458.18 (C=C gerilim bantları), 1303.88 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.8).

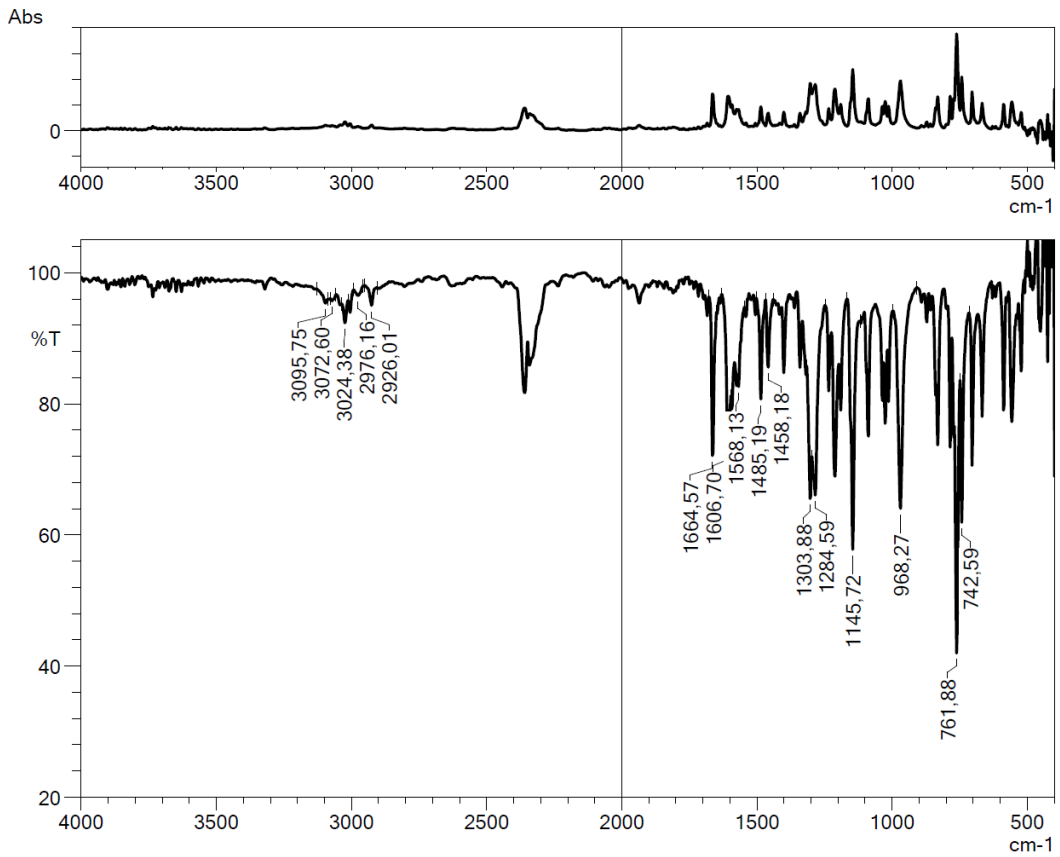
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.12 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.14-7.27 (2H, m, fenil-H), 7.41-7.48 (1H, m, fenil-H), 7.61 (1H, d,  $J$ = 16.0 Hz, CO-CH=CH), 7.67 ve 7.69 (1H, dd,  $J_1$ = 1.6 Hz,  $J_2$ = 7.6 Hz, fenil-H), 7.94 (1H, d,  $J$ = 15.9 Hz, CO-CH=CH), 8.11 (2H, d,  $J$ = 8.5 Hz, fenil-H), 8.19 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H) (Şekil 5.9).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.38 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.45 (CH, d,  $J$ = 21.7 Hz, fenil), 123.98 (CH, d,  $J$ = 7.7 Hz, fenil), 124.68 (CH, d,  $J$ = 3.4 Hz, fenil), 127.83 (2CH), 129.34 (2CH), 130.07 (CH, d,  $J$ = 2.7 Hz, fenil), 131.09 (C), 132.50 (CH, d,  $J$ = 8.9 Hz, fenil), 139.39 (CH), 142.31 (C), 143.88 (C), 161.89 (d,  $J$ = 255.2 Hz, C-F), 189.42 (C, C=O) (Şekil 5.10).

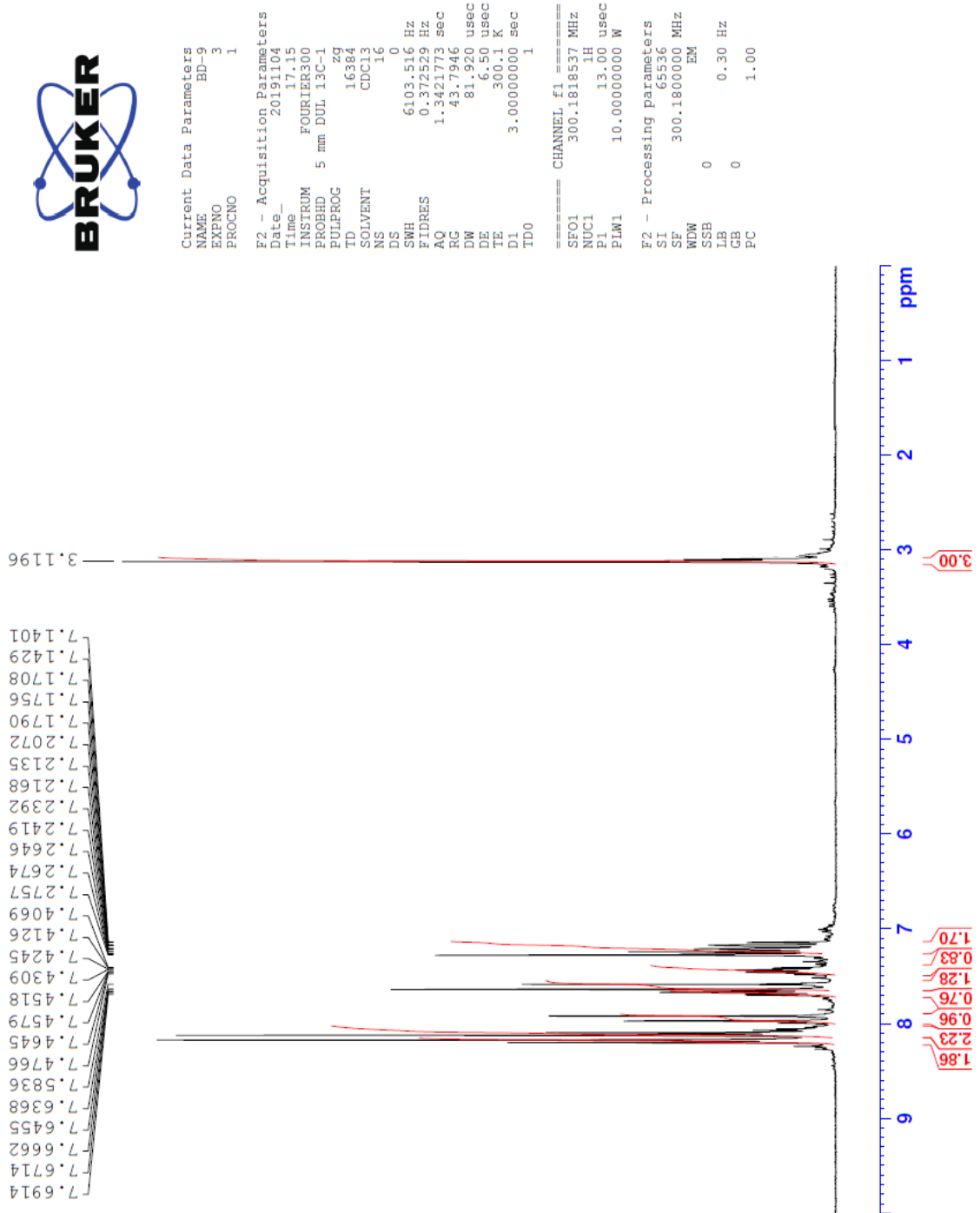
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub>S için hesaplanan: 305.0642; bulunan: 305.0591 (Şekil 5.11).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 10:24:59
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bp-91.ispd
Spectrum name	bp-91
Sample name	bd-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.8.** Bileşik 3a'nin IR spektrumu



Şekil 5.9. Bileşik 3a'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu





```

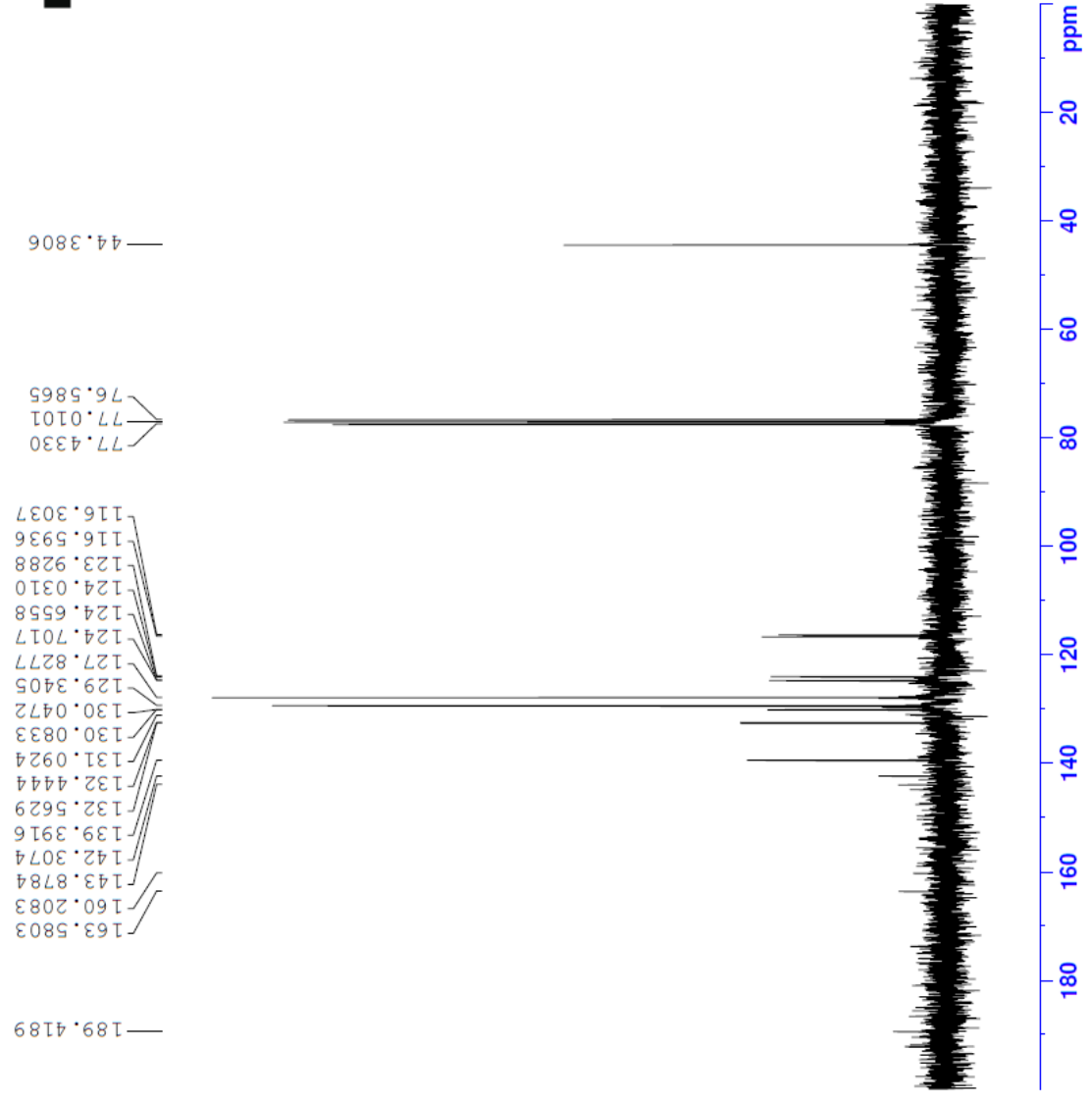
Current Data Parameters
NAME          BD-9
EXPNO        4
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20191104
Time         17.17
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           300.4 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
P32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]   waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40
  
```



Şekil 5.10. Bileşik 3a'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-9\_4.lcd

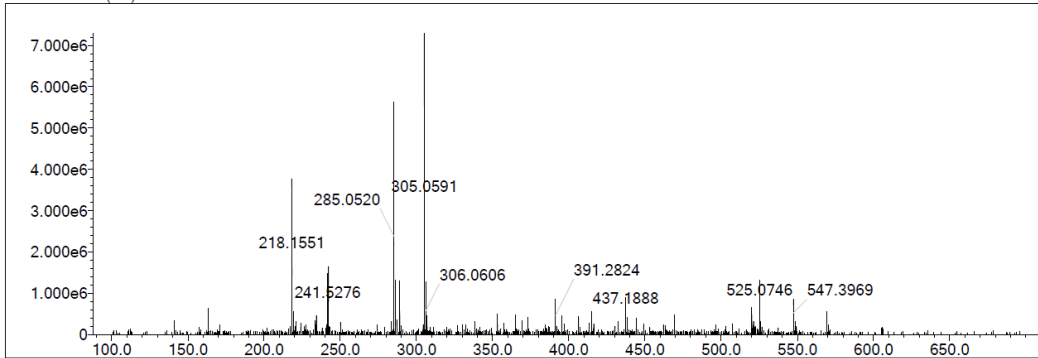
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	1	1	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	2	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

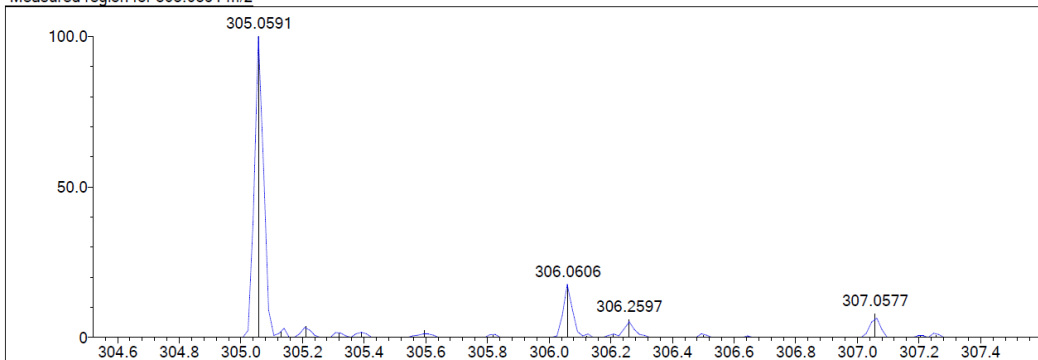
DBE Range: 10.0 - 10.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

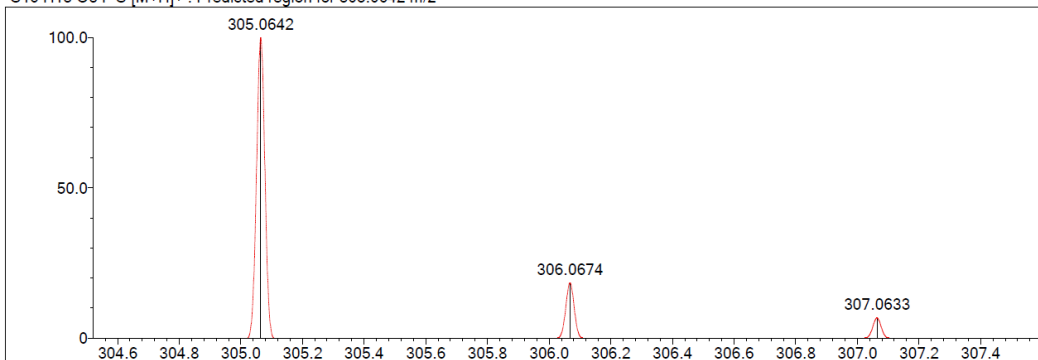
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.133 Scan#: 321



Measured region for 305.0591 m/z



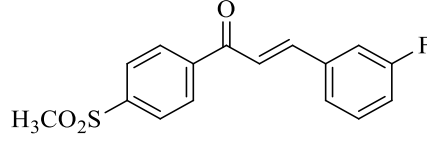
C16 H13 O3 F S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 305.0642 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	8.57	C16 H13 O3 F S	[M+H] <sup>+</sup>	305.0591	305.0642	-5.1	-16.72	38.82	10.0

Şekil 5.11. Bileşik 3a'nın Kütle spektrumu

### 5.1.3.2. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (3b)



Şekil 5.12. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (3b) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 130-135 °C. Verim: %84.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3086.11, 3024.38 (aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664.57 (keton C=O gerilim bandı), 1604.77, 1558.48, 1483.26 (C=C gerilim bantları), 1303.88 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1147.65 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.13).

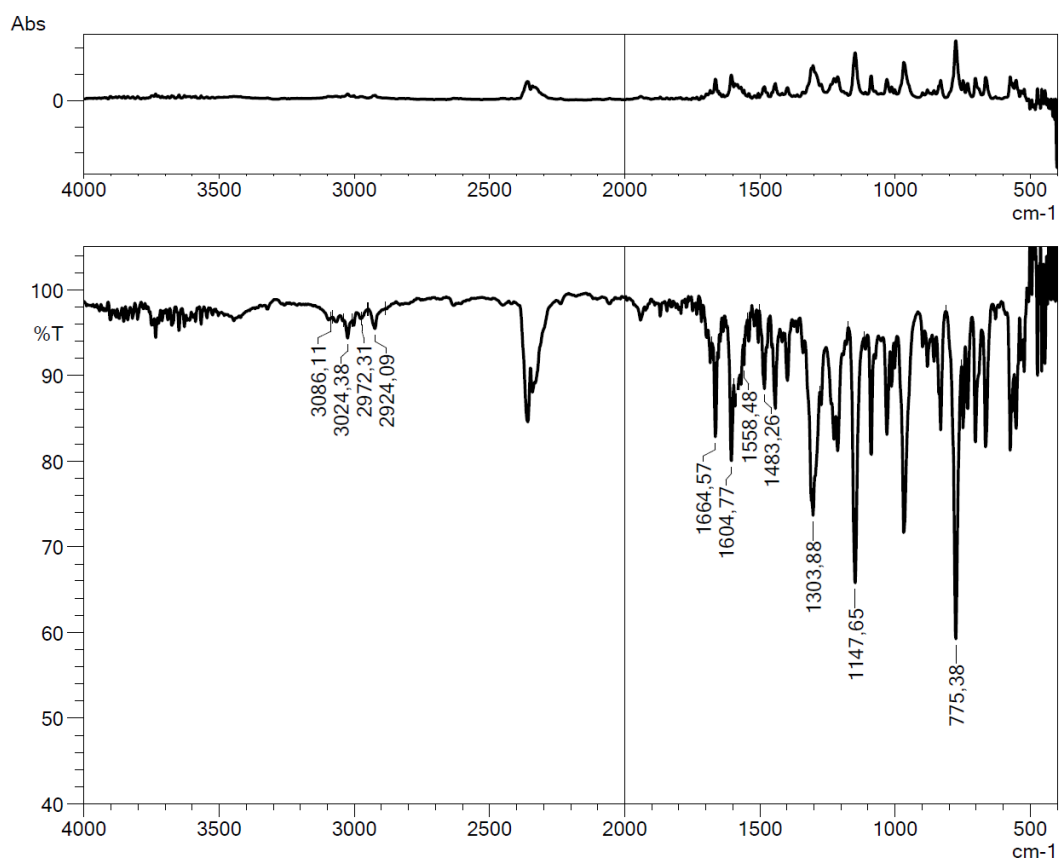
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.12 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.14-7.21 (1H, m, fenil-H), 7.36-7.44 (3H, m, fenil-H), 7.48 (1H, d,  $J$ = 15.7 Hz, CO-CH=CH), 7.81 (1H, d,  $J$ = 15.8 Hz, CO-CH=CH), 8.11 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H), 8.18 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H) (Şekil 5.14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.37 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 114.68 (CH, d,  $J$ = 21.7 Hz), 118.00 (C, d,  $J$ = 21.2 Hz), 122.55 (CH), 124.78 (CH, d,  $J$ = 2.3 Hz), 127.86 (2CH), 129.30 (2CH), 130.69 (C, d,  $J$ = 8.2 Hz), 142.22 (C), 143.99 (C), 145.10 (CH, d,  $J$ = 2.2 Hz), 163.09 (C, d,  $J$ = 2.2 Hz, C-F), 189.17 (C, C=O) (Şekil 5.15).

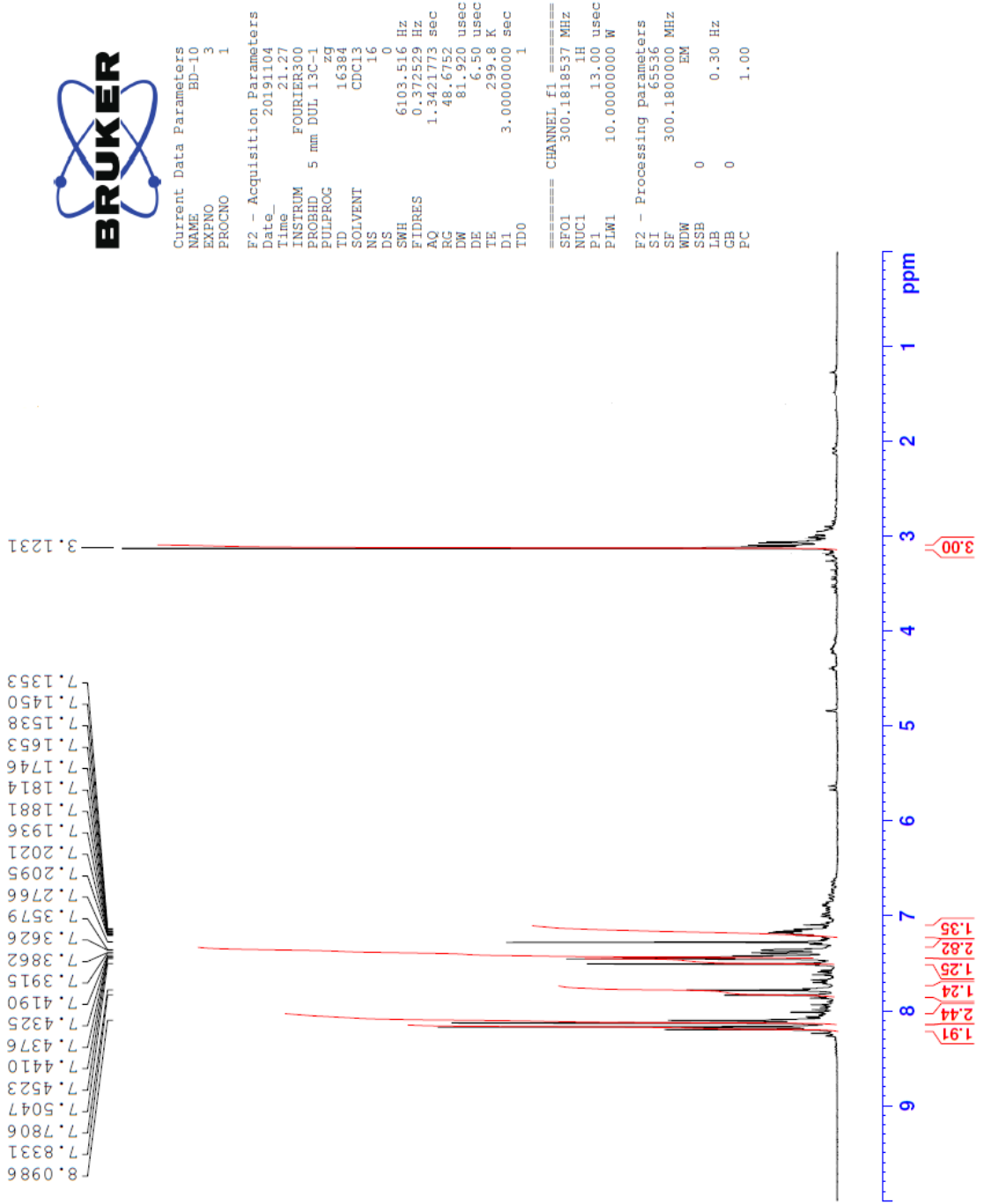
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub>S için hesaplanan: 305.0642; bulunan: 305.059 (Şekil 5.16).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 10:39:21
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-101.ispd
Spectrum name	bd-101
Sample name	bd-10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.13.** *Bileşik 3b* 'nin IR spektrumu



Şekil 5.14. Bileşik 3b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

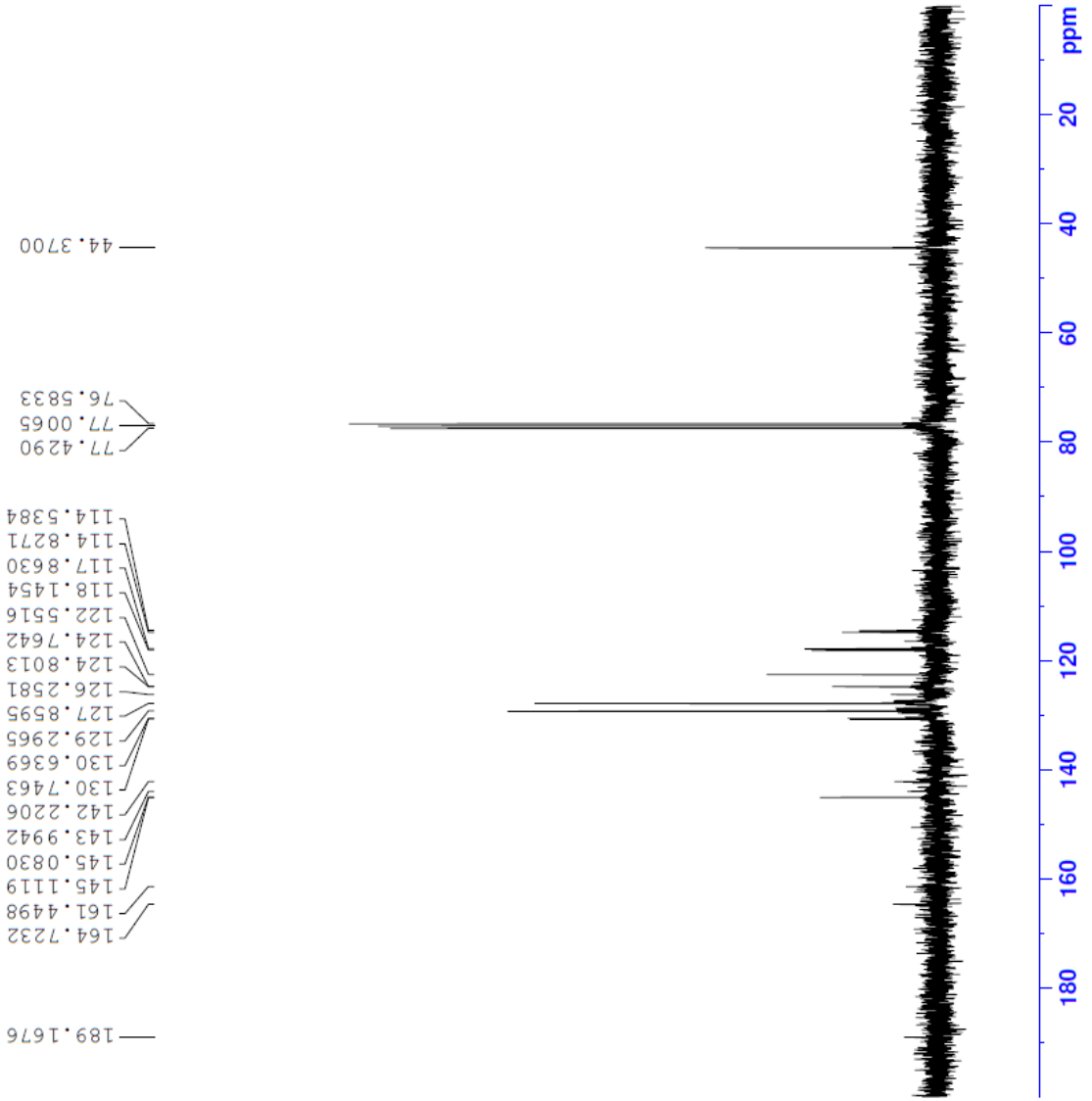
Current Data Parameters
NAME          HD-10
EXPNO        4
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20191104
Time         21.28
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           300.0 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
P32         90.00 usec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1        75.4878687 MHz
NUC1        13C
P1          15.00 usec
PLW1        15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2        300.1812007 MHz
NUC2        1H
CPDPRG2     waltz16
PCPD2       60.00 usec
PLW2        10.00000000 W
PLW12       0.20862999 W
PLW13       0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          75.4803210 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
  
```



Şekil 5.15. Bileşik 3b'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-10\_5.lcd

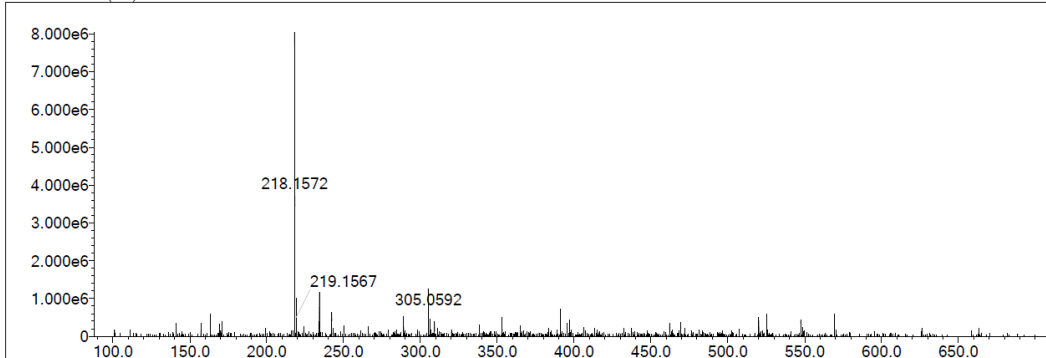
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	1	1	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	2	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

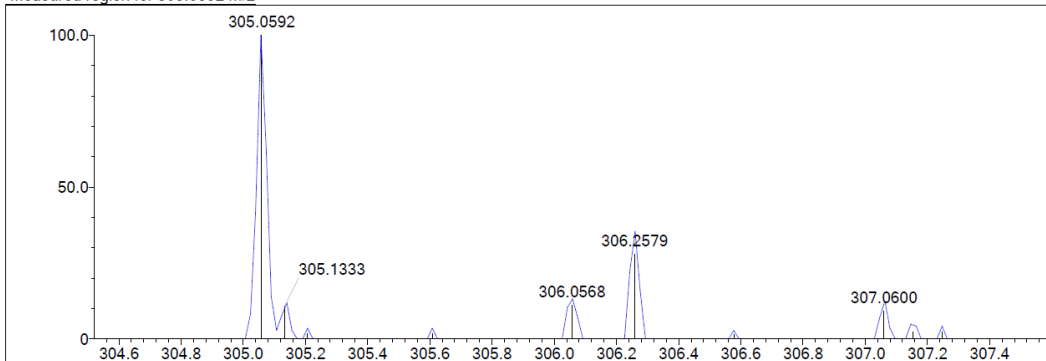
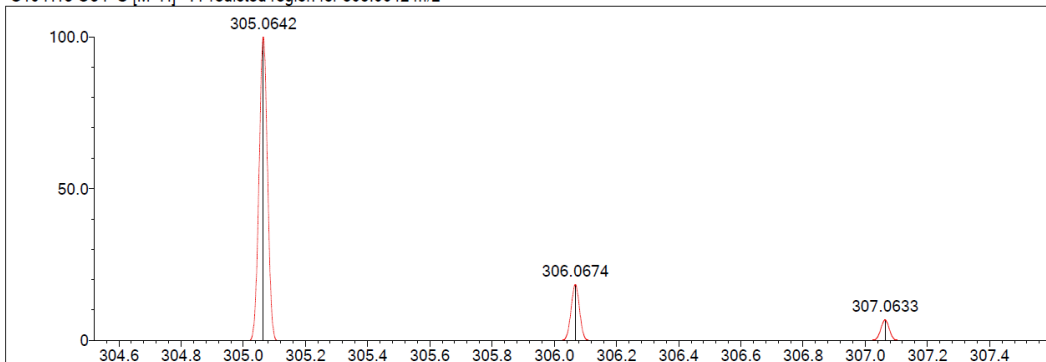
DBE Range: 10.0 - 10.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.147 Scan#: 323



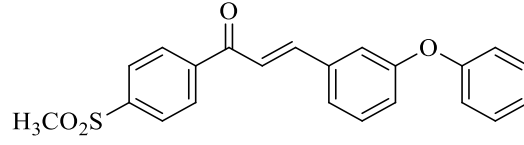
Measured region for 305.0592 m/z

C16 H13 O3 F S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 305.0642 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	7.30	C16 H13 O3 F S	[M+H] <sup>+</sup>	305.0592	305.0642	-5.0	-16.39	31.79	10.0

Şekil 5.16. Bileşik 3b'nin Kütle spektrumu

5.1.3.3. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-fenoksifenil)prop-2-en-1-on (3c)



Şekil 5.17. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(3-fenoksifenil)prop-2-en-1-on (3c) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 146-150 °C. Verim: %78.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3055.24, 3028.24 (aromatik C-H gerilim bantları), 2976.16, 2924.09 (alifatik C-H gerilim bantları), 1653.00 (keton C=O gerilim bandı), 1602.85, 1573.91, 1489.05 (C=C gerilim bantları), 1309.67 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1149.57 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.18).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.11 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.04-7.20 (4H, m, fenil-H), 7.30-7.45 (6H, m, CO-CH=CH, fenil-H), 7.78 (1H, d,  $J$ = 15.7 Hz, CO-CH=CH), 8.09 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H), 8.16 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H) (Şekil 5.19).

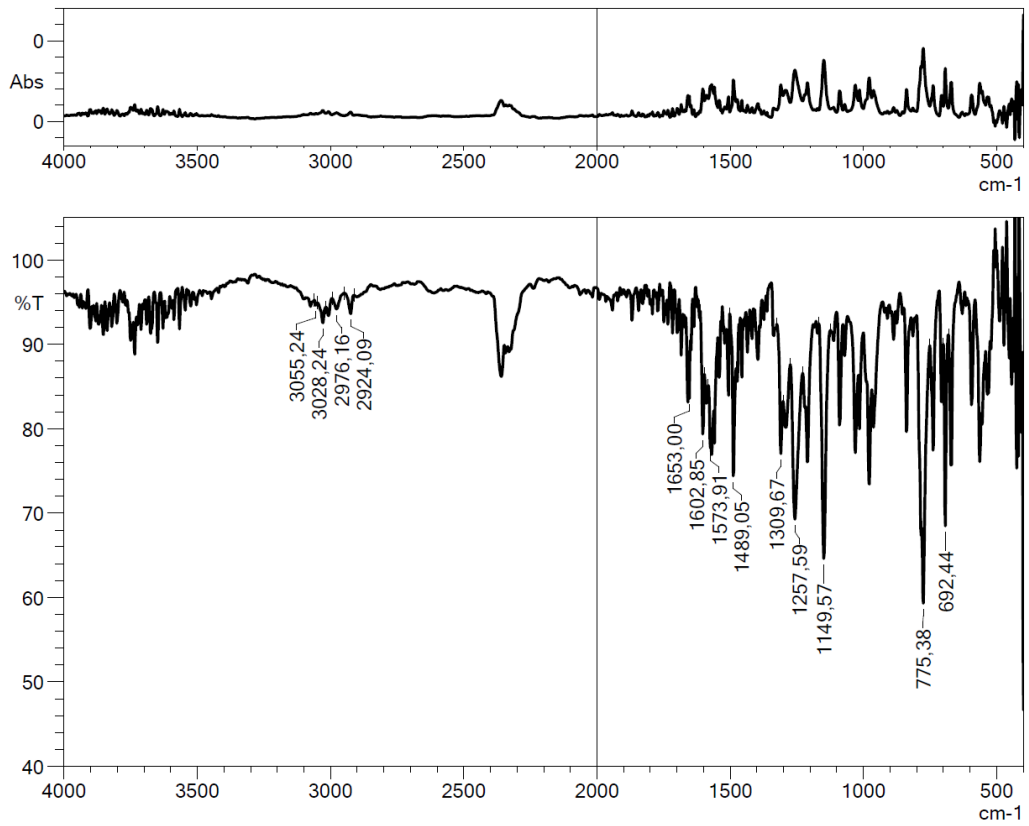
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.37 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 118.18 (CH), 119.14 (2CH), 121.32 (CH), 122.12 (CH), 123.65 (CH), 123.86 (CH), 127.81 (2CH), 129.29 (2CH), 129.97 (2CH), 130.42 (CH), 136.17 (C), 142.38 (C), 143.84 (C), 145.82 (CH), 156.63 (C), 158.02 (C), 189.33 (C, C=O) (Şekil 5.20).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S için hesaplanan: 379.0999; bulunan: 379.0965 (Şekil 5.21).



## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 12:06:43
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-151.ispd
Spectrum name	bd-151
Sample name	bd-15
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.18.** *Bileşik 3c'nin IR spektrumu*

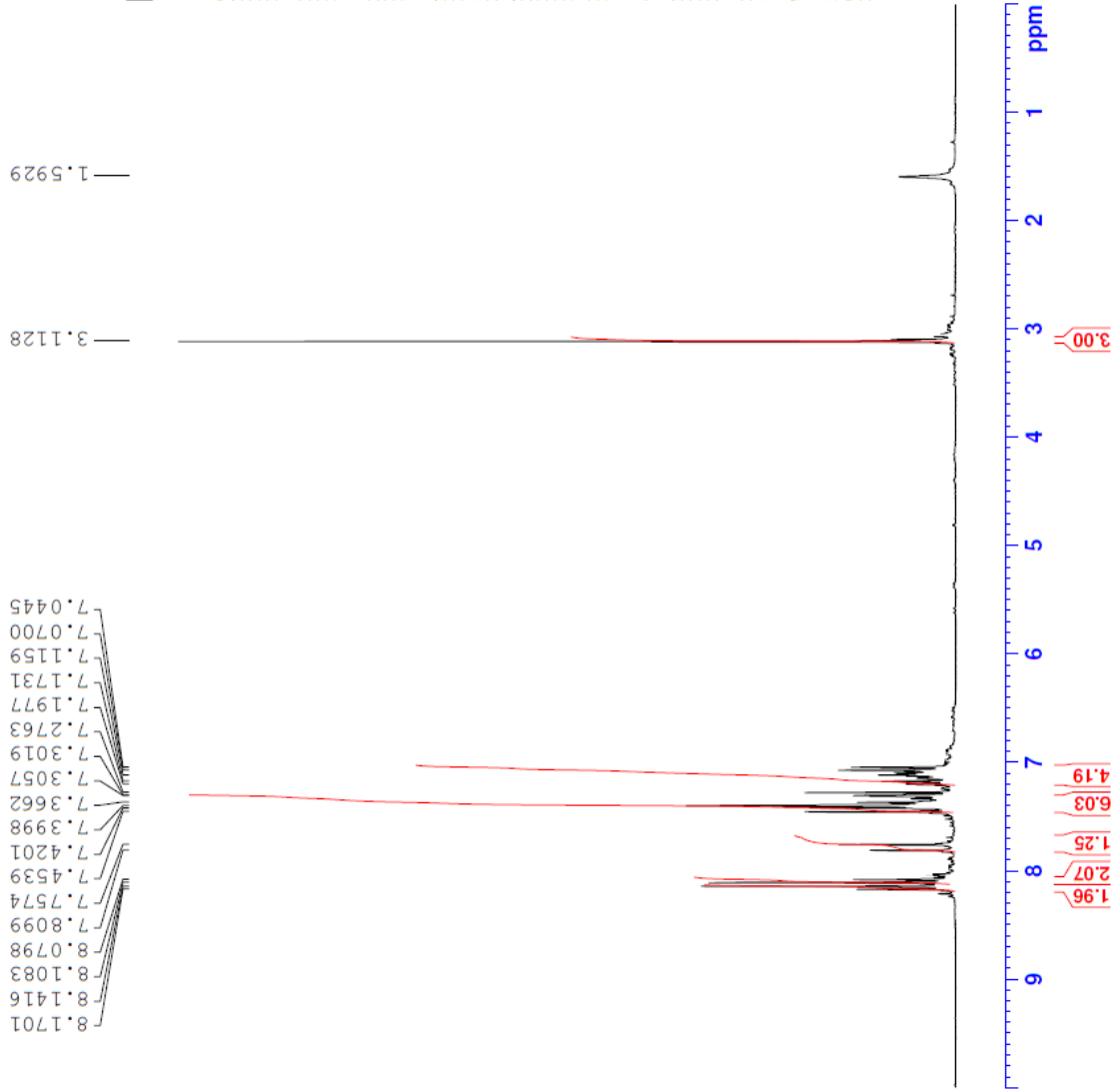


Current Data Parameters  
NAME ED-15  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20191104  
Time 18.18  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.342173 sec  
RG 28.5906  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 299.9 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.19. Bileşik 3c'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

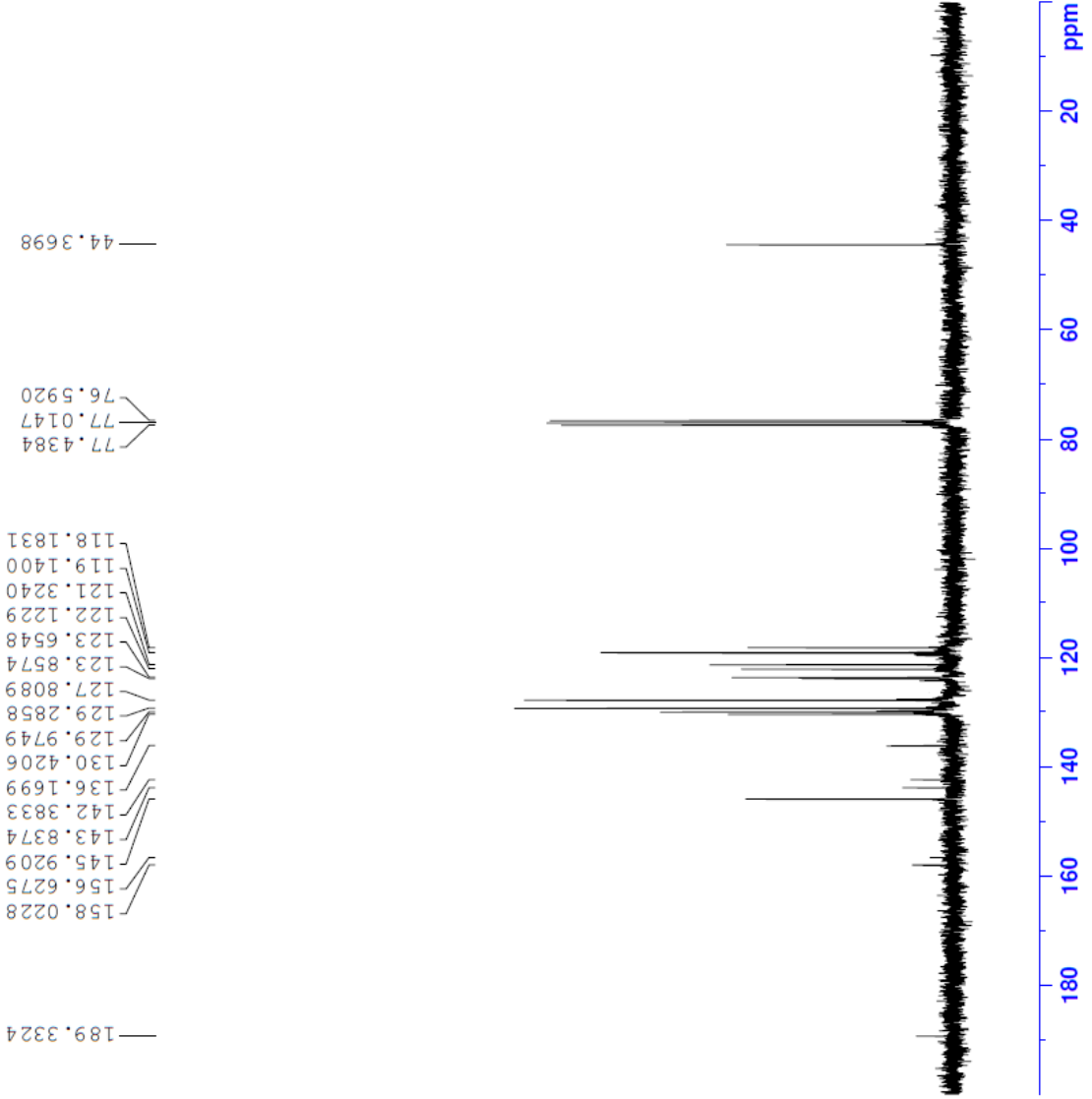
Current Data Parameters
NAME          BD-15
EXPNO        2
PROCNO       1
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20191104
Time         18.20
INSTRUM     FOURIER300
PROBHD      5 mm DUL 13C-1
PULPROG     zgpg
TD           32768
SOLVENT     CDC13
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           299.9 K
D1           1.0000000 sec
D11          0.0300000 sec
D31          0.0000150 sec
D32          0.8999998 sec
D40          0.0009399 sec
L4           23
L5           26
L6           26
F32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1        15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]   waltr16
PCPD2        90.00 usec
PLW2        10.0000000 W
PLW12       0.2086399 W
PLW13       0.1049500 W

F2 - Processing Parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40
  
```



Şekil 5.20. Bileşik 3c'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-15\_8.lcd

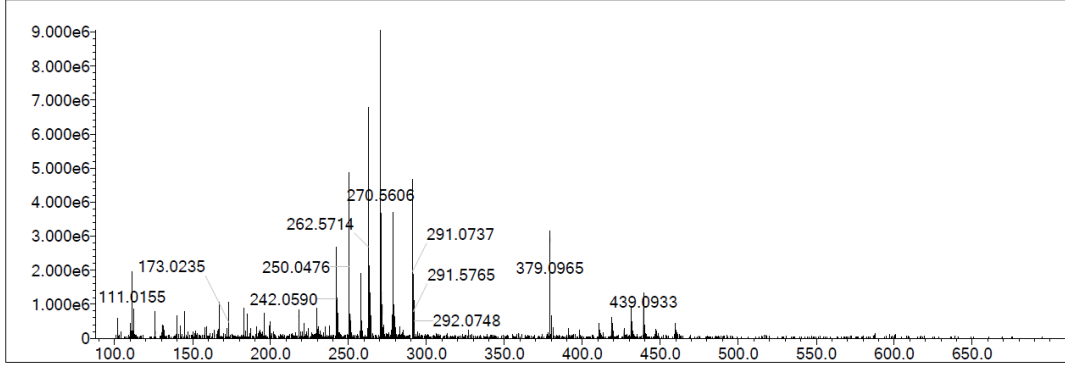
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	0	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 25  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

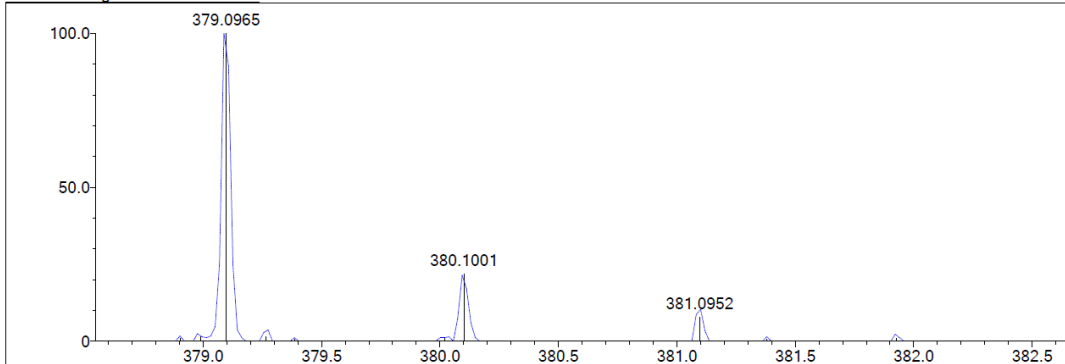
DBE Range: 10.0 - 15.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

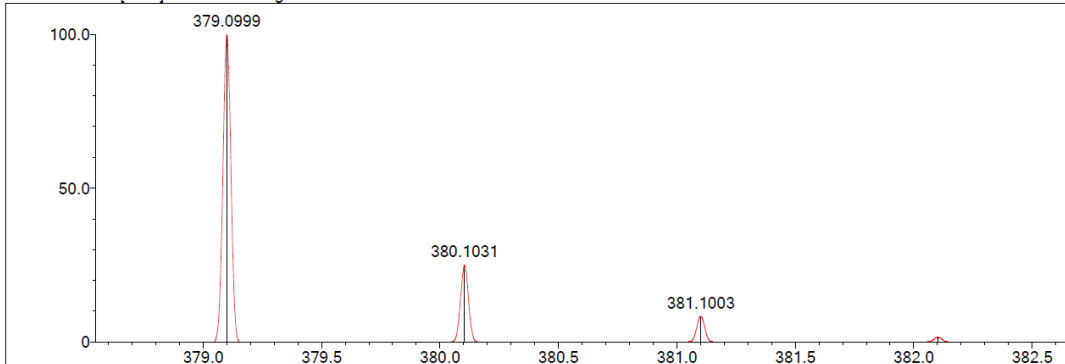
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.760 Scan# : 415



Measured region for 379.0965 m/z



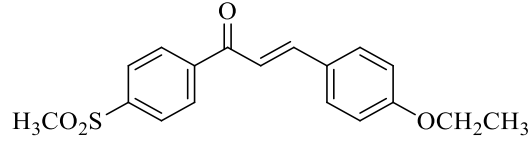
C22 H18 O4 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 379.0999 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	29.43	C22 H18 O4 S	[M+H] <sup>+</sup>	379.0965	379.0999	-3.4	-8.97	58.50	14.0

Şekil 5.21. Bileşik 3c'nin Kütle spektrumu

#### 5.1.3.4. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(4-etoksifenil)prop-2-en-1-on (3d)



Şekil 5.22. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(4-etoksifenil)prop-2-en-1-on (3d) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 150-153 °C. Verim: %74.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3018.60 (aromatik C-H gerilim bandı), 2978.09, 2924.09 (alifatik C-H gerilim bantları), 1660.71 (keton C=O gerilim bandı), 1587.42, 1568.13, 1508.33 (C=C gerilim bantları), 1305.81 ( $\text{SO}_2$  asimetrik gerilim bandı), 1145.72 ( $\text{SO}_2$  simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.23).

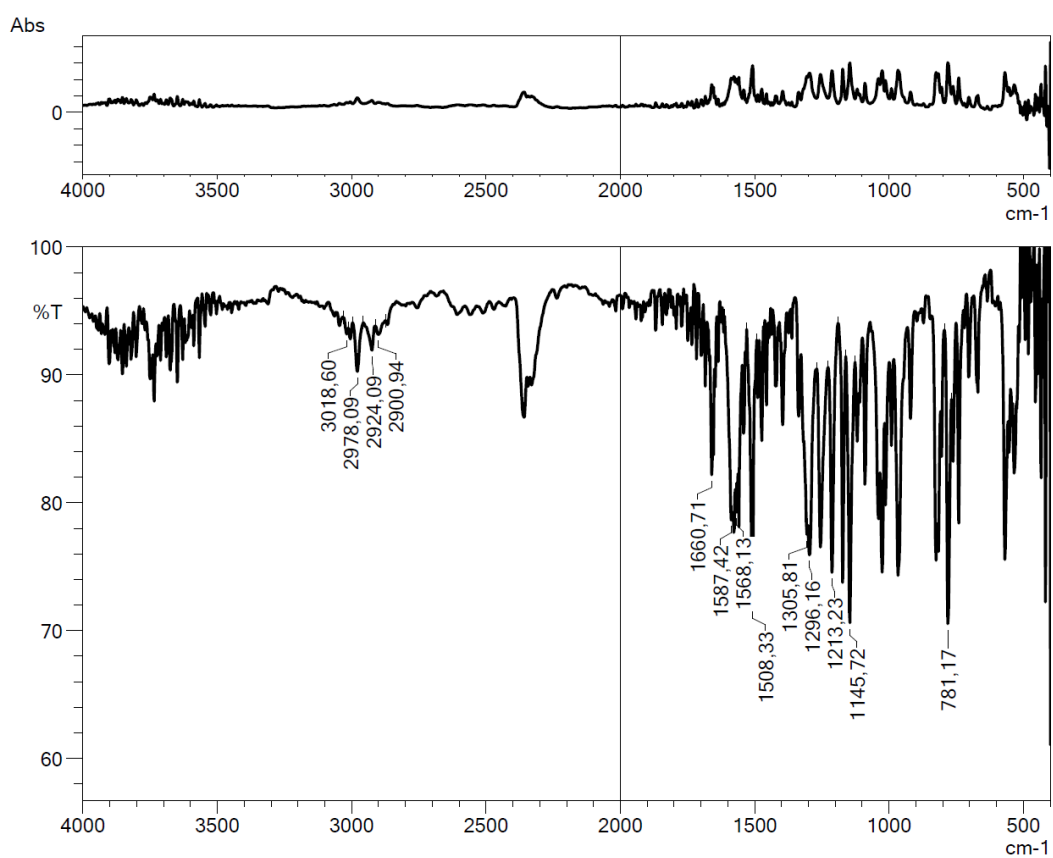
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J= 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.11 (3H, s,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 4.11 (2H, q,  $J= 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.95 (2H, d,  $J= 8.8$  Hz, fenil-H), 7.35 (1H, d,  $J= 15.6$  Hz, CO-CH=CH), 7.62 (2H, d,  $J= 8.8$  Hz, fenil-H), 7.82 (1H, d,  $J= 15.7$  Hz, CO-CH=CH), 8.09 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz, fenil-H), 8.16 (2H, d,  $J= 8.5$  Hz, fenil-H) (Şekil 5.24).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  14.69 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 44.40 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 63.76 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 115.05 (2CH), 118.99 (CH), 126.91 (C), 127.72 (2CH), 129.17 (2CH), 130.60 (2CH), 143.00 (C), 143.49 (C), 146.70 (CH), 161.67 (C), 189.45 (C, C=O) (Şekil 5.25).

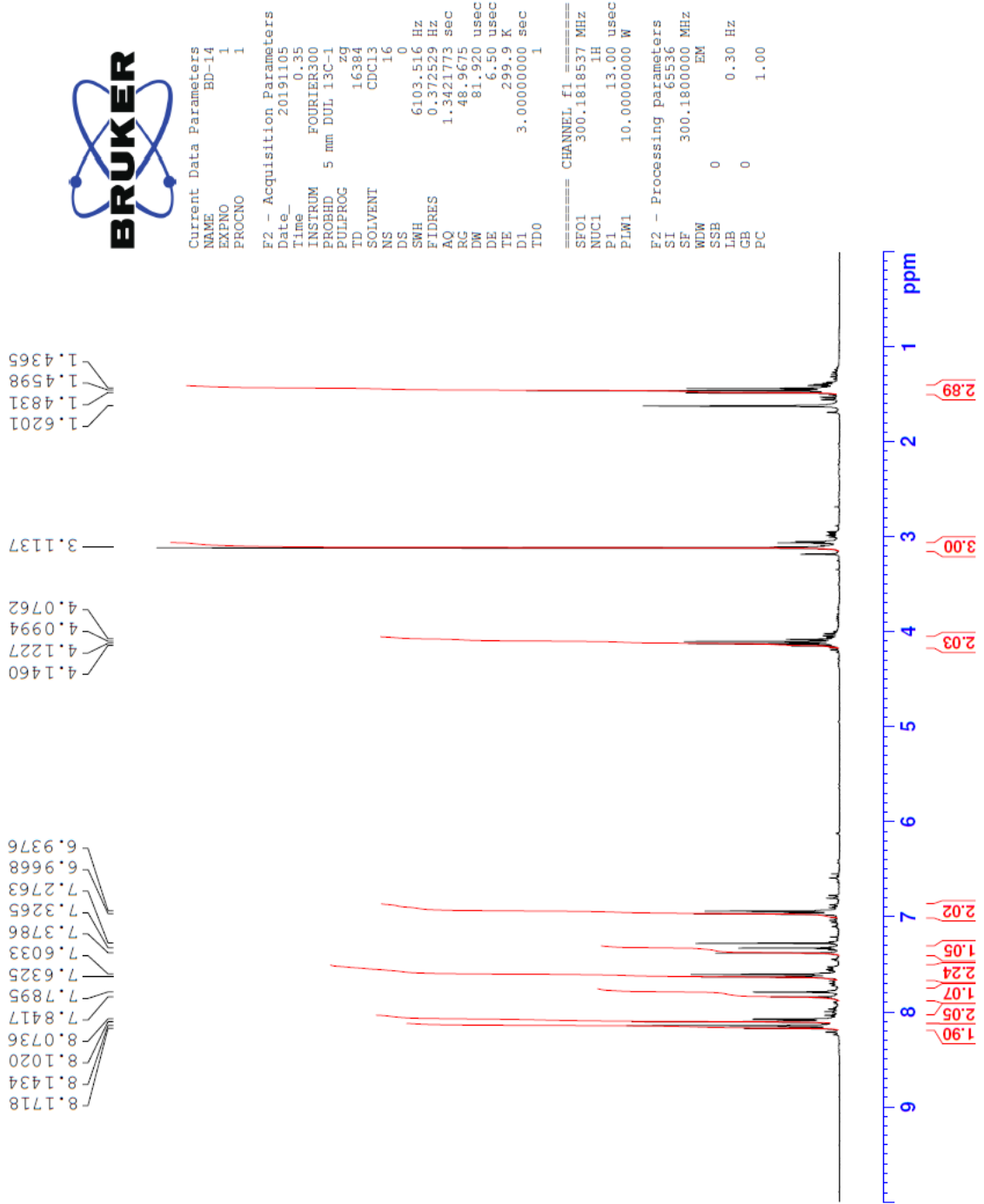
HRMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$  için hesaplanan: 331.0999; bulunan: 331.1001 (Şekil 5.26).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 12:03:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-141.ispd
Spectrum name	bd-141
Sample name	bd-14
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.23. Bileşik 3d'nin IR spektrumu



Şekil 5.24. Bileşik 3d'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

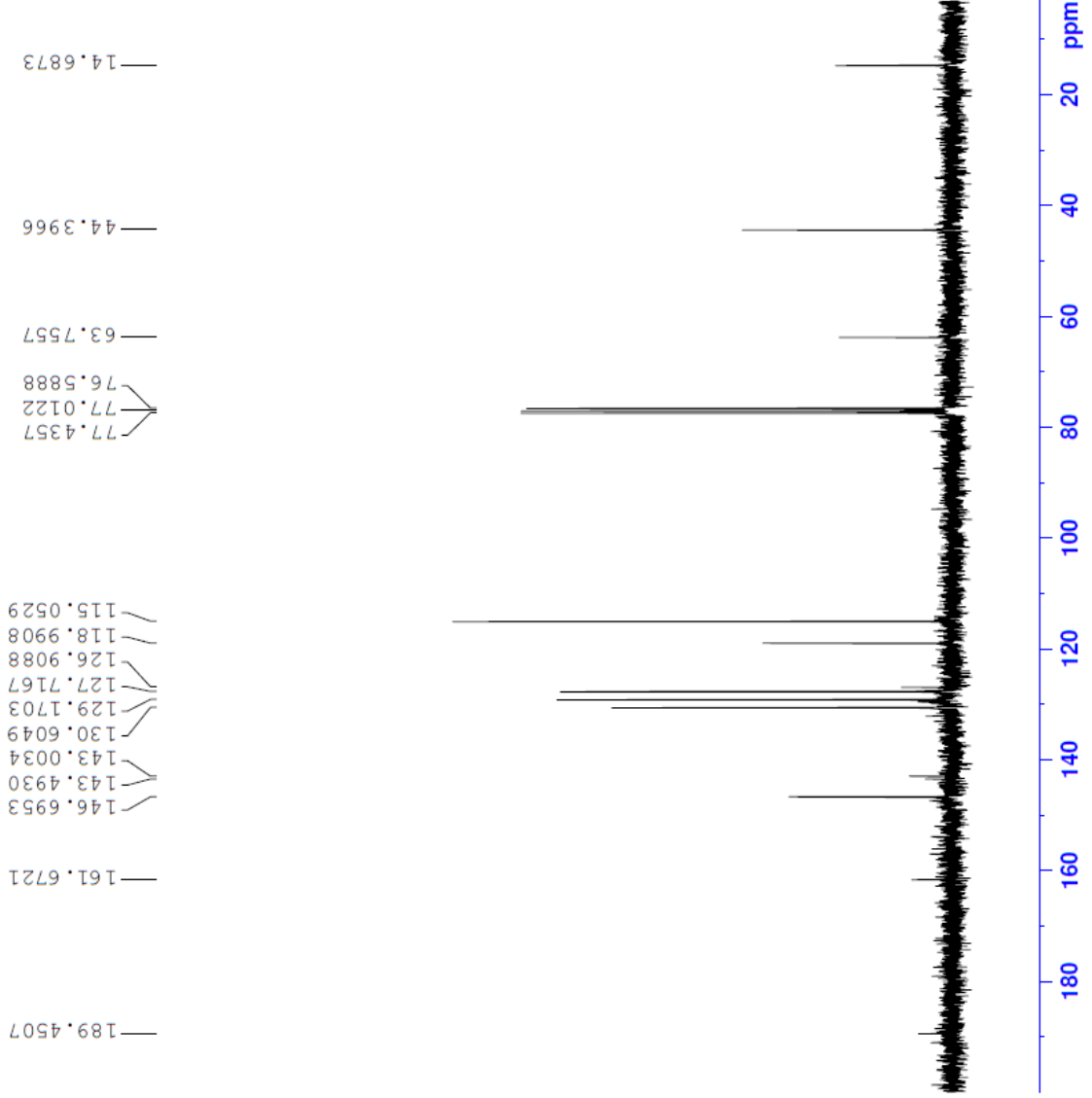
Current Data Parameters
NAME      BD-14
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20191105
Time     0.37
INSTRUM  FOURIER300
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zgpg
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        2048
DS        4
SWH       24414.063 Hz
FIDRES    0.745058 Hz
AQ         0.6710886 sec
RG         501.187
DW         20.480 usec
DE         6.50 usec
TE         300.1 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
D31        0.00015000 sec
D32        0.89999998 sec
D40        0.00093990 sec
L4         23
L5         26
P32        90.00 usec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      75.4878687 MHz
NUC1      13C
P1         15.00 usec
PLW1      15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      300.1812007 MHz
NUC2      1H
CPDPRG2   waltz16
PCPD2     90.00 usec
PLW2      10.0000000 W
PLW12     0.20863999 W
PLW13     0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.4803210 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```



Şekil 5.25. Bileşik 3d'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-14\_7.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	0	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 25

DBE Range: 10.0 - 10.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

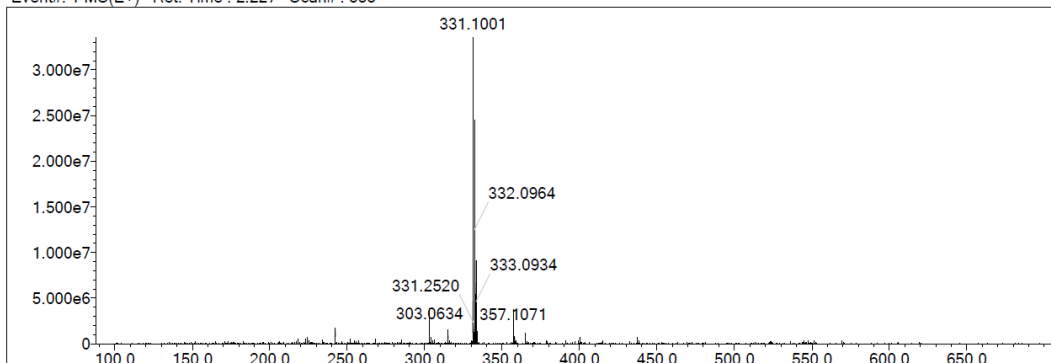
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

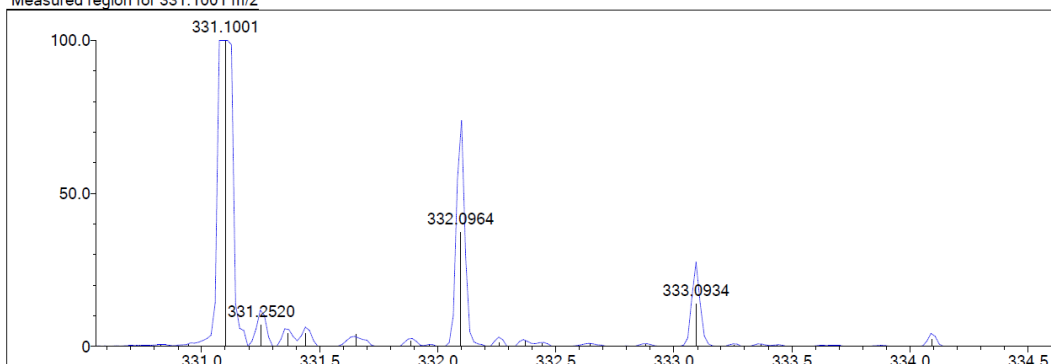
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 100

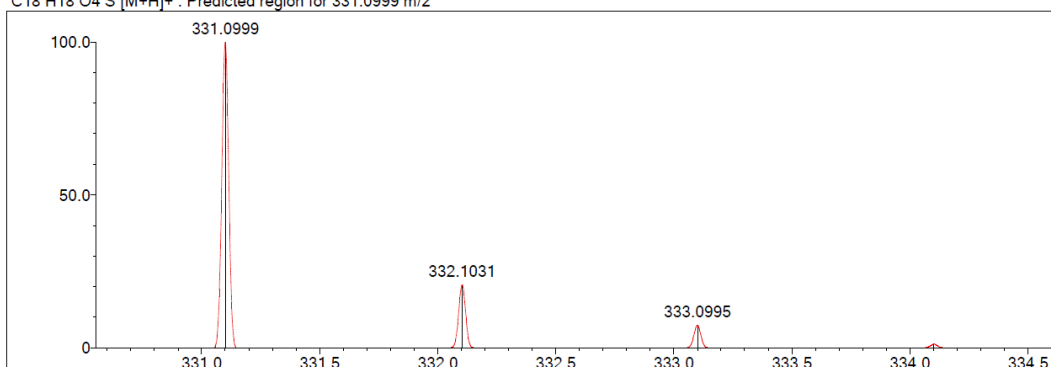
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 Scan#: 335



Measured region for 331.1001 m/z



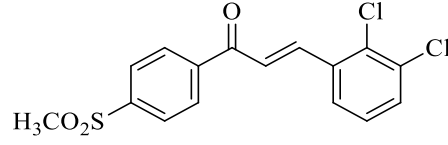
C18 H18 O4 S [M+H]+ : Predicted region for 331.0999 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	30.41	C18 H18 O4 S	[M+H] <sup>+</sup>	331.1001	331.0999	0.2	0.60	30.41	10.0

Şekil 5.26. Bileşik 3d'nin Kütle spektrumu

5.1.3.5. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3e)



Şekil 5.27. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3e) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N. : 220-223 °C. Verim: %80.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3086.11, 3034.03 (aromatik C-H gerilim bandı), 2929.87 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 1662.64 (keton C=O gerilim bandı), 1604.77, 1558.48 (C=C gerilim bantları), 1303.88 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.28).

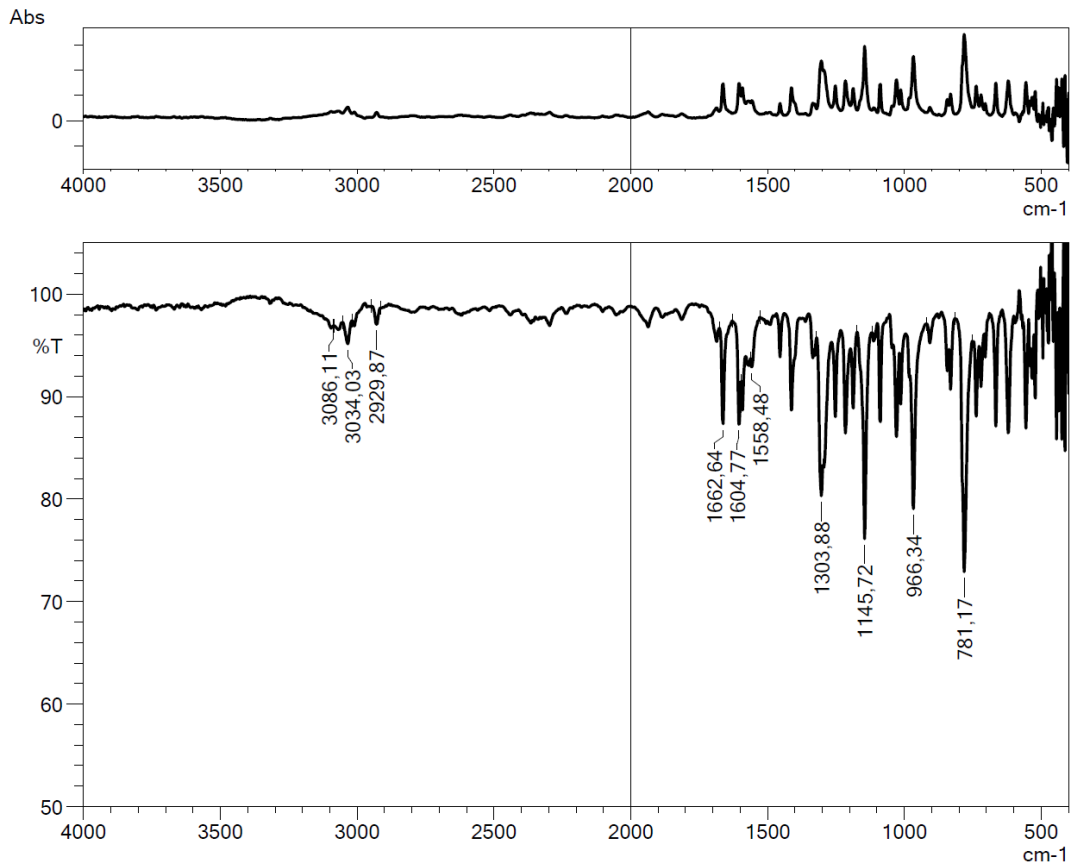
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  3.32 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.50 (1H, t, *J*= 8.9 Hz, fenil-H), 7.75 ve 7.78 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>= 1.3 Hz, *J*<sub>2</sub>= 8.0 Hz, fenil-H), 8.04-8.08 (2H, m, fenil-H), 8.13 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, fenil-H), 8.19 ve 8.22 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>= 1.4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 8.0 Hz, fenil-H), 8.39 (2H, d, *J*= 8.5 Hz, fenil-H) (Şekil 5.29).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  43.65 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 126.39 (CH), 127.85 (CH), 127.91 (2CH), 128.96 (CH), 130.03 (2CH), 132.77 (C), 135.13 (C), 138.74 (C), 139.91 (CH), 141.30 (C), 144.98 (C), 188.88 (C, C=O) (Şekil 5.30).

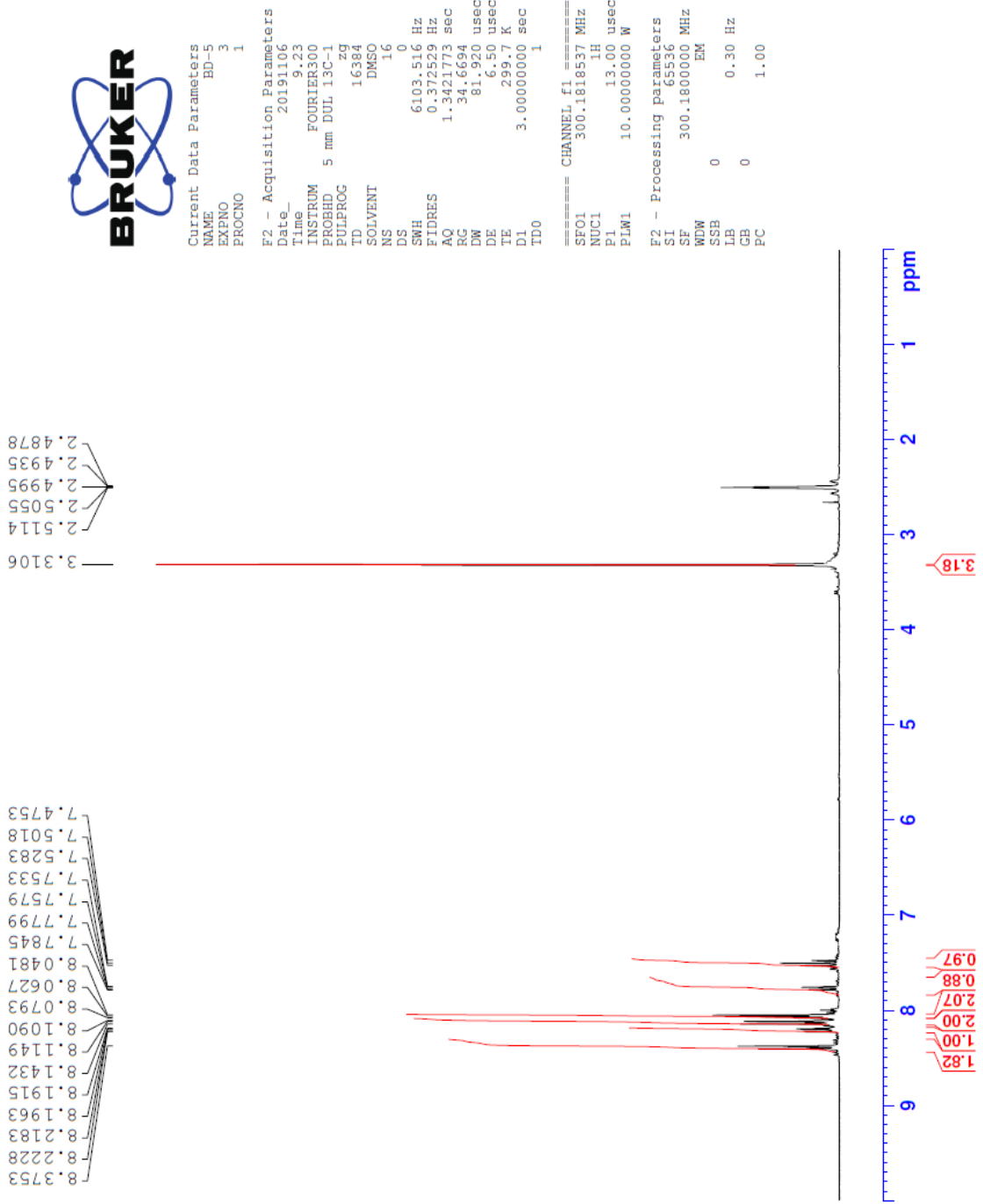
HRMS (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: 354.9957; bulunan: 354.9920 (Şekil 5.31).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 10:09:22
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-11.ispd
Spectrum name	bd-11
Sample name	bd-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.28. Bileşik 3e'nin IR spektrumu



Şekil 5.29. Bileşik 3e'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

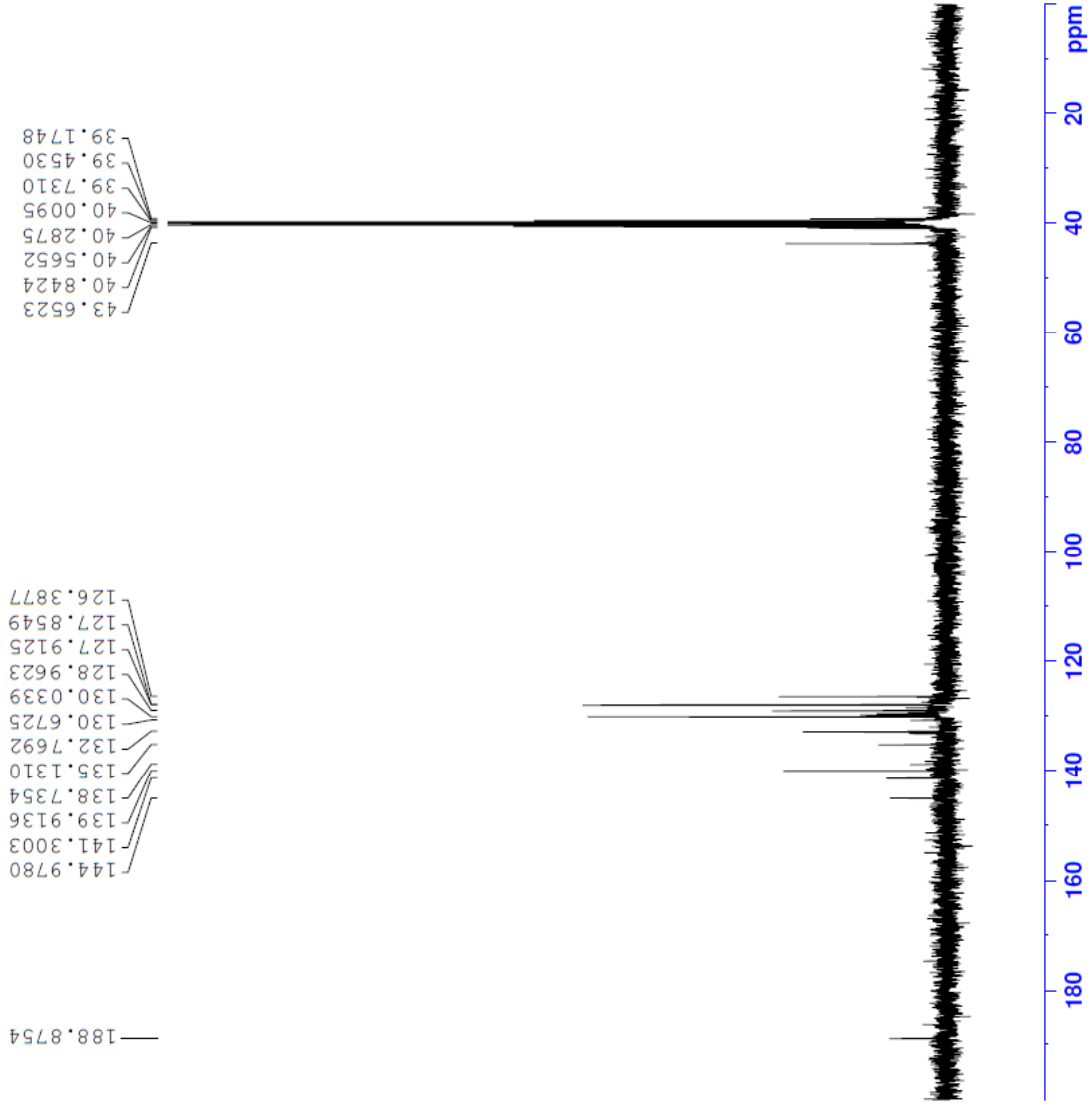
Current Data Parameters
NAME          RD-5.y
EXPNO         4
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20191106
Time          9.25
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DOL 13C-1
PULPROG       zgpg
TD            32768
SOLVENT       DMSO
NS            2048
DS            4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DW            20.480 usec
DE            6.50 usec
TE            300.4 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
D31           0.00001500 sec
D32           0.89999998 sec
D40           0.00093990 sec
L4            23
L5            26
P32          90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1          13C
P1           15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2          1H
CPDPRG[2]    waltz16
PCPDZ        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.30. Bileşik 3e'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-5\_1.lcd

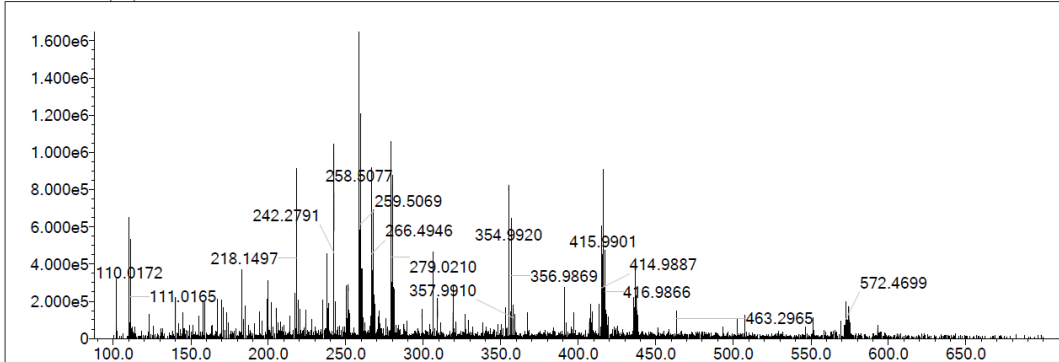
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	2	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 11  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

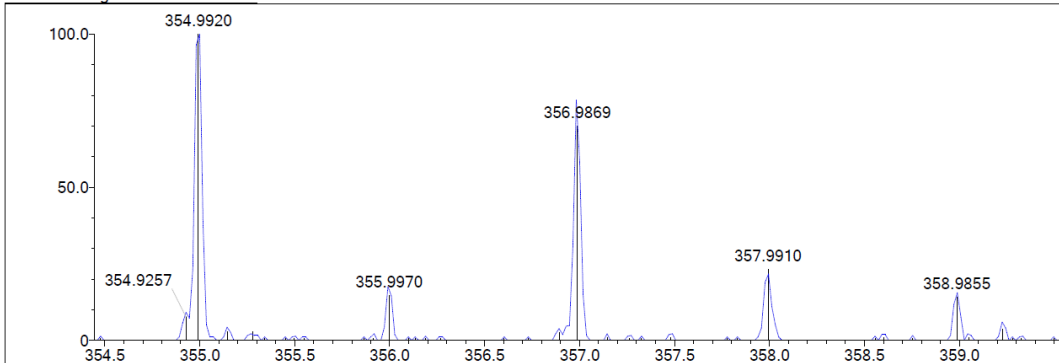
DBE Range: 10.0 - 10.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

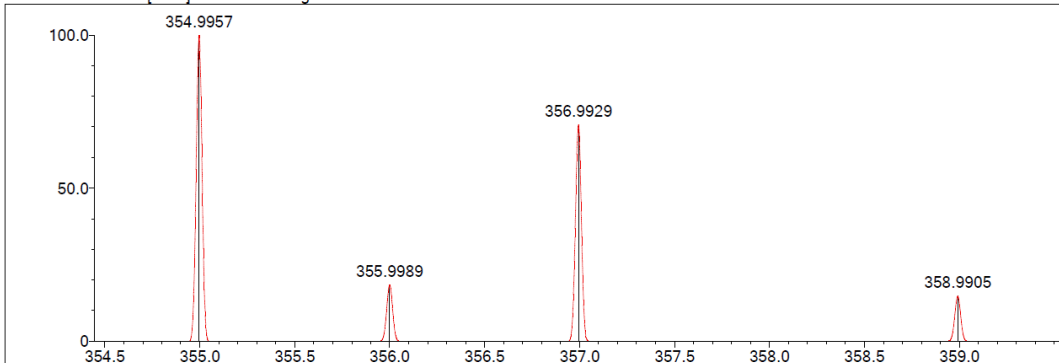
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.093 -> 4.133 Scan#: 615 -> 621



Measured region for 354.9920 m/z



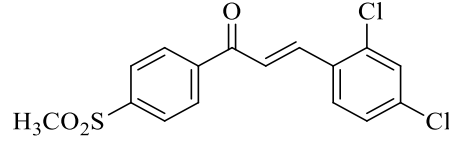
C16 H12 O3 S Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 354.9957 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	31.27	C16 H12 O3 S Cl2	[M+H]+	354.9920	354.9957	-3.7	-10.42	80.41	10.0

Şekil 5.31. Bileşik 3e'nin Kütle spektrumu

5.1.3.6. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3f)



Şekil 5.32. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-en-1-on (3f) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 159-162 °C. Verim: %76.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3099.61, 3032.10 (aromatik C-H gerilim bantları), 2976.16, 2926.01 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 1664.57 (keton C=O gerilim bandı), 1604.77, 1581.63, 1471.69 (C=C gerilim bantları), 1303.88 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.33).

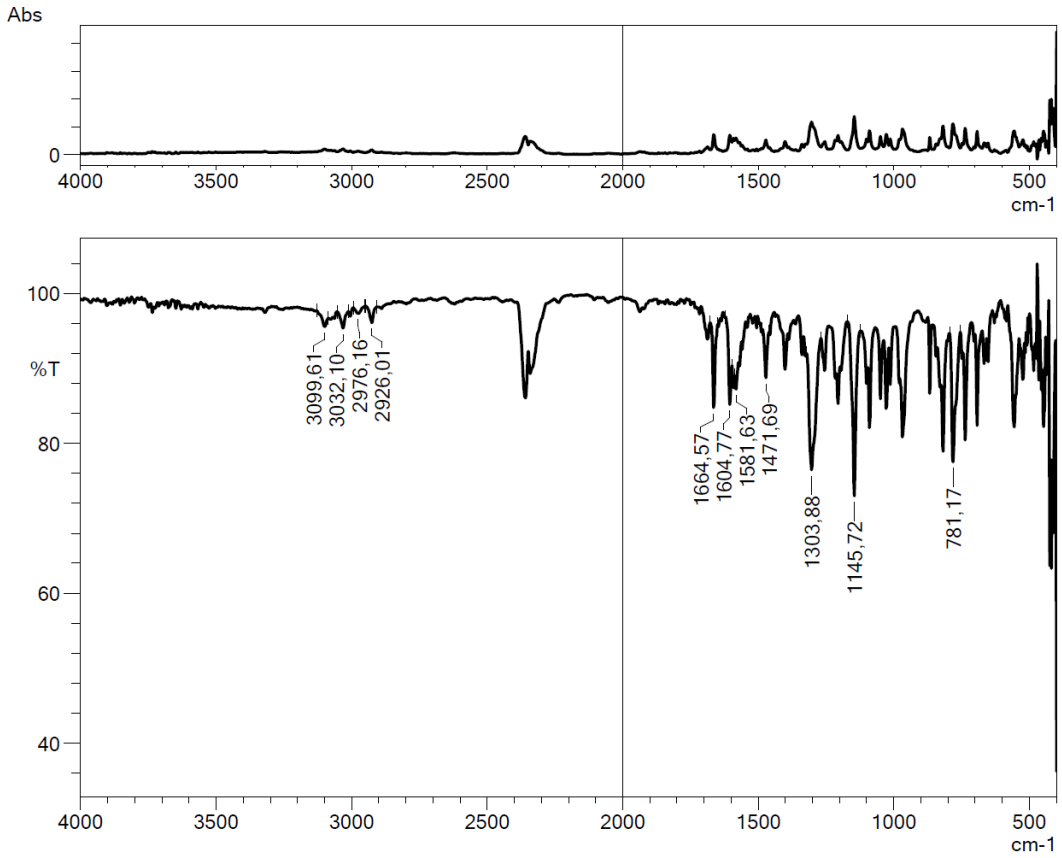
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.12 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.33 ve 7.36 (1H, dd,  $J_1=1.7$  Hz,  $J_2=8.6$  Hz, fenil-H), 7.43 (1H, d,  $J=15.8$  Hz, CO-CH=CH), 7.51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz, fenil-H), 7.71 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, fenil-H), 8.06 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, CO-CH=CH), 8.11 (2H, d,  $J=8.7$  Hz, fenil-H), 8.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz, fenil-H) (Şekil 5.34).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.36 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 124.31 (CH), 127.72 (C), 127.87 (2CH), 128.60 (C), 128.98 (CH), 129.38 (2CH), 129.54 (CH), 130.32 (CH), 131.65 (C), 136.35 (CH), 141.10 (CH), 144.08 (C), 189.10 (C, C=O) (Şekil 5.35).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: 354.9957; bulunan: 354.9903 (Şekil 5.36).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 10:15:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-61.ispd
Spectrum name	bd-61
Sample name	bd-6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.33. Bileşik 3f'nin IR spektrumu



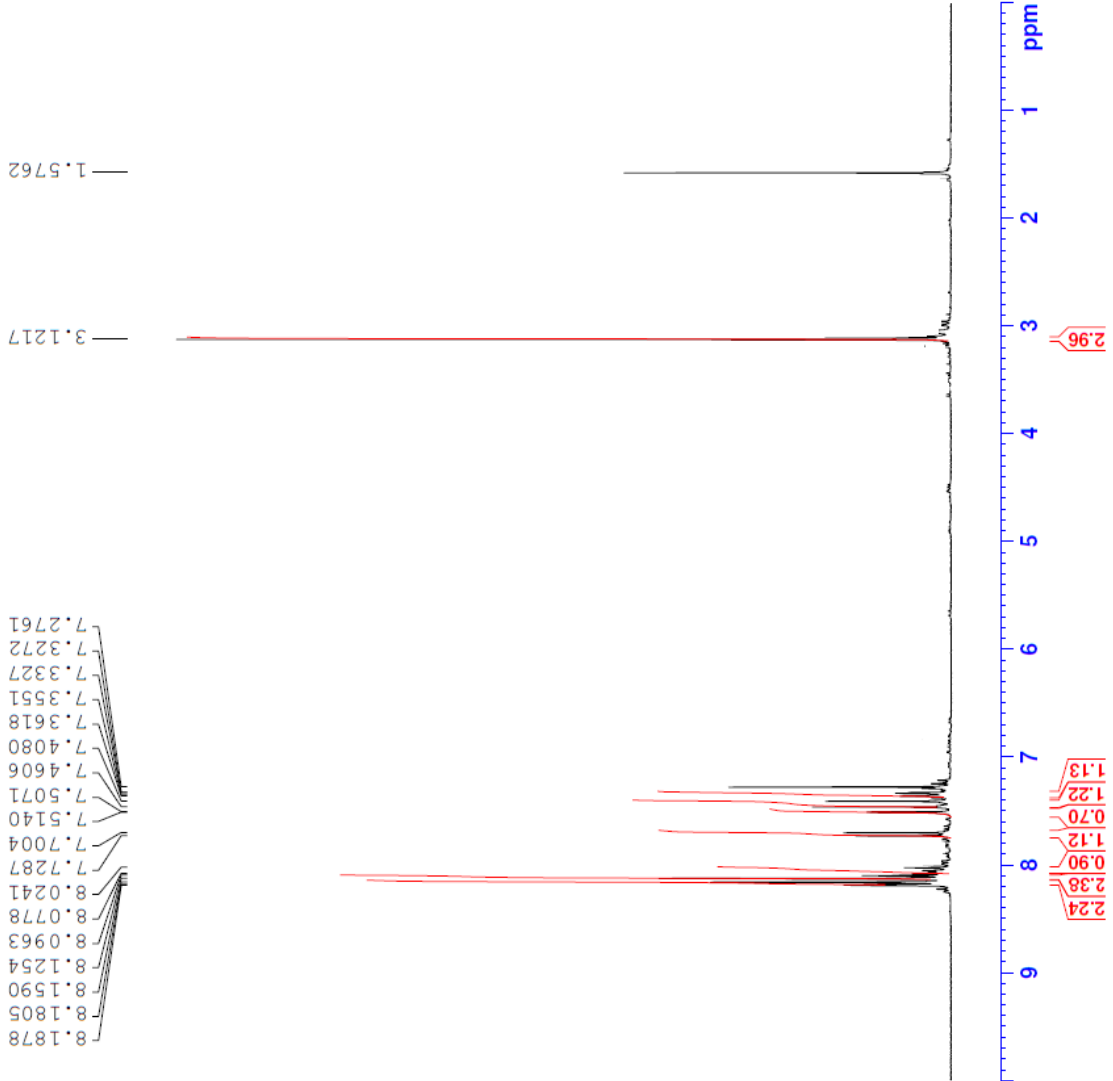


Current Data Parameters  
NAME HD-6  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20191104  
Time 22.29  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.342173 sec  
RG 59.5841  
DM 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 300.1 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.34. Bileşik 3f'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

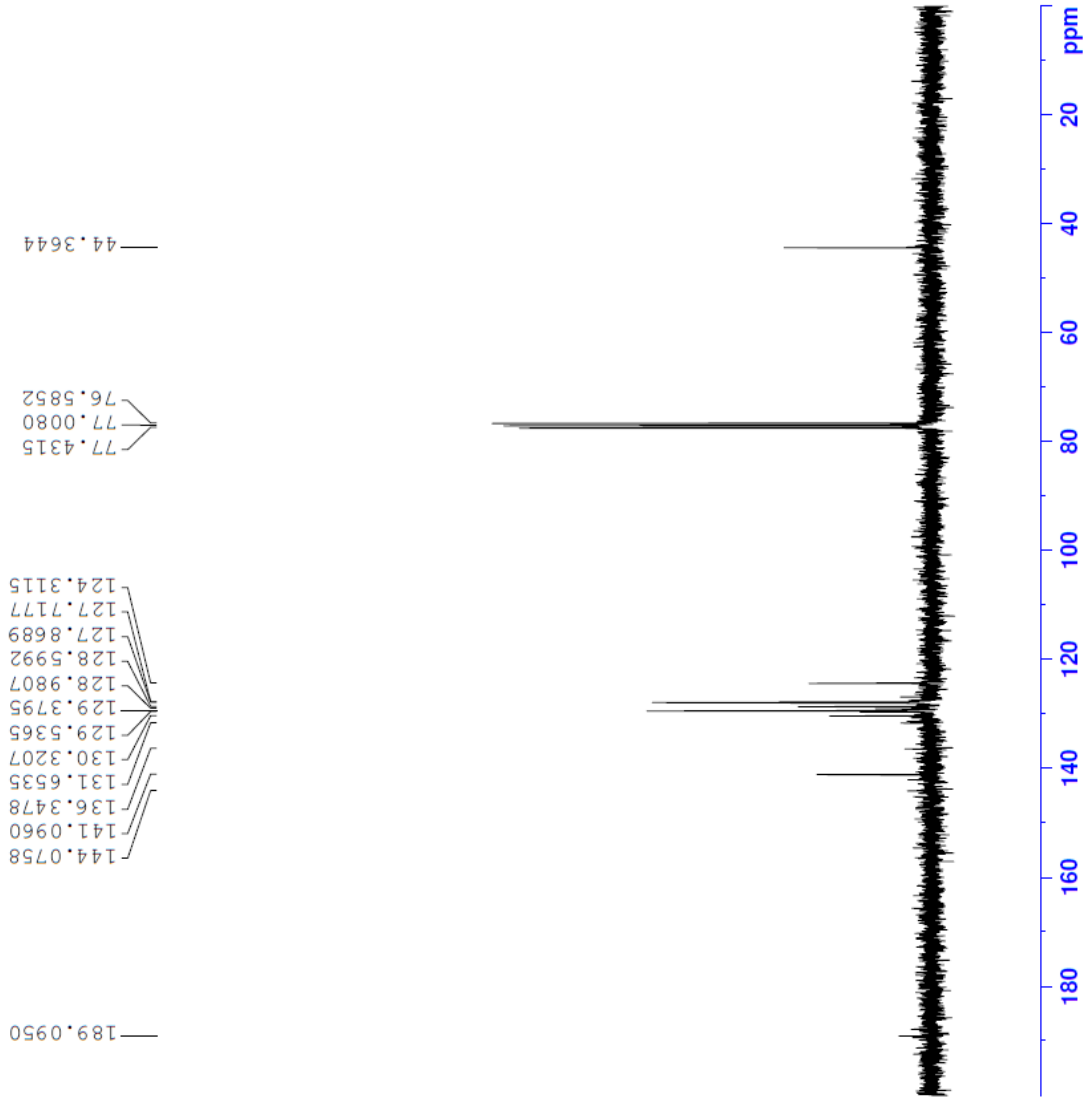
Current Data Parameters
NAME          BD-6
EXPNO        4
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20191104
Time         22.31
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      CDC13
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DM           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           300.3 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00015000 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
F32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SF01        75.4878687 MHz
NUC1        13C
P1          15.00 usec
PLW1        15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02        300.1812007 MHz
NUC2        1H
CPDPRG[2]   waltz16
PCPD2       90.00 usec
PLW2        10.00000000 W
PLW12       0.20863999 W
PLW13       0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          75.4803210 MHz
EM
WDW         0
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
  
```



Şekil 5.35. Bileşik 3f'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-6\_2.lcd

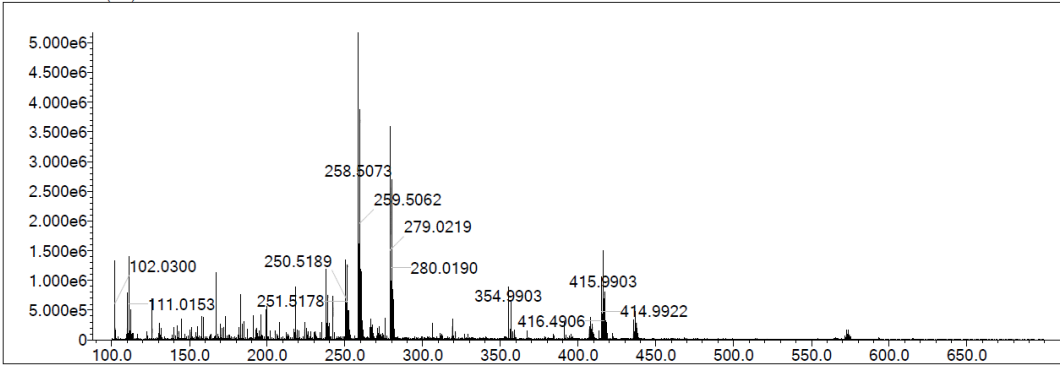
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	0	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 25  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

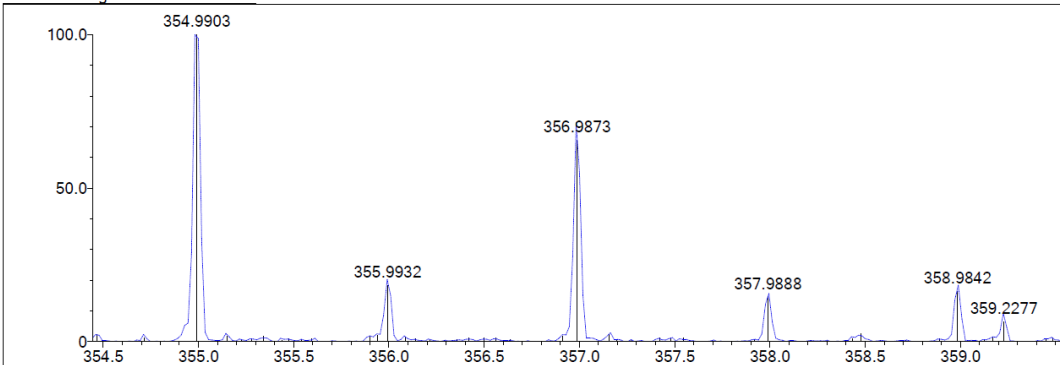
DBE Range: 10.0 - 11.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

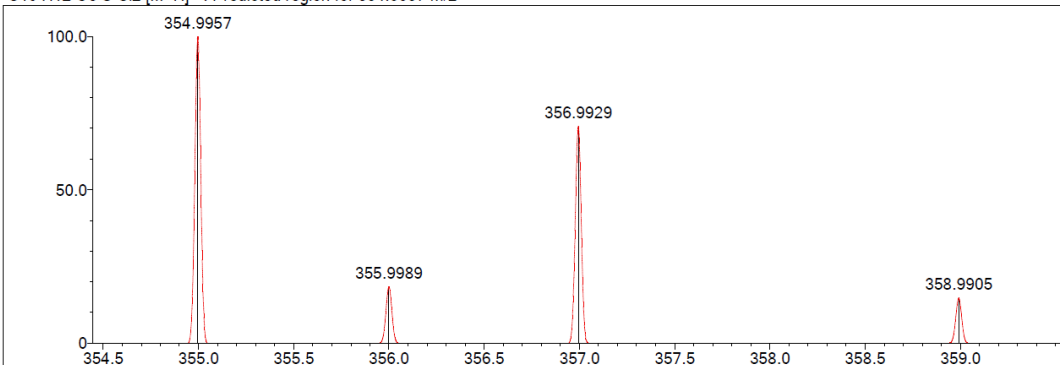
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.867 -> 3.267 Scan#: 431 -> 491



Measured region for 354.9903 m/z



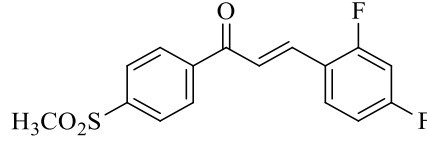
C16 H12 O3 S Cl2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 354.9957 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	14.16	C16 H12 O3 S Cl2	[M+H] <sup>+</sup>	354.9903	354.9957	-5.4	-15.21	54.24	10.0

Şekil 5.36. Bileşik 3f'nin Kütle spektrumu

**5.1.3.7. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on (3g)**



**Şekil 5.37.** 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on (3g) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N. : 185-188 °C. Verim: %83.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3078.39, 3030.17 (aromatik C-H gerilim bantları), 2974.23, 2931.80 (alifatik C-H gerilim bantları), 1662.64 (keton C=O gerilim bandı), 1604.77, 1587.42, 1504.48 (C=C gerilim bantları), 1303.88 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.38).

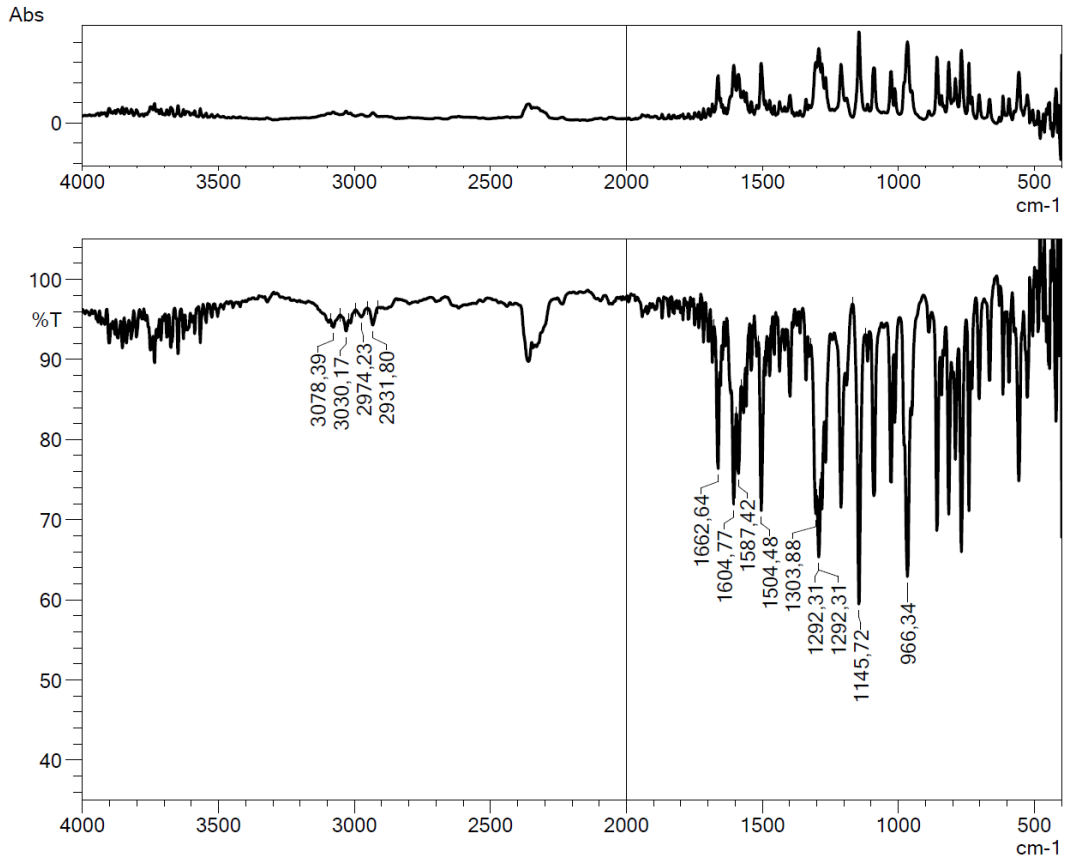
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.12 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.90-7.02 (1H, m, fenil-H), 7.55 (1H, d,  $J$ = 15.9 Hz, CO-CH=CH), 7.63-7.70 (1H, m, fenil-H), 7.89 (1H, d,  $J$ = 15.9 Hz, CO-CH=CH), 8.10 (2H, d,  $J$ = 8.5 Hz, fenil-H), 8.18 (2H, d,  $J$ = 8.5 Hz, fenil-H) (Şekil 5.39).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.37 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.96 (CH, t,  $J$ = 25.5 Hz), 112.37 (CH, dd,  $J_1$ = 3.6 Hz,  $J_2$ = 21.6 Hz), 123.42 (C, dd,  $J_1$ = 3.6 Hz,  $J_2$ = 21.6 Hz), 127.56 (CH, d,  $J$ = 13.9 Hz), 127.84 (2CH), 129.31 (2CH), 131.27 (CH, dd,  $J_1$ = 4.2 Hz,  $J_2$ = 9.9 Hz), 138.28 (CH), 142.20 (C), 143.95 (C), 164.05 (C-F), 166.18 (C-F), 189.16 (C, C=O) (Şekil 5.40).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: 323.0548; bulunan: 323.0493 (Şekil 5.41).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 11:58:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETÜL\DT\bd\bd-121.ispd
Spectrum name	bd-121
Sample name	bd-12
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.38. Bileşik 3g'nin IR spektrumu

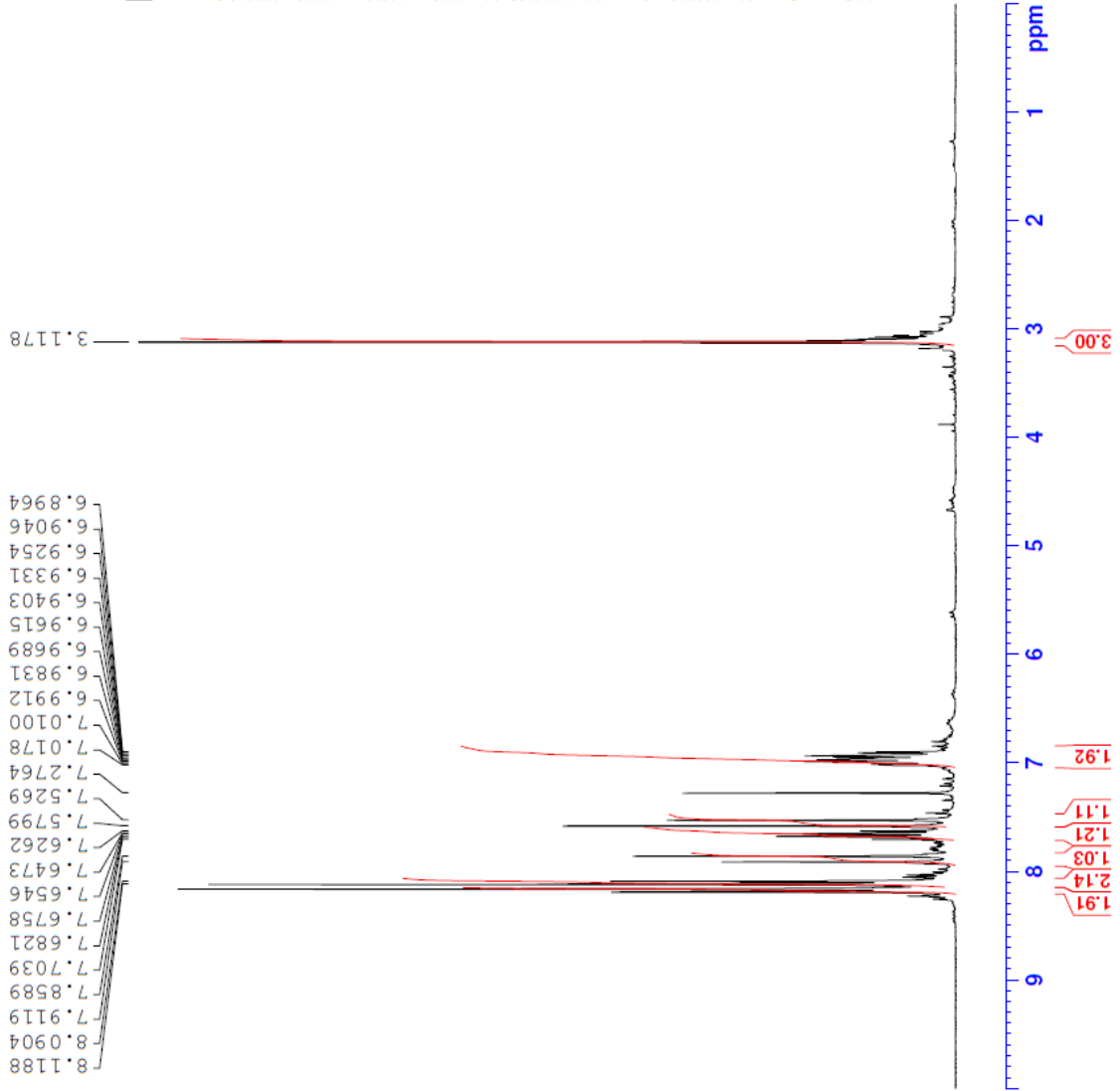


Current Data Parameters  
NAME BD-12  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20191105  
Time 1.38  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 33.9712  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 300.2 K  
D1 3.00000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing Parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.39. Bileşik 3g'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

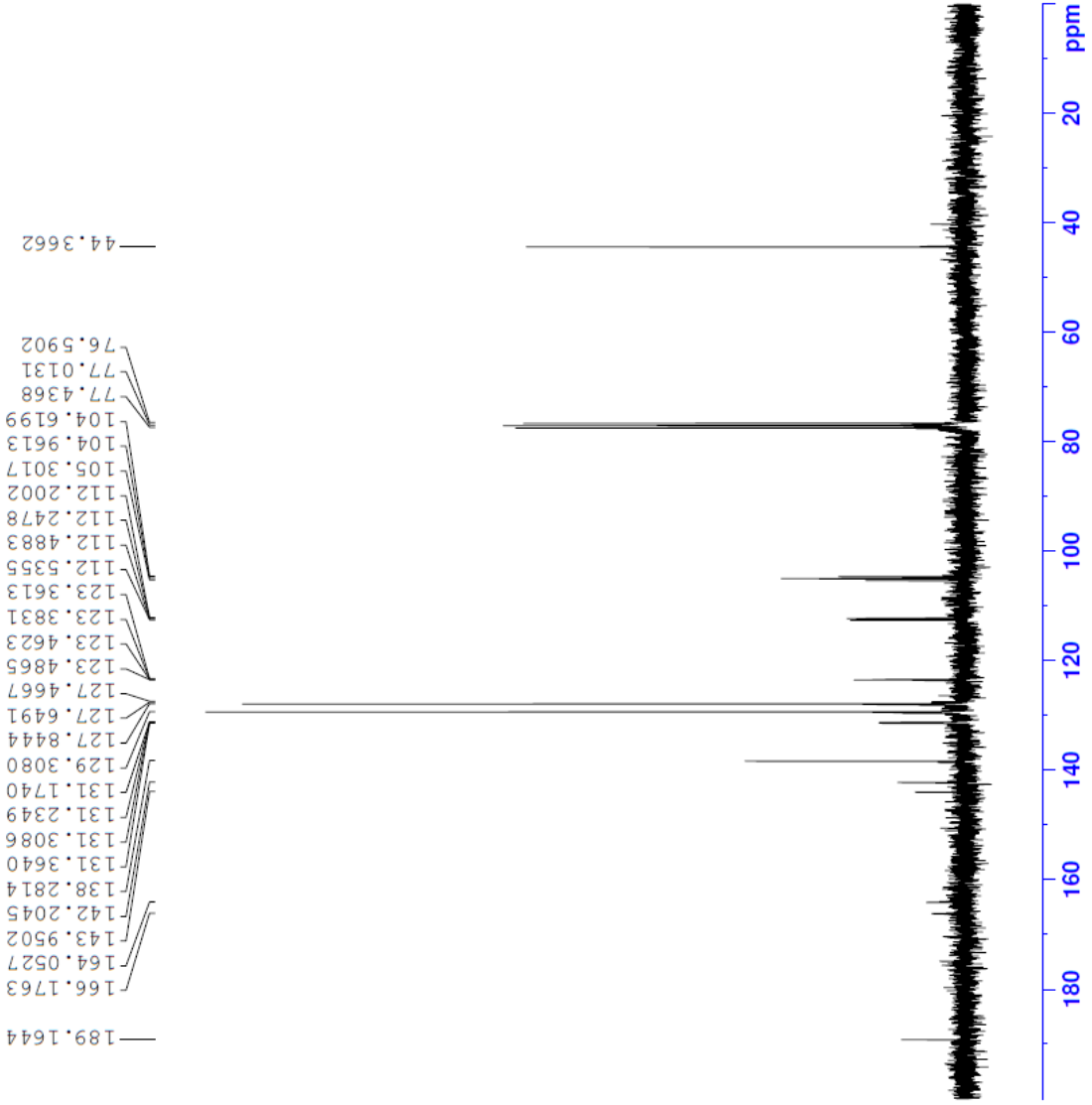
Current Data Parameters
NAME          BD-12
EXPNO         4
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20191105
Time          1.40
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zgpg
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            2048
DS            4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DE            20.480 usec
TE            300.4 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
D31           0.00001500 sec
D32           0.89999998 sec
D40           0.00000000 sec
L4            23
L5            26
P32           90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          75.4878687 MHz
NUC1          13C
P1            15.00 usec
PLW1          15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          300.1812007 MHz
NUC2          1H
CPDPRG2       waitz16
PCPD2         90.00 usec
PLW2          10.00000000 W
PLW12         0.20863999 W
PLW13         0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.40. Bileşik 3g'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-12\_6.lcd

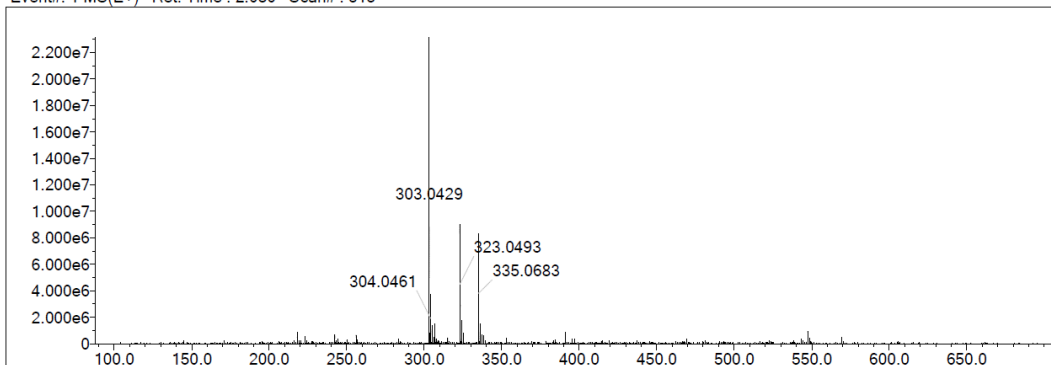
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	1	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	0	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

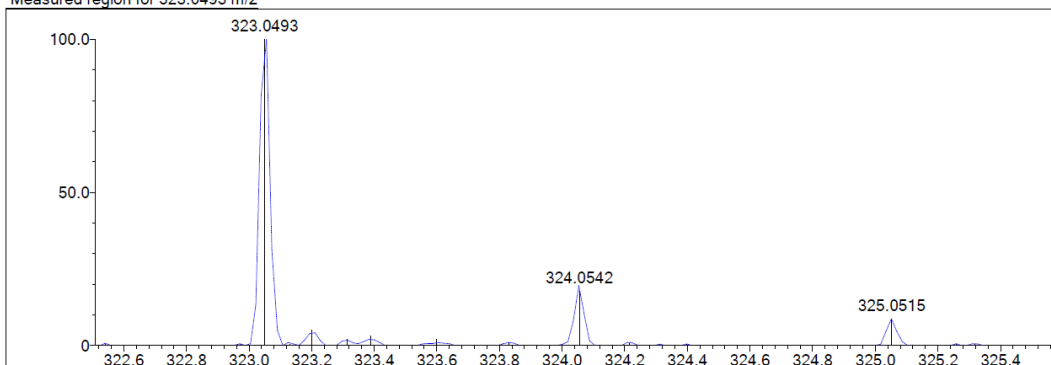
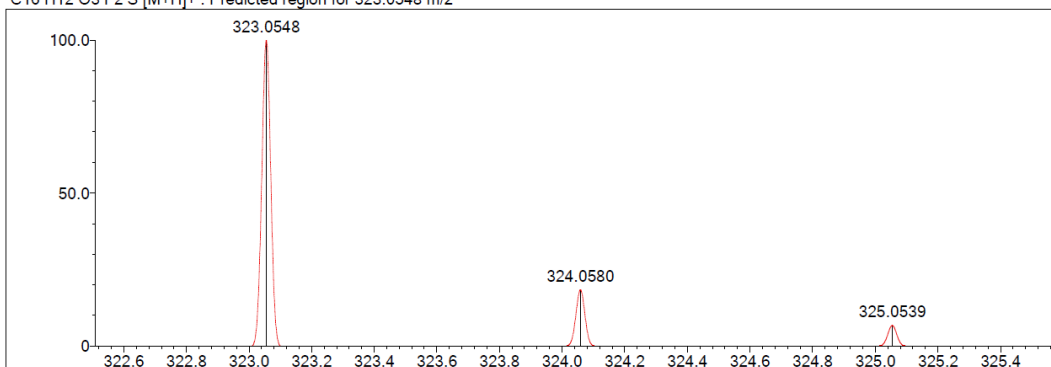
DBE Range: 10.0 - 10.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.080 Scan#: 313



Measured region for 323.0493 m/z

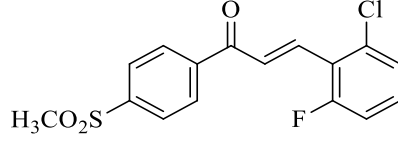
C16 H12 O3 F2 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 323.0548 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	18.74	C16 H12 O3 F2 S	[M+H] <sup>+</sup>	323.0493	323.0548	-5.5	-17.03	88.17	10.0

Şekil 5.41. Bileşik 3g'nin Kütle spektrumu



5.1.3.8. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h)



Şekil 5.42. 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (3h) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 148-150 °C. Verim: %79.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3084.18, 3032.10 (aromatik C-H gerilim bantları), 2974.23, 2929.87 (alifatik C-H gerilim bantları), 1668.43 (keton C=O gerilim bandı), 1604.77, 1558.48, 1448.54 (C=C gerilim bantları), 1301.95 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1145.65 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.43).

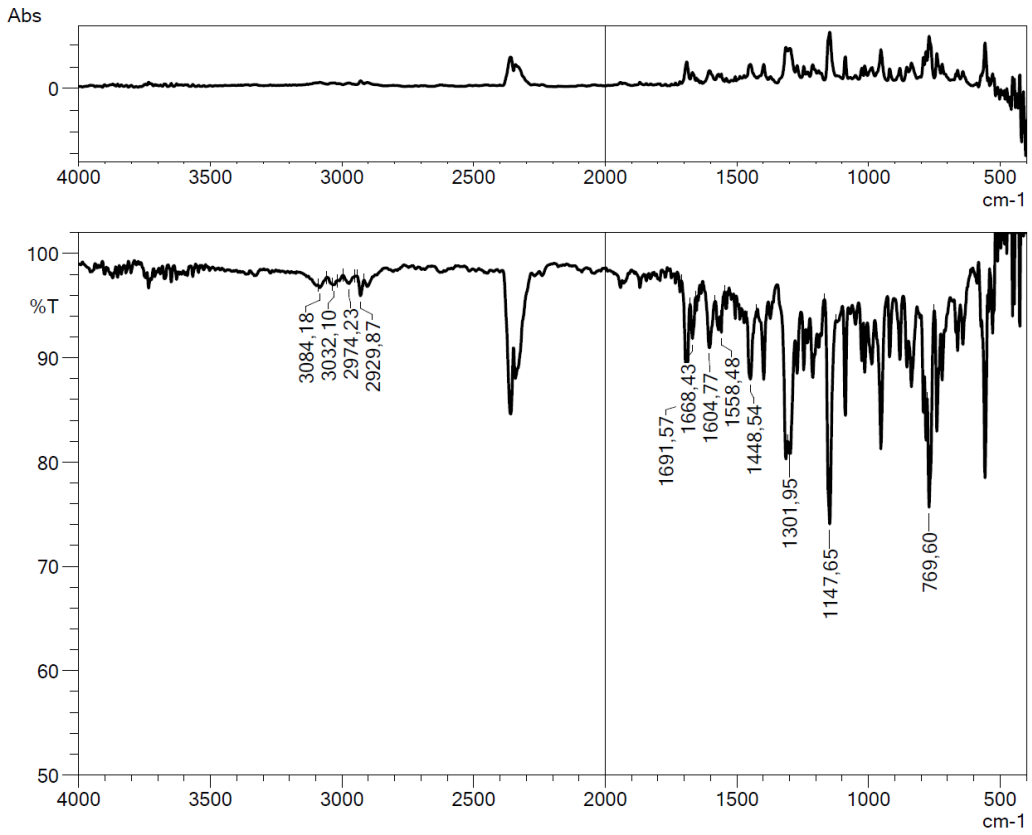
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.12 (3H, iki s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.09-7.20 (1H, m, fenil-H), 7.31-7.33 (1H, m, fenil-H), 7.78 (1H, d,  $J$ = 16.0 Hz, CO-CH=CH), 8.04-8.21 (6H, m, CO-CH=CH ve fenil-H) (Şekil 5.44).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.37 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 114.97 (CH,  $J$ = 23.3 Hz), 115.02 (C, d,  $J$ = 23.3 Hz), 126.18 (CH, d,  $J$ = 9.7 Hz), 126.27 (CH, d,  $J$ = 3.4 Hz), 127.76 (C, d,  $J$ = 10.8 Hz), 127.85 (2CH), 129.42 (2CH), 131.40 (CH, d,  $J$ = 10.7 Hz), 136.22 (CH, d,  $J$ = 1.8 Hz), 142.02 (C), 144.02 (C), 162.21 (C, d,  $J$ = 255.7 Hz, C-F), 189.31 (C, C=O) (Şekil 5.45).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFO<sub>3</sub>S için hesaplanan: 339.0252; bulunan: 339.0214 (Şekil 5.46).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 10:20:47
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-81.ispd
Spectrum name	bd-81
Sample name	bd-8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.43.** *Bileşik 3h* 'nin IR spektrumu

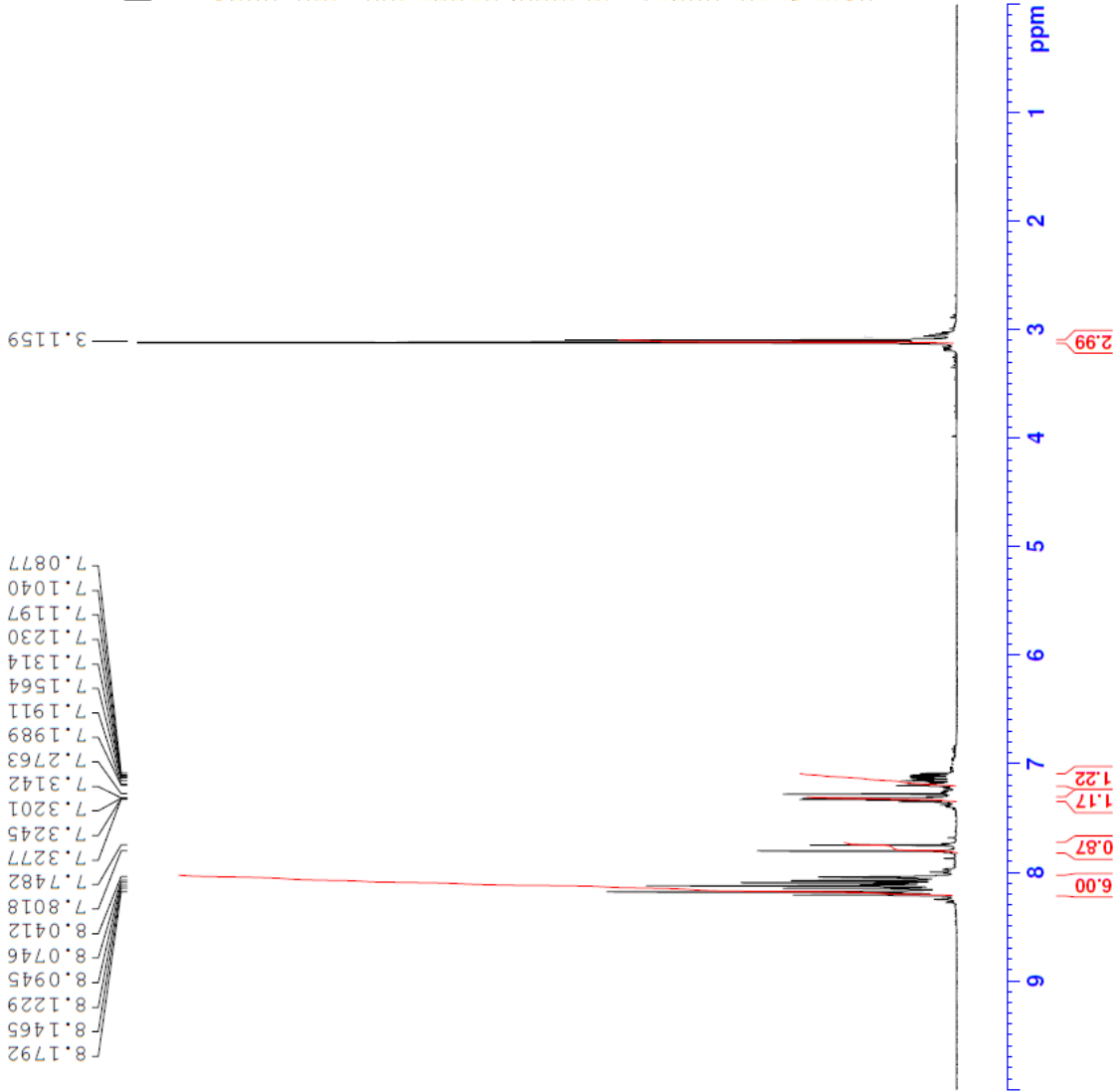


Current Data Parameters  
NAME BD-8  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20191104  
Time 20.24  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.342173 sec  
RG 32.5108  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 300.2 K  
D1 3.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing Parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.44. Bileşik 3h'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

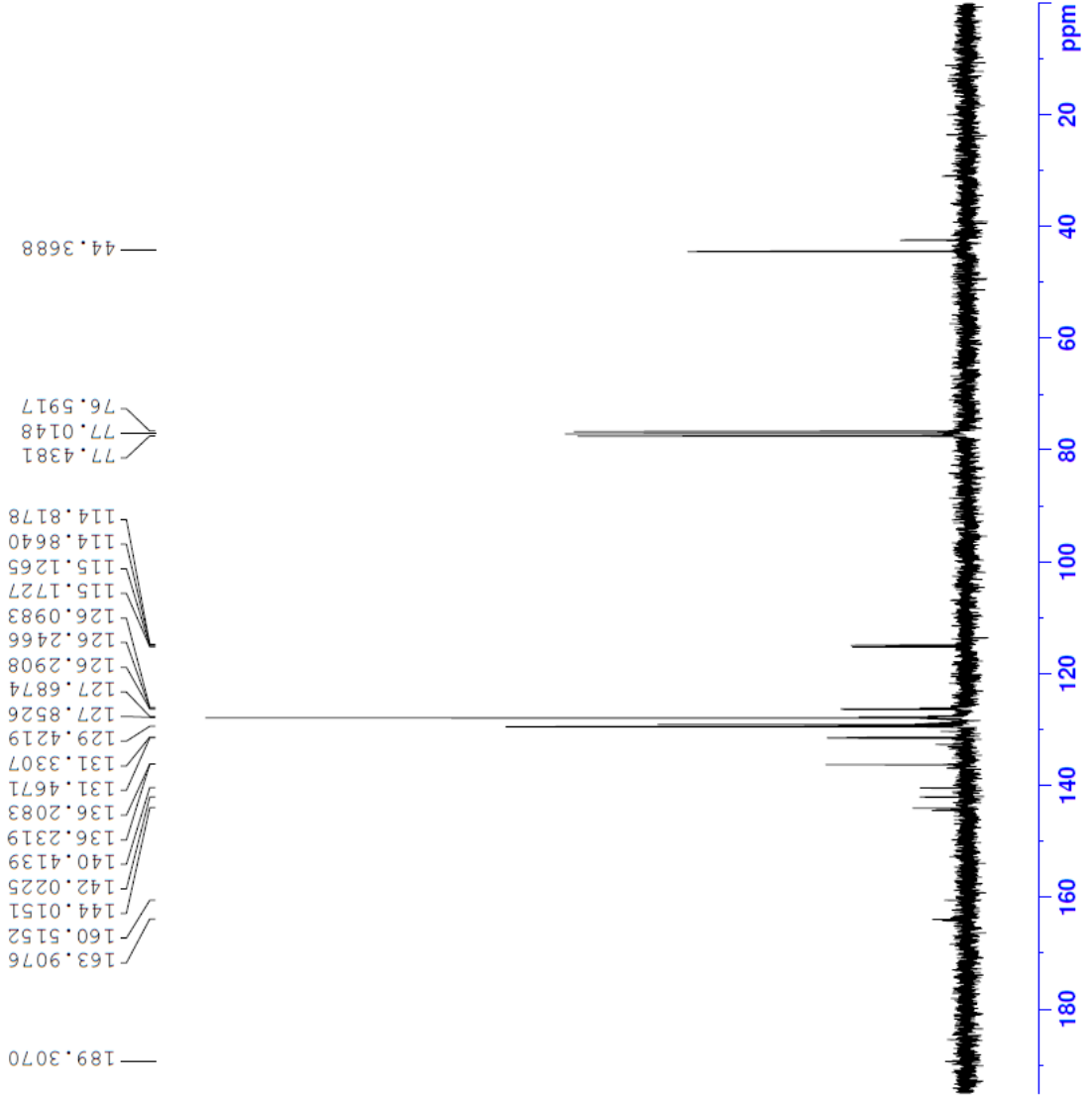
Current Data Parameters
NAME      BD-8
EXPNO    4
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20191104
Time     20.26
INSTRUM  FOURIER300
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        2048
DS         4
SWH       24414.063 Hz
FIDRES    0.745058 Hz
AQ         0.6710886 sec
RG         501.187
DM         20.480 usec
DE         6.50 usec
TE         300.1 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d31        0.00015000 sec
d32        0.89999998 sec
d40        0.00093990 sec
L4         23
L5         26
L6         26
PC         90.00 usec
TDO       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     75.4679687 MHz
NUC1     13C
P1        15.00 usec
PL1      15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     300.1612007 MHz
NUC2     waltz16
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    90.00 usec
PLM2     10.00000000 W
PLM12    0.20963999 W
PLM13    0.10495000 W

F2 - Processing Parameters
SI        32768
SF        75.4603210 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
FC        1.40
  
```



Şekil 5.45. Bileşik 3h'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\BD-8\_3.lcd

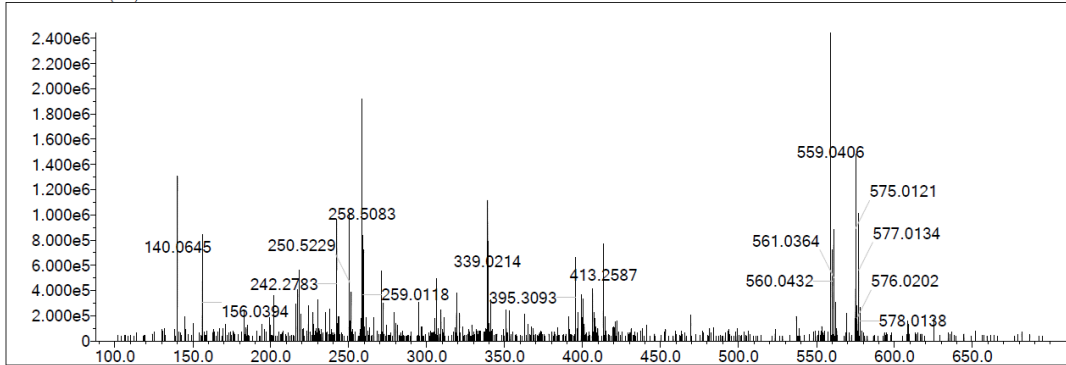
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	4	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	1	1	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	2	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

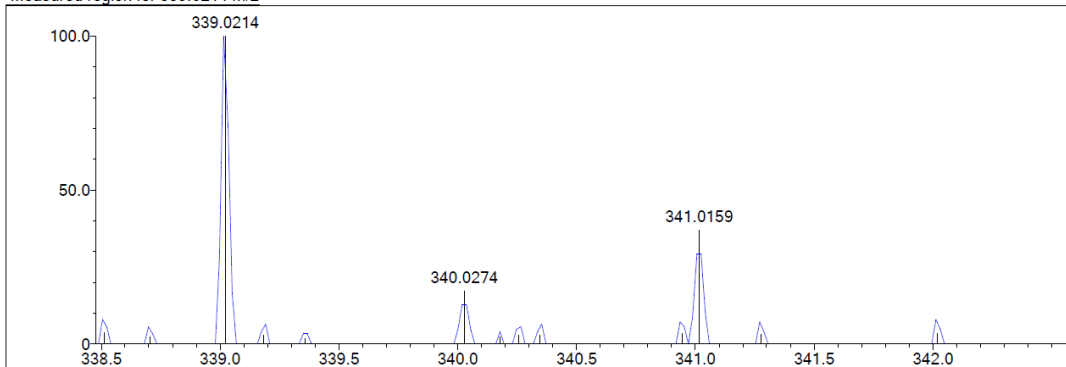
DBE Range: 10.0 - 10.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

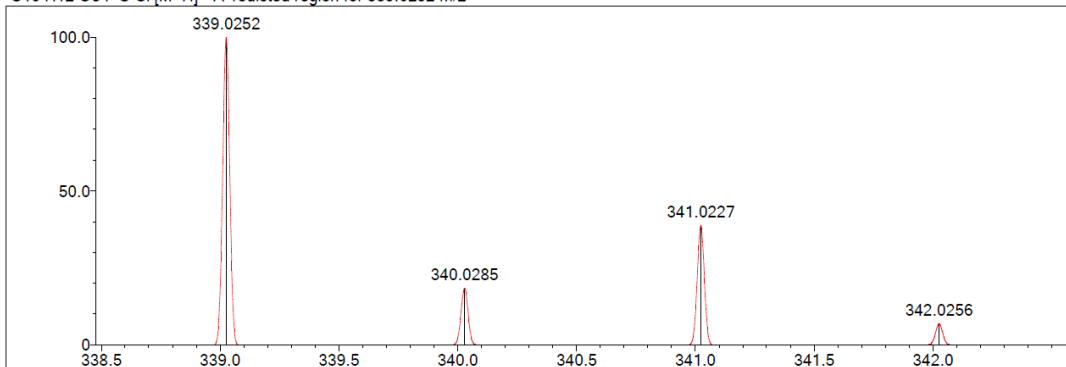
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.307 Scan#: 347



Measured region for 339.0214 m/z



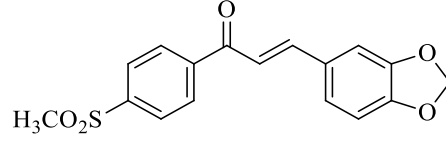
C16 H12 O3 F S Cl [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 339.0252 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	14.71	C16 H12 O3 F S Cl	[M+H] <sup>+</sup>	339.0214	339.0252	-3.8	-11.21	40.01	10.0

Şekil 5.46. Bileşik 3h'nin Kütle spektrumu

**5.1.3.9. 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(3,4-metilendioksifenil)prop-2-en-1-on (3i)**



**Şekil 5.47.** 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(3,4-metilendioksifenil)prop-2-en-1-on (3i) bileşiği

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 172-176 °C. Verim: %85.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3020.53 (aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31, 2910.58 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (keton C=O gerilim bandı), 1597.06, 1558.48 (C=C gerilim bantları), 1311.59 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1153.43 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.48).

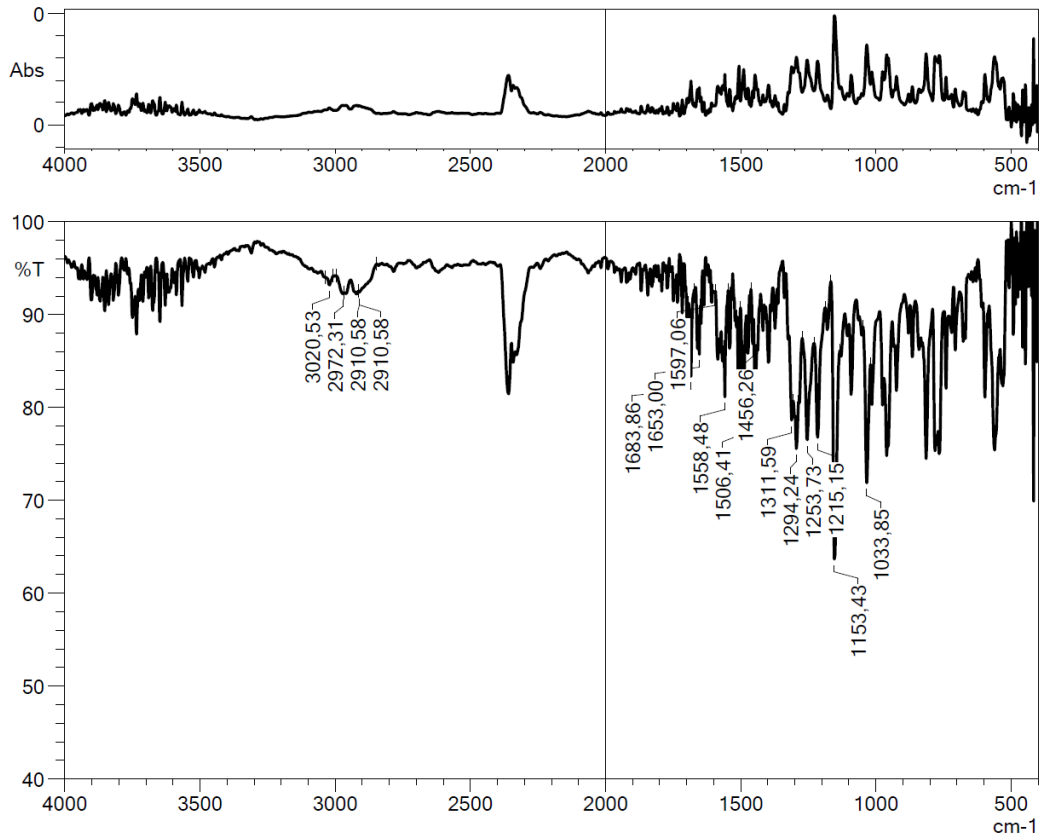
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  3.11 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.06 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.88 (1H, d,  $J$ = 8.0 Hz, fenil-H), 7.14-7.19 (2H, m, fenil-H), 7.32 (1H, d,  $J$ = 15.7 Hz, CO-CH=CH), 7.77 (1H, d,  $J$ = 15.7 Hz, CO-CH=CH), 8.09 (2H, d,  $J$ = 8.6 Hz, fenil-H), 8.16 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz, fenil-H) (Şekil 5.49).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  44.39 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.81 (CH<sub>2</sub>), 106.70 (CH), 108.80 (CH), 119.42 (CH), 125.87 (CH), 127.75 (2CH), 127.85 (C), 129.18 (2CH), 142.81 (C), 143.60 (C), 146.55 (CH), 148.59 (C), 150.12 (C), 189.25 (C, C=O) (Şekil 5.50).

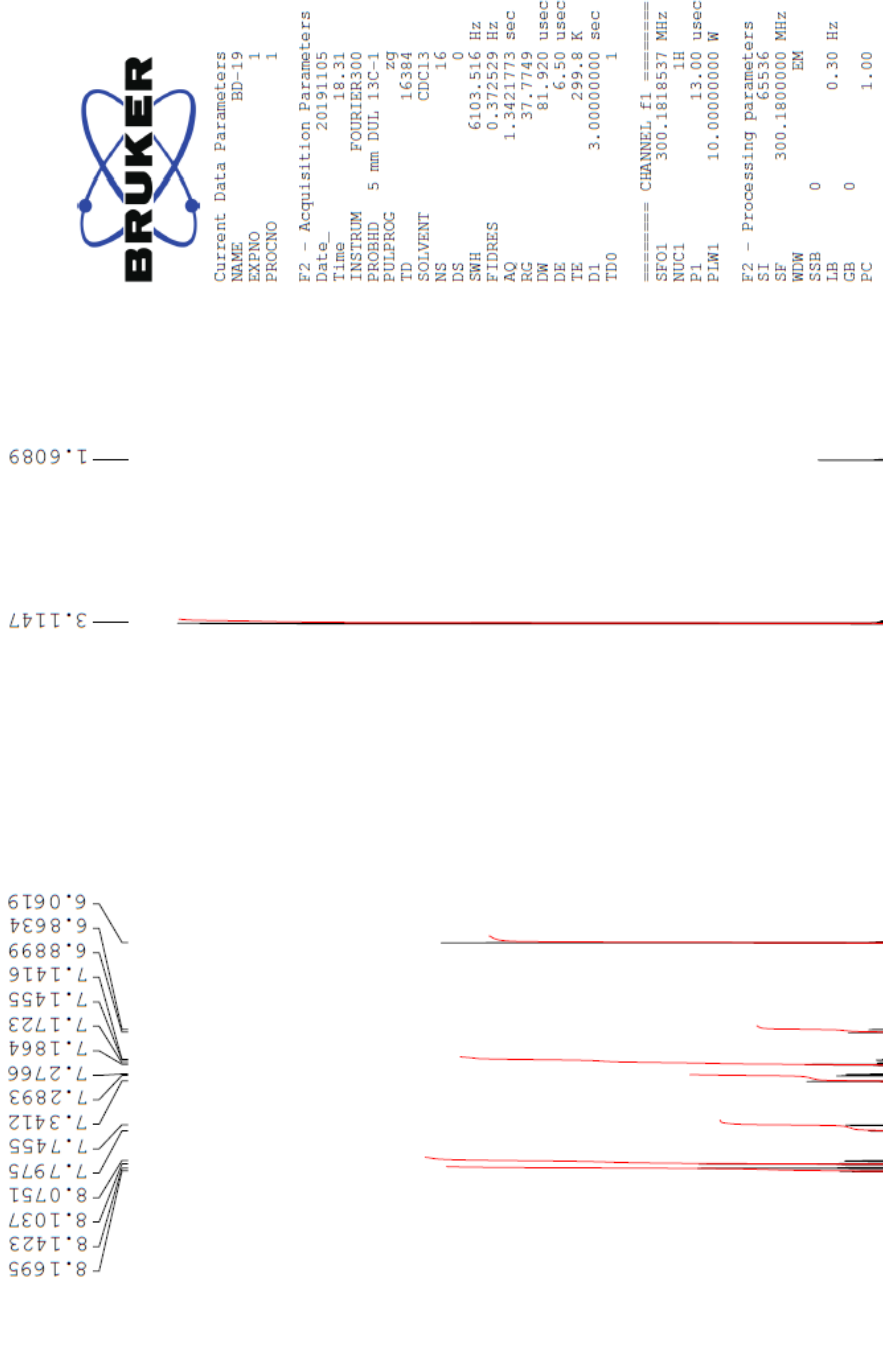
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S için hesaplanan: 331.0635; bulunan: 331.0609 (Şekil 5.51).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	12.11.2019 12:15:05
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\BETUL\DT\bd\bd-191.ispd
Spectrum name	bd-191
Sample name	bd-19
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.48. Bileşik 3i'nin IR spektrumu



Şekil 5.49. Bileşik 3i'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu





```

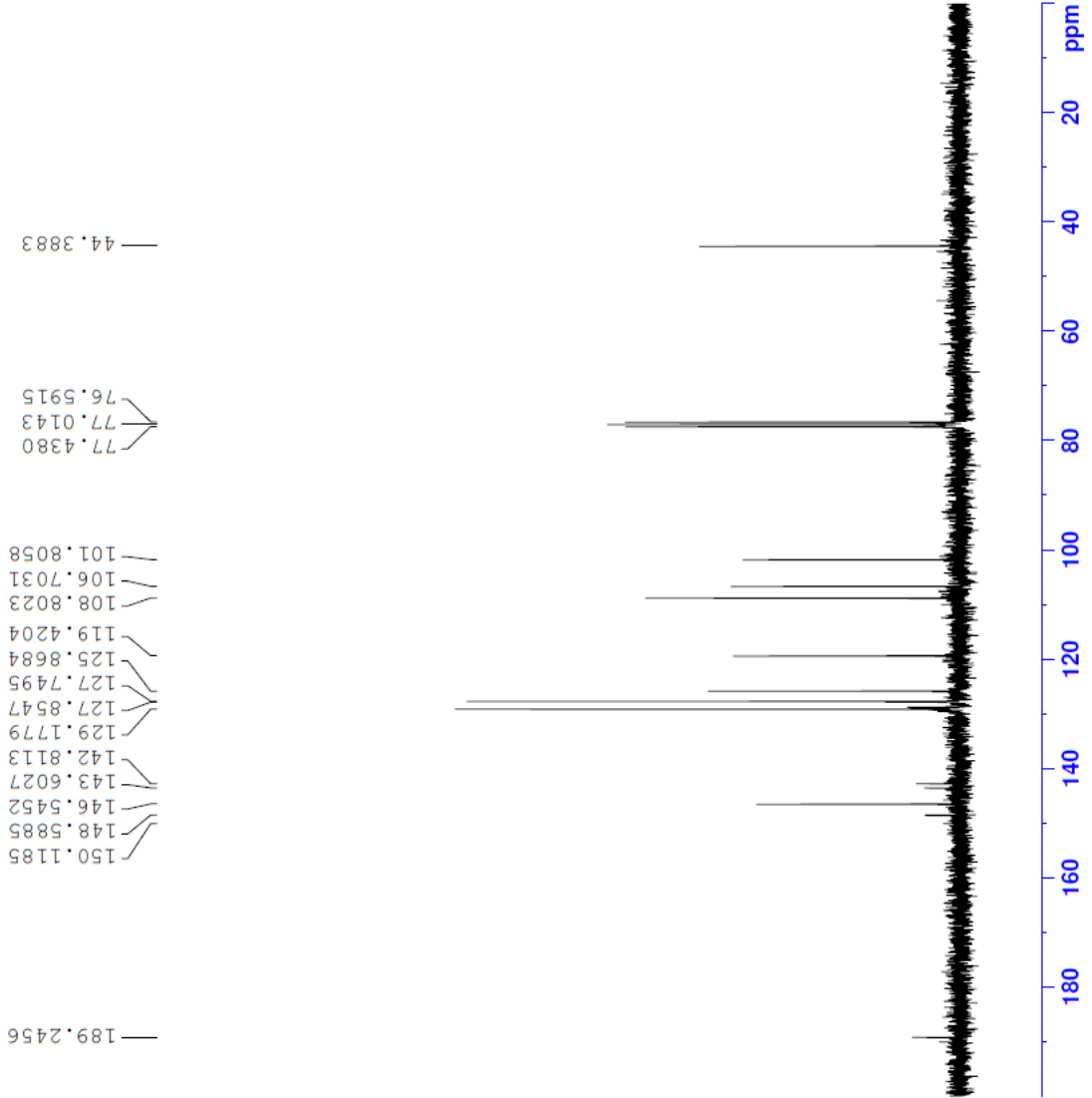
Current Data Parameters
NAME          BD-19
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Data_         20191105
Time_         18.33
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg30
TD            32768
SOLVENT      CDCl3
NS            2048
DS            4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DW            20.480 usec
DE            6.50 usec
TE            300.3 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
D31           0.00015000 sec
D32           0.89999998 sec
D40           0.00093990 sec
L4            23
L5            26
P32           90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          75.4878687 MHz
NUC1          13C
P1            15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          300.1812007 MHz
NUC2          1H
CPDPRG2      waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.50. Bileşik 3i'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\BD-19\_13.lcd

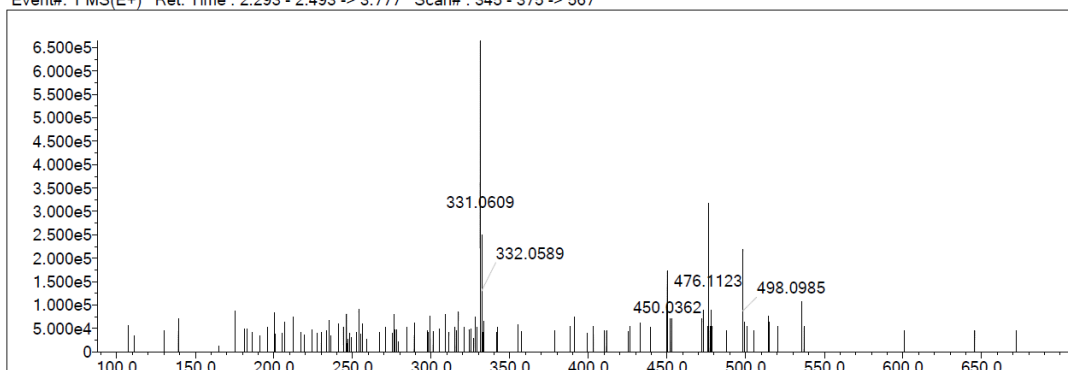
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	15	O	2	0	6	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	8	17	F	1	0	3	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

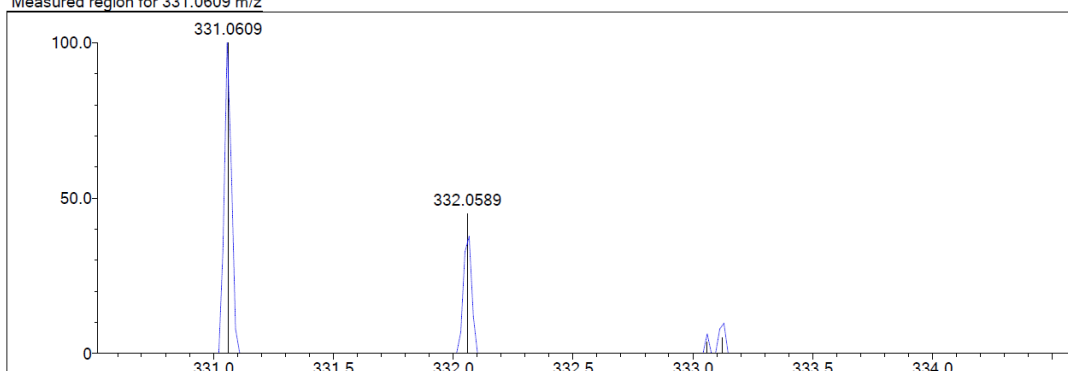
DBE Range: 11.0 - 11.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

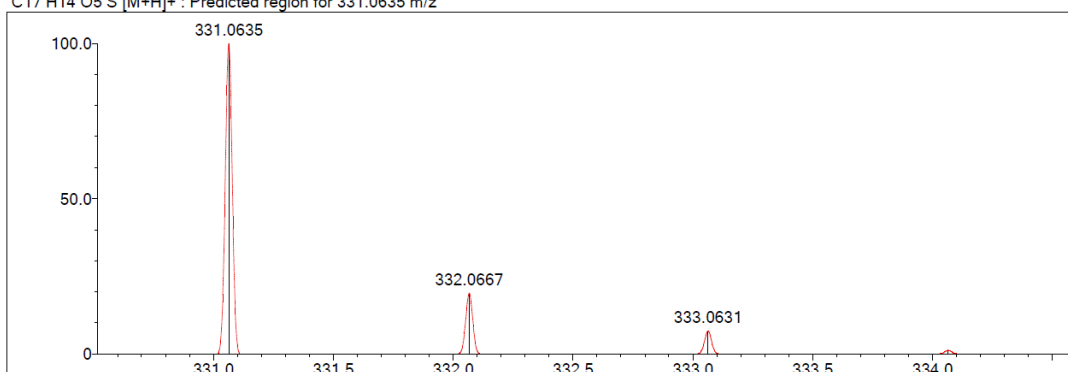
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.293 - 2.493 -> 3.777 Scan# : 345 - 375 -> 567



Measured region for 331.0609 m/z



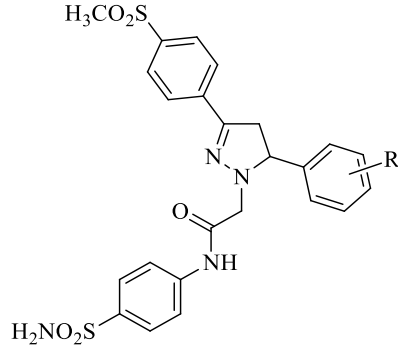
C17 H14 O5 S [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 331.0635 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	20.33	C17 H14 O5 S	[M+H] <sup>+</sup>	331.0609	331.0635	-2.6	-7.85	33.06	11.0

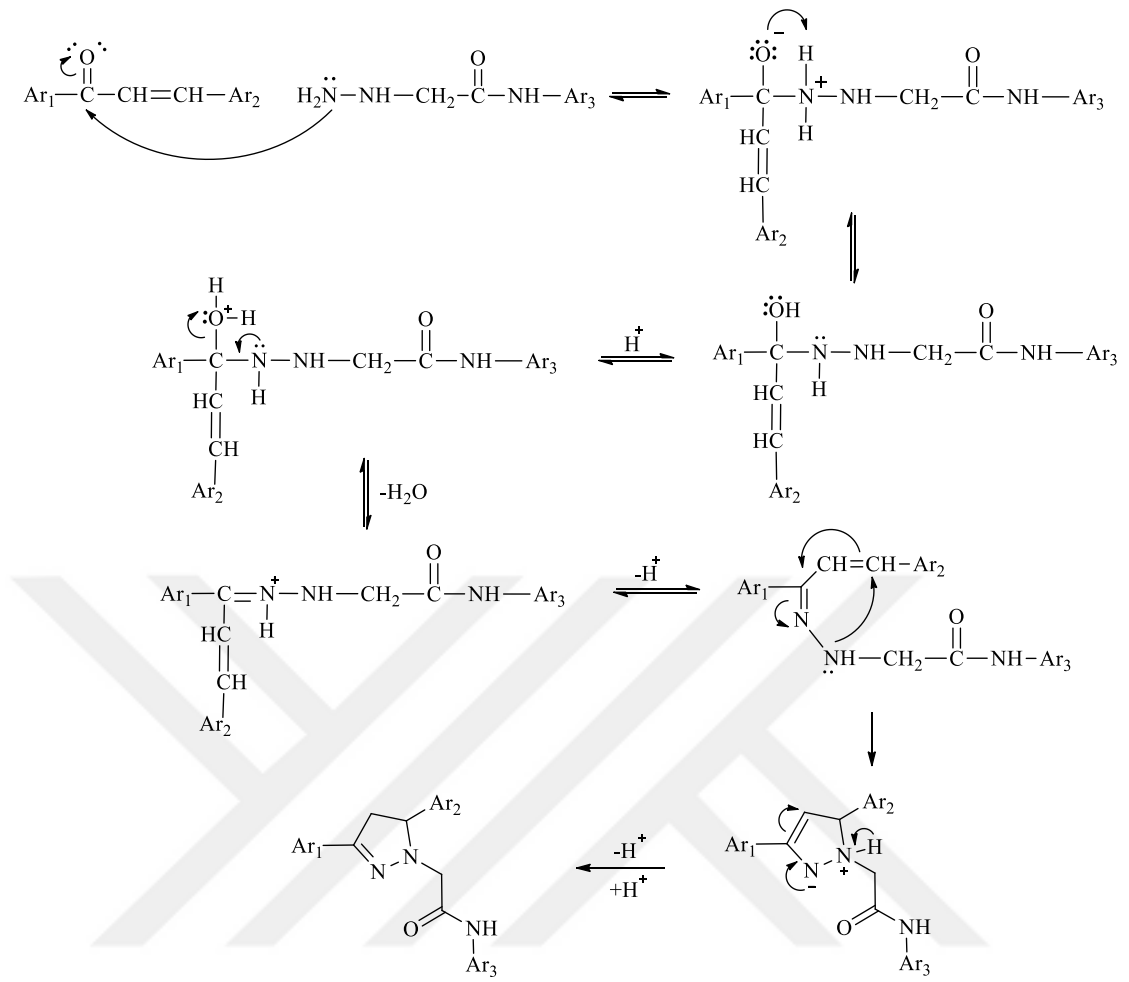
Şekil 5.51. Bileşik 3i'nin Kütle Spektrumu

**5.1.4. 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-amino sülfolilfenil)asetamit türevleri (4a-4i)**



**Şekil 5.52.** 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolilfenil) asetamit türevlerinin (4a-4i) genel yapısı

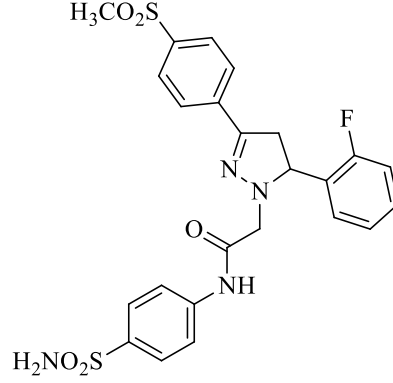
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %69-88.



Ar<sub>1</sub>= 4-(metilsülfolil)fenil, Ar<sub>2</sub>= sübtütiefenil, Ar<sub>3</sub>= 4-aminosülfolilfenil

**Şekil 5.53.** 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolil fenil) asetamid türevlerinin (4a-4i) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

**5.1.4.1. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4a)**



**Şekil 5.54.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (**4a**) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 158.7-161.3 °C. Verim: % 83.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3342.64, 3296.35 (N-H gerilim bantları), 3068.75 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2893.22 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1593.20, 1521.84, 1508.33 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1307.74 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1147.65 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.55).

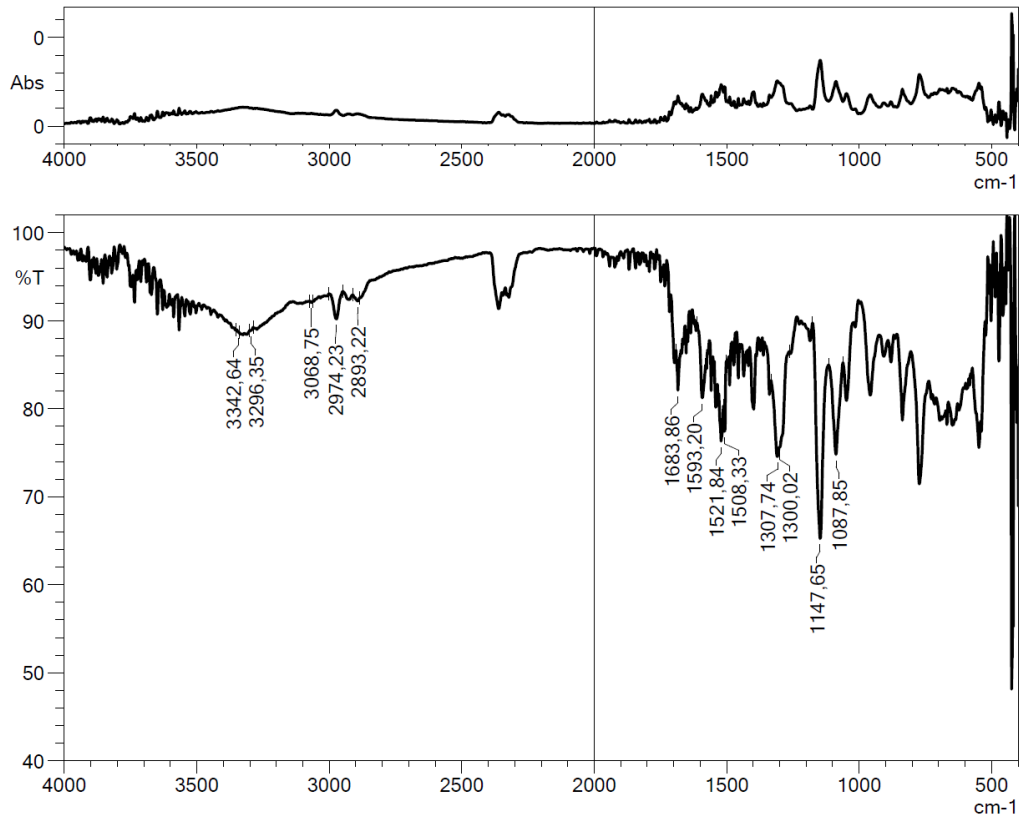
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  3.06 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.6$  Hz,  $J_{AX} = 12.8$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.23 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (1H, dd,  $J_{BA} = 16.6$  Hz,  $J_{BX} = 11.2$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 3.85 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 4.13 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, CO-CH-H<sub>2</sub>), 5.20 (1H, t,  $J = 12.1$  Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 7.20-7.42 (4H, m, fenil-H, NH<sub>2</sub>), 7.65-7.70 (2H, m, fenil-H), 7.74 (4H, s, fenil-H), 7.86 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 7.93 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 10.33 (1H, s, NH) (Şekil 5.56).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  41.01 (CH<sub>2</sub>, pirazolin-C<sub>4</sub>), 43.99 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.50 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 62.75 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 116.05 (CH, d,  $J = 21.2$  Hz, fenil), 119.31 (2CH, fenil), 125.34 (CH, d,  $J = 3.5$  Hz, fenil), 126.57 (2CH, fenil), 127.08 (2CH, fenil), 127.54 (CH, d,  $J = 12.6$  Hz, fenil), 127.80 (2CH, fenil), 129.32 (CH, d,  $J = 3.7$  Hz, fenil), 130.19 (C, d,  $J = 7.7$  Hz, fenil), 137.59 (C, fenil), 138.97 (C, fenil), 140.34 (C, fenil), 141.98 (C, fenil), 147.55 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 160.98 (C, d,  $J = 243.7$  Hz, fenil), 168.57 (C, C=O) (Şekil 5.57).

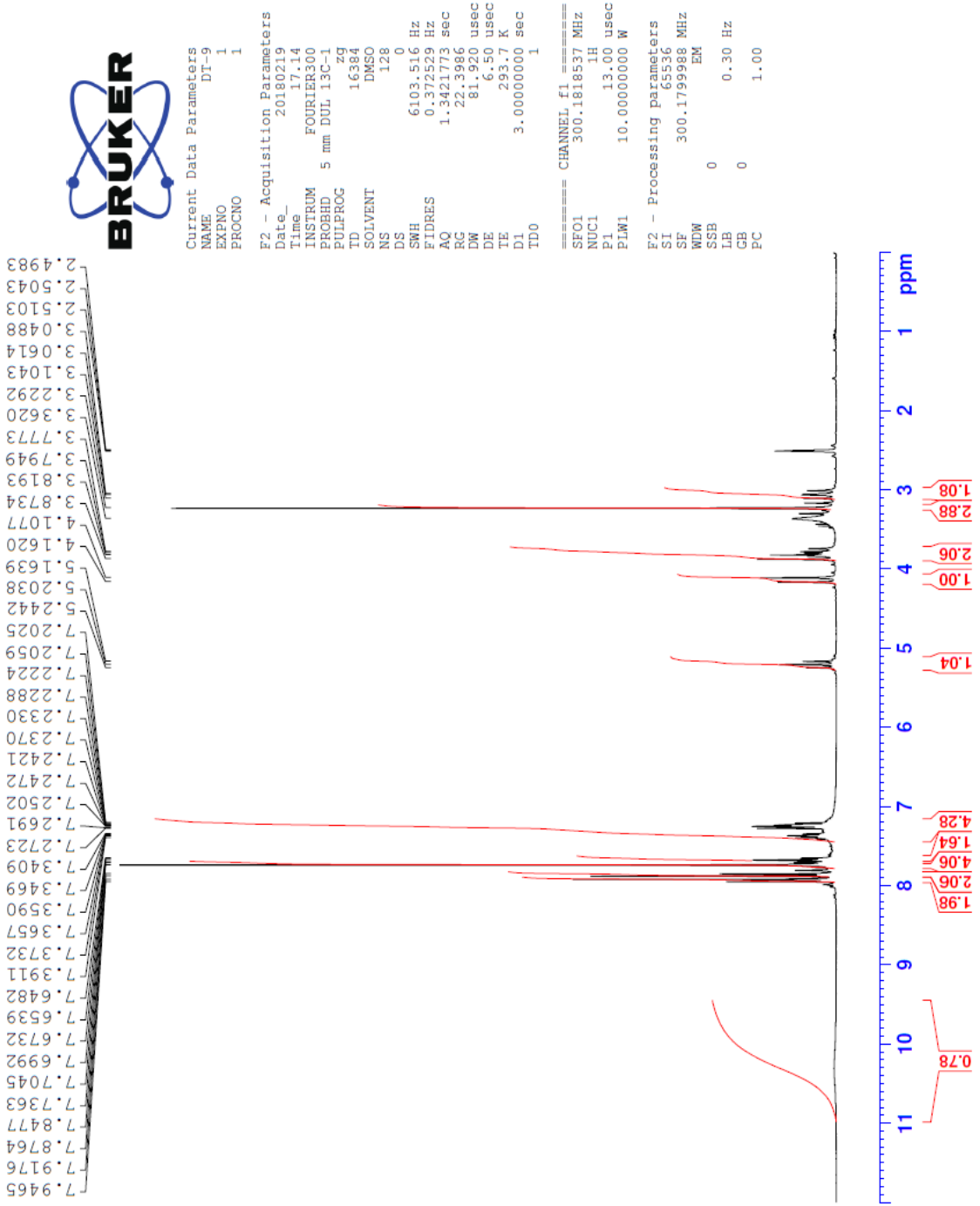
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 531.1167; bulunan: 531.1146 (Şekil 5.58).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:32:38
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12216.ispd
Spectrum name	12216
Sample name	dt-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.55.** *Bileşik 4a'nin IR spektrumu*



Şekil 5.56. Bileşik 4a'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

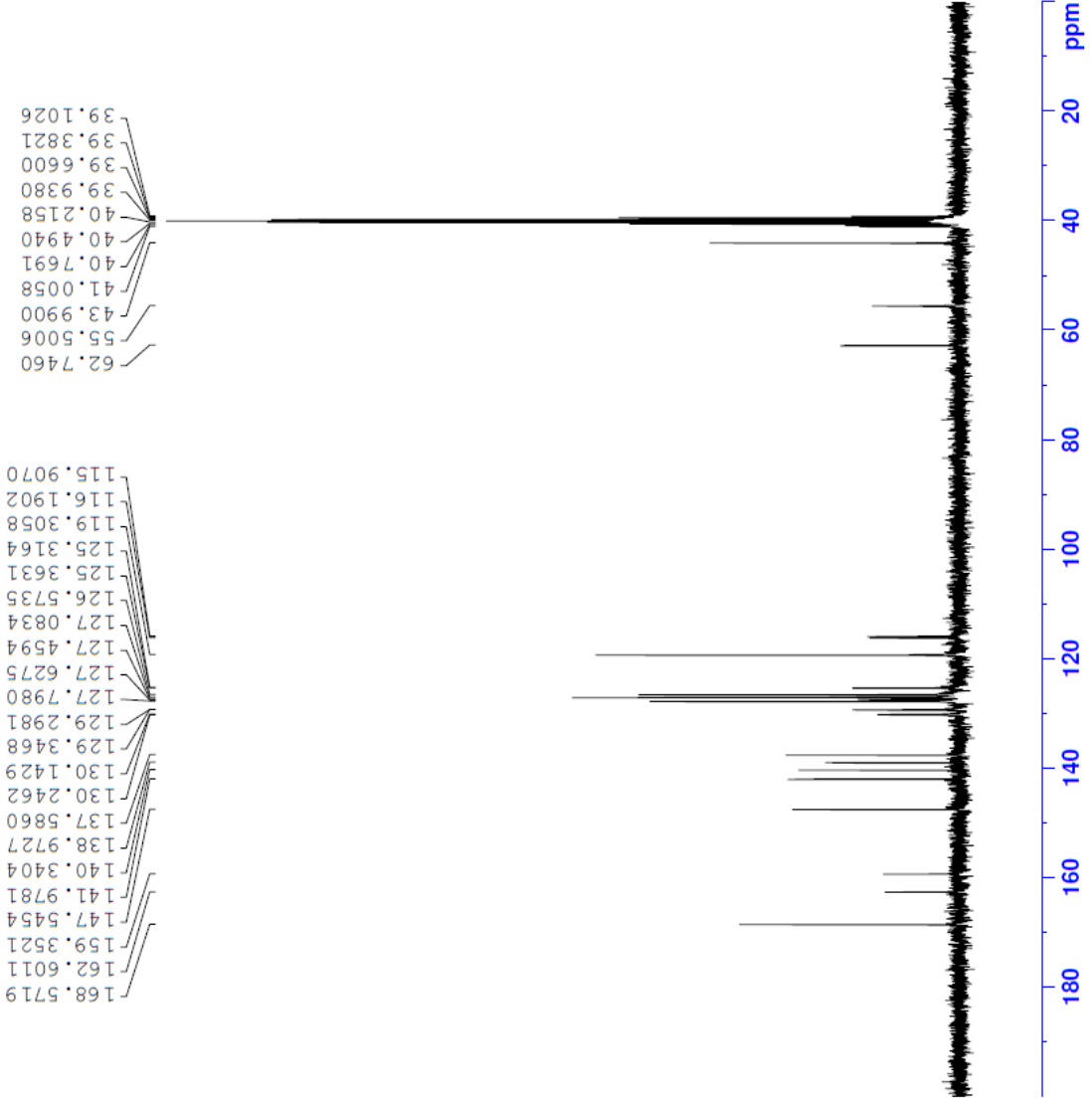
Current Data Parameters
NAME          DT-9
EXPNO         2
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20180219
Time_         17.25
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zgpg
TD             32768
SOLVENT       DMSO
NS             2048
DS             4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DW            20.480 usec
DE            6.50 usec
TE            293.6 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
D31           0.00001500 sec
D32           0.89999998 sec
D40           0.00003990 sec
L4            23
L5            26
L6            26
P32           90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          75.4878687 MHz
NUC1          13C
P1            15.00 usec
PLW1          15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          300.1812007 MHz
NUC2          1H
CPDPRG2       waltz16
PCPD2         90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.57. Bileşik 4a'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-9\_9.lcd

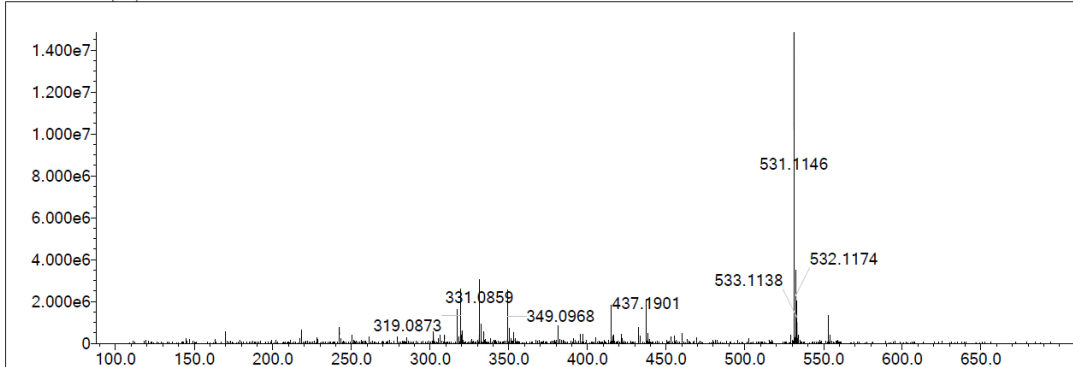
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

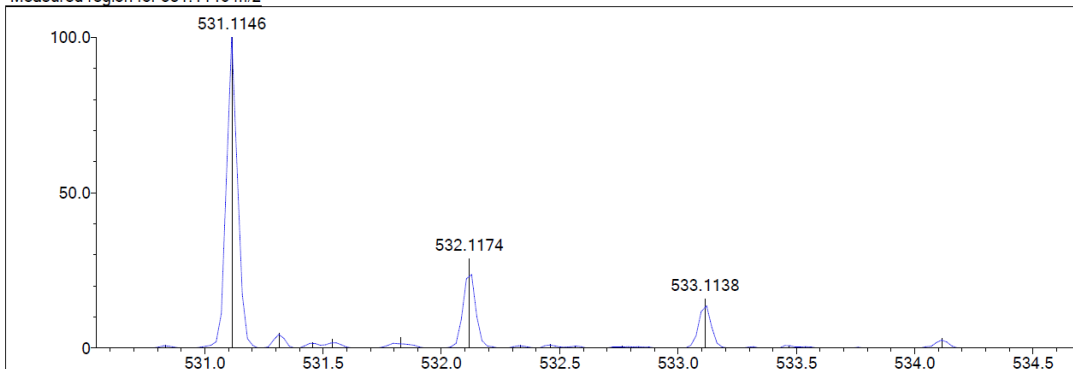
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

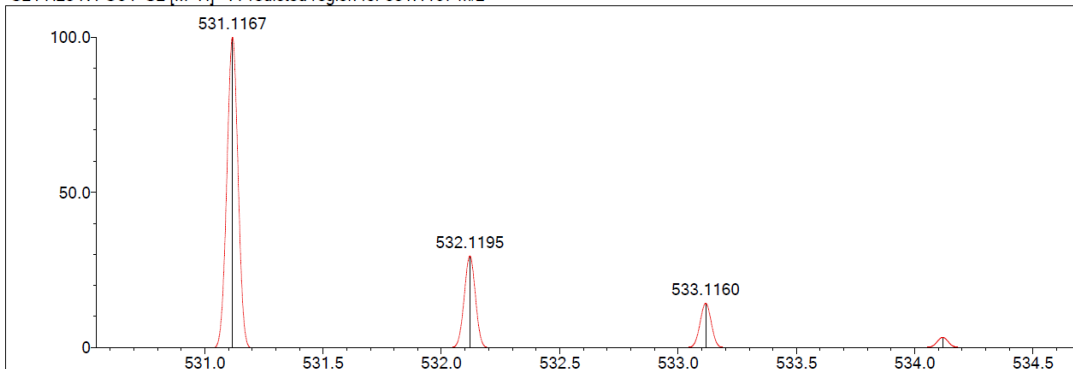
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.133 Scan#: 321



Measured region for 531.1146 m/z



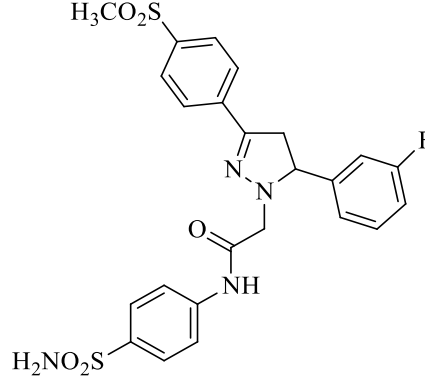
C24 H23 N4 O5 F S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 531.1167 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.00	C24 H23 N4 O5 F S2	[M+H] <sup>+</sup>	531.1146	531.1167	-2.1	-3.95	80.98	15.0

Şekil 5.58. Bileşik 4a'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.2. 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-(3-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolilfenil)asetamit (4b)**



**Şekil 5.59.** 2-[3-(4-(Metilsülfolil)fenil)-5-(3-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfolilfenil)asetamit (**4b**) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 170.7-173.4 °C. Verim: %77.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3325.28, 3296.35 (N-H gerilim bantları), 3068.75 (aromatik C-H gerilim bandı), 2972.31, 2895.15 (alifatik C-H asimetric gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1593.20, 1521.84 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1307.74 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.60).

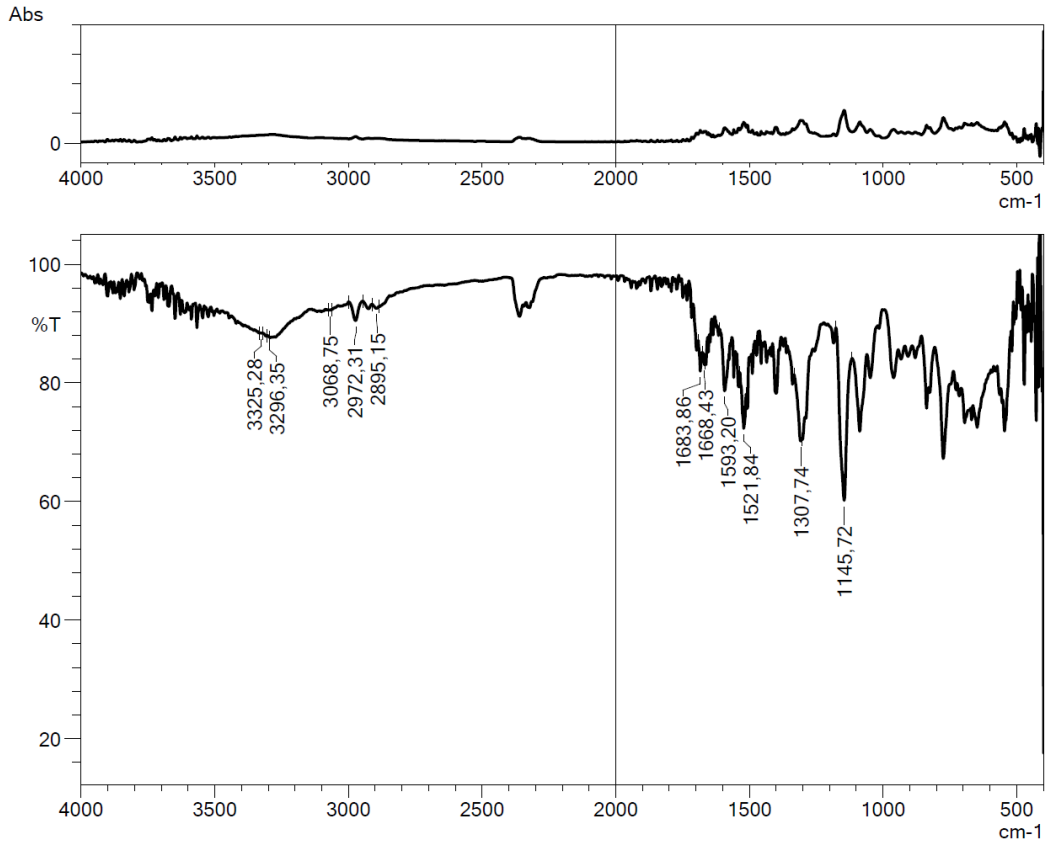
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  3.05 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.6$  Hz,  $J_{AX} = 13.5$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.23 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (1H, dd,  $J_{BA} = 16.6$  Hz,  $J_{BX} = 10.8$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 3.85 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 4.05 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH-H<sub>2</sub>), 4.94 (1H, dd,  $J_{MX} = 12.9$  Hz,  $J_{AX} = 11.2$  Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 7.11-7.18 (1H, m, fenil-H), 7.27 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.34-7.47 (3H, m, fenil-H), 7.74 (4H, s, fenil-H), 7.86 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 7.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, fenil-H), 10.25 (1H, s, NH) (Şekil 5.61).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  42.36 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.98 (CH<sub>2</sub>, pirazolin-C<sub>4</sub>), 55.74 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 69.34 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 114.76 (CH, d,  $J = 21.8$  Hz, fenil), 115.19 (CH, d,  $J = 21.1$  Hz, fenil), 119.36 (2CH, fenil), 124.29 (CH, d,  $J = 2.2$  Hz, fenil), 126.57 (2CH, fenil), 127.06 (2CH, fenil), 127.83 (2CH, fenil), 131.13 (CH, d,  $J = 8.4$  Hz, fenil), 137.58 (C, fenil), 138.95 (C, fenil), 140.38 (C, fenil), 141.94 (C, fenil), 143.65 (C, d,  $J = 7.0$  Hz, fenil), 147.75 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 162.78 (C, d,  $J = 242.2$  Hz, fenil), 168.55 (C, C=O) (Şekil 5.62).

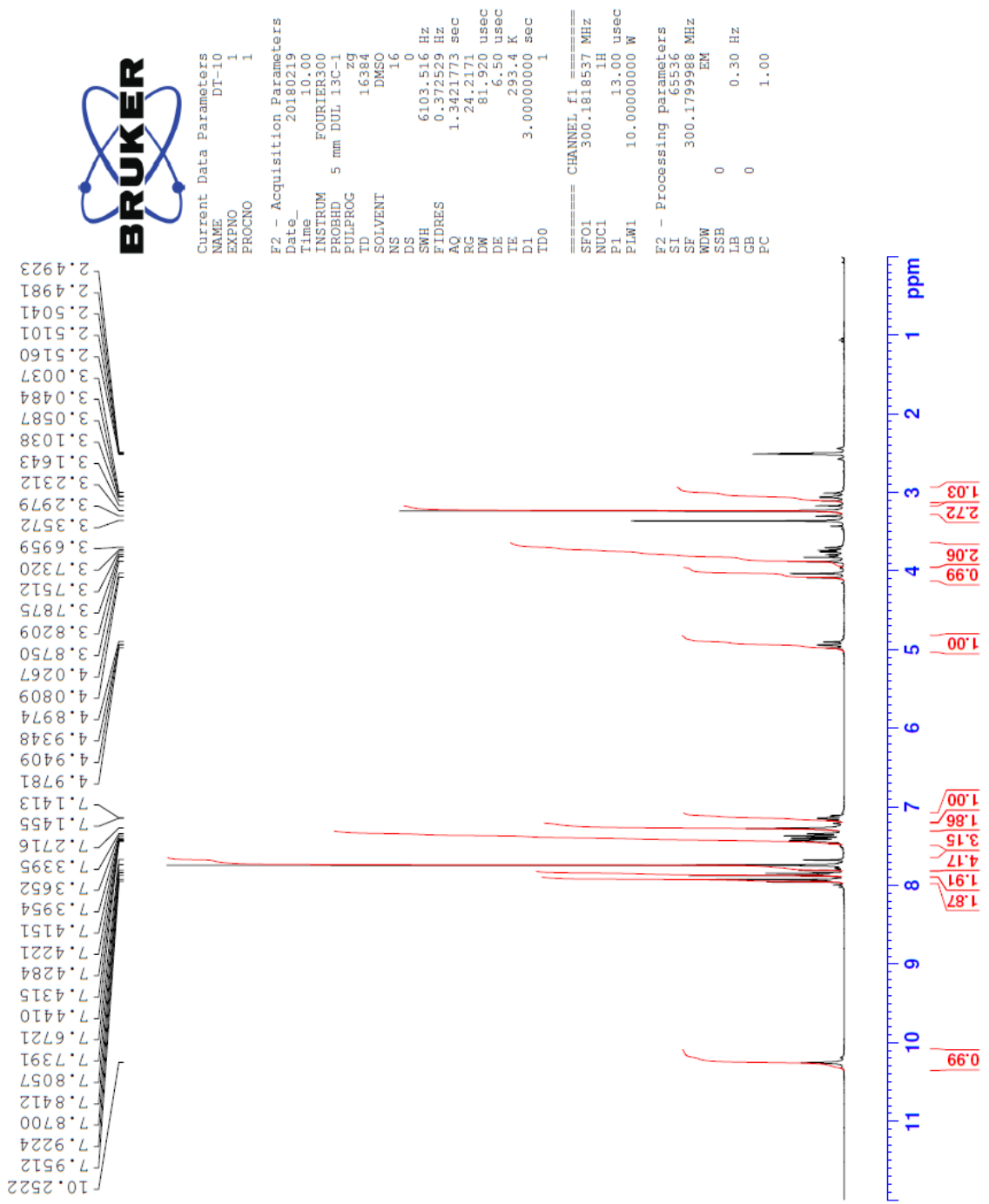
HRMS (m/z):  $[M+H]^+C_{24}H_{23}FN_4O_5S_2$  için hesaplanan: 531.1167; bulunan: 531.1151 (Şekil 5.63).

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:35:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12217.ispd
Spectrum name	12217
Sample name	dt-10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.60. Bileşik 4b'nin IR spektrumu



Şekil 5.61. Bileşik 4b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



```

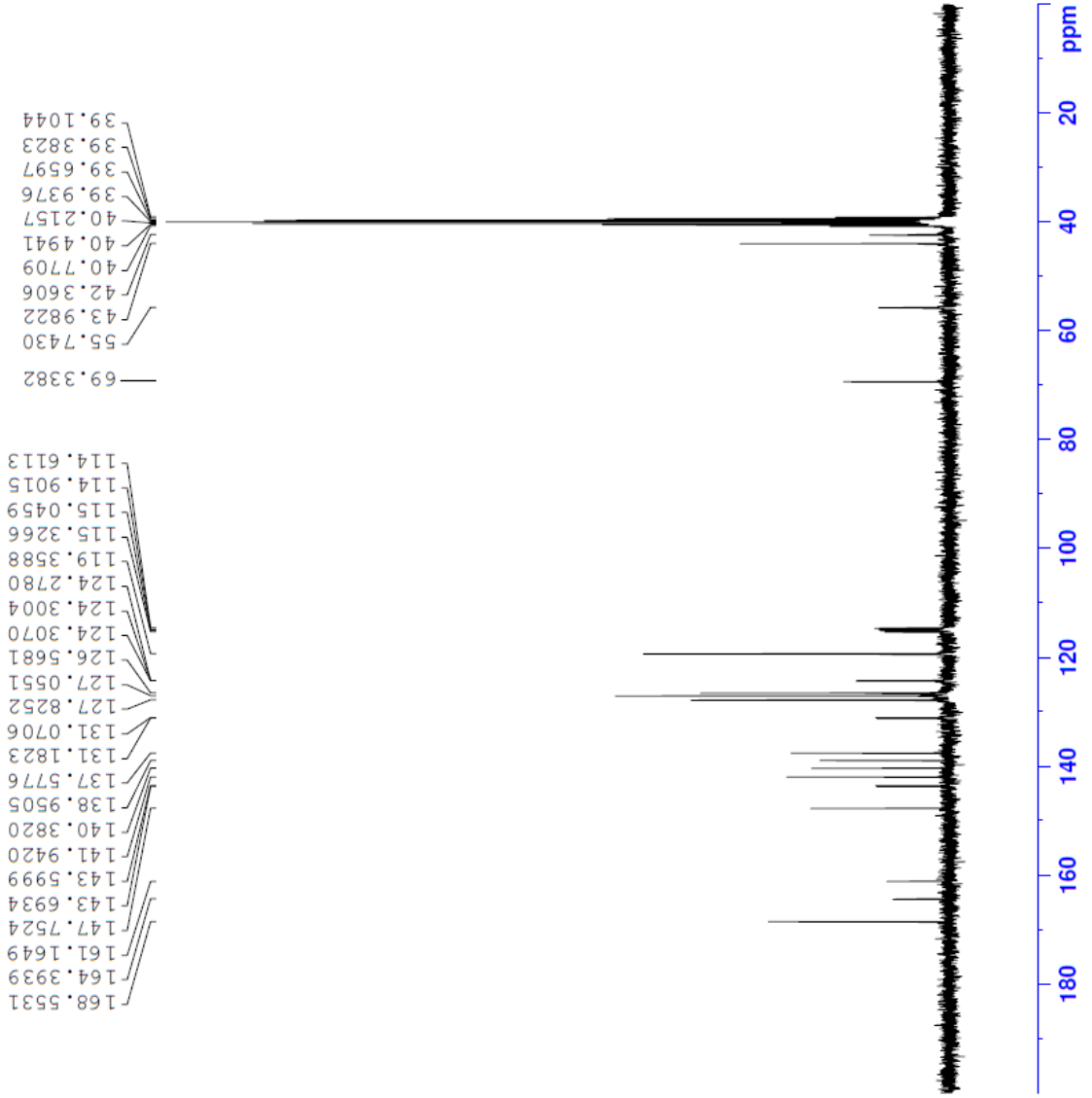
Current Data Parameters
NAME DT-10
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180219
Time 10.02
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SMH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DM 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 293.3 K
D1 1.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
P31 0.00001500 sec
P32 0.8999998 sec
D40 0.0003990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
PL1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
  
```



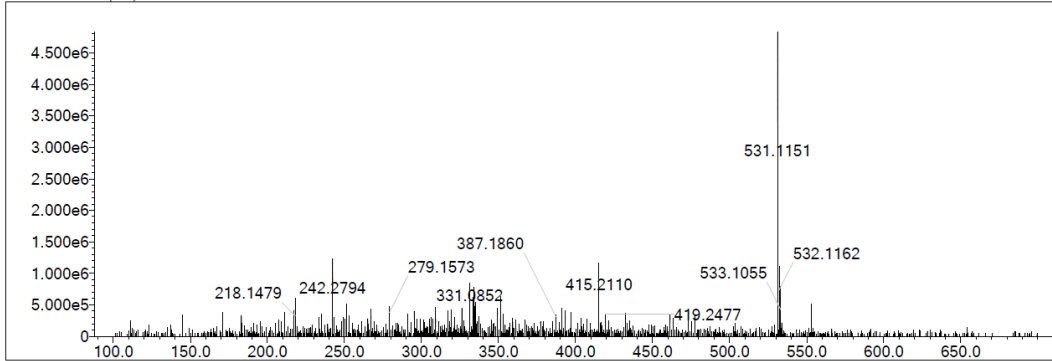
Şekil 5.62. Bileşik 4b'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-10\_10.lcd

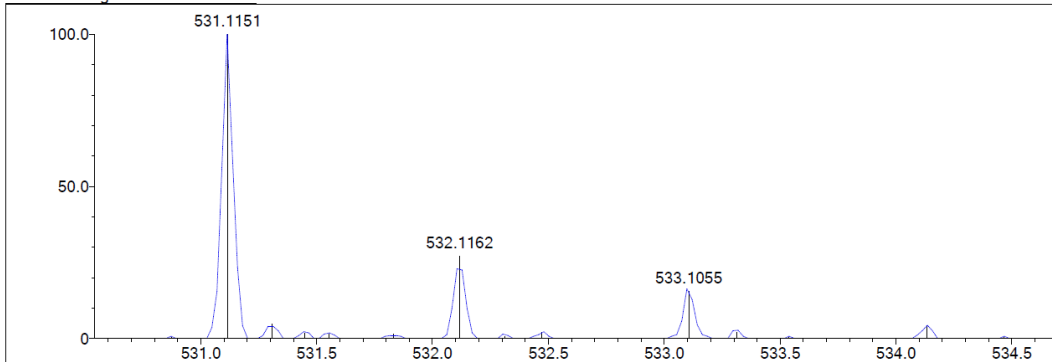
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15  
 DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Electron Ions: both  
 HC Ratio: unlimited  
 Apply N Rule: yes  
 Use MSn Info: yes  
 Max Isotopes: 3  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Iso RI (%): 10.00  
 MSn Logic Mode: AND  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

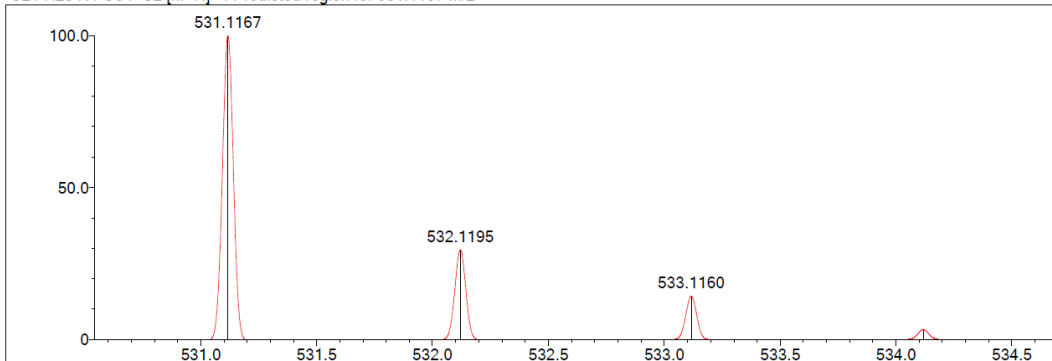
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.187 Scan#: 329



Measured region for 531.1151 m/z



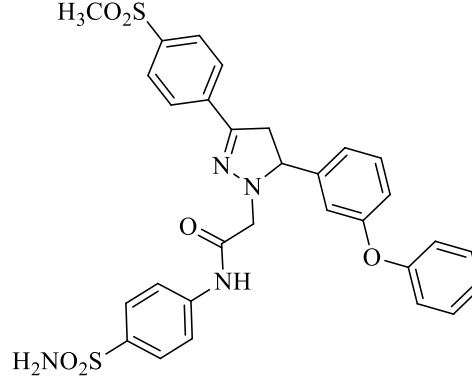
C24 H23 N4 O5 F S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 531.1167 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	56.34	C24 H23 N4 O5 F S2	[M+H] <sup>+</sup>	531.1151	531.1167	-1.6	-3.01	59.32	15.0

Şekil 5.63. Bileşik 4b'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.3. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3-fenoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4c)**



**Şekil 5.64.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3-fenoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (**4c**) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 207.0-208.4 °C. Verim: %75.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3338.93, 3325.28, 3290.56 (N-H gerilim bantları), 3057.17 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2895.15 (alifatik C-H gerilim bantları), 1670.35 (amid C=O gerilim bandı), 1683.56, 1506.41, 1489.05 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1338.60 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1157.29 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.65).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  3.04 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.5$  Hz,  $J_{AX} = 13.3$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.22 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (1H, dd,  $J_{BA} = 16.6$  Hz,  $J_{BX} = 10.9$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 3.86 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 4.04 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH-H<sub>2</sub>), 4.89 (1H, dd,  $J_{MX} = 13.1$  Hz,  $J_{AX} = 11.0$  Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 6.89-6.93 (1H, m, fenil-H), 6.97-7.00 (2H, m, fenil-H), 7.09-7.15 (1H, m, fenil-H), 7.19-7.20 (1H, m, fenil-H), 7.28 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.31-7.42 (4H, m, fenil-H), 7.73 (4H, s, fenil-H), 7.84 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 7.92 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 10.23 (1H, s, NH) (Şekil 5.66).

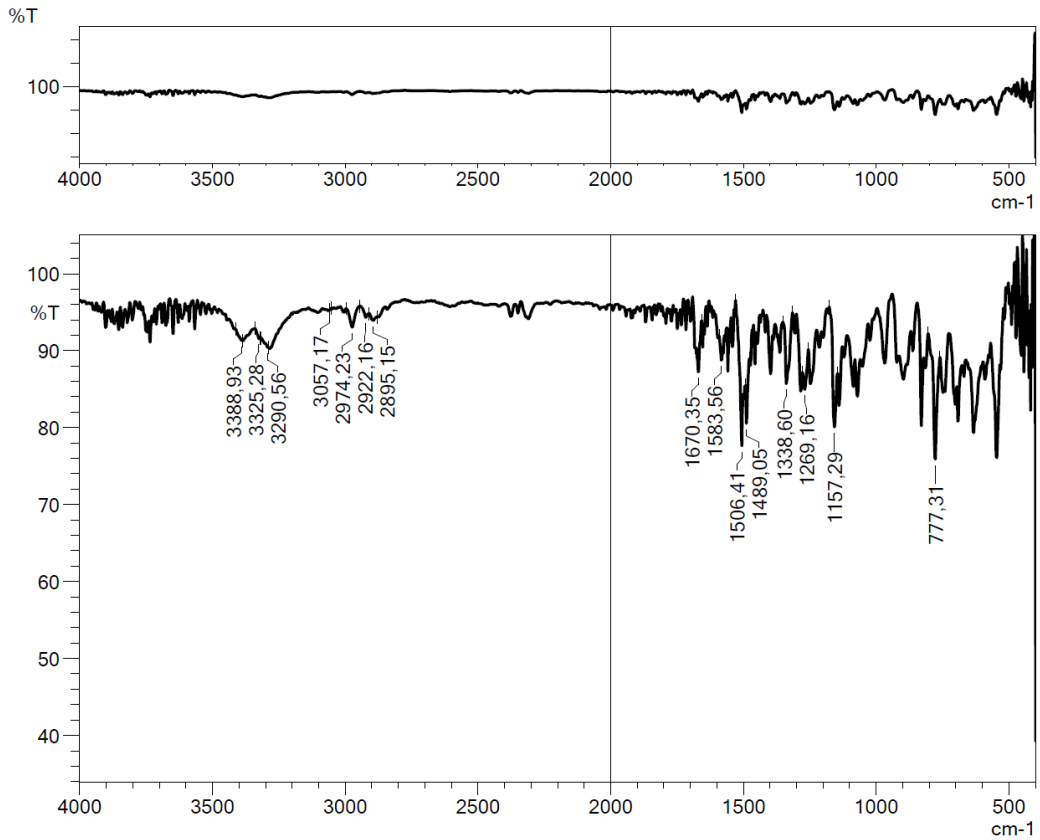
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  42.33 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.98 (CH<sub>2</sub>, pirazolin C<sub>4</sub>), 55.81 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 69.69 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 118.12 (CH, fenil), 118.36 (CH, fenil), 119.10 (2CH, fenil), 119.37 (CH, fenil), 123.15 (CH, fenil), 124.00 (2CH, fenil), 126.53 (2CH, fenil), 127.04 (2CH, fenil), 127.81 (2CH, fenil), 130.53 (2CH, fenil), 130.80 (CH, fenil), 137.62 (C, fenil), 138.94 (C, fenil), 140.32 (C, fenil), 141.95 (C, fenil),

142.87 (C, fenil), 147.69 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 156.87 (C, fenil), 157.33 (C, fenil), 168.52 (C, C=O) (Şekil 5.67).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 605.1523; found: 605.1511 (Şekil 5.68).

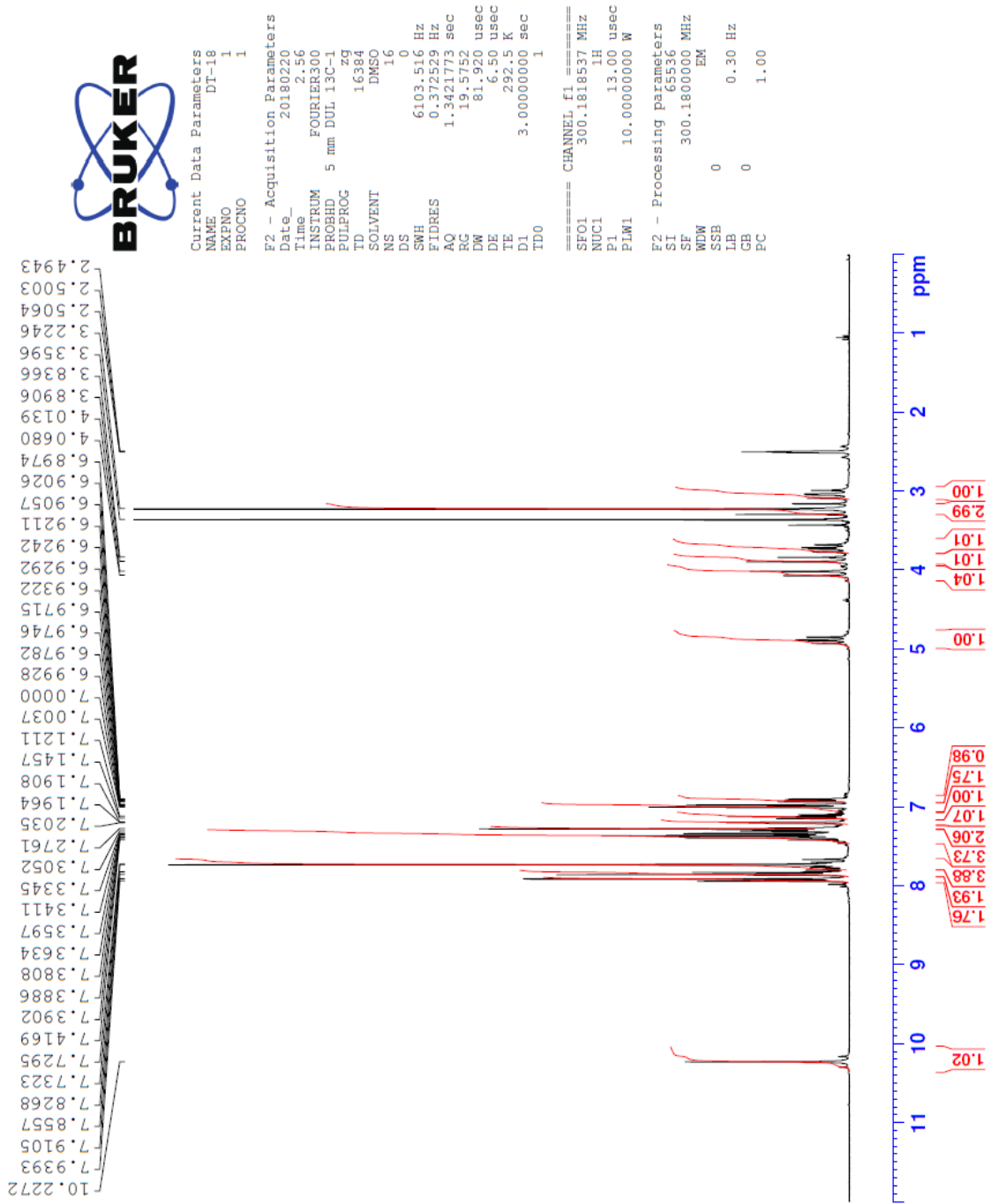
## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2019 10:31:54
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12229.ispd
Spectrum name	12229
Sample name	dt-18
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.65. Bileşik 4c'nin IR spektrumu





Şekil 5.66. Bileşik 4c'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME          DT-18
EXPNO        2
PROCNO       1

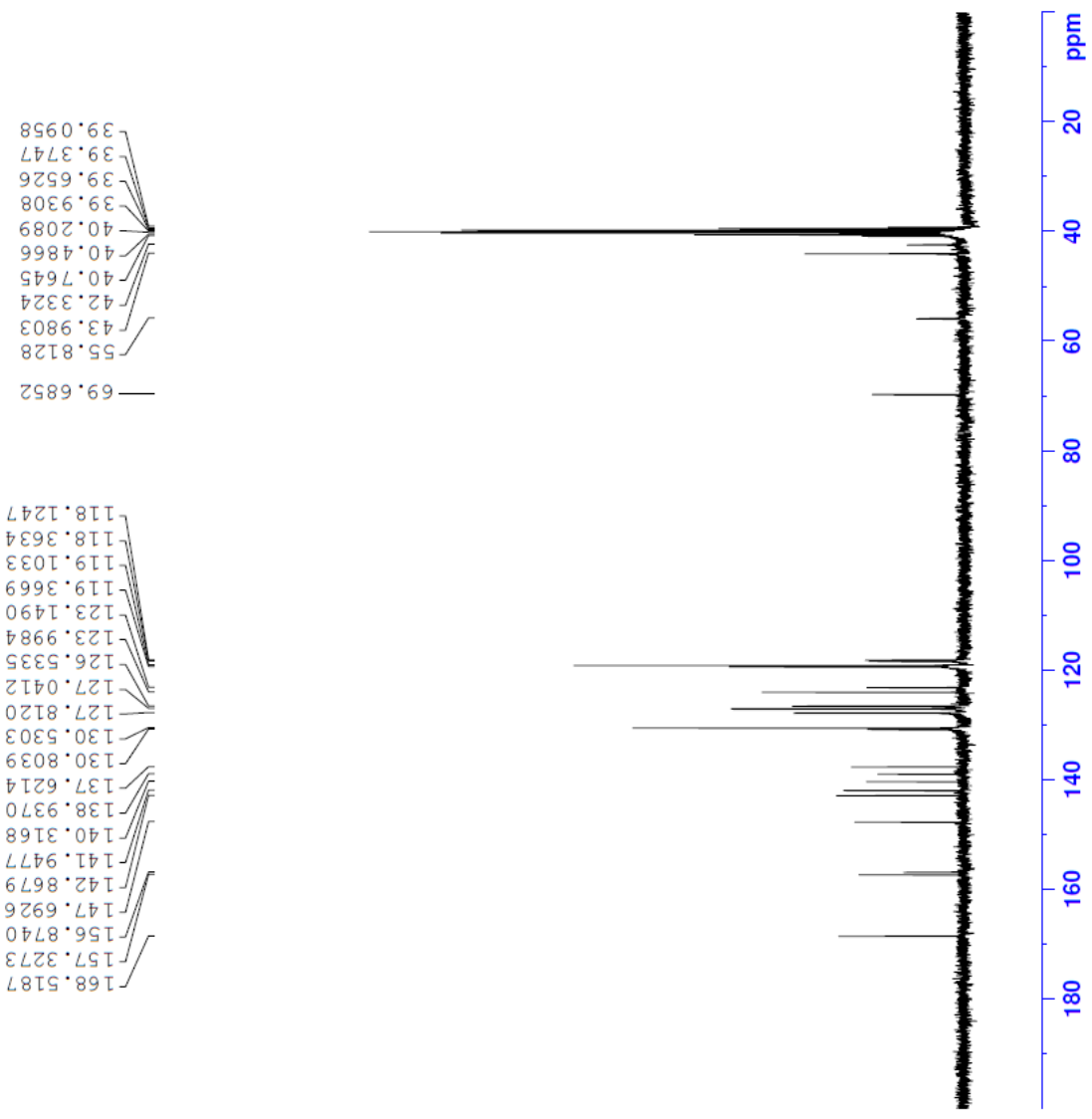
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20180220
Time         2.58
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           292.5 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00000000 sec
L4           23
L5           26
P32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1        75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1        15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2        300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRG2     waitz16
PCPD2       90.00 usec
PLW2        10.00000000 W
PLW12       0.20863999 W
PLW13       0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40

```



Şekil 5.67. Bileşik 4c'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-18\_18.lcd

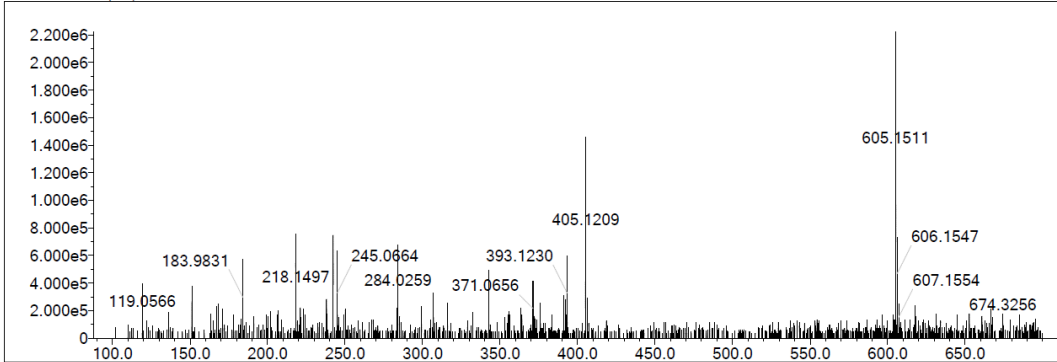
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

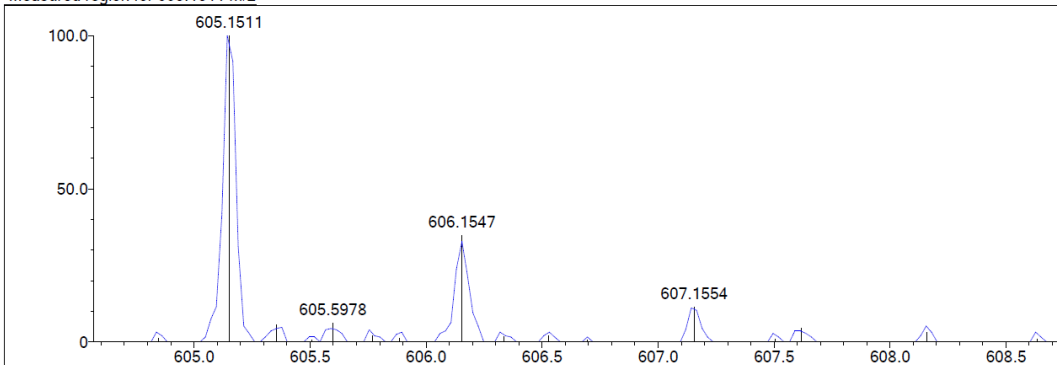
DBE Range: 12.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

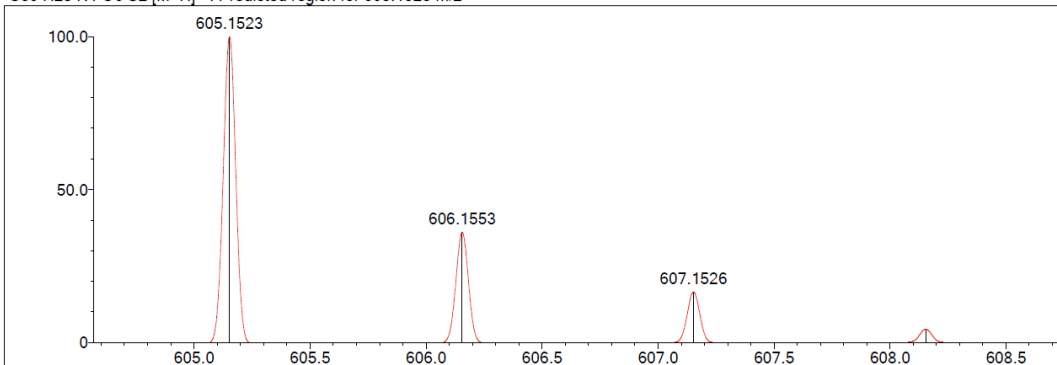
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 Scan#: 335



Measured region for 605.1511 m/z



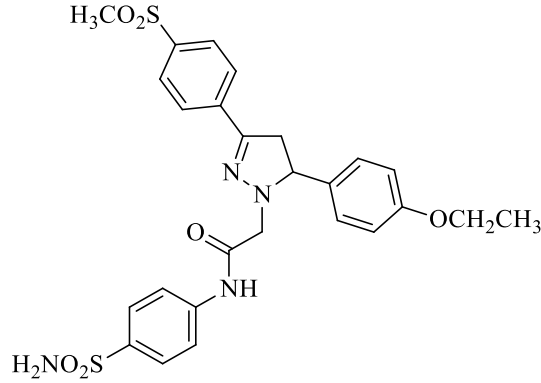
C30 H28 N4 O6 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 605.1523 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.20	C30 H28 N4 O6 S2	[M+H] <sup>+</sup>	605.1511	605.1523	-1.2	-1.98	85.29	19.0

Şekil 5.68. Bileşik 4c'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.4. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(4-etoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4d)**



**Şekil 5.69.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(4-etoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-sülfamoil fenil)asetamit (**4d**) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 188.8-193.1 °C. Verim: %73.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3354.21, 3309.85 (N-H gerilim bantları), 3080.32 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2897.08 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1653.94, 1548.84, 1506.41 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1311.59 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı), 1149.57 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.70).

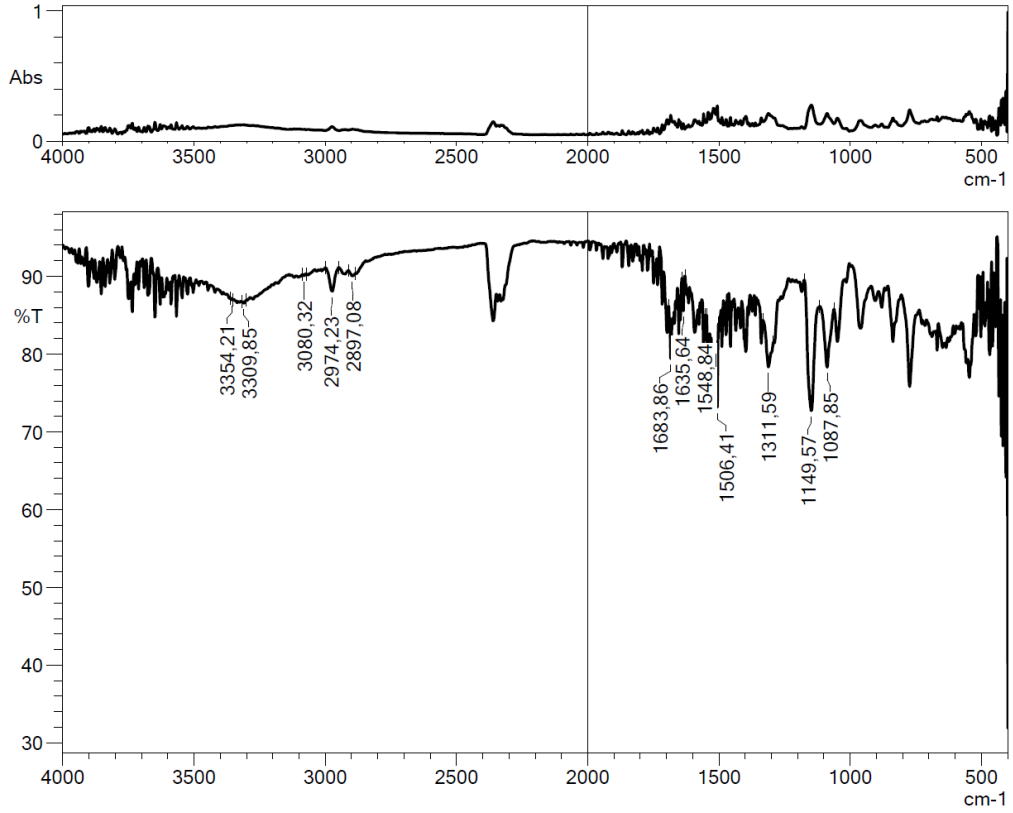
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.02 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.4$  Hz,  $J_{AX} = 13.7$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.22 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.64 (1H, dd,  $J_{BA} = 16.5$  Hz,  $J_{BX} = 10.7$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 3.78 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 3.95-4.02 (3H, m, CO-CH-H<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.82 (1H, dd,  $J_{MX} = 13.2$  Hz,  $J_{AX} = 10.8$  Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 6.91 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 7.26 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.42 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 7.73 (4H, s, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 7.93 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 10.17 (1H, s, NH) (Şekil 5.71).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  15.12 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.99 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.00 (CH<sub>2</sub>, pirazolin C<sub>4</sub>), 55.38 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 63.46 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.57 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 114.96 (2CH, fenil), 119.38 (2CH, fenil), 126.45 (2CH, fenil), 127.04 (2CH, fenil), 127.81 (2CH, fenil), 129.39 (2CH, fenil), 131.74 (C, fenil), 137.84 (C, fenil), 138.92 (C, fenil), 140.21 (C, fenil), 141.94 (C, fenil), 147.63 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 158.73 (C, fenil), 168.61 (C, C=O) (Şekil 5.72).

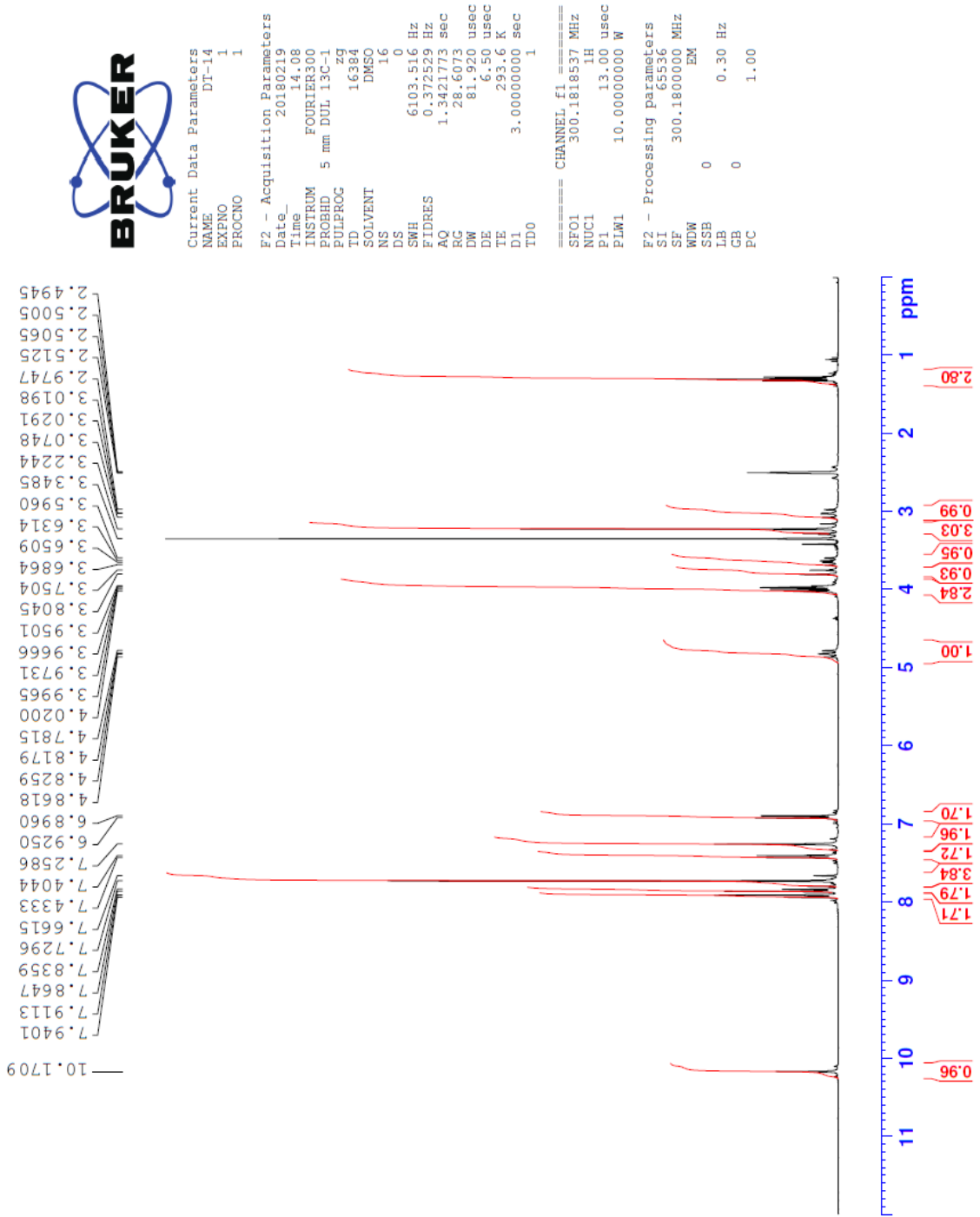
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 557.1523; found: 557.1499 (Şekil 5.73).

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:52:00
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12221.ispd
Spectrum name	12221
Sample name	dt-14
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm <sup>-1</sup> ]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.70. Bileşik 4d'nin IR spektrumu



Şekil 5.71. Bileşik 4d'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



```

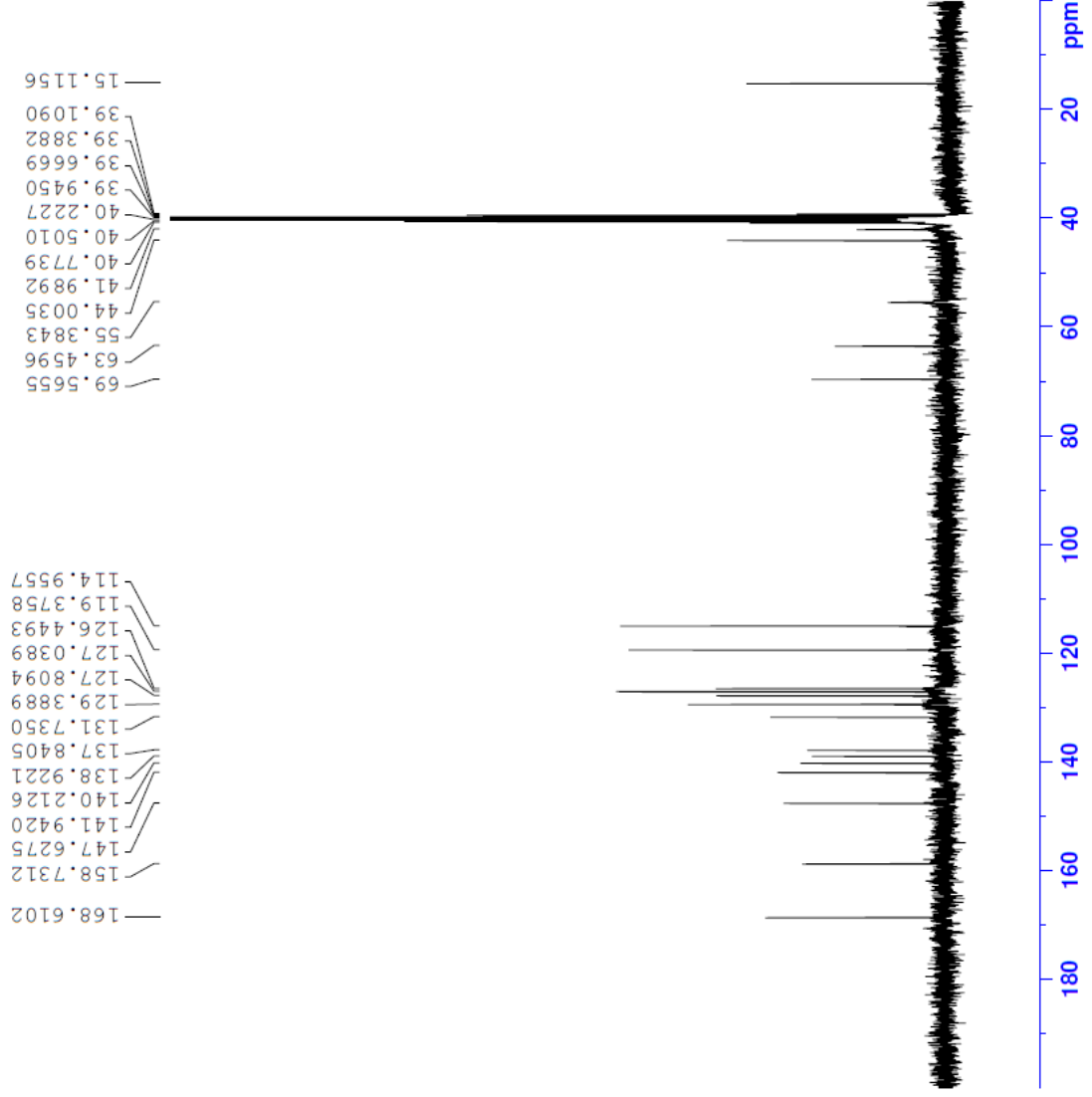
Current Data Parameters
NAME          DT-14
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20180219
Time         14.10
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710886 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           293.6 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00015000 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
F32          90.00 usec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1         13C
P1           15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]   waltz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           75.4803210 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40
  
```



Şekil 5.72. Bileşik 4d'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-14\_14.lcd

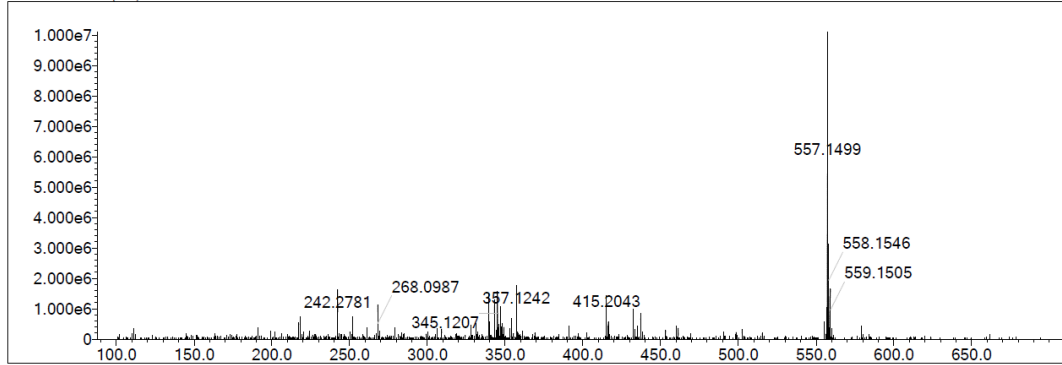
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

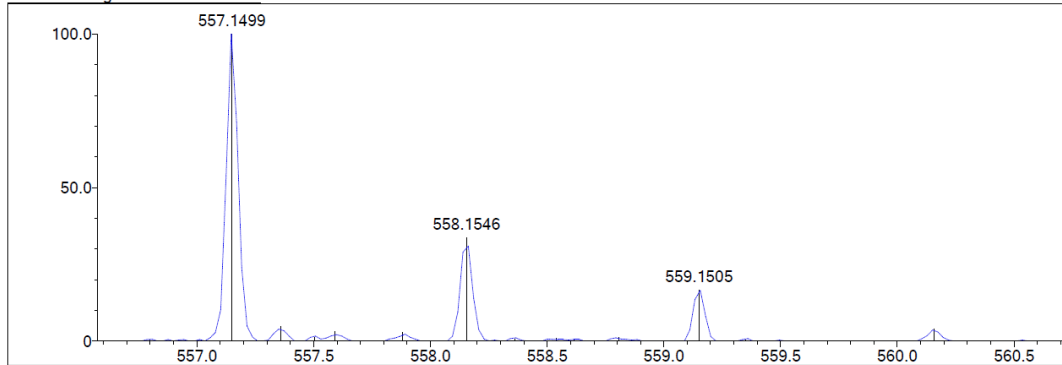
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

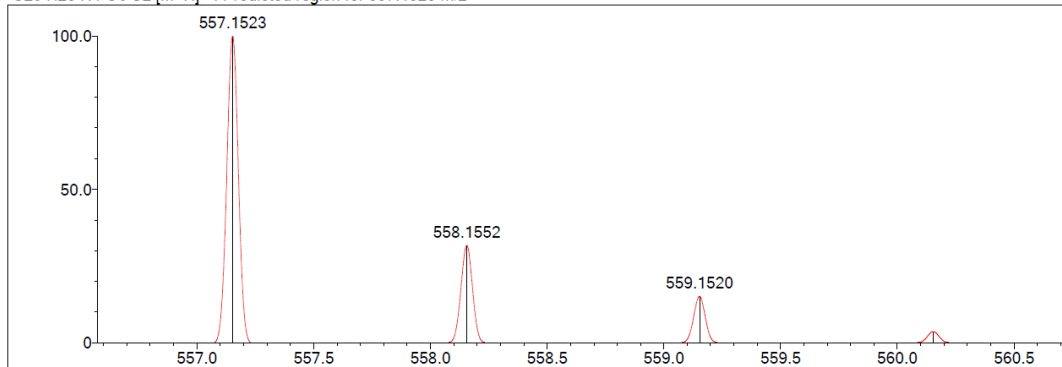
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.240 Scan#: 337



Measured region for 557.1499 m/z



C26 H28 N4 O6 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 557.1523 m/z

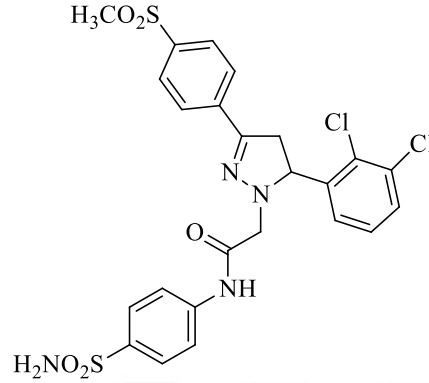


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.94	C26 H28 N4 O6 S2	[M+H] <sup>+</sup>	557.1499	557.1523	-2.4	-4.31	87.15	15.0

Şekil 5.73. Bileşik 4d'nin Kütle spektrumu



**5.1.4.5. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,3-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4e)**



**Şekil 5.74.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,3-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4e) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 234.2-235.7 °C. Verim: %78. IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3329.14, 3263.56 (N-H gerilim bantları), 3057.17 (aromatik C-H gerilim bandı), 2899.01 (alifatik C-H asimetric gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1593.20, 1541.12 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1305.81 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1147.65 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.75).

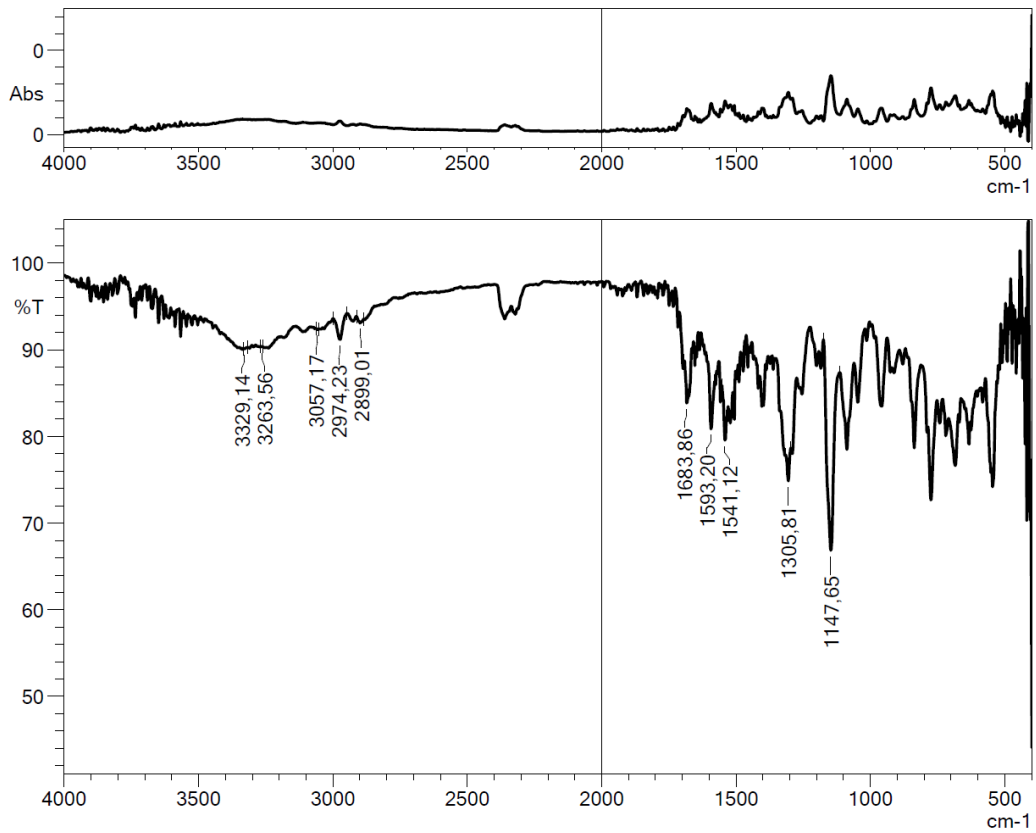
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  2.92 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.9$  Hz,  $J_{AX} = 12.6$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.23 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 3.94 (1H, dd,  $J_{BA} = 17.1$  Hz,  $J_{BX} = 11.6$  Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 4.21 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, CO-CH-H<sub>2</sub>), 5.37 (1H, t,  $J = 12.1$  Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 7.27 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.44 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, fenil-H), 7.62 (1H, d,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, fenil-H), 7.72-7.74 (5H, m, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 7.92 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 10.36 (1H, s, NH) (Şekil 5.76).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  41.05 (CH<sub>2</sub>, pirazolin-C<sub>4</sub>), 43.97 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.50 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 66.47 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 119.29 (2CH, fenil), 126.63 (2CH, fenil), 127.14 (2CH, fenil), 127.26 (CH, fenil), 127.80 (2CH, fenil), 129.23 (CH, fenil), 130.12 (CH, fenil), 130.88 (C, fenil), 132.49 (C, fenil), 137.41 (C, fenil), 138.95 (C, fenil), 140.41 (C, fenil), 141.77 (C, fenil), 141.97 (C, fenil), 147.12 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 168.65 (C, C=O) (Şekil 5.77).

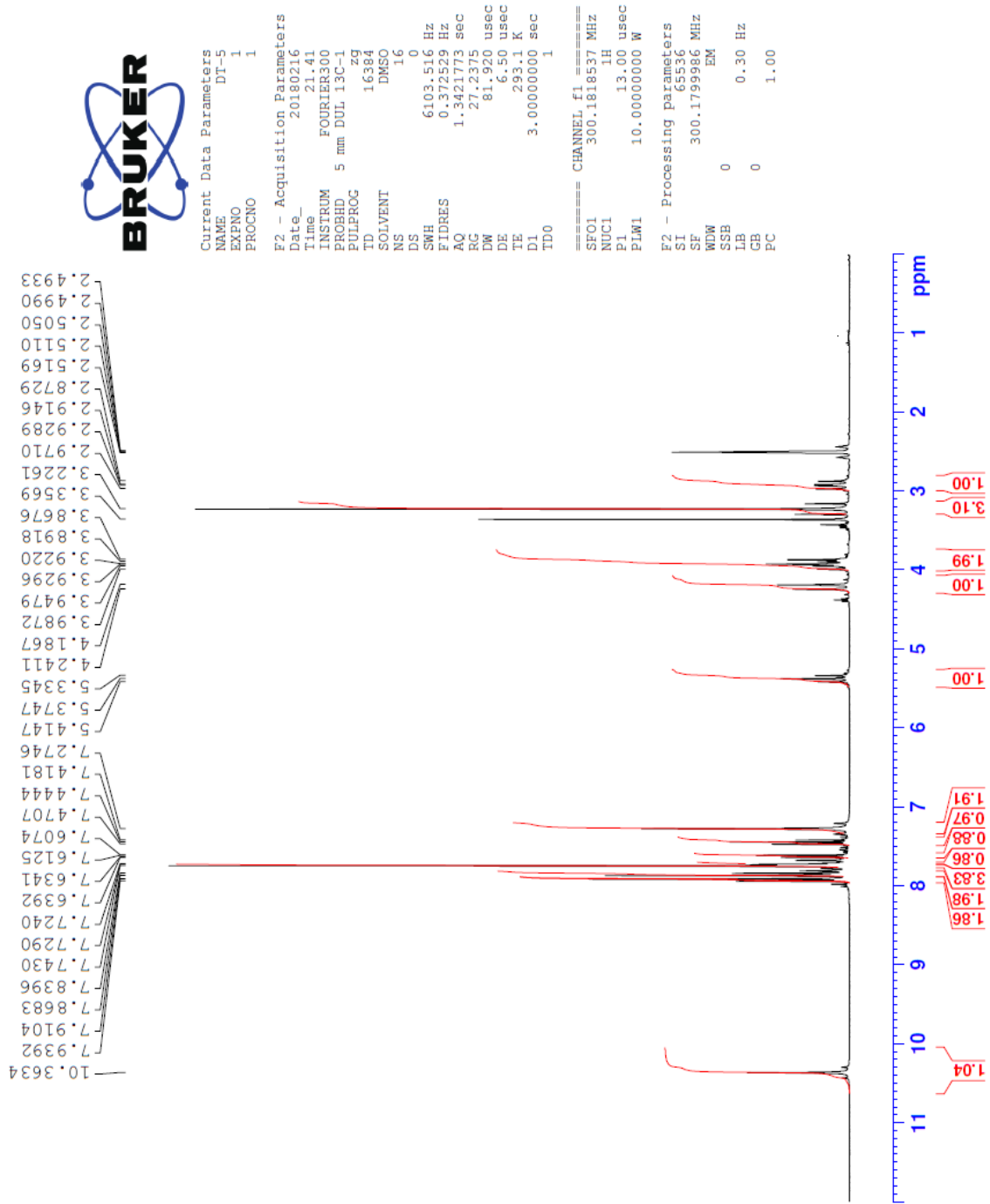
HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 581.0481; bulunan: 581.0469 (Şekil 5.78).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:14:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12211.ispd
Spectrum name	12211
Sample name	dt-5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.75. Bileşik 4e'nin IR spektrumu



Şekil 5.76. Bileşik 4e'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



```

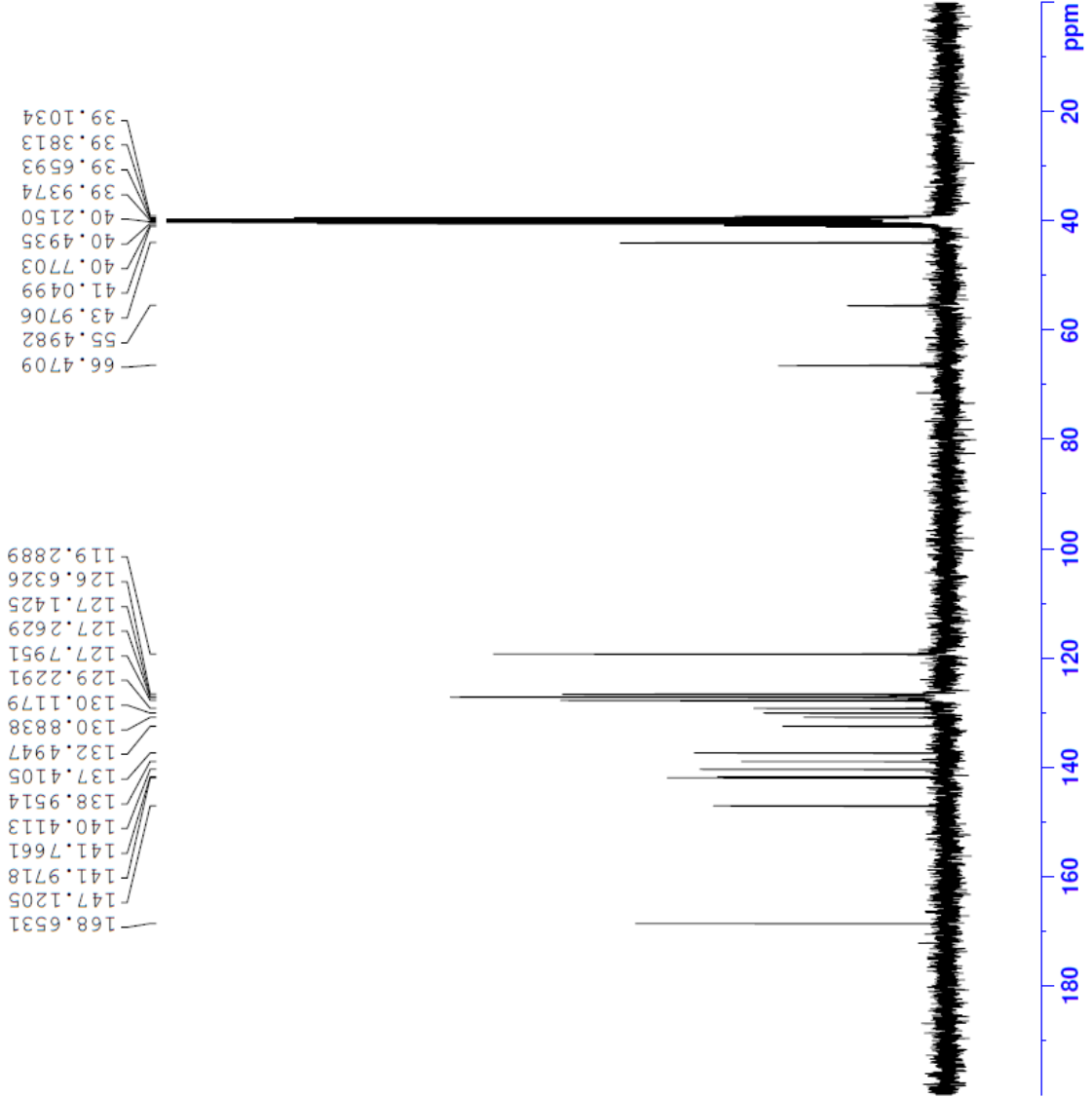
Current Data Parameters
NAME          DT-5
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20180216
Time_        21.43
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD            32768
SOLVENT      DMSO
NS            2048
DS            4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DW            20.480 usec
DE            6.50 usec
TE            293.0 K
D1            1.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
D31           0.00015000 sec
D32           0.89999998 sec
D40           0.00093990 sec
L4            23
L5            26
P32           90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         75.4878687 MHz
NUC1          13C
P1            15.00 usec
PLW1         15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2         300.1812007 MHz
NUC2          1H
CPDPRG2      waitz16
PCPD2        90.00 usec
PLW2         10.00000000 W
PLW12        0.20863999 W
PLW13        0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.77. Bileşik 4e'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-5\_5.lcd

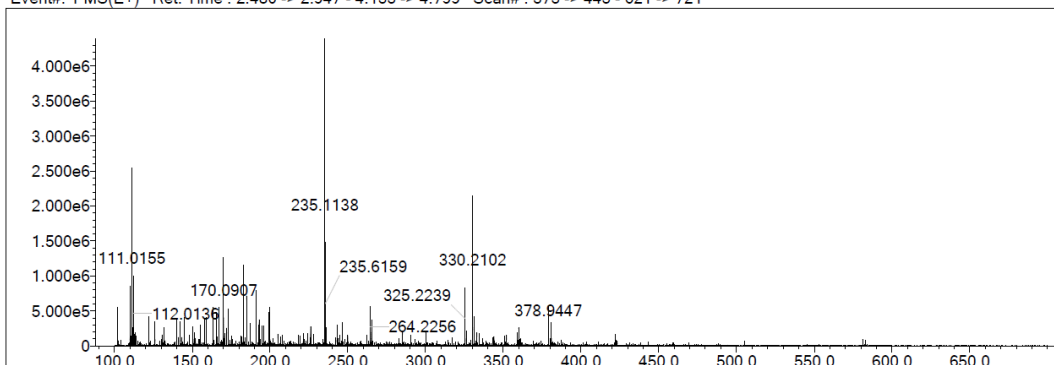
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

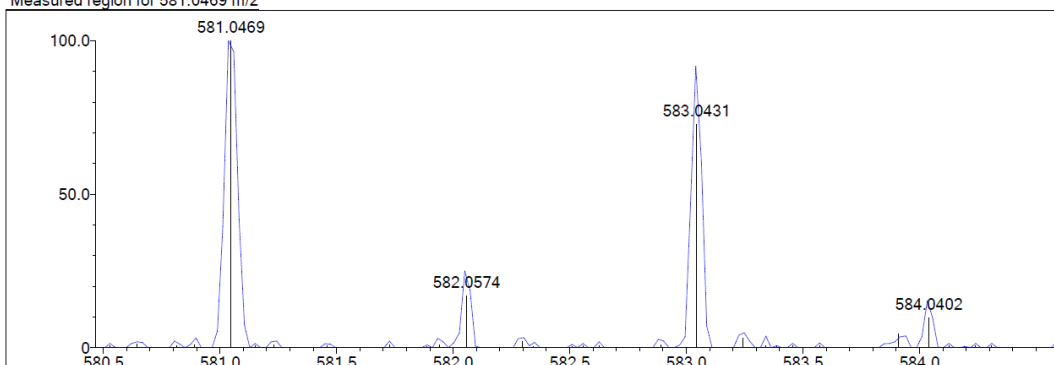
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

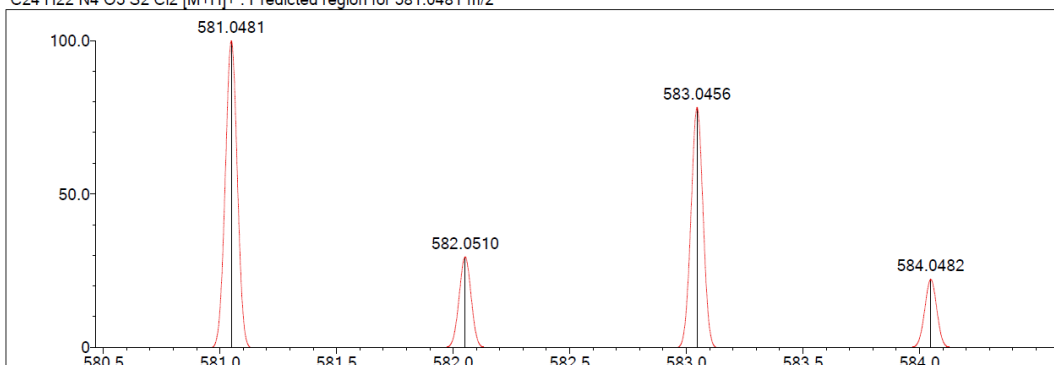
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.480 -> 2.947 - 4.133 -> 4.799 Scan#: 373 -> 443 - 621 -> 721



Measured region for 581.0469 m/z



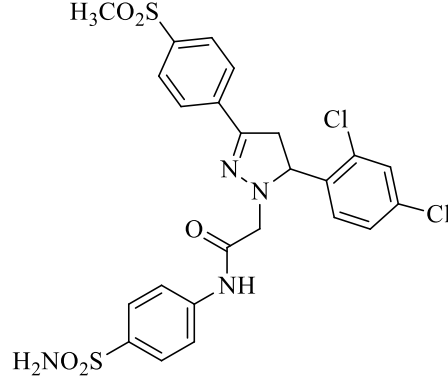
C24 H22 N4 O5 S2 Cl2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 581.0481 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	46.19	C24 H22 N4 O5 S2 Cl2	[M+H] <sup>+</sup>	581.0469	581.0481	-1.2	-2.07	47.46	15.0

Şekil 5.78. Bileşik 4e'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.6. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4f)**



**Şekil 5.79.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,4-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4f) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 229.1-230.9 °C. Verim: %88.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3319.49 3259.70 (N-H gerilim bantları), 3066.82 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1589.34, 1521.84 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1307.74 ( $\text{SO}_2$  asimetrik gerilim bandı), 1143.79 ( $\text{SO}_2$  simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.80).

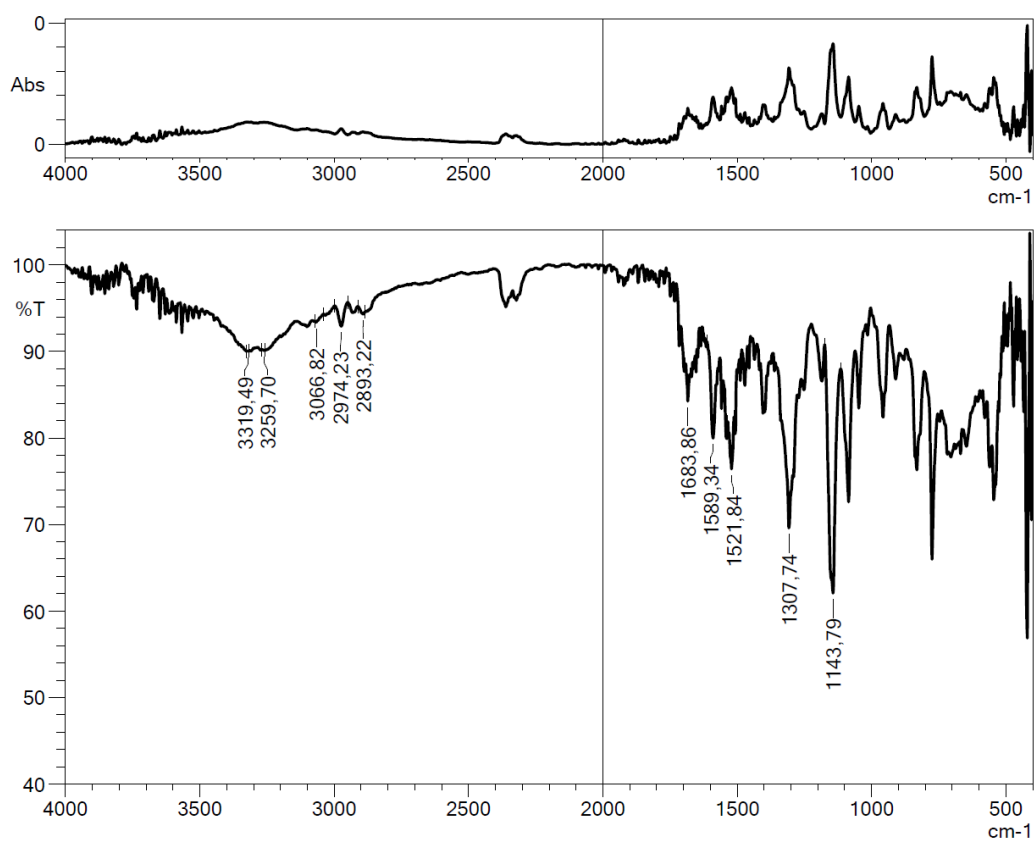
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  2.92 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.7$  Hz,  $J_{AX} = 12.7$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}_A$  pirazolin), 3.22 (3H, s,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.84-3.94 (2H, m, CO-CH- $\text{H}_1$ ,  $\text{C}_4\text{-H}_B$  pirazolin), 4.18 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH- $\text{H}_2$ ), 5.30 (1H, t,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}_X$  pirazolin), 7.27 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7.51 (1H, dd,  $J_1 = 2.2$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz, fenil-H), 7.67-7.80 (6H, m, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 7.92 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H), 10.37 (1H, s, NH) (Şekil 5.81).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  41.03 ( $\text{CH}_2$ , pirazolin- $\text{C}_4$ ), 43.97 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 55.44 (CH, pirazolin  $\text{C}_5$ ), 65.47 ( $\text{CH}_2$ , CO-CH $_2$ ), 119.29 (2CH, fenil), 126.64 (2CH, fenil), 127.13 (2CH, fenil), 127.80 (2CH, fenil), 128.45 (CH, fenil), 129.44 (CH, fenil), 130.25 (C, fenil), 133.36 (C, fenil), 133.95 (C, fenil), 137.41 (C, fenil), 137.99 (C, fenil), 139.02 (C, fenil), 140.42 (C, fenil), 141.94 (C, fenil), 147.26 (C, pirazolin  $\text{C}_3$ ), 168.60 (C, C=O) (Şekil 5.82).

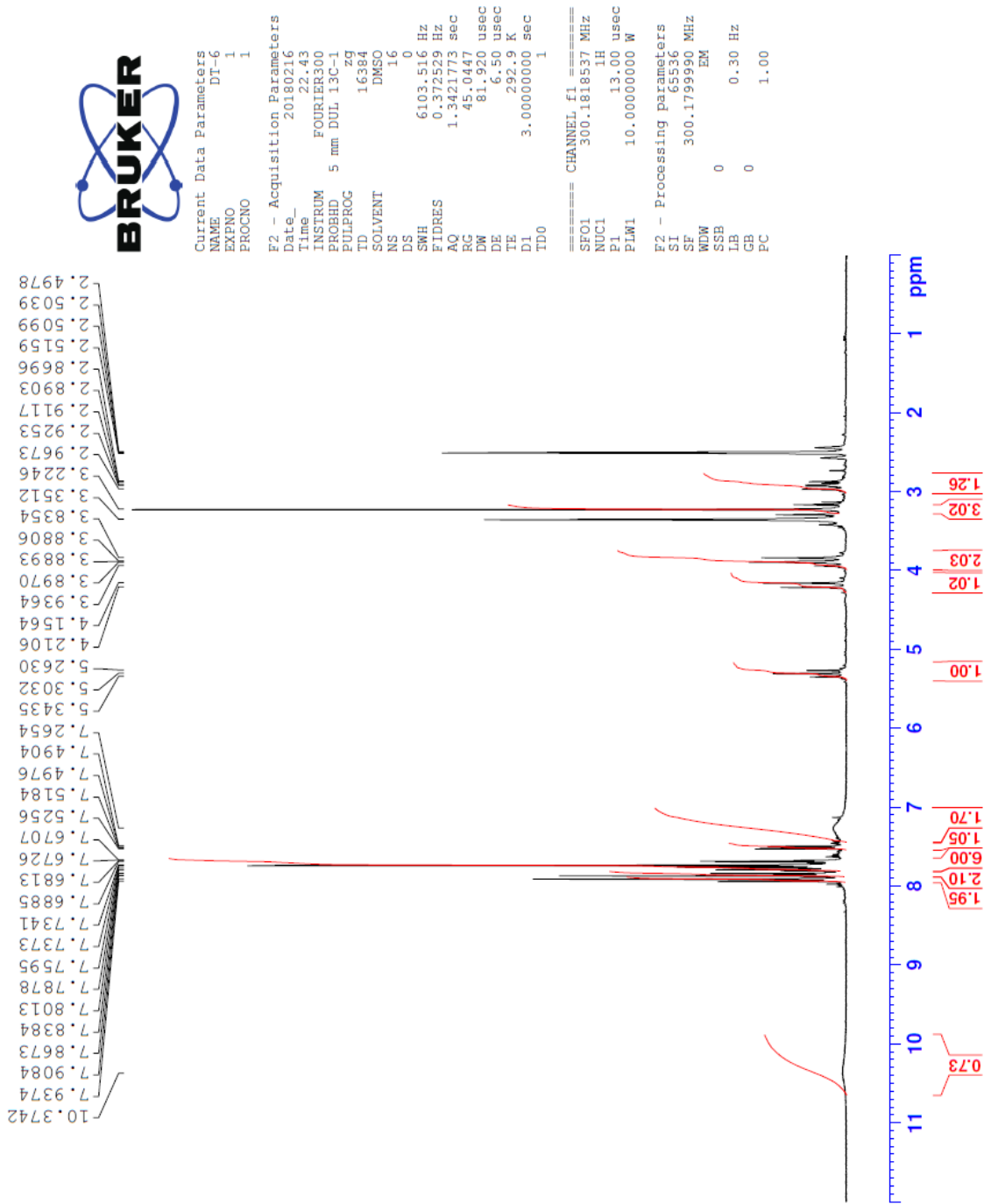
HRMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  için hesaplanan: 581.0481; bulunan: 581.0466 (Şekil 5.83).

## DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:18:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12212.ispd
Spectrum name	12212
Sample name	dt-6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



**Şekil 5.80.** *Bileşik 4f'nin IR spektrumu*



Şekil 5.81. Bileşik 4f'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu





```

Current Data Parameters
NAME DT-6
EXPNO 2
PROCNO 1

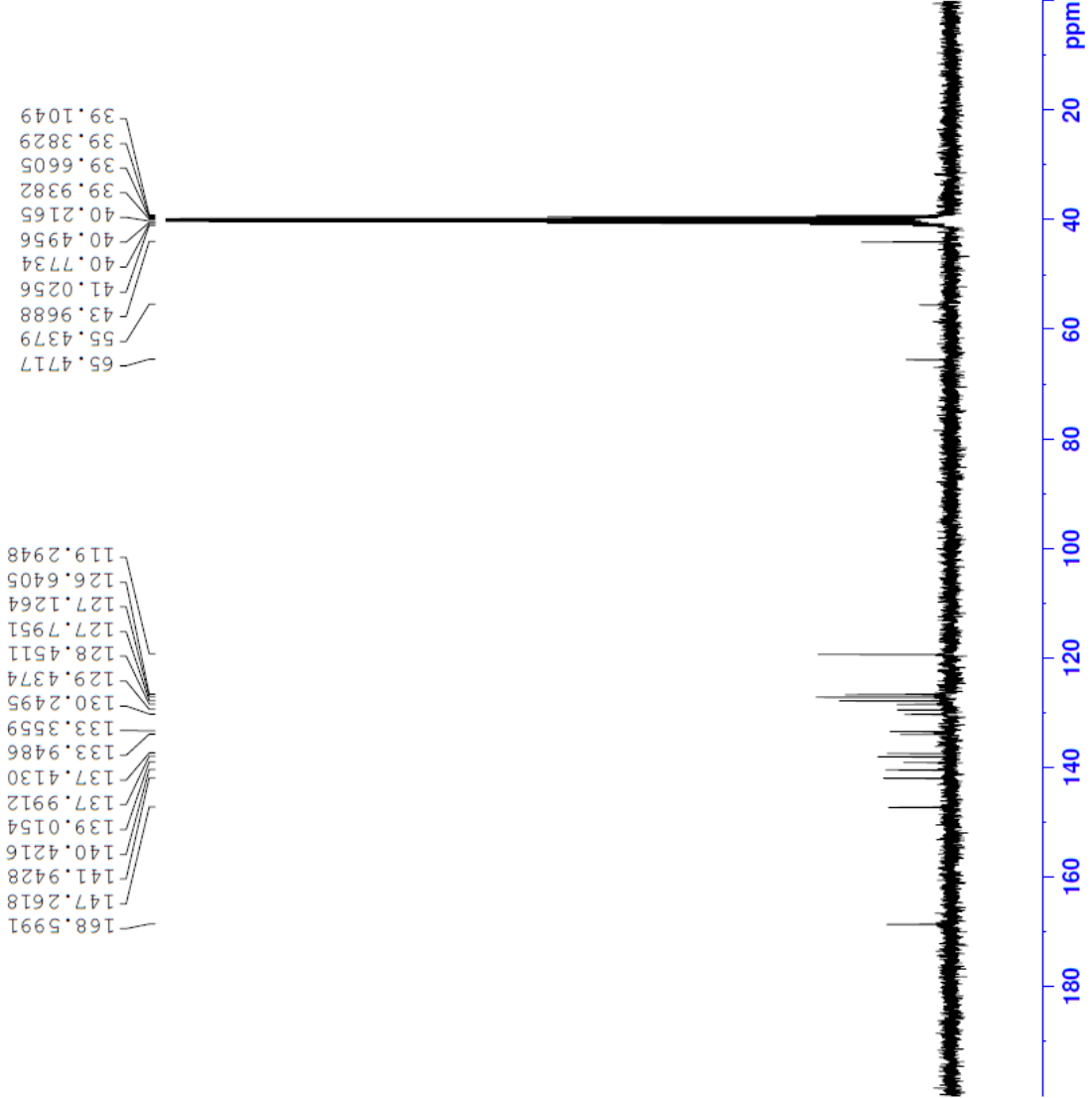
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180216
Time 22.45
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 292.9 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00015000 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

```



Şekil 5.82. Bileşik 4f'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-6\_6.lcd

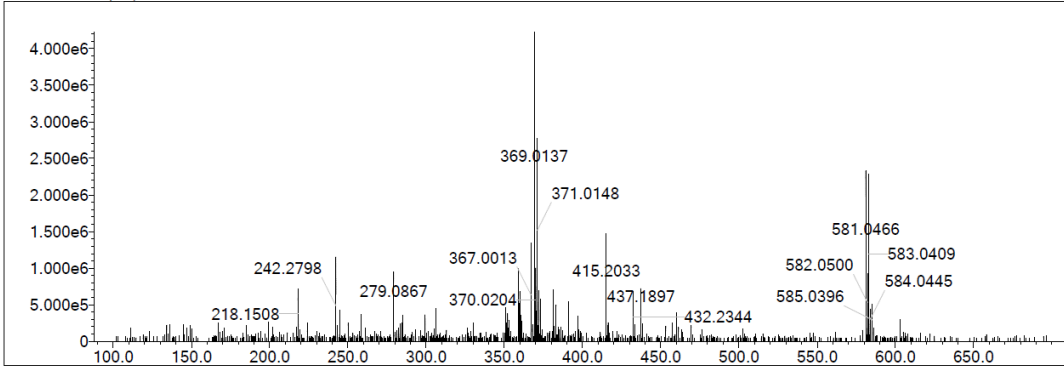
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

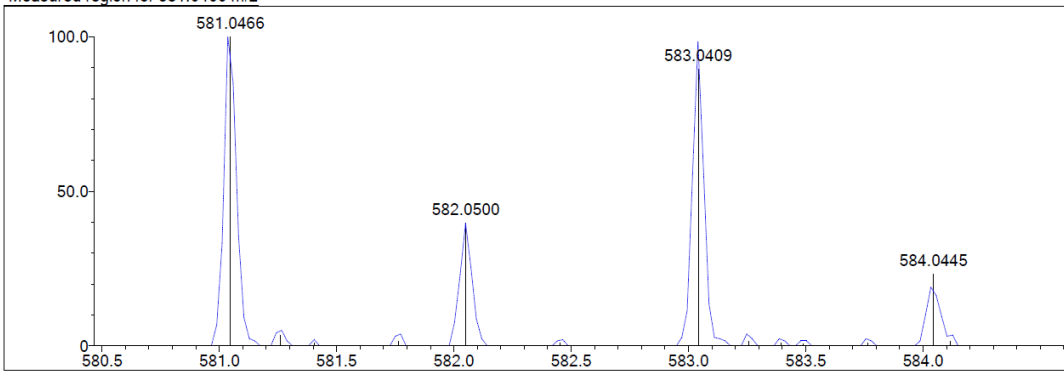
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

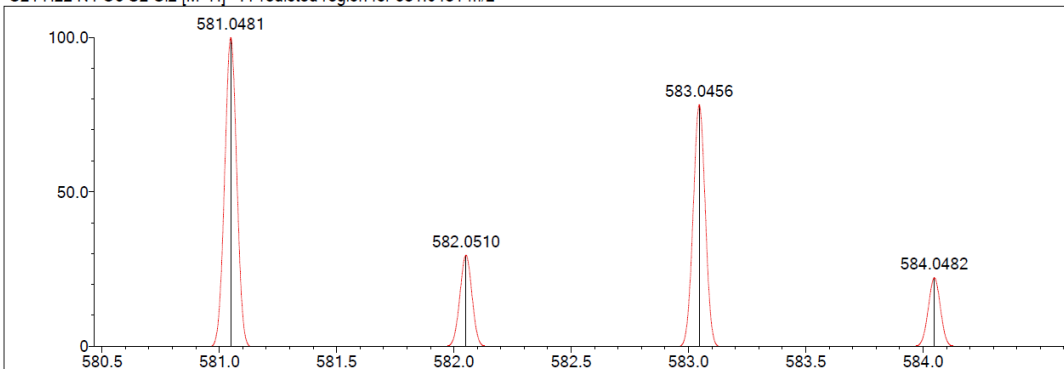
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 Scan# : 333



Measured region for 581.0466 m/z



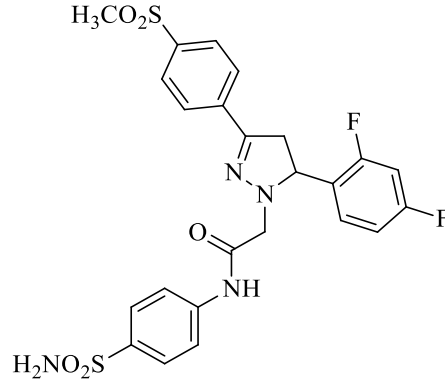
C24 H22 N4 O5 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 581.0481 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	55.68	C24 H22 N4 O5 S2 Cl2	[M+H]+	581.0466	581.0481	-1.5	-2.58	57.97	15.0

Şekil 5.83. Bileşik 4f'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.7. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,4-diflorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4g)**



**Şekil 5.84.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(2,4-diflorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-amino sülfonilfenil)asetamit (4g) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 175.3-177.6 °C. Verim: %69.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3354.21, 3334.92, 3296.35 (N-H gerilim bantları), 3080.32 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2895.15 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1593.20, 1521.84, 1506.41 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1309.67 ( $\text{SO}_2$  asimetrik gerilim bandı), 1145.72 ( $\text{SO}_2$  simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.85).

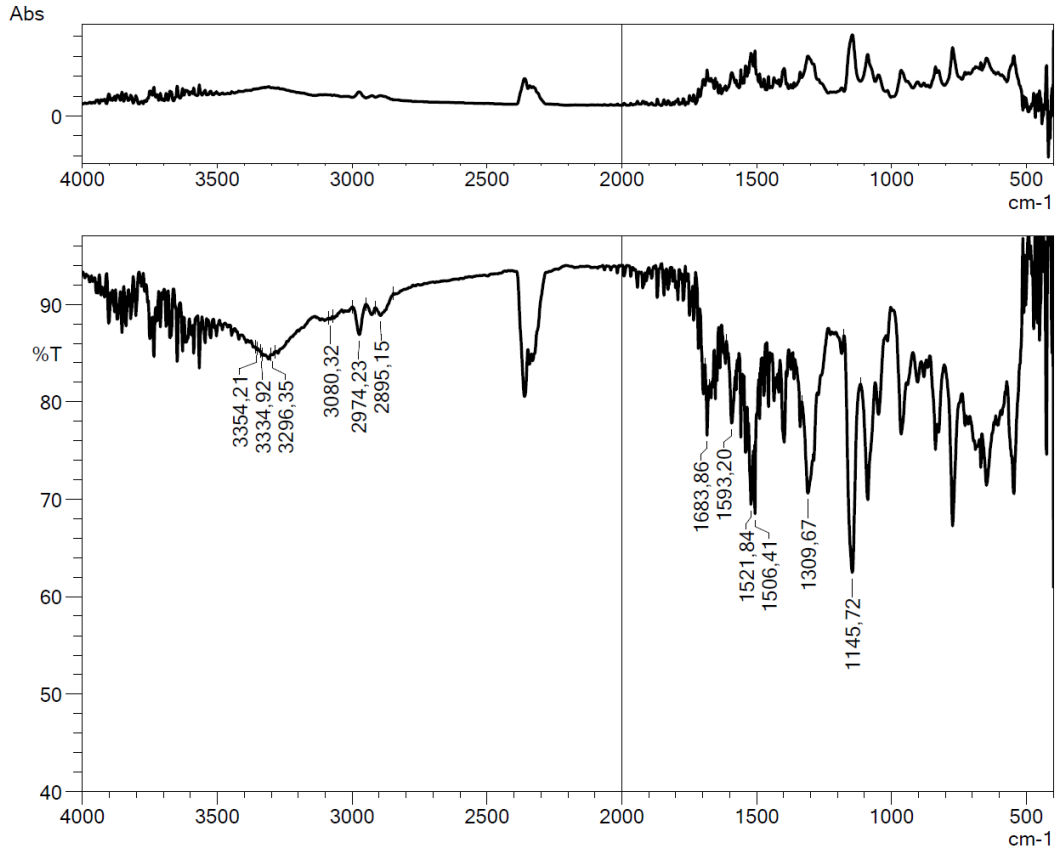
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  3.05 (1H, dd,  $J_{AB} = 16.6$  Hz,  $J_{AX} = 12.8$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}_A$  pirazolin), 3.23 (3H, s,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.72-3.88 (2H, m,  $\text{C}_4\text{-H}_B$  pirazolin, CO-CH- $\text{H}_1$ ), 4.11 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, CO-CH- $\text{H}_2$ ), 5.16 (1H, t,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}_X$  pirazolin), 7.13 (1H, td,  $J_1 = 2.1$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, fenil-H), 7.25-7.32 (1H, m, fenil-H), 7.70-7.73 (5H, m, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, fenil-H), 7.93 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, fenil-H) (Şekil 5.86).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  40.92 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 43.99 ( $\text{CH}_2$ , pirazolin- $\text{C}_4$ ), 55.58 (CH, pirazolin  $\text{C}_5$ ), 62.44 ( $\text{CH}_2$ , CO- $\text{CH}_2$ ), 104.57 (CH, t,  $J = 26.1$  Hz, fenil), 112.36 (CH, dd,  $J_1 = 2.9$  Hz,  $J_2 = 20.9$  Hz, fenil), 119.31 (2CH, fenil), 123.96 (C, dd,  $J_1 = 3.7$  Hz,  $J_2 = 12.9$  Hz, fenil), 126.60 (2CH, fenil), 127.08 (2CH, fenil), 127.81 (2CH, fenil), 130.72 (CH, dd,  $J_1 = 9.4$  Hz,  $J_2 = 5.6$  Hz, fenil), 137.52 (C, fenil), 139.12 (C, fenil), 140.40 (C, fenil), 141.91 (C, fenil), 147.70 (C, pirazolin  $\text{C}_3$ ), 161.03 (C, dd,  $J_1 = 12.1$  Hz,  $J_2 = 246.7$  Hz, fenil), 162.26 (C, dd,  $J_1 = 12.5$  Hz,  $J_2 = 244.8$  Hz, fenil), 168.53 (C, C=O) (Şekil 5.87).

HRMS (m/z):  $[M+H]^+$   $C_{24}H_{22}F_2N_4O_5S_2$  için hesaplanan: 549.1072; bulunan: 549.1071 (Şekil 5.88).

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:44:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12219.ispd
Spectrum name	12219
Sample name	dt-12
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel

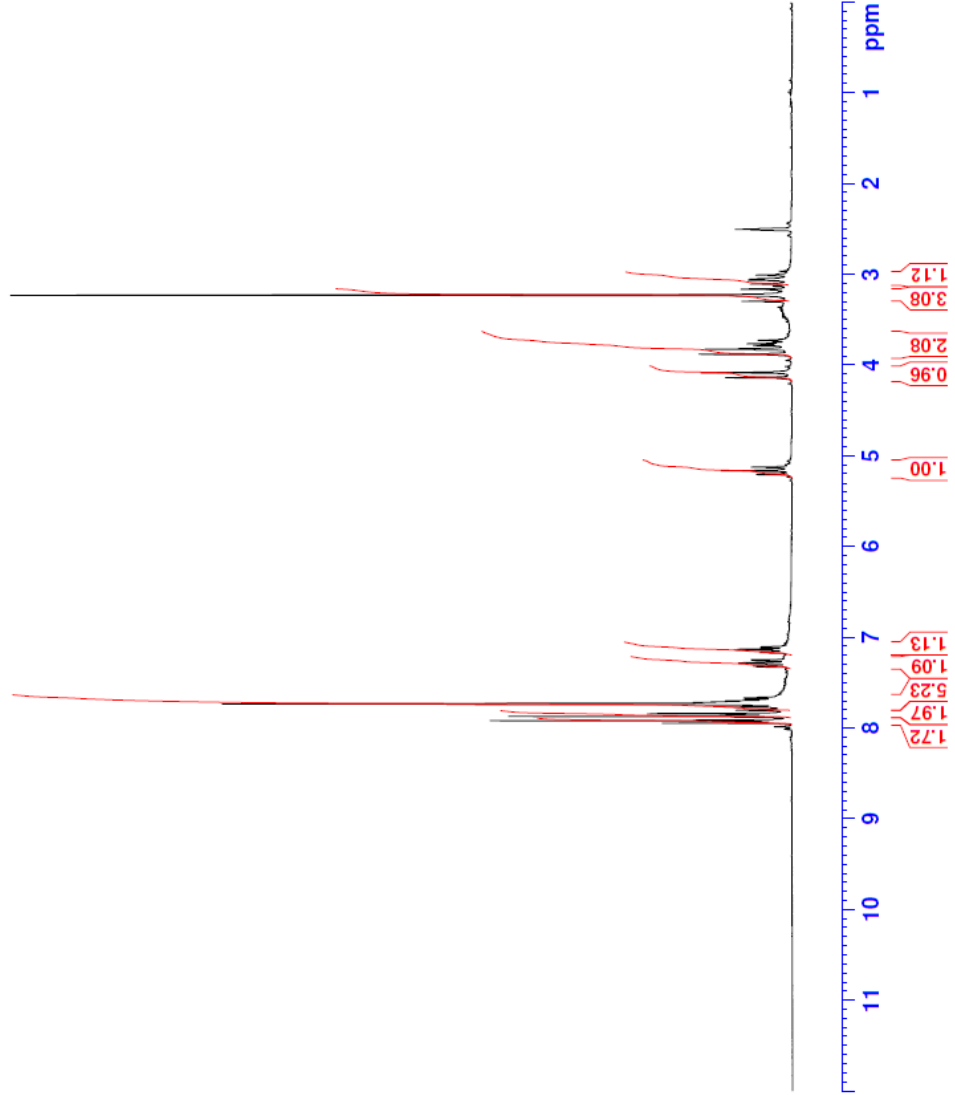


Şekil 5.85. Bileşik 4g'nin IR spektrumu



2.5003  
2.5063  
2.5121  
3.0041  
3.0464  
3.0592  
3.1019  
3.2256  
3.7233  
3.7608  
3.7784  
3.8218  
3.8761  
4.0792  
4.1333  
5.1205  
5.1604  
5.2006  
7.1008  
7.1080  
7.1294  
7.1365  
7.1577  
7.1648  
7.2461  
7.2545  
7.2773  
7.2824  
7.2848  
7.2902  
7.3130  
7.3214  
7.6967  
7.6993  
7.7070  
7.7136  
7.7281  
7.7334  
7.8393  
7.8681  
7.9155  
7.9443

Current Data Parameters  
NAME DI-12  
EXPNO 1  
PROCNO 1  
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180219  
Time 12.04  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 15.83364  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 293.6 K  
D1 3.00000000 sec  
TDO 1  
===== CHANNEL f1 =====  
SF01 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W  
F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1800000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.86. Bileşik 4g'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

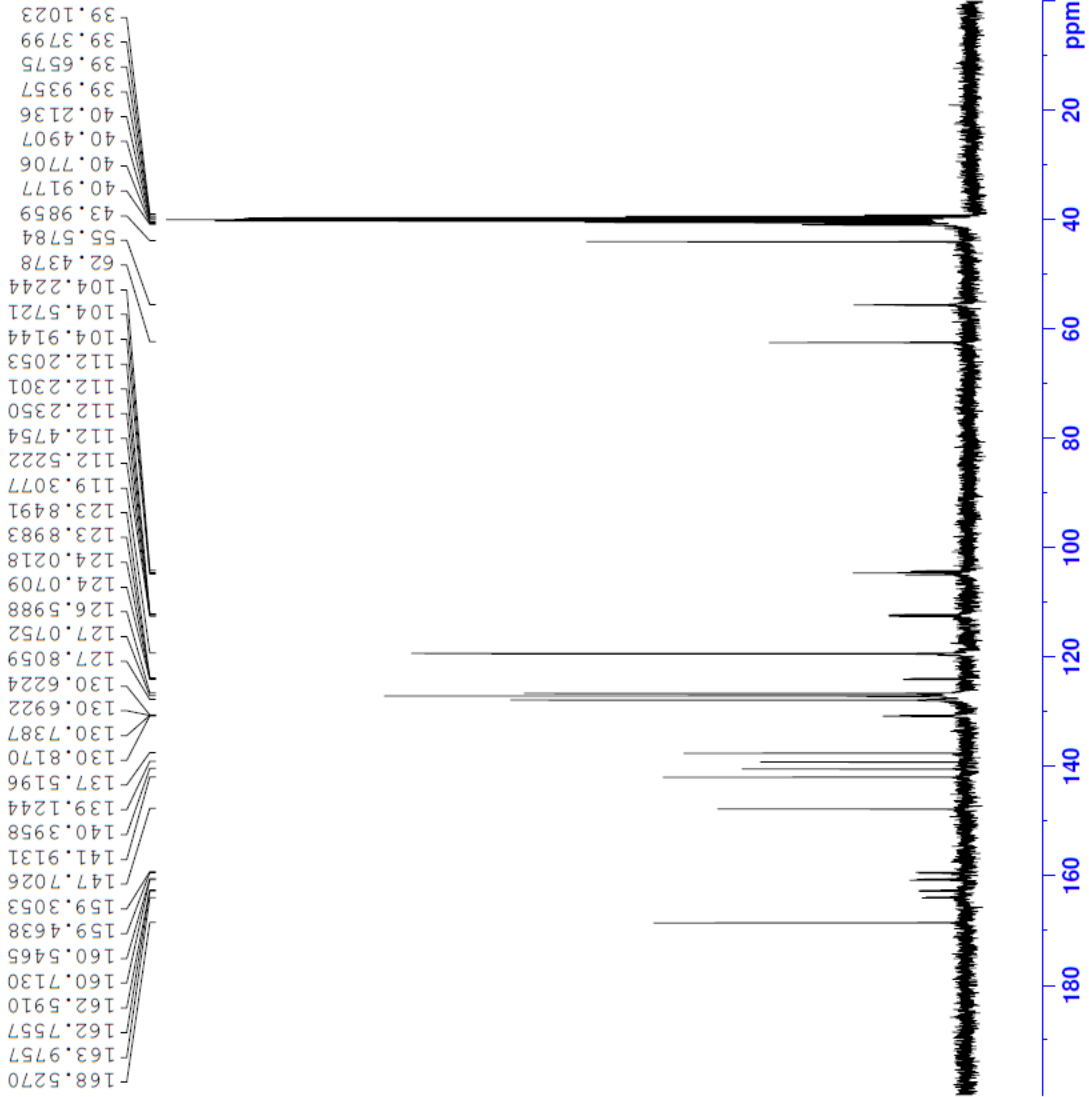
Current Data Parameters
NAME          DT-12
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20180219
Time         12.06
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           2048
DS           4
SWH          24414.063 Hz
FIDRES       0.745058 Hz
AQ           0.6710986 sec
RG           501.187
DW           20.480 usec
DE           6.50 usec
TE           293.5 K
D1           1.00000000 sec
D11          0.03000000 sec
D31          0.00001500 sec
D32          0.89999998 sec
D40          0.00093990 sec
L4           23
L5           26
L6           90.00 usec
P2           1
P3           1
P4           1
TDO          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1        75.4878687 MHz
NUC1        13C
P1          15.00 usec
PLW1        15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2        300.1812007 MHz
NUC2        1H
PCPDG[2]    waltz16
PCPDZ       90.00 usec
PLW2        10.00000000 W
PLW12       0.20863999 W
PLW13       0.10495000 W

F2 - Processing Parameters
SI          32768
SF          75.4803210 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
  
```



Şekil 5.87. Bileşik 4g'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-12\_12.lcd

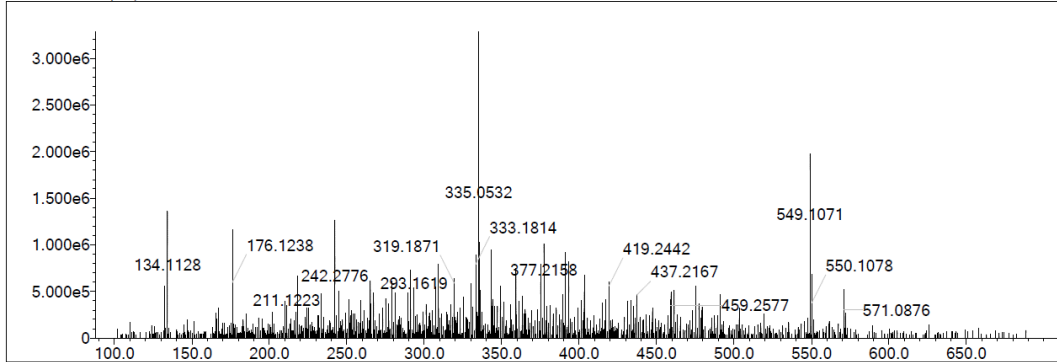
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

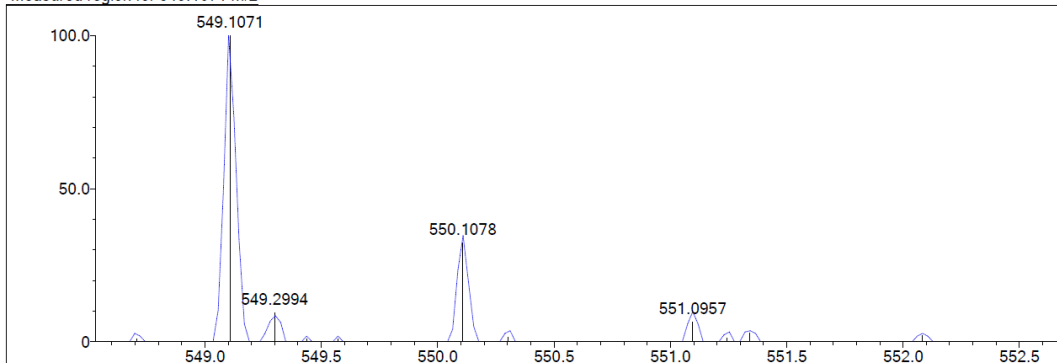
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

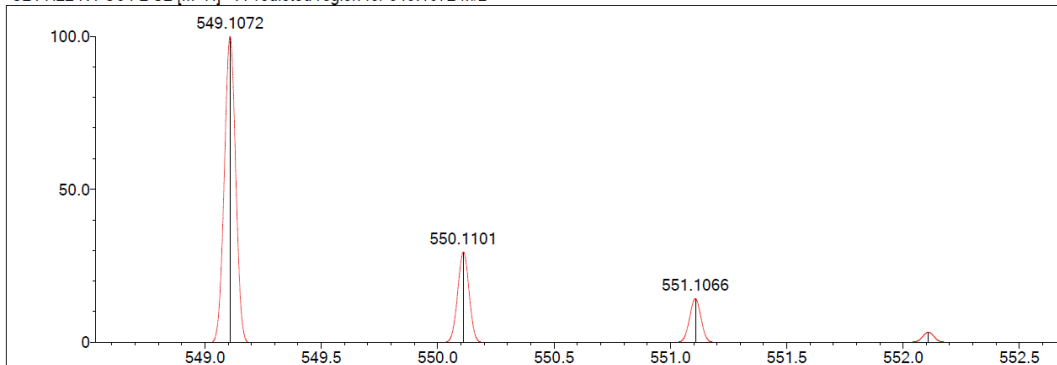
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.280 Scan#: 343



Measured region for 549.1071 m/z



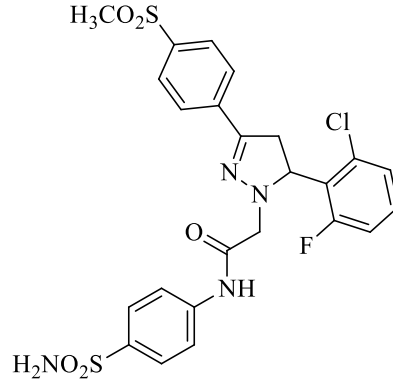
C24 H22 N4 O5 F2 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 549.1072 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	44.57	C24 H22 N4 O5 F2 S2	[M+H] <sup>+</sup>	549.1071	549.1072	-0.1	-0.18	44.57	15.0

Şekil 5.88. Bileşik 4g'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.8. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2-kloro-6-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4h)**



**Şekil 5.89.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil]-5-(2-kloro-6-florofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4h) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 136.7-139.4 °C. Verim: %74.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3365.78, 3334.49, 3311.78 (N-H gerilim bantları), 3066.82 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2895.15 (alifatik C-H gerilim bantları), 1683.86 (amid C=O gerilim bandı), 1593.20, 1521.84 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1311.59 ( $\text{SO}_2$  asimetrik gerilim bandı), 1147.65 ( $\text{SO}_2$  simetrik gerilim bandı) (Şekil 5.90).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  3.23 (3H, s,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.56-3.76 (2H, m,  $\text{C}_4\text{-H}_A$  pirazolin,  $\text{C}_4\text{-H}_B$  pirazolin), 3.83 (1H, d,  $J= 16.4$  Hz, CO-CH- $\text{H}_1$ ), 4.20 (1H, d,  $J= 16.4$  Hz, CO-CH- $\text{H}_2$ ), 5.57 (1H, t,  $J= 12.1$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}_X$  pirazolin), 7.27 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7.33-7.39 (1H, m, fenil-H), 7.68 (2H, d,  $J= 8.9$  Hz, fenil-H), 7.74 (2H, d,  $J= 9.0$  Hz, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J= 8.6$  Hz, fenil-H), 7.94 (2H, d,  $J= 8.6$  Hz, fenil-H), 8.07 (1H, d,  $J= 8.5$  Hz, fenil-H), 8.18 (1H, d,  $J= 8.5$  Hz, fenil-H), 10.29 (1H, s, NH) (Şekil 5.91).

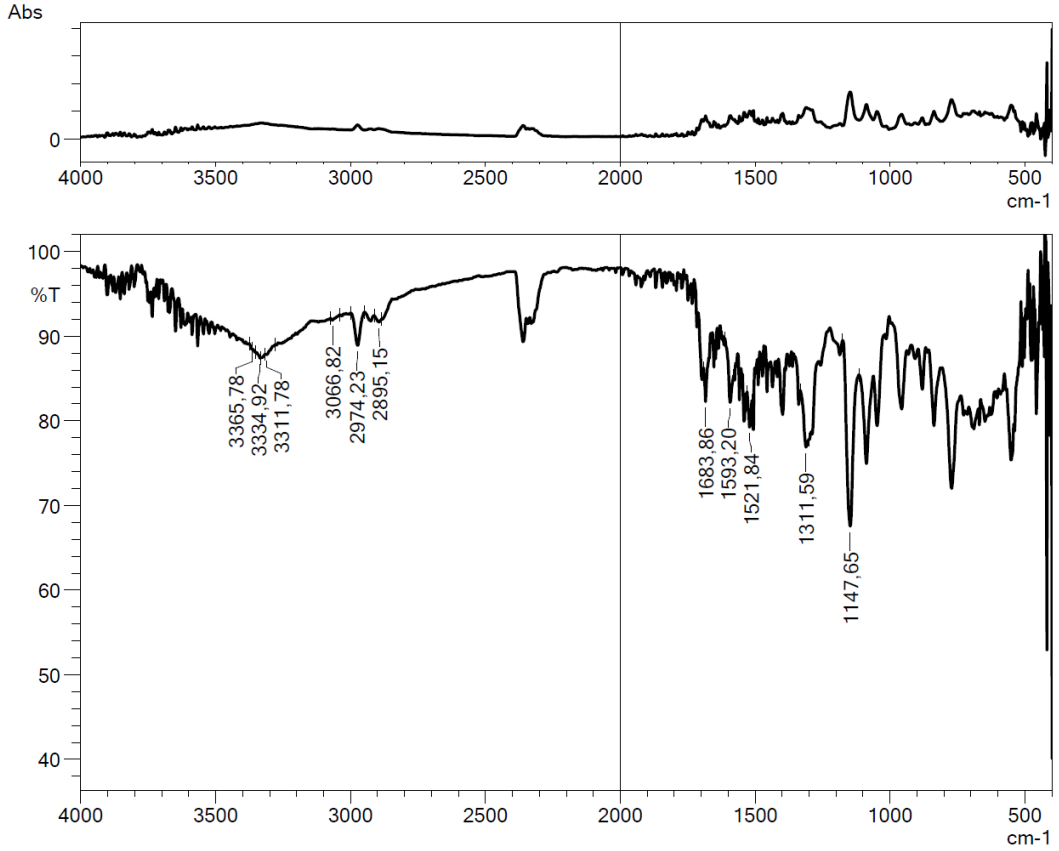
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  42.78 ( $\text{CH}_2$ , pirazolin- $\text{C}_4$ ), 44.02 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 55.26 (CH, pirazolin  $\text{C}_5$ ), 64.15 ( $\text{CH}_2$ , CO-CH $_2$ ), 116.07 (CH, d,  $J= 24.3$  Hz, fenil), 119.18 (2CH, fenil), 126.42 (CH, fenil), 127.14 (2CH, fenil), 127.85 (2CH, fenil), 129.36 (2CH, fenil), 131.12 (CH, d,  $J= 9.6$  Hz, fenil), 134.63 (C, d,  $J= 6.0$  Hz, fenil), 137.63 (CH, fenil), 138.93 (C, fenil), 140.26 (C, d,  $J= 13.9$  Hz, fenil), 141.89 (C, fenil), 144.82 (C, fenil), 146.44 (C, pirazolin  $\text{C}_3$ ), 162.15 (C, d,  $J= 233.2$  Hz, C-F), 168.47 (C, C=O) (Şekil 5.92).



HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 565.0777; bulunan: 565.0779 (Şekil 5.93).

### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	23.10.2019 11:29:02
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12215.ispd
Spectrum name	12215
Sample name	dt-8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.90. Bileşik 4h'nin IR spektrumu

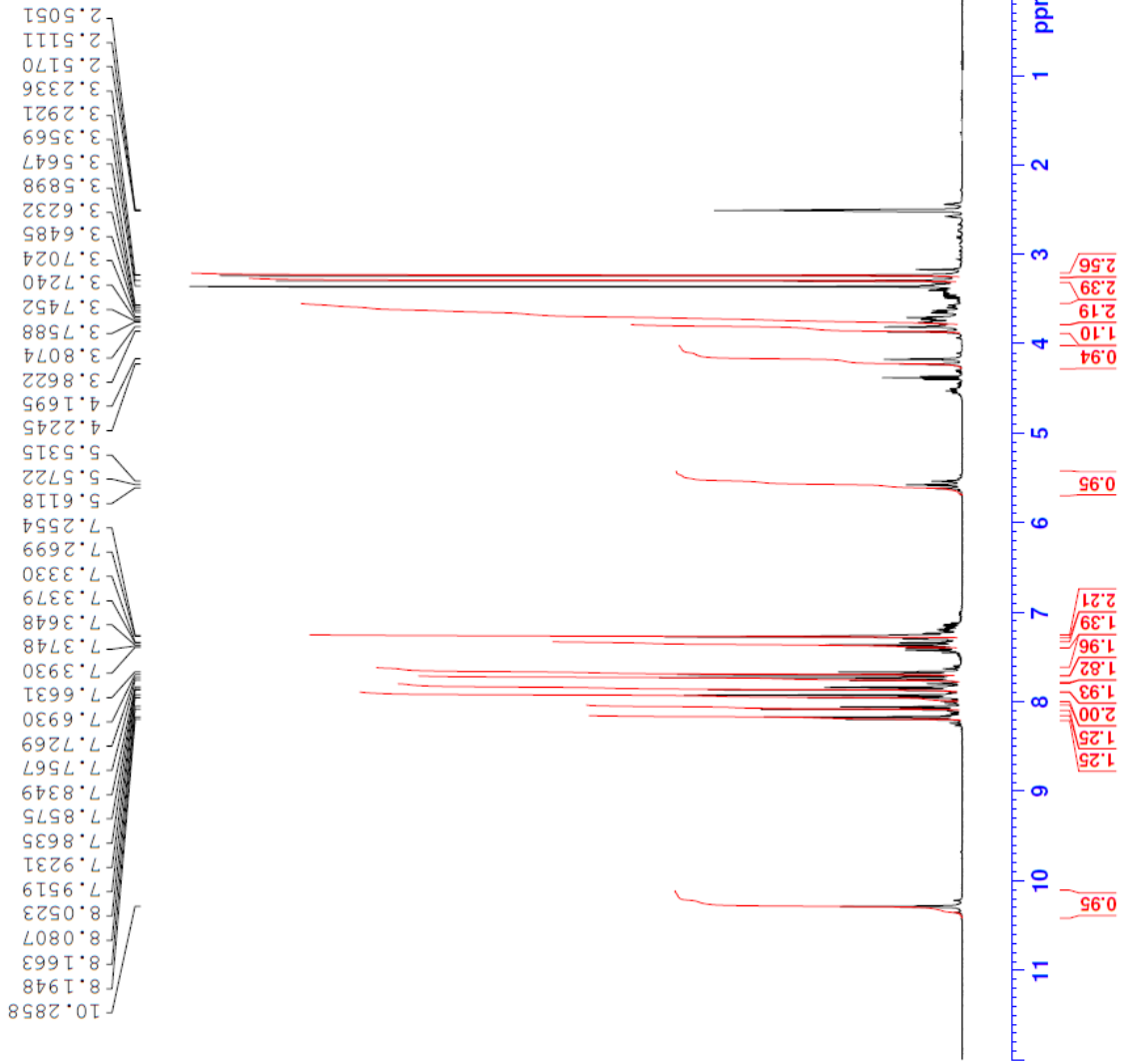


Current Data Parameters  
NAME DT--8  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20180216  
Time\_ 15:20  
INSTRUM FOURIER300  
PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
PULPROG zg  
ID 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 6103.516 Hz  
FIDRES 0.372529 Hz  
AQ 1.3421773 sec  
RG 23.7123  
DW 81.920 usec  
DE 6.50 usec  
TE 293.3 K  
D1 3.00000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 300.1818537 MHz  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 300.1799986 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Şekil 5.91. Bileşik 4h'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

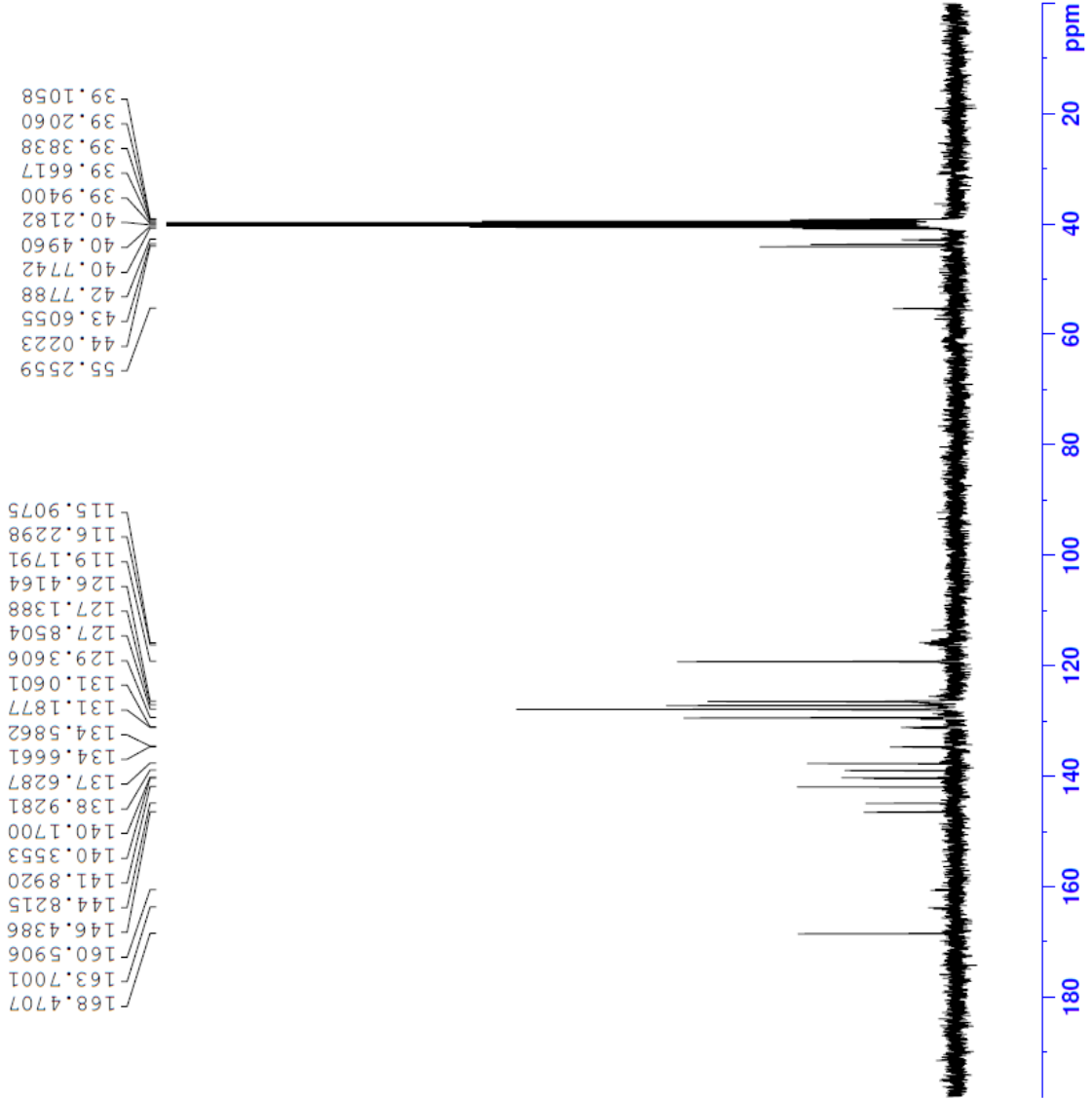
Current Data Parameters
NAME          DT-8
EXPNO         2
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20180716
Time         15:22
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zgpg
TD            32768
SOLVENT       DMSO
NS            2048
DS            4
SWH           24414.063 Hz
FIDRES        0.745058 Hz
AQ            0.6710886 sec
RG            501.187
DW            20.480 usec
DE            6.50 usec
TE            293.3 K
D1            1.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
D31           0.0001500 sec
D32           0.89899998 sec
D40           0.00093990 sec
L4            23
L5            26
L6            26
P32           90.00 usec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          75.4878687 MHz
NUC1           13C
P1            15.00 usec
PLW1          15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2          300.1812007 MHz
NUC2           1H
CPDPRG[2]     waltz16
PCPD2         90.00 usec
PLW2          10.0000000 W
PLW12         0.20863999 W
PLW13         0.10495000 W

F2 - Processing Parameters
SI            32768
SF            75.4803210 MHz
EM
NDW           0
SSB           0
LB            0
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 5.92. Bileşik 4h'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-8\_8.lcd

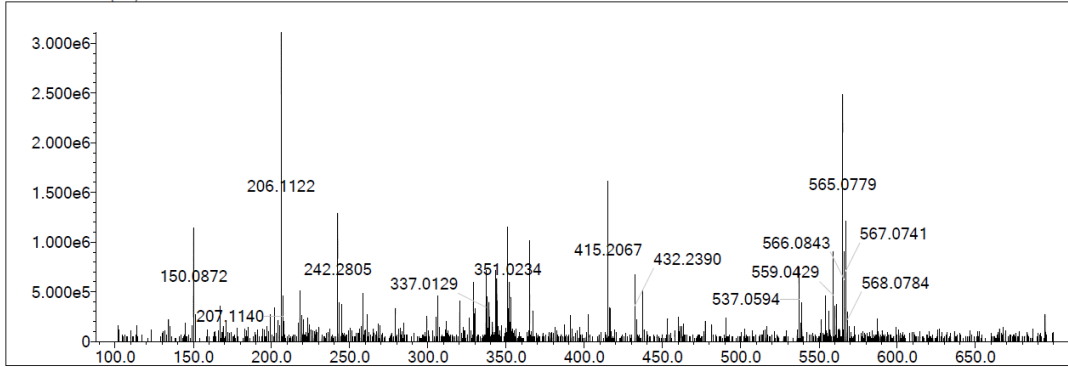
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	27	F	1	0	2	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	4	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

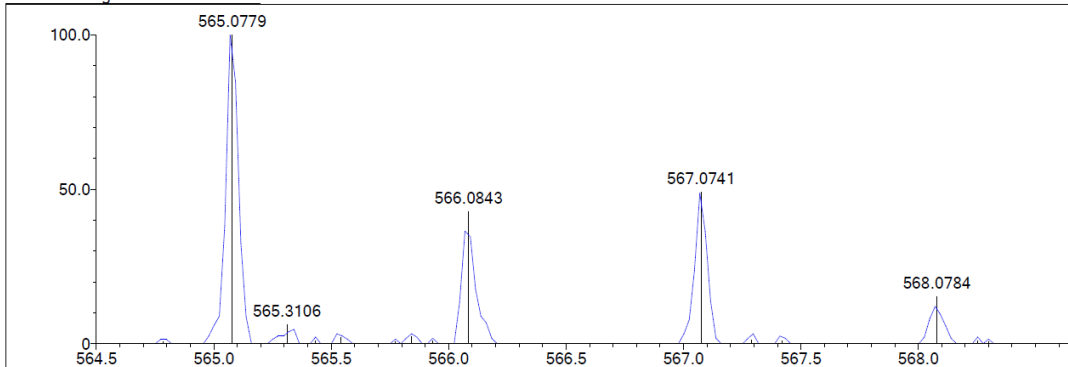
DBE Range: 10.0 - 18.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

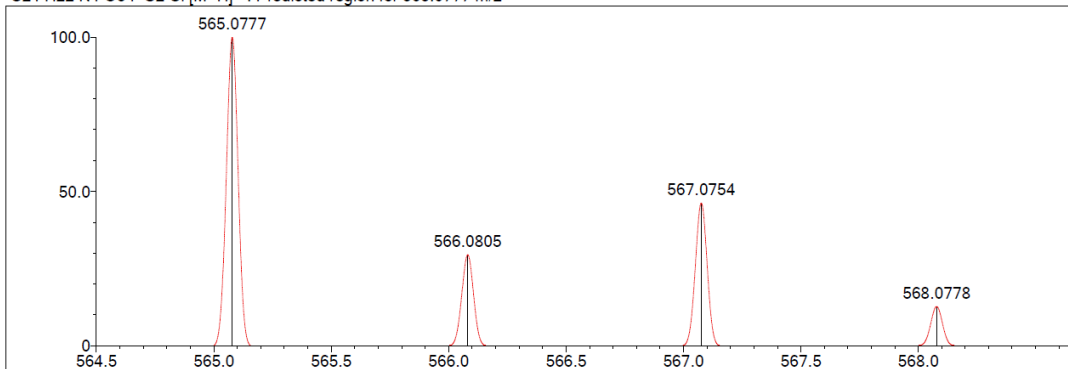
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 Scan# : 331



Measured region for 565.0779 m/z



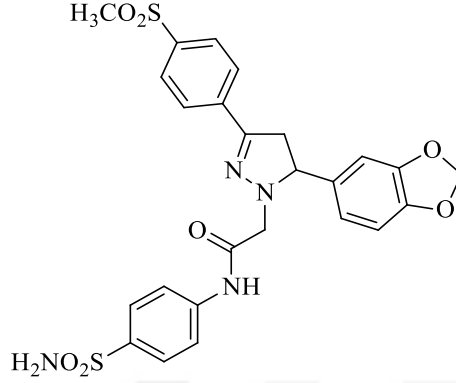
C24 H22 N4 O5 F S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 565.0777 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.36	C24 H22 N4 O5 F S2 Cl	[M+H] <sup>+</sup>	565.0779	565.0777	0.2	0.35	72.36	15.0

Şekil 5.93. Bileşik 4h'nin Kütle spektrumu

**5.1.4.9. 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4i)**



**Şekil 5.94.** 2-[3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-5-(3,4-metilendioksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(4-aminosülfonilfenil)asetamit (4i) bileşiği

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 253-254 °C. Verim: %82.

IR  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3360.00, 3284.77 3255.84 (N-H gerilim bantları), 3030.17 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2891.30 (alifatik C-H asimetric gerilim bantları), 1664.57 (amid C=O gerilim bandı), 1525.69, 1521.84 (N-H eğilme, C=N, C=C gerilim bantları), 1305.81 (SO<sub>2</sub> asimetric gerilim bandı), 1145.72 (SO<sub>2</sub> simetric gerilim bandı) (Şekil 5.95).

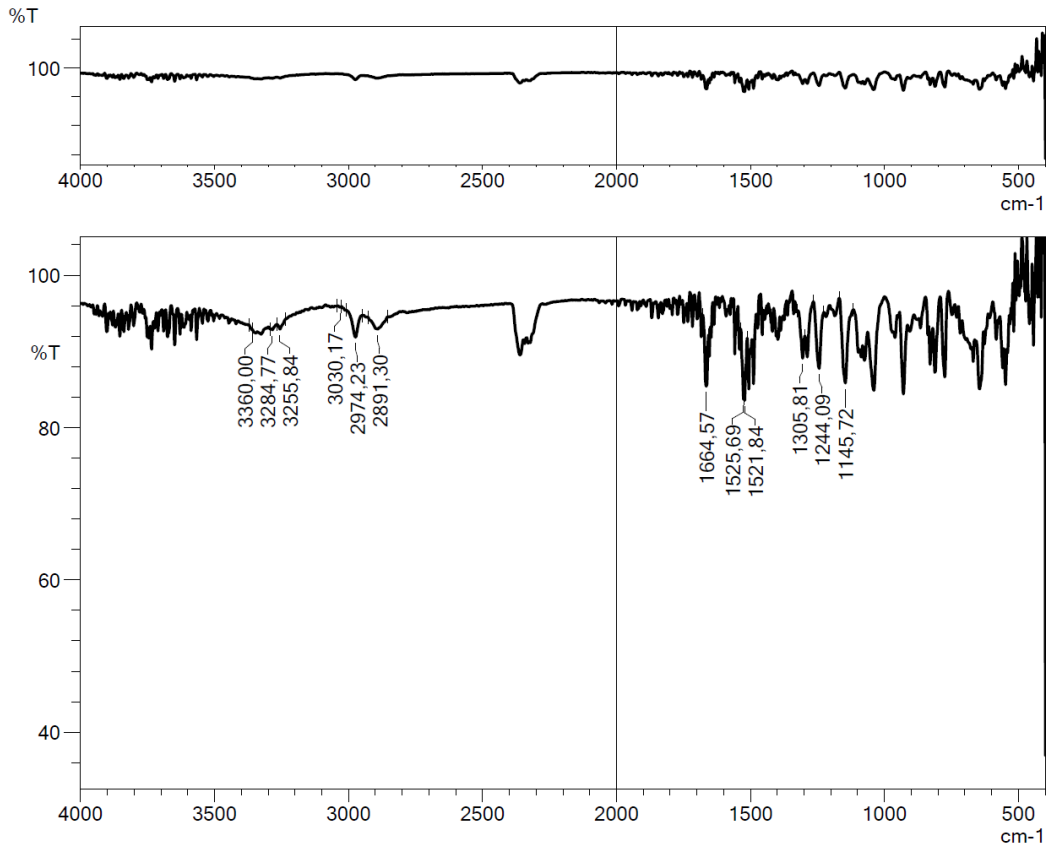
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  3.02 (1H, dd,  $J_{AB}$  = 16.4 Hz,  $J_{AX}$  = 13.7 Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> pirazolin), 3.23 (3H, s, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (1H, dd,  $J_{BA}$  = 16.5 Hz,  $J_{BX}$  = 10.6 Hz, C<sub>4</sub>-H<sub>B</sub> pirazolin), 3.83 (1H, d,  $J$  = 16.1 Hz, CO-CH-H<sub>1</sub>), 3.98 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz, CO-CH-H<sub>2</sub>), 4.79 (1H, dd,  $J_{BX}$  = 13.4 Hz,  $J_{AX}$  = 10.9 Hz, C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 5.94 (1H, d,  $J$  = 0.9 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 5.99 (1H, d,  $J$  = 0.9 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 6.88 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, fenil-H), 6.94 (1H, dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 8.1 Hz, fenil-H), 7.16 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz, fenil-H), 7.72 (4H, s, fenil-H), 7.85 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, fenil-H), 7.93 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, fenil-H) (Şekil 5.96).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  42.04 (CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.99 (CH<sub>2</sub>, pirazolin C<sub>4</sub>), 55.65 (CH, pirazolin C<sub>5</sub>), 70.05 (CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>), 101.48 (CH<sub>2</sub>), 108.05 (CH, fenil), 108.60 (CH, fenil), 119.32 (2CH, fenil), 121.95 (CH, fenil), 126.48 (2CH, fenil), 126.92 (2CH, fenil), 127.81 (2CH, fenil), 133.95 (C, fenil), 137.76 (C, fenil), 139.62 (C, fenil), 140.25 (C, fenil), 141.72 (C, fenil), 147.42 (C, fenil), 147.74 (C, fenil), 148.01 (C, pirazolin C<sub>3</sub>), 168.57 (C, C=O) (Şekil 5.97).

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: 557.1159; bulunan: 557.1136 (Şekil 5.98).

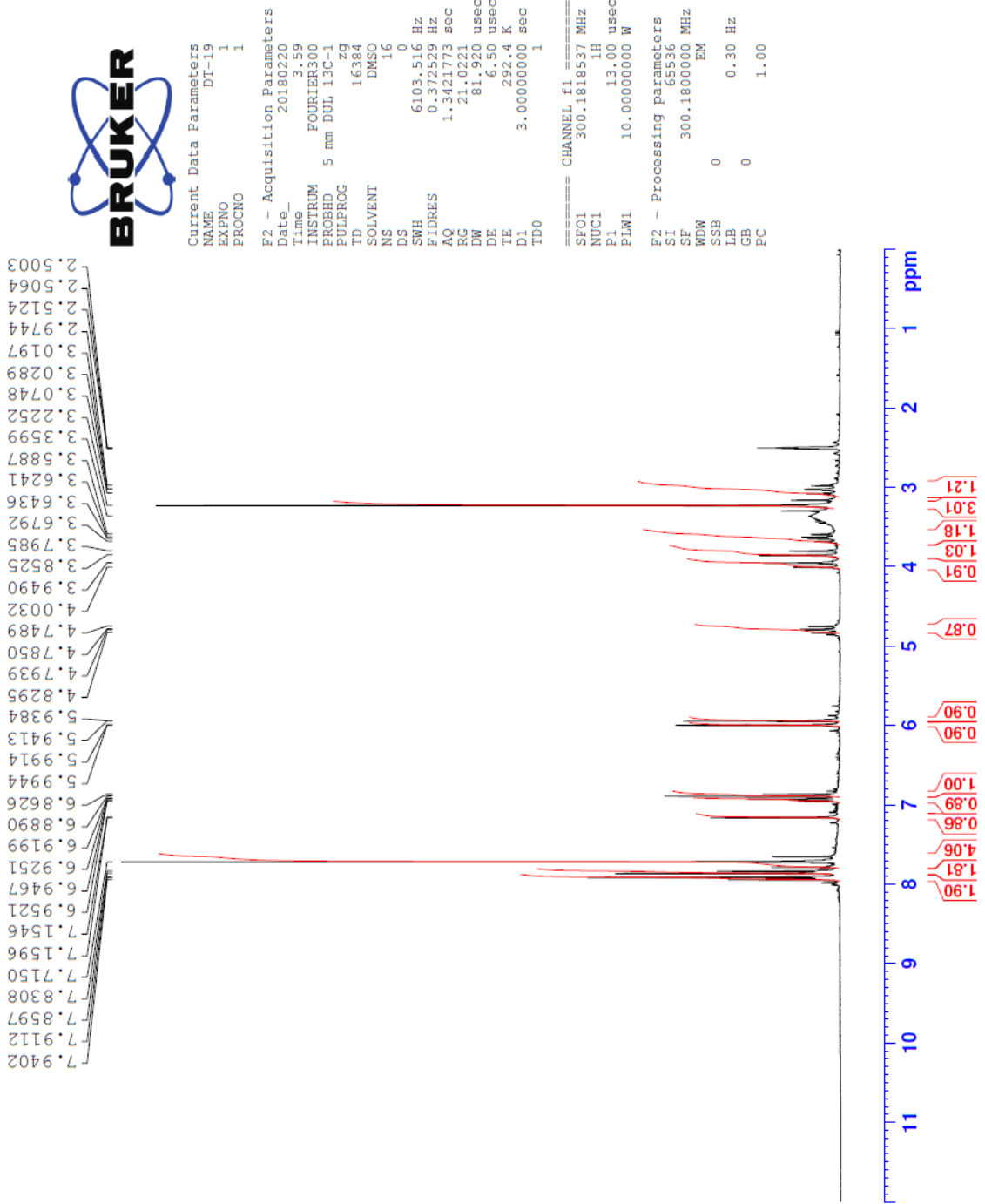
### DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2019 10:36:50
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\12230.ispd
Spectrum name	12230
Sample name	dt-19
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



+

Şekil 5.95. Bileşik 4i'nin IR spektrumu



Şekil 5.96. Bileşik 4i'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



```

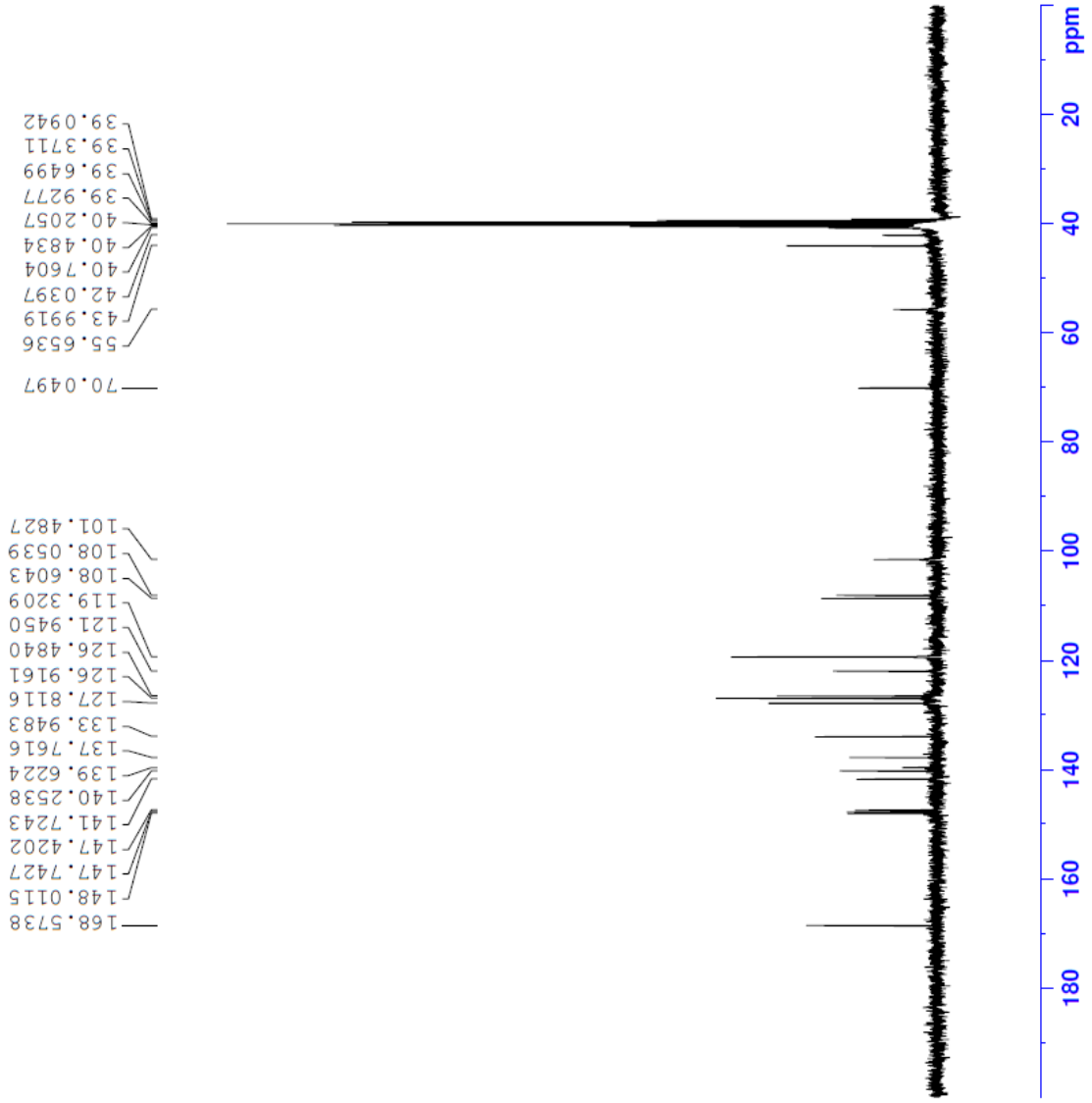
Current Data Parameters
NAME      DI-19
EXPNO     2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20180220
Time      4.01
INSTRUM   FOURIER300
PROBHD    5 mm DUL 13C-1
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        24414.063 Hz
FIDRES     0.745058 Hz
AQ          0.6710886 sec
RG          501.187
DW          20.480 usec
DE          6.50 usec
TE          292.4 K
D1          1.00000000 sec
D11         0.03000000 sec
D31         0.00015000 sec
D32         0.89999998 sec
D40         0.00093990 sec
L4          23
L5          26
P32         90.00 usec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1       75.4878687 MHz
NUC1        13C
P1          15.00 usec
PLW1       15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2       300.1812007 MHz
NUC2        1H
CPDPRG2    waltz16
PCPD2      90.00 usec
PLW2       10.00000000 W
PLW12      0.20863999 W
PLW13      0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          75.4803210 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
  
```



Şekil 5.97. Bileşik 4i'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu



Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\BKaya\DT-19\_19.lcd

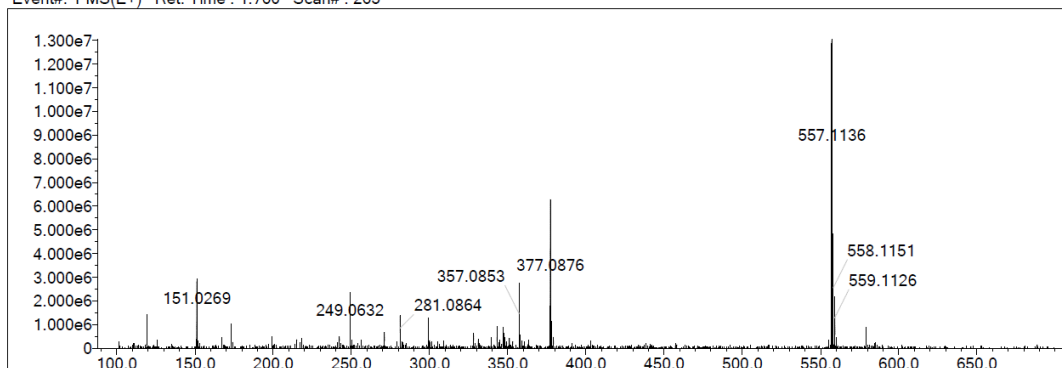
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	5	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	24	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 20  
 HC Ratio: unlimited  
 Max Isotopes: 3  
 MSn Iso RI (%): 10.00

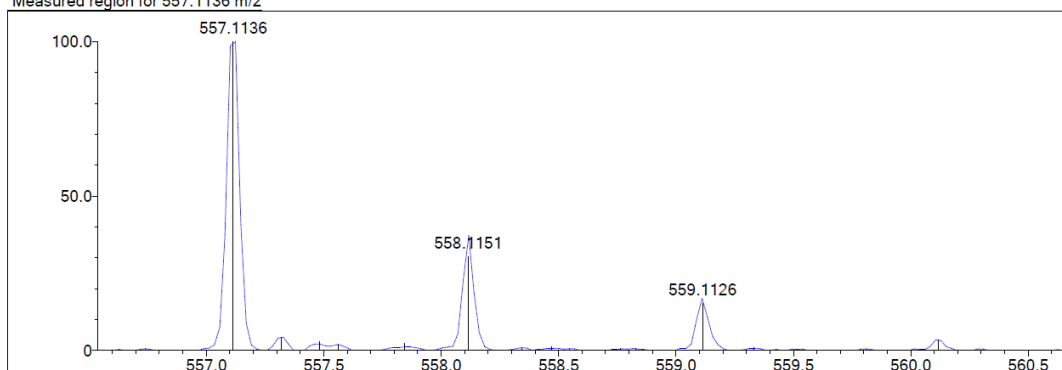
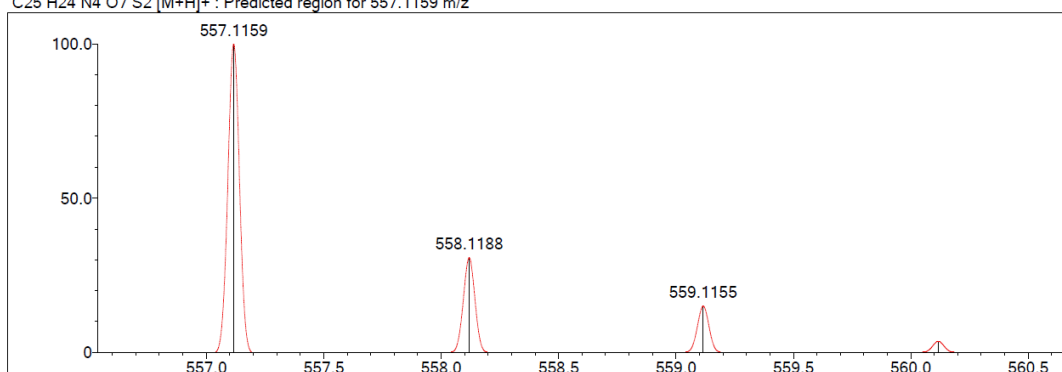
DBE Range: 10.0 - 20.0  
 Apply N Rule: yes  
 Isotope RI (%): 1.00  
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both  
 Use MSn Info: yes  
 Isotope Res: 9000  
 Max Results: 100

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.760 Scan# : 265



Measured region for 557.1136 m/z

C25 H24 N4 O7 S2 [M+H]<sup>+</sup> : Predicted region for 557.1159 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.53	C25 H24 N4 O7 S2	[M+H] <sup>+</sup>	557.1136	557.1159	-2.3	-4.13	96.05	16.0

Şekil 5.98. Bileşik 4i'nin Kütle spektrumu

## 5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

### 5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşikler **3a-3i**'nin IR spektrumları incelendiğinde aromatik C-H gerilim bantlarının 3099.61-3018.60  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; alifatik C-H gerilim bantlarının 2978.09-2900.94  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; C=O gerilim bantlarının 1683.86-1653.00  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; C=C gerilim bantlarının 1606.70-1458.18  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; SO<sub>2</sub> asimetric ve simetric gerilim bantlarının 1309.67-1145.65  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir.

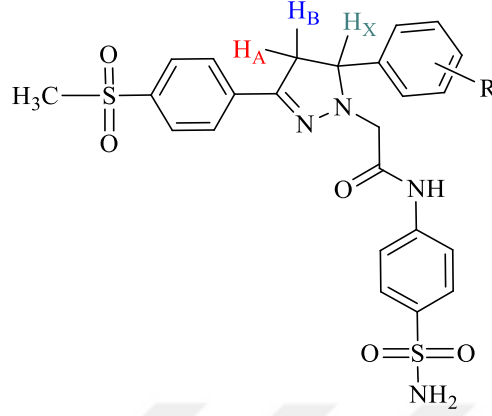
Sonuç bileşikleri **4a-4i**'nin IR spektrumları incelendiğinde N-H gerilim bantlarının 3365.78-3255.84  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; aromatik C-H gerilim bantlarının 3099.61-3020.53  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; alifatik C-H gerilim bantlarının 2974.23-2891.30  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; C=O gerilim bantlarının 1683.86-1662.64  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bantlarının 1653.94-1489.05  $\text{cm}^{-1}$  aralığında; SO<sub>2</sub> asimetric ve simetric gerilim bantlarının 1338.60-1143.79  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen veriler literatür verileri ile uyum göstermektedir [168].

### 5.2.2. <sup>1</sup>H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşikler **3a-3i**'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde metilsülfonil grubu protonlarının (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 3.11-3.32 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Karbonil grubuna bağlı  $\alpha$  karbonuna bağlı proton 7.32-7.78 ppm'de genellikle dublet ( $J= 15.6-16.0$  Hz) olarak,  $\beta$  protonu 7.77-8.06 ppm'de genellikle dublet ( $J= 15.7-16.1$  Hz) olarak kaydedilmiştir. Aromatik bölge protonları ise 6.88-8.39 ppm'de dublet, dubletin dubleti, triplet veya multipler olarak belirlenmiştir.

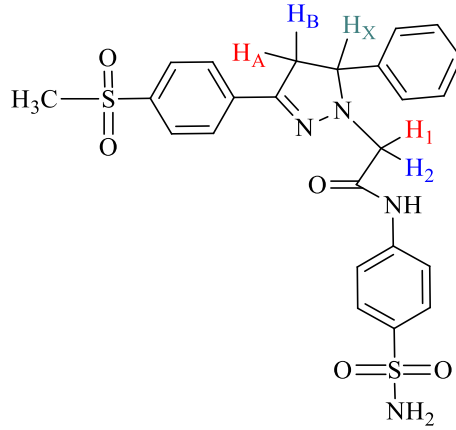
Bileşikler **4a-4i**'nin yapılarında ortak olarak pirazolin ve fenil halkaları, aminosülfonil, metil sülfonil ve asetamit yapıları bulunmaktadır. Yapıda bulunan 1,3,5-trisüstitüe pirazolinlerde beşinci karbon optikçe aktif bir merkez oluşturduğu için bu karbon üzerindeki proton (H<sub>X</sub>) ile halkanın dört numaralı konumundaki karbon üzerindeki protonlar (H<sub>A</sub> ve H<sub>B</sub>) ABX sistemi oluştururlar (Şekil 5.99). Bu sistemde diastereotopik H<sub>A</sub> ve H<sub>B</sub> protonlarının birbiri ile geminal etkileştiği, H<sub>X</sub> protonunun da bu protonlarla visinal etkileştiği görülmektedir. Ayrıca, her bir proton genelde dubletin dubleti olarak gözlenmekte ve üç farklı etkileşme sabiti ( $J_{AB}$ ,  $J_{AX}$ ,  $J_{BX}$ ) görülmektedir [95, 119]. Halkanın beş numaralı konumunda bulunan fenil üzerindeki süstitüentlerin pirazolin halkası üzerindeki protonların kimyasal kaymalarını etkilediği ve etkinin süstitüent orto konumundan para konumuna gittikçe azaldığı, ayrıca elektron çeken

süstitüentlerin halkadaki elektron yoğunluğunu azaltması sebebiyle  $H_A$  ve  $H_X$  protonlarının kimyasal kayma değerini arttırdığı bildirilmiştir [169].



Şekil 5.99. Pirazolin halkasındaki ABX spin sistemi

Bileşikler **4a-4i**'de  $H_A$  protonları 2.92-3.56 ppm'de dubletin dubleti ( $J_{AB} = 14.0-16.9$  Hz,  $J_{AX} = 7.0-13.7$  Hz,  $C_4-H_A$  pirazolin) veya multipler olarak;  $H_B$  protonları 3.59-3.94 ppm'de dubletin dubleti ( $J_{BA} = 16.5-17.1$  Hz,  $J_{BX} = 10.5-11.6$  Hz,  $C_4-H_B$  pirazolin) veya multipler olarak ve  $H_X$  protonları 4.79-4.94 ppm'de dubletin dubleti ( $J_{AX} = 10.7-12.0$  Hz,  $J_{BX} = 12.9-13.4$  Hz,  $C_5-H_X$  pirazolin) veya 5.20-5.57 ppm'de triplet ( $J = 12.0-12.1$  Hz) olarak gözlemlenmiştir. Metilsülfonil grubu protonları ( $-SO_2CH_3$ ) 3.22-3.23 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. Karbonil grubuna komşu karbonun protonları  $H_1$  ve  $H_2$ 'dir (Şekil 5.100).  $H_1$  protonları 3.68-3.89 ppm'de dublet ( $J = 16.1-16.6$  Hz, CO-CH- $H_1$ ) veya multipler,  $H_2$  protonları 3.95-4.24 ppm'de dublet ( $J = 16.2-16.6$  Hz, CO-CH- $H_2$ ), veya multipler olarak tespit edilmiştir. Aromatik protonlar, singlet, dublet veya multipler olarak 6.91-8.18 ppm'de gözlemlenmiştir.  $NH_2$  protonları singlet veya yayvan singlet olarak 7.26-7.28 ppm'de, NH protonları 10.15-10.37 ppm'de, singlet veya yayvan singlet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 5.100. Karbonil grubuna komşu karbona ait protonlar

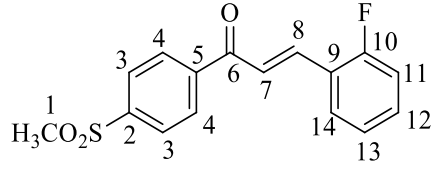
### 5.2.3. <sup>13</sup>C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

**3a-3i** bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında metilsülfonil karbonuna ait pik 43.65-44.40 ppm'de, aromatik karbon pikleri 101.81-166.18 ppm'de kaydedilmiştir. Karbonil grubuna ait karbon piki ise 188,88-189,45 ppm'de gözlenmiştir.

**4a-4i** bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR spektrumlarına bakıldığında, sırasıyla pirazolin halkasının C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> and C<sub>5</sub> karbon pikleri sırasıyla 145.67-148.01 ppm, 38.83-44.02 ppm ve 55.08-55.81 ppm'de gözlenmiştir. Metilsülfonil karbonuna ait pik 40.92-44.04 ppm'de kaydedilmiştir. Karbonil grubuna bağlı karbon piki 62.44-70.05 ppm, karbonil karbonuna ait pik 168.47-168.67 ppm'de tespit edilmiştir. Aromatik karbon pikleri 104.57-162.26 ppm'de kaydedilmiştir.

### 5.2.4. 2D NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin tek boyutlu (1D) NMR verileri ile doğrulanan yapılarındaki tüm hidrojen ve karbonlarının kimyasal yapıda ait oldukları yerleri kesin olarak belirlemek amacıyla iki boyutlu (2D) NMR tekniği (HSQC ve HMBC) uygulanmıştır. Aktif bileşikler içerisinde seçilen, **3a** ve **3h** (Şekil 5.101 ve Şekil 5.104) bu amaçla analiz edilmiştir. HSQC analizi sonucu birbiriyle direkt olarak bağlı olan hidrojen ve karbonların korelasyonu, HMBC analizi sonucu komşu hidrojen ve karbonların korelasyonu ile bileşiklerde yer alan karbon ve hidrojen atomlarının konumları belirlenmiştir. 2D NMR tekniği ile yapılan analizler ile elde edilen veriler <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR bulgularını desteklemiş ve bileşiklerin (**3a** ve **3h**) yapısında bulunan tüm hidrojen ve karbonlara ait piklerin tespiti ile yapıları açık bir biçimde aydınlatılmıştır (Tablo 5.1 ve Tablo 5.2).

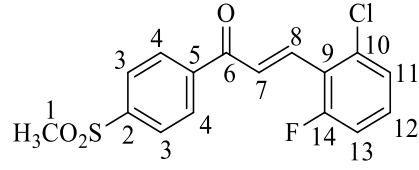


**Şekil 5.101.** 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (**3a**) bileşiminin kimyasal yapısı ve numaralandırılması

**Tablo 5.1.** 1-[4-(Metilsülfolil)fenil]-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (**3a**) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

Konum	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1	3,27	43,7
2	-	141,6
3	8,13	127,9
4	8,36	129,9
5	-	144,8
6	-	189,1
7	7,87	136,8
8	7,96-8,01	124,5
9	-	122,5
10	-	162,3
11	7,32-7,41	116,6
12	7,52-7,58	133,5
13	7,31-7,41	125,5
14	7,96-8,01	131,4

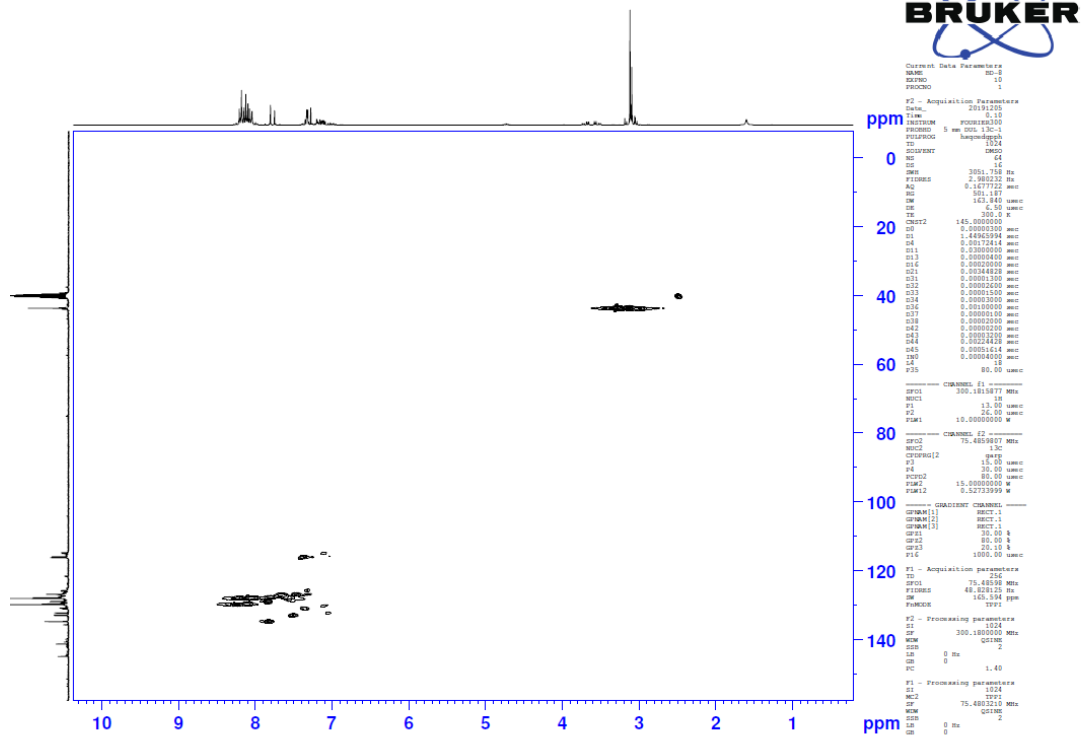




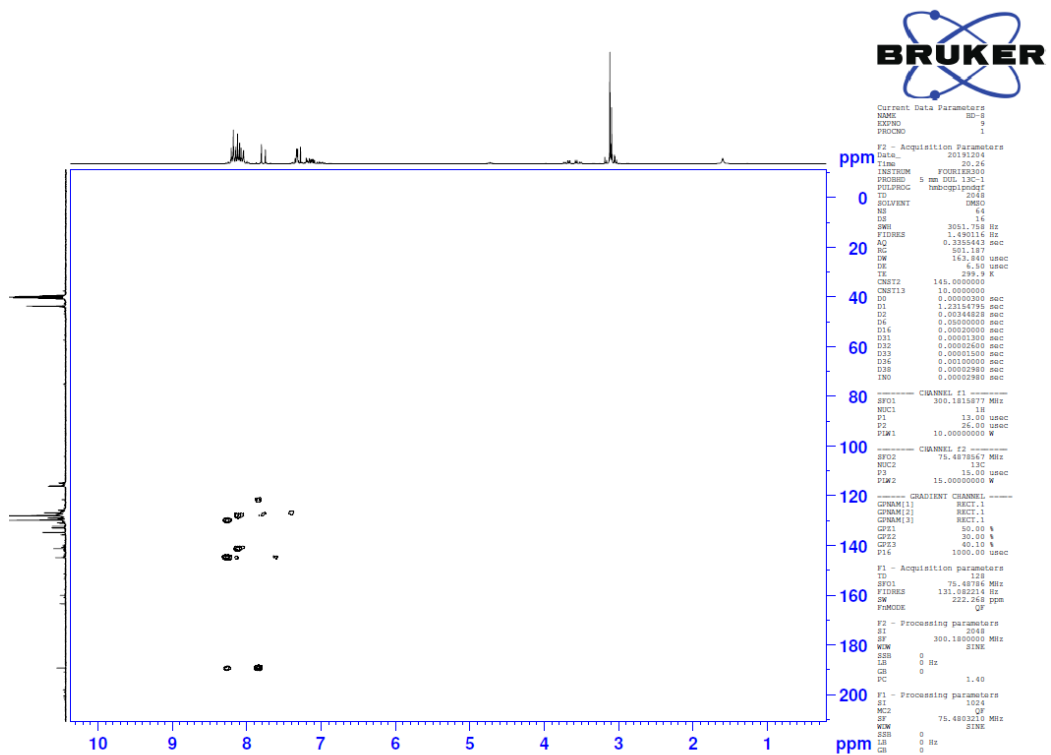
**Şekil 5.104.** 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (**3h**) bileşiğinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması

**Tablo 5.2.** 1-[4-(Metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (**3h**) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

Konum	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1	3,27	43,7
2	-	141,3
3	8,13	128,1
4	8,27	129,8
5	-	144,9
6	-	189,3
7	7,79-7,92	134,8
8	7,79-7,92	129,8
9	-	121,5
10	-	129,9
11	7,34-7,44	126,8
12	7,34-7,44	132,9
13	7,34-7,44	116,1
14	-	162,4



Şekil 5.105. Bileşik 3h'ye ait HSQC spektrumu



Şekil 5.106. Bileşik 3h'ye ait HMBC spektrumu



### 5.2.5. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır. Tüm bileşiklerin kütle spektrumlarında  $[M+H]^+$  pikleri gözlemlenmiştir. Bulunan veriler, hesaplanan veriler ile uyumlu bulunmuştur.

### 5.3. Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bir bileşiğin potansiyel bir ilaç olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanılan parametrelerden biri de fizikokimyasal özellikleridir. Bu nedenle, sentezlenen bileşiklerin bazı fizikokimyasal özellikleri Molinspiration [170] ve MolSoft [171] yazılımları kullanılarak hesaplanmıştır (Tablo 5.3). Sentezlenen bileşiklerin LogP (partisyon katsayısı), TPSA (topolojik polar yüzey alanı), MA (molekül ağırlığı), HBD (Hidrojen bağı donörü), HBA (Hidrojen bağı akseptörü), hacim, RBS (rotatif bağı sayısı), %ABS (absorbsiyon yüzdesi) özellikleri belirlenmiştir. Bileşiklerin absorpsiyon yüzdeleri %54,67-91,33 arasında bulunmuştur. Bağırsaklardan yüksek oranda emilim, moleküler esnekliğin az olması, düşük polar yüzey alanı ve toplam hidrojen bağı sayısı (donörlerin ve alıcıların toplamı) yüksek oral biyoyararlanım için önemli parametrelerdir [172]. Lipinski'nin beş kuralı [173] göz önüne alındığında, sentezlenen bileşiklerin büyük bir bölümü, 5'ten küçük HBD'ye ve log P değerlerine, 10'dan küçük HBA'ya, 10'dan küçük RBS'ye ve 160'tan küçük TPSA'ya sahiptir. **3a-3i** bileşiklerinin molekül ağırlıkları 500'den küçük, **4a-4i** bileşiklerinin molekül ağırlıkları 500'den büyüktür. Lipinski'nin beş kuralına göre bir bileşiğin molekül ağırlığı 500'den küçük olmalıdır. Tüm bu parametreler göz önüne alındığında **3a-3i** bileşiklerinin Lipinski'nin beş kuralına uygun olması sebebiyle, çözünürlük, lipofiliklik, esneklik ve zar geçirgenliği gibi fizikokimyasal özellikler bakımından oral kullanıma uygun olduğu ön görülmektedir.

**Tablo 5.3.** *Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri*

Bileşik	% ABS	Log P	TPSA	MA	HBA	HBD	RBS	Hacim	İ
3a	91,33	2,62	51,21	304,34	3	0	4	254,78	0
3b	91,33	2,82	51,21	304,34	3	0	4	254,78	0
3c	88,14	4,41	60,45	378,45	4	0	6	330,24	0
3d	88,14	3,11	60,45	330,09	4	0	6	292,19	0
3e	91,33	3,76	51,21	353,99	3	0	4	276,92	0
3f	91,33	3,79	51,21	353,99	3	0	4	276,92	0
3g	91,33	2,76	51,21	322,05	3	0	4	259,71	0
3h	91,33	3,25	51,21	338,02	3	0	4	268,31	0
3i	84,96	2,57	69,68	330,36	5	0	4	273,77	0
4a	61,04	2,41	139,01	530,60	9	3	7	429,52	1
4b	61,04	2,44	139,01	530,60	9	3	7	429,52	1
4c	57,86	4,03	148,24	604,71	10	3	9	504,99	1
4d	57,86	2,73	148,24	556,67	10	3	9	466,94	1
4e	61,04	3,58	139,01	581,50	9	3	7	451,66	1
4f	61,04	3,58	139,01	581,50	9	3	7	451,66	1
4g	61,04	2,55	139,01	530,62	9	3	7	434,45	1
4h	61,04	3,04	139,01	565,05	9	3	7	443,06	1
4i	54,67	2,19	157,47	556,62	11	3	7	449,22	2
Selekoksisib		3,61	77,99	381,38	5	2	4	298,65	0

%ABS: Absorbsiyon yüzdesi ( $109-(0,345 \times \text{TPSA})$ ) formülü ile hesaplanır [174]), **Log P**: Partisyon katsayısı, **TPSA**: Topolojik polar yüzey alanı (Å), **MA**: Molekül ağırlığı, **HBA**: Hidrojen bağı akseptörü, **HBD**: Hidrojen bağı donörü, **RBS**: rotatif bağı sayısı, **İ**: Lipinski'nin Beş Kuralının ihlali.

#### 5.4. Siklooksijenaz (COX) İnhibisyon Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin siklooksijenaz enzimleri üzerinde inhibisyon potansiyellerini değerlendirmek üzere yapılan aktivite çalışmalarında referans bileşikler olarak selekoksisib, ibuprofen ve nimesulid kullanılmıştır. İbuprofen ise hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerinin ikisini de inhibe ettiği için nonselektif bir inhibitördür. Selekoksisib ve nimesulid ise COX-2 enzimini inhibe eden selektif inhibitörlerdir. Enzim inhibisyon deneylerinin ilk basamağında, elde edilen türevler ve referans bileşikler  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Bu basamakta  $10^{-4}$  M konsantrasyonda %50 ve üzerinde inhibisyon oranı gösteren bileşikler ikinci deney basamağı için seçilmiş, seri seyreltmeler ile seçilen türevler ve referans bileşiklerin  $10^{-5}$ - $10^{-9}$  M aralıklarındaki

konsantrasyonları hazırlanarak ikinci basamak deneyler gerçekleştirilmiştir. Bu basamakların tamamlanmasının ardından  $10^{-3}$ - $10^{-9}$  M konsantrasyonlarındaki yüzde inhibisyon değerleri hesaplanıp, test edilen bileşiklerin  $IC_{50}$  değerleri non-lineer regresyon analizi ile elde edilen grafik yardımıyla tespit edilmiştir.

Test edilen bileşiklerin COX-1 enzim inhibisyon sonuçları Tablo 5.4'de özetlenmiştir. COX-1 enzim inhibisyon sonuçlarına göre, şalkon (**3a-3i**) ve pirazolin (**4a-4i**) türevleri  $10^{-3}$  M konsantrasyonda %22,02-60,17,  $10^{-4}$  M konsantrasyonda ise %15,56-29,59 aralığında inhibisyon göstermişlerdir.  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda referans bileşik ibuprofen sırasıyla %98,15 ve %89,36 inhibisyon sergilemiştir. Test edilen bileşiklerden hiçbirinin iki konsantrasyonda da %50'den fazla inhibisyon göstermemesi nedeniyle COX-1 enzimi için ikinci deney basamağına geçilememiştir.

**Tablo 5.4.** Sentezlenen bileşiklerin  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	COX-1 % İnhibisyon	
	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M
<b>3a</b>	28,36 ± 0,90	16,86 ± 0,41
<b>3b</b>	27,51 ± 0,50	19,83 ± 0,62
<b>3c</b>	26,19 ± 0,96	18,52 ± 0,45
<b>3d</b>	28,87 ± 0,75	20,47 ± 0,71
<b>3e</b>	60,17 ± 1,02	25,15 ± 0,79
<b>3f</b>	36,92 ± 0,62	19,99 ± 0,55
<b>3g</b>	31,68 ± 0,53	26,67 ± 0,51
<b>3h</b>	25,76 ± 0,62	20,58 ± 0,61
<b>3i</b>	24,03 ± 0,59	19,65 ± 0,41
<b>4a</b>	22,02 ± 0,42	14,52 ± 0,37
<b>4b</b>	23,09 ± 0,60	17,14 ± 0,50
<b>4c</b>	45,26 ± 0,62	29,59 ± 0,69
<b>4d</b>	33,85 ± 0,45	19,18 ± 0,57
<b>4e</b>	28,64 ± 0,71	15,56 ± 0,51
<b>4f</b>	44,16 ± 0,82	17,46 ± 0,53
<b>4g</b>	38,76 ± 0,77	25,19 ± 0,41
<b>4h</b>	29,75 ± 0,71	20,42 ± 0,42
<b>4i</b>	24,16 ± 0,75	20,65 ± 0,75
<b>İbuprofen</b>	98,15 ± 1,05	89,36 ± 1,24

COX-2 enzim inhibisyon çalışmalarına göre  $10^{-3}$  M konsantrasyonda şalkon türevlerinden **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** bileşikleri %88,21-92,45 aralığında oldukça yüksek inhibisyon sergilemişlerdir (Tablo 5.5). Bu bileşikler  $10^{-4}$  M konsantrasyonda %77,42-87,15 aralığında inhibisyon göstermiş ve ikinci basamak deneyleri için seçilmişlerdir. Pirazolin türevlerinden  $10^{-3}$  M konsantrasyonda **4i** (%53,58), **4e** (%54,84) ve **4f** (%59,10) %50'den fazla inhibisyon göstermiştir. Ancak bu türevler  $10^{-4}$  M konsantrasyonda %50'den az inhibisyon gösterdiği için pirazolin türevleri için ikinci basamak deneylerine geçilememiştir.  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda, referans bileşikler selekoksib sırasıyla %89,09 ve %80,15; ibuprofen %98,23 ve %88,16;

nimesulid ise %97,82 ve %89,58 inhibisyon göstermişlerdir. COX-2 enzimine karşı %50 ve üzeri inhibisyon gösteren bileşiklerin alt konsantrasyonları seri seyreltmeler ile hazırlanmıştır.

**Tablo 5.5.** Sentezlenen bileşiklerin  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	COX-2 % İnhibisyon	
	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M
<b>3a</b>	90,55 ± 1,11	81,50 ± 1,37
<b>3b</b>	90,37 ± 1,26	81,26 ± 1,21
<b>3c</b>	38,16 ± 0,85	19,15 ± 0,51
<b>3d</b>	89,33 ± 1,02	77,42 ± 1,22
<b>3e</b>	91,37 ± 1,50	81,47 ± 1,21
<b>3f</b>	90,99 ± 1,36	87,15 ± 1,25
<b>3g</b>	89,26 ± 1,12	78,10 ± 1,05
<b>3h</b>	92,45 ± 1,29	81,25 ± 1,30
<b>3i</b>	88,21 ± 1,01	81,48 ± 1,11
<b>4a</b>	53,58 ± 0,61	30,46 ± 0,58
<b>4b</b>	40,19 ± 0,61	37,45 ± 0,42
<b>4c</b>	31,47 ± 0,65	28,57 ± 0,51
<b>4d</b>	49,88 ± 0,98	21,07 ± 0,62
<b>4e</b>	54,84 ± 0,92	45,63 ± 0,85
<b>4f</b>	59,10 ± 0,86	47,82 ± 0,63
<b>4g</b>	37,33 ± 0,51	15,19 ± 0,686
<b>4h</b>	40,13 ± 0,55	33,27 ± 0,39
<b>4i</b>	28,12 ± 0,69	19,48 ± 0,61
<b>Selekoksib</b>	89,09 ± 1,12	80,15 ± 1,09
<b>İbuprofen</b>	98,234 ± 1,21	88,16 ± 1,35
<b>Nimesulid</b>	97,821 ± 1,21	89,58 ± 1,05

İkinci basamak deneyleri için seçilen **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** bileşiklerinin alt konsantrasyonları hazırlanmış, her konsantrasyon için inhibisyon oranları

belirlenmiştir. Tespit edilen inhibisyon sonuçlarına göre bileşiklerin ve referans maddelerin IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5.6). Selekoksisib, ibuprofen ve nimesulidin COX-2 enzimi için IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 0,1205 µM, 5,3274 µM ve 1,6838 µM olarak belirlenmiştir. Referans bileşiklerden selekoksisib, COX-2 enzimi için en selektif bileşiktir. Test edilen **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** bileşiklerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 0,2449 µM, 0,3065 µM, 0,3365 µM, 0,2133 µM, 0,1933 µM, 0,2836 µM, 0,1838 µM ve 0,2723 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerin hepsi COX-2 enzimine karşı ibuprofen ve nimesulitten daha fazla, selekoksisibten daha az inhibisyon göstermişlerdir. **3f** ve **3h** bileşikleri en yüksek aktiviteyi gösteren bileşikler olmuştur.

**Tablo 5.6.** *3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3i Bileşikleri ve referans bileşiklerin (selekoksisib, ibuprofen, nimesulid) 10<sup>-3</sup> ve 10<sup>-9</sup> M konsantrasyonlarda COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC<sub>50</sub> değerleri*

Bileşik	COX-2 % İnhibisyon							IC <sub>50</sub> (µM)
	10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-9</sup> M	
<b>3a</b>	90,552 ±1,112	81,497 ±1,365	71,185 ±1,119	62,459 ±0,981	41,026 ±0,527	31,981 ±0,587	22,306 ±0,430	0,2449 ±0,0108
<b>3b</b>	90,373 ±1,261	81,256 ±1,208	74,328 ±1,017	57,105 ±0,895	37,562 ±0,623	32,498 ±0,512	20,882 ±0,415	0,3065 ±0,0140
<b>3d</b>	89,327 ±1,018	77,419 ±1,221	70,248 ±1,007	60,327 ±0,984	38,249 ±0,622	31,627 ±0,517	21,475 ±0,488	0,3365 ±0,0141
<b>3e</b>	91,367 ±1,498	81,471 ±1,207	76,964 ±0,015	61,248 ±0,975	40,284 ±0,599	33,267 ±0,754	22,419 ±0,620	0,2133 ±0,0102
<b>3f</b>	90,987 ±1,358	87,146 ±1,247	70,259 ±1,124	59,478 ±1,063	40,218 ±0,568	36,203 ±0,420	24,719 ±0,329	0,1933 ±0,0094
<b>3g</b>	89,256 ±1,120	78,102 ±1,045	72,146 ±1,298	61,259 ±0,864	40,024 ±0,547	30,148 ±0,498	23,547 ±0,511	0,2836 ±0,0137
<b>3h</b>	92,452 ±1,285	81,247 ±1,301	76,124 ±1,048	60,652 ±1,085	41,786 ±0,895	35,852 ±0,714	23,129 ±0,253	0,1838 ±0,0086
<b>3i</b>	88,209 ±1,011	81,479 ±1,108	73,207 ±1,204	64,278 ±1,048	42,054 ±0,974	28,651 ±0,526	20,337 ±0,487	0,2723 ±0,0124
<b>Selekoksisib</b>	89,085 ±1,123	80,154 ±1,085	75,288 ±1,208	61,242 ±0,994	58,23 ±0,841	38,154 ±0,711	19,257 ±0,522	0,1205 ±0,0048
<b>İbuprofen</b>	98,234 ±1,208	88,155 ±1,348	69,516 ±1,024	36,387 ±0,841	29,428 ±0,547	24,032 ±0,420	17,083 ±0,378	5,3274 ±0,2165
<b>Nimesulid</b>	97,821 ±1,214	89,575 ±1,049	78,693 ±1,142	48,284 ±0,842	32,978 ±0,623	21,302 ±0,475	14,125 ±0,401	1,6838 ±0,0745

#### 5.4.1. Sitotoksosite etki çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen ve *in vitro* çalışmalarda COX-2 enzimine karşı etkili bulunan bileşiklerin sitotoksosite çalışmalarında NIH3T3 fare fibroblast sağlıklı hücre hattı kullanılmıştır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmaların ardından test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan % inhibisyon değerleri üzerinden non-linear regresyon analizi ile maddelerin IC<sub>50</sub> değerleri tespit edilmiş ve ilgili bileşiklerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır.

**3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h** ve **3i** bileşiklerinin COX-2 enzimine karşı IC<sub>50</sub> değerleri 0,1838-0,3365 µM aralığında; NIH3T3 fibroblast hücre dizisi üzerindeki IC<sub>50</sub> değerleri ise 30,9524-316 µM aralığında bulunmuştur (Tablo 5.7). Bulunan veriler, bu bileşiklerin COX-2 enzimine karşı etkili oldukları IC<sub>50</sub> konsantrasyonlarında toksik olmadıklarını göstermektedir.

**Tablo 5.7.** Seçilen bileşiklerin COX enzimi ve MTT sitotoksosite testi ile NIH3T3 hücrelerine karşı belirlenen IC<sub>50</sub> değerleri

Bileşik	IC <sub>50</sub> Değerleri (µM)	
	COX enzimi	NIH3T3 Hücre dizisi
<b>3a</b>	0,2449±0,0108	158,9825±7,3546
<b>3b</b>	0,3065±0,0140	32,7064±0,4459
<b>3d</b>	0,3365±0,0141	46,9440±0,4304
<b>3e</b>	0,2133±0,0102	316±3,2148
<b>3f</b>	0,1933±0,0094	30,9524±0,7059
<b>3g</b>	0,2836±0,0137	31,6±1,57
<b>3h</b>	0,1838±0,0086	33,9700±1,0975
<b>3i</b>	0,2723±0,0124	39,5398±0,3865

#### 5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

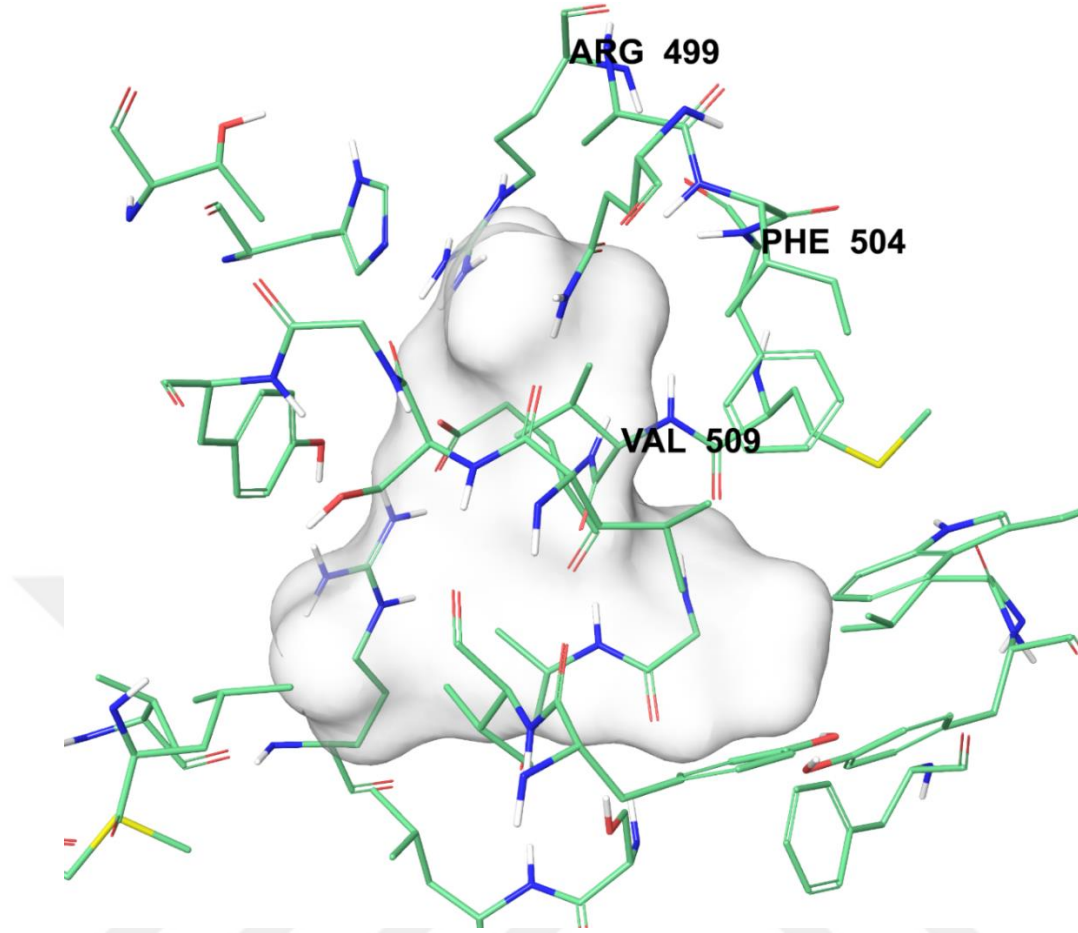
Tez kapsamında sentezi tamamlanan ve COX-2 enzimi üzerinde etkili olarak tespit edilen **3a, 3b, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h** ve **3i** kodlu bileşiklerin ilgili enzim aktif bölgesine yerleşme durumlarını ve etkileşim profillerini incelemek amacıyla moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla COX-2 enzimi kristal yapısı olarak, güncel literatür bilgileri dikkate alınarak içerisinde ligand olarak selekoksib bulunan ve iyi bir çözünürlüğe sahip olan PDB Kodu: 3LN1 [175] kristal yapısı tercih edilmiştir.

Çalışmalarda *Glide 7.1* [163] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir.

COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin aktif bölgeleri birbirine benzerlik göstermektedir. Katalitik cepten membran bağlanma bölgesine kadar uzanan hidrofobik kanal aktif bölgeyi oluşturmaktadır. Arg106-Tyr371 amino asitleri arasında kalan bölgeye araşidonik asit bağlanmaktadır. COX-2 enzimi COX-1'e göre %20 daha geniş bir yapıya sahiptir ve COX-1'den farklı yapısal değişikliklere sahiptir. En temel fark COX-2 enziminde bulunan hidrofilik yapıdaki spesifik yan ceptir. COX-1 enziminde yer alan Ile523, COX-2'de Val523 olarak değişmiştir. Böylelikle ana hidrofobik kanalda selektif inhibitörlerin bağlanabileceği küçük bir yan cep meydana gelmektedir. Sülfon (-SO<sub>2</sub>) veya sülfonamid (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-) grupları taşıyan bileşikler bu spesifik yan cebe bağlanabilirken, COX-1 enzimindeki hidrofobik kanala göre sterik engel oluşturmalarından dolayı bağlanamamaktadırlar. Ayrıca cepte yer alan Arg499 amino asidi COX-1'de His499 olarak değişmektedir. Bu amino asit farklılığı inhibitörlerin seçicilikleri üzerinde son derece önemlidir [3, 11, 176, 177].

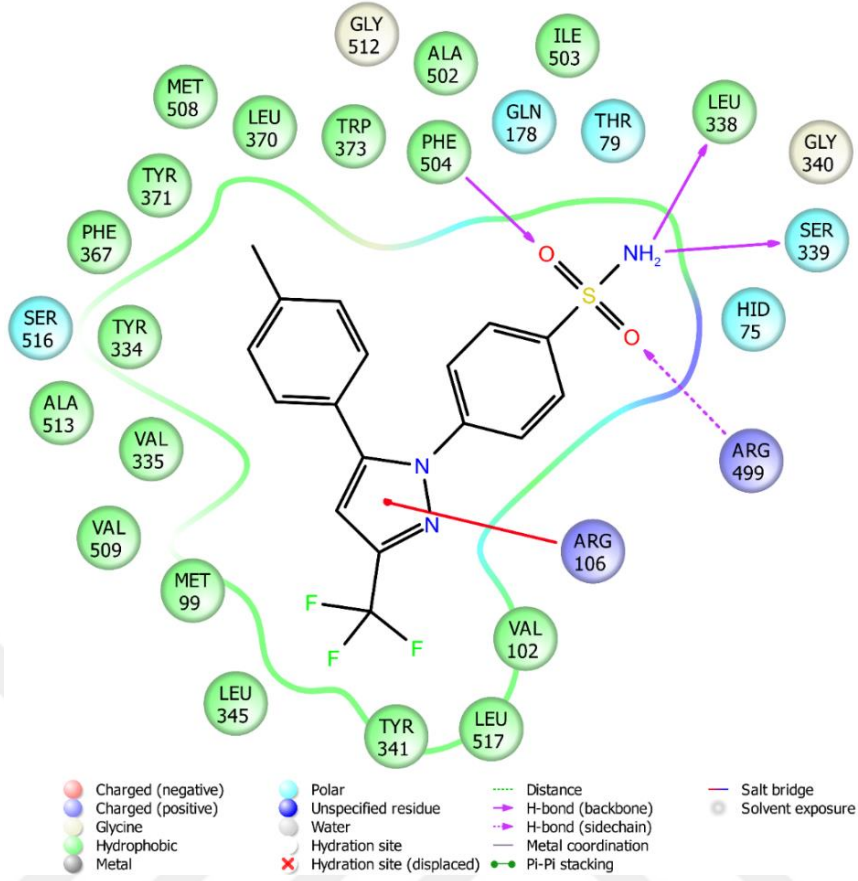
COX-2 aktif bölgesi ve spesifik yan cebi önemli amino asitlerle birlikte Şekil 5.107'de gösterilmiştir.



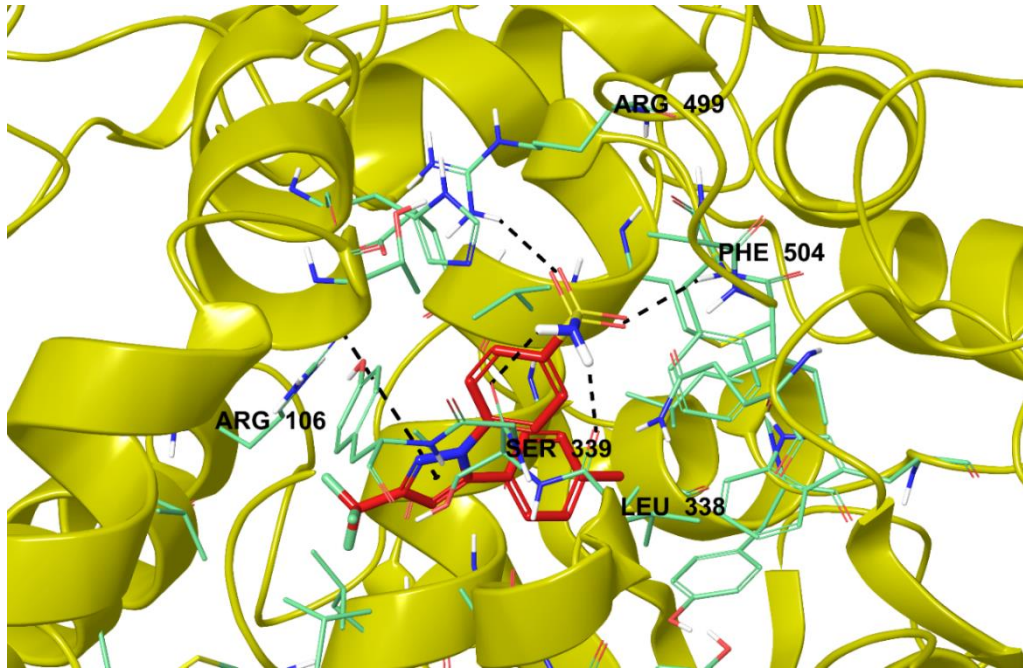


Şekil 5.107. COX-2 enzim aktif bölgesinin üç boyutlu görünümü

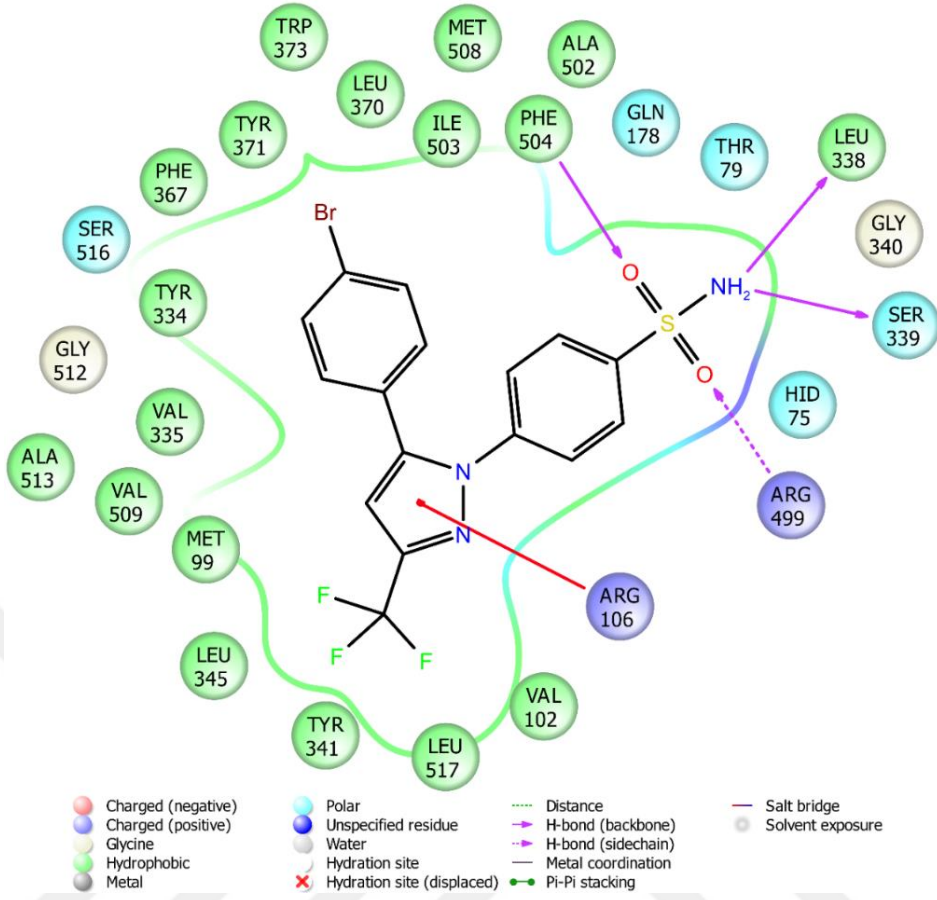
Moleküler modelleme çalışmalarında docking prosedürünü doğrulamak amacıyla tez kapsamındaki bileşiklerin yanı sıra selekoksib ve SC558 selektif COX-2 inhibitörleri de dahil edilmiştir. Şekil 5.108, Şekil 5.109, Şekil 5.110 ve Şekil 5.111’de sırasıyla selekoksib ve SC558’e ait iki ve üç boyutlu etkileşimler verilmiştir. Her iki referans bileşikte yapıda yer alan pirazolin halkası Arg106’nın amino grubuyla katyon- $\pi$  etkileşimi oluşturmaktadır. Ayrıca bileşiklerde bulunan sülfonamid grubu enzimdeki hidrofilik spesifik yan cebe yerleşmektedir. Sülfonamidteki amino grubu Leu338 ve Ser339’in karbonilleri ile iki hidrojen bağı oluşturmaktadır. Sülfonamidte bulunan oksijen atomları Arg499 ve Phe504 amino asitlerinin amino gruplarıyla iki hidrojen bağı oluşturmaktadır. Özellikle Arg499 amino asidiyle olan bu etkileşim spesifik yan cebe yerleşme ve COX-2 selektivitesi açısından oldukça önemlidir. Elde edilen tüm bu etkileşim verileri selekoksib ve SC558’in literatürdeki docking çalışmalarıyla uyum içerisindedir. Böylelikle izlenen docking prosedürü doğrulanmıştır [148, 150, 155, 178].



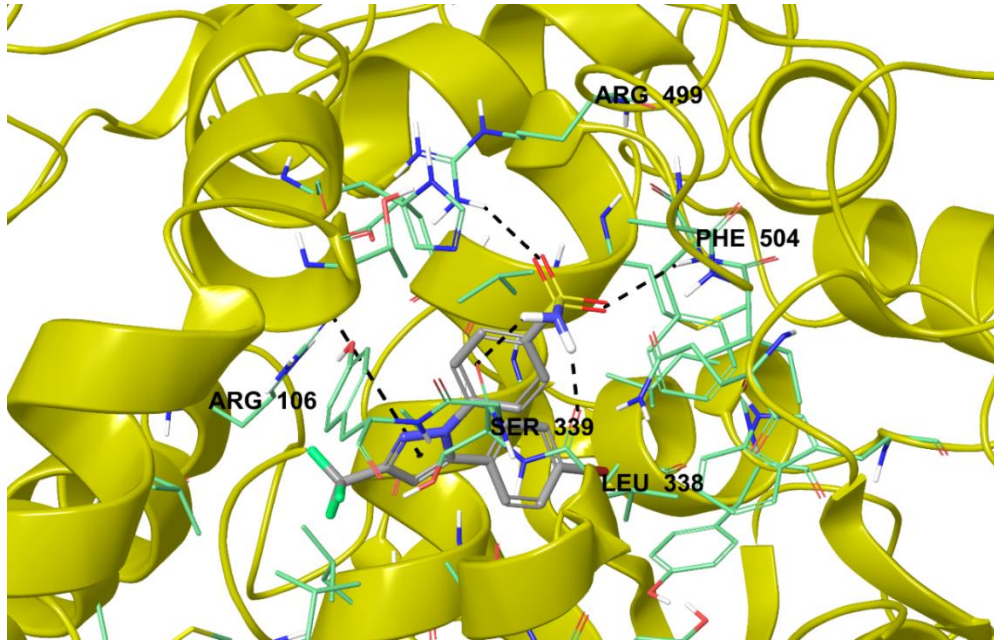
Şekil 5.108. Selekoksibin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)



Şekil 5.109. Selekoksibin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)



Şekil 5.110. SC558'in COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)



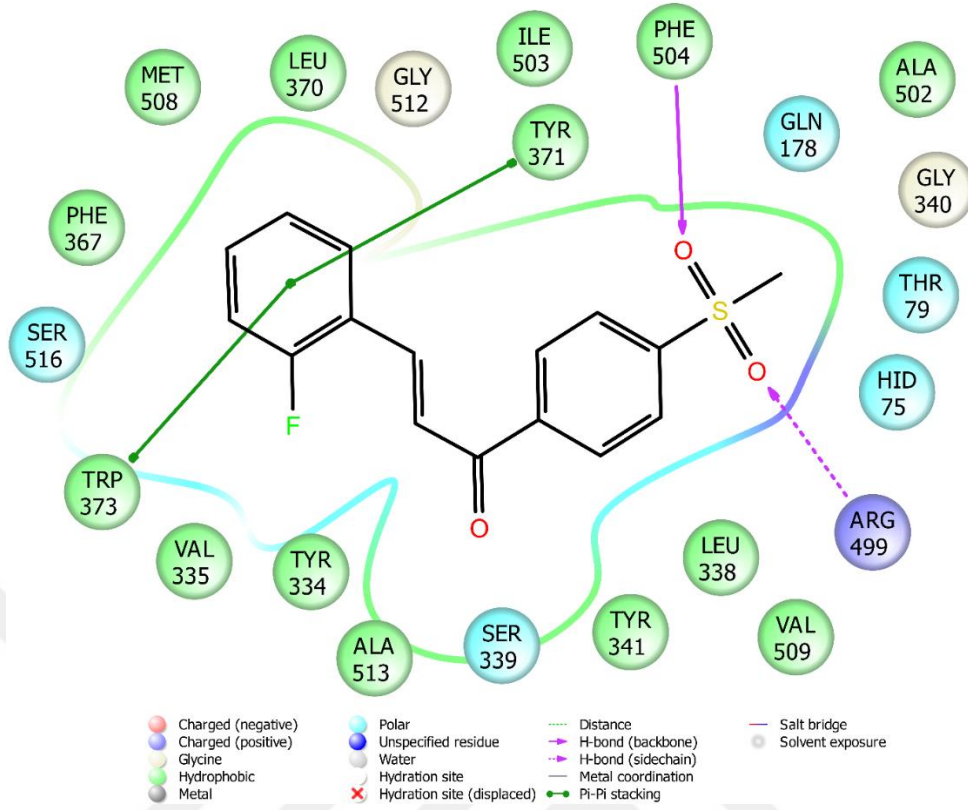
Şekil 5.111. SC558'in COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen ve COX-2 enzimine karşı etkili olarak bulunan **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** kodlu bileşiklerin iki ve üç boyutlu etkileşim pozları sırasıyla Şekil 5.112, Şekil 5.113, Şekil 5.114, Şekil 5.115, Şekil 5.116, Şekil 5.117, Şekil 5.118, Şekil 5.119, Şekil 5.120, Şekil 5.121, Şekil 5.122, Şekil 5.123, Şekil 5.124, Şekil 5.125, Şekil 5.126 ve Şekil 5.127’de verilmiştir. İlgili bileşiklerin yapılarında selekoksib ve SC558’te yer alan sülfonamid yerine metilsülfonil grubu yer almaktadır. Bu grubun sülfonamitte bahsedilen Arg499 ve Phe504 amino asitleriyle olan hidrojen bağı etkileşimleri söz konusu bileşiklerin tümünde aynı şekilde gözlenmiştir. Dolayısıyla, **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** kodlu bileşiklerin COX-2 selektif yan cebe referans bileşiklerde olduğu gibi yerleştiği ve böylelikle seçici bir etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

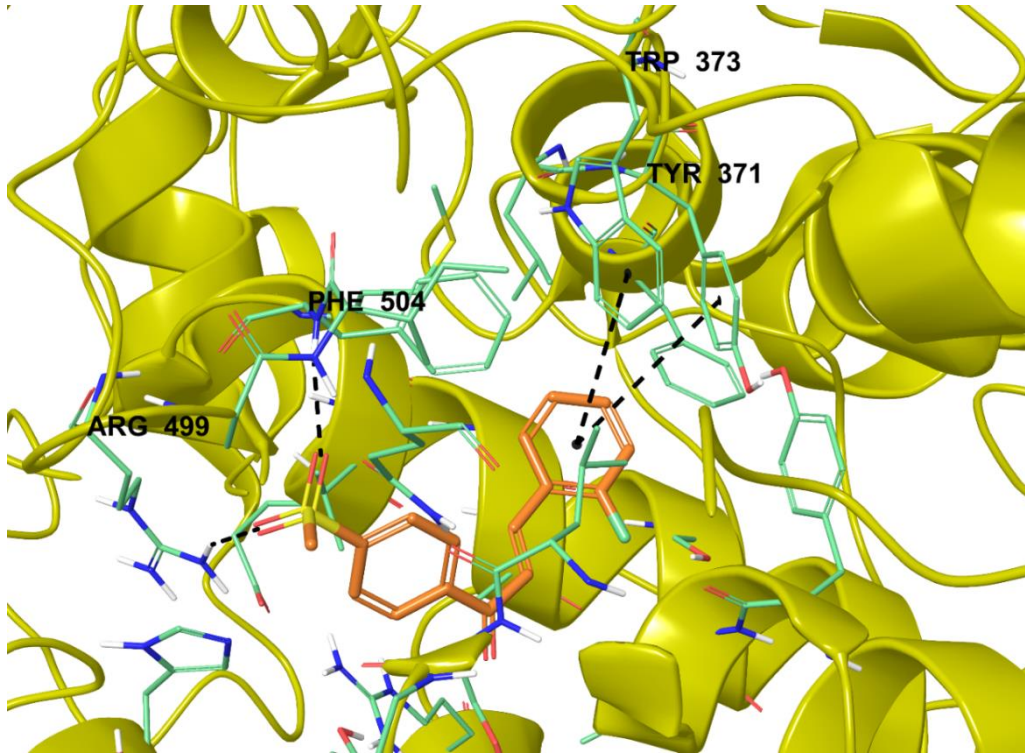
Yapıda yer alan metilsülfonil grubunun Arg499 ve Phe504 amino asitleriyle olan ortak etkileşimleri haricinde söz konusu bileşiklerde farklı etkileşimler tespit edilmiştir. Bu durumun aktivitede gözlenen değişen oranlardaki inhibisyon profiline neden olduğu düşünülmektedir. Bileşikler arasında yapıda klor sübstitüe fenil halkası içeren türevlerin diğer bileşiklere oranla daha güçlü enzim aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Bu duruma en büyük katkının halkaya ikinci konumdan sübstitüe olan klor atomunun yaptığı halojen bağının olduğu moleküler docking çalışmalarında belirlenmiştir. Bileşik **3e**, **3f** ve **3h**’de fenil halkasının ikinci konumunda bulunan klor atomu Met508’in karbonili ve Ser516’nın hidroksili ile halojen bağları oluşturmuştur. Bu üç bileşik arasında **3f** ve **3h**, **3e**’den farklı olarak yapıda bulunan fenil halkaları üzerinden  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri göstermektedir. **3f** kodlu bileşikte metilsülfonile komşu olan fenil halkası Tyr341’in fenili ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi kurmaktadır. Bileşik **3h**’de ise yapının sonunda yer alan 2-Cl-6-F-fenil halkası hem Try371 hem de Trp373’ün fenil halkalarıyla  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi oluşturmaktadır.

Gözlenen bu ilave etkileşimler bileşik **3f** ve **3h**’nin diğer bileşiklere oranla gösterdikleri yüksek inhibisyon profilini açıklamaktadır.

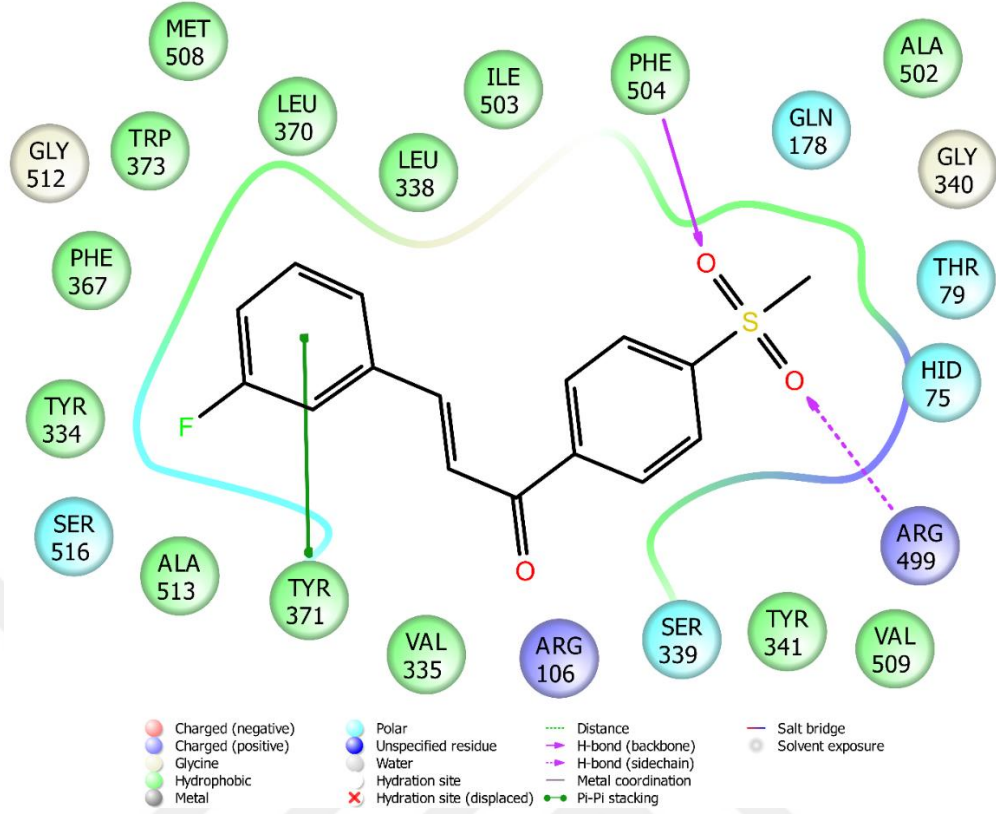
Bileşik **3g**, **3d** ve **3i**’de metilsülfonil grubuna komşu fenil halkası Tyr341’in fenili ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi kurmaktadır. Bileşik **3i**’de ayrıca fenile bağlı metilendioksi Tyr371’in fenili ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi oluşturmaktadır. Aynı etkileşim bileşik **3a** ve **3b**’de 2-F ve 3-F fenil halkaları üzerinden gözlenmiştir. Bileşik **3a**’da tespit edilen diğer bir  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi ise 2-F-fenil halkası ile Trp373’ün fenil halkası arasında belirlenmiştir.



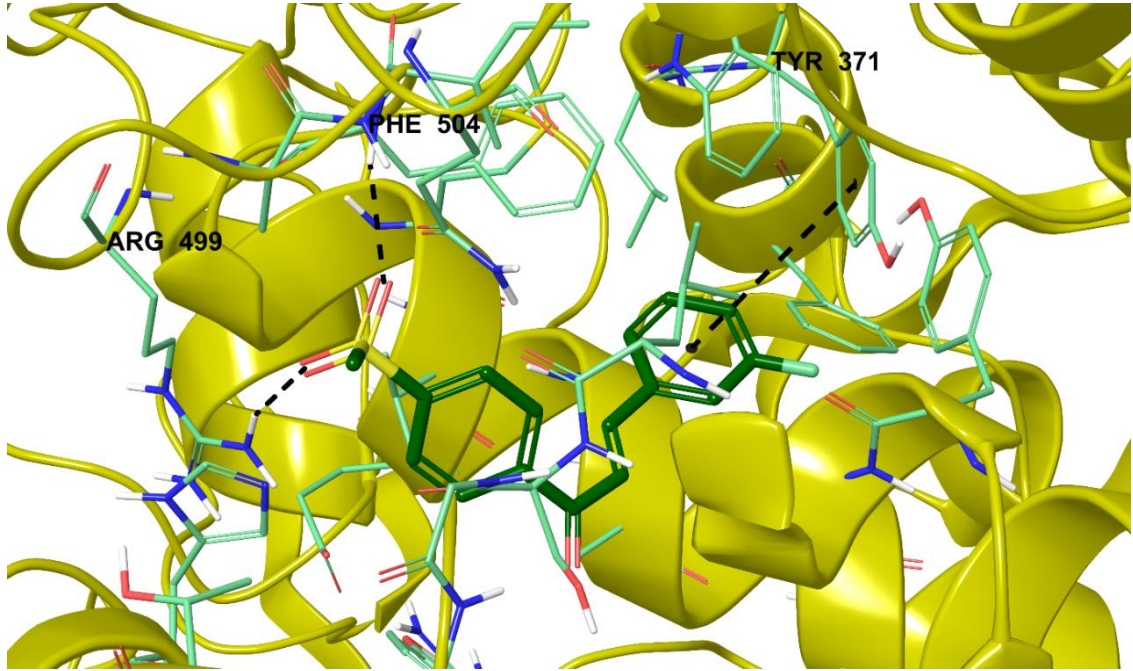
Şekil 5.112. Bileşik 3a'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



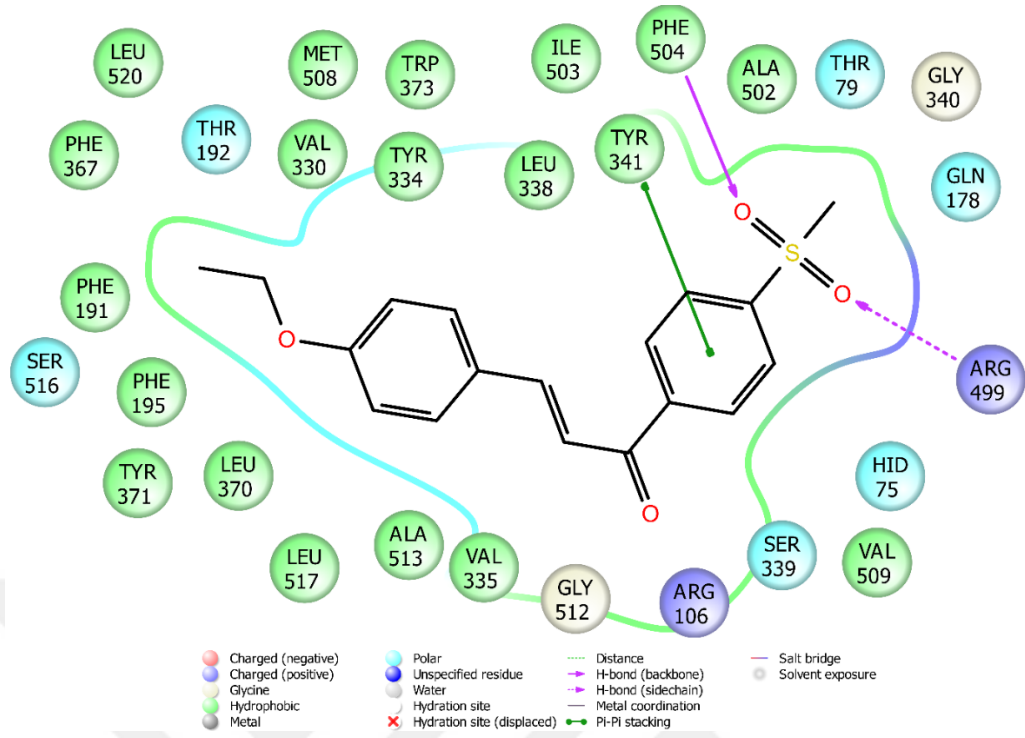
Şekil 5.113. Bileşik 3a'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



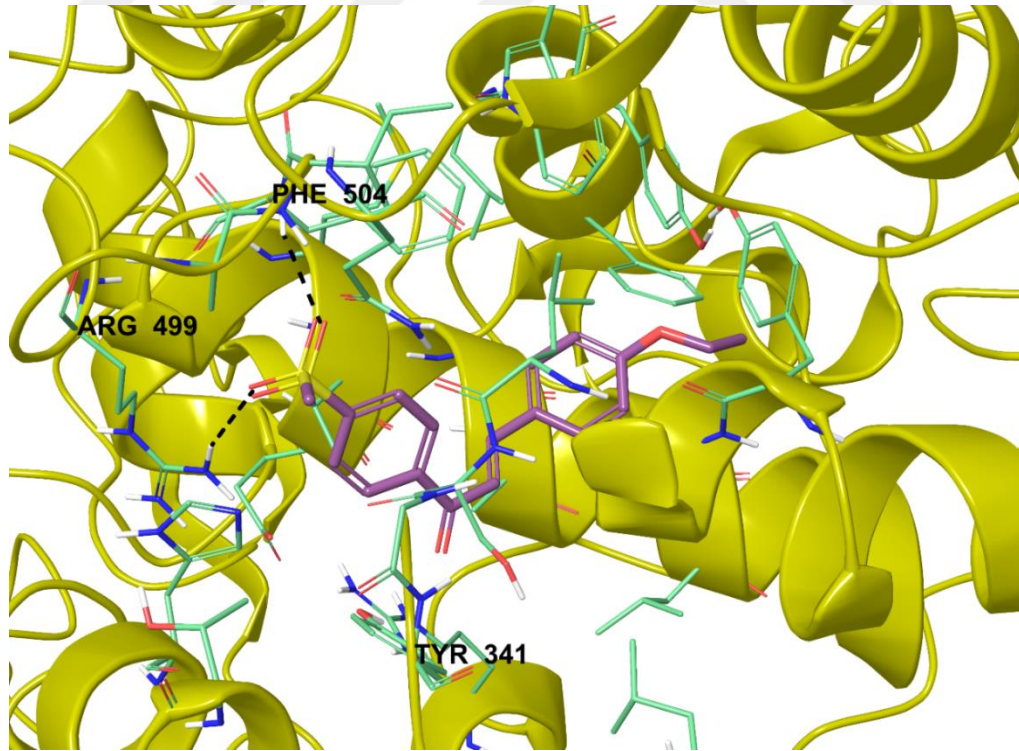
Şekil 5.114. Bileşik **3b**'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



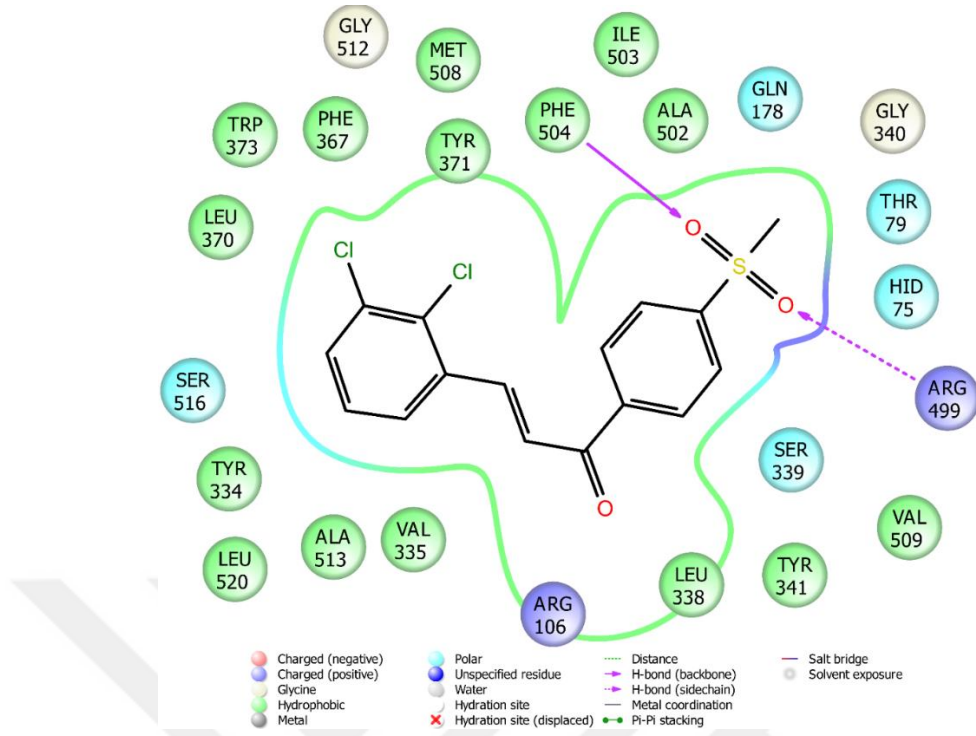
Şekil 5.115. Bileşik **3b**'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



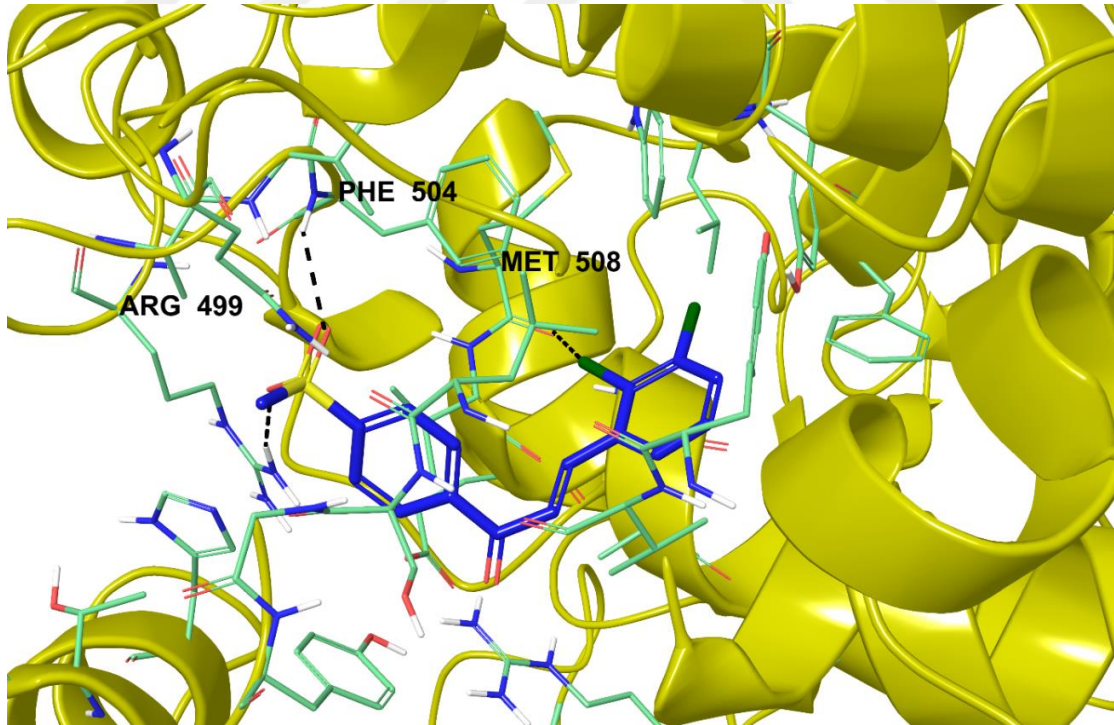
Şekil 5.116. Bileşik 3d'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)



Şekil 5.117. Bileşik 3d'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)

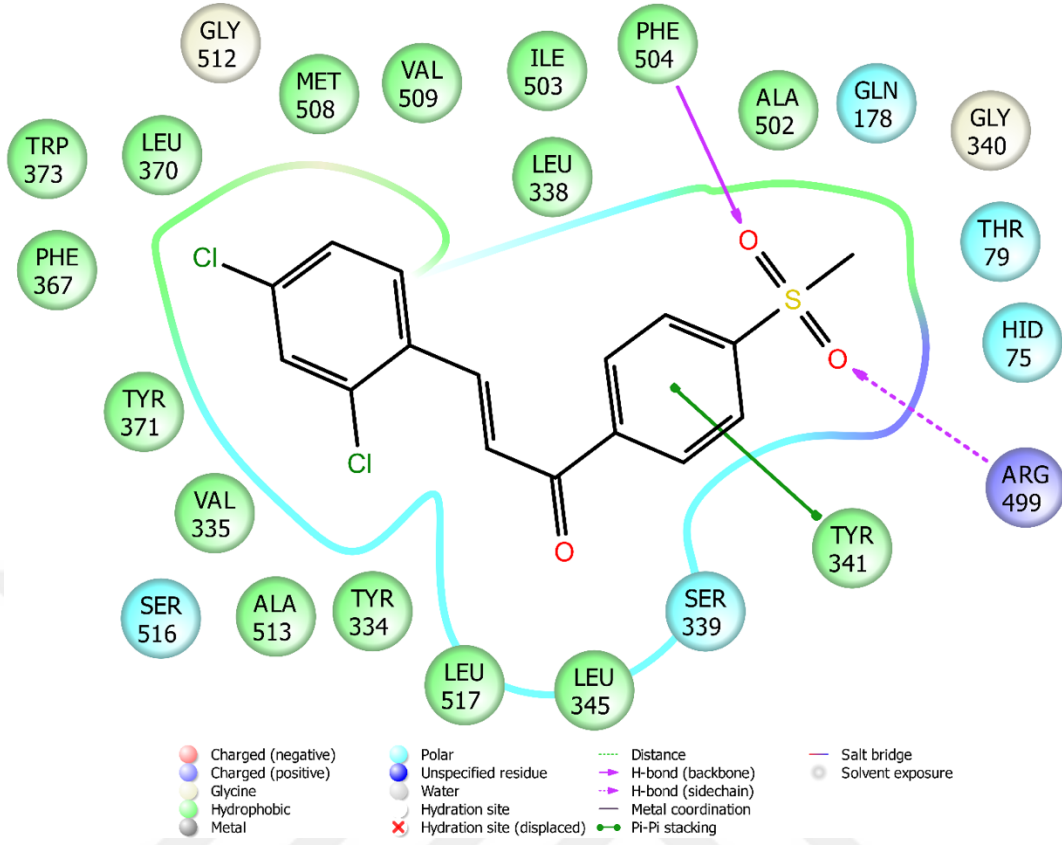


**Şekil 5.118.** Bileşik 3e'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)

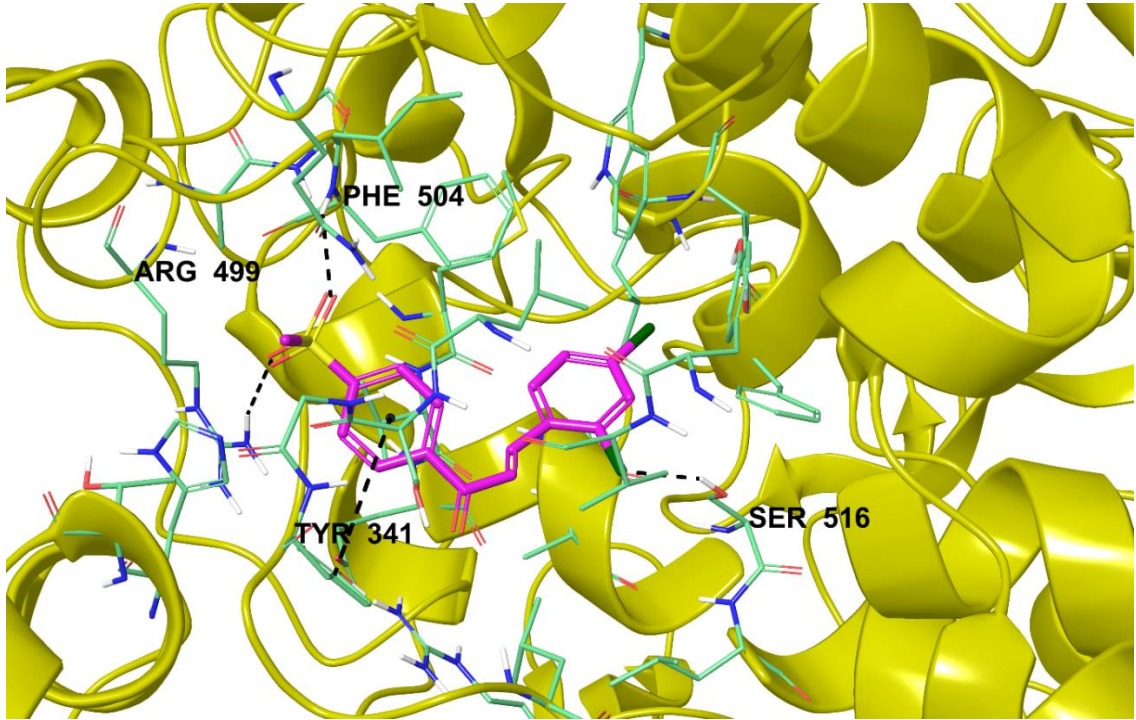


**Şekil 5.119.** Bileşik 3e'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)

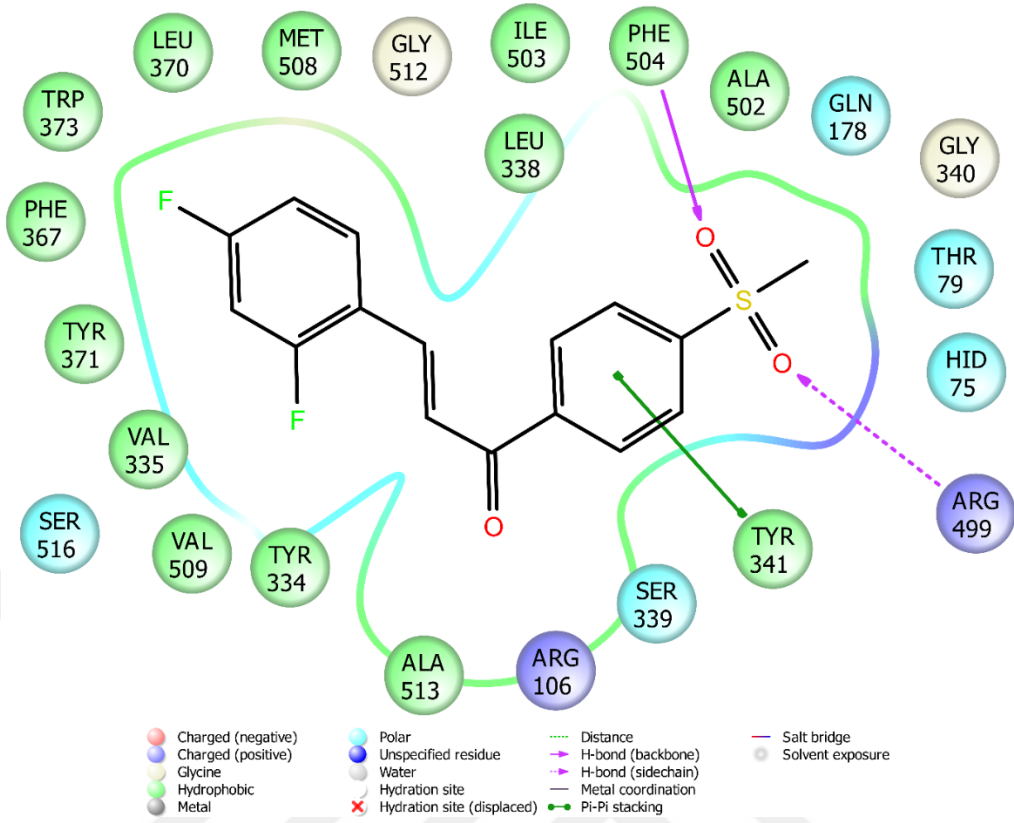




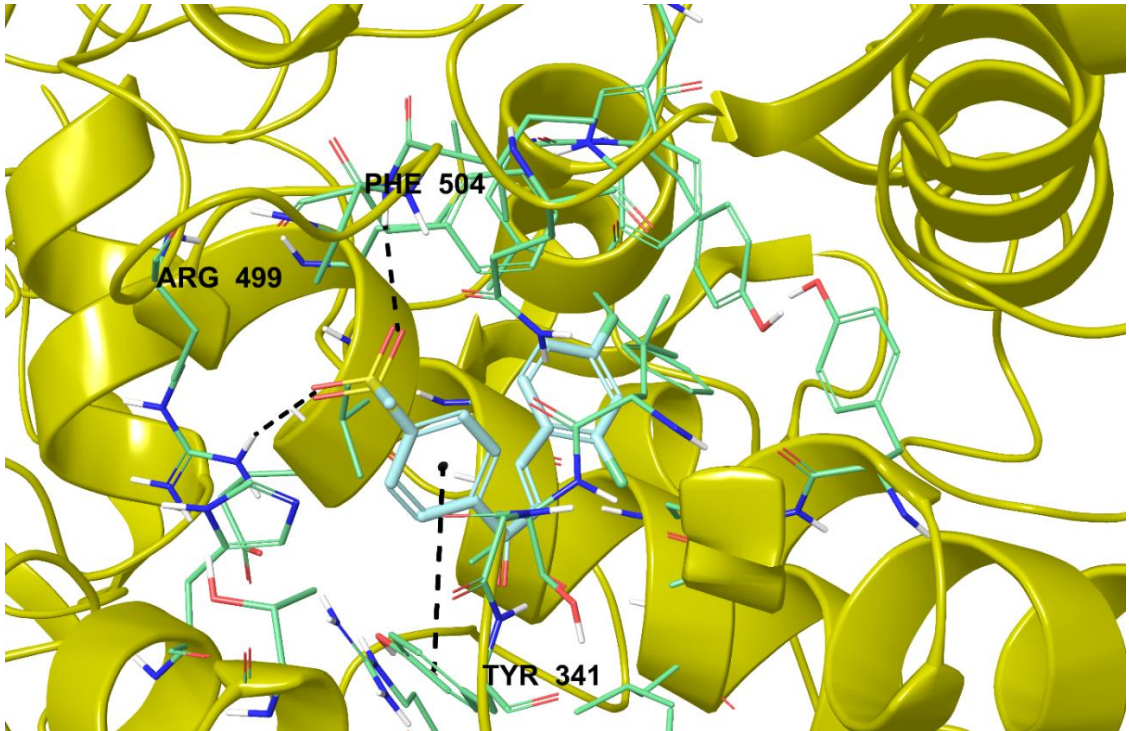
Şekil 5.120. Bileşik 3f'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



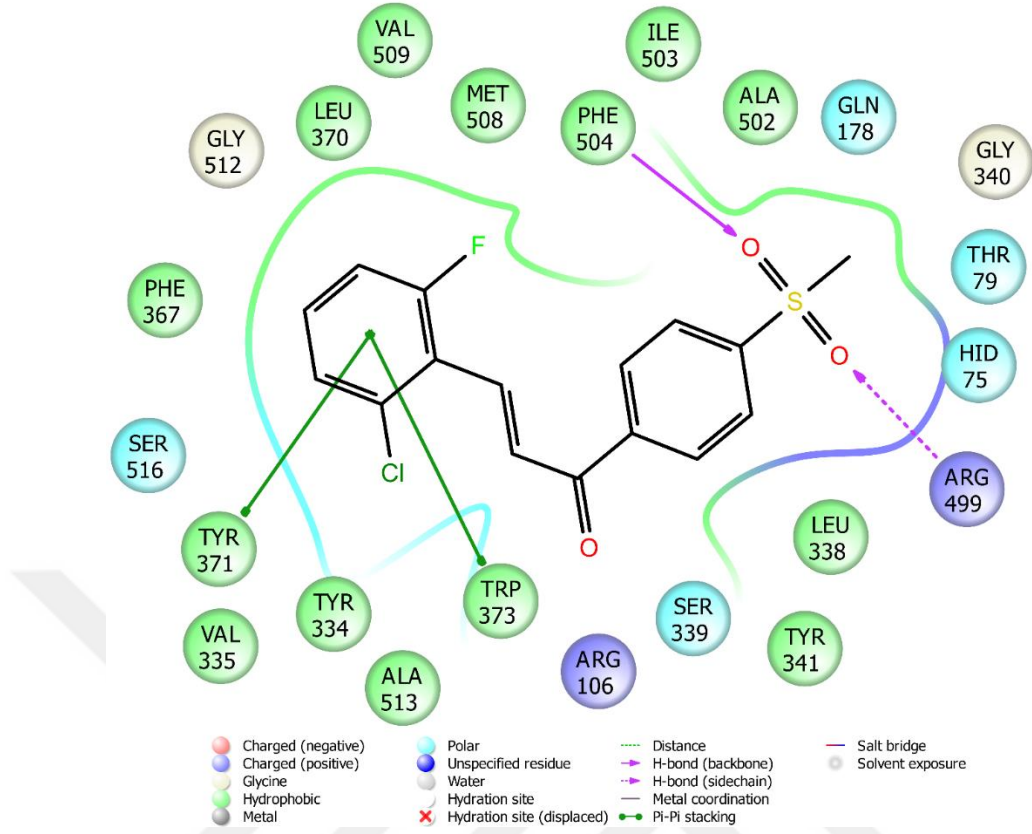
Şekil 5.121. Bileşik 3f'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



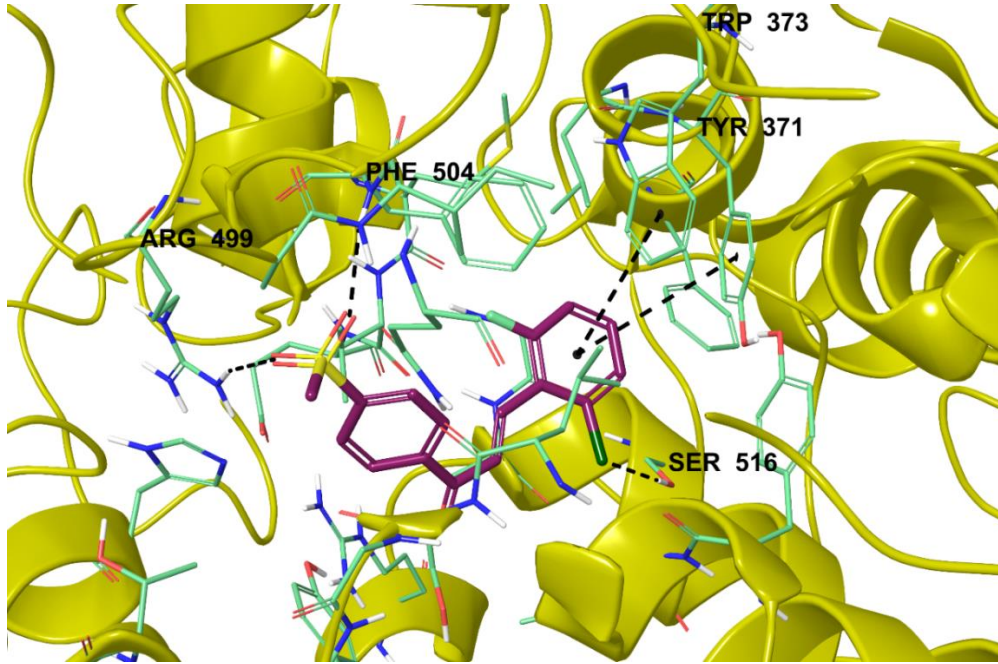
Şekil 5.122. Bileşik 3g'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



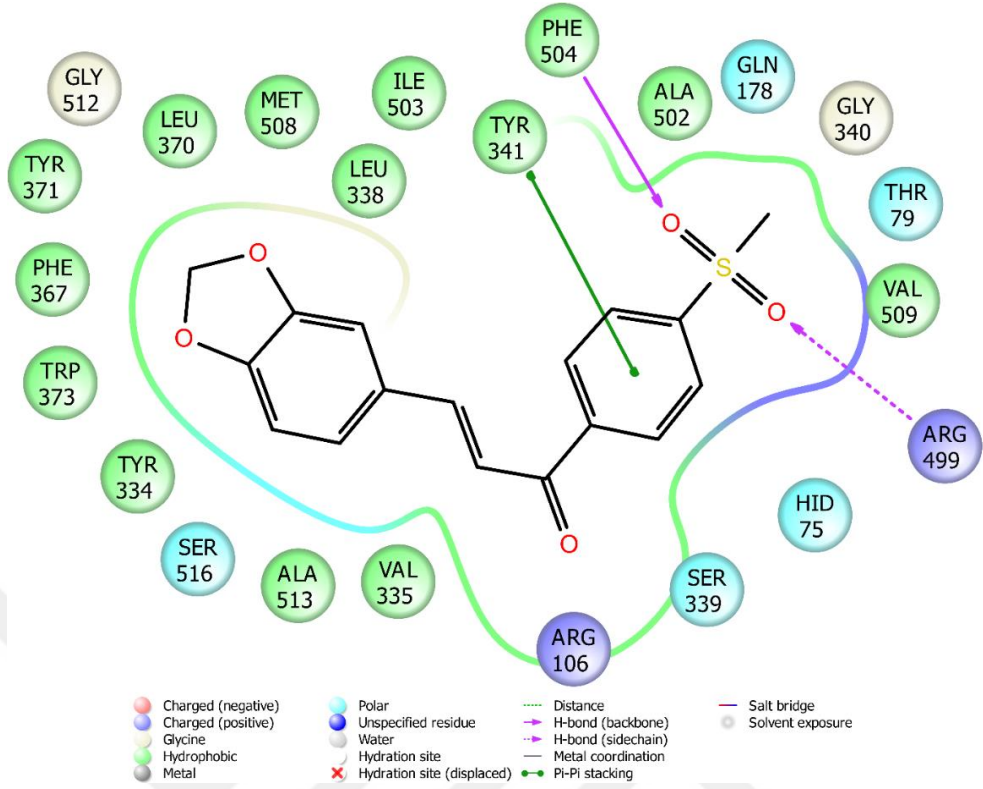
Şekil 5.123. Bileşik 3g'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



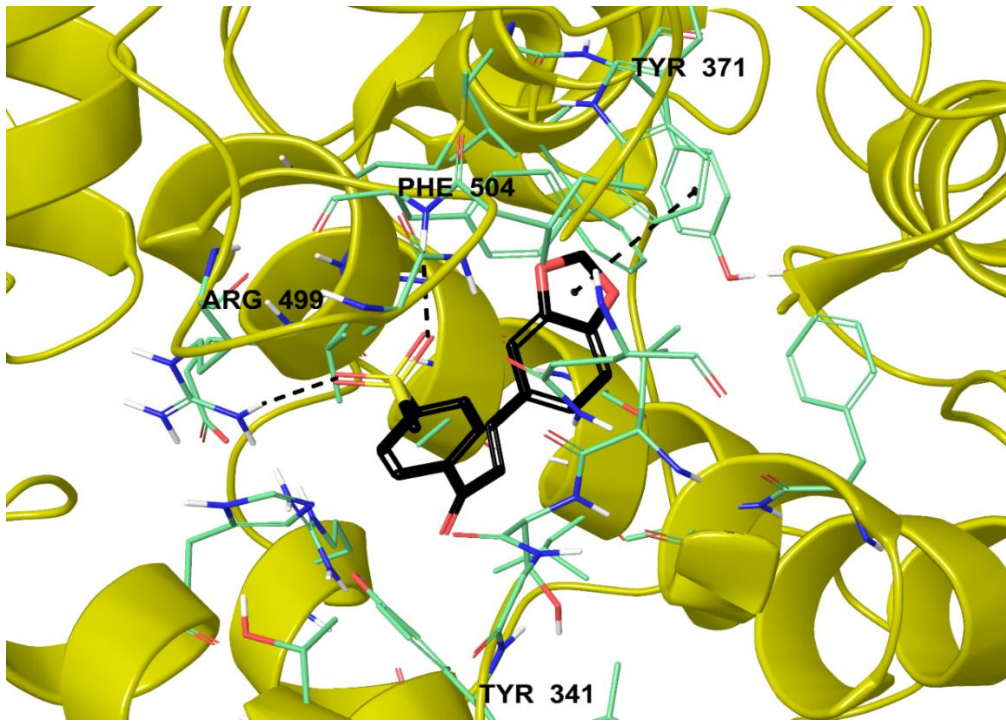
Şekil 5.124. Bileşik 3h'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



Şekil 5.125. Bileşik 3h'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)

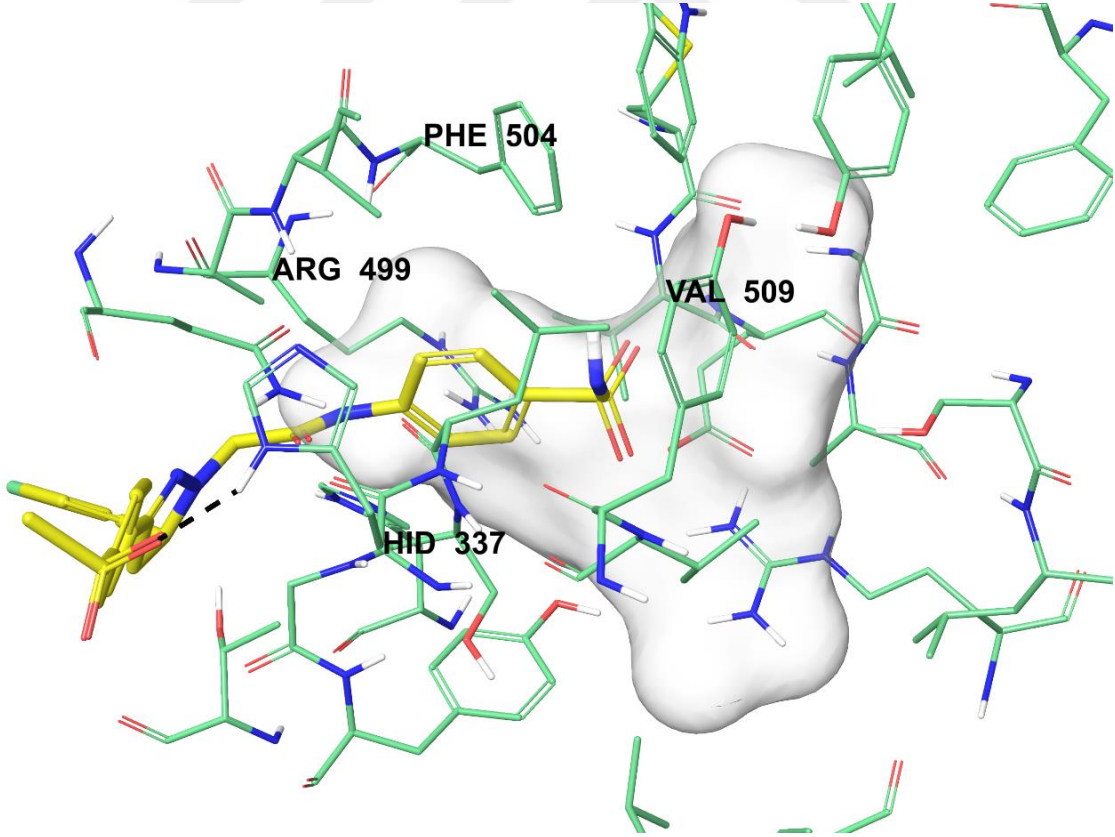


Şekil 5.126. Bileşik 3i'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)



Şekil 5.127. Bileşik 3i'nin COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LNI)

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen ve yapılarında pirazolin halkası taşıyan **4a-4i** kodlu bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı önemli bir aktivite göstermedikleri bulunmuştur. Bu durumun sebebini moleküler docking çalışması ile açıklayabilmek için **4a** kodlu bileşik docking çalışmalarına dahil edilmiştir. Bu bileşiğe ait üç boyutlu etkileşim pozunu **Şekil 5.128**'de verilmiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi yapının büyük olması sebebiyle COX-2 enzim aktif bölgesindeki hidrofobik kanala ve spesifik yan cebe çok uygun şekilde yerleşmediği görülmektedir. Gözlenen tek etkileşim yapıdaki metilsülfonilde yer alan oksijen atomu ile His337'nin amino grubu arasındaki hidrojen bağıdır. Yukarıda selekoksib, SC558 ve diğer bileşiklerde bahsedilen sülfonamid ve metilsülfonil gruplarına ait etkileşimler bu bileşikte gözlenmemiştir. Dolayısıyla selektif yan cebe bileşiğin yerleşmediği de görülmektedir. Elde edilen bu docking verileri doğrultusunda, pirazolin halkası taşıyan türevlerin COX-2 enzim aktif bölgesiyle istenildiği gibi bağlanma noktaları oluşturamadığı ve *in vitro* olarak da etkili olmadıkları tespit edilmiştir.



**Şekil 5.128.** Bileşik **4a**'nın COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü (PDB Kodu: 3LN1)

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yeni şalkon türevleri (**3a-3i**) ve bunlardan hareketle pirazolin türevleri (**4a-4i**) sentezlenmiş, bileşikler siklooksijenaz inhibitörleri olarak incelenmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HRMS ve 2D-NMR spektroskopisi yöntemleri ile kanıtlanmıştır. Aktivite sonuçlarına göre, serideki bileşiklerden hiçbiri COX-1 enzimi üzerinde önemli bir inhibisyon göstermezken, bazı bileşikler COX-2 enzimi üzerinde referans ilaçlarla kıyaslanabilir derecede inhibisyon sergilemişlerdir. COX-2 enzimi üzerinde şalkon türevlerinin (**3a-3i**), pirazolin türevlerine (**4a-4i**) göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Şalkon türevlerinden 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on (**3e**), 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2,4-diklorofenil)prop-2-en-1-on (**3f**) ve 1-[4-(metilsülfonil)fenil]-3-(2-kloro-6-florofenil)prop-2-en-1-on (**3h**) bileşiklerinin sırasıyla 0,2133 µM, 0,1933 µM ve 0,1838 µM IC<sub>50</sub> değerleri ile serinin en aktif COX-2 inhibitörleri olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin COX-2 inhibitör aktivitesinin referans ilaçlardan selekoksib (IC<sub>50</sub>= 0,1205 µM) ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu, ibuprofen (IC<sub>50</sub>= 5,3274 µM) ve nimesuliden (IC<sub>50</sub>= 1,6838 µM) ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

*In vitro* deneyler sonucunda öne çıkan bileşiklerin bu etkilerini desteklemek amacıyla yapılan moleküler docking çalışmasına göre bileşikler **3a**, **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** ve **3i** referans ilaçlar selekoksib ve SC558 gibi, COX-2 enzimine özgü hidrofilik spesifik yan cebe yerleşmektedir. Elde edilen bu bulgu, bu bileşiklerin COX-2 enzimine COX-1'den daha fazla inhibisyon göstermelerini açıklayabilmektedir. Bileşiklerin inhibisyon derecelerine bakıldığında, disüstitüe türevlerin monosüstitüe türevlere göre daha aktif olduğu görülmektedir. Ayrıca, fenil halkasında klor süstitüenti taşıyan bileşiklerin (**3e**, **3f** ve **3h**) diğerlerine göre daha aktif olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonucun, klor atomunun COX-2 aktif bölgesinde bulunan Met508'in karbonili ve Ser516'nın hidroksili ile halojen bağları oluşturması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bileşikler **3f** ve **3h**'de **3e**'den farklı olarak fenil halkasının π-π etkileşimi göstermesi bu bileşiklerin **3e**'den daha etkili olmasını desteklemektedir. Flor süstitüentinin ikinci konumda bulunması (**3a**), üçüncü konumda bulunmasına (**3b**) göre aktivite açısından daha yararlıdır. Üçüncü konumda süstitüent olarak fenoksi grubunun bulunması aktiviteyi yok etmektedir.

Yapılan tüm çalışmalar sonucunda, sentezlenen şalkon türevi bileşiklerin çoğunluğunun COX-2 enzimi üzerinde inhibitör etkili olduğu belirlenmiş ve bu etkileri moleküler docking çalışması ile desteklenmiştir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda,

sentezlenen şalkon bileşiklerinden etkili çıkan türevlerde bulunan elektronegatif klor ve flor gibi süstitüentleri taşıyan yeni bileşiklerin sentezleri ve selektif COX-2 inhibisyonu ile beraber enflamasyonda rol alan sPLA<sub>2</sub>-V, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi mediyatörlerin salınımı üzerine inhibisyon etkilerinin incelemesi planlanmaktadır.



## KAYNAKÇA

- [1] Roy, S., Bagchi, D., Raychaudhuri, S.P. (2012). *Chronic Inflammation : Molecular Pathophysiology, Nutritional and Therapeutic Interventions*. Baton Rouge, UNITED STATES: CRC Press LLC.
- [2] Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erol, D.D., Erdoğan, H., Ertan, M., Gökhan Kelekçi, N., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2013). *Farmasötik Kimya*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- [3] Kalgutkar, A.S., Zhao, Z. (2001). Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents. *Curr Drug Targets*, 2 (1), 79-106.
- [4] Dannhardt, G., Kiefer, W. (2001). Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects. *Eur J Med Chem*, 36 (2), 109-126.
- [5] Howardell, M.J. (2006). *Cox-2 Inhibitor Research*. Hauppauge, UNITED STATES: Nova Science Publishers, Incorporated.
- [6] Morita, I., Schindler, M., Regier, M.K., Otto, J.C., Hori, T., DeWitt, D.L., Smith, W.L. (1995). Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem*, 270 (18), 10902-10908.
- [7] Charlier, C., Michaux, C. (2003). Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem*, 38 (7-8), 645-659.
- [8] Osiri, M., Moreland, L.W. (1999). Specific Cyclooxygenase 2 Inhibitors: A New Choice of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. *Arthritis Rheum*, 12 (5), 351-362.
- [9] Bertolini, A., Ottani, A., Sandrini, M. (2001). Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res*, 44 (6), 437-450.
- [10] Adak, S. (2007). *Bazı 5-kloro-6-(tiyazol-4-İl)-2-okso-3H-benzotiyazol türevlerinin sentezi ve cox inhibitör etkileri üzerinde çalışmalar*. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [11] van Ryn, J., Trummelitz, G., Pairet, M. (2000). COX-2 selectivity and inflammatory processes. *Curr Med Chem*, 7 (11), 1145-1161.
- [12] Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D.L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by



- acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 (21), 13926-13931.
- [13] Eren, G. (2008). *Diaryl heterosiklik yapıda siklooksijenaz inhibitörü olabilecek bileşiklerin sentezi ve in vitro inhibitör etki tayinleri üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [14] Shahapurkar, S., Pandya, T., Kawathekar, N., Chaturvedi, S.C. (2004). Quantitative structure activity relationship studies of diaryl furanones as selective COX-2 inhibitors. *Eur J Med Chem*, 39 (4), 383-388.
- [15] Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A., Vane, J.R. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (13), 7563-7568.
- [16] Cankara, Ş. (2007): *Bazı 6-(tiyazol-4-il)-2-okso-3H-benzoksazol türevlerinin sentezi ve siklooksijenaz inhibitör etkileri üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [17] Konstantinopoulos, P.A., Lehmann, D.F. (2005). The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol*, 45 (7), 742-750.
- [18] Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem Rev*, 117 (12), 7762-7810.
- [19] Gaonkar, S.L., Vignesh, U.N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Res Chem Intermediat*, 43 (11), 6043-6077.
- [20] Mahapatra, D.K., Bharti, S.K., Asati, V. (2017). Chalcone Derivatives: Anti-inflammatory Potential and Molecular Targets Perspectives. *Curr Top Med Chem*, 17 (28), 3146-3169.
- [21] Prasad, Y.R., Rao, A.L., Rambabu, R. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *E-J Chem*, 5 (3), 461-466.
- [22] Babu, A.K., Selvaraju, K. (2018). Synthesis and Characterization of Some Novel Chalcone Derivatives. *Rasayan J Chem*, 11 (4), 1501-1505.
- [23] Vogel, S., Barbic, M., Jurgenliemk, G., Heilmann, J. (2010). Synthesis, cytotoxicity, anti-oxidative and anti-inflammatory activity of chalcones and influence of A-ring modifications on the pharmacological effect. *Eur J Med Chem*, 45 (6), 2206-2213.

- [24] Liu, M., Wilairat, P., Go, M.L. (2001). Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones [corrected]: structure-activity relationship analysis. *J Med Chem*, 44 (25), 4443-4452.
- [25] Syam, S., Abdelwahab, S.I., Al-Mamary, M.A., Mohan, S. (2012). Synthesis of chalcones with anticancer activities. *Molecules*, 17 (6), 6179-6195.
- [26] Trivedi, J.C., Bariwal, J.B., Upadhyay, K.D., Naliapara, Y.T., Joshi, S.K., Pannecouque, C.C., De Clercq, E., Shah, A.K. (2007). Improved and rapid synthesis of new coumarinyl chalcone derivatives and their antiviral activity. *Tetrahedron Lett*, 48 (48), 8472-8474.
- [27] Lin, Y.M., Zhou, Y., Flavin, M.T., Zhou, L.M., Nie, W., Chen, F.C. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-Tuberculosis agents. *Bioorg Med Chem*, 10 (8), 2795-2802.
- [28] Bonesi, M., Loizzo, M.R., Statti, G.A., Michel, S., Tillequin, F., Menichini, F. (2010). The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (6), 1990-1993.
- [29] Zhao, L.M., Jin, H.S., Sun, L.P., Piao, H.R., Quan, Z.S. (2005). Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 15 (22), 5027-5029.
- [30] Claisen, L., Claparède, A. (1881). Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Ber Dtsch Chem Ges*, 14 (2), 2460-2468.
- [31] Nielsen, A.T., Houlihan, W.J. (2004). The aldol condensation. *Org React*, 16, 1-438.
- [32] Szell, T., Eastham, A.M., Sipos, G. (1964). New Nitrochalcones. Vii. *Can J Chem*, 42 (11), 2417-2423.
- [33] Narender, T., Papi Reddy, K. (2007). A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett*, 48 (18), 3177-3180.
- [34] Iranpoor, N., Kazemi, F. (1998). RuCl<sub>3</sub> catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones. *Tetrahedron*, 54 (32), 9475-9480.
- [35] Calloway, N.O., Green, L.D. (1937). Reactions in the presence of metallic halides. I.  $\beta$ -unsaturated ketone formation as a side reaction in Friedel—Crafts acylations. *J Am Chem Soc*, 59 (5), 809-811.

- [36] Rateb, N.M., Zohdi, H.F. (2009). Atom-efficient, solvent-free, green synthesis of chalcones by grinding. *Synth Commun*, 39 (15), 2789-2794.
- [37] Kakati, D., Sarma, J.C. (2011). Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chem Cent J*, 5, 8.
- [38] Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett*, 44 (28), 5359-5363.
- [39] Buszek, K.R., Brown, N. (2007). N-vinylpyridinium and -ammonium tetrafluoroborate salts: new electrophilic coupling partners for Pd(0)-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions. *Org Lett*, 9 (4), 707-710.
- [40] Braun, R.U., Ansorge, M., Muller, T.J. (2006). Coupling-isomerization synthesis of chalcones. *Chemistry*, 12 (35), 9081-9094.
- [41] Heck, R.F., Nolley, J.P. (1972). Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J Org Chem*, 37 (14), 2320-2322.
- [42] Wu, X.-F., Neumann, H., Beller, M. (2010). Palladium-catalyzed coupling reactions: carbonylative heck reactions to give chalcones. *Angew Chem Int Ed*, 49 (31), 5284-5288.
- [43] Xu, C., Chen, G., Huang, X. (1995). Chalcones by the wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation. *Org Prep Proced Int*, 27 (5), 559-561.
- [44] Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V.D., Srivastava, S. (2010). Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron*, 66 (48), 9445-9449.
- [45] Nielsen, M., Jacobsen, C.B., Holub, N., Paixão, M.W., Jørgensen, K.A. (2010). Asymmetric organocatalysis with sulfones. *Angew Chem Int Ed*, 49 (15), 2668-2679.
- [46] Al-Masum, M., Ng, E., Wai, M.C. (2011). Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides—a one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Lett*, 52 (9), 1008-1010.
- [47] Weaver, J.D., Recio, A., 3rd, Grenning, A.J., Tunge, J.A. (2011). Transition metal-catalyzed decarboxylative allylation and benzylation reactions. *Chem Rev*, 111 (3), 1846-1913.
- [48] Zhang, N., Yang, D., Wei, W., Yuan, L., Nie, F., Tian, L., Wang, H. (2015). Silver-catalyzed double-decarboxylative cross-coupling of alpha-keto acids with cinnamic acids in water: a strategy for the preparation of chalcones. *J Org Chem*, 80 (6), 3258-3263.

- [49] Zhou, J., Wu, G., Zhang, M., Jie, X., Su, W. (2012). Pd-catalyzed cross-coupling of aryl carboxylic acids with propiophenones through a combination of decarboxylation and dehydrogenation. *Chemistry*, 18 (26), 8032-8036.
- [50] Bohm, B.A. (1998). *Introduction to flavonoids*. Harwood Academic Publishers.
- [51] Obara, H., Takahashi, H. (1967). The photochemical Fries Rearrangement of phenyl cinnamate. *Bull Chem Soc Jpn*, 40 (4), 1012-1012.
- [52] Yoshizawa, K., Shioiri, T. (2006). Convenient stereoselective synthesis of (Z)-chalcone derivatives from 1,3-diaryl-2-propynyl silyl ethers. *Tetrahedron Lett*, 47 (28), 4943-4945.
- [53] Rueping, M., Bootwicha, T., Baars, H., Sugiono, E. (2011). Continuous-flow hydration–condensation reaction: Synthesis of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones from alkynes and aldehydes by using a heterogeneous solid acid catalyst. *Beilstein J Org Chem*, 7 (1), 1680-1687.
- [54] Raval, A.A., Shah, N.M. (1957). Chalcones and related compounds derived from 2-hydroxy-5-acetaminoacetophenone II. flavones and flavonols. *J Org Chem*, 22 (3), 304-306.
- [55] Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M.L., Piro, O.E., Castellano, E.E., Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., de Cerain, A.L., Sagraera, G., Seoane, G., Cerecetto, H., Gonzalez, M. (2007). Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: biological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorg Med Chem*, 15 (10), 3356-3367.
- [56] Bernini, R., Mincione, E., Coratti, A., Fabrizi, G., Battistuzzi, G. (2004). Epoxidation of chromones and flavonoids in ionic liquids. *Tetrahedron*, 60 (4), 967-971.
- [57] Nowakowska, Z., Kedzia, B., Schroeder, G. (2008). Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *Eur J Med Chem*, 43 (4), 707-713.
- [58] Li, H., Song, J., Deng, L. (2009). Catalytic enantioselective conjugate additions with  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated sulfones. *Tetrahedron*, 65 (16), 3139-3148.
- [59] Moccia, M., Fini, F., Scagnetti, M., Adamo, M.F. (2011). Catalytic enantioselective addition of sodium bisulfite to chalcones. *Angew Chem Int Ed Engl*, 50 (30), 6893-6895.

- [60] Wei, J.F., Chen, Z.G., Lei, W., Zhang, L.H., Wang, M.Z., Shi, X.Y., Li, R.T. (2009). Silicon powder: the first nonmetal elemental catalyst for aminobromination of olefins with TsNH<sub>2</sub> and NBS. *Org Lett*, 11 (18), 4216-4219.
- [61] Agostinho, M., Kobayashi, S. (2008). Strontium-catalyzed highly enantioselective Michael additions of malonates to enones. *J Am Chem Soc*, 130 (8), 2430-2431.
- [62] Su, Z., Lee, H.W., Kim, C.K. (2011). Theoretical investigation on mechanism of asymmetric Michael addition of malononitrile to chalcones catalyzed by Cinchona alkaloid aluminium(III) complex. *Org Biomol Chem*, 9 (18), 6402-6409.
- [63] Prakash, O., Kumar, A., Sadana, A., Prakash, R., Singh, S.P., Claramunt, R.M., Sanz, D., Alkorta, I., Elguero, J. (2005). Study of the reaction of chalcone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol: synthesis and structure of 1,5-benzothiazepines and 1,4-benzothiazines. *Tetrahedron*, 61 (27), 6642-6651.
- [64] Nielsen, S.F., Kharazmi, A., Christensen, S.B. (1998). Modifications of the  $\alpha,\beta$ -double bond in chalcones only marginally affect the antiprotozoal activities. *Bioorg Med Chem*, 6 (7), 937-945.
- [65] Kamakshi, R., Reddy, B.S.R. (2008). Synthesis of chalcone-based fluorescent polymers: Diels-Alder reaction of chalcones and their polymerization through ROMP. *J Polym Sci Pol Chem*, 46 (4), 1521-1531.
- [66] Mebi, C.A., Nair, R.P., Frost, B.J. (2007). pH-Dependent selective transfer hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyls in aqueous media utilizing half-sandwich ruthenium(II) complexes. *Organometallics*, 26 (2), 429-438.
- [67] Zarghi, A., Arfaee, S., Rao, P.N., Knaus, E.E. (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 (8), 2600-2605.
- [68] Araico, A., Terencio, M.C., Alcaraz, M.J., Dominguez, J.N., Leon, C., Ferrandiz, M.L. (2006). Phenylsulphonyl urenyl chalcone derivatives as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *Life Sci*, 78 (25), 2911-2918.
- [69] Bandgar, B.P., Patil, S.A., Gacche, R.N., Korbadi, B.L., Hote, B.S., Kinkar, S.N., Jalde, S.S. (2010). Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (2), 730-733.

- [70] Arfaie, S., Zarghi, A. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of new (*E*)- and (*Z*)-1,2,3-triaryl-2-propen-1-ones as selective COX-2 inhibitors. *Eur J Med Chem*, 45 (9), 4013-4017.
- [71] Nyandoro, S., Nkunya, M., Josepha, C., Odalo, J., Sattler, I. (2012). New glucopyranosylglyceryl-*N*-octenyl adipate and bioactivity of retro and condensed chalcones from *Toussaintia Orientalis*. *Tanz J Sci*, 38 (3), 108-126.
- [72] Syed Nasir Abbas, B. (2012). Synthesis and evaluation of chalcone analogues and pyrimidines as cyclooxygenase (COX) inhibitors. *Afr J Pharm Pharmacol*, 6 (14), 1064-1068.
- [73] Bandgar, B.P., Hote, B.S., Dhole, N.A., Gacche, R.N. (2011). Synthesis and biological evaluation of novel series of chalcone derivatives as inhibitors of cyclooxygenase and LPS-induced TNF- $\alpha$  with potent antioxidant properties. *Med Chem Res*, 21 (9), 2292-2299.
- [74] Jadhav, S.Y., Bhosale, R.B., Shirame, S.P., Sonawane, V.D., Hublikar, M.G., Sonawane, K.D., Shaikh, R.U. . (2013). Synthesis and biological evaluation of fluoro-hydroxy substituted pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial agents. *Int J Pharm Bio Sci*, 4 (2), 390-397.
- [75] Jantan, I., Bukhari, S.N., Adekoya, O.A., Sylte, I. (2014). Studies of synthetic chalcone derivatives as potential inhibitors of secretory phospholipase A<sub>2</sub>, cyclooxygenases, lipoxygenase and pro-inflammatory cytokines. *Drug Des Devel Ther*, 8, 1405-1418.
- [76] Ozdemir, A., Altintop, M.D., Turan-Zitouni, G., Ciftci, G.A., Erturun, I., Alatas, O., Kaplancikli, Z.A. (2015). Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. *Eur J Med Chem*, 89, 304-309.
- [77] Farzaneh, S., Zeinalzadeh, E., Daraei, B., Shahhosseini, S., Zarghi, A. (2018). New ferrocene compounds as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors: design, synthesis, cytotoxicity and enzyme-inhibitory activity. *Anticancer Agents Med Chem*, 18 (2), 295-301.
- [78] Harras, M.F., Sabour, R., Alkamali, O.M. (2019). Discovery of new non-acidic lonazolac analogues with COX-2 selectivity as potent anti-inflammatory agents. *Medchemcomm*, 10 (10), 1775-1788.
- [79] Fu, Z.Y., Jin, Q.H., Qu, Y.L., Guan, L.P. (2019). Chalcone derivatives bearing chromen or benzo[f]chromen moieties: Design, synthesis, and evaluations of anti-

inflammatory, analgesic, selective COX-2 inhibitory activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 29 (15), 1909-1912.

[80] Macarini, A.F., Sobrinho, T.U.C., Rizzi, G.W., Corrêa, R. (2019). Pyrazole–chalcone derivatives as selective COX-2 inhibitors: design, virtual screening, and in vitro analysis. *Med Chem Res*, 28 (8), 1235-1245.

[81] Alkorta, I., Elguero, J. (2015). The tautomerism of pyrazolines (dihydropyrazoles). *J Chil Chem Soc*, 60 (2), 2966-2970.

[82] Alex, J.M., Kumar, R. (2014). 4,5-Dihydro-1*H*-pyrazole: an indispensable scaffold. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 29 (3), 427-442.

[83] Rahman, M.A., Siddiqui, A.A. (2010). Pyrazoline derivatives: a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2 (3), 165-175.

[84] Yusuf, M., Jain, P. (2014). Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds. *Arab J Chem*, 7 (5), 553-596.

[85] Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Chavan, H.V., Jalde, S.S., Shringare, S.N., Shaikh, R., Meshram, R.J., Gacche, R.N., Masand, V. (2012). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1*H*-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 22 (18), 5839-5844.

[86] Ahmad, P., Woo, H., Jun, K.Y., Kadi, A.A., Abdel-Aziz, H.A., Kwon, Y., Rahman, A.F. (2016). Design, synthesis, topoisomerase I & II inhibitory activity, antiproliferative activity, and structure-activity relationship study of pyrazoline derivatives: An ATP-competitive human topoisomerase II alpha catalytic inhibitor. *Bioorg Med Chem*, 24 (8), 1898-1908.

[87] Knorr, L., Blank, A. (1885). Ueber die einwirkung des benzoylacetessigesters auf phenylhydrazin. *Ber Dtsch Chem Ges*, 18 (1), 311-317.

[88] Fischer, E., Knoevenagel, O. (1887). 2) Ueber die verbindungen des phenylhydrazins mit acrolein, mesityloxyd und allylbromid). *Justus Liebigs Ann Chem*, 239 (2), 194-206.

[89] Curtius, T., Wirsing, F. (1894). Derivate des diamids mit geschlossener atomgruppierung II. abhandlung ueber das pyrazolin und einige seiner derivate. *J Prakt Chem*, 50 (1), 531-554.

- [90] Lévai, A. (1997). Synthesis of pyrazolines by the reactions of  $\alpha$ ,  $\beta$ -enones with diazomethane and hydrazines (review). *Chem Heterocycl Compd*, 33 (6), 647-659.
- [91] Pimenov, A.A., Makarova, N.V., Moiseev, I.K., Zemtsova, M.N. (2004). Interaction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones of the adamantane series with  $N,N'$ -binucleophiles. *Chem Heterocycl Compd*, 40 (5), 575-581.
- [92] El-Rayyes, N.R., Al-Awadi, N.A. (1985). Synthesis of 2-pyrazolines and 3,5-pyrazolidinediones. *Synthesis*, 1985 (11), 1028-1042.
- [93] Elkanzi, N. (2013). Review on synthesis of pyrazole and pyrazolines. *Intent J Res Pharm Biomed Sci*, 4, 17-26.
- [94] Holla, B.S., Udupa, K.V., Sridhar, K.R. (1989). The Reaction of  $\alpha,\beta$ -Acetylenic Ketones with Aroylhydrazines. *Bull Chem Soc Jpn*, 62 (10), 3409-3411.
- [95] Palaska, E. (1991): *Bazı I-tiyokarbamoil pirazolinler üzerinde çalışmalar*. Yayınlanmamış doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [96] Lóránd, T., Szabó, D., Földesi, A., Párkányi, L., Kálmán, A., Neszmélyi, A. (1985). Synthesis and stereochemistry of substituted bi- and tri-cyclic 4,5-dihydropyrazoles. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1 (0), 481-486.
- [97] Levai, A., Szoelloşy, A., Toth, G. (1986). ChemInform Abstract: Fused Heterocycles. Part 2. Synthesis and Stereochemistry of Benzopyrano[4,3-c]pyrazolines and Related Compounds. *Chemischer Informationsdienst*, 17 (15)
- [98] Lévai, A. (2002). Synthesis of 2-pyrazolines by the reactions of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes, ketones, and esters with diazoalkanes, nitrile imines, and hydrazines. *J Het Chem*, 39 (1), 1-13.
- [99] Berghot, M.A., Moawad, E.B. (2003). Convergent synthesis and antibacterial activity of pyrazole and pyrazoline derivatives of diazepam. *Eur J Pharm Sci*, 20 (2), 173-179.
- [100] Nisbet, H.B. (1945). 33. Pyrazoline ring formation. Part I. The action of phenylhydrazine on some saturated and unsaturated  $\beta$ -amino-ketones. *J Chem Soc*, 0 (0), 126-129.
- [101] Nisbet, H.B., Gray, C.G. (1933). 206. Heterocyclic ketones. part I.  $\beta$ -Amino-ketones and related pyrazolines derived from benzylidene- and furfurylidene-acetone. *J Chem Soc*, 0 (0), 839-840.



- [102] Cromwell, N.H., Graff, M.A. (1952). Three-ring carbonyl hyperconjugation in *cis* and *trans* aryl-aryl ethylene imines and related compounds. *J Org Chem*, 17 (3), 414-425.
- [103] Gomtsyan, A., Koenig, R.J., Lee, C.H. (2001). Novel sequential process from *N*-methoxyamides and vinyl Grignard reagents: new synthesis of beta-aminoketones. *J Org Chem*, 66 (10), 3613-3616.
- [104] Sui, Z., Guan, J., Ferro, M.P., McCoy, K., Wachter, M.P., Murray, W.V., Singer, M., Steber, M., Ritchie, D.M., Argentieri, D.C. (2000). 1,3-Diarylcycloalkanopyrazoles and diphenyl hydrazides as selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Bioorg Med Chem Letters*, 10 (6), 601-604.
- [105] Abunada, N.M., Hassaneen, H.M., Kandile, N.G., Miqdad, O.A. (2008). Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-dione derivatives: reaction of nitrilimines with some dipolarophiles. *Molecules*, 13 (4), 1011-1024.
- [106] Zhang, X., Li, X., Allan, G.F., Sbriscia, T., Linton, O., Lundeen, S.G., Sui, Z. (2007). Design, synthesis, and in vivo SAR of a novel series of pyrazolines as potent selective androgen receptor modulators. *J Med Chem*, 50 (16), 3857-3869.
- [107] Zelenin, K.N., Tugusheva, A.R., Yakimovich, S.I., Alekseev, V.V., Zerova, E.V. (2002). 5-Hydroxy-2-pyrazolines and some of their 1-substituted analogs. *Chem Heterocycl Compd*, 38 (6), 668-676.
- [108] Ukhin, L.Y. (2007). Pyrylium salts in the synthesis of 2-pyrazoline derivatives and earlier unknown substituted 3,3a,4,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-7-ones. *Russ Chem Bull*, 56 (10), 2085-2088.
- [109] Idrees, G.A., Aly, O.M., Abuo-Rahma Gel, D., Radwan, M.F. (2009). Design, synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(naphthalen-2-yloxy)propionic acid derivatives as desmethyl fibrates analogs. *Eur J Med Chem*, 44 (10), 3973-3980.
- [110] Pechmann, H.V. (1894). Ueber Diazomethan. *Ber Dtsch Chem Ges*, 27 (2), 1888-1891.
- [111] Auwers, K.V., Cauer, E. (1929). Über  $\Delta^1$ - und  $\Delta^2$ -Pyrazoline. *Justus Liebigs Ann Chem*, 470 (1), 284-312.
- [112] v. Auwers, K., König, F. (1932). Über den Abbau von pyrazolin-carbonsäureestern. *Justus Liebigs Ann Chem*, 496 (1), 252-282.

- [113] Jones, W.M. (1959). Pyrazolines. III. The stereochemistry of the decomposition of 2-pyrazolines. *J Am Chem Soc*, 81 (19), 5153-5156.
- [114] Azzarello, E. (1906). Some pyrazoline ketones. *Gazz Chim Ital*, 36, 50-56.
- [115] Smith, L.I., Pings, W. (1937). The action of diazomethane upon  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones. I. benzalacetophenone. *J Org Chem*, 2 (1), 23-28.
- [116] Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., Almeida, L.M.P.M., Cavaleiro, J.A.S., Lévai, A., Patonay, T. (1998). Synthesis of 4-Aryl-3-(2-chromonyl)-2-pyrazolines by the 1,3-dipolar cycloaddition of 2-styrylchromones with diazomethane. *J Het Chem*, 35 (1), 217-224.
- [117] Thoms, H., Schnupp, J. (1923). Beitrag zur kenntnis der konstitution des antipyrins. *Justus Liebigs Ann Chem*, 434 (1), 296-312.
- [118] Michaelis, A., Lampe, O. (1891). Ueber die synthese des phenylpyrazolidins. *Ber Dtsch Chem Ges*, 24 (2), 3738-3740.
- [119] Salgın-Gökşen, U. (2015): *Bazı yeni 2-pirazolin türevlerinin sentezi ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitör aktiviteleri üzerinde çalışmalar*. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [120] McGreer, D.E., Wai, W., Carmichael, G. (1960). Pyrazolines: part II. *Can J Chem*, 38 (12), 2410-2417.
- [121] Jones, W.M. (1958). The stereochemistry of the decomposition of 2-pyrazolines. *J Am Chem Soc*, 80 (24), 6687-6687.
- [122] Wiley, R.H. (2009). *Pyrazoles and reduced and condensed pyrazoles*. John Wiley & Sons.
- [123] Ningaiah, S., Bhadraiah, U.K., Keshavamurthy, S., Javarasetty, C. (2013). Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: synthesis and pharmacological screening. *Bioorg Med Chem Lett*, 23 (16), 4532-4539.
- [124] Raiford, L.C., Manley, R.H. (1940). Formation of pyrazolines from unsymmetrically substituted dibenzalacetones. *J Org Chem*, 05 (6), 590-597.
- [125] Bapat, J.B., Black, D.S.C., Clark, R.W. (1972). Nitrones and oxazirans. V. peracid oxidation of 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline. *Aust J Chem*, 25 (6)
- [126] Knorr, L., Laubmann, H. (1888). Ueber das verhalten der pyrazole und pyrazoline. *Ber Dtsch Chem Ges*, 21 (1), 1205-1212.
- [127] Tamborini, L., Pinto, A., Mastronardi, F., Iannuzzi, M.C., Cullia, G., Nielsen, B., De Micheli, C., Conti, P. (2013). 3-Carboxy-pyrazolinalanine as a new scaffold for

developing potent and selective NMDA receptor antagonists. *Eur J Med Chem*, 68, 33-37.

[128] Sayed, G.H. (1980). Synthesis of some new pyrazolines from 4-nitro- and 4-chloro-4'-methoxybenzalacetophenones. Part III. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem*, 19B (5), 364-367.

[129] Duffin, G.F., Kendall, J.D. (1954). The reaction of diazonium salts with 1-aryl- $\Delta^2$ -pyrazolines. *J Chem Soc*, 0 (0), 408-415.

[130] Karabacak, M. (2016). *Yeni pirazolin türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi*. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[131] Jagadish, P.C., Soni, N., Verma, A. (2013). Design, synthesis, and *in vitro* antioxidant activity of 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazolines derivatives. *J Chem*, 2013, 1-6.

[132] Wellinga, K., Grosscurt, A.C., Van Hes, R. (1977). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: a new class of insecticides. 1. Synthesis and insecticidal properties of 3-phenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *J Agric Food Chem*, 25 (5), 987-992.

[133] Katritzky, A.R., Wang, M., Zhang, S., Voronkov, M.V., Steel, P.J. (2001). Regioselective synthesis of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles. *J Org Chem*, 66 (20), 6787-6791.

[134] Hassan, S.Y. (2011). Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrimidine derivatives. *J Braz Chem Soc*, 22 (7), 1286-1298.

[135] Reddy, M.V., Billa, V.K., Pallela, V.R., Mallireddigari, M.R., Boominathan, R., Gabriel, J.L., Reddy, E.P. (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 (7), 3907-3916.

[136] Rathish, I.G., Javed, K., Ahmad, S., Bano, S., Alam, M.S., Pillai, K.K., 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 (1), 255-258.

[137] Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Rossi, F., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., Cirilli, R. (2010). Synthesis and biological evaluation of N-substituted-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Eur J Med Chem*, 45 (12), 6135-6138.

- [138] Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., De Monte, C., Yanez, M. (2012). Synthesis and selective inhibitory activity against human COX-1 of novel 1-(4-substituted-thiazol-2-yl)-3,5-di(hetero)aryl-pyrazoline derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*, 345 (12), 973-979.
- [139] Yu, M., Yang, H., Wu, K., Ji, Y., Ju, L., Lu, X. (2014). Novel pyrazoline derivatives as bi-inhibitor of COX-2 and B-Raf in treating cervical carcinoma. *Bioorg Med Chem*, 22 (15), 4109-4118.
- [140] Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Bano, S., Dhulap, A., Ali, Y., Nazreen, S., Haider, S. (2014). Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem*, 22 (21), 5804-5812.
- [141] Bukhari, S.N., Zhang, X., Jantan, I., Zhu, H.L., Amjad, M.W., Masand, V.H. (2015). Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of novel 1, 3-diphenyl-2-propen-1-one based pyrazolines as anti-inflammatory agents. *Chem Biol Drug Des*, 85 (6), 729-742.
- [142] Abdellatif, K.R., Elshemy, H.A., Salama, S.A., Omar, H.A. (2015a). Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 4'-fluoro-2'-hydroxy-chalcone derivatives as antioxidant, anti-inflammatory and analgesic agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 30 (3), 484-491.
- [143] Abdellatif, K.R.A., Abdelall, E.K.A., Fadaly, W.A.A., Kamel, G.M. (2015b). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, and anti-inflammatory evaluation of novel diarylheterocycles with a central pyrazole, pyrazoline, or pyridine ring. *Med Chem Res*, 24 (6), 2632-2644.
- [144] Abdellatif, K.R., Abdelgawad, M.A., Elshemy, H.A., Alsayed, S.S., Kamel, G. (2015c). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives possessing an aminosulphonyl pharmacophore. *Arch Pharm Res*, 38 (11), 1932-1942.
- [145] Abdellatif, K.R., Abdelgawad, M.A., Labib, M.B., Zidan, T.H. (2015d). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of novel triarylpyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 25 (24), 5787-5791.
- [146] Abdellatif, K.R., Elshemy, H.A., Azoz, A.A. (2015e). 1-(4-Methane(amino)sulfonylphenyl)-3-(4-substituted-phenyl)-5-(4-trifluoromethylphenyl)-

1*H*-2-pyrazolines/pyrazoles as potential anti-inflammatory agents. *Bioorg Chem*, 63, 13-23.

[147] Abdellatif, K.R., Fadaly, W.A., Azouz, A.A. (2016f). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation, and ulcerogenic liability of new 1,3,5-triarylpyrazoline derivatives possessing a methanesulfonyl pharmacophore. *Arch Pharm (Weinheim)*, 349 (10), 801-807.

[148] Abdellatif, K.R., Elsaady, M.T., Abdel-Aziz, S.A., Abusabaa, A.H. (2016g). Synthesis, cyclooxygenase inhibition and anti-inflammatory evaluation of new 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives possessing methanesulphonyl pharmacophore. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 31 (6), 1545-1555.

[149] Abdelall, E.K., Kamel, G.M. (2016a). Synthesis of new thiazolo-celecoxib analogues as dual cyclooxygenase-2/15-lipoxygenase inhibitors: Determination of regio-specific different pyrazole cyclization by 2D NMR. *Eur J Med Chem*, 118, 250-258.

[150] Abdel-Sayed, M.A., Bayomi, S.M., El-Sherbeny, M.A., Abdel-Aziz, N.I., ElTahir, K.E., Shehatou, G.S., Abdel-Aziz, A.A. (2016). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibition activities and molecular docking study of pyrazoline derivatives. *Bioorg Med Chem*, 24 (9), 2032-2042.

[151] Abdelall, E.K.A., Lamie, P.F., Ali, W.A.M. (2016b). Cyclooxygenase-2 and 15-lipoxygenase inhibition, synthesis, anti-inflammatory activity and ulcer liability of new celecoxib analogues: Determination of region-specific pyrazole ring formation by NOESY. *Bioorg Med Chem Lett*, 26 (12), 2893-2899.

[152] Abdellatif, K.R.A., Abdelall, E.K.A., Fadaly, W.A.A., Kamel, G.M. (2016h). Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory evaluation and ulcerogenic liability of new 1,3,5-triarylpyrazoline and 1,5-diarylpyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 26 (2), 406-412.

[153] Alsayed, S.S., Elshemy, H.A., Abdelgawad, M.A., Abdel-Latif, M.S., Abdellatif, K.R. (2017). Design, synthesis and biological screening of some novel celecoxib and etoricoxib analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorg Chem*, 70, 173-183.

[154] Abdellatif, K.R., Fadaly, W.A. (2017). Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition and biological evaluation of new 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives possessing amino/methanesulfonyl pharmacophore. *Bioorg Chem*, 70, 57-66.

- [155] Lamie, P.F., Philoppes, J.N., Azouz, A.A., Safwat, N.M. (2017). Novel tetrazole and cyanamide derivatives as inhibitors of cyclooxygenase-2 enzyme: design, synthesis, anti-inflammatory evaluation, ulcerogenic liability and docking study. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 32 (1), 805-820.
- [156] Saglik, B.N., Cevik, U.A., Osmaniye, D., Levent, S., Cavusoglu, B.K., Demir, Y., Ilgin, S., Ozkay, Y., Koparal, A.S., Beydemir, S., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis, molecular docking analysis and carbonic anhydrase I-II inhibitory evaluation of new sulfonamide derivatives. *Bioorg Chem*, 91, 103153.
- [157] Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B., Levent, S., Acar Cevik, U., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z. (2018). Synthesis and anticandidal activity of new imidazole-chalcones. *Molecules*, 23 (4), 831.
- [158] Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and evaluation of new pyrazoline-thiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *J Het Chem*, 56, 3000-3007.
- [159] Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Ozkay, Y., Inci, B., Kaplancikli, Z.A. (2018). Design, synthesis, monoamine oxidase inhibition and docking studies of new dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety. *Bioorg Chem*, 76, 177-187.
- [160] Saglik, B.N., Kaya Cavusoglu, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Cevik, U., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Ozturk, Y. (2019). In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg Chem*, 85, 97-108.
- [161] Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Saglik, B.N., Tabbi, A., Korkut, B. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of novel *N*-pyridyl-hydrazone derivatives as potential monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Molecules*, 23 (1)
- [162] Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *J Med Chem*, 55 (22), 10282-10286.
- [163] Schrödinger, L. (2016). New York, NY, USA, 2012. *LigPrep. version*, 3
- [164] Release, S. (2016). 2: LigPrep, version 3.8 (2016) Schrödinger. LLC, New York, NY, USA.
- [165] Schrödinger, L. (2016). Glide, version 7.1. *Schrödinger, LLC, New York, NY, USA.*
- [166] Husein, A. (2005). Synthesis and antibacterial activity of chloroacetyl derivatives of schiff bases. *Asian J Chem*, 17 (3), 2055-2057.

- [167] Mohammed, K.O., Nissan, Y.M. (2014). Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of some novel hydrazones and pyrazole derivatives as anti-inflammatory agents. *Chem Biol Drug Des*, 84 (4), 473-488.
- [168] Abdellatif, K.R.A., Fadaly, W.A.A., Elshaier, Y., Ali, W.A.M., Kamel, G.M. (2018). Non-acidic 1,3,4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorg Chem*, 77, 568-578.
- [169] Laude, B., Khanh, L.Q. (1975). Etude spectroscopique (u.v., i.r. et NMR) de diphényl-1,3 aryl-5 pyrazolines-2. Influence de la substitution du noyau aromatique en 5. *Spectrochim Acta Part A*, 31 (9-10), 1121-1126.
- [170] [http-1: http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties](http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties) (Erişim tarihi 01.11.2019).
- [171] [http-2: http://molsoft.com/mprop/](http://molsoft.com/mprop/) (Erişim tarihi: 01.11.2019).
- [172] Bakht, M.A., Yar, M.S., Abdel-Hamid, S.G., Al Qasoumi, S.I., Samad, A. (2010). Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 45 (12), 5862-5869.
- [173] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Delivery Rev*, 23 (1-3), 3-25.
- [174] Wang, R., Fu, Y., Lai, L. (1997). A new atom-additive method for calculating partition coefficients. *J Chem Inf Comput Sci*, 37 (3), 615-621.
- [175] Wang, J.L., Limburg, D., Graneto, M.J., Springer, J., Hamper, J.R., Liao, S., Pawlitz, J.L., Kurumbail, R.G., Maziasz, T., Talley, J.J., Kiefer, J.R., Carter, J. (2010). The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: the second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (23), 7159-7163.
- [176] Xu, Y., Phipps, S., Turner, M.J., Simmons, D.L. (2010). The N-terminus of COX-1 and its effect on cyclooxygenase-1 catalytic activity. *J Genet Genomics*, 37 (2), 117-123.
- [177] Mengle-Gaw, L.J., Schwartz, B.D. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibitors: promise or peril? *Mediators Inflamm*, 11 (5), 275-286.

[178] Pavase, L.S., Mane, D.V., Baheti, K.G. (2018). Anti-inflammatory exploration of sulfonamide containing diaryl pyrazoles with promising COX-2 selectivity and enhanced gastric safety profile. *J Het Chem*, 55 (4), 913-922.





## ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU  
Doğum Yeri ve Yılı : İnegöl, 1991  
e-Posta : betulkaya@anadolu.edu.tr

### Eğitim Durumu:

Lisans : 2009-2011 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
2011-2014 Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Lise : Turgut Alp Anadolu Lisesi  
İlk ve Orta Öğretim : İshakpaşa İlköğretim Okulu  
Yabancı Diller : İngilizce

### Mesleki Deneyim:

Kurum : Anadolu Üniversitesi  
Birim : Eczacılık Fakültesi  
Unvan : Araştırma Görevlisi

### **Yayımlar**

#### **Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler**

- **Kaya, B.**, Kaplancıklı, Z. A., Yurttaş, L., Çiftçi, G. A. (2016). Synthesis and biological evaluation of some new pyrimidine bearing 2,5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives as cytotoxic agents. *Turkish Journal of Biochemistry*, 42(2), 131-137.
- **Kaya, B.**, Özkay, Y., Temel, H. E., Kaplancıklı, Z. A. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel piperazine containing hydrazone derivatives. *Journal of Chemistry*, ID 5878410.
- **Kaya, B.**, Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2016). Synthesis of some novel 2-substituted benzothiazole derivatives containing benzylamine moiety as monoamine oxidase inhibitory agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1654-1661.
- Yurttaş, L., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sever, A., Çiftçi, G. A. (2017). A preliminary investigation of anticancer activity of novel benzothiazole derivatives against A549 lung carcinoma cell line. *Turkish Journal of Biochemistry*, 42(5), 535-544.

- **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Yurttaş, L., Y Cankılıç, M., Kaplancıklı, Z. A. (2017). Synthesis, antibacterial, antifungal, antimycobacterial activity evaluation of novel 1, 2, 4-triazole derivatives bearing 4-aminophenyl moiety. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14(8), 938-948.
- Turan-Zitouni, G., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B. N., Çevik, U. A. (2017). Synthesis and antimicrobial activities of some novel thiazole compounds. *Turkish Journal of Biochemistry*, 43(3), 220-227.
- Özkay, Ü. D., Can, Ö. D., Turan, N., **Kaya Çavuşoğlu, B.** (2017). Synthesis and antinociceptive activities of some novel benzimidazole-piperidine derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 41(5), 672-684.
- Levent, S., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B., Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. (2017). Synthesis of oxadiazole-thiadiazole hybrids and their anticandidal activity. *Molecules*, 22(11), 2004.
- Ilgın, S., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B., Acar Çevik, U., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. (2017). Design and Synthesis of New Benzothiazole Compounds as Selective hMAO-B Inhibitors. *Molecules*, 22(12), 2187.
- Yurttaş, L., **Kaya, B.**, Yılmaz Cankılıç, M., Levent, S. (2017). New Cyclohexylamine-dithiocarbamate Derivatives as Potential Anti-microbial Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14(11), 1308-1315.
- **Kaya, B.**, Hussin, W., Yurttaş, L., Turan-Zitouni, G., Gençer, H. K., Baysal, M., Karaduman, A. B. Kaplancıklı, Z. A. (2017). Design and synthesis of new 1, 3, 4-oxadiazole–benzothiazole and hydrazone derivatives as promising chemotherapeutic agents. *Drug Research*, 67(05), 275-282.
- **Kaya, B.**, Yurttaş, L., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2017). Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl) piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 193-202.
- Karaca Gençer, H., Acar Çevik, U., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B. N., Levent, S., Atlı, Ö., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2017). Design, synthesis, and evaluation of novel 2-phenylpropionic acid derivatives as dual COX inhibitory-antibacterial agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 732-745.

- Kaplancıklı, Z. A., Levent, S., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Çevik, U. A., **Çavuşoğlu, B. K.**, Özkay, Y., Ilgın, S. (2017). Synthesis and anticandidal activity evaluation of new benzimidazole-thiazole derivatives. *Molecules*, 22(12), 2051.
- **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Yurttaş, L., Cantürk, Z. (2018). The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 255-261.
- Osmaniye, D., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B., Levent, S., Acar Çevik, U., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. (2018). Synthesis and anticandidal activity of new imidazole-chalcones. *Molecules*, 23(4), 831.
- **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Çevik, U., Karaduman, A., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of New Thiosemicarbazone Derivative Schiff Bases as Monoamine Oxidase Inhibitory Agents. *Molecules*, 23(1), 60.
- Yurttaş, L., **Çavuşoğlu, B. K.**, Çiftçi, G. A., Temel, H. E. (2018). Synthesis and biological evaluation of new 1, 3, 4-oxadiazoles as potential anticancer agents and enzyme inhibitors. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(6), 914-921.
- **Çavuşoğlu, B. K.**, Sağlık, B. N., Özkay, Y., İnci, B., Kaplancıklı, Z. A. (2018). Design, synthesis, monoamine oxidase inhibition and docking studies of new dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety. *Bioorganic Chemistry*, 76, 177-187.
- **Çavuşoğlu, B. K.**, Atlı, Ö., Görmüş, G., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2018). Synthesis and evaluation of heterocycles based chalcone derivatives as antiproliferative agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(7), 1044-1053.
- Sağlık, B. N., **Çavuşoğlu, B. K.**, Osmaniye, D., Levent, S., Çevik, U. A., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Öztürk, Y. (2019). *In vitro* and *in silico* evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 85, 97-108.
- Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Acar Çevik, U., Levent, S., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Turan, G. (2019). Synthesis and AChE inhibitory activity of novel thiazolyhydrazone derivatives. *Molecules*, 24(13), 2392.
- Karaburun, A., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B., Levent, S., Özkay, Y., Atlı, Ö., Koparal, A. S., Kaplancıklı, Z. (2019). Synthesis and

antifungal potential of some novel benzimidazole-1,3,4-oxadiazole compounds. *Molecules*, 24(1), 191.

- Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., Osmaniye, D., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2019). Synthesis and AChE-inhibitory activity of new benzimidazole derivatives. *Molecules*, 24(5), 861.
- Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2019). Synthesis and evaluation of new pyrazoline-thiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56, 3000–3007.

#### **Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler**

- **Kaya, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Design, synthesis and biological evolution of some 2,5-disubstituted-benzothiazole-2-yl-sulfanyl-*N*-4-substitutedbenzyl-*N*-substitutedphenylacetamide derivatives as monoamine oxidase inhibitors. 11. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11)'da poster sunumu, 9-12 Haziran, 2015, Ankara/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Yurttaş, L., Akalın Çiftçi, G., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and antiproliferative activity of some new 2-5-disubstituted oxadiazole derivatives. 11. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11)'da poster sunumu, 9-12 Haziran, 2015, Ankara/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Acar, U., Özkay, Y. Synthesis and cox inhibition effect of some new arylproponic acid derivatives. Frontiers in Medicinal Chemistry (FMC)'de poster sunumu, 14-16 Eylül 2015, Answers, Belçika.
- Temel, H. E., Akalın Çiftçi, G., Yurttaş, L., **Kaya, B.**, Kaplancıklı, Z. A. Novel dibenzofuran derivatives synthesis and anticholinesterase activity. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development (DRD 2015)'de poster sunumu, 15-17 Ekim, 2015, Antalya/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Bueno, J., Demirci, F. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new pyrimidine containing hydrazone derivatives. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development (DRD 2015)'de poster sunumu, 15-17 Ekim, 2015, Antalya/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Bueno, J., Demirci, F. Synthesis and evaluation of some new pyridine bearing hydrazone derivatives as potential

antibacterial agents. International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2015)'de poster sunumu, 12-15 Ekim 2015, Antalya/Türkiye.

- Akalın Çiftçi, G., Sever, A., **Kaya, B.**, Yurttaş, L. Novel Benzothiazole Acetamide Derivatives Induces Apoptosis in A549 Lung Adenocarcinoma. The 41st FEBS CONGRESS'de poster sunumu, 3-8 Eylül 2016, Kuşadası/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Turan, G., Acar, U., Sağlık, B.N. Synthesis and anticholinesterase activity of some new benzofuranone derivatives. International Conference on Pharmaceutical Chemistry'de poster sunumu, 5-7 Eylül 2016, Frankfurt/Almanya.
- Leyla, Y., **Kaya, B.**, Yılmaz Cankılıç, M., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of novel 3,4,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles. 4st International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST) 'de poster sunumu, 3-4 Kasım 2016, Langkawi/ Malezya.
- **Kaya, B.**, Yurttaş, L., Baysal, M., Korkut, B., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and *in vitro* anticancer activity of some new imidazo[1,2-a]pyridine based heterocyclic compounds. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies 'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Atlı, Ö., Görmüş, G., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis of new chalcones as anticancer agents. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- Turan, G., **Kaya, B.**, Sağlık, B. N., Acar Çevik, U. Synthesis and antimicrobial activities of some novel thiazole compounds. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- Levent, S., Osmaniye, D., **Kaya, B.**, Sağlık, B. N., Atlı, Ö., Karaduman, A. B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Selective inhibitory activity against MAO and docking studies of new thiazolylylhydrazine derivatives. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Yurttaş, L., Akalın Çiftçi, G., Temel, H. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives bearing substituted phenyl/benzothiazole moiety. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.

- **Kaya, B.**, Osmaniye, D., Atlı, Ö., Karaduman, A. B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and biological evaluation of new thiosemicarbazone derivatives as MAO inhibitory agents. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- Sağlık, B. N., Levent, S., **Kaya, B.**, Karaduman, A. B., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. Synthesis of new thiazolyldiazine derivatives and evaluation of their monoamine oxidase A/B inhibitory activity. 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies'de poster sunumu. 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.
- Sağlık, B. N., Levent, S., Osmaniye, D., **Kaya, B.**, Özkay, Y. Sporcular için Üretilen Protein İçerikli Gıda Takviye Ürünlerinde İçerik Analizi, 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi'nde poster sunumu, 29 Haziran-1 Temmuz 2017, Aydın/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Levent, S., Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Özkay, Y. Marketlerden Satın Alınan Bebek Mamalarında İçerik Analizi. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi'nde poster sunumu, 29 Haziran-1 Temmuz 2017, Aydın/Türkiye.
- Turan, G., Hussein, W., **Kaya, B.**, Sağlık, B. N. Synthesis and antimicrobial studies about new imidazopyridine and imidazopyrazine derivatives. 11th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium'da poster sunumu, 23-26 Temmuz 2017, Melbourne/Avustralya.
- Osmaniye, D., **Kaya, B.**, Sağlık, B. N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. Synthesis and anticandidal activity of new imidazole derivatives. 1st Molecules Medicinal Chemistry Symposium'da poster sunumu, 8-9 Eylül 2017, Barselona/İspanya.
- Levent, S., **Kaya, B.**, Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. Synthesis of 2-(5-(2-((5-(cyclohexylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) derivatives and their antimicrobial Activity. 1st Molecules Medicinal Chemistry Symposium'da poster sunumu, 8-9 Eylül 2017, Barselona/İspanya.
- **Kaya, B.**, Levent, S., Sağlık, B. N., Karaduman, A. B., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Monoamine oxidase inhibitory potential of new chalcone derivatives containing piperazine ring. 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development (DRD 2017) 'da poster sunumu, 5-7 Ekim 2017, Erzurum/Türkiye.
- **Kaya, B.**, Levent, S., Karaduman, A. B., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Some novel dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety as monoamine

- oxidase inhibitors. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017)'de poster sunumu, 11-13 2017, Ankara/Türkiye.
- Acar Çevik, U., Levent, S., **Kaya, B.**, Sağlık, B. N., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and human monoamine oxidase inhibitory activity of thiazole-hydrazone scaffold. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017)'de poster sunumu, 11-13 Ekim 2017, Ankara/Türkiye.
  - Aksoy, M. O., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Akalın Çiftçi, G., Yurttaş, L. Synthesis and evaluation of new 2-substituted benzoxazole derivatives as anticancer agents. 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
  - Sağlık, B. N., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Kaplancıklı, Z. A., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Levent, S., İnci, B., Özkay, Y. Synthesis of New Benzothiazole-Thiadiazole Derivatives as Cholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibitors. 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
  - **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Kaplancıklı, Z. A., Acar Çevik, U., Levent, S., Osmaniye, D., Özkay, Y., Karaduman, A. B., Sağlık, B. N. 1,3,4-Thiadiazole derivatives bearing benzylamine moiety: synthesis and monoamine oxidase inhibitory activity evaluation. 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
  - Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Özkay, Y., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Kaplancıklı, Z. A., Korkut, B., Osmaniye, D. Design, Synthesis and Mao Enzymes Inhibitory Activity Evaluation of New Benzothiazole-Thiazolyldiazine Derivatives, 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences, (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
  - Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., Osmaniye, D., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Korkut, B., **Kaya Çavuşoğlu, B.** Synthesis, Characterization and Antifungal Evaluation of Benzazole Derivatives. 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
  - Özkay, Y., Osmaniye, D., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Sağlık, B. N., Levent, S., Acar Çevik, U., Atlı, O., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and anticancer activity potential of

bis(1,3,4-thiadiazole) derivatives. 12. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)'de poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.

- Osmaniye, D., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Sağlık, B. N., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, İnci, B., Acar Çevik, U. Synthesis of new thiazolyhydrazone derivatives as monoaminoxidase inhibitors. 12th International Symposium on Pharmaceutical Science (ISOPS-12)'da poster sunumu, 26-29 Haziran 2018, Ankara/Türkiye.
- **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., Karaduman, A.B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. Design, synthesis and antifungal activity of pyrazoline, thiazole and imidazole bearing hybrid compounds. 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry'de poster sunumu, 16-17 Temmuz 2018, Paris/Fransa.
- Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Korkut, B., Kaplancıklı, Z. A., Özkay, Y. Synthesis of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as anticancer agents. 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry'de poster sunumu, 16-17 Temmuz 2018, Paris/Fransa.
- Acar Çevik, U., Sağlık, B. N., Levent, S., **Kaya Çavuşoğlu, B.**, Osmaniye, D., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. Synthesis and Evaluation of New Thiadiazole Derivatives as Monoamine Oxidase Inhibitors. 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry'de poster sunumu, 16-17 Temmuz 2018, Paris/Fransa.
- **Kaya Çavuşoğlu, B.** Design, synthesis and acetylcholinesterase inhibition of some new 4(3H)-quinazolinone derivatives bearing 6-substitutedbenzothiazole. Sözlü sunum, Advances in Medicinal and Pharmaceutical Chemistry'de sözlü sunum, 18-19 Kasım 2019 Roma/İtalya.

### **Projeler**

- Yeni Tiyadiazol Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Yeni benzotiyazol türevlerinin sentezi ve antikanser aktivitelerinin araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Bazı Yeni 2-((5-(4-(5-sübstitüe-1H-benzoimidazol-2-il)fenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-sübstitüe)etan-1-on Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.



- Yeni Benzofuranon Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antikolinesteraz Aktivitelerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Bazı 2,5-Disübstitüe Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Mikrodalga Destekli Benzoksazol Halka Kapanması Reaksiyonu İçin Optimum Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Schiff Bazlarının İndirgenmesinde Optimum Reaksiyon Verimi için Katalizör Belirlenmesi, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Mikrodalga Destekli İmino-tiyazolin Halka Kapanması Reaksiyonu İçin Optimum Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- MAO Enzim İnhibitörü Olarak Yeni Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi, Genotoksik ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Yeni Benzimidazol-Triazol Türevlerinin Antileishmanial Aktivitelerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Bazı Yeni Kinoksalin-Hidrazon Türevlerinin Sentezlenmesi ve Monoamin Oksidaz Enzimleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Bazı Yeni 4-Sübstitüe-2-(2-(sübstitüe)hidrazinil)tiyazol Türevlerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Yeni Siklooksijenaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları, Anadolu Üniversitesi, Doktora tez projesi.
- MAO Enzim İnhibitörü Olarak Yeni Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Bazı Yeni Benzotiyazol-Tiyazol Türevlerinin Sentezlenmesi ve MAO Enzim İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Bazı Yeni Tiyazolilhidrazin Türevlerinin Sentezlenmesi ve MAO Enzim İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.

- Bazı Yeni Tiyadiazol Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Bazı Hidrazon Türevlerinin Antifungal Aktivitelerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Bazı Tiyazolilhidrazon Türevlerinin Antifungal Aktivitelerinin Araştırılması, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projesi.
- Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.
- Topoizomeraz inhibitörleri olarak benzimidazol-triazol türevlerinin tasarımı ve sentezi, Anadolu Üniversitesi, Genel amaçlı proje.

