



YENİ N-ASETİL-3-ARİL-5-(3-TİYOFENİL)

PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ELA KOCAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANA BİLİM DALI

DOÇ. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE

Ağustos - 2019

Her hakkı saklıdır

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ N-ASETİL-3-ARİL-5-(3-TİYOFENİL)
PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ELA KOCAMAN

TOKAT
Ağustos - 2019

Her hakkı saklıdır.

Ela Kocaman tarafından hazırlanan “Yeni N-Asetil-3-Aril-5-(3-tiyofenil) Pirazol Türevlerinin Sentezi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 19 AĞUSTOS 2019 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANA BİLİM DALI nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç.Dr. M. Burcu GÜRDERE



Üye
Prof.Dr Mustafa CEYLAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi



Üye
Doç.Dr Hayreddin GEZEĞEN
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi



ONAY



Prof. Dr. Çetin ÇEKİÇ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
21.8.2019

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ela KOCAMAN

5 Ağustos 2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ N-ASETİL-3-ARİL-5-(3-TİYOFENİL) PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ELA KOCAMAN

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MELİHA BURCU GÜRDERE

Bu tez çalışmasında ilk olarak oda sıcaklığında etanol içerisinde 3-tiyofenkarbaldehit (2) ve asetofenon türevleri (3a-g) sodyum hidroksit varlığında katılarak (Claisen Schmidt Kondenzasyonu) kalkon türevleri (4a-g) elde edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında elde edilen kalkon türevlerine (4a-g) asetik asit içerisinde 4 saat boyunca reflüks işlemiyle hidrazin hidrat (5) katılarak pirazol (6a-g) türevleri elde edildi.

Elde edilen kalkon ve pirazol türevlerinin yapıları spektroskopik metotlar (NMR, IR) kullanılarak aydınlatıldı.

2019, 49 SAYFA

Anahtar Kelimeler: 3-tiyofenkarbaldehit, kalkon, pirazol.

ABSTRACT

**SYNTHESIS OF NOVEL
N-ACETYL-3-ARYL-5- (3-THIOPHENYL)
PYRAZOL DERIVATIVES**

MASTER THESIS

ELA KOCAMAN

**TOKAT GAZIOSMANPASA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR: Assoc. Prof. Dr. MELİHA BURCU GÜRDERE

In this study, firstly, chalcone derivatives (**4a-g**) was obtained by stirring 3-thiophene carbaldehyde (**2**) and acetophenone derivatives (**3a-g**) in the presence of NaOH in ethanol at room temperature (Claisen Schimdt Condensation).

Secondly, pyrazole derivatives (**6a-g**) was obtained by addition of hydrazine hydrate (**5**) to synthesized chalcone derivatives (**4a-g**) in acetic acid for 4 hours at reflux conditions.

The structures of obtained chalcone and pyrazole derivatives were characterized using the spectroscopic methods (NMR, IR).

2019, 49 PAGE

Keywords: 3-thiophene carbaldehyde, chalcone, pyrazole.

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimim ve çalışmalarım boyunca bana her zaman destek olan, bilgisi, tecrübesi, sonsuz sabrı ve sevecenliği ile çalışmalarımın her daim ışık tutan, her konuda her türlü desteği ve yardımı sunan, beraber çalışmaktan her zaman zevk aldığım çok kıymetli ve değerli danışman hocam, Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE'ye

Bilgi ve tecrübesine her zaman ihtiyaç duyduğum hiçbir zaman desteğini esirgemeyen çok değerli hocam, Prof. Dr. Yakup BUDAK'a

Çalışmalarım boyunca üstün deneyim ve tecrübelerinden her daim faydalandığım, her zaman gerekli desteği fazlasıyla sağlayan değerli hocam, Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a

Uzun bir süre beraber çalışma fırsatı bulduğum ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN'e ve desteklerinden dolayı, Yrd. Doç. Dr. Bedrettin SELVİ'ye, tez çalışmamın her aşamasında büyük katkı ve yardımlarını gördüğüm, Arş. Gör. Osman Nuri ASLAN'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım; Oğuz ÖZBEK, Fatih ERTÜRK Kezban ÖZCAN, Neşe DÜRÜ ve Belkıs YENCİLEK'e

Eğitim hayatım boyunca beni maddi ve manevi her zaman destekleyen benden daha çok hak eden kıymetli babam ve annem olmak üzere kardeşlerime,

Tekrar bu sürece döndüğümde tüm sabrı ve özverisiyle desteğini esirgemeyen çok değerli eşim Dursun KOCAMAN'a

Tez yazarken aramıza katılan bize neşe kaynağı olan minik kızım Eylül Ece'ye

sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...

ELA KOCAMAN

5 Ağustos 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM	10
3.1. Araç ve Malzemeler	10
3.1.1. Kimyasallar	10
3.1.2. Reaktifler	10
3.1.3. Çözücü ve kurutucular	10
3.1.4. Saflaştırma.....	10
3.1.5. Cihazlar	10
3.2. Deneysel Kısım	11
3.2.1. (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on sentezi için genel yöntem.....	11
3.2.3. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) etanon türevlerinin sentezi için genel yöntem.....	13
4.BULGULAR VE TARTIŞMA	15
4.1. Pirazol Türevleri	15
4.1.1. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirozol-1-il)etanon... 15	
4.1.2. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanon..... 15	
4.1.3. 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanon..... 17	
4.1.4. 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanon..... 18	

4.1.5. 1-(3-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanon.....	19
4.1.6. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(m-metil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)ethanon.....	19
4.1.7. 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)ethanone.....	20
5. SONUÇ	21
6. KAYNAKLAR	22
7. EKLER.....	25
8. ÖZGEÇMİŞ.....	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar	Açıklama
DMSO	Dimetilsülfoksit
CDCl_3	Dötorokloroform
d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
dd	Dubletindubleti
dt	Dubletintrileti
E. N.	Erime Noktası
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 7.1. a-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on ¹ H-NMR spektrumu....	25
b-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on ¹³ C-NMR spektrumu...	25
c-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on IR spektrumu	26
Şekil 7.2. a-) (E)-1-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹ H-NMR spektrumu.....	26
b-) (E)-1-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹³ C-NMR spektrumu.....	27
c-) (E)-1-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on IR spektrumu.....	27
Şekil 7.3. a-) (E)-1-(4-klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹ H-NMR spektrumu.	28
b-) (E)-1-(4-klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹³ C-NMR spektrumu.....	28
c-) (E)-1-(4-klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on IR spektrumu.....	29
Şekil 7.4. a-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹ H-NMR spektrumu.....	30
b-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹³ C-NMR spektrumu.....	30
c-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on IR spektrumu.....	31
Şekil 7.5. a-) (E)-1-(3-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹ H-NMR spektrumu.....	32
b-) (E)-1-(3-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on ¹³ C-NMR spektrumu.....	32

Şekil 7.6. a-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on	
¹ H-NMR spektrumu.....	33
b-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on	
¹³ C-NMR spektrumu.....	33
c-) (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on	
IR spektrumu.....	34
Şekil 7.7. a-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on	
¹ H-NMR spektrumu.....	35
b-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on	
¹³ C-NMR spektrumu.....	35
c-) (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on	
IR spektrumu.....	36
Şekil 7.8. a-) 1-(3-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	37
b-) 1-(3-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	37
Şekil 7.9. a-) 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	38
b-) 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	38
c-) 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
IR spektrumu.....	39
Şekil 7.10. a-) 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	40
b-) 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	40
c-) 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
IR spektrumu.....	41
Şekil 7.11. a-) 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	42
b-) 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	42

c-) 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
IR spektrumu.....	43
Şekil 7.12. a-) 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	44
b-) 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 7.13. a-) 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	45
b-) 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 7.14. a-) 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹ H-NMR spektrumu.....	47
b-) 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
¹³ C-NMR spektrumu.....	47
c-) 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon	
IR spektrumu.....	48

ÇİZELGE LİSTESİ

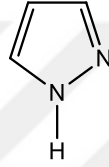
<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1. Sentezlenen Pirazol Türevleri.....	12
Çizelge 3.2. Sentezlenen Kalkon Türevleri	14



1. GİRİŞ

Organik kimyada heterosiklik bileşikler büyük bir öneme sahiptir. Özellikle azot içeren heterosiklik bileşikler birçok bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olmakla beraber biyolojik açıdan da önemli bileşiklerdir.

Pirazol (**1**), bitişik pozisyonlarda üç karbon atomu ve iki azot atomundan oluşan 5 üyeli bir halka yapısı ile heterosiklik bir bileşiktir.



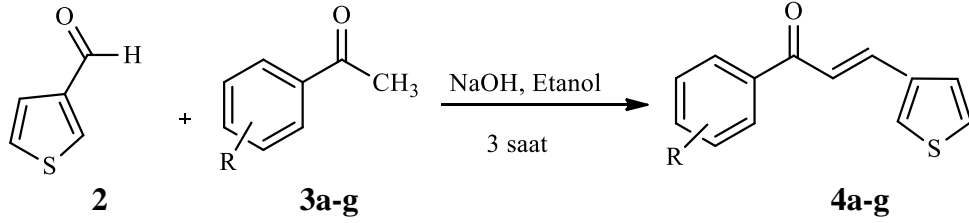
Pirazol **1**

Pirazol türevi bileşikler güçlü biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı bu bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite özelliklerinin incelenmesi büyük bir öneme sahiptir ve günden güne yapılan çalışmalar artmaktadır.

Süstitüe pirazol bileşikleri, ilaç (Keter ve ark., 2012), farmakoloji (Ramesh ve ark., 2011), tarım (Ouyang ve ark., 2008) ve malzeme bilimi (Radi ve ark., 2017) gibi potansiyel uygulamalar açısından organik sentezciler için önemli hedef moleküllerdir.

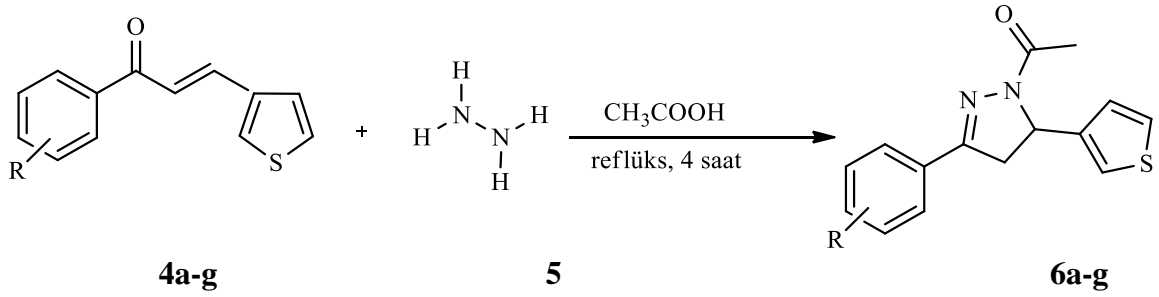
Pirazol türevleri antibakteriyel (Cetin ve ark., 2018), antifungal (Ramirez-Prada ve ark., 2017), antibiyotik (Kumar ve ark., 2013), antiinflamatuvar (Bekhit ve ark., 2008; Bandgar ve ark., 2009), antidepresan (Chimenti ve ark., 2004; Ozdemir ve ark., 2015), antioksidan (Perez-Fernandez ve ark., 2013), antiviral El-Sabbagh ve ark., 2009, antikanser (Christodoulou ve ark., 2010; Bonesi ve ark., 2010; Xia ve ark., 2007), anti-obezite (Alvarado ve ark., 2008), ve antimikrobiyal (Sahu ve ark., 2008) gibi geniş bir aktiviteye sahip olduklarından hem teşhis hem de tedaviye yönelik ilaçların yapımında kullanılmaktadırlar.

Çalışmamız iki aşamadan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk aşamasında 3-tiyofen karbaldehit (**2**) NaOH varlığında asetofenon türevlerine (**3a-g**) oda sıcaklığında ilave edilerek Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile kalkon (**4a-g**) türevleri sentezlendi.



R= 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-Br, 3-OCH₃, 3-CH₃, 3-Br

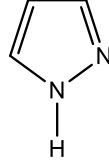
Çalışmamızın ikinci aşamasında ise sentezlenen kalkon türevlerine (**4a-g**) asetik asit varlığında hidrazin hidrat (**5**) katılarak pirazol halkası içeren yeni pirazoller (**6a-g**) elde edildi.



R= 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-Br, 3-OCH₃, 3-CH₃, 3-Br

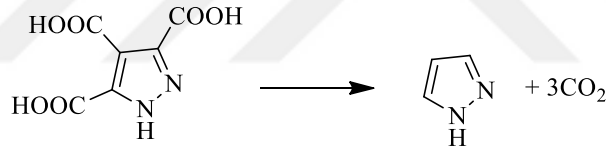
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Yapısında komşu iki azot atomu içeren pirazol (1) halkası 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin en tipik bir örneği olup çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olan önemli heterosiklik bir halkadır.

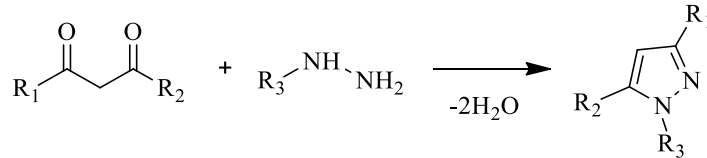


Pirazol (1)

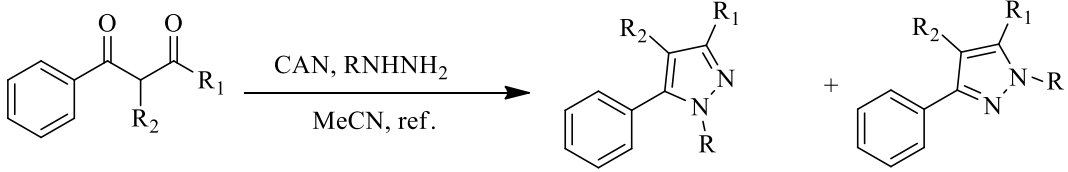
Pirazol halkası ilk kez Buchner tarafından 1889 yılında pirazol-3,4,5-tri-karboksil asitin dekarboksilasyonu ile elde edilmiştir (Buchner, 1889; Şimşek, 1996). 1959'da, ilk doğal pirazol, 1-pirazolil-alanin, karpuz tohumlarından izole edildi (Chauhan ve ark., 2011).



Pirazol sentezi ile ilgili pek çok yöntem vardır. Bunlardan özellikle aşağıdaki yöntem yaygın olarak kullanılır (Eicher ve ark., 2003). Hidrazinlerin (alkil ya da aril hidrazin) 1,3-dikarbonil bileşikleriyle siklokonenzasyonu sonucunda pirazoller oluşur.



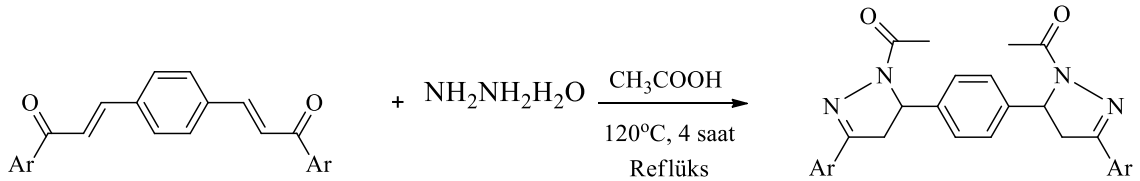
Devery ve arkadaşları literatürde 1,3,4,5-alkil / aril sübstitüe pirazollerin sentezi için yeni bir yöntem bildirilmişlerdir. Bu yöntemde, 1,3-diketonlar seryum amonyum nitrat (CAN) katalizörlüğünde hidrazinle etkileştirilerek 1,3,4,5-alkil / aril sübstitüe pirazollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Devery ve ark., 2009).



R=4-MeOC₆H₄; R₁=Me, R₂=Allyl
R₂=Me
R₁=CF₃; R₂=Allyl
R₂ R=Me; R₁=Me; R₂=Allyl

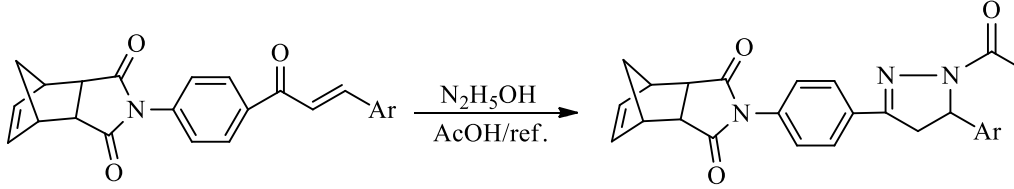
Pirazol sentezi için diğör bir yöntem ise 1,3-diaril-2-propen-1-on (kalkon) bileşiklerinin hidrazinle tepkimesidir.

Gürdere ve arkadaşları sentezledikleri biskalkonlara asetik asit varlığında hidrazinhidrat katılarak pirazol halkası içeren yeni bispirazoller elde etmişlerdir (Gürdere ve ark., 2017).



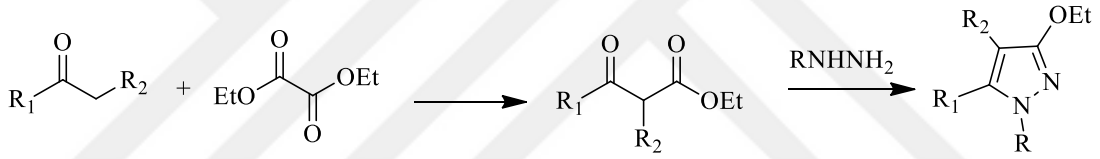
Ar: Fenil, Tiyofenil, Firil, 4-CH₃Oph, 4-ClPh, Ph, 4-CH₃Ph

İsoindol sübstitüe kalkonların asetik asit varlığında hidrazinhidrat ile tepkimesi sonucu 1,3,5-trisübstitüe pirazol türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (Koçyiğit ve ark., 2019).

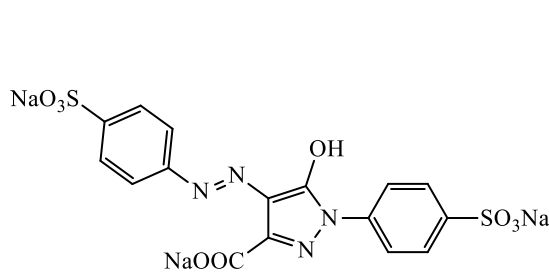


Ar = -CH₃OPh, 4-CH₃OPh, 2-CH₃Ph, 3-CH₃Ph, 4CH₃Ph, 2-ClPh, 3-ClPh, 4-ClPh, 2-BrPh, 3-BrPh, 4-BrPh,

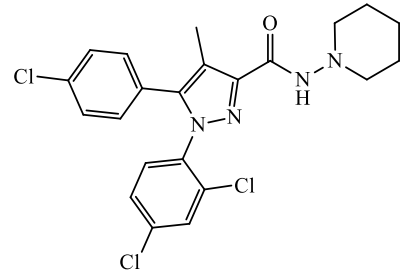
1,3-Diketoesterlere hidrazinlerin [3 + 2] halka kapatma reaksiyonları, 3- (5)-karboksilik asit ester pirazol türevlerinin sentezlenmesinde sıklıkla kullanılmıştır (Mert ve ark., 2014).



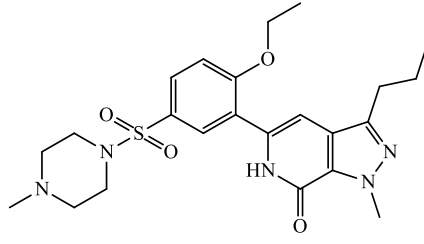
Pirazol birimi içeren ve gıda sanayisi ve çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılan bileşiklere bazı örnekler aşağıda verilmiştir: Tartrazine (gıda boyası, Mittal ve ark., 2007), Fomepizole (metanol ve etilen glikol zehirlenmelerinde kullanılan bir ilaç, Barceloux ve ark., 1999), Ceftolozane (Zhanel ve ark., 2014), Rimonabant (antiinflamtor ilaç, Lange ve ark., 2005) ve Viagra (Terrettve ark., 1996) gibi;



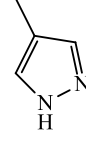
Tartrazin



Rimonabant

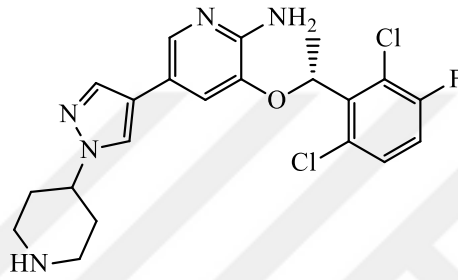


Sildenafil(Viagra)



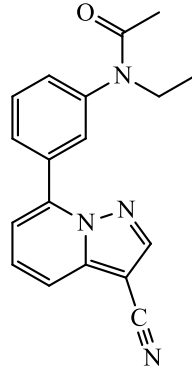
Fomepizole

Pirazol halkası içeren Crizotinib kanser tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.



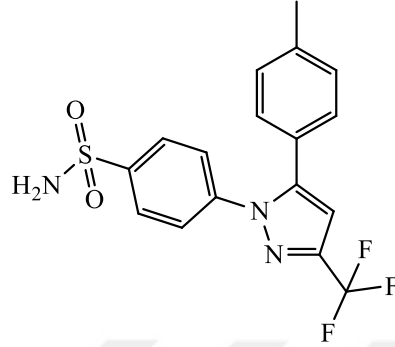
Crizotinib

Çağın hastalığı insomnia (Uykusuzluk) tedavisi için kullanılan Zaleplon da bir pirazol türevidir.



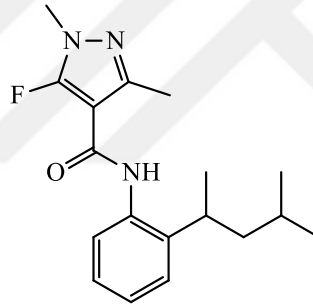
Zaleplon

Antienflamatuar bir ilaç olan Celecoxib(Celebrex, Penning ve ark., 1997), yetişkinlerde akut ağrı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, ağrılı adet kanaması ve genç romatoid artrit tedavisinde kullanılır.



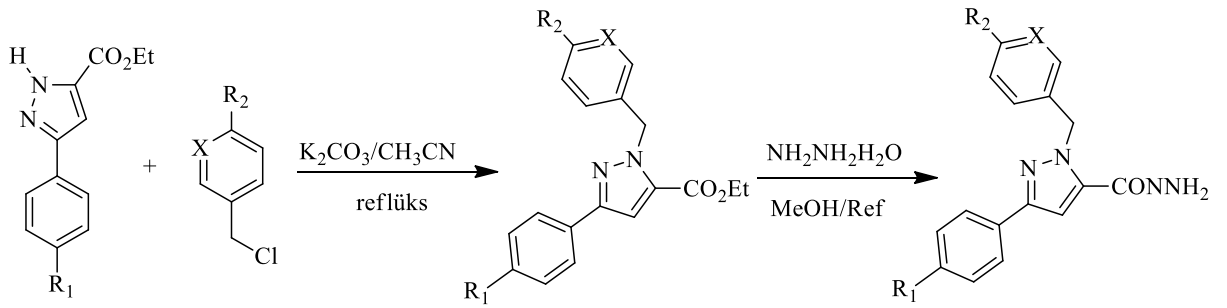
Celecoxib

Antifungal etkiye sahip Penflufen de pirazol yapısı içermektedir.



Penflufen

Xia ve arkadaşları, bir dizi yeni 1-arilmetil-3-aril-1 H-pirazol-5-karbonhidrazid türevini sentezlemiş ve serinin dokuz bileşiğinin, A549 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ve hücre apoptozisini uyardığını bildirmişlerdir.

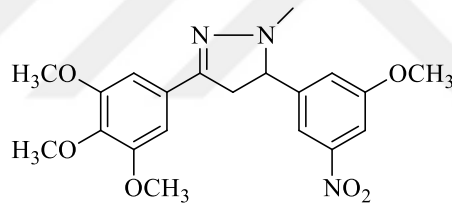


R₁: H, Cl, OMe

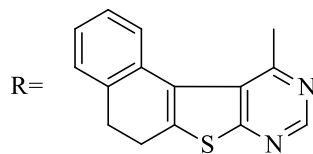
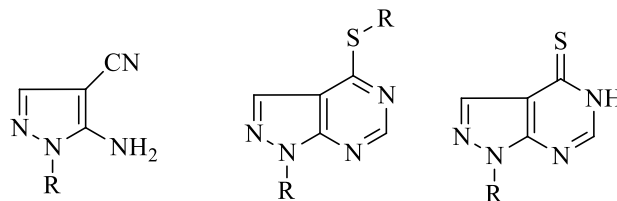
R₂: H, t-Bu, Cl

X: C, N

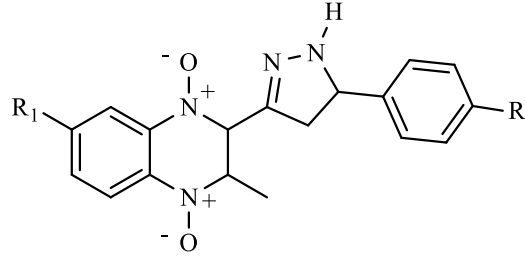
Bonesi ve arkadaşları bir dizi kalkon ve bunların pirazol türevlerini hazırlamış ve bunları Angiotensin I-Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitör aktivitesi açısından araştırmışlardır. En güçlü pirazol türevinin (IC₅₀ 0.213 mM) ile metoksi türevi olarak bildirmişlerdir.



Rashad ve arkadaşları, sübtitüe pirazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bu türevlerin, hepatit A virüsüne ve Herpes Simplex virüs tip-1'e karşı umut verici antiviral aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.



Burguete ve arkadaşları sübstitüe edilmiş pirazol türevlerini sentezlemiş ve bunları anti-enflamatuar aktiviteleri için değerlendirmiştir. Bu türevler iyi bir anti-enflamatuar aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Yüksek lisans tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Sentez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler.

3.1.1. Kimyasallar

3.1.1.1. Reaktifler

Asetofenon türevleri, 3-Tiyofen Karbaldehit, İyot, Hidrazin Hidrat, NaOH.

3.1.1.2. Çözücü ve Kurutucular

Etanol, kloroform, metilenklorür, hekzan, asetik asit. Çözücüler saf olarak temin edildiklerinden (Merck) saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

3.1.2. Saflaştırma

Elde edilen tüm ürünler uygun çözücü karışımları kullanılarak kristallendirme yöntemleri ile saflaştırıldı.

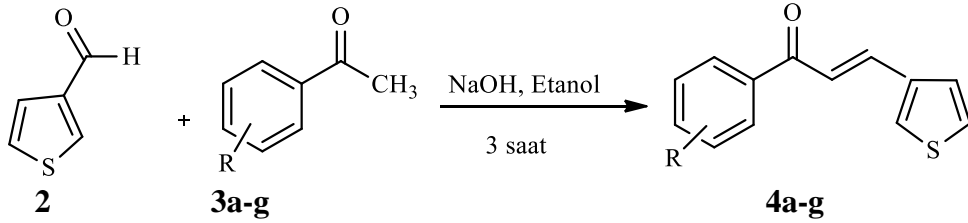
3.1.3. Cihazlar

^1H -NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
^{13}C -NMR	Bruker 100 MHz Spektrometre
IR	Jasco 430 FT/IR Spektrometre
Erime Noktası	Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı

3.2. Deneysel Kısım

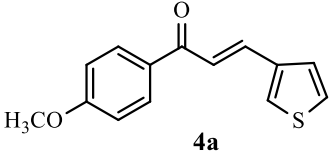
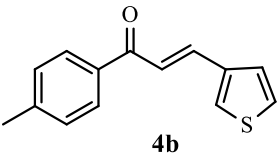
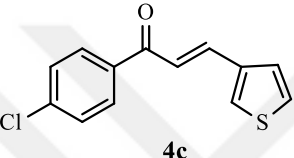
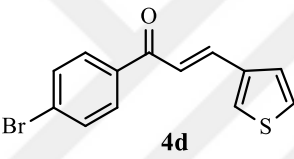
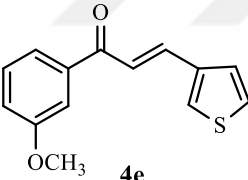
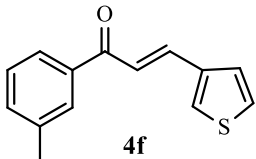
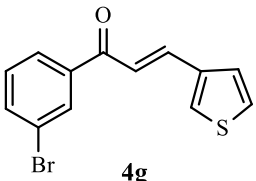
3.2.1. (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on (4b) sentezi için genel yöntem

Asetofenon türevleri (1 mmol) etanol (50 mL) ile bir balonda çözüldü. Üzerine damla damla 2.5 M'lık NaOH çözeltisi ilave edilerek 5 dakika oda koşullarında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım üzerine 3-tiyofenkarbaldehit (1 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda koşullarında manyetik karıştırıcıda dört saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sırasında çökme gözlemlendi. Organik çözücü evaparatörde uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı diklormetan/su ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemi yapılırken sulu ve organik faz ayrımının tam sağlanması için seyreltik HCl ile pH kontrol edilerek asidik olması sağlandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü evaparatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/hekzan (3/7) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on % 80 verimle saf olarak elde edildi.



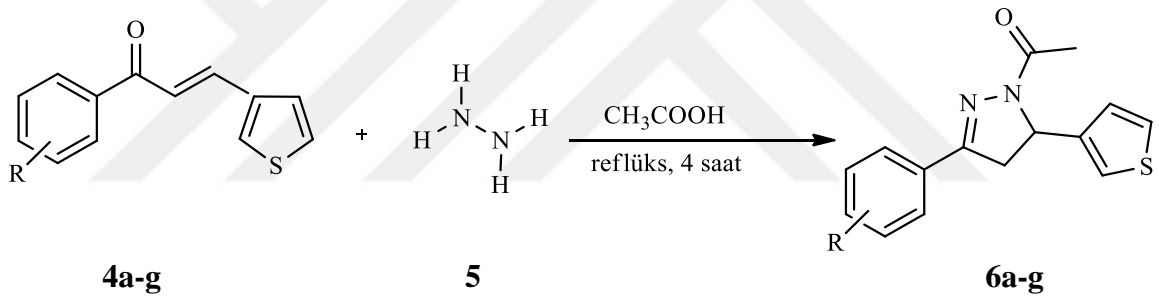
R= 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-Br, 3-OCH₃, 3-CH₃, 3-Br

Çizelge 3.1. Sentezlenen Kalkon Türevleri

Sentezlenen Moleküller	Verim (%)	E. N. (°C)
 4a	79	98-100
 4b	80	100-103
 4c	77	140-142
 4d	77	128-131
 4e	74	92-95
 4f	76	72-75
 4g	77	102-105

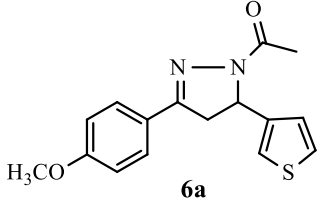
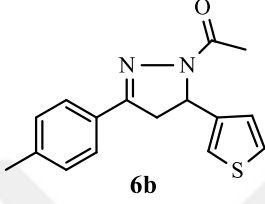
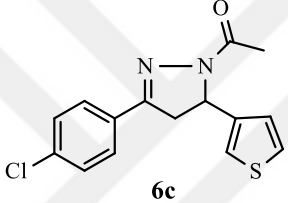
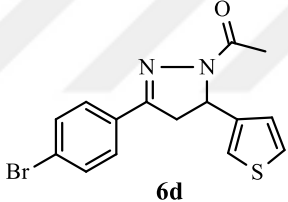
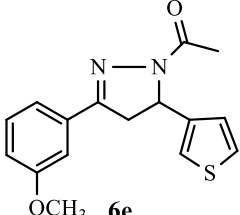
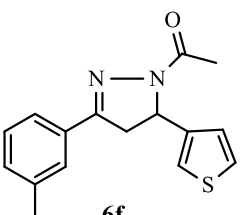
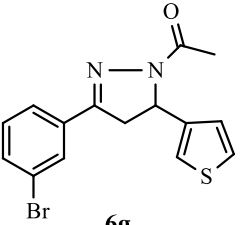
3.2.2. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) etanon (6a-g) türevlerinin sentezi için genel yöntem

Çalışmanın ikinci aşamasında saf olarak elde edilen kalkonlara hidrazinhidrat katılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Elde edilen kalkon (1mmol) ve hidrazinhidrat (2mmol) alınarak 120° C asetik asit içerisinde 4 saat reflüks işlemi uygulandı. Tepkime sonunda oluşan ürün buz banyosuna döküldü amonyak ile pH 7 ye ayarlandı. Reaksiyon karışımı diklormetan/su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyondaki kirlilikler uzaklaştırılmak üzere sikajel kolondan süzüldü ve süzüntü tekrar evaporatöründe uzaklaştırıldıktan sonra eter/hekzan (3/7) ile kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon %50 verim ile saf olarak elde edildi.



R= 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-Br, 3-OCH₃, 3-CH₃, 3-Br

Çizelge 3.2. Sentezlenen Pirazol Türevleri

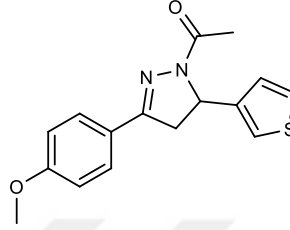
Sentezlenen Moleküller	Verim (%)	E. N. (°C)
 6a	85	107-110
 6b	88	128-130
 6c	79	148-150
 6d	75	125-128
 6e	78	110-113
 6f	84	-
 6g	76	107-110

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Pirazol Türevleri

4.1.1. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6a)

Sarı Kristal, Verim: % 85, Erime Noktası: 107-110 °C.



6a

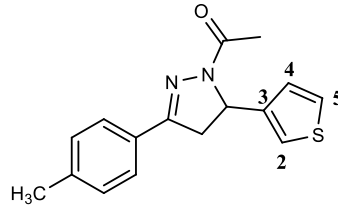
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.3-6.9 (m, 5H), 5.74 (dd, *J* = 11.4 Hz; 4.0 Hz; 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7-3.6 (dd, *J* = 17.4 Hz; 11.4 Hz; 1H), 3.2-3.1 (dd, *J* = 17.4 Hz; 4.04 Hz; 1H), 2.4 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,ppm): δ=168.6, 161.3, 153.8, 142.2, 128.1 (2C), 126.4, 125.5, 124.0, 121.3, 114.1 (2C), 55.4 (2C), 41.3, 21.9.

IR (KBr, cm⁻¹):3057,1650, 1424, 1333, 1270, 1173, 1138, 1024, 961, 814, 782, 612, 536, 438.

4.1.2. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6b)

Beyaz Çökelek, Verim: % 88, Erime Noktası: 128-130 °C.

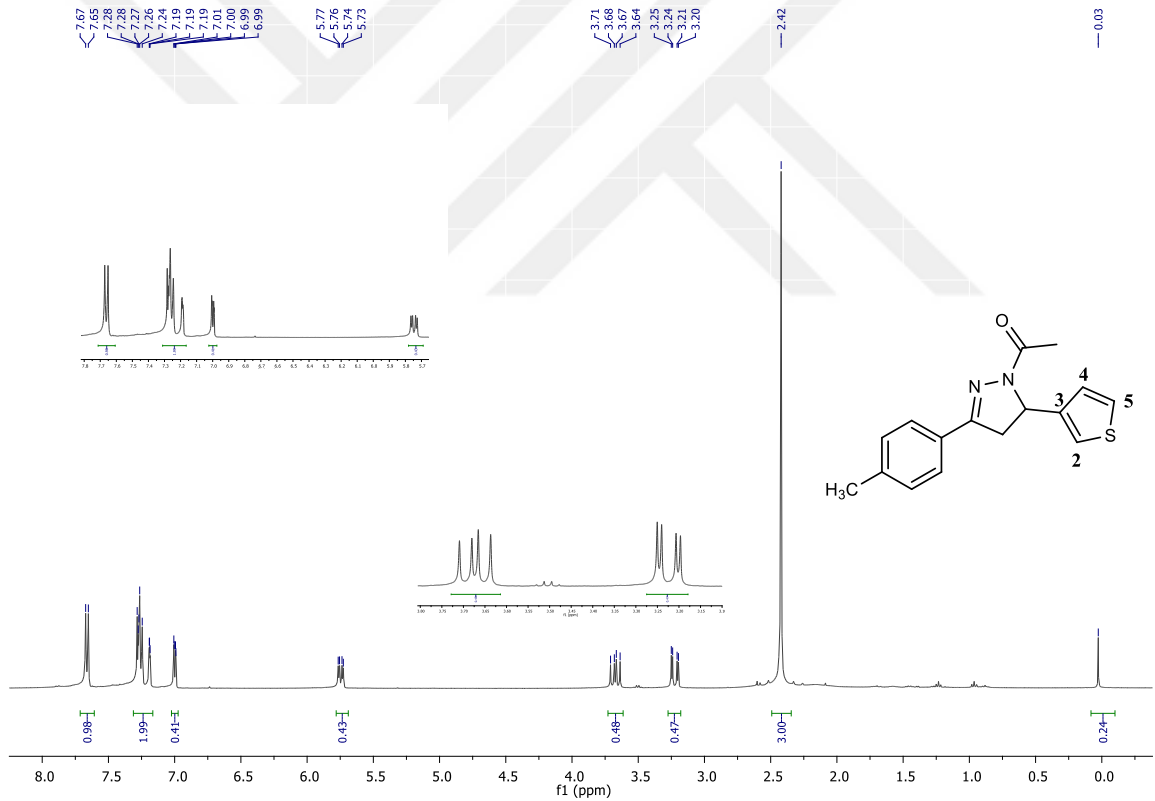


6b

1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)ethanone (**6b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu Şekil 4.1'de görülmektedir. Spektrumunda fenil halkasındaki protonlara ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı δ= 7,66 ppm'de (*J*=8.2 Hz) dublet olarak

gözlenirken BB' kısmı $\delta = 7.25$ ppm'de tiyofenin 5 nolu protonu ile çakışmış olup multipler olarak gözükmektedir.

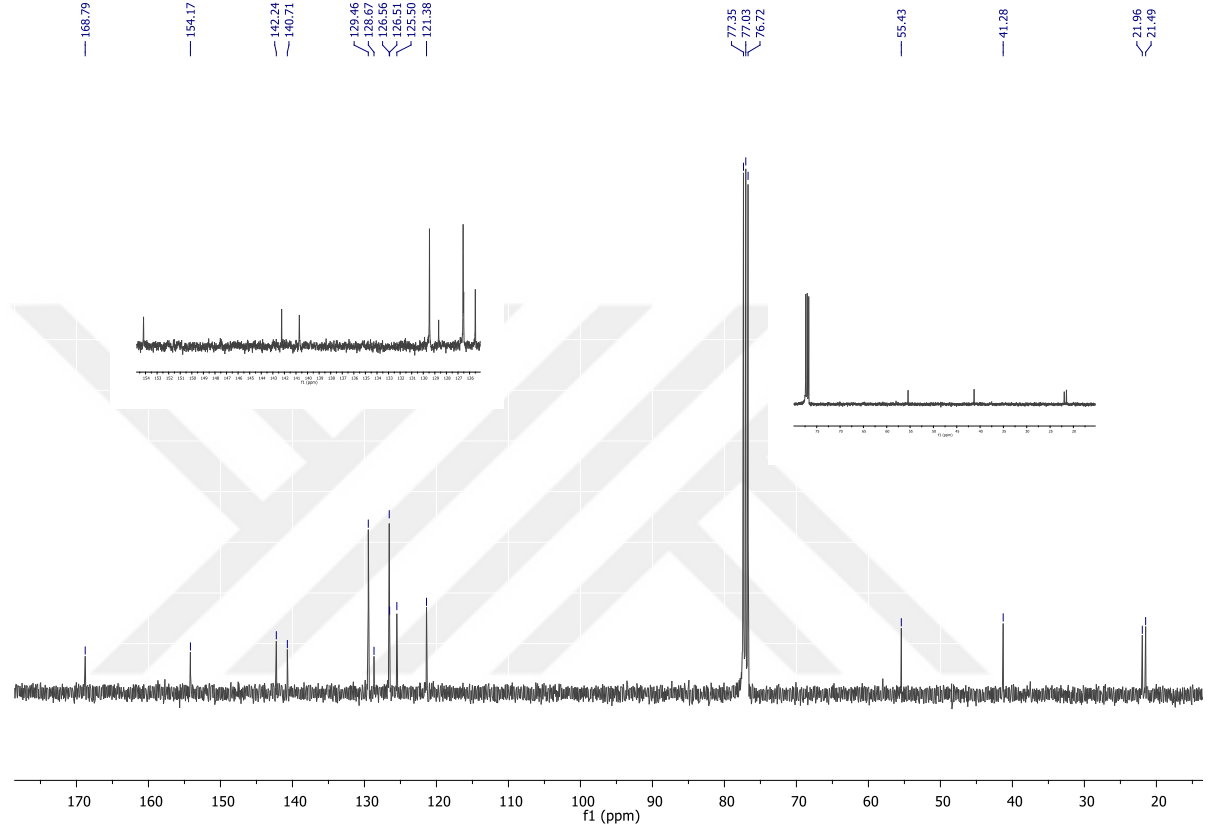
Tiyofen halkasında 2 nolu proton $\delta = 7.19$ ppm'de multipler, diğer proton ise $\delta = 7.00$ ppm'de dubletin dubleti ($J = 5.0$ Hz, 1.2 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasında bulunan metin protonlarına ait sinyaller $\delta = 5.74$ ppm'de dubletin dubleti ($J = 11.6$ Hz, 4.0 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasında bulunan metilen protonları AB sistemi vermektedirler. Sistemin A kısmı $\delta = 3.67$ ppm'de dubletin dubleti ($J = 17.4$ Hz, 12.0 Hz), sistemin B kısmı ise $\delta = 3.23$ ppm'de dubletin dubleti ($J = 17.4$ Hz, 5.0 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Yapıda bulunan metil protonları ise çakışık olarak $\delta = 2.42$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 4.1. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu

1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (**6b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında $\delta = 168.8$ ppm'de karbonil karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. Pirazol halkasında $\delta = 154.2$ ppm'de ki sinyal karbon azot arasındaki

çift bağın oluştuğunu göstermektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon atomları sırası ile; $\delta = 141.1, 140.7, 129.4, 128.4, 126.5, 126.1, 59.5, 42.2, 21.9, 21.4$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 4.2. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanone bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu

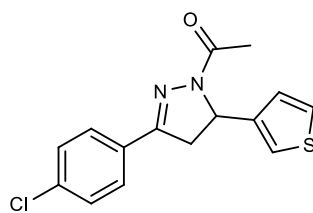
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (d, $J = 8.2$ Hz; 2H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz; 2H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.0; 1.2$ Hz; 1H), 5.74 (dd, $J = 11.6; 4.0$ Hz; 1H), 3.67 (dd, $J = 17.4; 12.0$ Hz; 1H), 3.23 (dd, $J = 17.4$ Hz; 5.0 Hz; 1H), 2.42 (s, 6H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 168.7, 154.1, 142.2, 140.7, 129.4$ (2C), 128.6, 126.6 (3C), 126.5, 121.3, 55.4, 41.2, 21.9, 21.4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3057, 1650, 1424, 1333, 1270, 1173, 1138, 1024, 961, 814, 782, 612, 536.

4.1.3. 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6c)

Sarı Toz, Verim: % 79, Erime Noktası: 148-150 °C.



6c

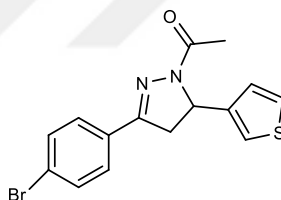
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.4 Hz; 4.4 Hz; 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.8 Hz; 4.2 Hz 1H), 2.41 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 168.8, 152.8, 141.9, 136.3, 129.9, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 126.6, 125.3, 121.4, 55.6, 41.1, 21.9.

IR (KBr, cm⁻¹):3071, 1637, 1595, 1428, 1403, 1352, 1318, 1252, 1085, 1005, 954, 826, 781, 732, 684, 597, 535, 441.

4.1.4. 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6d)

Krem Kristal, Verim: % 75, Erime Noktası: 125-128 °C.



6d

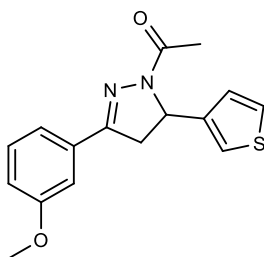
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, AA'BB' sisteminin BB', 2H)7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.2 Hz; 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.4 Hz; 4.0 Hz; 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.4 Hz; 11.6 Hz; 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.4 Hz; 4. Hz; 1H), 2.41(s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 168.8, 152.9, 141.9, 131.9 (2C), 130.3, 128.0 (2C), 126.7, 125.3, 124.6, 121.4, 55.7, 41.1, 21.9.

IR (KBr, cm⁻¹):2940, 1044, 1585, 1421, 1397, 1326, 1009, 961, 825, 782, 706, 609, 525.

4.1.5. 1-(3-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6e)

Sarı Sıvı, Verim: % 78, Erime Noktası: 110-113 °C.



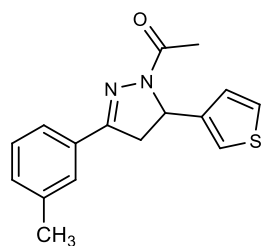
6e

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.6 (d, *J* = 3.6 Hz 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.4 Hz; 3.6 Hz; 1H), 2.37 (s, 3H).

IR (KBr, cm⁻¹): 2961, 1633, 1591, 1514, 1421, 1361, 1295, 1242, 1166, 1034, 964, 828, 786, 689, 607, 546.

4.1.6. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(m-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6f)

Sarı Yağimsı Sıvı, Verim: % 84.



6f

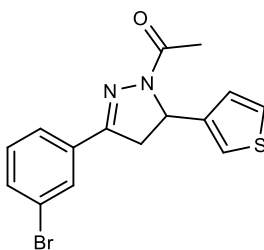
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz; 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 5.2 Hz; 1H), 5.70 (dd, *J* = 11,4 Hz; 4.0 Hz; 1H), 3.69 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17.4 Hz; 4.0 Hz; 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 169.3, 155.0, 141.9, 138.4, 131.3, 131.1, 128.6, 127.2, 126.5, 125.4, 123.9, 121.5, 55.5, 41.3, 21.8, 21.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 2926, 1654, 1406, 1361, 1323, 1037, 954, 838, 773, 685, 312, 584, 437

4.1.7. 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon (6g)

Beyaz Kristal, Verim: % 76, Erime Noktası: 107-110 °C.



6g

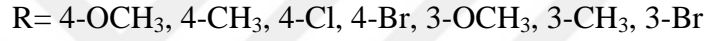
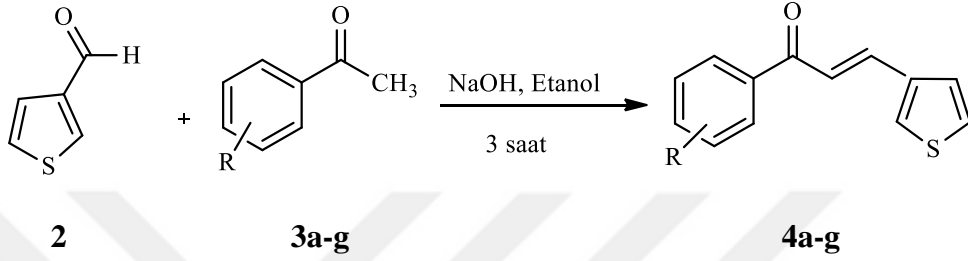
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (t, *J* = 1.6 Hz; 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.8 Hz; 2.4 Hz; 1H), 7.58 (ddd, *J* = 7.8 Hz; 2.4 Hz; 1H), 7.29 (t, *J* = 2.4 Hz; 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 4.8 Hz; 1.2 Hz; 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.4 Hz; 4.2 Hz; 1H), 3.65 (dd, *J* = 17.4 Hz; 11.6 Hz; 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.4 Hz; 4.2 Hz; 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 168.9, 152.5, 141.8, 133.5, 133.1, 130.2, 129.4, 126.7, 125.3, 125.1, 122.9, 121.4, 55.7, 41.1, 21.9.

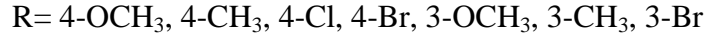
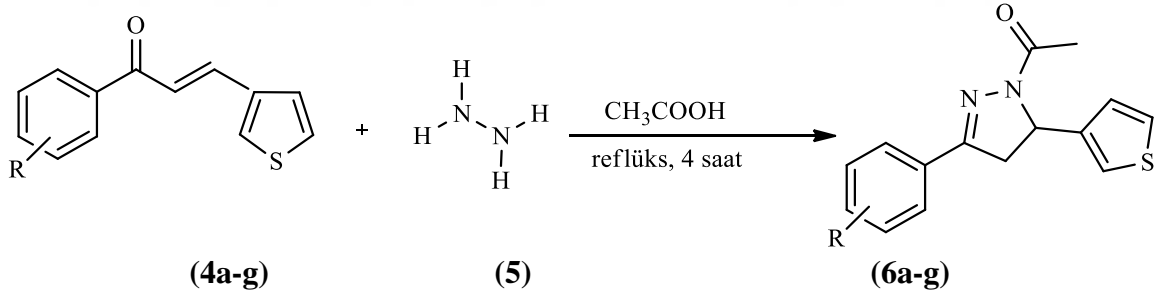
IR (KBr, cm⁻¹):2919, 1650, 1595, 1397, 1351, 1313, 1132, 1069, 1030, 950, 790, 720, 694, 654, 601, 456.

5. SONUÇ

Bu tez çalışmasında ilk olarak 3-tiyofenkarbaldehit (**2**) ve asetofenon türevleri (**3a-g**) sodyum hidroksit varlığında (Claisen Schmidt Kondenzasyonu) katılarak bileşikleri olan kalkon türevleri (**4a-g**) yüksek verimlerle sentezlendi.



Çalışmanın ikinci aşamasında elde edilen kalkon türevlerine (**4a-g**) asetik asit içerisinde hidrazin hidrat (**5**) katılarak pirazol (**6a-g**) türevleri elde edildi.



Elde edilen kalkon ve pirazol türevleri kromatografik yöntemler ile saflaştırıldıktan sonra spektroskopik metotlar (NMR, IR) kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

Bu tez kapsamında 7 adet yeni pirazol türevi bileşik literatüre kazandırılmış oldu.

6. KAYNAKLAR

- Alvarado, M., Goya, P.O., ve Macias-gonzalez, M., 2008. Antiobesity designed multiple ligands: Synthesis of pyrazole fatty acid amides and evaluation as hypophagic agents *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 10098-10105.
- Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Gawande, N.M., ve Khobragade, C.N., 2009. Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as antiinflammatory, antioxidant and antimicrobial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (24), 8168–8173.
- Barceloux, D.G., Krenzelok, E.P., Olson, K., ve Watson, W., 1999. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Ad Hoc Committee. *Journal of Toxicology Clinical toxicology*, 37 (5), 537-560.
- Bekhit, A.A., Ashour, H.M.A., Abdel-Ghany, Y.S., Bekhit, A.D.A., Baraka, A., 2008. Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1*H*-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 456-463.
- Bonesi, M., Loizzo, M.R., Statti, G.A., Michel, S., Tillequin, F., ve Menichini, F., 2010. The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 1990-1993.
- Buchner E., 1889. Ein Isomeres des glyoxalins; *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 22, 2165-2167.
- Burguete, A., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D., Villar, R., Vicente, E., Solano, B., Ancizu, S., Perez- Silanes, S., Aldanaa, I., ve Monge, A., 2007. Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-*N*-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole analogues *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6439-6443.
- Cetin, A., ve Bildirici, I., 2018. A study on synthesis and antimicrobial activity of 4-acyl-pyrazoles. *Journal of Saudi Chemical Society*, 22 (3), 279–296.
- Chauhan A., Sharma P. K. ve Kaushik N., 2011. Pyrazole: A versatile moiety, *International Journal of ChemTech Research*, 3, 1, 11-17.
- Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Befani, O., Turini, P., Giovannini, V., Mondovı, B., Cirilli, R., ve Torre, F.L. J., 2004. Synthesis and Selective Inhibitory Activity of 1-Acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole Derivatives against Monoamine Oxidase. *Medicinal Chemistry*, 47, 2071-2074.
- Christodoulou, M.S., Liekens, S., Kasiotis, K.M., ve Haroutounian, S. A., 2010. Novel pyrazole derivatives: Synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 4338-4350.
- Devery, J. J., Mohanta, P. K., Casey, B. M., ve Flowers, R. A., 2009. Facile Route to Tetrasubstituted Pyrazoles Utilizing Ceric Ammonium Nitrate, *Synlett*. 1490.
- El-Sabbagh, O.I., Baraka, M.M., Ibrahim, S.M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Rashad, A.A., 2009. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (9), 3746–3753.

Gürdere, M.B., Gümüş, O., Sahin, A., Budak, Y., ve Ceylan, M., 2017. Synthesis and anticancer activities of 1,4-phenylene-bis-N-acetyl- and N-phenylpyrazoline derivatives, *Research on Chemical Intermediates*, 43(3), 1277-1289., Doi:10.1007/s11164-016-2697-2.

Keter, F.K., ve Darkwa, J., 2012. Perspective: the potential of pyrazole-based compounds in medicine, *Biometals*, 25 (1), 9-21.

Kocyigit, U.M., Budak, Y., Gürdere, M.B., Dürü, N., Taslimi, P., Gülçin, I., ve Ceylan, M., 2019. Synthesis and investigation of anticancer, antibacterial activities and carbonic anhydrase, acetylcholinesterase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-[4-[1-acetyl-5-(aryl/heteroaril)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]phenyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-diones, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 150:721-731

Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G.K., ve Sharma, A.K., 2013. Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735-753.

Lange, J.H., van Stuivenberg, H.H., Coolen, H.K., Adolfs, T.J., McCreary, A.C., Keizer, H.G., ve Verveer, P.C., 2005. Bioisosteric replacements of the pyrazole moiety of rimonabant: synthesis, biological properties, and molecular modeling investigations of thiazoles, triazoles, and imidazoles as potent and selective CB1 cannabinoid receptor antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (6) 1823–1838.

Mert, S., Kasımoğulları, R., Iça, T., Çolak, F., Altun, A., ve Ok, S., 2014. Synthesis, structure–activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives, *European journal of medicinal chemistry*, 78, 86-96.

Mittal, A., Kurup, L., ve Mittal, J., 2007. Freundlich and Langmuir adsorption isotherms and kinetics for the removal of Tartrazine from aqueous solutions using hen feathers. *Journal of Hazardous Materials*, 146 (1–2), 243–248.

Ouyang, G., Cai, X.J., Chen, Z., Song, B.A., Bhadury, P.S., Yang, S., ve Zeng, S., 2008. Synthesis and antiviral activities of pyrazole derivatives containing an oxime moiety. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (21), 10160-10167.

Ozdemir, A., Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Can, O.D., Ozkay, U. D., ve Zitouni, G. T., 2015. Synthesis and evaluation of new 1, 5-diaryl-3-[4-(methyl-sulfonyl) phenyl]- 4, 5-dihydro-1H-pyrazole derivatives as potential antidepressant agents. *Molecules*, 20 (2), 2668–2684.

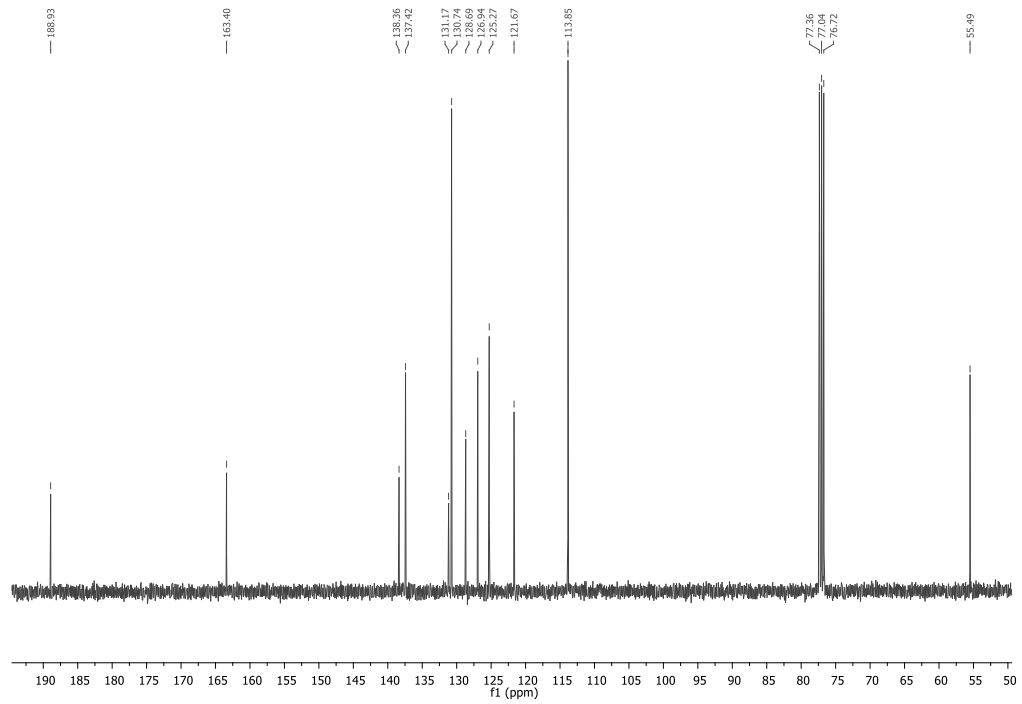
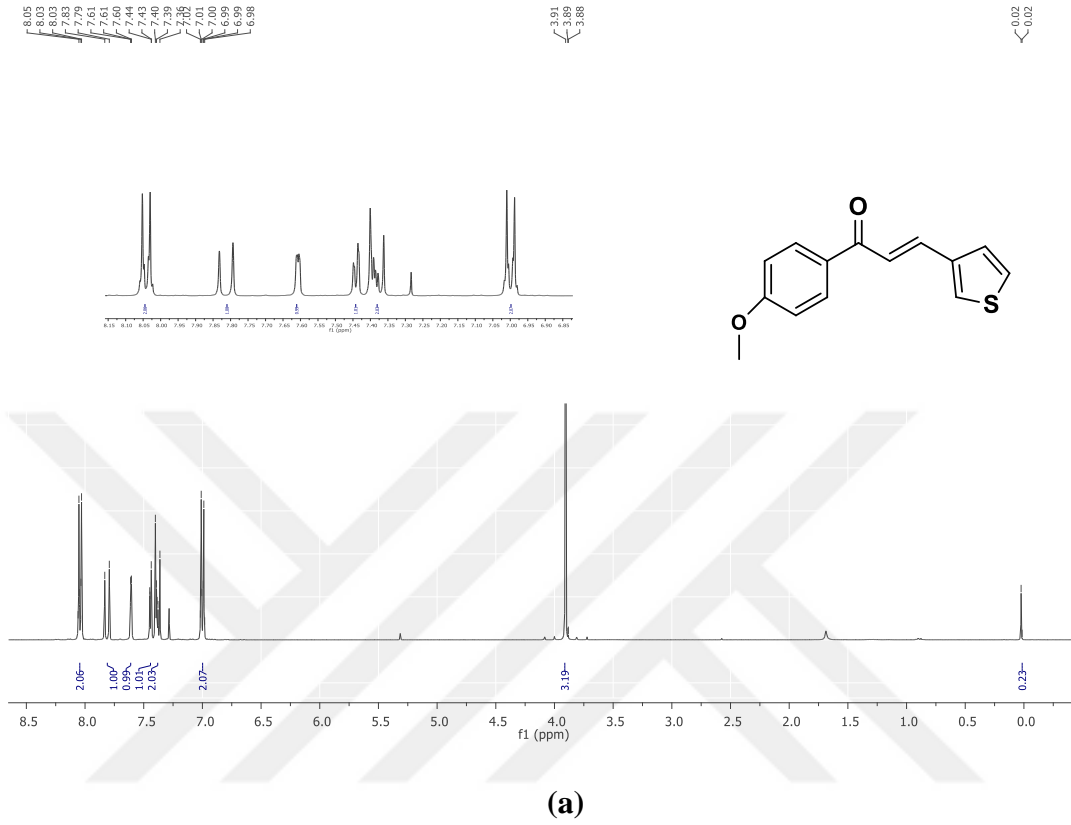
Penning, T.D., Talley, J.J., Bertenshaw, S.R., Carter, J.S., Collins, P.W., Docter, S., Rogers, R.S., 1997. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib), *Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (9), 1347-1365.

Perez-Fernandez, R., Goya, P., Elguero, J., 2013. A review of recent progress (2002–2012) on the biological activities of pyrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 233–293.

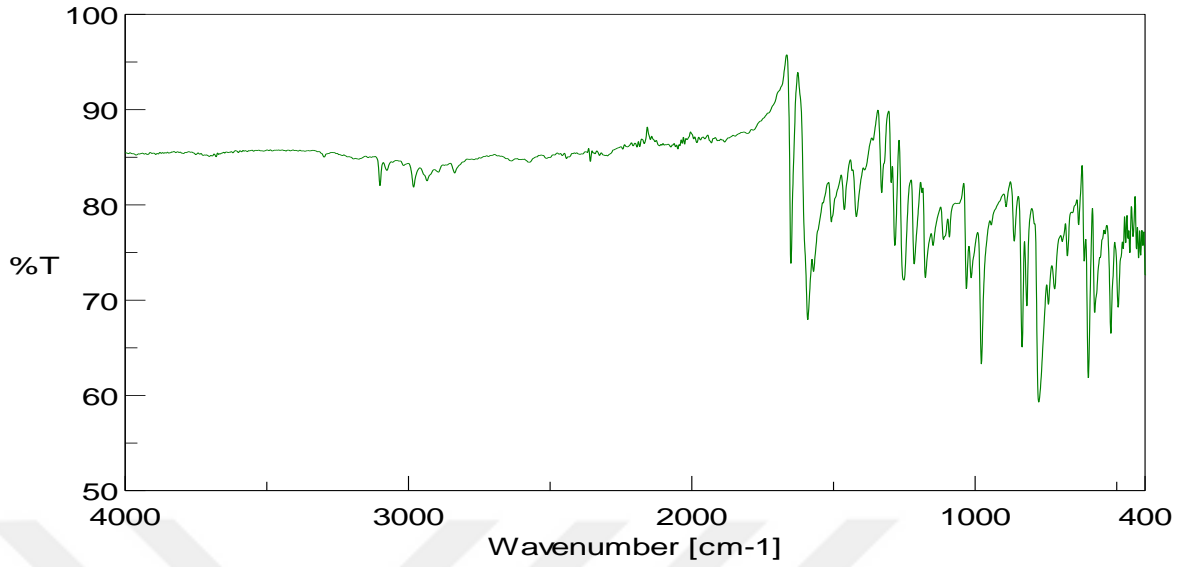
Radi, S., El Massaoudi, M., Bacquet, M., Degoutin, S., Adarsh, N.N., Adarsh, K., Robeyns, Y., 2017. A novel environment-friendly hybrid material based on a modified silica gel with a bispyrazole derivative for the removal of Zn II, Pb II, Cd II and Cu II traces from aqueous solutions. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 4 (11), 1821-1831.

- Ramesh, B., ve Bhargat, C.M., 2011. Novel dihydropyrimidines and its pyrazole derivatives: synthesis and pharmacological screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (5), 1882–1891.
- Ramirez-Prada, J., Robledo, S.M., Velez, I.D., Quiroga, M. J., Abonia, R., ve Insuasty, B., 2017. Synthesis of novel quinoline-based 4,5-dihydro-1H-pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 237-254.
- Rashad, A.E., Hegab, M.I., Abdel-Megeid, R.E., Micky, J.A., ve Abdel-Megeid, F.M.E., 2008. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 7102-7106.
- Sahu, S.K., Banerjee, M., Samantray, A., Behera, C., ve Azam, M.A., 2008. Synthesis, Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of Some Novel Pyrazoline Derivatives. *Tropical J Pharm Research*, 7, 961-968.
- Terrett, N.K., Bell, A.S., Brown, D., ve Ellis, P., 1996. Sildenafil (VIAGRATM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6 (15), 1819–1824.
- Xia, Y., Dong, Z., Zhao, B., Ge, X., Meng, N., Shinc, D., ve Miao., J., 2007. Synthesis and structure–activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6893-6899.
- Zhanel, G.G., Chung, P., Adam, H., Zelenitsky, S., Denisuik, A., Schweizer., F. ve Hoban, D.J., 2014. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*, 74 (1), 31–51.

7. EKLER



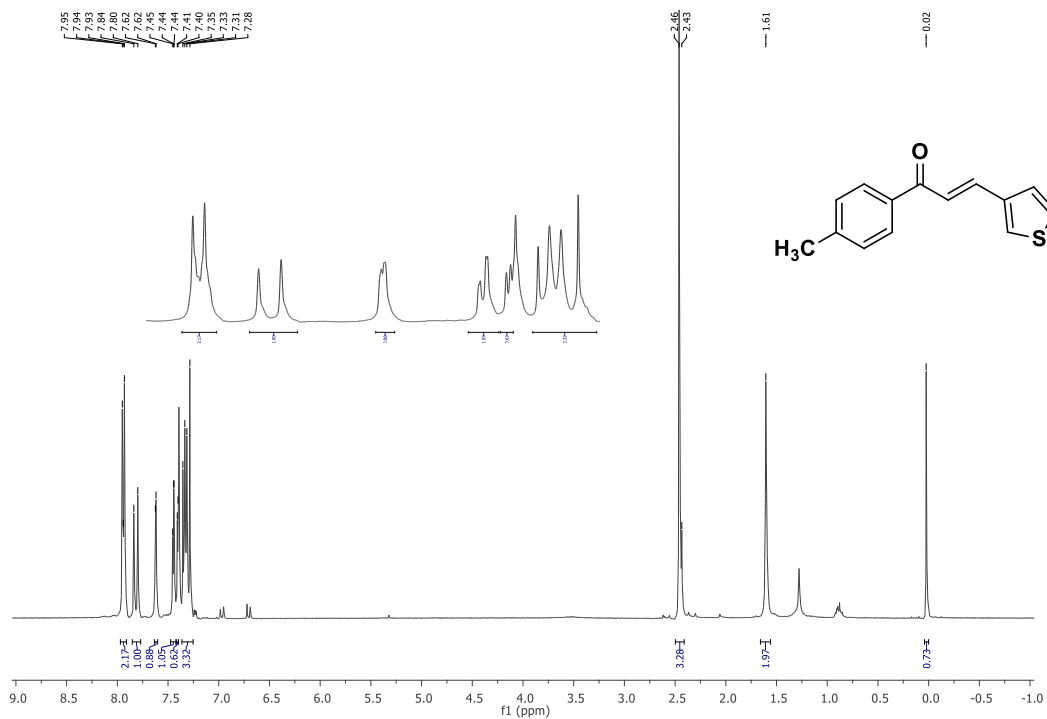
(b)



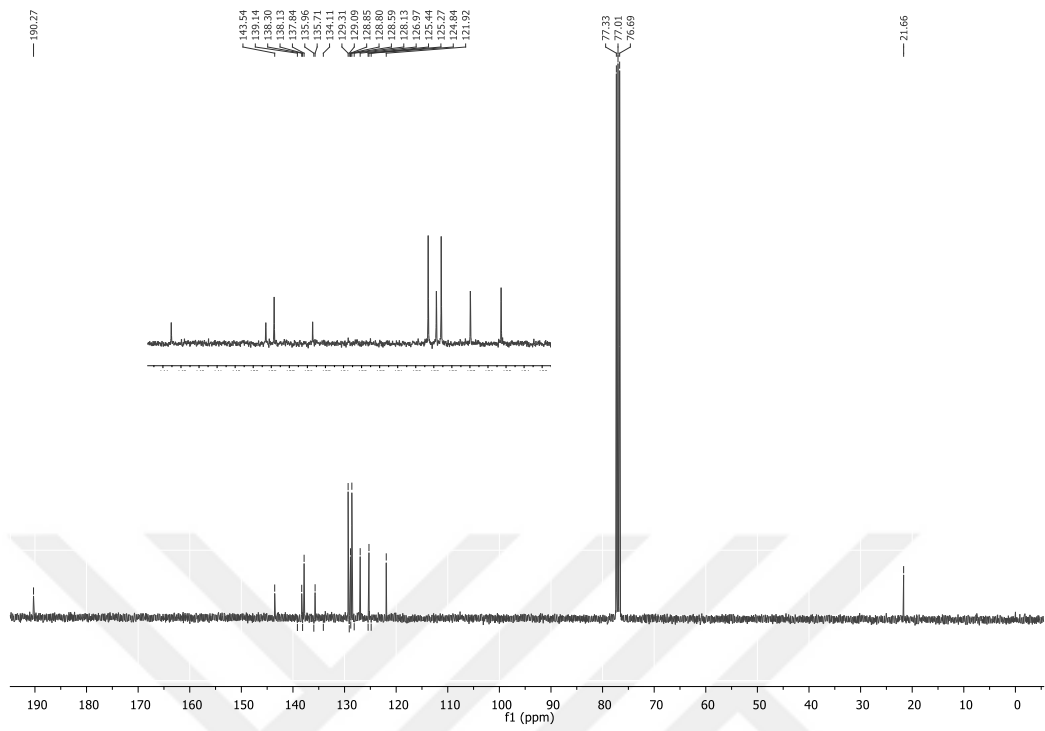
(c)

Şekil 7.1. (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on

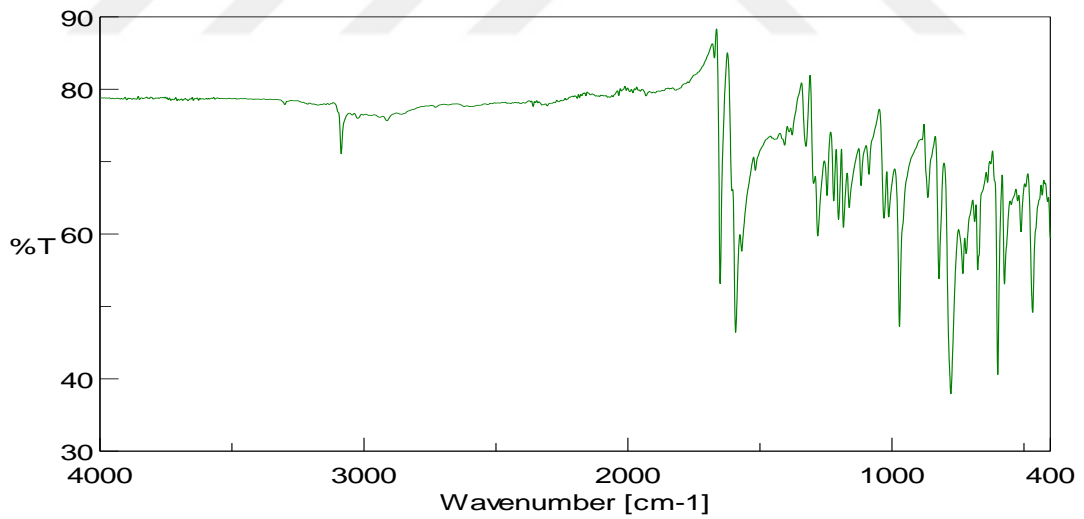
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



(a)



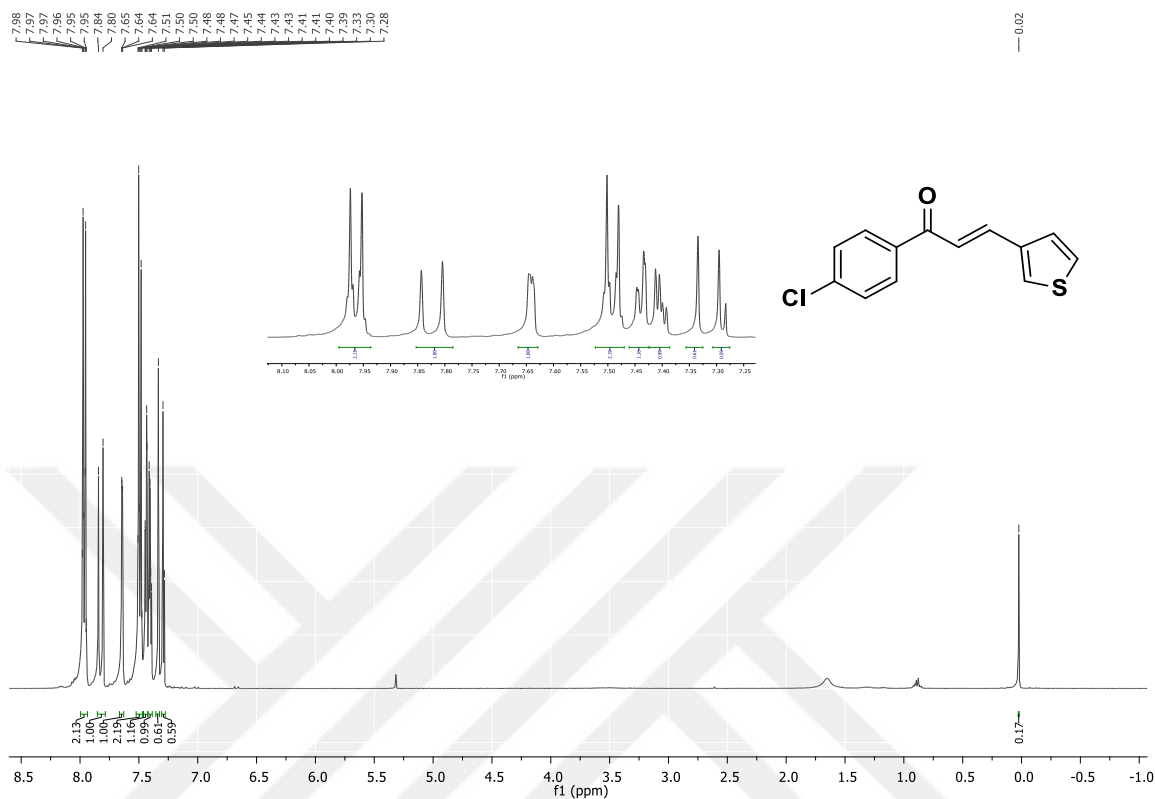
(b)



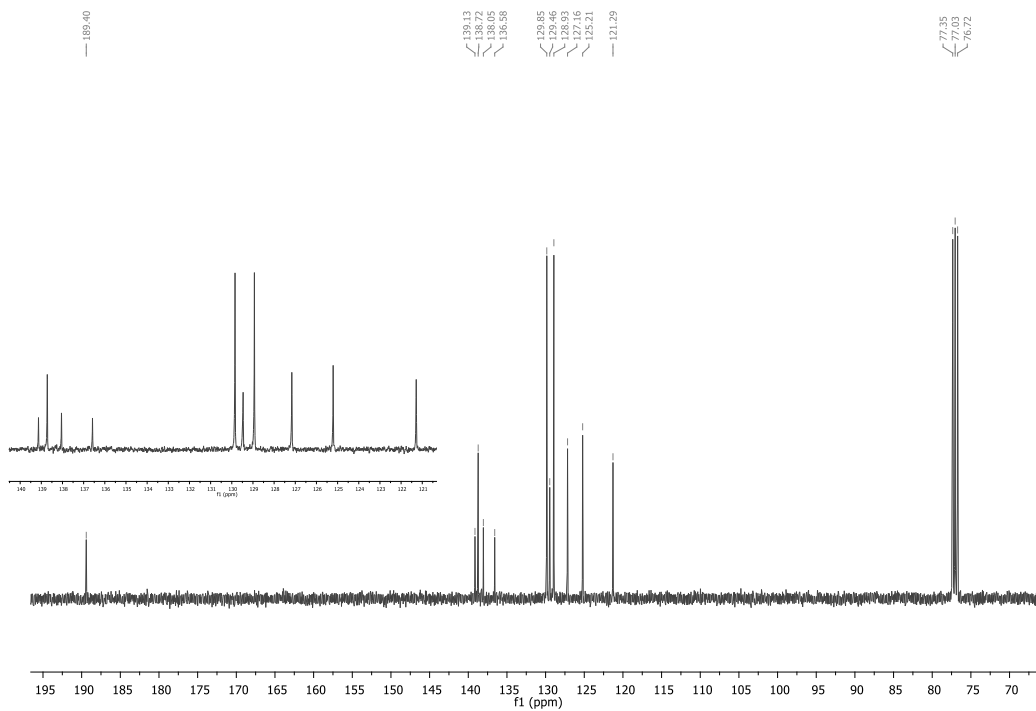
(c)

Şekil 7.2. (E)-1-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)prop-2-en-1-on

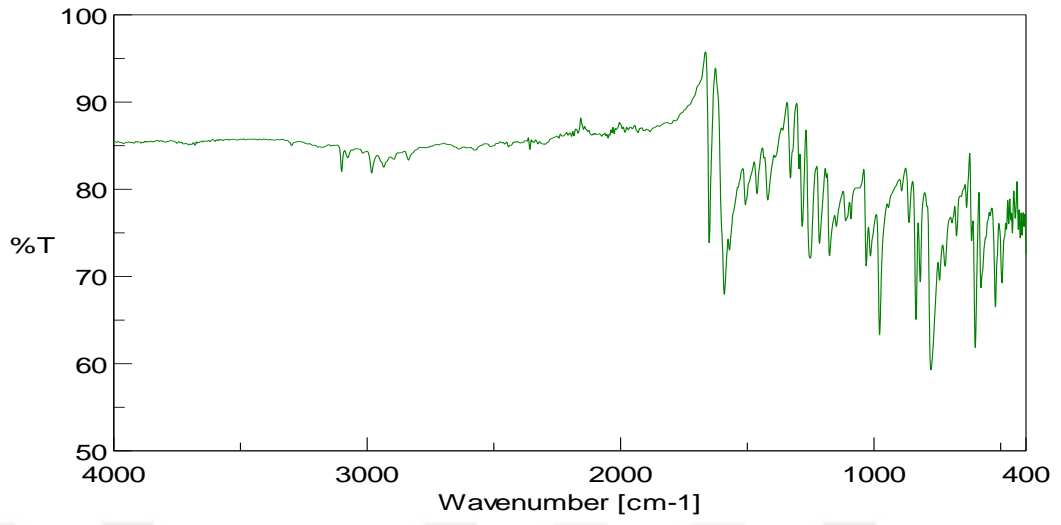
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



(a)



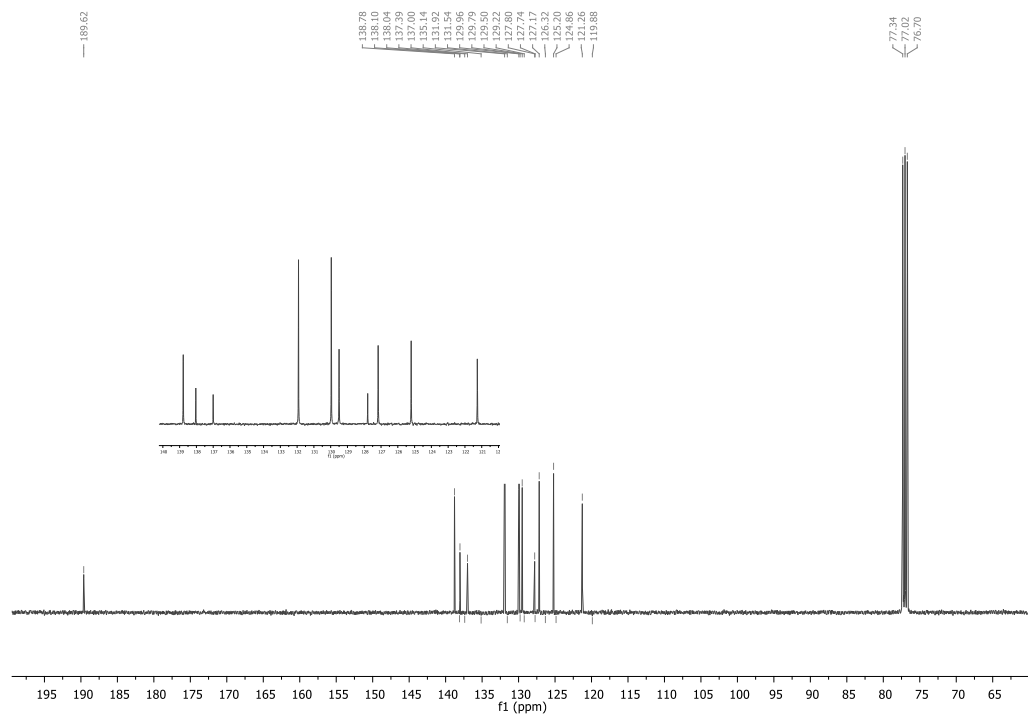
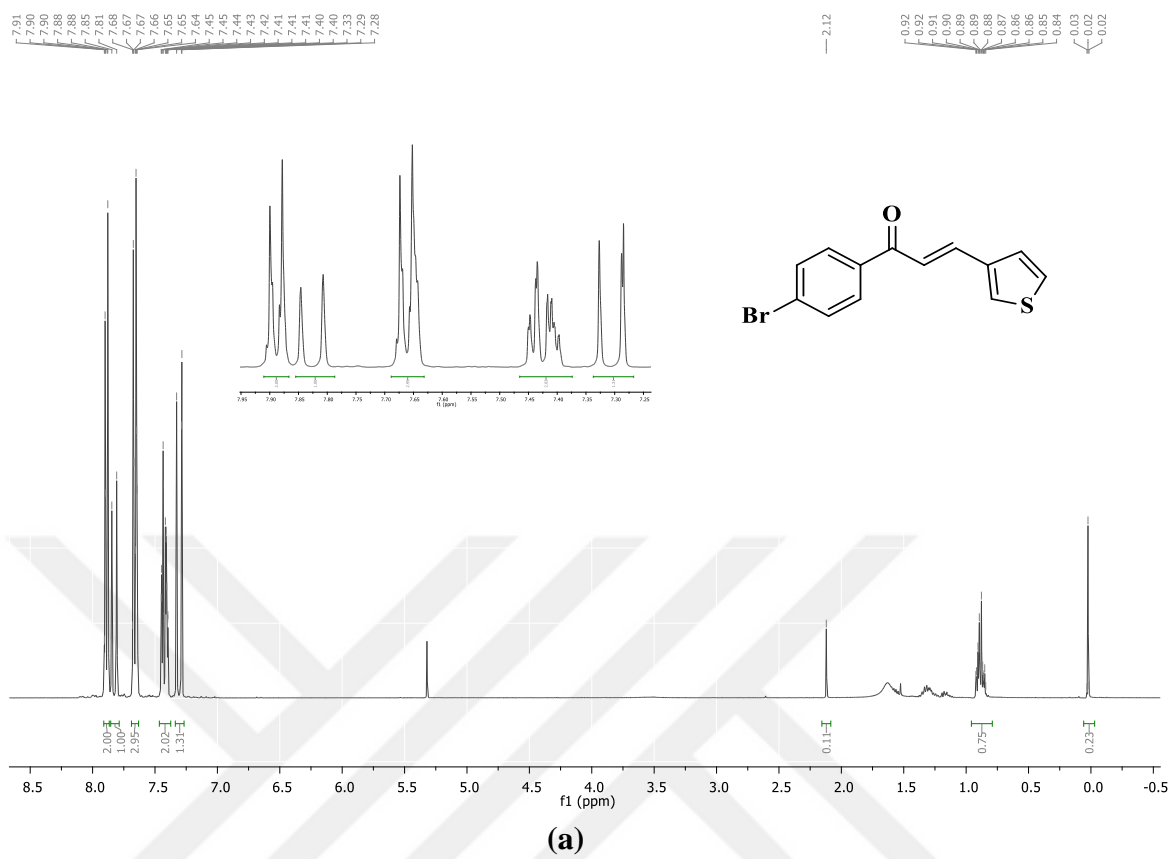
(b)

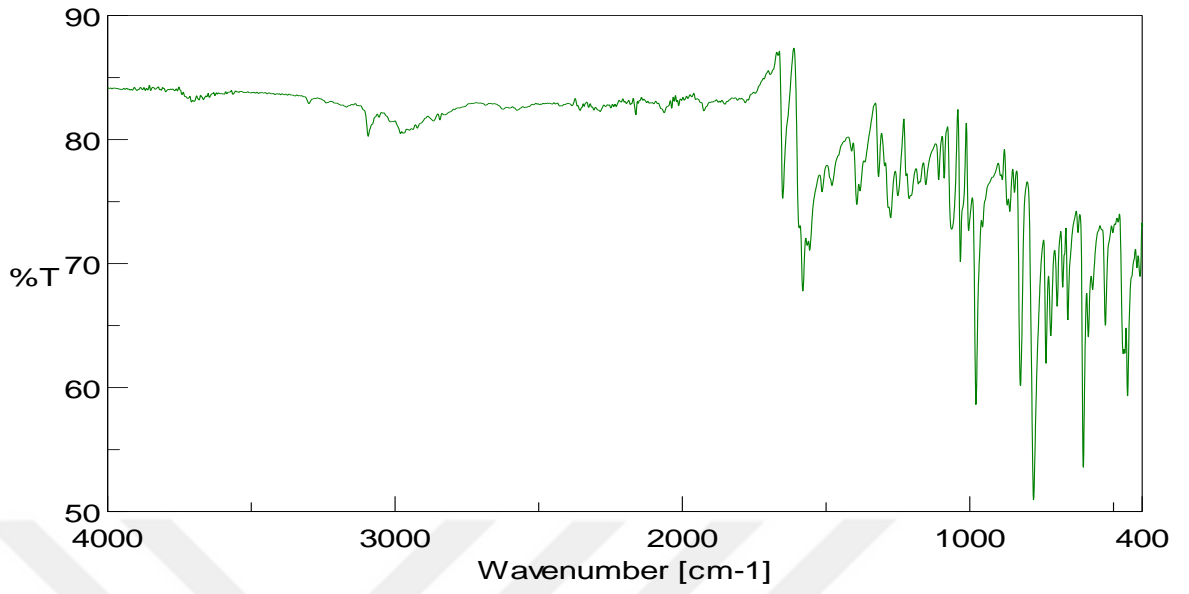


(c)

Şekil 7.3. (E)-1-(4-klorofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

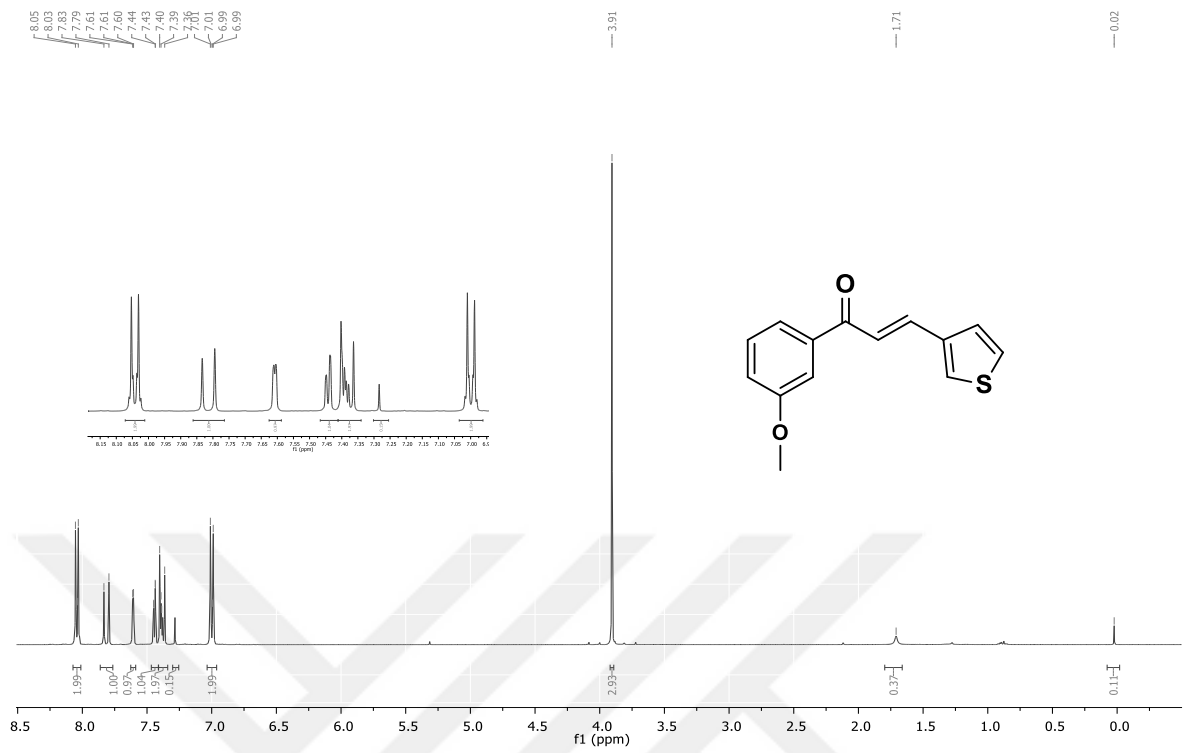




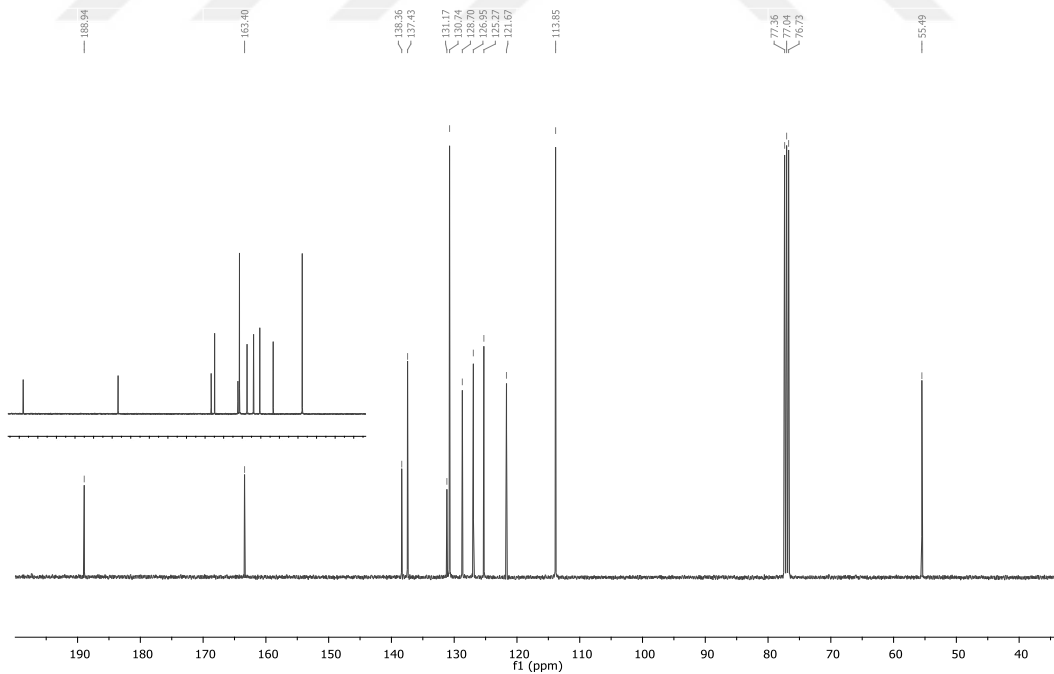
(c)

Şekil 7.4. (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu



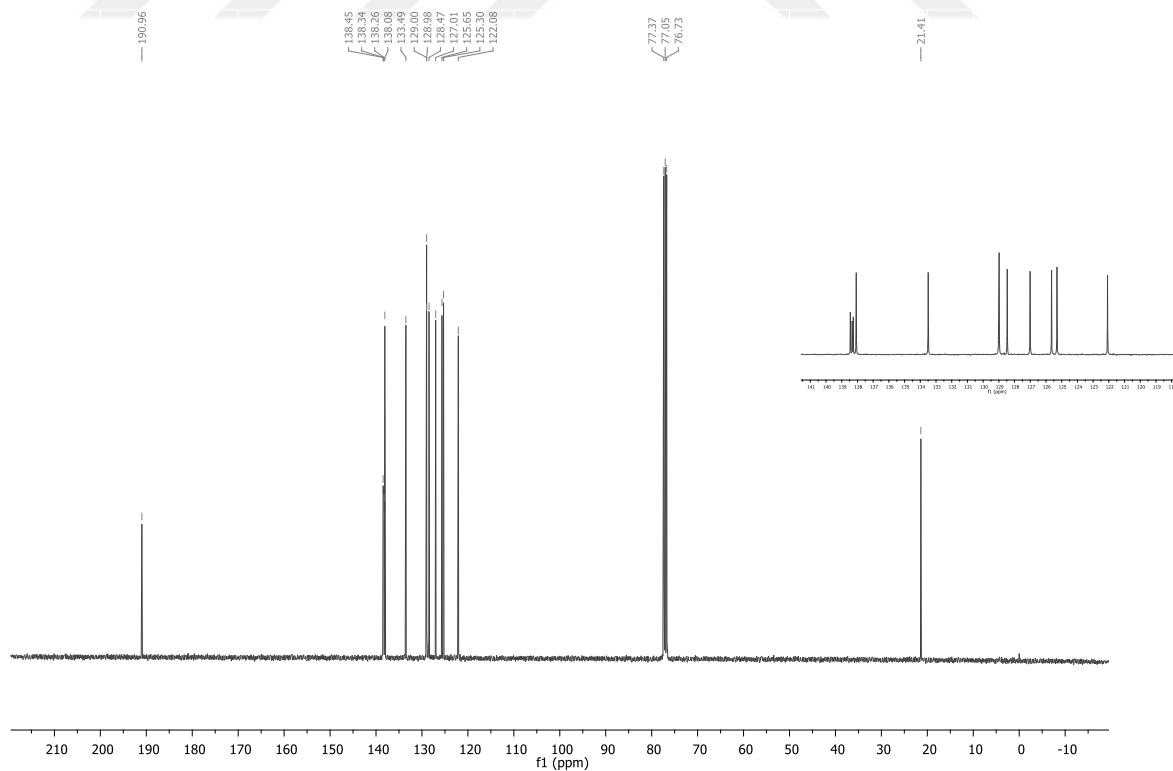
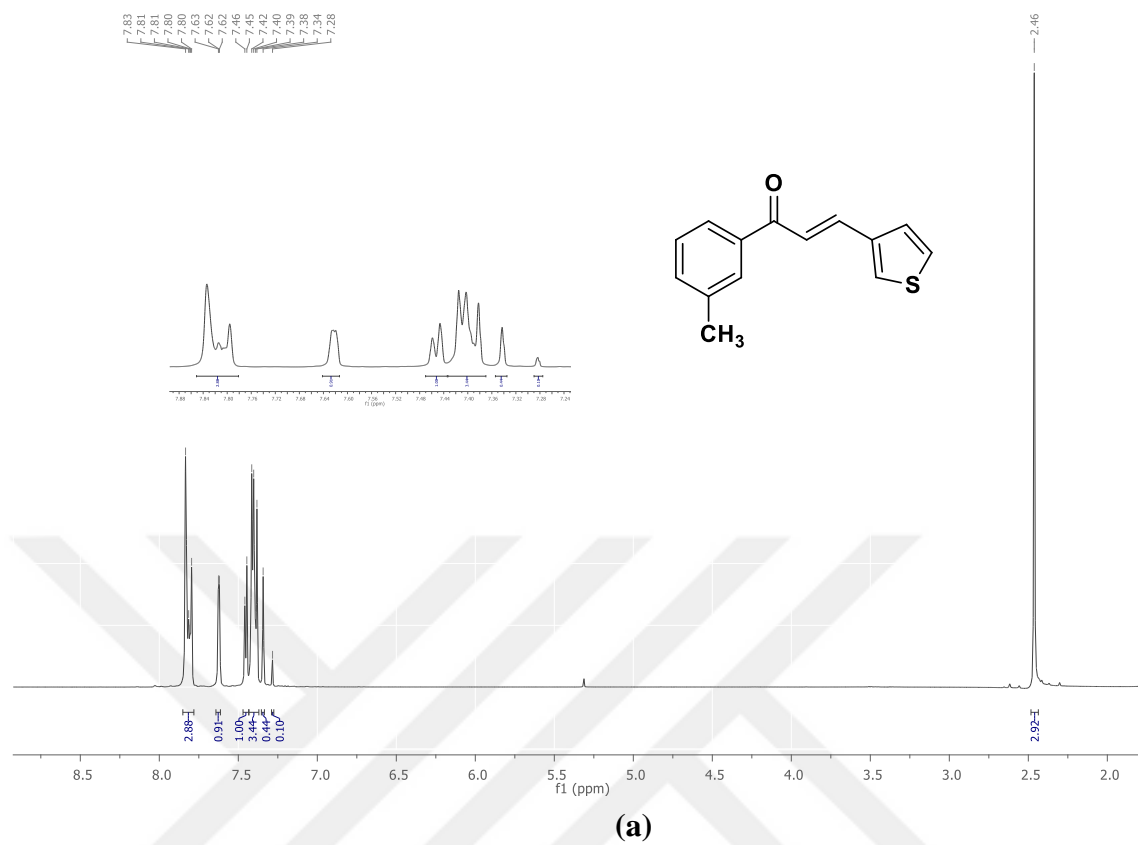
(a)



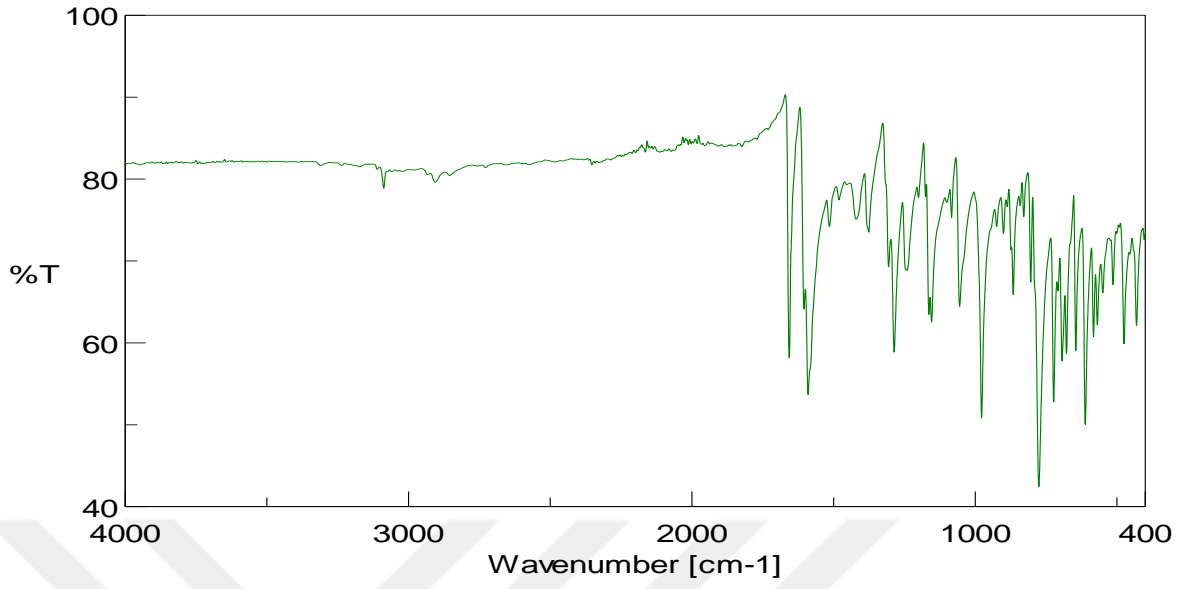
(b)

Şekil 7.5. (E)-1-(3-metoksifenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu



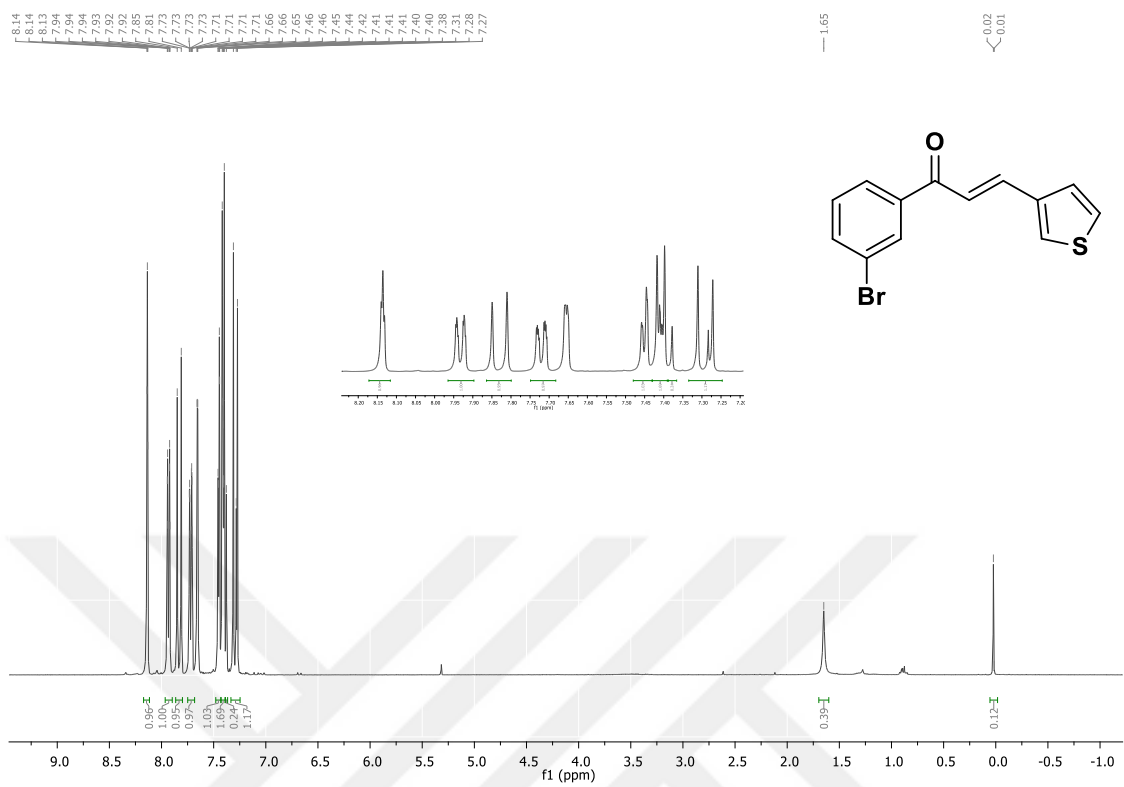
(b)



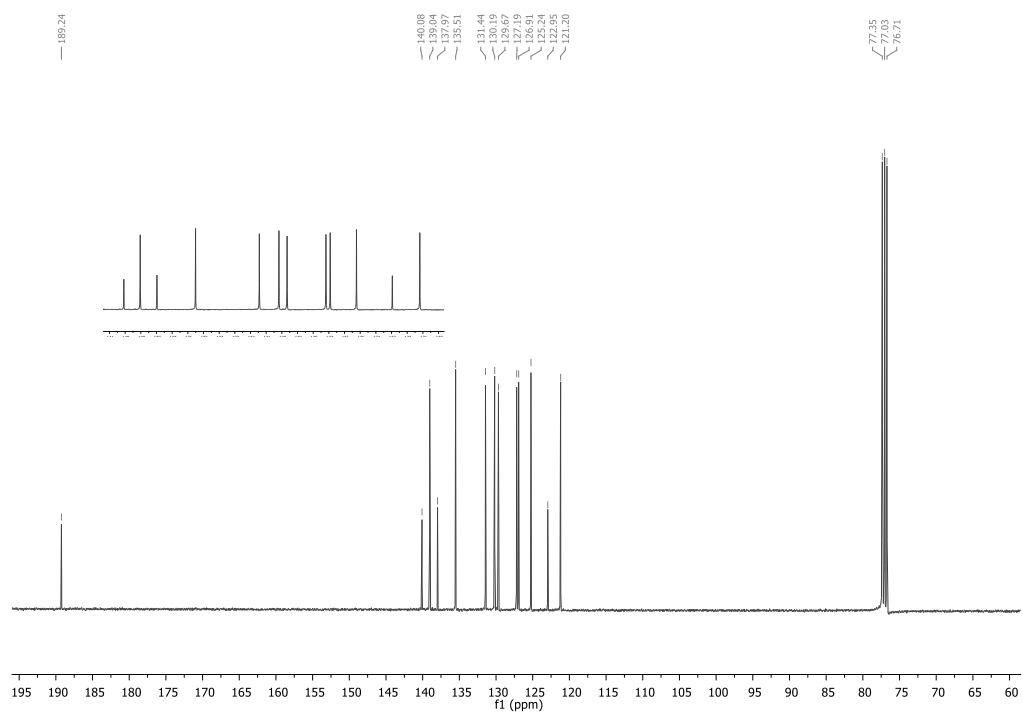
(c)

Şekil 7.6. (E)-3-(tiyofen-3-il)-1-(p-metil)propan-2-en-1-on

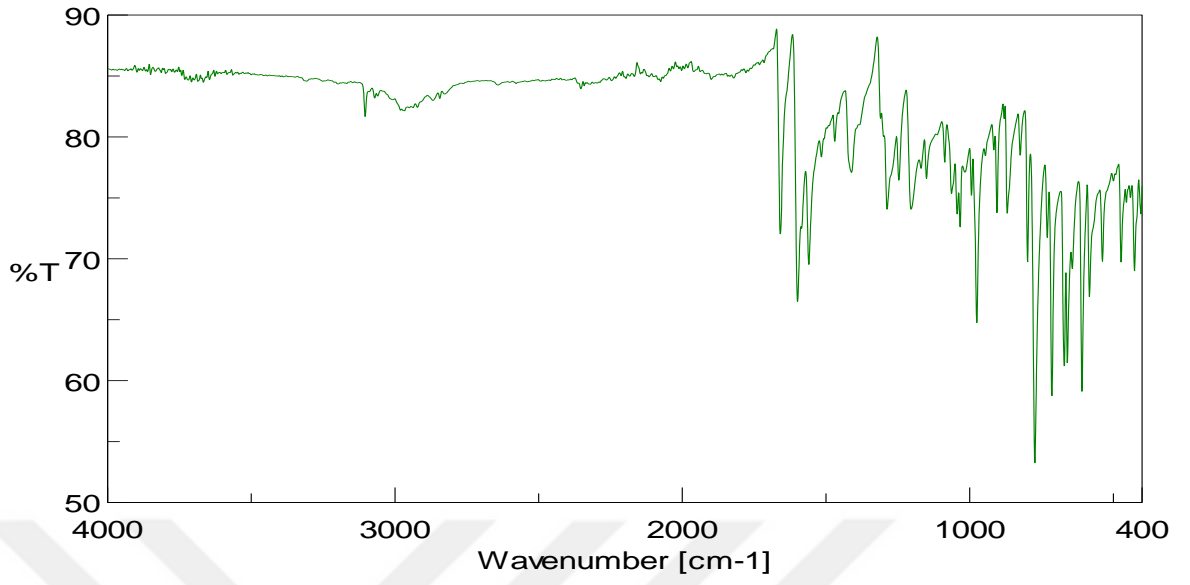
a) ^1H -NMR Spektrumu **b)** ^{13}C -NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu



(a)



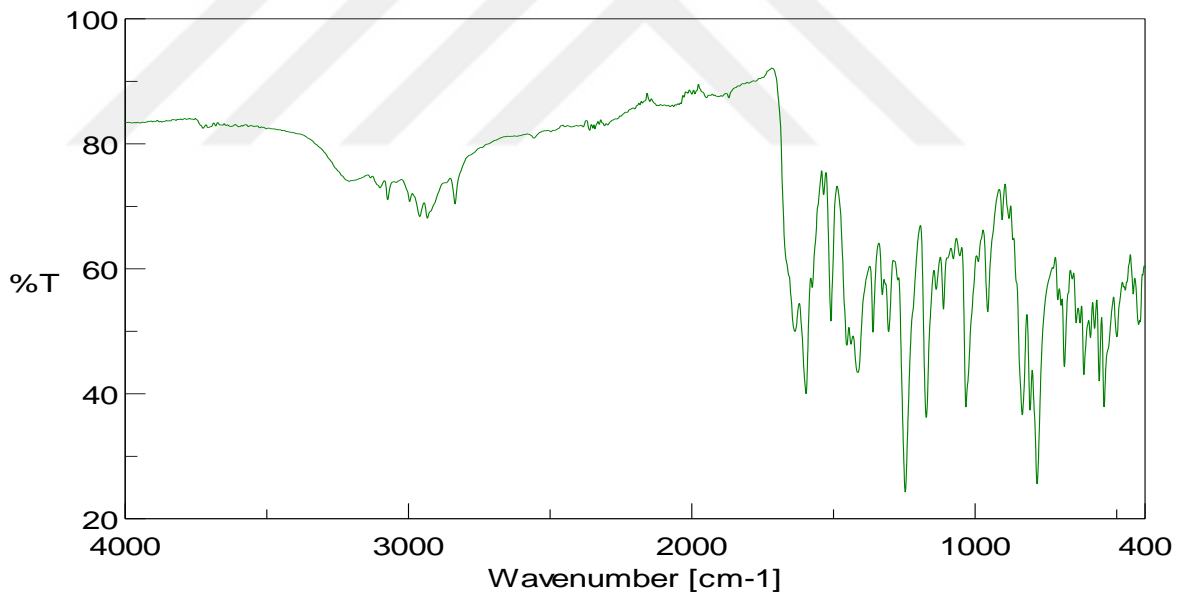
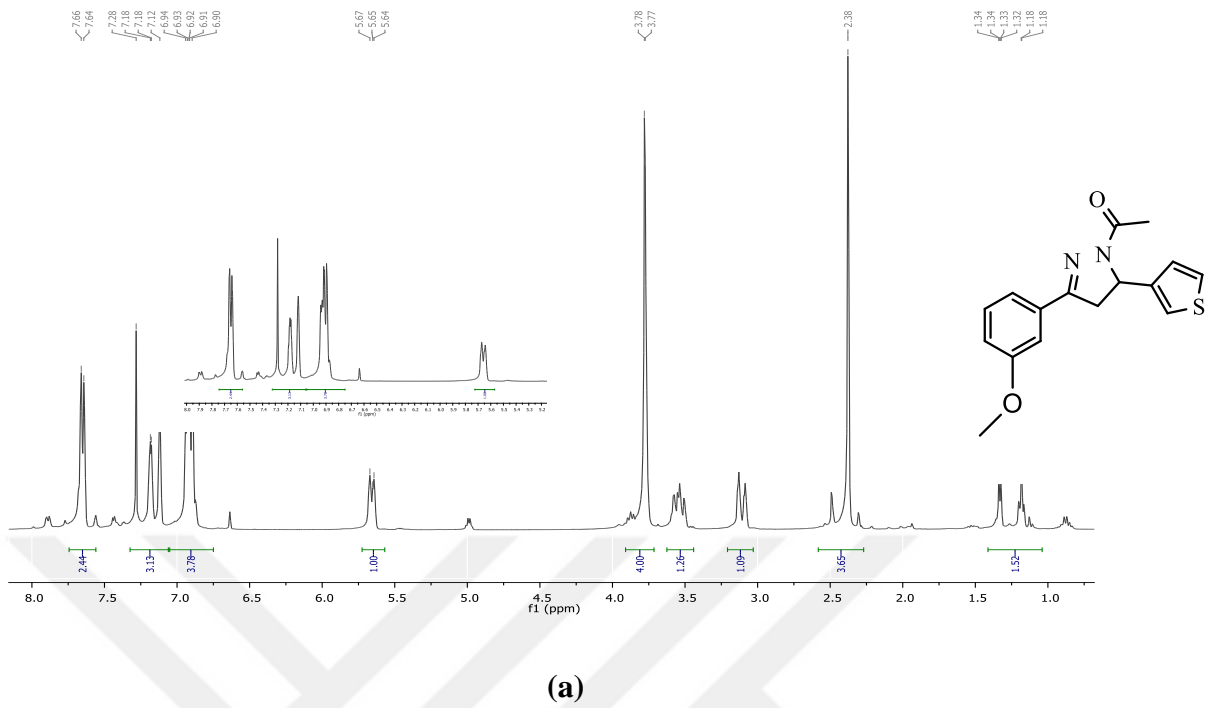
(b)



(c)

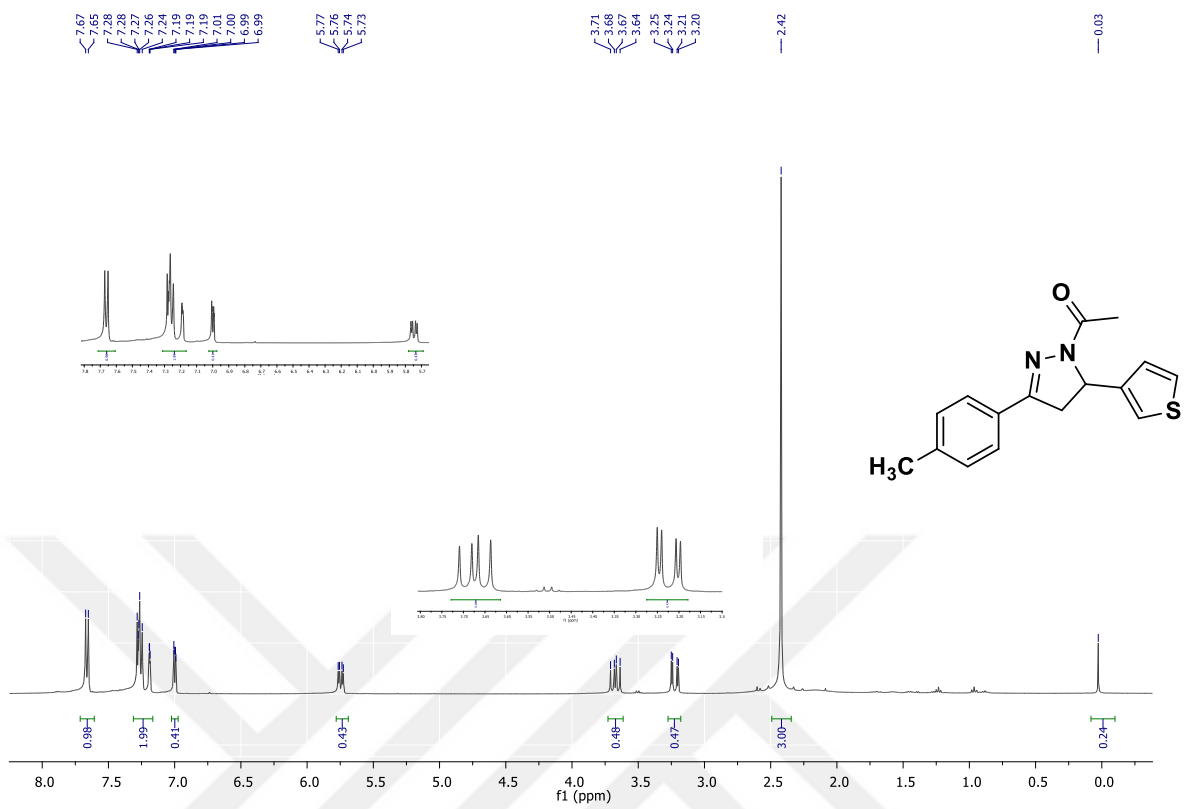
Şekil 7.7 (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiyofen-3-il)propan-2-en-1-on

a) ¹H-NMR Spektrumu **b)** ¹³C-NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

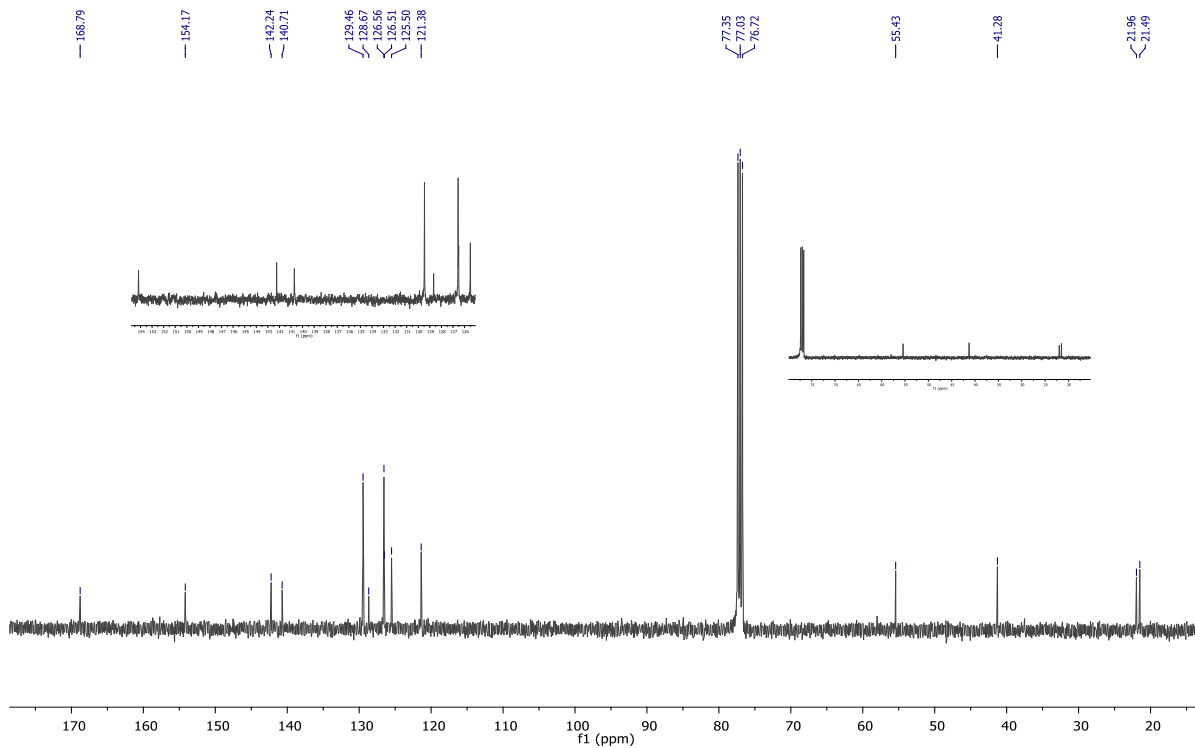


Şekil 7.8. 1-(3-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon

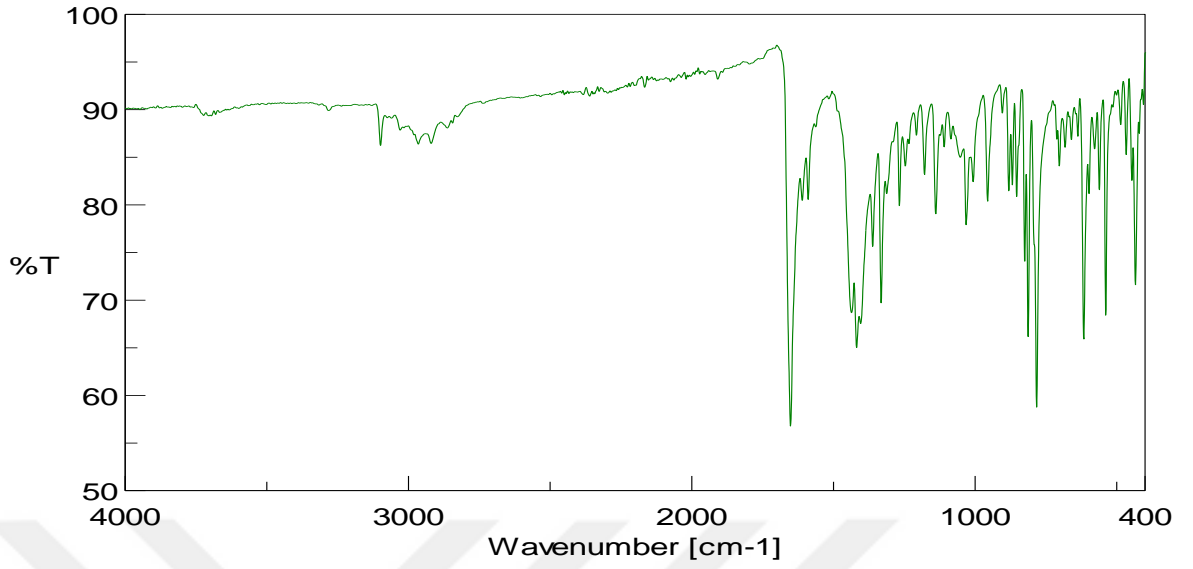
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu **b)** IR Spektrumu



(a)



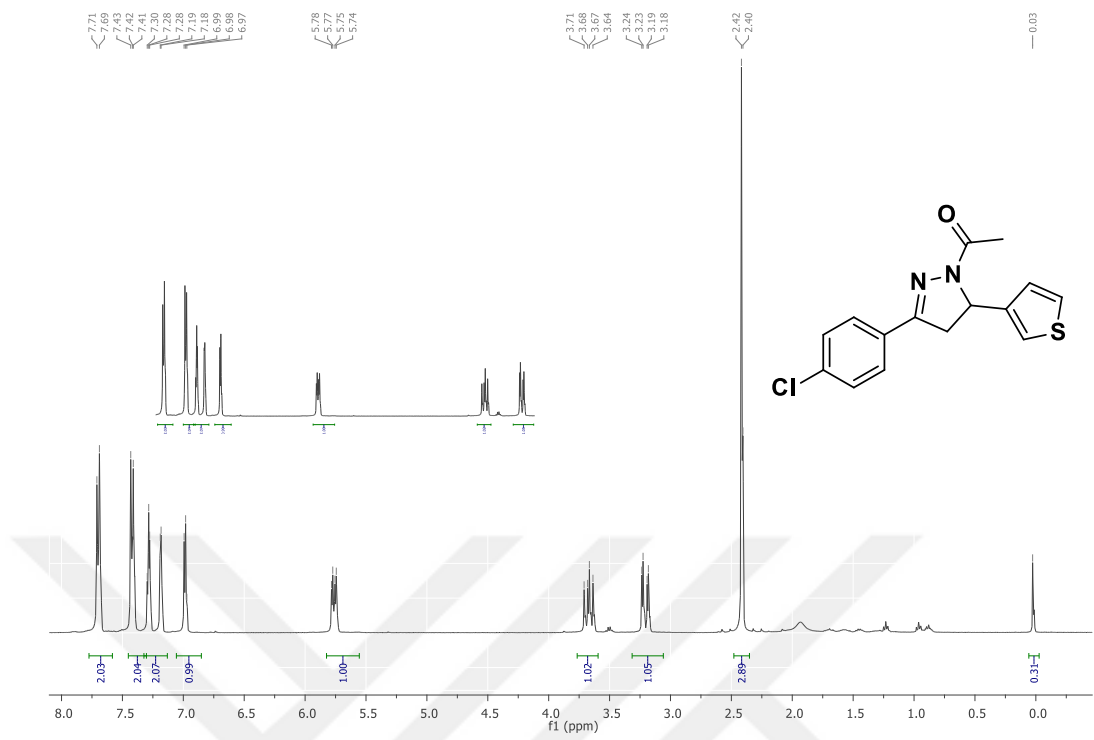
(b)



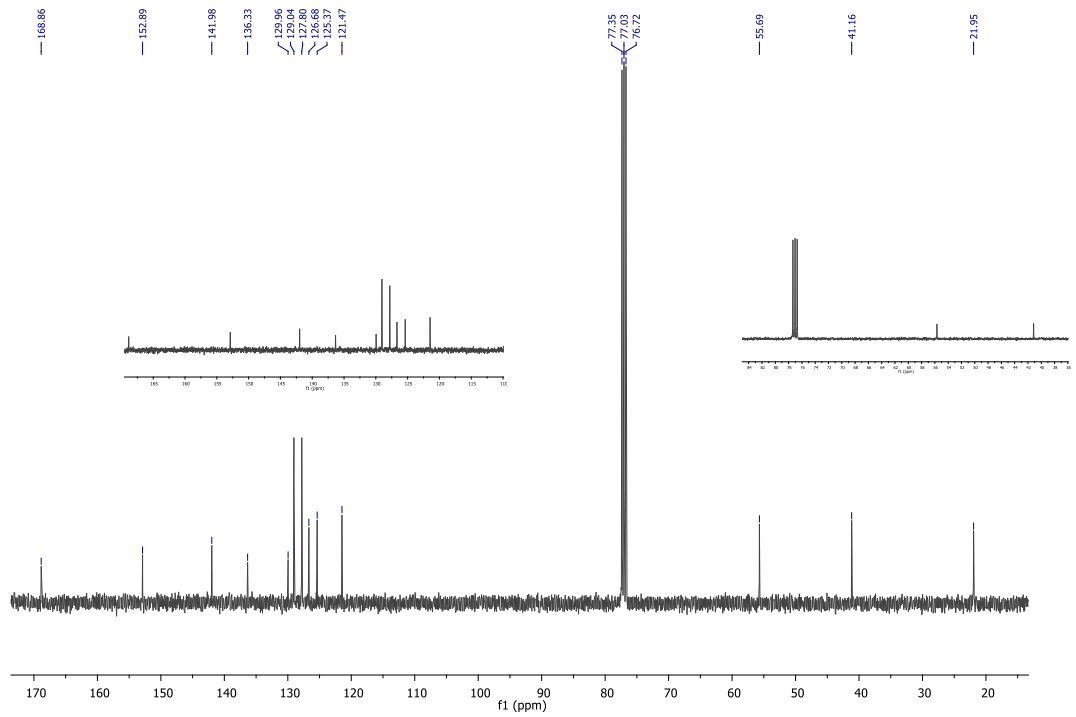
(c)

Şekil 7.9. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon

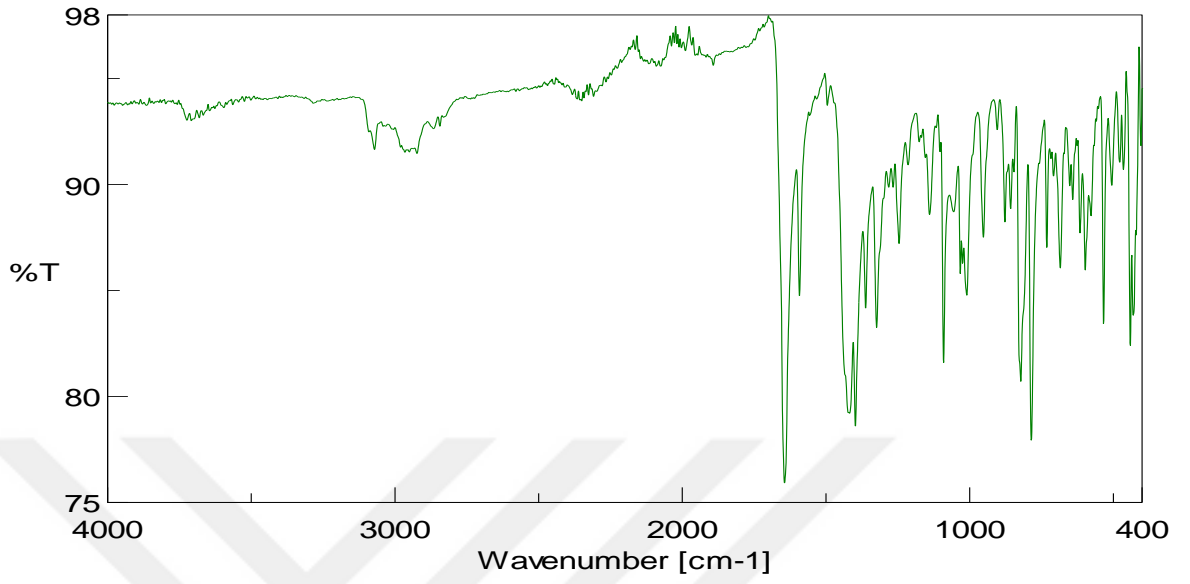
a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu c) IR Spektrumu



(a)

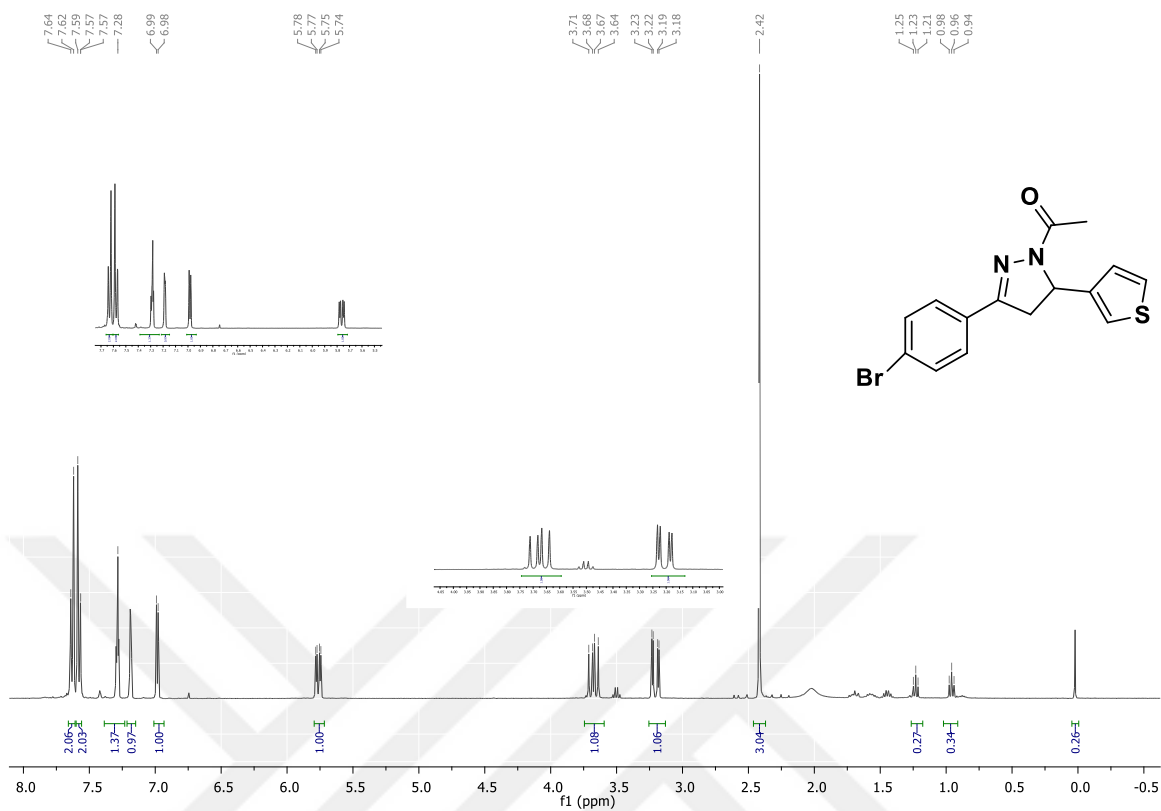


(b)

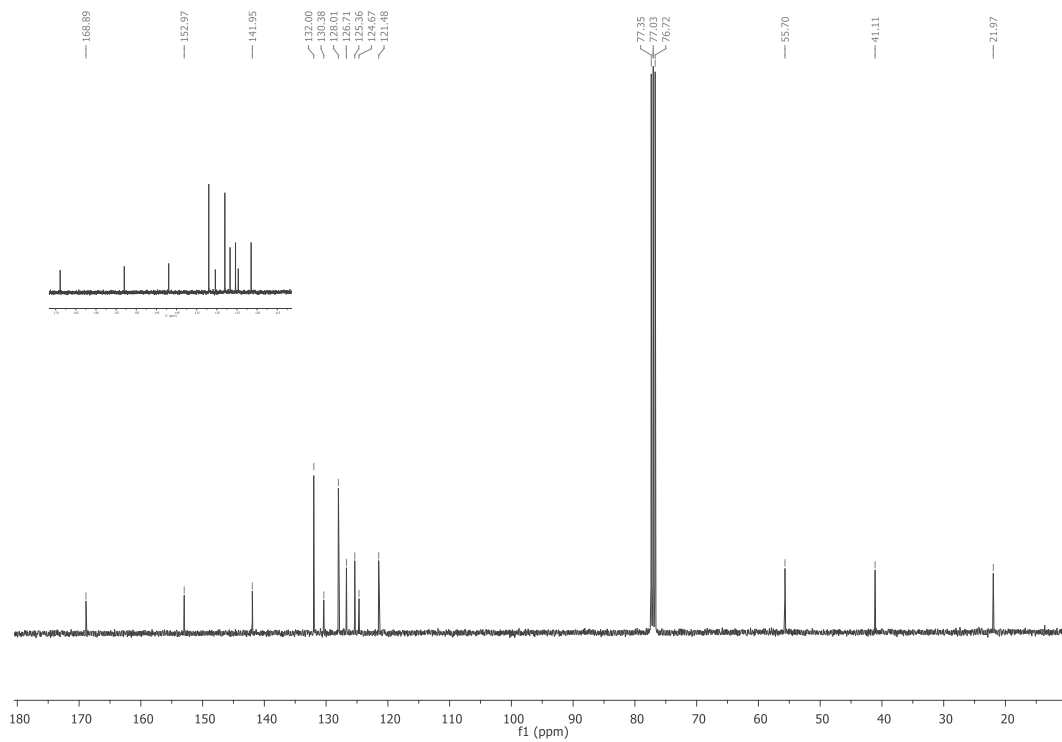


(c)

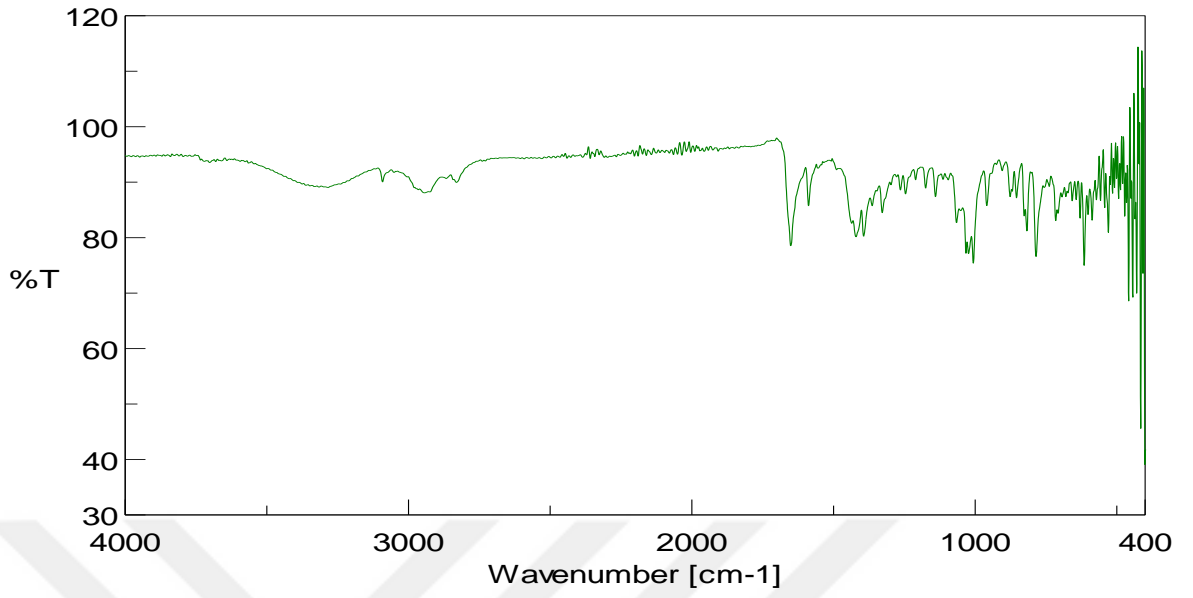
Şekil 7.10. 1-(3-(4-klorofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etanon
a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu



(a)



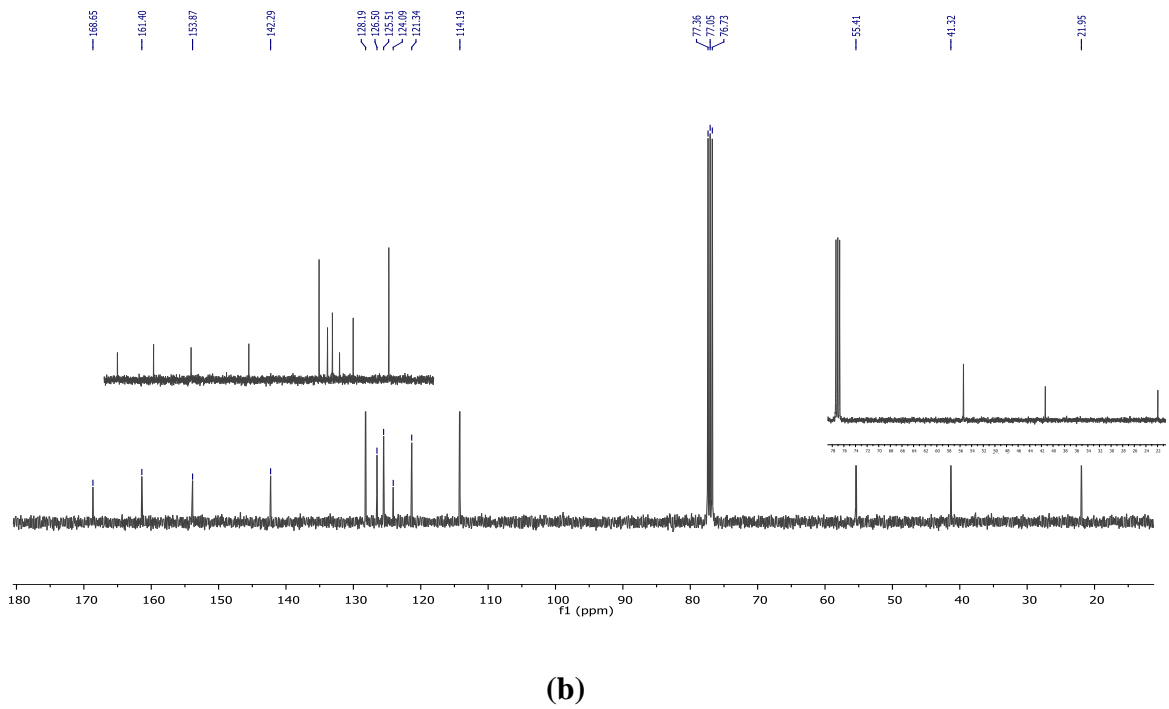
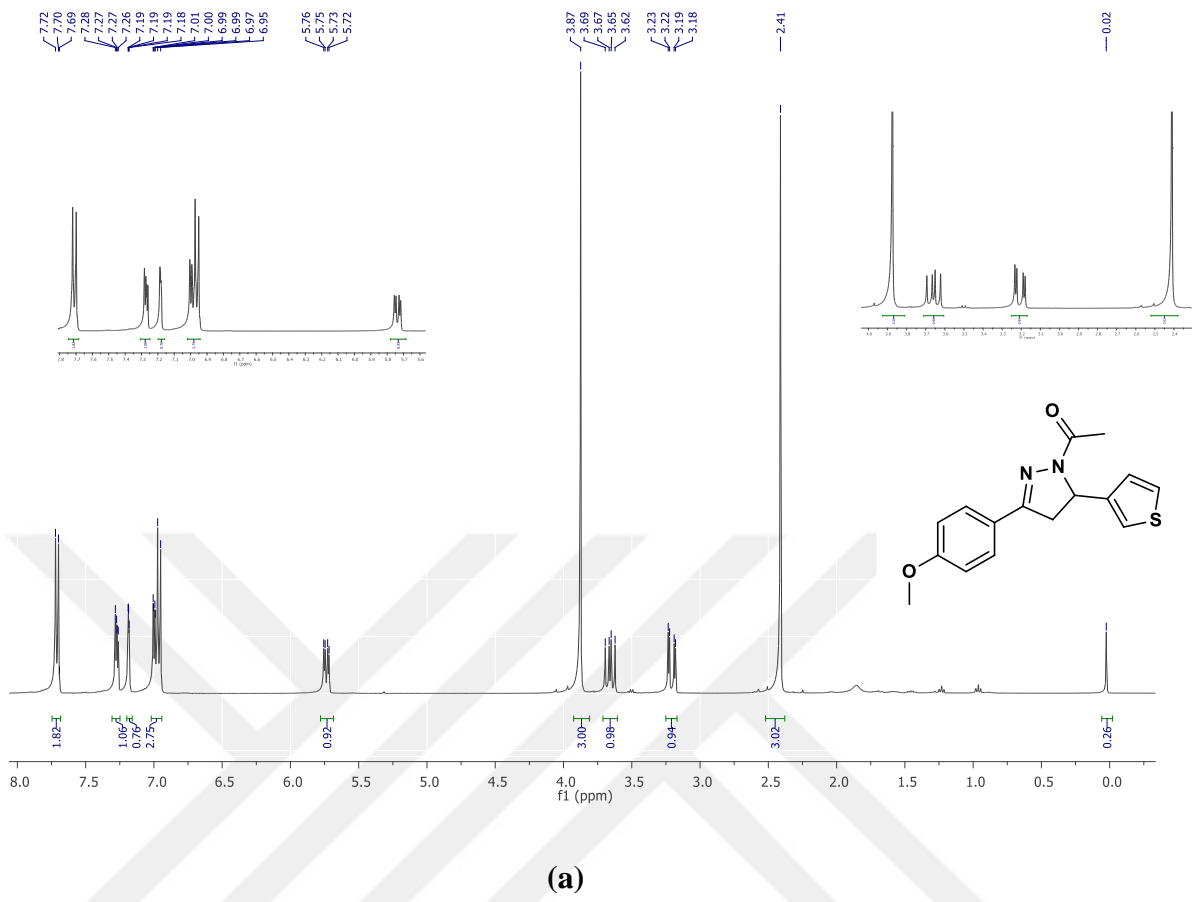
(b)



(c)

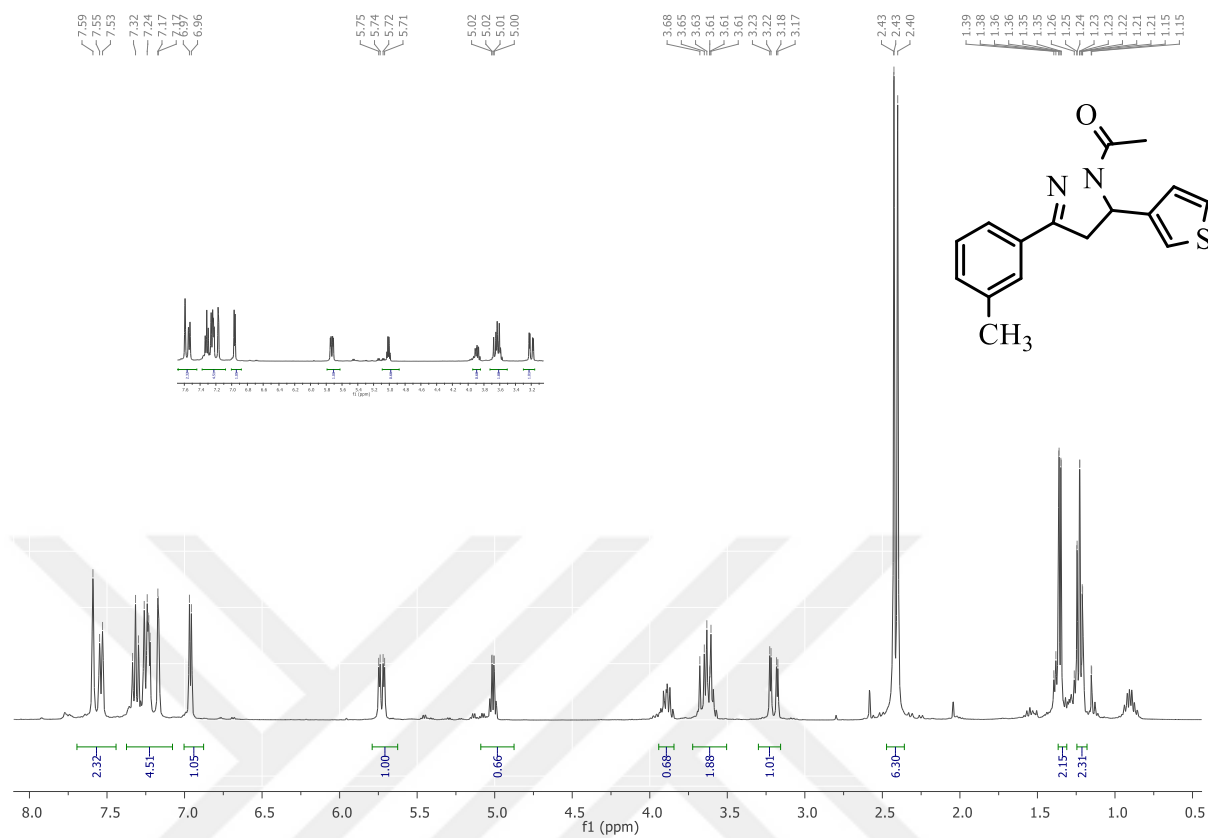
Şekil 7.11. 1-(3-(4-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

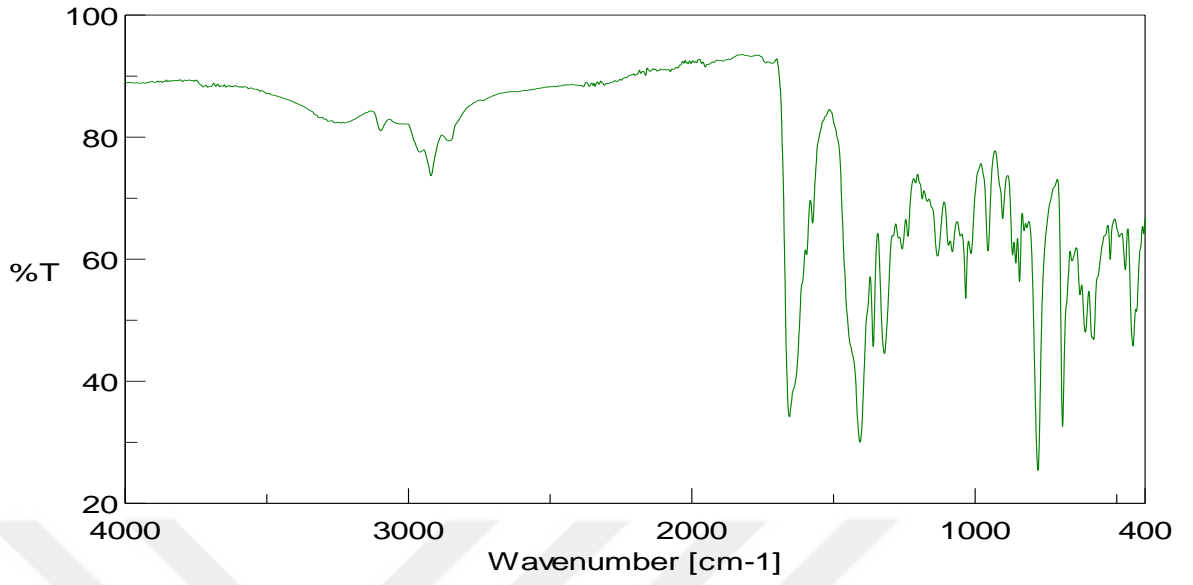


Şekil 7.12. 1-(3-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu

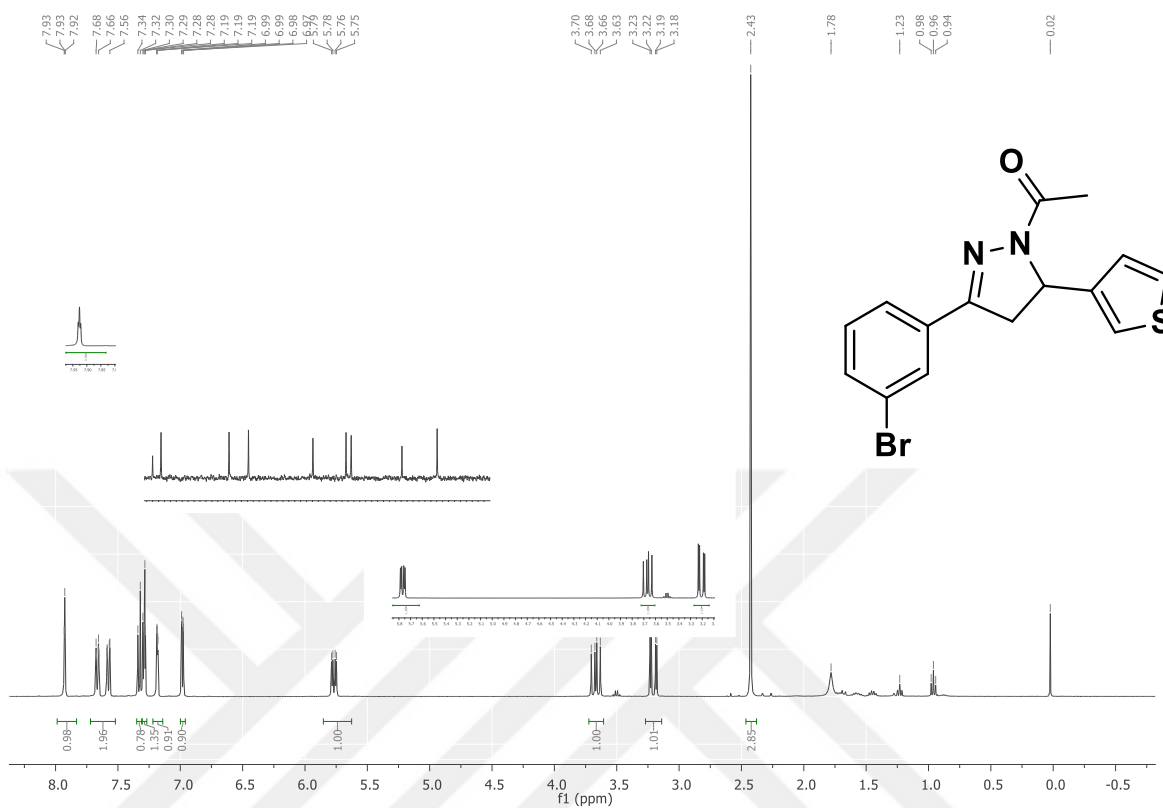


(a)

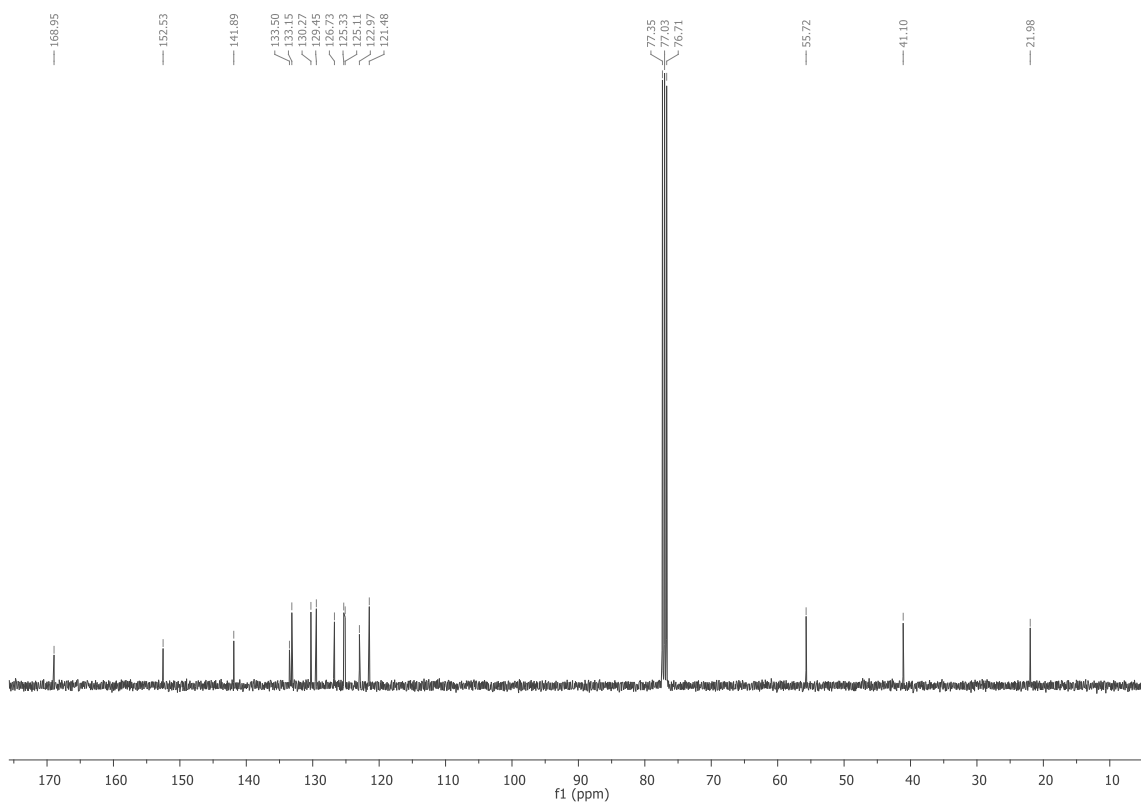


(b)

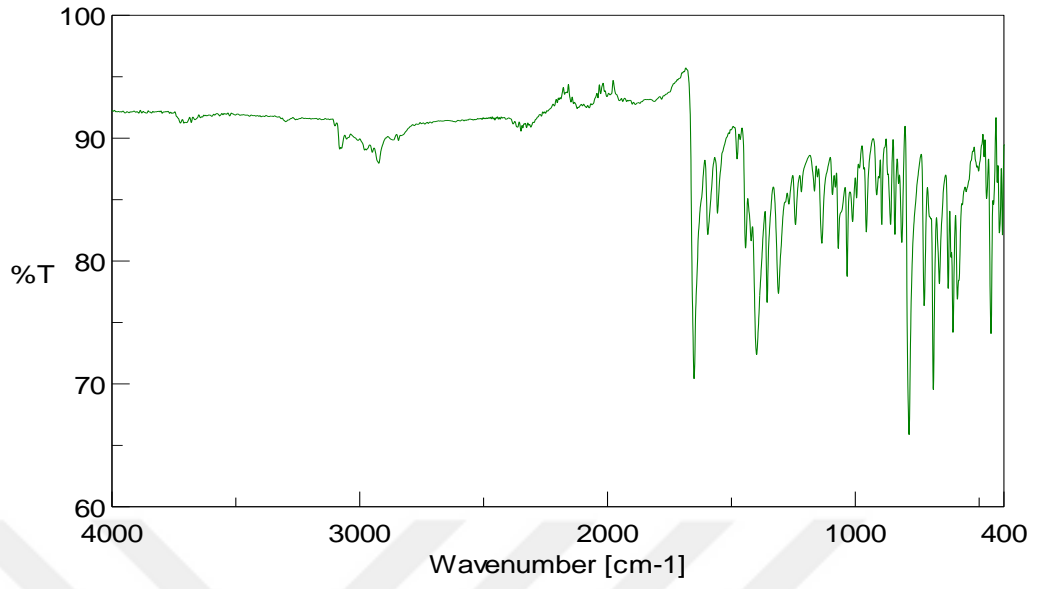
Şekil 7.13. 1-(5-(tiyofen-3-il)-3-(p-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon
a) ¹H-NMR Spektrumu b) IR Spektrumu



(a)



(b)



(c)

Şekil 7.14. 1-(3-(3-bromofenil)-5-(tiyofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon

a) ¹H-NMR Spektrumu **b)** ¹³C-NMR Spektrumu **c)** IR Spektrumu

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Ela KOCAMAN

Doğum Tarihi ve Yeri: 07.06.1991 / Zile

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 05321397320

E-mail: elagnclr@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Yılı
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	2015-2019
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü	2009-2014
Lise	Zile Dinçerler Anadolu Lisesi	2005-2009