



**T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANTİPİRİN TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUKADDES BUDAK

AĞUSTOS

ANTİPİRİN TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

Mukaddes BUDAK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Danışman

Doç. Dr. Melek GÜL

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2022

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mukaddes BUDAK

09.08.2022

ANTİPİRİN TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Mukaddes BUDAK

AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2022

ÖZET

Son yıllarda, çok çeşitli heterohalkalı bileşikler anahtar olarak seçilerek türevlendirme tepkimeleri ile onların biyolojik aktivite gösterecek yapılara dönüştürülmeleri şeklindeki çalışmalar hızla artmıştır. İlaç aktif maddesi olarak günümüzde halen kullanılan aminoantipirin bileşiği yeni biyolojik aktivite gösterecek moleküllerin modellenmesinde ana iskelet olarak seçilen yapılardandır. Ayrıca farklı halka üyesi (4,5,6) sayısına sahip heterohalkalı, aromatik veya aromatik olmayan furan, tiyofen, piperidin, pirol, piridin, pirimidin, piperazin, izoksazol gibi yapıların modellemeye dahil edilmesiyle farklı özellikte çeşitliliğe sahip yeni bileşiklerin eldesi mümkün olmuştur. Bu çalışmada; ilk basamakta antipirin ana iskeletinin imin türevleri sentezlenmiştir. İmine bağlı aril grupları biyolojik aktivite açısından yapıdaki çeşitliliği olumlu yönde arttıracak düşünülen furan, tiyofen gibi heteroaromatik halkalardan seçilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yoğunluk fonksiyonel teorisi ile geometrik optimizasyonu yapılmış, HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve elektron yoğunluk bölgeleri Gaussian09W/GausView kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen bu optimize molekül yapıları kullanılarak seçilen proteinler ile moleküler kenetlenme çalışmaları yapılmıştır. İkinci basamakta ise sentezlenen antipirin iskeletine sahip aril ve hetoaril türevleri, Suzuki bağlanma tepkimesi ile çeşitli gruplarla türevlendirilmesi tamamlanmıştır. Literatüre katılacak bileşiklerin yapıları, FTIR, ¹H NMR, APT ¹³C NMR, LC-MS/MS gibi spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Son aşamada ise elde edilen moleküllerin biyolojik aktivite çalışmaları antioksidan çalışmalarla desteklenmiştir. DPPH radikal süpürme ve metal şelatlama aktiviteleri moleküllerin yapı aktivite ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Farmakokinetik özellikleri OSIRIS, Molinspiration program sonuçları ile sunulmuştur.

Sayfa Adeti : 130

Anahtar Kelimeler : Heterohalkalı bileşikler, antipirin türevleri, antioksidan aktivite, moleküler kenetlenme, farmakokinetik

Danışman : Doç. Dr. Melek GÜL

THE BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF ANTIPYRINE-DERIVED COMPOUNDS

(M. Sc. Thesis)

Mukaddes BUDAK

AMASYA UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2022

ABSTRACT

In recent years, a wide variety of heterocyclic compounds have been selected as the key, and studies have increased rapidly in the field of their derivatization into structures that will show biological activity. The aminoantipyrine compound, which is still used as an active drug substance, is one of the structures chosen as the main skeleton in the modeling of molecules that will show new biological activity. In addition, heterocyclic, aromatic or non-aromatic structures with different ring member numbers (4, 5, 6) such as furan, thiophene, piperidine, pyrrole, pyridine, pyrimidine, piperazine, isoxazole were included in the modeling, and it was possible to obtain new compounds with different properties and diversity. In this study, imine derivatives of the main skeleton of antipyrine were synthesized in the first step. Furan and thiophene heteroaromatic rings, which are thought to increase the diversity in the structure in terms of biological activity, were selected. Geometric optimization of the synthesized compounds was made with density functional theory, HOMO-LUMO energy, levels and electron density regions were determined using Gaussian09W/GausView. Molecular docking studies were carried out with selected proteins using these optimized molecular structures. In the second step, the derivatization of aryl and heteroraryl derivatives with synthesized antipyrine skeletons with various groups was generated by the Suzuki coupling reaction. The structures of the compounds to be included in the literature were characterized by spectroscopic methods for instances FTIR, ^1H NMR, APT ^{13}C NMR and LC-MS/MS. In the last stage, the biological activity studies of the obtained molecules were supported by antioxidant studies. DPPH radical scavenging and metal chelating activities were evaluated in terms of the structure-activity relationship of the molecules. Its pharmacokinetic properties are presented with the results of the OSIRIS and Molinspiration programs.

Page Number : 130

Key Words : Heterocyclic compounds, antipyrine derivatives, antioxidant activity; molecular docking, pharmacokinetic.

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Melek GÜL

ÖN SÖZ ve TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konu seçiminde ve tez hazırlama süreci içerisinde fikirleri ve manevi desteğiyle bana yön veren danışman hocam Doç. Dr. Melek GÜL'e, antioksidan çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Ebru Batı Ay ve Dr. Beril Kocaman' a, maddi manevi desteklerinden dolayı da çocuklarıma ve eşime teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ ve TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	2
2.1. Pirazolona Ait Genel Bilgiler.....	2
2.1.1. Pirazolon yapısı.....	2
2.1.2. Pirazolon özellikleri.....	2
2.1.3. Pirazolonlarda tautomerik yapı.....	3
2.1.4. Pirazolon sentezi.....	4
2.1.5. Farmasötik özellikleri.....	5
2.2-Antipirin Yapısı ve Genel Özellikleri.....	7
2.2.1 Antipirin bileşiğinin özellikleri.....	7
2.2.2 Antipirin bileşiğinin sentez yöntemleri.....	7
2.2.3. Antipirin bileşiğinin tepkimeleri.....	10
2.3. Antipirin Bileşiklerinin Biyolojik Uygulamaları.....	14
2.4. Paladyum Katalizörlü Bağlanma Tepkimeleri.....	22
2.4.1. Karbon-karbon kenetlenme.....	22
2.4.2. Paladyum genel bakış.....	25

	Sayfa
2.4.3. Paladyum katalizörlü karbon-karbon çapraz bağlanma.....	25
2.4.3.1. Mizoroki-Heck reaksiyonu.....	28
2.4.3.2. Negishi reaksiyonu.....	29
2.4.3.3. Stille reaksiyonu.....	30
2.4.3.4. Kumada reaksiyonu.....	30
2.4.3.5. Sonogashira reaksiyonu.....	31
2.4.3.6. Suzuki- Miyaura reaksiyonu.....	31
2.4.4. Antioksidan aktivite tayin yöntemleri.....	36
2.4.4.1. DPPH süpürücü antioksidan aktivite tayin yöntemi.....	40
2.4.4.2. Metal iyonlarının şelatlama aktivitesinin ölçülmesi.....	42
2.4.5. Farmokinetik.....	42
2.4.5.1. Farmakokinetik hesaplamalar.....	44
2.4.5.1.1. Molinspiration.....	44
2.4.5.1.2. SwissADME.....	45
2.4.5.1.3. OSIRIS hesaplamaları.....	47
2.4.5.2. Hesaplama yöntemleri.....	48
2.4.5.2.1. Yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) ve uygulama yöntemleri.....	48
2.4.5.3. Moleküler kenetlenme (docking) yöntemi.....	49
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	50
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	50
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	51
3.3. 4-Aminoantipirin türevli imin sentezi.....	52
3.3.1. (E)-4-((4-(Tert-bütil)benziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2- -3H-pirazol-3-on (B1) sentezi.....	53
3.3.2. (E)-1,5-Dimetil-4-((4-(metiltiyo)benziliden)amino)-2-fenil-1,2-	

	Sayfa
dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B2) sentezi.....	58
3.3.3. (E)-4-((4-Klorobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3 <i>H</i> - -pirazol-3-on (B3) sentezi.....	63
3.3.4 4-(((3-Bromobenzo[b]tiyofen-2-yl)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil- 1,2dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B4) sentezi.....	67
3.3.5. (E)-4-((4-Bromobenziliden) amino) -1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3 <i>H</i> - pirazol-3-on (B5) sentezi.....	71
3.3.6 (E)-4-(((4-Bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2- dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B6) setezi.....	75
3.3.7. 4-(((5-Bromofuran-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro- 3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B7) sentezi.....	79
3.4. Sentezlenen İmin Türevlerinin (B5-B6-B7) Suzuki Kenetlenme Reaksiyonu.....	84
3.4.1.(E)-4'-(((1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imino) metil)-[1,1'-bifenil]-3-karbaldehit (B8) sentezi.....	84
3.4.2. 1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((4-(piren-1-il)tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,2- dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B9) sentezi.....	87
3.4.3. 1,5-Dimetil-4-(((4'-nitro-[1,1'-fenil]-4-il)metil)amino)-2-fenil-1,2- dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B10) sentezi.....	91
3.4.4. (E)-1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((5-(piren-1-il)furan-2-il)metilen)amino)-1,2 ... -dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (B11) sentezi.....	96
3.5. Biyolojik Aktivite Çalışması.....	99
3.5.1. DPPH ile serbest radikal giderme aktivitesi.....	99
3.5.2. Fe ⁺² ile metal şelatlama.....	101
3.5.3. Moleküler kenetleme.....	102
3.5.4. Farmokinetik özellikler.....	102
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	109
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	120
KAYNAKLAR.....	122
ÖZGEÇMİŞ.....	130

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Antipirin.....	2
Şekil 2.2. Pirazoloa ait farklı yapılar.....	2
Şekil 2.3. Pirazolon yapısında keto-enol tautomerizmi.....	3
Şekil 2.4. Substitüe Pirazol-5-onlar tautomer yapıları.....	3
Şekil 2.5. Knorr Pirazolon sentezi.....	4
Şekil 2.6. Sübstitüe olmayan pirazol eldesi.....	4
Şekil 2.7. 1-Aril-3-metil-5-pirazolon eldesi.....	5
Şekil 2.8. 3-Karboksilik asitpirazol-5-on eldesi.....	5
Şekil 2.9. İzopirazolon eldesi.....	5
Şekil 2.10. FDA onaylı pirazolon çekirdeği veya pirazolon türevi içeren ilaçlar.....	7
Şekil 2.11. Knorr antipirin sentezi.....	8
Şekil 2.12. Antipirin elde reaksiyonları (Elattar, K. M.& Fadda, A. A. (2016)).....	9
Şekil 2.13. Yüksek sıcaklıkta Antipirin eldesi (Elattar, K. M. & Fadda, A. A. (2016)).	9
Şekil 2.14. Yüksek sıcaklık ve asidik ortamda antipirin eldesi (Elattar, K. M., & Fadda, A. A (2016)).....	10
Şekil 2.15. Antipirin aminometilasyon uygulaması.....	11
Şekil 2.16. Antipirin halojenasyonu.....	11
Şekil 2.17. Antipirinin sülfonil ve nitroso türevleri.....	12
Şekil 2.18. Antipirinin arilasyonu.....	12
Şekil 2.19. Antipirinin fosgen ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.20. Antipirin ile 2-nitrobenzaldehit' in kondenzasyon tepkimesi.....	13
Şekil 2.21. Antipirinin açılması.....	13
Şekil 2.22. Antipirinin anilinhidroklorür ile tepkimesi.....	13

Şekil	Sayfa
Şekil 2.23. Sentezlenen Schiff bazı ((N1Z,N2Z)-N1,N2-bis(4-amino-1,5-dimetil-2-... fenil).....	15
Şekil 2.24. Sentezlenen Au(III) içeren Schiff bazı.....	15
Şekil 2.25. 4-N-[(1-metilpiroliden)amino] antipirin bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 2.26. 4-N-[(1-metilpiroliden)amino]antipirin Cu(II) kompleksi bileşiğinin sentezi (NMPA-Cu).....	16
Şekil 2.27. 4-(((8-hidroksikinolin-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-..... 1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on sentezi (1. Bileşik).....	17
Şekil 2.28. 4-(((10-kloroantrasen-9-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-..... dihidro-3H-pirazol-3-on setezi (2. Bileşik).....	17
Şekil 2.29. 5c Bileşiğinin (4-(((4-Benzil-5-merkapt-4H-2,2,4-triazol-3-il)metil)..... amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-piraol-3-on) sentezi.....	18
Şekil 2.30. 5b Bileşiğinin (4-(((4-Allil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)..... amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-o) sentezi.....	18
Şekil 2.31. Anti-inflamatuar ve aneljezik etkiler gösteren antipirin türevli bileşikler...	19
Şekil 2.32. Antipirin türevli üç dişli Schiff bazı metal kompleksleri (M = Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)).....	20
Şekil 2.33. Antipirin türevli azo boya ligandlarının (HL 1 ve HL 2) sentezi.....	21
Şekil 2.34. HL 1 ve HL 2 ligandlarının metal kompleksleri.....	21
Şekil 2.35. C-C çapraz eşleşme reaksiyonları için genel şema.....	23
Şekil 2.36. Yaygın olarak kullanılan Paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları (Diler, 2009).....	26
Şekil 2.37. Palladyum kataliz döngüsü.....	28
Şekil 2.38. Heck Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	28
Şekil 2.39. Negishi Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	29
Şekil 2.40. Stille Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	30
Şekil 2.41. Kumada Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	31
Şekil 2.42. Sonogashira Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	31

Şekil	Sayfa
Şekil 2.43. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	32
Şekil 2.44. Çeşitli organoboranlar ve bir dizi organik elektrofil arasındaki temsili..... reaksiyonun bazıları (D'Alterio, Cruanas, Tzouras, Talarico, Nolan, &.... Poater, 2021).....	33
Şekil 2.45. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu için genel katalitik döngü.....	34
Şekil 2.46. Oksidatif katılma basamağı için genel denklem.....	35
Şekil 2.47. Transmetalasyon basamağı için genel denklem.....	36
Şekil 2.48. İndirgeyici ayrılma basamağı için genel denklem.....	36
Şekil 2.49. ET/ HAT şeması (Apak, Özyürek, Güçlü, Çapanoğlu, 2016).....	38
Şekil 2.50. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil radikalinin yapısal formülü.....	40
Şekil 2.51. DPPH radikalinin kimyasal yapısı ve A-H ile reaksiyonu (Haitamu, 2016)	41
Şekil 2.52. İlaç adayı için ADME gösterimi (Aslan Öz, 2017).....	43
Şekil 2.53. SwiissADME Haşlanmış yumurta modeli.....	45
Şekil 3.1. Tez kapsamında izlenen imin elde genel sentez şeması ve kullanılan..... aldehitler.....	52
Şekil 3.2. (E)-4-((4-(tert-bütil)benziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H- pirazol-3-on (B1) sentez şeması.....	53
Şekil 3.3. B1 Bileşiğinin IR spektrumu.....	54
Şekil 3.4. B1 Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	54
Şekil 3.5. B1 Bileşiğinin APT ¹³ C NMR APT Spektrumu.....	55
Şekil 3.6. B1 Bileşiğinin 2D NMR COSY spektrumu.....	55
Şekil 3.7. B1 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz spektrumu.....	56
Şekil 3.8. (E)-1,5-Dimetil-4-((4-(metiltiyo)benziliden)amino)2-fenil-1,2-dihidro-3H- pirazol-3-on (B2) sentez şeması.....	58
Şekil 3.9. B2 Bileşiğinin IR spektrumu.....	59
Şekil 3.10. B2 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	59
Şekil 3.11. B2 Bileşiğinin APT ¹³ C NMR Spektrumu.....	60

Şekil	Sayfa
Şekil 3.12 B2 Bileşiğinin LC LC/ MS analiz spektrumu.....	61
Şekil 3.13. (E)-4-((4-Klorobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-.... pirazol-3-on (B3) setez şeması.....	63
Şekil 3.14. B3 Bileşiğinin IR Spektrum.....	64
Şekil 3.15. B3 Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	64
Şekil 3.16. B3 Bileşiği APT ¹³ C NMR spektrumu.....	65
Şekil 3.17. B3 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz spektrumu.....	65
Şekil 3.18. 4-(((3-Bromobenzo[b]tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2- -dihidro-3H-pirazol-3-on (B4) setez şeması.....	67
Şekil 3.19. B4 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	68
Şekil 3.20. B4 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrum.....	68
Şekil 3.21. B4 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	69
Şekil 3.22. B4 Bileşiği APT ¹³ C NMR Spektrumu.....	69
Şekil 3.23. Bileşiğinin NOESY Spektrumu.....	70
Şekil 3.24. B4 Bileşiğinin 2D HETCOR NMR Spektrumu.....	70
Şekil 3.25. (E)-4-((4-Bromobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-.... pirazol-3-on (B5) sentez şeması.....	71
Şekil 3. 26. B5 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	72
Şekil 3.27. B5 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	72
Şekil 3.28. B5 Bileşiğinin APT ¹³ C NMR Spektrumu.....	73
Şekil 3.29. B5 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz sonucu.....	74
Şekil 3.30. (E)-4-(((4-Bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-..... dihidro-3H-pirazol-3-on (B6) sentez şeması.....	75
Şekil 3.31. B6 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	76
Şekil 3.32. B6 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	76
Şekil 3.33. B6 Bileşiğinin GCMS spektrumu.....	77

Şekil	Sayfa
Şekil 3.34. 4-(((5-bromofuran-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-.... 3H-pirazol-3-on (B7) sentez şeması.....	79
Şekil 3.35. B7 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	80
Şekil 3.36. B7 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	80
Şekil 3.37. B7 Bileşiğinin APT ¹³ C NMR Spektrumu.....	81
Şekil 3.38. B7 Bileşiğinin GC MS Spektrumu.....	81
Şekil 3.39. (E)-4'-(((1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)... metil)-[1,1'-bifenil]-3-karbaldehit (B8) sentez şeması.....	84
Şekil 3.40. B8 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	85
Şekil 3.41. B8 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	85
Şekil 3.42. 1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((4-(piren-1-il)tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,2-.... dihidro-3H-pirazol-3-on (B9) sentez şeması.....	87
Şekil 3.43. B9 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	88
Şekil 3.44. B9 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	88
Şekil 3.45. B9 Bileşiğinin GC MS Spektrumu.....	89
Şekil 3.46. 1,5-Dimetil-4-(((4'-nitro-[1,1'-fenil]-4-il)metil)amino)-2-fenil-1,2-..... dihidro-3H-pirazol-3-on (B10) sentez şeması.....	91
Şekil 3.47. B10 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	92
Şekil 3.48. B10 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	92
Şekil 3.49. B10 Bileşiğinin APT ¹³ C NMR Spektrumu.....	93
Şekil 3.50. B10 Bileşiğinin GC MS Spektrumu.....	93
Şekil 3.51. (E)-1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((5-(piren-1-il)furan-2-il)metilen)amino)-1,2-.. dihidro-3H-pirazol-3-on (B11) sentez şeması.....	96
Şekil 3.52. B11 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	97
Şekil 3.53. B11 Bileşiğinin GC MS Spektrumu.....	97
Şekil 4.1. B1-B11 DPPH Radikal söndürme aktivite sonuçları.....	114
Şekil 4.2. B1-B11 Bileşiklerinin Metal Şelatlama Aktiviteleri.....	115

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.3. Seçilen enzim ve B11 yapısına ait kenetlenme sonucu.....	116
---	-----



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Bilinen paladyumlu çapraz kenetleme reaksiyonları.....	24
Çizelge 2.2. Paladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonlarına örnekler (D'Alterio,...	27
Çizelge 3.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.....	50
Çizelge 3.2. B1 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu.....	57
Çizelge 3.3. B2 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	62
Çizelge 3.4. B3 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu.....	66
Çizelge 3.5. B5 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu.....	74
Çizelge 3.6. B6 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu.....	78
Çizelge 3.7. Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	82
Çizelge 3.8. B8 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	86
Çizelge 3.9. B9 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	89
Çizelge 3.10. B10 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	94
Çizelge 3.11. B11 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	98
Çizelge 3.12. B1-B11 Bileşiklerinin DPPH Radikal Süpürme Aktiviteleri..... (% Aktivite).....	100
Çizelge 3.13. B1-B11 Bileşikleri Metal Şelatlama Verileri (% Aktivite).....	101
Çizelge 3.14. B1-B11 Bileşiklerinin molinspiration değerlendirmesi.....	103
Çizelge 3.15. B1-B11 Bileşiklerinin Molinspiration biyoaktivite değerlendirmesi.....	104
Çizelge 3.16. B1-B11 Bileşiklerinin Osiris hesaplamaları.....	106
Çizelge 3.17. B1-B11 Bileşiklerinin toksisite risk hesaplamaları.....	106
Çizelge 3.18. B1-B11 Bileşiklerinin kuantum kimyasal hesaplamaları.....	108
Çizelge 4.1. B1-B11 bileşiklerinin üç boyutlu HOMO-LUMO yapısı.....	110
Çizelge 4.2. Moleküler kenetlenme sonuçları.....	117

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

Simgeler	Açıklamalar
Sa	saat
mL	mililitre
g	gram
mmHg	milimetreciva
cm ³	santimetreküp
EtOH	etilalkol
nm	nanometer
mmol	milimol
°C	santigrat derece
¹³ C-NMR	karbon 13 nükleer manyetik rezonans
¹ H-NMR	proton nükleer manyetik rezonans

1. GİRİŞ

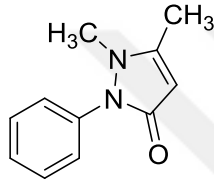
Organik kimya yakın tarihte keşfedilen ve yaşamın neredeyse her alanında yer alan önemli bir bilim dalıdır. Birçok yaşamsal molekülün yapı taşı oluşturarak bileşikler, hastalıkların tedavisinde kullanılan kimyasallar, petrol ve petrol ürünleri gibi organik bileşikler, organik kimyanın hayatımızdaki rolüne örnek olarak verilebilir. Organik bileşiklerin önemli bir kısmı yapısında halka sistemi içermektedir. Bu halka sistemlerinde oksijen, kükürt veya azot ile birlikte en az bir karbon atomu içeren bu molekül heterosiklik bileşik olarak sınıflandırılır. Pirazolon halkası heterohalkalı bileşikler kimyasının önemli bir temsilcisidir. İlk pirazolon türevi olan antipirinin sentezi ve beraberinde bu bileşiklerin yüksek biyoaktivite özellikleri dikkat çekmektedir. Böylelikle heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi ve biyoaktif özelliklerinin incelenmesi gün geçtikçe sentetik organik ve ilaç kimyası açısından önem kazanmaktadır. Çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli bir heterosiklik bileşik olan pirazol ve türevleri, değerli farmokolojik ve biyolojik aktiviteler ortaya çıkarmış ve son yıllarda çok sayıda bileşiğin çekirdek yapısında yer alan önemli bir grup olmuştur. Süstitüe pirazoller farmokolojik ve biyolojik aktivitede çok çeşitlilik gösterdiklerinden dolayı hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu çalışma ilk pirazolon türevi olan antipirin ve türevlerine genel bir bakış olacaktır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Pirazolona Ait Genel Bilgiler

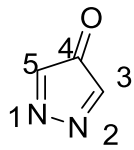
2.1.1. Pirazolon yapısı

Antipirin, 2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on veya 1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on şeklinde adlandırılan Şekil 2.1’ de görüldüğü gibi pirazolon türevi yapıya sahip bir bileşiktir.

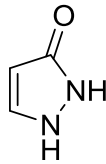


Şekil 2.1. Antipirin

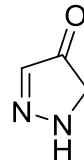
Çoklu özellikleri ve uygulamaları nedeniyle dikkat çeken araştırmalara katılan pirazolonlar, Şekil 2.2’ de görüldüğü gibi 3-pirazolin-5-on; 2-pirazolin-5-on ve 4-pirazolon çekirdek yapısına sahip bir bileşik kümesini oluştururlar (Seferna, 2016).



3-pirazolin-5-on



2-pirazolin-5-on



4-pirazolon

Şekil 2.2. Pirazolona ait farklı yapılar

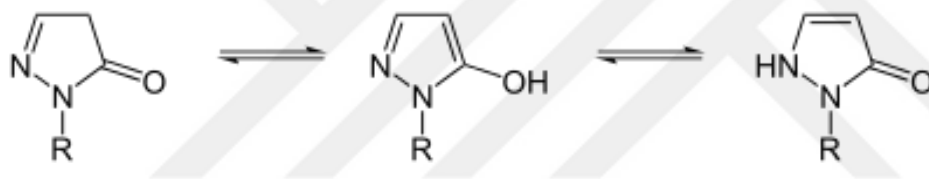
2.1.2. Pirazolon özellikleri

Pirazolon, birbirine komşu iki azot atomu (N- N) ve karbonil grubu (C=O) içeren beş üyeli heteroatomlu halkalı amid (laktam) bileşiğidir (Abood, Al-Shlhai, 2012). Erime noktaları 100 °C’ nin üzerinde olan, genellikle renksiz ya da sarı katılar olan pirazolonun basit formülü $C_3H_4N_2O$ şeklindedir. Yapıda bulunan çift bağ ve ortaklanmamış dört elektron içeren (-NH) azot atomu, sistemi aromatik ve konjuge yapmaktadırlar. Molekül ağırlığı

düşük olan pirazolonlar sıcak suda çözünürken daha yüksek molekül ağırlığına sahip olanlar ise birçok organik çözücünde çözünürler. Tautomerik formun baskın olduğu yapıda, hidrojen bağı güçlü bir etkiye sahiptir (Yaman, 2018).

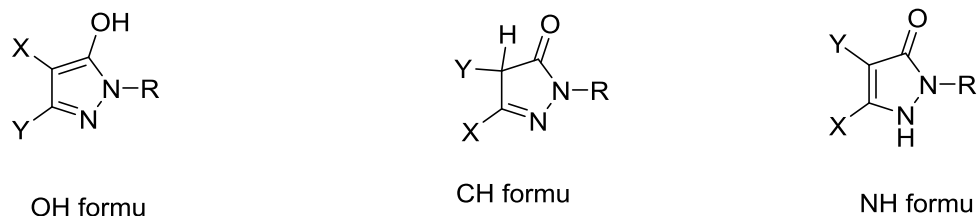
2.1.3. Pirazolonlarda tautomerik yapı

Üç konumsal izomere sahip pirazolonlar teorik olarak sekiz farklı tautomerik yapıda olabilirler. Şekil 1.2’ de görülen yapılar (3-pirazolin-5-on, 2-pirazolin-5-on ve 4-pirazolon), yapılan deneysel verilere karşılık gelen yapılardan en kararlıları oldukları bildirilmiştir. Yapıdaki tautomerik denge, sıcaklık ve çözücü gibi dış etkenler ile beş üyeli halkadaki üçüncü ve dördüncü pozisyonlardaki süstitüe gruplar tarafından etkilenmektedir (Enchev, Neykov, 1992). Pirazolon izomerleri laktam-laktim ve imin-enamin (keto-enol) tautomerizmi yoluyla birbirine dönüşebilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Pirazolon yapısında keto-enol tautomerizmi

Süstitüe pirazolon-5-on yapısına sahip pirazolon bileşikler, OH-formu, CH-formu ve NH-formu olmak üzere üç tip tautomer yapısı sergilemektedirler. Yapılan birçok deneysel çalışma ve hesaplamalar neticesinde pirazolon-5-on tautomerik yapıları, son olarak Şekil 2.4’ de ki gibi düzenlenmiştir (Özcan, 2019).

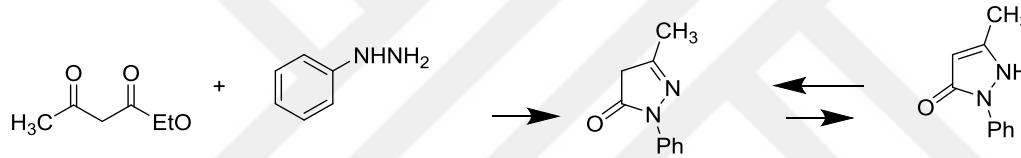


Şekil 2.4. Süstitüe Pirazol-5-onlar tautomer yapıları

Farklı pirazolon sınıflarına ait birçok tautomerik yapıların tespit edildiği bildirilmiştir (Tarabova, Soralova, Breza, Fronc, Holzer, Milata, 2014; Alkorta, Elguero, 1997). Araştırılan pirazollerin tautomerik yapıları; molekül yapısı tanımlama çalışmaları, kimyasal reaksiyonları ve etkileştikleri biyolojik sistemler açısından önem taşımaktadır (Özcan, 2019).

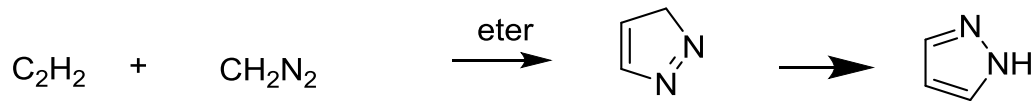
2.1.4. Pirazolon sentezi

İlk pirazol türevi 1883 yılında Ludwig Knorr tarafından sentezlenmiştir. Knorr ve arkadaşları 1883 yılında fenil hidrazin ile etil asetoasetatı reaksiyona sokarak ilk pirazol türevi olan 1- fenil-3-metil-5-pirazolon'u elde etmiş ve bu tür bileşiklere pirazolon ismini vermiştir (Knorr, 1883). (Şekil 2.5).



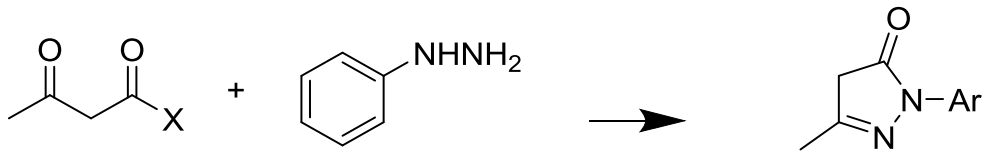
Şekil 2.5. Knorr Pirazolon sentezi

Süstitüe olmayan pirazol türevi ilk olarak Buncher tarafından 1889 yılında pirazol-3,4,5-trikarboksilik asidin dekarboksilasyonu neticesinde (Şekil 2.6) elde edilmiştir. Ardından Pechmann kendi keşfettiği yöntemle sentezi tekrarlamıştır (Mert, 2016).



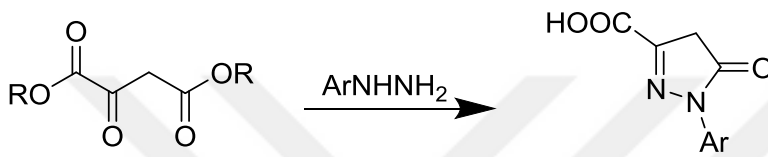
Şekil 2.6. Süstitüe olmayan pirazol eldesi

Knorr pirazol sentezi, pirazol veya pirazolon halka sistemini eldesi hidrazinlerin 1,3-dikarbonil bileşikleri reaksiyonu ile olmaktadır. Arilhidrazinlerin asetoasetik esterler yada asetoasetamidler ile geri yoğunlaştırılmasıyla 1-aril-3-metil-5-pirazolonlar (Şekil 2.7) elde edilmektedir (Metwally, Bondock, El-Desouky, Abdou, 2012).



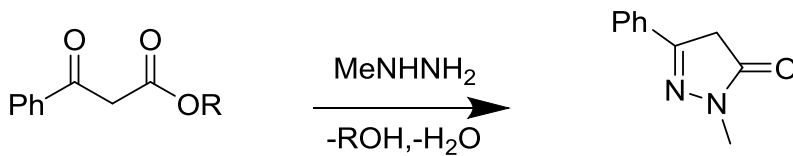
Şekil 2.7. 1-Aril-3-metil-5-pirazolon eldesi

Şekil 2.8’ de görüldüğü gibi hidrazinin esterler ile reaksiyonu sonucu 3-karboksilik asitpirazol-5-on sentezi yapılmıştır (Metwally, Bondock, El-Desouky, Abdou, 2012).



Şekil 2.8. 3-Karboksilik asitpirazol-5-on eldesi

İzopirazolonlar (Şekil 2.9), etil-3-okso-3-fenilpropiyonatın metilhidrazin ile ısıtılmasıyla elde edilmektedir (Özcan, 2019).



Şekil 2.9. İzopirazolon eldesi

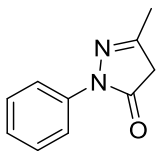
2.1.5. Farmasötik özellikleri

Ludwig Knorr’un antipirin sentezini rapor etmesi ile beraber pirazolon kimyası başlamıştır. Bu çalışma sırasında temel yapı olarak alınan antipirin, klinik kullanımlı ilk pirazolon türevi olup sentetik ilaçların ilk örneklerindendir. Aspirinden sonra dünyada en çok kullanılan ilaç olan antipirin ateşi düşürmek için ve eklem iltihaplarına karşı kullanılmıştır (Yıldırım, 2017).

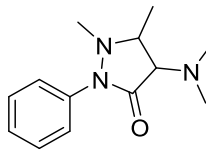
Yüksek biyolojik etkiler gösteren pirazolonlar, çok çeşitli halkalı bileşiğin sentezi için de önemli bir anahtar bileşik yapısı sergilemişlerdir. Kompleks oluşturma özeliğine sahip pirazolon bileşikleri, elektron bakımından zengin elektron verici merkezleriyle (örneğin karbonil yapısındaki oksijen) metal iyonlarıyla koordine olabilirler (Abood, Al-Shlhai, 2012).

Pirazolonlar antioksidan, antitüberküloz, antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel, antienflamatuar ve antideprasan özellikler göstermektedir. Bu özellikler araştırmacıları benzer davranışlarla daha iyi terapötik etkiye sahip yeni pirazolon türevlerini sentezlemeye teşvik etmiştir. Günümüzde FDA onaylı birçok pirazolon türevi ilaç mevcuttur (Şekil 2.10). Bunlardan Edaravon, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde serbest radikal süpürücü olarak kullanılmaktadır. Aminofenazon, morfinden esinlenerek sentezlenmiş olup antipiretik, anti-inflamatuar ve karaciğer fonksiyonunda P-450 metabolik aktivite değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Dikloralfenazon ise gerilim ve vasküler baş ağrılarının giderilmesinde etki göstermektedir. Metamizol (Metamizol sodyum, Novalgin), kanser ağrısı, akut yaralanma, perioperatif ağrılar için en güçlü antipiretik olarak bildirilmiştir. Schiff bazı pirazolon yapısı içeren Eltrombopag ise idiyopatik kronik immün sistemi baskılanmış erişkinlerde, düşük trombosit tedavisinde kullanılmaktadır. Anti kanser özeliği ile bilinen Telin ise insan tolemeraz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.

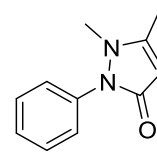
Antipirin, ilk sentetik pirazolon bileşiği olup ağrı kesici ateş düşürücü etki göstermektedir (Zhao, Dai, Li, Wang, Tian, Feng, Zheng, 2020).



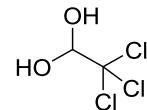
Edaravon

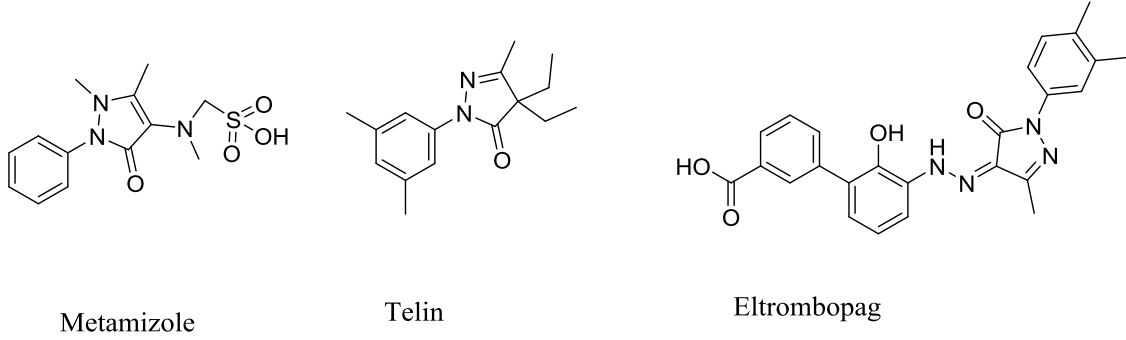


Aminofenazon



Dikloralfenazon





Şekil 2.10. FDA onaylı pirazolon çekirdeği veya pirazolon türevi içeren ilaçlar

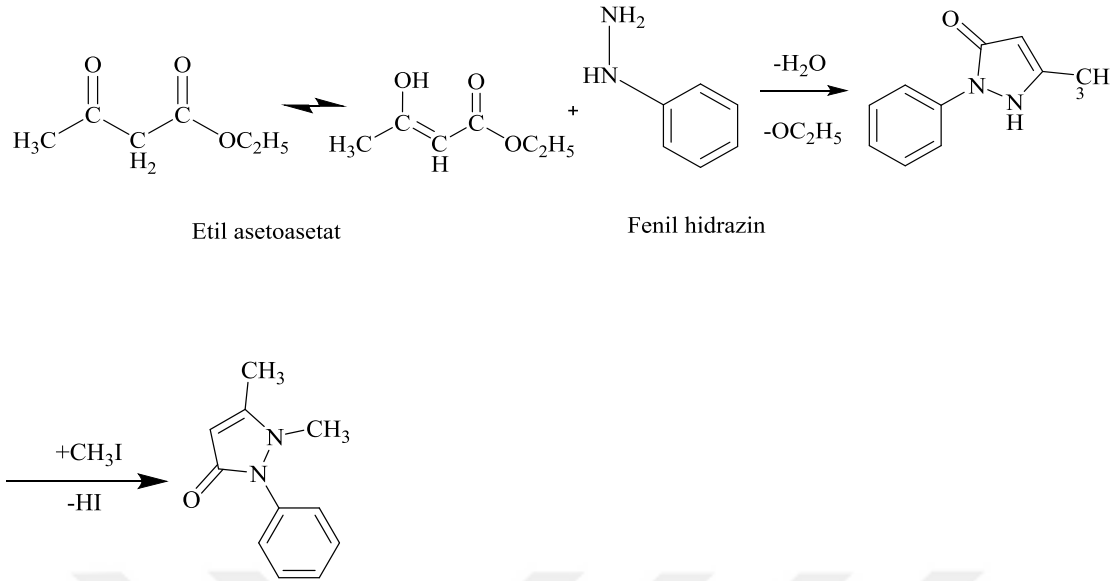
2.2-Antipirin Yapısı ve Genel Özellikleri

2.2.1 Antipirin bileşiğinin özellikleri

Fenazon, analjezin olarak da bilinen antipirin (Şekil 1.1), 1884 yılında Ludwig Knorr tarafından keşfedilen pirazolon türevi bileşiktir. Antipiretik etkisinin olmasından dolayı antipirin olarak adlandırılan ilk sentetik ilaçlardan birisidir. IUPAC adı 1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on olarak adlandırılan yapının kapalı formülü $C_{11}H_{12}N_2O$ ile gösterilmektedir. Suda çok kolay çözünürken alkol ve kloroformda kolayca çözünen antipirinin eterde çözünmesi zordur. Beyaz toz ya da renksiz kristal halindedir. Erime noktası $109-111^{\circ}C$, kaynama noktası 760 mmHg de $319^{\circ}C$ dir. Tat olarak biraz acı olan antipirinin yoğunluğu 1.156 gr/cm^3 ve molekül ağırlığı 188.23 gr/mol ’dür (PubChem Portalı, b.t)

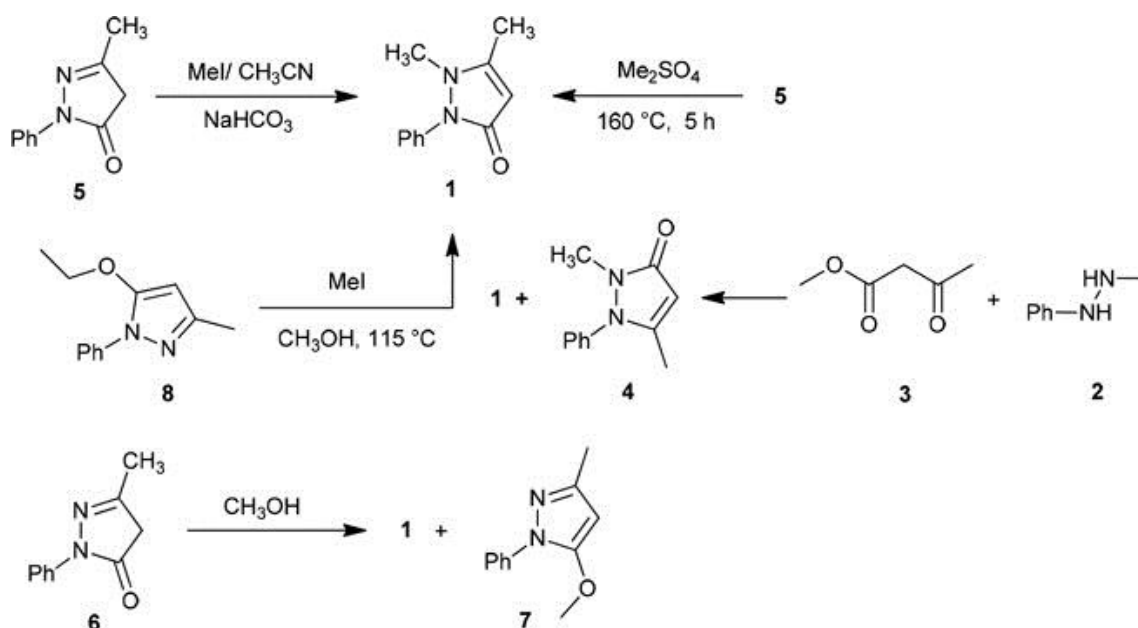
2.2.2 Antipirin bileşiğinin sentez yöntemleri

İlk kez 1884’de Knorr, etilasetoasetatı fenilhidrazin ile siklizasyona soktukten sonra metil iyodür ile muamele ederek antipirin elde etmiştir (Şekil 2.11). Daha sonra etil asetoasetat ile N-metil-N-fenilhidrazinin reaksiyonu ile antipirin elde ederek yapıyı kanıtlamıştır. Gösterdiği biyoaktivite özelliğinden dolayı antipirin ve türevleri yıllar içinde çok çeşitli yollarla sentezlenmiştir (Elattar, Fadda, 2016).



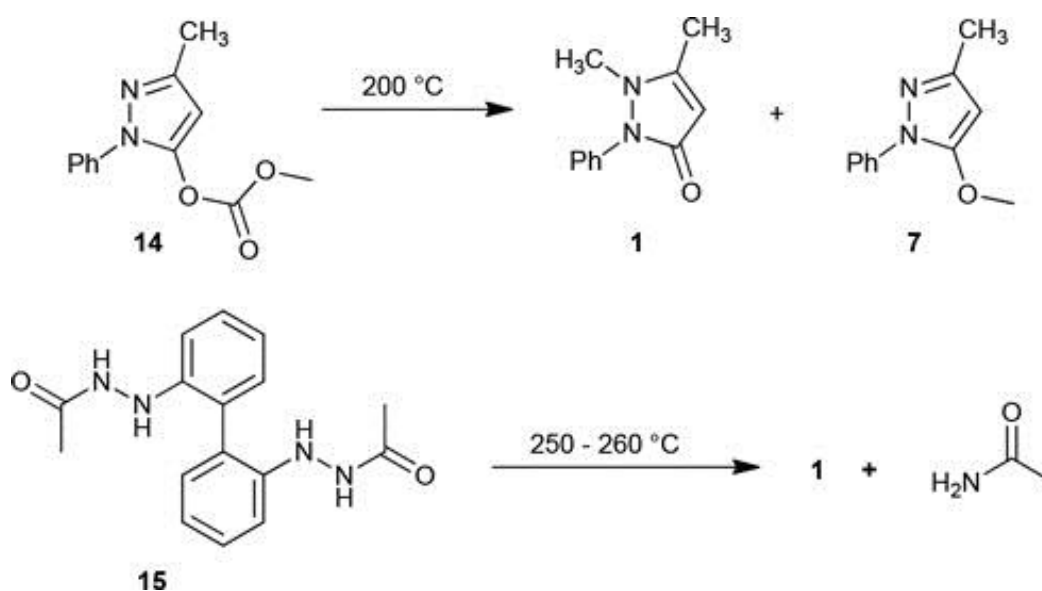
Şekil 2.11. Knorr antipirin sentezi

Şekil 2.12’ de görüldüğü gibi Antipirin (1), 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5 (4*H*)-on’un (5) metanol içinde metil iyodür ve sodyumbikarbonat içeren asetonitril çözeltisinin reaksiyonundan elde edilmiştir (Astrazeneca, AB NPS Pharmaceuticals, 2006). 1-metil-2-fenilhidrazin (2) ile metil 3-oksobütanot’un (3) asetonitril içinde reaksiyonundan antipirin (1) ve pirazolon (4) elde edilmiştir (Katrizky, Barczynski, Ostercamp, 1987). Diğer bir çalışmada Krohn, 5’ in dimetilsülfat ile reaksiyonundan antipirin (1) eldesinin %71 verimle gerçekleştiğini bildirmiştir (Krohn, Stenns, 1989). Pirazolon (6)’ nın trifenilfosfin eşliğinde metanol ile reaksiyonundan, antipirin ve pirazol (7) elde edilmiştir (Holzer, Plagens, Lorenz, 1997). Knorr daha önce 1-fenil-5-etoksi-3-metilpirazolün (8) metanol içinde metil iyodür ile ısıtılmasından antipirin eldesini bildirmiştir (Knorr. 1895: 688-696). (Şekil 2.12).



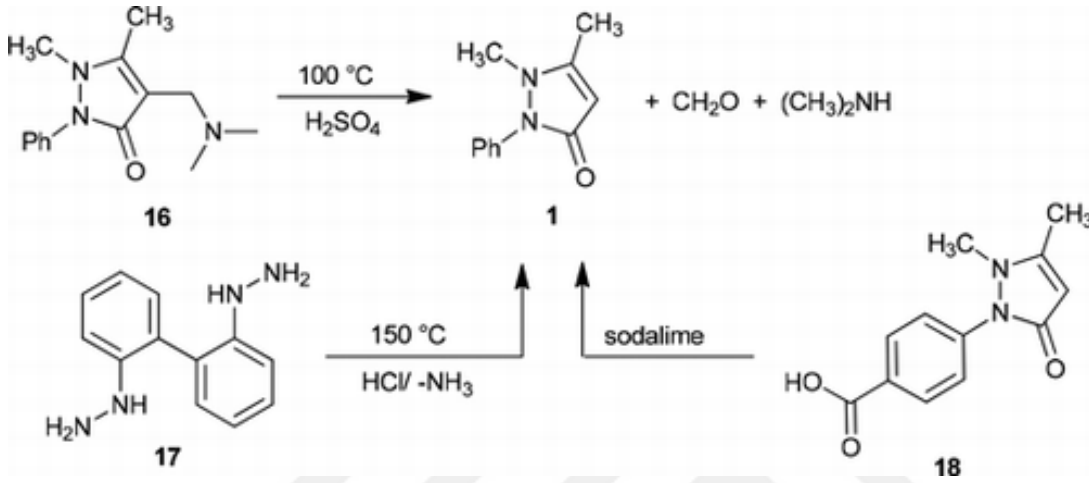
Şekil 2.12. Antipirin elde reaksiyonları (Elattar, K. M.& Fadda, A. A. (2016))

Şekil 2.13’ de görüldüğü gibi yüksek sıcaklıkta antipirin eldesi mekanizmaları mevcuttur. Bileşik (14) ısıtıldığında antipirin (1) ve metokspirazol (7) (Himmelbauer, (1896), daha yüksek sıcaklıkta di-asetohidrazid (15) ısıtıldığında antipirin oluşurken beraberinde asetamid de elde edilmiştir (Elattar, Fadda, 2016).



Şekil 2.13. Yüksek sıcaklıkta Antipirin eldesi (Elattar, K. M. & Fadda, A. A. (2016))

Amin ve hidrazin bileşiklerinin yüksek sıcaklık ve kuvvetli asit eşliğinde antipirin eldesi bildirilmiştir. Mannich bazının (16) sülfirik asit ile ısıtılmasıyla antipirin (1), formaldehit ve dimetil amin elde edilmiştir (Mannich, Kather, 1919). 2,2'-Dihidrazinil-1,1'-bifenilin (17) hidroklorik asit içinde ısıtıldığında antipirin vermiştir. Bileşik (18)' de sodalime ile ısıtıldığında yine antipirin elde edilmiştir (Elattar, Fadda, 2016). (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Yüksek sıcaklık ve asidik ortamda antipirin eldesi (Elattar, K. M., & Fadda, A. A. (2016))

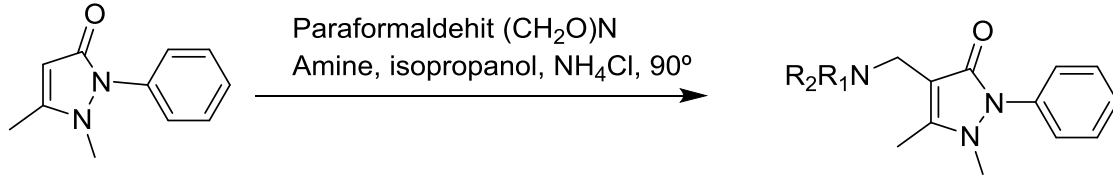
İyi bir biyolojik aktiviteye sahip olan antipirin, keşfinden bugüne kadar üzerinde çok araştırma yapılmış ve bir seri türevleri elde edilmiştir. Pek çok süstitüe türevleri hazırlanan antipirin türevlerinin farmokolojik etkileri incelenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Antipretik, aneljezik etkilerine ek olarak tüberkülozstatik yeteneği kazandırmak için tiyazolil hidrazonları hazırlanmıştır (Ateş, 1972). İlk pirazol türevli bileşik olan antipirin, günümüzde hala anti-inflamatuar, antipiretik, analjezik ve antimikrobiyal ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Bayrak, 2020).

2.2.3. Antipirin bileşiğinin tepkimeleri

Antipirinin kantitatif içeriğini belirleyen, molekülün 4. pozisyonundaki hareketli hidrojen olmuştur. Antipirin ve aldehitlerin kondenezasyon tepkimesi sonucu diantipirilmetanlar oluşmaktadır. Ketonlar ile olan kondenezasyon tepkimesi sonucu krompirazol tipi antipirin boyalar elde edilirken, azo boyaları oluşturmak için diazo bileşikleri ile tepkimeye

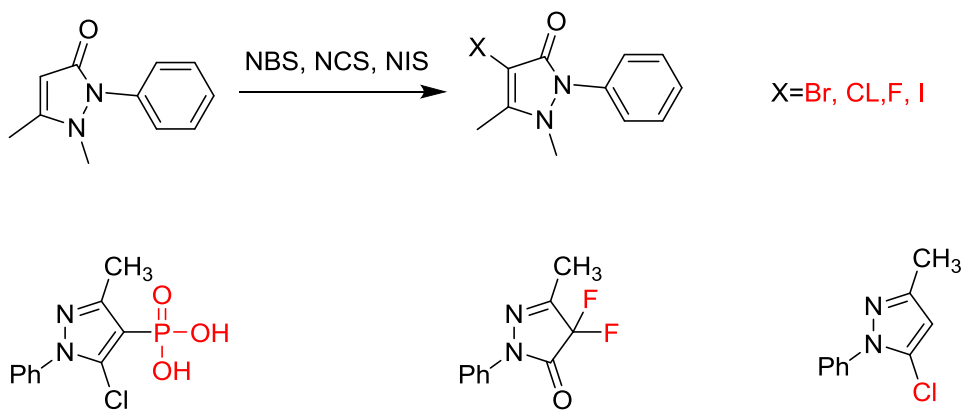
girmektedir. Antipirin geçiş metalleri ve diğer elementlerle kompleks bileşikler oluşturmaktadır (Astrazeneca, AB NPS Pharmaceuticals, 2006).

Antipirin halkasına Şekil 2.15’ de görüldüğü gibi formaldehit kullanarak C-4 aminometilasyon uygulaması yapılmıştır. (Mannich reaksiyonu).



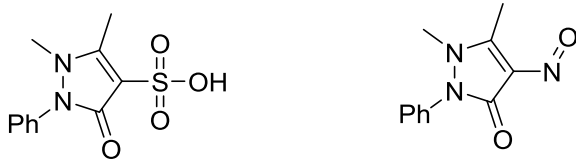
Şekil 2.15. Antipirin aminometilasyon uygulaması

Antipirin halkasına bazı halojenlerin eklenmesi Şekil 2.16’ da örneklendirilmiştir. Antipirinin, diklorometan içinde N-klorosüksinimit (NCS) ile reaksiyonunda antipirin klorlanması (Emery, 1928), diklorometan içinde I(Py)₂BF₄ (piridin iyodonyum tetrafloroborat) ile reaksiyonu antipirinin iyodür elde edilir (Campos, Arranz, Rodriguez, 1997). Fosfonik asit, antipirinin triklorofosfat veya fosforpentaklorür ile reaksiyon sonucu elde edilir (Elattar, Fadda, 2016). Antipirinin kloroform içinde dimetilasyonu difloro türevini verirken (Ying, Desmarteau, Xu, Witz, 2000), 150 °C’ de fosfortriklorür ile ısıtılması sonucu antipirinin klorlanması elde edilir (Michaelis, 1900).



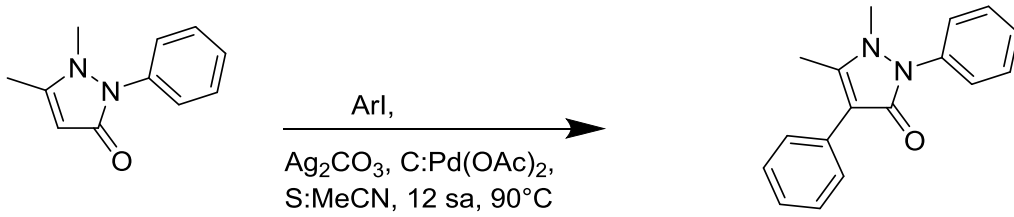
Şekil 2.16. Antipirin halojenasyonu

Sülfirik asit kullanılarak sülfonasyon ile antipirinin sülfonik asit türevi, asetik asit içinde sodyum nitrit ile diazotizasyon yoluyla nitroso türevi (Şekil 2.17) elde edilmiştir (Elattar, Fadda, 2016).



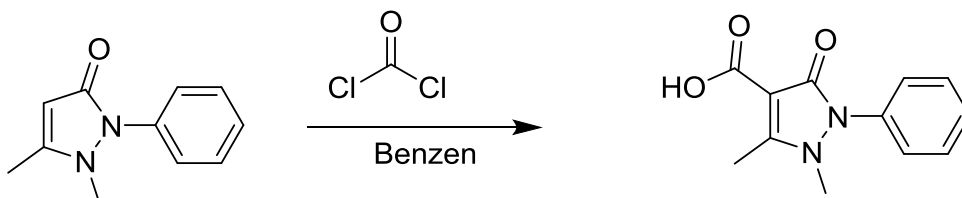
Şekil 2.17. Antipirinin sülfonil ve nitroso türevleri

Antipirin, asetonitril içinde ki aril veya alkil halojenürler ile reaksiyona girerek (Şekil 2.18), arillenmiş veya alkillenmiş bileşiklerini vermiştir (Gong, Yang, Wang, Kuang, 2013).



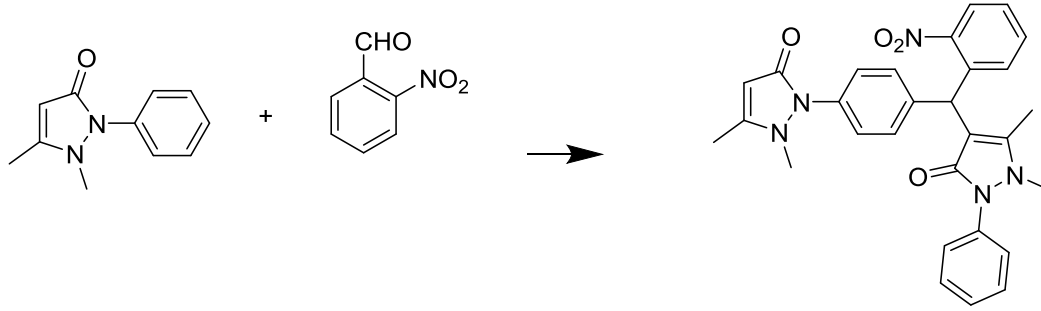
Şekil 2.18. Antipirinin arilasyonu

Antipirinin asit klorürlerle reaksiyonuna örnek olarak (Şekil 2.19), benzen içinde fosgen ile karboksilliasit türevinin oluşumu verilebilir (Elattar, Fadda, 2016).



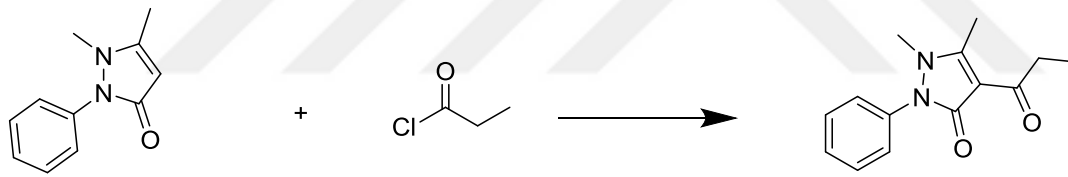
Şekil 2.19. Antipirinin fosgen ile reaksiyonu

Antipirinin 2-nitrobenzaldehit ile metanol içinde hidroklorik asit varlığında kondenzasyonu sonucu (Şekil 2.20) *bis* (1,5-dimetil-2-fenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-on) elde edilmiştir (Akgün, Pindur, 1984).



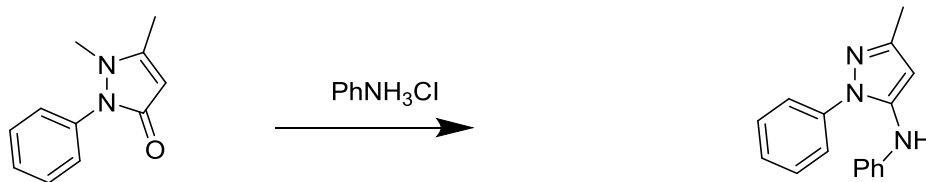
Şekil 2.20. Antipirin ile 2-nitrobenzaldehit' in kondenzasyon tepkimesi

Propionil klorür ile antipirin AlCl_3 varlığındaki reaksiyonu sonucu (Şekil 2.21) antipirinin keton türevi elde edilmiştir (Elattar, Fadda, 2016).



Şekil 2.21. Antipirinin açılması

Antipirinin triklorofosfat varlığında anilin hidroklorür ile tepkimesinden (Şekil 2.22) 3-metil-N, 1-difenil-1*H*-pirazol-5-amin elde edilmiştir (Michaelis, 1903).



Şekil 2.22. Antipirinin anilinhidroklorür ile tepkimesi

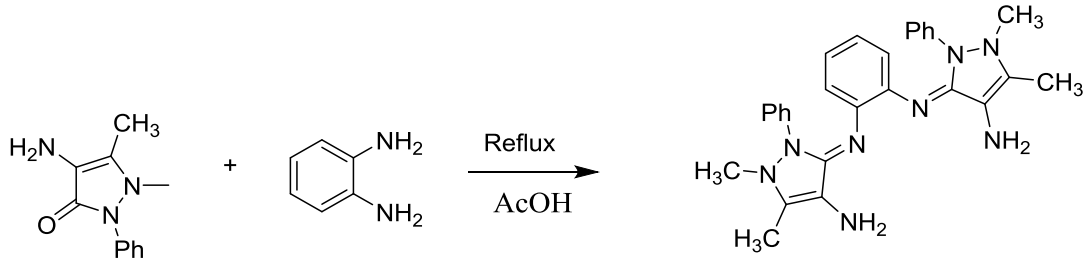
Bir çok kondenzasyon ve süstitüsyon reaksiyonları yapan antipirinin amino türevli bileşiği aminoantipirin (4-AAP) çok farklı türde Schiff bazları oluşturabilmesi sonucu biyolojik, farmakolojik, klinik, analitik uygulamalarda üstün reaktif özelliği göstermektedir (Yıldırım, 2019).

2.3. Antipirin Bileşiklerinin Biyolojik Uygulamaları

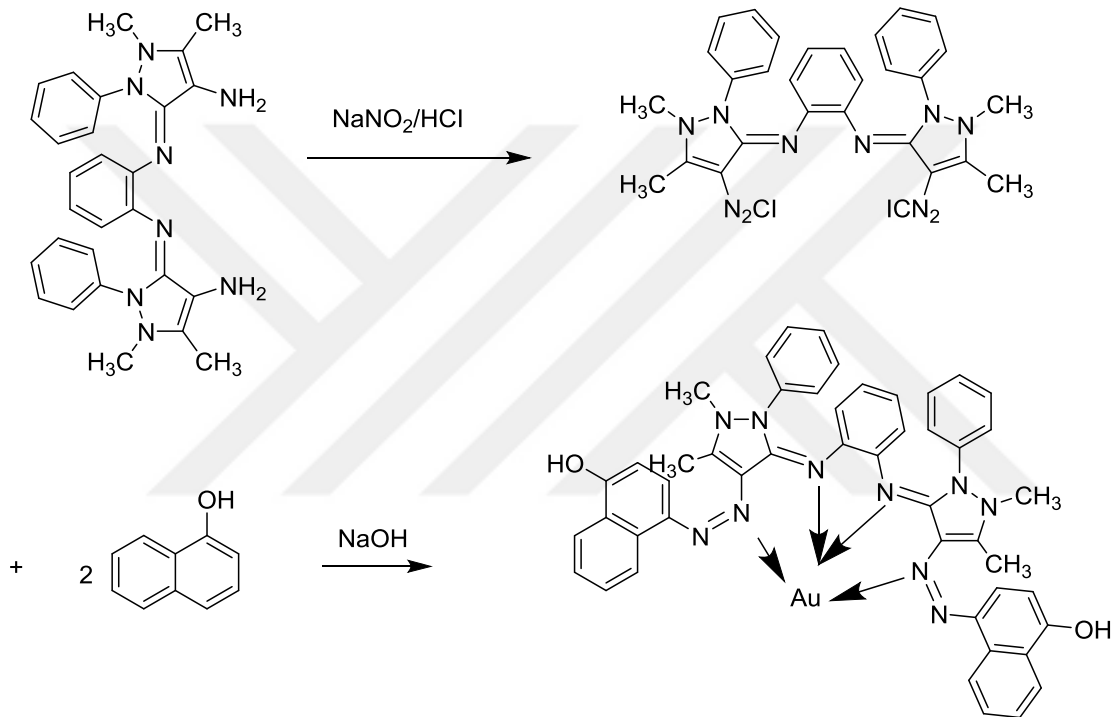
Antipiretik özellik gösteren antipirin' in hem birçok türevleri elde edilmiş hem de pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Antipirin yapısına eklenen amino grubu ile elde edilen 4-APP ve onun türevlerinin sentezleri potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu bağlamda biyoaktif özelliğe sahip 4-aminoantipirin türevleri, türevlerinin metal kompleksleri ve 4-aminoantipirinin aldehitler/ketonlar ile oluşturduğu çeşitli Schiff bazları geniş spektrumlarda araştırılmış; aneljezik, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser, antibakteriyal özellikler gösterdikleri bildirilmiştir (Cunha, Oliveira, Rodrigues Bastos, Ferrari, Oliveira, Lariucci, 2005).

4-Aminoantipirin ve türevlerinin biyolojik, farmokolojik, klinik ve analitik uygulamalarda üstün reaktifler oldukları bildirilmiştir. Farklı alanlarda çalışan pek çok kimyacı (koordinasyon kimyası, ilaç kimyası, analitik kimya vb), 4-aminoantipirin üzerinde kapsamlı çalışmışlar yapıldığını ve önemli veriler elde edildiğini duyurmuşlardır (Raman, Johnson Raja, Sakthivel, 2009).

Layla Ali Muhammed ve arkadaşları, (2018) yaptıkları bir çalışmada, 4-aminoantipirin ve o-fenilen diamin kullanarak elde ettikleri Schiff bazının (Şekil 2.23) çeşitli metallerle komplekslerinin eldesini bildirilmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen Schiff bazından ile sentezlenen Au(III) kompleksinin (Şekil 2.24) kolon kanserinin LS-174 hücre hattında tümörü inhibe etkisinin en yüksek seviyede olduğu bulunmuştur (Mohammed, Mehdi, Ali, 2018).

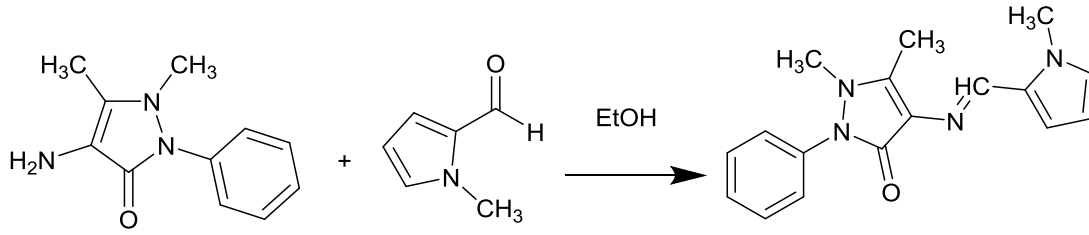


Şekil 2.23. Sentezlenen Schiff bazı ((N1Z,N2Z)-N1,N2-bis(4-amino-1,5-dimetil-2-fenil 1H-pirazol-3(2H)- lilidene)benzene-1,2-diamine

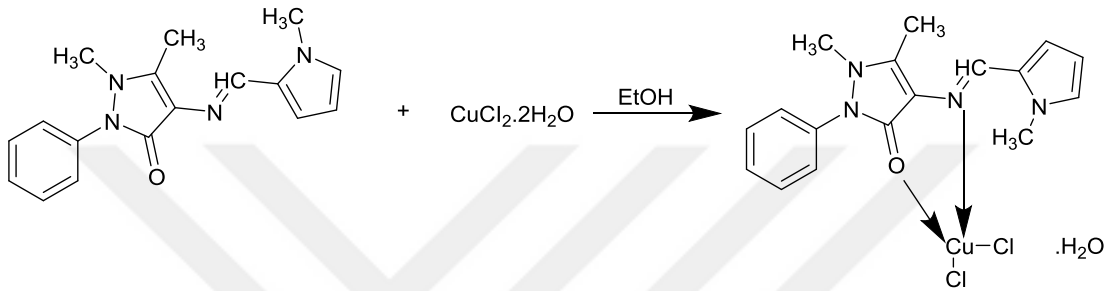


Şekil 2.24. Sentezlenen Au(III) içeren Schiff bazı

Gamze Dindaroğlu, (2019) yaptığı çalışmasında etken madde olarak antipirin türevli Schiff bazı (Şekil 2.25) ve bu bazın Cu(II) kompleksinin (Şekil 2.26) kullandığını bildirmiştir. Oluşturulan Cu(II) kompleksi, insan meme kanseri MCF-7 hücre hattı ve insan meme hücre hattı hTERT-HME1 üzerinde karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Yapılan çalışmada, NMPA-Cu kompleksinin 24, 48 ve 72 saatlik uygulamalarında, kontrollere kıyasla hücre sağ kalımının önemli derecede azalması, bu Schiff bazı-Cu kompleksinin MCF-7 insan meme adenokarsinom hücrelerinde sitotoksik potansiyeli olduğunu göstermiştir (Dindaroğlu, 2019).

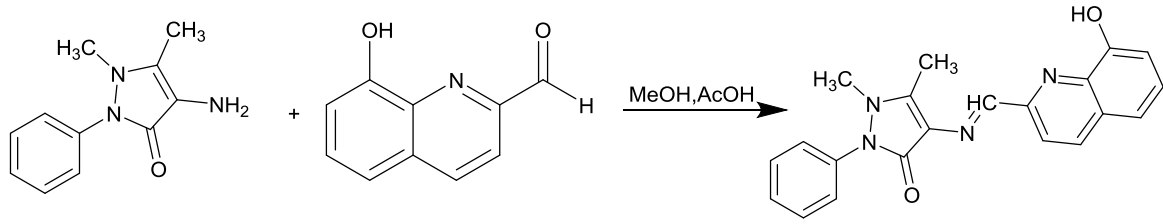


Şekil 2.25. 4-N-[(1-metilpiroliden)amino] antipirin bileşiğinin sentezi

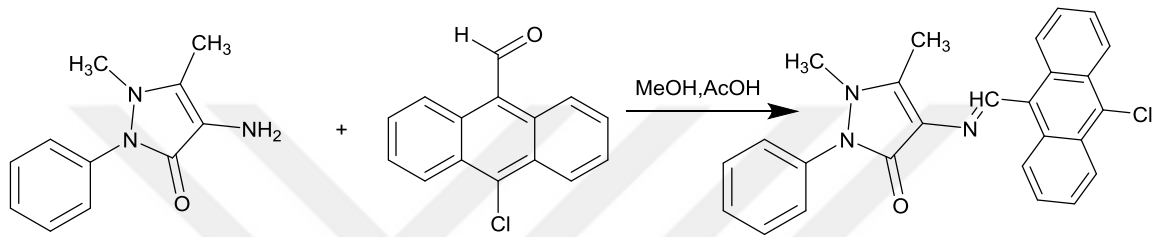


Şekil 2.26. 4-N-[(1-metilpiroliden)amino]antipirin Cu(II) kompleksi bileşiğinin sentezi (NMPA-Cu)

Aliye Gediz Ertürk, (2020) iki yeni 4-aminoantipirinden türetilmiş Schiff bazı çalışmasında, iki yapının biyoaktif yönünü çalışmıştır. Başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-aminoantipirinin iki farklı poliaromatik halkalı aldehit ile kondenzasyon tepkimesi sonucu, yüksek biyolojik aktiviteye sahip iki yeni Schiff bazı (Şekil 2.27, Şekil 2.28) elde etmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının biyolojik aktivitesi, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bakteri ve mayalara karşı orta dercede potansiyeli gözlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilere karşı daha güçlü inhibitör aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca iyi bir antioksidan seviyesine sahip bileşiklerin MCF-7 hücrelerinin çoğalmasını kısıtlayıcı özeliği belirtilmiştir. 1 nolu bileşiğin tek başına ya da kemoterapi tedavisinde yer alan diğer ilaçlar ile kombine kullanımı halinde potansiyel bir antitümör ilaç adayı olabileceği bildirilmiştir (Ertürk, 2020).

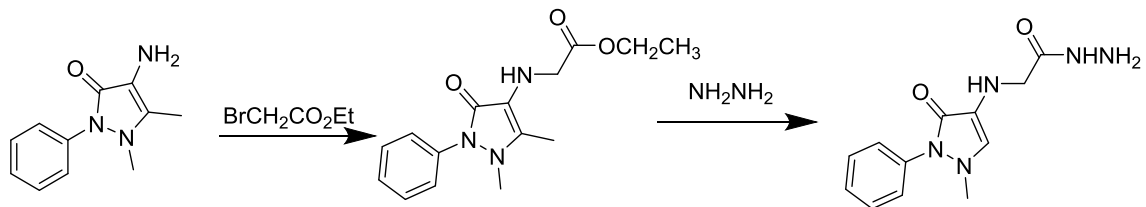


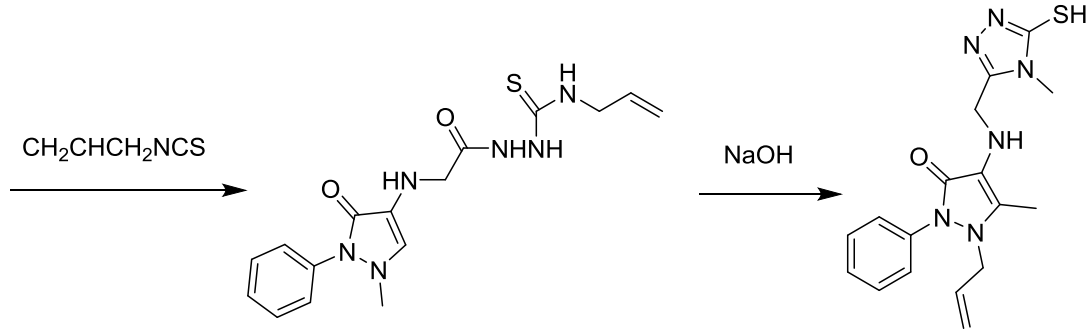
Şekil 2.27. 4-(((8-hidroksikinolin-2-il)metylen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro- 3H – pirazol-3-on sentezi (1. Bileşik)



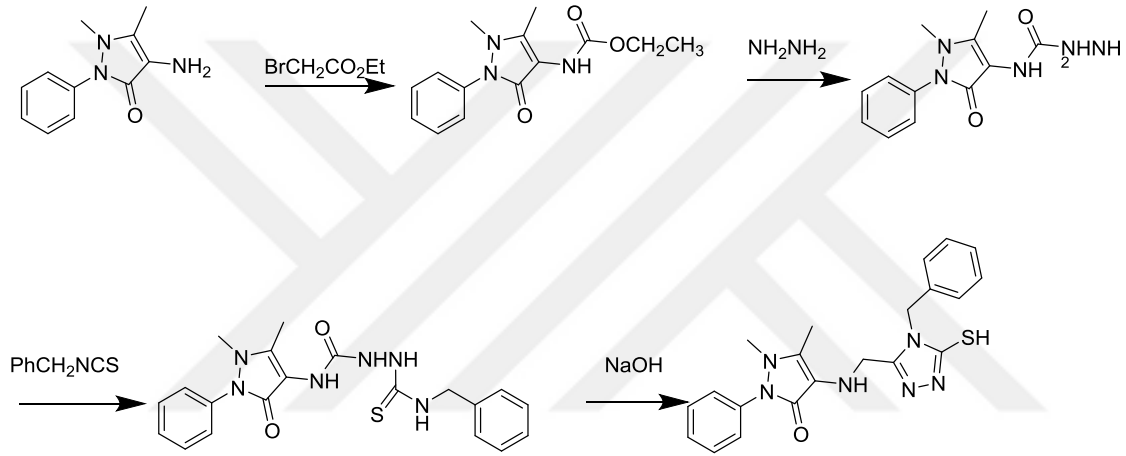
Şekil 2.28. 4-(((10-kloroantrasen-9-il)metylen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro- 3H – pirazol-3-on sentezi (2. Bileşik)

Hacer Bayrak ve Yıldız Uygun Cebeci (2019) yaptıkları çalışmada başlangıç maddesi olarak 4-Aminoantipirin ile etil 2-bromoasetat kullanmışlardır. Karbotiyamit ve 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezleyerek anti-tüberküler aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden 5c' nin (Şekil 2.29), standart ilaç streptomisin ile karşılaştırıldığında iyi bir anti-tüberküler aktivite (1.95 µg/mL) gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapısında benzil grubu bulunan bileşik 5b' nin (Şekil 2.30) ise *Mycobacterium smegmatis'e* (Ms) karşı standart ilaç streptomisine eşdeğer aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Bayrak, Cebeci, 2019).



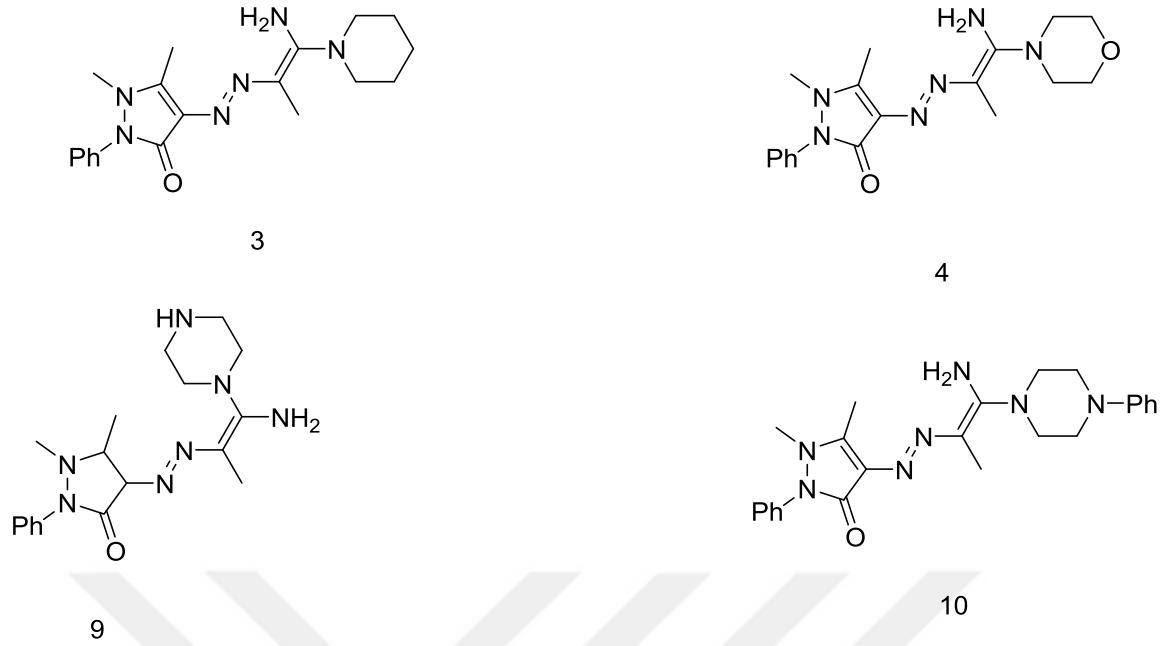


Şekil 2.29. 5c Bileşiğinin (4-(((4-Benzil-5-merkpto-4H-2,2,4-triazol-3-il)metil)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on) sentezi



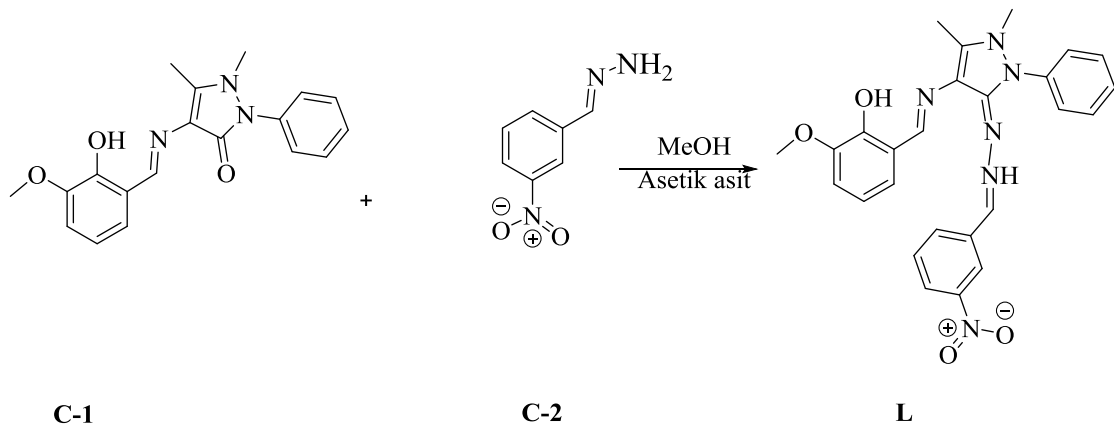
Şekil 2.30. 5b Bileşiğinin (4-(((4-Alil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)-1,5- dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on) sentezi

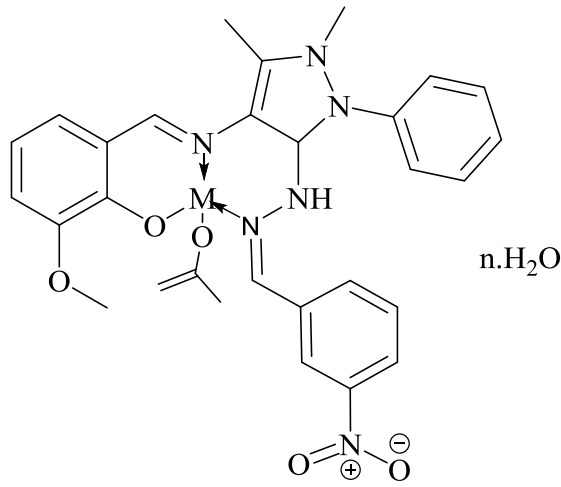
Ahmed A. Fadda ve Khaled M. Elattar (2015)' nın, çalışmalarında kullandıkları anahtar madde karbonhidrazonoil di-siyanür (1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) olmuştur. Bu anahtar bileşiğin sentezi, 4-aminoantipirinin etanol/sodyumasetat solüsyonunda malononitril ile tepkimesi sonucu elde edilmiştir. Farklı ikincil aminler ile reaksiyon sonucu 8 tane asiklik enamionitril hazırlanmıştır. Hazırlanan bileşiklerden 3, 4, 9, 10 nolu bileşiklerin (Şekil 2.31), sıçanlar üzerinde karragenan kaynaklı pençe ödemi testi ile anti-inflamatuar aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen tüm bileşiklerin sıçanları karragenan kaynaklı iltihaplanmadan koruduğu ve bileşiklerden 3, 4, 9 ve 10 nolu bileşiklerin en güçlü olduğu, diklofenak sodyum ile karşılaştırıldığında benzer veya eşdeğer anti-enflamatuar aktive gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca 3, 4, 9, 10 nolu bileşiklerin analjezik etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Fadda, Elattar, 2015).



Şekil 2.31. Anti-inflamatuar ve analjezik etkiler gösteren antipirin türevli bileşikler

C.Justin Dhanaraj ve arkadaşları (2020), başlangıç maddesi olarak antipirin kullanarak yeni üç dişli Schiff bazı ve metal komplekslerini (Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) sentezleyip biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Üç aşamalı sentezin birinci aşamasında 4-aminoantipirin ve 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit ile Schiff bazının (C1) eldesi, ikinci aşamasında 3-nitrobenzaldehit ve hidrazinhidrat ile Schiff bazı (C2) eldesi, üçüncü aşamasında Schiff bazı ligandının (L) ve metal komplekslerinin hazırlanmasıdır (Şekil 2.32).



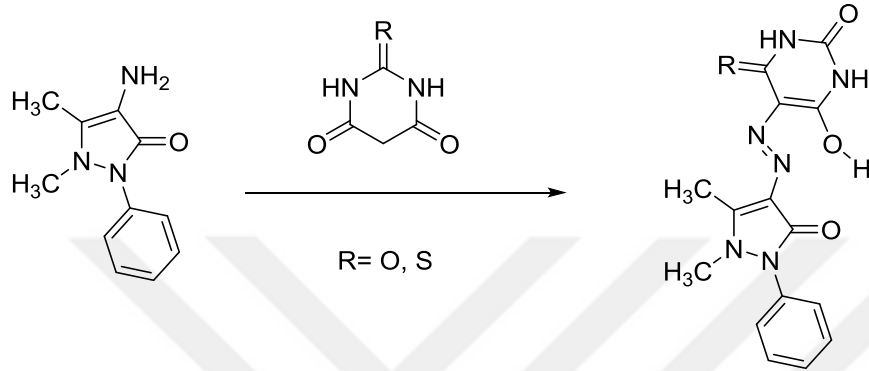


Şekil 2.32. Antipirin türevli üç dişli Schiff bazı metal kompleksleri (M = Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)).

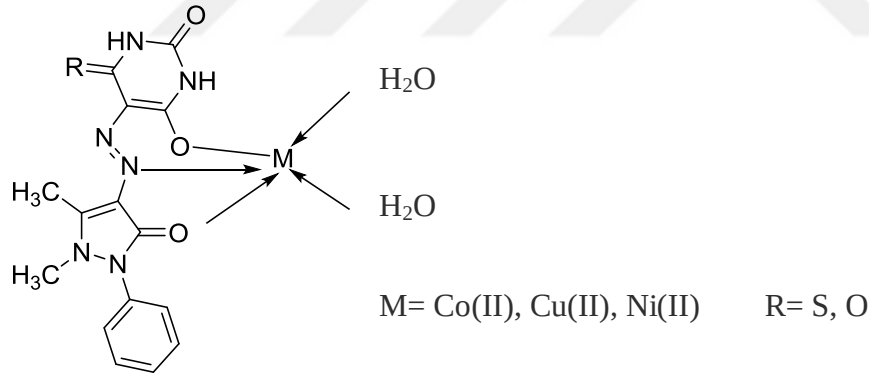
Sentezlenen L ve tüm metal (II) kompleksleri hem gram pozitif (*S. aureus*, *S. Pyogens* ve *M. Varyans*) hem de gram negatif (*E. coli* ve *K.pneumoniae*) bakterilere karşı yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel aktiviteleri olduğu bildirildi. Anti fungal taramasında (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *C. albicans* ve *R. mucor*) standart ilaç Nystatin ile kıyaslanan Cu(II) kompleksinin de benzer aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki metal komplekslerin antifungal aktivitesi, Cu (II) > Co(II) > Ni(II) > Zn(II) > L sırasını izlenmiştir. Bileşikler anti kanser potansiyelleri ölçülmek üzere, farklı konsantrasyonlar da hazırlanarak 48 satboyunca Karaciğer Bilobüler kanserli (LBir2754) hücrelerine uygulanmıştır. Doza bağlı olarak LBir2754 kanserli hücresinde olumlu sonuç alınmış olsa da, antikanser ilacı Estramustin ile kıyaslandığında düşük aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir (Dhanaraj, Jebapriya, 2020).

N. Venugopal, , G. Krishnamurthy (2019) ve arkadaşları 4-aminoantipirin kısmı içeren azo boya ligandlarının (HL-1, HL-2) Cu(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.33 ve Şekil 2.34). Tüm komplekslerin, interkalatif bir mod aracılığıyla CT-DNA ile derecede bağlandıkları gözlenmiştir. Ayrıca tüm metal komplekslerin DNA bölünme aktivitesinde, süper sarmallı pBR322 DNA'sını etkili bir şekilde böldüğü görülmüştür. A-549 (akciğer karsinomu), MD-MB231 (meme karsinomu), HEK293 (normal embriyonik böbrek) gibi kanser hücreleri, tüm metal komplekslerin belirli konsantrasyonlarına (1, 2, 5, 10, 25, 50 ve 100 µg/mL) karşı 24 saat

süreyle muamele edildiğinde, artan bileşik konsantrasyonu ile kanser hücrelerinin büyümesinin engellendiği rapor edilmiştir (Referans ilaç olarak cisplatin alınmıştır). Sentezlenen komplekslerin güçlü sitotoksik aktivite gösteren çok iyi antitümör ajanlar haline gelebileceği klinik araştırmalarla tespit edilmiştir (Venugopal, Krishnamurthy, Bhojyanaik, Krishna, 2019).

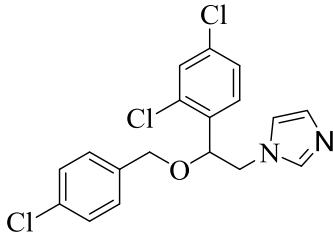


Şekil 2.33. Antipirin türevli azo boya ligandlarının (HL 1 ve HL 2) sentezi.

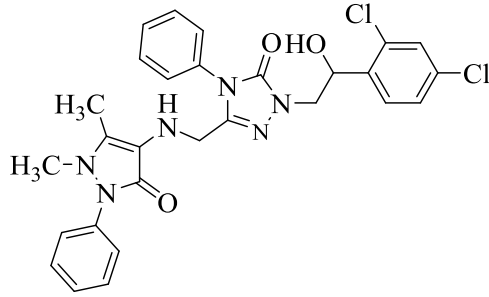


Şekil 2.34. HL 1 ve HL 2 ligandlarının metal kompleksleri

Hacer Bayrak (2020), antipirin-triazol içeriğinden başlayarak, aşağıda molekül yapısını verdiğimiz Econazol' u baz alıp bazı yeni konazoller sentezlemiş ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında çalışma yapmıştır. 3 Nolu bileşiğin, standart ilaç Streptomisin ile karşılaştırıldığında, *Mycobacterium smegmatis*' e karşı çok iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Bayrak, 2020).



Econazole



3 Nolu Bileşik

2.4. Paladyum Katalizörlü Bağlanma Tepkimeleri

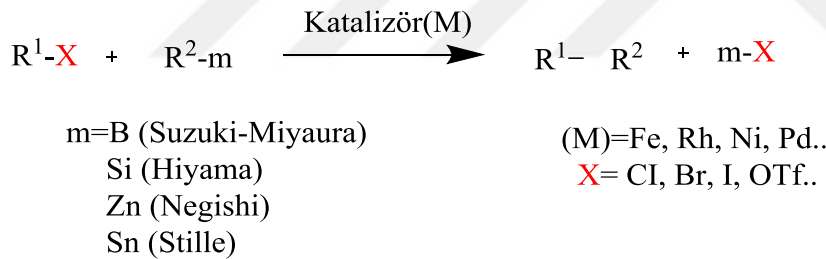
Günümüzde kimya alanındaki mevcut araştırmalar, yüksek verim ile birlikte çevreci sentetik yöntemlerin geliştirilmesini hedeflemektedir. Katalizör kullanılarak işlevsel hale getirilmiş ürünlerin eldesi önem taşımaktadır. Geçiş metalleri bu amaçlara hizmet eden ve ekonomik açıdan önemli birçok biyoaktif bileşiklerin, nanoteknoloji alanında kullanılan organik malzemelerin ve zirai kimyasal maddelerin sentezinde katalizör olarak yer almışlardır (Brennfürher, Neumann, Beller, 2009). Araştırma laboratuvarlarında ve endüstriyel süreçlerde yapılan işlemlerde, tepkime aşamalarının en aza indirilmesi, yan ürün oluşumunun azaltılması hedeflenirken, hidrojenasyon ve kenetlenme reaksiyonları sıkça kullanılmaktadır. Yüksek verim ve seçicilik geçiş metallerinin katalizör olarak kullanıldığı çalışmalarda elde edilen bir sonuçtur.

2.4.1. Karbon-karbon kenetlenme

Karbon- karbon (C-C) bağı oluşum tepkimeleri oldukça fazla reaksiyon içerir ve paladyum katalizörlü yöntemlerden özellikle Suzuki-Miyaura en göze çarpan tepkimelerdendir. C-C bağ oluşum reaksiyonları 2010 yılında verilen Nobel ödülünden sonra kapsamlı bir şekilde incelenmiş, ılımlı koşullar altında kontrollü ve seçici bir şekilde reaksiyonlara aracılık etmek için geçiş metalleri kullanılarak yeni metodlar geliştirilmiştir. Dikkat çeken bu reaksiyonlar için geçiş metali bazlı katalizörlere ihtiyaç olduğu bilinmektedir. 2010 yılında paladyum katalizörlü yöntemlerle ilgili olan çalışmalardan dolayı Akira Suzuki, Richard F. Heck ve Ei-ichi Negishi' ye Kimyada Nobel Ödülü

verilmesiyle C-C bağ oluşum tepkimelerine olan ilgi hızla artmıştır (D'Alterio, Casals-CruañasTzouras, Talarico, Nolan, Poater, 2021) .

C-C bağ oluşum reaksiyonları hakkında birçok bilgi mevcuttur. C-C kenetlenme, bir organometalik bileşik (R^2-M) ve bir organik halojenür (R^1-X) arasındaki reaksiyon sonucu yeni bir C – C (R^1-R^2) bağı oluşumu diye tanımlanabilir (Brennführer, Neumann, Beller, 2009). Bu reaksiyonlarda katalizör olarak nikel ve paladyum olmak üzere farklı grupların geçiş metali kompleksleri kullanılmaktadır. Bu iki metalin (Ni, Pd) çapraz kenetlenme reaksiyonlarının büyük çoğunluğunda yer almasının ana nedeni, redoks durumlarının değişiminin kolaylığı Pd(II)/ Pd(0) ve Ni(II)/ Ni(0) ile ilgilidir. Bu redoks değişimi katalitik çevrimin tamamlanması için temel bir gerekliliktir. C-C çapraz kenetlenme reaksiyonları bulunan metale göre sınıflandırılabilir (Şekil 2.35). Örneğin, Negishi reaksiyonunda organoçinko reaktifleri kullanır, Stille reaksiyonu organokalay reaktiflerini kullanır, Suzuki-Miyaura reaksiyonunda organoboron reaktifleri kullanması gibi örneklendirilebilir (D'Alterio, Casals-CruañasTzouras, Talarico, Nolan, Poater, 2021) .



Şekil 2.35. C–C çapraz eşleşme reaksiyonları için genel şema.

C-C ve C-N bağ oluşum reaksiyonları ile amaçlanan organik sentez tasarımı yapılmaktadır. Farmokoloji, biyomalzeme, organik elektronik gibi önem arz eden alanlarda moleküllerin, optik, elektronik ve biyolojik aktivite gibi parametrelerinin dizayn edilmesini mümkün kılmaktadır (Suzuki, 2011). Wöhler'in 1828'deki üre senteziyle başlayan organik sentez alandaki değişim ve ilerleme, büyük ölçüde karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonları ile olmuştur. Kolbe'nin 1845'te asetik asit sentezinde bir karbon-karbon bağına ilk olarak laboratuvarında eldesi ile karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlar, kimyasal sentezin şekillenmesinde son derece belirleyici ve önemli bir rol oynamıştır (Nicolaou, Bulger, Sarlah, 2005: 4490-4527). Grignard reaksiyonu (1912), Diels-Alder reaksiyonu (1950) ve Wittig reaksiyonu (1979) bugün bildiğimiz şekliyle giderek daha karmaşık karbon

çerçeveleri inşa etme yeteneğimizi geliştiren ve sentezlerini sağlayan bu tür sürecin ilk örneklerindendir. 20. Yüzyılın son çeyreğinde az önce bahsettiğimiz C-C bağı oluşturma süreçlerine rakip olarak palladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonu ortaya çıkmış ve çok dikkat çekmiştir (Nicolaou, Bulger, Sarlah, 2005). Mizoroki-Heck, Suzuki-Miyaura, Stille, Sonogashira-Hagihara, Negishi, Kumada-Tamao-Corriu, Hiyama çapraz eşleşme tepkimeleri en çok bilinen C-C bağı oluşum tepkimeleridir (Çizelge 2.1) .

Çizelge 2.1. Bilinen paladyumlu çapraz kenetleme reaksiyonları

Reaksiyon Adı	Yıl	1.Reaktant	2. Reaktant	Katalizör
Cassar Reaksiyonu	1970	Alken	R-X	Pd
Kumada Kenetlenmesi	1972	Ar-MgBr	Ar-X	Pd veya Ni
Heck Reaksiyonu	1972	Alken	Ar-X	Pd
Negishi Kenetlenmesi	1977	R-Zn-X	R-X	Pd veya Cu
Stille Çapraz Kenetlenmesi	1978	R-SnR ₃	R-X	Pd
Suzuki Reaksiyonu	1979	R-B(OR) ₂	R-X	Pd
Hiyama Kenetlenmesi	1988	R-SiR ₃	R-X	Pd
Buchwald-Hartwing Reaksiyonu	1994	R ₂ N-R	R-X	Pd
Fukuyama Kenetlenmesi	1998	R-Co(SET)	R-ZnI	Pd

2.4.2. Paladyum genel bakış

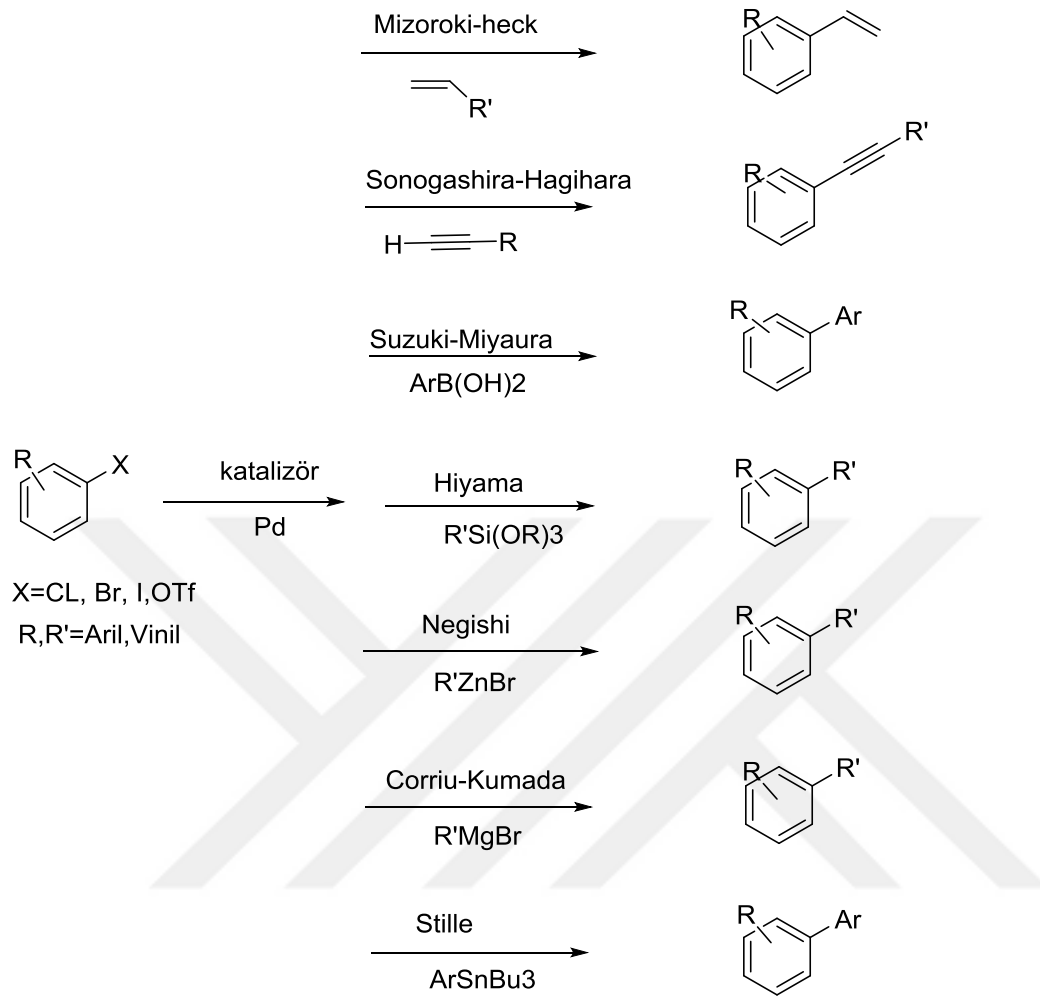
C-C kenetlenme reaksiyonlarında en çok kullanılan metallere biri olan paladyum, 1803 yılında ilk defa Wollaston tarafından keşfinden sonra değerli ziynet eşyalarında hammadde ve metal kaplama olarak kullanıldı. Endüstri alanında kullanılması 1960 yılında Wacker prosesinin (PdCl_2 ve CuCl_2) ile katalize edilen etilenin aerobik oksidasyonu ile asetaldehit üretimi için yapılan endüstriyel işlemi) icadıyla modern paladyum kimyası başlamış olmaktadır (Gil, 2012). Paladyum (Pd) d blok elementi olup, platin elementleri (paladyum, rodyum, iridyum, osmiyum, rutenyum) diye bilinen grubun en değerli üyesidir. Grubundaki diğer metallerle kıyasla orta büyüklükte olan paladyum, yapısı itibariyle (0) ve (+2) değerlik alabilmektedir. Bu yükseltgenme basamakları arasındaki enerji farkı çok az olmasından dolayı paladyum metalinde tek elektron transferi olmamaktadır. Bu özellikten dolayı iki elektron transferi kolayca ve geri dönüşümlü olarak gerçekleşmektedir. Katalitik çevrimde karbonil, hidroksil ve karboksilat gibi işlevsel grupları tolere ederek daha kompleks moleküllerin sentezine olanak sağlamaktadır. İstenmeyen yan ürün oluşum reaksiyonları minimuma indirmesi ile geniş kullanım alanı bulmaktadır.

Paladyum, kimyada organik moleküllerin arasında karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağlarını seçici olarak oluşturma özelliği ile önem taşımaktadır. Katalizli reaksiyonlarda, farmasötik ara ürünlerin oluşmasında, aktif farmasötik bileşenlerin eldesinde ve biyoaktif ilaçların hazırlanma aşamasında organik sentezdeki güçlü ve çok yönlü kullanımı ile ön plana çıkmaktadır. Reaksiyon koşullarının kolaylığı, kapsamlı bir işlevsellik yelpazesi ile uyumluluk ve yüksek reaksiyon verimleri, küçük organik moleküllerin sentezinde kullanımını arttırmıştır (Oncel, Kasumov, Sahin, Ulusoy, 2016).

2.4.3. Paladyum katalizörlü karbon-karbon çapraz bağlanma

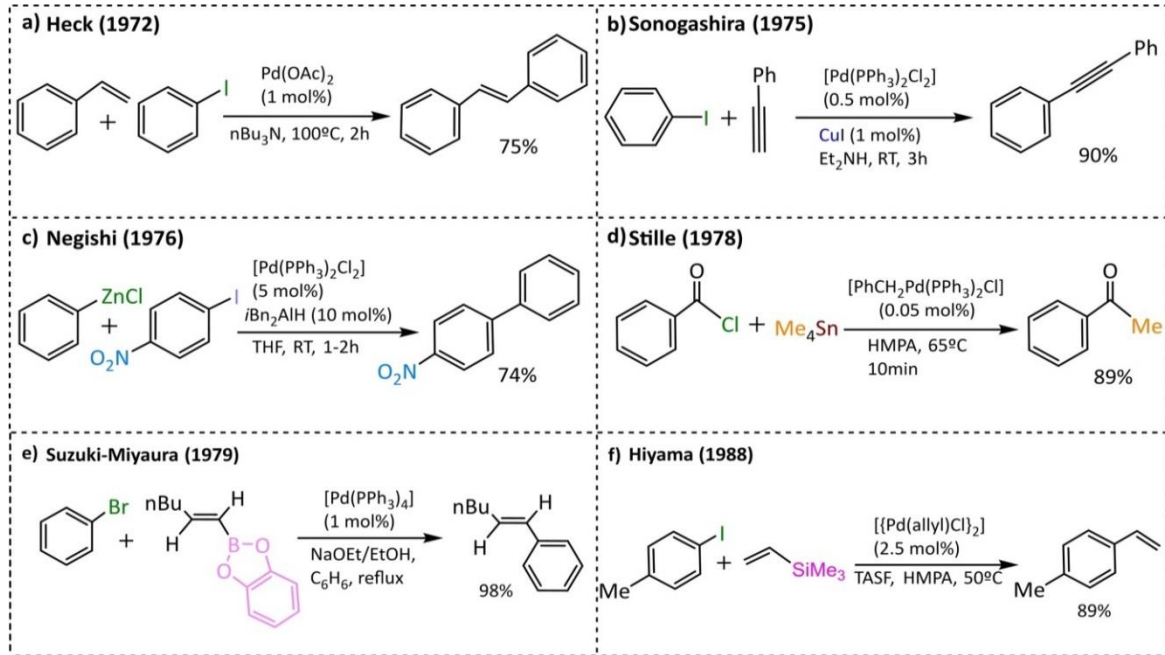
Çapraz kenetlenme reaksiyonları günümüzde çok farklı organometalik bileşikler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak birçok bilim adamı bu reaksiyonlarda katalizör olarak paladyumu tercih etmiştir (Çizelge 2.2).

Geçiş metali olan paladyum, organik madde sentezinde kullanılmaktadır. Şekil 2.36' da görüldüğü gibi Heck, Stille ve Suzuki reaksiyonları gibi C-C bağ oluşum reaksiyonları ve farklı kenetlenme reaksiyonlarında katalizör olarak paladyum tercih edilmektedir.



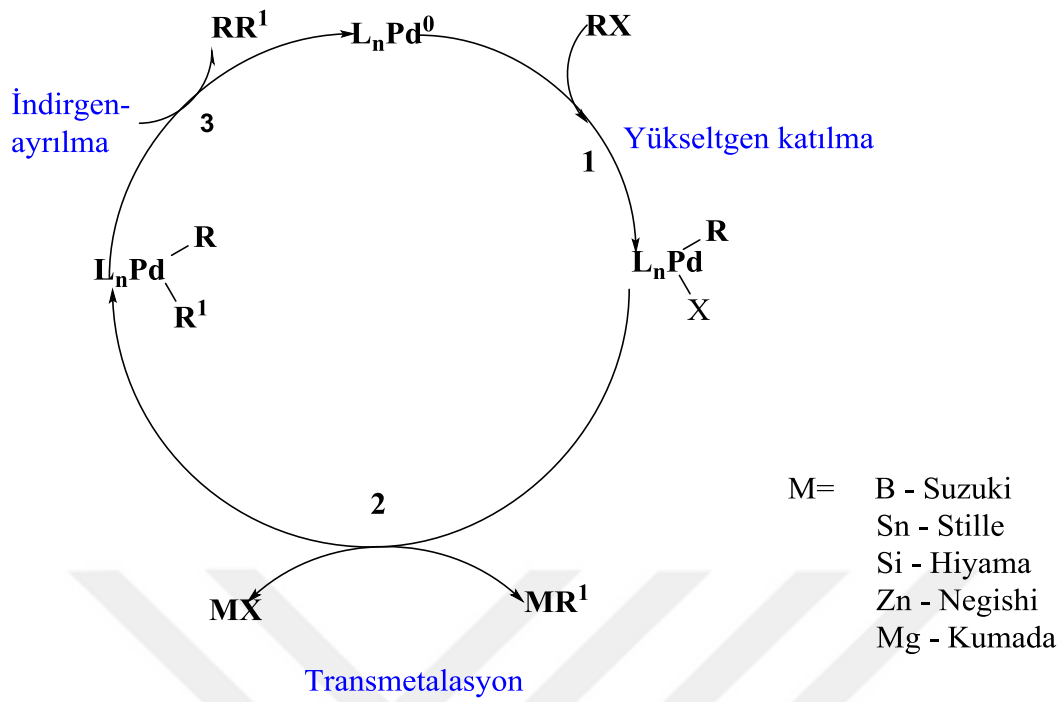
Şekil 2.36. Yaygın olarak kullanılan Paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları (Diler, 2019)

Çizelge 2.2. Paladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonlarına örnekler (D'Alterio, Cruañas, Tzouras, Talarico, Nolan, & Poater (2021))



Paladyum katalizli çapraz bağlanma reaksiyonları, benzer bir mekanizmayı kullanmaktadır ve temel olarak 3 basamakta incelenebilirler (Şekil 2.37). (Severgün, 2018).

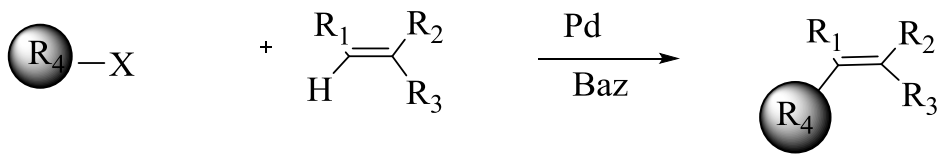
- 1- Organik molekülün paladyum metali tarafından aktif hale getirilmesi. (Pd-C aktivasyonu) (Severgün, 2018) .
- 2- Yeni organometalik (organopaladinik) bağın oluşması. (Pd kompleksli organik yapının değişimi) .
- 3- Paladyum metalinin uygun bir değişime uğrayarak yapıdan uzaklaştırılması. (C-Pd yarılmaması) (Severgün, 2018) .



Şekil 2.37. Palladyum kataliz döngüsü

2.4.3.1. Mizoroki-Heck reaksiyonu

Heck reaksiyonu, doymamış bir halojenür ile (aril, vinil) aktive edilmiş alken arasında paladyum katalizörlüğünde bir baz varlığında gerçekleşen organik kimyasal bir reaksiyondur (Şekil 2.38). Reaksiyon sonucu sübstitüe bir alken elde edilmektedir. Ayrıca bu yöntem, sübstitüentli olefin türevleri, dienler ve birçok doymamış türleri elde etmek amacıyla kullanılan en basit yollardan biridir. Ayrıca Heck reaksiyonu, bir paladyum(0)/paladyum(II) döngüsünün ardından C-C bağı oluşturan bir reaksiyonun ilk temsilcisi olmaktadır (Johansson Seechurn, Kitching, Colacot, T. J. , & Snieckus, 2012).



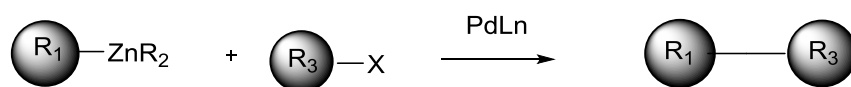
R₄=Aril, vinil, benzil X= Cl, I, Br, Otf

Şekil 2.38. Heck Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

Richard F. Heck ve Tsutomu Mizoroki 1970’li yılların başlarında birbirlerinden bağımsız halde eş zamanlı olarak bu reaksiyonu keşfetmelerinden dolayı bu reaksiyon Mizoroki-Heck olarak da adlandırılmaktadır. Richard F. Heck ilerleyen yıllarda bu reaksiyonu geliştirerek 2010 yılında Nobel Kimya ödülüne layık görülmüştür (Negishi, EI, Hu, Huang, Qian, Wang, Brown, 2005). Koşullarının kolay olması ve bazı fonksiyonel gruplara olan toleransı nedeniyle, Heck reaksiyonu organik sentezlerde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Sağlık alanında heterohalkalı bileşiklerin hazırlanmasında, farmasötik ve sanayi kimyasallarındaki çeşitli ara maddelerin sentezi için kullanılmaktadır. Örneğin antikanser ilaçlardan biri olan taksolün sentezi Heck reaksiyonu içermektedir (Stille, 1986) .

2.4.3.2. Negishi reaksiyonu

Negishi C-C kenetleme reaksiyonu ilk defa 1977 yılında kullanılmış ve yüksek verimle simetrik olmayan biarillerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Organoçinko bileşikler ile aril, alilil, benzil, vinil halojenürlerin paladyum veya nikel katalizörlüğünde kenetlenmesi ile biarillerin oluşmasının yanı sıra çeşitliliğe de imkân veren sentez reaksiyonudur (Şekil 2.39). Negishi reaksiyonun önemli avantajı ise bu reaksiyon türünün aldehytler, esterler, aminler, ketonlar ve nitrolu gruplar gibi fonksiyonel grupları tolere edebilmesidir (Öncel, 2014). Ayrıca bu reaksiyonlarda aril halojenürlere ek olarak aril triflatlar ve florosülfonatlar gibi diğer bileşikler de kullanılmaktadır (Sonogashira, Tohda, Y. Hagihara, 1975) .



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 =$ alkil, alkinil, aril, vinil $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{OTs}$

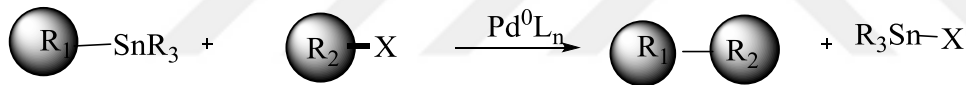
Şekil 2.39. Negishi Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

Negishi çapraz kenetleme reaksiyonu; birçok doğal olmayan aromatik, heteroaromatik ve kompleks aminoasit sentezine ve türevlendirilmesine uygun bir yol sağlayan çok yönlü bir reaksiyondur. Doğal ürün sentezi, yeni ilaç keşfi, polimer/malzeme kimyası ve kataliz alanlarında güncelleme sunmaktadır (Kurti, Czako, 2005).

2.4.3.3. Stille reaksiyonu

Kalay içeren organik bileşiklerin (organostannan) organik elektrofillerle paladyum katalizli reaksiyonunun ilk örnekleri 1976 yılında C. Eaborn ve 1977 yılında M. Kosugi/ T. Migita tarafından rapor edilmiştir. 1978’ de J. K. Stille kalaylı organik bileşiklerin aril halojenürlerle keton sentezini Kosugi’den daha ılımlı koşullar altında yüksek verimle gerçekleştirdi.

Stille’nin bu metodun kullanımına öncülük etmesi ile yaptığı çalışmalardan dolayı bu reaksiyona Stille Reaksiyonu adı verildi (Nicolaou, Bulger, Sarlah, 2005). Stille reaksiyonu, yeni bir C-C sigma bağı oluşturmak üzere organokalay bileşikleri ile sp^3 hibriti yapmış organik halojenürlerin (organik elektrofil) arasındaki paladyum(0) katalizli tepkimesidir (Şekil 2.40). Endüstriyel ve farmasötik açıdan önem arz eden Stille reaksiyonu genellikle inert atmosferde ve kurutulmuş reaktiflerle yapılmaktadır (Wei, Li, Deng, Lang, Huang, Hua, Wu, 2022).



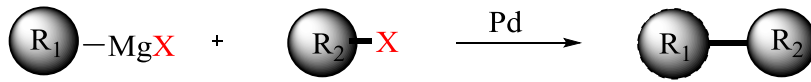
R_1, R_2 = alkil, alkinil, aril, vinil X = Br, I, Cl, OAc, OP(=O), (OR)₂, OTf

Şekil 2.40. Stille Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

2.4.3.4. Kumada reaksiyonu

1972 yılında Kumada ve Corriu birbirlerinden bağımsız halde, aril ve vinil halojenürler ile aril Grignard bileşikleri arasındaki eşleşme reaksiyonunu keşfetmişlerdir. M. Kumada çalışmaları sonucu reaksiyon kapsamını ve sınırlarını bulduğu için reaksiyon kendi adıyla günümüze gelmiştir. Şekil 2.41’ de görülen C-C bağı oluşumu tepkimesi oldukça yüksek stereoselektif özellik göstermektedir. Genel olarak nikel ve paladyum olmak üzere geçiş metali katalizörleri kullanılmaktadır. Ni-katalizörlüğünde alkil, vinil veya aril halojenürlerin Grignard reaktifi ile eşleşmesinden iyi bir verim sağlanmasına rağmen; genel olarak nikel ve paladyum olmak üzere geçiş metal katalizörleri kullanılırken bu reaksiyon bazı halojenürlü bileşikler ile organomagnezyum bileşikleri arasında reaksiyon vermemektedir (Suzuki, 2010). Nikel katalizi sadece Grignard reaktifleri için işe yaramış

ve çok yönlü organolityum reaktiflerinde çalışmamıştır (Meral, Doğan, Kanberoğlu, 2012) Kumada reaksiyonu, endüstriyel alanda stiren türevlerinin üretimine ve asimetrik biarillerin düşük maliyette sentezine olanak sağlamaktadır. Bir hipertansiyon ilacı olan aliskiren' nin endüstriyel ölçekte üretimi ve organik olarak faydalı politiyofenler de dahil olmak üzere birçok sentetik uygulamada Kumada eşleşmesi kullanılmaktadır (Gökpinar, Koray, Akçiçek, Göksan, Durmaz, 2006) .

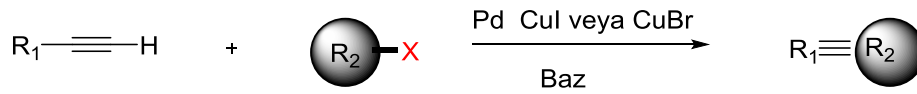


R₁, R₂= alkil, alkenil, alkinil, aril X = Br, Cl, I, OTf, OTs

Şekil 2.41. Kumada Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

2.4.3.5. Sonogashira reaksiyonu

İlk kez Kenkichi Sonogashira ve Nobue Hagihara tarafından 1975 yılında açıklanan Sonogashira eşleşmesi, terminal (uç) alkinlerle aril ve vinil halojenürlerin eşleşme reaksiyonu olup susuz ve oksijensiz ortam gereken bir tepkimedir (Halliwell, 2006). Şekil 2.42' de görülen reaksiyonlarda paladyum katalizörünün yanı sıra yardımcı katalizör olarak bakır tuzları kullanılmaktadır. Doğal bileşikler, biyoaktif ürünler ve yeni organik maddelerin sentezinde etkin şekilde uygulanmıştır (Hilmi,1994).



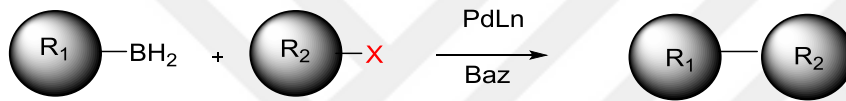
R₁= Aril, heteroaril, vinil R₂=Aril, heteroaril, alkenil, alkil, SR₃ X=I, Br, Cl, OTf

Şekil 2.42. Sonogashira Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

2.4.3.6. Suzuki-Miyaura reaksiyonu

Çapraz kenetlenme reaksiyonları arasında, Suzuki-Miyaura reaksiyonu, 1979'daki keşfinden bu yana en dikkat çekici büyümeye tanık olan ve aynı zamanda biariller ve işlevselleştirilmiş aromatik moleküller elde etmek için en yaygın kullanılan

reaksiyonlardan biri olmuştur. 1979 yılında, A. Suzuki ve N. Miyaura 1-alkenilboranlar ile aril halojenürlerin paladyum katalizörü varlığında tepkimeye girmeleri sonucu stereoseçici olarak arillenmiş (E)-alkenlerin sentezlendiğini bildirdiler (Gökpınar, Koray, Akçiçek, Göksan, Durmaz, 2006). Bilimsel gelişmelere paralel olarak uygulama alanı muazzam bir şekilde genişleyen Suzuki tepkimesi, paladyum katalizli bir aril boronik asit ile bir arilhaloijenürün kenetlenmesidir (Apak, Özyürek, Güçlü, Çapanoğlu, 2016). Suzuki reaksiyonlarında Şekil 2.43’ de olduğu gibi boronik asit ve türevlerinin kullanılmasının başlıca nedenleri, neme ve ısıya karşı kararlı olmaları, toksik olmamaları, kolay elde edilebilmeleri ve farklı deney koşullarında kullanılabilimleri şeklinde sıralanabilir (Özbakır Işın, 2016). Suzuki reaksiyonlarında kullanılan organik yapıya sahip paladyum kompleksinin çözülebileceği THF, eter, dioksan, DMF gibi çözücüler kullanılır.



R₁ = alkil, alkinil, aril, vinil

R₂ = alkil, alkinil, aril, benzil, vinil

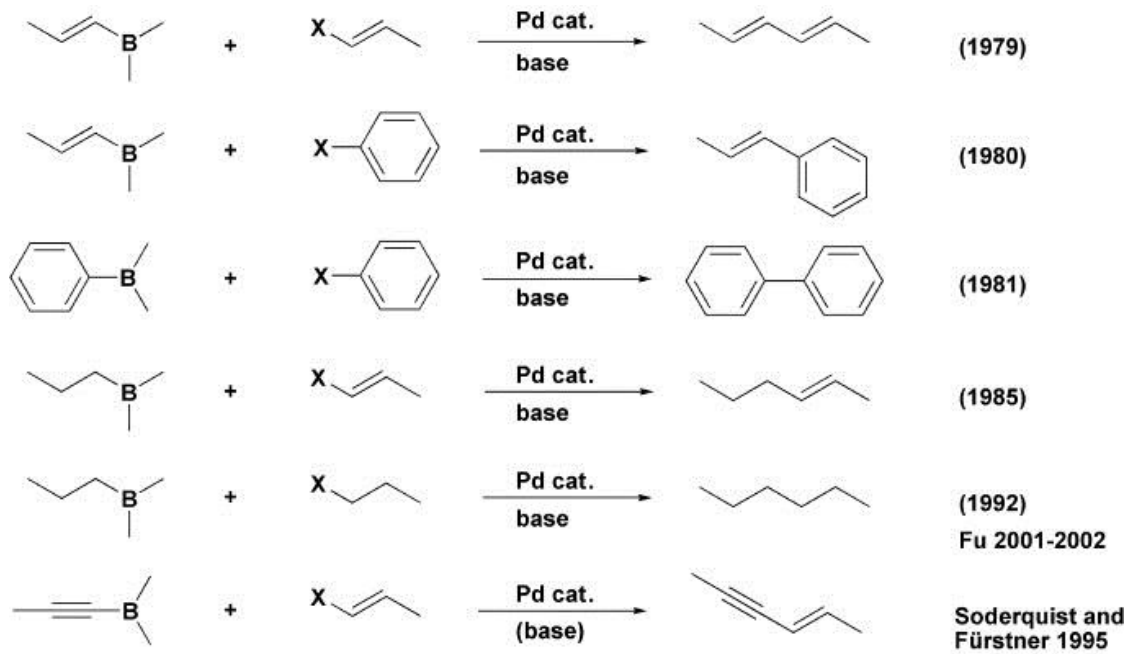
X = Br, Cl, I, OP(=O)(OR)₂, OTf, OTs

Şekil 2.43. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

Son zamanlarda daha yaygın olarak “Suzuki kenetleme reaksiyonu” olarak bilinen Suzuki reaksiyonu aril, vinil, alkil halojenürlerin ayrıca triflatların organoboron reaktifleri gibi farklı reaktifler ile çeşitli organik kısımların birleştirilmesinde karbon-karbon bağlarının yapımı için en etkili yöntemlerden biri olarak kullanılmıştır (Albayrak, Sağdıç, Aksoy, 2010). Yan ürünlerinin kolay ayrıştırılabildiği ve çevresel olarak daha güvenli olduğu için organometal kısmında kullanılan bor, tepkimeye avantaj sağlamaktadır. Suzuki reaksiyonu diğer paladyum katalizörü içeren tüm kenetleme reaksiyonları ile kıyaslandığında yaklaşık %25’lik bir oranla daha fazla bileşiğin sentezinde kullanıldığı görülmektedir (Albayrak, Sağdıç, Aksoy, 2010).

Suzuki eşleşme reaksiyonları, doğal ürünler, farmasötik ve biyokimya endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan yapısal bileşenler olan poliolefin, stiren ve bifenil türevlerinin

sentezlerinde de önemlidir (Arsağ 2008). (sp^2) Karbon- bor bileşikleri (aril ve 1-alkenilboron türevleri gibi) ve (sp^3) karbon- bor (alkilboron bileşikleri), seçici olarak yüksek verimlerde birleştirilmiş ürünler vermek üzere organik elektrofillerle kolayca çapraz bağlanır (Sharma, Bhat, 2009). (Şekil 2.44) Son zamanlarda, (sp) karbon-bor bileşiklerinin (1-alkinilboron türevleri) de organik elektrofillerle reaksiyona girerek, beklenen çapraz bağlı ürünleri oluşturduğu gözlemlenmiştir (Kedare, Singh, 2011).



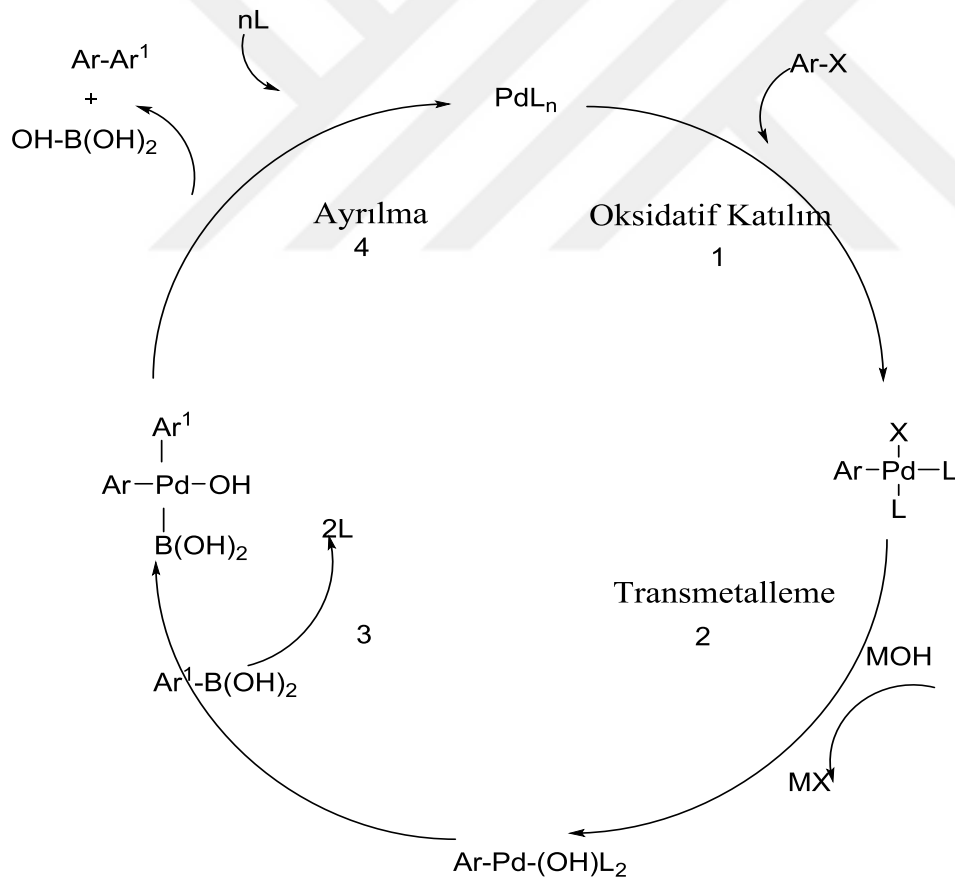
Şekil 2.44. Çeşitli organoboranlar ve bir dizi organik elektrofıl arasındaki temsili reaksiyonların bazıları (D'Alterio, Cruañas, Tzouras, Talarico, Nolan, & Poater, 2021)

Bu tür birleştirme reaksiyonlarının sunduğu avantajlar:

- Reaktanların hazır ve kolay bulunabilirliği;
- Kolay/uygulanabilir reaksiyon koşulları ve yüksek ürün verimliliği;
- Toksik olmayan çözücü (su ve sulu çözücüler);
- Heterojen koşullar altında reaksiyonun kolay kullanımı;
- Çok çeşitli fonksiyonel grupların toleransı;
- Yüksek regio ve stereo seçicilik;
- Sterik engellerden az etkilenme;

- Az miktarda katalizör kullanımı;
- Tek kap sentezinde uygulama;
- Toksik olmayan reaksiyon;
- İnorganik bor bileşiğinin kolay ayrılabilmesi;
- Yeşil kimyaya uygunluk (Alam, Bristi, Rafiquzzaman, 2013).

Paladyum katalizörler arasında, Suzuki kenetlenmesi için en çok çalışılan metaldir ve paladyumun hem sıfır değerli hem de iki değerli bileşikleri reaksiyon için katalizör olarak kullanılabilir. Bu reaksiyonun ana dezavantajı, bir bazın her zaman gerekli olmasıdır (Alam, Bristi, Rafiquzzaman, 2013).

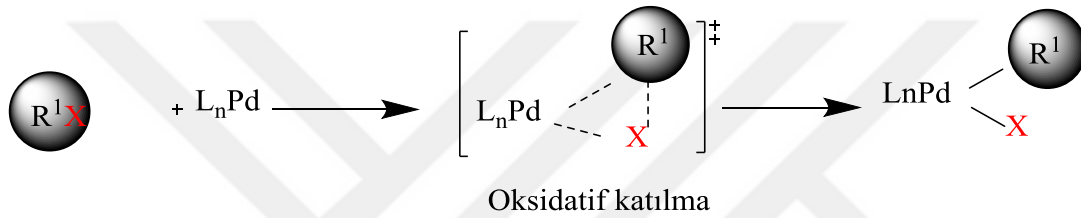


Şekil 2.45. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu için genel katalitik döngü

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonunun mekanizması Şekil 2.45' de verildiği gibi diğer çapraz kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsüne benzer şekilde dört belirgin

aşamadan oluşmaktadır (Büyüktuncel, 2013). Bu aşamalar sırasıyla oksidatif katılma, transmetalleme, trans-cis izomerizasyonu ve indirgen ayrılma basamaklarıdır.

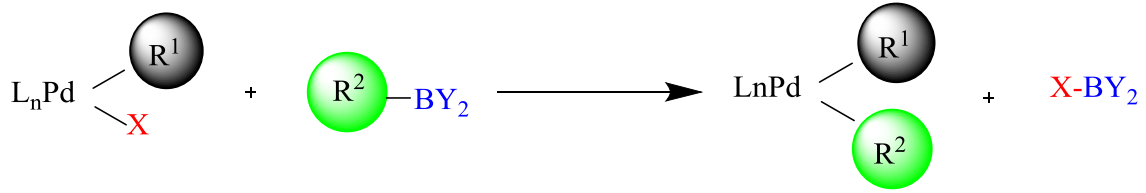
1-Paladyum katalizörüne aril halojenürün oksidatif katılımı; Suzuki reaksiyonunda oksidatif katılma basamağı hız belirleyici olmaktadır. Katalitik döngüdeki ilk adım, heteroatom X ile organik Ar grubu arasındaki bağın kırıldığı ve metali oksitleyen $LPd(0)$ metal kompleksi ile iki yeni bağın oluşturulduğu oksidatif katılma adıdır. Şekil 2.46’ da yükseltgen katılma basamağında $Pd(0)$ türündeki organik halojenürün $Pd(II)$ değeri oluşturacak şekilde yükseltgenme mekanizması verilmiştir (Büyüktuncel, 2013).



Şekil 2.46. Oksidatif katılma basamağı için genel denklem

Spesifik olarak, bu bağların oluşumu metalin oksidasyon durumunu iki birim artırır. Ek olarak, oksidatif katılma kolaylığının, C-X bağının gücünden etkilendiği bilinmektedir. Bu reaksiyonda kullanılan aril halojenürlerin aktiflik sıralaması büyükten küçüğe doğru R-I, R-OTf, R-Br, R-Cl şeklindedir (Canabady-Rochelle, Selmeczi, Collin, Pasc, Muhr, Boschi-Muller, 2018).

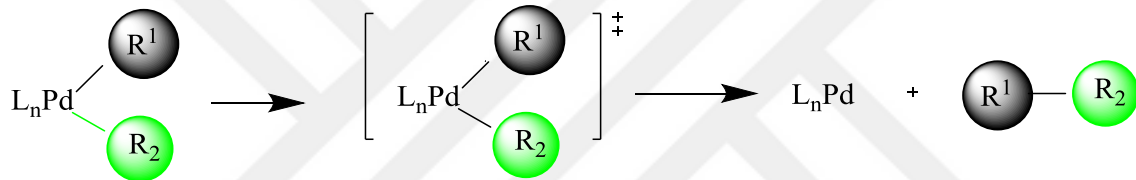
2-Trans-diaril kompleks yapıyı oluşturmak üzere aril boratın metale geçişi; paladyuma bağlı anyonun, eklenen bazın anyonu ile yer değiştirmesiyle transmetalasyon safhası tamamlanacaktır. Transmetalasyon, organik grubun bir metalden diğerine aktarıldığı reaksiyon aşamasıdır ve iki metal arasındaki ligand değişimi ile olarak Şekil 2.47’ de gösterildiği şekilde gerçekleşir. Suzuki-Miyaura reaksiyonu için transmetalasyon aşaması, organoboron türlerinin organik grubu ($Ar-BY_2$) ile metal kompleksi, (bu durumda bir Pd kompleksi) arasında bir halojen ile değişimdir.



Şekil 2.47. Transmetalasyon basamağı için genel denklem

3-Paladyum kompleksinin trans-cis izomerizasyonu; Baz yardımı sonucu Pd(II) ile alkilborat kompleksi arasında metal değişimi gerçekleşmektedir.

4-Katalizörün yeniden eldesi için biaril indirgen eliminasyonu; C-C σ bağının indirgen ayrılmasıyla, Pd(0) yeniden Şekil 2.48' de önerilen mekanizma ile elde edilir.



Şekil 2.48. İndirgeyici ayrılma basamağı için genel denklem

2.4.4. Antioksidan aktivite tayin yöntemleri

İnsan vücudu, serbest radikallerin ve diğer oksidanların zararlı etkileri ile mücadele eden karmaşık bir doğal enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemine sahiptir. Bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom ya da moleküllere serbest radikaller denir (Canabady-Rochelle, Harscoat-Schiavo, Kessler, Aymes, Fournier, Girardet, 2015). Serbest radikal maddelerin en önemli özellikleri son derece reaktif olmalarıdır. Canlı dokusunda karşılaştıkları her madde ile reaksiyona girebilirler ve yarı ömürleri çok kısadır (Özkan, 2019). Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girerek pozitif, negatif veya nötral olabilen bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri denilmektedir (Durmaz, 2007). Başlıca reaktif oksijen türleri (ROS) Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$), Hidroksil radikali ($OH\cdot$) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2)' dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan' dır (Brown, 2015). Reaktif oksijen türleri metabolizmaya zarar verebilecek reaksiyon dizini başlatıcıları için aynı zamanda canlı metabolizma için bir tehdit unsuru haline gelmektedir (Daina,

Zoete, 2016). Organizmada serbest radikallerin oluşumu gerek normal metabolik faaliyetlerin bir yan ürünü olarak gerek yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenlerle başlamakta veya artmaktadır. Serbest radikaller bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli hastalıklara ve erken yaşlanmaya yol açabilmektedir (Rashid, 2020) (Chagas, Moss, Alisaraie, 2018).

Yakın tarihte biyolojik materyallerdeki varlığı keşfedilen serbest radikaller, *in-vivo* olarak enzimatik tepkimeler sonucu sürekli olarak üretilmektedir (Ben Hadda, Mouhoub, Jawarkar, Masand, Warad, 2013). Farklı reaktivitede ki serbest radikaller DNA, lipidler ve proteinlerde oksidatif hasar olarak adlandırılan ciddi hasarlara neden olmaktadır. Antioksidan savunma sistemleri, reaktif türleri temizler ve/veya oluşumlarını en aza indirir, ancak %100 etkili değildir (Organic-chemistry Portalı, b.t.). Bu nedenle, oksidatif olarak hasar görmüş moleküllerle başa çıkmak için onarım sistemleri mevcuttur. Hidroksil radikalleri tarafından DNA'ya verilen hasar, yaşa bağlı kanser oluşumuna neden olmaktadır. Benzer şekilde, lipidlerin serbest radikaller tarafından oksidasyonu, ateroskleroz ve buna bağlı vasküler disfonksiyon ve diyabette vasküler hasar riskini arttırmaktadır (Aratan, 2019).

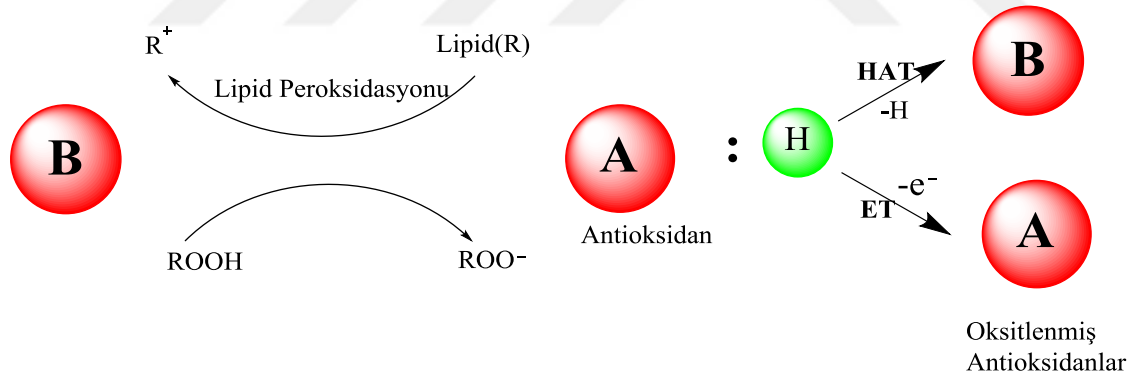
Doğal antioksidanlar arasında enzimler (superoksit dismutaz-SOD, katalaz-CAT, glutathion peroksidaz-GP, glutatyon, redüktaz, sitokrom-C-oksidad, hidroksiperoksidaz), makromoleküller (seruloplazmin, transferrin, ferritin, myoglobin, haptoglobilin) ve mikromoleküller (β -karoten, Avitamini, C-vitamini, E-vitamini, tokoferoller, tiyol içerenler, glutatyon (GSH), N-asetil sistein, metiyonin, kaptopril, ubiguinon) şeklinde sınıflandırılmış örnekler verilebilir (Hirao, Thellamurege, Zhang, 2014 ; Foresman, J. Frish, 1996).

Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidatif hasar oluşumunu engelleyebilirler;

1. Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisiz hale getirmek olarak tanımlanan süpürme (Scavenging) etkisi oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu mekanizma ile etki gösterirler.
2. Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive edilmeleri (Söndürme etkisi/ Quenching) mümkündür. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu sınıfta bulunmaktadır.

3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking) olarak bilinen mekanizmada ise hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.
4. Oksidatif hasar görmüş biyomolekülün onarılması (Onarma etkisi / Repair) bilinen diğer bir yöntemdir (Öncel, 2014).

Biyolojik bakımdan antioksidanlar reaktif ürünlere bir hidrojen atomu veya bir elektron aktararak, onları etkisiz hale getirirler. Farklı mekanizmalara sahip antioksidan aktivite ölçüm işlerinde bu olay taklit edilmektedir (Brittain, Cobb, 2018). Antioksidan etkiye sahip doğal kaynaklı veya sentetik kaynaklı bileşiklerin amaca uygun olarak kullanılmasının araştırılması için hidrojen (HAT) veya elektron (ET) aktarımının tespiti üzerinden yapılan analizler mevcuttur. Bilinen antioksidan mekanizmaları; hidrojen atomu transferi (HAT), elektron transferi (ET), karışık mod (ET/HAT), sıralı proton kaybı elektron transferi (SPLET) antioksidanların koruyucu rollerini gösterdikleri mekanizmalar olarak bilinmektedir (Espinete, Echavarren, 2004). (Şekil 2.49).

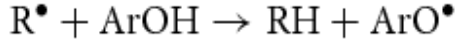


Şekil 2.49. ET/ HAT şeması (Apak, Özyürek, Güçlü, Çapanoğlu, 2016)

Antioksidan aday bileşiklerin etki mekanizmasını belirlemek için moleküllerin yapılarının sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özellikler göz önüne alınarak analiz yöntemi seçimi yapılmalıdır (Espinete, Echavarren, 2004).

1-Hidrojen atomu transferi (HAT) reaksiyonlarına dayananlar:

Bu mekanizmada, serbest radikal ($R^{\bullet}$ /peroksil radikali), antioksidandan ($ArOH$) bir H atomu koparmaktadır.



HAT mekanizması; oluşacak peroksil radikallerinin antioksidan ve substratın oksidant özelliklerinin kinetik olarak yarıştığı reaksiyonlardır (Heravi, Zadsirjan, Hajiabbasi, Hamidi, 2019). Bu yöntemler:

- İndüklenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein otooksidasyonu
- Oksijen radikalini absorbans kapasitesi (ORAC)
- Toplam radikal yakalayıcı antioksidan parametresi (TRAP)
- Krosin beyazlatma yöntemlerini içermektedir (Albayrak, 2010).

2- Tek elektron transferi reaksiyonlarına dayananlar (ET)

ET temelli yöntemler indirgeme kapasitesinin, meydana gelen renk değişimi nedeniyle spektroskopik olarak ölçülebildiği yöntemlerdir. Absorbanstaki değişimi ile konsantrasyon arasında çizilen grafikteki eğim, antioksidanın indirgeme kapasitesini göstermektedir.

Antioksidanlar ve oksidan (prob) gibi iki bileşenin reaksiyon kabındaki elektron transferi sonucu bir redoks tepkimesi gerçekleşir.

Prob (oksidan) + e- (antioksidan) → İndirgenmiş prob + Oksitlenmiş antioksidan şeklinde özetlenebilir.

ET temelli yöntemler:

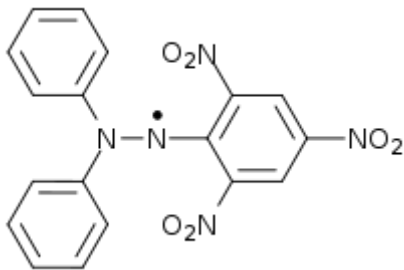
- Folin- Ciocalteu ayracı ile toplam fenolik madde analizi yöntemi (FCR),
- Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) ölçümü,
- Demir iyonu indirgeyici antioksidan (FRAP)ölçümü.
- Oksidan olarak bakır (II) kullanan toplam antioksidan potansiyel yöntemi (CUPRAC)

- DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kullanarak “toplam antioksidan potansiyel” ölçüm yöntemini içermektedir (Diler, 2019) (Wang, 2009).

Bu yöntemlerin tümü bir bileşik /bitki/ molekülün antioksidan kapasitesini belirlemekte kullanılmaktadır. Elde edilen antioksidan değerleri aktivite de seçilen tayin yöntemine son derece bağlıdır. Bu sebeple farklı yöntemlerin kullanılması ve sonuçların birlikte değerlendirilmesi iyi bir sonuç için daha uygun olacaktır.

2.4.4.1. DPPH süpürücü antioksidan aktivite tayin yöntemi

DPPH serbest radikalının süpürme etkisi yaygın olarak kullanılan elektron transferine dayalı antioksidan testinin temelidir. 2,2-Difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH), azot köprüsünün bir atomunda eşleşmemiş bir değerlik elektronuna sahip kararlı bir serbest radikaldır (Şekil 2.50). Bu yöntem; DPPH konsantrasyonu (22,5–250 μ M), radikal oluşum süresi (5 dakika-1 saat), reaksiyon çözücüsü ve reaksiyon karışımının pH' sı bakımından incelenmelidir (Soloducho, Olech, Zajac, Cabaj, 2013).



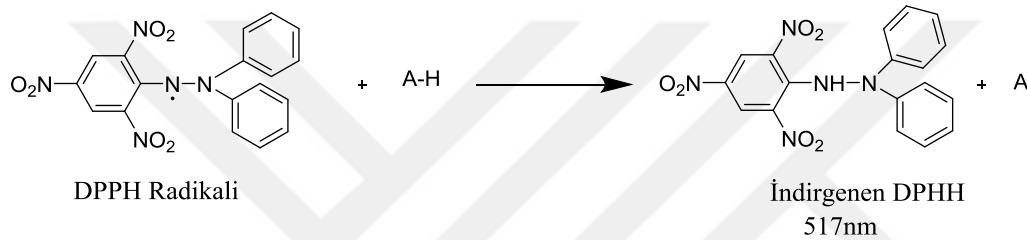
Şekil 2.50. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil radikalının yapısal formülü

Bu yöntem ilk kez Blois (1958) tarafından stabil bir serbest radikal olan 1,1-difenil-2-pikril hidrazilin (DPPH) antioksidan aktiviteye benzer bir mekanizma ile etki edeceğini bulmasıyla ortaya çıkmıştır. Antioksidan aktivite ölçümlerinin arttığı yıllarda Brand-Williams ve arkadaşları kendi yöntemlerini geliştirmiştir (Gülen, 2019).

1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) molekülü, yedek elektronun bir bütün olarak molekül üzerinde delokalizasyonu sayesinde kararlı bir serbest radikal olarak karakterize edilmektedir. Molekül, diğer serbest radikallerin çoğunda olduğu gibi dimerleşmez.

Elektronun transferi 517 nm dalga boyundaki absorpsiyon bandı ile karakterize edilen koyu menekşe rengine yol açar (Diler, 2019).

Yöntemin esası DPPH içeren çözelti ile hidrojen verme eğilimi olan bir molekülün (antioksidan) (Şekil 2.51) çözeltisinin karıştırılması sonucu, oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyonun ardından DPPH radikalinin indirgenmesine ve çözeltinin başlangıçta mor olan renginin kaybolmasına (mordan sarıya doğru) dayanır (Acer, 2014). Mor renkli çözeltinin 517 nm civarındaki absorbansının azalması görünür alanda spektrofotometre ile absorbans sabitlenene kadar takip edilir.



Şekil 2.51. DPPH radikalının kimyasal yapısı ve A-H ile reaksiyonu (Haitamu, 2016)

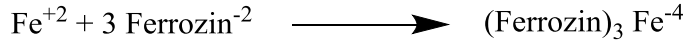
DPPH yöntemi teknik olarak basit ve hızlıdır. Doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar verir ve bu işlem için UV-spektrofotometresine ihtiyaç vardır. Çok sayıda örnek analizi mikropilaya okuyucu kullanılarak daha hızlı yapılmaktadır. Dezavantaj olarak DPPH yalnızca organik ortamda çözülebilir (özellikle alkol), sulu ortamda çözünmez. Bu hidrofilik antioksidanların rolünün yorumlanmasında önemli bir sınırlamadır (Işık, 2012). Birçok antioksidan peroksit radikalleri ile çok hızlı tepkime vermektedir ancak DPPH ile yavaş tepkime verebilir veya sterik engel nedeniyle DPPH' a karşı inert olabilir. Ayrıca, DPPH ile antioksidan bileşik arasındaki reaksiyon kinetiğinin DPPH derişimi ile her zaman doğrusallık göstermediği de bilinmektedir. DPPH radikalının sterik engeli, reaksiyonun başlıca belirleyicisi olmakla beraber küçük moleküller radikale daha kolay ulaşabildiklerinden daha yüksek antioksidan kapasite değerlerine sahiptirler. Büyük antioksidan moleküllerinin sterik engellemeye maruz kalmalarından dolayı etkisiz olarak test edilmeleri dezavantaj olabilir (Selçuk, 2012).

2.4.4.2. Metal iyonlarının şelatlama aktivitesinin ölçülmesi

Dolaylı bir antioksidan mekanizma olarak incelenen bu ölçüm mekanizmasında, metalin kompleks halinden sonra zincirdeki radikal reaksiyonlar inhibe edilir ve oksidasyon olaylarının geciktirilerek analiz edilir (Şentürk, 2015). Ekstraktların ya da doğal/sentetik moleküllerin demir iyonlarındaki şelatlama aktivitesi/yeteneği (Fe^{+2}) Decker and Welch (1990) tarafından önerilen metoda göre belirlenmiştir (Akdoğan, 2019). DMSO içinde çözülmüş uygun konsantrasyonlardaki bileşikler ile $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ etkileştirilerek, metal kompleks oluşumu için 30 dakika beklenilmiştir. Ferrozin ilave edilerek reaksiyon başlatılmış ve 562 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılarak aktivite belirlenmektedir. Burada düşük bir absorbans, daha yüksek bir şelatlama gücünü göstermektedir ve EDTA pozitif kontrol olarak kullanılıp karşılaştırılır. Şelatlama aktivitesi hesaplama için aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır (Arıdur, 2013):

$$\text{Metal Şelatlama Aktivitesi (\%)} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100.$$

(A_0 = Kontrol absorbansı ve A_1 = Örnek çözeltisi absorbansı)



2.4.5. Farmokinetik

Farmakokinetik; ilaç molekülünün uygulama alanından kana geçişini, vücuttaki dokulara dağılışını, metabolizasyonu, biyo-trasformasyona uğrayıp, idrar, safra veya diğer yollar ile vücuttan atılmasını ve bunların sonucu olarak kan ve doku ilaç konsantrasyonunun zaman içinde nasıl değiştiğini inceler (Apak, Ozyürek, Güçlü, Çapanoğlu, 2016).

Farmakokinetik incelemeler genel olarak dört ana bölümden oluşur:

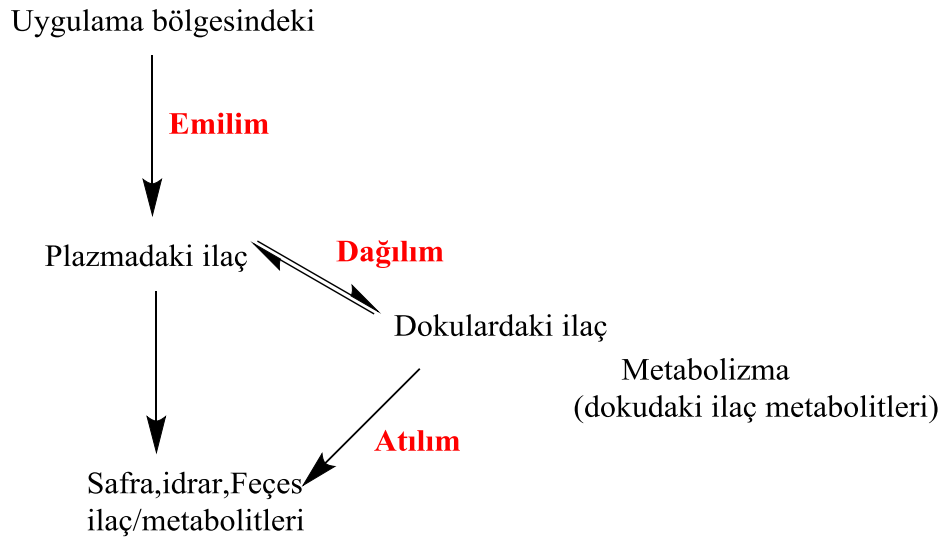
1-Emilim (absorbsiyon)

2-Dağılım (distribüsyon)

3-Metabolizasyon (biyotransformasyon)

4-Eliminasyon (itrah veya atılım) (Çapanoğlu, 2016)

Farmakokinetik terimi ilk defa 1953 yılında Prof. Dr. Friedrich Hartmut Dost tarafından yazılan “*Kan Profili*” adlı kitapta ardından da “*Farmakokinetiğin Temelleri*” adında ki kitabında yer almıştır (Aydın, 2012). Günümüzde informatik programları ile kimyasal bileşiklerin moleküler yapısından metabolizma üzerindeki tahmini etkileri ve onların ilaç olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda deneysel çalışmalar öncesinde araştırmacılara yol gösteren bilgiler verilmektedir. Dünyada her yıl binlerce molekül sentezlenmekte ve bunların laboratuvar ortamındaki biyoaktivite testleri çok yüksek maliyetler tutmaktadır. Bu nedenle, ADME çalışmaları bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin anlaşılmasında çok önemlidir (Aydın, 2012).



Şekil 2.52. İlaç adayı için ADME gösterimi (Aslan Öz, 2017)

Absorbsiyon, ilaçların kan veya lenf yolu ile metabolizmaya katılmasıdır. Emilim/Absorbsiyon hızı ve derecesi uygulama yoluna bağlı olduğu gibi bu geçişin hızı ve oranı biyoyararlanımı ifade eder. Aday ilaç molekülünden yeterli düzeyde absorbsiyon beklenirken, ilaç absorbsiyonunu değiştiren bazı etkenler vardır. İlaç aday bileşiğinin fiziko-kimyasal özellikleri ve ilacın uygulandığı dokunun yüzey alanının büyüklüğü, bu alandaki taşıyıcı sistemlerin yoğunluğu, kan akımına etki eden fizyolojik hastalıkların olması gibi etkenlerde ilaç uygulanan bireye aittir. Ayrıca her ilaç için absorbsiyon vücudun farklı bölgelerinde farklılık gösterecektir. Özellikle midede, bağırsakta, kolarektal karsinom hücresinde bu oran değişecektir (Aslan Öz, 2017).

Dağılım, ilaçların dağılımı, ilacın kan ve hücrelerarası (hücre dışı sıvı) veya hücre içi sıvıya geçmesidir. Dağılım, kılcal damar yapısı ve ilacın buradaki geçiş kinetiğine bağlıdır. Eğer bir ilaç taşınması esnasında yüksek derecede plazma proteinlerine bağlanıyorsa, istenilen dokuya ulaşması engellenir ve ilaç etki etmez (Aslan Öz, 2017).

Metabolizasyon, ilacın dağılımı sonrasında kendisinden daha küçük ya da daha büyük (dimer) yapıya karaciğer veya diğer dokular tarafından dönüştürülmesidir. Vücuda giren çeşitli kimyasal maddelerin etkisizleştirilmesi için karaciğer oksidaz enzim sistemi (mikrozomal enzimler veya sitokrom p450 enzimleri) bu olaylardan sorumludur. Vücuttaki diğer enzimlerden farklı olarak mikrozomal enzimler daha önce hiç karşılaşılmamış olan bir maddeyi/ilacı tanıyıp onu etkisizleştirmek için molekülü parçalamak veya bir başka molekül eklemek suretiyle başka maddelere (metabolitler) dönüştürmektedirler (Aslan Öz, 2017) (Nacak, 2014).

Atılım, ilacın veya metabolitin idrar, safra, solunum havası gibi yollar aracılığıyla vücuttan atılmasıdır. En önemli atılım yolu böbreklerden idrarla atılmalarıdır. İlacın vücuttan hızlı şekilde tamamiyle atılımı istenmektedir ki bu şekilde toksisitesi azaltılmaktadır (Aslan Öz, 2017) (Batı Ay, 2019).

2.4.5.1. Farmakokinetik hesaplamalar

Hedefe dayalı ilaç tasarımı yaklaşımında, belirli bir hedef üzerinde maksimum seçiciliğe sahip ligandların araştırılması ve belirlenmesi birçok araştırmacının ortak noktasıdır. Yeni ilaç adayı araştırmasının, temelde bir moleküler veri tabanı, fiziko-kimyasal, farmakolojik özellikler ve biyoinformatiğe bağlı olduğu görülmektedir. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı, moleküler modelleme kullanarak yeni bir terapötik ajan tasarlayabilir, kuantum kimyasal hesaplamaları kullanarak moleküler özelliklerini teorik olarak tahmin edebilir, istenen özelliklerini iyileştirebilir ve biyoinformatik tahmin yazılımlarını kullanarak olası yan etkilerini azaltabilir.

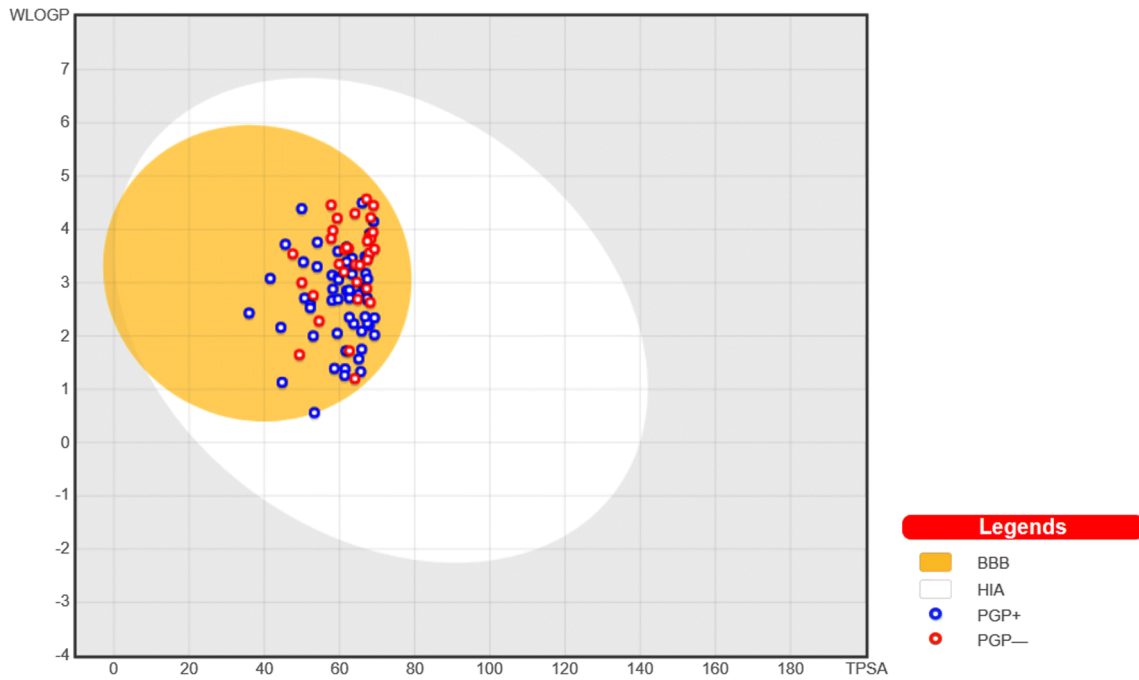
2.4.5.1.1.Molinspiration

Bu programda hedeflenen ilaç moleküllerini çizdiğimizde yada SMILES kodlarını girdiğimizde, bileşiğin moleküler fiziko-kimyasal özelliklerinin hesaplanmasını,

biyoaktivite skorlarının tahmin edilmesini sağlamaktadır. Molinspiration; ilaç aday bileşiğinin ADME bakış açısından değerlendirilmesinde önemli olan; partiyon katsayısı (Log P), topolojik polar yüzey alanı (TPSA), hidrojen bağı donörü ve hidrojen bağı alıcı sayısı, dönebilen bağı sayısı, moleküler hacim ve moleküler ağırlık, ağır atom sayısı gibi fizikokimyasal özelliklerinin etkisini belirleyebilmek için hesaplanmaktadır. Ayrıca Molinspiration kullanılarak incelemek istediğimiz ilaç aday molekülerin etkileşeceği proteinler ve metabolize olacağı odak noktalarından; G-protein kenetli reseptörler (GPCR), kinaz inhibitörleri, nükleer reseptörler, iyon kanalı modülatörleri, proteaz ve enzim inhibitörleri gibi bağlanma özellikleri belirlenmektedir.

2.4.5.1.2. SwissADME

Bu program, aynı anda bir veya daha fazla ilaç adayı molekülün ADME parametrelerini, farmakokinetik özelliklerini, ilaca benzer doğasını ve tıbbi kimyaya uygunluğunu tahmin etmemizi sağlar. Görsel olarak sonuçları haşlanmış yumurta modeli ile biçimlendirerek (Şekil 2.53) farmakokinetik olarak ilaç olasılığına fizikokimyasal parametrelerin etkisini görmemizi sağlamaktadır.



Şekil 2.53. SwissADME Haşlanmış yumurta modeli

Haşlanmış Yumurta modeli, ilaç keşfi ve geliştirmesi için fayda sağlayan küçük moleküllerin pasif gastrointestinal absorpsiyonunu ve beyin erişimini tahmin etmek için hızlı, kolay tekrarlanabilir sağlam bir yöntem sunmaktadır. Beyaz bölge emilimin gastrointestinal sistem tarafından yapılma olasılığı; sarı bölge (yumurta sarısı) ise emilimin beyin-omurilik sıvısı tarafından yapılma olasılığı en yüksek olan moleküllerin belirtildiği alandır. Beyaz olan kısım ise farmakokinetik özellikleri açısından ilaç adayı olma potansiyelini gösterir. Mavi kısım potansiyelin çok düşük olduğunun belirticidir (Şahin, Yıldırım, 2020).

İlaç benzerliği, belirli moleküllerin ilaç adayı olup olamayacağını belirleyen çok yönlü lipofilite, elektronik dağılım, hidrojen bağlama özellikleri, molekül boyutu ve esnekliğinin dengesi olarak tanımlanabilir. Bir ilaç molekülünde biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen ve hedef bölge ile en iyi şekilde etkileşerek biyolojik cevabı başlatmak için gerekli özelliklere sahip olan grupların (ligand) kanda taşınma, lipid bazlı hücre zarını geçebilme, proteinlere bağlanma eğilimi, biyoyararlanım, reaktivite, toksisite ve metabolik stabilite gibi özellikleri canlı bir organizmada davranışını etkilemektedir. Kimyasal yapıları/molekülleri biyolojik aktiviteleriyle ilişkilendiren ve bilinen en iyi kural Lipinski kurallarıdır.

Lipinski 1990'lı yılların başlarında “deneysel ve hesaplamalı kimyasal testler sonucunda 5 (beş)’ler kuralı” adı altında bir hipotez öne sürmüştür (Güzel, 2016). Bu kurallar, bir ilacın insan vücudundaki farmokinetiği için zorunlu olan moleküler özellikleri kapsamaktadır. Şimdiye kadar çoğu yeni ilaçlarda bu 5 kurala uyum sağlandığı gözlemlenmiştir.

Lipinski kuralları:

1. Lipofilik özelliği için logP değerinin beş den az 1’ den çok olması,
2. 500 g / mol değerinden daha az molekül ağırlığı,
3. Hidrojen bağı alıcı sayısı (HBA) 10’ dan küçük olması,
Hidrojen bağ verici sayısı (HBD) ≤ 5 ,
4. Döneabilen bağ sayısı (nRotb) 10’ dan az olmalıdır, ve

5. Kutuplaşmış yüzey alanı (TPSA) $\text{\AA}^2 < 140 \text{\AA}^2$ değerine uygun olmalıdır (Zhang, Wilkinson, 2007) (Aydın, 2012).

Lipofiliklik: Bir bileşiğin lipit gibi polar olmayan çözücülerde dağılma kabiliyetini ifade eder. Maddelerin yüksek lipofilisitesi (> 5) hızlı metabolizma dönüşümüne yol açmaktadır. Lipofiliklik çok yüksekse, in vitro reseptör etkileşimleri ve in vivo toksisite olasılığının yanı sıra zayıf çözünürlük ve metabolize atılması azalacak-yavaş olacaktır. Lipofilik değeri çok düşükse, bir ilaç genellikle zayıf ADMET özellikleri sergileyecektir.

Çözünürlük: Bileşiğin çözücü ortamında normal şartlarda, belli bir sıcaklık derecesinde çözünebildiği en fazla miktarıdır. Bir bileşiğin genel çözünürlüğü, log P ve erime noktasının bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir. Çözünürlük lipofilikliğe bağlıdır ve bir bileşiğin çözünürlüğünü arttırmak için logP'de azalma düşünülmelidir.

Geçirgenlik: İlaçların emilimi, dağılımı ve atılımı gibi önemli bir farmokinetik ölçüt olan zar geçirgenliğidir. Bir membranın çift tarafındaki difüzyon kabiliyetiyle ilgilidir. Düşük log P, yüksek molekül ağırlığı ve yüksek polar yüzey alanı (PSA) gibi özelliklere sahip bileşiklerde Caco-2 geçirgenliği azalmıştır diye örneklendirilebilir (Zhang, Wilkinson, 2007)

2.4.5.1.3. OSIRIS hesaplamaları

OSIRIS özellik gezgini hesaplaması, kimyasal yapıların ilaç olabilme gibi özelliklerini hesaplamamıza olanak tanır. Bu özellikler arasında moleküler polar yüzey alanı (PSA), oktanol-su bölme katsayısı (clogP), suda çözünürlük (clogS), dönebilen bağ sayısı (nrotb), hidrojen donör sayısı (HBD), hidrojen alıcı sayısı (HBA), toksisite, ilaç benzerliği (DL), ilaç skoru (DS) yer almaktadır. Elde edilen tahmin sonuçlarının değerlendirilmesi renk kodludur. Toksisite riskleri (mutajenite, tümörjenite, tahriş, üreme) veya zayıf bağırsak absorpsiyonu gibi istenmeyen etkiler açısından yüksek risk taşıyan özellikler kırmızı ile gösterilmiştir. Yeşil renk ise ilaca uygun davranış sergilediğini göstermektedir (Köysal, 2008) (Gümüş, Gümüş, İrak, 2017).

2.4.5.2. Hesaplama yöntemleri

Bir bileşiğin yapısı ve genel özellikleri deneysel yöntemler ile her zaman kolaylıkla belirlenememektedir (Türkten, 2016). Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile söz konusu bileşiğin birçok özelliklerinin deney yapmadan önce hesaplanması, yapılacak olan çalışma hakkında planlama aşamasında türevlendirmeyi yönlendirici etkisiyle daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır (Kesek, 2017). Bu yazılımlar ile moleküllerin geometrileri incelenebilir, enerjileri hesaplanabilir, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi birçok bilgi/veri doğrudan ya da ilgili formüller ile elde edilebilmektedir (Arioğlu, 2015).

Teorik ve deneysel çalışmaların/bulguların birlikte incelenmesi durumunda güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir. Deneysel çalışmada karşılaştığımız açıklanamayan ve soru işaretlerini içeren sonuç, teorik çalışma ile kolaylıkla aydınlatılabilir ve yorumlanabilir (Çiçek, 2016).

2.4.5.2.1. Yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) ve uygulama yöntemleri

Günümüzde moleküllere ait teorik hesaplamaların yapılabilmesi için bir takım yöntem ve teoriler geliştirilmiştir. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi de (density-functional method, DFT), elektron olasılık yoğunluğunun hesaplanmasına dayanan bir yöntemdir (Çiçek, 2016). 1964 de Hohenberg ve Walter Khon tarafından ileri sürülen teoriye göre sistemin elektron yoğunluğu ile enerjisi arasında birebir ilişki vardır. DFT, moleküllerin fiziksel, kimyasal ve elektronik yapıları ile ilgili özelliklerinin hesaplanmasında sıklıkla kullanılmış olup deneysel veriler ile tutarlı sonuçlar vermiştir. Doğruluk oranı ve verimliliği sayesinde DFT, büyük moleküllerin araştırılmasında özellikle yararlı roller oynamaktadır. DFT sonuçlarının hızlı incelenmesi için Gaussian gibi bilgisayar yazılım programları geliştirilmiştir. Gaussian programı içerisinde yer alan B3LYP gibi bir takım fonksiyoneller ile 6311G(d,p) (DFT)i şeklinde olan baz setleri de işleme dahil edilerek daha güvenilir sonuçlar alınmaktadır (Dong, Xu, Zhong, Peng, 2018).

Çalışmamızda Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Gauss View 5.0 ise Gaussian paket programları için giriş dosyaları hazırlamak ve Gaussian çıktılarını görselleştirmek

için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür. Gauss-view molekülleri görsel hale getirir ve onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize ve moleküllerde değişiklik yapmamıza imkân sağlar. Karmaşık hesaplamalar için kolaylıkla giriş dosyaları hazırlamamızı sağlayan bu program Gaussian programı tarafından hesaplanan sonuçları grafiksel olarak incelememizi sağlamaktadır (Kazancı, 2019).

2.4.5.3. Moleküler kenetlenme (docking) yöntemi

Moleküler kenetlenme, düşük enerjili kararlı bir kompleks oluşturmak için tercih edilen bir molekülün diğer moleküle bağlanırken tercih ettiği konformasyonları belirleyen bir metottur. Bu yöntemin kullanıldığı temel alanlardan biri, olası ilaçların hedef moleküllere bağlanmalarının doğasını incelemektir (Blois, 1958). Bilgisayar ortamında yapılan kenetleme işlemi, bir proteinin (enzim, reseptör gibi), bir ligand (örn. ilaç molekülü) ile bağlanma sırasındaki etkileşimlerini ve hareketlerini inceleyerek üç boyutlu yapısının tahminini sunmaktır.

Sürekli hareket halinde olan proteinin ve ligandın, bu hareketlerinin sonucunda durabildikleri en düşük potansiyel enerjili konumlarını hesaplamak için optimizasyon işlemi kullanılacaktır. Ligandın proteine göre konumu değiştirilerek enerjisi hesaplanmakta ve kararlı yani en düşük enerjili hali bulunana kadar bu işleme devam edilmektedir. Başka bir deyişle amaç protein-ligand sisteminin serbest enerjisinin en düşük olduğu konformasyonu (uzay dizilimini) bulmaktır (Blois, 1958).

Bu çalışma ile bağlanma modları üç boyutlu olarak görülebildiği, etkileşim enerjilerinin türleri hesaplanabildiği ve bağlanma modlarına ayrıntılı olarak bakılabildiği için yeni ilaç geliştirme ve tasarım çalışmaları için de önem kazanmaktadır. Moleküler kenetleme çalışmaları ile ilaç potansiyeli gösteren bileşikler ön plana çıkarılırken, bağlanma ilgisi bakımından düşük değer veren ligandların tespiti ile *in-vivo* ve *in-vitro* deneylerin elenmesi için önemli bir avantaj sağlamaktadır. İlaç geliştirme çalışmalarındaki yüksek maliyetin ve aşırı özen gösterilmesi gereken alanlar olduğu düşünülürse bunun son derece yüksek tasarruf sağladığı görülmektedir (Xiao, Chen, (2015). Günümüzde moleküler kenetleme için çalışmaların hassaslıkla yapılmasını sağlamak ve etkileşimlerin hesabı bakımından yöntemlerine göre geliştirilen pek çok yazılım bulunmaktadır (Tuğçe, Fatih, Tokatlı, 2018).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu bölümde deneysel araştırma sırasında kullanılan yöntem, kimyasal madde ve cihazlar hakkında bilgi verilmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmamızdaki bileşiklerin eldesi, spektroskopik karakterizasyonu ve aktivite tayininde kullanılan kimyasallar ve belirgin özellikleri Çizelge 3.1’ de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar

Kimyasalın Adı	Firma Adı	Safılık Derecesi
4-Aminoantipirin	Sigma-Aldrich	%95
4-tert- Bütıl benzaldehit	Acros(organik)	%95
4-(metiltiyo) benzaldehit	Acros(organik)	%97
4-Klorobenzaldehit	Sigma-Aldrich	%97
3-Bromobenzotiyofen-2-karboksaldehit	Aldrich	%95
4-Bromobenzaldehit	Aldrich	%99
4-bromo-2-tiyofenkarboksaldehit	Aldrich	%90
5-Bromo-2-furaldehit	Sigma-Aldrich	%97
Paladyum	Aldrich	%99.995
3-Karboksifenilboronik asit	Sigma-Aldrich	%95
1-Pirenilboronik asit	Sigma-Aldrich	%95
4-Nitrofenilboronik asit	Sigma-Aldrich	%95
Bütillenmiş hidroksianisol Potasyum ferrisiyanür	Aldrich	%98.5
Potasyum ferrisiyanür	Aldrich	%98.5

Çizelge.3.1. (Devamı)

Diklormetan	Sigma –Aldrich	%99
Hekzan	Sigma –Aldrich	%99
Etilalkol	Sigma –Aldrich	%99
Etilasetat	Sigma –Aldrich	%99
2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH)	Sigma –Aldrich	%99

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elde etmek istediğimiz ürün için bir araya gelen bileşikleri ısıtmak ve karıştırmak amacıyla “Heidolph Mr Hei-Standard Isıticılı Manyetik Karıştırıcı” kullanıldı.

Ürünlerin sentezi ve saflaştırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılarak toplanması “Heidolph” marka döner buharlaştırıcıda (rotary evaporator) yapıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle “Stuart” manuel termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” dolgu maddesi kullanıldı. Reaksiyonların izlenmesi ince tabaka kromatografisinde (TLC) floresans indikatörlü “Merck silika jel 60 F254 alüminyum tabaka” ile gerçekleştirilirken, spotlar “Camag marka 254 /366 nm UV lamba ve kabini” ile görünür hale getirilerek görüntülendi.

Ürünlerin tartma işlemi için “Ohaus” marka hassas terazi kullanıldı. Etüvde ki kurutma işlemi için “Venticel” kullanıldı.

Cam malzeme olarak çeşitli ebatlarda reaksiyon balonları, geri soğutucular, huniler, beherler, pipetler kullanıldı.

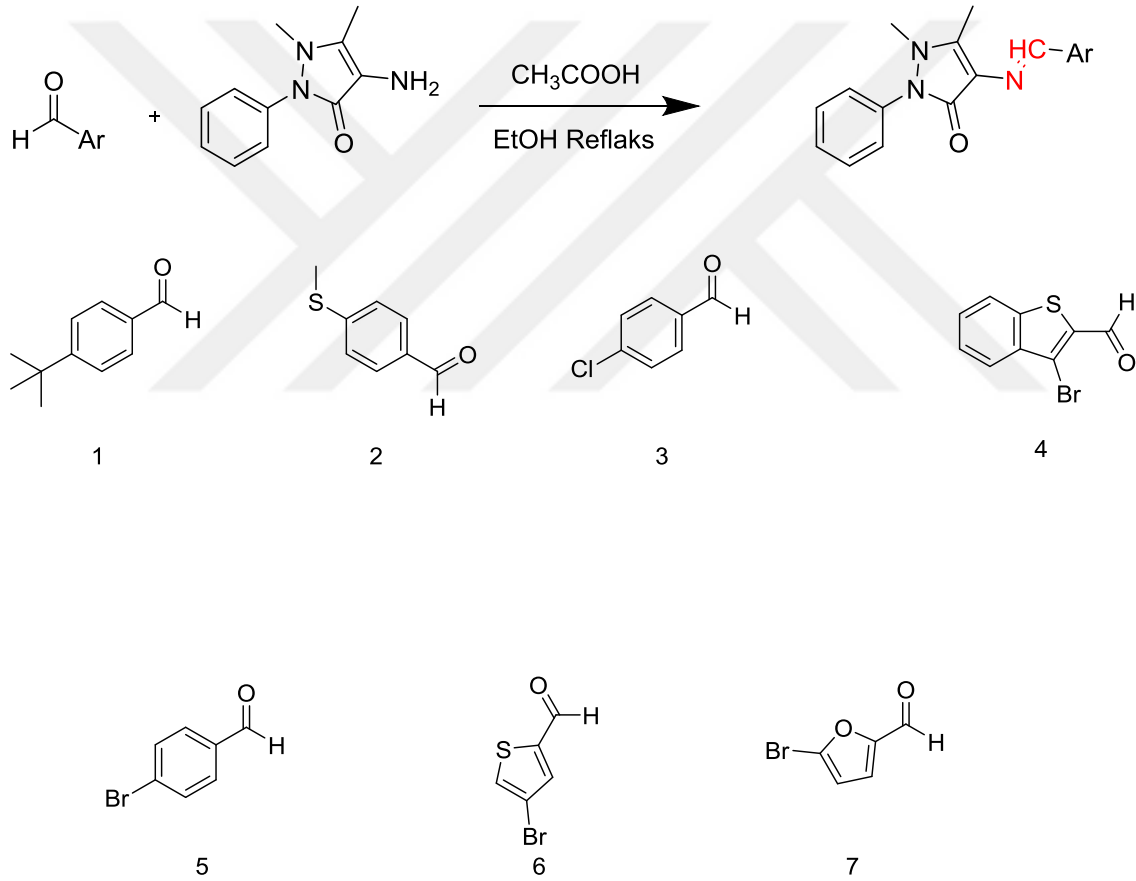
Infrared spektrumları Amasya Üniversitesi Kimya Bölümüne ait “Perkin Elmer, Frontier FT-IR” spektrofotometresinde alındı.

Gaz Kromatografisi- Kütle spektrometresi ölçümleri Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarına ait “Agilent GC-MSD, 7890BGC/5977MSD” cihazı ile yapıldı.

3.3. 4-Aminoantipirin türevli imin sentezi

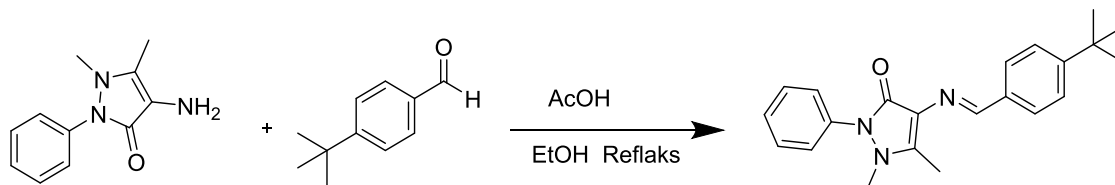
Tez kapsamının ilk aşamasında, başlangıç maddesi olarak 4-aminoantipirin ile ona eşlik edecek aromatik ve heteroatom içeren aldehitler kullanıldı (Şekil 3.1). Kondenzasyon tepkimesi sonucu elde edilen imin türevlerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

Çalışmamızın sentez aşamasında takip edilen deneysel yol ve kullanılan aldehitler aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.1. Tez kapsamında izlenen imin elde genel sentez şeması ve kullanılan aldehitler

3.3.1. (E)-4-((4-(Tert-bütil)benziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B1) sentezi



Şekil 3.2. (E)-4-((4-(Tert-bütil)benziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B1) sentez şeması

50 mL'lik balonda, 4.92 mmol (1 g) 4-aminoantipirin ve 4.92 mmol (0.798 g) 4-tertbutilbenzaldehit 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 3-4 damla asetik asit ilave edildi. Karışımın rengi parlak turuncu oldu. Kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, magnetik karıştırıcıda 125 °C' de 5 saat kaynatıldı. Karışım süzgeç kağıtından süzülerek etanolde kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. Beyaza yakın açık sarı B1 bileşimiz etüvde kurutuldu.

İzlenen diğer yol: Tepkime tamamlandıktan sonra oluşan B1 bileşimizi kaynattık. Daha sonra içi soğuk su dolu büyük bir behere aktardık. Soğuk suya dökünce sarı sabun gibi pıhtılaşan bölümü yavaş yavaş krozeeye dökerek broçkeden süzdük. Broçkede kalan sarı renkli katıyı alkolle yıkadık, kaynattık ve kristallenmeye bıraktık. Bu işlem esnasındaki verimin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1 (ince tabaka kromatografisi)

Rf: 0.27, **Verim:** % 56

Erime Noktası: 148 °C

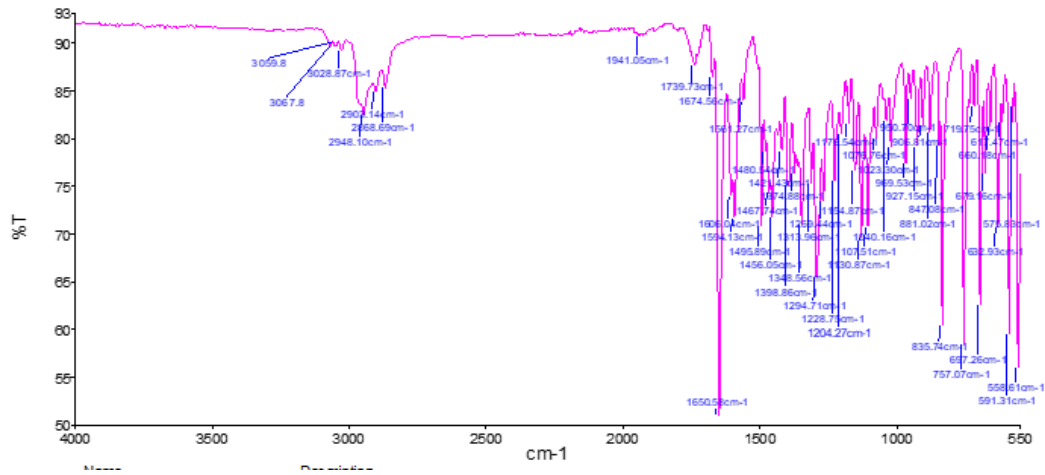
MA: 347.46 (C₂₂H₂₅N₃O)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3067.8-3028.87 (aromatik C-H gerilme), 2903.14-2948.10 (alifatik C-H gerilme), 1650.58 (C=O gerilmesi), 1594.13, 1606.04 (aromatik C=C gerilme), 1594.13 (C=N imin/gerilme), 757.07 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

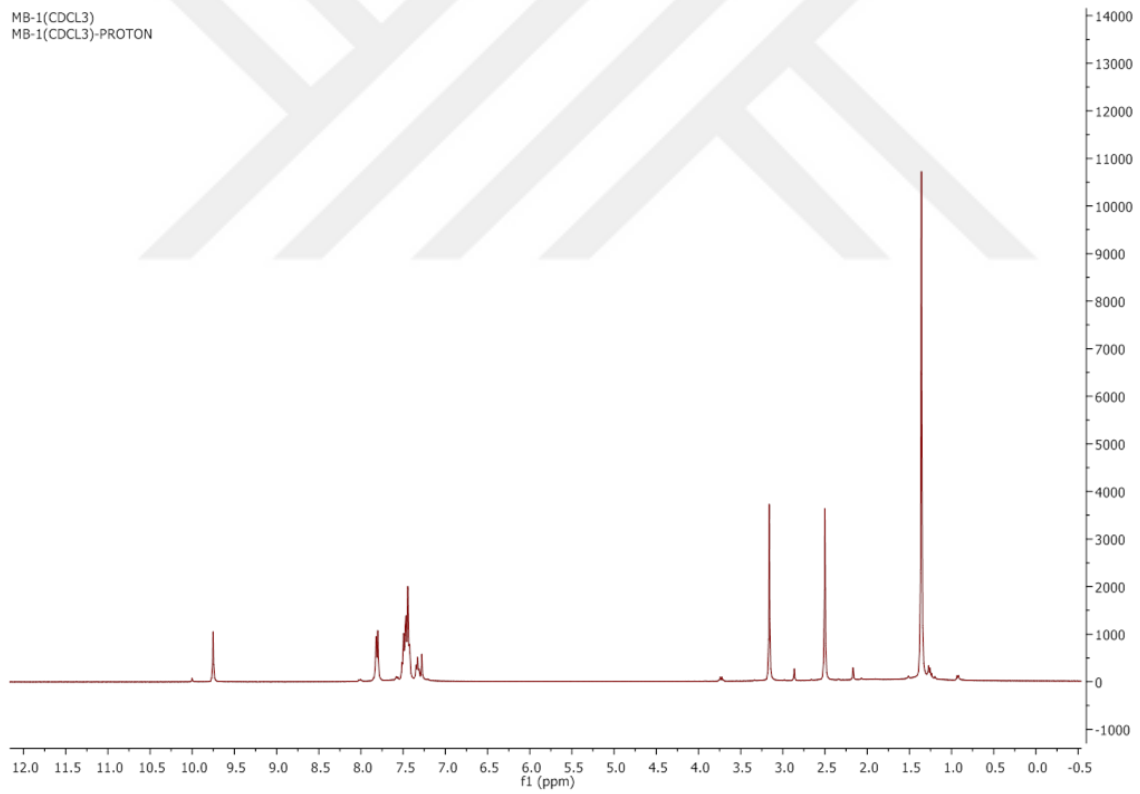
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.75 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.

APT ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 157.31, 153.59, 151.96, 135.30, 129.16, 127.56, 126.79, 125.48, 124.28, 118.98, 77.36, 77.04, 76.72, 35.95, 34.67, 31.25, 10.14 ppm.

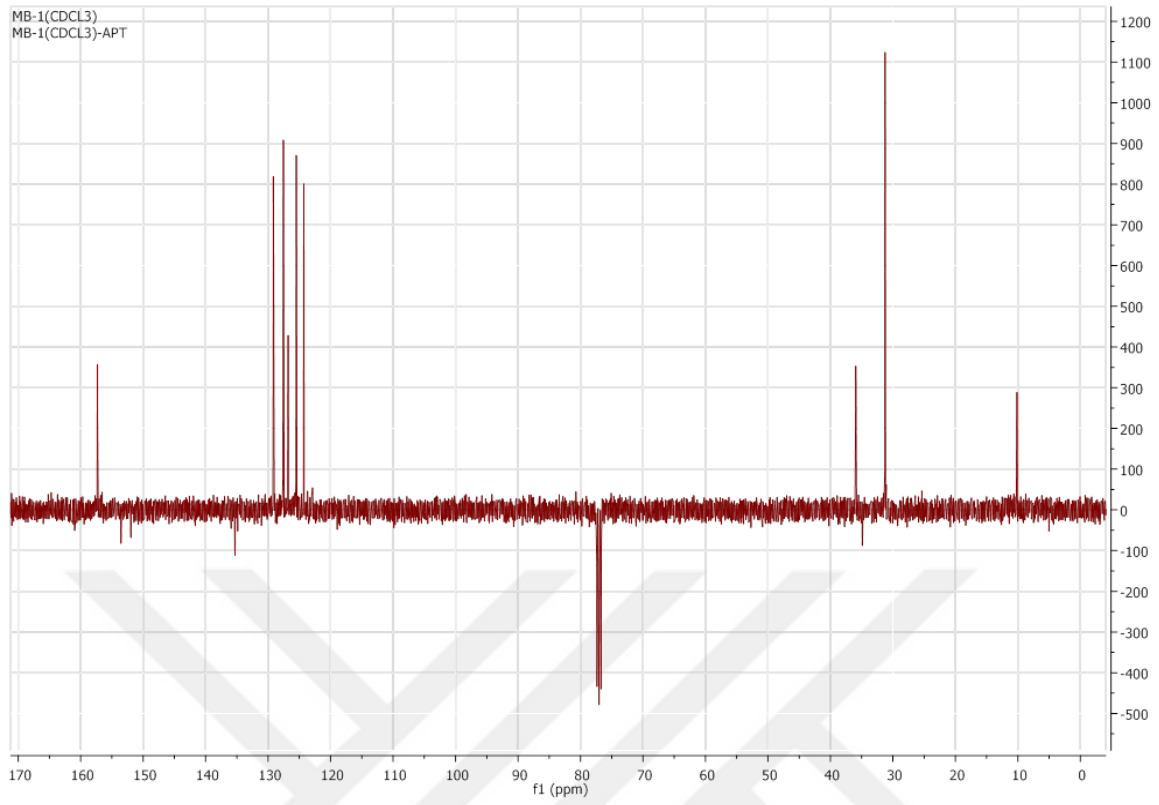
LC MS/ MS m/z =[m+Na]⁺ = 370, 2



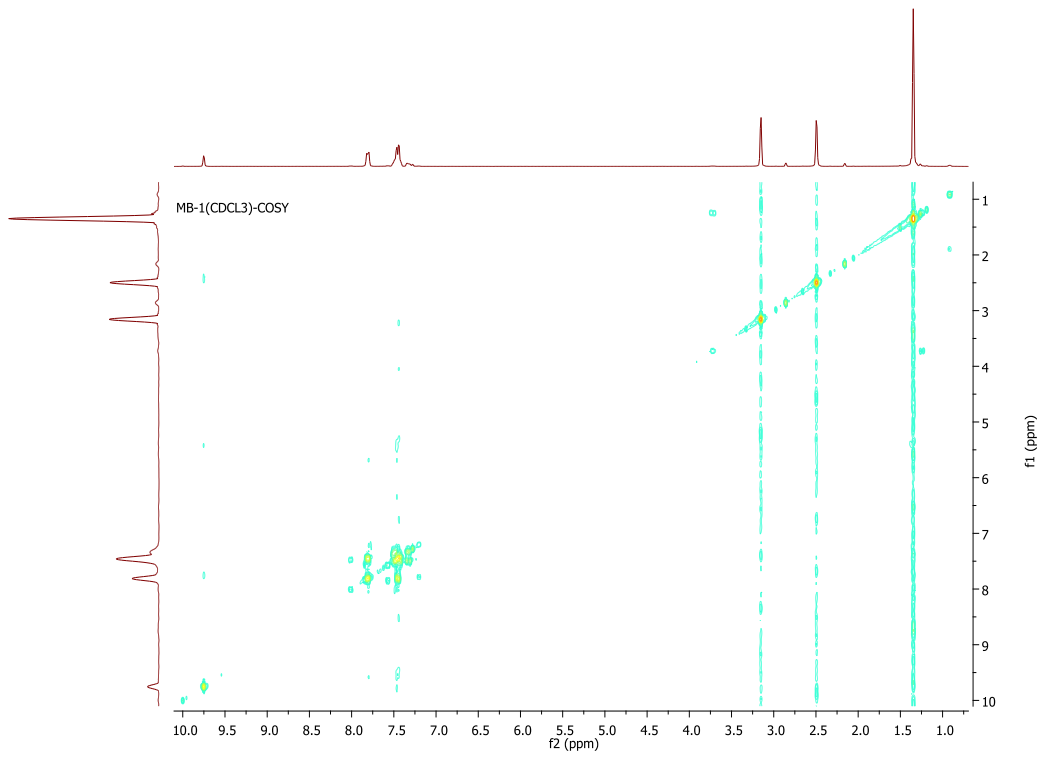
Şekil 3.3. B1 Bileşiğinin IR spektrumu



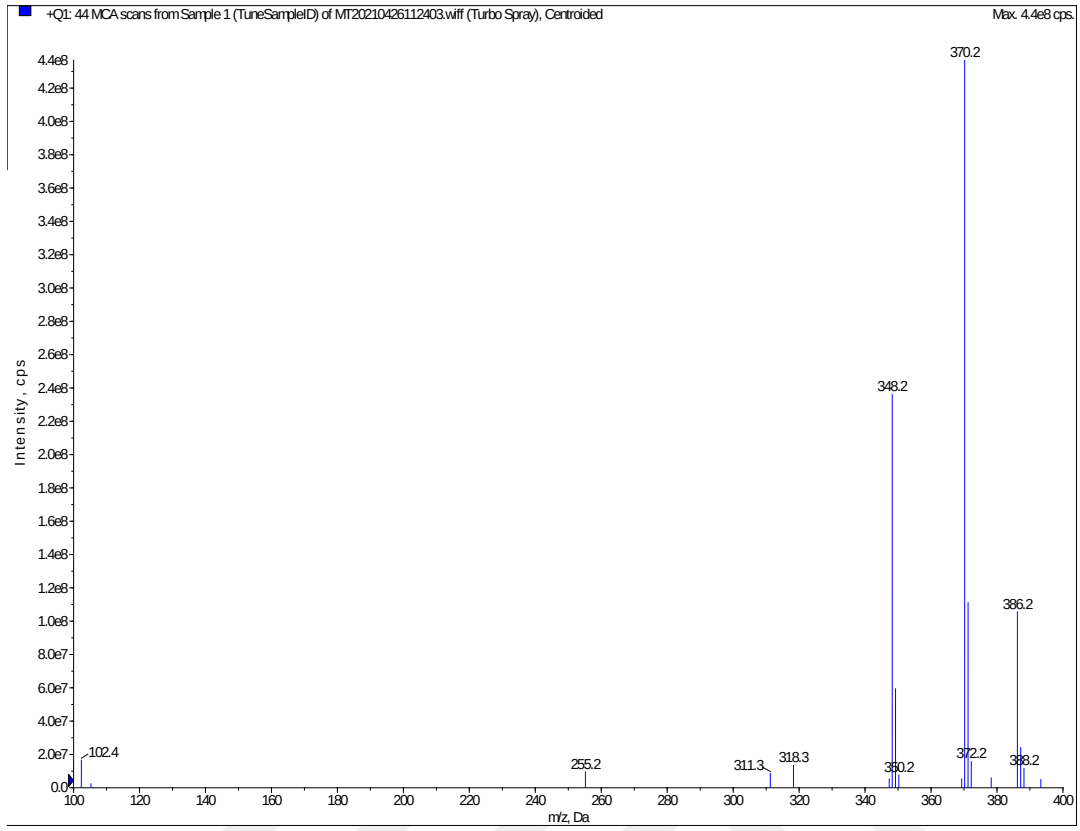
Şekil 3.4. B1 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.5. B1 Bileşiğinin APT ^{13}C NMR APT Spektrumu

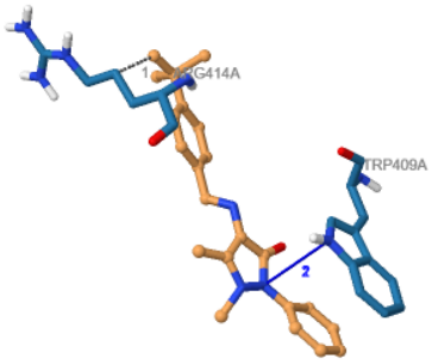
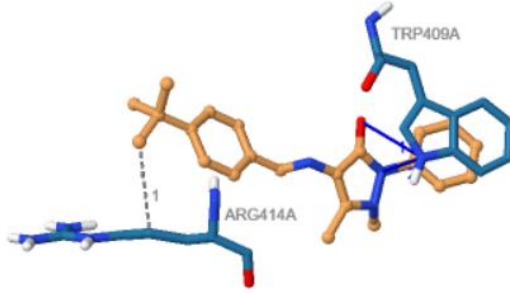


Şekil 3.6. B1 Bileşiğinin 2D NMR COSY spektrumu

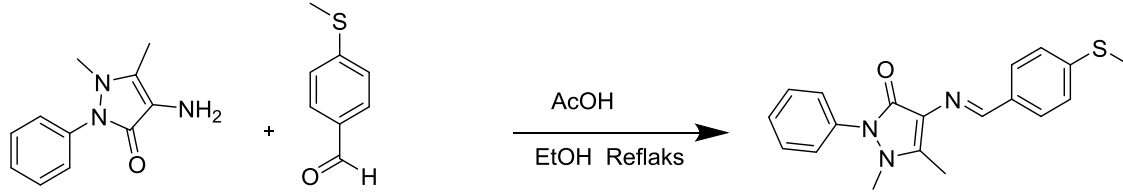


Şekil 3.7. B1 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz spektrumu

Çizelge 3.2. B1 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu

B1	
Kompleks 1	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol - Protein - Ligand - Water - Charge Center - Aromatic Ring Center - Metal Ion - Hydrophobic Interaction - Hydrogen Bond - Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction - Halogen Bond - Salt Bridge - Metal Complexation
Kompleks 2	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol - Protein - Ligand - Water - Charge Center - Aromatic Ring Center - Metal Ion - Hydrophobic Interaction - Hydrogen Bond - Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction - Halogen Bond - Salt Bridge - Metal Complexation

3.3.2. (E)-1,5-Dimetil-4-((4-(metiltiyo)benziliden)amino)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B2) sentezi



Şekil 3.8. (E)-1,5-Dimetil-4-((4-(metiltiyo)benziliden)amino)2-fenil-1,2-dihidro-3H-Pirazol-3-on (B2) sentez şeması

50 mL'lik balonda, 4.92 mmol (1 g) 4-aminoantipirin ve 4.92 mmol (0.748 g) 4-metiltiobenzaldehit 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 3-4 damla asetik asit ilave edildi. Karışımın rengi sarı oldu. Kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, magnetik karıştırıcıda 175 °C' de 5 saat kaynatıldı. Karışım süzgeç kağıtından süzülerek etanolde kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. Açık sarı B2 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1

Rf: 0.18, **Verim:** %72

Erime Noktası: 188 °C

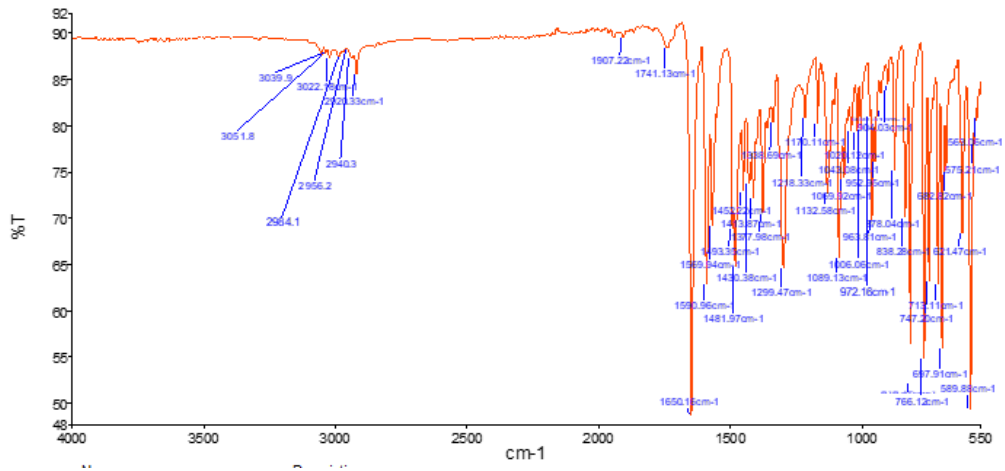
MA: 337.44 (C₁₉H₁₉N₃OS)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3022.18-3051.8 (aromatik C-H gerilme), 2920.33-2956.2 (alifatik C-H gerilme), 1650.16 (C=O gerilmesi), 1590.96 (C=N imin/gerilme), 1590.96, 1569.94 (aromatik C=C gerilme), 747.20 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

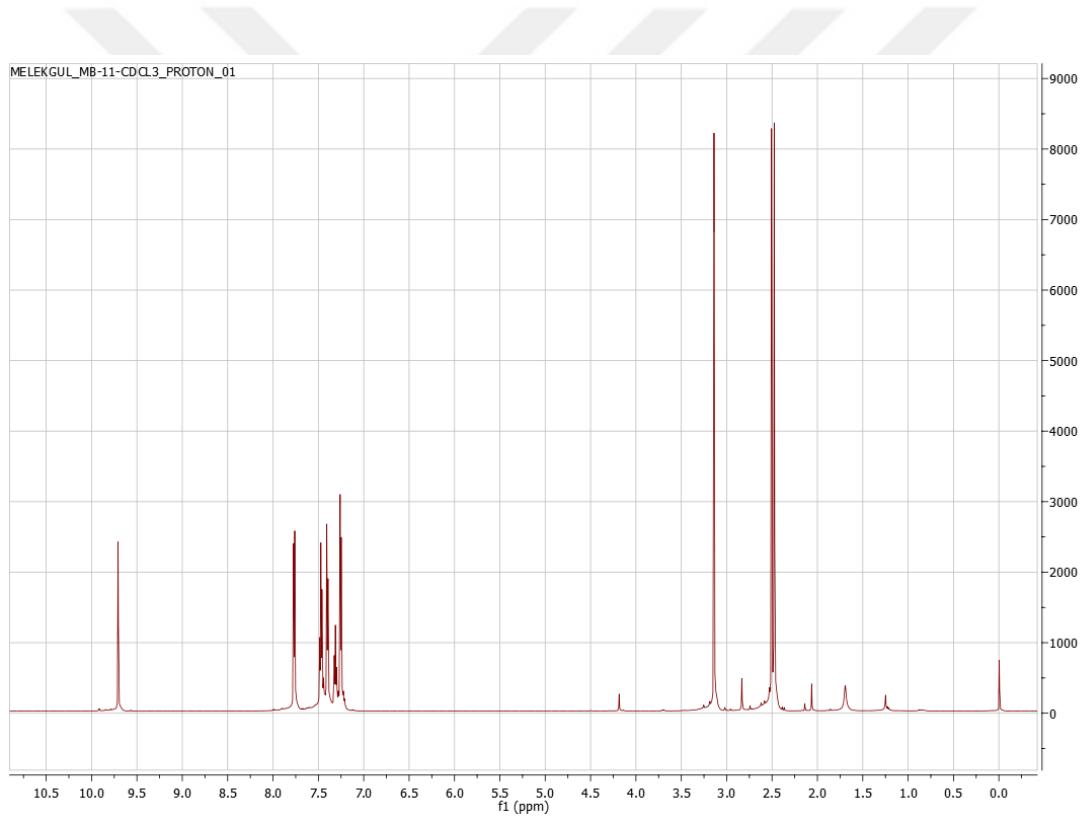
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

APT ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 160.13, 154.27, 152.51, 141.50, 135.04, 134.54, 129.61, 128.11, 127.32, 125.99, 124.99, 116.90, 35.86, 14.72, 10.25.

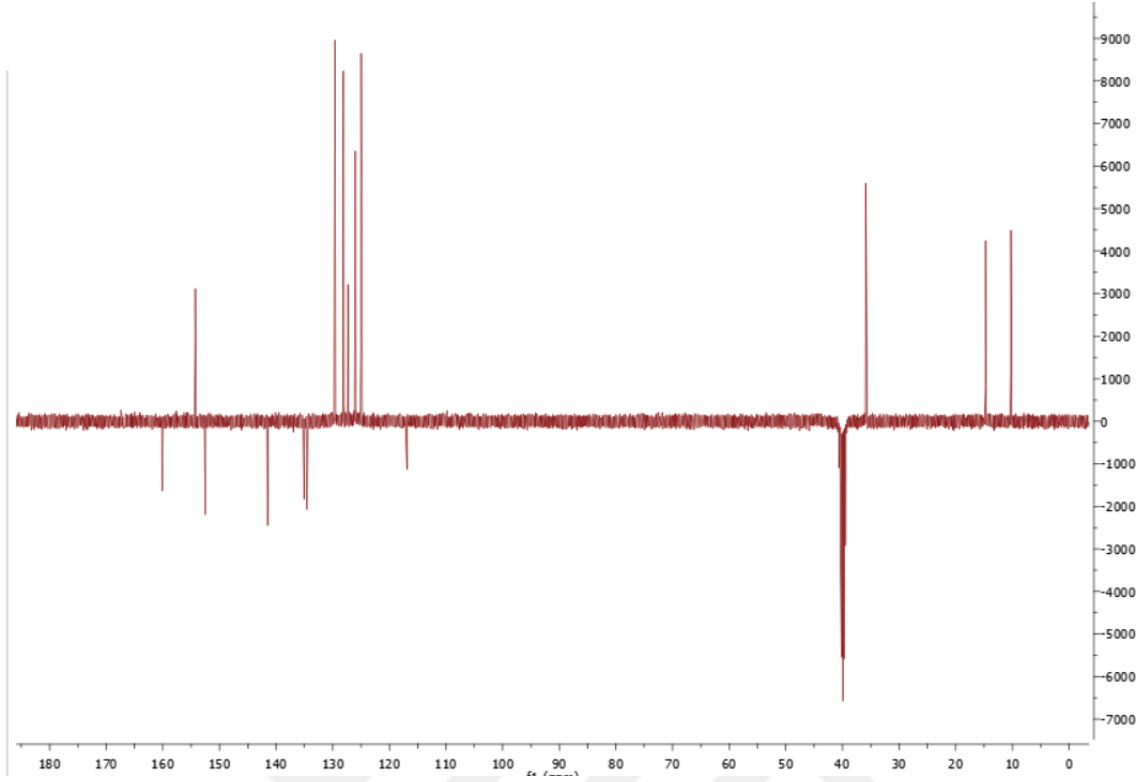
LC MS/ MS m/z = [m+Na]⁺ =360.2



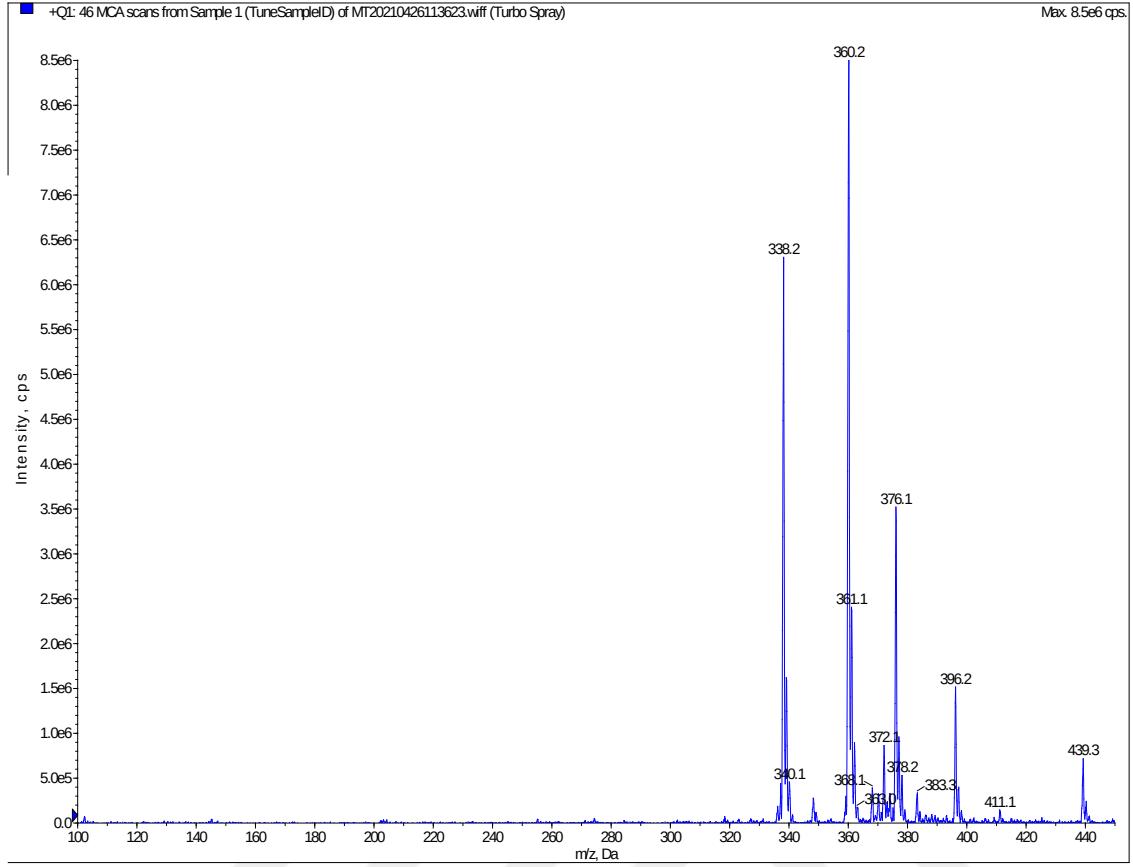
Şekil 3.9. B2 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 3.10. B2 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

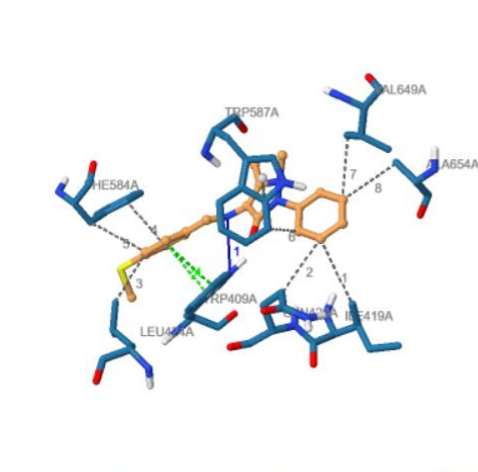
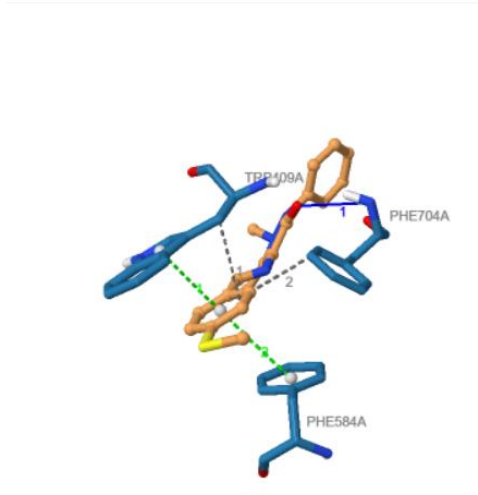
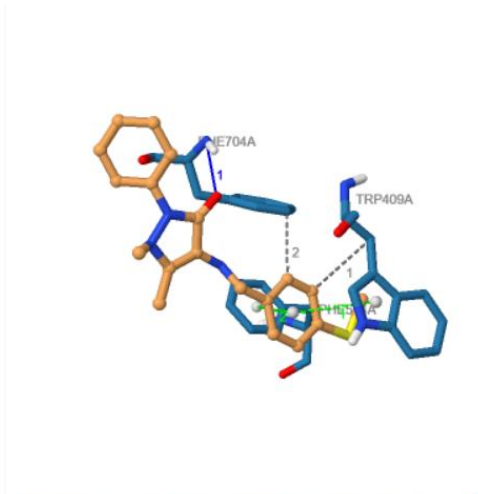


Şekil 3.11. B2 Bileşiğinin APT ^{13}C NMR Spektrumu

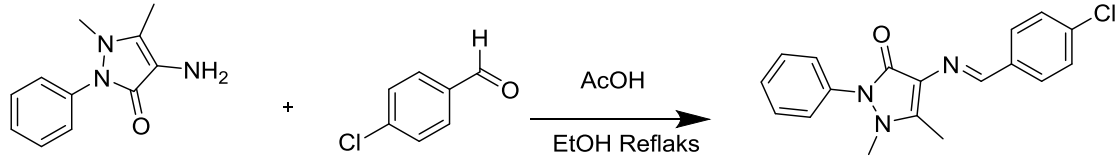


Şekil 3.12 B2 Bileşiğinin LC LC/ MS analiz spektrumu

Çizelge 3.3. B2 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu

	B2
Kompleks 1	 ■ Protein ■ Ligand ● Water ● Charge Center ○ Aromatic Ring Center ● Metal Ion Hydrophobic Interaction — Hydrogen Bond — Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction — Halogen Bond Salt Bridge Metal Complexation Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol
Kompleks 6	 ■ Protein ■ Ligand ● Water ● Charge Center ○ Aromatic Ring Center ● Metal Ion Hydrophobic Interaction — Hydrogen Bond — Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction — Halogen Bond Salt Bridge Metal Complexation Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol
Kompleks 8	 ■ Protein ■ Ligand ● Water ● Charge Center ○ Aromatic Ring Center ● Metal Ion Hydrophobic Interaction — Hydrogen Bond — Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction — Halogen Bond Salt Bridge Metal Complexation Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol

3.3.3. (E)-4-((4-Klorobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B3) sentezi



Şekil 3.13. (E)-4-((4-Klorobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B3) sentez şeması

50 mL'lik balonda, 4.92 mmol (1 g) 4-aminoantipirin ve 4.92 mmol (0.691 g) 4-klorobenzaldehit 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 3-4 damla asetik asit ilave edildi. Karışımın rengi sarı oldu. Kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, magnetik karıştırıcıda 125 °C' de 5 saat kaynatıldı. Karışım süzgeç kağıtından süzülerek etanolde kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. Açık sarı B3 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1

Rf: 0.2, **Verim:** % 82

Erime Noktası: 225 °C

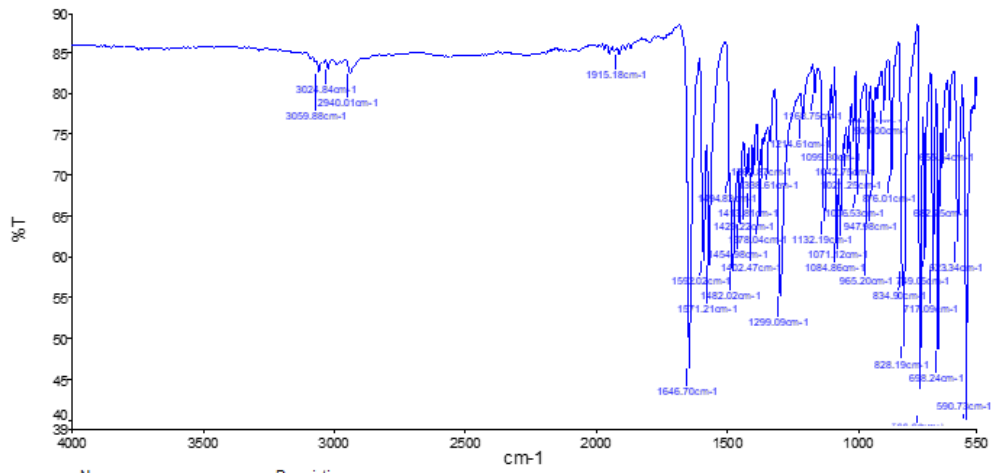
MA: 325.80 (C₁₈H₁₆ClN₃O)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3026.10-3055.8 (aromatik C-H gerilme), 2852.7-2920.38 (alifatik C-H gerilme), 1650.65 (C=O gerilmesi), 1592.02 (C=N imin/gerilme), 1571.21-1592.02 (aromatik C=C gerilme), 717.09,766.64 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

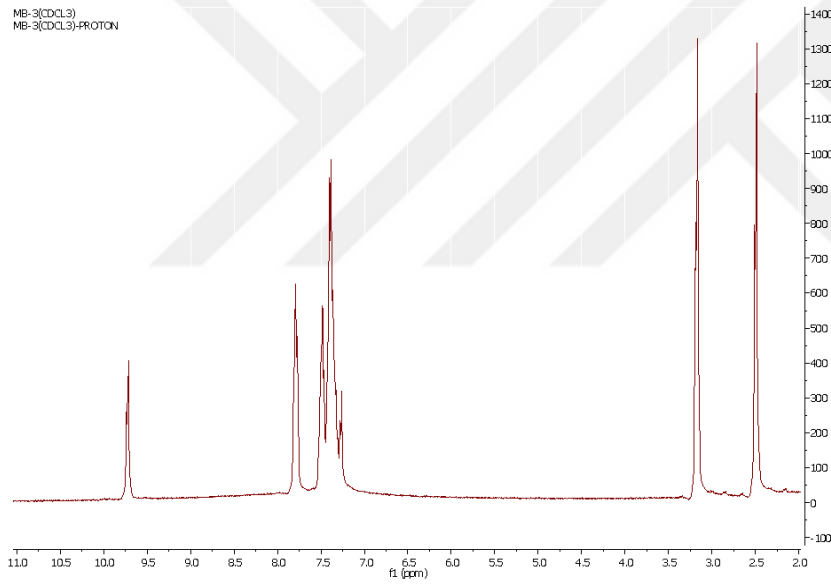
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.72 (s, 1H), 7.79 (d, , J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (m, 7H), 3.16 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.42, 155.67, 152.08, 136.84, 136.32, 135.12, 129.23, 128.88, 128.78, 127.03, 124.48, 117.08, 35.77, 10.10 ppm.

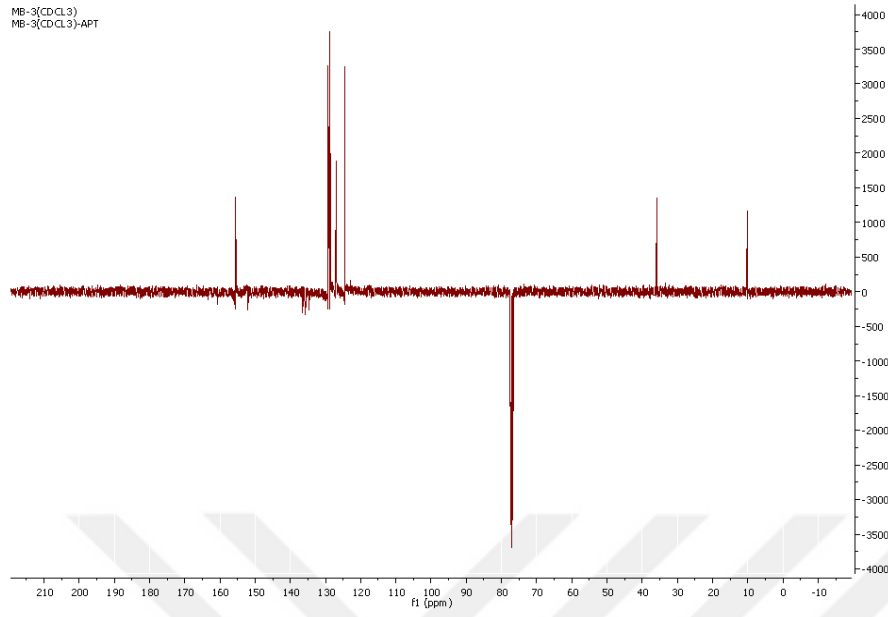
LC MS/ MS m/z = [m+Na]⁺=348.1



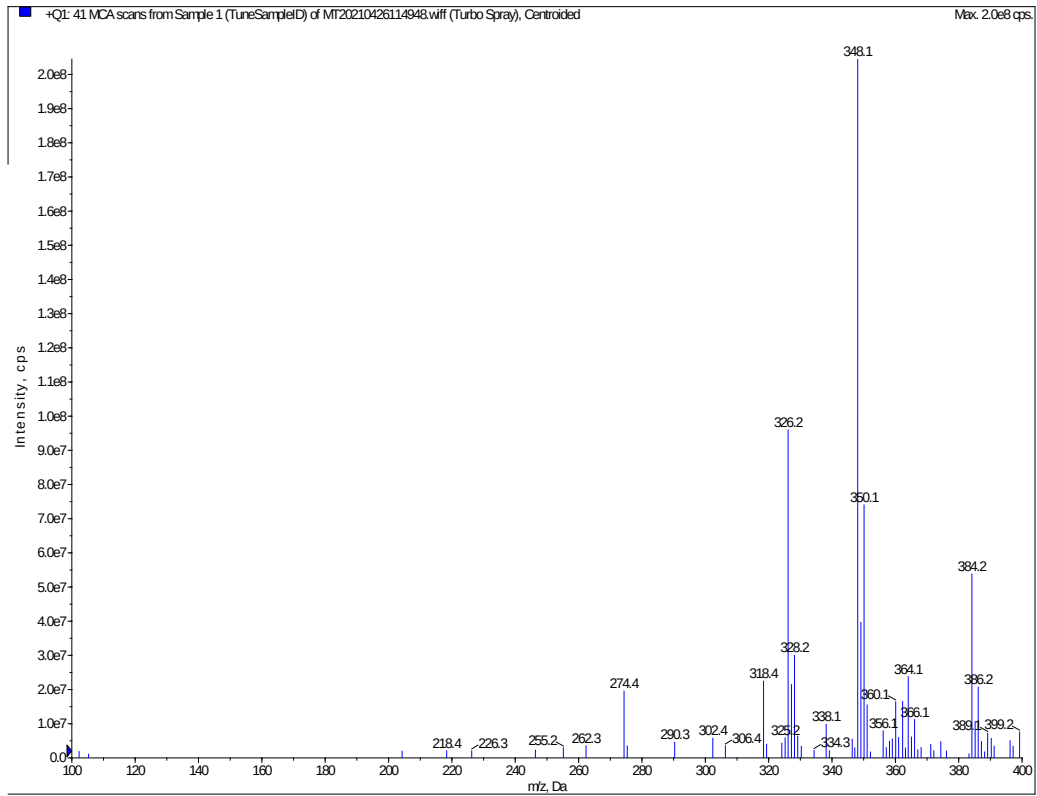
Şekil 3.14. B3 Bileşiğinin IR Spektrum



Şekil 3.15. B3 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

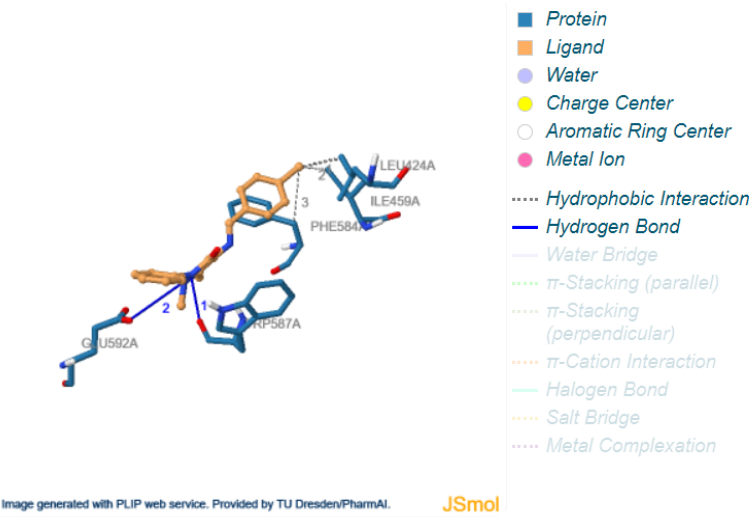
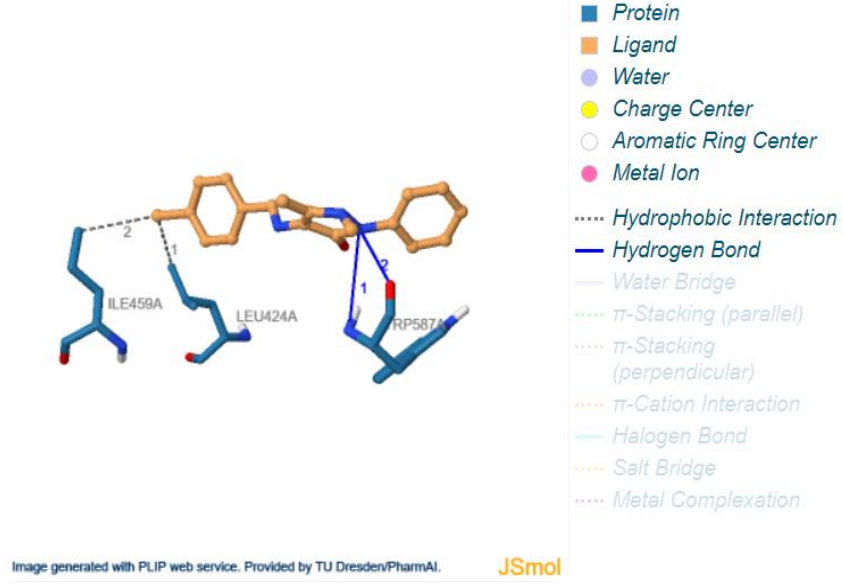


Şekil 3.16. B3 Bileşiği APT ¹³C NMR spektrumu

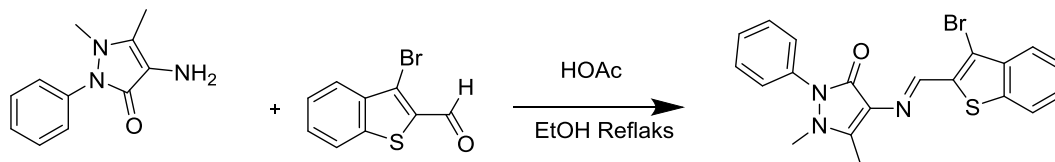


Şekil 3.17. B3 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz spektrumu

Çizelge 3.4. B3 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu

B3	
Kompleks 1	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI.
Kompleks 3	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI.

3.3.4 4-(((3-Bromobenzo[b]tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B4) sentezi



Şekil 3.18. 4-(((3-Bromobenzo[b]tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B4) sentez şeması

50 mL'lik balonda 1.64 mmol (0.333 g) 4-aminoantipirin 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1.64 mmol (0.3954 g) 3-bromobenzotiyofen-2-karboksaldehit ilave edildi. Karışım turuncuya yakın koyu sarı renkte oldu. 3-4 damla asetik asit ilave ettikten sonra magnetik karıştırıcıda 125 °C' de kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Balondaki karışım süzgeç kâğıdından süzüldü. Oluşan katı ve etanolde çözülerek kaynatıldı. Kristallendirme işlemi ile saflaştırıldı. Sarı renkte olan B4 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1

Rf: 0.25, **Verim:** %75

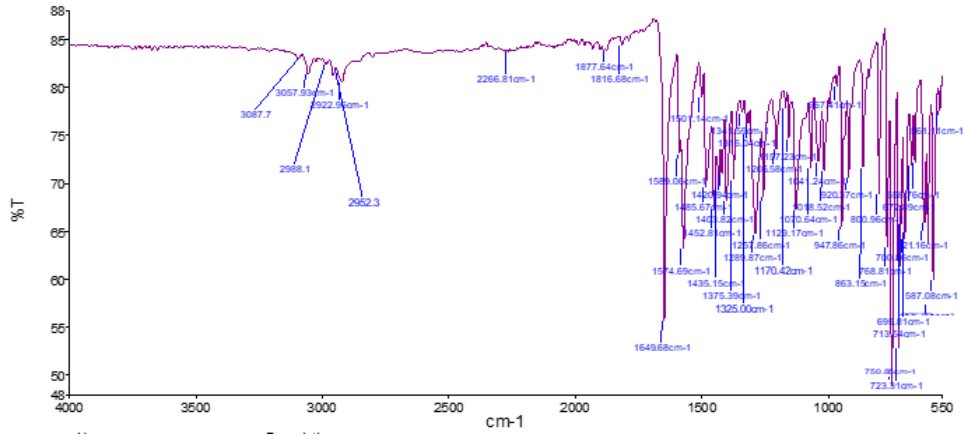
Erime Noktası: 235 °C

MA: 426 (C₂₀H₁₆N₃OSBr)

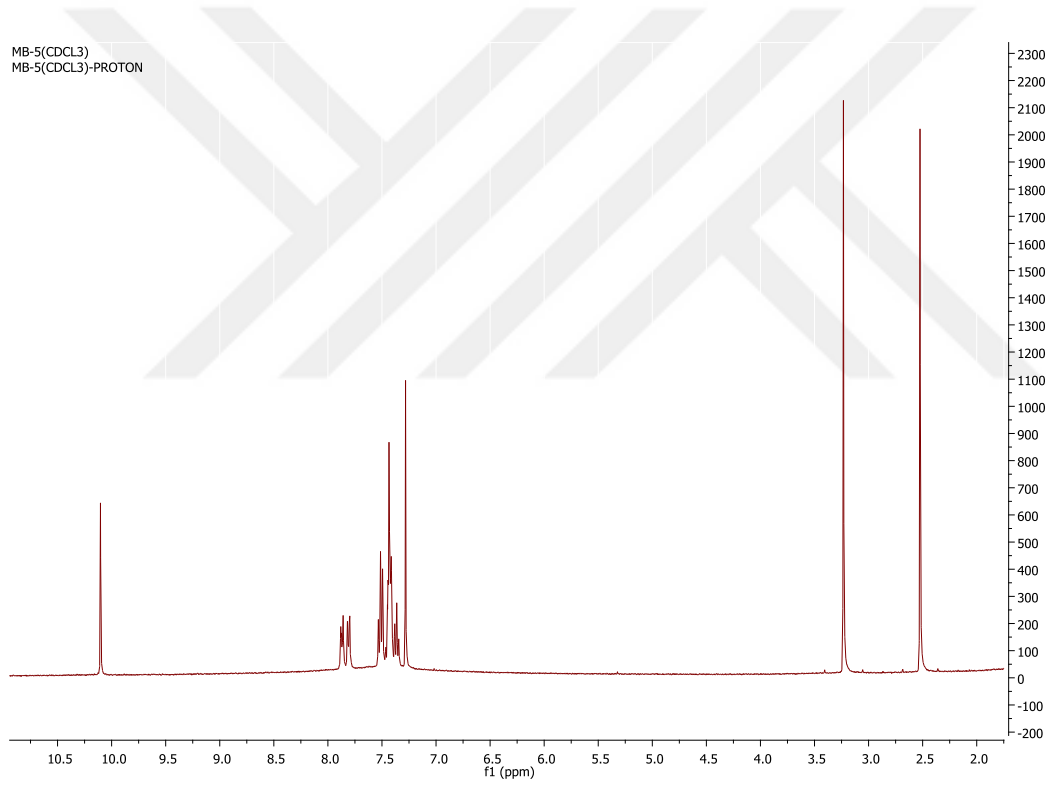
FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3057.93, 3087.7 (aromatik C-H gerilme), 2922.96, 2952.3 (alifatik C-H gerilme), 1649.68 (C=O gerilmesi), 1589.06, 1574.69 (aromatik C=C gerilme), 1574.69 (C=N imin/gerilme), 750.85, 723.31 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.10 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.9, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.9, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.52 (s, 3H) ppm.

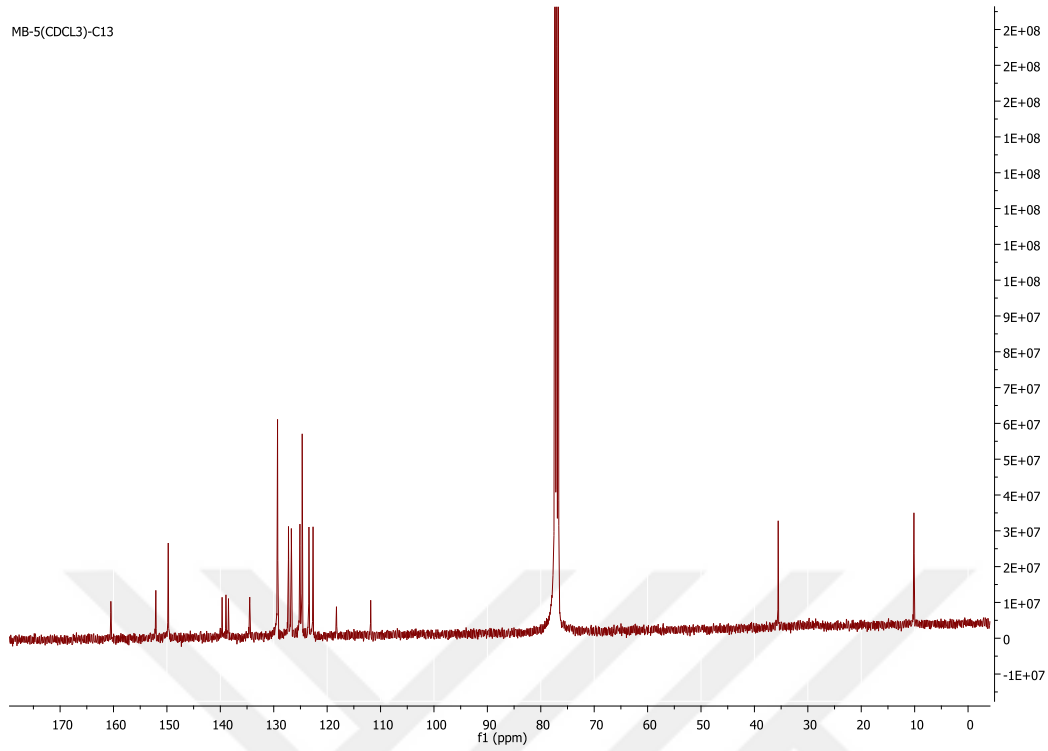
APT ¹³C NMR (101 MHz) δ : 160.50, 152.08, 149.75, 139.67, 138.94, 138.47, 134.49, 129.29, 127.24, 126.70, 125.10, 124.67, 123.41, 122.64, 118.25, 111.85, 77.35, 77.03, 76.71, 35.55, 10.13 ppm.



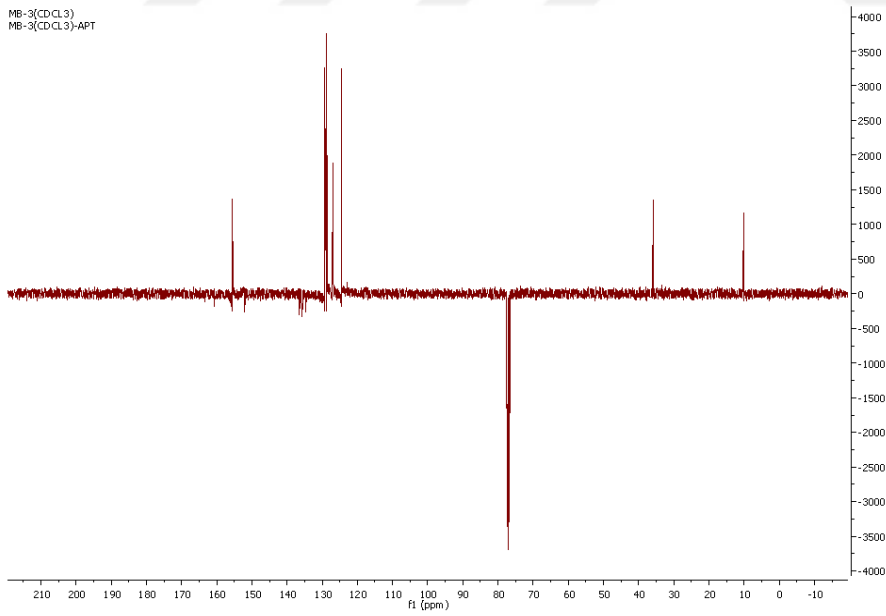
Şekil 3.19. B4 Bileşiğinin IR Spektrumu



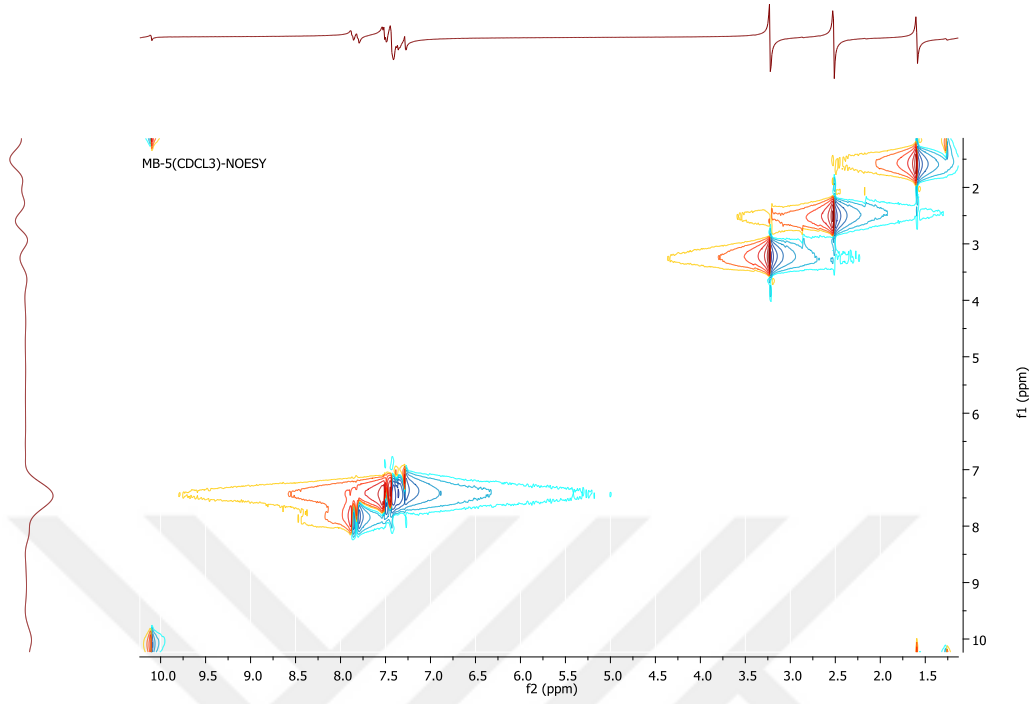
Şekil 3.20. B4 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrum



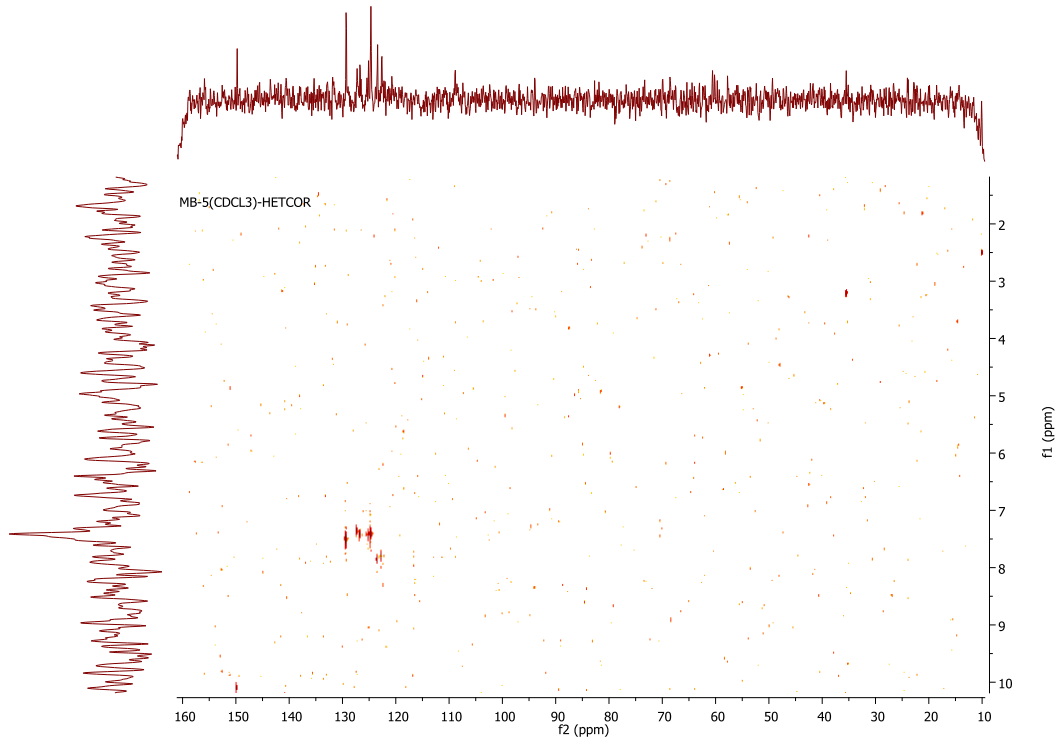
Şekil 3.21. B4 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 3.22. B4 Bileşiği APT ^{13}C NMR Spektrumu

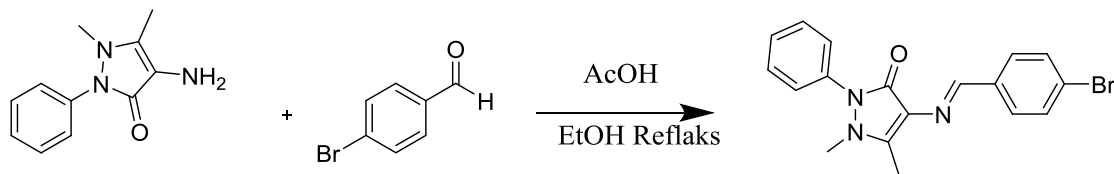


Şekil 3.23 Bileşiğinin NOESY Spektrumu



Şekil 3.24. B4 Bileşiğinin 2D HETCOR NMR Spektrumu

3.3.5. (E)-4-((4-Bromobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B5) sentezi



Şekil 3.25. (E)-4-((4-Bromobenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B5) sentez şeması şeması

50 mL'lik balonda, 4.92 mmol (1 g) 4-aminoantipirin ve 4.92 mmol (0.910 g) 4-bromobenzaldehit 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 3-4 damla asetik asit ilave edildi. Karışımın rengi açık sarı oldu. Kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, magnetik karıştırıcıda 125 °C' de 6 saat kaynatıldı. Karışım süzgeç kağıdından süzülerek etanolde kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. Sarı renkte olan B5 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1

Rf: 0.66, **Verim:** %62

Erime Noktası: 248 °C

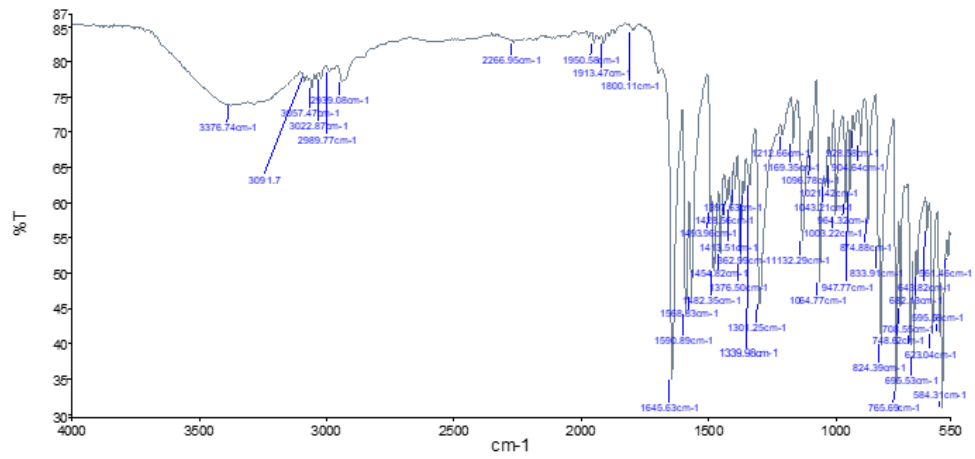
MA: 370. 25 (C₁₈H₁₆BrN₃O)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3022.87-3091.7 (aromatik C-H gerilme), 2939,2989 (alifatik C-H gerilme), 1645.63(C=O gerilmesi), 1590.89(C=N imin/gerilme), 1590.89, 1568.33 (aromatik C=C gerilme), 765.69 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

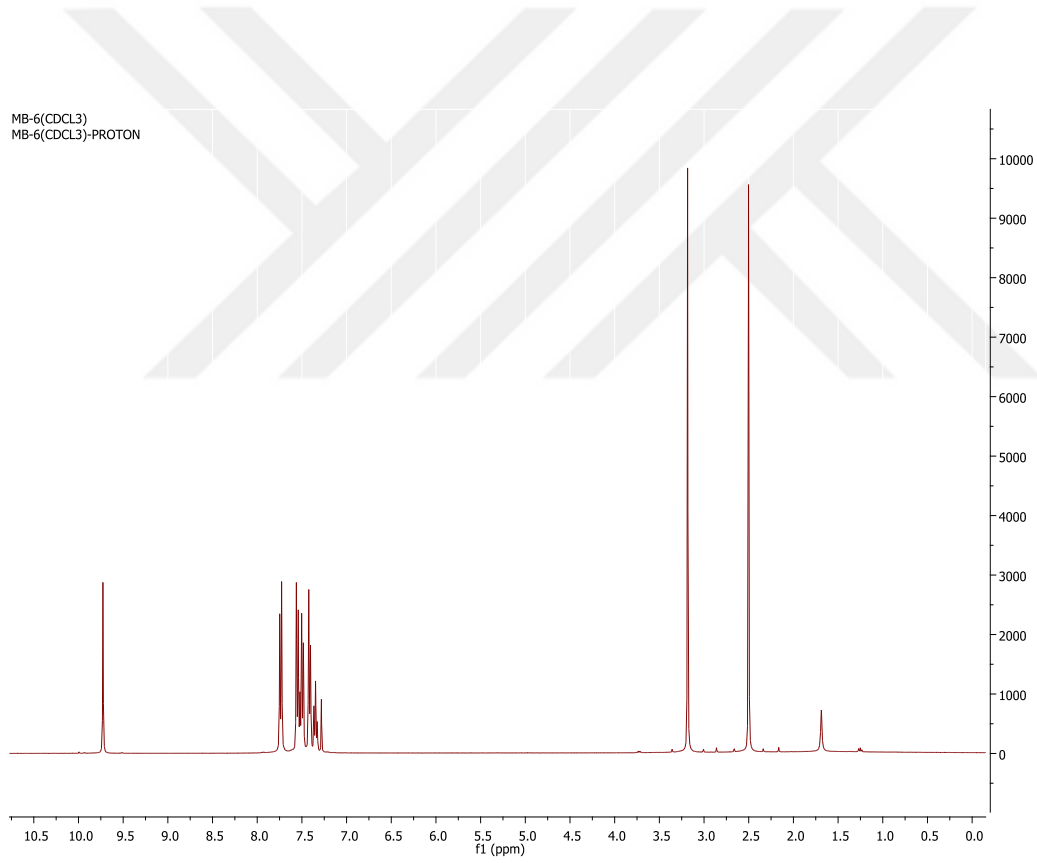
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.73 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm.

APT ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.93, 155.58, 152.17, 136.71, 134.73, 131.73, 129.24, 129.12, 127.06, 125.84, 124.50, 114.67, 77.37, 77.05, 76.73, 35.75, 10.11.

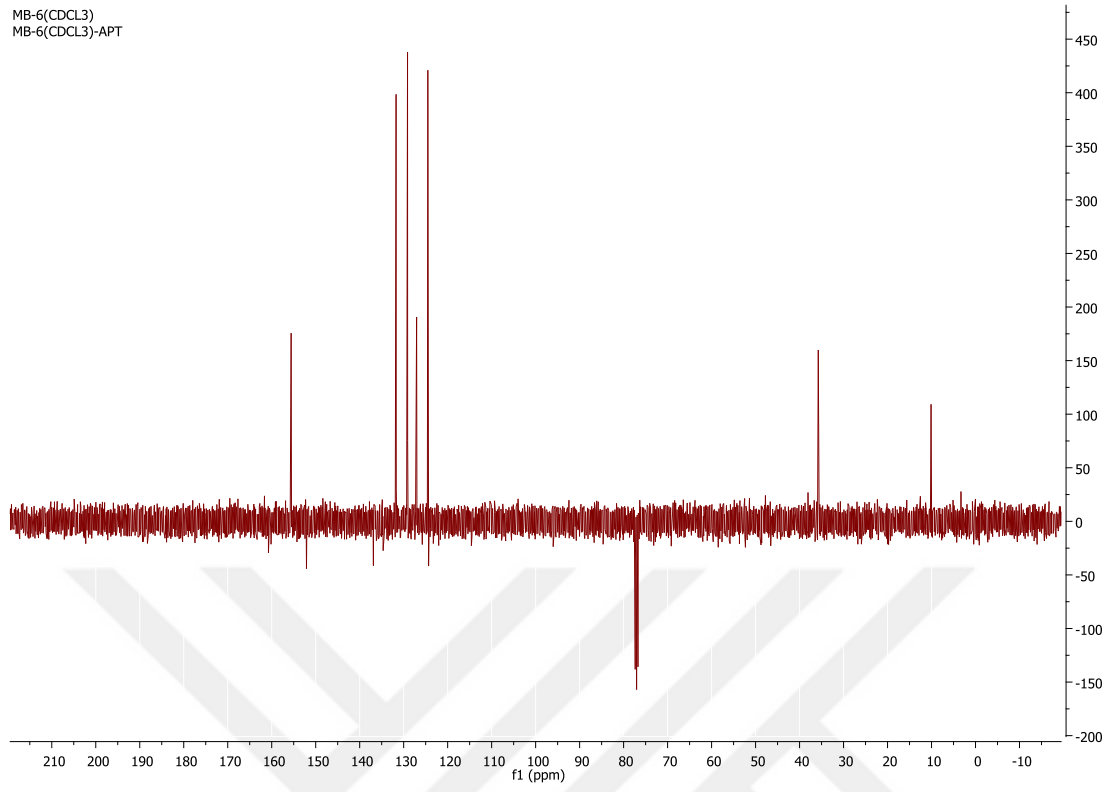
LC MS/ MS m/z = [m+Na]⁺ = 392.1



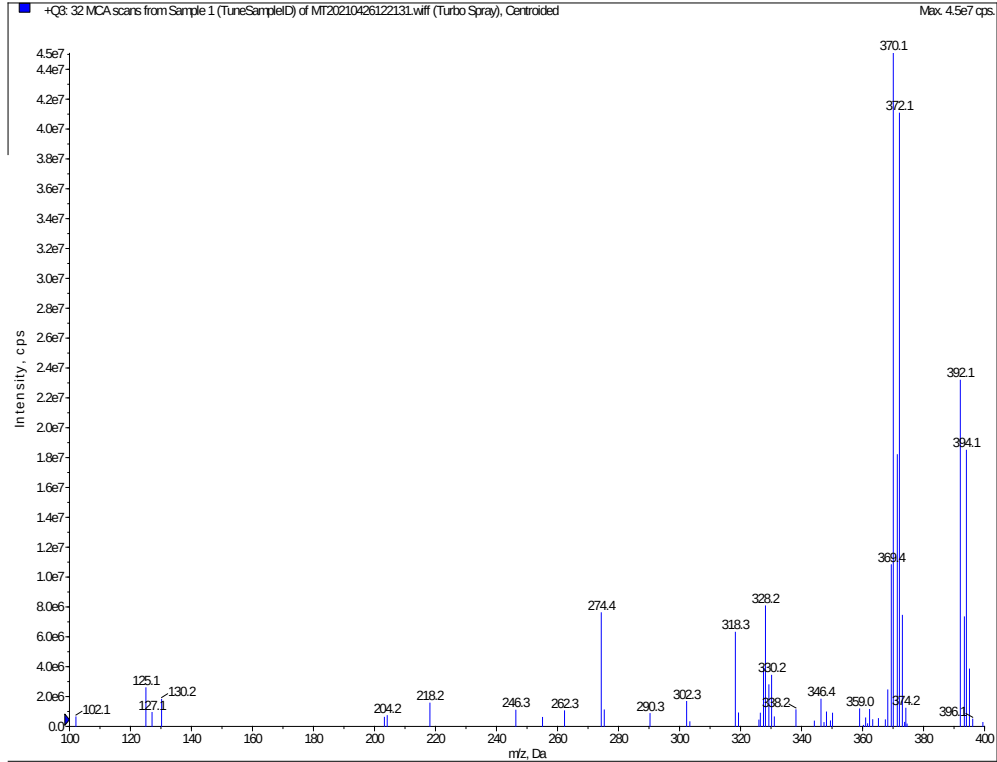
Şekil 3.26. B5 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 3.27. B5 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

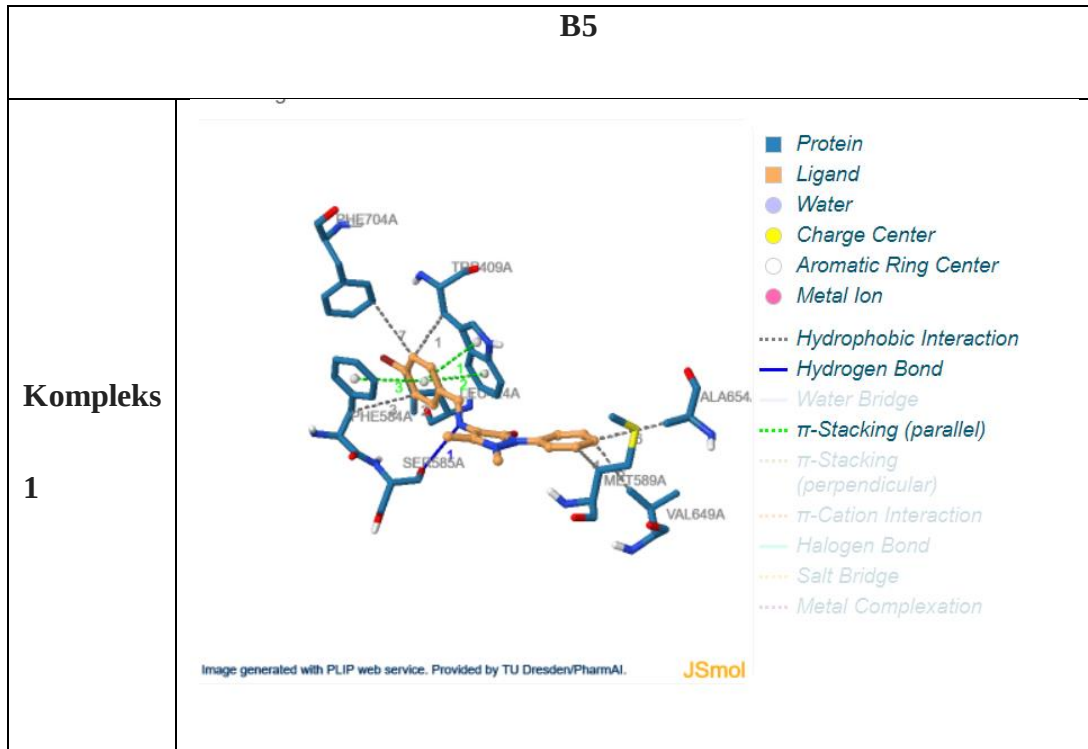


Şekil 3.28. B5 Bileşiğinin APT ^{13}C NMR Spektrumu

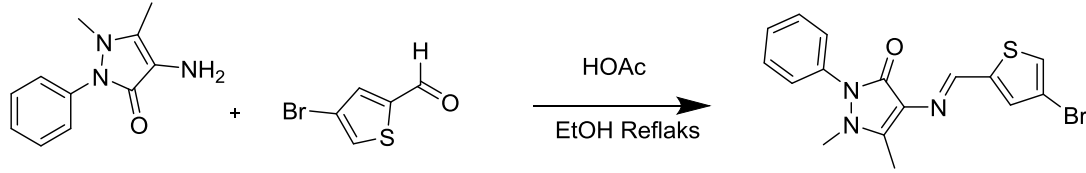


Şekil 3.29. B5 Bileşiğinin LC MS/ MS analiz sonucu

Çizelge 3.5. B5 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu



3.3.6 (E)-4-(((4-Bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3 H-pirazol-3-on (B6) sentezi



Şekil 3.30. (E)-4-(((4-Bromotiyofen-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3 H-pirazol-3-on (B6) sentez reaksiyonu

50 mL' lik balonda, 4 mmol (0.813 g) 4-aminoantipirin ve 4 mmol (0.765 g) 4-bromotiyofen-2-karbaldehit 20 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 9 damla asetik asit ilave edildi. Karışım parlak açık turuncu renkte oldu. Kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, magnetik karıştırıcıda 150 °C' de 6 saat kaynatıldı. Karışım süzgeç kağıdından süzülerek etanolde kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı. Sarı B6 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan:Etil asetat = 2:1

Rf: 0.23, **Verim:** %55

Erime Noktası: 172 °C

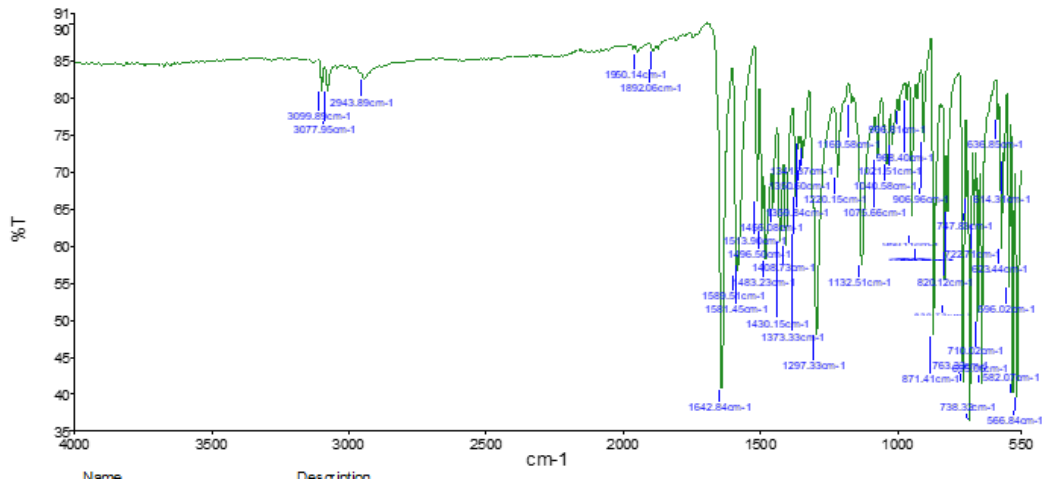
MA: 376. 27 (C₁₆H₁₄BrN₃OS)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3077.5, 3099.89 (aromatik C-H gerilme), 2943.89 (alifatik C-H gerilme), 1642.84 (C=O gerilmesi), 1581.45, 1589.51 (aromatik C=C gerilme), 1589.45 (C=N imin/gerilme), 738.32 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

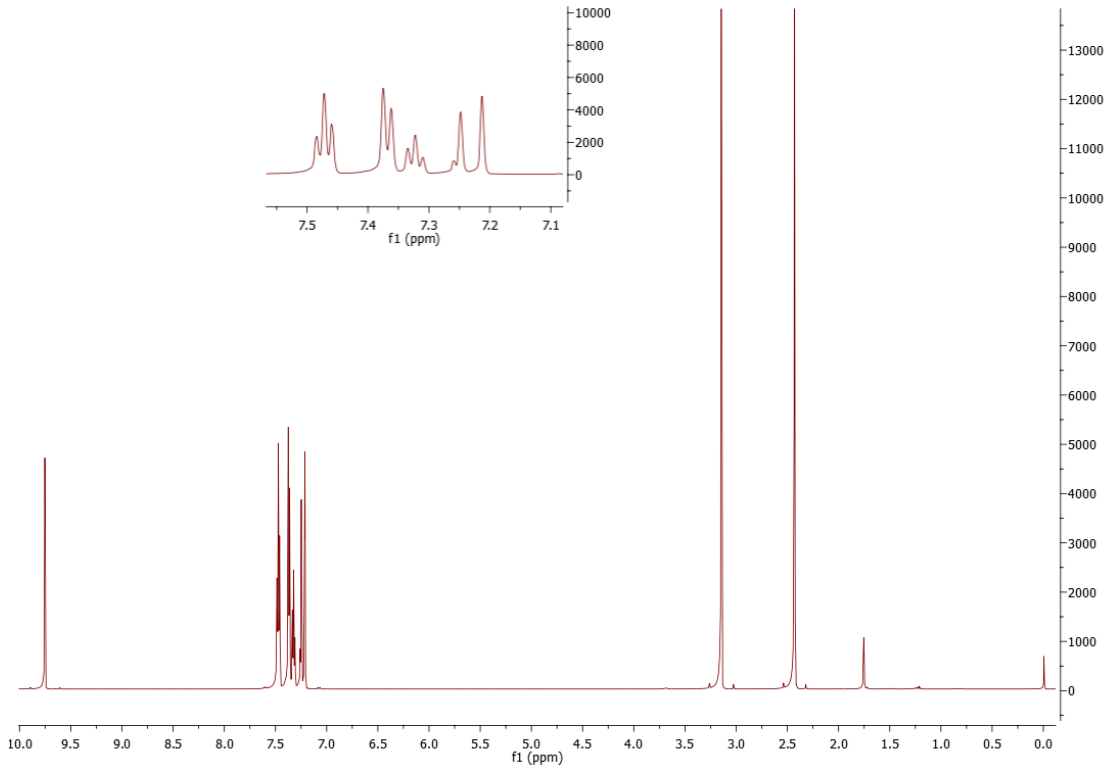
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.75 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

APT ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 159.83, 152.09, 146.97, 146.16, 134.79, 132.24, 129.68, 127.64, 126.76, 125.38, 115.85, 109.91, 35.60, 10.16.

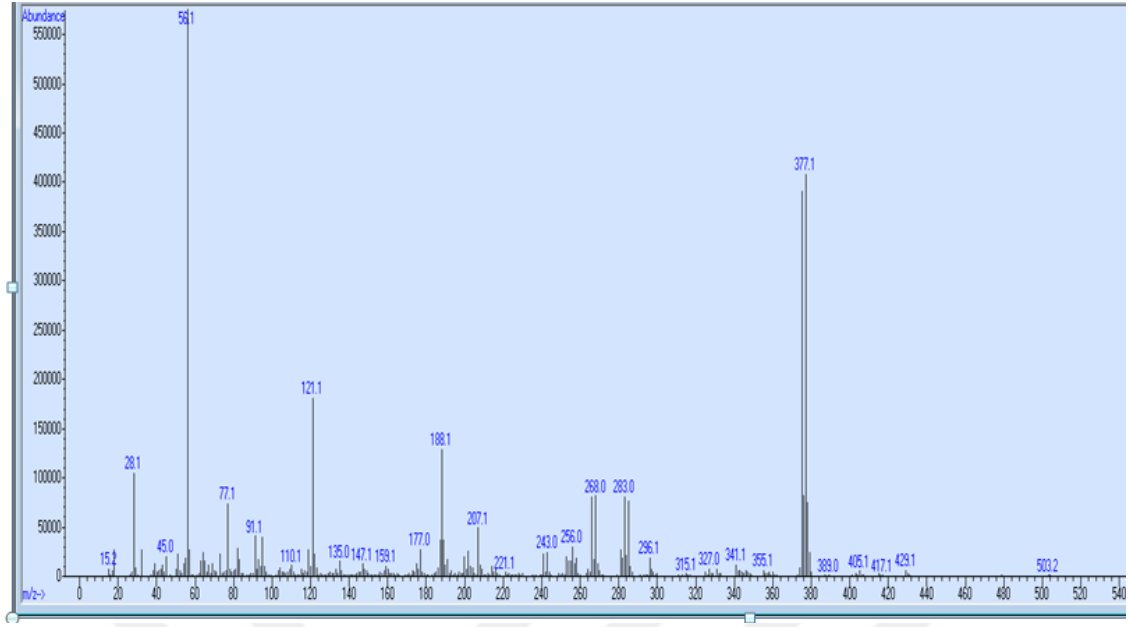
GC MS m/z : 377



Şekil 3.31. B6 Bileşiğinin IR Spektrumu

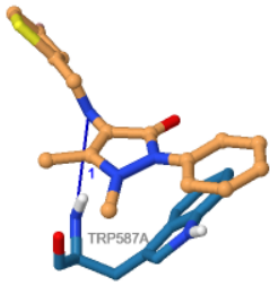
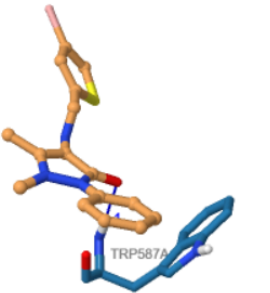


Şekil 3.32. B6 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

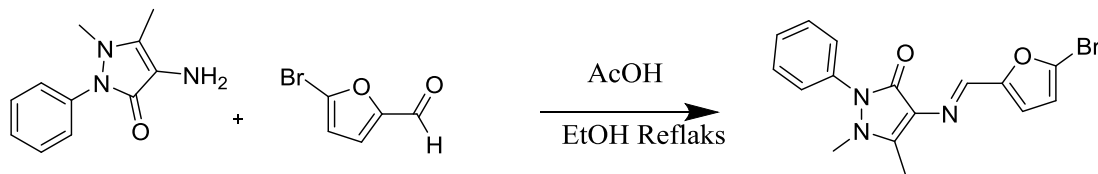


Şekil 3.33. B6 Bileşiğinin GCMS spektrumu

Çizelge 3.6. B6 Bileşiğinin Moleküler Kenetleme Sonucu

B6	
Kompleks 1	 ■ Protein ■ Ligand ● Water ● Charge Center ○ Aromatic Ring Center ● Metal Ion Hydrophobic Interaction — Hydrogen Bond — Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction — Halogen Bond Salt Bridge Metal Complexation Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol
7/3	Interacting chains: A  ■ Protein ■ Ligand ● Water ● Charge Center ○ Aromatic Ring Center ● Metal Ion Hydrophobic Interaction — Hydrogen Bond — Water Bridge π-Stacking (parallel) π-Stacking (perpendicular) π-Cation Interaction — Halogen Bond Salt Bridge Metal Complexation Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol

3.3.7. 4-(((5-Bromofuran-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B7) sentezi



Şekil 3.34. 4-(((5-Bromofuran-2-il)metilen)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B7) sentez şeması

50 mL' lik balonda, 4.04 mmol (0.813 g) 4-aminoantipirin ve 4 mmol 5-bromo-2-furaldehid (0.699 g) 40 mL etanolde çözüldükten sonra 12 damla asetik asit ilave edildi. Magnetik karıştırıcıda 120 °C' de kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Balondaki karışım süzgeç kâğıdından süzüldü. Etanolde çözülerek kaynatılan çözelti kristallenmeye bırakıldı. Sarı renkte olan B7 bileşiğimiz etüvde kurutuldu.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 2:1

Rf: 0.4 **Verim:** % 60

Erime Noktası: 167 °C

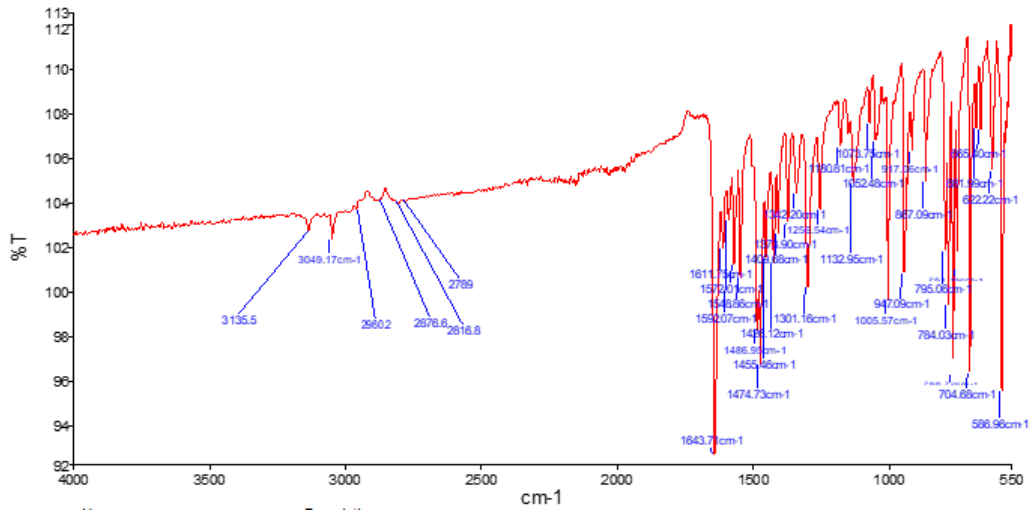
MA: 360.21 (C₁₆H₁₄BrN₃O₂)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3135.5, 2049.17 (aromatik C-H gerilme), 2900.2, 2876.6, 2818.8, 2789 (alifatik C-H gerilme), 1643.7 (C=O gerilmesi), 1611.7 (C=N imin/gerilme), 1575.89, 1548.30 (aromatik C=C gerilme), 764.00 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

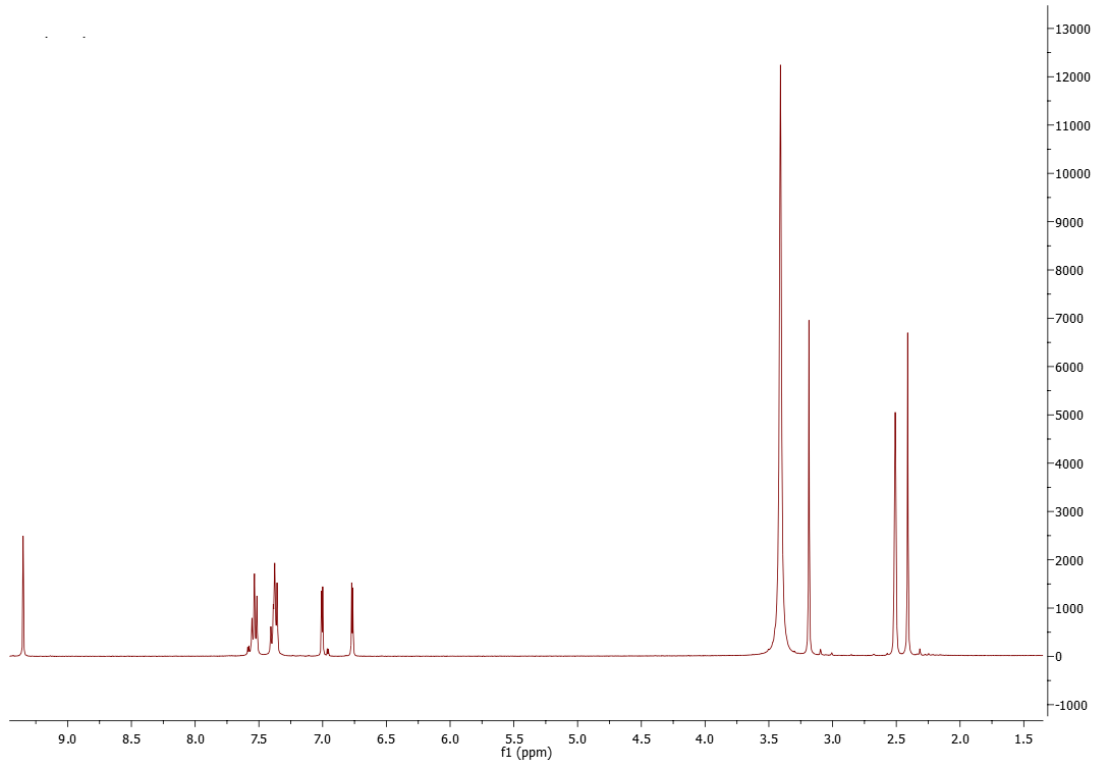
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.35 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 3H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

APT ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 160.12, 155.07, 152.35, 142.57, 134.82, 129.99, 127.67, 126.46, 124.95, 117.20, 116.60, 114.84, 35.61, 9.91.

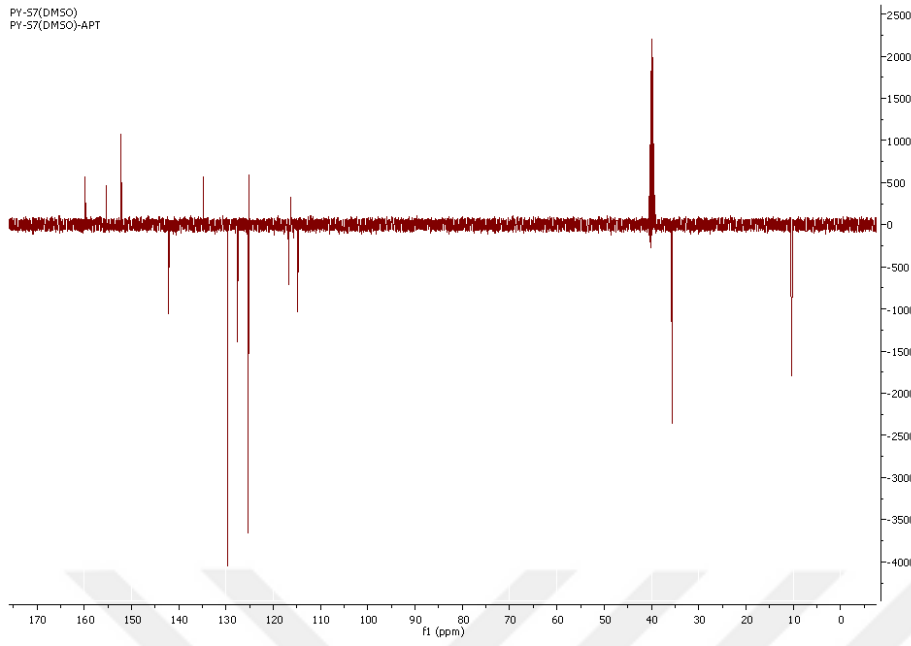
GC-MS m/z: 360



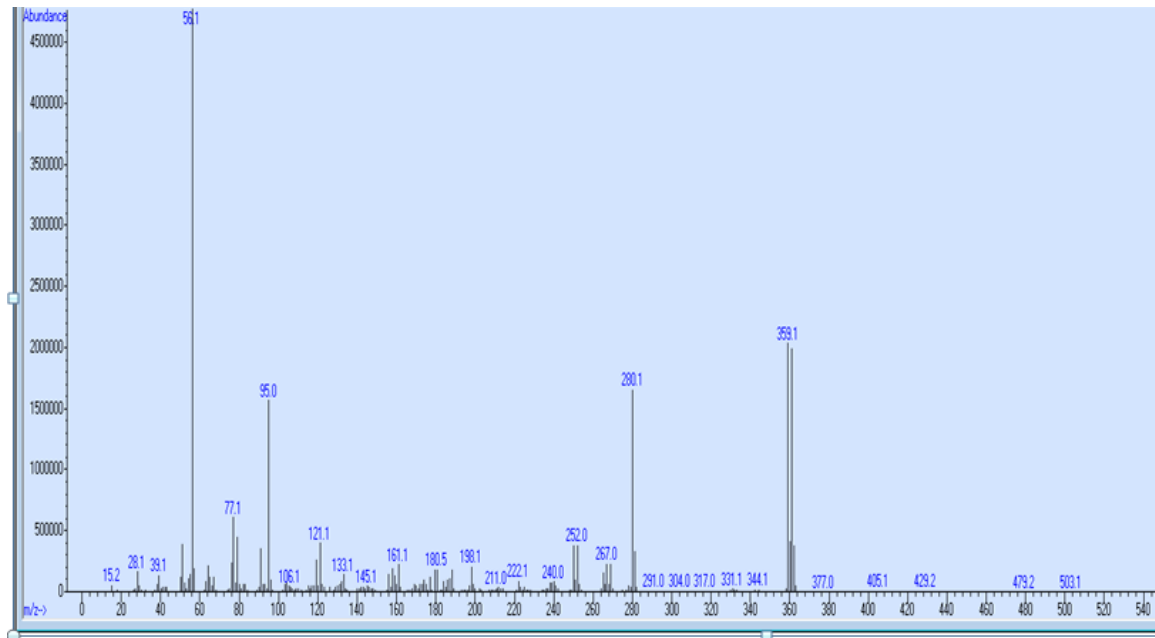
Şekil 3.35. B7 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 3.36. B7 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

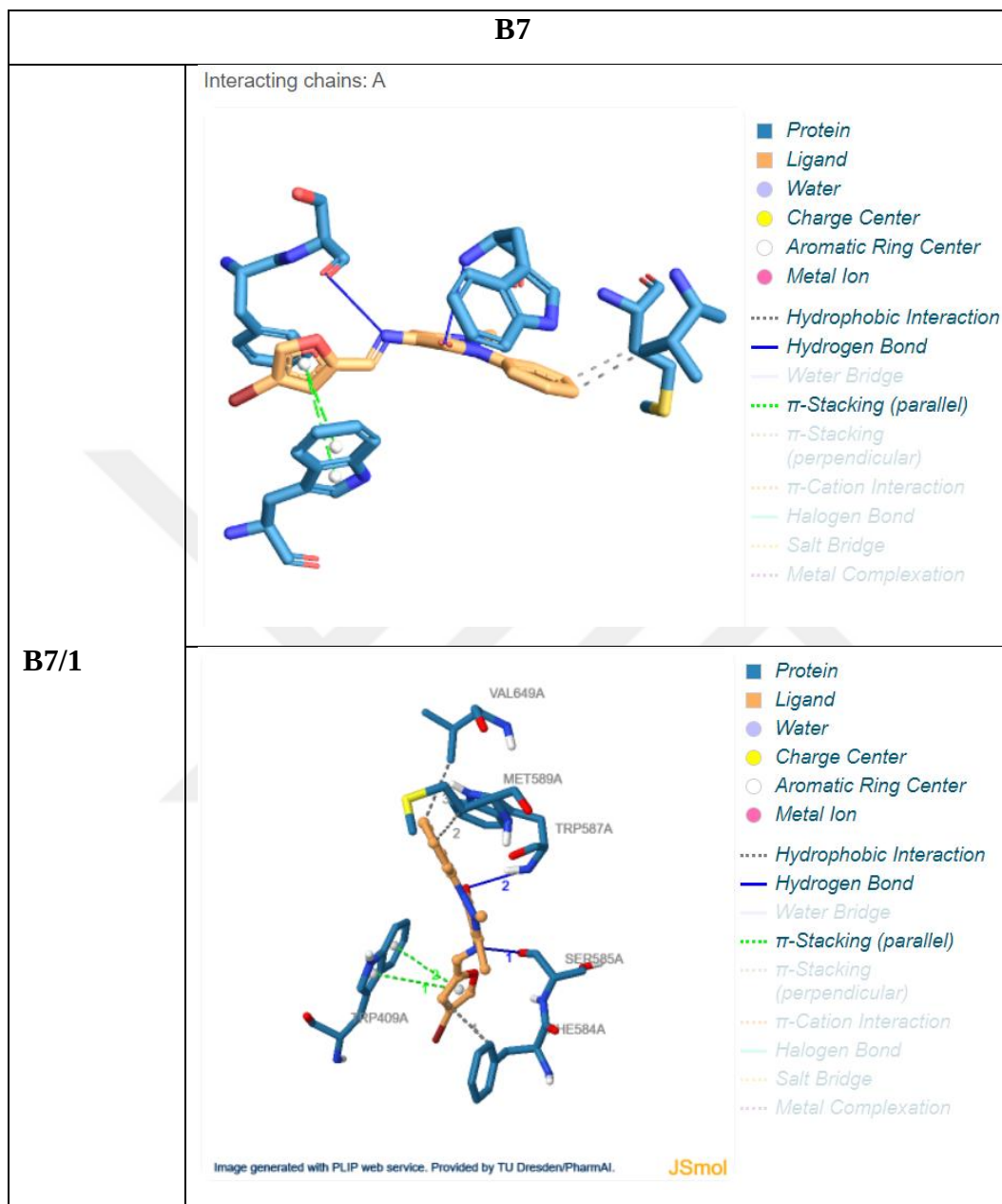


Şekil 3.37. B7 Bileşiğinin APT ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 3.38. B7 Bileşiğinin GC MS Spektrumu

Çizelge 3.7. Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu



Çizelge 3.7. (Devamı)

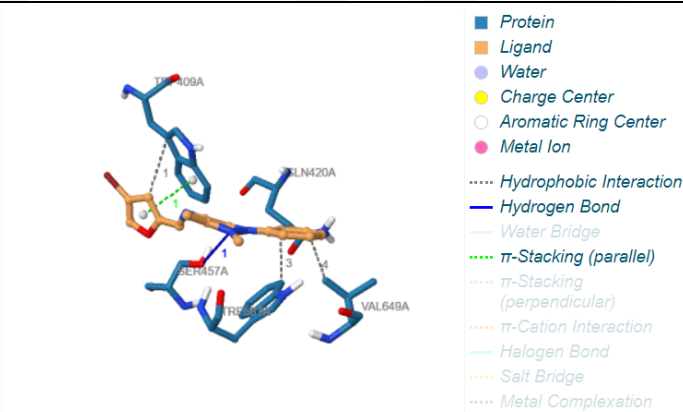
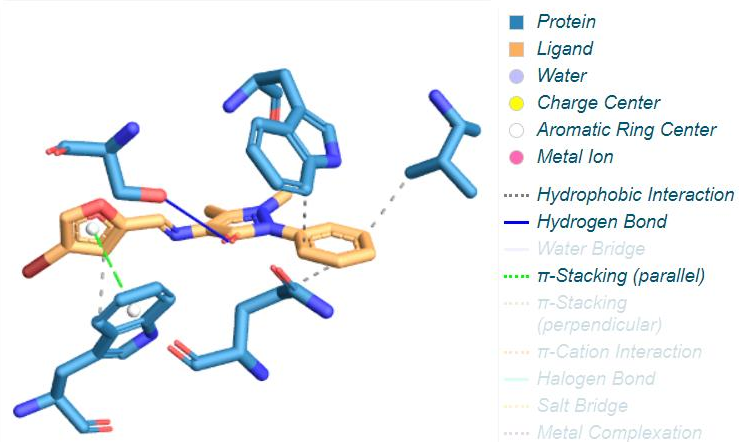
Kompleks 13

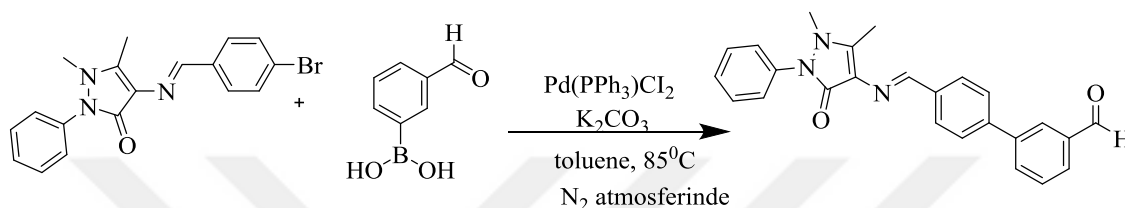
Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI.

JSmol

3.4. Sentezlenen İmin Türevlerinin (B5-B6-B7) Suzuki Kenetlenme Reaksiyonu

Tezin ikinci aşamasında ise elde ettiğimiz imin türevi moleküllerimiz B5, B6 ve B7'nin bazı boronik asit türevleri ile Suzuki kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirildi.

3.4.1. (E)-4'-(((1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-karbaldehit (B8) sentezi



Şekil 3.39. (E)-4'-(((1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)imino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-karbaldehit (B8) sentezi

Çift yollu manifold sisteminde gerçekleştirilen reaksiyon için uygun hacimde Schelenk tüpü kullanılmıştır ve tepkime azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Önceden 24 saat 90 °C etüvde kurumaya bırakılan Schelenk tüpü alınarak sırasıyla 0.05 mmol (0.185 g) B5 bileşiği (pirazol türevli aril halojenür), 0.6 mmol (0.099 g) 3-karboksifenilboronik asit, KOH (2 eşdeğer), Pd(PPh₃)₄ (% 2.0 mol) ve Toluen: Su (5:1) eklendi. Reaksiyon karışımı, 80 °C' de 12- 24 saat aralığında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına brine döküldü, diklormetan ile ekstraksiyonu yapıldı. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

İTK: Hekzan: Etil asetat =1:1

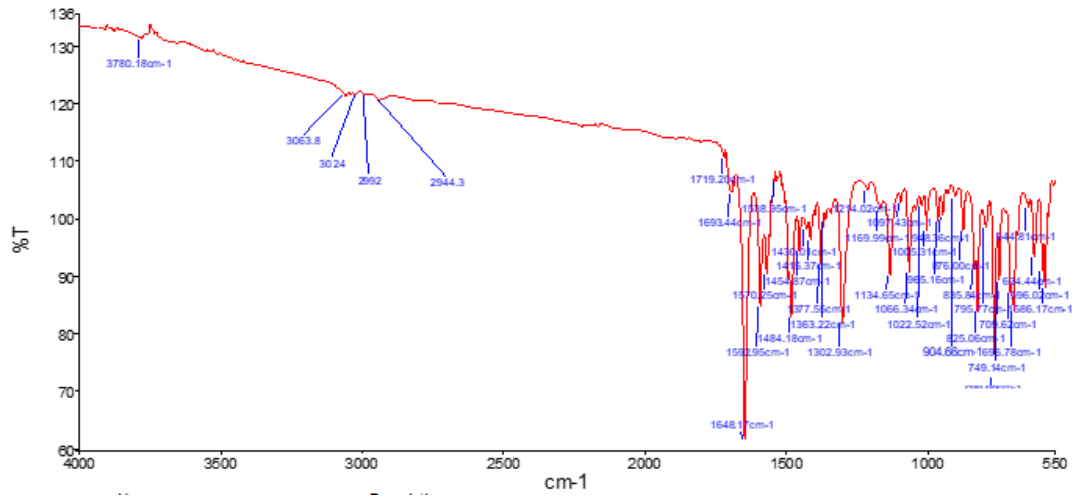
Rf: 0.45

Erime Noktası: 210 °C

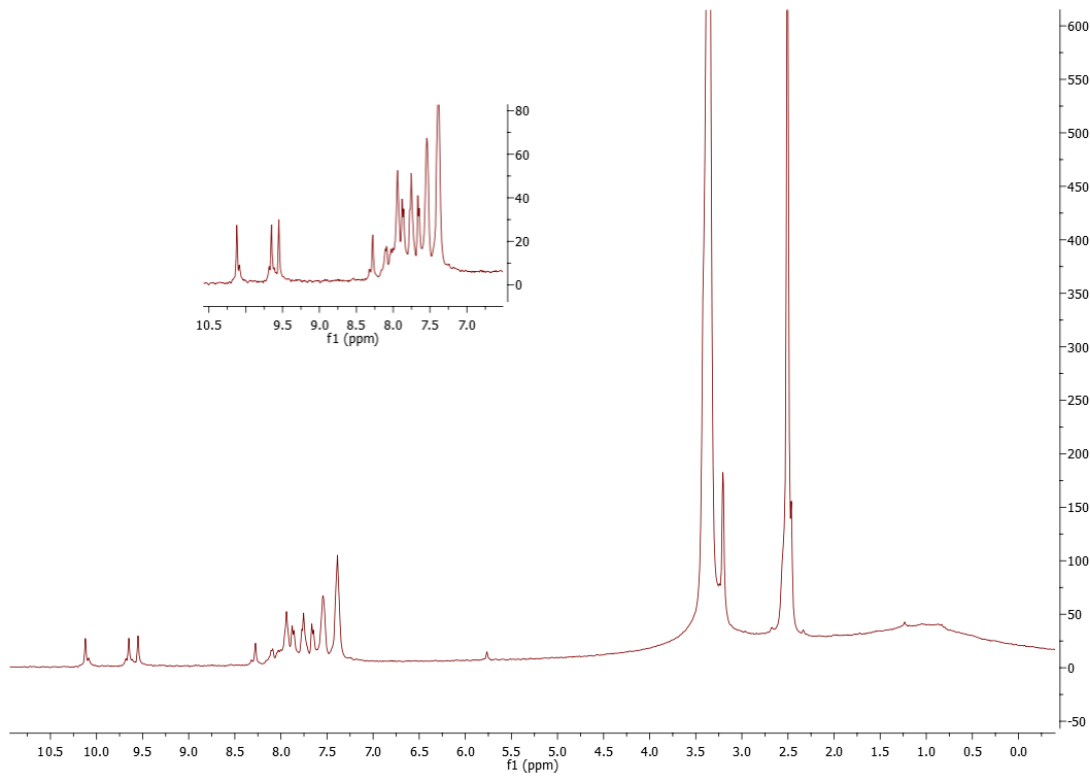
MA: 395,46 (C₂₅H₂₁N₃O₂)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3063.8, 3024 (aromatik C-H gerilme), 2992, 2944.3 (alifatik C-H gerilme), 1648.1 (C=O gerilmesi), 1592 (C=N imin/gerilme), 1570.89, 15388, 1450 (aromatik C=C gerilme), 749.14 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi), 3780.18 (C=O overton piki)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 10.12 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

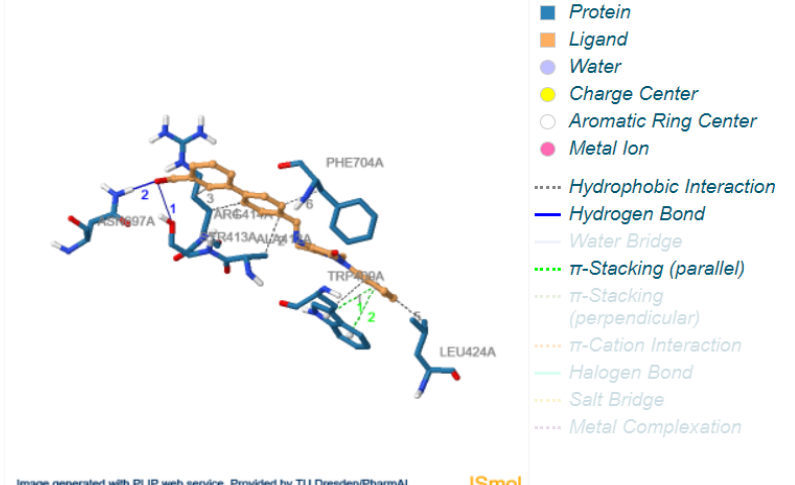
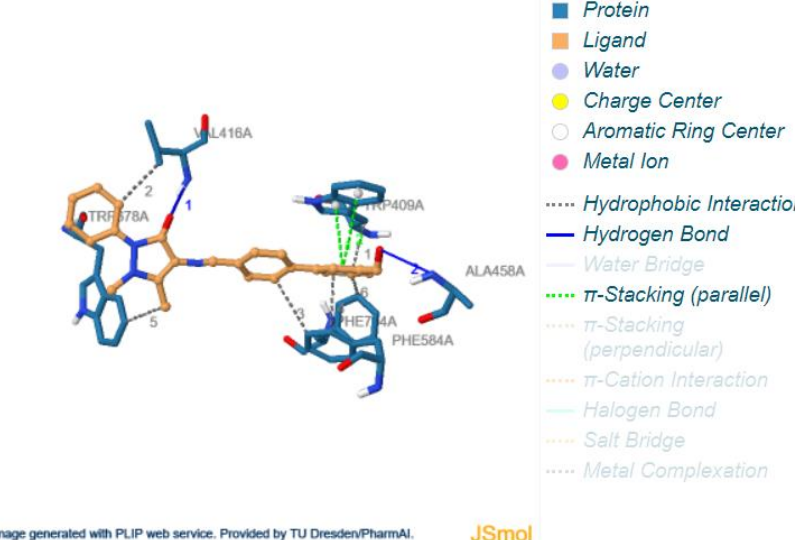
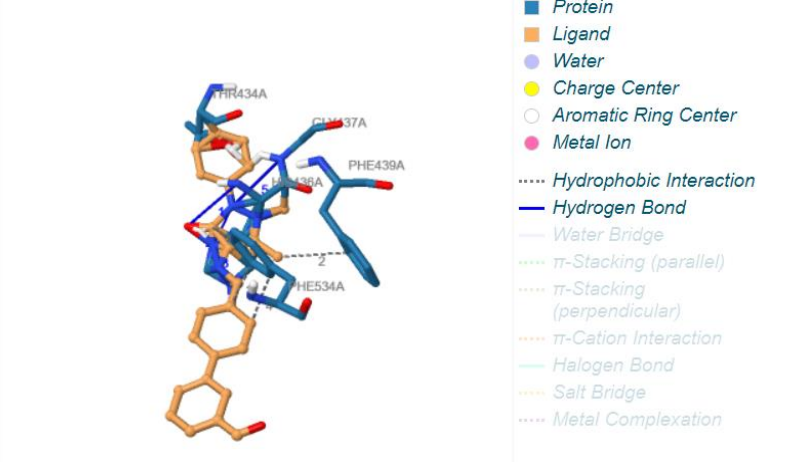


Şekil 3.40. B8 Bileşiğinin IR Spektrumu

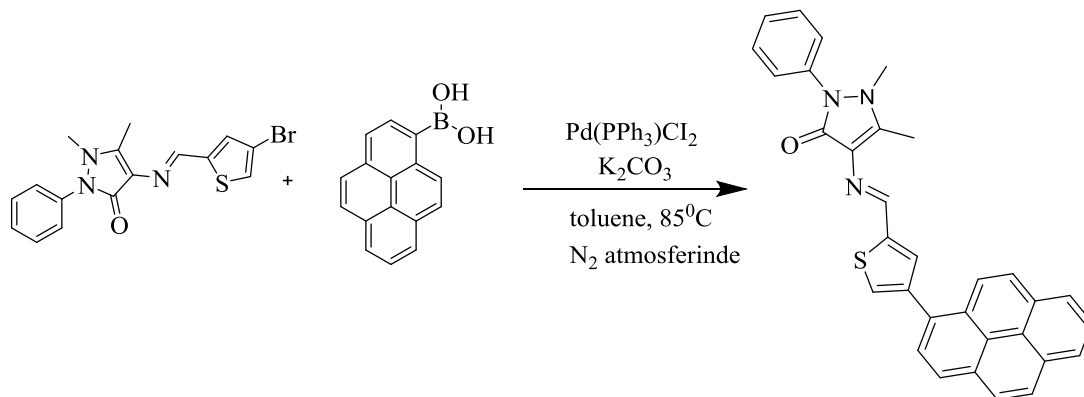


Şekil 3.41. B8 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

Çizelge 3.8. B8 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu

B8	
Kompleks 1	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol
Kompleks 15	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol
Kompleks 0	 Image generated with PLIP web service. Provided by TU Dresden/PharmAI. JSmol

3.42. 1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((4-(piren-1-il)tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B9) sentezi



Şekil 3.42. 1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((4-(piren-1-il)tiyofen-2-il)metilen)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B9) sentez şeması

Çift yollu manifold sisteminde gerçekleştirilen reaksiyon için uygun hacimde Schelenk tüpü kullanılmıştır ve tepkime azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Önceden 24 saat 90 °C etüvde kurumaya bırakılan Schelenk tüpü alınarak sırasıyla 0.05 mmol (0.185 g) B6 bileşiği (pirazol türevli aril halojenür), 0.6 mmol (0.147 g) 1-pirenilboronik asit, KOH (2 eşdeğer), Pd(PPh₃)₄ (%2.0 mol) ve Toluene: Su (5:1) eklendi. Reaksiyon karışımı, 80 °C’ de 12- 24 saat aralığında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına brine döküldü, diklormetan ile ekstraksiyonu yapıldı. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

İTK: Hekzan: Etil asetat= 1:1

Rf: 0.45

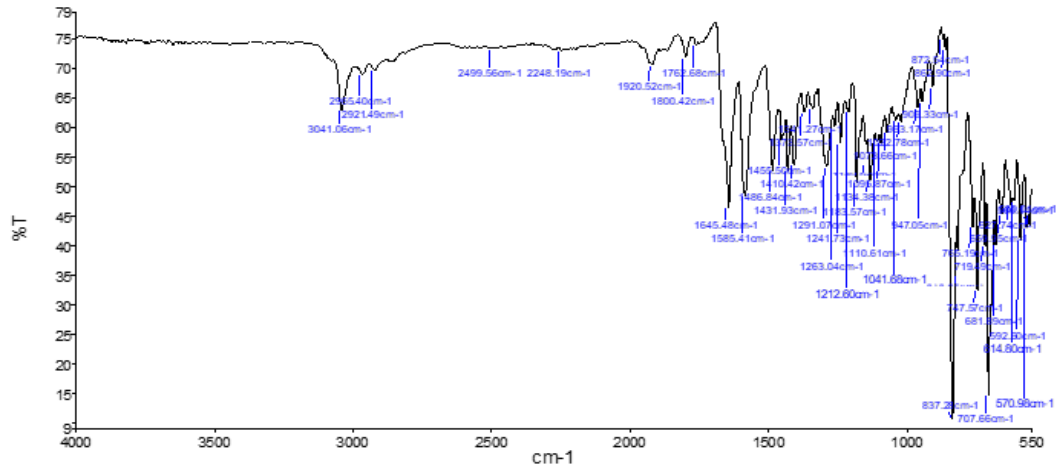
Erime Noktası: 200 °C

MA: 497.62 (C₃₂H₂₃N₃OS)

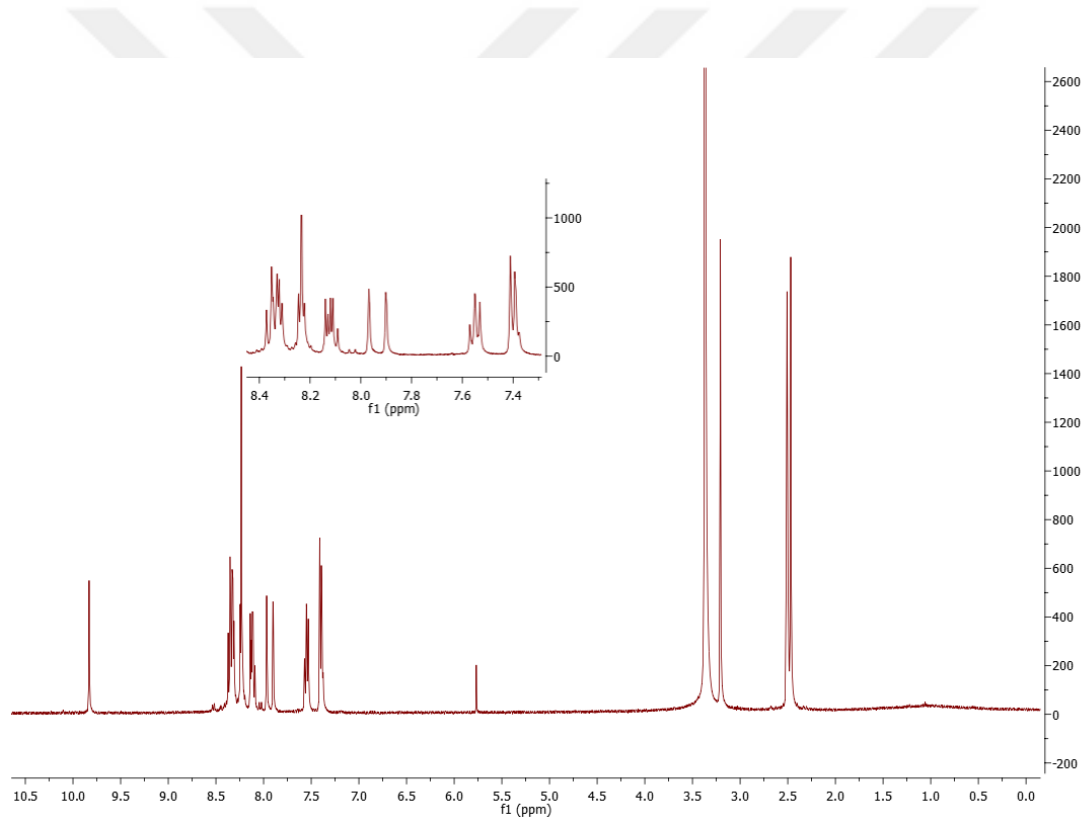
FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3041.06 (aromatik C-H gerilme), 2845.04, 2021.40 (alifatik C-H gerilme), 1645.40 (C=O gerilmesi), 1581.45 (C=N imin/gerilme), 1431.90-1458 (aromatik C=C gerilme), 707.66 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.83 (s, 1H), 8.34 (dt, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 4H), 8.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H), 8.12 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.55 – 2.48 (m, 3H).

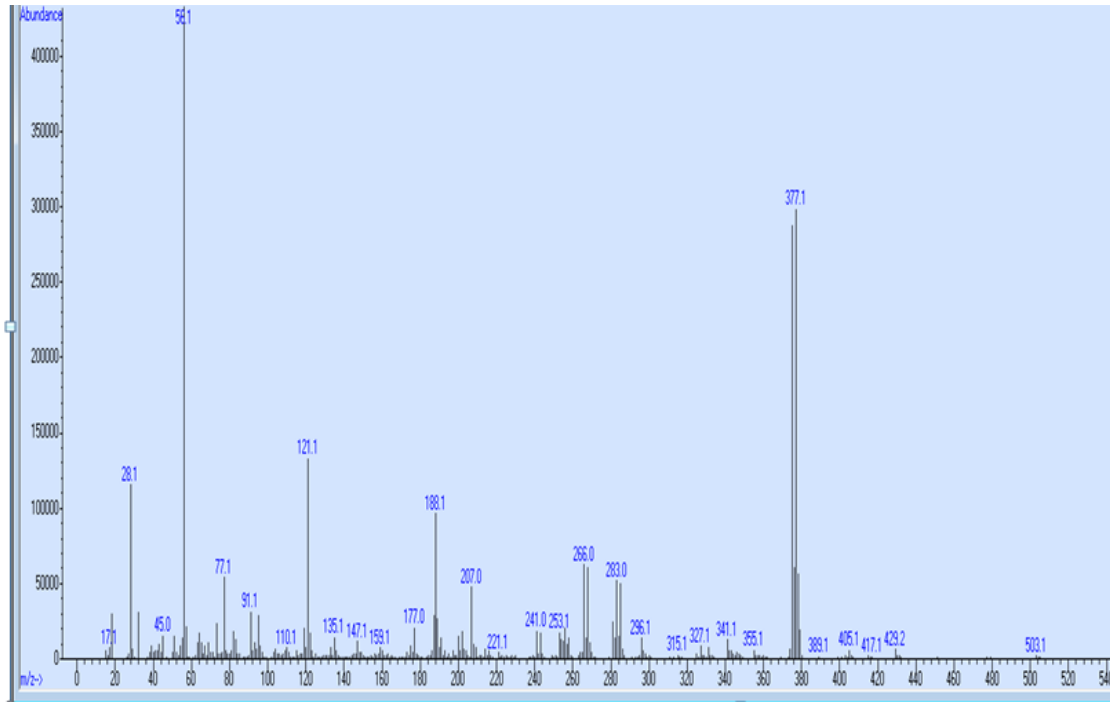
GC-MS m/z: 503



Şekil 3.43. B9 Bileşiğinin IR Spektrumu

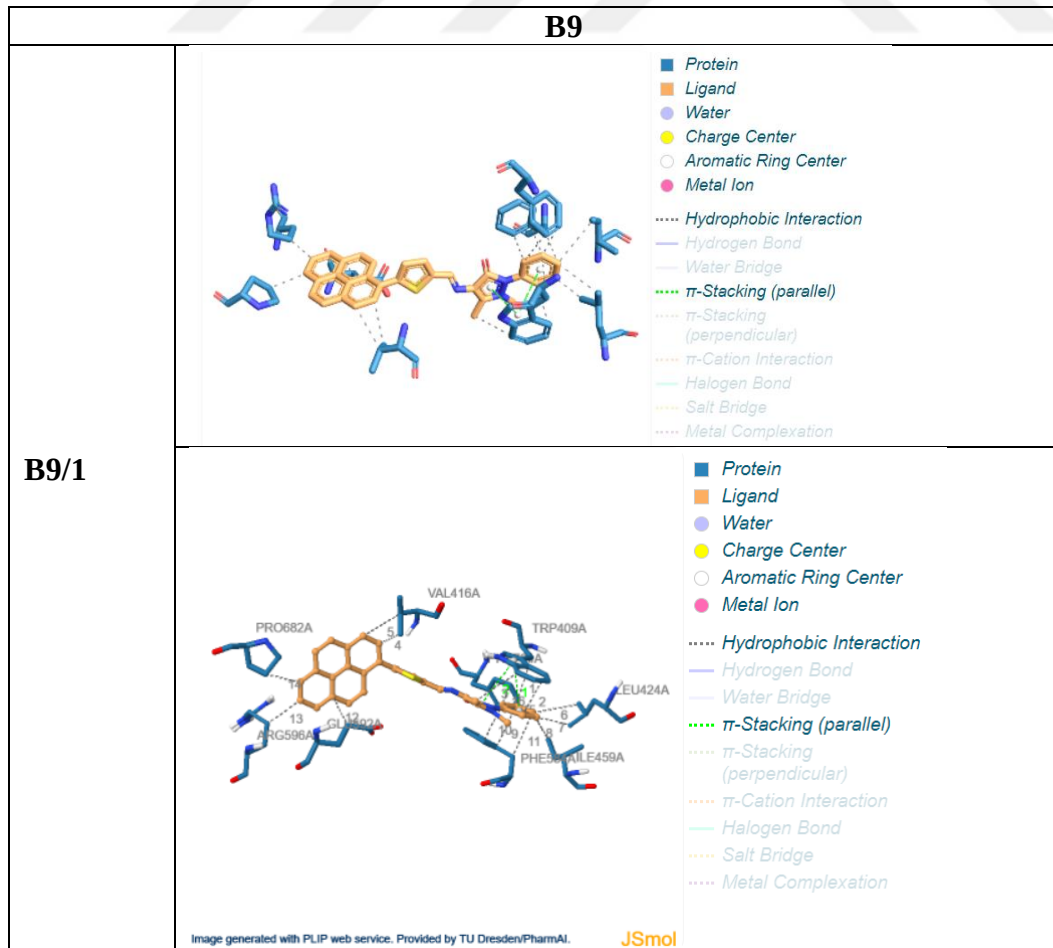


Şekil 3.44. B9 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

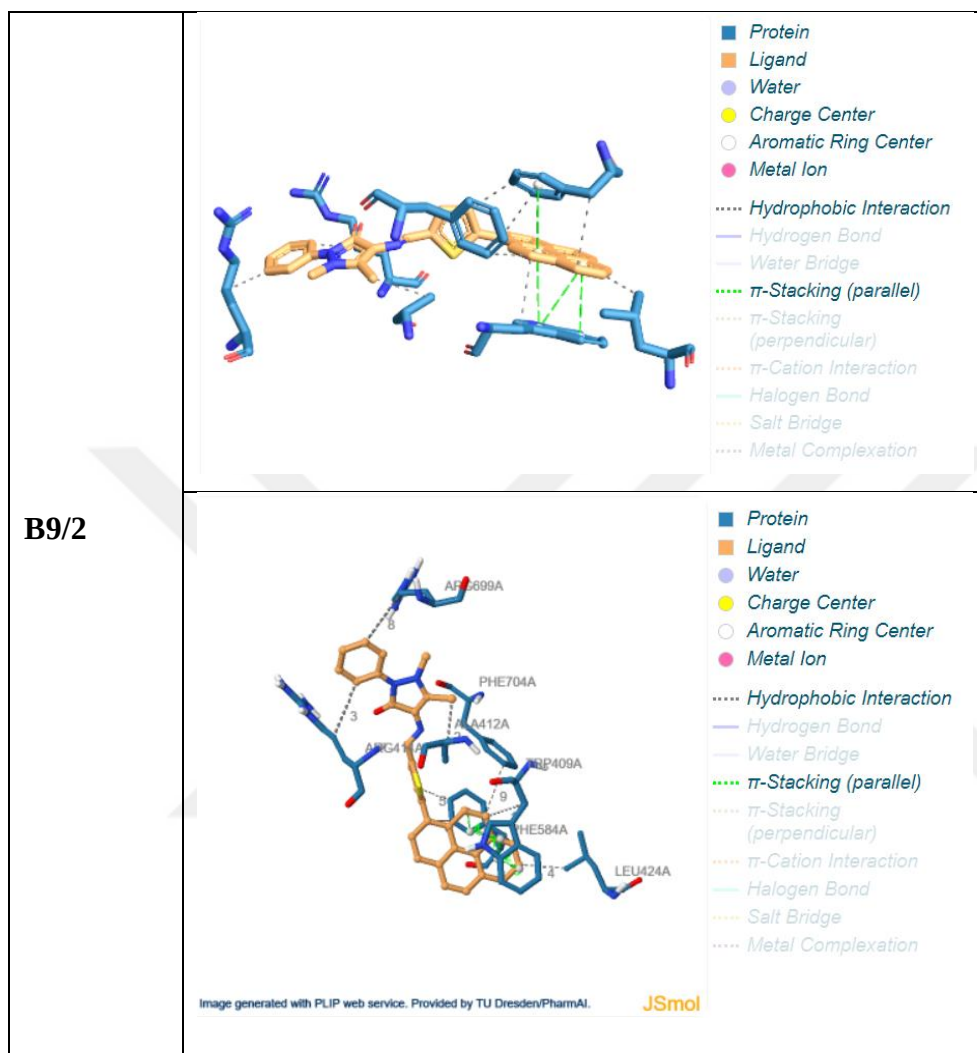


Şekil 3.45. B9 Bileşiğinin GC MS Spektrumu

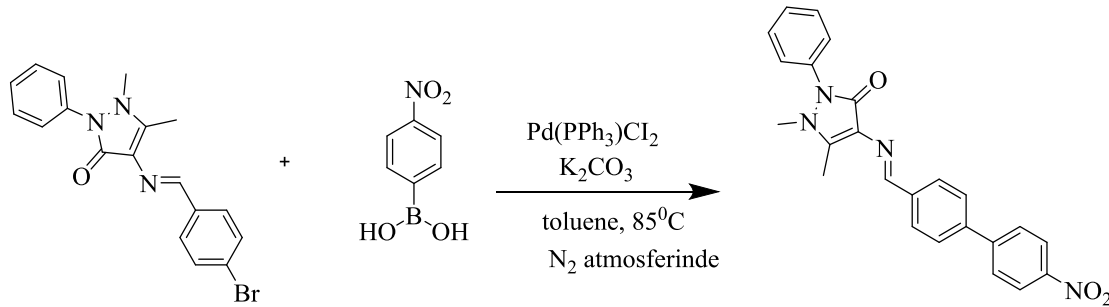
Çizelge 3.9. B9 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu



Çizelge 3.9. (Devamı)



3.4.3. 1,5-Dimetil-4-(((4'-nitro-[1,1'-fenil]-4-il)metil)amino)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B10) sentezi



Şekil 3.46. 1,5-Dimetil-4-(((4'-nitro-[1,1'-fenil]-4-il)metil)amino)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B10) sentezi

Çift yollu manifold sisteminde gerçekleştirilen reaksiyon için uygun hacimde Schelenk tüpü kullanılmıştır ve tepkime azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Önceden 24 saat 90 °C etüvde kurumaya bırakılan Schelenk tüpü alınarak sırasıyla 0.05 mmol (0.185 g) B5 bileşiği (pirazol türevli aril halojenür), 0.6 mmol (0.100 g) 4-nitrofenilboronik asit, KOH (2 eşdeğer), Pd(PPh₃)₄ (% 2.0 mol) ve Toluen: Su (5:1) eklendi. Reaksiyon karışımı, 80 °C' de 12-24 saat aralığında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına brine döküldü, diklormetan ile ekstraksiyonu yapıldı. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 1:1

Rf: 0.27

Erime Noktası: 238 °C

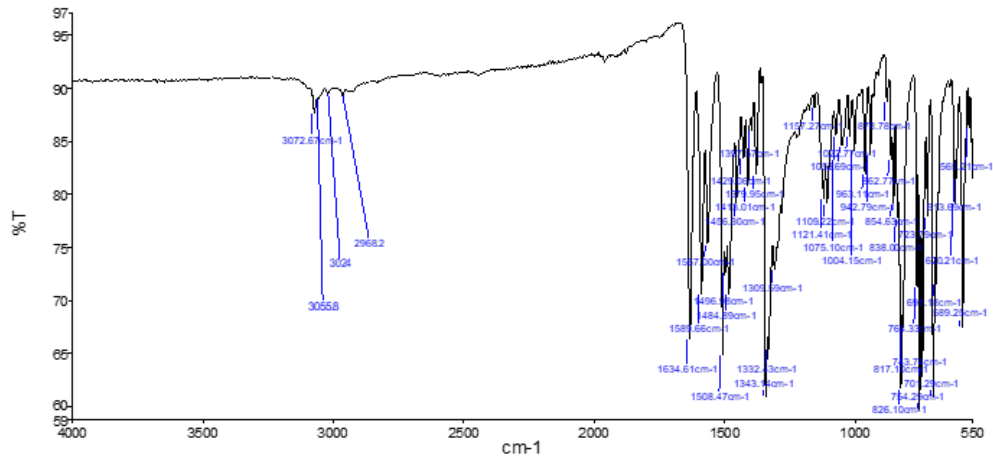
MA: 412.45 (C₂₄H₂₀N₄O₃)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3072, 3066, 3006 (aromatik C-H gerilme), 2968 (alifatik C-H gerilme), 1634.65 (C=O gerilmesi), 1508.47 (C=N imin/gerilme), 1484-1406 (aromatik C=C gerilme), 784 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi), 1341.10 (NO₂), 1121.1 (C-N)

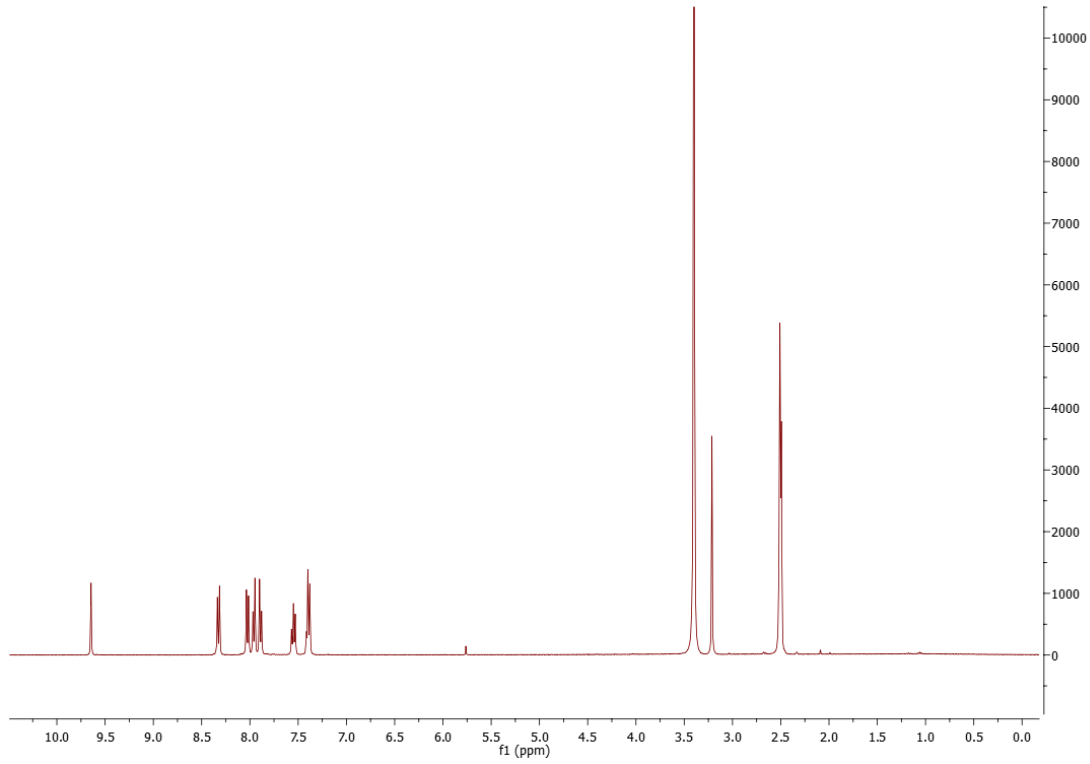
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.65 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 27.5, 8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.49 (s, 1H).

APT ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 159.91, 153.58, 152.70, 147.23, 146.35, 139.47, 138.56, 134.91, 129.66, 128.39, 128.30, 128.13, 127.53, 125.26, 124.64, 35.70, 10.24.

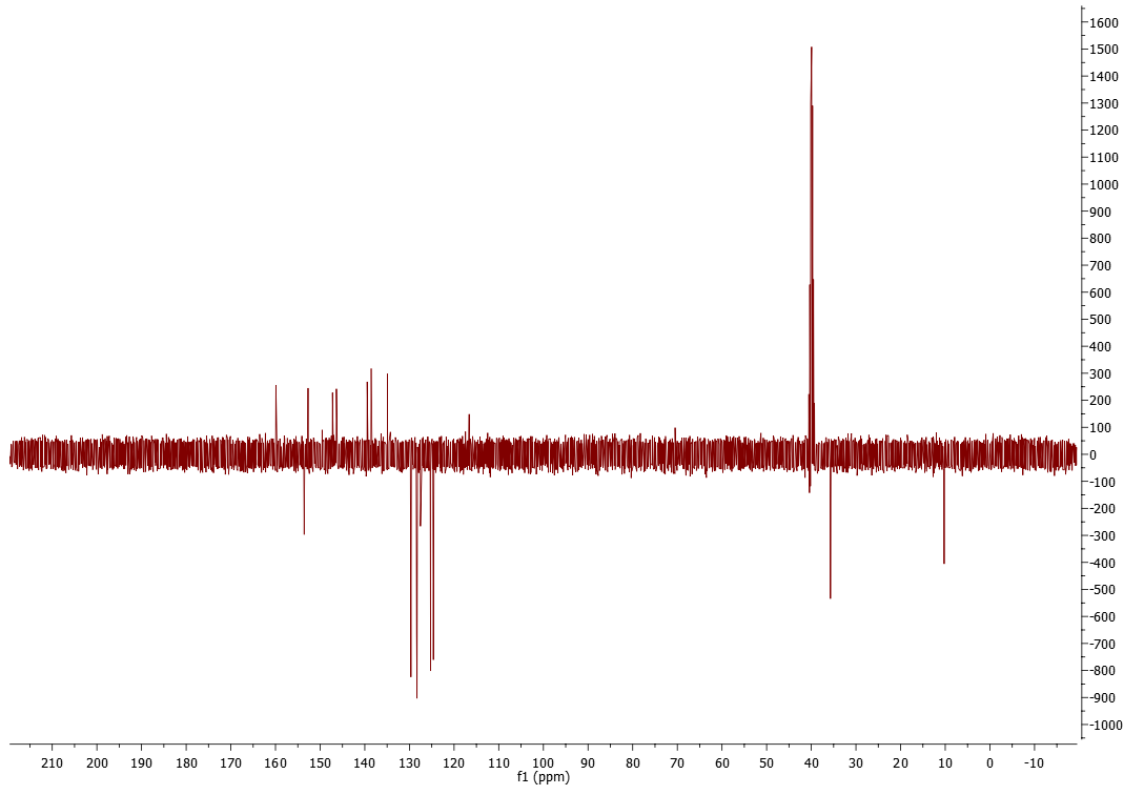
GC-MS m/z: 429



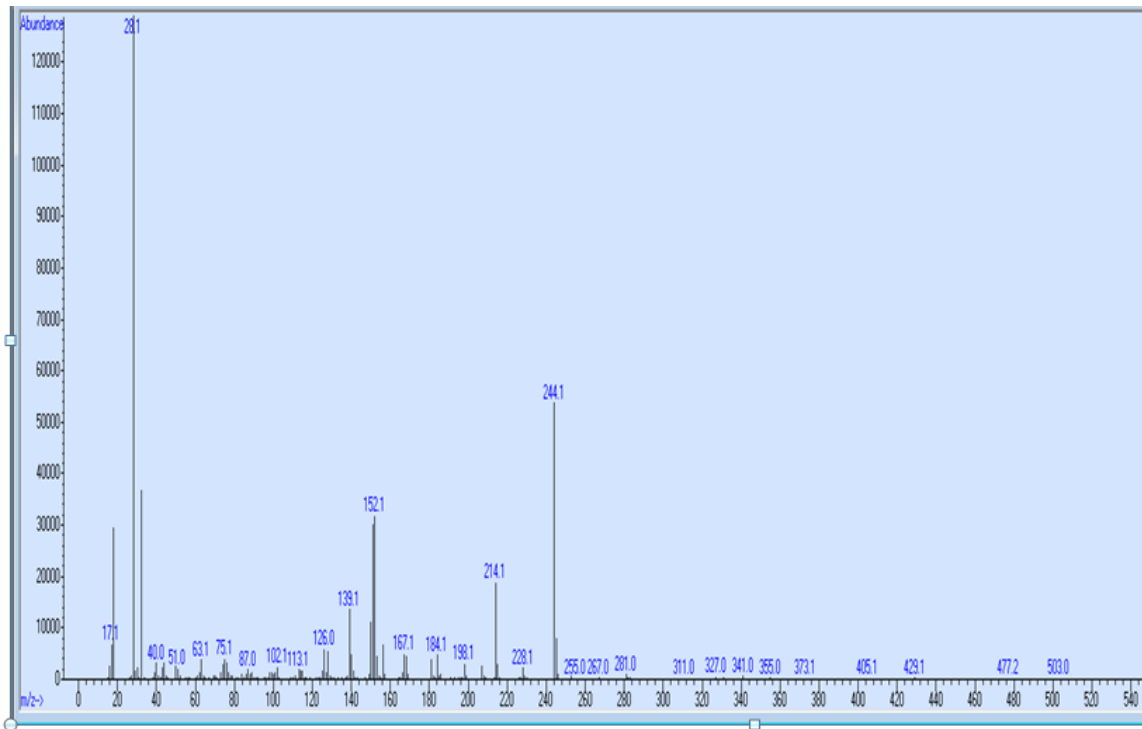
Şekil 3.47. B10 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 3.48. B10 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

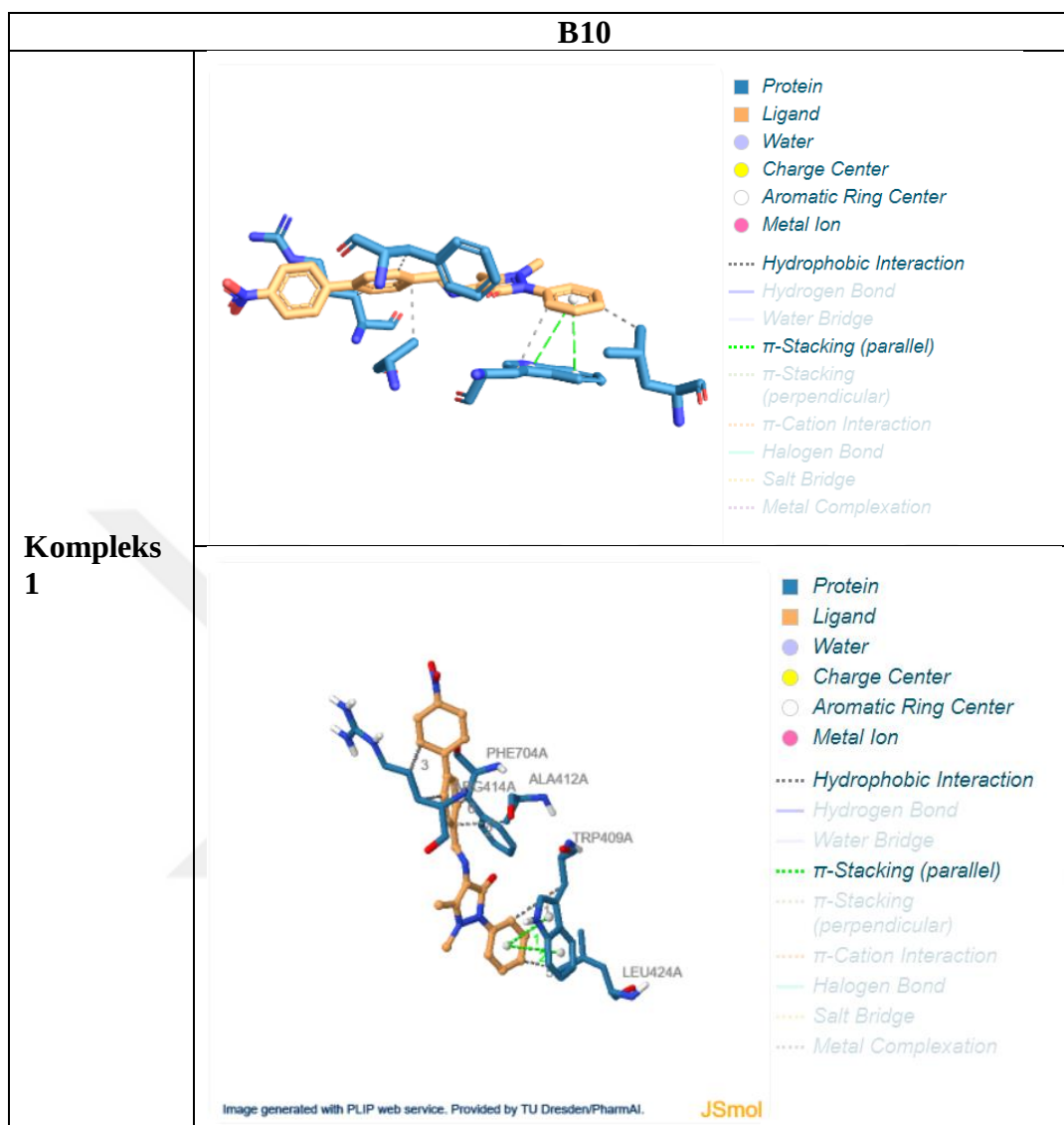


Şekil 3.49. B10 Bileşiğinin APT ^{13}C NMR Spektrumu



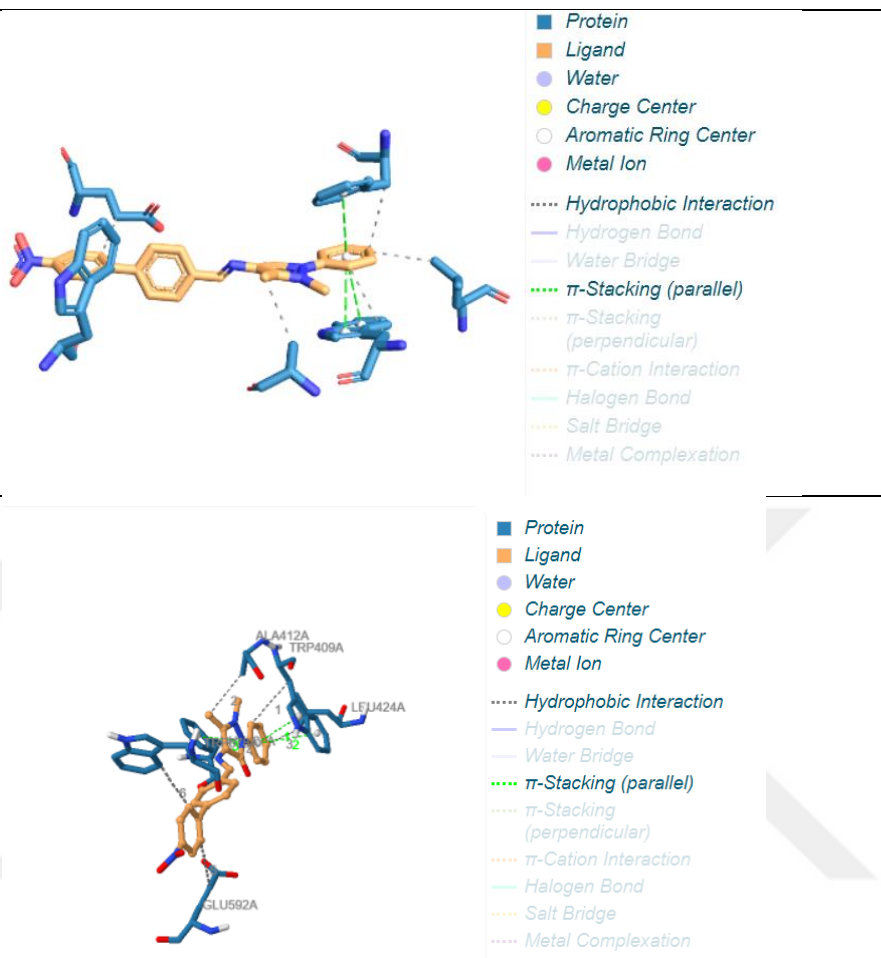
Şekil 3.50. B10 Bileşiğinin GC MS Spektrumu

Çizelge 3.10. B10 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu

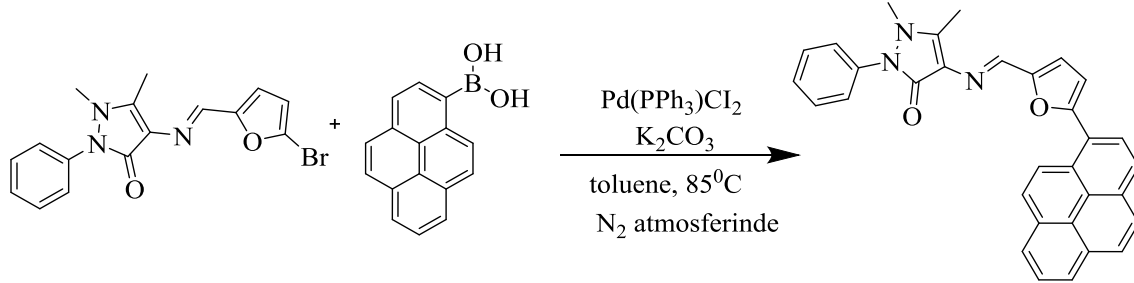


Çizelge 3.10. (Devamı)

**Kompleks
20**



3.4.4. (E)-1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((5-(piren-1-il)furan-2-il)metilen)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B11) sentezi



Şekil 3.51. (E)-1,5-Dimetil-2-fenil-4-(((5-(piren-1-il)furan-2-il)metilen)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (B11) sentez şeması

Çift yollu manifold sisteminde gerçekleştirilen reaksiyon için uygun hacimde Schelenk tüpü kullanılmıştır ve tepkime azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Önceden 24 saat 90 °C etüvde kurumaya bırakılan Schelenk tüpü alınarak sırasıyla 0.05 mmol (0.180 g) B7 bileşiği (pirazol türevli aril halojenür), 0.6 mmol (0.147 g) 1-pirenilboronik asit, KOH (2 eşdeğer), Pd(PPh₃)₄ (% 2.0 mol) ve Toluen: Su (5:1) eklendi. Reaksiyon karışımı, 80 °C' de 12-24 saat aralığında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına brine döküldü, diklormetan ile ekstraksiyonu yapıldı. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

İTK: Hekzan: Etil asetat = 1:1

Rf: 0.29

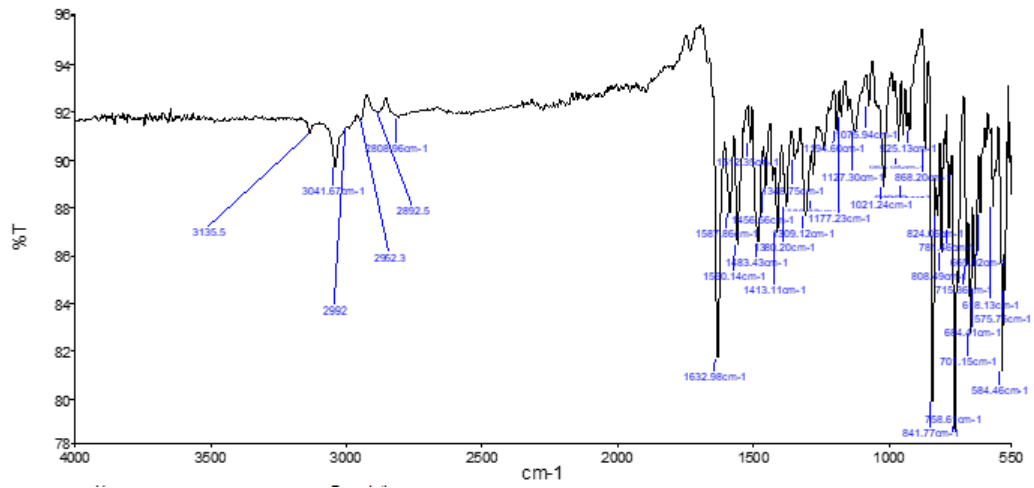
Erime Noktası: 179° C

MA: 481.56 (C₃₂H₂₃N₃O₂)

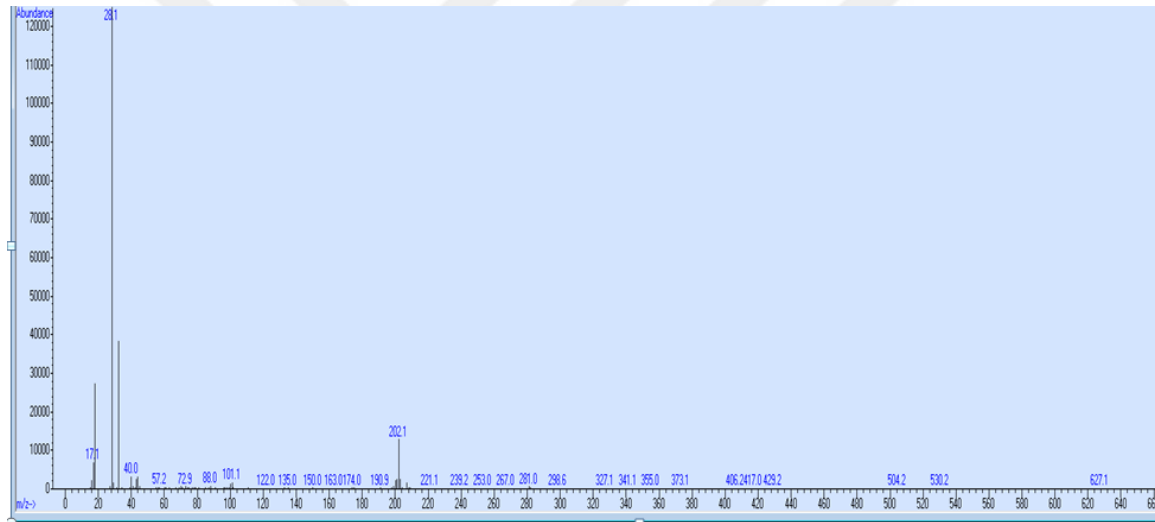
FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3135.5, 3041.5 (aromatik C-H gerilme), 2992-2880 (alifatik C-H gerilme), 1652.08 (C=O gerilmesi), 1500.14 (C=N imin/gerilme), 1413.11 (aromatik C=C gerilme), 758.6 (aromatik düzlem dışı C-H gerilimi), 1021.24 (C-O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.60 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.37 (dd, *J* = 18.0, 10.1 Hz, 5H), 8.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 5H), 2.59 – 2.42 (m, 16H).

GC-MS m/z: 504

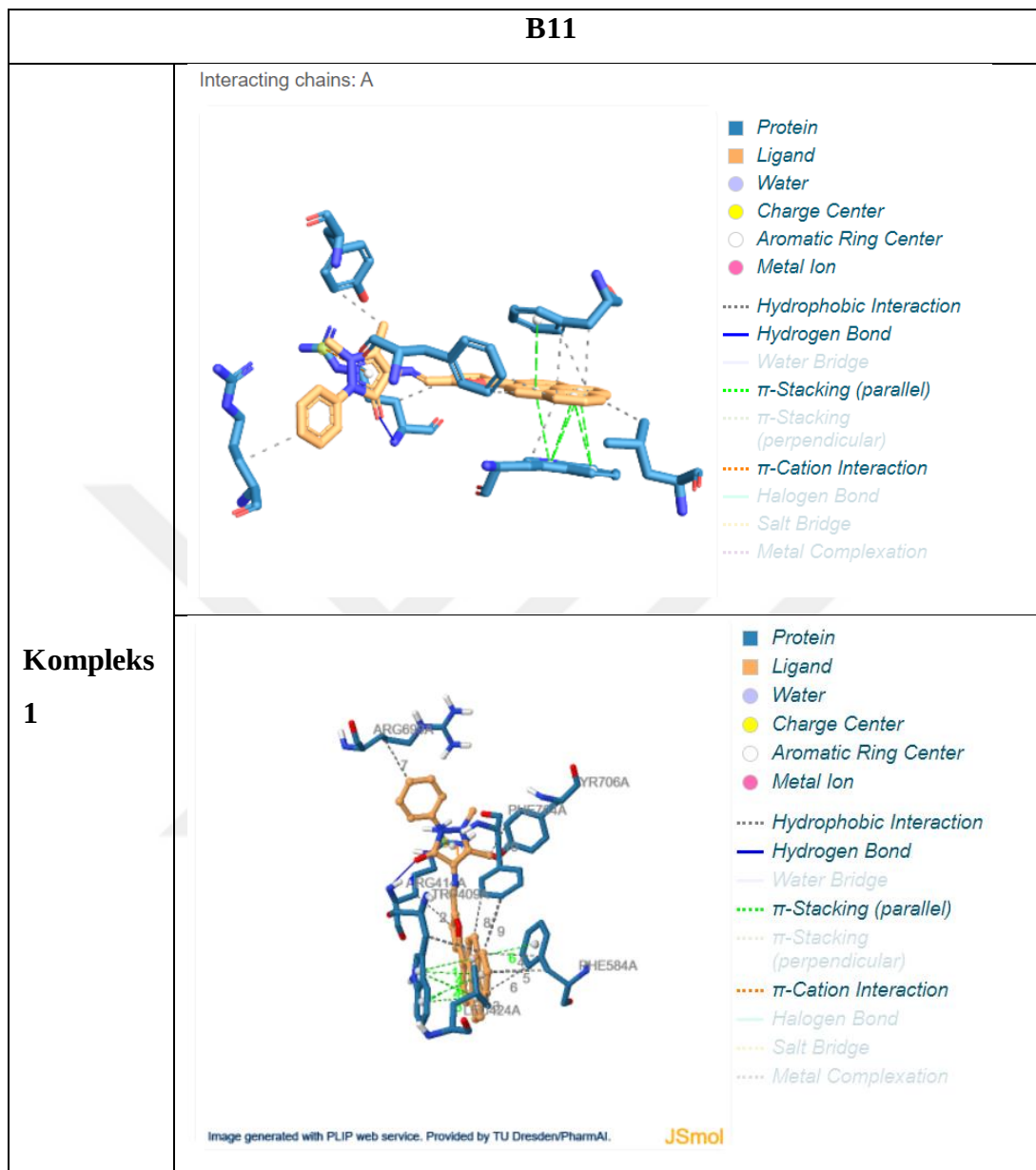


Şekil 3.52. B11 Bileşiğinin IR Spektrumu

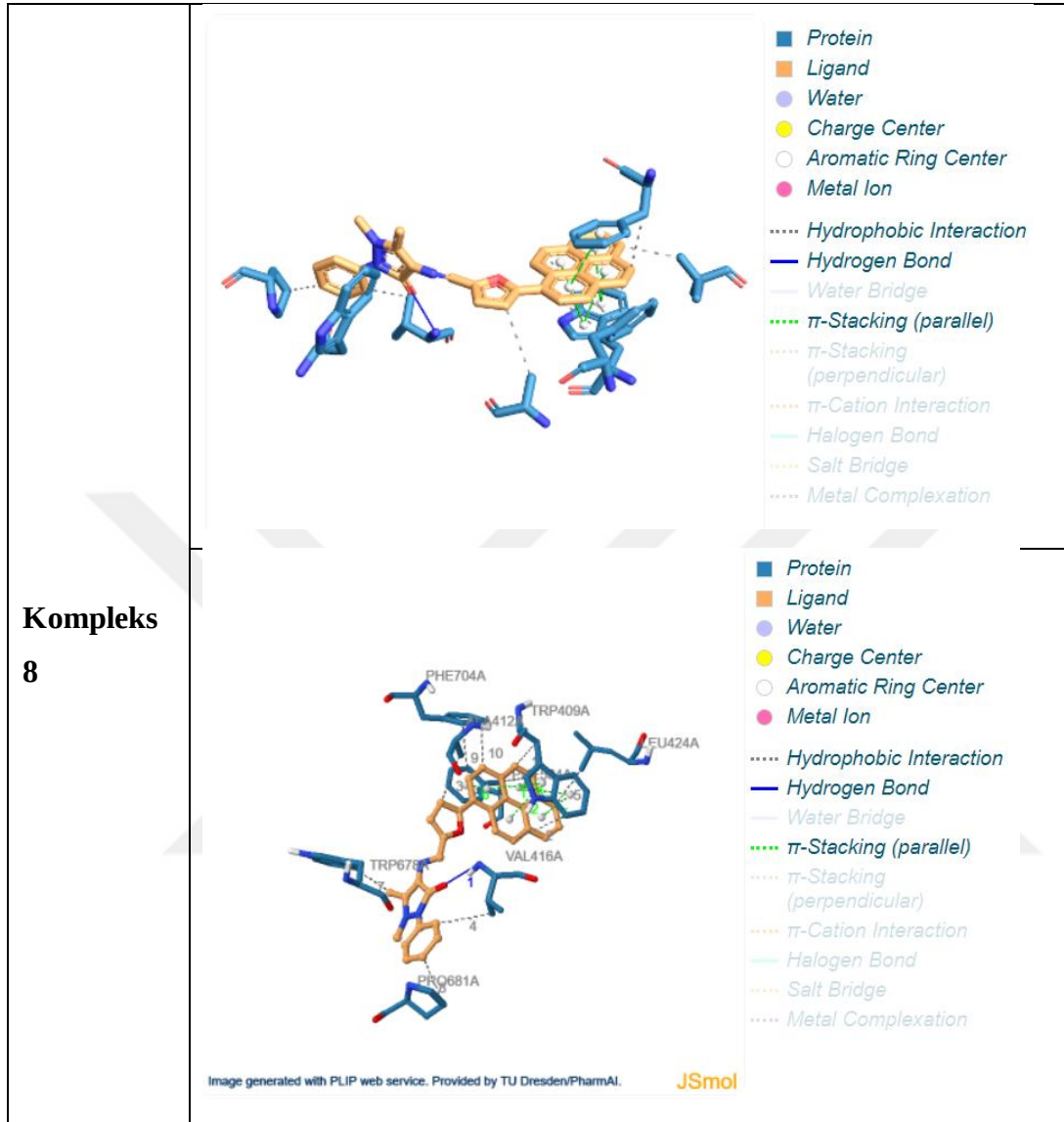


Şekil 3.53. B11 Bileşiğinin GC MS Spektrumu

Çizelge 3.11. B11 Bileşiğinin Moleküler Kenetlenme Sonucu



Çizelge 3.11. (Devamı)



3.5. Biyolojik Aktivite Çalışması

3.5.1. DPPH ile serbest radikal giderme aktivitesi

Antioksidan aktivite tayini için DPPH Serbest Radikal Giderim yöntemi kullanıldı. Molekül üzerine delokalize olmuş ortaklaşmamış elektron ile kararlı serbest radikal olan DPPH, antioksidan tarafından indirgenir. Mor renkli olan DPPH radikali, MeOH veya EtOH içerisinde 517 nm maksimum soğurma bandına sahiptir. Ayrıca DPPH radikalinin antioksidanlar tarafından söndürülmesi sonucu radikalinin derişimi ile DPPH'nin soğurma şiddeti orantılı olarak azalacaktır (Blois, 1958).

Tez çalışmamızda elde edilen bileşiklerden (B1-B11) 5 mg alınarak 5 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülerek ana stok oluşturulmuştur. Stoklarımız farklı konsantrasyonlarda (25-400 µg/mL) hazırlanmış ve bu numunelerden 0.5 mL alınıp üzerine 3 mL etanol ve 300 mL 20 mg/ L DPPH çözeltisi ilave edilmiştir. Bu çözeltiye bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve troloks eklendikten sonra, karışım çalkalanmış ve bir saat bekledikten sonra 517 nm’de absorbanstaki azalma ölçülmüştür.

Sentezlenen B1-B11 bileşikleri DPPH testi ile antioksidan aktivite açısından değerlendirildi (Çizelge 3.12). Bunun için uygun çalışma konsantrasyon aralığı 25, 50, 100, 200 ve 400 µg/mL olarak seçildi. DPPH radikali alkol içerisinde mor renkli bir çözelti oluşturur ve UV-Vis. Spektroskopisinde 517 nm de absorpsiyon yapmaktadır. Antioksidan karakterlerini ölçmek istediğimiz B1-B11 bileşiklerine DPPH çözeltisi ilave edilince, bu radikale bir hidrojen verip onu indirgeyerek ortamdaki varlığına son vermektedir. Böylelikle mor renkli DPPH radikali renksiz olur ve absorpsiyon değeri düştükçe radikali söndürme potansiyeli artar. Çizelge 3.12 değerlerine baktığımız zaman, B1, B2, B3 ve B4 bileşiklerinin artan konsantrasyonuna karşın antioksidan aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir. Diğer bileşiklerinde düşük konsantrasyonlarda daha yüksek antioksidan aktivite göstermişlerdir.

Çizelge 3.12. B1-B11 Bileşiklerinin DPPH Radikal Süpürme Aktiviteleri (% Aktivite)

	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml
B1	70.218	73.558	79.680	88.996	89.715
B2	74.929	77.175	79.024	79.024	88.243
B3	87.992	88.902	88.546	91.631	91.631
B4	77.383	81.700	82.075	83.012	85.454
B5	90.213	90.784	88.304	88.169	87.702
B6	95.832	95.126	92.120	88.989	88.221
B7	96.786	96.134	96.739	94.515	94.723
B8	97.237	96.316	95.365	94.158	92.982
B9	95.173	90.287	90.018	89.981	87.764
B10	91.120	90.865	90.222	89.682	88.969
B11	93.318	92.270	91.212	90.830	84.696

3.5.2. Fe²⁺ ile metal şelatlama

Bileşiklerin antioksidan kapasitesinin ölçülmesinde kullanılan diğer yöntem de Fe²⁺ şelatlama aktivitesi deneyidir. Bu yöntemde ferrozin, Fe²⁺ iyonlarıyla şelat yapabilen bir reaktif olup bunun sonucu kahverengi bir kompleks oluşmaktadır. Antioksidan potansiyele sahip bileşikler ferrozinle yarışarak Fe²⁺ iyonlarını bağlayarak renksiz bir çözelti oluşturur. 562 nm’de absorpsiyon okuması yapılmakta ve absorpsiyon değerleri ne kadar düşük olursa, bileşiğin antioksidan gücü de o kadar yüksek olmaktadır. Çizelge 3.13. incelendiğinde bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.

Antioksidan aktivitenin tayini için kullanılan metal iyonlarını şelatlama aktivitesinin ölçülmesi, Decker ve Welch’in (1990) yöntemine göre gerçekleştirildi. Elde ettiğimiz yapıların (B1-B11) 1 mL farklı konsantrasyonlarda (25- 400 µg/ mL) numunesi 3.7 mL deiyonize su ile karıştırılmıştır. Karışım FeCl₂ (2 mM, 0.1 mL) ile 30 dakika inkübe edilmiştir. Karışıma ferrozin (5 mM ve 0.2 mL) ilave edilerek reaksiyon başlatılmış ve 25 dakika oda sıcaklığında karanlıkta bekletildikten sonra 562 nm’de absorbans ölçülümü yapılmıştır. Reaksiyon karışımındaki düşük absorbans, artan Fe²⁺ şelatlayıcı aktiviteyi yani yüksek şelatlama gücünü göstermektedir.

Çizelge 3.13. B1-B11 Bileşikleri Metal Şelatlama Verileri (% Aktivite)

	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml
B1	96.340	96.143	94.582	93.216	92.439
B2	96.685	94.670	93.097	93.003	91.590
B3	93.426	93.258	90.248	83.908	82.695
B4	98.105	97.0288	94.102	93.523	84.911
B5	95.585	96.340	92.142	93.346	85.240
B6	98.009	95.184	97.319	95.778	94.863
B7	91.974	92.696	95.168	97.078	97.536
B8	95.264	94.669	93.413	93.105	92.688
B9	85.585	82.817	64.922	64.887	69.052
B10	94.719	96.300	92.688	93.964	86.741
B11	96.067	92.857	91.388	83.402	57.479

3.5.3. Moleküler kenetleme

Moleküler kenetleme çalışması için hedeflediğimiz protein, Protein Data Bank (PDB) sitesinden temin edildi. Güvenirliliği en yüksek yapı hedef olarak belirledikten sonra kullanılır hale getirildi. Bunun için su molekülleri temizlendi ve polar H atomları eklenildi. AutoDockTools programı ile kenetleme işlemi ve bu program içindeki genetik algoritma kullanıldı. Moleküler kenetleme için PDB ID: 6NGJ proteini seçildi ve Autodock Tools ile oluşturulan gridbox koordinatları aktif bölge merkezleri sırayla x: 16.01, y: 6.22, z: 29.32 olarak ayarlanmıştır.

3.5.4. Farmokinetik özellikler

Tez çalışmamız kapsamında elde edilen on iki yapının molekül geometrileri ilk önce ChemBioDraw Ultra 14.0 programında çizilmiştir. Hesaplamaları yapılacak her bir molekülün çizilen geometrik yapıları ChemBio3D Ultra 14.0 programına aktarıldıktan sonra en düşük enerjili konformasyon seçilerek SYBL2 (mol2) ve Protein Data Bank (pdb) yöntemiyle minimize edilmiştir. Minimize edilen her bir yapının (pdb) uzantısı ile cactus.nci.nih.gov/translate internet adresinden smiles kodları oluşturulmuştur. Bu kodlar kullanarak *Molinspiration* ve *swissadme* adreslerinde farmokinetik özelliklere bakılmıştır. Moleküler modelleme için Gaussian 09W programı kullanılmıştır. Optimize edilmiş moleküler geometrinin sonuçlarını incelemek için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi DFT/B2LYP/6-311G(d-p) hesaplama yöntemi kullanıldı. Bu program sonucu elde edilen verilerin incelenip analiz edilmesi için ise GaussView5.0 grafiksel arayüz programı kullanılmıştır.

Elde ettiğimiz yapıların (B1-B11), teorik olarak oral biyoyararlanım potansiyelinin verimli olduğunun değerlendirilmesi fizikokimyasal, farmokinetik ve farmodinamik etkilerini temsil etmektedir. Lipinski'nin beş kuralı, oral biyoyararlanım için öngörücü olarak kabul edilmektedir. Genel olarak, bileşiklerin moleküler ağırlıkları (MW), hidrojen-bağ alıcı (HBA), hidrojen bağ donörü (HBD) ve lipofiliklikleri (log P veya clog P) üzerindeki kimyasal yapı sınırlamaları olarak tanımlanabilir. Bu değerler çevrim içi yazılım programı Molinspiration ile hesaplanmıştır. Hesaplama verileri çizelge 3.14 de gösterilmiştir.

Log P: Aday ilacın absorpsiyonunu, biyoyararlanımını, ilaç-reseptör etkileşimlerini, metabolizmaya etkilerini ve toksisite derecesini değerlendirmek için rasyonel ilaç tasarımında kullanılan önemli bir limittir. mlogP değerinin 5'ten küçük olması, bileşiğin hücre zarlarından iyi bir şekilde geçebilme becerisine sahip olduğu anlamına gelmektedir. Yapılan çalışmamızda B9, B11 hariç diğer yapıların mlogP değerlerinin 5'ten küçük olduğu görülmektedir.

B1-B11 yapılarının molekül ağırlıkları 325.80- 497.62 aralığında olup, Lipinski kurallarına (MW< 500) uygun oldukları görülmektedir.

Topolojik polar yüzey alanı (TPSA): Polar atomlarla ilişkili yüzey parametresi olup oksijen ve azot gibi polar atomların bu parametreye katkılarının toplamına dayanan hesaplamadır. TPSA, ilacın bağırsaklardaki taşıma özelliklerini ve kan-beyin bariyeri geçişinin hesaplanmasının göstergesi olmakla beraber, bir molekülün ilaca benzerliği verileriyle kontrol edilmesine olanak sağlar. Çalışmamızdaki B1-B11 bileşikleri TPSA verileri 39.30 Å² - 85.13 Å² sahiptir. Görülmektedir ki Lipinski düzenlemelerine göre 140 Å²'nin altındadır.

Hidrojen bağ alıcısı (HBA), tüm azot veya oksijen atomları en fazla 10 olmalıdır. Elde ettiğimiz B1-B11 bileşiklerinin HBA değer aralığı 4-7 arasındadır.

Hidrojen bağ donörü (HBD), 5'ten küçük olmalı ve yapılarımızın bu kurala da uyduğu gözlemlenmiştir. Lipinski kuralına göre, dönebilen bağların sayısı (nROtb) arttığında, aday ilacın reseptör bölgesine etkili bir bağlanma yapabileceğinin göstergesidir. Elde edilen bileşiklerimizin nROtb değer aralığı 3-5 arasındadır.

Çizelge 3.14. B1-B11 Bileşiklerinin molinspiration değerlendirmesi

	mlogP	MW	HBA	HBD	nROtb	TPSA
B1	4.57	347.46	4	0	4	39.30
B2	3.29	337.45	4	0	4	39.30
B3	3.54	325.80	4	0	3	39.30
B4	4.80	426.34	4	0	3	39.30
B5	3.67	370.25	4	0	3	39.30
B6	3.50	376.28	4	0	3	39.30
B7	3.05	360.21	5	0	3	52.44
B8	4.42	395.46	5	0	5	56.37
B9	7.57	497.62	4	0	4	39.30
B10	4.61	412.45	7	0	5	85.13
B11	6.92	481.56	5	0	4	52.44

Sentezlenen B1-B11 bileşikleri için biyoaktivite puanı/skoru, G-protein kenetli reseptör (GPCR) ligandına ve ligandına (NRL) bağlanma, iyon kanalı modülasyonu (ICM), kinaz inhibisyonu (KI), proteaz inhibisyonu (PI) ve enzim aktivitesi (EI) gibi farklı parametreler ile hesaplandı. Hesaplamalar Çizelge 3.15’ te belirtilmiştir. Biyoaktivite puanı ne kadar yüksekse, araştırılan bileşik için o derece avantajdır ve biyoaktivite skoru sıfırdan fazla olan B1- B11 yapıları için daha büyük biyolojik aktivitelere sahip olması olasıdır.

Çizelge 3.15. B1-B11 Bileşiklerinin Molinspiration biyoaktivite değerlendirmesi

	GPCR Ligand	ICM	KI	NRL	PI	EI	Biyoaktivite Skoru
B1	-0.70	-0.89	-0.52	-0.79	-0.84	-0.44	0.55
B2	-0.88	-1.11	-0.67	-0.99	-0.94	-0.53	0.55
B3	-0,84	-1.08	-0.61	-1.04	1.04	-0.54	0.55
B4	-0.70	-0.95	-0.50	-0.86	-0.81	-0.38	0.55
B5	-0.95	-1.15	-0.64	-1.14	-1.12	-0.59	0.55
B6	-1.02	-1.27	-0.81	-1.25	-1.15	-0.59	0.55
B7	-0.99	-1.31	-1.16	-1.78	-1.29	-0.83	0.55
B8	-0.67	-.082	-0.40	-0.65	-0.83	-0.37	0.55
B9	-0.47	-0.72	-0.25	-0.53	-0.57	-0.28	0.55
B10	-0.71	-0.81	-0.50	-0.78	-0.81	-0.43	0.55
B11	-0.52	-0.79	-0.39	-0.70	-0.66	-0.32	0.55

İlaç benzerliği, belirli bir molekülün bilinen ilaçlara benzer olup olmadığını belirleyen, çeşitli moleküler özelliklerin ve yapısal özelliklerin karmaşık bir dengesi olarak tanımlanabilir. Çalıştığımız B1-B11 bileşiklerinin toksisite riskleri; mutajenite (M), tümörjenite (T), tahriş (İ) ve üreme (R) ve fizikokimyasal özellikleri; clogP, çözünürlük (Solubility), ilaç benzerliği (Drug-likeness) ve ilaç skoru (Drug-Score) Osiris tarafından geliştirilen metodoloji ile hesaplamaları yapıldı (www.osiris.com). Bu hesaplamalar Çizelge 3.16’ da verilmiştir.

Toksisite risk uyarıları, elde edilen yapının belirtilen risk kategorisine göre zararlı olabileceğinin bir göstergesidir. Yeşil renk ilaca uygunluk davranışını gösterir, kırmızı renk ise istenmeyen etkiler açısından yüksek risk taşır; sarı renk orta riskli parçaları gösterir. Çizelge 3.17’ de değerlendirilen veriler; tüm yapıların mutajenik olduğunu, B9 ve B11 hariç tümörjenik olmadığını, B8 hariç tahriş edici olmadığını, B4 hariç mutajenite değerlendirme sisteminden geçtiğinde üreme etkilerinin olmadığını, kırmızı ve yeşil renkler ile gösterildiğini ve kullanılan standart ilaçlar ile karşılaştırılabilir olduğunu ifade etmektedir. İlaç benzerliği için pozitif bir değer, bileşiğin ağırlıklı olarak şu anda kullanılan ilaçların çoğunda sıklıkla bulunan bir yapıyı içerdiğini gösterir. Potansiyel yeni bir ilaç adayı olarak global bir değer olan ilaç skorunu tahmin etmek; ilaca benzerliği, lipofilitesi, çözünürlüğü, moleküler ağırlığı ve toksisite riskini ele alarak kullanılabilir tek bir sayısal değerde toplanmasıdır. İlaç skoru hesaplamasında tüm bileşikler pozitif değerler göstermiştir ve değerler 0.08-0.47 arasındadır. İlaç benzerliği B10 hariç pozitif değerdedir.

Çizelge 3.16. B1-B11 Bileşiklerinin Osiris hesaplamaları

	Osiris hesaplamaları					
	cLogP	Çözünürlük	Molekül Ağırlığı	TPSA	İlaç benzerliği	İlaç skoru
B1	3.74	-4.4	347.0	35.91	1.81	0.38
B2	2.63	-4.09	337.0	61.21	5.29	0.46
B3	2.76	-3.97	325.0	35.91	5.83	0.47
B4	3.8	-5.42	425.0	64.13	0.68	0.16
B5	2.88	-4.07	369.0	35.91	3.16	0.44
B6	3.16	-5.21	377.0	67.31	0.7	0.31
B7	2.17	-3.52	359.0	49.05	3.08	0.29
B8	3.75	-5.65	395.0	52.98	1.25	0.23
B9	6.95	-9.81	497.0	64.15	6.14	0.08
B10	2.67	-5.78	414.0	95.64	-9.25	0.16
B11	6.13	-9.15	481.0	49.05	6.45	0.09

Çizelge 3.17. B1-B11 Bileşiklerinin toksisite risk hesaplamaları

	Toksosite riskleri			
	M	T	İ	R
B1	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B2	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B3	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B4	kırmızı	yeşil	yeşil	kırmızı
B5	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B6	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B7	kırmızı	kırmızı	yeşil	yeşil
B8	kırmızı	yeşil	kırmızı	yeşil
B9	kırmızı	kırmızı	yeşil	yeşil
B10	kırmızı	yeşil	yeşil	yeşil
B11	kırmızı	kırmızı	yeşil	yeşil

Kimyasal reaksiyon mekanizmasının aydınlatılması için kuantum kimyasal parametreleri önem arz etmektedir. En yüksek enerjili dolu molekül orbitali (HOMO-High Occupied Molecular Orbital) ve en düşük enerjili boş molekül orbitali (LUMO-Lowest Unoccupied Molecular Orbital) yaygın olarak bilinen kuantum kimyasal parametreleridir. Moleküler reaktivite genelde elektron alışverişi ile gerçekleştiğinden, molekülün kimyasal davranışlarını sınır orbitalleri (HOMO-LUMO) doğrudan etkilemektedir. HOMO ve LUMO'ya bakılarak molekülün hangi kısmından reaksiyona girdiği tahmin edilebilmektedir. HOMO değeri, molekülerin elektron bağışlama/verme kabiliyetini ifade ederken, bir molekülün HOMO değerinin yüksek enerji seviyesine sahip olması, kimyasal reaksiyonda daha kolay elektron vermesi demektir. HOMO enerjisi doğrudan iyonizasyon potansiyeli ile alakalıdır ve molekülün elektrofillerin saldırılarına karşı duyarlılığını karakterize eden bir ölçüt kabul edilmektedir. LUMO değeri, moleküllerin elektron alma eğilimini/elektron ilgisini temsil etmektedir. Bir molekülün LUMO değerinin diğer moleküllerden düşük olması, daha kolay elektron kabul ettiğinin ifadesidir. Elektron alıcısı gibi hareket eden molekülün nükleofillerin saldırılarına karşı duyarlılığının ölçütüdür. Tez kapsamında çalıştığımız B1-B11 bileşiklerin sınır molekül orbitallerinin 3 boyutlu temsilleri Çizelge 4.1' de sunulmuştur. Ayrıca B1-B11 Bileşiklerinin kuantum kimyasal hesaplamaları Tablo 3.18' de gösterilmiştir.

HOMO-LUMO enerji aralığının büyük olması, molekülün fazla kararlı olduğunu ve reaktivitesinin daha az olduğunu göstermektedir. Küçük HOMO-LUMO enerji aralığı yapının daha az kararlı olduğunu ve artan reaktivitesini gösterir. Bu bilgiler ışığında moleküllerin ΔE (LUMO-HOMO enerji farkı) sıralaması:

$B6 > B1 > B2 > B3 > B7 > B9 > B8 > B11 > B5 > B10 > B4$ şeklinde bulunmuştur. Reaktivitesi en yüksek B4 bileşiği iken reaktivitesi en düşük B6 bileşiğidir.

HOMO-LUMO enerji değerleri; elektronegatiflik (χ), kimyasal sertlik (η), kimyasal yumuşaklık (s), elektrofiliti (ω), kimyasal potansiyel (μ) ve HOMO-LUMO enerji farkı ΔE gibi parametrelerin tahmininde kullanılır. Kimyasal sertlik, molekülün polarize olma kabiliyetini, yumuşaklık ise elektron alma kabiliyetinin bir ölçüsüdür. Düşük enerji aralığına (ΔE) sahip bir molekül, daha kolay polarize olabilen, genelde yüksek bir kimyasal tepkime veren düşük enerjili yumuşak bir molekül olarak sınıflandırılırken, tam tersi özellikler gösteren molekülleri sert molekül olarak adlandırabiliriz. Elektronegatiflik, bir molekülün elektron çekme eğilimini belirtirken; elektrofiliti indeksi, bir molekülün

elektron kabul etme eğilimini gösteren önemli parametrelerdir (Karaca, Kazancı, 2022). Bu parametreler ile elde ettiğimiz değerler Çizelge 3.18’ de değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.18. B1-B11 Bileşiklerinin kuantum kimyasal hesaplamaları

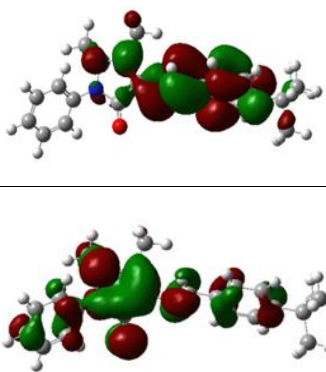
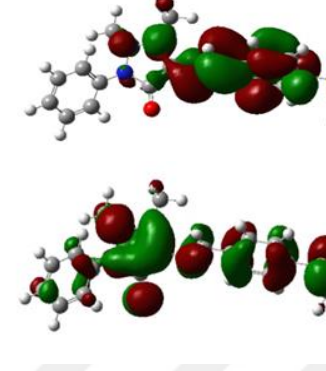
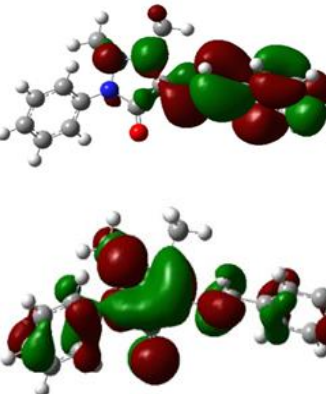
	IP	EA	Elektonegat	Kimyasal Sertlik	Kimyasal Yumuşakl	Kimyasal potansiy	Elektrofilisiti	Egap
B1	5,393883	1,420173	3,407028378	1,986854974	0,251653999	-3,407028378	2,921159954	3,97371
B2	5,341909	1,477	3,409454598	1,932454598	0,258738291	-3,409454598	3,007672384	3,864909
B3	5,784098	1,967671	3,875884246	1,90821345	0,262025194	-3,875884246	3,936267897	3,816427
B4	7,221687	5,51171	6,366698052	0,854988472	0,584803207	-6,366698052	23,7049068	1,709977
B5	7,997761	5,707633	6,852697228	1,145064128	0,436656767	-6,852697228	20,50516567	2,290128
B6	7,26196	1,2931	4,277529846	2,984429846	0,167536188	-4,277529846	3,065453458	5,96886
B7	4,828154	1,348335	3,088244484	1,739909704	0,287371235	-3,088244484	2,740732456	3,479819
B8	5,273608	2,393804	3,833706266	1,439901814	0,347245899	-3,833706266	5,103578449	2,879804
B9	4,854549	1,778278	3,31641375	1,53813569	0,32506885	-3,31641375	3,575302307	3,076271
B10	5,588991	3,351653	4,470321648	1,118668876	0,446959785	-4,470321648	8,931944057	2,237338
B11	4,871693	2,209582	3,540637334	1,331055414	0,375641761	-3,540637334	4,709087465	2,662111

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

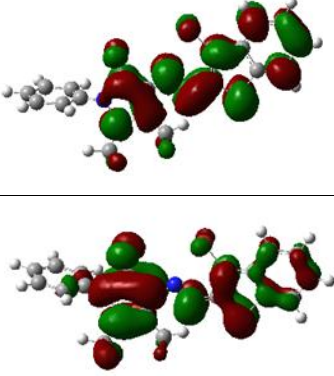
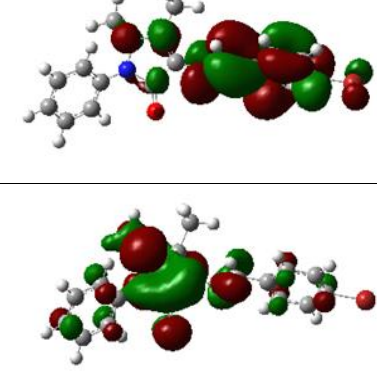
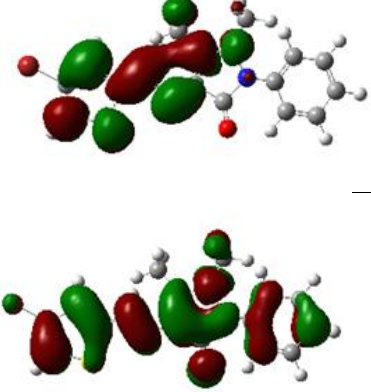
Antipirin türevli bileşiklerin biyolojik aktivitelerini incelemek amaçlı bir seri hibrid molekül tasarlanmış, sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Öncelikle imin türevli antipirin bileşiklerinin eldesi için heteroaromatik ve aromatik aldehitler seçilmiştir. Bileşik 1, 2, 4, ve 7 literatürde daha önce sentezlenmemiş imin türevleridir. Antipirin bileşiğinin imin hibrid molekülüne baktığımızda, en belirgin C=N bağına ait proton ve karbon atomunun NMR sinyalleridir. İmin hidrojeni 9.5 ile 10.1 ppm arasında singlet şekilde rezonans olmuştur. Benzobromotiyofen substitue olduğu B4 yapısı en yüksek kimyasal kayma değerine sahip C=N sinyalini taşımaktadır. Suzuki kenetlenme reaktifleri olarak kenetlenmede nonkovalent etkileşimleri arttırmak amacıyla, konjuge ve büyük bir aromatik yapı olan piren seçilmiştir. Ayrıca nitro substituentinin indirgenerek amin grubuna dönüşebileceği varsayılarak biyolojik aktiviteye etkisi olacağı tasarlanarak molekülün eldesi sağlanmıştır. Bu bileşiklerde de imin-H' i ^1H NMR' da 9.6-9.7 aralığında proton sinyaliyle karakterize edilmiştir. Toplamda yeni 4 farklı Suzuki katılma ürünü elde edilmiş ve literatüre sunulmuştur.

Sentezlenen tüm moleküllerin HOMO ve LUMO orbitalleri DFT/B3LYP/6- 311G(d,p) baz seti seviyesinde hesaplanmış ve HOMO-LUMO orbitalleri, enerji değerleri kullanılarak hesaplanan diğer kimyasal parametreler Çizelge 4.1' de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitallerinin yapıları olan dağılımı incelendiğinde; HOMO orbitalinde imin bağının azot substitue tarafında belirgin bir yayılım görünürken, LUMO orbitalinde imin bağının karbon substitüe kısmında belirgin şekilde kümelenme dikkat çekmektedir. Bu durum, moleküler düzeyde bir uyarılma kimyasal ya da fiziksel bir yolla gerçekleştiğinde elektron geçişi imin bağının azot substitüe kısmından karbon substitue kısmına doğru olacağı bilgisini vermektedir.

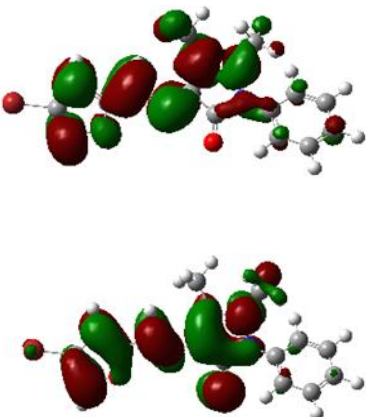
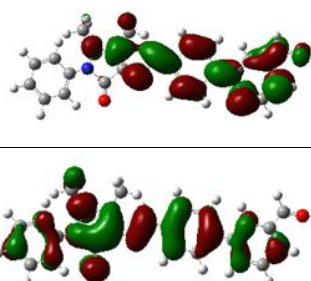
Çizelge 4.1. B1-B11 bileşiklerinin üç boyutlu HOMO-LUMO yapısı

B1 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{LUMO} = -1.42 \text{ eV}$ $\uparrow$ $\Delta E = 3.97 \text{ eV}$ $\downarrow$ $E_{HOMO} = -5.39 \text{ eV}$
B2 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{LUMO} = -1.47 \text{ eV}$ $\uparrow$ $\Delta E = 3.86 \text{ eV}$ $\downarrow$ $E_{HOMO} = -5.34 \text{ eV}$
B3 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{LUMO} = -1.96 \text{ eV}$ $\uparrow$ $\Delta E = 3.81 \text{ eV}$ $\downarrow$ $E_{HOMO} = -5.78 \text{ eV}$

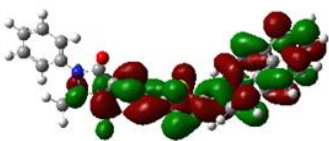
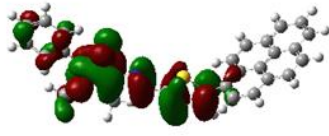
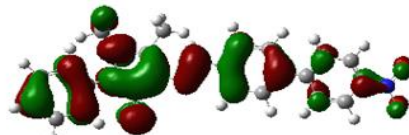
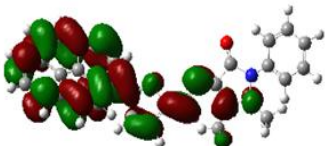
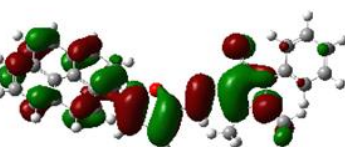
Çizelge 4.1. (Devamı)

B4 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -5.51 \text{ eV}$ $\Delta E = 1.70 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -7.22 \text{ eV}$
B5 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -5.70 \text{ eV}$ $\Delta E = 2.29 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -7.99 \text{ eV}$
B6 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -1.29 \text{ eV}$ $\Delta E = 5.96 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -7.26 \text{ eV}$

Çizelge 4.1. (Devamı)

B7 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -1.34 \text{ eV}$ $\Delta E = 3.47 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -4.82 \text{ eV}$
B8 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -2.39 \text{ eV}$ $\Delta E = 2.87 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -5.27 \text{ eV}$

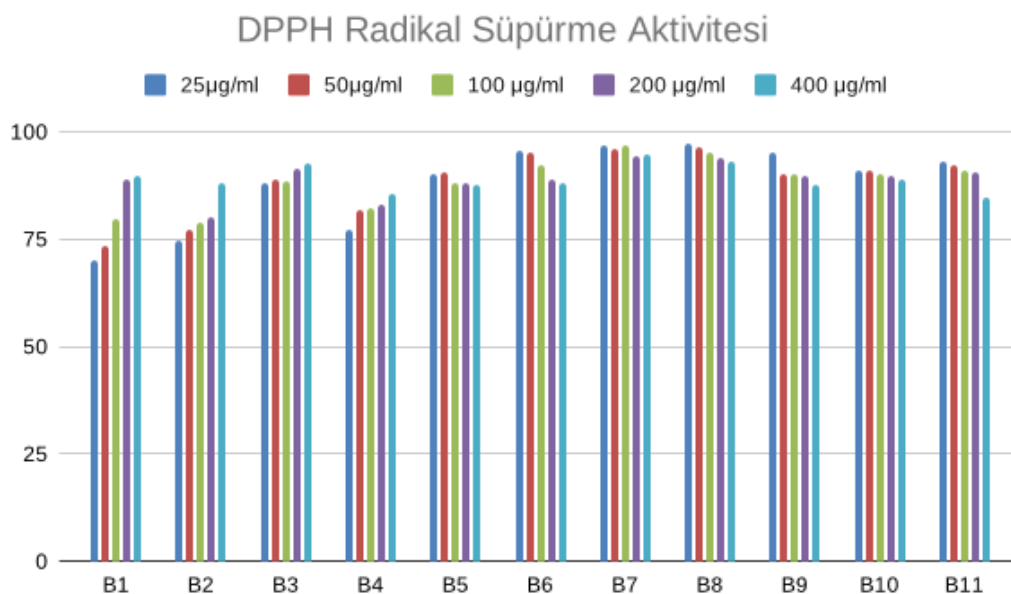
Çizelge 4.1. (Devamı)

B9 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -1.77 \text{ eV}$
		$\Delta E = 3.076 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -4.85 \text{ eV}$
B10 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -3.35 \text{ eV}$
		$\Delta E = 2.23 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -5.58 \text{ eV}$
B11 Bileşiğinin Homo-Lumo Yapısı		$E_{\text{LUMO}} = -2.20 \text{ eV}$
		$\Delta E = 2.66 \text{ eV}$ $E_{\text{HOMO}} = -4.87 \text{ eV}$

Sınır orbitaller arasındaki enerji farkı açısından değerlendirdiğimiz de ise, 1.70 eV ile 3.97 eV değeri arasında olduğu tespit edilmiştir. En düşük değer ise bromobenzotiyofen substitüe imin bileşiği olan B2 yapısına aittir. Kimyasal sertliği en yüksek olan ve en

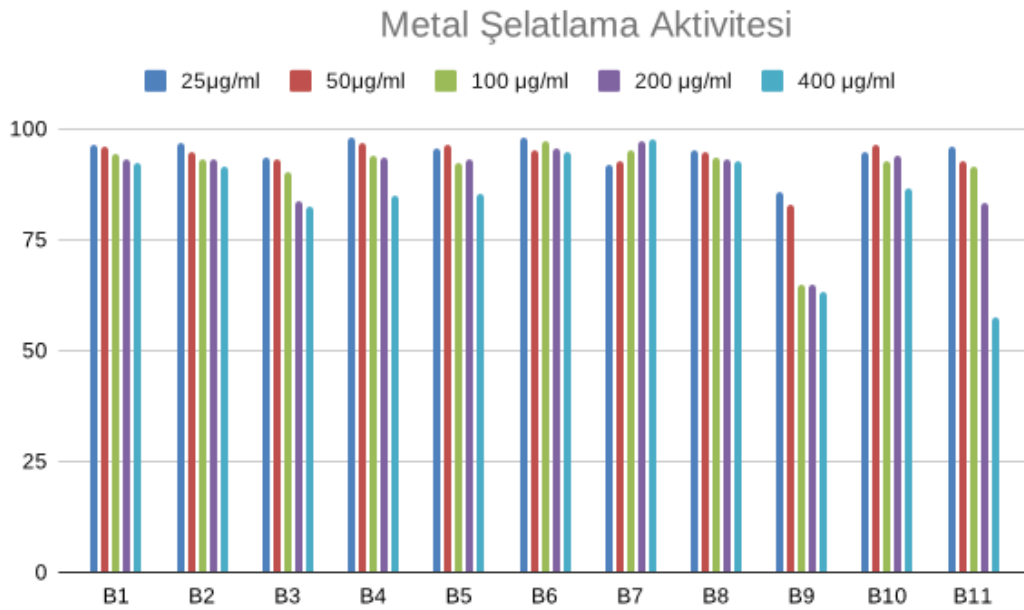
kararlı yapıda olan bileşik ise B6 yapısına aittir ve 4-bromotiyofen sübstitüenti taşımaktadır. Kimyasal yumuşaklığı yüksek olan molekül ise bromobenzotiyofen substituentine sahip olan imin molekülüne (B4) aittir. Sonuçlar heteroaromatik halkalı bileşiklerin etkinliğinin daha fazla olduğunu göstermiştir.

DPPH serbest radikal giderme aktivitesi ve ferrozin kullanarak 2+ yüklü demir iyonlarının iyon şelatlama aktivitesi yöntemleri kullanılarak, bileşiklerin 25-400 µg/ml konsantrasyon aralığındaki antioksidan kapasiteleri belirlendi. Sonuçların kıyaslanmasında sentetik ve standart antioksidanlar olarak BHA, BHT ve Troloks kullanılmıştır. Kolay, hızlı uygulanabilen ve yüksek duyarlılığa sahip olan DPPH serbest radikal giderme aktivitesi yöntemi; DPPH radikalının menekşe rengindeki değişikliği spektrofotometrik olarak izleyerek elde edilen sonuçlardır. Bu yöntem hem sentetik hem de doğal ürünlere kolay uygulanabilirliği nedeniyle de tercih edilmektedir. Sonuçlara bakıldığında beklenildiği gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda yüksek aktiviteler tespit edilmiştir. En yüksek aktivite gösteren bileşikler ise sırasıyla B8, B7, B6 şeklindedir. Serbest radikal giderme aktivitesi incelendiğinde B1-B4 aralığındaki bileşiklerin konsantrasyona bağlı olarak aktivitesi artış gösterirken, B5-B11 aralığındaki bileşikler de ise konsantrasyonla aktivitenin ters yönlü bir ilişkide olduğu tespit edilmiştir. Tüm sonuçlar üç tekrarlı olarak çalışmış ve ortalama sonuçlar Şekil 4.1' de verilmiştir.



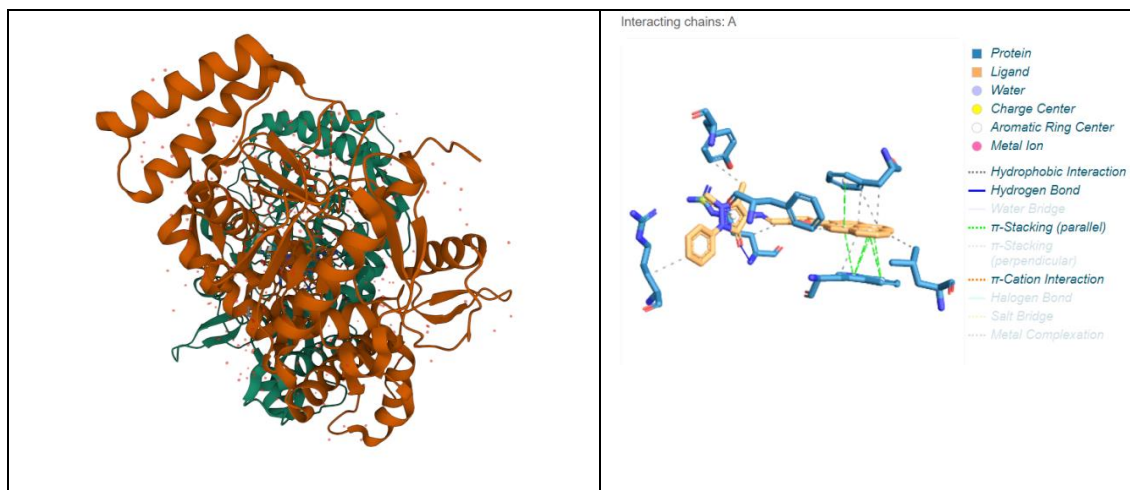
Şekil 4.1. B1-B11 DPPH Radikal söndürme aktivite sonuçları

Demire ait 2+ iyonu reaktif oksijen üretimini kolaylaştırabilme özelliğine sahiptir. Bu iyon ferritin ile kompleks oluşturarak metabolizmaya zararı ortadan kaldırılabilir. Bu özelliğinden dolayı bu yöntemle antioksidan etkisi belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız çalışmada çok paralel sonuçlar elde ettik. Genel olarak konsantrasyon ile şelatlama kapasitesi düşmüştür (Şekil 4.2). En yüksek metal şelatlama aktivitesi B4, B6, B11, B1 ve B2 sıralamasıyla verilebilir.



Şekil 4.2. B1-B11 Bileşiklerinin Metal Şelatlama Aktiviteleri

Bulduğumuz antioksidan sonuçlarını desteklemek için sentezlenen antipirin türevlerinin nitrik oksit üretim mekanizmasında görev alan bir oksidoreduktaz (PDB: 6NGJ) ile moleküler kenetleme çalışması yapılmıştır. Ligand bağlanma bölgesi olan A alt birimi seçilmiştir. Elde edilen sonuçlar enerji bakımından karşılaştırıldığında oldukça düşük değerde enzimle aktif şekilde kenetlenmişlerdir. Bulunan sonuçlar antioksidan sonuçları ile de paralellik göstermektedir.



Şekil 4.3. Seçilen enzim ve B11 yapısına ait kenetlenme sonucu

Kenetlenme sonucu bağlanma enerjisi -8.37 ile -14.03 kcal/mol değer aralığında bulunmuştur. En düşük bağlanma enerjilerini B11, B8, B9 olarak sıralayabiliriz ki bu sonuçlar, antipirin türevli imin bileşiklerinin Suzuki kenetlenme ürünlerini göstermektedir (çizelge 4.2). Bağlanma bölgeleri her bir molekül için farklı iki kompleks üzerinden tek tek incelenmiştir. B4 bileşiğine ait hiçbir kenetlenme noktası bulunamamıştır. Ayrıca B9 ve B10' a ait hidrojen bağı etkileşimi bulunmamıştır. Hidrojen bağı etkileşim noktaları TRP409, PHE704, TRP587, GLU592, SER585, SER413, ASN697, VAL416, ALA458, ARG414 şeklinde sıralanabilir. TRP409 ve PHE584 π - π non-kovalent etkileşiminin olduğu bölgelerdir ve B2, B6, B7, B8, B9, B10 ve B11' de gözlemlenmiştir. Tüm moleküller aromatik halka içermesine rağmen optimize yapıların kenetlenmesinde π - π etkileşimi gözlemlenmemiştir. Ayrıca belirtilen bağlanma şekilleri dışında hidrofobik etkileşimlerde bulunmaktadır.

Çizelge 4.2. Moleküler kenetlenme sonuçları

Antipirin Türü	Bağlanma Enerjisi	İnhibisyon Konsantrasyonu (nM)	Ref. rms	Ligand Effic	Hidrojen Bağ etkileşimleri	Diğer etkileşimler		
						Hidrofobik Etkileşim	Pi-STAKİNG	Pi-KATYON
B1-1	-9.31	150.41	26.45	-0.36	TRP409A/4.05	ARG414A/3.79		
B1-2	-9.3	151.21	26.43	-0.36				
B2-1	-9.23	170.83	27.42	-0.38	TRP409/3.59	ILE419/4 GLN420/3.45 LEU424/3.42 PHE584/3.36 TRP587/3.33 VAL649/3.46 ALA654/3.90	TRP409/3.78 TRP587/5.17	
B2-6	-8.79	362.03	28.0	-0.37	PHE704/3.12	TRP409/3.91 PHE704/2.97	TRP409/3.90 PHE584/3.93	
B2-8	-8.67	439.47	28.16	-0.36	PHE704/3.12	TRP409/3.8 PHE704/3.12	TRP409/3.94 PHE584/3.97	
B3-1	-9.14	199.26	25.9	-0.4	TRP587/2.93 GLU592/4.05	ILE459/3.56 LEU424/3.37 PHE584/3.98		
B3-3	-9.13	203.55	25.89	-0.4	TRP587/3.96 TRP587/2.86	ILE459/3.1 LEU424/3.38		
B5-1	-10.3	27.98	26.67	-0.4				
B5-17	-9.76	69.89	27.52	-0.8				
B5-8	-9.77	68.79	2.38	-0.38				
B6-1	-9.94	51.72	29.06	-0.43	SER585/4.00	TRP409/3.71 LEU424/3.47 PHE584/3.78 MET589/3.26 VAL649/3.20 ALA654/3.97 PHE704/3.81	TRP409/3.67 TRP409/3.90 PHE584/4.34	
B6-3	-9.91	54.29	29.34	-0.43	-	-	-	-
B7-1	-9.35	139.48	-	-0.43	TRP587/3.17			
B7-4	-9.33	143.91	-	-0.42	TRP587/2.15			

Çizege 4.2. (Devamı)

B8-1	-10.85	11.19	28.58	-0.36	SER413/2.38 ASN697/1.76	TRP409/3.79 ALA412/3.25 ARG414/3.32 ARG414/3.37 LEU424/3.04 PHE704/3.33	TRP409/3.98 TRP409/3.78	
B8-15	-10.5	20.27	29.73	-0.35	VAL416/.05 ALA458/3.22	TRP409/3.40 VAL416/3.19 PHE584/3.47 PHE584/3.40 TRP678/3.46 PHE704/3.42	TRP409/.67 TRT409/4.17	
B9-1	-1.09	254.13	27.76	-0.35		TRP409/3.95 TRP409/3.58 VAL416/3.46 VAL416/3.57 LEU424/3.57 LEU424/2.86 PHE584/3.47 PHE584/3.10 PHE584/3.65 GLU592/3.41 ARG509/23.90 PRO682/3.09 PHE704/2.99 PHE704/3.86 ILE459/3.99	TRP409/4.18 TRP409/4.08	
B9-2	-13.08	259.99	27.76	-0.35		TRP409/3.96 ALA412/3.90 ARG414/3.73 LEU424/3.08 PHE584/3.41 PHE584/3.64 PHE584/3.95 ARG699/3.66 PHE704/3.54	TRP409/3.91 TRP409/3.94 TRP409/3.69 PHE584/3.83	
B10-1	-10.84	11.27	28.63	-0.35		TRP409/3.81 ALA412/3.15 ARG414/3.99 ARG414/3.28 LEU424/3.01 PHE584/3.39	TRP409/3.98 TRP409/3.77	

Çizelge 4.2 (Devamı)

B10-20	-1.09	39.88	29.81	-0.33		TRP409/3.90 ALA412/3.60 LEU424/3.79 PHE584/3.82 GLU592/3.86 TRP678/3.20	TRP409/3.82 TRP409/4.05 PHE584/4.25	
B7-1	-9.37	136.39	26.12	-0.43	SER585/2.79 TRP587/2.26	PHE584/3.49 MET589/3.48 VAL649/3.23	TRP409/4.42 TRP409/4.05	
B7-13	-8.81	348.1	27.	-0.4	SER457/3.49	TRP409/3.89 GLN420/3.59 TRP587/3.40 VAL649/3.24	TRP409/3.63	
B11-1	-14.09	47.28	26.12	-0.38	ARG414/1.99	TRP409/3.61 ARG414/4.00 LEU424/3.27 PHE584/3.87 PHE584/3.79 PHE584/3.74 ARG699/3.40 PHE704/3.18 PHE704/3.61 TYR706/3.43	TRP409/3.85 TRP409/4.16 TRP409/4.24 TRP409/3.87 TRP409/4.04 PHE584/3.89	ARG414/5.67
B11-8	-13.82	74.08	26.63	-0.37	VAL416/1.96	TRP409/3.75 TRP409/4.00 ALA412/. 94 VAL416/3.49 LEU424/3. 84 PHE704/3.69 PHE704/2.86	TRP409/4.08 TRP409/3.82 TRP409/3.99 TRP409/3.75 TRP409/4.15 PHE584/3.86	

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek lisans tez çalışmasında 9 adet orijinal toplam 11 farklı aminoantipirin türevi ürün (B1-11) sentezlenmiş; yapıları ^1H NMR, APT ^{13}C NMR, FTIR, LC MS/ MS analiz metodları kullanılarak aydınlatılmış ve in vitro koşullarda antioksidan aktiviteleri; DPPH radikal süpürme ve metal şelatlama yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin DFT yöntemi ile Gaussian09W-ve Gausview programları kullanılarak en düşük enerjili en kararlı yapıları optimizasyonla B3LYP 6311G(d,p) baz seti ile belirlenmiştir. Optimize yapı üzerinden moleküllerin her birine ait sınır orbitalleri ve enerjileri hesaplatılmıştır. HOMO-LUMO enerji seviyeleri kullanılarak diğer kimyasal parametreler olan, kimyasal sertlik-yumuşaklık, elektronegativite, elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyelleri hesaplanmıştır. Bulunan sonuçlar, tezin diğer kısımlarındaki uygulamalar için kullanılmıştır.

Antioksidan aktivite çalışmasında; nitrik oksit üretimi ile ilişkilendirilmesi uygun olan radikal süpürme etkisi DPPH radikali üzerinden ölçülmüştür. Metal şelatlama aktivitesi biriken metallerin neden olacağı etkiyi azaltabilme kapasitesini gösterebilmek için seçilmiştir. Her iki aktivite sonuçları da oldukça yüksektir.

Farmakokinetik özellikleri açısından her biri yapı Molinspiration, SwissADME, Osiris gibi farklı web tabanlı uygulamalar kullanılarak hesaplanmıştır. Her bir yapının Lipinski kuralını sağladığı tespit edilmiştir. İlaç etken madde olabilme özelliklerinden bir diğeri olan logP değerlerinin de belirlenen sınır içinde olduğu bulunmuştur. İlaç benzerlik değeri Osiris programı kullanılarak hesaplanmıştır ve bulunan değerler çalışmada seçilen bileşiklerin ilaç adayı olabilme potansiyelini ortaya koymaktadır.

Moleküler kenetlenme için 6NGJ enzim yapısı seçilmiştir. A alt yapısı seçilmiş ve ilaç etkileşim aktif bölgesi belirlenerek, x:16.01 y:6.22 z:29.32 koordinatları kafes oluşumu için seçilmiştir. Bu işlem için tüm bileşiklerin en düşük enerjili optimize yapısı seçilmiştir. Kenetlenmede en etkin nokta hem hidrojen bağı hem de non-kovalent π - π etkileşimi göz önüne alındığında TRP 587 olarak öne çıkmaktadır.

Bu tez çalışmasında sentez ve sentez ürünlerinin Suzuki karşıt bağlayıcı tepkime ile türevlendirilmesi, yapıların karakterizasyonu, moleküllerin geometrik optimizasyonu,

antioksidan aktivite tayini, farmokokinetik özelliklerin belirlenmesi, moleküler kenetlenme gibi multidispliner bakış açısıyla literatüre katkıda bulunulmuştur. Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, antipirin türevi bileşiklerin paladyum katalizörlü yöntemler ile türevlendirilerek farklı amaçlar için uygun ilaç adayı maddeleri oluşturmak üzere yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Ayrıca antipirin bileşiklerin etki mekanizmasının açıklanmasında da elde edilen bulgular, yeni çalışmalara ışık tutabilecektir özelliktedir.



KAYNAKLAR

- Abood, N. A. & Al-Shlhai, R. A. (2012). Theoretical study of molecular structure, IR and NMR spectra of pyrazolone and its derivatives. *J Chem Pharmaceut Res*, 4, 1772-1781.
- Acer, M. (2014). *Heteroaril ferrosenil bileşiklerinin suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu ile sentezi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Akdoğan, D. *Farklı ekstraksiyon yöntemlerinin enginarın antioksidan aktivitesine etkileri*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Akgün, E. & Pindur, U. (1984). Zur Konstitution und Konformation von arylsubstituierten (Pyrazolinonyl)(hydroxypyrazolylium) methan-perchloraten. *Archiv der Pharmazie*, 317(9), 737-742.
- Alam, M. N. , Bristi, N. J., & Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi pharmaceutical journal*, 21(2), 143-152.
- Albayrak, S. , Sağdıç, o. , & Aksoy, A. (2010). Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26(4), 401-409.
- Alkorta, I. , & Elguero, J. (1997). Tautomerism and Mills-Nixon-like effect on pyrazoles. *Structural Chemistry*, 8(3), 189-195.
- Apak, R. , Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016). Antioxidant activity/capacity measurement. 2. Hydrogen atom transfer (HAT)-based, mixed-mode (electron transfer (ET)/HAT), and lipid peroxidation assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(5), 1028-1045.
- Aratan, B. (2019). *Aromatik schiff bazı türevlerinin sentezlenmesi, yapılarının spektroskopik ve teorik yöntemlerle incelenmesi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü, Eskişehir.
- Ardağ, A. (2008). *Antioksidan kapasite tayin yöntemlerinin analitik açıdan karşılaştırılması*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Arıdur, R. (2013). *Bazı Şifalı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Aslan Öz, M. N. (2017). *Balıkesir Yöresinde Doğal Olarak Yetişen Biberiye ve Fesleğen Bitkilerine Ait Uçucu Yağların Antioksidan ve Antimikotik Özelliklerinin*

Belirlenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.

Astrazeneca, AB NPS Pharmaceuticals, Inc. 1,5-Dimetil-2-fenil- 1*H* -pirazol-3(2*H*)-on. WO Patenti 2006/71730, 2006, A1.

Ateş, Ö. Studies on antipyrine (4)-methylthiazolonylhydrazones. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 8, 19-32.

Aydın, Ç. (2012). *Denizli ilinde yayılış gösteren bazı endemik Allium L. taksonlarının ekstraktlarının aktif bileşenlerinin karakterizasyonu, antioksidan ve antibakteriyal etkilerinin belirlenmesi.* Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.

Batı Ay, E. (2019). *Farklı fosfor ve çinko dozları uygulanan kardelende (Galanthus elwesii Hook.) fenolik bileşikler, alkaloit içeriği ve antioksidan aktivitenin bitki organlarına ve gelişme dönemlerine göre değişimi.* Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.

Bayrak, H. & Uygun Cebeci, Y. (2019). Synthesis of Some New Kind of Antipyrine Carbo(thio)amide and 1,2,4-Triazole Derivatives and Comparing Their Antitubercular Activities. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 9 (2), 323-334. DOI: 10.31466/kfbd.620635.

Bayrak, H. Synthesis and Antimicrobial activities of some Antipyrine-Triazole-Conazoles. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 48(4), 381-387.

Ben Hadda, T., Mouhoub, R., Jawarkar, R., Masand, V., & Warad, I. (2013). POM analyses of antitrypanosomal activity of 2-iminobenzimidazoles: favorable and unfavorable parameters for drugs optimization. *Medicinal Chemistry Research*, 22(5), 2437-2445.

Bhanage, B. M., & Arai, M. (2001). Catalyst product separation techniques in Heck reaction. *Catalysis Reviews*, 43(3), 315-344.

Brennfürher, A., Neumann, H., & Beller, M. (2009). Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(23), 4114-4133.

Brittain, W. D., & Cobb, S. L. (2018). Negishi cross-couplings in the synthesis of amino acids. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(1), 10-20.

Brown, N. (2015). In silico medicinal chemistry: computational methods to support drug design. *Royal Society of Chemistry*, 45-51.

Büyüktuncel, E. (2013). Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 93-103.

- Campos, P. J. Arranz, J. & Rodríguez, M. A. (1997). α -Iodination of enaminones with bis (pyridine) iodonium (I) tetrafluoroborate. *Tetrahedron letters*, 38(48), 8397-8400.
- Canabady-Rochelle, L. L. Harscoat-Schiavo, C. Kessler, V., Aymes, A., Fournier, F., & Girardet, J. M. (2015). Determination of reducing power and metal chelating ability of antioxidant peptides: Revisited methods. *Food Chemistry*, 183, 129-135.
- Canabady-Rochelle, L., L. Selmeczi, K. Collin, S. Pasc, A., Muhr, L., & Boschi-Muller, S. (2018). SPR screening of metal chelating peptides in a hydrolysate for their antioxidant properties. *Food chemistry*, 239, 478-485.
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*, 549(1-2), 133-149.
- Cunha, S., Oliveira, S. M., Rodrigues Jr, M. T., Bastos, R. M., Ferrari, J., de Oliveira, C. M., ... & Lariucci, C. (2005). Structural studies of 4-aminoantipyrine derivatives. *Journal of molecular structure*, 752(1-3), 32-39.
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- D'Alterio, M. C., Casals-Cruaños, È., Tzouras, N. V., Talarico, G., Nolan, S. P., & Poater, A. (2021). Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chemistry—A European Journal*, 27(54), 13481-13493.
- Dhanaraj, C. J., & Jebapriya, M. (2020). Metal schiff base complexes of tridentate antipyrinebased ligand: Synthesis, spectral characterisation, image analysis and biological studies. *Journal of Molecular Structure*, 1220, 128596.
- Diler, F. (2019). *Yeni tek dağılımlı heterojen paladyum nanoparçacıkların çeşitli tepkimelerindeki katalitik etkinliğinin incelenmesi*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Dindaroğlu, G. (2019). *Yeni Sentezlenen 4-Amino Antipirin Türevli Schiff Bazı Bakır (I) Kompleksinin İnsana Ait Normal ve Adenokarsinom Meme Hücre Hatları Üzerinde Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Durmaz, A. (2007). *Hastaların hastaneye yatmadan önce kullandıkları ilaçların kliniğe kabul edildikten sonra kullanımı ile ilgili ilaç hatalarının incelenmesi*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Elattar, K. M., & Fadda, A. A. (2016). Chemistry of antipyrine. *Synthetic Communications*, 46(19), 1567-1594.

- Emery, W. O. Studies in synthetic drug analysis, IX: Estimation of acetylsalicylic acid (aspirin), phenylcinchoninic acid (cinchophen), and caffeine in admixture. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1928, 17(1), 18–22.
- Enchev, V., & Neykov, G. D. (1992). A semiempirical and ab initio MO study of the tautomers of N-unsubstituted pyrazolones [hydroxy pyrazoles]. *Structural Chemistry*, 3(4), 231-238.
- Ertürk, AG (2020). Biyoaktif iki yeni Schiff bazının sentezi, yapısal tanımlamaları. *Moleküler Yapı Dergisi*, 1202, 127299.
- Espinet, P., & Echavarren, A. M. (2004). The mechanisms of the Stille reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(36), 4704-4734.)
- Fadda, A. A., & Elattar, K. M. (2015). Design and synthesis of some enamionitrile derivatives of antipyrine as potential novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3(11), 114.
- Foresman, J., & Frish, E. (1996). Exploring chemistry. *Gaussian Inc., Pittsburg, USA*.
- Gil, C. (2012). An Introduction to Solid-Phase Palladium Chemistry. *Solid-Phase Organic Syntheses*, 2, 1-21.
- Gong, H. ; Yang, Y .; Wang, Z .; Kuang, C. 5-an easy direct arylation of pyrazolones . Beilstein J. Organ. Chemistry 2013, 9, 2033 – 2039.
- Gökpınar, Ş. Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., & Durmaz, Y. (2006). Algal Antioksidanlar. *Su Ürünleri Dergisi*, 23(1), 85-89.
- Gülen, Y. (2019). *K-OMS-2 (mangan oksit) destekli bimetalik Pd_xNi_{1-x} nanokatalizörlerin hazırlanması, tanımlanması ve Suzuki-Miyaura C-C Eşleşme Reaksiyonlarındaki katalitik etkinliklerinin incelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Güzel, M. (2016). Medisinal Kimyanın Yeni İlaç Keşif ve Geliştirmedeki Rolü ve Önemi. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 5(1), 36-45.
- Haitamu, K. (2016). *3-bromotiyofenin Suzuki kenetlenme reaksiyonları ile türevlendirilmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Halliwell, B. (2006). Free radicals in biochemistry and medicine. *Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine*.
- Heravi, M. M., Zadsirjan, V., Hajiabbasi, P., & Hamidi, H. (2019). Advances in Kumada–Tamao–Corriu cross-coupling reaction: an update. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 150(4), 535-591.9.
- Hilmi, Ş. (1994). Oksidanlar ve antioksidanlar. *Türk Hastane Tıp Dergisi*, 48:1-2,44-49.

- Himmelbauer, R. (1896). Beiträge zur Kenntniss der Pyrazolonderivate. *Journal für Praktische Chemie*, 54(1), 177-214.
- Hirao, H., Thellamurege, N., & Zhang, X. (2014). Applications of density functional theory to iron-containing molecules of bioinorganic interest. *Frontiers in Chemistry*, 2, 14.
- Holzer, W., Plagens, B., & Lorenz, K. (1997). Alkylation of pyrazolones via the Mitsunobu reaction. *Heterocycles*, 2(45), 309-314.
- Işık, M. (2012). *Helichrysum plicatum DC. ve Phlomis pungens L. bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin mukayesesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan.
- İnternet: Pubchem Portalı. (b.t.), URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Antipyrine>. Son Erişim Tarihi: 08.02.2022
- İnternet: Organic-chemistry Portalı. (b.t.), URL: <https://www.organic-chemistry.org/reactions.htm>. Son Erişim Tarihi: 15.01.2022.
- Johansson Seechurn, C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., & Snieckus, V. (2012). Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(21), 5062-5085.
- Katrizky, A. R., Barczynski, P., & Ostercamp, D. L. (1987). Mechanisms of heterocycle ring formation. Part 5. A carbon-13 nuclear magnetic resonance study of pyrazolinone synthesis by the reaction of β -ketoesters with substituted hydrazines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (8), 969-975.
- Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of food science and technology*, 48(4), 412-422.
- Knorr, L. Bemerkungen su den Abhandlungen von E. Buchner "Ueber am Kohlenstoff fenilirte Pyrazole" ve von R. v. Rothenburg "Isomeriefälle in der Pyrazolreihe." *Kimya Ber.* 1895, 28, 688 – 696.
- Knorr, L. Erwiderung auf die Abhandlung von Rothenburg: "Isomeriefälle in der Pyrazolreihe (Hrn. L. Knorr zur Antwort)." *J. Prakt. Kimya (Leipzig)* 1896, 53, 127 – 132
- Krohn, K., & Stenns, C. (1989). Chemical Synthesis of Phase-I-and Phase-II-Metabolites of Antipyrine. *Archiv der Pharmazie*, 322(6), 351-354.
- Kurti, L., & Czakó, B. (2005). *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. Elsevier.

- Mannich, C., & Kather, B. (1919). Ueber Kondensationsprodukte aus Aminsäuren, Formaldehyd und Antipyrin. *Archiv der Pharmazie*, 257(1-4), 18-33.
- Meral, R., Doğan, İ. S., Kanberoğlu, G. S. (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 2(2), 45-50.
- Mert, S. (2016). *Sübstitüe pirazol-3, 4-dikarboksilik asit ve pirazol-4-karboksaldehitlerin yeni heterosiklik türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Metwally, M. A., Bondock, S., El-Desouky, E. I., & Abdou, M. M. (2012). A worthy insight into the dyeing applications of azo pyrazolyl dyes. *Int J Modern Org Chem*, 1, 165-192.
- Michaelis, A. ; Hepner, E. Ueber Anilopyrin ve Fenil-metil-anilino pirazol . *Kimya Ber.* 1903, 36 (3), 3271 – 327.
- Mohammed, L. A., Mehdi, R. T., & Ali, A. A. M. (2018). Synthesis and Biological Screening of the Gold Complex as Anticancer and Some Transition Metal Complexes with New Heterocyclic Ligand Derived from 4-Amino Antipyrine. *Nano Biomed. Eng*, 10(3), 199-212.
- Nacak, F. M. (2014). *Elektrokimyasal yöntemlerle antioksidan kapasite tayini ve klasik yöntemlerle karşılaştırılması*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Negishi, EI, Hu, Q., Huang, Z., Qian, M., Wang, G., & Brown, H. (2005). Negishi eşleşmesi ile paladyum katalizli alkenilasyon. *Aldrihim. Açta*, 38 , 71-87.
- Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., & Sarlah, D. (2005). Metathesis reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(29), 4490-4527.
- Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., & Sarlah, D. (2005). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(29), 4442-4489.
- Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., & Sarlah, D. (2005). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(29), 4442-4489.9
- Oncel, N., Kasumov, V. T., Sahin, E., & Ulusoy, M. (2016). Synthesis, characterization and catalytic activity of new bis (N-2, 6-diphenylphenol-R-salicylaldiminato) Pd (II) complexes in Suzuki-Miyaura and CO₂ fixation reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 811, 81-90.
- Öncel, N. (2014). *Pd-NN katalizli suzuki cc eşleşme reaksiyonları/Pd-NN catalyzed suzuki cc coupling reactions*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

- Özbakır Işın, D. (2016). Theoretical study on the investigation of antioxidant properties of some hydroxyanthraquinones. *Molecular Physics*, 114(24), 3578-3588.
- Özcan, E. (2019). *Potansiyel Biyoetkin Oksovanadyum (IV) Kompleksleri*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Özkan, H. (2019). N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14(2), 384-394.
- Raman, N., Johnson Raja, S., & Sakthivel, A. (2009). Transition metal complexes with Schiff-base ligands: 4-aminoantipyrine based derivatives—a review. *Journal of Coordination Chemistry*, 62(5), 691-709.
- Rashid, M. (2020). Design, synthesis and ADMET prediction of bis-benzimidazole as anticancer agent. *Bioorganic chemistry*, 96, 103576.
- Šeferna, V. (2016). Aminační reakce pyrazolonů.
- Selçuk, A. R. (2012). *Galvinoksil radikali bazlı spektrofotometrik antioksidan aktivite tayin yöntemi ve yaygın olarak kullanılan diğer yöntemlerle kıyaslanması*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli
- Severgün, O. (2018). *Fe₃O₄ katkılı demir-gallik asit metal organik kafes destekli paladyum katalizörünün geliştirilmesi ve heck reaksiyonu uygulaması*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Sharma, O. P., Bhat, T. K. (2009). DPPH antioxidant assay revisited. *Food chemistry*, 113(4), 1202-1205.
- Soloduch, J., Olech, K., Zajac, D., & Cabaj, J. (2013). Recent Advances of Modern Protocol for CC Bonds—The Suzuki Cross-Coupling.
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. (1975). Tetrahedron Lett 4467. Thorand S, Krause, (1998).
- Stille, J.K. (1986). Palladium-catalyzed crosslinking reactions of organotin reagents with organic electrophiles [new synthetic methods (58)]. *English Angewandte Chemie International Edition*, 25 (6), 508-524.
- Suzuki, A. (2011). Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C—C bonds (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 50(30), 6722-6737.
- Suzuki, A. K. I. R. A. (2010). Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way for CC Bonding. *Nobel Lecture*, 206-236.

- Şahin, Y., Yıldırım, E. (2020). Antibiyotiklerin hücre içi farmakokinetik özellikleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(3), 470-477.
- Şentürk, G. (2015). *Deneyisel Olarak oluşturulmuş Tip 1 Diyabette Brassica Nigra L. Bitki Polenlerinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Tarabová, D., Šoralová, S., Breza, M., Fronc, M., Holzer, W., & Milata, V. (2014). Use of activated enol ethers in the synthesis of pyrazoles: reactions with hydrazine and a study of pyrazole tautomerism. *Beilstein journal of organic chemistry*, 10(1), 752-760.
- Venugopal, N., Krishnamurthy, G., Bhojyanaik, H. S., & Krishna, P. M. (2019). Synthesis, spectral characterization and biological studies of Cu (II), Co (II) and Ni (II) complexes of azo dye ligand containing 4-amino antipyrine moiety. *Journal of Molecular Structure*, 1183, 37-51.
- Wang, Z. (2009). *Design, synthesis and characterization of conjugated polymers for the detection of nitroaromatic explosives and isocyanates*, Unpublished Doctoral Dissertation, Carleton University The Faculty of Graduate Studies and Research, Canada.
- Wei, H., Li, X., Deng, B., Lang, J., Huang, Y., Hua, X., & Wu, H. (2022). Rapid synthesis of Pd single-atom/cluster as highly active catalysts for Suzuki coupling reactions. *Chinese Journal of Catalysis*, 43(4), 1058-1065.
- Yaman, D. (2018). *Yeni azo-bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Yıldırım, E. (2019). *Yeni 4-Aminoantipirin Türevli Schiffbazları İle Komplekslerinin Spektroskopik, Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Yıldırım, F. (2017). *Aroil Substitüe Yeni Pirazolon Bileşikleri ve Bakır (II), Paladyum (II) Koordine Türevleri*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Zhang, M. Q., & Wilkinson, B. (2007). Drug discovery beyond the ‘rule-of-five’. *Current opinion in biotechnology*, 18(6), 478-488.
- Zhao, Z., Dai, X., Li, C., Wang, X., Tian, J., Feng, Y., ... & Zheng, X. (2020). Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, 111893.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Mukaddes BUDAK

Eğitim Derecesi: Atatürk Üniversitesi Kazım Karbekir Eğitim Fakültesi 1994 mezunu

Bilimsel Faaliyetler (Yayınlar, Bildiriler, Katıldığı Projeler)

7.Uluslararası Battalgazi Bilimsel Çalışmalar Kongresine 12/01/2022 tarihinde katılım

Çalışma konusunun başlığı: 4-Aminoantipirin türevli bileşiklerin sentezi
karakterizasyonu ve in-siliko yöntemlerle farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi