T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BAZI YENİ PİRAZOL TÜREVLERİNİN [3+2] SİKLOKATILMA REAKSİYONU ile SENTEZİ

Yağmur BİLİZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Belma HASDEMİR

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Şubat, 2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Yağmur BİLİZ tarafından, **Doç. Dr. Belma HASDEMİR** danışmanlığında hazırlanan **"Bazı Yeni Pirazol Türevlerinin [3+2] Siklokatılma Reaksiyonu ile Sentezi"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **09/02/2023** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Doç. Dr. Belma HASDEMİR İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Hasniye YAŞA İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zuhal TURGUT Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Ailem ve Eşim Ahmet Biliz'e ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

Bazı Yeni Pirazol Türevlerinin [3+2] Siklokatılma Reaksiyonu ile Sentezi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 35260

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteğini her daim gösteren, bilgi birikiminden, tecrübe ve hoş görülerinden yararlandığım, her türlü düşünce ve fikirlerimle yakından ilgilenen, bilim sıfatı ve kişiliğiyle kendime örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Belma HASDEMİR'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında her türlü desteği sağlayan ve çalışmamı yürütmemde tecrübesi ve hoş görüsüyle yanımda olan ikinci danışmanım Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK hocama en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca her türlü ilgi ve desteği esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Biyolojik aktivite çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz Sankara Beyin ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi yönetim kurulu başkanları Prof. Dr. İhsan KARA ve Hakkı AKDEMİR'e en içten dileklerimle teşekkür ederim. Hidrazid-Hidrazonların sitotoksisite çalışmalarında bilgi birikimi ve özverisinden dolayı Dr. Merve ZAİM'e ve Nişantaşı Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Aynur MÜDÜRÜOĞLU KIRMIZIBEKMEZ'e şükranlarımı sunarım. δ-Keto Pirazollerin biyolojik aktivite çalışmalarında tecrübe ve yardımlarından dolayı Yeditepe Üniversitesi'nden Doç. Dr. Fatih KOCABAŞ'a ve Sümbül YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Sentezlenen moleküllerin moleküler yerleştirme çalışmalarını özveri ile yürüten Ahmet Mesut ŞENTÜRK ve Azra KARTOP'a teşekkür ederim

Çalışmalarım boyunca vermiş oldukları manevi destekle hep yanımda olan aileme ve sevgili eşim Ahmet BİLİZ'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2023 Yağmur BİLİZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **xii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xxi**
ABSTRACT ..... **xxiv**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **5**
2.1. HİDRAZONLAR 5
2.1.1. Hidrazonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 5
2.1.2. Hidrazonlarda Tautomeri ve Geometrik İzomeri 6
2.1.3. Hidrazonların Sentez Yöntemleri 7
2.1.4. Hidrazonların Kimyasal Reaksiyonları 9
2.1.5. Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri 10
2.2. PİRAZOLLER 13
2.2.1. Pirazollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 13
2.2.2. Pirazollerde Tautomeri ve Geometrik İzomeri 15
2.2.3. Pirazollerin Sentez Yöntemleri 15
2.2.4. Pirazollerin Kimyasal Reaksiyonları 18
2.2.5. Pirazollerin Biyolojik Aktiviteleri 23
2.3. ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN SENTEZ YÖNTEMİ 27
3. YÖNTEM **38**
3.1. MALZEMELER 38
3.2. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ 42
3.2.1. 5-Okso-5-fenil-pentanoik asit metil esterin Esterleşme Reaktifi İle Sentezi 42

3.2.2. δ-Keto Esterlerin Friedel Crafts Açilleme Reaksiyonu İle Sentezi 43
3.2.3. δ-Keto Esterlerin Sentezi İçin Gerekli Başlangıç Maddelerin Sentezi 45
3.3. δ-KETAL ESTERLERİN SENTEZİ [67-68] 46
3.4. δ-KETAL HİDRAZİDLERİN SENTEZİ [69-70] 47
3.5. δ-KETAL HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN SENTEZİ [71-73] 48
3.6. δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN SENTEZİ [67,74-75] 49
3.7. δ-KETO PİRAZOLLERİN SENTEZİ [76-79] 50
3.7.1. N-Triflilfosforamid (NTPA) Sentezi [83] 51
3.8. SENTEZLENEN δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ 52
3.8.1. δ-Keto Hidrazid-Hidrazonların Antikanser Aktiviteleri 52
3.8.2. δ-Keto Hidrazid-Hidrazonların Moleküler Yerleştirme Çalışmaları 59
3.9. SENTEZLENEN δ-KETO PİRAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ 65
3.9.1. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Antioksidan Aktiviteleri 65
3.9.2. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Antikanser Aktiviteleri 67
3.9.3. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Moleküler Yerleştirme Çalışmaları 72
4. BULGULAR 88
4.1. SENTEZLENEN δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ 88
4.1.1. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (7a) 88
4.1.2. 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid (7b) 92
4.1.3. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (7c) 96
4.1.4. N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (7d) 100
4.1.5. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (7e) 104
4.1.6. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (8a) 108
4.1.7. 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid (8b) 112
4.1.8. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (8c) 116
4.1.9. N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (8d) 120
4.1.10. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (8e) 124
4.1.11. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (9a) 128
4.1.12. 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9b) 132
4.1.13. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (9c) 136
4.1.14. 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9d) 140
4.1.15. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (9e) 144

4.2. SENTEZLENEN δ-KETO PİRAZOL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ 148
4.2.1. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (10a) 148
4.2.2. 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (10b) 153
4.2.3. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil) pentan-1,5-dion (10c) 158
4.2.4. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4 metoksi fenil) pentan-1,5-dion (10d) 163
4.2.5. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il)pentan-1,5- dion (10d) 168
4.2.6. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (11a) 173
4.2.7. 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (11b) 178
4.2.8. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (11c) 183
4.2.9. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion (11d) 188
4.2.10. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion (11e) 193
5. TARTIŞMA 198
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 200
7. KAYNAKLAR 209
8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 219
9. ETİK KURUL İZİN YAZISI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
10. KURUM İZNİ YAZILARI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Genel hidrazon yapısı 5

Şekil 2.2: Hidrazonların rezonans yapısı. 6

Şekil 2.3: Hidrazonlarda cis-trans izomer yapıları. 6

Şekil 2.4: Hidrazid-hidrazonların keto-enol tautormerizmi 6

Şekil 2.5: Aldehit ve ketonların hidrazinlerle reaksiyonu 7

Şekil 2.6: Hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu 8

Şekil 2.7: Aktif metilen bileşikleri ile aromatik ve heteroaromatik diazonyum tuzlarının reaksiyonu 8

Şekil 2.8: Hidrazonların nükleofillerle reaksiyonu. 9

Şekil 2.9: Vilsmeier reaksiyonu. 9

Şekil 2.10: Hidrazonların indirgenme reaksiyonu. 10

Şekil 2.11: Hidrazonların molekül içi reaksiyonu. 10

Şekil 2.12: Genel pirazol yapısı. 13

Şekil 2.13: Pirazol bileşiğinin piridin ve pirol tipi azot atomları 13

Şekil 2.14: Sübstitüe pirazollerin daha zayıf bazlığı 14

Şekil 2.15: Sübstitüe imidazollerin daha güçlü bazlığı 14

Şekil 2.16: Pirazollerdeki moleküller arası hidrojen bağları 15

Şekil 2.17: Pirazollerdeki tautomer yapıları 15

Şekil 2.18: 1,3-Dielektrofilik bileşiklerin hidrazinlerle reaksiyonu ile pirazol sentezi 16

Şekil 2.19: Knorr pirazol sentez reaksiyonu. 16

Şekil 2.20: α,β-doymamış karbonil bileşikleri ile hidrazinlerin reaksiyonu sonucu pirazol sentezi 16

Şekil 2.21: Diazoalkanların siklokatılma reaksiyonları ile pirazol sentezi 17
Şekil 2.22: N-Sübstitüe pirazollerin, alkinler ile Michael katılma reaksiyonu 18
Şekil 2.23: Pirazollerin N-açilasyon reaksiyonu 18
Şekil 2.24: Pirazollerin N-alkilasyon reaksiyonu 19
Şekil 2.25: Pirazollerin nitrolama reaksiyonu 19
Şekil 2.26: Pirazollerin asetik anhidrit ve derişik nitrik asit ile nitrolama reaksiyonu 19
Şekil 2.27: Pirazollerin sülfolama reaksiyonu 20
Şekil 2.28: Pirazollerin diazo kenetleme reaksiyonu 20
Şekil 2.29: Pirazollerin merkürasyon reaksiyonu 21
Şekil 2.30: Pirazollerin indirgenme reaksiyonu 21
Şekil 2.31: Pirazollerin peroksitlerle yükseltgenme reaksiyonu 21
Şekil 2.32: Alkil sübstitüe pirazollerin potasyum permanganat ile yükseltgenme reaksiyonu 22
Şekil 2.33: Pirazollerin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu 22
Şekil 2.34: Pirazollerin fotosübstitüsyon reaksiyonu. 22
Şekil 2.35: δ-Keto pirazol sentezinde öngörülen mekanizma 35
Şekil 3.1: 5-Okso-5-fenil-pentanoik asit metil esterin sentez reaksiyonu 42
Şekil 3.2: Aromatik δ-Keto esterlerin sentez reaksiyonu 43
Şekil 3.3: Heteroaromatik δ-Keto esterler sentez reaksiyonu. 44
Şekil 3.4: Glutarik asit mono metil esterin sentez reaksiyonu. 45
Şekil 3.5: Glutarik mono metil mono klorür sentez reaksiyonu 46
Şekil 3.6: δ-Ketal esterlerin genel sentez reaksiyonu. 46
Şekil 3.7: δ-Ketal hidrazidlerin genel sentez reaksiyonu. 47
Şekil 3.8: δ-Ketal hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu 48
Şekil 3.9: δ-Keto hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu 49
Şekil 3.10: δ-Keto pirazollerin genel sentez reaksiyonu 50

Şekil 3.11: N-Triflilfosforamid sentez reaksiyonu 43

Şekil 3.12: MCF-7 meme kanseri hücresinde aromatik sübstitüe δ-Keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği 54

Şekil 3.13: PC-3 prostat kanseri hücresinde aromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği 54

Şekil 3.14: ME16C meme epitel hücresinde aromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği. 55

Şekil 3.15: MCF-7 hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği 55

Şekil 3.16: PC-3 hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği 56

Şekil 3.17: ME16C meme epitel hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği 56

Şekil 3.18: MCF-7 meme kanserinde alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği. 57

Şekil 3.19: PC-3 prostat kanserinde alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği. 57

Şekil 3.20: ME16C meme epitel dokusunda alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği. 58

Şekil 3.21: δ-Keto hidrazid-hidrazonların meme kanserine karşı aktif bölge etkileşimleri ve doksorubisin ile örtüşmeleri. 62

Şekil 3.22: δ-Keto hidrazid-hidrazonların prostat kanserine karşı aktif bölge etkileşimleri ve doksorubisin ile örtüşmeleri 63

Şekil 3.23: δ-Keto pirazollerin 20 μM MTS testi sonrası hücre canlılığı sonuçları..... 68

Şekil 3.24: A549-Akciğer kanser hücresi üzerinde belirlenen IC50 değerleri..... 69

Şekil 3.25: PANC-1-Pankreas kanser hücresi üzerinde belirlenen IC50 değerleri 70

Şekil 3.26: DU-145-Prostat kanser hücresi üzerinde belirlenen IC50 değerleri 70

Şekil 3.27: MCF-7-Meme kanser hücresi üzerinde belirlenen IC50 değerleri..... 71

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazon bileşikleri. 3

Tablo 1.2: Sentezlenen δ-Keto pirazol bileşikleri. 4

Tablo 2.3: Biyoaktif hidrazonların yapı ve aktiviteleri. 11

Tablo 2.4: Siklokatılma reaksiyonlarında kullanılan 1,3-dipol yapıları. 17

Tablo 2.5: Biyoaktif pirazollerin yapı ve aktiviteleri. 24

Tablo 2.6: δ-Ketal esterlerin reaksiyon koşul denemeleri. 27

Tablo 2.7: Sentezlenen δ-Ketal esterler. 28

Tablo 2.8: Sentezlenen δ-Ketal hidrazidlerin reaksiyon koşul denemeleri. 29

Tablo 2.9: Sentezlenen δ-Ketal hidrazidler. 29

Tablo 2.10: Sentezlenen δ-Ketal hidrazid-hidrazonların reaksiyon koşul denemeleri. 30

Tablo 2.11: Sentezlenen δ-Ketal hidrazid-hidrazonlar. 30

Tablo 2.12: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların reaksiyon koşul denemeleri. 31

Tablo 2.13: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonlar. 32

Tablo 2.14: Sentezlenen δ-Keto pirazollerin reaksiyon koşul denemeleri. 36

Tablo 2.15: Sentezlenen δ-Keto pirazoller. 37

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler. 38

Tablo 3.2: Kullanılan cihazlar ve yardımcı gereçler. 41

Tablo 3.3: δ-Keto hidrazid-hidrazon türevlerinin in vitro sitotoksik aktiviteleri 53

Tablo 3.4: MCF-7 Meme Kanseri-1X7B'nin moleküler yerleştirme sonuçları. 60

Tablo 3.5: PC-3 prostat kanseri-1Z5M'nin moleküler yerleştirme sonuçları 61

Tablo 3.6: Swiss ADME programı tarafından hesaplanan δ-keto hidrazid-hidrazonların ilaç özellikleri.. 38

Tablo 3.7: δ-Keto pirazollerin antioksidan aktiviteleri..... 66

Tablo 3.8: δ-Keto pirazollerin IC_{50} değerleri 69

Tablo 3.9: Moleküler doking çalışmalarında kullanılan protein yapıları 73

Tablo 3.10: δ-Keto pirazollerin A549 Akciğer kanseri-5GGZ protein ile etkileşim haritaları..... 74

Tablo 3.11: δ-Keto pirazollerin MCF7 Göğüs kanseri-1QR1 proteini ile etkileşim haritaları. 76

Tablo 3.12: δ-Keto pirazollerin PANC1 Pankreas kanseri-6DNB proteini ile etkileşim haritaları..... 78

Tablo 3.13: δ-Keto pirazollerin DU-145 -2XEG proteini ile etkileşim haritaları. 80

Tablo 3.14: δ-Keto pirazollerin moleküler yerleştirme sonuçları.. 82

Tablo 3.15: δ-Keto pirazollerin bağlanma afinite enerjileri... 82

Tablo 3.16: δ-Keto pirazollerin aktif bölge etkileşimleri 83

Tablo 3.17: Swiss ADME programı tarafından hesaplanan δ-Keto pirazollerin ilaç özellikle 85

Tablo 3.18: δ-Keto pirazollerin SwissADME görüntüsü. 86

Tablo 4.1: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (7a)..... 88

Tablo 4.2: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 89

Tablo 4.3: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu.. 89

Tablo 4.4: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.. . 90

Tablo 4.5: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.. 91

Tablo 4.6: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid (7b) 92

Tablo 4.7: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu... 93

Tablo 4.8: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu... 93

Tablo 4.9: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu... 94

Tablo 4.10: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu... 95

Tablo 4.11: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (7c)..... 96

Tablo 4.12: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.. 97

Tablo 4.13: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu...97

Tablo 4.14: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu... 98

Tablo 4.15: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu 99

Tablo 4.16: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (7d)..... 100

Tablo 4.17: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu... 101

Tablo 4.18: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu... 101

Tablo 4.19: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu... 102

Tablo 4.20: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in^{13}C-NMR spektrumu. 103

Tablo 4.21: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (7e) 104

Tablo 4.22: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu 105

Tablo 4.23: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.. 105

Tablo 4.24: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu... 106

Tablo 4.25: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.... 107

Tablo 4.26: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (8a) 108

Tablo 4.27: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu 109

Tablo 4.28: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu..... 109

Tablo 4.29: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.....110

Tablo 4.30: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu....111

Tablo 4.31: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid (8b) 112

Tablo 4.32: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu. 113

Tablo 4.33: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu..... 113

Tablo 4.34: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu..... 114

Tablo 4.35: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu..... 115

Tablo 4.36: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (8c) 116

Tablo 4.37: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.. 117

Tablo 4.38: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.....117

Tablo 4.39: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrum .118

Tablo 4.40: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu..... 119

Tablo 4.41: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (8d) 120

Tablo 4.42: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu... 121

Tablo 4.43: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu..... 121

Tablo 4.44: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu. 122

Tablo 4.45: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu..... 123

Tablo 4.46: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (8e).....124

Tablo 4.47: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.... 125

Tablo 4.48: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu..... 125

Tablo 4.49: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.. 126

Tablo 4.50: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu. 127

Tablo 4.51: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (9a)..... 128

Tablo 4.52: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 129

Tablo 4.53: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu 129

Tablo 4.54: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu 130

Tablo 4.55: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu 131

Tablo 4.56: 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9b) 132

Tablo 4.57: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 133

Tablo 4.58: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu. 133

Tablo 4.59: 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu. 134

Tablo 4.60: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu. 135

Tablo 4.61: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (9c)..... 136

Tablo 4.62: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 137

Tablo 4.63: N'-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu 138

Tablo 4.64: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu. 139

Tablo 4.65: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu. 140

Tablo 4.66: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9d)..... 140

Tablo 4.67: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 141

Tablo 4.68: 5-(4-metoksifenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu. 141

Tablo 4.69: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.. 142

Tablo 4.70: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.. 143

Tablo 4.71: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (9e) 144

Tablo 4.72: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu..... 145

Tablo 4.73: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.. 145

Tablo 4.74: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu... 146

Tablo 4.75: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.. 147

Tablo 4.76: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (10a) 148

Tablo 4.77: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu..... 149

Tablo 4.78: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu.. 150

Tablo 4.79: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un ^{1}H NMR spektrumu.. 151

Tablo 4.80: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un ^{13}C NMR spektrumu... 152

Tablo 4.81: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (10b)..... 153

Tablo 4.82: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu..... 154

Tablo 4.83: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu... 155

Tablo 4.84: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu... 156

Tablo 4.85: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu 157

Tablo 4.86: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (10c) 158

Tablo 4.87: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu 159

Tablo 4.88: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu... 160

Tablo 4.89: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu... 161

Tablo 4.90: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu... 162

Tablo 4.91: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion (10d) 163

Tablo 4.92: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu 164

Tablo 4.93: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu. 165

Tablo 4.94: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu. 166

Tablo 4.95: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.... 167

Tablo 4.96: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion (10d).... 168

Tablo 4.97: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun GC-MS spektrumu. 169

Tablo 4.98: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun FTIR spektrumu. 170

Tablo 4.99: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il)pentan-1,5- dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.... 171

Tablo 4.100: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu 172

Tablo 4.101: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (11a).... 173

Tablo 4.102: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu 174

Tablo 4.103: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu. 175

Tablo 4.104: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu..... 176

Tablo 4.105: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu. 177

Tablo 4.106: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (11b) 178

Tablo 4.107: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.. 179

Tablo 4.108: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu. 180

Tablo 4.109: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu..... 181

Tablo 4.110: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu. 182

Tablo 4.111 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (11c) 183

Tablo 4.112: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu..... 184

Tablo 4.113: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu. 185

Tablo 4.114: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu.. 186

Tablo 4.115: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu. 187

Tablo 4.116: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion (11d). 188

Tablo 4.117: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.... 189

Tablo 4.118: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu... 190

Tablo 4.119: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu... 191

Tablo 4.120: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu..... 192

Tablo 4.121: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion (11e)..... 193

Tablo 4.122: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu. 194

Tablo 4.123: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu..... 195

Tablo 4.124: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu. 196

Tablo 4.125: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un 13C-NMR spektrumu.. 197

Tablo 6.1: δ-Keto hidrazid-hidrazon yapıları 202

Tablo 6.2: δ-Keto pirazol yapıları 204

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
δ	: Karbonil Karbonunun Yanındaki Üçüncü Karbon
δ	: ^{1}H-NMR Kimyasal Kayma Sembolü

Kısaltmalar	Açıklama
EG	: Etilen Glikol
TMOF	: Trimetilortoformat
p-TsOH	: para-Toluensülfonik Asit
EtOH	: Etil Alkol
MeOH	: Metil Alkol
DMF	**:** Dimetilformamid
DCM	**:** Diklormetan
TLC	**:** İnce Tabaka
DPPH	**:** 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
BHA	**:** Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	**:** Bütillenmiş hidroksitoluen
MTS	**:**3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum
MTT	**:** 3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NTPA	**:** N-triflilfosforamid
DMAP	**:** 4-Dimetilaminopiridin
DMSO	**:** Dimetilsülfoksit

ÖZET

DOKTORA TEZİ

BAZI YENİ PİRAZOL TÜREVLERİNİN [3+2] SİKLOKATILMA REAKSİYONU İLE SENTEZİ

Yağmur BİLİZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman : Doç. Dr. Belma HASDEMİR

II. Danışman : Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Bu tez çalışmasında; farklı yapıda yeni δ-keto pirazol türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, 10 adet orijinal yapıda δ-keto pirazol bileşiği sentezlenmiş, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC-MS gibi spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri DPPH radikal aktivite yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca, bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri incelenmiş ve moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır.

Pirazol bileşiklerinin sentez çalışmalarına başlamadan önce, başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan farklı yapıda aromatik ve hetereo aromatik δ-keto esterler sentezlenmiş ve bu keto esterlerden yola çıkılarak yeni δ-ketal hidrazid bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra, elde edilen δ-ketal hidrazidler *p*-anisaldehit, furfural ve izovaleraldehit ile reaksiyona sokularak 15 adet orijinal δ-keto hidrazid-hidrazon bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılmış, yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin sitotoksik etki ve moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir

Şubat 2023 , 248 sayfa.

Anahtar kelimeler: δ-keto pirazol, δ-keto hidrazid-hidrazon, Moleküler yerleştirme, Sitotoksisite, Antioksidan

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

SYNTHESIS OF SOME NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES BY [3+2] CYCLOADDITION REACTION

Yağmur BİLİZ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Organic Chemistry Programme

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Belma HASDEMİR

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hatice KÜÇÜK BAŞPINAR

In this thesis study; Synthesis, characterization and investigation of biological activities of new δ-keto pyrazole derivatives with different structures were aimed. For this purpose, 10 original δ-keto pyrazole compounds were synthesized, purified by column chromatography and their structures were elucidated using spectroscopic and chromatographic methods such as IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and GC-MS. Antioxidant activities of synthesized compounds were determined by DPPH radical activity method. In addition, the cytotoxicity effects of the compounds were investigated and molecular docking studies were carried out.

Before starting the synthesis studies of pyrazole compounds, different substituted aromatic and heteroaromatic δ-keto esters, which will be used as starting materials, were synthesized and then, new δ-ketal hydrazide compounds were obtained based on these keto esters. Then, as a result of the reaction of the obtained δ-ketal hydrazides with p-anisaldehyde, furfural and isovaleraldehyde, synthesis of 15 original δ-keto hydrazide-hydrazone compounds were performed. The synthesized compounds were purified by column chromatography and their

structures were elucidated using IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and LC-MS spectroscopic and chromatographic analysis methods. In addition, cytotoxicity effect and molecular docking studies of the obtained compounds were carried out.

February 2023, 248 pages.

Keywords: δ-Keto pyrazole, δ-Keto hydrazide-hydrazone, Molecular doking, Cytotoxicity, Antioxidant

1. GİRİŞ

Halka yapısında karbon atomundan başka oksijen, azot, kükürt vs. gibi atomlardan en az birini içeren yapılar heterosiklik bileşik olarak sınıflandırılır [1]. Organik bileşiklerin birçoğu yapısında halka sistemlerini içermektedir. Zirai kimyasalların sentezinde önemli bir yere sahip olan heterosiklik bileşikler özellikle ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşam için gerekli birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve ilaç olarak aktif özellik göstermeleri nedeniyle bu tür bileşiklerin önemi giderek artmaktadır [2].

Kanser tedavilerinde büyük ilerlemeler kaydedilse bile, kanser ilaçları büyük çoğunlukta yüksek yan etkilere sahip olmakta ve kanserli hücreler bu ilaçlara karşı bağışıklık kazanabilmektedir. Bazı tedavi yöntemleri seçici etki sağlayarak kanserli hücreleri etkilerken normal dokuların zarar görmesini engellemektedir [3]. Bu doğrultuda çalışmamızda seçici anti-proliferatif aktivite potansiyeline sahip önemli bir heterosiklik bileşik sınıfından olan yeni pirazol türevi bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir.

Pirazoller, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, heterosiklik bileşikler sınıfında yer almaktadır [4]. Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan pirazoller, analjezik [5], antiinflamatuar [6], antifungal [7], antipiretik [8], antikonvülzan [9], antitümör [10], antiobezite [11] ve karbonik anhidraz inhibisyonu [12] gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle son yıllarda araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir. Sübstitüe pirazoller, ilaç ve tarım endüstrisinde geniş uygulama alanına sahiptirler. Çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermelerinden dolayı pirazol bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

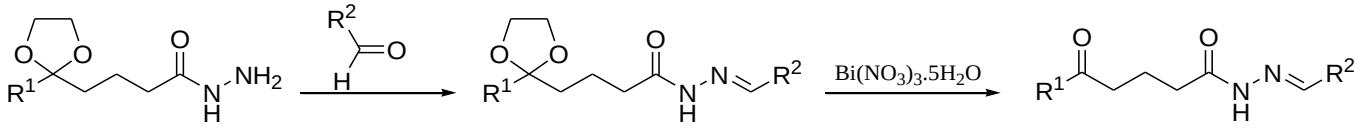
Bu tez çalışmasında bazı yeni pirazol türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, antioksidan ve anti-poliferatif etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Pirazol bileşiklerinin sentezi için literatürde mevcut yöntemlerden farklı olarak yeni bir yöntem geliştirilmesi ve bu yolla orijinal yapıda farklı sübstitüe pirazol türevlerinin sentezi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması amaçlanmıştır.

Sentez çalışması beş aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama, başlangıç maddesi olarak seçilen farklı yapıda δ-keto esterlerin (**1a-e**), etilen glikol, trietilortoformat ve *p*-toluensülfonik asit varlığında δ-ketal esterlere (**2a-e**) dönüşümünü içermektedir. Başlangıç maddesi olarak seçilen aromatik ve hetereo aromatik yapıdaki δ-keto esterlerin sentezi Friedel Crafts açilleme reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir.

İkinci aşamada, δ-ketal esterler, hidrazin monohidrat ile reaksiyona sokularak δ-ketal hidrazidlere (**3a-e**) dönüştürülmüştür. Daha sonra elde edilen δ-ketal hidrazidler, aromatik, heteroaromatik ve alifatik aldehit olarak seçilen *p*-anisaldehit, furfural ve izovaleraldehit ile ayrı ayrı reaksiyona sokularak δ-ketal hidrazid-hidrazon molekülleri (**4a-e**; **5a-e**; **6a-e**) sentezlenmiş ve kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır. Bir sonraki aşamada ise lewis asiti ($Bi(NO_3)_25H_2O$) varlığında koruma gruplarının kaldırılması sonucu δ-keto hidrazid-hidrazonların eldesi gerçekleştirilmiştir. Toplam 15 adet orijinal δ-keto hidrazid-hidrazon bileşiği (**7a-e**; **8a-e**; **9a-e**) sentezlenmiş olup yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS spektroskopik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin sitotoksisite ve moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

δ-Keto hidrazid-hidrazonların elde edilmesinden sonra yeni pirazol bileşiklerinin sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, bronsted asit organokatalizör (N-triflilfosforamid-NTPA) varlığında, δ-keto hidrazid-hidrazonlar (dienofil) ile siklopentadien (dien) arasında gerçekleşen [3+2] siklo katılma reaksiyonu sonucu toplam 10 adet orijinal pirazol bileşiği (**10a-e**; **11a-e**) sentezlenmiştir. Diastereomer olarak elde edilen heteroaromatik ve alifatik sübstitüe pirazol bileşikleri kolon kromotografisi ile saflaştırılmış ve bileşiklerin yapılarını belirlemek amacıyla IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC-MS gibi spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen yeni pirazol bileşiklerinin sitotoksik ve antioksidan aktiviteleri belirlenmiş moleküler yerleştirme çalışmaları ile desteklenmiştir.

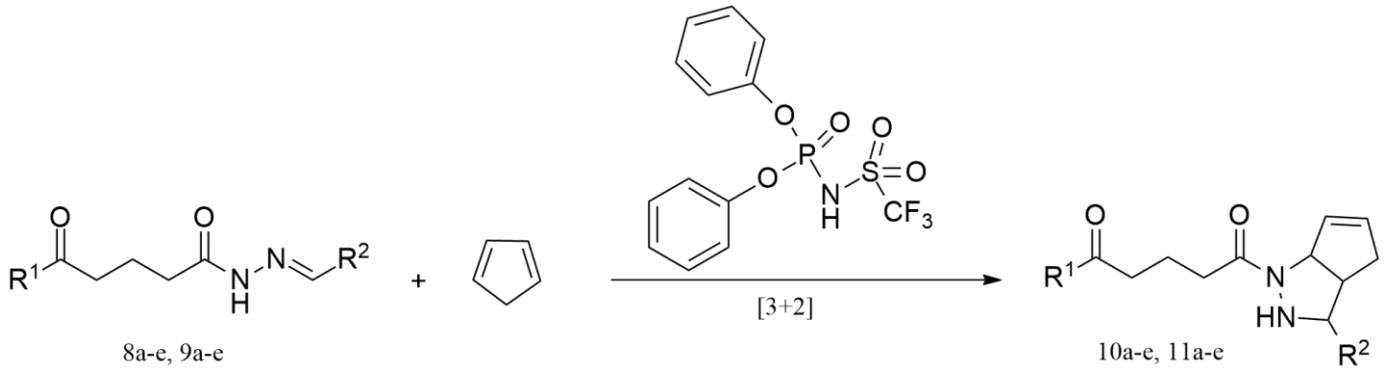
Tablo 1.1: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazon bileşikleri.



3a-e 4a-e ; 5a-e ; 6a-e 7a-e; 8a-e; 9a-e

No	R^1	R^2	Molekül Adı
7a	C_6H_5	*p*-$CH_3OC_6H_4$	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
7b	*p*-ClC_6H_4	*p*-$CH_3OC_6H_4$	5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid
7c	*p*-$CH_3C_6H_4$	*p*-$CH_3OC_6H_4$	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
7d	*p*-$OCH_3C_6H_4$	*p*-$CH_3OC_6H_4$	N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid
7e	2-Tienil	*p*-$CH_3OC_6H_4$	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid
8a	C_6H_5	2-Furil	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
8b	*p*-ClC_6H_4	2-Furil	5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid
8c	*p*-$CH_3C_6H_4$	2-Furil	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
8d	*p*-$OCH_3C_6H_4$	2-Furil	N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid
8e	2-Tienil	2-Furil	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid
9a	C_6H_5	İzovaleril	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
9b	*p*-ClC_6H_4	İzovaleril	5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid
9c	*p*-$CH_3C_6H_4$	İzovaleril	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
9d	*p*-$OCH_3C_6H_4$	İzovaleril	5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid
9e	2-Tienil	İzovaleril	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid

Tablo 1.2: Sentezlenen δ-Keto pirazol bileşikleri.

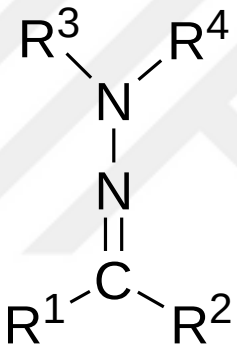


No	**R[1]**	**R[2]**	**Molekül Adı**
10a	C_6H_5	2-Furil	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan1,5-dion
10b	p-ClC_6H_4	2-Furil	1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion
10c	p-$CH_3C_6H_4$	2-Furil	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion
10d	p-$OCH_3C_6H_4$	2-Furil	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion
10e	2-Tienil	2-Furil	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il)pentan-1,5- dion
11a	C_6H_5	İzovaleril	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan1,5-dion
11b	p-ClC_6H_4	İzovaleril	1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan1,5-dion
11c	p-$CH_3C_6H_4$	İzovaleril	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion
11d	p-$OCH_3C_6H_4$	İzovaleril	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil)pentan-1,5-dion
11e	2-Tienil	İzovaleril	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan1,5-dion

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. HİDRAZONLAR

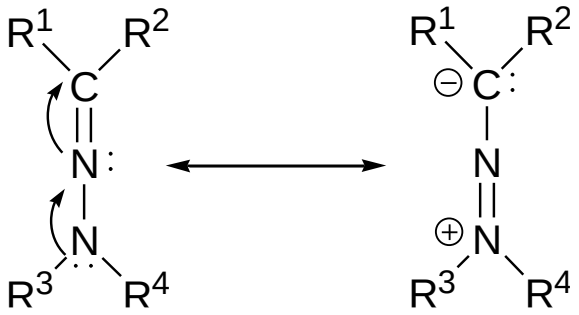
Hidrazonlar, azometin (RCH=N-NH-R_1) grubu içeren organik bileşiklerdir [13]. Hidrazonlar ilk kez 1894 yılında Pechmann and Seeberger'in benzoik asitin fosfor pentaklorür ile reaksiyonunu takiben fenil hidrazin ile muamelesi sonucunda elde edilmiştir [14]. Genellikle katı yapıda olmalarından dolayı karakteristik erime noktasına sahiptirler [15]. Hidrazonlar, kendilerini oluşturan aldehit ya da keton bileşiğinin sonuna azin kelimesi getirilerek aldazin ve ketazin son eklerini kullanılarak adlandırılabilir [16].



Şekil 2.1: Genel hidrazonların yapısı.

2.1.1. Hidrazonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

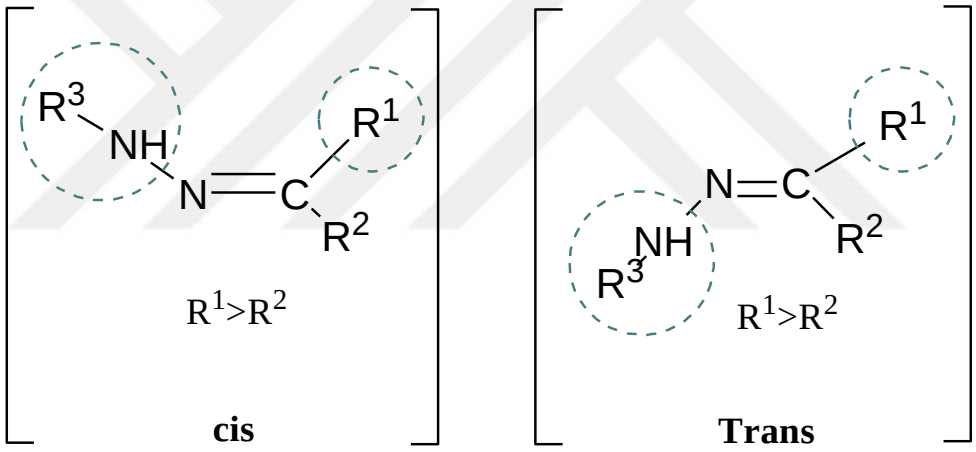
Karbon zinciri küçük alkil hidrazonlar suda çözünür ve erime noktaları düşüktür. Aromatik grup içeren fenil hidrazon bileşikleri, genellikle katıdır. Hidrazon sentezinde çifte bağ oluşumuna katılan azot atomunun bazikliği azalır. Bu durum, hidrazin azot atomunun sp^3 hibridizasyonuna, hidrazon azot atomunun ise sp^2 hibridizasyonuna sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hidrazonlar kendilerini oluşturan hidrazinlerden daha zayıf bazik özellik göstermektedir [16]. Hidrazon grubundaki her iki azot atomu nükleofilik özellikte olup sp^3 hibritleşmiş azot atomu daha reaktiftir. Hidrazon karbonu ise hem elektrofilik hem de nükleofilik karaktere sahiptir. [17].



Şekil 2.2: Hidrazonların rezonans yapısı.

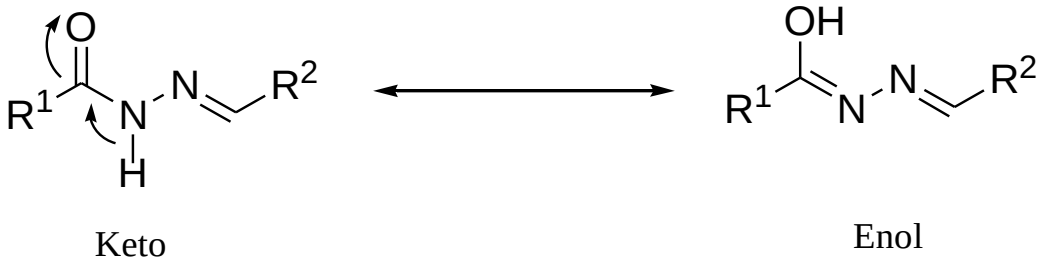
2.1.2. Hidrazonlarda Tautomeri ve Geometrik İzomeri

Hidrazonlarda C=N bağının etrafında dönmenin engellenmesi ile cis ve trans izomerleri oluşmaktadır.



Şekil 2.3: Hidrazonlarda cis-trans izomer yapıları.

Karbonil grubu içeren hidrazid-hidrazonlar, keto-enol tautomerizmi gösterir. Katı fazda genellikle keto formda bulunurken çözelti fazında keto ve enol formları denge karışımı halinde bulunmaktadır [18].

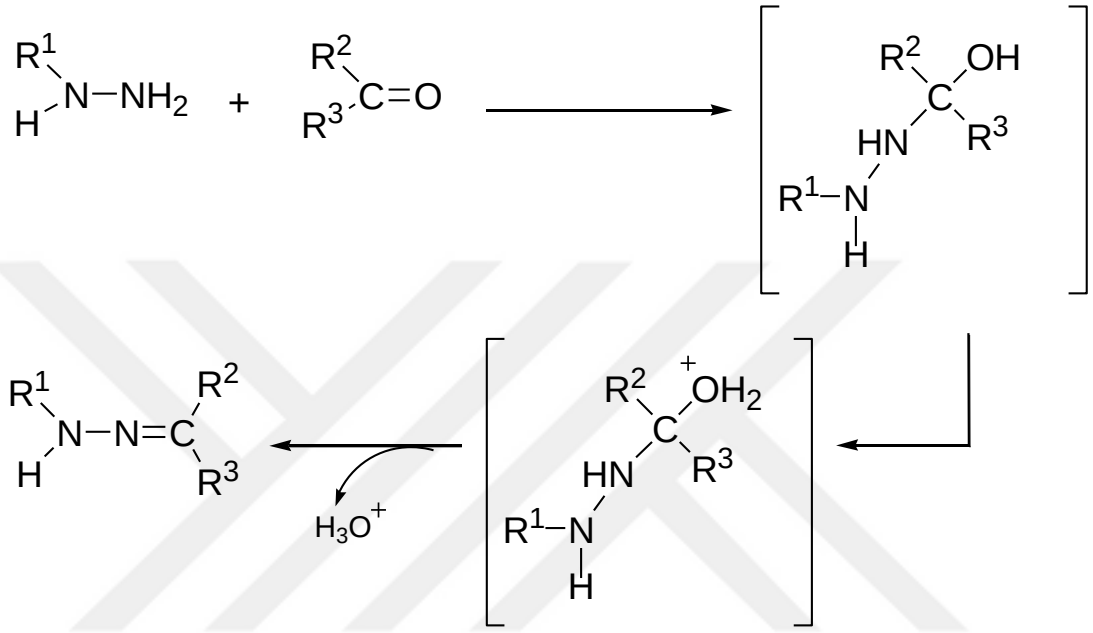


Şekil 2.4: Hidrazid-hidrazonların keto-enol tautormerizmi.

2.1.3. Hidrazonların Sentez Yöntemleri

2.1.3.1. Aldehit ve Ketonların Hidrazinler ile Kondenzasyonu

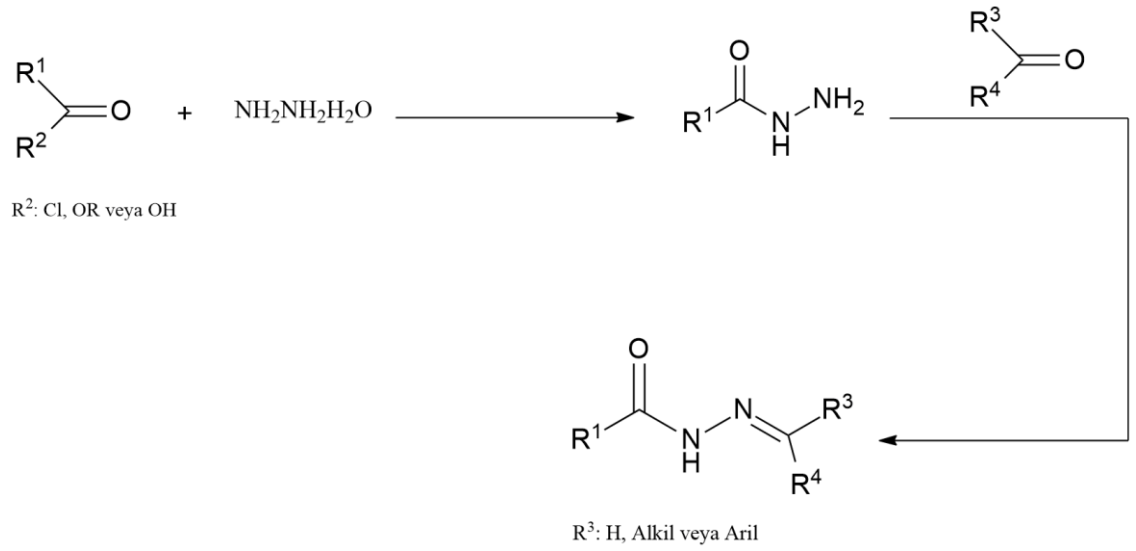
Aldehit ve ketonların, hidrazinler ile katılma-ayrılma üzerinden yürüyen kondenzasyon sonucu hidrazonlar oluşmaktadır. Hidrazin azot atomunun, karbonil karbonuna nükleofilik atağı ile katılma gerçekleşirken suyun ayrılması ile hidrazon meydana gelmektedir [19].



Şekil 2.5: Aldehit ve ketonların hidrazinlerle reaksiyonu.

2.1.3.2. Aldehit ve Ketonların Hidrazidler ile Kondenzasyonu

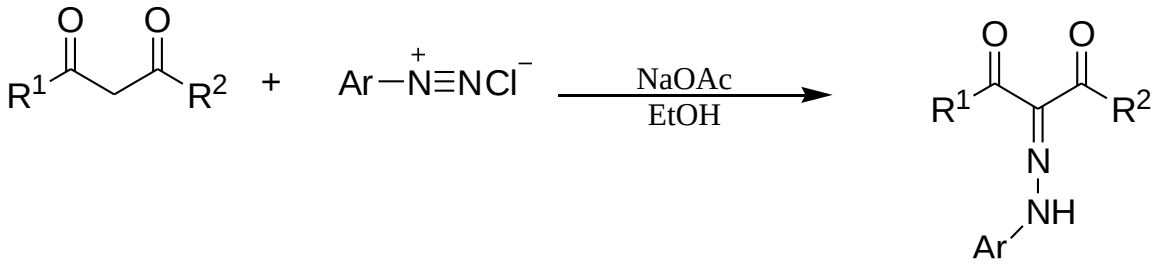
Hidrazitlerin sübstitüe aldehit veya ketonlar ile reaksiyonu ile hidrazid-hidrazonlar elde edilmektedir [20]. Genel olarak, hidrazid-hidrazonlar sulu etanollü ortamda oluşmaktadır. Ayrıca, polar ve non-polar çözücüler de kullanılmaktadır (metanol, aseton, asetonitril, benzen, dioksan, bütanol gibi). Literatürde, reaksiyonun reaktiflerin aktivitesine bağlı olarak, nötral, hafif bazik veya hafif asidik ortamda yürüdüğü bildirilmektedir. Bu amaçla, hidrazid-hidrazon sentezinde katalizör olarak glasiyal CH_3COOH, HCl ve H_2SO_4 gibi asitler ve trietilamin, piridin gibi bazlar kullanılmaktadır [21].



Şekil 2.6: Hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu.

2.1.3.3. Aktif Metilen Bileşikleri ile Aromatik ve Heteroaromatik Diazonyum Tuzlarının Reaksiyonu

Hidrazonlar, aromatik ve heteroaromatik diazonyum tuzlarının aktif metilen bileşikleri ile bazik ortamda ve protik organik çözücü içerisinde reaksiyonundan elde edilmektedirler. Baz olarak genellikle sodyum asetat, sodyum hidroksit ve piridin kullanılmaktadır [22].

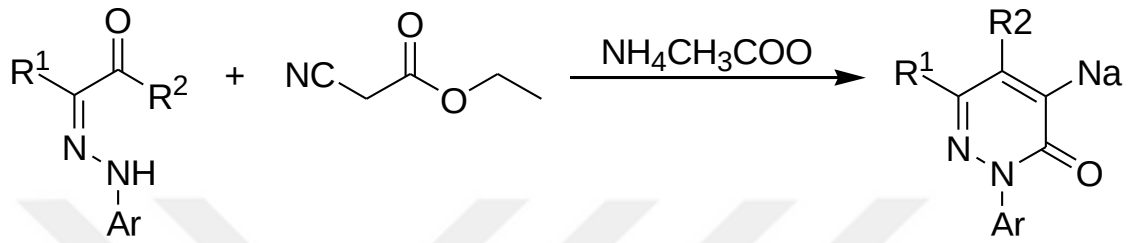


Şekil 2.7: Aktif metilen bileşikleri ile aromatik ve heteroaromatik diazonyum tuzlarının reaksiyonu.

2.1.4. Hidrazonların Kimyasal Reaksiyonları

2.1.4.1. Nükleofilik Reaksiyonları

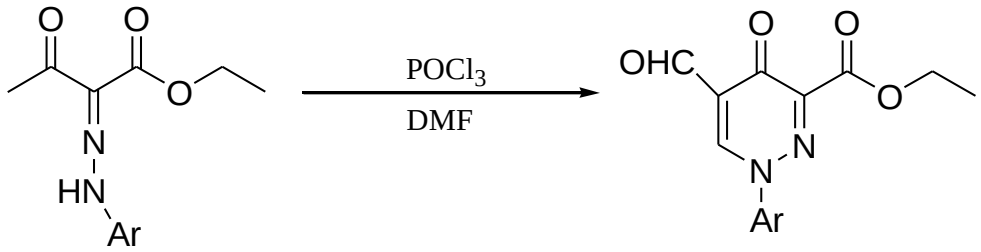
Elektrofilik ve nükleofilik yapılarla çift dişli reaktifler arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu sonucu piridazinler meydana gelmektedir. Hidrazonların karbon nükleofillerle kondenzasyon reaksiyonları, substitüe piridazinonların sentezinde çok önemli bir yöntemdir [23].



Şekil 2.8: Hidrazonların nükleofillerle reaksiyonu.

2.1.4.2. Elektrofilik Reaksiyonları

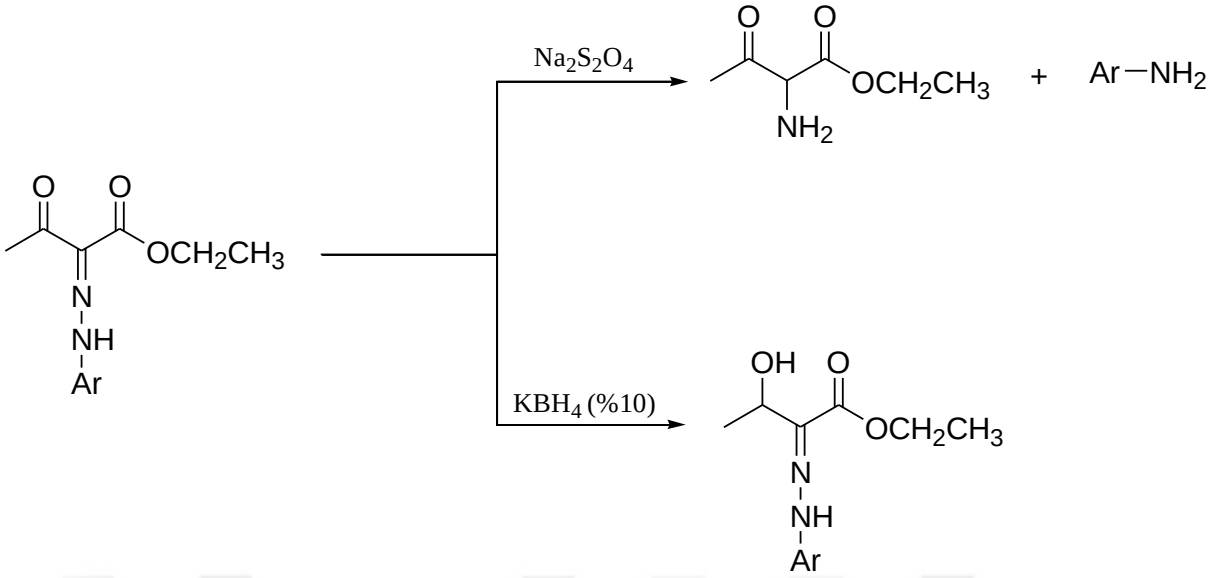
Hidrazonlar, karbon, azot ve halojen elektrofilleriyle çeşitli reaksiyonlar vermektedirler. Vilsmeier reaktifinin 2-Fenilhidrazono-3-oksobütanoat ile reaksiyonundan piridazin karboksilik esterler elde edilmektedir [24].



Şekil 2.9: Vilsmeier reaksiyonu.

2.1.4.3. İndirgenme Reaksiyonları

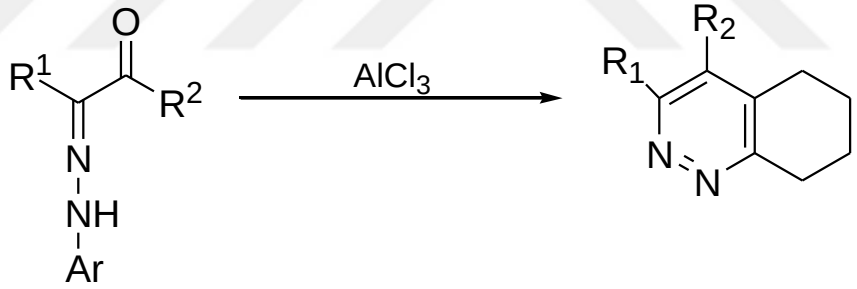
Arilhidrazonların, sodyum ditiyanat ile indirgenmesi sonucu aromatik amin ve α-amino ester oluşmaktadır. Potasyum borhidrid yalnızca keton ve aldehitleri indirgeyen seçici bir indirgeyicidir. Bu doğrultuda arilhidrazonların borhidrür ile muamele edilmesi sonucu keton ya da aldehit karbonu alkole indirgenmektedir.



Şekil 2.10: Hidrazonların indirgenme reaksiyonu.

2.1.4.4. Molekül İçi Reaksiyonları

Hidrazonlar çeşitli molekül içi reaksiyonlar vermektedir. Lewis asit varlığında 2-Oksoarilhidrazon yapıları altı üyeli geçiş basamağı üzerinden siklizasyon ürününü oluşturmaktadırlar [24].

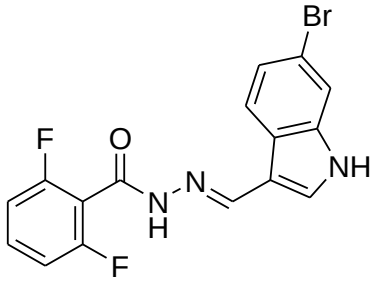
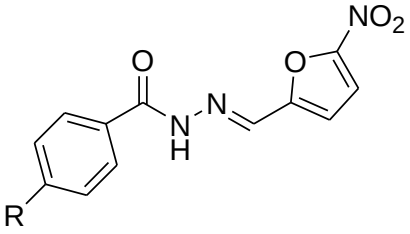
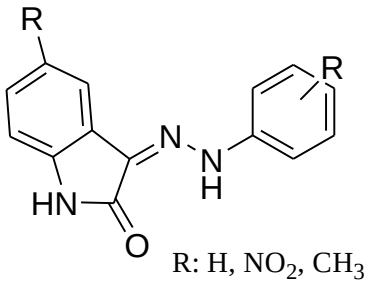


Şekil 2.11: Hidrazonların molekül içi reaksiyonu.

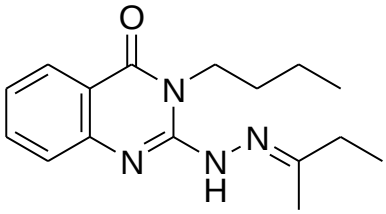
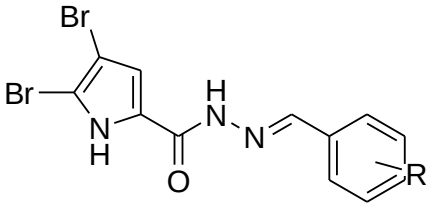
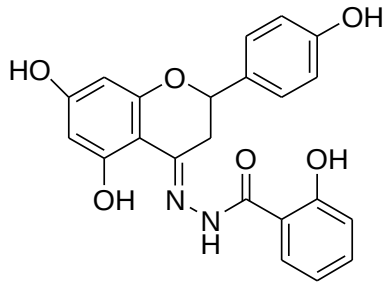
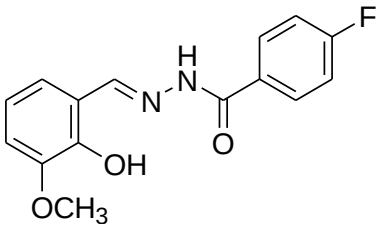
2.1.5. Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

Hidrazonlar, içerdikleri azometin (-NHN=CH-) grubundan dolayı, monoamin oksidaz enzim inhibitörü [25], antikonvülsan [26], antidepresan [27], analjezik [28], antienflamatuar [29], antimikrobiyal [30], antitrombosit [31], antiviral [32], antikanser [33], antioksidatif [34], antidiyabetik [35] gibi farklı biyolojik etkiler gösteren hedef bileşikler olup, çok sayıda heterosiklik bileşiğin yapısında yer almıştır [36,37]. Fizyolojik aktiviteleri nedeniyle herbisit, böcek öldürücü ve bitki büyümesini uyarıcı olarak da kullanıldıkları bildirilmiştir.

Tablo 2.3: Biyoaktif hidrazonların yapı ve aktiviteleri.

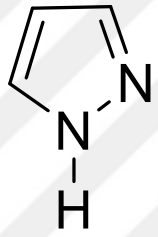
Biyoaktif Hidrazonlar	
	**Antikanser** HCT-16 hücre hattı üzerine etkili N'-(6-bromoindol-3-il-metiliden)-2-6- diflorobenzohidrazit [38].
 R: H, CH_3, Cl, OCH_3, NO_2	**Antimikrobiyal** S. aureus üzerinde etki gösteren N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)-4-sübstitüebenzohidrazit [39].
 R: H, NO_2, CH_3	**Antikonvülsan** Antikonvülsan etki gösteren 3-(2-fenilhidraziniliden)-2-oksoindol türevleri [40].

Tablo 2.1 (devam): Biyoaktif hidrazonların yapı ve aktiviteleri.

Biyoaktif Hidrazonlar	
	**Analjezik** Analjezik etki gösteren 3-butil-2-(2-butiliden)hidrazino-3H-kinazolin-4-on [41].
 R: F, Cl, Br,CH_3, OCH_3	**Antienflamatuvar** Antienflamatuvar etki gösteren N-ariliden-4,5-dibromo-1H-pirol-2 karbohidrazit türevleri [42].
	**Antioksidan** Antioksidatif etkili 2-Hidroksi-benzoik asit [5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksi-fenil)-kroman-4-iliden]-hidrazit bileşiği [43].
	**Antidiyabetik** Antidiyabetik etkili N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-4-florobenzohidrazit bileşiği. [44].

2.2. PİRAZOLLER

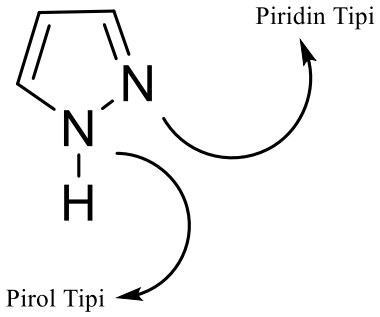
Pirazoller, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen heterosiklik aromatik halkalı organik bileşikler sınıfındadır [45]. Pirazol türevlerinin antipiretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle pirazol kimyasına olan ilgi başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesindeki antipirin adı günümüzde de kullanılmaktadır [46]. Pirazol halkası, termal ve hidrolitik olarak çok kararlıdır. Ligand olarak pirazoller, metaller ile iki konumundaki azot üzerinden bağlanabilirler. Pirazolun deprotonasyonu ile oluşan pirazolid iyonu ise iki azot atomu ile koordinasyona katılabilirler [45].



Şekil 2.12: Genel pirazol yapısı.

2.2.1. Pirazollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

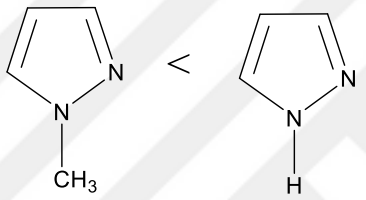
Pirazoller, düzlemseldir ve π bağları içerirler. En uzun bağı 3. ve 4. atomlar arasındadır. Pirazollerin aromatikliği imidazollerden daha fazladır. Rezonans değerleri 123 kJ/mol olarak belirlenmiştir. Pirazol yapıları piridin ve pirol tipi iki azot atomu içerirler [47].



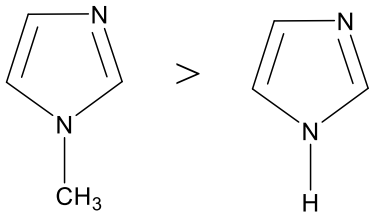
Şekil 2.13: Pirazol bileşiğinin piridin ve pirol tipi azot atomları.

Azot atomuna bağlı sübstitüent içermeyen pirazoller pKa değeri 14.21 olan zayıf asitlerdir. Yapılarında bulunan elektron çekici gruplar ile asitlik değerleri artmaktadır. Bu pirazol bileşikleri oluşturdukları gümüş nitrat çözeltisi ve sodyum tuzları ile kolay çözünebilir hale gelmektedir.

Pirazoller imidazollere göre daha zayıf bazik özellik gösterirler. Pirazollerde indüktif etki, mezomerik etkiden daha baskındır ve pirazolün konjuge asidinin değeri 2.52'dir. Pirazol ve imidazol bileşikleri arasındaki bazlık farkı, pirazolyum iyonundaki pozitif yükün imidazolyum iyonundakinden daha az delokalize olmasından kaynaklanmaktadır. Azot atomuna bağlı metil grubu içeren imidazollerin daha güçlü bazik özellik gösterirken azot atomuna bağlı metil grubu içeren pirazollerde sterik etkiden dolayı bazlığı azaltmaktadır. (Şekil 2.14 ve 2.15) [47-48].

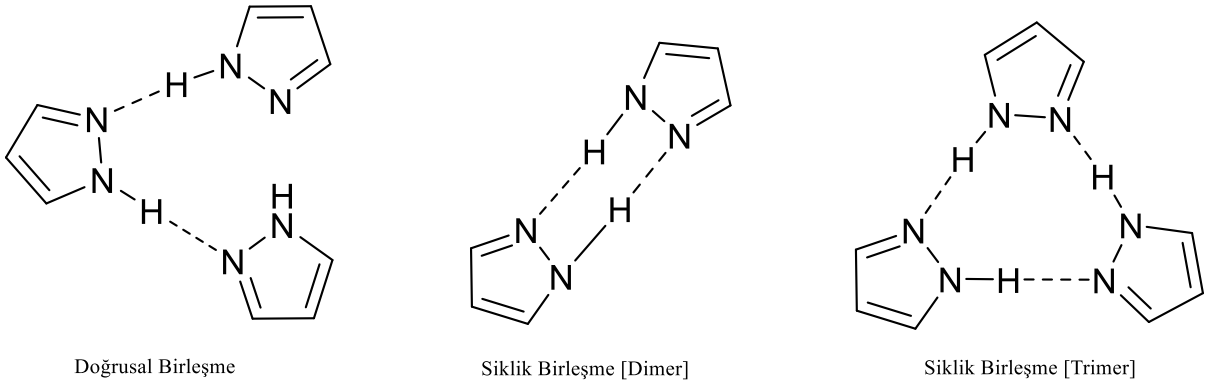


Şekil 2.14: Sübstitüe pirazollerin daha zayıf bazlığı.



Şekil 2.15: Sübstitüe imidazollerin daha güçlü bazlığı.

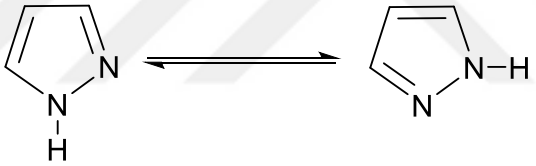
Pirazoller, hidrojen bağları nedeniyle yüksek kaynama noktasına sahiptirler. N-sübstitüe pirazollerde moleküller arası etkileşimin azalmasından dolayı kaynama noktası düşmektedir. Karbon atomunda –R (alkil) grubu ihtiva eden yapılar daha yüksek kaynama noktasına sahiptirler. Pirazollerde, siklik ya da doğrusal moleküller arası etkileşim görülmektedir [48].



Şekil 2.16: Pirazollerdeki moleküller arası hidrojen bağları.

2.2.2. Pirazollerde Tautomeri ve Geometrik İzomeri

Pirazoller iki tautomerik izomeri bulunmaktadır. Bu durum, pirazol halkasındaki azot atomları arasındaki protonun yer değiştirmesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki tautomerin birbirinden ayrılması mümkün değildir [48-49].



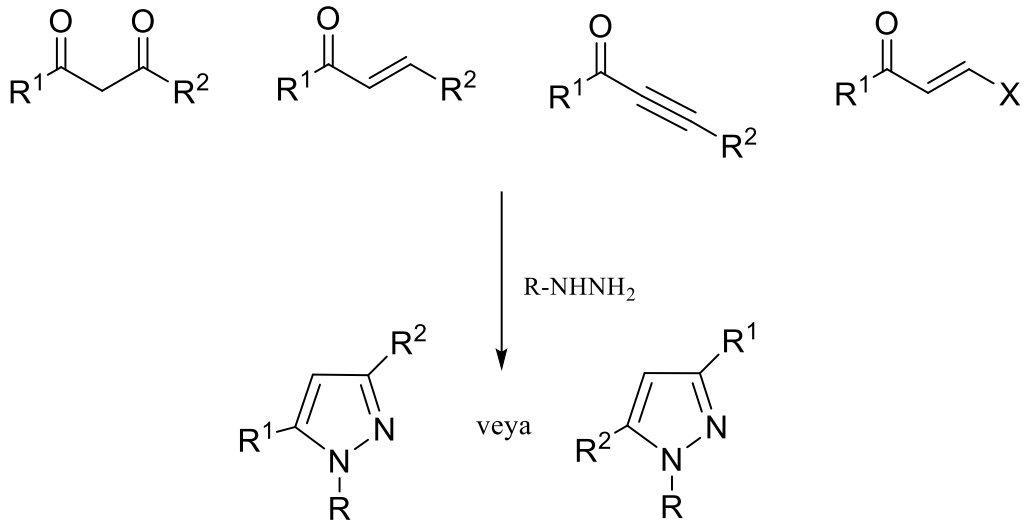
Şekil 2.17: Pirazollerdeki tautomer yapıları.

2.2.3. Pirazollerin Sentez Yöntemleri

Pirazol türevleri yaygın olarak iki sentez yöntemiyle elde edilmektedir. Bu yöntemler, siklokondensazyon reaksiyonu ve dipolar siklokatılma reaksiyonu ile pirazol sentezidir.

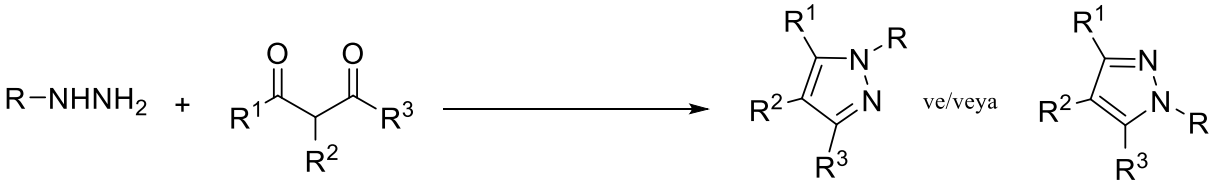
2.2.3.1. Siklokondenzasyon Reaksiyonu ile Pirazol Sentezi

Siklokondenzasyon reaksiyonuyla 1,3-dikarbonil bileşikleri veya α,β-doymamış karbonil bileşiklerinin hidrazinlerle reaksiyonu sonucu pirazol sentezlenmektedir. Simetrik olmayan 1,3-diketonlar kullanıldığında yapısal izomer karışımları oluşmaktadır. Reaksiyon mekanizması –R substitüentinin yapısına ve ortamın pH'sına bağlıdır.



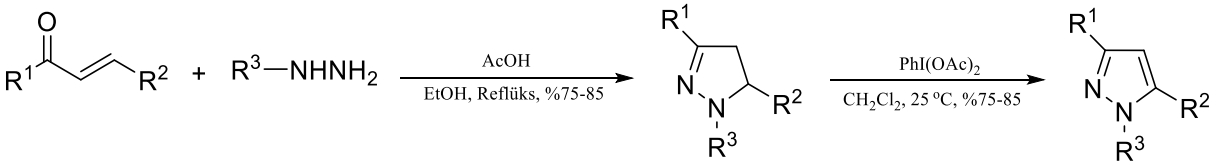
Şekil 2.18: 1,3-Dielektrofilik bileşiklerin hidrazinlerle reaksiyonu ile pirazol sentezi.

Pirazol ya da pirazolon halka sistemi, hidrazin ya da sübstitüe hidrazinlerin 1,3-dikarbonil bileşikleri (1,3-diketonlar, β-ketoesterler ve 2,4-diketoesterler) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bu yöntem, Knorr pirazol sentezi olarak bilinmekte olup sübstitüe pirazollerin sentezi için kullanılan en yaygın metottur. Knorr pirazol sentezi bir hidrazin veya türevlerinin, bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile asit katalizör varlığında verdiği organik bir reaksiyondur [50-51].



Şekil 2.19: Knorr pirazol sentez reaksiyonu.

Hidrazinlerin α,β-doymamış karbonil bileşikleri ile regio-seçici kondenzasyonu sonucu pirazolinler oluşur. Pirozolinlerin oksidasyon reaksiyonu sonucuda pirazol türevleri elde edilmektedir.

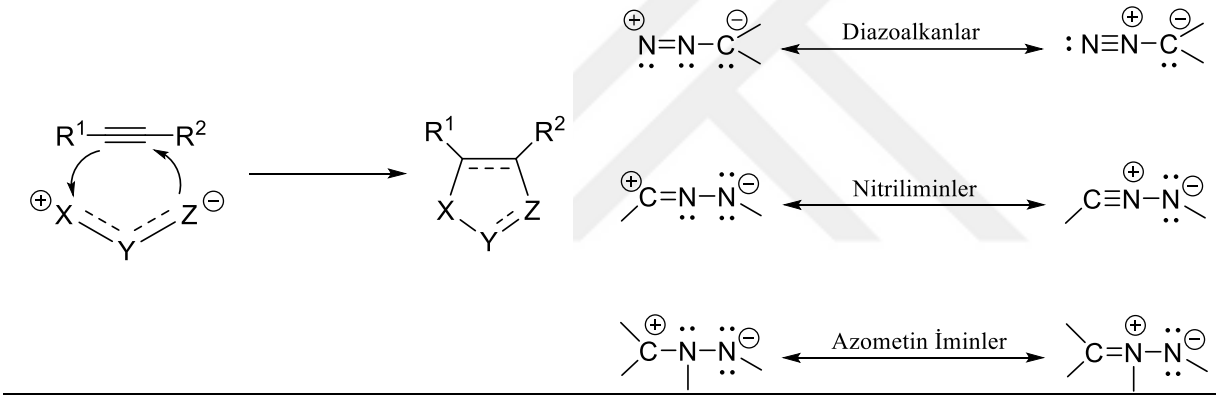


Şekil 2.20: α,β-doymamış karbonil bileşikleri ile hidrazinlerin reaksiyonu sonucu pirazol sentezi.

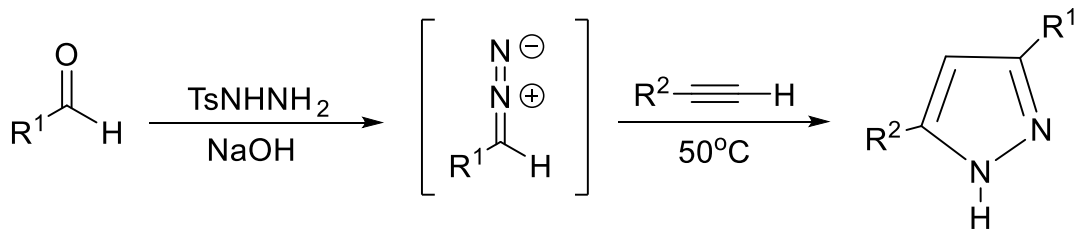
2.2.3.2. Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu ile Pirazol Sentezi

Sübstitüe pirazol türevlerinin sentezinde en etkili yöntem, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarıdır [51]. 1,3-Dipol olarak genelde diazoalkanlar, nitriliminler ve azo-metin iminler kullanılmaktadır. 1,3-dipolarafiller ise alken ve alkinlerden oluşmaktadır. Bunların yanı sıra hidrazonların, pirazolidin ve pirazolleri oluşturmak üzere alkenler ve alkinler ile 1,3-dipolar siklo katılma tepkimesi verdikleri bildirilmiştir [52-53]. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları; regioselektivitenin farklı reaktivitedeki iki karbonil grubuna bağlı olduğu, hidrazin ve 1,3-diketonlar arasındaki klasik siklokondenzasyon reaksiyonları ile kıyaslandığında substrattaki karbon ve azot atomları arasındaki belirgin elektronegativite farkından dolayı daha fazla regioselektiftir [54].

Tablo 2.4: Siklokatılma reaksiyonlarında kullanılan 1,3-dipol yapıları.



Alkinler ile diazo bileşikleri arasındaki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları termal koşullarda gerçekleşmektedir. Diazo bileşiklerinin toksisitesi ve patlama potansiyeli sebebiyle kararlı tosilhidrazon bileşiklerinden arildiazometan bileşikleri hazırlanmaktadır. Arildiazometan bileşikleri ile alkinler [3+2] siklokatılma vererek pirazol bileşiklerini oluşturmaktadırlar [55].

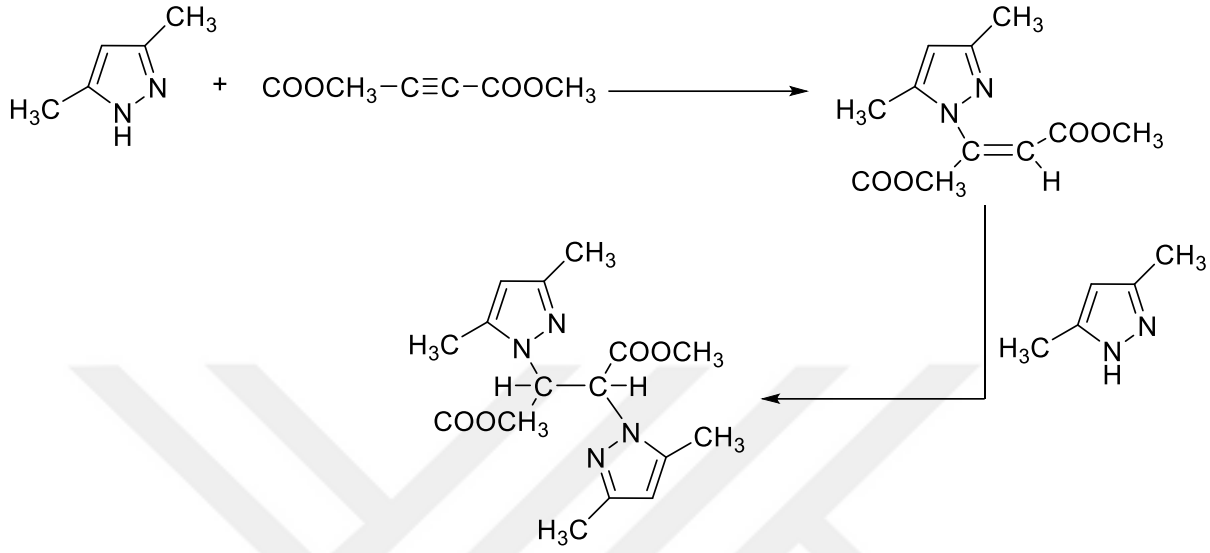


Şekil 2.21: Diazoalkanların siklokatılma reaksiyonları ile pirazol sentezi.

2.2.4. Pirazollerin Kimyasal Reaksiyonları

2.2.4.1. Konjuge Katılma Reaksiyonu

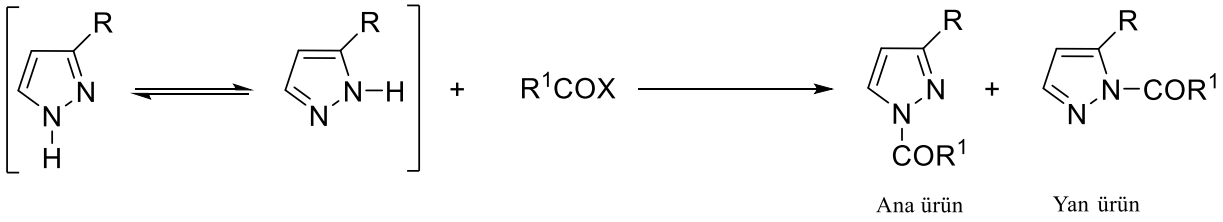
N-Sübstitüe pirazoller, alken ve alkinler ile Michael katılma reaksiyonu vermektedirler.



Şekil 2.22: N-Sübstitüe pirazollerin, alkinler ile Michael katılma reaksiyonu.

2.2.4.2. N-Açilasyon Reaksiyonu

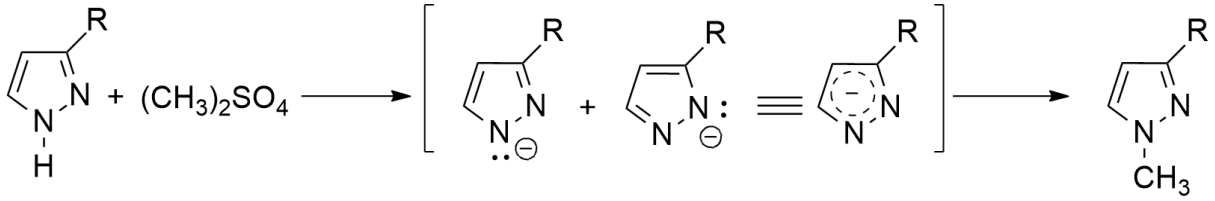
Asimetrik pirazollerde her iki azot atomunda da açilasyon reaksiyonu gerçekleşmekte ve sterik engeli az olan azotun N-açilasyon ürünü elde edilmektedir. [56].



Şekil 2.23: Pirazollerin N-açilasyon reaksiyonu.

2.2.4.3. N-Alkilasyon Reaksiyonu

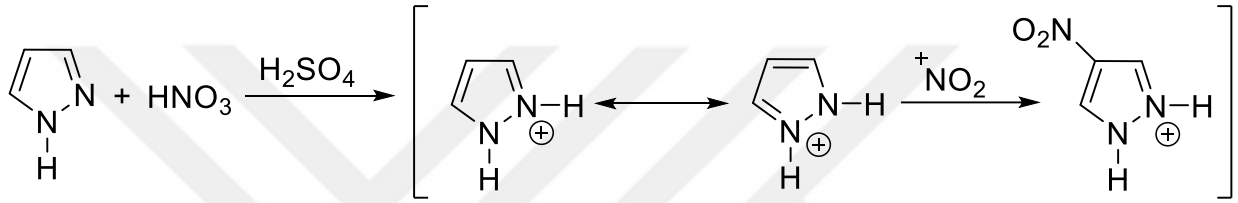
Asimetrik pirazollerde, alkilleme deneysel koşullar ve alkil grubunun katılma konumuna bağlıdır. N-alkilasyon reaksiyonu daha az engelli konumda meydana gelmektedir N-alkil pirazoller, DMSO ya da CH_3I ile alkillenerek elde edilmektedirler. [56].



Şekil 2.24: Pirazollerin N-alkilasyon reaksiyonu.

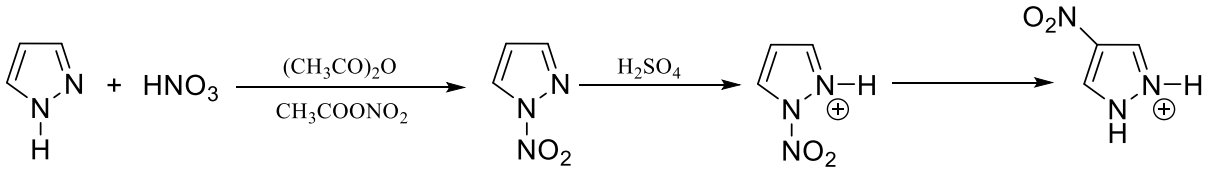
2.2.4.4. Nitrolama Reaksiyonu

Pirazoller, H_2SO_4 ve derişik HNO_3 varlığında C-4 konumundan nitrolanma reaksiyonu vermektedir.



Şekil 2.25: Pirazollerin nitrolama reaksiyonu.

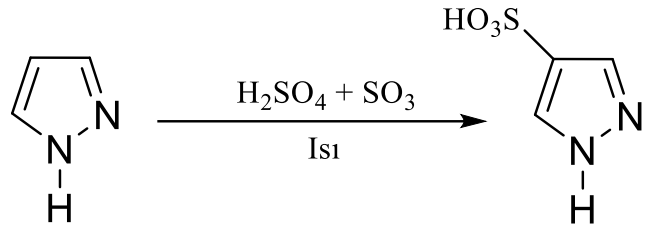
Pirazollerin asetik anhidrit içerisindeki derişik HNO_3 ile nitrolanmasından 1-nitropirazol bileşiği sentezlenmektedir. 1-Nitropirazolün derişik sülfirik asit ile muamele edilmesiyle 4-nitropirazol oluşmaktadır. 1-Nitropirazol bileşiği aromatik hidrokarbonlar için etkili bir nitrolama reaktifidir ve bu yüzden reaksiyon nitro grubunun bir katyon ile transferi sayesinde gerçekleşmektedir [56].



Şekil 2.26: Pirazollerin asetik anhidrit ve derişik nitrik asit ile nitrolama reaksiyonu.

2.2.4.5. Sülfolama Reaksiyonu

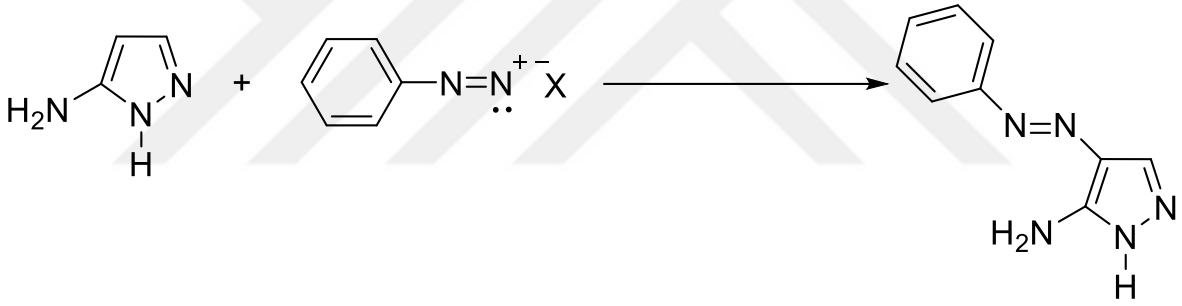
Pirazollerin sülfolama reaksiyonu, sülfirik asit ve kuvvetli reaksiyon şartlarında 4 numaralı karbon üzerin gerçekleşmektedir [56].



Şekil 2.27: Pirazollerin sülfolama reaksiyonu.

2.2.4.6. Diazo Kenetleme Reaksiyonu

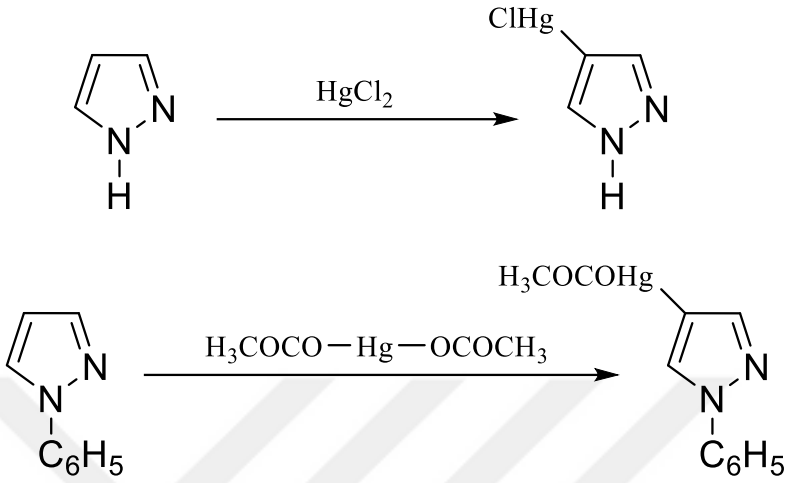
Halkada 3 veya 5 konumunda aktive edici gruplar içeren pirazoller, 4 konumundan diazo kenetleme reaksiyonu vermektedirler [56].



Şekil 2.28: Pirazollerin diazo kenetleme reaksiyonu.

2.2.4.7. Merkürasyon Reaksiyonu

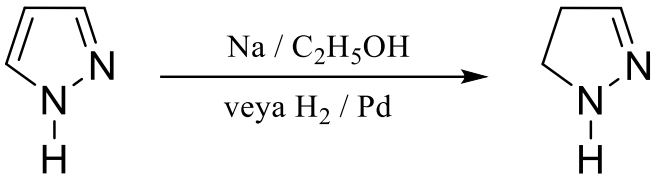
Civa asetat ya da civa (II) klorür ile 1-fenilpirazolün reaksiyonu sonucu 4 konumundan merkürasyon gerçekleşmektedir [56].



Şekil 2.29: Pirazollerin merkürasyon reaksiyonu.

2.2.4.8. İndirgenme Reaksiyonu

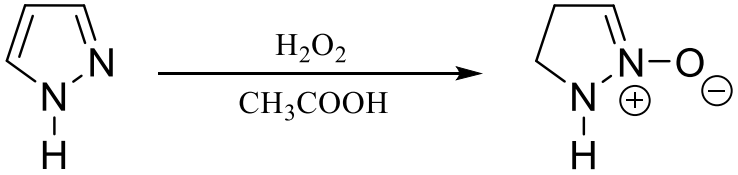
Pirazollerin alkol ve sodyum ya da paladyum varlığında katalitik hidrojenlenmesi sonucu 2-pirazolinler oluşmaktadır [56].



Şekil 2.30: Pirazollerin indirgenme reaksiyonu.

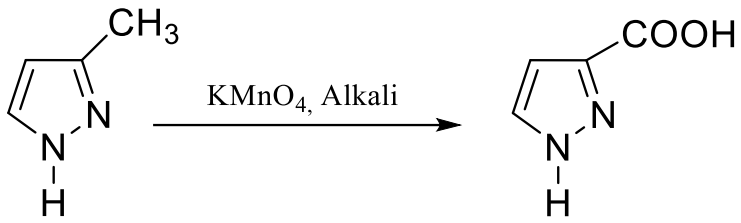
2.2.4.9. Yükseltgenme Reaksiyonu

Pirazoller peroksitler ile 2-oksit-pirazol oluşturmaktadır ve yükseltgenmeye karşı dayanıklıdırlar.



Şekil 2.31: Pirazollerin peroksitlerle yükseltgenme reaksiyonu.

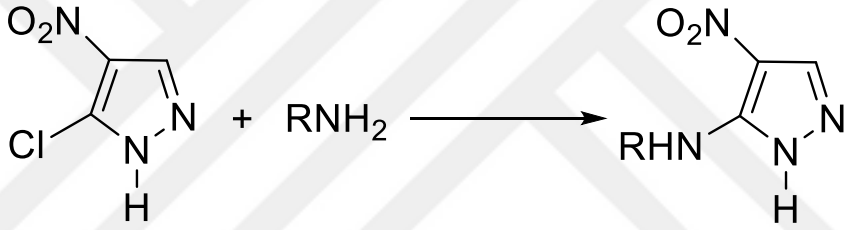
Alkil sübstitüe pirazollerin bazik $KMnO_4$ ile reaksiyonu sonucunda alkil yan zincirin karboksilik asite yükseltgenmesi gerçekleşmektedir [56].



Şekil 2.32: Alkil sübstitüe pirazollerin potasyum permanganat ile yükseltgenme reaksiyonu.

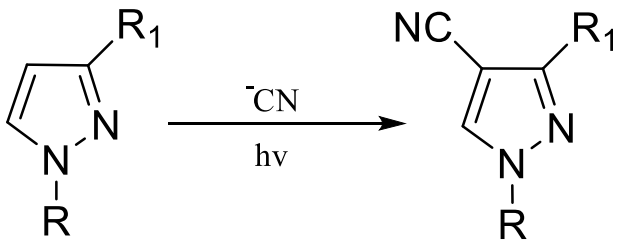
2.2.4.10. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Halopirazoller, halojen atomunun alfa konumunda elektron çekici grup ihtiva etmesi durumunda nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu vermektedirler.



Şekil 2.33: Pirazollerin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu.

Pirazoller ışıklı ortamda 4 konumundan nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu vererek fotosubstitüsyona uğramaktadırlar [56].

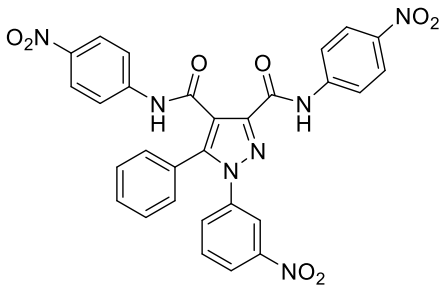
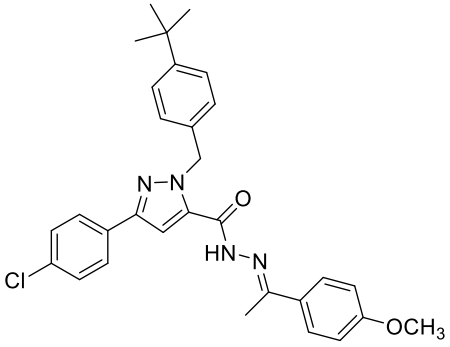
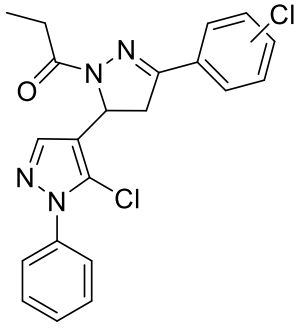


Şekil 2.34: Pirazollerin fotosübstitüsyon reaksiyonu.

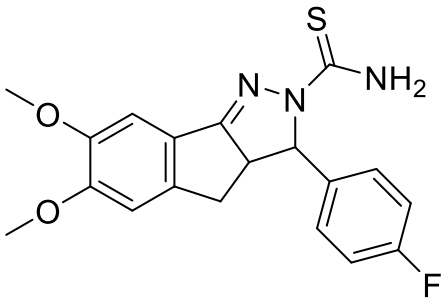
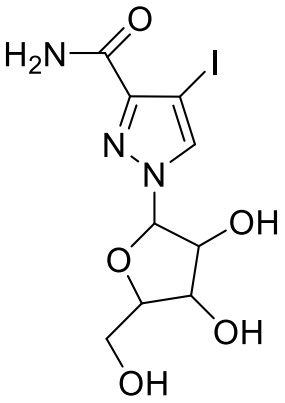
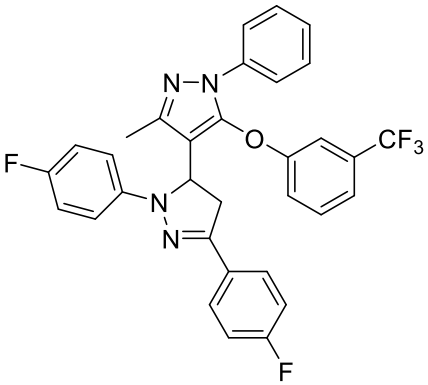
2.2.5. Pirazollerin Biyolojik Aktiviteleri

Pirazol türevleri, geniş bir biyolojik aktivite alanına sahiptirler. Anti-tüberküler, anti-AIDS, anti-sıtma, anti-mikrobiyal, antitümör, antikanser ve antifungal aktivitelerinin yanı sıra pirazol türevlerinin ayrıca potansiyel anti-hiperglisemik, anti-depresan, anti-konvülsan, anti-piretik, anti-anksiyete ve böcek öldürücü maddeler olduğu bildirilmiştir. Bipirazoller, diüretik, sitotoksik ve kardiyovasküler etkinlik göstermektedirler. İlaç endüstrisinde floxan (anti-inflamatuar), pirazomisin (antikanser), difenamizol (anti-inflamatuar) ve deramaxx (NSAID) v.b. çok ilgi görmüş türlerindendir. [57].

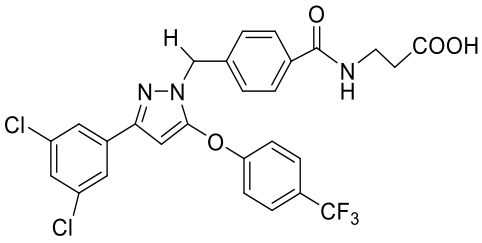
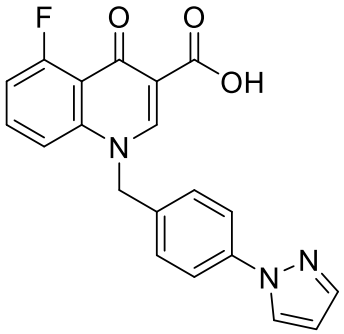
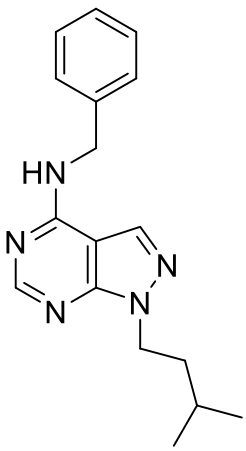
Tablo 2.5: Biyoaktif pirazollerin yapı ve aktiviteleri.

Biyoaktif Pirazoller	
	**Antifungal ve Antibakteriyel** Candida parapsilosis, Candida tropicalis ve Candida glabrata suşları üzerinde inhibitör etki gösteren 1-(3-nitrofenil)-N3,N4-bis(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksamid [58].
	**Antikanser** A549 akciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleyen (E)-1-(4 (tert-butil)benzil)-3-(4-klorofenil)-N'-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-1H-pirazol-5-karbohidrazid [59].
	**Antienflamatuar ve Antianaljezik aktivite** Antienflamatuar ve antinaljezik aktivite etki gösteren 1-(5'-kloro-1',5-difenil-3,4-dihidro-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-2-il)propan-1-on [60].

Tablo 2.3 (devamı): Biyoaktif pirazollerin yapı ve aktiviteleri.

Biyoaktif Pirazoller	
	**Antitüberküloz** Mycobacterium tuberculosis H37Rv ve INH dirençli M. tuberculosis'e karşı yüksek inhibitör aktiviteler gösteren 3-(4-florofenil)-6,7-dimetoksi-3a,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-2(3H)-karbotioamid [61].
	**Antiviral** Akut enfekte C8166 hücrelerinde HIV-1 çoğalmasını inhibe etki gösteren 1-(3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-iyodo-1H-pirazol-3-karboksamid [62].
	**Antimalarial** Plasmodium falciparum'a karşı antimalaryal aktivite gösteren 2,5-bis(4-florofenil)-3'-metil-1'-fenil-5'-(3(triflorometil) fenoksi)-3,4-dihidro-1'H,2H-3,4'- bipirazol [63].

Tablo 2.3 (devamı): Biyoaktif pirazollerin yapı ve aktiviteleri.

Biyoaktif Pirazoller	
	**Antidiyabetik** Glukagon reseptör antagonisti etki gösteren 3-(4-((3-(3,5-diklorofenil)-5-(4-(triflorometil)fenoksi)-1H-pirazol-1 il) metil) benzamido)propanoik asit [64].
	**Antialzheimer** Serbest fraksiyonda ve CNS (merkezi sinir sistemi) maruziyetinde aktivite gösteren 1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzil)-5-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit [65].
	**Antiparkinson** Metabotropik glutamat reseptör alt tipi 4 (mGluR4) pozitif allosterik modülatör etki gösteren N-benzil-1-izopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amin [66].

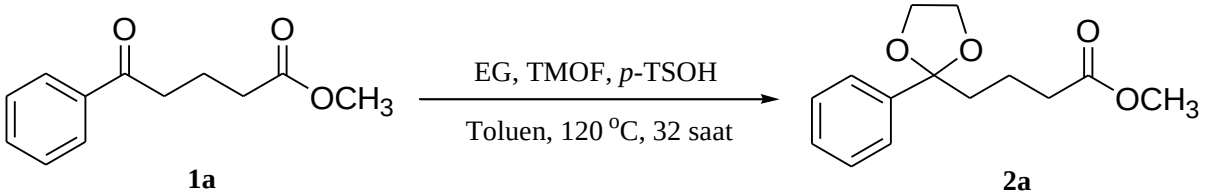
2.3. ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN SENTEZ YÖNTEMİ

Bu tez çalışmasında, katalizör, çözücü, sıcaklık ve süre gibi parametreler değiştirilerek belirlenen optimum reaksiyon şartlarında farklı sübstitüe yeni δ-keto pirazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Pirazol sentez çalışmalarına başlamadan önce, başlangıç maddesi olarak seçilen aromatik ve hetereo aromatik yapıdaki δ-keto metil esterler Friedel Crafts açilleme reaksiyonuyla sentezlenmiş, kolon kromotografisi ile saflaştırılmışlardır. Hedef δ-keto pirazol moleküllerinin sentez çalışması 5 aşamadan oluşmaktadır.

İlk aşamada, başlangıç maddesi olarak seçilen farklı yapıda δ-keto esterler, etilen glikol (EG), trietilortoformat (TMOF) ve *p*-toluensülfonik asit monohidrat (*p*-TsOH) varlığında δ-ketal esterlere dönüştürülmüştür (**2a-e**) [67-68]. Ketalizasyon işlemi ile keto grubunun korunarak hidrazin hidrat ile reaksiyonunda yan ürün oluşumunu önlemek ve reaksiyon verimini artırmak amaçlanmıştır. Bu aşamada optimum reaksiyon koşullarını belirlemek için model substrat olarak δ-keto metil ester **1a** seçilmiş ve reaktif mol oranları değiştirilerek birçok deneme yapılmıştır. En yüksek verim, 3:3:0.01 (%96) EG/TMOF/*p*-TsOH mol oranlarında elde edilmiştir. Sentezlenen δ-Ketal esterlerin reaksiyon koşul denemeleri Tablo 2.4'de, yapıları Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.6: δ-Ketal esterlerin reaksiyon koşul denemeleri.

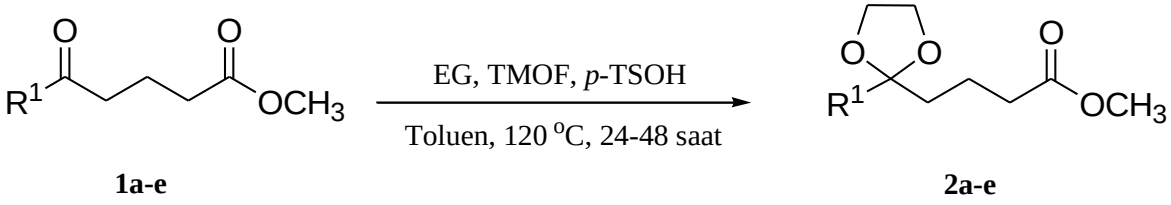


1a **2a**

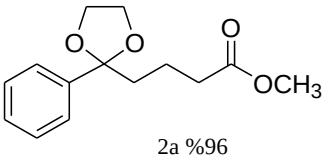
	EG (mmol)	TMOF (mmol)	p-TSOH (mmol)	Çözücü	T(ºC)	Süre (saat)	Verim (%)
1	1.1	0	0.05	Toluen	Reflüks	32 h	25
2	3	3	0.01	Toluen	Reflüks	32 h	95
3	5	3	0.01	Toluen	Reflüks	32 h	75
4	5	3	0.1	Toluen	Reflüks	32 h	82

*Model substrat olarak seçilen **1a**, 1 mmol oranında kullanılmıştır.

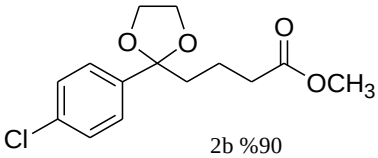
Tablo 2.7: Sentezlenen δ-Ketal esterler.



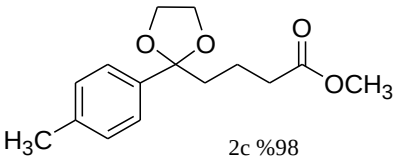
1a-e **2a-e**



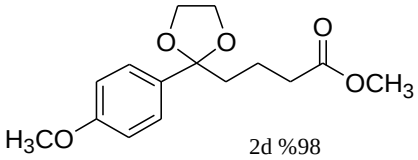
2a %96



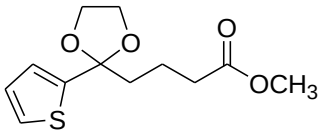
2b %90



2c %98



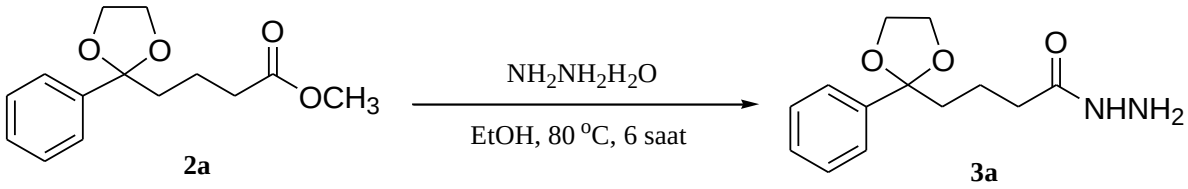
2d %98



2e %92

İkinci aşamada δ-Ketal esterler, hidrazin monohidrat ile reaksiyona sokularak δ-ketal hidrazidlere dönüştürülmüştür (**3a-e**) [69-70]. En yüksek reaksiyon verimini belirlemek için model substrat olarak **2a** kullanılmıştır. Farklı mol oranlarında hidrazin monohidrat ile reaksiyon denemeleri sonucunda **2a** / hidrazin hidrat 1:4 ve 1:12 mol oranı kullanıldığında sırasıyla %30 ve %98 verim elde edilmiştir. Belirlenen reaksiyon koşullarına göre δ-ketal hidrazidler %95-98 verimle sentezlenmiş olup reaksiyon koşulları Tablo 2.6'da, yapıları Tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.8: Sentezlenen δ-Ketal hidrazidlerin reaksiyon koşul denemeleri.

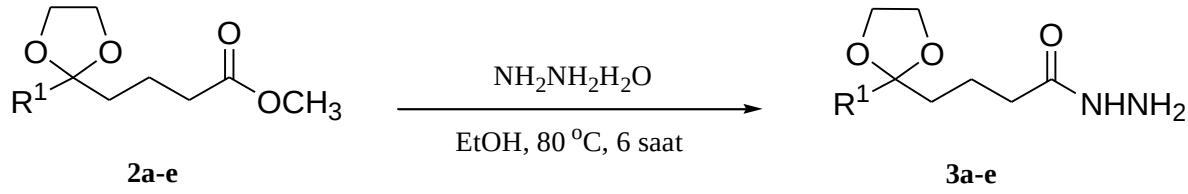


2a **3a**

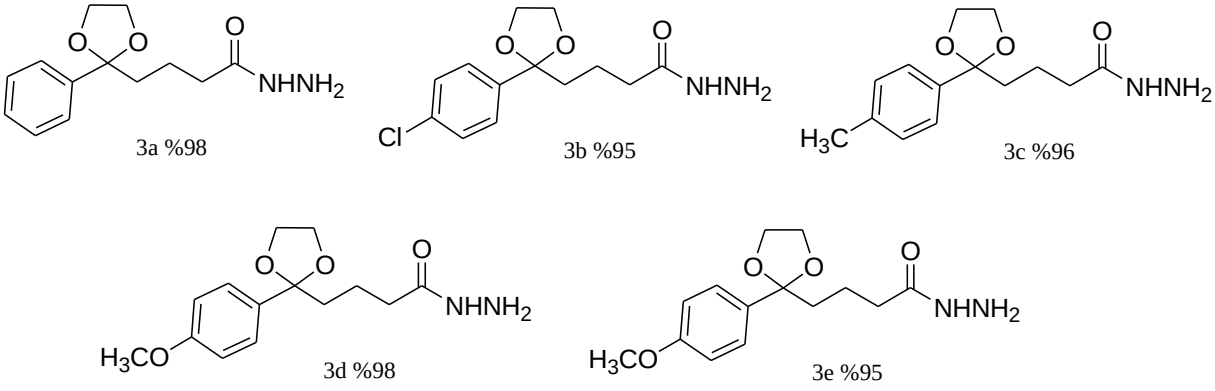
	Hidrazin Monohidrat (mmol)	Çözücü	T(ºC)	Süre (saat)	Verim (%)
1	4	EtOH	Reflüks	6	30
2	12	EtOH	Reflüks	6	92

*Model substrat olarak seçilen **2a**, 1 mmol oranında kullanılmıştır.

Tablo 2.9: Sentezlenen δ-Ketal hidrazidler.

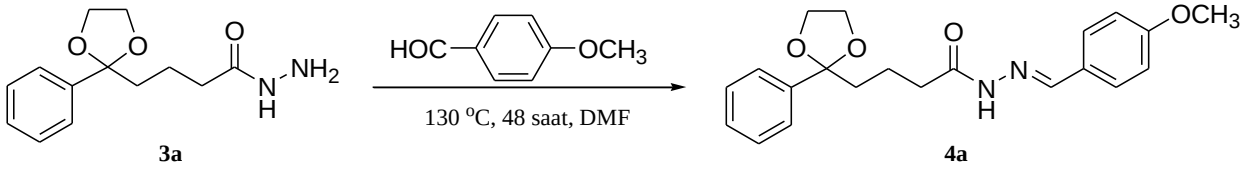


2a-e **3a-e**



Üçüncü sentez aşamasında δ-ketal hidrazidler, aromatik, heteroaromatik ve alifatik aldehit olarak seçilen *p*-anisaldehit, furfural ve izovaleraldehit ile ayrı ayrı reaksiyona sokularak δ-ketal hidrazid/aldehit 1:2 mol oranda, 100-140°C sıcaklıkta ve 9-48 saat sürede δ-ketal hidrazid-hidrazon molekülleri %51-95 verimle sentezlenmiş, kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır (**4a-e**; **5a-e**; **6a-e**) [71-73]. Sentezlenen δ-ketal hidrazid-hidrazonların koşul denemeleri Tablo 2.8'de, yapıları Tablo 2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.10: Sentezlenen δ-Ketal hidrazid-hidrazonların reaksiyon koşul denemeleri.

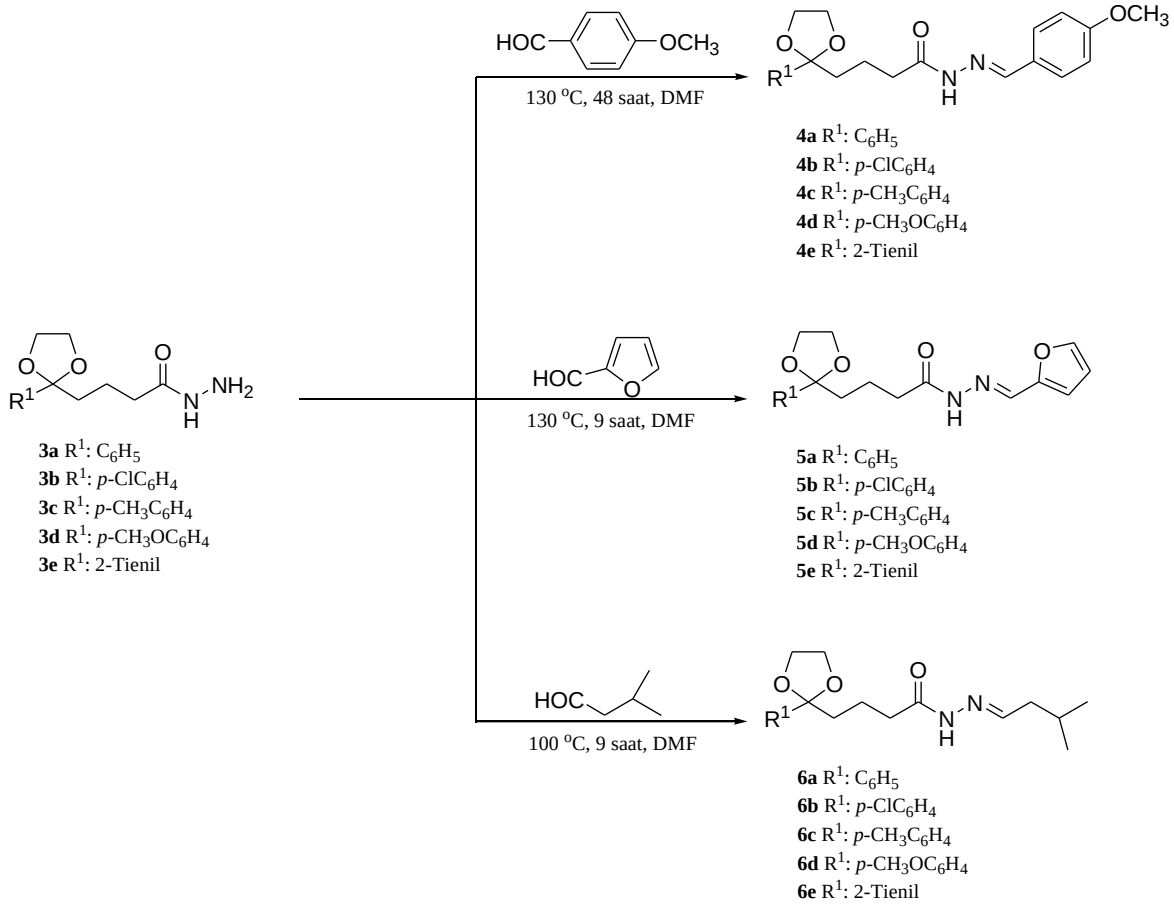


3a **4a**

	p-Anisaldehit (mmol)	Çözücü	T(°C)	Süre (saat)	Verim (%)
1	1.1	DMF	Reflüks	48	34
2	2	DMF	Reflüks	48	87

*Model substrat olarak seçilen **3a**, 1 mmol oranında kullanılmıştır.

Tablo 2.11: Sentezlenen δ-Ketal hidrazid-hidrazonlar.



3a R^1: C_6H_5
3b R^1: *p*-ClC_6H_4
3c R^1: *p*-$CH_3C_6H_4$
3d R^1: *p*-$CH_3OC_6H_4$
3e R^1: 2-Tienil

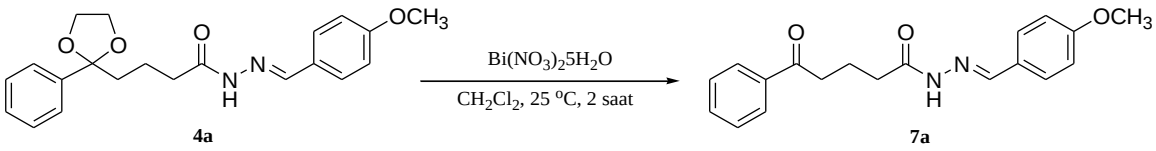
4a R^1: C_6H_5
4b R^1: *p*-ClC_6H_4
4c R^1: *p*-$CH_3C_6H_4$
4d R^1: *p*-$CH_3OC_6H_4$
4e R^1: 2-Tienil

5a R^1: C_6H_5
5b R^1: *p*-ClC_6H_4
5c R^1: *p*-$CH_3C_6H_4$
5d R^1: *p*-$CH_3OC_6H_4$
5e R^1: 2-Tienil

6a R^1: C_6H_5
6b R^1: *p*-ClC_6H_4
6c R^1: *p*-$CH_3C_6H_4$
6d R^1: *p*-$CH_3OC_6H_4$
6e R^1: 2-Tienil

Bir sonraki aşama, δ-ketal hidrazid-hidrazonların koruma gruplarının kaldırılması sonucu δ-keto hidrazid-hidrazonların (**7a-e**; **8a-e**; **9a-e**) sentezini içermektedir. Bu aşamada farklı asit katalizörleri ve çözücüler kullanılarak, en yüksek verimi elde etmek için reaksiyon koşulları tespit edilmiştir. Yüksek asidik özellikteki katalizörler varlığında yan ürün oluşumu görüldüğünden düşük verim elde edilmiştir. Bu nedenle, katalizör olarak ılıman lewis asidi olan $Bi(NO_3)_25H_2O$ seçilmiş ve δ-keto hidrazid-hidrazon türevleri %95-98 yüksek verimle edilmiştir [67,74-75]. Sonuçta, toplam 15 adet yeni δ-keto hidrazid-hidrazon türevi bileşik sentezlenmiş olup reaksiyon koşul denemeleri Tablo 2.10'da verilmiştir. Yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır (Tablo 2.11). Anti-kanser aktivite ve moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır.

Tablo 2.12: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların reaksiyon koşul denemeleri.

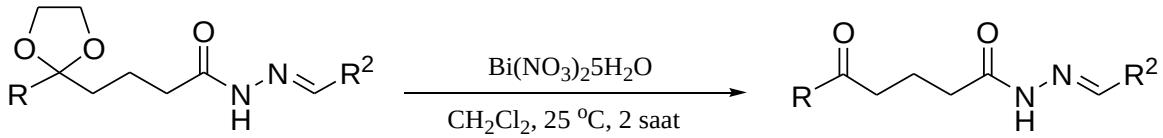


4a **7a**

	Katalizör	*Molar Oran (mmol)*	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)	*Yan Ürün (%)*
1	*p*-TsOH	1	Aseton: Su	25 °C	40 dk	45	38
2	*p*-TsOH	0.5	Aseton: Su	25 °C	40 dk	49	35
3	1 N HCl		THF	25 °C	3 saat	0	0
4	$Bi(NO_3)_25H_2O$	0.25	CH_2Cl_2	25 °C	2 saat	98	0

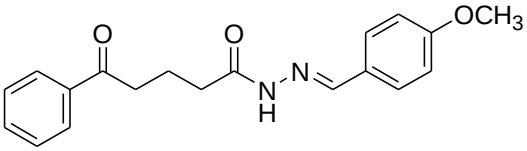
*Model substrat olarak seçilen **4a**, 1 mmol oranında kullanılmıştır.

Tablo 2.13: Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonlar.

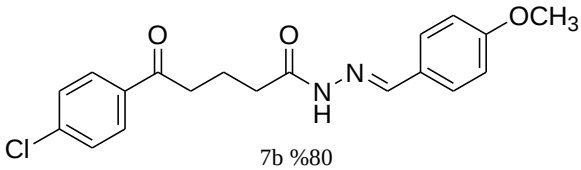


4a-e, 5a-e, 6a-e

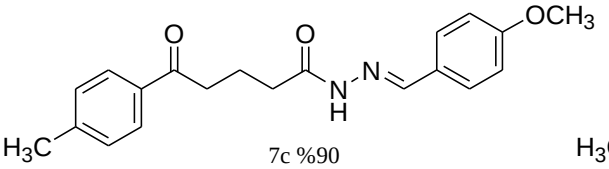
7a-e, 8a-e, 9a-e



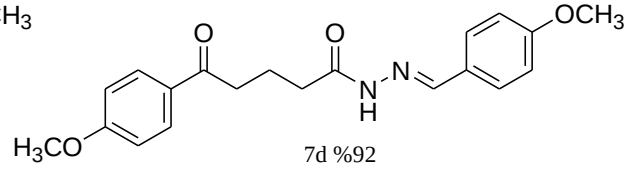
7a %88



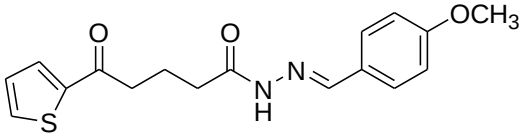
7b %80



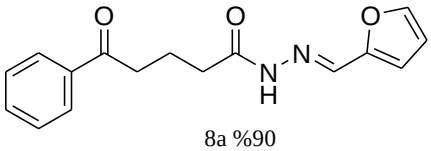
7c %90



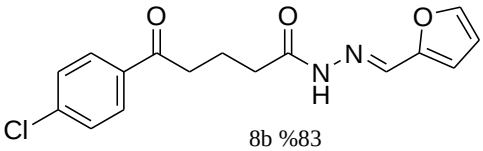
7d %92



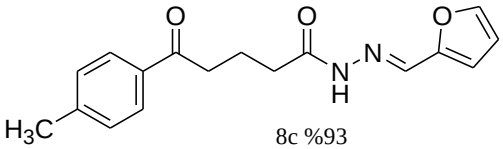
7e %92



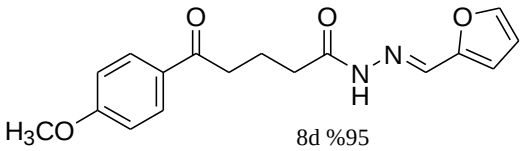
8a %90



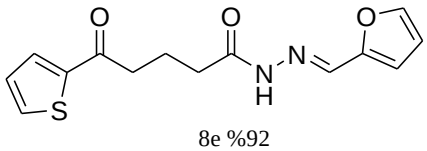
8b %83



8c %93

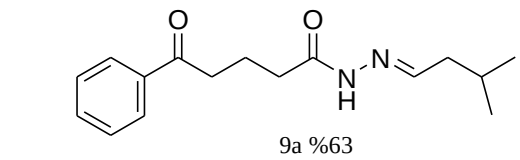


8d %95

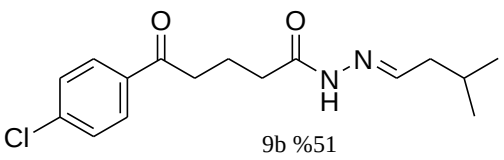


8e %92

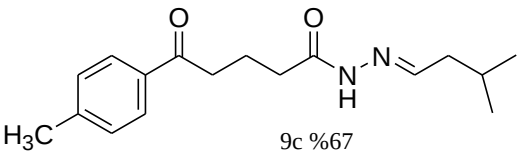
Tablo 2.11 (devamı): Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonlar.



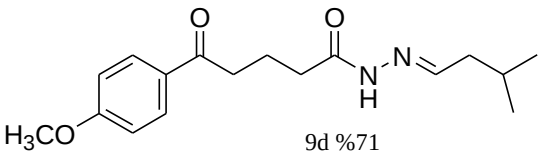
9a %63



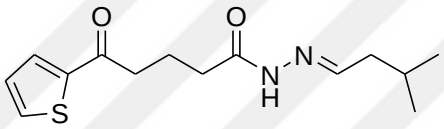
9b %51



9c %67



9d %71



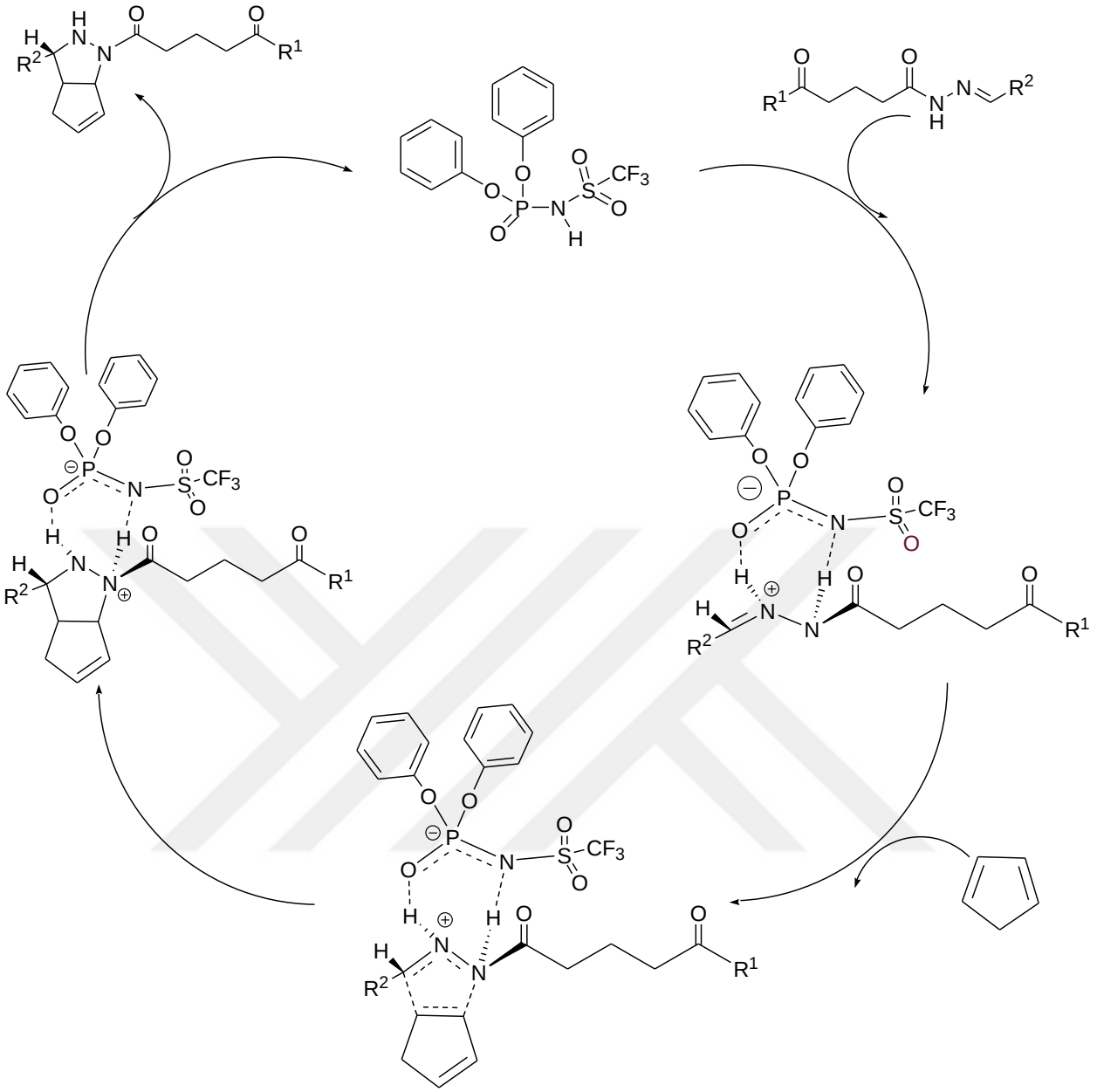
9e %69

Sentez aşamasının son basamağında, metal içermeyen Bronsted asit olarak seçilen N-triflilfosforamid [NTPA] organokatalizör varlığında bazı yeni δ-keto pirazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Hidrazonlar ve alkenler arasındaki Brønsted asit katalizli [3+2] siklokatılmalar pirazol sentezinde önemli bir yaklaşımı teşkil etmektedir. Siklokatılmalarda Brønsted asidinin asitliği, katalitik etkinlik için oldukça önemlidir. Daha az asidik fosforik asitler etkisizdir, yüksek asidik kiral N-triflilfosforamidler ise yüksek verim ve enantioselektif siklokatılmalara olanak sağlamaktadırlar [76].

Bilimsel çalışmalarda genellikle Lewis veya inorganik Bronsted asit katalizörleri kullanılmaktadır. Diels-Alder ve [3+2] siklokatılma reaksiyonları, Nazarov siklizasyonu, asimetrik protonasyon ve Mukaiyama aldol reaksiyonları gibi asimetrik CC ve CX bağı oluşturan dönüşümler, kiral N-triflilfosforamid ile verimli bir şekilde gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Son çalışmalarda organik Brønsted asitler Lewis veya inorganik Brønsted asitlerininkine benzer veya daha yüksek reaktivitelerle tanımlanmaktadır [76].

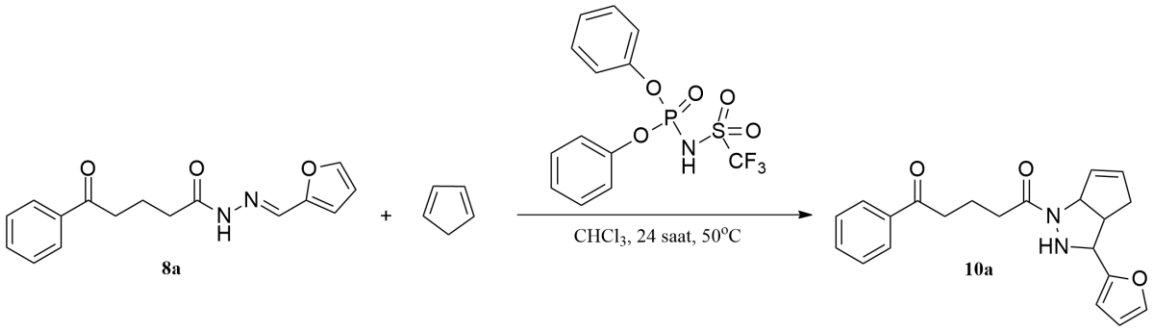
Çalışmamızda dienofil olarak sentezlenen aromatik ve heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların dien olarak seçilen siklopentadien ile sentez çalışmaları için çeşitli asit katalizörleri, farklı çözücü ve farklı sıcaklık ortamlarında denenmiş en yüksek verimin elde edildiği reaksiyon şartları tespit edilmiştir. En yüksek verim 50^{o}C sıcaklıkta katalizör olarak N-triflilfosforamid [NTPA], çözücü olarak da kloroform kullanılması ile sağlanmış reaksiyon koşul denemeleri Tablo 2.13'de verilmiştir. Dienofil olarak seçilen **7a-e** bileşikleri ile yapılan denemeler sonucunda δ-keto pirazol bileşikleri elde edilememiştir. Belirlenen reaksiyon şartları ile toplam 10 adet orijinal δ-keto pirazol bileşiklerinin sentezi (**10a-e**; **11a-e**) gerçekleştirilmiştir (Tablo 2.14). Diastereomer olarak elde edilen heteroaromatik ve alifatik sübstitüe pirazol bileşikleri kolon kromotografisi ile saflaştırılarak yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC-MS spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Pirazollerin [3+2] siklokatılma reaksiyonu için ön görülen mekanizma Şekil 2.35'te verilmektedir. Mekanizmanın ilk aşaması δ-ketal hidrazid-hidrazonların N-triflilfosforamid tarafından protonlanması ile, hidrazonyum-fosforamid anyon kompleksini oluşumunu içermektedir. Bu iyon çifti kompleksi yüksek reaktiviteye sahiptir. Hidrazonyum-fosforamid anyon kompleksi ikinci aşamada siklopentadien ile [3+2] siklokatılma vererek yüksek verim ve enantiyoselektif pirazolleri oluşturmaktadır [77-79].



Şekil 2.35: δ-Keto pirazol sentezinde öngörülen mekanizma.

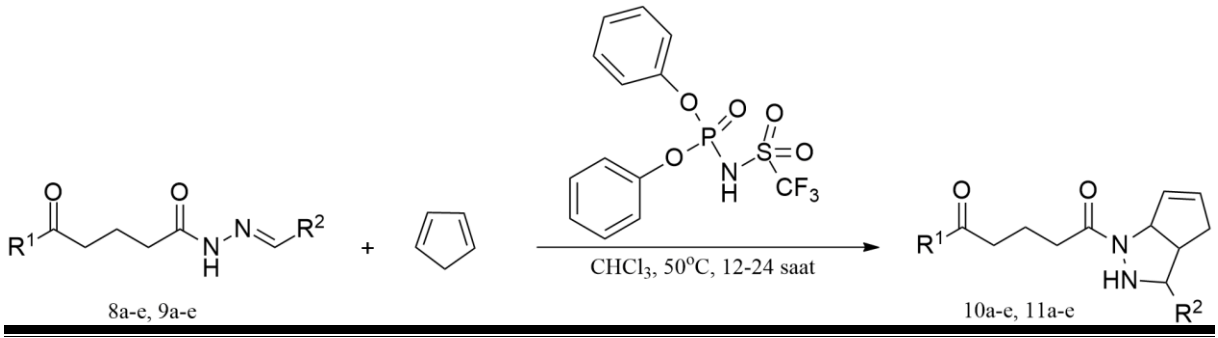
Tablo 2.14: Sentezlenen δ-Keto pirazollerin reaksiyon koşul denemeleri.

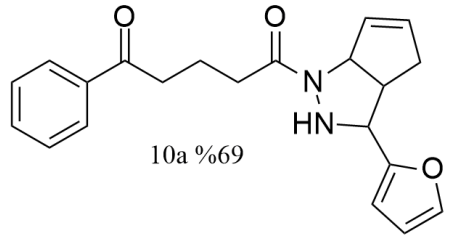


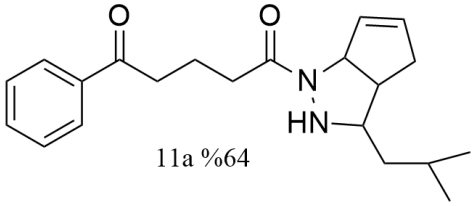
	Katalizör	*Katalizör Mol Oranı (%mol)*	Çözücü	Sıcaklık	Süre	Verim (%)
1	TFA	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	5
2	DPP	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	25
3	$Sc(OTf)_3$	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	-
4	*p*-TSA	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	-
5	$FeCl_3.6H_2O$	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	-
6	NTPA	10	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	40
7	NTPA	20	CH_2Cl_2	25 ºC	24 saat	48
8	NTPA	10	Toluen	25 ºC	24 saat	-
9	NTPA	10	Asetonitril	25 ºC	24 saat	-
10	NTPA	10	Dikloretan	25 ºC	24 saat	42
11	NTPA	10	$CHCl_3$	25 ºC	24 saat	53
12	NTPA	20	$CHCl_3$	25 ºC	24 saat	55
13	NTPA	20	$CHCl_3$	40 ºC	24 saat	66
14	NTPA	20	$CHCl_3$	50 ºC	24 saat	74
15	NTPA	20	$CHCl_3$	50 ºC	48 saat	69

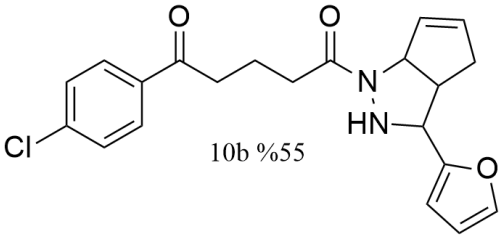
*Model substrat olarak seçilen **8a**/Siklopentadien 1:2 mmol oranında kullanılmıştır.

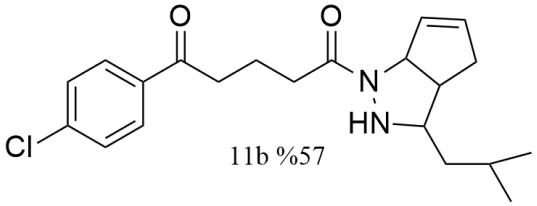
Tablo 2.15: Sentezlenen δ-Keto pirazoller.

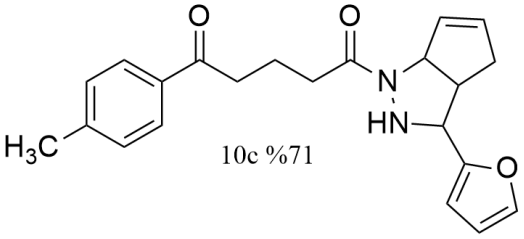


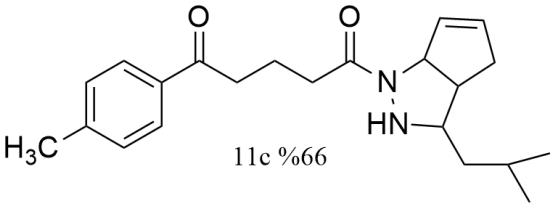

10a %69

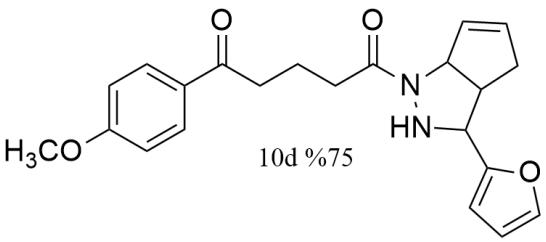

11a %64

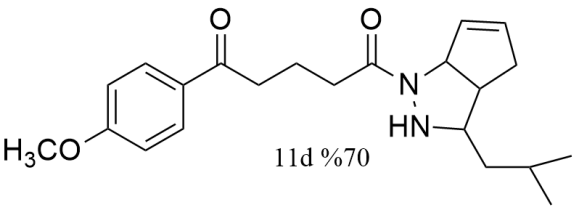

10b %55

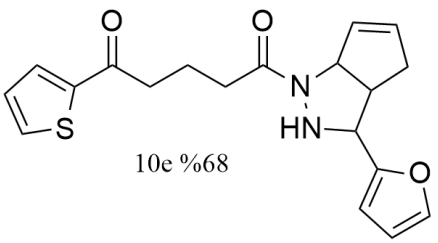

11b %57

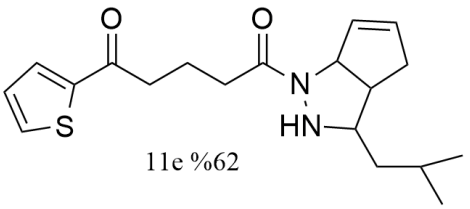

10c %71


11c %66


10d %75


11d %70


10e %68


11e %62

3. YÖNTEM

3.1. MALZEMELER

Tablo 3.16: Kullanılan kimyasal malzemeler.

Reaktif Adı	**Firma Adı**
Glutarik Asit	Across
5-Okso-5-fenil-pentanoik asit metil ester	Across
Alüminyum Klorür	Merck
Tiyonil Klorür	Merck
Kalsiyum Klorür	Merck
Toluen	Merck
Metanol	Merck
Benzen	Merck
Asetik Asit	Merck
Sülfirik Asit	Merck
Hidroklorik Asit	Merck
Etilen glikol	Merck
Trimetilortoformat	Merck
p-toluensülfonik asit	Merck
Etanol	Merck
Hidrazin Hidrat	Sigma Aldrich
Dimetilformamit	Merck
Anisaldehit	Merck
İzovaleraldehit	Merck
Furfural	Merck
Bizmut nitrat pentahidrat	Sigma Aldrich
4-Dimetilaminopiridin	Merck

Tablo 3.1 (devamı): Kullanılan kimyasal malzemeler.

Reaktif Adı	**Firma Adı**
Siklopentadien	Merck
Kloroform	Merck
Aseton	Merck
Etil asetat	Merck
Sodyum Klorür	Merck
Sodyum Hidroksit	Merck
Sodyum Bikarbonat	Merck
Furan	Merck
Kalay Klorür	Merck
Hekzan	Merck
Sodyum Sülfat	Merck
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
TLC Silika Jel 60 F254 (20x20)	Merck
PANC1 Pankreas Kanseri Hücre Hattı	ATCC
DU-145 Prostat Kanseri Hücre Hattı	ATCC
A549 Akciğer Kanseri Hücre Hattı	ATCC
MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattı	ATCC
PC-3 Prostat Kanseri Hücre Hattı	ATCC
ME-16C Sağlıklı Meme Hücre Hattı	ATCC
HDF İnsan Dermal Fibroblas Hücre Hattı	ATCC
Trypsin/EDTA	Thermo Fisher
Primosin	Thermo Fisher
Difenilfosfokloridat	Merck
Triflorometansülfonamid	Merck

Tablo 3.1 (devamı): Kullanılan kimyasal malzemeler.

Reaktif Adı	**Firma Adı**
Dulbecco'nun Modifiye Eagle Medyumu-Düşük Glikoz (DMEM-LG)	Thermo Fisher
Doksorubisin	Sigma Aldrich
MTT	Sigma Aldrich
MTS	Sigma Aldrich
DPPH	Sigma Aldrich
BHA	Merck
BHT	Merck

Tablo 3.17: Kullanılan cihazlar ve yardımcı gereçler.

Cihaz Adı	Kullanım Alanı
UV Lamba	İnce tabaka plakalarındaki spotların görünür hale getirilmesinde kullanıldı.
Heidolph Döner Buharlaştırıcı Sistemi	Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında kullanıldı.
Buchi Melting Point B-540 Erime Noktası Cihazı	Elde edilen δ-Keto hidrazid-hidrazonların erime noktalarının tayininde İstanbul Üniversitesi-Cerrahapaşa Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'ndaki bu cihaz kullanıldı.
FT-IR Spektrofotometresi, Bruker Vertex 70	Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alındı.
FT-IR Spektrofotometresi, IRTracer-100 Shimadzu A217059	Sentezlenen δ-Keto pirazollerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları İstanbul Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alındı.
Bruker 500 MHz Gemini (^{1}H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (^{13}C-NMR) spektrofotometresi	Nükleer magnetik rezonans (^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D ($CDCI_3$) ve Dimetilsülfoksit-D (DMSO) tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bahsi geçen analizler İstanbul Üniversitesi-Cerrahapaşa İleri Analizler Laboratuvarı'nda yaptırıldı.
GC-MS, Shimadzu QP2010Plus	Sentezlenen δ-Keto pirazollerin kütle (MS) spektrumları İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alındı.
LC-MS, Shimadzu 8040	Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların kütle (MS) spektrumları İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kimya Bölümü Analitik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alındı.
Merck, 60F254 Silika Jel Tabaka	İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.
Mikroplaka Okuyucu, Biotek Synergy H1	Sitotoksisite ve antioksidan aktivite absorbansları için Sankara Beyin ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi'nde bulunan bu cihaz kullanıldı.
Karbondioksit İnkübatörü, Memmert INC 108	Hücrelerin inkübasyonları için Sankara Beyin ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi'nde bulunan bu cihaz kullanıldı.
Mikroplaka Okuyucu, AAT Bioquest	Sitotoksisite çalışmalarında absorbanslar için Yeditepe Üniversitesi'nde bulunan bu cihaz kullanıldı.
Karbondioksit İnkübatörü,	Hücrelerin inkübasyonları için Yeditepe Üniversitesi'nde bulunan bu cihaz kullanıldı.

3.2. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

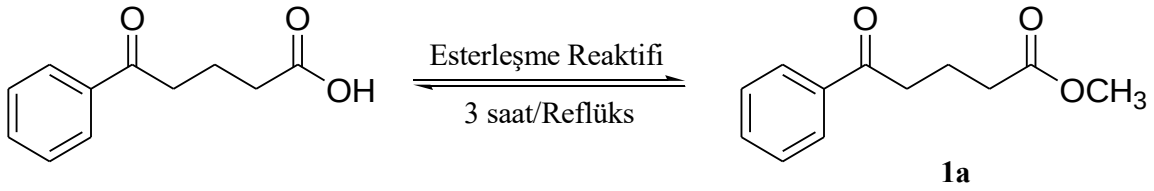
Başlangıç maddesi olarak kullanılan δ-Keto ester bileşiklerinin sentezinde ilk aşama, glutarik asitin esterleşmesi ile glutarik asit mono metil ester oluşumunu içermektedir. Bir sonraki aşamada glutarik asit mono metil ester, $SOCl_2$ ile reaksiyonundan glutarik asit mono metil mono klorür oluşmaktadır. Son aşamada, glutarik asit mono metil ester mono klorür, Friedel Crafts açilleme reaksiyonuyla $AlCl_3$ varlığında toluen, anisol ve klor benzen ile reaksiyona sokularak klor, metil ve metoksi sübstitüent içeren δ-Keto esterler (**1b-d**) elde edilmektedir. Heteroaromatik sübstitüe metil 5-(furan-2-il)-5-oksopentanoat (**1e**), kalay (IV) klorür varlığında glutarik asit mono metil mono klorürün tiyofen ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. δ-Keto esterlerden 5-okso-5-fenil pentonik asit metil ester (**1a**), piyasadan satın alınan 5-okso-5-fenil pentonik asitin esterleşme reaktifi ile esterleşmesi sonucu elde edilmiştir.

3.2.1. 5-Okso-5-fenil-pentanoik asit metil esterin Esterleşme Reaktifi İle Sentezi

- 1 g 5-Okso-5-fenil pentanoik asit
- 60 mL Esterleşme reaktifi (1 hacim benzen + 3 hacim mutlak metanol + 2 mL der. H_2SO_4)

Yukarıda miktarları verilen maddeler 500 mL'lik yuvarlak dipli balona konur ve $CaCl_2$ tüpü takılmış geri soğutucu altında 3 saat reflüks edilir. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına 100 mL destile su eklenerek eter ile (3 kez) ekstrakte edilir. Organik faz nötralleşene kadar destile su ile (3-4 kez) yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur, çözücü evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yönteme göre 5-okso-5-fenil pentanoik asit metil ester (**1e**), saf ürün üzerinden %100 verimle elde edilmiştir.



5-Okso-5-fenil pentanoik asit

1a

Şekil 3.1: 5-Okso-5-fenil-pentanoik asit metil esterin esterleşme reaktifi ile sentez reaksiyonu.

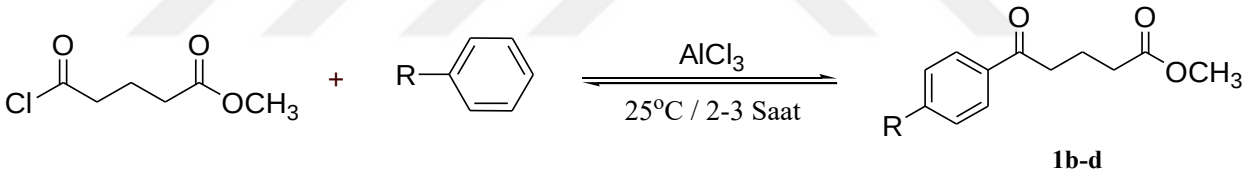
3.2.2. δ-Keto Esterlerin Friedel Crafts Açilleme Reaksiyonu İle Sentezi

3.2.2.1. Aromatik δ-Keto Esterlerin Sentezi [80]

- 0,024 mol $AlCl_3$
- 0,012 mol Glutarik asit mono metil ester mono klorür
- 0,047 mol Sübstitüe benzen (Klorbenzen, anisol, toluen)

$CaCl_2$ tüpü takılı geri soğutucu ve damlatma hunisi bağlı iki boyunlu yuvarlak dipli bir balona $AlCl_3$ konur. Asit klorür damlatma hunisinden yavaş bir şekilde ilave edilir. Bu sırada balon buz banyosuyla 0 ^oC'ye kadar soğutulur. Daha sonra klorbenzen, anisol veya toluen yavaş bir şekilde ilave edilir. Tüm bu işlemler sonrası reaksiyon oda sıcaklığında 2-3 saat karıştırılır. Tamamlanan reaksiyona 15 mL 1N HCl ilave edilir. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldıktan sonra etil asetat ile (2 kez) ekstrakte edilir. Organik faz, nötral olana kadar destile su ile yıkanır daha sonra Na_2SO_4 ile kurutulur, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılır.

Friedel Crafts açilleme yöntemine göre elde edilen keto ester bileşikleri kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırma işleminde dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,200 mm), yürütücü faz olarak da Hekzan-Etil asetat (7:3) kullanılmıştır. δ-Keto esterler bu yöntemle saf ürün üzerinden ortalama %70-80 verimle elde edilmiştir.



Glutarik asit
mono metil ester mono klorür

1b-d

R: Cl(**b**), CH_3(**c**), OCH_3(**d**)

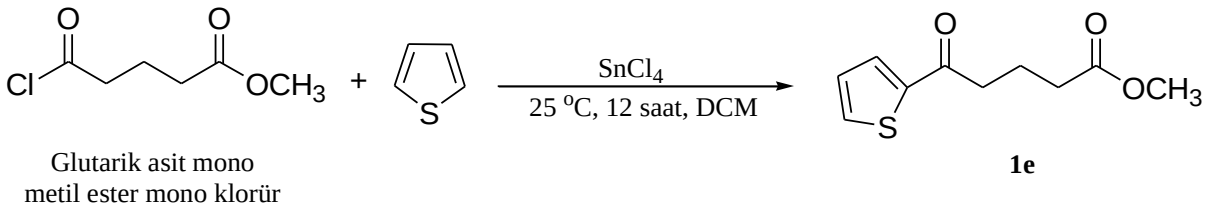
Şekil 3.2: Aromatik δ-Keto esterlerin sentez reaksiyonu.

3.2.2.2. Heteroaromatik δ-Keto Ester Sentezi [81]

- 7 mmol Glutarik asit mono metil ester mono klorür
- 7 mmol Tiyofen
- 7.7 mmol $SnCl_4$
- 40 mL Diklormetan

İki boyunlu yuvarlak dipli şilifli bir balona kalay (IV) klorür 'ün 20 mL kuru diklormetan içerisindeki çözeltisi eklenir. Balona $CaCl_2$ tüpü takılı geri soğutucu ve damlatma hunisi bağlanır. Asit klorür ve tiyofenin 20 mL kuru diklormetan içerisindeki çözeltisi damlatma hunisinden yavaş yavaş ilave edilir. Bu sırada balon buz banyosuyla 0 ^oC'ye kadar soğutulur. Reaksiyon 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Tamamlanan reaksiyona 100 mL konsantre HCl ile asitlendirilmiş buzlu-su eklenir ve 0 ^oC'de 1 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı diklormetan ile (3 kez) ekstrakte edilir, organik faz sırasıyla %20 NaOH (3 kez) ve destile su (2 kez) ile yıkanır. Na_2SO_4 ile kurutulur, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılır.

Friedel Crafts açilleme yöntemine göre elde edilen keto ester bileşiği kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırma işleminde dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,200 mm), yürütücü faz olarak da Hekzan-Etil asetat (7:3) kullanılmıştır. δ-Heteroaromatik keto ester bu yöntemle saf ürün üzerinden ortalama %70-88 verimle elde edilmiştir.



Glutarik asit mono metil ester mono klorür

1e

Şekil 3.3: Heteroaromatik δ-Keto esterler sentez reaksiyonu.

3.2.3. δ-Keto Esterlerin Sentezi İçin Gerekli Başlangıç Maddelerin Sentezi

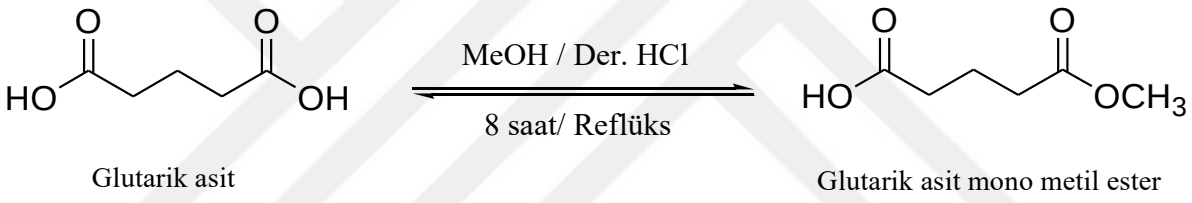
3.2.3.1. Glutarik Asit Mono Metil Esterin Hazırlanması [82]

- 1 mol Glutarik Asit
- 40 mL Mutlak metanol
- 12,5 mL Derişik HCl

Yukarıda miktarları verilen maddeler 500 mL'lik yuvarlak dipli balona konulur ve $CaCl_2$ tüpü takılmış geri soğutucu altında 8 saat reflüks edilir. Reaksiyon sonunda ortamda bulunan metanol ve reaksiyon sonucu oluşan su destilasyonla uzaklaştırılır.

Destilasyon sonucu reaksiyona girmemiş glutarik asit, reaksiyon yan ürün olan glutarik asit dimetil ester ve glutarik asit franksiyonlu vakum destilasyonuyla saflaştırılır.

Bu yöntemle glutarik asit mono metil ester saf ürün üzerinden %40 verimle elde edilmiştir.



Glutarik asit — Glutarik asit mono metil ester

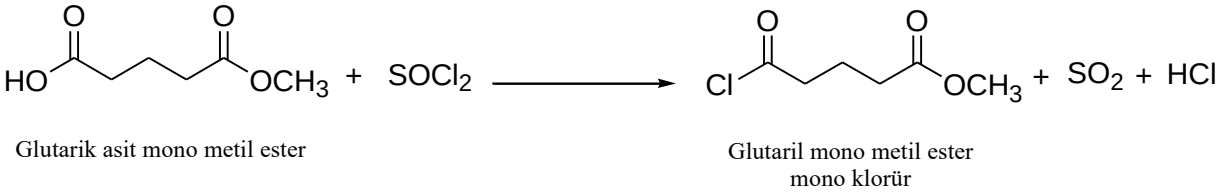
Şekil 3.4: Glutarik asit mono metil esterin sentez reaksiyonu.

3.2.3.2. Glutarik Asit Mono Metil Ester Mono Klorürlerin Hazırlanması [82]

- 1 mol Süksinik asit mono metil ester veya glutarik asit mono metil ester
- 1,2 mol Tiyonil klorür

Claisen balonuna $CaCl_2$ tüpü takılmış geri soğutucu yerleştirilir. Balona mono metil ester alınır ve üzerine yavaş yavaş $SOCl_2$ ilave edilir. Karışım 40ºC'de su banyosunda 1 saat ısıtılır ve 1 gece bekletilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra geri soğutucu çıkarılır ve balona adaptör takılarak tiyonil klorürün fazlası su trombu yardımıyla uzaklaştırılır. Geri kalan kısım vakum destilasyonuyla saflaştırılır.

Bu yönteme göre elde edilen mono metil ester mono klorürler % 90-95 verimle elde edilmiştir.



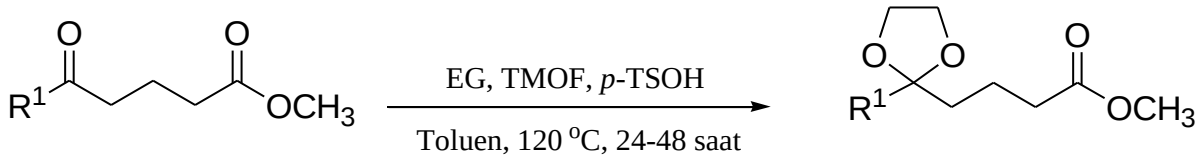
Şekil 3.5: Glutarik mono metil mono klorür sentez reaksiyonu.

3.3. δ-KETAL ESTERLERİN SENTEZİ [67-68]

- 1 mmol δ-Keto Ester
- 3 mmol Etilen glikol
- 3 mmol Trimetilortoformat
- 0.01 mmol *p*-Toluensülfonik asit
- 5 mL Toluen

Tek boyunlu yuvarlak dipli balona δ-keto ester, etilen glikol, trimetilortoformat ve *p*-toluensülfonik asit toluen içerisinde çözünmesi sağlanır. Geri soğutucu altında 24-48 saat reflüks edilir. Tamamlanan reaksiyona doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi eklenerek petrol eter ile 2 kez ekstrakte edilir. Organik faz doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü evaporatörle uçurulur.

Belirlenen reaksiyon koşullarına göre δ-Ketal esterler (**2a-e**) %90-98 verimle sentezlenmişlerdir (Tablo 2.5).



1a-e **2a-e**

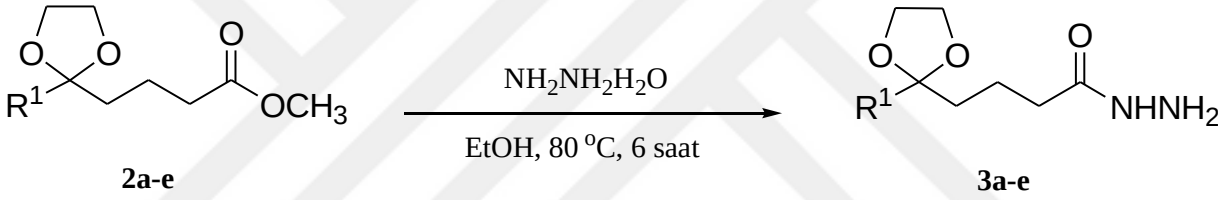
Şekil 3.6: δ-Ketal esterlerin genel sentez reaksiyonu.

3.4. δ-KETAL HİDRAZİDLERİN SENTEZİ [69-70]

- 1 mmol δ-Ketal Ester
- 12 mmol Hidrazin Hidrat
- 15 mL Etanol

Tek boyunlu yuvarlak dipli balona δ-Ketal Ester ve hidrazin hidrat EtOH içerisinde çözünür. Geri soğutucu altında 6 saat reflüks edilir. Reaksiyon takibi TLC ile kontrol edilir (yürütücü faz: hekzan:etil asetat 1:1). Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü evaporatörde uçurulur ve etil asetat ile 2 kez ekstrakte edilir. Organik faz 2 kez destile su ile yıkanır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uçurulur.

Belirlenen reaksiyon koşullarına göre δ-ketal hidrazidler %95-98 verimle sentezlenmiş olup yapıları Tablo 2.7'de verilmiştir



2a-e **3a-e**

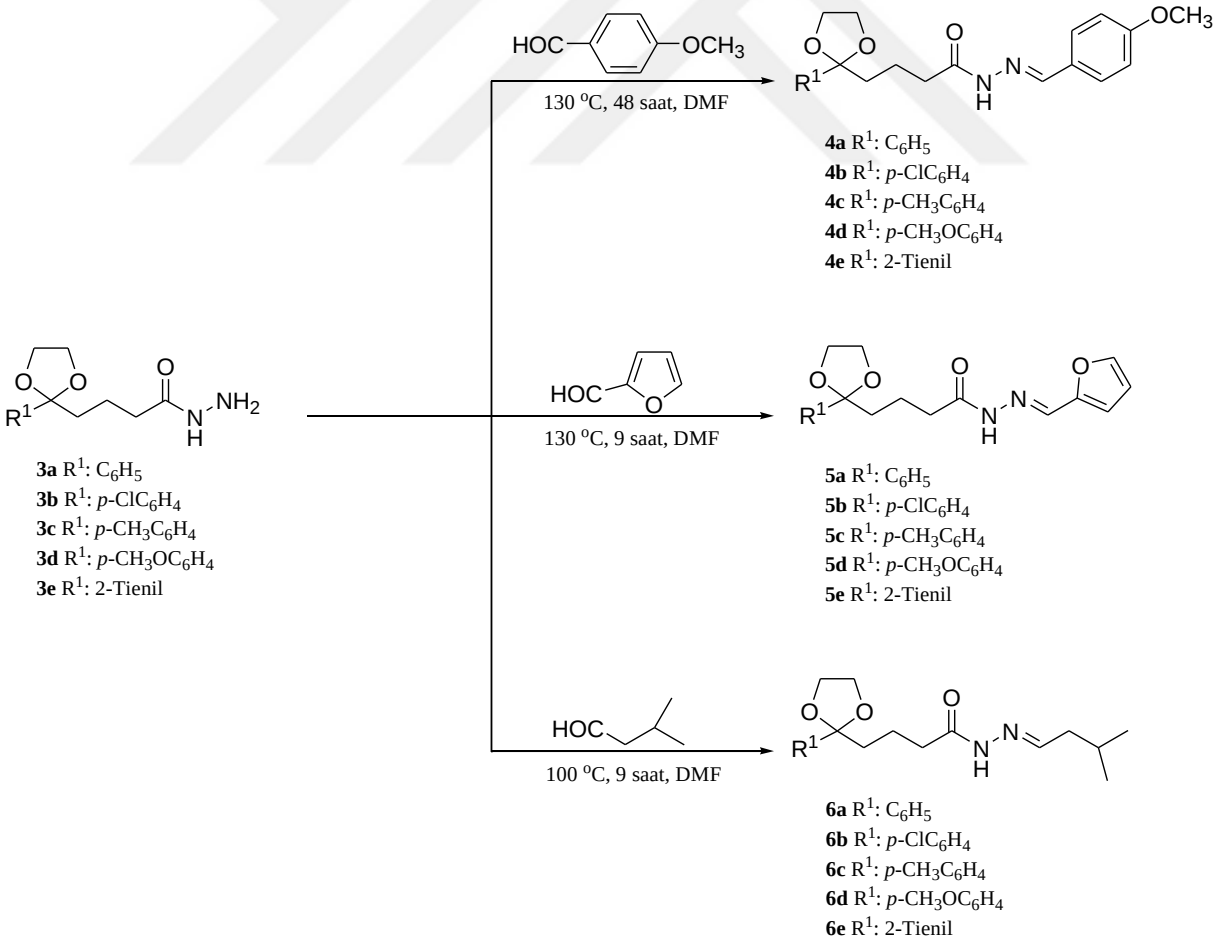
Şekil 3.7: δ-Ketal hidrazidlerin genel sentez reaksiyonu.

3.5. δ-KETAL HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN SENTEZİ [71-73]

- 1 mmol δ-Ketal hidrazid
- 2 mmol Aldehit (Anisaldehit, Furfural veya İzovaleraldehit)
- 2 mL Dimetilformamid

Tek boyunlu yuvarlak dipli balona δ-Ketal hidrazid ve aldehit (anisaldehit, furfural veya izovaleraldehit) DMF içerisinde çözünür. Geri soğutucu altında 9-48 saat reflüks edilir. Reaksiyon takibi TLC ile kontrol edilir (hekzan:etil asetat 1:1). Tamamlanan reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uçurulur ve CH_2Cl_2 ile (2 kez) ekstrakte edilir. Organik faz destile su (2 kez) ile yıkanır ve Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uçurulur.

Belirlenen realsiyon şartlarına göre δ-ketal hidrazid-hidrazon molekülleri (**4a-e; 5a-e; 6a-e**) saf ürün üzerinden %51-95 verimle sentezlenmiş, kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırma işleminde dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,200 mm), yürütücü faz olarak da Hekzan-Etil asetat (3:1) ve (3:2) kullanılmıştır.



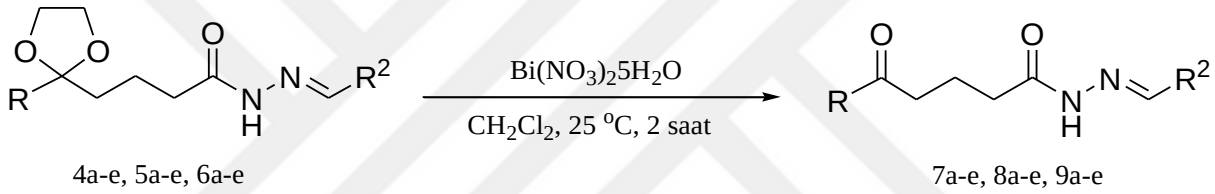
Şekil 3.8: δ-Ketal hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu.

3.6. δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN SENTEZİ [67,74-75]

- 1 mmol δ-Ketal hidrazid-hidrazon
- 0.25 mmol $Bi(NO_3)_2 5H_2O$
- 2 mL CH_2Cl_2

Tek boyunlu yuvarlak dipli balonda δ-Ketal hidrazid-hidrazon ve $Bi(NO_3)_2 5H_2O$ CH_2Cl_2 içerisinde çözünür. Reaksiyon oda sıcaklığında 1-2 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon takibi TLC ile kontrol edilir (hekzan:etil asetat 1:1). Tamamlanan reaksiyon süzülür. Organik faz sırayla %10'luk $NaHCO_3$ ve doymuş NaCl ile yıkanır. Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uçurulur.

Reaksiyon sonunda yeni δ-keto hidrazid-hidrazon türevleri saf ürün üzerinden %95-98 yüksek verimle edilmiştir (Tablo 2.11).



4a-e, 5a-e, 6a-e

7a-e, 8a-e, 9a-e

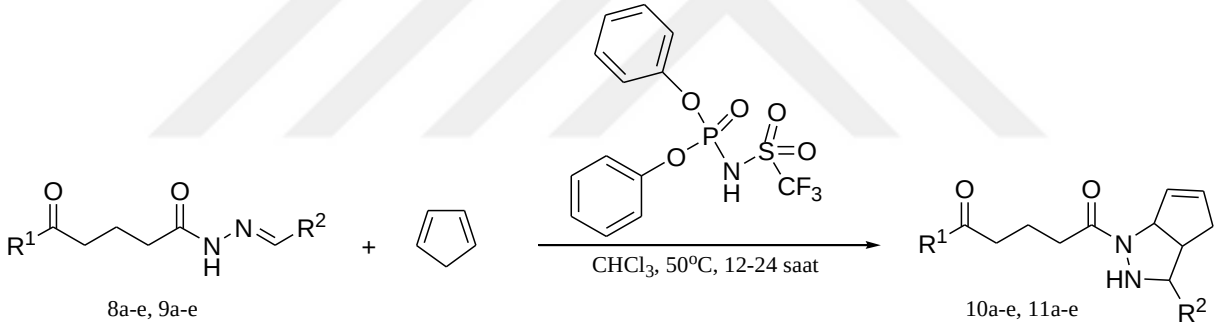
Şekil 3.9: δ-Keto hidrazid-hidrazonların genel sentez reaksiyonu.

3.7. δ-KETO PİRAZOLLERİN SENTEZİ [76-79]

- 1 mmol δ-Keto hidrazid-hidrazon
- 2 mmol Siklopentadien
- 0.2 mmol N-Triflilfosforamid [NTPA]
- 2 mL Kloroform ($CHCl_3$)

Tek boyunlu yuvarlak dipli balona δ-okso hidrazin-hidrazon, siklopentadien ve N-Triflilfosforamid $CHCl_3$ içerisinde çözünür. Geri soğutucu altında 8-12 saat 50°C'de reflüks edilir. Reaksiyon takibi TLC ile sağlanır (hekzan:etil asetat 1:1). Çözücü evaporatörde uçurulur.

Belirlenen reaksiyon koşullarında, diastereomer olarak elde edilen heteroaromatik ve alifatik sübstitüe 10 adet orijinal yapıda δ-keto pirazol bileşiği (**10a-e**; **11a-e**) kolon kromotografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırma işleminde dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,200 mm), yürütücü faz olarak da Hekzan-Etil asetat (7:3) ve (1:1) kullanılmıştır. Reaksiyon verimi saf ürün üzerinden %55-75'dir (Tablo 2.14).

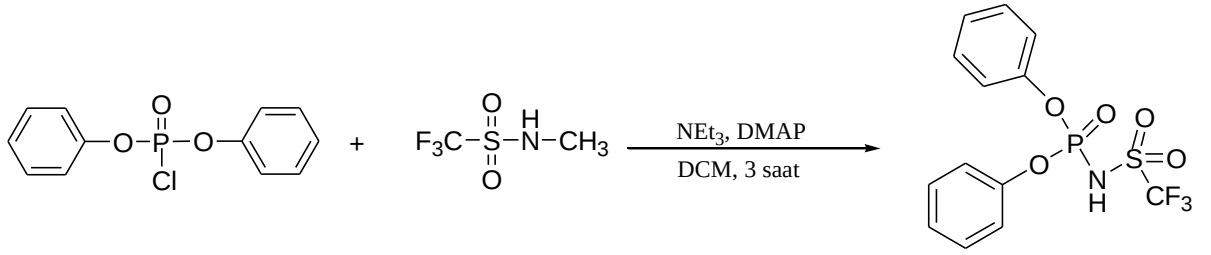


Şekil 3.10: δ-Keto pirazollerin genel sentez reaksiyonu.

3.7.1. N-Triflilfosforamid (NTPA) Sentezi [83]

- 5.3 mmol Difenilfosfokloridat
- 36.8 mmol Trietilamin
- 6.3 mmol Triflorometansülfonamid
- 10.5 mmol 4-Dimetilaminopiridin
- 20 mL Diklormetan

İki boyunlu yuvarlak dipli şilifli bir balona difenilfosfokloridat'ın CH_2Cl_2 içindeki çözeltisi yerleştirilir. Balona $CaCl_2$ tüpü takılı geri soğutucu ve damlatma hunisi bağlanır. Trietilamin damlatma hunisinden yavaş yavaş 0°C'de ilave edilir. Triflorometansülfonamid ve 4-dimetilaminopiridin 0°C'de yavaş bir şekilde eklenir. Bu işlem sonrası reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat daha sonra 1 saat reflüks edilir. Fosfokloridatın dönüşümü ^{31}P NMR spektroskopisi ile 7.2 ppm'de sinyalin kaybolması ve –12.9 ppm'de yeni bir singlet pikin oluşması ile belirlenir. Tamamlanan reaksiyona diklormetan (15 mL) eklenir ve organik faz saf su ile yıkanır. Organik faz, 1H NMR spektrumunda hiçbir trietilamin ve DMAP piki görülmeyene kadar hidroklorik asit (%37) ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uçurulur. Diklormetan ile kristalizasyonu sonucu %60 verimle beyaz kristal elde edilir.



Difenilfosfokloridat Triflorometansülfonamid N-Triflilfosforamid (NTPA)

Şekil 3.11: N-Triflilfosforamid sentez reaksiyonu.

3.8. SENTEZLENEN δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Sentezlenen δ -hidrazid-hidrazonlar MTT testi kullanılarak meme kanseri (MCF-7), prostat kanseri (PC-3) ve meme epitel (ME-16C) hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksik etkileri incelenmiş moleküler yerleştirme çalışmalarıyla desteklenmiştir.

3.8.1. δ-Keto Hidrazid-Hidrazonların Antikanser Aktiviteleri

3.8.1.1. Hücre Kültürü

Sitotoksik aktivite deneylerinde meme kanseri (MCF-7; ATCC Numarası: HTB-22), prostat kanseri (PC-3; ATCC Numarası: CRL-1435) ve meme epitel hücresi (ME-16C; ATCC Numarası: CRL: 4010) kullanılmıştır. Hücreler, %70-80 yoğunluk üzerine %0.25 Tripsin/EDTA solüsyonu ile ayrılır ve %10 FBS ve 0.1 mg/ml primosin içeren DMEM-LG içeren yeni bir kültür kabına ekilir. 37 ºC'de, %5 CO_2 inkübatöründe inkübe edilir. Ortam 48 saatte bir yenilenir ve hücreler 5-6 günde bir pasajlanır.

3.8.1.2. Sitotoksisite Testi

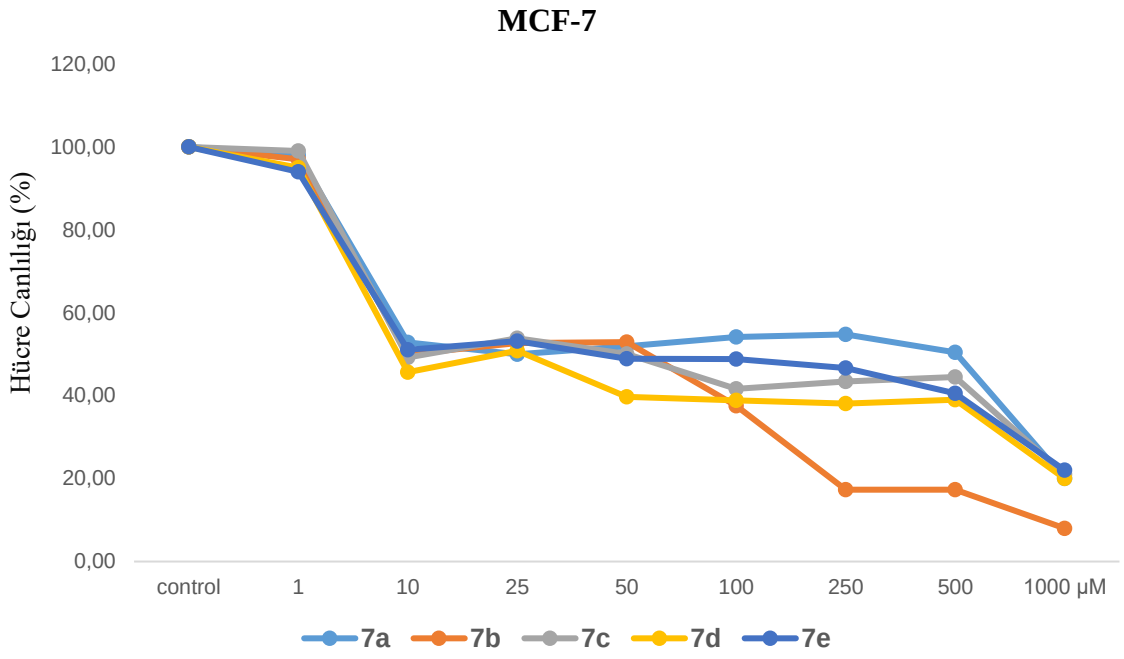
Sentezlenen yeni bileşiklerin (**7a-e**; **8a-e**; **9a-e**), 3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi kullanılarak kanser (MCF-7, PC-3) ve normal (ME16C) hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktiviteleri test edildi. MTT testi, sarı tetrazolyum tuzu MTT'yi mor formazan kristallerine indirgeme yeteneklerine göre canlı hücrelerin mitokondriyal aktivitesini belirleyerek hücre canlılığını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

MTT testinde hücreler, $1x10^4$ hücre/kuyu yoğunluğunda 96 kuyulu plakalara ekilir ve 37°C, %5 CO_2 inkübatöründe inkübe edilir. Hücreler daha sonra 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda (1-1000 uM) sentezlenen bileşiklerle muamele edilir. İnkübasyonun ardından hücrelere 10 µl MTT solüsyonu ilave edilir ve 4 saat inkübe edilir, ardından 100 µl çözündürme solüsyonu ilave edilir ve gece boyunca inkübe edilir. Absorbans, mikroplaka okuyucu (Synergy H1, Biotek) kullanılarak 570 nm'de ölçülür.

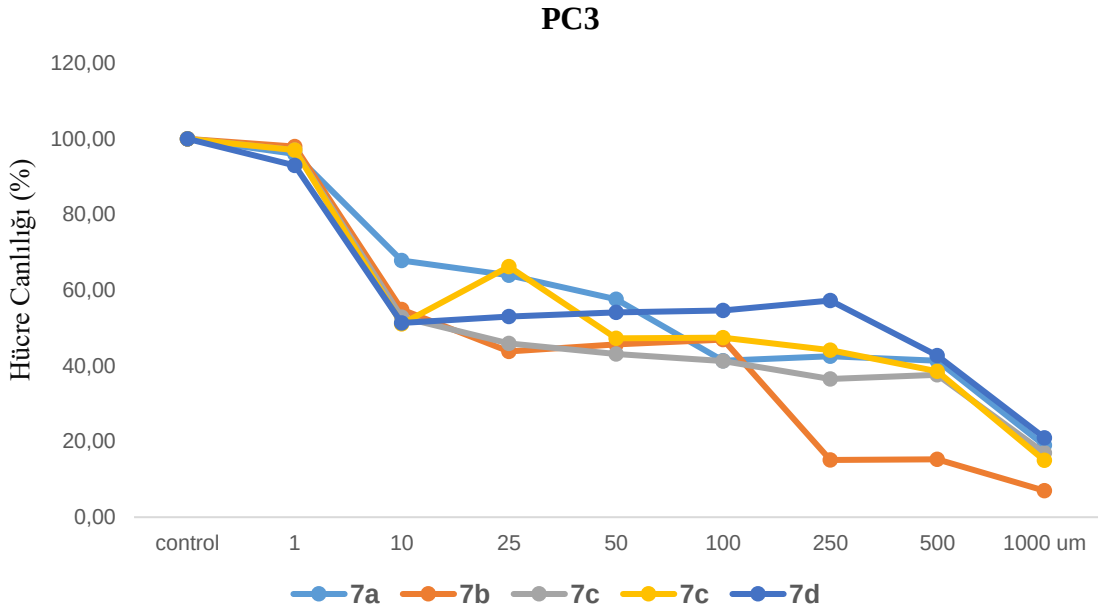
Tüm deneyler için pozitif kontrol olarak doksorubisin, negatif kontrol olarak muamele edilmemiş hücreler kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çözünmesinde DMSO kullanılmış ve son konsantrasyon %0.5 v/v'yi geçmemiştir. Tüm deneyler üç tekrar halinde gerçekleştirilmiş Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3.3: δ-Keto hidrazid-hidrazon türevlerinin *in vitro* sitotoksik aktiviteleri.

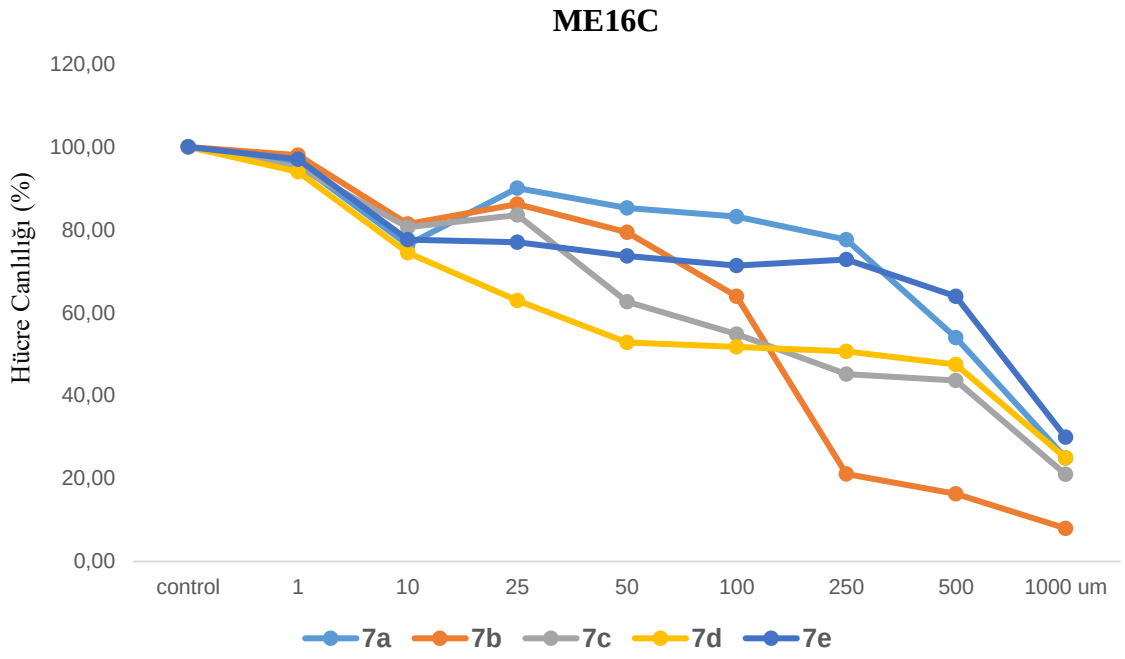
IC_{50} (μM)			
δ-Keto Hidrazid-Hidrazonlar	**MCF-7**	**PC-3**	**ME-16C**
7a	25.41 ± 0.82	57.33 ± 0.92	545.32 ± 0.75
7b	10.27 ± 0.63	15.00 ± 0.40	158.37 ± 1.90
7c	9.25 ± 0.54	12.57 ± 0.67	227.65 ± 1.76
7d	7.52 ± 0.32	10.19 ± 0.52	250.43 ± 1.88
7e	12.54 ± 0.84	10.81 ± 0.71	672.18 ± 2.69
8a	10.98 ± 1.21	26.57 ± 0.92	471.76 ± 2.98
8b	50.75 ± 0.63	51.95 ± 0.88	ND
8c	471.53 ± 0.57	510.13 ± 1.10	480.53 ± 2.05
8d	510.19 ± 2.88	454.71 ± 2.31	ND
8e	490.65 ± 3.49	500.52 ± 2.83	ND
9a	120.25 ± 1.87	ND	ND
9b	210.00 ± 3.14	275.82 ± 5.9	ND
9c	95.02 ± 0.76	106.32 ± 3.7	ND
9d	115.95 ± 2.7	152.14 ± 0.75	ND
9e	100.08 ± 1.39	125.46 ± 1.1	ND
Doksorubisin	0.83 ± 0.07	0.75 ± 0.04	0.80 ± 0.09



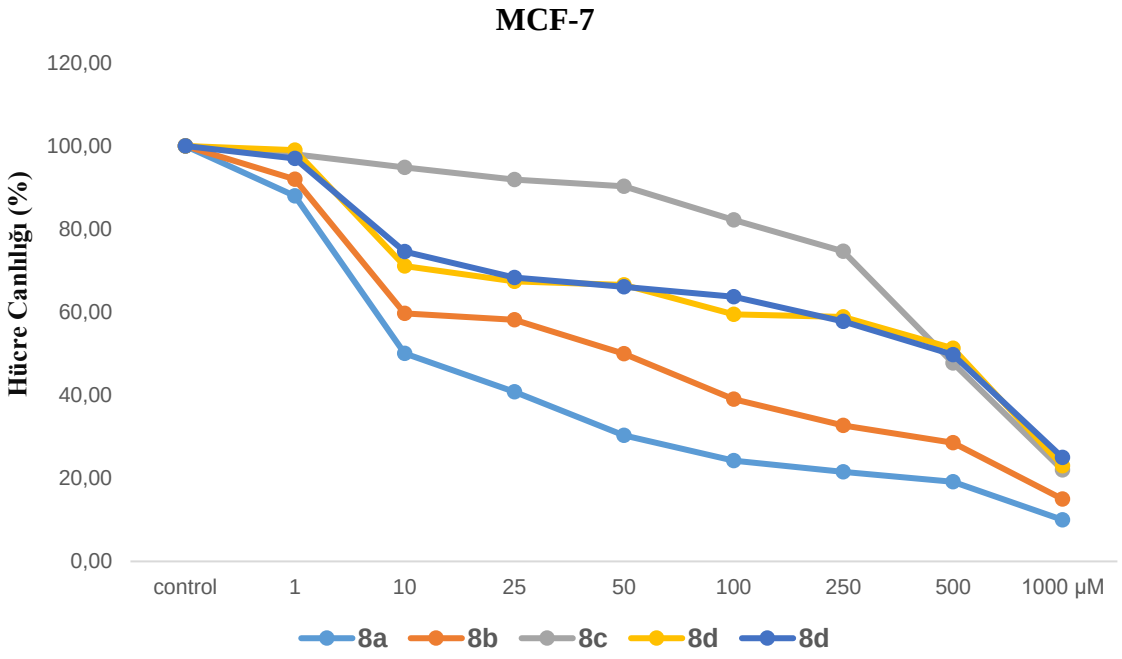
Şekil 3.12: MCF-7 meme kanseri hücresinde aromatik sübstitüe δ-Keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.



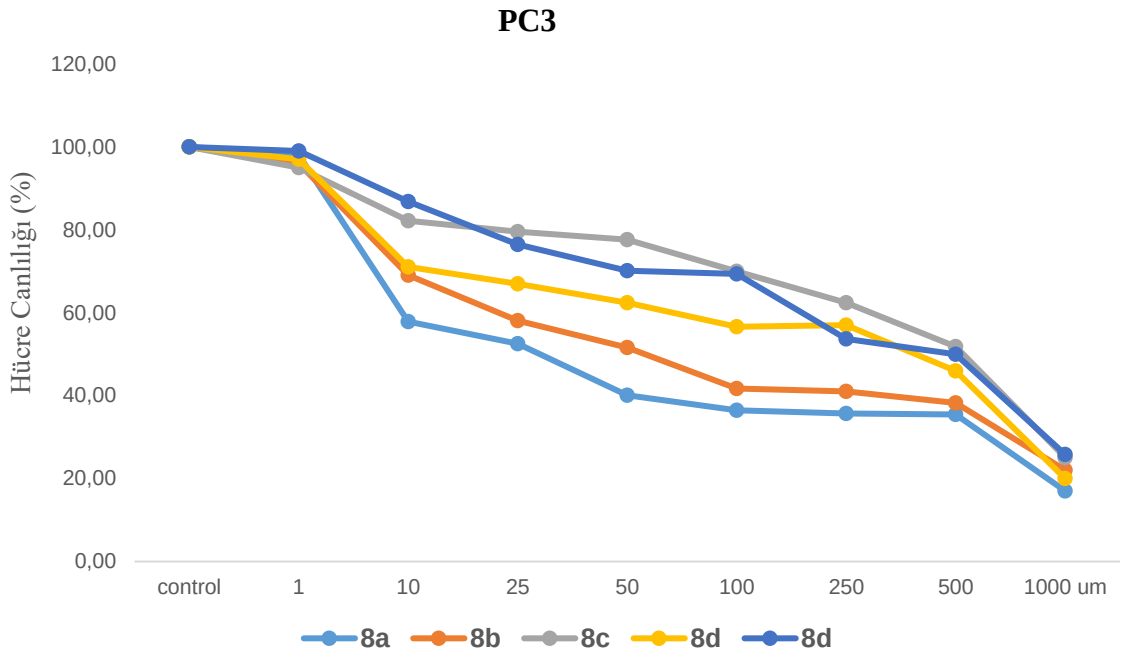
Şekil 3.13: PC-3 prostat kanseri hücresinde aromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.



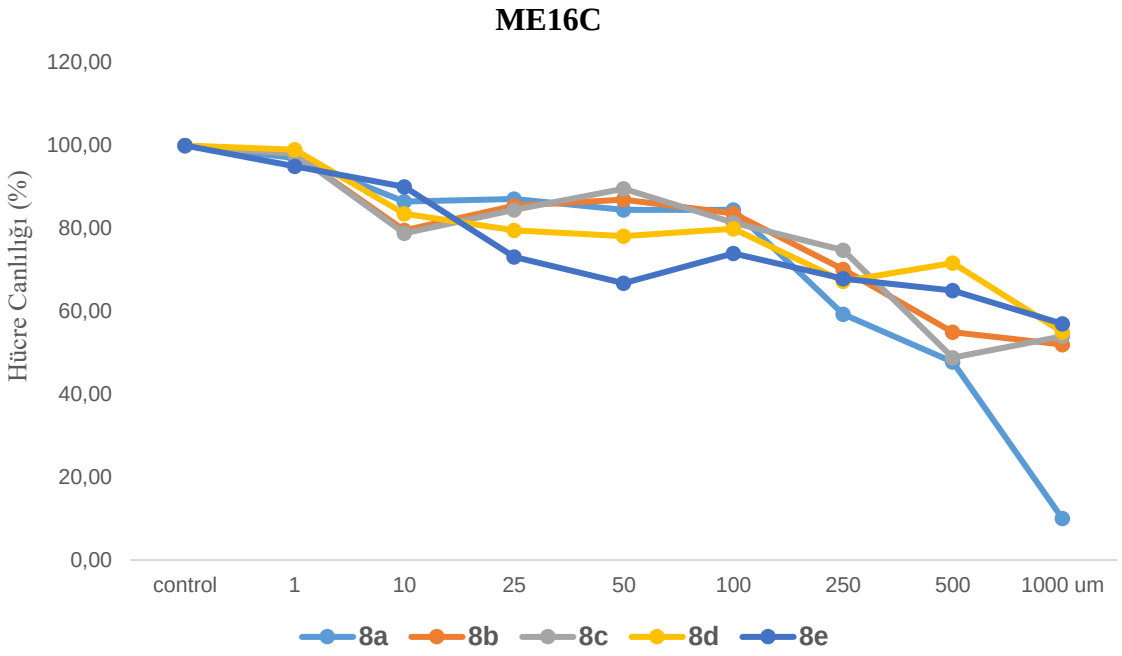
Şekil 3.14: ME16C meme epitel hücresinde aromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.



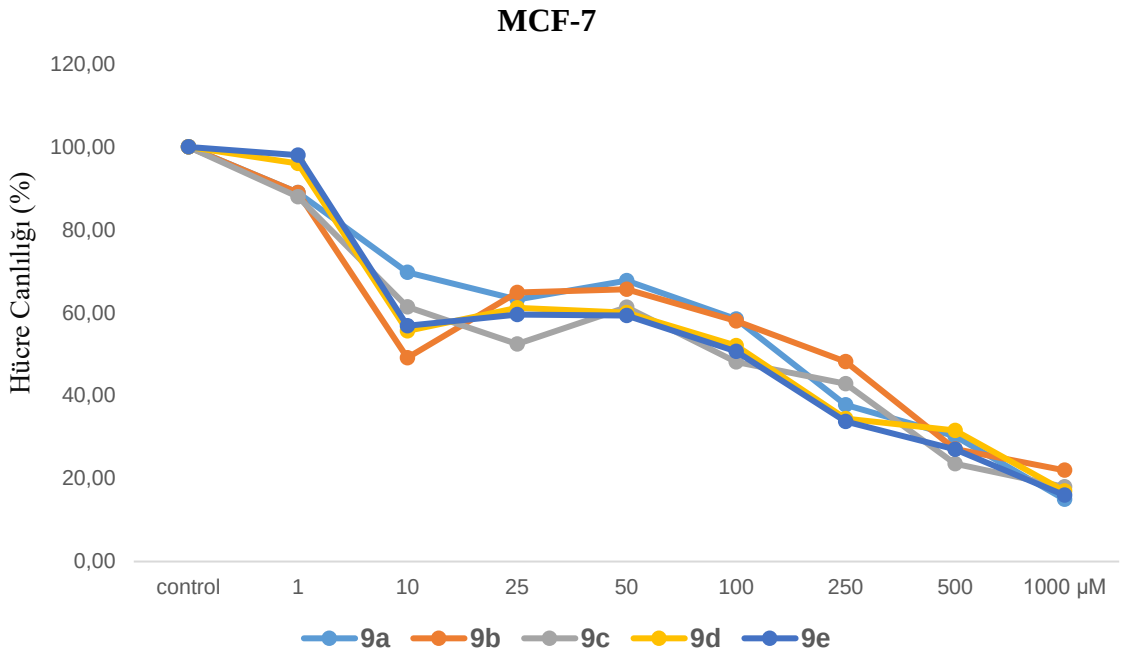
Şekil 3.15: MCF-7 hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği



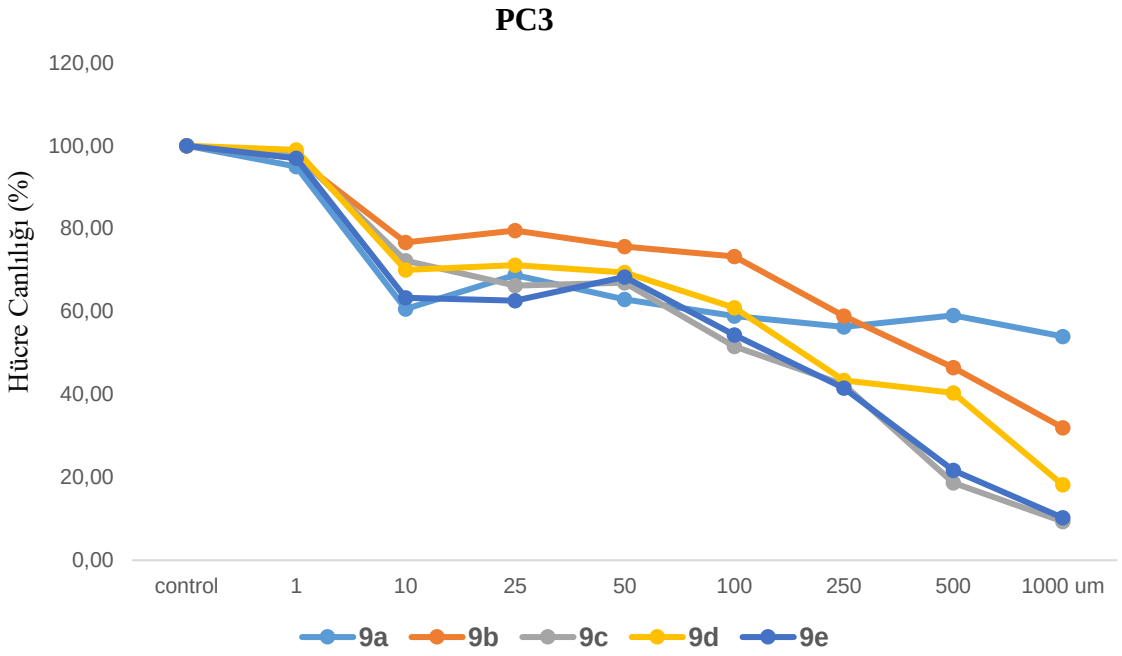
Şekil 3.16: PC-3 hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği



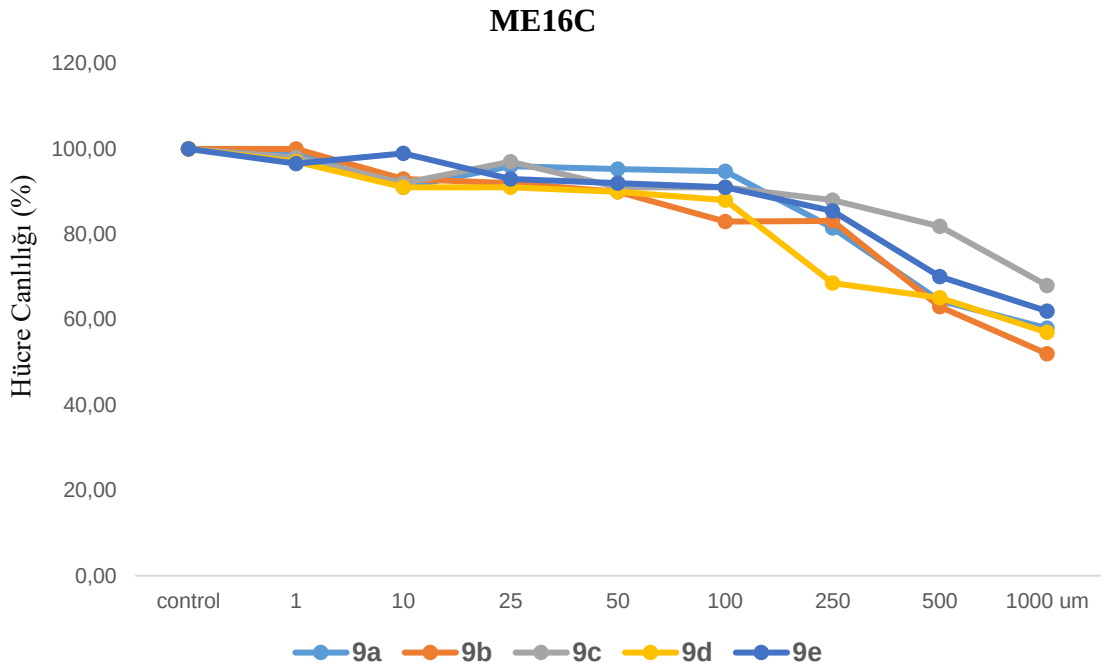
Şekil 3.17: ME16C meme epitel hücresinde heteroaromatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği



Şekil 3.18: MCF-7 meme kanserinde alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.



Şekil 3.19: PC-3 prostat kanserinde alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.



Şekil 3.20: ME16C meme epitel dokusunda alifatik sübstitüe δ-keto hidrazid-hidrazonların aktivite grafiği.

δ-Keto hidrazid-hidrazonların sitotoksik aktivite sonuçları Tablo 3.4'te verilmektedir. Tüm bileşikler, 7.52 ± 0.32 µM ila 672.18 ± 2.69 µM arasında değişen IC_{50} değerleri ile kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermektedir. **7a-e** moleküllerinin, kanser hücrelerinde **8a-e** ve **9a-e** moleküllerinden daha güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. δ-Keto hidrazid-hidrazonların anti-proliferatif etkilerinin, MCF-7 hücreleri üzerinde daha etkili olduğu görülmektedir.

Pozitif kontrol olarak kullanılan doksorubisin, sırasıyla MCF-7, PC-3 ve ME-16C hücre hatlarına göre 0.83 ± 0.07, 0.75 ± 0.04 ve 0.80 ± 0.09'da düşük IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Doksorubisinin, düşük konsantrasyonlarda kanser hücrelerini öldürmede çok etkili olmasına rağmen aynı konsantrasyonda normal hücreler için oldukça toksik olduğu görülmektedir.

Elde edilen deneysel verilerde, **7d**'nin MCF-7 ve PC-3 hücrelerine karşı sırasıyla 7.52 μM ve 10.19 μM IC_{50} değerleri ile en aktif bileşik olduğunu ortaya koymaktadır. **7d**, kanser hücre hatlarının büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ederken, aynı konsantrasyonda ME-16C hücreleri üzerindeki etkisinin sitotoksik olmadığı tespit edilmiştir. **7e** bileşiğinin her iki kanser hücresi üzerinde yüksek sitotoksik etkiye sahip olmasına karşı normal hücreler için aynı dozda hiçbir toksik etkisi bulunmamaktadır. Bu durum **7e** bileşiğinin seçici anti-proliferatif aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen δ-okso hidrazid-hidrazonların kanser hücre hatlarındaki sitotoksik aktivitesi hücreler arasında farklılık göstermektedir. **7b, 7c** ve **7d**, MCF-7 hücrelerinde en yüksek antiproliferatif etkiyi sergilerken, sırasıyla **8c, 8e** ve **8d** en düşük toksik bileşikler olduğu belirlenmiştir. Azometin grubuna bağlı fenil halkasındaki metoksi grupları mezomerik etki ile halkayı aktive etmektedir. Bu etkinin bir sonucu olarak, *p*-metoksi fenil grubu taşıyan **7a-e** bileşiklerinin diğer bileşiklerden (**8a-e** ve **9a-e**) daha yüksek anti-proliferatif aktiviteye sahip olduğu öngörülmektedir. Sentezlenen δ-keto hidrazid-hidrazonlar arasında; **8b, 8d, 8e**, ve **9a-e**, test edilen konsantrasyon aralığında ME-16C hücrelerinde herhangi bir sitotoksik etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

3.8.2. δ-Keto Hidrazid-Hidrazonların Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların antiproliferatif etkileri moleküler yerleştirme çalışmaları ile araştırılarak en iyi bağlanma afinitesi ve reseptör-ligand etkileşimi değerlendirilmiştir. Reseptörün, hedef proteinlerinin aktif bölgesindeki etkileşimleri Tablo 3.4 ve Tablo 3.5'te gösterilmiştir.

Moleküler yerleştirme sonrası en düşük yerleştirme enerjileri belirlenmektedir. En düşük negatif bağlanma enerji değerleri, ligandın hedef içindeki en güçlü bağlanma kabiliyetini göstermektedir.

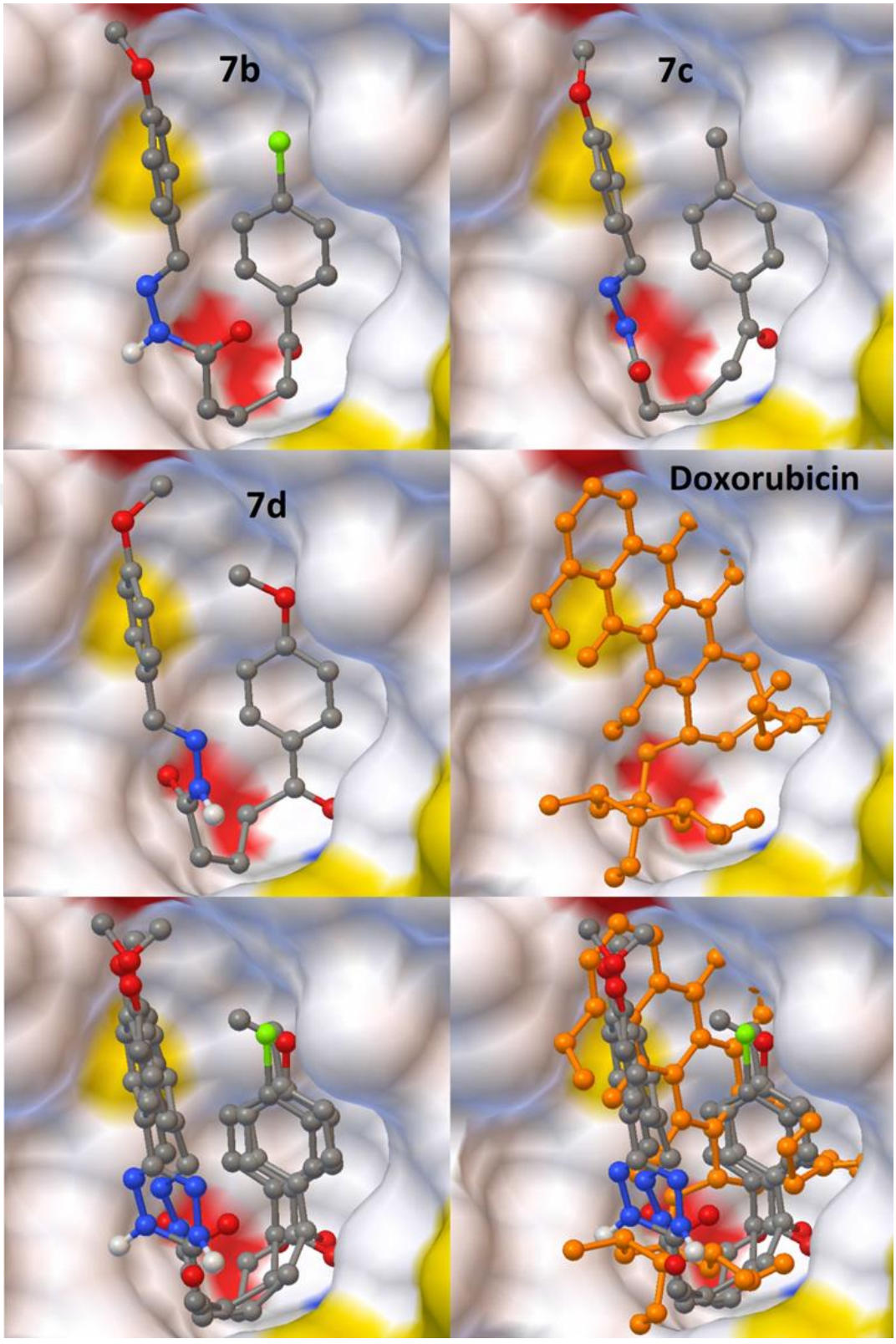
Neredeyse tüm bileşiklerin, MCF-7 ve PC-3'e yönelik uygun bağlanma serbest enerjileri, MCF-7 için –9.67 ve –11.74 Kcal/mol, PC-3 için –7.28 ve –9.37 Kcal/mol arasında tespit edilmiştir. Şekil 3.21'de, aktif bölge ile bağlanma ve referans molekülle örtüşen δ-Keto hidrazid-hidrazonlar gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlarda, sentezlenen δ-Keto hidrazid-hidrazonların oldukça iyi ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri sergilediği belirlenmiştir.

Tablo 3.4: MCF-7 Meme Kanseri-1X7B'nin moleküler yerleştirme sonuçları.

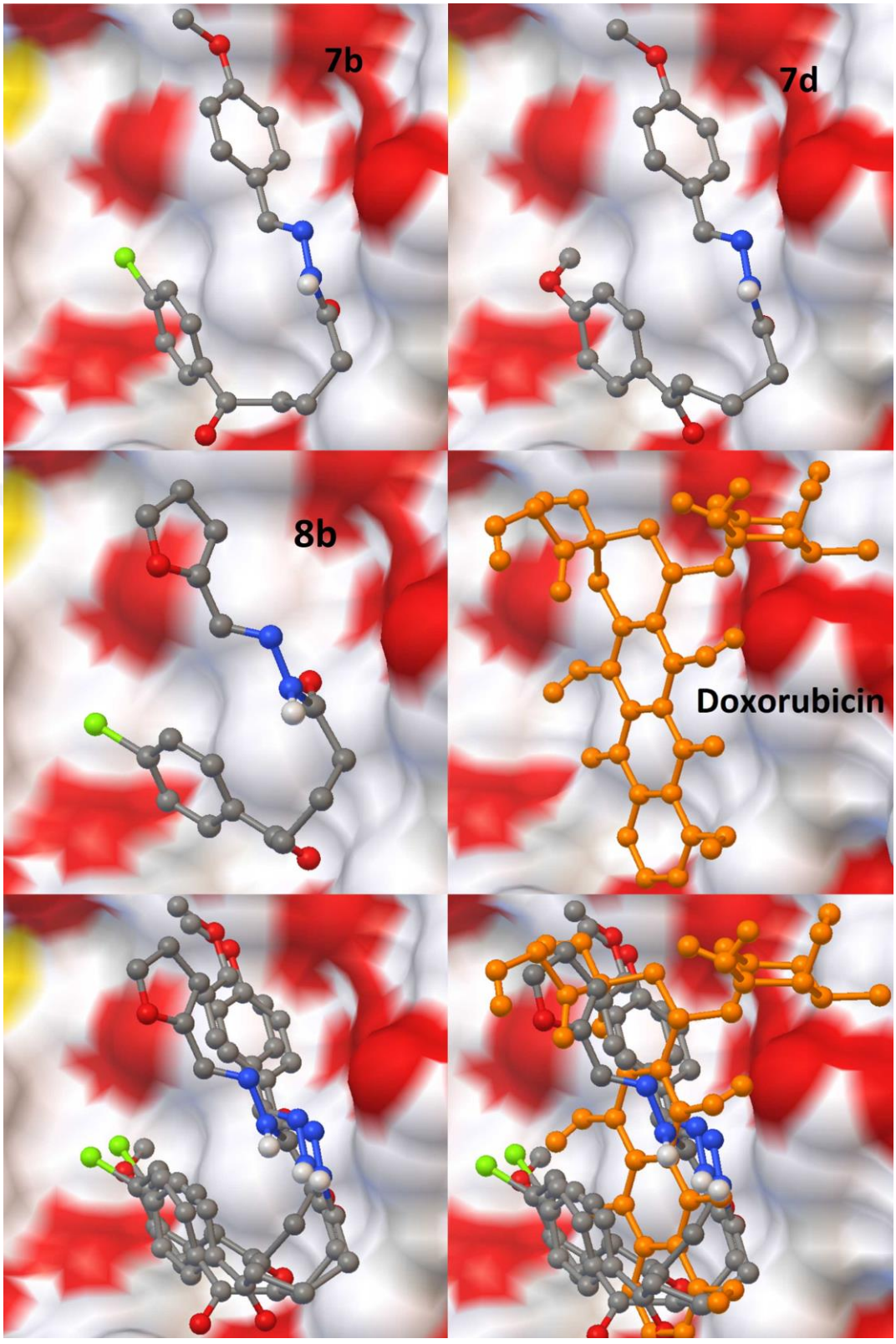
δ-Keto Hidrazid-Hidrazonlar	Doklanmış Amino Asitler (vdW etkileşimleri)	Enerji Skoru	RMSD Değeri	Hidrojen Bağı (mesafe Aº)
7a	MET295, LEU298, ILE376, LEU476	-11.00	1.07	HIS475'in (2.090) NH'si ile karbonil oksijeni.
7b	MET295, HIS475, LEU476	-11.31	1.04	-
7c	MET295, LEU298, ILE373, LEU476	-11.65	0.87	-
7d	LEU298, ARG346, LEU476	-11.74	0.65	HIS475'in (2.080) NH'si ile karbonil oksijeni.
7e	ARG346, ILE373, HIS475	-10.57	1.24	-
8a	LEU298, THR289, ILE373, LEU476, ILE373, LEU476	-10.99	0.67	HIS475'in (2.155) NH'si ile karbonil oksijeni.
8b	LEU298, THR289, ILE373, LEU476	-10.62	0.73	-
8c	ALA302, LEU343, ILE373,	-11.59	0.77	-
8d	LEU298, ILE376, LEU380, LEU476	-10.89	1.34	HIS475'in (1.855) NH'si ile karbonil oksijeni.
8e	MET295, LEU298, ILE373, LEU476	-9.84	1.10	HIS475'in (1.914) NH'si ile karbonil oksijeni.
9a	MET295, LEU298, LEU476	-9.51	1.29	-
9b	MET295, LEU298, LEU476	-10.17	0.96	-
9c	LEU298, ILE373, HIS475, LEU476	-9.67	1.04	-
9d	MET295, LEU298, HIS475	-10.52	0.31	-
9e	MET295, LEU298, LEU476	-9.29	0.83	HIS475'in (1.867) NH'si ile karbonil oksijeni.
Doksorubisin	MET295, LEU298, ILE373, LEU476	-12.89	0.89	LEU339'un (1.816) NH'si ile karbonil oksijeni.

Tablo 3.5: PC-3 prostat kanseri-1Z5M'nin moleküler yerleştirme sonuçları.

δ-Keto Hidrazid-Hidrazonlar	Doklanmış Amino Asitler (vdW etkileşimleri)	Enerji Skoru	RMSD Değeri	Hidrojen Bağı (mesafe Aº)
7a	LEU88, GLY89, VAL96,	-8.40	1.02	ALA162'in (1.993) NH'si ile karbonil oksijeni.
7b	LEU88, ALA162, GLU166	-8.79	1.74	-
7c	LEU88, GLY89, GLU166	-8.48	0.28	ALA162'in (2.120) NH'si ile karbonil oksijeni.
7d	LEU88, VAL96, ALA162	-9.37	0.50	GLU166'nın (1.730) NH'si ile karbonil oksijeni.
7e	LEU88, VAL96, ALA162	-8.51	1.62	-
8a	LEU88, ALA162, THR222	-8.32	1.54	-
8b	GLY89, VAL96, ALA162, LEU212	-9.13	0.71	LEU88'nın (1.871) NH'si ile karbonil oksijeni.
8c	LEU88, GLY89, LEU212	-8.71	1.18	ALA162'in (1.915) NH'si ile karbonil oksijeni.
8d	LEU88, VAL96, GLU166	-8.61	0.42	ALA162'in (1.933) NH'si ile karbonil oksijeni.
8e	GLY89, VAL96, ALA162	-8.55	0.53	-
9a	LEU88, VAL96, ALA162	-7.97	1.39	-
9b	LEU88, VAL96, LEU212	-8.16	1.00	ALA162'in (2.113) NH'si ile karbonil oksijeni.
9c	LEU88, VAL96, GLU166	-7.96	1.74	ALA162'in (1.914) NH'si ile karbonil oksijeni.
9d	LEU88, VAL96, ALA162	-8.16	1.03	-
9e	LEU88, VAL96, ALA162	-7.28	1.83	-
Doksorubisin	LEU88, ALA162, LEU212	-12.30	0.54	GLU166'in (2.184) NH'si ile karbonil oksijeni.



Şekil 3.21: δ-Keto hidrazid-hidrazonların meme kanserine karşı aktif bölge etkileşimleri ve doksorubisin ile örtüşmeleri.



Şekil 3.22: δ-Keto hidrazid-hidrazonların prostat kanserine karşı aktif bölge etkileşimleri ve doksorubisin ile örtüşmeleri.

Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini belirlenmesinde İsviçre ADME Hesaplama programı kullanılarak ilaç benzerliği sıralamaları hesaplanmıştır. Moleküler ağırlık, logP, TPSA, BB'yi geçme, GI absorpsiyon özellikleri ve CYPP450 inhibisyon türü tablo 3.6'da verilmiştir. Nerdeyse tüm bileşiklerin lipid bariyerlerini geçecek nispeten uygun değerlere sahip olduğu keşfedilmiştir. Bileşiklerin lipofiliklik değerlerinin 4'ten düşük olduğunun tespiti sağlanmıştır.

Tablo 3.6: Swiss ADME programı tarafından hesaplanan δ-keto hidrazid-hidrazonların ilaç özellikleri.

δ-Keto Hidrazid-Hidrazonlar	Molekül Ağırlığı[a] ($gmol^{-1}$)	LogP[b]	TPSA[c]	BB[d]	GI Abs[e]	CYP İnhibisyon Türü[e]	Beş Kuralı
7a	324.37	2.98	67.76 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	Evet
7b	358.82	3.57	67.76 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
7c	338.40	3.30	67.76 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Evet
7d	354.40	2.98	76.99 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Evet
7e	330.40	3.04	96.00 Å	Hayır	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
8a	284.31	2.32	71.67 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
8b	318.75	2.84	71.67 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
8c	298.34	2.66	71.67 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
8d	314.34	2.26	80.90 Å	Hayır	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
8e	290.34	2.38	99.91 Å	Hayır	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Evet
9a	274.36	2.90	58.53 Å	Evet	Yüksek	CYP2C19	Evet
9b	308.80	3.39	58.53 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19	Evet
9c	288.38	3.21	58.53 Å	Evet	Yüksek	CYP2C19	Evet
9d	304.38	2.90	67.76 Å	Evet	Yüksek	CYP1A2	Evet
9e	280.39	2.78	86.77 Å	Hayır	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19	Evet
Doksorubisin	543.52	1.31	206.07 Å	Hayır	Düşük	-	Hayır

[a]Molekül ağırlığı (önerilen değer <500)

[b] Bileşiğin n-oktanol ve su arasındaki dağılım katsayısının logaritması (önerilen değer <5).

[c] Kutupsal yüzey alanı (önerilen değer ≤140Å2).

[d] Bileşiğin kan beyin bariyerini geçip geçmediğini gösterir.

[e] Gastrointestinal emilim derecesi.

[f] CYP450 alt tiplerinin inhibisyonunu temsil eder.

[g] Bileşiğin lipinski'nin beşli kuralına uyup uymadığını gösterir.

3.9. SENTEZLENEN δ-KETO PİRAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Sentezlenen yeni δ-Keto pirazollerin DPPH yöntemiyle antioksidan aktiviteleri, MTT testi kullanılarak pankreas kanseri (PANC1), prostat kanseri (DU-145), akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve insan dermal fibroblastı (HDF) hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksisite etkileri ve moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

3.9.1. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Antioksidan Aktiviteleri

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronlar içeren oldukça reaktif moleküllerdir. Vücutta normal metabolik faaliyetler sırasında oluşan serbest radikaller fizyolojik düzeyde faydalı olmakla birlikte, aşırı spor, enfeksiyon, radyasyon, sigara gibi olumsuz dış etkenler nedeniyle patolojik seviyelere ulaşarak şeker hastalığı, katarakt gibi hastalıklara yol açmaktadırlar. Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasara karşı insan vücudunu korumada önemli bir rol oynarlar.

Bu çalışmada sentezlenen δ-keto pirazollerin antioksidan aktiviteleri DPPH yöntemi ile belirlenmiştir. DPPH (1,1-difenil-2-pikril-hidrazil), bir elektron veya hidrojen radikalini kabul edebilen ve metanol içinde 517 nm'de mor renkli kararlı bir serbest radikaldir. DPPH radikali, çeşitli indirgeyici maddeler veya antioksidanlar ile reaksiyona girerek mor renkten sarıya dönüşür. DPPH radikalinin azalması, 517 nm'de absorbanstaki azalma ölçülerek nicel olarak belirlenmektedir.

δ-Keto pirazollerin DPPH radikal aktivite yönteminde, karşılaştırma standartı olarak askorbik asit, bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve bütillenmiş hidroksianisol (BHA) kullanılmıştır. Metanol içindeki her bir bileşik için uygun seyreltme çözeltileri (250, 500 ve 1000 μg/mL) hazırlandı. Daha sonra her numuneden 0.1 mL, 15 mM DPPH'in metanol içerisindeki çözeltisinden 0.9 mL karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta bekletildi. Daha sonra metanole karşı 517 nm'de absorbansı okundu [84-85].

Tüm deneyler üç tekrar halinde gerçekleştirilmiş Tablo 3.7'de verilmiştir. Her konsantrasyon için radikal aktivitesi, aşağıda verilen denkleme göre belirlenmiştir.

- DPPH Radikal Aktivitesi (%): (A_0-A_1/A_0) x100

A_0: Kontrolün absorbansı (örnek olmadan)

A_1: Test örneğinin absorbansı

Tablo 3.7: δ-Keto pirazollerin antioksidan aktiviteleri.

δ-Keto Pirazoller ve Standartlar	DPPH (µg/mL)		
	250	500	1000
10a	54.10	70.82	82.56
10b	38.76	48.09	54.09
10c	19.22	27.05	43.74
10d	38.08	53.02	77.06
10e	24.56	36.30	55.52
11a	11.48	25.38	45.32
11b	17.82	32.63	49.85
11c	10.27	23.87	43.20
11d	19.34	39.88	64.05
11e	29.10	59.60	84.48
BHT	95.10	96.50	97.54
BHA	95.67	96.80	97.34
Askorbik Asit	96.80	97.40	98.41

Sentezlenen δ-Keto pirazollerin antioksidan aktivite sonuçlarında standart BHT, BHA ve askorbik asitle kıyaslandığında bileşikler içerisinde en yüksek aktivite **10a, 10d** ve **11e** ile elde edilmiştir.

3.9.2. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Antikanser Aktiviteleri

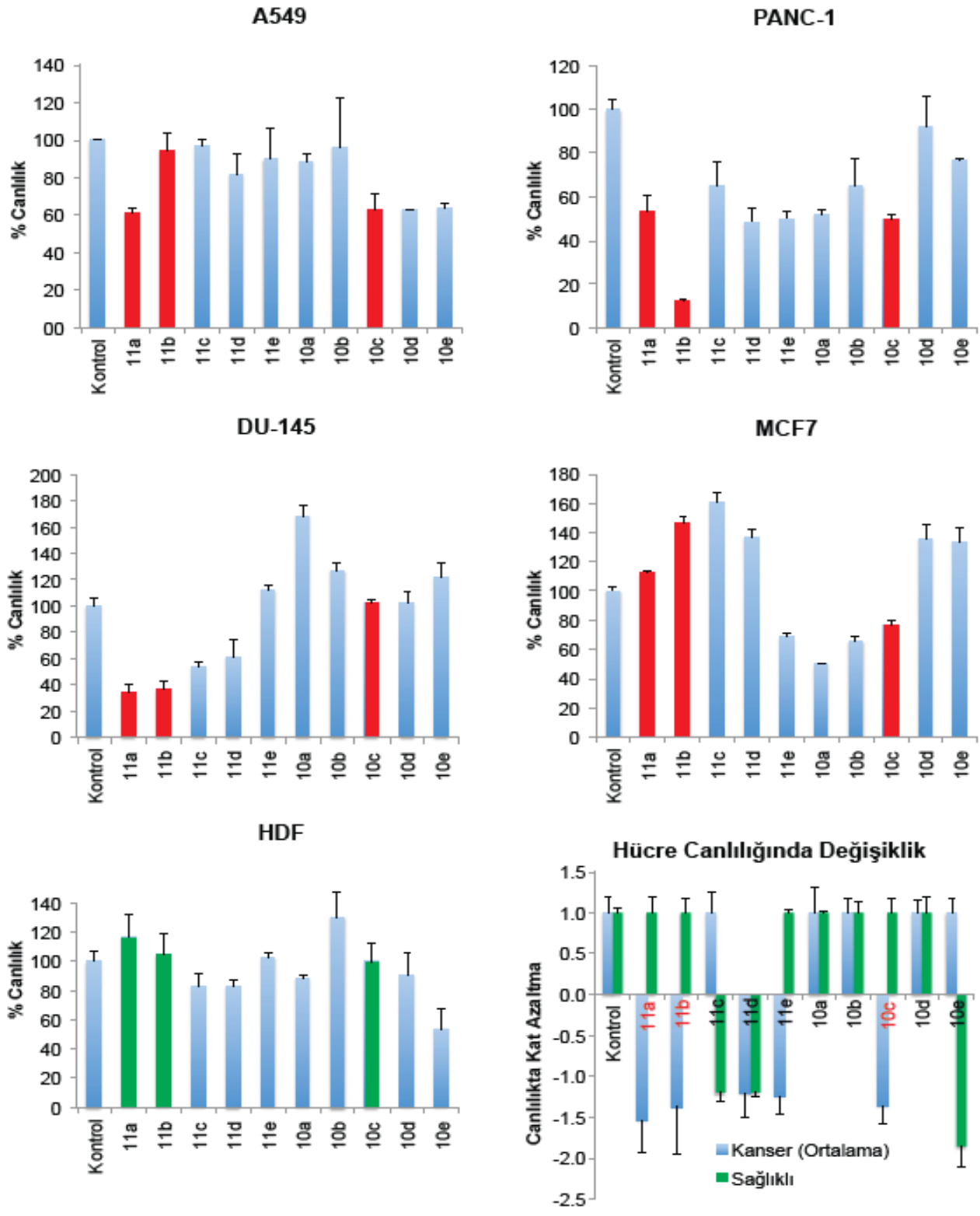
3.9.2.1. Hücre Kültürü

Sitotoksik aktivite deneylerinde pankreas kanseri (PANC1), prostat kanseri (DU-145), akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve insan dermal fibroblast (HDF) kullanılmıştır. %10 Fetal Sığır Serumu ve %1 PSA (Penisilin-Streptomisin-Amfoterisin B Solüsyonu) içeren bir besin karışımı içeren yüksek glukozlu DMEM, sıvı nitrojenden büyütülür. Hücreler, plaka başına 7500 hücre ile 96 kuyulu bir plakaya ekilir ve 24 saat boyunca yapışması için bırakılır. Tüm moleküller, 100 mM ana stoklar halinde DMSO (dimetil sülfoksit) içinde çözünmesi sağlanır. Daha sonra hücreler 20 uM konsantrasyonda ve 37°C'de 48 saat inkübe edilir. Moleküllerle inkübasyondan sonra hücrelere MTS solüsyonu eklenir ve standart kültür koşullarında 2 saat inkübe edilir. Bir mikroplaka okuyucu (Çok Modlu Okuyucu Varioskan Lux, ThermoFisher) kullanılarak 490 nm'de absorbans ölçülür. Kör grubun absorbansı, numunelerin absorbansından çıkarılır.

3.9.2.2. Sitotoksisite Testi

MTS sonuçlarından sonra en etkili 3 molekül (**11a, 11b** ve **10c**) için IC_{50} değeri hesaplanmıştır. IC_{50} analizi, moleküllerin değişen dozları (0.001-200 uM) test edilerek belirlenmiştir.

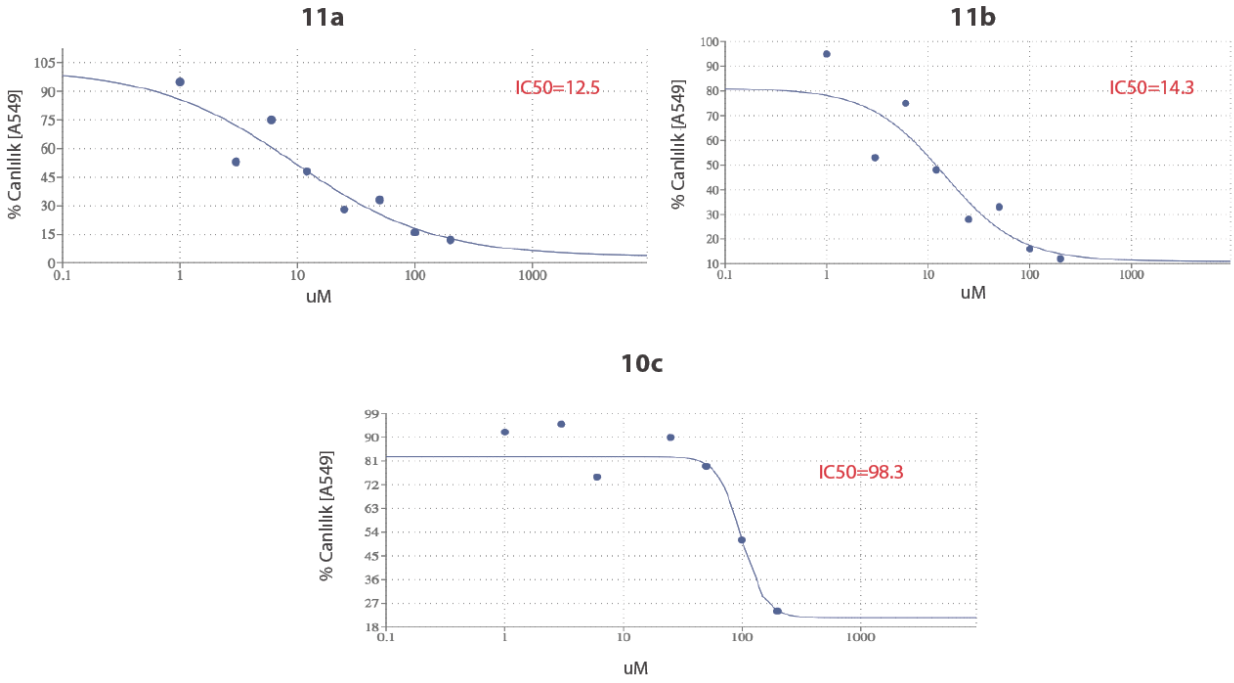
Kontrol kuyularına DMSO (%0.1) ilave edildikten sonra 37°C'de inkübasyona bırakılır. Hücreler bileşiklerle muamele edildikten sonra inkübatörde 37°C'de 48 saat inkübe edilir. MTS testinde olduğu gibi 490 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülür IC_{50} değerleri, IC_{50} hesaplayıcı (AAT Bioquest) aracı kullanılarak belirlenir.



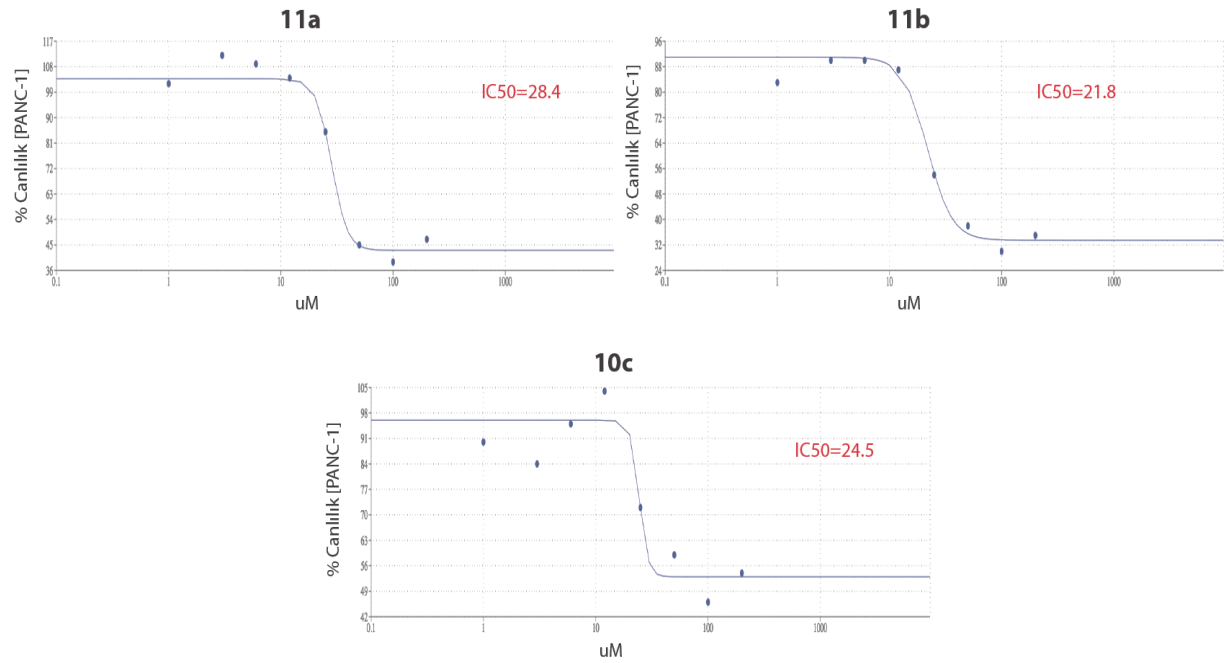
Şekil 3.23: δ-Keto pirazollerin 20 μM MTS testi sonrası hücre canlılığı sonuçları.

Tablo 3.8: δ-Keto pirazollerin IC_{50} değerleri.

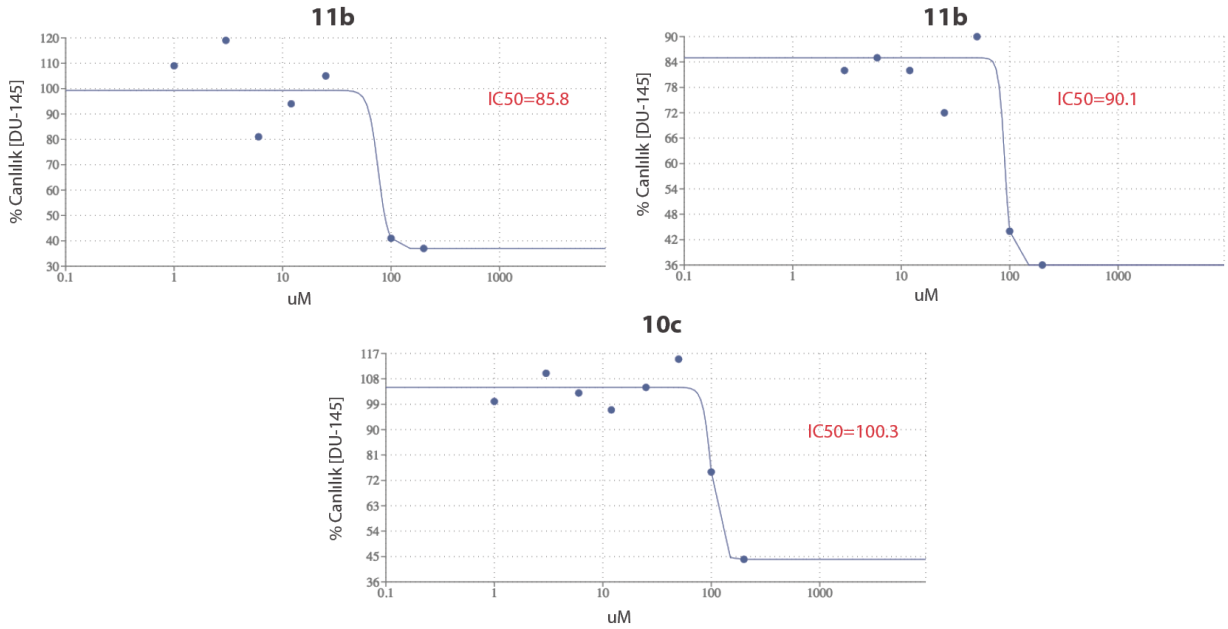
IC_{50} (µM)				
δ-Keto Pirazoller	**A549**	**PANC-1**	**DU-145**	**MCF-7**
10c	98.3	24.5	100.3	201.5
11a	12.5	28.4	85.8	101.3
11b	14.3	21.8	90.1	72.2



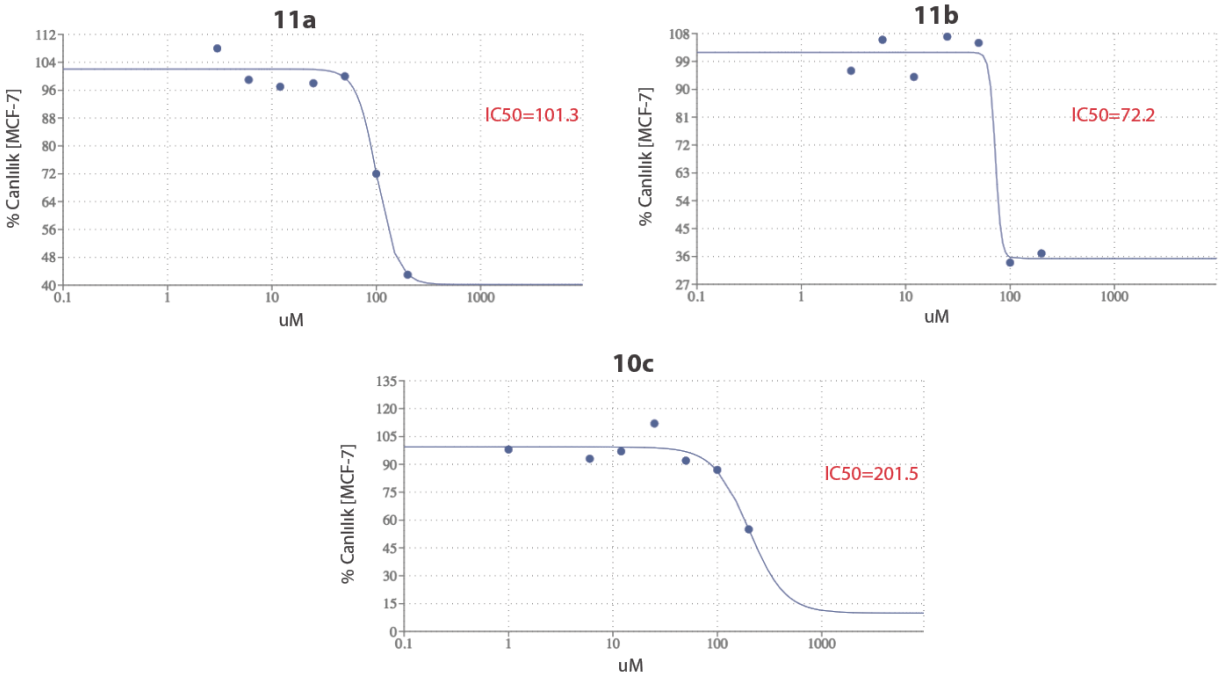
Şekil 3.24: A549-Akciğer kanser hücresi üzerinde belirlenen IC_{50} değerleri.



Şekil 3.25: PANC-1-Pankreas kanser hücresi üzerinde belirlenen IC_{50} değerleri.



Şekil 3.26: DU-145-Prostat kanser hücresi üzerinde belirlenen IC_{50} değerleri.



Şekil 3.27: MCF-7-Meme kanser hücresi üzerinde belirlenen IC_{50} değerleri.

δ-Keto pirazollerin, akciğer kanseri (A549), pankreas kanseri (PANC-1), prostat kanseri (DU-145), meme kanseri (MCF-7) ve insan dermal fibroblastı (HDF) hücre hatlarında 20 µM dozlarda MTS testi sonucunda, **11a, 11b** ve **10c** moleküllerin neredeyse tüm kanser hatlarında anti-proliferatif etki gösterdiği diğer yandan HDF olarak bilinen sağlıklı hücre hattında sitotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir (Şekil 3.23).

MTS sonuçlarından sonra en etkili moleküller **11a**, **11b** ve **10c** olarak belirlenmiştir. IC_{50} analizi, moleküllerin (**11a**, **11b** ve **10c**) değişen dozları (0.001-200 uM) ile test edilmiştir. Elde edilen δ-Keto pirazollerin sitotoksik aktivite sonuçları Tablo 3.8'te verilmektedir. Tüm bileşikler, 12.5 µM ile 201.5 µM arasında değişen IC_{50} değerleri ile kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermektedir. A549 hücreleri üzerinde **11a** ve **11b** sırasıyla 12.5 ve 14.3 düşük IC_{50} değerleri ile daha güçlü anti-proliferatif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. PANC-1 hücre hattına karşı neredeyse tüm moleküller düşük IC_{50} değeri ile güçlü inhibisyon sağlamıştır. Deneysel verilerde tüm hücre hatlarında diğer moleküllere kıyasla düşük IC_{50} değeri ile daha güçlü sitotoksik etki **11a** ile elde edilmiştir.

Sentezlenen δ-keto pirazollerin diğer kanser hücre hatlarına kıyasla DU-145 ve MCF-7 hücre hatlarında daha düşük anti-proliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

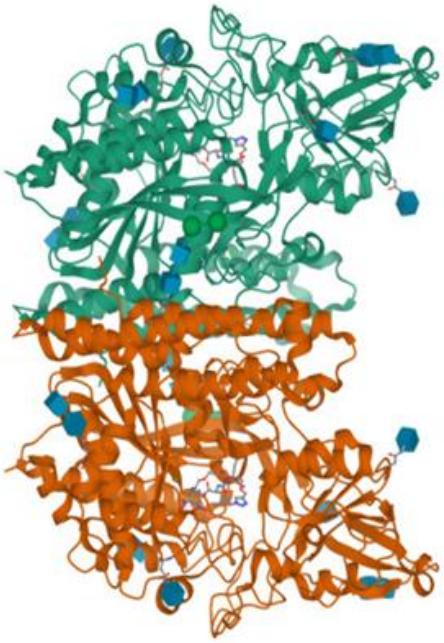
3.9.3. Sentezlenen δ-Keto Pirazollerin Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Sentezlenen δ-Keto pirazollerin antiproliferatif etkileri moleküler yerleştime çalışmaları ile araştırılarak en iyi bağlanma afinitesi ve reseptör-ligand etkileşimi değerlendirilmiştir. Moleküler doklama sonrası en düşük afinite enerjileri belirlenmektedir. En düşük negatif bağlanma enerji değerleri, ligandın hedef içindeki en güçlü bağlanma kabiliyetini göstermektedir.

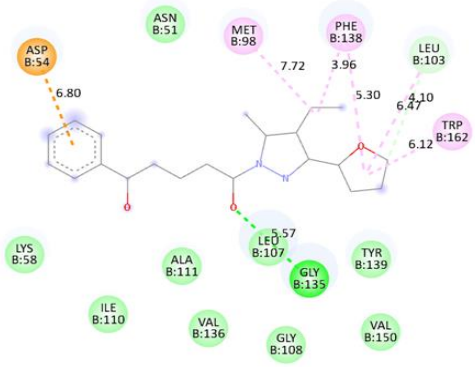
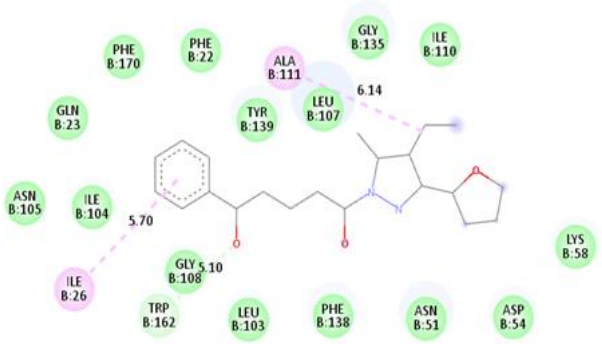
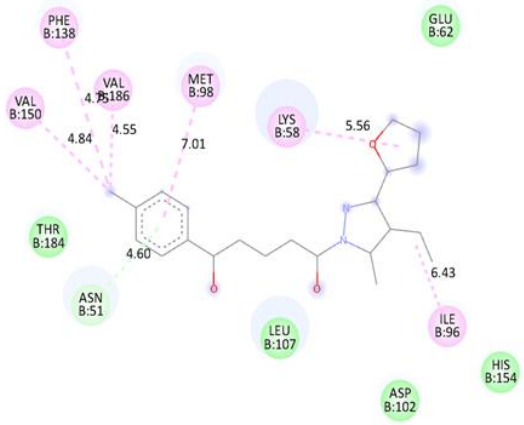
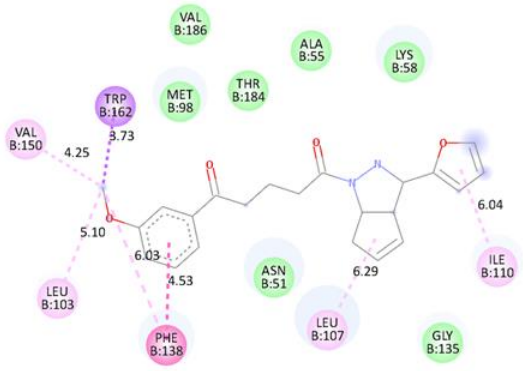
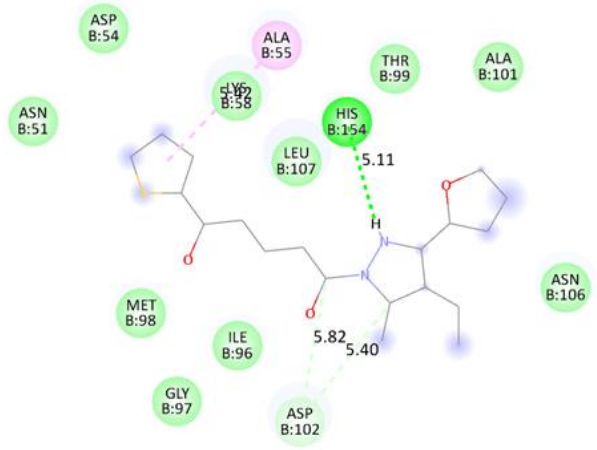
δ-Keto pirazollerin sitotoksik aktivite deneylerinde pankreas kanseri (PANC1), prostat kanseri (DU-145), akciğer kanseri (A549) ve meme kanseri (MCF-7) kullanılmıştır. Bu doğrultuda moleküler yerleştirme çalışmalarında, sitotoksisite deneylerinde kullanılan kanser hatları için en uygun protein araştırılması yapılmıştır. Araştırmalar sonucu kanser hücre hatlarının içerdiği ve δ-Keto pirazollerin en yüksek affinite gösterdiği proteinler, pankreas kanseri için 6DNB, prostat kanseri için 2XEG, akciğer kanseri için 5GGZ ve göğüs kanseri için 1QR1 olarak belirlenmiş, protein yapıları Tablo 3.9'da verilmiştir.

δ-Keto pirazol reseptörlerinin, hedef proteinlerin aktif bölgesindeki etkileşim haritaları Tablo 3.10-3.13'de gösterilmiştir. Bileşiklerin, PANC1, DU145, A549 ve MCF7'e yönelik uygun bağlanma serbest enerjileri, PANC1 için –7.4 ve –9.0 Kcal/mol, DU145 için –8.8 ve –10.3 Kcal/mol, A549 için –7.0 ve –9.5 Kcal/mol, MCF7 için –7.2 ve –8.9 Kcal/mol arasında tespit edilmiştir (Tablo 3.14 ve Tablo 3.15). Tablo 3.16'da, aktif bölge ile bağlanan δ-Keto pirazoller gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlarda, sentezlenen δ-Keto pirazollerin oldukça iyi ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri sergilediği belirlenmiştir

Tablo 3.9: Moleküler doking çalışmalarında kullanılan protein yapıları.

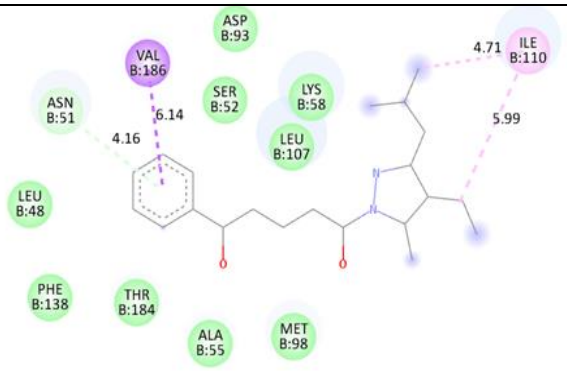
A549 Akciğer Kanseri 5GGZ Proteini	MCF7 Göğüs Kanseri 1QR1 Proteini
	
PANC1 Pankreas Kanseri 6DNB Proteini	DU-145 Prostat Kanseri 2XEG Proteini
	

Tablo 3.10: δ-Keto pirazollerin A549 Akciğer kanseri-5GGZ protein ile etkileşim haritaları.

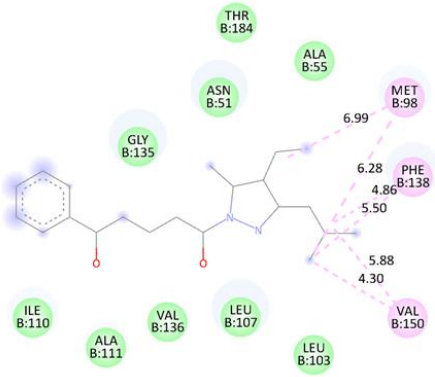
10a	**10b**
	
10c	**10d**
	
10e	
	

Tablo 3.10 (devamı): δ-Keto pirazollerin A549 Akciğer kanseri-5GGZ proteinin ile etkileşim haritaları.

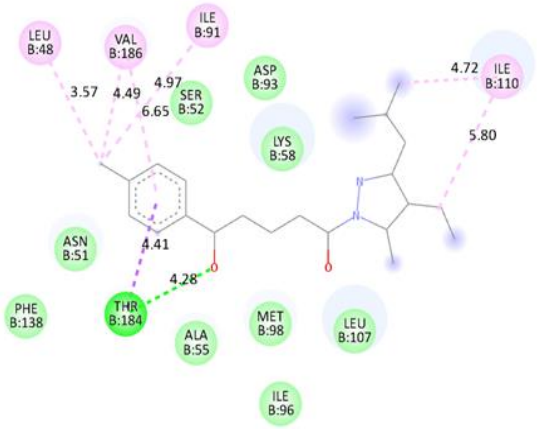
11a



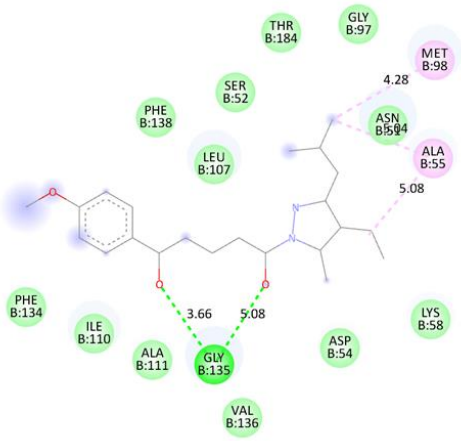
11b



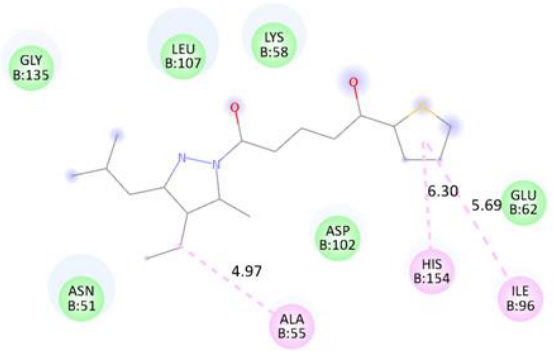
11c



11d

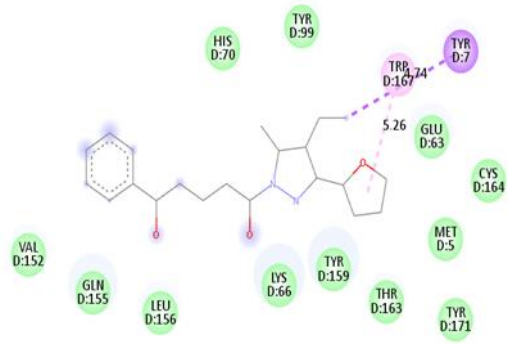
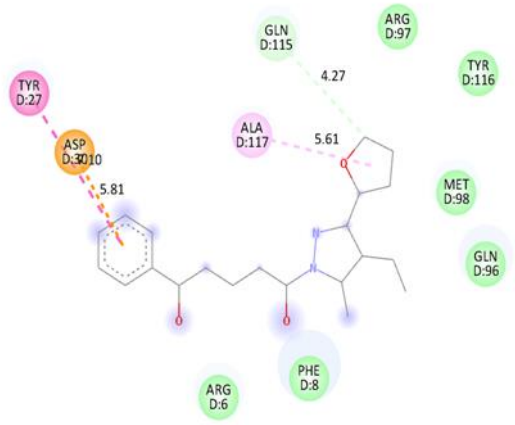
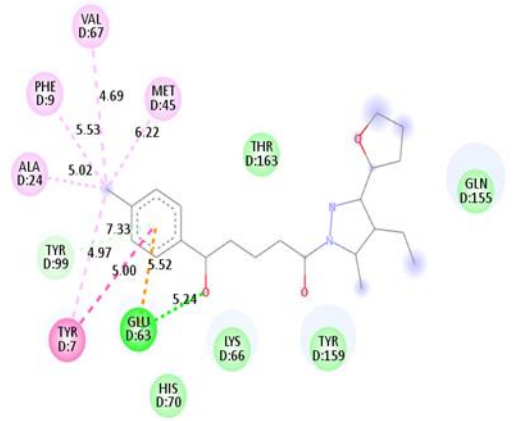
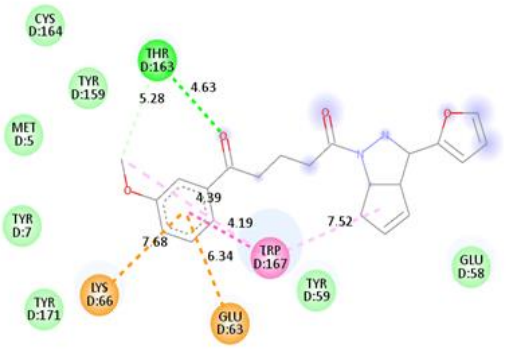
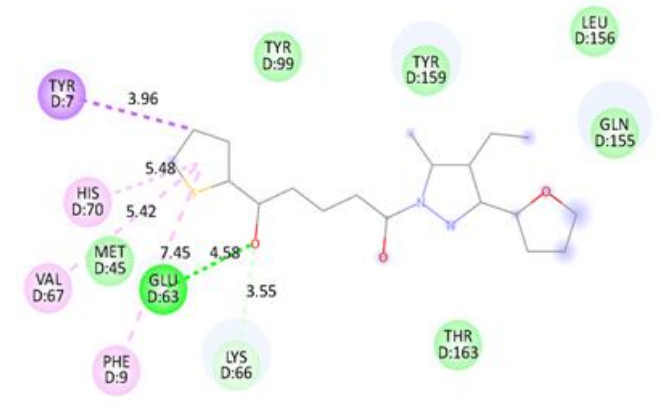


11e



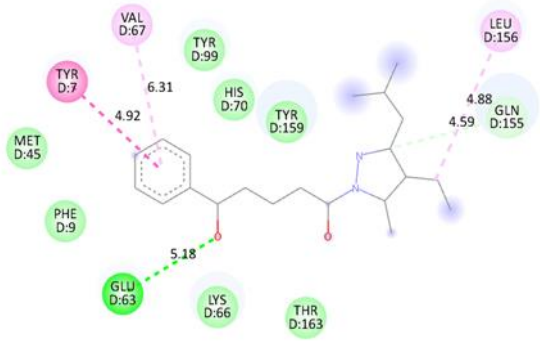


Tablo 3.11: δ-Keto pirazollerin MCF7 Göğüs kanseri-1QR1 proteini ile etkileşim haritaları.

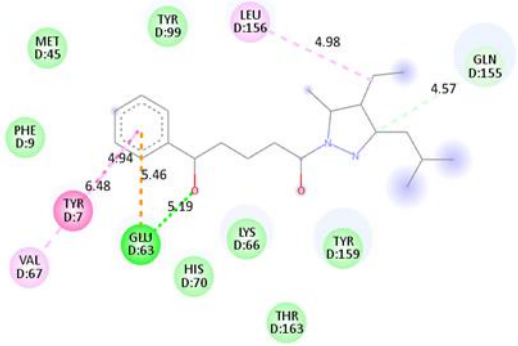
10a	**10b**
	
10c	**10d**
	
10e	
	

Tablo 3.11 (devamı): δ-Keto pirazollerin MCF7 Göğüs kanseri-1QR1 proteini ile etkileşim haritaları.

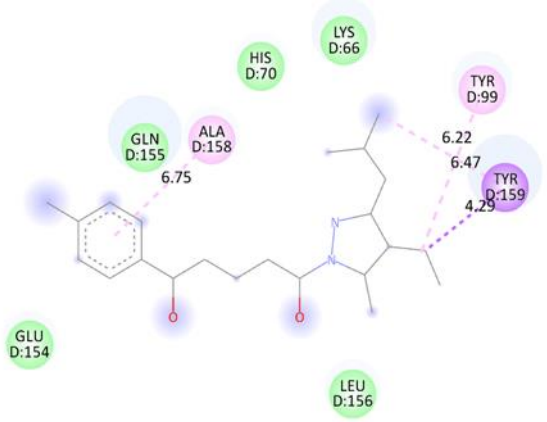
11a



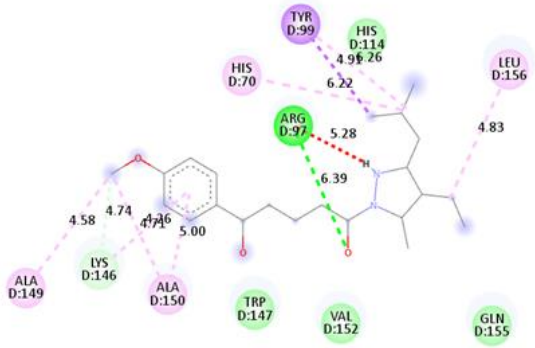
11b



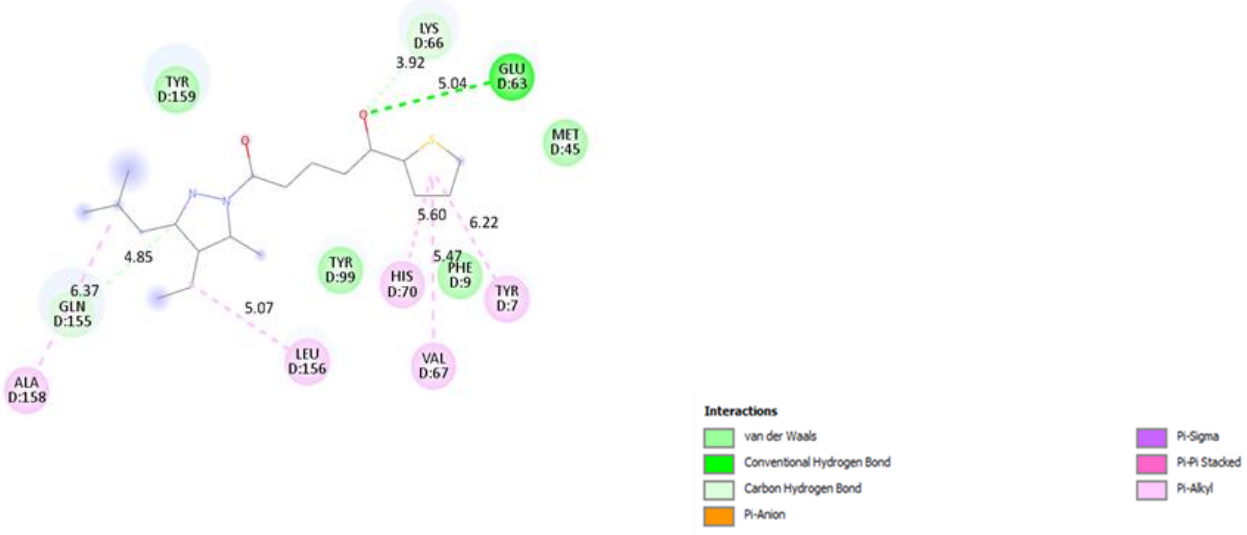
11c



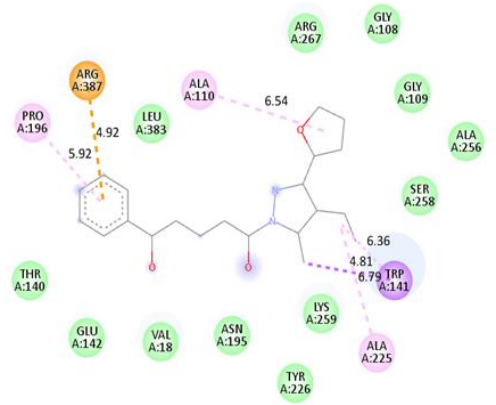
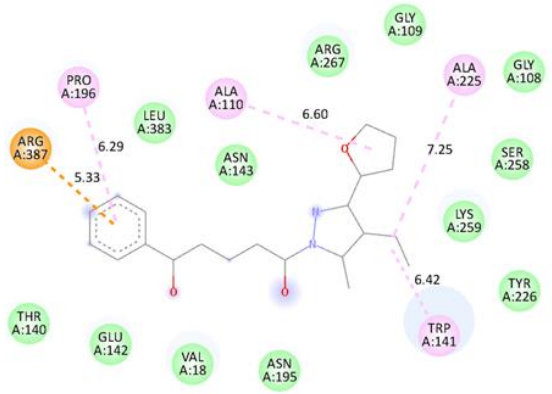
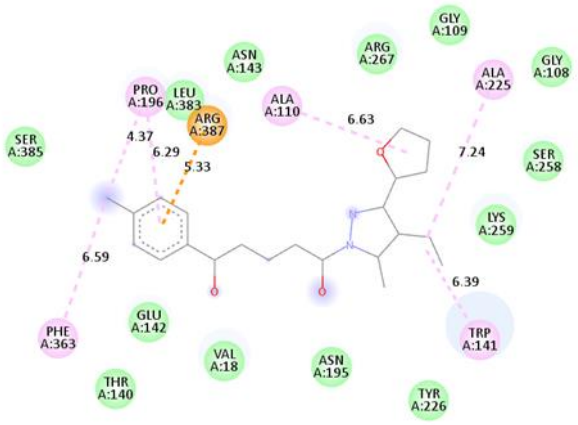
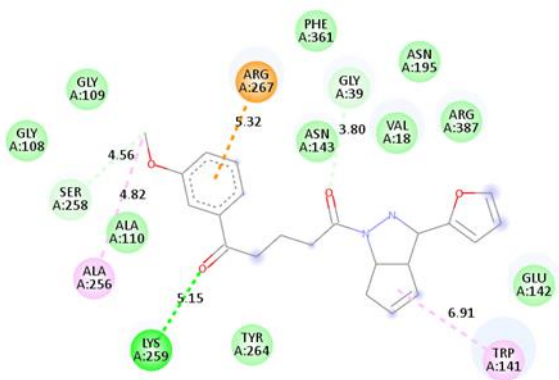
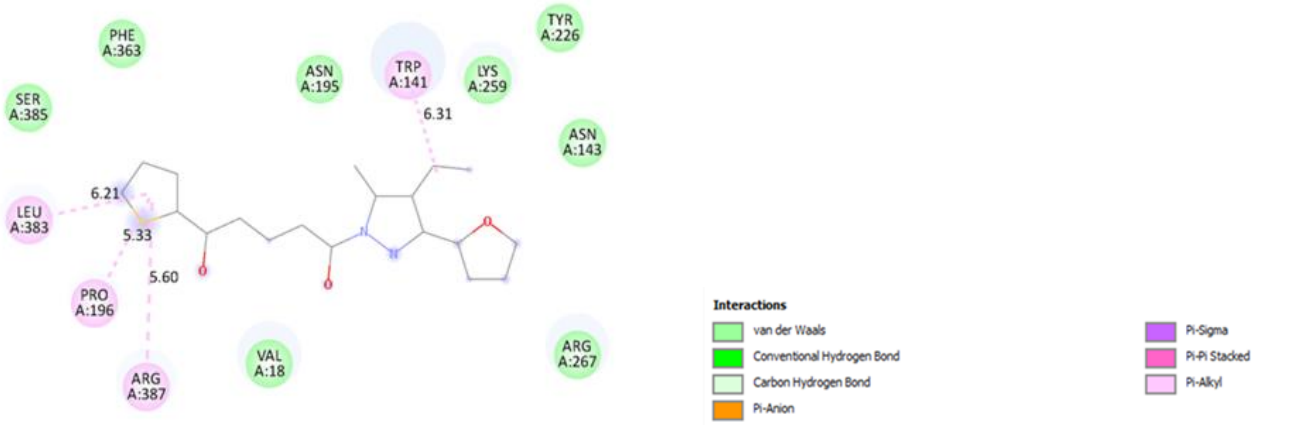
11d



11e

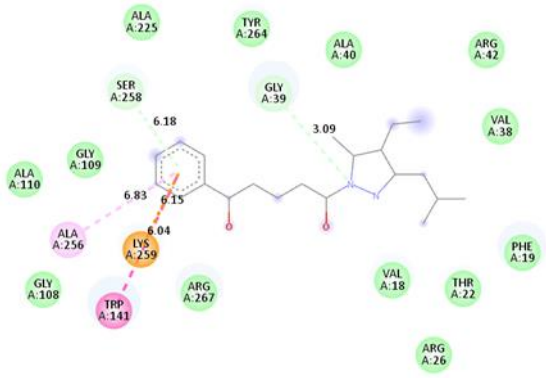


Tablo 3.12: δ-Keto pirazollerin PANC1 Pankreas kanseri-6DNB proteini ile etkileşim haritaları.

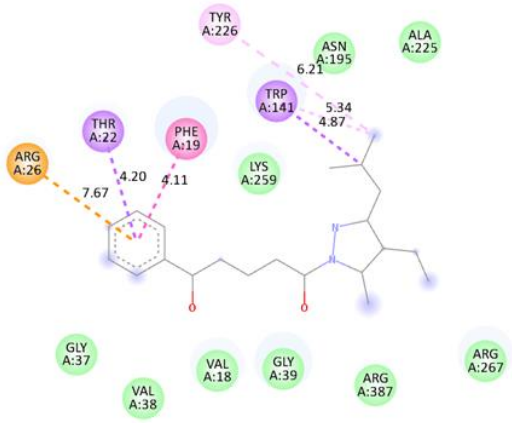
10a	**10b**
	
10c	**10d**
	
10e	
	

Tablo 3.12 (devamı): δ-Keto pirazollerin PANC1-6DNB proteini ile etkileşim haritaları.

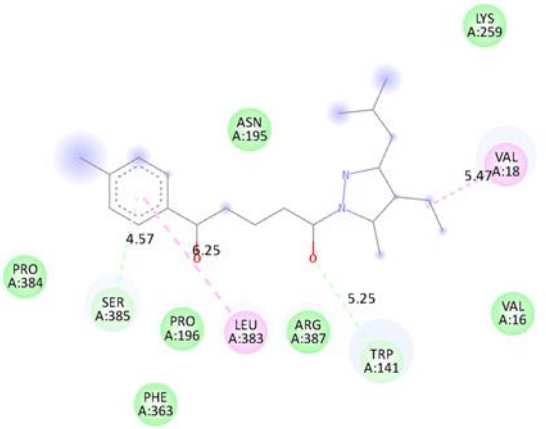
11a



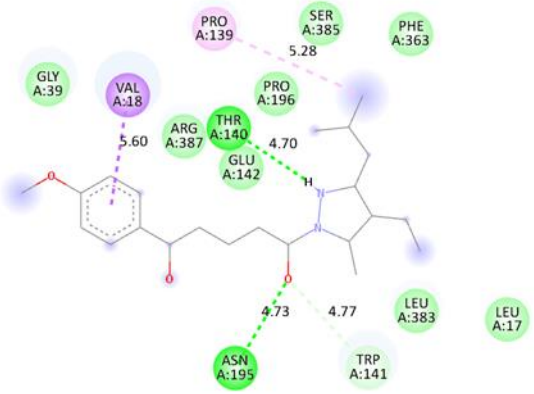
11b



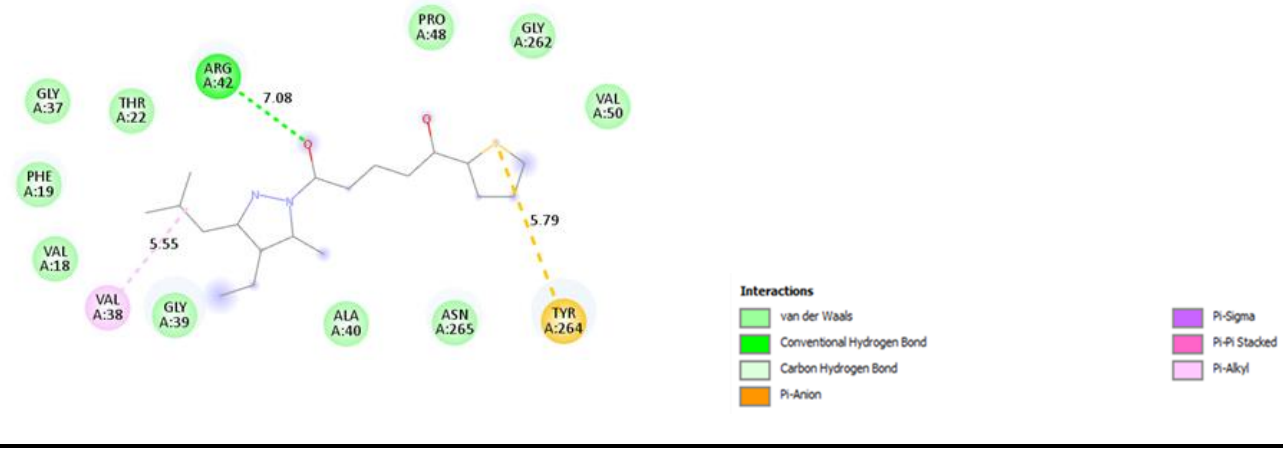
11c



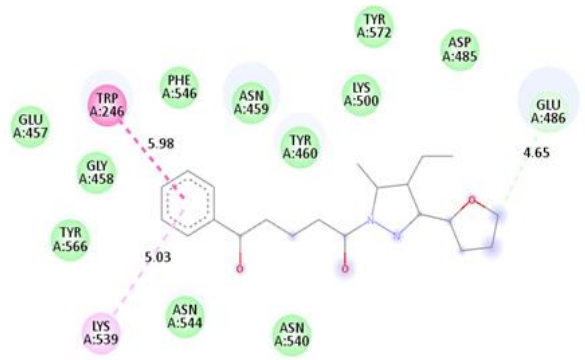
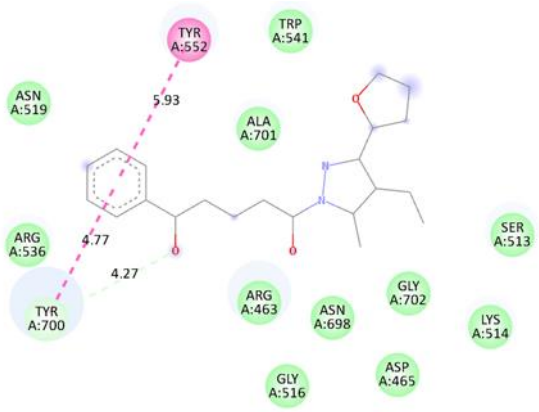
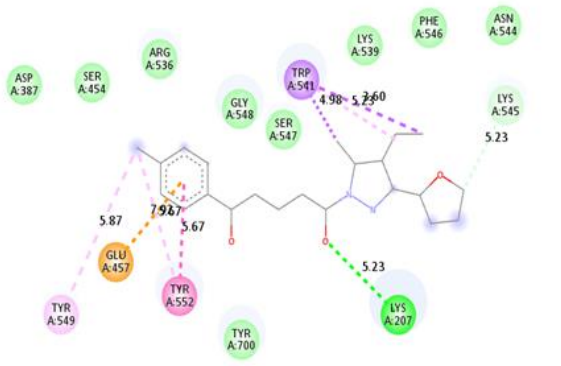
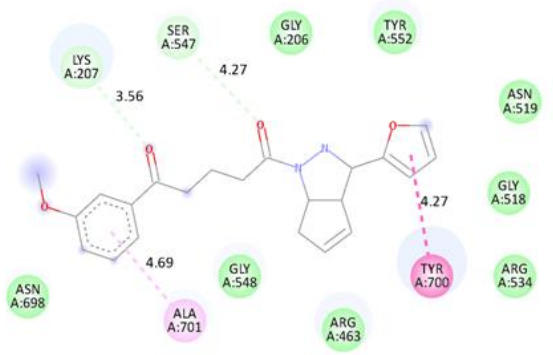
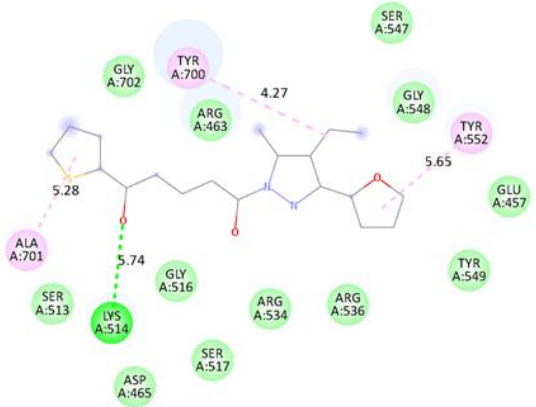
11d



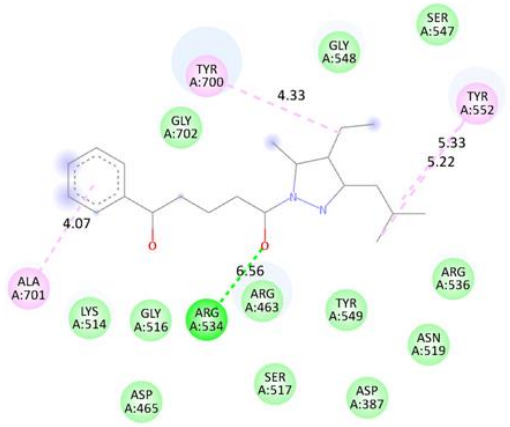
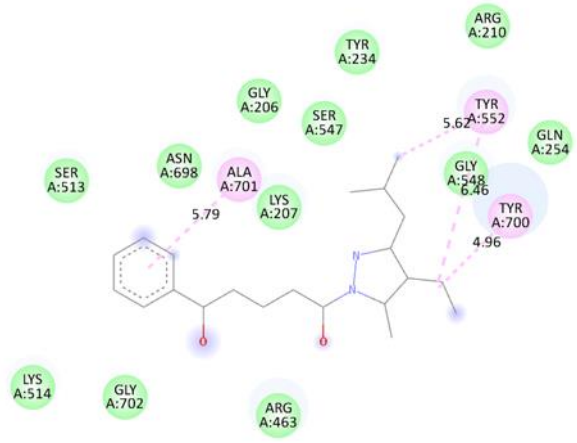
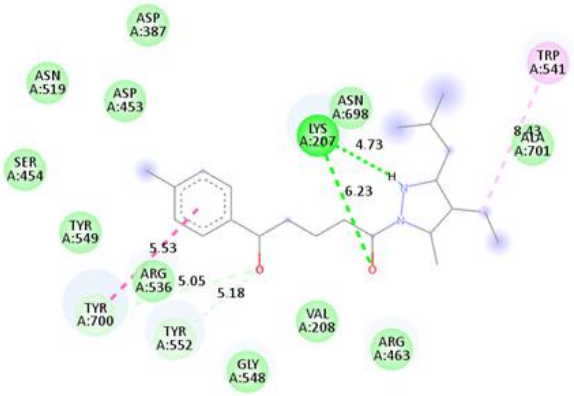
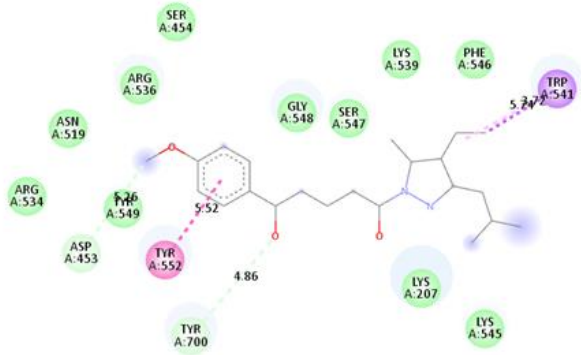
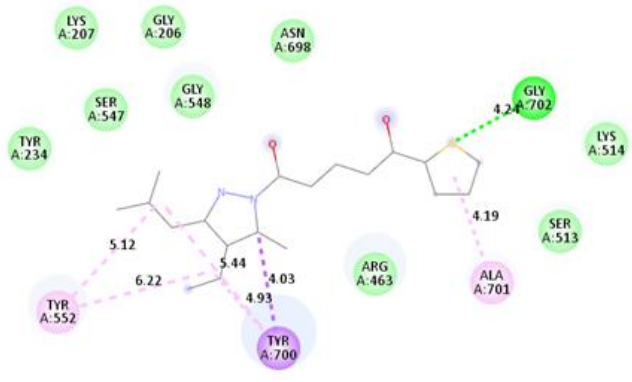
11e



Tablo 3.13: δ-Keto pirazollerin DU-145 -2XEG proteini ile etkileşim haritaları.

10a	**10b**
	
10c	**10d**
	
10e	
	

Tablo 3.13(devamı): δ-Keto pirazollerin DU-145 Prostat kanseri-2XEG proteini ile etkileşim haritaları.

11a	**11b**
	
11c	**11d**
	
11e	
	

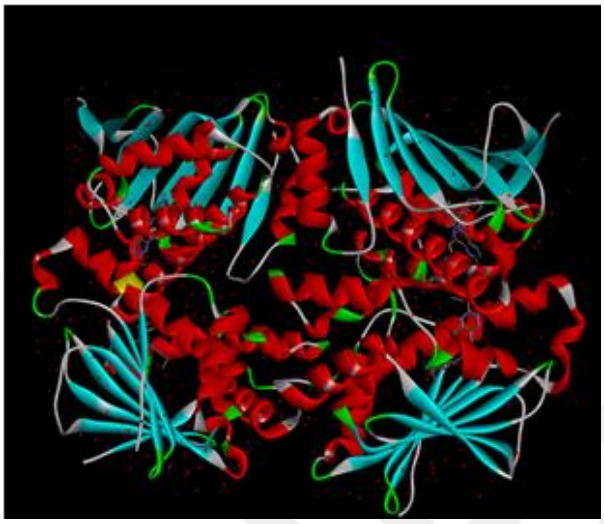
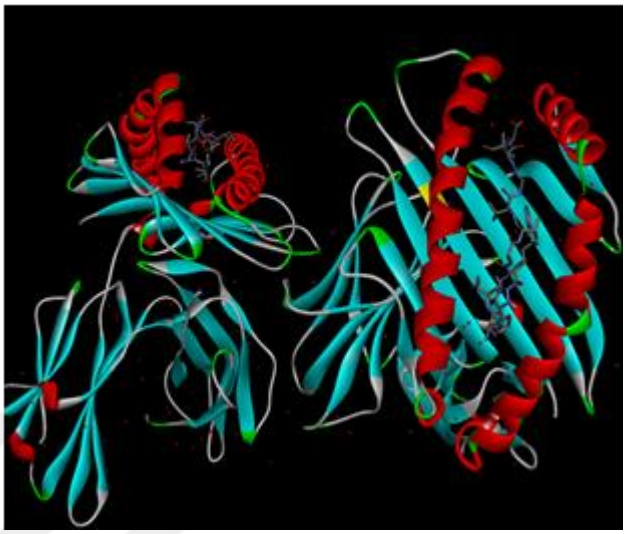
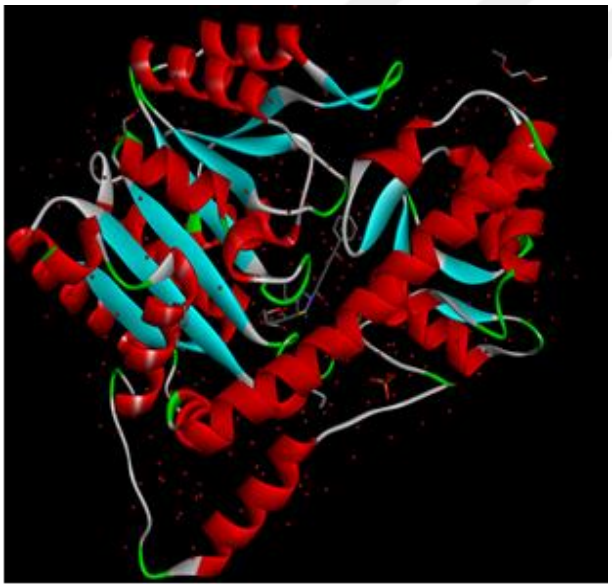
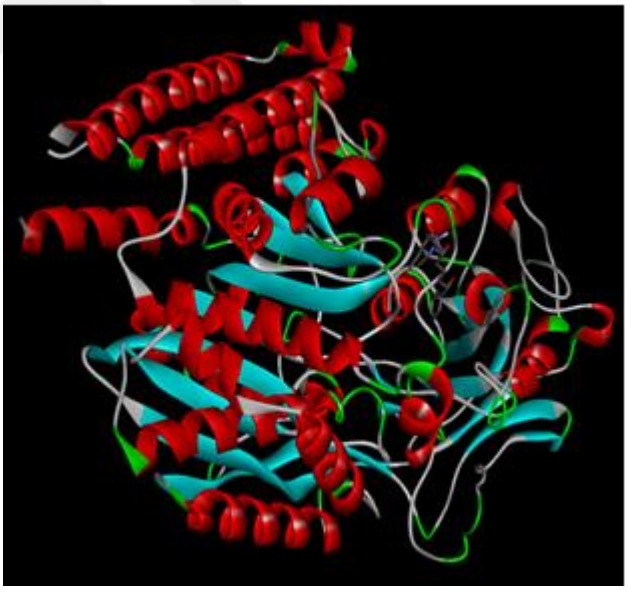
Tablo 3.14: δ-Keto pirazollerin moleküler doking sonuçları.

δ-Keto Pirazoller	A (Alan)	V (Hacim)	M_A	LogP	Enerji	HOMO	LUMO
10a	376.22	365.32	350.41	3.33	630.90	-769.39	-44.85
10b	400.01	380.22	384.86	3.59	618.56	-774.10	-80.97
10c	402.35	383.92	364.44	3.55	632.82	-765.94	-38.62
10d	405.24	392.47	380.44	3.65	234.55	-841.17	-50.40
10e	375.20	354.23	356.44	3.36	617.05	-769.91	-88.23
11a	391.53	375.56	340.46	3.57	522.16	-746.44	-41.25
11b	407.13	389.06	374.90	3.77	516.65	-751.48	-76.29
11c	408.98	393.31	354.49	3.87	535.81	-743.39	-34.21
11d	421.36	402.67	370.49	3.27	535.81	-743.95	-36.66
11e	382.19	363.14	346.49	3.07	508.97	-744.86	-85.87

Tablo 3.15: δ-Keto pirazollerin bağlanma afinite enerjileri.

δ-Keto Pirazoller	A549 Akciğer kanseri 5GGZ Proteini	MCF7 Göğüs kanseri 1QR1 Proteini	PANC1 Pankreas Kanseri 6DNB Proteini	DU-145 Prostat Kanseri 2XEG Proteini
10a	-8.2	-7.9	-8.5	-9.1
10b	-9.3	-7.4	-8.9	-9.2
10c	-7.4	-7.9	-9.0	-9.3
10d	-9.5	-8.7	-8.4	-8.8
10e	-7.0	-7.2	-8.1	-9.4
11a	-8.8	-8.6	-8.6	-9.3
11b	-8.4	-8.9	-8.5	-9.6
11c	-8.6	-8.0	-8.2	-9.0
11d	-7.3	-7.8	-8.2	-10.3
11e	-7.4	-7.7	-7.4	-9.7

Tablo 3.16: δ-Keto pirazollerin aktif bölge etkileşimleri.

A549 Akciğer kanseri 5GGZ Proteini ile 10d	MCF7 Göğüs kanseri 1QR1 Proteini ile 11b
	
PANC1 Pankreas Kanseri 6DNB Proteini ile 10c	DU-145 Prostat Kanseri 2XEG Proteini ile 11d
	

Bir molekülün, ilaç olabilme potansiyeli taşıyıp taşımadığını belirleyebilmek için bazı farmakokinetik parametreler incelenmektedir. Bu farmakokinetik parametreler molekülün ADME'sine (Absorbsiyonu-Dağılımı-Metabolizması-Emisyonu) bakılarak değerlendirilmektedir. Bir molekülün ilaç potansiyeli, Lipinski kuralığına uygunluğu incelenerek molekülün organik yapısının pembe alan içerisinde tespiti ile sağlanmaktadır. Lipinski kuralları şöyledir:

- Molekül ağırlığı 180 Daltonda düşük, 500 Daltondan da büyük olmamalıdır.
- LogP değeri 5'den küçük olmalıdır. Bu durum reseptör ile yüksek bir afinite göstermesini sağlamaktadır.
- Molekülde hidrojen bağ donör atom sayısı sayısı >5 olmamalıdır (N-H ve O-H).
- Moleküldeki hidrojen bağ akseptör atom sayısı >10 olmamalıdır (N ve O).

Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini belirlenmesinde İsviçre ADME Hesaplama programı kullanılarak ilaç benzerliği sıralamaları hesaplanmıştır. Moleküler ağırlık, logP, TPSA, BB'yi geçme, GI absorpsiyon özellikleri ve CYPP450 inhibisyon türü Tablo 3.17'de, Swiss ADME görüntüleri Tablo 3.18'de verilmektedir. Nerdeyse tüm bileşiklerin lipid bariyerlerini geçecek uygun değerlere sahip olduğu keşfedilmiştir. Bileşiklerin lipofiliklik değerlerinin 4'ten düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 3.17: Swiss ADME programı tarafından hesaplanan δ-Keto pirazollerin ilaç özellikleri.

δ-Keto Pirazoller	Molekül Ağırlığı[a] ($gmol^{-1}$)	LogP[b]	TPSA[c]	BB[d]	GI Abs[e]	CYP İnhibisyon Türü[e]	Beş Kuralı
10a	350.41	3.33	62.55	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
10b	384.86	3.59	62.55	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
10c	364.44	3.55	62.55	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
10d	380.44	3.65	71.78	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
10e	356.44	3.36	90.79	Hayır	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
11a	340.46	3.57	49.41	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
11b	374.90	3.77	49.41	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
11c	354.49	3.87	49.41	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
11d	370.49	3.27	58.64	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet
11e	346.49	3.07	77.65	Evet	Yüksek	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Evet

[a]Molekül ağırlığı (önerilen değer <500)

[b] Bileşiğin n-oktanol ve su arasındaki dağılım katsayısının logaritması (önerilen değer <5).

[c] Kutupsal yüzey alanı (önerilen değer ≤140Å2).

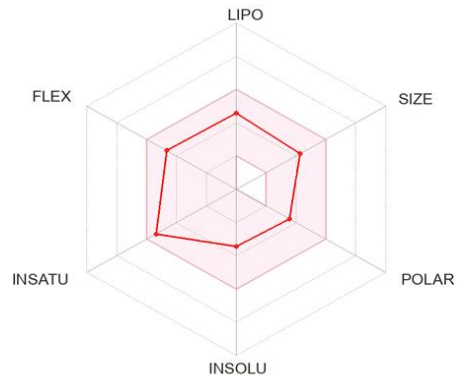
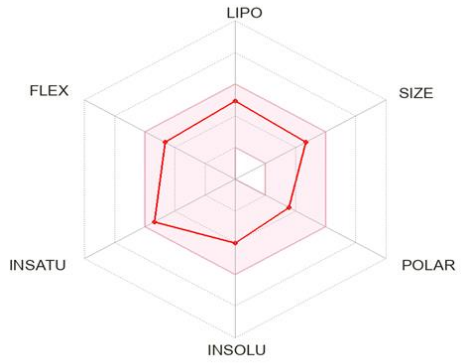
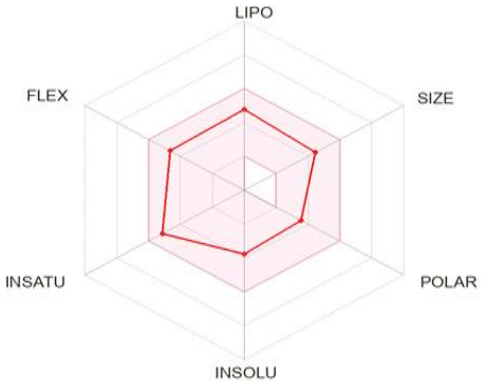
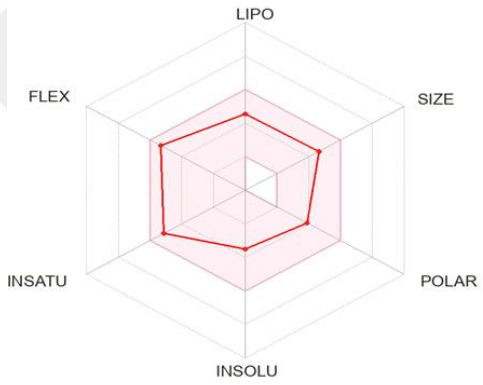
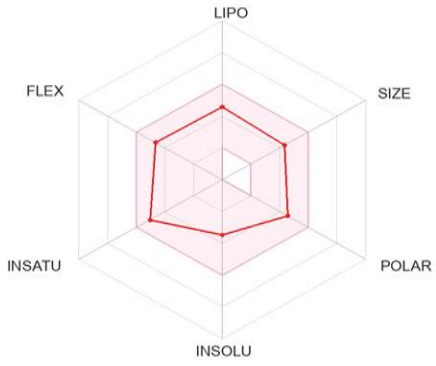
[d] Bileşiğin kan beyin bariyerini geçip geçmediğini gösterir.

[e] Gastrointestinal emilim derecesi.

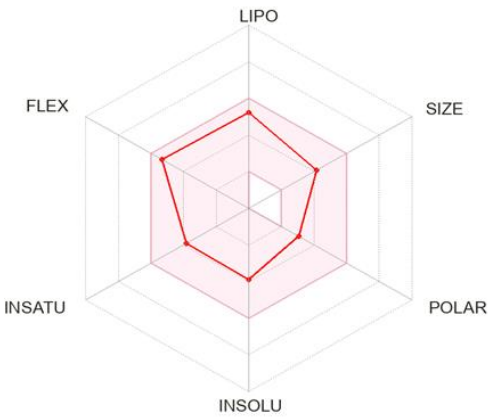
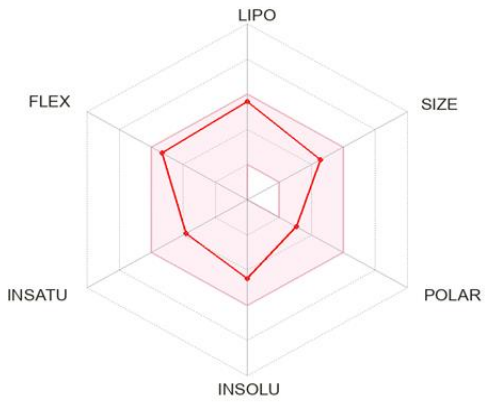
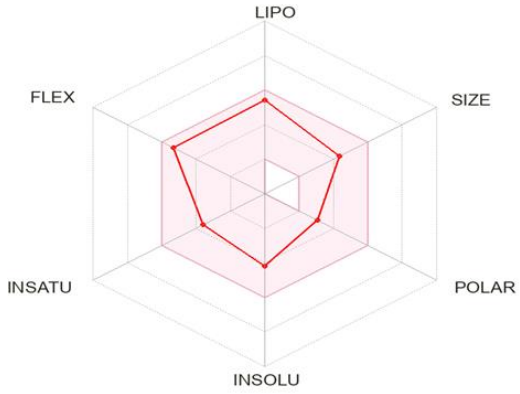
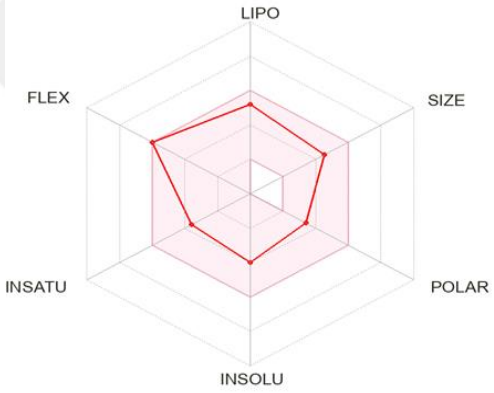
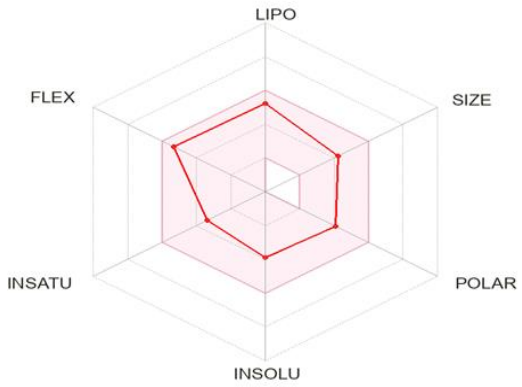
[f] CYP450 alt tiplerinin inhibisyonunu temsil eder.

[g] Bileşiğin lipinski'nin beşli kuralına uyup uymadığını gösterir.

Tablo 3.18: δ-Keto pirazollerin SwissADME görüntüsü.

10a	**10b**
	
10c	**10d**
	
10e	
	

Tablo 3.18 (devamı): δ-Keto pirazollerin SwissADME görüntüsü.

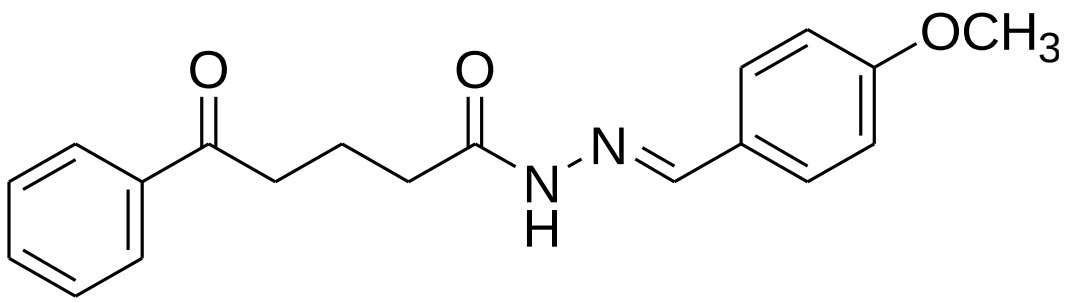
11a	**11b**
	
11c	**11d**
	
11e	
	

4. BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN δ-KETO HİDRAZİD-HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

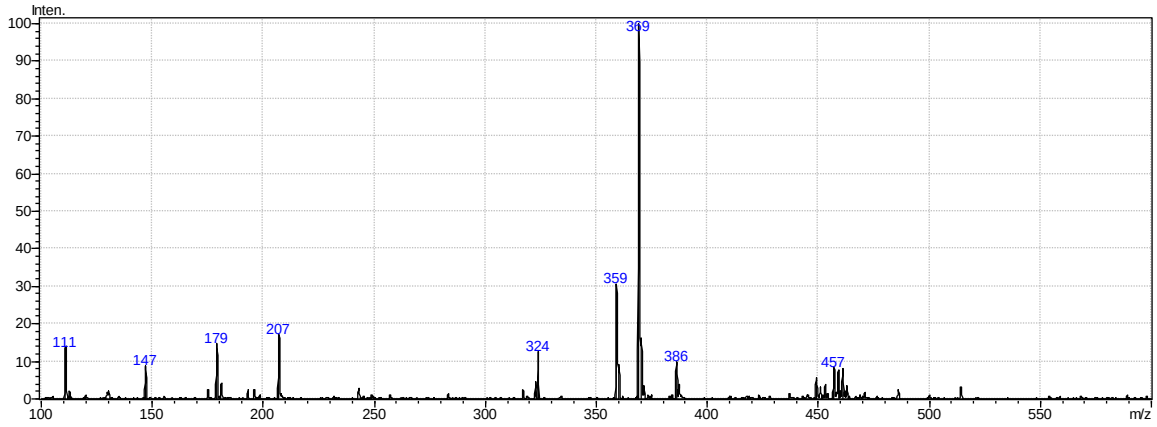
4.1.1. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (7a)

Tablo 4.1: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (**7a**)



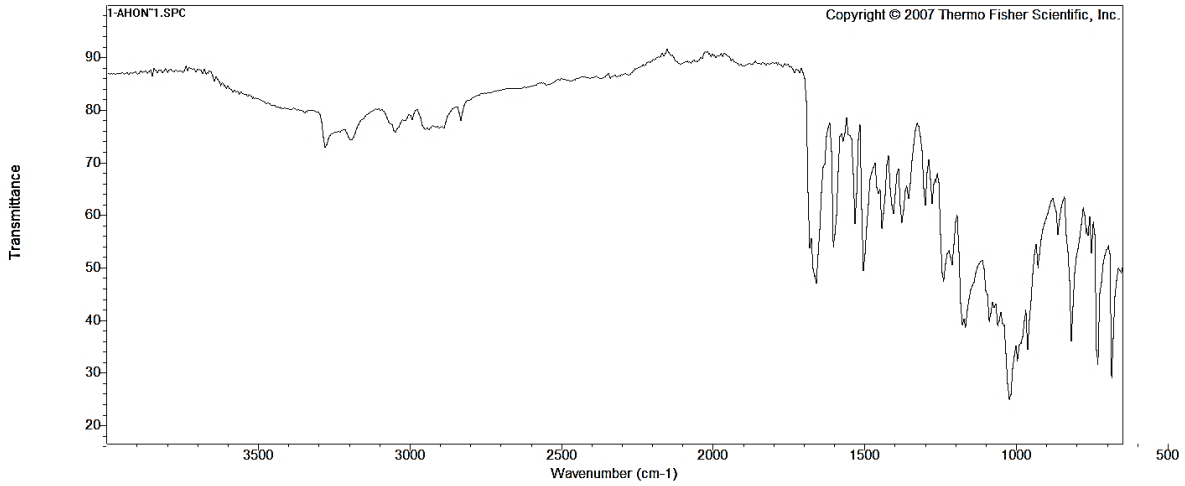
Bileşiğin Adı	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{20}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	324.15
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	199-200
Verim (%)	88

Tablo 4.2: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



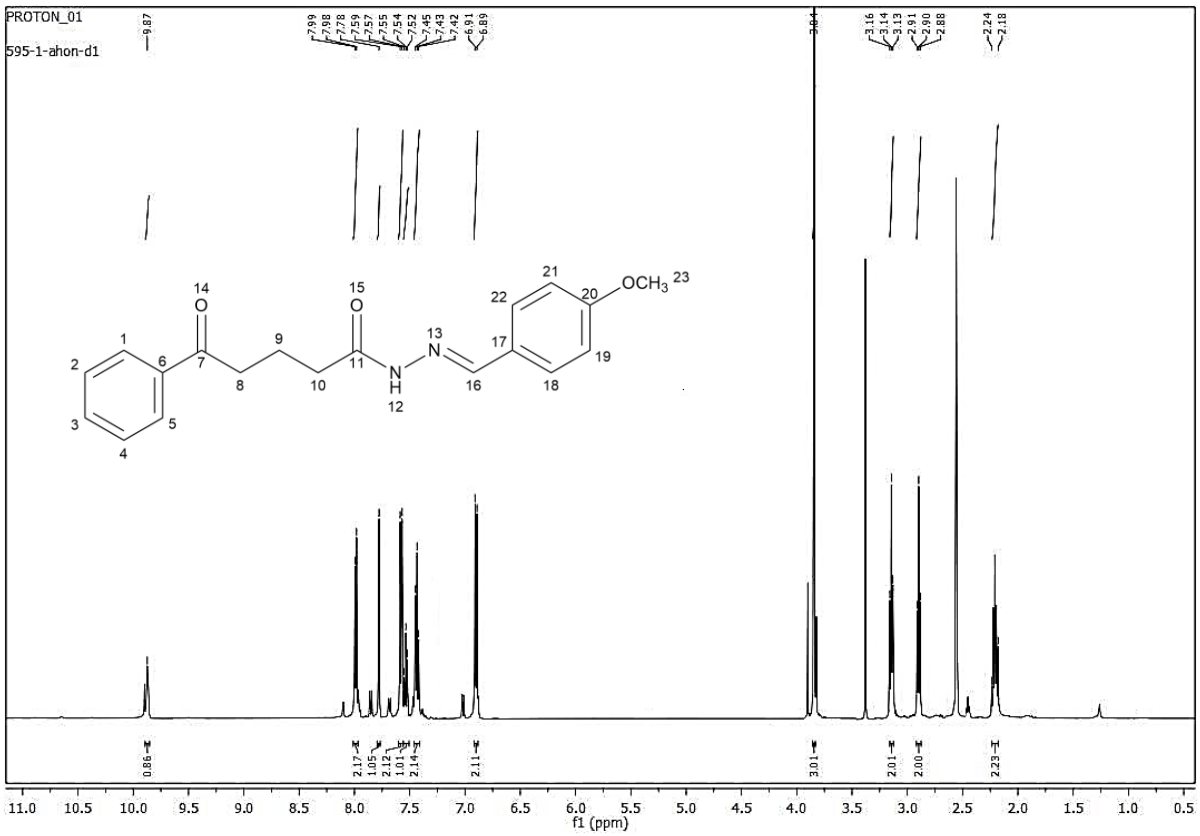
LC-MS (m/z)
$[M^+]$: 324

Tablo 4.3: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3279 (N-H gerilimi), 3052 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2933 ve 2888 (Alifatik, C-H gerilimi), 1666, 1682 (2 C=O gerilimi), 1608 (Aromatik, C=C gerilimi), 1508 (C=N gerilimi), 1446 (Alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1244, 1180 ve 1167 (C-O gerilimi), 1021 (N-N gerilimi).

Tablo 4.4: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

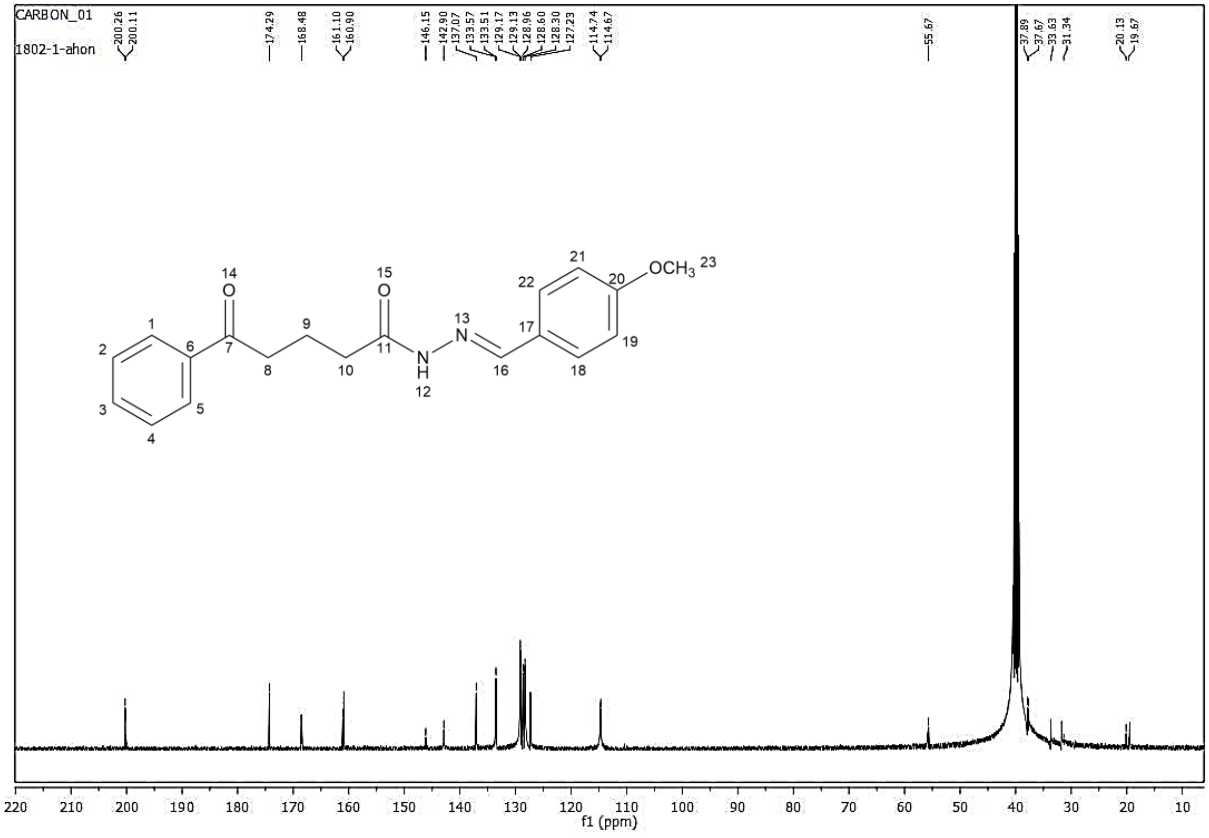


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 9.87 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.99 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.78 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.58 (18 ve 22 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (3 nolu aromatik C**H**, t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.90 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.14 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24- 2.18 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 9.90 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.10 (12 nolu N**H** , s, 1H), 7.85 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (18 ve 22 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (3 nolu aromatik C**H**, t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.14 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24- 2.18 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.5: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

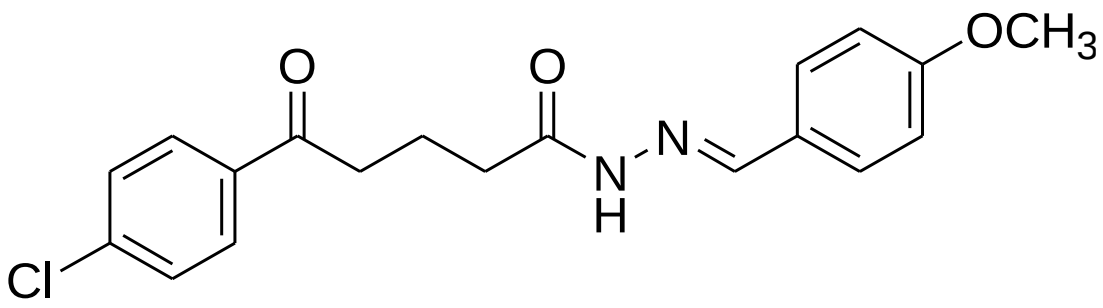


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. Ve II. İzomer] (diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 200.2 (7 nolu **C**=O), 200.1 (7 nolu **C**=O)*, 174.2 (11 nolu **C**=O), 168.4 (11 nolu **C**=O)*, 161.1 (16 nolu **C**=N), 160.9 (16 nolu **C**=N)*, 146.1 (**C**$_{Aromatik}$), 142.9 (**C**$_{Aromatik}$), 137.0 (**C**$_{Aromatik}$), 133.5 (**C**$_{Aromatik}$), 133.5 (**C**$_{Aromatik}$), 129.1 (**C**$_{Aromatik}$), 128.9 (**C**$_{Aromatik}$), 128.6 (**C**$_{Aromatik}$), 128.3 (**C**$_{Aromatik}$), 127.2 (**C**$_{Aromatik}$), 114.7 (**C**$_{Aromatik}$), 114.6 (**C**$_{Aromatik}$), 55.6 (23 nolu O**C**H$_3$),, 37.8 (8 nolu **C**H$_2$), 37.6 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.6 (10 nolu **C**H$_2$), 31.3 (10 nolu **C**H$_2$)*, , 20.1 (9 nolu **C**H$_2$), 19.6 (9 nolu **C**H$_2$)*.

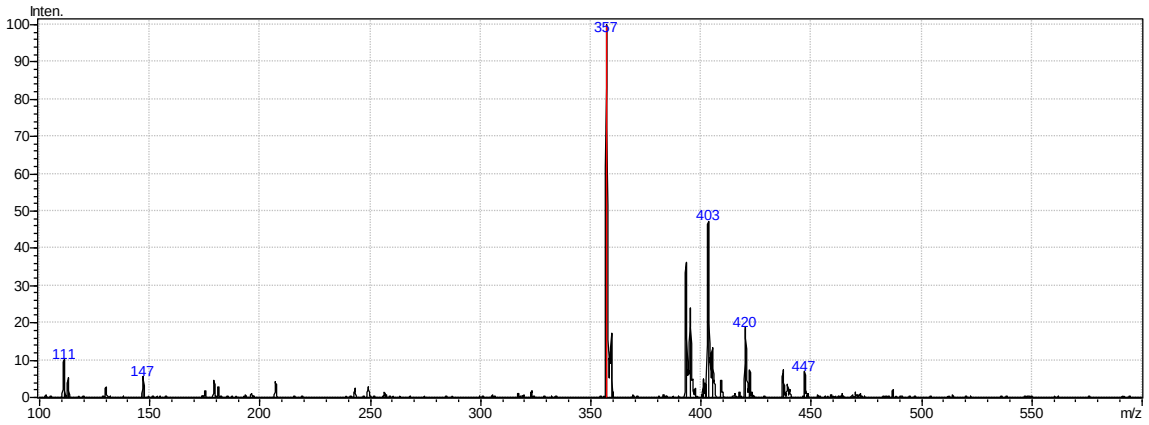
4.1.2. 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid (7b)

Tablo 4.6: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid (**7b**)



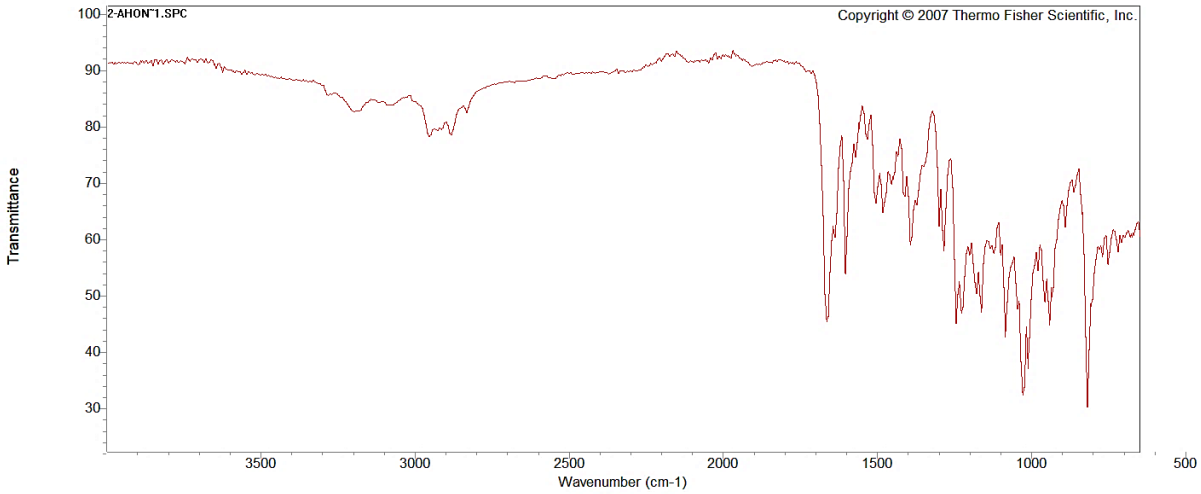
Bileşiğin Adı	5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{19}C_lN_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	358
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	121-122.5
Verim (%)	80

Tablo 4.7: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



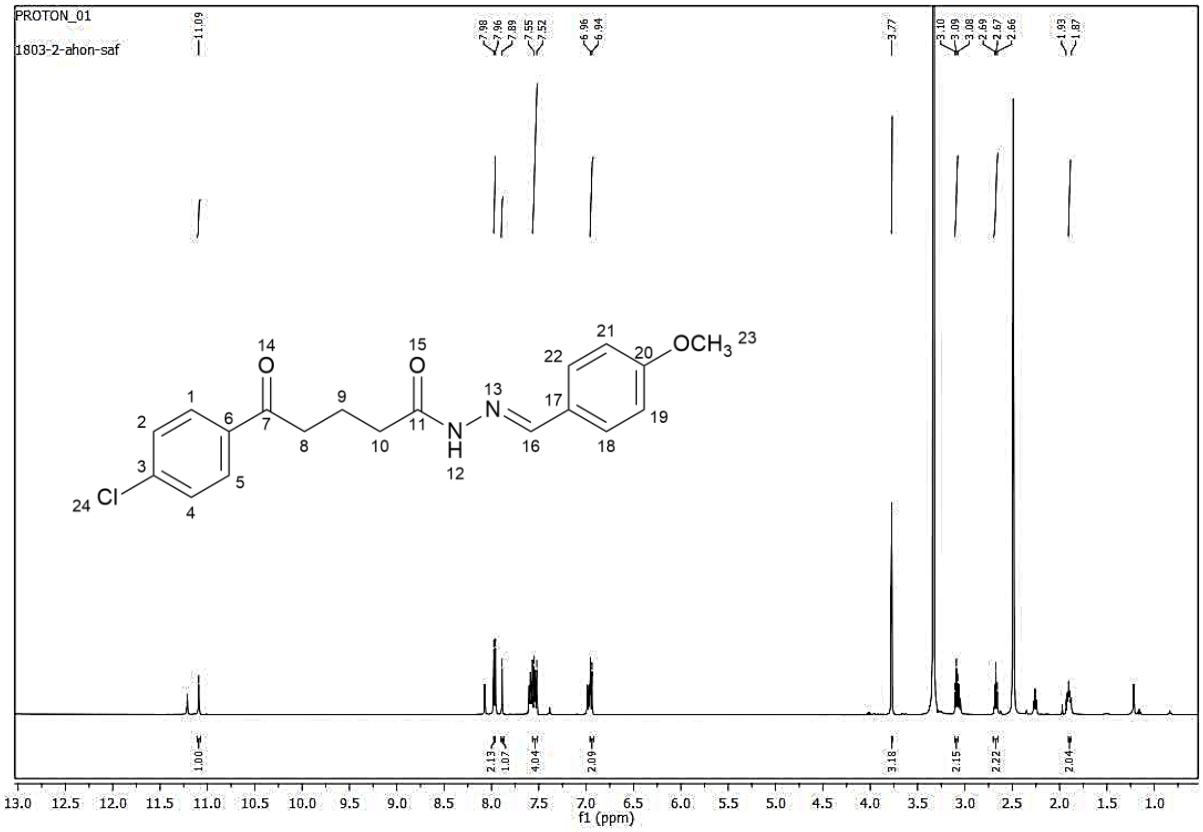
LC-MS (m/z)
[M^+-1]: 357

Tablo 4.8: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3190 (N-H gerilimi), 3075 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2957 ve 2885 (Alifatik, C-H gerilimi), 1664, 1638 (2C=O gerilimi), 1608 (Aromatik, C=C gerilimi), 1505 (C=N gerilimi), 1485 (Alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1287, 1244 ve 1090 (C-O gerilimi), 1031 (N-N gerilimi) 821 (Aromatik).

Tablo 4.9: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

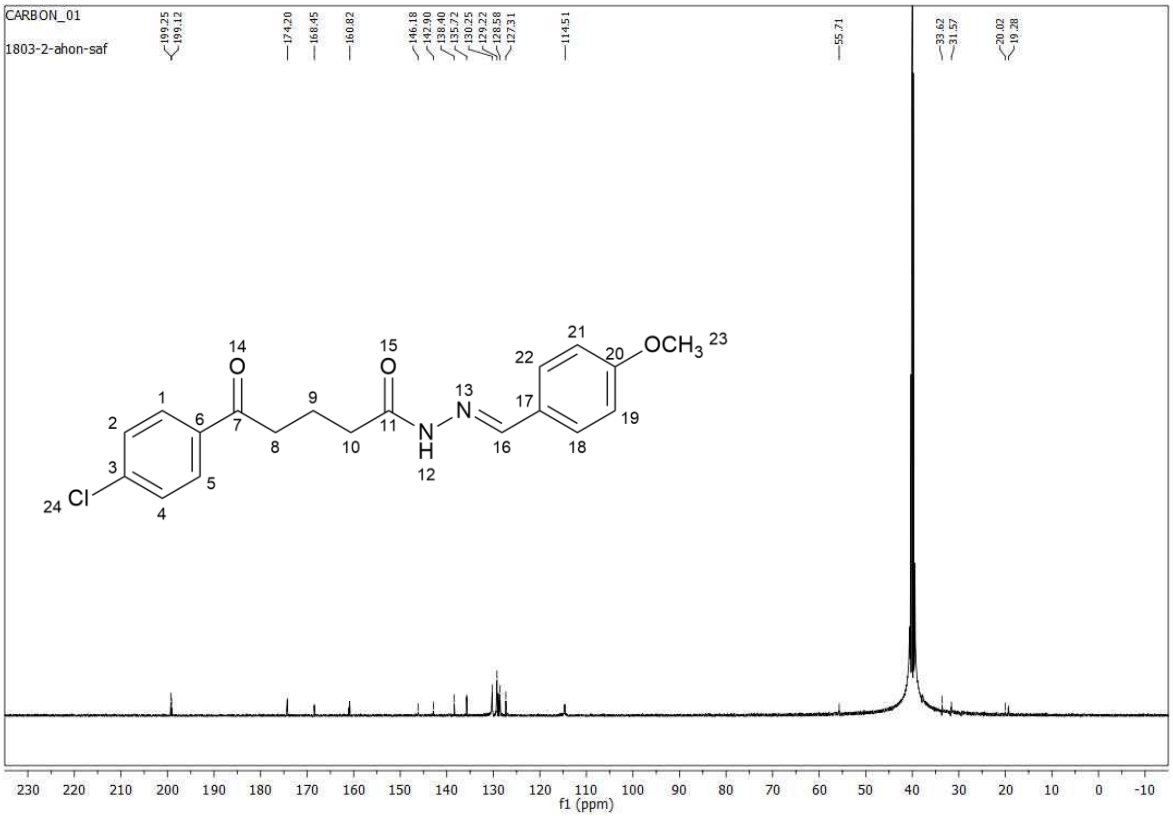


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.09 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.97 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J=8.5 Hz, 2H), 7.89 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.55-7.52 (2, 4, 18 ve 22 nolu aromatik C**H**, m, 4H), 6.95 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.09 (8 nolu C**H**$_2$, t, J=7.2 Hz, 2H), 2.67 (10 nolu C**H**$_2$, t, J=7.4 Hz, 2H), 1.93-1.87 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.21 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 8.07 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.97 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J=8.5 Hz, 2H), 7.60-7.57 (2, 4, 18 ve 22 nolu aromatik C**H**, m, 4H), 6.98 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J=8.8 Hz, 2H), 3.78 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.08-3.05 (8 nolu C**H**$_2$, t, 2H), 2.26 (10 nolu C**H**$_2$, t, J=7.3 Hz, 2H), 1.93-1.87 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.10: 5-(4-klorofenil)-N-(4-metoksibenziliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

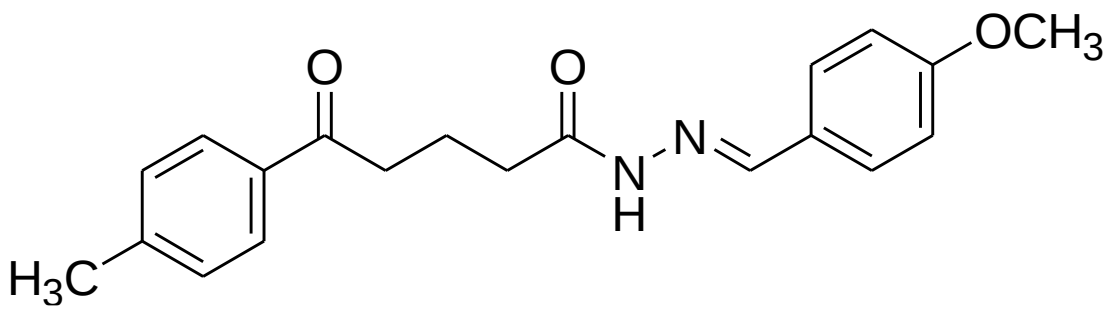


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer] (diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 199.2 (7 nolu **C**=O), 199.1 (7 nolu **C**=O)*, 174.2 (11 nolu **C**=O), 168.4 (11 nolu **C**=O)*, 160.8 (16 nolu **C**=N), 146.18 (**C**$_{Aromatik}$), 142.9 (**C**$_{Aromatik}$), 138.4 (**C**$_{Aromatik}$), 135.7 (**C**$_{Aromatik}$), 130.2 (**C**$_{Aromatik}$), 129.2 (**C**$_{Aromatik}$), 128.5 (**C**$_{Aromatik}$), 127.3 (**C**$_{Aromatik}$), 114.5 (**C**$_{Aromatik}$), 55.7 (23 nolu O**C**H$_3$), 33.6 (8 nolu **C**H$_2$), 31.5(8 nolu **C**H$_2$)*, 20.0 (10 nolu **C**H$_2$), 19.2 (9 nolu **C**H$_2$).

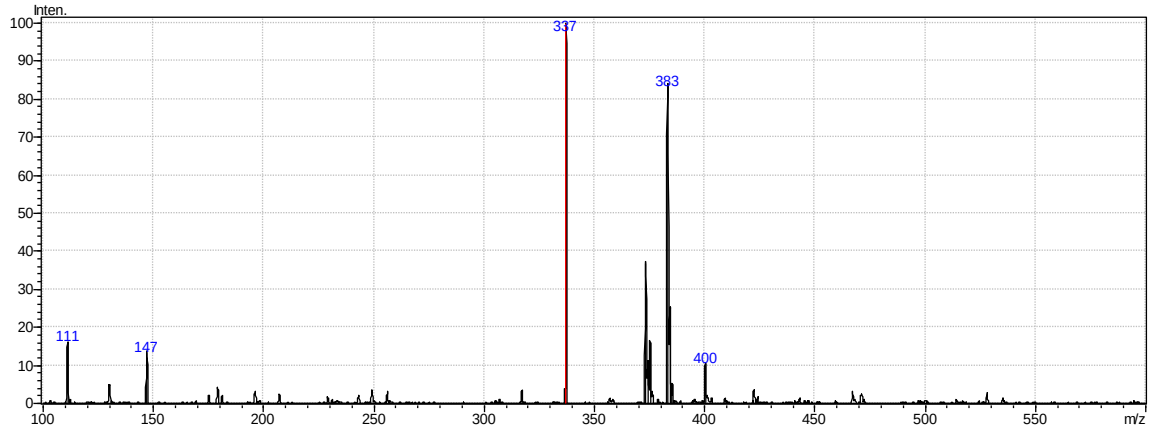
4.1.3. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (7c)

Tablo 4.11: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (**7c**)



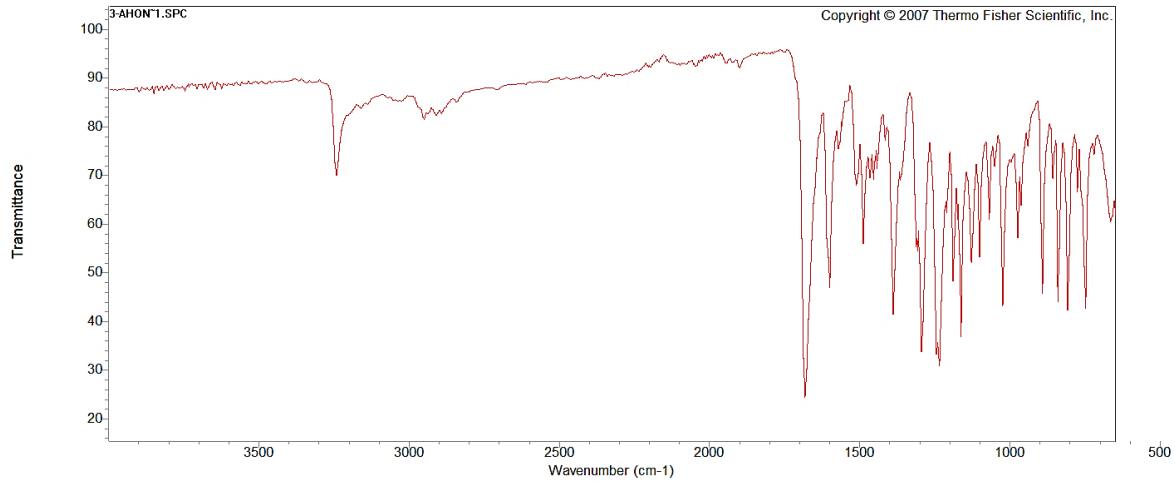
Bileşiğin Adı	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{22}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	338
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	133-134
Verim (%)	90

Tablo 4.12: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



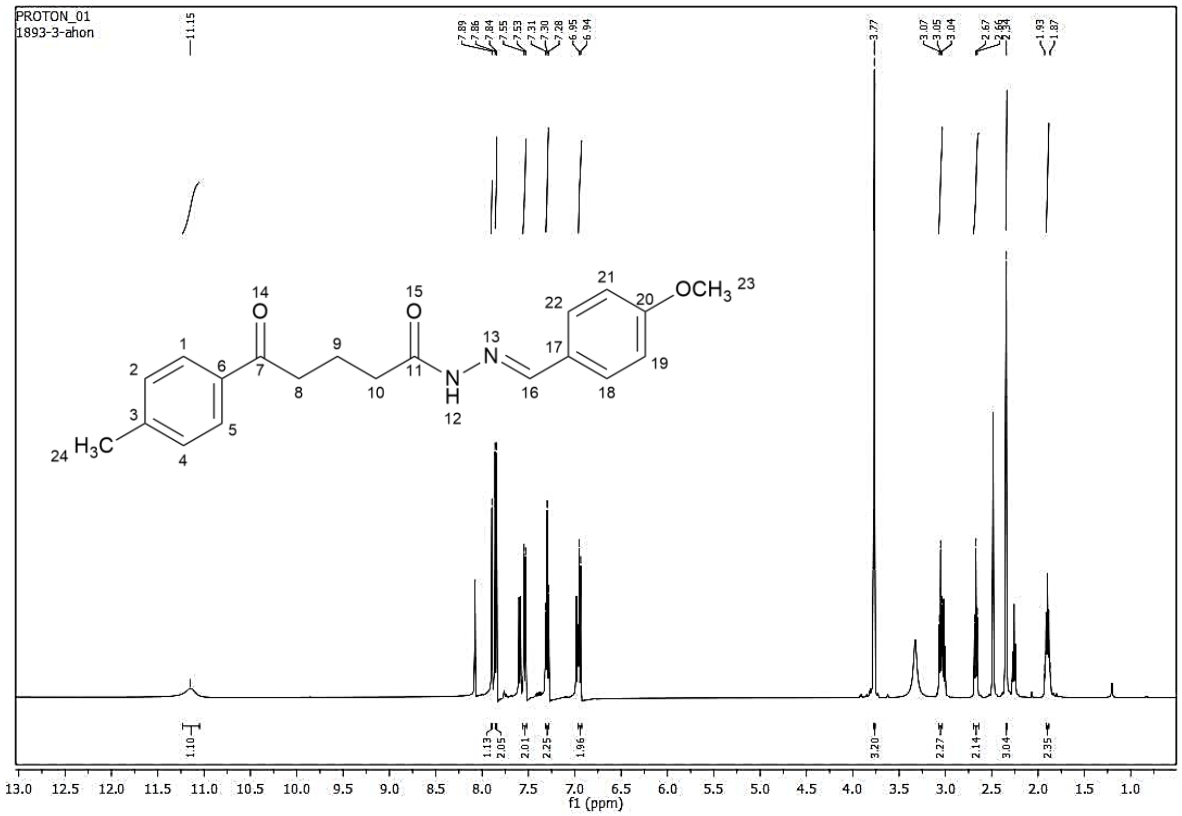
LC-MS (m/z)
$[M^+-1]$: 337

Tablo 4.13: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3241 (N-H gerilimi), 3026 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2957 ve 2893 (Alifatik, C-H gerilimi), 1684 (2C=O gerilimi), 1605 (Aromatik, C=C gerilimi), 1490 (C=N gerilimi), 1298, 1244 ve 1241 (C-O gerilimi), 1165 (N-N gerilimi), 809 (Aromatik).

Tablo 4.14: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

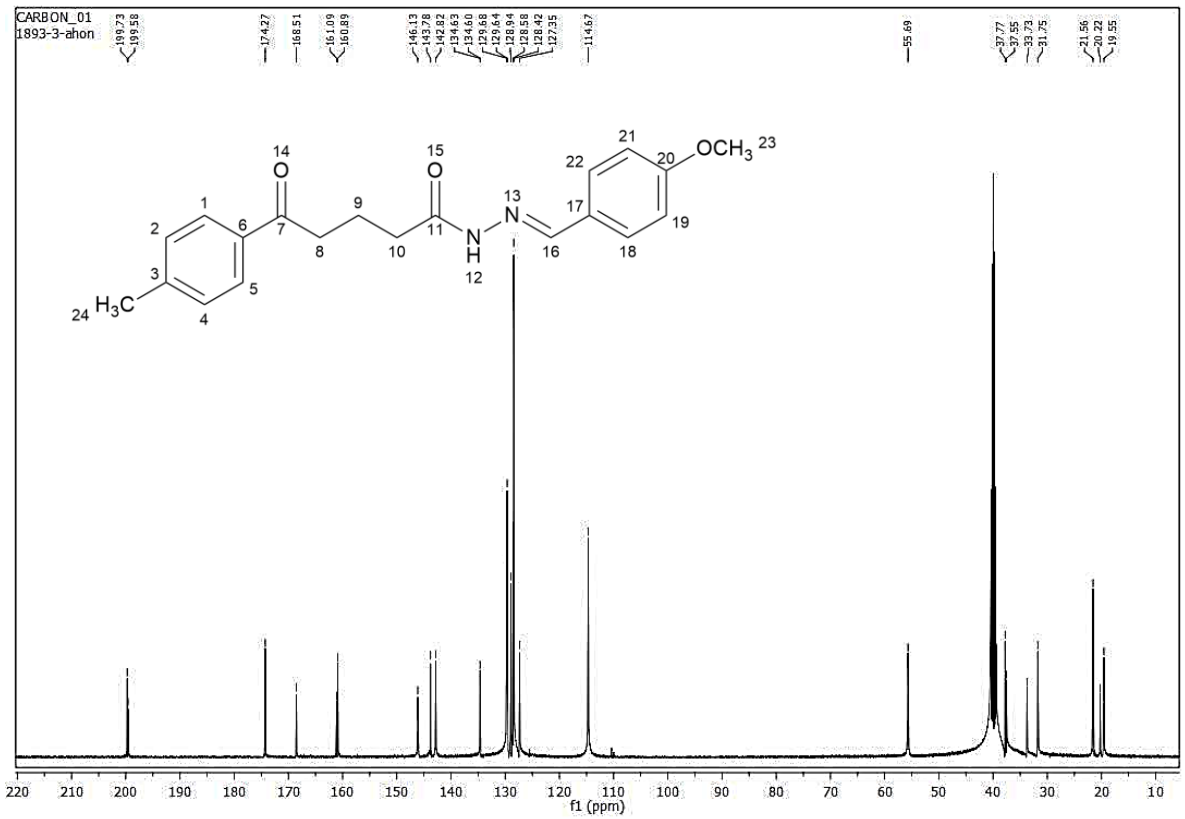


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.15 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.89 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.85 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (18 ve 22 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.05 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (24 nolu C**H**$_3$, s, 3H), 1.93-1.87 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.15 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.08 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.85 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (18 ve 22 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (19 ve 21 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.04-3.00 (8 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.35 (24 nolu C**H**$_3$, s, 3H), 2.26 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.87 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.15: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

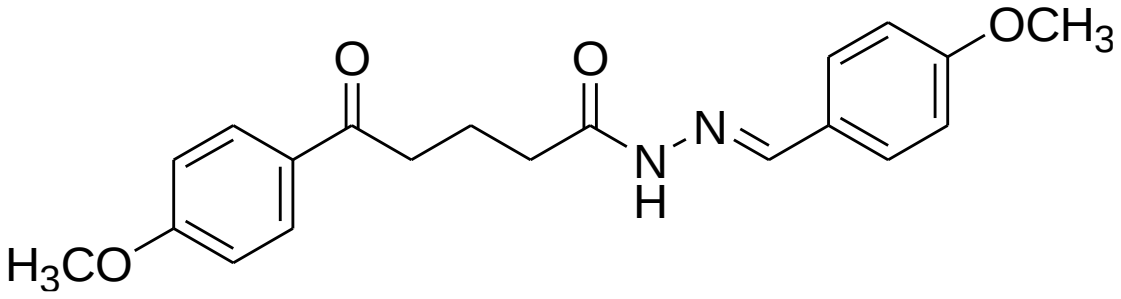


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer] (diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 199.7 (7 nolu **C**=O), 199.5 (7 nolu **C**=O)*, 174.2 (11 nolu **C**=O), 168.5 (11 nolu **C**=O)*, 161.0 (16 nolu **C**=N), 160.8 (16 nolu **C**=N)*, 146.1 (**C**$_{Aromatik}$), 143.7 (**C**$_{Aromatik}$), 142.8 (**C**$_{Aromatik}$), 134.6 (**C**$_{Aromatik}$), 134.6 (**C**$_{Aromatik}$), 129.6 (**C**$_{Aromatik}$), 129.6 (**C**$_{Aromatik}$), 128.9 (**C**$_{Aromatik}$), 128.5 (**C**$_{Aromatik}$), 128.4 (**C**$_{Aromatik}$), 127.3 (**C**$_{Aromatik}$), 114.6 (**C**$_{Aromatik}$), 55.6 (23 nolu O**C**H$_3$), 37.7 (8 nolu **C**H$_2$), 37.5 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.7 (10 nolu **C**H$_2$), 31.7 (10 nolu **C**H$_2$)*, 21.5 (24 nolu **C**H$_3$), 20.2 (9 nolu **C**H$_2$), 19.5 (9 nolu **C**H$_2$)*.

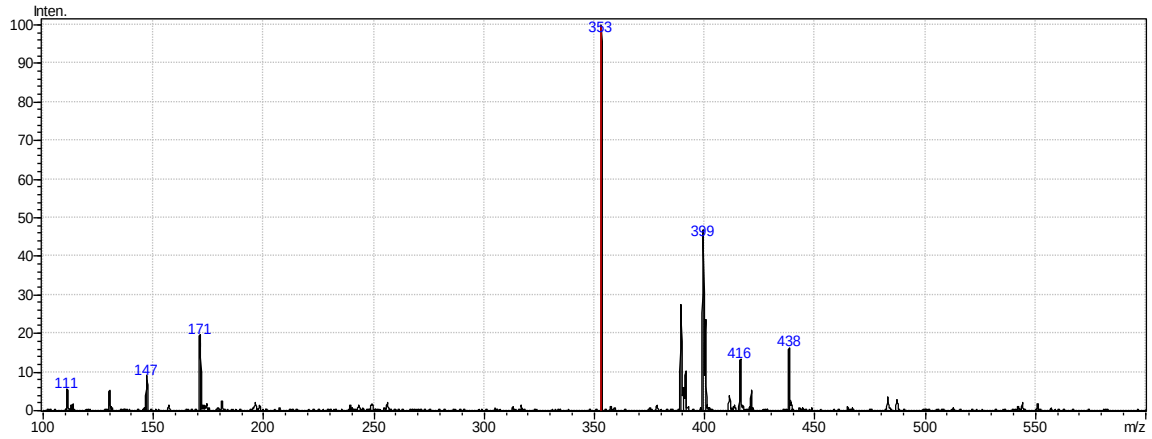
4.1.4. N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (7d)

Tablo 4.16: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (**7d**)



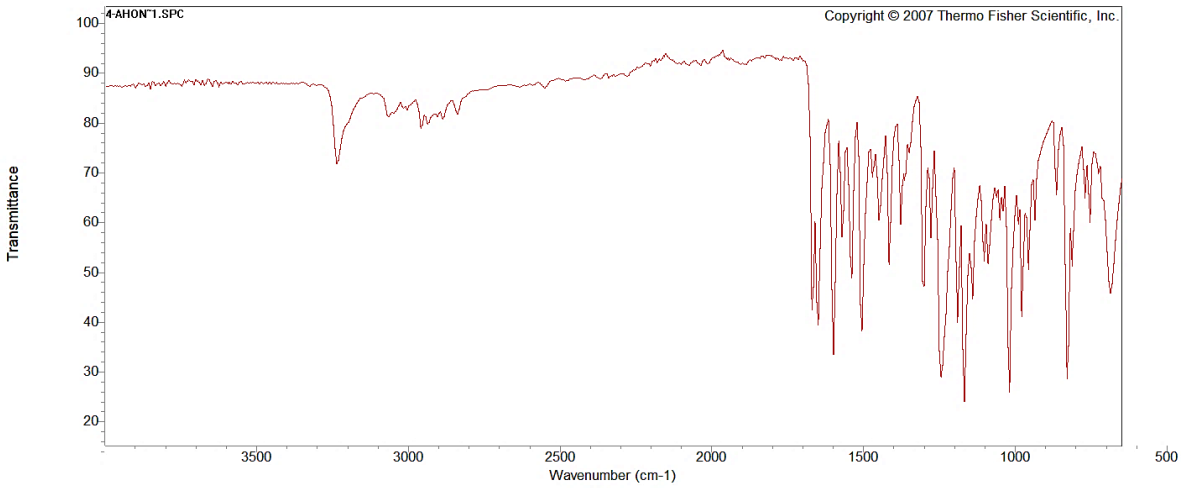
Bileşiğin Adı	N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{22}N_2O_4$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	354
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	154-155
Verim (%)	92

Tablo 4.17: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



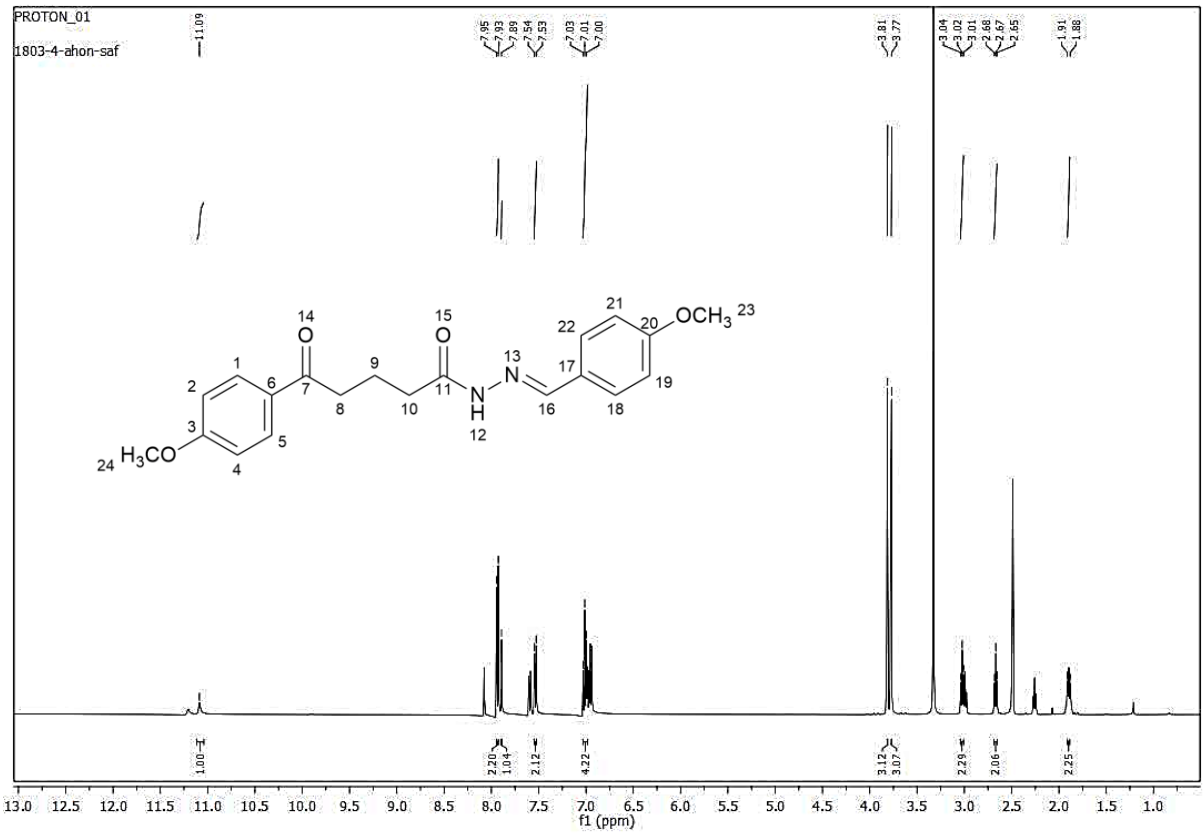
LC-MS (m/z)
$[M^{+}-1]$: 353

Tablo 4.18: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3234 (N-H gerilimi), 3065 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2958 ve 2886 (Alifatik, C-H gerilimi), 1671 (C=O gerilimi), 1650 (C=O gerilimi), 1599 (Aromatik, C=C gerilimi), 1510 (C=N gerilimi), 1417 (Alifatik düzlem içi eğilme) 1302 (Metil şemsiye bandı) 1241 ve 1169 (C-O gerilimi), 1023 (C-N gerilimi), 826 (Aromatik).

Tablo 4.19: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

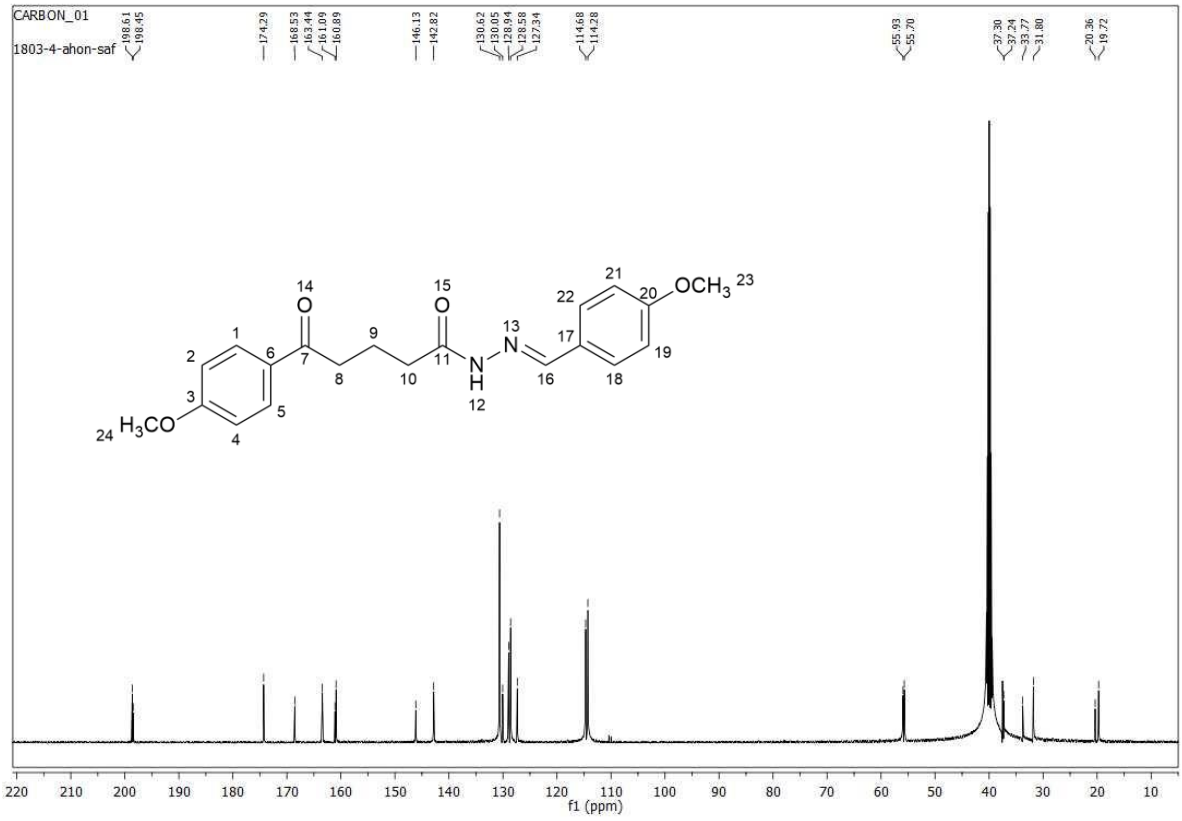


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.09 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.94 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.54 (18 ve 22 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (2, 4, 19 ve 21 nolu aromatik C**H**, t, J = 9.2 Hz, 4H), 3.81 (24 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.77 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.02 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H) 1.91-1.88 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.21 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.08 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.94 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (18 ve 22 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97-6.94 (2, 4, 19 ve 21 nolu aromatik C**H**, m, 4H), 3.82 (24 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.78 (23 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.01-2.98 (8 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.26 (10 nolu C**H**$_2$, t, J=7.3 Hz, 2H), 1.91-1.88 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.20: N-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

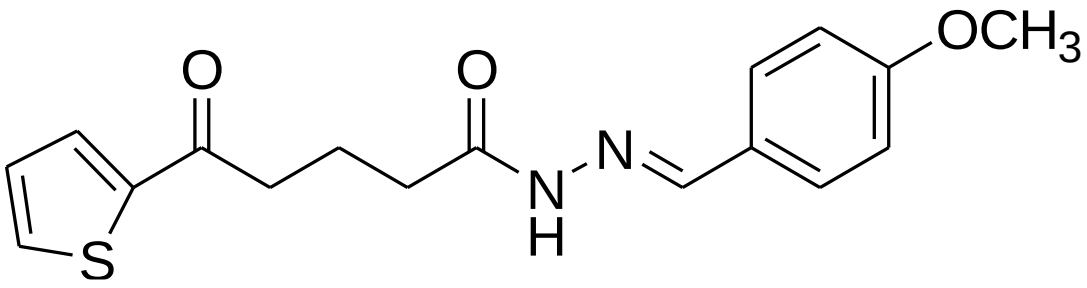


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 198.6 (7 nolu **C**=O), 198.4 (7 nolu **C**=O)*, 174.2 (11 nolu **C**=O), 168.5 (11 nolu **C**=O)*, 163.4 (16 nolu **C**=N), 161.0 (16 nolu **C**=N)*, 160.8 (**C**$_{Aromatik}$), 146.1 (**C**$_{Aromatik}$), 142.8 (**C**$_{Aromatik}$), 130.6 (**C**$_{Aromatik}$), 130.0 (**C**$_{Aromatik}$), 128.9 (**C**$_{Aromatik}$), 128.5 (**C**$_{Aromatik}$), 127.3 (**C**$_{Aromatik}$), 114.6 (**C**$_{Aromatik}$), 114.2 (**C**$_{Aromatik}$), 55.9 (24 nolu O**C**H$_3$), 55.7 (23 nolu O**C**H$_3$), 37.3 (8 nolu **C**H$_2$), 37.2 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.7 (10 nolu **C**H$_2$), 31.8 (10 nolu **C**H$_2$)*, 20.3 (9 nolu **C**H$_2$), 19.7 (9 nolu **C**H$_2$)*.

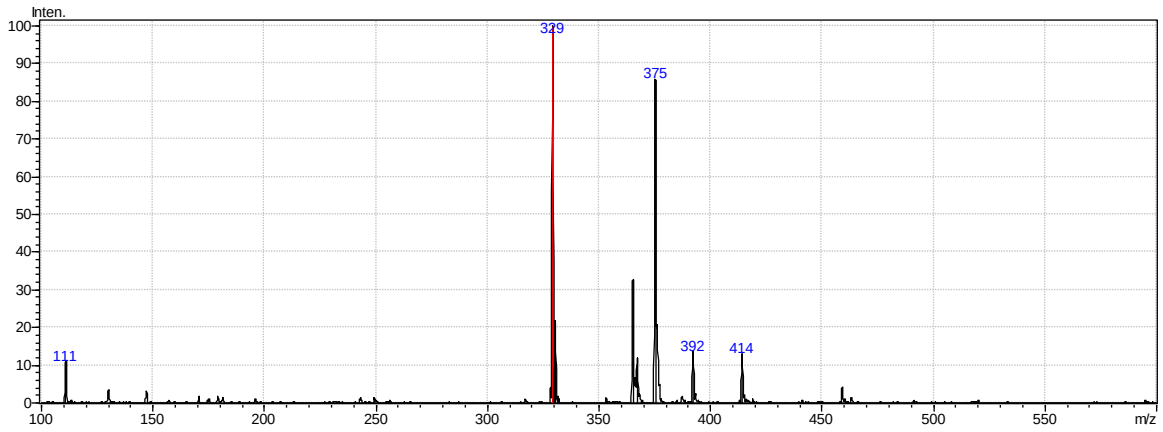
4.1.5. N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (7e)

Tablo 4.21: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (**7e**)



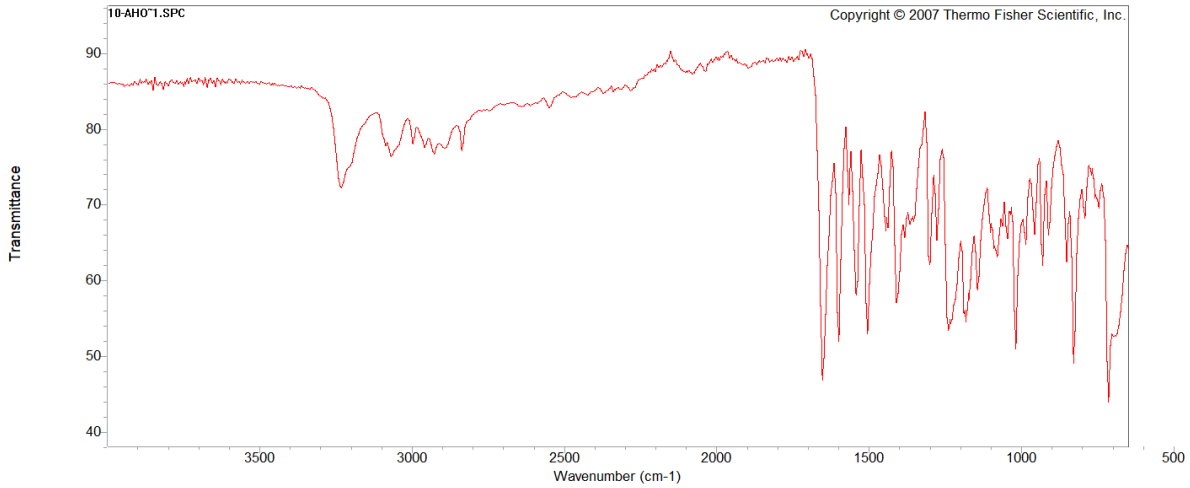
Bileşiğin Adı	N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	330
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	130-131
Verim (%)	92

Tablo 4.22: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu



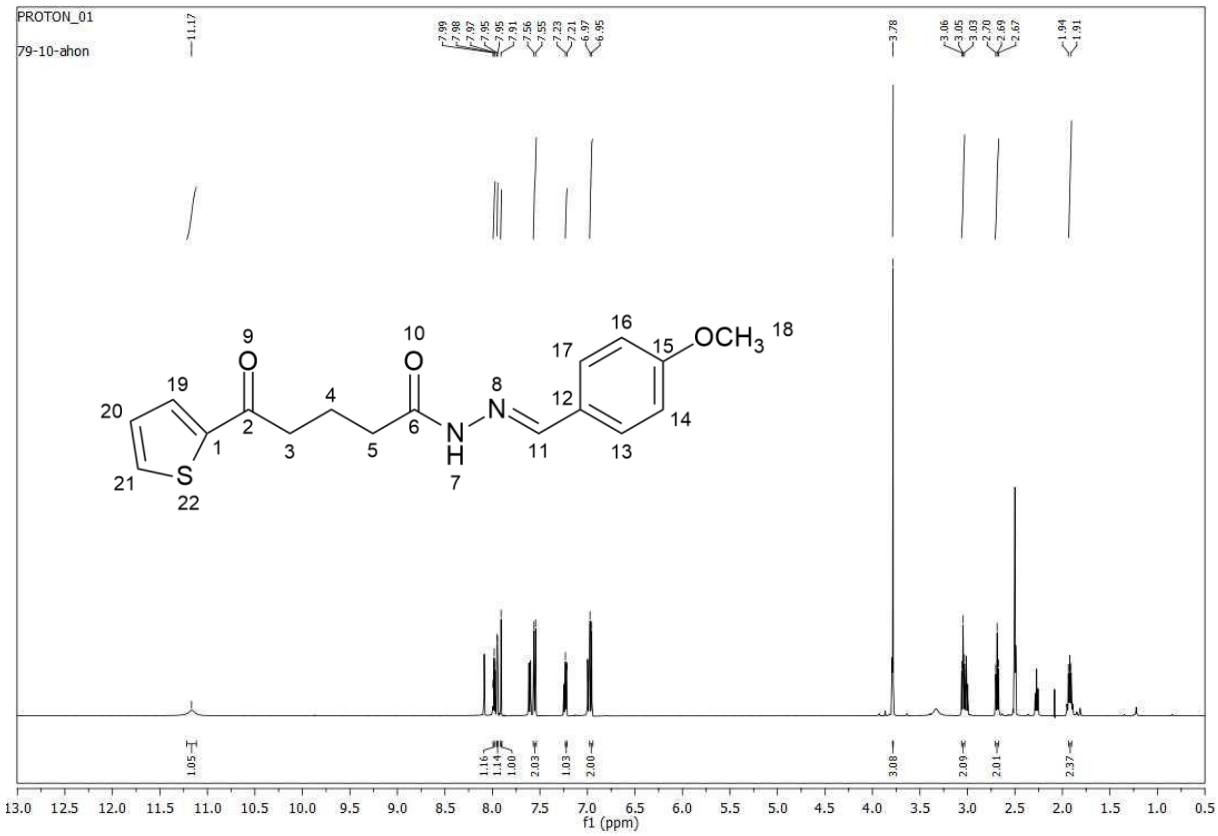
LC-MS (m/z)
$[M^{+}-1]$: 329

Tablo 4.23: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu



FTIR (cm^{-1})
3233 (N-H gerilimi), 3070 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2962 ve 2893 (Alifatik, C-H gerilimi), 1654 (2C=O gerilimi), 1605 (Aromatik, C=C gerilimi), 1510 (C=N gerilimi), 1413 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1247 ve 1185 (C-O gerilimi), 1019 (C-N gerilimi), 832 (Aromatik).

Tablo 4.24: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

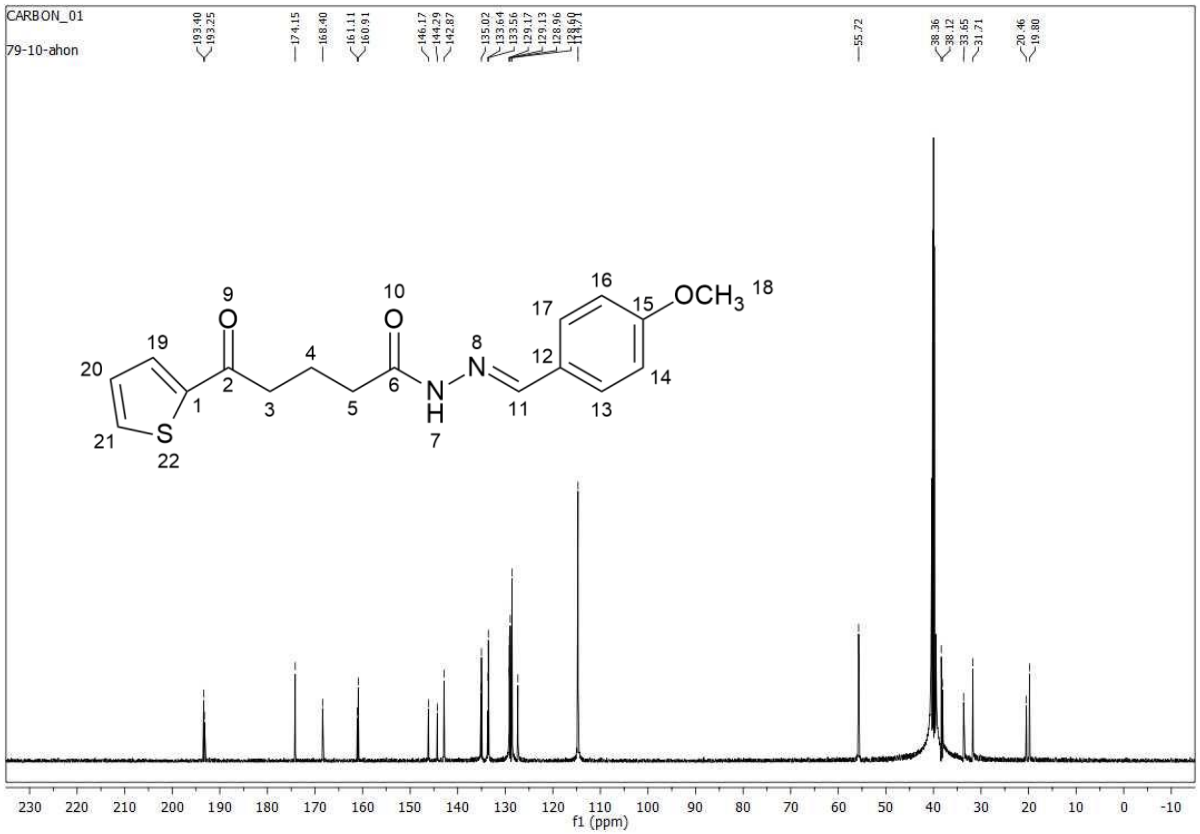


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.17 (11 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.98 (19 nolu aromatik C**H**, t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (21 nolu aromatik C**H**, d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (7 nolu N**H**, s, 1H), 7.55 (14 ve 16 nolu aromatik C**H**, d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.21 (20 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 6.96 (13 ve 17 nolu aromatik C**H**, d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (18 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.05 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (5 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94-1.91 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.17 (11 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.09 (7 nolu N**H**, s, 1H), 7.98 (19 nolu aromatik C**H**, t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (21 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.61 (14 ve 16 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25-7.24 (20 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 6.99 (13 ve 17 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (18 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.01 (3 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (5 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.94-1.91 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.25: N-(4-metoksibenziliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

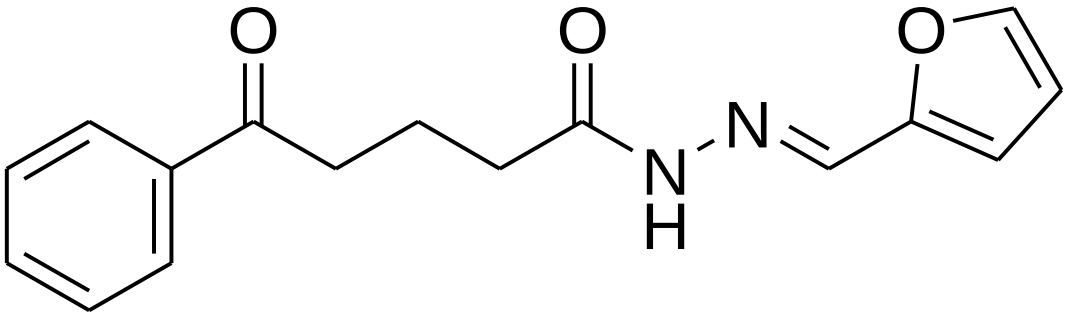


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 193.4 (2 nolu **C**=O), 193.2 (2 nolu **C**=O)*, 174.1 (6 nolu **C**=O), 168.4 (6 nolu **C**=O)*, 161.1 (11 nolu **C**=N), 160.9 (11 nolu **C**=N)*, 146.1 (**C**$_{Aromatik}$), 144.2 (**C**$_{Aromatik}$), 142.8 (**C**$_{Aromatik}$), 135.1(**C**$_{Aromatik}$), 135.0 (**C**$_{Aromatik}$), 133.6 (**C**$_{Aromatik}$), 133.5 (**C**$_{Aromatik}$), 129.1 (**C**$_{Aromatik}$), 129.1 (**C**$_{Aromatik}$), 128.9 (**C**$_{Aromatik}$), 128.6 (**C**$_{Aromatik}$), 127.3 (**C**$_{Aromatik}$), 127.3 (**C**$_{Aromatik}$), 114.7 (**C**$_{Aromatik}$), 55.7 (18 nolu O**C**H$_3$), 38.3 (3 nolu **C**H$_2$), 38.1 (3 nolu **C**H$_2$)*, 33.6 (5 nolu **C**H$_2$), 31.7 (5 nolu **C**H$_2$)*, 20.4 (4 nolu **C**H$_2$), 19.8 (4 nolu **C**H$_2$)*.

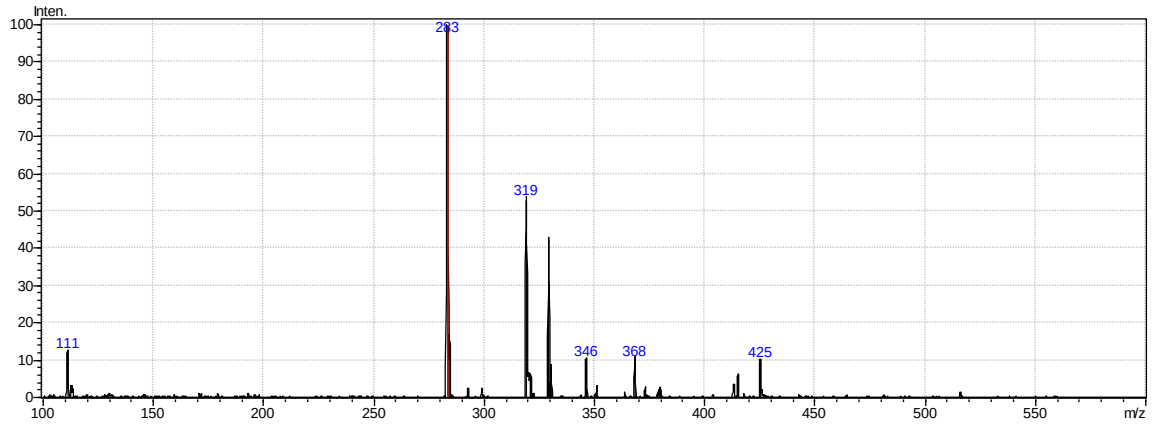
4.1.6. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (8a)

Tablo 4.26: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (**8a**)



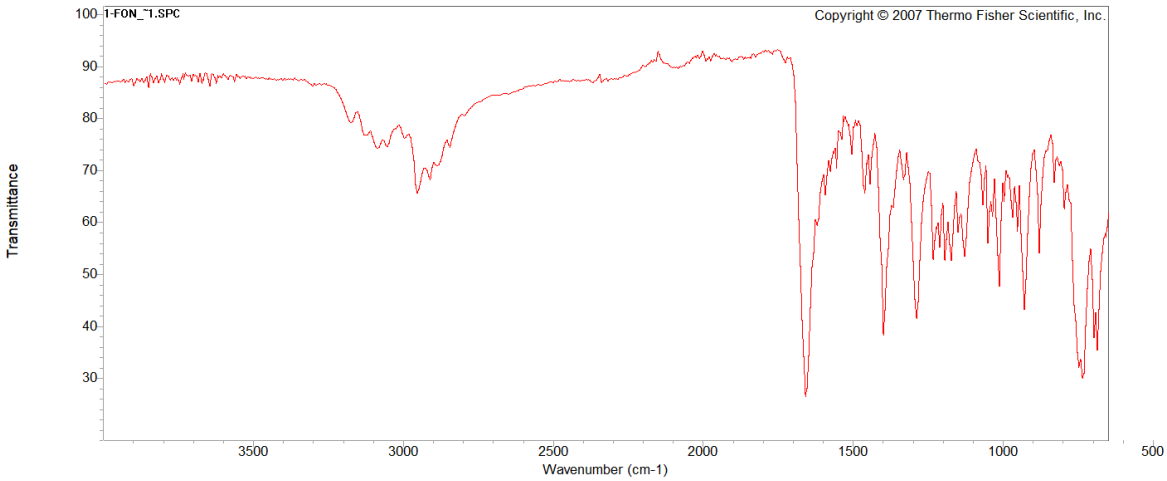
Bileşiğin Adı	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{16}H_{16}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	284
Fiziksel Hali	Açık Kahve kristal
Erime Noktası (ºC)	119-120
Verim (%)	90

Tablo 4.27: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



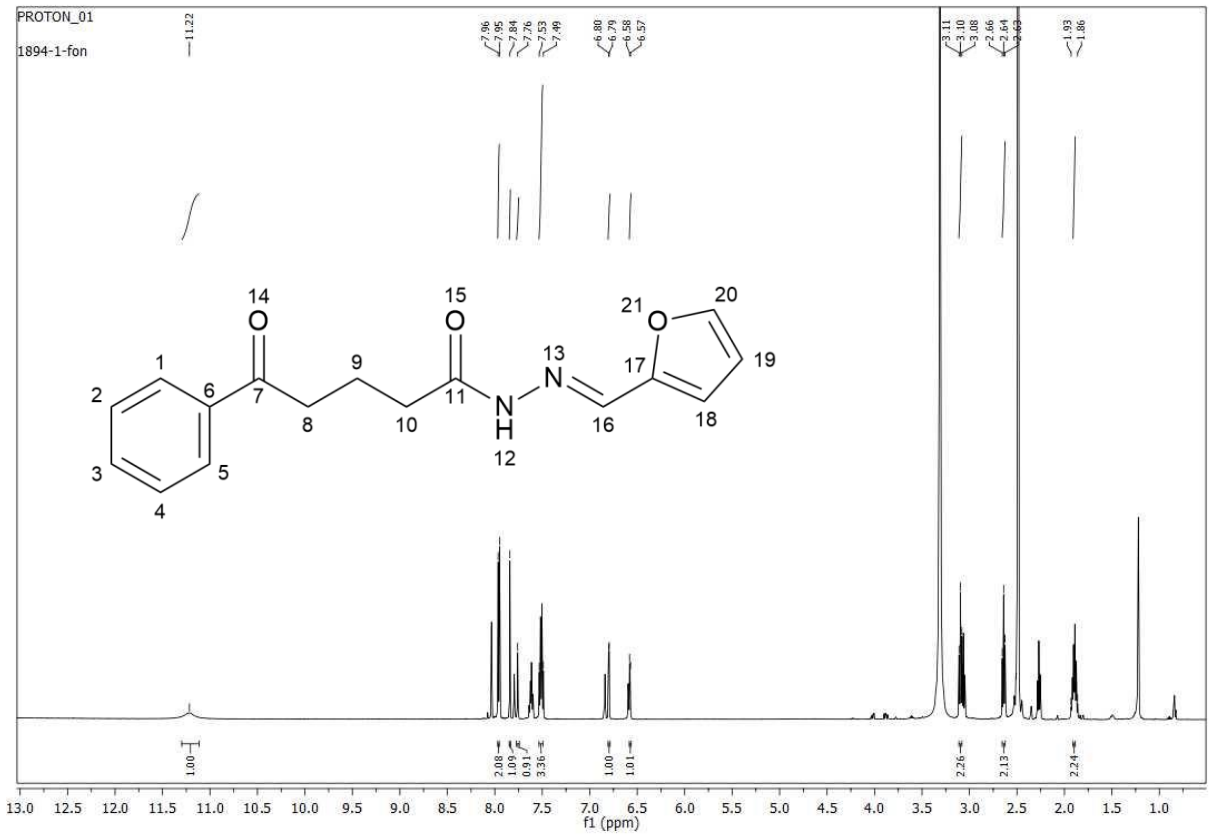
LC-MS (m/z)
$[M^+-1]$: 283

Tablo 4.28: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3177 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2962 (Alifatik, C-H gerilimi), 1654 (2C=O gerilimi), 1605 (Aromatik, C=C gerilimi), 1510 (C=N gerilimi), 1413 (Alifatik düzlem içi eğilme) 1305, 1247 ve 1185 (C-O gerilimi), 1019 (N-N gerilimi), 832 (Aromatik).

Tablo 4.29: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

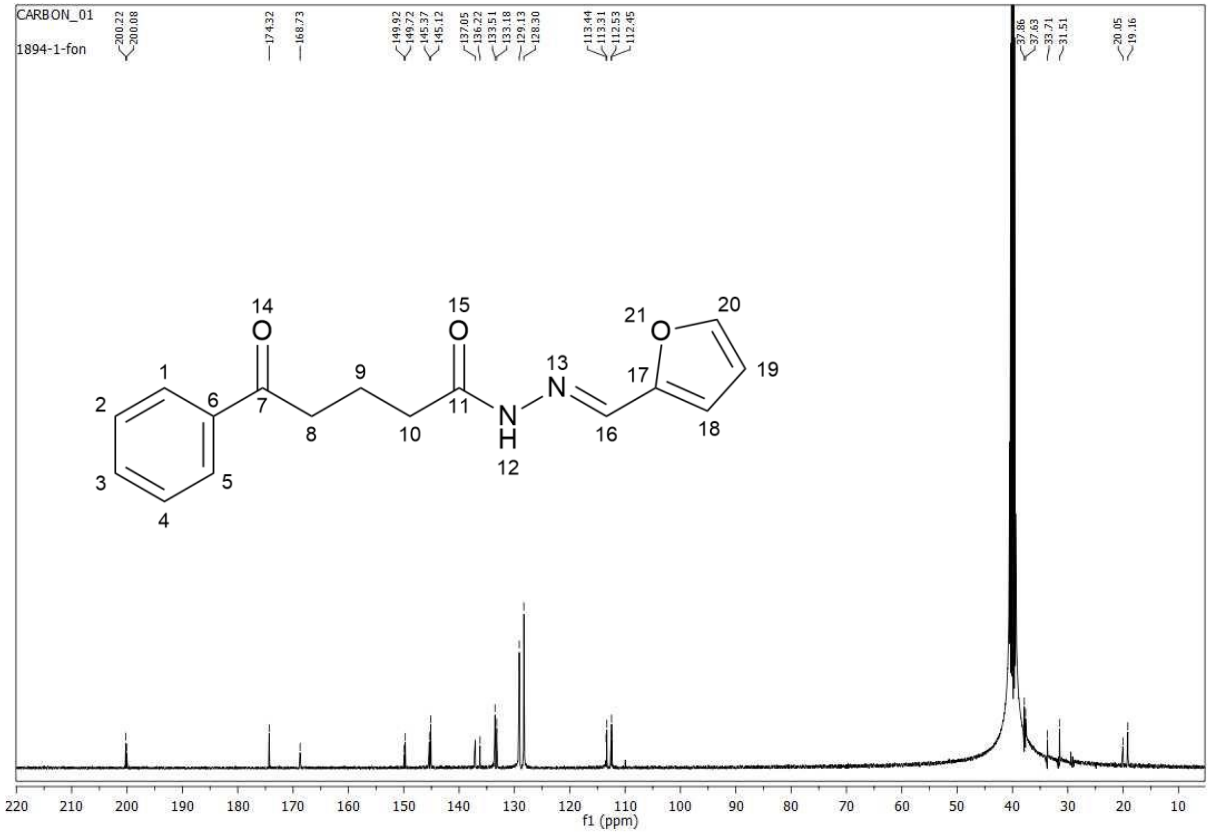


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.22 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.84 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.76 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.53-7.49 (2, 3 ve 4 nolu aromatik C**H,** m, 3H), 6.80 (18 nolu aromatik C**H,** d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58-6.57 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.10 (8 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2,}$ t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (10 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2,}$ t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.86 (9 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2,}$ m, 2H).

[II. İzomer]: 11.22 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.03 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.64-7.60 (2, 3 ve 4 nolu aromatik C**H,** m, 3H), 6.84 (18 nolu aromatik C**H,** d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.60-6.59 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.08-3.05 (8 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2,}$ m, 2H), 2.27 (10 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2,}$ t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.86 (9 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_{2}$, m, 2H).

Tablo 4.30: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

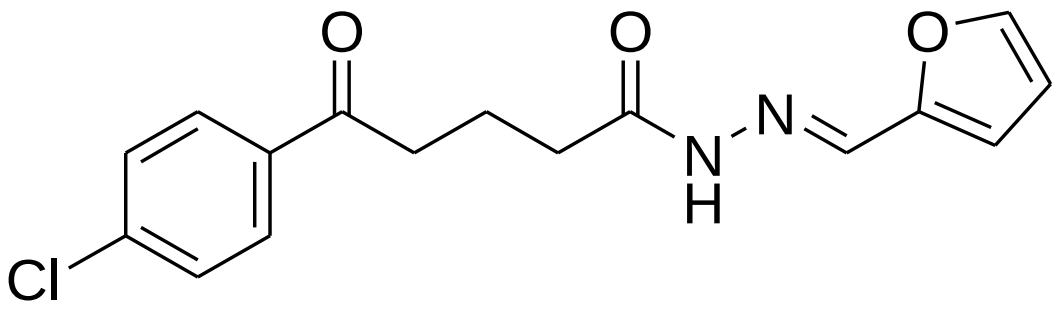


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 200.2 (7 nolu **C**=O), 200.0 (7 nolu **C**=O)*, 174.3 (11 nolu **C**=O), 168.7 (16 nolu **C**=N), 149.9 (**C**$_{Aromatik}$), 149.7 (**C**$_{Aromatik}$), 145.3 (**C**$_{Aromatik}$), 145.1 (**C**$_{Aromatik}$), 137.0 (**C**$_{Aromatik}$), 136.2 (**C**$_{Aromatik}$), 133.5 (**C**$_{Aromatik}$), 133.1 (**C**$_{Aromatik}$), 129.1 (**C**$_{Aromatik}$) , 128.3 (**C**$_{Aromatik}$), 113.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.3 (**C**$_{Aromatik}$), 112.5 (**C**$_{Aromatik}$), 112.4 (**C**$_{Aromatik}$), 37.8 (8 nolu **C**H$_2$), 37.6 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.7 (10 nolu **C**H$_2$), 31.5 (10 nolu **C**H$_2$)*, 20.0 (9 nolu **C**H$_2$), 19.1 (9 nolu **C**H$_2$)*.

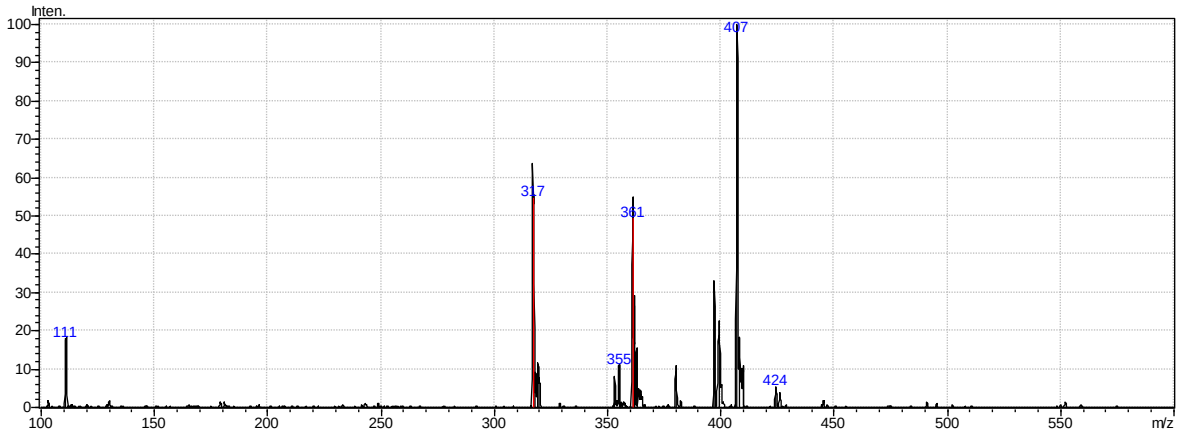
4.1.7. 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid (8b)

Tablo 4.31: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid (**8b**)



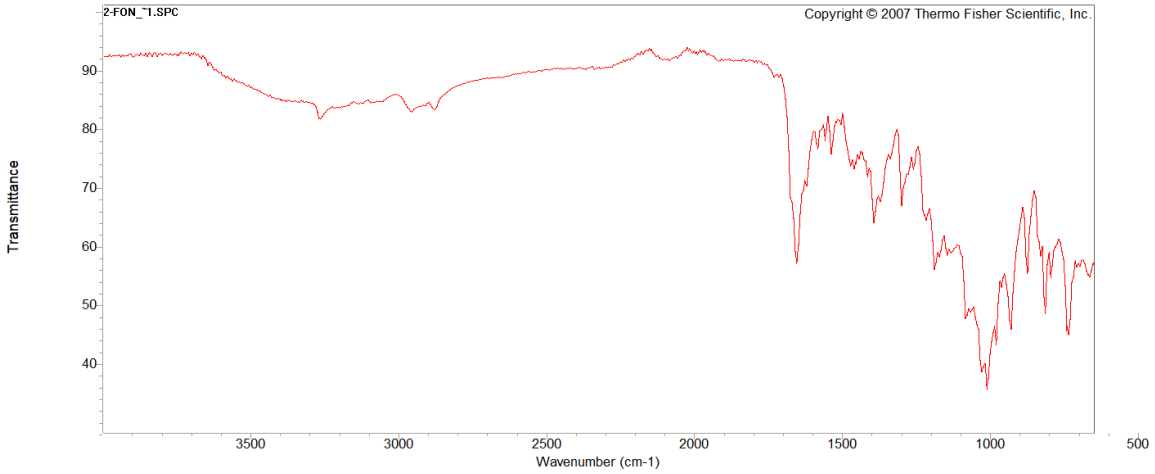
Bileşiğin Adı	5-(4-klorofenil)-N'-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{16}H_{15}ClN_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	318
Fiziksel Hali	Açık Kahve kristal
Erime Noktası (ºC)	132-133
Verim (%)	83

Tablo 4.32: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



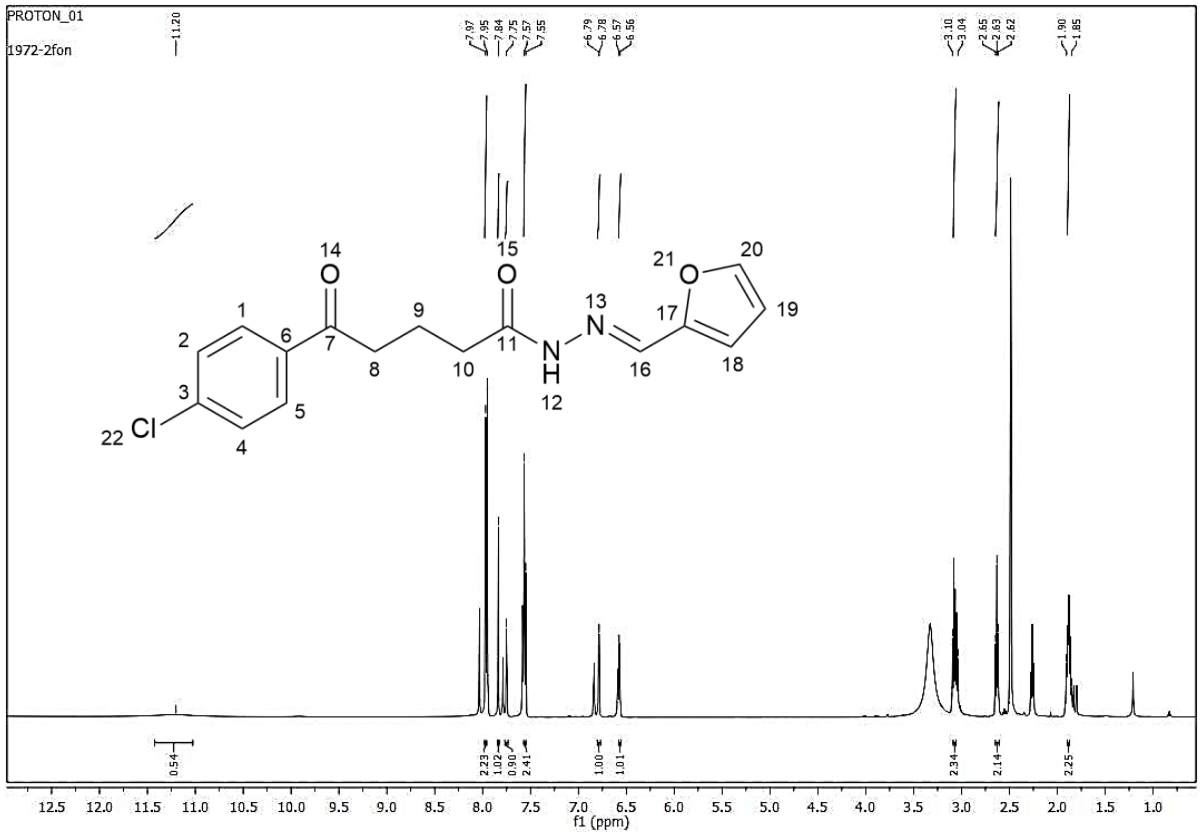
LC-MS (m/z)
$[M^+-1]$: 317

Tablo 4.33: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3269 (N-H gerilimi), 3057 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2959 (Alifatik, C-H gerilimi), 1656 (2C=O gerilimi), 1623 (Aromatik, C=C gerilimi), 1536 (C=N gerilimi), 1462 (Alifatik düzlem içi eğilme) 1398, 1193 ve 1088 (C-O gerilimi), 1031(N-N gerilimi), 816 (Aromatik), 742 (Halojen).

Tablo 4.34: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

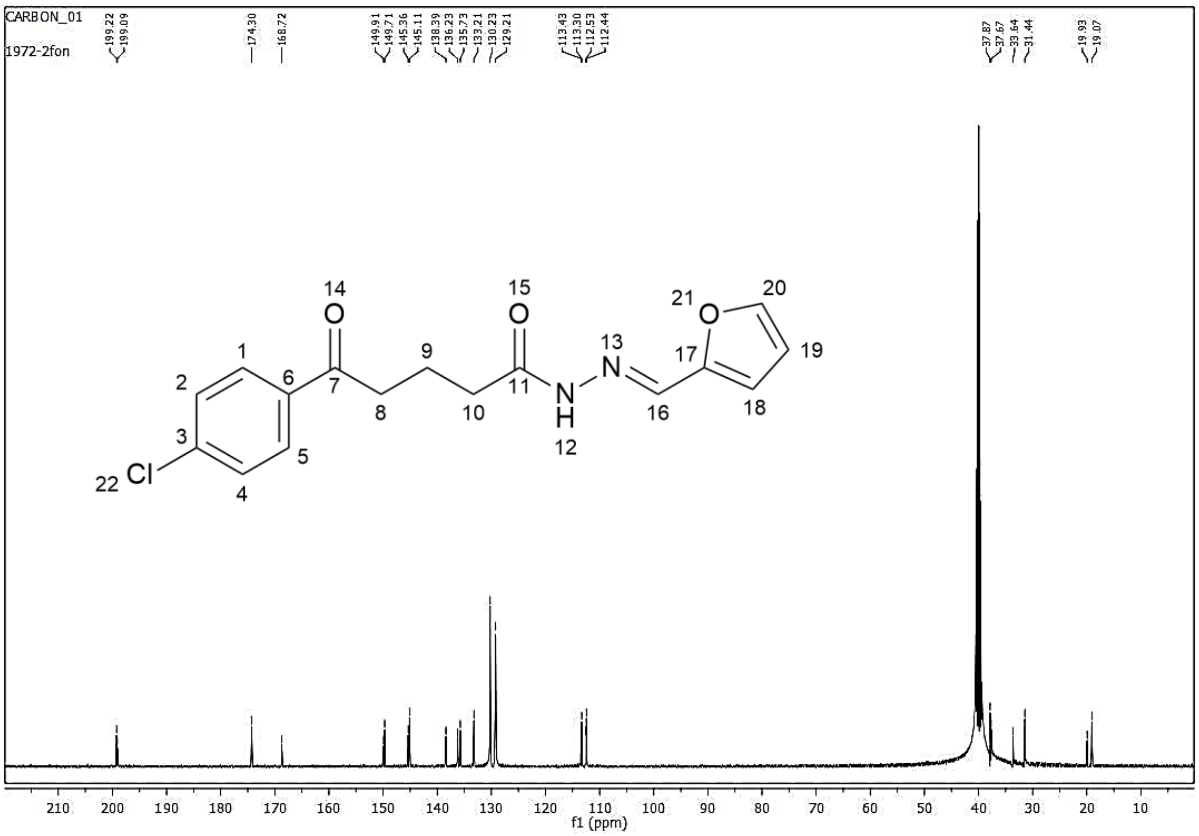


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.20 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.75 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.56 (2 ve 4 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (18 nolu aromatik C**H,** d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.57-7-6.56 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.10-3.04 (8 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$, m, 2H), 2.63 (10 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90-1.85 (9 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$,m, 2H).

[II. İzomer]: 11.20 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.03 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 6.84 (18 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.59-6.58 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.10-3.04 (8 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$, m, 2H), 2.26 (10 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90-1.85 (9 nolu C$\underline{\mathbf{H}}_2$, m, 2H).

Tablo 4.35: 5-(4-klorofenil)-N-(furan-2-ilmetilen)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

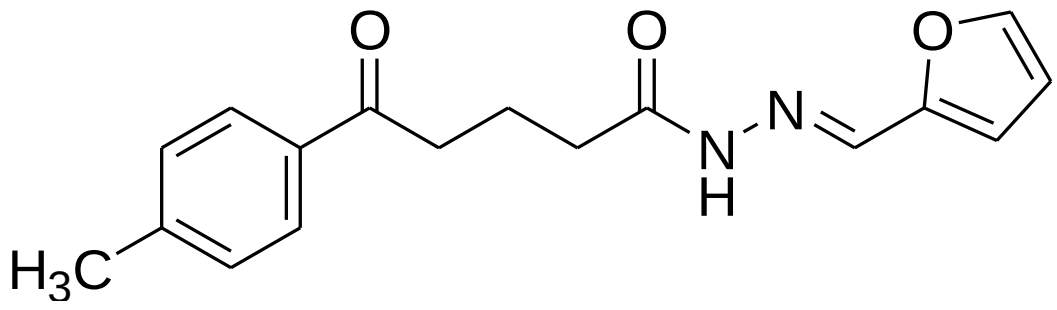


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer] (diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 199.2 (7 nolu **C**=O), 199.0 (7 nolu **C**=O)*, 174.3 (11 nolu **C**=O), 168.7 (16 nolu **C**=N), 149.9 (**C**$_{Aromatik}$), 149.7 (**C**$_{Aromatik}$), 145.3 (**C**$_{Aromatik}$), 145.1 (**C**$_{Aromatik}$), 138.3 (**C**$_{Aromatik}$), 136.2 (**C**$_{Aromatik}$), 135.7 (**C**$_{Aromatik}$), 133.2 (**C**$_{Aromatik}$), 130.2 (**C**$_{Aromatik}$), 129.2 (**C**$_{Aromatik}$), 113.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.3 (**C**$_{Aromatik}$), 112.5 (**C**$_{Aromatik}$), 112.4 (**C**$_{Aromatik}$), 37.8 (8 nolu **C**H$_2$), 37.6 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.6 (10 nolu **C**H$_2$), 31.4 (10 nolu **C**H$_2$)*, 19.9 (9 nolu **C**H$_2$), 19.0 (9 nolu **C**H$_2$)*.

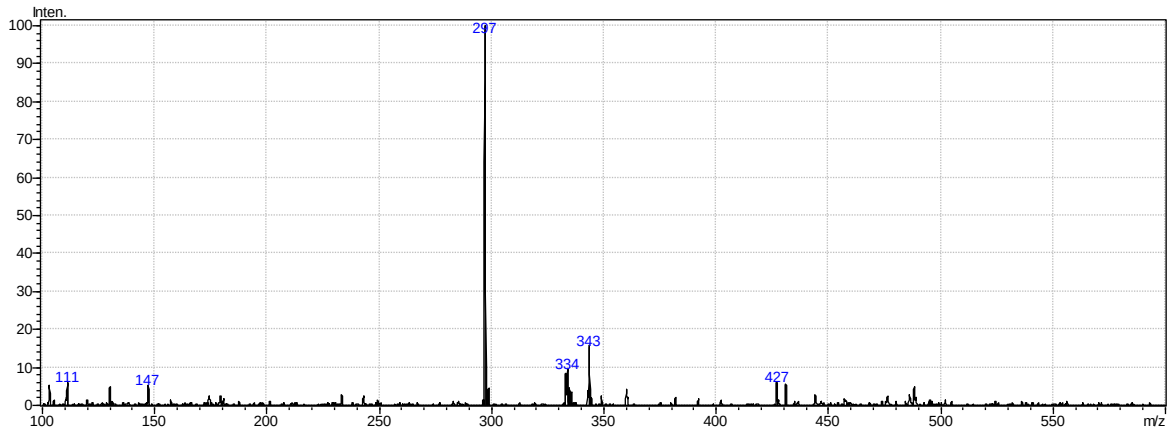
4.1.8. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (8c)

Tablo 4.36: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (**8c)**



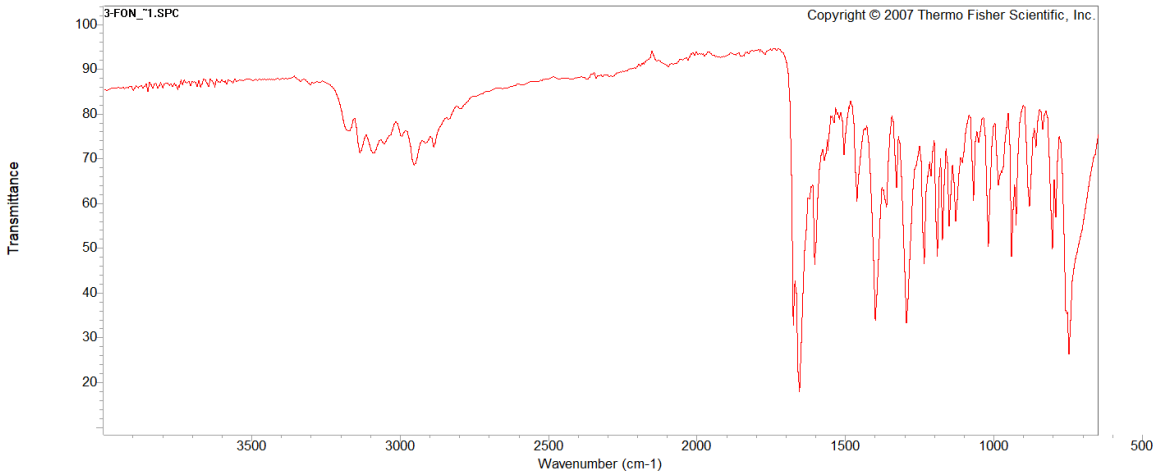
Bileşiğin Adı	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{18}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	298
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	133.5-134.5
Verim (%)	93

Tablo 4.37: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



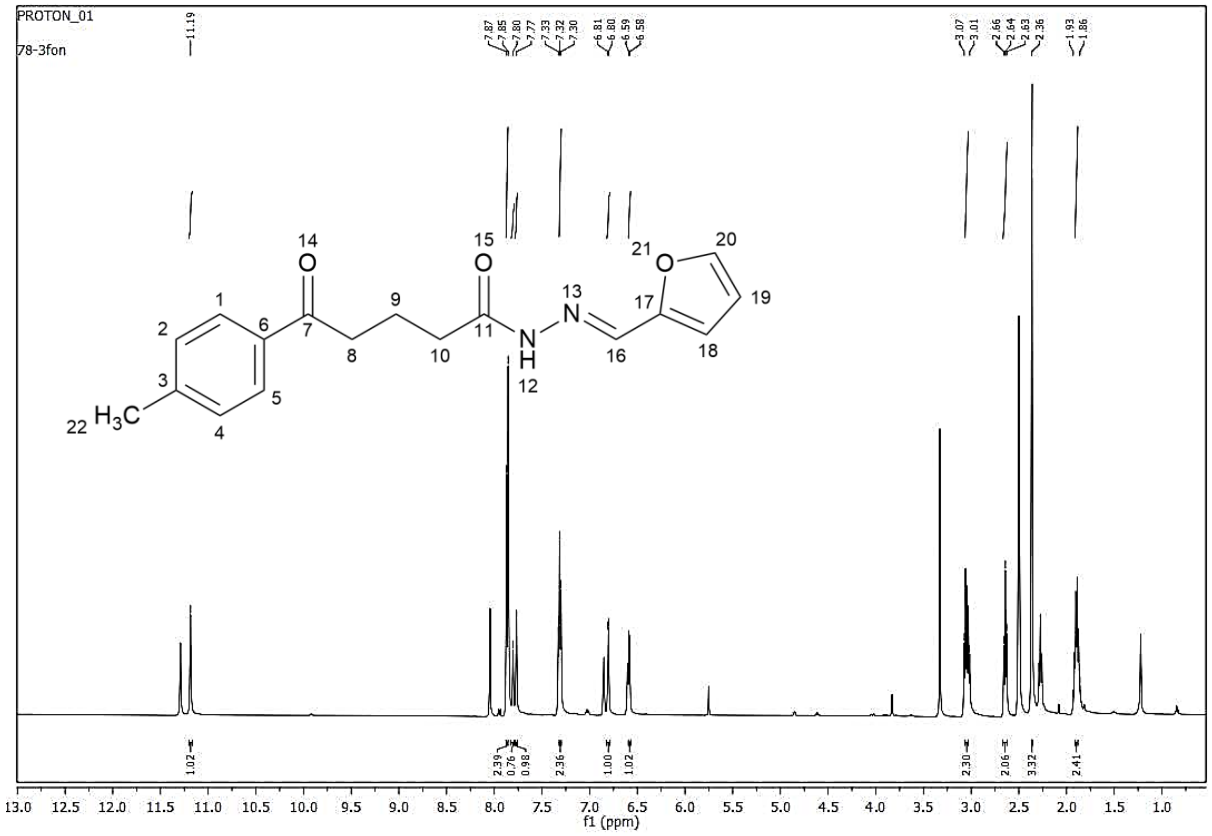
LC-MS (m/z)
$[M^+-1]$: 297

Tablo 4.38: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3180 (N-H gerilimi), 3093 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2885 (Alifatik, C-H gerilimi), 1672 (2C=O gerilimi), 1656 (C=O gerilimi), 1602 (Aromatik, C=C gerilimi), 1298 (C-O gerilimi), 1010 (N-N gerilimi), 756 (Aromatik).

Tablo 4.39: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

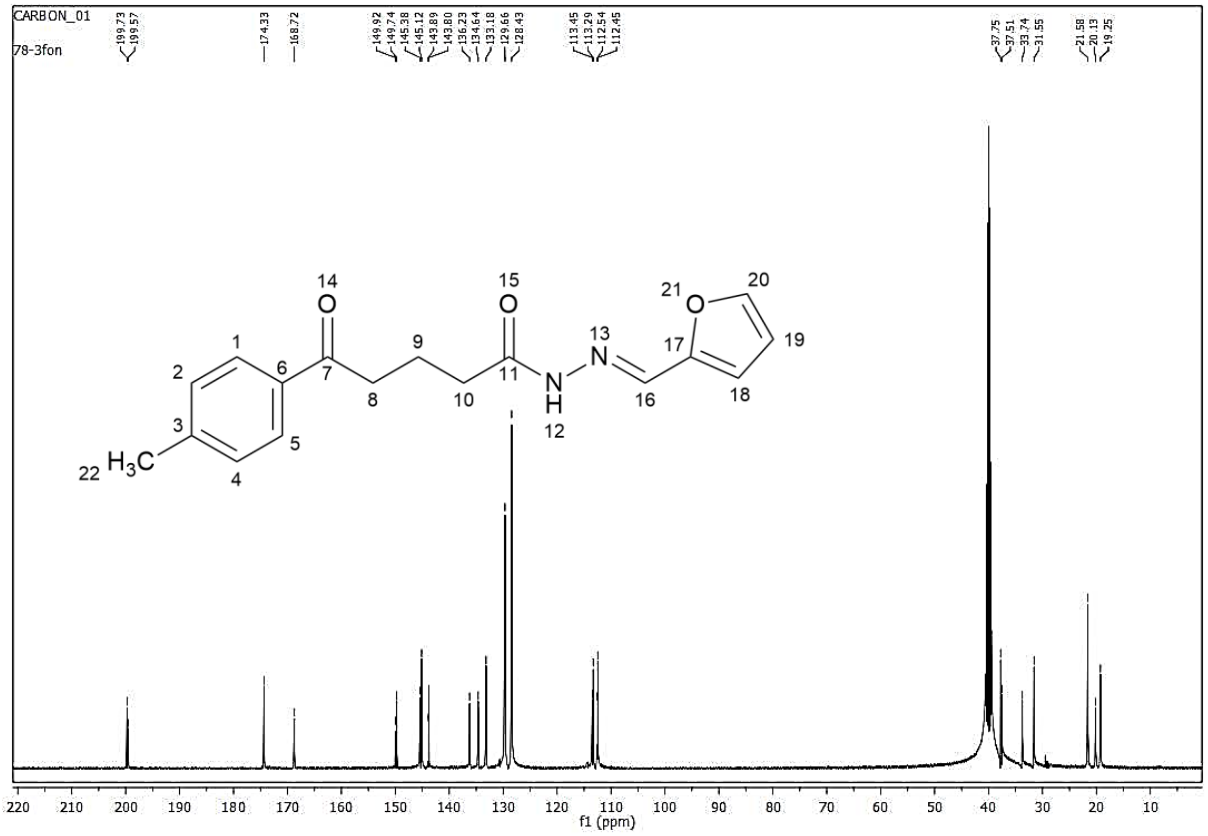


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.19 (16 nolu N=C-**H,** s, 1H), 7.87-7.85 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** m, 2H), 7.80 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.77 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.32 (2 ve 4 nolu aromatik C**H,** t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.81-6.80 (18 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 6.59-6.58 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.07-3.01 (8 nolu C$\mathbf{H}_2$, m, 2H), 2.64 (10 nolu C$\mathbf{H}_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.36 (22 nolu C$\mathbf{H}_3$, s, 3H), 1.93-1.86 (9 nolu C$\mathbf{H}_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.29 (16 nolu N=C-**H,** s, 1H), 8.04 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.87-7.85 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** m, 2H), 7.80 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.32 (2 ve 4 nolu aromatik C**H,** t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.81-6.80 (18 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 6.61-6.60 (19 nolu aromatik C**H,** m,1H), 3.07-3.01 (8 nolu C$\mathbf{H}_2$, m, 2H), 2.36 (22 nolu C$\mathbf{H}_3$, s, 3H), 2.27 (10 nolu C$\mathbf{H}_2$, t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.93-1.86 (9 nolu C$\mathbf{H}_2$, m, 2H).

Tablo 4.40: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

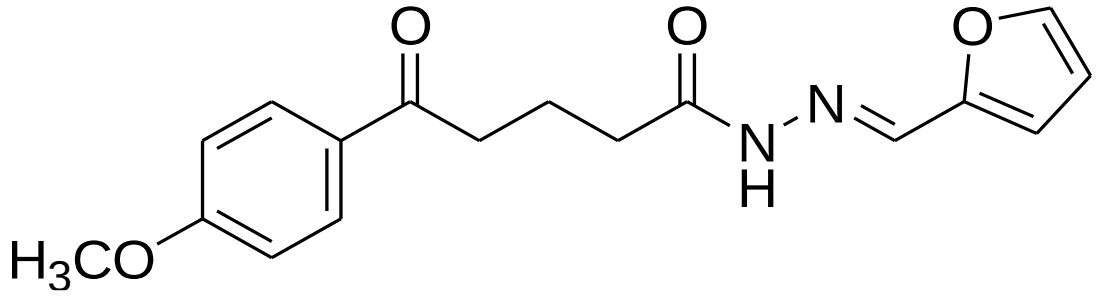


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 199.7 (7 nolu **C**=O), 199.5 (7 nolu **C**=O)*, 174.3 (11 nolu **C**=O), 168.7 (16 nolu **C**=N), 149.9 (**C**$_{Aromatik}$), 149.7 (**C**$_{Aromatik}$), 145.3 (**C**$_{Aromatik}$), 145.1 (**C**$_{Aromatik}$), 143.8 (**C**$_{Aromatik}$), 143.8 (**C**$_{Aromatik}$), 136.2 (**C**$_{Aromatik}$), 134.6 (**C**$_{Aromatik}$), 133.1 (**C**$_{Aromatik}$), 129.6 (**C**$_{Aromatik}$), 128.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.2 (**C**$_{Aromatik}$), 112.5 (**C**$_{Aromatik}$), 112.4 (**C**$_{Aromatik}$), 37.7 (8 nolu **C**H$_2$), 37.5 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.7 (10 nolu **C**H$_2$), 31.5 (10 nolu **C**H$_2$)*, 21.5 (22 nolu **C**H$_3$), 20.1 (22 nolu **C**H$_3$), 19.2 (9 nolu **C**H$_2$).

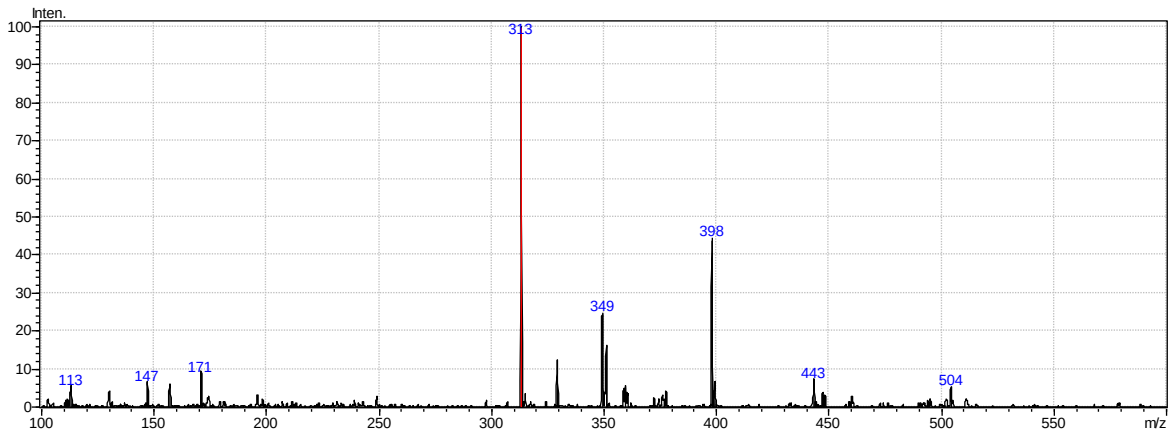
4.1.9. N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (8d)

Tablo 4.41: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid (**8d**)



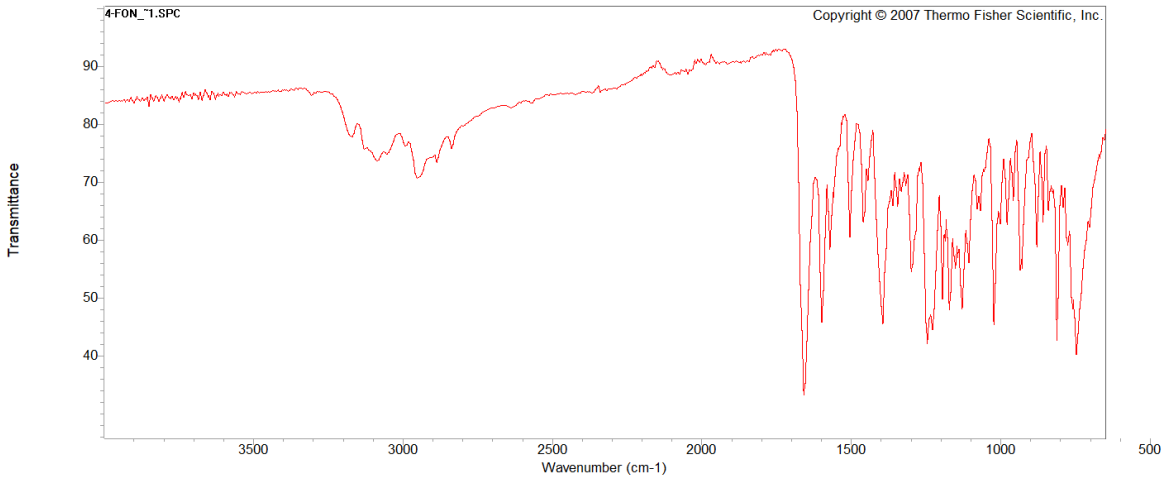
Bileşiğin Adı	N'-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{18}N_2O_4$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	314
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	144-145
Verim (%)	95

Tablo 4.42: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



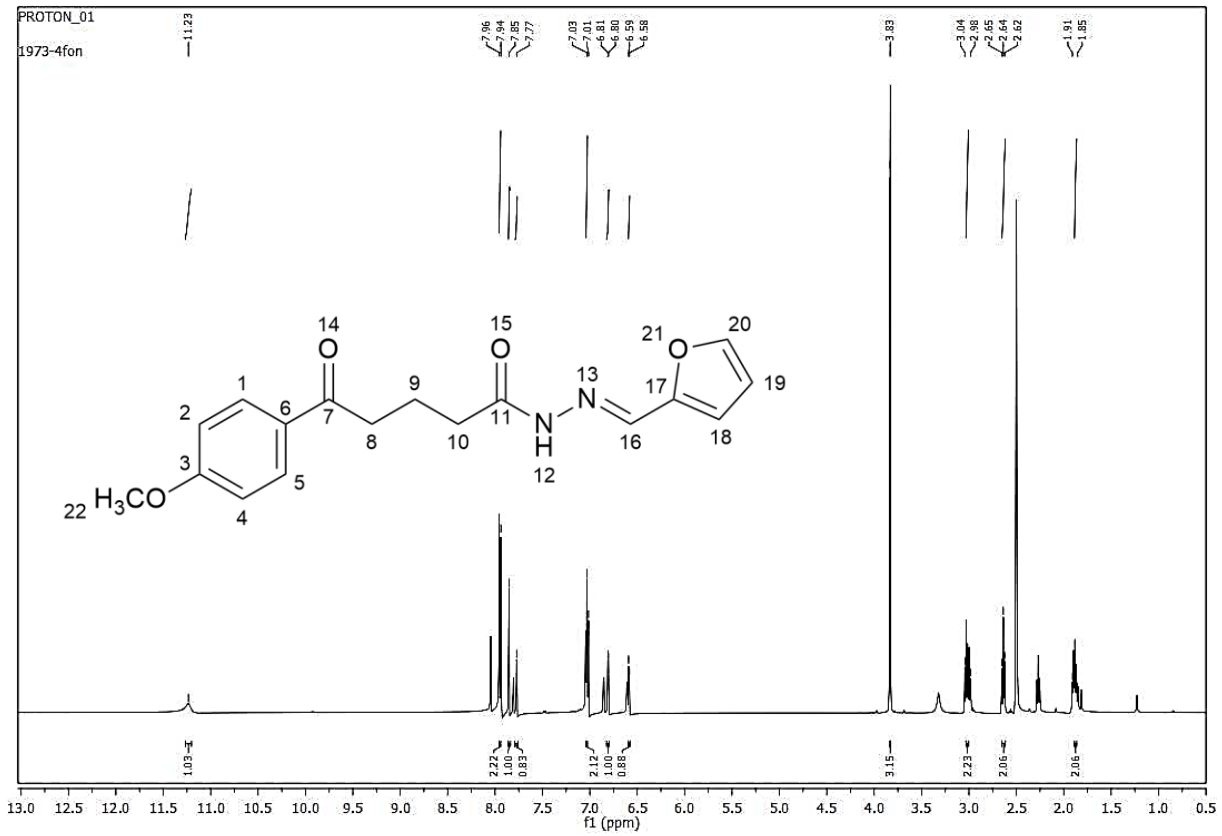
LC-MS (m/z)
$[M^{+}-1]$: 313

Tablo 4.43: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3177 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2883 (Alifatik, C-H gerilimi), 1656 (2C=O gerilimi), 1597 (Aromatik, C=C gerilimi), 1505 (C=N gerilimi), 1459 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1247 ve 1229 (C-O gerilimi), 1024 (N-N gerilimi), 811 (Aromatik).

Tablo 4.44: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

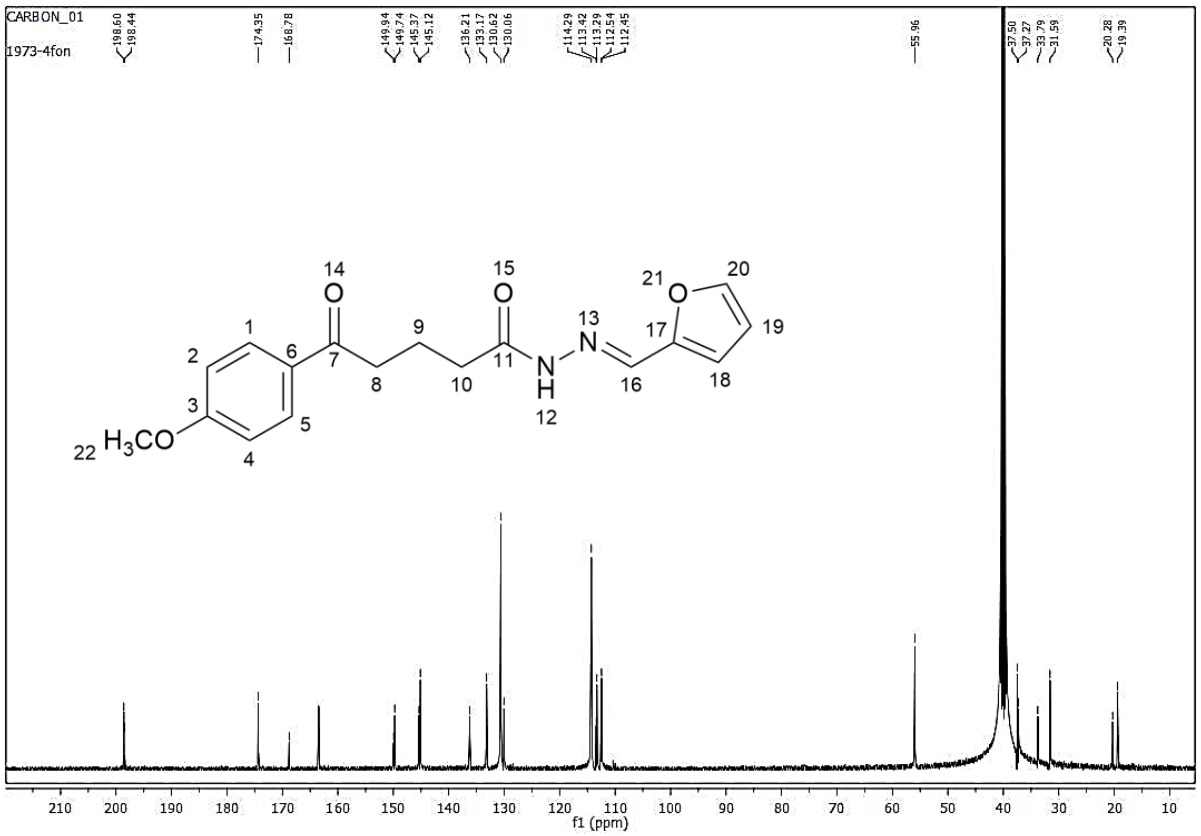


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.23 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.95 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.77 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.02 (2 ve 4 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (18 nolu aromatik C**H,** d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59-7-6.58 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.83 (22 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.04-2.98 (8 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.64 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.91-1.85 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.23 (16 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.05 (12 nolu N**H**, s, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H,** d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (20 nolu aromatik C**H,** s, 1H), 7.04 (2 ve 4 nolu aromatik C**H,** d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.85 (18 nolu aromatik C**H,** d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.61-6.60 (19 nolu aromatik C**H,** m, 1H), 3.10-3.04 (8 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.27 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91-1.85 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.45: N-(furan-2-ilmetilen)-5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

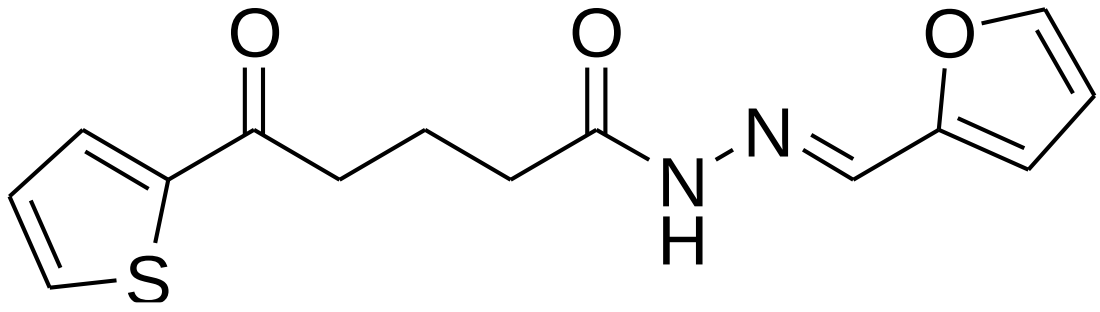


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 198.6 (7 nolu **C**=O), 198.4 (7 nolu **C**=O)*, 174.3 (11 nolu **C**=O), 168.7 (16 nolu **C**=N), 149.9 (**C**$_{Aromatik}$), 149.74 (**C**$_{Aromatik}$), 145.3 (**C**$_{Aromatik}$), 145.1 (**C**$_{Aromatik}$), 136.2 (**C**$_{Aromatik}$), 133.1 (**C**$_{Aromatik}$), 130.6 (**C**$_{Aromatik}$), 130.0 (**C**$_{Aromatik}$), 114.2 (**C**$_{Aromatik}$), 113.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.2 (**C**$_{Aromatik}$), 112.5 (**C**$_{Aromatik}$), 112.4 (**C**$_{Aromatik}$), 55.9 (22 nolu O**C**H$_3$), 37.5 (8 nolu **C**H$_2$), 37.2 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.7 (10 nolu **C**H$_2$), 31.5 (10 nolu **C**H$_2$)*, 20.2 (9 nolu **C**H$_2$), 19.3 (9 nolu **C**H$_2$)*.

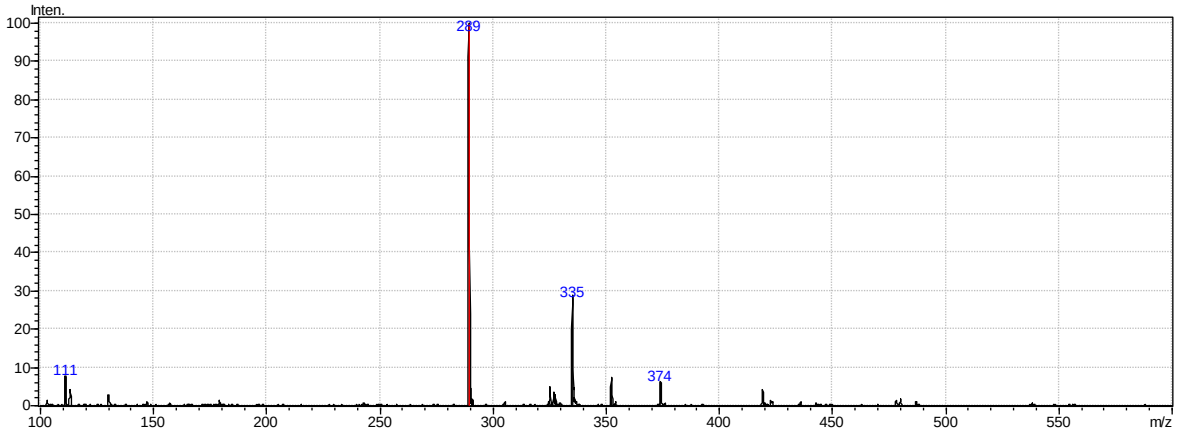
4.1.10. N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (8e)

Tablo 4.46: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (**8e**)



Bileşiğin Adı	N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{14}H_{14}N_2O_3S$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	290
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Erime Noktası (ºC)	121-122
Verim (%)	92

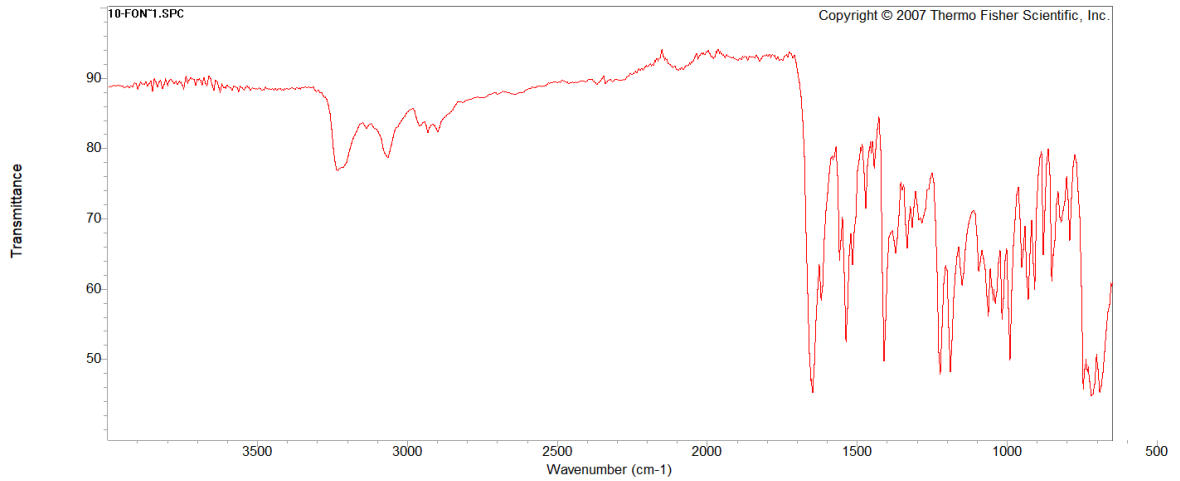
Tablo 4.47: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



LC-MS (m/z)

$[M^{+}-1]$: 289

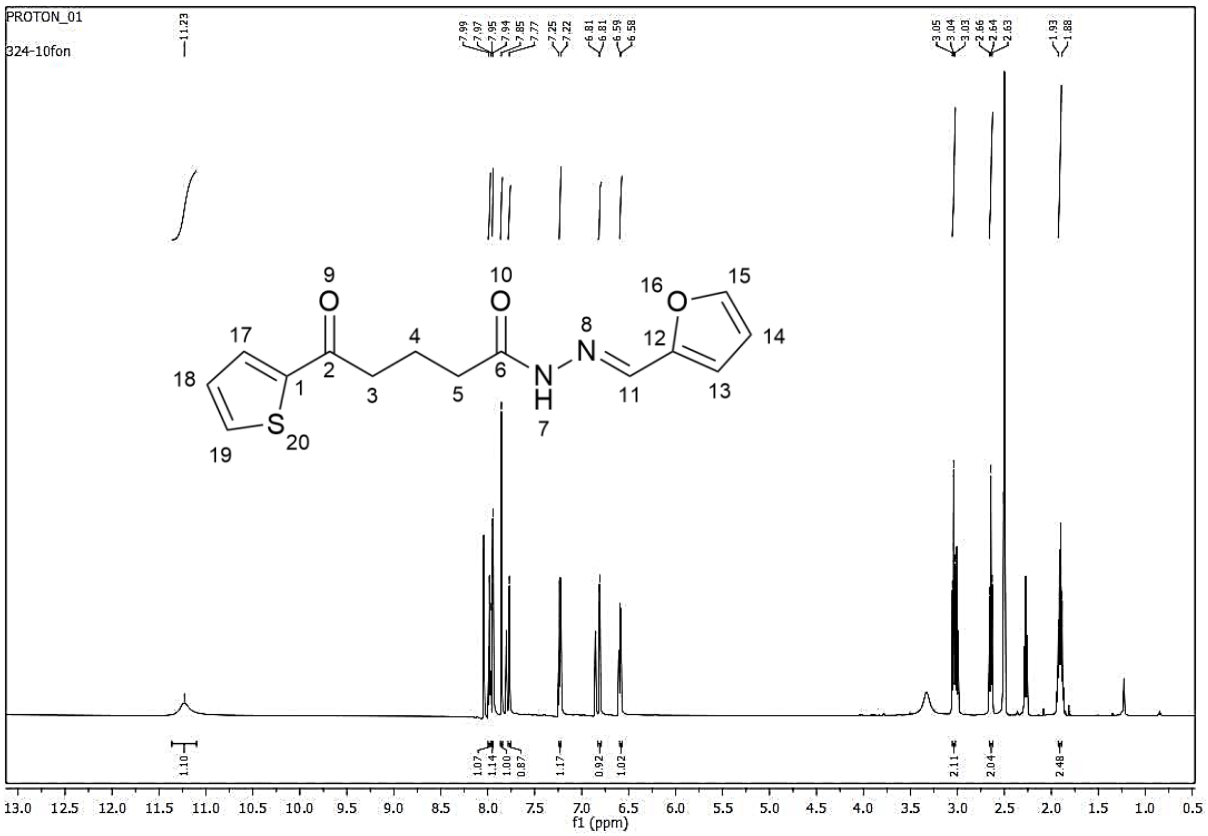
Tablo 4.48: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})

3236 (N-H gerilimi), 3070 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2939 (Alifatik, C-H gerilimi), 1648, 1623 (2C=O gerilimi), 1538 (Aromatik, C=C gerilimi), 1515 (C=N gerilimi), 1413 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1226 ve 1190 (C-O gerilimi), 1001 (N-N gerilimi), 791 (Aromatik).

Tablo 4.49: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.

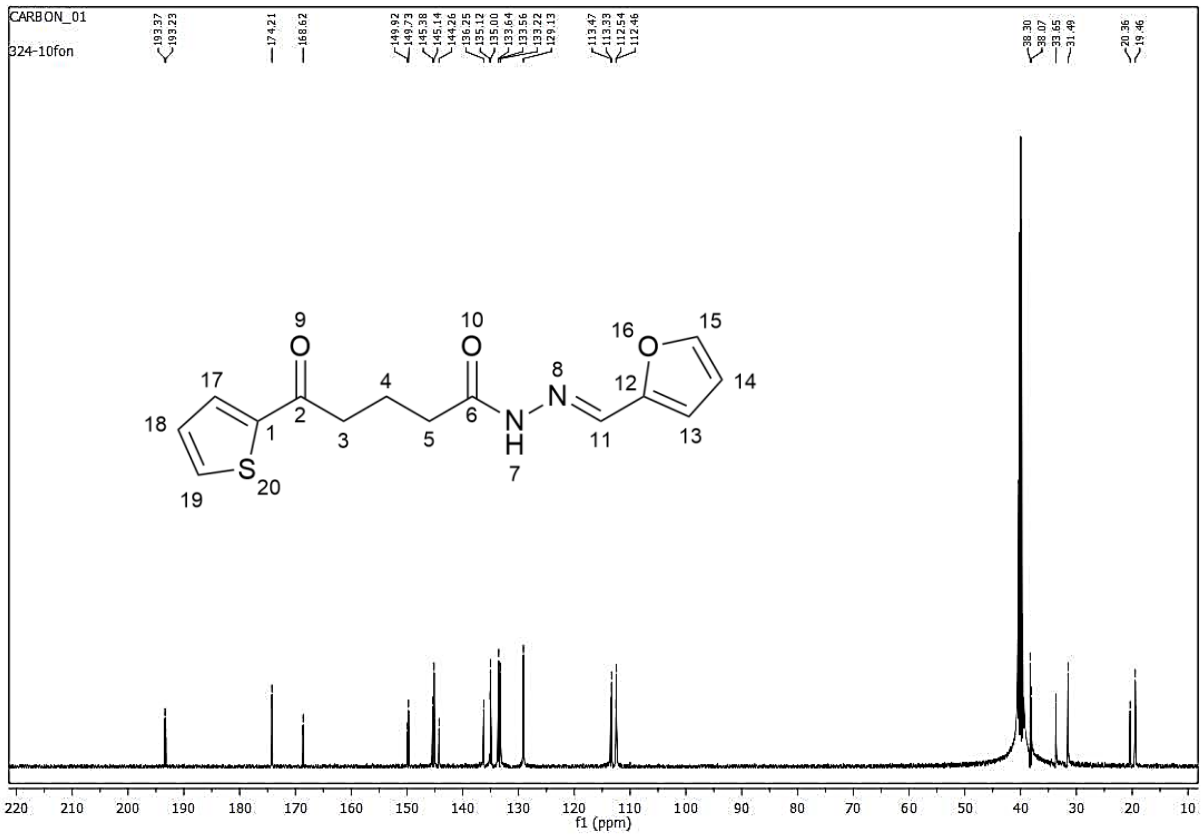


^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. İzomer]: 11.23 (11 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 7.98 (17 nolu aromatik C**H**, t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (19 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.85 (7 nolu N**H**, s, 1H), 7.77 (15 nolu aromatik C**H**, s, 1H), 7.25-7.22 (18 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 6.81 (13 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59-6.58 (14 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 3.04 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.88 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

[II. İzomer]: 11.23 (11 nolu N=C-**H,** brs, 1H), 8.04 (7 nolu N**H**, s, 1H), 7.98 (17 nolu aromatik C**H**, t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (19 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.80 (15 nolu aromatik C**H**, s, 1H), 7.25-7.22 (18 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 6.85 (13 nolu aromatik C**H**, d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.61-6.60 (14 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 2.27 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.88 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.50: N-(furan-2-ilmetilen)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

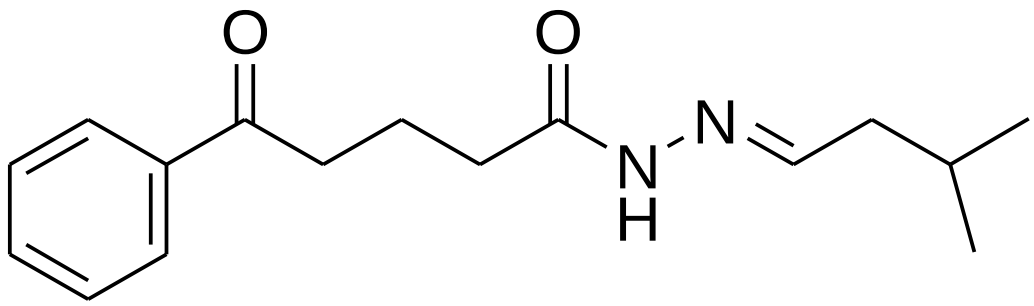


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

[I. ve II. İzomer](diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 193.3 (2 nolu **C**=O), 193.2 (2 nolu **C**=O)*, 174.2 (6 nolu **C**=O), 168.6 (11 nolu **C**=N),, 149.9 (**C**$_{Aromatik}$), 149.7 (**C**$_{Aromatik}$), 145.3 (**C**$_{Aromatik}$), 145.1 (**C**$_{Aromatik}$), 144.2 (**C**$_{Aromatik}$), 136.2 (**C**$_{Aromatik}$), 135.1 (**C**$_{Aromatik}$), 135.0 (**C**$_{Aromatik}$), 133.6 (**C**$_{Aromatik}$), 133.5 (**C**$_{Aromatik}$), 133.2 (**C**$_{Aromatik}$), 129.1 (**C**$_{Aromatik}$), 113.4 (**C**$_{Aromatik}$), 113.3 (**C**$_{Aromatik}$), 112.5 (**C**$_{Aromatik}$), 112.4 (**C**$_{Aromatik}$), 38.3 (8 nolu **C**H$_2$), 38.0 (8 nolu **C**H$_2$)*, 33.6 (10 nolu **C**H$_2$), 31.4 (10 nolu **C**H$_2$)*, 20.3 (9 nolu **C**H$_2$), 19.4 (9 nolu **C**H$_2$)*.

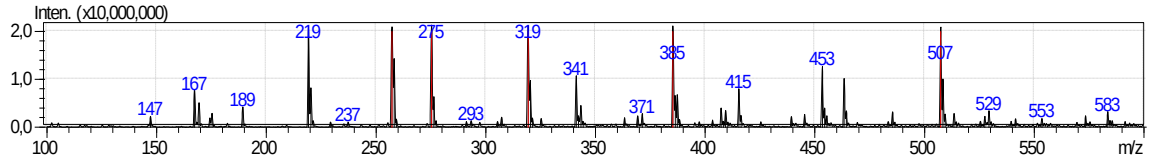
4.1.11. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (9a)

Tablo 4.51: N'-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid (**9a**)



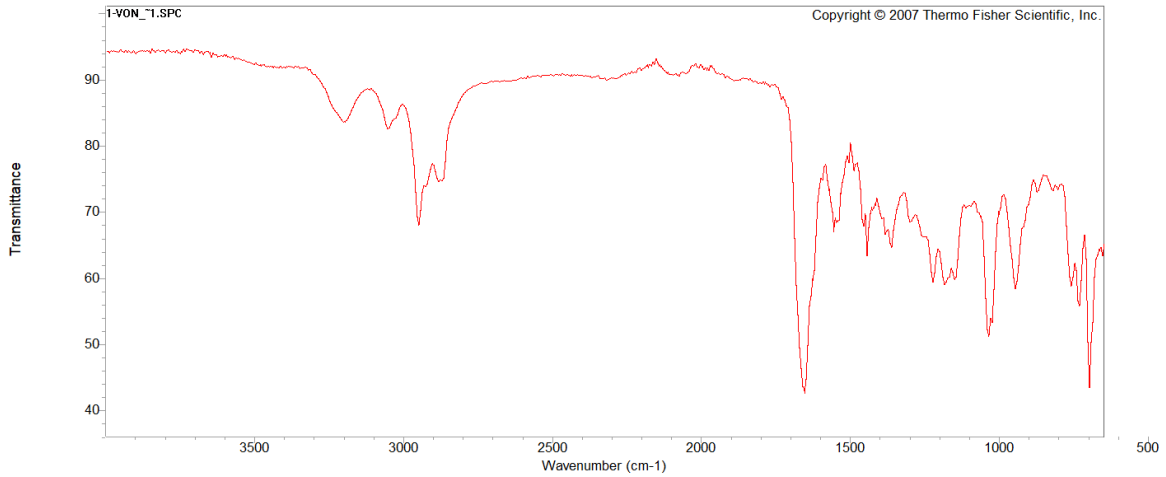
Bileşiğin Adı	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{16}H_{22}N_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	274
Fiziksel Hali	Açık Sarı Yağımsı
Verim (%)	63

Tablo 4.52: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



LC-MS (m/z)
$[M^{+}+1]$: 275

Tablo 4.53: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3208 (N-H gerilimi), 3054 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2952 ve 2875 (Alifatik, C-H gerilimi), 1661 (2C=O gerilimi), 1616 (C=N gerilimi), 1556 (C=N gerilimi), 1451 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1226 (C-O salınımı), 1039 (N-N salınımı), 704 (aromatik).

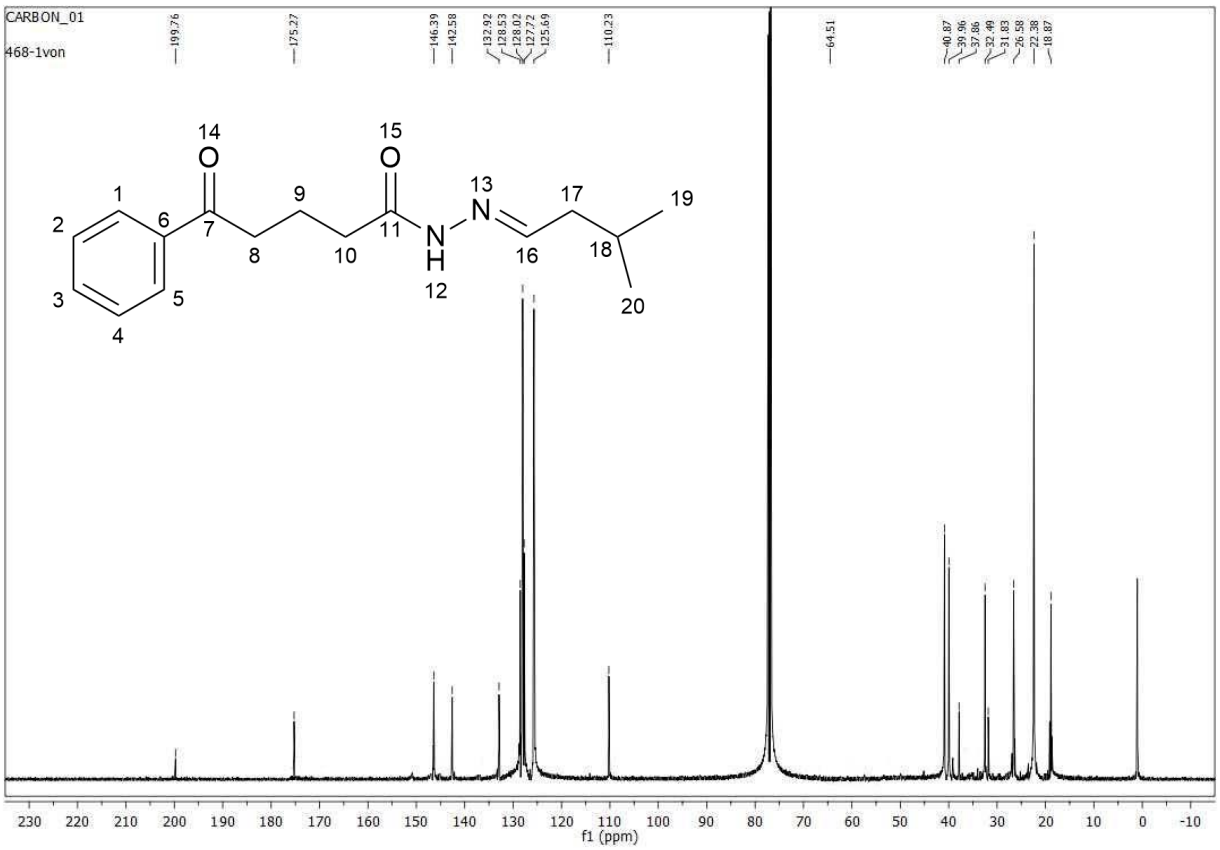
Tablo 4.54: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

9.05 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.98 (12 nolu N**H**, d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.47-7.44 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, m, 2H), 7.34-7.32 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, m, 2H), 7.09 (3 nolu aromatik C**H**, t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.10 (8 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.76 (8 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.60 (10 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.13-2.10 (17 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.00-1.96 (9 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 1.90-1.83 (18 nolu C**H**, m, 1H), 0.94 (19 ve 20 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

Tablo 4.55: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-fenilpentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

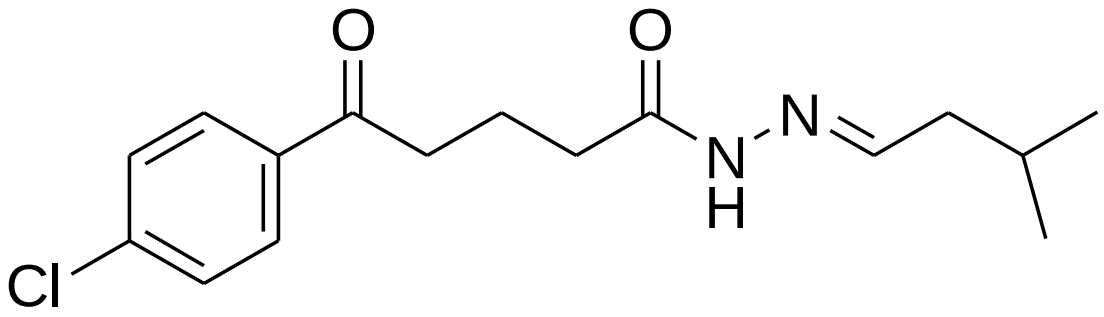


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

199.7 (7 nolu **C**=O), 175.2 (11 nolu **C**=O), 146.3 (16 nolu **C**=N), 142.5 (**C**$_{Aromatik}$), 132.9 (**C**$_{Aromatik}$), 128.5 (**C**$_{Aromatik}$), 128.0 (**C**$_{Aromatik}$), 127.7 (**C**$_{Aromatik}$), 125.6 (**C**$_{Aromatik}$), 110.2 (**C**$_{Aromatik}$), 40.8 (8 nolu **C**H$_2$), 39.9 (10 nolu **C**H$_2$), 37.8 (10 nolu **C**H$_2$)*, 32.4 (17 nolu **C**H$_2$), 31.8 (17 nolu **C**H$_2$)*, 26.5 (9 nolu **C**H$_2$), 22.3 (19 ve 20 nolu **C**H$_3$), 18.8 (18 nolu **C**H$_2$).

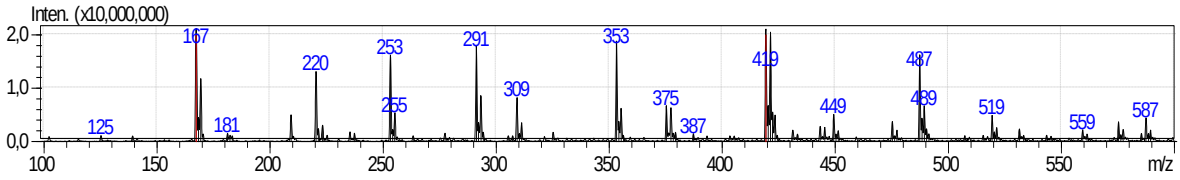
4.1.12. 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9b)

Tablo 4.56: 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (**9b**)



Bileşiğin Adı	5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{16}H_{21}ClN_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	308
Fiziksel Hali	Açık Sarı Yağımsı
Verim (%)	51

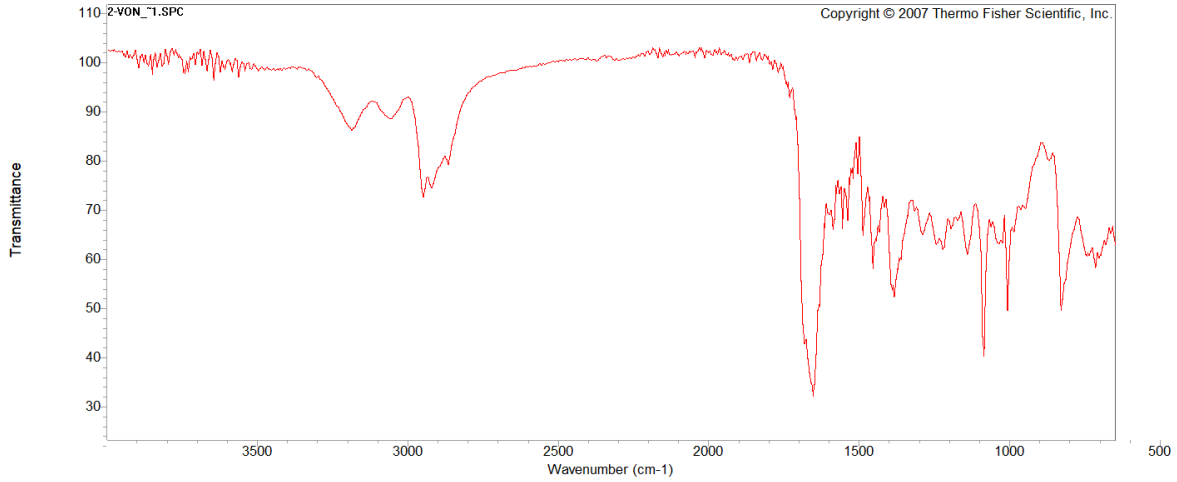
Tablo 4.57: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



LC-MS (m/z)

$[M^{+}+1]$: 309

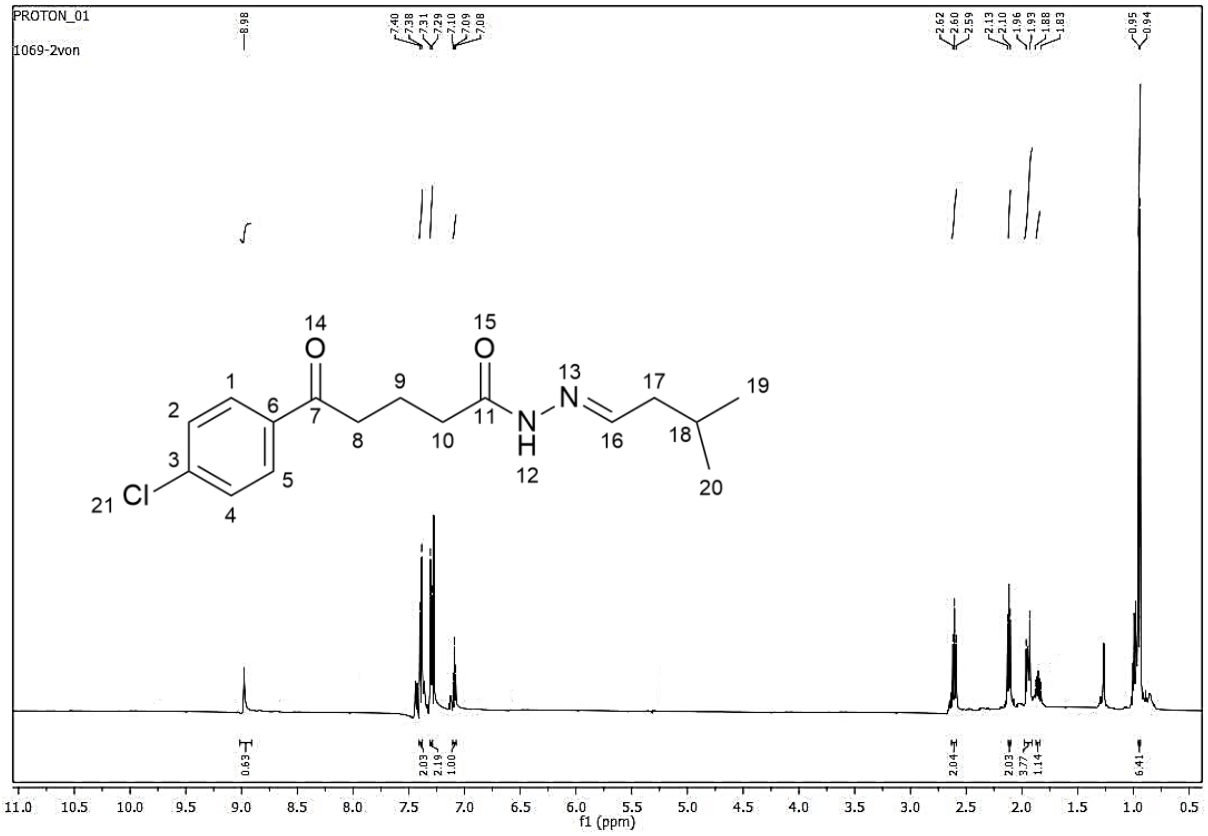
Tablo 4.58: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})

3190 (N-H gerilimi), 3059 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2952 ve 2872 (Alifatik, C-H gerilimi), 1650, 1684 (2C=O gerilimi), 1654 (Aromatik, C=C gerilimi), 1451 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1093 (C-O salınımı), 1006 (N-N salınımı), 832 (aromatik).

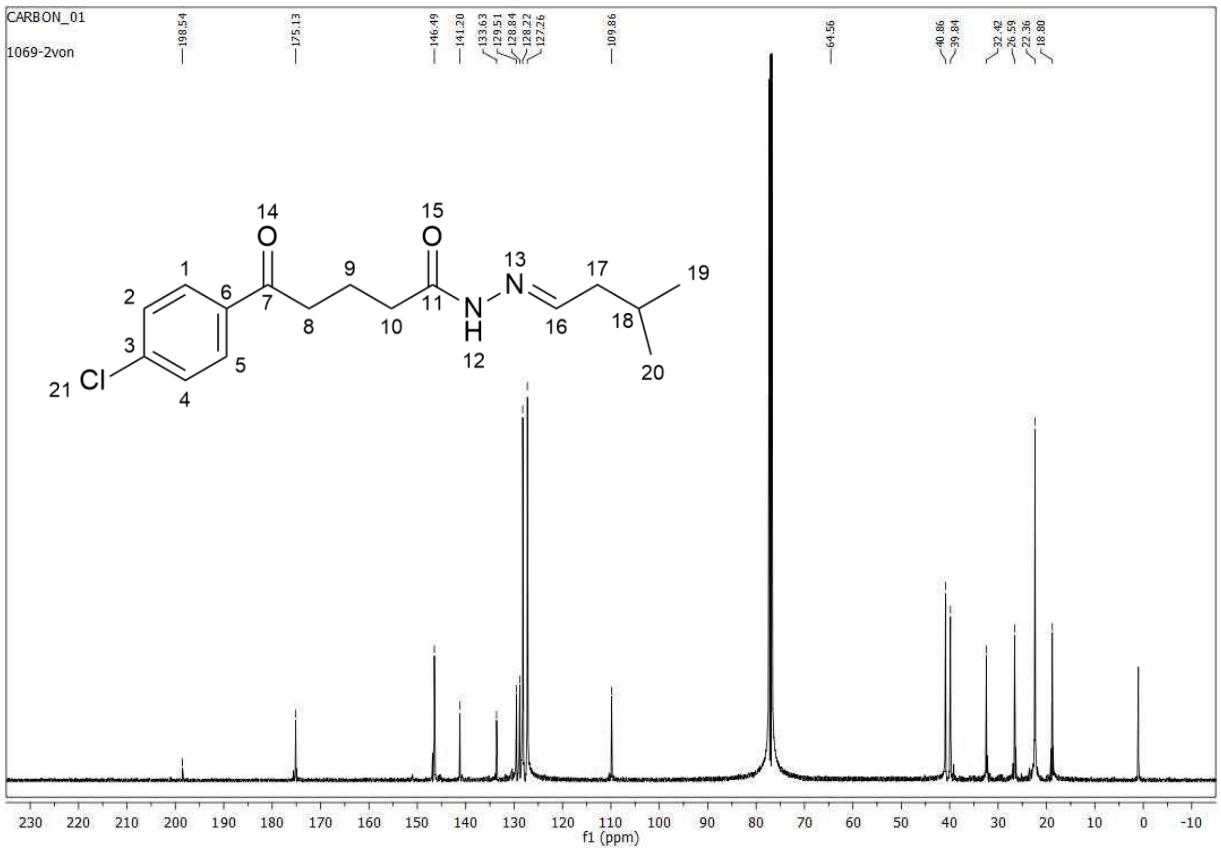
Tablo 4.59: 5-(4-klorofenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

8.98 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.39 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (12 nolu N**H**, t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.60 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 – 2.10 (10 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 1.96-1.93 (9 ve 17 nolu C**H**$_2$, m, 4H), 1.88-1.83 (18 nolu C**H**, m, 1H), 0.94 (19 ve 20 nolu C**H**$_3$, d, J = 6.7 Hz, 6H).

Tablo 4.60: 5-(4-klorofenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

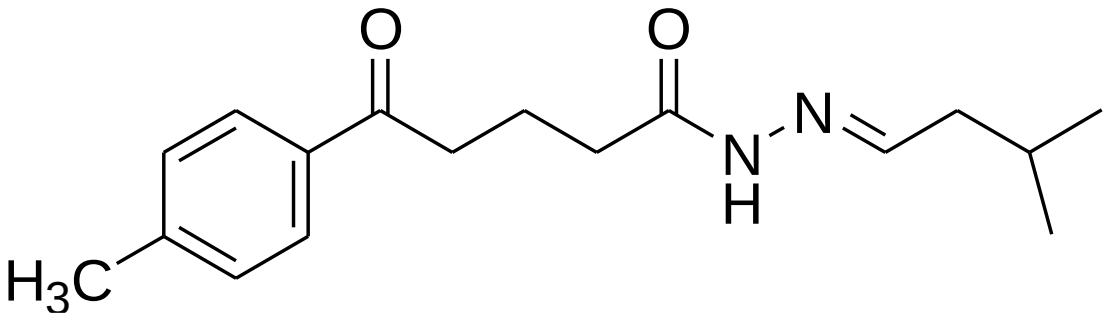


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

198.5 (7 nolu **C**=O), 175.1 (11 nolu **C**=O), 146.4 (16 nolu **C**=N), 141.2 (**C**$_{Aromatik}$), 133.6 (**C**$_{Aromatik}$), 129.5 (**C**$_{Aromatik}$), 128.8 (**C**$_{Aromatik}$), 128.2 (**C**$_{Aromatik}$), 127.2 (**C**$_{Aromatik}$), 109.8 (**C**$_{Aromatik}$), 40.8 (8 nolu **C**H$_2$), 39.8 (10 nolu **C**H$_2$), 32.4 (17 nolu **C**H$_2$), 26.5 (9 nolu **C**H$_2$) , 22.3 (19 ve 20 nolu **C**H$_3$), 18.8 (18 nolu **C**H).

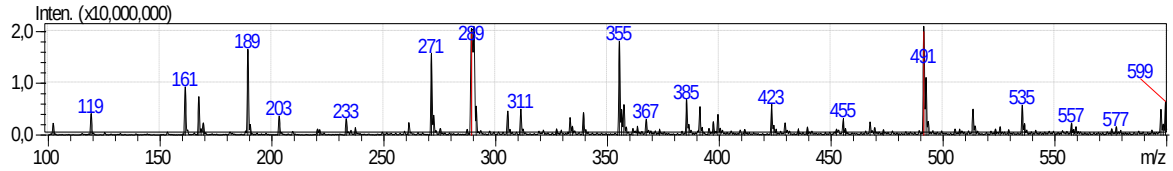
4.1.13. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (9c)

Tablo 4.61: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid (**9c**)



Bileşiğin Adı	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{24}N_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	288
Fiziksel Hali	Açık Sarı Yağımsı
Verim (%)	67

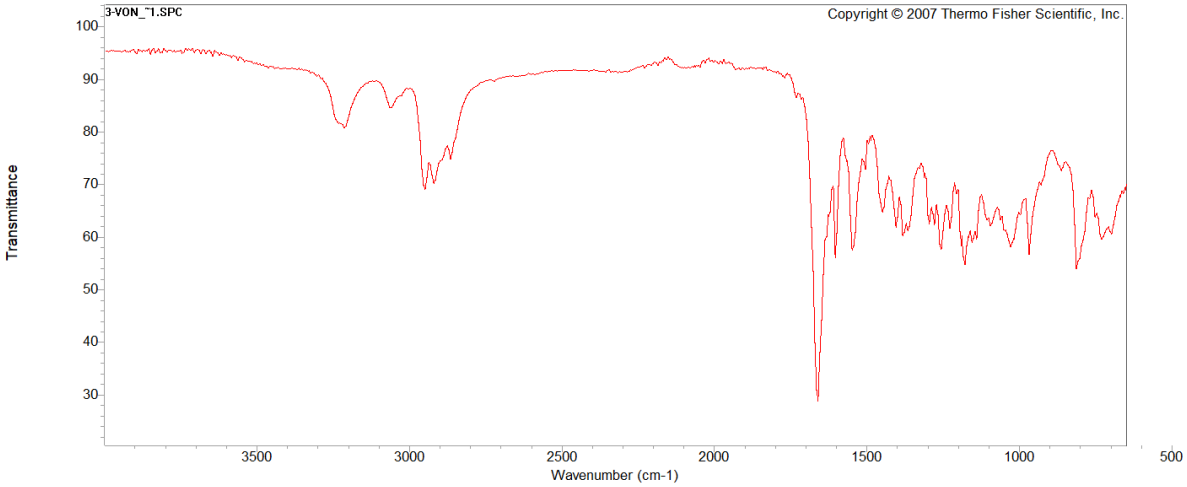
Tablo 4.62: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



LC-MS (m/z)

$[M^{+}+1]$: 289

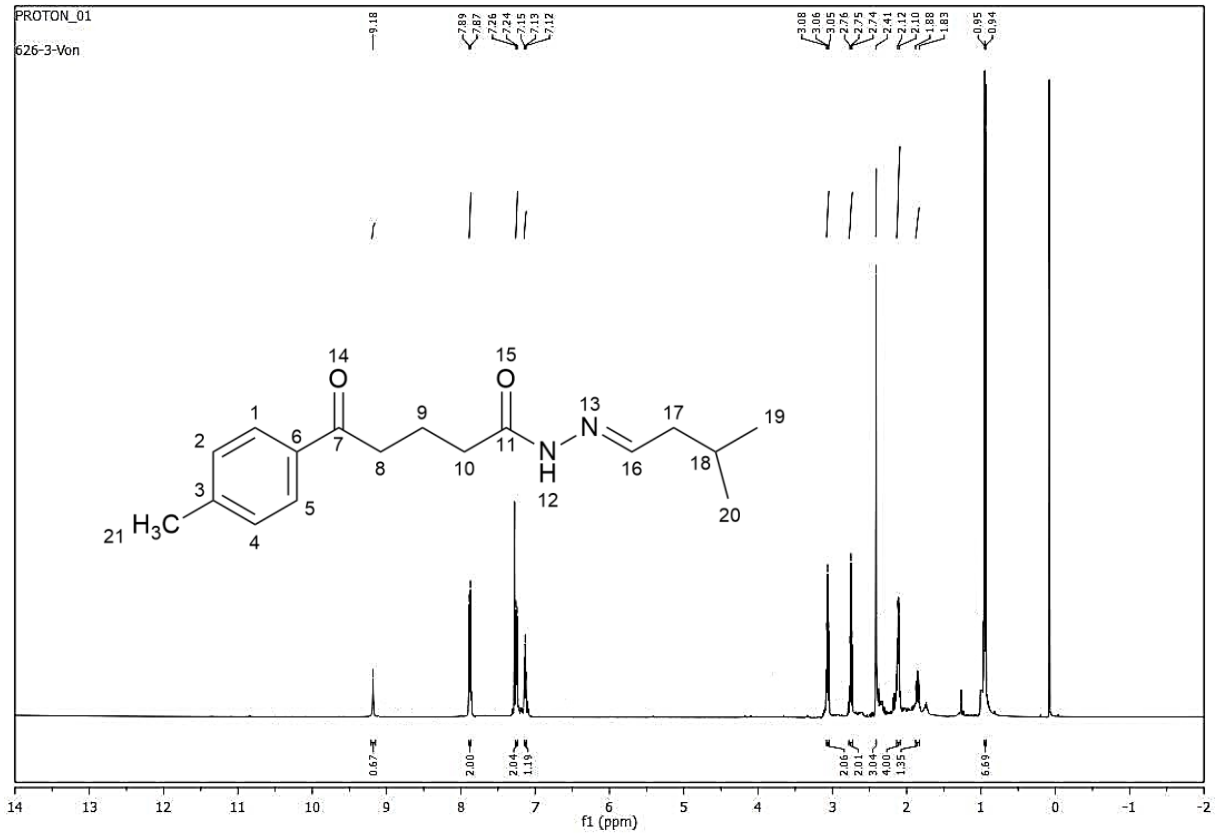
Tablo 4.63: N'-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})

3223 (N-H gerilimi), 3064 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2862 (Alifatik, C-H gerilimi), 1661 (2C=O gerilimi), 1602 (Armatik, C=C gerilimi), 1546 (C=N gerilimi), 1446 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1262 (C-O salınımı), 1180 (N-N salınımı), 811 (aromatik).

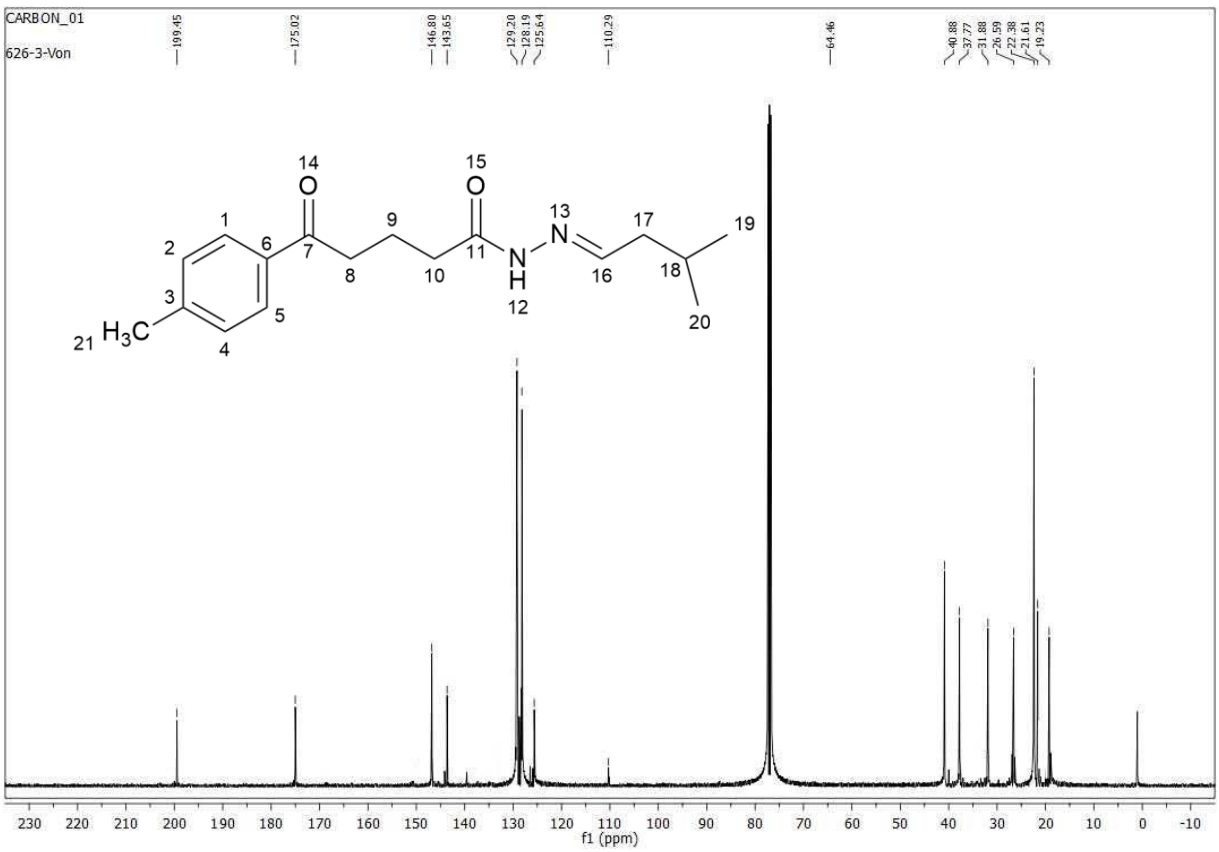
Tablo 4.64: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

9.18 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.88 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (12 nolu N**H**, t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (21 nolu C**H**$_3$, s, 3H), 2.12-2.10 (9 ve 17 nolu C**H**$_2$, m, 4H), 1.88-1.83 (18 nolu C**H**, m, 1H), 0.94 (19 ve 20 nolu C**H**$_3$, d, J = 6.7 Hz, 6H).

Tablo 4.65: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(p-tolil)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

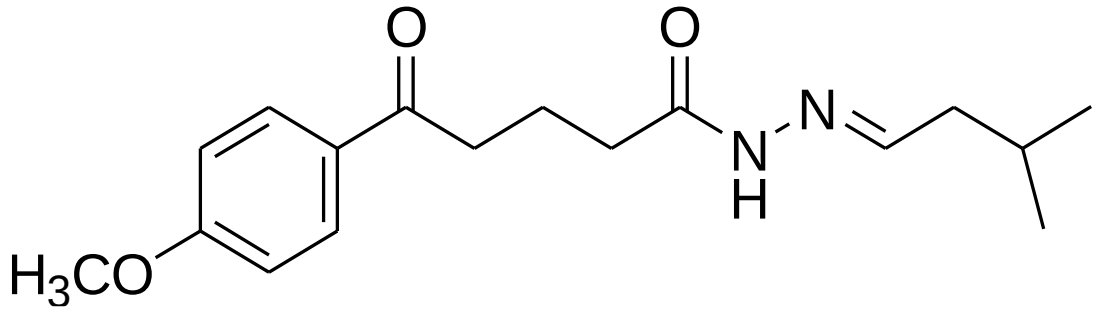


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

199.4 (7 nolu **C**=O), 175.0 (11 nolu **C**=O), 146.8 (16 nolu **C**=N), 143.6 ($\mathbf{C}_{Aromatik}$), 129.2 ($\mathbf{C}_{Aromatik}$), 128.1 ($\mathbf{C}_{Aromatik}$), 125.6 ($\mathbf{C}_{Aromatik}$), 40.8 (21 nolu **C**H_3), 37.7 (8 nolu **C**H_2), 31.8 (10 nolu **C**H_2), 26.5 (17 nolu **C**H_2), 22.3 (19 ve 20 nolu **C**H_3), 21.6 (9 nolu **C**H_2), 19.2 (18 nolu **C**H).

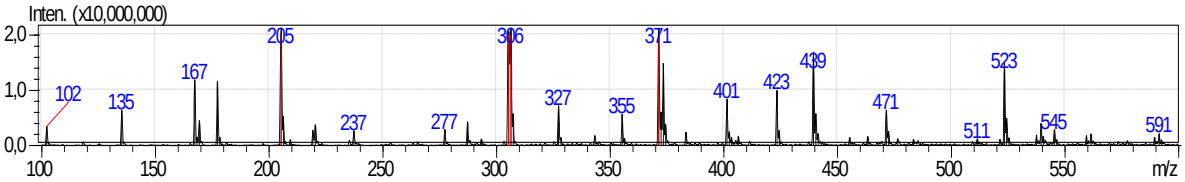
4.1.14. 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (9d)

Tablo 4.66: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid (**9d**)



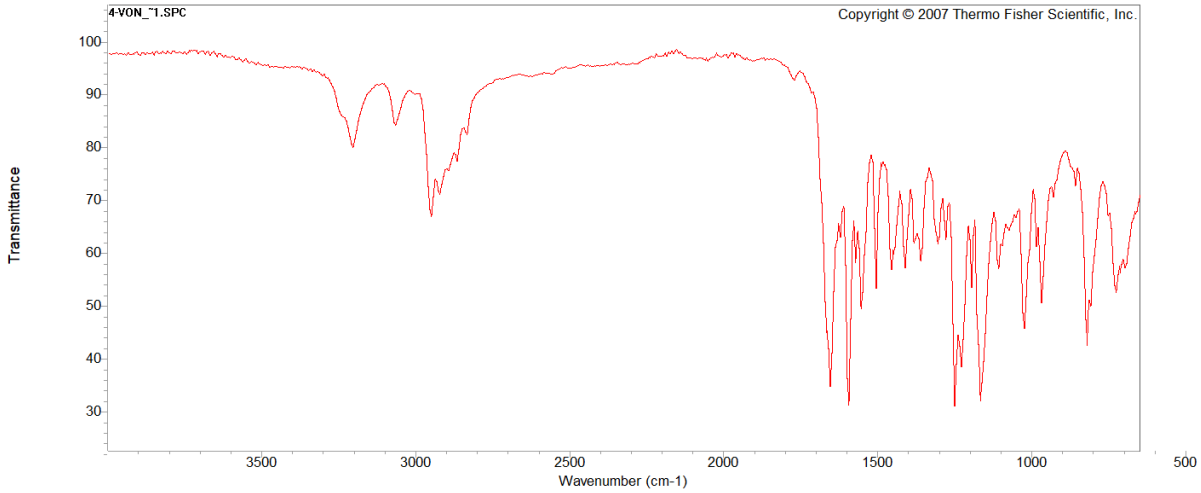
Bileşiğin Adı	5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{24}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	304
Fiziksel Hali	Açık Sarı Yağımsı
Verim (%)	71

Tablo 4.67: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



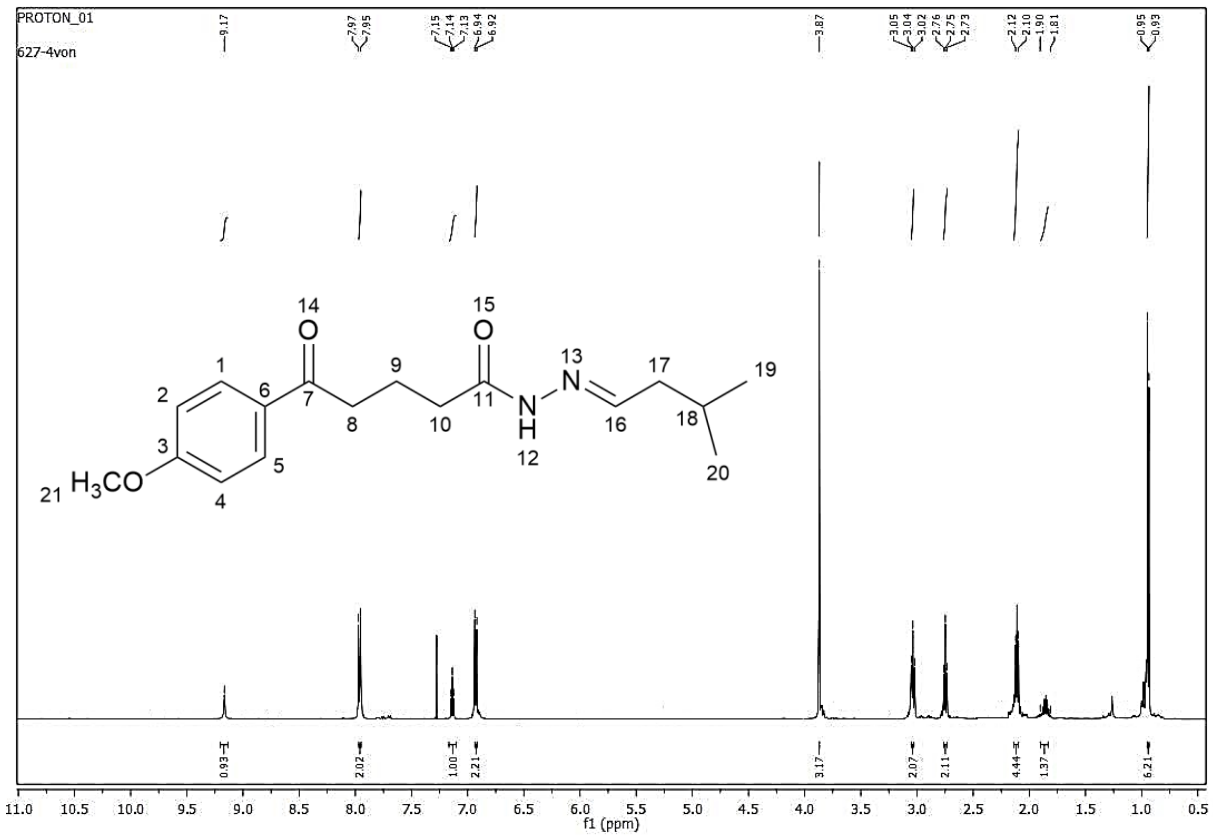
LC-MS (m/z)
[M^++2]: 306

Tablo 4.68: 5-(4-metoksifenil)-N'-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3210 (N-H gerilimi), 3072 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2860 (Alifatik, C-H gerilimi), 1654 (2C=O gerilimi), 1597 (Aromatik, C=C gerilimi), 1554 (C=N gerilimi), 1456 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1249 ve 1229 (C-O salınımı), 1167 (N-N salınımı), 824 (aromatik).

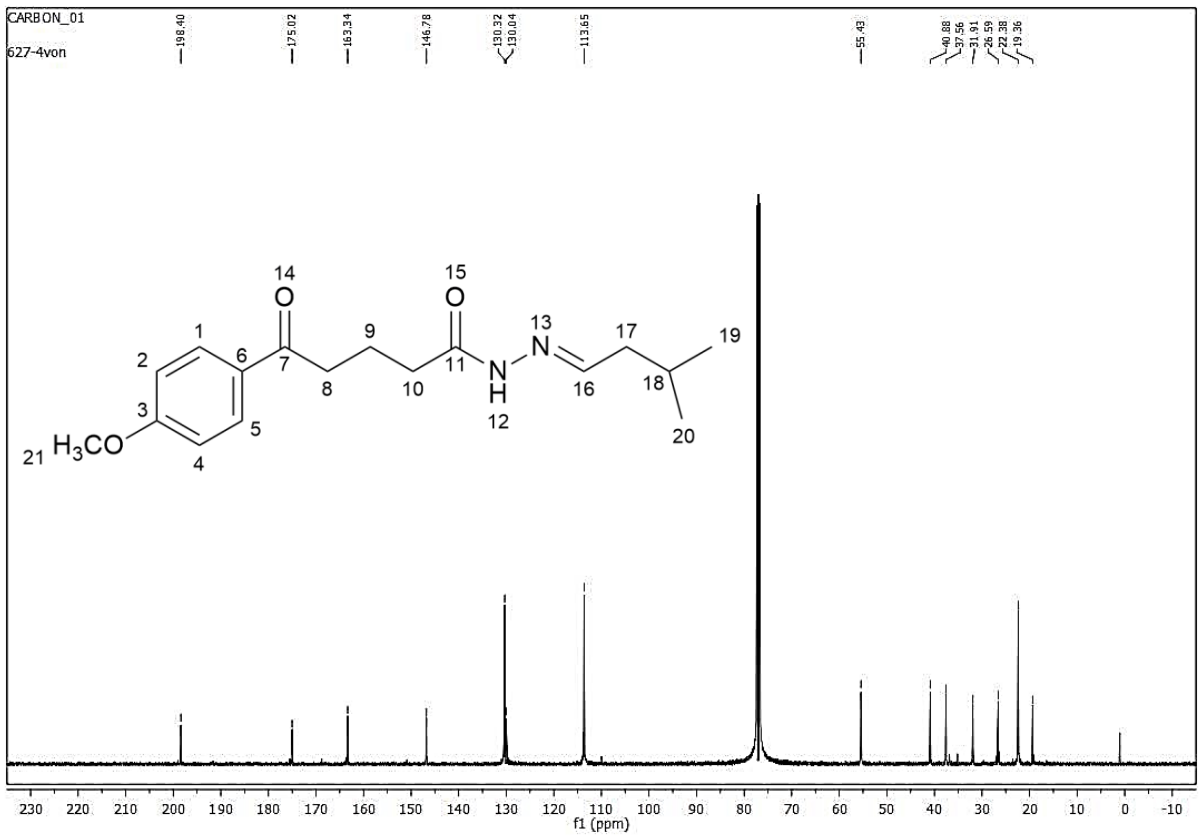
Tablo 4.69: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

9.17 (16 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.96 (1 ve 5 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (12 nolu N**H**, t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.93 (2 ve 4 nolu aromatik C**H**, d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (21 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.04 (8 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (10 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.10 (9 ve 17 nolu C**H**$_2$, m, 4H), 1.90-1.91 (18 nolu C**H**, m, 1H), 0.94 (19 ve 20 nolu C**H**$_3$, d, J = 6.7 Hz, 6H).

Tablo 4.70: 5-(4-metoksifenil)-N-(3-metilbütiliden)-5-oksopentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.

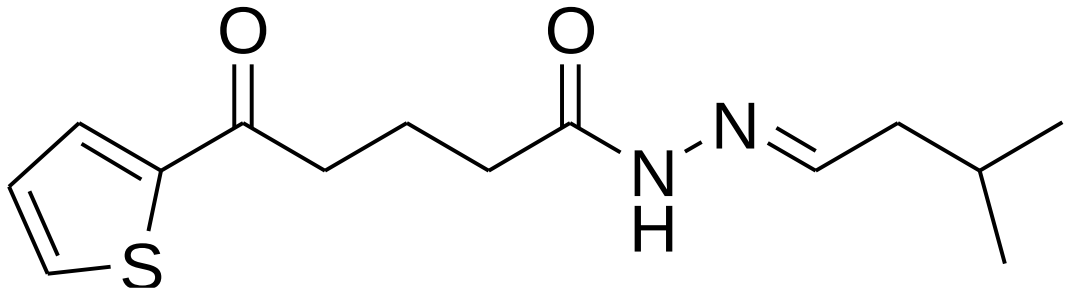


^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

198.4 (7 nolu **C**=O), 175.0 (11 nolu **C**=O), 163.3 (16 nolu **C**=N), 146.7 (**C**$_{Aromatik}$), 130.3 (**C**$_{Aromatik}$), 130.0 (**C**$_{Aromatik}$), 113.6 (**C**$_{Aromatik}$), 55.4 (21 nolu O**C**H$_3$), 40.8 (8 nolu **C**H$_2$), 37.5 (10 nolu **C**H$_2$), 31.9 (17 nolu **C**H$_2$), 26.5 (9 nolu **C**H$_2$), 22.3 (19 ve 20 nolu **C**H$_3$), 19.3 (18 nolu **C**H).

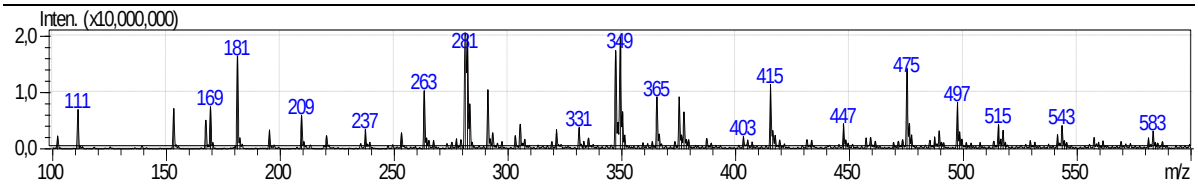
4.1.15. N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (9e)

Tablo 4.71: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid (**9e**)



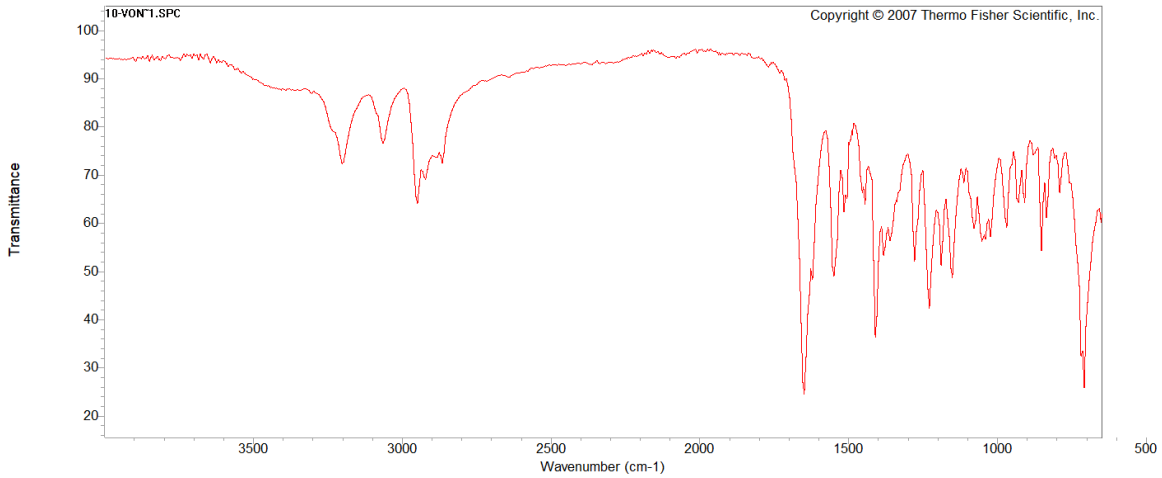
Bileşiğin Adı	N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid
Kapalı Formülü	$C_{14}H_{20}N_2O_2S$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	280
Fiziksel Hali	Açık Kahve Yağımsı
Verim (%)	69

Tablo 4.72: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in LC-MS spektrumu.



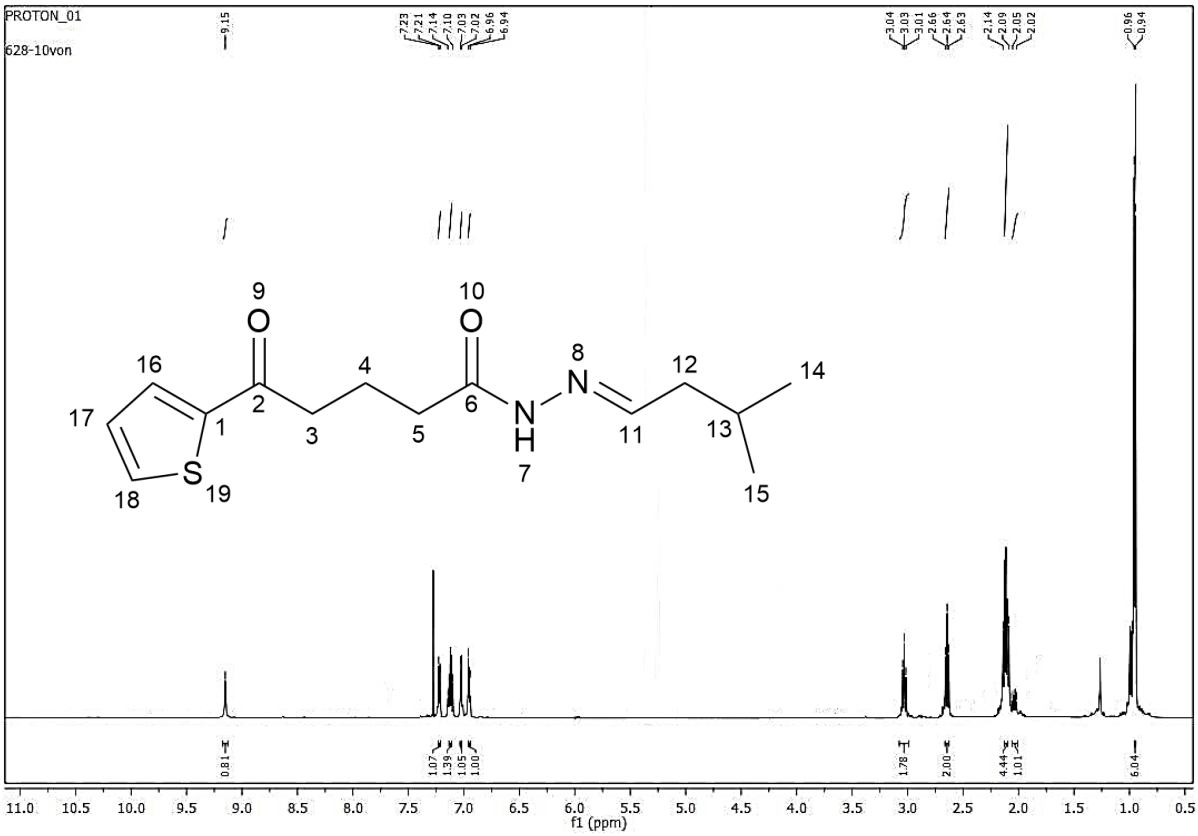
LC-MS (m/z)
$[M^+ +1]$: 281

Tablo 4.73: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3208 (N-H gerilimi), 3068 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2953 ve 2868 (Alifatik, C-H gerilimi), 1654 (2C=O gerilimi), 1625 (Aromatik, C=C gerilimi), 1548 (C=N gerilimi), 1415 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1233 ve 1187 (C-O salınımı), 1154 (n-N salınımı), 709 (aromatik).

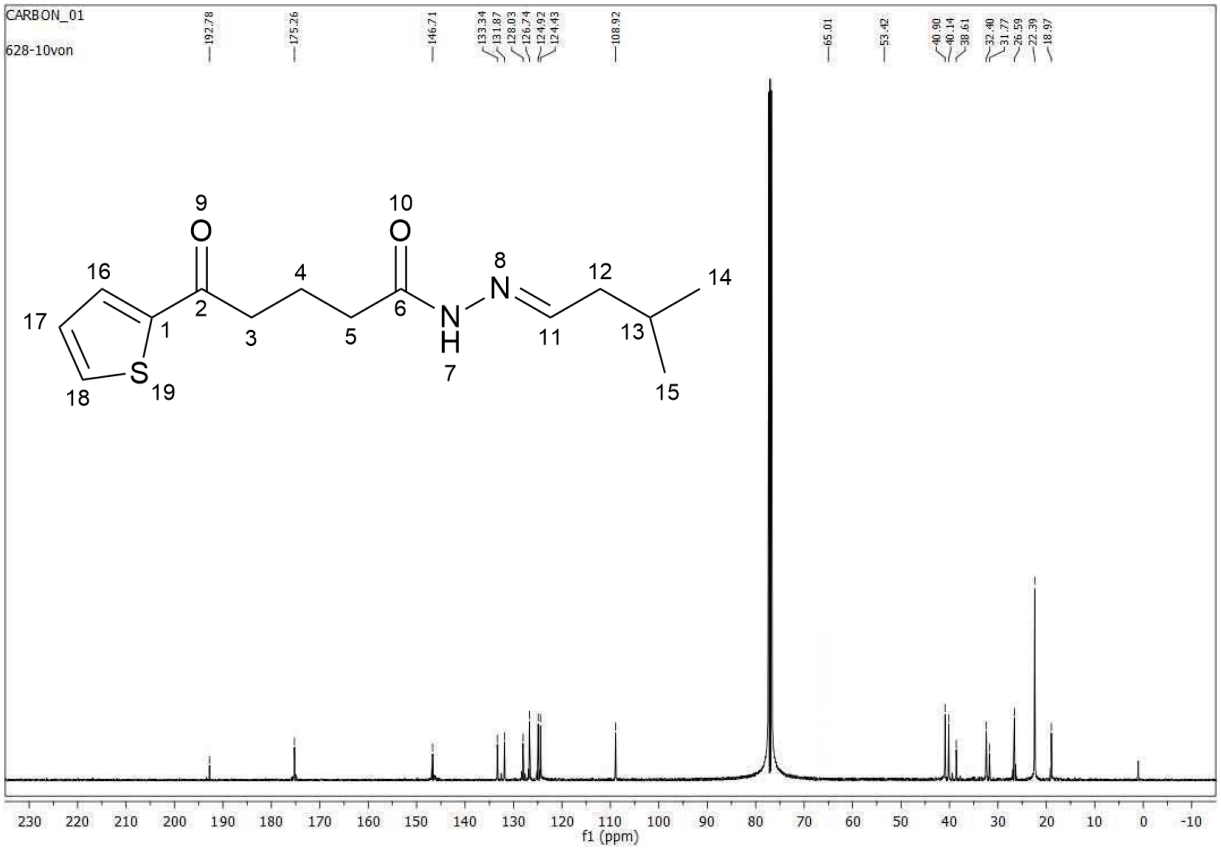
Tablo 4.74: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO δ /ppm)

9.15 (11 nolu N=C-**H**, brs, 1H), 7.23-7.21 (16 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 7.14-7.10 (18 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 7.03-7.02 (7 nolu N**H**, m, 1H), 6.96-6.94 (17 nolu aromatik C**H**, m, 1H), 3.03 (3 nolu C**H**$_2$,t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (5 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14-2.09 (4 ve 12 nolu C**H**$_2$, m, 4H), 2.05-2.02 (13 nolu C**H**, m, 2H), 0.95 (14 ve 15 nolu C**H**$_3$, d, J = 6.7 Hz, 6H).

Tablo 4.75: N-(3-metilbütiliden)-5-okso-5-(tiyofen-2-il)pentanhidrazid'in ^{13}C-NMR spektrumu.



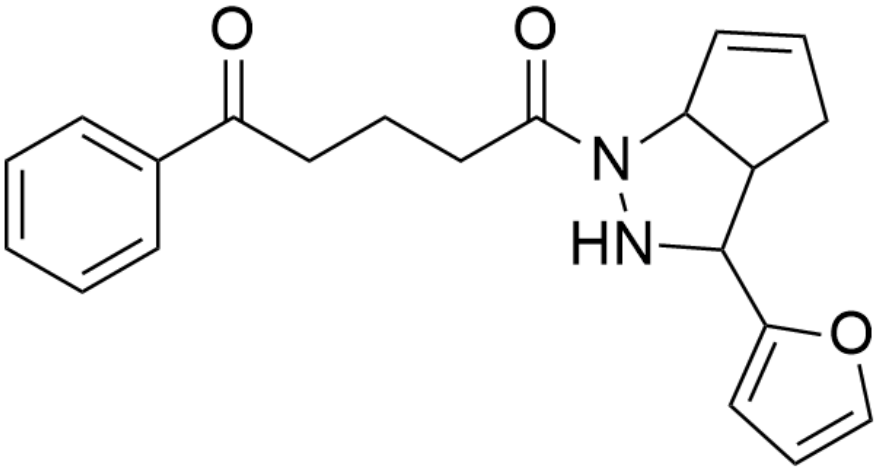
^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO δ /ppm)

192.7 (2 nolu **C**=O), 175.2 (6 nolu **C**=O), 146.7 (11 nolu **C**=N), 133.3 (**C**$_{Aromatik}$), 131.8 (**C**$_{Aromatik}$), 128.0 (**C**$_{Aromatik}$), 126.7 (**C**$_{Aromatik}$), 124.9 (**C**$_{Aromatik}$), 124.4 (**C**$_{Aromatik}$), 108.9 (**C**$_{Aromatik}$), 40.9 (3 nolu **C**H$_2$), 40.1 (5 nolu **C**H$_2$), 38.6 (5 nolu **C**H$_2$)*, 32.4 (12 nolu **C**H$_2$), 31.7 (12 nolu **C**H$_2$)*, 26.5 (4 nolu **C**H$_2$), 22.3 (14 ve 15 nolu **C**H$_3$), 18.9 (13 nolu **C**H).

4.2. SENTEZLENEN δ-KETO PİRAZOL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

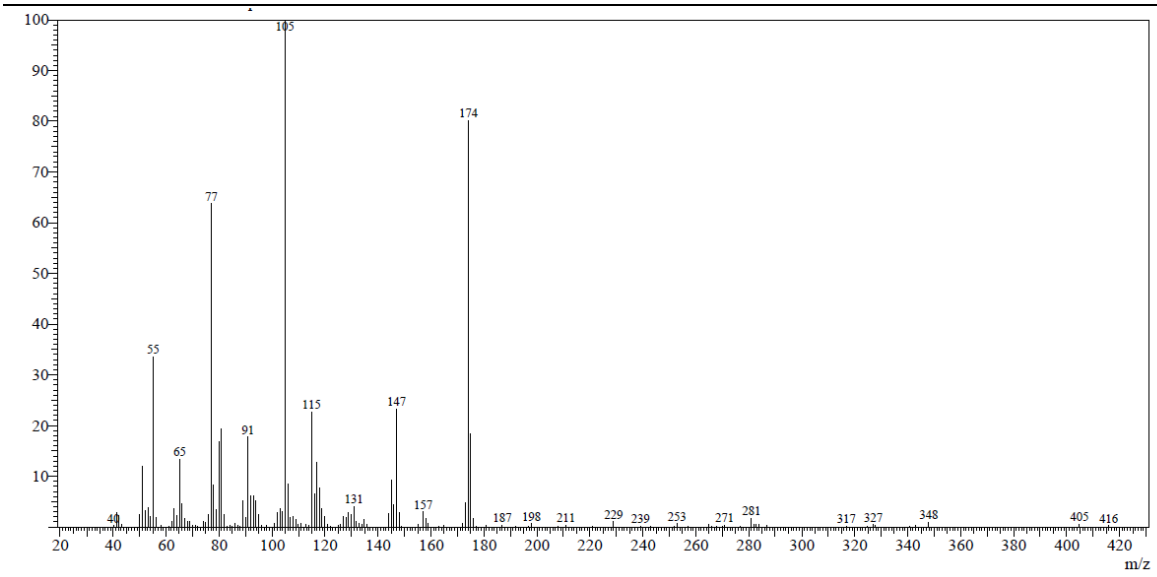
4.2.1. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (10a)

Tablo 4.76: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion (**10a**)



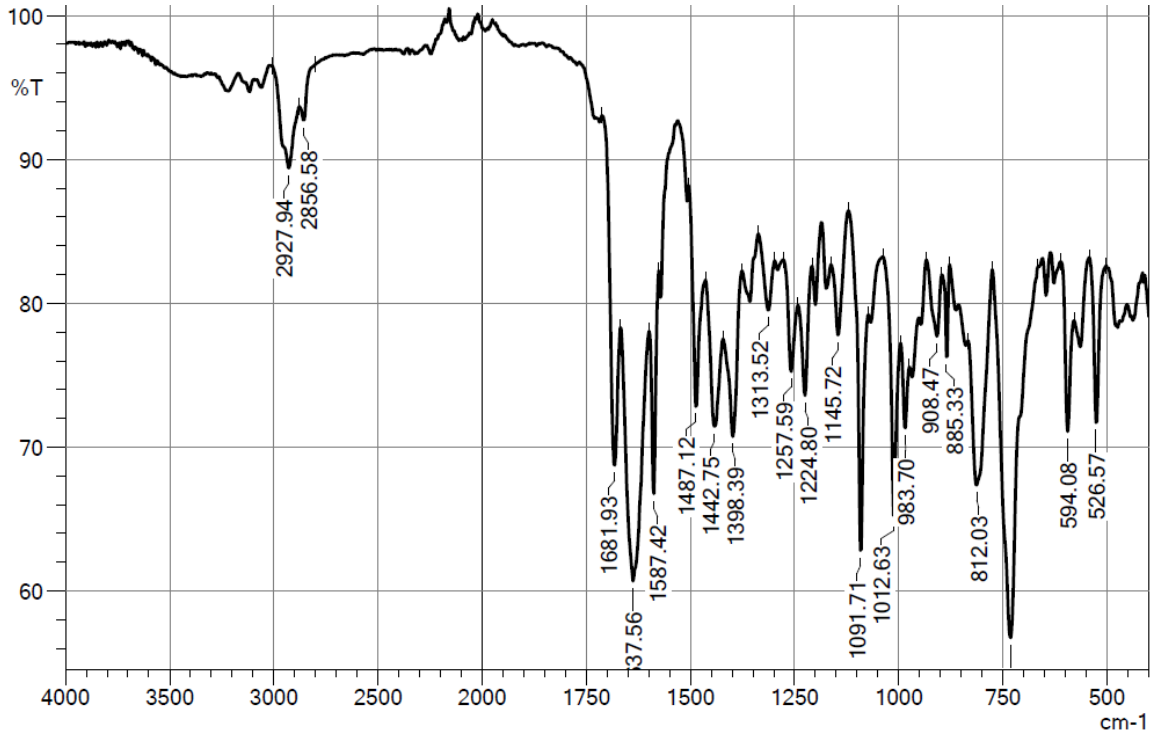
Bileşiğin Adı	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{22}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	350
Fiziksel Hali	Kahve Yağımsı
Verim (%)	69
İzomer Oranı (dr)	67:33

Tablo 4.77: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu



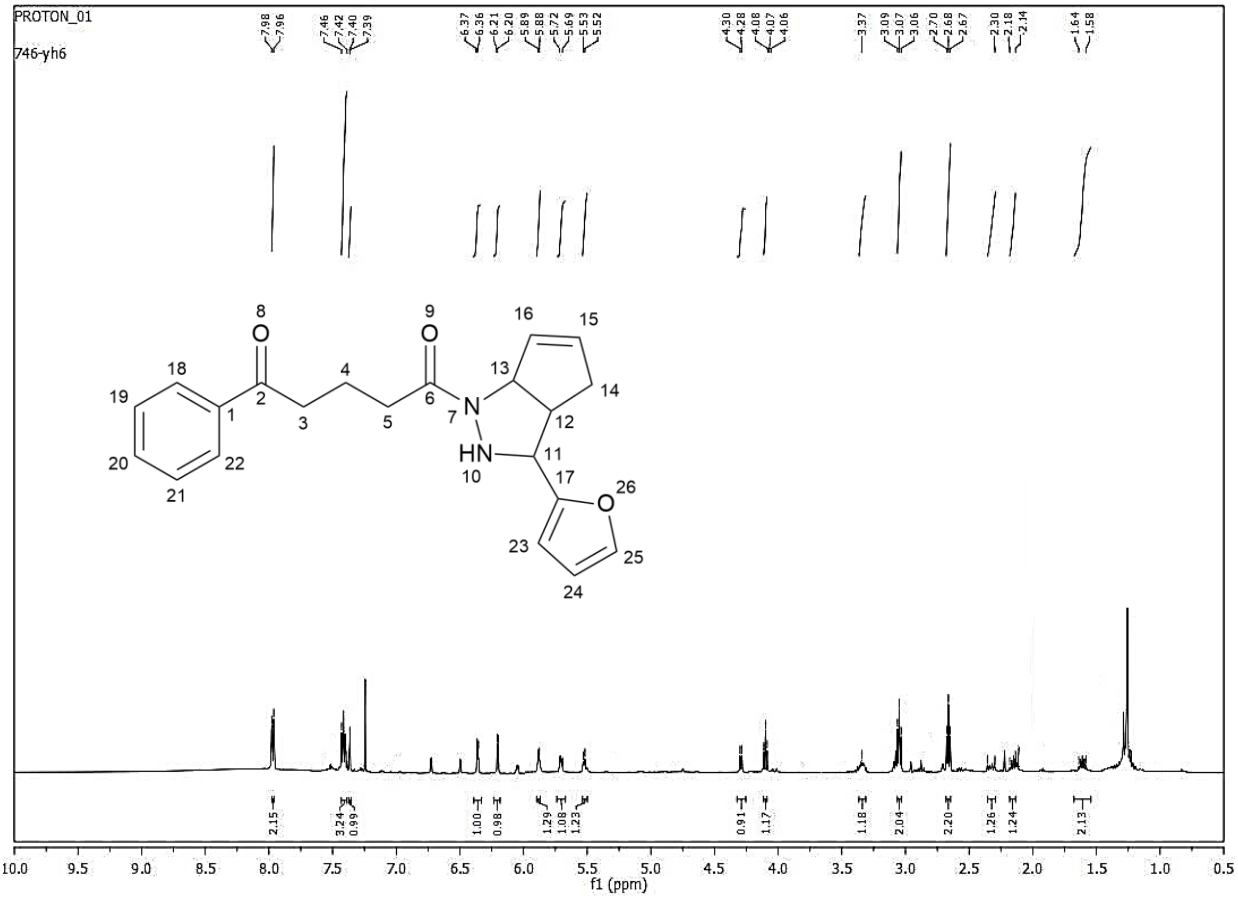
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 348

Tablo 4.78: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion'un FTIR spektrumu



FTIR (cm^{-1})
3250 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2927 ve 2856 (Alifatik, C-H gerilimi), 1681, 1637 (2C=O gerilimi), 1587 (Aromatik, C=C gerilimi), 1550 (C=C gerilimi), 1442 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1257 ve 1224 (C-O salınımı), 1091 (N-N salınımı), 740 (Aromatik).

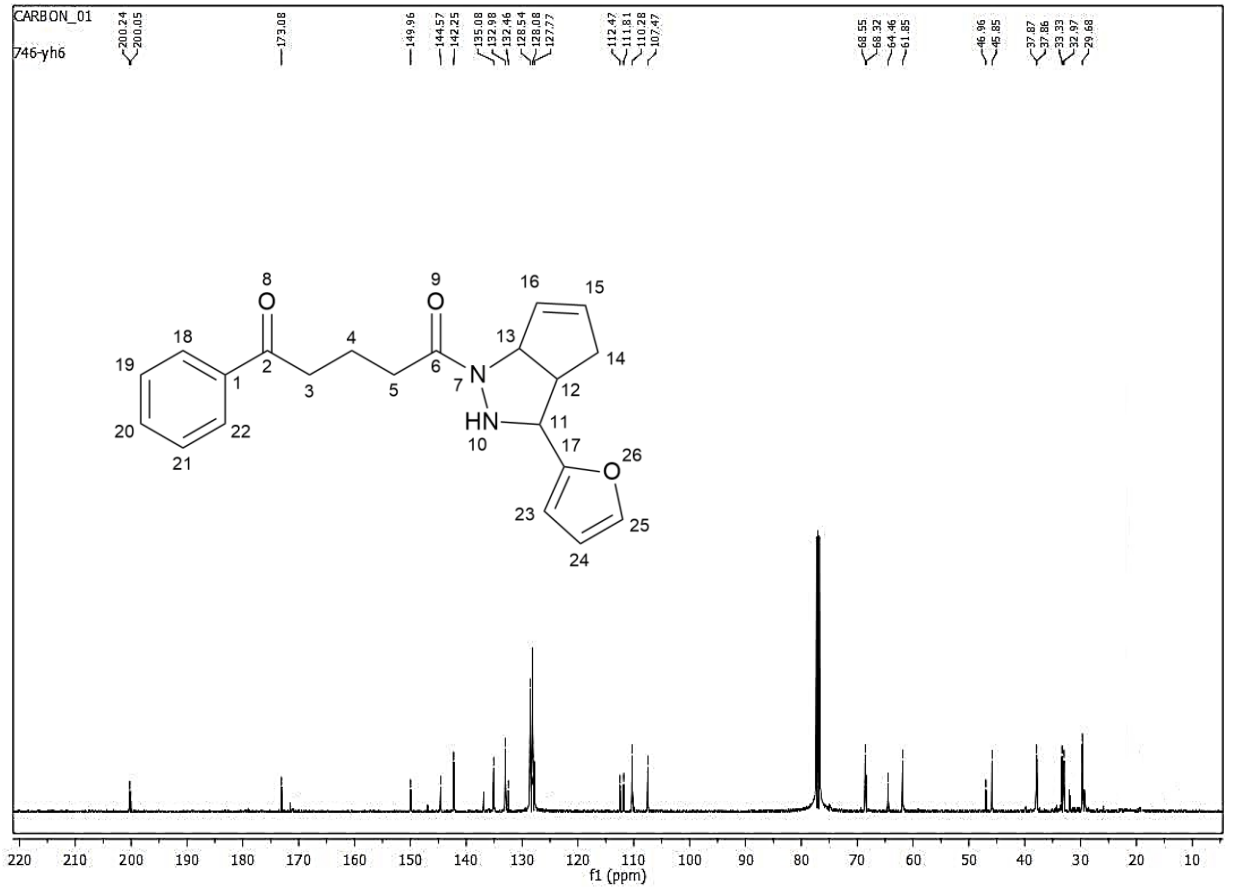
Tablo 4.79: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un ^{1}H NMR spektrumu



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 67:33), 7.97 (18 ve 22 nolu C**H**, d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46-7.42 (19, 20 ve 21 nolu C**H**, m, 3H), 7.40-7.39 (25 nolu C**H**, m, 1H), 6.37-6.36 (24 nolu C**H**, m, 1H), 6.21 (23 nolu C**H**, d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.89-5.88 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.72-5.69 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.52 (15 nolu C**H**, d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (13 nolu C**H**, d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.07 (12 nolu C**H**, t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (10 nolu N**H**, br s, 1H), 3.07 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (5 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.36-2.30 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.18-2.14 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.64-1.58 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.80: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'un ^{13}C NMR spektrumu.

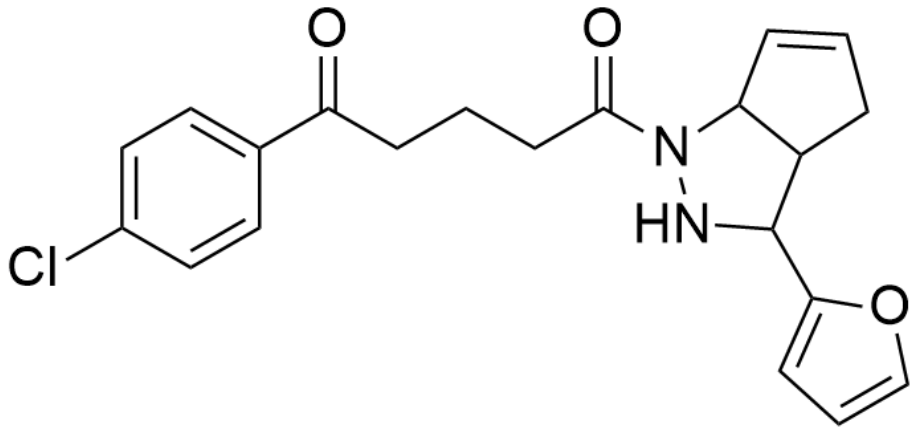


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

200.24 (2 nolu **C**=O), 200.05 (2 nolu **C**=O), 173.08 (6 nolu **C**=O), 149.96 (**C**$_{Aromatik}$), 144.57(**C**$_{Aromatik}$), 142.25 (**C**$_{Aromatik}$), 135.08 (**C**$_{Aromatik}$), 132.98 (**C**$_{Aromatik}$), 132.46 (**C**$_{Aromatik}$), 128.54 (16 nolu C=**C**), 128.08 (15 nolu C=**C**), 127.77 (**C**$_{Furil}$), 112.47 (**C**$_{Furil}$), 111.81 (**C**$_{Furil}$), 110.28 (**C**$_{Furil}$), 107.47 (**C**$_{Furil}$), 68.55 (11 nolu **C**H), 68.32 (11 nolu **C**H)*, 64.46 (13 nolu **C**H), 61.85 (13 nolu **C**H)*, 46.96 (12 nolu **C**H) , 45.85 (14 nolu **C**H_2) , 37.87 (3 nolu **C**H_2), 37.86 (3 nolu **C**H_2)*, 33.33 (5 nolu **C**H_2), 32.97 (5 nolu **C**H_2)*, 29.68 (4 nolu **C**H_2).

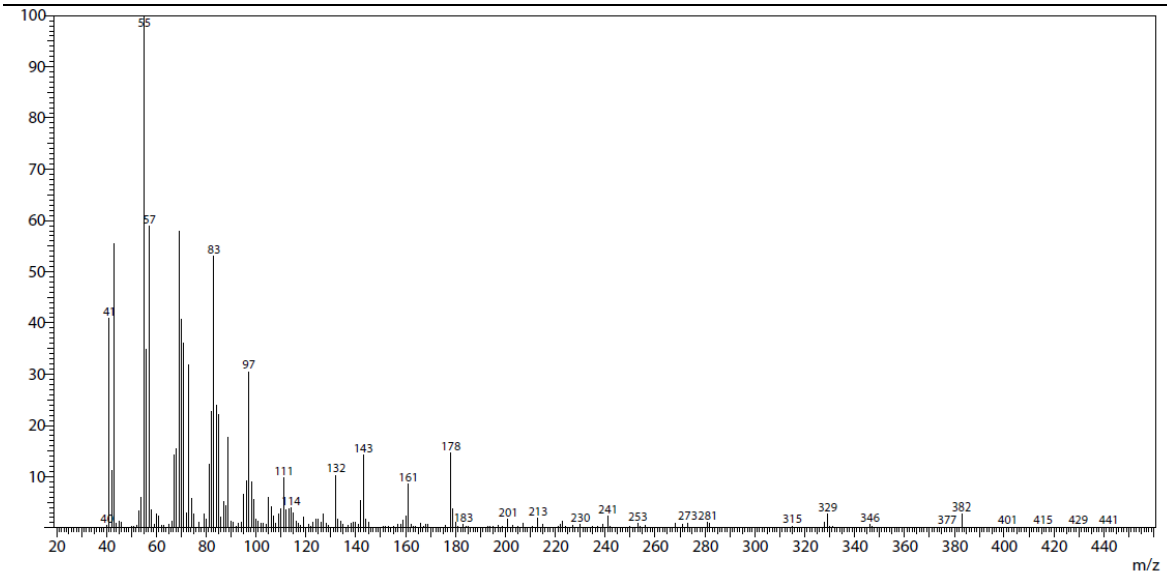
4.2.2. 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (10b)

Tablo 4.81: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (**10b**)



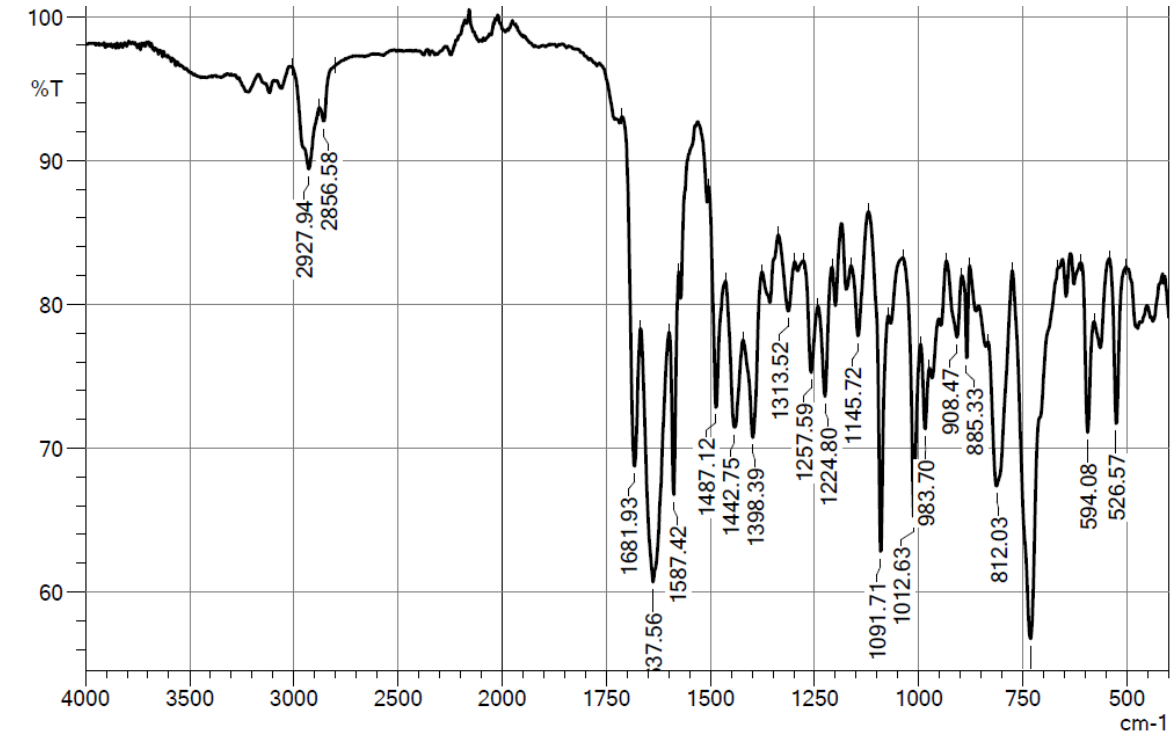
Bileşiğin Adı	1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c] pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{21}ClN_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	384
Fiziksel Hali	Kahve Yağımsı
Verim (%)	55

Tablo 4.82: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu.



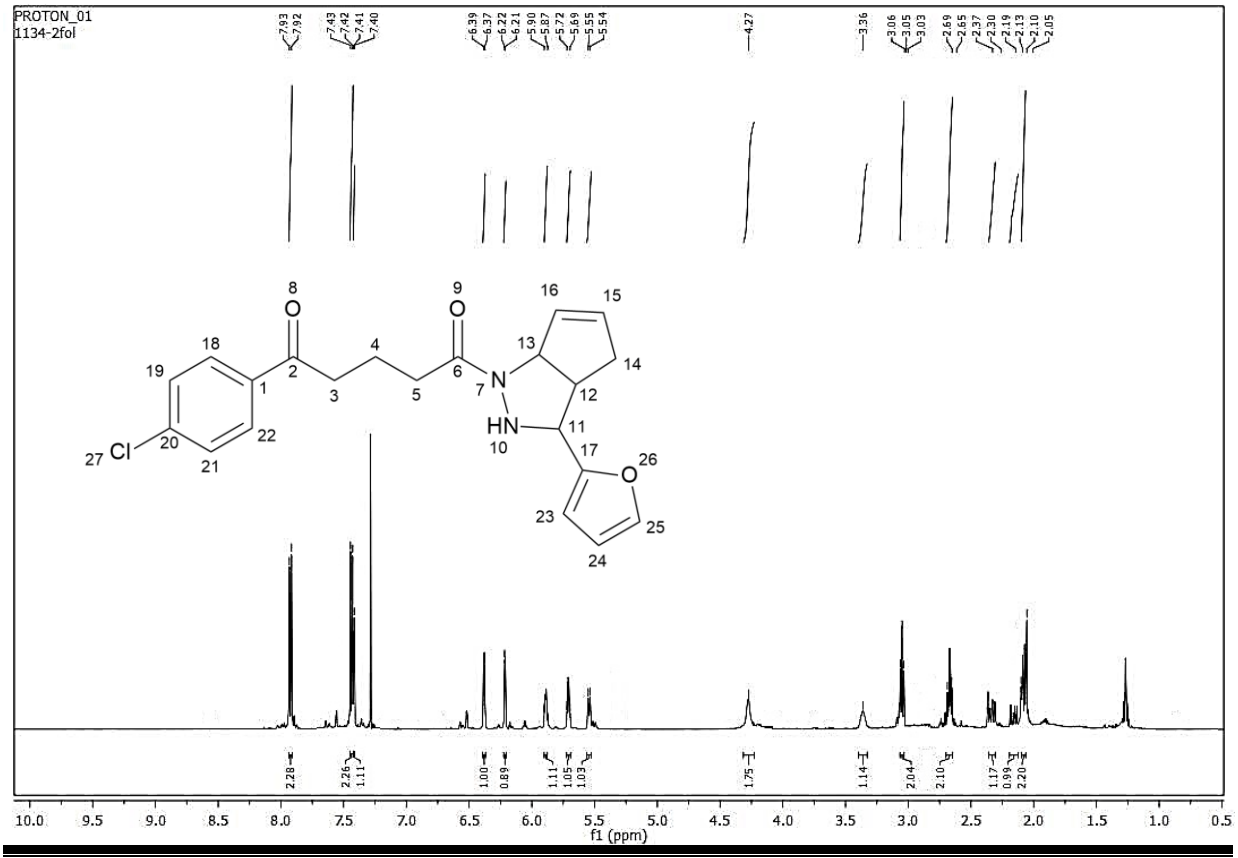
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 382

Tablo 4.83: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3250 (N-H gerilimi), 3080 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2927 ve 2856 (Alifatik, C-H gerilimi), 1681, 1637 (2C=O gerilimi), 1587 (Aromatik, C=C gerilimi), 1520 (C=C gerilimi), 1442 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1257 ve 1224 (C-O salınımı), 1091 (N-N salınımı), 740 (Aromatik).

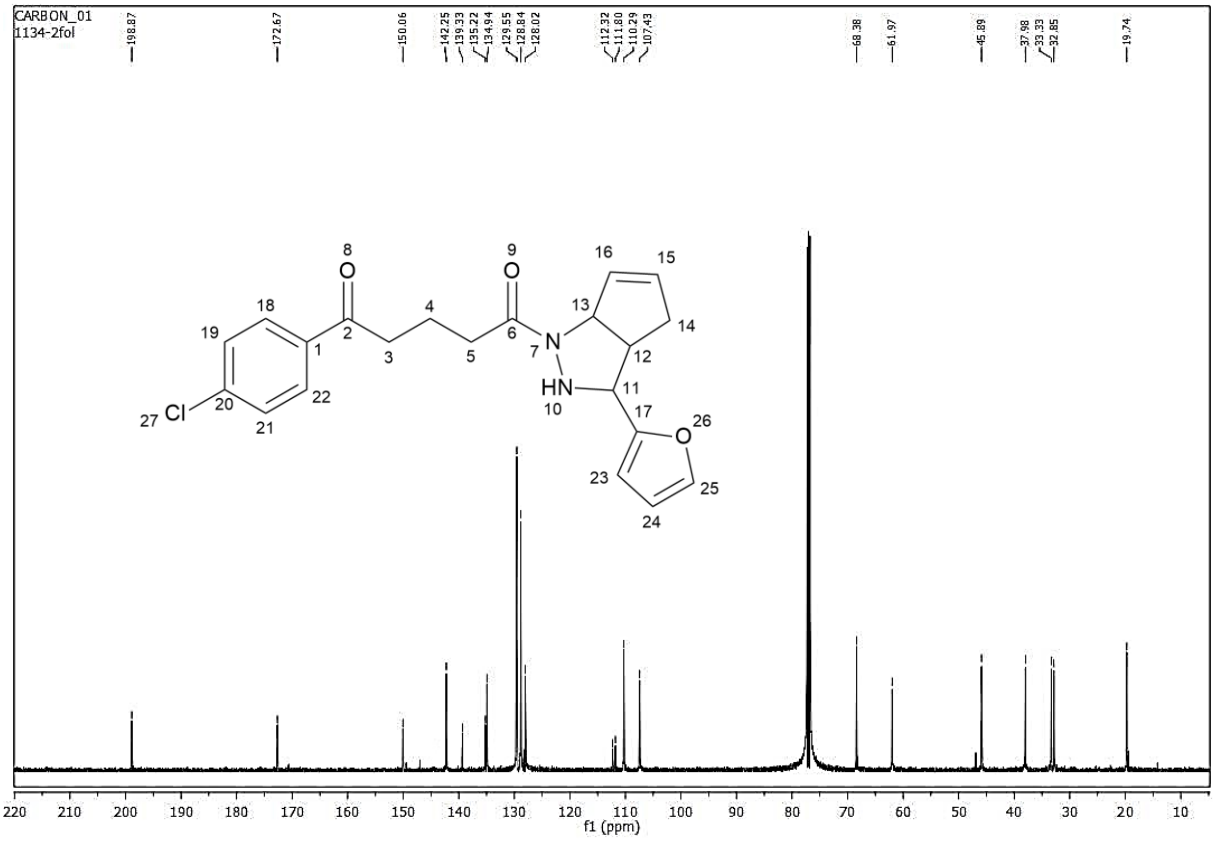
Tablo 4.84: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 86:14) 7.92 (18 ve 22 nolu C**H**, d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (19 ve 21 nolu C**H**, d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.40 (25 nolu C**H**, m, 1H), 6.39-6.37 (24 nolu C**H**, m, 1H), 6.21 (23 nolu C**H**, d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.90-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.72-5.69 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.54 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (13 ve 12 nolu C**H**, brs, 2H), 3.36 (10 nolu N**H**, br s, 1H), 3.05 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.69-2.65 (5 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.37-2.30 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.19-2.13 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.10-2.05 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.85: 1-(4-klorofenil)-5-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.

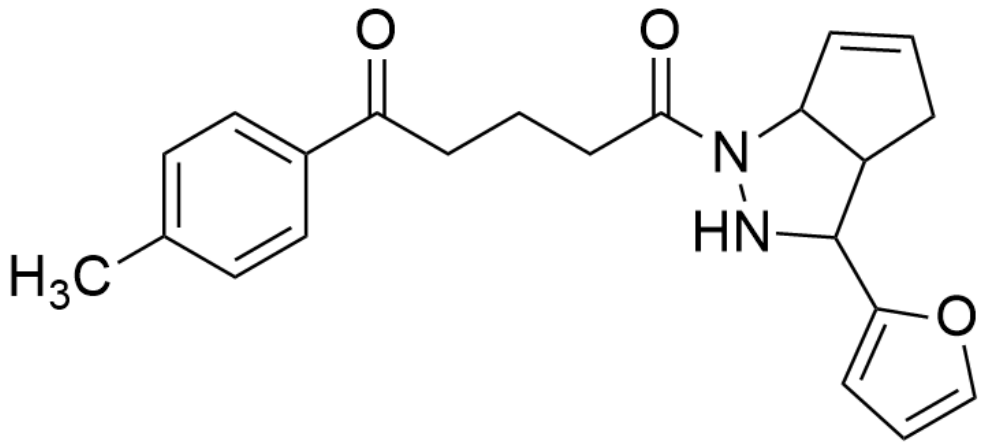


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

198.87 (2 nolu **C**=O), 172.67 (6 nolu **C**=O), 150.06 (**C**$_{Aromatik}$), 142.25 (**C**$_{Aromatik}$), 139.33 (**C**$_{Aromatik}$), 135.22 (**C**$_{Aromatik}$), 134.94 (**C**$_{Aromatik}$), 129.55 (**C**$_{Aromatik}$), 128.84 (16 nolu C=**C**), 128.02 (15 nolu C=**C**), 112.32 (**C**$_{Furil}$), 111.80 (**C**$_{Furil}$), 110.29 (**C**$_{Furil}$), 107.43 (**C**$_{Furil}$), 68.38 (11 nolu **C**H), 61.97 (13 nolu **C**H), 45.89 (12 nolu **C**H), 37.98 (14 nolu **C**H_2), 33.33 (3 nolu **C**H_2), 32.85 (5 nolu **C**H_2), 19.74 (4 nolu **C**H_2).

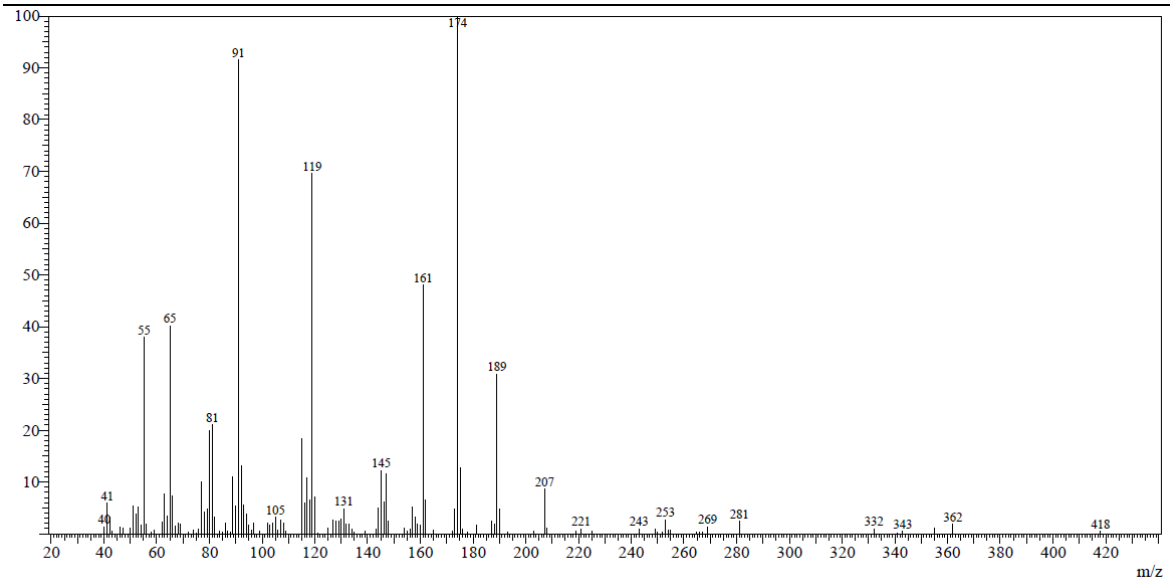
4.2.3. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil) pentan-1,5-dion (10c)

Tablo 4.86: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (10c)



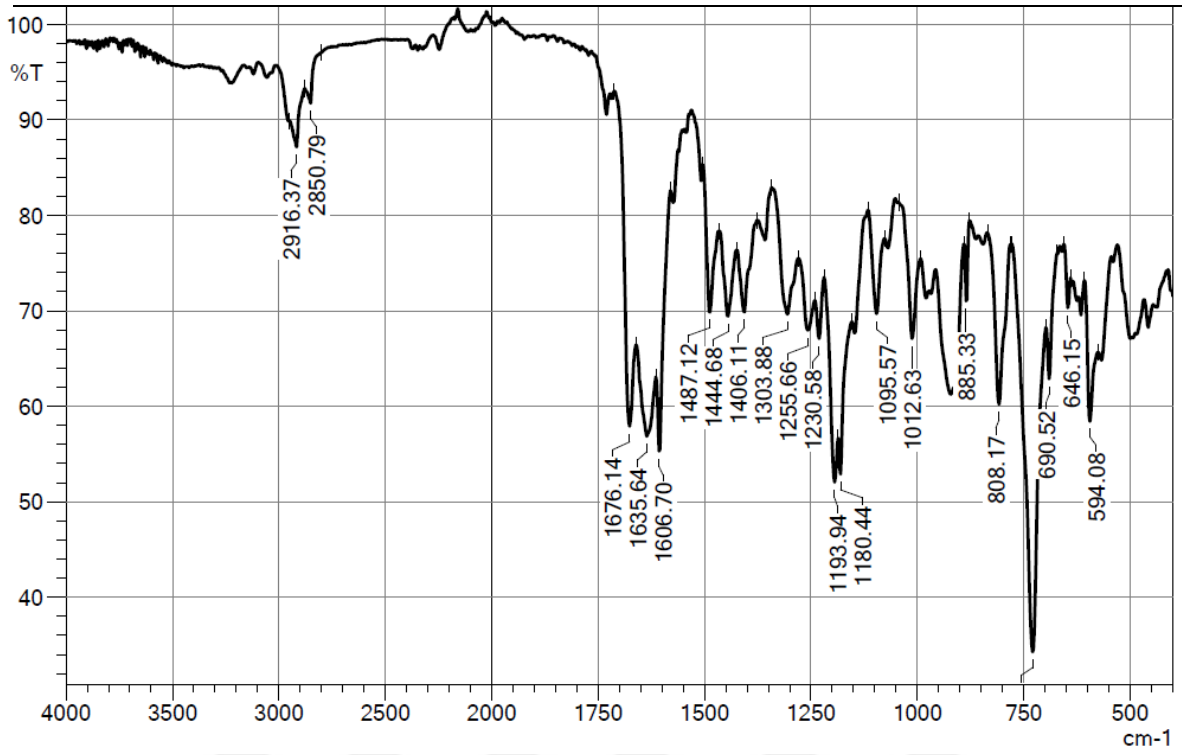
Bileşiğin Adı	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{24}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	364
Fiziksel Hali	Kahve Yağımsı
Verim (%)	71

Tablo 4.87: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu.



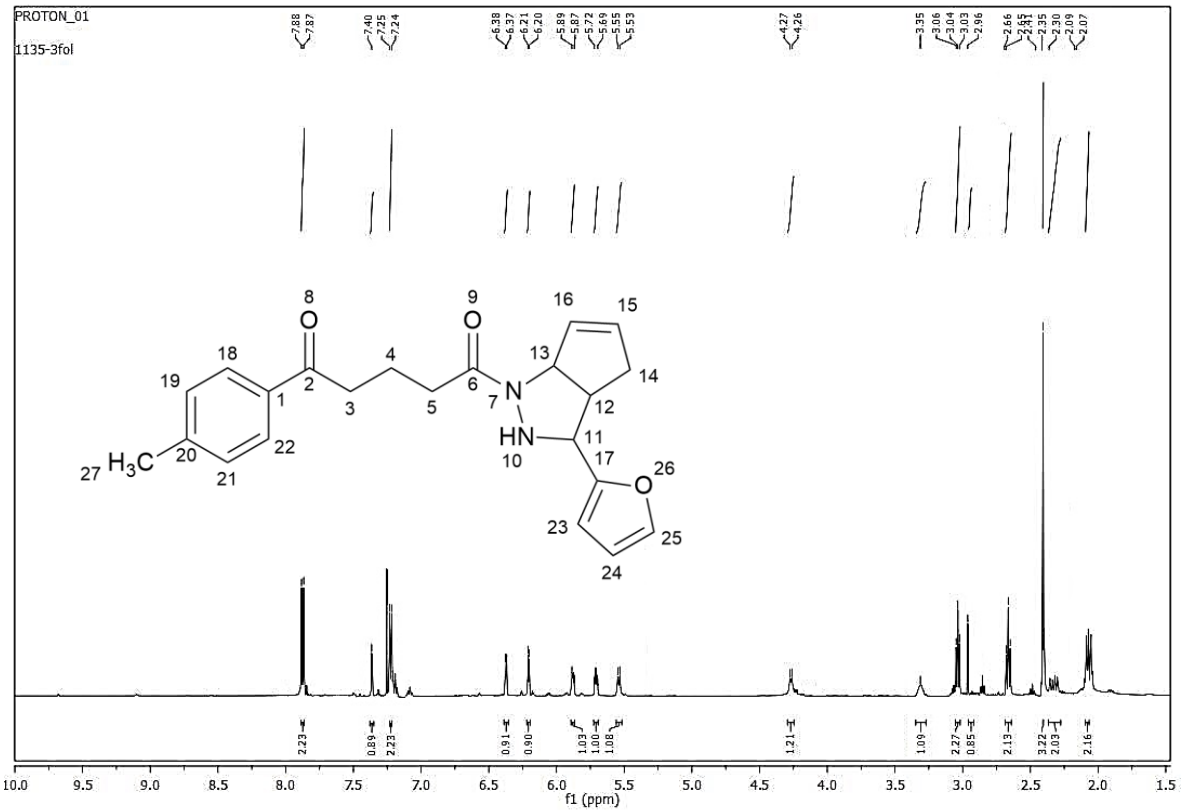
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 362

Tablo 4.88: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3280 (N-H gerilimi), 3060 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2916 ve 2850 (Alifatik, C-H gerilimi), 1676, 1635 (2C=O gerilimi), 1606 (Aromatik, C=C gerilimi), 1590 (C=C gerilimi), 1444 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1255 ve 1230 (C-O salınımı), 1180 (N-N salınımı), 750 (Aromatik).

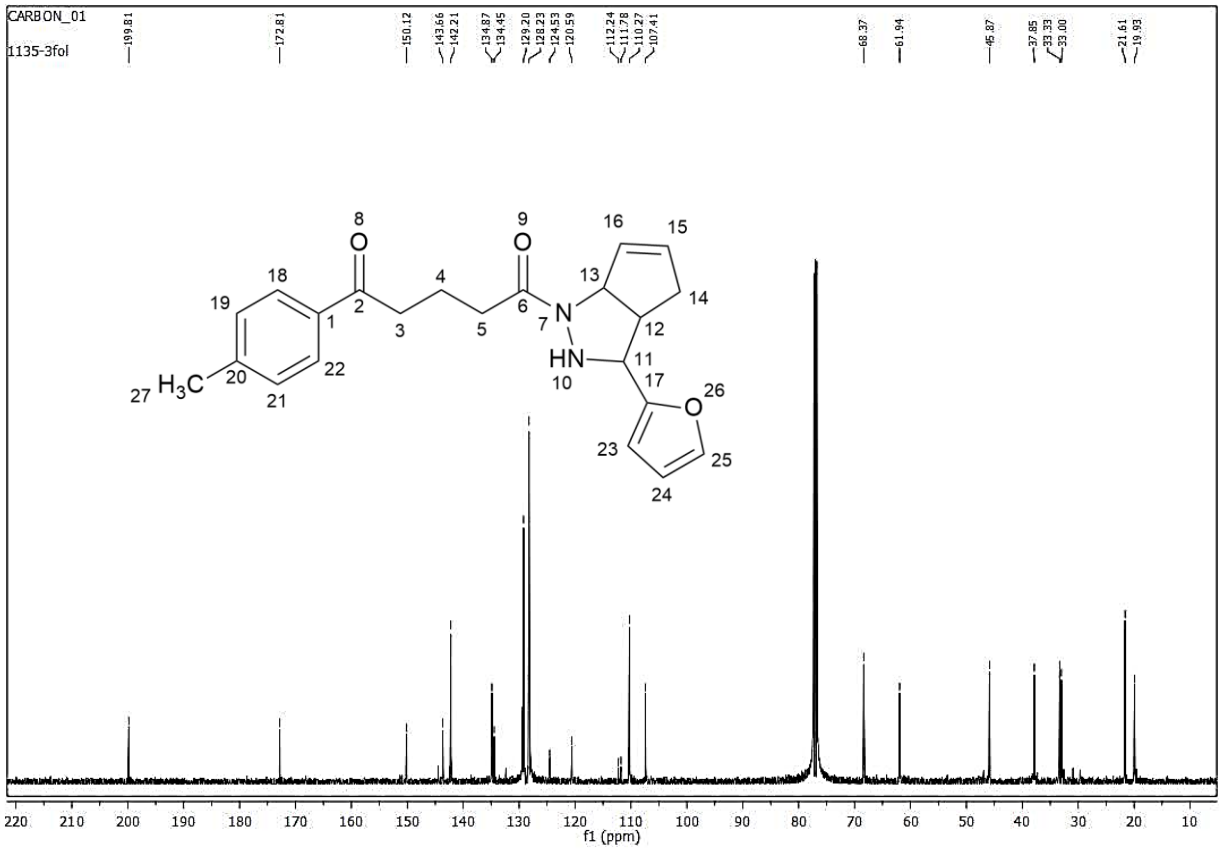
Tablo 4.89: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 92:8), 7.87 (18 ve 22 nolu C**H**, d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (19 ve 21 nolu C**H**, d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (25 nolu C**H**, s, 1H), 6.38-6.37 (24 nolu C**H**, m, 1H), 6.21-6.20 (23 nolu C**H**, m, 1H), 5.89-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.72-5.69 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.55-5.53 (15 nolu C**H**, m, 1H), 4.27-4.26 (13 nolu C**H**, m, 1H), 3.35 (10 nolu N**H**, br s, 1H), 3.04 (14 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (12 nolu C**H**, s, 1H), 2.66 (3 nolu C**H**$_2$, t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (27 nolu C**H**$_3$, s, 3H), 2.35-2.30 (5 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.09-2.07 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.90: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.

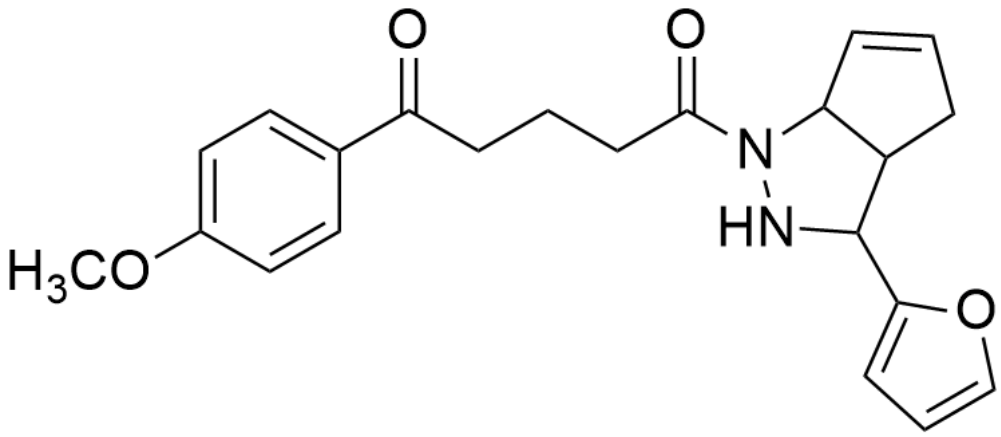


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

199.81 (2 nolu **C**=O), 172.81 (6 nolu **C**=O), 150.12 (**C**$_{Aromatik}$), 143.66 (**C**$_{Aromatik}$), 142.21 (**C**$_{Aromatik}$), 134.87 (**C**$_{Aromatik}$), 134.45 (**C**$_{Aromatik}$), 129.20 (16 nolu C=**C**), 128.23 (15 nolu C=**C**), 124.53 (**C**$_{Furil}$), 120.59 (**C**$_{Furil}$), 112.24 (**C**$_{Furil}$), 111.78 (**C**$_{Furil}$), 110.27 (**C**$_{Furil}$), 107.41 (**C**$_{Furil}$), 68.37 (11 nolu **C**H), 61.94 (13 nolu **C**H), 45.87 (27 nolu **C**H$_3$), 37.85 (12 nolu **C**H$_2$), 33.33 (3 nolu **C**H$_2$), 33.00 (14 nolu **C**H$_2$), 21.61 (5 nolu **C**H$_2$), 19.93 (4 nolu **C**H$_2$).

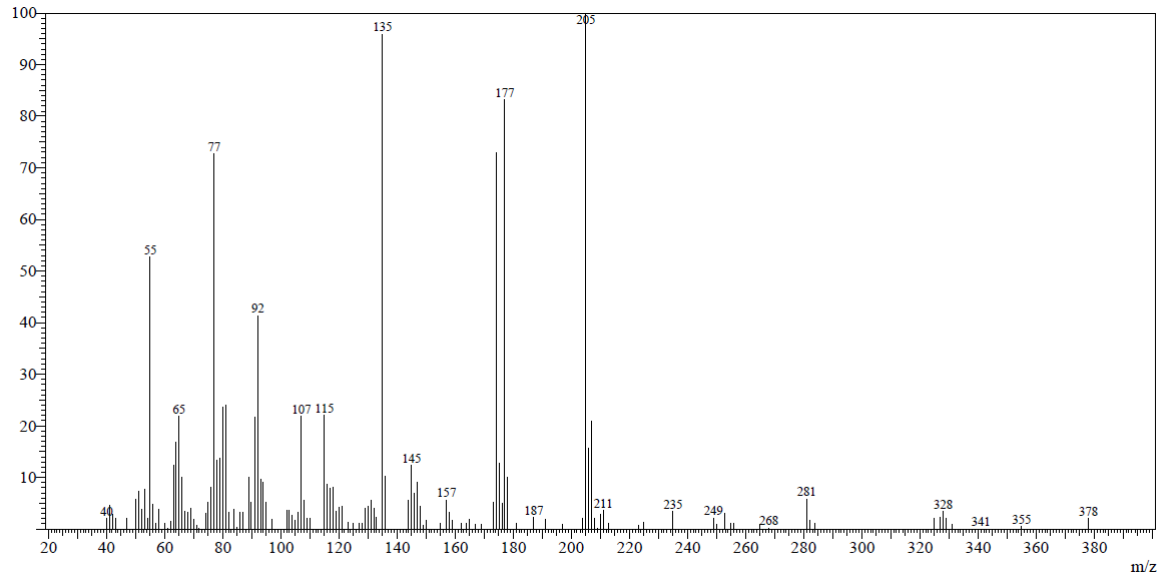
4.2.4. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4 metoksi fenil) pentan-1,5-dion (10d)

Tablo 4.91: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion (**10d)**



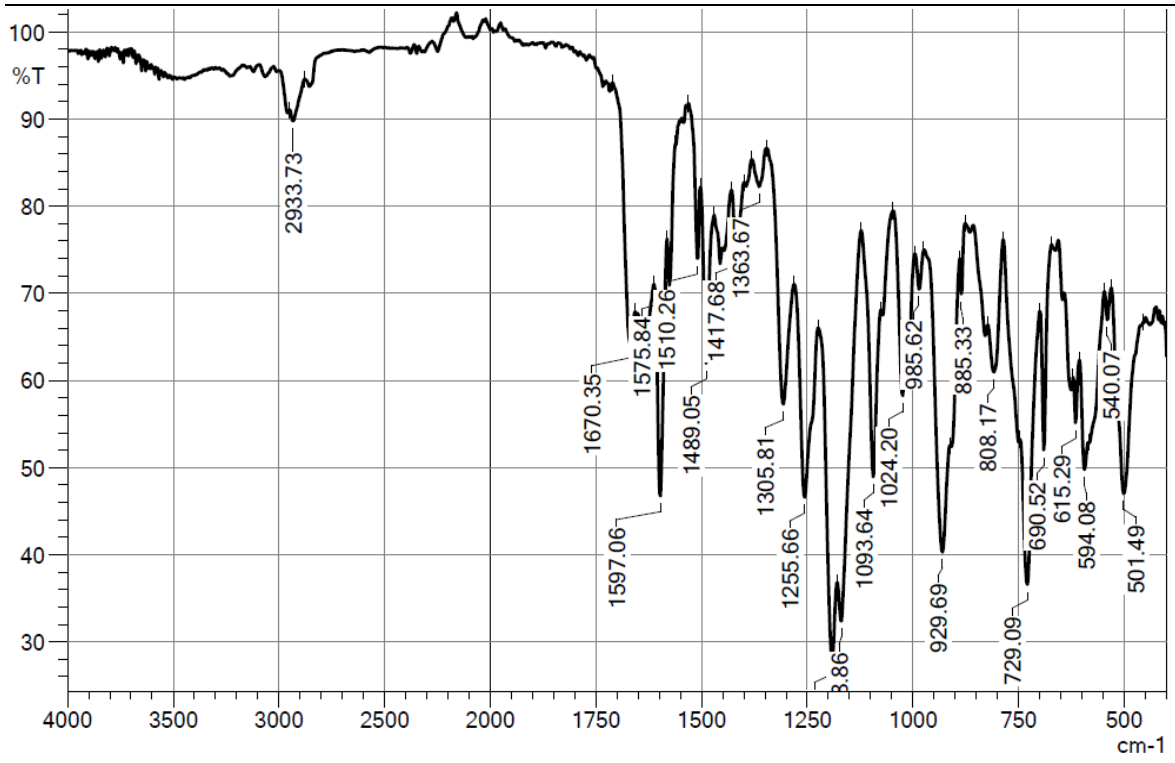
Bileşiğin Adı	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{24}N_2O_4$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	380
Fiziksel Hali	Kahve Yağımsı
Verim (%)	75

Tablo 4.92: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu.



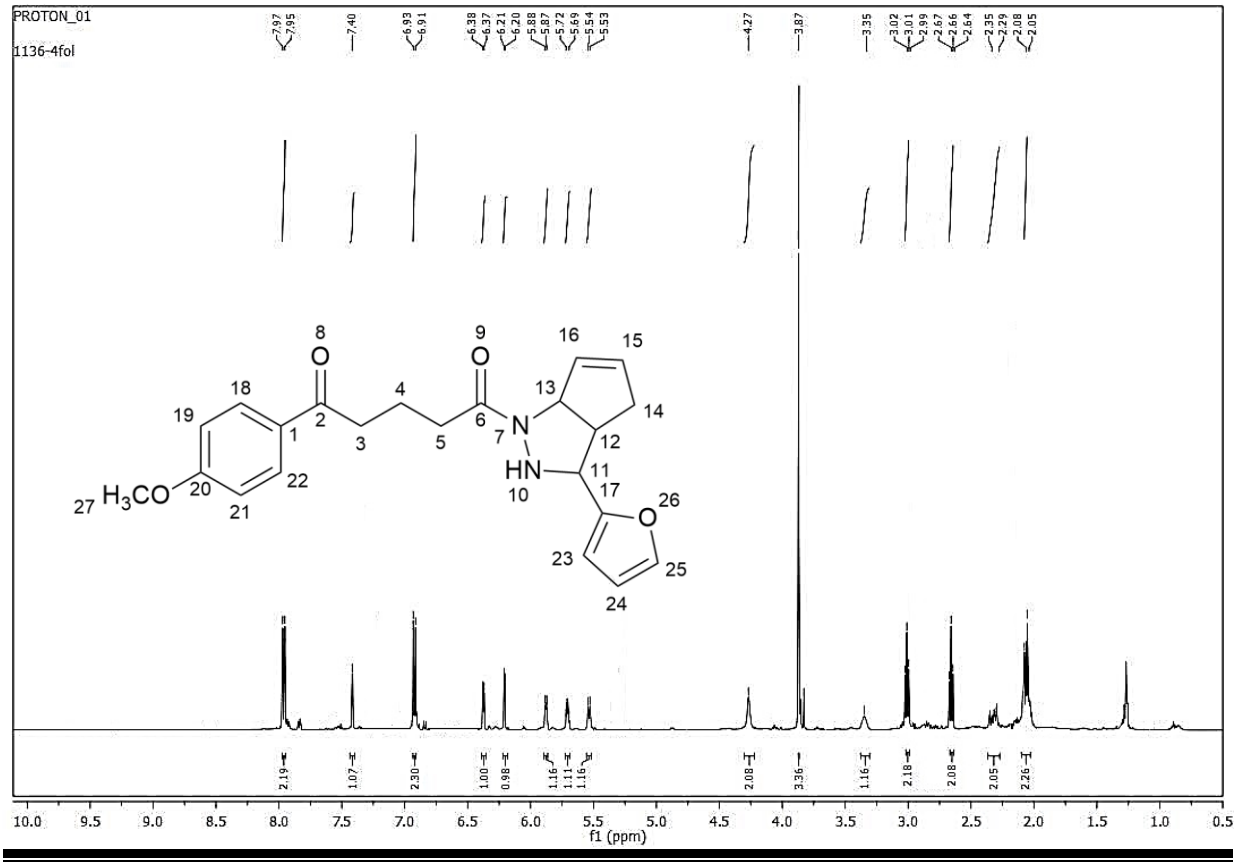
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 378

Tablo 4.93: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3250 (N-H gerilimi), 3080 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2933 ve 2800 (Alifatik, C-H gerilimi), 1670, 1597 (2C=O gerilimi), 1575 (Aromatik, C=C gerilimi), 1560 (C=C gerilimi), 1417 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1255 ve 1188 (C-O salınımı), 1024 (N-N salınımı), 729 (Aromatik).

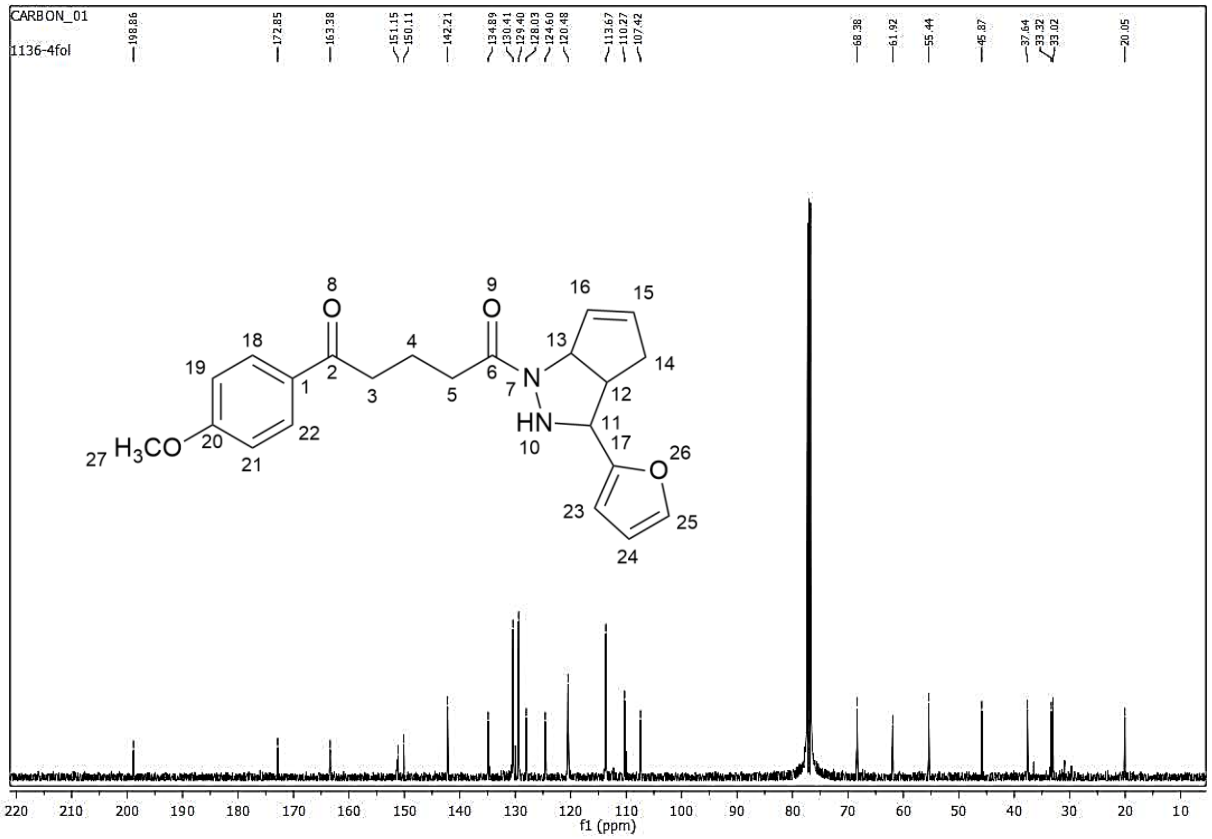
Tablo 4.94: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 94:6) 7.96 (18 ve 22 nolu C**H**, d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (25 nolu C**H**, s, 1H), 6.92 (19 ve 21 nolu C**H**, d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.38-6.37 (24 nolu C**H**, m, 1H), 6.21 (23 nolu C**H**, d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.88-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.72-5.69 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.54 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (13 ve 12 nolu C**H**, br s, 2H), 3.36 (27 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.35 (10 nolu N**H**, br s, 1H), 3.01 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (5 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.35-2.29 (14 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.08-2.05 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H).

Tablo 4.95: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil)pentan-1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.

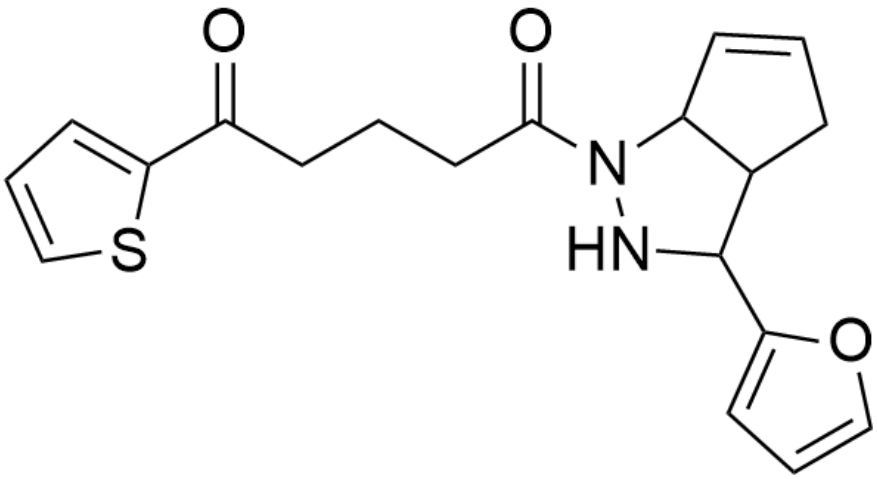


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

198.86 (2 nolu **C**=O), 172.85 (6 nolu **C**=O), 163.38 (**C**$_{Aromatik}$), 151.15 (**C**$_{Aromatik}$), 150.11 (**C**$_{Aromatik}$), 142.21 (**C**$_{Aromatik}$), 134.89 (**C**$_{Aromatik}$), 130.41 (**C**$_{Aromatik}$), 129.40 (16 nolu C=**C**), 128.03 (15 nolu C=**C**), 124.60 (**C**$_{Furil}$), 120.48 (**C**$_{Furil}$), 113.67 (**C**$_{Furil}$), 110.27 (**C**$_{Furil}$), 107.42 (**C**$_{Furil}$), 68.38 (11 nolu **C**H), 61.92 (13 nolu **C**H), 55.44 (27 nolu O**C**H$_3$), 45.87 (12 nolu **C**H), 37.64 (3 nolu **C**H$_2$), 33.32 (14 nolu **C**H$_2$), 33.02 (5 nolu **C**H$_2$), 20.05 (4 nolu **C**H$_2$).

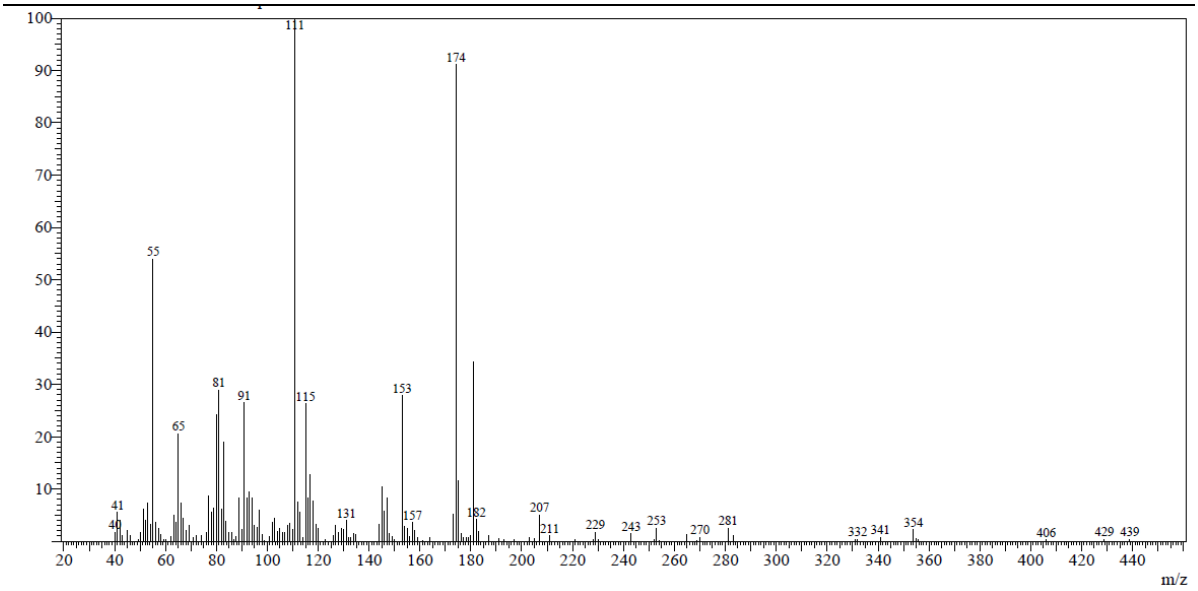
4.2.5. 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il)pentan-1,5- dion (10d)

Tablo 4.96: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion (10d).



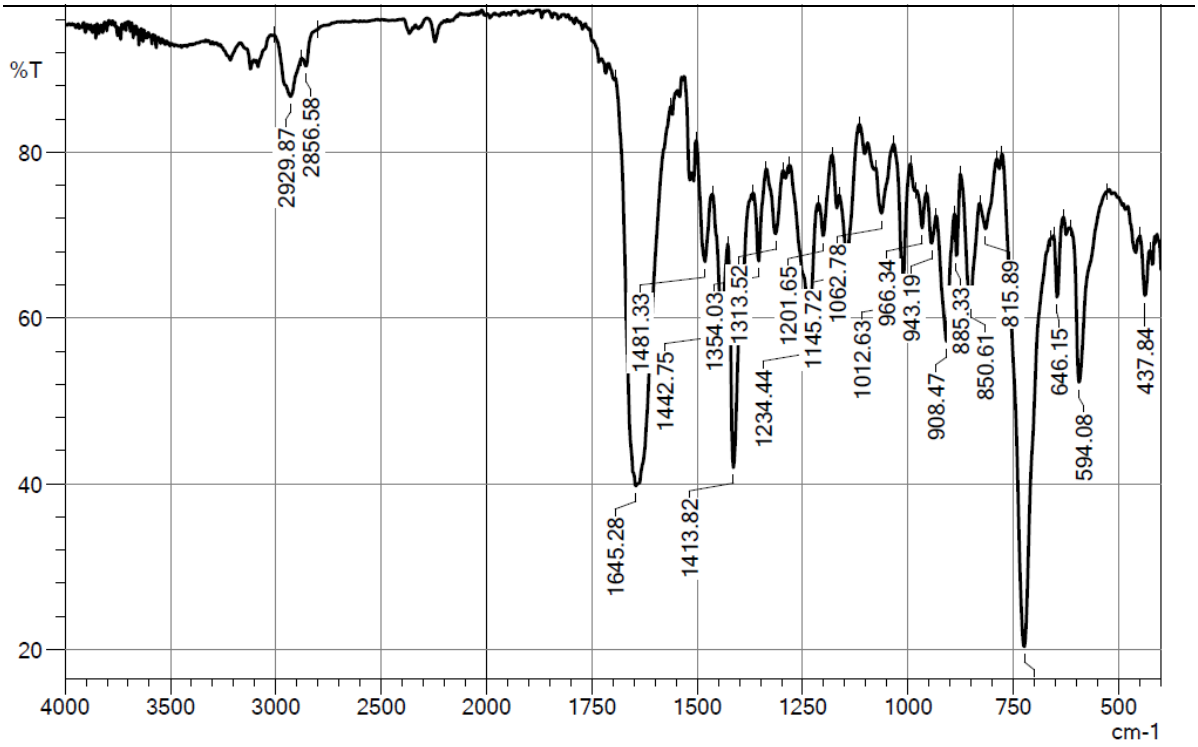
Bileşiğin Adı	1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	356
Fiziksel Hali	Kahve Yağımsı
Verim (%)	68

Tablo 4.97: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun GC-MS spektrumu.



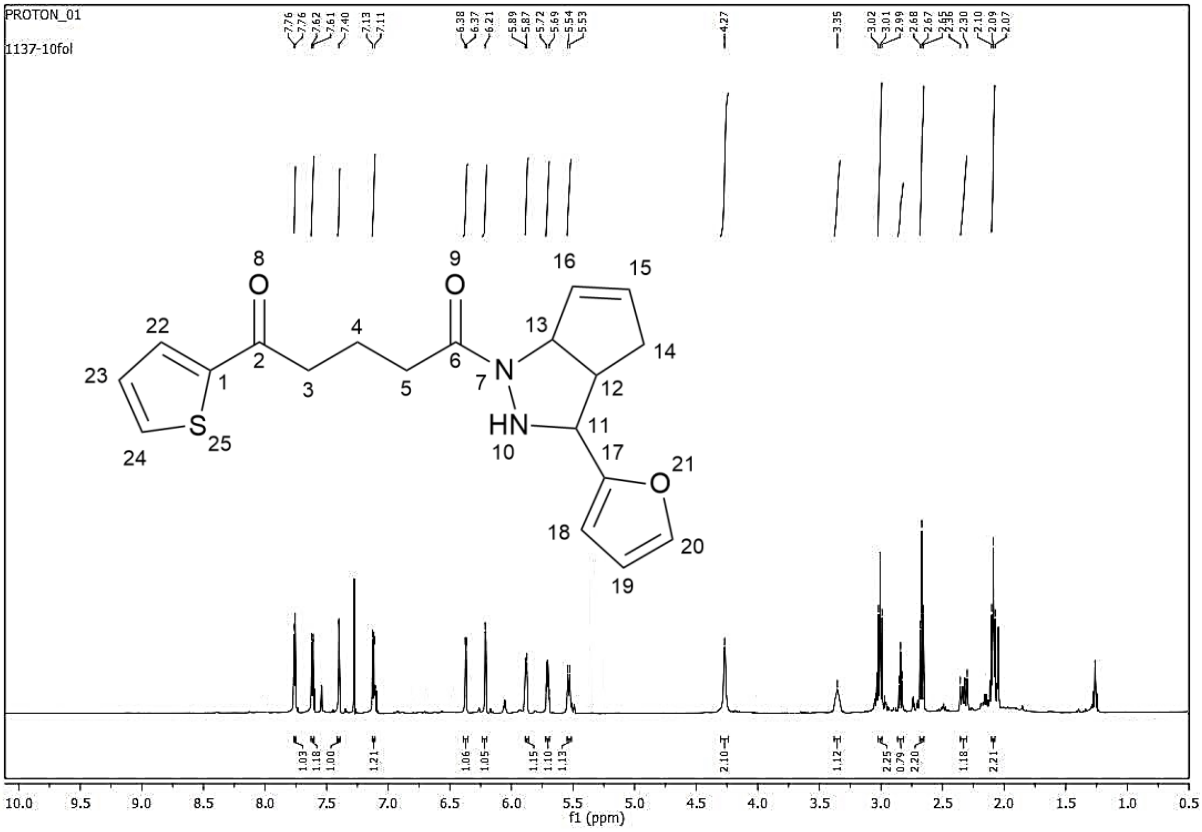
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 354

Tablo 4.98: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3200 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2929 ve 2856 (Alifatik, C-H gerilimi), 1645 (2C=O gerilimi), 1481 (Aromatik, C=C gerilimi), 1442 (C=C gerilimi), 1413 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1234 ve 1201 (C-O salınımı), 1012 (N-N salınımı), 745 (Aromatik).

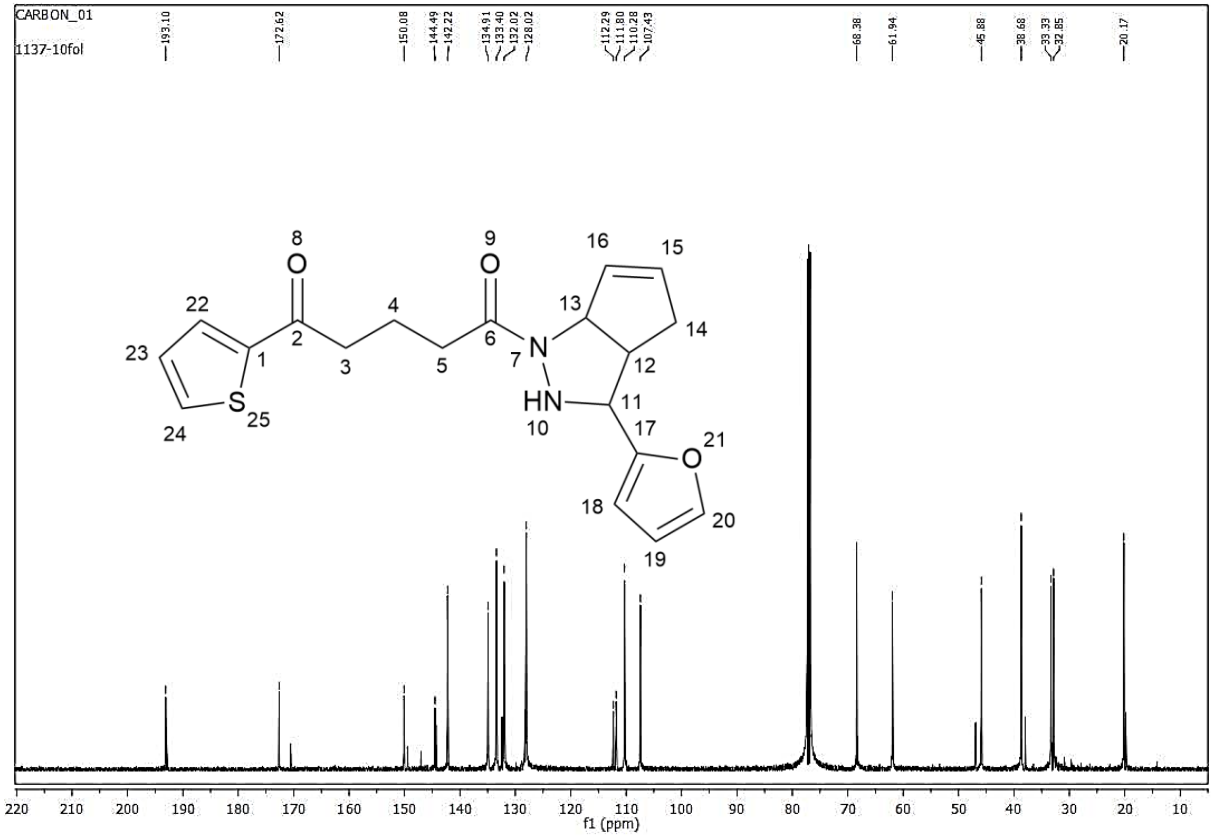
Tablo 4.99: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il)pentan-1,5- dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 74: 26) 7.76 (22 nolu C**H**, d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (24 nolu C**H**, d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.40 (20 nolu C**H**, s, 1H), 7.13-7.11 (23 nolu C**H**, m, 1H), 6.38-6.37 (19 nolu C**H**, m, 1H), 6.21 (18 nolu C**H**, s, 1H), 5.89-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.72-5.69 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.54 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (13 nolu C**H**, br s, 1H), 3.35 (10 nolu N**H**, br s, 1H), 3.01 (3 nolu C$\mathbf{H}_2$, t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (12 nolu C**H**, t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.67 (5 nolu C$\mathbf{H}_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36-2.30 (14 nolu C$\mathbf{H}_2$, m, 1H), 2.09 (4 nolu C$\mathbf{H}_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Tablo 4.100: 1-(3-(furan-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiofen-2-il) pentan-1,5- dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.

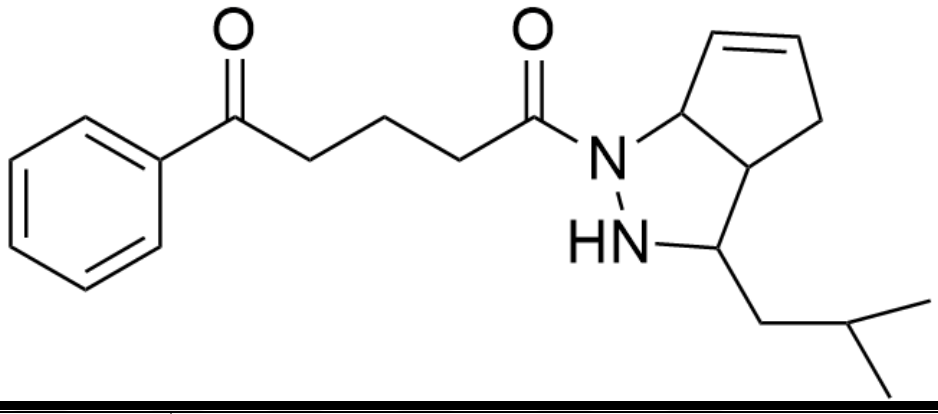


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

193.10 (2 nolu **C**=O), 172.62 (6 nolu **C**=O), 150.08 (**C**$_{Tiyonil}$), 144.49 (**C**$_{Tiyonil}$), 142.22(**C**$_{Tiyonil}$) , 134.91(**C**$_{Tiyonil}$), 133.40 (**C**$_{Tiyonil}$), 132.02 (16 nolu C=**C**), 128.02 (15 nolu C=**C**), 112.29 (**C**$_{Furil}$), 111.80 (**C**$_{Furil}$), 110.28 (**C**$_{Furil}$), 107.43 (**C**$_{Furil}$), 68.38 (11 nolu **C**H), 61.94 (13 nolu **C**H), 45.88(12 nolu **C**H) , 38.68 (3 nolu **C**H_2), 33.33 (5 nolu **C**H_2), 32.85 (14 nolu **C**H_2), 20.17 (4 nolu **C**H_2).

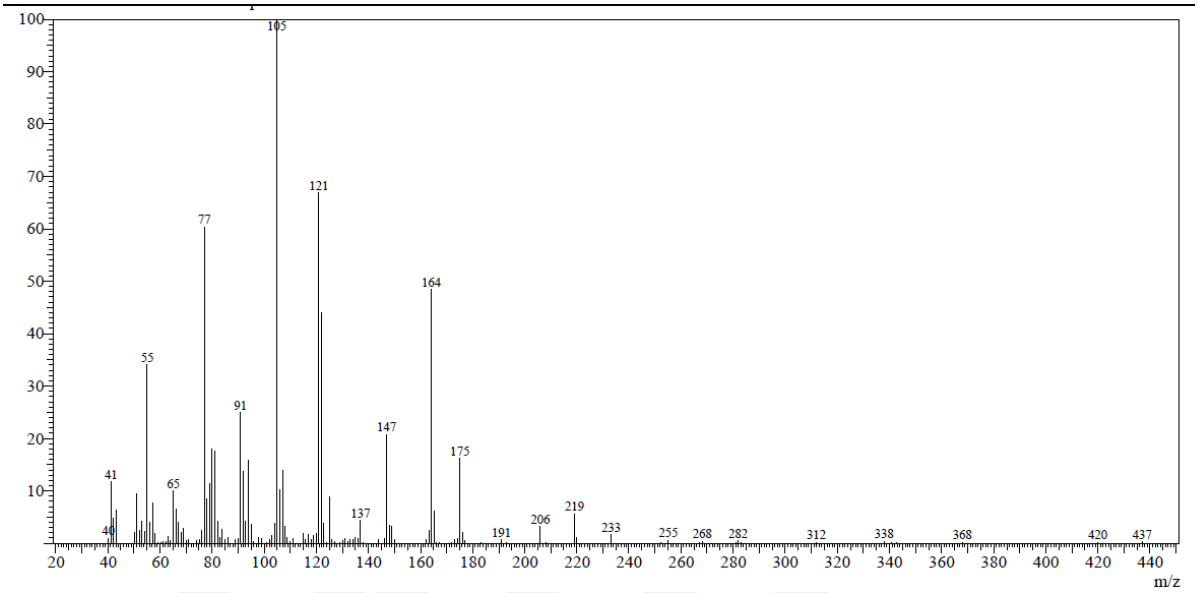
4.2.6. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (11a)

Tablo 4.101: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion (**11a**)



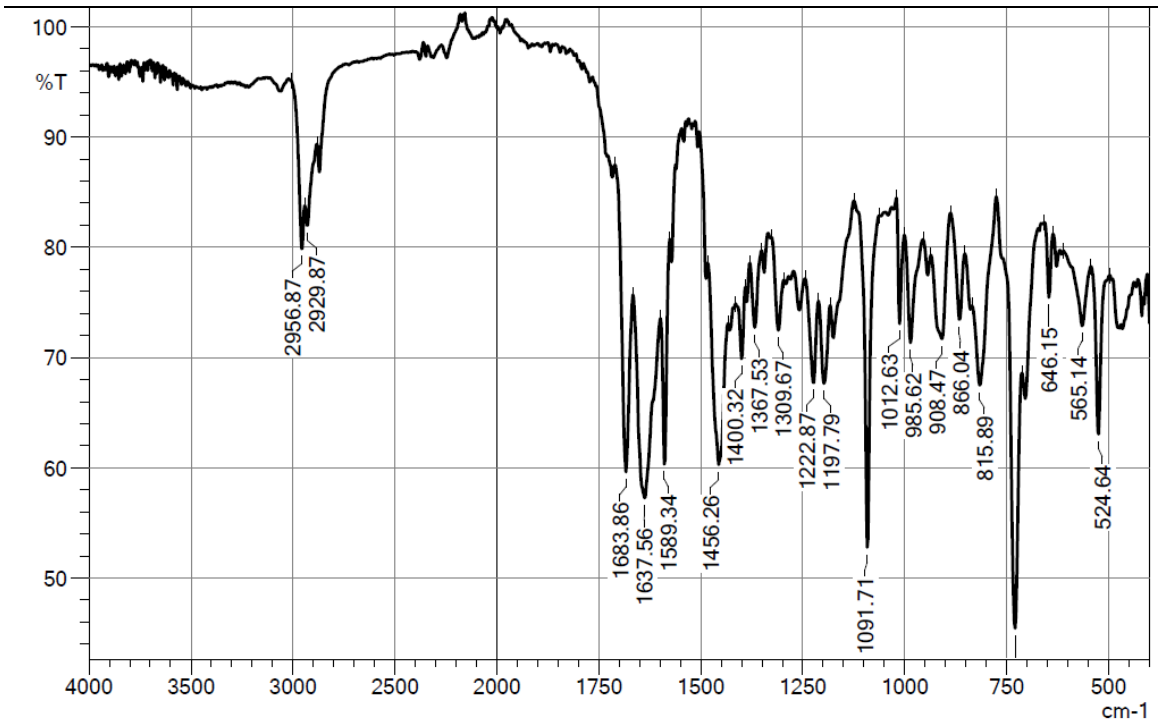
Bileşiğin Adı	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenil pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{28}N_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	340
Fiziksel Hali	Sarı Yağımsı
Verim (%)	64

Tablo 4.102: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan-1,5-dion'nun GC-MS spektrumu.



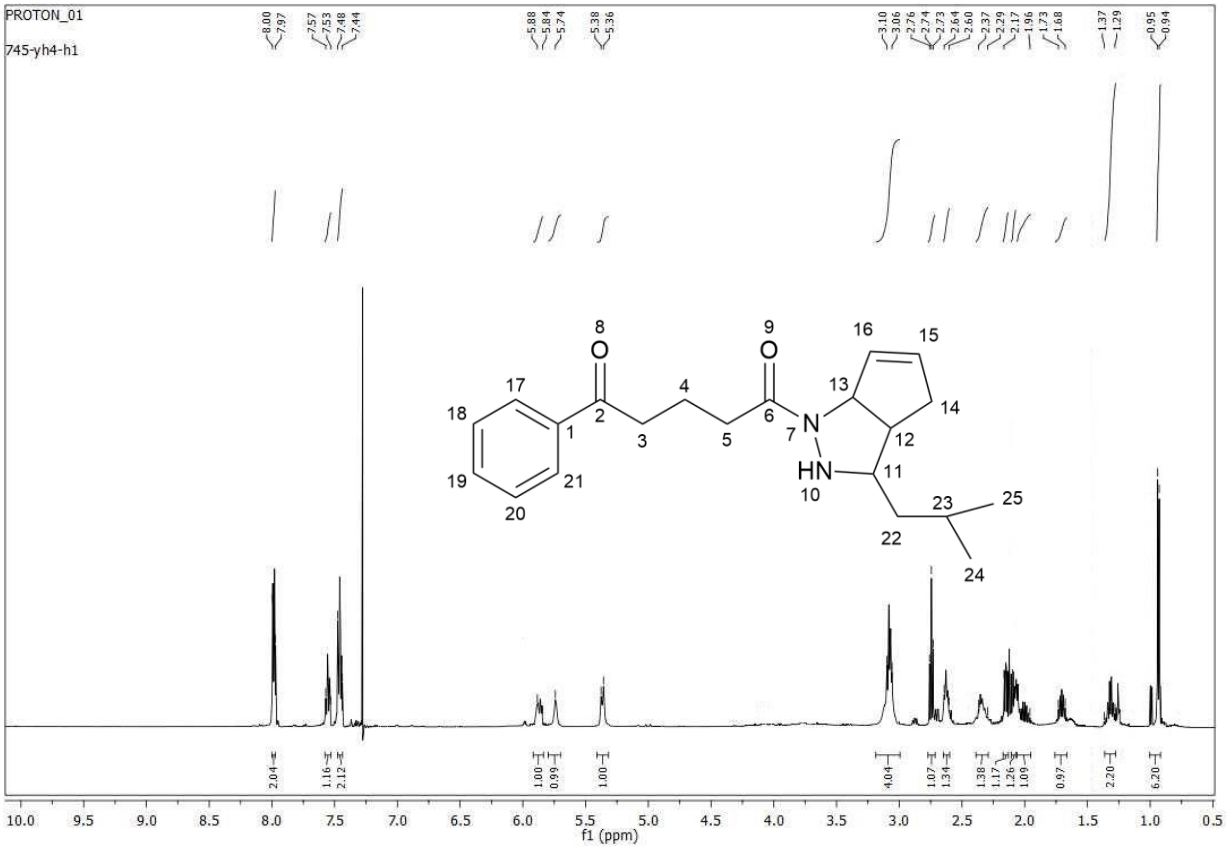
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 338

Tablo 4.103: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion'nun FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3200 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2956 ve 2800 (Alifatik, C-H gerilimi), 1683, 1637 (2C=O gerilimi), 1589 (Aromatik, C=C gerilimi), 1550 (C=C gerilimi), 1456 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1222 ve 1197 (C-O salınımı), 1091 (N-N salınımı), 747 (Aromatik).

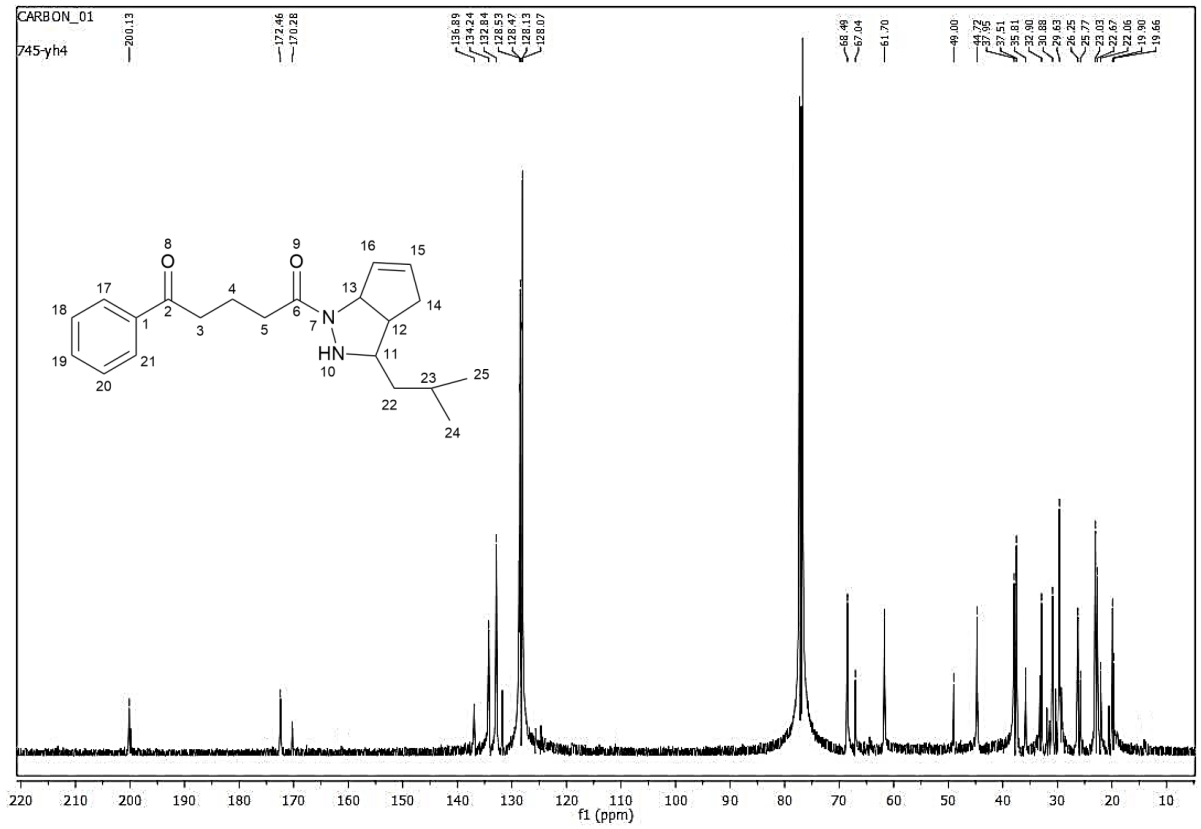
Tablo 4.104: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion'nun ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 87:13) 8.00- 7.97 (17 ve 21 nolu C**H**, m, 2H), 7.57-7.53 (19 nolu C**H**, m, 1H), 7.48-7.44 (18 ve 20 nolu C**H**, m, 2H), 5.88- 5.84 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.74 (11 nolu C**H**, brs, 1H), 5.38-5.36 (15 nolu C**H**, m, 1H), 3.10-3.06 (12 nolu C**H**, m, 4H), 2.74 (13 nolu C**H**, t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.64-2.60 (3 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.37-2.29 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.17-2.14 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H)*, 2.12-2.07 (5 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.04-1.96 (22 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.73-1.68 (23 nolu C**H**, m, 1H), 1.37-1.29 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 0.95 (24 ve 25 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Tablo 4.105: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-fenilpentan- 1,5-dion'nun ^{13}C-NMR spektrumu.

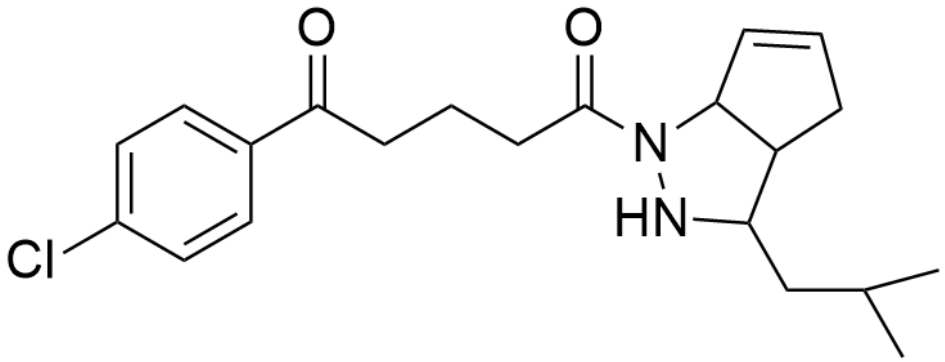


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(Diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 200.13 (2 nolu **C**=O), 172.46 (6 nolu **C**=O), 170.28 (**C**$_{Aromatik}$), 136.89 (**C**$_{Aromatik}$), 134.24 (**C**$_{Aromatik}$), 132.84 (**C**$_{Aromatik}$), 128.53 (**C**$_{Aromatik}$), 128.47 (**C**$_{Aromatik}$), 128.13 (16 nolu C=**C**), 128.07 (15 nolu C=**C**), 68.49 (13 nolu **C**H) , 67.04 (13 nolu **C**H)*, 61.70 (11 nolu **C**H), 49.00 (12 nolu **C**H), 44.72 (12 nolu **C**H)*, 37.95 (22 nolu **C**H_2), 37.51(22 nolu **C**H_2)*, 35.81 (3 nolu **C**H_2), 32.90 (3 nolu **C**H_2)*, 30.88 (5 nolu **C**H_2), 29.63 (14 nolu **C**H_2), 25.77 (23 nolu **C**H), 23.03 (23 nolu **C**H)*, 22.67 (4 nolu **C**H_2), 22.06 (4 nolu **C**H_2)*, 19.90 (24 ve 25 nolu **C**H_3), 19.66 (24 ve 25 nolu **C**H_3)*.

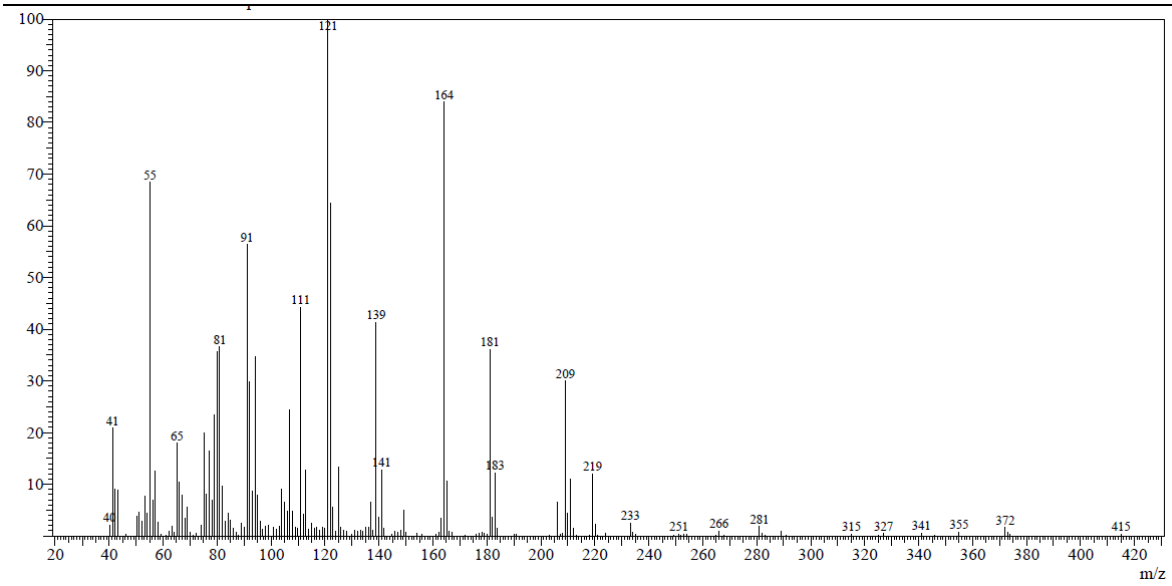
4.2.7. 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (11b)

Tablo 4.106: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion (**11b**)



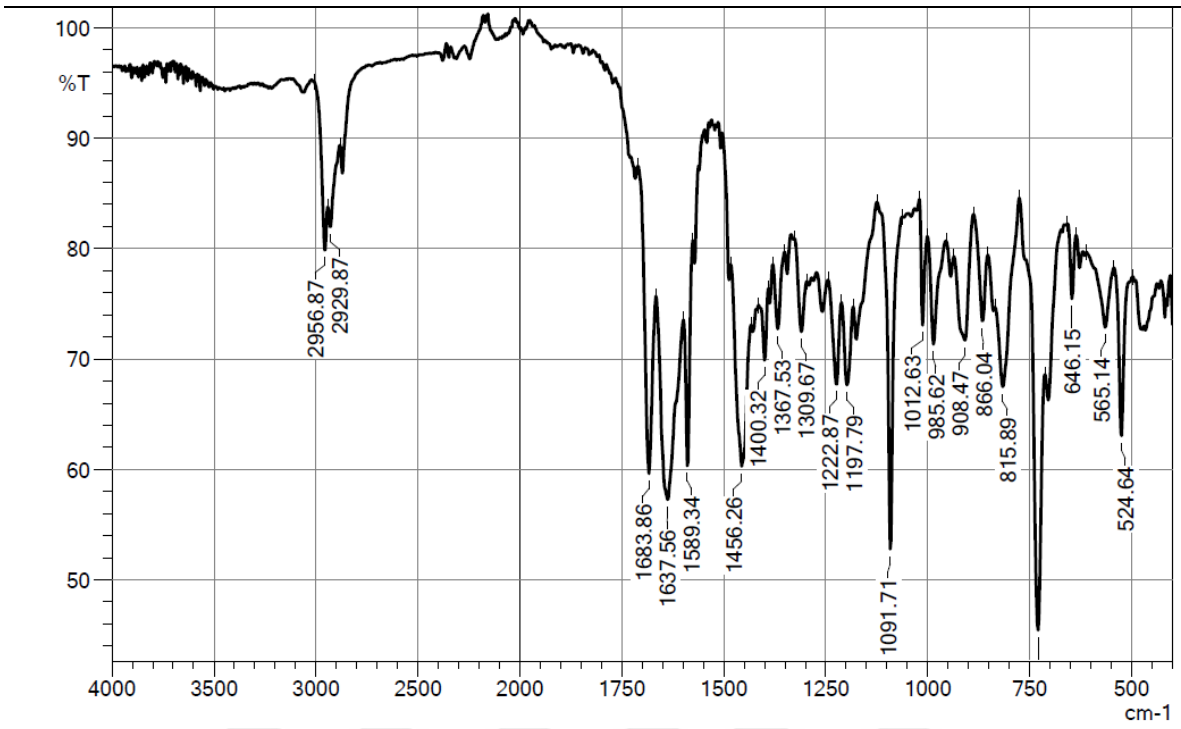
Bileşiğin Adı	1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	374
Fiziksel Hali	Sarı Yağımsı
Verim (%)	57

Tablo 4.107: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.



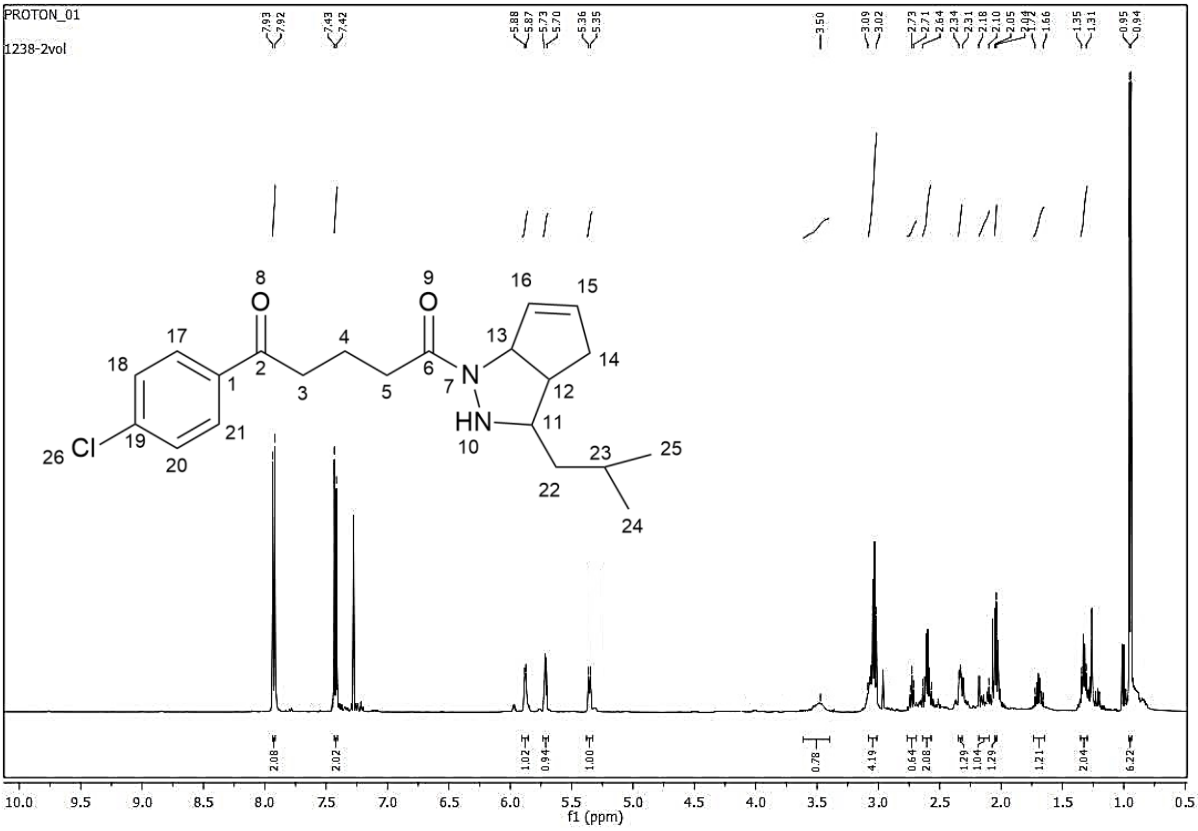
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 372

Tablo 4.108: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3200 (N-H gerilimi), 3090 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2956 ve 2800 (Alifatik, C-H gerilimi), 1683, 1637 (2C=O gerilimi), 1589 (Aromatik, C=C gerilimi), 1540 (C=C gerilimi), 1456 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1222 ve 1197 (C-O salınımı), 1091 (N-N salınımı), 747 (Aromatik).

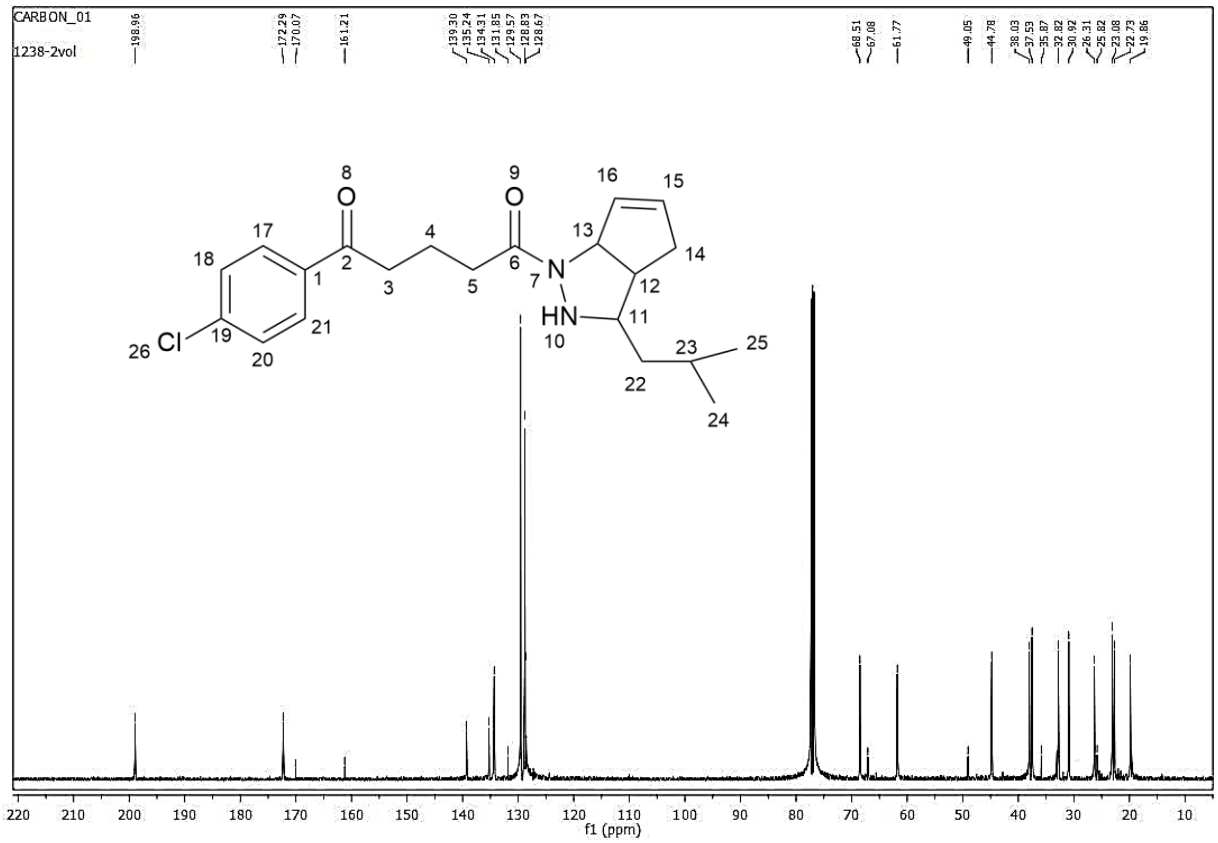
Tablo 4.109: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 90:10) 7.93 (17 ve 21 nolu C**H**, d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (18 ve 20 nolu C**H**, d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.88-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.73-5.70 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.35 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.50 (10 nolu N**H**, brs, 1H), 3.09-3.02 (12 nolu C**H**, m, 4H), 2.73 (13 nolu C**H**, t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.64-2.57 (3 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 2.34-2.31 (14 nolu C**H**$_2$, m,1H), 2.18-2.10 (5 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.05-2.04 (22 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.72-1.66 (23 nolu C**H**, m, 1H), 1.35-1.31 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 0.95 (24 ve 25 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Tablo 4.110: 1-(4-klorofenil)-5-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu.

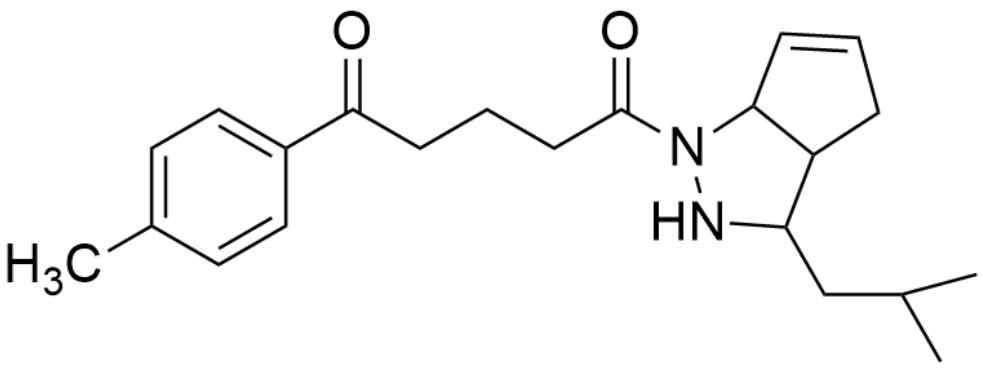


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(Diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 198.96 (2 nolu **C**=O), 172.29 (6 nolu **C**=O), 170.07 (**C**$_{Aromatik}$), 161.21 (**C**$_{Aromatik}$), 139.30 (**C**$_{Aromatik}$), 135.24 (**C**$_{Aromatik}$), 134.31 (**C**$_{Aromatik}$), 131.85 (**C**$_{Aromatik}$), 129.57 (**C**$_{Aromatik}$), 128.83 (16 nolu C=**C**),, 128.67 (15 nolu C=**C**), 68.51 (13 nolu **C**H), 67.08 (13 nolu **C**H)*, 61.77(11 nolu **C**H), 49.05 (12 nolu **C**H), 44.78 (12 nolu **C**H)*, 38.03 (22 nolu **C**H_2), 37.53 (22 nolu **C**H_2)*, 35.87 (3 nolu **C**H_2), 32.82 (3 nolu **C**H_2)*, 30.92 (5 nolu **C**H_2), 26.31(14 nolu **C**H), 25.82 (23 nolu **C**H), 23.08 (4 nolu **C**H_2), 22.73 (4 nolu **C**H_2)*, 19.86 (24 ve 25 nolu **C**H_3).

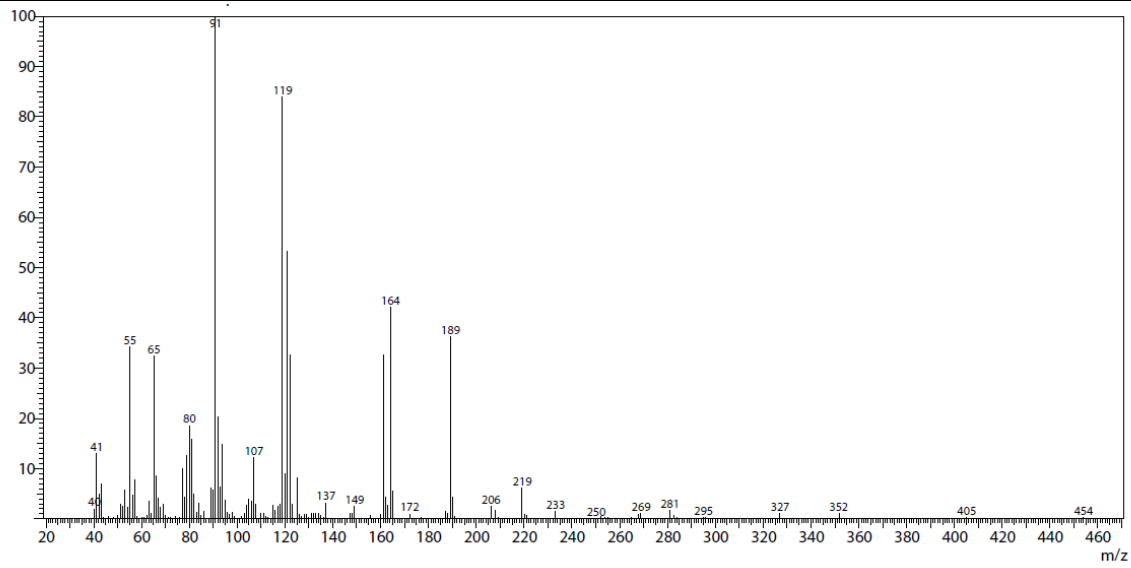
4.2.8. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (11c)

Tablo 4.111: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion (**11c**)



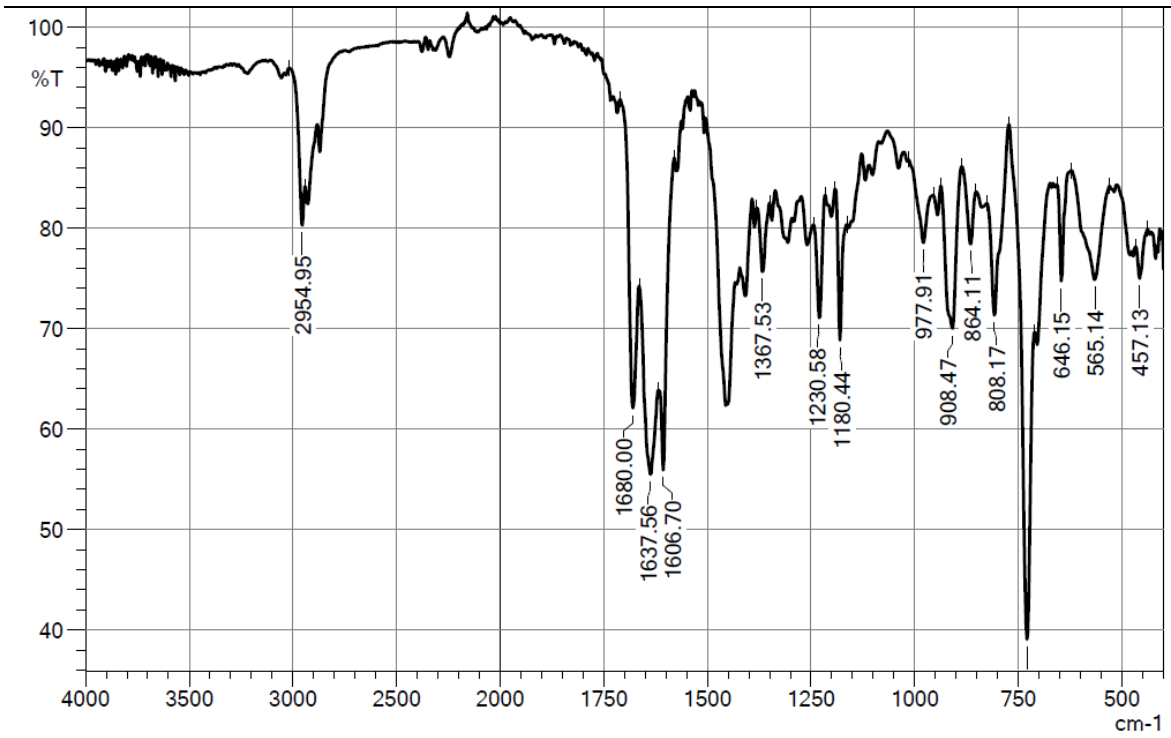
Bileşiğin Adı	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{30}N_2O_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	354
Fiziksel Hali	Sarı Yağımsı
Verim (%)	66

Tablo 4.112: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.



GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 352

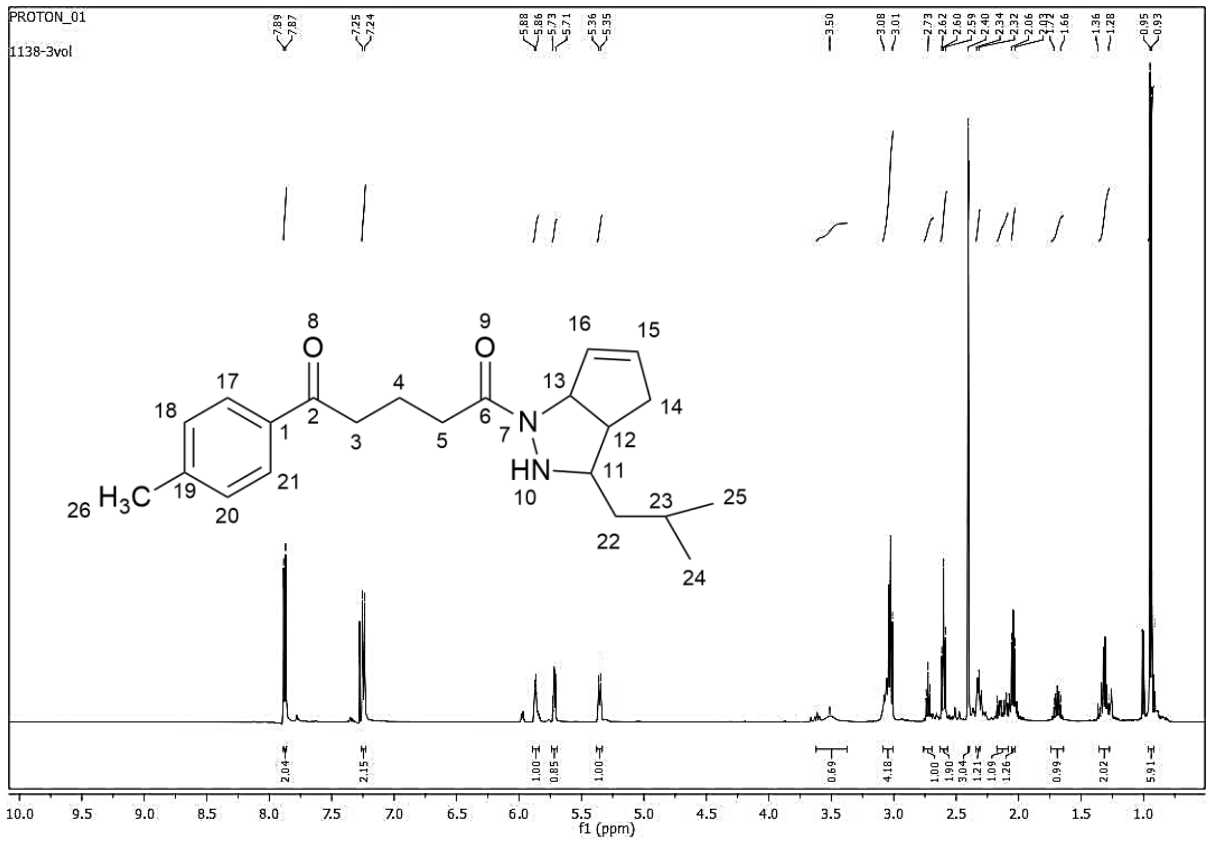
Tablo 4.113: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})

3200 (N-H gerilimi), 3070 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2955 ve 2800 (Alifatik, C-H gerilimi), 1680, 1637 (C=O gerilimi), 1606 (Aromatik, C=C gerilimi), 1590 (C=C gerilimi), 1450 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1230 (C-O salınımı), 1180 (N-N salınımı), 747 (Aromatik).

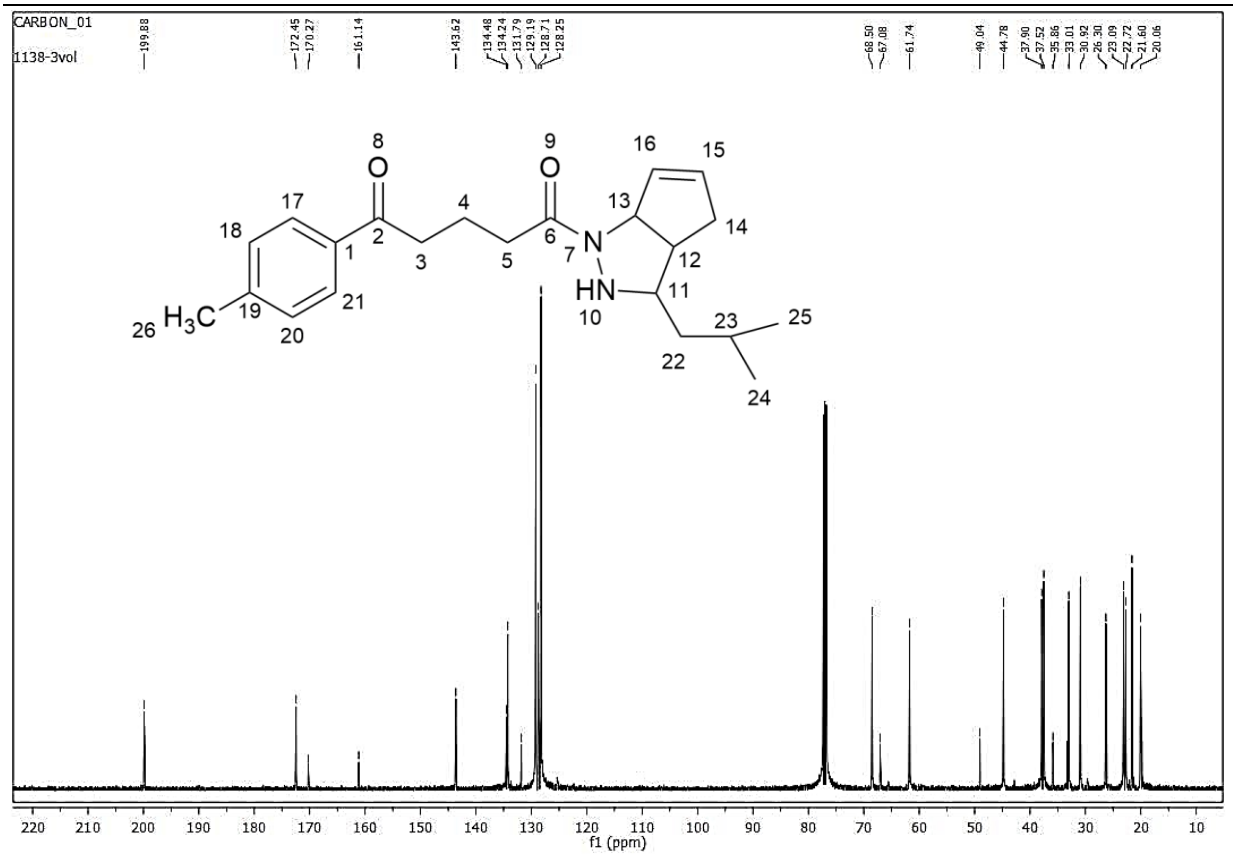
Tablo 4.114: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 86:14) 7.88 (17 ve 21 nolu C**H**, d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (18 ve 20 nolu C**H**, d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.88-5.86 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.73-5.71 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.35 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (10 nolu N**H**, brs, 1H), 3.08-3.01 (12 nolu C**H**, m, 4H), 2.73 (13 nolu C**H**, t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (26 nolu C**H**$_3$, s, 3H), 3.34-2.32 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.17-2.09 (5 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.06-2.03 (22 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.72-1.66 (23 nolu C**H**, m, 1H), 1.36-1.28 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 0.94 (24 ve 25 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Tablo 4.115: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(p-tolil)pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu.

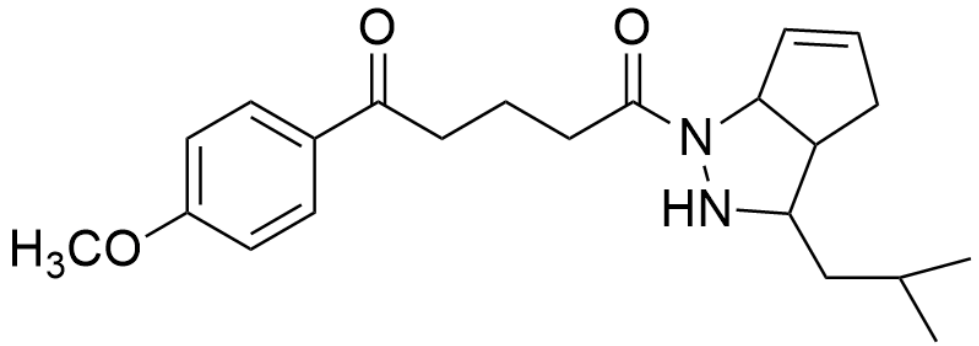


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(Diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 199.88 (2 nolu **C**=O), 172.45 (6 nolu **C**=O), 170.27 (**C**$_{Aromatik}$), 161.14 (**C**$_{Aromatik}$), 143.62 (**C**$_{Aromatik}$), 134.48 (**C**$_{Aromatik}$), 134.24 (**C**$_{Aromatik}$), 131.79 (**C**$_{Aromatik}$), 129.19 (**C**$_{Aromatik}$), 128.71(16 nolu C=**C**), 128.25 (15 nolu C=**C**), 68.50 (13 nolu **C**H), 67.08 (13 nolu **C**H)*, 61.74 (11 nolu **C**H), 49.04 (12 nolu **C**H), 44.78 (12 nolu **C**H)*, 37.90 (22 nolu **C**H_2), 37.52 (22 nolu **C**H_2)*, 35.86 (3 nolu **C**H_2), 33.01 (3 nolu **C**H_2)*, 30.92 (5 nolu **C**H_2), 26.30 (14 nolu **C**H_2), 23.09 (23 nolu **C**H), 22.72 (26 nolu **C**H_3), 21.60 (4 nolu **C**H_2), 20.06 (24 ve 25 nolu **C**H_3).

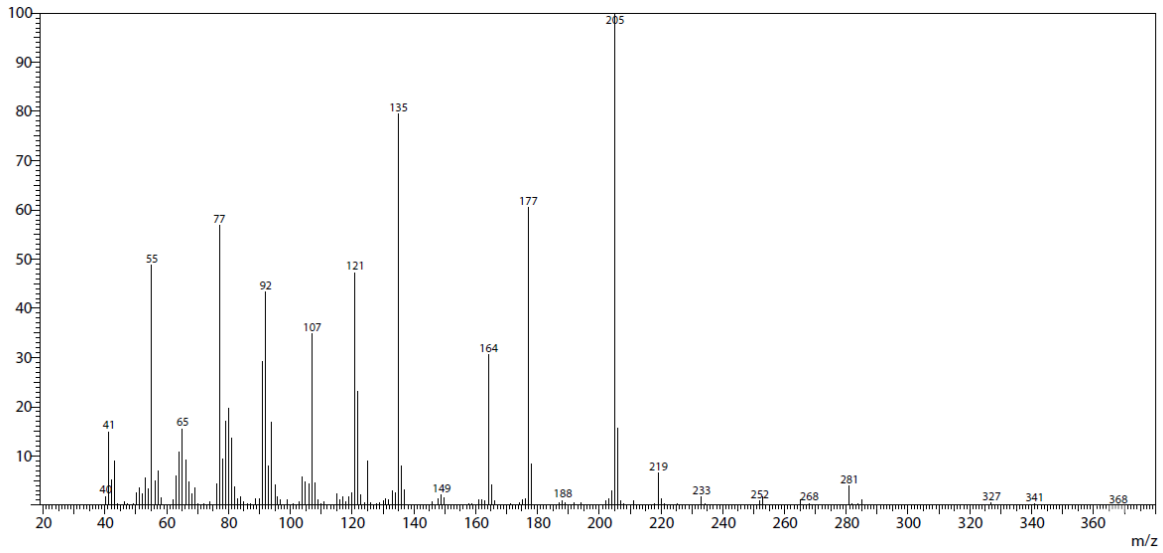
4.2.9. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion (11d)

Tablo 4.116: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion (**11d**).



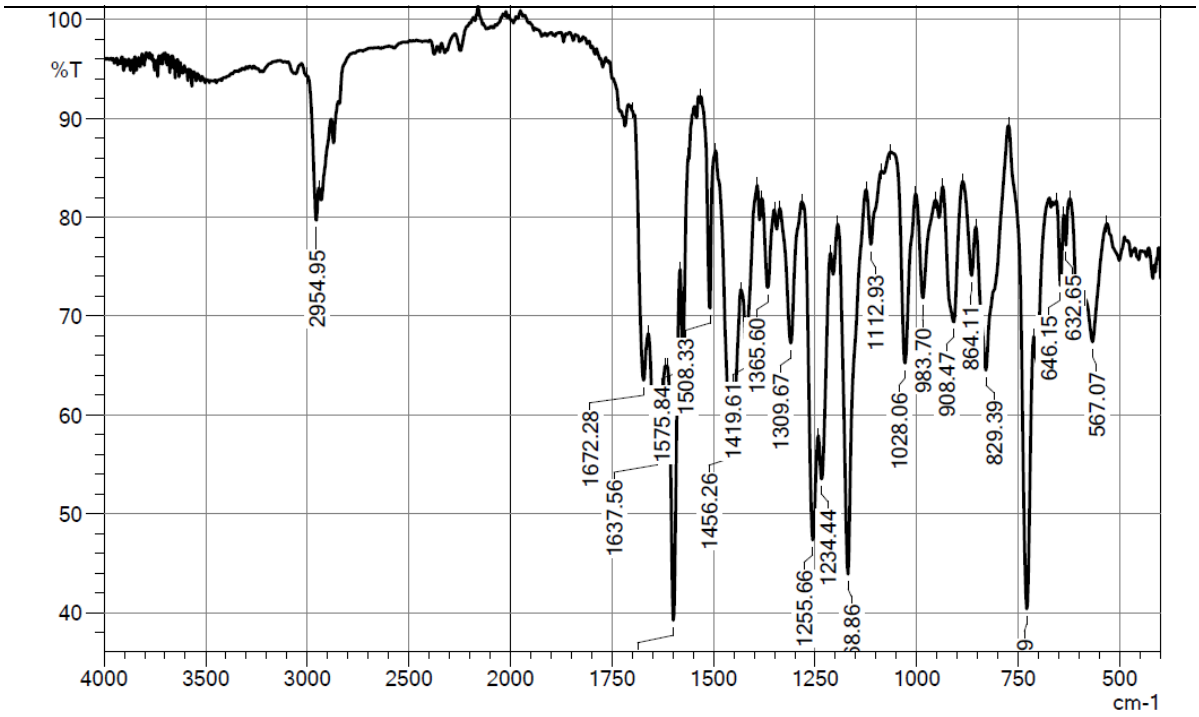
Bileşiğin Adı	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksifenil) pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{30}N_2O_3$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	370
Fiziksel Hali	Sarı Yağımsı
Verim (%)	70

Tablo 4.117: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.



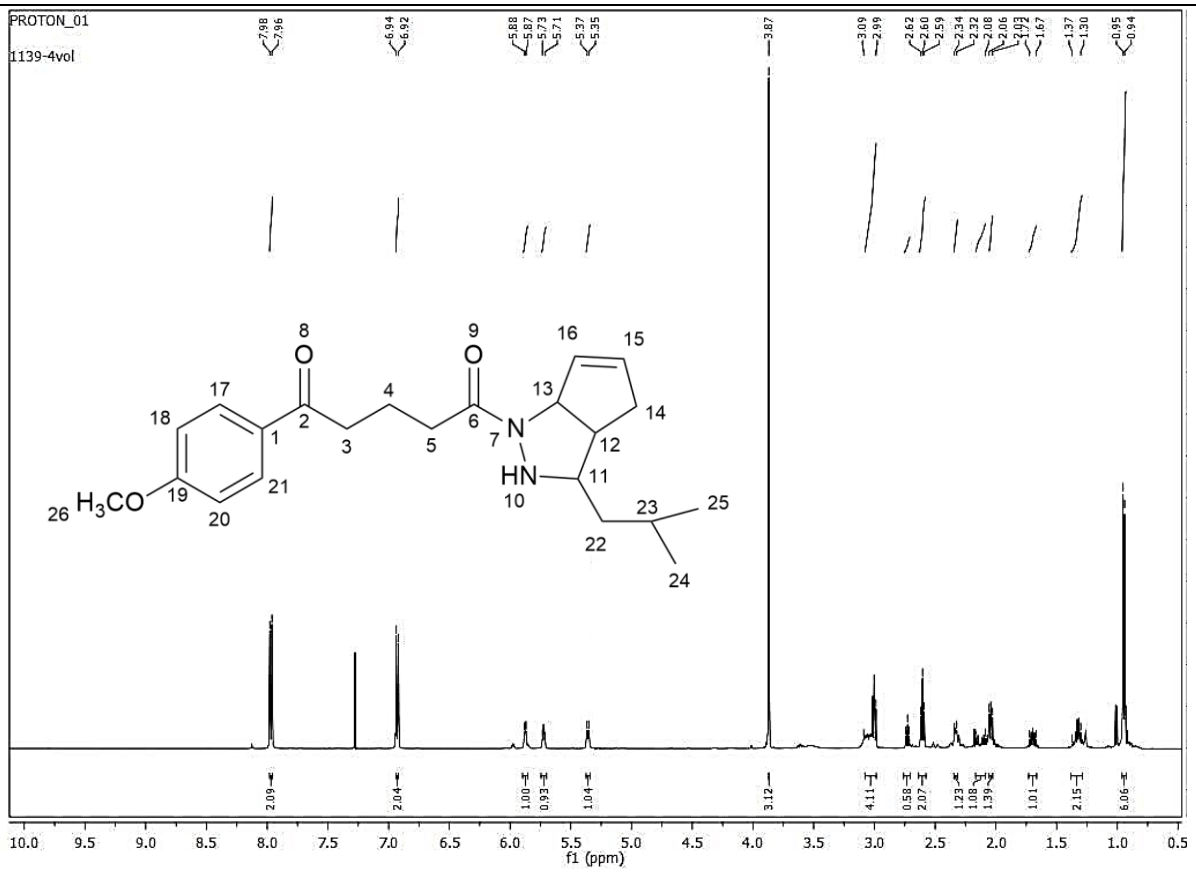
GC-MS (m/z)
$[M^{+}-2]$: 368

Tablo 4.118: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3200 (N-H gerilimi), 3050 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2800 (Alifatik, C-H gerilimi), 1672, 1637 (2C=O gerilimi), 1575 (Aromatik, C=C gerilimi), 1508 (C=C gerilimi), 1456 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1255 ve 1234 (C-O salınımı), 1028 (N-N salınımı), 745 (Aromatik).

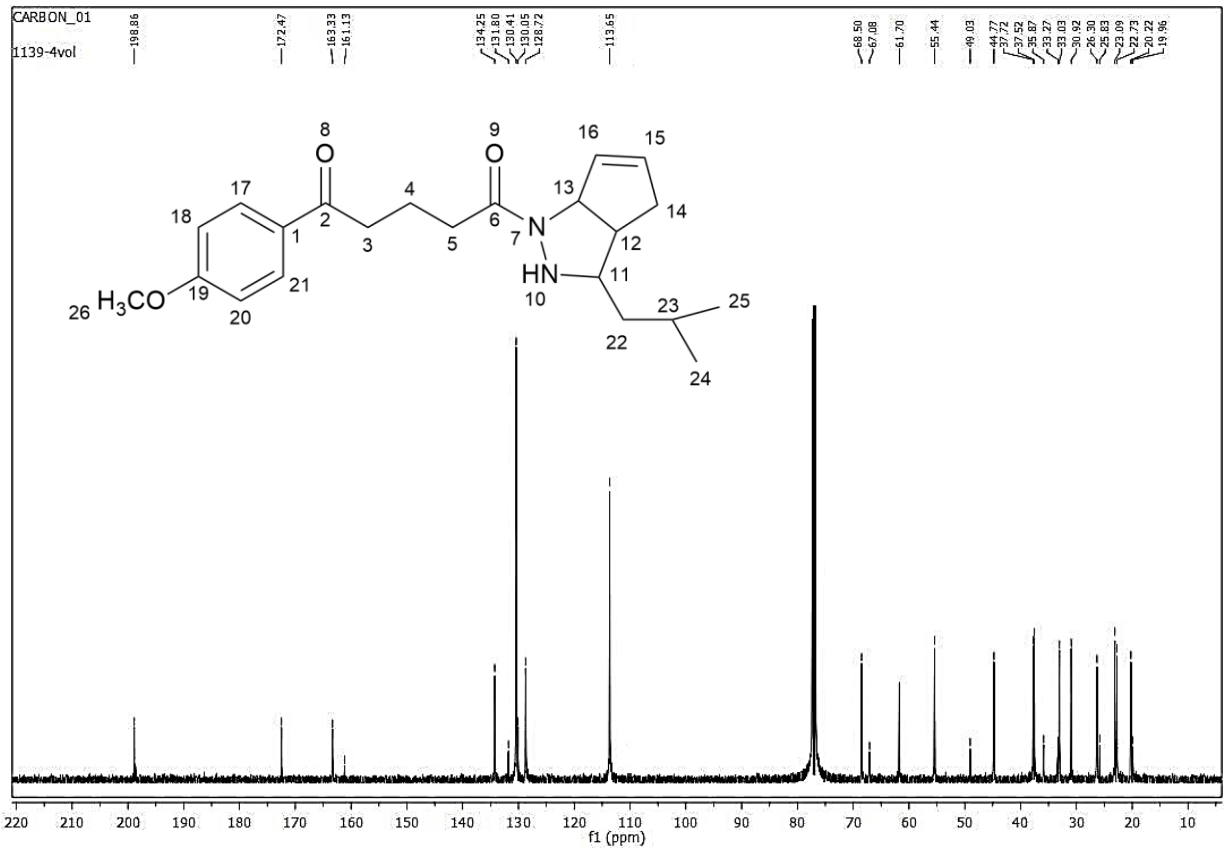
Tablo 4.119: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 86:14) 7.97 (17 ve 21 nolu C**H**, d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (18 ve 20 nolu C**H**, d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.88-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.73-5.71 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.36 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (26 nolu OC**H**$_3$, s, 3H), 3.09-2.99 (12 nolu C**H**, m, 4H), 2.73 (13 nolu C**H**, t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.32 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.17-2.08 (5 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.06-2.03 (22 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.72-1.67 (23 nolu C**H**, m, 1H), 1.37-1.30 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 0.95 (24 ve 25 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Tablo 4.120: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(4-metoksi fenil) pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu.

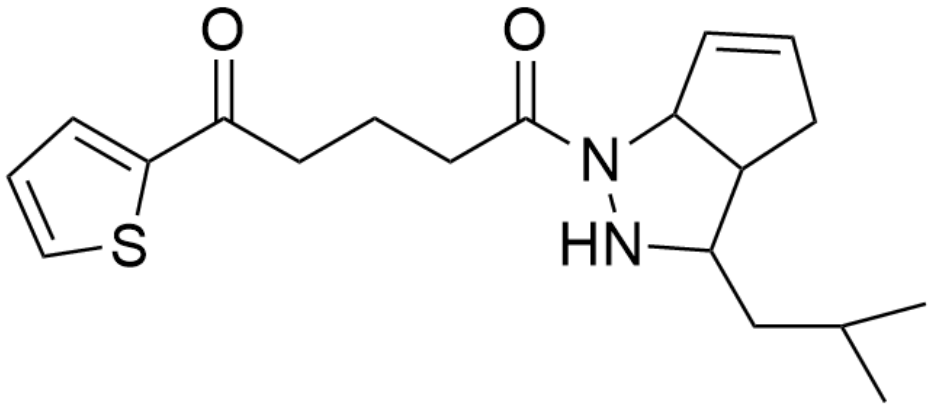


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(Diğer izomer * ile işaretlenmiştir), 198.86 (2 nolu **C**=O), 172.47 (6 nolu **C**=O), 163.33 (**C**$_{Aromatik}$), 161.13 (**C**$_{Aromatik}$), 134.25 (**C**$_{Aromatik}$), 131.80 (**C**$_{Aromatik}$), 130.41 (**C**$_{Aromatik}$), 130.05 (16 nolu C=**C**), 128.72 (15 nolu C=**C**), 113.65 (**C**$_{Aromatik}$), 68.50 (13 nolu **C**H), 67.08(13 nolu **C**H)* , 61.70 (11 nolu **C**H) , 55.44 (26 nolu O**C**H$_3$) , 49.03 (12 nolu **C**H), 44.77 (12 nolu **C**H)*, 37.72 (22 nolu **C**H$_2$), 37.52 (22 nolu **C**H$_2$)*, 35.87 (3 nolu **C**H$_2$), 33.27 (3 nolu **C**H$_2$)*, 33.03 (5 nolu **C**H$_2$), 30.92 (5 nolu **C**H$_2$)*, 26.30 (14 nolu **C**H$_2$), 25.83 (14 nolu **C**H$_2$)*, 23.09 (23 nolu **C**H), 22.73 (23 nolu **C**H)*, 20.22 (4 nolu **C**H$_2$), 19.96 (24 ve 25 nolu **C**H$_3$).

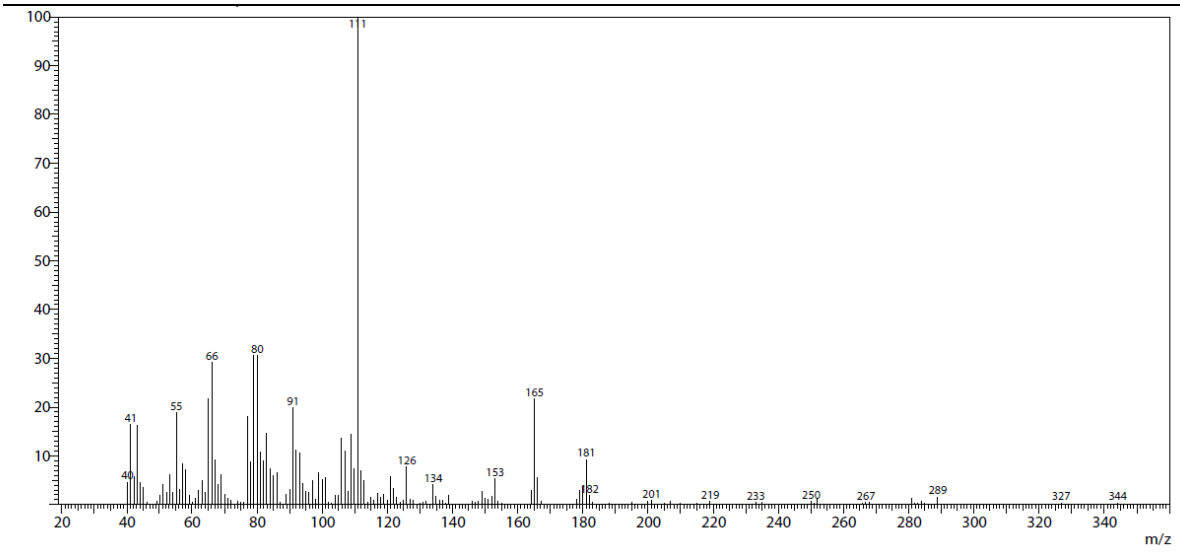
4.2.10. 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion (11e)

Tablo 4.121: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion (**11e**)



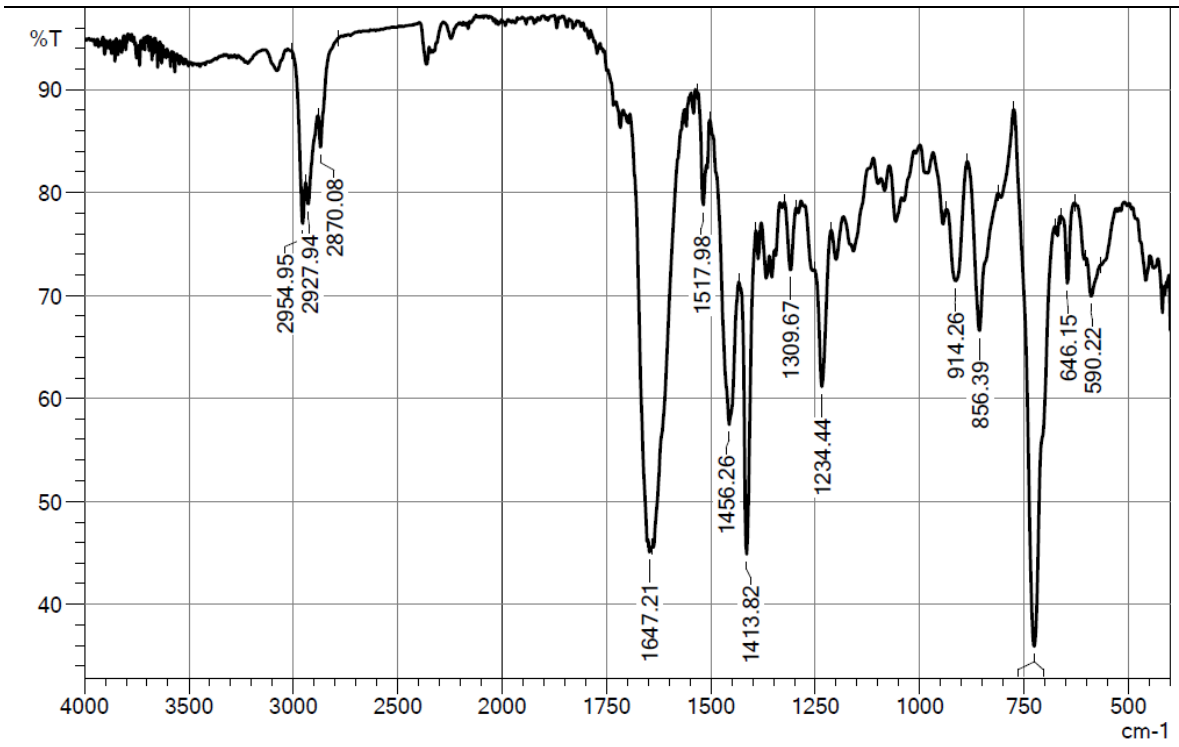
Bileşiğin Adı	1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{26}N_2O_2S$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	346
Fiziksel Hali	Sarı Yağımsı
Verim (%)	62

Tablo 4.122: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un GC-MS spektrumu.



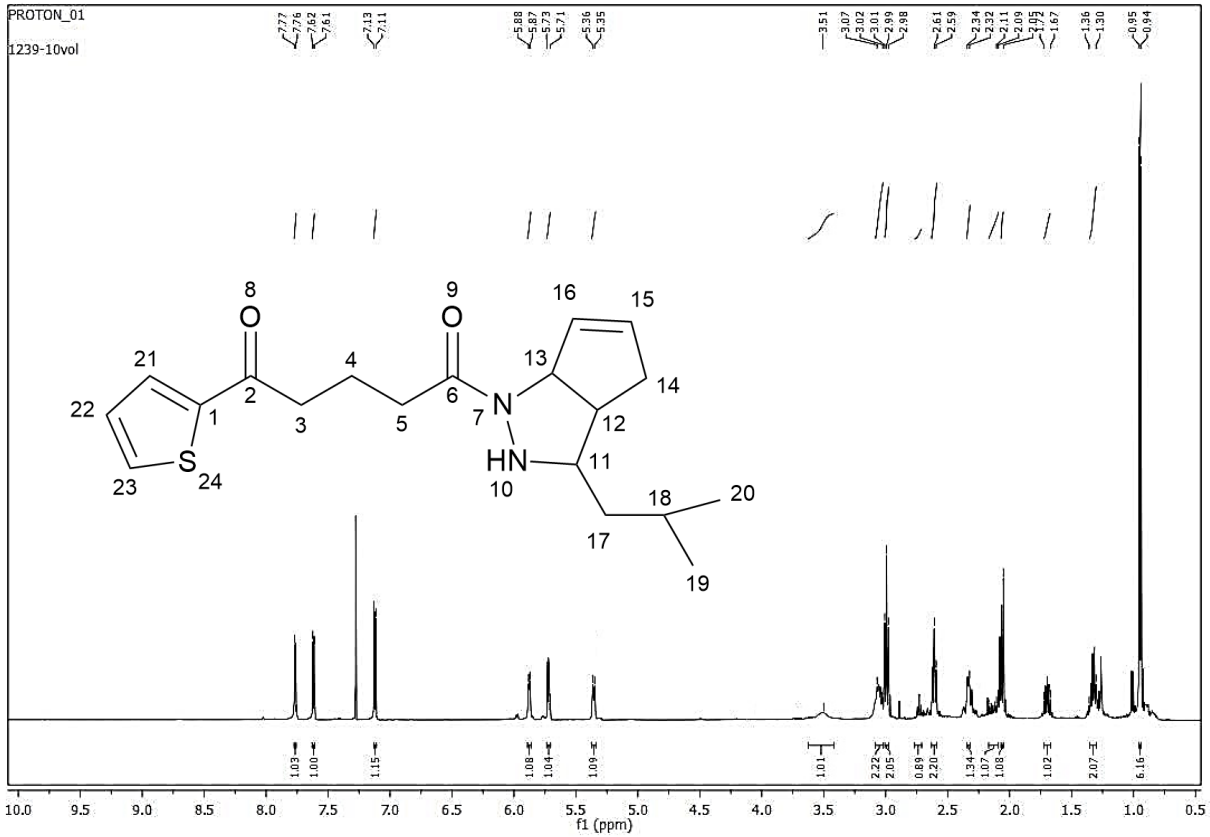
GC-MS (m/z)
$[M^+-2]$: 344

Tablo 4.123: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un FTIR spektrumu.



FTIR (cm^{-1})
3200 (N-H gerilimi), 3050 (Aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954 ve 2870 (Alifatik, C-H gerilimi), 1647, 1645 (2C=O gerilimi), 1517 (Aromatik, C=C gerilimi), 1505 (C=C gerilimi), 1456 (Alifatik düzlem içi eğilme), 1234 (C-O salınımı), 914 (N-N salınımı), 745 (Aromatik).

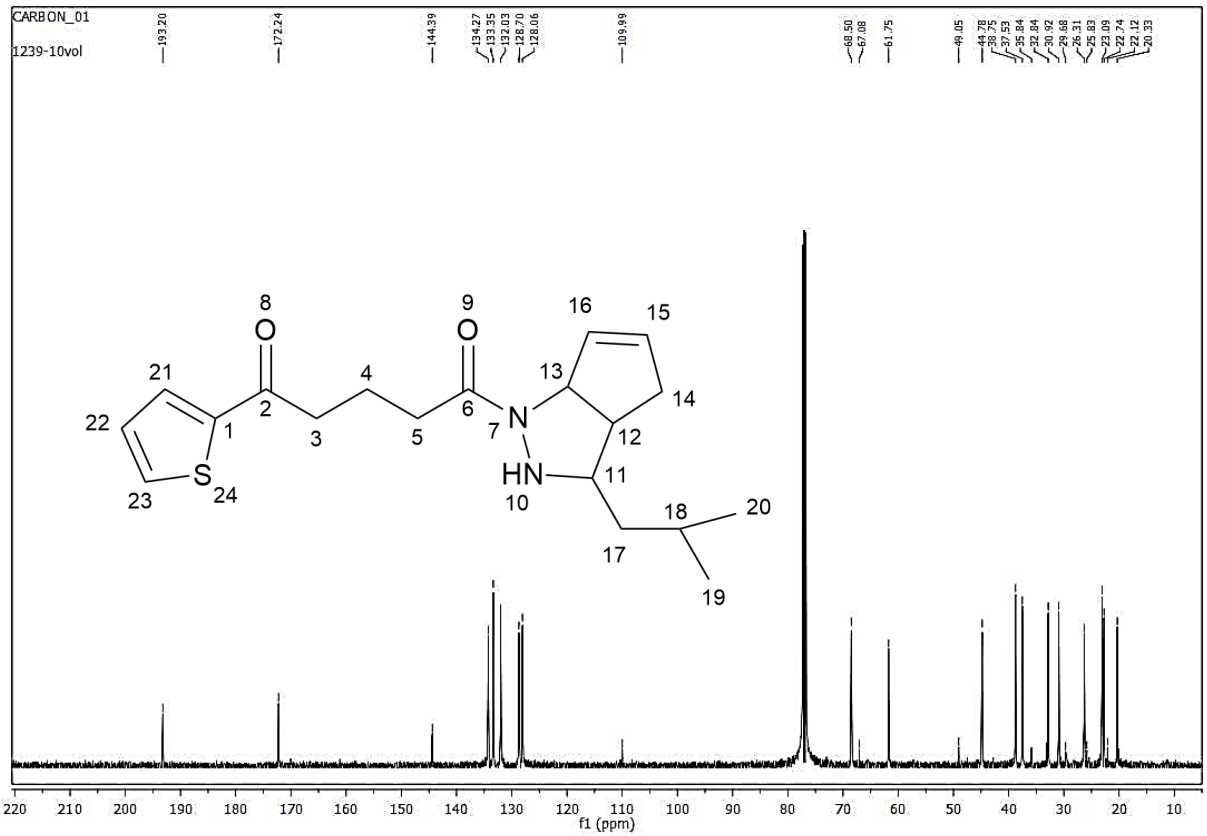
Tablo 4.124: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un ^{1}H-NMR spektrumu.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(dr 91:9) 7.77 (21 nolu C**H**, d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (23 nolu C**H**, d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.13-7.11 (22 nolu C**H**, m, 1H), 5.88-5.87 (16 nolu C**H**, m, 1H), 5.73-5.71 (11 nolu C**H**, m, 1H), 5.36 (15 nolu C**H**, d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.51 (10 nolu N**H**, brs, 1H), 3.07-3.02 (12 nolu C**H**, m, 2H), 2.99 (12 nolu C**H**, t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (13 nolu C**H**, t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (3 nolu C**H**$_2$, t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.34-2.32 (14 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.17-2.11 (5 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 2.09-2.05 (17 nolu C**H**$_2$, m, 1H), 1.72-1.67 (18 nolu C**H**, m, 1H), 1.36-1.30 (4 nolu C**H**$_2$, m, 2H), 0.95 (19 ve 20 nolu C**H**$_3$, d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Tablo 4.125: 1-(3-izobütil-2,3,3a,4-tetrahidrosiklopenta[c]pirazol-1(6aH)-il)-5-(tiyofen-2-il)pentan-1,5-dion'un ^{13}C-NMR spektrumu.



^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$ δ /ppm)

(Diğer izomer * ile işaretlenmiştir),193.20 (2 nolu **C**=O), 172.24 (6 nolu **C**=O), 144.39 (**C**$_{Tiyonil}$), 134.27 (**C**$_{Tiyonil}$), 133.35 (**C**$_{Tiyonil}$), 132.03 (**C**$_{Tiyonil}$), 128.70 (16 nolu C=**C**), 128.06 (15 nolu C=**C**), 68.50 (13 nolu **C**H), 67.08 (13 nolu **C**H)*, 61.75 (11 nolu **C**H), 49.05 (12 nolu **C**H), 44.78 (12 nolu **C**H)*, 38.75 (17 nolu **C**H_2), 37.53 (17 nolu **C**H_2)*, 35.84 (3 nolu **C**H_2), 32.84 (3 nolu **C**H_2)*, 30.92 (5 nolu **C**H_2), 29.68 (5 nolu **C**H_2)*, 26.31(14 nolu **C**H_2), 25.83 (14 nolu **C**H_2)*, 23.09 (18 nolu **C**H), 22.74 (18 nolu **C**H)*, 22.12 (4 nolu **C**H_2), 20.33 (19 ve 20 nolu **C**H_3).

5. TARTIŞMA

Beş üyeli iki azot atomu içeren hetereosiklik bileşik sınıfından olan pirazoller, farmasötik ve agrokimya endüstrisi için oldukça önemli organik bileşiklerdir. Pirazol parçası içeren çok sayıda bileşiğin antifungal, antibakteriyal, antikanser, antienflamatuar, antianaljezik, antitüberküloz, antiviral, antimaleriyal, antidiyabetik, antialzheimer ve antiparkinson etkiler sergilediği görülmüştür [58-66].

Bu doktora tez çalışmasında, biyolojik olarak aktif yeni pirazol bileşiklerinin sentezi hedeflenmiştir. Literatür araştırmasında, pirazol türevlerinin yaygın olarak siklokondensazyon reaksiyonu ve dipolar siklokatılma reaksiyonu ile sentezlendiği görülmektedir. Tez çalışmasında, pirazol bileşiklerinin sentezi için belirlenen optimum reaksiyon koşulları altında [3+2] siklo katılma reaksiyonu ile orijinal yapıda farklı sübstitüe δ-keto pirazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Siklo katılma reaksiyonu bronsted asit varlığında, tez çalışmasında sentezlenen δ-keto hidrazid-hidrazonlar (dienofil) ile siklopentadien (dien) arasında gerçekleşmiştir. Sözü geçen δ-keto hidrazid-hidrazonlar, δ-ketal hidrazid bileşiklerinin p-anisaldehit, furfural ve izovaleraldehit ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilen orijinal bileşiklerdir.

Literatür araştırmasında, hidrazid-hidrazonların kendine özgü yapısal özellikleri ve geniş farmakolojik aktivitelere sahip olmaları nedeni ile ilaç kimyasında büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir. Bu amaçla, tez çalışmasında sentezlenen yeni δ-keto hidrazid-hidrazonlar in vitro antikanser aktiviteleri açısından incelenmiş ve meme (MCF-7) ve prostat (PC-3) kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Ayrıca, bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmasında sentezlenen yeni δ-keto pirazol türevlerinin biyolojik aktivitelerini test etmek amacıyla antioksidan ve in vitro antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları incelendiğinde, yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Pirazol bileşiklerinin in vitro antikanser aktivitelerini incelemek amacıyla pankreas kanseri (PANC1), prostat kanseri (DU-145), akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve insan dermal fibroblast (HDF) hücre hatları kullanılmış ve önemli sitotoksik aktivite gösterdikleri

görülmüştür. Bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışmaları da aktivite sonuçları ile uyum içindedir.

Bu tez çalışmasında sentezlenen δ-keto hidrazid-hidrazon türevleri ile δ-keto pirazol türevlerinin orijinal yapıda olması ayrıca, önemli derecede antikanser aktivite sergiliyor olmaları literatüre önemli bir katkı sağlanmaktadır. Ayrıca, bu bileşiklerin geliştirilmesi ile günümüzde kanser hastalıklarının tedavisinde etken madde olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olma olasılığı da mevcuttur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, yeni pirazol bileşiklerini belirlenen optimum reaksiyon koşulları altında [3+2] siklo katılma reaksiyonu sonucu sentezlemek hedeflenmiştir. Çalışmanın diğer bir amacı da, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitesini belirlemektir. Bu amaçla, bileşiklerin antioksidan aktivite ve çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Hedef Moleküllerin Sentezi

Literatürde bulunmayan, farklı yapıda δ-keto pirazol bileşiklerinin sentezi için öncelikle, aromatik, sübstitüe aromatik ve hetereo aromatik yapıda δ-keto metil esterler başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Seçilen sübstitüe aromatik ve hetereo aromatik yapıda δ-keto esterler (1b-e) Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu ile saf ürün üzerinden %70-80 verimle sentezlenmiştir. Aromatik sübstitüe yapıdaki δ-keto ester (**1a**) ise ticari olarak temin edilen δ-okso-δ-fenil pentanoik asitin esterleşme reaktifi ile esterleşmesi sonucu elde edilmiştir (%100 verim).

δ-Keto pirazol bileşiklerinin sentezi 5 aşamadan oluşmaktadır ve tüm sentez aşamaları aşağıda özetlenmiştir:

1.Aşama: Ketalleşme Reaksiyonu

İlk aşamada, başlangıç maddesi olarak seçilen farklı yapıda δ-keto metil esterlerden yola çıkılarak δ-keto hidrazidlerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Ancak, bileşiklerin yapılarında δ-konumunda bulunan C=O gurubunun da hidrazin hidrat ile reaksiyona girmesi mümkün olduğundan yan ürün oluşumunu önlemek ve reaksiyon verimini artırmak için keto grubunun ketalizasyon işlemi ile korunmasına karar verilmiştir. Bu amaçla, optimum reaksiyon koşullarını belirlemek üzere etilen glikol (EG), trietilortoformat (TMOF) ve p-toluensülfonik asit monohidrat (p-TsOH) mol oranları değiştirilerek birçok deneme yapılmıştır (Tablo 2.4). Belirlenen reaksiyon şartlarında, 1 mol δ-keto estere karşı 3:3:0.01 mol oranları (EG/TMOF/p-TsOH) kullanılarak %90-98 verimle δ-ketal metil esterler (**2a-e**) sentezlenmiştir (Tablo 2.5).

2.Aşama: δ-Ketal Hidrazidlerin Sentezi

Bu aşamada, δ-ketal esterlerin, hidrazin monohidrat ile reaksiyonu sonucu δ-ketal hidrazid bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. En yüksek reaksiyon verimi δ-ketal ester (2a) ve hidrazin monohidrat'ın 1:12 mol oranında kullanımı sonucu elde edilmiştir (%92 verim). Belirlenen reaksiyon şartlarına göre δ-ketal hidrazidler (**3a-e**) %95-98 verimle elde edilmiştir (Tablo 2.5). Sentezlenen tüm ketal hidrazidler orijinal bileşiklerdir.

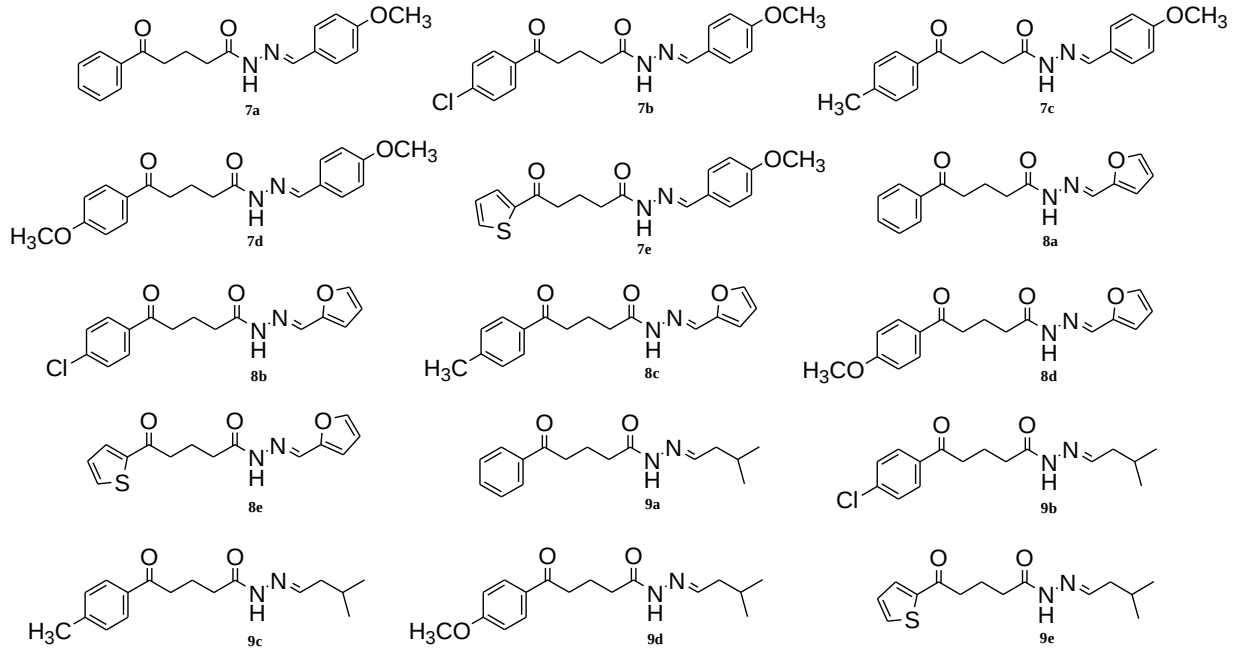
3.Aşama: δ-Ketal Hidrazid-Hidrazonların Sentezi

Sentezlenen δ-ketal hidrazidler (**3a-e**), *p*-anisaldehit, furfural ve izovaleraldehit ile ayrı ayrı reaksiyona sokulmuş ve δ-ketal hidrazid/aldehit 1:2 mol oranında δ-ketal hidrazid-hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir (**4a-e**; **5a-e**; **6a-e**) (Tablo 2.9). Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılmışlardır. Verim, saf ürün üzerinden %51-95'dir.

4. Aşama: δ-Ketal Hidrazid-Hidrazonlarda koruma grubunun kaldırılması

Sentez çalışmasının bu aşamasında, δ-ketal hidrazid-hidrazonlarda keto koruma grubunun kaldırılması sonucu δ-keto hidrazid-hidrazonlar (**7a-e**; **8a-e**; **9a-e**) elde edilmiştir. Reaksiyon lewis asidi olan $Bi(NO_3)_2.5H_2O$ katalizörlüğünde gerçekleştirilmiş olup, verim %95-98'dir. Sonuç olarak toplam 15 adet δ-keto hidrazid-hidrazon türevi bileşik sentezlenmiş olup sentezlenen tüm bileşikler orijinaldir (Tablo 6.1).

Tablo 6.1: δ-Keto hidrazid-hidrazonların yapıları.

δ-Keto Hidrazid-Hidrazonlar


δ-Keto hidrazid-hidrazonların yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde; 3172-3279 cm^{-1}'de zayıf –NH bantları gözlenmiştir. 1556-1684 cm^{-1} arası alifatik zincire ait karbonil (C=O) absorpsiyonu, 1477-1515 cm^{-1} arası azometin (C=N) grubuna ait absorbsiyon bantları görülmüştür. Aromatik halka titreşimlerine ait pikler 3026-3090 cm^{-1} ile 1538-1608 cm^{-1} civarında görülmektedir. 1084-1015 cm^{-1} arasındaki pikler N-N grubu titreşimine aittir.

Hidrazid-hidrazon bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde, **7a-e** ve **8a-e** bileşiklerin E ve Z izomer karışımları halinde bulunduğu tespit edilmiştir. İzomer I ve izomer II'ye ait olan sinyaller ayrı ayrı değerlendirilmiştir. **9a-e** bileşikleri ise tek izomer halinde elde edilmiştir. =CH ve -NH grubuna karşılık gelen karakteristik tekli sinyaller sırasıyla δ 8,98-11,23 ppm'de broad singlet ve δ 7,09-7,89 ppm'de ise singlet şeklinde görülmüştür.

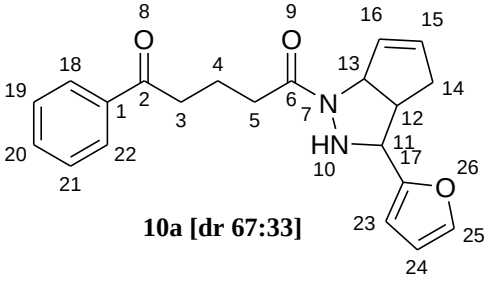
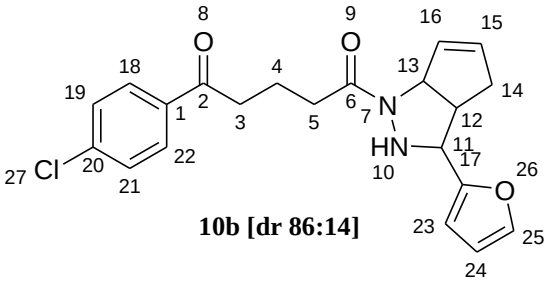
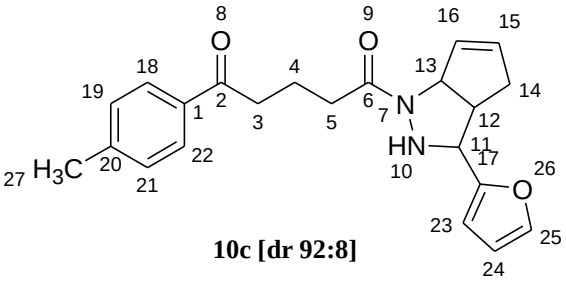
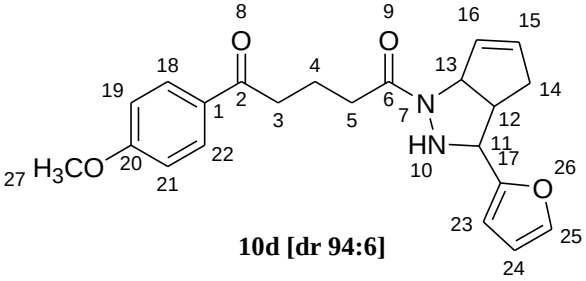
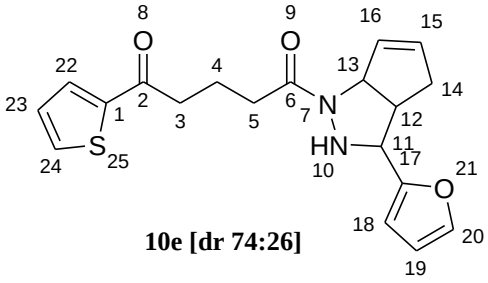
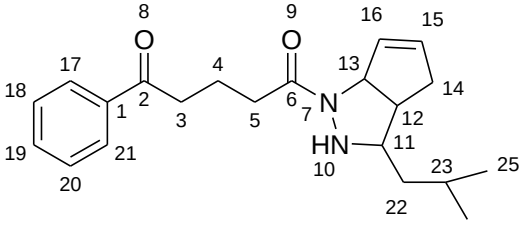
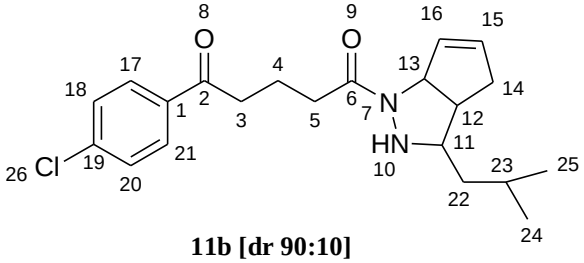
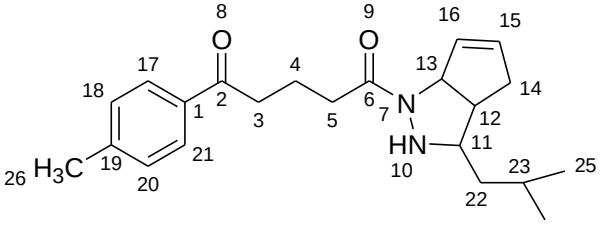
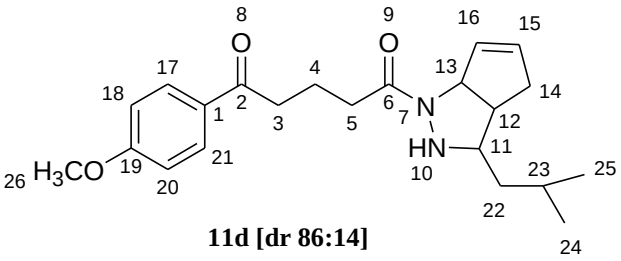
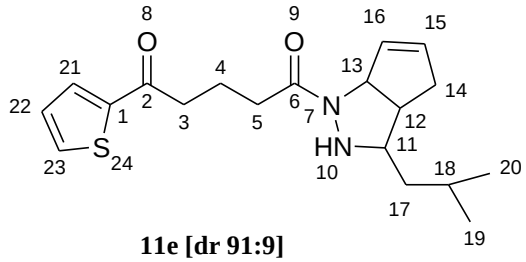
Aromatik -CH grubu protonları δ 6.56-7.98 ppm arasında dublet, triplet ve multiplet olarak görülmektedir. Diğer protonların kimyasal kayması ve integral değerleri bileşik yapılarıyla uyum içindedir.

^{13}C NMR spektrumlarında, δ 146.8-168.7 ppm civarında azometin grubunun (-N=CH-) karbon sinyali görülmektedir. Alifatik zincirdeki karbonil (ph-CO) ve amid karbonil grubu (O=C-NH), sırasıyla δ 192.7 ile 200.2 ppm ve δ 174.2-175.2 ppm arasında gözlenmiştir. Bileşiklerin diğer alifatik ve aromatik karbon sinyalleri, beklenen kimyasal kayma değerleri ile uyum içindedir.

5. Aşama: δ-Keto Pirazol Bileşiklerinin Sentezi

Sentez çalışmasının son basamağında yeni δ-keto pirazol bileşiklerinin sentezi için optimum reaksiyon şartları belirlenerek [3+2] siklokatılma reaksiyonu kullanılmıştır. Siklo katılma reaksiyonu, dienofil olarak seçilen δ-keto hidrazid-hidrazon türevleri (**7a-e**; **8a-e**; **9a-e**) ile dien olarak seçilen siklopentadien arasında gerçekleştirilmiştir. [3+2] siklokatılma reaksiyonu için ön görülen mekanizma Şekil 2.35'te verilmiştir. Sentez çalışmalarına başlamadan önce, optimum reaksiyon koşullarını belirlemek amacıyla farklı asit katalizörleri varlığında, çözücü ve sıcaklıklar değiştirilerek birçok deneme yapılmıştır. 50°C sıcaklıkta, katalizör olarak N-triflilfosforamid [NTPA], çözücü olarak da kloroform'un kullanıldığı reaksiyon şartlarında 24 saat sonunda en yüksek verimin (%74) elde edildiği tespit edilmiştir (Tablo 2.14). Belirlenen reaksiyon şartlarına göre δ-keto pirazol bileşiklerinin sentez çalışmalarına geçilmiştir. Dienofil olarak kullanılan **7a-e** bileşikleri ile yapılan siklo katılma reaksiyonu sonunda istenilen pirazol bileşiklerinin elde edilemediği görülmüştür. Bu durumun, hidrazon yapısında bulunan *p*-O-$CH_3OC_6H_4$ grubunun sterik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha sonra, **8a-e** ve **9a-e** bileşikleri ile siklopentadien arasında gerçekleştirilen [3+2] siklo katılma reaksiyonu ile pirazol sentez çalışmalarına devam edilmiştir. Çalışmalar sonunda toplam 10 adet orijinal δ-keto pirazol bileşiklerinin (**10a-e**; **11a-e**) sentezi saf ürün üzerinden %55-75 verimle gerçekleştirilmiştir (Tablo 6.2).

Tablo 6.2: δ-Keto Pirazol yapıları.

δ-Keto Pirazoller	
 **10a [dr 67:33]**	 **10b [dr 86:14]**
 **10c [dr 92:8]**	 **10d [dr 94:6]**
 **10e [dr 74:26]**	 **11a [dr 87:13]**
 **11b [dr 90:10]**	 **11c [dr 86:14]**
 **11d [dr 86:14]**	 **11e [dr 91:9]**

Sentezlenen δ-keto pirazol türevlerinin yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC-MS spektroskopik ve kromatografik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde; 3200-3280 cm^{-1}'de zayıf –NH bantları görülmüştür. 1635-1681 cm^{-1} arası alifatik zincire ait karbonil (C=O) grubu bantları, 1575-1606 cm^{-1} arası pirazol halkasındaki -C=C- bantları görülmektedir. Spektrumlarda görülen diğer absorbsiyon bantları molekül yapıları ile uyum içindedir.

δ-Keto pirazol bileşiklerinin incelenen ^{1}H-NMR spektrumlarında; bileşiklerin diastereomer karışımları halinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin diastereomer oranları Tablo 6.2'de verilmiştir. **10a-e** bileşiklerinin spektrumlarında δ 6.92-7.97 ppm arası aromatik halkaya ait protonlar multiplet ve dublet olarak görülmektedir. Pirazol halkasında bulunan 15 ve 16 no'lu karbon atomlarına bağlı hidrojen pikleri (-CH=CH-) δ 5.87-5.90 ppm arası multiplet, δ 5.52-5.55 ppm arası ise dublet olarak görülmüştür. Moleküllerde 11 numaralı karbona atomuna bağlı proton δ 5.69-5.72 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. δ 3.35-3.37 ppm arasında azot atomuna bağlı proton (-NH) broad singlet olarak belirlenmiştir. **11a-e** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde ise aromatik -CH grubu hidrojenler δ 6.93-8.00 ppm arasında multiplet ve dublet olarak görülmektedir. Pirazol halkasında bulunan 15 ve 16 numaralı karbon atomlarına bağlı hidrojenler (-CH=CH-) δ 5.84-5.88 ppm arası multiplet, δ 5.35-5.38 ppm arası ise dublet olarak görülmektedir. 11 no'lu karbon atomuna bağlı hidrojen δ 5.70-5.73 ppm arasında multiplet olarak tespit edilmiştir. Yaklaşık δ 3.50 ppm' de azot atomuna bağlı hidrojen (-NH) yine broad singlet olarak görülmüştür.

Bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde; tüm moleküllerde 2 no'lu karbonil (-C=O) grubuna ait karbon sinyali δ 193-200 ppm civarında, 6 no'lu karbonil (-N-C=O) grubuna ait karbon sinyali de δ 172-173 ppm arasında görülmektedir. Aromatik halka ve pirazol halkasına ait -C=C- grubu karbon sinyalleri **10a-e** bileşiklerinde δ 120-163 ppm arasında, **11a-e** bileşiklerinde ise δ 109-163 ppm arasında tespit edilmiştir. **10a-e** moleküllerinde furil halkasına ait karbon atomları δ 107-113 ppm arası sinyal vermektedir. Tüm moleküllerdeki alifatik karbon atomu sinyalleri ise 19-68 ppm arası görülmektedir.

Biyolojik Aktivite ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Tez çalışmasında sentezlenen yeni δ-keto hidrazid-hidrazon türevlerinin MTT (3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi kullanılarak meme (MCF-7) ve prostat (PC-3) kanser hücrelerine ile normal (ME16C) hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktiviteleri test edilmiştir. Ayrıca, çeşitli kanser hücrelerini tedavi etmek için en yaygın kullanılan kemoterapi ilacı olan doksorubisin pozitif kontrol olarak tercih edilerek bileşiklerin kıyaslamalı incelemeleri yapılmıştır. Test edilen bileşiklerin sitotoksik aktivite sonuçları Tablo 3.4'te verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi tüm bileşikler 7.52 ± 0.32 μM ila 672.18 ± 2.69 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergilemektedir. **7a-e** moleküllerinin, kanser hücre hatları üzerinde **8a-e** ve **9a-e** moleküllerinden daha güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, test edilen bileşiklerin anti-proliferatif etkilerinin, MCF-7 hücreleri üzerinde daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Pozitif kontrol aracı olarak kullanılan doksorubisinin, sırasıyla MCF-7, PC-3 ve ME-16C hücre hatlarına göre 0.83 ± 0.07, 0.75 ± 0.04 ve 0.80 ± 0.09'da düşük IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Doksorubisinin, düşük konsantrasyonlarda kanser hücrelerini öldürmede çok etkili olmasına rağmen aynı konsantrasyonda normal hücreler için oldukça toksik olduğu görülmektedir. Yeni sentezlenen δ-keto hidrazit-hidrazon moleküllerinin, normal hücrelere herhangi bir toksisite olmaksızın, her iki kanser hücresine aynı anda yüksek toksisite ile seçici anti-proliferatif aktivite sergilemesi, ilaç keşfi ve geliştirilmesi proseslerinde uygulanabilirlik potansiyellerini arttırarak bu bileşikleri daha da değerli hale getirmiştir.

Çalışmamızda sentezlenen yeni δ-keto hidrazid-hidrazon molekülleri arasında özellikle **7a-e**'nin daha güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olması ve belirlenen doz aralığında normal sağlıklı hücrelere karşı herhangi bir toksik etki göstermemesi potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılma olasılığını artırmaktadır. Özellikle, bileşik **7d**'nin MCF-7 ve PC-3 hücrelerine karşı sırasıyla 7.52 μM ve 10.19 μM IC_{50} değerleri ile en aktif bileşik olduğunun tespit edilmesinin yanı sıra, kanser hücre hatlarının büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ederken, aynı konsantrasyonda ME-16C hücreleri üzerindeki etkisinin sitotoksik olmadığı görülmüştür. Ayrıca, bileşik **7e**'nin her iki kanser hücresi üzerinde yüksek sitotoksik etkiye sahip olmasına karşı normal hücreler için aynı dozda hiçbir toksik etkisi bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu durum **7e** bileşiğinin seçici anti-proliferatif aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar doğrultusunda, **7a-e** bileşikleri için ulusal patent başvurusu yapılmış ve PCT/TR2022/051582 numara ile Türk Patent Ofisine başvuru kabul edilmiştir.

Sentezlenen δ-keto hidrazid-hidrazonların antiproliferatif etkileri için moleküler yerleştirme çalışmaları yapılarak en iyi bağlanma afinitesi ve reseptör-ligand etkileşimi açısından değerlendirilmiştir (Tablo 3.4 ve Tablo 3.5). Bileşiklerin MCF-7 ve PC-3 hücrelerine yönelik uygun bağlanma serbest enerjileri, MCF-7 için –9.67 ve –11.74 Kcal/mol, PC-3 için –7.28 ve –9.37 Kcal/mol arasında tespit edilmiştir. δ-Keto hidrazid-hidrazonların aktif bölge ile bağlanma ve referans molekülle örtüşme sonuçları Şekil 3.21'de görülmektedir. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini belirlenmesinde İsviçre ADME Hesaplama programı kullanılarak ilaç benzerliği sıralamaları hesaplanmıştır (Tablo 3.6).

Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen δ-keto hidrazid-hidrazon türevlerinin oldukça iyi ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca, tüm bileşiklerin lipid bariyerlerini geçecek nispeten uygun değerlere sahip olduğu keşfedilmiştir (lipofiliklik değer < 4).

Sentezlenen yeni δ-keto pirazol türevleri (**10a-e**; **11a-e**) antioksidan aktivite ve in vitro sitotoksik aktivite açısından değerlendirilmiştir.

Antioksidan aktivite tayini için DPPH radikal söndürücü kapasite yöntemi kullanılmıştır. Antioksidan aktivite testlerinde standart olarak kullanılan BHT, BHA ve askorbik asite karşı sonuçlar değerlendirildiğine δ-keto pirazol bileşikleri içerisinde **10a**, **10d** ve **11e** bileşiklerinin 1000 μg/mL konsantrasyonda en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.7).

δ-Keto pirazol bileşiklerinin MTS testi kullanılarak pankreas kanseri (PANC1), prostat kanseri (DU-145), akciğer kanseri (A549), meme kanseri (MCF-7) ve insan dermal fibroblastı (HDF) hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksisite etkileri 0.001-200 μM doz aralığında incelenmiş ve en etkili **11a**, **11b** ve **10c** bileşikleri için IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Test edilen bileşikler içinde **11a**, **11b** ve **10c** moleküllerinin 20 μM dozda neredeyse tüm kanser hücre hatlarında anti-proliferatif etki gösterdiği diğer yandan sağlıklı hücre hattında (HDF) sitotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir (Şekil 3.23). Sonuçlar Tablo 3.8'te görülmektedir.

A549 (akciğer kanseri) hücre hatları üzerinde **11a** ve **11b** bileşiklerinin sırasıyla 12.5 ve 14.3 μM düşük IC_{50} değerleri ile daha güçlü anti-proliferatif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

PANC-1(pankreas kanseri) hücre hattına karşı neredeyse tüm moleküller düşük IC_{50} değeri ile güçlü inhibisyon sağlamıştır. Deneysel verilerde bileşik **11a**'nın tüm hücre hatlarında diğer moleküllere kıyasla daha düşük IC_{50} değeri ile daha güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen δ-keto pirazollerin diğer kanser hücre hatlarına kıyasla DU-145 (prostat kanseri) ve MCF-7 (meme kanseri) hücre hatlarında daha düşük anti-proliferatif etki gösterdiği görülmüştür.

δ-Keto pirazollerin moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilerek en iyi bağlanma afinitesi ve reseptör-ligand etkileşimi değerlendirilmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmalarında, sitotoksik aktivite deneylerinde kullanılan kanser hücre hatları için en uygun proteinler seçilerek hedef moleküller ile proteinlerin aktif bölgelerindeki etkileşim haritaları belirlenmiştir (Tablo 3.10-3.13). Elde edilen sonuçlarda, sentezlenen pirazollerin oldukça iyi ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri sergilediği tespit edilmiştir. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini belirlenmesinde İsviçre ADME Hesaplama programı kullanılarak ilaç benzerliği sıralamaları hesaplanmıştır (Tablo 3.17 ve 3.18). Nerdeyse tüm bileşiklerin lipid bariyerlerini geçecek uygun değerlere sahip olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

[1]. Alvarez-Builla, J., Vaquero, J.J., Barluenga, J., 2011, *Modern Organic Chemistry*, Alvarez-Builla, Chapter 1, J., Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

[2]. Gilchrist, T. L., 1985, *Heterocyclic Chemistry*, Pitman Publishing, Great Britain.

[3]. Goldhirsch, A., Coates, A S., Colleoni, M., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R D., 1998, Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dose and schedule may make a difference, *J. Clin. Oncol.*16, s. 1358-1362.

[4]. Abay, M., F., 2022, *C7-halkalı aminoetil naringenin türevlerindeki c4'-hidroksil grubu ve karbonil grubu kullanılarak yeni halkalı aminoetil bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları,* Fen Bilimleri Enstitüsü, Trakya Üniversitesi.

[5]. Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Shetty, P., Sundershan, S., Fun, H.K., 2013, New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents, *Eur. J. Med. Chem*. 62, s.410-415.

[6]. Gökhan Kelekçi, N., Yabanoğlu, S., Küpeli, E., Salgın U., Özgen, Ö., Uçar, G., Yeşilada, E., Kendi, E., Yeşilada, A., Bilgin, A.A., 2007, A New Therapeutic Approach in Alzheimer Disease: Some Novel Pyrazole Derivatives as Dual MAO-B Inhibitors and Antiinflammatory Analgesics, *Bioorg. Med. Chem.* 15(17), s.5775-5786.

[7]. Li, Y.-R., Li, C., Liu, J.-C., Guo, M., Zhang, T.-Y., Sun, L.-P., Zheng, C.-J., Piao, H.-R., 2015, Synthesis and biological evaluation of 1,3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(22), s.5052-5057.

[8]. Souza, F.R., Souza, V.T., Ratzlaff, V., Borges, L.P., Oliveira, M.R., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., Martins, M.A.P., Mello, C.F., 2002, Hypothermic and antipyretic effects of 3-methyl- and 3-phenyl-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamides in mice, *Eur. J. Pharmacol.* 451(2), s.141-147.

[9]. Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G.E.-D.A., Hassan, A.A., 2009, Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, *Eur. J. Med. Chem.* 44(9), s.3480-3487.

[10]. Park, H.-J., Lee, K., Park, S.-J., Ahn, B., Lee, J.-C., Cho, H.Y., Lee, K.-I., 2005, Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers, *Bioorg. Med. Chem Lett.* 15(13), s.3307-3312.

[11]. Szabó, G., Varga, B., Páyer-Lengyel, D., Szemző, A., Erdélyi, P., Vukics, K., Szikra, J., Hegyi, E., Vastag, M., Kiss, B., Laszy, J., Gyertyán, I., Fischer, J., 2009, Chemical and Biological Investigation of Cyclopropyl Containing Diaryl-pyrazole-3-carboxamides as Novel and Potent Cannabinoid Type 1 Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* 52(14), s.4329-4337.

[12]. Supuran, C.T., Casini, A., Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A., (2004), COX-2 Selective Inhibitors, Carbonic Anhydrase Inhibition and Anticancer Properties of Sulfonamides Belonging to This Class of Pharmacological Agents, *Mini Rev. Med. Chem.* 4(6), s.625-632.

[13]. Pechmann HV, Seeberger L. Ueber die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf sBenzoylphenylhydrazin. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1894;27(2):2121-25.

[14]. Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. 1992, Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneimittelforschung.*, 42(8):993–6.

[15]. Choi MG, Ryu H, Han MS, Chang SK., 2016, Hg2+-selective fluorogenic signaling probe based on the hydrolysis of hydrazone. *Tetrahedron Lett.*, 57(39):4360–3.

[16]. Çakıcı, H.T., 2009, *Hidrazon Taşıyan Oksim Türevlerinin Metal Komplekslerinde Yapı Aydınlatılması,* Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adnan Menderes Üniversitesi.

[17]. Belskaya, N., 2010. Synthesis and properties ofhydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Arkivoc*, 275-332.

[18]. Akbaş, B., 2019, *Bazı Hidrazon Türevlerinin Sentezlenerek Spektroskopik ve Kristal Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması,* Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray Üniversitesi.

[19]. Gül, M., 2009, *Yeni Trisiklik Bileşiklerinin Sentezlenmesi,* Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yıldız Teknik Üniversitesi.

[20]. Sıcak, Y., 2011, *L-Sistein etil esterinden türeyen yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu,* Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep Üniversitesi.

[21]. Chakravarty, D., Bose, A., Bose, S., 1964, Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones, *Journal Pharmaceutical Science*, 53, 1036.

[22]. Buelow, C., 1899, "Beitrag zur Kenntniss des [b. Anilin-azo]- acetessigesters (Acetylglyoxylsäureester- -phenylhydrazons, Benzolazoacetessigesters) und seiner Derivate", *Chem. Ber.,* 32: 197-210.

[23]. Nada, A.A., Mohamed, N.R., 1997, The Utility of Phosphonium Ylides in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Pyridazinone and Tetrahydrocinnolinone Derivatives, *J. Chem. Res.* (S), 7: 236.

[24]. Al-Awadi, N.A., Elnagdi, M.H., Kumar, A., 2001, Efficient Synthesis of 3-aroylcinnolines from Arylmethyl Ketones, *Tetrahedron,* 57(8), 1609-1614.

[25]. Chimenti F., Maccioni E., Secci D., Bolasco A., Chimenti P., Granese A., Carradori, S., Alcaro, S., Ortuso, F., Yanez, M., Orallo, F., Cirilli, R., Ferretti, R., Torre, F., 2008, Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *J Med Chem.,* 51(16):4874–80.

[26]. Amir, M., Ali, I., Hassan, M., Z., Mulakayala, N., 2014, Design, synthesis, and biological evaluation of hydrazone incorporated 1,2,4-triazines as anticonvulsant agents, *Arch Pharm (Weinheim).,* 347(12):958–68.

[27]. Saravanan, M., Abraham Rajasekar, S., 2016, Growth and characterization of benzaldehyde 4-nitro phenyl hydrazone (BPH) single crystal: A proficient second order nonlinear optical material. *Opt Mater (Amst)*, 54:217–28.

[28]. Rane, R., A., Nandave, M., Nayak, S., Naik, A., Shah, D., Alwan, W., S., Sahu, N., U., Naphade, S., S., Palkar, M., B., Karunanidhi, S., Thapliyal, N., Karpoormath, R., 2017, Synthesis and pharmacological evaluation of marine bromopyrrole alkaloid-based hybrids with antiinflammatory activity, *Arab J Chem.*, 10(4):458–64.

[29]. Abbas, A., H., Elias, A., N., Fadhil, A., A., 2015, Synthesis, characterization and biological evaluation of new potentially active hydrazones of naproxen hydrazide. *Der Pharma Chem.*, 7(10):93–101.

[30]. Kumari, M., S., Ravindhranath, L., Babu, K., S., Tripathi, H., 2017, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Novel difluorobenzoyl) -4- (2-phenyl hydrazono) -1HPyrazol-5 (4H) -one, *J Chem Pharm Res.*, 9(10):34–42.

[31]. Chelucci, R., C., Dutra, L., A., Pires ME, L., De Melo, T., R., F., Bosquesi, P., L., Chung, M., C., Santos, J., L., D., 2014, Antiplatelet and antithrombotic activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs containing an n-Acyl hydrazone subunit, *Molecules*, 19(2):2089–99.

[32]. Singh, U., P., Bhat, H., R., Verma, A., Kumawat, M., K., Kaur, R., Gupta, S., K., 2013, Singh RK. Phenyl hydrazone bearing pyrazole and pyrimidine scaffolds: design and discovery of a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) against HIV-1 and their antibacterial properties, *RSC Adv.*, 3(38):17335-48

[33]. Tian, F., F., Li, J., H., Jiang, F., L., Han, X., Le., Xiang, C., Ge, Y., S., Li, L., L., Liu, Y., 2012, The adsorption of an anticancer hydrazone by protein: An unusual static quenching mechanism, *RSC Adv.*, 2(2):501– 13.

[34]. Baldisserotto, A., Demurtas, M., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Vertuani, S., Manfredini, S., Onnis, V., 2018, European Journal of Medicinal Chemistry Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis

and evaluation of antioxidant , photoprotective and antiproliferative activity, *Eur J Med Chem.,* 156:118–25.

[35]. Mehmood, M., Imtiaz-ud-Din, Nawaz Tahir, M., Haq I ul, Zahra, S., S., 2019, Synthetic stratagem, characterization and biocidal applications of triorganotin(IV) complexes derived from hydrazide/hydrazone analogues, *Inorganica Chim Acta.,* 486:387–94.

[36]. Lei, J., X., Wang, J., Huo, Y., You, Z., 2016, 4-Fluoro-N′-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) benzohydrazide and its oxidovanadium(V) complex: Syntheses, crystal structures and insulin-enhancing activity, *Acta Chim Slov.,* 63(3):670–7.

[37]. Negi, V., J., Sharma, A., K., Negi, J., S., Ram, V., 2012, Biological activities of hydrazone derivatives in the new, *Int J Pharm Chem.,*2(3):100–9.

[38]. Patil, S., Kuman, M., M., Palvai, S., Sengupta, P., Basu, S., 2018, Impairing Powerhouse in Colon Cancer Cells by Hydrazide-Hydrazone-Based Small Molecule, *ACS Omega.,* 3(2):1470–81.

[39]. De Oliveira, C., S., Lira, B., F., Falcao-Silva, V., D., S., Siqueira-Junior, J., P., Barbosa-Filho, J., M., De Athayde-Filho, P., F., 2012, Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives, *Molecules,*17(5):5095–107.

[40]. Sridhar, S., K., Pandeya, S., N., Stables, J., P., Ramesh, A., 2002, Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *Eur J Pharm Sci.,* 16(3):129–32.

[41]. Alagarsamy, V., Meena, S., Ramaseshu, K., V., Solomon, V., R., Kumar, T., D., A., Thirumurugan, K., 2007, Synthesis of novel 3-butyl-2-substituted amino-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents, *Chem Biol Drug Des.,* 70(3):254–60.

[42]. Rane, R., A., Nandave, M., Nayak, S., Naik, A., Shah, D., Alwan, W., S., Sahu, N., U., Naphade, S., S., Palkar, M., B., Karunanidhi, S., Thapliyal, N., Karpoormath, R., 2017, Synthesis and pharmacological evaluation of marine bromopyrrole alkaloid-based hybrids with antiinflammatory activity, *Arab J Chem.,* 10(4):458–64.

[43]. Li, T., R., Yang, Z., Y., Wang, B., D., Qin, D., D., 2008, Synthesis, characterization, antioxidant activity and DNA-binding studies of two rare earth(III) complexes with naringenin-2-hydroxy benzoyl hydrazone ligand, *Eur J Med Chem.,* 43(8):1688–95.

[44]. Lei, J., X., Wang, J., Huo, Y., You, Z., 2016, 4-Fluoro-N′-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) benzohydrazide and its oxidovanadium(V) complex: Syntheses, crystal structures and insulin-enhancing activity, *Acta Chim Slov.,* 63(3):670–7.

[45]. Eicher, T., Hauptmann, S., 2003, The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications, *Wiley-VCH. Weinheim,* p.179.

[46]. Şener, A., Kasim Şener, M., Bildirici, I., Kasimogullari, R., Akcamur, Y., 2002, Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and 83 reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, *J Heterocycl Chem.*,39(5): 869-75.

[47]. Gupta, R., R., Kumar, M., and Gupta, V., 1998, Heterocyclic Chemistry II FiveMembered Heterocycles, *Springer,* pp. 435-455.

[48]. Eicher, T., and Hauptmann, S., 2003, Melatonin Protects Against İschemia-Reperfusion İnjury and İnhibits Apoptosis in İsolated Working Rat Heart, *The Chemistry of Heterocyclices,* 9(3), 179-184.

[49]. Solomons, G., Fryhle, C., 2002, Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 7. Baskı, İstanbul, s. 972-974.

[50]. Knorr, L., 1883, Einwirkung von acetessiger. *Ber.,* 16:2597

[51]. Padwa, A., Pearson, W., H., Eds., 2002, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products,* John Wiley and Sons; New York, 952 p.

[52]. Arrieta, A., Carrillo, J., R., Cossío, F., P., Díaz-Ortiz, A., JoséGómez-Escalonilla, M., de la Hoz, A., Langa, F., Moreno, A., 1998, Efficient Tautomerization Hydrazone-azometine

Imine Under Microwave Irradiation. Synthesis of [4,3'] and [5,3']bipyrazoles, *Tetrahedron*, 54(43), s.13167-13180.

[53]. Kobayashi, S., Hirabayashi, R., Shimizu, H., Ishitani, H., Yamashita, Y., 2003, Lewis Acidmediated [3+2] Cycloaddition Between Hydrazones and Olefins, *Tetrahedron Lett.*, 44(16), s.3351-3354.

[54]. Fustero, S., Sánchez-Roselló, M., Barrio, P., Simón-Fuentes, A., 2011, From 2000 to Mid2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles, *Chem. Rev.* 111(11), s.6984-7034.

[55]. Aggarwal, V., K., de Vicente, J., Bonnert, R., V., 2003, A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ, *J. Org. Chem*. 68(13), s.5831-5383.

[56]. Gupta, R., R., Kumar, M. and Gupta, V., 1998, Heterocyclic Chemistry II FiveMembered Heterocycles, *Springer*, pp. 435-455.

[57]. Faisal, M., Saeed, A., Dar, S., H., P., Larik, F., A., 2019, Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives, *J. Chem. Sci.*, 131:70, 1-30.

[58]. Mert, S., Kasimogullari, R., Ica, T., Colak, F., Altun, A., Ok, S., 2014, Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 78, 86–96.

[59]. Zheng, L., W., Li, Y., Ge, D., Zhao, B., X., Liu, Y., R., Lv, H., S., Ding, J., Miao, J., Y., 2010, Synthesis of novel oxime-containing pyrazole derivatives and discovery of regulators for apoptosis and autophagy in A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4766–4770.

[60]. Girisha, K., S., Kalluraya, B., Narayana, V., Padmashree, V., 2010, Synthesis and pharmacological study of 1-acetyl/propyl-3-aryl-5-(5-chloro-3- methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrazoline, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4640–4644.

[61]. Ahsan, M., H., Samy, J., G., Soni, S., Jain, N., Kumar, L., Sharma, L., K., Yadav, H., Saini, L., Kalyansing, R., G., Devenda, N., S., Prasad, R., Jain, C., B., 2011, Discovery of novel antitubercular 3a,4-dihydro-3H-indeno[1,2- c]pyrazole-2-carboxamide/carbothioamide analogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 21, 5259–5261.

[62]. Manfredini, S., Bazzanini, R., Baraldi, P., G., Guarneri, M., Simoni, D., Marongiu, M., E., Pani, A., La Colla, P., Tramontano, E., 1992, Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides, *J. Med. Chem.*, 35, 917–924.

[63]. Karad, S., C., Purohit, V., B., Raval, D., K., 2014, Design, synthesis and characterization of fluoro substituted novel pyrazolylpyrazolines scaffold and their pharmacological screening, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 51-58.

[64]. Shen, D., M., Brady, E., J., Candelore, M., R., Dallas-Yang, Q., Ding, V., D., H., Feeney, W., P., Jiang, G., McCann, M., E., Mock, S., Qureshi, S., A., 2011, Discovery of novel, potent, selective, and orally active human glucagon receptor antagonists containing a pyrazole core, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 76–81.

[65]. Kuduk, S., D., Di Marco, C., N., Cofre, V., Pitts, D., R., Ray, W., J., Ma, L., Wittmann, M., Veng, L., Seager, M., A., Koeplinger, K., Thompson, C., D., Hartman, G., D., Bilodeau, M., T., 2010, N-Heterocyclic derived 58 M1 positive allosteric modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1334– 1337.

[66]. Niswender, C., M., Lebois, E., P., Luo, Q., Kim, K., Muchalski K., Yin, H., Conn, P., J., Lindsley, C., W., 2008, Positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 4 (mGluR4): Part I. Discovery of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as novel mGluR4 positive allosteric modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5626–5630.

[67]. Wu, X., Wang, H., Huang, Y., Li, W., 2018, Intramolecular [2 + 2] Cycloadditions of Alkyl(phenylthio)ketenes: Total Synthesis of (+)-Sphaerodiol, *Org. Lett.*, 20, 1871−1874.

[68]. Kirar, E., P., Drev, M., Mirnik, J., Groselj, U., Golobic, A., Dahmann, G., Pozgan, F., Stefane, B., Svete, J., 2016, Synthesis of 3D-Rich Heterocycles: Hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2 (1H)-onesand Octahydro-2H-2a,2a1 -diazacyclopenta[cd]inden-2- ones, *J. Org. Chem.,* 81, 8920−8933.

[69]. Ying, Y., Yourui, S., Fang, Y., Yongjing, Y., Lijuan, H., 2015, Microwave-assisted synthesis and molecular recognition properties of novel indole acylhydrazone receptors, *Journal Of Chemıcal Research,* 39, 296–299.

[70]. Kim, B., Ko, H., Jeon, E., Ju, E., Jeong, L., Kim, Y., 2016, 2,3,4-Trihydroxybenzyl-hydrazide analogues as novel potent coxsackievirus B3 3C protease inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry* ,120, 202-216.

[71]. W.-L. Dong, Z.-X., Liu, X.-H. Liu, Z.-M. Li, W.-G. Zhao, 2010, Synthesis and antiviral activity of new acrylamide derivatives containing 1,2,3-thiadiazole as inhibitors of hepatitis B virus replication, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (5), 1919–1926.

[72]. Mu, J., Zhai, Z., Tan, C., Weng, J., Wu, H., Duke, S., Zhang, Y., Liu, X., 2019, Synthesis and herbicidal activity of 1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety, J. Heterocycl. Chem., 56 (3), 968–971.

[73]. Barrot, J., Elissalde, B., Roques, G., C., 1995, Descamps Impr., Europe, Europes: Espaces En Recomposition, Vuibert.

[74]. Eash, K., J., Pulia, M., S., Wieland, L., C., Mohan, R., S., 2000, A Simple Chemoselective Method for the Deprotection of Acetals and Ketals Using Bismuth Nitrate Pentahydrate, *J. Org. Chem.,* 65, 8399-8401.

[75]. Fujioka, H., Sawama, Y., Murata, N., Okitsu, T., Kubo, O., Matsuda, S., Kita, Y., 2004, Unexpected Highly Chemoselective Deprotection of the Acetals from Aldehydes and Not Ketones: TESOTf-2,6-Lutidine Combination, *J. Am. Chem. Soc.* 9 Vol. 126, No. 38, 1180.

[76]. Hong, X., Küçük, H., B., Maji, M., S., Yang, Y., Rueping, M., Houk, K., N., 2014, Mechanism and Selectivity of N-Triflylphosphoramide Catalyzed (3^++2) Cycloaddition between Hydrazones and Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.,* 136, 13769−13780.

[77]. (a) Rueping, M., Nachtsheim, B., J., Ieawsuwan, W., Atodiresei, I., 2011, *Angew. Chem., Int. Ed.,* 50, 6706; (b) Kaupmees, K., Tolstoluzhsky, N., Raja, S., Rueping, M., 2013, Leito, *I. Angew. Chem.,* Int. Ed., 52, 11569; (c) Rueping, M., Nachtsheim, B., J., Moreth, S., A., Bolte, M., 2008, *Angew. Chem., Int. Ed.,* 47, 593. 20.

[78]. Akiyama, T., 2007, *Chem. Rev.,* 107, 5744. 21.

[79]. T. Yıldız, H., B., Küçük, 2017, An organocatalytic method for the synthesis of some novel xanthene derivatives by the intramolecular Friedel-Crafts reaction, *RSC Adv.* 7 (27), 16644–16649.

[80]. Maekawa, T., Sakal, N., Tawada, H., Murase, K., Hazama, M., Sugıyama, Momose, Y., 2003, Synthesis and Biological Activity of Novel 5-(w-Aryloxyalkyl)oxazole Derivatives as Brain-Derived Neurotrophic Factor Inducers, *Chem. Pharm. Bull.,* 51(5) 565-573.

[81]. Manuela, M., Raposo, M., Kirsch, M., 2001, A Combination of Friedel-Crafts and Lawesson Reactions Against 5-Substituted 2,2′-Bthiophenes, *Heterocycles,* Vol.55, No.8, pp.1487 – 1498.

[82]. Vogel, A., I., 1961, *Prac. Org. Chem,* Ballantyne and Co. Ltd., Great Britain.

[83]. Küçük, B., 2015, Practical synthesis of 2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones and highly diastereoselective cis-2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones from α-hydroxy acids catalyzed by N-triflylphosphoramide, *Tetrahedron Lett.* 56 (41), 5583–5586.

[84]. Yaşa, H., Hasdemir, B., Erken, Ö., 2019, β-amino carbonyl compounds from ıodine-catalyzed three component mannich reactions and evaluation of their antioxidant activity. *Organic Preparations and Procedures International*, 0:1–10.

[85]. Hasdemir, B., Yaşa, H., Akkamış, Y., 2018, Synthesis and antioxidant activities of novel N-aryl (and N-alkyl) γ- and δ-imino esters and ketimines, *J Chin Chem Soc. 2018;1–8.*

8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Yagmur BİLİZ

ORİJİNALLİK RAPORU

%20	%18	%7	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%8
2	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	%2
3	patents.justia.com İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
5	acikerisim.kirklareli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	www.faqs.org İnternet Kaynağı	<%1
8	patents.google.com İnternet Kaynağı	<%1