

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ YENİ PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ

Yazgı DİZDAROĞLU

OCAK 2017

Fen Bilimleri Enstitü Müdürünün onayı.

... /01 /2017

Prof. Dr. Başak TAŞELİ

Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Birsen Şengül OKSAL

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY

Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

I. Danışman

II. Danışman

Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY

Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

Doç. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU

Doç. Dr. Cengiz MUTLU

Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

ÖZET

BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ YENİ PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

DİZDAROĞLU, Yazgı

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

I. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY

II. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

2017, 88 sayfa

Bu tez çalışması üç aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak, aromatik aldehit ve süstitüe asetofenonların etanolde %40 sodyum hidroksit kullanılarak direk kondenzasyonla kalkonlar sentezlendi. İkinci aşamada ise sentezleri gerçekleştirilen farklı kalkon türevlerinin bazik şartlarda tiyosemikarbazitle siklizasyonu sonucu tiyoüre iskeletine sahip pirazol türevleri elde edildi. Ayrıca pirazol türevlerinin mikrodalga yöntemi kullanılarak da sentezleri gerçekleştirildi ve elde edilen ürünlerin verimleri karşılaştırıldı. Ürünlerin yapıları spektroskopik yöntemlerle belirlendi. Çalışmanın son aşamasında ise sentezleri gerçekleştirilen kalkon ve pirazol türevlerinin karbonik anhidraz inhibisyon aktiviteleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Kalkon, Karbonik Anhidraz

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES WHICH HAVE BIOLOGICAL IMPORTANCE

DİZDAROĞLU, Yazgi

University of Giresun

Graduate School Of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Canan ALBAY

2nd Supervisor: Asst. Prof. Dr. Tayfun ARSLAN

2017, 88 pages

This thesis study consist of three parts. Firsrtly, the chalcones were obtained by direct condensation by the aromatic aldehydes and the substituted acetophenone, using 40% sodium hydroxide as catalyst in ethanol. Secondly, cyclization of different chalcones with thiosemicarbazide under basic condition leads to the formation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton. The pyrazole derivatives were synthesized also using microwave method and were compared the yield of products. Structure of synthesized compounds were assigned by spectroscopic techniques. In the last part of the work, the carbonic anhydrase enzyme inhibition activity investigated for chalcone and pyrazole derivatives.

Key Words: Pyrazole, Chalcone, Carbonic Anhydrase

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmamda beni yönlendiren, tezimin her aşamasında tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, bana her zaman destek olan değerli hocam ve 2. tez danıőmanım olan Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN' a sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Lisansüstü eğitimim boyunca bana destek olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Canan ALBAY' a saygılarımı sunarım. Tez çalıőmamın bir kısmını kapsayan biyolojik aktivite testlerini gerçekleőtiren sayın hocam Doç. Dr. Murat ŐENTÖRK'e teőekkr ederim. Ayrıca çalıőmalarım boyunca katkı ve nerileri ile desteklerini esirgemeyen hocalarım Uzm. Demet ÇAKIR ve Yr. Doç. Dr. Zekeriyya BAHADIR'a ve tüm laboratuvar arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım. Bugünlere gelmemde büyük emek ve çabaları olan, hayatımın tüm safhalarında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeőlerime sonsuz teőekkr ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Kalkonlar	1
1.1.1. Kalkonların Reaksiyonu ve Biyolojik Aktiviteleri	1
1.2. Pirozoller	6
1.2.1. Pirozollerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri	6
1.3. Çalışmanın Amacı.....	15
2. MATERYAL VE METOT	18
2.1. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Materyaller	18
2.1.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler.....	18
2.1.2. Kullanılan Kimyasallar.....	18
2.1.2.1. Kullanılan Reaktifler.....	18
2.1.2.2. Kullanılan Çözücü ve Kurutucular.....	18
2.1.3. Saflastırma Yöntemi.....	18
2.1.4. Kullanılan Cihazlar.....	18

2.1.5. Kullanılan Enzimler.....	18
2.2. Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	19
2.2.1. Kalkon (1-5) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntemler.....	19
2.2.2. Pirazol (7-11) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntemler.....	23
2.3. Karbonik Anhidraz Aktivitesi Tayini.....	29
2.3.1. CO ₂ -hidrataz aktivitesi tayini.....	29
2.3.2. Esteraz aktivitesi tayini.....	30
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	31
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
4.1. 7 Nolu Bileşiğinin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması.....	47
4.2. 8 Nolu Bileşiğinin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması.....	48
4.3. 9 Nolu Bileşiğinin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması.....	49
4.4. 10 Nolu Bileşiğinin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması.....	50
4.5. 11 Nolu Bileşiğinin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması.....	51
4.6. hCA-I ve hCA-II Aktivite Sonuçları.....	52
EKLER.....	54
KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	86

TABLolar DİZİNİ

TABLO

Tablo 4. 1. 1-5 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	34
Tablo 4. 2. 1-5 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR verileri, 400 MHz	36
Tablo 4. 3. 1-5 Nolu bileşiklere ait ¹³ C NMR verileri, 100 MHz	38
Tablo 4. 4. 7-11 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler	40
Tablo 4. 5. Farklı sentetik yöntemlerin karşılaştırılması	41
Tablo 4. 6. 7-11 Nolu bileşiklere ait ¹ H NMR verileri, 400 MHz	42
Tablo 4. 7. 7-11 Nolu bileşiklere ait ¹³ C NMR verileri, 100 MHz.....	44
Tablo 4. 8. 7-11 Nolu bileşiklere FT-IR absorpsiyon bantları (cm ⁻¹).....	46
Tablo 4. 9. 7-11 Nolu bileşiklerin Elementel Analiz değerleri.....	46
Tablo 4. 10. İnsan CA enzimleri için bulunan IC50 değerleri.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

Şekil 1.1. Kalkonlar	1
Şekil 1.2. Bazı antifungal ve antimikrobial kalkon bileşikleri.....	4
Şekil 1.3. Antimalarial kalkon bileşiği	4
Şekil 1.4. Bazı anti kanser ve antiinflamatuvar kalkon bileşikleri.....	4
Şekil 1.5. Kalkonların reaksiyonları ve biyolojik aktiviteleri.....	4
Şekil 1.6. Bazı enzim inhibitörü kalkon bileşikleri.....	5
Şekil 1.7. Hepatitis C NS3/4A serin proteaz ve Topoizomeras II inhibitörleri	5
Şekil 2. 1. 1-3 bileşiklerine ait genel reaksiyon denklemi.....	19
Şekil 2. 2. 4 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi.....	19
Şekil 2. 3. 5 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi.....	19
Şekil 2. 4. 7-9 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi.....	23
Şekil 2. 5. 10 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi.....	24
Şekil 2. 6. 11 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi.....	24
Şekil 4. 1. Pirazollerin Genel Sentez Mekanizması.....	41
Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	54
Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO	54
Ek Şekil 3. 2 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	55
Ek Şekil 4. 2 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	55
Ek Şekil 5. 3 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	56
Ek Şekil 6. 3 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO	56

Ek Şekil 7. 4 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	57
Ek Şekil 8. 4 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO	57
Ek Şekil 9. 5 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	58
Ek Şekil 10 5 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	58
Ek Şekil 11. 7 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	59
Ek Şekil 12. 7 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	59
Ek Şekil 13. 7 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu, DMSO.....	60
Ek Şekil 14. 8 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	60
Ek Şekil 15. 8 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	61
Ek Şekil 16. 8 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu, DMSO.....	61
Ek Şekil 17. 9 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	62
Ek Şekil 18. 9 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	62
Ek Şekil 19. 9 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu, DMSO.....	63
Ek Şekil 20. 10 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	63
Ek Şekil 21. 10 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	64
Ek Şekil 22. 10 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu, DMSO.....	64
Ek Şekil 23. 11 Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO.....	65
Ek Şekil 24. 11 Nolu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu,100 MHz, DMSO.....	65
Ek Şekil 25. 11 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu, DMSO.....	66
Ek Şekil 26. İnsan hCA-I enzimi üzerine 1 nolu bileşiğin etkisi.....	66
Ek Şekil 27. İnsan hCA-II enzimi üzerine 1 nolu bileşiğin etkisi	67
Ek Şekil 28. İnsan hCA-I enzimi üzerine 2 nolu bileşiğin etkisi.....	67
Ek Şekil 29. İnsan hCA-II enzimi üzerine 2 nolu bileşiğin etkisi.....	68
Ek Şekil 30. İnsan hCA-I enzimi üzerine 3 nolu bileşiğin etkisi.....	68
Ek Şekil 31. İnsan hCA-II enzimi üzerine 3 nolu bileşiğin etkisi.....	69
Ek Şekil 32. İnsan hCA-I enzimi üzerine 4 nolu bileşiğin etkisi.....	69
Ek Şekil 33. İnsan hCA-II enzimi üzerine 4 nolu bileşiğin etkisi.....	70

Ek Şekil 34. İnsan hCA-I enzimi üzerine 5 nolu bileşiğin etkisi.....	70
Ek Şekil 35. İnsan hCA-II enzimi üzerine 5 nolu bileşiğin etkisi.....	71
Ek Şekil 36. İnsan hCA-I enzimi üzerine 7 nolu bileşiğin etkisi.....	71
Ek Şekil 37. İnsan hCA-II enzimi üzerine 7 nolu bileşiğin etkisi.....	72
Ek Şekil 38. İnsan hCA-I enzimi üzerine 8 nolu bileşiğin etkisi.....	72
Ek Şekil 39. İnsan hCA-II enzimi üzerine 8 nolu bileşiğin etkisi.....	73
Ek Şekil 40. İnsan hCA-I enzimi üzerine 9 nolu bileşiğin etkisi.....	73
Ek Şekil 41. İnsan hCA-II enzimi üzerine 9 nolu bileşiğin etkisi.....	74
Ek Şekil 42. İnsan hCA-I enzimi üzerine 10 nolu bileşiğin etkisi.....	74
Ek Şekil 43. İnsan hCA-II enzimi üzerine 10 nolu bileşiğin etkisi.....	75
Ek Şekil 44. İnsan hCA-I enzimi üzerine 11 nolu bileşiğin etkisi.....	75
Ek Şekil 45. İnsan hCA-II enzimi üzerine 11 nolu bileşiğin etkisi.....	76

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

APT : Karbon türünü belirten spektrum

AZA: Asetazolamid

br : Geniş singlet

d : Dublet

dd : Dubletin dubleti

dk : Dakika

E.N : Erime noktası

FT-IR : Furier transfer-infrared spektrometresi

gn : Gün

J : Etkileşme sabiti

md : Mikrodalga

mg : Miligram

MHz : Megahertz

NMR : Nükleer magnetik rezonans

oda sıc. : Oda sıcaklığı

ppm : Milyonda bir kısım

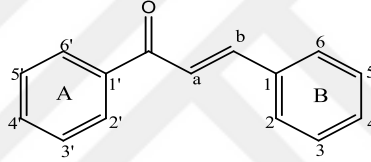
s : Singlet

δ : Kimyasal kayma değeri

1.GİRİŞ

1.1. Kalkonlar

Kalkonlar (Şekil 1. 1), flavonoidlerin heterosiklik C halkasına sahip olmayan üyelerinden biridir. Flavonoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde α,β -doymamış karbonil grubunun bulunması yani bir çift bağ ve bir keton grubunun yer alması kalkonları ortaya çıkarır. Kalkonların genel adlandırması 1,3-diaril-2-propen-1-on şeklindedir. Kalkon yapısındaki iki halkadan keton grubuna komşu olanı A simgesi ile gösterilir ve bu halkadaki karbonlar numaralandırılırken üssü (') numaralar verilir. Diğer aromatik halka ise B ile simgelenir ve normal numaralandırma yapılır. (1-3)

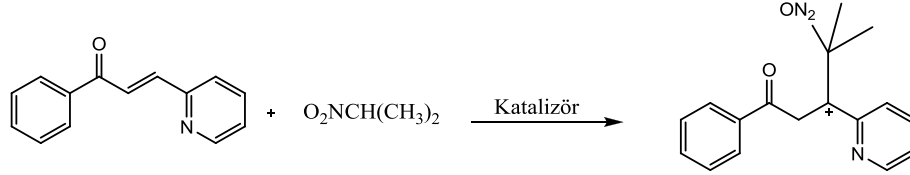
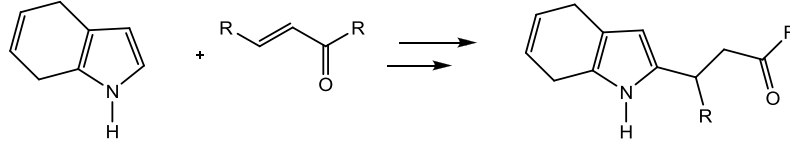


Şekil 1. 1

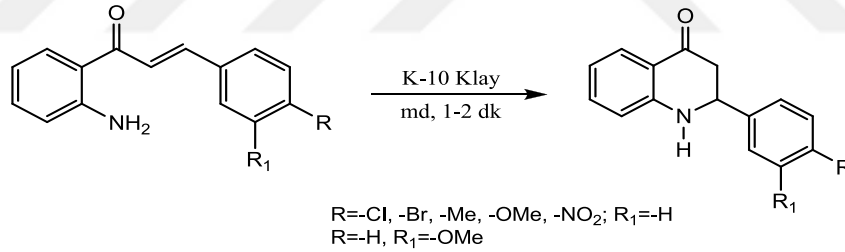
1.1.1. Kalkonların Reaksiyonları ve Biyolojik Aktiviteleri

Kalkonların yapılarında α,β -doymamış birim içermeleri, onları kimyasal olarak da önemli kılmaktadır. Çok sayıda hetero halkalı bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Bu açıdan kalkonlar, karbon-karbon, karbon-sülfür ve karbon-azot bağı oluşturmak için ideal bileşiklerdir. Literatürlerde kalkonların reaksiyonları incelendiğinde ilk göze çarpan Michael katılması, indirgenme ve halkalaşma reaksiyonlarıdır. Özellikle asimetrik Michael katılma reaksiyonları kalkonların önemli reaksiyonları arasında olup, geniş bir ilgi odağına sahiptir. Kalkonların α,β -doymamış karbonil birimi, nükleofillerle kolayca 1,4-katılma (Michael Katılma) reaksiyonu verirler (Denklem 1). Yapılan bir diğer çalışmada kalkon türevlerinin çeşitli katalizörlerle olefinik grup üzerinden verdikleri Michael

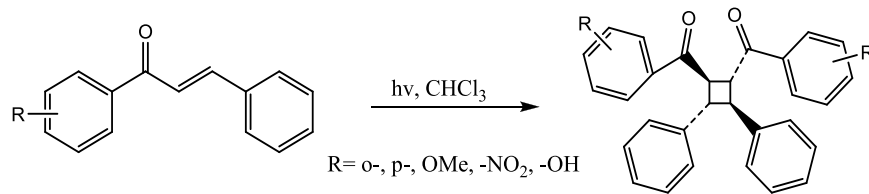
katılma reaksiyonları sonucu kiral merkezli bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 2) (4-5).



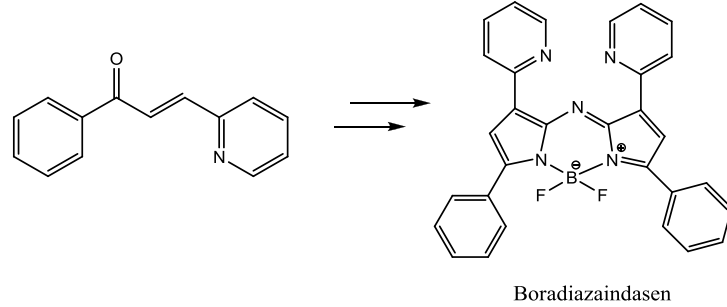
Kalkonların verdiği diğer bir reaksiyon da halkalanma reaksiyonlarıdır. Uygun kalkon bileşikleri değişik katalizörlerle birlikte çözücü ortamında ya da mikrodalga yöntemiyle halkalaşma reaksiyonu sonucunda doğal flavonoidlere alternatif olan azaflavonon bileşikleri sentezlenebilmektedir (Denklem 3) (6-7).



Kalkon türevi bileşiklerin fotokimyasal dimerleşme reaksiyonları sonucu siklobütan halkasına sahip bileşikler elde edilir. Literatürde, sentezlenen bu tip bileşiklerin bazılarının biyolojik aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Denklem 4) (8-13).



Ayrıca kalkonlar yeni bir tür aza boyar madde olan boratriazaindasenlerin (BODIPY) sentezinde başlangıç bileşiği olarak da kullanılmaktadır ve bu maddenin Hg^{+2} iyonu için seçici bir kemosensör olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir (Denklem 5) (14).

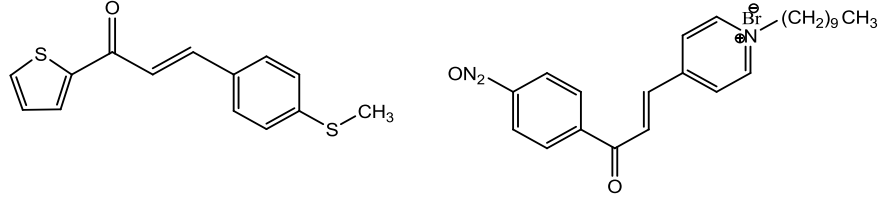


Denklem 5

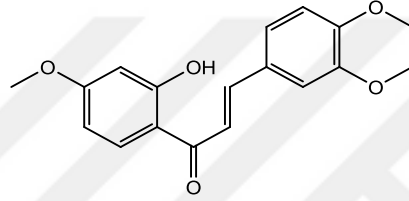
Bir ketovinil grubuna sahip çok sayıda bileşiğin önemli derecede biyolojik aktivite gösterdiği iyi bilinen bir gerçektir (15). Kalkonlarda ketovinil grubu içeren bileşikler arasında olup geniş bir alanda biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu yüzden, son yıllarda kalkon ve türevleri yoğun bir ilgi odağı olmuş ve özellikle biyolojik aktivite üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Doğal olarak bitkilerden izole edilen ve sentetik yolla elde edilen kalkon ve türevlerinin, antibakteriyal ve antifungal (**Şekil 1. 2**) (16-21), antileishmaniyal (22-24), antimalarial (**Şekil 1. 3**) (16,25-28), antiviral (24), anti-inflamatuvar (**Şekil 1. 4**) (29), antioksidan (17, 30-33), sitotoksik (19, 23, 30, 34), antitümör (30, 35, 36), antikanser (**Şekil 1. 4**) (19, 37, 38, 39, 40-42), kardiyovasküler düzenleyici (43), spazmolitik (44), antibiyotik (45), antimitotik (46,47), anti hiperglisemik (48,49), antiülser (50), insektisidal (51), anti-HIV (52), antidiyabetik (53,54) ve antitüberkülostatik (19, 55) gibi önemli etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca, potasyum kanal blokörü (56, 57) ve kalsiyum kanal blokörü (58) etkileri nedeniyle kardiyolojik sistem üzerinde etki gösterdikleri bilinmektedir. Kalkonların çiçeklerin tozlaşmasında da etkili role sahip olan bileşikler oldukları bilinmektedir (59). Rhus pyroides'den izole edilen bis-kalkonların farklı kanser hücrelerine karşı değişen derecelerde sitotoksik aktivite göstermesine rağmen, özellikle kolon kanser hücreleri olan HT-29 ve HCT-116'ya karşı daha fazla seçicilik gösterdiği bildirilmiştir (86). Örneğin, (E)-1-(4'-hidroksifenil)-but-1-en-3-on'un

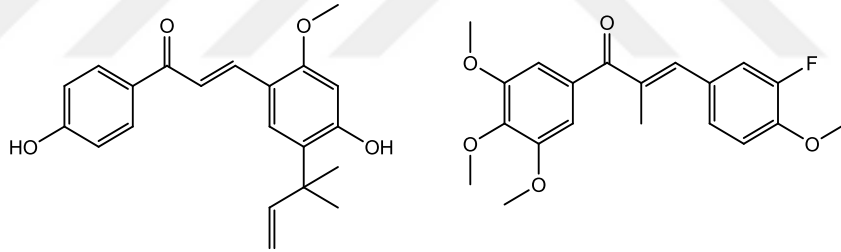
antitumor aktivite gösterdiği, 2'-oksijenlenmiş kalkon türevlerinin, MCF-7 insan meme kanseri hücrelerine ve tüberküloza karşı inhibe edici etkisinin olduğu belirlenmiştir (16, 25, 26). Aşağıda çeşitli türde biyolojik aktiviteye sahip olan kalkon türevleri örnekleri gösterilmiştir. (Şekil 1. 3 - 1. 5)



Şekil 1. 2 Bazı antifungal ve antimikrobial kalkon bileşikleri

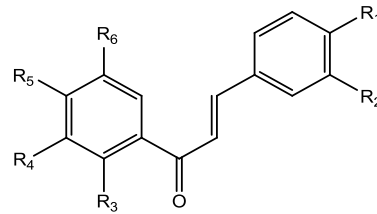


Şekil 1. 3 Antimalarial kalkon bileşiği



Şekil 1. 4 Bazı antikanser ve antiinflamatuvar kalkon bileşikleri

Kayser ve ark., (2001), 19 adet kalkonun leishmania parazite karşı aktivitesini incelemişler ve bu ölümcül parazite karşı inceledikleri kalkonların bazılarının pozitif aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir (27). (Şekil 1. 5)

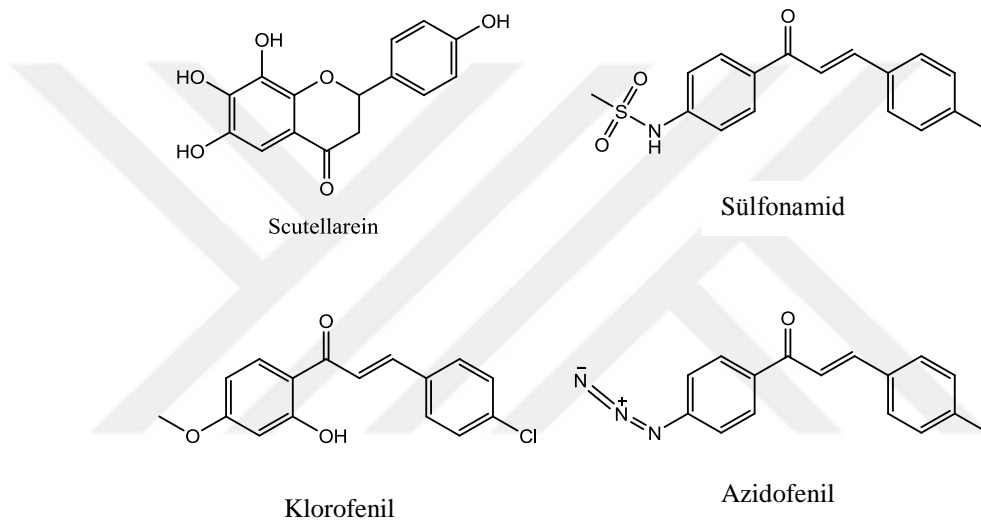


$R_1-R_2 = H, OCH_3, OH, \text{piren}, \text{bz}$

Şekil 1. 5 Kalkonların reaksiyonları ve biyolojik aktiviteleri

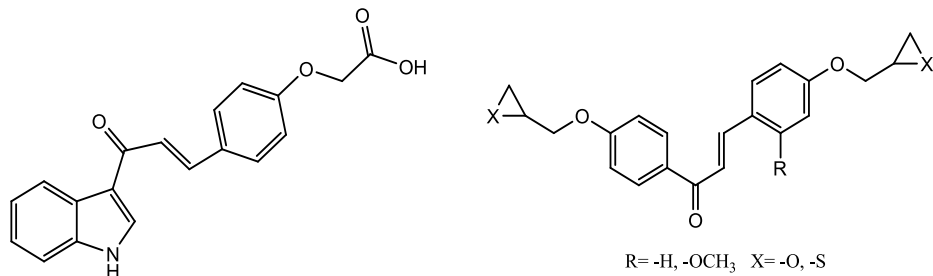
Kalkonlar, tıbbi terapinin yanı sıra polimerlerde UV-absorbsiyon filtresi olarak, farklı tipteki optik materyallerde ve holografik kayıt teknolojisi gibi pek çok uygulama alanında da kullanılmaktadırlar (28).

Ayrıca bir flavon türevi olan Scutellarein'in memeli alfa-amilazını (60), sülfonamid ve azidofenil türevi kalkon bileşiklerinin siklo-oksijenaz (COX) (61) ve klorofenil sübstitüe kalkonun ise monoamin oksidaz (MAO) (62) enzimlerini inhibe ettiği ve düzensiz kalp atımlarının tedavisinde potasyum kanal blokörü (56-57) ve tansiyon düzenlenmesinde kalsiyum kanal blokörü (58) olarak etkin özelliklerinin olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. (**Şekil 1. 6**)



Şekil 1. 6 Bazı enzim inhibitörü kalkon bileşikleri

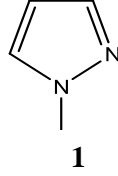
İndol halkası içeren kalkon türevlerinin Hepatitis C NS3/4A serin proteazını ve oksiranilmetoksi ve tiranilmetoksi kalkon türevlerinin ise Topoizomeraz II' yi inhibe ettiği rapor edilmiştir. (Şekil 1. 7) (63,64)



Şekil 1. 7 Hepatitis C NS3/4A serin proteaz ve Topoizomeraz II inhibitörleri

1.2. Pirazoller

Pirazol halkası (1) iki azot atomu içeren 5 üyeli heterohalkalı bir bileşiktir.

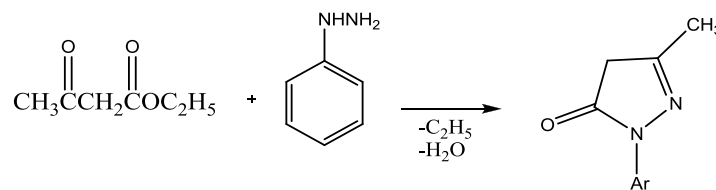


Pirazoller azot içeren heterosiklik bileşiklerin en iyi bilinenleridir ve sentezleri için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ayrıca pirazol halkası içeren bileşiklerin çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir.

Pirazoller, tıbbi kimyadaki bileşiklerin de önemli bir sınıfını oluşturur. Pirazol halkası içeren bileşiklerin anti mikrobiyal (65), antifungal (66), anti depresan (67), antiinflamatuvar (68), anti tümör ve anti konvülsan gibi çok önemli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Örneğin, son on yılda 2-(hidroksifenil) pirazoller ultraviyole stabilizörlerde geçiş metalllerinde analitik reaktif olarak kullanılmıştır ayrıca aneljezik ajanlar ve trombosit agregasyonu inhibitörleri olarak kullanılmıştır. (69) Pirazol içeren bileşiklerin son zamanlarda HIV ve flavivirüse karşı potansiyel antiviral etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir. (70)

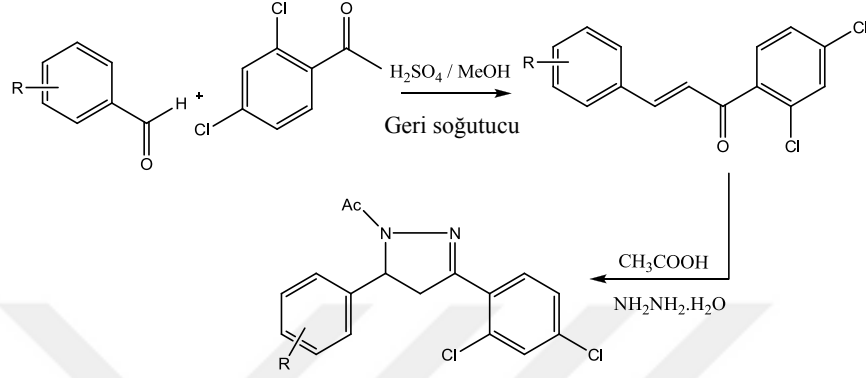
1.2.1. Pirazollerin Sentezi ve Biyolojik Önemi

Pirazolün ilk sentezi 1883 yılında Knorr tarafından gerçekleştirilmiştir. Knorr etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesi sonucu 1-fenil-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin sentezini gerçekleştirmiştir. Bu bileşik ilaç etken maddesi olarak kullanılmakta ve birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında bulunmaktadır. (Denklem 6)



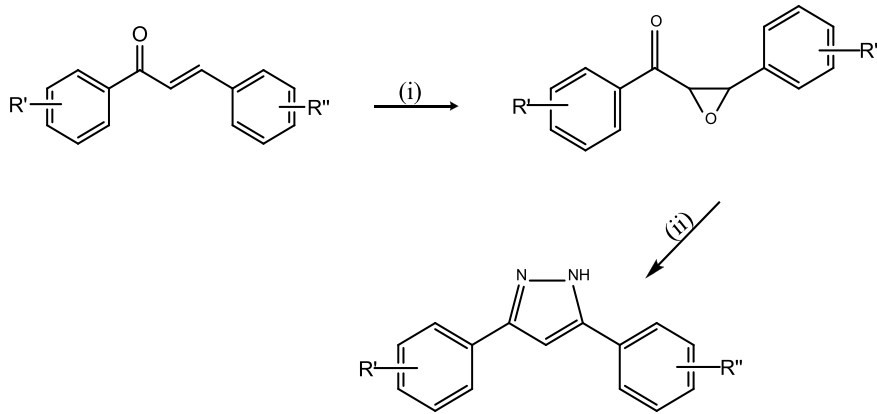
Denklem 6

Liu ve ark., (2008) yaptıkları çalışmada benzaldehit ve asetofenon türevlerini H_2SO_4 varlığında metanol içerisinde 10 saat geri soğutucu altında kaynatarak kalkon türevlerini sentezlemişlerdir. Akabinde kalkon türevlerine asetik asit içerisinde geri soğutucu şartlarında hidrazin hidrat ilavesiyle N-asetilpirazol türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. (Denklem 7),(71)



Denklem 7

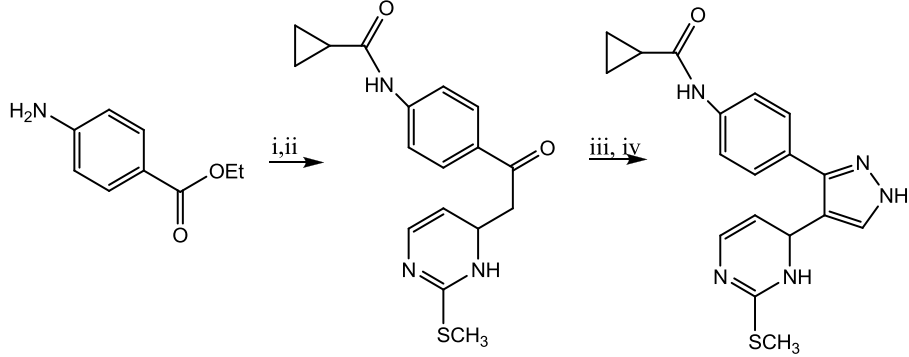
Leea ve grubunun (2005) yapmış olduğu çalışmada ise farklı kalkon türevlerinin H_2O_2 ile epoksitleri sentezlenmiştir. Daha sonra hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu sitotoksit özelliğe sahip yeni pirazol türevleri sentezlenmiştir. (Denklem 8),(72)



i) K_2CO_3 , MeOH, oda sic., H_2O_2 ii) Hidrazin hidrat, p-toluensulfonik asit, Ksilen

Denklem 8

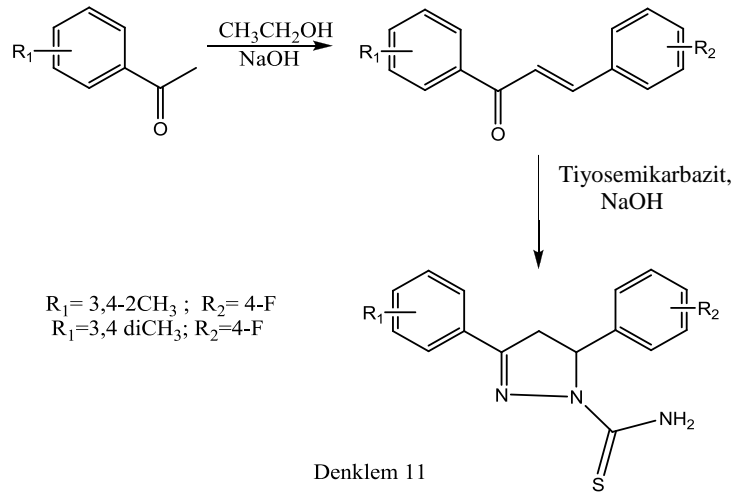
Ralph ve grubu tarafından (2009) etil p-aminobenzoat molekülünden yola çıkılarak 1-N-alkil-3-aril-4-[primidin-4-il]pirazol bileşiği regioselektif (regioselective) olarak sentezlenmiştir. (Denklem 10),(73)



(i) Siklopropilkarbonil klorür, NEt_3 , CH_2Cl_2 (ii) 4-metil-2-tiyometil-primidin, LiHMDS , THF
(iii) DMFDMA (iv) $\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$, EtOH

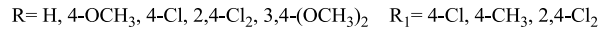
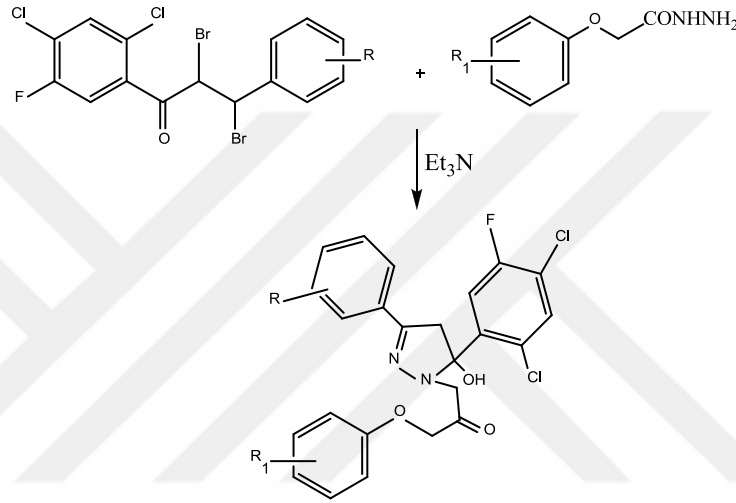
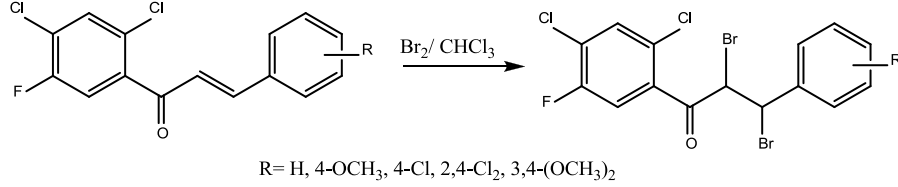
Denklem 10

Peng-Cheng ve ark., (2010) yaptıkları çalışmada farklı keton ve aldehit türevleriyle Claisen-Schmidt yöntemini kullanarak kalkon türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri kalkon türevlerini $120\text{ }^\circ\text{C}$ 'de asetik asit içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak hidrazin hidrat katılmasıyla N-asetil pirazol türevlerini elde etmişlerdir. (Denklem 11),(74)



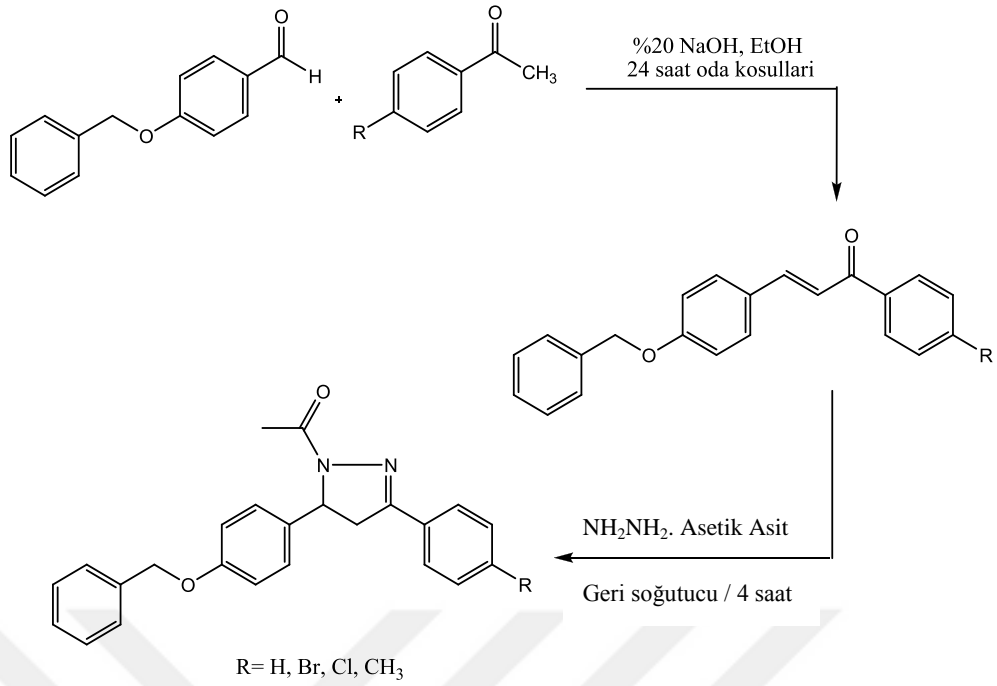
Denklem 11

Holla ve ekibinin (2007) yaptığı çalışmada ise kalkon türevleri önce dibromo türevlerini sentezlenmiş daha sonra hidrazin türevleri ile bazik ortamda halkalaşma reaksiyonu sonucu hidroksi pirazolinler sentezlenmiş ve antimikrobiyal özellik incelenmiştir. Güçlü antimikrobiyal etki gösterdikleri gözlenmiştir. (Denklem 9),(75)



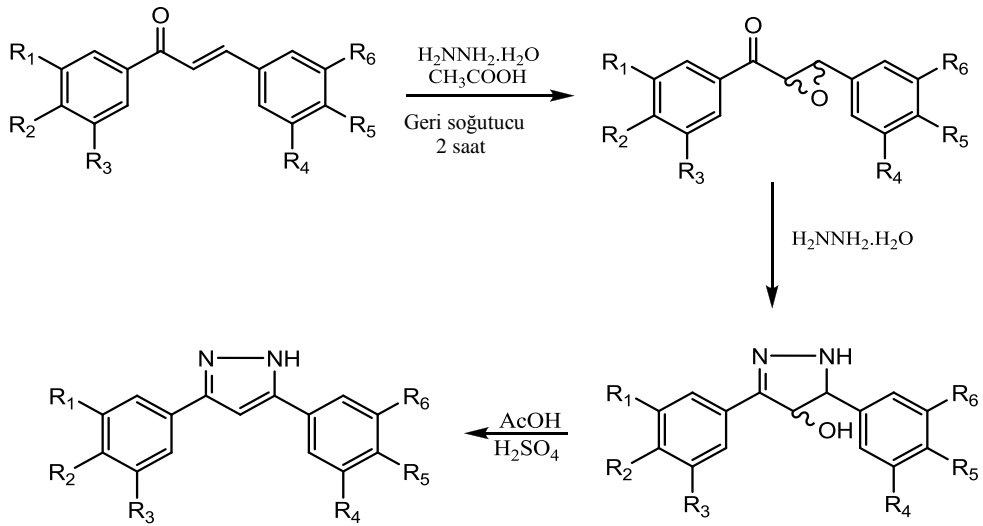
Denklem 9

El-Sabbagh ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, 4,5-dihidropirazolün yeni N-asetil ve N-tiyokarbomoyil türevlerini, sırasıyla hidrazin hidrat ve tiyosemikarbazid α,β - doymamış ketonlara katarak sentezlemişlerdir. İlk olarak aldehit ve ketonu NaOH varlığında etanol içerisinde oda koşullarında 24 saat karıştırarak kalkonları elde etmişler ve bu kalkonlara asetik asit içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak hidrazin hidrat katmışlardır. (Denklem 12),(76)



Denklem 12

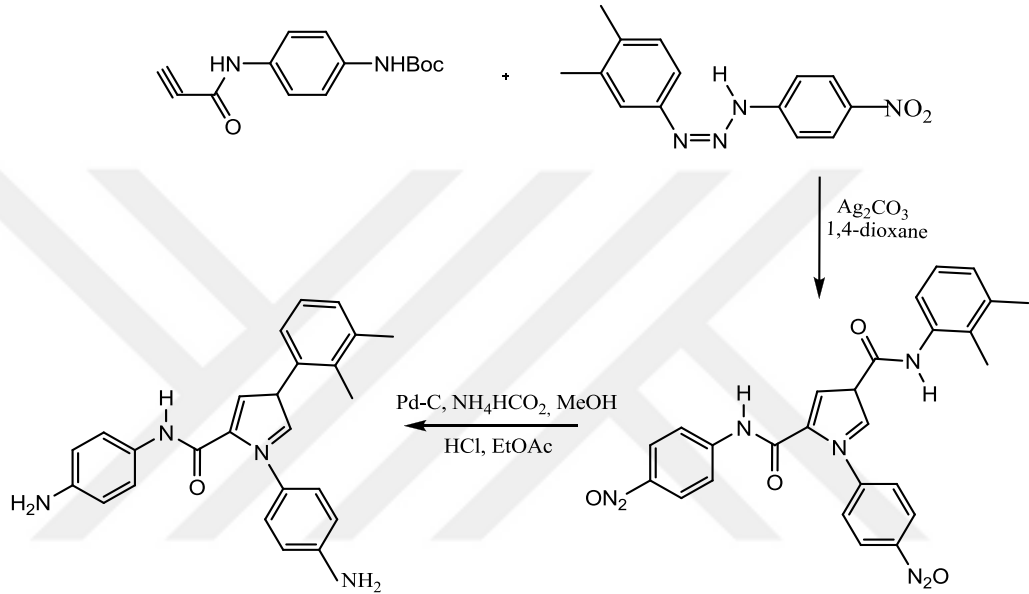
Bhat ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada, kalkon türevlerini 0°C’de hidrojen peroksit kullanarak epoksitine dönüştürmüş daha sonra hidrazinyum hidrat katılması ile pirazol türevlerini sentezlemiştir. (Denklem 13),(77)



R₁=R₂=R₃=R₄=R₆=H, OCH₃; R₅=H, OCH₃, F; R₄/R₅=-OCH₂O-

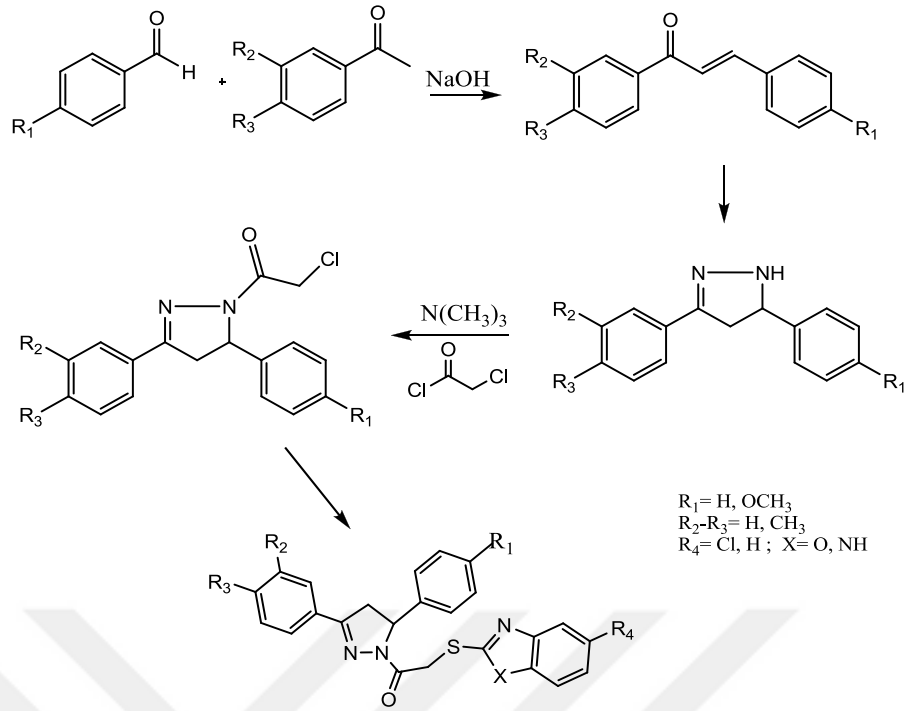
Denklem 13

Strocchi ve ark. (2011) yaptıkları çalışmayla, fonksiyonel asetilenler ve nitril iminler arasında 1,3-dipolar siklo bağlanma ile elde edilen basit pirazol türevlerinin moleküler modelleme yoluyla optimazasyonunu rapor etmişlerdir. *Hepatosellüler karsinoma* (HCC) karşı potansiyel ajan olarak seçilmiş iki bileşiğin, HCC den türetilmiş hücre serileri üzerinde biyolojik aktiviteleri için *in vitro* testleri yapmışlardır. Bu bileşiklerin inhibitör büyüme etkisi açısından umut verici olduklarını rapor etmişlerdir. (Denklem 14),(78)



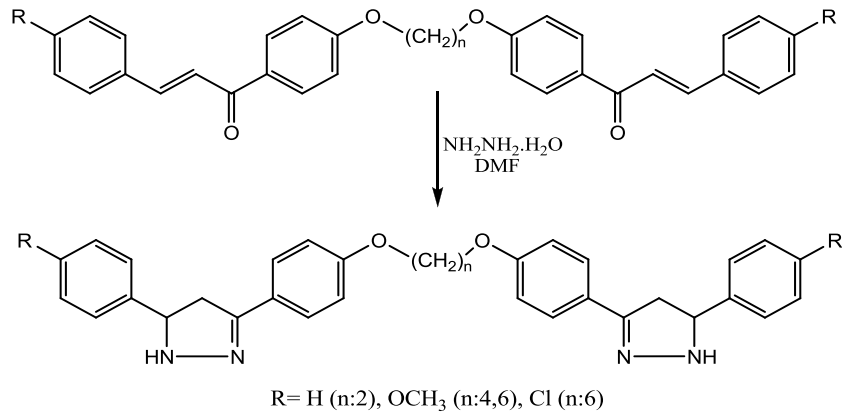
Denklem 14

Kaplancıklı ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada bazı pirazol (1) türevlerini, 1-(kloroasetil)-3,5-diaril-2-pirazol (0.01 mol), benzazol-2-tiyol ve K_2CO_3 'ü aseton içerisinde 8 saat geri soğutucu altında kaynatarak sentezlemişler ve antinoniseptif aktivitelerini incelemişlerdir. 1-[benzoksazol/imidazol-2-il]pirazol türevlerinin tümünün, testlerde önemli antinoniseptif aktiviteler gösterdiklerini belirtmişlerdir. (Denklem 15),(79)



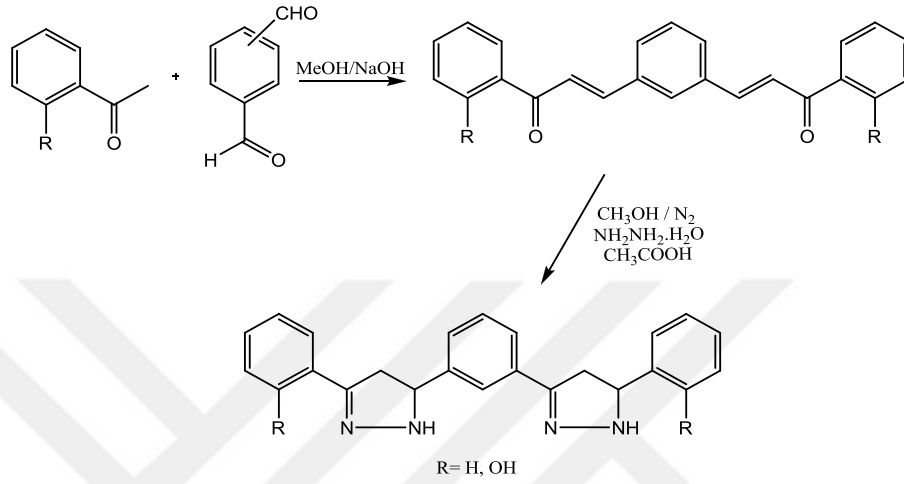
Denklem 15

Sodani ve ark. (2009) elde ettikleri bis kalkonlara DMF içerisinde damla damla hidrazinhidrat ilave ederek bis-pirazol türevlerini sentezlemiştir. (Denklem 16),(80)



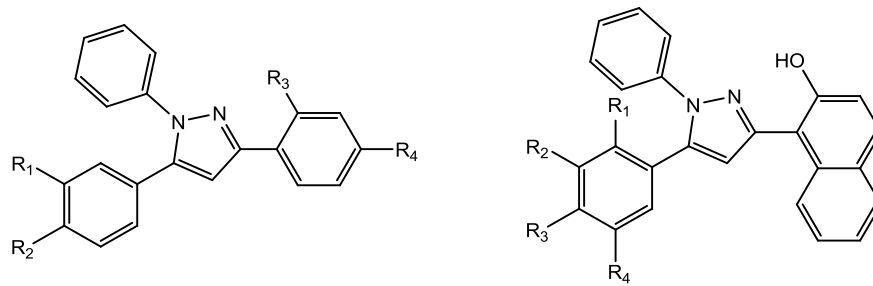
Denklem 16

Pinto ve ark (2003) yaptıkları çalışmada, uygun asetofenon türevleriyle teraftaldehiti metanol çözeltisi içinde sulu NaOH varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bis-kalkonlara metanol çözeltisi içerisinde, azot gazı altında geri soğutucu altında kaynatılmasıyla hidrazinhidrat katılma reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir. (Denklem 17),(81)



Denklem 17

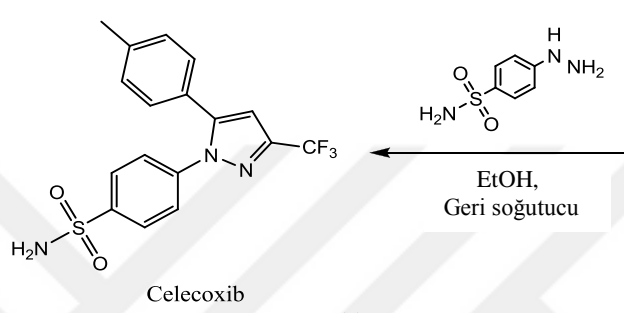
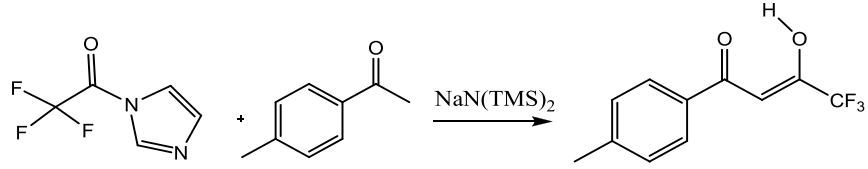
Prasad ve grubu da (2005) N-fenil pirazol 1 türevlerini uygun 1-(2'-hidroksinaftil)-3-fenil-2-propen ve fenil hidrazin ile hidroklorik asit varlığında sentezlemişler ve anti depresan aktivitelerini incelemişler. OH ve Br içeren türevlerin diğerlerinden daha aktif olduklarını göstermişlerdir. (Denklem 18),(82)



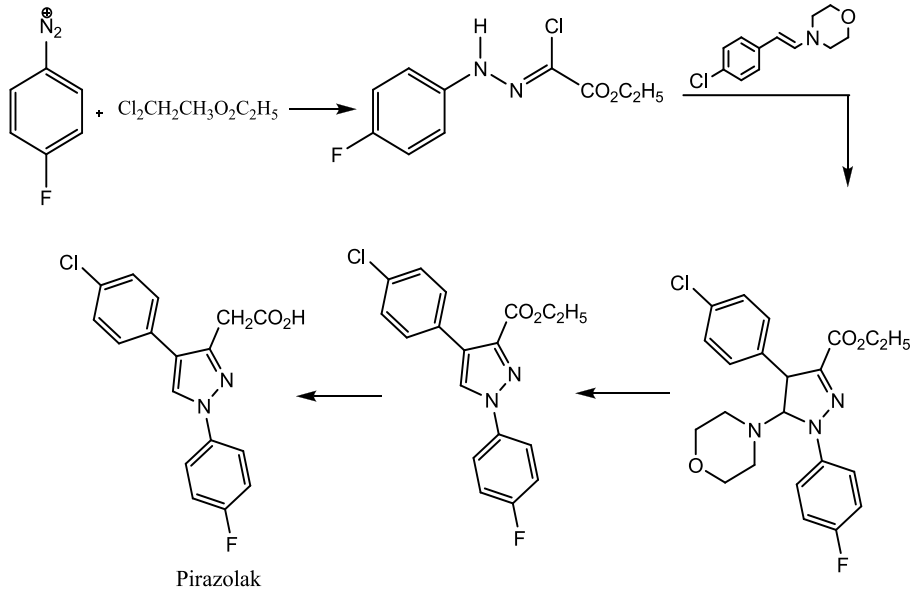
R= H, Br, Cl, CH₃, OH, OCH₃, NMe₂

Denklem 18

Günümüzde pirazol halkası içeren birçok ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan celecoxib, güçlü bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olup, osteoartrit ve romatoid artrit tedavisinde ve pirazolak ise anti-inflamatuar ilaç olarak kullanılmaktadır. (Denklem 19-20),(83)

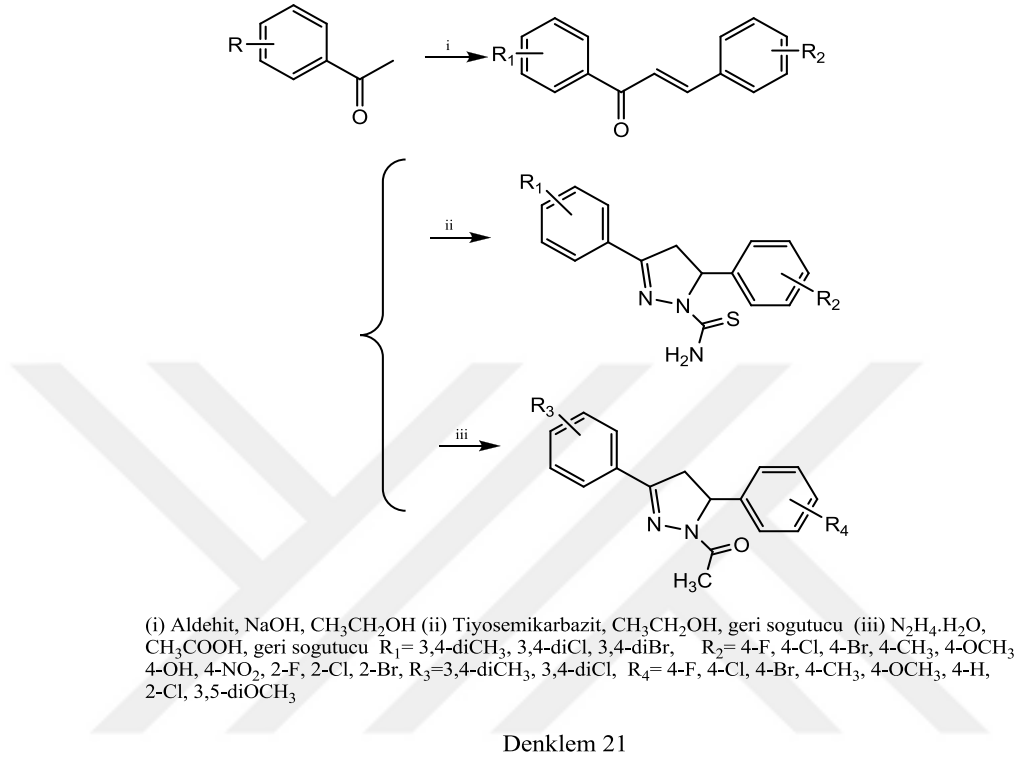


Denklem 19



Denklem 20

Zhu ve arkadaşları (2010) yılında yaptıkları çalışmaya göre farklı kalkon türevlerinin tiyosemikarbezit ve hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucun yeni pirazol türevlerini sentezlemiş ve antikanser özelliklerini incelemiştirler. (Denklem 21),(84)

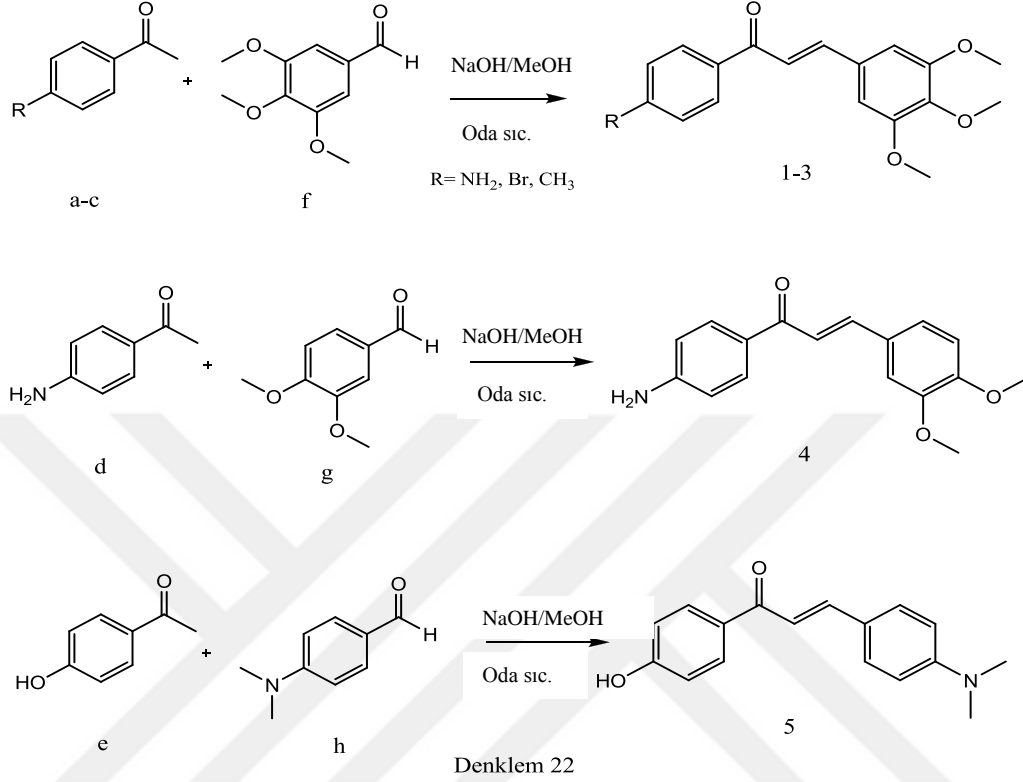


1. 3. Çalışmanın Amacı

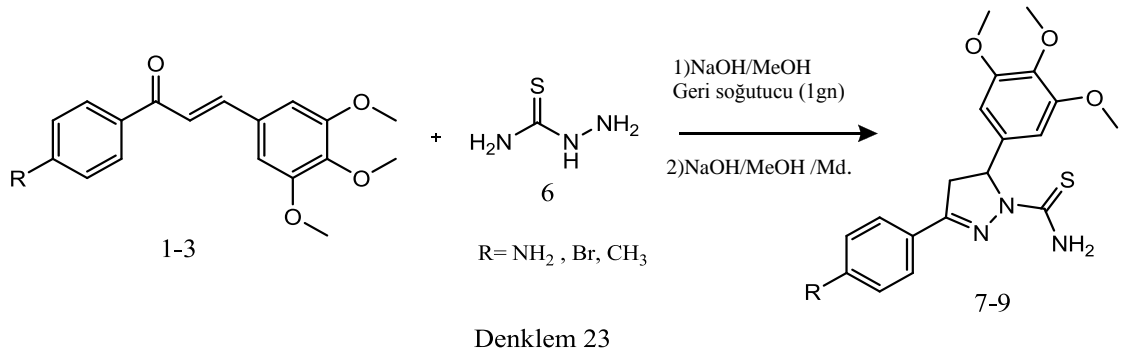
Literatürden de görüleceği gibi değişik uygulama alanlarına sahip olan ve gösterdikleri biyolojik aktivitelerle öne çıkan pirazoller oldukça önemli bileşikler arasındadır. Bu nedenle pirazol türevlerinin sentezi, özelliklerinin belirlenmesi ve uygulama alanlarını genişletilmesi güncel ve önemli bir konudur.

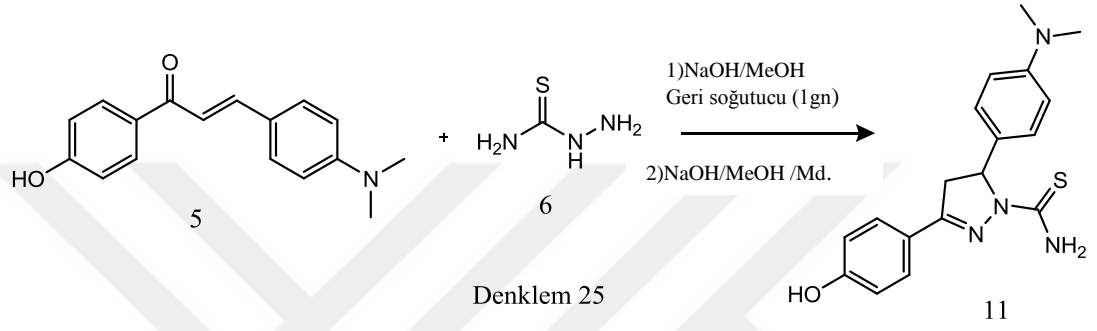
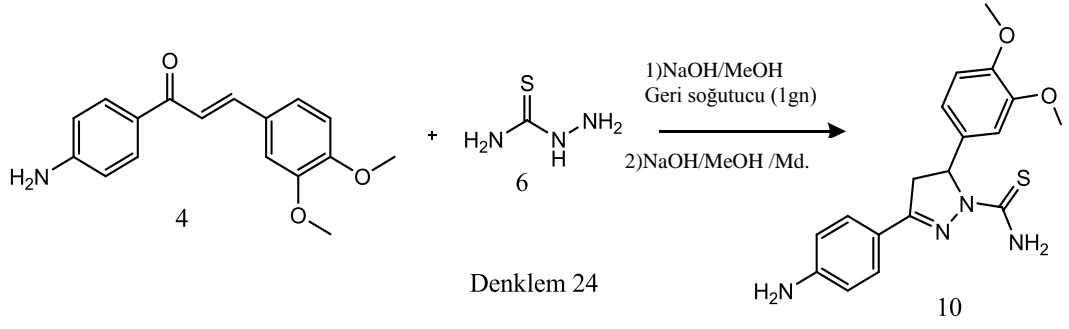
Bizim çalışmamız farklı kalkon türevlerinin tiyosemikarbazit ile NaOH eşliğinde bir gün metanol çözücüsünde kaynatılmasıyla yeni pirazol halkası içeren bileşiklerin sentezini içermektedir.

Çalışmanın ilk aşamasında, metoksibenzaldehitten (f, g, h) yola çıkılarak NaOH varlığında çeşitli keton (a-e) türevleri ilave edilerek Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile kalkon (1-5) türevleri sentezlendi. (Denklem 22)



İkinci aşamada, elde edilen kalkonlara (1-5) sodyum hidroksit varlığında tiyosemikarbazitle (6) siklizasyonu sonucu tiyoüre iskeletine sahip yeni pirazol türevleri (7-11) sentezlendi. (Denklem 23-24-25)





Çalışmanın uygulama basamağında ise kalkon ve pirazol türevi bileşiklerin insan karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA-I ve hCA-II enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelendi.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Yapı Aydınlatılmasında Kullanılan Materyaller

2.1.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, cam malzemeler,

2.1.2. Kullanılan Kimyasallar

2.1.2.1. Kullanılan Reaktifler

Keton Türevleri, Metoksibenzaldehit türevleri, Tiyosemikarbazit ve NaOH ticari olarak (Merck, Aldrich ve Fluka) temin edildi.

2.1.2.2. Kullanılan Çözücü ve Kurutucular

Etanol, metanol ve DMSO. Çözücüler saf olarak temin edildiklerinden (Merck) saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

2.1.3. Saflaştırma Yöntemi

Elde edilen kalkon ve pirazol türevleri etil alkol/su karışımında kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı.

2.1.4. Kullanılan Cihazlar

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

IR Perkin-Elmer FT/IR (ATR) Spektrometre

Barnstead Elektrotermal Erime Noktası Tayin Cihazı

Costech ECS 4010 Elementel Analiz Cihazı

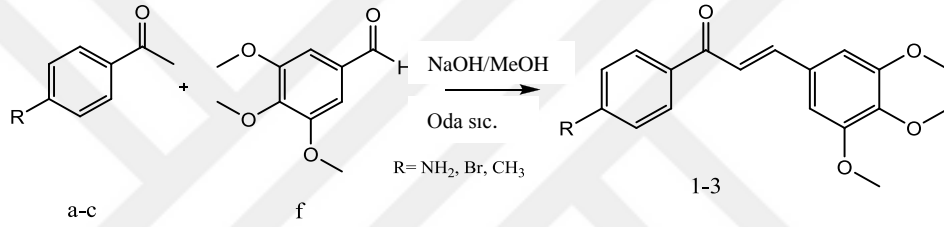
2.1.5. Kullanılan Enzimler

İnsan karbanikanhidraz izoenzimleri hCA-I ve hCA-II.

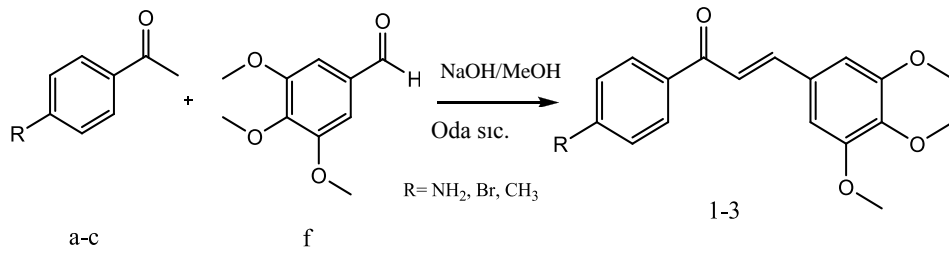
2.2. Bileşiklerin Sentezlenmesi

2.2.1. Kalkon (1-5) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem:

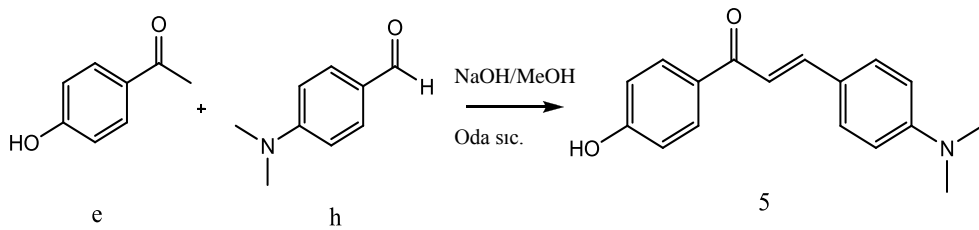
Keton (**a-e**) türevleri (3,5 mmol) metanolde çözülerek üzerine 5 dakika içerisinde damla damla % 40'luk NaOH çözeltisi ilave edilerek 5 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım üzerine metoksibenzaldehit (**f,g,h**) (3,5 mmol) türevleri ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile dört gün boyunca karıştırıldı. Karışma esnasında çökmenin meydana geldiği gözlemlendi. Oluşan çökelek tepkime sonunda süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.



Şekil 2. 1. 1-3 bileşiklerine ait genel reaksiyon denklemi

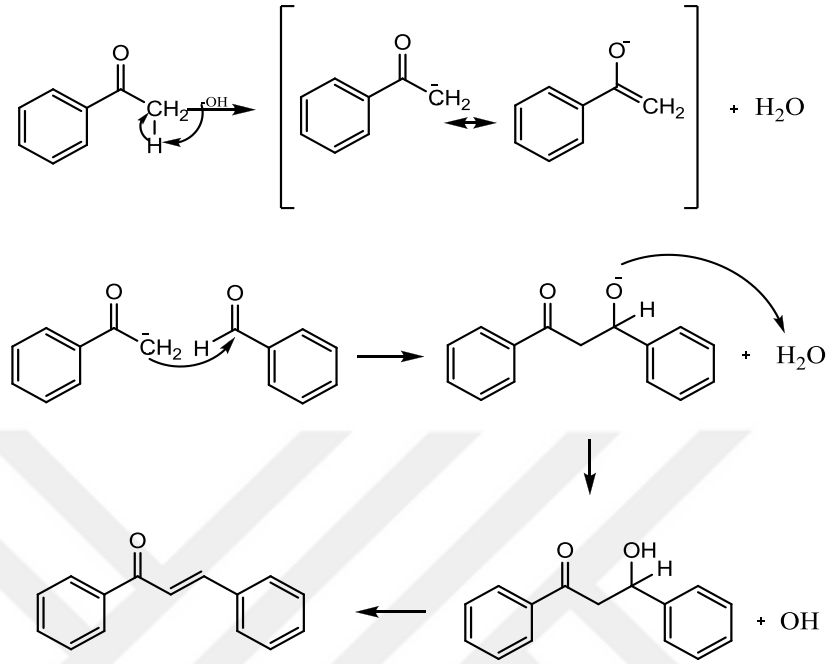


Şekil 2. 2. 4 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi



Şekil 2. 3. 5 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi

Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılarak elde edilen kalkonlar (1-5) için reaksiyon mekanizması Şema 1’de verilmiştir.



Şema 1. Claisen Schmidt yöntemiyle kalkon sentez mekanizma

(E)-1-4-Aminofenil-3-(3, 4, 5-trimetoksifenil) -2- propen-1-on'un (1) Sentezi

100 mg (7,4 mmol) 4-aminoasetofenon (a) 10 ml metanolde çözüldü. % 40'lık NaOH çözeltisinden 4 ml eklendi. Bu çözeltinin içerisine daha önceden metanolde çözülmüş olan 3,4,5 trimetoksibenzaldehit (f) 145 mg (7,4 mmol) ilave edildi. Karışım 1 gün oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra eldeki çözeltinin üzerine buzlu su karışımı ilave edildi. 0.1 M HCl çözeltiyle pH=7'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı ürün süzüldü. Elde edilen ürün birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.

Miktar (gr)
0,186

Verim(%)
76

Erime Noktası (°C)
159-161

(E)-1-4-Bromofenil-3-(3, 4, 5-trimetoksifenil) -2- propen-1-on'un (2) Sentezi

500 mg (2,51 mmol) 4-bromoasetofenon (**b**) 10 ml metanolde çözüldü. % 40'lık NaOH çözeltisinden 4 ml eklendi. Bu çözeltinin içerisine daha önceden metanolde çözülmüş olan 3,4,5 trimetoksibenzaldehit (**f**) 492,36 mg (2,51 mmol) ilave edildi. Karışım 1 gün oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra eldeki çözeltinin üzerine buzlu su karışımı ilave edildi. 0.1 M HCl çözeltiyle pH=7'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı ürün süzöldü. Elde edilen ürün birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.

Miktar (gr)	Verim(%)	Erime Noktası (°C)
0,924	93	130-132

(E)-1p- tolien-3-(3, 4, 5-trimetoksifenil) -2- propen-1-on'un (3) Sentezi

500 mg (3,72 mmol) 4-metilasetofenon (**c**) 10 ml metanolde çözüldü. % 40'lık NaOH çözeltisinden 4 ml eklendi. Bu çözeltinin içerisine daha önceden metanolde çözülmüş olan 3,4,5 trimetoksibenzaldehit (**f**) 730 mg (3,72 mmol) ilave edildi. Karışım 1 gün oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra eldeki çözeltinin üzerine buzlu su karışımı ilave edildi. 0.1 M HCl çözeltiyle pH=7'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı ürün süzöldü. Elde edilen ürün birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.

Miktar (gr)	Verim(%)	Erime Noktası (°C)
1,1057	90	106-108

(E)-1-4-Aminofenil-3-(3,4-Dimetoksifenil) -2- propen-1-on'un (4) Sentezi

500 mg (3,69 mmol) 4-aminoasetofenon (**d**) 10 ml metanol ile çözüldü. % 40'lık NaOH çözeltisinden 4 ml eklendi. Bu çözeltinin içerisine daha önceden metanolde çözülmüş olan 3,4 dimetoksibenzaldehit (**g**) 613 mg (3,69 mmol) ilave edildi. Karışım 1 gün oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra eldeki çözeltinin üzerine buzlu su karışımı ilave edildi. 0.1 M HCl çözeltiyle pH=7'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı ürün süzöldü. Elde edilen ürün birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.

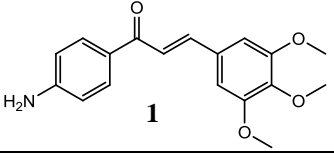
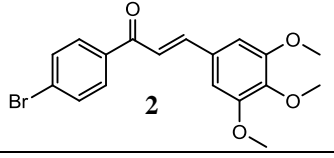
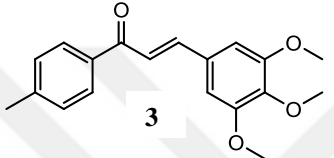
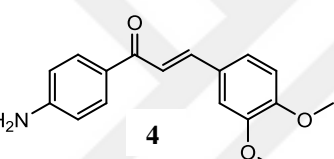
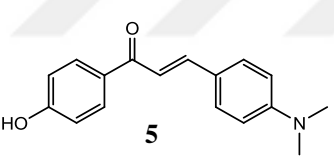
Miktar (gr)	Verim(%)	Erime Noktası (°C)
1,023	92	132-134

(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on'un (5) Sentezi

500 mg (3,66 mmol) 4-hidroksiasetofenon (**e**) 10 ml metanol ile çözüldü. % 40'lık NaOH çözeltisinden 4 ml eklendi. Bu çözeltinin içerisine daha önceden metanolde çözülmüş olan 4-dimetilaminobenzaldehit (**h**) 545 mg (3,66 mmol) ilave edildi. Karışım 1 gün oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra eldeki çözeltinin üzerine buzlu su karışımı ilave edildi. 0.1 M HCl çözeltiyle pH=7'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı ürün süzöldü. Elde edilen ürün birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı.

Miktar (gr)	Verim(%)	Erime Noktası (°C)
0,679	65	145-147

Çizelge 2. 1. Sentezlenen Kalkon Türevleri

Kalkon Türevleri	Miktarı(g)	Verim(%)	E.N (°C)
 1	0,186	76	159-162
 2	0,924	93	130-132
 3	1,106	90	106-108
 4	1,023	92	132-134
 5	0,679	65	145-147

2.2.2. Pirazol (7-11)Türevlerinin Sentezi İçin Genel Yöntem:

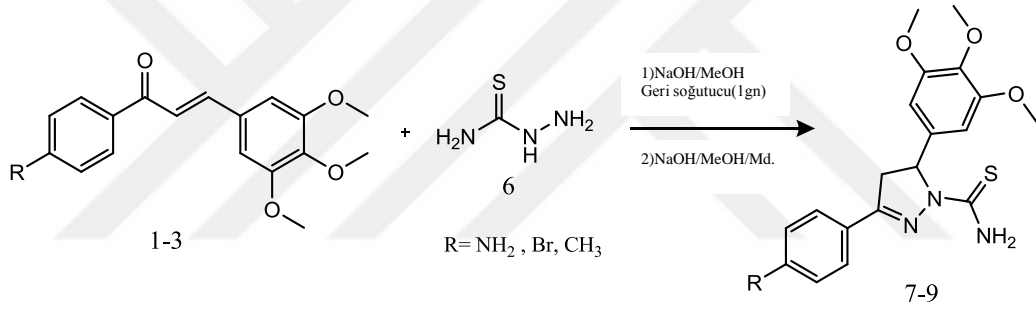
Çalışmanın ilk aşamasında elde edilen kalkonlara (**1-5**) tiyosemikarbazit (**6**) katılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Elde edilen kalkon (**1-5**) (1 mmol), tiyosemikarbazit (**6**) (1,5 mmol) ve NaOH (1 mmol) alınarak metanol varlığında 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime sonunda ürün su-buz karışımı içerisinde çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıtıyla kontrol edildi.

Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolla yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi.

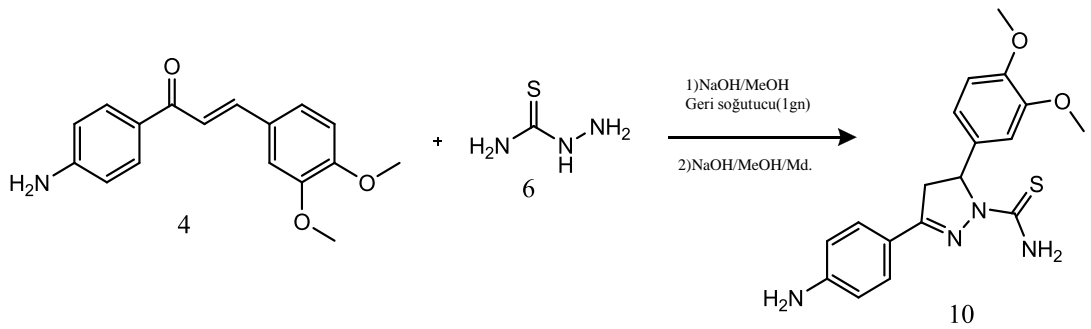
Mikrodalga Yöntemi

Çalışmanın ilk aşamasında elde edilen kalkonlara (1-5) tiyosemikarbazit (6) katılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Elde edilen kalkon (1-5) (1 mmol), tiyosemikarbazit (6) (1,5 mmol) ve NaOH (1 mmol) alınarak metanol varlığında çözelti hazırlandı. Hazırlanan çözelti 50 saniye 300 W mikrodalga işleme tabi tutuldu. Daha sonra oda koşullarında 1 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda ürün buzlu su karışımı içerisinde çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıtıyla kontrol edildi.

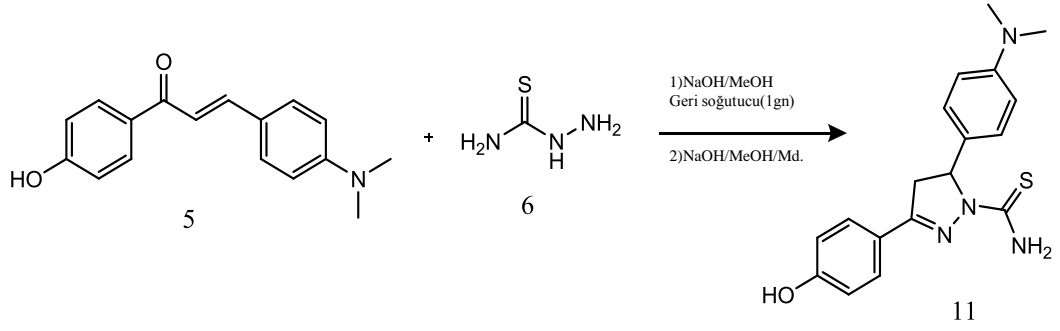
Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolla yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi.



Şekil 2. 4. 7-9 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi



Şekil 2. 5. 10 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi



Şekil 2. 6. 11 bileşiğine ait genel reaksiyon denklemi

3-(4-Aminofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit 'in (7) Genel Yöntemle Sentezi

250 mg (*E*)-1-4-Aminofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on (0,79 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 109 mg tiyosemikarbazit (1,19 mmol) ilave edildi. Elde edilen çözelti üzerine metanolde çözülmüş 32 mg NaOH (0,79 mmol) eklendi. Çözücü miktarı 50 ml'ye tamamlanıp reaksiyon 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 24 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,252
Verim(%)	65
Erime Noktası (°C)	121-123
¹ H NMR Spektrumu	Ek Şekil.16
APT Spektrumu	Ek Şekil.17
FT-IR Spektrumu	Ek Şekil.18

3-(4-Aminofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit'in (7) Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

250 mg (*E*)-1-4-Aminofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on (0,79 mmol) kalkonu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 109 mg tiyosemikarbazit (1,19 mmol) ilave edildi. Daha sonra bu çözelti üzerine 32 mg NaOH (0,79 mmol) eklendi ve reaksiyon laboratuvar tipi mikrodalga'nın içerisine konuldu. Mikrodalga 60 °C ısıyla 50 saniye 300 W olarak ayarlandı. Sentezlenen madde 1 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,356	Verim(%)	91
-------------	-------	----------	----

3-(4-Bromofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit'in (8) Genel Yöntemle Sentezi

200 mg (*E*)-1-4-Bromofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-on (0,53 mmol) kalkonu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 72,71 mg tiyosemikarbazit (0,79 mmol) ilave edildi. Elde edilen bu çözelti üzerine metanolde çözülmüş 21,27 mg NaOH (0,53 mmol) eklendi. Çözücü miktarı 50 ml'ye tamamlanıp reaksiyon 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 24 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,182
Verim(%)	62
Erime Noktası (°C)	119-121
¹ H NMR Spektrumu	Ek Şekil.19
APT Spektrumu	Ek Şekil.20
FT-IR Spektrumu	Ek Şekil.21

3-(4-Bromofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit'in (8) Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

200 mg (*E*)-1-4-Bromofenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-on (0,53 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 72,71 mg tiyosemikarbazit (0,79 mmol) ilave edildi. Daha sonra bu çözelti üzerine 21,27 mg NaOH (0,53 mmol) eklendi ve reaksiyon laboratuvar tipi mikrodalga'nın içerisine konuldu. Mikrodalga 60 °C ısıyla 50 saniye 300 W olarak ayarlandı. Sentezlenen madde 1 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötürleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,261	Verim(%)	89
-------------	-------	----------	----

3-*p*-1-toluen-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit'in (9) Genel Yöntemle Sentezi

200 mg (*E*)-1-*p*-toluen-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-on (0,64 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 87,53 mg tiyosemikarbazit (0,96 mmol) ilave edildi. Elde edilen bu çözelti üzerine metanolde çözünmüş 25,61 mg NaOH (0,64 mmol) eklendi. Çözücü miktarı 50 ml'ye tamamlanıp reaksiyon 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 24 saat oda koşullarında magnetik

karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,190
Verim(%)	60
Erime Noktası (°C)	102-104
¹ H NMR Spektrumu	Ek Şekil.22
APT Spektrumu	Ek Şekil.23
FT-IR Spektrumu	Ek Şekil.24

3-*p*-1-toluen-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1*H*-pirazol-1-karbamit'in (9) Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

200 mg (*E*)-1*p*-toluen-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-on (0,64 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 87,53 mg tiyosemikarbazit (0,96 mmol) ilave edildi. Daha sonra bu çözelti üzerine 25,61 mg NaOH (0,64 mmol) eklendi ve reaksiyon laboratuvar tipi mikrodalga'nın içerisine konuldu. Mikrodalga 60 °C ısıyla 50 saniye 300 W olarak ayarlandı. Sentezlenen madde 1 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,291	Verim(%)	93
-------------	-------	----------	----

3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit 'in (10) Genel Yöntemle Sentezi

400 mg (*E*)-1-4-Aminofenil-3-(3,4,-dimetoksifenil)-2-propen-1-on (1,41 mmol) kalkonu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 193 mg tiyosemikarbazit (2,11 mmol) ilave edildi. Elde edilen bu çözelti üzerine metanolde çözünmüş 56 mg NaOH (1,41 mmol) eklendi. Çözücü miktarı 50 ml'ye tamamlanıp reaksiyon 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 24 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötürleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,413
Verim(%)	35
Erime Noktası (°C)	175-177
¹ H NMR Spektrumu	Ek Şekil.25
APT Spektrumu	Ek Şekil.26
FT-IR Spektrumu	Ek Şekil.27

3-(4-aminofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidroksi-1H-pirazol-1-karbamit 'in (10) Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

400 mg (*E*)-1-4-Aminofenil-3-(3,4,-dimetoksifenil)-2-propen-1-on (1,41 mmol) kalkonu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 193 mg tiyosemikarbazit (2,11 mmol) ilave edildi. Daha sonra bu çözelti üzerine 56 mg NaOH (1,41 mmol) eklendi ve reaksiyon laboratuvar tipi mikrodalganın içerisine konuldu. Mikrodalga 60 °C ısıyla 50 saniye 300 W olarak ayarlandı. Sentezlenen madde 1 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötürleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra

etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,871	Verim(%)	68
-------------	-------	----------	----

5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbamit'in (11) Genel Yöntemle Sentezi

400 mg (*E*)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (1,17 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 161 mg tiyosemikarbazit (1,76 mmol) ilave edildi. Elde edilen bu çözelti üzerine metanolde çözülmüş 47 mg NaOH (1,17 mmol) eklendi. Çözücü miktarı 50 ml'ye tamamlanıp reaksiyon 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 24 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötürleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolle yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı.

Miktar (gr)	0,316
Verim(%)	52
Erime Noktası (°C)	180-182
¹ H NMR Spektrumu	Ek Şekil.28
APT Spektrumu	Ek Şekil.29
FT-IR Spektrumu	Ek Şekil.30

5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbamit'in (11) Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

400 mg (*E*)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on (1,17 mmol) kalkanu 10 ml metanolde çözüldü ve üzerine 161 mg tiyosemikarbazit (1,76 mmol) ilave edildi. Daha sonra bu çözelti üzerine 47 mg NaOH (1,17 mmol) eklendi ve reaksiyon laboratuvar tipi mikrodalga'nın içerisine konuldu. Mikrodalga 60 °C

ısıyla 50 saniye 300 W olarak ayarlandı. Sentezlenen madde 1 saat oda koşullarında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen madde buz banyosu içerisinde buzlu su karışımı ile çöktürüldü. Ortamın nötürleşmesini sağlamak için HCl eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. Bir gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. Birkaç kez etanolla yıkandıktan sonra etil alkol/su (1/1) karışımında kristallendirildi ve kurumaya bırakıldı. Kristallendirme işlemi sonucu madde saf olarak elde edildi. Madde tartılıp erime noktasına bakıldı..

Miktar (gr)	0,528	Verim(%)	87
-------------	-------	----------	----

2.3.Karbonik Anhidraz Aktivitesi Tayini

2.3.1. CO₂-hidrataz aktivitesi tayini

Saflaştırma çizelgesinin oluşturulmasında hemolizat ve saf enzim çözeltilerinin karbonik anhidraz aktivite tayinleri bu yöntemle yapıldı. Bu yöntem Rickli ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Wilbur-Anderson yöntemidir. CO₂'nin hidrasyonu sonucu açığa çıkan H⁺ iyonundan ileri gelen pH değişiminin brom timol mavisi indikatörü ile belirlenip, geçen sürenin ölçülmesi esasına dayanır. (87)

Bunun için kör olarak hazırlanan tüpe 1 ml 0,025 M veronal tamponu (pH=8,2), 0,1 ml %0,04'lük brom timol mavisi, 0,6 ml saf su ve 2,5 ml CO₂ çözeltisi ilave edildi. Böylece aktivite ölçüm ortamında toplam hacim 4,2 ml oldu. Daha sonra bir kronometre yardımıyla CO₂ çözeltisi katıldığı andan itibaren indikatörün mavi renginin sarımsı yeşile dönüşmesi (pH=6,3) için geçen süre belirlendi (t₀). Numune tüpüne ise sudan 0,05 ml azaltarak bunun yerine enzim çözeltisi ilave edildi ve yine en son olarak CO₂ çözeltisi ilave edilir edilmez, indikatörün mavi renginin sarımsı yeşile dönüşmesi (pH=6,3) için geçen süre bir kronometre vasıtasıyla belirlendi (t_c). Bu yöntemle göre CA aktivitesi için bir enzim ünitesi (EU) enzimsiz olarak meydana gelen CO₂ hidrasyonu süresini yarıya indiren enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Yani; EU= (t₀-t_c/t_c) formülüne göre kullanılan enzim çözeltisi hacmi için enzim ünitesi hesaplandı (88).

2.3.2. Esteraz aktivitesi tayini

Kinetik çalışmalarda karbonik anhidraz aktivitesi ölçümleri bu yöntemle yapıldı. Bu yöntem karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Prensipte olarak karbonik anhidraz substrat olarak kullanılan p-nitrofenil asetatı p-nitrofenole hidroliz etmekte ve bu da 348 nm'de absorpsiyon vermektedir ($\epsilon_{348} = 5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (89).

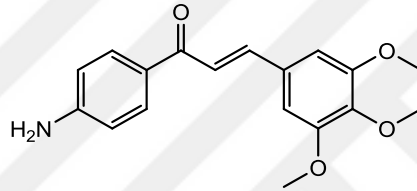
Tayin işlemlerinde su prosedür uygulandı. Kuvartz küvetlere tamponlanmış enzim çözeltisi (0,05 M Tris-SO₄ pH=7,4 içinde) ve 1,5 ml substrat (+inhibitör) konulmasından 3 dakika sonra 25°C'da 348 nm'de absorbans değeri köre karşı okundu. Bu deneyde kullanılan p-nitrofenil asetat günlük hazırlandı. p-nitrofenil asetat 27 mg p-nitrofenil asetat tartılarak 1 ml aseton içinde çözüldü ve hızlıca karıştırılan 49 ml destile suya yavaş yavaş ilave edildi.

1-5 ve **7-11** nolu bileşiklerin inhibitör etkileri asetazolamid(AZA) ile kıyaslandı. Farklı inhibitör konsantrasyonları kullanılarak tüm bileşikler test edildi. Kontrol küvet aktivitesi inhibitör yokluğunda %100 olarak kabul edildi. % Aktivite- Konsantrasyon grafiği her bir inhibitör için çizildi ve IC₅₀ değerleri hesaplandı.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

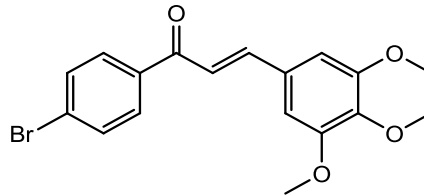
Bu çalışmanın ilk aşamasında keton türevleri (a-e) ile benzaldehitlerin (f,g,h) Claisen-Schmidt kondenzasyonu NaOH varlığında kalkon türevlerinin (1-5) sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu kalkonların tiyosemikarbazitle metanol eşliğinde reaksiyonu ile pirazoller (7-11) sentezlendi. Literatür araştırması sonucunda 10-11 bileşikler haricindeki diğer (7-9) pirazollerin sentezleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ^1H ve ^{13}C NMR, FT-IR ve elementel analiz sonuçları kullanılmıştır.

Çalışmada sentezlenen bileşikler;



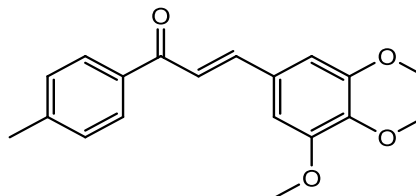
(*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on

1



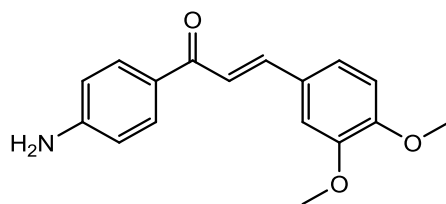
(*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on

2



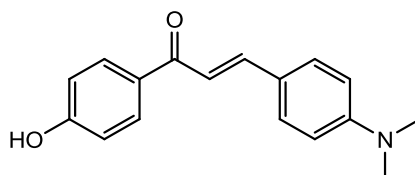
(*E*)-1-*p*-tolil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on

3



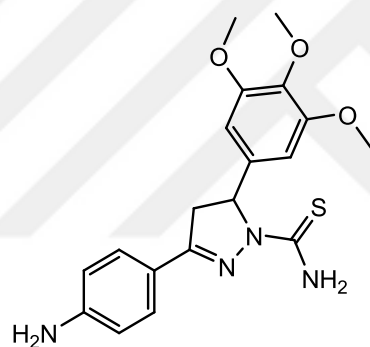
(*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-on

4



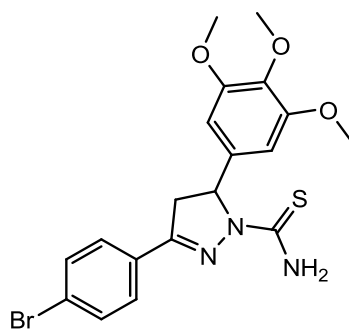
(*E*)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on

5



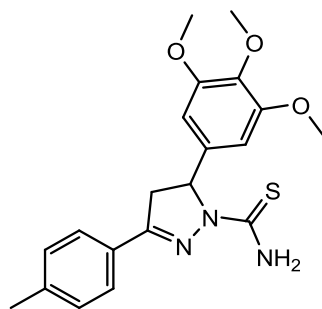
3-(4-aminofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid

7



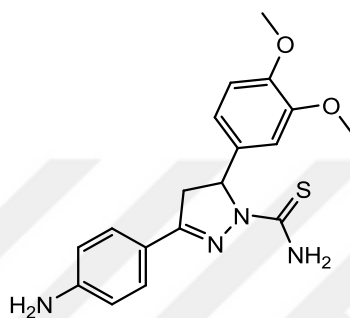
3-(4-bromofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid

8



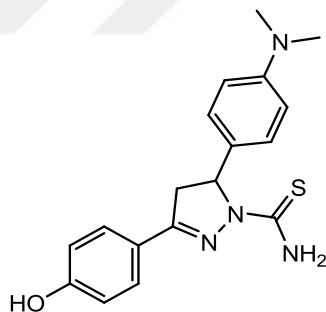
3-*p*-tolil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid

9



3-(4-aminofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamid

10



5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbamid

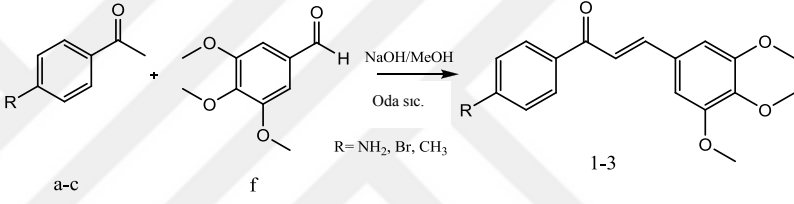
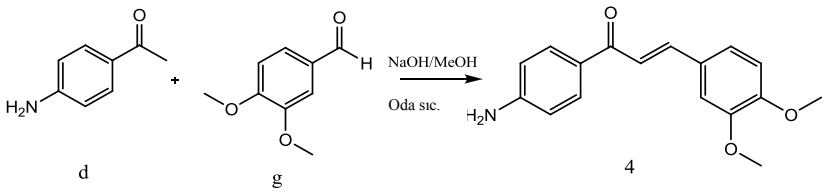
11

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

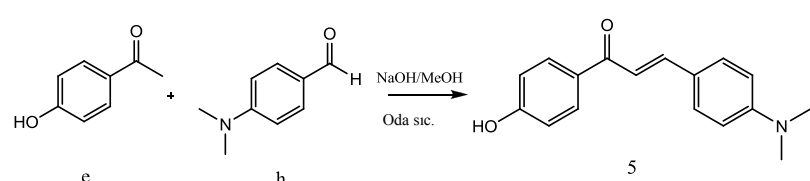
Bu çalışmada 10 tane bileşik sentezlenmiştir. İlk olarak 1-5 kalkanları literatüre göre sentezlenmiştir. Daha sonra bu kalkanların hem geri soğutucu altında hem de mikro dalga yöntemi kullanılarak tiyosemikarbazitle reaksiyonu sonucu yeni pirazol türevleri sentezlenmiştir.

1-5 Nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonları Tablo 4. 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 4. 1. 1-5 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Reaksiyon		Kapalı Formül			C ₁₈ H ₁₇ O ₄
Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)	
					
Reaksiyon		Kapalı Formül			C ₁₇ H ₁₇ NO ₃
Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)	
					
1	NH ₂	0,186	76	159-162	
2	Br	0.924	93	130-132	
3	CH ₃	1.106	90	106-108	
4	NH ₂	1.023	92	132-134	

Tablo 4. 1. (devamı)

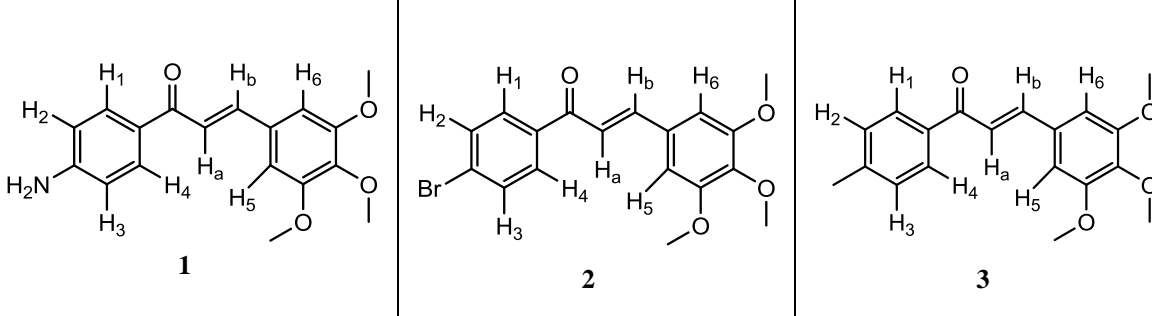
Reaksiyon				
				
Kapalı Formül				$C_{17}H_{17}NO_2$
Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)
5	OH	0,679	65	145-147

Sentezlenen 1-5 Nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (1H NMR, ^{13}C NMR) ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil.1-15 'de verilmiştir.

Sentezlenmiş olan bileşiklere ait NMR ve IR sonuçları litaretürde mevcut olan pirazol bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir.

1-5 Nolu bileşiklere ait 1H NMR verileri Tablo 4. 2'de, ^{13}C NMR verileri Tablo 4. 3' de verilmiştir.

Tablo 4. 2. 1-5 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri, 400 MHz

												
H	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) ^{a,b}											
	1				2				3			
	δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)	H
H₁ - H₄	7,97	d	8	2H	8,12	d	8	2H	8,10	d	8	2H
H₂ - H₃	6,66	d	8	2H	7,81	d	8	2H	7,39	d	8	2H
H₅ - H₆	7,18	s	-	2H	7,26	s	-	2H	7,23	s	-	2H
H_A	7,61	d	16	1H	7,71	d	16	1H	7,72	d	16	1H
H_B	7,85	d	16	1H	7,91	d	16	1H	7,92	d	16	1H
-OCH₃ x2	3,87	s	-	6H	3,87	s	-	6H	3,88	s	-	6H
-OCH₃	3,72	s	-	3H	3,72	s	-	3H	3,73	s	-	3H
-NH₂	6,14	br	-	-	6,14	br	-	-	-	-	-	-
-CH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	2,48	s	-	3H

Tablo 4. 2. (devamı)

		Bileşikler (δ_H : ppm, J : Hz) *						
H	4				5			
	δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)	H
	H₁ – H₄	7,96	d	8	2H	7,98	d	8,7
H₂ – H₃	6,65	d	8	2H	6,88	d	8,7	2H
H₅ – H₆	7,33	d	8	2H	7,59	d	9	2H
H₇	7,01	d	8	1H	6,76	d	8,7	2H
H₈	-	-	-	-	6,76	d	8,7	2H
H_A	7,61	d	16	1H	7,50	d	15,3	1H
H_B	7,78	d	16	1H	7,72	d	15,3	1H
-OCH₃	3,87	s	-	3H	-	-	-	-
-OCH₃	3,81	s	-	3H	-	-	-	-
-NH₂	6,10	br	-	-	-	-	-	-

*1-5 Nolu bileşilerde ¹H-NMR çözücüsü olarak DMSO kullanılmış olup kimyasal kayma değerleri de DMSO' ya göre dir.

Tablo 4. 3. 1-5 Nolu bileşiklere ait ¹³C NMR verileri, 100 MHz

C	Bileşikler (&c: ppm) *		
	1	2	3
1	131,23	137,13	135,64
2	131,61	131,02	129,14
3	113,17	132,28	129,76
4	154,31	130,57	143,94
5	113,17	132,28	129,76
6	131,61	131,02	129,14
7	186,32	188,74	189,02
8	122,08	121,34	121,68
9	142,36	145,57	144,65
10	125,90	127,68	130,76
11	106,59	107,16	106,96
12	153,56	153,58	153,58
13	139,70	140,39	140,16
14	153,56	153,58	153,58
15	106,59	107,16	106,96
16	56,57	56,62	56,56
17	60,58	60,61	60,58
18	56,57	56,62	56,56
19	-	-	21,64

Tablo 4. 3. (devamı)

C	Bileşikler (&c: ppm) *	
	4	5
1	128,49	130,20
2	131,48	130,65
3	113,17	114,91
4	154,16	162,13
5	113,17	114,91
6	131,48	130,65
7	186,39	189,71
8	120,48	120,60
9	142,34	145,36
10	126,07	115,65
11	123,71	130,11
12	111,01	111,63
13	149,49	152,44
14	151,21	111,63
15	112,04	130,11
16	56,03	38,85
17	56,20	38,85

*1-5 Nolu bileşilerde ¹³C-NMR çözücüsü olarak DMSO kullanılmış olup kimyasal kayma değerleri de DMSO' ya göredir.

7-11 Nolu bileşiklerin temel deneysel verileri ve oluşum reaksiyonları Tablo 4. 4' de özetlenmiştir.

Tablo 4. 4. 7-11 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Reaksiyon

Kapalı Formül $C_{20}H_{23}N_3O_3SR$

Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)
7	NH ₂	0,252	65	121-123
8	Br	0.182	62	119-121
9	CH ₃	0.190	60	102-104

Reaksiyon

Kapalı Formül $C_{19}H_{23}N_4O_2S$

Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)
10	NH ₂	0.413	35	175-177

Reaksiyon

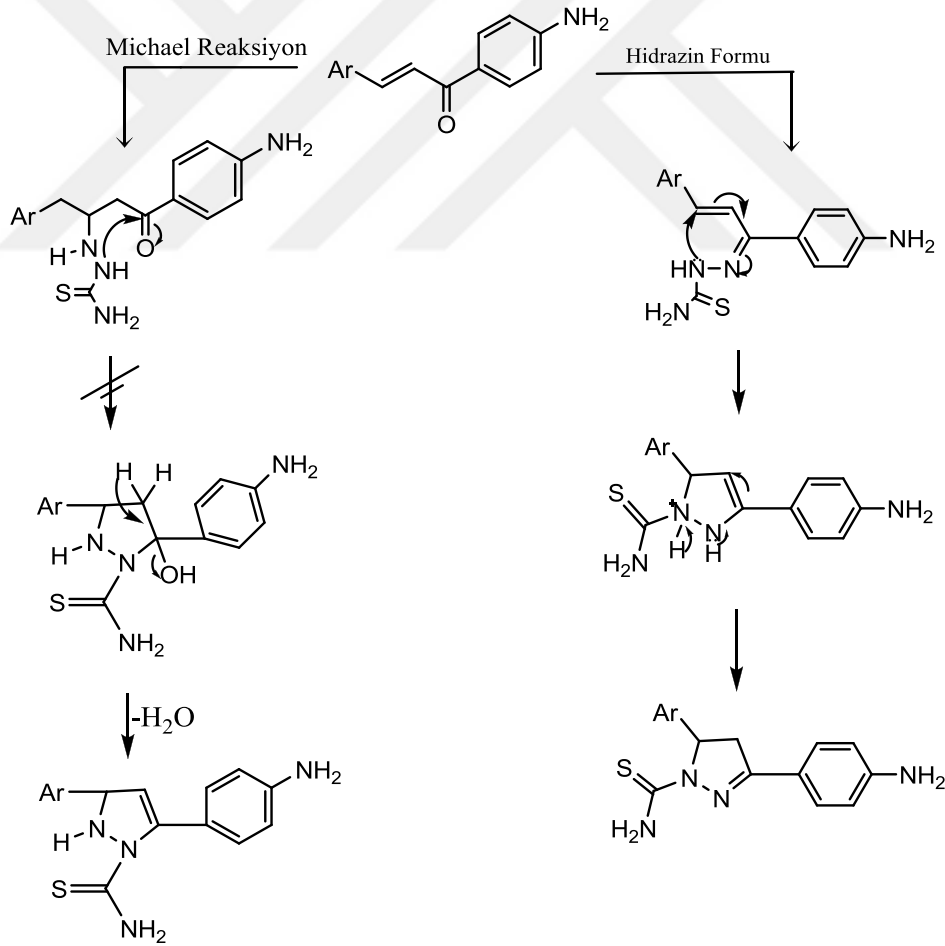
Kapalı Formül $C_{18}H_{20}N_4OS$

Bileşik	Substituent(R)	Miktar (g)	Verim(%)	E.N(°C)
11	OH	0,316	52	180-182

Tablo 4. 5. Farklı sentetik yöntemlerin karşılaştırılması

Bileşik No	Geleneksel Yöntem		Mikrodalga Yöntemi	
	Süre(saat)	Verim (%)	Süre (saniye)	Verim (%)
7	16	65	50	91
8	16	62	50	89
9	16	60	50	93
10	16	35	50	68
11	16	52	50	87

Tiyosemikarbazitle kalkonların kondenzasyonundan Şekil 2. 7.'de gösterildiği gibi 2 farklı mekanizma ile pirazoller oluşabilir. Ancak literetür 85'e göre kabul edilen mekanizma hidrazon katılmasıyla olan yoldur.



Şekil 4. 1. Pirazollerin Genel Sentez Mekanizması

Sentezlenen 7-11 Nolu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR) ve FT-IR spektroskopik verileri kullanılmıştır. NMR spektroskopisine ait veriler ACD NMR programı kullanılarak desteklenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlar Ek Şekil.16-30' da verilmiştir.

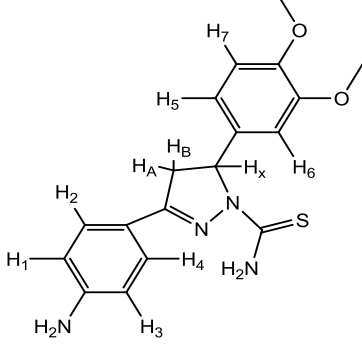
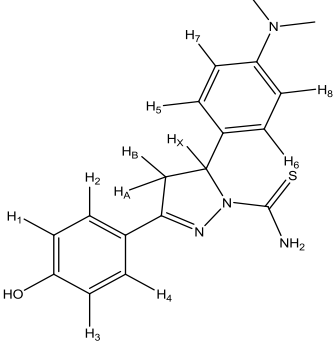
Sentezlenmiş olan bileşiklere ait NMR ve IR sonuçları literatürde mevcut olan pirazol bileşiklerinin verileri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir.

7-11 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri Tablo 4. 6'da, ^{13}C NMR verileri Tablo 4. 7' de, temel FT-IR verileri Tablo 4. 8' de ve Elementel analiz değerleri Tablo 4. 9'da verilmiştir.

Tablo 4. 6. 7-11 Nolu bileşiklere ait ^1H NMR verileri, 400 MHz

H		Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) *										
		7				8				9		
		δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)
$\text{H}_1 - \text{H}_3$	6,56	d	8,6	2H	7,65	d	8,4	2H	7,27	d	4	2H
$\text{H}_2 - \text{H}_4$	7,53	d	8,4	2H	7,82	d	8,4	2H	7,76	d	7,2	2H
$\text{H}_5 - \text{H}_6$	6,40	s	-	2H	6,43	s	-	2H	6,43	s	-	2H
H_x	5,80	d	$J_{\text{Ax}}=3,2$ $J_{\text{Bx}}=2,8$	1H	5,89	dd	$J_{\text{Ax}}=2,8$ $J_{\text{Bx}}=2,8$	1H	5,88	dd	$J_{\text{Ax}}=3,2$ $J_{\text{Bx}}=2,8$	1H
H_A	3,86	d	$J_{\text{Ax}}=13,6$ $J_{\text{AB}}=10,8$	1H	3,90	dd	$J_{\text{Ax}}=12,6$ $J_{\text{AB}}=12,0$	1H	3,92	dd	$J_{\text{Ax}}=12,0$ $J_{\text{AB}}=11,0$	1H
H_B	3,10	d	$J_{\text{BA}}=3,2$ $J_{\text{Bx}}=3,2$	1H	3,21	dd	$J_{\text{BA}}=3,6$ $J_{\text{Bx}}=3,2$	1H	3,20	dd	$J_{\text{BA}}=3,6$ $J_{\text{Bx}}=3,2$	1H
$-\text{OCH}_3 \times 2$	3,70	s	-	6H	3,71	s	-	6H	3,71	s	-	6H
$-\text{OCH}_3$	3,62	s	-	3H	3,64	s	-	3H	3,64	s	-	3H
$-\text{CH}_3$	-	-	-	-	-	-	-	-	2,35	s	-	3H

Tablo 4. 6. (devamı)

									
		Bileşikler (δ_H: ppm, J: Hz) *							
H	10				11				
	δ	d	J(Hz)	H	δ	d	J(Hz)	H	
H₁ - H₃	6,57	d	8,8	2H	6,84	d	8,8	2H	
H₂ - H₄	7,53	d	8,8	2H	7,72	d	8,8	2H	
H₅	6,85	d	8,4	1H	6,97	d	8,4	1H	
H₆	6,77	d	2	1H	6,97	d	8,4	1H	
H₇	5,73	s	-	1H	6,66	d	8,8	1H	
H₈	-	-	-	-	6,66	d	8,8	1H	
H_X	5,81	dd	$J_{AX}=2,8$ $J_{BX}=2,4$	1H	5,79	dd	2	1H	
H_A	3,82	dd	$J_{AX}=7,2$ $J_{AB}=6$	1H	3,80	dd	6	1H	
H_B	3,06	dd	$J_{BA}=2,8$ $J_{BX}=2,8$	1H	3,73	dd	2,8	1H	
-OCH₃	3,71	s	-	3H	-	-	-	-	
-OCH₃	3,70	s	-	3H	-	-	-	-	
-CH₃X₂	-	-	-	-	2,84	s	-	6H	

*7-11 Nolu bileşilerde ¹H-NMR çözücüsü olarak DMSO kullanılmış olup kimyasal kayma değerleri de DMSO' ya göre dir.

Tablo 4. 7. 7-11 Nolu bileşiklere ait ^{13}C NMR verileri, 100 MHz

C	Bileşikler (&c: ppm) *		
	7	8	9
3	62.93	63.57	63.34
4	42.95	42.75	39.68
5	156.52	154.52	155.73
6	175.80	176.20	176.76
8	139.31	130.42	128.59
9-13	103.07	104.37	103.05
10-12	153.35	153.80	153.40
11	136.82	136.90	139.18
14	118.08	139.64	136.88
15-19	129.21	129.54	127.59
16-18	113.71	132.07	129.74
17	151.91	124.46	141.02
22-26	56.59	55.98	56.63
24	60.38	59.99	60.38
27	-	-	21.50

Tablo 4. 7. (devamı)

C	Bileşikler (&c: ppm) *	
	10	11
3	65.92	62,65
4	42.93	40,68
5	156.48	155,85
6	175.51	187,27
8	149.08	130,90
9	110.21	126,67
10	136.04	112,84
11	151.87	149,98
12	112.29	112,84
13	130.61	126,67
14	148.16	131,16
15	129.17	129,41
16-18	113.73	116,03
17	114.78	160,44
19	129.17	129,41
22	55.99	42,97
23	-	42,97
24	55.93	-

*7-11 Nolu bileşiklerde ^{13}C -NMR çözücüsü olarak DMSO kullanılmış olup kimyasal kayma değerleri de DMSO' ya göre dir.

Tablo 4. 8. 7-11 Nolu bileşiklere FT-IR (ATR) absorpsiyon bantları (cm⁻¹)

Temel Fonksiyonel Gruplar	Bileşikler				
	7	8	9	10	11
NH ₂	3331	3263	3263	3334	3260
	3217	3147	3140	3193	3140
OH	-	-	-	-	3432
C=S	1342	1334	1338	1357	1346
C=N	1591	1587	1580	1576	1580

Tablo 4. 9. 7-11 Nolu bileşiklerin Elementel Analiz değerleri

Bileşik	Kapalı Formül	C		H		N	
		Teorik	Analiz	Teorik	Analiz	Teorik	Analiz
7	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	59,05	59,02	5,74	5,73	14,50	14,15
8	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₃ O ₃ S	50,67	50,69	4,48	4,46	9,33	9,31
9	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	62,32	62,30	6,01	6,00	10,90	10,86
10	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	60,65	60,62	5,66	5,64	15,72	15,69
11	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	63,50	63,52	5,92	5,90	16,46	16,43

4.1. 7 Nolu Bileşiminin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması

3-(4-Aminofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (7) bileşimine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Ek Şekil 11'de verilmiştir. Yapıdaki pirazol halkasına komşu metoksi süstitüe benzen halkasına ait aromatik protonlar (H_5 ve H_6) $\delta = 6.40$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Amin substitute benzen halkasına ait aromatik protonlar ise (H_1 ve H_3) $\delta = 6.56$ ppm'de dublet ($J=8.6$ Hz), (H_2 ve H_4) $\delta = 7.53$ ppm'de dublet ($J=8.4$ Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir. Pirazol halkasındaki metilen ($-\text{CH}_2$) protonları dubletin dubleti olarak H_A $\delta = 3.86$ ppm ($J= 13.6$ Hz; 10.8 Hz), H_B $\delta = 3.10$ ppm ($J=3.2$ Hz; 3.2 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait metin protonu $\delta = 5.80$ ppm dubletin dubleti ($J= 3.2$ Hz; 2.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. 10 – 12 nolu aromatik karbon atomlarına bağlı olan metoksi grubuna ait metil protonları $\delta = 3.70$ ppm'de singlet rezonans olurken 11 nolu karbon atomuna bağlı olan metoksi grubunun metil proton ise 3.62 ppm'de singlet rezonans olmaktadır. NH_2 protonları ise 5.73 ppm'de rezonans olmaktadır.

3-(4-Aminofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (7) bileşimine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumunda $\delta = 175.80$ ppm'deki sinyal pirazol halkasındaki karbon kükürt arasındaki çift bağın olduğunu göstermektedir. Aromatik ve alifatik karbon atomları ise sırayla $\delta = 156.52$; 153.35 ; 151.91 ; 139.31 ; 136.82 ; 129.21 ; 118.08 ; 113.71 ; 103.07 ; 62.93 ; 60.38 ; 56.59 ; 56.31 ; 42.95 ppm'de görülmektedir.

IR Spektrumu (cm^{-1}): 3331, 3217, 1591, 1342

4.2. 8 Nolu Bileşiminin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması

3-(4-Bromofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (8) bileşimine ait ¹H-NMR spektrumu Ek Şekil 14’de verilmiştir. Yapıdaki pirazol halkasına komşu metoksi süstitüe benzen halkasına ait aromatik protonlar (H₅ ve H₆) δ= 6.43 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. Amin substitute benzen halkasına ait aromatik protonlar ise (H₁ ve H₃) δ= 7.65 ppm’de dublet (J=8.4 Hz), (H₂ ve H₄) δ= 7.82 ppm’de dublet (J=8.4 Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir. Pirazol halkasındaki metilen (-CH₂) protonları dubletin dubleti olarak H_A δ= 3.90 ppm (J= 12.6 Hz; 12.0 Hz), H_B δ= 3.21 ppm (J=3.6 Hz; 3.2 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait metin protonu δ= 5.89 ppm dubletin dubleti (J= 2.8 Hz; 2.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. 10 – 12 nolu aromatik karbon atomlarına bağlı olan metoksi grubuna ait metil protonları δ= 3.71 ppm’de singlet rezonans olurken 11 nolu karbon atomuna bağlı olan metoksi grubunun metil proton ise 3.64 ppm’de singlet rezonans olmaktadır. NH₂ protonu ise 8.00 ppm’de rezonans olmaktadır.

3-(4-Bromofenil)-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (8) bileşimine ait ¹³C-NMR spektrumunda δ= 176. 20 ppm’deki sinyal pirazol halkasındaki karbon kükürt arasındaki çift bağın olduğunu göstermektedir. Aromatik ve alifatik karbon atomları ise sırayla δ= 176.20; 154.52; 153.80; 139.64; 132.07; 130.42; 129.54; 124.46; 104.37; 63.57; 59.99; 55.98; 42.75 ppm’de görülmektedir.

IR Spektrumu (cm⁻¹) : 3263, 3147, 1587, 1334

4.3. 9 Nolu Bileşiminin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması

3-p-tolil-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (9) bileşimine ait ¹H-NMR spektrumu Ek Şekil 17’de verilmiştir. Yapıdaki pirazol halkasına komşu metoksi süstitüe benzen halkasına ait aromatik protonlar (H₅ ve H₆) δ= 6.43 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. Amin substitute benzen halkasına ait aromatik protonlar ise (H₁ ve H₃) δ= 7.27 ppm’de dublet (*J*=4 Hz), (H₂ ve H₄) δ= 7.76 ppm’de dublet (*J*=7.2 Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir. Pirazol halkasındaki metilen (-CH₂) protonları dubletin dubleti olarak H_A δ= 3.92 ppm (*J*= 12.0 Hz; Hz), H_B δ= ppm (*J*= Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait metin protonu δ= 5.88 ppm dubletin dubleti (*J*= 3.2 Hz; 2.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. 10 – 12 nolu aromatik karbon atomlarına bağlı olan metoksi grubuna ait metil protonları δ= 3.71 ppm’de singlet rezonans olurken 11 nolu karbon atomuna bağlı olan metoksi grubunun metil proton ise 3.64 ppm’de singlet rezonans olmaktadır. NH₂ protonları ise 5.73 ppm’de rezonans olmaktadır. Benzen halkasına bağlı metil grubu ise 2.35 ppm’de rezonans olmaktadır.

3-p-tolil-5-(3, 4, 5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbotiyoamid (9) bileşimine ait ¹³C-NMR spektrumunda δ= 176. 76 ppm’deki sinyal pirazol halkasındaki karbon kükürt arasındaki çift bağın olduğunu göstermektedir. Aromatik ve alifatik karbon atomları ise sırayla δ= 176.76; 155.73; 153.40; 141.02; 139.18; 136.88; 129.74; 128.59; 127.59; 103.05; 63.34; 60.38; 56.63; 56.31; 39.68; 21.50 ppm’de görülmektedir.

IR Spektrumu (cm⁻¹) : 3263, 3140, 1580, 1338

4.4. 10 Nolu Bileşiminin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması

3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbamit

(10) bileşimine ait ¹H-NMR spektrumu Ek Şekil 20'de verilmiştir. Yapıdaki pirazol halkasına komşu metoksi sübtitüe benzen halkasına ait aromatik protonlar (H₅) δ= 6.85 ppm'de dublet (*J*=8.4 Hz) , (H₆) δ= 6.77 ppm'de dublet (*J*= 2 Hz) ve (H₇) δ= 5.73 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Amin substitute benzen halkasına ait aromatik protonlar ise (H₁ ve H₃) δ= 6.57 ppm'de dublet (*J*=8.8 Hz), (H₂ ve H₄) δ= 7.53 ppm'de dublet (*J*=8.8 Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir. Pirazol halkasındaki metilen (-CH₂) protonları dubletin dubleti olarak H_A δ= 3.82 ppm (*J*= 7.2 Hz; 6 Hz), H_B δ= 3.06 ppm (*J*=3.2 Hz; 3.2 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait metin protonu δ= 5.80 ppm dubletin dubleti (*J*= 2.8 Hz; 2.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. 10 nolu karbon atomuna bağlı olan metoksi grubuna ait metil protonu δ= 3.71 ppm'de singlet rezonans olurken 11 nolu karbon atomuna bağlı olan metoksi grubunun metil proton ise 3.70 ppm'de singlet rezonans olmaktadır. NH₂ protonları ise 5.73 ppm'de rezonans olmaktadır.

3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-karbamit

(10) bileşimine ait ¹³C-NMR spekturumunda δ= 175. 51 ppm'deki sinyal pirazol halkasındaki karbon kükürt arasındaki çift bağın olduğunu göstermektedir. Aromatik ve alifatik karbon atomları ise sırayla δ= 175.51; 156.48; 151.87; 149.08; 148.16; 136.04; 130.61; 129.17; 114.78; 113.73; 112.29; 110.21; 65.92; 55.99; 55.94; 55.93 ppm'de görülmektedir.

IR Spektrumu (cm⁻¹) : 3334, 3193, 1576, 1357

4.5. 11 Nolu Bileşiminin Deneysel Verileri ve Yapısının Aydınlatılması

5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-

karbamiit (11) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 23'de verilmiştir. Pirazol halkasındaki metilen ($-\text{CH}_2$) protonları dubletin dubleti olarak H_A $\delta= 3.80$ ppm ($J= 7.2$ Hz; 6 Hz), H_B $\delta= 3.73$ ppm ($J=2.8$ Hz; 3.2 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait metin protonu $\delta= 5.79$ ppm dubletin dubleti ($J= 2$ Hz; 2.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Amin grubuna ait metil protonları ise $\delta= 2.84$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-

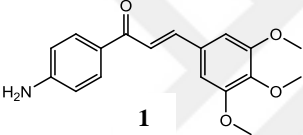
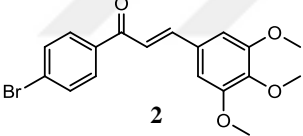
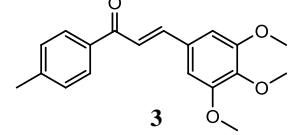
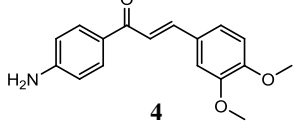
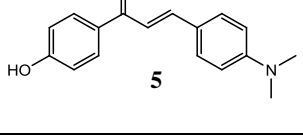
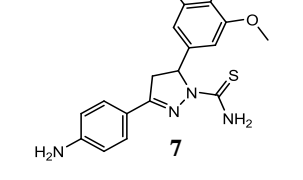
karbamiit (11) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spekturumunda $\delta= 187.27$ ppm'deki sinyal pirazol halkasındaki karbon kükürt arasındaki çift bağın olduğunu göstermektedir. Aromatik ve alifatik karbon atomları ise sırayla $\delta= 187,27$; $160,44$; $155,85$; $149,98$; $131,16$; $130,90$; $129,41$; $126,67$; $116,03$; $112,84$; $62,65$; $42,97$; $40,68$ ppm'de görülmektedir.

IR Spektrumu (cm^{-1}) : 3432, 3260, 3140, 1580, 1346

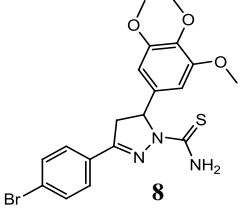
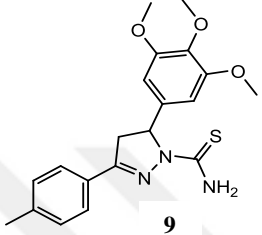
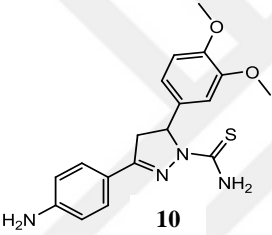
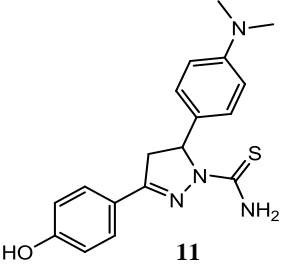
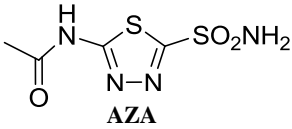
4.6. hCA-I ve hCA-II Aktivite Sonuçları

Sentezlenen 1-5 ve 7-11 nolu bileşiklerin inhibisyon etkilerini belirlemek amacıyla bu bileşiklerin stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden değişik konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanarak insan karbonik anhidraz izoenzim aktiviteleri üzerine etkileri araştırıldı. Konsantrasyona karşı % aktivite (% aktivite-[I]) olarak oluşturulan grafikler Ek Şekil 26-45' de gösterildi. Eğrilerin denklemlerinden IC_{50} değeri hesaplandı ve analiz değerleri Tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4. 10. İnsan CA enzimleri için bulunan IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50} Değerleri (nM)	
	hCA-I	hCA-II
 1	20,34	67,49
 2	16,07	34,18
 3	33,81	134,77
 4	19,42	43,00
 5	16,56	23,54
 7	24,37	33,88

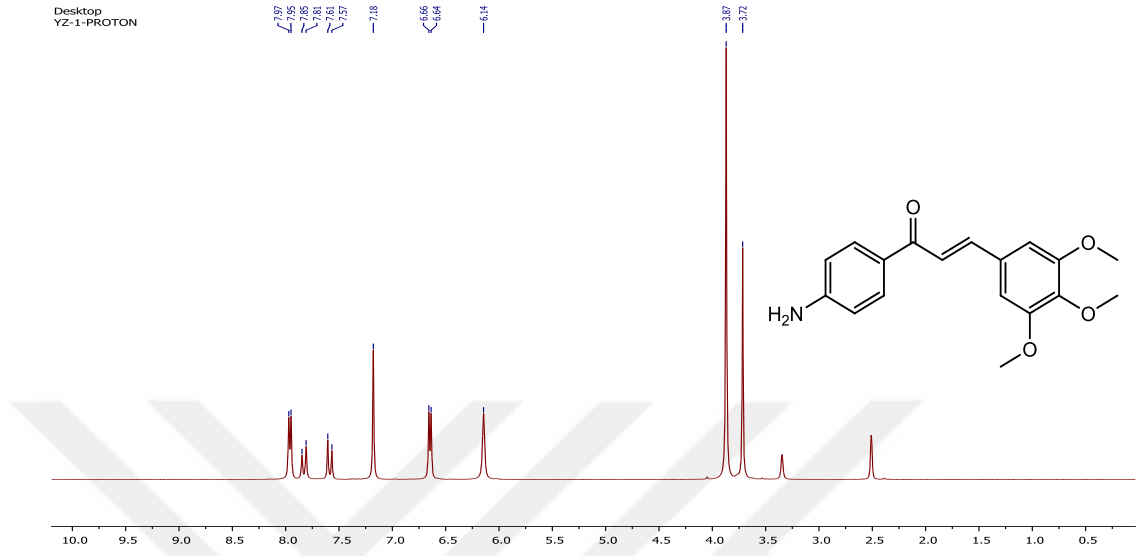
Tablo 4. 10. (Devamı)

Bileşik	IC ₅₀ Değerleri (nM)	
	hCA-I	hCA-II
 8	25,14	36,90
 9	21,98	52,19
 10	10,26	40,90
 11	23,87	82,62
 AZA	21,95	15,17

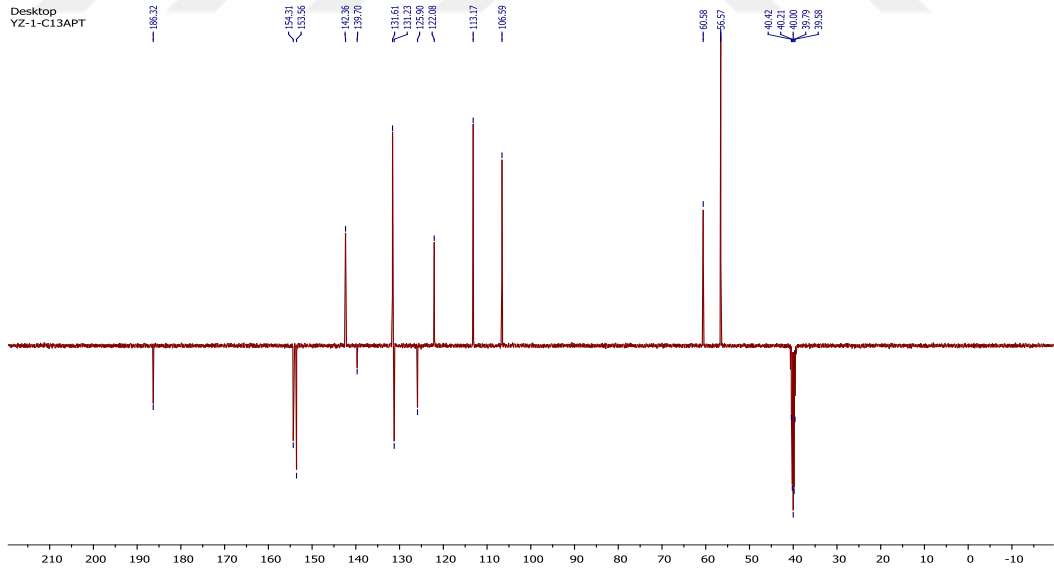
*Asetazolamid (AZA), hCA I ve hCA II için kullanılan standart inhibitör

Sonuçlar spesifik ve standart bir CA inhibitörü olan Asetazolamid (AZA) ile kıyaslandığı zaman sonuçların hCA I için son derece etkili inhibitörler olduğu hCA II için ise orta seviyede etkili inhibitörler olduğu gözlenmektedir. Bu maddelerin etkili hCA enzim inhibitörü olmalarından dolayı Glukoma hastalığı tedavisinde kullanılmaya aday ilaç molekülleri olabileceği belirlenmiştir.

EKLER

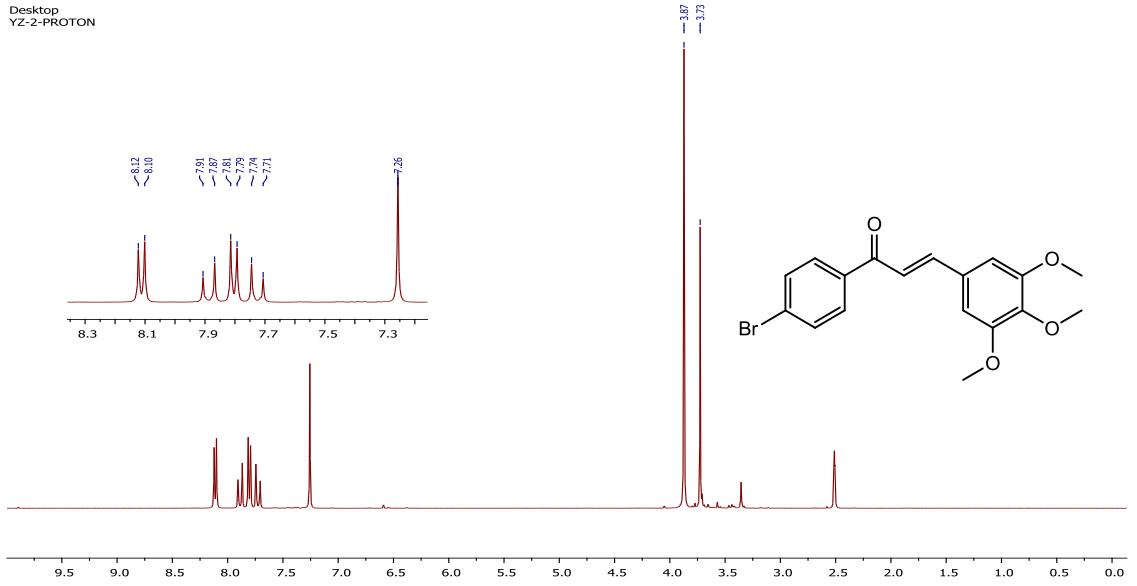


Ek Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO



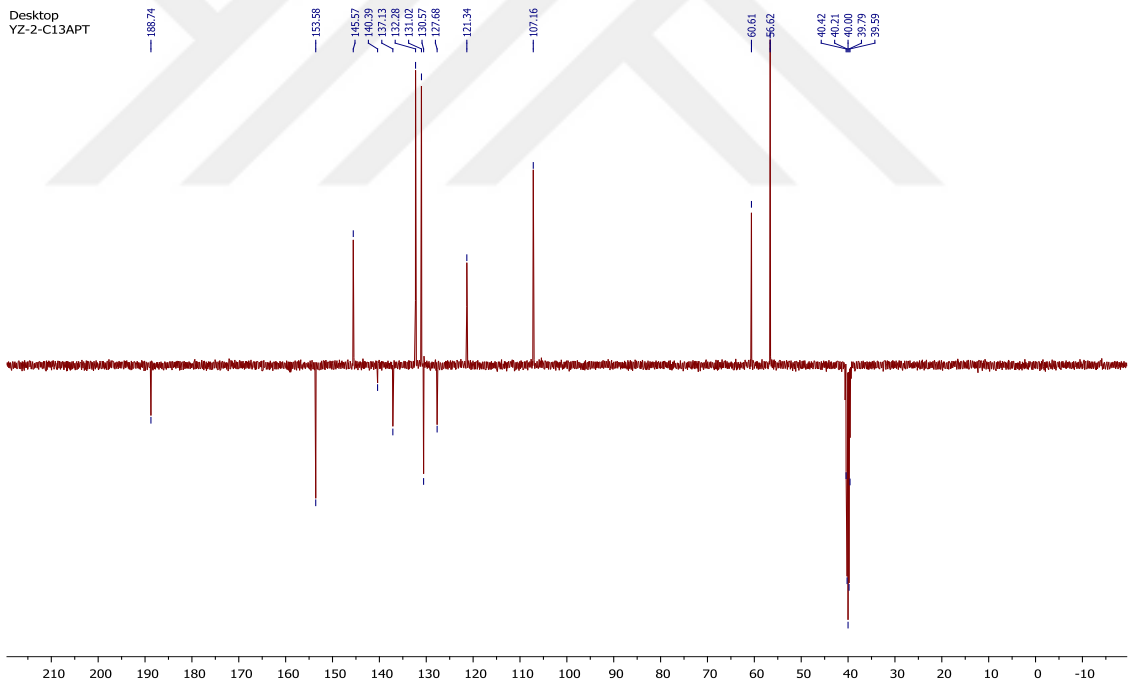
Ek Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

Desktop
YZ-2-PROTON



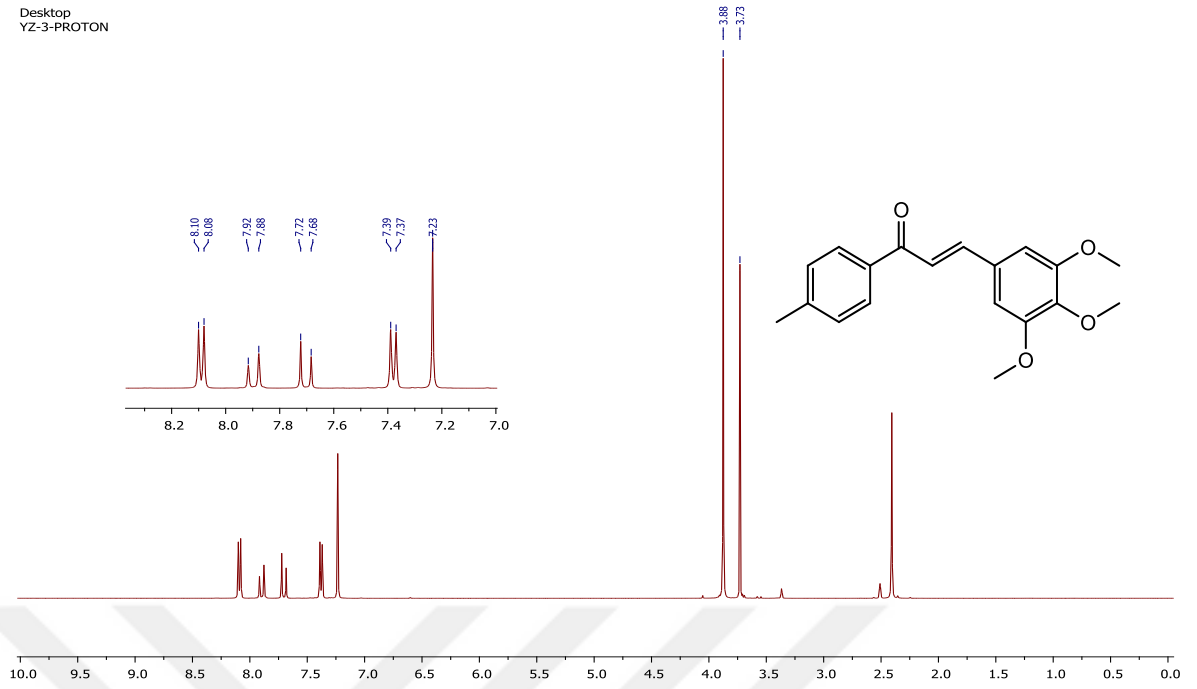
Ek Şekil 3. 2 Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

Desktop
YZ-2-C13APT



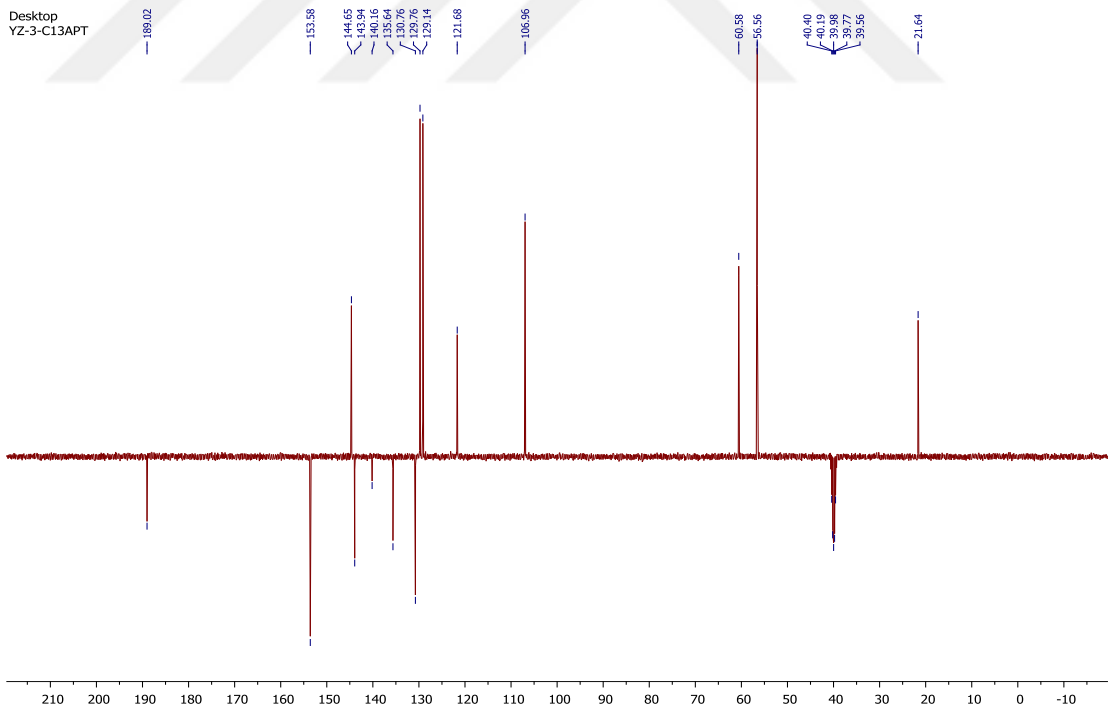
Ek Şekil 4. 2 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

Desktop
YZ-3-PROTON



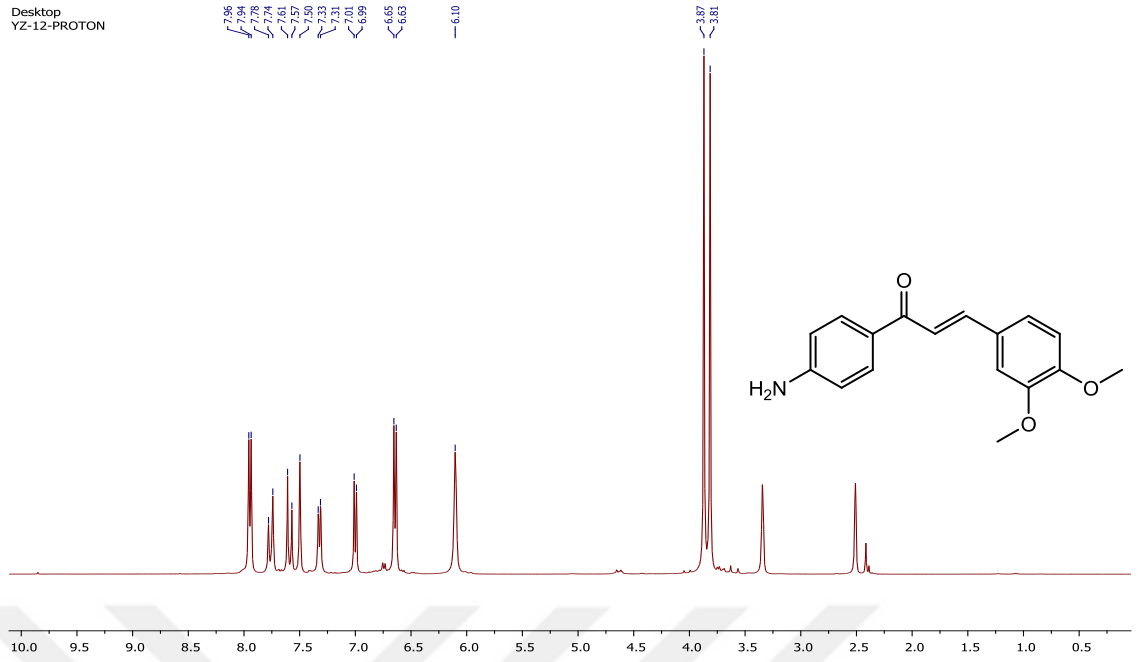
Ek Şekil 5. 3 Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

Desktop
YZ-3-C13APT



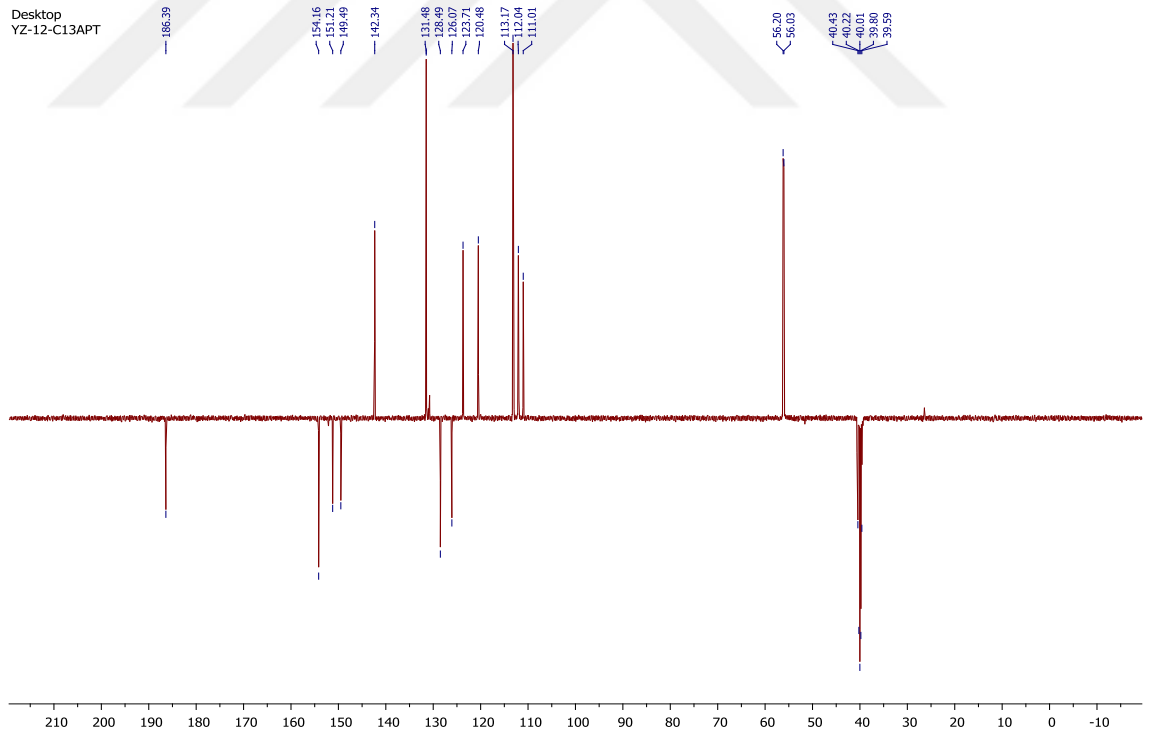
Ek Şekil 6. 3 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

Desktop
YZ-12-PROTON

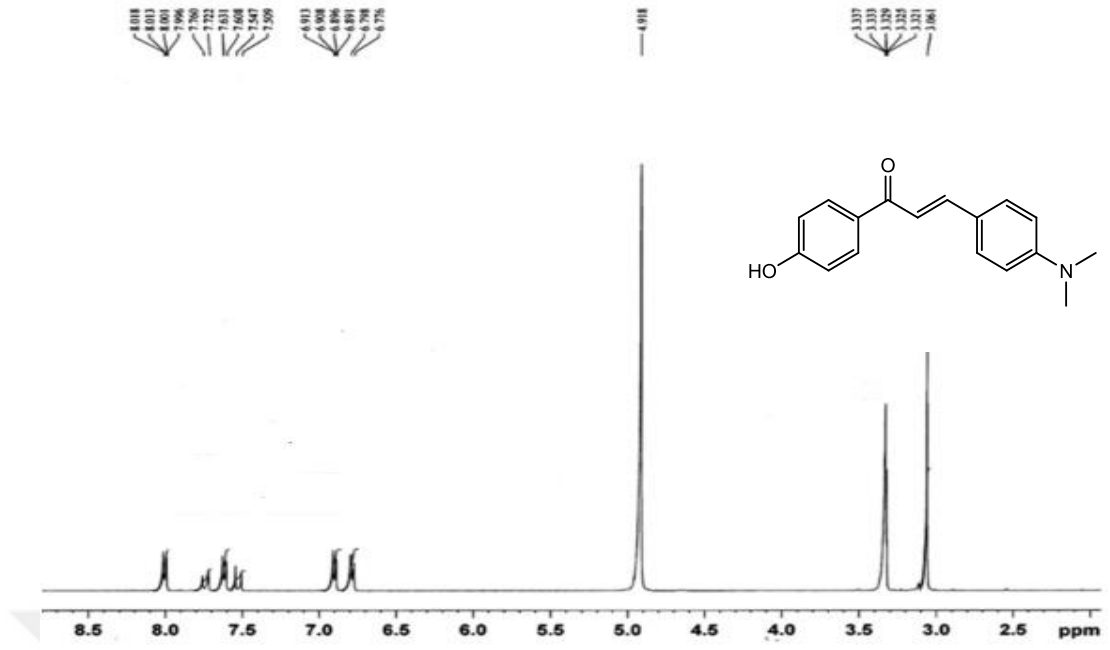


Ek Şekil 7. 4 Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

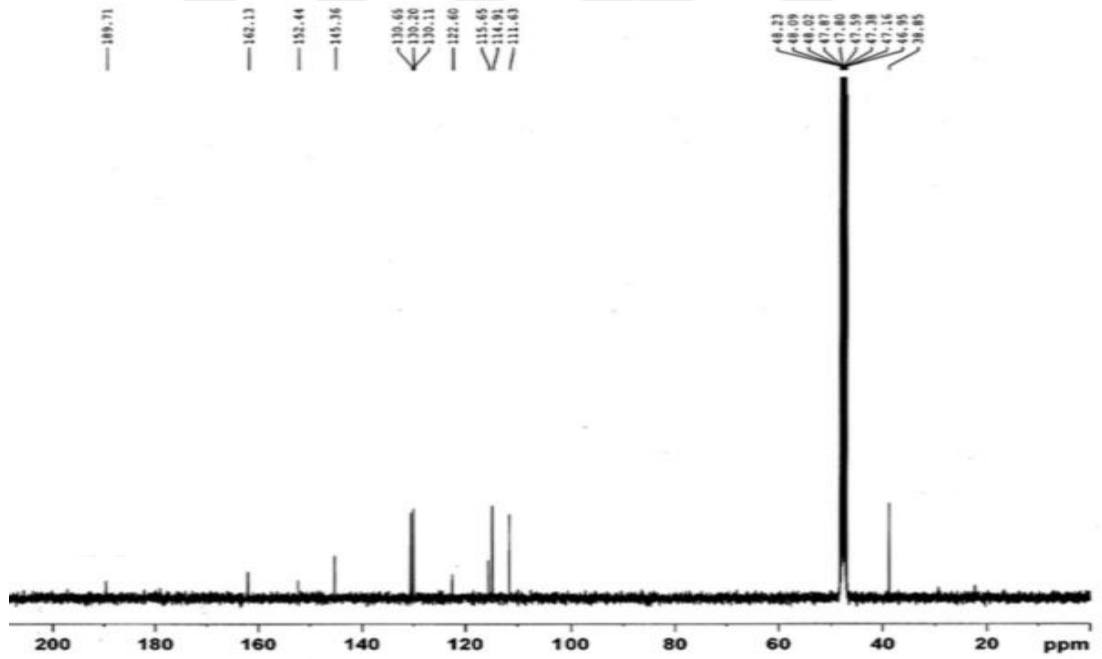
Desktop
YZ-12-C13APT



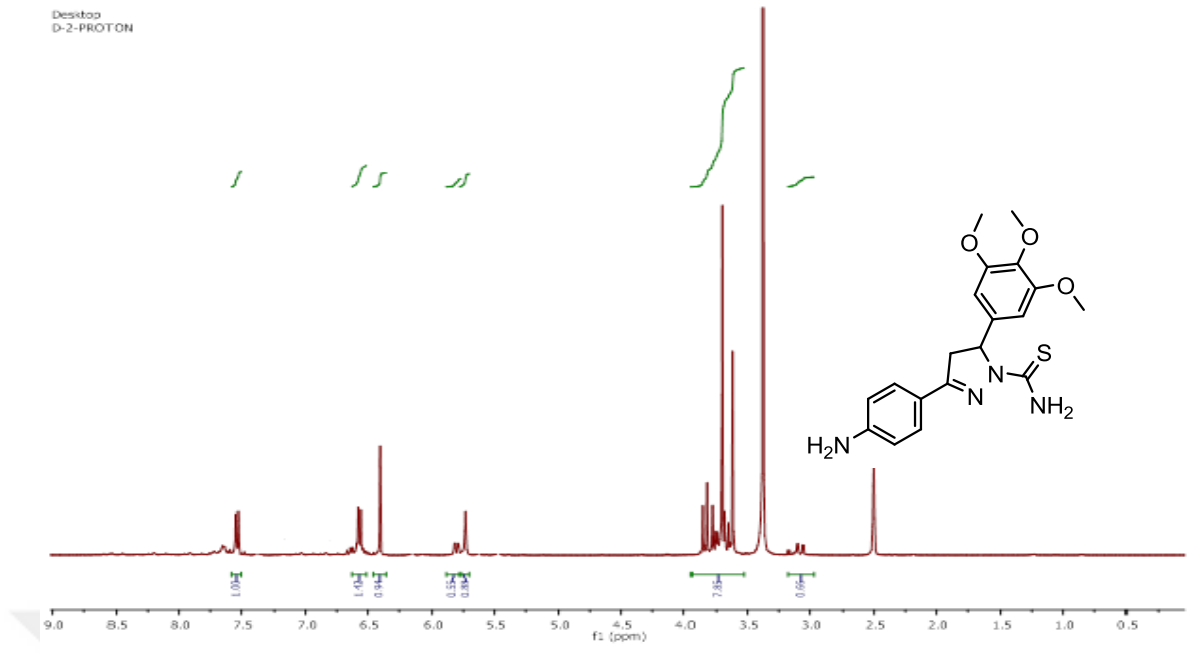
Ek Şekil 8. 4 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO



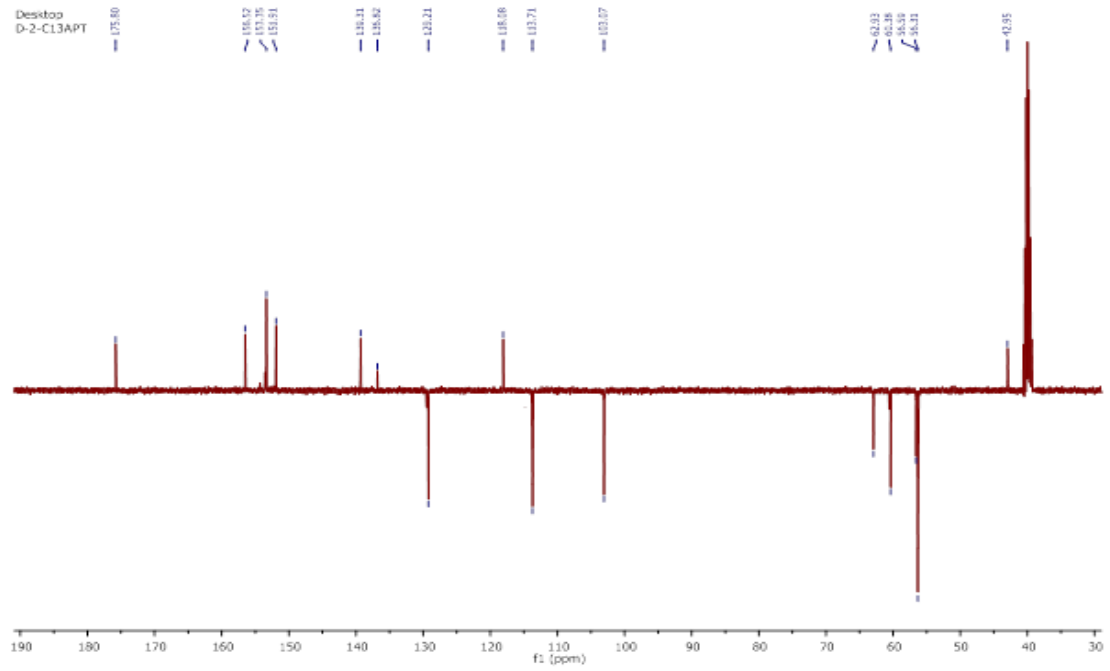
Ek Şekil 9. 5 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO



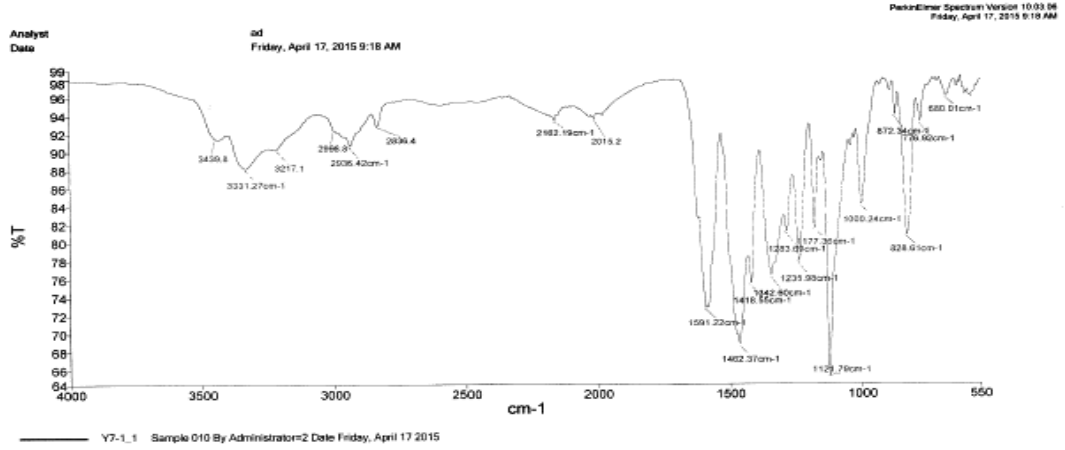
Ek Şekil 10. 5 Nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO



Ek Şekil 11. 7 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

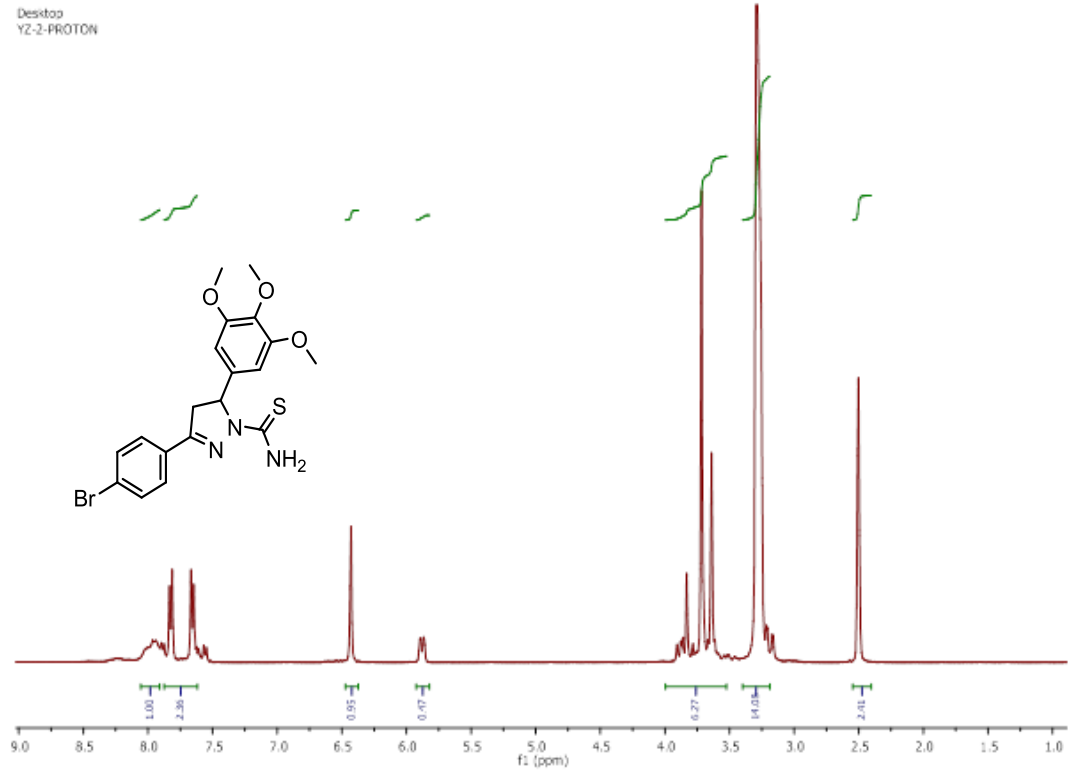


Ek Şekil 12. 7 Nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

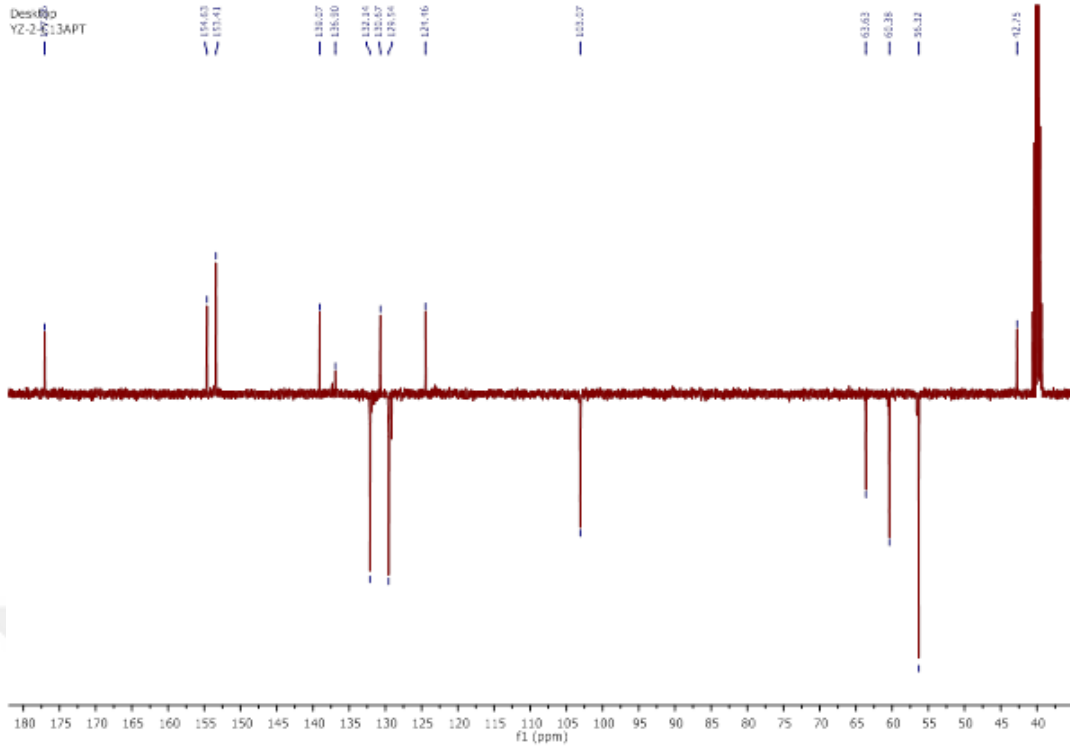


Page 7

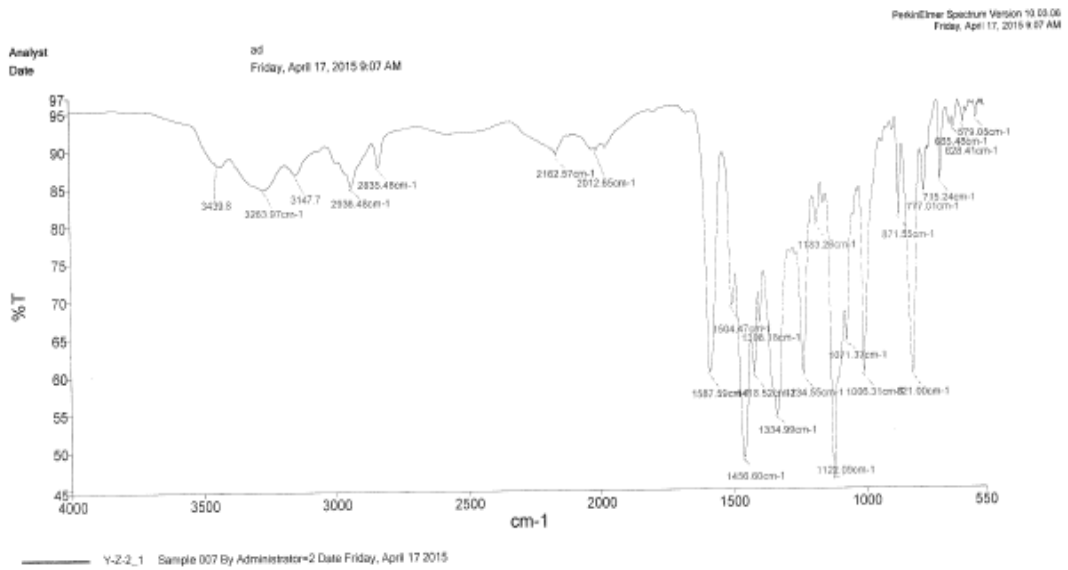
Ek Şekil 13. 7 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu



Ek Şekil 14. 8 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

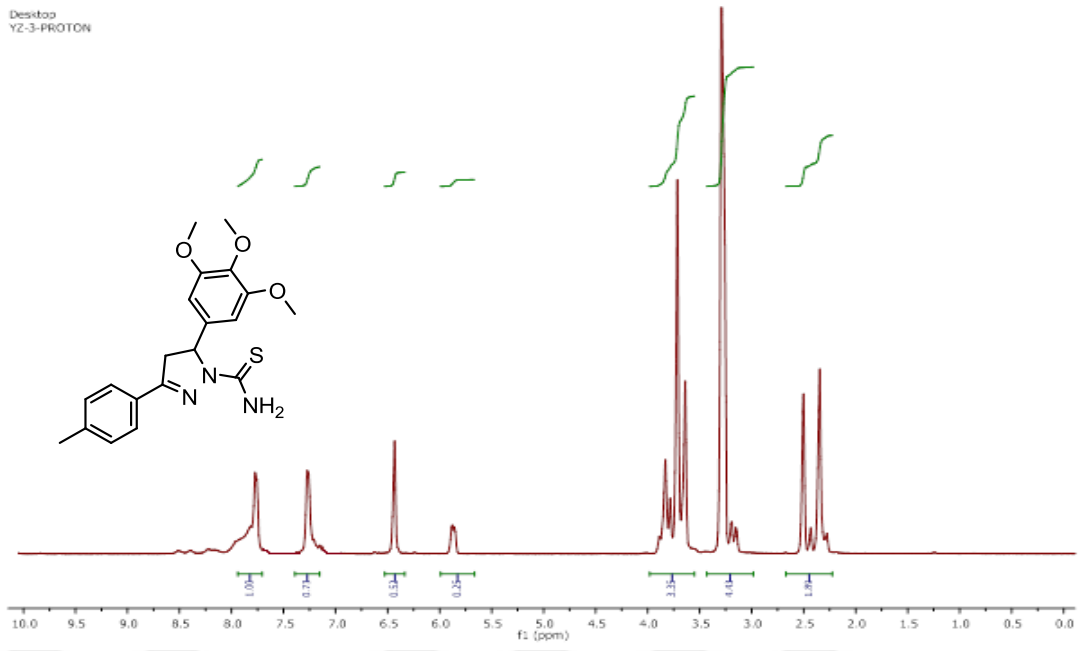


Ek Şekil 15. 8 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

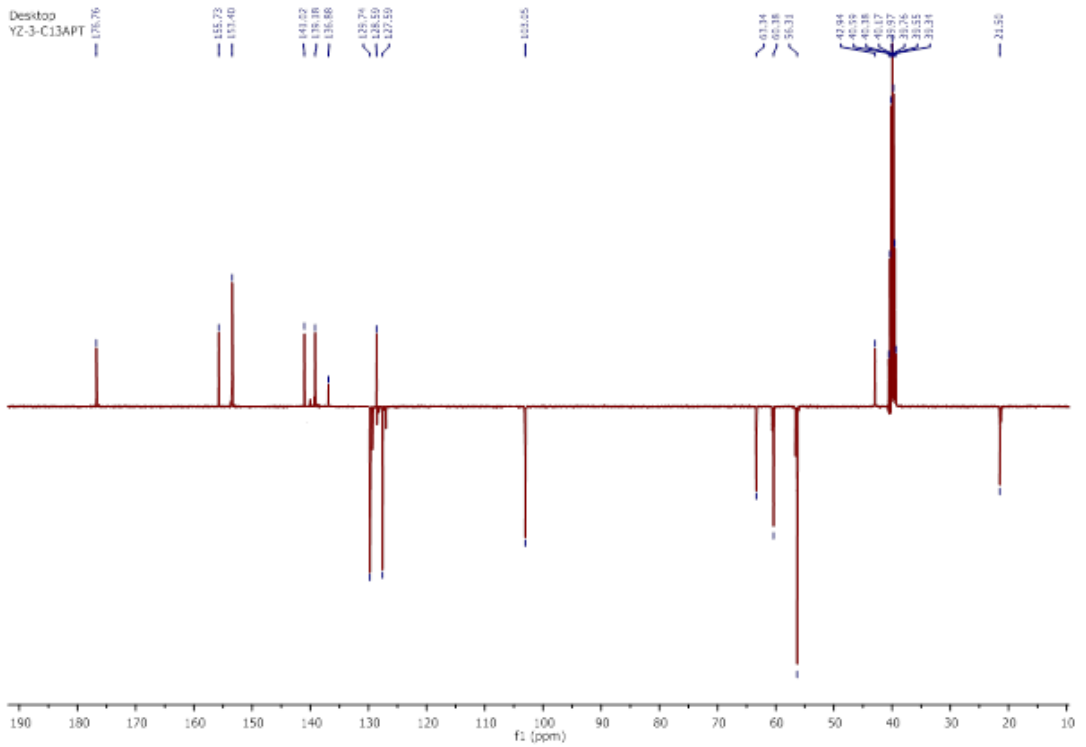


Ek Şekil 16. 8 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu

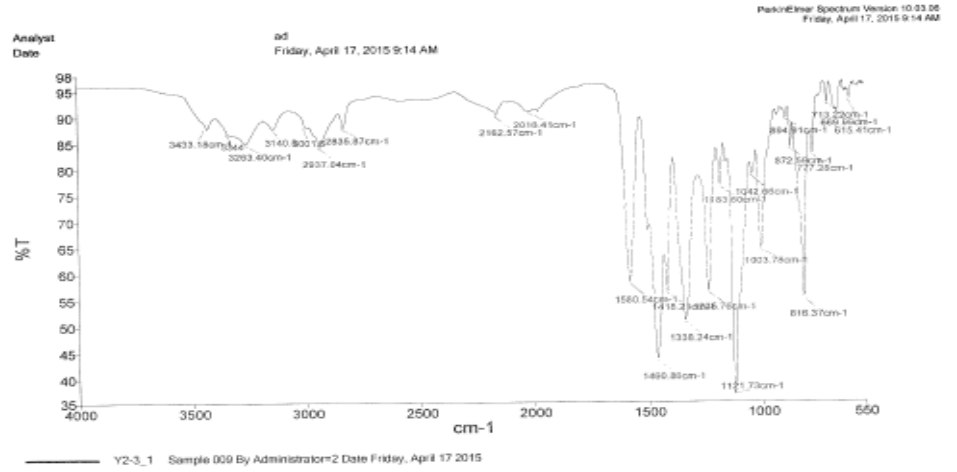
Desktop
Y2-3-PROTON



Ek Şekil 17. 9 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

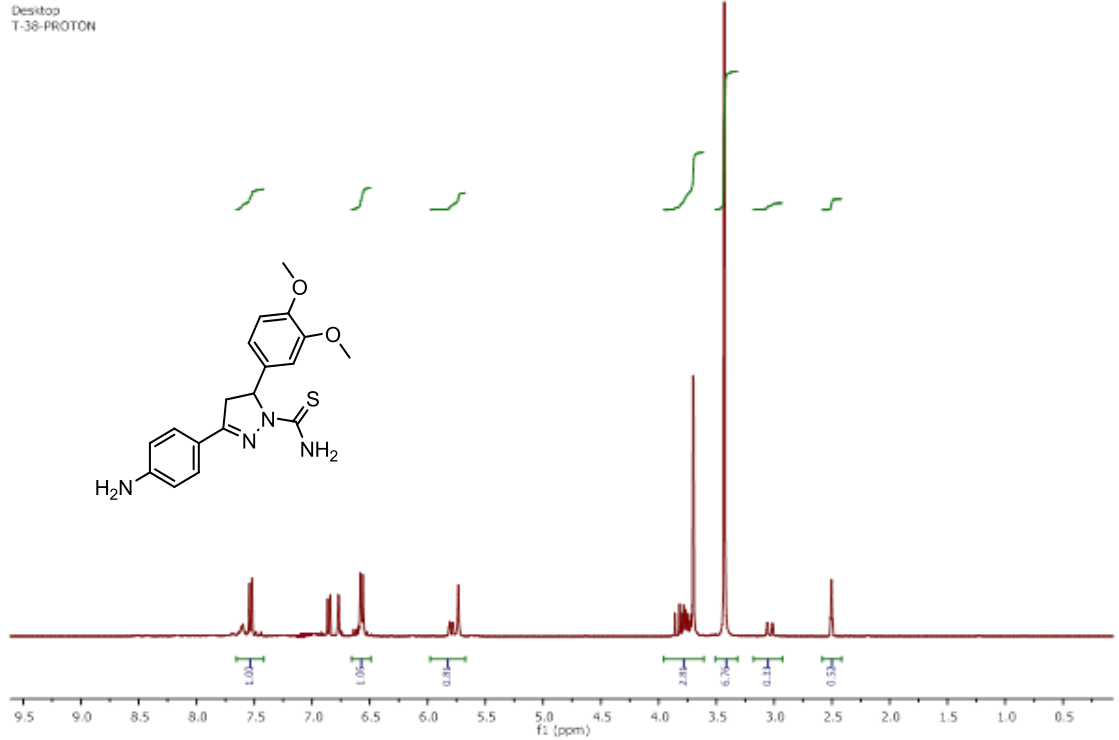


Ek Şekil 18. 9 Nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

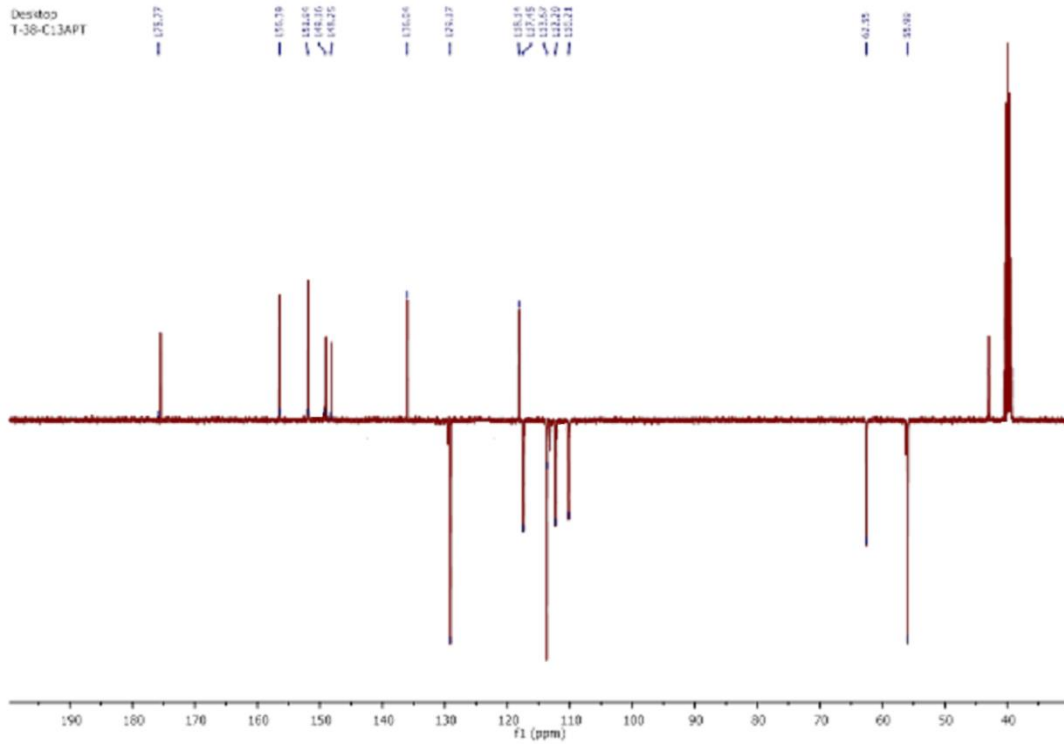


Page 7

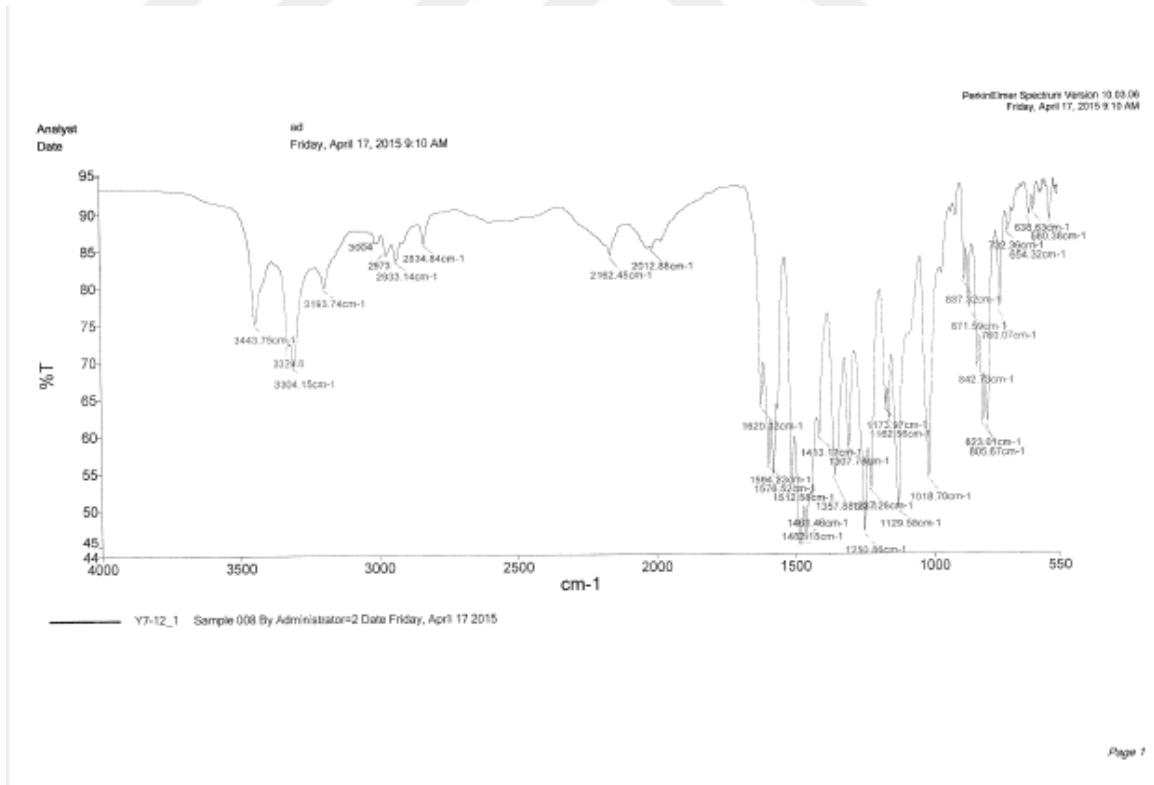
Ek Şekil 19. 9 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu



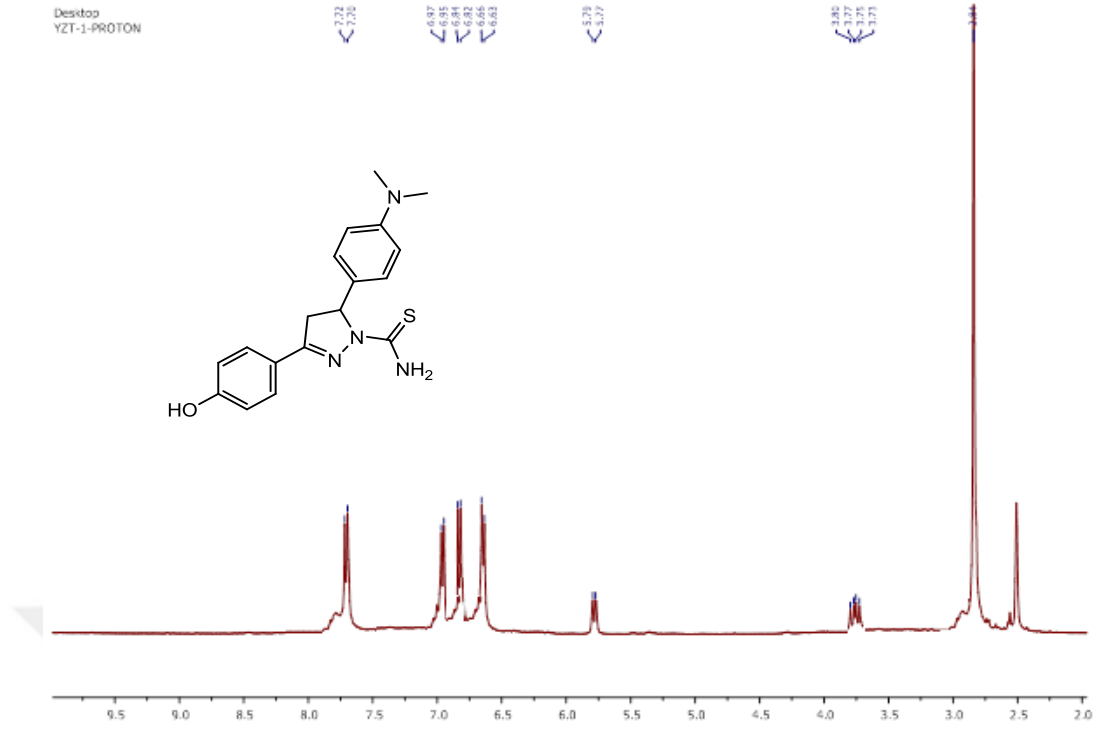
Ek Şekil 20. 10 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO



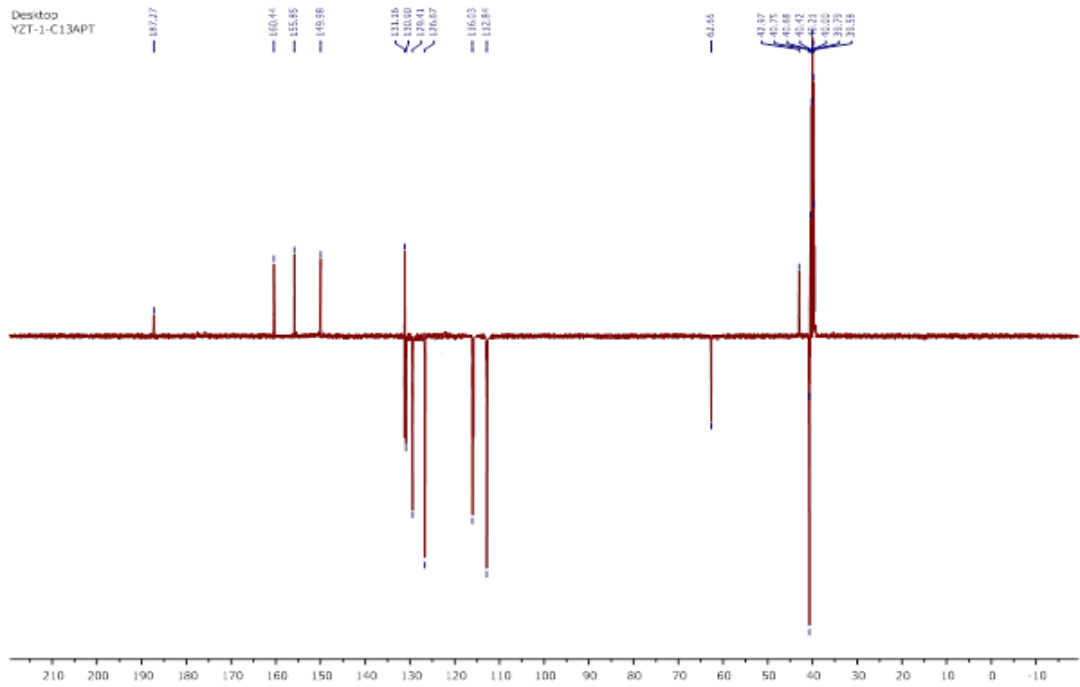
Ek Şekil 21. 10 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO



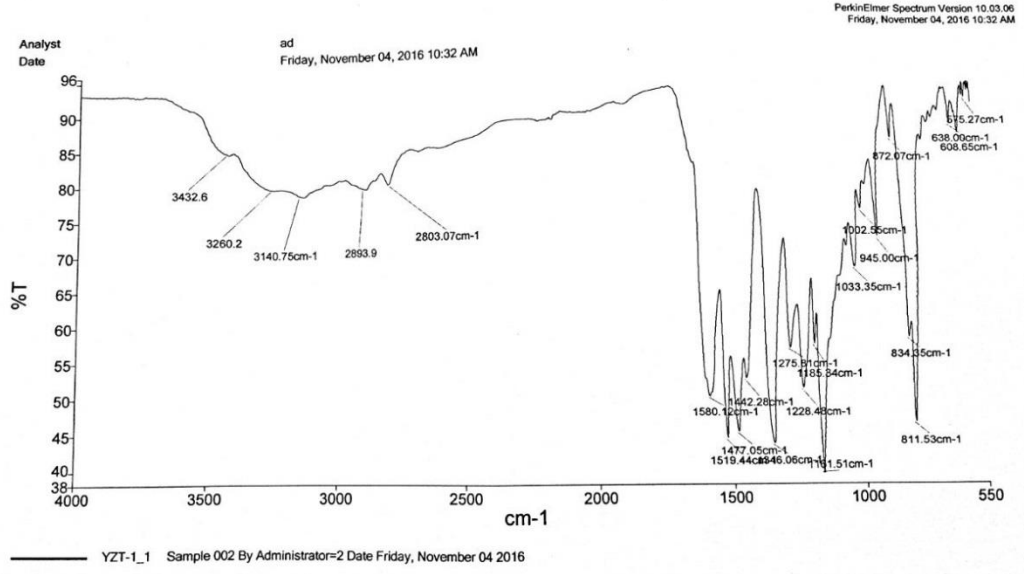
Ek Şekil 22. 10 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu



Ek Şekil 23. 11 Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu, 400 MHz, DMSO

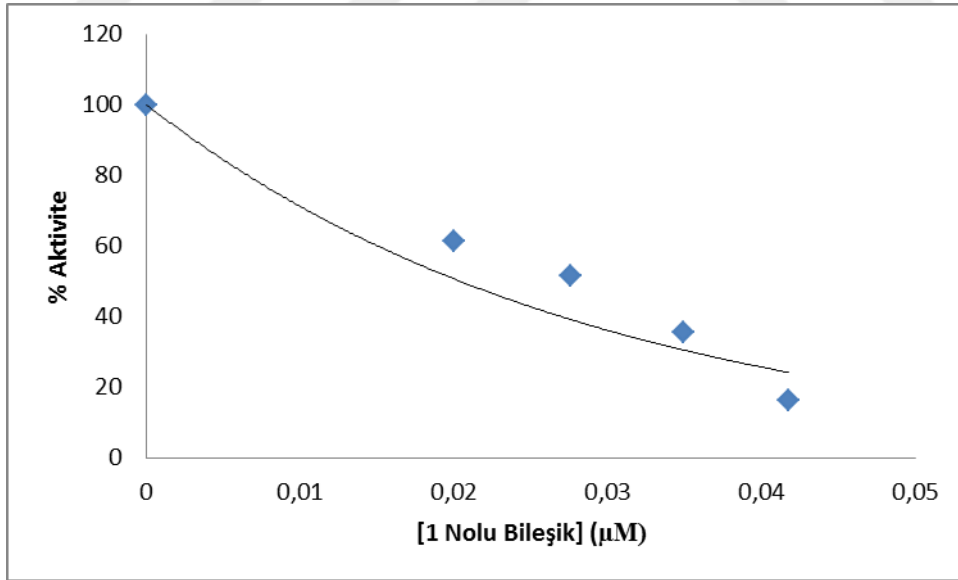


Ek Şekil 24. 11 Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, 100 MHz, DMSO

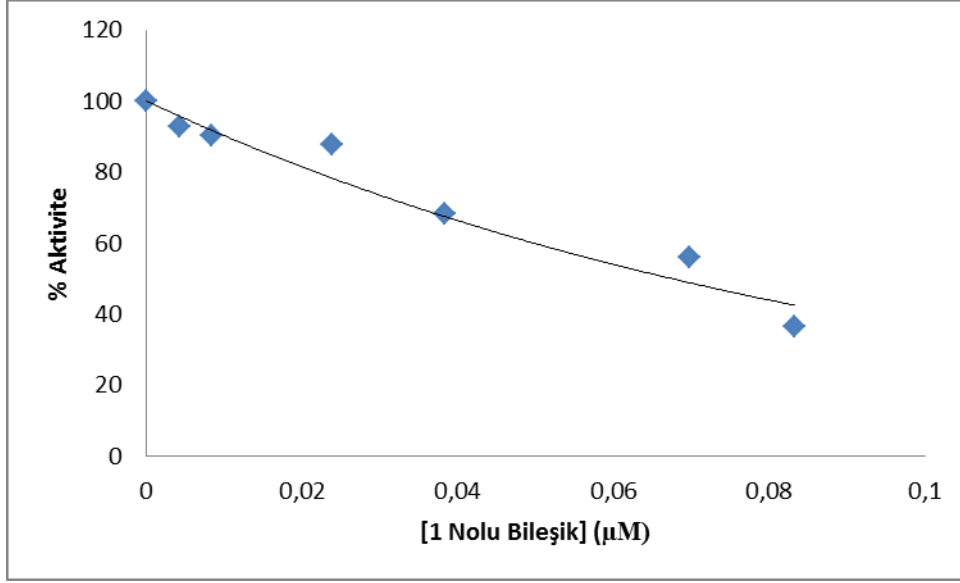


Page 1

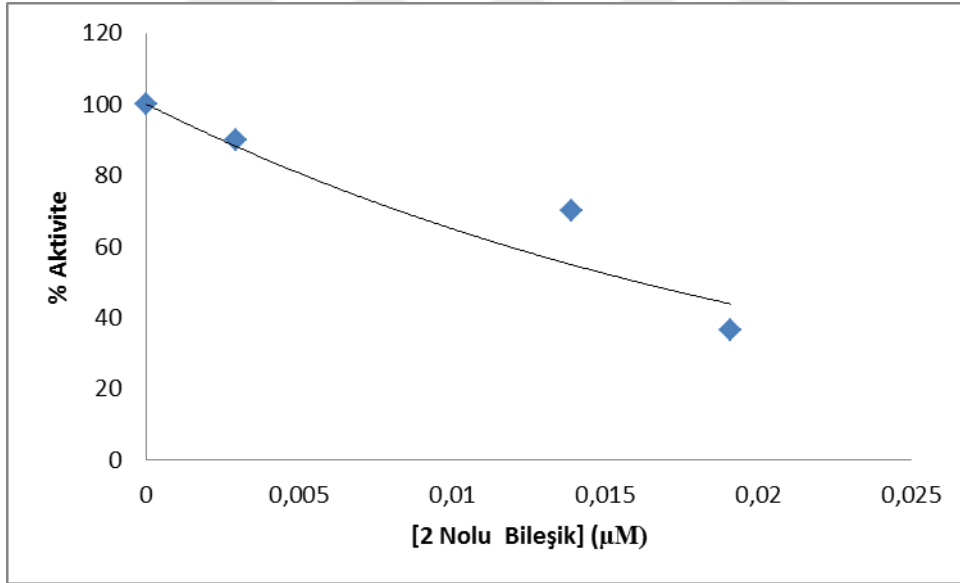
Ek Şekil 25. 11 Nolu bileşiğin FT/IR Spektrumu



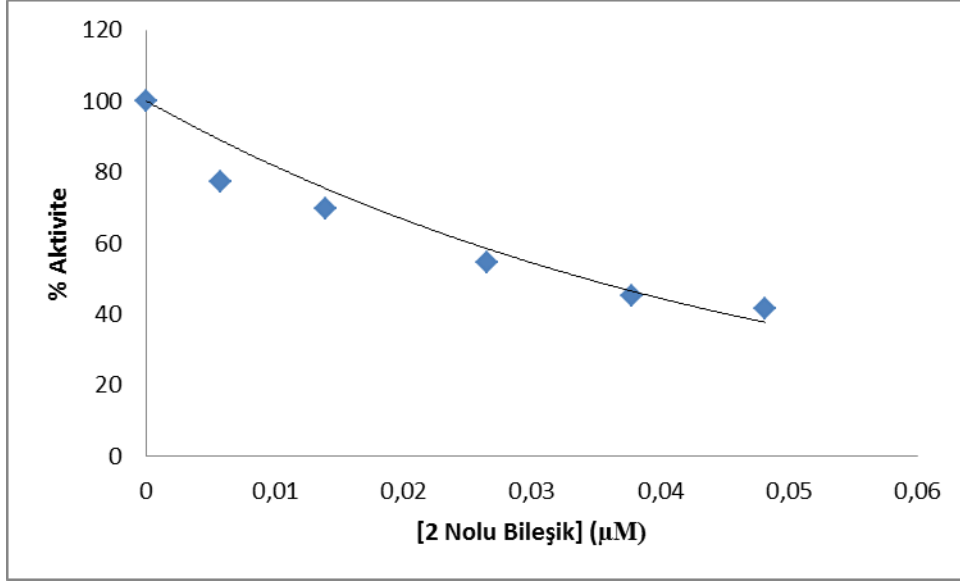
Ek Şekil 26. İnsan hCA-I enzimi üzerine 1 nolu bileşiğin etkisi



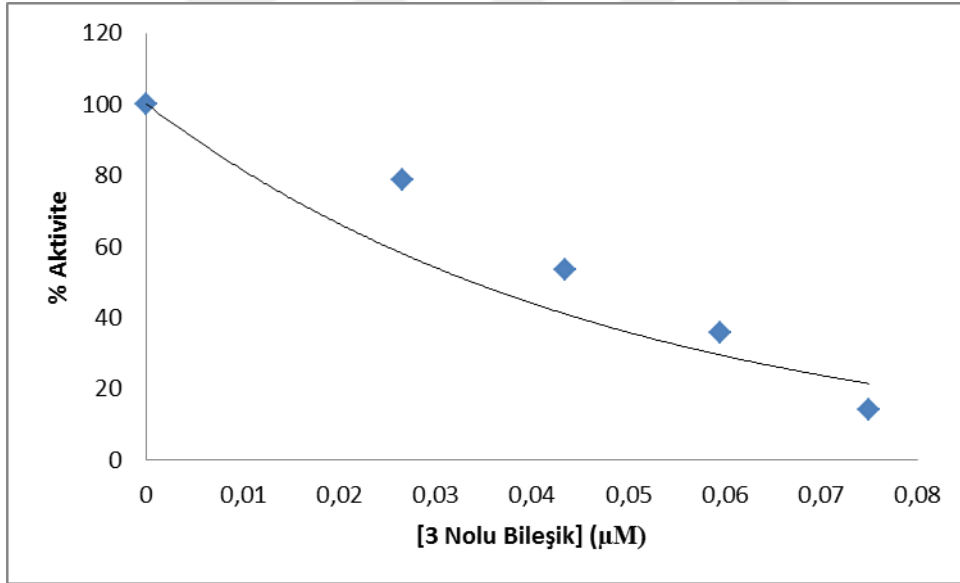
Ek Şekil 27. İnsan hCA-II enzimi üzerine 1 nolu bileşiğin etkisi



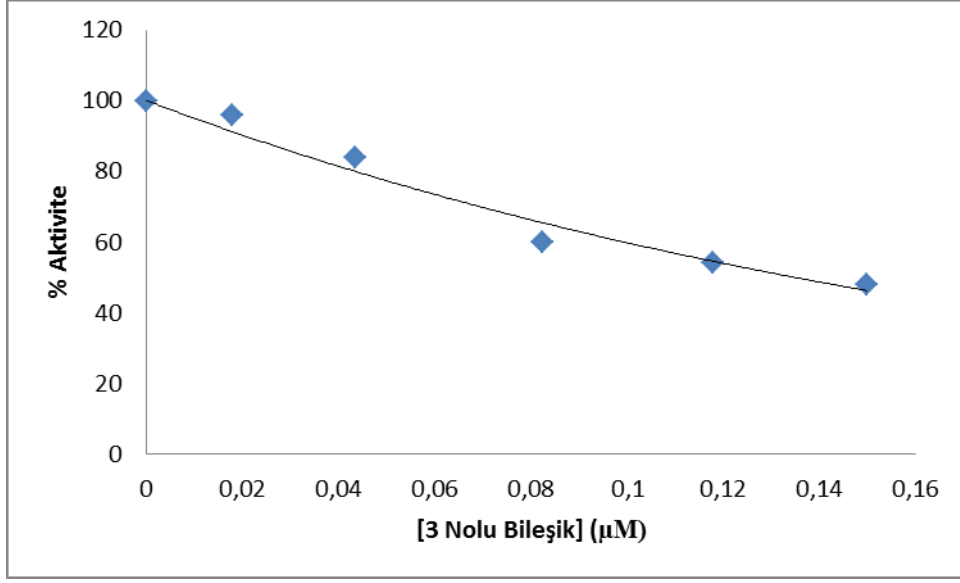
Ek Şekil 28. İnsan hCA-I enzimi üzerine 2 nolu bileşiğin etkisi



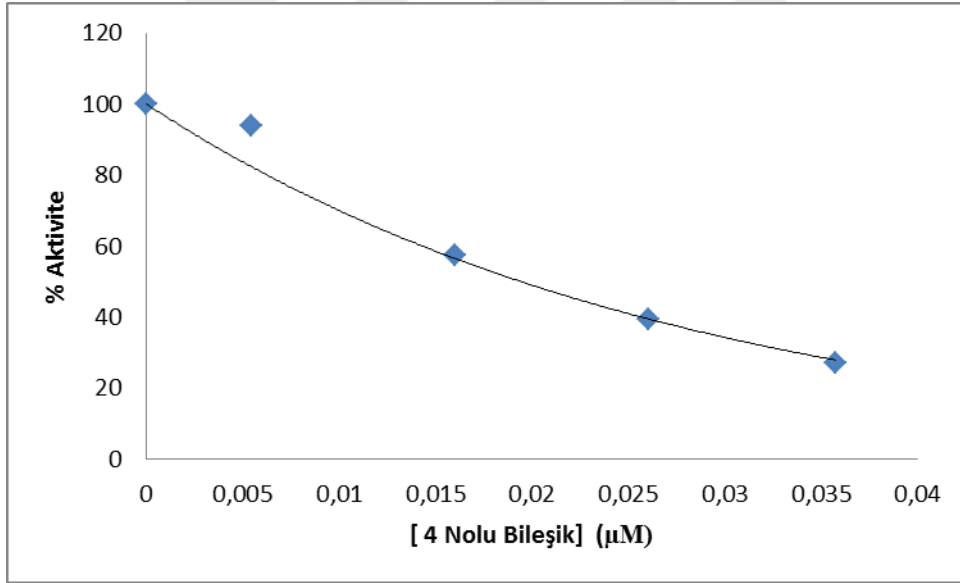
Ek Şekil 29. İnsan hCA-II enzimi üzerine 2 nolu bileşiğin etkisi



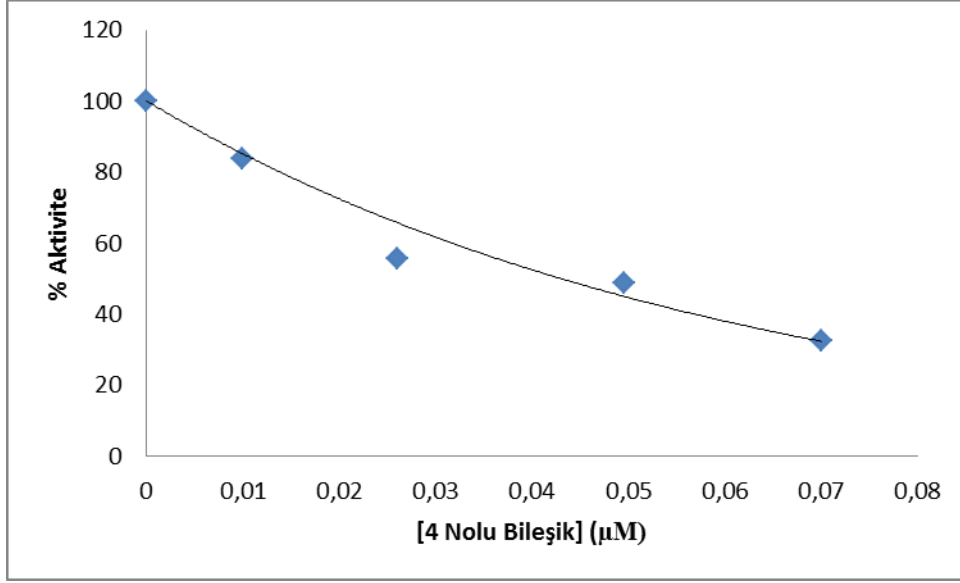
Ek Şekil 30. İnsan hCA-I enzimi üzerine 3 nolu bileşiğin etkisi



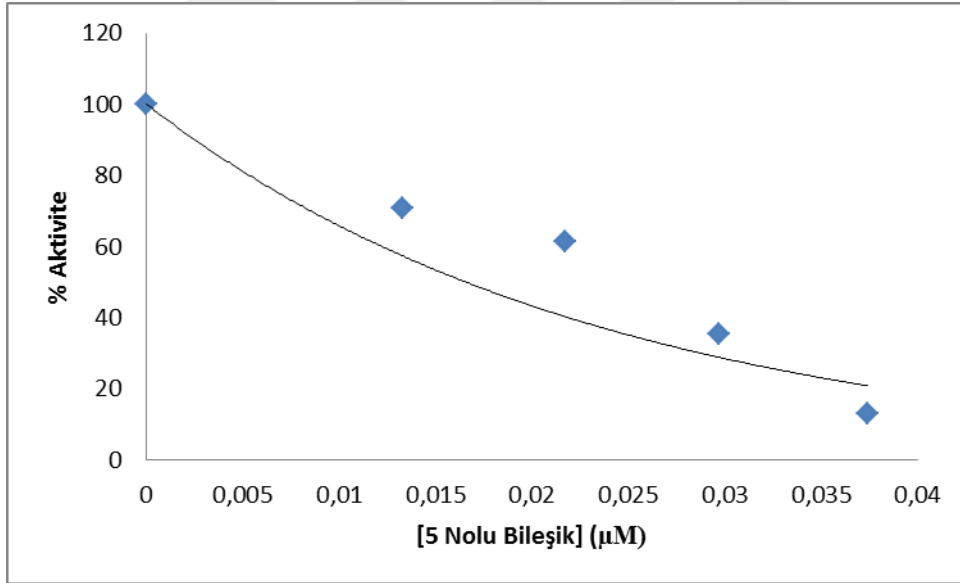
Ek Şekil 31. İnsan hCA-II enzimi üzerine 3 nolu bileşiğin etkisi



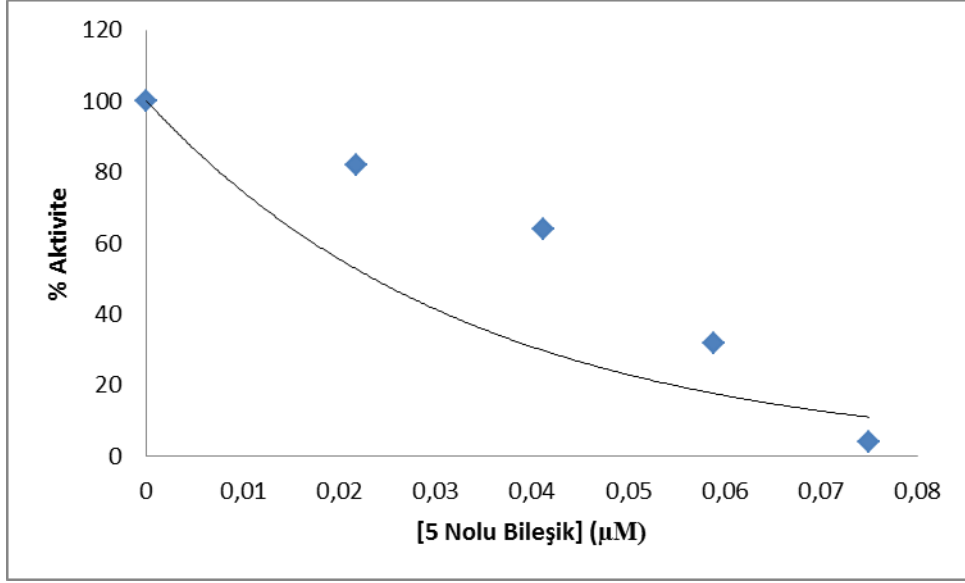
Ek Şekil 32. İnsan hCA-I enzimi üzerine 4 nolu bileşiğin etkisi



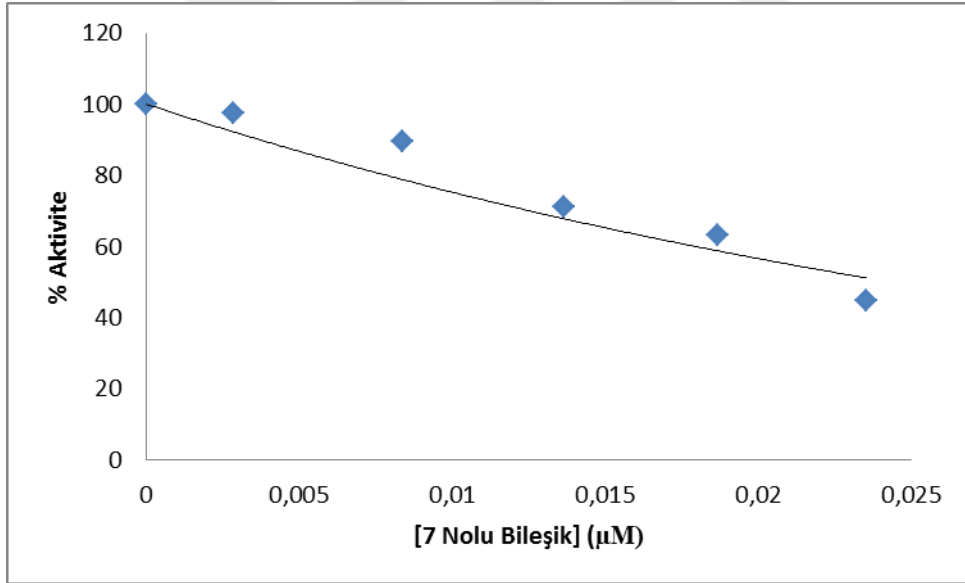
Ek Şekil 33. İnsan hCA-II enzimi üzerine 4 nolu bileşiğin etkisi



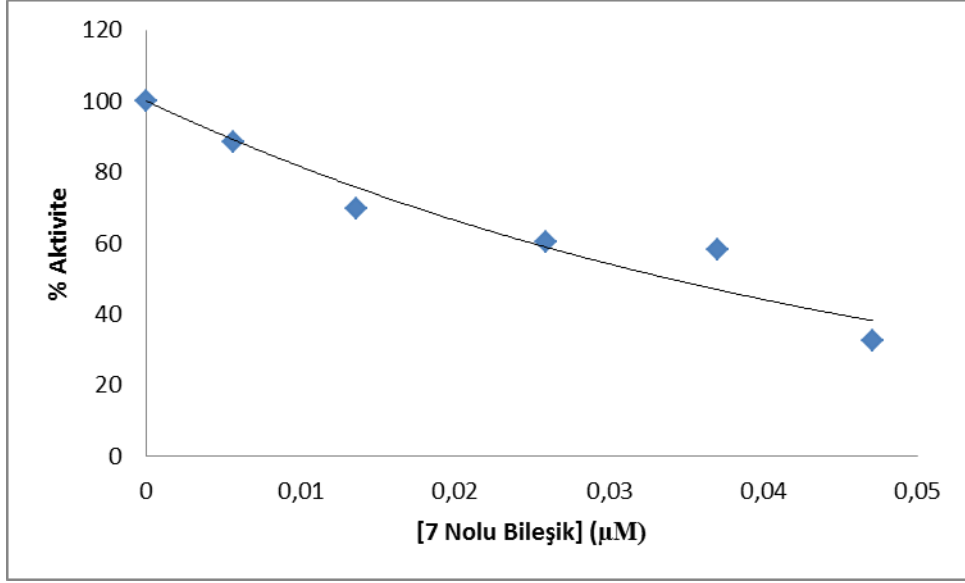
Ek Şekil 34. İnsan hCA-I enzimi üzerine 5 nolu bileşiğin etkisi



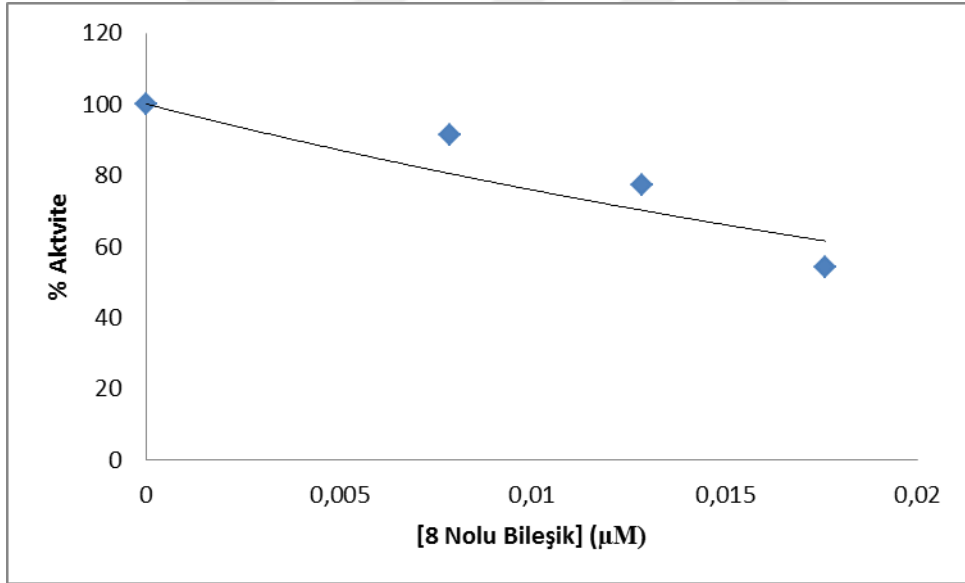
Ek Şekil 35. İnsan hCA-II enzimi üzerine 5 nolu bileşiğin etkisi



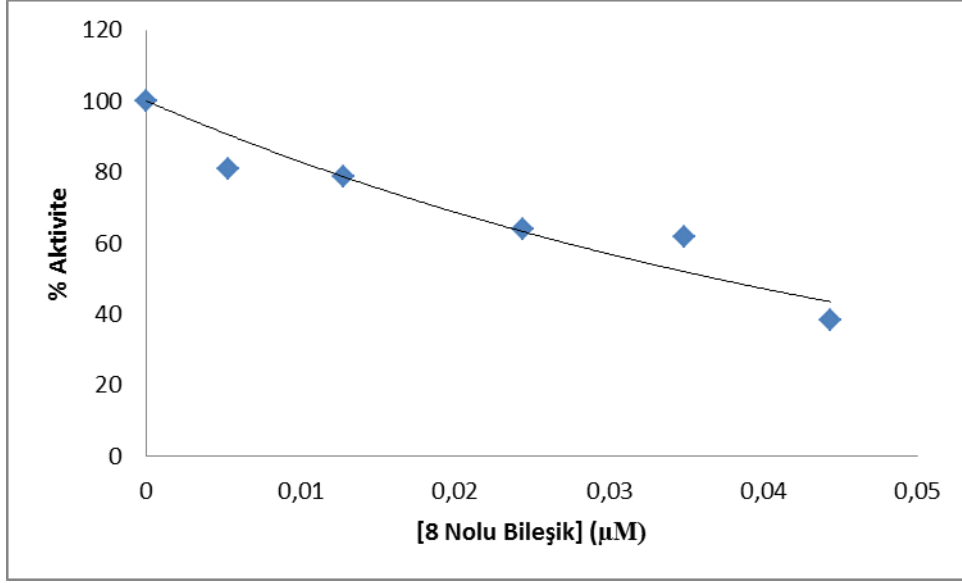
Ek Şekil 36. İnsan hCA-I enzimi üzerine 7 nolu bileşiğin etkisi



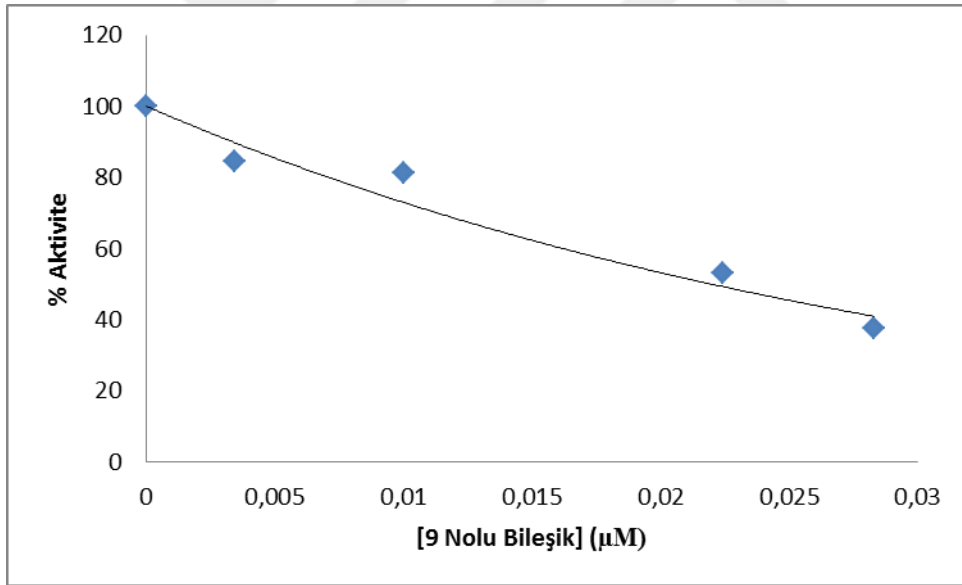
Ek Şekil 37. İnsan hCA-II enzimi üzerine 7 nolu bileşiğin etkisi



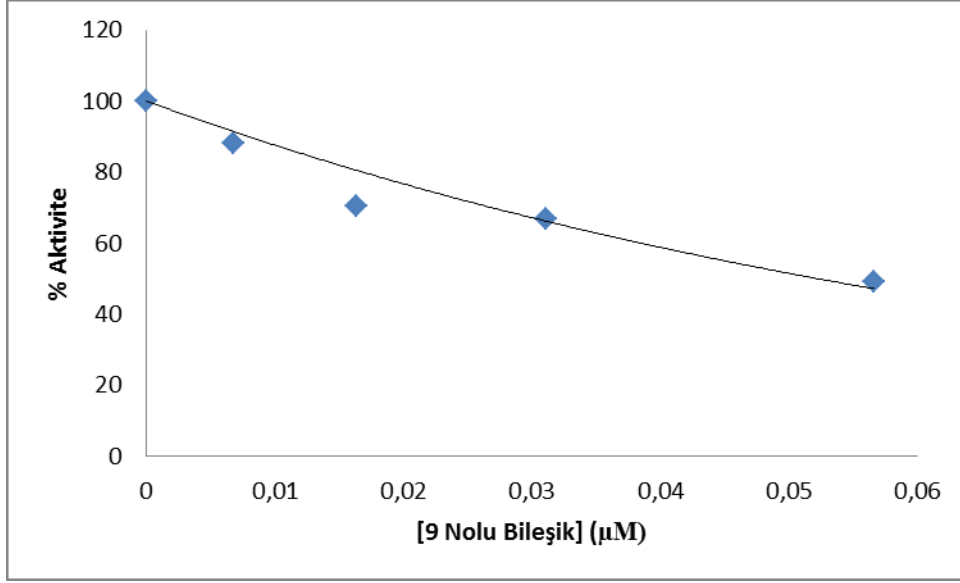
Ek Şekil 38. İnsan hCA-I enzimi üzerine 8 nolu bileşiğin etkisi



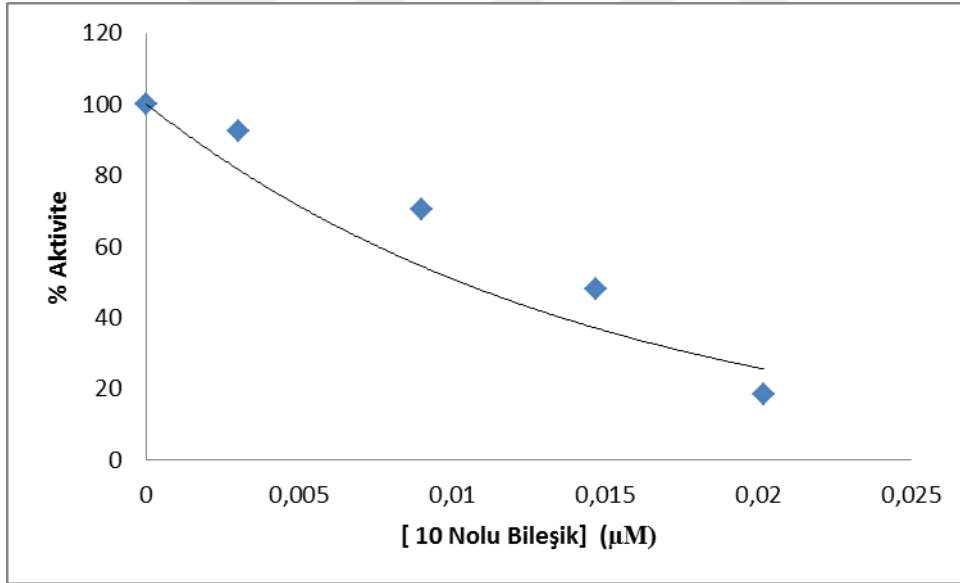
Ek Şekil 39. İnsan hCA-II enzimi üzerine 8 nolu bileşiğin etkisi



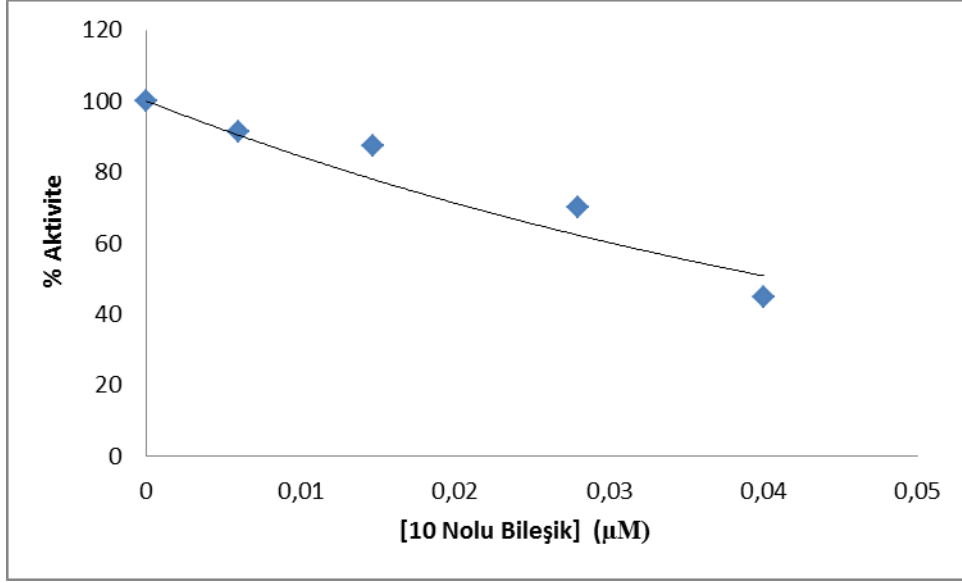
Ek Şekil 40. İnsan hCA-I enzimi üzerine 9 nolu bileşiğin etkisi



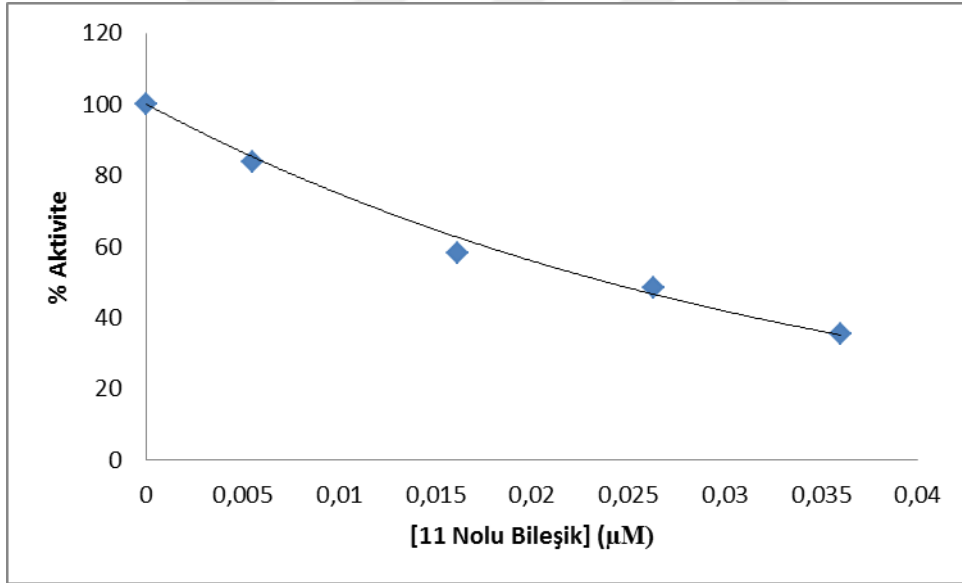
Ek Şekil 41. İnsan hCA-II enzimi üzerine 9 nolu bileşiğin etkisi



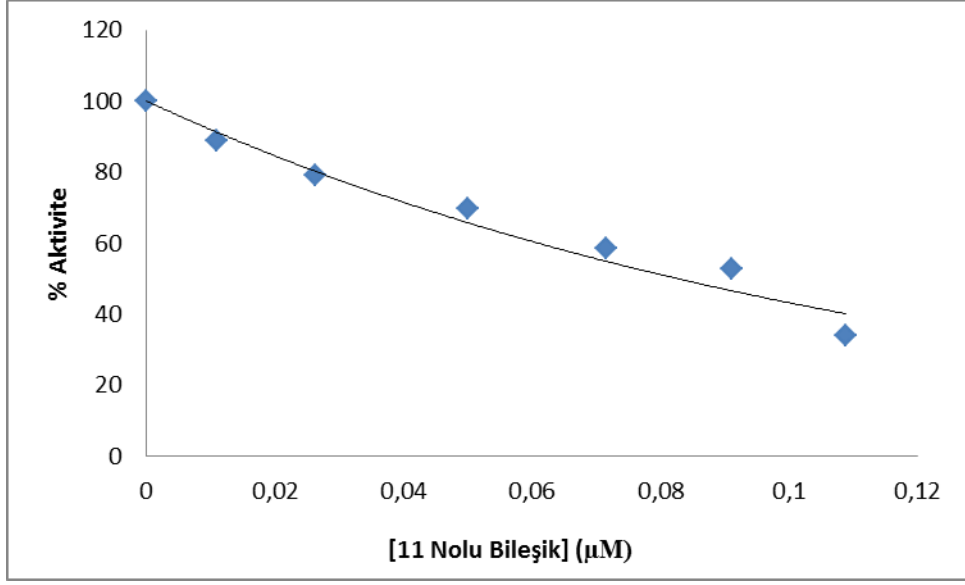
Ek Şekil 42. İnsan hCA-I enzimi üzerine 10 nolu bileşiğin etkisi



Ek Şekil 43. İnsan hCA-II enzimi üzerine 10 nolu bileşiğin etkisi



Ek Şekil 44. İnsan hCA-I enzimi üzerine 11 nolu bileşiğin etkisi



Ek Şekil 45. İnsan hCA-II enzimi üzerine 11 nolu bileşiğin etkisi

Kaynaklar

1. Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. and Velty, A. 2004. Activated Hydrotalcites as Catalysts for the Synthesis of Chalcones of Pharmaceutical Interest. *Journal of Catalysis* 221: 474-482.
2. Li, J.T., Yang, W.Z., Wang, S.X., Li, S.H. and Li, T.S. 2002. Improved Synthesis of Chalcones under Ultrasound Irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry* 9: 237-239.
3. Harmandar, M. ve Bilaloğlu, G. V. 1999. *Flavonoidler*. Aktif Yayınevi, İstanbul.
4. Zhang, Z., Dong, Y. W., Wang, G. W. ve Komatsu, K., Mechanochemical Michael Reactions of Chalcones and Azachalcones with Ethyl Acetoacetate Catalyzed by K₂CO₃ under Solvent-free Conditions, *Chemistry Letters*, 33 (2004) 168-169.
5. Bako, P., Mako, A., Keglevich, G., Kubinyi, M. ve Pal, K., Sythesis of D-mannose-based Azacrown Ethers and Their Application in Enantioselective Reactions, *Tetrahedron Asymmetry*, 16 (2005) 1861-1871.
6. Varma, S. R., Clay and Clay-Supported Reagents in Organic Synthesis, *Tetrahedron*, 58 (2002) 1235-1255.
7. Kahrman, N., İskender, N. Y., Yücel, M., Yaylı, N., Demir, E. ve Demirbağ, Z., Microwave-Assisted Synthesis of 1,3'-Diaza-flavanone/flavone and Their Alkyl Derivatives with Antimicrobial Activity, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49 (2012) 71-79.
8. Yaylı, N., Küçük, M., Üçüncü, O., Yaşar, A., Yaylı, N. ve Karaoğlu, Ş. A., Synthesis of N-Alkyl Derivatives and Photochemistry of Nitro (E)-3-Azachalcones with Theoretical Calculations and Biological Activities, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 188 (2007) 161-168.
9. Albay, C., Metoksi Azakalkonlar, N-Alkil ve Dimerleşme Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2011.
10. Yaylı, N., Üçüncü, O., Aydın, E., Gök, Y., Yaşar, A., Baltacı, C., Yıldırım, N. ve Küçük, M., Stereoselective Photochemistry of Heteroaryl Chalcones in Solution and the Antioxidant Activities, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 169 (2005) 229-234.

11. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yaşar, A., Gök, Y., Küçük, M. ve Kolaylı, S., Stereoselective Photochemistry of Methoxy Chalcones in Solution and Their Radical Scavenging Activity, *Turkish Journal of Chemistry*, 28 (2004) 515-521.
12. Üçüncü, O., Nitro-Substitue Azakalkonların N-Dekilleme Ve Dimerleşme Reaksiyonları İle Antioksidan Ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2008.
13. Yaşar, A., Hidroksi Azakalkonların Sentezi, Reaksiyonları, Teorik hesaplamaları ve Biyolojik Aktiviteleri, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2009.
14. Coskun, A., Yılmaz, M. D. ve Akaya, E. U., Bis(2-pyridyl)-Substituted Borotriazaindacene as an NIR-Emitting Chemosensor for Hg(II), *Organic Letters*, 9 (2007) 607-609.
15. Poornesh, P., Ravi, K., Umesh, G., Hegde, P. K., Manjunatha, M. G., Manjunatha K. B. and Adhikari, A. V., 3,3'-Benzene-1,4-diylbis[1-(substituted)phenylprop-2-en-1-one] Derivatives: A New Class of Materials for Third-order Nonlinear Optical Applications, *Optics Communications*, 283 (2010) 1519-1527.
16. Lahtchev, K. L., Batovska, D. I., Parushev, St. P., Ubiyvovk, V. M. ve Sibirny, A. A., Antifungal Activity of Chalcones: A Mechanistic Study Using Various Yeast Strains, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2008) 2220-2228.
17. Yaylı, N., Ucuncu, O., Yasar A., Kucuk M., Yaylı, N., Akyuz, E. ve Karaoglu, S. A., Synthesis and Biological Activities of N-Alkyl Derivatives of o-, m-, and p-Nitro (E)-4-azachalcones and Stereoselective Photochemistry in Solution, with Theoretical Calculations, *Turkish Journal of Chemistry*, 30 (2006) 505-514.
18. Liu, X. L., Xu, Y. J. ve Go, M. L., Functionalized Chalcones with Basic Functionalities have Antibacterial Activity against Drug Sensitive *Staphylococcus aureus*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2008) 1681-1687.
19. Konieczny, M. T., Konieczny W., Sabisz, M., Skladanowski, A., Wakiec R., Augustynowicz-Kopec, E. ve Zwolska, Z., Synthesis of Isomeric, Oxathiolone Fused Chalcones, and Comparison of Their Activity toward Various Microorganisms and Human Cancer Cells Line, *Chemical Pharmacy Bulletin*, 55 (2007) 817-820.
20. Boeck, P., Leal, P. C., Yunes, R. A., Filho, V. C., Lopez, S., Sortino, M., Escalante, A., Furlan, R. L. E. ve Zacchino, S., Antifungal Activity and Studies

- on Mode of Action of Novel Xanthoxylone-Derived Chalcones, *Archive der Pharmazie Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 338 (2005) 87-95.
21. Sivakumar, P. M., Balaji, S., Prabhawathi, V., Neelakandan, R., Manoharan, P., T. ve Doble, M., Effective Antibacterial Adhesive Coating on Cotton Fabric Using ZnO Nanorods and Chalcone, *Carbohydrate Polymers*, 79 (2010) 717-723.
 22. Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A. T., Correa, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grisard, E. C., Assreuy, J., Calixto, J. B. ve Santos, A. R. S., Trypanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (2003) 1449-1451.
 23. Aponte, J. C., Castillo, D., Estevez, Y., Gonzalez, G., Arevalo, J., Hammond, G. B. ve Sauvain, M., In Vitro and in Vivo Anti-Leishmania Activity of Polysubstituted Synthetic Chalcones, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 100-103.
 24. Nowakowska, Z., A Review of Anti-infective and Anti-inflammatory Chalcones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (2007) 125-137.
 25. Tomar, V., Bhattacharjee, G., Kamaluddin, Rajakumar, S., Srivastava, K. ve Puri S.K., Synthesis of New Chalcone Derivatives Containing Acridinyl Moiety with Potential Antimalarial Activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 745-751.
 26. Khilya, V. P., Bondarenko, S. P. ve Turov, A. V., Synthesis of Pyridine and Quinoline Analogs of Chalcone. Study of Their Structure by the Pmr Method, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 34 (1998) 587-591.
 27. Basnet, A., Thapa, P., Karki, R., Na, Y., Jahng, Y., Jeong, B. S., Jeong, T. C., Lee, C. S. ve Lee, E. S., 2,4,6-Trisubstituted Pyridines: Synthesis, Topoisomerase I and II Inhibitory Activity, Cytotoxicity, and Structure Activity Relationship, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15 (2007) 4351-4359.
 28. Wu, X., Wilairat, P. ve Go, M. L., Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12 (2002) 2299-2302.
 29. Ahmad, S., Israf, D. A., Lajis, N. H., Shaari, K., Mohamed, H., Wahab, A. A., Arifin, K. T., Hoo, W. Y., Aziz, N. A., Kadir, A. A., Sulaiman, M. R. ve Somchit, M. N., Cardamonin, Inhibits Pro-Inflammatory Mediators in Activated RAW 264.7 Cells and Whole Blood, *European Journal of Pharmacology*, 538 (2006) 188-194.

30. Go, M. L., Wu, X. ve Liu, X., Chalcones: an Update on Cytotoxic and Chemopreventive Properties, *Curr. Med. Chem.*, 12 (2005) 483-499.
31. Nakamura, Y., Watanabe, S., Miyake, N., Kohno, H. ve Osawa, T. Dihydrochalcones: Evaluation as Novel Radical Scavenging Antioxidants, *Journal of Agriculture Food Chemistry*, 51 (2003) 3309-3312.
32. Yaylı, N., Üçüncü, O., Yasar, A., Yaylı, N., Burnaz, N. A., Karaoglu, S. A. ve Küçük, M., Photochemistry of Nitro Substituted (E)-2-azachalcones with Theoretical Calculations and Biological Activities, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 203 (2009) 85-91.
33. Yaylı, N., Kucuk M., Ucuncu, O., Yasar A., Yaylı, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of N-alkyl Derivatives and Photochemistry of Nitro (E)-3-azachalcones With Theoretical Calculations and Biological Activities, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 188 (2007) 161-168.
34. De Andrade Cunha, G. M., Fontenele, J. B., Nobre, H. V. Jr., de Sousa, F. C. M., Silveira, E. R., Nogueira, N. A. P., de Moraes, M. O., Viana, G. S. B. ve Costa-Lotufo, L. V., Cytotoxic Activity of Chalcones Isolated from *Lonchocarpus sericeus* (Pocr.) Kunth, *Phytotherapy Research*, 17 (2003) 155-159.2
35. Basnet, A., Thapa, P., Karki, R., Na, Y., Jahng, Y., Jeong, B. S., Jeong, T. C., Lee, C. S. ve Lee, E. S., 2,4,6-Trisubstituted Pyridines: Synthesis, Topoisomerase I and II Inhibitory Activity, Cytotoxicity, and Structure Activity Relationship, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15 (2007) 4351-4359.
36. Middleton, E. Jr., Kandaswami, C. ve Theoharides, T. C., The Effect of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer, *Pharmacology Review*, 52 (2000) 673-751.
37. Kong, Y., Wang, Kan, Edler, M. C., Hamel, Ernest., Mooberry, S. L., Paige, M. A. ve Brown, M. L., A Boronic Acid Chalcone Analog of Combretastatin A-4 as a Potent Anti-proliferation Agent, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (2010) 971-977.
38. Reddy, M. V. B., Su C. R., Chiou, W. F., Liu, Y. N., Chen, R. Y. H., Bastow, K. F., Lee, K. H. ve Wu, T. S., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Mannich Bases of Heterocyclic Chalcone Analogs as Cytotoxic Agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16 (2008) 7358-7370.

39. Han, Y., Riwanto, M., Go, M. L. ve Ee, P. L. R., Modulation of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) by Non-basic Chalcone Analogues, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35 (2008) 30-41.
40. Szliszka, E., Czuba, Z. P., Mazur, B., Sedek, L., Paradysz, A. ve Krol, W., Chalcones Enhance Trail-Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 11 (2010) 1-13.
41. Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Carrion, M. D., Cara, C. L., Cruz-Lopez, O., Preti, D., Tolomeo, M., Grimaudo, S., Cristina, A. D., Zonta, N., Balzarini, J., Brancale A., Sarkar, T. ve Hamel, E., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Thiophene Analogues of Chalcones, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16 (2008) 5367-5376.
42. Liu, X. L., Tee, H. W. ve Go, M. L., Functionalized Chalcones as Selective Inhibitors of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16 (2008) 171-180.
43. Furman, C., Lebeau, J., Fruchart, J. C., Bernier, J. L., Duriez, P., Cotelle, N. ve Teissier, E., Di-tert-butylhydroxylated Flavonoids Protect Endothelial Cells Against Oxidized LDL-Induced Cytotoxicity, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 15 (2001) 270-278
44. Ballini, R., Bosica, G., Maggi, R., Ricciutelli, M., Righi, P., Sartori, G. ve Sartorio, R., Clay-catalysed Solventless Synthesis of Trans-Chalcones, *Green Chemistry*, 3 (2001) 178-180.
45. Kidwai, M. ve Misra, P., Ring Closure Reactions of Chalcones Using Microwave Technology, *Synthetic Communications*, 29 (1999) 3237-3250.
46. Edwards, M. L., Stemerick, D. M. ve Sunkara, P. S., Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (1990) 1948-1954.
47. Kim, D. Y., Kim, K. H., Kim, N. D., Lee, K. Y., Han, C. K., Yoon, J. H., Moon, S. K., Lee, S. S. ve Seong, B. L., Design and Biological Evaluation of Novel Tubulin Inhibitors as Antimitotic Agents Using a Pharmacophore Binding Model with Tubulin, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (2006) 5664-5670.
48. Alberton, E. H., Damazio, R. G., Cazarolli, L. H., Chiaradia, L. D., Leal, P. C., Nunes, R. J., Yunes, R. A. ve Silva, F. R. M. B., Influence of Chalcone Analogues on Serum Glucose Levels in Hyperglycemic Rats, *Chemico-Biological Interactions*, 171 (2008) 355-362.

49. Damazio, R. G., Zanatta, A. P., Cazarolli, L. H., Mascarello, A., Chiaradia, L. D., Nunes, R. J., Yunes, R. A. ve Silva, F. R. M. B., Nitrochalcones: Potential in vivo Insulin Secretagogues, *Biochimie*, 91 (2009) 1493-1498.
50. Dimmock, J. R., Elias, D. W., Beazely, M. A. ve Kandepu, N. M., Bioactivities of Chalcones, *Current Medicinal Chemistry*, 6 (1999) 1125-1149.
51. Simmonds, M. S. J., Blaney, W. M., Monacho, F. D. ve MarniBettolo, G. B., Insect Antifeedant Activity associated with Compounds Isolated from Species of *Lonchocarpus* and *Tephrosia*, *Journal of Chemical Ecology*, 16 (1990) 365-380.
52. Artico, M., Di Santo, R., Costi, R., Novellino, E., Greco, G., Massa, S., Tramontano, E., Marongiu, M. E., De Montis, A. ve La Colla, P., Geometrically and Conformationally Restrained Cinnamoyl-Compounds as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling, *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (1998) 3948-3960.
53. Seo, W. D., Kim, J. H., Kang, J. E., Ryu, H. W., Curtis-Long, M. J., Lee, H. S., Yang, M. S. ve Park, K. H., Sulfonamide Chalcone as a New Class of α -Glucosidase Inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15 (2005) 5514.
54. Bharatham, K., Bharatham, N., Park, K. H. ve Lee, K. W., Binding Mode Analyses and Pharmacophore Model Development for Sulfonamide Chalcone Derivatives, a New Class of α -Glucosidase Inhibitors, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26 (2008) 1202-1212.
55. Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W. ve Chen, F. C., Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10 (2002) 2795-2802.
56. Yarishkin, O. V., Ryu, H. W., Park, J. Y., Yang, M. S., Hong, S. G. ve Park, K. H., Sulfonate Chalcone as New Class Voltage-Dependent K Channel Blocker, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18 (2008) 137-140.
57. Cianci, J., Baell, J. B., Flynn, B. L., Gable, R. W., Mould, J. A., Paul, D. ve Harvey, A. J., Synthesis and Biological Evaluation of Chalcones as Inhibitors of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18 (2008) 2055-2061
58. Lin, C. N., Hsieh, H. K., Ko, H. H., Hsu, M. F., Lin, H. C., Chang, Y. L., Chung, M. I., Kang, J. J., Wang, J. P. ve Teng, C. M., Chalcones as Potent Antiplatelet

- Agents and Calcium Channel Blockers, Drug Development Research,53 (2001) 9-14.
- 59.** Brouillard, R ve Dangles O., The Flavonoids Advances in Research, Editor: Harborne J. B., Chapman & Hall, London,1994.
- 60.** Najafian, M., Ebrahim-Habibi, A., Hezareh, N., Yaghmaei, P., Parivar, K. ve Larijani, B., Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase. Molecular Biology Reports, 10 (2010) 271-274.
- 61.** Zarghi, A., Zebardast, T., Hakimion, F., Shirazi, F. H., Rao, P. N. P. ve Knaus, E. E., Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/2 inhibitors, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14 (2006) 7044-7050.
- 62.** Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Seci, D., Rossi, F., Yanez, M., Francisco, OF., Ortuso, F. ve Alcaro, S, Chalcones: A valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 10 (2009) 1-8.
- 63.** Ismail, N.S.M. ve Hattori, M., Molecular Modeling Based Approach, Synthesis and In vitro Assay to New Indole Inhibitors of Hepatitis C NS3/4A Serine Protease, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 19 (2011) 374-383.
- 64.** Na, Y. ve Nam, J-M., Synthesis and Topoisomerase II Inhibitory and Cytotoxic Activity of Oxiranylmethoxy- and Thiiranylmethoxy-Chalcone Derivatives, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 21 (2011) 211-214.
- 65.** Ramalingham, K., Thyvekikakath, G.X., Berlin, K.D., Chesnut, R.W., Brown, R.A., Durham, N.N., Ealick, A.E., Vender, H.D., 1977. Synthesis and biological activity of some derivatives of thiochroman-4-one and tetrahydrothiapyran-4-one. J. Med. Chem. 20, 847.
- 66.** Korgaokar, S.S., Patil, P.H., Shah, M.J., Parekh, H.H., 1996. Studies On Pyrazolines : Preparation And Antimicrobial Activity Of 3-(PChlorophenylsulphonamidophenyl)- 5 Aryl- 1H/Acetyl Pyrazolines. Indian J.Pharm. Sci. 58, 222.
- 67.** Rajendra, P.Y., Lakshmana, R.A., Prasoon, L., Murali, K., Ravi, K.P., 2005. Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(200-hydroxynaphthalen-100-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. Bioorg. Med.Chem. Lett. 15, 5030.

68. Fathalla, O.A., Zaki, M.E., Swelam, S.A., Nofal, S.M., El-Eraky, W.I., 2003. Facile synthesis of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidinepyrazolo [1,5-a]triazines and Nsulphonamidopyrazoles as antiinflammatory. *Acta Pol. Pharm.* 60, 51.
69. Pinto, C.G.A., Silva, M.S., Cavaleiro, A.S., Elguero, J., 2003. New Bis(chalcones) and Their transformation into Bis(pyrazoline) and Bis(pyrazole) Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 747-755.
70. Acharya, B.N., Saraswat, D., Mugdha, T., Shrivastava, A.K., Ghorpade, R., Bapna, S., Kaushik, M.P., 2009. Synthesis and Antimalarial Evaluation of 1,3,5-trisubstituted Pyrazolines. *Eur. J. Med. Chem.* 430-438.
71. Xin-Hua Liu , Pin Cui, Bao-An Song, Pinaki S. Bhadury, Hai-Liang Zhu and Shi-Fan Wang 2008. Synthesis, structure and antibacterial activity of novel 1-(5-substituted-3-substituted-4,5-dihydropyrazol-1-yl)ethanone oxime ester derivatives. [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2008), 4075-4082]
72. LeBlanc, a John Dickson, a Toni Brown, a Michelle Stewart, a Hari N. Pati, a Don VanDerveer, c Hadi Arman, c Jeff Harris, c William Pennington, c Herman L. Holt, Jr. and Moses Lee, [*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 6025-6034]
73. Jeffrey M. Ralph, Thomas H. Faitg, Domingos J. Silva, Yanhong Feng, Charles W. Blackledge, Jerry L. Adams [*Tetrahedron Letters* 50 (2009) 1377-1380]
74. Peng-Cheng Lv, Dong Dong Li, Qing-Shan Li, Xiang Lu, Zhu-Pink Xiao, Hai-Liang Zhu [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 5374-5377]
75. Mari Sithambaram Karthikeyan, Bantwal Shivarama Holla, Nalilu Suchetha Kumari [*European Journal of Medicinal Chemistry* 42 (2007) 30-36]
76. El-Sabbagh, O.I., Baraka, M.M., Ibrahim, S.M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J., Rashad, A.A., 2008. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 3746-3753.
77. B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel and G. N. Qazi [*Bioorg. Med. Chem. Letters* 15 (2005) 3177- 3180]
78. Strocchi, E., Fornari, F., Minguzzi, M., Gramantieri, L., Milazzo, M., Rebutini, V., Breviglieri, S., Camaggi, C.M., Locattli, E., Bolondi, L., Franchini, M.C., 2011. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives as potential multi-kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Org. Chem.* 391-401.

79. Kaplancikli, Z.A., Zitouni, G.T., Ozdemir, A., Can, O.D., 2008. Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 1-5.
80. Sodani, R.S., Choudhary, P.C., Sharma, H.O., Verma, B.L., 2009. Syntheses and Reactions of 4'-[(ω -Bromoalkyl)oxy]- and 4',4''-(Polymethylenedioxy)-bis Substituted Chalcones. *Eur. J. Chem.* 763-769.
81. Pinto, C.G.A., Silva, M.S., Cavaleiro, A.S., Elguero, J., 2003. New Bis(chalcones) and Their transformation into Bis(pyrazoline) and Bis(pyrazole) Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 747-755.
82. Prasad, Y.R., Rao, A.L., Prasoon, L., Murali, K., Kumar, P.R., 2005. Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxy naphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Let.* 5030-5034.
83. Arthur Y. Shaw, Hao-Han Liao, Pei-Jung Lu, Chia-Ning Yang, Chien-Hsing Lee, Jun-Yan Chen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18 (2010) 3270–3278
84. Peng-Cheng Lv, Huan-Qiu Li, Juan Sun, Yang Zhou, Hai-Liang Zhu [*Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 4606- 4614]
85. a. R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. N. Hayes, E. Hansbury, J. T. Nielsen, P. X. Callahan et al., *J. Org. Chem.*, 23, 732 (1958).
 b. Bahman Sharifzadeh, Nosrat O. Mahmoodi, Manouchehr Mamaghani, Khalil Tabatabaeian, Alireza Salimi Chirani, Iraj Nikokar [*Bioorg. Med. Chem. Let.* 23 (2013) 548- 551]
86. Reddy, M.V.B., Shen, Y-C., Hwang, T-L., Bastow, K.F., Qian, K., Lee, K-H. ve Wu, T-S., New bichalcone analogs as NF-κB inhibitors and as cytotoxic agents inducing Fas/CD95-dependent apoptosis, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19 (2011) 1895-1906.
87. Wilbur, K.M., Anderson, N.G., 1948. Electrometric and colorimetric determination of carbonic anhydrase. *J Biol Chemistry.*, 176, 147-154
88. Maren, T.H., Conroy, C.W., Wynns, G.C., Godman, D.F., 1967. Renal and cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight carbonic anhydrase inhibitor. *J Pharmacol Experimental Therapeutics.* 280, 98-104.
89. Verpoorte, J.A., Mehta, S., Edsall, J.T., 1967, Esterase activities of human carbonic anhydrase. *J Biol Chem.*, 242, 4221-4229.

ÖZGEÇMİŞ

02.01.1991 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğrenimini ve orta öğrenimini Giresun'da tamamladı. 2009 yılında girdiği Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2013 yılında mezun oldu. Aynı yıl Giresun Üniversitesi Kimya Bölümünü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.