

**1-ARİL-2-(3,5-DİMETİLPİRAZOL-1-İL)ETANON
TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Abdullah ALAGÖZ
İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tijen ÖNKOL
Ortak Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu KARAKURT

Doktora Tezi – 2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**1-ARİL-2-(3,5-DİMETİLPİRAZOL-1-İL)ETANON TÜREVİ
YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ VE
SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Abdullah ALAGÖZ

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tijen ÖNKOL**

**Ortak Tez Danışmanı
Doç. Dr. Arzu KARAKURT**

**MALATYA
2017**

“Merhum Mustafa Karataş’a ithaf ediyorum”

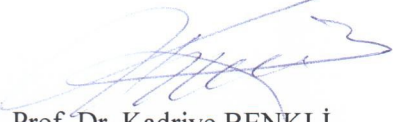
KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Mehmet Abdullah ALAGÖZ'ün "1-Aril-2-(3,5-Dimetilpirazol-1-İl) Etanon Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/07/2017



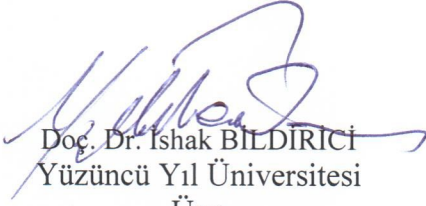
Prof. Dr. Tijen ÖNKOL
Gazi Üniversitesi
Tez Danışmanı
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Kadriye BENKLİ
Bezmialem Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Arzu KARAKURT
İnönü Üniversitesi
Ortak Tez Danışmanı
Üye



Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Üye



Yrd. Doç. Dr. Emine ŞALVA
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2017 tarih ve 2017/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Pirazol Halkası.....	5
2.1.1. Antikanser Etkili Pirazoller.....	6
2.1.2. Pirazol Türevi Bileşiklerin Diğer Aktiviteleri.....	9
2.1.2.1. Antibakteriyel Aktivite.....	9
2.1.2.2. Antitüberküler Aktivite.....	10
2.1.2.3. Antiviral Aktivite.....	10
2.1.2.4. Antifungal Aktivite.....	11
2.1.2.5. İnsektisidal Aktivite.....	12
2.1.2.6. Antikonvülsan ve Antidepresan Aktivite.....	12
2.1.2.7. Antienflamatuar Aktivite.....	13
2.1.2.8. Antiglokom Aktivite.....	14
2.1.2.9. Antiagregan Aktivite.....	14
2.2. Oksimler ve Oksim Eterler.....	15
2.2.1. Genel Özellikleri.....	15
2.2.2. Stereokimyaları.....	16
2.2.3. Oksimlerin Sentezleri.....	17
2.2.3.1. Aldehit ve Ketonlardan Oksim Sentezi.....	17
2.2.3.2. Nitro Bileşiklerinden Oksim Sentezi.....	18
2.2.3.3. Diğer Sentez Yöntemleri.....	20
2.2.4. Oksim Eterlerin Sentezleri.....	22
2.2.4.1. Oksimlerin O-Alkilyasyonu ile Oksim Eter Sentezi.....	22
2.2.4.2. Aldehit ve Ketonların O-Alkil Hidroksilaminlerle Reaksiyonu ile Oksim Eter Sentezi	25
2.2.4.3. Diğer Sentez Yöntemleri.....	27

2.2.5. Oksim ve Oksim Eterlerin Spektroskopik Özellikleri.....	27
2.2.5.1. IR Spektroskopisi.....	27
2.2.5.2. NMR Spektral Özellikleri.....	28
2.2.5.3. Kütle Spektral Özellikleri.....	29
2.3. Kanser.....	30
2.3.1. Hücre Siklusu.....	31
2.3.2. Apoptoz.....	33
2.3.2.1. Apoptoz kontrolü.....	34
2.3.3. Antikanser İlaçlar.....	34
2.3.3.1. Mitoz inhibitörleri.....	35
2.3.3.2. Alkilleyici bileşikler.....	35
2.3.3.3. Antimetabolitler.....	36
2.3.3.4. Sitostatik Antibiyotikler.....	37
2.3.3.5. Hormon ve Hormon Antagonistleri.....	37
2.3.3.6. Radyoaktif izotoplar.....	38
2.4. Yapı Aktivite Çalışmaları.....	38
2.4.1. Yapı Aktivite İlişkileri (SAR).....	38
2.4.2. Kantitatif Yapı Etki İlişkileri (QSAR).....	39
2.4.3. Fizikokimyasal Parametreler.....	40
2.4.3.1. Hidrofobik Parametreler.....	40
2.4.3.2. Sterik Parametreler.....	42
2.4.3.3. Elektronik Parametreler.....	43
3. MATERYAL VE METOT	46
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	46
3.1.1. Materyal.....	46
3.1.2. Sentez Yöntemleri.....	46
3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	46
3.1.2.2. Bileşiklerin Genel Sentezi.....	47
3.1.3. Analitik Yöntemler.....	47
3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri.....	47
3.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Kontroller.....	47
3.1.3.3. Spektrometrik Kontroller.....	48
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	49

3.2.1. MTT Testi.....	49
3.2.2. XTT Testi.....	49
3.3. QSAR Yöntemi.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Kimyasal Çalışmalar.....	52
4.1.1. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (1a).....	52
4.1.2. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (1b).....	52
4.1.3. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (1c).....	53
4.1.4. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (1d).....	54
4.1.5. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -izobütil oksim (1e).....	54
4.1.6. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (2a).....	55
4.1.7. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (2b).....	56
4.1.8. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (2c).....	56
4.1.9. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (2d).....	57
4.1.10. 1-Fenil-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> - izobütil oksim (2e).....	58
4.1.11. 1-(4-Florofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (3a).....	58
4.1.12. 1-(4-Florofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (3b).....	59
4.1.13. 1-(4-Florofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (3c).....	59
4.1.14. 1-(4-Florofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (3d).....	60
4.1.15. 1-(4-Florofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -izobütil oksim (3e).....	61
4.1.16. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (4a).....	62
4.1.17. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (4b).....	62
4.1.18. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (4c).....	63
4.1.19. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (4d).....	63
4.1.20. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -izobütil oksim (4e).....	64
4.1.21. 1-(4-Metilfenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (5a).....	65
4.1.22. 1-(4-Metilfenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (5b).....	65
4.1.23. 1-(4-Metilfenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (5c).....	66
4.1.24. 1-(4-Metilfenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (5d).....	67
4.1.25. 1-(4-Metilfenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -izobütil oksim (5e).....	67
4.1.26. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (6a).....	68
4.1.27. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (6b).....	68

4.1.28. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (6c).....	69
4.1.29. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -metil oksim (6d).....	70
4.1.30. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon <i>O</i> -izobütil oksim (6e).....	71
4.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	71
4.3. QSAR Çalışmaları.....	87
5. TARTIŞMA.....	91
5.1. Kimyasal Çalışmalar.....	91
5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	91
5.1.2. Sonuç Bileşiklerin Sentezi.....	93
5.1.2.1. Oksim Sentezi.....	93
5.1.2.2. Alkol Sentezi (Sodyum Borhidrür ile Redüksiyon).....	94
5.1.2.3. Oksim Eter Türevlerinin Sentezi.....	95
5.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması.....	96
5.2.1. IR spektrumları.....	96
5.2.2. ¹ H-NMR Spektrumları.....	96
5.2.3. ¹³ C-NMR Spektrumları.....	98
5.2.4. Kütle Spektrumları.....	99
5.3. Antikanser Aktivite.....	100
5.4. Yapı Aktivite Çalışmaları.....	102
5.4.1. SAR Analizi.....	102
5.4.1.1. 1a-1e molekülleri için SH-SY5Y hücre hattında SAR analizi.....	102
5.4.2. QSAR Analizi.....	103
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	110
KAYNAKLAR	111
EKLER.....	125
EK.1. ÖZGEÇMİŞ.....	125
EK.2. EK.2. ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE.....	126

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sũresince her tũrlũ imkânı ve desteği esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Prof. Dr. Tijen ÖNKOL'a ve tez yardımcı danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Arzu KARAKURT'a,

Değerlendirme aŐamasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Kadriye BENKLİ' ye,

Tezimin her aŐamasında değerli katkılarını esirgemeyen Yũzũncũ Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı oğretim ũyeleri Sayın Doç. Dr. İŐhak BİLDİRİCİ'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurettin MENGEŐ'e ve Sayın Yrd. Doç. Meltem TAN'a,

Biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleŐtiren İnũnũ Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Eczacılık Teknolojisi Bũlũmũ oğretim ũyesi Sayın Yrd. Doç. Emine ŞALVA'ya ve Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Biyokimya Anabilim Dalı ũyesi Sayın Yrd. Doç. Ceylan HEPOKUR'a,

Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizlerini yapan Yũzũncũ Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Tez çalıŐmalarımda bana her zaman yardımcı olan Yũzũncũ Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakũltesi Farmasũtik Kimya Anabilim Dalı Sayın Araştırma Gũrevlisi Burak KUZU'ya,

Hayatımın her anında bana destek olan, beni yalnız bırakmayan canım anneme ve sevgili eŐime sonsuz teŐekkũrlerimi sunarım.

Mehmet Abdullah ALAGÖZ

ÖZET

1-Aril-2-(3,5-Dimetilpirazol-1-İl)Etanon Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Etkili antikanser bileşikler geliştirmek amacıyla yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Klinikte antikanser ilaç olarak alkilasyon ajanları, porfirin ilaçlar, inorganik metal kompleksleri ve azol bileşikleri kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yeterli etkiye sahip olmamaları, seçiciliklerinin az olması, yüksek sitotoksisiteye sahip olmaları, ciddi yan etkilerinin olması ve ilaçlara karşı direnç gelişmesinden dolayı tıbbi anlamda ihtiyaç tam olarak karşılanamamıştır. Bu tez çalışmasında arilalkil 3,5-dimetilpirazol yapısına sahip bileşiklerin keton, alkol, oksim ve oksim eter türevlerinin sentezlenmesi ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 8'i literatüre kayıtlı 22'si yeni 30 bileşiğin sentezleri yapılmış ve yapıları HRMS, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektral veri analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiklerin A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı *in vitro* antikanser aktiviteleri MTT ve XTT testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yapılan antikanser aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarında % canlılık değerleri ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. En iyi aktivitenin görüldüğü hücre hattı olan SH-SY5Y hücre hattında SAR ve QSAR çalışmaları yapılmıştır. Regresyon analizi ile denklemler oluşturulmuştur.

Sonuç: Bu denklemler kullanılarak 18 bileşik modellenmiştir. Bunun sonucunda sentezi yapılmayan ancak IC₅₀ değeri sentezlenmiş moleküllerden daha iyi bir molekül tasarlanmıştır. Sentezlenen bileşiklere benzer bileşiklerle çalışanların teorik olarak IC₅₀ değerleri hesaplayabilecekleri denklemler oluşturulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 3,5-Dimetilpirazol, Antikanser, Oksim, QSAR, SAR

ABSTRACT

Synthesis of New Compounds of 1-Aryl-2-(3,5-dimethylpyrazole1-yl)Ethanone Derivatives and Investigation of Cytotoxic Effects

Aim: Intensive studies are being conducted to develop effective anticancer compounds. In the clinic, alkylating agents, porphyrin drugs, inorganic metal complexes andazole compounds are used as anticancer drugs. Because of the lack of selectivity of the drugs, the high cytotoxicity, the serious side effects, development of resistance, the need for medical care has not been fully met. In this thesis, it is aimed to synthesis and investigate the cytotoxic effects of arylalkyl 3,5-dimethylpyrazole structure of ketone, alcohol, oxime and oxime ether derivatives.

Material and Method: In this study 8 were registered in the literature and 22 were new 30 compounds synthesized. The structures were elucidated by HRMS, IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral data analyzes. In vitro anticancer activities against the A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 and SH-SY5Y cell lines of the compounds were evaluated with MTT and XTT tests.

Results: % Cell viability and IC₅₀ values were calculated in the A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 and SH-SY5Y cell lines of the compounds synthesized as a result of the anticancer activity studies performed. SAR and QSAR studies were performed on the SH-SY5Y cell line, the cell line for which the best activity was seen. Equations were created by regression analysis.

Conclusion: Using these equations, 18 compounds are modeled. As a result, a molecule that is not synthesized but has a better IC₅₀ value than other synthesized molecules is designed. Equations were established in which those working with compounds similar to the synthesized compounds could theoretically calculate IC₅₀ values.

Keywords: 3,5-Dimethylpyrazole, Anticancer, Oxime, QSAR, SAR

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹³¹I	: Radyoaktif iyot
³²P	: Radyoaktif fosfor
A549	: İnsan akciğer adenokarsinomu hücre hattı
AIF	: Apoptoz indükleyici faktör
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
AMP	: Adenilat monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
B16F10	: Murine melanom
BG	: Band gap
C6	: Rattus norvegicus beyin glioması hücre hattı
CADD	: Computer assisted drug design
CAI	: Karbonik anhidraz inhibisyonu
CDCl₃-d	: Deuterasyonlu kloroform
CDK	: Siklin bağımlı kinazlar
CH₃COONa	: Sodyum asetat
CH₃OCH₂COCH₃	: Asetilaseton
CKI	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörler
CNS SNB-75	: Santral sinir sistemi glioblastom hücre hattı
cyc	: Siklinler
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DDQ	: 2,3-dikloro-5,6-disiyanokinon
DM	: Dipol moment
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DU145	: İnsan prostat kanser hücre hattı
E.D.	: Erime derecesi
GABA	: Gamma aminobütirik asit
HCT 116	: İnsan kolon kanser hücre hattı
Hela	: İnsan servikal kanser hücre hattı
HOMO	: Highest occupied molecular orbital

HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
HT29	: İnsan kolorektal adenokarsinoma hücre hattı
IC50	: Maksimum inhibisyon konsantrasyonunun yarısı
IR	: Infrared
İTK	: İnce tabaka kromatografisinde
j	: Jiromanyetik sabit
JK2	: Janus kinaz 2
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
KBr	: Potasyum bromür
KOH	: Potasyum hidroksit
LiOEt	: Lityum etoksit
log P	: Partisyon katsayısı
LUMO	: Lowest unoccupied molecular orbital
MAO	: Monoamin oksidaz
MCF7	: İnsan meme adenokarsinom hücre hattı
MEK-1	: Mitojenle aktive protein kinaz
MR	: Molar refraktivite
MTT	: Metiltiazol difenil tetrazolyum
N₂CO₃	: Sodyum karbonat
Na⁰	: Metalik sodyum
Na₂SnO₂	: Sodyum stannit
Na₂WO₄	: Sodyum tungstad
NaBH₄	: Sodyum borhidrür
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NaH	: Sodyum hidrür
NaH	: Sodyum hidrür
NaOEt	: Sodyum etoksit
NCI	: Ulusal kanser enstitüsü
NH₂NH₂.OH	: Hidrazin hidrat
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
Oct4NBr	: Tetraoktilamoniyum bromür
Pd	: Paladyum
pKa	: İyonizasyon Sabitesi

ppm	: Parts per million (milyonda bir)
PYA	: Polar yüzey alanı
QSAR	: Kantitatif yapı aktivite ilişkisi
Rb	: Retinoblastom
Rf	: İTK'da elde edilen sürüklenme mesafesi
RM	: Kromatografik dağılım sabitesi
RNA	: Ribo nükleik asit
SAR	: Yapı aktivite ilişkileri
SGC-7901	: İnsan mide kanseri hücreleri hattı
SH-SY5Y	: İnsan nöroblast hücre hattı
SKOV3	: Yumurtalık karsinom hücre hattı
SN2	: Nükleofilik süstitüsyon
SnCl₂	: Kalay klorür
t-BuOK	: Potasyum tert-bütoksit
t-BuONO	: Tert-bütül nitrit
TMS	: Tetrametilsilan
UO-31	: İnsan böbrek kanseri hücre hattı
UV	: Ultraviyole
WHO	: Dünya sağlık örgütü
XTT	: 2,3-Bis(2-metoksi- 4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolyum
Zn	: Çinko
µM	: Mikro molar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	SayfaNo
Şekil 1.1. Sübstitüe pirazol halkası taşıyan bazı bileşikler	2
Şekil 1.2. 2-Pirazol 1-ariletanon türevi bileşiklerin ana yapısı	3
Şekil 2.1. Pirazol halkası.....	5
Şekil 2.2. Pirazol yapısına sahip bazı ilaçlar.....	6
Şekil 2.3. Klinikte kullanılan pirazol yapısı içeren bazı ilaçlar.....	6
Şekil 2.4. Aril-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanon türevi bileşikler	7
Şekil 2.5. A549 hücre hattında etkili olan pirazol türevi bileşik	7
Şekil 2.6. MCF-7 ve B16F10 kanser hücre hatlarında etkili pirazol türevi bileşik	8
Şekil 2.7. CNS SNB-75 ve renal UO-31 kanser hücre hatlarında etkili pirazol türevi bileşik.....	8
Şekil 2.8. 3-(4-klorofenil)-1 H-pirazol türevleri.....	9
Şekil 2.9. Antibakteriyel aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	9
Şekil 2.10. Antitüberküler aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	10
Şekil 2.11. Antiviral aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	10
Şekil 2.12. Antiviral aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	11
Şekil 2.13. Antifungal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	11
Şekil 2.14. Antifungal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	12
Şekil 2.15. İnsektisidal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	12
Şekil 2.16. Pirazolon türevi bileşiklerin ana yapısı	13
Şekil 2.17. Antidepresan aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik.....	13
Şekil 2.18. Antienflamatuar aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik	14
Şekil 2.19. Antiglokom aktiviteye sahip Pirazol halkası içeren sülfonamid türevi bileşiklerin ana yapısı.....	14
Şekil 2.20. Antiagregan aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik.....	15
Şekil 2.21. Oksimlerin genel yapısı.....	15
Şekil 2.22. E-Z oksim izomer örnekleri.....	16
Şekil 2.23. Aldehit ve ketonlardan oksim sentezi.....	17
Şekil 2.24. Oksim oluşum mekanizması.....	18
Şekil 2.25. α Hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden oksim sentezi.....	18
Şekil 2.26. Nitro aklenlerden oksim sentezlenmesi.....	19

Şekil 2.27. Primer nitroalkanlar ile aromatik bileşiklerden oksim sentezi.....	19
Şekil 2.28. Fe ₂ O ₃ eşliğinde oksim sentezi.....	19
Şekil 2.29. C,C-cross-coupling reaksiyonu ile oksim sentezi.....	19
Şekil 2.30. α-Nitro aklenlerden kurşun varlığında oksim sentezi.....	20
Şekil 2.31. Nitro aklenlerden süstitüe ketoksim sentezi	20
Şekil 2.32. Keton yapısındaki bileşiklerden oksim sentezi.....	20
Şekil 2.33. Primer aminlerden oksim sentezi.....	21
Şekil 2.34. Benzil bromürden benzaldoksim sentezi.....	21
Şekil 2.35. α-Hidrazino oksim sentezi	21
Şekil 2.36. Nitramidden oksim sentezi.....	22
Şekil 2.37. Benzilik pozisyondan nitorlanması ile oksim sentezi.....	22
Şekil 2.38. Oksimlerlerin alkilleyici ajanlarla reaksiyonu ile oksim eter sentezi....	23
Şekil 2.39. O-Alkilasyon reaksiyonu ile oksim eter sentezi	23
Şekil 2.40. Sodyum metanoat varlığında oksim eter sentezi.....	23
Şekil 2.41. DBU varlığında oksim sentezi.....	24
Şekil 2.42. Alkil halojenürlerle oksim eter sentezi.....	24
Şekil 2.43. Michael tipi katım reaksiyonu ile oksim eterler sentezi	24
Şekil 2.44. Dihaloalkanlarla alkilasyon ile oksim eter sentezi	24
Şekil 2.45. Alkil halojenürlerin O-alkilasyonu ile oksim eter sentezi	25
Şekil 2.46. Oksim tosilat veya oksim mesilattan oksim eter sentezi	25
Şekil 2.47. O-Alkil hidroksilaminlerle aldehit ve ketonlardan oksim eter sentezi ...	25
Şekil 2.48. Hidroksilaminin amin grubunun korunmasından sonra O-alkil hidroksil amin eldesi.....	26
Şekil 2.49. Alkol veya fenollerin O-aminasyonu ile oksim eter sentezi	26
Şekil 2.50. İmitlerden oksim eter sentezi.....	27
Şekil 2.51. Allilik yapılardan oksim eter sentezi.....	27
Şekil 2.52. (Z) -1-((4-((E)-(hidroksiimino) metil)-1,4-piridin-1-il) metil)-1,4- piridin-4-karbaldehit oksim (a).....	28
Şekil 2.53. (E) -1-((4-((E)-(hidroksiimino) metil)-1,4-piridin-1-il) metil)-1,4- piridin-4-karbaldehit oksim (b).....	28
Şekil 2.54. R-C=N-OCH ₂ R yapısında ¹ H-NMR spektrumu değerleri	29
Şekil 2.55. Benzaldoksimden anilin oluşum mekanizması.....	30
Şekil 2.56. Oksim eter bileşiklerinin parçalanma kuralları.....	30

Şekil 2.57. Hücre siklusu.....	31
Şekil 2.58. Hücre siklusu kontrol noktaları.....	32
Şekil 2.59. Kolşisin.....	35
Şekil 2.60. Dakarbazin.....	36
Şekil 2.61. Fluorourasil.....	36
Şekil 2.62. Doksorubisin.....	37
Şekil 2.63. Meme karsinomlarında neden ve inhibitör siklusu.....	38
Şekil 3.1. XTT'nin formazana dönüşümü.....	50
Şekil 3.2. Gauss View 5.0'da uzunluk hesaplaması	51
Şekil 4.1. 1a- 3e bileşiklerinin SH-SY5Y hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri.....	78
Şekil 4.2. 4a- 6e bileşiklerinin SH-SY5Y hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri	79
Şekil 4.3. 1a- 3e bileşiklerinin A 549 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri..	80
Şekil 4.4. 4a- 6e bileşiklerinin A 549 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri..	81
Şekil 4.5. 1a- 3e bileşiklerinin HCT 116 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri	82
Şekil 4.6. 4a- 6e bileşiklerinin HCT 116 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri	83
Şekil 4.7. 1a- 3e bileşiklerinin Hela hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri	84
Şekil 4.8. 4a- 6e bileşiklerinin Hela hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri....	85
Şekil 4.9. 1a- 3e bileşiklerinin MFC7 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri..	86
Şekil 4.10. 4a- 6e bileşiklerinin MFC7 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri	87
Şekil 5.1. 1-aril-2-bromoetanonun sentezi.....	91
Şekil 5.2. 1-aril-2-bromoetanonun sentez mekanizması.....	91
Şekil 5.3. 1-aril-2-bromoetanonun one pot sentezi.....	92
Şekil 5.4. Oksim sentez mekanizması.....	93
Şekil 5.5. Alkol türevlerinin sentez mekanizması.....	94
Şekil 5.6. Oksim eter türevlerinin sentez mekanizması.....	95
Şekil 5.7. 1d bileşiğine ait IR spektrumu.....	96
Şekil 5.8. 2b Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	97

Şekil 5.9. 2c Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	98
Şekil 5.10. 2d maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	99
Şekil 5.11. Bileşik 4e'nin TOF MS ES ⁺ 'da alınan kütle spektrumu	100
Şekil 5.12. SH-SY5Y hücre hattında en aktif olan bileşiklerin % hücre canlılıkları.	102
Şekil 5.13. Sentezlenen bileşiklerin ana yapısı.....	102
Şekil 5.14. Tasarlanan bileşiklerin ana yapısı.....	108
Şekil 5.15. Tasarlanan hedef molekül.....	109

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları.....	4
Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin L929 hücre hatındaki % canlılık bulguları	72
Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin HCT 116 hücre hatındaki % canlılık bulguları.	73
Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin A549 hücre hatındaki % canlılık bulguları	74
Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin HeLa hücre hatındaki % canlılık bulguları	74
Tablo 4.5. Sentezlenen bileşiklerin MCF7 hücre hatındaki % canlılık bulguları ...	75
Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin SH-SY5Y hücre hatındaki % canlılık bulguları.....	76
Tablo 4.7. Sentezlenen bileşiklerin C6 hücre hatındaki % canlılık bulguları	77
Tablo 4.8. Sentezlenen bileşiklere ait hidrofobik parametre değerleri.....	88
Tablo 4.9. Sentezlenen bileşiklere ait elektronik parametre değerleri	89
Tablo 4.10. Sentezlenen bileşiklere ait sterik parametre değerleri.....	90
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri.....	100
Tablo 5.2. 1a-1e moleküllerinin fizikokimyasal parametreleri.....	103
Tablo 5.3. Tasarlanan bileşikler ve teorik IC ₅₀ değerleri.....	106

1. GİRİŞ

Kanser dünya çapında ölümlere neden olan önemli bir sağlık sorunlarından biridir (1). Dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Kontrolsüz hücre çoğalması, invazif özellik kazanması ve metastaz (yayılma) yapması ile karakterize olan devamında hücre kütlesi veya tümör oluşturan ölümcül bir hastalıktır (2, 3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre 2008 yılında 12,7 milyon yeni kanser teşhisi konulmuşken 2012 yılına gelindiğinde ise bu rakam 14 milyona ulaşmıştır. Kansere bağlı ölüm sayısı ise 2008 de 7,6 milyon iken 2014 yılında 8 milyondur (4). Dünyada yeni teşhis konulan kanser vakalarında ilk sıralarda akciğer (% 13,0), meme (% 11,9) ve kolon (% 9,7) kanseri yer almaktadır. Kanser kaynaklı ölümlerin ise en çok akciğer (% 19,4), karaciğer (% 9,1) ve mide (% 8,8) kanserinden kaynaklandığı bildirilmiştir (5). Amerikan Kanser Derneği'nin yaptığı bir çalışmada yeni kanser vakalarının 2030 yılında 21,4 milyona ulaşacağı ve kanserin neden olduğu ölüm sayısının da 13,2 milyon olacağı öngörülmektedir (6).

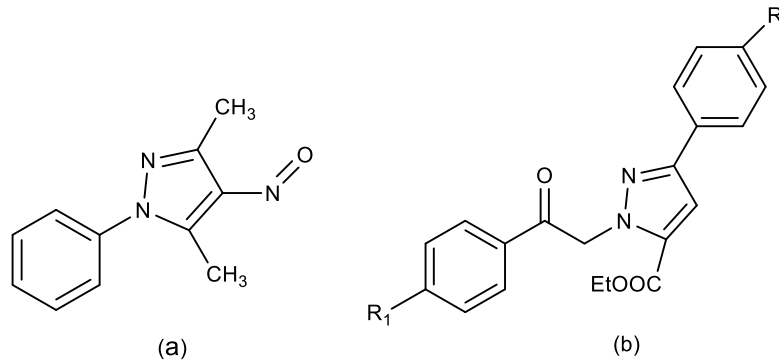
Kanserin erken evrelerinde, lokal ve metastatik olmayan kanserlerde ameliyat ve radyoterapi birincil tedavi olmasına karşın, metastatik kanserlerde antikanser ilaçların (kemoterapi, hormon ve biyolojik tedaviler) kullanımı tercih edilmektedir. Kemoterapi hızla büyüyen kanser hücrelerini hedefleyen ve hücrelerin bölünmesinin inhibisyonu esasına dayanan tedavi yöntemidir (2, 7).

Kanser hücrelerine karşı etkili bileşikler geliştirmek amacıyla kemoterapi alanlarında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son 60 yılda bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Klinikte antikanser ilaç olarak alkilasyon ajanları (mekloretamin, klorambusil), porfirin ilaçlar (fotofrin, visudin), anorganik metal kompleksleri (sisplatin, karboplatin) ve heterosiklik azol bileşikleri (letrozol, fadrozol) kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yeterli etkiye sahip olmamaları, seçiciliklerinin az olması, yüksek sitotoksitelerinin bulunması, çeşitli yan etkilerinin olması ve bu ilaçlara karşı direnç gelişmesinden dolayı tıbbi anlamda ihtiyaç tam olarak karşılanamamaktadır (8). Bu durum kanser tedavisi için daha etkili ve daha seçici yeni kemoterapötik ilaçların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle kanser kemoterapisi günümüzde medisinal kimya için önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (9).

Heterosiklik bileşikler medisinal kimyada, özellikle aktif biyolojik bileşiklerin geliştirilmesinde, temel yapı olarak sıkça kullanılmaktadır (9). Heterosiklik halkaların önemli bir üyesi olan pirazol veya süstitüe pirazol türevlerini yapısında taşıyan ve biyolojik olarak aktif olan bileşikler bulunmaktadır (10, 11). Bu aktivitelere örnek olarak; antitümör, analjezik, antienflamatuar, antikonvülsan, antidiyabetik, antibakteriyel, fungusidal, antiobezite, antiviral, antitüberküler, antiseptik, insektisit, akarisit, antiproliferatif, anti-HIV etkilere sahip bileşikler literatürde bildirilmiştir (10).

Pirazol halkasının biyolojik aktivitede önemli rol oynamasının yanı sıra, bileşiğin yapısındaki diğer fonksiyonel gruplar da bir o kadar önemlidir. Pirazol halkası dışında oksim ve oksim eter grubu içeren bileşikler de etkin moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Oksim türevi bileşiklerin antikonvülsan, antikanser, antitümör, antimikrobiyal ve antienflamatuar aktiviteleri bilinmektedir. Moleküllerin oksim ve oksim eter türevlerinin sentezlenmesi, gelişmiş özelliklere sahip yeni antikanser bileşiklerin tasarlanmasında dikkat çekici olabilir.

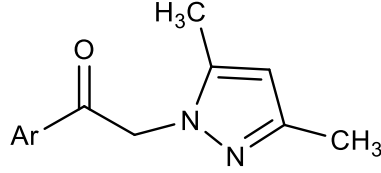
Süstitüe pirazol halkası taşıyan bazı bileşiklerin Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) giraz ve topoizomerez IV inhibitörü (a), Gamma Aminobütirik Asit (GABA) reseptör antagonisti (b) olarak etki ettiği, ayrıca antiproliferatif ve antikanser gibi önemli kemoterapötik özelliklerinin olduğu bilinmektedir.



Şekil 1.1. Süstitüe pirazol halkası taşıyan bazı bileşikler

Literatürde 3 ve 5 pozisyonlarında metil bağlı pirazol türevi bazı bileşiklerin güçlü antibakteriyel, antioksidan ve antikanser ajan oldukları belirtilmiştir (12, 13).

Kumar ve arkadaşları, 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1-ariletanon türevi bileşiklerin sentezini yapıp antikanser aktivitelerini incelemişlerdir (13).



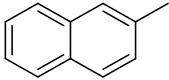
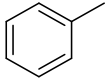
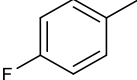
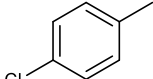
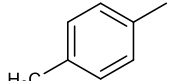
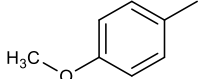
Şekil 1.2. 2-Pirazol 1-ariletanon türevi bileşiklerin ana yapısı

Bu bileşiklerin HCT 116 (insan kolon kanser hücreleri), DU145 (insan prostat kanser hücreleri), SKOV3 (yumurtalık karsinom hücreleri) ve A549 (insan akciğer adenokarsinomu) kanser hücre hatlarında antitümör aktiviteleri değerlendirilmiş ve çeşitli konsantrasyonlarda aktif oldukları belirlenmiştir. Ayrıca aril gruplarına bağlı çeşitli sübstitüentlerin (F,Cl, Br, CH₃, NO₂) aktiviteye olan etkileri incelenmiştir.

Tez çalışmamızda 2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-1-ariletanon ana yapısı temel alınarak yeni aday antikanser bileşikler tasarlanmıştır. Ana yapıdaki keton grubunun yerine bu grubun biyoizosteri olan alkol ve oksim grupları takılmıştır. Oksim gruplarının metil ve izobütül eter türevleri sentezlenerek daha lipofilik bileşiklerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Böylece hem çeşitli sübstitüentlerin hem de HOMO, LUMO, band gap, dipol moment, uzunluk, partisyon katsayısı, moleküler refraktivite ve polar yüzey alanının aktiviteye olan katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda 8'i literatüre kayıtlı 22'si yeni 30 bileşiğin sentezleri yapılmış, yapıları aydınlatılmış ve bileşiklerin A549 (insan akciğer adenokarsinomu), HCT 116 (insan kolon kanser hücreleri), HeLa (insan servikal kanser hücreleri), MCF7 (insan meme adenokarsinom hücreleri), C6 (*Rattus norvegicus* beyin glioması) ve SH-SY5Y (insan nöroblast hücreleri) hücre hatlarına karşı *in vitro* antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki tabloda sentezi yapılan bileşiklerin yapıları verilmiştir.

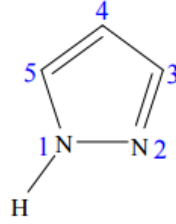
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları

Bileşik No	A	B
1a		=O
1b		=N-OH
1c		-OH
1d		=N-OCH ₃
1e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
2a		=O
2b		=N-OH
2c		-OH
2d		=N-OCH ₃
2e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
3a		=O
3b		=N-OH
3c		-OH
3d		=N-OCH ₃
3e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
4a		=O
4b		=N-OH
4c		-OH
4d		=N-OCH ₃
4e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
5a		=O
5b		=N-OH
5c		-OH
5d		=N-OCH ₃
5e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
6a		=O
6b		=N-OH
6c		-OH
6d		=N-OCH ₃
6e		=N-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazol Halkası

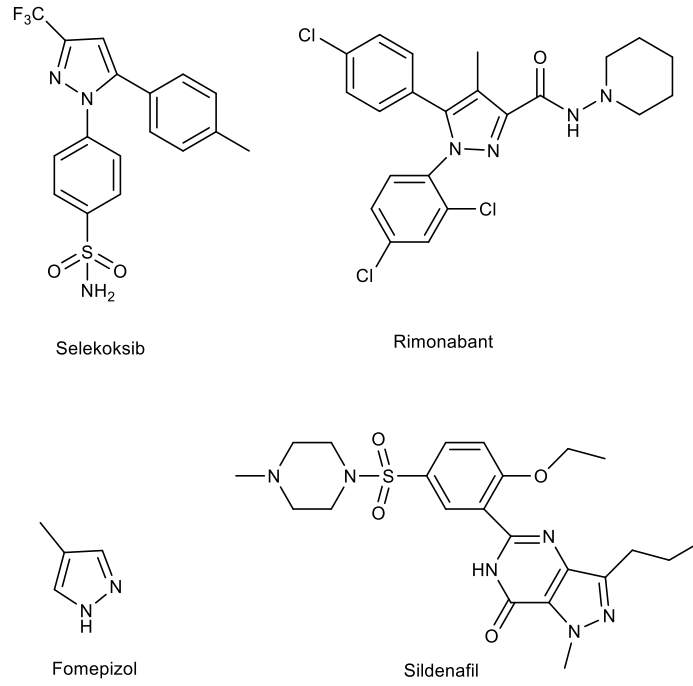
Pirazoller, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka (1,2-diazol) yapısı ile karakterize edilen heterosiklik aromatik bileşiklerdir.



Şekil 2.1. Pirazol halkası

Pirazoller aromatik halka içerisinde π -elektronlarına sahiptirler. N atomları elektronegativitelerinden dolayı halka elektronlarını çekerler. Bunun sonucunda C(3) ve C(5) atomları kısmen elektropozitif olur ve nükleofilik katımlara uygun hale gelirler. Pirazoller, önemli biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı çok yaygın olarak birçok bileşiğin yapısında yer alırlar. Ayrıca bu bileşiklerin antibakteriyel (14), fungusidal (15), antidiyabetik (16), antiobezite (17), antiviral (18), antitüberküler (19), antiseptik (20), insektisit (21), akarisit (22), antiproliferatif (23), anti-HIV (24), antitümör (25), antiglukom (26), analjezik (27), antienflamatuar (28), antikonvülsan (29) ve antikanser (30) aktivitelerinin olduğu literatürlerde belirtilmiştir (31).

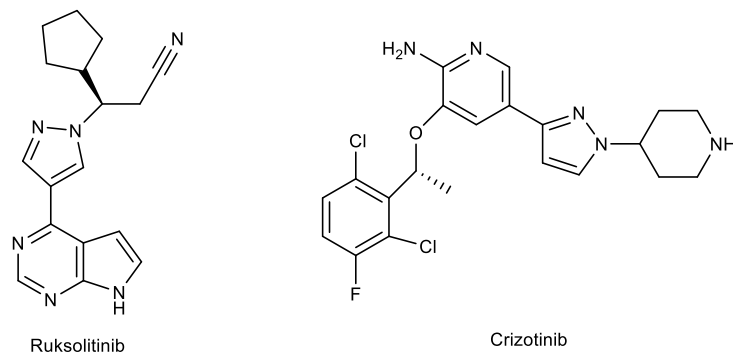
Son yıllarda yapılan çalışmalarda pirazol halkası taşıyan birçok ilaç geliştirilmiş ve patent alınmıştır. Antienflamatuar etkili selekoksib, kannabinoid reseptör olarak etki eden ve obezite tedavisinde kullanılan rimonabant, alkol dehidrojenaz inhibitörü fomepizol ve fosfodiesteraz inhibitörü sildenafil bu ilaçlara örnek olarak verilebilir.



Şekil 2.2. Pirazol yapısına sahip bazı ilaçlar

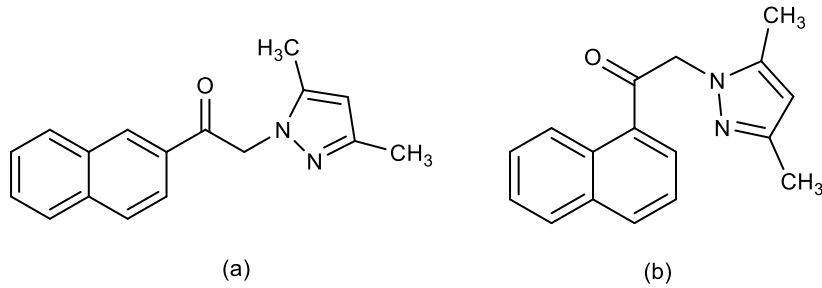
2.1.1. Antikanser Etkili Pirazoller

Pirazol yapısına sahip birçok antikanser etkili ilaç klinikte kullanılmaktadır. Bu bileşiklerden en önemlileri ruksolitininib ve crizotinib'dir. Ruksolitininib, janus kinaz 2 (JK2) inhibitörüdür ve miyelofibroziste kullanılır. Crizotinib ise anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörüdür, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır (32).



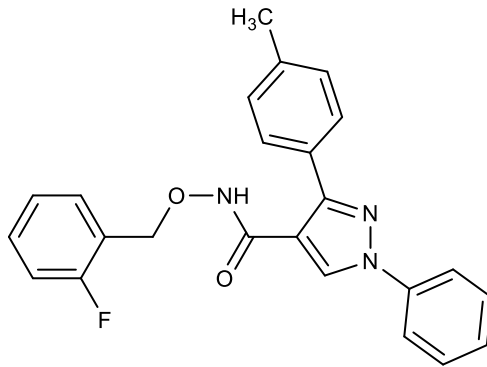
Şekil.2.3. Klinikte kullanılan pirazol yapısı içeren bazı ilaçlar

Kumar ve arkadaşları, 1-aril-2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etanon türevi bileşikleri yüksek verimle sentezlemişler ve bileşiklerin kolon (HCT116 ve HT29), prostat (DU145), over (SKOV3) ve akciğer (A549) kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı aktiviteleri göz önüne alındığında, aromatik halka olarak 2-naftil içeren 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon molekülü HCT116, HT29 ve A549 hücre hatlarının tamamında etkili bulunmuştur. 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (a) ve 1-(naftalen-1-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (b) bileşikleri A549 hücre hattında karboplatin kadar aktivite gösteren en etkili bileşikler olarak seçilmiştir (13).



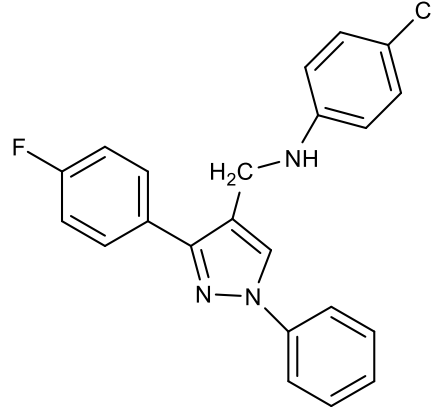
Şekil 2.4. Aril-2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etanon türevi bileşikler

Hai ve arkadaşları, N-(benziloksi)-1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksamid türevlerini sentezlenmiş ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden bazılarının güçlü MEK-1 (Mitojenle aktive protein kinaz) inhibitör etkisinin yanı sıra A549 hücre hattında da etkili olduğu belirtilmiştir (33).



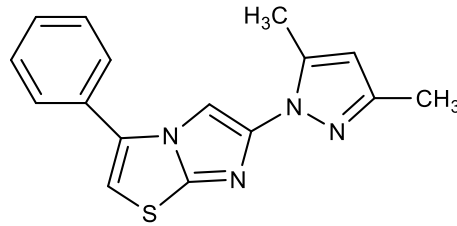
Şekil 2.5. A549 hücre hattında etkili olan pirazol türevi bileşik

Huang ve arkadaşları, N-((1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)metil)anilin türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucu bu bileşiklerin potansiyel antikanser etkili bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Aşağıda yapısı verilen bileşik en aktif türev olarak belirlenmiş, MCF7 ve Murine melanom (B16F10) kanser hücre hatlarında yüksek antiproliferatif aktivite göstermiştir ($IC_{50} = 1.88 \pm 0.11$ ve $2.12 \pm 0.15 \mu M$) (34).



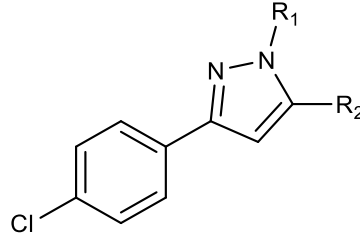
Şekil 2.6. MCF-7 ve B16F10 kanser hücre hatlarında etkili pirazol türevi bileşik

Başka bir çalışmada, 3,5-dimetilpirazol içeren imidazo[2,1-b]tiyazol türevi bileşikler sentezlenerek *in vitro* ortamda antikanser etkileri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ABD’de incelenmiştir. Yapılan tarama sonucu 6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-fenilimidazo[2,1-b]tiyazol santral sinir sistemi glioblastom (CNS SNB-75) ve insan böbrek kanseri (UO-31) hücre hatlarında 10 μM dozda etkili bulunmuştur (35).



Şekil 2.7. CNS SNB-75 ve renal UO-31 kanser hücre hatlarında etkili pirazol türevi bileşik

Vujasinovic ve arkadaşları, akciğer kanseri üzerinde antitümör etkili literatüre kayıtlı moleküllerin üç boyutlu yapı aktivite ilişki (3D-QSAR) analizlerini yapmışlardır. Bu analiz sonucunda 1-arilmetil-3-aril-1*H*-pirazol yapısında hedef moleküller sentezlenmiş ve A549 kanser hücre hatlarında IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan ve tahmini IC₅₀ değerlerinin birbiri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (36).



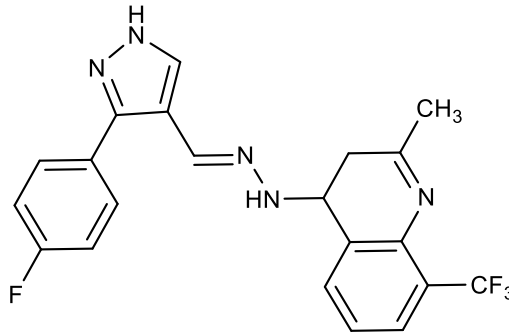
Şekil 2.8. 3-(4-klorofenil)-1*H*-pirazol türevleri

2.1.2. Pirazol Türevi Bileşiklerin Diğer Aktiviteleri

2.1.2.1. Antibakteriyel Aktivite

Ya-Ru Li ve arkadaşları, aminoguanidin yapısı taşıyan 1,3-diarilpirazol türevlerini hazırlamışlardır. Yapıları aydınlatılan bileşiklerin çoğu gram (-) ve gram (+) bakterilere karşı etkili bulunmuştur (37).

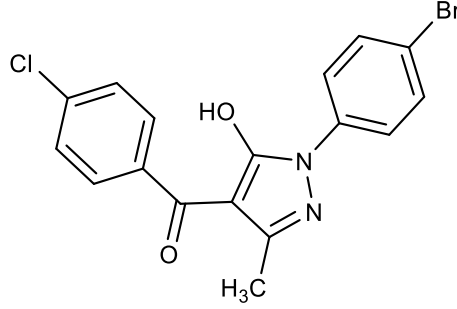
Nayak ve arkadaşları ise kinolin-pirazol analoglarının sentezini gerçekleştirmişlerdir. (*E*)-1-((3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)-2-(2-metil-8-(triflorometil)kinolin-4-il) hidrazin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküloz aktivite, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir (38).



Şekil 2.9. Antibakteriyel aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

2.1.2.2. Antitüberküler Aktivite

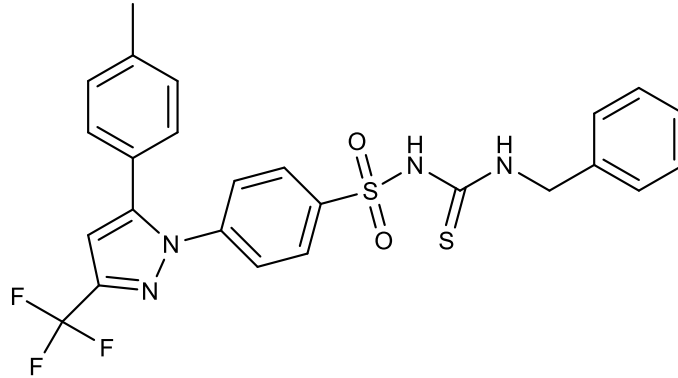
Castagnolo ve arkadaşları bir grup pirazol türevi bileşik sentezlemişler ve (1-(4-bromofenil)-5-hidroksi-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)(4-klorofenil)metanon bileşiği *M. tuberculosis*'e karşı önemli aktivite göstermiştir (MIC = 4 µg/ml) (39).



Şekil 2.10. Antitüberküler aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

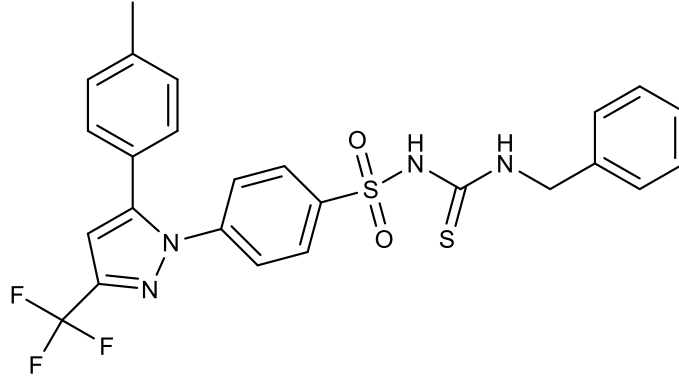
2.1.2.3. Antiviral Aktivite

Küçükgül ve arkadaşları tarafından sentezi yapılan N-(benzilkarbanotiyolil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(triflorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid bileşiğinin hepatit C virüsüne (HCV) karşı etkin olduğu bildirilmiştir (IC₅₀ = 36.2 mM) (40).



Şekil 2.11. Antiviral aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

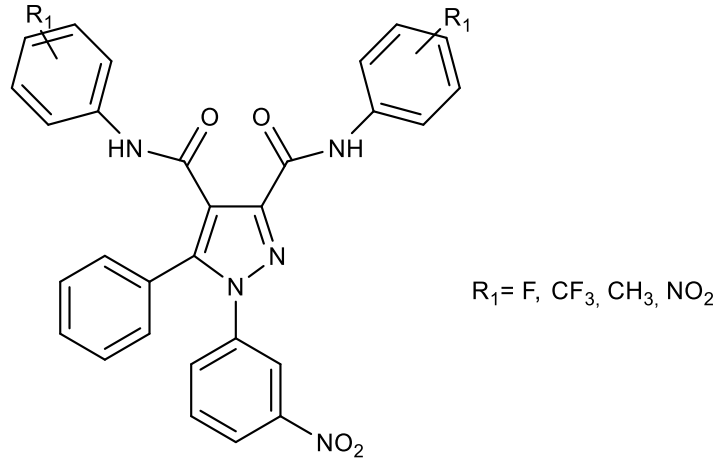
El-Sabbagh ve arkadaşları, N-asetil ve N-tiyokarbamoil-4,5-dihidropirazol türevi yeni bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden N-asetil türevleri HEL hücre kültürü içerisinde vaccinia virüsüne (Lederle strain) karşı etkili bulunmuştur (EC₅₀ = 4 µg/ml) (41).



Şekil 2.12. Antiviral aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

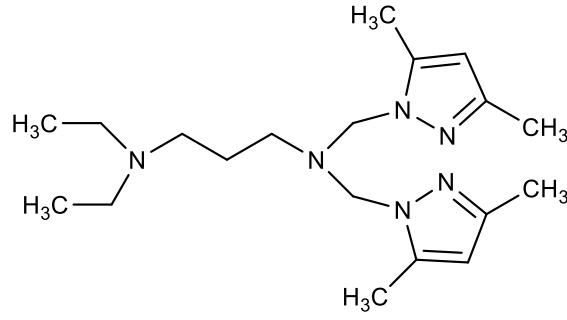
2.1.2.4. Antifungal Aktivite

Mert ve arkadaşları, pirazol-3,4-dikarboksilik asit türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerden çoğu *Candida albicans* suşları üzerinde, bazıları da *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* suşlarında inhibitör etki göstermiştir. Bileşiklerin yapı aktivite incelemelerinde, pirazol üzerindeki sübstitüentlerin flor ve oksijen gibi elektronegatif atomların olmasının *C. albicans* üzerindeki antifungal aktiviteyi arttırdığı tespit edilmiştir (42).



Şekil 2.13. Antifungal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

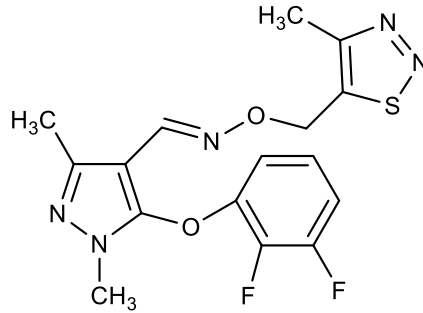
Literatürde 3,5-dimetilpirazol türevi olan 3-(N,N-{1'-Bis[(3,5-dimetil-pirazol-1-il)metil]}dietilamino-3'-propanaminin *Saccharomyces cerevisiae* üzerinde 1 µM konsantrasyonda antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (43).



Şekil 2.14. Antifungal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

2.1.2.5. İnsektisidal Aktivite

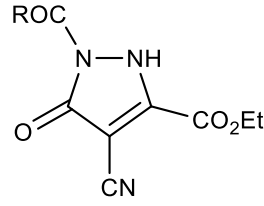
Hong Dai ve arkadaşları, 1,2,3-tiyadiazol içeren pirazol oksim türevlerini sentezlemişlerdir. (*E*)-5-(2,3-difluorfenoksi)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karbaldehid-O-((4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-il)metil) oksimin *Aphis craccivora*'ya karşı insektisidal aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir ($IC_{50}= 6.56 \mu M$). Ayrıca bu bileşiklerin HCT-116 ve insan mide kanseri hücre hattı (SGC-7901) hücrelerine karşı *in vitro* antitümör aktiviteleri de değerlendirilmiştir ($IC_{50}= 50 \mu M$) (44).



Şekil 2.15. İnsektisidal aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

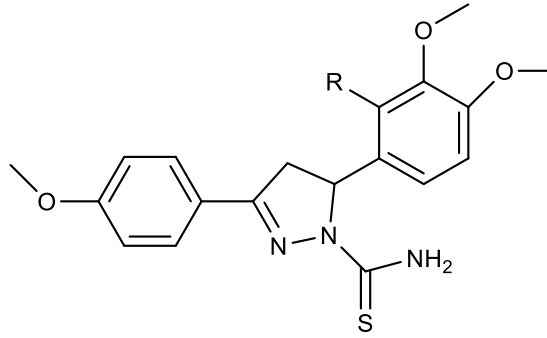
2.1.2.6. Antikonvülsan ve Antidepresan Aktivite

Abdel-Aziz ve arkadaşları, sentezledikleri pirazolon türevi bileşik üzerinde yapılan tarama testlerinde antikonvülsan etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (45).



Şekil 2.16. Pirazolon türevi bileşiklerin ana yapısı

Palaska ve arkadaşları, 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerini sentezlemişler ve antidepresan etkilerini değerlendirmişler. Fenil halkası üzerinde 3,4-dimetoksi veya 2-kloro-3,4-dimetoksi olan bileşiklerin klorjilin kadar monoamin oksidaz (MAO) inhibitör etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (46).



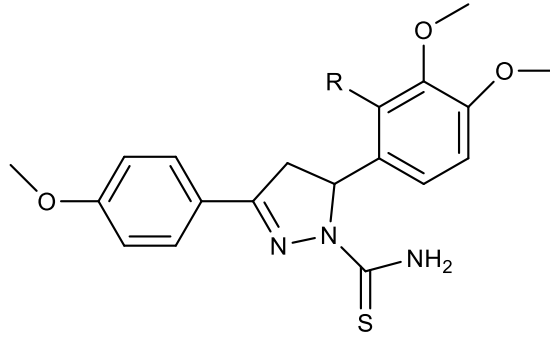
Şekil 2.17. Antidepresan aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

2.1.2.7. Antienflamatuar Aktivite

Shrivastava ve arkadaşları, 1,5-diaril sübstitüe pirazol türevi bileşikleri sentezlemişler ve karragenan kaynaklı pençe ödemi yöntemi ile antienflamatuar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 5-[3-(1,3-diokso-1,3-dihidroizindol-2-il)-propoksi]-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksilik asit metil esterinin antienflamatuar aktivitesinin diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (47).

Li ve arkadaşlarının hazırladığı 2-((3-(3-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazin karboksimitamid bileşiğinin referans olarak kullanılan ibuprofen ve indometazinden daha etkili antienflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (37).

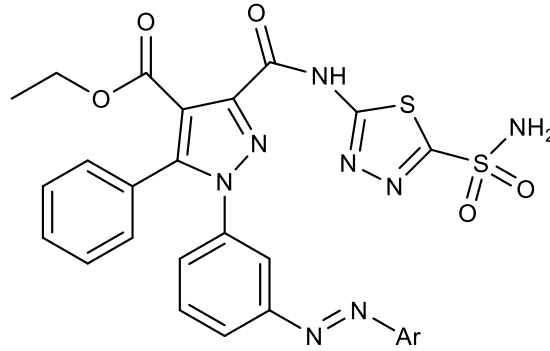
2010 yılında El-Din ve arkadaşları, antienflamatuar etkili bazı pirazol türevi bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerden 4-(3-(4-metilfenil)-4-siyano-1*H*-pirazol-1-il) benzensülfonamid'in yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (48).



Şekil 2.18. Antienflamatuar etkili pirazol türevi bileşik

2.1.2.8. Antiglokum Aktivite

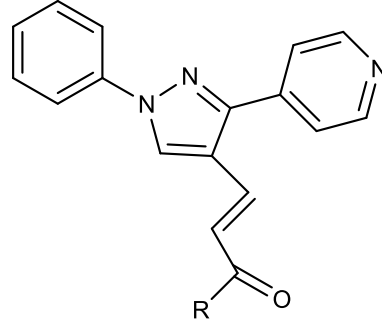
Kasımoğulları ve arkadaşları, tarafından sentezlenen pirazol karboksilik asitin 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid türevleri karbonik anhidraz inhibisyonu (CAI) aktivitesinden dolayı antiglokum aktivite göstermiştir (49).



Şekil 2.19. Antiglokum aktiviteye sahip pirazol halkasına sahip sülfonamid türevi bileşiklerin ana yapısı

2.1.2.9. Antiagregan Aktivite

Baydaş ve arkadaşları, (*E*)-3-[3-(piridin-4-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il] akrilamid türevleri yeni bileşikler sentezlemişler ve antiplatelet aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşikler araşidonik asit indüklü agregasyonda ve kollajen indüklenmiş platelet agresyonunda etkili bulunmuştur (50).



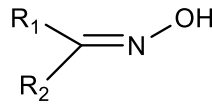
Şekil 2.20. Antiagregan aktiviteye sahip pirazol türevi bileşik

2.2. Oksimler ve Oksim Eterler

2.2.1. Genel Özellikleri

Oksimler, aldehit veya keton yapıdaki bileşiklerin hidroksilamin ile reaksiyonları sonucunda oluşan, $RCH=N-OH$ veya $R_2C=N-OH$ yapısına sahip bileşiklerdir. Oksim kelimesi oksi ve iminin birleşmesinden oluşmaktadır. Bu bileşikler isimlendirilirken aldehit veya keton isminin sonuna oksim kelimesi eklenir. Aldehitlerle reaksiyon sonucu oluşan oksimlere aldoksim, ketonlarla reaksiyonlar sonucu oluşan oksimlere de ketoksim adı verilir. Oksimlerin hidroksil gruplarında hidrojen yerine alkil ve aril sübstitüentlerin gelmesiyle oluşan yapılar oksim eter olarak bilinmektedir (51, 52).

Oksimler yapısal olarak hem asidik hem de bazik özellik gösteren amfoterik karakterde bileşiklerdir. Bunun nedeni; yapısında hem zayıf bazik özellik gösteren N atomunun hem de asidik özellik gösteren hidroksil grubundaki hidrojen protonunun bulunmasıdır (53).



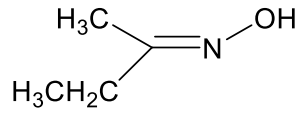
Şekil 2.21. Oksimlerin genel yapısı

Oksimler kuvvetli baz ve mineral asit çözeltilerinde çözünebilir, suda ise oldukça zor çözünen bileşiklerdir. Genellikle renksiz, erime dereceleri yüksek olmayan, kararlı maddelerdir (53, 54).

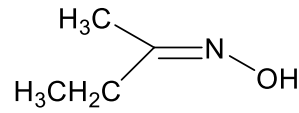
Yapılarındaki farmakofor gruplarından dolayı çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip oksim ve oksim eter fonksiyonel grubu taşıyan bileşikler bulunmaktadır (52, 55). Ayrıca analjezik, antioksidan, antikanser, antiviral, antibakteriyel, antipiretik ve antienflamatuar aktivite gösteren oksim türevi bileşikler literatürde yer almaktadır.

2.2.2. Stereokimyası

Oksim ve oksim eter yapısındaki bileşikler içerdikleri karbon azot (C=N) çifte bağından dolayı geometrik izomerizm gösterirler. Çifte bağın bir tarafındaki -OH ya da -OR grubu ile diğer tarafında yer alan öncelikli grubun konumuna göre *E* (Alm. entgegen=karşıt) ve *Z* (Alm. zusammen=beraber) olarak isimlendirmeleri yapılır. Öncelikli olan grubun belirlenmesi için Cahn-Ingold-Prelog kuralları uygulanır. Bu kurala göre karbon atomuna bağlı öncelikli grup ile -OH veya -OR aynı tarafta ise *Z* farklı tarafta ise *E* izomerdir. Geometrik izomerin ifade edilmesinin bir diğer şekli de *sin*- ve *anti*- ön eklerinin kullanılmasıdır. Günümüzde kimyasal okunuşlarda daha çok *E-Z* gösterimi kullanılmaktadır (51, 56).



(*E*)-butan-2-on oksim



(*Z*)-butan-2-on oksim

Şekil 2.22. *E-Z* oksim izomer örnekleri

Asitlik, sıcaklık, çözücü gibi faktörler oksim ve türevlerinde *E-Z* izomerlerinin birbirine dönüşümlerine neden olabilir. Ayrıca çözeltilerinden hidroklorik asit gazı geçirilmesi ile *E* izomerin *Z* izomere ya da *Z* izomerin *E* izomere dönüşümü gerçekleşebilir (57-60).

E-Z izomerleri farklı fiziksel, kimyasal ve sterik özelliklere sahip olabilirler. Ayrıca bu bileşiklerin hidrojen bağı yapma özellikleri erime dereceleri, kaynama noktaları ve çözünürlükleri farklılık gösterebilir. *E-Z* izomerleri kristalizasyon, distilasyon, çöktürme, preparatif ince tabaka kromatografisi ve kolon kromatografisi ile birbirinden ayrılabilir (60-63).

Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi *E* ve *Z* izomerlerin konfigürasyonunu belirlemek amacıyla kullanılan en önemli yöntemdir. NMR spektrumlarında izomerlerin en belirgin farkı, N=C-O yapısında oksijen atomuna bağlı grup ile azota bağlı α konumundaki protonun aynı tarafta olduğu izomerde kimyasal kayma değerlerinin daha düşük alanda gözlenmesidir. Yapı aydınlatmada en kesin sonuç veren yöntem ise bileşiğin üç boyutlu yapısını gösteren X-ışınları kristallografi yöntemidir (60, 64).

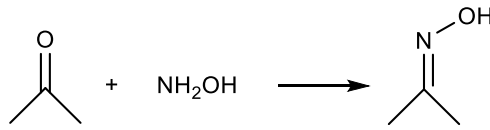
2.2.3. Oksimlerin Sentezleri

Oksimlerin sentezleri üç ana başlık altında incelenmektedir.

- a- Aldehit ve ketonlardan oksim sentezi
- b- Nitro bileşiklerinden oksim sentezi
- c- Diğer sentez yöntemleri

2.2.3.1. Aldehit ve Ketonlardan Oksim Sentezi

Karbonil bileşiklerinin bir baz varlığında hidroksilamin tuzları ile reaksiyonundan oksim elde edilir. Oksim elde edilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Reaksiyon genellikle etanol gibi polar çözücüler içerisinde, hidroksilaminin hidroklorür veya sülfat tuzları ile baz olarak da sodyum hidroksit, sodyum karbonat ya da piridin kullanılarak yürütülür. Reaksiyon geri dönüşümlü ve denge oksim oluşumu yönüne doğrudur ve SN_2 mekanizmasına göre yürür (65-67).

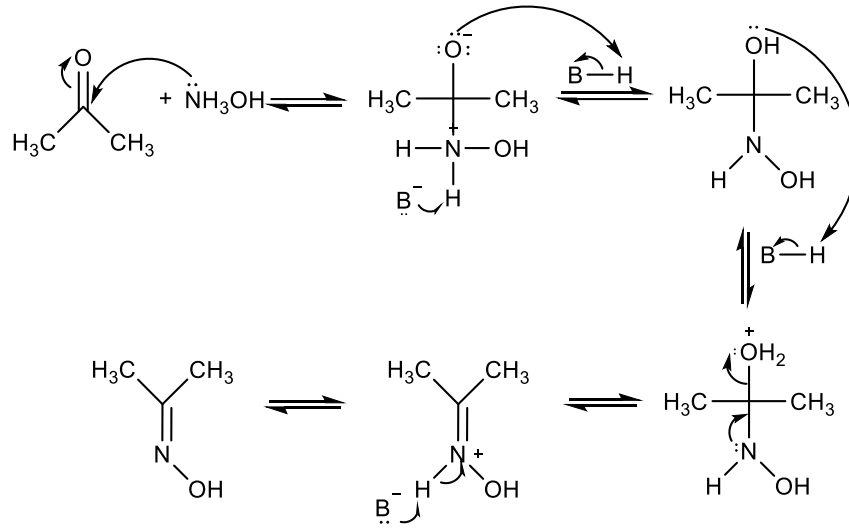


Şekil 2.23. Aldehit ve ketonlardan oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorür varlığındaki reaksiyonlar, PEG-600 veya nonilfenol ve dodesilfenol gibi katalizörler kullanılarak ya da mikrodalga sentez yöntemiyle çok kısa bir sürede ve yüksek verimle oluşabilmektedir (68-70).

Oksim reaksiyonlarında ortamın bazikliği önemlidir. Çözelti pH'sına göre reaksiyon hızı değişmektedir. Genellikle pH nötr bir noktaya geldiğinde reaksiyon hızı

en üst seviyeye ulaşır. Hidroksilamin hidroklorür ile baz olarak kullanılan madde çözeltide tampon etkisi oluşturur (71).

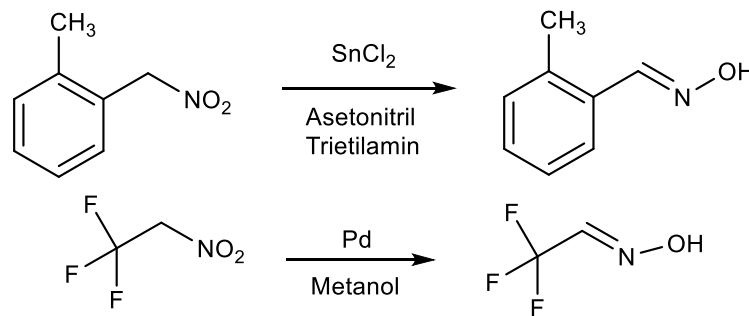


Şekil 2.24. Oksim oluşum mekanizması

2.2.3.2. Nitro Bileşiklerinden Oksim Sentezi

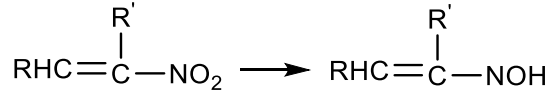
Yapılarındaki nitro grubu bulunan bileşiklerin redüksiyonu sonucu oksim bileşikleri sentezlenebilir. Bu amaçla çeşitli re ajanlar kullanılmaktadır.

α Hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden; çinko (Zn), paladyum (Pd) ya da kalay klorür (SnCl_2) katalizliğinde oksim bileşikleri elde edilebilir (67, 72, 73).



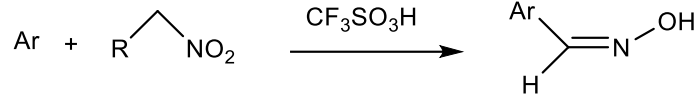
Şekil 2.25. α Hidrojeni bulunan nitro bileşiklerinden oksim sentezi

Nitro alkenlerin sodyum borhidrür (NaBH_4), sodyum stannit (Na_2SnO_2) gibi redüksiyon ajanlarıyla indirgenmesi ile oksimler elde edilmektedir (74).



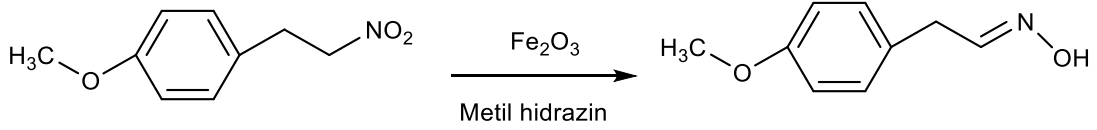
Şekil 2.26. Nitro alkenlerden oksim sentezlenmesi

Primer nitroalkanlar ile aromatik bileşiklerin, triflorometansülfonik asit varlığındaki reaksiyonu sonucu ariloksimler elde edilmektedir (70).



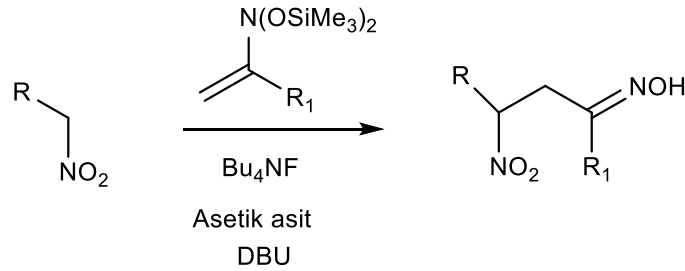
Şekil 2.27. Primer nitroalkanlar ile aromatik bileşiklerden oksim sentezi

Papadas ve arkadaşları, metilhidrazin ile demir-III-oksit eşliğinde etanol içerisinde yüksek verimde oksim türevi bileşikleri sentezlemişlerdir (75).



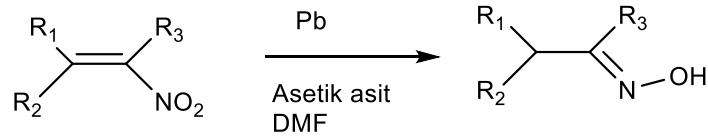
Şekil 2.28. Fe₂O₃ eşliğinde oksim sentezi

β-nitro oksimler terminal N,N-bis(siloksi)enaminler ve nitro alkanların C,C-cross-coupling reaksiyonu ile yüksek verimle sentezlenebilirler (70, 76).



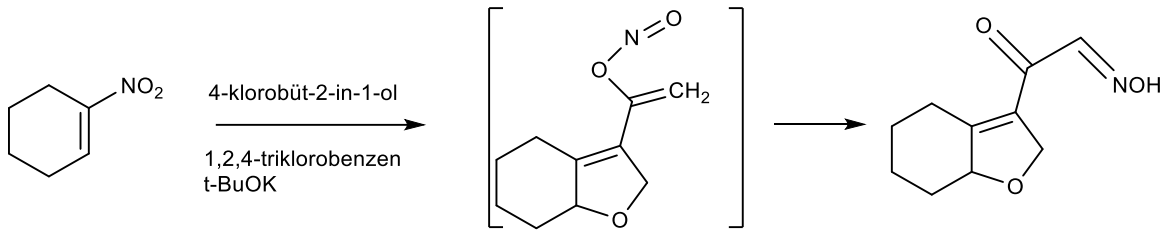
Şekil 2.29. C,C-cross-coupling reaksiyonu ile oksim sentezi

α-Nitro alkenler, kurşun varlığında asetik asit-dimetilformamid (DMF) içerisinde oksimlere indirgenebilir (67, 74, 77, 78).



Şekil 2.30. α -Nitro aklenlerden kurşun varlığında oksim sentezi

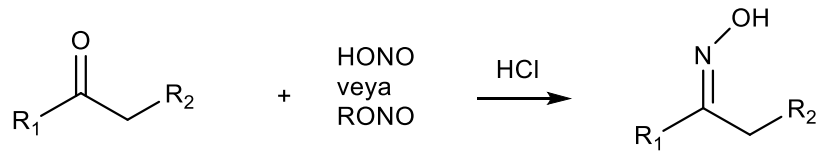
Literatürde bir nitroalkenin klorbutinol ve t-BuOK ile dihidrofuran süstitüe ketoksime dönüşümü bildirilmiştir (79).



Şekil 2.31. Nitro aklenlerden süstitüe ketoksim sentezi

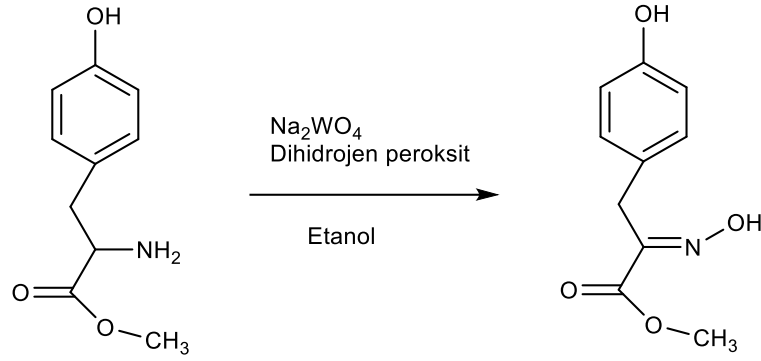
2.2.3.3. Diğer Sentez Yöntemleri

Yapısında keton grubu olan bileşiklerin sodyum etoksit veya hidroklorik asit katalizörlüğünde nitroz asit reaksiyonu sonucu ile oksim bileşikleri elde edilir. Metilen grubunun aktifliği reaksiyonun verimini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. β -Diketonların reaksiyon verimleri yüksektir. Düşük verimli reaksiyonlarda ise amil nitrit, metil nitrit ve etil nitrit gibi maddeler kullanılarak verim arttırılabilir (80, 81).



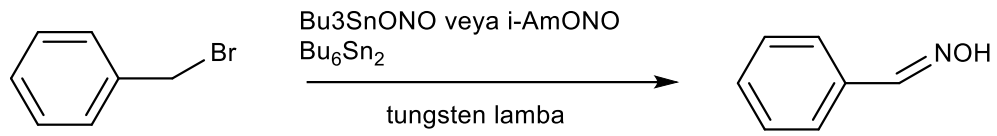
Şekil 2.32. Keton yapısındaki bileşiklerden oksim sentezi

Primer aminlerden sodyum tungstad (Na_2WO_4) ve dihidrojen peroksit varlığında etanol içerisindeki reaksiyonları ile oksimler sentezlenebilir (82).



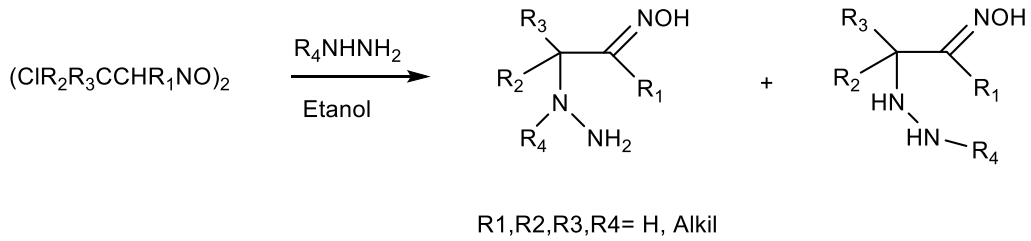
Şekil 2.33. Primer aminlerden oksim sentezi

Tungsten lambası altında benzil bromür ile izoamilnitrit ve heksabütildinin reaksiyonu sonucu benzaldoksim oluşur. Ürün radikal bir mekanizma sonucunda ve daha yüksek verimle elde edilmektedir (70).



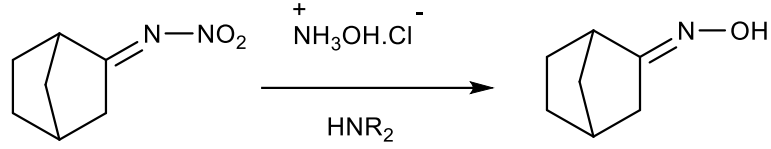
Şekil 2.34. Benzil bromürden benzaldoksim sentezi

α -Hidrazino oksimlerin hazırlanması, dimerik nitrozoklorürler ile monoalkil hidrazinlerin etanol içerisindeki reaksiyonu ile daha kolay gerçekleştiği ve reaksiyon sonucunda % 65-80 oranında *E* izomerin elde edildiği bildirilmiştir (83).



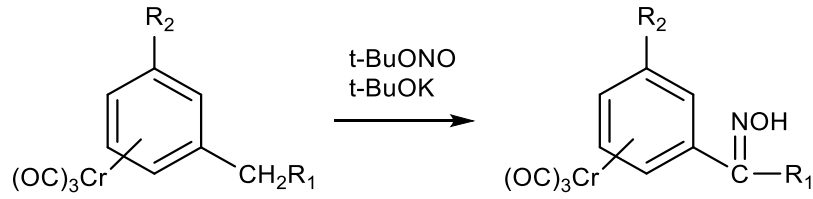
Şekil 2.35. α -Hidrazino oksim sentezi

(*E*)-*N*-(bisiklo[2.2.1]heptan-2-iliden)nitramidin etanol içindeki çözeltisinin sekonder amin varlığında hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu oksimler elde edilmiştir (84).



Şekil 2.36. Nitramidden oksim sentezi

Kromtrikarbonilbenzen komplekslerinin t-BuOK varlığında t-BuONO ile benzilik pozisyondan nitorlanması ile yüksek verimde *E* ve *Z* izomer karışımları elde edilebilir (70).



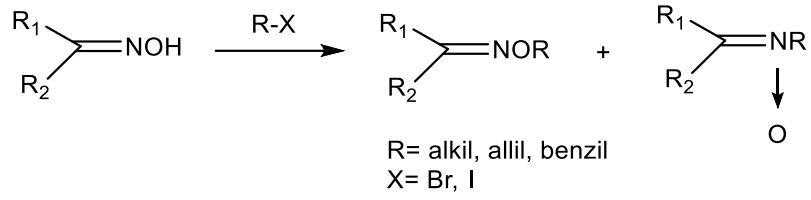
Şekil 2.37. Benzilik pozisyondan nitorlanması ile oksim sentezi

2.2.4. Oksim Eterlerin Sentezleri

2.2.4.1. Oksimlerin O-Alkilasyonu ile Oksim Eter Sentezi

Oksim eter elde etmenin en yaygın yöntemi, bir baz varlığında alkil halojenürlerle oksimin reaksiyonudur (70). O-Alkilasyonun gerçekleştiği bu yöntem, başlangıç maddesinde oksim dışında reaksiyon verecek başka bir hidroksil, amin, karboksilli asit gibi fonksiyonel gruplar olmadığında hızlı yürür ve ürün yüksek verim elde edilir. Alkil halojenürler dışında dialkilsülfatlar ve alkil tosilatlar da alkilleme reaktifleri olarak kullanılırlar. Bu reaksiyonlar genellikle etanol, metanol ve DMF gibi polar çözücüler içinde gerçekleştirilir. Oksimlerin etanol ve metanol gibi çözücüler içerisinde, metalik sodyum (Na^0), sodyum hidrür (NaH) ve potasyum hidroksit (KOH) gibi bir bazla metal tuzlarına dönüştürülmesiyle, oksimatların alkilleyici ajanlarla daha hızlı reaksiyon vermeleri sağlanmaktadır (60, 85-87).

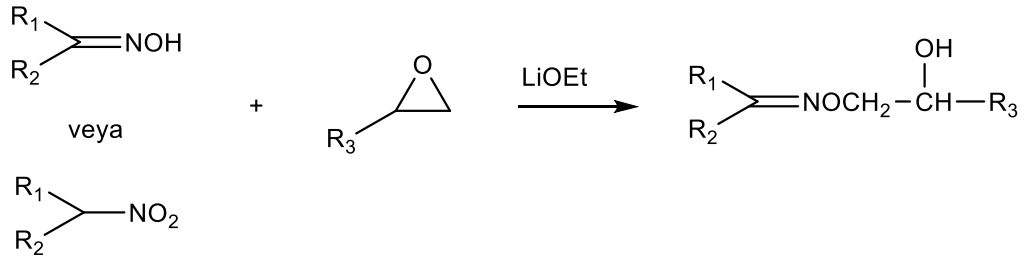
Oksimlerin alkilleyici ajanlarla reaksiyonları sonucu nitronlar ve oksim eterler oluşur. Nitron veya oksim eterlerin oluşmasında oksimlerin yapıları, reaktifler ve reaksiyon şartları etkilidir (85, 88).



Şekil 2.38. Oksimlerin alkilleyici ajanlarla reaksiyonu ile oksim eter sentezi

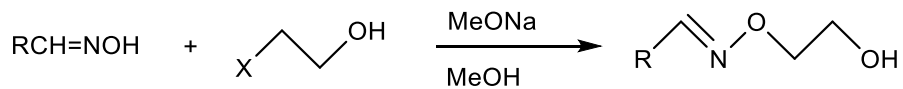
O-Alkilasyon reaksiyonu sonucu sentezlenen oksim eterlerin konfigürasyonu genellikle başlangıç maddeleri olan oksimler ile aynı olmaktadır (89).

Oksimlerin O-(2-hidroksialkil)eter türevleri, oksim veya nitroalkanların lityum etoksit (LiOEt) varlığında epoksitle reaksiyonları sonucu elde edilebilirler (59, 90, 91).



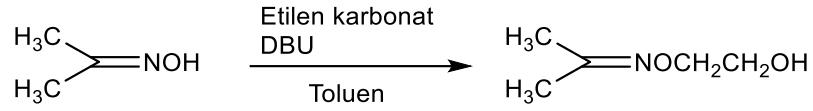
Şekil 2.39. O-Alkilasyon reaksiyonu ile oksim eter sentezi

Oksimler, sodyum metanoat (NaOMe) varlığında haloetanol ile reaksiyonu sonucu hidroksil grubu içeren oksim eterler elde edilir (92).



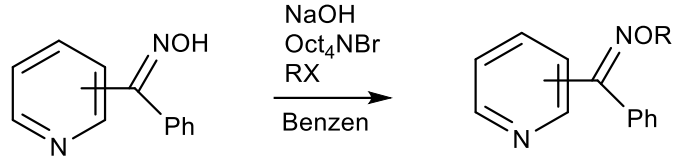
Şekil 2.40. Sodyum metanoat varlığında oksim eter sentezi

Asetonoksimin, toluen çözeltilisinde 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) varlığında etilenkarbonat ile reaksiyonu sonucu aseton O-(2-hidrosetil)oksim elde edilmiştir (70, 93).



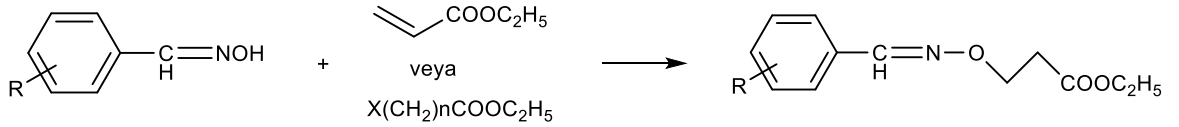
Şekil 2.41. DBU varlığında oksim sentezi

Piridilfenilketoksim O-eterler, uygun oksimin sodyum hidroksit, tetraoktilamonyum bromür (Oct_4NBr) ve benzen varlığında bir alkil halojenürle reaksiyonu sonucu sentezlenmişlerdir (94).



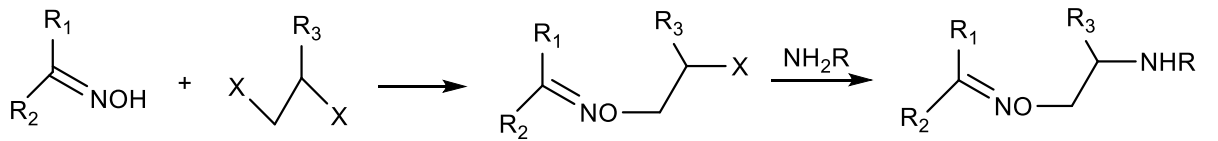
Şekil 2.42. Alkil halojenürlerle oksim eter sentezi

Michael tipi katım reaksiyonu ile de oksim eterler sentezlenebilir. Oksimlerin bir baz varlığında etil akrilat veya ester grubu taşıyan alkil halojenürlerle Michael katım reaksiyonu sonucunda oksim eter bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (95, 96).



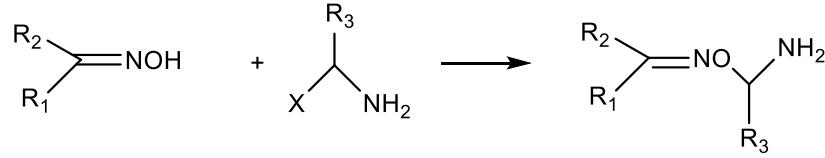
Şekil 2.43. Michael tipi katım reaksiyonu ile oksim eterler sentezi

Oksim eterlerin dihaloalkanlarla alkilasyonu ile halosübstitüe oksim eterler sentezlenir. Elde edilen oksim eterler amin türevleri ile reaksiyona girerek bir ucunda amin grubu taşıyan oksim eterler sentezlenir (97).



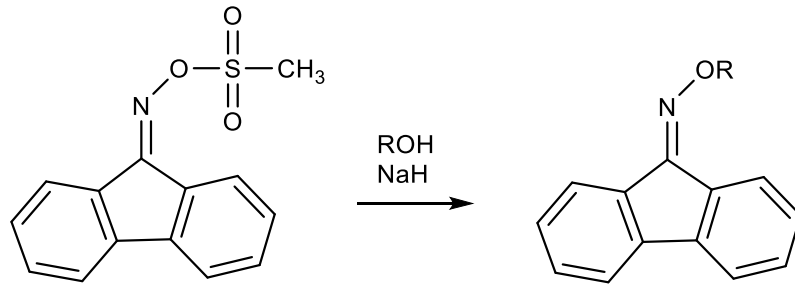
Şekil 2.44. Dihaloalkanlarla alkilasyon ile oksim eter sentezi

Oksimlerin amin fonksiyonel grubu taşıyan alkil halojenürlerle O-alkilasyonu sonucunda da amin grubu taşıyan oksim eterler sentezlenir (97, 98).



Şekil 2.45. Alkil halojenürlerin O-alkilasyonu ile oksim eter sentezi

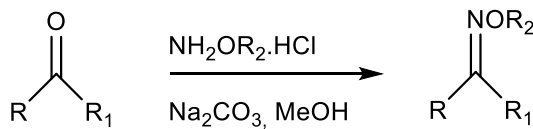
Oksim eterler, çeşitli alkollerle oksim tosilat veya oksim mesilatın sodyum hidrür varlığındaki reaksiyonları ile sentezlenirler (99).



Şekil 2.46. Oksim tosilat veya oksim mesilattan oksim eter sentezi

2.2.4.2. Aldehit ve Ketonların O-Alkil Hidroksilaminlerle Reaksiyonu ile Oksim Eter Sentezi

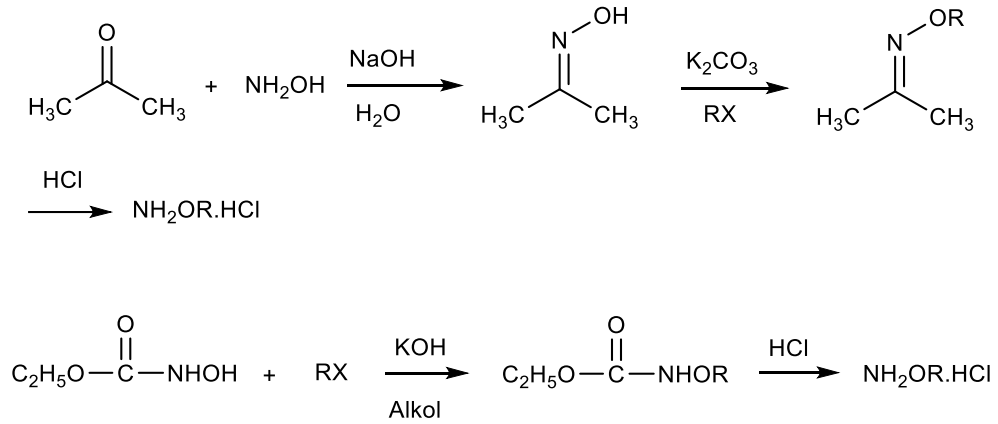
Oksim eter sentezinde yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntem ise O-alkil hidroksilaminlerle aldehit ve ketonların zayıf alkali ortamdaki kondenzasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar metanol içerisinde yürümekte ve sodyum asetat (CH₃COONa) veya piridin gibi zayıf bazlar tercih edilmektedir (70, 100).



Şekil 2.47. O-Alkil hidroksilaminlerle aldehit ve ketonlardan oksim eter sentezi

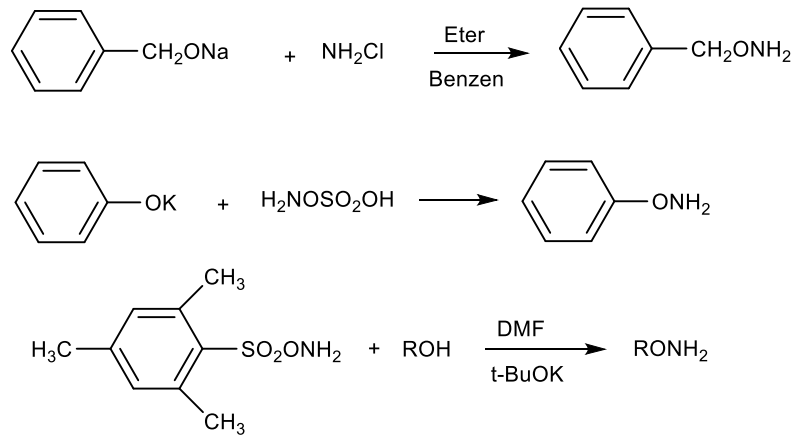
Oksim eter sentezlerinde kullanılan ve bu bileşiklerin yapısında önemli rol oynayan O-alkil hidroksilaminler çeşitli yöntemlerle sentezlenmektedir. Genellikle hidroksilaminin amin grubunun korunmasından sonra ya da alkol veya fenollerin O-aminasyonu ile sentezlenmektedir.

Hidroksil amin grubu korunarak yapılan sentezlerde amin grubu, öncelikle koruyucu bir grup takılarak korunur daha sonra serbest hidroksil grubu alkil halojenürlerle reaksiyona girer. Reaksiyon tamamlandıktan sonra koruyucu grup hidroliz edilir ve amin grubu serbest kalarak O-alkil hidroksil amin sentezlenmiş olur (101).



Şekil 2.48. Hidroksilaminin amin grubunun korunmasından sonra O-alkil hidroksil amin eldesi

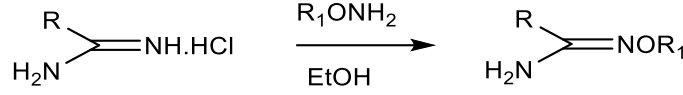
Alkol veya fenollerin O-aminasyonu ile yapılan sentezler; alkoller, fenoller veya bunların tuzlarının kloramin, hidroksilamin O-sülfonik asit ve O-mezitilen sülfoniloksiaminin reaksiyonu sonucu gerçekleşir.



Şekil 2.49. Alkol veya fenollerin O-aminasyonu ile O-alkil hidroksilamin sentezi

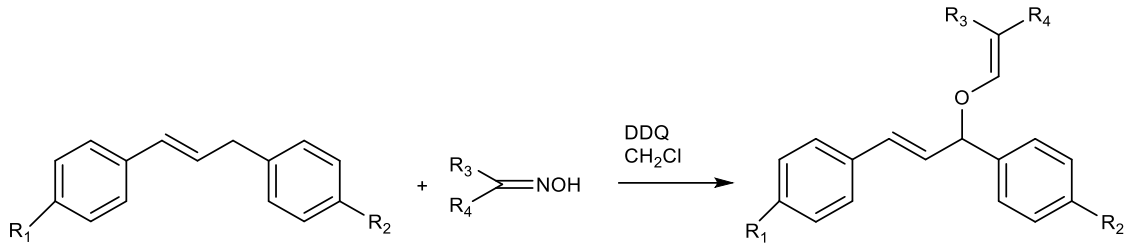
2.2.4.3. Diğer Sentez Yöntemleri

İmit yapısındaki bileşiklerin etanol içerisinde O-alkilhidroksilaminlerle reaksiyonları sonucu O-alkilamidoksimler sentezlenmiştir (102).



Şekil 2.50. İmitlerden oksim eter sentezi

Oksim eterler, oksimlerin 2,3-dikloro-5,6-disiyanokinon (DDQ) varlığında allilik yapılarla oksidatif reaksiyonu ile elde edilirler.



Şekil 2.51. Allilik yapılardan oksim eter sentezi

2.2.5. Oksim ve Oksim Eterlerin Spektroskopik Özellikleri

2.2.5.1. IR (İnfrared) Spektroskopisi

Oksim bileşiklerinin IR spektroskopisinde C=N, N-O ve N-OH bantları karakteristiktir. OH gerilim titreşimine ait kuvvetli ve yayvan bantlar 3300-3130 cm^{-1} de, C=N titreşim bandı 1660-1600 cm^{-1} de, N-O titreşim bandı 1000-885 cm^{-1} de gözlenir. Karbon azot çifte bağına ait gerilme titreşimlerine ait bantların şiddeti karbon karbon çifte bağına ait bantların şiddetinden daha fazladır. Oksimlerin seyreltik çözelti içerisindeki IR spektroskopilerinde OH gerilme titreşimleri 3600-3500 cm^{-1} 'de gözlenir. Bu değişim nedeni OH grubunun serbest hale gelmesidir (103, 104).

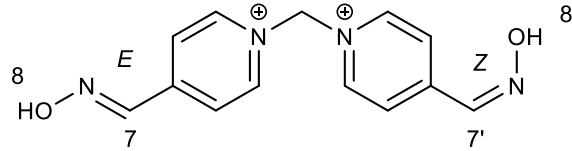
Oksim eterlerde ise oksim grubuna ait OH 3600-3500 cm^{-1} 'de gerilme titreşim bantları görülmemektedir. En karakteristik bantları ise 1100-1000 cm^{-1} 'de görülen C-O'ya ait şiddetli gerilim titreşim bantlarıdır. N-O gerilim piki 1005-920 cm^{-1} 'de görülür (105).

2.2.5.2. NMR Spektral Özellikleri

$^1\text{H-NMR}$, oksim ve türevlerinin geometrik yapılarının aydınlatılmasında oldukça faydalıdır. Oksim $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde azota bağlı hidroksil protonuna ait karakteristik pik 7 ile 10 ppm arasında değişmektedir. Ancak bazı literatürlerde 11-13 ppm'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Hidroksil pikine ait protonun bu kadar geniş bir aralıkta çıkmasının nedeni, heteroatom bağlı bir proton olduğundan dolayı bileşiğin genel yapısı, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak değişmesindedir. Oksim ve oksim eterleri ayırmadaki en önemli fark ise bu pikin kaybolmasıdır (104, 106). Ancak bazı spektrumlarda oksim yapılarına ait OH protonları görünmemektedir. (107).

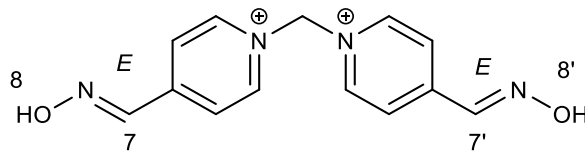
Oksimlerin *E* ve *Z* izomerlerinde hidroksil grubuna ait protonlar aynı kimyasal kayma değerlerine sahip olabilecekleri gibi farklı kimyasal kayma değerlerine de sahip olabilirler.

E/Z (a) ve *E/E* (b) olmak üzere iki izomeri elde edilen (*Z*)-1-((4-((*E*)-(hidroksiimino)metil)-1,4-piridin-1-il)metil)-1,4-piridin-4-karbaldehit oksim bileşiğinin *E/Z* izomer karışımında OH protonuna ait pik (8') *Z* izomerinde 13.47 ppm'de çıkmasına karşılık *E* izomerinde (8) 13.17 ppm'de çıkmaktadır.



Şekil 2.52. (*Z*)-1-((4-((*E*)-(hidroksiimino)metil)-1,4-piridin-1-il)metil)-1,4-piridin-4-karbaldehit oksim (a)

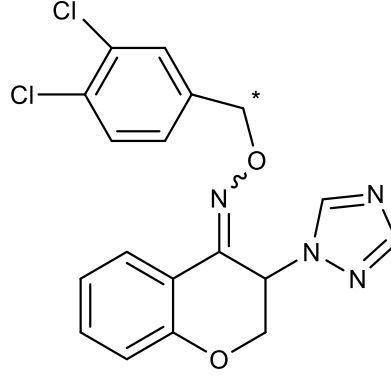
E/E izomer karışımında ise C=N 'e bağlı H protonu ise 7 numaralı konumda 8.21 ppm de, 7' konumda 7.66 ppm de pik vermiştir.



Şekil 2.53. (*E*)-1-((4-((*E*)-(hidroksiimino)metil)-1,4-piridin-1-il)metil)-1,4-piridin-4-karbaldehit oksim (b)

a ve b bileşikleri kıyaslandığında ise OH protonların ve HC=N protonlarının kayma değerlerinin aynı olduğu görülmektedir (108).

3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)kroman-4-on *O*-(3,4-diklorobenzil)oksimde “*” ile işaretli CH₂ protonları ¹H-NMR spektrumunda *Z* izomer 5.20 ppm’de, *E* izomer ise 5.27 ppm’de pik vermiştir (109).



Şekil 2.54. R-C=N-OCH₂R yapısında ¹H-NMR spektrum değerleri

Literatür açıklamalarına göre *E* ve *Z* izomerlerinden herhangi birinin kimyasal kayma değerinin daha fazla olduğu kesin olarak söylenemez. Bu değer moleküldeki diğer fonksiyonel gruplara ve molekülün konfigürasyonuna göre farklılık gösterebilir.

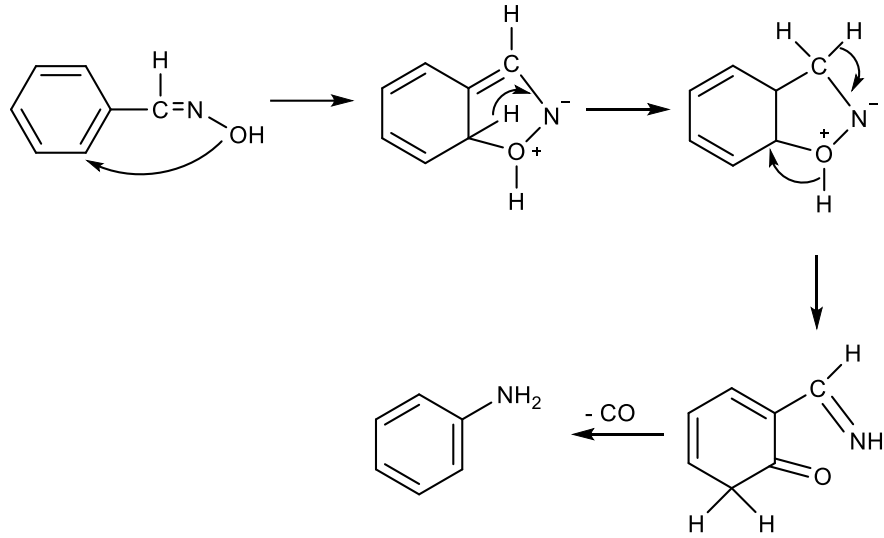
¹³C-NMR spektrumun da C=N yapısındaki karbon piki karakteristik piktir. C=N-OH grubu karbonuna ait ¹³C-NMR pikleri oksimler için 145-165 ppm arasında gözlenmektedir (110).

2.2.5.3. Kütle Spektral Özellikleri

Kütle spektroskopisi yöntemi ile bileşikler kütle ağırlıkları ile teşhis edilebilirler. Kütle spektroskopisinde en önemli piklerden biri moleküler iyon pikidir. Moleküler iyon piki oksim bileşiklerinde, bileşiğin yapısına ve taşıdığı diğer gruplara göre genellikle düşük şiddette görülmekte, bazı durumlarda ise hiç görülmemektedir (111).

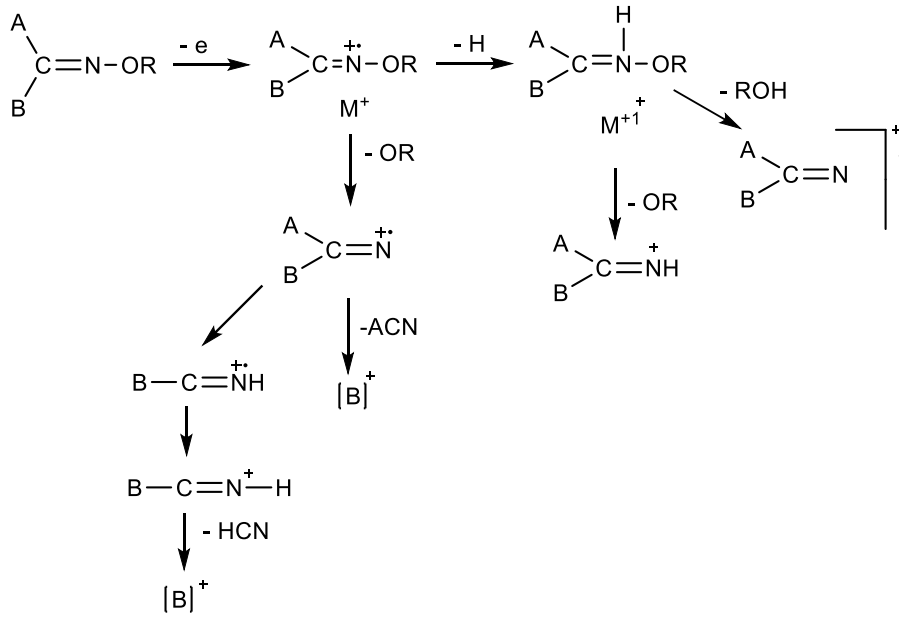
Oksim eter türevlerinde ise moleküler iyon piki, tuedikleri oksimlerin moleküler iyon piklerine göre daha şiddetli gözlenirler (112).

Vijfhunizen ve arkadaşları, asetofenon oksim ve benzaldoksim türevlerinde yaptıkları çalışmalarda oksim yapısına ait karbon ve oksijenin kaybı sonucu anilin türevi ürünün oluştuğunu gösteren mekanizmayı açıklamışlardır (113).



Şekil 2.55. Benzaldoksimden anilin oluşum mekanizması

Oksim eter bileşiklerinde gerçekleşen parçalanma kuralları aşağıda şematize edilmiştir (104, 114-116).



Şekil 2.56. Oksim eter bileşiklerinin parçalanma kuralları

2.3. Kanser

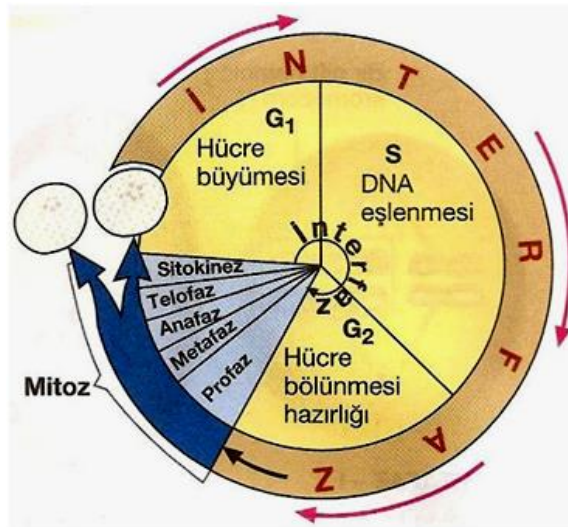
Kanser dünya çapında önemli ölçüde ölümlere neden olan bir sağlık sorunlarından biridir (1). Dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Kontrolsüz hücre çoğalması, invazif

özelliik kazanması ve metastaz (yayıılma) yapması ile karakterize olan, devamında hücre kütleli veya tümör oluşturan ölümcül bir hastalıktır (2,3).

Hücrelerin ölmesi hücrelerin yaşamları kadar önemli bir olaydır. Hücre ölümlerinin çoğu hastalıkla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle hücre ölüm ile yaşam dengesinin korunması oldukça önemlidir. Kemoterapide kullanılan ve geliştirilmekte olan ilaçların çoğu hücre siklusu ve apoptoz kontrol noktalarını hedef almaktadır.

2.3.1. Hücre Siklusu

Hücrede biyokimyasal aktivitelerin ve morfolojik değişikliklerin görüldüğü, bir hücrenin bölünmesiyle başlayıp diğer bir hücrenin bölünmesine kadar geçen sürece hücre siklusu denir. Hücre siklusu temel olarak interfaz (G1, S, G2) ve mitoz (M) olmak üzere iki bölümden oluşur. Hücreler bir bölünme sinyali alıncaya kadar hücre siklusunun istirahat fazı olan G0 (Gap) fazında kalırlar. Bölünme sinyali geldiğinde ise hücre sırasıyla G1, S, G2 ve M fazlarından geçerek bölünürler (117).



Sekil 2.57. Hücre siklusu

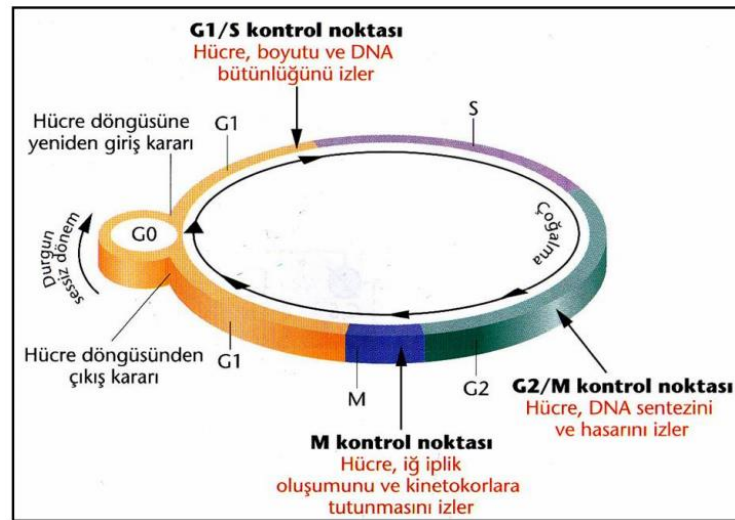
G1 Fazı: Hücreyi bölünmesi için gerekli proteinler (büyüme faktörleri, hormonlar, sitokinler) ve Ribo Nükleik Asit (RNA) sentezlenir. Adenozin Trifosfat (ATP) sentezi hızlanır, organel sayısı artar ve metabolizma hızlanır. Bu fazda DNA sentezi için gereken proteinler hazırlanır, şartlar uygunsa sentez (S) fazına geçilir. Şartlar yeterli değilse hücre G0 fazına girer.

S Fazı: RNA sentezi devam eder, protein sentezi en üst seviyededir DNA replikasyonu olarak bilinen DNA sentezi başlar, DNA iki katına çıkar. Sentrozom kendini eşlemeye başlar.

G2 Fazı: RNA ve protein sentezi devam eder, DNA sentezi durur. Sentrozom duplikasyonu tamamlanır. Hücre bölünmesi için gereken protein miktarına ulaşıncaya M (mitoz) fazına geçilir.

M Fazı: Sentrozom duplike olur yavru kromozomlar meydana gelir. Profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere evreleri vardır Nükleer bölünmeden sonra tamamlandıktan sonra sitoplazmik bölünme ile iki hücreye ayrılır. Bu olaya sitokenez adı verilir (118).

Hem normal hem de kanser hücreleri çoğalmak için bu siklusu kullanırlar. Sağlıklı hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve ölmesi biyokimyasal olarak kontrol altındadır. Kanserli hücrelerde ise bu düzen çeşitli nedenlerle bozulur ve kontrol edilemeyen hücre çoğalmaları meydana gelir ve tümör gelişimine neden olur. Hücre siklusundaki evreleri denetleyen kontrol noktaları vardır. Siklinler (cyc), siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörler (CKI) tarafından G1-S geçişinde, G2-M geçişinde ve metafaz-anafaz geçişinde bulunan kontrol noktalarında hücre siklusunun düzenlenmesi sağlanır. Bu kontrol noktalarında hücrenin siklusa devam edip edemeyeceği belirlenir. G1 kontrol noktasında gerekli proteinler sentezlenmiş, hücre yeterli olgunluğa ulaşmış ve DNA hasar görmemişse bölünmeye devam edilir. G2 kontrol noktasında DNA hasarı ve hücrenin büyüklüğünün kontrolü olurken, M kontrol noktasında ise kromozomların iç ipliklerine bağlanmasının kontrolü yapılır (117, 118).



Şekil 2.58. Hücre siklusu kontrol noktaları

Siklin proteinleri arasında, siklin A, B, C, D ve CDK proteinleri arasında ise, CDK 1, 2, 3, 4, 5, 6 bulunmaktadır. Siklusun belirli evrelerinde siklinler sentezlenirler. Siklin D, G1 evresinin başında, siklin E, G2 ve S evresinde, siklin A, S evresinin başlangıcından G2 sonuna kadar ve siklin B, G2 ve M evresinde etkilidir (119).

CDK'lar hücre siklusunun her evresinde sentezlenir. Hedef proteinleri fosforile eder ve siklusun devamını sağlarlar. CDK'lar siklinlerle bağlanarak aktive olurlar. Siklinlerle kompleks yapmadığı durumlarda hücre içinde hiçbir etki gösteremezler.

CDK'lar belirli siklinlerle kompleks yaparlar. Bu komplekslerin hangi proteinleri fosforile edileceğini yapısındaki siklinin tipi belirler. CDK4 veya CDK6 siklin D ile CDK2 ise siklin E kompleks yaparak ve G1 fazının ilerlemesini kontrol eder. CKI'lar ise siklin ve CDK'ların yaptığı kompleksleri denetleyerek tümör supresör fonksiyonu görürler (118, 120).

CKI'ların Cip/Kip ve INK4/ARF ailesi olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Cip/Kip ailesi CDK2'nin bazı komplekslerini baskımlarken bazılarını ise aktive ederler. Hücre siklusunun farklı evrelerinde hem aktivatör hem de inhibitör olarak görev yaparlar. INK4/ARF ailesi hücre siklusunu inhibe ederek tümör supresyonu yapan p16 ve p14 adlı iki proteini kodlar (120).

Hücre siklus düzenleyicileri olan siklin aktivitelerinin yanlış düzenlenmesi, CDK'ların aktivitelerinin yanlış düzenlenmesi, p53 ve Rb (retinoblastom) gibi tümör baskılayıcı genlerdeki düzensizlikler ve hücre proliferasyonunda artışa ve kanser gelişimine neden olmaktadır (120).

2.3.2. Apoptoz

Organizmanın canlılığını devam ettirebilmesi için hücrel bir denge gereklidir. Bu dengede bir taraftan yeni hücreler sentezlenirken, diğer taraftan da hücrelerin ölümü gerçekleşir. Yaşamsal işlevini bitiren hücreler programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ile yok edilmektedirler (121). Apoptoz ile bir saniyede yaklaşık bir milyon hücrenin vücuttan uzaklaştırıldığı bilinmektedir. Organizmada hücre ölümü apoptozdan farklı olarak nekroz (patolojik hücre ölümü) ile de olmaktadır. Nekrozda, hücre plazma membran lipidlerinin peroksidasyonu sonucu hücre içeriği ortama dökülür, enflamatuar yanıt oluşur ve komşu hücreler de etkilenir. Farklı olarak apoptozda hücre membranı intakt olduğundan enflamatuar yanıt oluşmaz (118).

Apoptoz kısaca şu aşamalardan geçerek gerçekleşir:

1. Hücre ölümü sinyallerinin alınması
2. Kaspazların aktivasyonu
3. Hücre ölümü
4. Parçalanma
5. Fagositoz

2.3.2.1. Apoptoz kontrolü

Apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramidler, Bcl-2 ailesi, p53 ve kaspazlar görev yapar. Bcl-2 gen ailesi apoptoz kontrolünde en önemli role sahip olan moleküllerdir. Bu grupta yaklaşık 25 gen tanımlanmıştır. Bu genlerden bir kısmı yani apoptozu ilerleten ölüm aktivatörleri (proapoptotik) olarak görev yaparken bir kısmı ise yani apoptozu engelleyen yaşam aktivatörleri (antiapoptotik) olarak görev yaparlar. Bax, Bad, Bak, Bid, BclXs, Bim, Noxa ve Puma proapoptotik proteinlerdir ve mitokondriden sitokrom-c ve apoptoz indükleyici faktör (AIF) salınımını artırarak apoptozu indüklerler. Bcl-2, Bcl-X1 ve Mcl-1 ise antiapoptotik proteinlerdir. Bu proteinler özellikle hücredeki kalsiyum oranını kontrol ederler. AIF ve sitokrom-c salınımını bloke ederek apoptozu önlerler. Apoptozu belirleyen faktörlerden birisi Bcl-2 ekspresyon düzeyidir (118, 122).

Büyüme faktörü eksikliği, DNA hasarı, radyasyon, ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma, hücre içi reaktif oksijen radikallerinde artış, ATP/ADP ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH)'ın azalması, hipoksi, hücre içi kalsiyum düzeyinin artışı ve kemoterapi ilaçları apoptozu etkileyen faktörlerdir (118).

Apoptozun azalması ve normal işleyişinin bozulmasına bağlı olarak kanser oluşabilmektedir. Bu nedenle apoptoz mekanizmalarının anlaşılması ve apoptozu kontrol eden proteinlerin bilinmesi uygun antikanser bileşiklerin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır.

2.3.3. Antikanser ilaçlar

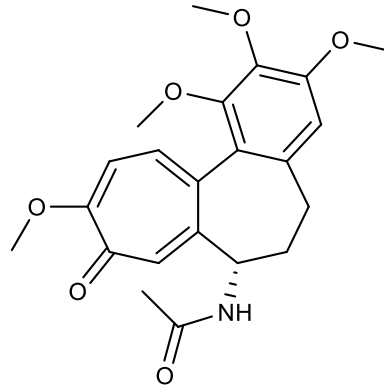
Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Mitoz inhibitörleri
- Alkilleyici bileşikler

- Antimetabolitler
- Sitostatik antibiyotikler
- Hormon ve hormon antagonistleri
- Radyoaktif izotoplar

2.3.3.1. Mitoz inhibitörleri

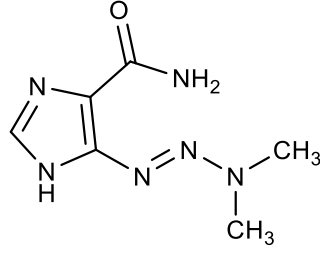
Mitoz inhibitörlerinin etkileri temel olarak mikrotübüllerin yapısal ve fonksiyonel canlılığı ile ilişkilidir. Hücre çekirdeğinin bölünme fazına etki ederek hücrede poliploid çekirdek oluşmasına neden olurlar. Mikrotübüllerin yapısındaki esansiyel hiperdinamik değişiklikler, mitotik arrest ve apoptozis ile sonuçlanır. Kolşisin, vinka alkaloidleri, taksanlar, podofilotoksin ve türevleri bu grup içerisinde yer alırlar (123, 124).



Şekil 2.59. Kolşisin

2.3.3.2. Alkilleyici bileşikler

Alkilleyici bileşikler esas olarak DNA moleküllerinin bölünmesinde etkilidirler. Bu bileşikler son derece aktif elektrofilik bileşiklerdir. Çeşitli DNA bazları, nükleofilik gruplarla karşılaştıklarında nükleofilik gruplar bu bileşiklere atak yaparlar. Bu durum DNA bazlarının geri dönüşümsüz alkilasyonu ile sonuçlanır. Böylece nükleik asidin reduplikasyonu önlenir ve hücre bölünmesi inhibe edilir (124, 125).



Şekil 2.60. Dakarbazin

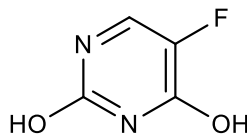
Bifonksiyonel olarak tanımlanan nitrojen mustardlar ve nitrozo üreler gibi bazı alkilleyici ajanlar iki farklı DNA bazını aynı anda bağlayabilirler. Alkilleyici bileşikler hücre döngüsüne spesifik değildir. Ancak döngüdeki geç G1 ya da S fazlarında etki gösteriler (124, 125).

2.3.3.3. Antimetabolitler

Antimetabolitler nükleik asitlere ya da nükleik asitlerin koenzimlerine yapısal benzerlik gösterirler. Bu benzerlikleri sayesinde DNA'nın polimerleşme reaksiyonlarını durdurarak etki gösterirler. Polimerleşme reaksiyonlarını nükleotidlerin formasyonlarını bozarak veya bunların biyosentezi için gerekli olan polimeraz enzimlerinin aktivitelerini durdurarak engellerler. Ancak bu bileşikler sağlıklı ve kanserli hücrelerdeki DNA'ları ayırt edememektedir. Bu nedenle antimetabolitlerin sitotoksik özellikleri seçici değildir ve klinikte kullanımları sınırlıdır (124).

Antimetabolit ajanlar inhibe ettikleri nükleotid gruplarına göre sınıflandırılırlar. Pürin analogları, pürin bazlı nükleotidler olan Adenilat Monofosfat (AMP) ve Guanilat Monofosfat (GMP) sentezini inhibe ederken pirimidin analogları da deoksitimidin monofosfat sentezini durdurur (123).

DNA ve RNA yapımında önemli rol oynayan deoksiguanosin-5'-fosfat, adenosin-5'-fosfat ve deoksiadenosin-5'-fosfat nükleotidleri, çeşitli enzimlerin etkisi ile pürin nükleotidi inosin-5'-fosfattan sentezlenmektedir (126).



Şekil 2.61. Fluorourasil

SAR, moleküllerin yapısı ile biyolojik ve fizikokimyasal aktiviteleri arasındaki kalitatif ilişkidir. Moleküller aktif ya da inaktif olarak değerlendirilir. SAR analizleri moleküllerin organizmada biyolojik etkiye neden olan kimyasal gruplarının belirlenmesini sağlar (128). Bileşiklerin stereokimyasal yapısı, büyüklüğü, şekli, fonksiyonel grupları, kimyasal reaktivite, elektronik etkiler, rezonans ve indüktif etkiler yapı-etki ilişkisini açıklamada kullanılan önemli parametrelerdir (129).

2.4.2. Kantitatif Yapı Etki İlişkileri (QSAR)

QSAR, kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal ve yapısal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle kantitatif olarak inceleme çalışmalarıdır. Bu çalışmalar ile yeni öncül bileşiklerin rasyonel biçimde tasarlanması ayrıca bunların geliştirilmesine katkı sağlayabilecek verilerin elde edilmesi sağlanır (130).

Bileşiklerin fizikokimyasal ve yapısal parametrelerle arasında ilişki kurma çalışmalarını ilk olarak 1893 yılında Richet gerçekleştirmiştir. Alkol, eter ve keton yapısındaki bir grup bileşiğin sudaki çözünürlükleri ile narkotik özellikleri arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu belirlemiştir (123). 1900'lerin başlarında Meyer ve Overton bazı bileşiklerin yağ/su ortamındaki bağlı çözünürlük oranları ile narkotik aktivite arasında bir bağlantı olduğunu belirlemiştir. Bu bileşiklerin hücrelerden penetre olabilmeleri için lipit karaktere sahip olan hücre membranlarından geçmeleri gerektiğini dolayısıyla yağ/su partiyon katsayısının membran geçişi ve narkotik etki ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (123, 130).

QSAR çalışmalarında en çok kullanılan matematiksel yaklaşım olan "Lineer Serbest-Enerji Modeli" 1960'larda Hansch ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu çalışmada çeşitli fizikokimyasal parametreler ile fenoksiasetik asit türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bundan sonra QSAR analizleri büyük bir ivme kazanarak ilerlemiştir (123, 131, 132).

QSAR analizlerinde bileşiklerin fizikokimyasal ve yapısal parametreler ile biyolojik aktivite arasındaki korelasyonu belirlemek için kullanılan matematiksel hesaplamalar oldukça karmaşıktır. Bu karmaşık işlemler 1980 yılından itibaren bilgisayar teknolojisinin gelişmesi sonucu birçok yazılım programının ortaya çıkması ile QSAR analizleri daha kolay ve hızlı bir şekilde çözümlenebilir hale gelmiştir.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (Computer Assisted Drug Design), kısaltılmış şekliyle CADD olarak ifade edilir (130, 132).

Bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini belirten çeşitli sabitler, QSAR analizlerinde bağımsız değişken parametreler olarak kullanılırlar. Bu fizikokimyasal özellikler, etken madde ile hedefin (reseptör, enzim vb.) etkileşmesinde rol oynayan etkenlerin belirlenmesini sağlar. Etken maddenin absorpsiyonu sonrasında dağılımı ve etki edeceği bölgeye taşınmasını içeren farmakokinetik olaylar da fizikokimyasal özelliklerle ilişkilidir (130, 132).

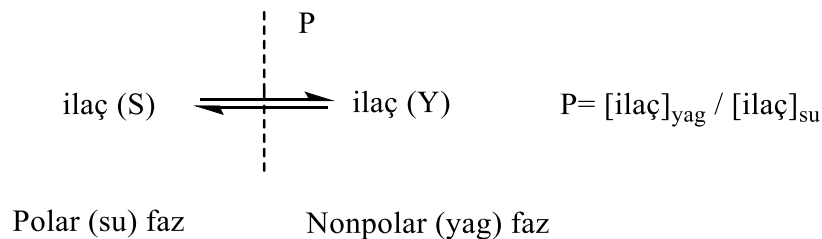
2.4.3. Fizikokimyasal Parametreler

Hammett'in elektronik süstitüent sabiti σ ve Taft'ın süstitüentlerin sterik etkisini ifade eden E_s sabitinin bulunmasından sonra yüzlerce parametre bulunmuştur. Ancak hidrofobik (lipofilik), elektronik ve sterik etkinlikleri tanımlayan parametreler önem kazanarak QSAR analizinde en çok kullanılan fizikokimyasal parametreler haline gelmişlerdir (130).

2.4.3.1. Hidrofobik Parametreler

Hidrofobik parametreler QSAR analizlerinde yaygın bir şekilde kullanılırlar. Hidrofobik parametreler ilaç moleküllerinin organizmada dağılımı, hedef bölgeye taşınması, hedefle etkileşmesi ve biyolojik yanıtın ortaya çıkmasında yer alan olaylarda önemli rol oynayan parametrelerdir (130). İlaçların etkili oldukları bölgelere ulaşmalarında ve protein yapılarla etkileşmelerine etki ederler (133).

Partisyon katsayısı: Partisyon katsayısı maddelerin denge halinde birbirleri ile karışmayan veya çok az karışan iki fazdaki oranlarını ifade eder. Bu oranlar bileşiklerin bu iki fazdaki çözünürlük farklarından kaynaklanmaktadır. Farmasötik bilimlerde bu iki fazdan ilki genellikle su ikincisi ise hidrofobik (Örneğin:1-oktanol) çözelti olur. Maddelerin iki çözücü içerisindeki konsantrasyonlarının oranını ifade eden partisyon katsayısı "P" ile ifade edilir.



İlaç molekülleri vücutta kan akımı ile lipit membranlardan geçerek etki yöresine ulaştığından dolayı partiyon katsayısı ilacın bu taşınmasında en etkili parametredir. Çalışmalarda su ve oktanol kullanılmasının sebebi bu iki fazın lipit membranlar-ekstrasellüler sıvı sistemi ile yüksek uygunluk göstermesidir (123, 134).

Biyolojik etki ile partiyon katsayısı bir grafik şeklinde incelendiğinde parabolik bir yapı eğri görülmektedir. Bu nedenle P değerinin logaritması alınır ve eğri doğrusal hale getirilir. Bu değer log P olarak ifade edilir (132, 133, 135, 136).

$$\log P = \log C_{\text{yağ}} / C_{\text{su}} = \log C_{\text{yağ}} - \log C_{\text{su}}$$

$C_{\text{yağ}}$ ve C_{su} = Denge halinde yağ ve su fazındaki ilaç konsantrasyonu

Regresyon analizleriyle yapılan QSAR çalışmalarında log P kullanımı oldukça yaygındır. Yapılan ilk hesaplamalar molekülün çeşitli partiyonlara ayrıştırılması ile elde edilen parçacıkların hidrofobik sabite değerlerinin katkısız toplamı olarak yapılmaktaydı. Daha sonra hidrofobisiteye etki eden birçok intramoleküler etkileri hesaba katan faktörlerin de hesaba katılması ile deneysel ölçüm değerlerine daha yakın log P değerlerinin hesaplanmasına imkân sağlanmıştır (130).

QSAR analizlerinde kullanılan log P parametresi bileşiklerin aktiviteleri ile lipofilik özellikleri arasındaki doğrusal ilişkinin ortaya çıkmasına yardımcı olur.

Süstitüentin Hidrofobik Bağ Sabiti: Lipofiliklik maddelerin taşıdıkları gruplara göre değişmektedir. Maddelere lipofilik özellik taşıyan grupların girmesi, partiyon katsayısı değerinde artışa neden olur. Hansch, partiyon katsayısına süstitüentlerin katkısının ifade şekli olan hidrofobik bağ sabiti kavramını geliştirerek, biyolojik aktivite ile partiyon katsayısı arasında kantitatif ilişki kurmuştur.

$$\pi = \log P_X - \log P_H$$

π = Süstitüentin hidrofobik bağ sabiti

P_H = Ana bileşik partiyon katsayısı

P_X = Süstitüe türevinin partiyon katsayısı

π değerinin klor atomu için bulunmasına örnek aşağıda gösterilmiştir.

$$\pi_{\text{Cl}} = \log P \text{ klorobenzen} - \log P \text{ benzen}$$

$$\pi_{\text{Cl}} = 2.84 - 2.13 = 0.71$$

Bir bileşikteki süstitüentlerin π değerlerinin toplamı o bileşiğin log P değerini vermektedir. Böylece bir bileşik için deney yapmadan sadece π değerlerinden yararlanarak bileşiğin log P değerini tahmini olarak hesaplamak mümkün olmaktadır (123, 133, 136, 137).

Kromatografik Dağılım Sabitesi: QSAR analizlerinde kullanılan bir diğer hidrofobik parametre kromatografik dağılım sabitesi (R_M)'dir. Analizi yapılan bileşiklerin nonpolar özellikle sabit fazların kullanıldığı ince tabaka kromatografisinde (İTK) elde edilen sürüklenme mesafesi (R_f) ile R_M arasında bir eşitlik vardır.

$$R_M = \log (1/R_f - 1)$$

R_M : Kromatografik dağılım sabitesi,

R_f : Sürüklenme mesafesi

Ayrıca maddelerin lipofilik özellikleri ile alıkonma zamanı (t_R) ve R_f gibi kromatografik parametreler arasında partisyon katsayısına benzer bir korelasyon vardır.

$$\log P = a (\log \text{alikonma}) + b$$

a = Doğrunun eğimi

b = Doğrunun y eksenini kestiği nokta

Bu yöntem aynı grup bileşiklerin partisyon katsayısını belirlemede kullanılabilir. Bu bileşiklerin log P değerlerinin diğer yöntemlerle de hesaplanmış olması gerekmektedir (123, 130, 133).

2.4.3.2. Sterik Parametreler

Molar refraktivite: π elektronları ya da ortaklaşmamış elektron çifti içeren önemli bir parametre olan molar refraktivite (MR) atom ya da grubun işgal ettiği hacminin ölçülmesidir. Lorentz-Lorenz eşitliği ile hesaplanmaktadır (123, 138).

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times MV$$

$$MV = MA / d$$

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{MA}{d}$$

n = Sıvı haldeki maddenin refraksiyon indeksi

MV = Molar hacim

d = Dansite

MA = Molekül ağırlığı

Vogel ve arkadaşları, atom ve atom gruplarının MR değerlerini ayrı ayrı belirlemiş ve birçok süstitüente ait MR değerlerini hesaplamışlardır. Moleküllere ait MR değerlerinin hesaplanması ise yapıya ait tüm bileşenlerin MR değerlerinin toplanması ile yapılır (139).

MR kullanılarak yapılan QSAR analizlerinde elde edilen korelasyon denkleminde MR parametresine ait regresyon katsayı değerinin pozitif çıkması, analizi yapılan bileşiklerin polar bir yüzeye etkileşmekte olduklarını ve efektörün reseptöre bağlanmasında dispersiyon güçlerinin rol aldığını gösterir (130, 138).

Moleküler Konnektivite İndeksi: Maddelerin topolojik özellikleriyle ilgili olan moleküler konnektivite indeksi (MCI), molekülün dallanma özellikleriyle ilgilidir. Moleküler dallanma indeksi olarak da ifade edilir. MCI reseptör yapısı söz konusu olmadığında, reseptör tarafından tanınmayı veya reseptöre bağlanmayı tanımlamak için kullanılan, moleküler yapının rölatif ölçütü olan bir parametredir (140).

Fiziksel ve kimyasal özelliklerin farklı olduğu düz zincirli ve dallanmış homolog moleküllerde MCI bazı fiziksel özelliklerle yüksek korelasyonlar verdiği bilinmektedir. Bu parametre molekülün dallanma derecesi, doymamışlığı, siklizasyonu ve hetero atom içeriği ile ilgili bilgi verir (123).

$$\chi = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k 1 / (\sqrt{\delta_i \times \delta_j})^k$$

χ = Konnektivite indeksi

C_k = Bağların toplam sayısı

δ_i = Molekül iskeletindeki her bir köşe ve bu köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = Molekül iskeletindeki kenar sayısı

2.4.3.3. Elektronik Parametreler

Elektronik Süstitüent Katsayısı (σ): Bu parametrenin ortaya çıkması Hammett'in aromatik bileşiklerde süstitüentlerin elektronik etkilerinin kimyasal reaktiviteye olan etkilerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmalarla başlamıştır (130). Süstitüentlerin indüktif ve rezonans yolla elektron çekerek veya elektron salarak yaptıkları elektronik etkinin toplamına Hammett elektronik süstitüent sabiti denir ve " σ " ile gösterilir. Bu sabit süstitüentlerin elektron salma ve elektron çekme yeteneklerinin bir ölçüsüdür. Hammett süstitüentlerin elektronik katkısını benzoik asit

türevinin dissosiyasyon sabitini benzoik asidin kendi dissosiyasyon sabiti ile kıyaslayarak hesaplamıştır (123).

$$\sigma_s = \log K_s / \log K_H = \log K_s - \log K_H$$

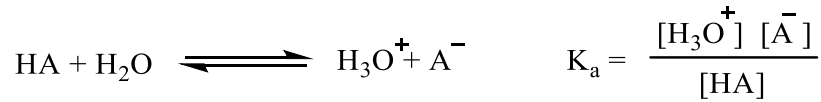
σ_s = X süstitüentine ait *Hammet* süstitüent sabiti (toplam elektronik katkı)

K_s = Süstitüe benzoik asidin dissosiyasyon sabiti

K_H = Benzoik asidin dissosiyasyon sabiti

İyonizasyon Sabitesi (pK_a): Moleküllerin hedef bölgeye taşınması ve hedefle etkileşmesinde rol oynayan önemli bir elektronik parametredir. İlaçların dissosiyasyon dereceleri, membran geçişleri, absorpsiyonları, etki yörelerine ulaşmaları ve aktiviteleri açısından oldukça önemlidir. Bir molekülün iyonizasyonu ise molekülün pK_a 'sına ve ortamın pH'sına bağlıdır.

Belli bir pH'da, pK_a 'sı bilinen bir ilacın iyonize ve noniyonize formlarının konsantrasyonu *Henderson-Hasselbach* eşitliği ile hesaplanır. Zayıf asitler için bu eşitlik:



Eşitliğin her iki tarafının logaritması alınıp, -1 ile çarpılarak *Henderson-Hasselbach* eşitliği elde edilir:

$$\log K_a = \log [H_3O^+] + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$-\log K_a = -\log [H_3O^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$[HA]$ = Noniyonize ilaç konsantrasyonu, $[A^-]$ = İyonize ilaç konsantrasyonu

Moleküller etki yörelerine taşınırken birçok membrandan geçmektedirler. İlaçlar genellikle noniyonize halde membranlardan geçerler. Etkilerini ise iyonize halde iken iyonik ve iyon-dipol bağları yaparak elektrostatik etkileşmelerle gösterirler (123, 130, 141).

Kuantum Mekanik Parametreler: E_{HOMO} , E_{LUMO} ve band gap ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) değerleri QSAR analizlerinde kullanılan kuantum mekanik parametreleri arasında yer alırlar. Moleküler orbitallerde boş olan en düşük enerjili moleküler orbitale LUMO, dolu olan en yüksek enerjili orbitale de HOMO adı verilmektedir. Moleküllerin daha çok HOMO ve LUMO orbitalleri ile ilgilenilir. Bunun nedeni ise daha alttaki orbitallerin ve bağ karşıtı orbitallerinin tamamen dolu olması ve tepkimelere herhangi bir katkı yapmadıklarının düşünülmesidir. Bu orbitallere farklı bir ifade ile öncü (frontier) orbitaller de denilmektedir. Tepkimelerin olabirliği, seçiciliği, bu öncü orbitallerin enerjilerine ve simetrilerine bağlıdır. Band gap değerleri moleküllerin kararlılıklarının bir ölçüsüdür. Bu değeri yüksek olan moleküller daha kararlıdır (142).

Elektron dağılımı; elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjisi bakımından oldukça önem taşımaktadır. Gaussian gibi bilgisayar programlarıyla belirli yaklaştırma metotları kullanılarak moleküllerin en düşük enerjili halleri tahmin edilebilmekte ve elektron dağılımı çıkarılabilmektedir (143).

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde 2-asetilnaftalen (Merck), 3,5-dimetilpirazol (Merck), 2-bromoasetofenon (abrc), 2-bromo-4-kloroasetofenon (sigma aldrich), 2-bromo-4-floroasetofenon (sigma aldrich), 2-bromo-4-metilasetofenon (sigma aldrich), 2-bromo-4-metoksiasetofenon (abrc), hidroksilamin hidroklorür (abrc), sodyum borohidür (sigma aldrich), 1-bromo-2-metilpropan (sigma aldrich) ve iyodometan (sigma aldrich) ve çeşitli çözücüler (sigma aldrich) kullanılmıştır.

Spektral analizlerde potasyum bromür (Merck), kloroform- d_6 (Merck), dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6) (Merck), tetrametilsilan (TMS) (Merck) ve kromatografi çalışmalarında ise Silikajel 60 F254 (Kat.No.5554) (Merck) kullanılmıştır.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon: 0.05 mol 2-asetilnaftalenin asetik asitteki çözeltisi buz banyosu içerisinde hazırlanır. Çözeltiye birkaç damla hidrobromik asit eklenir. Üzerine asetik asitle seyreltilmiş 0.05 mol brom damlatma hunisi ile sürekli karıştırmak sureti ile damla damla eklenir. Brom ilavesi bittikten sonra yaklaşık 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu su içerisine dökülür; oluşan çökelek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanarak nötralize edilir ve karanlık bir ortamda kurutulur. Metanol/su karışımından kristallendirilir (144).

1-(Ari1)-2-(1H-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon: 0.03 mol 3,5-dimetil pirazolün 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi hazırlanır ve buz banyosunda 0 °C'ye kadar soğutulur. Üzerine uygun 0.01 mol 1-(ari1)-2-bromoetanonun 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi yavaş yavaş eklenerek karıştırılır. Karıştırma işlemi 2 saat buz banyosunda ve 1 gün oda sıcaklığında devam eder. Reaksiyon ortamı buzlu su içerisine damla damla dökülür. Oluşan çökelek süzülür, yıkanır ve kurutulur ve saflaştırılır (145).

3.1.2.2. Bileşiklerin Genel Sentezi

1-Aril-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol: 1.8 mmol 1-aril-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etanonun 18 ml etanoldeki çözeltisi 0-5 °C'de karıştırılır, üzerine 5.4 mmol sodyum borohidür kapalı bir sistemde ilave edilir ve 1 saat buz banyosunda karıştırılır. Etanol kuruluğa kadar uçurulur, artık üzerine 100 ml su eklenir. Elde edilen ürün süzülür ve su ile yıkanır. Madde saf olarak elde edilir (146).

1-(Aril)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanon oksim: 0.015 mol 1-(aril)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanon 75 ml etanol içerisinde çözülür. Geri çeviren soğutucu altında ısıtılır ve üzerine 0.03 mol hidroksilamin hidroklorür eklenir. 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile pH=8'e kadar alkalilendirilir. 1-2 saat arasında geri çeviren soğutucu altında karıştırılır. Oluşan çözelti rotaroevaporatöre alınarak etanol kuruluğa kadar uçurulur. Oluşan katı buzlu su içerisinde 4 saat karıştırılır ve süzülür. Madde saf olarak elde edilir (147).

1-(Aril)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanon oksim eterler: 0.011 mol Na⁰ 10 ml absölu etanolde çözülür. Üzerine 0.01 mol 1-(aril)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanon oksim eklenir. Karışım bir saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılır. Balon içerisindeki etanol kuruluğa kadar uçurulur. Kalan katı, üzerine 10 ml dimetilformamit eklenerek çözülür. Çözelti üzerine 0.02 mol alkil halojenür ilave edilerek oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür; çöken madde süzülür, kurutulur. Bileşikler monografılarda belirtilen yöntemlerle saflaştırılır.

3.1.3. Analitik Yöntemler

3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Erime derecesi tayinleri kapiller yöntemiyle Stuart SMP30 markalı cihazda, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1.3.2. İTK ile Yapılan Kontroller

Materyal: İTK ile yapılan kontrollerde Kieselgel 60 F254 (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemlerinin hazırlanmasında merck, aldrich ve fluka firmalarının ürünleri kullanılmıştır.

İTK kontrollerinde etilasetat/n-hekzan (50:50) çözücü sistemi kullanılmıştır.

Yöntem: Çözücü sistemleri kromatografi tanklarına konular ve 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek doygunluğa ulaşmaları sağlanır. Sentezi yapılan maddelerden ve bunların elde edildiği başlangıç maddelerinin uygun çözeltilerinden alınan örnekler Kieselgel 60 F254 (Merck) hazır alüminyum plaklara tatbik edilir. Oda sıcaklığında 10 cm sürüklenme sağlanır ve R_f değerleri hesaplanır.

Plakların üzerindeki lekeler UV ışığı altında 254 ve 365 nm dalga boylarında belirlenmiştir.

3.1.3.3. Spektrometrik Kontroller

IR spektrumları: Bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür (Merck) ile 10 t/cm² basınçta hazırlanan, yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda Perkin Elmer Spectrum One FTIR Spektrometre'sinde alınmış ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR spektrumları: Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, kloroform veya dimetilsülfoksit-d6 (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltilerinden, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Agilent 400 MHz WB NMR Spektrometre'sinde alınmıştır.

¹³C-NMR Spektrumları: Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, kloroform veya dimetilsülfoksit-d6 (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltilerinden, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Agilent 400 MHz WB Ultrashield™ NMR Spektrometre'sinde alınmıştır.

LC-Kütle spektrumları: Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon (ESI+) ve negatif iyon (ESI-) elektrosprey iyonizasyon teknikleri ile Waters LCT Premier XE UPLC/MS TOFF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda alınmıştır.

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Biyolojik etkinlik çalışmaları İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyoteknoloji Anabilim Dalında ve Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.2.1. MTT Testi

Bu testle bir hücre hattının *in vitro* büyüme ve yaşama yetenekleri belirlenebilir. Prensip olarak canlı hücrelerin 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)5-difeniltetrazolium-bromid (MTT) ile boyanmasına dayanmaktadır. Bu canlı hücreler tarafından alınarak formazan kristallerine metabolize edilir. Bu oluşan kristaller asidik 2-propanol ile çözülürler, bu durum tedaviden sonra yaşayabilen hücrelerin sayısının fotometrik olarak belirlenmesine yardımcı olmaktadır. A549, HCT 116, HeLa, MCF7 ve SH-SY5Y hücre hatlarında bu yöntemle çalışılmıştır.

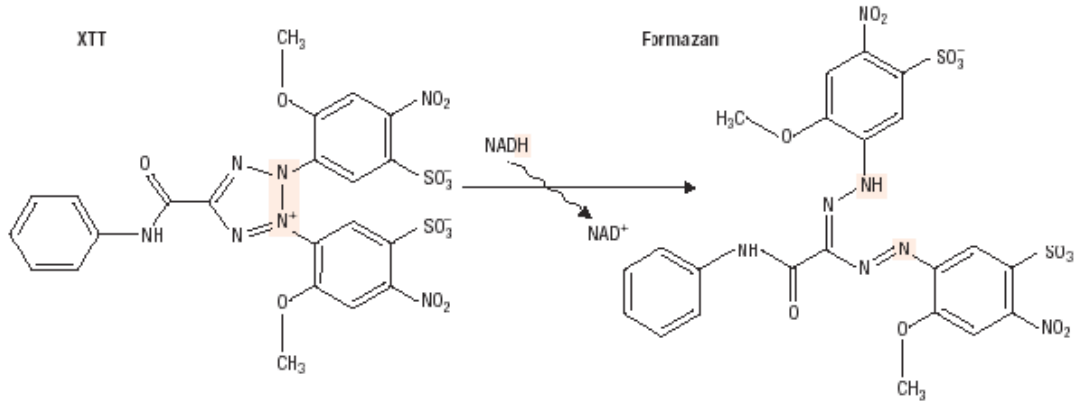
Yöntem: 10 µl steril MTT çözeltisi (5 mg/ml PBS'te hazırlanmış) 96-WellPlate'lere (kuyucuk) pipetlenir ve 3 saat inkübatörde bekletilir. Bütün kuyucuklardaki vasatlar uzaklaştırılarak (adherent hücreler) 110 µl (0,04N HCl ve izopropanol ile hazırlanmış) bütün kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklardaki çözelti çekilip bırakılarak formazan kristallerinin çözünmesi sağlanır. Elisa Platten Reader'da 540 nm (veya 570 nm)'de (690 nm referans karşısında) ölçülür. Tedavi edilmeyen kuyucuklarda ki hücreler referans değer olarak (tedavi edilmeyen - kontrol) belirlenir.

3.2.2. XTT Testi

XTT (2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)-5-[(fenilamino)karbonil]-2H-tetrazolyum hidrosit), kolorimetrik bir metottur. Temeli tetrazolyum tuzlarının kullanılmasına dayanır. Bu kit hücre proliferasyonun çeşitli büyüme faktörleri ve besin bileşenleri ile ikili olarak ölçüm prensibine dayanmaktadır. C6 hücre hattında bu yöntem ile çalışılmıştır.

Yöntem Prensipleri: Metabolik olarak aktif olan hücrelerin sarı tetrazolyum tuzu olan XTT'nin turuncu formazan boyasına dönüştürmesi prensibine dayanmaktadır.

Bu dönüşüm sadece canlı hücrelerde meydana gelmektedir. Formazan boyası sulu çözeltilerde çözünebilir ve direkt olarak ELISA okuyucu ile ölçülebilir.



Şekil 3.1 XTT'nin formazana dönüşümü

Yöntem, 96 kuyucuklu plâtelere kültür edilmiş hücrelerin, XTT solüsyonuyla 24 saat inkübe edilmesi sonucu oluşan turuncu formazan boyasının spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu ile ölçülmesi ile gerçekleştirilmektedir. Kuyucuklardaki canlı hücre sayısı ile mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesi arasında doğru orantı vardır. Buna bağlı olarak oluşan turuncu formazan boyası absorbans ile gözlenir.

XTT Uygulaması: XTT kit içerisinde, XTT (2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)karbonil]-2H-tetrazolium hidroksit) ajanı ve aktivasyon ajanı yer almaktadır. Reaktifler 50/1 XTT ajanı (Labelling reagent)/aktivasyon ajanı (electron coupling reagent) olacak şekilde karıştırılarak XTT solüsyonu hazırlanır. XTT bir tetrazolium tuzu olmakla beraber metabolik olarak aktif olan hücrelerde mitokondride bulunan dehidrogenaz enzimiyle parçalanarak suda çözünebilir formazana dönüşmektedir. Formazandan kaynaklanan turuncu rengin yoğunluğu canlı hücre sayısı ile orantılıdır. İnkübasyon süresi sonunda oluşan turuncu renk yoğunluğuna bağlı olarak, ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda okunarak hücre canlılığını belirlenir. Steril 96 kuyucuklu plâtelere her bir kuyucukta 10×10^4 sayıda hücre olacak şekilde ekim yapılır. Daha sonra bileşikler farklı konsantrasyonlarda bu kuyucuklara uygulanır. Belirlenen inkübasyon süreleri sonunda bileşikler kuyucuklardan uzaklaştırılarak XTT kiti uygulanır. Deney sonunda cihaz bu değeri her bir kuyucuk için hesaplar ve ortalama değerler alınarak % hücre canlılığına karşı derişim grafikleri çizilir.

3.3. QSAR Yöntemi

QSAR analizlerinde fizikokimyasal parametreler bilgisayar programlarının yardımı ile hesaplanmıştır. HOMO, LUMO, band gap, dipol moment ve uzunluk Gauss View 5.0 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Gauss View programı Yüzüncüyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalından temin edilmiştir. Hesaplamalardan önce moleküller programda çizildikten sonra optimizasyonu sağlanmıştır. Optimizasyon için program parametreleri şöyledir;

Job Type: Opt. + Freq.

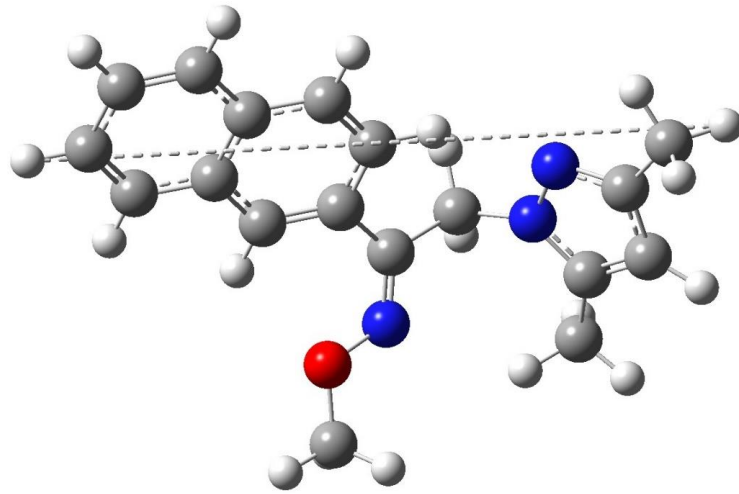
Method: Ground State, DFT, Restricted, B3LYP

Basis Set: 6-311G

Spin: Singlet

Guess Method: Default

Solvation: None



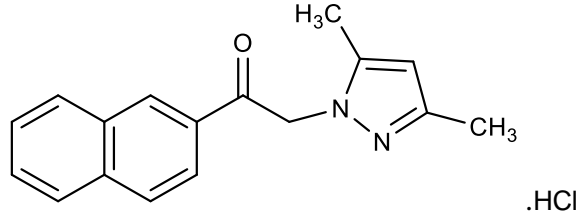
Şekil 3.2. Gauss View 5.0’da uzunluk hesaplaması

Moleküler refraktivite, log P ve Polar yüzey alanı ChemDraw Professional 15.0 2015 programı yardımı ile hesaplanmıştır. Yüzüncüyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki ChemDraw programı kullanılarak moleküllerin kimyasal formülleri çizilmiş ve hesaplamalar yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

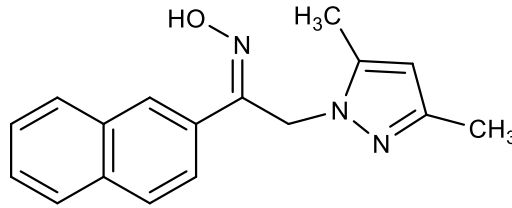
4.1.1. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (1a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 2.49 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter içerisinde gaz HCl geçirilerek saflaştırılır. Verim 2.44 g (% 81.87). Beyaz renkte, toz bir maddedir.

Spektral veriler literatüre uygundur (13).

4.1.2. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (1b)



2.98 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 0.69 g (0.02 mol) hidroksilamin hidroklorürden genel sentez yöntemine elde edilir. Verim 2.33 g (% 84.11).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. Erime derecesi E.D. 174-6 °C.

IR spektrumunda, 3135 (N-OH gerilim), 3051 (aromatik C-H gerilim), 2939, 2845 (alifatik C-H gerilim), 1600, 1552 (C=N gerilim), 1072 (C-O gerilim) ve 897 cm^{-1} 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.99 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.00 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.08 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.16 (3H; s; -CH₃; % 23), 5.10 (2H; s; -CH₂-; % 23), 5.36 (2H; s; -CH₂-; % 77), 5.67 (H; s; =CH-; % 77; pirazol), 5.68 (H; s; =CH-; % 23; pirazol), 7.46-8.10 (7H; m; naftalen).

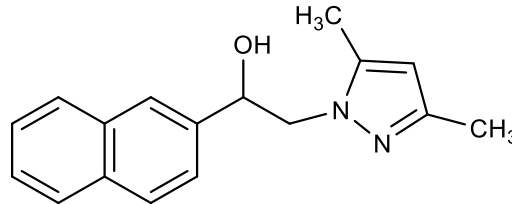
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 152.78, 151.94, 146.41, 146.32, 139.74, 133.29, 133.05, 132.73, 132.60, 139.70, 128.69, 128.59, 127.94, 127.90, 127.81, 127.52, 127.18, 127.02, 126.84, 126.74, 126.71, 126.37, 124.44, 105.37, 105.17, 52.37, 42.86, 13.73, 11.11, 11.01.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ için;

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hesaplanan: 280.1450; Bulunan: 280.1444

4.1.3. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (1c)



2.68 g (0.009 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.31 g (% 87.5).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D.144-6 °C

IR spektrumunda, 3134 (N-OH gerilim), 3052 (aromatik C-H gerilim), 2939 (alifatik C-H gerilim), 1553 (C=N gerilim), 1072 (C-O gerilim) ve 897 cm^{-1} 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 400 MHz) δ ppm: 2.00 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 2.26 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.10 (H; dd; $J= 7.88, 13.98$ Hz; $-\text{CH}_2-$; H_a), 5.35 (H; dd; $J= 3.26, 13.98$ Hz; $-\text{CH}_2-$; H_b), 5.06 (H; d; $J= 3.11$ Hz; $-\text{OH}$), 5.25 (H; m; $-\text{CH}-$), 5.78 (H; s; $=\text{CH}-$; pirazol) 7.37-7.50 (3H; m; naftalen), 7.77-7.85 (4H; m; naftalen).

^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 100 MHz), δ 10.81, 13.46, 54.87, 73.54, 123.87, 124.89, 125.92, 126.15, 127.67, 128.19, 133.07, 133.27, 138.62, 139.96, 148.21.

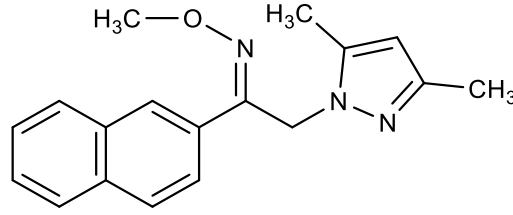
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ için;

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hesaplanan: 267.1497; Bulunan: 267.1490

4.1.4. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim

(1d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.77 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 2.15 g (% 74).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 69-72 °C.

IR spektrumunda, 3058 (aromatik C-H gerilim), 2967 (alifatik C-H gerilim), 1553 (C=N gerilim), 1039 (C-O gerilim) ve 907 cm⁻¹ 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

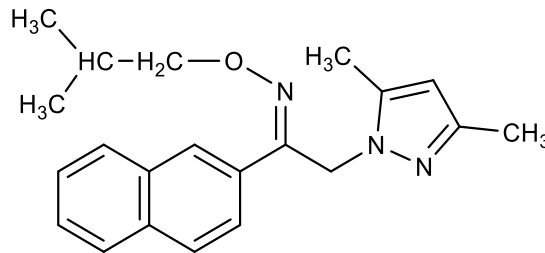
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.25 (3H; s; -CH₃), 4.05 (3H; s; -OCH₃), 5.35 (2H; s; -CH₂), 5.70 (H; s; =CH-; pirazol), 7.60-7.90 (6H; m; naftalen H3-8), 8.15 (1H; s; naftalen H1).

C₁₈H₁₉N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 294.1606; Bulunan: 294.1604

4.1.5. 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-izobütül oksim

(1e)



2.74 g (2.17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.77 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.91 g (% 65).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 67-9 °C.

IR spektrumunda, 3039 (aromatik C-H gerilim), 2939 (alifatik C-H gerilim), 1554 (C=N gerilim), 1072 (C-O gerilim) ve 897 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

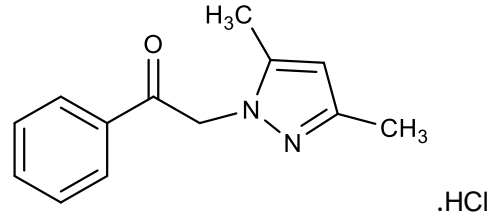
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 0.99 (6H; d; J= 6.72 Hz; -CH(CH₃)₂; % 77), 0.89 (6H; d; J=6.72 Hz; -CH(CH₃)₂; % 23), 2.2 (H; m; -CH-), 2.06 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.08 (2H; d; J= 6.76 Hz; -CH-CH₂-; % 77), 3.9 (2H; d; J=6.76 Hz; -CH-CH₂-; % 23), 5.47 (2H; s; -CH₂-N; % 77), 5.14 (2H; s; -CH₂-N; % 23), 5.65 (H; s; =CH-; pirazol; % 77), 5.74 (H; s; =CH-; pirazol; % 23), 7.4-7.5 (3H; m; naftil), 7.7-7.8 (3H; m; naftil), 7.97 (H; s; naftil).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 153.14, 147.44, 139.68, 133.49, 132.99, 130.95, 128.64, 128.50, 127.73, 127.58, 127.49, 127.46, 127.21, 126.64, 126.56, 126.08, 125.60, 124.24, 105.74, 105.60, 81.15, 81.19, 53.01, 44.80, 28.13, 27.98, 19.23, 19.16, 13.45, 11.19, 11,87.

C₂₁H₂₅N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 336.2076; Bulunan: 336.2065

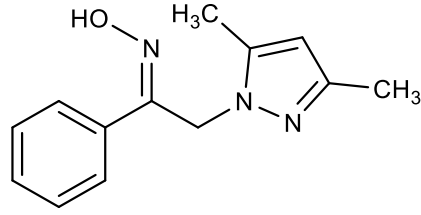
4.1.6. 1-Fenil-2-(1H-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (2a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 1.99 g (0.01 mol) 1-fenil-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter içerisinde gaz HCl geçirilerek saflaştırılır. Verim 1.80 g (% 90).

Spektral veriler literatüre uygundur (13).

4.1.7. 1-Fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (2b)



2.48 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 0.69 g (0.02 mol) hidroksilamin hidroklorürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.01 g (% 81.04).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 132-5 °C.

IR spektrumunda, 3150 (N-OH gerilim), 3054 (aromatik C-H gerilim), 2939 (alifatik C-H gerilim), 1553 (C=N gerilim), 1071 (C-O gerilim) ve 897 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

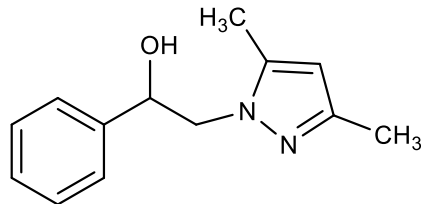
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.04 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.08 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.18 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.21 (3H; s; -CH₃; % 23), 5.05 (2H; s; -CH₂-; % 23), 5.57 (2H; s; -CH₂-; % 77), 5.67 (H; s; =CH-; % 77; pirazol), 5.72 (H; s; =CH-; % 23; pirazol), 7.19-7.36 (5H; m; % 23; fenil), 7.43-7.49 (5H; m; % 77; fenil), 10.68 (H; s; =N-OH; % 23), 11.11 (H; s; =N-OH; % 23).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 154.24, 152.52, 148.09, 147.60, 140.13, 139.97, 133.91, 131.70, 129.00, 128.98, 128.23, 128.13, 127.80, 127.15, 105.49, 52.29, 43.90, 13.29, 10.94, 10.87.

C₁₃H₁₅N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 230.1293; Bulunan: 230.1286

4.1.8. 1-Fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (2c)

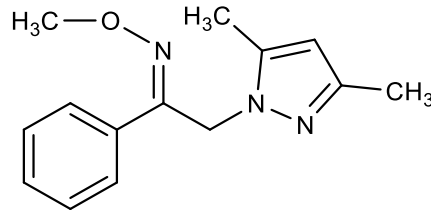


2.23 g (0.009 mol) 1-fenil-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1.79 g (% 80.00).

Beyaz renkte, toz bir maddedir.

Spektral veriler literatüre uygundur (148).

4.1.9. 1-Fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim (2d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.27 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.21 g (% 53).

Beyaz renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3010 (aromatik C-H gerilim), 2930 (alifatik C-H gerilim), 1513 (C=N gerilim), 1026 (C-O gerilim) ve 891 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

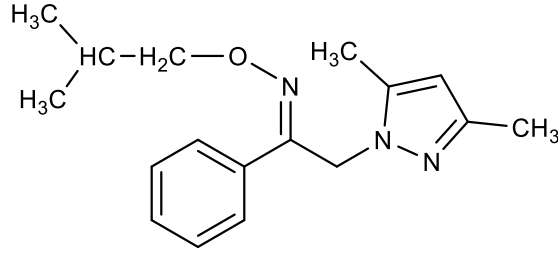
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.04 (3H; s; -OCH₃), 5.31 (2H; s; -CH₂), 5.66 (H; s; =CH-; pirazol), 7.23-7.31 (3H; m; fenil), 7.46-7.51 (2H; m; fenil).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz); 154.01, 147.48, 139.61, 133.40, 129.21, 128.16, 127.18, 105.48, 62.42, 44.63, 13.44, 10.80.

C₁₄H₁₇N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 244.1450; Bulunan: 244.1447

4.1.10. 1-Fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*- izobütül oksim (2e)



2.74 g (2,17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.27 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.43 g (% 63).

Beyaz renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3013 (aromatik C-H gerilim), 2959 (alifatik C-H gerilim), 1557 (C=N gerilim), 1026 (C-O gerilim) ve 926 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

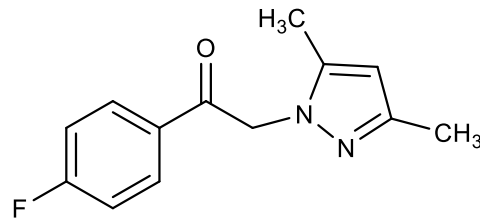
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 0.96 (6H; d; *J*=6.72 Hz; -CH(CH₃)₂), 2.06 (H; m; -CH-), 2.06 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.02 (2H; d; *J*=6.76 Hz; -CH-CH₂-), 5.34 (2H; s; -CH₂-N), 5.66 (H; s; =CH-; pirazol), 7.22-7.30 (3H; m; fenil), 7.47-7.51 (2H; m; fenil).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 153.19, 147.32, 133.68, 133.45, 129.08, 128.14, 127.15, 105.45, 81.40, 44.85, 28.08, 19.17, 13.43, 10.83.

C₁₇H₂₃N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 286.1919; Bulunan: 286.1910

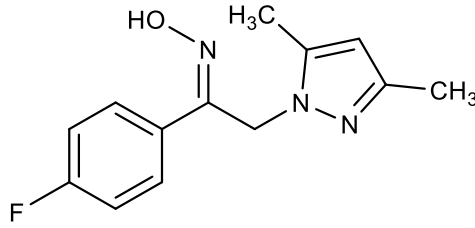
4.1.11. 1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (3a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 2.17 g (0.01 mol) 1-(4-florofenil)-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter içerisinde gaz HCl geçirilerek saflaştırılır. Verim 1.86 g (% 85.71).

Spektral veriler literatüre uygundur (13).

4.1.12. 1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (3b)



2.30 g (0.01 mol) 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon ve 0.69 g (0.02 mol) hidroksilamin hidroklorürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.11 g (% 91.73).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 118-20 °C.

IR spektrumunda, 3142 (N-OH gerilim), 3021(aromatik C-H gerilim), 2870 (alifatik C-H gerilim), 1509 (C=N gerilim), 1060 (C-O gerilim) ve 917 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

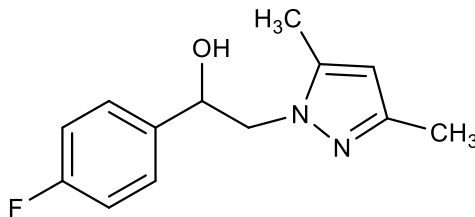
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃; % 17), 2.07 (3H; s; -CH₃; % 83), 2.18 (3H; s; -CH₃; % 83), 2.20 (3H; s; -CH₃; % 17), 5.02 (2H; s; -CH₂-; % 17), 5.44 (2H; s; -CH₂-; % 83), 5.69 (H; s; =CH-; % 83; pirazol), 5.72 (H; s; =CH-; % 17; pirazol), 6.85-7.04 (2H; m; fenil), 7.24-7.46 (2H; m; fenil), 11.02 (H; s; =N-OH; % 17), 11.22 (H; s; =N-OH; % 83).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 164.42, 161.95, 153.38, 151.37, 148.20, 147.76, 140.18, 140.04, 130.05, 130.00, 129.96, 129.12, 129.04, 127.39, 115.41, 115.25, 115.20, 115.04, 105.64, 105.60, 52.22, 43.93, 13.24, 10.96, 10.83.

C₁₃H₁₄FN₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 248.1199; Bulunan: 248.1177

4.1.13. 1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (3c)



2.07 g (0.009 mol) 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1.78 g (% 86).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 116-8 °C.

IR spektrumunda, 3131 (N-OH gerilim), 2991 (alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim), 1070 (C-O gerilim) ve 888 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

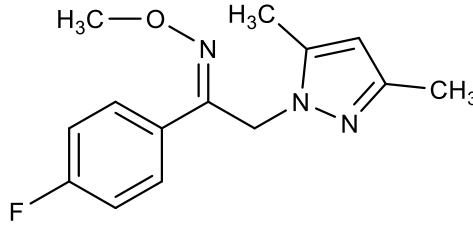
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.93 (3H; s; -CH₃), 2.07 (3H; s; -CH₃), 3.88 (H; dd; *J*=5.29,13.83 Hz; -CH₂- ;H_a), 4.02 (H; dd; *J*=7.83,13.83 Hz; -CH₂-;H_b), 4.88 (H; m; -CH-), 5.64 (H; d; *J*=4.49 Hz; -OH), 5.69 (H; s; =CH-; pirazol) 7.07-7.15 (2H; m; fenil H3-5), 7.22-7.28 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 163.07, 160.66, 146.28, 139.92, 139.66, 139.63, 128.36, 128.28, 115.33, 115.12, 104.59, 71.95, 55.78, 13.81, 10.92.

C₁₃H₁₅FN₂O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 235.1247; Bulunan: 235.1234

4.1.14. 1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim (3d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.45 g (0.01 mol) 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.77 g (% 68.33).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 55-7 °C.

IR spektrumunda, 3011 (aromatik C-H gerilim), 2983 (alifatik C-H gerilim), 1612 (C=N gerilim), 1026 (C-O gerilim) ve 891 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

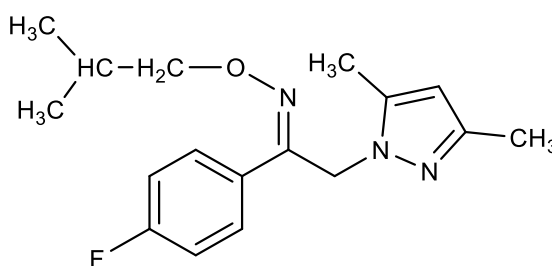
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-*d*, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.02 (3H; s; -OCH₃), 5.29 (2H; s; -CH₂), 5.67 (H; s; =CH-; pirazol), 6.89-6.98 (2H; m; fenil H3-5), 7.44-7.52 (2H; m; fenil H2-6).

^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 100 MHz), 164.60, 162.12, 153.08, 147.61, 139.61, 129.50, 129.47, 129.21, 129.13, 115.30, 115.08, 105.59, 62.45, 44.59, 13.42, 10.77.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ için;

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 262,1356; Bulunan: 262,1350

4.1.15. 1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-izobütil oksim (3e)



2.74 g (2.17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.45 g (0.01 mol) 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.71 g (% 56).

Beyaz renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3014 (aromatik C-H gerilim), 2960 (alifatik C-H gerilim), 1604 (C=N gerilim), 1050 (C-O gerilim) ve 926 cm^{-1} 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

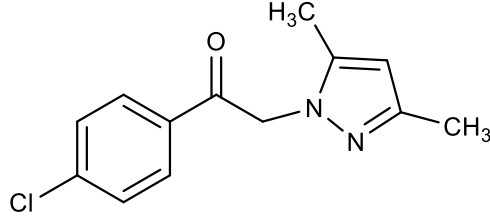
^1H -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 400 MHz) δ ppm: 0.96 (6H; d; $J=6.72$ Hz; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (H; m; $-\text{CH}-$), 2.05 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 2.16 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.01 (2H; d; $J=6.78$ Hz; $-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 5.32 (2H; s; $-\text{CH}_2-\text{N}$), 5.68 (H; s; $=\text{CH}-$; pirazol), 6.90-6.97 (2H; m; fenil H3-5), 7.45-7.52 (2H; m; fenil H2-6).

^{13}C -NMR spektrumunda (CDCl_3 -d, 100 MHz), 164.60, 162.17, 152.55, 147.55, 139.32, 129.17, 129.08, 115.27, 115.06, 105.56, 81.45, 44.81, 28.07, 19.16, 13.42, 10.80.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$ için;

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 304.1825; Bulunan: 304.1819

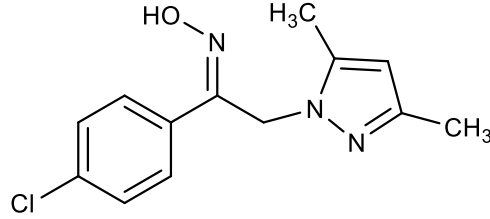
4.1.16. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (4a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 2.33 g (0.01 mol) 1-(4klorofenil)-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.36 g (% 95.93).

Spektral veriler literatüre uygundur (13).

4.1.17. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (4b)



2.46 g (0.01 mol) 1-(4klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon ve 0.69 g (0.02 mol) hidroksilamin hidroklorür genel sentez yöntemine elde edilir. Verim 2.42 g (% 92.72).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 140-2 °C.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.98 (3H; s; -CH₃; %77), 1.99 (3H; s; -CH₃; %23), 2.06 (3H; s; -CH₃; %23), 2.12 (3H; s; -CH₃; %77), 4.99 (2H; s; -CH₂-; %23), 5.21 (2H; s; -CH₂-; %77), 5.69 (H; s; =CH-; %77; pirazol), 5.70 (H; s; =CH-; %23; pirazol), 7.34-7.60 (4H; m; fenil), 11.28 (H; s; =N-OH; %23), 11.88 (H; s; =N-OH; %77).

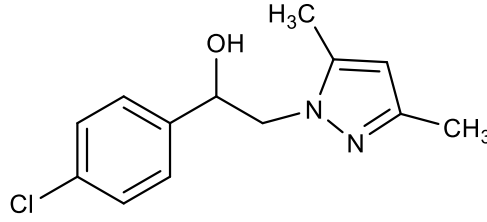
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 152.09, 150.97, 146.50, 146.42, 139.76, 139.70, 134.05, 133.88, 133.68, 131.06, 130.51, 128.82, 128.58, 128.39, 105.44, 105.21, 52.05, 42.80, 13.72, 13.70, 11.06, 10.93.

C₁₃H₁₄ClN₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺

Hesaplanan: 264.0904; Bulunan: 264.0786

4.1.18. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (4c)



2.21 g (0.009 mol) 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.09 g (% 93.72).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 122-25 °C.

IR spektrumunda, 3134 (N-OH gerilim), 3053 (aromatik C-H gerilim), 2939 (alifatik C-H gerilim), 1554 (C=N gerilim), 1072 (C-O gerilim) ve 905 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

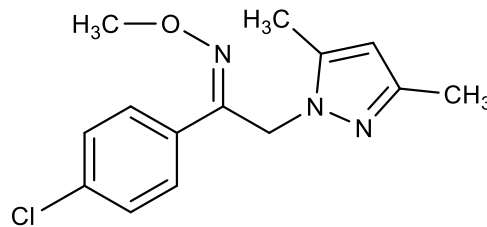
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.94 (3H; s; -CH₃), 2.07 (3H; s; -CH₃), 3.89 (H; dd; *J*=5.37,13.85 Hz; -CH₂- ;H_a), 4.02 (H; dd; *J*=7.81,13.85 Hz; -CH₂-;H_b), 4.88 (H; t; *J*=6.59; -CH-), 5.69 (H; s; =CH-; pirazol) 7.22-7.27 (2H; m; fenil H3-5), 7.32-7.38 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 146.32, 142.45, 139.95, 132.20, 128.46, 128.30, 104.63, 71.93, 55.61, 13.82, 10.95.

C₁₃H₁₅ClN₂O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 251.0951; Bulunan: 251.0949

4.1.19. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim (4d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.61 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir.

Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 2.19 g (% 79.63).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 64-6 °C.

IR spektrumunda, 3005 (aromatik C-H gerilim), 2995 (alifatik C-H gerilim), 1552 (C=N gerilim), 1026 (C-O gerilim) ve 895 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

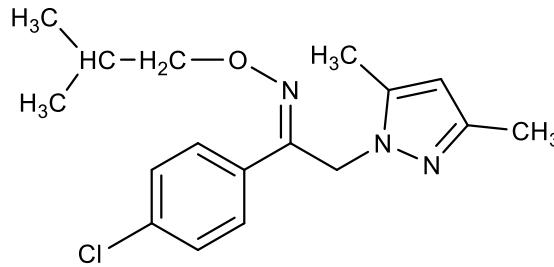
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.03 (3H; s; -OCH₃), 5.29 (2H; s; -CH₂), 5.68 (H; s; =CH-; pirazol), 7.21-7.25 (2H; m; fenil H3-5), 7.43-7.47 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 152.91, 147.65, 139.61, 135.30, 131.84, 129.42, 128.49, 128.40, 105.66, 62.56, 44.40, 13.44, 10.79.

C₁₄H₁₆ClN₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 278.1060; Bulunan: 278.1052

4.1.20. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-izobütil oksim (4e)



2.74 g (2,17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.61 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.99 g (% 62.77).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 55-8 °C.

IR spektrumunda, 3010 (aromatik C-H gerilim), 2960 (alifatik C-H gerilim), 1551 (C=N gerilim), 1009 (C-O gerilim) ve 851 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

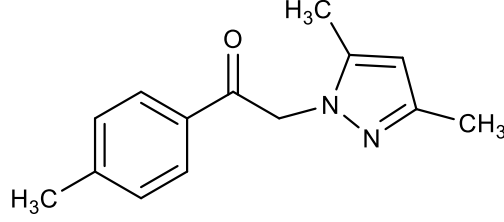
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 0.96 (6H; d; *J*=6.72 Hz; -CH(CH₃)₂), 2.05 (H; m; -CH-), 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.16 (3H; s; -CH₃), 4.01 (2H; d; *J*=6.76 Hz; -CH-CH₂-), 5.31 (2H; s; -CH₂-N), 5.68 (H; s; =CH-; pirazol), 7.20-7.24 (2H; m; fenil H3-5), 7.44-7.48 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 157.37, 147.58, 139.56, 135.16, 132.10, 128.46, 128.37, 105.62, 81.55, 44.60, 28.07, 19.15, 13.43, 10.81.

C₁₇H₂₂ClN₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 320.1530; Bulunan: 320.1521

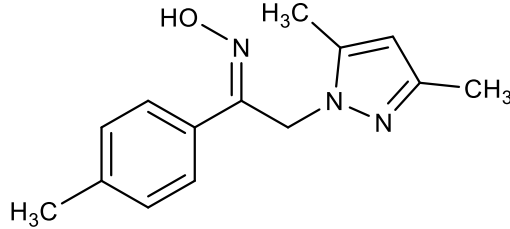
4.1.21. 1-(4-Metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (5a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 2.13 g (0.01 mol) 1-(4-metilfenil)-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter içerisinde gaz HCl geçirilerek saflaştırılır. Verim 2.02 g (% 89.38).

Spektral veriler literatüre uygundur (13).

4.1.22. 1-(4-Metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (5b)



2.62 g (0,01 mol) 1-(4-metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 0.69 g (0,02 mol) hidroksilamin hidroklorürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2.10 g (% 87.13).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 138-40°C.

IR spektrumunda, 3128 (N-OH gerilim), 2991 (alifatik C-H gerilim), 1512 (C=N gerilim), 1030 (C-O gerilim) ve 890 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.99 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.00 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.06 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.10 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.25 (3H; s; CH₃-C₆H₄; % 77), 2.26 (3H; s; CH₃-C₆H₄; % 23), 4.96 (2H; s; -CH₂-; % 23), 5.20 (2H; s; -CH₂-; % 77), 5.67 (H; s; =CH-; % 77; pirazol), 5.69 (H; s; =CH-; % 23);

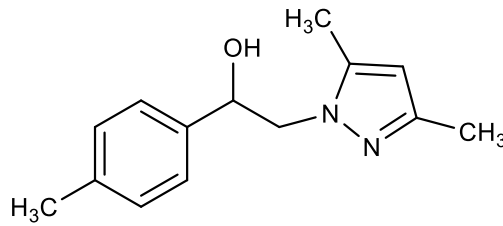
pirazol), 7.07-7.47 (4H; m; fenil), 11.06 (H; s; =N-OH; % 23), 11.64 (H; s; =N-OH; % 77).

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 152.74, 151.60, 146.25, 146.17, 139.64, 139.56, 138.58, 138.51, 132.36, 129.40, 129.12, 128.84, 128.53, 126.94, 105.31, 105.13, 52.30, 42.97, 21.33, 21.21, 13.76, 11.11, 10.96.

C₁₄H₁₇N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 244.1450; Bulunan: 244.1442

4.1.23. 1-(4-Metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (5c)



2.35 g (0.009 mol) 1-(4-metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol hidroklorür ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1.87 g (% 82.01).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 94-7 °C

IR spektrumunda, 3162 (N-OH gerilim), 3048 (aromatik C-H gerilim), 2939 (alifatik C-H gerilim), 1554 (C=N gerilim), 1064 (C-O gerilim) ve 874 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.94 (3H; s; -CH₃), 2.08 (3H; s; -CH₃), 2.26 (3H; s; CH₃-C₆H₄-), 3.86 (H; dd; *J*=5.02,13.82 Hz; -CH₂- ;H_a), 4.00 (H; dd; *J*=8.02,13.82 Hz; -CH₂-;H_b), 4.88 (H; m; -CH-), 5.52 (H; d; *J*=4.49 Hz; -OH), 5.69 (H; s; =CH-; pirazol) 7.07-7.16 (4H; m; fenil).

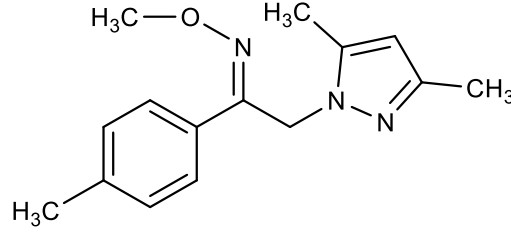
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 146.18, 140.51, 139.93, 136.75, 129.28, 129.06, 126.31, 104.52, 72.50, 55.98, 21.16, 13.83, 10.98.

C₁₄H₁₈N₂O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 231.1497; Bulunan: 231.1483

4.1.24. 1-(4-Metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim

(5d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.41 g (0.01 mol) 1-(4-metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.49 g (% 58.43).

Sarı renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3008 (aromatik C-H gerilim), 2962 (alifatik C-H gerilim), 1555 (C=N gerilim), 1035 (C-O gerilim) ve 890 cm⁻¹ 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.17 (3H; s; -CH₃), 2.29 (3H; s; CH₃-C₆H₄-), 4.02 (3H; s; -OCH₃), 5.30 (2H; s; -CH₂), 5.67 (H; s; =CH-; pirazol), 7.04-7.08 (2H; m; fenil H3-5), 7.36-7.41 (2H; m; fenil H2-6).

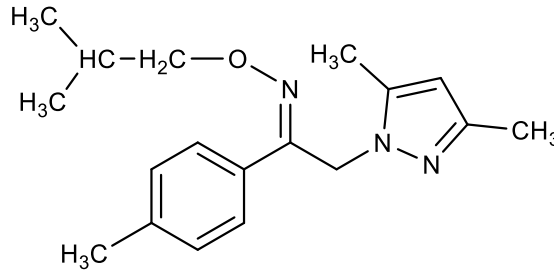
¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 153.84, 147.39, 139.61, 139.22, 130.52, 128.91, 127.00, 105.46, 62.33, 44.57, 21.28, 13.46, 10.81.

C₁₅H₁₉N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 258.1606; Bulunan: 258.1603

4.1.25. 1-(4-Metilfenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-izobütil oksim

(5e)



2.74 g (2,17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.41 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.55 g (% 52.18).

Sarı renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3005 (aromatik C-H gerilim), 2922 (alifatik C-H gerilim), 1555 (C=N gerilim), 1030 (C-O gerilim) ve 874 cm⁻¹ 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

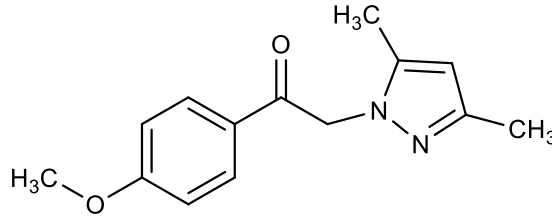
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 0.9 (6H; d; J=6.74 Hz; -CH(CH₃)₂), 2.06 (H; m; -CH-), 2.06 (3H; s; -CH₃), 2.17 (3H; s; -CH₃), 2.29 (3H; s; -CH₃-C₆H₄-), 4.00 (2H; d; J=6.78 Hz; -CH-CH₂-), 5.33 (2H; s; -CH₂-N), 5.67 (H; s; =CH-; pirazol), 7.03-7.08 (2H; m; fenil H3-5), 7.37-7.42 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 153.28, 147.30, 139.56, 139.07, 130.78, 128.88, 126.98, 105.43, 81.30, 44.80, 28.07, 21.27, 19.19, 13.45, 10.83.

C₁₈H₂₅N₃O için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 300.2076; Bulunan: 300.2078

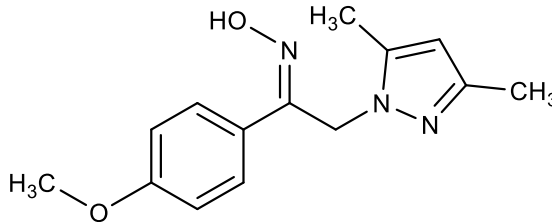
4.1.26. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1H-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon (6a)



2.88 g (0.03 mol) 3,5-dimetil pirazol ve 2.29 g (0.01 mol) 1-(4-metoksifenil)-2-bromoetanondan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter içerisinde gaz HCl geçirilerek saflaştırılır. Verim 2.14 g (% 87.70).

Spektral veriler literatüre uygundur (149).

4.1.27. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1H-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim (6b)



2.80 g (0.01 mol) 1-(4-metoksifenil)-2-(1H-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 0.69 g (0.02 mol) hidroksilamin hidroklorürden genel sentez yöntemine elde edilir. Verim 2.19 g (% 85.01).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 150-2 °C.

IR spektrumunda, 3128 (N-OH gerilim), 3028 (aromatik C-H gerilim), 2992 (alifatik C-H gerilim), 1556 (C=N gerilim), 1029 (C-O gerilim) ve 890 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

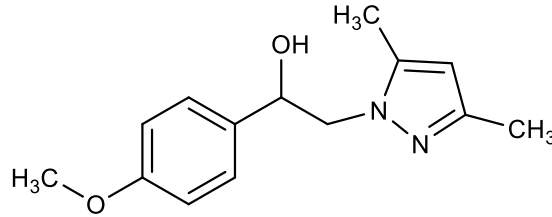
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.99 (3H; s; -CH₃; % 77), 2.00 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.09 (3H; s; -CH₃; % 23), 2.11 (3H; s; -CH₃; % 77), 3.72 (3H; s; CH₃-OC₆H₄; % 77), 3.73 (3H; s; CH₃-OC₆H₄; % 23), 4.98 (2H; s; -CH₂-; % 23), 5.19 (2H; s; -CH₂-; % 77), 5.68 (H; s; =CH-; % 77; pirazol), 5.70 (H; s; =CH-; % 23; pirazol), 6.82-6.90 (2H; m; fenil), 7.40-7.54 (2H; m; fenil), 11.07 (H; s; =N-OH; % 23), 11.55 (H; s; =N-OH; % 77).

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 160.08, 159.68, 152.35, 150.93, 146.19, 139.64, 139.59, 130.36, 128.39, 127.57, 124.28, 113.94, 113.62, 105.34, 105.13, 55.51, 55.49, 52.30, 42.96, 13.77, 13.75, 11.16, 10.96.

C₁₄H₁₇N₃O₂ için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 260.1399; Bulunan: 260.139

4.1.28. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanol (6c)



2.52 g (0.009 mol) 1-(4-metoksifenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon hidroklorür ve 1.02 g (0.027 mol) sodyumborhidrürden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1.84 g (% 75.03).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 160-2 °C.

IR spektrumunda, 3133 (N-OH gerilim), 3133 (aromatik C-H gerilim), 2990 (alifatik C-H gerilim), 1554 (C=N gerilim), 1029 (C-O gerilim) ve 890 cm⁻¹ 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

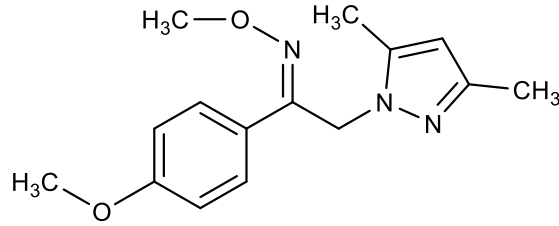
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.94 (3H; s; -CH₃), 2.07 (3H; s; -CH₃), 3.71 (3H; s; CH₃O-C₆H₄), 3.85 (H; dd; *J*=5.07,13.80 Hz; -CH₂- ;H_a), 4.00 (H; dd; *J*=7.95,13.80 Hz; -CH₂-;H_b), 4.81 (H; m; -CH-), 5.48 (H; d; *J*=4.45 Hz; -OH), 5.68 (H; s; =CH-; pirazol) 6.82-6.88 (2H; m; fenil H3-5), 7.12-7.19 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 100 MHz), 158.95, 146.16, 139.88, 135.47, 127.54, 113.87, 104.51, 72.23, 56.00, 55.47, 13.83, 10.98.

C₁₄H₁₈N₂O₂ için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 247.1447; Bulunan: 247.1440

4.1.29. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim (6d)



2.84 g (1.25 ml) (0.02 mol) metiliyodür ve 2.59 g (0.01 mol) 1-(4-metoksifenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.33 g (% 49.14).

Beyaz renkte, toz bir maddedir. E.D. 70-2 °C.

IR spektrumunda, 3133 (aromatik C-H gerilim), 2995 (alifatik C-H gerilim), 1555 (C=N gerilim), 1028 (C-O gerilim) ve 982 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.17 (3H; s; -CH₃), 3.77 (3H; s; CH₃O-C₆H₄), 4.01 (3H; s; -OCH₃), 5.29 (2H; s; -CH₂), 5.67 (H; s; =CH-; pirazol), 6.75-9.80 (2H; m; fenil H3-5), 7.42-7.46 (2H; m; fenil H2-6).

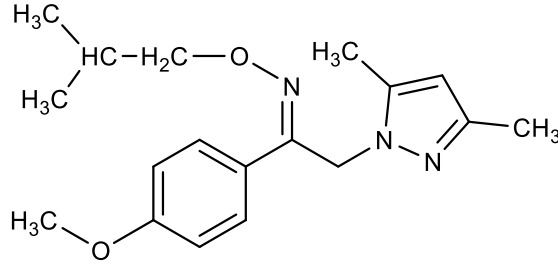
¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), 160.39, 153.48, 147.40, 139.66, 128.55, 125.87, 113.59, 105.50, 62.28, 55.19, 44.59, 13.46, 10.80.

C₁₅H₁₉N₃O₂ için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 274.1556; Bulunan: 274.1552

4.1.30. 1-(4-Metoksifenil)-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon *O*-izobütül

oksim (6e)



2.74 g (2.17 ml) (0.02 mol) 1-bromo-2-metilpropan ve 2.59 g (0.01 mol) 1-fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim 1.40 g (% 44.54).

Sarı renkte viskoz sıvı maddedir.

IR spektrumunda, 3004 (aromatik C-H gerilim), 2957 (alifatik C-H gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1040 (C-O gerilim) ve 874 cm⁻¹'de (N-O gerilim) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 400 MHz) δ ppm: 0.95 (6H; d; *J*=6.72 Hz; -CH(CH₃)₂), 2.05 (3H; s; -CH₃), 2.06 (H; m; -CH-), 2.17 (3H; s; -CH₃), 3.76 (3H; s; CH₃O-C₆H₄), 3.99 (2H; d; *J*=6.76 Hz; -CH-CH₂-), 5.32 (2H; s; -CH₂-N), 5.67 (H; s; =CH-; pirazol), 6.74-6.80 (2H; m; fenil H3-5), 7.42-7.47 (2H; m; fenil H2-6).

¹³C-NMR spektrumunda (CDCl₃-d, 100 MHz), δ 160.30, 152.93, 147.32, 139.60, 128.52, 126.14, 113.57, 105.46, 81.24, 55.18, 44.82, 28.06, 19.20, 13.46, 10.82.

C₁₈H₂₅N₃O₂ için;

HRMS (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 216.2025; Bulunan: 216.2020

4.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin L929 (fare fibroblast hücre hattı) hücrelerinde yapılan sitotoksosite çalışmaları ile 48 saat sonundaki % canlılık bulguları aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu çalışmada XTT testi kullanılmıştır.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin L929 hücre hatındaki % canlılık bulguları

	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
1a	79.46	93.68	94.88	108.49
1b	88.84	99.30	101.09	110.39
1c	89.53	94.84	98.37	106.43
1d	83.41	88.57	86.63	98.45
1e	90.81	95.66	101.20	96.24
2a	88.10	98.14	103.72	103.45
2b	83.06	94.77	94.69	99.65
2c	71.28	89.84	93.57	96.74
2d	72.52	91.86	96.32	107.29
2e	98.45	101.01	102.17	115.74
3a	94.92	100.12	96.47	112.44
3b	87.05	93.95	93.10	104,30
3c	86.24	91.43	94.88	92.56
3d	92.52	99.11	101.47	96.47
3e	88.91	91.74	103.26	91.36
4a	86.47	93.33	79.84	94.50
4b	80.08	92.33	101.43	105.31
4c	87.75	100.93	103.29	112.71
4d	90.93	102.21	101.40	100.97
4e	83.99	92.67	97.02	91.32
5a	94.77	88.84	98.37	92.52
5b	99.03	90.70	104.92	98.84
5c	95.35	88.72	101.09	98.33
5d	91.47	84.03	84.07	93.45
5e	83.72	95.27	98.18	95.74
6a	93.80	100.43	105.58	107.98
6b	94.07	100.58	106.20	105.19
6c	91.78	97.25	98.29	95.16
6d	90.23	92.91	94.50	97.48
6e	99.30	99.07	94.92	95.58

Hücre canlılığı A549, HCT 116, HeLa, MCF7 ve SH-SY5Y hücre hatları kullanılarak MTT testi ile değerlendirildi. Ardından hücreler, bileşiklerin DMSO içindeki çözünürlük durumlarına göre 10, 25, 50 ve 100 μM 'lık çözeltileriyle 48 saat süreyle muamele edilmiştir. C6 (Rattus norvegicus beyin glioması) hücre hattında ise 5, 10 ve 25 μM 'lık çözeltileriyle 48 saat süreyle muamele edilmiştir. % Canlılık değerleri tablolar halinde verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri, hücre hatlarından elde edilen sonuçlara göre İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesindeki GraphPad Prism 7.02 programı kullanılarak hesaplanmıştır. A549, HCT 116, HeLa, MCF7 hücre hatlarındaki IC_{50} değerleri 65.74 μM ile 5705.1 μM arasında, C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarında ise 24.31

μM ile 4.687 μM arasındadır. Bu durum bileşiklerin C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarında daha etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.2. Sentezlenen bileşiklerin HCT 116 hücre hattındaki % canlılık bulguları

	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
1a	72.19	69.74	81.67	85.20
1b	67.58	66.67	81.83	80.85
1c	75.92	75.75	92.45	86.24
1d	63.20	64.38	81.67	80.56
1e	77.22	78.66	63.17	48.89
2a	93.07	84.48	90.33	87.16
2b	85.46	75.33	86.01	86.31
2c	81.11	76.90	93.24	99.25
2d	82.65	78.69	100.82	98.86
2e	56.93	60.26	66.76	61.21
3a	87.97	84.18	98.59	92.58
3b	89.54	89.35	102.58	95.10
3c	85.26	88.56	101.90	99.25
3d	82.61	80.85	93.99	97.97
3e	76.76	68.46	50.62	47.06
4a	89.71	85.75	106.14	100.78
4b	75.85	70.52	99.22	99.12
4c	86.86	84.05	99.51	91.44
4d	90.82	90.85	100.29	84.25
4e	97.19	98.82	59.97	48.89
5a	89.77	87.42	98.99	97.65
5b	66.11	70.72	96.86	90.23
5c	73.69	70.00	101.14	96.37
5d	76.31	76.31	94.05	86.37
5e	82.97	84.44	67.97	48.10
6a	89.74	91.44	96.08	102.25
6b	87.55	91.41	93.14	93.14
6c	87.55	91.41	104.48	104.41
6d	79.61	83.99	91.47	93.50
6e	84.87	91.41	101.99	69.41

Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin A549 hücre hatındaki % canlılık bulguları

	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
1a	71.46	85.65	93.47	89.22
1b	77.52	88.13	94.93	86.50
1c	93.40	87.99	89.42	94.15
1d	85.92	82.93	75.78	50.68
1e	91.26	93.84	75.10	58.81
2a	98.47	96.02	105.17	98.33
2b	89.52	78.61	97.38	84.18
2c	87.72	89.18	97.18	103.10
2d	86.39	88.13	69.35	55.17
2e	86.39	88.64	89.66	101.56
3a	99.08	89.42	99.90	64.25
3b	100.82	77.59	98.64	87.31
3c	98.37	88.37	102.65	89.59
3d	96.26	81.60	95.34	80.10
3e	89.35	97.93	81.19	59.83
4a	88.74	96.19	104.29	105.00
4b	88.13	86.97	90.20	77.79
4c	96.02	73.37	100.41	85.85
4d	94.97	90.44	102.14	65.51
4e	93.67	97.48	74.49	55.00
5a	86.53	86.33	95.68	84.49
5b	83.78	84.29	79.46	87.96
5c	82.07	89.18	97.96	100.34
5d	81.19	85.07	71.94	94.35
5e	89.32	81.50	80.85	57.24
6a	98.98	90.10	105.20	93.84
6b	99.18	92.31	104.12	94.56
6c	99.52	82.76	95.27	84.80
6d	69.39	97.24	98.40	96.84
6e	87.14	86.94	46.26	38.61

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin HeLa hücre hatındaki % canlılık bulguları

	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
1a	60.18	63.79	74.91	84.06
1b	71.42	83.36	83.03	86.94
1c	69.97	77.67	83.76	92.24
1d	68.36	71.85	61.03	77.76
1e	64.52	62.79	53.70	66.52
2a	68.33	63.29	62.74	65.00
2b	68.73	75.82	75.58	77.67
2c	69.00	72.39	76.91	79.03
2d	60.21	71.03	77.03	82.30

2e	63.55	48.15	56.27	87.85
3a	77.09	82.42	95.18	95.21
3b	72.18	75.79	71.88	70.15
3c	72.70	73.64	73.36	72.85
3d	83.88	81.73	82.03	72.64
3e	80.73	65.21	57.67	84.06
4a	82.36	80.09	74.18	74.06
4b	57.79	64.59	75.59	71.60
4c	58.31	35.59	36.87	39.27
4d	65.18	73.77	78.01	46.96
4e	56.30	60.80	76.71	52.47
5a	65.07	64.11	35.75	37.03
5b	68.24	70.91	77.67	59.36
5c	73.65	73.15	80.80	53.04
5d	64.50	67.74	77.31	56.69
5e	59.52	73.08	72.44	65.37
6a	59.52	73.08	72.44	65.37
6b	60.62	70.79	58.63	51.71
6c	60.62	70.79	58.63	51.71
6d	60.62	70.79	58.63	51.71
6e	60.62	70.79	58.63	-

Tablo 4.5. Sentezlenen bileşiklerin MCF7 hücre hatındaki % canlılık bulguları

	10 μ M	25 μ M	50 μ M	100 μ M
1a	79.82	97.29	104.51	93.33
1b	91.47	93.70	104.80	102.27
1c	95.68	98.17	96.26	88.61
1d	95.20	76.78	78.24	76.48
1e	101.79	76.34	73.88	63.41
2a	100.41	73.64	84.86	81.19
2b	104.47	72.97	90.07	69.16
2c	87.69	94.10	85.38	81.72
2d	88.28	97.80	78.28	67.66
2e	87.66	94.03	90.33	87.77
3a	87.07	88.90	86.89	69.85
3b	96.12	97.25	92.45	87.40
3c	100.81	102.16	99.08	89.41
3d	97.95	99.19	93.33	82.38
3e	91.03	99.52	89.41	81.87
4a	100.04	105.82	105.27	101.36
4b	93.19	95.27	93.74	94.03
4c	99.19	98.24	90.40	79.52
4d	108.42	105.09	97.84	87.84
4e	106.67	104.29	83.19	48.50
5a	102.53	102.67	90.44	76.89

5b	96.96	92.34	89.93	81.68
5c	95.46	100.73	93.44	91.79
5d	92.64	94.10	85.68	84.80
5e	100.95	85.93	78.72	75.71
6a	105.05	99.30	98.53	90.40
6b	95.58	89.97	87.14	66.63
6c	99.63	89.12	102.60	91.32
6d	107.47	91.94	92.93	95.09
6e	95.53	89.08	84.03	78.06

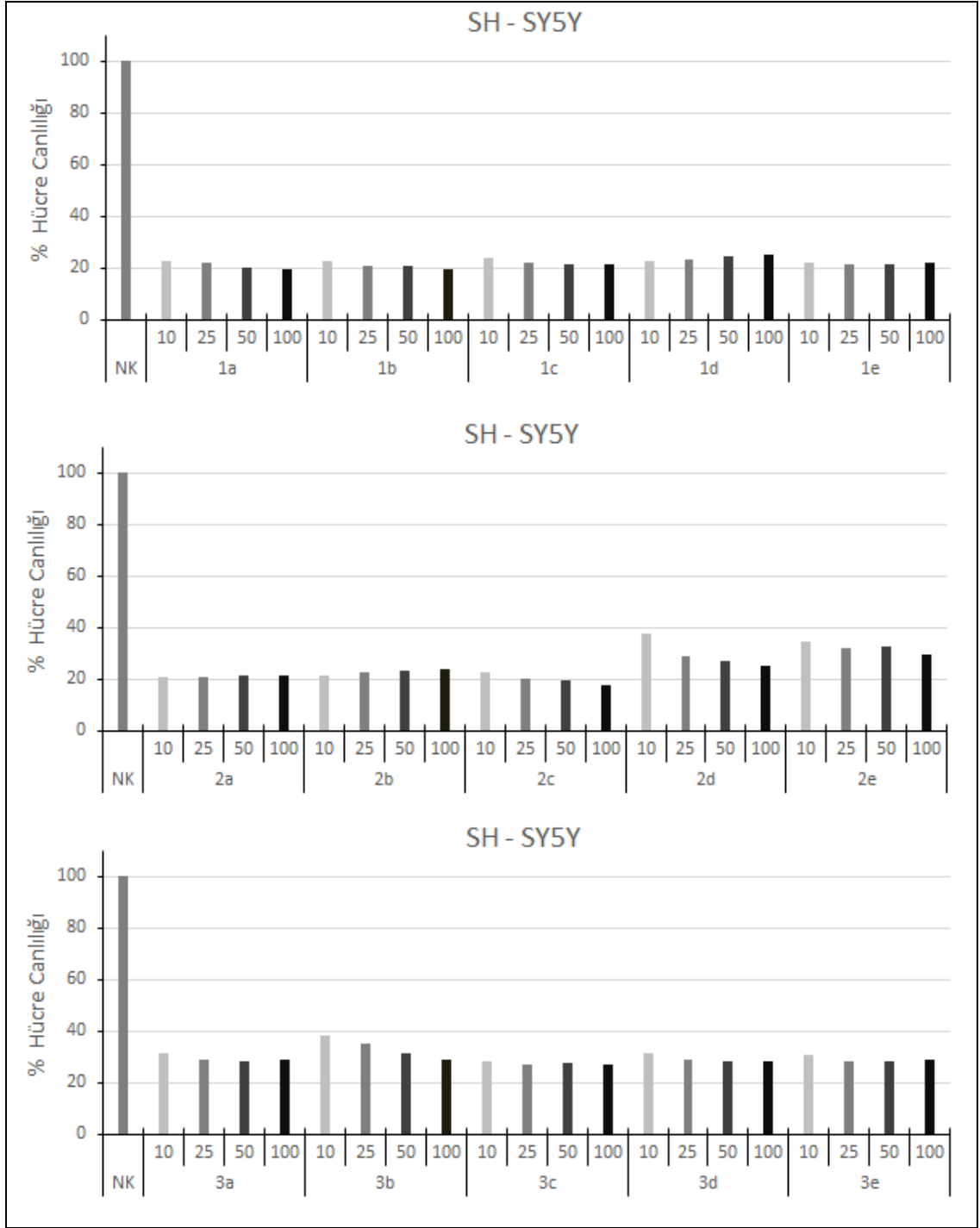
Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin SH-SY5Y hücre hatındaki % canlılık bulguları

	10 μM	25 μM	50 μM	100 μM
1a	22.54	21.87	20.02	19.28
1b	22.54	21.06	20.98	19.28
1c	23.60	21.99	21.37	21.39
1d	22.40	23.21	24.24	25.13
1e	22.25	21.70	21.15	21.80
2a	20.50	20.55	21.41	21.63
2b	21.51	22.42	23.26	24.10
2c	22.66	20.14	19.52	17.89
2d	37.47	28.68	27.18	25.02
2e	34.51	31.87	32.97	29.82
3a	31.61	28.90	28.35	28.68
3b	38.24	35.09	31.17	29.01
3c	28.46	26.78	27.91	27.33
3d	31.39	28.61	28.57	28.53
3e	30.84	28.35	28.50	28.83
4a	45.20	26.04	25.60	25.02
4b	29.45	28.21	27.47	26.59
4c	33.33	30.95	30.59	29.85
4d	30.81	30.62	31.06	32.12
4e	29.49	29.38	31.25	32.60
5a	32.27	32.75	33.96	35.20
5b	48.39	49.30	49.52	39.93
5c	49.34	49.71	49.96	39.93
5d	50.33	51.90	45.46	41.94
5e	48.53	46.41	34.91	34.25
6a	51.50	44.84	38.21	37.91
6b	45.10	47.65	49.83	30.37
6c	46.85	42.09	34.54	35.16
6d	33.30	31.25	31.36	28.72
6e	32.93	28.35	27.36	25.09

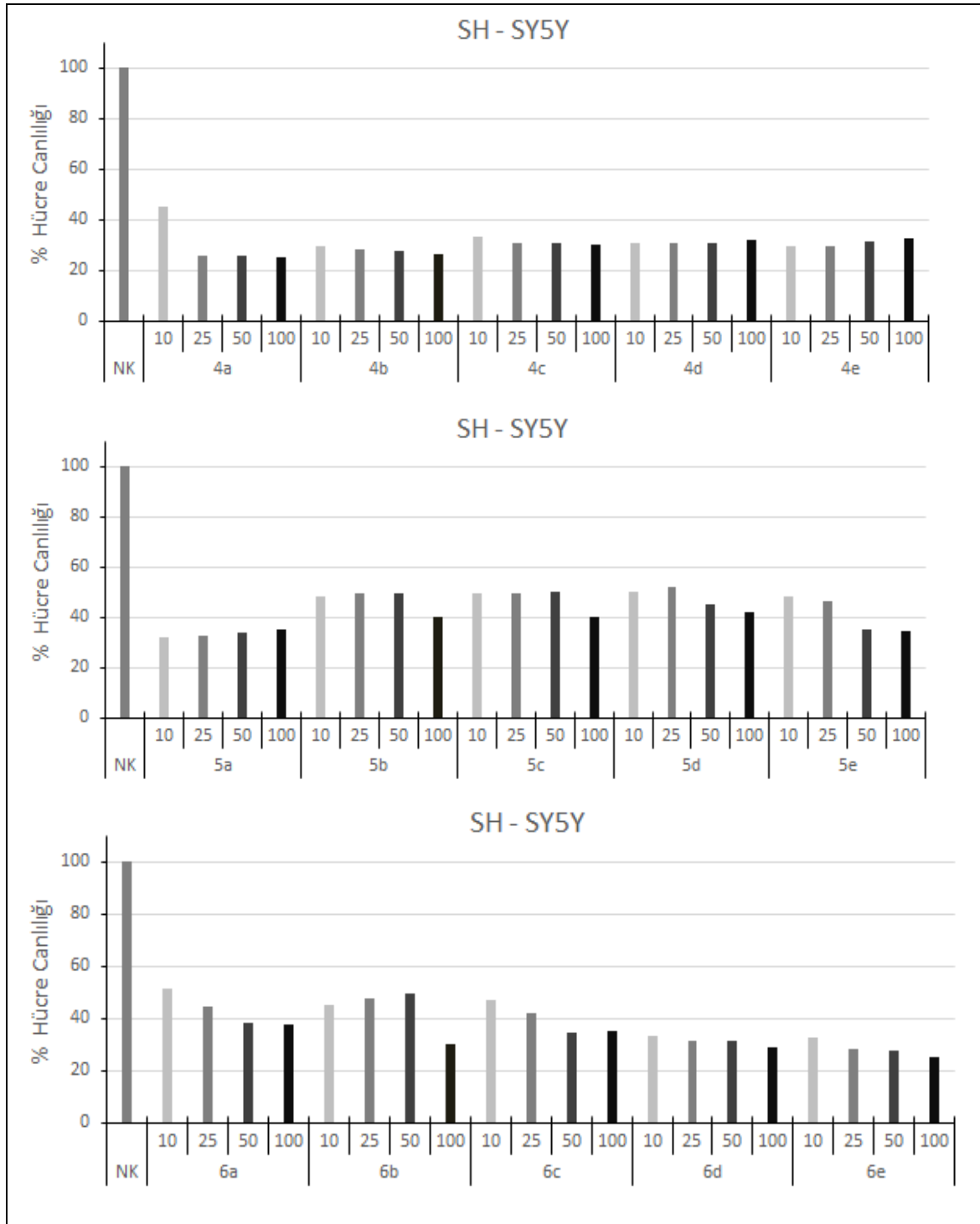
Tablo 4.7. Sentezlenen bileşiklerin C6 hücre hatındaki % canlılık bulguları

	5 μM	10 μM	25 μM
1a	106.57	97.11	66.22
1b	114.22	105.26	102.0
1c	85.90	76.39	77.93
1d	100.88	88.28	64.97
1e	84.83	82.14	19.04
2a	106.89	37.31	33.27
2b	84.39	83.3	71.42
2c	101.34	79.57	76.12
2d	107.34	109.46	92.66
2e	93.35	40.36	26.69
3a	62.74	58.4	45.23
3b	71.56	53.50	51.9
3c	65.68	64.04	43.41
3d	69.04	50.70	43.83
3e	48.31	31.30	15.68
4a	72.40	30.25	22.5
4b	50.00	9.52	0.56
4c	51.17	45.51	34.59
4d	77.87	59.66	51.48
4e	4.20	0.80	0.60
5a	54.90	50.65	29.98
5b	48.78	29.42	14.15
5c	86.76	72.62	14.52
5d	46.18	29.42	29.79
5e	65.06	50.65	8.19
6a	43.12	34.63	28.30
6b	53.63	45.88	34.07
6c	96.92	84.54	49.16
6d	49.56	29.60	16.92
6e	34.07	4.09	0.37

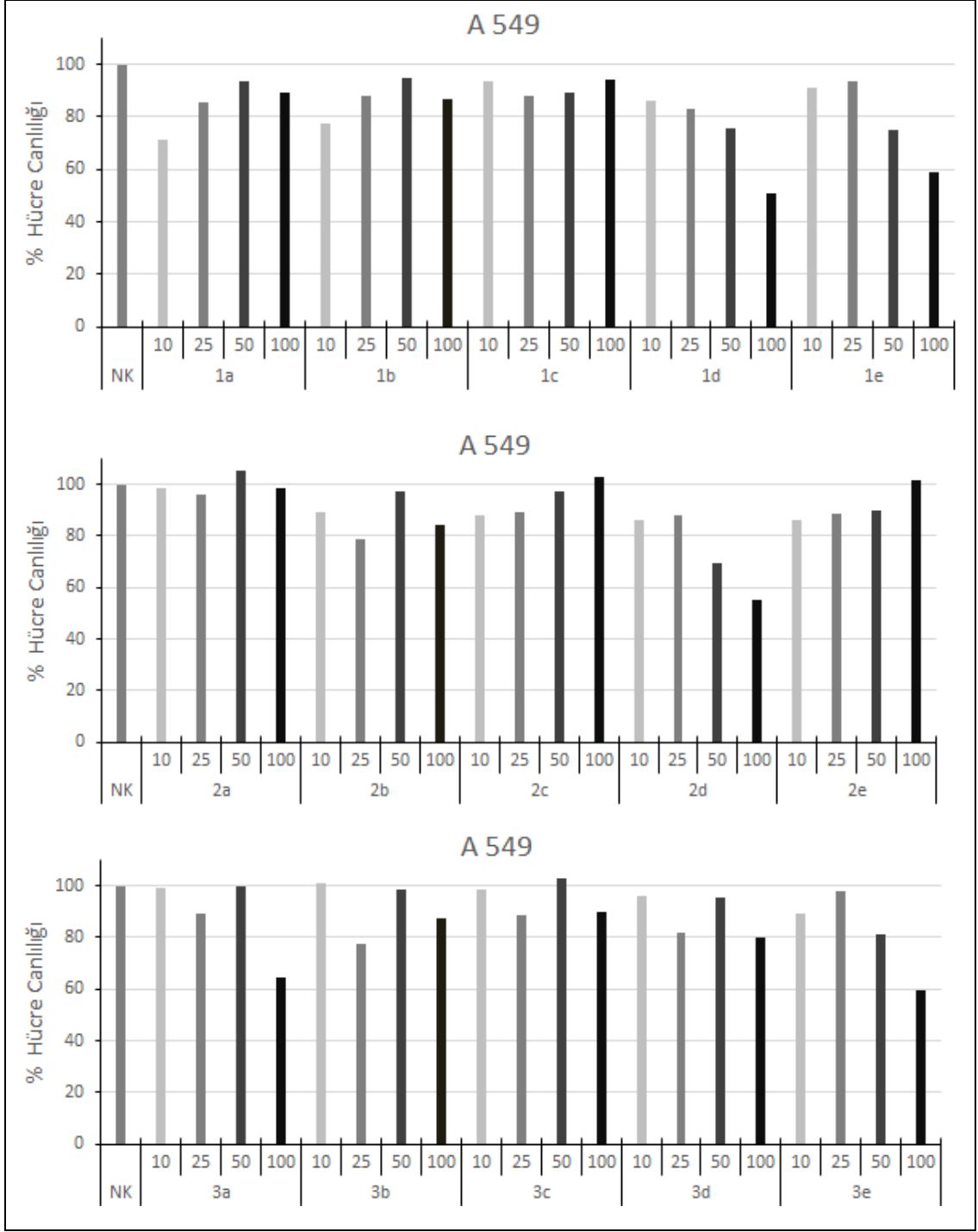
Sentezlenen bileşiklerin 10, 25, 50 ve 100 μ M konsantrasyonda SH-SY5Y, A 549, HCT 116, Hela ve MCF7 hücre hatlarındaki % hücre canlılık değerleri aşağıda grafikler halinde gösterilmiştir.



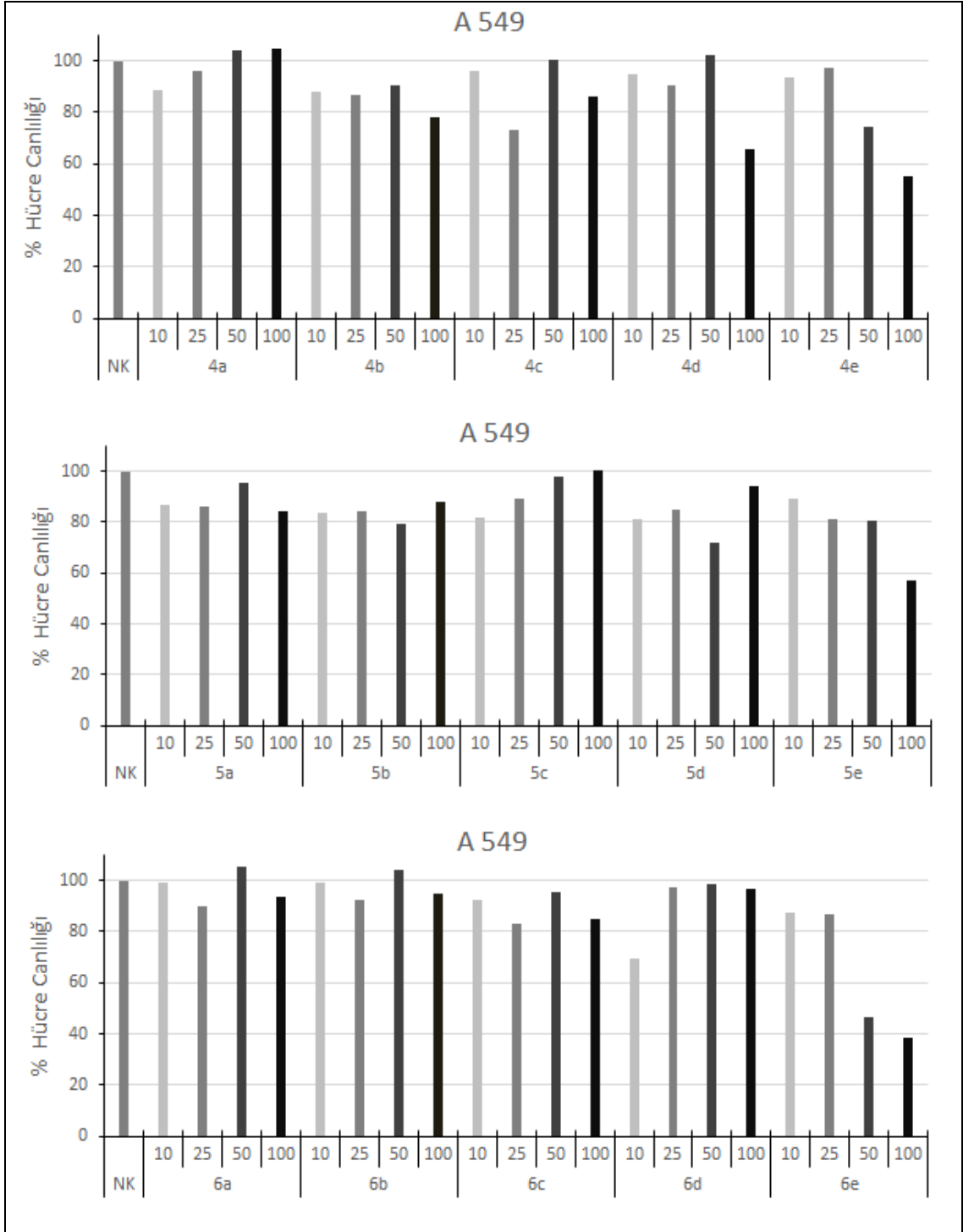
Şekil 4.1. 1a- 3e bileşiklerinin SH-SY5Y hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



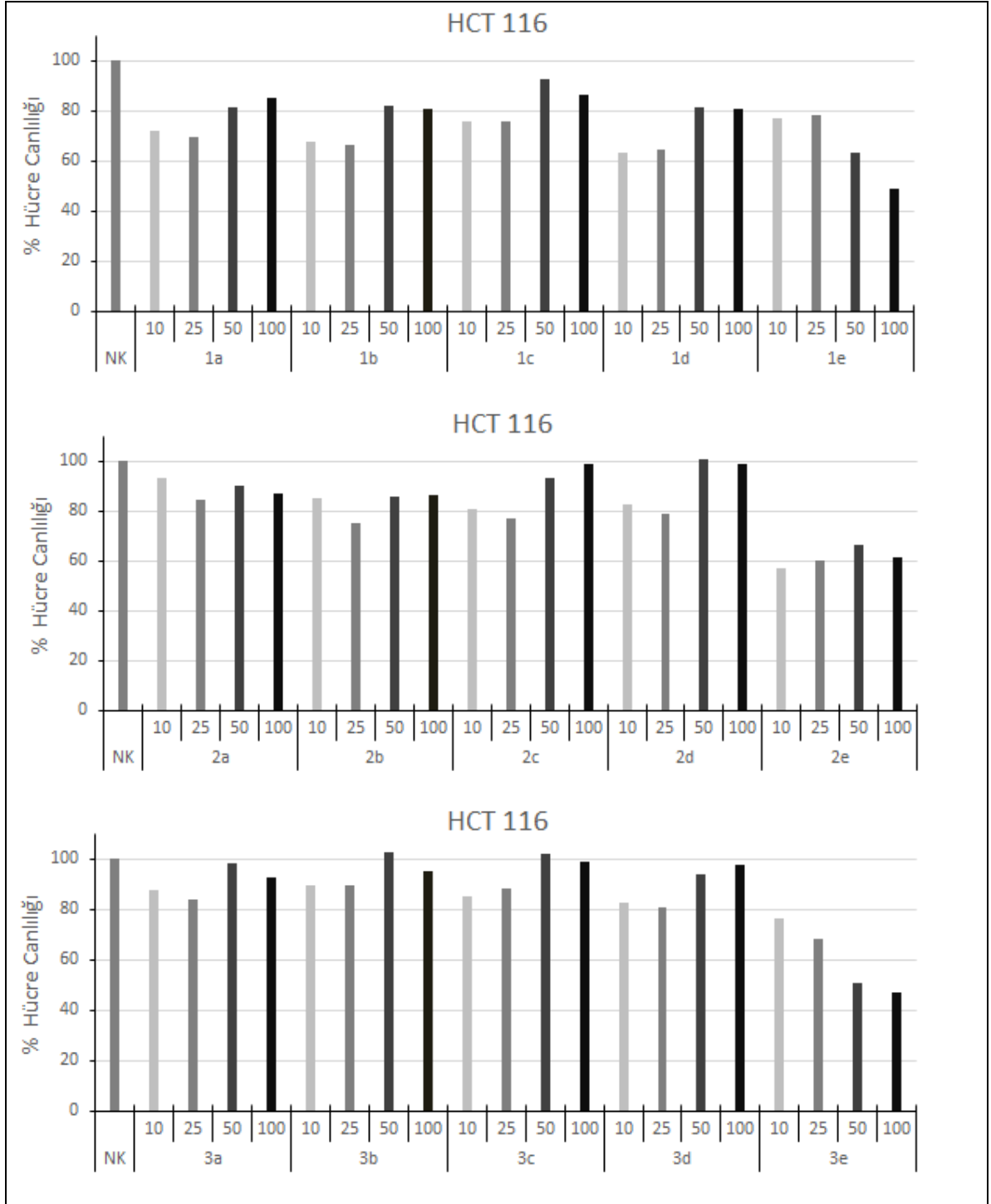
Şekil 4.2. 4a- 6e bileşiklerinin SH-SY5Y hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



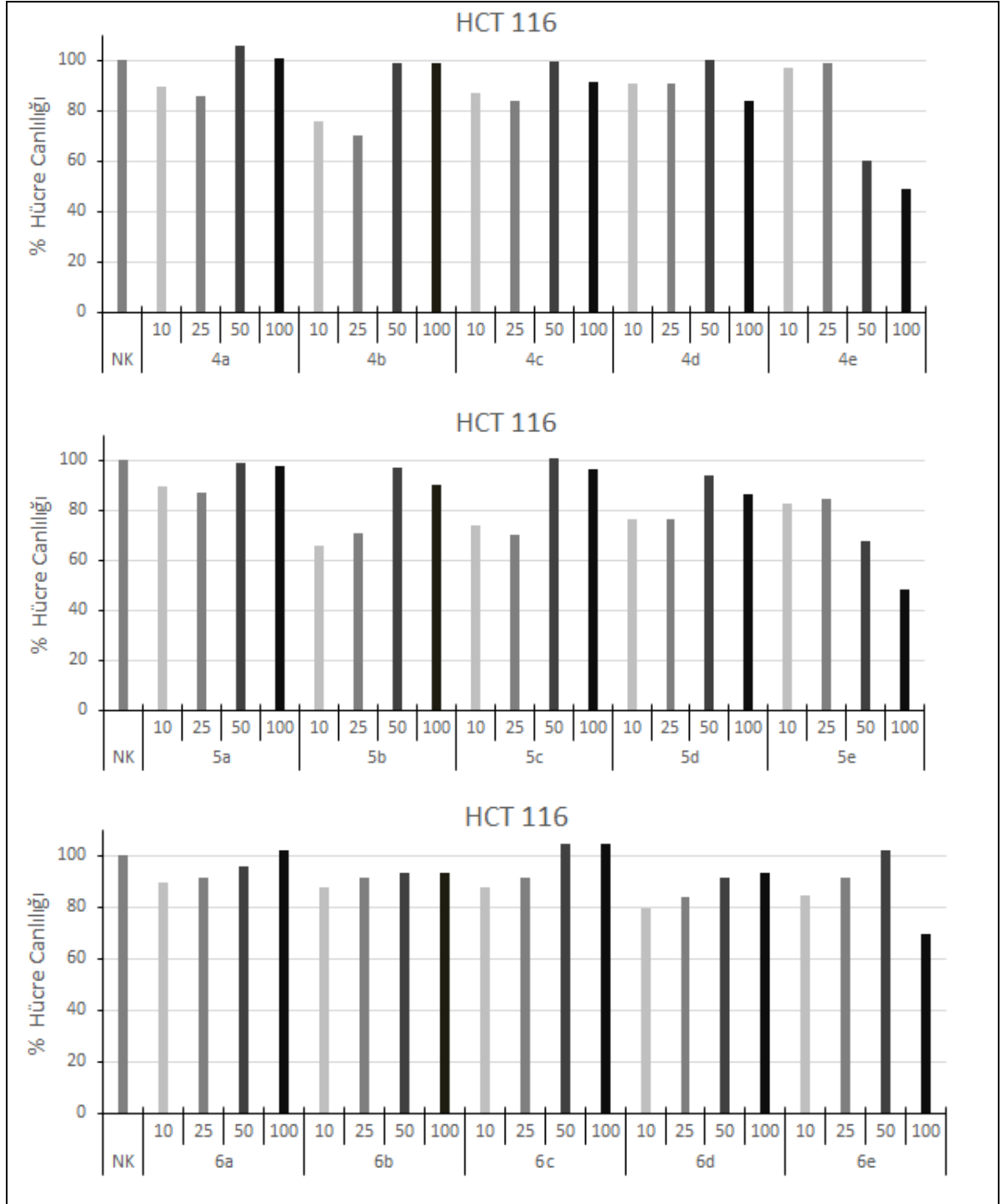
Şekil 4.3. 1a- 3e bileşiklerinin A 549 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



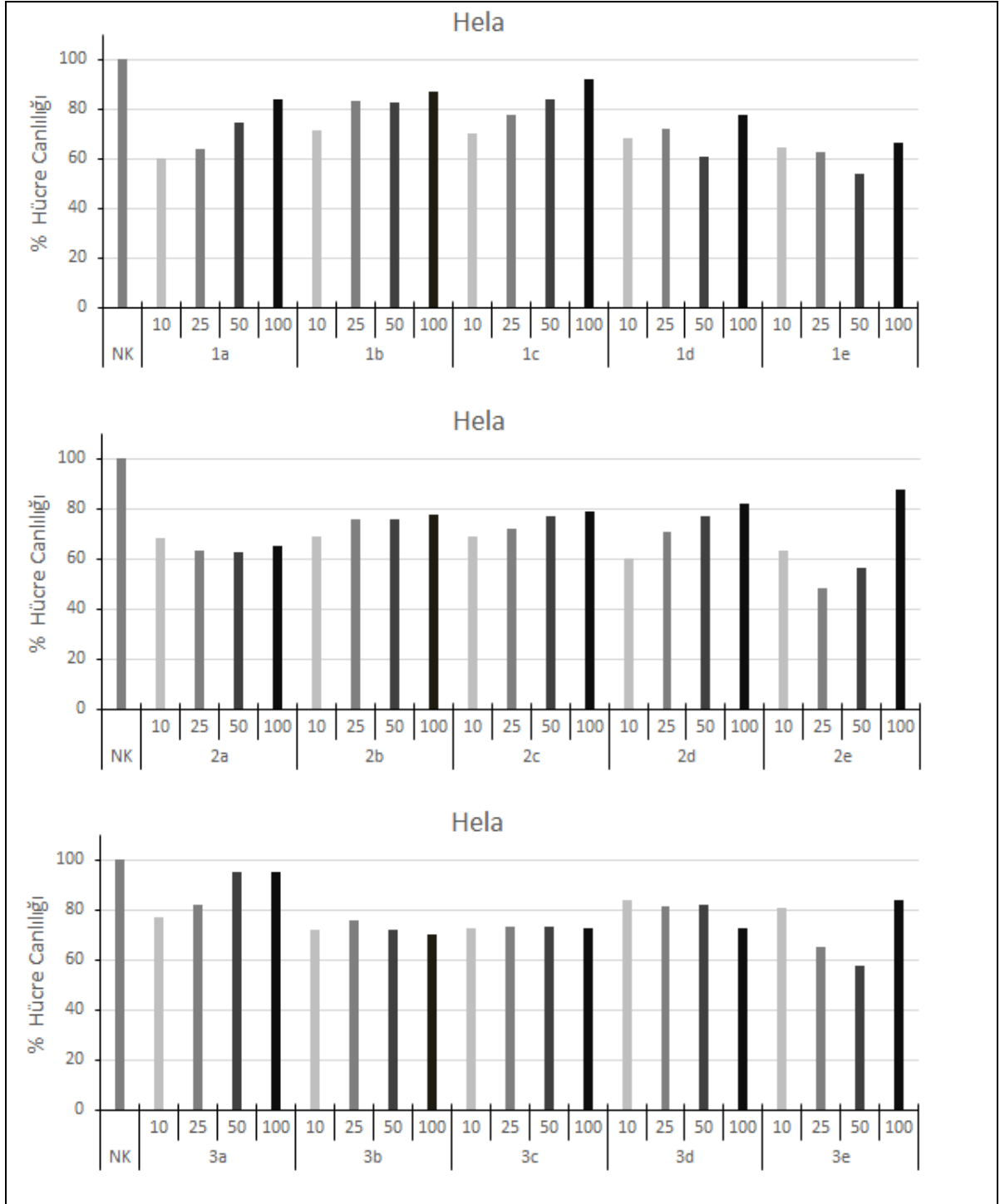
Şekil 4.4. 4a- 6e bileşiklerinin A 549 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



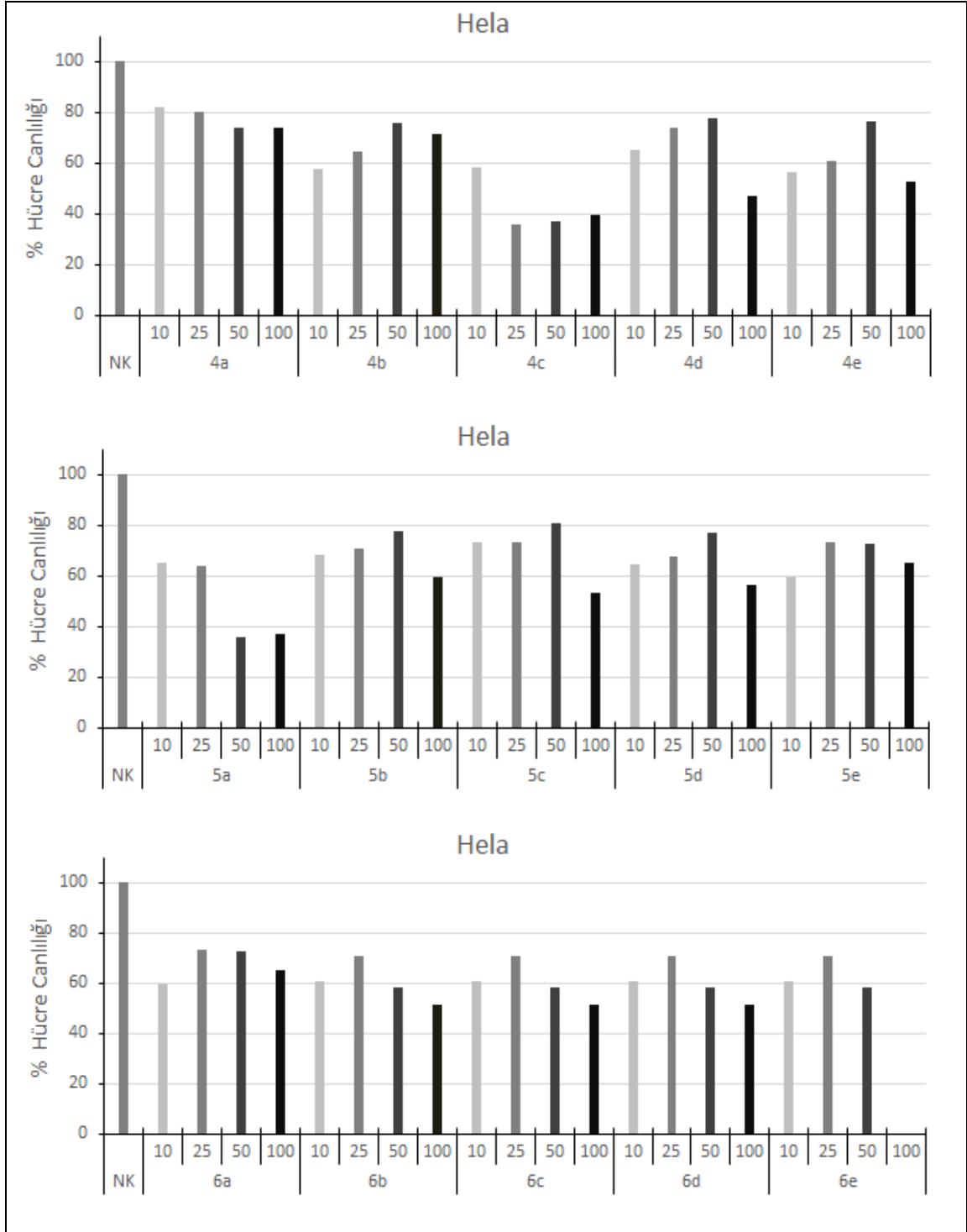
Şekil 4.5. 1a-3e bileşiklerinin HCT 116 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



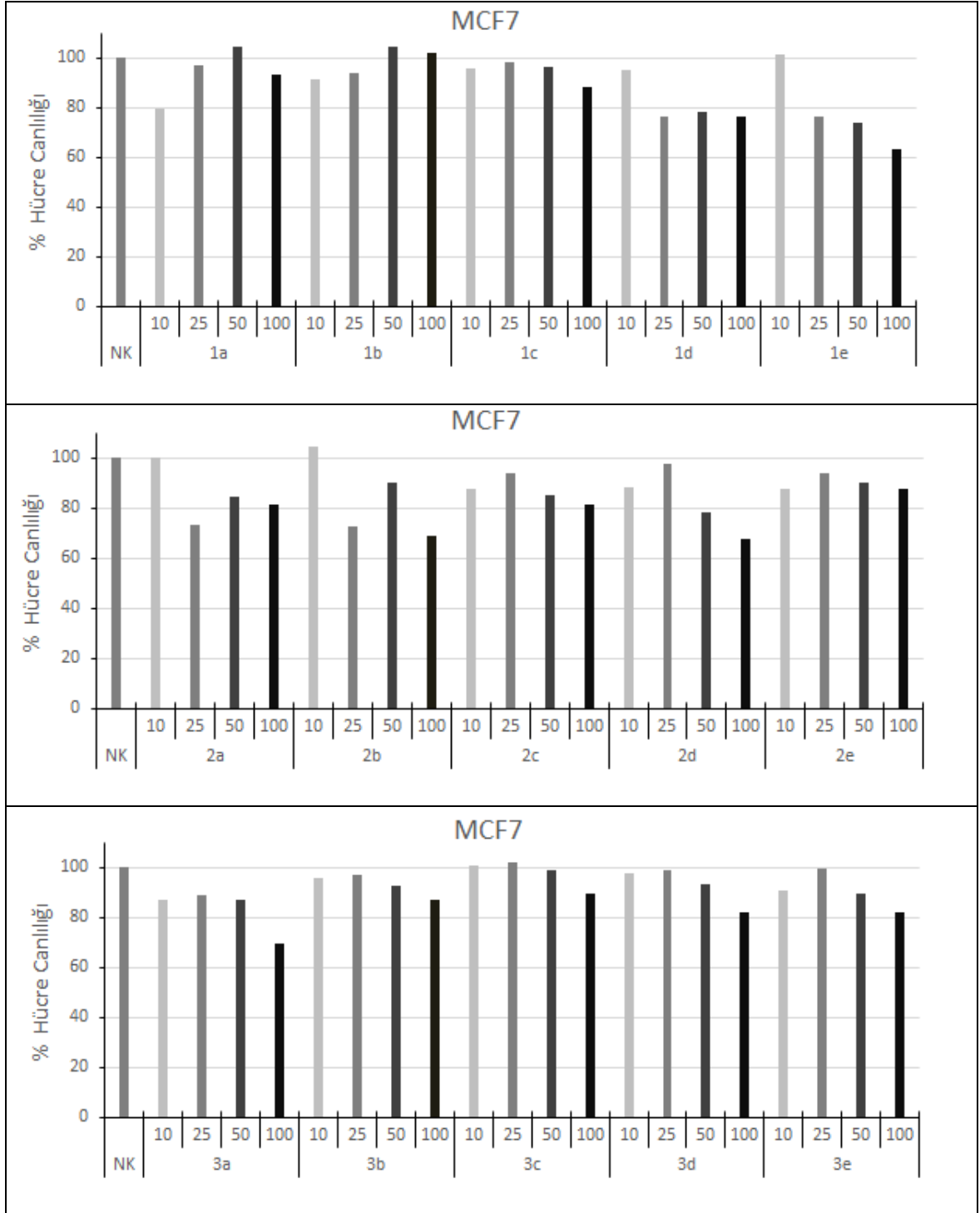
Şekil 4.6. 4a- 6e bileşiklerinin HCT 116 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



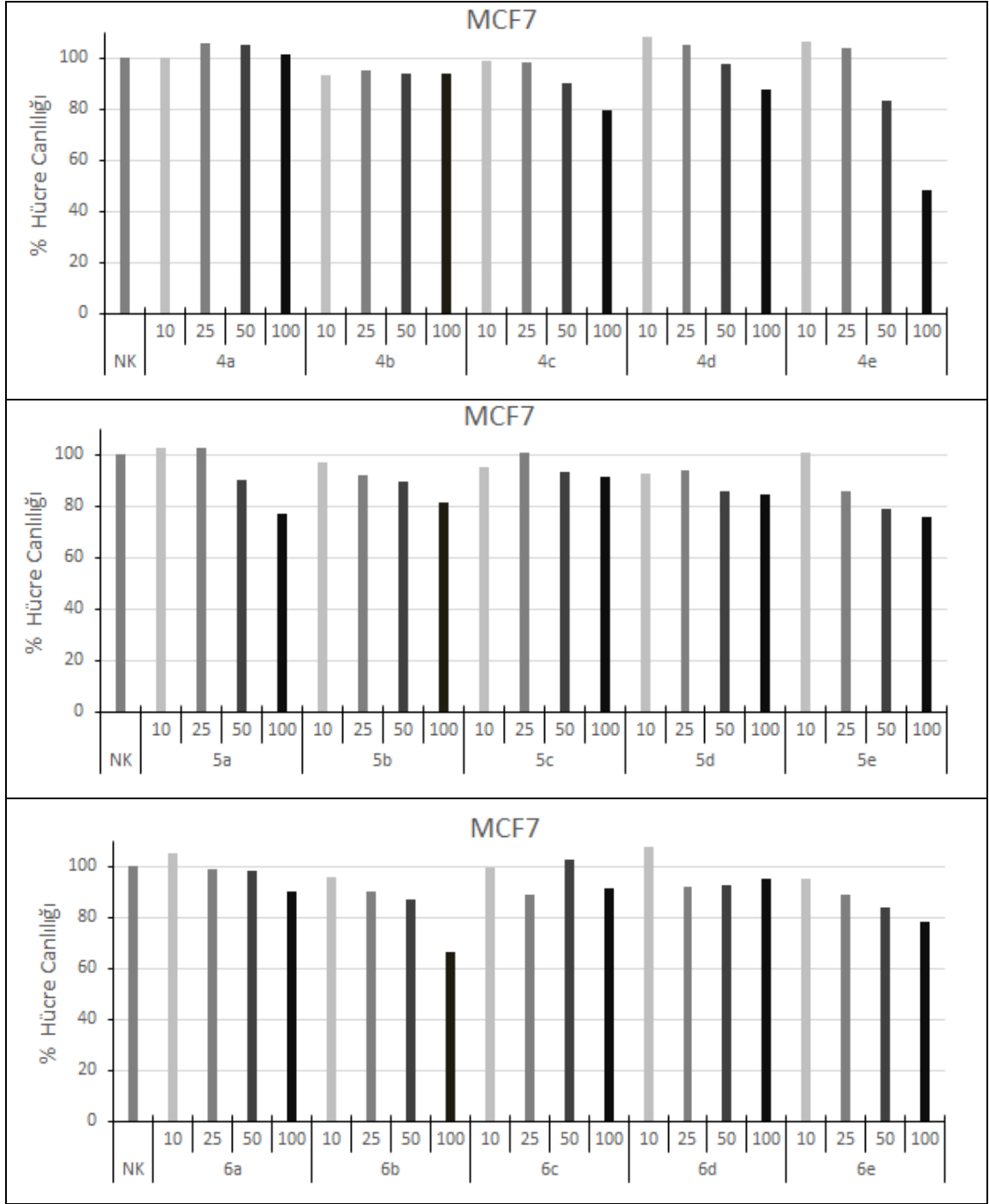
Şekil 4.7. 1a- 3e bileşiklerinin HeLa hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



Şekil 4.8. 4a- 6e bileşiklerinin HeLa hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



Şekil 4.9. 1a- 3e bileşiklerinin MFC7 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri



Şekil 4.10. 4a- 6e bileşiklerinin MFC7 hücre hattındaki % hücre canlılık grafikleri

4.3. QSAR Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklere ait hidrofobik parametre değeri olan partiyon katsayısı ve sterik parametre değerlerinden olan moleküler refraktivite ve polar yüzey alanı ChemDraw Professional 15.0 2015 programı yardımı ile hesaplanmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait elektronik parametre değerleri olan HOMO, LUMO, band gap, dipol moment ve uzunluk ise Gauss View 5.0 programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.8. Sentezlenen bileşiklere ait hidrofobik parametre değerleri

Bileşik	Partisyon Katsayısı
1a	3.327
1b	3.715
1c	3.604
1d	3.978
1e	5.201
2a	2.33
2b	2.718
2c	2.607
2d	2.981
2e	4.204
3a	2.488
3b	2.876
3c	2.765
3d	3.139
3e	4.362
4a	2.888
4b	3.276
4c	3.165
4d	3.539
4e	4.762
5a	2.817
5b	3.205
5c	3.094
5d	3.468
5e	4.691
6a	2.204
6b	2.592
6c	2.481
6d	2.855
6e	4.078

Tablo 4.9. Sentezlenen bileşiklere ait elektronik parametre değerleri

Bileşik	HOMO	LUMO	Band Gap	Dipol Moment
1a	6.275332	2.142843	4.132489	1.2230
1b	5.988803	1.606792	4.382011	1.9536
1c	5.856015	1.052782	4.803233	3.1193
1d	5.963769	1.608697	4.355073	2.1321
1e	5.962953	1.607608	4.355345	2.2497
2a	6.445399	1.959987	4.485412	1.4173
2b	6.409752	1.311012	5.098741	2.6162
2c	6.146625	0.425303	5.721322	2.2846
2d	6.379277	1.328154	5.051122	1.7929
2e	6.329481	1.346113	4.983368	2.0669
3a	6.530024	2.011687	4.518337	1.4333
3b	6.491929	1.385569	5.10636	3.0922
3c	6.287849	0.796457	5.491391	6.1998
3d	6.441589	1.389378	5.052211	3.0909
3e	6.405943	1.404072	5.001871	2.8138
4a	6.572745	2.191006	4.381739	1.6821
4b	6.533561	1.578221	4.955341	3.6920
4c	6.331386	0.890878	5.440507	1.5807
4d	6.496827	1.579309	4.917518	3.6354
4e	6.449480	1.605976	4.843505	3.2373
5a	6.387712	1.851416	4.536296	1.5629
5b	6.339821	1.242168	5.097653	2.2249
5c	6.175468	0.460133	5.715335	4.4289
5d	6.254652	1.255502	4.999150	1.4728
5e	6.254107	1.272372	4.981735	2.0890
6a	6.329209	1.675635	4.653574	2.9057
6b	5.961864	1.113462	4.848403	2.6680
6c	6.042408	0.268025	5.774383	3.2063
6d	5.906082	1.123258	4.782825	0.1974
6e	5.938735	1.112373	4.826362	2.5220

Tablo 4.10. Sentezlenen bileşiklere ait sterik parametre değerleri

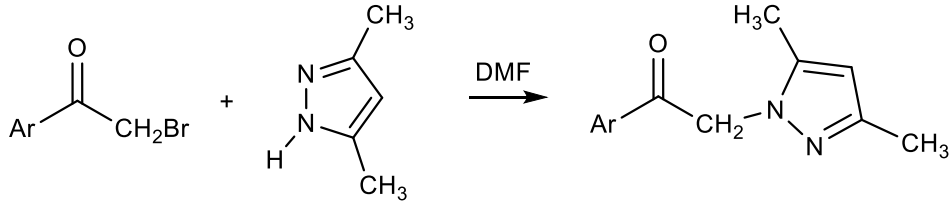
Bileşik	Moleküler Refraktivite	Uzunluk	Polar Yüzey Alanı
1a	81.043	11.69419	32.67
1b	84.578	12.14044	48.19
1c	81.716	10.54080	35.83
1d	89.347	12.14446	37.19
1e	103.091	12.23076	37.19
2a	64.593	9.59976	32.67
2b	68.127	9.96143	48.19
2c	65.266	8.99571	35.83
2d	72.897	9.946080	37.19
2e	86.641	13.24712	37.19
3a	64.809	9.57945	32.67
3b	68.344	10.05168	48.19
3c	65.482	11.38529	35.83
3d	73.113	10.06514	37.19
3e	86.857	13.22387	37.19
4a	69.397	9.64360	32.67
4b	72.932	10.47605	48.19
4c	70.071	11.76897	35.83
4d	77.701	10.49283	37.19
4e	91.445	13.23374	37.19
5a	69.634	10.16224	32.67
5b	73.169	10.92294	48.19
5c	70.307	12.17741	35.83
5d	77.938	10.92070	37.19
5e	91.682	13.23662	37.19
6a	71.056	10.98530	41.9
6b	74.591	11.59059	57.42
6c	71.729	11.20010	45.06
6d	79.36	11.65037	46.42
6e	93.104	13.24288	46.42

5. TARTIŞMA

5.1. Kimyasal Çalışmalar

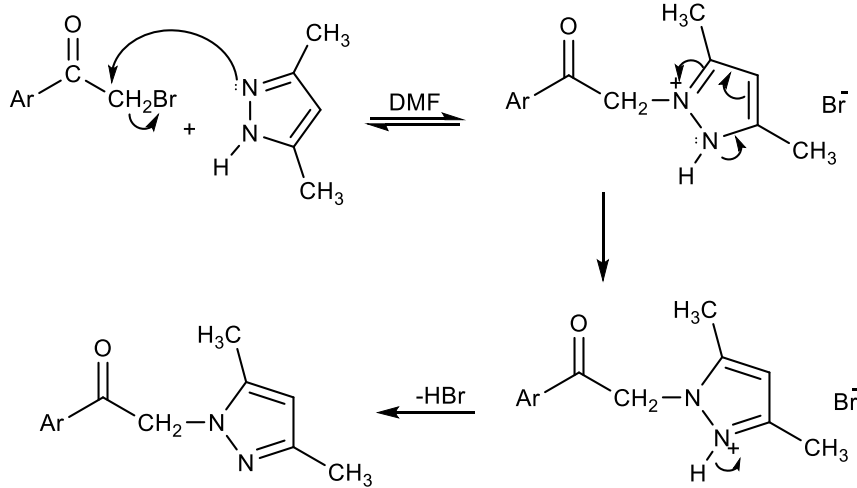
5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

1-aril-2-bromoetanon'un 3,5-dimetilpirazol ile N-alkilasyon reaksiyonu sonucunda 1-aril-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon bileşikleri sentezlenmiştir.



Şekil 5.1. 1-aril-2-bromoetanonun sentezi

Bu reaksiyonların S_N2 mekanizmasına göre olduğu önerilmektedir. Sübstitüsyonun önce tersiyer azot atomu üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftinin bromo bağlı karbon atomuna atak yapması ile başladığı, daha sonra çifte bağın diğer azot atomuna kayması ile ürünün oluştuğu belirtilmektedir (150, 151):



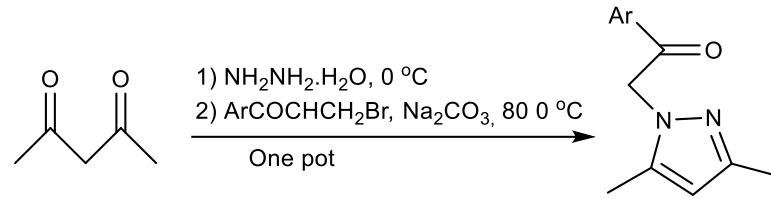
Şekil 5.2. 1-Aril-2-bromoetanonun sentez mekanizması

Reaksiyon verimleri % 81,87 - 95,93 arasında değişmektedir. 3,5-Dimetilpirazolün fazlası reaksiyonlarda baz olarak kullanılmıştır.

Reaksiyonun tamamlanmasında sıcaklık ve süre önemlidir. Reaksiyon yaklaşık olarak 24 saatte tamamlanmaktadır. Reaksiyonun ilk iki saati buz banyosunda, kalan süresi ise oda sıcaklığında gerçekleşir. Reaksiyon ortamı belirli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Reaksiyon takibi İTK ile yapılmış, reaksiyonun tamamen bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon ortamı buzlu suya dökülerek saf maddeler elde edilmiştir. Bileşikler bu şekilde saflaştırılmadığı zaman, saf olmayan bileşikler eter içerisinde çözülür ve gaz hidroklorik asit (HCl) geçirilir; maddeler saf olarak elde edilir.

Literatürde bu bileşiklerin sentezi için farklı yöntemler de kullanılmaktadır. Kumar ve arkadaşları (13), bu çalışmamızdaki bileşik grupları arasında yer alan çeşitli 1-aryl-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu yöntemde, uygun miktardaki asetilaseton ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COCH}_3$) bir balona alınarak $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar soğutulmuş ve üzerine hidrazin hidrat ($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{OH}$) ilave edilmiştir. Daha sonra karışım üzerine sodyum karbonat (Na_2CO_3) ve açıl bromür ($\text{ArCOCHCH}_2\text{Br}$) ilavesi yapılarak geri çeviren soğutucu altında, 10-15 dakika $80\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar ısıtılarak, yüksek verimli ürünleri elde etmişlerdir.



Şekil 5.3. 1-aryl-2-bromoetanonun one pot sentezi

Sentez çalışmamızda başlangıç maddeleri olacak bu maddelerin elde edilmesi için, öncelikli olarak literatürdeki bu yöntem denenmiştir (13). Yaptığımız çok sayıda sentez denemeleri sırasında yapılan İTK kontrollerinde; reaksiyonun tamamen bitmemesi, ürün dışında birden fazla leke görülmesi ve sonuç ürünlerin belirtilen yöntemle saflaştırılmaması nedenleriyle bu yöntemin kullanılmasından vazgeçilmiştir.

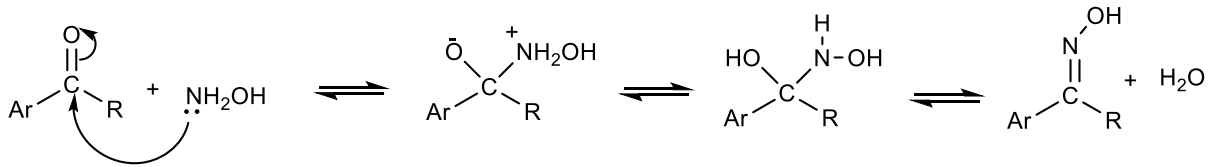
Sentez çalışmaları sırasında farklı bir azol grubu olan 3-metilpirazol ile 1-fenil-2-bromoetanon'un reaksiyonu denenmiştir. İTK incelemesinde başlangıç maddesine ait lekenin tamamen kaybolduğu ve sonuç maddesine ait tek lekenin olduğu görülmüştür. Ancak $^1\text{H-NMR}$ analizinde iki farklı maddenin oluştuğu; bunlardan birinin % 80 oranında 1-fenil-2-(1*H*-3-metilpirazol-1-il)etanon, diğerinin % 20 oranında 1-fenil-2-(1*H*-5-metilpirazol-1-il)etanon olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun nedenini belirlemek

amacıyla 3-metilpirazol, metalik sodyumun etanol içerisindeki çözeltisi ile muamele edilmiş ve 3-metilpirazol sodyum tuzu elde edilmiştir. Bu tuzun 1-fenil-2-bromoetanonun ile reaksiyonu sonucu elde edilen maddenin $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmıştır. İncelemede yine aynı iki maddenin olduğu, ancak birbirine oranlarının % 50 civarında olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç yukarıda belirtilen N-alkilasyon reaksiyonunun sadece tersiyer azot atomu üzerinden yürümediğini göstermektedir. Non süstitüe ve 3,5-disüstitüe pirazol türevi bileşiklerde, süstitüentlerin simetrik olması nedeniyle sonuçta aynı molekül oluşmaktadır.

5.1.2 Sonuç Bileşiklerin Sentezi

5.1.2.1. Oksim Sentezi

Elde edilen keton bileşiklerinin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonları sonucu 1-aril-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim yapısında bileşikler sentezlenmiştir (147). Bu reaksiyonların nükleofilik süstitüsyon ($\text{S}_{\text{N}}2$) mekanizmasına göre yürüdüğü düşünülmektedir (152).



Şekil 5.4. Oksim sentez mekanizması

Hidroksilamin hidroklorür bazik ortamda nükleofil hale geçerek karbonil karbonuna hücum eder. Böylece bir katım ara ürünü meydana gelir. Molekül içi su çıkışı gerçekleşerek karbon ile azot arasında çifte bağ oluşur ve eliminasyon gerçekleşir. Ancak başlangıç maddesi ile üründe aynı sayıda çifte bağ bulunduğu için kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşmiştir.

Reaksiyonlar 1-2 saat arasında tamamlanmaktadır. Reaksiyon süresince ortam belirli zamanlarda İTK ile kontrol edilmiş, başlangıç maddelerine ait lekeler kaybolduğunda reaksiyon bitirilmiştir. Bileşikler monografta belirtilen şekillerde saflaştırılmıştır. Bileşikler % 81.04 - 92.72 arasında yüksek verimlerle elde edilmişlerdir.

Reaksiyon sırasında ortamın pH'sı önemlidir. Optimum pH 8 civarındadır. Daha yüksek pH'lara çıkıldığında reaksiyon süresi uzayarak 1-2 saatten 4-5 saate çıkmakta ve reaksiyon tam olarak bitmemektedir.

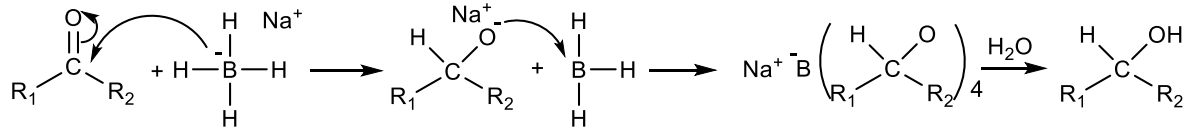
Reaksiyon hazırlığı sırasında öncelikle başlangıç maddesinin etanolde tamamen çözünmesi sağlanmalıdır. Daha sonra ortama eklenecek olan hidroksilamin hidroklorürün oranı da reaksiyonun tamamlanması açısından önemlidir. Başlangıç maddesine oranla molar düzeyde en az iki katı ortama eklenmelidir.

Reaksiyonların tamamen bitmediği durumlarda ortam pH'sında ve hidroksilamin hidroklorür miktarında değişiklikler yapılarak reaksiyonun sonlanması sağlanmıştır.

Reaksiyon sonucunda değişken oranlarda *E* ve *Z* izomerleri oluşmuştur. Bu iki izomer kantitatif olarak birbirinden ayıramamıştır. Bunun nedeninin, saflaştırma işlemleri sırasında muhtemel izomer dönüşümlerinin olduğu düşünülmektedir.

5.1.2.2. Alkol Sentezi (Sodyum Borhidrür ile Redüksiyon)

Alkol türevi bileşikler 1-aril-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanonların metanol içerisinde sodyum borhidrür (NaBH₄) ile reaksiyonu ile gerçekleştirilir.



Şekil 5.5. Alkol türevlerinin sentez mekanizması

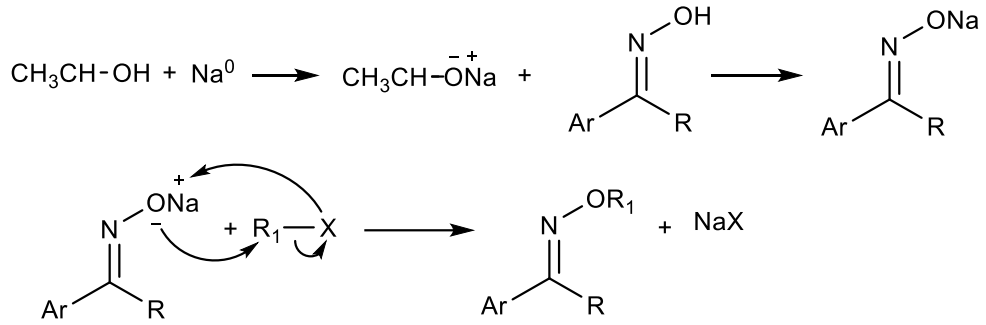
Ekzotermik yürüyen bir reaksiyondur. Bu nedenle soğukta (0-5 °C) yapılması gerekir. Reaksiyon verimleri % 75-93 arasındadır. Reaksiyon ortamı İTK ile iki farklı solvan sistemi ile kontrol edilmektedir ve tek leke görülmektedir. Başlangıç ve sonuç ürüne ait lekeler birbirine çok yakın R_f değerine sahip olduklarından dolayı ürünün oluştuğu kesin olarak anlaşılamamakta, kesin sonuç için IR spektrumunun alınması gerekmektedir.

Reaksiyonda sırasında, önce keton türevi bileşiklerin etanol içine alınması, yeterince soğutulması ve sonra NaBH₄'ün yavaş yavaş porsiyonlar halinde eklenmesi dikkat edilmesi gereken noktalar. NaBH₄ keton bileşiğine oranla en az üç katı eklenmelidir. Aksi durumlarda reaksiyonlar tam olarak bitmemektedir. Ayrıca

reaksiyona NaBH₄ eklendikten sonra yoğun gaz çıkışı olduğundan dolayı cam balonun ağzı plastik balonla kapatılmalıdır.

5.1.2.3. Oksim Eter Türevlerinin Sentezi

Oksim bileşiklerinden oksim eter sentezi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Oksim eter sentezinde, oksim üzerindeki hidroksil protonu kopartılarak sodyum ya da potasyum tuzu elde edilir ve eterleştirme reaksiyonu hızlandırılır.



Şekil 5.6. Oksim eter türevlerinin sentez mekanizması

Hidroksil protonunu koparmak için sodyum etoksit (NaOEt), sodyum hidrür (NaH) ya da potasyum karbonat (K₂CO₃) gibi bazlar kullanılmaktadır (60, 87, 153).

Sentez çalışmalarında baz olarak öncelikle NaH kullanılmıştır. NaH ile yapılan çalışmalarda reaksiyon verimi oldukça düşük olmuştur. NaOEt ile yapılan sentezlerde verim % 44.54 - 74 arasında değişmektedir. NaOEt elde etmek için uygun miktardaki Na⁰'un etanoldeki çözeltisi hazırlanır. Oluşan NaOEt'in üzerine uygun miktardaki oksim bileşiği eklenerek 1 saat boyunca geri çeviren soğutucuda ısıtılır, etanol rotaevaporatörde, 50 °C'de kuruluğa kadar uçurulur. Daha sonra üzerine alkil halojenür ilavesi yapılır ve 5-6 saat oda sıcaklığında karıştırılır.

Bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi kullanılmıştır. Çözücü sistemi olarak da etilasetat/n-hekzan (1:3) kullanılmıştır.

Reaksiyonun başlangıç maddeleri olan oksimler iki izomer olmasına karşın sonuç maddeler tek izomerdir. Gauss View 5.0.8 programı ile oksim eterlerin *E* ve *Z* izomerlerinin moleküler enerjileri hesaplanmıştır. *E* izomerlerin daha düşük enerjiye sahip olduğu görülmüş, düşük enerjiye sahip bileşiklerin daha kararlı olmasında dolayı sonuç ürünlerin *E* izomer olduğu düşünülmektedir.

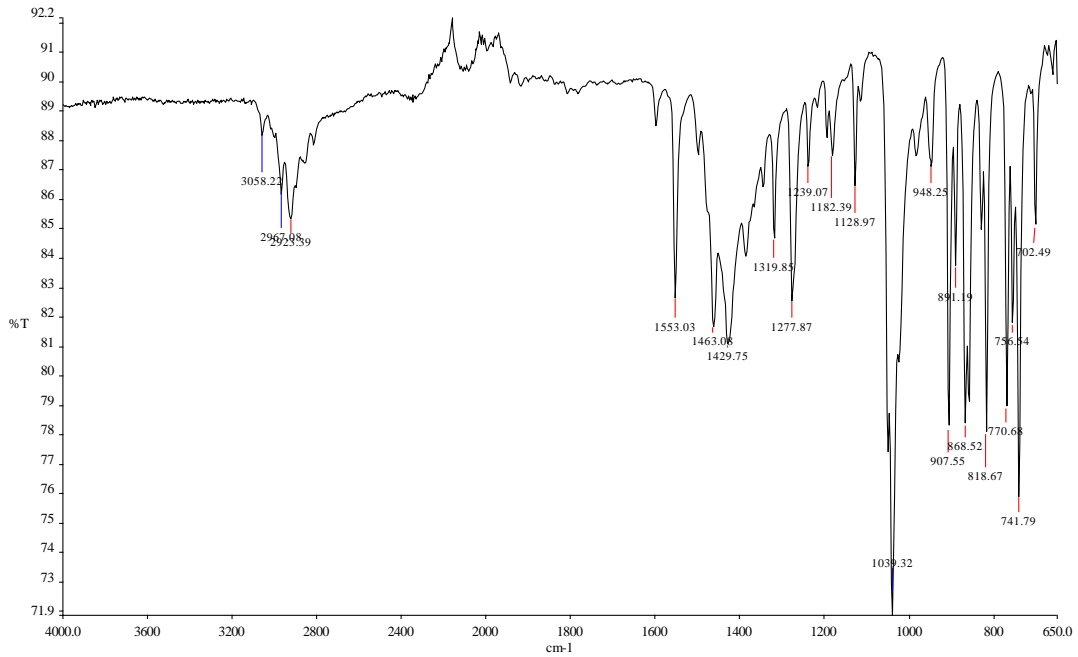
5.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

5.2.1. IR spektrumları

Aril oksim eter ana yapısındaki maddelerin IR spektrumları incelemesinde literatürde gerilim titreşim pikleri; C-O için 1100-1000 cm^{-1} 'de, N-O için 1000-900 cm^{-1} 'de, C=N için 1600-1510 cm^{-1} 'de görülmektedir (105, 114). Ayrıca alkanlar ya da alkil gruplara ait C-H gerilme pikleri 2800-3000 cm^{-1} 'de, alken yapısındaki C-H (=CH-) gerilme pikleri 3000-3300 cm^{-1} 'de görülmektedir (154).

Sentezi yapılan bileşiklerin IR incelemelerinde literatürdeki verilere uygun olarak C-O gerilim 1039 cm^{-1} 'de, C=N gerilim 1553 cm^{-1} 'de, N-O gerilim titreşim piki ise 907 cm^{-1} 'de görülmektedir.

Aril oksim yapısında olan 3000-3400 cm^{-1} 'de görülen yayvan -OH pikinin ve 1100-1000 cm^{-1} 'de görülen C-O pikinin görülmemesi oksimin oksim eter yapısına dönüştüğünü göstermektedir. Bazı oksim eter bileşiklerde yayvan -OH pikinin görülmesi oksimin yapısından olmadığı, bileşiklerin su tutmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 5.7. 1d bileşiğine ait IR spektrumu

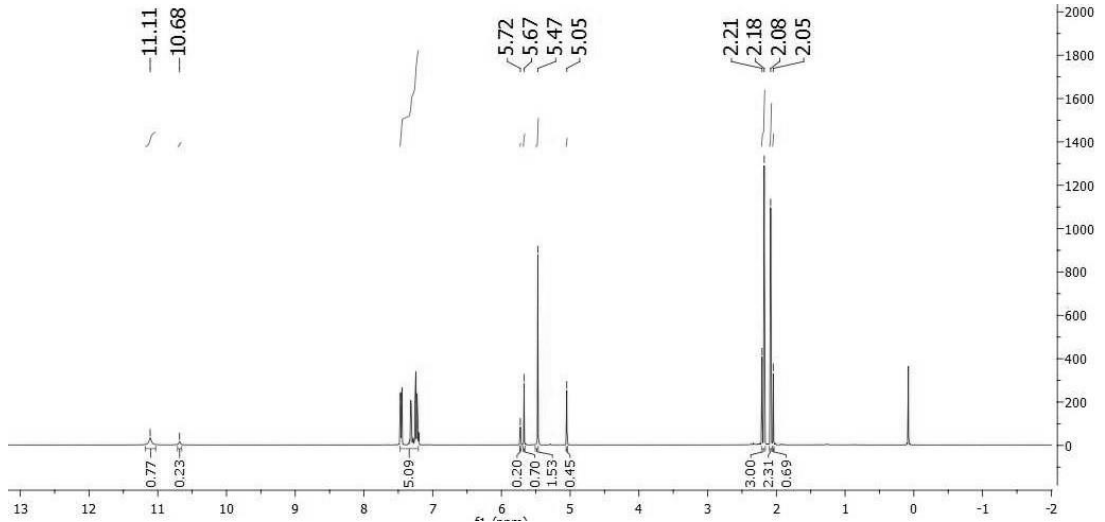
5.2.2. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

Sentezi yapılan oksim yapısındaki bileşikler *E* ve *Z* izomerlerinin belirli oranlarda karışımları halinde elde edilmişlerdir. Bu nedenle $^1\text{H-NMR}$ incelemelerinde

bu iki izomere ait pikler birlikte görülmektedir. İzomerlerin oranları ise belirli protonlara ait izomer piklerinin integral alanlarının oranları kullanılarak hesaplanmıştır.

Yapılardaki $C=N-OH$ protonları 10.6-11.9 aralığında singlet olarak görülmektedir. Aromatik halkanın üzerindeki protonlara ait pikler multipler olarak 6.8-8.1 ppm arasında görülür. Pirazol halkasına bağlı $-CH_2$ protonuna ait pikler 4.9-5,5 ppm arasında singlet şeklindedir. Pirazol halkasındaki $C-CH=$ protonları 5.67-5.72 ppm arasında singlet olarak görülmektedir. Pirazol halkası üzerindeki $-CH_3$ 'lerin alanları farklı olduğundan iki ayrı pik şeklinde 1.98-2.21 ppm aralığında singlet olarak görülürler.

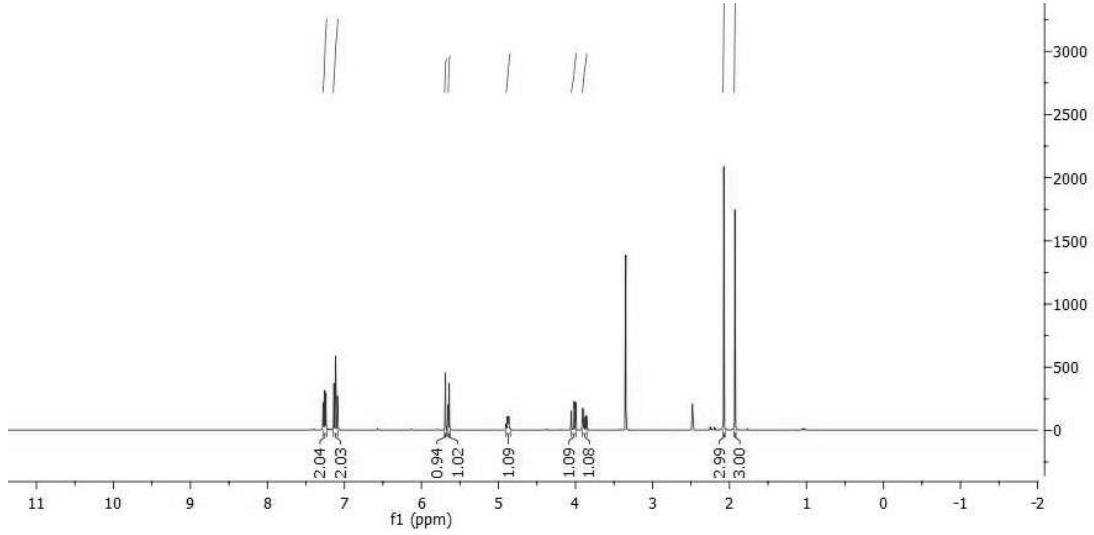
1-Fenil-2-(1*H*-3,5-dimetilpirazol-1-il)etanon oksim **2b** bileşiğinin 1H -NMR incelemesinde yukarıda bahsedilen pikler izomerleri ile birlikte birbirine yakın ppm değerinde çıkmıştır. $-OH$ 'a ait singlet pikler 11.11 ppm'de % 77 oranında, 10.68 ppm'de % 23 oranında görülmüştür. Pirazol halkasındaki $C-CH=$ protonlarının izomer pikleri de 5.72 ppm'de % 77 oranında, 5.67 ppm'de % 23 oranında singlet pikler olarak görülmüştür. Diğer piklerinde integral alanları hesaplandığında aynı oran görülmüştür. Bu nedenle bileşiğin *E* ve *Z* izomer oranının % 77'ye % 23 olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 5.8. 2b Bileşiğinin 1H -NMR spektrumu

Alkol yapısındaki bileşiklerin 1H -NMR spektrumları, aynı ana yapıdaki oksim bileşiklerinkine benzerlik göstermektedir. Alkol bileşiklerinde *E/Z* izomeri söz konusu değildir. Buradaki ayırt edici nokta oksimlerdeki $-OH$ ve $-CH_2$ 'ye ait singlet piklerin kaybolmasıdır. Ayrıca diastereotopik hidrojen olan $-CH_2$ protonları, 1 H'a sahip kiral bir

karbona komşu olduklarından dublet-dublet şeklinde çıkarlar. Alkol yapısındaki **2c** bileşiğinde HO-CH-CH_2 - piki 5.58 ppm'de (H; d; J= 4.54Hz), HO-CH-CH_2 - piki 3.88 ppm ve 4.02 ppm'de (2H; dd; J= 7.91 – 5.13), HO-CH-CH_2 - piki 4,87 ppm'de (dt; J= 7.91 – 4.54 Hz) görülmüştür.



Şekil 5.9. 2c Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Oksim eter yapısındaki bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında oksimlerden farkı olarak $-\text{O-CH}_3$ - ya da $-\text{O-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ yapılarının pikleri görülür. Aynı zamanda $-\text{OH}$ piki de kaybolur. Oksijene bağlı karbon üzerindeki protonlar oksijenin etkisi ile kimyasal kaymaya uğrayarak 4 ppm civarında ve alkan yapısındaki diğer protonlar ise 0.9- 2.2 ppm aralığında çıkmaktadır.

5.2.3. $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

Oksim yapısındaki bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ incelemelerinde pirazol halkasına bağlı metil grupları 10-20 ppm'de, pirazol halkasında 4 numaralı konumdaki $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ 'a ait pik 100-110 ppm aralığında çıkmaktadır. Aromatik yapıya ait pikler 120-160 ppm'de görülmektedir. Elde edilen veriler literatür ile uygunluk göstermektedir (13). Pirazol yapısındaki $\text{C}=\text{N}$ piki azot atomundan dolayı $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ pikine göre daha çok kimyasal kaymaya uğramaktadır. $\text{C}=\text{N-O}$ pikleri ise 140-165 ppm arasında görülmektedir (155).

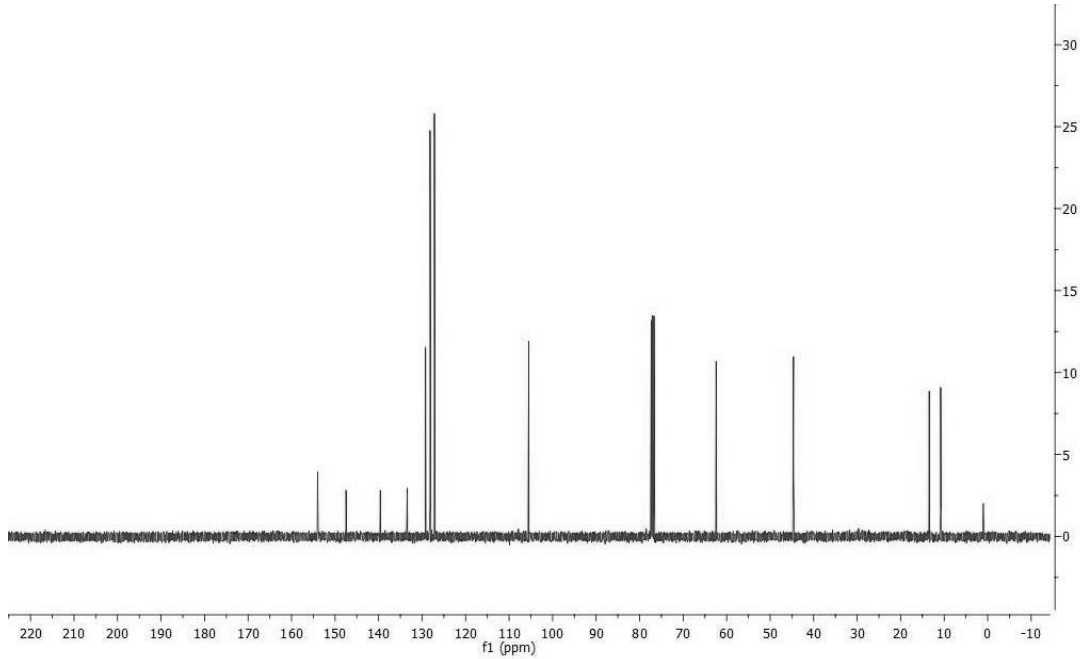
2b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde toplam pik sayısının 13 yerine 11 olduğu görülmüştür. Bunun nedeni ise fenil halkasının 2 ve 6 numaralı karbon atomları ile 3 ve 5 numaralı karbon atomlarına ait piklerin üst üste çakışmasıdır.

Oksim bileşiklerinde iki izomer bir arada olduğundan her karbona ait farklı şiddetlerde iki izomer piki görülmektedir.

Alkol yapısındaki bileşiklerde oksimlere göre farklı olarak, 140-165 ppm aralığında görülen $C=N-O$ piki kaybolmuş yerine 75 ppm civarında $-CH-OH$ pikinin ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Oksim eter bileşiklerinde ise oksimlerin spektrumlarında olmayan $-O-CH_3$ ya da $-O-CH_2-CH(CH_3)_2$ yapılarına ait pikler ortaya çıkar. $-O-C-$ pikleri 60-65 ppm aralığında, alifatik karbonlar ise 10-40 ppm aralığında görülmüştür.

Sentezlediğimiz bileşikler içerisinde yapısında flor atomu taşıyan bileşiklerin $^{13}C-NMR$ spektrumlarında fenil halkasındaki bazı karbon atomlarına ait piklerin ikiye yarıldığı görülmüştür.

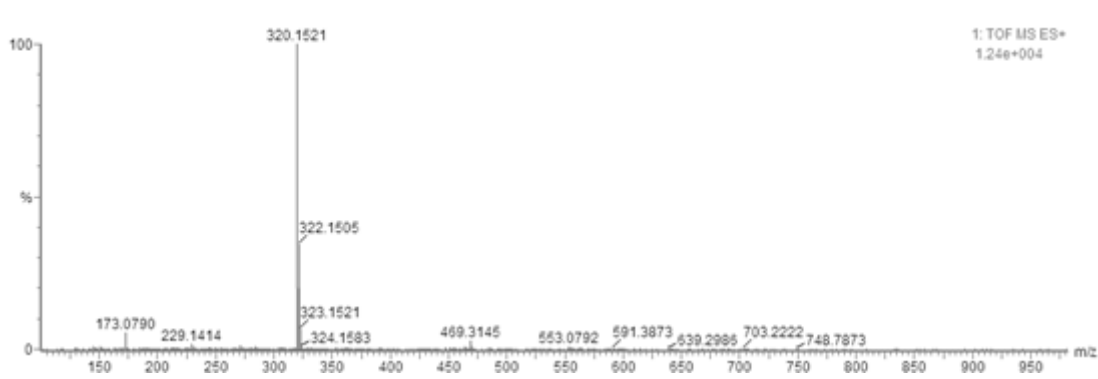


Şekil 5.10. 2d maddesinin $^{13}C-NMR$ spektrumu

5.2.4. Kütle Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin HRMS spektrumları negatif iyon (ESI-) elektrosprey iyonizasyon tekniği kullanılarak alınmıştır. Bu yöntemde sadece $[M+H]^+$ (moleküler iyon + H) piki ve izotop piki görülmektedir. Bileşiklerin hesaplanan ve bulunan $[M+H]^+$ değerleri uygunluk göstermektedir.

4a - 4e bileşiklerinde $[M+H]^+$ piklerinin % 100, $[M+2+H]^+$ piklerinin % 33 civarında olması yapıda bir adet klor atomu olduğunu gösterir.



Şekil 5.11. Bileşik 4e'nin TOF MS ES+'da alınan kütle spektrumu

5.3. Antikanser Aktivite

Bu tez kapsamında yapısında keton, alkol, oksim ve oksim eter grubu taşıyan 8'i literatüre kayıtlı 22'si yeni 30 bileşik tasarlanarak sentezleri yapılmış ve bileşiklerin A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri belirlenmiştir. Orijinal olmayan moleküllerde aktivite bakılmasının nedeni literatürde antikanser aktivite bakılmamış olması veya farklı hücre hatları kullanılmış olmasıdır.

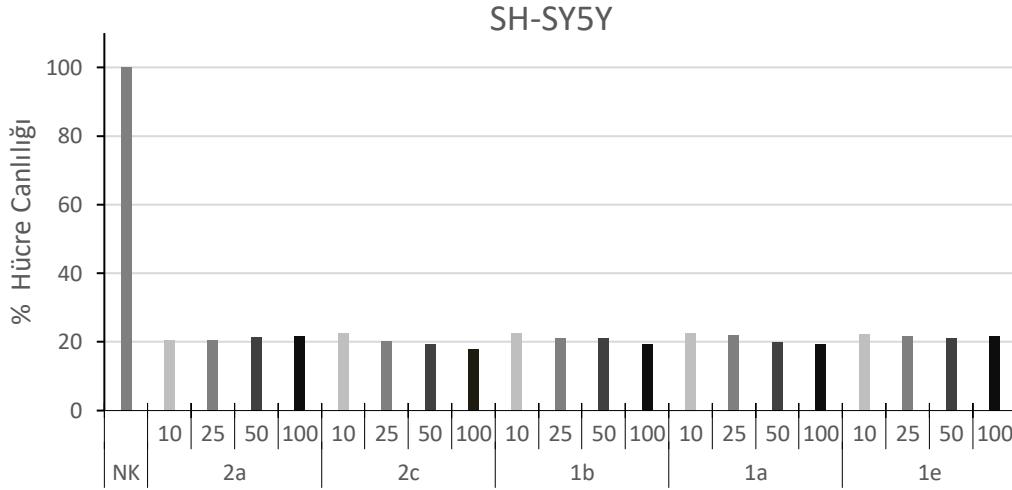
Yapılan antikanser aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin SH-SY5Y hücre hattında diğer hücre hatlarına göre önemli oranda etkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle SAR ve QSAR çalışmalarımız SH-SY5Y hücre hattında yapılmıştır.

Tablo 5.1 Sentezlenen bileşiklerin hücre hatlarındaki IC_{50} değerleri

	A549	HCT116	HeLa	MCF-7	C6	SH-SY5Y
1a	516.3	247.6	172.1	1766	7.80	4.915
1b	510.4	199.9	331.8	-	7.61	4.890
1c	711.8	380.1	386.5	854.2	7.74	5.264
1d	117.2	185.7	126.3	218.8	7.93	5.527
1e	157.9	84.25	72.20	149.1	19.01	5.004
2a	57051	482.1	86.64	291.2	5.96	4.606

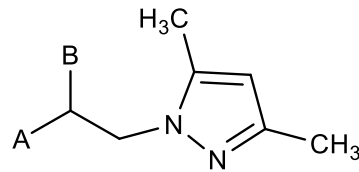
2b	455.0	339.6	180.8	226.0	18.85	5.172
2c	5491	925.5	185.1	369.5	7.10	4.687
2d	122.3	1496	190.1	212.2	24.31	9.697
2e	1478	75.64	97.70	563.1	6.02	10.080
3a	280.5	868.4	794.5	238.4	7.29	8.801
3b	593.7	1684	140.6	669.7	7.23	12.140
3c	1002	2992	151.0	1217	19.35	7.621
3d	392.7	965.1	211.0	545.4	7.16	8.716
3e	185.3	58.99	137.5	456.7	6.56	8.557
4a	6136	17217	182.3	-	5.96	10.750
4b	324.9	986.8	122.7	1091	5.26	7.972
4c	519.8	815.8	21.16	436.7	7.99	9.968
4d	302.2	619.3	90.33	1155	7.42	9.524
4e	151.8	112.1	77.29	173.3	5.45	9.020
5a	487.5	1721	35.05	425.5	16.62	11.070
5b	346.2	449.5	112.5	428.4	6.40	28.940
5c	2331	819.5	111.0	1035	14.91	29.780
5d	369.9	404.3	90.14	438.1	6.91	29.850
5e	145.5	99.10	113.1	250.0	14.15	20.280
6a	2075	4292	113.1	1265	7.54	22.600
6b	2379	841.6	65.74	231.7	6.91	23.830
6c	481.0	-	65.74	1218	14.40	18.270
6d	1558	641.6	-	1243	6.21	10.030
6e	66.08	328.3	-	305.5	5.13	8.561

SH-SY5Y hücre hattında en aktif olan 5 bileşiğe ait 10, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyondaki % hücre canlılığı grafiği aşağıda verilmiştir:



Şekil 5.12. SH-SY5Y hücre hattında en etkili bileşiklerin % hücre canlılıkları

Bu sonuçlara göre tüm konsantrasyonlarda en aktif bileşik **2a** bileşiğidir. Bileşiklerin 10, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonları kanserli hücrelerin yaklaşık olarak %80'nini öldürmektedir. Diğer bileşiklerin aktiviteleri de bu bileşiğinkine çok yakındır. En iyi aktivite gösteren bileşiklerin yapısında A konumunda naftalen ve fenil halkası bulunmaktadır. Bu konuma 4-klorofenil, 4-florofenil, 4-metilfenil ve 4-metoksifenil gelmesi durumunda aktivitenin düştüğü gözlemlenmektedir. B konumu keton olduğunda aktivite en yüksek olmakla birlikte, bu grup alkol, oksim ve oksim eter olduğunda da aktivitenin önemli oranda değişmediği gözlemlenmiştir.



Şekil 5.13. Sentezlenen bileşiklerin ana yapısı

5.4. Yapı Aktivite Çalışmaları

5.4.1. SAR Analizi

5.4.1.1. 1a-1e molekülleri için SH-SY5Y hücre hattında SAR analizi

Genel olarak 1a-1e moleküllerinin SH-SY5Y hücre hattındaki IC₅₀ değerleri 4.90-5.53 µM arasındadır. Molekülün ana iskeletindeki karbonil grubu (IC₅₀= 4.89 µM)

yerine oksim grubu getirildiğinde IC₅₀ değeri 4.89 µM, alkole indirildiğinde 5.26 µM, oksim grubu izobütül etere dönüştürüldüğünde ise IC₅₀ değeri 5.00 µM olarak hesaplanmıştır. **1a-1e** molekülleri arasında aktivitesi en iyi olan bileşiğin oksim fonksiyonel grubuna sahip **1b** bileşiği olduğu belirlenmiştir.

Oksim grubundaki -OH fonksiyonel yapısının metil ile süstitüe edilmesi ile grup içerisindeki aktivitesi en düşük molekül ortaya çıkmıştır. Bu molekülün (**1d**) IC₅₀'değeri 5.53 µM'dır.

Aktivitenin düşmesi fizikokimyasal parametrelere bağlanabilir:

Tablo 5.2. 1a-1e moleküllerinin fizikokimyasal parametreleri

	HOMO	LUMO	Band Gap	Dipol Moment	Uzunluk	Partisyon Katsayısı	Moleküler Refraktivite	Polar Yüzey Alanı
1a	0.230	0.078	0.151	1.2230	11.694	3.327	81.043	32.67
1b	0.220	0.059	0.161	1.9536	12.140	3.715	84.578	48.19
1c	0.215	0.038	0.176	3.1193	10.540	3.604	81.716	35.83
1d	0.219	0.059	0.160	2.1321	12.144	3.978	89.347	37.19
1e	0.219	0.059	0.160	2.2497	12.230	5.201	103.091	37.19

Tablodan görüldüğü gibi molekül grubu için çeşitli fizikokimyasal parametreler hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre molekülün PYA'sı (polar yüzey alanı) aktivite en düşük olan molekülde (**1d**) 37.19 Å² (square angström) iken, aktivitenin en iyi olduğu molekülde (**1b**) 48.19 Å² dur. Bu durum PYA'nın azalmasının aktivitenin düşmesinden sorumlu olabileceğini gösterebilir. Moleküler refraktivite molekülün hacmini yani kapladığı boşluğu ifade etmektedir. Bu bilgi ışığında moleküler refraktivitenin artmasının, aktivitenin azalmasına sebep olduğu söylenebilir.

Daha detaylı yapı aktivite çalışmaları yapabilmek için aşağıda verilen QSAR modellemesi yapılmıştır.

5.4.2. QSAR Analizi

Bu analizde kimyasal bileşiklerin fizikokimyasal ve yapısal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle kantitatif olarak

incelenir. Bu çalışmalar ile yeni öncü bileşiklerin rasyonel biçimde tasarlanması ayrıca bunların geliştirilmesine katkı sağlayabilecek verilerin elde edilmesi sağlanır.

QSAR analizi yapılırken sentezlenen bileşiklerin en aktif olduğu SH-SY5Y hücre hattı seçilmiştir. Moleküllerin fizikokimyasal parametreleri için aktivite ile ilişkili olduğu olabileceğini düşündüğümüz HOMO, LUMO, band gap (BG), dipol moment (DM), uzunluk, log P, moleküler refraktivite (MR) ve polar yüzey alanı (PYA) teorik olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar neticesinde elimizdeki deneysel veri olan IC₅₀ ile birlikte regresyon analizleri yapılmıştır. 1a-1e, 2a-2e, 3a-3e, 4a-4e, 5a-5e, 6a-6e ve 1a-6a, 1b-6b, 1c-6c, 1d-6d, 1e-6e bileşikleri arasında yapılmıştır. Bu analizler neticesinde her grup için bir denklem belirlenmiştir.

1a-1e için;

$$y = - 2,2236 + 0,9548(\text{DM}) + 1,0584(\text{Uzunluk}) - 0,0528(\text{MR}) - 0,0649(\text{PYA})$$

2a-2e için;

$$y = - 19,3478 - 3,13778(\text{DM}) - 2,8888(\text{Uzunluk}) + 0,78425(\text{MR}) + 0,1675(\text{PYA})$$

3a-3e için;

$$y = 3,02415 - 0,50861(\text{DM}) + ,022764(\text{Uzunluk}) - 0,07414(\text{MR}) + 0,279467(\text{PYA})$$

4a-4e için;

$$y = 18,03024 - 0,17945(\text{DM}) - 0,15772(\text{Uzunluk}) - 0,01041(\text{MR}) - 0,14492(\text{PYA})$$

5a-5e için;

$$y = 20,7804 + 60,642(\text{DM}) - 80,676(\text{Uzunluk}) + 10,17914(\text{MR}) + 0,2004(\text{PYA})$$

6a-6e için;

$$y = - 75,1096 + 3,979311(\text{DM}) - 29,7075(\text{Uzunluk}) + 1,863514(\text{MR}) + 0,458432(\text{PYA})$$

1a-6a için;

$$y = 60,53959 + 2,6568(\text{BG}) + 34,37879 (\text{DM}) + 8,806516(\text{Uzunluk}) - 0,69431(\text{MR}) \\ -4,43188(\text{PYA})$$

1b-6b için;

$$y = - 84,6874 - 13,2573 (DM) + 21,12831(Uzunluk) + 83,52518(Log P) - 8,4116(MR) - 5,397646(PYA)$$

1c-6c için;

$$y = 320,4779 - 10,8149 (DM) + 43,26551(Uzunluk) - 395,822(Log P) + 20,51002(MR) - 27,5463(PYA)$$

1d-6d için;

$$y = 87,00468 - 9,81468 (DM) + 13,45598(Uzunluk) + 72,8448(Log P) - 6,26435(MR) + 1,235721(PYA)$$

1e-6e için;

$$y = - 3,66925 - 14,7397 (DM) - 2,11728(Uzunluk) + 65,53376(Log P) - 4,24746(MR) + 4,430291(PYA)$$

Bu denklemlerde “y” IC₅₀’yi temsil etmektedir. Y’nin karşısındaki değerler ise o molekül grubundaki aktiviteye etki eden fizikokimyasal parametreleri göstermektedir. Y değerinin düşük çıkması aktivitenin arttığını gösterir. Bu nedenle eşitliğin sağ tarafının düşük değerler alması hedeflenmektedir. Eşitlikteki fizikokimyasal parametrelerin önündeki katsayılar y değeri için önemlidir. Y değerinin azalması için “-“ katsayılı parametrelerin değerlerinin artırılması, “+” katsayılı parametrelerin değerlerinin azaltılması gerekmektedir.

1a-1e için yapılan QSAR analizleri değerlendirilecek olursa;

$$y = - 2,2236 + 0,9548(DM) + 1,0584(Uzunluk) - 0,0528(MR) - 0,0649(PYA)$$

Yukarıdaki denkleme göre aktiviteyi olumsuz yönde etkileyen dipol moment ve uzunluk değerlerinin azaltılması, aktiviteye olumlu yönde etki eden moleküler refraktivite ve polar yüzey alanı değerlerinin artırılması gerekmektedir.

2a-2e için yapılan QSAR analizleri değerlendirilecek olursa;

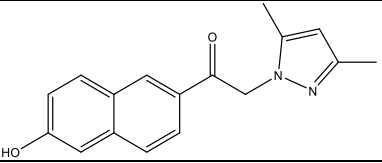
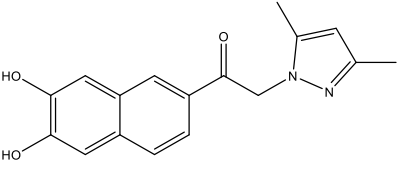
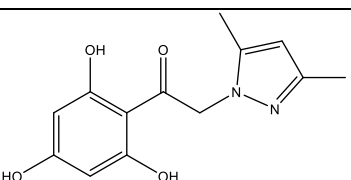
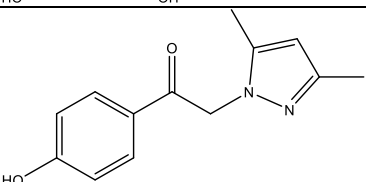
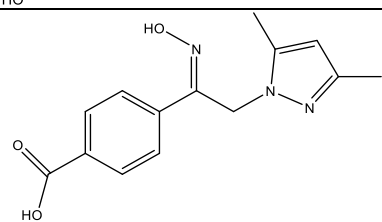
$$y = - 19,3478 - 3,13778(DM) - 2,8888(Uzunluk) + 0,78425(MR) + 0,1675(PYA)$$

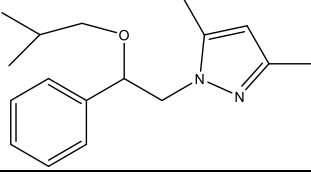
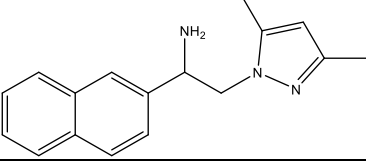
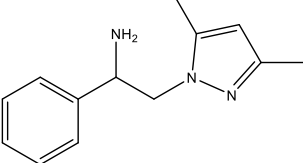
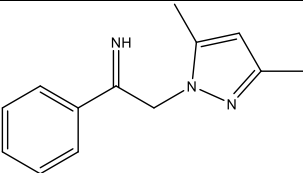
Bu bileşik grubu için dipol moment ve uzunluk değerlerinin artırılması, moleküler refraktivite ve polar yüzey alanı değerlerinin azaltılması gerektiği görülmektedir.

Yukarıdaki denklemlerin yorumları diğer gruplar için de geçerli olup benzer yorumlar yapılabilir.

Bu denklemlerin diğer bir amacı sentez yapmadan daha etkin moleküller tasarlanabilmesidir. Bu doğrultuda hesaplanan denklemler kullanılarak, sentezlenen moleküller üzerinde fonksiyonel grup değişikliği yaparak aktivitesi yüksek molekül yapılabilirliği analiz edilmiş ve 18 molekül tasarlanmıştır. Tasarlanan moleküllerin fizikokimyasal parametreleri hesaplanmış ve uygun denklemlerde kullanılarak teorik IC₅₀ değerleri hesaplanarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

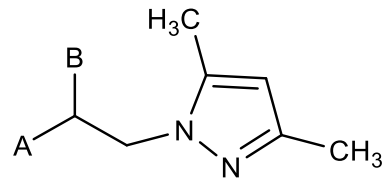
Tablo 5.3. Tasarlanan bileşikler ve teorik IC₅₀ değerleri

Tasarlanan Bileşikler	DM	Uzunluk	Log P	MR	PYA	Teorik IC ₅₀
	2.967	12.527	2.938	82.737	52.90	-18.22
	1.160	12.822	2.548	84.431	73.13	-168.6
	3.285	8.5691	1.161	69.675	93.36	-200.9
	1.974	9.8630	1.940	66.287	52.90	-64.37
	3.974	11.702	2.275	74.886	85.49	131.40

	3.223	11.291	4.191	83.761	24.83	7.770
	3.150	11.759	3.223	83.374	41.62	6.120
	3.128	9.6368	2.226	66.923	41.62	2.457
	2.660	8.4877	2.550	66.650	39.45	8.280

1a-6a ve **1d-6d** bileşikleri için yapılan QSAR çalışmalarında aromatik halka üzerine -OH ve -COOH gibi fonksiyonel gruplar getirilmiş ve teorik IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonunda IC₅₀ değerleri “-“ çıktığından değerlendirmeye alınmamıştır.

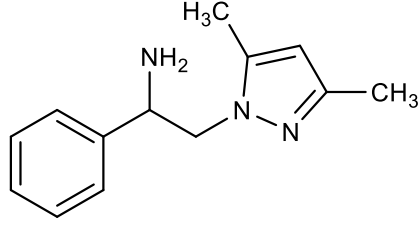
1b-6b bileşikleri için yapılan QSAR çalışmalarında aromatik halka üzerine -OH ve -COOH gibi fonksiyonel gruplarının takılması ile teorik IC₅₀ değerleri önemli ölçüde artmıştır. **1b** bileşiğinde 6. konuma -OH takılması ile IC₅₀ değeri 4.90 µM’dan 9.35’a, yine 6. konuma -COOH takılması ile 106.31 µM’a çıkmıştır. İstenilen sonuç elde edilememiştir.



Şekil 5.14. Tasarlanan bileşiklerin ana yapısı

Yukarıdaki şemaya göre tasarlanan bileşiklerden A grubu naftalen halkası, B grubu ise -OCH₃ olduğunda teorik IC₅₀ 5.41 µM; A grubu naftalen halkası B grubu -NH₂ olduğunda ise teorik IC₅₀ 6.12 µM olarak hesaplanmıştır. Bu değerler deneysel olarak bulduğumuz en iyi IC₅₀ değerinden iyi olmamasına rağmen çoğu deneysel IC₅₀ değerinden daha iyi bir sonuç olarak karşımıza çıkmıştır.

A grubunun fenil halkası B grubunun -NH₂ olması durumunda teorik IC₅₀ değeri 2.45 µM olarak hesaplanmıştır. Bu değer deneysel olarak IC₅₀'si en düşük olan **2a** bileşiğine (IC₅₀: 4.61 µM) göre oldukça düşük çıkmıştır. Tasarlanan bu bileşik QSAR analizleri sonucunda hedef molekül olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.15. Tasarlanan hedef molekül

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında yapısında keton, alkol, oksim ve oksim eter grubu taşıyan 8'i literatüre kayıtlı 22'si yeni 30 bileşik tasarlanarak sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri hesaplanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin L929 (fare fibroblast) sağlıklı hücre hattında yapılan sitotoksikite çalışmalarında hücrelere karşı önemli sitotoksik etki göstermediği görülmüştür. A549, HCT 116, HeLa, MCF7, C6 ve SH-SY5Y kanser hücre hatlarında ise bazı bileşikler antikanser aktivite göstermişlerdir. En iyi aktivite SH-SY5Y hücre hatlarına karşı elde edilmiştir. Bu durum sentezlenen bileşiklerin özellikle nöroblastomda potansiyel antikanser moleküller olabileceğini göstermektedir.

En iyi aktivitenin görüldüğü hücre hattı olan SH-SY5Y hücre hattında SAR ve QSAR çalışmaları yapılmıştır. Regresyon analizi ile denklemler oluşturulmuştur. Bu denklemler kullanılarak 18 bileşik modellenmiştir. Bunun sonucunda sentezi yapılmayan ancak teorik IC_{50} değeri sentezlenmiş moleküllerden daha iyi olan yeni bir molekül tasarlanmıştır.

QSAR analizi ile sentezlenen bileşiklere benzer bileşiklerle yapılacak çalışmalar için teorik olarak IC_{50} değerlerin hesaplanabileceği denklemler oluşturulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Zheng LW, Li Y, Ge D, Zhao BX, Liu YR, Lv HS, Ding J, Miao JY. Synthesis of oxime-containing pyrazole derivatives and discovery of regulators for apoptosis and autophagy in A549 lung cancer cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20: 4766-70.
2. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015, 93: 52-79.
3. Çıkla P. Etodolak Üzerinden Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Hepatit-C NS5B Polimeraz İnhibitörü ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, Marmara Üniversitesi, 2011.
4. International Agency for Research on Cancer Launch of GLOBOCAN. <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/GLOBOCAN.pdf> 24 Ağustos 2015.
5. Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics, Garland Science, 4th ed, New York, 2010: 17-18.
6. American Cancer Society. Global Cancer Burden to Nearly Double by 2030. <http://www.cancer.org/myacs/newengland/global-cancer-burden-to-double-by2030> 24 Ağustos 2015.
7. Chorawala MR, Oza PM, Shah GB. Mechanisms of anticancer drugs resistance: an overview. *J Pharm Pharm Sci. Drug Res* 2012, 4: 1-9.
8. Zhang L, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* 2014, 34: 340-437.
9. Neochoritis C, Tsoleridis CA, Stephanidou J. 1-Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazines. *Tetrahedron* 2008, 64: 3527-33.
10. Shamsuzzaman S, Siddiqui T, Alam MG, Dar AM. Synthesis, characterization and anticancer studies of new steroidal oxadiazole, pyrrole and pyrazole derivatives. *J. Saudi Chem. Soc.* 2015, 19: 387-91.
11. Shen SL, Zhu J, Li M, Zhao BZ, Miao JY. Synthesis of ferrocenyl pyrazole-containing chiral aminoethanol derivatives and their inhibition against A549 and

- H322 lung cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 54: 287- 94.
12. Ding XL, Zhang HY, Qi L, Zhao BX, Lian S, Lv HS, Miao JY. Synthesis of novel pyrazole carboxamide derivatives and discovery of modulators for apoptosis or autophagy in A549 lung cancer cells *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20: 4766-70.
 13. Kumar V, Kaur K, Karelia DN, Beniwal V, Gupta G, Sharma AK, Gupta A. Synthesis and biological evaluation of some 2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-arylethanones: antibacterial, DNA photocleavage, and anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 81: 267-76.
 14. Hollaa BS, Gonsalves R, Shenoy S. Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35: 267-71.
 15. Liu F, Luo XQ, Song BA, Bhadury PS, Yang S, Jin LH, Xue W, Hu DY. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16: 3632-40.
 16. Soliman R. Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. *J. Med. Chem.* 1979, 22: 321-5.
 17. Poirier B, Bidouard JB, Cadrouvel C, Marniquet X, Staels B, O'Connor SE, Janiak P, Herbert JM. The antiobesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diabetes, Obes. Metab.* 2005, 7: 65-72.
 18. Ouyang G, Chen Z, Cai XJ, Song BA, Bhadur PS, Yang S, Jin LH, Xue Z, Hu DY, Zeng S. Synthesis and antiviral activity of novel pyrazole derivatives containing oxime esters group. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16: 9699- 707.
 19. Macaev F, Rusu G, Pogrebnoi S, Gudima A, Stingaci E, Vlad L, Shvets N, Kandemirli F, Dimoglo A, Reynolds R. Bioorg. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure antimycobacterial activities. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13: 4842-50.
 20. Chavez SA, Martinko JA, Lau C, Pham MN, Cheng K, Bevan DE, Mollnes TE, Yin H. Development of β -Amino Alcohol Derivatives That Inhibit Toll-like Receptor 4 Mediated Inflammatory Response as Potential Antiseptics. *J. Med. Chem.* 2011, 53: 4659-69.
 21. Zheng X, Li Z, Wang Y, Chen W, Huang Q, Liu C, Song G. Syntheses and

- insecticidal activities of novel 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles. *J. Fluorine Chem.* 2003, 123: 163-9.
22. Fustero S, Roman R, Sanz-Cervera JF, Simon-Fuentes A, Bueno J, Villanova S. Synthesis of new fluorinated tebufenpyrad analogs with acaricidal activity through regioselective pyrazole formation. *J. Org. Chem.* 2008, 73: 8545- 52.
 23. Kostakis IK, Magiatis P, Pouli N. Design, synthesis, and antiproliferative activity of some new pyrazole-fused amino derivatives of the pyranoxanthenone, pyranothioxanthenone, and pyranoacridone ring systems: A new class of cytotoxic agents. *J. Med. Chem.* 2002, 45: 2599-609.
 24. Zareef M, Iqbal R, De Domingues NG, Rodrigues J, Zaidi JH, Arfan M, Supuran CT. Synthesis and antimalarial activity of novel chiral and achiral benzenesulfonamides bearing 1,3,4-oxadiazole moieties. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2007, 22: 301-8.
 25. Rostom SAF, Shalaby MA, El-Demellawy MA. Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38: 959-74.
 26. Mert S, Alim S, İşgör MM, Beydemir Ş, Kasımoğulları R. The synthesis of novel pyrazole-3,4-dicarboxamides bearing 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide moiety with effective inhibitory activity against the isoforms of human cytosolic carbonic anhydrase I and II. *Bioorg. Chem.* 2016, 68: 64-71.
 27. Amir M, Kumar S. Synthesis and antiinflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of 3,5-dimethyl pyrazoles, 3-methyl pyrazol-5-ones and 3,5-disubstituted pyrazolines. *India J. Chem.* 2005, 44: 2532-7.
 28. Gokhan-Kelekci N, Yabanoglu S, Kuepeli E. A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15: 5775- 86.
 29. Zarghi A, Tabatabai SA, Faizi M, Ahadian A, Navabi P, Zanganeh V, Shafiee A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. *Bioorg. Med. Chem Lett.* 2005,15: 1863-5.
 30. El-Deeb IM, Lee SH. Design and synthesis of new potent anticancer pyrazoles with high FLT3 kinase inhibitory selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18: 3961-73.

31. Kurtaran R, Hopa Ç, Alkan M, Kara H. 3,4,5-Trimetilpirazolün sentezi. 100K'de tek kristal X-ışınları yapısı ve termal özellikleri. *SDU J. Sci.* 2010, 5: 200-10.
32. Kucukguzel SG, Senkardes S. Recent advances in bioactive pyrazoles *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97: 786-815.
33. Lv XH, Ren ZL, Zhou BG, Li QS, Chu MJ, Liu DH, Mo K, Zhang LS, Yao XK, Cao HQ. Discovery of N-(benzyloxy)-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives as potential antiproliferative agents by inhibiting MEK. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24: 4652-9.
34. Huang XF, Lu X, Zhang Y, Song GQ, He QL, Li QS, Yang XH, Wei, Zhu HL. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of N-((1,3-diphenyl 1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)aniline derivatives as novel anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20: 4895-900.
35. Ali AR, El-Bendary ER, Ghaly MA, Shehata IA. Synthesis, in vitro anticancer evaluation and in silico studies of novel imidazo[2,1-b]thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 75: 492-500.
36. Vujasinović I, Radičević AP, Majerski KM, Brajša K, Bertoša B. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20: 2101-10.
37. Li YR, Li C, Liu JC, Guo M, Zhang TY, Sun LP, Zheng CJ, Piao HR. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25: 5052-7.
38. Nayak N, Ramprasad J, Dalimba U. Synthesis and antitubercular and antibacterial activity of some active fluorine containing quinoline-pyrazole hybrid derivatives. *J. Fluor. Chem.* 2016, 183: 59-68.
39. Castagnolo D, De Logu A, Radi M, Bechi B, Manetti M, Magnani M, Supino S, Meleddu R, Chisu L, Botta M. Synthesis, biological evaluation and SAR study of novel pyrazole analogues as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16: 8587-91.
40. Kucukguzel SG, Coskun I, Aydin S, Aktay G, Gursoy S, Cevik O, Ozakpinar O, Ozsavci D, Sener A, Kaushik-Basu N. Synthesis and characterization of celecoxib derivatives as possible antiinflammatory, analgesic, antioxidant,

- anticancer and anti-HCV agents. *Molecules* 2013, 18: 3595-614.
41. El-Sabbagh OI, Mohamed MB, Ibrahim SM, Pannecouque C, Andrei G, Snoeck R, Balzarini J, Rashad AA. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44: 3746-53.
 42. Mert S, Kasımoğulları R, İça T, Çolak F, Altun A, Ok S. Synthesis structure activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 78: 86-96.
 43. Bendaha H, Yu L, Touzani R, Souane R, Giaever G, Nislow C, Boone C, El Kadiri S, Brown GW, Bellaoui M. New azole antifungal agents with novel modes of action: synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46: 4117-24.
 44. Dai H, Ge S, Li G, Chen J, Shi Y, Ye L, Ling Y. Synthesis and bioactivities of novel pyrazole oxime derivatives containing a 1,2,3-thiadiazole moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26: 4504-7.
 45. Abdel-Aziz M, El-Din G, Abuo-Rahma A, Hassan AA. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44: 3480-7.
 46. Palaska E, Aydin F, Ucar G, Erol D. Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. *Arch. der Pharm. (Weinheim)* 2008, 341: 209-15.
 47. Shrivastava P, Singh P, Tewari AK. Synthesis of pyrazole-based 1,5-diaryl compounds as potent anti-inflammatory agents. *Med Chem. Res.* 2012, 21: 2465-75.
 48. El-Din MM, Senbel AM, Bistawroos AA, El-Mallah A, Nour AN, El-Din AA, Bekhit HA, El Razik A. A Novel COX-2 Inhibitor Pyrazole Derivative Proven Effective as an Anti-Inflammatory and Analgesic Drug. *IJBCT*, 2010, 108: 263-73.
 49. Kasımoğulları R, Bülbül M, Arslan BS, Gökçe B. Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45: 4769-73.
 50. Baydaş SN, İnceler N, Yılmaz A, Olgaç A, Menevşe S, Banoğlu E. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of trans-indole-3-

acrylamide derivatives, a new class of tubulin polymerization inhibitors

Med. Chem. 2013, 22; 3067.

51. Bilgin A. *Organik Kimya Nomenklatürü*, 1.Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008.
52. Karakurt A, Dalkara S. Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci.* 1999, 24: 143-56.
53. Singh RB, Garg BS, Singh RP. Oximes as Spectrophotometric Reagents- A Review. *Tetrahedron* 1979, 26: 425-44.
54. Kolu S. Yan dalda oksim esteri ve eter taşıyan yeni metakrilat monomerinin sentezi, karakterizasyonu ve metil metakrilatla kopolimerizasyonu. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Afyon; Afyon Kocatepe Üniversitesi 2009.
55. Uçan SY. İminooksimli Schiff Bazlarının Sentezi ve Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora tezi, Niğde, Niğde Üniversitesi, 2002.
56. Solomons TWG. *Organic Chemistry*, New York, Jhon Wiley & Sons, Inc, 1992.
57. Pascal YL. Transformations sur cuivre réduit de glycols furanniques ou benzéniques Ar-CHOH-COH(R)R' a substituant r saturé ou non. *Ann. di Chim.* 1968, 3: 245-75.
58. Aydoğan K. Fural Azidrinlerin Enantiyo Seçici Sentezlerinde Yeni Yöntem. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Ankara, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 1993.
59. Karakurt A. (Arilalkil)imidazol Yapısında Oksim ve Oksim Eter Türevleri Üzerinde Çalışmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 1997.
60. Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphyl)-2-(imidazole-1yl)etanon oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36: 421-33.
61. Kaiser A, Wiegrebe W. 1,3-Diphenylpropane-1,3-diamines XII (1). A Novel Approach to Stereodefined Oximes and Oxime Ethers of Monothioetalized 1,3-Diketones and their Conversion to 3-Aminooximes. *Monatsh. Chem.* 1998, 129: 937-52.

62. Demir SA. A novel Synthesis of optically active alfa-aminoacids. *Pure Appl. Chem.* 1997, 69: 105-8.
63. Johnson W MP, O'Keefe DF, Rihs K. Separation of geometrical isomers of oxime O-ethers by high-performance liquid chromatography: use of extended multiple recycle on high-efficiency columns. *J. Chromatogr.* 1984, 291: 449-52.
64. Abele E, Abele R, Arsenyan P, Shestakova I, Kanepe I, Antonenko I, Popelis J, Lukevics E. Synthesis and Cytotoxicity of Silicon and Germanium Containing Pyridine Oxime O-Ethers. *Bioorg. Chem. Appl.* 2003, 1: 299-308.
65. Hranisavljevic JM, Pexjkovic TI, Stojiljkovic A. Thin- layer chromatography of isomeric oximes. *J. Chromatogr.* 1963, 12: 70.
66. Wagner RB, Zook HD, Synthetic Organic Chemistry. New York, John Wiley and Sons, Inc. 1953.
67. Smith and March March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6th ed. USA, John Wiley & Sons, Inc, 2007: 2357.
68. Liu A, Ou X, Huang M, Wang X, Liu X, Wang Y, Chen C, Yao J. Synthesis and insecticidal activities of novel oxime ether pyrethroids. *Pest. Manag. Sci.* 2005, 61: 166-70.
69. Krbechek LO (inventors). US patent, 5349,088, 1994.
70. Abele E, Lukevics E. Recent advances in the chemistry of oximes. *Org. Prep. Proced. Int.* 2000, 32: 235-64.
71. Nakamura A, Konishi A, Otsuka, S. Cobalt(II) and some other transition metal complexes of chiral vic-dioximate ligands derived from d-camphor and l-piène. *J. Chem. Soc.* 1979, 4: 488-95.
72. Walvoord RR, Simon B, Marisa CK. Palladium-catalyzed nitromethylation of aryl halides: an orthogonal formylation equivalent. *Org. Lett.* 2012, 14: 4086-90.
73. Abiraj K, Gowda DC. Magnesium-catalyzed proficient reduction of oximes to amines using ammonium formate. *Synth. Commun.* 2004, 34: 599-605.
74. Kabalka GW, Guindi LHM, Varma RS. Selected reduction of conjugated nitroalkenes. *Tetrahedron* 1990, 46: 7443-57.
75. Papadas IT, Fountoulaki S, Lykakis IN, Armatas GS. Controllable synthesis of mesoporous iron oxide nanoparticle assemblies for chemoselective catalytic reduction of nitroarenes. *Chem. Eur. J.* 2016, 22: 4600-07.

76. Dilman AD, Lyapkalo IM, Ioffe SL, Strelenko YA, Tartakovsky VA. Chemistry of N,N-bis(silyloxy)enamines; 1: novel convenient method for the synthesis of beta-nitro oximes by c,c-cross-coupling of terminal n,nbis(silyloxy)enamines with nitronate anions. *Synthesis* 1999, 10: 1767-75.
77. Sera A, Yamauchi H, Yamada H, Itoh K. A facile synthesis of oximes from 1-nitro-1-alkenes by lead reduction. *Synlett* 1990, 8: 477-8.
78. Yadav JS, Subba Reddi BV, Srinivas R, Ramalingan T. Indium-mediated reduction of beta-nitrostyrenes to grimes in aqueous media. *Synlett* 2000, 10: 1447-9.
79. Dumez E, Rodriguez J, Dulcere JP. The first [2,3]-sigmatropic rearrangement of allylic nitro compounds. *Chem. Commun.* 1999, 23: 2009-10.
80. Porta F, Facchetti G, Ferri N, Gelain A, Meneghetti F, Villa S, Barlocco D, Masciocchi D, Asai A, Miyoshi N. An in vivo active 1,2,5-oxadiazole Pt(II) complex: A promising anticancer agent endowed with STAT3 inhibitory properties. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 131: 196-206.
81. Migrdichian V. *Organic Synthesis, Open-Chain Saturated Compounds*; Reinhold Pub. Corp, New York, 1957.
82. Niemann H, Hagenow J, Chung MY, Hellio C, Weber H, Proksch P. SAR of sponge-inspired hemibastadin congeners inhibiting blue mussel phenoloxidase. *Marine Drugs* 2015, 13: 3061-71.
83. Potekhin AA, Aleksandrova TV, Dokichev VA, Solov'eva LV. Synthesis of Alpha-Hydrazinooximes. *Zh. Prikl. Khim.* 1990, 26: 537.
84. Ranise A, Bondavalli F, Bruno O, Schenone P, Faillace G, Coluccino A, Filippelli W, Di Sarno A, Marmo E. Omega-dialkylaminoalkyl ethers of 3-exo-dialkylamino-(Z)-camphoroximes with antiarrhythmic and local anesthetic activities. *Farmaco Soc. Chim. It.* 1990, 45: 187-202.
85. Weinreb SM, Borstnik K. Acetone Oxime. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* 2007, 23: 1-4.
86. Abid M, Husain K, Azam A. Synthesis and antiamebic activity of new oxime ether derivatives containing 2-acetylpyridine/2-acetylfuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 15: 4375-9.
87. Rad MNS, Nezhad A, Behrouz S. Design and synthesis of some novel oxiconazole-like carboacyclic nucleoside analogues, as potential

- chemotherapeutic agents. *Helv. Chim. Acta* 2009, 92: 1760-74.
88. Torrsell KBG. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH Publishers, New York, 1988: 75-93.
 89. Balsamo A, Macchia B, Martinelli A, Orlandini E, Rossello A, Macchia F, Broccoli G, Domiano P. Synthesis and antimicrobial properties of substituted 3-aminoxy-(*E*)-2-methoxyiminopropionyl penicillins and cephalosporins. *Eur. J. Med. Chem.* 1990, 25: 227-33.
 90. Bachman GB, Hokama T. Alkylation of nitroparaffins and oximes with epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81: 4223-5.
 91. Tandon VK, Chandra A, Dua PR, Srimal RC. Synthesis and hypotensive activity of 3,4-dihydro-1-(2*H*)-benzoxepine oxime ethers and their derivatives. *Arch. Der Pharm. (Weinheim)* 1993, 326: 221-5.
 92. Kurbanlı S, Şen N, Güler E, Koçak A. The investigation of the alkylation reactions of hydroxy and en-oximes with some halohydrins and epoxides. *Synth. Commun.* 2004, 34: 1663-75.
 93. Blaser D (inventors). European Patent, 655437, 1995.
 94. Rubina K, Popelis Y, Goldberg Y, Shimanska M. Synthesis of pyridylphenyl ketoxime o-ethers under phase-transfer conditions. *Khim. Get. Soed.* 1992, 12: 1641-5.
 95. Macchia B, Balsamo A, Lapucci A, Macchia F, Martinelli A, Nencetti S, Orlandini E, Baldacci M, Mengozzi G, Soldani G, Domiano P. Molecular design, synthesis and antiinflammatory activity of a series of β -aminoxypropionic acids. *J. Med. Chem.* 1990, 33: 1423-30.
 96. Lapucci A, Macchia M, Martinelli A, Nencetti S, Orlandini E, Rossello A, Baldacci M, Soldani G, Mengozzi G. Synthesis, antiinflammatory activity and molecular orbital studies of a series of benzylideneaminoxypropionic acids substituted on the phenyl ring. *Eur. J. Med. Chem.* 1994, 29: 33-9.
 97. Van Dijk J, Davies JE (inventors). Treatment of Depression patent, 3, 937, 841, 1974.
 98. Haney WG, Brown RG, Isaacson EI, Delgado JN. Synthesis and structure-activity relationships of selected isomeric oxime O-ethers as anticholinergic agents. *J. Pharm. Sci.* 1977, 66: 1602-6.
 99. Hassner A, Patchornik G, Pradhan TK, Kumareswaran R. Intermolecular

- electrophilic o-amination of alcohols. *J. Org. Chem.* 2007, 72: 658-61.
100. Goda H, Ihara H, Hirayama C, Sato M. Change of orientation in electrophilic substitution of benzaldehydes by o-alkyloximation derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35: 1565-8.
 101. Davies SG, Goodwin CJ, Hepworth D, Roberts PM, Thomson JE. On the origins of diastereoselectivity in the alkylation of enolates derived from n-1-(1'-naphthyl)ethyl-o-tert-butylhydroxamates: chiral weinreb amide equivalents. *J. Org. Chem.* 2010, 75: 1214-27.
 102. Martynov BI, Zhestkov SA, Martynov IV. O-alkylamidoximes and their reactions with alkylating-agents. *Zh. Org. Khim.* 1991, 27: 71.
 103. Koçak M, Bekaroğlu Ö. Synthesis of benzene-1,2-bis(aminoglyoxime) and its complexes with nickel (II), copper (II), cobalt (II), cadmium (II), zinc (II) and uranyl (VI). *Syn. React. Inorg. Met.* 1984, 14: 753- 61.
 104. Pretsch E, Clerk, T, Seibl J, Simon W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Berlin, Springer- Verlag, 1983.
 105. Gootjes J, Funcke ABH, Timmerman H, Nauta WT. 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene. VI. Synthesis and pharmacology of some 5-substituted 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenes. *Arzneim. Forsch.* 1972, 22: 2070- 3.
 106. Baji HFV, Kimny T, Gasquez F, Compagnon PL, Delcourt A. Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2heterocyclyl)ethylideneaminoxymethyl-substituted dioxalones. *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30: 617- 26.
 107. Keeney ME, Asare KO. Transition metal hydroxyoxime complexes. *Coordin. Chem. Rev.* 1984, 59: 141-201.
 108. Macauley P, Spangord R, Chrisman W, Lim P, Ellis W. Chromatographic separation and NMR characterization of the isomers of MMB-4, a bis-(pyridiniumaldoxime). *J. Pharm. Biomed.* 2009, 49: 889-94.
 109. Emami S, Falahati M, Banifatemi A, Amanlou M, Shafiee A. (E)- and (Z)-1,2,4-Triazolylchromanone oxime ethers as conformationally constrained antifungals. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12: 3971-6.
 110. Silverstein RM, Bassier GC, Morrill TC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th ed. Canada, John Wiley, 1981.
 111. Kallury RKMR, Rao MLK. Electron impact studies on some aryl heteryl ketoximes. *Org. Mass Spectrom.* 1977, 12: 411-5.

112. Middleditch BS, Knights BA. The mass spectra of some omethyloximes of aliphatic aldehydes and ketones. *Org. Mass Spectrom.* 1972, 6: 179-88.
113. Vijfhuizen PC, Van Der Schee H, Terlouw JK. On the mechanism for loss of CO from aromatic oximes. Evidence for a nucleophilic attack from fluorine labelling. *Org. Mass Spectrom.* 1977, 11: 1198-205.
114. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*, İstanbul, Gençlik Basımevi, 1989.
115. Silverstein RM, Bassler CG, Morrill TC. *Spectrometric Identification of Organic Compound*, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons Inc, 1974.
116. Lozynski M, Krzyzanowska E. Mass spectra of 1-(2-hydroxy-5-alkylphenyl)-1-alkanone (*E*)-oximes. *Org. Mass Spectrom.* 1986, 21: 33-39.
117. Yokus B, Ülker DÜ. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv. Vet. Fak. Der.* 2012, 1: 7-18.
118. Öktem S, Özhan MH, Özol D. Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi* 2001, 2: 91-5.
119. Canpolat F. Hücre Siklüsü ve Apoptoz. *Güncel Dermatoloji Dergisi* 2016, 1: 378-50.
120. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen Polimorfizmi Ve Kansere Yatkınlık. *Marmara Med. J.* 2008, 21: 282-95.
121. Aktuğ H. Apoptosis and cell cycle. *Ege Journal of Medicine* 2014, 53: 60-4.
122. Boucher MJ, Morisset J, Vachon PH, Reed JC, Laine J, Rivard N. MEK / ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells. *J. Cell. Biochem.* 2000, 79: 355-69.
123. Akgün H, Balkan A, Bilgin A, Çalış Ü, Gökhan N, Dalkara S, Erdoğan H, Erol D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, Tozkoparan B. *Farmasötik Kimya*, 2. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 73-148.
124. Lemke TL, Dawid AW, Roche VF, Zito SW. *Foyes Principles of Medicinal Chemistry*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
125. Gerard B, Aamdal S, Lee S M, Leyvraz S, Lucas C, D'Incalci M, Bizzari JP. Activity and unexpected lung toxicity of the sequential administration of two alkylating agents dacarbazine and fotemustine in patients with melanoma. *Eur. J. Cancer* 1993, 29: 711-9.

126. Blumenkranz M, Hernandez EO, Norton EW. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophth.* 1984, 91: 122-30.
127. Kaptein SJF, De Burghgraeve T, Pastorino B, Alen MMF, Mondotte J, Herdewijn P, Jacobs M, De Lamballerie X, Schols D. A derivative of the antibiotic doxorubicin is a selective inhibitor of dengue and yellow fever virus replication *in vitro*. *Antimicrob. Agents Ch.* 2010, 54: 5269-80.
128. Durgun M. Bazı yeni sülfonamid türevlerinin sentezi, biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve kantitatif yapı etki ilişkilerinin (QSAR) değerlendirilmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2014.
129. Kulak L. 2-amino-6-arilsülfonil benzonitril bileşiklerinin HIV-1 inhibitörü olarak CoMCET metodu ile QSAR incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2005.
130. Akı S, Yalçın İ. *Farmasötik/Medisinal Kimyada İlaç etken Madde Tasarım Yöntemleri-1 Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR)*, 1. Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 2003: 40-142.
131. Fruhbeis H, Klein R, Wallmeier H. Computer-assisted molecular design (camd), an overview. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26: 403-418.
132. Kubinyi H. QSAR and 3D QSAR in drug design. Part 1: methodology. *Drug Discov. Today* 1997, 2: 457-67.
133. Braumann T. Determination of hydrophobic parameters by reversed-phase liquid chromatography: theory, experimental techniques, and application in studies on quantitative structure-activity relationships. *J. Chromatogr.* 1986, 373: 191-225.
134. Dapson WR. Alternative methods for estimating common descriptors for QSAR studies of dyes and fluorescent probes using molecular modeling software: 1. Concepts and procedures, *Biotech. and Histochem.* 2013, 88: 477-88.
135. Murray WJ, Hall LH, Kier LB. Molecular connectivity III: relationship to partition coefficients. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975, 64: 1978-81.
136. Noyanalpan N. *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*. Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1978: 91-100.
137. Rekker RF. The history of drug research: from Overton to Hansch. *Quant*

Struct-Act. Rev. 1992, 11: 195-9.

138. Hansch C, Klein TE. Molecular graphics and QSAR in the study of enzyme-ligand interactions. On the definition of bioreceptors. *Account. Chem. Res.* 1986, 19: 392-400.
139. Vogel AI. Physical properties and chemical constitution XXIII. Miscellaneous compounds. Investigation of the so-called co-ordinate or dative link in esters of oxy-acids and in nitro paraffins by molecular refractivity determinations. atomic, structural, and group parachors and refractivities. *J. Chem. Soc.* 1948, 1: 1833-55.
140. Basak SC, Magnuson VR. Molecular topology and narcosis: a quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of alcohols using complementary information content (CIC). *Arznem. Forsch.* 1983, 33: 501-3.
141. Henry NP, Senozan NM. The Henderson-Hasselbalch Equation: Its History and Limitations. *J. Chem. Educ.* 2001, 78: 1499.
142. Hoggan PE. *Advances in Quantum Chemistry Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with Applications to Experimental Chemistry*. 1st ed. France, Academic Press, 2014: 311-4.
143. Mekenyan OG, Veith GD. The electronic factor in QSAR: MO-parameters, competing interactions, reactivity and toxicity. *Sar Qsar Environ. Res.* 1994, 2: 129-43.
144. Immediata T, Day AR. Beta-naphthyl derivatives of ethanolamine and n-substituted ethanolamines. *J. Org. Chem.* 1940, 5: 512-27.
145. Ozdemir Z, Karakurt A, Calis U, Günal S, Light S, Sahin SZ, Dalkara S. Synthesis, Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of Some New [1-(2-Naphthyl)-2-(pyrazol-1-yl)ethanone]oxime Ethers. *Med. Chem.* 2015, 9: 41-9.
146. Godefroi EF, Heeres J, Van Cutsem J, Janssen PAJ. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J. Med. Chem.* 1969, 12: 784-91.
147. Özkanlı F, Dalkara S, Ertan M. Bazı 2-asetilnaftalen ve pkloroasetil benzen türevlerinin oksim ve redüksiyon ürünleri üzerinde çalışmalar. *FABAD J Pharm Sci.* 1989, 14: 13-22.
148. Kashima C, Tsukamoto Y, Higashide K, Nakazono H. Asymmetric borane reduction of ketones catalyzed by N-hydroxyalkyl-l-menthopyrazoles. *J. Het.*

Chem. 2000, 37: 983-90.

149. Santhosh P, Chunduru VSR, Rao VR. One-pot synthesis of trisubstituted pyrazoles via multicomponent approach. *Chem. Het. Comp.* 2011, 47: 448-51.
150. Pinner, A. Ueber glyoxaline. *Chem. Ber* 1902, 35: 4131.
151. Wallach O. Ueber oxaline und glyoxaline. *Chem. Ber* 1883, 16: 534.
152. Sykes P. *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 4th ed. Bungay, The Chaucer Press, 1975.
153. Cozzi P, Giordani A, Menichincheri M, Pillan A, Pinciroli V, Rossi A, Tonani R, Volpi D, Tamburin M, Ferrario R, Fusar D, Salvati P. Agents combining thromboxane receptor antagonism with thromboxane synthase inhibition: [[[2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. *J. Med. Chem.* 1994, 37: 3588-604.
154. Fessenden RJ, Fessenden JS. *Organik Kimya*, 6. Baskı. Güneş Kitabevi, 2001.
155. Fernandez AB, Lezcano-Gonzalez I, Boronat M, Blasco T, Corma A. Study of the Beckmann rearrangement of acetophenone oxime over porous solids by means of solid state NMR spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009, 11: 5134-41.

EKLER

EK.1. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	Mehmet Abdullah ALAGÖZ
Doğum Yeri, Tarihi	Malatya, 1984
Telefon:	0530 328 56 97
e-posta:	ab_mehmet@hotmail.com/ mehmet.alagoz@inonu.edu.tr
Eğitim:	Lisans İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2004-2008) Yüksek Lisans İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (2008-2011) Doktora Gazi Üniversitesi - İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Ortak Doktora Programı Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (2011 - 2017)
İş Tecrübesi:	Araştırma Görevlisi İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (2009 – 2013) Serbest Eczacı (2013 –
Yabancı Dili:	İngilizce

EK.2. ETİK KURUL ONAYI

ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE

13 Nisan 2013 tarih 28617 sayı ile TC Resmi Gazetede yayınlanan ‘‘Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik’ in 1. bölümünden 2. maddesinin 1. Fıkrası (bu yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dahil, ruhsat veya izin alınmamış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerinin ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.) gereğince bu çalışmanın, bir klinik araştırma değil sadece laboratuvar çalışması olması sebebiyle etik kurul kararı alınmamıştır.