



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİPERAZİN HALKASI TAŞIYAN BAZI YENİ ŞALKON VE
PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ŞEVVAL RUKEN BALTACI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. FATİH TOK
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Şevval Ruken Baltacı

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, tezimin her aşamasında karşılaştığım güçlüklerde çözüm bulmama yardımcı olan ve desteğini her zaman hissettiren tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Tok'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendime duyduğum güveni artıran yaklaşımı, bilimsel bakış açımın gelişmesine katkı sağlayan rehberliği ve her zaman gösterdiği anlayış benim için çok kıymetli olmuştur. Öğrencisi olarak tez çalışmamı onun rehberliğinde tamamlamış olmak benim için büyük bir mutluluk ve gurur kaynağıdır.

Tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle akademik gelişime katkı sağlayan, ilgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok değerli hocam Prof. Dr. Bedia Kaymakçıoğlu'na gönülden teşekkür ederim. Akademik çalışmalarımı onun bilgi, deneyim ve desteğinden yararlanarak sürdürmek benim için büyük bir mutluluk ve ayrıcalıktır.

Bu süreçte, yüksek lisans eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkı sağlayan Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve tez çalışmamın yürütülmesinde emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederim.

Akademik çalışmalarımı sürdürdüğüm Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, tez sürecim boyunca gösterdikleri anlayış ve destek için ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgisi, fedakârlığı ve koşulsuz desteğiyle yanımda olan, en zor anlarımda bana güç veren ve bugünlere ulaşmamda büyük emeği bulunan sevgili anneme ne kadar teşekkür etsem azdır. Sabrı, anlayışı, duaları ve bana duyduğu sonsuz güven, yalnızca bu süreçte değil, hayatımın her aşamasında en büyük dayanaklarımdan biri olmuştur. Akademik kariyerime başlamam için beni teşvik eden, aldığım her kararda bana güvenen ve desteğini daima hissettiren sevgili babama gönülden teşekkür ederim. Ayrıca, her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren ve bu süreci benimle paylaşan kardeşlerime de içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yürütülmesi için gerekli araştırma olanaklarının sağlanmasına katkıda bulunan ve TYL-2025-11598 numaralı proje kapsamında finansal destek sunan Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER	iv
TABLolar	viii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler	6
4.2. Pirazolinler Hakkında Genel Bilgiler	13
5. GEREÇ ve YÖNTEM	32
5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	32
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar	32
5.2. Genel Sentez Prosedürleri	33
5.2.1. 2-[4-(4- formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril [I]	33
5.2.2. Sübstitüe Şalkonlar [2a-k]	33
5.2.3. Sübstitüe Pirazolinler [3a-k]	33
5.3. Kromatografik Çalışmalar	34
5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi	34
5.3.2. Erime Derecesinin Belirlenmesi	35
5.3.3. IR Analizi	35
5.3.4. NMR Analizi	36
5.3.5. Elemental Analiz (C, H, N, S Tayini)	36
5.3.6. ADME Özellikleri	36
6. BULGULAR	38
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler	38
6.2. Biyolojik Bulgular	125
6.2.1. Sitotoksisite bulguları	125
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	132
7.1. Kromatografik Bulgular	137
7.1.1 İnce Tabaka Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi	137
7.2. Infrared (IR) Bulguları	138
7.2.1. Şalkon türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi	139
7.2.2. Pirazolin türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi	141

7.3. ^1H -NMR Bulguları	143
7.3.1. Şalkon türevleri için ^1H -NMR bulgularının değerlendirilmesi	143
7.3.2. Pirazolin türevleri için ^1H -NMR bulgularının değerlendirilmesi	145
7.4. ^{13}C -NMR Bulguları	148
7.4.1. Şalkon bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi	148
7.4.2. Pirazolin bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi	151
7.5. ADME Bulguları	153
7.6. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	154
8. KAYNAKLAR	156
9. ÖZGEÇMİŞ	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	165

KISALTMALAR

μg	: Mikrogram
^{13}C -NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
^1H -NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
A β	: Amiloid- β
A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinom Hücre Hattı
ADME	: Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma Ve Eliminasyon
Ar	: Aromatik
Ark.	: Arkadaşları
B	: Biyoyararlanım Skoru
B16-F10	: Metastatik Murin Melanom Hücre Hattı
BuChE	: Bütilkolinesteraz
CDCl_3	: Döterokloroform
ChE	: Kolinesteraz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DMF	: Dimetilformamit
$\text{DMSO}-d_6$	: Döteryumlanmış Dimetilsülfoksit
DU-145	: İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı
d	: Dublet
DB	: Döndürülebilir Bağ Sayısı
e.b.	: Eğilme Bandı
E.N.	: Erime Noktası
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
g.b.	: Gerilme Bandı
GI abs	: Gastrointestinal Absorbsiyon
HBA	: Hidrojen Bağ Alıcı Sayısı
HBD	: Hidrojen Bağ Verici Sayısı
HCT116	: İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücre Hattı
HeLa	: İnsan Serviks Kanseri Hücre Hattı
Hz	: Hertz
HFL-1	: İnsan Fetal Akciğer Fibroblast Hücre Hattı
HL-60	: İnsan Promiyelositik Lösemi Hücre Hattı
HT-29	: İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Hattı

HT1080	: İnsan Fibrosarkom Hücre Hattı
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: Kızılötesi
iNOS	: Nitrik Oksit Sentaz
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme Sabiti
K562	: İnsan Kronik Miyelojen Lösemi Hücre Hattı
m	: Multiplet
m/z	: Kütle/Yük
MA	: Molekül Ağırlığı
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinom Hücre Hattı
MHz	: Megahertz
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
MMP-2	: Matriks Metalloproteinaz-2
MRC-5	: İnsan Fetal Akciğer Fibroblast Hücre Hattı
MTDL	: Çok Hedefli Ligand Yaklaşımı
MTT	: Metiltiyazoldifenil Tetrazolyum
NIH3T3	: Normal Fibroblast Hücre Hattı
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NO	: Nitrik Oksit
PANC-1	: İnsan Pankreas Kanseri Hücre Hattı
Ppm	: Milyonda Bir
Rf	: Alıkonma Faktörü
s	: Singlet
SKOV3	: İnsan Over Karsinomu Hücre Hattı
t	: Triplet
TMV	: Tütün Mozaik Virüsü
TMS	: Tetrametilsilan
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TPSA	: Topolojik Polar Yüzey Alanı
UV	: Ultraviyole
λ_{maks}	: Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Boyu

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
 δ : Kimyasal Kayma

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Pirazolin temelli etken madde ve ilaç adayı örneklerinin kimyasal yapıları.	4
Şekil 2. Şalkon iskeletinin yapısal ve sayısal temsili.	6
Şekil 3. Onaylanmış ve klinik olarak test edilmiş şalkonların kimyasal yapıları.	7
Şekil 4. Genel [¹²⁵ I]-işaretli şalkon türevlerinin sentezine yönelik sentetik yolak.	8
Şekil 5. Aktif benzimidazol-şalkon hibritlerinin kimyasal yapısı.	9
Şekil 6. Sitotoksik aktivite bakımından öne çıkan <i>m</i> -triflorometilbenzoil grubu taşıyan şalkon ester türevinin kimyasal yapısı.	10
Şekil 7. Antimetastatik aktivite açısından değerlendirilen sülfonamid-şalkon hibrit bileşiğinin kimyasal yapısı.	10
Şekil 8. TMV'ye karşı antiviral aktivitesi öne çıkan morfolin-tiyadiazol hibritli şalkon türevinin kimyasal yapısı.	11
Şekil 9. Sitotoksik aktivitesi açısından öne çıkan <i>p</i> -florosüstitüe şalkon-benzoksaborol türevinin kimyasal yapısı.	11
Şekil 10. Antiproliferatif ve EGFR inhibitör aktivitesi açısından öne çıkan ksantin-şalkon hibrit türevlerinin kimyasal yapıları.	12
Şekil 11. Gram-pozitif klinik izolatlarla karşı antibakteriyel aktivite gösteren dihidropirolo-pirazol-dion türevinin kimyasal yapısı.	14
Şekil 12. 3,4-Diklorofenil grubu taşıyan ve Gram-pozitif suşlara karşı aktif bulunan bileşiğin kimyasal yapısı.	15
Şekil 13. Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi öne çıkan <i>N</i> -trifloroasetil-2-pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	16
Şekil 14. <i>N</i> -fenil ve 2-tiyenil süstitüsyonları taşıyan steroidal kaynaşık pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	21
Şekil 15. HCT116 hücre hattında en belirgin antiproliferatif aktivite gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	21
Şekil 16. Tübülün polimerizasyonu ve VEGFR-2 inhibisyonu ile ilişkilendirilen en aktif pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	23
Şekil 17. Servikal kanser hücrelerinde etkili olan <i>N</i> -fenilpirazolin türevinin kimyasal yapısı.	24
Şekil 18. Dual MAO-B inhibisyonu ve en yüksek AChE inhibitör aktivitesi gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	26
Şekil 19. Güçlü Aβ ₁₋₄₂ antiagregasyon aktivitesi ve yüksek BBB geçirgenlik potansiyeli gösteren <i>N</i> -asetilpirazolin türevinin kimyasal yapısı.	27
Şekil 20. NO ve iNOS yolağı üzerinden antiinflamatuvar aktivite gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.	29

Şekil 21. COX-2 inhibitör aktivitesiyle öne çıkan <i>N</i> -asetil ve fenil sübstitüsyonları taşıyan kumarin-pirazolin türevinin kimyasal yapısı.....	29
Şekil 22. Hiperlipidemik modelde HDL düzeyini artıran hidroksipirazolin türevinin kimyasal yapısı.	30
Şekil 23. Bileşiklerin (2a–2k ve 3a–3k) sentez şeması: (i) Dimetilformamid, 12 saat; (ii) Metanol, NaOH, 11 saat; (iii) Etanol, fenilhidrazin hidroklorür, asetik asit, 6 saat. R(Ar): 4-Klorofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-nitrofenil, 4-(triflorometil)fenil, 2-furil, 4-(metilsülfonil)fenil, fenil, 2-tiyenil.	34
Şekil 24. 2a bileşiğine ait IR spektrumu.	39
Şekil 25. 2a bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	40
Şekil 26. 2a bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	39
Şekil 27. 2b bileşiğine ait IR spektrumu.	41
Şekil 28. 2b bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	44
Şekil 29. 2b bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	43
Şekil 30. 2c bileşiğine ait IR spektrumu.	47
Şekil 31. 2c bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 32. 2c bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	49
Şekil 33. 2d bileşiğine ait IR spektrumu.	51
Şekil 34. 2d bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	52
Şekil 35. 2d bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	53
Şekil 36. 2e bileşiğine ait IR spektrumu.	55
Şekil 37. 2e bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 38. 2e bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	57
Şekil 39. 2f bileşiğine ait IR spektrumu.	59
Şekil 40. 2f bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	60
Şekil 41. 2f bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	61
Şekil 42. 2g bileşiğine ait IR spektrumu.	63
Şekil 43. 2g bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	64
Şekil 44. 2g bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	65
Şekil 45. 2h bileşiğine ait IR spektrumu.	67
Şekil 46. 2h bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	68
Şekil 47. 2h bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	69
Şekil 48. 2i bileşiğine ait IR spektrumu.	71
Şekil 49. 2i bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	72
Şekil 50. 2i bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	73
Şekil 51. 2j bileşiğine ait IR spektrumu.	75

Şekil 52. 2j bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	76
Şekil 53. 2j bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	77
Şekil 54. 2k bileşiğine ait IR spektrumu.	79
Şekil 55. 2k bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	80
Şekil 56. 2k bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	81
Şekil 57. 3a bileşiğine ait IR spektrumu.	83
Şekil 58. 3a bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	84
Şekil 59. 3a bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	85
Şekil 60. 3b bileşiğine ait IR spektrumu.	87
Şekil 61. 3b bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	88
Şekil 62. 3b bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	89
Şekil 63. 3c bileşiğine ait IR spektrumu.	91
Şekil 64. 3c bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	92
Şekil 65. 3c bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	93
Şekil 66. 3d bileşiğine ait IR spektrumu.	95
Şekil 67. 3d bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	96
Şekil 68. 3d bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	97
Şekil 69. 3e bileşiğine ait IR spektrumu.	99
Şekil 70. 3e bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	100
Şekil 71. 3e bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	101
Şekil 72. 3f bileşiğine ait IR spektrumu.	103
Şekil 73. 3f bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	104
Şekil 74. 3f bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	105
Şekil 75. 3g bileşiğine ait IR spektrumu.	107
Şekil 76. 3g bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	108
Şekil 77. 3g bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	109
Şekil 78. 3h bileşiğine ait IR spektrumu.	111
Şekil 79. 3h bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	112
Şekil 80. 3h bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	113
Şekil 81. 3i bileşiğine ait IR spektrumu.	115
Şekil 82. 3i bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	116
Şekil 83. 3i bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.	117
Şekil 84. 3j bileşiğine ait IR spektrumu.	119
Şekil 85. 3j bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.	120

Şekil 86. 3j bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	121
Şekil 87. 3k bileşiğine ait IR spektrumu.....	123
Şekil 88. 3k bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	124
Şekil 89. 3k bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	125
Şekil 90. Sentezlenen şalkon ve pirazolin bileşiklerinin kaynayan yumurta modeli.....	131
Şekil 91. Bileşiklerin (2a–2k ve 3a–3k) sentez şeması: (i) Dimetilformamid, 12 saat; (ii) Metanol, NaOH, 11 saat; (iii) Etanol, fenilhidrazin hidroklorür, asetik asit, 6 saat. R(Ar): 4-Klorofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-nitrofenil, 4-(triflorometil)fenil, 2-furil, 4-(metilsülfonil)fenil, fenil, 2-tiyenil.	133
Şekil 92. Sentezlenen bileşiklerin temsili İTK görüntüleri.....	138

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1. Tiyazol-şalkon hibritlerinin antitüberküloz ve antiproliferatif aktivite sonuçları.	13
Tablo 2. Evrenos Aksöz ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-pirazolin türevlerinin kimyasal yapıları.	17
Tablo 3. En aktif pirazol-pirazolin türevlerinin diklofenak sodyum ile karşılaştırılması.	18
Tablo 4. En aktif <i>N</i> -formilpirazolin türevlerinin <i>in vitro</i> sitotoksosite değerleri.	19
Tablo 5. En aktif indol-pirazolin hibritlerinin sitotoksosite profili.	20
Tablo 6. Pirazolin-tiyazol türevlerinin AChE ve BuChE inhibitör aktiviteleri.	25
Tablo 7. AChE ve BuChE inhibisyonuna ait IC ₅₀ değerleri (µM ± SH).	26
Tablo 8. Benzensülfonamid grubu taşıyan trisüstitüe pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar aktivite sonuçları.	28
Tablo 9. Furan ve tiyofen halkası taşıyan pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar ve TNF-α inhibitör aktiviteleri.	30
Tablo 10. Sentezlenen şalkon ve pirazolin bileşiklerinin MCF-7, HT-29, A549 ve NIH3T3 hücre hatlarına karşı IC ₅₀ (µM) değerleri.	126
Tablo 11. Şalkon bileşikleri 2f , 2j , 2k ve sorafenibin VEGFR-2 enzimine karşı IC ₅₀ değerleri (µM).	127
Tablo 12. 2a-2k bileşiklerinin fizikokimyasal, ilaç benzeri ve farmakokinetik özellikleri. .	128
Tablo 13. 3a-3k bileşiklerinin fizikokimyasal, ilaç benzeri ve farmakokinetik özellikleri. .	129
Tablo 14. 2. sentez basamağı sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal özellikleri.	133
Tablo 15. 3. Sentez basamağı sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal özellikleri.	134
Tablo 16. Şalkon (2a-2k) türevlerine ait FT-IR absorpsiyon bantları.	139
Tablo 17. Pirazolin (3a-3k) türevlerine ait FT-IR absorpsiyon bantları.	141
Tablo 18. Pirazolin bileşiklerine ait ¹ H-NMR bulguları.	146
Tablo 19. Şalkon bileşiklerine ait ¹³ C-NMR bulguları.	149
Tablo 20. Pirazolin bileşiklerine ait ¹³ C-NMR bulguları.	151

1. ÖZET

Tezin Başlığı : Piperazin Halkası Taşıyan Bazı Yeni Şalkon ve Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkinliklerinin Değerlendirilmesi
Öğrenci : Şevval Ruken BALTACI
Danışman : Doç. Dr. Fatih TOK
Program : Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

Amaç: Bu tez çalışması kapsamında, antikanser ajan geliştirme hedefi doğrultusunda 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril yapısından hareketle yeni şalkon ve pirazolin türevlerinin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin antikanser aktiviteleri ve VEGFR-2 inhibitör potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Sentez çalışması üç basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, 1-(2-siyanofenil)piperazin ile 4-florobenzaldehitten hareketle aldehit grubu içeren 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril elde edilmiştir. İkinci basamakta, bu ara bileşikten Claisen-Schmidt kondenzasyonu yoluyla şalkon türevleri sentezlenmiştir. Son basamakta ise şalkon türevlerinden halka kapanma reaksiyonu ile pirazolin türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime dereceleri ve R_f değerleri belirlenmiş; yapısal doğrulamaları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopisi ve elementel analiz verileriyle gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Gerçekleştirilen sentez çalışmaları sonucunda yeni şalkon ve pirazolin türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile elementel analiz verileriyle desteklenmiştir. IR spektrumlarında şalkon türevleri için karakteristik C=O gerilme bantları, pirazolin türevleri için ise C=N gerilme bantları gözlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında şalkon türevlerine ait olefinik proton sinyalleri ile pirazolin halkasına özgü H_a, H_b ve H_x protonlarına ait karakteristik sinyaller belirlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumlarında şalkon türevlerinde karbonil karbonu ve olefinik çift bağ karbonlarına ait sinyallerin gözlenmesi, pirazolin türevlerinde ise halka yapısına özgü C3, C4 ve C5 karbon sinyallerinin belirlenmesi, halka kapanma reaksiyonunun gerçekleştiğini desteklemiştir. Elementel analiz sonuçlarının teorik değerlerle uyumlu bulunması, sentezlenen bileşiklerin hedeflenen yapılarla uyumunu da ortaya koymuştur.

Sonuç: Bu tez çalışması kapsamında, antikanser etki potansiyeli taşıyan yeni şalkon ve pirazolin türevleri sentezlenmiş ve yapısal olarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait spektroskopik ve elementel analiz bulguları, hedeflenen yapıların elde edildiğini desteklemiştir. Biyolojik değerlendirme sonuçları, özellikle bazı şalkon türevlerinin kanser hücreleri üzerinde seçici sitotoksik etki gösterebildiğini ortaya koymuştur. VEGFR-2 inhibisyonu verileri değerlendirildiğinde, elde edilen bileşiklerin antikanser ajan geliştirme çalışmalarında ileri araştırmalar için değerlendirilebilecek nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şalkon, pirazolin, VEGFR, sentez

2. SUMMARY

Title of Thesis : Synthesis of Some New Chalcone And Pyrazoline Derivatives Bearing Piperazine Ring and Evaluation of Their Biological Activity

Student : Şevval Ruken BALTACI

Supervisor : Assoc. Prof. Fatih TOK

Program : Pharmaceutical Chemistry Master's Program

Objective: Within the scope of this thesis study, it was aimed to synthesize novel chalcone and pyrazoline derivatives starting from 2-[4-(4-formylphenyl)piperazin-1-yl]benzonitrile and to elucidate their structures in line with the goal of developing anticancer agents. The anticancer activities and VEGFR-2 inhibitory potentials of the obtained compounds were evaluated.

Material and Method: The synthesis study was carried out in three steps. In the first step, 2-[4-(4-formylphenyl)piperazin-1-yl]benzonitrile, bearing an aldehyde group, was obtained from 1-(2-cyanophenyl)piperazine and 4-fluorobenzaldehyde. In the second step, chalcone derivatives were synthesized from this intermediate compound via Claisen–Schmidt condensation. In the final step, pyrazoline derivatives were obtained from the chalcone derivatives through a ring-closure reaction. The melting points and R_f values of the synthesized compounds were determined, and their structural elucidation was performed using FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spectroscopy, and elemental analysis data.

Results: As a result of the synthesis studies, new chalcone and pyrazoline derivatives were obtained. The structures of the synthesized compounds were supported by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spectroscopy, and elemental analysis data. In the IR spectra, characteristic $\text{C}=\text{O}$ bands for chalcone derivatives and $\text{C}=\text{N}$ bands for pyrazoline derivatives were observed. In the ^1H -NMR spectra, olefinic proton signals of chalcones and characteristic H_a , H_b , and H_x proton signals of the pyrazoline ring were identified. In the ^{13}C -NMR spectra, carbonyl and olefinic carbon signals of chalcones, together with C_3 , C_4 , and C_5 carbon signals of the pyrazoline ring, supported the cyclization reaction. Elemental analysis results consistent with theoretical values further supported the compatibility of the synthesized compounds with the target structures.

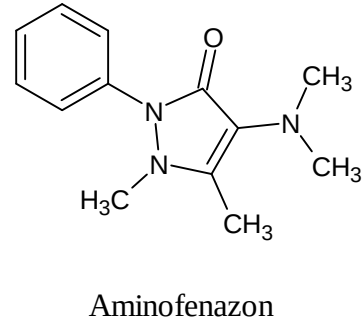
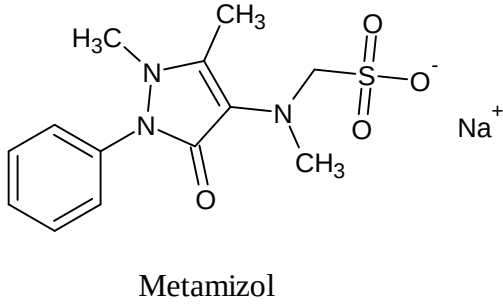
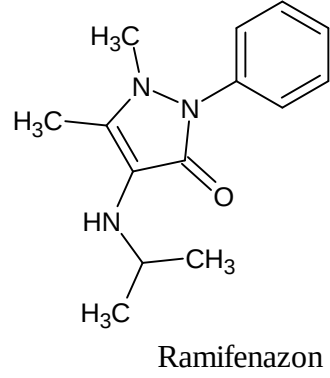
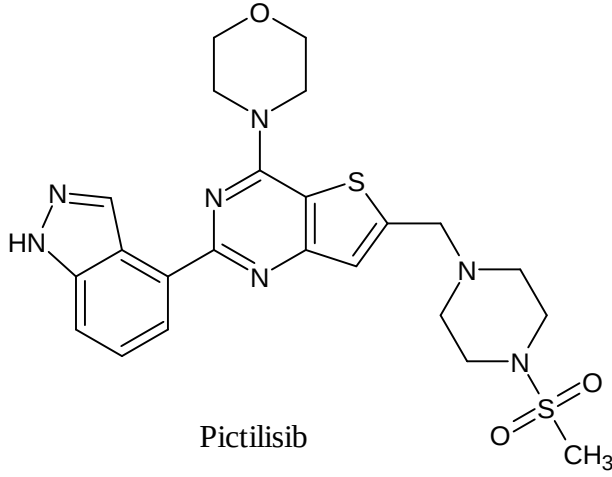
Conclusion: In this thesis, novel chalcone and pyrazoline derivatives with potential anticancer activity were synthesized and structurally characterized. Spectroscopic and elemental analysis data supported the formation of the target compounds. Biological evaluation results showed that some chalcone derivatives may exhibit selective cytotoxic effects on cancer cells. When the VEGFR-2 inhibition data are evaluated, the obtained compounds are considered to have potential for further investigation in anticancer agent development studies.

Keywords: Chalcone, pyrazoline, VEGFR, synthesis

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Şalkonlar, flavonoid ve izoflavonoid biyosentezinde açık zincirli öncül yapılar olarak bilinen ve flavonoid ailesi içinde değerlendirilen sekonder metabolitlerdir. Temel kimyasal yapıları, iki aromatik halka ile bu halkaları birbirine bağlayan α,β -doymamış karbonil sisteminden oluşmaktadır. Sahip oldukları konjuge karbonil yapı, şalkonların farklı biyolojik hedeflerle etkileşebilmesine ve çeşitli farmakolojik etkiler gösterebilmesine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle şalkonlar, ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında geniş aktivite profilleriyle öne çıkan bileşikler arasında yer almaktadır (Xu ve ark., 2019). Şalkon kimyası çok sayıda türev üretme potansiyeli sunmaktadır. Ayrıca bu türevlerde bulunan ve değiştirilebilir nitelikteki fonksiyonel gruplar, umut verici biyolojik aktivitelerin ortaya çıkmasına olanak sağlayarak şalkonları güncel araştırmalar açısından cazip hâle getirmektedir. Bu bileşiklerin sahip olduğu biyolojik aktiviteler arasında antikanser, antiinflamatuvar, antitumor, antihistaminik, antioksidan, antiobezite, antiprotozoal, hipnotik ve antispazmodik etkiler yer almaktadır (Elkanzi ve ark., 2022).

Pirazolinler, imidazol, tiyazol, tetrazol, izoksazol ve oksazol gibi farklı heterosiklik halkaların izosteri olarak değerlendirilebilen önemli bileşiklerdir. Bu özellikleri, pirazolin iskeletinin fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivite profili üzerinde değişiklik yapılmasına olanak sağlamaktadır. Yapısal olarak pirazolin halkası, iki komşu azot atomu ve halka içinde yer alan bir çift bağ içeren beş üyeli heterosiklik bir sistemden oluşur. Çift bağın konumuna bağlı olarak pirazolin halkası 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolin formlarında bulunabilmektedir. Bu formlar arasında özellikle 2-pirazolin türevleri, daha yüksek stabiliteleri ve biyolojik aktivite potansiyelleri nedeniyle daha fazla incelenmektedir. Bu nedenle pirazolin türevleri, yeni ilaç adayları bileşiklerin geliştirilmesinde dikkat çeken heterosiklik yapılar arasında yer almaktadır (Hasyim ve ark., 2025). Pirazolin temelli etken maddeler ve ilaç adayları arasında ramifenazon (antiinflamatuvar), aminofenazon (analjezik ve antipiretik), metamizol (analjezik ve antipiretik) ve pictilisib (antikanser) örnek olarak verilebilir (Nehra ve ark., 2020) (Şekil 1).



Şekil 1. Pirazolin temelli etken madde ve ilaç adayı örneklerinin kimyasal yapıları.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarak anjiyogenez sürecini düzenleyen temel sinyal moleküllerinden biridir. VEGF etkilerini VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri aracılığıyla göstermekte olup, bu reseptörler vasküler geçirgenliği artırmakta ve endotel progenitor hücrelerin dolaşıma geçişini desteklemektedir (Lorenç ve ark., 2024). Tümör dokusunun büyümesi için gerekli oksijen ve besin desteğinin anjiyogenez yoluyla sağlanması, hedefe yönelik antikanser tedaviler açısından VEGFR sinyal yolağını önemli hâle getirmektedir. (Kuang ve ark., 2024). Bu reseptörler arasında özellikle VEGFR-2, tümör kaynaklı anjiyogenezin düzenlenmesindeki merkezi rolü nedeniyle yeni antikanser ajan geliştirme çalışmalarında dikkat çeken moleküler hedeflerden biri olarak değerlendirilmektedir (Liu ve ark., 2021).

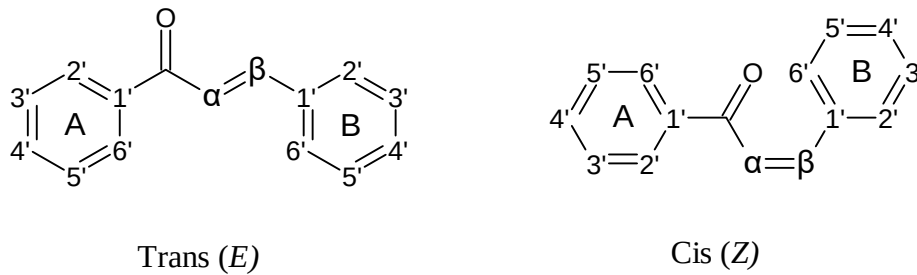
Bu tez çalışmasında, 1-(2-siyanofenil)piperazin bağlantılı yeni şalkon türevleri tasarlanmış ve bu bileşiklerin VEGFR-2 hedefli antikanser ajan adayı olma potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Ayrıca şalkon iskeletinden pirazolin türevlerine dönüşümün biyolojik aktivite üzerindeki etkisini incelemek amacıyla karşılaştırmalı bir yaklaşım benimsenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin antikanser aktiviteleri HT-29 (insan kolon adenokarsinom hücre hattı), A549 (insan akciğer adenokarsinom hücre hattı) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinom hücre hattı) kanser hücre hatları üzerinde incelenmiştir. Bu doğrultuda, elde edilen bulguların VEGFR-2 hedefli yeni antikanser ajan adaylarının geliştirilmesine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler

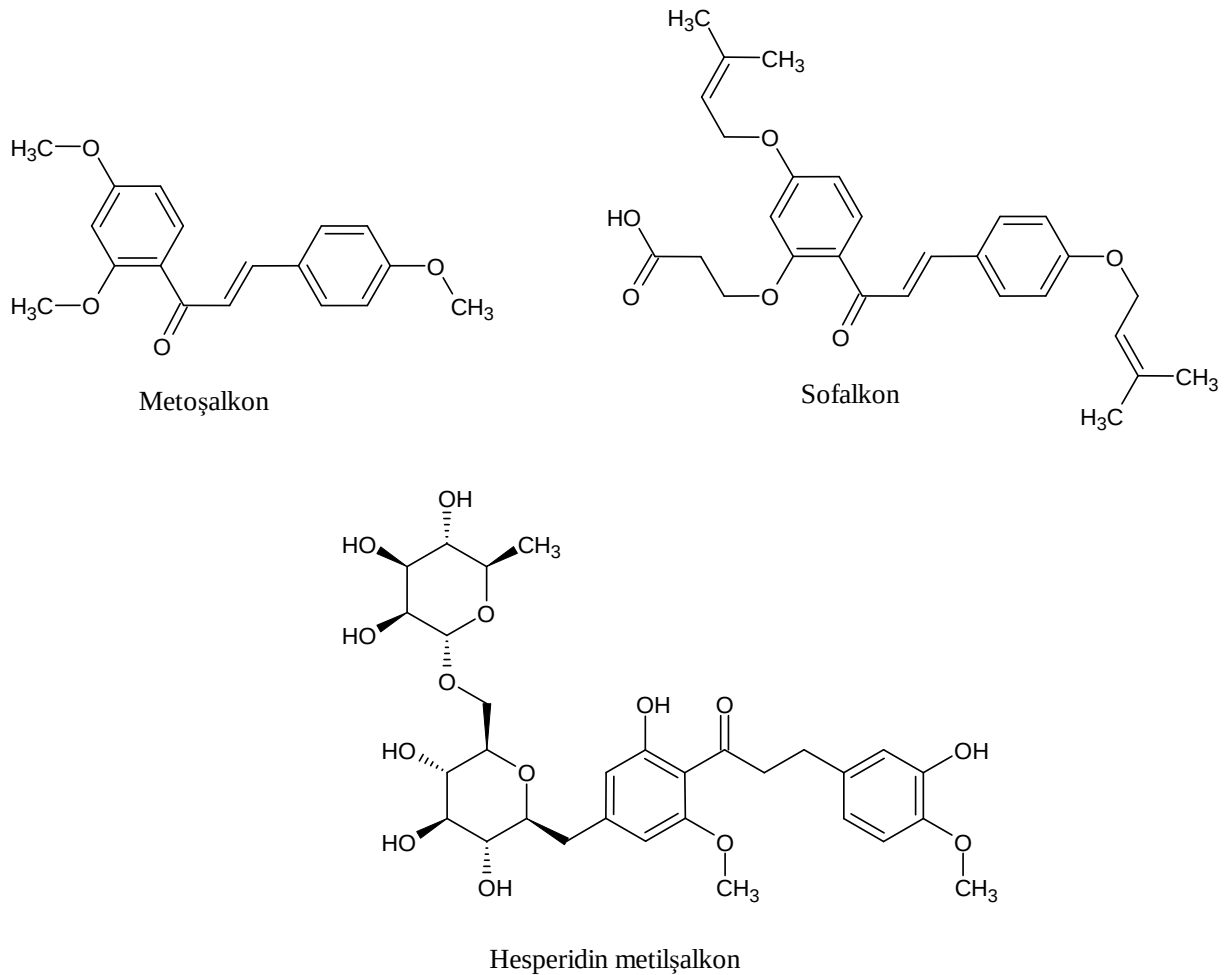
Şalkonlar, sistematik adıyla 1,3-difenil-2-propen-1-onlar, bitkiler âleminde yaygın olarak bulunan ve biyolojik açıdan önemli flavonoid türevleri arasında yer alan bileşiklerdir. *Glycyrrhiza*, *Sophora*, *Dorstenia*, *Scutella*, *Artocarpus*, *Ficus* ve *Parartocarpus* gibi çeşitli bitki türlerinin özlerinden izole edilebildikleri bildirilmiştir (Chanda, 2021). Flavonoid ve izoflavonoid biyosentezi için açık zincirli öncüller olarak işlev göstermektedirler ve genellikle sarıdan turuncuya kadar değişen renklerdeki polifenolik maddelerdir. Şalkonlar, reaktif bir ketoetilenik grup olan $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ içeren α,β -doymamış ketonlar sınıfına ait bileşiklerdir. Kimyasal yapıları, üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemiyle birleşmiş iki aromatik halkadan oluşur. 300-600 g/mol aralığında düşük molekül ağırlığına sahip, kiral olmayan, yüksek lipofilite (Log P=5-7) gösteren küçük moleküllerdir (Rudrapal ve ark., 2021). Bu bileşikler trans (*E*) veya cis (*Z*) izomerleri şeklinde bulunabilir. Çoğu durumda, *E* izomeri termodinamik açıdan daha stabil olduğu için şalkonların baskın konfigürasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. *Z* izomerinin kararsızlığı, karbonil grubu ile A halkası arasındaki güçlü sterik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Şalkon iskeletinin yapısal ve sayısal temsili.

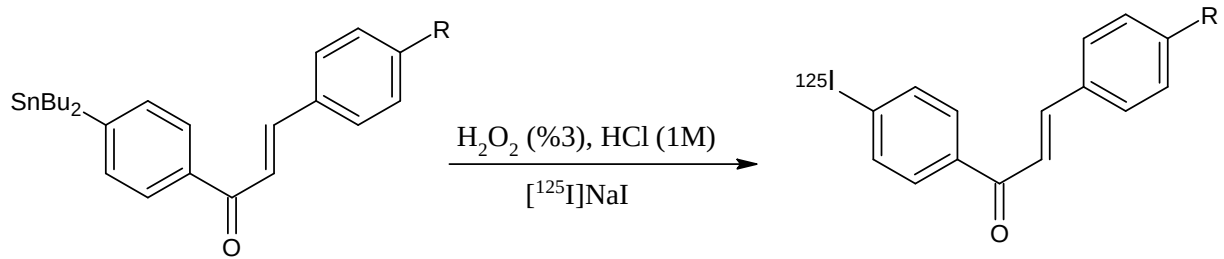
Şalkon iskeleti, kimyasal olarak kolay modifiye edilebilir yapısı sayesinde çok sayıda türevin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Aromatik halkalar ve α,β -doymamış karbonil sistemi üzerinde yapılabilen yapısal değişiklikler, hidrojen bağı oluşturma kapasitesi, elektronik dağılım ve lipofilite gibi özellikleri etkileyerek farklı biyolojik aktivitelerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle şalkonlar günümüzde medisinal ve farmasötik kimya alanında ilgi çekici bileşik sınıfları arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin sahip olduğu

biyolojik aktiviteler arasında antiinflamatuvar, antigut, antihistaminik, antioksidan, antibezite, antiprotozoal, hipnotik ve antispazmodik etkiler yer almaktadır. Şalkon türevlerinin farmasötik açıdan dikkat çekici yönlerinden biri, bazı üyelerinin klinik kullanım alanı bulmuş olmasıdır. Bu kapsamda metoşalkon, koleretik etkisi nedeniyle kullanılan bir ilaç olarak bildirilmiş; sofalkon ise mukozal prostaglandin düzeylerini artırarak gastroprotektif etki gösteren ve *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastrik hasara karşı değerlendirilen bir antiülser ajan olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, hesperidin metil şalkon ve hesperidin trimetil şalkon türevlerinin klinik çalışmalarda sırasıyla kronik venöz-lenfatik yetmezlik ve variköz venlere bağlı semptomların azaltılmasında yararlı etkiler gösterebildiği, uygun plazma konsantrasyonlarına ulaşabildiği ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu örnekler, şalkon iskeletinin yalnızca deneysel çalışmalarda değil, klinik açıdan da değerlendirilebilen önemli bir farmakofor olduğunu göstermektedir (Gomes ve ark., 2017) (Şekil 3).



Şekil 3. Onaylanmış ve klinik olarak test edilmiş şalkonların kimyasal yapıları.

Ono ve arkadaşları, amiloid- β ($A\beta$) agregatlarına bağlanma afinitesini artırmak amacıyla, aromatik halkalardan birinde para konumunda elektron verici grup, diğerinde ise para konumunda ^{125}I atomu içeren radyoiyotlu şalkon türevleri tasarlamıştır. Sentezlenen $[^{125}\text{I}]$ -şalkon türevlerinin, amiloid- β 'nin 42 amino asitlik formu olan $A\beta_{1-42}$ agregatlarına bağlanma afiniteleri değerlendirilmiştir; dimetilamino grubu taşıyan türev, en yüksek bağlanma afinitesine sahip bileşik olarak belirlenmiştir ($K^d = 4,2 \pm 1,1$ nM). Alzheimer hastalığı modeli olarak kullanılan çift transgenik farelere ait beyin kesitlerinde gerçekleştirilen *ex vivo* incelemelerde, ilgili türevin $A\beta$ -amiloid plaklarını seçici ve belirgin biçimde işaretleyebildiği bildirilmiştir. Elde edilen bu bulgular, elektron verici grup içeren radyoiyotlu şalkon türevlerinin $A\beta$ plaklarının görüntülenmesi amacıyla geliştirilebilecek radyoişaretli izleyici adayları arasında yer alabileceğini düşündürmektedir (Capponi ve ark., 2023) (Şekil 4).

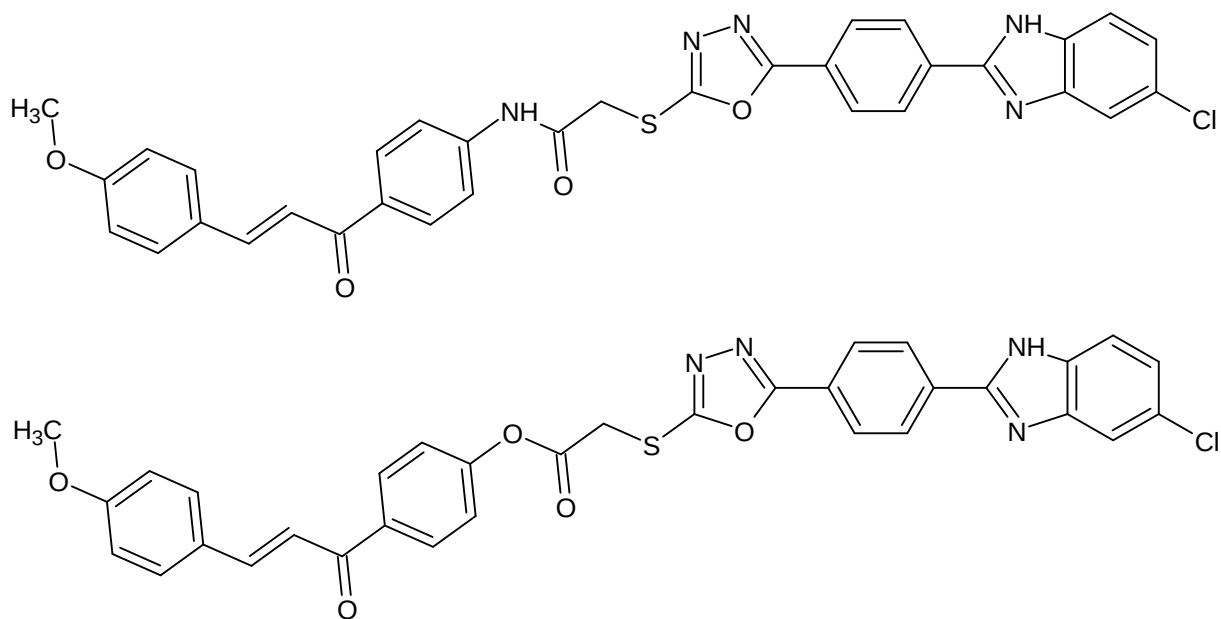


Şekil 4. Genel $[^{125}\text{I}]$ -işaretli şalkon türevlerinin sentezine yönelik sentetik yolak.

Liargkova ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, farklı 2- ve 4-hidroksişalkon türevleri ile bis-eter yapısında bis-şalkon analogları sentezlenmiştir; elde edilen bileşiklerin kolinesteraz (ChE) enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Aromatik halka sisteminin ChE inhibisyonu üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla furan, tiyofen ve kinolin halkaları içeren farklı aromatik aldehytlar kullanılmıştır. Elde edilen bulgular, bis-şalkon analoglarının tekil şalkon türevlerine kıyasla genel olarak daha güçlü kolinesteraz inhibitörleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, eter köprüsü ile bağlanan bis-şalkonlarda bağlayıcı zincir uzunluğunun biyolojik aktiviteyi etkilediği; özellikle üç karbonlu bağlayıcı zincire sahip analogun en yüksek ChE inhibisyon potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. LogP değerleri 2,41–9,44 aralığında değişen bu analogların büyük çoğunluğunun kan-beyin bariyerini geçme potansiyeline sahip olduğu öngörülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar, bis-şalkon türevlerinin

Alzheimer hastalığı tedavisine yönelik kolinesteraz inhibitörü aday moleküller olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (George ve ark., 2022).

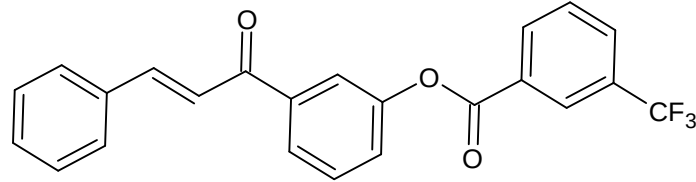
Hagar ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, asetamit ve asetat türevlerini içeren 1,3,4-oksadiazol iskeletine sahip yeni benzimidazol-şalkon hibritleri sentezlenmiştir. Sentezlenen hibritlerin antiproliferatif aktiviteleri dört farklı kanser hücre hattında değerlendirilmiş; ayrıca EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü), V600E mutasyonlu BRAF serin/treonin kinaz ve mikrotübül oluşumunda rol alan tübülün polimerizasyonu üzerindeki etkileri *in vitro* koşullarda incelenmiştir. Çalışmada, özellikle asetamit ve asetat yapısındaki iki hibrit bileşiğin belirgin antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Asetamit türevi için IC_{50} değerleri 0,80–1,30 μ M, asetat türevi için ise 0,96–1,63 μ M aralığında saptanmıştır. EGFR aktif bölgesi ile güçlü bağlanma etkileşimleri sergileyen ve antiproliferatif aktivite açısından öne çıkan asetamit ve asetat türevlerinin kimyasal yapıları Şekil 5'te verilmiştir. Moleküler kenetleme çalışmalarında, söz konusu bileşiklerin EGFR aktif bölgesi ile uyumlu bir bağlanma profili sergilediği ve erlotinib ile karşılaştırıldığında EGFR'ye yönelik güçlü etkileşimler oluşturabildiği bildirilmiştir (Hagar ve ark., 2023).



Şekil 5. Aktif benzimidazol-şalkon hibritlerinin kimyasal yapısı.

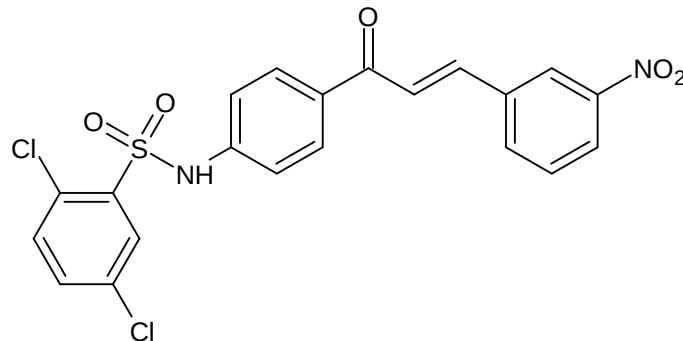
Da Silva ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, 3'-hidroksişalkon başlangıç bileşiğinden hareketle yeni şalkon ester türevleri sentezlenmiş ve yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR

ve FT-IR analizleriyle doğrulanmıştır (Şekil 6). Seri içerisinde, *m*-triflorometilbenzoil grubu taşıyan şalkon ester türevi, biyolojik aktivite açısından öne çıkmıştır. Biyolojik aktivite sonuçları incelendiğinde, söz konusu türevin HCT116 (insan kolorektal adenokarsinom hücre hattı) hücrelerine karşı belirgin sitotoksik etki gösterdiği ve %99,8 büyüme inhibisyonu ile 10,7 μ M IC₅₀ değerine sahip olduğu bildirilmiştir. MCF-7 ise aynı bileşiğin %88,4 büyüme inhibisyonu ve 44,8 μ M IC₅₀ değeri sergilediği belirtilmiştir (da Silva ve ark., 2024).



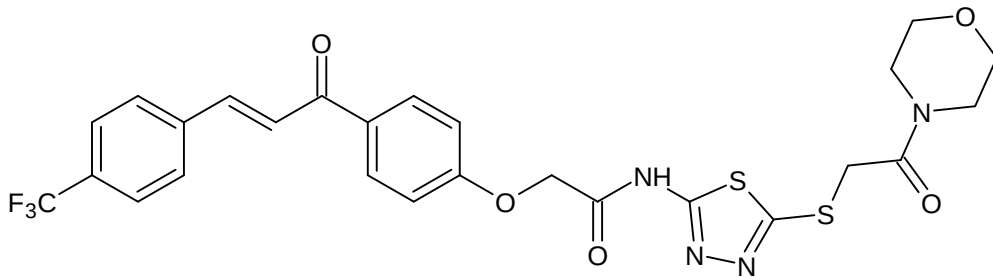
Şekil 6. Sitotoksik aktivite bakımından öne çıkan *m*-triflorometilbenzoil grubu taşıyan şalkon ester türevinin kimyasal yapısı.

Araújo ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, şalkon ve sülfonamid farmakoforlarını bir arada taşıyan hibrit bir bileşiğin metastatik melanom hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (Şekil 7). Çalışmada, bu bileşiğin B16-F10 (metastatik murin melanom hücre hattı) hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği ve 24 ile 72 saatlik uygulamalarda sırasıyla 9,81 μ M ve 3,47 μ M IC₅₀ değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca koloni oluşumu, hücre migrasyonu ve kollajene adezyon üzerinde baskılayıcı etki göstermesi, bileşiğin metastatik davranışları azaltabileceğini düşündürmektedir. Moleküler kenetleme analizlerinde, hücre dışı matriks yıkımı ve invazyonla ilişkili MMP-2 (matriks metalloproteinaz-2) ile hücre adezyonunda rol alan α 5 β 1 integrinle etkileşim göstermesi, bu etkinin metastazla ilişkili hedefler üzerinden gerçekleşebileceğini desteklemektedir (Araújo ve ark., 2024).



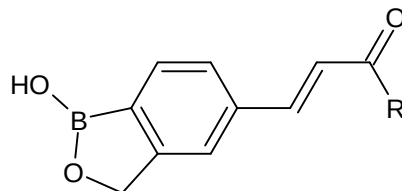
Şekil 7. Antimetastatik aktivite açısından değerlendirilen sülfonamid-şalkon hibrit bileşiğinin kimyasal yapısı.

Zeng ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, doğal ürünlerden esinlenilerek şalkon iskeleti temelinde morfolin ve 1,3,4-tiyadiazol halkaları içeren yeni şalkon türevleri tasarlanmış ve bu bileşiklerin TMV'ye (tütün mozaik virüsü) karşı antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen seri içerisinde, *p*-triflorometilfenil grubu taşıyan morfolin-1,3,4-tiyadiazol hibritli şalkon türevinin antiviral aktivite açısından öne çıktığı bildirilmiştir (Şekil 8). Bu türev, virüse karşı küratif ve koruyucu etkiler bakımından sırasıyla 91,8 µg/mL ve 130,6 µg/mL EC₅₀ değerleri göstermiştir. Referans antiviral ajan ningnanmisin için aynı değerlendirmelerde sırasıyla 237,8 µg/mL ve 220,6 µg/mL EC₅₀ değerleri bildirilmiştir. Daha düşük EC₅₀ değerleri dikkate alındığında, söz konusu şalkon türevinin referans ajana kıyasla daha güçlü antiviral aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır. Moleküler kenetleme analizlerinde bileşiğin TMV kılıf proteini ile güçlü etkileşimler sergilemesi, antiviral etkinin bu hedef proteinle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Zeng ve ark., 2024).



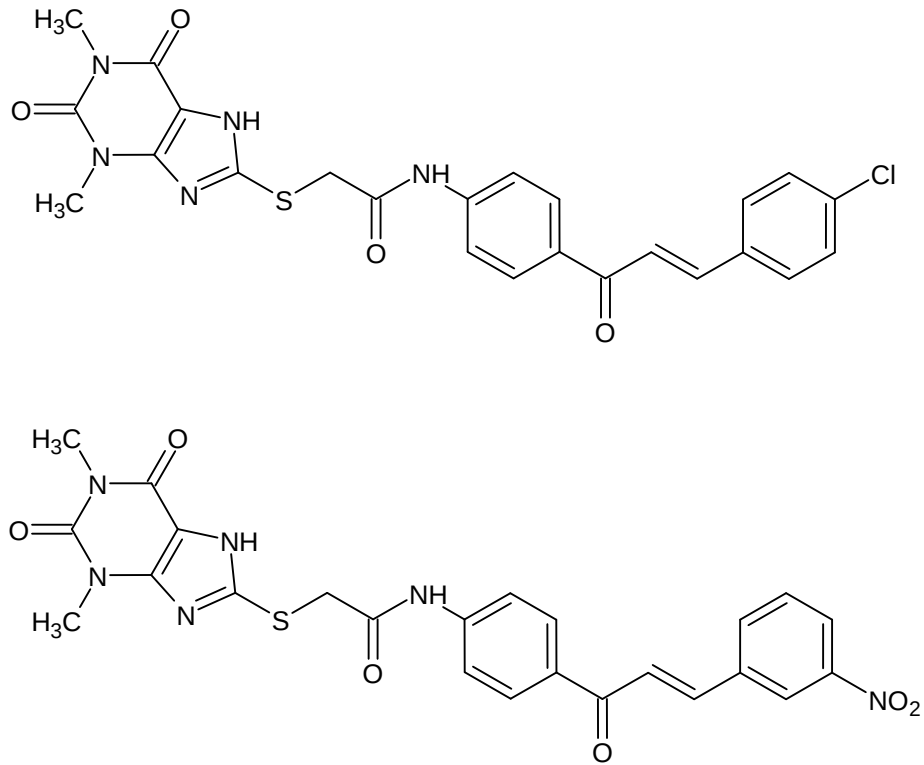
Şekil 8. TMV'ye karşı antiviral aktivitesi öne çıkan morfolin-tiyadiazol hibritli şalkon türevinin kimyasal yapısı.

Zhang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, şalkon ve benzoksaborol farmakoforlarını içeren hibrit bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, *p*-floro sübstitüenti taşıyan şalkon-benzoksaborol türevinin SKOV3 (insan over karsinomu hücre hattı) hücrelerine karşı 1,4 µM IC₅₀ değeri ile seri içerisindeki en güçlü sitotoksik aktiviteye sahip bileşik olduğu bildirilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Sitotoksik aktivitesi açısından öne çıkan *p*-florosübstitüe şalkon-benzoksaborol türevinin kimyasal yapısı (Zhang ve ark., 2016).

Abou-Zied ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, moleküler hibritleşme yaklaşımı temel alınarak ksantin ve şalkon farmakoforlarını bir arada taşıyan hibrit bileşikler tasarlanmış ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir (Şekil 10). Sentezlenen türevlerin antiproliferatif etkileri PANC-1 (insan pankreas kanseri hücre hattı), MCF-7, HT-29 ve A549 hücreleri üzerinde incelenmiştir. Seri içerisinde, meta-nitro sübstitüe şalkon birimi içeren hibrit türevin MCF-7 hücre hattında $1,0 \pm 0,1 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile en güçlü antiproliferatif etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşılık, para-kloro sübstitüe türevinin EGFR üzerinde $0,3 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri ile referans inhibitör staurosporinden ($0,4 \mu\text{M}$) daha güçlü inhibitör aktivite sergilediği belirtilmiştir (Abou-Zied ve ark., 2019)

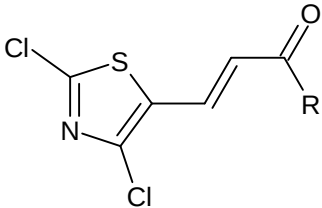


Şekil 10. Antiproliferatif ve EGFR inhibitör aktivitesi açısından öne çıkan ksantin-şalkon hibrit türevlerinin kimyasal yapıları.

Kasetti ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, tiyazol ve şalkon farmakoforlarını bir arada içeren yeni hibrit bileşikler tasarlanmış; sentezlenen türevlerin antitüberküloz ve antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir (Tablo 1). Çalışma sonucunda, halojen sübstitüe fenil halkası taşıyan bazı türevlerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı dikkate değer

aktivite gösterdiği, özellikle difloro ve dikloro süstitüe bileşiklerin referans ilaç pirazinamiden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Antiproliferatif aktivite değerdirmelerinde ise 2-tiyazolil grubu taşıyan türevin DU-145 (insan prostat kanseri hücre hattı) hücrelerine karşı referans ajan metotreksattan daha güçlü aktivite sergilediği belirtilmiştir (Kasetti ve ark., 2021).

Tablo 1. Tiyazol-şalkon hibritlerinin antitüberküloz ve antiproliferatif aktivite sonuçları.

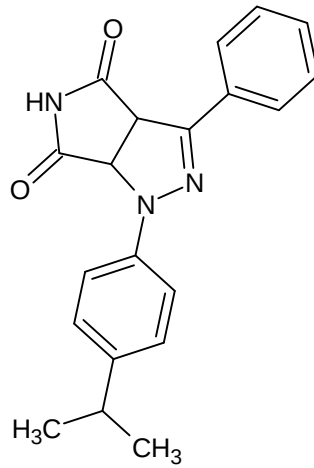
			
Bileşik	R	MIC (<i>M. tuberculosis</i> H37Rv, µM)	DU-145 IC ₅₀ (µM)
1	2,4-diflorofenil	2,43±1	99,95±1
2	2,4-diklorofenil	4,41±2	181,28±1
3	2-tiyazolil	343,45±1	6,86±1
Pirazinamid		25,34±2	
Metotreksat			11±1

4.2. Pirazolinler Hakkında Genel Bilgiler

Pirazolinler, komşu konumda iki azot atomu bulunduran beş üyeli heterosiklik halka sistemleridir. Yapılarında bir endosiklik çift bağ içermeleri nedeniyle bazik karakter gösterirler. Dihidropirazoller olarak da adlandırılan bu bileşikler, kimyasal özellikleri bakımından pirazollerle yakın benzerlik göstermektedirler (Shaaban ve ark., 2012). Pirazolinler üç izomerik formda bulunabilmektedir: 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolin (Ahsan ve ark., 2022).

N-2 ve C-3 atomları arasında endosiklik çift bağ taşıyan 2-pirazolin türevleri, sahip oldukları yapısal çeşitlilik ve belirgin biyolojik aktiviteler nedeniyle medisinal kimya alanında önemli heterosiklik bileşikler arasında yer almaktadır (Inami ve ark., 2023). Pirazolin türevlerinin antikanser (Hosseini Nasab ve ark., 2023), antimikrobiyal (Chawla ve ark., 2010), anti-Alzheimer (Machado ve ark., 2022), antihiperlipidemik ve antiinflamatuvar (S. Y. Liu ve ark., 2017) aktiviteler dâhil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite profili sergilediği bilinmektedir (Filali, 2025; Wang ve ark., 2013).

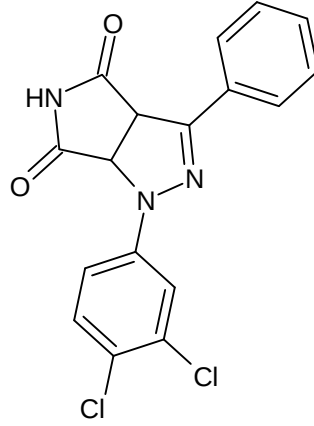
Burke ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, pirazol ve pirazolin temelli türevlerin antimikrobiyal aktiviteleri çeşitli klinik izolatlar üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışmada Gram-pozitif bakteriler olarak *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* ve *E. faecium*; Gram-negatif bakteriler olarak ise *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, seri içinde öne çıkan dihidropirol-pirazol-dion türevi (Şekil 11), özellikle Gram-pozitif klinik izolatlarla karşı 4 µg/mL MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değeriyle belirgin antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ayrıca bu etkinliğin antibiyotik direnç profillerinden bağımsız olduğu ve *S. aureus* suşlarına karşı bakteriyostatik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, pirazol ve pirazolin temelli hibrit yapıların özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel ajan geliştirme çalışmaları açısından değerlendirilebileceğini göstermektedir (Burke ve ark., 2023).



Şekil 11. Gram-pozitif klinik izolatlarla karşı antibakteriyel aktivite gösteren dihidropirol-pirazol-dion türevinin kimyasal yapısı.

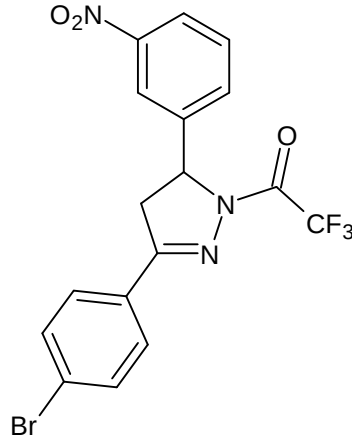
Caviglia ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, sentezlenen pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri dirençli klinik suşlar üzerinde değerlendirilmiştir (Şekil 12). Çalışmada, test edilen Gram-negatif izolatlarda MIC değerlerinin 128 µg/mL'nin üzerinde bulunması, bu bileşiklerin Gram-negatif bakterilere karşı zayıf aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, Gram-pozitif suşlara karşı daha belirgin antibakteriyel etki bildirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi açısından, fenil halkasında elektron çekici grupların bulunmasının antibakteriyel aktiviteyi artırabileceği belirtilmiştir. Özellikle 3,4-diklorofenil sübstitüsyonu taşıyan türevin bazı Gram-pozitif izolatlarda 0,5–1 µg/mL aralığında düşük MIC değerleri göstermesi, bu sübstitüsyon paterninin aktivite açısından önemli olabileceğini

düşündürmektedir. Ayrıca zamana bağlı kinetik analizlerde, 3,4-diklorofenil sübstitüe türevin bakteriyostatik etki gösterdiği belirlenmiştir. MTT analizlerinde ise bu türevin MIC ve 4×MIC düzeylerine karşılık gelen konsantrasyonlarda belirgin sitotoksosite oluşturmadığı bildirilmiştir (Caviglia ve ark., 2025).



Şekil 12. 3,4-Diklorofenil grubu taşıyan ve Gram-pozitif suşlara karşı aktif bulunan bileşiğin kimyasal yapısı.

Asad ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, *N*-trifloroasetil-2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir (Şekil 13). Seri içinde 4-bromofenil ve 3-nitrofenil sübstitüsyonları taşıyan *N*-trifloroasetil-2-pirazolin türevi en aktif bileşik olarak öne çıkmıştır. Bu türevin *E. coli*'ye karşı $22 \pm 0,25$ mm inhibisyon zonu oluşturduğu ve standart antimikrobiyal ajan tetrasikline kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca MIC değerleri *E. coli* ve *P. aeruginosa* için sırasıyla 79 μ M ve 90 μ M olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, *N*-trifloroasetil-2-pirazolin türevlerinin özellikle Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilebileceğini göstermektedir (Asad ve ark., 2020).

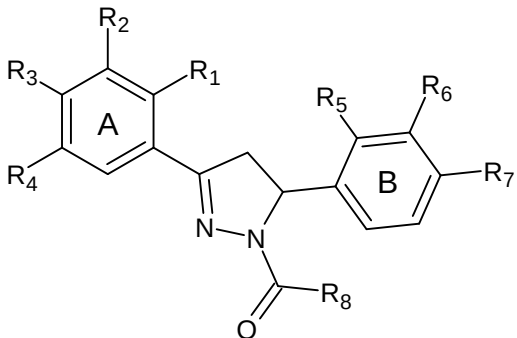


Şekil 13. Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi öne çıkan *N*-trifloroasetil-2-pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

Evrenos Aksöz ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, 2-pirazolin ve hidrazon türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çeşitli mikroorganizmalara karşı değerlendirilmiştir (Tablo 2). Antibakteriyel aktivite testlerinde *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*; antifungal aktivite testlerinde ise *C. albicans* kullanılmıştır. Bileşiklerin MIC değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş ve sonuçlar antibakteriyel aktivite için ampicilin ve ofloksasin, antifungal aktivite için ise flukonazol ile karşılaştırılmıştır. Genel olarak sentezlenen bileşiklerin orta düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve MIC değerlerinin 32–512 µg/mL aralığında değiştiği bildirilmiştir.

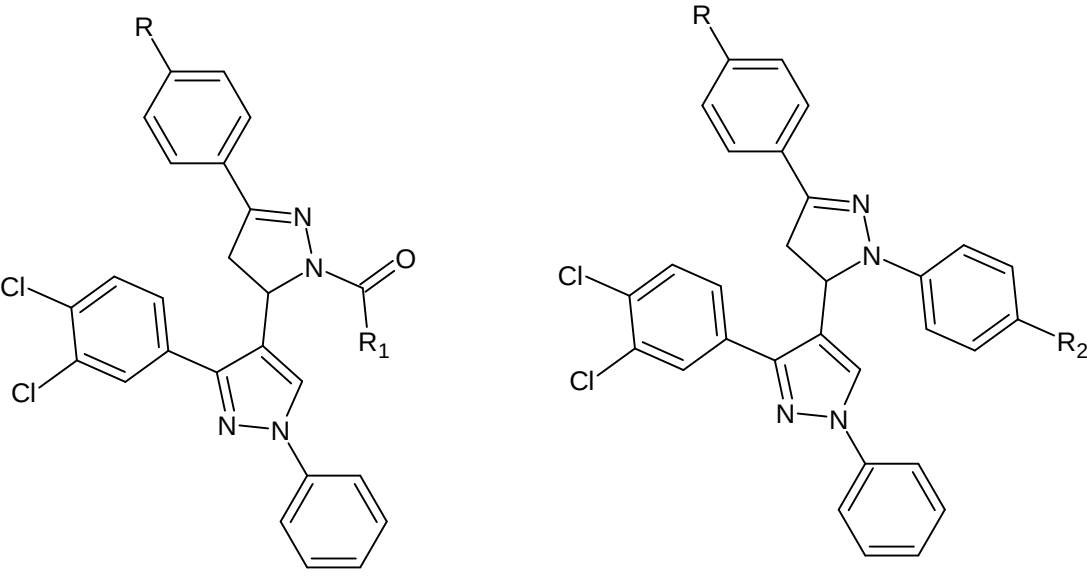
Yapı-aktivite ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, pirazolin türevlerinde C halkasında piridin varlığının, B halkasında ise metoksi ve bromo süstitüsyonlarının antibakteriyel aktiviteye olumlu katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. A halkasında 2-hidroksi-5-kloro ve 2-hidroksi-4-metoksi süstitüsyonlarının bulunması, aktiviteyi destekleyen başlıca yapısal özellikler arasında değerlendirilmiştir (Evrenos Aksöz ve ark., 2020)

Tablo 2. Evrenos Aksöz ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-pirazolin türevlerinin kimyasal yapıları.

	R₁	-OH
	R₂	-Cl, -H
	R₃	-H, -OCH ₃
	R₄	-Cl, -Br
	R₅	-H, -OCH ₃
	R₆	-H, -OCH ₃
	R₇	-H, -CH ₃
	R₈	furan-2-il, fenil, piridin-4-il

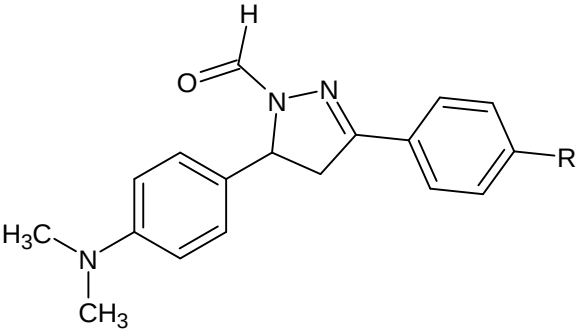
Viveka ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, pirazol-pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri karragenan ile indüklenen sıçan pençe ödemi modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, sentezlenen bileşiklerin kontrol grubuna kıyasla ödem oluşumunu anlamlı düzeyde inhibe ettiği bildirilmiştir. Özellikle bazı türevlerin 120. dakikada referans ilaç diklofenak sodyuma yakın ödem inhibisyon oranları gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 3). Yapı-aktivite ilişkisi açısından, pirazolin azotunun açillenmesi veya arillenmesinin aktiviteyi artırdığı; *N*-açıl serisinde ise aktivitenin *N*-propiyonil > *N*-asetil > *N*-formil sıralamasını izlediği belirtilmiştir. Bu bulgular, pirazol-pirazolin hibritlerinde *N*-süstitüsyon tipinin antiinflamatuvar aktivite üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir (Viveka ve ark., 2015).

Tablo 3. En aktif pirazol-pirazolin türevlerinin diklofenak sodyum ile karşılaştırılması.

			
R	R ₁	R ₂	Ödem İnhibisyonu (%)
-F	-CH ₂ CH ₃	-	75,56
-F	-CH ₃	-	72,65
-CH ₃	-	-NO ₂	71,87
-CH ₃	-CH ₃	-	70,31
-Cl	-	-NO ₂	69,53
Diklofenak Sodyum	-	-	76,56

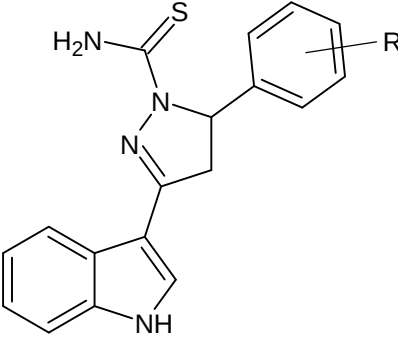
Rana ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, bir seri *N*-formil pirazolin türevi tasarlanmış, sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikanser potansiyelleri A549 ve HT1080 (insan fibrosarkom hücre hattı) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Bileşiklerin seçicilik profili, normal HFL-1 (insan fetal akciğer fibroblast hücre hattı) hücrelerinde MTT yöntemiyle incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, seri içinde öne çıkan bazı türevlerin A549 ve HT1080 hücre hatlarına karşı belirgin sitotoksik aktivite sergilediği, buna karşın HFL-1 hücrelerine karşı daha düşük toksisite gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 4). Ayrıca moleküler kenetleme analizleri, aktif türevlerin topoizomera II enzimiyle güçlü etkileşimler kurduğunu ve uygun bağlanma enerjilerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, *N*-formil pirazolin türevlerinin seçici antikanser aktivite potansiyeli taşıyan yapılar arasında değerlendirilebileceğini göstermektedir (Rana ve ark., 2021).

Tablo 4. En aktif *N*-formilpirazolin türevlerinin *in vitro* sitotoksosite değerleri.

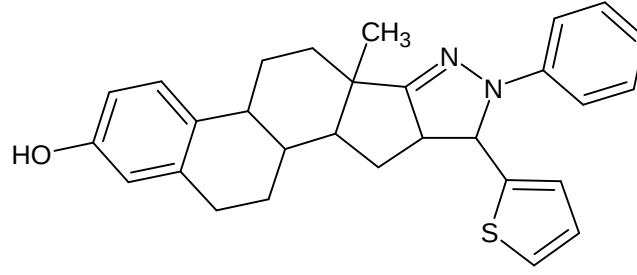
				
Bileşik	R	A549 IC ₅₀ (μM)	HT1080 IC ₅₀ (μM)	HFL-1 IC ₅₀ (μM)
1	-Cl	12,47±1,08	11,40±0,66	116,47±43,38
2	-Br	14,46±2,76	23,74±13,30	152,36±22,18
Nokodazol		9,27±0,60	14,49±3,51	37,21±13,76

Petrović ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, indol veya pirol halkası içeren pirazolin türevlerinin sitotoksik aktiviteleri K562 (insan kronik miyelojen lösemi hücre hattı), HL-60 (insan promiyelositik lösemi hücre hattı), HeLa (insan servikal adenokarsinom hücre hattı), MCF-7 ve MRC-5 (insan fetal akciğer fibroblast hücre hattı) hücrelerinde MTT yöntemiyle değerlendirilmiştir (Tablo 5). Elde edilen sonuçlar, bazı türevlerin özellikle lösemi ve servikal kanser hücre hatlarına karşı belirgin antiproliferatif aktivite sergilediğini göstermiştir. Seçilen aktif türevlerden birinin K562 hücrelerinde güçlü sitotoksik etki göstermesine karşın normal MRC-5 hücrelerine karşı düşük toksisite sergilemesi, bu bileşiğin seçici sitotoksik potansiyeli açısından dikkat çekici bulunmuştur. Mekanistik değerlendirmelerde, aktif türevlerin kaspaz-3 aktivasyonu aracılığıyla apoptozu indüklediği; bazı bileşiklerde ise kaspaz-9 aktivasyonunun da gözlemlendiği bildirilmiştir (Petrović ve ark., 2025).

Tablo 5. En aktif indol-pirazolin hibritlerinin sitotoksosite profili.

						
Bileşik	R	HeLa IC ₅₀ (μM)	K562 IC ₅₀ (μM)	HL-60 IC ₅₀ (μM)	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	MRC-5 IC ₅₀ (μM)
1	3-Cl	3,3±1,1	2,8±0,9	2,4±0,8	45,9±0,0	57,6±0,0
2	3,4-dimetosi	4,0±0,7	3,8±0,5	3,9±0,6	25,9±0,1	37,0±1,2
3	-	4,9±0,2	4,9±0,2	5,1±0,2	23,8±0,8	>50
Sisplatin		4,9±0,2	5,4±0,2	3,4±0,1	17,8±2,6	9,3±1,3

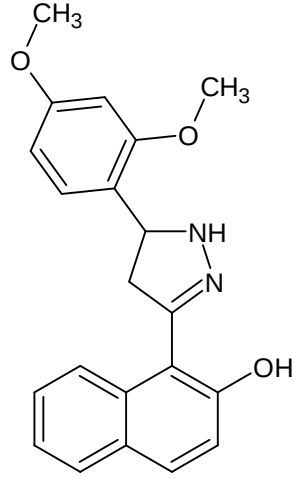
Amr ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, estron iskeletinden hareketle steroidal yapıya kaynaşık pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri MCF-7 hücre hattında değerlendirilmiştir. Referans bileşik olarak kullanılan doksorubisin, MCF-7 hücrelerine karşı $2,2 \pm 0,003 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeri göstermiştir. Seri içinde en aktif türev olarak öne çıkan *N*-fenil ve 2-tiyenil sübstitüsyonları taşıyan steroidal pirazolin türevi (Şekil 14), MCF-7 hücrelerinde $43,0 \pm 0,58 \text{ nM}$ IC₅₀ değeriyle güçlü sitotoksik aktivite sergilemiştir. Ayrıca *in vivo* ksenograft modelinde, bu türevin 12. günde tümör hacmini %87,0 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi açısından, pirazolin azotu üzerindeki *N*-fenil sübstitüsyonunun aktiviteyi artırabileceği; buna karşılık *N*-asetil ve *N*-propiyonil sübstitüsyonlarının aktivite üzerinde olumsuz etki gösterebileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, estron iskeletiyle kaynaşık pirazolin türevlerinin antikanser ajan geliştirme çalışmaları açısından dikkat çekici yapısal adaylar arasında değerlendirilebileceğini göstermektedir (Amr ve ark., 2018).



Şekil 14. *N*-fenil ve 2-tiyenil süstitüsyonları taşıyan steroidal kaynaşık pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

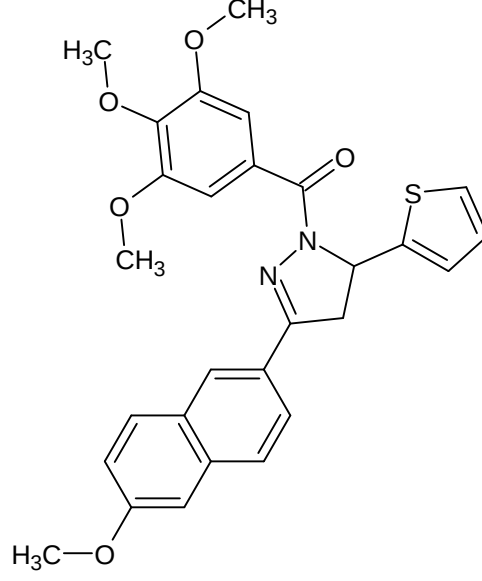
Shin ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, benzoksazol türevlerindeki karbonil grubunun pirazolin halkası ile değiştirilmesiyle kolorektal kansere karşı etkili olabilecek yeni pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir (Şekil 15). Sitotoksikite sonuçlarına göre, seri içinde öne çıkan bileşik HCT116 hücrelerinde 2,4 μM IC_{50} değeriyle belirgin antiproliferatif aktivite göstermiştir. Ayrıca klonojenik analizlerde, bu bileşiğin HCT116 hücrelerinin uzun dönem koloni oluşturma kapasitesini anlamlı düzeyde baskıladığı belirlenmiştir.

Yapı-aktivite ilişkisi değerlendirmelerinde, klorofenil grubunun genel olarak inhibitör aktiviteyi azalttığı; hidroksi grubunun ve pirazolin halkasının molekül üzerindeki konumlarının ise sitotoksik aktivite açısından belirleyici olabileceği bildirilmiştir. Mekanistik çalışmalarda, aktif bileşiğin hücre döngüsü ilerleyişini baskıladığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Bu kapsamda, p21 düzeyindeki artış hücre döngüsünü baskılayan düzenleyici mekanizmaların aktive olduğunu düşündürürken, siklin B1 düzeyindeki azalma hücre döngüsü kontrolünün bozulduğunu desteklemiştir. Ayrıca hücrelerin G1 fazında birikmesi, aktif bileşiğin hücre döngüsünde duraklamaya yol açtığını; sub-G1 fraksiyonundaki artış ise apoptotik hücre popülasyonunun arttığını göstermiştir. Bu bulgular, söz konusu pirazolin türevinin sitotoksik etkisinin hücre döngüsü arresti ve apoptoz indüksiyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Shin ve ark., 2013).



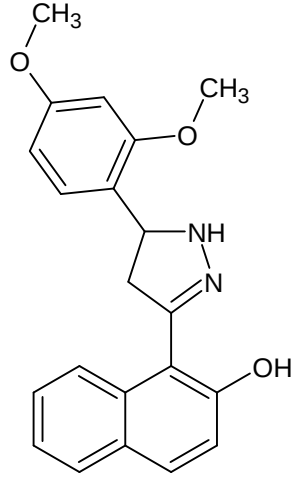
Şekil 15. HCT116 hücre hattında en belirgin antiproliferatif aktivite gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

Yang ve arkadaşları, 3,4,5-trimetoksifenil ve tiyofen grupları taşıyan pirazolin türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini çeşitli kanser hücre hatlarında değerlendirmişlerdir. Seri içinde en aktif türev, MCF-7, HepG2 (insan hepatoselüler karsinom hücre hattı) ve HeLa hücrelerinde sırasıyla 1,19; 2,50 ve 2,46 μM değerleriyle belirgin antiproliferatif aktivite göstermiştir (Şekil 16). Ayrıca bu türevin normal hücrelerde kolşisine kıyasla daha düşük toksisite göstermesi ($\text{CC}_{50} = 59,6 \mu\text{M}$), seçicilik ve terapötik pencere açısından dikkat çekici bulunmuştur. Mekanistik değerlendirmelerde, etkinin temel olarak tübülün polimerizasyonunun inhibisyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, aynı türev için bildirilen VEGFR-2 inhibisyonu ($\text{IC}_{50} \approx 3,14 \mu\text{M}$), antikanser aktiviteye katkı sağlayabilecek ek bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir (Yang ve ark., 2021).



Şekil 16. Tübülün polimerizasyonu ve VEGFR-2 inhibisyonu ile ilişkilendirilen en aktif pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

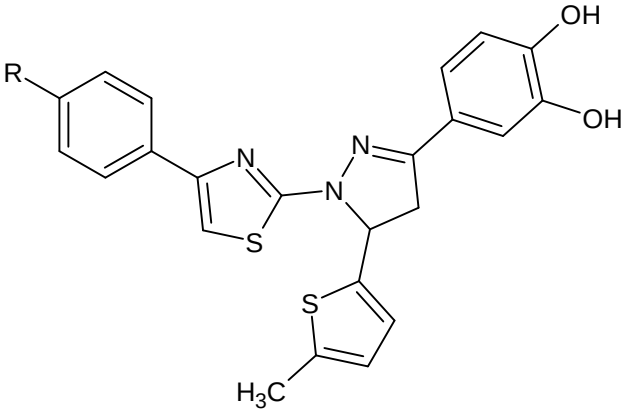
Mustofa ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, şalkon ara ürünlerinden hareketle *N*-fenilpirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin servikal kanser hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve kanser kök hücresi benzeri özellikler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (Şekil 17). Seri içinde en aktif türev, HeLa hücrelerinde 4,708 μ M IC₅₀ değeriyle belirgin sitotoksik aktivite göstermiştir. Koloni oluşumu ve yara iyileşmesi analizlerinde, bu türevin proliferatif ve migratuvar kapasiteyi doz ve zamana bağlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca EGFR ve CD133 ekspresyonundaki azalma ile tümör sferoid boyutundaki küçülme, söz konusu türevin kanser kök hücresi benzeri fenotipi baskılayabileceğini göstermektedir (Mustofa ve ark., 2022).



Şekil 17. Servikal kanser hücrelerinde etkili olan *N*-fenilpirazolin türevinin kimyasal yapısı.

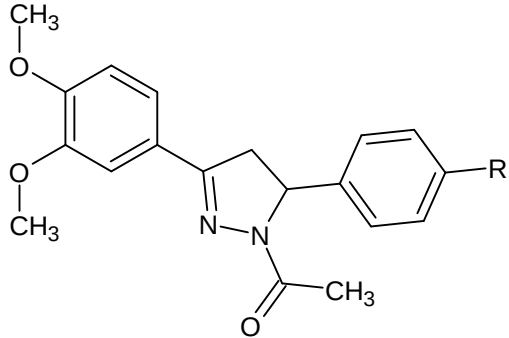
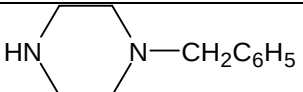
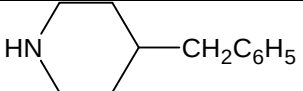
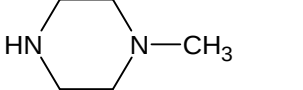
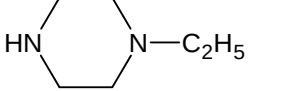
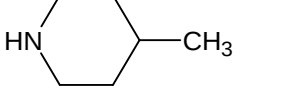
Kaya ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, bir seri pirazolin-tiyazol türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE) inhibitörü olma potansiyelleri değerlendirilmiştir. Çalışmada pozitif kontrol olarak takrin kullanılmıştır. *In vitro* enzim inhibisyon testlerinde, seri içinde özellikle nitro (-NO₂) ve siyano (-CN) süstitüsyonları taşıyan türevlerin AChE'ye karşı belirgin inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 6). Siyano süstitüe türevin AChE yanında BuChE üzerinde de ikili inhibitör etki sergilemesi, bu yapının dual kolinesteraz inhibisyonu açısından dikkat çekici olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, pirazolin-tiyazol türevlerinin kolinesteraz inhibitörü olarak değerlendirilebilecek heterosiklik yapılar arasında yer aldığını göstermektedir (Kaya ve ark., 2025).

Tablo 6. Pirazolin-tiyazol türevlerinin AChE ve BuChE inhibitör aktiviteleri.

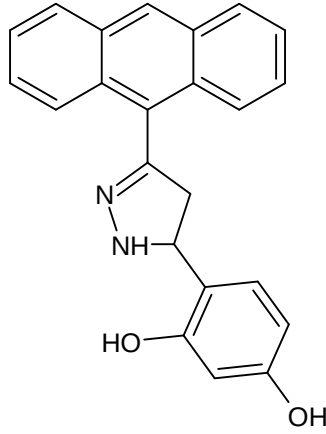
			
Bileşik	R	AChE IC ₅₀ (μM)	BuChE IC ₅₀ (μM)
1	-NO ₂	0,382	4,252
2	-CN	0,382	2,087
Takrin		0,150	0,215

Unsal-Tan ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, yeni 2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Alzheimer hastalığına yönelik çok hedefli etki potansiyelleri değerlendirilmiştir. Bu kapsamda bileşikler, kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri, Aβ₁₋₄₂ agregasyonunu baskılama kapasiteleri ve nöroprotektif özellikleri açısından incelenmiş; pozitif kontrol olarak donepezil kullanılmıştır. Çalışmada, bazı türevlerin BuChE'ye karşı seçici inhibitör aktivite gösterdiği, bir türevin ise hem AChE hem de BuChE üzerinde ikili inhibitör etki sergilediği bildirilmiştir (Tablo 7). Aktif bileşiklerin Alzheimer patogenezinde toksik amiloid birikimiyle ilişkili olan Aβ₁₋₄₂ agregasyonunu azaltması ve hücrel hasar modellerinde SH-SY5Y hücre canlılığını artırması, bu yapıların yalnızca kolinesteraz inhibisyonu ile değil, aynı zamanda amiloid ilişkili nörotoksiteyi azaltma potansiyeliyle de öne çıkabileceğini göstermektedir (Unsal-Tan ve ark., 2019).

Tablo 7. AChE ve BuChE inhibisyonuna ait IC₅₀ değerleri (μM ± SH).

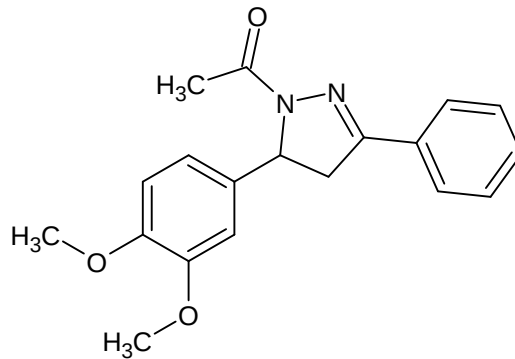
			
Bileşik	R	IC ₅₀ (μM)	
		AChE	BuChE
1		0,5±0,1	62,8±0,1
2		2,1±0,2	20,1±0,1
3		6,0±0,1	6,5±0,1
4		0,5±0,4	47,9
5		3,9±0,1	77,4±0,1
Donepezil		4,9±1,0	6,2±1,0

Mishra ve Sasmal tarafından yürütülen çalışmada, MTDL (çok hedefli ligand yaklaşımı) kapsamında MAO-B inhibitör etkisi bilinen pirazolin türevlerinin AChE inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Moleküler kenetleme analizlerinde, 2-OH süstitüsüyonu taşıyan türevin Ser293 ve Gln291 amino asitleriyle hidrojen bağları oluşturarak uygun bir bağlanma profili sergilediği bildirilmiştir (Şekil 18). *İn vitro* enzim inhibisyon sonuçlarına göre bu türev, $7,2 \pm 0,2$ nM K_i değeriyle seri içinde en aktif AChE inhibitörü olarak belirlenmiştir (Mishra ve Sasmal, 2013).



Şekil 18. Dual MAO-B inhibisyonu ve en yüksek AChE inhibitör aktivitesi gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

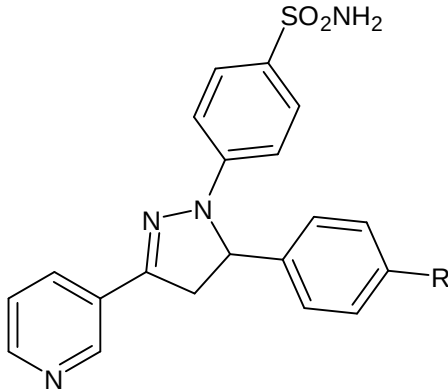
Khambete ve arkadaşları, $A\beta_{42}$ agregasyonunu inhibe etmeye yönelik *N*-asetilpirazolin türevleri tasarlamış ve bu bileşiklerin antiagregasyon potansiyelini değerlendirmiştir (Şekil 19). Seri içinde öne çıkan bir türevin, $A\beta_{1-42}$ agregasyonunu %84,1 oranında inhibe ettiği ve bu etkinin, referans bileşik olarak kullanılan kurkuminden daha güçlü olduğu bildirilmiştir. MTT analizlerinde belirgin sitotoksikite gözlenmemesi ve $A\beta_{1-42}$ 'ye bağlı hücre canlılığı azalmasını kısmen düzeltmesi, bu türevin düşük toksisite profiliyle birlikte nöroprotektif potansiyel taşıyabileceğini göstermiştir. Ayrıca PAMPA-BBB analizinde 20,44 Pe geçirgenlik değeri göstermesi, bileşiğin kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli açısından dikkat çekici bulunmuştur. Bu bulgular, *N*-asetilpirazolin türevlerinin Alzheimer hastalığına yönelik antiagregan ve nöroprotektif ajan geliştirme çalışmaları açısından değerlendirilebileceğini göstermektedir (Khambete ve ark., 2020).



Şekil 19. Güçlü $A\beta_{1-42}$ antiagregasyon aktivitesi ve yüksek BBB geçirgenlik potansiyeli gösteren *N*-asetilpirazolin türevinin kimyasal yapısı.

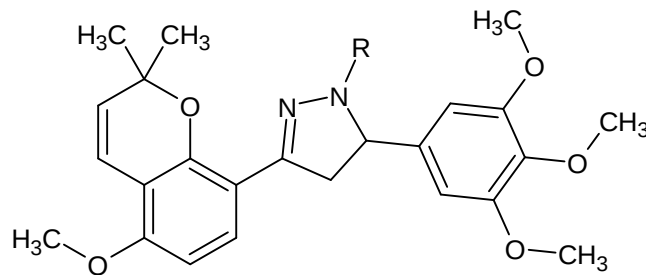
Raauf ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, benzensülfonamid grubu taşıyan trisüstitüe pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri, yumurta akı ile indüklenen sıçan pençe ödemi modelinde değerlendirilmiştir. Seleksibin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada, 3-piridil ve benzensülfonamid gruplarını içeren bazı pirazolin türevlerinin 300. dakikada seleksibe yakın veya seleksibden daha yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Tablo 8). Aktif türevlerde fenil halkasında *p*-metoksi, *p*-nitro, *p*-kloro veya süstitüe olmayan yapıların bulunması, bu süstitüsyon paternlerinin antiinflamatuvar aktivite üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (Raauf ve ark., 2024).

Tablo 8. Benzensülfonamid grubu taşıyan trisüstitüe pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar aktivite sonuçları.

		
Bileşik	R	300. dakikada ödem inhibisyonu (%)
1	-OCH ₃	29,78
2	-NO ₂	28,43
3	-Cl	27,92
4	-H	27,92
Seleksib		22,67

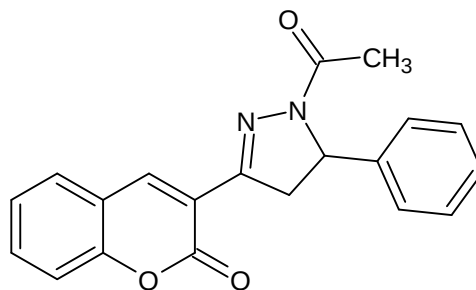
He ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, kromen ve pirazolin iskeletlerini bir arada taşıyan türevlerin antiinflamatuvar aktiviteleri, LPS ile indüklenen NO (nitrik oksit) üretimi ve indüklenabilir iNOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesi üzerinden değerlendirilmiştir. İndometazinin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada, seri içinde öne çıkan 3,4,5-trimetoksifenil süstitüsyonu taşıyan kromen-pirazolin türevinin NO üretimini ve iNOS aktivitesini indometazine kıyasla daha güçlü şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Şekil 20). Bu türev, belirgin sitotoksisite göstermemesi (IC₅₀ > 100 µM) ve *in vivo* inflamasyon modellerinde etkili bulunması nedeniyle dikkat çekmiştir. Bu bulgular, söz konusu kromen-pirazolin türevinin NO

ve iNOS yolağını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterebilecek aday yapılar arasında değerlendirilebileceğini göstermektedir (He ve ark., 2015).



Şekil 20. NO ve iNOS yolağı üzerinden antiinflamatuvar aktivite gösteren pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

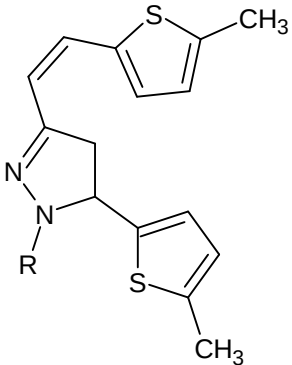
Chandel ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, kumarin temelli pirazolin türevleri tasarlanmış ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, seri içinde öne çıkan *N*-asetil ve fenil sübstitüsyonları taşıyan kumarin-pirazolin türevi, COX-2 (siklooksijenaz-2) enzimine karşı 0,41 μ M IC_{50} değeriyle en aktif bileşik olarak belirlenmiş ve referans ilaç etorikoksibe (IC_{50} = 0,23 μ M) yakın inhibitör aktivite göstermiştir (Şekil 21). Karragenan ile indüklenen sıçan pençe ödemi modelinde, bu türevin 24. saatte %67,39 oranında ödem inhibisyonu sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa), IL-6 (interlökin-6) ve IL-1 β (interlökin-1 beta) düzeylerini azaltması, antiinflamatuvar etkisinin inflamatuvar mediatörlerin baskılanmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, kumarin-pirazolin türevlerinin COX-2 odaklı antiinflamatuvar ajan geliştirme çalışmaları açısından değerlendirilebilecek yapılar arasında yer aldığını ortaya koymaktadır (Chandel ve ark., 2019).



Şekil 21. COX-2 inhibitör aktivitesiyle öne çıkan *N*-asetil ve fenil sübstitüsyonları taşıyan kumarin-pirazolin türevinin kimyasal yapısı.

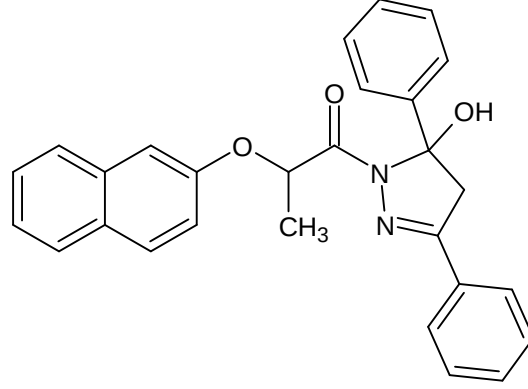
Eid ve George tarafından yürütülen çalışmada, 5-metilfuran ve 5-metiltiyofen içeren dienonlardan hareketle, *N*-1 pozisyonunda farklı sübstitüentler taşıyan pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir. Çalışmada *in vivo* aktivite, karragenan ile indüklenen sıçan pençe ödemi modeli kullanılarak incelenmiş ve indometazin referans ilaç olarak tercih edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, bazı pirazolin türevlerinin indometazine yakın veya indometazinden daha yüksek göreceli potens gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle furan veya tiyofen halkası taşıyan *N*-asetil, karboksamid, *N*-fenil ve arilpiridazin sübstitüe pirazolin türevleri antiödem aktivitesi açısından öne çıkmıştır. Ayrıca bileşiklerin TNF- α inhibitör aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve aktif türevlerin nanomolar düzeyde inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Seçilen aktif bileşiklerin gastrik ülser oluşturmaması ve antiinflamatuvar dozun on katına kadar belirgin toksisite göstermemesi, bu yapıların etkinlik-güvenlilik profili açısından dikkat çekici olduğunu göstermektedir. Çalışmada antiinflamatuvar aktivite ve TNF- α inhibisyonu açısından öne çıkan türevlerin karşılaştırmalı aktivite sonuçları Tablo 9’da özetlenmiştir (Eid ve George, 2018).

Tablo 9. Furan ve tiyofen halkası taşıyan pirazolin türevlerinin antiinflamatuvar ve TNF- α inhibitör aktiviteleri.

			
Bileşik	R	Relatif potensi (%)	TNF- α IC ₅₀ (μ M)
1	Fenil	104	2,6 μ M
2	4-metoksifenil	95	1,7 μ M
3	4-(4-klorofenil)piridazin	95	3,2 μ M
İndometazin		100	
Kurkumin			53,40 μ M

Idrees ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, sentezlenen hidroksipirazolin türevleri, yüksek kolesterol ve sodyum kolat içeren diyetle oluşturulan hiperlipidemi sıçan modelinde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, seri içinde öne çıkan hidroksipirazolin türevinin

serum HDL düzeyini hiperlipidemik kontrol grubuna kıyasla %49,73 oranında artırdığı bildirilmiştir. Hiperlipidemik diyetin toplam kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerini artırıp HDL düzeyini azalttığı dikkate alındığında, bu türevin lipid homeostazı üzerinde olumlu etki gösterebileceği belirtilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Hiperlipidemik modelde HDL düzeyini artıran hidrokspirazolin türevinin kimyasal yapısı (Idrees ve ark., 2009).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

1-(2-Siyanofenil)piperazin (BLDpharm), 4-florobenzaldehit (Aldrich), dimetilformamit (Aldrich), potasyum karbonat (Aldrich), metanol (Riedel- de Haën), 4-kloroasetofenon (Aldrich), 4-metilasetofenon (Aldrich), 4-metoksiasetofenon (Aldrich), 4-nitroasetofenon (Aldrich), 4-floroasetofenon (Aldrich), 4-bromoasetofenon (Aldrich), 1-(tiyofen-2-il)etan-1-on (Aldrich), 1-(furan-2-il)etan-1-on (Aldrich), asetofenon (Aldrich), 4-(metilsülfonil)asetofenon (Aldrich), 4-(triflorometil)asetofenon (Aldrich), etanol (Riedel- de Haën), glasiyel asetik asit (Aldrich), fenilhidrazin hidroklorür (Aldrich), sodyum hidroksit (Aldrich).

5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar

Elektronik terazi	Shimadzu
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	Heidolph, MR 3003
Magnetik karıştırıcı	Isolab Laborgerate GmbH
Erime noktası cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
FTIR spektrofotometresi	FTIR-8400S Shimadzu Spectrometer
Elementel analiz cihazı	Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer
NMR Cihazı	Bruker Avance III HD 600 MHz ve Bruker Avance 300 MHz

5.2. Genel Sentez Prosedürleri

5.2.1. 2-[4-(4- formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril [I]

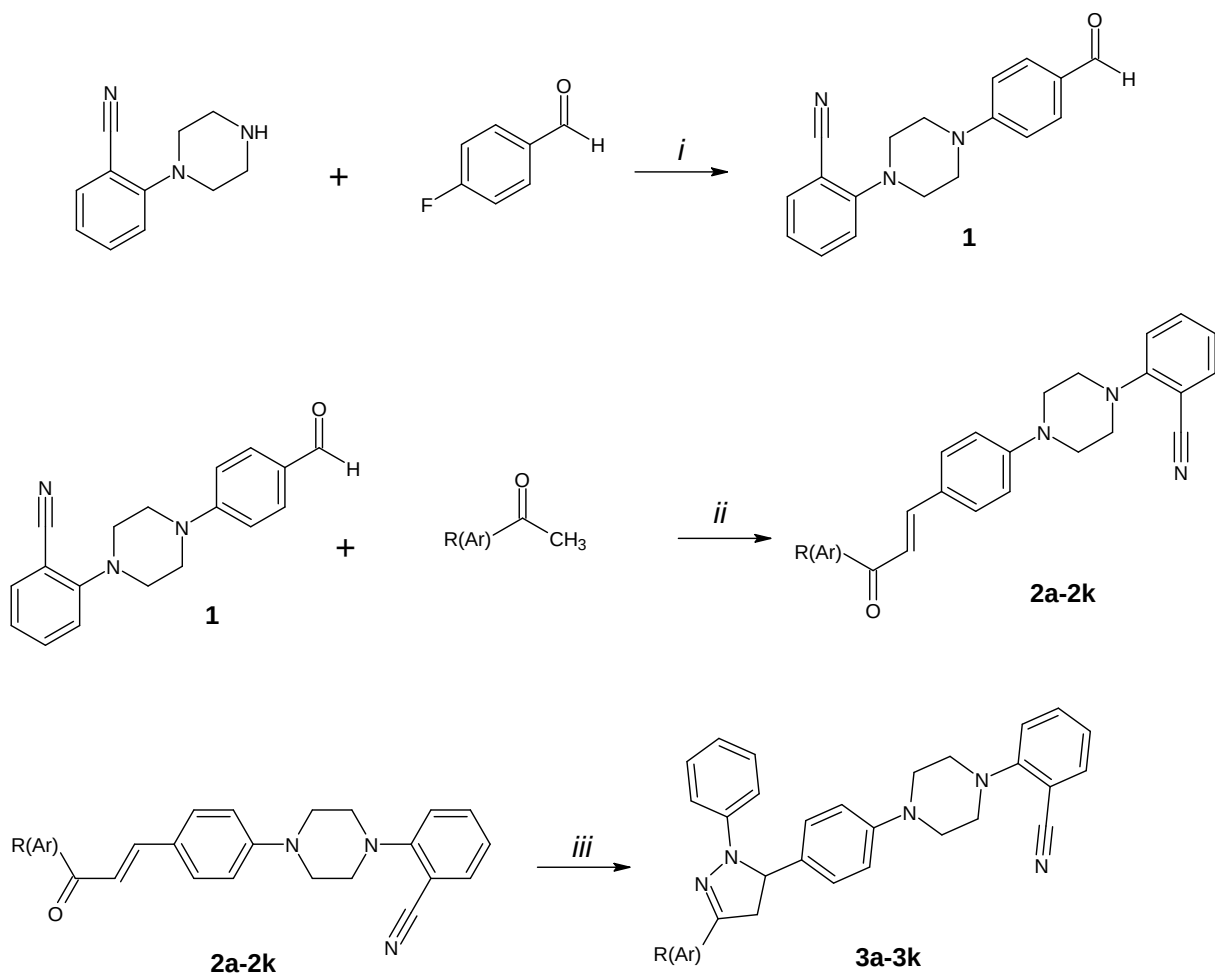
11 mmol 1-(2-siyanofenil)piperazin reaksiyon balonuna alınmış ve üzerine 10 mL DMF (dimetilformamit) eklenerek karıştırılmıştır. Ardından 10 mmol 4-florobenzaldehit ve 22 mmol K₂CO₃ reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Karışım, geri soğutucu altında 130 °C’de 12 saat süreyle ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun tamamlanması İTK (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuş, üzerine buz ilave edilerek karıştırılmıştır. Oluşan katı süzülerek ayrılmış ve kurumaya bırakılmıştır (Uğraş ve ark., 2024).

5.2.2. Sübstitüe Şalkonlar [2a-k]

1 mmol 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril ve eş molar miktarda aromatik keton türevleri, 15 mL metanol içinde çözülerek karıştırılmıştır. Daha sonra reaksiyon karışımına 2 mL NaOH çözeltisi ilave edilmiş ve karışım oda sıcaklığında 11 saat süreyle karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile takip edilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma buz ilave edilmiş ve oluşan çökelti süzülerek ayrılmıştır. Elde edilen katı ürün kurumaya bırakılmıştır (Yücestepe ve ark., 2024a).

5.2.3. Sübstitüe Pirazolinler [3a-k]

1 mmol şalkon türevi, 15 mL etanol içerisinde çözülmüş ve üzerine 2 mL buzlu asetik asit ilave edilmiştir. Daha sonra reaksiyon karışımına 1 mmol fenilhidrazin hidroklorür eklenmiş ve karışım geri soğutucu altında 110 °C’de 6 saat süreyle ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon oda sıcaklığına kadar soğutulmuş ve çözeltiye buzlu su ilave edilmiştir. Oluşan katı ürün süzülerek ayrılmış ve kurumaya bırakılmıştır (Tok ve ark., 2022).



Şekil 23. Bileşiklerin (**2a-2k** ve **3a-3k**) sentez şeması: (i) Dimetilformamit, 12 saat; (ii) Metanol, NaOH, 11 saat; (iii) Etanol, fenilhidrazin hidroklorür, asetik asit, 6 saat. R(Ar): 4-Klorofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-nitrofenil, 2-furil, 2-tiyenil, fenil, 4-(metilsülfonil)fenil, 4-(triflorometil)fenil.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon sürecindeki ilerleyişini izlemek, reaksiyonun tamamlanma zamanını belirlemek ve ürünlerde olası safsızlıkları kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisi yönteminden faydalanılmıştır. Çalışmada adsorban olarak 0,2 mm kalınlığında, 20 × 20 cm boyutlarında silika jel plaklar (Merck F-254) kullanılmıştır. Hareketli faz olarak diklorometan:metanol (50:50, h:h) ve petrol eteri:etil asetat (10:90, h:h) karışımları tercih edilmiştir.

Hazırlanan hareketli fazdan yaklaşık 1 ml kromatografi tankına ilave edilmiş ve tankın çözücü buharı ile doymuş hale gelmesi beklenmiştir. Başlangıç maddeleri ve sentezlenen bileşikler aseton ile seyreltilmiş, ardından kapiller boru yardımıyla silika jel plak üzerine uygulanmıştır. Plaklar kromatografi tankına yerleştirilmiş ve hareketli fazın plak üzerinde ilerlemesi sağlanmıştır. Yürütme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar tanktan çıkarılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Kurutulan plaklar 254 nm dalga boyunda UV ışığı altında incelenmiş ve bileşiklere ait lekelerin yerleri belirlenmiştir. Lekelerin R_f değerleri (25 °C’de) hesaplanmıştır. Sentezlenen pirazolin bileşiklerinin 365 nm dalga boyunda floresan lekeler oluşturduğu gözlemlenmiştir.

5.3.2. Erime Derecesinin Belirlenmesi

Erime derecesi, sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi ve saflık tespitinin yapılabilmesi için kullanılan bir parametredir. Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi ölçümü Schmelzpunktbestimmer SMP II cihazı ile yapılmıştır. Maddeler ince toz hâline getirilmiş, bir ucu kapalı kapiller borular içerisine sıkıştırılarak yerleştirilmiş ve cihazın örnek haznesine alınmıştır. Cihazın sıcaklığı kontrollü şekilde artırılmış, bileşiklerin erime süreçleri mercekle gözlemlenmiş ve sıcaklık değişimleri kaydedilmiştir. Maddenin sıvı hâle geçişi dikkatli bir şekilde takip edilmiş, böylece bileşiklerin erime noktaları tespit edilmiştir.

5.3.3. IR Analizi

Sentezlenen bileşiklerin kızılötesi spektrumları, FTIR-8400S Shimadzu Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektrofotometresi kullanılarak kaydedilmiş ve fonksiyonel grup tayini amacıyla değerlendirilmiştir.

Analiz öncesinde bileşikler ince toz hâline getirilmiş ve mikro spatül yardımıyla cihazın örnek haznesine yerleştirilmiştir. Numunelerin kızılötesi (IR) ışınlarla etkileşimi sonucunda, moleküler bağlara özgü karakteristik titreşim bantları kaydedilmiştir. Elde edilen spektral veriler, dedektör tarafından ölçülen absorpsiyon veya geçirgenlik değerleri temel alınarak kaydedilmiş; bileşiklerdeki fonksiyonel gruplara özgü karakteristik dalga sayısı aralıklarında absorpsiyon bantları tespit edilmiştir.

5.3.4. NMR Analizi

Sentezlenen bileşiklerin yapısal analizi amacıyla Bruker Avance III HD 600 MHz ve Bruker Avance 300 MHz NMR spektrometreleri kullanılarak ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ölçümleri yapılmıştır. NMR analizleri öncesinde bileşikler DMSO- d_6 (döteryumlanmış dimetilsülfoksit) veya CDCl_3 (döterokloroform) çözücülerinde çözündürülerek analize hazırlanmıştır. Tüm NMR ölçümleri, iç standart olarak TMS (tetrametilsilan) kullanılarak gerçekleştirilmiş ve kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden raporlanmıştır. ^1H -NMR spektrumları 300 MHz, ^{13}C -NMR spektrumları ise 75 ve 150 MHz frekanslarda kaydedilmiştir. Spektral değerlendirmelerde kimyasal kayma değerleri, sinyal çoklukları, kuplaj sabitleri ve ^1H -NMR spektrumları için integrasyon değerleri dikkate alınmıştır.

5.3.5. Elemental Analiz (C, H, N, S Tayini)

Bileşiklerin C, H, N, S yüzdelerinin analizleri, Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer cihazı ve Thermo Scientific Universal Soft Tin Containers kapsül kullanılarak elde edilmiştir.

5.3.6. ADME Özellikleri

Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, ilaç benzerliği ve farmakokinetik profillerinin teorik olarak değerlendirilmesi amacıyla SwissADME programı kullanılmıştır. Bu kapsamda bileşiklere ait kimyasal yapılar programa girilmiş ve her bir bileşik için absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) ile ilişkili parametreler hesaplanmıştır.

Bileşiklerin lipofilisite özellikleri logP, suda çözünürlük özellikleri ise logS değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. Ayrıca molekül ağırlığı, hidrojen bağı donör ve akseptör sayıları, dönebilen bağı sayısı, topolojik polar yüzey alanı (TPSA) ve molar refraktivite gibi fizikokimyasal parametreler incelenmiştir.

Farmakokinetik değerlendirmelerde gastrointestinal emilim ve kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı gibi temel ADME parametreleri dikkate alınmıştır. Bileşiklerin oral biyoyararlanım ve ilaç benzerliği potansiyelleri Lipinski'nin Beş Kuralı ile birlikte Ghose, Veber, Egan ve

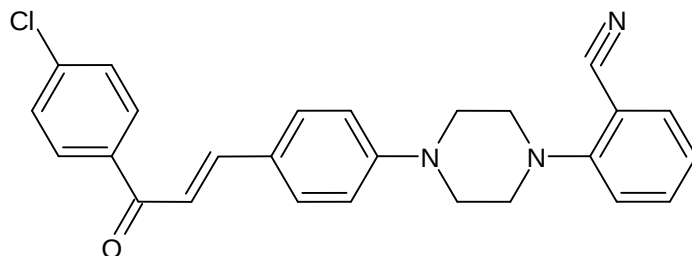
Muegge kriterleri kapsamında değerlendirilmiştir. Ayrıca biyoyararlanım skoru da karşılaştırmalı değerlendirmeye dâhil edilmiştir.

Elde edilen hesaplamalar, sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve ilaç benzerliği açısından değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler

2-(4-{4-[3-(4-Klorofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2a)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-klorofenilasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Sarımsı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %89
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 184-185 °C

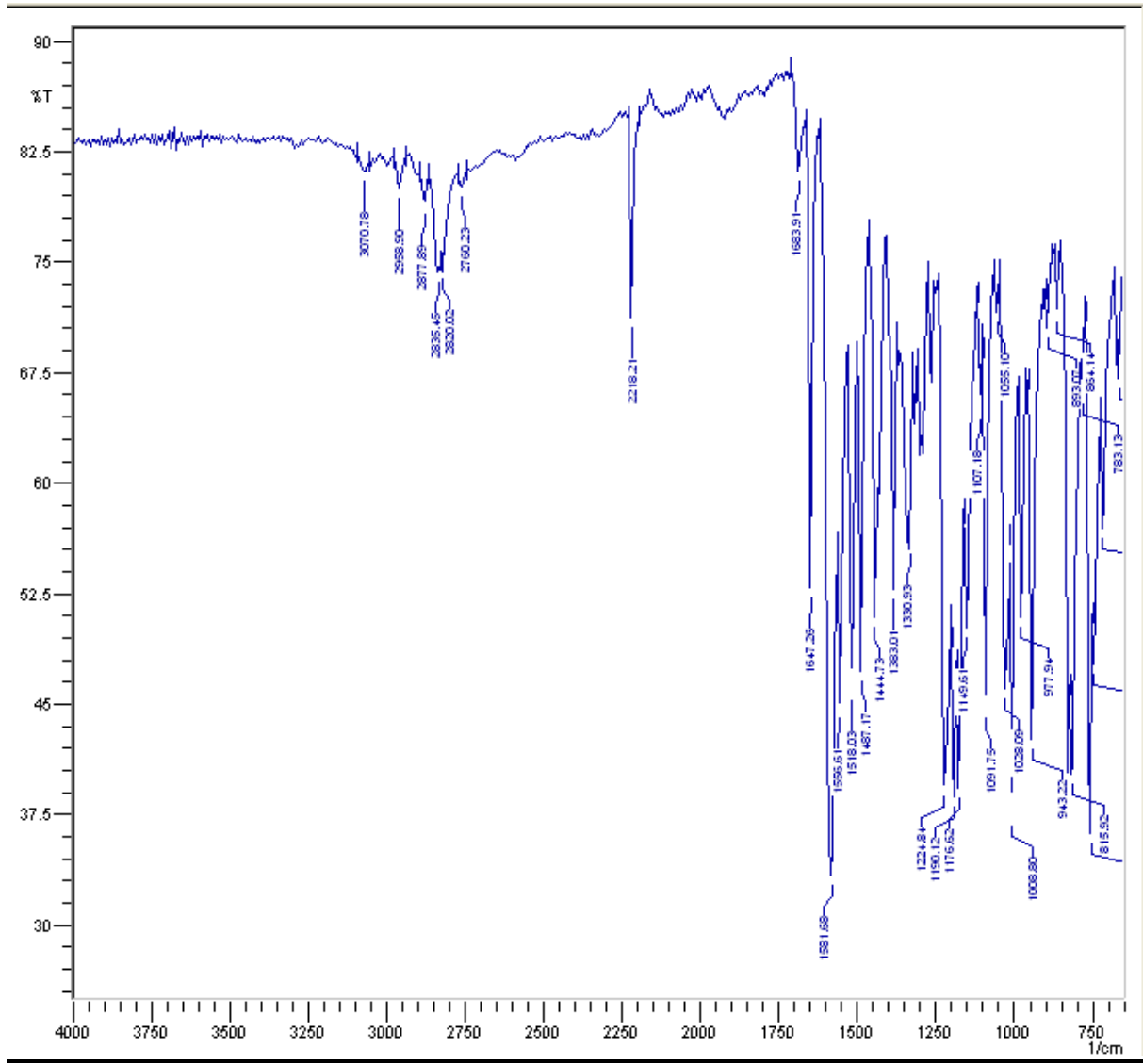
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 427,932 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	72,98	5,18	9,82
DeneySEL (%):	72,76	5,24	9,90

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

ν_{maks} (cm^{-1}): 3070 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2958, 2877, 2835, 2820 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1647 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1581, 1556 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1330 (C-N g.b.), 1055 (C-Cl g.b.), 815 (C-H e.b) (Şekil 24).



Şekil 24. 2a bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,98-6,95 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,63-3,52 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,36 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 25).

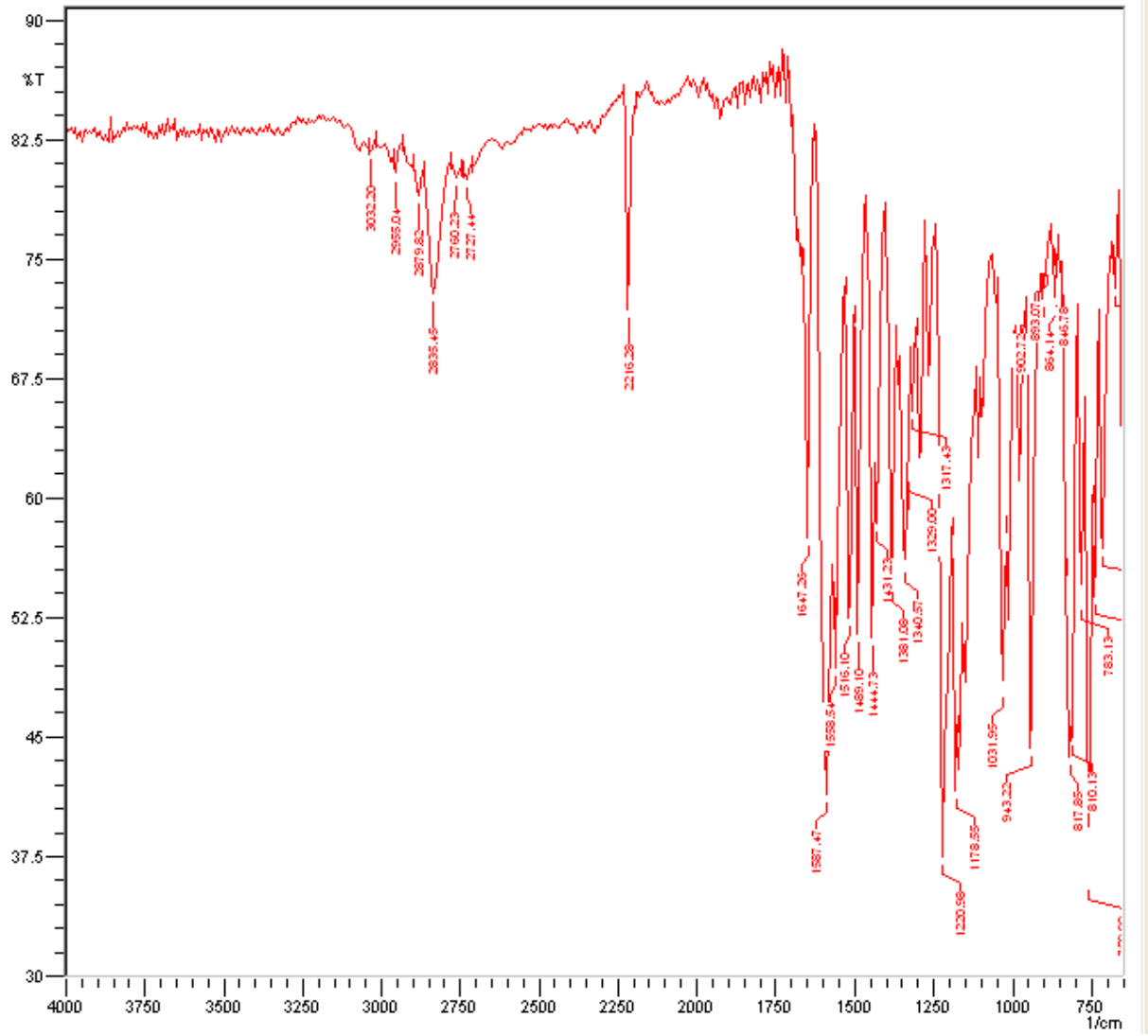
Molekölün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 407,517 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	79,58	6,18	10,31
Deneyisel (%):	79,32	6,09	11,01

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

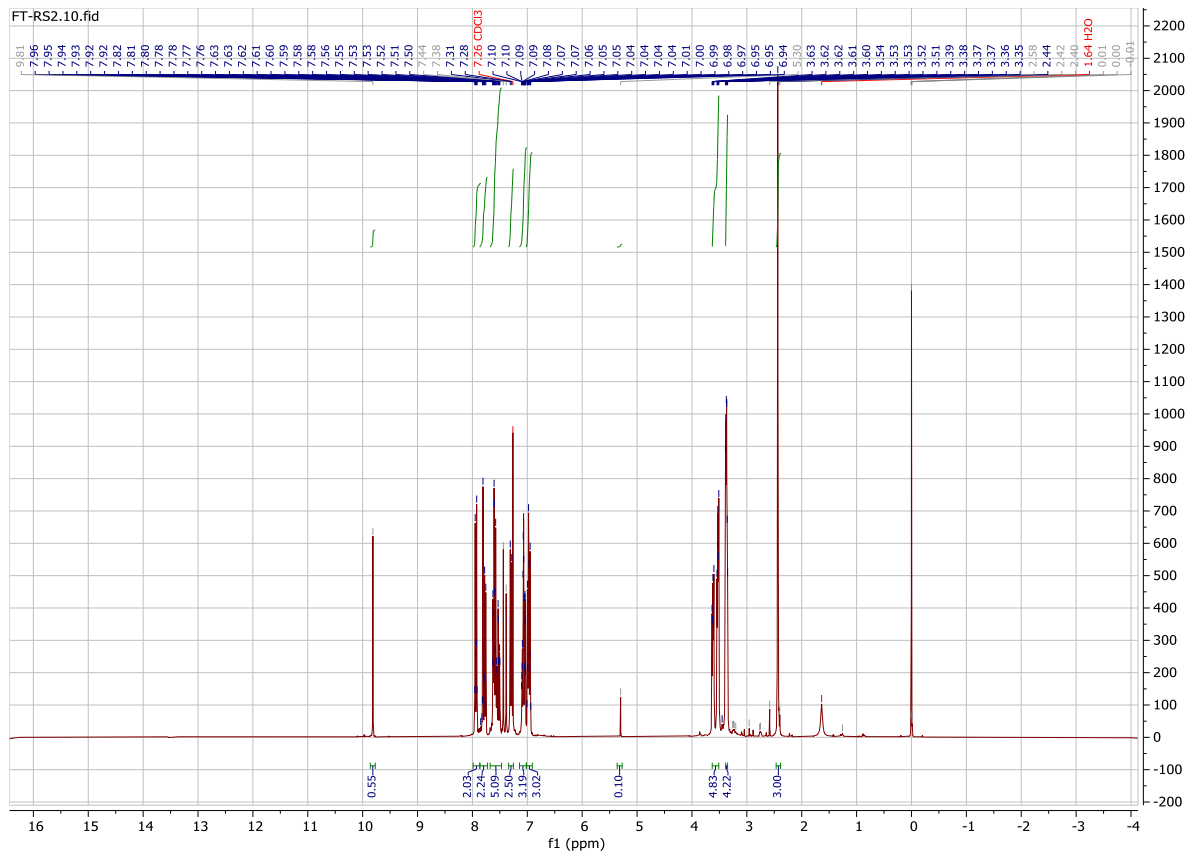
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3032 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2955, 2879, 2835, (piperazin C-H g.b. ve alifatik C-H g.b.), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1647 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1587, 1558 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1340 (C-N g.b.), 817 (C-H e.b) (Şekil 27).



Şekil 27. 2b bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

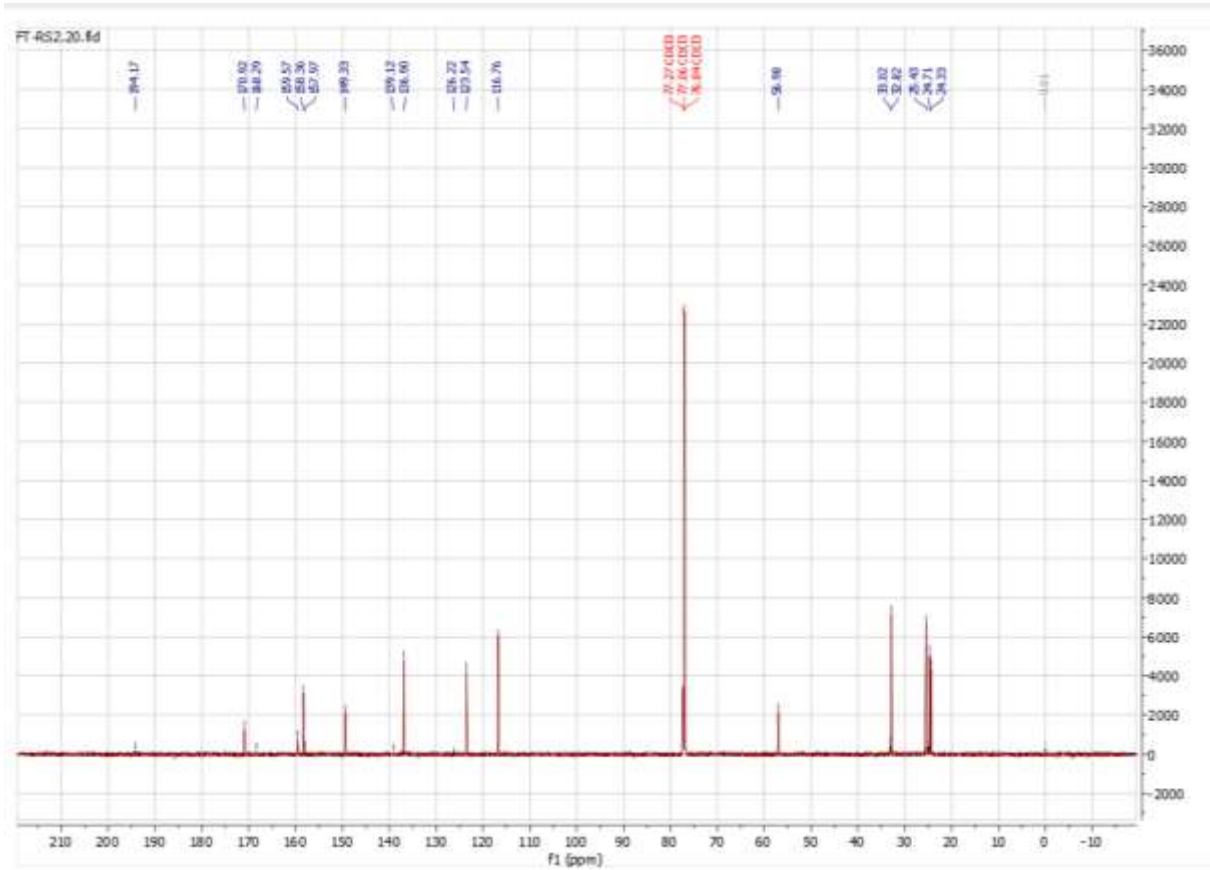
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,96-6,94 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,63-3,51 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,35 (m, 4H, piperazin protonları), 2,44 (s, 3H, CH₃) (Şekil 28).



Şekil 28. 2b bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.

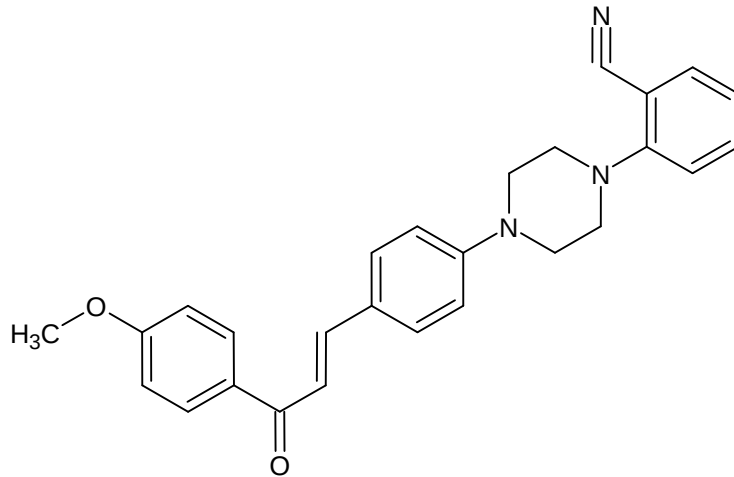
¹³C-NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 194,17, 170,92, 168,29, 159,57, 158,36, 157,97, 149,33, 139,12, 136,90, 126,22, 123,54, 116,76, 56,98, 33,02, 24,71 (Şekil 29).



Şekil 29. 2b bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[-3-(4-Metoksifenil)-3-okso-prop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2c)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-metoksiasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

⇒ Sarımsı renkli toz madde

⇒ Verim: %68

⇒ Bileşğin Erime Noktası: 192-193 °C

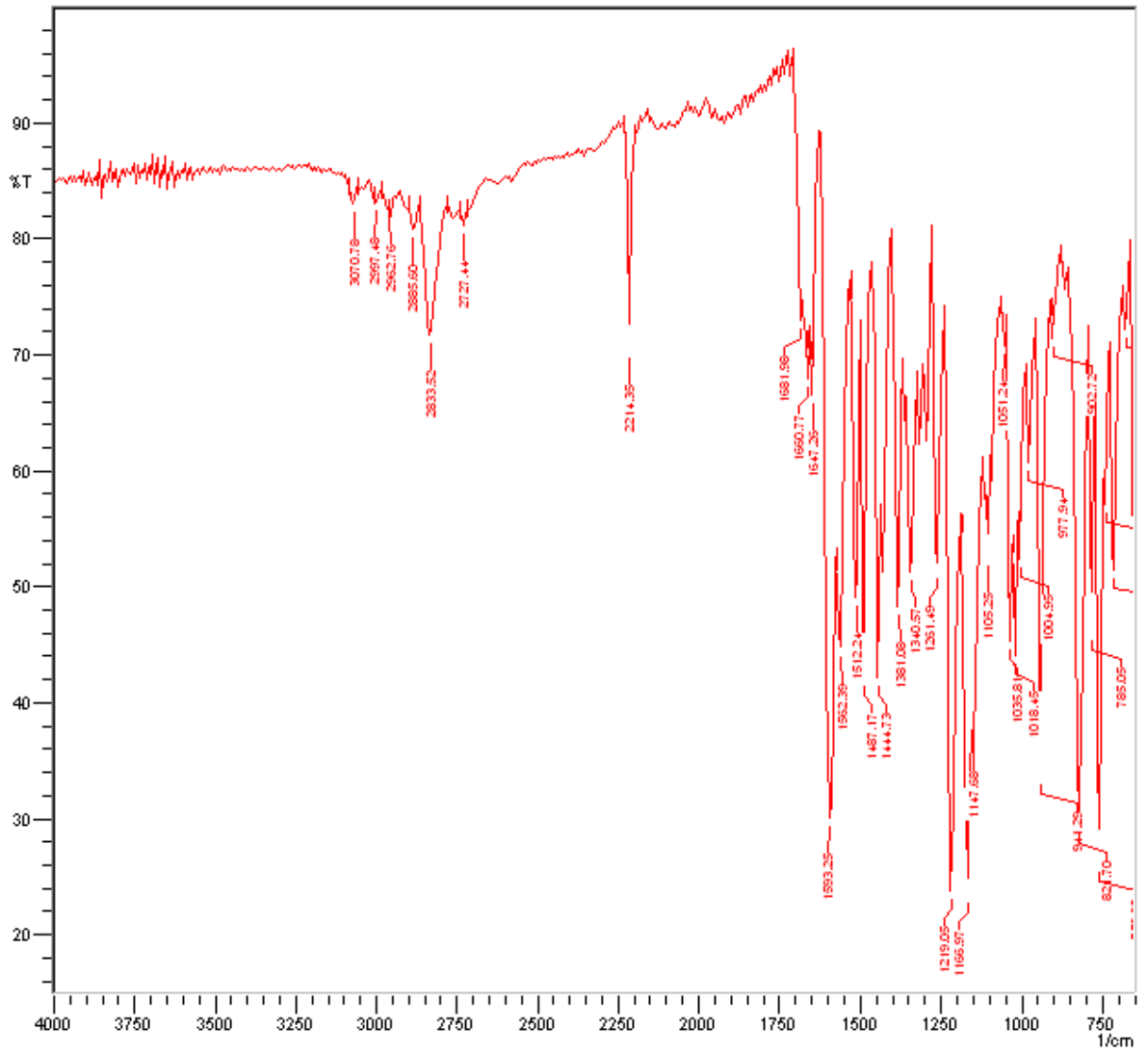
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 423,516 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	76,57	5,95	9,92
Deneyisel (%):	74,81	5,86	10,23

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

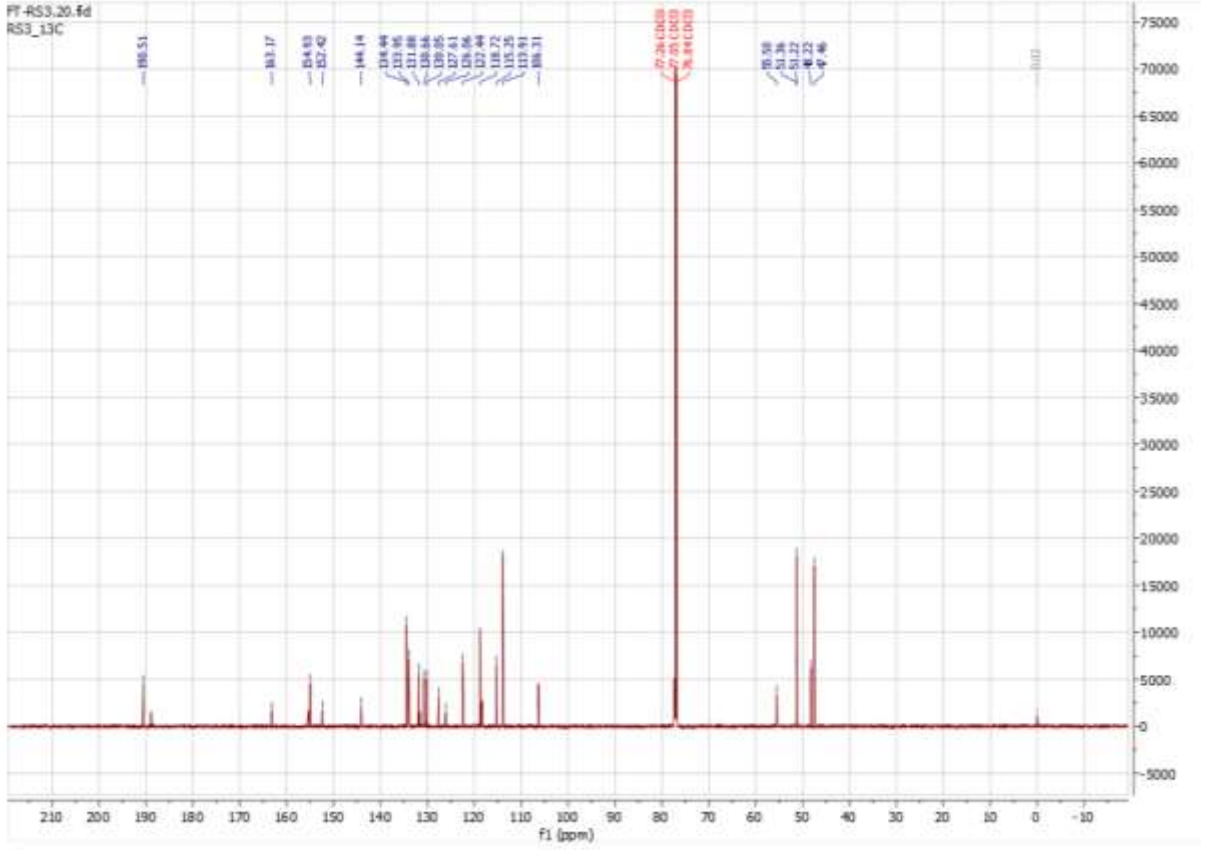
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3070 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2997, 2962, 2885, 2833 (piperazin C-H g.b. ve alifatik C-H g.b.), 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1647 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1593, 1562 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1340 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 1261 ($\text{C}-\text{O}$ aromatik eter g.b.), 821 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 30).



Şekil 30. 2c bileşiğine ait IR spektrumu.

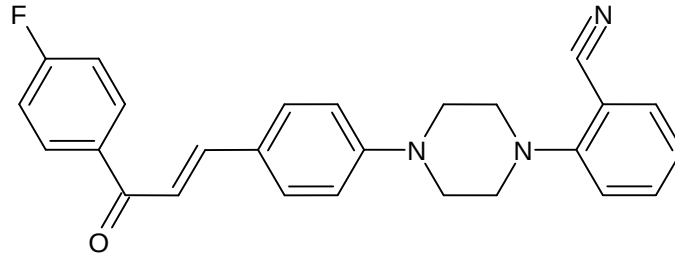
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 8,07-6,95 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,63-3,51 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,35 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 31).



Şekil 32. 2c bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Florofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2d)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-floroasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Sarı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %77
- ⇒ Bileşğin Erime Noktası: 183-184 °C

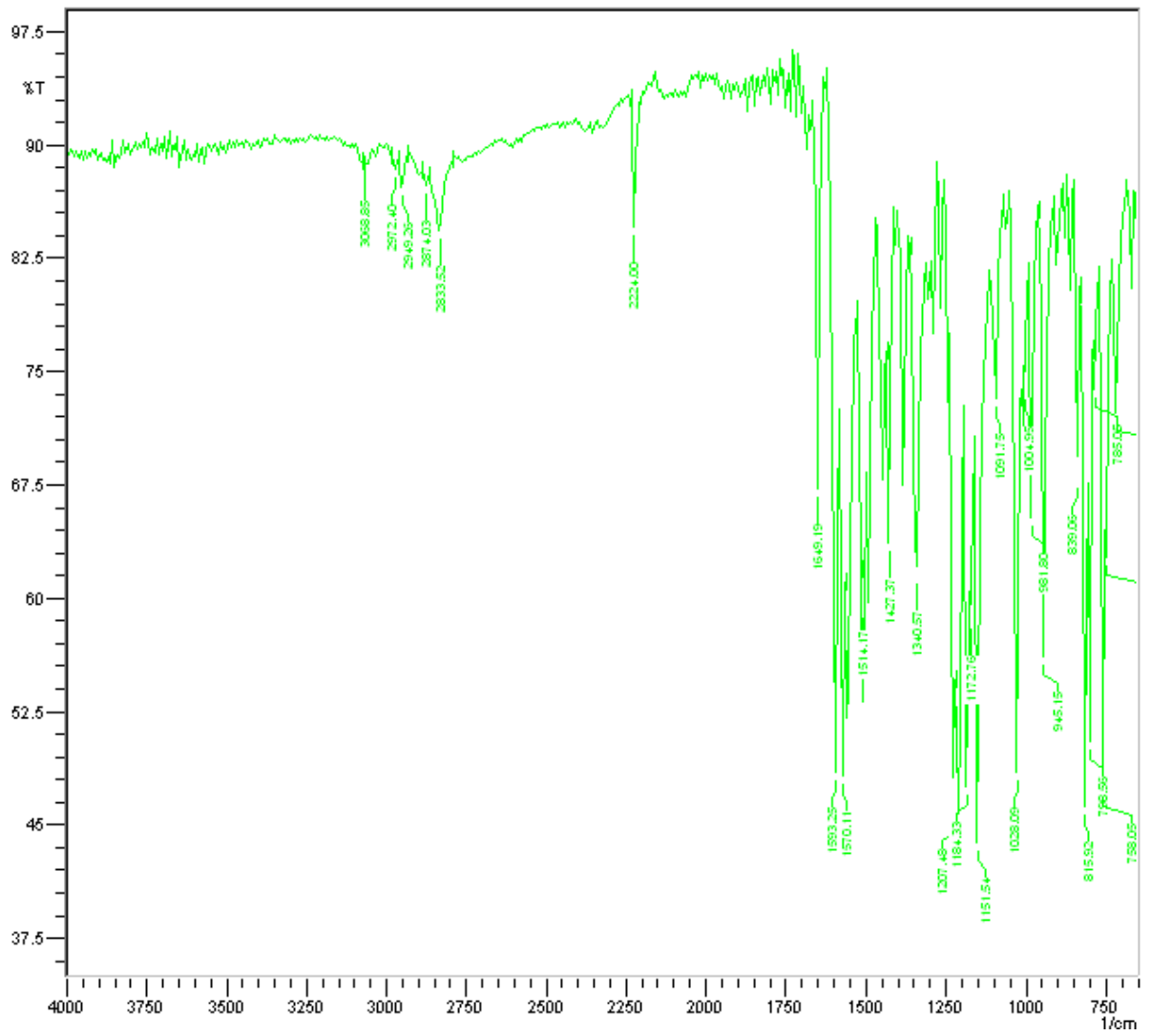
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 411,480 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	75,89	5,39	10,21
Deneyisel (%):	75,27	4,84	11,05

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

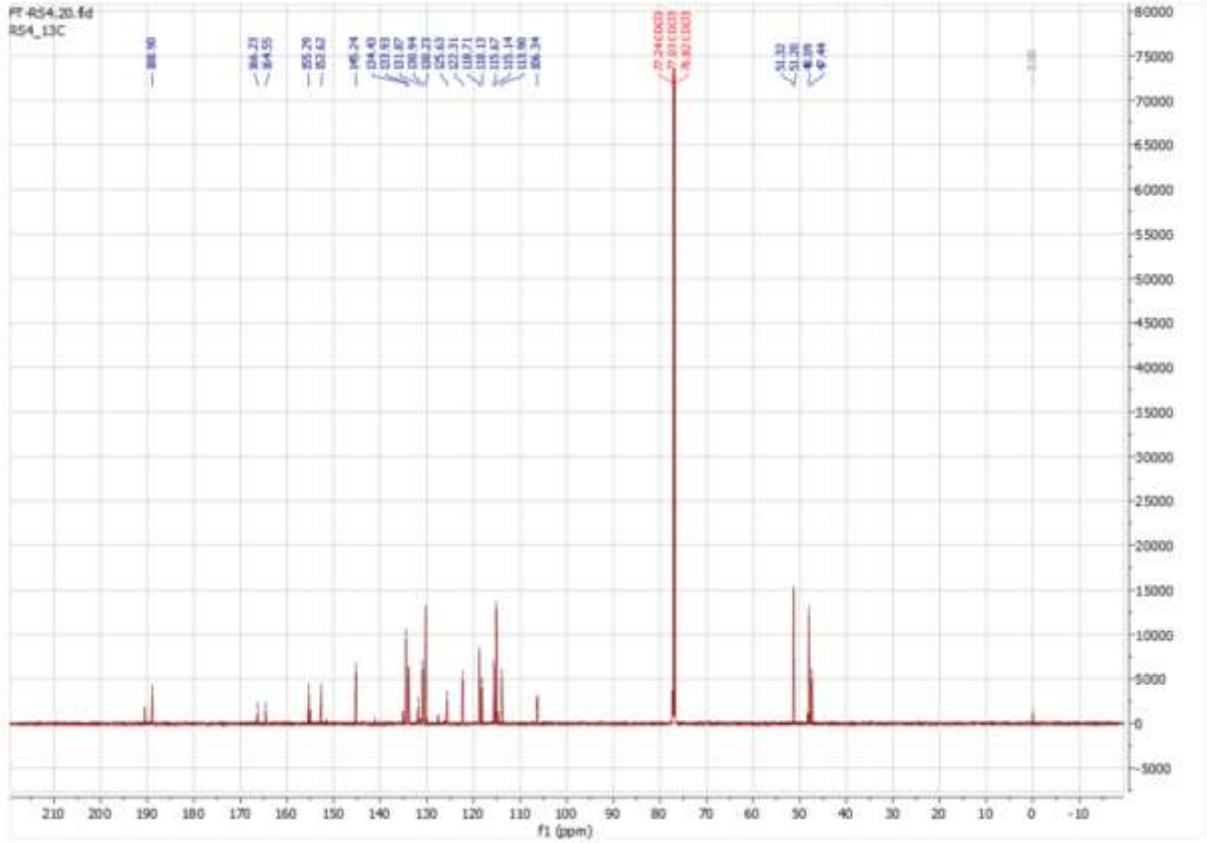
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3068 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2972, 2949, 2874, 2833 (piperazin C-H g.b.), 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1649 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1593, 1570 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1340 (C-N g.b.), 1151 (C-F g.b.), 815 (C-H e.b) (Şekil 33).



Şekil 33. 2d bileşiğine ait IR spektrumu.

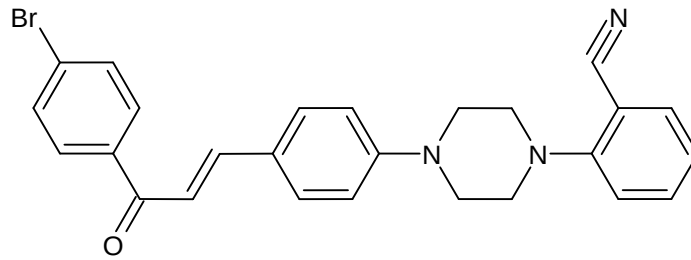
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 8,09-6,94 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,63-3,52 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,35 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 34).



Şekil 35. 2d bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Bromofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2e)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-bromoasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Sarımsı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %80
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 210-211 °C

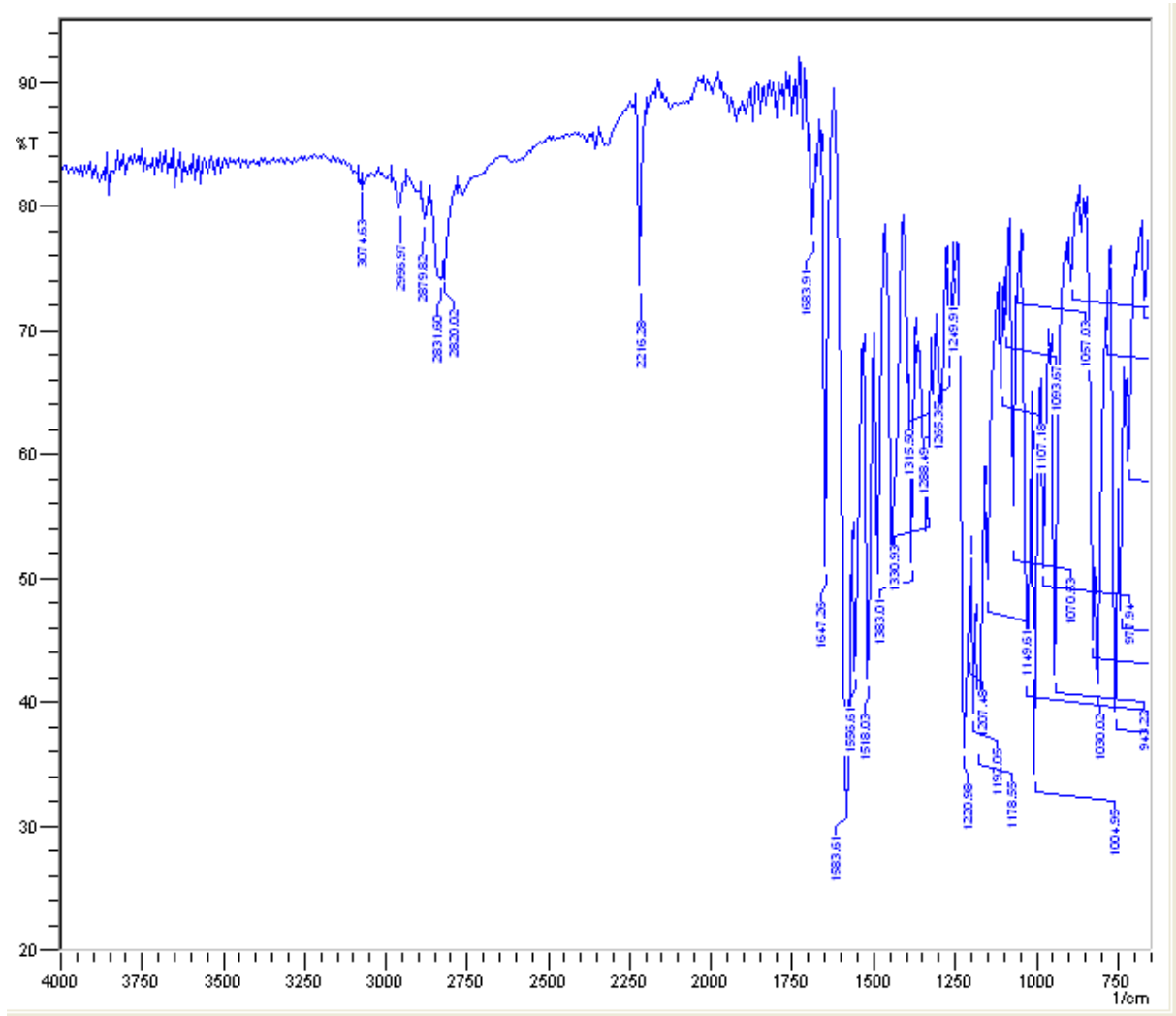
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 472,386 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	66,11	4,69	8,90
Deneyisel (%):	65,98	4,52	9,43

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

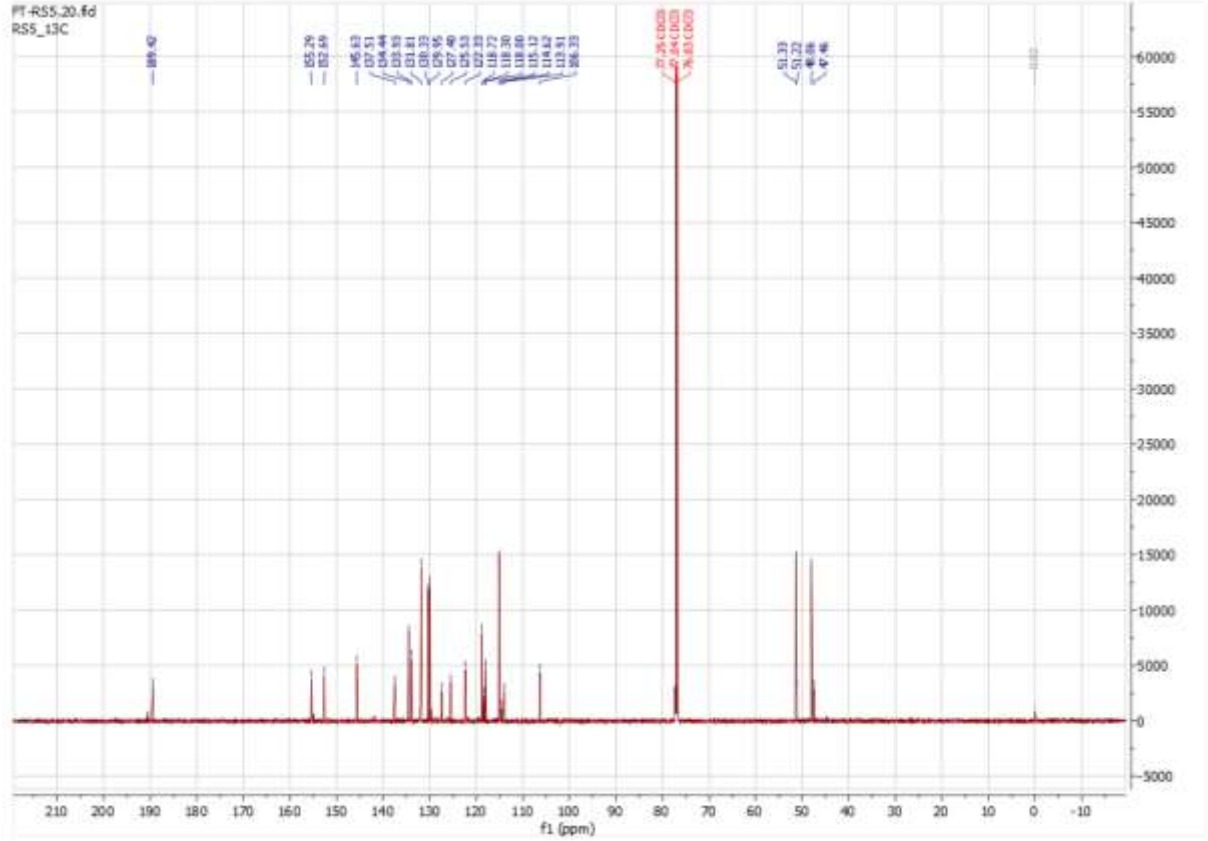
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3074 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2996, 2879, 2831, 2820 (piperazin C-H g.b.), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1647 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1583, 1556 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1330 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 1070 ($\text{C}-\text{Br}$ g.b.) (Şekil 36).



Şekil 36. 2e bileşiğine ait IR spektrumu.

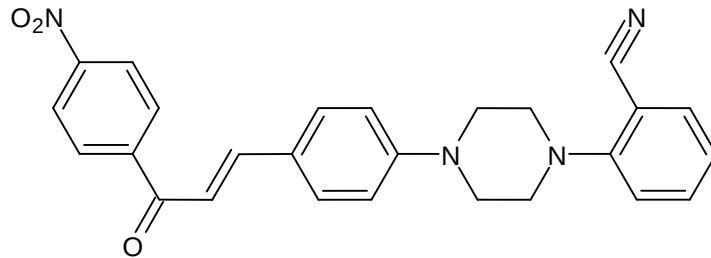
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,90-6,94 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,63-3,52 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,36 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 37).



Şekil 38. 2e bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[-3-(4-Nitrofenil)-3-oksoprop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2f)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-nitroasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Kırmızı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %54
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 109-110 °C

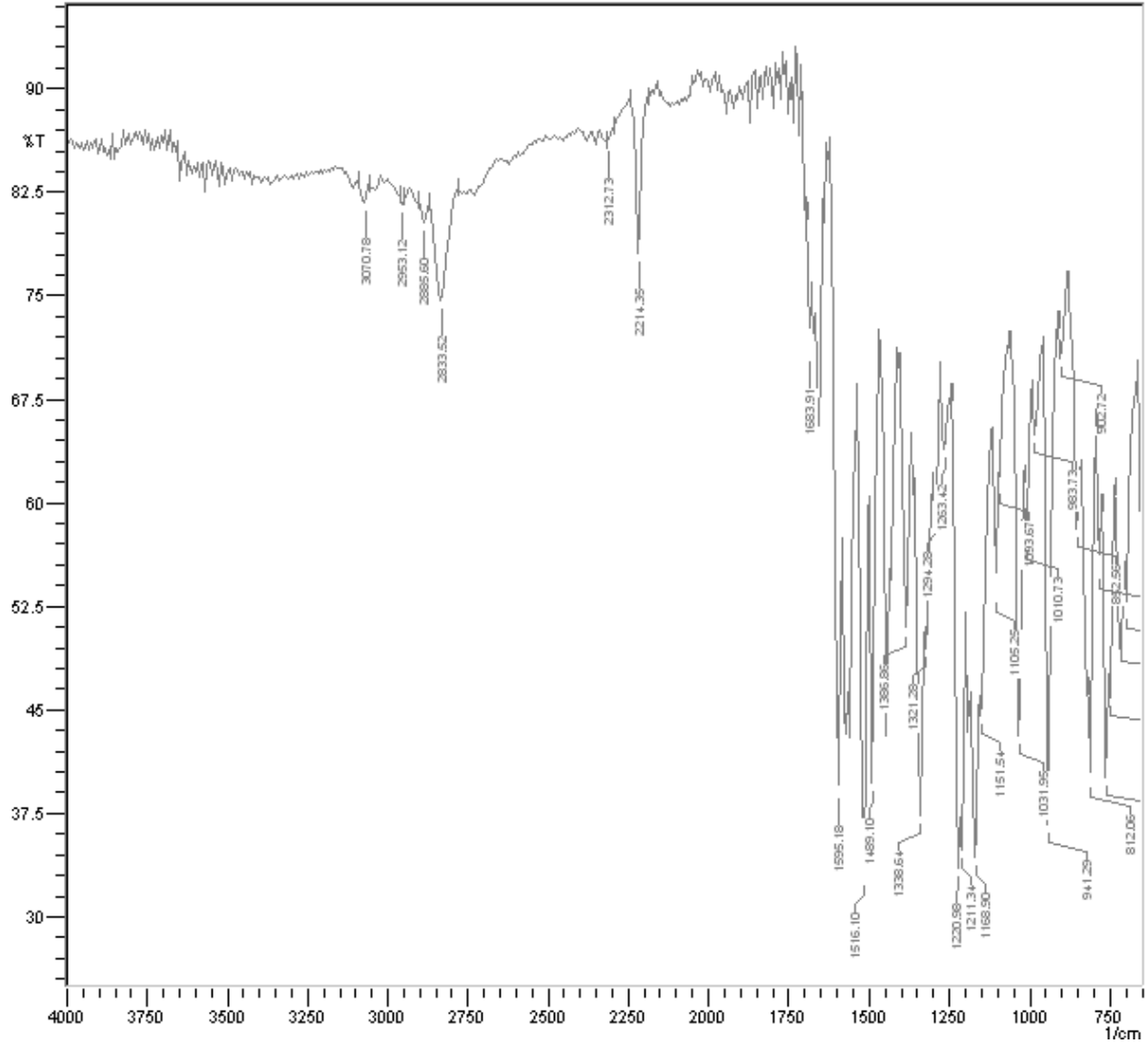
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 438,487 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	71,22	5,06	12,78
Deneyisel (%):	70,68	5,26	13,22

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

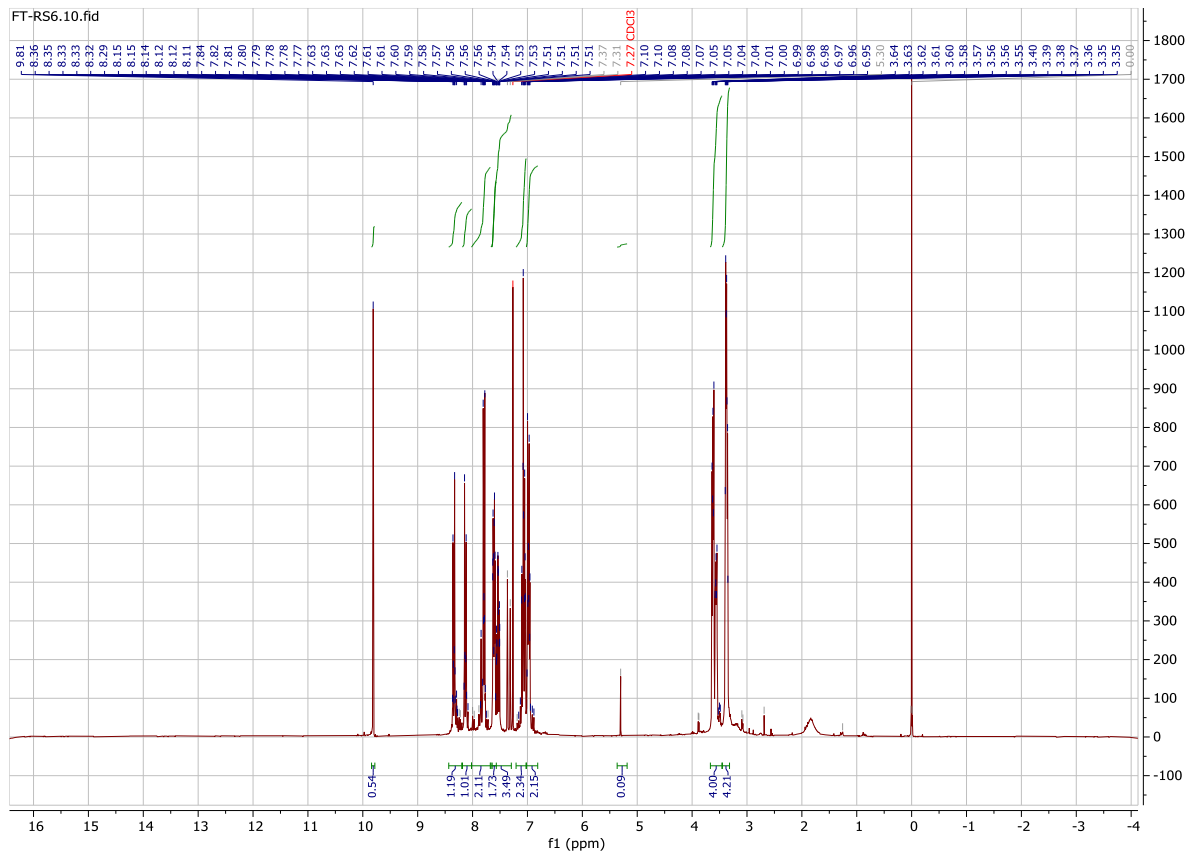
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3070 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2953, 2885, 2833 (piperazin C-H g.b.), 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1683 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1516 (NO_2 , asimetric g.b.), 1386 ($\text{N}-\text{O}$ g.b.), 1338 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 1321 (NO_2 , simetrik g.b.), 812 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 39).



Şekil 39. 2f bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

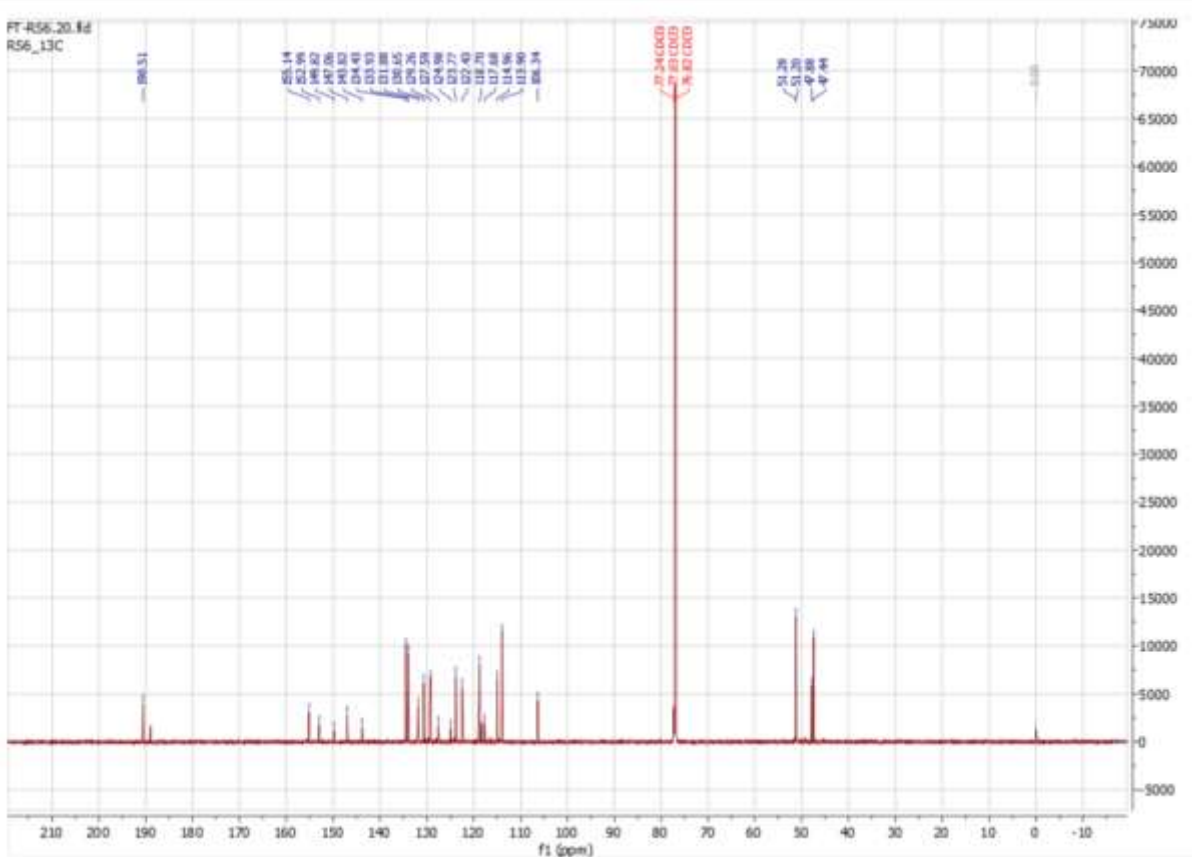
(300 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 8,36–6,88 (m, 14H, Ar-H ve şalkon $\text{CH}=\text{CH}$), 3,64–3,55 (m, 4H, piperazin protonları), 3,40–3,35 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 40).



Şekil 40. 2f bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

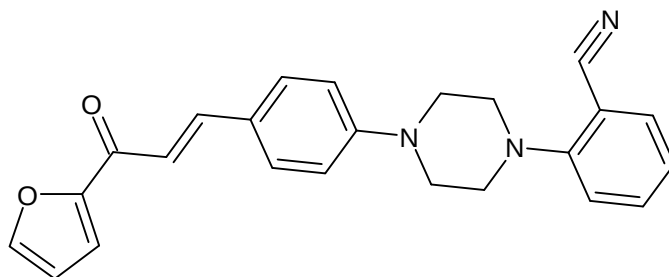
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 190,51, 155,14, 152,99, 149,82, 147,06, 143,82, 134,43, 133,93, 131,88, 130,65, 129,26, 127,59, 124,98, 123,77, 122,43, 118,70, 117,68, 114,96, 113,90, 106,34, 51,28, 51,20, 47,88, 47,44 (Şekil 41).



Şekil 41. 2f bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[-3-(Furan-2-il)-3-okso-prop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2g)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 1-(furan-2-il)etan-1-on sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Turuncu renkli toz madde
- ⇒ Verim: %51
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 183-184 °C

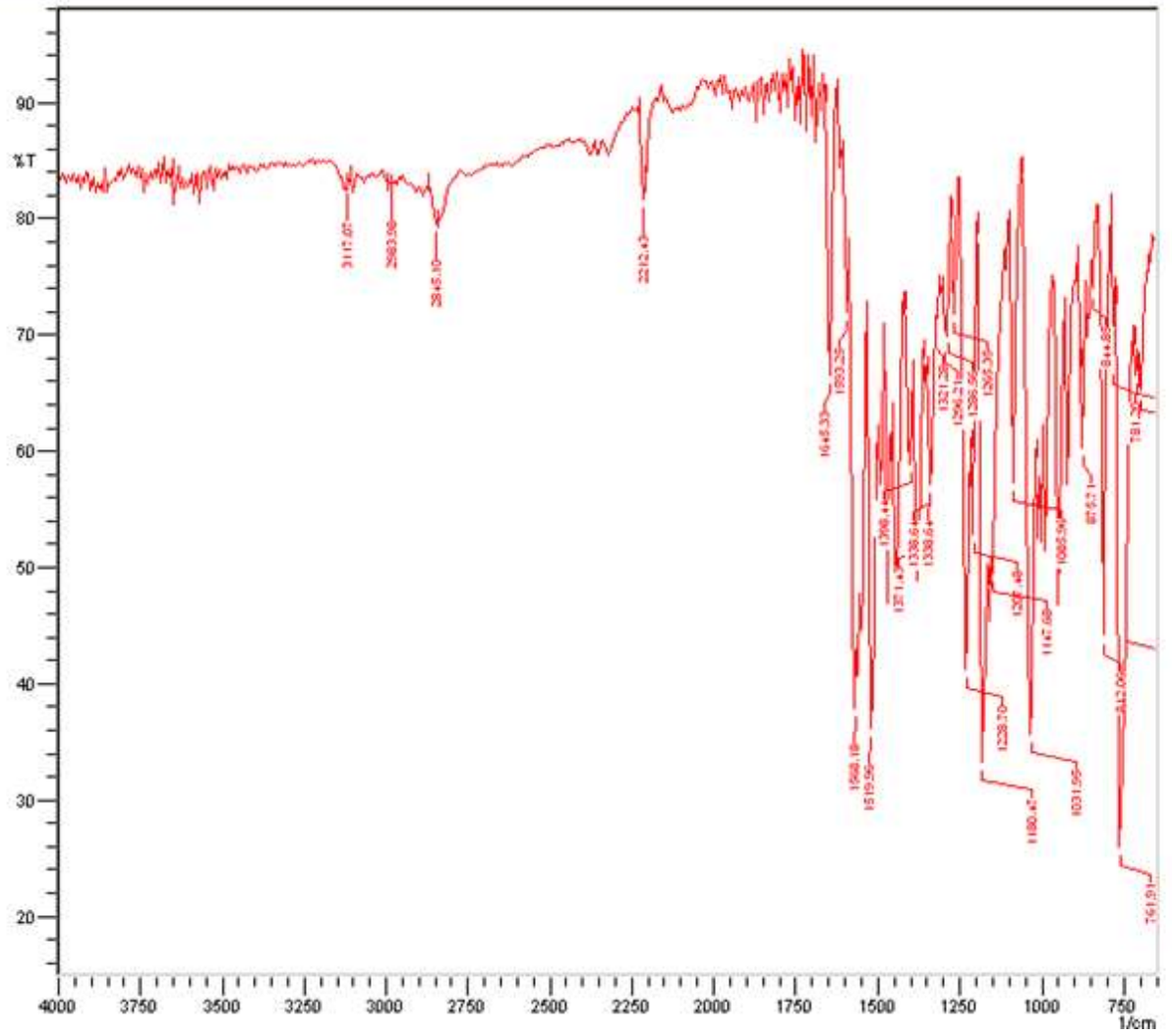
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 383,451 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	75,18	5,52	10,96
DeneySEL (%):	74,51	5,67	11,26

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

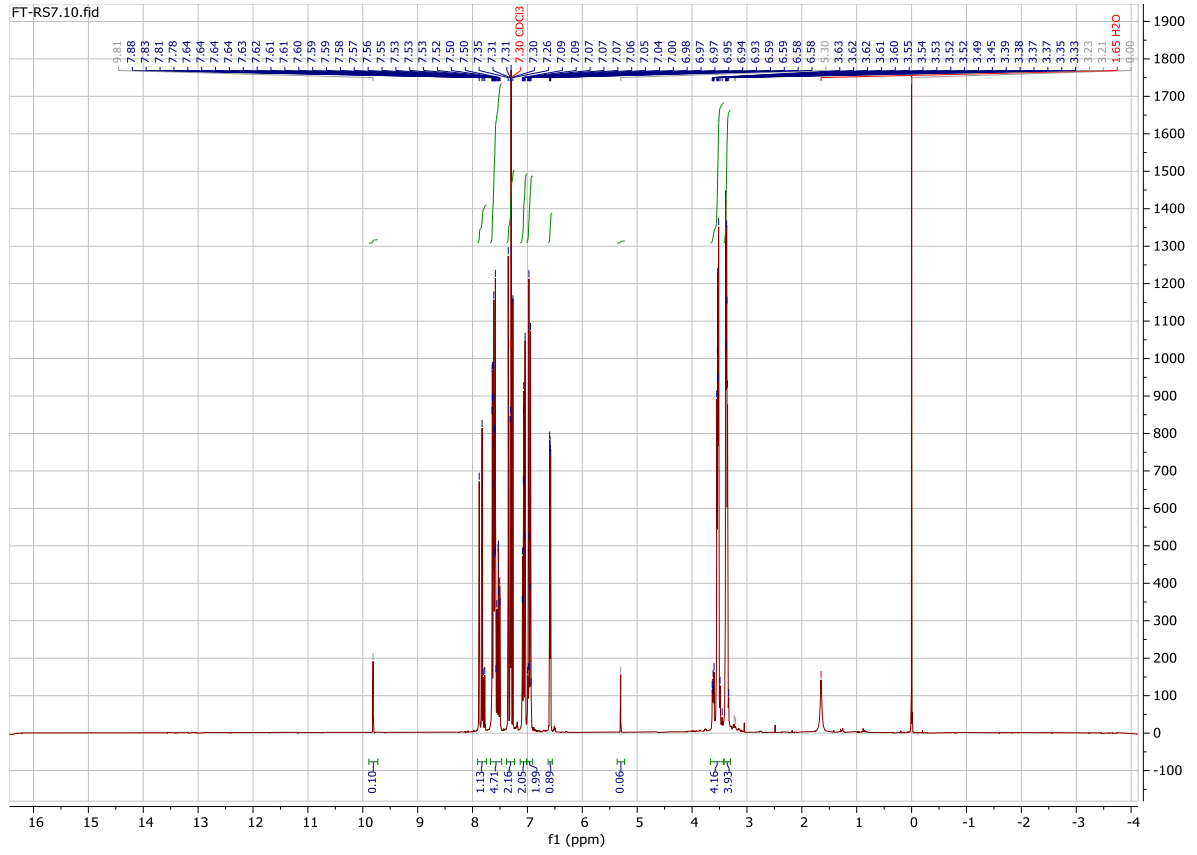
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3117 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2983, 2845 (piperazin C-H g.b.), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1645 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1593, 1568 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1338 (C-N g.b.), 1180 (C-O-C g.b.), 1147 (C-O g.b.), 812 (C-H e.b) (Şekil 42).



Şekil 42. 2g bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

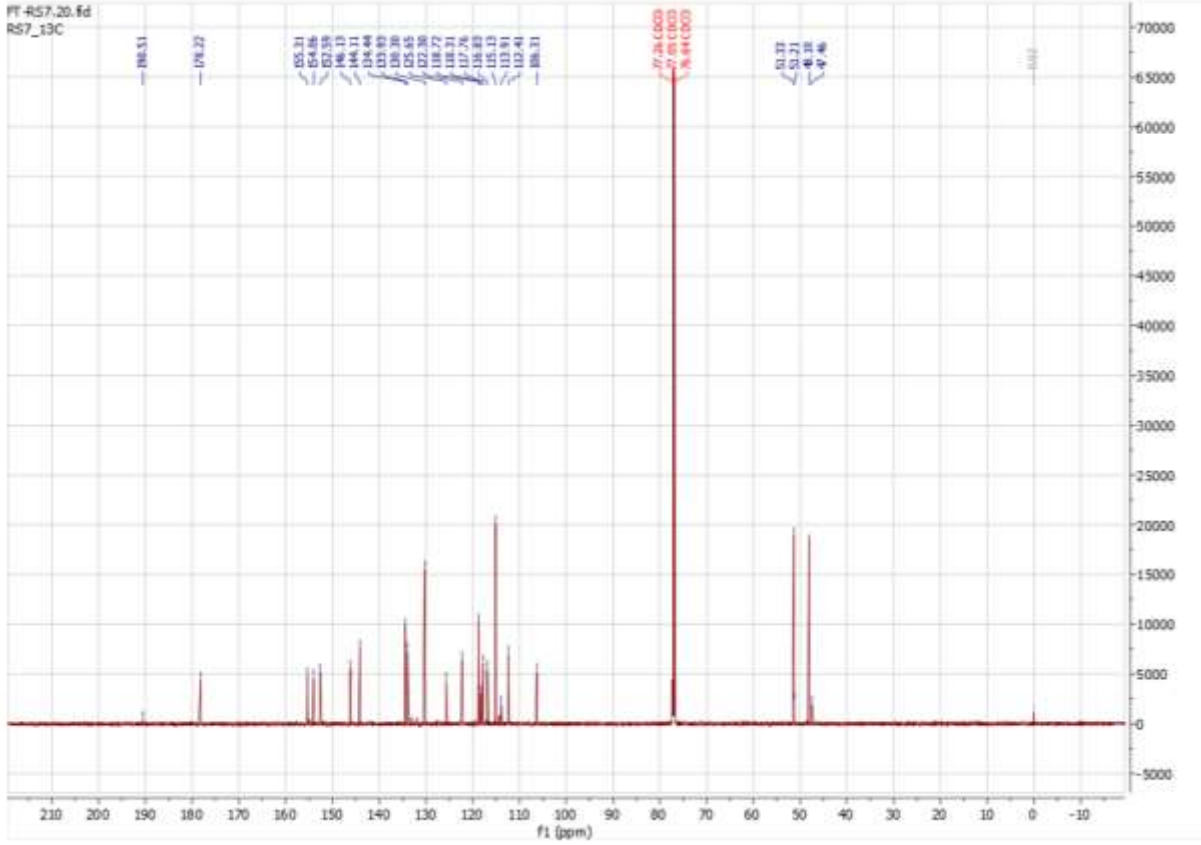
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,88-6,57 (m, 13H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,63-3,52 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,33 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 43).



Şekil 43. 2g bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

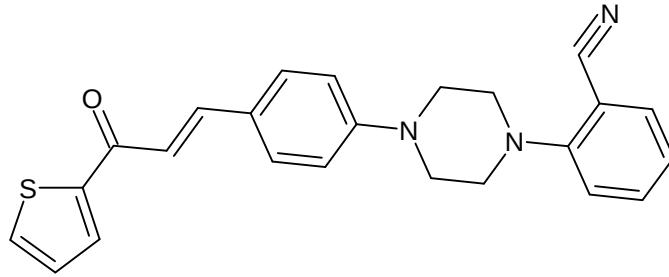
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 190,51, 178,22, 155,31, 154,06, 152,59, 146,13, 144,11, 134,44, 133,93, 130,30, 125,65, 122,30, 118,72, 118,31, 117,76, 116,83, 115,13, 113,91, 112,41, 106,31, 51,33, 51,21, 48,10, 47,46 (Şekil 44).



Şekil 44. 2g bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-Okso-3-(tiyofen-2-il)prop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2h)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 1-(tiyofen-2-il)etan-1-on, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Turuncu renkli toz madde
- ⇒ Verim: %64
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 142-143 °C

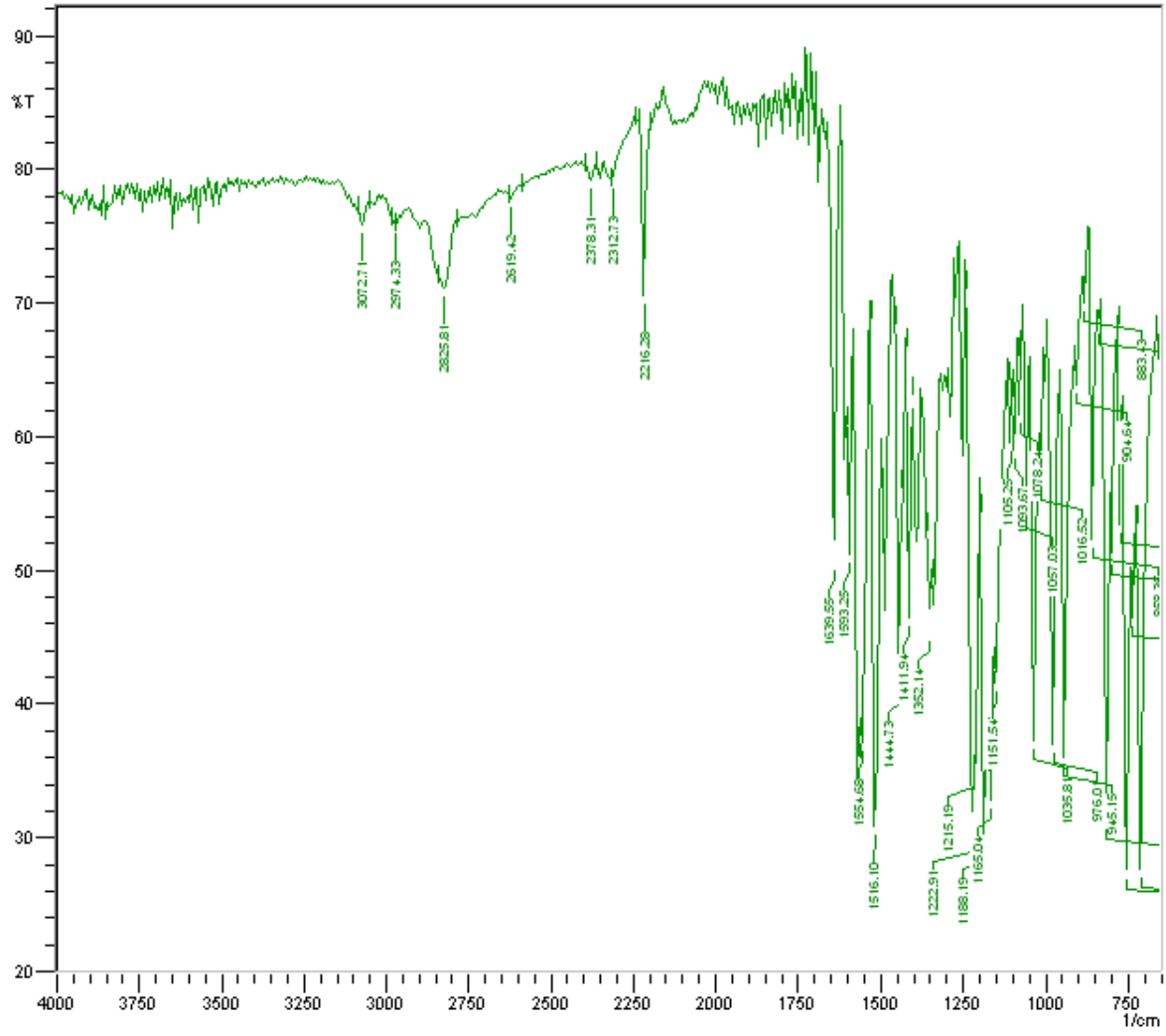
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 399,512 g/mol

	C	H	N	S
Teorik (%):	72,15	5,30	10,52	8,02
Deneyisel (%):	73,08	5,70	11,32	7,98

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

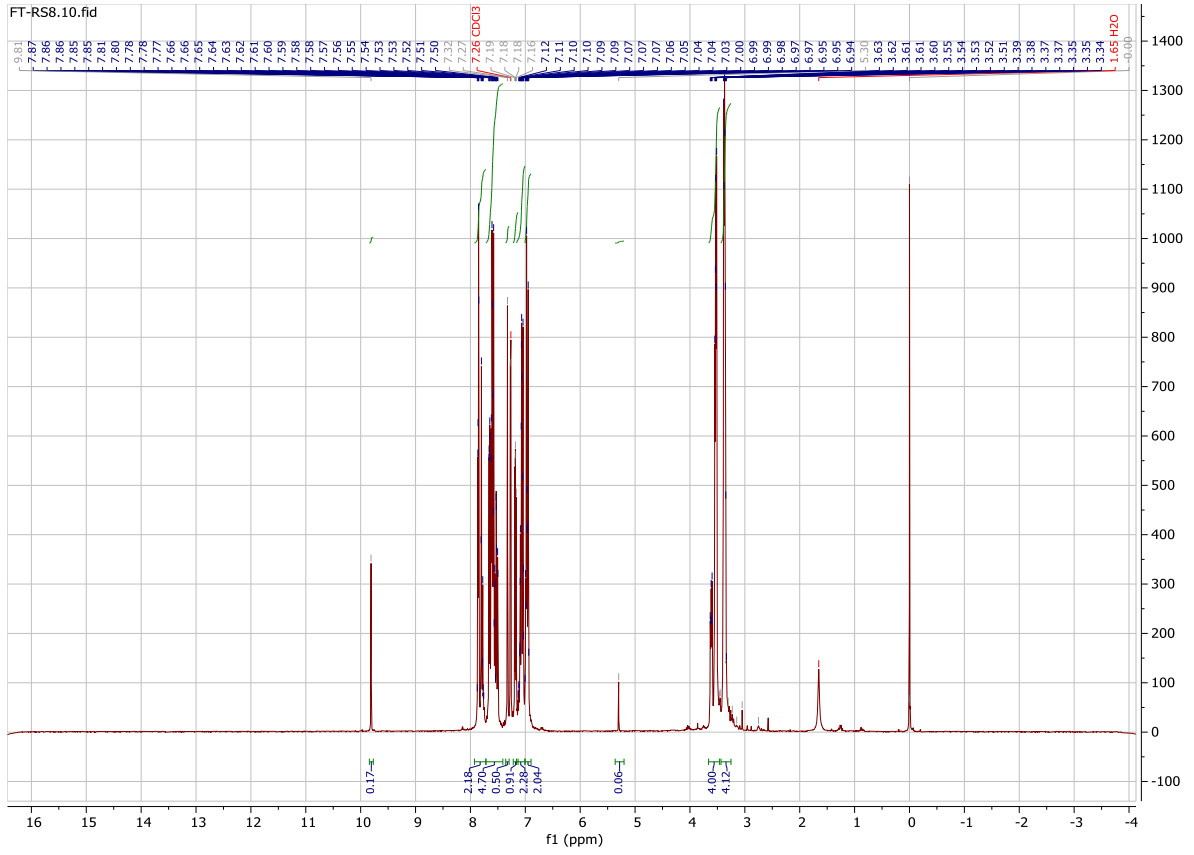
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3072 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2974, 2825 (piperazin C-H g.b.), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1639 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1593, 1554 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1352 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 883 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 45).



Şekil 45. 2h bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

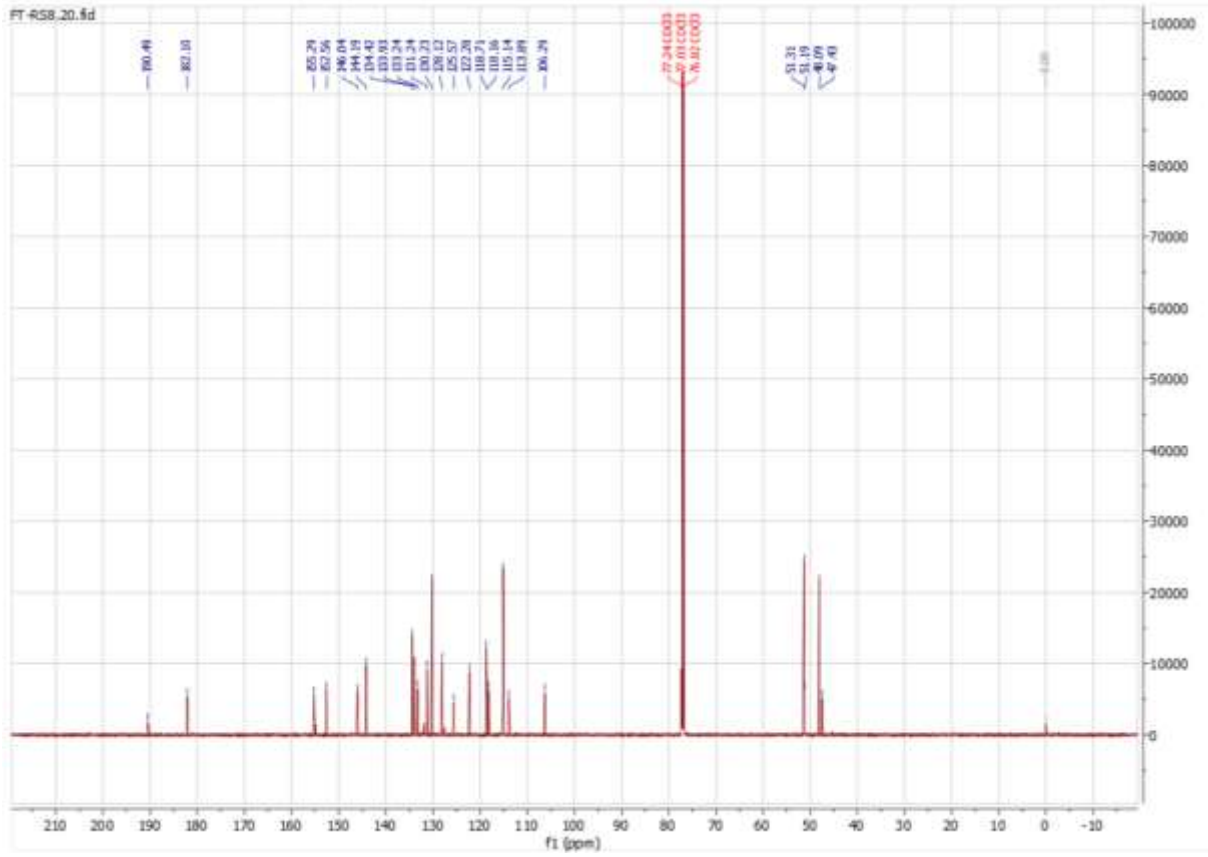
(300 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 7,87-6,94 (m, 13H, Ar-H ve şalkon $\text{CH}=\text{CH}$), 3,63-3,51 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,34 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 46).



Şekil 46. 2h bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

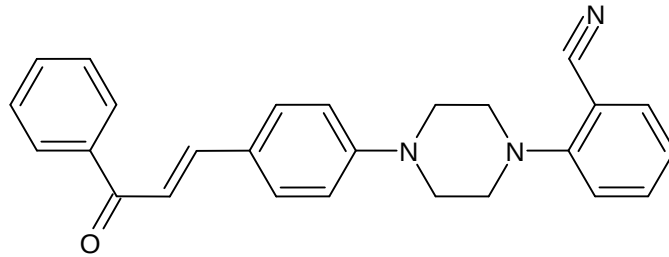
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 190,49, 182,10, 155,29, 152,56, 146,04, 144,19, 134,42, 133,93, 133,24, 131,24, 130,23, 128,12, 125,57, 122,28, 118,71, 118,16, 115,14, 113,89, 106,29, 51,31, 51,19, 48,09, 47,43 (Şekil 47).



Şekil 47. 2h bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[-3-Okso-3-fenilprop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2i)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine asetofenon genel sentez yönteminde belirtilen şekilde ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Koyu sarı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %90
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 139-140 °C

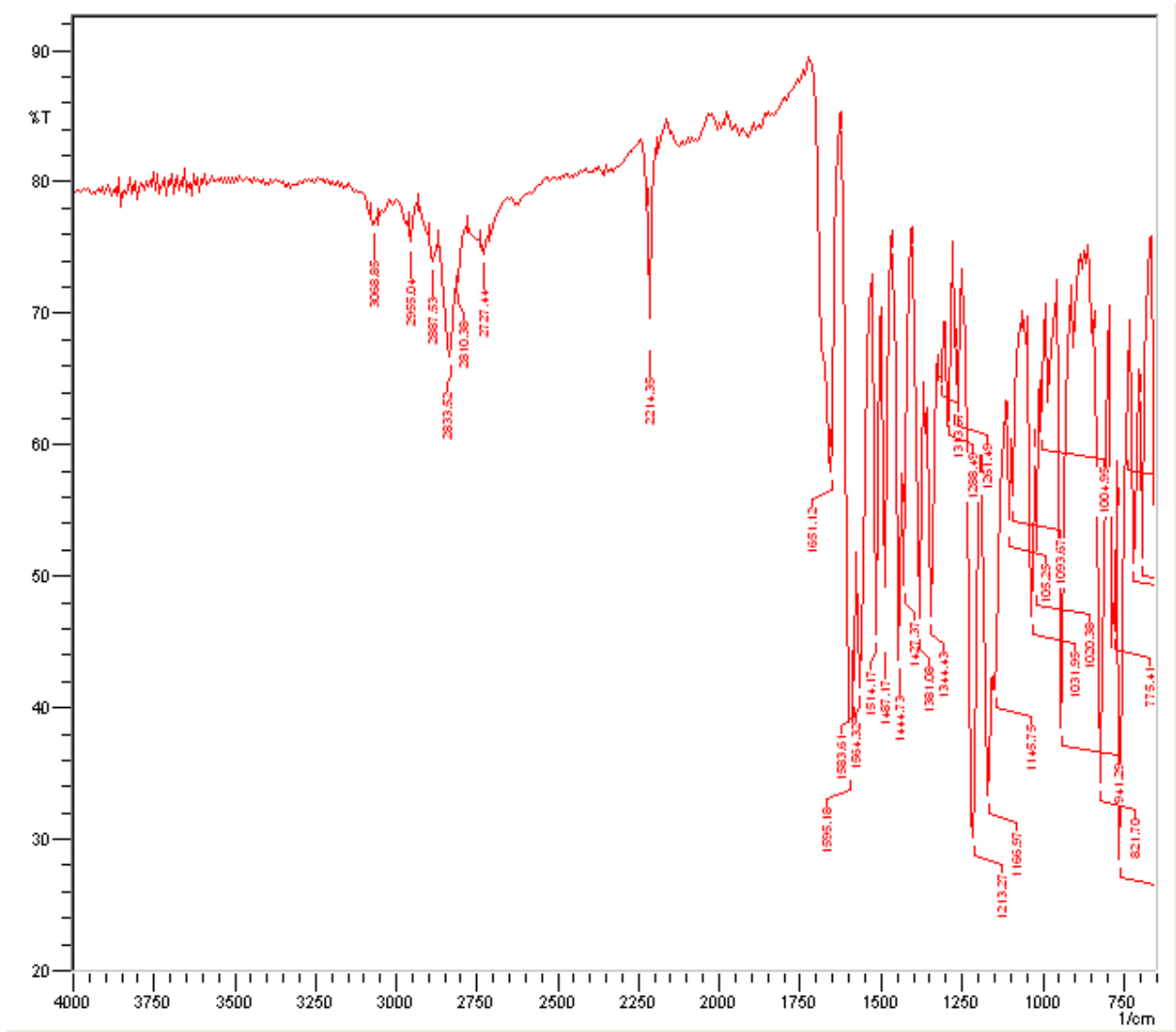
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 393,49 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	79,36	5,89	10,68
DeneySEL (%):	81,30	5,90	10,41

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

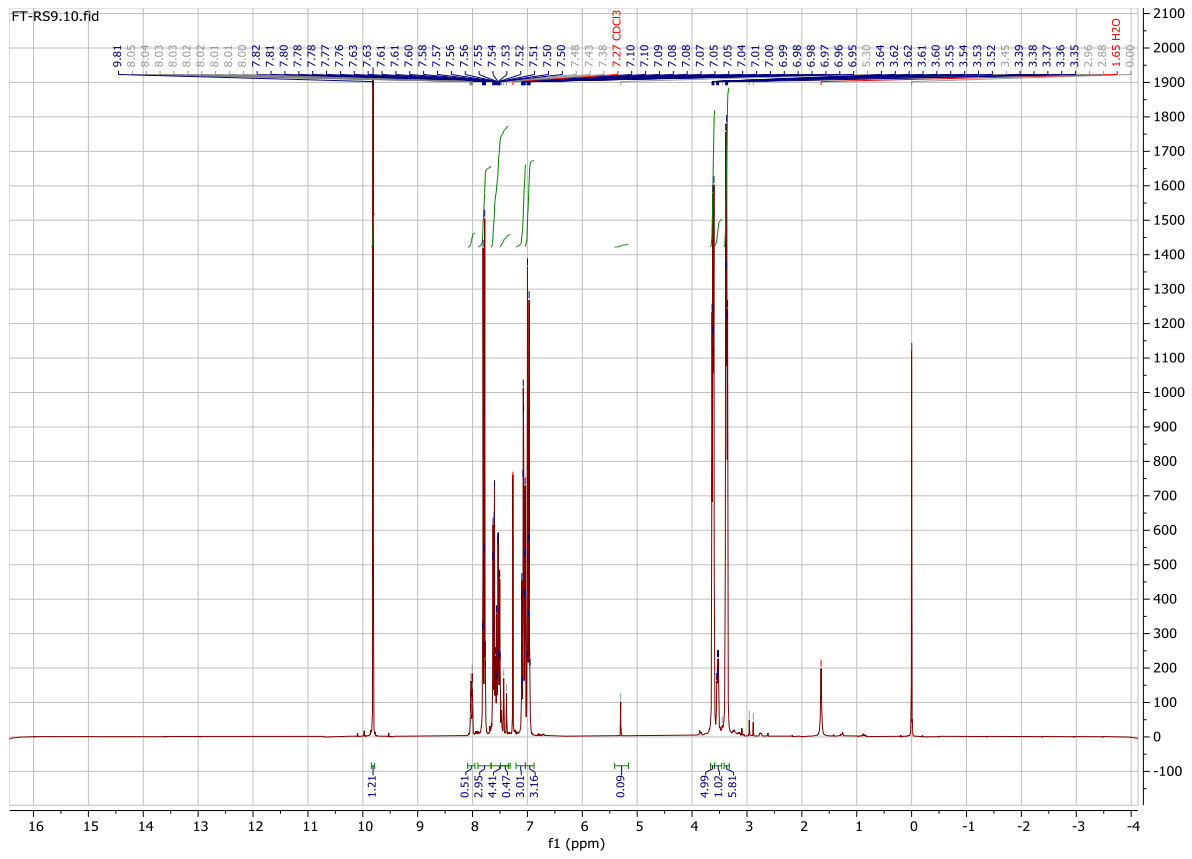
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3068 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2955, 2887, 2833, 2810 (piperazin C-H g.b.), 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1651 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1595, 1564 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1344 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 821 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 48).



Şekil 48. 2i bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

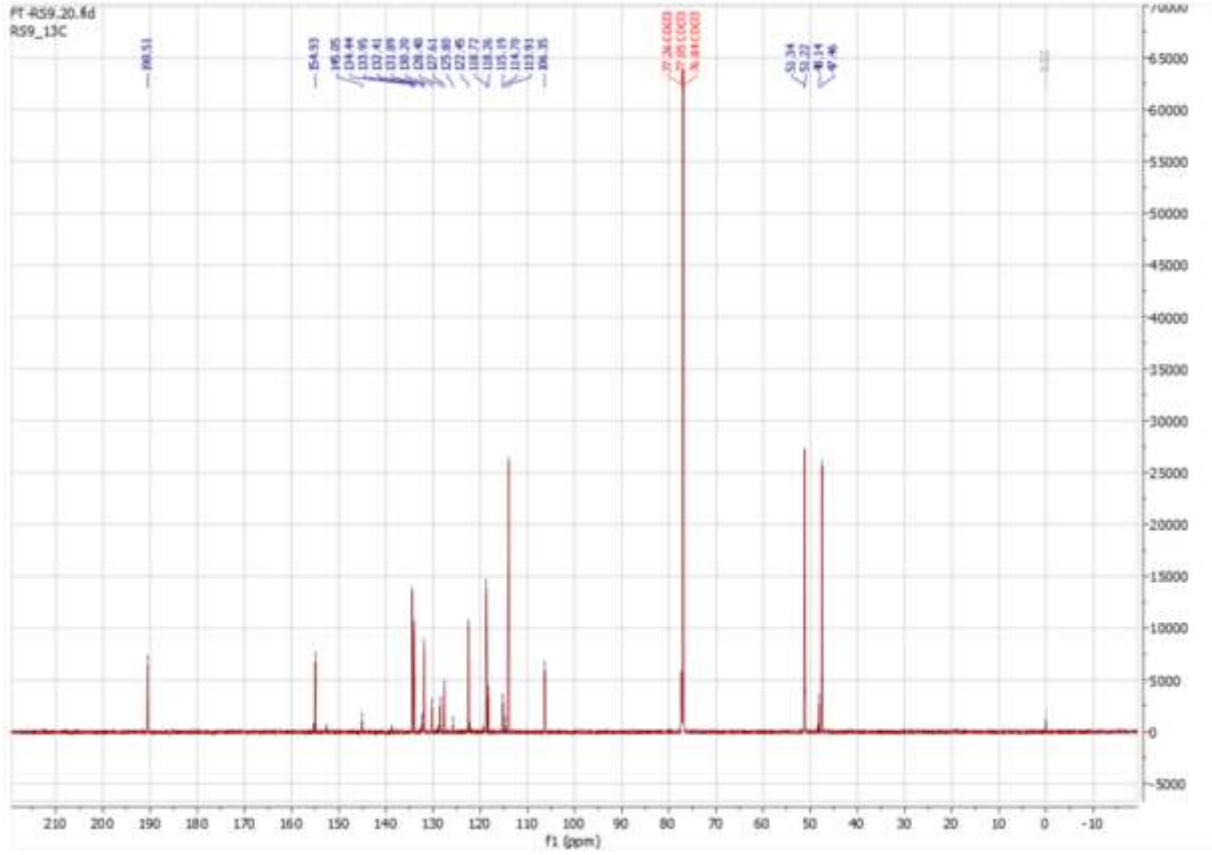
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 8,04-6,95 (m, 15H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,64-3,52 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,35 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 49).



Şekil 49. 2i bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

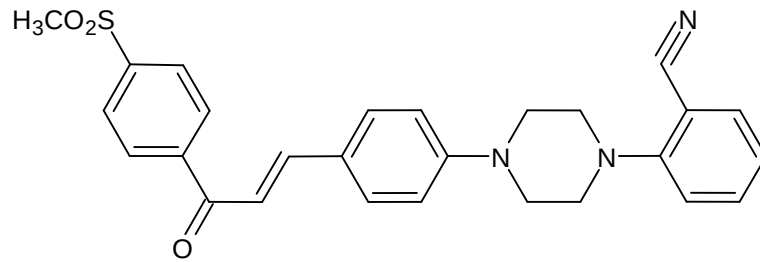
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 190,51, 154,93, 145,05, 134,44, 133,95, 132,41, 131,89, 130,20, 128,40, 127,61, 125,80, 122,45, 118,72, 118,26, 115,19, 114,70, 113,91, 106,35, 51,34, 51,22, 48,14, 47,46 (Şekil 50).



Şekil 50. 2i bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[-3-(4-Metansülfonilfenil)-3-okso-prop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (2j)



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-metilsülfonilasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Açık turuncu renkli toz madde
- ⇒ Verim: %57
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 196-197 °C

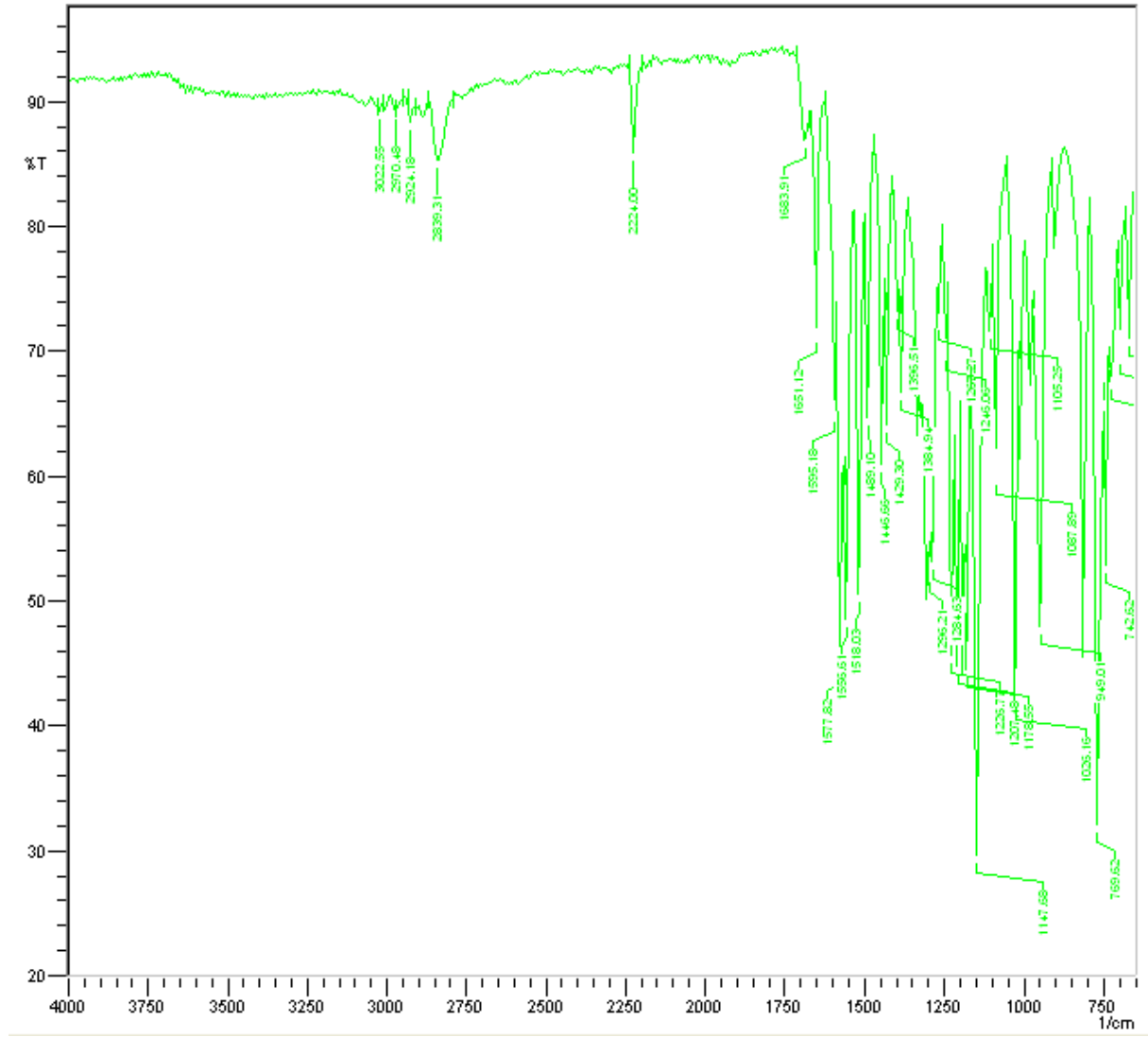
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 471,575 g/mol

	C	H	N	S
Teorik (%):	68,77	5,34	8,91	6,80
Deneyisel (%):	67,60	5,60	8,23	7,23

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

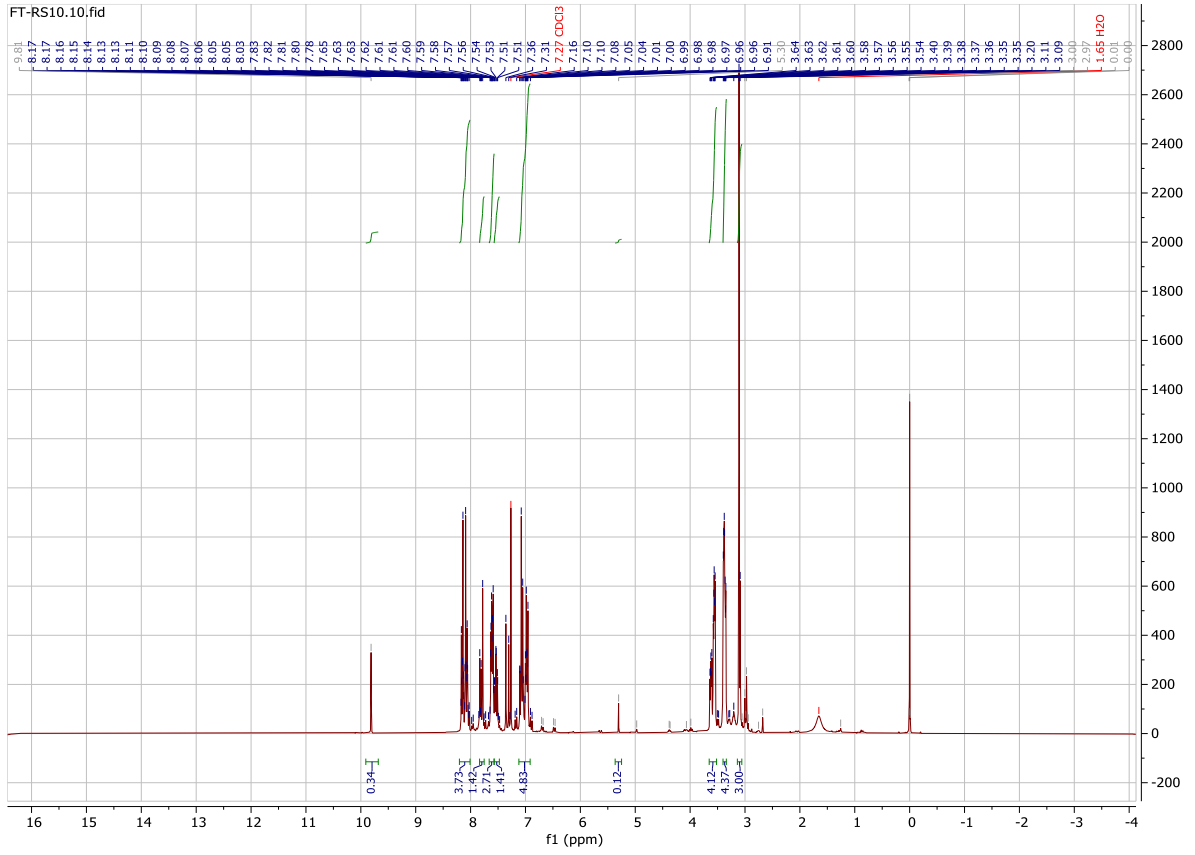
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3022 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2970, 2924, 2839 (piperazin C-H g.b.), 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1651 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1595, 1577 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1384 (SO_2 asimetrik g.b.), 1296 (C-N g.b.), 1147 (SO_2 simetrik g.b.), 769 (C-H e.b) (Şekil 51).



Şekil 51. 2j bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

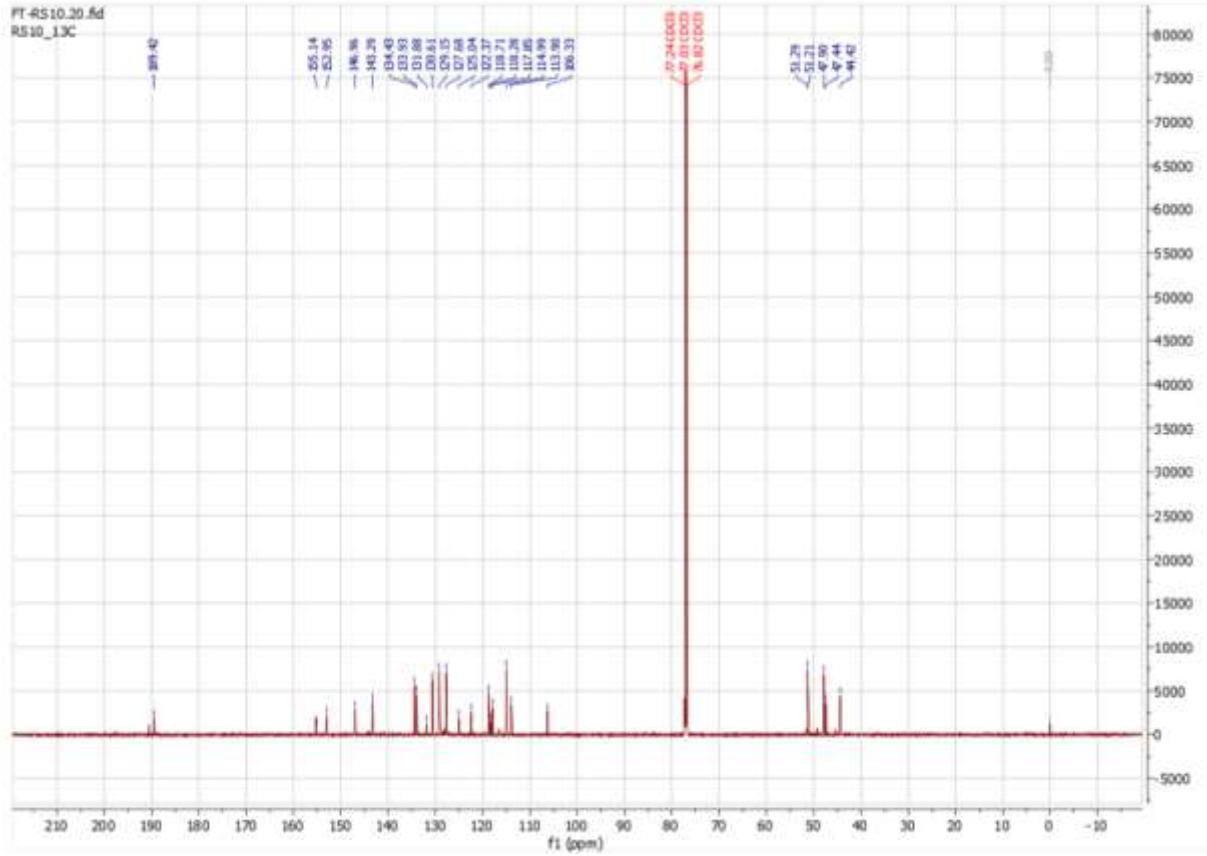
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 8,17-6,88 (m, 14H, Ar-H ve şalkon CH=CH), 3,64-3,54 (m, 4H, piperazin protonları), 3,40-3,35 (m, 4H, piperazin protonları), 3,11 (s, 3H, SO₂CH₃) (Şekil 52).



Şekil 52. 2j bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

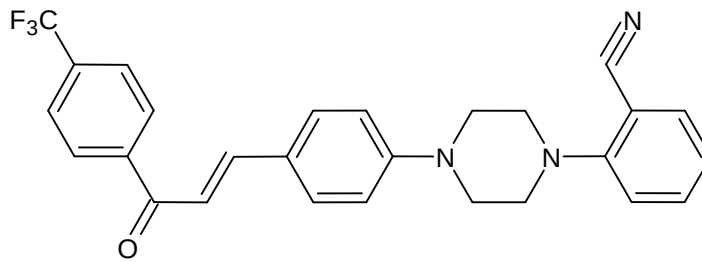
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 189,42, 155,14, 152,95, 146,96, 143,29, 134,43, 133,93, 131,88, 130,61, 129,15, 127,68, 125,04, 122,37, 118,71, 118,28, 117,85, 114,99, 113,90, 106,33, 51,29, 51,21, 47,90, 47,44, 44,42 (Şekil 53).



Şekil 53. 2j bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

**2-(4-{4-[3-Okso-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-1-en-1-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril
(2k)**



2-[4-(4-Formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril üzerine 4-triflorometilasetofenon, genel sentez yönteminde belirtildiği şekilde reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Tepkimenin tamamlanmasının ardından karışıma buz eklenmiş, elde edilen ürün çöktürülerek süzölmüş ve uygun koşullarda kurutularak ürüne ulaşılmıştır.

- ⇒ Sarımsı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %58
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 148-150 °C

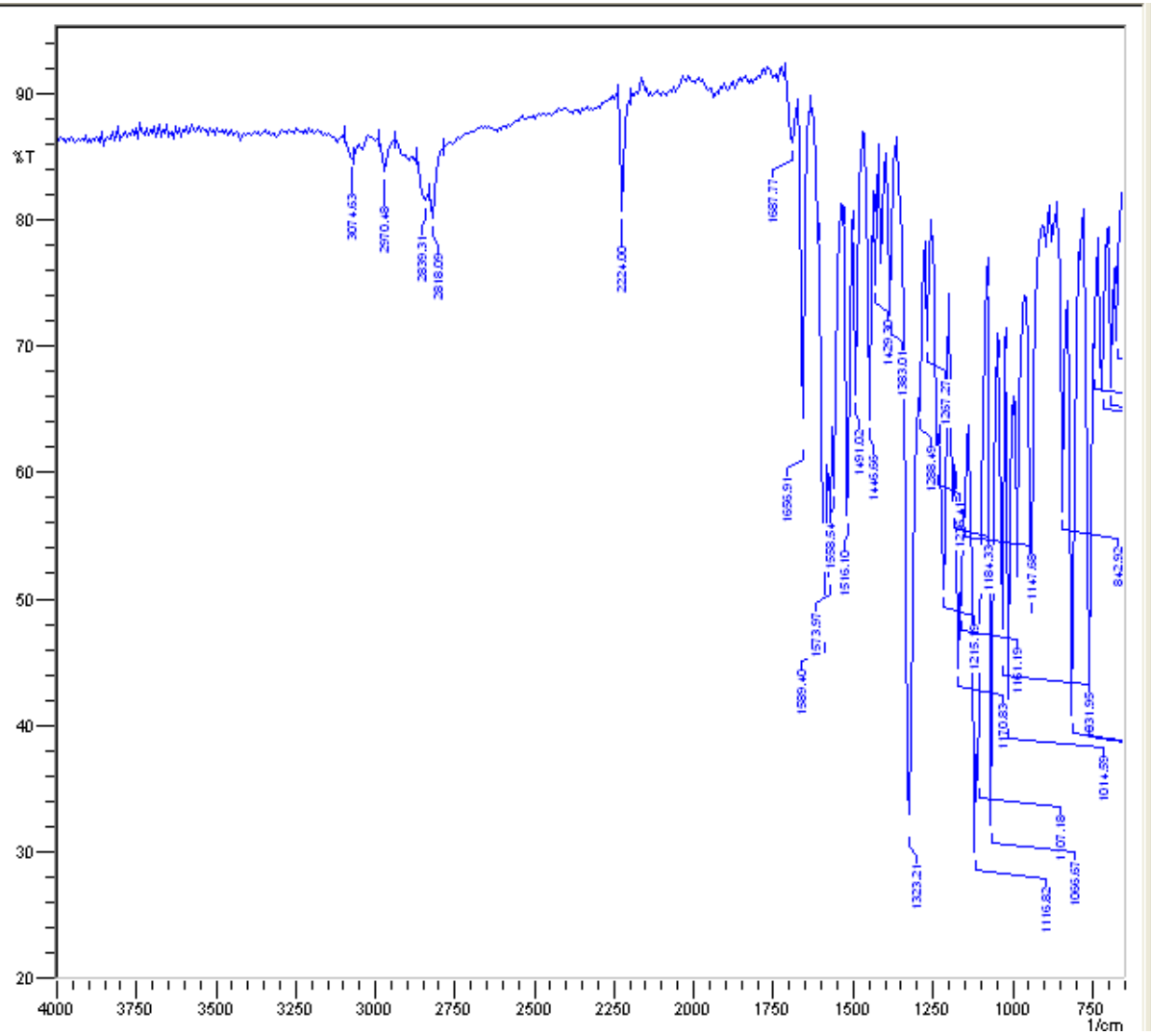
Molekölün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 461,488 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	70,27	4,81	9,11
DeneySEL (%):	69,57	5,09	8,69

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

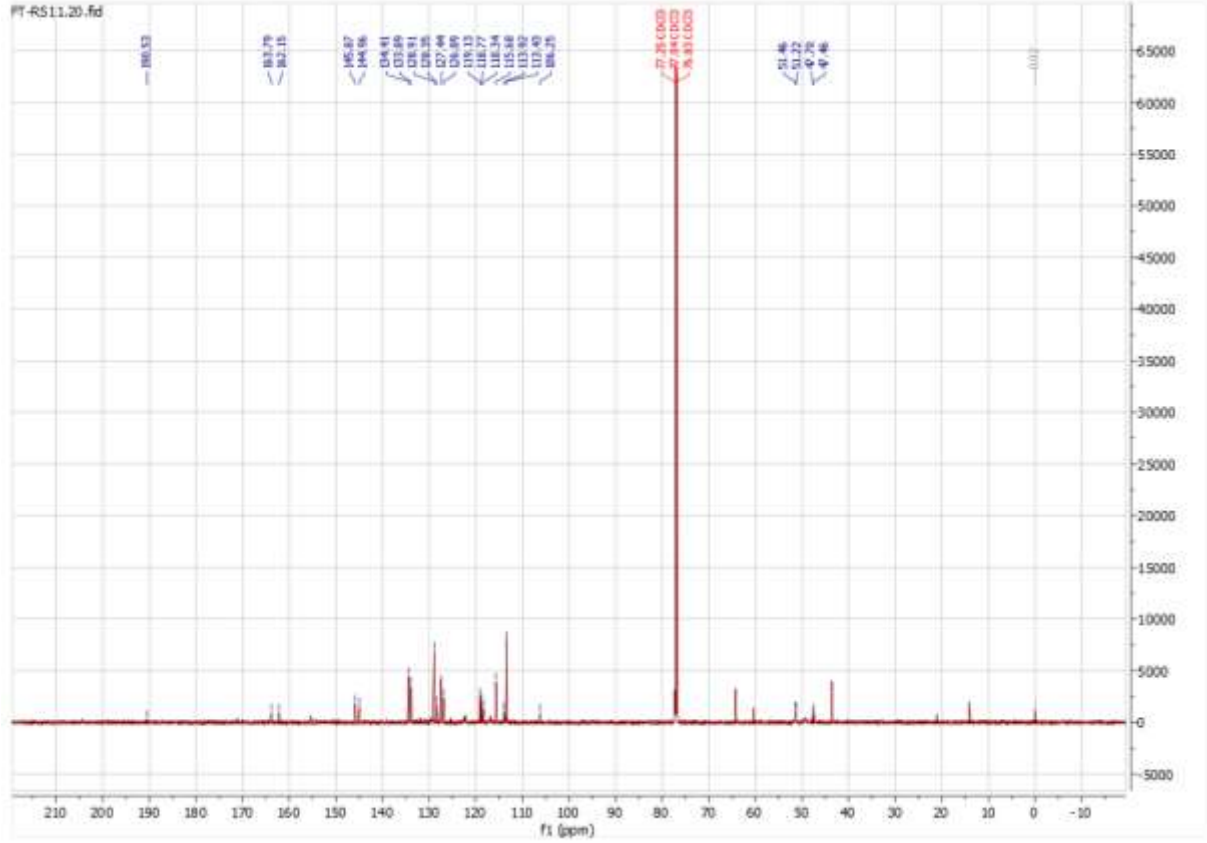
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3074 (şalkon C-H g.b. ve aromatik C-H g.b.), 2970, 2839, 2818 (piperazin C-H g.b.), 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1656 ($\text{C}=\text{O}$ g.b.), 1589, 1573 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1323 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 1116 ($\text{C}-\text{F}$ g.b.), 831 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 54).



Şekil 54. 2k bileşiğine ait IR spektrumu.

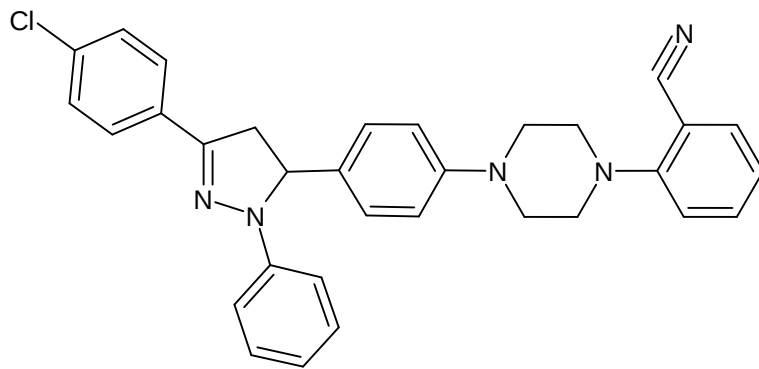
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 8,11-6,88 (m, 14H, Ar-H ve şalkon $\text{CH}=\text{CH}$), 3,62-3,53 (m, 4H, piperazin protonları), 3,39-3,35 (m, 4H, piperazin protonları) (Şekil 55).



Şekil 56. 2k bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Klorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3a)



2a numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,2597 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Açık sarı renkli toz madde

⇒ Verim: %57

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 125-126 °C

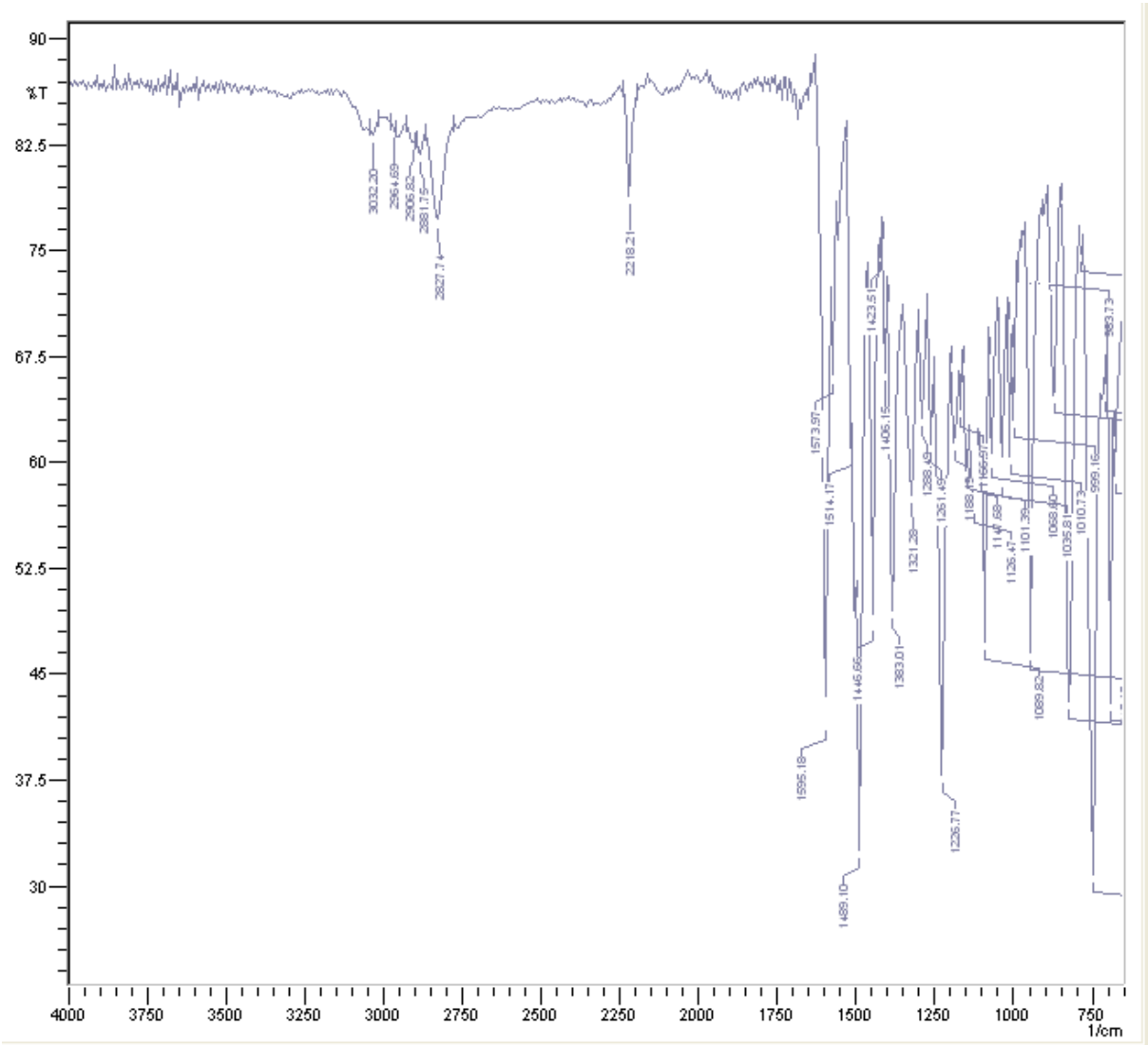
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 518,061 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	74,19	5,45	13,52
DeneySEL (%):	74,12	5,53	13,77

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

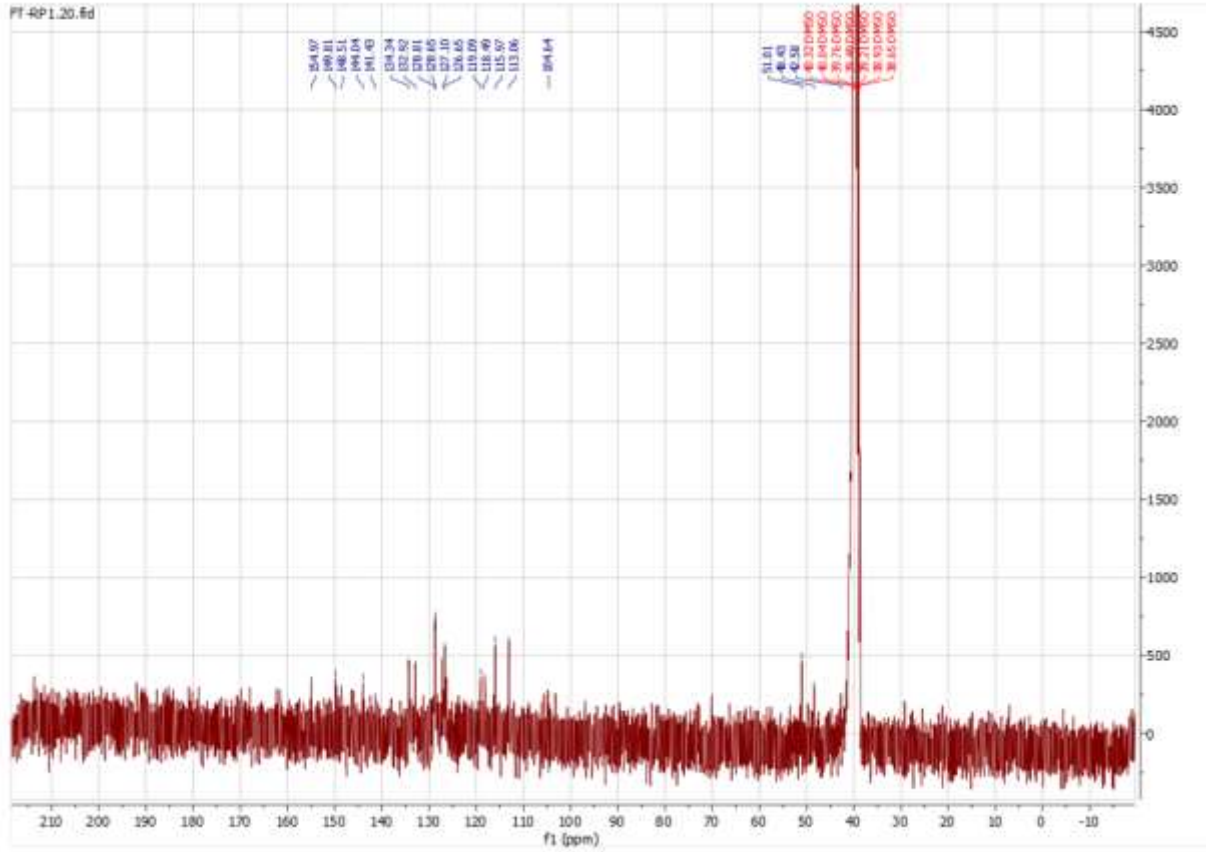
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3032 (=C-H g.b.), 2964, 2906, 2881, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1573, 1514 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1321 (C-N g.b.), 863 (C-H e.b) (Şekil 57).



Şekil 57. 3a bileşiğine ait IR spektrumu.

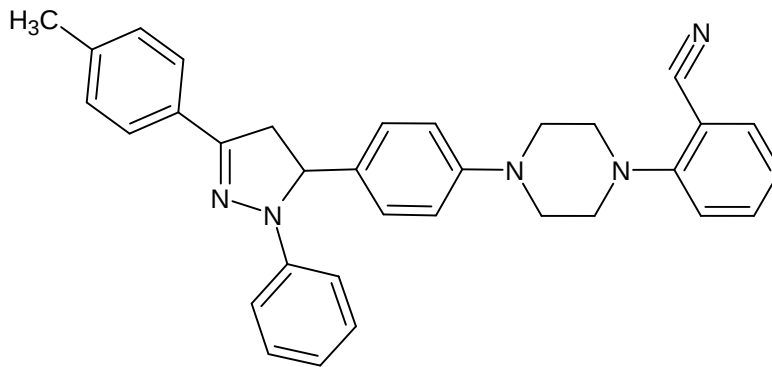
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,76-6,69 (m, 17H, Ar-H), 5,41 (dd, *J* = 12,2 ve 6,3 Hz, 1H, H_x), 3,84 (dd, *J* = 17,5 ve 12,2 Hz, 1H, H_b), 3,44-3,20 (m, 8H, piperazin protonları), 3,07 (dd, *J* = 17,5 ve 6,3 Hz, 1H, H_a) (Şekil 58).



Şekil 59. 3a bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3b)



2b numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,269 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

- ⇒ Açık sarı renkli toz madde
- ⇒ Verim: %62
- ⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 134-135 °C

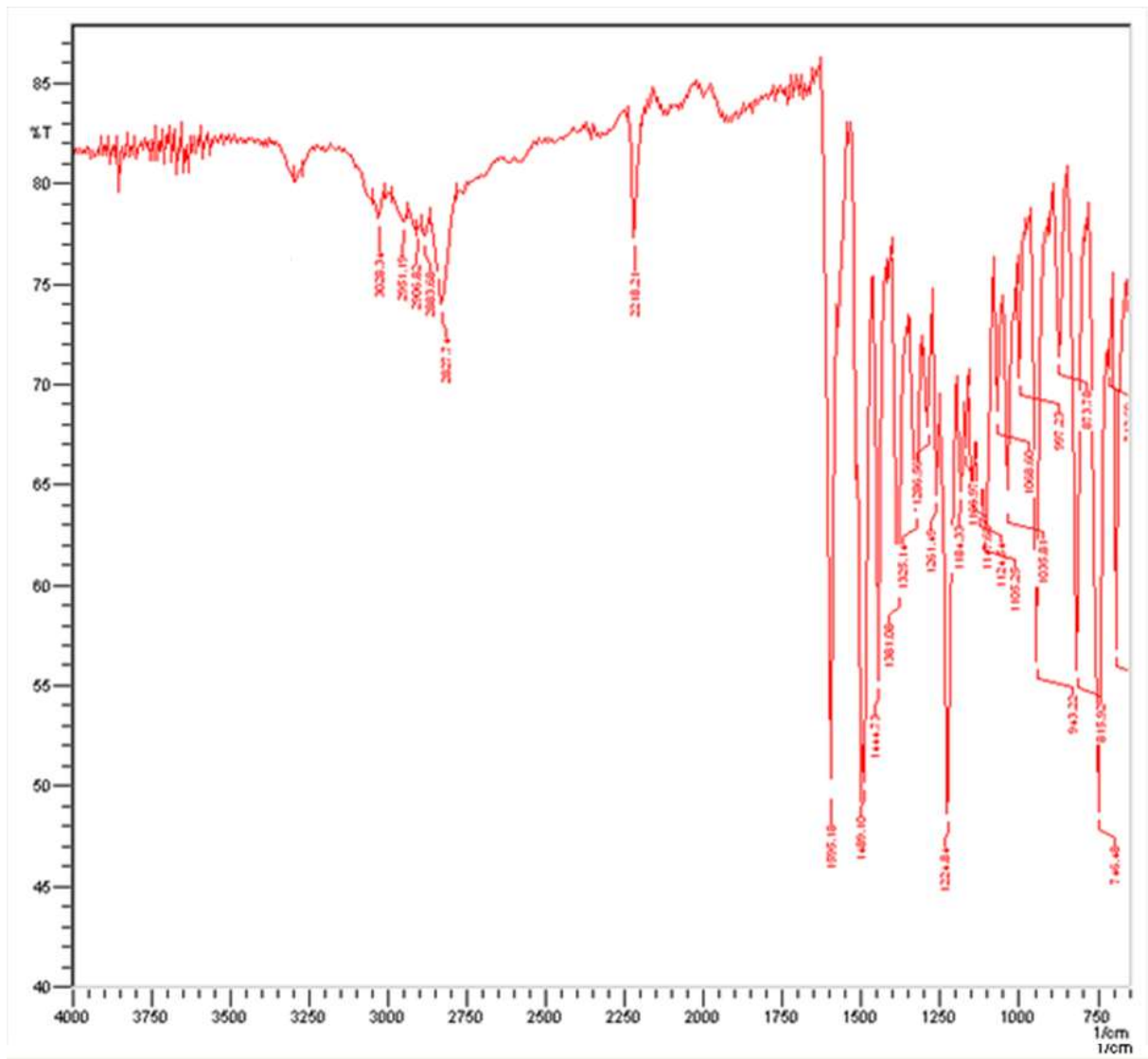
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 497,646 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	79,65	6,28	14,07
DeneySEL (%):	78,97	5,86	13,37

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

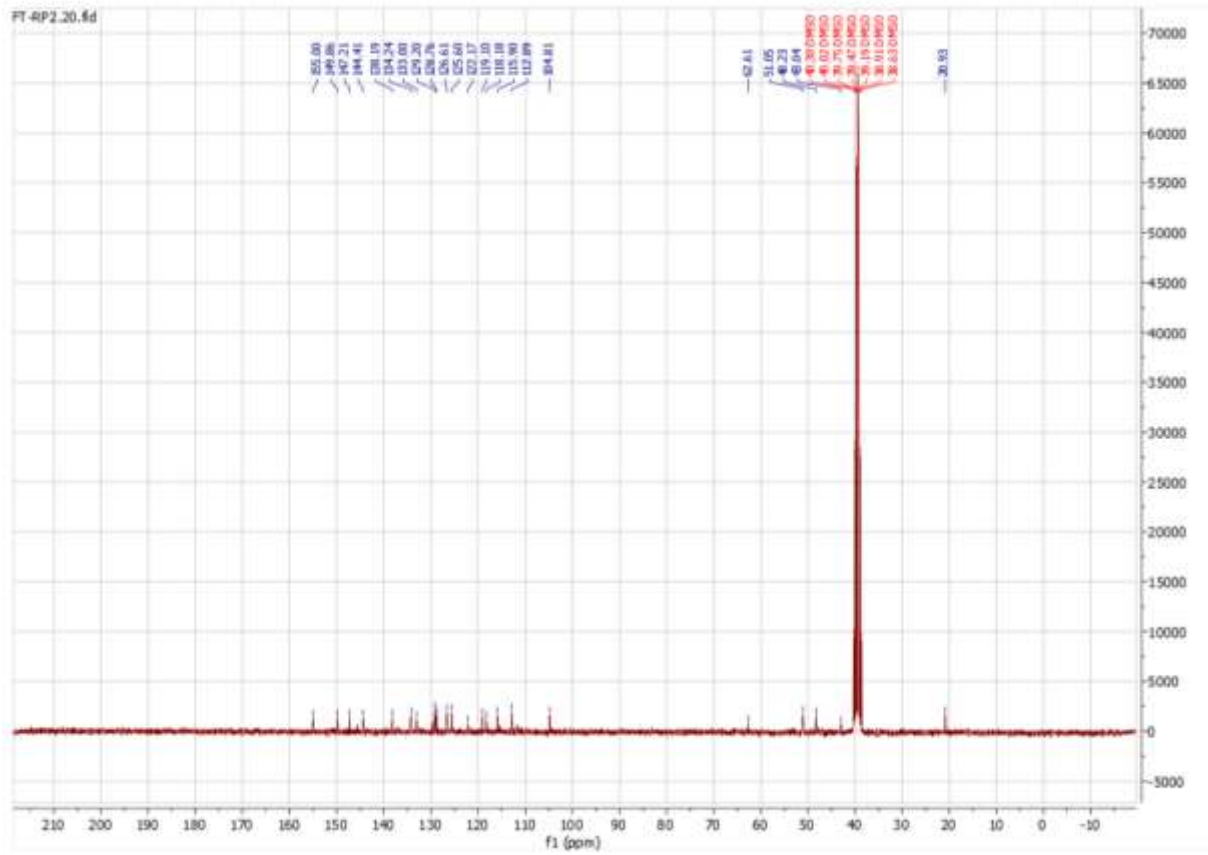
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3028 (aromatik =C-H g.b.), 2951, 2906, 2883, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 (C≡N g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1489 (C=C g.b.), 1325 (C-N g.b.), 815 (C-H e.b) (Şekil 60).



Şekil 60. 3b bileşiğine ait IR spektrumu.

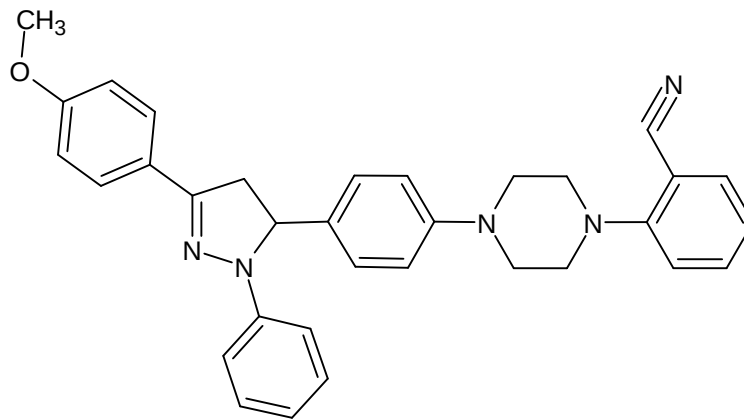
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,81-6,67 (m, 17H, Ar-H), 5,35 (dd, *J* = 12,0 ve 6,3 Hz, 1H, H_x), 3,83 (dd, *J* = 17,4 ve 12,1 Hz, 1H, H_b), 3,32-3,23 (m, 8H, piperazin protonları), 3,05 (dd, *J* = 17,5 ve 6,4 Hz, 1H, H_a), 2,33 (s, 3H, CH₃) (Şekil 61).



Şekil 62. 3b bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3c)



2c numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,2054 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime

tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Kirli beyaz renkli toz madde

⇒ Verim: %57

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 149-150 °C

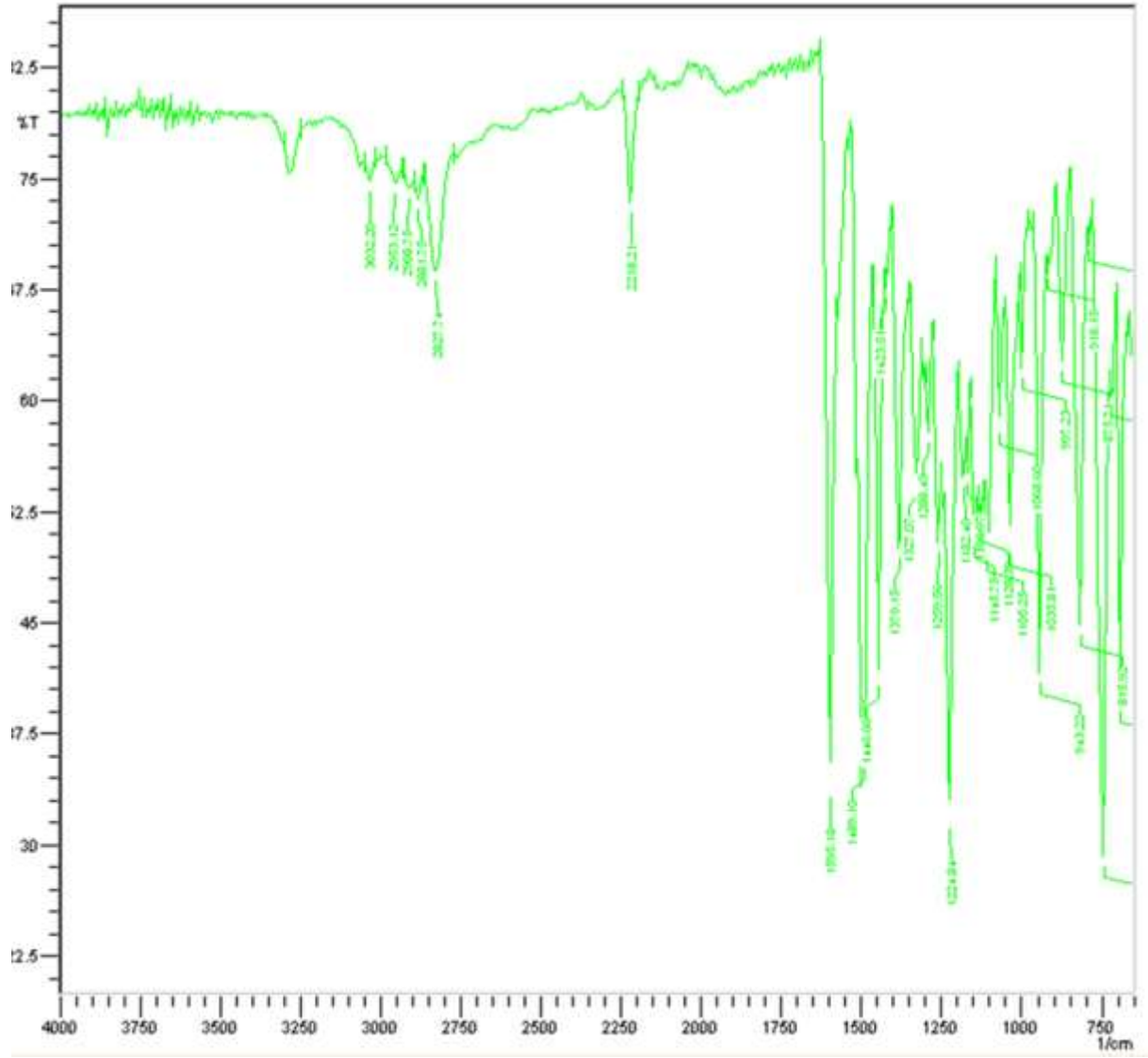
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 513,645 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	77,17	6,08	13,63
DeneySEL (%):	76,81	5,88	13,48

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

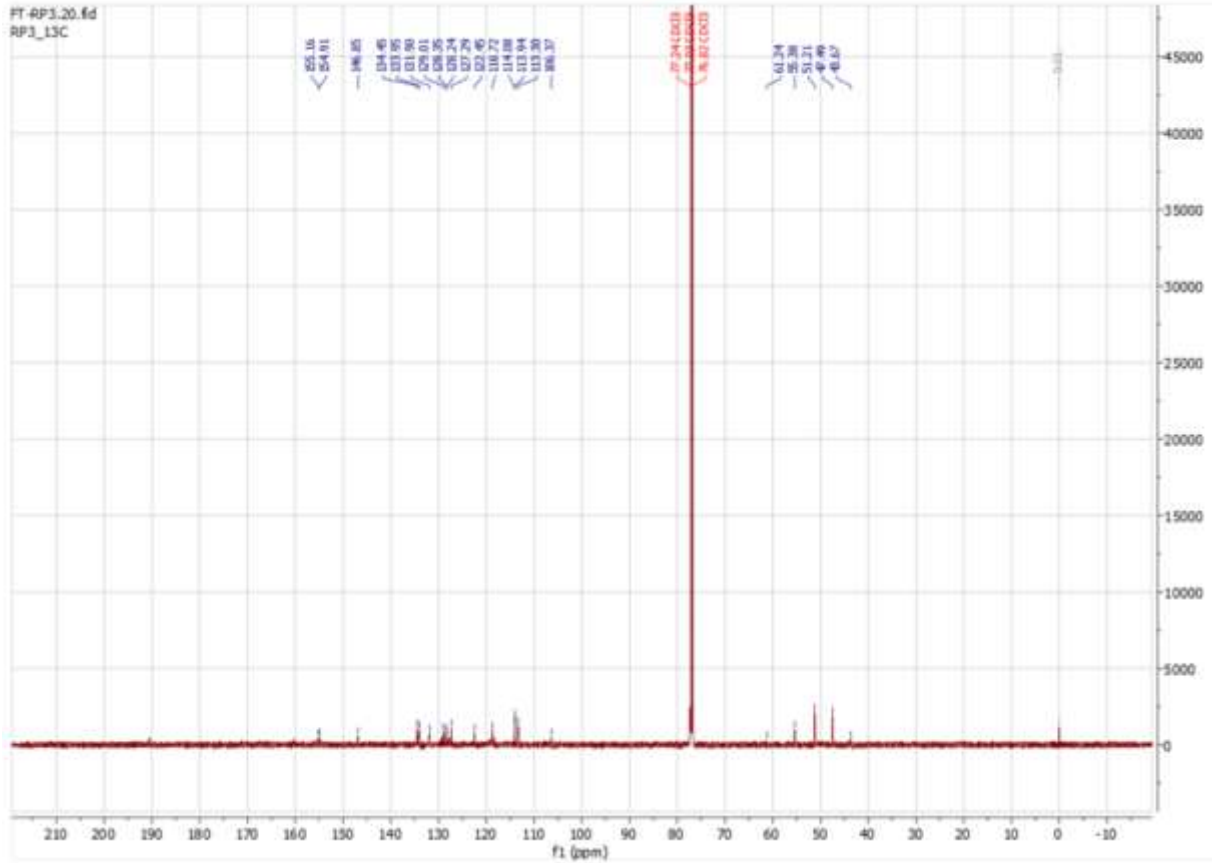
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3032 (=C-H g.b.), 2953, 2908, 2881, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1489 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1327 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 815 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 63).



Şekil 63. 3c bileşiğine ait IR spektrumu.

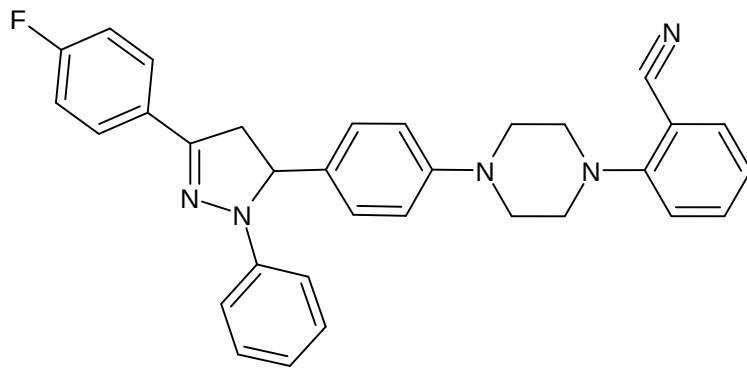
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,69–6,74 (m, 17H, Ar-H), 5,19 (dd, $J = 12,2$ ve $7,3$ Hz, 1H, H_x), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (dd, $J = 17,0$ ve $12,2$ Hz, 1H, H_b), 3,47–3,35 (m, 8H, piperazin protonları), 3,10 (dd, $J = 17,0$ ve $7,3$ Hz, 1H, H_a) (Şekil 64).



Şekil 65. 3c bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Florofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3d)



2d numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,2114 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanincaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Açık kahverengi renkli toz madde

⇒ Verim: %47

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 131-132 °C

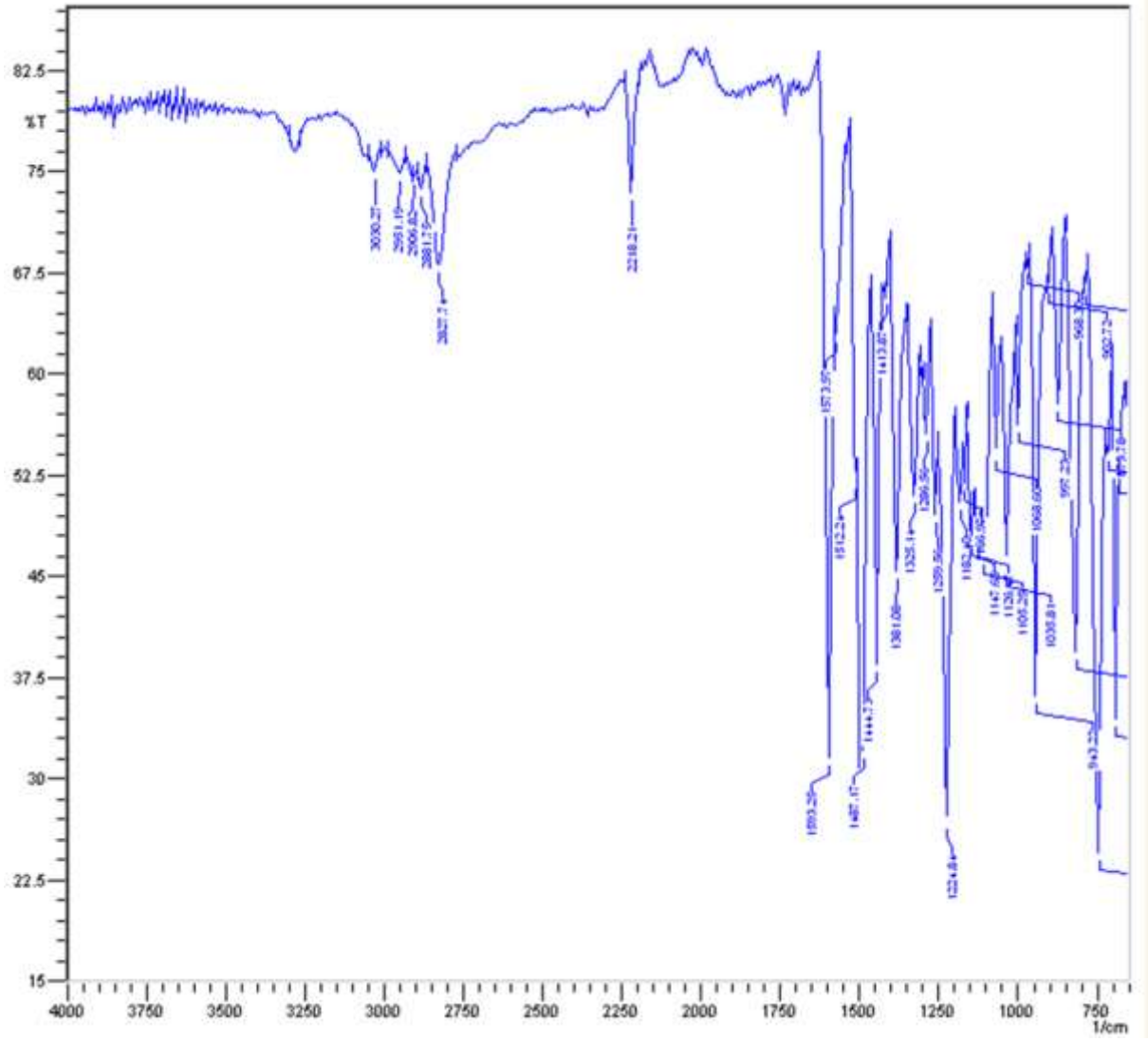
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 501,609 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	76,62	5,63	13,96
Deneyisel (%):	75,26	5,74	13,47

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

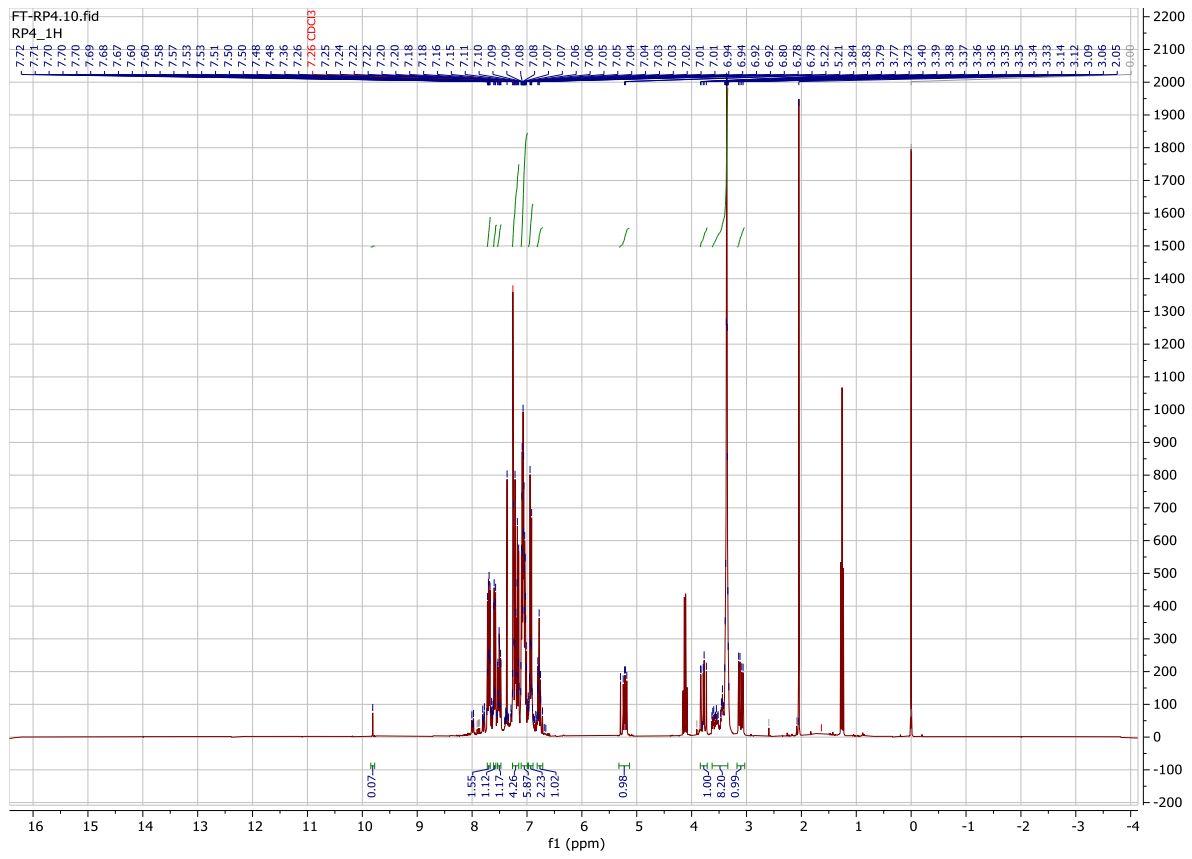
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3030 (=C-H g.b.), 2951, 2906, 2881, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1593 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1573, 1512 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1325 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 873 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 66).



Şekil 66. 3d bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

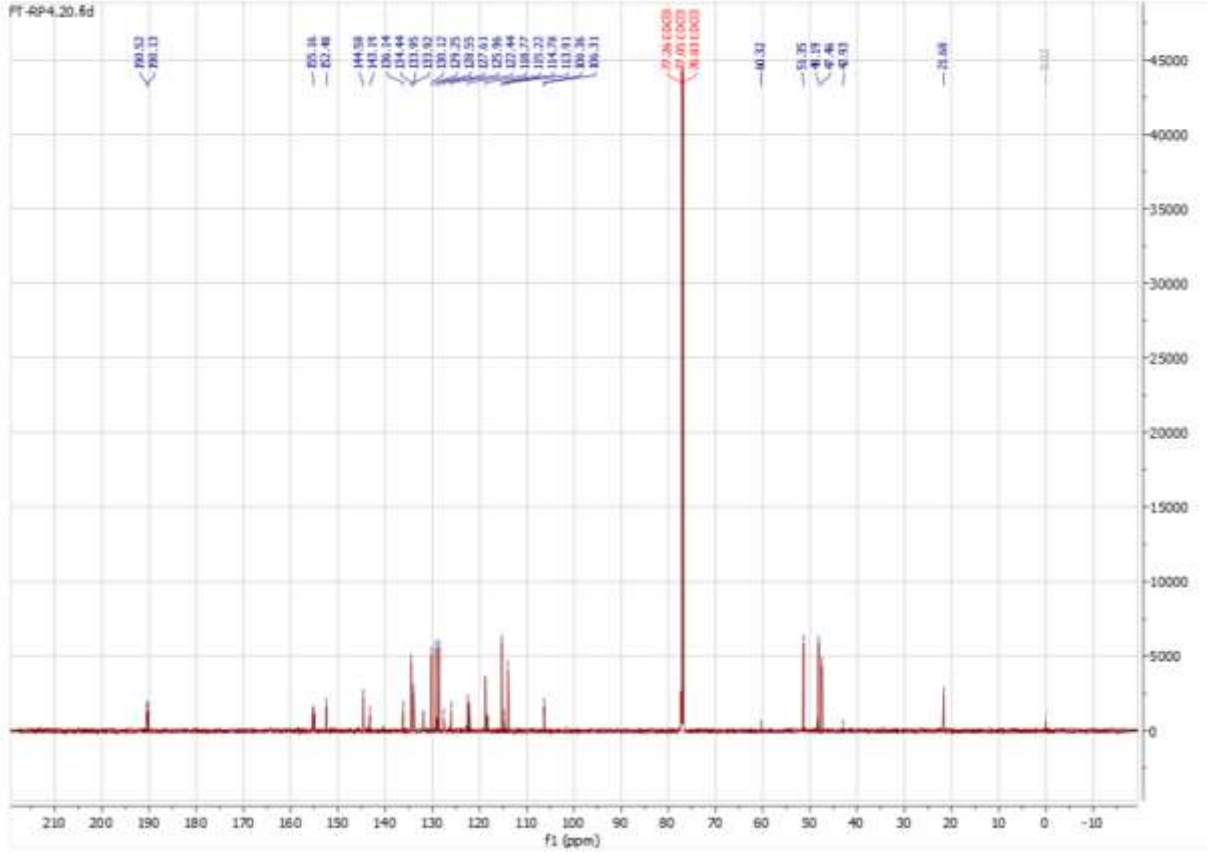
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,72-6,75 (m, 17H, Ar-H), 5,21 (dd, J = 12,2 ve 7,4 Hz, 1H, H_x), 3,78 (dd, J = 17,1 ve 12,2 Hz, 1H, H_b), 3,47-3,32 (m, 8H, piperazin protonları), 3,10 (dd, J = 17,1 ve 7,4 Hz, 1H, H_a) (Şekil 67).



Şekil 67. 3d bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

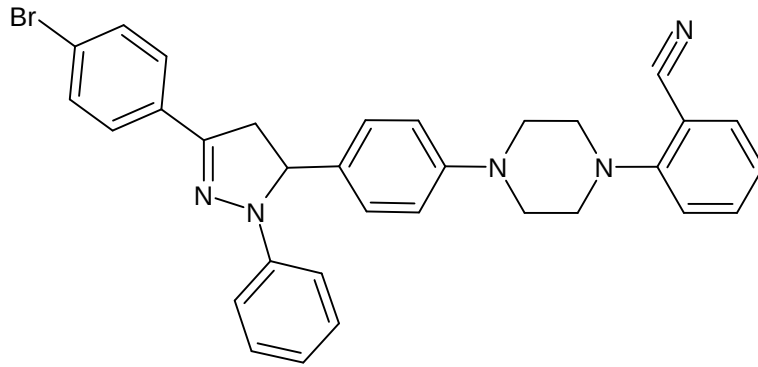
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 155,16, 152,48, 144,58, 143,19, 136,14, 134,44, 133,95, 133,92, 130,12, 129,25, 128,55, 127,61, 125,96, 122,44, 118,77, 115,22, 114,78, 113,91, 106,36, 106,31, 60,32, 51,35, 48,19, 42,93 (Şekil 68).



Şekil 68. 3d bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(4-Bromofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3e)



2e numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,227 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Sarımsı renkli toz madde

⇒ Verim: %46

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 210-211 °C

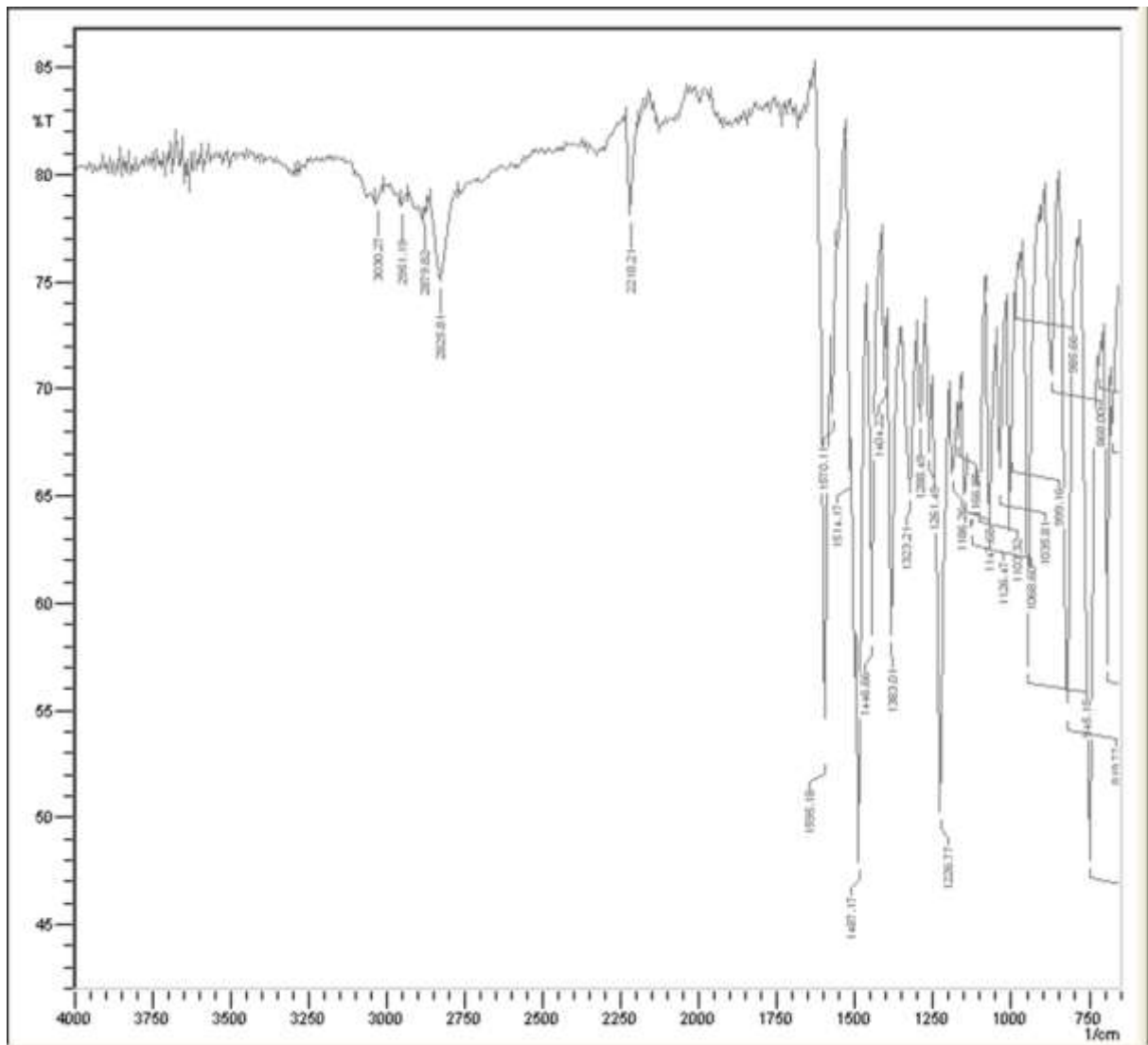
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 562,515 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	68,33	5,02	12,45
DeneySEL (%):	67,91	5,11	12,34

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

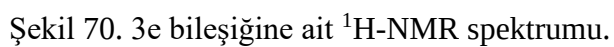
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3030 (=C-H g.b.), 2951, 2879, 2825 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1570, 1514 (C=C g.b.), 1323 (C-N g.b.), 819 (C-H e.b) (Şekil 69).



Şekil 69. 3e bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,81-6,70 (m, 17H, Ar-H), 5,41 (dd, J = 12,2 ve 6,3 Hz, 1H, H_x), 3,85 (dd, J = 17,5 ve 12,2 Hz, 1H, H_b), 3,32-3,23 (m, 8H, piperazin protonları), 3,07 (dd, J = 17,5 ve 6,3 Hz, 1H, H_a) (Şekil 70).



(75 MHz), (DMSO-d6) δ ppm: 154,99, 149,91, 146,08, 144,00, 134,35, 134,24, 132,72, 131,64, 131,56, 128,82, 127,49, 126,63, 121,59, 119,10, 118,19, 115,90, 113,05, 104,80, 62,85, 51,04, 48,20, 42,67 (Şekil 71).

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Açık kahverengi renkli toz madde

⇒ Verim: %45

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: >300 °C

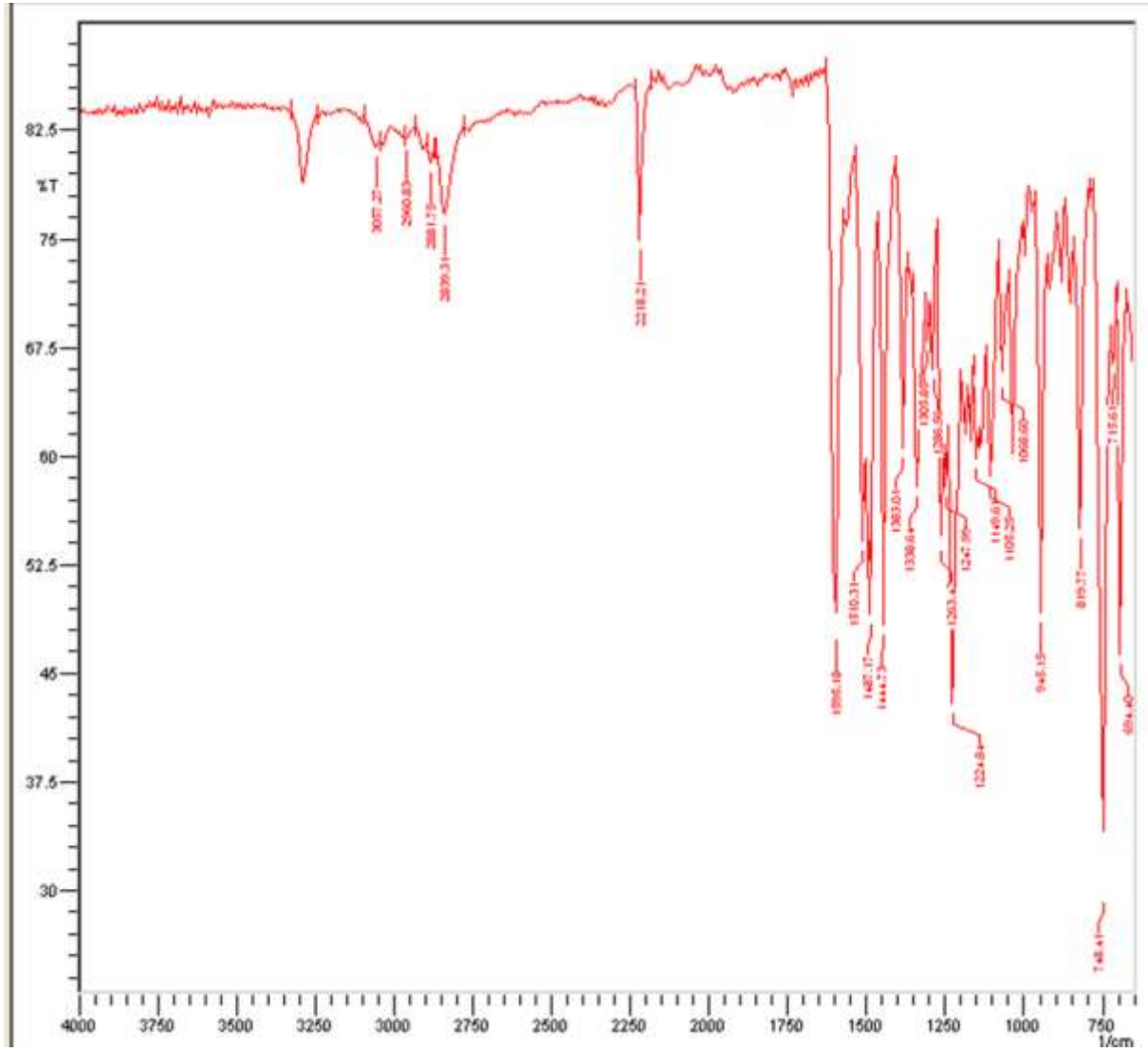
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 528,616 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	72,71	5,34	15,90
DeneySEL (%):	72,41	5,44	16,31

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

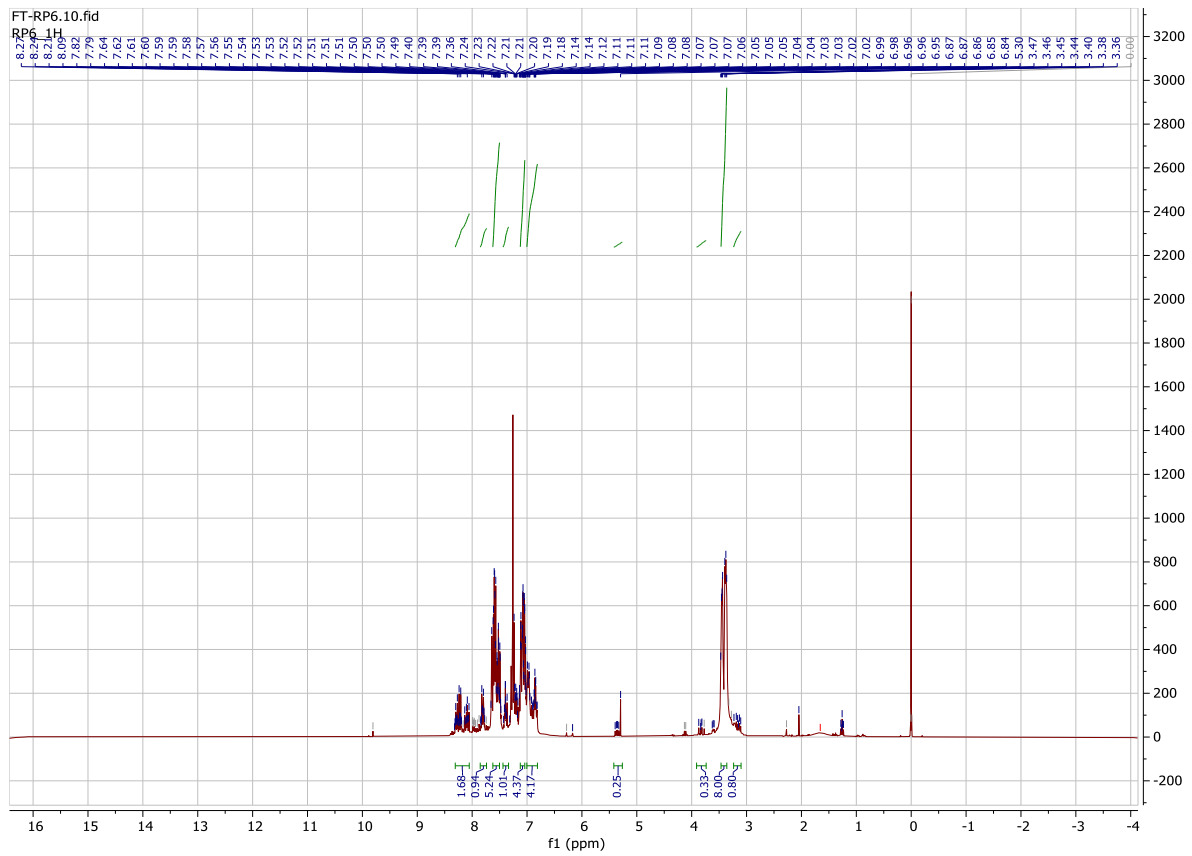
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3057 (=C-H g.b.), 2960, 2881, 2839 (piperazin C- H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1510 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1487 (NO_2 , asimetric g.b.), 1338 (C-N g.b.), 1305 (NO_2 , simetric g.b.), 819 (C-H e.b) (Şekil 72).



Şekil 72. 3f bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

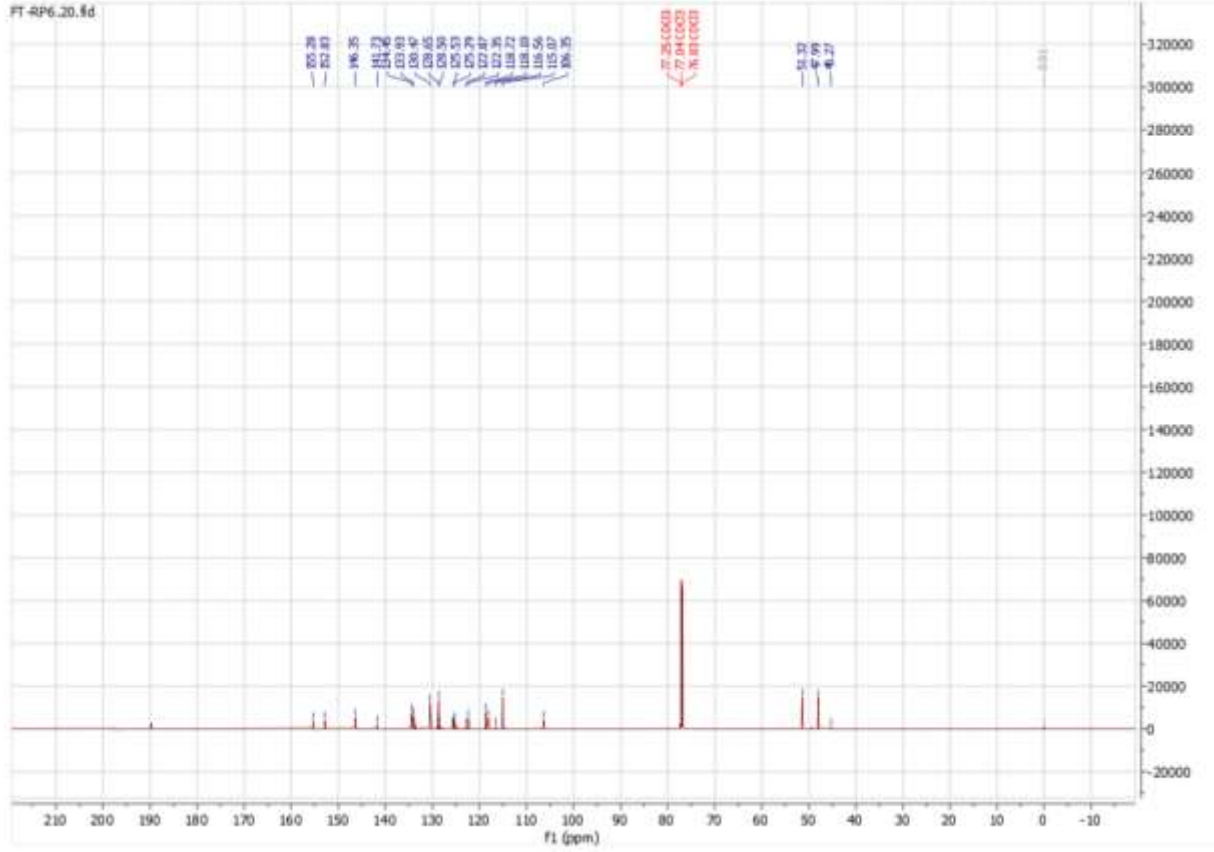
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 8,27-6,84 (m, 17H, Ar-H), 5,36 (dd, $J = 12,6$ ve $7,0$ Hz, 1H, H_x), 3,82 (dd, $J = 17,0$ ve $12,6$ Hz, 1H, H_b), 3,47-3,36 (m, 8H, piperazin protonları), 3,15 (dd, $J = 17,0$ ve $7,0$ Hz, 1H, H_a) (Şekil 73).



Şekil 73. 3f bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

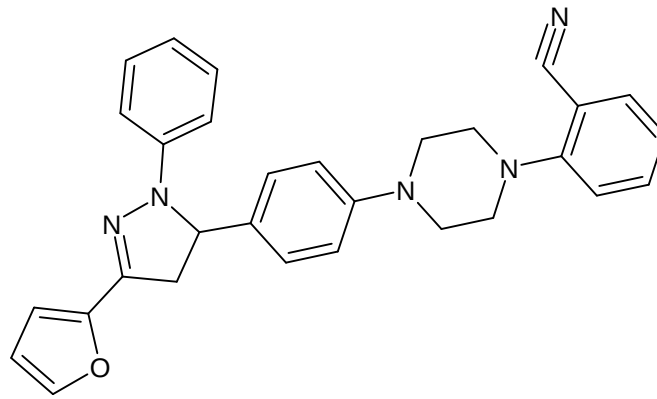
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 155,28, 152,83, 146,35, 141,73, 134,45, 133,93, 130,47, 128,65, 128,50, 125,53, 125,29, 122,87, 122,35, 118,72, 118,10, 116,56, 115,07, 106,35, 51,32, 47,99, 45,27 (Şekil 74).



Şekil 74. **3f** bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[3-(Furan-2-il)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3g)



2g numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,1928 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Koyu kahverengi renkli toz madde

⇒ Verim: %48

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 129-130 °C

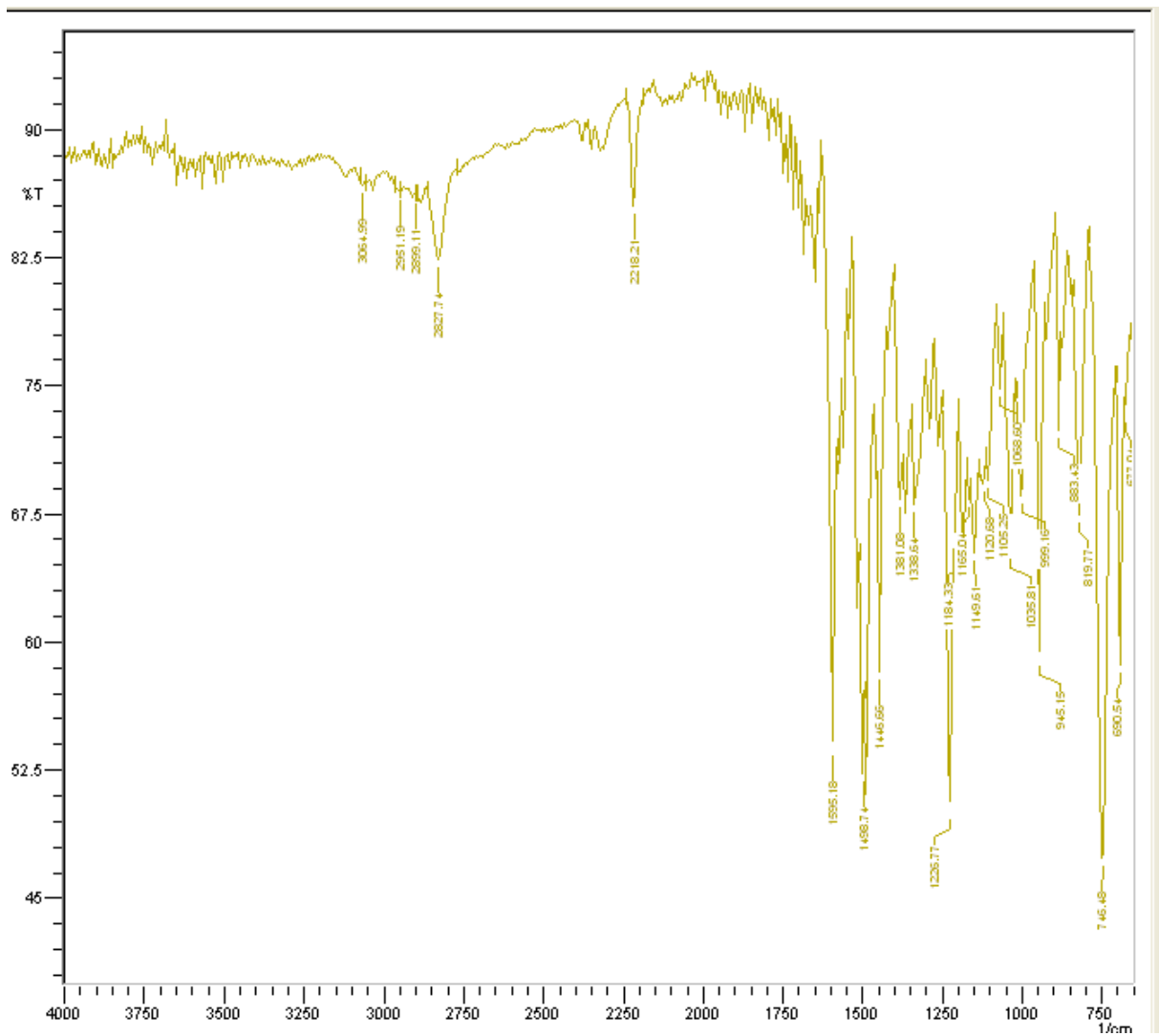
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 473,58 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	76,09	5,75	14,79
DeneySEL (%):	75,01	5,72	14,13

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

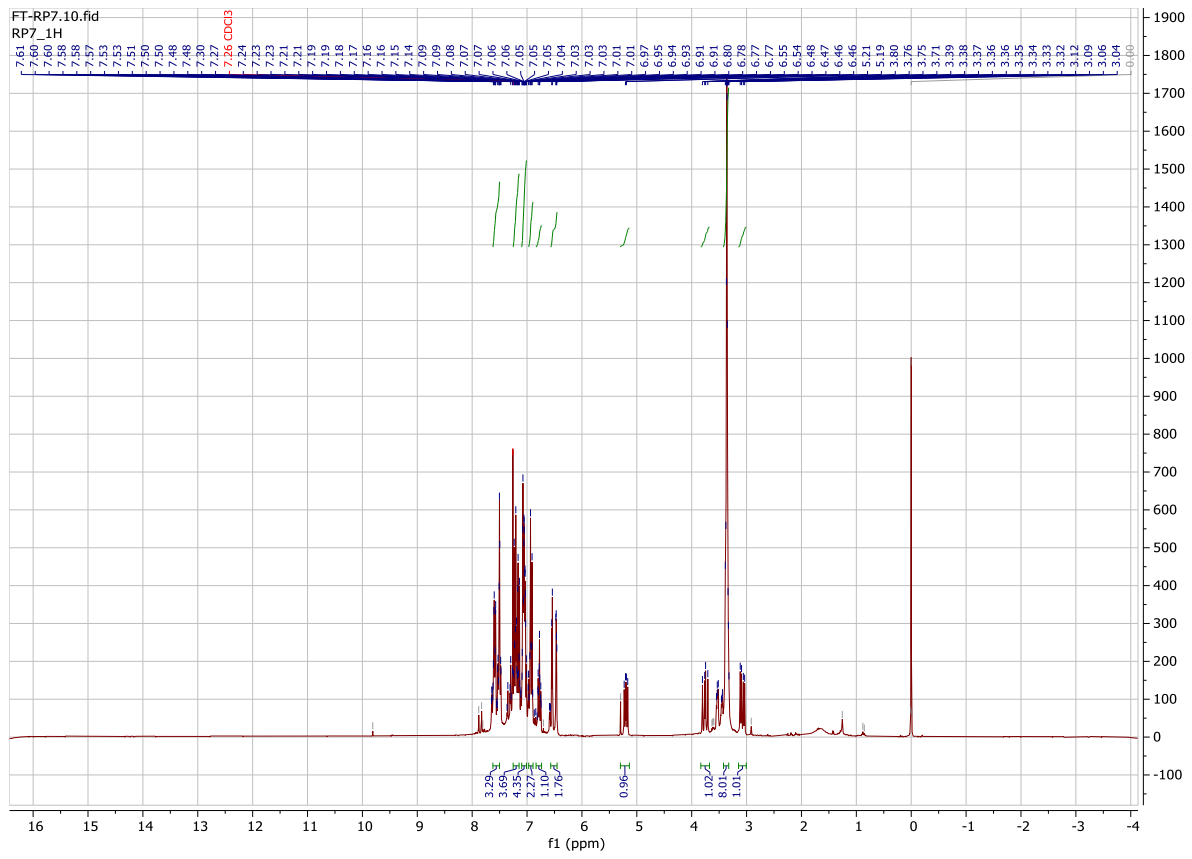
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3064 (=C-H g.b.), 2951, 2899, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1498 (C=C g.b.), 1338 (C-N g.b.), 819 (C-H e.b) (Şekil 75).



Şekil 75. 3g bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

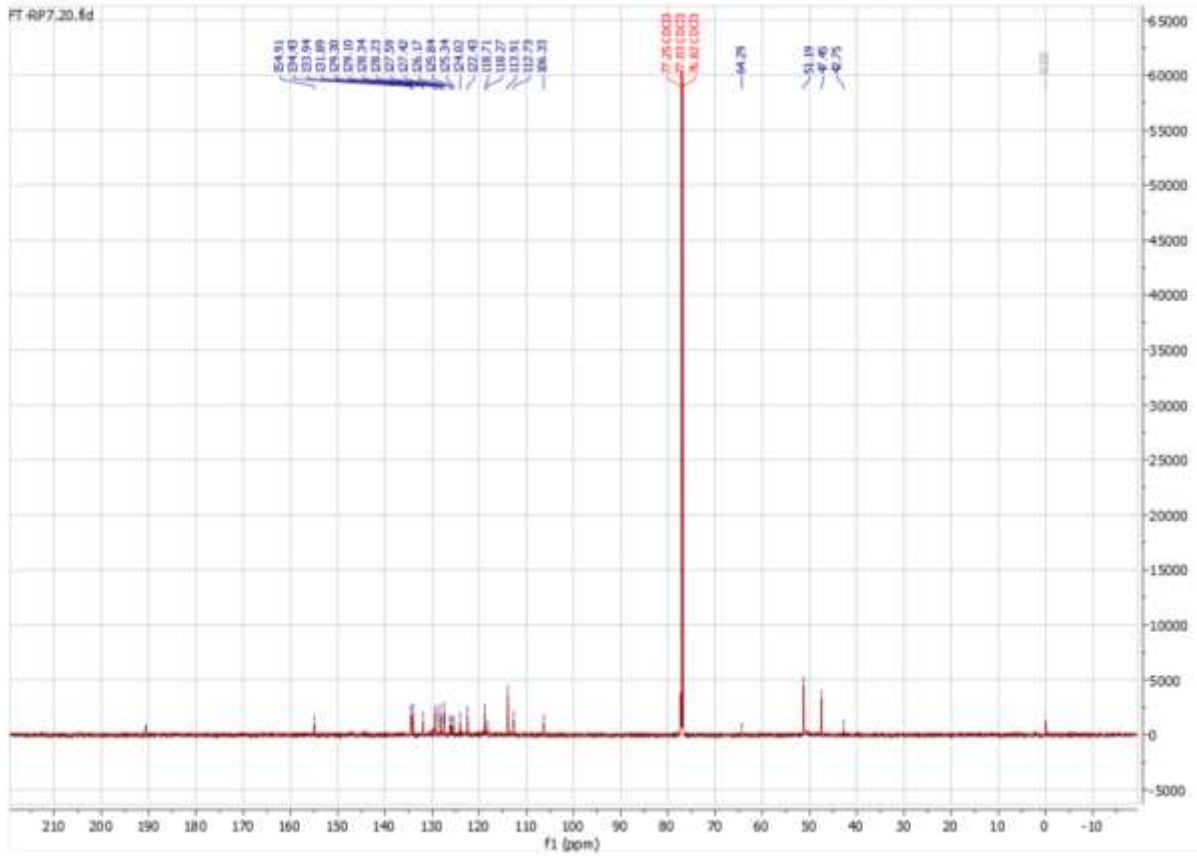
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,65-6,46 (m, 16H, Ar-H), 5,20 (dd, $J = 12,2$ ve $7,2$ Hz, 1H, H_x), 3,76 (dd, $J = 17,1$ ve $12,3$ Hz, 1H, H_b), 3,45-3,33 (m, 8H, piperazin protonları), 3,08 (dd, $J = 17,1$ ve $7,2$ Hz, 1H, H_a) (Şekil 76).



Şekil 76. 3g bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

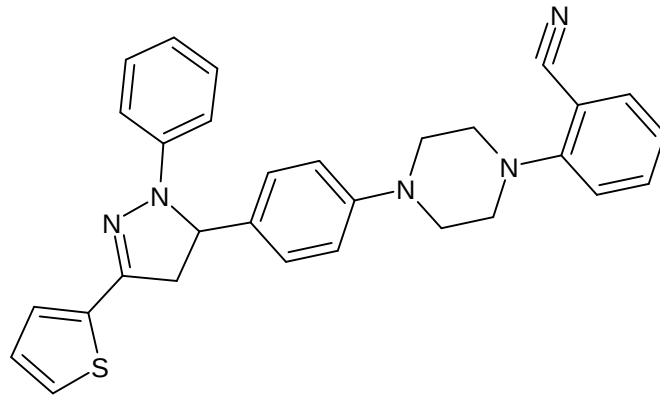
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 154,91, 147,23, 134,43, 133,94, 131,89, 129,30, 129,10, 128,34, 128,23, 127,59, 127,42, 126,17, 125,84, 125,34, 124,02, 122,43, 118,71, 118,27, 113,91, 112,73, 106,33, 64,29, 51,19, 47,45, 42,75 (Şekil 77).



Şekil 77. **3g** bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-{4-[1-Fenil-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitril (3h**)**



2h numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,2119 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Altın renkli toz madde

⇒ Verim: %41

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 149-150 °C

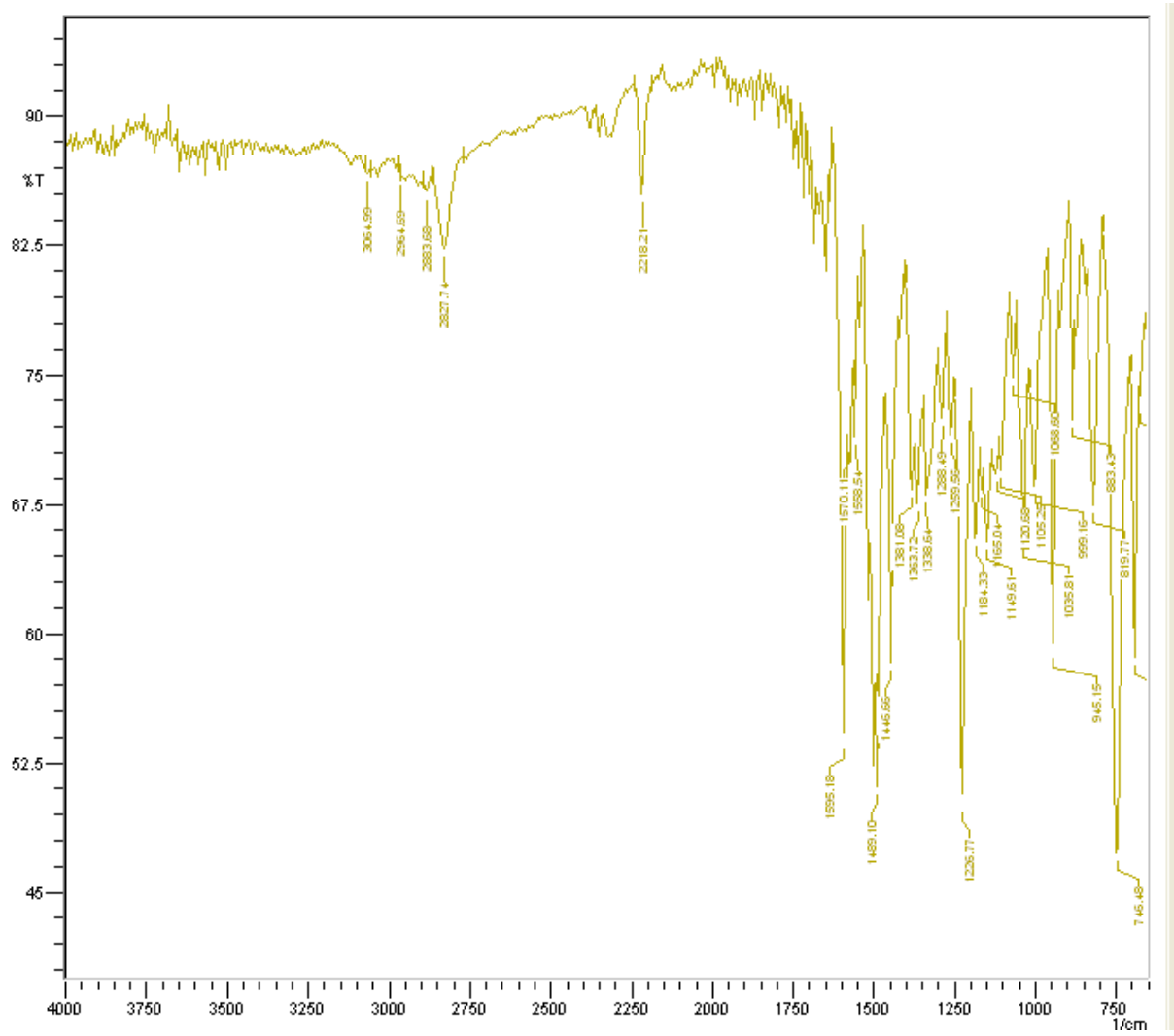
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 489,641 g/mol

	C	H	N	S
Teorik (%):	73,59	5,56	14,30	6,55
DeneySEL (%):	73,27	5,65	13,86	6,87

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

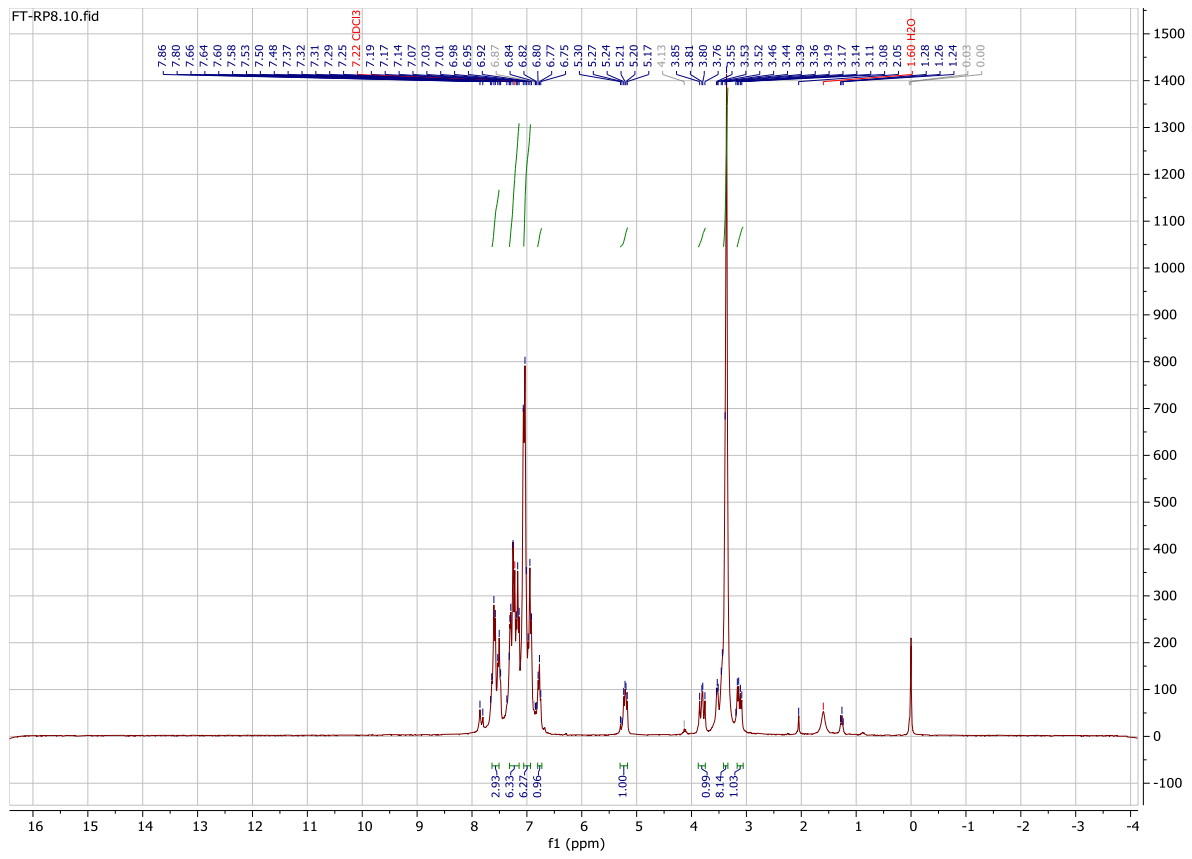
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3064 (=C-H g.b.), 2964, 2883, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1570, 1558 (C=C g.b.), 1338 (C-N g.b.), 819 (C-H e.b) (Şekil 78).



Şekil 78. 3h bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

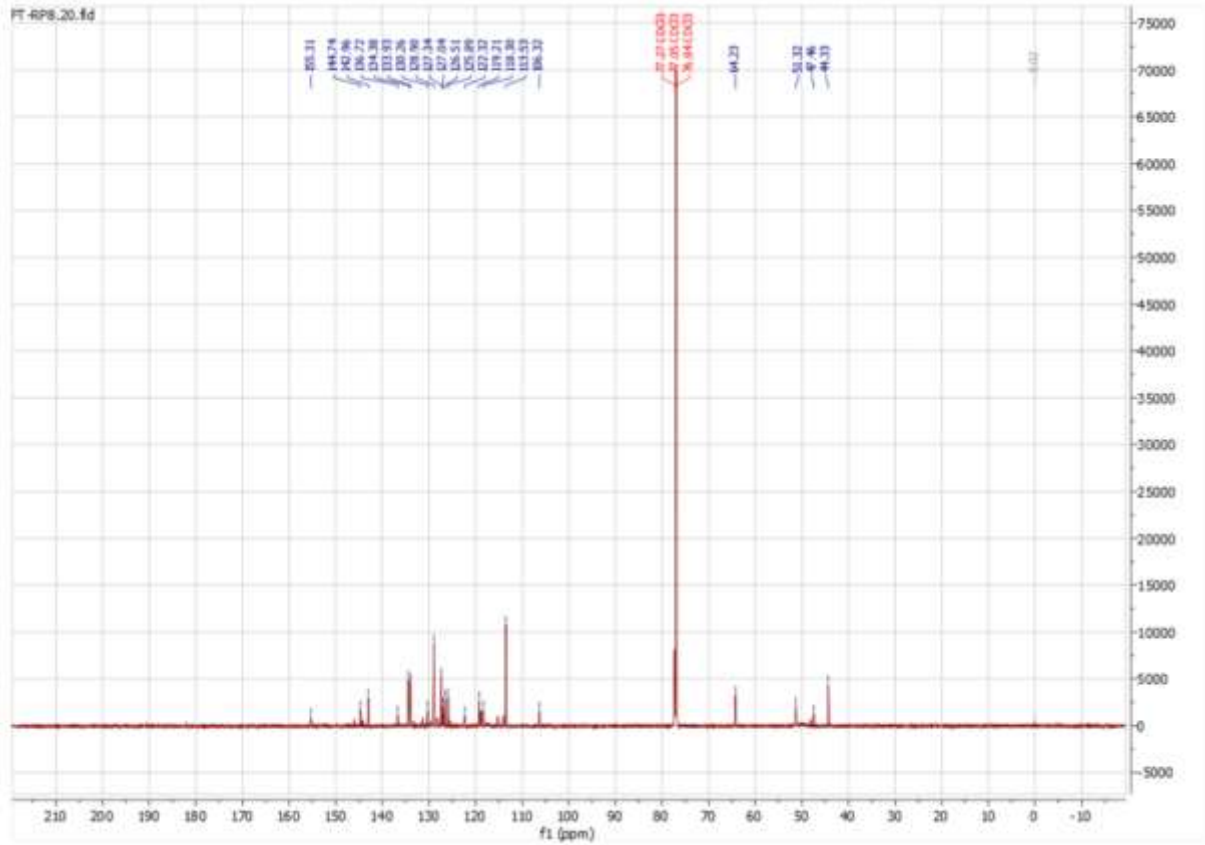
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,64-6,75 (m, 16H, Ar-H), 5,20 (dd, J = 12,2 ve 7,3 Hz, 1H, H_x), 3,80 (dd, J = 16,9 ve 12,1 Hz, 1H, H_b), 3,55-3,34 (m, 8H, piperazin protonları), 3,12 (dd, J = 17,0 ve 7,4 Hz, 1H, H_a) (Şekil 79).



Şekil 79. 3h bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

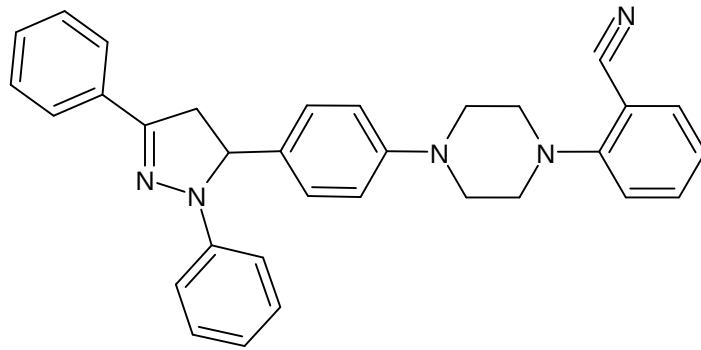
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 155,31, 144,74, 142,96, 136,72, 134,38, 133,93, 130,26, 128,90, 127,34, 127,04, 126,51, 125,89, 122,32, 119,21, 118,30, 113,53, 106,32, 64,23, 51,32, 47,46, 44,33 (Şekil 80).



Şekil 80. 3h bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-{4-[4-(1,3-Difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)fenil]piperazin-1-il}benzonitril (3i)



2i numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,2517 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

- ⇒ Kirli beyaz renkli toz madde
- ⇒ Verim: %61
- ⇒ Bileşğin Erime Noktası: 161-162 °C

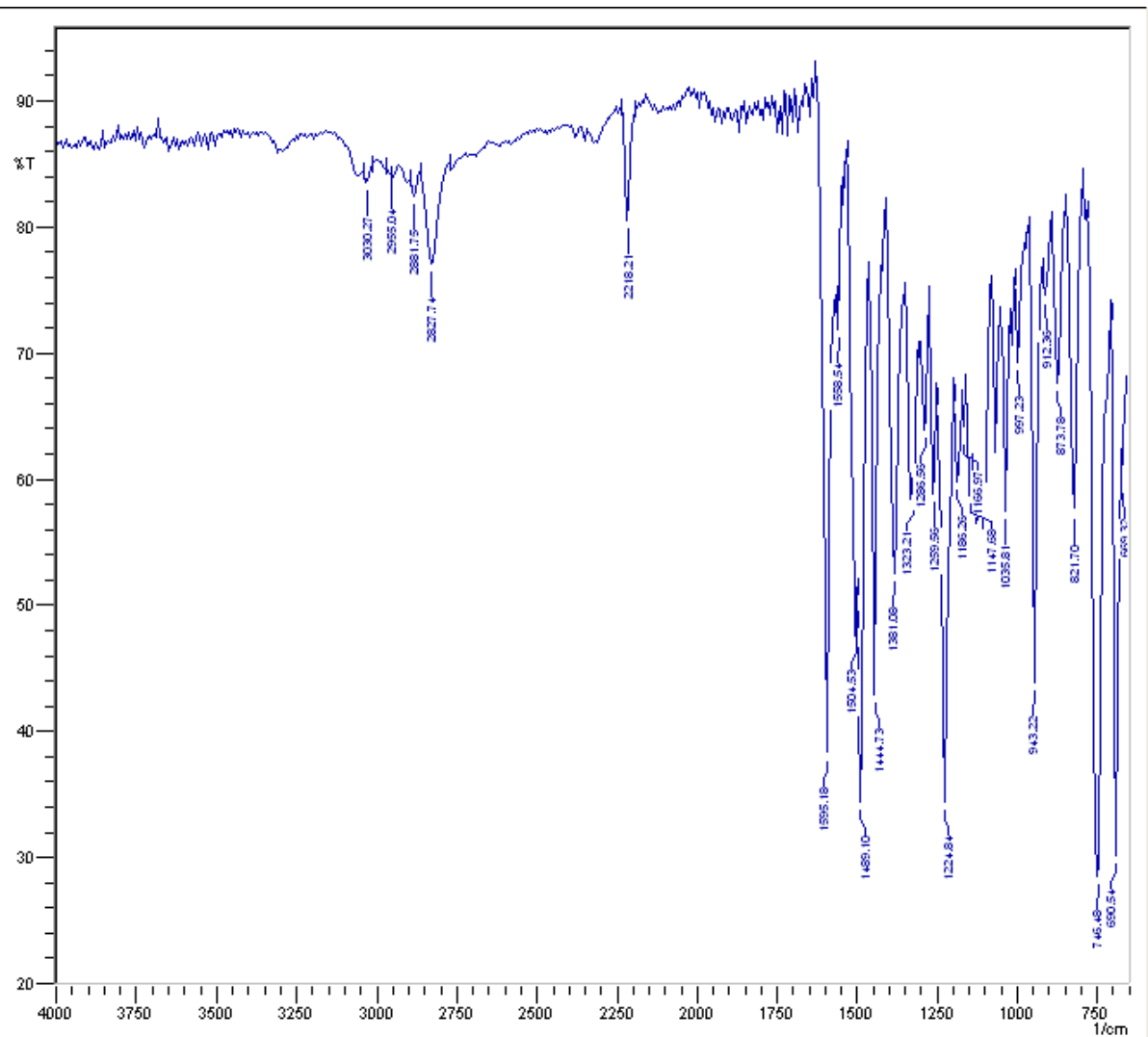
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 483,619 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	79,47	6,04	14,48
Deneyisel (%):	80,23	6,20	15,37

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

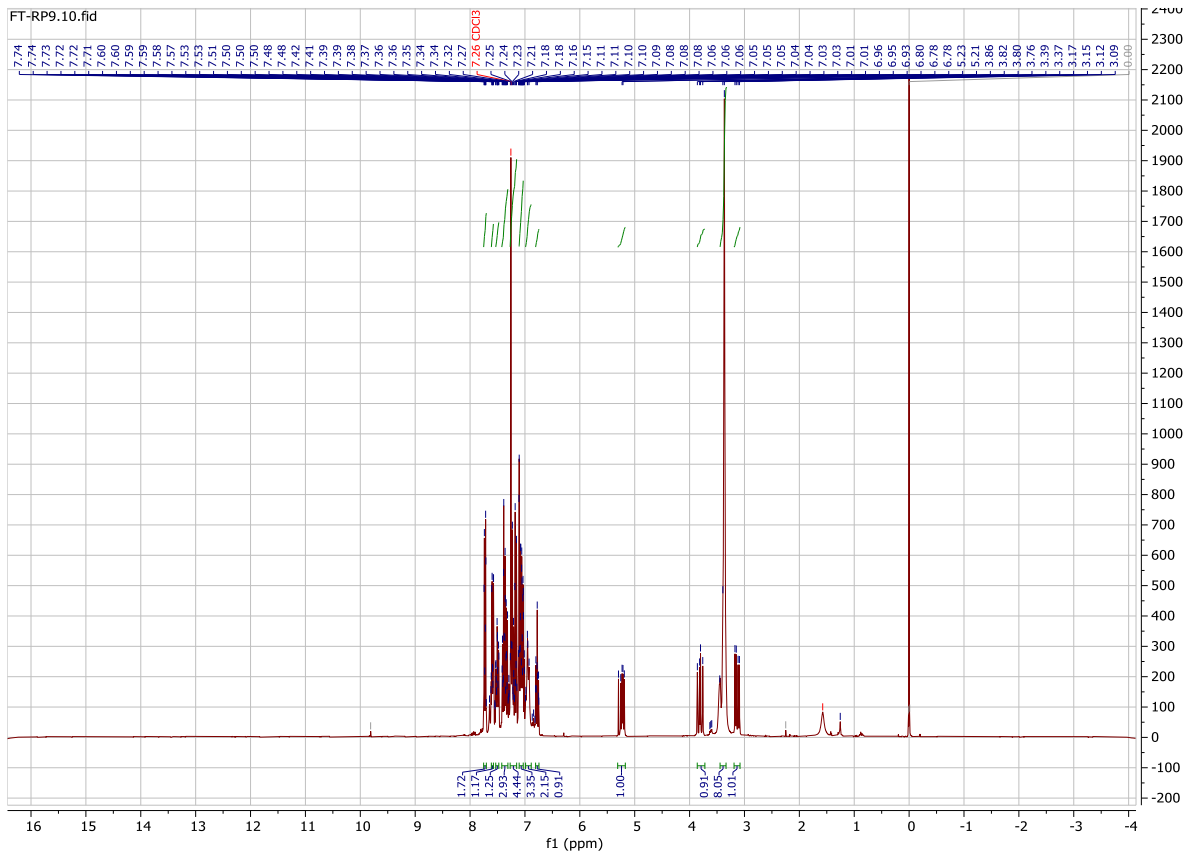
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3030 (=C-H g.b.), 2955, 2881, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1558 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1323 ($\text{C}-\text{N}$ g.b.), 821 ($\text{C}-\text{H}$ e.b) (Şekil 81).



Şekil 81. 3i bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

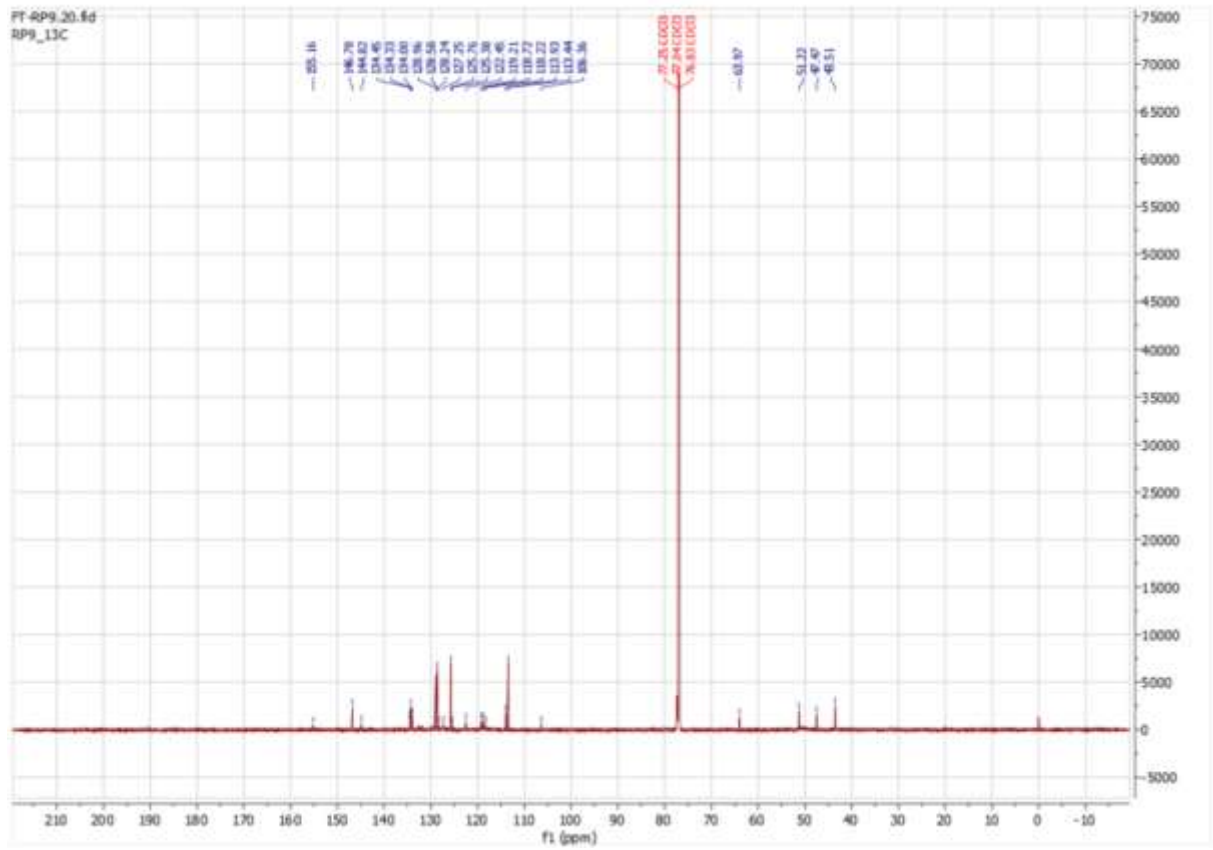
(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,74-6,75 (m, 18H, Ar-H), 5,22 (dd, J = 12,3 ve 7,3 Hz, 1H, H_x), 3,81 (dd, J = 17,1 ve 12,3 Hz, 1H, H_b), 3,45-3,37 (m, 8H, piperazin protonları), 3,13 (dd, J = 17,1 ve 7,3 Hz, 1H, H_a) (Şekil 82).



Şekil 82. 3i bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

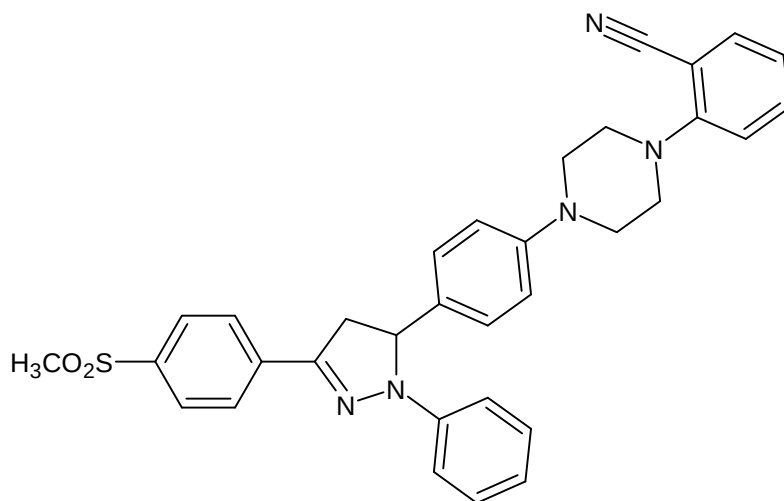
^{13}C -NMR Spektrumu:

(150 MHz), (CDCl_3) δ ppm: 155,16, 146,78, 144,82, 134,45, 134,33, 134,00, 128,96, 128,58, 128,24, 127,25, 125,76, 125,38, 122,45, 119,21, 118,72, 118,22, 113,93, 113,44, 106,36, 63,97, 51,22, 47,47, 43,51 (Şekil 83).



Şekil 83. 3i bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-(4-(3-(4-(Metilsülfonil)fenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)fenil)piperazin-1-il)benzonitril (3j)



2j numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözülmüş, üzerine 0,230 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Açık turuncu renkli toz madde

⇒ Verim: %47

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 150-152 °C

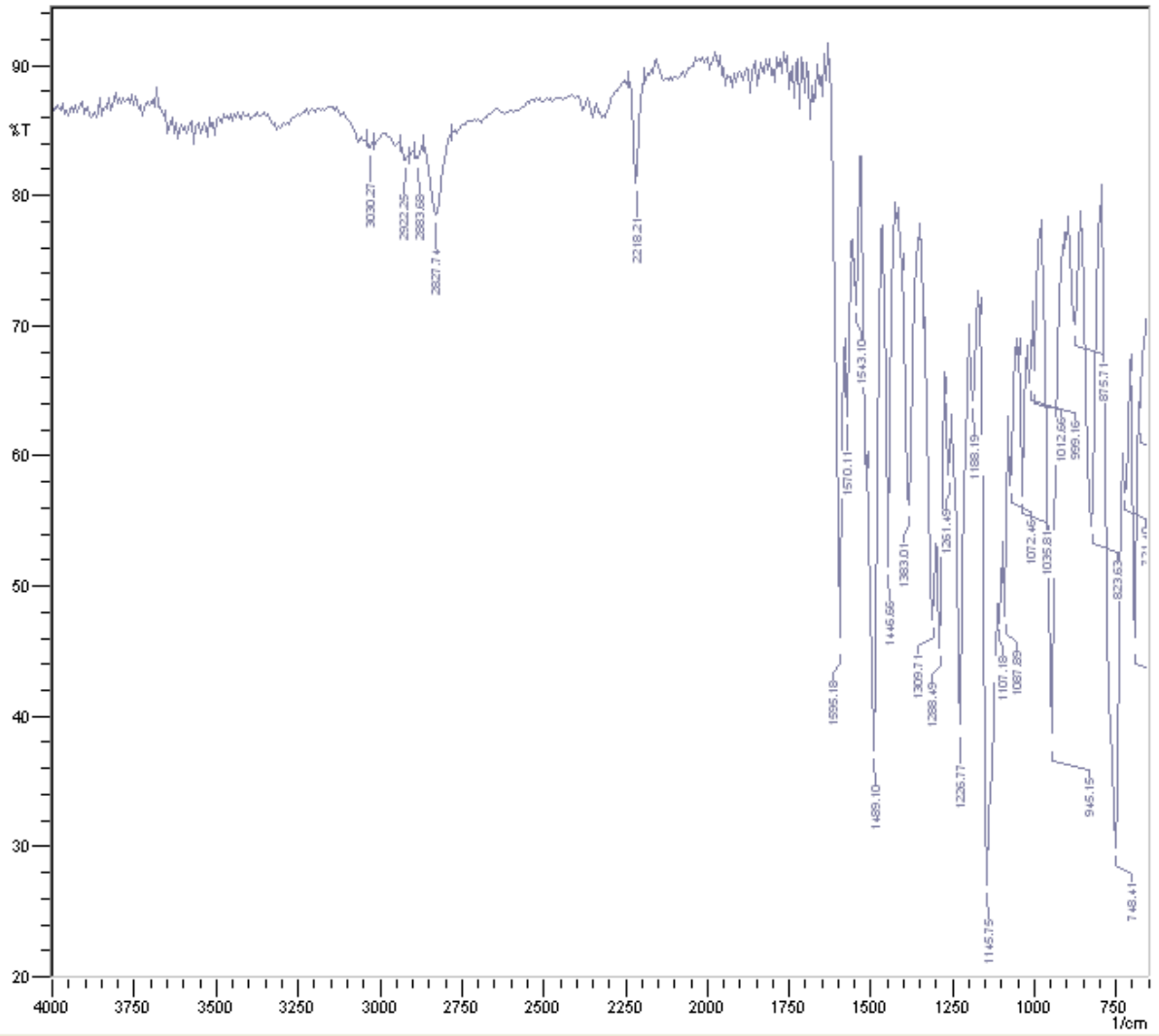
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 561,704 g/mol

	C	H	N	S
Teorik (%):	70,56	5,56	12,47	5,71
DeneySEL (%):	69,70	5,58	11,82	5,87

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

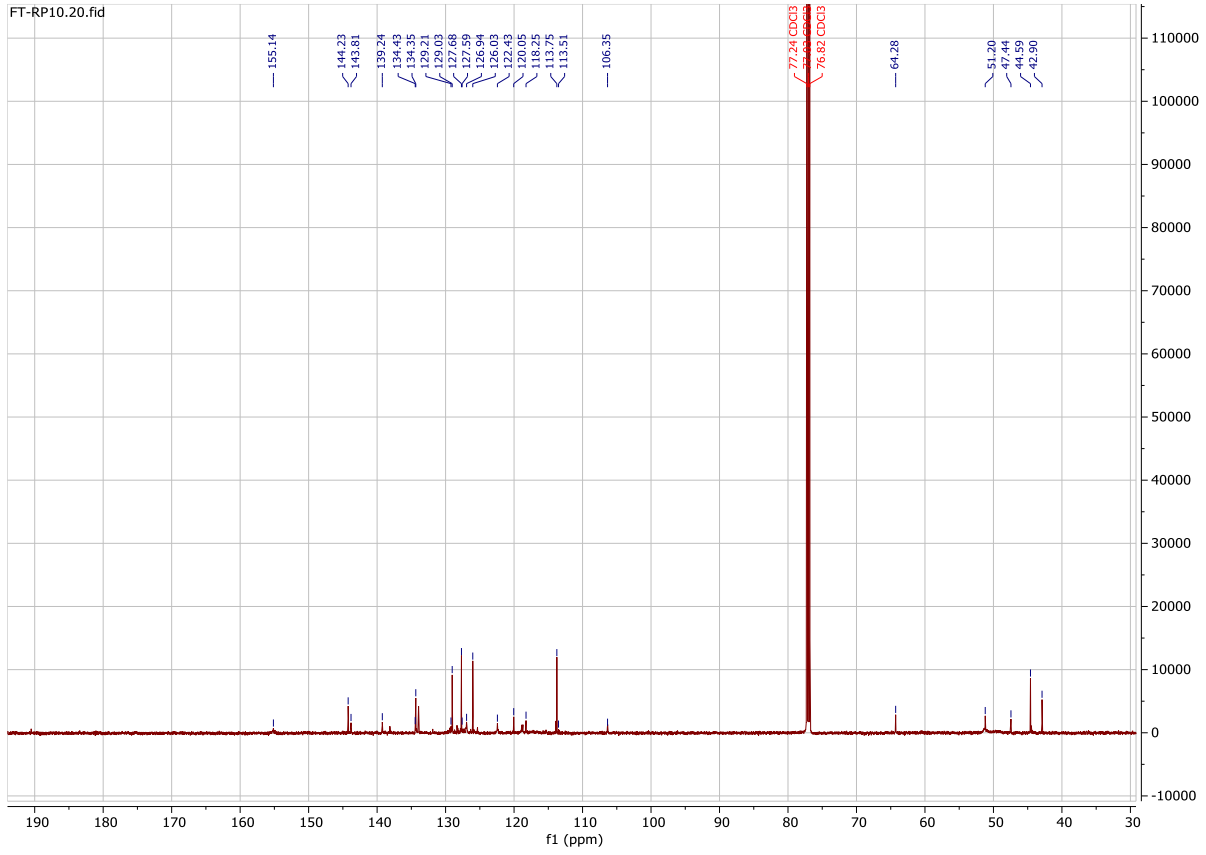
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3030 (=C-H g.b.), 2922, 2883, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ g.b.), 1570, 1543 ($\text{C}=\text{C}$ g.b.), 1288 (C-N g.b.), 823 (C-H e.b) (Şekil 84).



Şekil 84. 3j bileşiğine ait IR spektrumu.

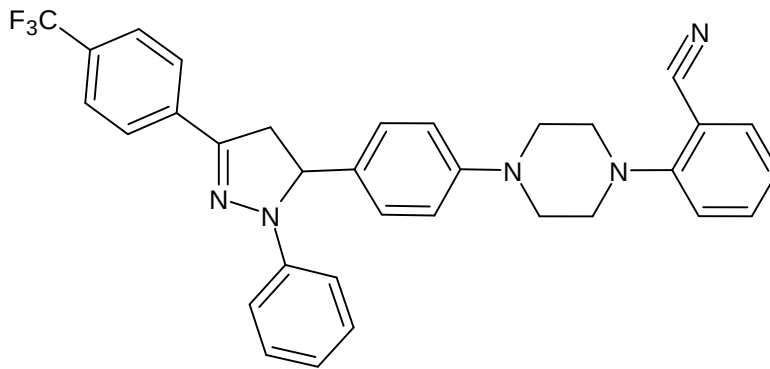
¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 7,95-6,81 (m, 17H, Ar-H), 5,35 (dd, $J = 12,5$ ve $7,0$ Hz, 1H, H_x), 3,82 (dd, $J = 17,1$ ve $12,5$ Hz, 1H, H_b), 3,49-3,42 (m, 8H, piperazin protonları), 3,10 (dd, $J = 17,1$ ve $7,0$ Hz, 1H, H_a), 3,06 (s, 3H, CH₃SO₂) (Şekil 85).



Şekil 86. 3j bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

2-(4-(4-(1-Fenil-3-(4-(triflorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5il)fenil)piperazin-1-il)benzonitril (3k)



2k numaralı şalkon bileşiği 15 ml etanol içerisinde çözölmüş, üzerine 0,2365 g fenilhidrazin hidroklorür ve 2 ml glasiyel asetik asit ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı tepkime tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Tepkimenin

tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımına buz ilave edilmiş, oluşan çökelek süzülerek ayrılmış ve uygun koşullarda kurutularak hedef bileşik elde edilmiştir.

⇒ Açık sarı renkli toz madde

⇒ Verim: %48

⇒ Bileşiğin Erime Noktası: 230-231 °C

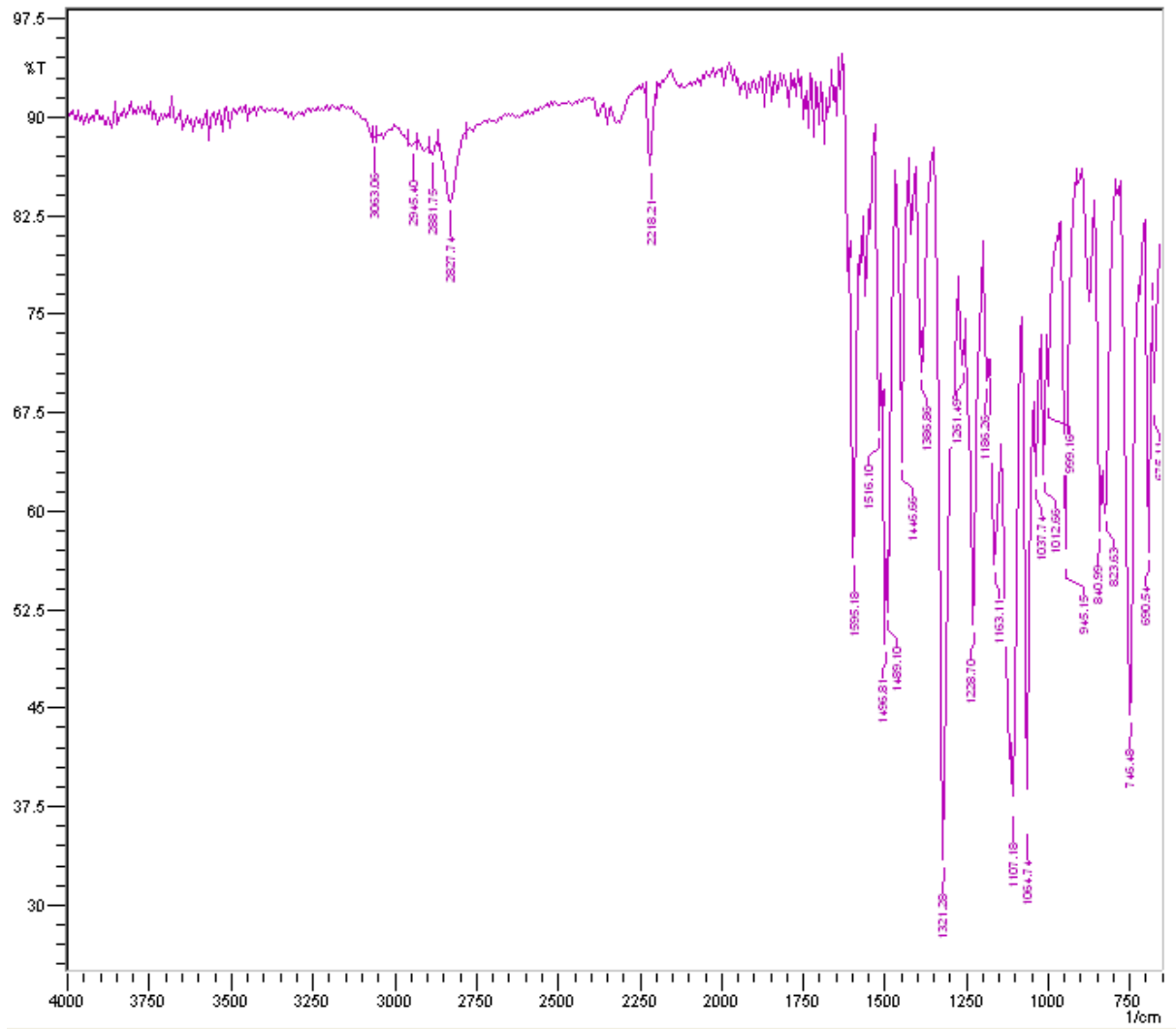
Molekülün yapısal karakterizasyonunda kullanılan moleküler ağırlığı: 551,617 g/mol

	C	H	N
Teorik (%):	71,85	5,12	12,70
DeneySEL (%):	71,47	5,16	12,25

Spektral Bulgular

IR Spektrumu:

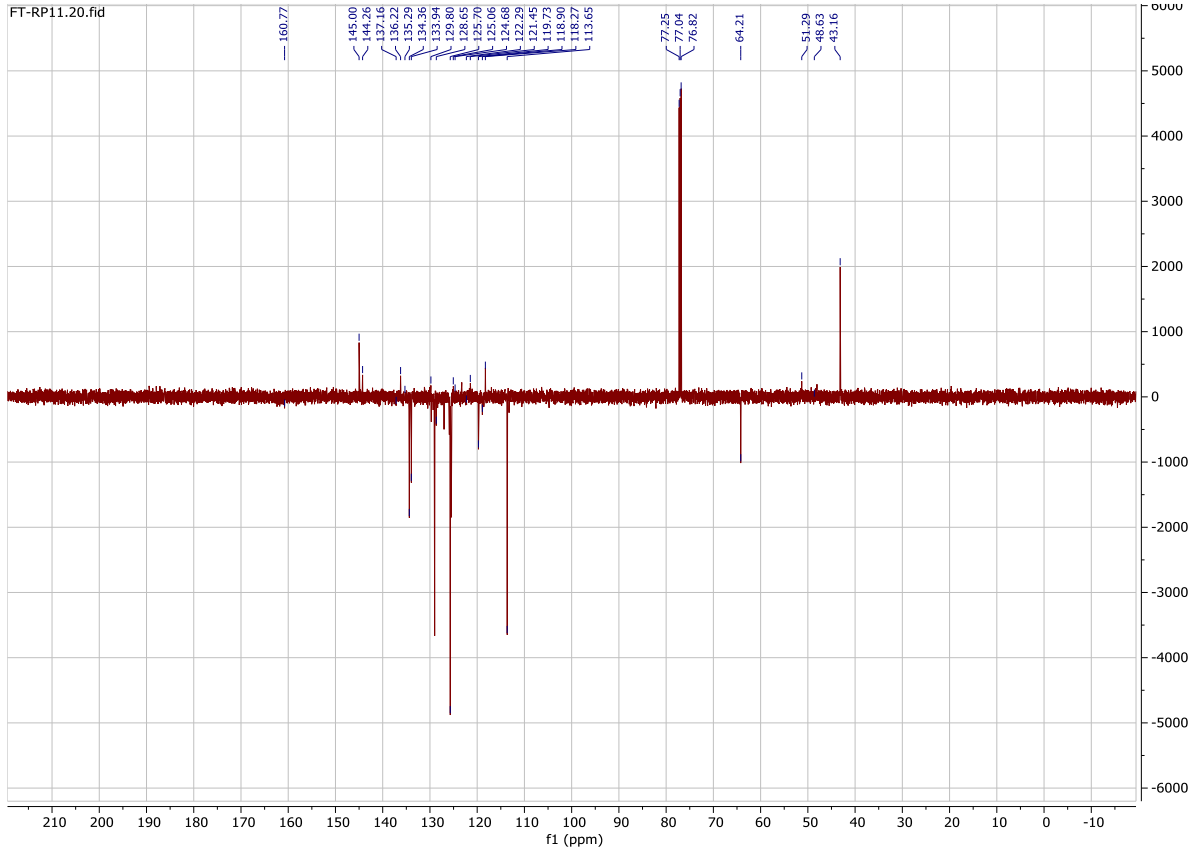
$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3063 (=C-H g.b.), 2945, 2881, 2827 (piperazin C-H g.b.), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$ g.b.), 1595 (C=N g.b.), 1516 (C=C g.b.), 1321 (C-N g.b.), 840 (C-H e.b) (Şekil 87).



Şekil 87. 3k bileşiğine ait IR spektrumu.

¹H-NMR Spektrumu:

(300 MHz), (CDCl₃) δ ppm: 6,56-5,53 (m, 17H, Ar-H), 4,04 (dd, J = 12,4 ve 7,2 Hz, 1H, H_x), 2,55 (dd, J = 17,1 ve 12,4 Hz, 1H, H_b), 2,28-1,96 (m, 8H, piperazin protonları), 1,87 (dd, J = 17,1 ve 7,2 Hz, 1H, H_a) (Şekil 88).



Şekil 89. 3k bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

6.2. Biyolojik Bulgular

6.2.1. Sitotoksosite bulguları

Şalkon ve pirazolin türevlerinin sitotoksosite profilleri MCF-7, HT-29, A549 ve normal fibroblast hücre hattı (NIH3T3) üzerinde incelenmiştir. Elde edilen sitotoksosite verileri Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Sentezlenen şalkon ve pirazolin bileşiklerinin MCF-7, HT-29, A549 ve NIH3T3 hücre hatlarına karşı IC₅₀ (µM) değerleri.

Bileşikler	HT-29	A549	MCF-7	NIH3T3	Bileşikler	HT-29	A549	MCF-7	NIH3T3
2a	126,283±1,449	303,000±5,104	138,653±2,009	>1000	3a	46,675±1,023	520,902±1,561	101,573±1,938	>1000
2b	13,529±0,645	122,939±0,053	105,489±1,732	870,399±8,884	3b	18,632±0,987	342,280±4,151	90,727±3,017	>1000
2c	113,241±0,017	438,156±4,907	78,296±3,978	364,959±7,590	3c	13,861±0,472	>1000	94,935±1,077	>1000
2d	25,601±2,880	276,166±1,766	103,276±1,091	>1000	3d	21,707±0,193	838,944±2,216	222,404±3,976	>1000
2e	80,388±2,454	192,758±1,884	165,466±2,112	212,853±3,762	3e	139,814±3,270	172,489±6,523	121,637±1,789	744,090±9,563
2f	2,937±0,312	44,506±0,565	141,811±1,821	120,350±2,655	3f	12,408±0,776	50,209±1,702	57,926±0,788	>1000
2g	21,256±0,080	191,131±0,142	106,642±3,017	118,374±2,482	3g	75,384±2,366	183,842±1,998	41,143±1,007	626,346±4,484
2h	12,958±0,440	128,988±1,890	220,110±2,989	61,548±0,449	3h	15,594±0,540	63,854±0,403	82,681±4,012	238,353±2,911
2i	69,386±3,541	243,014±4,535	127,160±2,087	508,351±3,513	3i	102,087±1,946	288,970±3,910	202,329±3,016	488,091±7,863
2j	5,372±0,103	93,288±2,212	107,333±3,797	89,776±3,850	3j	35,312±1,400	759,354±7,779	366,149±2,979	181,530±1,782
2k	7,182±0,169	187,859±0,403	73,757±1,583	165,667±1,610	3k	26,480±1,379	226,221±2,825	142,101±0,971	626,262±7,159

Sitotoksosite sonuçlarına göre en aktif bulunan üç şalkon türevinin IC₅₀ değerleri, referans bileşik sorafenib ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin VEGFR-2 enzimi üzerindeki inhibitör etkinlikleri de incelenmiştir. Bileşiklere ilişkin sitotoksosite ve VEGFR-2 inhibisyon sonuçları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Şalkon bileşikleri **2f**, **2j**, **2k** ve sorafenibin VEGFR-2 enzimine karşı IC₅₀ değerleri (µM).

Bileşikler	VEGFR-2
2f	0,118±0,019
2j	0,071±0,009
2k	0,235±0,069
Sorafenib	0,049±0,001

Çalışma kapsamında elde edilen şalkon ve pirazolin türevlerine ait fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler, SwissADME yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Aynı yazılım aracılığıyla bileşiklerin ilaç benzeri nitelikleri de belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 12 ve Tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 12. 2a-2k bileşiklerinin fizikokimyasal, ilaç benzeri ve farmakokinetik özellikleri.

Bileşikler	Fizikokimyasal Özellikler					Lipofilite	İlaç Benzeri Özellikler		Suda Çözünürlük	Farmakokinetik	
	MA	DB	HBA	HBD	TPSA	LogP	Lipinski	Veber	LogS	GI abs.	B
2a	427,93	5	2	0	47,34	3,57	+	+	-6,22	Yüksek	0,55
2b	407,51	5	2	0	47,34	3,30	+	+	-5,92	Yüksek	0,55
2c	423,51	6	3	0	56,57	2,74	+	+	-5,7	Yüksek	0,55
2d	411,47	5	3	0	47,34	3,47	+	+	-5,78	Yüksek	0,55
2e	472,38	5	2	0	47,34	3,67	+	+	-6,54	Yüksek	0,55
2f	438,48	6	4	0	93,16	2,96	+	+	-5,68	Yüksek	0,55
2g	383,44	5	3	0	60,48	1,90	+	+	-5,17	Yüksek	0,55
2h	399,51	5	2	0	75,58	2,72	+	+	-5,66	Yüksek	0,55
2i	393,48	5	2	0	47,34	3,10	+	+	-5,62	Yüksek	0,55
2j	471,57	6	4	0	89,86	2,60	+	+	-5,51	Yüksek	0,55
2k	461,48	6	5	0	47,34	3,87	+	+	-6,48	Yüksek	0,55

Tablo 13. 3a-3k bileşiklerinin fizikokimyasal, ilaç benzeri ve farmakokinetik özellikleri.

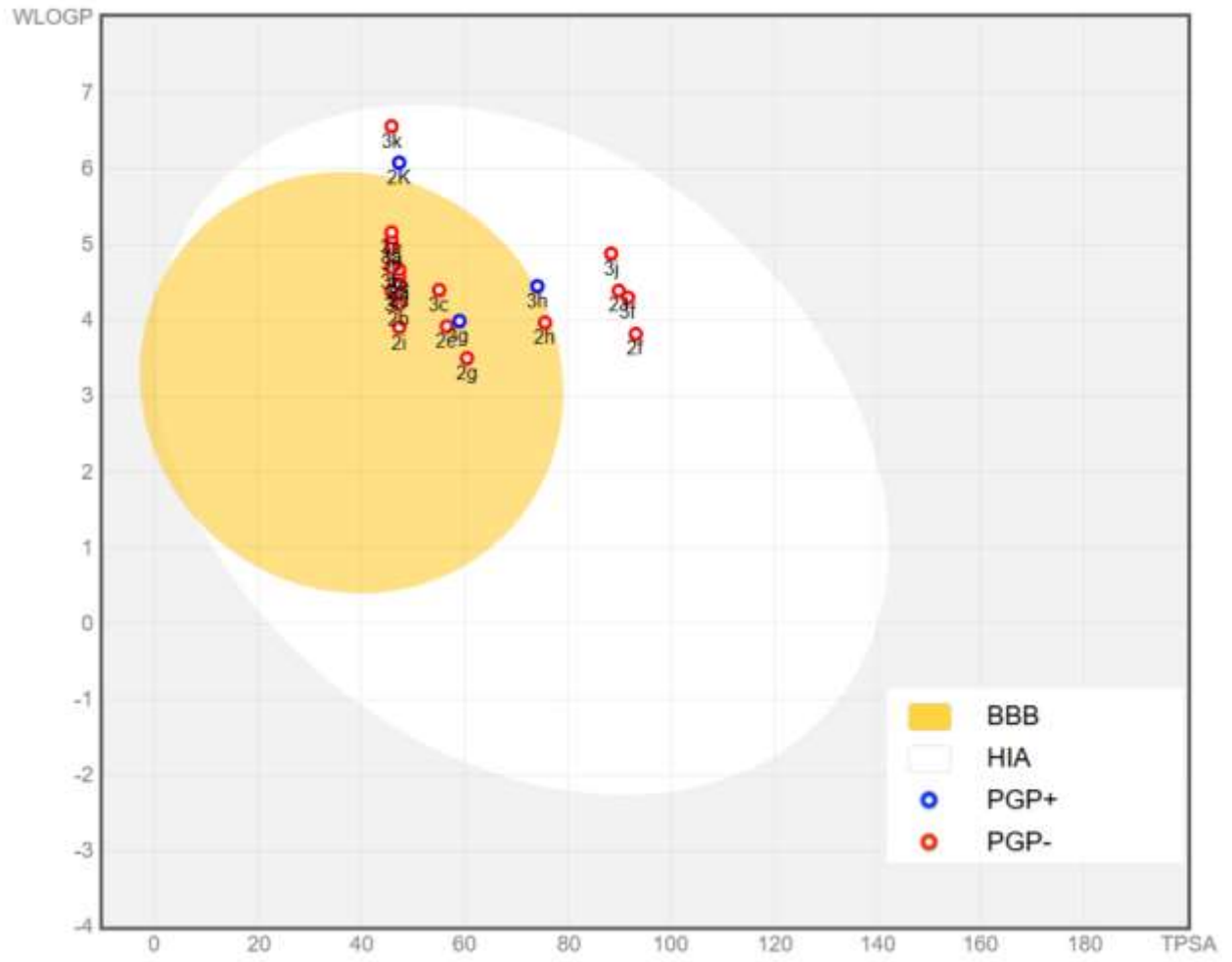
Bileşikler	Fizikokimyasal Özellikler					Lipofilite	İlaç Benzeri Özellikler		Suda Çözünürlük	Farmakokinetik	
	MA	DB	HBA	HBD	TPSA	LogP	Lipinski	Veber	LogS	GI abs.	B
3a	518,05	5	2	0	45,87	4,83	-	+	-7,65	Yüksek	0,17
3b	497,63	5	2	0	45,87	4,56	+	+	-7,36	Yüksek	0,55
3c	513,63	6	3	0	55,10	4,02	+	+	-7,13	Yüksek	0,55
3d	501,60	5	3	0	45,87	4,74	-	+	-7,22	Yüksek	0,17
3e	562,50	5	2	0	45,87	4,92	-	+	-7,97	Yüksek	0,17
3f	528,60	6	4	0	91,69	4,28	-	+	-7,13	Yüksek	0,17
3g	473,57	5	3	0	59,01	3,22	+	+	-6,61	Yüksek	0,55
3h	489,63	5	2	0	74,11	4,03	+	+	-7,09	Yüksek	0,55
3i	483,61	5	2	0	45,87	4,38	+	+	-7,06	Yüksek	0,55
3j	561,70	6	4	0	88,39	3,90	+	+	-6,94	Yüksek	0,55
3k	551,60	6	5	0	45,87	5,11	-	+	-7,92	Yüksek	0,17

MA: moleküler ağırlık DB: döneabilen bağ sayısı, HBA: hidrojen bağ alıcı sayısı, HBD: hidrojen bağ verici sayısı, TPSA: toplam polar yüzey alanı, LogS: suda çözünürlük, GI abs: gastrointestinal emilim, B: biyoyararlanım puanı

Kaynayan Yumurta Modeli, ilaç adaylarının gastrointestinal sistemden emilme olasılığını ve kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyelini değerlendirmek amacıyla kullanılan hesaplamalı bir ADME yaklaşımıdır. SwissADME platformunda yer alan bu model, TPSA (toplam polar yüzey alanı) ve lipofilisite göstergesi olan WLOGP değerleri esas alınarak oluşturulmuştur. Elde edilen sonuçlar iki boyutlu bir grafik üzerinde konumlandırılıp bileşiklerin farmakokinetik davranışları görsel olarak değerlendirilmektedir.

Modelde beyaz alan, gastrointestinal emilim potansiyeli yüksek bileşikleri temsil etmektedir. Sarı alan, kan-beyin bariyerini geçme olasılığı bulunan bileşikleri göstermektedir. Sarı alanın beyaz alan içerisinde yer alması nedeniyle, bu bölgede bulunan bileşiklerin aynı zamanda gastrointestinal emilim açısından da uygun özellik gösterebileceği kabul edilmektedir. Gri alanda yer alan bileşikler ise yüksek gastrointestinal emilim ve kan-beyin bariyeri geçişi açısından sınırlı potansiyele sahip yapılar olarak değerlendirilmektedir.

Bu model, sentezlenen bileşiklerin oral biyoyararlanım potansiyeli, farmakokinetik uygunluğu ve olası hedef dokulara ulaşabilirliği hakkında ön değerlendirme yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu kapsamda **2a-2k** ve **3a-3k** serisi bileşiklere ait Kaynayan Yumurta Modeli grafikleri incelenmiş ve her bir bileşiğin gastrointestinal emilim ile kan-beyin bariyeri geçiş potansiyeli grafiksel olarak değerlendirilmiştir (Şekil 90).

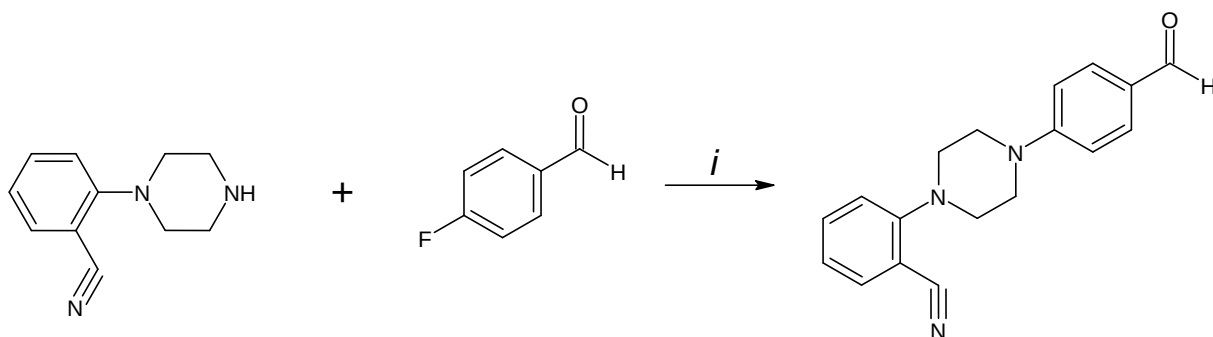


Şekil 90. Sentezlenen şalkon ve pirazolin bileşiklerinin kaynayan yumurta modeli.

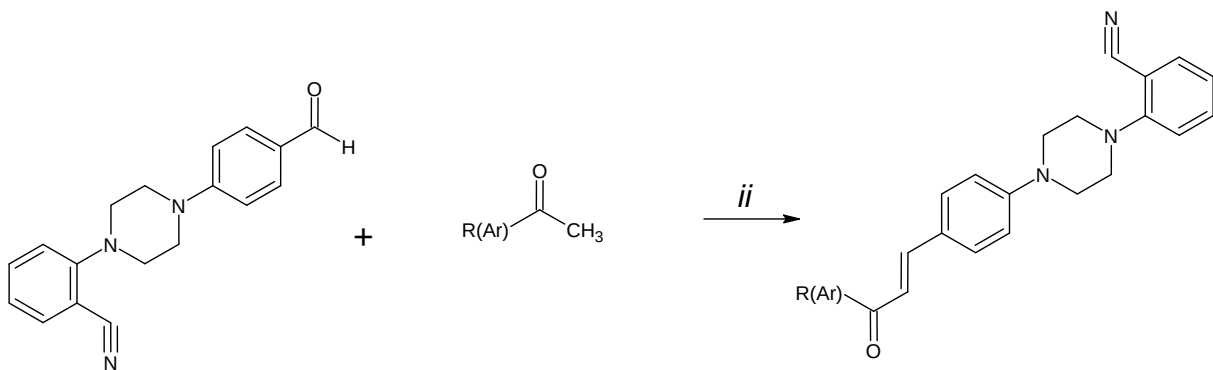
7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hedef bileşikler üç basamaklı bir sentez yoluyla elde edilmiştir. Sentezin ilk aşamasında, 1-(2-siyanofenil)piperazin başlangıç maddesi ile 4-fluorobenzaldehit'in reaksiyonundan aldehit yapısı taşıyan 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril elde edilmiştir. Sonrasında aldehit yapısı ile farklı keton türevleri reaksiyona sokularak şalkon bileşikleri sentezlenmiştir. Son basamakta ise şalkon bileşikleri, fenilhidrazin hidroklorür ile reaksiyona sokularak halka siklizasyonu sonucunda pirazolin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 91).

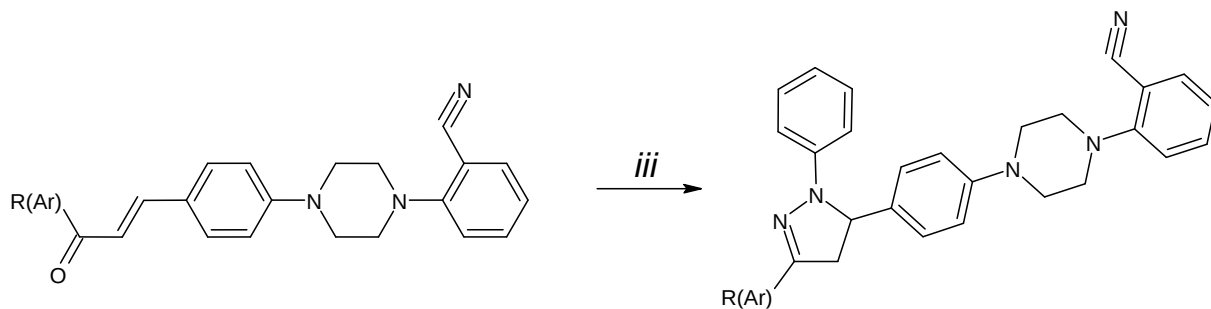
1. basamak



2. basamak



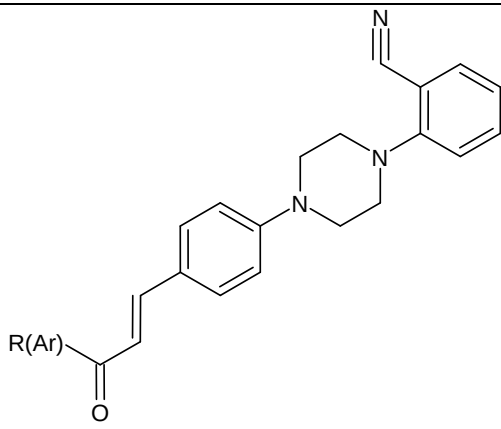
3. basamak



Şekil 91. Bileşiklerin (**2a–2k** ve **3a–3k**) sentez şeması: (i) Dimetilformamit, 12 saat; (ii) Metanol, NaOH, 11 saat; (iii) Etanol, fenilhidrazin hidroklorür, asetik asit, 6 saat. R(Ar): 4-Klorofenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-nitrofenil, 2-furil, 2-tiyenil, fenil, 4-(metilsülfonil)fenil, 4-(triflorometil)fenil.

Elde edilen bileşiklerin yapıları, taşıdıkları sübstituentler, fizikokimyasal nitelikleri ve analiz bulguları, tez kapsamında ayrıntılı biçimde değerlendirilmiş ve Tablo 14 ve 15’te sunulmuştur.

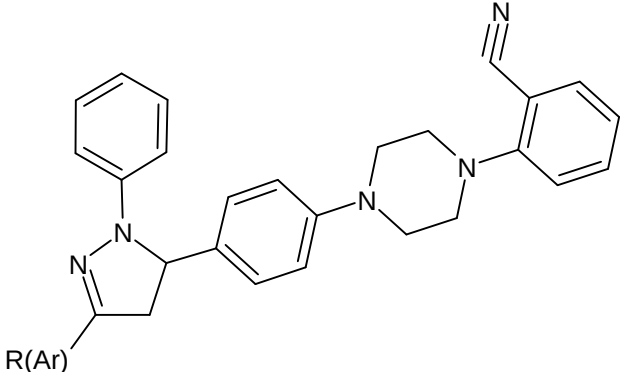
Tablo 14. 2. sentez basamağı sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal özellikleri.

			
Bileşik	R	Formül	E.N. (°C)
2a	4-Klorofenil	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₃ O	184-185 °C
2b	4-Metilfenil	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O	154-155 °C
2c	4-Metoksifenil	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	192-193 °C
2d	4-Florofenil	C ₂₆ H ₂₂ FN ₃ O	183-184 °C
2e	4-Bromofenil	C ₂₆ H ₂₂ BrN ₃ O	210-211 °C
2f	4-Nitrofenil	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	109-110 °C
2g	2-Furil	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	183-184 °C
2h	2-Tiyenil	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ OS	142-143 °C
2i	-Fenil	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O	139-140 °C

Tablo 14. 2. sentez basamağı sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal özellikleri (devam).

2j	4-(Metilsülfolil)fenil	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	196-197 °C
2k	4-(Triflorometil)fenil	C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₃ O	148-150 °C

Tablo 15. 3. Sentez basamağı sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapıları ve fizikokimyasal özellikleri.

			
Bileşik	R	Formül	E.N. (°C)
3a	4-Klorofenil	C ₃₂ H ₂₈ ClN ₅	125-126 °C
3b	4-Metilfenil	C ₃₃ H ₃₁ N ₅	134-135 °C
3c	4-Metoksifenil	C ₃₃ H ₃₁ N ₅ O	149-150 °C
3d	4-Florofenil	C ₃₂ H ₂₈ FN ₅	131-132 °C
3e	4-Bromofenil	C ₃₂ H ₂₈ BrN ₅	210-211 °C
3f	4-Nitrofenil	C ₃₂ H ₂₈ N ₆ O ₂	> 300 °C
3g	2-Furil	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O	129-130 °C
3h	2-Tiyenil	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ S	149-150 °C
3i	-Fenil	C ₃₂ H ₂₉ N ₅	161-162 °C
3j	4-(Metilsülfolil)fenil	C ₃₃ H ₃₁ N ₅ O ₂ S	150-152 °C
3k	4-(Triflorometil)fenil	C ₃₃ H ₂₈ F ₃ N ₅	230-231 °C

Şalkon türevlerinin sentezi için literatürde birçok çalışma bulunmaktadır.

Çalışmaların birinde 1-(4-asetilfenil)-3-(4-metoksifenil)üre ve benzaldehit etanol içinde çözündürülmüştür. Reaksiyon sıvısına %40 NaOH eklenerek oda sıcaklığında 10 saat boyunca karıştırılmış, ardından reaksiyona buzlu soğuk su karışımı dökülerek sonlandırılmıştır. Çöken ürün suyla yıkanarak süzölmüş ve metanolden yeniden kristallendirilerek saf şalkon bileşikleri elde edilmiştir (Tok ve ark., 2020).

Literatürde bildirilen başka bir yöntemde, Sümeyye ve arkadaşları 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril ile eş molar miktarda aromatik ketonları metanol içinde çözündürmüşlerdir. Reaksiyon karışımına baz olarak NaOH eklendikten sonra karışım oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından karışıma buzlu su ilave edilmiş, meydana gelen çökelti süzölmüş ve kurutularak ürün elde edilmiştir (Yüce-tepe ve ark., 2024b).

Olender ve arkadaşları, aromatik metil ketonlar ile tereftalaldehitten hareketle tek kap (one-pot) reaksiyon yöntemiyle bis-şalkon türevleri sentezlemiştir. Reaksiyon, etanol ortamında oda sıcaklığında, %40'lık sulu sodyum hidroksit çözeltisinin varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Baz katalizli kondenzasyon sırasında ilk aşamada β -hidroksikarbonil ara ürünleri oluşmuş, ardından gerçekleşen dehidrasyon basamağı sonucunda karşılık gelen bis-şalkon türevleri elde edilmiştir (Olender ve ark., 2024).

Fu ve arkadaşları tarafından yürütölen çalışmada, ditiyokarbamat-şalkon analoglarının sentezinde ilk basamak olarak şalkon ara ürünleri hazırlanmıştır. Bu amaçla sübstitö aromatik aldehytler ile sübstitö asetofenonlar, NaOH varlığında etanol ortamında ve oda sıcaklığında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile reaksiyona sokulmuştur (Fu ve ark., 2016).

Mahdi ve arkadaşları tarafından yürütölen çalışmada, asetofenon türevlerinin 1 mmol miktarı, etanol (10 mL) içerisinde çözöndürölmüş ve karıştırılan çözeltiye %40'lık sodyum hidroksit çözeltisi (1 mL) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırılmıştır. Daha sonra eş molar miktarda hazırlanan 5-aril-2-furaldehyt türevleri karışıma eklenmiş ve reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat boyunca sürdürölmüştür. Reaksiyonun ilerleyişı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmiş ve mobil faz olarak etil asetat:hekzan (1:2) karışımı kullanılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma soğuk su ilave edilmiş, oluşun çökelti süzölmüş, su ile yıkanmış (3 $\times$ 10 mL), kurutulmuş ve etanol kullanılarak yeniden kristallendirilmiştir (Mahdi ve ark., 2024).

Pirazolin türevlerinin sentezi için literatürde birçok çalışma bulunmaktadır.

Yoo ve Koh tarafından yürütölen çalışmada, 2-metoksiasetofenon (4 mmol) çözeltisine 50 mL etanol içerisinde çözönmüş 3,5-dimetoksibenzaldehit (5 mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımının sıcaklığı buz banyosu kullanılarak yaklaşık 4 °C'ye ayarlanmıştır. Soğutulan

karişıma 5 mL %40'lık sulu KOH cözeltisi eklenmiş ve karişım oda sıcaklığında 5 saat süreyle kariştırılmıştır. Daha sonra reaksiyon karişımı 100 mL buzlu suya dökölmöş ve pH değeri 2 N HCl cözeltisi ile 3'e ayarlanmıştır. Oluşan cökelti süzülmöş, su ile yıkanmış ve ham şalkon katısı elde edilmiştir. Bu katı etanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Elde edilen şalkon bileşiği (2 mmol), 20 mL susuz etanol içerisinde fazla miktarda hidrazin monohidrat (0,6 mL, %64–65 cözelti, 7 mmol) ile reaksiyona sokulmuştur. Karişım 89 °C'de 3 saat boyunca geri cövireren soğutucu altında kaynatılmış, ardından oda sıcaklığına soğutulularak katı ürün elde edilmiştir. Son olarak, elde edilen katı etanol ile yeniden kristallendirilmöş ve pirazolin bileşiğine ait tek kristaller elde edilmiştir (Yoo ve Koh, 2021).

Altıntop ve arkadaşları tarafından yürütölen cölişmada, pirazolin türevlerinin sentezi iki basamaklı bir yöntemle gercökleştirilmöştir. İlk basamakta 3-asetiltiyofen ile 4-(4-morfolinil)benzaldehit arasında Claisen–Schmidt kondenzasyonu sonucunda şalkon ara üşünü elde edilmiş; ikinci basamakta ise bu ara üşün, uygun arilhidrazin hidroklorür türevleri ile etanol içerisinde 16 saat süreyle reflöks koşullarında reaksiyona sokularak pirazolin türevleri sentezlenmiştir (Altıntop ve ark., 2024).

Abdel-Aziz ve arkadaşları tarafından yürütölen cölişmada, asetofenon ve benzaldehit türevleri sulu etanol ortamında KOH varlığında oda sıcaklığında 24 saat reaksiyona sokularak Claisen–Schmidt kondenzasyonu ile α,β -doymamış keton yapısındaki şalkon ara üşünleri sentezlenmiştir. Ardından sentezlenen şalkon türevleri, 4-(hidrazinkarbonil)benzensölfonamid ile n-bötanol içerisinde reflöks koşullarında 24 saat reaksiyona sokularak ilgili pirazolin türevleri elde edilmiştir (Abdel-Aziz ve ark., 2019).

Ilovaisky ve arkadaşları tarafından yürütölen cölişmada, 1,3-diketon türevleri hidrazit ile eş molar oranda (0,30 mmol) etanol (5 mL) içerisinde reaksiyona sokulmuş ve karişım, 8 saat süreyle geri cövireren soğutucu altında kaynatılarak 2-pirazolin hibrit bileşiıkleri sentezlenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edilmiş, tamamlanmasının ardından cözöcü düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Elde edilen üşünler, petrol eteri:etil asetat (%0–20) sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (Ilovaisky ve ark., 2025)

7.1 Kromatografik Bulgular

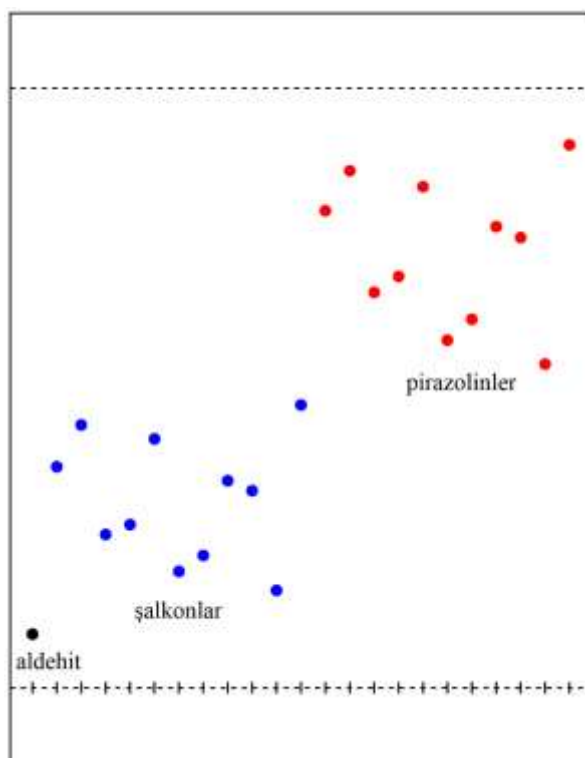
7.1.1 İnce Tabaka Kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi

Sentez çalışmaları sonucunda sentezlenen şalkon ve pirazolin türevlerinin takibi ince tabaka kromatografisi ile yapılmış ve sentezin ilerleyişine göre reaksiyonlar sonlandırılmıştır. İnce tabaka kromatografisi, bileşiklerin sabit fazı oluşturan silika plaka ile etkileşimleri ve mobil faz içinde taşınma eğilimleri arasındaki dengeye dayanan bir ayırma yöntemidir. Bu yöntemde, karışımdaki bileşiklerin plaka üzerindeki hareketi, bileşiklerin polaritesi, silika jel yüzeyine adsorpsiyon derecesi ve kullanılan hareketli faz ile etkileşimlerine bağlı olarak değişmektedir. Polaritesi yüksek olan bileşikler sabit faz ile daha güçlü etkileşime girdiklerinden plaka üzerinde daha yavaş ilerlerken, polaritesi düşük olan bileşikler mobil faz ile birlikte daha kolay taşınmakta ve plaka üzerinde daha uzun mesafe kat etmektedir.

İnce tabaka kromatografisinde bileşiklerin hareketi, alıkonma faktörü olarak tanımlanan Rf değeri ile ölçülmektedir. Rf değeri, bileşiğin başlangıç çizgisinden itibaren kat ettiği mesafenin başlangıç çizgisi ile front çizgisi arasında ölçülen toplam mesafeye oranlanmasıyla hesaplanmaktadır. Her bileşik için karakteristik bir değer göstermesi nedeniyle Rf değeri, bileşiklerin tanımlanması ve karşılaştırılmasında ayırt edici bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Sahip olduğu bu özellikler nedeniyle ince tabaka kromatografisi pratik, hızlı ve yaygın olarak kullanılan bir analiz yöntemi niteliğindedir.

Sentez süreci boyunca reaksiyonlar düzenli olarak ince tabaka kromatografisi yöntemiyle izlenmiştir. Reaksiyon karışımında yer alan başlangıç maddelerinin, ara ürünlerin ve hedef bileşiklerin plaka üzerinde farklı konumlarda leke vermesi, reaksiyonun ilerlediğini ve sentezin tamamlandığını göstermektedir. İTK sonuçlarına göre sentez süresi belirlenmiş ve uygun aşamada sonlandırılmıştır.

İTK analizlerinde, ilk sentez basamağı sonunda elde edilen 2-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]benzonitril bileşiğinin şalkon türevlerine kıyasla daha polar bir karakterde olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle ilgili ara ürünün silika jel sabit fazı ile daha güçlü etkileştiği, plaka üzerinde daha sınırlı ilerlediği ve daha düşük Rf değeri verdiği gözlenmiştir. Buna karşılık, bu bileşikten sentezlenen şalkon türevlerinin daha apolar özellik göstermesi, mobil faz ile daha kolay sürüklenmelerine ve daha yüksek Rf değerleri vermelerine neden olmuştur. Son basamakta elde edilen pirazolin bileşiklerinin, şalkonlara göre daha apolar karakter göstermeleri nedeniyle plaka üzerinde daha yukarıda leke verdiği ve buna bağlı olarak Rf değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 92).



Şekil 92. Sentezlenen bileşiklerin temsili İTK görüntüleri.

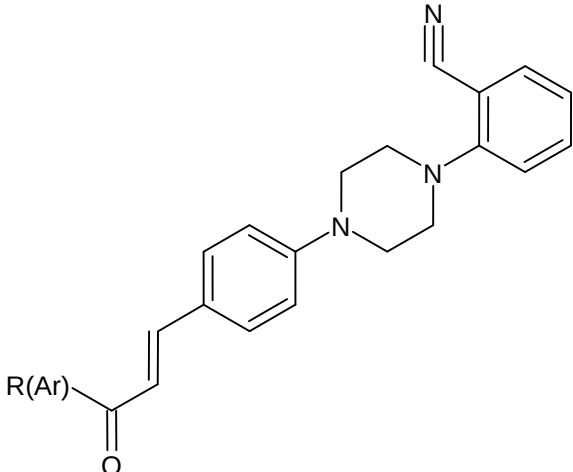
7.2. Infrared (IR) Bulguları

Şalkon türevlerinin (**2a–2k**) IR spektrumlarında, C=C ve C=O gerilme bantları sırasıyla 1554–1595 cm^{-1} ve 1645–1683 cm^{-1} aralıklarında gözlemlenmiştir. Buna karşılık, pirazolin türevlerinin (**3a–3k**) IR spektrumlarında aromatik C=C gerilme bantları 1489–1573 cm^{-1} aralığında, karakteristik imin (C=N) gerilme bantları ise 1593–1595 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Şalkon türevlerinde belirgin olarak gözlenen C=O gerilme bandının pirazolin türevlerinin spektrumlarında ortadan kalktığı görülmüştür. Bu durum, şalkon yapısındaki karbonil grubunun kaybolduğunu ve pirazolin halkasının başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

7.2.1. Şalkon türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında sentezlenen şalkon (**2a–2k**) türevlerine ait IR spektrumlarından elde edilen karakteristik bantlar Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Şalkon (**2a–2k**) türevlerine ait FT-IR absorpsiyon bantları.

					
Bileşik	C-H (şalkon), C-H (aromatik) g.b.	C-H (piperazin) g.b.	C≡N, C=O g.b.	C=C g.b.	C-N g.b.
2a	3070	2958, 2877, 2835, 2820	2218, 1647	1581, 1556	1330
2b	3032	2955, 2879, 2835	2216, 1647	1587, 1558	1340
2c	3070	2997, 2962, 2885, 2833	2214, 1647	1593, 1562	1340
2d	3068	2972, 2949, 2874, 2833	2224, 1649	1593, 1570	1340
2e	3074	2956, 2879, 2831, 2820	2216, 1647	1583, 1556	1330
2f	3070	2953, 2885, 2833	2214, 1683	1595, 1556	1338
2g	3117	2983, 2948, 2875, 2845	2212, 1645	1593, 1568	1338
2h	3072	2974, 2905, 2825	2216, 1639	1593, 1554	1352
2i	3068	2955, 2887, 2833, 2810	2214, 1651	1595, 1564	1344
2j	3022	2970, 2948, 2924, 2839	2224, 1651	1595, 1577	1310
2k	3074	2970, 2839, 2818	2224, 1656	1589, 1573	1323

Welday Kahssay ve arkadaşlarının sentezlediği antidiyabetik etkili şalkon türevlerine ait IR spektrumu verilerine göre, C-H gerilme bandının 3071–3141 cm^{-1} , α,β -doymamış karbonil grubuna ait C=O gerilme bandının 1636–1675 cm^{-1} ve C=C gerilme bandının 1589–1605 cm^{-1} aralığında yer aldığı belirlenmiştir (Welday Kahssay ve ark., 2021).

Jung ve arkadaşlarının tarafından sentezlenen şalkon türevlerinden (*E*)-1-{3,5-bis[(*E*)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilil]fenil}-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-propenon bileşiğinin IR spektrumunda; C–H gerilme bandı 3062 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bandı 1649 cm^{-1} 'de, C=C gerilme bandı 1591 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Jung ve ark., 2017).

Souza ve arkadaşları tarafından sentezlenen şalkon türevlerinin KBr pellet yöntemiyle kaydedilen IR spektrumlarında, şalkon çekirdeğinin temel yapısal iskeletini destekleyen karakteristik bantlar rapor edilmiştir. Bu kapsamda, trans alken yapısına ait C=C gerilme titreşimi 1603 cm^{-1} 'de, konjuge karbonil grubuna ait C=O gerilme titreşimi 1666 cm^{-1} 'de ve aromatik halkaya ait C–H gerilme titreşimi 3052 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Souza ve ark., 2024).

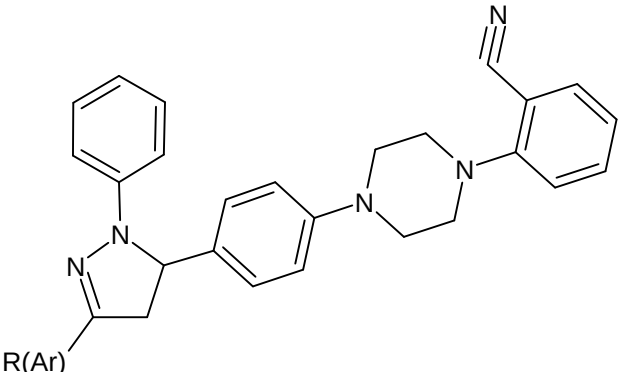
Ur Rashid ve arkadaşları tarafından literatürde bildirilen şalkon türevlerine ait IR spektral veriler incelendiğinde, aromatik C–H gerilme titreşimlerinin 3070–3140 cm^{-1} aralığında, konjuge karbonil grubuna ait C=O gerilme bandının 1629–1675 cm^{-1} aralığında ve C=C gerilme titreşimlerinin 1589–1607 cm^{-1} aralığında yer aldığı tespit edilmiştir (Ur Rashid ve ark., 2024).

Benzer yapılı şalkon türevlerine ait literatür verileri incelendiğinde, **2a–2k** serisinde gözlenen karakteristik IR bantlarının şalkon yapısının oluşumunu desteklediği ve literatürdeki spektral bulgularla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Özellikle C=C, C=O ve C-H gerilme titreşimlerinin karakteristik frekans aralıklarının literatür verileriyle örtüşmesi, önerilen moleküler yapıların doğruluğunu desteklemektedir. Elde edilen bu spektral bulgular, sentezlenen bileşiklerin yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonel grup dağılımını önemli ölçüde doğrulamaktadır.

7.2.2. Pirazolin türevleri için IR bulgularının değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında sentezlenen pirazolin (**3a–3k**) türevlerine ait IR spektrumlarından elde edilen karakteristik bantlar Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Pirazolin (**3a–3k**) türevlerine ait FT-IR absorpsiyon bantları.

					
Bileşik	=C-H g.b.	C-H (piperazin) g.b.	C≡N, C=N g.b.	C=C g.b.	C-N g.b.
3a	3032	2964, 2906, 2881, 2827	2218, 1595	1573, 1504	1321
3b	3028	2951, 2906, 2883, 2827	2218, 1595	1489	1325
3c	3032	2953, 2908, 2881, 2827	2218, 1595	1489	1327
3d	3030	2951, 2906, 2881, 2827	2218, 1593	1573, 1502	1325
3e	3030	2951, 2879, 2825	2218, 1595	1570, 1504	1323
3f	3057	2900, 2881, 2839	2218, 1595	1510	1338
3g	3064	2951, 2975, 2899, 2827	2218, 1595	1520	1338
3h	3064	2964, 2888, 2883, 2827	2218, 1595	1570, 1558	1338
3i	3030	2955, 2881, 2827	2218, 1595	1558	1323
3j	3030	2950, 2922, 2883, 2827	2218, 1595	1570, 1543	1288
3k	3063	2945, 2910, 2881, 2827	2218, 1595	1553	1321

Insuasty ve arkadaşları tarafından sentezlenen *N*-asetil ve *N*-formil pirazolin türevlerine ait IR spektral veriler incelendiğinde, aromatik =C–H gerilme titreşimlerinin 3000–3104 cm⁻¹,

aromatik halka C=C gerilme titreşimlerinin 1566–1594 cm^{-1} ve karakteristik C=N gerilme titreşimlerinin ise 1566–1640 cm^{-1} aralığında tespit edildiği bildirilmiştir (Insuasty ve ark., 2013).

Shoman ve arkadaşları tarafından anti-inflamatuvar etkiye sahip 3,5-diaril-2-pirazolin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında, halka kapanmasının gerçekleştiğini destekleyen karakteristik C=N gerilme bandı 1611–1599 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Ayrıca, C–N gerilme titreşimlerine ait bantlar 1115–1261 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Bu spektral bulgular, pirazolin halkasının başarıyla sentezlendiğini doğrulamaktadır (Shoman ve ark., 2009).

Gholami ve arkadaşları tarafından (S)-laktik asit türevi pirazolin bileşikler sentezlenmiş ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yapısal karakterizasyon amacıyla kaydedilen IR spektrumlarında, pirazolin halkasına ait C=N gerilme titreşimleri 1551–1618 cm^{-1} aralığında, aromatik C–H gerilme titreşimleri 3029–3082 cm^{-1} aralığında ve aromatik C=C gerilme titreşimleri ise 1410–1490 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir (Gholami ve ark., 2025).

Kaplancıklı ve arkadaşları tarafından triazolo-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonu IR spektroskopisi ile desteklenmiştir. IR spektrumlarında, C=O gerilme titreşimlerine ait karakteristik bantlar 1678–1670 cm^{-1} aralığında; C=N ve C=C bağlarına ait karakteristik bantlar ise 1575–1283 cm^{-1} aralığında rapor edilmiştir (Kaplancıklı ve ark., 2010).

Sentezlenen **3a–3k** kodlu pirazolin bileşiklerine ait IR spektral veriler, literatürde pirazolin türevleri için tanımlanan karakteristik absorpsiyon bantlarıyla uyumludur. Seride gözlenen C=C, C–H ve özellikle pirazolin halkasına özgü C=N gerilme bantlarının literatür verileriyle örtüşmesi, sentezlenen bileşiklerin beklenen yapısal özelliklere sahip olduğunu destekleyen önemli bir spektral bulgu olarak değerlendirilmiştir.

7.3. ¹H-NMR Bulguları

Sentezlenen şalkonların ve bu şalkonlardan türetilen pirazolin bileşiklerinin başarıyla sentezlendiğini destekleyen başlıca bulgulardan biri, ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen belirgin değişikliklerdir. Bu çalışmada sentezlenen şalkon ve pirazolin türevlerine ait ¹H-NMR spektrumları değerlendirilerek, her iki bileşik grubunun yapısal karakterizasyonunda belirleyici olan karakteristik proton sinyalleri incelenmiştir. Şalkon türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında aromatik protonlara ait sinyallerin δ 6,57–8,36 ppm aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir. Şalkon yapısının oluşumunun en önemli kanıtlarından biri α,β -doymamış karbonil sistemine ait H _{α} ve H _{β} proton sinyalleridir. Ancak bazı bileşiklerde söz konusu protonlara ait sinyallerin aromatik proton sinyalleriyle kısmen örtüşmesi nedeniyle, bu sinyaller her türev için ayrı ayrı net biçimde ayırt edilememiştir. Ayırtılabilen örneklerde, H _{α} protonlarının δ 7,15–8,23 ppm aralığında, H _{β} protonlarının ise δ 7,45–8,07 ppm aralığında rezonansa girdiği belirlenmiştir. Pirazolin halkasının oluşumunu doğrulayan en önemli gösterge, pirazolin yapısının 4. ve 5. pozisyonlarında bulunan protonlara karşılık gelen üç adet dublet-dublet (dd) pikinin varlığıdır. Dördüncü pozisyondaki H_a protonunun δ 1,87–3,15 ppm aralığında, H_b protonunun ise δ 2,55–3,85 ppm aralığında rezonansa girdiği belirlenmiştir. Beşinci pozisyondaki H_x protonu ise δ 4,04–5,41 ppm aralığında tanımlanmıştır. Bu karakteristik sinyaller sentezlenen pirazolin türevlerinin yapısal olarak doğrulanmasında önemli kanıtlar sunmaktadır (Bkz. Tablo 18).

7.3.1. Şalkon türevleri için ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

Şalkon türevlerinin yapısal karakterizasyonunda ¹H-NMR spektroskopisi, protonlara ait kimyasal kayma değerleri ve sinyal özellikleri üzerinden önemli bilgiler sağlayan temel analiz yöntemlerinden biridir. Bu kapsamda, şalkon yapısına özgü karakteristik proton sinyallerinin tespit edilmesi, sentezlenen bileşiklerin beklenen yapısal özelliklerle uyumlu olduğunu destekleyen önemli bir spektral bulgu niteliğindedir. Şalkon yapısında bulunan α, β doymamış karbonil sistemine ait vinil protonlar, spektrumda karakteristik sinyaller vermeleri bakımından büyük önem taşımaktadır. H _{α} ve H _{β} olarak tanımlanan bu protonların çoğunlukla dublet şeklinde gözlenmesi, sentezlenen bileşiklerde şalkon yapısının oluşumunu destekleyen önemli spektroskopik bulgular arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, aromatik halkadaki farklı sübstitüentlerin elektronik etkileri, vinil protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinde

değişikliklere yol açabilmektedir. Bu çalışmada sentezlenen şalkon türevlerine (**2a-2k**) ait ^1H -NMR verileri ayrıntılı biçimde incelenmiş ve şalkon yapısının doğrulanmasına katkı sağlayan karakteristik proton sinyalleri değerlendirilmiştir.

Yang ve arkadaşları, bir dizi 3,4-dihidroksişalkon türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin ^1H -NMR spektral verilerini incelemiştir. İncelenen spektrumlarda, vinil protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin H_α için 7,49–7,97 ppm, H_β için ise 7,33–7,66 ppm aralığında olduğu rapor edilmiştir (Yang ve ark., 2023).

Literatürde yer alan bir başka çalışmada, Bhojwani ve arkadaşları tarafından sentezlenen şalkon türevlerinin ^1H -NMR spektral verileri değerlendirilmiş; H_α ve H_β protonlarına ait sinyallerin yaklaşık δ 7,80 ve 8,10 ppm’de dublet şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu sinyallerin $J = 15$ –16 Hz eşleşme sabitine sahip olması, α,β -doymamış keton sisteminin varlığını ve trans-alken konfigürasyonunu destekleyen karakteristik bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (Bhojwani ve ark., 2023).

Liu ve arkadaşları, mikrotübül protein polimerizasyonunu inhibe etme potansiyeline sahip imidazol-şalkon türevlerini sentezlemiştir. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen 1-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda, vinil protonlarına ait sinyallerin H_α için δ 7,98 ppm’de, H_β için ise δ 7,71 ppm’de rezonans verdiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2024).

Iqbal ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, α -amilaz inhibitör ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilen triazol bazlı şalkon türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden 3-(3-metilfenil)-1-(2-feniltriazol-4-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda, vinil protonlarının H_α için δ 7,72’de, H_β için ise δ 7,05’te dublet biçiminde rezonansa girdiği tespit edilmiştir (Iqbal ve ark., 2023).

Agarwal ve arkadaşları tarafından imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapısal karakterizasyonları ^1H -NMR spektroskopisi ile desteklenmiştir. Elde edilen bileşikler arasında yer alan (*E*)-*N*-(4-(3-(2,4-dimetoksifenil)akriloil)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-karboksamid bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda, vinil protonlarına ait H_α ve H_β sinyallerinin sırasıyla δ 7,99 ve 7,79 ppm’de gözlemlendiği bildirilmiştir (Agarwal ve ark., 2024).

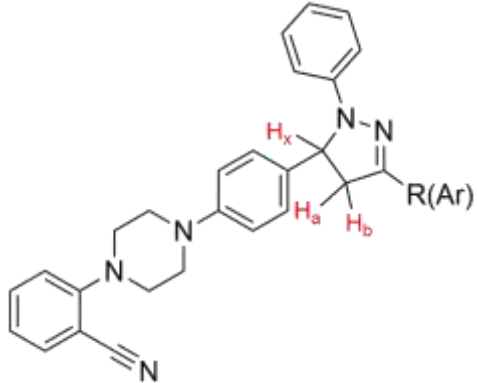
Ceyhun ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3-(benzofuran-2-il)-1-{4-[4-(2-metoksietil)piperazin-1-il]fenil}prop-2-en-1-on bileşiğinin anti-Alzheimer aktivitesi değerlendirilmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektral verileri incelendiğinde, vinil protonlarına ait H_α ve H_β sinyallerinin sırasıyla δ 7,77 ve 7,68 ppm’de rezonans verdiği rapor edilmiştir (Ceyhun ve ark., 2022).

Sentezlenen **2a–2k** kodlu şalkon bileşiklerine ait ¹H-NMR verileri, literatürde benzer şalkon türevleri için bildirilen karakteristik spektral özelliklerle uyum göstermektedir. α,β -doymamış karbonil sistemine ait H_α ve H_β protonlarının istenen yarıлма paternleriyle gözlenmesi ve aralarındaki kuplaj ilişkisinin trans konfigürasyonu desteklemesi, şalkon iskeletinin başarıyla sentezlendiğini ortaya koymaktadır. Bu değerlendirme, sentezlenen şalkon türevlerinin ¹H-NMR açısından beklenen yapısal özellikleri sergilediğini ve literatür verileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

7.3.2. Pirazolin türevleri için ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

Pirazolin halkasının oluşumunun değerlendirilmesinde ¹H-NMR spektroskopisi, karakteristik proton sinyallerinin belirlenmesi açısından önemli bir analiz yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemde, pirazolin halkasında yer alan protonlara ait kimyasal kayma değerleri ve yarıлма desenleri incelenerek yapı oluşumu desteklenebilmektedir. Özellikle halkanın 4. ve 5. pozisyonlarında bulunan protonlara ait sinyaller, pirazolin türevleri için ayırt edici spektroskopik bulgular sunmaktadır. Dördüncü pozisyondaki diastereotopik protonlar ile beşinci pozisyondaki protonun genellikle dublet-dublet şeklinde gözlenmesi, pirazolin halkasının oluşumunu destekleyen temel ¹H-NMR bulguları arasında yer almaktadır. Ayrıca şalkon yapısına ait vinil proton sinyallerinin kaybolması, siklizasyonun gerçekleştiğini gösteren önemli spektral göstergelerden biridir. Bu doğrultuda, sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları ayrıntılı olarak incelenmiş ve şalkon türevlerinden pirazolin türevlerine dönüşümün spektral veriler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Tablo 18. Pirazolin bileşiklerine ait ¹H-NMR bulguları.

					
Bileşik	Pirazolin Protonları			Ar-H (m)	Piperazin-H (m)
	H _a (dd)	H _b (dd)	H _x (dd)		
3a	3,07	3,84	5,41	7,79-6,69	3,44-3,20
3b	3,05	3,83	5,35	7,81-6,67	3,32-3,23
3c	3,10	3,84	5,19	7,69-6,74	3,47-3,35
3d	3,10	3,78	5,21	7,72-6,75	3,47-3,32
3e	3,07	3,85	5,41	7,81-6,70	3,32-3,23
3f	3,15	3,82	5,36	8,27-6,84	3,47-3,36
3g	3,08	3,76	5,20	7,65-6,46	3,45-3,33
3h	3,12	3,80	5,20	7,64-6,75	3,55-3,34
3i	3,13	3,81	5,22	7,74-6,75	3,45-3,37
3j	3,10	3,82	5,35	7,95-6,81	3,49-3,42
3k	1,87	2,55	4,04	6,56-5,53	2,28-1,96

Havrylyuk ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada yeni bir 4-tiyazolidinon-pirazolin türevi serisi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında, pirazolin halkasının 4. konumunda yer alan geminal protonlara ait sinyallerin δ 3,09–3,63 ppm ve δ 3,83–4,17 ppm aralıklarında gözlemlendiği; 5. konumdaki protona ait sinyalin ise δ 5,48–5,84 ppm aralığında rezonansa girdiği bildirilmiştir. Bu protonların karakteristik AMX sistemi içinde, genellikle dublet-dublet (dd) ayrılma deseni verdiği görülmüştür (Havrylyuk ve ark., 2014).

Tilekar ve arkadaşları tarafından sentezlenen antitümör aktivite gösteren pirazolin türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında, pirazolin halkasının 4. konumundaki diastereotopik protonlardan H_a

sinyalinin δ 3,13–3,47 ppm, H_b sinyalinin ise δ 3,60–3,75 ppm aralığında rezonans verdiği rapor edilmiştir. Beşinci konumdaki H_x protonuna ait sinyalin ise δ 5,52–5,92 ppm aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir (Tilekar ve ark., 2020).

Yapılan diğer bir çalışmada, Hwang ve arkadaşları tarafından asetil ve propiyonil sübstitüe pirazolin analogları sentezlenmiştir. Söz konusu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında, pirazolin halkasının 4. konumundaki geminal H_a ve H_b protonlarına ait sinyallerin sırasıyla δ 3,03–3,67 ppm ve δ 3,60–4,01 ppm aralıklarında, 5. konumdaki H_x protonuna ait sinyalin ise δ 5,40–5,56 ppm aralığında rezonans verdiği bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2024).

Wong ve arkadaşları tarafından sentezlenen 5-(4-metilfenil)-*N*,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda, pirazolin halkasının 4. konumundaki geminal H_a ve H_b protonları sırasıyla δ 3,26 ve 4,05 ppm’de dublet-dublet (dd) şeklinde gözlenmiştir. Beşinci konumdaki H_x protonu ise her iki geminal protonla eşleşmesi nedeniyle δ 6,14 ppm’de daha aşağı alanda dublet-dublet (dd) olarak rapor edilmiştir (Wong ve ark., 2021).

Shetti ve arkadaşları tarafından antikanser aktiviteye sahip florlu ve nitro sübstitüe pirazolin türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında, pirazolin halkasının 4. konumundaki geminal H_a ve H_b protonlarına ait sinyallerin sırasıyla δ 3,06–3,43 ppm ve δ 3,62–4,04 ppm aralıklarında, 5. konumdaki H_x protonuna ait sinyalin ise δ 5,51–6,05 ppm aralığında dublet-dublet (dd) biçiminde gözlemlendiği bildirilmiştir (Shetti ve ark., 2025).

Fakhry ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tiyazolil-pirazolin türevlerinin ¹H-NMR spektrumları incelenmiş; C-4 konumundaki CH₂ protonlarından H_a ve H_b sinyallerinin sırasıyla δ 3,14–3,22 ppm ve δ 3,70–3,89 ppm aralıklarında, C-5 konumundaki H_x sinyalinin ise δ 5,42–5,53 ppm aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, halka protonlarına ait eşleşme sabitlerinin $J_a = 15,20$ – $18,40$ Hz, $J_b = 15,20$ – $18,40$ Hz ve $J_x = 11,10$ – $12,00$ Hz aralıklarında olduğu rapor edilmiştir (Fakhry ve ark., 2023).

Sentezlenen **3a–3k** kodlu pirazolin bileşiklerinin ¹H-NMR spektral verileri, literatür taramasında pirazolin türevleri için tanımlanan karakteristik bulgularla uyum göstermektedir. Pirazolin halkasına ait H_a, H_b ve H_x protonlarının beklenen kimyasal kayma bölgelerinde ve

karakteristik yarıma patenleriyle gözlenmesi, siklizasyon reaksiyonu sonucunda pirazolin iskeletinin oluştuğunu desteklemektedir. Bu değerlendirme, elde edilen ^1H -NMR bulgularının literatürde bildirilen pirazolin yapılarıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

7.4. ^{13}C -NMR Bulguları

Bu tez kapsamında sentezlenen şalkon türevlerinin ^{13}C -NMR spektral verileri değerlendirildiğinde, karbonil grubu ve vinil karbonlara ait sinyallerin literatürde benzer şalkon yapıları için tanımlanan karakteristik kimyasal kayma aralıklarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Bu uyum, şalkon iskeletinin temel yapısal özelliği olan α,β -doymamış karbonil sisteminin oluşumunu destekleyen önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Şalkon yapısı açısından ayırt edici nitelikte olan karbonil grubu ve vinil karbonlara ait kimyasal kayma değerleri Tablo 19'da sunulmuştur.

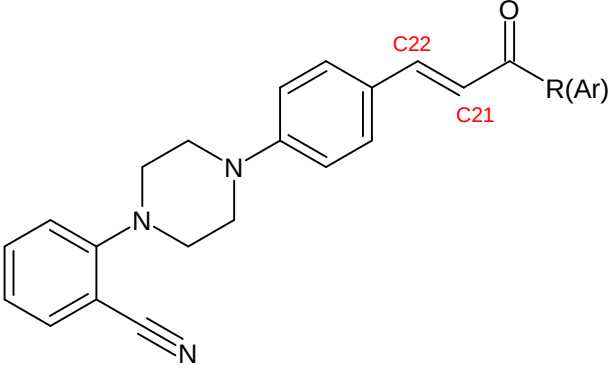
Şalkon türevlerinden pirazolin bileşiklerinin sentezlenmesiyle ^{13}C -NMR spektrumlarında belirgin yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle şalkonlara ait karbonil ve vinil karbon sinyallerinin kaybolması, buna karşılık pirazolin halkasına özgü yeni karbon rezonanslarının gözlenmesi, siklizasyonun gerçekleştiğini destekleyen temel spektral bulgular arasında yer almaktadır. Bu değişim, başlangıç şalkon yapısının pirazolin halkası içeren yeni bir sisteme dönüştüğünü göstermesi açısından önemlidir. Pirazolin halkasına ait karakteristik karbon sinyalleri Tablo 20'de verilmiş olup, elde edilen bulgular literatürde bildirilen benzer pirazolin türevlerine ait ^{13}C -NMR verileriyle uyumludur. Bu nedenle, ^{13}C -NMR sonuçları hem şalkon yapısının oluşumunun hem de siklizasyon yoluyla pirazolin türevlerine dönüşümün başarıyla gerçekleştiğini güçlü biçimde desteklemektedir.

7.4.1. Şalkon bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi

Bu tez kapsamında sentezlenen şalkon türevlerinin (**2a–2k**) ^{13}C -NMR spektrumlarında, piperazin halkasına ait karbon sinyallerinin δ 33,02–56,98 ppm aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir. Karbonil grubuna ait karbon sinyalleri δ 188,90–194,17 ppm aralığında yer alırken, şalkon yapısının karakteristik vinil karbonları olan C21 ve C22'nin sırasıyla δ 123,77–127,44 ppm ve δ 143,29–149,33 ppm aralıklarında rezonans verdiği saptanmıştır. Ayrıca, bileşiklerin siyano grubu içermesinden dolayı $\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait karbon sinyallerinin δ 122,28–

126,89 ppm aralığında gözlenmesi, ilgili fonksiyonel grubun yapıdaki varlığını desteklemektedir. Elde edilen kimyasal kayma değerlerinin literatürde yer alan benzer şalkon yapılarıyla uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra, şalkon yapısı açısından daha karakteristik nitelikte olan karbonil ve vinil karbonlara ait kimyasal kayma değerleri Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Şalkon bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulguları.

			
Bileşik	C=O	C22	C21
2a	189,23	145,56	125,55
2b	194,17	149,33	126,22
2c	190,51	144,14	126,06
2d	188,90	145,24	125,63
2e	189,42	145,63	125,53
2f	190,51	143,82	123,77
2g	190,51	144,11	125,65
2h	190,49	144,19	125,57
2i	190,51	145,05	125,80
2j	189,42	143,29	125,04
2k	190,53	144,96	127,44

Cáceres ve arkadaşlarının sentezlediği (*E*)-1-(1-benzil-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenil-2-propen-1-on türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında, α,β -doymamış karbonil sistemine ait vinilik karbonlardan C21’in δ 120,6–127,2 ppm, C22’nin ise δ 138,0–144,1 ppm aralığında gözlemlendiği rapor edilmiştir (Cáceres ve ark., 2025).

Yadav ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sentezlenen (*E*)-3-(2-((1-(2-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)naftalen-1-il)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda, α,β-doymamış karbonil sistemine ait C22 ve C21 karbonlarının sırasıyla δ 121,45 ve 143,49 ppm’de; karbonil karbonunun ise δ 189,52 ppm’de gözlemlendiği bildirilmiştir (Yadav ve ark., 2018).

Xin ve arkadaşları tarafından sentezlenen (*E*)-3-(4-florofenil)-1-(4-(3-((4-izopropil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)propoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda, α,β-doymamış karbonil grubuna ait C21 ve C22 karbonlarına ilişkin sinyallerin sırasıyla δ 121,4 ve 142,7 ppm’de, karbonil karbonuna ait sinyalin ise δ 188,4 ppm’de gözlemlendiği bildirilmiştir (Xin ve ark., 2025).

Manikandan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada sentezlenen (*E*)-3-(2-hidroksi-6-metoksifenil)-1-(10*H*-fenotiyazin-2-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda, δ 190 ppm’de gözlenen sinyal karbonil karbonuna (-C=O) atfedilmiştir. Ayrıca, α,β-doymamış karbonil sistemine ait olefinik karbon atomları C21 ve C22’nin δ 122,0 ve 142,5 ppm’de rezonans verdiği tespit edilmiştir (Manikandan ve ark., 2026)

Da Silva ve arkadaşları, çoklu dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal potansiyelini değerlendirmek amacıyla (2*E*)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on bileşiğini sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda, α,β-doymamış karbonil grubuna ait karbonil karbonu sinyali δ 190,7 ppm’de gözlenmiş; α ve β olefinik karbon atomlarına ait sinyaller ise sırasıyla δ 145,9 ve 122,9 ppm’de tespit edilmiştir (da Silva ve ark., 2024).

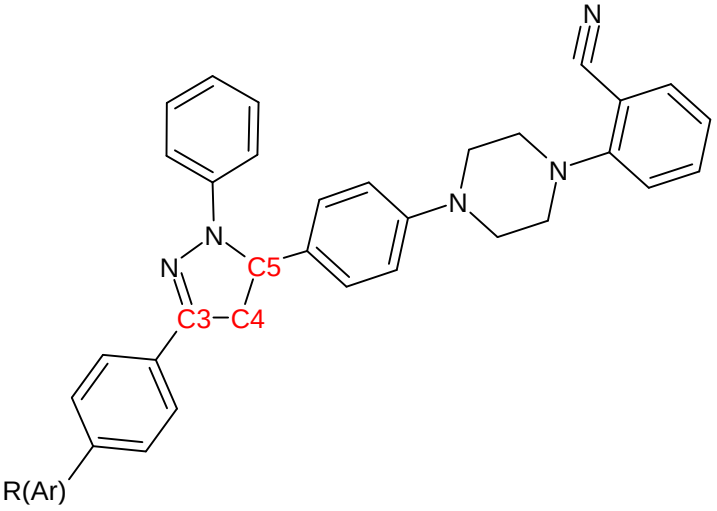
Rocha ve arkadaşları, *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliğini araştırmak amacıyla (*E*)-3-(2,4-diklorofenil)-1-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğini sentezlemişlerdir. Söz konusu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda, α,β-doymamış karbonil grubuna ait karbonil karbonu sinyali δ 193,4 ppm’de gözlenmiştir. Ayrıca olefinik karbon atomlarına ait sinyaller sırasıyla δ 140,0 ve 118,9 ppm’de belirlenmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, bileşikte konjuge α,β-doymamış karbonil sisteminin varlığını desteklemektedir (Rocha ve ark., 2022).

Sentezlenen **2a–2k** kodlu şalkon bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektral verileri, literatür taramasında şalkon türevleri için tanımlanan karakteristik karbon sinyalleriyle uyumludur. Özellikle α,β -doymamış karbonil sistemine ait karbonil karbonu ve vinil karbonların beklenen kimyasal kayma bölgelerinde izlenmesi, şalkon iskeletinin başarıyla sentezlendiğini desteklemektedir. Bu bulgular, sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR açısından literatürde bildirilen şalkon türevleriyle uyumlu yapısal özellikler sergilediğini göstermektedir.

7.4.2. Pirazolin bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında sentezlenen pirazolin (**3a–3i**) türevlerine ait ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, aromatik karbon atomlarına ait sinyallerin δ 104,64–154,91 ppm aralığında yer aldığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra, pirazolin halkasının karakteristik C3, C4 ve C5 karbon sinyallerinin sırasıyla δ 144,00–147,23 ppm, δ 42,67–48,43 ppm ve δ 51,19–64,28 ppm aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir. Bu karbonlara ait kimyasal kayma değerleri Tablo 20’de verilmiş olup, elde edilen verilerin literatürde bildirilen pirazolin yapılarıyla uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 20. Pirazolin bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulguları.

			
Bileşik	Pirazolin		
	C3	C4	C5
3a	154,97	42,58	61,82
3b	155,00	43,04	62,61
3c	155,16	43,67	61,24
3d	155,16	42,93	60,32

Tablo 20. Pirazolin bileşiklerine ait ^{13}C -NMR bulguları (devam).

3e	154,99	42,67	62,85
3f	155,28	45,27	51,32
3g	154,91	42,75	64,29
3h	155,31	44,33	64,23
3i	155,16	43,51	63,97
3j	155,14	42,90	64,28
3k	160,77	43,16	64,21

Ratnawati ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında, pirazolin halkasına ait C3 karbonunun ($\text{C}=\text{N}-\text{N}$) δ 154.22–154.23 ppm, C4 karbonunun (CH_2) δ 43.39–45.39 ppm ve C5 karbonunun (CH) ise δ 63.96–63.97 ppm aralığında rezonansa girdiği belirlenmiştir (Ratnawati ve ark., 2024).

Al-Wahaibi ve arkadaşlarının sentezlediği 3-siyanopiridon/pirazolin türevleri arasında yer alan bir bileşikte, 2-(3-siyano-4,6-bis(4-klorofenil)-2-oksopiridin-1(2*H*)-il)-*N*-[4-(5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenil]asetamin, pirazolin halkasına ait C3, C5 ve C4 karbon sinyalleri sırasıyla 155,74 ppm, 63,57 ppm ve 40,64 ppm olarak tespit edilmiştir (Al-Wahaibi ve ark., 2023).

Qin ve arkadaşları tarafından sentezlenen (5-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-3-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda, pirazolin halkasına ait karbon sinyalleri C3 için 155,91 ppm, C5 için 61,32 ppm ve C4 için 41,66 ppm olarak belirlenmiştir (Qin ve ark., 2015).

Mete ve arkadaşları tarafından sentezlenen tiyenil ikameli pirazolin benzensülfonamit türevlerinin ^{13}C -NMR verilerinde, pirazolin halkasına ait C3 karbonunun δ 148,6–151,0 ppm, C5 karbonunun δ 58,9–59,7 ppm ve C4 karbonunun ise δ 43,2–43,9 ppm aralığında rezonansa girdiği bildirilmiştir (Mete ve ark., 2016).

Muneera ve Joseph tarafından sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, tüm bileşiklerde yapılarıyla uyumlu sinyallerin ilgili bölgelerde gözlemlendiği belirlenmiştir.

Ligandlarda pirazolin halkasına ait imin karbonunun δ 152,8–158,6 ppm aralığında rezonansa girdiği, δ 118,20–148,50 ppm aralığında yer alan sinyallerin ise aromatik karbon atomlarına ait olduğu saptanmıştır. Ayrıca pirazolin halkasının C4 ve C5 pozisyonlarındaki karbon atomlarının ligandlarda sırasıyla δ 64,38–68,28 ve 48,34–49,50 ppm aralığında gözlenmiştir (Muneera ve Joseph, 2016).

Erbay ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirazolin türevlerine ait ^{13}C -NMR spektrumlarında, pirazolin halkasında yeni oluşan C3 karbonuna ait karbon sinyalleri δ 153,07–155,67 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca, C4 karbonuna ait rezonans sinyallerinin δ 43,09–43,63 ppm, C5 karbonuna ait sinyallerin ise δ 57,91–62,47 ppm aralığında yer aldığı tespit edilmiştir. Söz konusu kimyasal kayma değerleri, pirazolin iskeletinin oluşumunu destekleyen karakteristik spektral bulgular olarak değerlendirilmiştir (Erbay ve ark., 2026).

Sentezlenen **3a–3k** kodlu pirazolin bileşiklerine ait ^{13}C -NMR spektral verileri, literatür taramasında benzer pirazolin türevleri için bildirilen karakteristik karbon sinyalleriyle uyum göstermektedir. Pirazolin halkasına ait C3, C4 ve C5 karbonlarının beklenen kimyasal kayma bölgelerinde gözlenmesi, siklizasyon reaksiyonu sonucunda pirazolin iskeletinin sentezlendiğini desteklemektedir. Bu bulgular, elde edilen ^{13}C -NMR verilerinin literatürde bildirilen pirazolin yapılarıyla paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

7.5. ADME Bulguları

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerinin ön değerlendirilmesinde SwissADME programından yararlanılmıştır. SwissADME, küçük moleküllerin fizikokimyasal parametreleri, farmakokinetik özellikleri ve ilaç benzerliği kriterleri hakkında hızlı ve öngörüselsel veriler sunan bir *in silico* analiz aracıdır. Bu doğrultuda, sentezlenen şalkon ve pirazolin türevlerinin olası absorpsiyon, çözünürlük, lipofilisite ve ilaç benzerliği profillerinin karşılaştırmalı olarak incelenebilmesi amacıyla bu hesaplamalı yaklaşım uygun bir değerlendirme yöntemi olarak tercih edilmiştir (Daina ve ark., 2017).

Elde edilen veriler, tüm bileşiklerin yüksek gastrointestinal absorpsiyon potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, suda çözünürlüğü yansıtan log S değerlerinin $-7,97$ ile

–5,17 arasında değiştiği belirlenmiş; bu durum, bileşiklerin çoğunlukla düşük, kısmen ise orta düzeyde çözünürlük profili sergilediğini ortaya koymuştur. Log P değerlerinin 1,90–5,11 aralığında bulunması, seride lipofilisitenin genel olarak ilaç benzeri sınırlar içinde kaldığını düşündürmektedir. İlaç benzerliği bakımından, tüm türevlerin Veber kuralı ile uyumlu olduğu, ancak **3a**, **3d**, **3e**, **3f** ve **3k** numaralı pirazolin türevlerinin Lipinski kriterlerini karşılamadığı saptanmıştır. Ayrıca biyoyararlanım skoru incelendiğinde, şalkon türevlerinin tamamının ve pirazolin türevlerinin büyük bölümünün 0,55 değerine sahip olduğu, yalnızca **3a**, **3d**, **3e**, **3f** ve **3k** bileşiklerinde bu değerin 0,17'ye düştüğü görülmüştür. Bu bulgular bütüncül olarak değerlendirildiğinde, özellikle şalkon serisinin ve bazı pirazolin türevlerinin farmakokinetik açıdan daha dengeli bir profil sergilediği söylenebilir.

7.6. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Kanser, dünya genelinde yüksek görülme sıklığı ve mortalite oranlarıyla öne çıkan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tümör büyümesi ve metastaz sürecinde anjiyogenezin kritik rolü göz önüne alındığında, bu sürecin temel düzenleyicilerinden biri olan VEGFR-2'nin inhibisyonu, kanser tedavisinde hedefe yönelik yaklaşımlar açısından önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin HT-29, A549 ve MCF-7 kanser hücre hatları üzerindeki antikanser aktiviteleri MTT yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca potansiyel bir antikanser ajanın yalnızca tümör hücreleri üzerindeki etkinliği değil, sağlıklı hücreler üzerindeki seçicilik profili de önem taşıdığından, bileşiklerin NIH-3T3 fibroblast hücre hattındaki sitotoksik etkileri de aynı deneysel koşullar altında değerlendirilmiştir.

HT-29 hücre hattında elde edilen bulgular, **2f**, **2j** ve **2k** kodlu bileşiklerin bu seri içerisinde öne çıkan antikanser adayları olduğunu göstermektedir. Söz konusu bileşiklerin HT-29 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerlerinin sırasıyla 2,937 ± 0,312 µM, 5,372 ± 0,103 µM ve 7,182 ± 0,169 µM olarak belirlenmesi, özellikle kolon kanseri hücreleri üzerinde dikkat çekici bir antiproliferatif etkiye sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu üç bileşik arasında **2f**'nin en düşük IC₅₀ değerini göstermesi, bu türevin seri içerisinde en güçlü aktiviteye sahip bileşik olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, aynı bileşiklerin sağlıklı NIH-3T3 fibroblast hücre hattındaki IC₅₀ değerlerinin sırasıyla 120,350 ± 2,655 µM, 89,776 ± 3,850 µM ve 165,667 ± 1,610 µM olarak bulunması, normal hücreler üzerinde daha düşük sitotoksik etki

gösterdiklerine ve dolayısıyla belirli ölçüde seçicilik sergileyebileceklerine işaret etmektedir. Kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasında gözlenen bu belirgin fark, söz konusu bileşiklerin yalnızca güçlü antiproliferatif aktivite göstermeleri açısından değil, aynı zamanda güvenlik profilleri bakımından da dikkate değer olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, aynı bileşiklerin A549 ve MCF-7 hücre hatlarında benzer düzeyde belirgin bir aktivite göstermemesi, sitotoksik etkinin hücre tipine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Bu durum, bileşiklerin etki mekanizmasının hücreye özgü bazı biyolojik özelliklerle ilişkili olabileceğini ve özellikle HT-29 hücre hattında gözlenen duyarlılığın yapısal özelliklerle bağlantılı olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, **2f**, **2j** ve **2k** bileşiklerinin kolon kanseri hücrelerine karşı belirgin seçici etki göstermeleri ve sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin görece düşük olması, bu bileşiklerin potansiyel antikanser ilaç adayı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz AAM, El-Azab AS, Bua S, Nocentini A, Abu El-Enin MA, Alanazi MM, et al. Design, synthesis, and carbonic anhydrase inhibition activity of benzenesulfonamide-linked novel pyrazoline derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2019;87:425-431. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2019.03.052>
- Abou-Zied HA, Youssif BGM, Mohamed MFA, Hayallah AM, Abdel-Aziz M. EGFR inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel xanthine derivatives carrying chalcone moiety as hybrid molecules. *Bioorganic Chemistry*. 2019;89. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102997>
- Agarwal DS, Beteck RM, Ilbeigi K, Caljon G, Legoabe LJ. Design and synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine-chalcone conjugates as antikinoplastid agents. *Chemical Biology and Drug Design*. 2024;103(1). <https://doi.org/10.1111/cbdd.14400>
- Ahsan MJ, Ali A, Ali A, Thiriveedhi A, Bakht MA, Yusuf M, et al. Pyrazoline containing compounds as therapeutic targets for neurodegenerative disorders. *ACS Omega*. 2022;7(43):38207-38245. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05339>
- Altıntop MD, Sağlık Özkan BN, Özdemir A. Design, synthesis, and evaluation of new pyrazolines as small molecule inhibitors of acetylcholinesterase. *ACS Omega*. 2024;9(29):31401-31409. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c10490>
- Al-Wahaibi LH, Abou-Zied HA, Hisham M, Beshr EAM, Youssif BGM, Bräse S, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 3-cyanopyridone/pyrazoline hybrids as potential apoptotic antiproliferative agents targeting egfr/brafv600e inhibitory pathways. *Molecules*. 2023;28(18). <https://doi.org/10.3390/molecules28186586>
- Amr AEGE, El-Naggar M, Al-Omar MA, Elsayed EA, Abdalla MM. In vitro and in vivo anti-breast cancer activities of some synthesized pyrazolinyl-estran-17-one candidates. *Molecules*. 2018;23(7). <https://doi.org/10.3390/molecules23071572>
- Araújo GS, Moura AF, Barros AB, Moraes MO, Pessoa C, Perez CN, et al. Sulfonamide-chalcone hybrid compound suppresses cellular adhesion and migration: Experimental and computational insight. *Chemico-Biological Interactions*. 2024;398. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111115>
- Asad M, Arshad MN, Oves M, Khalid M, Khan SA, Asiri AM, et al. N-trifluoroacetylated pyrazolines: synthesis, characterization and antimicrobial studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;99:103842. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103842>
- Bhojwani H, Begwani K, Bhor V, Bedi P, Balasinor N, Raut S, et al. Synthesis and biological evaluation of benzamide-chalcone hybrids as potential c-Met kinase and COX-2 inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2023;356(5). <https://doi.org/10.1002/ardp.202200405>
- Burke A, Di Filippo M, Spiccio S, Schito AM, Caviglia D, Brullo C, et al. Antimicrobial evaluation of new pyrazoles, indazoles and pyrazolines prepared in continuous flow mode.

- International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(6). <https://doi.org/10.3390/ijms24065319>
- Cáceres M, Kesternich V, Pérez-Fehrmann M, Castroagudin M, Nelson R, Quezada V, et al. ultrasound-assisted synthesis of substituted chalcone-linked 1,2,3-triazole derivatives as antiproliferative agents: in vitro antitumor activity and molecular docking studies. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(7). <https://doi.org/10.3390/ijms26073389>
- Capponi PC, Mari M, Ferrari E, Asti M. Radiolabeled chalcone derivatives as potential radiotracers for β -amyloid plaques imaging. Molecules. 2023;28(7). <https://doi.org/10.3390/molecules28073233>
- Caviglia D, Maria Schito A, Penco S, Brullo C, Baumann M. Synthesis and biological evaluation of bicyclic pyrazolines with promising antimicrobial activities. ChemMedChem. 2025;20(14). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202500144>
- Ceyhun İ, Karaca Ş, Osmaniye D, Sağlık BN, Levent S, Özkay Y, et al. Design and synthesis of novel chalcone derivatives and evaluation of their inhibitory activities against acetylcholinesterase. Archiv der Pharmazie. 2022;355(3). <https://doi.org/10.1002/ardp.202100372>
- Chanda K. Significance of chalcone synthons as lead molecules in anticancer drug discovery. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2021;22(7):1240-1241. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210910084829>
- Chandel P, Kumar A, Singla N, Kumar A, Singh G, Gill RK. Rationally synthesized coumarin based pyrazolines ameliorate carrageenan induced inflammation through COX-2/pro-inflammatory cytokine inhibition. MedChemComm. 2019;10(3):421-430. <https://doi.org/10.1039/c8md00457a>
- Chawla R, Sahoo U, Arora A, Sharma PC, Radhakrishnan V. Microwave assisted synthesis of some novel 2-pyrazoline derivatives as possible antimicrobial agents. Acta poloniae pharmaceutica. 2010;67(1):55-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210079>
- da Silva L, Donato IA, Bezerra SR, dos Santos HS, Bandeira PN, do Nascimento MTR, et al. Synthesis, spectroscopic characterization, and antibacterial activity of chalcone (2E)-1-(3'-aminophenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-prop-2-en-1-one against multiresistant Staphylococcus aureus carrier of efflux pump mechanisms and β -lactamase. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2024;38(1):60-71. <https://doi.org/10.1111/fcp.12938>
- da Silva RB, Borlot JRPO, Rosa Santos C, Rodrigues e Oliveira L, de Almeida LC, Veras Costa-Lotufo L, et al. New chalcone ester derivatives as potential cytotoxic agents. Chemistry and biodiversity. 2024;21(11). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400799>
- Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports. 2017;7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

- Eid NM, George RF. Facile synthesis of some pyrazoline-based compounds with promising anti-inflammatory activity. *Future Medicinal Chemistry*. 2018;10(2):183-199. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0144>
- Elkanzi NAA, Hrichi H, Alolayan RA, Derafa W, Zahou FM, Bakr RB. Synthesis of chalcones derivatives and their biological activities: a review. *ACS Omega*. 2022;7(32):27769-27786. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01779>
- Erbay F, Akatin MY, Demir F, Kahriman N, Colak A, Ertunga NS, et al. Synthesis of some novel chalcone and 3,5-disubstituted pyrazoline derivatives: evaluation of their α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities in vitro and in silico. *Archiv der Pharmazie*. 2026;359(3). <https://doi.org/10.1002/ardp.70222>
- Evrano Aksöz B, Gürpınar SS, Eryılmaz M. Antimicrobial activities of some pyrazoline and hydrazone derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;17(5):500-505. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.42650>
- Fakhry MM, Mattar AA, Alsulaimany M, Al-Olayan EM, Al-Rashood ST, Abdel-Aziz HA. New thiazolyl-pyrazoline derivatives as potential dual egfr/her2 inhibitors: design, synthesis, anticancer activity evaluation and in silico study. *Molecules*. 2023;28(21). <https://doi.org/10.3390/molecules28217455>
- Filali I. Synthesis and biological activities of pyrazoline derivatives: a comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2025. <https://doi.org/10.1002/jhet.70120>
- Fu DJ, Zhang SY, Liu YC, Zhang L, Liu JJ, Song J, et al. Design, synthesis and antiproliferative activity studies of novel dithiocarbamate–chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016;26(16):3918-3922. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.012>
- George G, Koyiparambath VP, Sukumaran S, Nair AS, Pappachan LK, Al-Sehemi AG, et al. Structural modifications on chalcone framework for developing new class of cholinesterase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063121>
- Gholami M, Imanzadeh G, Kabiri Esfahani F, Karami-Zarandi M, Shamkhali AN. Diastereoselective synthesis of novel (S)-lactic pyrazoline derivatives and investigation of antibacterial capabilities. *Scientific Reports*. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-32881-3>
- Gomes MN, Muratov EN, Pereira M, Peixoto JC, Rosseto LP, Cravo PVL, et al. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. *Molecules*. 2017;22(8). <https://doi.org/10.3390/molecules22081210>
- Hagar FF, Abbas SH, Abdelhamid D, Gomaa HAM, Youssif BGM, Abdel-Aziz M. New 1,3,4-oxadiazole-chalcone/benzimidazole hybrids as potent antiproliferative agents. *Archiv der Pharmazie*. 2023;356(2). <https://doi.org/10.1002/ardp.202200357>
- Hasyim DM, Musfiroh I, Hendra R, Kamarulzaman EE, Ritmaleni R, Muchtaridi M. Discovery of pyrazoline benzenesulfonamide derivatives as anticancer agents: a review. *Drug Design*,

- Havrylyuk D, Zimenkovsky B, Karpenko O, Grellier P, Lesyk R. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;85:245-254. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.103>
- He J, Ma L, Wei Z, Zhu J, Peng F, Shao M, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(11):2429-2433. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.087>
- Hosseini Nasab N, Azimian F, Shim RS, Eom YS, Shah FH, Kim SJ. Synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking studies of thiazolyl-pyrazoline derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2023;80. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.129105>
- Hwang S-Y, Jeon K-H, Lee H-J, Moon I, Jung S, Kim S-A, et al. Synthesis and biological assessment of chalcone and pyrazoline derivatives as novel inhibitor for ELF3-MED23 interaction. *eLife*. 2024;13. <https://doi.org/10.7554/elife.97051>
- Ilovaisky AI, Scherbakov AM, Bogdanov FB, Miciurov D, Chernoburova EI, Merkulova VM, et al. Secosteroid–2-pyrazoline hybrids: design, synthesis, biological evaluation and development of therapeutic combinations against $\text{er}\alpha$ -positive breast cancer cells. *Biomedicines*. 2025;13(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13123057>
- Iqbal H, Akhtar T, Haroon M, Aktaş A, Tahir E, Ehsan M. Synthesis of thiazole-chalcone hybrid molecules: antioxidant, $\alpha(\alpha)$ -amylase inhibition and docking studies. *Chemistry and Biodiversity*. 2023;20(5). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202201134>
- Idrees GA, Aly OM, Abuo-Rahma GEDAA, Radwan MF. Design, synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(naphthalen-2-yloxy)propionic acid derivatives as desmethyl fibrate analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;44(10):3973-3980. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.04.026>
- Inami K, Miura M, Yoshida M, Mochizuki M. Assessing the effect of N-oxidation on the mutagenicity of 1-pyrazolines using the Ames assay. *Toxicology Research*. 2023;12(3):503-506. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfad036>
- Insuasty B, Montoya A, Becerra D, Quiroga J, Abonia R, Robledo S, et al. Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;67(1):252-262. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.049>
- Jung JC, Lee Y, Min D, Jung M, Oh S. Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. *Molecules*. 2017;22(11). <https://doi.org/10.3390/molecules22111872>
- Kaplancklı ZA, Özdemir A, Turan-Zitouni G, Altıntop MD, Can ÖD. New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(9):4383-4387. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2010.06.011>

- Kasetti AB, Singhvi I, Nagasuri R, Bhandare RR, Shaik AB. Thiazole–chalcone hybrids as prospective antitubercular and antiproliferative agents: Design, synthesis, biological, molecular docking studies and in silico adme evaluation. *Molecules*. 2021;26(10). <https://doi.org/10.3390/molecules26102847>
- Kaya B, Çevik UA, Çiftçi B, Necip A, IŞIK M, Ay EN, et al. Design, synthesis, and molecular docking studies of novel pyrazoline-thiazoles as cholinesterase dual-target inhibitors for the treatment of alzheimer’s disease. *ACS Omega*. 2025;10(34):38427-38439. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c01055>
- Khambete MP, Khare LP, Kapadia AB, Degani MS. Exploring the potential of pyrazoline containing molecules as A β aggregation inhibitors in Alzheimer’s disease. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2020;35(3). <https://doi.org/10.1515/dmpt-2019-0031>
- Kuang H, Yan Q, Li Z, Lin A, Li K, Zhang J, et al. Comprehensive analysis of VEGF/VEGFR inhibitor-induced immune-mediated hypertension: integrating pharmacovigilance, clinical data, and preclinical models. *Frontiers in Immunology*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1488853>
- Liu G, Chen T, Ding Z, Wang Y, Wei Y, Wei X. Inhibition of FGF-FGFR and VEGF-VEGFR signalling in cancer treatment. *Cell Proliferation*. 2021;54(4). <https://doi.org/10.1111/cpr.13009>
- Liu SY, Xu P, Luo XL, Hu JF, Liu XH. New arylpyrazoline-coumarins: Synthesis and anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;138(7):170-181. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1870-8>
- Liu Z, Yang Z, Ablise M. Design and synthesis of novel imidazole-chalcone derivatives as microtubule protein polymerization inhibitors to treat cervical cancer and reverse cisplatin resistance. *Bioorganic Chemistry*. 2024;147:107310. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2024.107310>
- Lorenc P, Sikorska A, Molenda S, Guzniczak N, Dams-Kozłowska H, Florczak A. Physiological and tumor-associated angiogenesis: Key factors and therapy targeting VEGF/VEGFR pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;180:117585. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117585>
- Machado V, Cenci AR, Teixeira KF, Sens L, Tizziani T, Nunes RJ, et al. Pyrazolines as potential anti-Alzheimer’s agents: DFT, molecular docking, enzyme inhibition and pharmacokinetic studies. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022;13(12):1644-1656. <https://doi.org/10.1039/d2md00262k>
- Mahdi IS, Abdula AM, Jassim AMN, Baqi Y. Design, synthesis, antimicrobial properties, and molecular docking of novel furan-derived chalcones and their 3,5-diaryl- Δ^2 -pyrazoline derivatives. *Antibiotics*. 2024;13(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010021>
- Manikandan A, Venkatachalam V, Karthikeyan D, Anand S, Prabakaran AR, Al-Ansari MM, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel chalcone derivative:

- Spectroscopic, DFT, docking, ADMET and MD Studies. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2026;142:109161. <https://doi.org/10.1016/J.JMGM.2025.109161>
- Mete E, Comez B, Inci Gul H, Gulcin I, Supuran CT. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory activities of new thienyl-substituted pyrazoline benzenesulfonamides. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016;31:1-5. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1181627>
- Mishra N, Sasmal D. Additional acetyl cholinesterase inhibitory property of diaryl pyrazoline derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23(3):702-705. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.100>
- Muneera MS, Joseph J. Design, synthesis, structural elucidation, pharmacological evaluation of metal complexes with pyrazoline derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2016;163:57-68. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.010>
- Mustofa, Satriyo PB, Suma AAT, Waskitha SSW, Wahyuningsih TD, Sholikhah EN. A potent egfr inhibitor, n-phenyl pyrazoline derivative suppresses aggressiveness and cancer stem cell-like phenotype of cervical cancer cells. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:2325-2339. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S350913>
- Nehra B, Rulhania S, Jaswal S, Kumar B, Singh G, Monga V. Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;205:112666. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112666>
- Olender D, Kujawski J, Skóra B, Baranowska-Wójcik E, Sowa-Kasprzak K, Pawełczyk A, et al. Bis-chalcones obtained via one-pot synthesis as the anti-neurodegenerative agents and their effect on the HT-22 cell line. *Heliyon*. 2024;10(17). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37147>
- Petrović MM, Andrejević T, Milanović Ž, Milisavljević K, Stanojković T, Žižak Ž, et al. Multitarget anticancer activity of pyrazoline-based hybrids: insights into apoptosis, bovine serum albumin/dna interactions, and caspase targeting. *ChemMedChem*. 2025;20(24). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202500646>
- Qin YJ, Li Yjing, Jiang AQ, Yang MR, Zhu QZ, Dong H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline-containing derivatives as potential tubulin assembling inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;94:447-457. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.02.058>
- Raauf AMR, Omar TNA, Mahdi MF, Fadhil HR. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory evaluation of new trisubstituted pyrazoline derivatives bearing benzenesulfonamide moiety. *Natural Product Research*. 2024;38(2):253-260. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2117174>
- Rana M, Arif R, Khan FI, Maurya V, Singh R, Faizan MI, et al. Pyrazoline analogs as potential anticancer agents and their apoptosis, molecular docking, MD simulation, DNA binding

- and antioxidant studies. *Bioorganic Chemistry*. 2021;108:104665. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104665>
- Ratnawati D, Kartini I, Pranowo HD, Kurniawan YS, Wahyuningsih TD. Novel benzothiazole–pyrazoline–styrene hybrid for ultrasensitive detection of Hg(II) ions: Synthesis and chemosensor evaluation. *Luminescence*. 2024;39(6). <https://doi.org/10.1002/bio.4811>
- Rocha JE, de Freitas TS, da Cunha Xavier J, Pereira RLS, Pereira FN, Nogueira CES, et al. Synthesis, antibiotic modifying activity, ADMET study and molecular docking of chalcone (E)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one in strains of *Staphylococcus aureus* carrying MepA efflux pumps. *Archives of Microbiology*. 2022;204(1). <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02666-z>
- Rudrapal M, Khan J, Dukhyil AA, Alarousy RMII, Attah EI, Sharma T, et al. Chalcone scaffolds, bioprecursors of flavonoids: Chemistry, bioactivities, and pharmacokinetics. *Molecules*. 2021;26(23). <https://doi.org/10.3390/molecules26237177>
- Shaaban MR, Mayhoub AS, Farag AM. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2012;22(3):253-291. <https://doi.org/10.1517/13543776.2012.667403>
- Shetti P, Kashid V, Wankhede N, Parameswaran S. Synthesis of fluoro and nitro pyrazoline derivatives: anticancer and molecular docking studies. *ChemPlusChem*. 2025;90(6). <https://doi.org/10.1002/cplu.202500024>
- Shin SY, Yoon H, Hwang D, Ahn S, Kim DW, Koh D, et al. Benzochalcones bearing pyrazoline moieties show anti-colorectal cancer activities and selective inhibitory effects on aurora kinases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2013;21(22):7018-7024. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.014>
- Shoman ME, Abdel-Aziz M, Aly OM, Farag HH, Morsy MA. Synthesis and investigation of anti-inflammatory activity and gastric ulcerogenicity of novel nitric oxide-donating pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;44(7):3068-3076. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.07.008>
- Souza GB, Santos TAC, Silva APS, Barreiros ALBS, Nardelli VB, Siqueira IB, et al. Synthesis of chalcone derivatives by Claisen-Schmidt condensation and in vitro analyses of their antiprotozoal activities. *Natural Product Research*. 2024;38(8):1326-1333. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2140337>
- Tilekar K, Upadhyay N, Meyer-Almes FJ, Loiodice F, Anisimova NY, Spirina TS, et al. Synthesis and biological evaluation of pyrazoline and pyrrolidine-2,5-dione hybrids as potential antitumor agents. *ChemMedChem*. 2020;15(19):1813-1825. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000458>
- Tok F, Erdoğan Ö, Çevik Ö, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Design, synthesis, in silico admet studies and anticancer activity of some new pyrazoline and benzodioxole derivatives. *Acta Chimica Slovenica*. 2022;69(2):293-303. <https://doi.org/10.17344/acsi.2021.7119>

- Tok F, İrem Abas B, Çevik Ö, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Design, synthesis and biological evaluation of some new 2-Pyrazoline derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*. 2020;102(8):104063. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104063>
- Uğraş Z, Tok F, Çakir C, Tuna K, Tatar-Yilmaz G, Mutlu D, et al. Exploring 2-Pyrazoline derivatives as potent antidiabetic agents and cholinesterase inhibitors: Their synthesis and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2024;1315:138978. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138978>
- Unsal-Tan O, Tüylü Küçükkilinç T, Ayazgök B, Balkan A, Ozadali-Sari K. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of novel 2-pyrazoline derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *MedChemComm*. 2019;10(6):1018-1026. <https://doi.org/10.1039/c9md00030e>
- Ur Rashid H, Khan S, Irum, Khan A, Ahmad N, Shah T, et al. Direct synthesis, characterization, in vitro and in silico studies of simple chalcones as potential antimicrobial and antileishmanial agents. *Royal Society Open Science*. 2024;11(6). <https://doi.org/10.1098/rsos.240410>
- Viveka S, Dinesha, Shama P, Nagaraja GK, Ballav S, Kerkar S. Design and synthesis of some new pyrazolyl-pyrazolines as potential anti-inflammatory, analgesic and antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101:442-451. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.002>
- Wang H-H, Qiu K-M, Cui H-E, Yang Y-S, Yin-Luo, Xing M, et al. Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives containing benzodioxole as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013;21(2):448-455. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.020>
- Welday Kahssay S, Hailu GS, Desta KT. Design, synthesis, characterization and in vivo antidiabetic activity evaluation of some chalcone derivatives. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:3119-3129. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S316185>
- Wong KT, Osman H, Parumasivam T, Supratman U, Che Omar MT, Azmi MN. Synthesis, characterization and biological evaluation of new 3,5-disubstituted-pyrazoline derivatives as potential anti-Mycobacterium tuberculosis H37Ra compounds. *Molecules*. 2021;26(7). <https://doi.org/10.3390/molecules26072081>
- Xin H, Tian J, Deng T, Zhou Q, Wang Y, Fu H, et al. Chalcone derivatives containing 1,2,4-triazole and pyridine moiety: design, synthesis, and antiviral activity. *Molecular Diversity*. 2025;29(5):4463-4478. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-11049-7>
- Xu M, Wu P, Shen F, Ji J, Rakesh KP. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorganic Chemistry*. 2019;91. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>
- Yadav P, Lal K, Kumar L, Kumar A, Kumar A, Paul AK, et al. Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3-triazole conjugates. *European*

- Journal of Medicinal Chemistry. 2018;155:263-274.
<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.05.055>
- Yang B, Zhou J, Wang F, Hu X-W, Shi Y. Pyrazoline derivatives as tubulin polymerization inhibitors with one hit for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 inhibition. *Bioorganic Chemistry*. 2021;114:105134. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105134>
- Yang C, Liu Y, Tu Y, Li L, Du J, Yu D, et al. Chalcone derivatives as xanthine oxidase inhibitors: synthesis, binding mode investigation, biological evaluation, and ADMET prediction. *Bioorganic Chemistry*. 2023;131:106320. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2022.106320>
- Yoo M, Koh D. 1-[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]ethanone. *IUCrData*. 2021;6. <https://doi.org/10.1107/S2414314621000961>
- Yüçetepe S, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Yang X, Tabanca N, Tok F. Insecticidal effect of new synthesized chalcone derivatives on Caribbean fruit fly, *Anastrepha suspensa*. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2024;79(9-10):267-273. <https://doi.org/10.1515/znc-2024-0005>
- Zeng W, Sun Z, Zhang Y, Hu Y, Zhou Q, Qiu Y, et al. New chalcone derivatives containing morpholine-thiadiazole: Design, synthesis and evaluation of against tobacco mosaic virus. *Fitoterapia*. 2024;179. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106272>
- Zhang J, Yang F, Qiao Z, Zhu M, Zhou H. Chalcone–benzoxaborole hybrids as novel anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016;26(23):5797-5801. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.024>

9. ÖZGEÇMİŞ

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Baltacı ŞR, Osmaniye D, Özkay Y, Kaplancıklı ZA, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Tok F. Synthesis, anticancer activity evaluation, and molecular docking studies of some new chalcone and pyrazoline derivatives. Chemistry & Biodiversity. 2026. <https://doi.org/10.1002/cbdv.71441>

Baltacı, Ş. R., Tok, F., & Kaymakçioğlu, B. Piperazin halkası taşıyan yeni şalkon ve pirazolin türevlerinin sentezi ve biyolojik etkinliklerinin değerlendirilmesi, 18th International Medicine and Health Sciences Researches Congress (UTSAK), 15-16 March 2025, Ankara, Türkiye.

Baltacı, Ş. R. & Tok, F. Piperazin Halkası Taşıyan Bazı Yeni Şalkon ve Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TYL-2025-11598), 2025-2026.