

Artemisinin-Pirazol Hibrit Yapılarının, Tasarımı, Sentezi ve Karakterizasyonu

Güngör LÖKOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Eylül 2023

Design, Synthesis and Characterization of Artemisinin-Pyrazole Hybrid Structures

Güngör LÖKOĞLU

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

September 2023

Artemisinin-Pirazol Hibrit Yapılarının Tasarımı, Sentezi ve Karakterizasyonu

Güngör LÖKOĞLU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uyarınca

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman; Prof. Dr. Arif KIVRAK

‘Bu tez ESOGÜ BAP tarafından FYL-2022-2565 nolu proje çerçevesinde desteklenmiştir.’

Eylül 2023

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi GÜNGÖR LÖKOĞLU'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Artemisinin-Pirazol Hibrit Yapılarının Tasarımı, Sentezi ve Karakterizasyonu" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oybirliği ile kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Arif KIVRAK

İkinci Danışman :-

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Adnan BULUT

Üye : Prof. Dr. Arif KIVRAK

Üye : Doç. Dr. Kamuran GÖRGÜN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Arif Kıvrak danışmanlığında hazırlamış olduğum “Artemisinin-Pirazol Hibrit Yapılarının Tasarımı, Sentezi ve Karakterizasyonu” başlıklı Yüksek Lisans tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallarına uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 04/09/2023

Güngör LÖKOĞLU

İmza

ÖZET

Bu çalışmada doğal ürün olarak Pelin bitkisinden izole edilen artemisinin molekülü ile beşli halka sistemine sahip pirazollerin kullanılarak yeni artemisinin-pirazol hibrit türevlerinin tasarımı, sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Doğal ürün artemisinin molekülü, 1970 yılında keşfedilen ve günümüzde de kullanılan en etkili sıtma ilacı olarak bilinmektedir. 2015 yılında artemisinin üzerine çalışmalarından dolayı Çinli bilim insanı Youyou Tu Nobel ödülüne layık görülmüştür. Son yıllarda sadece sıtma tedavisi için değil kanser gibi farklı hastalıkların tedavisinde de artemisinin türevlerinin etkili olduğu keşfedilmiştir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu artemisinin yarı sentetik türevleri olan artesunat, artemer ve dihidroartemisinin yeni biyolojik özellikleri üzerinedir. Çalışmamızda, biyolojik önemi bilinen pirazoller ile artemisinin içeren yeni yapılar tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Pirazol ve türevleri anti-kanser, anti-inflamatuar, anti-depresan ve anti-fungal olarak kullanılmaktadır. Yapısında pirazol içeren türevlerin mevcut biyolojik aktiviteyi artırma potansiyeli söz konusudur.

Bu çalışmada, ilk olarak başlangıç için gerekli propargil keton türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen propargil keton türevlerinin hidrazinler ile tepkimesinden hidrazon ara ürünleri elde edilmiştir. Hidrazon türevleri iyot ortamında elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 4-iyodo pirazol türevleri sentezlenmiştir. Hibrit molekülün sentezi için gerekli yapıda aldehit bulunduran pirazollerin eldesi için Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi kullanılmıştır. Buna göre 4-iyodopirazoller ile aril boronik asit türevleri ile paladyum katalizörlüğünde kenetlenme tepkimesine sokulduğunda istenilen aldehit türevi elde edilmektedir. Son basamakta ise aldehitlerden birincil alkol ve birincil amin yapıları elde edilmiş, ve Stenligch tepkimesi ile yapıda ester ve amit köprüsü bulunduran yeni artemisinin-pirazol türevleri yüksek verimler ile elde edilmiştir. Tepkimelerde elde edilen tüm ara ürün ve ürünler spektroskopik yöntem ile karakterize edilmiştir.

Anahtar kelimeler; Doğal ürünler, Artemisinin, elektrofilik halkalaşma tepkimesi, heterosiklikler, pirazol.

SUMMARY

In this study, the design, synthesis and characterization of new artemisinin-pyrazole hybrid derivatives were carried out by using artemisinin molecule isolated from wormwood plant as a natural product and pyrazoles with pentavalent ring system.

The natural product Artemisinin molecule, discovered in 1970, is recognized as the most effective antimalarial drug in use today. In 2015, Chinese scientist Youyou Tu was awarded the Nobel Prize for his work on artemisinin. Then, it has been discovered that artemisinin derivatives are effective not only for the treatment of malaria but also for the treatment of different diseases such as cancer. The majority of studies have focused on the novel biological properties of artemisinin's semi-synthetic derivatives artesunate, artemether and dihydroartemisinin. In our study, new structures containing pyrazoles of known biological importance and artemisinin were designed and synthesized. Pyrazole and its derivatives are used as anti-cancer, anti-inflammatory, anti-depressant and anti-fungal. Pyrazoles based molecules have the potential to enhance existing biological activity.

In the present study, firstly, the propargyl ketone derivatives were synthesized. Then, hydrazone intermediates were obtained from the reaction of propargyl ketone derivatives with hydrazines. The hydrazone derivatives were underwent to electrophilic cyclization reactions in the presence of iodine, 4-iodo pyrazole derivatives were obtained. Suzuki-Miyaura coupling reaction was used for the formation of pyrazoles containing aldehydes required for the synthesis of the hybrid molecule. Accordingly, the desired aldehyde derivatives was synthesized when 4-iodopyrazoles and arylboronic acid derivatives reacted with palladium catalyst. In the last step, the aldehydes were converted to primary alcohol and primary amine structures which were then directly used to Sterligch reaction. Finally, new artemisinin-pyrazole derivatives containing ester and amide bridges were obtained with high yields. All intermediates and products were characterized by using spectroscopic methods.

Keywords; Natural products, Artemisinin, electrophilic cyclization reactions, heterocycles, pyrazoles.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmam boyunca, araştırma konumun belirlenmesinde beni yönlendiren bilgi, tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımnda yardımcı olan, Dr. Öğretim Üyesi Ömrüye Özok Arıcı'ya ve laboratuvar çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün eğitim ve öğretim hayatım boyunca hep yanımda olan beni her konuda sonsuz destekleyen çok değerli sevgili annem Cemile Lokoğlu, babam Zihni Lokoğlu ve ablam seda Lokoğlu' na gönülden sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

'Artemisinin-Pirazol Hibrit Molekül Yapısının Tasarımı, Sentezi ve Karakterizasyonu' başlıklı FYL-2022-2565 nolu tez çalışması projesini desteklemiş olan **ESOGU BAP** komisyonuna teşekkür ederim.

Güngör LÖKOĞLU

Eylül 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vi
SUMMARY	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	2
2.1. Doğal Ürünler.....	2
2.2. Artemisinin.....	3
2.3. Heterohalkalı Bileşikler.....	13
2.4. Pirazol.....	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM	18
3.1. Materyal.....	18
3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	18
3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar.....	18
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	19
4.1. Benzoil Klorür Sentezi.....	19
4.2. Proparjil Keton Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	19
4.2.1. 1,3-Difenilprop-2-in-1-on Sentezi.....	20
4.2.2. 1-Fenil-3-(p-tolil)prop-2-in-1-on Sentezi.....	20
4.3. Hidrazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi.....	21
4.3.1. 1-(1,3-Difenilprop-2-in-1-il)-2-fenilhidrazin Sentezi.....	21
4.3.2. 1-Fenil-2-(3-fenil-1-(p-tolil)prop-2-in-1-il)hidrazin Sentezi.....	22
4.4. 4-İyodo pirazollerin Genel Sentezi.....	22
4.4.1. 4-İyodo-1,3,5-trifenil-1H-pirazol Sentezi.....	23
4.4.2. 4-iyodo-1,3-difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol Sentezi.....	23

İÇİNDEKİLER

Sayfa

4.5. Suzuki-Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile Pirazolün 4-konumundan	
Türevlendirilmesi Genel Sentezi.....	24
4.5.1. 4-(1,3,5-trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il) benzaldehit Sentezi.....	24
4.5.2. 5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit Sentezi.....	25
4.5.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit Sentezi.....	26
4.5.4. 4-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzaldehit Sentezi.....	26
4.5.5. 5-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit Sentezi.....	27
4.5.6. 5-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit Sentezi.....	28
4.6. İndirgenme Tepkimesi ile Aldehitten Alkol Oluşumunun Genel Sentez Yöntemi	28
4.6.1. 4-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)metanol Sentezi.....	29
4.6.2. 5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol Sentezi.....	29
4.6.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-il)metanol sentezi.....	30
4.6.4. 4-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)metanol Sentezi.....	30
4.6.5. 5-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol Sentezi.....	31
4.6.6. 5-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-il)metanol Sentezi.....	31
4.7.Artesunate-Pirazol Hibrit Moleküllerinin Genel Sentezi.....	32
4.7.1.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]diokse-pino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il (4-(1,3,5-trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)benzil)süksinat Sentezi.....	32
4.7.2.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]diokse pino[4,3- <i>i</i>]izokrom-10-il ((5-(1,3,5-trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)tiofen-2-il)metil)süksinat Sentezi.....	33
4.7.3.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]diokse pino[4,3- <i>i</i>]izokrom-10-il ((5-(1,3,5-trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)furan-2-il)metil) süksinat.....	34
4.7.4.3-(1,3-Difenil-5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzil ((3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-trimetildekahidro -12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokrom-10-il) süksinat Sentezi.....	35

İÇİNDEKİLER

Sayfa

4.7.5.(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil ((3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il) süksinat Sentezi.....	36
4.7.6.(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-il)metil ((3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)- 3,6,9-trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]diokse-pino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il) süksinat Sentezi.....	37
4.8.İndirgenme Tepkimesi ile Amin Oluşumu.....	38
4.8.1. (4-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)metanamin Sentezi.....	38
4.8.2. (5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanamin Sentezi.....	39
4.8.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-amin Sentezi.....	39
4.8.4. (4-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)metanamin Sentezi.....	40
4.8.5. (5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanamin Sentezi....	41
4.8.6. 5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-amin Sentezi.....	42
4.9. Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit Molekül Sentezi.....	42
4.9.1.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il 4 -okso-4-((4-(1,3,5-trifenil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzil)amino)butanoat Sentezi.....	43
4.9.2.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il 4 -okso-4-(((5-(1,3,5-trifenil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)butanoat Sentezi.....	44
4.9.3.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il 4 -okso-4-(((5-(1,3,5-trifenil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)furan-2-il)metil)amino)butanoat Sentezi.....	45
4.9.4.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokrom-10-il 4 -((4-(1,3-difenil-5-(p-tolil)-1 <i>H</i> - pirazol-4-il)benzil)amino)-4-oksobutanoat Sentezi.....	46
4.9.5.(3 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,12 <i>aR</i>)-3,6,9-Trimetildekahidro-12 <i>H</i> -3,12- epoksi[1,2]dioksepino[4,3- <i>i</i>]izokromen-10-il 4 -(((5-(1,3-difenil-5-(p-tolil)- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)-4-oksobutanoat Sentezi.....	47

İÇİNDEKİLER

Sayfa

5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	48
5.1. Benzoil klorür sentezi.....	48
5.2. Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi İle Keton Türevlerinin Sentezi.....	48
5.3. Hidrazon Türevlerinin Sentez.....	49
5.4. İyot Katalizörlü Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile 4-İyodopirazollerin Sentezi.....	50
5.5. Suzuki Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile Aldehit Fonksiyon Ürünlerin Sentezi.....	51
5.6. İndirgenme Tepkimesi ile Aldehitten Alkol Oluşumu.....	54
5.7. Pirazol-Artesunate Hibrit Molekülleri.....	54
5.8. Birincil Amin Sentezi.....	57
5.9. Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit Türevlerinin Sentezi.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	64
EK AÇIKLAMALAR.....	68
EK AÇIKLAMA-A: 7.1 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	68
EK AÇIKLAMA-B: 7.2 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	69
EK AÇIKLAMA-C: 7.3 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	70
EK AÇIKLAMA-D: 7.4 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	71
EK AÇIKLAMA-E: 7.5 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	72
EK AÇIKLAMA-F: 7.6 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	73
EK AÇIKLAMA-G: 10.1 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	74
EK AÇIKLAMA-H: 10.2 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	75
EK AÇIKLAMA-I: 10.3 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	76
EK AÇIKLAMA-J: 10.4 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	78
EK AÇIKLAMA-K: 10.5 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	79
EK AÇIKLAMA-L: 10.6 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	81
EK AÇIKLAMA-M: 12.1 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	82
EK AÇIKLAMA-N: 12.2 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları.....	84

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

EK AÇIKLAMA-O: 12.3 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumlar.....	85
EK AÇIKLAMA-Ö: 12.4 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları.....	86
EK AÇIKLAMA-P: 12.5 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları.....	88



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Doğal ilaçlar.....	2
2.2 Pelin otu (Artemisia-annua)(anonim).....	3
2.3 Artemisinin molekül yapısı.....	3
2.4 PubMed verilerine göre artemisinin ile ilgili çalışmaların istatistiksel verileri.....	4
2.5 Artemisinin yarı sentetik türevleri.....	5
2.6 Nükleofilik gruplar içeren hibrit molekül.....	5
2.7 10-Deoksoartemisinin sentezi.....	6
2.8 Yapısında keton ve alkol grupları içeren yeni artemisinin molekülü.....	6
2.9 Kükürt köprülü artemisinin yapısı.....	6
2.10 Dimer Artemisinin.....	7
2.11 Alifatik zincir yapısına sahip artemisinin türevleri.....	7
2.12 Oksazolidin ve sülfonat.....	8
2.13 N-Fenilethensulfonamid fonksiyonel grupları içeren hibrit yapılar.....	8
2.14 Semikarbazol içeren artemisinin türevleri.....	9
2.15 Artemisinin-kumarin yapısı.....	9
2.16 Jana vd. sentezledikleri artemisinin türevleri.....	9
2.17 Artemisinin ve klorokinolin hibrit molekülü.....	10
2.18 Artemisinin-spermidin hibrit yapısı.....	10
2.19 Alkil karbon zincir yapıları içeren artemisinin hibrit molekülü.....	11
2.20 Alkin köprülü dimer-artemisinin sentezi.....	11
2.21 Mannich bazı içeren artemisinin yapısı.....	12
2.22 Artesunat-benzotiyofen and artemisinin-benzotiyofen hibrit yapıları.....	12
2.23 Hidrazin Yakıt pilelerinde kullanılan artemisinin hibrit yapıları.....	13
2.24 Heteroatom içeren halkalı bileşikler.....	13
2.25 Pirazolün genel yapısı.....	14
2.26 Doğal pirazoller.....	15
2.27 Pirazol içeren doğal ürünler.....	15
2.28 Pirazol aracılı anti-konvülsanlar ve anti-depresanların molekül yapıları.....	16
2.29 Rasyonel bileşikler anti-timör pirazollerin molekül yapıları.....	16

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.30 Zora ve arkadaşlarının sentezledikleri pirazoller.....	17
4.1 1.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	19
4.2 Proparjil keton türevi genel sentezi.....	19
4.3 2.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	20
4.4 2.2. no'lu bileşiğin sentezi.....	20
4.5 Hidrazon ara ürünlerinin sentezi.....	21
4.6 4.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	21
4.7 4.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	22
4.8 İyotlu halkalaşma tepkimesi ile 4-iyodo pirazollerin sentezi.....	22
4.9 5.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	23
4.10 5.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	23
4.11 Suzuki-miyaura kenetlenme tepkimesi genel mekanizması.....	24
4.12 7.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	24
4.13 7.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	25
4.14 7.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	26
4.15 7.4 no'lu bileşiğin sentezi.....	26
4.16 7.5 no'lu bileşiğin sentezi.....	27
4.17 7.6. no'lu bileşiğin sentezi.....	28
4.18 8.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	29
4.19 8.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	29
4.20 8.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	30
4.21 8.4 no'lu bileşiğin sentezi.....	30
4.22 8.5 no'lu bileşiğin sentezi.....	31
4.23 8.6 no'lu bileşiğin sentezi.....	31
4.24 10.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	32
4.25 10.2 no'lu bileşiğin sentez.....	33
4.26 10.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	34
4.27 10.4 no'lu bileşiğin sentezi.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.28 10.5 no'lu bileşiğin sentezi.....	36
4.29 10.6 no'lu bileşiğin sentezi.....	37
4.30 11.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	38
4.31 11.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	39
4.32 11.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	39
4.33 11.4 no'lu bileşiğin sentezi.....	40
4.34 11.5 no'lu bileşiğin sentezi.....	41
4.35 11.6 no'lu bileşiğin sentezi.....	41
4.36 12.1 no'lu bileşiğin sentezi.....	43
4.37 12.2 no'lu bileşiğin sentezi.....	44
4.38 12.3 no'lu bileşiğin sentezi.....	45
4.39 12.4 no'lu bileşiğin sentezi.....	46
4.40 12.5 no'lu bileşiğin sentezi.....	47
5.1 Sonogashira kenetlenme tepkimesi genel mekanizması.....	48
5.2 Elektrofilik halkalaşma tepkime mekanizması.....	50
5.3 Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi mekanizması (Özok 2021).....	52
5.4 Steglich esterleşme tepkime mekanizması (Özok 2021).....	55

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
5.1 Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile keton türevlerinin verim tablosu.....	49
5.2 Hidrazon ara ürünlerinin verim tablosu.....	49
5.3 4-İyodopirazollerin verim tablosu.....	51
5.4 Aldehitlerin verim tablosu.....	53
5.5 Pirazol-Artesunate Hibrit Molekül verim tablosu.....	56
5.6 Amin yapılı molekül verim tablosu.....	58
5.7 Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit molekül tablosu.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
mL	Mililitre
mmol	Milimol
°C	Santigrat derece
mg	Miligram
ART	Artesunat
Gu.HCl	Guanidin hidroklorür
HCl	Hidroklorik Asit
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
CuI	Bakır İyodür
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorid
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid
DCC	Disikloheksilkarbodiimit
DMAP	Dimetilaminopiridin
NaBH ₄	Sodyum borhidrür
I ₂	İyot
Et ₃ N	Trietilamin
MeOH	Metanol
DMF	Dimetilformamid
DKM	Diklorometan
EtOAs	Etil Asetat
THF	Tetrahidrofuran
İTK/TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Infrared Spektrumu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son zamanlarda artan hastalıkların tedavisi için yeni organik bileşiklerin keşfi, sentezi ve izolasyonu oldukça kritik bir öneme sahiptir. Üretilen yeni organik moleküller, genellikle farklı sübstitüentlere sahip olmaları veya farklı sübstitüentlerle türevlenmeleri gereken temel ana yapıları içermektedir. İlaç geliştirme çalışmalarında, temel yapılara farklı gruplar eklenerek, bu yapıların biyolojik özellikleri artırılabilenekte veya tamamen yeni biyolojik özelliklere sahip farklı bir organik molekül elde edilebilmektedir. Günümüzde kullanılan ilaçların organik yapılarına bakıldığında, genellikle hetero atomlar içeren organik moleküllerin yaygın olarak bulunduğu görülmektedir. 2019 yılında en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan organik bileşiklerin neredeyse tamamı, yapılarında bir hetero atom içermektedir. Bu durumun başlıca nedeni, hetero atomların bulundukları yapıları daha kararlı hale getirme yetenekleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetini etkileyebilmeleridir (Ozok vd., 2021). Bir organik malzemenin ilaç olabilmesi için belli kurallar dahilinde olması gerekmektedir. Bu sürecin ilk adımını, organik materyallerin planlanması, üretilmesi, saflaştırılması ve tanımlanması oluşturur. Tasarım aşamasında, bir bileşiğin ilaç olabilme potansiyeline sahip olabilmesi için belirli kriterlere uyması gerekir, örneğin Lipinski Kuralı'na (belirli sayıda hetero atom, çözünürlük, moleküler ağırlığın 500 g/mol'den az olması vb.) uygun olmalıdır. İkinci aşamada, hedeflenen organik moleküllerin yüksek verimlilikle ve pratik yöntemlerle sentezlenmesi önemlidir. İlaç uygulamaları için sentezlenen organik bileşiklerin yüksek saflıkta olması, doğru sonuçların elde edilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

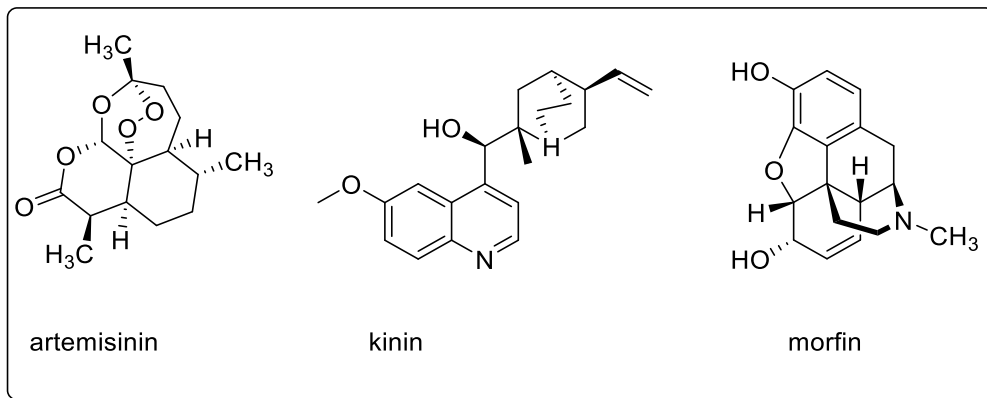
Günümüzde teknolojik gelişmeler ve bilimsel yöntemler sayesinde farklı bitkilerden elde edilen etken maddeler izole edilmiş ve biyolojik özellikleri araştırılarak bulunmuştur. Buna ek olarak izole edilen doğal ürünler örneğin kanser gibi farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Lee vd., 2005). Bu yüzden bilim insanları bu yoğun araştırmalarını doğal ürünlerin sentezine ve bunlara ek olarak alternatif yeni moleküllerin elde edilmesine yönelmişlerdir (Zora vd., 2011). Bu sayede tedavi edilmesi zor olan hastalıklarda kullanılabilecek etkili ve yeni ilaçların keşfi gerçekleştirilmeye başlanmıştır.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1. Doğal Ürünler

Eski zamandan günümüze kadar doğal ürünler tıbbi tedavide kullanılmış ve hala bu günlerde de kullanılmaya devam etmektedir. Doğal ürünler, canlı bir organizmanın hücrelerinden, salgılarından, dokularından elde edilir.

Doğal ürünler, yüksek yapısal çeşitliliğe, farmakolojik veya biyolojik aktivitelere sahiptirler. Bu yüzden günümüzde doğal ürünler ve türevleri hem geleneksel tıpta hem de modern tıpta hastalıkların tedavisinde, gıda katkı maddelerinde, sağlık ve kozmetik ürünlerinde, tekstilde, plastikte, zirai ilaçlarda ve günlük hayatta kullanılan enerjiye kadar hayatımızın her alanında yer alır. 1897 yılında aspirin ortaya çıkması, kimyager Felix Hoffmann'ın saf asetilsalisilik asit (ASA) üretmesiyle mümkün olmuştur. ASA, söğüt ağacından elde edilir ve ağrı kesici ateş düşürücü olarak kullanılan aspirinin etken maddesidir. Aspirinin keşfedilmesiyle bitkilerden ilaç elde edilmesi yaygınlaşmaya başlamıştır. Bilimsel gelişmeler ile orantılı olarak doğal kökenli ilaçların sayısı da son yüzyılda önemli ölçüde artmıştır. Bunlara örnek olarak artemisinin, kinin, morfin verilebilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Doğal ilaçlar

Doğal kaynaktan, hayvanlardan, bitkilerden, izole edilen etken maddeler kullanılarak yeni moleküller sentezlenmekte ve biyolojik özellikleri bulunarak yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar.

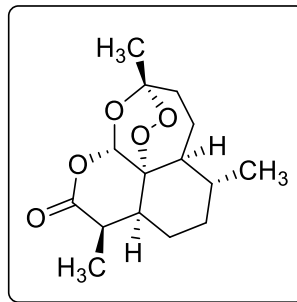
2.2.Artemisinin

Artemisia annua, geleneksel Çin tıbbında yüzyıllardır sıtma ve ateş tedavisi için kullanılan bir bitkidir. 1971 yılında Çinli kimyagerler tarafından bitkinin yapraklı kısımlarından, tıbbi etkisinden sorumlu olan etken maddesi izole edildi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Pelin otu (*Artemisia-annua*)(anonim)

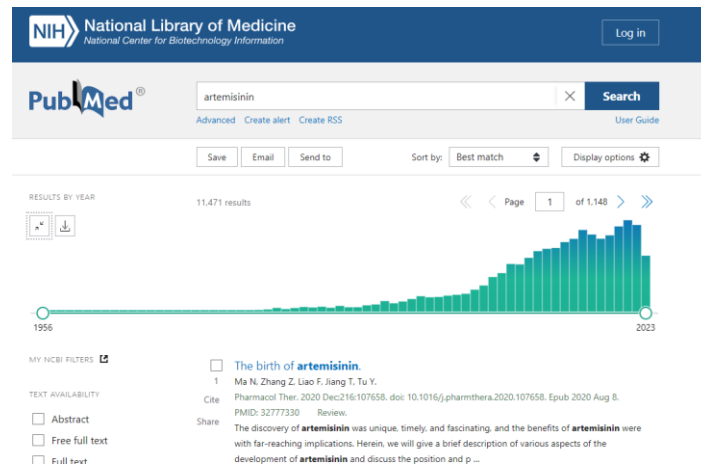
Qinghaosu (QHS, artemisinin) olarak adlandırılan bu bileşik, bir peroksit grubu taşıyan ve diğer çoğu antimalarial ilaçların aksine nitrojen içeren bir heterosiklik halka sisteminden yoksun olan bir seskiterpen laktondur (Klayman vd., 1985). Artemisinin moleküler formülü $C_{15}H_{22}O_5$, renksiz ve kristal maddedir (Şekil 2.3) (Zhang vd., 2020).



Şekil 2.3. Artemisinin molekül yapısı

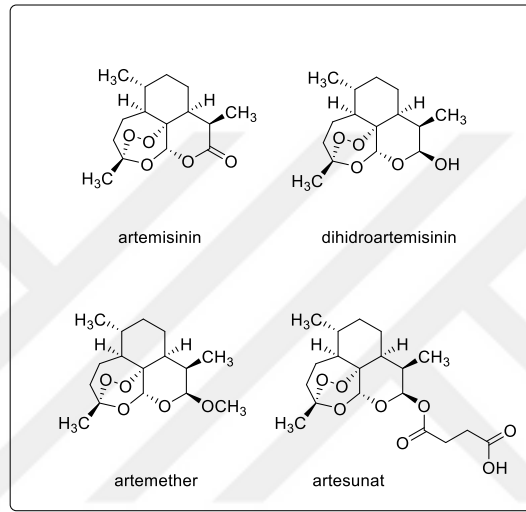
Artemisinin bilimsel olarak keşfi, 1970'li yılların sonrasına dayanmaktadır. 1967 yılında Çin Devleti, sıtma tedavisi için başlattığı "523 Projesi" (23 Mayıs 1967) adlı bilimsel atılım programı çerçevesinde, Çinli bilim insanı TU ve ekibi tarafından gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda artemisinin keşfedilmiştir (Malaviya vd., 2019). Daha sonrasında sıtma tedavisinde kullanılabilen bir ilaç olarak dünya çapında tanıtılan artemisinin, hem araştırmalarda hem de sıtma tedavisinde önemli bir rol oynadığı belirtilmelidir. Günümüzde hala sıtma tedavisindeki en etkili ve mucizevi ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Prof. Youyou Tu artemisinin üzerine yaptığı çalışmaları nedeniyle 2015 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür (Ma vd., 2020). Artemisinin ve türevlerinin sıtma tedavisinde kullanımı ile birlikte antikanser ve antiviral özellikleri üzerine araştırmalar 2015 yılından sonra büyük önem taşımıştır (Shi vd., 2022). Son üç yıl içinde PubMed'de artemisinin anahtar kelimesiyle 2000'den fazla bilimsel çalışma yer almaktadır. Artemisinin ve türevlerinin farklı kanser türlerine karşı yüksek hassasiyet göstermesi yeni türevlerinin sentezlerinin artmasına neden olmuştur (Jana vd., 2017). Yapılan çalışmalarda, artemisinin kanser hücrelerini oldukça kısa sürede ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, *in vivo* çalışmalarda da kansere karşı hassasiyetin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (Im vd., 2018). Artemisin ve bilinen türevlerinin kansere karşı etkili olduğu halde artemisinin içeren yeni türevlerin sentezinin literatürde oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, hibrit moleküllerin tasarımı, sentezi ve kanser araştırmalarında test edilmesi yeni nesil ilaç adayları için kritik olacaktır (Şekil 2.4).

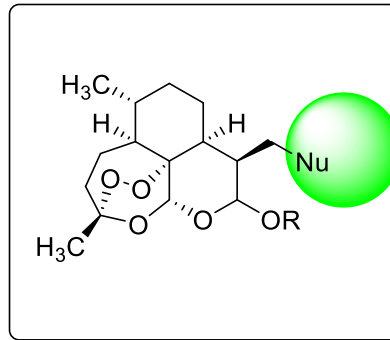


Şekil 2. 4. PubMed verilerine göre artemisinin ile ilgili çalışmaların istatistiksel verileri

Artesunat, artermer, arteether ve dihidroartemisinin gibi artemisinin türevlerine yönelik yoğun çalışmalarda devam etmekte olup, bu türevlerin hem sıtma hem de kanser tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir (Mishra vd., 2017). Yarı sentetik artemisinin türevlerine örnek verecek olursak, Paitayat ve ark. tarafından yapısında nükleofilik gruplar bulunduran türevlerinin sentezi yapılmıştır. Bu sentezlenen türevlerin sıtma tedavisine karşı duyarlılıkları da test edilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.6) (Paitayat vd., 1997).

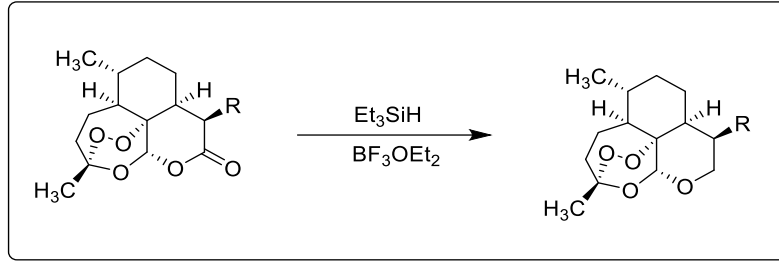


Şekil 2. 5. Artemisinin yarı sentetik türevleri



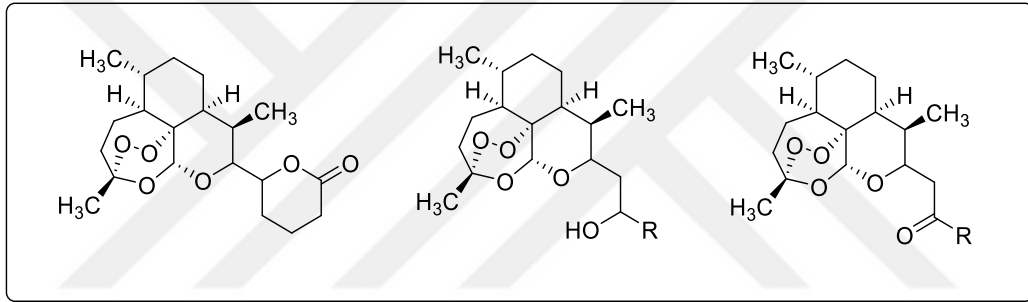
Şekil 2. 6. Nükleofilik gruplar içeren hibrit molekül

Başka bir araştırmada, iki basamak ile gerçekleşen bir tepkime sonucunda 10-deoksoartemisinin türevleri sentezlenmiştir. Bu tepkime için ilk olarak DIBAL-H indirgeyici ajanı kullanılmış, ardından tasarlanan molekülün sentezi yüksek verimle gerçekleşmesi için trietilsilan ile tepkimeye sokulmuştur. Elde edilen bu yeni moleküllerin *in vitro* çalışmalarında antibakteriyel etkileri bulunmuştur (Şekil 2.7) (Avery vd., 1996).



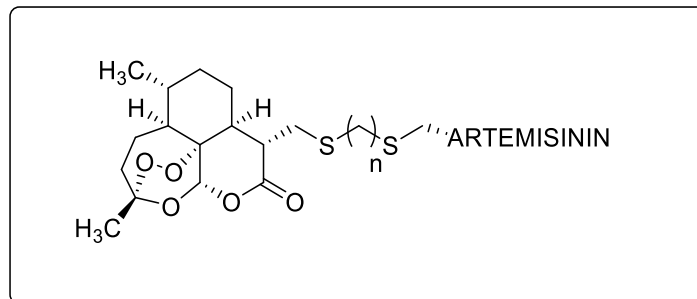
Şekil 2. 7. 10-Deoksoartemisinin sentezi.

Ma ve ekibinin 2000 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, Şekil 2.8'deki artemisinin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, artemisinin molekülüne alkol ve keton gruplarını da eklemiştir. Yapılan biyolojik çalışmalar sonucunda yeni artemisinin türevlerinin artemisinininden 5 kat etkili olduğu rapor edilmiştir (Ma vd., 2000).



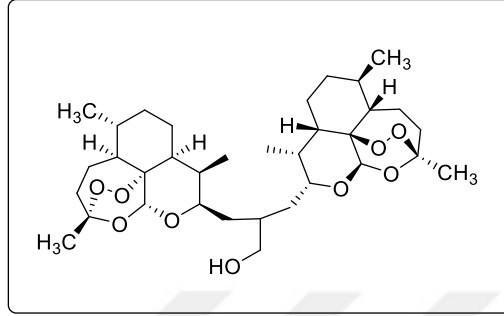
Şekil 2. 8. Yapısında keton ve alkol grupları içeren yeni artemisinin molekülleri

2006 yılında Ekthawatchai ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, artemisinin moleküllerinin dimer, trimer ve tetramer yapıları sentezlenmiştir. Bu yapıları oluşturmak için kükürt içeren köprüler kullanılmıştır. Sentezlenen yapıların antimalaryal etkileri test edilmiş ve ayrıca bu türevlerin bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkileri olduğu bulunmuştur (Şekil 2.9) (Ekthawatchai vd., 2001).



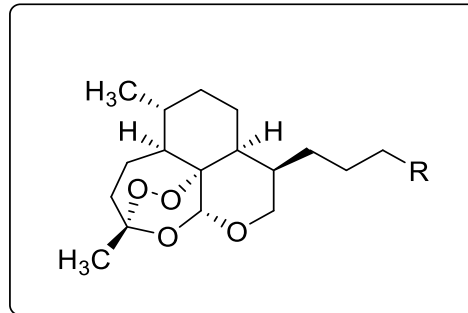
Şekil 2. 9. Kükürt köprülü artemisinin yapısı

Paik ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, dimer artemisinin molekülünün artemisinin'e göre 10 kat daha etkili bir anti-sıtma etkisine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu molekülün ayrıca kanser üzerinde de etkili olduğu bu çalışmada bulunmuştur (Şekil 2.10) (Paik vd., 2006).



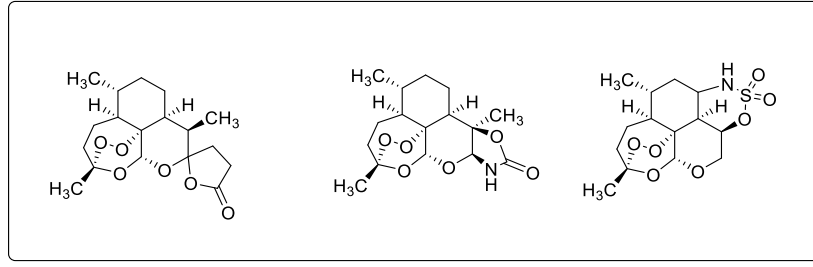
Şekil 2. 10. Dimer Artemisinin

Avery ve arkadaşları artemisinin molekülünden yola çıkılarak 10-deksoartemisinin türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen türevlerin antibakteriyel özellikleri incelenmiş ve bu türevler arasından bazı yapıların oldukça güçlü antibakteriyal oldukları rapor edilmiştir. Bu yapılardan bazılarının düşük toksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum, ilaç adayı olabilecek artemisinin türevlerinin farklı hastalıkların tedavisinde kullanımına yönelik potansiyelini ortaya koymaktadır (Şekil 2.11) (Avery vd.2002).



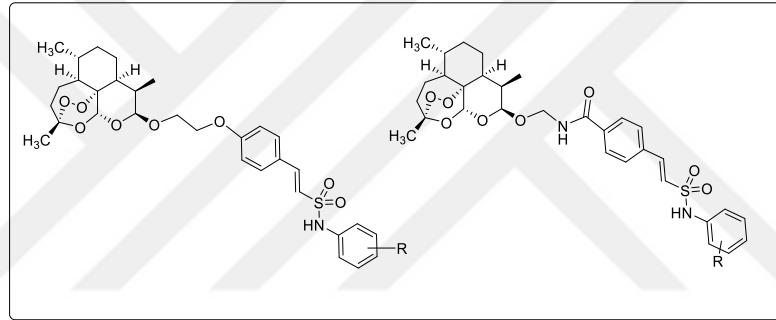
Şekil 2. 11. Alifatik zincir yapısına sahip artemisinin türevleri

Liu ve ekibinin 2007 yılında gerçekleştirdiği diğer bir çalışmada, metal katalizörleri kullanarak intramoleküler C-H katılma tepkimeleri ile üç yeni artemisinin türevi elde etmişlerdir. Rodyum kompleks katalizörü kullanılarak tasarladıkları artemisinin türevlerini %90 verimle elde edilirken, oksazolidin içeren yapıyı %87 verimle izole etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.12) (Liu vd., 2007).



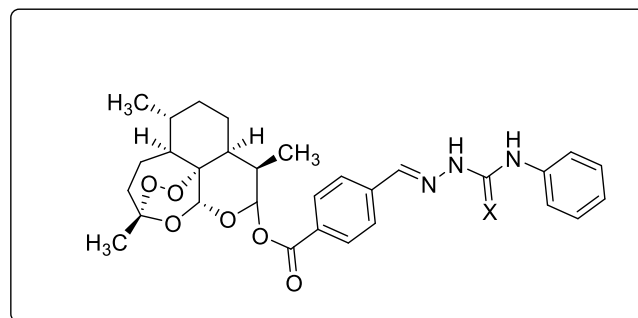
Şekil 2. 12. Oksazolidin ve sülfonat

Liu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada, anti-tumor özelliklere sahip yeni artemisinin türevlerini elde etmişler ve farklı tümörlere karşı aktivitelerini test etmişlerdir. Bu çalışmada altı farklı kanser hücre hattında oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.13) (Liu vd., 2013).



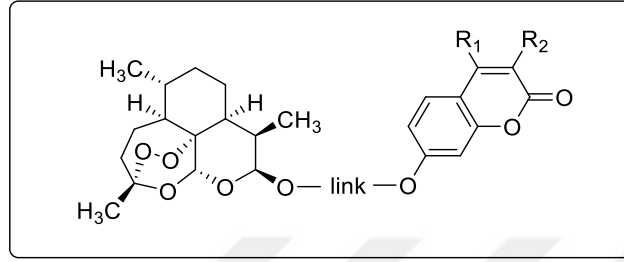
Şekil 2.13. N-Fenilethensulfonamit fonksiyonel grupları içeren hibrit yapılar

2011 yılında, *Plasmodium falciparum*'un önemli bir antibakteriyel inhibitörü olan cysteine proteaz falcipain-2 molekülüne benzer bir molekül tasarlanmıştır. Elde edilen yeni (tiyo)semikarbazon içeren artemisinin hibrit molekülünün *in vitro* çalışmaları sonucunda, *P. falciparum* falcipain-3'e karşı oldukça yüksek inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.14) (Liu vd., 2013).



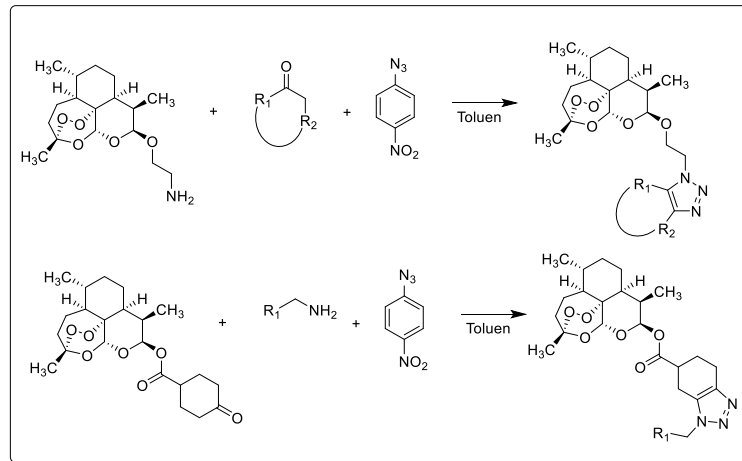
Şekil 2.14. Semikarbazol içeren artemisinin türevleri

Kanser için yapılan diğer bir çalışmada ise artemisinin-kumarin hibrit molekülleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada click kimyası yöntemiyle triazoller köprü olarak kullanılmıştır. Sentezlenen ürünler, üç farklı kanser hücre hattı (HCT-116, MDA-MB-213 ve HT-29) üzerinde sitotoksik aktiviteleri test edilmiş ve moleküllerin HT-29 hücre hattı için yüksek seçicilik gösterdiği bulunmuştur (Şekil 2.15) (Tian vd., 2016).



Şekil 2.15. Artemisinin-kumarin yapısı

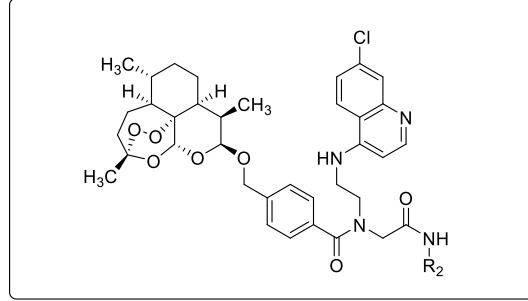
Jana ve arkadaşları 2017 yılında çok bileşenli tepkimeler kullanarak yapısında triazol içeren artemisinin türevlerini elde etmişlerdir. Bu moleküllerin sentezi sırasında, triazollerin köprülerini oluşturmak için click kimyası yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen tüm türevlerin HIV aktiviteleri test edilmiş ve oldukça yüksek aktiviteleri bulunmuştur (Şekil 2.16) (Jana vd., 2017).



Şekil 2. 16. Jana vd. sentezledikleri artemisinin türevleri

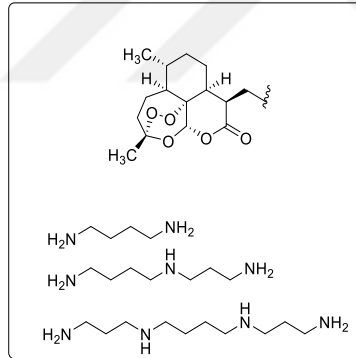
Artemisinin molekülü ile 4-aminokinolin bileşiğini Ugi kondenzasyon tepkimesini kullanarak Feng vd. tarafından sentezlenmiştir. Özellikle, artemisinin içeren türevlerin antiplazmodiyal aktivitelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, bu türevlerin sitotoksik etkisi klorokinolinden daha düşük çıkmıştır. Ayrıca, bu moleküllerin hematin

inhibitör aktiviteleri incelenmiş ve kandaki hemoglobin seviyelerinin artmasına katkı sağladığı bulunmuştur (Şekil 2.17) (Feng vd., 2011).



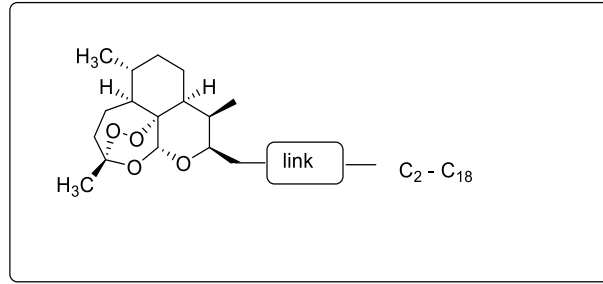
Şekil 2. 17. Artemisinin ve klorokinolin hibrit molekülü

Kanser araştırmaları alanında gerçekleştirilen bir diğer çalışma da, artemisinin-spermidin konjügetleri poliamin yapılarıyla tasarlanmıştır. Şekil 2.18’de gösterilen yapıların kanser aktiviteleri incelenmiş ve aynı zamanda antibakteriyel özellikleri de araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, bu tasarlanan moleküller düşük konsantrasyonlarda bile sıtma hastalığına karşı yüksek aktivite göstermiştir (Şekil 2.18) (Chadwick vd., 2010).



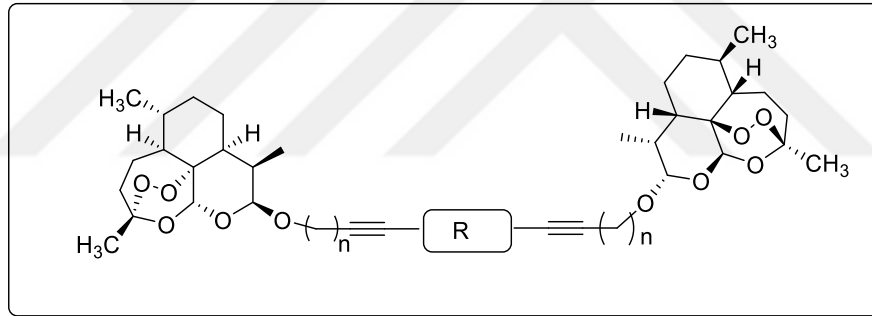
Şekil 2. 18. Artemisinin-spermidin hibrit yapısı

Artemisinin molekülüne düz ve uzun alifatik gruplar bağlanarak lipofilik özellik kazandırılmıştır. Sentezlenen moleküllerin sitotoksik etkileri HepG hücre hattına karşı test edilmiştir. Özellikle, amit bağları içeren zincirlerin, güçlü sitotoksiteye sahip oldukları gözlenmiştir (Şekil 2.18) (Liu vd., 2005).



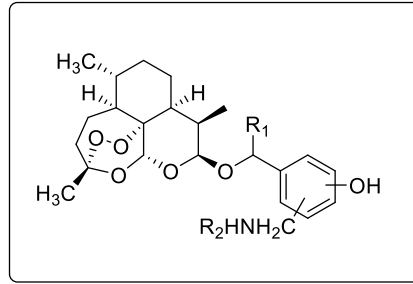
Şekil 2. 19. Alkil karbon zincir yapıları içeren artemisinin hibrit molekülleri

Buragohin ve ekibi simetrik artemisinin yapılarının sentezi için alkin yapılarını köprü olarak kullanmışlardır. Tasarlanan moleküllerin sentezi için ilk olarak artemisinin ile proparjil alkol tepkimeye girerek alkin grubu içeren bir artemisinin türevi elde edilmiştir. Daha sonra paladyum katalizörlü Sonogashira kenetlenme tepkimesi kullanılarak moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tüm hibrit moleküllerin kanser aktiviteleri test edilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.19) (Buragohain vd., 2014).



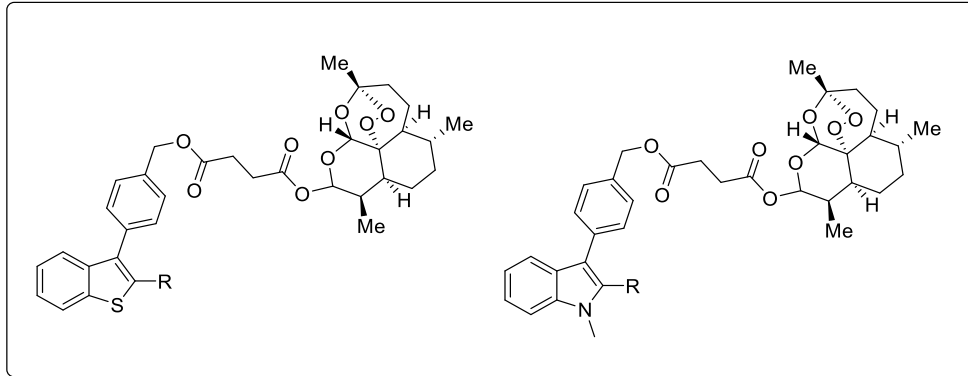
Şekil 2. 20. Alkin köprülü dimer-artemisinin sentezi

İlaç tasarımı en kritik faktörlerden biri, ilacın suda çözünürlüğüdür. Bunun için gerçekleştirilen bir çalışmada, suda çözünebilen artemisinin türevleri sentezlenmiştir. Şekil 2.21’de gösterilen molekül yapısında Mannich baz içerdiği için suda çözünür hale getirilmiştir (Li vd., 2003).



Şekil 2. 21. Mannich bazı içeren artemisinin yapısı

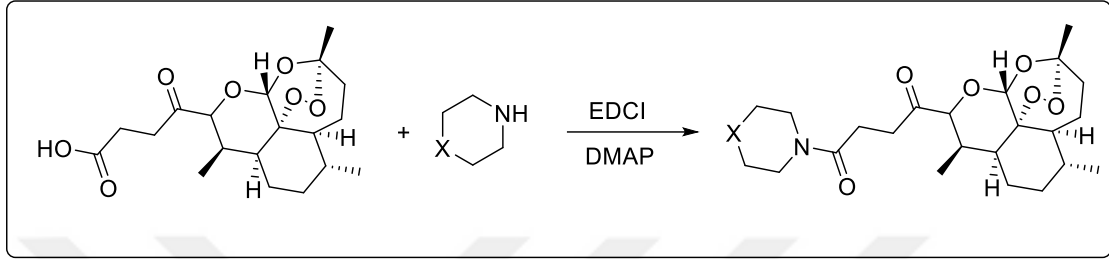
Ozok ve arkadaşları 2021 yılında yeni artemisinin-benzotiyofen türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İlk olarak, benzotiyofen türevleri, Pd-katalizli kenetlenme tepkimesi ve elektrofilik halkalaşma tepkimesi kullanılarak yüksek seçicilik ile yeni ürün elde edilmiştir. Ardından Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi ile yapıya aldehit fonksiyonel grubu bağlanmıştır. Son basamakta ise ara ürünlerin oldukça yüksek verimler ile (%64 ile %91) hedeflenen arteminin hibrit yapıları sentezlenmiştir. Son basamakta Steglich esterleşme tepkimesi kullanılmıştır (Şekil 2.22) (Ozok vd., 2022). Diğer bir çalışmada ise benzotiyofen yerine indolün bulunduğu türevler sentezlenmiş ve bunların biyolojik özellikleri test edilmiştir. Her iki hibrit molekül oldukça önemli ilaç adaylarıdır (Kavak vd., 2022).



Şekil 2. 22. Artesunat-benzotiyofen and artemisinin-benzotiyofen hibrit yapıları

Literatüre bakıldığında doğal ürünlerin ve artemisinin hemen hepsinde biyolojik uygulamalarda kullanıldığı görülmektedir. Esen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise artemisinin doğal ürünü içeren yeni hibrit moleküllerin temiz enerji üretiminde kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmada yeni artemisinin türevleri yüksek verimler ile sentezlenmiş ve karakterizasyonları spektroskopik yöntemler ile yapılmıştır. Daha sonra tüm yeni artemisinin türevlerinin hidrazin elektrooksidasyon tepkimelerinde

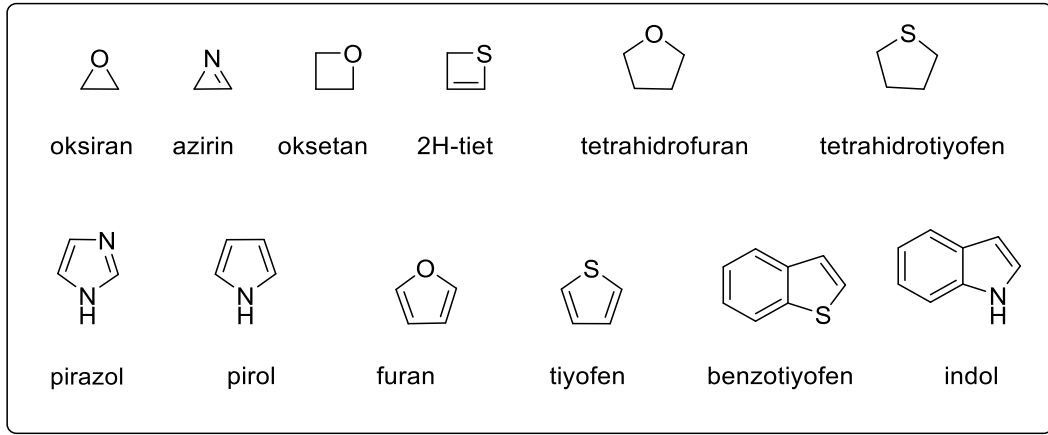
anot katalizörleri olarak test edilmiştir. Yakıt pili teknolojisinde önemli bir yere sahip olan hidrazin yakıt pillerinde genel olarak metal anot katalizörler kullanılmaktadır. Bu çalışma sonucunda artemisin temelli hibrit bileşikler, hidrazin yakıt hücreleri için alternatif ve yeni nesil bir anot katalizörü olarak kullanılma potansiyeli ortaya çıkarılmıştır (Şekil 2.23) (Esen vd., 2022; Çağlar vd., 2022; Çağlar vd., 2023).



Şekil 2. 23. Hidrazin Yakıt pillerinde kullanılan artemisininin hibrit yapıları

2.3. Heterohalkalı Bileşikler

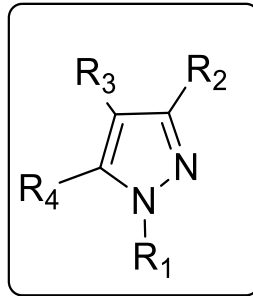
Tıbbi ve farmakolojik açıdan önem taşıyan birçok organik bileşiğin yapısında genellikle karbosiklik ve heterosiklik halka yapıları bulunmaktadır (Gutiérrez vd., 1989). 2019 yılında en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan bileşiklerin büyük bir bölümünde ise yapısında bir heteroatom bulunmaktadır. Bu durumun temel nedeni, heteroatomların bulundukları yapıları daha kararlı hale getirme yetenekleri ve etkiledikleri bölgede bağlanma kuvvetini artırma kapasiteleridir (Tudor vd., 2003). Antibiyotikler, hemoglobin, amino asitler, hormonlar, vitaminler gibi biyolojik bileşiklerin yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan sentetik ilaç molekülleri de genellikle heteroaromatik yapıları içermektedir (Mohammed ve Mustapha, 2010). Heterohalkalı bileşikler ve türevleri organik kimyanın hızlı gelişmesine katkı sağlayan ve oldukça büyük bir bölümünü oluşturan yapılardır. Halka yapısında karbon (C) dışındaki atomlardan en az bir tanesi hetero-atom (çoğunlukla O, N, S ve kısmen P, Si, Se) içeren yapılardır. Üç halkalı heterohalkalı bileşikler azirin ve oksiran; dört halkalı heterohalkalı bileşikler oksetan, 2H-tiet; beş halkalı heterohalkalı bileşikler pirazol, furan; altı halkalı heterohalkalı bileşiklere morfolin, piperidin örnek verilebilir. Heteroaromatik bileşiklere ise pirazol, furan, indol, tiyofen, pirol örnekleri verilebilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.24. Heteroatom içeren halkalı bileşikler

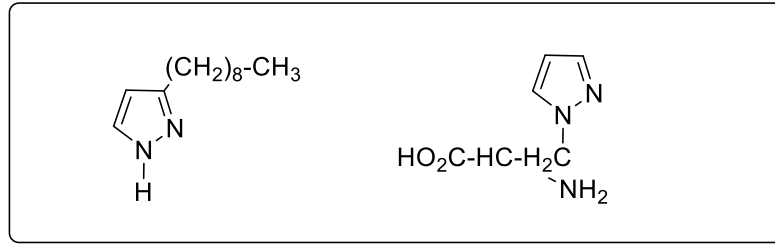
2.4. Pirazol

Pirazol beş üyesi bulunan bitişik konumda iki nitrojen atomu içeren bir heterosiklik halka yapısına sahiptir. Molekül formülü $C_3H_4N_2$ şeklindedir. Bazik ve aromatik özellik göstermektedir. Pirazol ilaç keşfi, tarım kimyası, tıbbi kimya, koordinasyon kimyasında önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.5) (Gandhale vd.,1982).



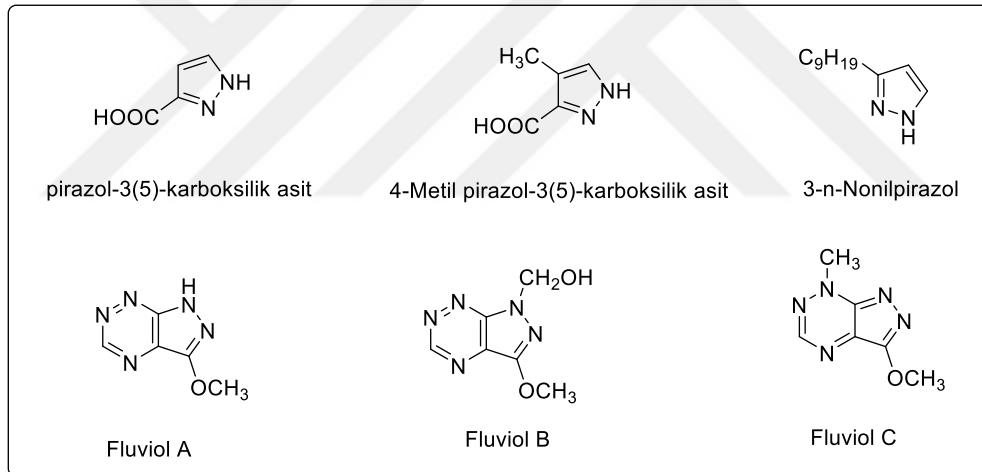
Şekil 2 25. Pirazolün genel yapısı

Doğal ürün olarak pirazoller, 1950'lerden sonra izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise farklı pirazol türevlerinin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. İlk doğal pirazol, tropikal Asya'daki "*piperaceae*" familyasının bir bitkisi olan *Houttuynia Cordata*'dan izole edilmiştir. Diğer doğal pirazol ise Japonya'daki bir araştırma grubu tarafından karpuz tohumlarından (*Citrullus Vulgaris*) izole edilen levo-b-(1-pirazolil) alanindir.



Şekil 2. 26. Doğal pirazoller

Pirazol heteroaromatik yapısının önemi medisinal kimya oldukça fazladır. Günümüze kadar izole edilen pirazol yapıları; L α -Amino-b-(pirazolil-N)-propanoik asit, withasomnin, 4-hidroksiwithasomnin, 4-metoksi withasomnine, pirazofurin, Pirazofurin B, oksoformisin B, formisin (formisin A), formisin B, nostosin A, fluviol A, fluviol B, fluviol C, fluviol D, fluviol E, pirazol-3(5)-karboksilik asit, 4-metilpirazol-3(5)-karboksilik asit ve 3-n-nonilpirazol örnek verilebilir (Şekil 2.27) (Kumar vd., 2013).

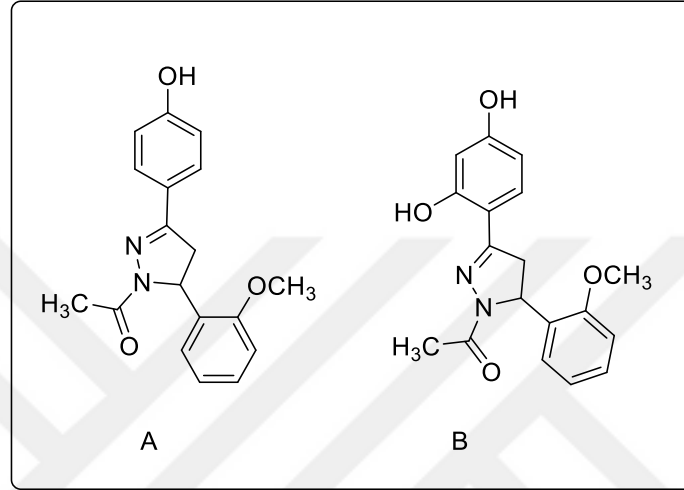


Şekil 2.27. Pirazol içeren doğal ürünler

Pirazol türevleri literatürde çok geniş bir kapsamda yer alır. Bunlara örnek olarak; sıtma önleyici, anti-kanser, anti-mantar, anti-tümör, anti-mikrobiyal, tüberküloz önleyici, AIDS önleyici biyolojik aktiviteleri verilebilir. Ayrıca pirazoller anti-hiperglisemik, anti-depresan, anti-anksiyete, anti-konvülsan ve anti-insektisidal ajandır (Kumar vd., 2013). Aynı zamanda kalkonlar (ketonlar) heterosiklik bileşiklerin gelişmesinde oldukça önemli bir rol oynamış ayrıca organik sentezde fazlaca kullanılmıştır. Bu bileşiklerin yaygın bir sentezi, aldehitlerin ve ketonların baz katalizli aldol kondenzasyonunu içerir ve α , β doymamış kalkonları (ketonlar) verir. Daha sonra hidrazinler ile pirazol veren siklizasyon reaksiyonuna

girer literatürde de bakıldığında son yıllarda heterosiklik kimya alanında çok önemli bir kısmı aril grupları içeren pirazoller bulunmaktadır (Sharshira vd., 2012).

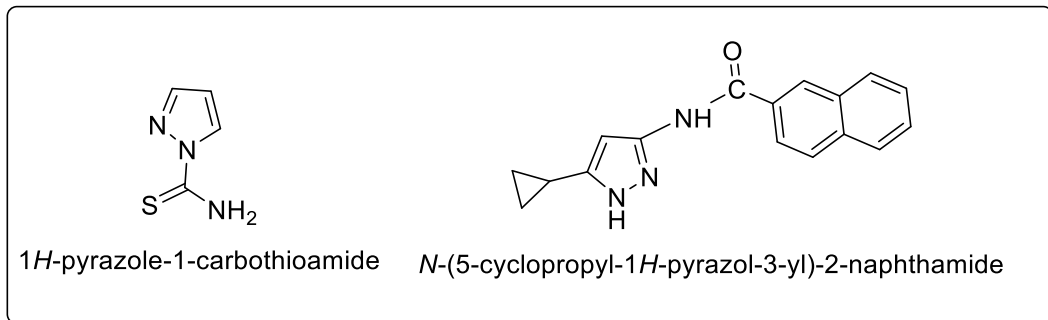
Bolasco ve arkadaşları yeni bir pirazol türü sentezlediler ve bunların monoamin (MAO) oksidaz inhibe kapasitesini araştırdılar. Sentezlenen bu bileşiklerde A ve B geri dönüşümlü, daha güçlü ve seçici inhibitörler olduğu belirtildi (Şekil 2.28) (Bolasco vd., 2010).



Şekil 2.28. Pirazol aracalı anti-konvülsanlar ve anti-depresanların molekül yapıları

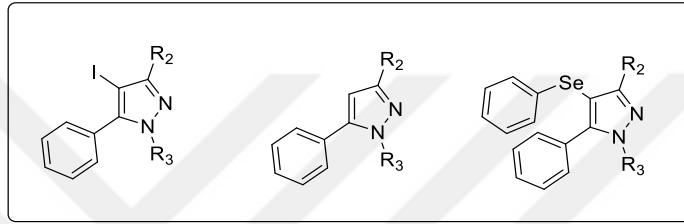
Bunun yanı sıra pirazoller, kanser tedavisinde önemli ilaç keşfedilmesi ve geliştirmesi için güçlü biyoaktif moleküller tasarlamaya yönelik büyük etkenli öncü bir bileşiktir 6.(Kumari vd., 2014).

Araştırmalar incelendiğinde tiyoüre-pirazol içeren türevler sentezlenmiş ve anti-tümör özellikleri araştırılmıştır (Şekil 2.29) (Nitulesc vd., 2010).



Şekil 2.29 Rasyonel bileşikler anti-tümör pirazollerin molekül yapıları

Zora ve ekibinin geliştirdiği yeni sentez yöntemi, yüksek seçicilik ve verimlerle 4-iyodo pirazollerin ve pirazollerin sentezine imkan tanımıştır. Bu yöntemde, öncelikle proparjil aldehit/keton türevlerinden hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen hidrazon ara ürünleri, iyot katalizörlüğünde halkalaşma tepkimesine sokulduğunda 4-iyodo pirazoller elde edilmektedir. Aynı tepkime, bakır katalizörlüğünde tekrarlandığında ise bu sefer pirazol yapıları yüksek verimlerle izole edilmektedir. Özellikle yapısında iyot bulunduran pirazol türevleri, paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerine ile kolaylıkla türevlendirilebilmektedir (Şekil 2.30) (Zora vd., 2015)



Şekil 2. 30. Zora ve arkadaşlarının sentezledikleri pirazoller

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

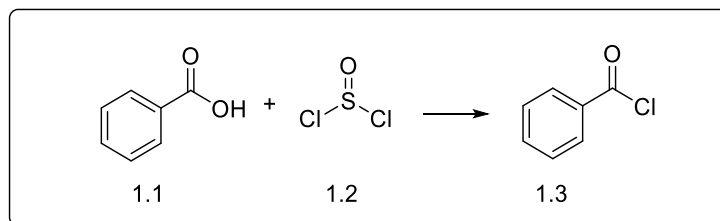
Bu çalışmada esnasında kullanılan kimyasallar ticari olarak satılan Aldrich-Sigma, Merck, VWR ve TCI ve gibi şirketlerden satın alınmıştır. Ek olarak oksijensiz ortam gerektiren deneyler argon gazı kullanılmıştır.

3.1.2. Deneyde Kullanılan Cihazlar

- 1.Tepkimeler Elektro.mag M221 marka sabit sıcaklık kontrollü manyetik ısıtıcılı karıştırıcılarda gerçekleştirilmiştir.
- 2.Tepkimelerin gerçekleşmesi için Antor paar standart marka Monovave-300 marka mikro dalga reaktörü kullanılmıştır.
- 3.Reaksiyon ve saflaştırma işlemleri sonunda organik çözücülerin düşük vakum altında uzaklaştırılması için DLAB RE100-Pro markalı Rotary evaporatörler kullanılmıştır.
- 3.Yapısal karakterizasyonlar için JEOL ECZ 500 R spektrometresinden yararlanılmıştır. Kimyasal kayma değerleri TMS referans çözücüsüne göre ppm olarak verilmiştir.
- 4.Sentezlenen moleküllerin FT-IR (ART) spektrumları Perkin-Elmer Spectrum Two cihazıyla alınmıştır.
- 5.Flash kolon kromatografisi için Merck 230-400 mesh silika jel kullanılmıştır.
- 6.Tepkime reaksiyonlarının bitişi ve saflaştırma sırasında organik maddelerin takip edilmesi için ticari olarak satın alınan Sigma Aldrich İTK kullanılmıştır.
- 7 Kısa dalga boyunda UGVL-58 Handheld UV Lamb ile test edilmiştir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

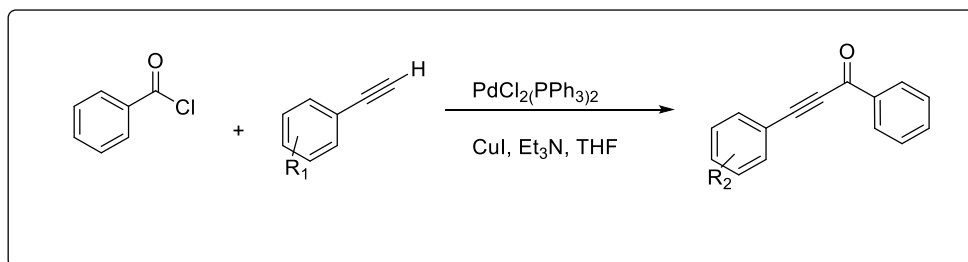
4.1. Benzoil Klorür Sentezi



Şekil 4.1. 1.3 no'lu bileşiğin sentezi

Benzoik asit (1) (8.18 mmol, 1000 mg), tiyonil klorür (1), (8.18 mmol, 973.2 mg) ve sodyum klorür (%2) (0.16 mmol, 9.56 mg) oksijensiz ortamda 76 °C de bir gece reaksiyon karıştırmaya bırakıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi (İTK) ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve düşük vakum altında organik çözücü uzaklaştırıldı. Herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan bir sonraki basamağa geçildi.

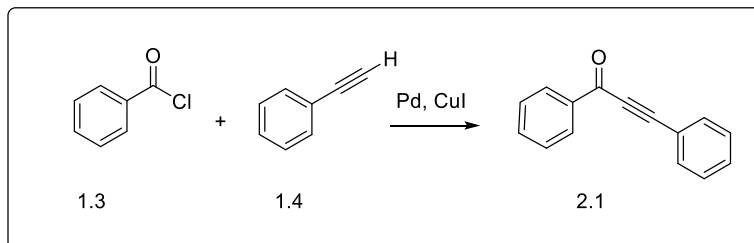
4.2. Proparjil Keton Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri



Şekil 4.2. Proparjil keton türevi genel sentezi

Benzoil klorür (1 kat) trietilamin (Et₃N) (15 mL) ve tetrahidrofuran (THF) (10 mL) içerisinde argon gazı altında karıştırıldı. Daha sonra terminal alkin (1.2 kat), bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorid (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (%5), bakır iyodür (CuI) (%2) eklendi ve bir gece 25 °C de reaksiyon karıştırmaya bırakıldı. Tepkime İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddeleri tamamen bittikten sonra, etil asetat (30 mL x 3) ile ekstraksiyon gerçekleştirildi. Organik faz magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutuldu, filtre edildikten sonra düşük vakum altında organik çözücü uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi yöntemi ile ürün izole edildi.

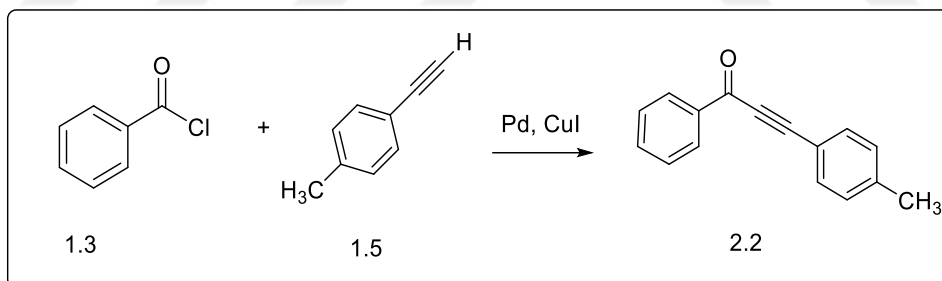
4.2.1. 1,3-Difenilprop-2-in-1-on Sentezi



Şekil 4.3. 2.1 no'lu bileşiğin sentezi

Benzoil klorür (1) (7.11 mmol, 1000 mg), fenil asetilen (1.2) (8.53 mmol, 871.25 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (%5) (0.35 mmol, 245 mg), CuI (%2) (0.14 mmol, 26.66 mg), THF (10 ml), Et_3N (15 ml) reaksiyonda kullanıldı. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 1144 mg %78 verim ile sarı renkli ürün (2.1) elde edildi.

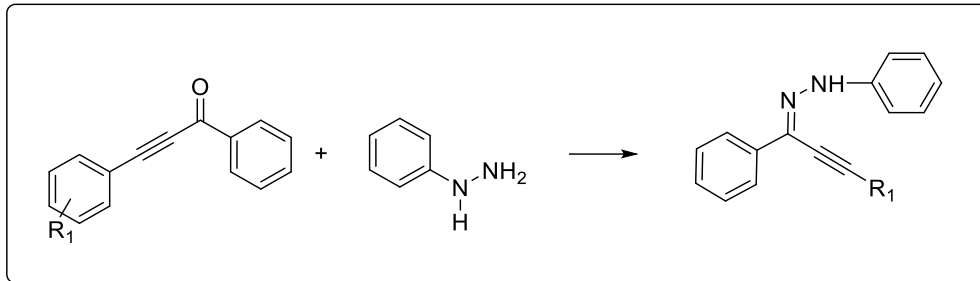
4.2.2. 1-Fenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-on Sentezi



Şekil 4.4. 2.2. no'lu bileşiğin sentezi

Benzoil klorür (1) (7.11 mmol, 1000 mg), *P*-toliasetilen (1.2) (8.53 mmol, 991.16 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (%5) (0.35 mmol, 245 mg), CuI (%2) (0.14 mmol, 26.66 mg), THF (10 ml), Et_3N (15 mL) reaksiyonda kullanıldı. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 1127,5 mg % 72 verim ile sarı renkli ürün (2.2) elde edildi.

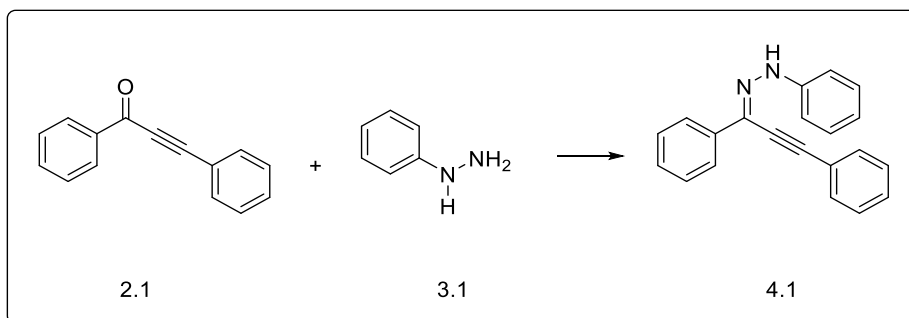
4.3. Hidrazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



Şekil 4. 5. Hidrazon ara ürünlerinin sentezi

Keton türevi (1kat) 1,4- Dioksan (10 mL) içerisinde argon gazı altında karıştırıldı. Fenil hidrazin (1.2 kat) ilave edilerek bir gece 100°C de karıştırmaya bırakıldı. Tepkime İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddeleri tamamen bittikten sonra, etil asetat (30 mL x 3) eklendi ve ekstraksiyon gerçekleştirildi. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu, filtre edildikten sonra düşük vakum altında organik çözücü uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi yöntemi ile ürün izole edildi.

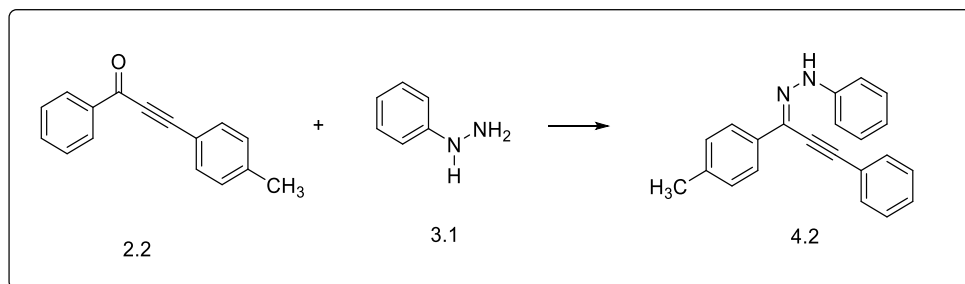
4.3.1. 1-(1,3-Difenilprop-2-in-1-il)-2-fenilhidrazin Sentezi



Şekil 4.6. 4.1 no'lu bileşiğin sentezi

1,3-Difenilprop-2-in-1-on (1 kat) (3.92 mmol, 810 mg), fenil hidrazin (1 kat) (3.92 mmol, 423 mg) ve 1,4-dioksan (10 mL) reaksiyonda kullanıldı. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 850 mg % 73 verim ile ürün (4.1) elde edildi.

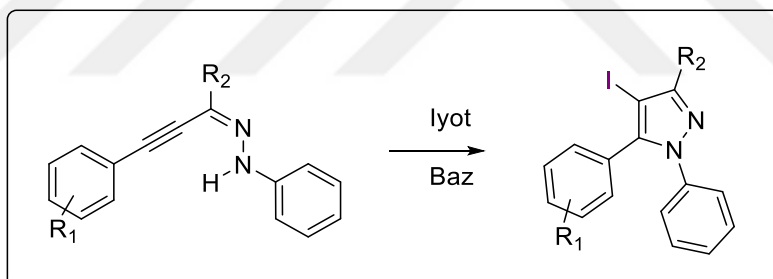
4.3.2. 1-Fenil-2-(3-fenil-1-(*p*-tolil)prop-2-in-1-il)hidrazin Sentezi



Şekil 4.7. 4.2 no'lu bileşiğin sentezi

1-Fenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-on (1 kat) (3.52 mmol, 775 mg), fenilhidrazin (1 kat) (3.52 mmol, 380 mg) ve 1,4-dioksan (10 mL) reaksiyona kullanıldı. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 786 mg % 72 verim ile ürün (4.2) elde edildi.

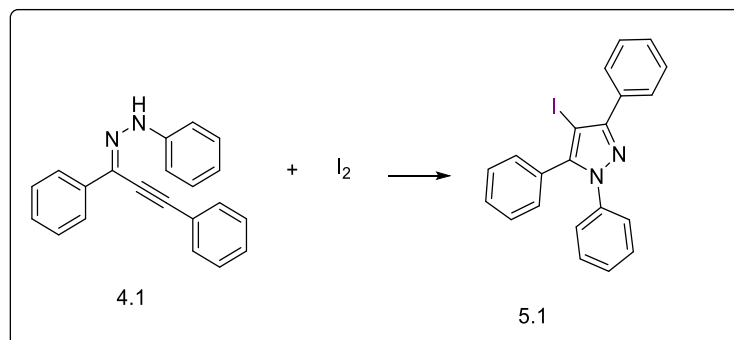
4.4. 4-İyodo pirazollerin Genel Sentezi



Şekil 4.8. İyotlu halkalaşma tepkimesi ile 4-iyodo pirazollerin sentezi

Hidrazon türevleri 20 mL diklorometan içerisinde ve argon gazı altında 25°C de çözüldü. Ardından moleküler iyot (I₂) (3 kat), sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (3 kat) ilave edilerek 8 saat karıştırmaya bırakıldı. Tepkimedeki başlangıç maddesinin bitişi İTK ile takip edildi. Tepkime bittikten sonra karışımın doymuş sodyum tiyosülfat (Na₂S₂O₇) (50 mL) kullanılarak DKM ile ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve filtre edildikten sonra düşük vakum altında organik çözücü uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi yöntemi ile ürün izole edildi.

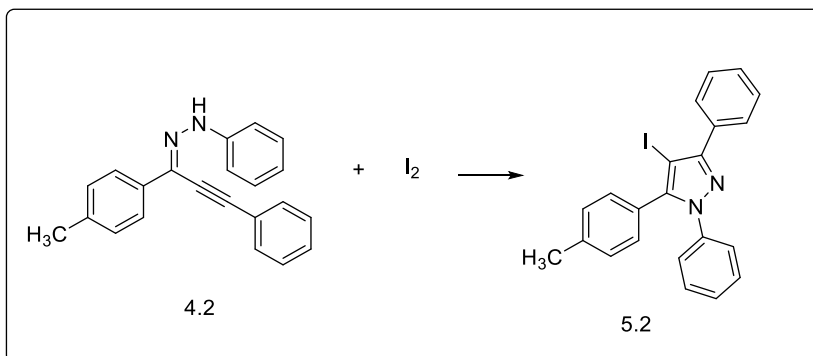
4.4.1. 4-İyodo-1,3,5-trifenil-1H-pirazol Sentezi



Şekil 4.9. 5.1 no'lu bileşiğin sentezi

1-(1,3-Difenilprop-2-in-1-il)-2-fenilhidrazin (1 kat) (1.59 mmol, 470 mg), I_2 (3 kat), (4.77 mmol, 1210 mg), $NaHCO_3$ (3 kat) (4.77 mmol, 400 mg) ve DKM (15 mL) tepkimede kullanıldı. Başlangıç maddesinin bittiği İTK ile takip edildi. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 509 mg % 76 verim ile ürün (5.1) elde edildi.

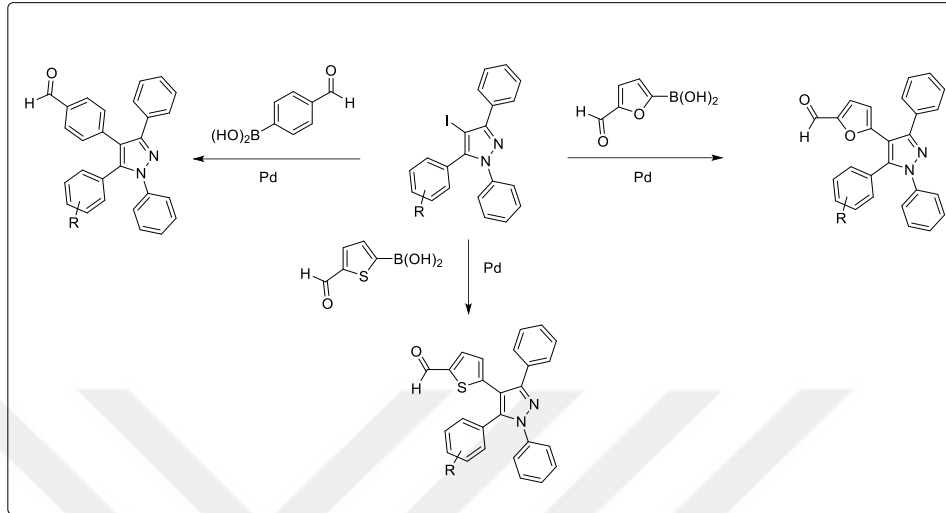
4.4.2. 4-iyodo-1,3-difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol Sentezi



Şekil 4.10. 5.2 no'lu bileşiğin sentezi

1-Fenil-2-(3-fenil-1-(p-tolil)prop-2-in-1-il)hidrazin(1 kat) (2.42 mmol, 750 mg), I_2 (7.26 mmol, 1842 mg), $NaHCO_3$ (3 kat) (7.26 mmol, 609 mg) ve DKM (20 mL) tepkimede kullanıldı. Başlangıç maddesinin bittiği İTK ile takip edildi. Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 737 mg %70 verim ile ürün (5.2) elde edildi.

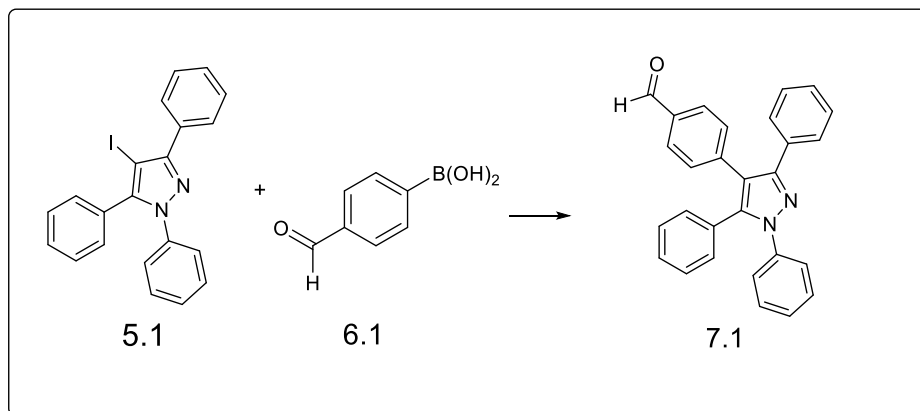
4.5. Suzuki-Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile Pirazolün 4-konumundan Türevlendirilmesi Genel Sentezi



Şekil 4.11. Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi genel mekanizması

4-İyodo pirazol (1 kat) alınarak DMF (4 mL), distile su (1 mL) içerisinde argon gazı altında karıştırıldı, sonra $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (%20 kat), 4/5-formilaryl -boronik asit (1.2 kat) ve NaHCO_3 (1.4 kat) ilave edildi ve mikro dalga ortamında 110 °C de 2 saatte gerçekleştirildi. Tepkime İTK ile kontrol edilerek üzerine etilasetat (30 mLx3) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve filtre edildi. Düşük vakum altında organik çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi yöntemi ile ürün izole edildi.

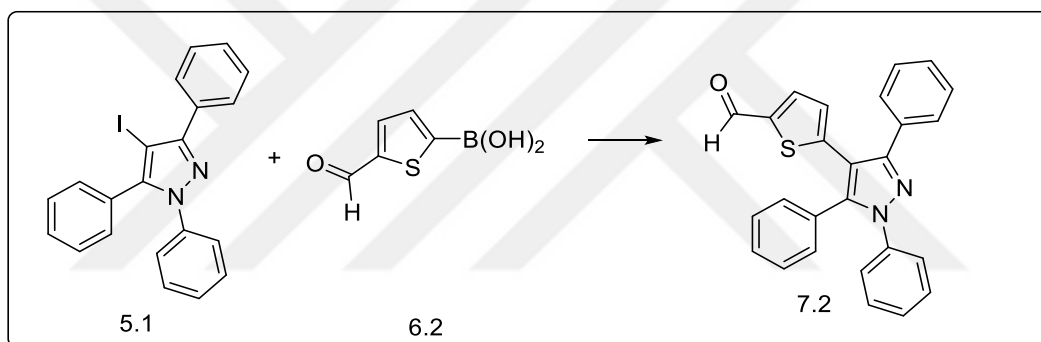
4.5.1. 4-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il) benzaldehit Sentezi



Şekil 4.12. 7.1 no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3,5-trifenil-1*H*-pirazol (1 kat), (0.24 mmol, 100 mg), DMF/ saf su (4/1 mL), 4-formilfenilboronik asit (1.2 kat), (0.29mmol, 43.48mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20 kat) (0.048 mmol, 33.70 mg), NaHCO₃(1.4 kat), (0.34 mmol, 28.56 mg) reaksiyonda kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 69 mg %73 verim ile ürün (7.1) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 150.4, 141.9, 139.9, 139.5, 134.6, 132.5, 131.1, 130.4, 129.7, 129.5, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.1, 127.6762, 125.4, 119.4).

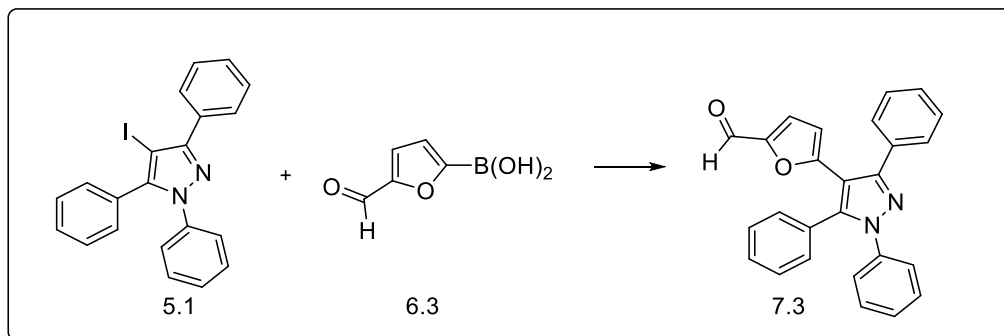
4.5.2. 5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)tiyofen-2-karbaldehit Sentezi



Şekil 4.13. 7.2 no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3,5-trifenil-1*H*-pirazol (1 kat), (0.24 mmol,100 mg), DMF/ saf su (4/1 mL), 5-formil-2-tiyofenboronik asit (1.2 kat), (0.29 mmol,45.23 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20 kat) (0.048 mmol, 33.70 mg), NaHCO₃(1.4 kat), (0.34 mmol, 28.56 mg) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 96 mg %69 verim ile ürün (7.2) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8; 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.8, 150.9, 145.3, 143.1, 142.6, 139.4, 136.6, 130.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 127.5859, 125.1, 113.1

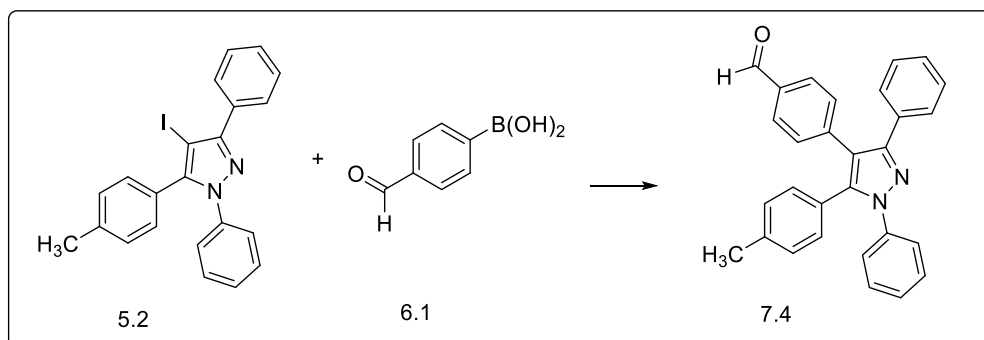
4.5.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit Sentezi



Şekil 4.14. 7.3 no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3,5-trifenil-1*H*-pirazol (1 kat), (0.47 mmol, 200 mg), DMF/ saf su (4/1 mL), 5-formilfuran-2-boronik asit (1.2 kat), (0.56 mmol, 78.34 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20 kat) (0.094 mmol, 65.98 mg), NaHCO₃ (1.4 kat), (0.66 mmol, 55.44 mg) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 131 mg %71 verim ile ürün (7.3) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 153.4, 152.0, 151.3, 143.4, 139.3, 132.3, 130.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 127.8, 127.8, 125.3, 125.2, 111.9, 110.0

4.5.4. 4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehit Sentezi

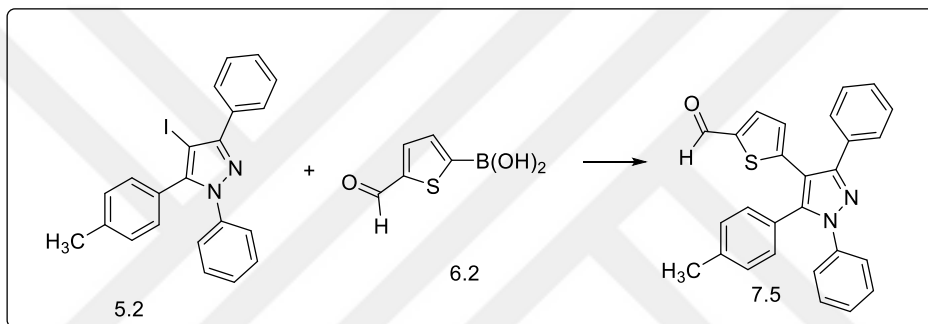


Şekil 4.15. 7.4 no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3-difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (1 kat) 0.57 mmol, 250 mg), DMF/ saf su (4/1 mL) 4-formilfenilboronik asit (1.2 kat), (0.68 mmol, 101.96 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20

kat) (0.11 mmol, 77.21 mg), NaHCO₃ (1.4 kat), (0.80 mmol, 67.20 mg) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 170 mg %72 verim ile ürün (7.4) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 150.5, 141.7, 140.1, 139.6, 137.9, 134.5, 131.1, 130.4, 129.7, 129.7, 129.6, 129.2, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 127.5, 125.4, 119.3, 21.3

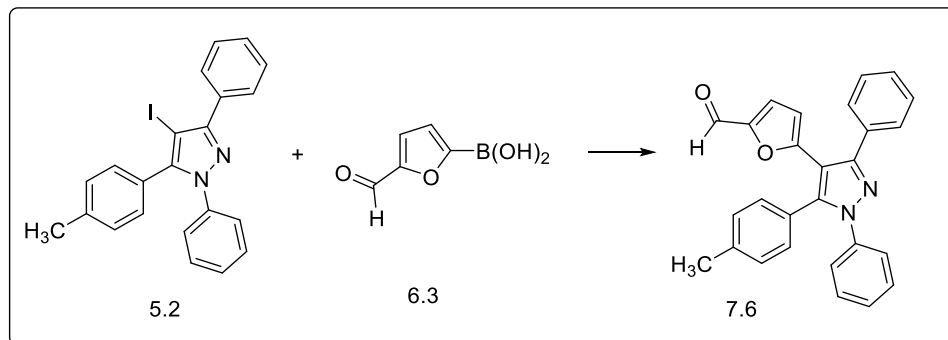
4.5.5. 5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiyofen-2-karbaldehit Sentezi



Şekil 4.16. 7.5 no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3-difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (1 kat), (0.57mmol,250 mg)), DMF/ saf su (4/1 mL), 5-formil-2-tiyofenboronik asit (1.2 kat), (0.68 mmol,106.06 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20 kat) (0.11 mmol, 77.21 mg), NaHCO₃(1.4 kat), (0.80 mmol, 67.20 mg) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 161 mg %67 verim ile ürün (7.5) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.8, 151.0, 145.5, 143.0, 142.5, 139.4, 138.3, 136.6, 130.4, 129.2, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 125.2, 113.0, 21.4.

4.5.6. 5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit Sentezi



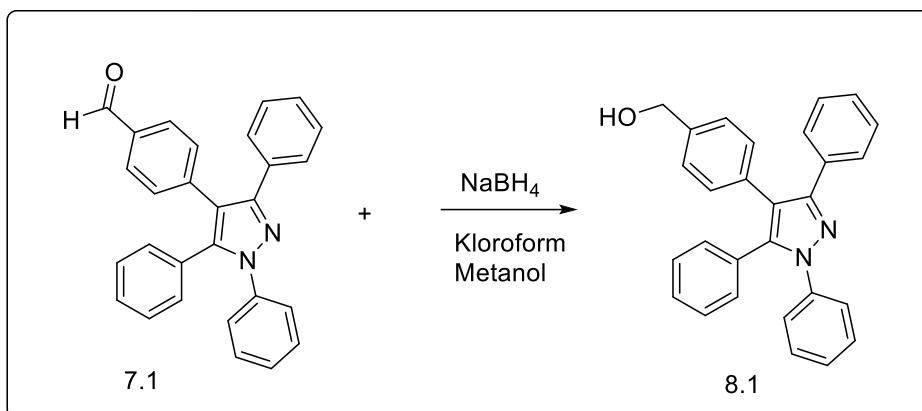
Şekil 4.17. 7.6. no'lu bileşiğin sentezi

4-İyodo-1,3-difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (1 kat), (0.57 mmol, 250 mg), DMF/ saf su (4/1 mL), 5-formilfuran-2-boronik asit (1.2 kat), (0.68 mmol, 95.13 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (%20 kat) (0.11 mmol, 77.21 mg), NaHCO₃ (1.4 kat), (0.80 mmol, 67.20 mg) tepkime de kullanıldı. Hekzan/etilasetat (9/1) çözücü sistemi kullanılarak organik molekül saflaştırıldı. 158 mg %68 verim ile ürün (7.6) izole edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 MHz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.8, 177.7, 153.6, 152.0, 151.4, 143.4, 139.3, 138.4, 130.3, 130.3163, 129.4, 129.2, 128.9, 128.5, 128.3, 127.7, 125.3, 125.2, 125.2, 111.9, 109.9, 21.4.

4.6. İndirgenme Tepkimesi ile Aldehitten Alkol Oluşumunun Genel Sentez Yöntemi

Aldehitler (1 kat), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Sonra buz banyosunda 15 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH₄ (4 kat) ilave edildi. 3 saat sonra İTK ile tepkimenin bittiği kontrol edildi ve filtre edildi. Süzüntü vakum altında yoğunlaştırıldı ve saflaştırma yapılmadan bir sonraki aşamada kullanıldı.

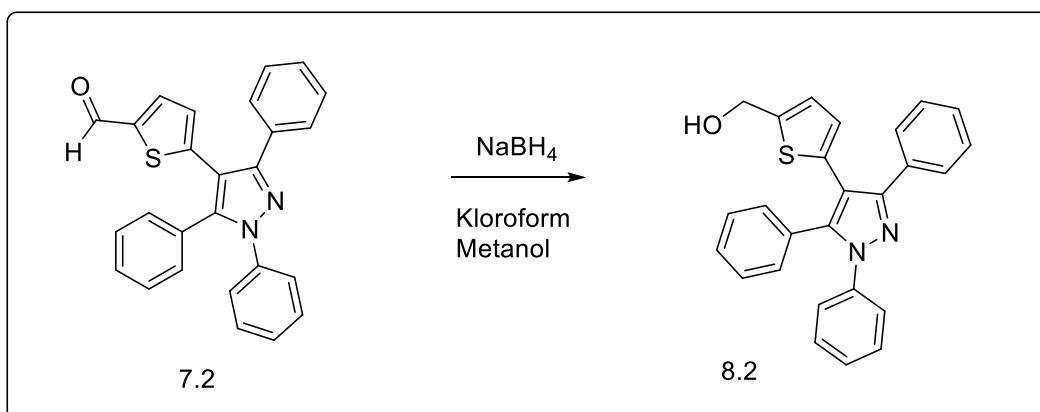
4.6.1. 4-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)metanol Sentezi



Şekil 4.18. 8.1 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)benzalhit (1 kat) (0.107 mmol, 43 mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH_4 (4 kat), (0.43 mmol, 16.27 mg) tepkime de kullanıldı.

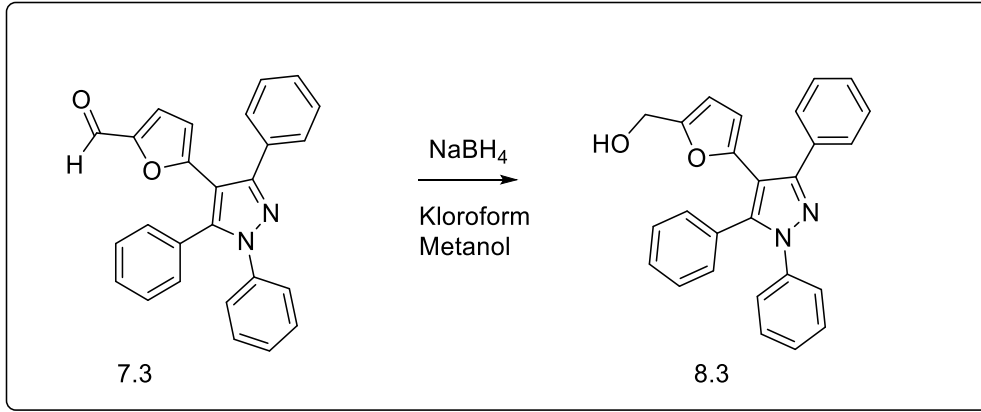
4.6.2. 5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol Sentezi



Şekil 4.19. 8.2 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit (1 kat) (0.062 mmol, 25 mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH_4 (4 kat), (0.25 mmol, 9.45 mg) tepkime de kullanıldı.

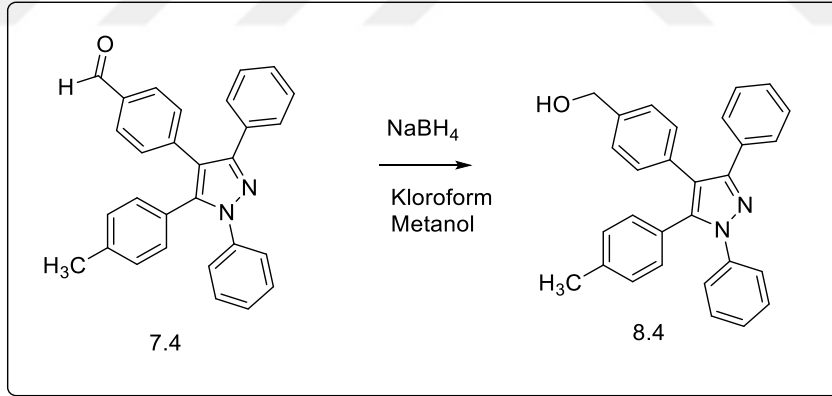
4.6.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-il)metanol sentezi



Şekil 4.20. 8.3 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit (1 kat)) (0.08 mmol, 25 mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH₄ (4 kat), (0.32 mmol, 12.11 mg) tepkimeye kullanıldı.

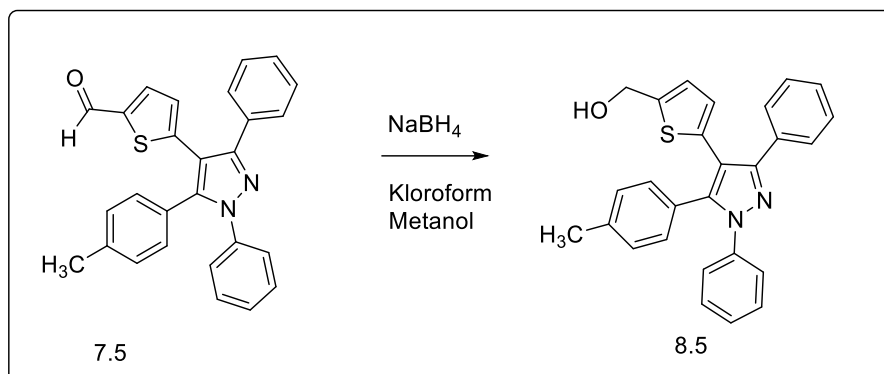
4.6.4. 4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)metanol Sentezi



Şekil 4.21. 8.4 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehit (1 kat)) (0.07 mmol, 30mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH₄ (4 kat), (0.28 mmol, 10.59 mg) tepkimeye kullanıldı.

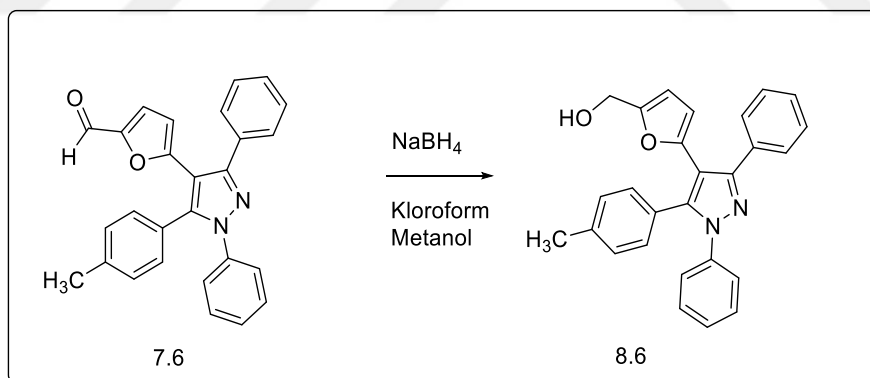
4.6.5. 5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol Sentezi



Şekil 4.22. 8.5 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit (1 kat) (0.07 mmol, 30mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH_4 (4 kat), (0.28 mmol, 10.59 mg) tepkimede kullanıldı.

4.6.6. 5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-il)metanol Sentezi



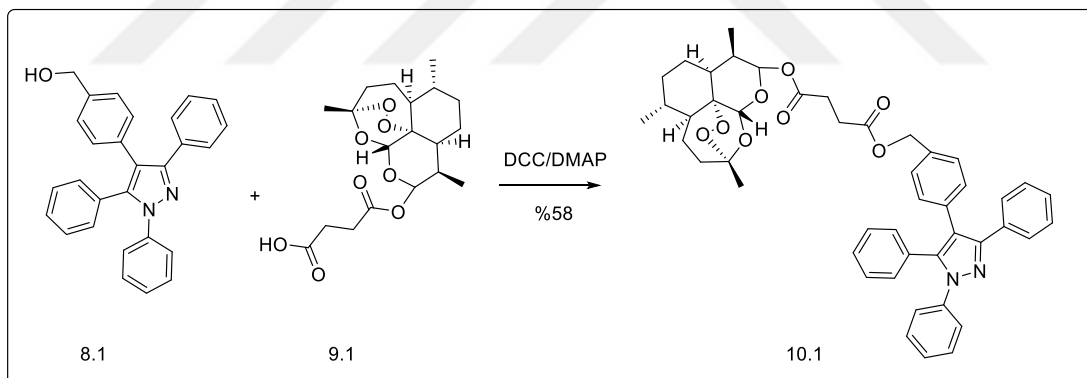
Şekil 4.23. 8.6 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit(1 kat) (0.07 mmol, 30mg), kloroform (4 mL), Metanol (1 mL), NaBH_4 (4 kat), (0.28 mmol, 10.59 mg) tepkimede kullanıldı.

4.7.Artesunate-Pirazol Hibrit Moleküllerinin Genel Sentezi

Yapısında alkol bulunan pirazol türevleri (1 kat) diklorometan (DKM) (6mL) içerisinde oksijensiz ortamda çözüldükten sonra buz banyosunda artesunate (1,5 kat), disikloheksilkarbodimit (DCC) (4 kat) ve dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) sırasıyla eklendi, 3 saat sonra tepkime 25°C ye alındı. Bir gün reaksiyon karıştırmaya bırakıldı ve başlangıç maddesinin bitişi İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddeleri bittikten sonra 30 mL saf su eklendi. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon gerçekleştirildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti hekzan/etil asetat çözücü sistemi ile kolon kromatografisi kullanılarak ürüne saflaştırma işlemi yapıldı.

4.7.1.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]diokse-pino[4,3-i]izokromen-10-il (4-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)benzil)süksinat Sentezi

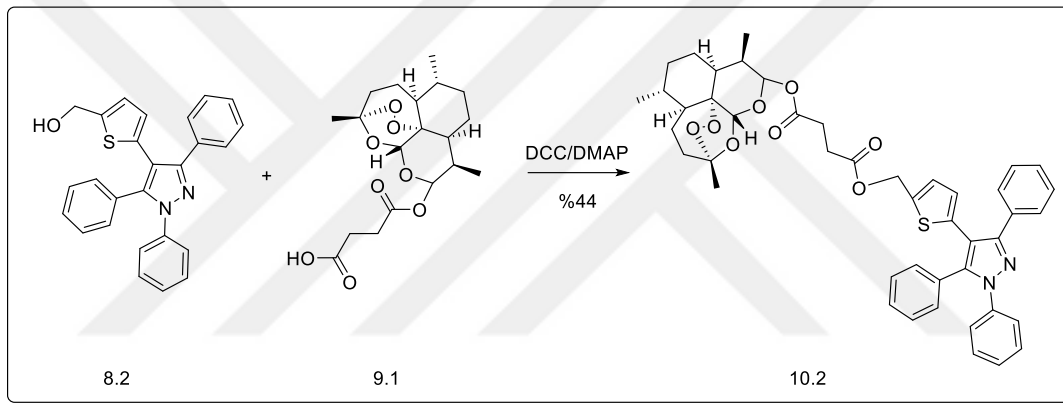


Şekil 4.24. 10.1 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanol (1 kat) (0.107 mmol, 43 mg), artesunate (0.161 mmol, 61.90 mg), disikloheksilkarbodiimit (DCC) (0.428 mmol, 88.31 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.107 mmol, 13.06 mg), DKM (6mL) tepkime de kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 48 mg %58 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49(dd, *J* = 4.2;2.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 7; 3.4 Hz, 1H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H),

1.94-1.83 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38-1.22 (m, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 150.3, 141.5, 139.9, 134.0, 133.0, 133.0, 128.8, 128.3, 128.4, 128.3, 127.3, 125.4, 120.1, 104.5, 92.2, 91.5, 66.3, 60.4, 51.6, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.2, 26.0, 26.6, 22.0, 21.1, 20.3, 18.9, 14.2, 12.1. FT-IR: (2916.9, 1733.6, 1497.2, 1361.5, 1150.5, 1014.6, 907.5, 727.5, 695.6).

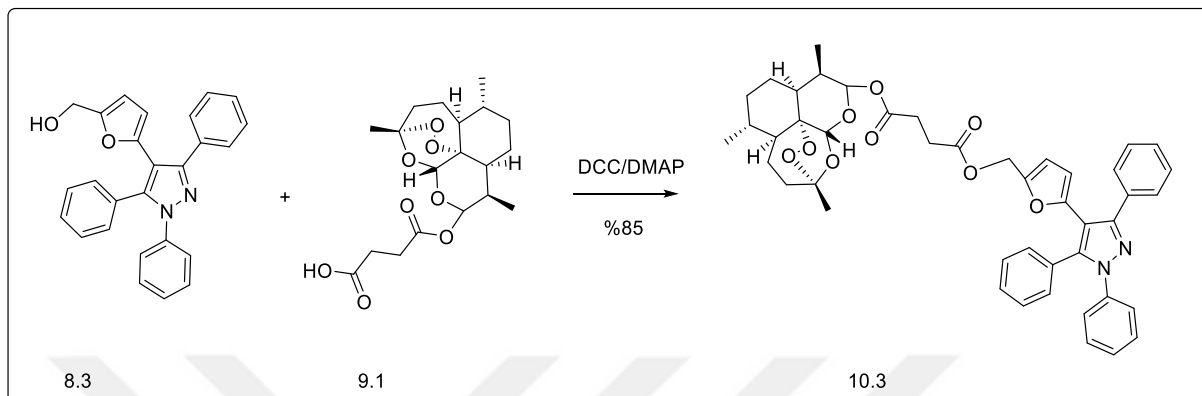
4.7.2.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]diokse pino[4,3-*i*]izokrom-10-il ((5-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)tiopen-2-il)metil)süksinat Sentezi



Şekil 4. 25. 10.2 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)tiopen-2-il)metanol (1 kat) (0.06 mmol, 25 mg), artesunate (0.09 mmol, 34.60 mg), disikloheksilkarbodiimmit (DCC) (0.24 mmol, 49.52 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.06 mmol, 7.33 mg), DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 21 mg %44 verim ile ürün elde edildi. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60(dd, $J = 2.4; 1.5$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.15(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.64-1.54 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 3H), 0.96-0.91 (m, 5H), 0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.1, 153.9, 150.8, 142.3, 139.7, 137.8, 135.7, 132.6, 130.5, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 125.2, 125.2, 125.1, 113.5, 104.5, 104.5, 92.3, 92.2, 91.6, 91.5, 80.1, 65.9, 61.1, 51.1, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.2, 28.9, 26.0, 24.6, 22.0, 20.3, 15.3, 12.1.

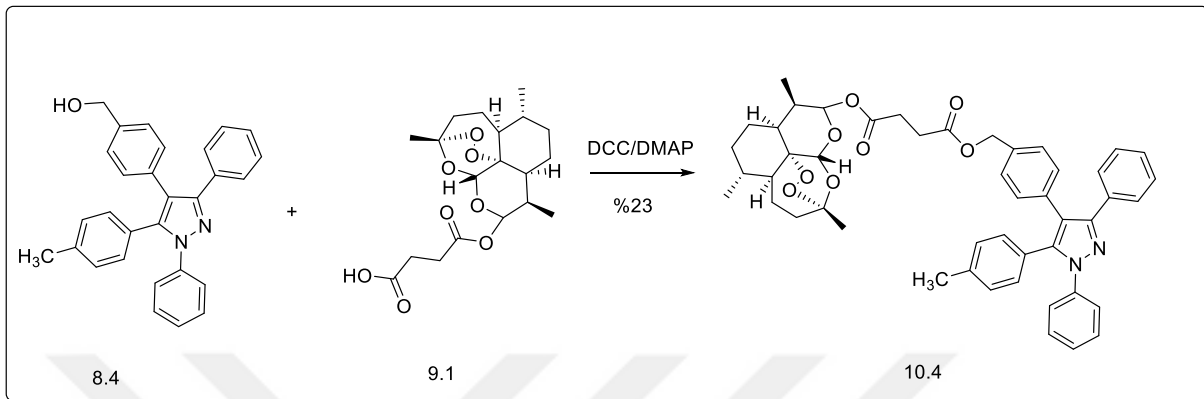
4.7.3.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]diokse pino[4,3-i]izokrom-10-il ((5-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)furan-2-il)metil) süksinat



Şekil 4.26. 10.3 no'lu bileşiğin sentezi

(5-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)furan-2-il)metanol (1 kat) (0.06 mmol, 25 mg), artesunate (0.09 mmol, 34.60 mg), disikloheksilkarbodiimit (DCC) (0.24 mmol, 49.52 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.06 mmol, 7.33 mg), DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 41 mg %85 verim ile ürün elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, $J = 2.3; 1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.20 (dd, $J = 1.6; 1.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 6.0; 3.0$ Hz, 4H), 0.82 (dd, $J = 12.0; 6.0$ Hz, 4H), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 148.4, 147.6, 139.7, 132.8, 130.2, 128.8, 128.3, 128.3, 128.1, 125.2, 112.0, 110.3, 104.5, 104.5, 92.2, 91.5, 80.1, 65.9, 58.5, 51.6, 45.2, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 31.8, 29.2, 28.7, 26.0, 24.6, 22.0, 22.0, 20.2, 15.3, 12.1, 12.1. FT-IR: 2917.1, 2849.3, 1735.6, 1149.1, 1098.8, 1009.2, 799.3, 730.6, 696.3, 485.4

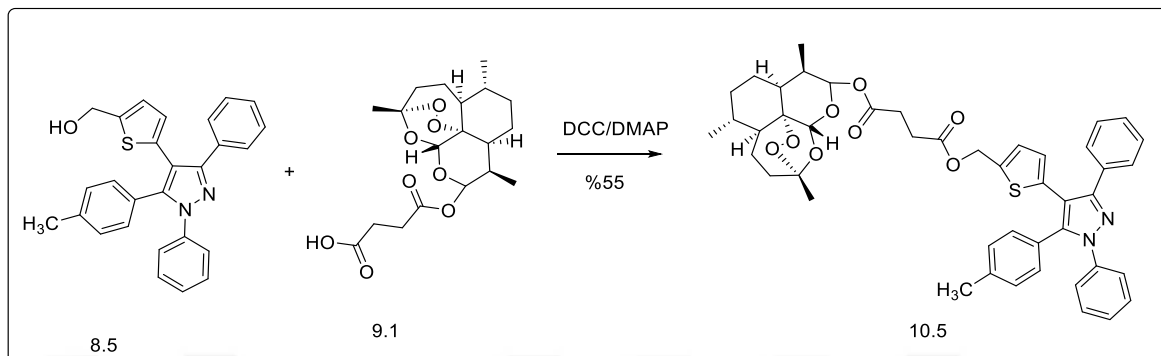
4.7.4.3-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-4-il)benzil ((3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-trimetildekahidro -12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokrom-10-il) süksinat Sentezi



Şekil 4.27. 10.4 no'lu bileşiğin sentezi

(4-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-4-il)fenil)metanol (1 kat) (0.07 mmol, 30 mg), artesunate (0.11 mmol, 42.29 mg), disikloheksilkarbodiimmit (DCC) (0.28 mmol, 57.77 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.07mmol, 8.55 mg), DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucun da 13 mg %23 verim ile ürün elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 7.24 (s, 3H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.08-7.05 (m, 4H), 5.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08(d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 0.81 (d, J = 7.3 Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 171.2, 150.3, 141.5, 139.8, 137.6, 133.9, 133.1, 130.8, 130.5, 129.0, 128.8, 128.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 125.4, 104.5, 92.2, 91.5, 80.2, 66.4, 65.9, 51.6, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.2, 29.0, 26.0, 22.7, 22.0, 21.3, 20.3, 15.3, 14.2, 12.1. FT-IR: 2925.0, 1736.8, 1498.5, 1154.9, 1015.4, 908.1, 825.2, 728.4, 698.2

**4.7.5.(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil
((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*)-3,6,9-trimetildekahidro-12*H*-3,12-
epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izokromen-10-il) süksinat Sentezi**

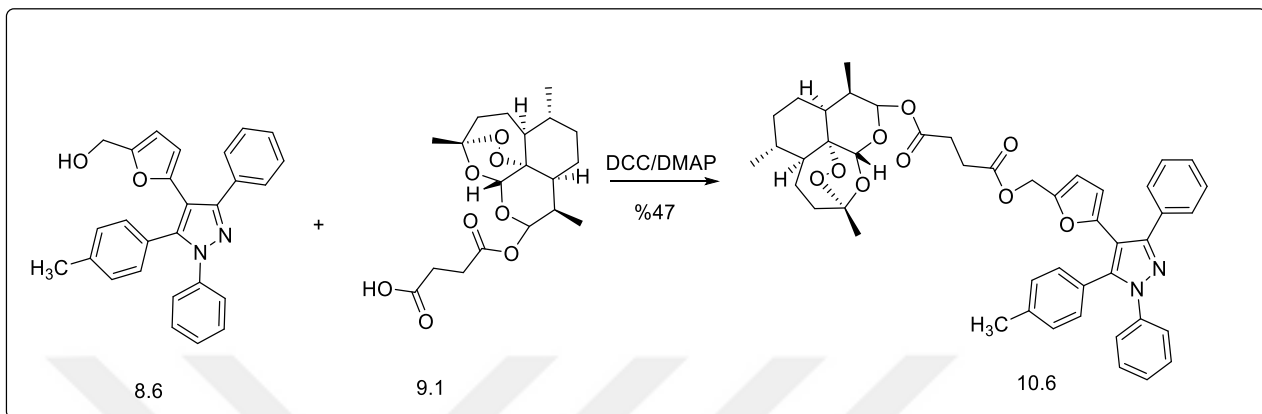


Şekil 4.28. 10.5 no'lu bileşiğin sentezi

(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol (1 kat) (0.07 mmol, 30 mg), artesunate (0.11 mmol, 42.29 mg), disikloheksilkarbodiimit (DCC) (0.28 mmol, 57.77 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.07mmol, 8.55 mg), DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucun da 31 mg %55 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.85(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.1Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H), 0.93 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 0.85-0.79 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 137.8, 137.7, 135.8, 130.4, 129.1, 128.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.4, 113.4, 104.5, 92.2, 91.5, 80.1, 65.9, 60.5, 51.5, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.2, 28.9, 26.0, 24.6, 22.7, 22.0, 21.4, 21.1, 20.3, 15.3, 14.2, 12.1. FT-IR: 2925.0, 1737.2, 1498.5, 1150.5, 1015.0, 908.4, 876.0, 824.7, 728.0, 698.8.

4.7.6.(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-il)metil

((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*)- 3,6,9-trimetildekahidro-12*H*-3,12-epoksi[1,2]diokse-pino[4,3-*i*]izokromen-10-il) süksinat Sentezi



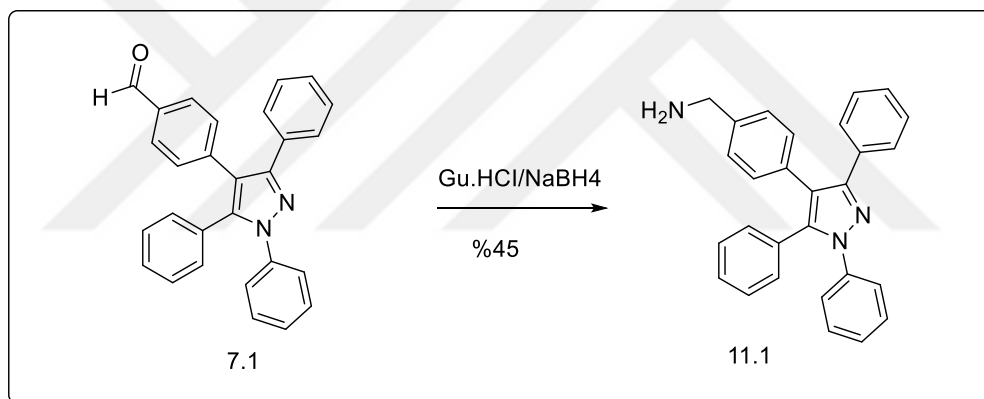
Şekil 4.29. 10.6 no'lu bileşiğin sentezi

(5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanol (1 kat) (0.07 mmol, 30 mg), artesunate (0.11 mmol, 42.29 mg), disikloheksilkarbodiimit (DCC) (0.28 mmol, 57.77 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.07mmol, 8.55 mg), DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak ürün saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucun da 27 mg %47 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.72-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.040-1.99 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37-1.21 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 148.4, 137.9, 130.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.0, 127.4, 125.2, 112.0, 110.3, 104.5, 92.2, 91.5, 80.1, 65.9, 58.5, 51.5, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 26.0, 24.6, 22.0, 21.4, 20.3, 15.3, 12.1. FT-IR: 2924.8, 1738.5, 1498.0, 1149.4, 1036.3, 1014.4, 908.9, 876.1, 824.9, 726.6, 699.7

4.8.İndirgenme Tepkimesi ile Amin Oluşumu

Aldehitler (1 kat), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde oksijensiz ortamında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (Gu.HCl) (2 kat) ve amonyak (4 mL) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. Sodyum borhidrür (NaBH_4) (1 kat) ilave edildi.3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutularak filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı.

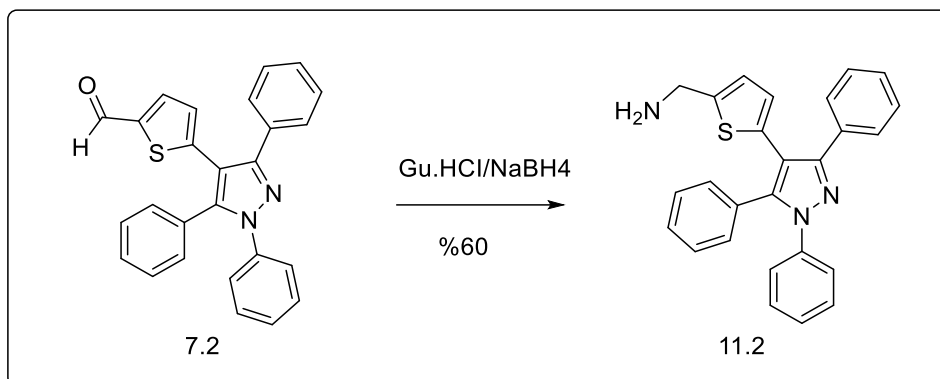
4.8.1. (4-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamin Sentezi



Şekil 4.30. 11.1 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)benzaldehit (1 kat)(0,18 mmol, 72 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0,36 mmol, 34.40 mg) ve amonyak (4 ml) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH_4 (1 kat) (0,18 mmol, 6.81 mg) ilave edildi.3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 33 mg %45 verim ile ürün elde edildi.

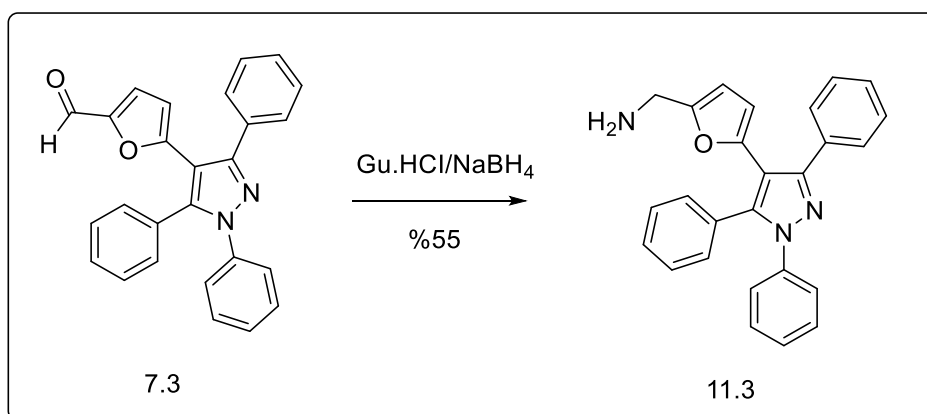
4.8.2. (5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanamin Sentezi



Şekil 4.31. 11.2 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit (1 kat) (0,05 mmol, 20 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0,1 mmol, 9.55 mg) ve amonyak (4 ml) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH_4 (1 kat) (0.05 mmol, 1.90 mg) ilave edildi. 3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 12 mg %60 verim ile ürün elde edildi.

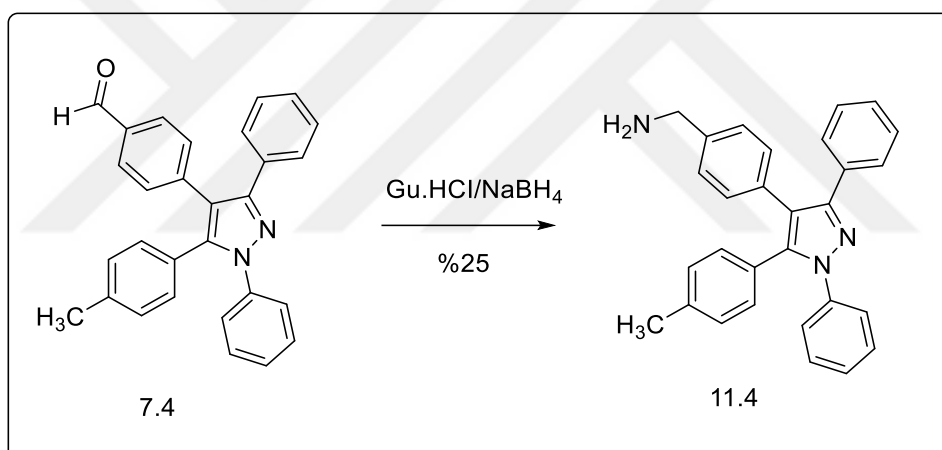
4.8.3. 5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-amin Sentezi



Şekil 4.32. 11.3 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3,5-Trifenil-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit (1 kat) (0,05 mmol, 20 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0,1 mmol, 9.55 mg) ve amonyak (4 mL) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH₄ (1 kat) (0,05 mmol, 1.90 mg) ilave edildi. 3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 11 mg %55 verim ile ürün elde edildi.

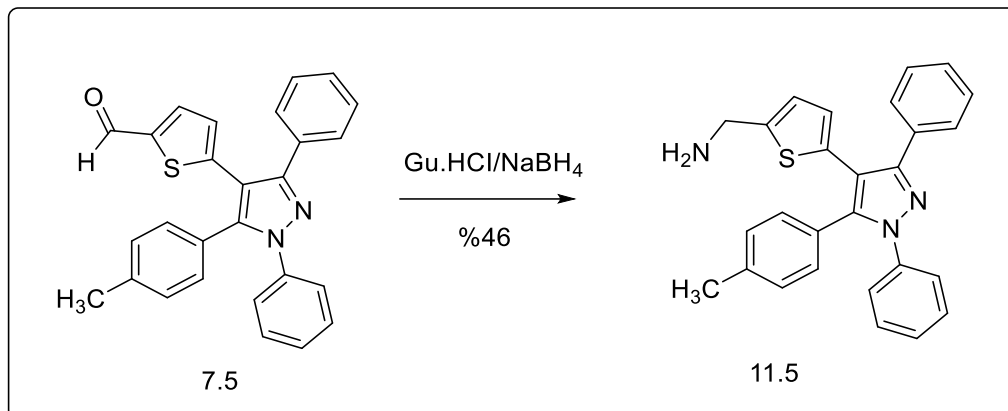
4.8.4. (4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)metanamin Sentezi



Şekil 4.33. 11.4 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehyd (1 kat) (0.14 mmol, 59 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0,28 mmol, 26.75 mg) ve amonyak (4 mL) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH₄ (1 kat) (0.14 mmol, 5.30 mg) ilave edildi. 3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 15 mg %25 verim ile ürün elde edildi.

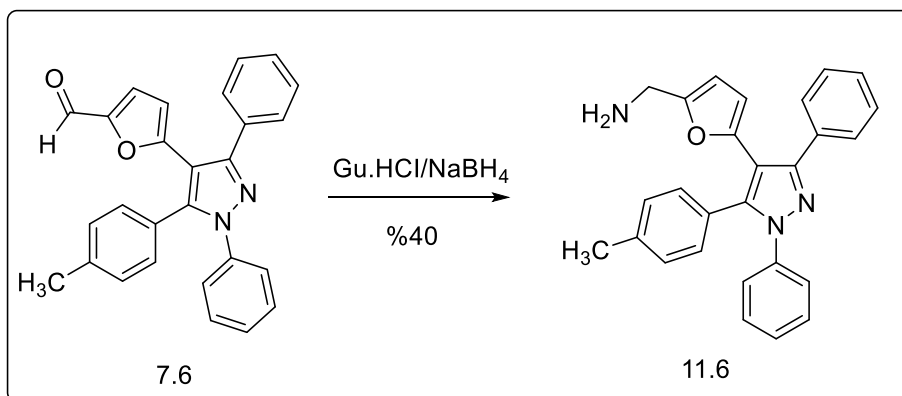
4.8.5. (5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanamin Sentezi



Şekil 4.34. 11.5 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-karbaldehit (1 kat) (0,15 mmol, 64 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0,3 mmol, 28.66 mg) ve amonyak (4 mL) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH_4 (1 kat) (0,15 mmol, 5.67 mg) ilave edildi. 3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 30 mg %46 verim ile ürün elde edildi.

4.8.6. 5-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-amin Sentezi



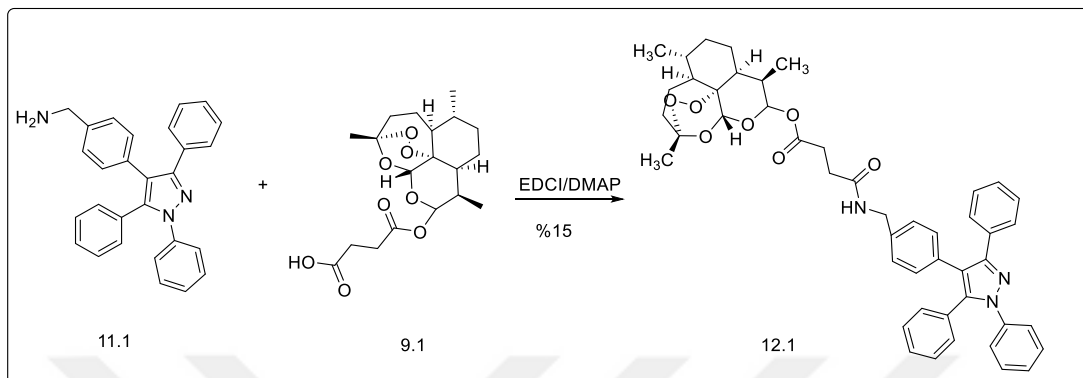
Şekil 4.35. 11.6 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)furan-2-karbaldehit (1 kat) (0.04 mmol, 20 mg), kloroform /metanol (4 mL/1 mL) içinde argon gazı altında çözüldü. Ardından guanidin hidroklorür (2 kat) (0.08 mmol, 7.6 mg) ve amonyak (4 mL) eklendi. Septum ile ağzı kapatılarak argon gazı altında 20 dakika karıştırmaya bırakıldı. NaBH₄ (1 kat) (0.04 mmol, 1.5 mg) ilave edildi.3 saat sonra İTK ile başlangıç maddesinin bittiği kontrol edildi ve tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, filtre edildi, daha sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat (3/1) çözücü sistemi ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 8 mg %40 verim ile ürün elde edildi.

4.9. Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit Molekül Sentezi

Yapısında amin bulunan pirazol türevleri (1 kat) diklorometan (DKM) (6mL) içerisinde oksijensiz ortamda çözüldükten sonra buz banyosunda artesunate (1.2 kat), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) ve dimetilaminopiridin (DMAP) (1 kat) sırasıyla eklendi, 3 saat sonra reaksiyon 25°C ye alındı. Bir gece reaksiyon karıştırmaya bırakıldı ve başlangıç maddesinin bitişi İTK ile takip edildi. Başlangıç maddeleri bittikten sonra tepkime sonlandırıldı. Diklorometan (50 mL x3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutularak filtre edildi, sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen çözelti Hekzan/etilasetat çözücü sistemi ile kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı.

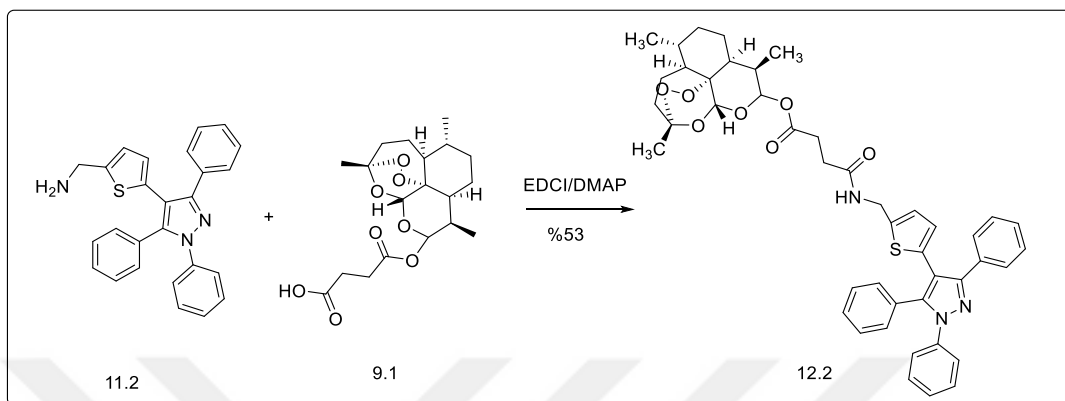
4.9.1.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12R,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4 -okso-4-((4-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)benzil)amino)butanoat Sentezi



Şekil 4.36. 12.1 no'lu bileşiğin sentezi

(4-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanamin (1 kat) (0.11 mmol, 45 mg), artesunate (0.13 mmol, 49.97 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.11 mmol, 13.43 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) (0.44 mmol 84.11 mg) DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve sonucunda 13 mg %15 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, *J* = 4.4; 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 3H), 5.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 0.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 150.2, 141.6, 135.0, 134.0, 130.8, 130.5, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 125.4, 120.1, 108.2, 104.6, 89.7, 66.4, 60.5, 51.4, 44.4, 37.5, 36.2, 34.7, 34.1, 30.0, 28.9, 28.8, 25.9, 24.4, 21.1, 20.3, 16.2, 15.3, 14.2. FT-IR: 2974.3, 2971.4, 1735.0, 1497.7, 1450.2, 1362.5, 1156.0, 907.5, 728.4, 696.3, 647.9

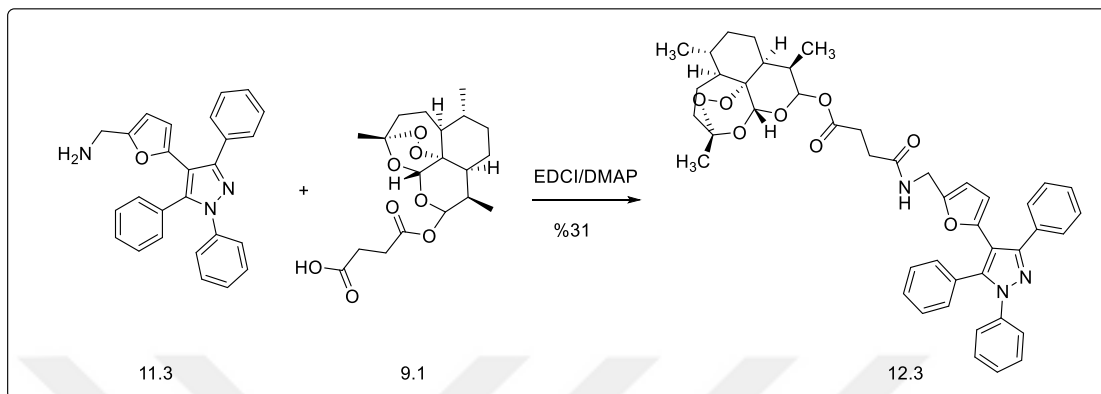
4.9.2.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12R,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4 -okso-4-(((5-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)butanoat Sentezi



Şekil 4.37. 12.2 no'lu bileşiğin sentezi

(5-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metanamin (1 kat) (0.04 mmol, 15 mg), artesunate (0.05 mmol, 19.21 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.04 mmol, 4.89 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) (0.16 mmol 30.59 mg) DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve sonucunda 15 mg %53 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.2;1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.69 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 5H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 139.7, 137.8, 130.5, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1985, 128.1, 127.8, 125.2, 104.51, 92.2, 91.5, 65.9, 60.5, 51.5, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 28.9, 26.0, 24.6, 22.0, 21.1, 20.2, 15.3700, 14.2, 12.1.

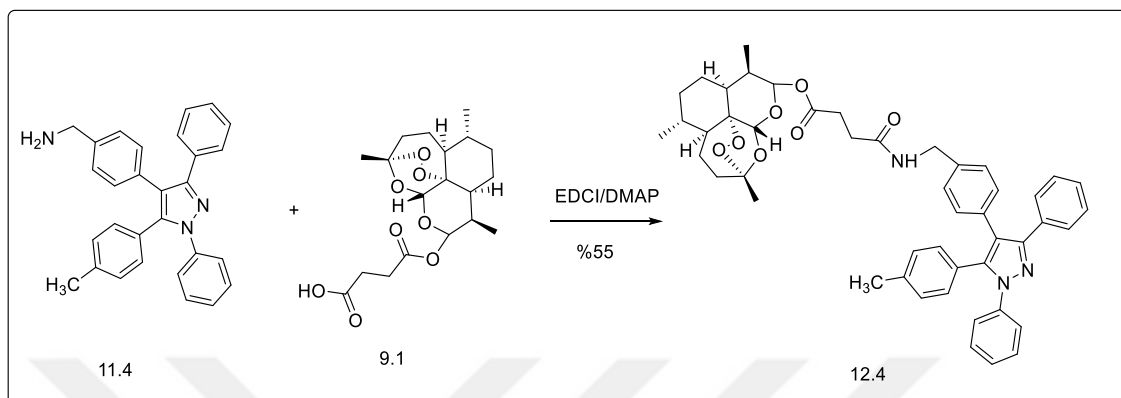
4.9.3.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12R,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4 -okso-4-(((5-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)furan-2-il)metil)amino)butanoat Sentezi



Şekil 4.38. 12.3 no'lu bileşiğin sentezi

(5-(1,3,5-Trifenil-1H-pirazol-4-il)furan-2-il)metanamin (1 kat) (0.05 mmol, 20 mg), artesunate (0.06 mmol, 23.06 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.05mmol, 6.11 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) (0.20 mmol 38.23 mg) DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve sonucunda 12 mg %31 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) d 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 5H), 7.26-7.23 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.54-3.33 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.25-1.23 (m, 5H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 171.7, 150.9, 148.5, 147.6, 142.8, 139.7, 132.8, 130.3, 129.6, 128.9, 128.7, 128.3, 128.3, 128.1, 127.2, 112.0, 110.3, 104.5, 92.2, 91.5, 80.1, 58.5, 51.6, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.2, 28.8, 26.0, 24.6, 24.0, 22.0, 20.3, 15.3, 12.1. FT-IR:(2969.1, 2923.1, 1737.7, 1497.4, 1451.3, 1148.9, 1014.5, 909.1, 729.3, 696.2).

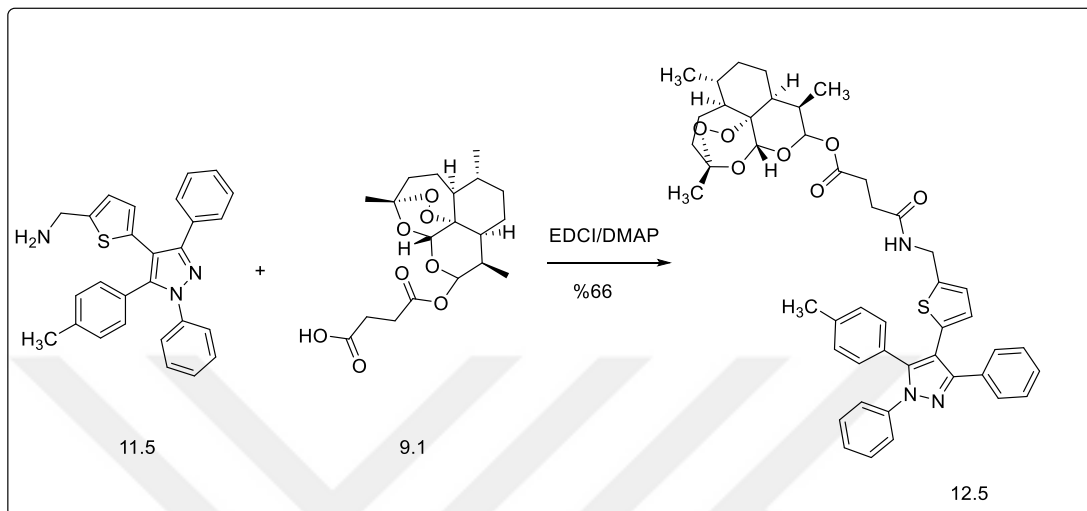
4.9.4.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepin[4,3-i]izokrom-10-il 4 -((4-(1,3-difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)benzil)amino)-4-oksobutanoat Sentezi



Şekil 4.39. 12.4 no'lu bileşiğin sentezi

4-(1,3-Difenil-5-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)metanamin (1 kat) (0.024 mmol, 10 mg), artesunate (0.028mmol, 10.76 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.024mmol, 2.93 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) (0.096 mmol 18.35 mg) DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve sonucunda 10 mg %55 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.25-7.13 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 4H), 5.78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.82-2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 139.7, 137.6, 134.0, 133.9, 130.8, 130.5, 129.0, 129.0, 128.8, 128.4, 127.9, 125.4, 125.4, 104.5, 92.2, 91.5, 51.6, 45.2, 37.3, 36.2, 34.1, 31.8, 29.7, 29.2, 29.0, 29.0, 26.0, 24.6, 22.0, 21.3, 20.3, 18.9, 14.2, 12.1. FT-IR: 2924.5, 1738.5, 1596.2, 1498.0, 1149.6, 1014.5, 909.1, 876.1, 824.9, 728.9, 699.7

4.9.5.(3R,5aS,6R,8aS,9R,12R,12aR)-3,6,9-Trimetildekahidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-i]izokromen-10-il 4 -(((5-(1,3-difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)-4-oksobutanoat Sentezi



Şekil 4.40. 12.5 no'lu bileşiğin sentezi

5-(1,3-Difenil-5-(p-tolil)-1H-pirazol-4-il)tiofen-2-il)methanamine (1 kat) (0.023 mmol, 10 mg), artesunate (0.027mmol, 10.38 mg), dimetilaminopiridin (DMAP) (0.023mmol, 2.81 mg), 1-Etil-3-(3-dimetilaminopiripil)karbodiimid EDCI (4 kat) (0.092 mmol 17.60mg) DKM (6mL) tepkimede kullanıldı. Hekzan/etilasetat (1/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve sonucunda 12 mg %66 verim ile ürün elde edildi. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 7.1; 6.9 Hz, 3H), 2.76-2.50 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.25-1.23 (m, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 5H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 150.8, 142.3, 139.7, 137.8, 137.7, 135.9, 130.5, 129.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 125.2, 113.4, 104.5, 92.2, 91.5, 65.9, 61.1, 51.5, 45.2, 37.3, 36.2, 34.7, 34.1, 31.8, 31.6, 28.0 FT-IR: 2972.4, 2901.9, 1738.9, 1498.1, 1066.5, 1050.5, 909.1, 876.8, 824.8, 824.8, 730.7, 699.4

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

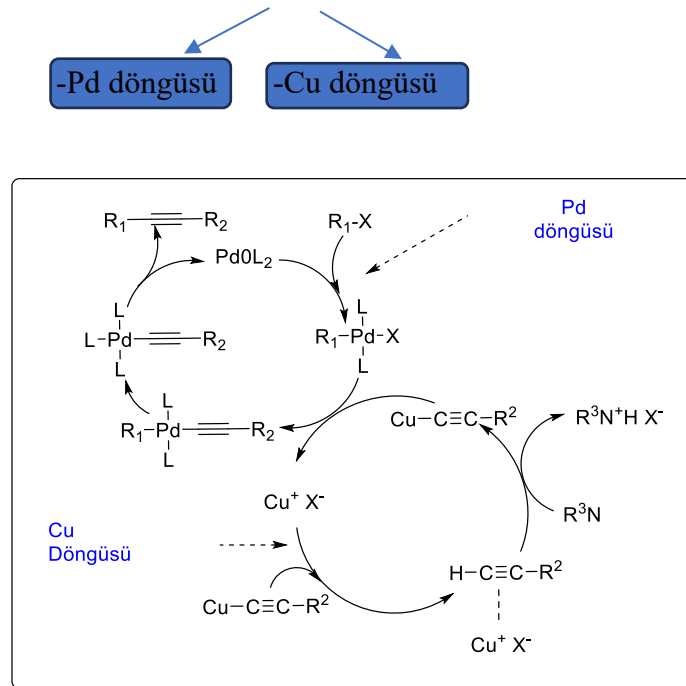
5.1. Benzoil klorür sentezi

İlk basamakta benzoik asit ile tiyonil klorürden benzoil klorür sentezlendi herhangi bir saflaştırma yapılmadan sonraki basamakta kullanıldı.

5.2. Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi İle Keton Türevlerinin Sentezi

Bu basamakta benzoil klorür ile terminal alkin türevleri arasında paladyum ve bakır katalizörlüğünde tepkimeye girerek yeni karbon-karbon bağı elde edilmiştir. Bu tepkimede birincil alkin üzerindeki hidrojen trietil amin ile uzaklaştırılmış, daha sonra bakır ile alkinin yapısının kararlı olması sağlanmıştır (Bakır döngüsü). Bu ara ürün paladyum döngüsünde katalizördeki halojen ile yer değiştirerek araya paladyumun girmesi sağlanmıştır. Ara üründen paladyum katalizörü ayrıldığında yeni karbon-karbon bağı oluşarak hedeflenen molekül elde edilmektedir (Paladyum döngüsü). Sonogashira Kenetlenme Tepkime mekanizması Şekil 5.1’de gösterildiği gibidir.

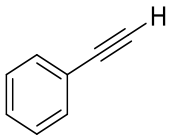
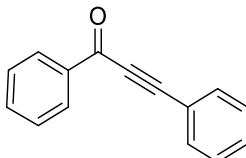
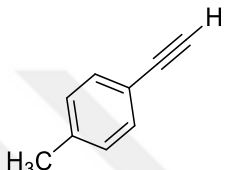
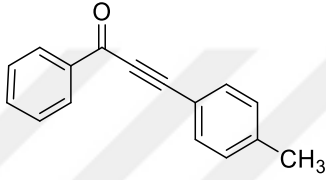
Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi 2 farklı döngüden oluşmaktadır:



Şekil 5.1. Sonogashira kenetlenme tepkimesi genel mekanizması

Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi kullanılarak **2.1** No'lu ara ürün %78, **2.2** No'lu ara ürün %72 verim ile izole edilmiştir (Çizelge 5.1).

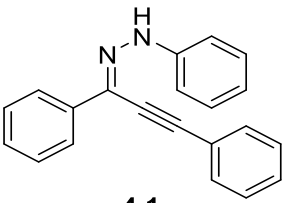
Çizelge 5.1. Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile keton türevlerinin verim tablosu

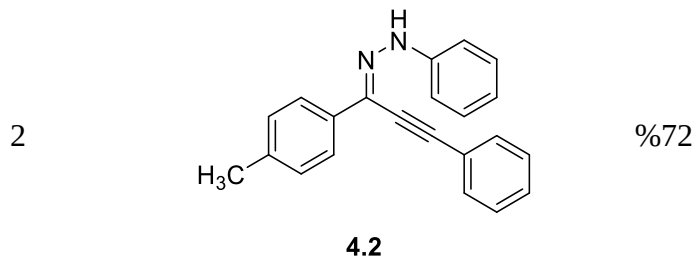
	Reaktant	Ürün	Verim
1	 1.4	 2.1	%78
2	 1.5	 2.2	%72

5.3. Hidrazon Türevlerinin Sentez

Proparjil keton türevlerinin sentezinden sonra hidrazon ara ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu tepkime için proparjil keton yapısı fenil hidrazin ile tepkimeye sokulmuştur. Bu tepkime sonunda hidrazon ara ürünleri (**4.1** %73; **4.2** %71) izole edilmiştir (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. Hidrazon ara ürünlerinin verim tablosu

	Ürün	Verim
1	 4.1	%73

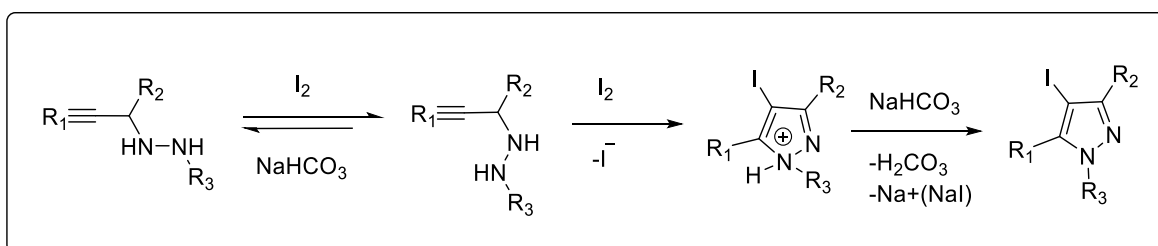


5.4 İyot Katalizörlü Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile 4-İyodopirazollerin Sentezi

Hidrazonların sentezinden sonra elektrofilik halkalaşma tepkimesi kullanılarak 4-İyodo-pirazoller literatüre uygun olarak sentezlenmiştir (Kıvrak, 2011).

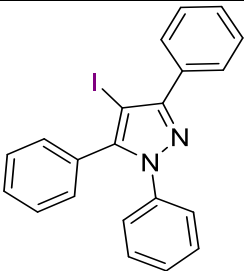
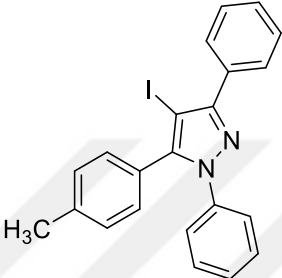
Elektrofilik halkalaşma tepkimesi günümüzde özellikle heteroaromatik bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan sentez yöntemidir. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi için ilk olarak hidrazonun E-izomeri Z-izomer formuna dönüşmektedir. Oluşan bu hidrazon yapısındaki alkin iyot ile aktive edilerek ve azot üzerinden yapıya bağlanarak yapısında iyot bulunduran karbokasyon ara ürünü oluşmaktadır. Son olarak sodyumbikarbonat yapıdaki fazla hidrojeni alarak pirazolün oluşumunu sağlamaktadır (Şekil 5.2).

Bu tepkimeye göre iyot katalizörlüğünde sodyum bikarbonat (NaHCO_3) ortamında dikolorometan (DKM) içerisinde oda sıcaklığında argon atmosfer ortamında reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak yapısında fenil ve p-toli asetilen substitüentleri bulunduran yeni 4-iyodo-pirazoller sentezlenmiştir. Buna göre aromatik gruplar; fenil (**5.1**; %76), p-toliasetilen (**5.2**; %70) verimler ile elde edilmiştir. Çalışmada temel aromatik yapı olan fenil bağlandığında **5.1** daha yüksek verim ile izole edilmiştir ve yapısal karakterizasyonu yapılmıştır (Çizelge 5.3).



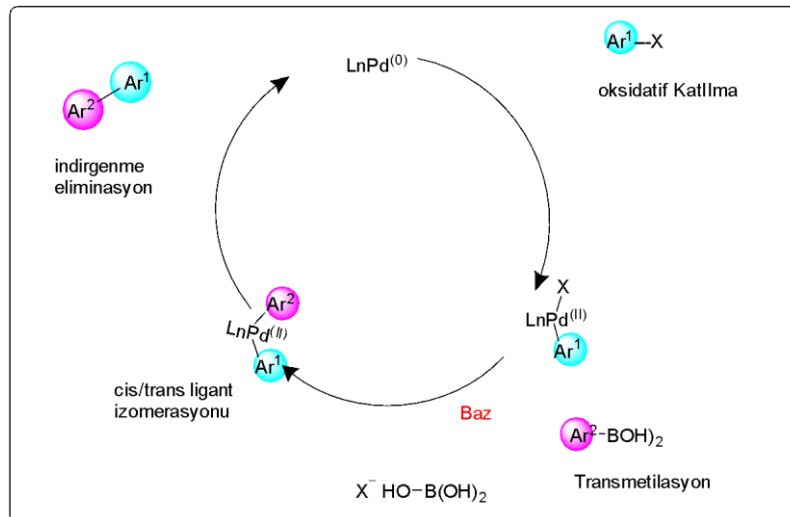
Şekil 5.2. Elektrofilik halkalaşma tepkime mekanizması

Çizelge 5.3. 4-İyodopirazollerin verim tablosu

	Ürün	Verim
1	 5.1	%76
2	 5.2	%70

5.5. Suzuki Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile Aldehit Fonksiyonlu Ürünlerin Sentezi

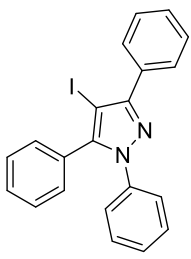
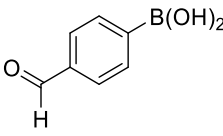
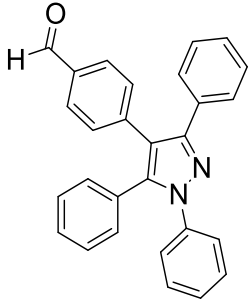
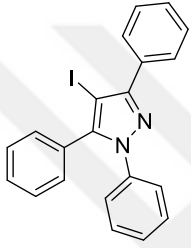
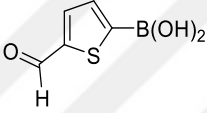
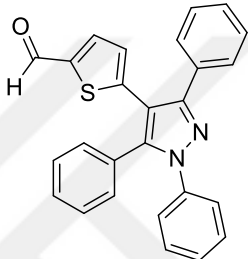
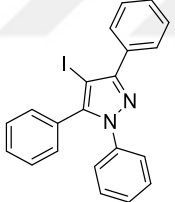
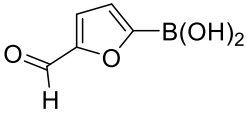
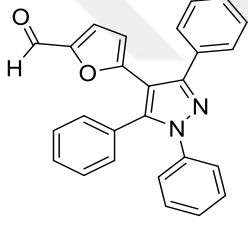
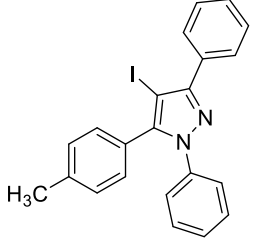
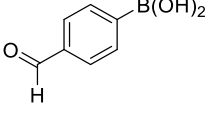
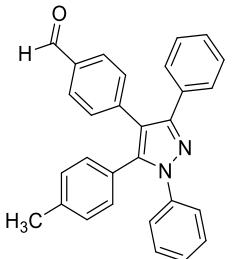
Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi organik bileşikler arasında yeni karbon-karbon bağı oluşumunda kullanılan bir tepkimedir (Şekil 5.3). Yapısında halojen içeren aromatik bileşikler Pd katalizörlüğünde aromatik veya alifatik boronik asit türevleri ile tepkimeye sokulduğunda Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi gerçekleşmektedir. Diğer kenetlenme tepkimelerinde olduğu gibi bu tepkime için de paladyum katalizörü kullanılmak zorundadır. Bu çalışmada en yüksek verim için modifiye ettiğimiz sentez yöntemi kullanılmıştır (Karadeniz, 2015).

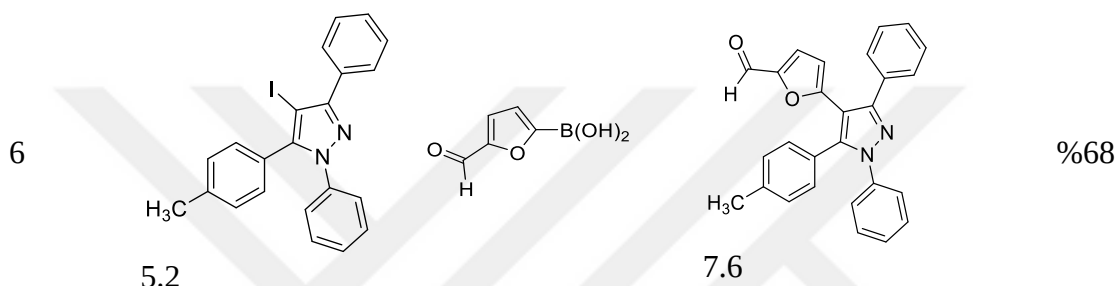
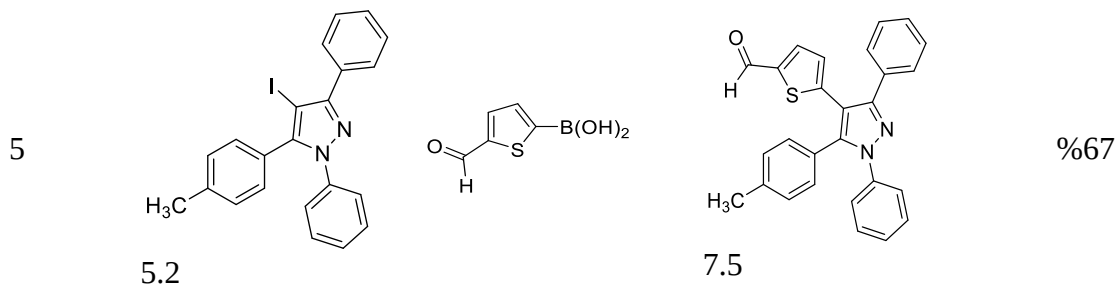


Şekil 5.3. Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi mekanizması (Özok 2021)

4-İyodo-pirazol ile 3 farklı boronik asitin kenetlenme tepkimesi $\text{PdCl}(\text{PPh}_3)_2$ katalizörlüğünde DMF/ H_2O çözücü sisteminde mikro dalga reaktöründe 1.5 saat 110°C 'de kenetlenme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu kenetlenme tepkimesinde ayrıca baz olarak sodyum bikarbonat (NaHCO_3) kullanılmıştır. Bu prosedür ile fenil, *P*-tolilasetilen, substitüe pirazoller sentezlenmiştir. Fenil substitüe pirazole fenil boronik asit bağlandığında (7.1; %73); 5-formil-2-tiyofenboronik asit bağlandığında (7.2; %69), 5-formil-2-furanboronik asit bağlandığında (7.3; %71) izole edilmiştir. *P*-tolilasetilen substitüe ise fenil boronik asit bağlandığında (7.4; %72); 5-formil-2-tiyofenboronik asit bağlandığında (7.5; %67), 5-formil-2-furanboronik asit bağlandığında (7.6; %68) izole edilmiştir (Çizelge 5.4). Sentezlenen türevlerin verimleri kıyaslandığında fenil substitüe bağlı fenil boronik asit bağlandığında verimin daha yüksek olduğu görülmüştür (7.1; %73). Sentezlenen aldehit türevlerinin karakterizasyonları spektroskopik yöntemler ile kesin olarak bulunmuştur. NMR analizinde 9 ile 10 ppm arasında gelen aldehit protonuna ait pik en belirleyici pikimizdir. Karbon NMR'ında ise aldehitteki karbonile ait pik yaklaşık 180-200 ppm aralığında gelmektedir. Yapıda aromatik pikler 7 ile 8 ppm arasında olarak gelmiştir.

Çizelge 5.4. Aldehitlerin verim tablosu

No	Başlangıç	Boronik Asit	Ürün	Verim
1	 5.1		 7.1	%73
2	 5.1		 7.2	%69
3	 5.1		 7.3	%71
4	 5.2		 7.4	%72



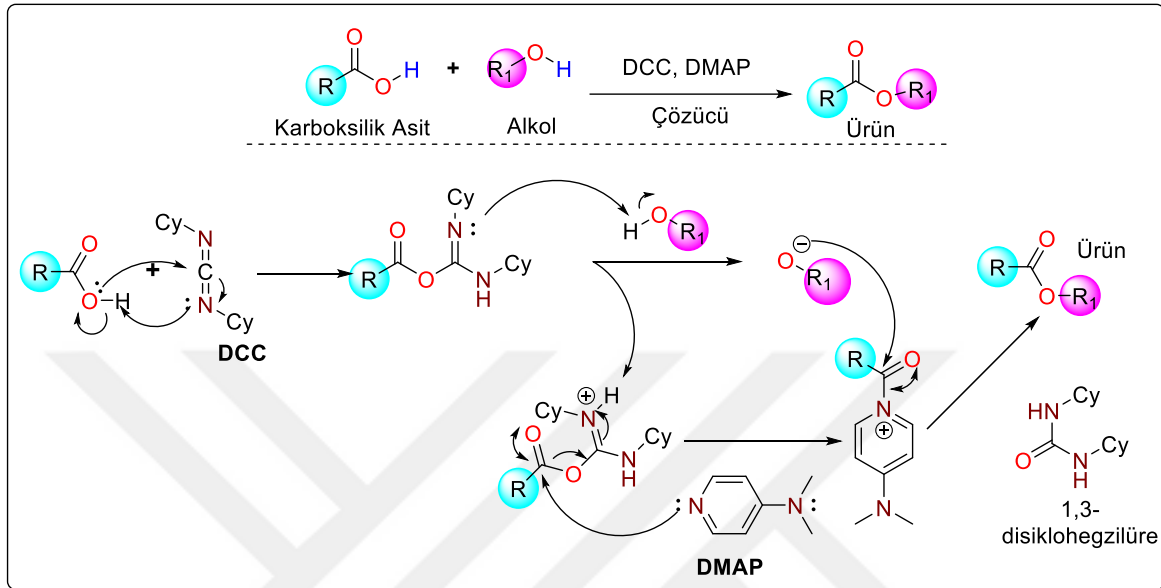
5.6. İndirgenme Tepkimesi ile Aldehitten Alkol Oluşumu

Suzuki-Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile elde edilen aldehit uçlu fonksiyonel türevler ile sodyum borhidrür (NaBH_4) ortamında indirgenme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu indirgenme tepkimesi ile aldehit fonksiyonel grubu alkole indirgenmektedir. İndirgenme kloroform/metanol (4/1) çözücü karışımında 4 kat NaBH_4 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde yapılan araştırma sonucunda saflaştırma sırasında alkollerin hızlı bozulmasından dolayı sonraki basamak için direkt kullanılmıştır. (Ozok, 2021). Alkollerin bu özelliğinden dolayı indirgeme ürünü alkoller herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan hedeflenen Pirazol-Artemisinin moleküllerin sentezinde kullanılmıştır.

5.7. Pirazol-Artesunate Hibrit Molekülleri

Pirazol-Artesunat eldesi için esterleşme tepkimeleri kullanılmıştır. Steglich esterleşme tepkimesi yapıdaki alkol veya amin (birincil) ile karboksilik asit türevleri arasında uygun katalizörler ile gerçekleşmektedir. Katalizör olarak özellikle radikalik katalizör sistemleri tercih edilmiştir. Burada disiklokarbodiimit (DCC) ve

dimetilaminopiridin (DMAP) kullanılarak hedeflenen yeni hibrit türevler sentezlenmiştir. Esterleşme için **8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5 ve 8.6** türevleri başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Steglich esterleşme tepkimesinin detaylı mekanizması Şekil 5.3'te gösterilmektedir.

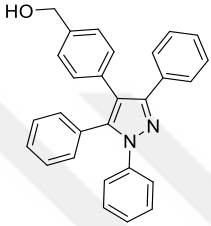
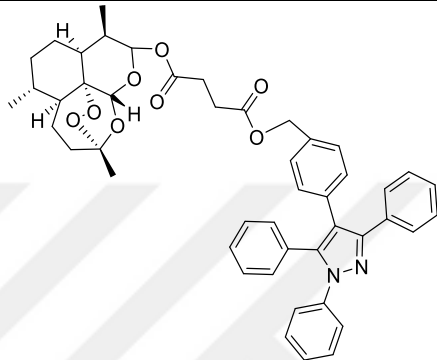
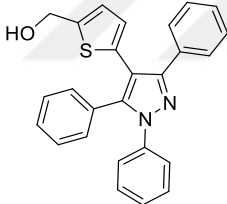
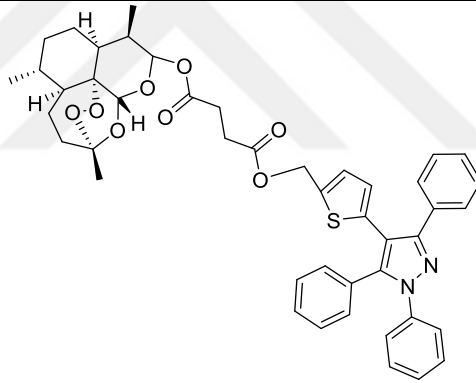
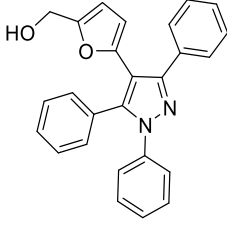
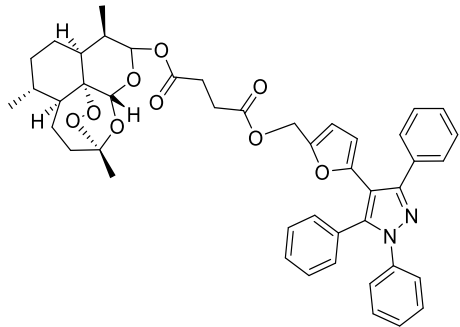


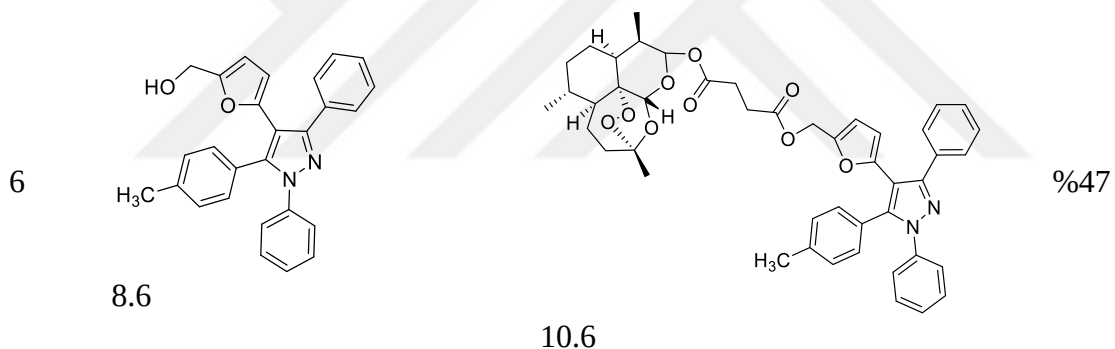
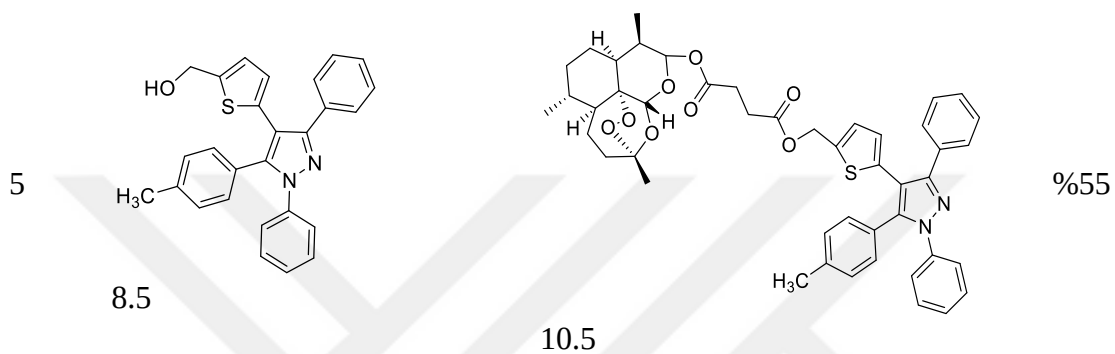
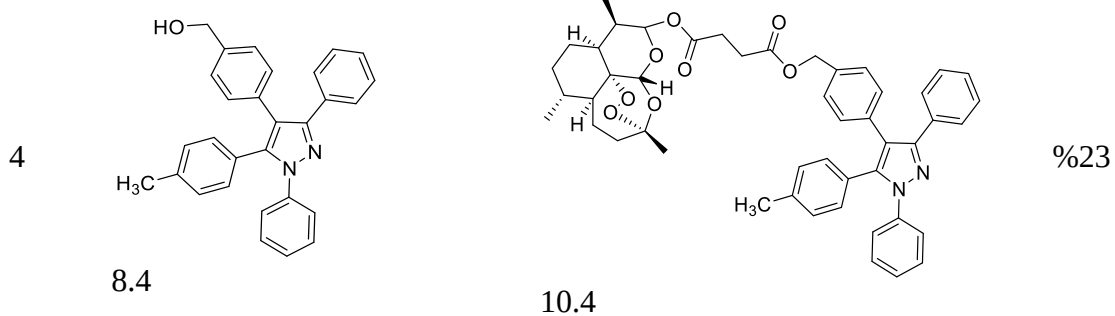
Şekil 5.4. Steglich esterleşme tepkime mekanizması (Özok, 2021)

Pirazol-Artesunate hibrit moleküllerinin sentezlerine bakıldığında; %58 verim ile **10.1** nolu ürün izole edilmiştir. Son yıllarda özellikle tiyofen ve furan içeren heteroaromatik yapıların önemli biyolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Yu vd.,2008). Tiyofen köprüsü içeren **10.2** nolu ürün %44 verim ile izole edilmiştir. Furan köprüsü içeren **10.3** nolu ürün %85 verim ile izole edilmiştir. Aynı tepkimeyi fenil köprülül **10.4** nolu *P*-tolilasetilen substitüe pirazol ile gerçekleştirdiğimizde, %23 verim ile, **10.5** nolu tiyofen köprülül %55 verim ile hedef molekülümüz oluşmaktadır. Furan köprüsü içeren **10.6** nolu substitüe %47 verim ile elde edilmiştir. En yüksek verim ise yapısında fenil bulunan temel aromatik substitüenti bulunan **10.3** nolu bileşiğin tepkimesinden elde edilmiştir (Çizelge 5.5) Genel olarak bakıldığında en düşük verim *P*-tolilasetilen fenil köprülül 10.4 nolu üründe %23 verim elde edilmiştir. Artesunate-pirazol hibrit yapısına ait ¹H NMR spektrumunda 5 ve 6 ppm arasında gelen iki singet ve bir dublet artesunatenin en belirgin pikleridir. ¹H singlet artesunate yapısında bulunan iki eter ve bir peroksit grubunun bağlı olduğu karbon atomunun komşu karbonunda bulunan hidrojenidir. Ayrıca ester ve bir de eter köprüsünün bağlı olduğu karbon atomuna bağlı olan hidrojen atomu dublet olarak görülmektedir. Karbon NMR spektrumunda iki estere ait karbonil (C=O) piklerin yaklaşık 170 ppm civarında iki adet

belirgin pik vermektedir. Pirazole ait aromatik pikler 140- 160 ppm aralığında görülmektedir. Geriye kalan pikler ise artesunate yapısındaki alifatik gruplara ait piklerdir. FT-IR analizlerinde belirgin karbonil pikleri keskin pikler olarak yaklaşık 1730 cm^{-1} de gelmektedirler.

Çizelge 5.5. Pirazol-Artesunate Hibrit Molekül verim tablosu

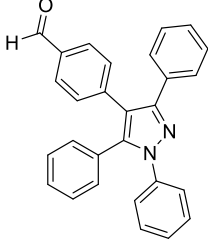
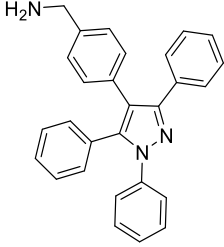
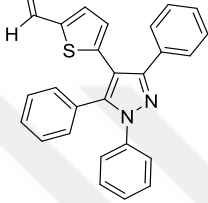
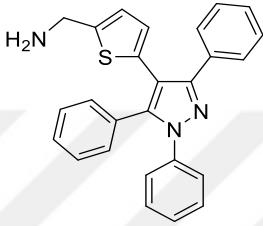
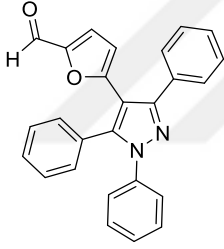
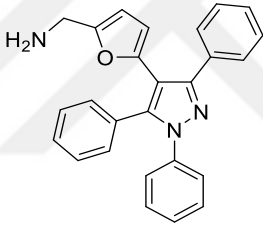
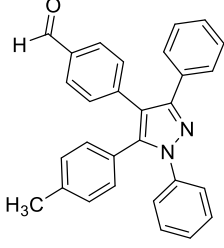
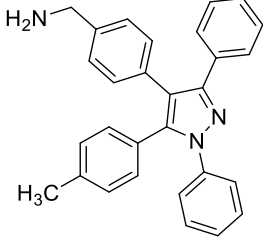
NO	ALKOL YAPISI	ÜRÜN	VERİ M
1	 8.1	 10.1	%58
2	 8.2	 10.2	%44
3	 8.3	 10.3	%95

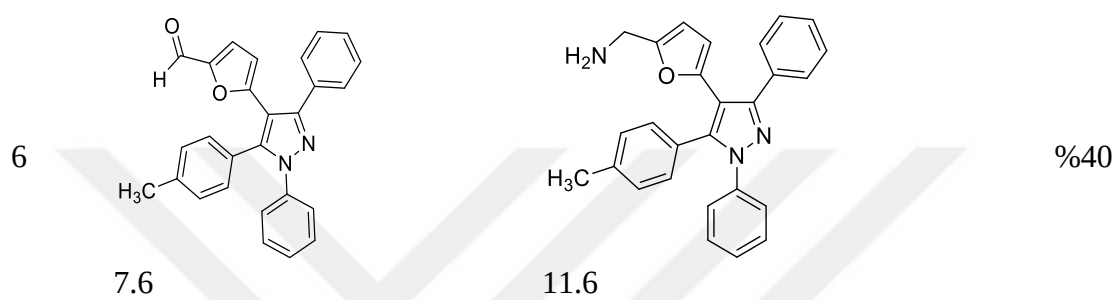
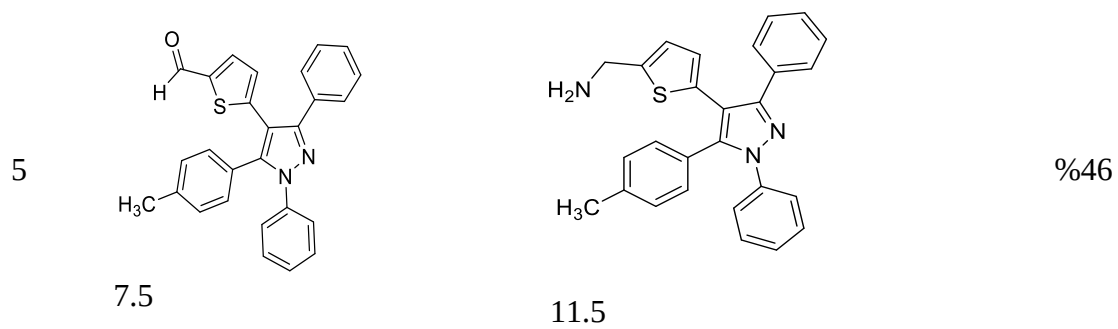


5.8. Birincil Amin Sentezi

Suzuki Miyaura Kenetlenme Tepkimesi ile elde edilen aldehit uçlu fonksiyonel türevler ile guanidin hidroklorür (Gu.HCl) katalizörlüğünde indirgenme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu indirgenme tepkimesi ile aldehit fonksiyonel grubu amine indirgenmektedir. İndirgenme amonyak/metanol/kloroform (4/4/1) çözücü karışımında 2 kat Gu.HCl, 1 kat NaBH₄ kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ürün izole edildikten sonra Pirazol-Artemisinin moleküllerin sentezinde kullanılmıştır. Sentezlenen amin türevlerinin yapısal karakterizasyonları spektroskopik yöntemler ile kesin olarak bulunmuştur. Proton ve karbon NMR'ında amin fonksiyonel gruplarına ait belirgin pikler 8-9 ppm arasında görülmektedir. Ayrıca aromatik pikler 7-8 ppm arasında gelmektedir.

Çizelge 5.6. Amin yapılı molekül verim tablosu

NO	ALDEHİT YAPISI	ÜRÜN	VERİ
1	 7.1	 11.1	%45
2	 7.2	 11.2	%60
3	 7.3	 11.3	%55
4	 7.4	 11.4	%25

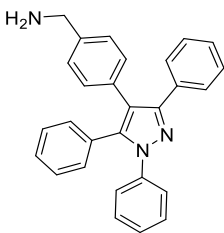
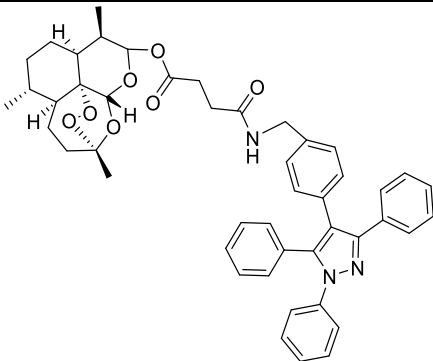
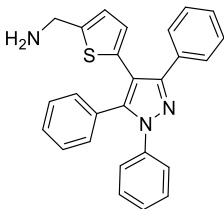
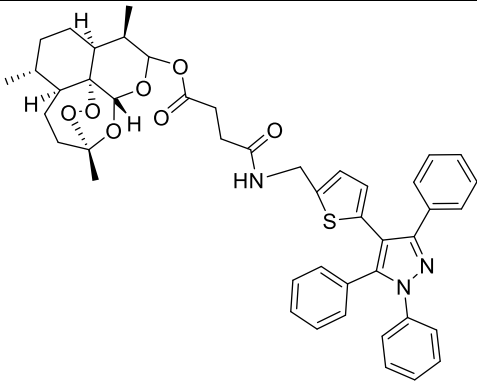


5.9. Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit Türevlerinin Sentezi

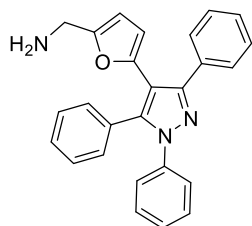
Pirazol-Artesunate hibrit moleküllerinin sentezi için Steglich esterleşme tepkimesi kullanılmıştır. Bu çalışmada göre 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDCI) ve dimetilaminopiridin (DMAP) katalizörlüğünde artesunate yeni hibrit türevler sentezlenmiştir. Steglich Esterleşme Tepkimesi için karboksilik asit olarak artesunate ve aminler için ise sentezlediğimiz (12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5 ve 12.6) türevleri kullanılmıştır.

Bu tepkimede; %15 verim ile 12.1 nolu ürün izole edilmiştir. Tiyofen köprüsü içeren 12.2 nolu ürün %53 verim ile izole edilmiştir. Furan köprüsü içeren 12.3 nolu ürün %31 verim ile izole edilmiştir. Aynı tepkimeyi fenil köprüsü 12.4 nolu p-MePh substitüe pirazol ile gerçekleştirdiğimizde, %55 verim ile, 12.5 nolu tiyofen köprüsü %66 verim ile hedef molekülümüz oluşmaktadır. Genel olarak bakıldığında en yüksek verim ise yapısında p-MePh tiyofen köprüsü 12.5 nolu molekül iken, en düşük verim ise p-MePh fenil 12.1 tepkimesinden elde edilmiştir.

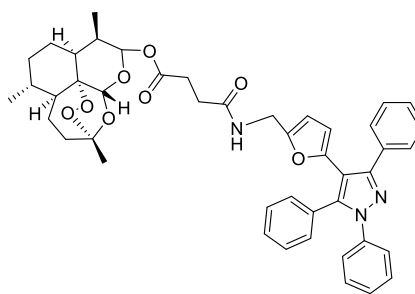
Çizelge 5.7. Amit Köprülü Pirazol-Artemisinin Hibrit molekül tablosu

NO	AMİN YAPISI	ÜRÜN	VERİ M
1			%15
	11.1	12.1	
2			%53
	11.2	12.2	

3



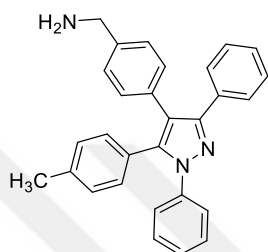
11.3



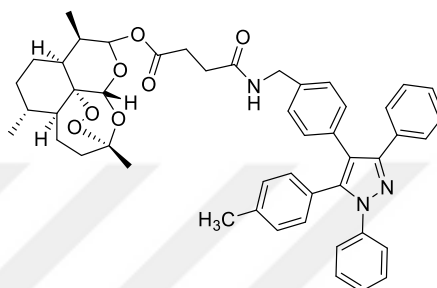
%31

12.3

4



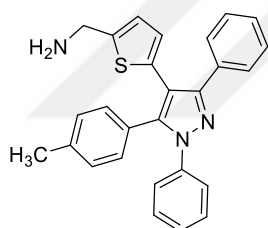
11.4



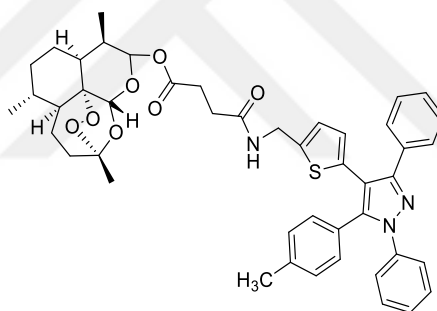
%55

12.4

5



11.5



%66

12.5

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıbbi ve farmakolojik önemi olan organik bileşiklerin büyük bir kısmı, heterosiklik ve karbosiklik halka yapılarına sahiptir. 2023 yılında en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan bileşiklerin büyük çoğunluğu yapılarında bir heteroatom içermektedir. Heteroatomların bulundukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileri nedeniyle çok önemlidir. Doğal ürün olarak izole edilen organik moleküller yüzyıllardır farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Gelişen teknolojiye paralel olarak doğal ürünlerin sentezi ve karakterizasyonunda da önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Özellikle doğal ürünleri içeren yeni hibrit moleküllerin sentezi ve yeni yapıların eldesi mümkün olmuştur. Ancak günümüzde halen yeni biyolojik aktivitelere sahip ilaç türevlerinin sentezi ve yeni hastalıkların tedavisinde kullanılması hayati öneme sahiptir.

Son yıllarda, doğal ürünlerin ve bunların yarı-sentetik türevlerinin önemli biyolojik özellikleri keşfedilmiştir. Bu bileşiklerden bazıları günümüzde ilaç olarak eczanelerde satılmaktadır. Örneğin, artemisinin, Pelin bitkisinden izole edilen ve 1970'lerde bu yana sıtma tedavisinde kullanılan bir doğal üründür. Artemisinin günümüzde hala sıtma tedavisinde en etkili ilaç olduğu bilinmektedir. 2015 yılında bu ilaç üzerindeki çalışmalar nedeniyle Çinli bilim insanı Tu Youyou Nobel ödülüne layık görülmüştür. Bu tarihten sonra, artemisinin ve yarı-sentetik türevlerinin kanser dahil birçok hastalığın tedavisindeki etkileri araştırılmış ve önemli bulgular elde edilmiştir. Artemisinin içeren hibrit moleküllerin sentezi de yoğun çalışmalarla hız kazanmıştır. Yapılan araştırmalarda, artemisinin içeren hibrit moleküllerin önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni nesil ilaçlar olabileceği kanıtlanmıştır.

Bu çalışmamızda yeni artemisinin hibrit yapıların tasarımı, sentezi ve karakterizasyonundan oluşmaktadır. Çalışmamızda önemli biyolojik aktivitelere sahip artemisinin molekülü ile yine önemli biyolojik aktivitelere sahip pirazol heterohalka sistemi bir araya getirilerek yeni hibrit moleküller sentezlenmiştir. Sentezin ilk kısmında benzoik asit ve tiyonil klorür tepkimeye girerek benzoil klorür (1.3) elde edilmiştir. Sentezlenen 1.3 yapısı birincil alkinler ile tepkimesi sonucunda başlangıç maddesi proparjil keton türevleri sentezlenmiştir. İzole edilen ketonlar ile hidrazinler tepkime sonucunda hidrazonların eldesi

gerçekleştirilmiştir. Daha sonra iyot katalizörlü elektrofilik halkalaşma tepkimesi kullanılarak 4-iyodo pirazollerin sentezi yüksek seçicilik ile gerçekleştirilmiş, elde edilen pirazol türevleri paladyum katalizörlü Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi kullanılarak yeni türevlerin elde sağlanmıştır. Kenetlenme tepkimesi ile elde edilen aledit fonksiyonel grup bulunduran yapılar sodyum borhidrür ortamında indirgenme tepkimesi ile alkollere indirgenmişlerdir. Son basamakta ise Stegrich esterleşme tepkimesi kullanılarak ester köprülü artemisinin-pirazol hibrit molekülleri (**10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6**) sentezlenmiştir. En yüksek verim %95 ile **10.3** numaralı yapıdır.

Amit köprülü artemisinin-pirazollerin sentezi için aldehit yapıları guanidin hidroklorür asit katalizörlüğünde amine dönüştürülmüştür. Amin türevleri ile artemisinin arasında gerçekleşen tepkime sonucunda yüksek verimler ile amit köprülü artemisinin-pirazol hibrit molekülleri (**12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5,**) sentezlenmiştir. En yüksek verim %66 ile **12.5** numaralı yapıdır.

Sentezi ve karakterizasyonu spektroskopik yöntemler ile tamamlanan yeni Artemisininin-pirazol hibrit yapıları potansiyel olarak önemli biyolojik aktivitelere sahip olabilirler. Bu çalışma ile elde edilen yeni hibrit yapıların ileriki yıllarda ilaç olarak kullanılması için ileri seviye testleri kendi alanında uzman gruplar ile iş birliği yapılarak bulunacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Avery, M. A., Alvim-Gaston, M., Vroman, J. A., Wu, B., Ager, A., Peters, W., Charman, W. (2002). Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 7. Direct modification of (+)-artemisinin and in vivo antimalarial screening of new, potential preclinical antimalarial candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(19), 4321-4335.
- Avery, M. A., Mehrotra, S., Bonk, J. D., Vroman, J. A., Goins, D. K., & Miller, R. (1996). Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 4. Effect of substitution at C-3. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(15), 2900-2906.
- Bolasco, A., Carradori, S. ve Fioravanti, R. (2010). Yeni monoamin oksidaz inhibitörlerine odaklanılıyor. *Tedavi Patentlerine İlişkin Uzman Görüşü*, 20 (7), 909-939.
- Buragohain, P., Saikia, B., Surineni, N., Barua, N. C., Saxena, A. K., & Suri, N. (2014). Synthesis of a novel series of artemisinin dimers with potent anticancer activity involving Sonogashira cross-coupling reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(1), 237-239.
- Caglar, A., Aktas, N., & Kivrak, H. (2022). Photocatalytic glucose electrooxidation of titanium dioxide doped CdTe enhanced for a photocatalytic fuel cell. *Fuel*, 330, 125653.
- Caglar, A., Sahan, B., Sayin, A. G., Pelen, Y. T., Korkmaz, N., & Kivrak, H. (2023). The advanced polymer composite coated fabrics as an anode electrode and photocatalytic glucose micro fuel cell design. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 444, 115005.
- Chadwick, J., Jones, M., Mercer, A. E., Stocks, P. A., Ward, S. A., Park, B. K., & O'Neill, P. M. (2010). Design, synthesis and antimalarial/anticancer evaluation of spermidine linked artemisinin conjugates designed to exploit polyamine transporters in *Plasmodium falciparum* and HL-60 cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(7), 2586-2597. *chemistry*, 45(11), 4914-4919.
- Ekthawatchai, S., Kamchonwongpaisan, S., Kongsaree, P., Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, Y., & Yuthavong, Y. (2001). C-16 artemisinin derivatives and their antimalarial and cytotoxic activities: Syntheses of artemisinin monomers, dimers, trimers, and tetramers by nucleophilic additions to artemisitene. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(26), 4688-4695.
- Esen, M., Kavak, E., Ozok-Arici, O., Ulas, B., Kivrak, H., & Kivrak, A. (2022). Synthesis of Novel Artemisinin Derivatives and Their Electrochemical Properties. *ChemistrySelect*, 7(19), e202201223.
- Feng, T. S., Guantai, E. M., Nell, M., van Rensburg, C. E. J., Ncokazi, K., Egan, T. J., Chibale, K. (2011). Effects of highly active novel artemisininchloroquinoline hybrid compounds on beta-hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum*. *Biochemical Pharmacology*, 82(3), 236-247

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Fröhlich, T., Mai, C., Bogautdinov, R. P., Morozkina, S. N., Shavva, A. G., Friedrich, O., ... & Tsogoeva, S. B. (2020). Synthesis of tamoxifen-artemisinin and estrogen-artemisinin hybrids highly potent against breast and prostate cancer. *ChemMedChem*, 15(15), 1473-1479.
- Gandhale, D. N., BG, A., & LM, N. (1982). Effectiveness Of Newer Insecticides For The Control Of Diamond Back Moth *Plutella Xylostella* L.(Plutellidae; Lepidoptera).
- Gutierrez, P. L., 1989. Mechanism (s) of bioreductive activation: the example of diaziquinone (AZQ). *Free Radical Biology and Medicine*, 6 (4): 405-445.
- Im, E., Yeo, C., Lee, H. J., & Lee, E. O. (2018). Dihydroartemisinin induced caspase-dependent apoptosis through inhibiting the specificity protein 1 pathway in hepatocellular carcinoma SK-Hep-1 cells. *Life Sciences*, 192, 286-292.
- Jana, S., Iram, S., Thomas, J., Hayat, M. Q., Pannecouque, C., & Dehaen, W. (2017). Application of the Triazolization Reaction to Afford Dihydroartemisinin Derivatives with Anti-HIV Activity. *Molecules*, 22(2), Article 303.
- Jana, S., Iram, S., Thomas, J., Hayat, M. Q., Pannecouque, C., & Dehaen, W. (2017). Application of the Triazolization Reaction to Afford Dihydroartemisinin Derivatives with Anti-HIV Activity. *Molecules*, 22(2), Article 303.
- Joubert, J. P., Smit, F. J., Du Plessis, L., Smith, P. J., & N'Da, D. D. (2014). Synthesis and in vitro biological evaluation of aminoacridines and artemisinin-acridine hybrids. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56, 16-27.
- Karadeniz, E., Zora, M., & Kılıçaslan, N. Z. (2015). Facile synthesis of aryl-substituted pyridines via Suzuki-Miyaura approach. *Tetrahedron*, 71(47), 8943-8952.
- Kavak, E. (2022). Yeni Artemisinin-İndol Hibrit Moleküllerin Tasarımı, Sentezi Ve İn Siliko Çalışmaları. [Doktora Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. YÖK Ulusal Tez Merkezi.
<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=sELqxtlFGAjsbjOuuiyCGgzD-0wwRt85F9Sxy5b2ydkn-hww2Y4-ffbx99yHpIC>.
- Kıvrak, A. DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS OF PYRAZOLES, 4- IODOPYRAZOLES, ISOXAZOLES AND 1,2,4-OXADIAZOLES. [Doktora Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü]. YÖK Ulusal Tez Merkezi.
<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=zD1B0cW7zVr3VcnZjitVXrRB4AxLK-sn3Zc6SO3aU69dCmLUhkc5U1PgGO3yRAVx>
- Klayman, D. L. (1985). Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*, 228(4703), 1049-1055.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

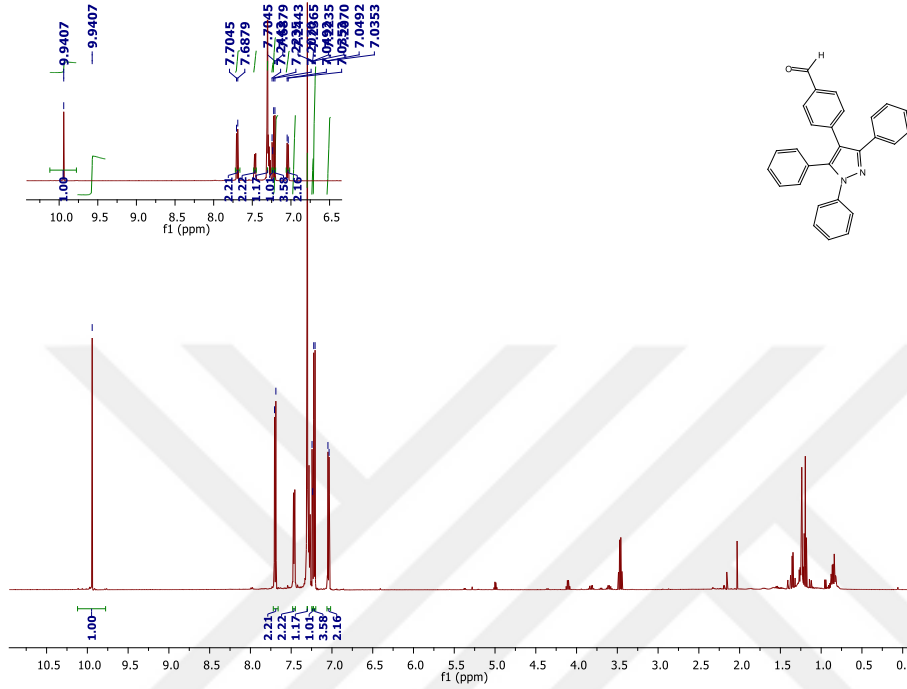
- Klayman, D. L. (1985). Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*, 228(4703), 1049-1055.
- Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2013). Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735-753.
- Kumari, S., Paliwal, S., & Chauhan, R. (2014). Synthesis of pyrazole derivatives possessing anticancer activity: Current status. *synthetic communications*, 44(11), 1521-1578.
- Li, Y., Yang, Z. S., Zhang, H., Cao, B. J., Wang, F. D., Zhang, Y., . . . Wu, B. A. (2003). Artemisinin derivatives bearing Mannich base group: Synthesis and antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(20), 4363- 4368.
- Liu, Y. G., Wong, V. K. W., Ko, B. C. B., Wong, M. K., & Che, C. M. (2005). Synthesis and cytotoxicity studies of artemisinin derivatives containing lipophilic alkyl carbon chains. *Organic Letters*, 7(8), 1561-1564.
- Liu, Y. G., Xiao, W. B., Wong, M. K., & Che, C. M. (2007). Transition-metalcatalyzed group transfer reactions for selective C-H bond functionalization of artemisinin. *Organic Letters*, 9(21), 4107-4110.
- Liu, Y. J., Liu, Z. J., Shi, J. Y., Chen, H. M., Mi, B., Li, P., & Gong, P. (2013). Synthesis and Cytotoxicity of Novel 10-Substituted Dihydroartemisinin Derivatives Containing N-Arylphenyl-ethenesulfonamide Groups. *Molecules*, 18(3), 2864-2877.
- Ma, J. Y., Katz, E., Kyle, D. E., & Ziffer, H. (2000). Syntheses and antimalarial activities of 10-substituted deoxoartemisinins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(22), 4228-4232.
- Ma, N., Zhang, Z. Y., Liao, F. L., Jiang, T. L., & Tu, Y. Y. (2020). The birth of artemisinin. *Pharmacology & Therapeutics*, 216, Article 107658.
- Ma, N., Zhang, Z., Liao, F., Jiang, T., & Tu, Y. (2020). The birth of artemisinin. *Pharmacology & therapeutics*, 216, 107658.
- Malaviya, A., Malhotra, K., Agarwal, A., & Saikia, K. (2019). Artemisinin: A Potent Antimalarial Drug.
- Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 1300-1320.
- Mohammed, I. A., Mustapha, A., 2010. Synthesis of new azo compounds based on N-(4-hydroxyphenyl) maleimide and N-(4-methylphenyl) maleimide. *Molecules*, 15 (10): 7498-7508.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

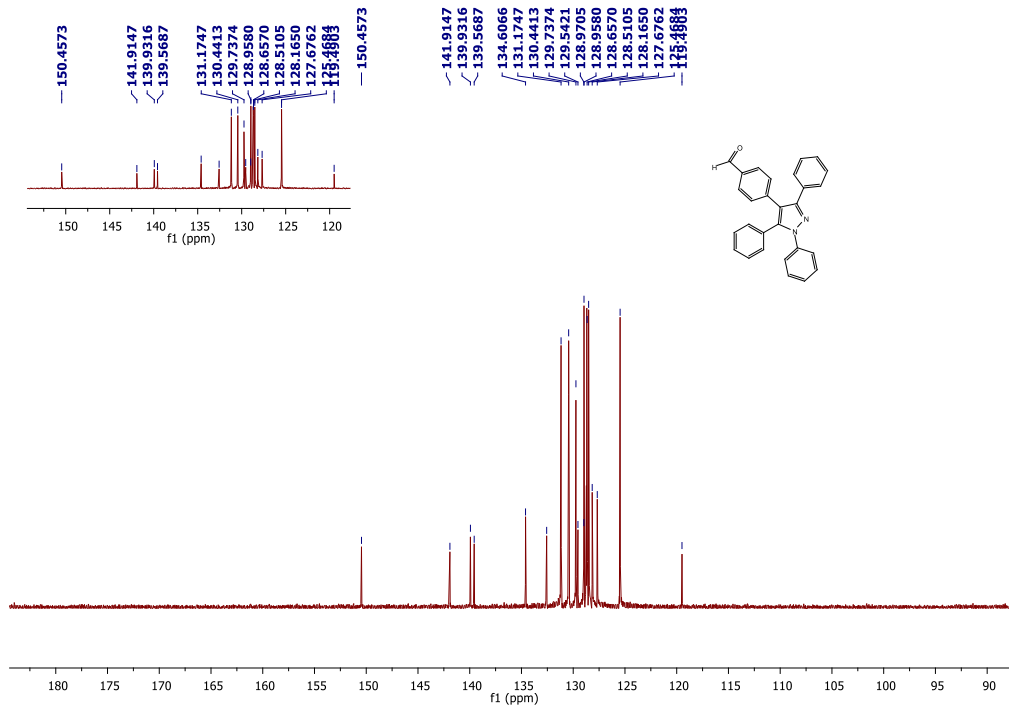
- Nitulescu, G. M., Draghici, C., & Missir, A. V. (2010). Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *European journal of medicinal*
- Ozok, O., Kavak, E., & Kivrak, A. (2022). Synthesis of novel artesunate-benzothiophene and artemisinin-benzothiophene derivatives. *Natural Product Research*, 36(20), 5228-5234.
- Özok, Ö. (2021). Artemisinin-benzotiyofen türevlerinin sentezi, antimikrobiyal, antioksidan etkinliği ve sitotoksikite aktivitelerinin belirlenmesi. [Doktora Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. YÖK Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=wf-FPgY-5qjHEzEoOgvMs4YjryhWZflkGuUaAr9TOwQX23wqK2v4M4BiptuiTAG8>
- Paik, I. H., Xie, S. J., Shapiro, T. A., Labonte, T., Sarjeant, A. A. N., Baege, A. C., & Posner, G. H. (2006). Second generation, orally active, antimalarial, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(9), 2731-2734.
- Paitayatat, S., Tarnchompoo, B., Thebtaranonth, Y., & Yuthavong, Y. (1997). Correlation of antimalarial activity of artemisinin derivatives with binding affinity with ferroprotoporphyrin IX. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(5), 633-638.
- Sharshira, E. M., & Hamada, N. M. M. (2012). Synthesis and antimicrobial evaluation of some pyrazole derivatives. *Molecules*, 17(5), 4962-4971.
- Shi, Q. L., Xia, F., Wang, Q. X., Liao, F. L., Guo, Q. Y., Xu, C. C., & Wang, J. G. (2022). Discovery and repurposing of artemisinin. *Frontiers of Medicine*, 16(1), 1-9.
- Su, XZ ve Miller, LH (2015). Artemisinin keşfi ve Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü.
- Tian, Y., Liang, Z., Xu, H., Mou, Y. H., & Guo, C. (2016). Design, Synthesis and Cytotoxicity of Novel Dihydroartemisinin-Coumarin Hybrids via Click Chemistry. *Molecules*, 21(6), Article 758.
- Tudor, G., Gutierrez, P., Aguilera-Gutierrez, A., Sausville, E. A., 2003. Cytotoxicity and apoptosis of benzoquinones: redox cycling, cytochrome c release, and BAD protein expression. *Biochemical Pharmacology*, 65 (7): 1061-1075.
- Yu, Q., Schwidom, D., Exner, A., & Carlsen, P. (2008). Synthesis of novel homo-N-nucleoside analogs composed of a homo-1, 4-dioxane sugar analog and substituted 1, 3, 5-triazine base equivalents. *Molecules*, 13(12), 3092-3106.

EK AÇIKLAMALAR

EK AÇIKLAMA-A: 7.1 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları.

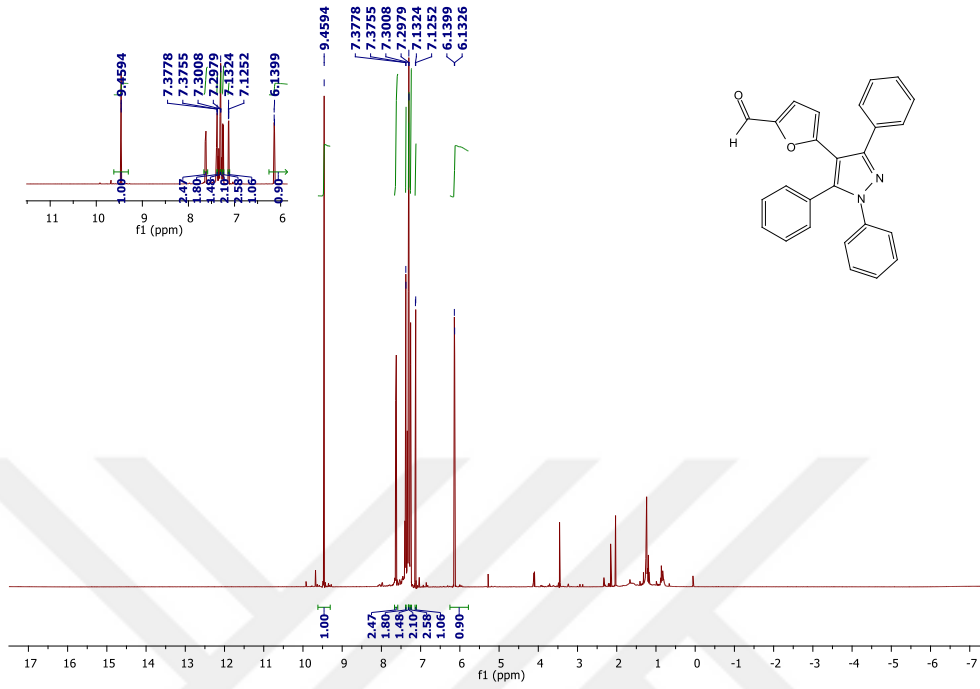


A.1 7.1 Nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

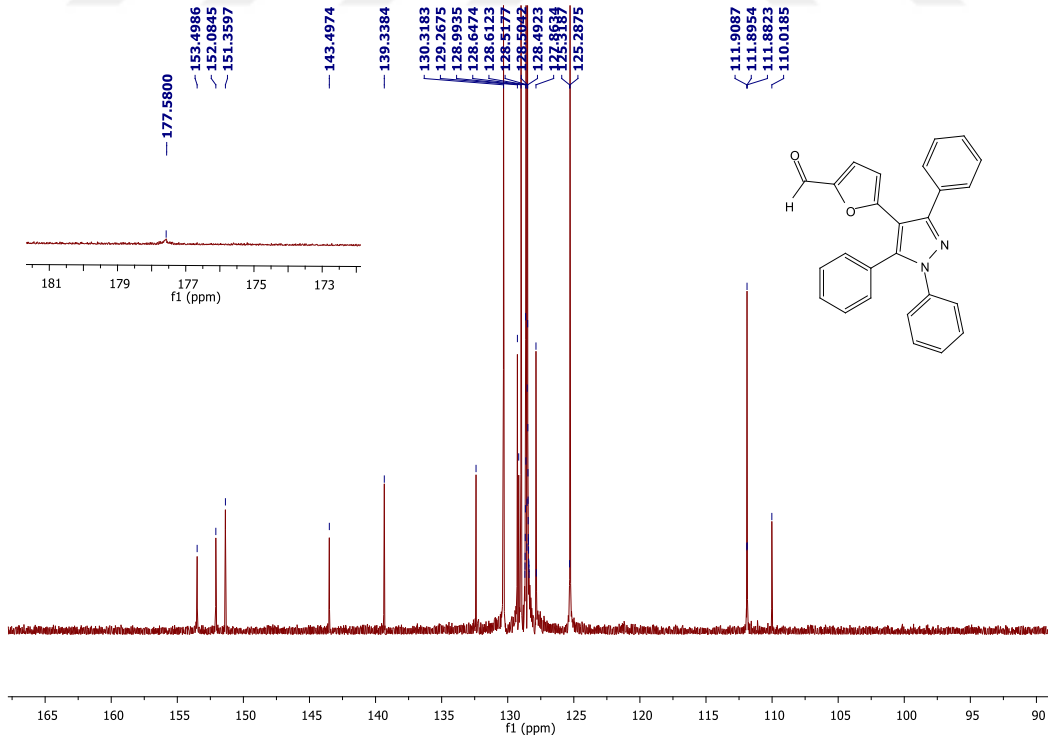


A.2 7.1 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

EK AÇIKLAMA-C: 7.3 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları.



C.1 7.3 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

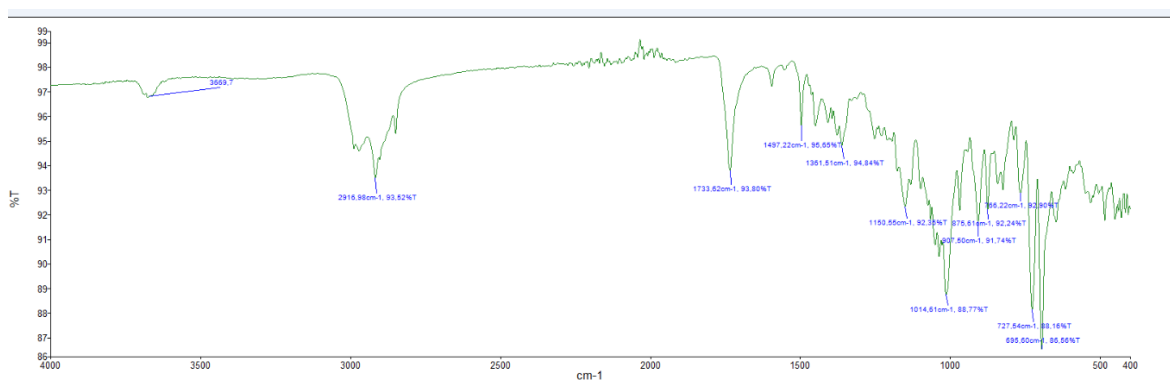


C.2 7.3 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu



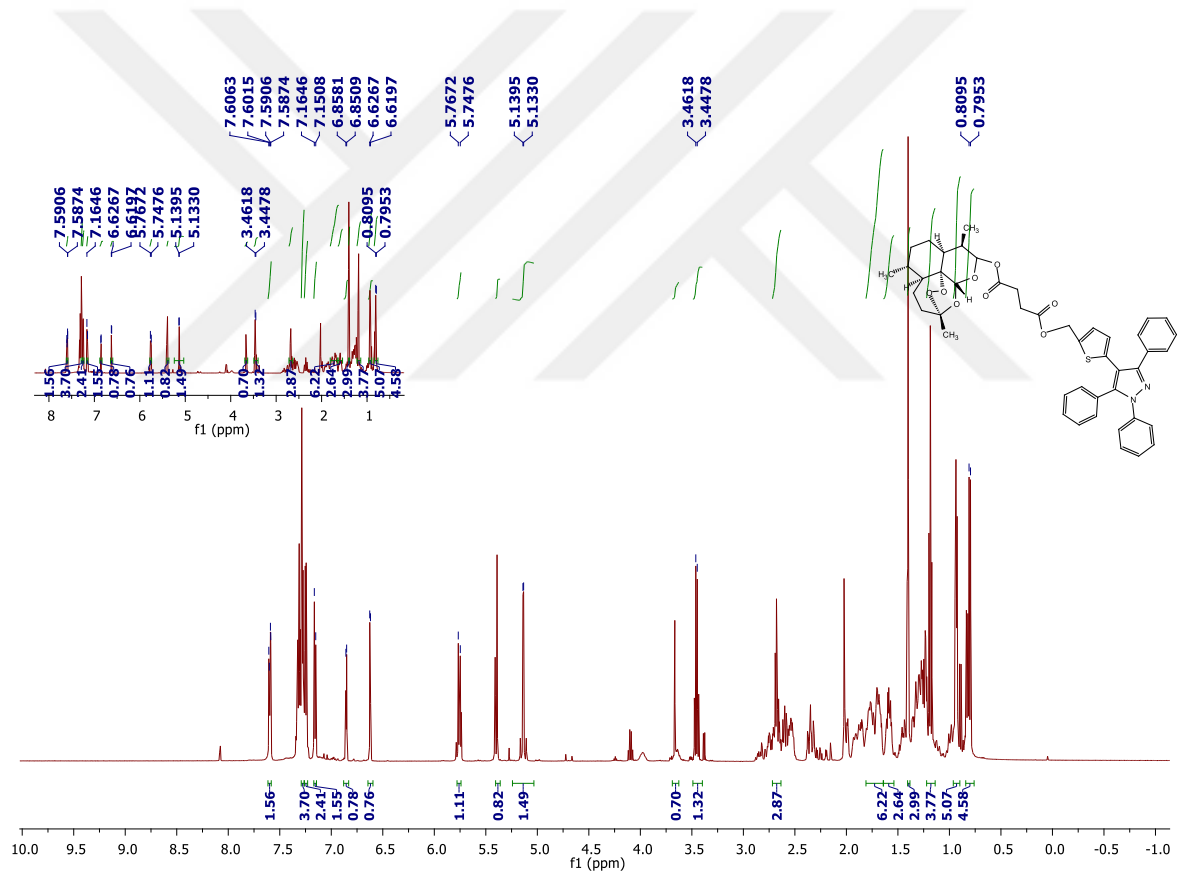




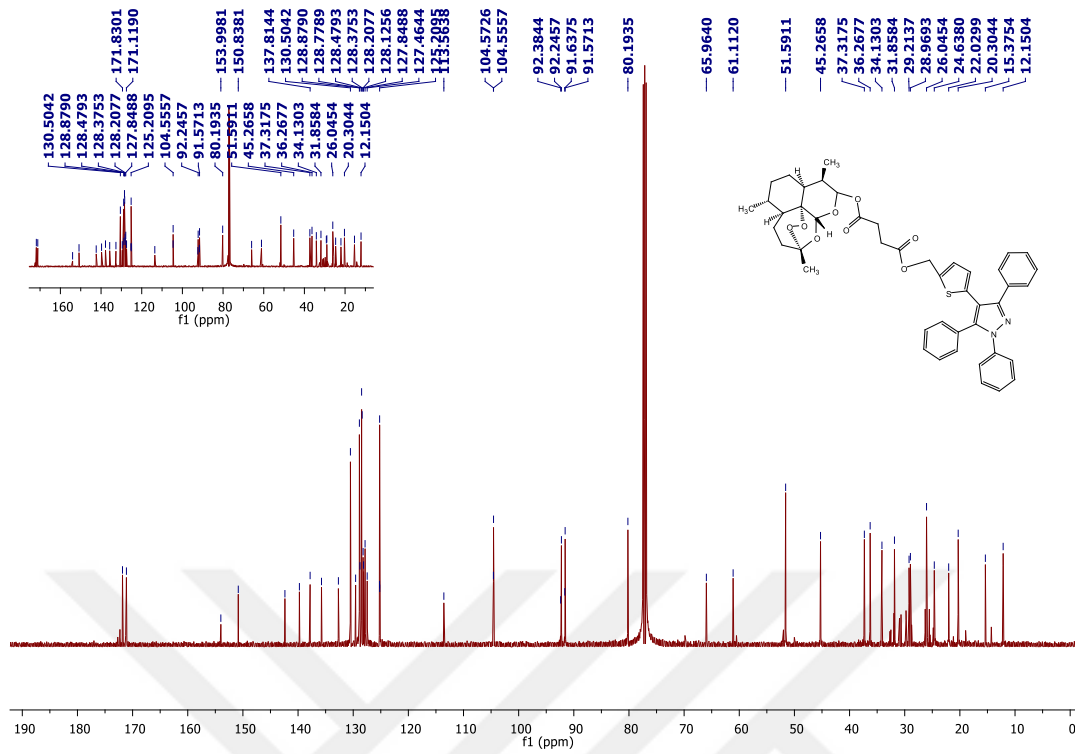


G.3 10.1 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

EK AÇIKLAMA-H:10.2 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları

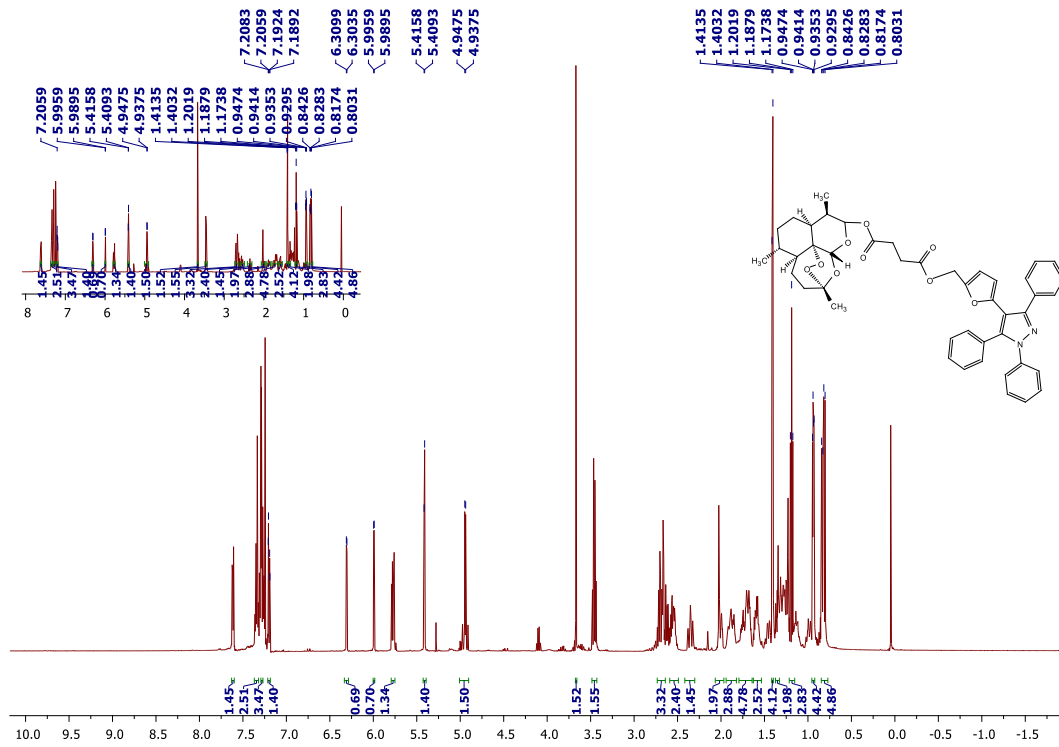


H.1 10.2 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



H.2 10.2 nolu bileşğin ^{13}C -NMR Spektrumu

EK AÇIKLAMA-I: 10.3 No'lu Bileşğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları



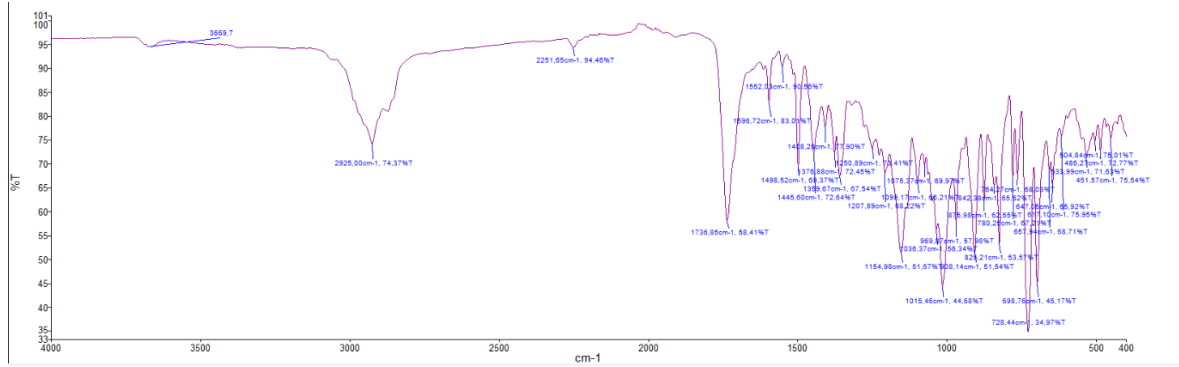
I.1 10.3 nolu bileşğin ^1H -NMR Spektrumu

IR Spectrum (Wavenumber vs. Transmittance):

Wavenumber (cm⁻¹)	Transmittance (%)
2849.34	91.03
2917.13	91.63
1735.63	90.56
1497.25	94.74
1362.90	93.65
1149.12	89.09
1098.81	89.91
1029.21	81.37
925.06	90.27
798.38	89.21
730.68	86.98
696.39	84.67
485.41	89.42

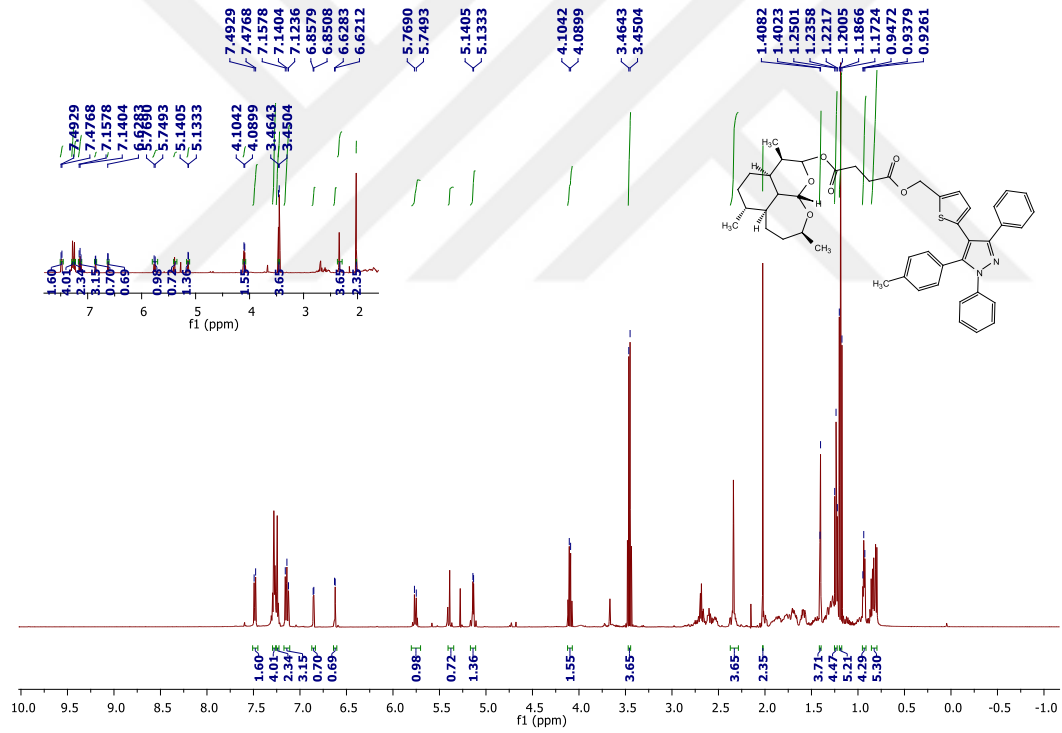
I.3 10.3 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

EK AÇIKLAMA-J: 10.4 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR Spektrumları

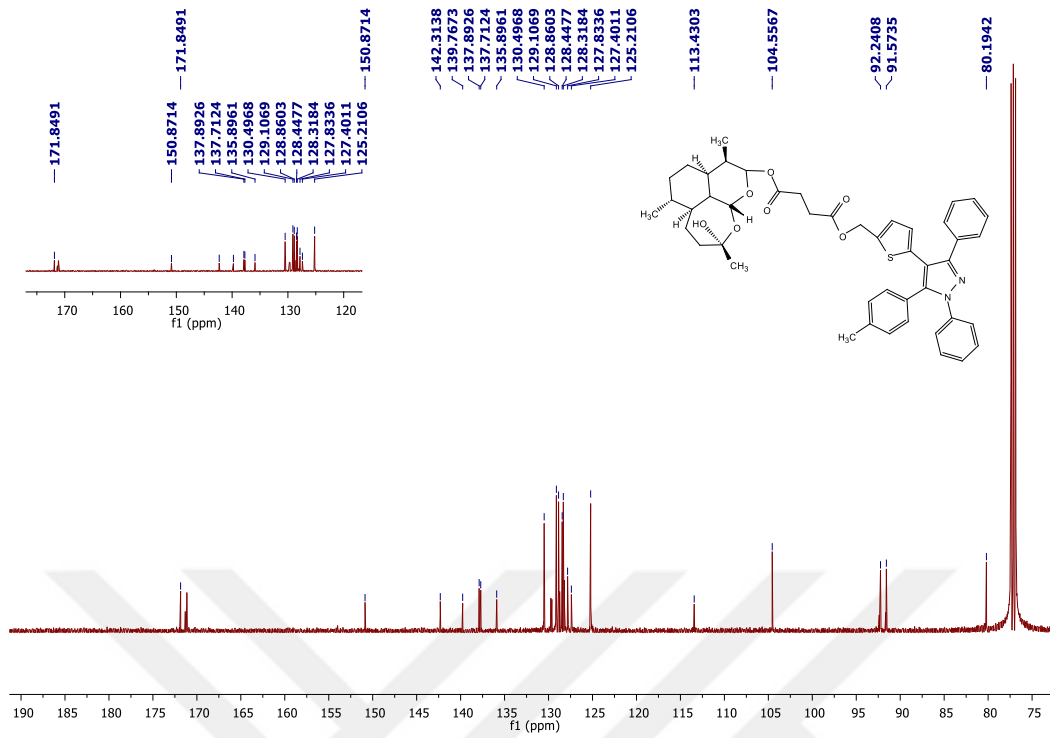


J.3 10.4 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

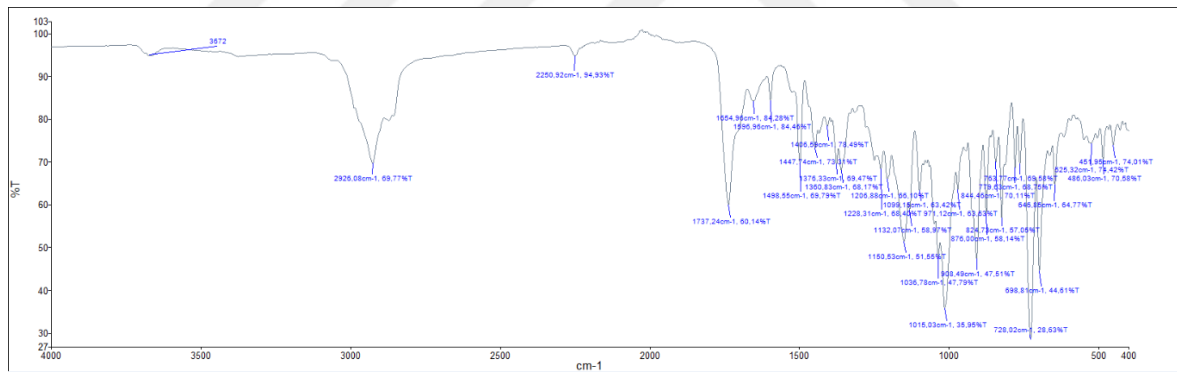
EK AÇIKLAMA-K: 10.5 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları



K.1 10.5 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

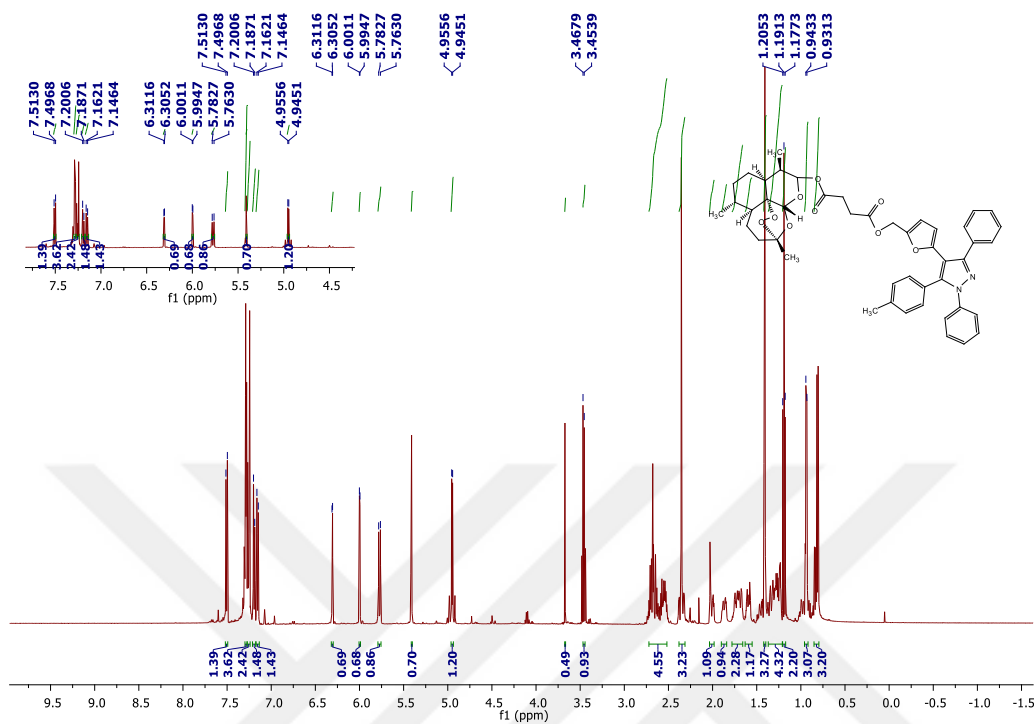


K.2 10.5 nolu bileşğin ^{13}C -NMR Spektrumu

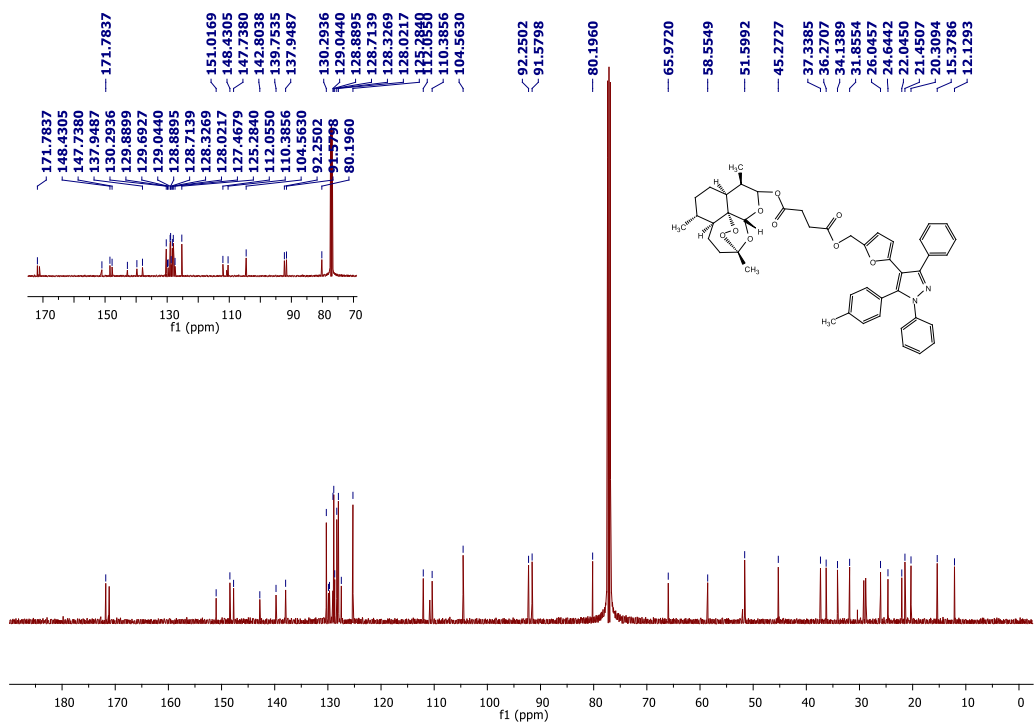


K.3 10.5 nolu bileşğin FT-IR Spektrumu

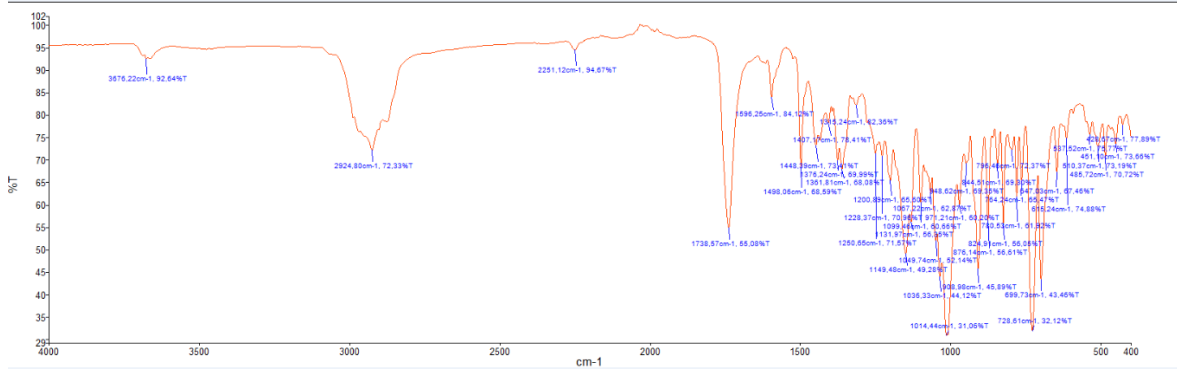
EK AÇIKLAMA-L: 10.6 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları



L.1 10.6 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

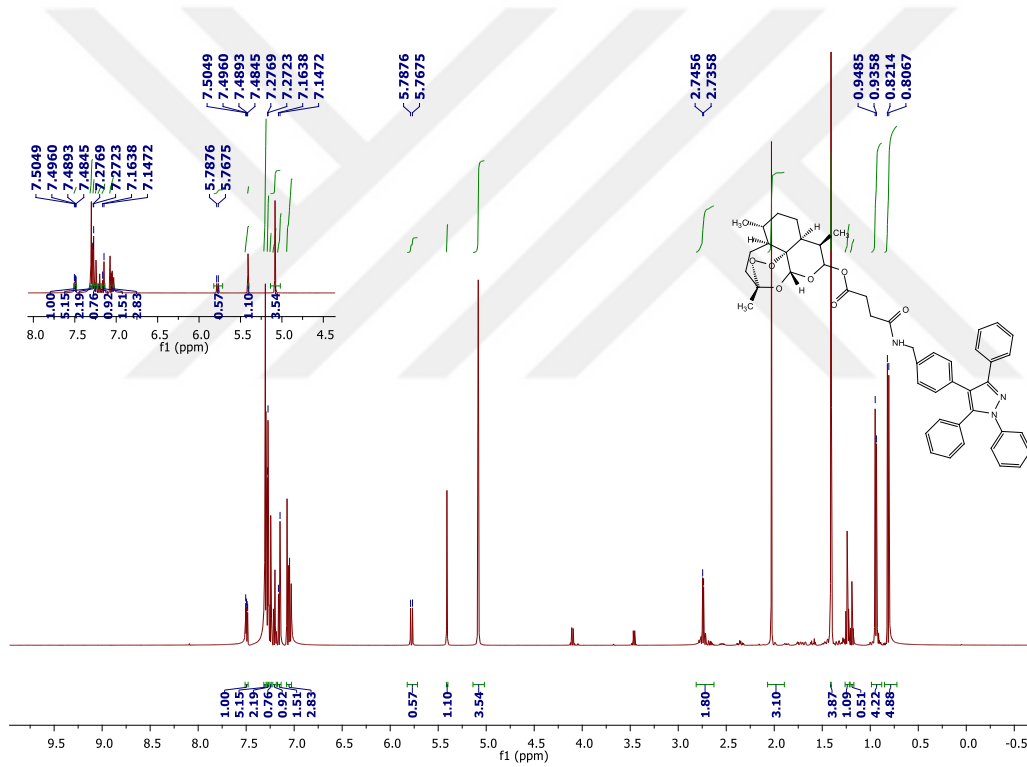


L.2 10.6 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu



L.3 10.6 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

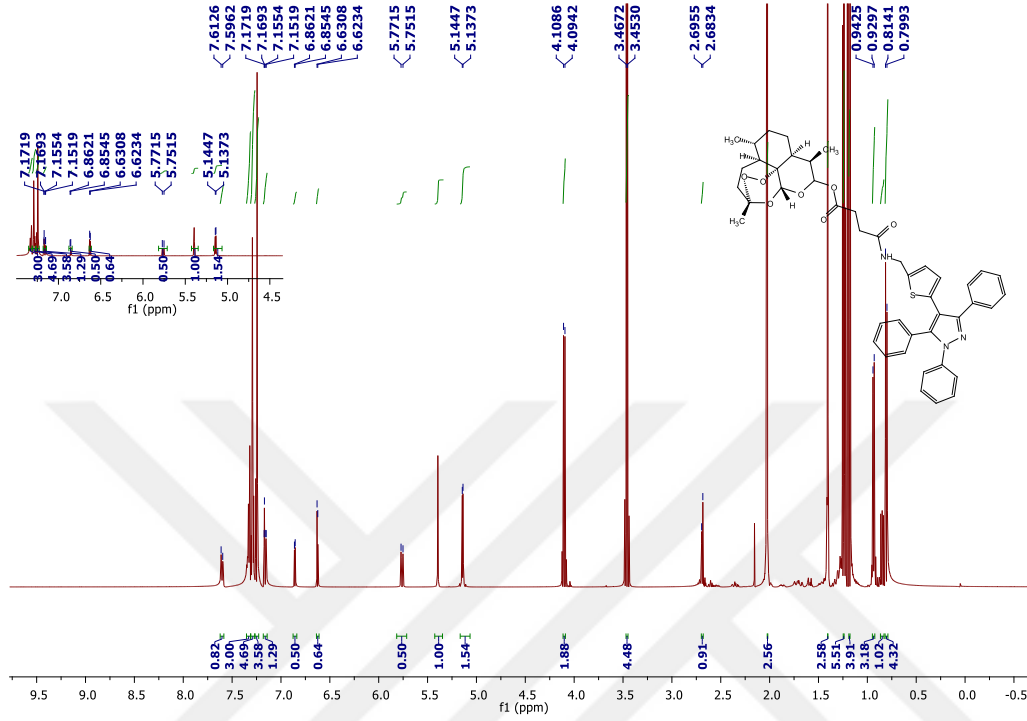
EK AÇIKLAMA-M: 12.1 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR Spektrumları



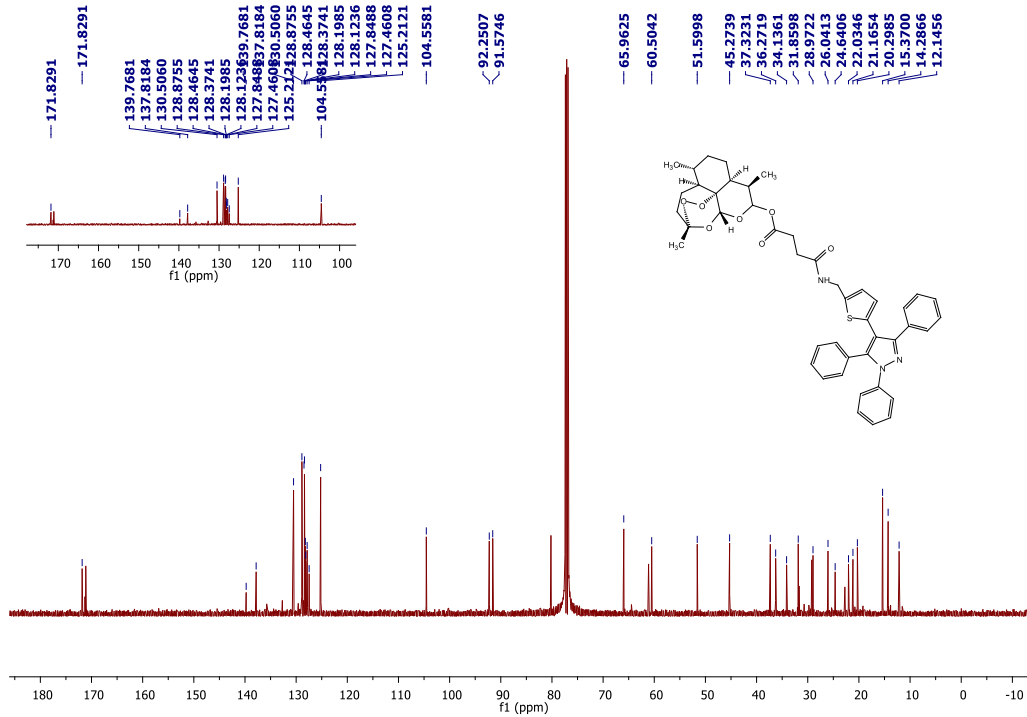
[illegible]

M.3 12.1 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

EK AÇIKLAMA-N: 12.2 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları

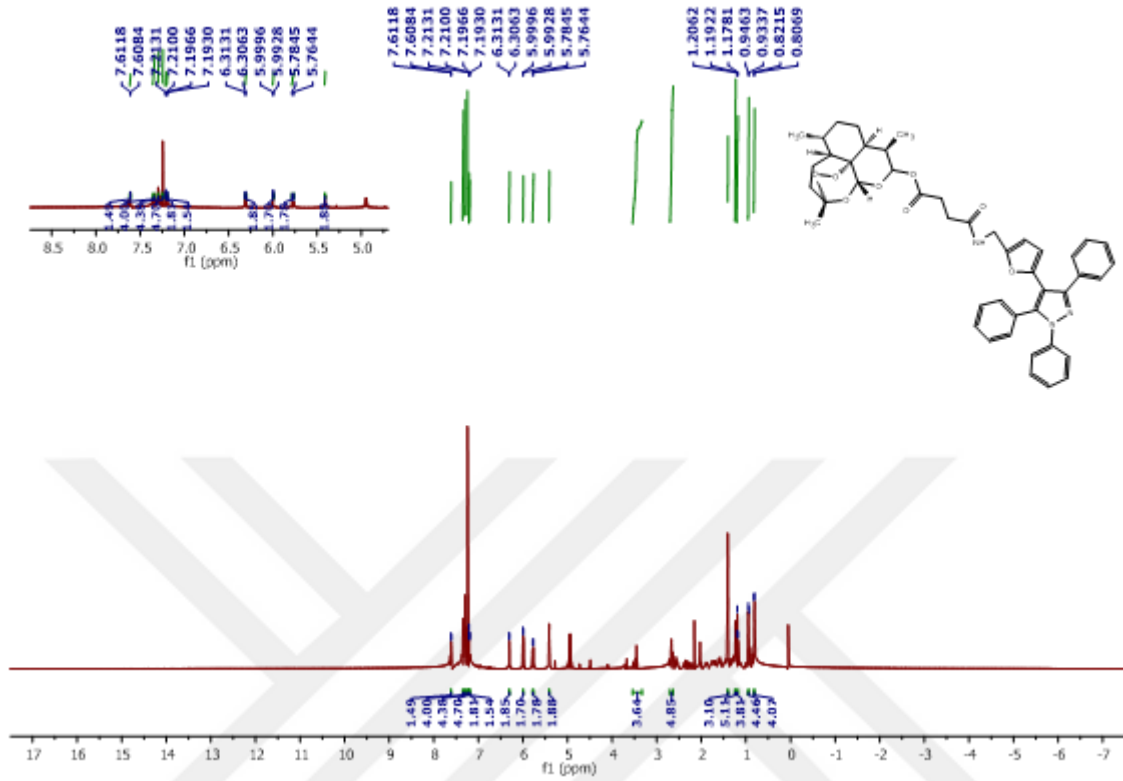


N.1 12.2 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

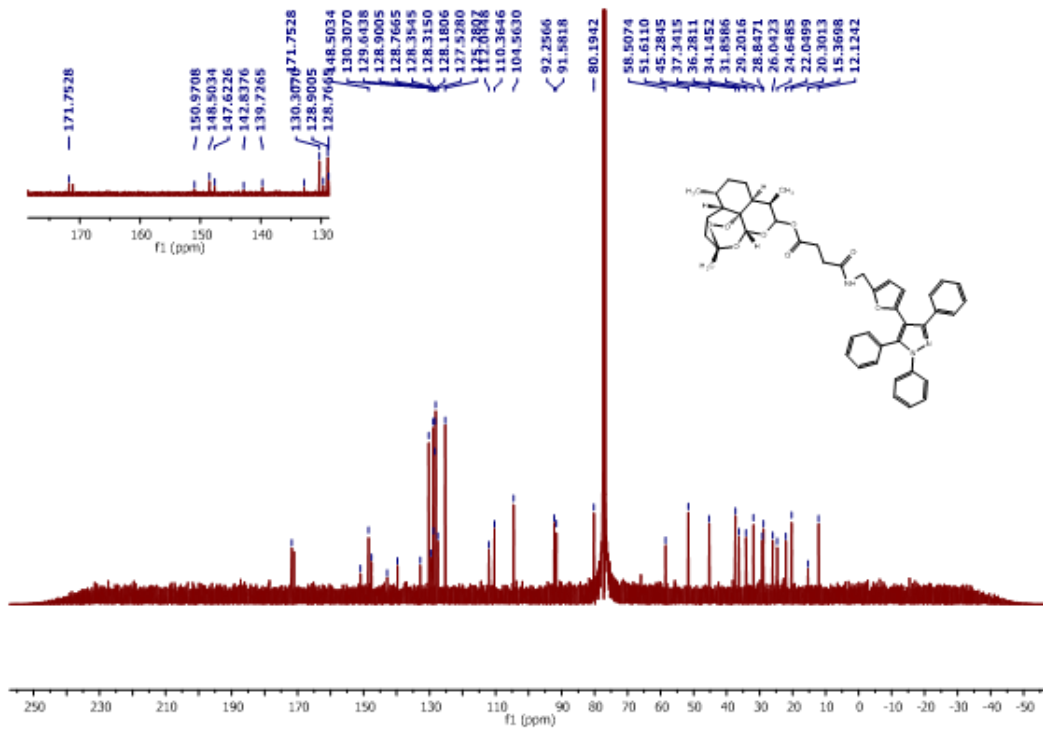


N.2 12. nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

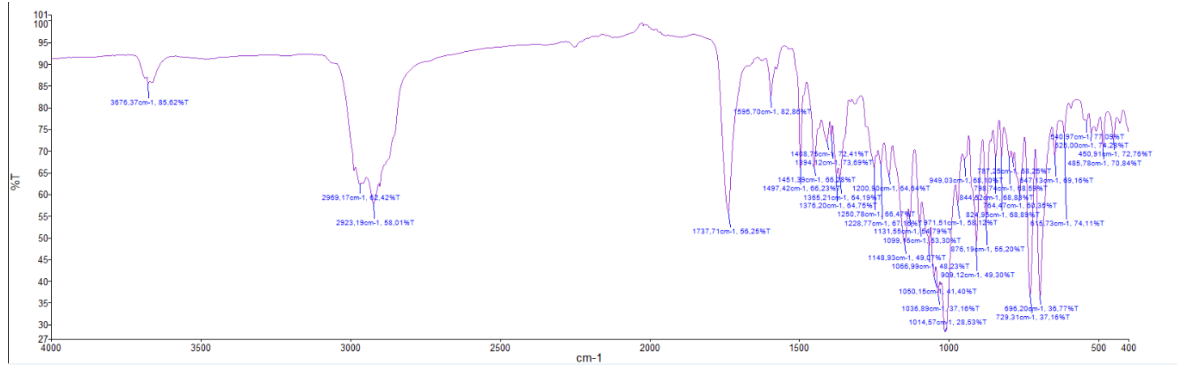
EK AÇIKLAMA-O: 12.3 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları



O.1 12.3 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu

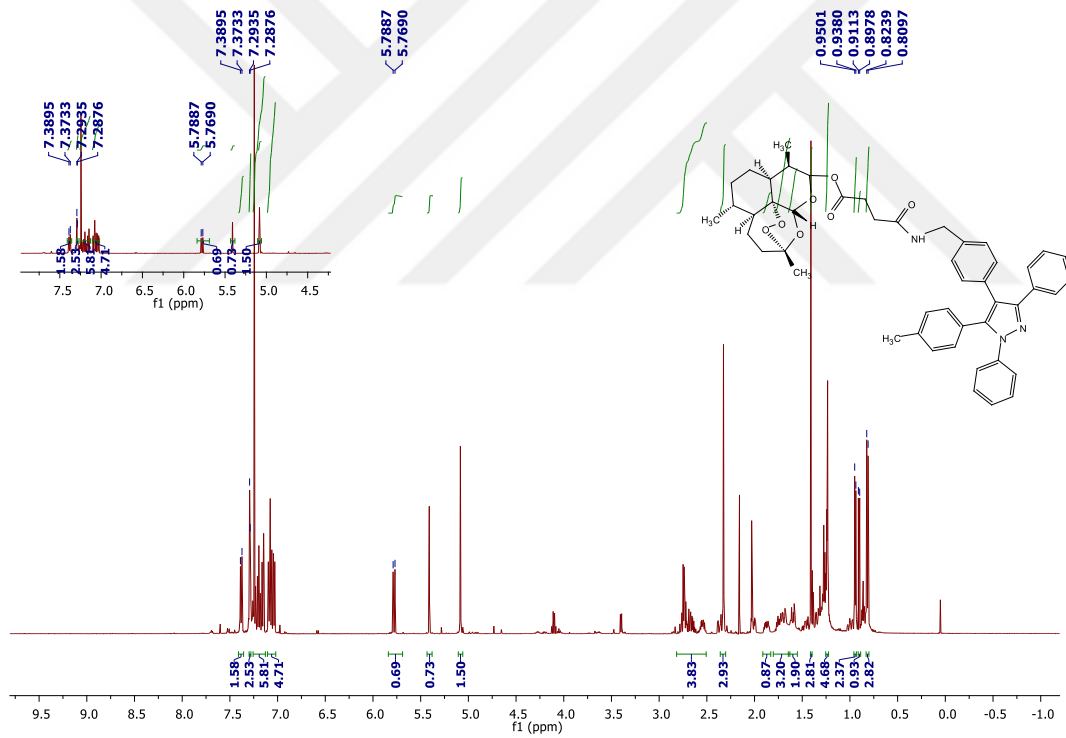


O.2 12.3 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu



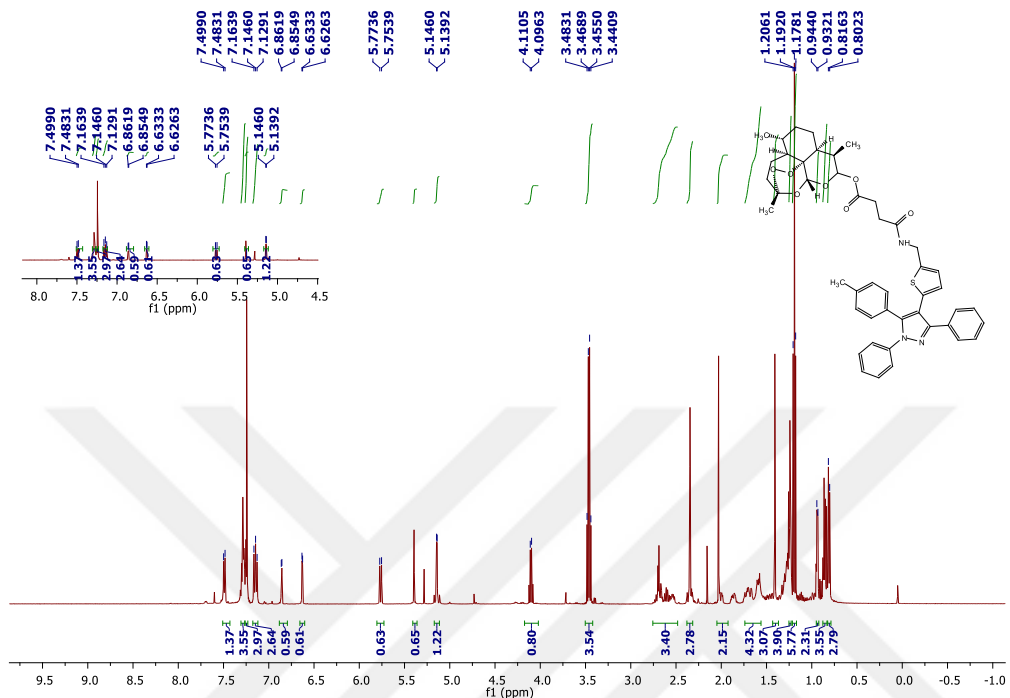
O.3 12.3 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu

EK AÇIKLAMA-Ö: 12.4 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR Spektrumları

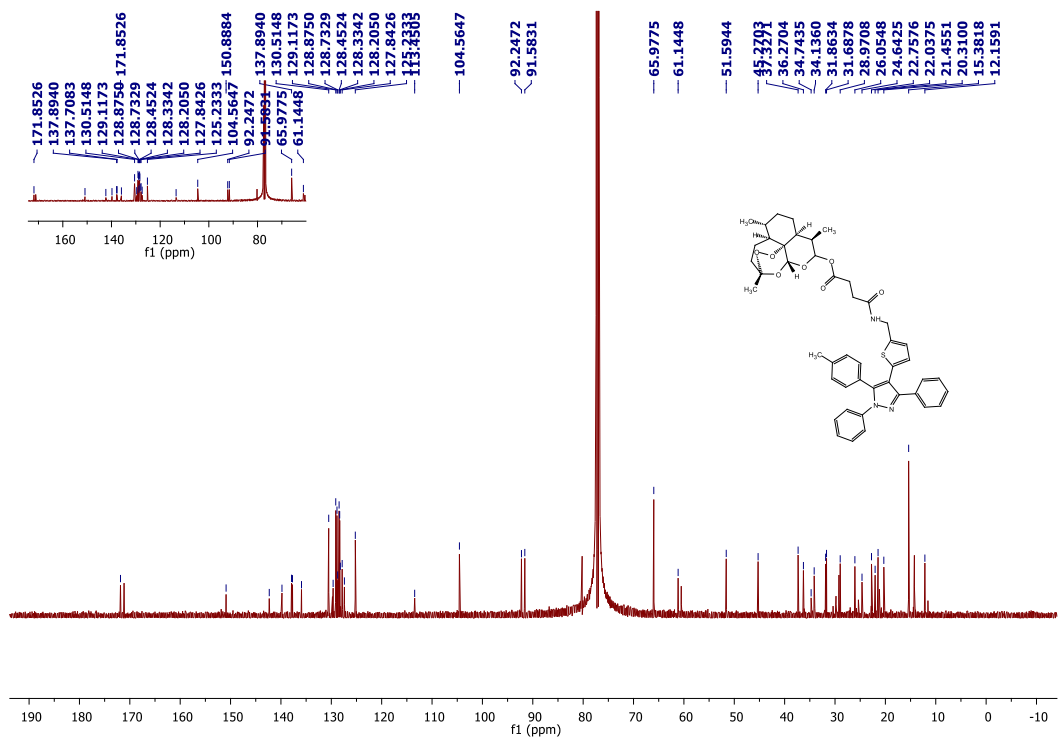


Ö.1 12.4 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

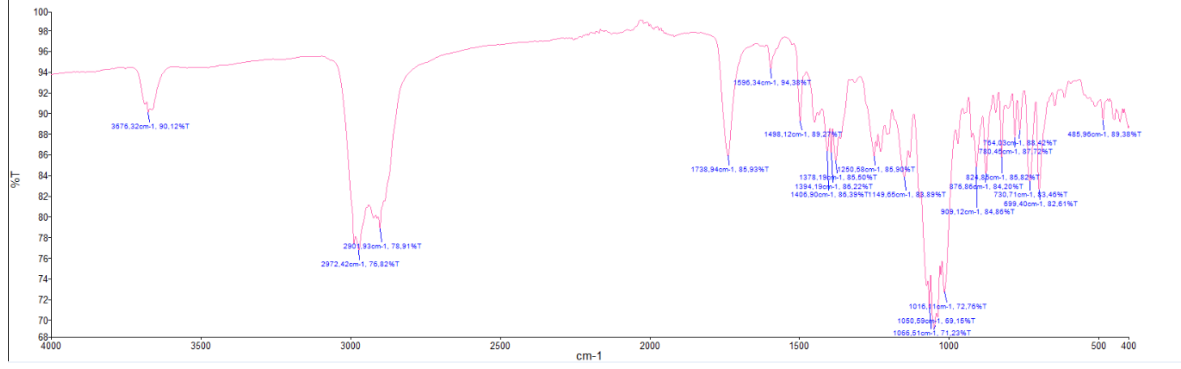
EK AÇIKLAMA-P: 12.5 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektrumları



P.1 12.5 nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu



P.2 12.5 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu



P.3 12.5 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu