

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

**BAZI YENİ 2-PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) İNHİBİTÖR
AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Umut SALGIN GÖKŞEN

**Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2015**

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

**BAZI YENİ 2-PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) İNHİBİTÖR
AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Umut SALGIN GÖKŞEN

**Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ**

**ANKARA
2015**

Anabilim Dalı : **Farmasötik Kimya**
 Program : **Farmasötik Kimya**
 Tez Başlığı : **Bazı Yeni 2-Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitör Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar**

Öğrenci Adı-Soyadı : **Umut SALGIN GÖKŞEN**
 Savunma Sınavı Tarihi : **27.03.2015**

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof.Dr.Erhan PALASKA**
(Hacettepe Üniversitesi)



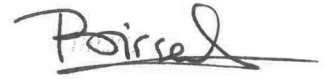
Tez danışmanı: **Prof.Dr.Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ**
(Hacettepe Üniversitesi)



Üye: **Prof.Dr.Meral TUNÇBİLEK**
(Ankara Üniversitesi)



Üye: **Prof.Dr.Birsen TOZKOPARAN**
(Hacettepe Üniversitesi)



Üye: **Prof.Dr.Akgül YEŞİLADA**
(İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi)



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.


 Prof.Dr. Ersin FADILLOĞLU
 Müdür

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi'ye,

Tez çalışmam sırasında Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan ve kütle spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

NMR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e ve Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü personeli Uzman Beray Temelli'ye, eleman analizleri çalışmalarını gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı personeli Dr. Mehmet Alp'e, X-Işınları kristalografisinin alınmasındaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. F. Betül Kaynak'a, enantiomer ayırımındaki yardımlarından dolayı Boğaziçi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İlknur Doğan'a, moleküler modelleme çalışmalarındaki katkılarından ötürü Kadir Has Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyoinformatik ve Genetik Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kemal Yelekçi'ye,

Tez çalışmam sırasında biyokimyasal çalışmalardaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülberk Uçar, Doç. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi ve Uzm. Bio. Açelya Yalovaç'a, farmakolojik aktivite çalışmalarındaki katkılarından ötürü Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide Tel ve Ecz. Gökçen Telli'ye,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük rolü oynayan aileme teşekkürü borç bilirim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (H.Ü.B.A.B. 012D06301001 ve 1527) ve TÜBİTAK (112T746) tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Salgın Gökşen, U. Bazı Yeni 2-Pirazolin Türevlerinin Sentezi ve Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitör Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara, 2015. Bu çalışmada 1-[2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-disüstitüefenil-4,5-dihidro-1H-pirazol yapısında kırk iki ve N'-(1,3-disüstitüefenilalliliden)-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit yapısında dokuz bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları spektral verilerle aydınlatılmış, saflıkları elementel analiz ile doğrulanmış ve MAO-A/MAO-B izoformları ile etkileşimleri moleküler yerleştirme kullanılarak incelenmiştir. MAO inhibitör aktiviteleri ve selektiviteleri insan MAO-A ve -B izoformları kullanılarak *in vitro* testlerle tayin edilmiştir. **Bileşik 6** analitik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) ile enantiyomerlerine ayrılmış, semipreparatif YBSK ile fraksiyonlar toplanarak polarize ışık düzlemini çevirme açıları bulunmuş ve titreşimsel dairesel dikroizm (TDD) tekniği ile absolü konfigürasyonları tayin edilmiştir. *R* izomerin *S* izomere kıyasla daha etkin MAO-A inhibitörü olduğu bulunmuştur. Beş bileşiğin akut ve kronik antidepresan etkileri farelerde Porsolt'un zorlu yüzdürme testi (ZYT) ile değerlendirilmiştir. *In vivo* deneylerden sonra farelerin beyinleri çıkarılmış ve beyin dokusunda MAO-A, serotonin, dopamin (DA) ve metabolitlerinin düzeylerine bakılmıştır. Bileşikler, beklenenin aksine DA düzeylerini yükseltmiştir. Bunun seçilen tarama dozunun (30 mg/kg) yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüş ve bu nedenle etkin selektif dozu bulabilmek için doz-yanıt çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca DA düzeyinde meydana gelen bu artışın, farelerin lokomotor aktivitelerini ve dolaylı olarak ZYT deneylerini etkileyip etkilemediğinin değerlendirilmesi için açık alan testi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 2-Pirazolin, hidrazon, MAO-A/-B, antidepresan, moleküler yerleştirme.

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B. (012D06301001 ve 1527) ve TÜBİTAK (112T746).

ABSTRACT

Salgın Gökşen, U. Synthesis of Some New 2-Pyrazoline Derivatives and Studies on Their Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitory Activities, Hacettepe University Health Sciences Institute PhD Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2015. In this study, forty two compounds which have 1-[2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-disubstitutedphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole structure and nine compounds which have N'-(1,3-disubstitutedphenylallylidene)-2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)acetohydrazide structure have been synthesized, structures of the compounds have been proved by spectral techniques, their purity have been checked by elemental analyses and their interactions with MAO-A/MAO-B isoforms have been investigated by molecular docking. MAO inhibitory activities and selectivities of the compounds have been determined by *in vitro* tests using human MAO-A and -B isoforms. **Compound 6** has been separated to its enantiomers by analytical high pressure liquid chromatography (HPLC), fractions have been collected by semipreparative HPLC, the specific rotations have been found and the absolute configurations have been determined by vibrational circular dichroism (VCD) technique. It was found that *R* isomer is more active than *S* isomer in terms of MAO-A inhibition. Following that, acute and subchronic antidepressant effects of five compounds have been evaluated via Porsolt's forced swimming test (PFST) on mice. After the *in vivo* tests, brain tissues of the mice were isolated and level of the serotonin, dopamine (DA) and their metabolites were determined in brain tissues. Contrary to expectations, compounds increased the DA level. It was thought that, this was result from the screening dose (30 mg/kg) was relatively high and for this reason dose-response studies were done to determine the efficient selective dose. Additionally, open field test was done to assess whether the increase on DA level has effected the locomotor activities of mice and PFST results indirectly.

Key Words: 2-Pyrazoline, hydrazone, MAO-A/-B, antidepressant, molecular docking

Supported by H.Ü.B.A.B. (012D06301001 and 1527) and TÜBİTAK (112T746).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. 2-Pirazolinler	7
2.1.1. Sentez Yöntemleri	8
2.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	27
2.1.3. Spektral Özellikleri	45
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	57
2.2. Depresyon ve Antidepresan İlaçlar	72
2.3. MAO Enzimi ve İnhibitörleri	75
2.3.1. MAO Enzimi	75
2.3.2. MAO Enzim İnhibitörleri	80
2.4. Antidepresan Aktivite Tayin Yöntemleri	88
2.5. MAO Enzim Aktivite Tayin Yöntemleri	90
2.5.1. Kolorimetrik Yöntemler	90
2.5.2. Fluorometrik Yöntemler	90
2.5.3. Radyoaktif İşaretleme	91
2.5.4. Polarografik Yöntemler	91
2.5.5. Kromatografi Destekli Yöntemler	91
2.6. Moleküler Modelleme ve Önemi	91
3. GEREÇ VE YÖNTEM	94
3.1. Kimyasal Çalışmalar	94
3.1.1. Materyal	94

3.1.2. Sentez Yöntemleri	94
3.1.3. Analitik Yöntemler	102
3.1.4. Spektrometrik Kontroller	103
3.1.5. Eleman Analizleri	104
3.1.6. Enantiyomer Ayrımı	104
3.1.7. Spesifik Çevirme Açısı Tayini	104
3.1.8. Absolü Konfigürasyon Tayini	105
3.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	105
3.2.1. Protein Sistemi	105
3.2.2. Ligantlar	106
3.2.3. Moleküler Yerleştirme (Docking)	106
3.3. Biyolojik Etki Çalışmaları	107
3.3.1. Biyokimya Çalışmaları	107
3.3.2. Farmakoloji Çalışmaları	110
4. BULGULAR	114
4.1. Kimyasal Çalışmalar	114
4.2. X-Işınları Kristalografisi Analizi	179
4.3. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	180
4.4. Biyolojik Etki Çalışmaları	183
4.4.1. Biyokimya ve Farmakoloji Çalışmaları	183
5. TARTIŞMA	195
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	245
KAYNAKLAR	249
EKLER	
EK 1: Tez Çalışmasından Üretilen Yayınların Listesi	
EK 2: Etik Kurul Kararları	
EK 3: Tez Çalışmasından Üretilen Posterlerin Listesi	
EK 4: Özgeçmiş	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADT	AutoDockTools
5-HIAA	5-Hidroksiindolasetik asit
5-HT	5-Hidroksitriptamin, Serotonin
BSAO	Sığır serum amin oksidaz (<i>Bovine serum amine oxidase</i>)
COSY	Korelasyon spektroskopisi (<i>Correlation spectroscopy</i>)
COX	Siklooksijenaz
DAD	Dizi diyot dedektör (<i>Diode array detector</i>)
DFT	Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (<i>Density functional theory</i>)
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DOPAC	3,4-Dihidroksifenilasetik asit
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
ESI ⁺	Pozitif iyon elektrospray iyonizasyon
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FLD	Floresans dedektör
HF-SCF	HF-Öz uyumlu alan (<i>Hartree-fock self consistent field</i>)
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
HSQC	Heteronükleer korelasyon spektroskopisi (<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>)
IR	Infrared
J	Etkileşme sabiti
KAT	Kuyruktan asma testi
Kloramin-T	N-Kloro-4-metilbenzensülfonamit
KMS	Karboksimetilselüloz
MAO	Monoamin oksidaz
hMAO	İnsan MAO
rMAO-A	Sıçan MAO-A
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörleri
MES	Maksimal elektroşok
MD	Moleküler dinamik
MM	Moleküler mekanik

MW	Mikrodalga
NDRİ	Noradrenalin ve dopamin geri-alım inhibitörleri
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NRI	Selektif noradrenalin geri-alım inhibitörleri
PDB	Protein bilgi bankası
PZT	Pentilentetrazol
QM	Kuantum mekaniği
RIMA	Geri-dönürlü MAO-A inhibitörleri (<i>Reversible inhibitor of MAO-A</i>)
SARİ	Serotonin antagonistleri/geri-alım inhibitörleri
ScMet	Subkütan metrazol
SNRI	Selektif serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibitörleri
SSAO	Semikarbazid-duyarlı amin oksidaz
SSRI	Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri
TSA	Trisiklik antidepresanlar
UV	Ultraviyole
TDD	Titreşimsel dairesel dikroizm
YBSK	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ZYT	Porsolt'un zorlu yüzdürme testi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Geri dönüşlü selektif MAO-A inhibitörleri-1	2
1.2. 1-Süstitüe-3,5-diaril-2-pirazolin yapısındaki MAOI.	3
1.3. 1-Süstitüe-3,5-difenil-2-pirazolin yapısındaki MAOI.	4
1.4. Proparjilamin türevlerinin izoalloksazin halkası ile etkileşimi.	4
1.5. Sentezi yapılan bileşikler.	6
2.1. Pirazolin türevlerinin tautomerik şekilleri.	7
2.2. hMAO enziminin FAD-peptit kısmı.	75
2.3. MAO'nun önemli kısımlarının şematik gösterimi.	77
2.4. hMAO-A ve -B'sinde FAD'ın (peptit kısmına sisteinden kovalent olarak bağlandığı) kimyasal yapısı.	77
2.5. hMAO-A enziminin monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı.	78
2.6. hMAO-B enziminin sırasıyla dimer ve monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı.	79
2.7. Klorjilin bağlı hMAO-A'sı ile deprenil bağlı hMAO-B'sinin aktif kısım kavitelerinin karşılaştırmalı bir şekilde gösterimi.	80
2.8. Geri dönüşsüz ve selektif olmayan MAO-A ve -B inhibitörleri.	81
2.9. Geri dönüşsüz ve selektif MAO-A (A) veya MAO-B (B) inhibitörleri.	82
2.10. Geri dönüşlü selektif MAO-A inhibitörleri-2.	83
2.11. Geri dönüşlü selektif MAO-B inhibitörleri-1.	84
2.12. Geri dönüşlü selektif MAO-B inhibitörleri-2.	85
3.1. 2-Benzoksazolinon/5-Süstitüe-2-benzoksazolinonun sentezi.	94
3.2. Etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat bileşiklerinin sentezi.	95
3.3. 2-[(5-Süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin bileşiklerinin sentezi.	96
3.4. Şalkon bileşiklerinin sentezi.	98
3.5. 1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol ve <i>N'</i> -[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiklerinin sentezi.	99
3.7. ZYT deney düzeneği.	112
4.1. Bileşik 10 kristalinin molekül yapısının ORTEP-III çizimi.	179

4.2.	Bileşik 51 kristalinin moleköl yapısının ORTEP-III çizimi.	179
5.1.	Tez kapsamında yapılan bileşiklerin genel sentez şeması.	195
5.2.	2-Benzoksazolinon/5-Süstitüe-2-benzoksazolinonun reaksiyon mekanizması.	197
5.3.	Etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.	197
5.4.	2-[(5-Süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.	198
5.5.	Şalkon bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.	199
5.6.	1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol ve <i>N'</i> -[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.	200
5.7.	Bileşik 16'nın IR spektrumu.	201
5.8.	Bileşik 48'in IR spektrumu.	202
5.9.	Bileşik 16'nın aseton-d ₆ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	203
5.10.	Bileşik 48'in DMSO-d ₆ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	204
5.11.	Bileşik 16'nın aseton-d ₆ içerisinde alınan COSY spektrumu.	206
5.12.	Bileşik 48'in DMSO-d ₆ içerisinde alınan COSY spektrumu.	208
5.13.	Bileşik 16'nın aseton-d ₆ içerisinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	209
5.14.	Bileşik 16'nın aseton-d ₆ içerisinde alınan HSQC spektrumu.	211
5.15.	Bileşik 1-42 için öngörülen parçalanma yolakları.	212
5.16.	Bileşik 16'nın ESI yöntemiyle alınan kütle spektrumu.	213
5.17.	Bileşik 43-51 için öngörülen parçalanma yolakları.	214
5.18.	Bileşik 48'in ESI yöntemiyle alınan kütle spektrumu.	214
5.19.	Metanolde çözülen bileşik 6'nın etanol:metanol (50:50) mobil fazında kromatogramı.	216
5.20.	Bileşik 6'nın <i>R</i> enantiomerinin deneysel ve hesaplanan IR ve TDD spektrumları.	217
5.21.	Bileşik 6'nın <i>R</i> enantiomerinin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	218

5.22.	Bileşik 6'nın <i>S</i> enantiomerinin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	219
5.23.	Bileşik 6'nın <i>R</i> ve <i>S</i> enantiomerlerinin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanması.	219
5.24.	Bileşik 6'nın <i>R</i> enantiomerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	220
5.25.	Bileşik 6'nın <i>S</i> enantiomerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	221
5.26.	Bileşik 6'nın <i>R</i> ve <i>S</i> enantiomerlerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanması.	221
5.27.	Bileşik 50'nin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	222
5.28.	Bileşik 50'nin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.	223
5.29.	Seçilen bileşiklerin akut ve kronik uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri.	230
5.30.	Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A aktiviteleri.	232
5.31.	Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	233
5.32.	Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A aktiviteleri.	235
5.33.	Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	236
5.34.	Seçilen bileşiklerin kronik olarak uygulandığı farelerin açık alan testi süresince hareket ettikleri toplam mesafe.	238
5.35.	Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri.	239
5.36.	Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A düzeyleri.	240
5.37.	Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	242

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, yüzde verimleri, erime noktaları ve saflaştırılmaları.	100
4.1. Bileşik 1-51'in MAO-A ve -B'ye karşı yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu hesaplanan K_i değerleri.	181
4.2. Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin deneysel K_i değerleri, selektivite indeksleri ve inhibisyon şekilleri.	183
4.3. Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin karşılaştırılmalı hesapsal ve deneysel K_i değerleri.	186
4.4. Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	191
4.5. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	192
4.6. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin açık alan testi süresince hareket ettikleri toplam mesafe.	193
4.7. Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.	194
5.1. Bileşik 16'nın COSY spektrumu bulguları.	205
5.2. Bileşik 48'in COSY spektrumu bulguları.	207
5.3. Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR spektrumu bulguları.	209
5.4. Bileşik 16'nın HSQC spektrumu bulguları.	210

1. GİRİŞ

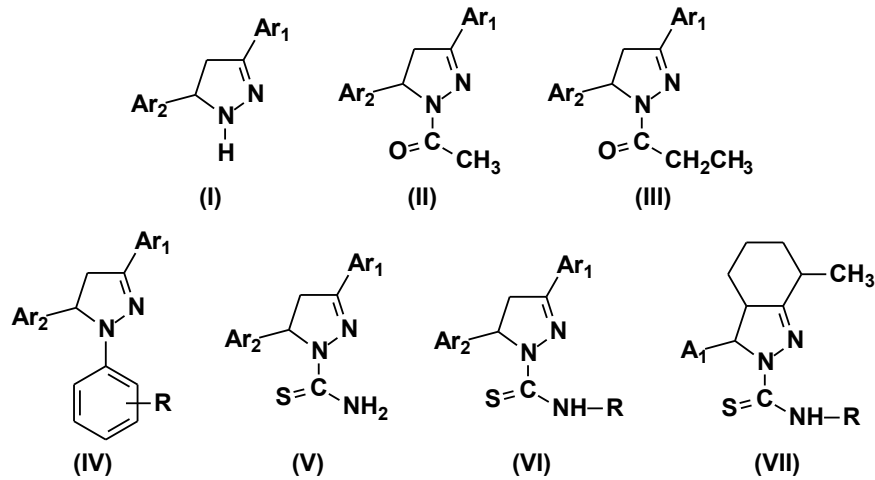
Depresyon farklı sistemleri etkileyebilen semptomlar bütünüyle karakterize, tekrarlayabilen ve yaygın olarak rastlanan psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Çok farklı sistemlerin hastalıkta rol oynaması, ilaç tedavisiyle tam bir iyileşme sağlanamaması ve tedavide farklı yanıtların görülmesi yeni tedavi seçeneklerinin keşfedilmesine olan ihtiyacı her geçen gün arttırmaktadır (1).

Flavin adenin dinükleotid (FAD) taşıyan monoamin oksidaz (MAO) enzimi MAO-A ve -B olmak üzere, farklı genlerce kodlanan, farklı substrat özgüllükleri ve selektif inhibitörleri olan iki izoformda bulunur (2). İlk geliştirilen antidepresan ilaçlar arasında olan monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), monoaminlerin metabolizmalarını inhibe edip amin seviyelerini yükseltmek suretiyle duysal (örneğin majör depresyon) ve nörodejeneratif hastalıkların (örneğin Parkinson ve Alzheimer hastalıkları) tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadırlar (3). Ancak hidrazin yapısında olan ilk kuşak ile selektif ama enzime kovalent bağlanarak geri dönüşsüz etki yapan ikinci kuşak MAOI'nin oluşturduğu yan etkilerinin fazlalığı, bu grubun tedavideki kullanımlarında önemli kısıtlamalar oluşturmuştur (2, 4, 5).

1980'lerde ortaya çıkan üçüncü kuşak MAOI minimum yan etki gösteren, daha geniş doz aralığında kullanılabilen ve kronik kullanım süresince geri dönüşünü kaybetmeyen selektif etkili inhibitörlerden oluşmuştur (2, 4-6). Selektif MAO-A inhibitörü oksazolidinon türevleri (befloksaton, simoksaton, toloksaton), bu kuşağa öncülük eden ilk bileşikler arasındadır (2, 3, 5-8). Moklobemid ve brofaromin örneklerinin de dahil olduğu, geri dönüşlü inhibisyon yapan bu sınıf MAO-A inhibitörleri reversibl MAO-A inhibitörleri (RIMA) olarak da bilinmektedir (Şekil 1.1) (2, 3, 9).

MAOI konusundaki gelişmeler birçok nöropsikiyatrik rahatsızlığın tedavisinde önemli ilerlemelere yol açmakla birlikte (15), hala tedaviye yanıt vermeyen önemli oranda hasta olması, yanıt alınması için gereken sürenin uzunluğu, yeni, daha güçlü ve daha hızlı etki gösterecek molekül arayışının devam etmesini gerektirmektedir (16).

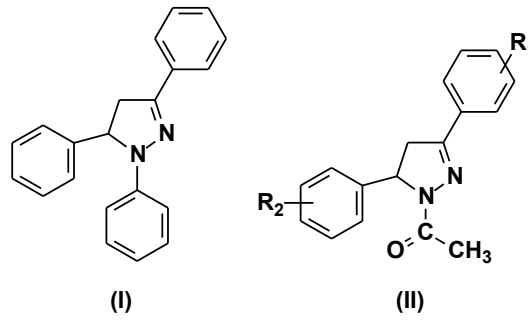
Uzun yıllardır yapısında iki veya dört azot atomu taşıyan çeşitli heterosiklik bileşikler selektif ve geri dönüşlü MAOI sentezlemede kullanılmıştır (17). İlk olarak Parmar ve Soni siklik hidrazin türevi olan ve diazo yapısı taşıyan 1,3,5-trifenil-2-pirazolinlerin MAOI aktivitesi olduğunu bildirmiş (18, 19) ve sonrasında bu halka ile yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Literatürde ve anabilim dalımızda yapılan çalışmalarda fenil halkaları yerine aril grupları getirilmiş, 1-nonsüstitüe- (I), 1-asetil- (II), 1-propanoil- (III), 1-fenil- (IV), 1-tiyokarbamoil- (V), 1-N-süstitüetiyokarbamoil- (VI) 3,5-diaril-2-pirazolin ve kondanse türevleri olan 8-tiyokarbamoil-7,8-diazobisiklo[4.3.0]non-6-en türevlerinin (VII) güçlü ve selektif MAOI ve antidepresan oldukları bildirilmiştir (Şekil 1.2) (1, 15, 17, 20-43).



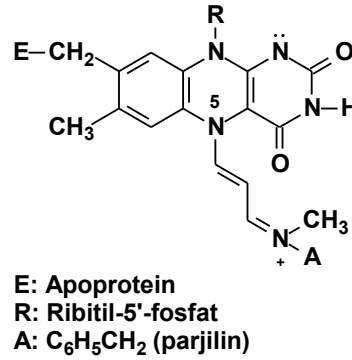
Şekil 1.2. 1-Süstitüe-3,5-diaril-2-pirazolin yapısındaki MAOI.

1,3,5-Trifenil-2-pirazolin türevlerinin (I) enzimle etkileşimini göstermek için yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarında, inhibitörün yapısının MAO inhibitör etki için önemli olduğu ve 2-pirazolin halkasının N_2 'si ile FAD'in izoalloksazin halkasının N_5 'i arasında yük-transfer etkileşimine izin vermediği görülmüştür. Bunun üzerine birinci konuma, süstitüe fenil yerine asetil (II), propanoil ve tiyokarbamoil grubu getirilerek yeni türevler oluşturulmuştur (Şekil 1.3). Böylece molekülün

hacimsel büyüklüğünün azaltılması ve heterosiklikteki N_1 üzerindeki pozitif yükün artırılması ile izoalloksazin halkası ile etkileşimde yük-transfer bağının güçlendirilmesi umulmuştur. Sonuçta elde edilen 1-asetil türevlerinin izoalloksazin çekirdeği ile etkileşimleri, daha hacimli 1-fenil türevlerine göre daha yüksek bulunmuştur (17, 27, 28, 30, 32, 35). Literatürde de proprajilamin türevleri ile MAO enzim inhibisyonunda, FAD'ın izoalloksazin halkasının N_5 'i ile substrat arasında bir flavosiyanin ürününün oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 1.4) (44).



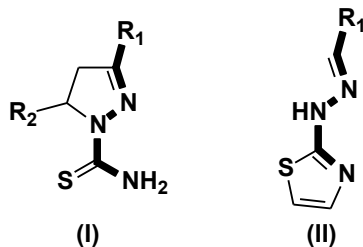
Şekil 1.3. 1-Süstitüe-3,5-difenil-2-pirazolin yapısındaki MAOI.



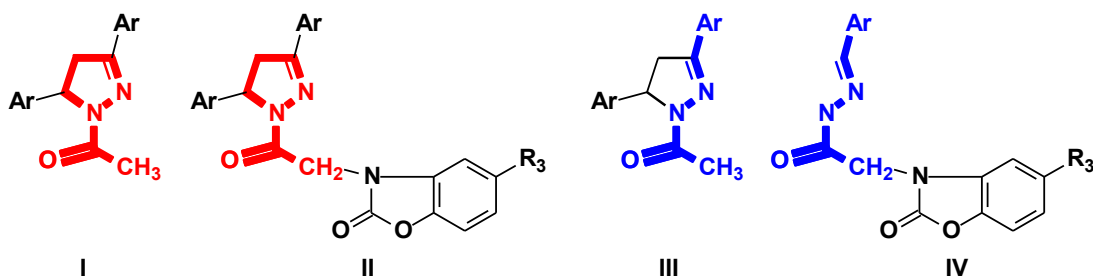
Şekil 1.4. Proprajilamin türevlerinin izoalloksazin halkası ile etkileşimi.

Hidrazon yapısındaki bileşiklerin de hidrazinler gibi MAOI etki göstermesi ve bu grup substrat ve inhibitörlerin ortak özelliğinin enzimin aktif yoresiyle etkileşmesinde rol oynayan amino ya da imino grubu olduğunun anlaşılmasıyla hidrazonlar üzerinde çalışmalar artmıştır (45-49). 2-Tiyazolilhidrazon yapısındaki bileşiklerin güçlü MAOI etki gösterdiği bulunmuştur (50-54). Ayrıca Chimenti ve diğ. (52) tarafından siklo-tiyosemikarbazon kısmının farmakofor parçayı temsil ettiği ve

enzimatik aktif bölge içindeki moleküler yerleştirme çalışmalarında 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinler (I) ile 2-tiyazolilhidrazonların (II) oryantasyonlarının birbirine benzeyebileceği bildirilmiştir.



2-Pirazolinlerin kuvvetli MAOI olduklarına ilişkin var olan veriler ve daha önce anabilim dalımızda yapılan çalışmalar da göz önüne alınarak, 2-pirazolin türevleri üzerinde yapılacak daha farklı süstitüsyonlar ile daha kuvvetli ve seçici MAOI etkiye sahip bileşiklerin sentezlenebileceği öngörülmüştür. 1-Asetil-2-pirazolin türevlerinin (I) izoalloksazin çekirdeği ile etkileşimlerinin iyi bulunması ve üçüncü kuşak MAOI'nin bir kısmının oksazolidinon çekirdeği taşıması sebebiyle, 1-asetil grubuna bağlı oksazolidinon çekirdeği taşıyan yeni bileşiklerin (II) aktiviteyi nasıl etkileyeceğinin incelenmesi planlanmıştır. Ayrıca 2-pirazolinlerin halka içinde hidrazon yapısı (III) taşımasından yola çıkılarak, hidrazon yapısına sahip ve 1 numaralı azot üzerinde süstitüe asetil grubu taşıyan yeni bir grup maddenin (IV) de MAOI etkisinin araştırılması düşünülmüştür.



Bu tez çalışması kapsamında,

- 2-Pirazolinin bir numaralı konumunda asetil grubuna bağlı 2-benzoksazolinon halkası taşıyan kırk iki yeni 1-[2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-disüstitüefenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (on altısı literatüre tarafımızdan

kazandırılmış, Bkz. EK 1a, EK 1b ve EK 1c) ve dokuz yeni *N'*-[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit yapısında bileşiğin sentezinin yapılması (Şekil 1.5),

- Yapılarının Infrared (IR), ¹H-Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR), ¹³C-Nükleer Manyetik Rezonans (¹³C-NMR), Korelasyon Spektroskopisi (Correlation Spectroscopy, COSY), Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi (Heteronuclear Single Quantum Coherence, HSQC), kütle spektroskopisi, X-ışınları kristalografisi ve elementel analiz ile aydınlatılması,

- Moleküler yerleştirme ile bileşiklerin MAO enzim izoformları ile etkileşimlerinin belirlenmesi,

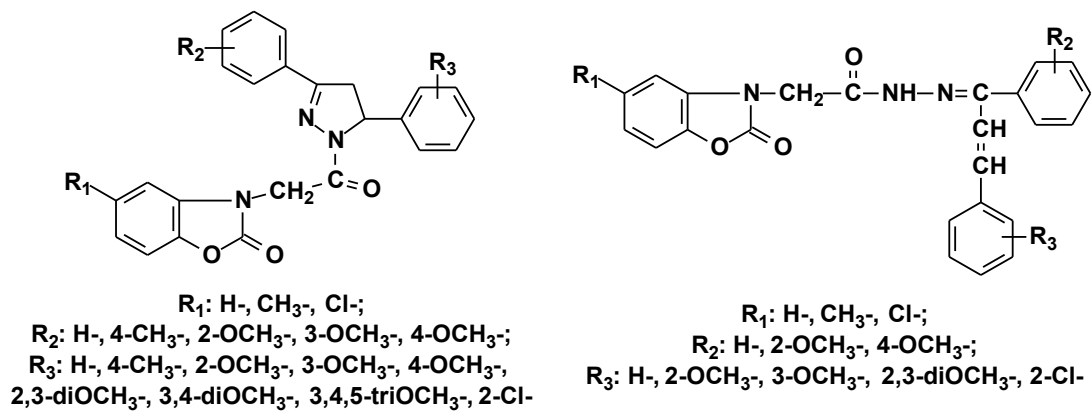
- *in vitro* MAO inhibitör aktivite ve selektivitelerinin tayini,

- Farelerde akut ve kronik antidepresan aktivitelerinin araştırılması,

- Akut ve kronik antidepresan deneylerinden sonra çıkarılan fare beyinlerinde *ex vivo* MAO-A, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin, 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) ve 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) düzeylerinin incelenmesi,

- Bileşiklerin etkin doz aralığının belirlenmesi ve doz-cevap eğrilerinin alınması,

- Farelerin antidepresan aktivitelerindeki değişikliğin lokomotor aktiviteleri ile ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

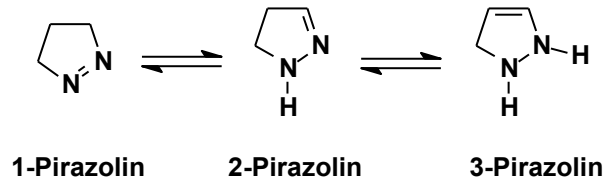


Şekil 1.5. Sentezi yapılan bileşikler.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2-Pirazolinler

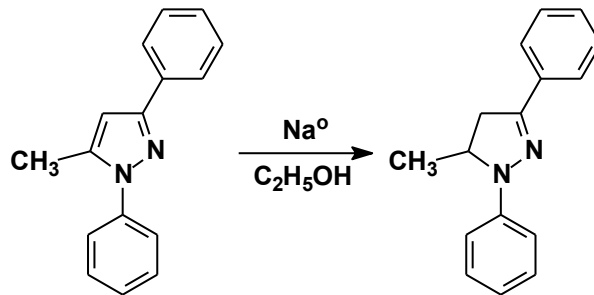
Pirazol komşu iki azot atomu taşıyan, beş üyeli monosiklik bir halka olup, aromatik yapıdadır. Pirazol halkasının kısmi redüklenmiş türevi olan ve üç tautomerik yapı gösteren dihidropirazol bileşikler ise pirazolinlerdir (Şekil 2.1) (55, 56). Çifte bağın konumu, doymamışlığın başladığı atomun numarası ile belirtilir. Tautomerik yapılar arasında en kararlı olan 2-pirazolin yapısıdır ve monoimino özelliği gösterir (56, 57).



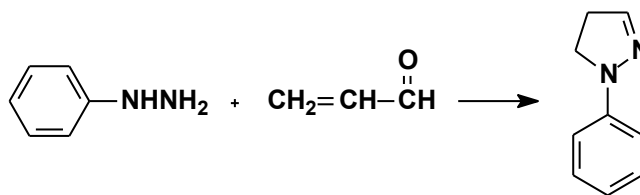
Şekil 2.1. Pirazolin türevlerinin tautomerik şekilleri.

Pirazolin halkasının isimlendirilmesinde yaygın olarak 2-pirazolin kullanılmakla beraber, Δ^2 -pirazolin veya 4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol şeklinde yapılan isimlendirmelere de rastlanmaktadır.

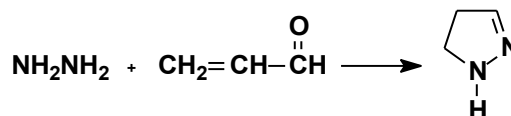
İlk 2-pirazolin bileşiği, 1885 yılında Knorr ve Blank (58) adlı araştırmacılar tarafından 1,3-difenil-5-metilpirazolün etanol içerisinde sodyumla redüksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Daha sonra Fischer ve Knoevenagel (59) fenilhidrazin ve akroleinden halka kapatılması yolu ile 1-fenil-2-pirazolin bileşiğini elde etmişlerdir.



1894 Yılında ise ilk defa Curtius ve Wirsing (60) akrolein ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 2-pirazolini sentezlemişlerdir.



2.1.1 Sentez Yöntemleri

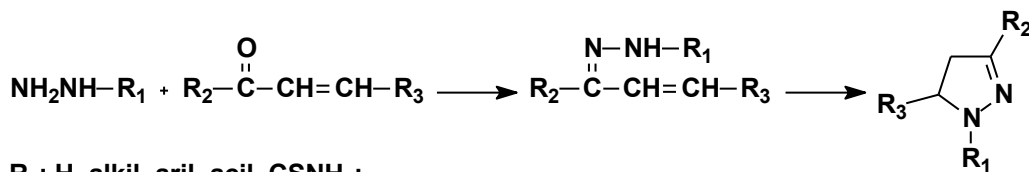
2-Pirazolin türevi bileşikler değişik yöntemlerle sentezlenebilmektedirler. Bu yöntemler şu şekilde gruplandırılabilir:

1. Hidrazin ve türevlerinden hareketle yapılan sentezler
2. Redüksiyon ve oksidasyon yoluyla yapılan sentezler
3. Diazo bileşiklerinden hareketle yapılan sentezler
4. Azin türevlerinden hareketle yapılan sentezler
5. Diğer yöntemler

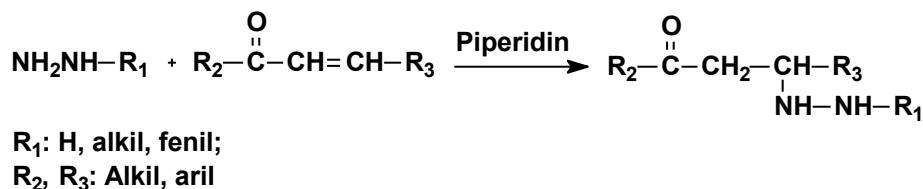
Hidrazin ve Türevlerinden Hareketle Yapılan Sentezler

α,β -Doymamış Karbonil Türevleri ile Yapılan Sentezler

Hidrazin, tiyosemikarbazit veya türevlerinin α,β -doymamış karbonil bileşikleri ile farklı deneysel koşullarda kondenzasyon reaksiyonu 2-pirazolinlerin sentezinde kullanılan en basit ve yaygın yöntemdir. Reaksiyonda hidrazon yapısındaki ara ürün oluşumundan sonra karbon-karbon çifte bağına NH katımı ile halka siklizasyonu gerçekleşir (55, 61-66).



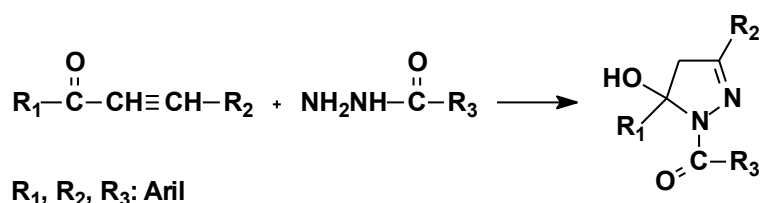
Hidrazin veya türevlerinin α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle reaksiyonunda çözücü olarak genellikle etanol (26, 36, 42, 67-79) kullanılırken, reaksiyon asetik asit (23, 71, 72, 79-85), etanol-asetik asit karışımı (86), metanol (63, 77, 87-89), propanol (90), formik asit (86, 91-93), etanol-formik asit karışımı (86), bütirik asit, izobütirik asit (91), *N,N*-dimetilformamit (DMF) (94), DMF-etanol karışımı (95), dioksan (96), propiyonik asit (35, 81, 97), etilenglikol (98), 2-metoksietanol (99) gibi çözücüler içerisinde oda ısısında veya ısı uygulanarak ya da çözücü kullanılmadan (100-102) da gerçekleştirilebilmektedir. Reaksiyonlarda asit (64, 67, 78, 79, 95, 97, 102, 103) veya baz (31, 34, 36, 88, 100, 104-106) katalizör olarak kullanılabilir. Eğer katalizör olarak piperidin kullanılırsa, hidrazonlar yerine β -hidrazinoketonlar elde edilmektedir (107).



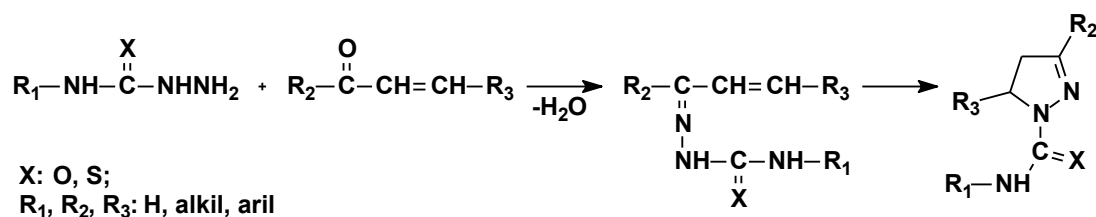
Hidrazin veya türevlerinin, α,β -doymamış karbonil bileşikleriyle reaksiyonunda ortamda ara ürün olarak oluşan hidrazonlar kararlılıklarının düşük olması sebebiyle çoğu zaman izole edilemezler ve 2-pirazolinlere siklize olurlar (108, 109). Hidrazonların değişik yöntemlerle elde edilmesi mümkün olup (38, 100, 104, 105, 110-113), benzalasetofenon yapısı taşıyan bileşiklerde aromatik halkada elektron çeken grupların bulunmasının kondenzasyon ara ürünü olarak oluşan hidrazonun kararlılığını arttırdığı bildirilmiştir (61, 114). İzole edilebilen hidrazonlar kapalı bir tüpte yüksek ısıda ısıtılarak (104, 115, 116), hidroklorik asit (105, 112), asetik asit (38, 110, 112-114), asetik asit-hidrobromik asit karışımı (110, 117), asetik asit-hidroklorik

asit karışımı içerisinde (116) veya sodyum asetat varlığında (118) ısıtılarak ya da gümüş oksit ile oksitlenerek (119) 2-pirazolinlere dönüşebilmektedir. 2-Pirazolinlerin oluşumunda hız belirleyen basamağın, hidrazon NH'ının yapıdaki karbon-karbon çifte bağına katımı olduğu düşünülmektedir. Hidrazonların elektronik yapısı, stereokimyası ve çözünübilirliği, 2-pirazolinlerin oluşumunda halka kapatılması reaksiyonunu etkileyebilir (120).

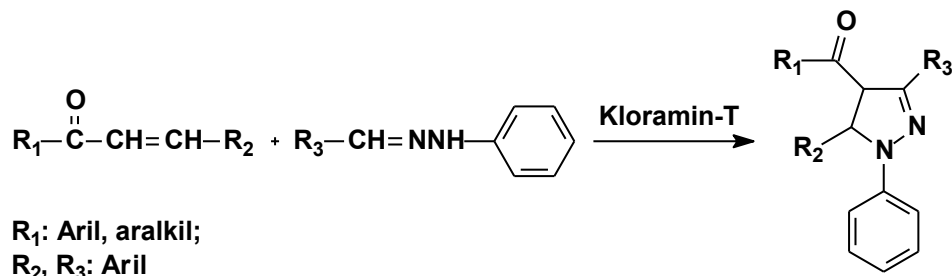
α,β -Doymamış karbonil bileşiğinin asetilenik yapı taşıması durumunda 5-hidroksi-2-pirazolinlerin elde edildiği bildirilmiştir (121, 122).



Semikarbazit/tiyosemikarbazit veya süstitüe türevleri ile α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin asit veya baz katalizörlüğünde reaksiyonu veya mikrodalgada ısıtılması sonucu 1-karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolinler elde edilmektedir (21, 30, 31, 34, 36, 37, 39, 40, 65, 93, 104, 105, 123-142). Bu reaksiyonlarda ara ürün olarak oluşan semikarbazon/tiyosemikarbazonların, asidik ortamda kararlı yapıda olmaları nedeniyle siklizasyonları zordur (104, 105, 137, 143, 144). Bu bileşikler, kapalı bir tüpte kuru kuruya ısıtılarak ya da asetik asit içerisinde ısıtılarak 2-pirazolinlere siklize olurken 1-karbamoil/tiyokarbamoil grubunun kopmasıyla yan ürünler de oluşmaktadır. Bu nedenle ısıtma işleminin, asit ortam yerine etanol içerisinde sodyum hidroksit, potasyum hidroksit veya sodyum asetat varlığında olması tercih edilir (104, 143).

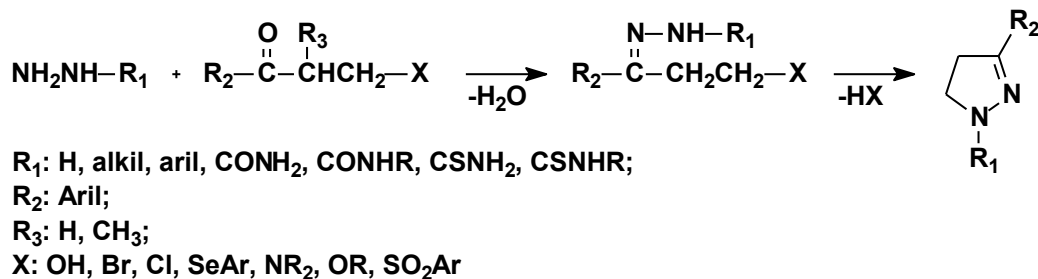


α,β -Doymamış keton bileşiklerinin araldehit fenilhidrazon ile kloramin-T varlığında reaksiyonu sonucu ise 1-fenil-3,5-disübstitüe-4-açıl-2-pirazolin türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (145, 146).

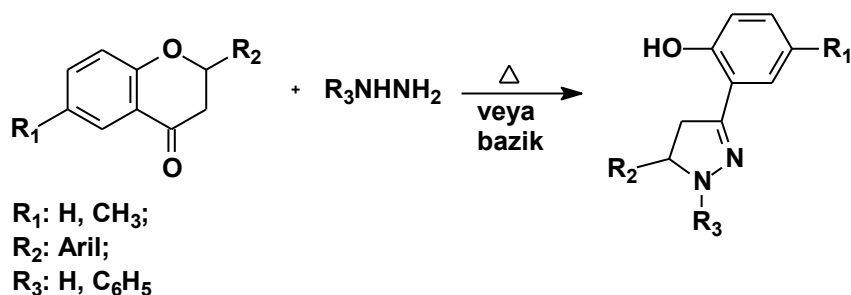


β -Sübstitüe/ α,β -Disübstitüe Ketonlar ile Yapılan Sentezler

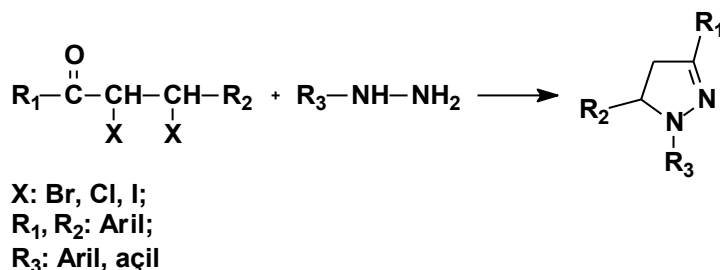
Hidrazin, semikarbazit/tiyosemikarbazit veya türevlerinin, β konumunda hidroksi (147), halojen (87, 148), arilseleno (149), dialkilamino (88, 150, 151), alkoksi (152), arilsülfonil (153) gibi gruplar taşıyan ketonlar ile olan reaksiyonlarından 2-pirazolinler elde edilmektedir. Reaksiyonun öngörülen mekanizmasında, hidrazon ara ürününü takiben β -eliminasyonu gerçekleşmekte ve oluşan karbon-karbon çift bağına katım ile 2-pirazolinlere ulaşılmaktadır (114).



Flavanon türevi bileşiklerin hidrazin türevleri ile reaksiyonlarında pH ve sıcaklığa bağlı olarak üç farklı ürünün oluştuğu bildirilmiştir. Reaksiyon hidrazin tuzu ile veya asidik ortamda yapılırsa azin türevleri, oda ısısında olursa hidrazon türevleri, yüksek sıcaklıklarda ya da bazik ortamda gerçekleşirse pirazolin türevleri elde edilmiştir (104, 154, 155).

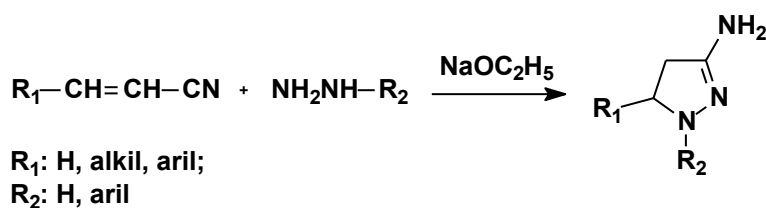


α,β -Dihaloketon bileşikleri de hidrazin türevleri ile reaksiyona girerek 2-pirazolinleri vermektedir (156, 157).

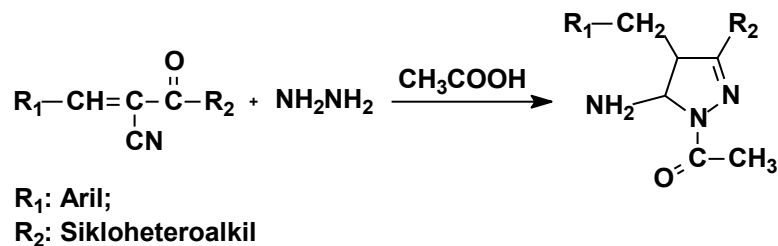


α,β -Doymamış Nitril Bileşikleri ile Yapılan Sentezler

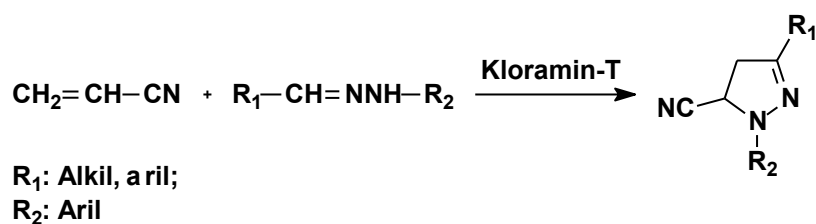
α,β -Doymamış nitriller ile hidrazin türevlerinin bazik ortamda reaksiyonu sonucu 3-amino-2-pirazolinler oluşmaktadır. Reaksiyon baz olarak kullanılan alkoksit varlığında nitril grubuna hidrojenin katımı sonucu imin yapısının oluşumu ile başlar, karbon-karbon çifte bağına katım ile sonuçlanır (150, 158, 159).



Berghot ve Moawad (67) ise keton türevi α,β -doymamış nitril bileşiklerinin hidrazin hidrat ile hidrazon oluşturması ve takiben asetik asit katalizörlüğünde siklizasyonu sonucu 1-asetil-5-amino-2-pirazolin türevlerinin oluştuğunu bildirmişlerdir.

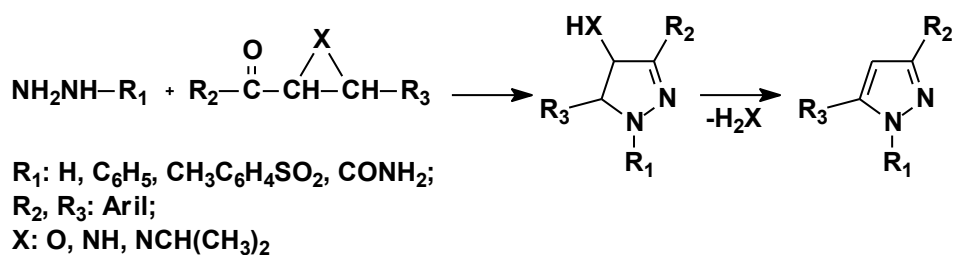


Akrilonitrilin hidrazon türevleri ile kloramin-T varlığında reaksiyonundan 3-süstitüe-5-siyano-2-pirazolinler elde edilmektedir (160, 161).

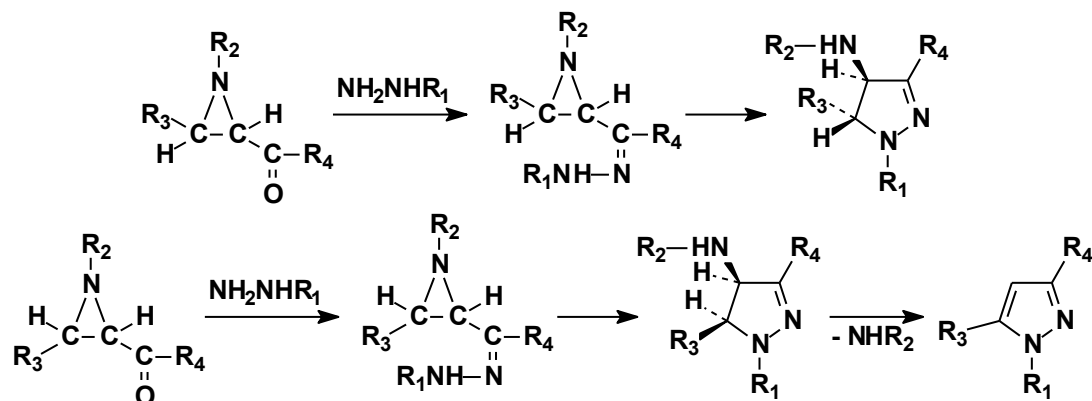


Oksiran ve Aziridin ile Yapılan Sentezler

Hidrazin türevleri ile ketooksiran/ketoaziridin türevi bileşiklerin reaksiyonu sonucu 4-hidroksi/4-alkilamino-2-pirazolin türevi bileşikler oluşmakta ancak oluşan pirazolinler dayanıksız yapıları nedeniyle su/amonyak çıkışı ile pirazol türevlerine dönüşmektedirler (162-164).

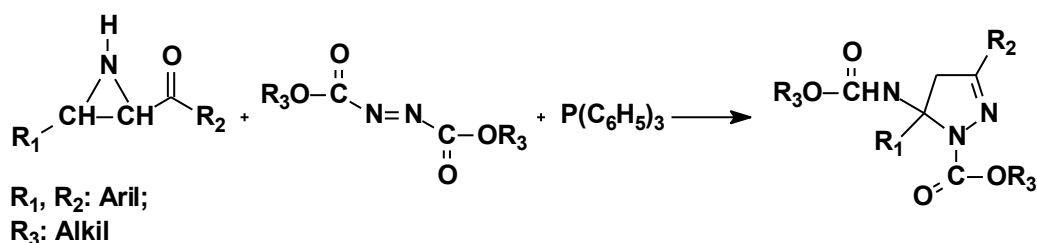


Aziridin türevleri ile olan reaksiyonlarda, aziridin izomer şekli oluşan ürünün yapısını etkiler. *Trans*-ketoaziridin 4-amino-2-pirazoline, *cis*-ketoaziridin ise pirazol yapısına dönüşmektedir. Reaksiyonda önce karbonil grubuna hidrazinin katımıyla hidrazon yapısı oluşur, sonra siklizasyon gerçekleşir ve *cis* türevlerinde bunu amonyak ya da amin türevi çıkışı takip eder (162, 165-167).



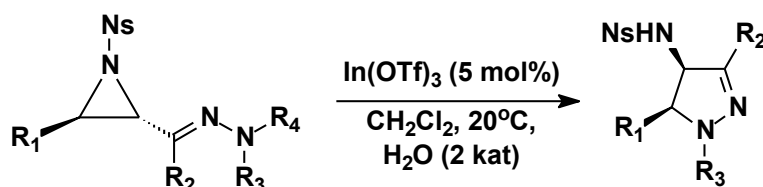
R_1 : H, C_6H_5 , $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$;
 R_2 : H, CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C_6H_{11} ;
 R_3 , R_4 : Aril

Aziridin türevleri ile dialkil azodikarboksilat türevlerinin trifenilfosfin varlığında reaksiyonu sonucunda da 2-pirazolinler elde edilmiştir (168).



R_1 , R_2 : Aril;
 R_3 : Alkil

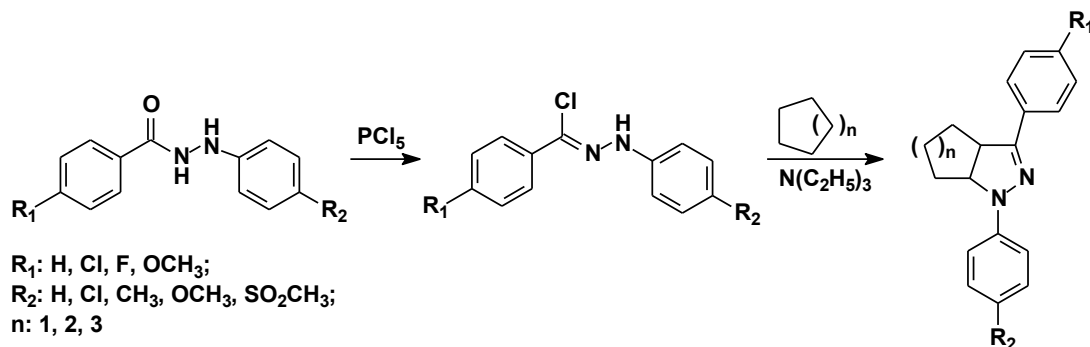
Zhang ve diğ. (169) 2-pirazolinlere ulaşmak için şiral *N*-(aziridin-2-ilalkiliden)hidrazinler ile değişik Lewis asitlerinin reaksiyonlarını araştırmışlar ve optimum yöntemin indiyum(III)trifluorometansülfonat katalizörlüğünde diklorometan içerisinde 20°C 'de 2 kat su varlığında olduğunu bulmuşlardır.



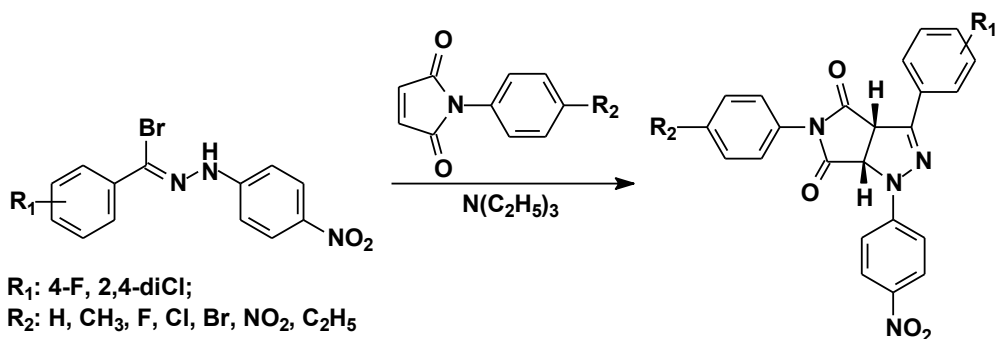
Ns : $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$;
 R_1 : Alkil, aril;
 R_2 : CH_3 , C_3H_7 ;
 R_3 : CH_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$;
 R_4 : $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Değişik Yapıdaki Bileşikler ile Yapılan Sentezler

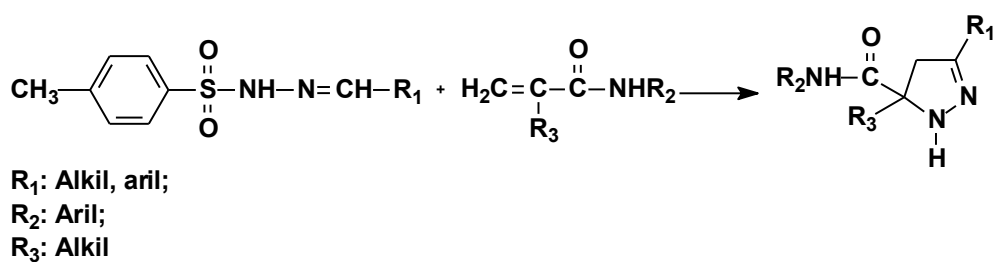
Sui ve diğ. (170) aroilhidrazinlerin fosfor pentaklorür ile reaksiyonundan elde ettikleri α -klorohidrazonları sikloalkanlar ile trietilamin varlığında tepkimeye sokarak bisiklik 2-pirazolinleri elde etmişlerdir.



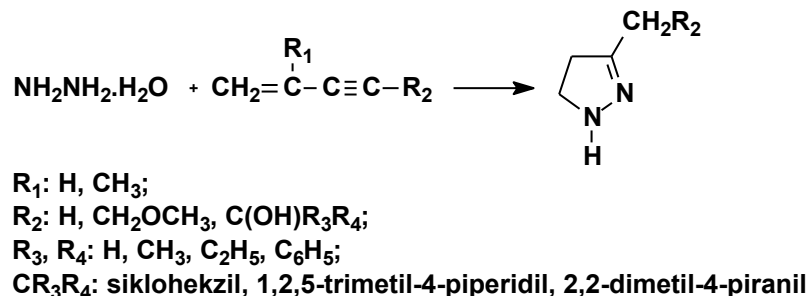
Abunada ve diğ. (171) α -bromohidrazon türevleri ile *N*-arilmaleimitlerin trietilamin varlığındaki reaksiyonundan siklik 2-pirazolinlere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



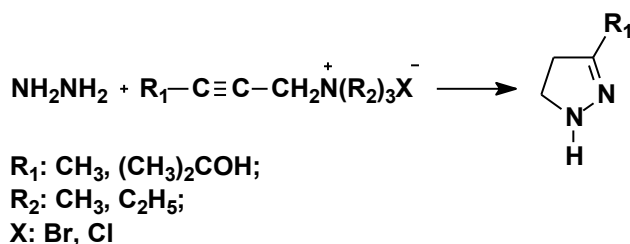
Zhang ve diğ. (172) ise hidrazonlar ile akrilamit türevlerinin reaksiyonlarından 2-pirazolinlere ulaşmışlardır.



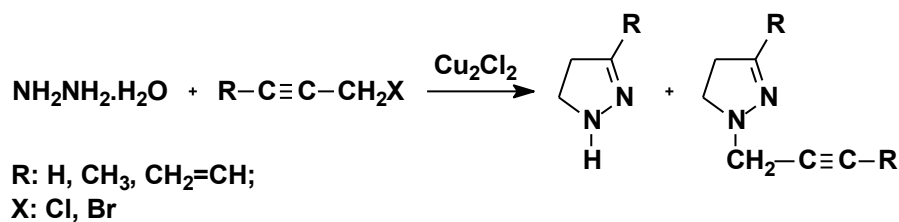
Hidrazin hidratın, α,β -doymamış asetilen türevi bileşikler ile reaksiyonu sonucu 3-süstitüe-2-pirazolinlerin elde edildiği bildirilmiştir (173-176).



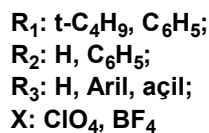
Benzer şekilde hidrazin ile α -konumunda kuaterner amonyum tuzu taşıyan asetilen türevlerinin reaksiyonundan 3-süstitüe-2-pirazolinlere ulaşılmıştır (177, 178).



Voskanyan ve diğ. (179) hidrazin hidrat ile α -haloasetilen türevlerinin bakır (I) tuzları varlığındaki reaksiyonları sonucu 2-pirazolinleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.

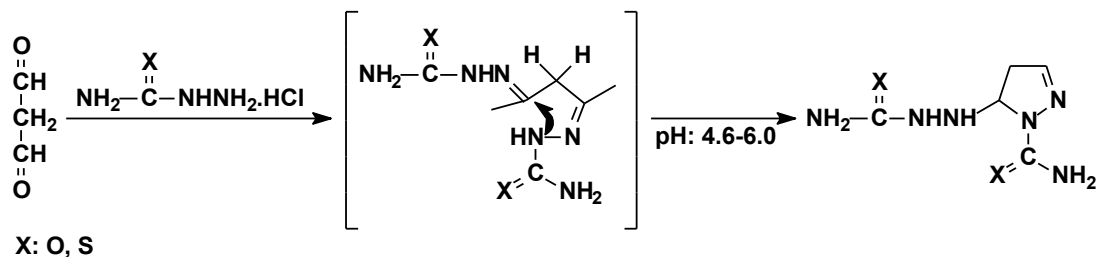


Pirilyum tuzlarının hidrazin türevleri ile ısıtılması sonucu 2-pirazolinler elde edilmiştir (180-183). Hidrazin türevi olarak tiyosemikarbazit, tiyokarbohidrazit ya da siyanoasetik asit hidrazit kullanıldığı zaman ise kondanse 2-pirazolin türevlerine ulaşılmıştır (182, 183).

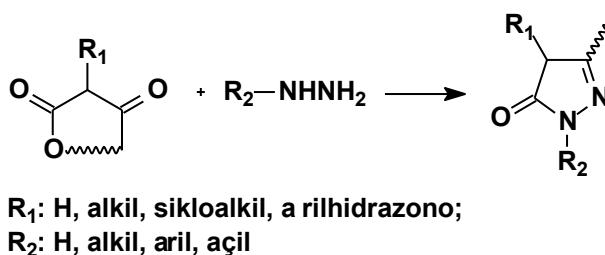

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \quad \text{R}_3 \quad \text{O} \\
 \parallel \quad | \quad \parallel \\
 \text{R}_1-\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{R}_2 + \text{R}_4-\text{NHNH}_2 \longrightarrow
 \end{array}$$

R_1 : Alkil, aril;
 R_2 : Alkil, alkoksi, aril;
 R_3 : H, alkil, a rilhidrazono;
 R_4 : H, aril, açıl

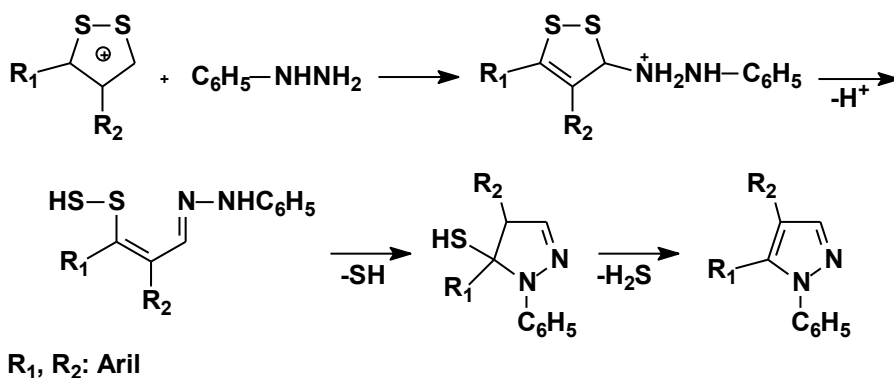
Benzer şekilde 1,3-dikarbonil türevi malondialdehitin semikarbazit/tiyosemikarbazit hidroklorür ile reaksiyonunda 5-semikarbazido/tiyosemikarbazido-1-karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazoline ulaşıldığı bildirilmiştir (144).



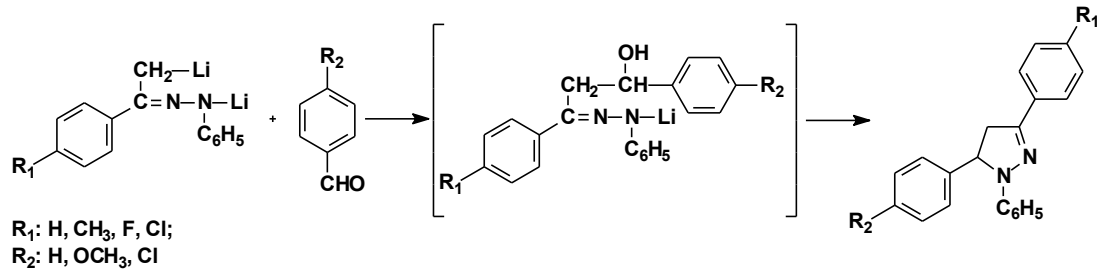
β -Okso ester türevi bileşiklerin hidrazin türevleri ile reaksiyonundan 2-pirazolin-5-on yapısında bileşiklere ulaşılmıştır (96, 157, 187).



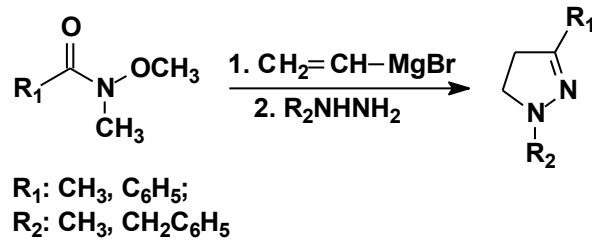
Bergeon ve diğ. (188) 3,4-diaril-1,2-ditiolyum türevi bileşikler ile fenilhidrazinin reaksiyonu sonucu oluşan 5-merkapt-1-fenil-4,5-diaril-2-pirazolinlerin hidrojen sülfür çıkışı ile 1-fenil-4,5-diarilpirazollere dönüştüklerini bildirmişlerdir.



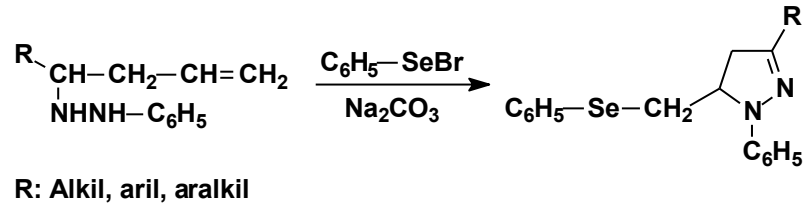
Reames ve diğ. (189) 1-lityum-2-(2-lityum-1-feniletiliden)-1-fenilhidrazinlerin aldehitlerle reaksiyonunu takiben asit siklizasyonu sonucu 2-pirazolinlere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



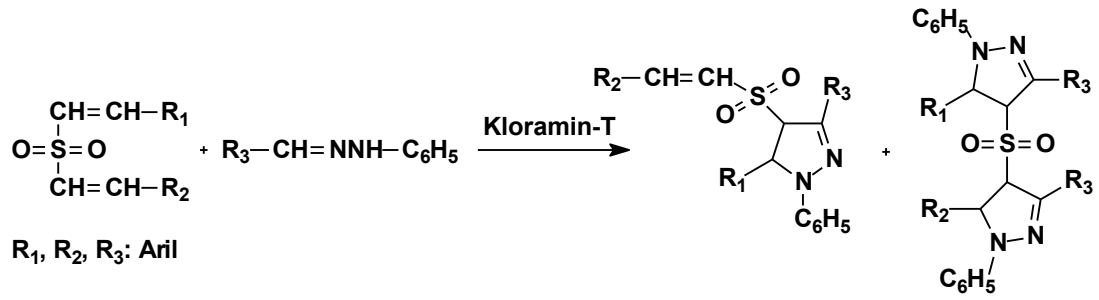
Gomtsyan ve diğ. (190) *N*-metil-*N*-metoksiasetamid ve benzamitin vinilmagnezyum bromür ile tepkimesini takiben hidrazin türevleri ile reaksiyonu sonucu 1,3-disüstitüe-2-pirazolinleri elde etmişlerdir.



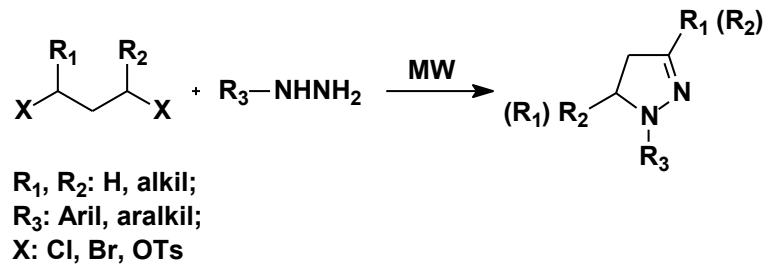
Ternon ve diğ. (191) fenilhidrazinler ile fenilselenyumbromürün alkali ortamdaki reaksiyonu sonucu 2-pirazolin türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



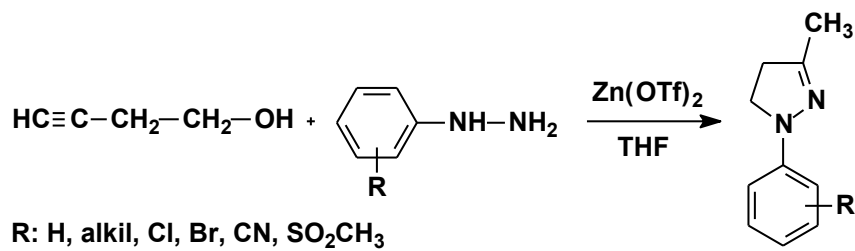
Padmavathi ve diğ. (192) *E,E*-bis(stiril)sülfon bileşiklerinin araldehit fenilhidrazonlar ile kloramin-T varlığında reaksiyonu sonucu 1-fenil-3,5-diaril-4-stirilsülfonil-2-pirazolin ve bis(1-fenil-3,5-diaril-2-pirazolin-4-il) sülfon türevlerini elde ettiklerini bildirilmişlerdir.



Ju ve Varma (193) alkil dihalojenür veya alkil ditosilat türevlerini hidrazin türevleri ile mikrodalgada (MW) reaksiyona sokarak 2-pirazolinlere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



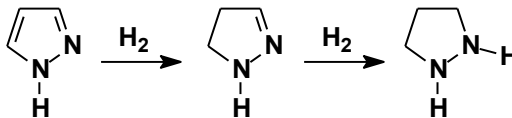
Alex ve diğ. (194) 3-bütinol ile fenilhidrazin türevlerinin çinko triflat (çinko trifluorometansülfonat) katalizörlüğündeki reaksiyonları sonucu 2-pirazolin türevlerine ulaşmışlardır.



Redüksiyon ve Oksidasyon Yoluyla Yapılan Sentezler

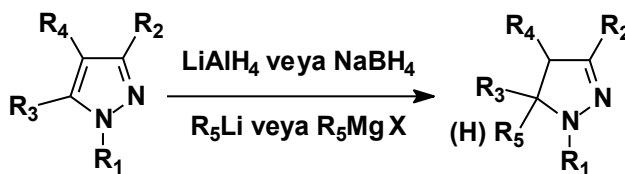
Pirazollerin kısmi redüksiyonu ile 2-pirazolinler, redüksiyonun devam etmesi ile de pirazolidinler elde edilmektedir. Reaksiyonu 2-pirazolin aşamasında durdurmanın zor olması, 2-pirazolinlerin yanı sıra pirazolidinlerin de oluşması ve

reaksiyon esnasında halkanın parçalanabilmesi nedeniyle, bu sentez yöntemi yaygın olarak kullanılmamaktadır (117).



Pirazoller, etanollü ortamda sodyum (58, 195-197) veya palladyum katalizörlüğünde hidrojen gazı (198) ile 2-pirazolinlere redüklenebilmektedirler.

Cuadrado ve diğ. (199) pirazollerin indirgenmesinde lityum alüminyum hidrür, sodyum borhidrür gibi kompleks metal hidrürler ve organolityum ve Grignard reaktiflerini kullanmış ve sonuçta 2-pirazolinleri elde etmişlerdir.



R₁: CH₃, C₆H₅, C₆H₄-NO₂;

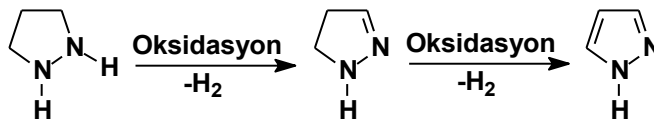
R₂: H, CH₃, COOC₂H₅;

R₃: H, CH₃, C₆H₅;

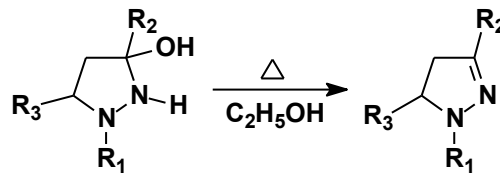
R₄: NO, NO₂;

R₅: CH₃, C₄H₉, C₆H₅

2-Pirazolinler, pirazolidinlerin hava ile teması veya hidrojen peroksit, ferri klorür, bakır (II) klorür, civa oksit, civa asetat, kromik asit gibi oksitleyici bileşikler ile kısmi oksidasyonu sonucu elde edilmektedir (117, 200-202).



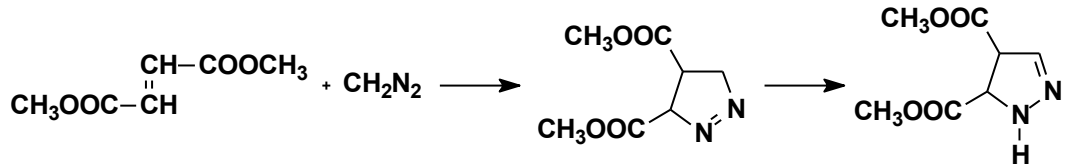
Rezessy ve diğ. (105) 3-hidroksi-1,3,5-trisüstitüepirazolidini etanol içerisinde ısıtarak 1,3,5-trisüstitü-2-pirazolin bileşiğine ulaştıklarını bildirmişlerdir.



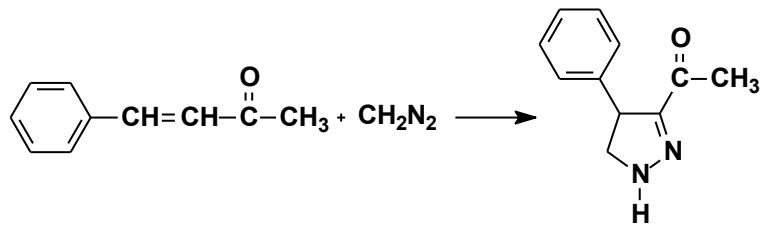
R_1, R_2, R_3 : Aril

Diazo Bileşiklerinden Hareketle Yapılan Sentezler

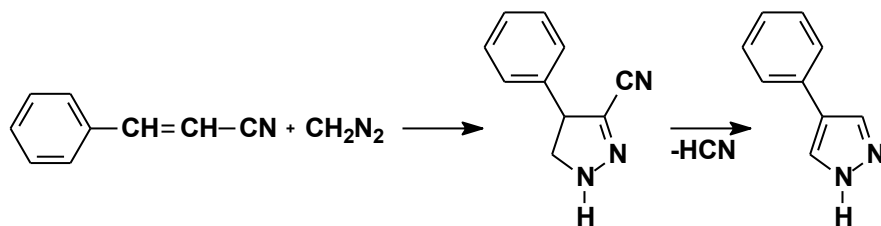
Pechmann (203) ilk defa 1894 yılında diazometanı sentezlemiş ve 2-pirazolin elde etmede kullanmıştır. Diazometanın dimetil fumarat ile reaksiyonunda sikloklatım sonucu öncelikle 1-pirazolin türevi oluşmakta, bu ürün daha sonra kendiliğinden termodinamik olarak daha kararlı olan 2-pirazoline dönüşmektedir.



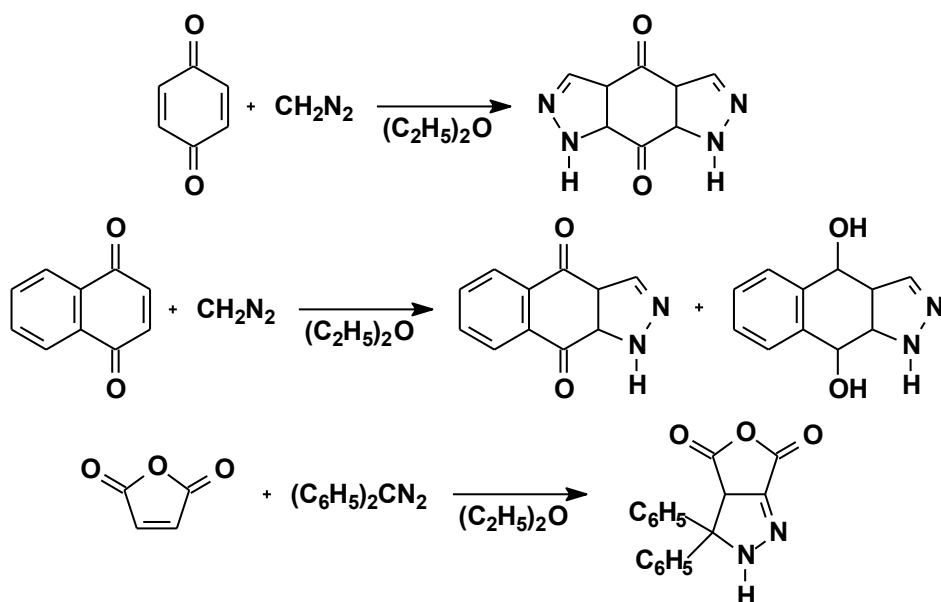
Azzarello (204) ise diazometan ile 2-pirazolini elde etmek için ilk defa α,β -doymamış ketonu kullanmıştır. α,β -Doymamış ketonlar ile olan sikloklatım reaksiyonlarında, diazometanın metilen kısmı α,β -enonun β -karbon atomuna bağlanarak 1-pirazolinleri oluşturmakta ve bu da 2-pirazolinlere dönüşmektedir (57, 120, 205).



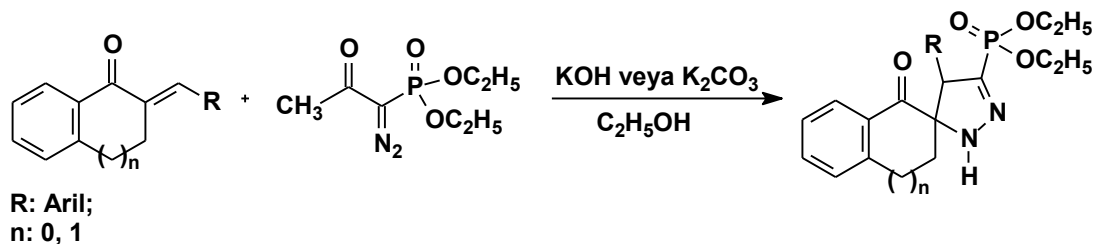
Diazometanın α,β -doymamış nitril bileşikleriyle olan reaksiyonu sonucu elde edilen siyanopirazolinler dayanıksız olup hidrosiyanik asit çıkışı ile pirazollere dönüşürler (206).



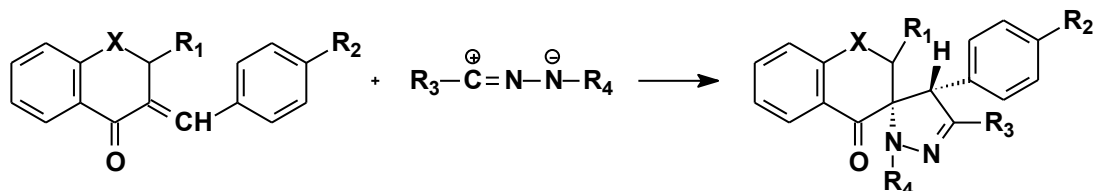
α,β -Doymamış keton yapısının halka içinde olduğu benzokinon, 1,4-naftokinon, maleik anhidrit gibi türevlerin diazo türevleri ile eter içerisinde reaksiyonu sonucunda elde edilen 2-pirazolinler halkaya kondanse olmuştur (207-209).



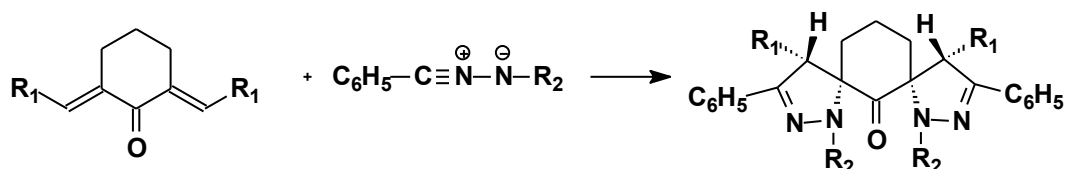
Verma ve diğ. (210) α,β -doymamış keton bileşikleri ile Bestmann-Ohira reaktifinin (diethyl 1-diazo-2-oksopropilfosfonat) etanol içerisinde potasyum hidroksit veya potasyum karbonat varlığındaki reaksiyonu sonucu spiropirazolinleri elde etmişlerdir.



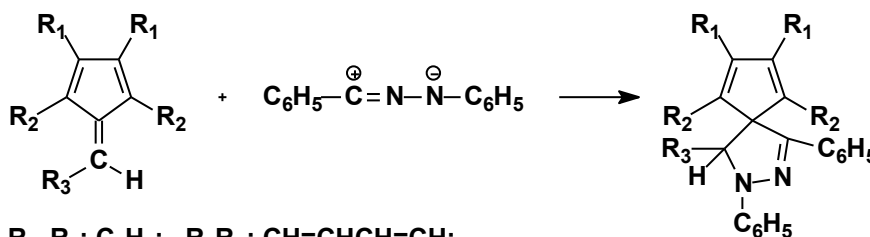
2-Ariliden-1-tetralon, 3-ariliden-kromanon, -1-tiyokromanon, -flavonon, 2,6-diarilidensikloheksanon ve fluven türevi bileşiklerin nitril iminler ile 1,3-dipolar siklokatım reaksiyonu sonucu spiro-2-pirazolinlerin elde edildiği ve fluven dışındaki reaksiyonların regioselektif ve diastereoselektif olduğu bildirilmiştir (211-215).



X: CH-alkil, CH₂, O, S;
 R₁: H, CH₃, C₆H₅;
 R₂: H, CH₃;
 R₃: 4-NO₂C₆H₄, 5-nitro-2-furil;
 R₄: CH₃, C₆H₅

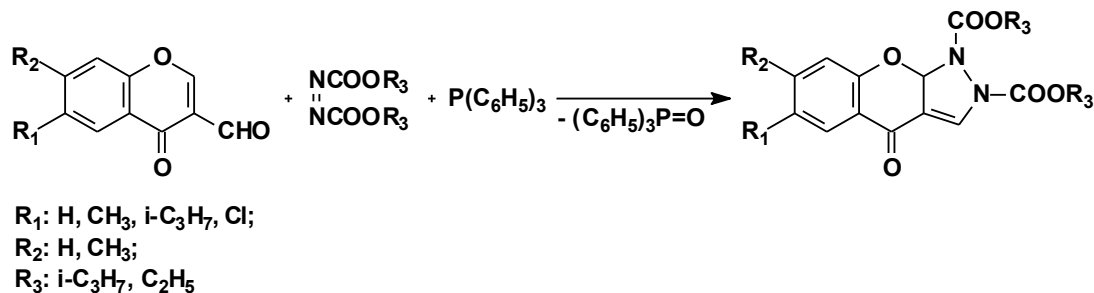


R₁: C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄;
 R₂: C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄

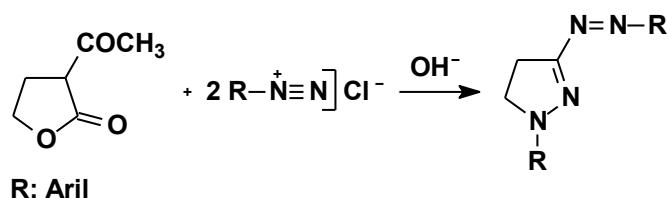


R₁, R₂: C₆H₅; R₁R₂: CH=CHCH=CH;
 R₃: H, CH₃, C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄

Papafilippou ve diğ. (216) 3-formilkromon ve azodikarboksilattan hareketle trifenilfosfin varlığında kromeno[2,3-c]pirazolin türevlerine ulaştıklarını bildirmişlerdir.



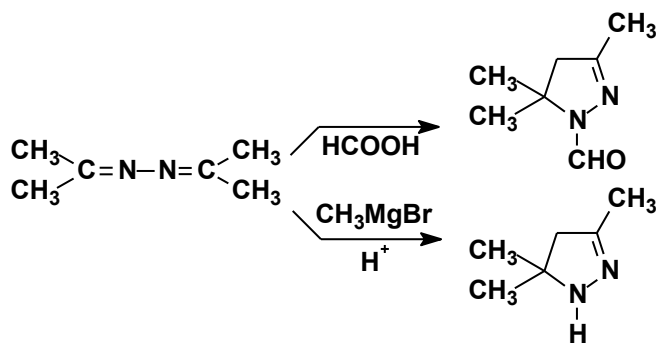
Duffin ve Kendall (217) α -aseto- γ -butirolaktonun arildiazonyum tuzları ile kuvvetli alkali ortamda reaksiyonları sonucu 1-aril-3-arilazo-2-pirazolinleri elde etmişlerdir.



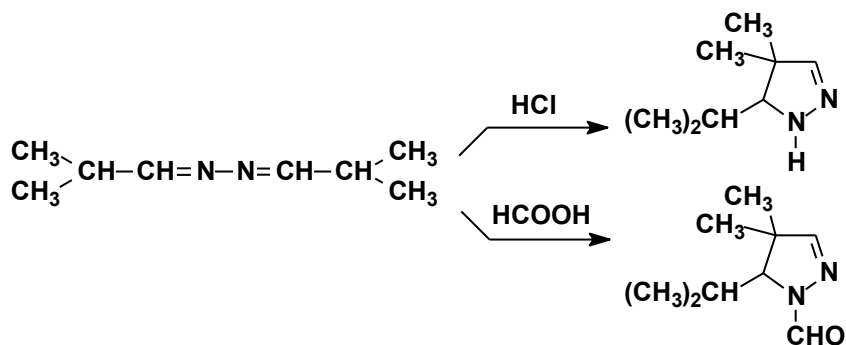
Azin Türevlerinden Hareketle Yapılan Sentezler

Azin türevi bileşiklerin, asit katalizli ortamda yeniden düzenlenerek 2-pirazolinlere dönüştükleri bildirilmiştir (117, 218-220). Reaksiyonda maleik asit, tiyosiyamik asit ve kalay klorür katalizör olarak kullanılabilir (117). Yates ve diğ. (221) siklizasyon reaksiyonunu sodyum metoksit varlığında gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.

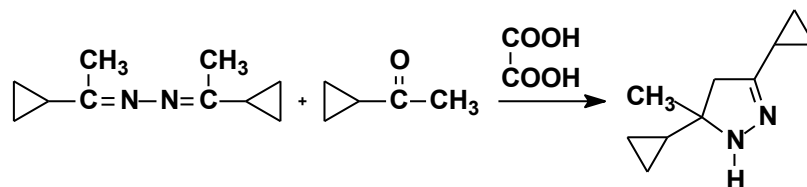
Aseton azinin formik asit içerisinde siklizasyonu sonucu ya da aseton azin ile metilmagnezyum bromürün reaksiyonu sonucu 2-pirazolinlere siklize olduğu bildirilmiştir (222, 223).



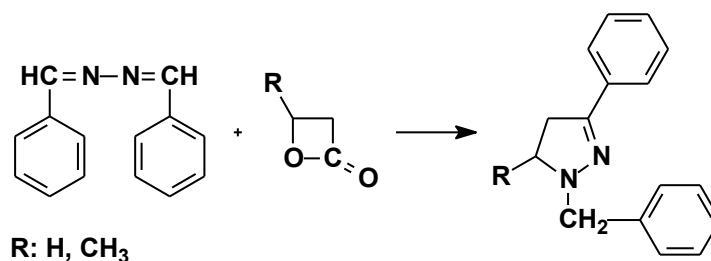
Azin türevi olarak 1,2-bis(2-metilpropiliden)hidrazin kullanıldığında hidroklorik asit ile siklizasyon sonucu 4,4-dimetil-5-izopropil-2-pirazolinin, formik asitle ise 1-formil-4,4-dimetil-5-izopropil-2-pirazolinin türevinin elde edildiği bildirilmiştir (224).



Mesheheryakov ve diğ. (225) metil siklopropil keton azinin okzalik asit varlığında metil siklopropil keton ile muamelesi sonucu 5-metil-3,5-disiklopropil-2-pirazoline ulaşmışlardır.

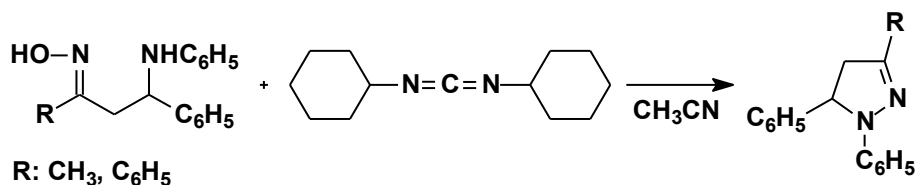


Zirngibl ve Wagner-Jauregg (226) benzalazin ile lakton türevlerinin reaksiyonlarından 1-benzil-3-fenil-2-pirazolin türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.

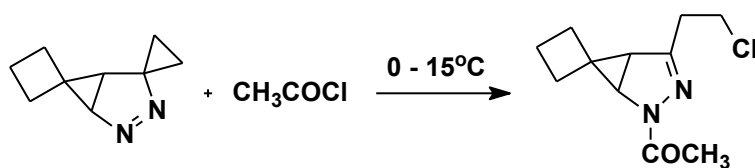


Diğer Yöntemler

Hassner ve Michelson (227) aminooksim türevi bileşikleri asetonitril içerisinde *N,N'*-disikloheksilkarbodiimit ile ısıtınca saf 2-pirazolinleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Tomilov ve diğ. (228) azo grubuna bitişik spiro bağlı siklopropan yapısı taşıyan 1-pirazolini asetilklorür ile reaksiyona sokarak 1,5-katımı sonucu 1-asetil-3-(2-kloroetil)-2-pirazolini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



2.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

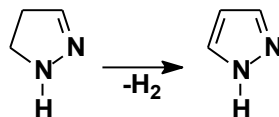
Fiziksel Özellikleri

2-Pirazolin renksiz bir sıvıdır, kaynama noktası 144°C, yoğunluğu 1.017 g/cm³ ve pKa değeri 4.62'dir. Halkaya bağlı süstitüent sayısının artması ve bu grupların büyümesiyle beyaz-açık sarı renkli kristaller elde edilir. 2-Pirazolinler zayıf bazik maddelerdir. Halkanın 3 numaralı konumuna, fenil halkası gibi karbon-azot ikili bağı ile konjugasyon yapan süstitüentlerin gelmesi bileşiğin bazikliğini azaltmaktadır (60, 229, 230).

Kimyasal Özellikleri

Oksidasyon Reaksiyonları

2-Pirazolin türevi bileşikler oksitlendikleri zaman pirazol türevlerine dönüşürler. Oksidasyon ajanı olarak brom (55, 87, 91, 161, 205, 231-234), asetik asit-sülfürik asit karışımı (235), kurşun dioksit, civa oksit, civa asetat, krom trioksit (87), gümüş nitrat (115), potasyum permanganat (61, 205), kurşun tetraasetat (150), hidroklorik asit (144, 184, 231), perbenzoik asit (236), tetrakloro-*o*-benzokinon (kloranil) (145, 146, 170, 192, 237), kobalt (II) katalizörlüğünde oksijen (238), sülfürik asit (121, 168, 186), iyodobenzen diasetat (239), sodyum etoksit, potasyum tersiyer bütoksit (106), palladyum-karbon (74), *N,N,N',N'*-tetrabromobenzen-1,3-disülfonilamit (240), manganez dioksit (69), 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (82), trikloroizosiyanürik asit (241), iyot (242), 4-(4-kloro)fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (243), asetik asit (194), iyot monoklorür (122), aktif karbon-oksijen (244), bis-bromür-1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan kompleksi (245), sodyum hipoklorit (137), asetik anhidrit (186), demir (III) klorür (79) kullanılabilir ya da oksidasyon kapalı bir tüpte yüksek sıcaklıkta (144) gerçekleştirilebilir.

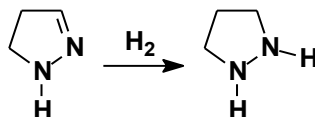


Oksidan olarak brom, hidroklorik asit veya iyot monoklorür kullanıldığı zaman oksidasyonun yanı sıra halkaya halojen süstitüsüyonu veya halkanın yeniden düzenlenmesi de görülebilir (87, 91, 122, 231, 234).

Redüksiyon Reaksiyonları

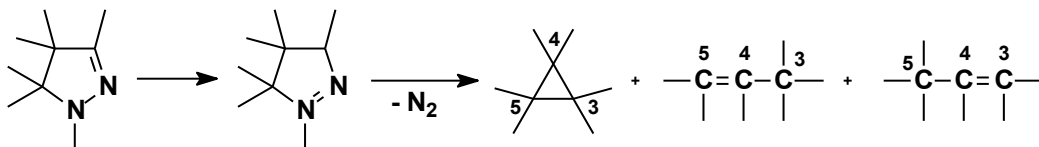
2-Pirazolinlerin redüksiyonu sonucu pirazolidinler elde edilmektedir. Redüksiyon Raney nikeli katalizörlüğünde ya da palladyum/karbon katalizörlüğünde hidrojen ile (198, 246, 247), etanol ya da bütanol içerisinde sodyum ile (222, 246), lityum alüminyum hidrür (248), lityum trietilborhidrür (249), sodyum siyanoborhidrür

(250) ile yapılabilir. Redüksiyon sırasında 2-pirazolin halkası parçalanarak yan ürünler oluşturabilir (222, 246).



Piroliz Reaksiyonları

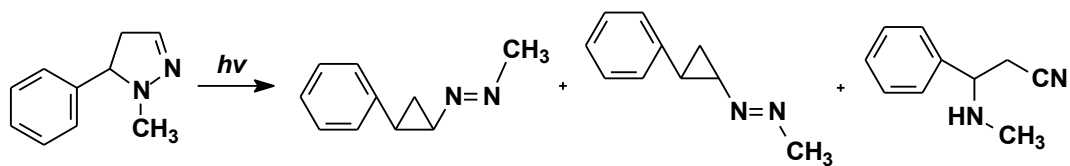
2-Pirazolinler yüksek sıcaklıklarda termal dekompozisyona uğrarlar ve halka yapılarının bozulmasına sebep olan piroliz reaksiyonlarını verirler. Termal dekompozisyonla önce 1-pirazolinler, sonra azot atomlarının eliminasyonu ile siklopropan ve olefinik yapılar elde edilir (57, 117, 205, 209, 237, 251-256). Pirazolinlerin pirolizi sonucu siklopropan yapısında bileşikler oluşturmaları Buchner veya Buchner-Curtius (251) ve Kishner-Wolff (252) siklopropan sentezi olarak bilinir.



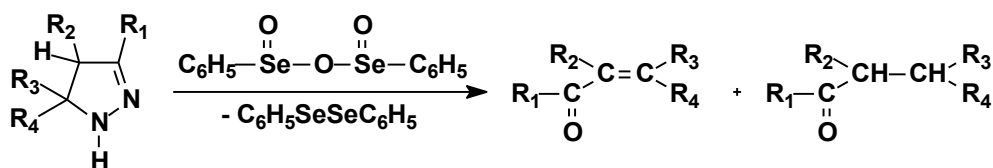
Piroliz reaksiyonları bakır (257), platin (205), potasyum hidroksit (252), alüminyum oksit (258), potasyum hidrojen fosfat (253), ultraviyole (63, 258, 259) gibi çeşitli katalizörler veya alçak basınç (205) altında gerçekleşebilir.

Pirazolinlerin bir numaralı konumda süstitüent taşımayan türevlerinde azot atomlarının eliminasyonu daha kolay gerçekleşmekte, oda ısısı ve güneş ışığında kısa sürede dekompoze olmaktadır (91, 117, 209, 260).

Rosenkranz ve Schmid (259) 1-metil-5-fenil-2-pirazolininin UV ışınlanması sonucu 23:77 oranında *trans*- ve *cis*-1-metilazo-2-fenil-siklopropana dönüştüğünü, Engel ve Bodager (63) ise bu ışınlanma sonucu *trans*- ve *cis*- izomerlerden başka ana ürün olarak β -(metilamino)- β -fenilpropiyonitrilin de oluştuğunu bildirmişlerdir.



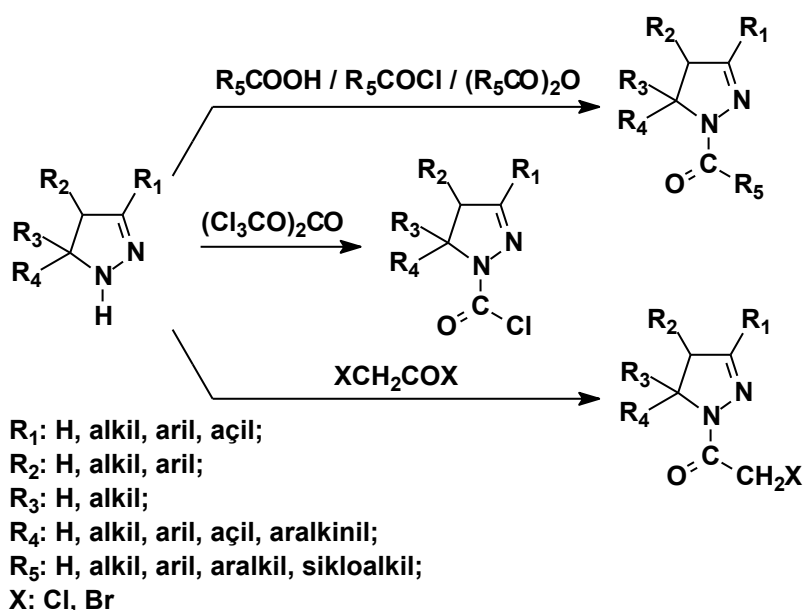
Tuloup ve diğ. (261) 3,4,5,5-tetrasübstitüe-2-pirazolin türevlerinin benzenseleninik anhidrit katalizörlüğünde pirolizi sonucu α,β -doymamış karbonil ve ketonik yapıda bileşiklerin oluştuğunu bildirmişlerdir.



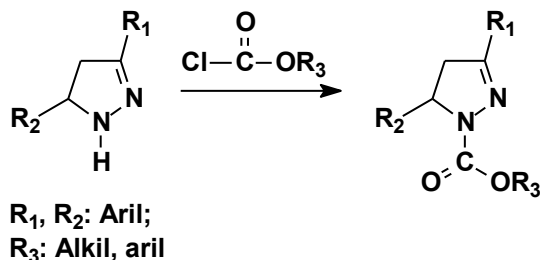
R_1, R_2, R_3, R_4 : H, alkil, aril

Sübstitüsyon Reaksiyonları

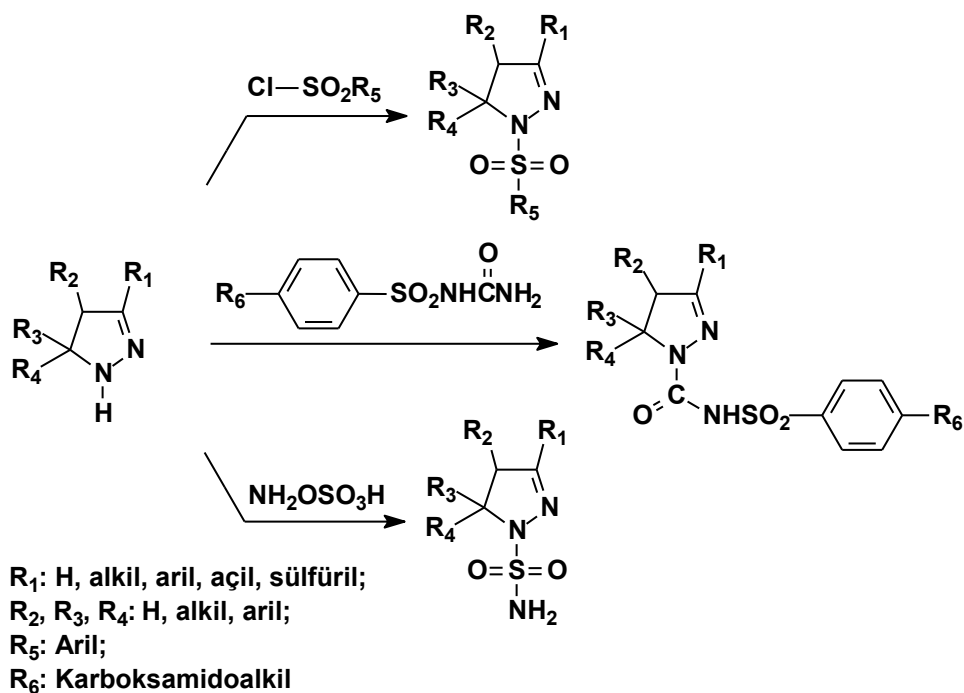
1-Nonsübstitüe-2-pirazolin türevi bileşikler, karboksilli asit (91, 262-264), asit klorür (72, 81, 91, 95, 96, 140, 237, 247, 262, 263, 265-267) ve anhidritler (64, 89, 91, 100, 111, 140, 172, 233, 235, 247, 262, 263, 267, 268) ile 1-açıl-2-pirazolin türevlerini, bis(triklorometil)karbonat (trifosgen) ile 1-karbamoil klorür- (265), haloasetil halojenürler ile 1-haloasetil-2-pirazolin türevlerini (41, 89, 264, 269-274) verirler.



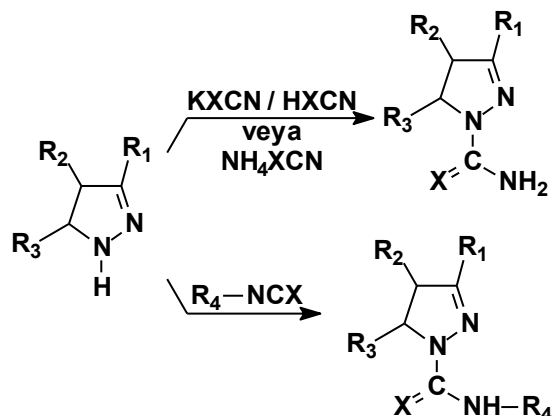
2-Pirazolin türevlerinden alkil/aril kloroformatlar ile 1-karbalkoksi/1-karbariloksi-2-pirazolinler elde edilmektedir (43, 89, 275).



2-Pirazolinler, sülfonil klorürler ile 1-sülfonil- (70, 91, 92, 237, 266), benzensülfonilüre türevi ile *N*-(sübstitüebenzensülfonil)-1-karboksamit- (276), hidroksilamin-*O*-sülfonik asit ile de 1-aminosülfonil-2-pirazolinleri (89) verirler.

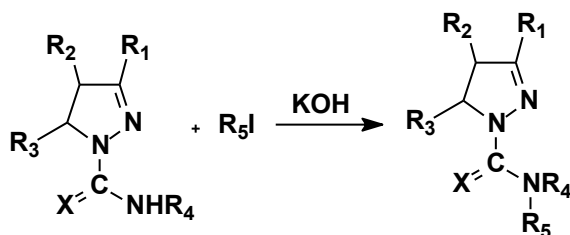


2-Pirazolinler potasyum siyanat (87, 118) ya da siyanik asit (277) ile 1-karbamoil-, amonyum tiyosiyanat ile 1-tiyokarbamoil- (268), alkil/aril izosiyanat/izotiyosiyanatlar ile *N*-sübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerini (20, 21, 31, 34, 36, 42, 88, 90-92, 205, 260, 265, 275) verirler.



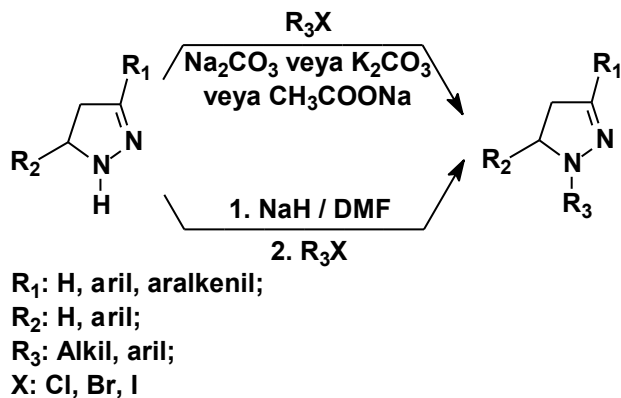
R₁, R₂, R₃: H, alkil, sikloalkil, aril, açıl;
R₄: Alkil, aril;
X: O, S

N,N-Disübstitüekarbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevi bileşikler ise 1-(sübstitüe)karbamoil/tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinin potasyum hidroksit varlığında alkil iyodürler ile reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (88, 90, 140, 260).

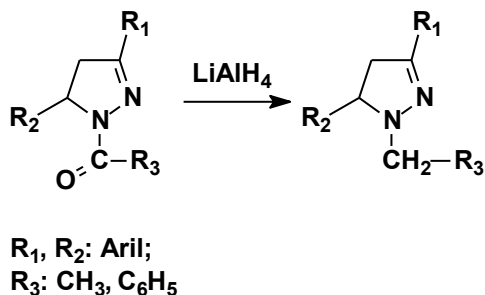


R₁: Aril;
R₂, R₃, R₄: H, aril;
R₅: Alkil, sikloalkil;
X: O, S

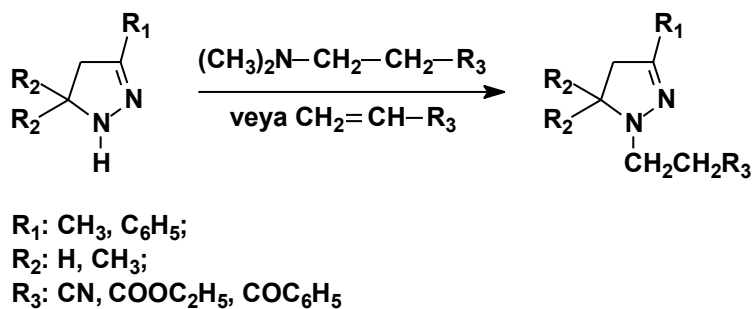
2-Pirazolinlerin alkil/aril halojenürler ile sodyum karbonat, potasyum karbonat veya sodyum asetat varlığında reaksiyonları sonucu 1-alkil/aril-2-pirazolin türevleri oluşur (78, 91, 110, 152, 275). Jat ve diğ. (94) önce 2-pirazolin türevlerini DMF içerisinde sodyum hidrür ile reaksiyona sokmuşlar, takiben alkil halojenürleri ekleyerek 1-alkil-2-pirazolin türevlerine ulaşmışlardır.



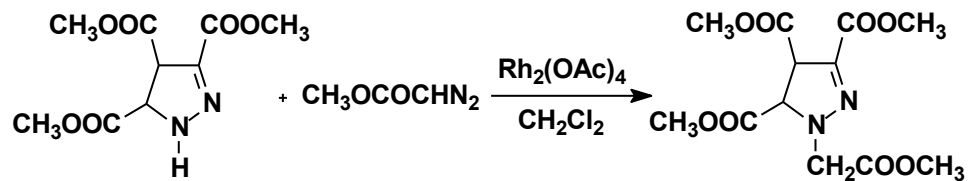
1-Alkil-2-pirazolinler, 1-açıl-2-pirazolin bileşiklerinin lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonu sonucu da elde edilmektedir (91).



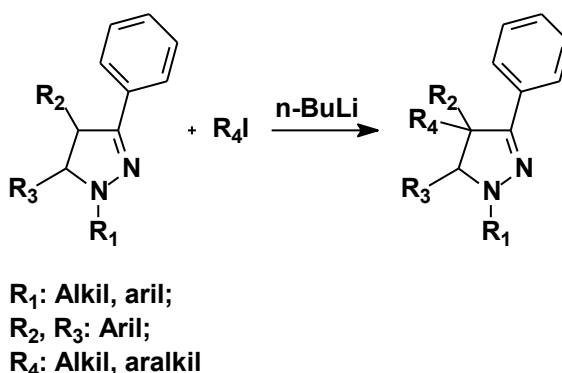
1-Nonüstitüe-2-pirazolinlerin β -dimetilaminopropiyonitril/akrilonitril, etil akrilat ve β -dimetilaminopropiyofenon ile reaksiyonları sonucu 1-(2-siyanoetil)-/1-(β -karbetoksietil)-/1-(β -benzoiletil)-2-pirazolinler oluşur (62, 269, 278, 279).



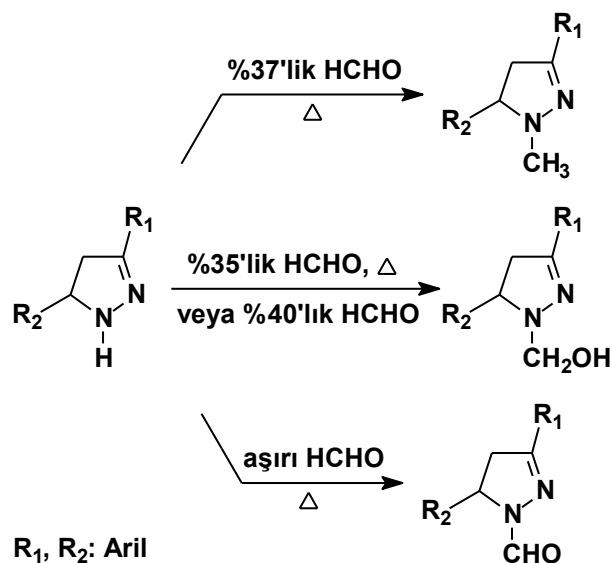
Tomilov ve diğ. (280) 3,4,5-trimetoksikarbonil-2-pirazolinin metil diazoasetat ile diklorometan içerisinde rodyum (II) asetat katalizörlüğünde reaksiyonundan *N*-(metoksikarbonilmetil)-2-pirazolinleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.



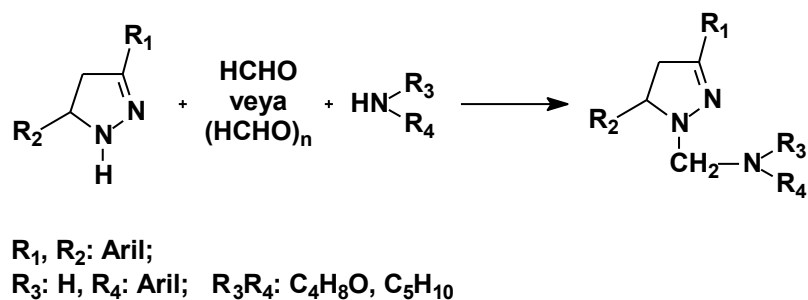
Katritzky ve diğ. (106) 1,3,4,5-tetrasüstitüe-2-pirazolinlerin n-bütillityum varlığında alkil iyodürler ile alkilasyonunun dört numaralı konumdan gerçekleştiğini bildirmişlerdir.



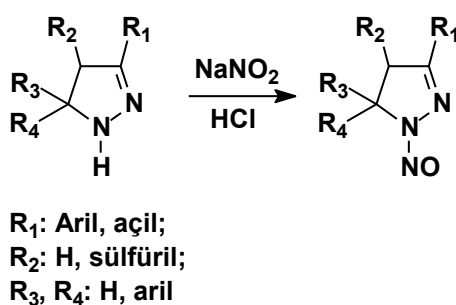
2-Pirazolin türevlerinin %37'lik formaldehit ile ısıtılması sonucu 1-metil-2-pirazolinler elde edilirken (275), %35'lik formaldehit ile ısıtılması ya da %40'lık formaldehit ile oda ısısındaki reaksiyonu sonucu 1-hidroksimetil-2-pirazolinlere, formaldehitin aşırısı ile ısıtılması durumunda ise 1-formil-2-pirazolin türevlerine ulaşıldığı bildirilmiştir (89, 262).



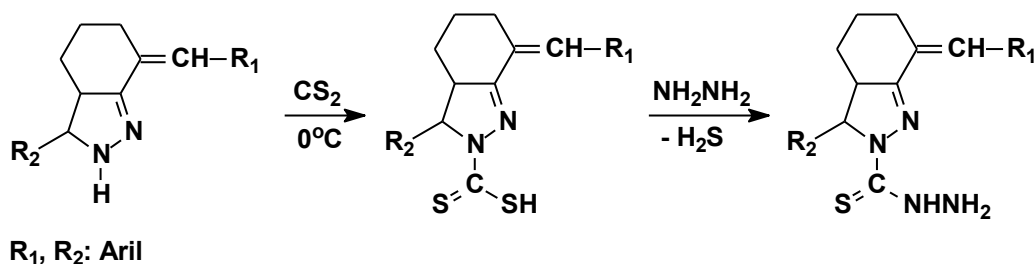
2-Pirazolinlerin formaldehit/paraformaldehit varlığında aminler ile reaksiyonu sonucu Mannich bazları olan 1-sübstitüeaminometil-2-pirazolin türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (76, 96, 262, 267).



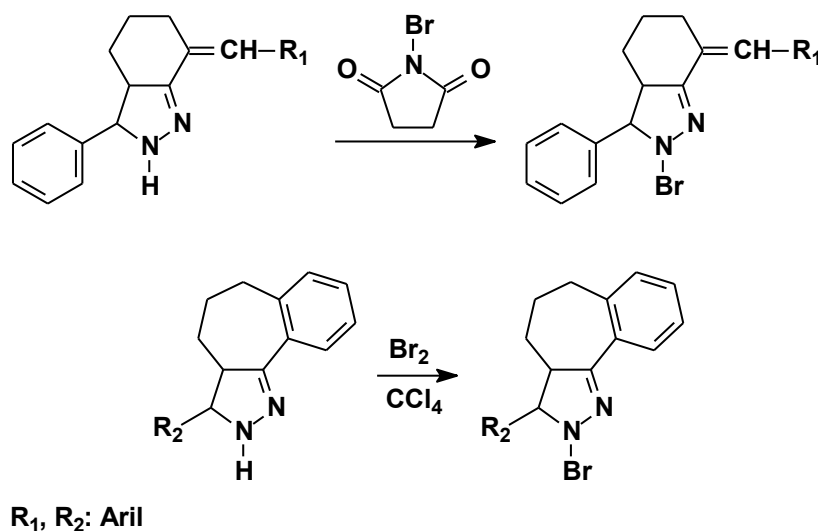
2-Pirazolin türevleri sodyum nitrit ile hidroklorik asit varlığında 1-nitrozo-2-pirazolinleri verirler (89, 91, 92, 237).



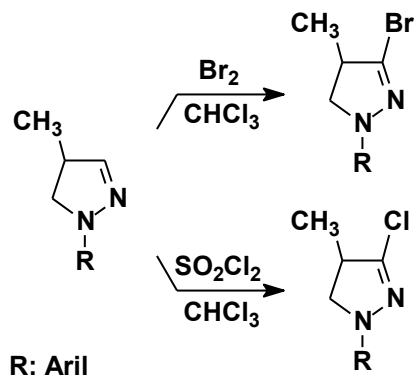
7-Ariliden-3-aril-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol yapısındaki kondanse pirazolinlerin karbon disülfürün aşırısı ile 0°C'de reaksiyonu sonucu *N*²-ditiyokarboksilik asit türevlerinin elde edildiği, bunun da hidrazin hidrat ile ısıtılmasıyla hidrojen sülfür çıkışı sonucu *N*²-tiyohidrazit türevlerini verdiği bildirilmiştir (89).



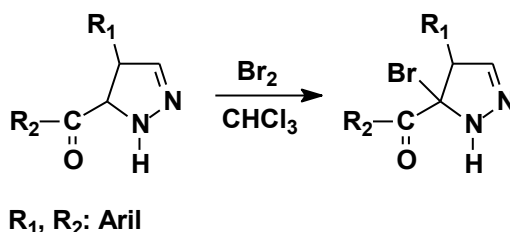
7-Ariliden-3-fenil-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol yapısındaki kondanse pirazolin bileşiğinin *N*-bromosüksinimit ile (89), 3-aril-2,3,3a,4,5,6-heksahidrobenzo[6,7]siklohepta[1,2-*c*]pirazol yapısındaki bileşiklerin ise karbon tetraklorür içerisinde brom ile (232) *N*²-bromo türevlerini verdikleri bildirilmiştir.



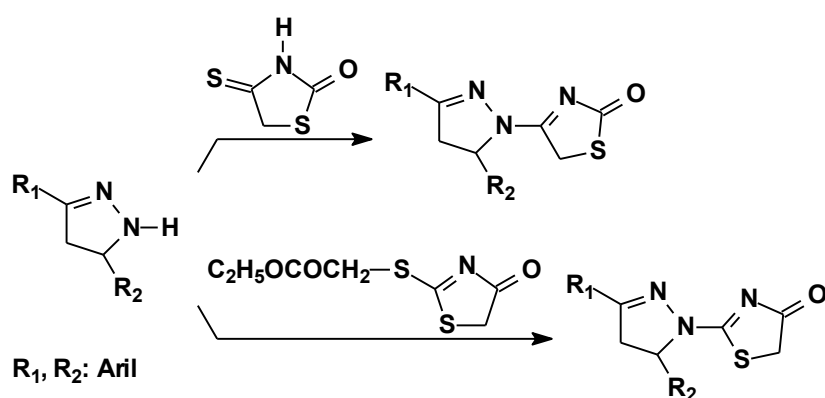
Üç numaralı konumda süstitüent taşımayan 1-aril-4-metil-2-pirazolin kloroform içerisinde brom ile 3-bromo, sülfonil klorür ile 3-kloro türevlerini verir (232).



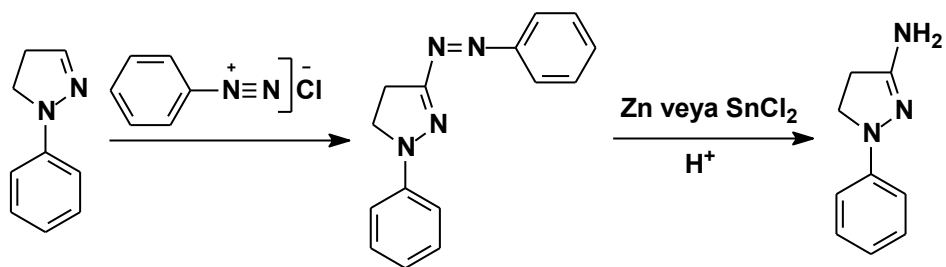
4-Aril-5-açıl-2-pirazolinlerin ise kloroform içerisinde brom ile reaksiyonları sonucu 5-bromo türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (262).



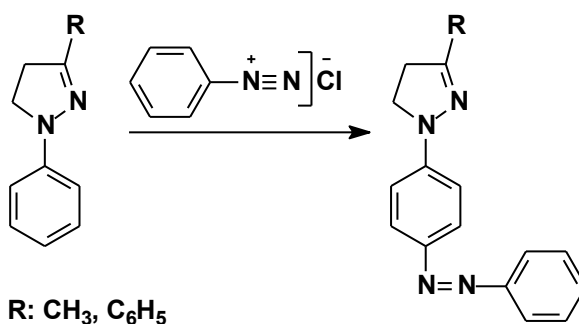
2-Pirazolinlerin 4-tiyokso-2-tiyazolidinon ile reaksiyonundan 1-(tiyazol-2-on-4-il)-2-pirazolinler, 2-etoksikarbonilmetiltiyo-2-tiyazolin-4-on ile reaksiyonundan ise 1-(tiyazol-4-on-2-il)-2-pirazolinler elde edilmiştir (131).



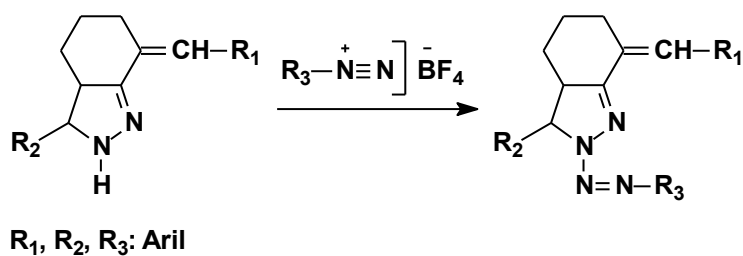
1-Fenil-2-pirazolin bileşiğinin benzendiazonyum klorür ile reaksiyonundan elde edilen 3-fenilazo-1-fenil-2-pirazolin bileşiği, asit ortamda çinko veya kalay klorür ile indirgenerek 3-amino-1-fenil-2-pirazoline dönüşür (150).



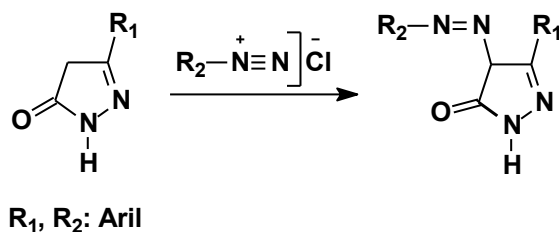
Söz konusu reaksiyonda 3-metil-1-fenil- veya 1,3-difenil-2-pirazolin ile reaksiyona başlandığında 3-metil-/3-fenil-1-(fenilazofenil)-2-pirazoline ulaşılmıştır (150).



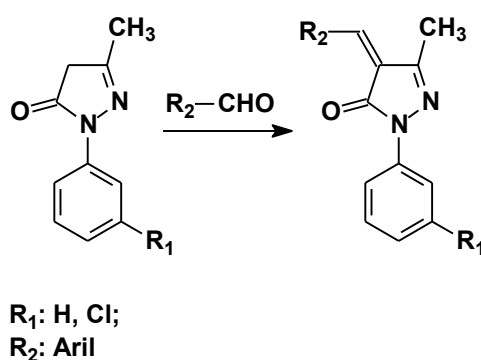
7-Ariliden-3-aril-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2H-indazol türevi kondanse pirazolin bileşikleri de arildiazonyum tetrafluoroborat ile *N*²-arilazo türevlerini verirler (89).



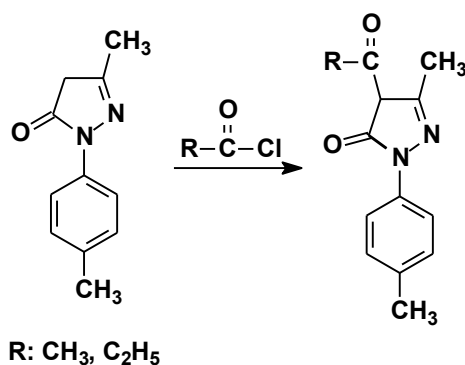
Benzer şekilde, 3-aril-2-pirazolin-5-onlar aril diazonyum klorürler ile 4-arilhidrazono-3-aril-2-pirazolin-5-onları verirler (187).



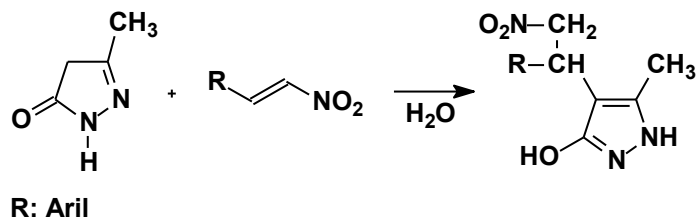
1-(Süstitüe)fenil-3-metil-2-pirazolin-5-on bileşiklerinin aril aldehytler ile reaksiyonu sonucu 4-(ariliden/benziliden)-1-fenil-3-metil-2-pirazolin-5-on türevleri elde edilir (98, 281).



1-(4-Metilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-on bileşiği açıl halojenürler ile reaksiyona girdiğinde 4-açıl-1-(4-metilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-on türevlerini verir (282).

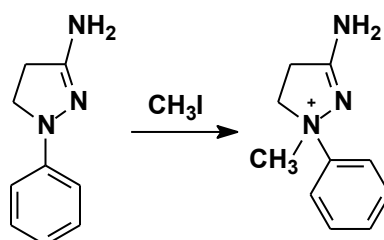


3-Metil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin β -nitrostiren türevleri ile su içerisinde Michael katım reaksiyonu sonucu 4-(1-aril-2-nitroetil)-3-metil-1H-pirazol-5-ol türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (283).

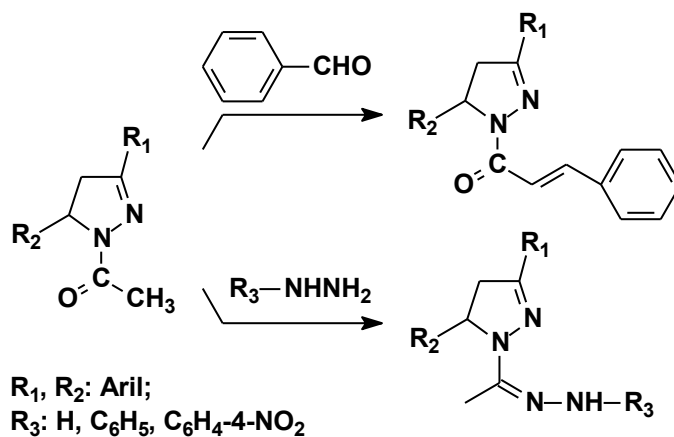


Diğer Reaksiyonları

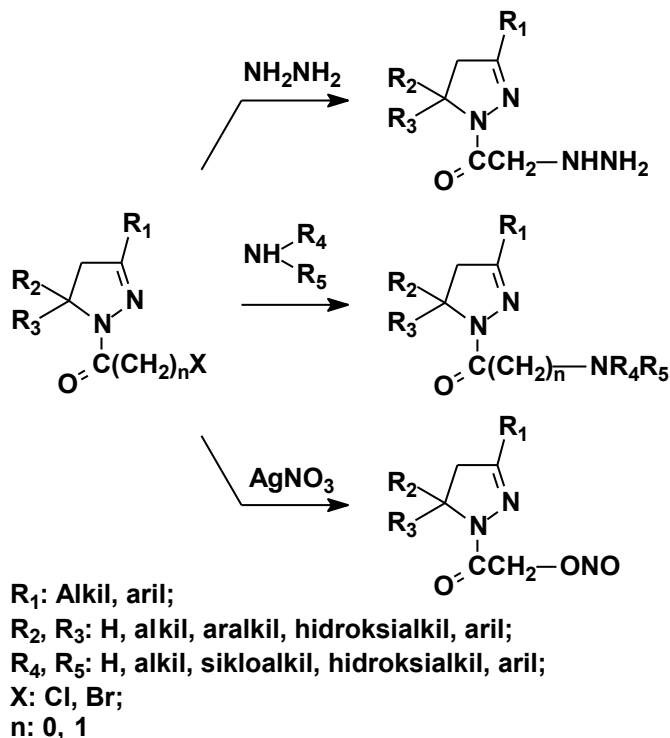
1-Fenil-3-amino-2-pirazolin bileşiği metil iyodür ile ısıtıldığı zaman monometiliyodür tuzunu oluşturur (150).



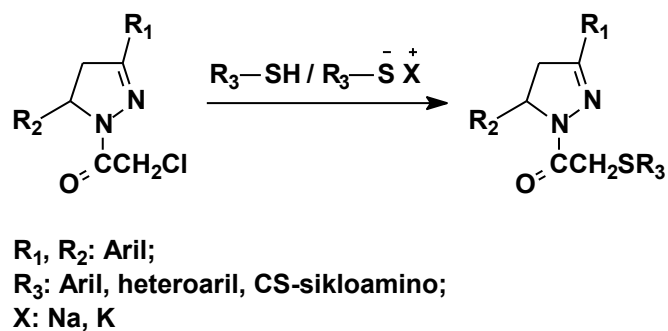
1-Asetil-2-pirazolinler benzaldehit ile 1-(2-pirazolin-1-il)-3-fenilprop-2-en-1-on türevlerini, hidrazin türevleri ile de 1-(1-(2-(süstitüefenil)hidrazono)etil)-2-pirazolinleri verirler (92).



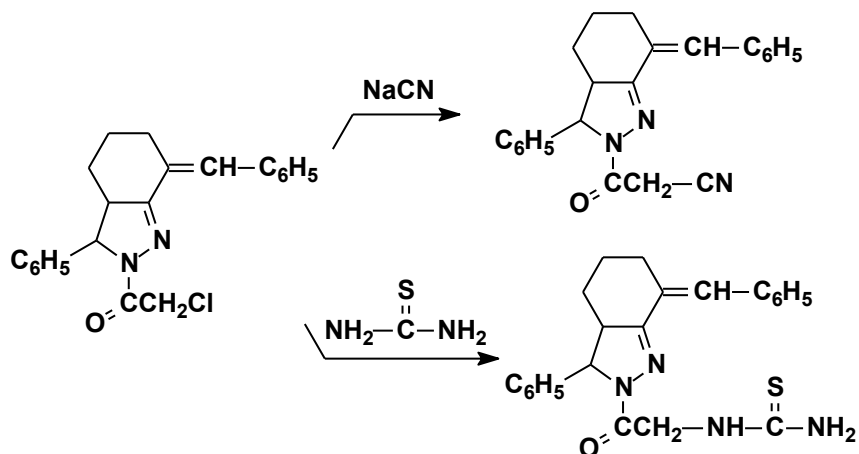
1-Haloaçil-2-pirazolinler hidrazin ile reaksiyona girerek 1-hidrazinoasetil- (270), alifatik/aromatik/siklik aminler ile 1-süstitüaminokarbonil/1-süstitüaminometilkarbonil- (264, 265, 269, 273) ve gümüş nitrat ile 1-(2-nitroksiasetil)-2-pirazolinlere (264) dönüşürler.



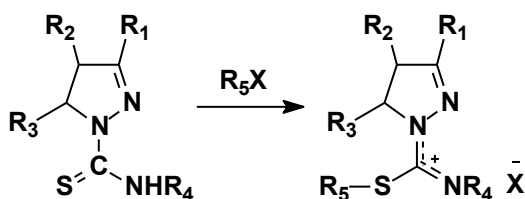
Benzer şekilde 1-kloroasetil-2-pirazolinler tiyoalkoller veya *N,N*-disüstitüe ditiyokarbamik asit tuzları ile 1-süstitüetiyoasetil/1-(*N,N*-disüstitüetiyoakarbamoiltiyo)asetil-2-pirazolin türevlerini verirler (41, 271, 272, 274).



7-Benziliden-2-kloroasetil-3-fenil-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol yapısındaki kondanse 2-pirazolin bileşiğinin sodyum siyanür veya tiyoüre ile reaksiyonu sonucu 7-benziliden-2-siyanoasetil/2-tiyoüreidoasetil-3-fenil-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazollerin oluştuğu bildirilmiştir (89).

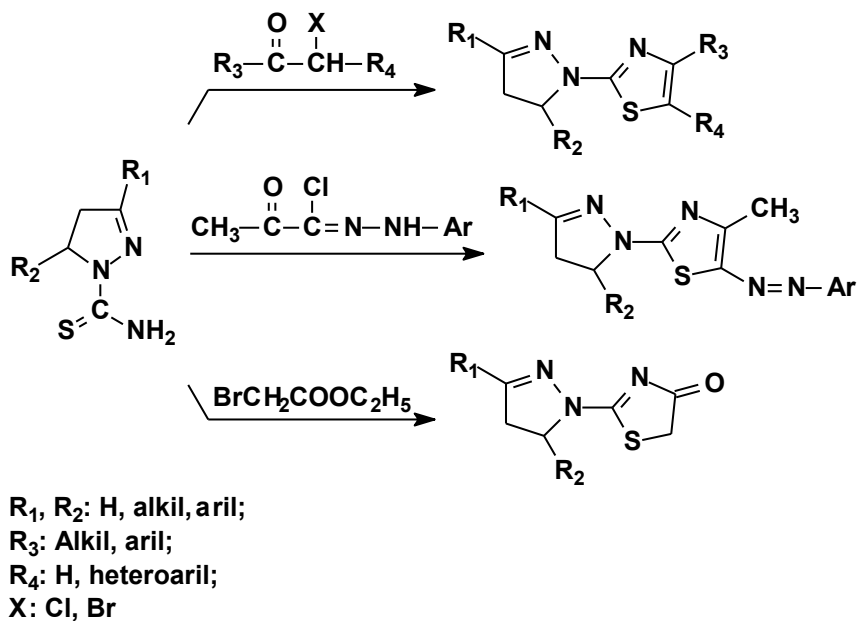


1-(Sübstitüe)tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu S-alkil tuzlarının oluştuğu bildirilmiştir (123, 148).

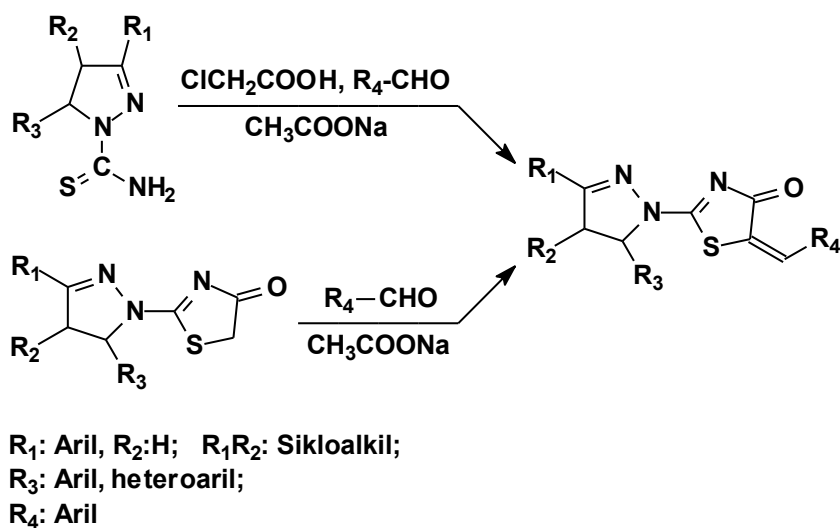


R₁: Aril, R₂: H; R₁R₂: Sikloalkil, heterosikloalkil;
 R₃: H, aril;
 R₄: H, CH₃;
 R₅: CH₃, (CH₂)₂NH₂.HCl;
 X: I, Cl

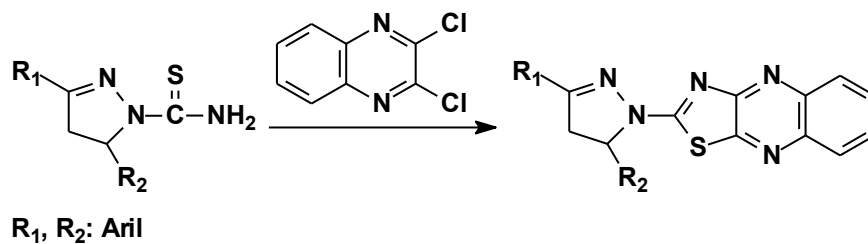
1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinler α-haloketonlar ile 1-(4,5-disübstitüetiyazol-2-il)-2-pirazolinleri (124, 125, 128, 134, 135, 138), 1-kloro-1-(2-arilhidrazono)propan-2-onlar ile 1-(4-metil-5-arildiazenil-tiyazol-2-il)-2-pirazolinleri (142), etil bromoasetat ile 1-(tiyazol-4-on-2-il)-2-pirazolinleri verirler (136, 141).



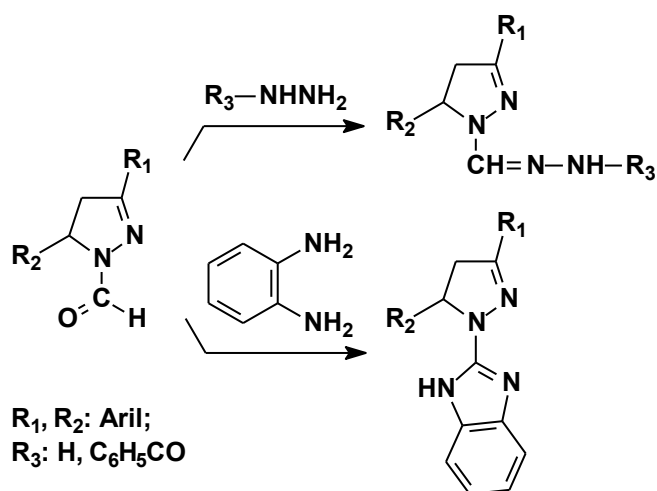
1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin kloroasetik asit ile sodyum asetat varlığında aril aldehitlerle reaksiyonuyla 1-(5-ariliden-tiyazol-4-on-2-il)-2-pirazolin türevlerine ulaşıldığı bildirilmiştir (125, 131). Söz konusu bileşikler, 1-(tiyazol-4-on-2-il)-2-pirazolinlerin aril aldehitler ile reaksiyonuyla da elde edilmiştir (131).



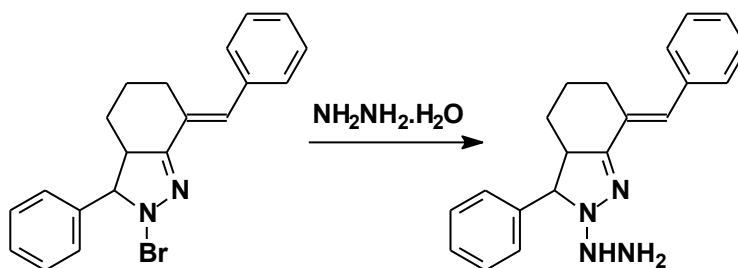
1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinler 2,3-diklorokinoksalin ile 1-(tiyazolo[4,5-*b*]kinoksalin-2-il)-2-pirazolinleri verirler (125, 142).



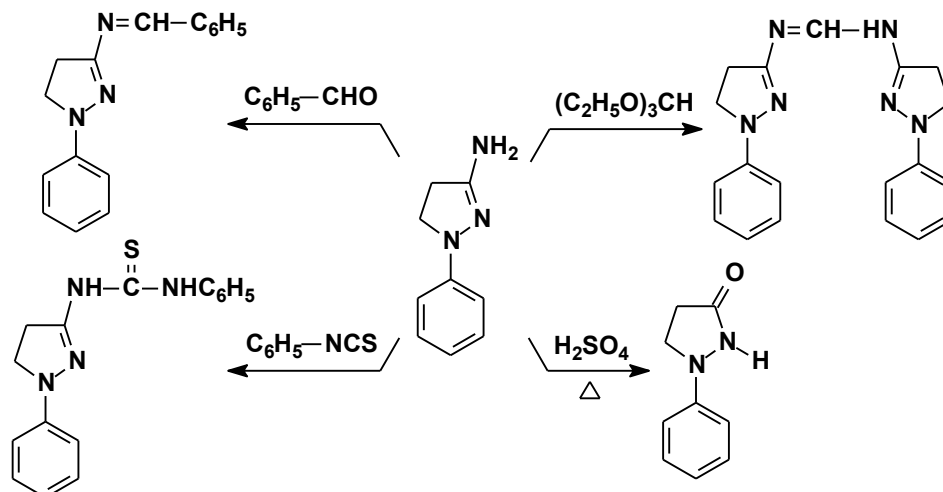
1-Formil-2-pirazolinler hidrazin hidrat ile hidrazonları, 1,2-diaminobenzen ile 1-benzimidazolid-2-pirazolin türevlerini verirler (92, 284).



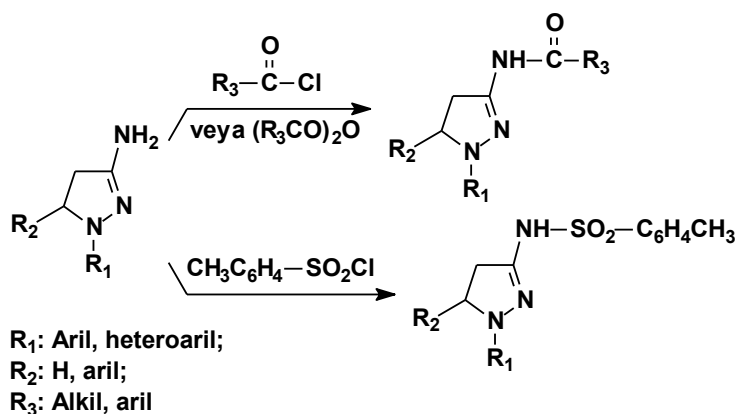
N^2 -Bromo türevi kondanse pirazolin bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan N^2 -hidrazino türevleri elde edilir (89).



3-Amino-1-fenil-2-pirazolin bileşiği benzaldehit ile 3-benzilidenamino-, fenil izotiyosiyanat ile 3-feniltiyöüre-1-fenil-2-pirazolin, etil ortoformat ile N,N' -di-(1-fenil-2-pirazolin-3-il)formamidin bileşiğini verirken, sulu sülfirik asit ile ısıtılması sonucu hidroliz olarak 1-fenil-3-pirazolidona dönüşmektedir (150).



3-Amino-1,5-diaril-2-pirazolin türevleri ise asit klorürler veya anhidritler ile 3-alkil/arilamido-, 4-tosil klorür ile 3-(4-metilfenil)sülfonamido-2-pirazolin bileşiklerini verirler (150, 159).



2.1.3. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

2-Pirazolin türevlerinin UV spektrumlarında $Ar-C=N-N$ - kromoforu ile ilişkili olarak $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantlarının görülebileceği ve süstitüentlere bağlı olarak batokromik kayma gözlenebileceği bildirilmiştir (100, 233, 285, 286).

1-Nonsüstitüe-2-pirazolin türevlerinin UV spektrumları incelendiğinde 240 nm civarında maksimum absorpsiyon gösterdikleri, bir numaralı konuma fenil halkası

geldiği zaman 280 nm civarında ikinci bir absorpsiyon bandının olduğu bildirilmektedir. Pirazolin halkasına üç numaralı konumuna ikinci bir fenil grubunun girmesiyle uzun dalga boyundaki bu bandın 354 nm'ye kaydığı, beş numaralı konuma üçüncü fenil halkasının gelmesinin ise absorpsiyon dalga boyunu etkilemediği bildirilmiştir. Buna karşılık 240 nm civarındaki bandın, 1,3,5-triaril-2-pirazolinlerde herhangi bir fenil halkası üzerindeki süstitüsyona son derece duyarlı olduğu bildirilmektedir (80, 150, 287).

3,5-Diaril-2-pirazolinlerin 221-265 ve 273-325 nm'de, 1,3,5-triaril-2-pirazolinlerin 216-285 ve 346-369 nm'de, 1-metil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 220-237 ve 284-325 nm'de, 1-asetil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 217-255 ve 289-315 nm'de, 1-formil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 230-247 ve 251-335 nm'de maksimum absorpsiyon gösterdikleri bildirilmiştir (23, 31, 34, 36, 64, 86, 100, 111, 288, 289).

Lavrushin ve diğ. (290) 1-fenil-3,5-diaril-2-pirazolin halkasının üçüncü konumuna elektron çekici etkisi daha yüksek tienil ve selenofen-2-il gruplarının gelmesinin konjugasyona olan katkısının, fenile göre daha yüksek olmasından dolayı absorpsiyon bandını daha uzun dalga boyuna kaydırıldığını bildirmişlerdir.

Ladislav ve diğ. (291) 1-fenil-3,5-diaril-2-pirazolinlerde halkanın üç ve beş numaralı konumlarına 2-, 3-, 4-piridil halkalarını getirmişler ve piridil halkasına süstitüsyon olduğu zaman maksimum absorpsiyon bandında batokromik kayma gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

1-Karbamoil-2-pirazolin türevlerinin 240-244 nm'de, 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 206-248 ve 317-347 nm'de, 1-N-süstitüetiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin 200-251 ve 321.5-346 nm'de maksimum absorpsiyon yaptıkları gözlenmiştir (31, 34, 36, 139, 287).

1-N-Süstitüetiyokarbamoil-3-fenil-2-pirazolin türevlerinin metanolde alınan UV spektrumlarında 203-237, 236-270 ve 284-382 nm'de $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait üç absorpsiyon bantı görüldüğü, ilkinin azometin azotundaki $n \rightarrow \sigma^*$ geçişlerini, ikincinin fenil halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerini ve sonuncu bantın da tiyokarbamoil grubundaki tiyon kısmı geçişlerini gösterdiği bildirilmiştir (129, 151).

IR Spektrumları

2-Pirazolinlerin IR spektrumları incelendiğinde, C=N gerilme titreşimlerinin 1676-1499 cm^{-1} aralığında (31, 33, 36, 37, 42, 49, 65, 83, 233), C⁵-N¹ gerilme titreşimlerinin 1276-1010 cm^{-1} aralığında (31, 34, 37, 42, 65, 66, 85, 151) görüldüğü bildirilmiştir. Halkadaki C⁴-H deformasyon bantları 1464-1353 cm^{-1} aralığında (31, 34, 36, 42, 65, 133, 288), C⁵-H deformasyon bantları 696-686 cm^{-1} aralığında (31, 288) gözlenmiştir.

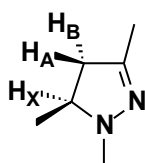
Bir numaralı konumda süstitüent taşımayan 2-pirazolin türevlerinde N-H gerilme bantları 3448-2950 cm^{-1} aralığında (64, 75, 91, 92, 94-96, 100, 102, 109, 111, 134, 233, 264, 266, 292), 1-süstitüe türevlerde ise C-N¹ gerilme titreşimleri 1336-1307 cm^{-1} aralığında (100, 288) görülmüştür.

1-Karbamoil-2-pirazolin türevlerinde 3467-3182 cm^{-1} aralığında N-H gerilme bantları genellikle iki bant şeklinde, 1719-1632 cm^{-1} aralığında C=O gerilme bantları (109, 133), 1-N-süstitüekarbamoil-2-pirazolinlerde ise 3440-3220 cm^{-1} aralığında N-H gerilme bantları, 1695-1670 cm^{-1} aralığında C=O gerilme bantları (91, 139) tespit edilmiştir.

1-Tiyokarbamoil-2-pirazolin türevlerinde 3511-3112 cm^{-1} aralığında N-H gerilme bantları genellikle iki bant şeklinde, 1377-1174 cm^{-1} aralığında C=S gerilme bantları (31, 34, 36, 37, 93, 125, 126, 129, 134, 137, 139, 141), 1-N-süstitüetiyokarbamoil-2-pirazolinlerde 3566-3214 cm^{-1} aralığında N-H gerilme bantları, 1370-1023 cm^{-1} aralığında C=S gerilme bantları (31, 33, 34, 36, 42, 65, 92, 127, 151) görüldüğü bildirilmiştir.

¹H-NMR Spektrumları

2-Pirazolin yapısındaki bileşiklerde halkanın beş numaralı konumunda bir süstitüent bulunması halinde, buradaki karbon optikçe aktif bir merkez oluşturduğu için bu karbon üzerindeki proton ile halkanın dört numaralı konumundaki karbon üzerindeki protonlar ABX sistemi oluştururlar.



3,5-Disübstitüe- ve 1,3,5-trisübstitüe-2-pirazolinlerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, H_A protonunun δ 2.72-3.58 ppm, H_B protonunun δ 3.38-4.39 ppm ve H_X protonunun δ 4.98-6.50 ppm aralığında dubletin dubleti olarak gözleendiği ve protonlar arası etkileşim sabitlerinin J_{AB} : 16.8-18.2 Hz, J_{AX} : 3.0-8.1 Hz ve J_{BX} : 10.8-12.5 Hz arasında olduğu bildirilmiştir (33, 34, 37, 40, 42, 43, 83, 153).

1-Nonsübstitüe-2-pirazolin türevlerinde halkanın bir numaralı konumundaki azot üzerindeki protonun δ 5.84-10.51 ppm aralığında (68, 73, 95, 111, 172, 237, 247, 264, 266, 292), 1-karbamoil türevlerinde karboksamit protonlarının δ 4.99-10.38 ppm aralığında (130, 133), 1-*N*-sübstitüekarbamoil türevlerinde δ 9.10-9.37 ppm aralığında (139), 1-tiyokarbamoil türevlerinde tiyokarboksamit protonlarının δ 5.95-9.44 ppm aralığında (34, 36, 39, 40, 93, 124-126, 129, 137, 139-142, 289) ve 1-*N*-sübstitüetiyokarbamoil türevlerinde ise δ 6.32-11.15 ppm aralığında (31, 33, 34, 36, 39, 42, 65, 92, 127, 140, 151) genellikle yayvan bir singlet olarak gözleendiği bildirilmiştir.

Laude ve Khanh (288) 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevlerinde halkanın beş numaralı konumunda bulunan fenil üzerindeki sübstitüentlerin pirazolin halkası üzerindeki protonların kimyasal kaymalarını etkilediğini ve etkinin sübstitüent orto konumundan para konumuna gittikçe azaldığını, ayrıca elektron çeken sübstitüentlerin halkadaki elektron yoğunluğunu azaltması sebebiyle H_A ve H_X protonlarının kimyasal kayma değerini arttırdığını bildirmiştir.

^{13}C -NMR Spektrumları

1-Nonsübstitüe-3,5-disübstitüe-2-pirazolinlerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, halkanın üç numaralı konumundaki karbon atomunun 139.4-158.1 ppm aralığında, dört numaralı karbon atomunun 33.4-45.7 ppm aralığında ve beş numaralı karbon atomunun 48.6-71.9 ppm aralığında görüldüğü bildirilmiştir (94, 96, 99, 102, 247, 267, 270, 292).

1-Formil-3,5-disübstitüe-2-pirazolin türevlerinde, pirazolinin üç numaralı konumundaki karbon atomu 153.5-160.0 ppm'de, dört numaralı karbon atomu 41.3-42.9 ppm'de, beş numaralı karbon atomu 55.3-59.1 ppm'de ve karbonil karbonu ise 159.6-166.9 ppm'de gözlenmiştir (86, 93, 289).

1-Asetil-3,5-disübstitüe-2-pirazolinlerde, halkanın üç numaralı konumundaki karbon atomu 139.8-167.6 ppm'de, dört numaralı karbon atomu 35.5-43.0 ppm'de,

beş numaralı karbon atomu 53.4-66.4 ppm'de ve asetil karbonili karbonu ise 164.1-172.2 ppm'de gözlenmiştir (82, 93, 97, 247, 267, 292).

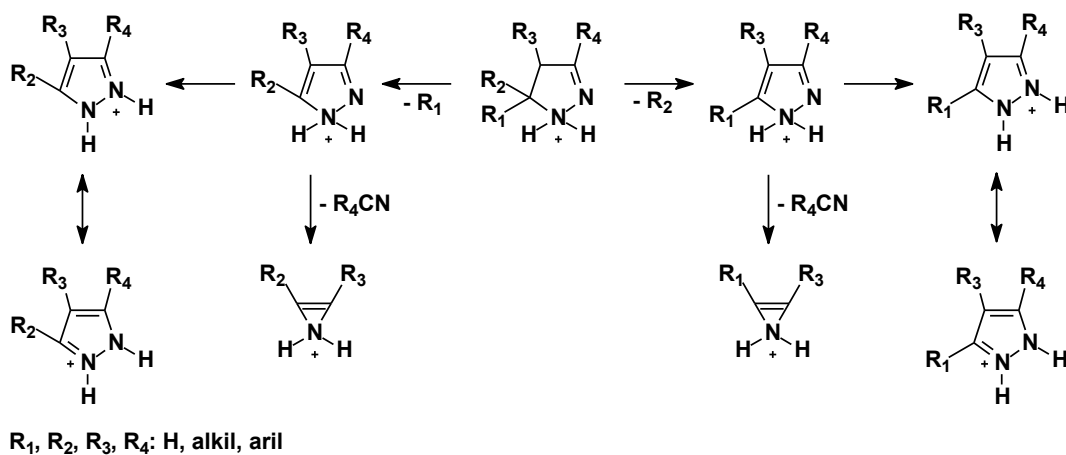
1,3,5-Triaril-2-pirazolin türevlerinde, üç numaralı konumdaki karbon atomu 143.2-155.3 ppm'de, dört ve beş numaralı karbon atomları 37.8-44.6 ve 55.2-67.7 ppm'de görülmüştür (23, 82, 83, 99, 103, 161, 267).

1-Karbamoil-2-pirazolin türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında, halkanın üç numaralı konumundaki karbon atomu 143.1-163.2 ppm'de, dört numaralı karbon atomu 43.0-49.1 ppm'de, beş numaralı karbon atomu 85.1-91.4 ppm'de ve karboksamit karbonu 156.2-156.9 ppm'de gözlenirken (130), 1-*N*-süstitüekarbamoil-2-pirazolin türevlerinde, bu karbonlar sırasıyla 150.0-153.2 ppm, 40.3-42.6 ppm, 60.0-60.7 ppm ve 159.2-166.1 ppm'de gözlenmiştir (139).

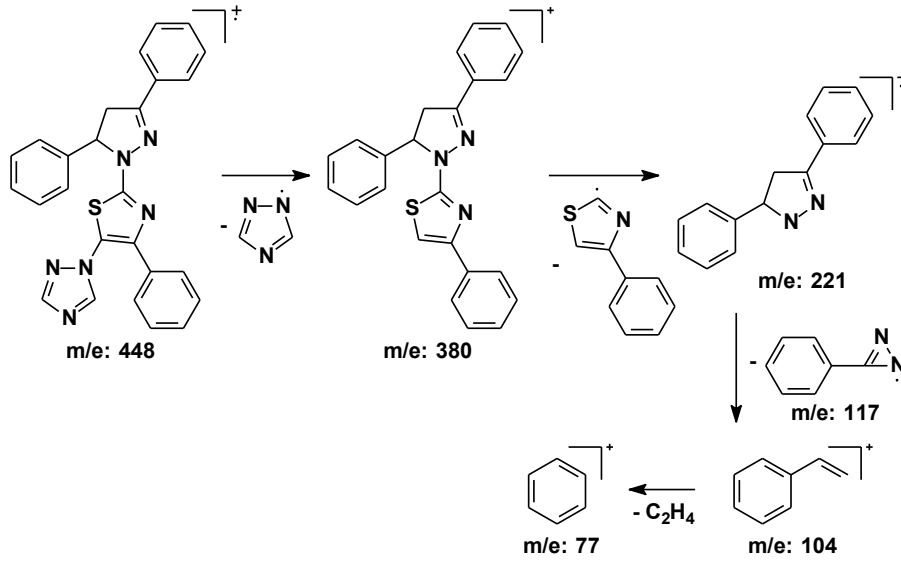
1-Tiyokarbamoil-2-pirazolinlerde benzer şekilde halkadaki süstitüentlere bağlı olarak üç numaralı karbonun 149.6-165.1 ppm'de, dört numaralı karbonun 33.9-62.9 ppm'de, beş numaralı karbonun 38.3-63.7 ppm'de ve tiyokarboksamit karbonunun 170.2-178.0 ppm'de gözlendiği (93, 129, 139, 141, 289), 1-*N*-süstitüetiyokarbamoil-2-pirazolin bileşiklerinde ise sırasıyla 143.9-159.7 ppm, 36.4-52.1 ppm, 62.9-78.7 ppm ve 174.9-204.2 ppm'de gözlendiği bildirilmiştir (127, 151).

Kütle Spektrumları

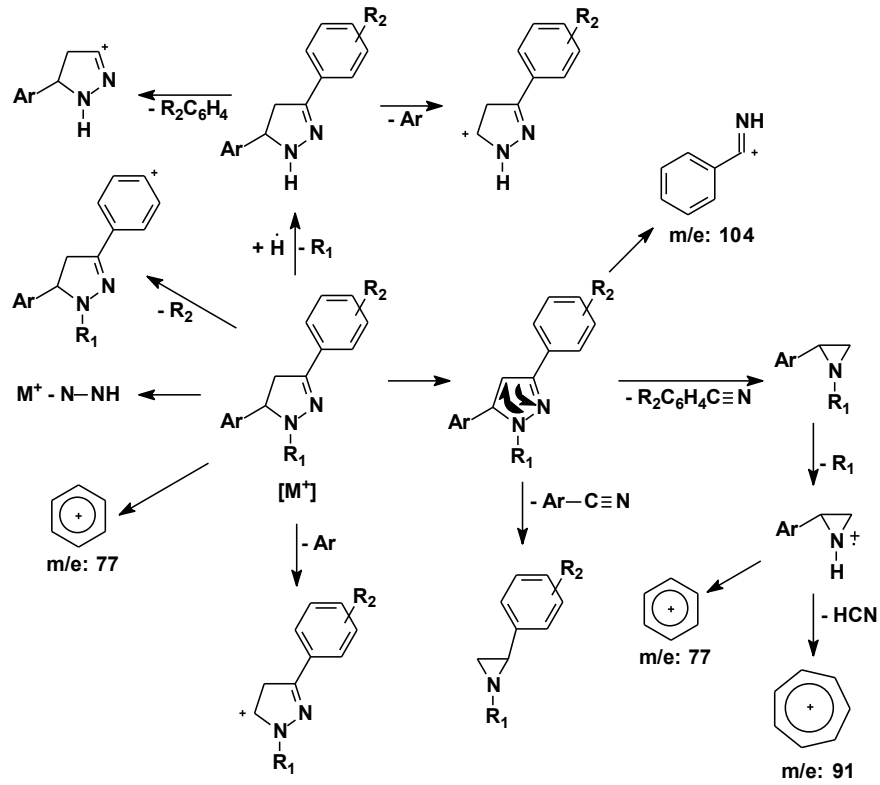
Bir numaralı konumda süstitüent taşımayan 2-pirazolin türevlerinin elektron impakt tekniği ile alınan kütle spektrumlarında alkil gruplarının halkadan ayrılması yanında hidrojen siyanür veya alkil siyanür gruplarının çıkışı ile oluşan iyonlara ait piklerin gözlendiği bildirilmiştir (118).



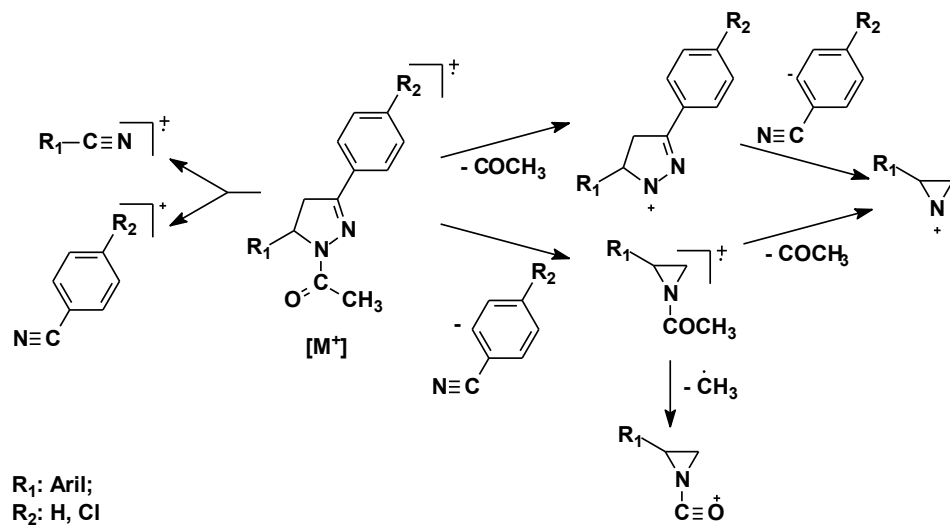
3,5-Difenil-1-(4,5-diaril-2-tiyazolil)-2-pirazolin türevlerinde, bir numaralı konumdaki heteroaril grubuna bağlı aril grubunun ve heteroaril grubunun ayrılması sonrasında 3-fenildiazirin grubunun da kopması ile oluşan iyonlara ait pikler gözlenmiştir (135).



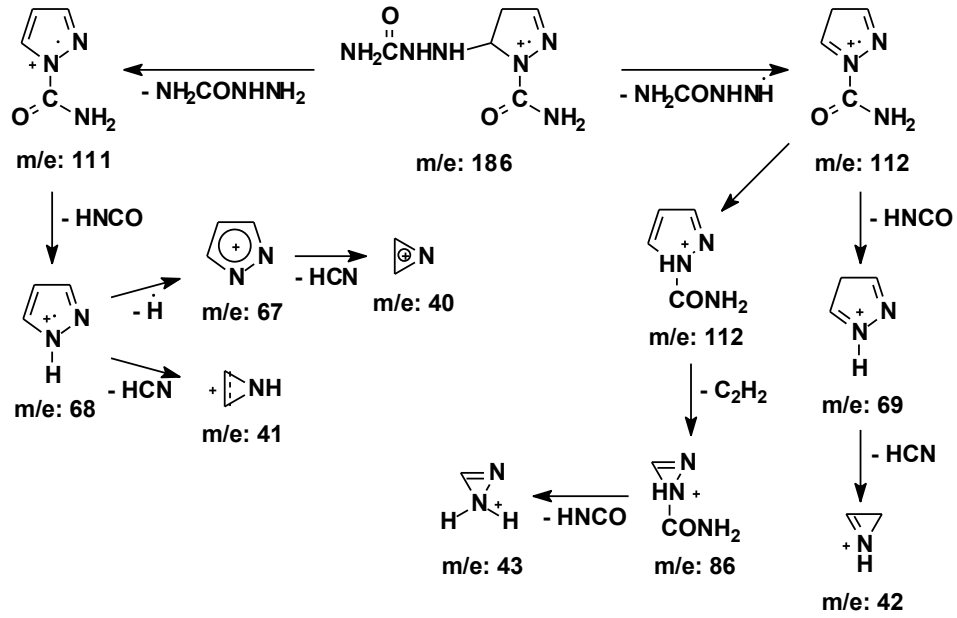
3-Süstitüefenil-5-furil- ve 1,3,5-trisüstitüefenil-2-pirazolinlerin kütle spektrumlarında, fenil üzerindeki süstitüentlerin ayrılmasıyla oluşan iyonlara, fenil ve furil gruplarının veya bunların siyano grubuyla birlikte ayrılmasıyla oluşan aziridin iyonlarına ve pirazolinler için karakteristik olan -N-NH çıkışıyla oluşan iyonlara ait piklerin gözleendiği bildirilmiştir (76, 103).



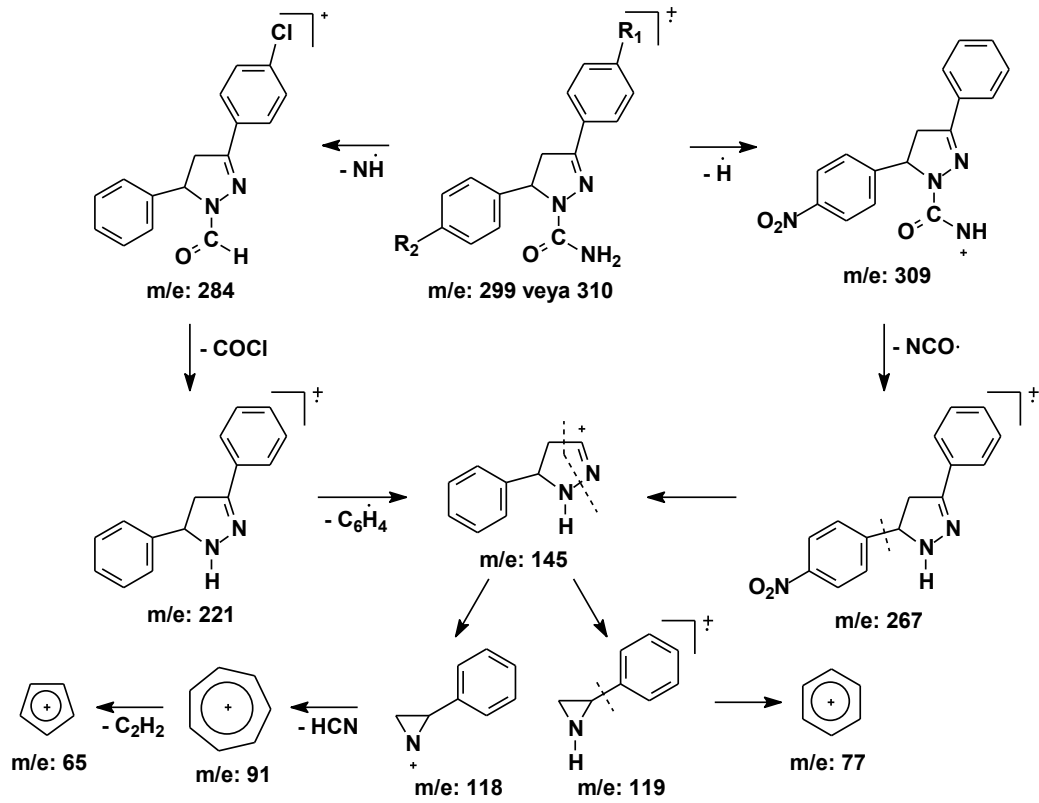
1-Asetil-3,5-diaril-2-pirazolin türevlerinin elektron impakt tekniği ile alınan kütle spektrumlarında, asetil grubunun kopması ile oluşan iyonlara ait, 2-pirazolin halkasının üç numaralı konumdan arilsiyandır çıkışı oluşan aziridin iyonlarına ait ve üç ve beş numaralı konumlardaki arilsiyandır iyonlarına ait pikler gözlenmiştir (64, 97).



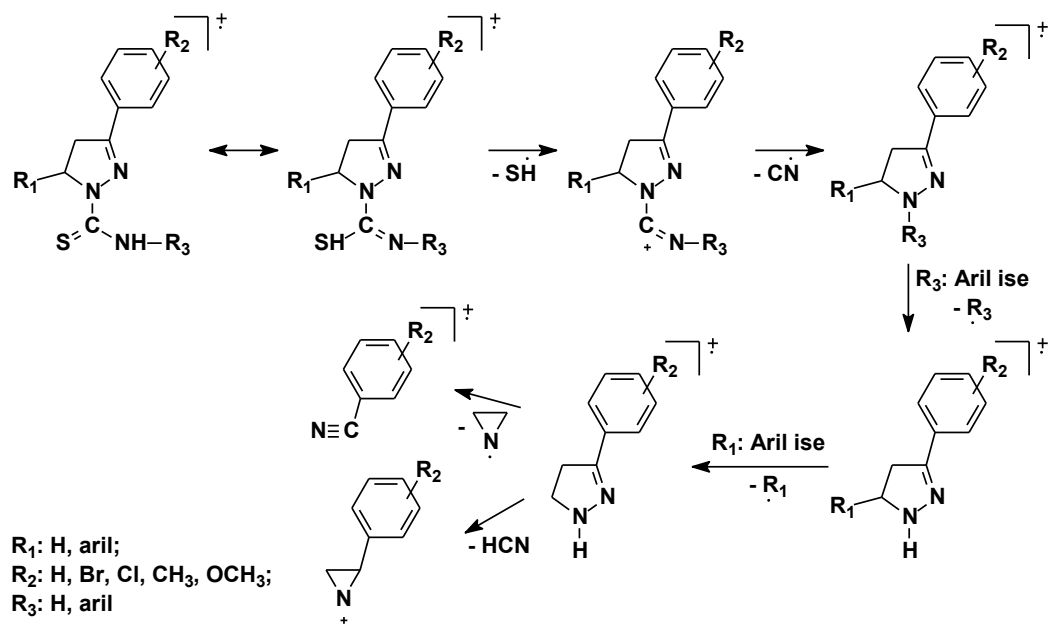
Buttkus ve Bose (144) 5-semikarbazido-1-karbamoil-2-pirazolinde önce semikarbazit yapısının ve takiben karboksamit grubunun ayrıldığını, sonrasında ise oluşan pirazol halkasının parçalandığını bildirmişlerdir.



1-Karbamoil-3,5-disüstitüefenil-2-pirazolin türevlerinin elektron impakt tekniği ile alınan kütle spektrumlarında $-\text{NH}$ ve $-\text{COCl}$ gruplarının ya da $-\text{H}$ ve $-\text{NCO}$ gruplarının ayrılması ile temel pik olan 3,5-disüstitüefenil-2-pirazolin iyonunun oluştuğu bildirilmiştir. Daha sonra bir fenil radikalinin çıkışı ile oluşan fenil-2-pirazolin iyonu halka parçalanması ile iki azirinyum iyonuna ($m/e: 119$ ve 118) ve takiben tropilyum iyonuna ($m/e: 91$) dönüşmekte ve tropilyum iyonunun bozulması ile de $m/e: 77$ ve 65 pikleri meydana gelmektedir (293).

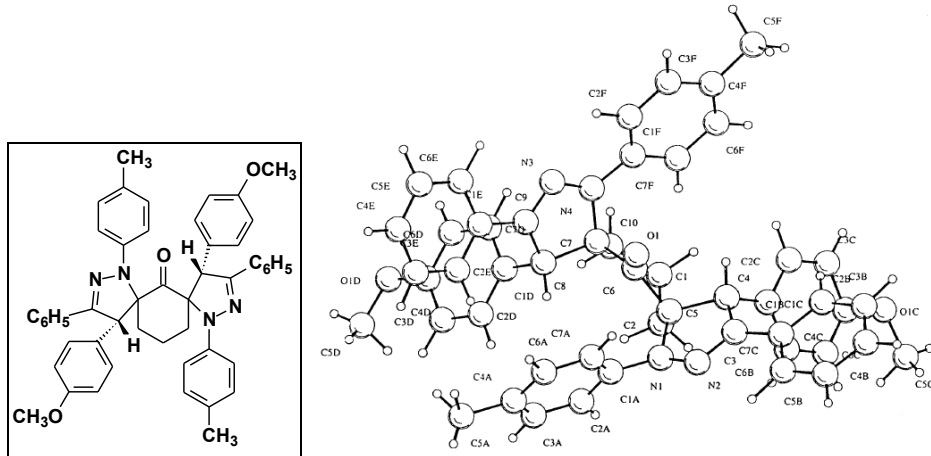


1-Tiyokarbamoil- ve 1-*N*-süstitüetiyokarbamoil-2-pirazolin türevi bileşiklerin tiyon-tiyol tautomerisi gösterdikleri, bileşiklerden önce tiyol ve siyano gruplarının ayrıldığı, 1-*N*-süstitüe türevlerde bir numaralı konumdaki grubun koptuğu ve sonrasında pirazolin halkasının parçalandığı bildirilmiştir (33, 37, 127, 134, 151, 293).

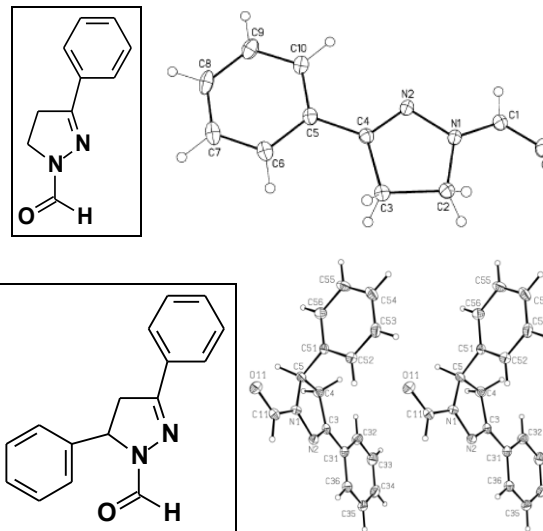


X-Işınları Kristalografi Analizleri

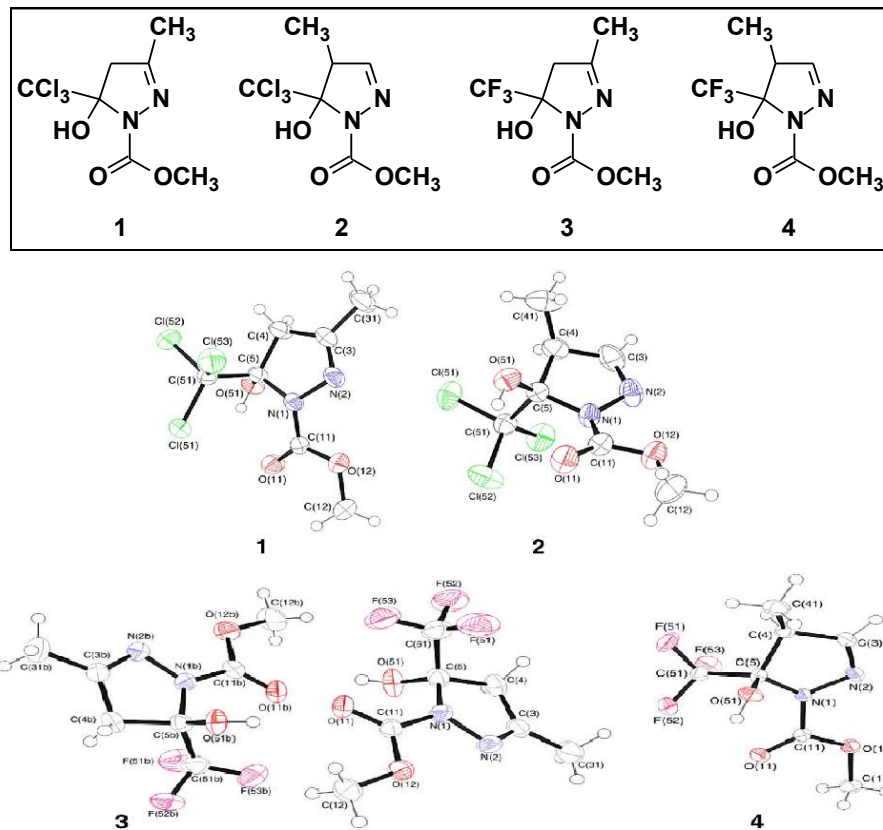
Spiro 2-pirazolin yapısındaki 4,11-bis(4-metoksifenil)-1,8-bis(4-metilfenil)-3,10-difenil-1,2,8,9-tetraazadispiro[4.1.4.3]tetradeka-2,9-dien-6-on bileşiğinin X-ışınları kristalografisinde önemli bağ uzunluklarının N1-N2: 1.386 Å, N1-C5: 1.493 Å, N2-C3: 1.283 Å, C3-C4: 1.523 Å, C4-C5: 1.585 Å, N3-N4: 1.389 Å, N3-C9: 1.279 Å, N4-C7: 1.484 Å, C7-C8: 1.583 Å, C8-C9: 1.512 Å olduğu bildirilmiştir (215).



1-Formil-3-fenil-2-pirazolinin X-ışınları kristalografi analizinde, bileşiğin esas itibariyle düzlemsel halde bulunduğu, pirazolin ve fenil halkası arasındaki ortalama düzlem açısının 8.1°, pirazolin ve formil grubu arasında 10.7° olduğu bildirilmiştir (294). 2-Pirazolin halkasının beş numaralı konumuna fenil süstitüenti geldiği zaman halka düzlemine 77.67° açıyla yerleştiği görülmüştür (289).

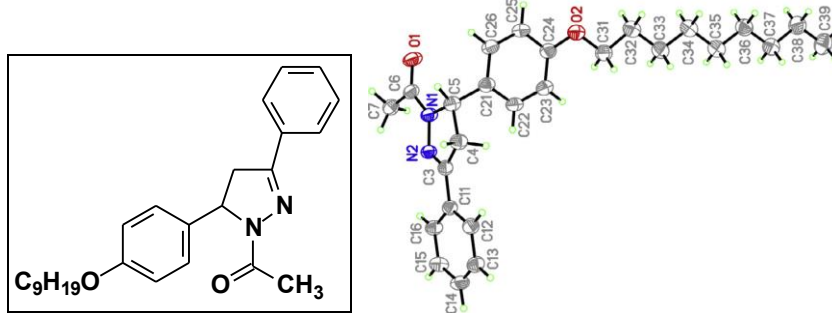


Metil 5-hidroksi-5-trihalometil-3/4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksilat türevlerinin analizinde, pirazolin halkasının beş numaralı konumunda triklorometil sübstitüenti taşıyanların (bileşik 1 ve 2) trifluorometil taşıyanlardan (bileşik 3 ve 4) daha düzlemsel olduğu bildirilmiştir. Ayrıca üç numaralı konumda metil taşıyanların (bileşik 1 ve 3) da dört numaralı konumda metil taşıyanlardan (bileşik 2 ve 4) daha düzlemsel olduğu ve bu durumun N(2)=C(3) bağ uzunluğunun bileşik 2 (1.268 Å) ve 4'te (1.272 Å), bileşik 1 (1.277 Å) ve 3'e (1.280 Å) göre daha kısa olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bileşik 1 ve 3'te C(3)-C(31) bağ uzunluğunun (1.490 Å ve 1.492 Å), bileşik 2 ve 4'teki C(4)-C(41) bağ uzunluğundan (1.526 Å ve 1.521 Å) daha kısa olması da bu görüşü desteklemiştir. Pirazolin halkasının bir ve beş numaralı konumlarındaki elektron çeken grupların N(1)-N(2) tekli bağının karakterinden sorumlu olduğu ve C(3)=N(2) çifte bağındaki elektron çiftinin N(1) atomuna delokalizasyonunu önlediği bildirilmiştir (101).

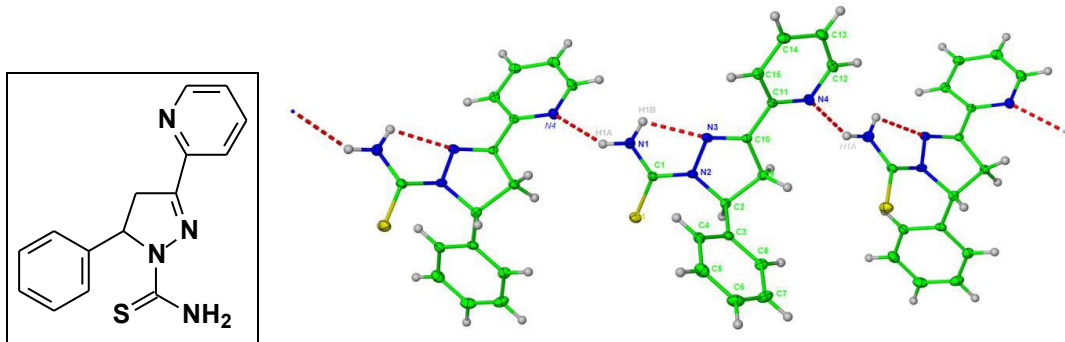


1-Asetil-3-fenil-5-(4-noniloksifenil)-2-pirazolin bileşiğinin X-ışınları kristalografi analizinde pirazolin halkası bağ uzunluklarının C-N: 1.483 Å, C=N: 1.293

Å ve N-N: 1.394 Å, bağ açılarının C(4)-C(5)-N(1): 100.49°, C(21)-C(5)-N(1): 111.07°, C(4)-C(5)-C(21): 114.80° ve C(21)-C(5)-H(5): 110.00° olduğu bildirilmiştir (97).

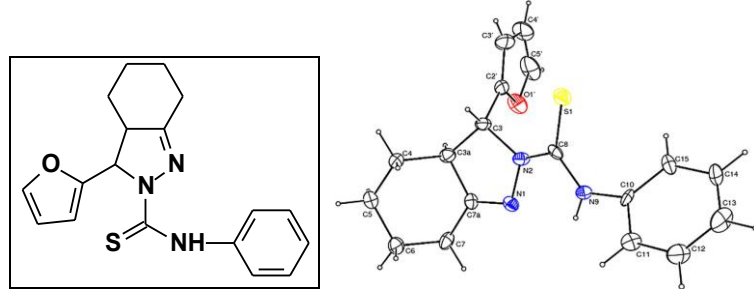


Ciupa ve diğ. (140) 1-tiyokarbamoil-3-(2-piridinil)-5-fenil-2-pirazolin bileşiğinde tiyokarbamoil grubunun pirazolin azotu ile intramoleküler, piridin azotu ile intermoleküler hidrojen bağı yaptığını, bileşikteki önemli bağ uzunluklarının S(1)-C(1): 1.6842 Å, N(1)-C(1): 1.338 Å, N(1)-H(1A): 0.974 Å, N(1)-H(1B): 0.973 Å, N(2)-C(1): 1.359 Å, N(2)-N(3): 1.396 Å, N(2)-C(2): 1.4748 Å, N(3)-C(10): 1.287 Å, C(2)-C(9): 1.541 Å, C(9)-C(10): 1.504 Å ve bağ açılarının C(1)-N(1)-H(1A): 117.5°, C(1)-N(1)-H(1B): 120.9°, H(1A)-N(1)-H(1B): 120.4°, C(1)-N(2)-N(3): 119.74°, C(1)-N(2)-C(2): 128.48°, N(3)-N(2)-C(2): 111.48°, C(10)-N(3)-N(2): 107.42°, N(1)-C(1)-N(2): 115.28°, N(1)-C(1)-S(1): 123.48°, N(2)-C(1)-S(1): 121.23°, N(2)-C(2)-C(9): 100.77°, C(10)-C(9)-C(2): 100.62° olduğunu bildirmişlerdir.



Bisiklik 2-pirazolin türevi olan 3-(2-furil)-2-(*N*-feniltiyokarbamoil)-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol bileşiğinde, S1-C8 ve N1-C7a bağ uzunluklarının çifte bağ karakteri gösterdiği, furan ve benzen halkalarının düzlemsel,

hekzahidroindazol halkasının ise sandalye konformasyonunda ve H3a ile H3 atomlarının birbirine göre *trans* pozisyonda olduğu bildirilmiştir (39).



2.1.4. Biyolojik Özellikleri

Çok sayıda araştırmacı 2-pirazolin türevlerinin MAOI, antidepresan, antikonvülsan, antimikrobiyal, insektisidal, analjezik-antiinflatuvar, antitümör, antihipertansif, antiviral ve antioksidan aktiviteleri üzerine araştırmalar yapmıştır.

MAOI Aktiviteleri

Parmar ve diğ. (18) kinuramin substratını kullanarak spektrofotometrik olarak yaptıkları deneylerde 1,3,5-trisüstitüe-2-pirazolin türevlerinin sıçan beyin MAO enzimini inhibe ettiğini, pirazolin halkasının beş numaralı konumundaki fenil halkası üzerinde elektron salan süstitüentleri taşıyanların enzim inhibisyonunu arttırırken, elektron çeken süstitüentleri taşıyanların azalttığını ve süstitüent katkısının aditif olduğunu bildirmişlerdir.

Soni ve diğ. (19) 1,3,5-triaril-2-pirazolin türevleri ile benzer bulguları elde etmişler, bütün bileşiklerin sıçan beyin mitokondrial MAO ve süksinik dehidrogenazı inhibe ettiklerini ve farelerde düşük toksisite (LD_{50} : $500 > 1000$ mg/kg) gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Manna ve diğ. (24) sentezledikleri 1,3,5-trifenil-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin sığır beyin mitokondrial MAO ve sığır serum amin oksidaz (BSAO)'ını geri dönüşlü, selektif ve yarışmasız olarak inhibe ettiklerini bildirmişlerdir. Devam eden çalışmalarında daha güçlü MAOI elde etmek için 2-pirazolin halkasının bir numaralı konumuna fenil yerine asetil grubunu getirmişler ve bu bileşiklerin domuz böbreğinin diamin oksidazını ve BSAO'ını geri dönüşlü ve yarışmasız olarak inhibe ettiklerini, ayrıca 2-pirazolin ve üç numaralı konumdaki fenil halkasının sırasıyla

izoalloksazin çekirdeğinin polar piridazin ve pirimidin kısımları ile, bir numaralı konumdaki asetil grubunun ise direkt katalitik kısım ile etkileştiğini bildirmişlerdir (25, 27).

Gökhan ve diğ. (65) 1-*N*-sübstitüetiyokarbamoil-3-(4-sübstitüefenil)-5-tiyenil-2-pirazolin bileşiklerinin sığır karaciğer homojenatlarının total MAO aktivitesini inhibe ettiğini, fenil halkası üzerinde 4-metoksi sübstitüenti taşıyan türevlerin MAO-B inhibitör etki ve selektiviteyi arttırırken, bu pozisyonda metil veya klor taşıyanların selektif olmayan geri dönüşlü inhibitörler olduklarını bildirmişlerdir. Devam eden çalışmalarında bileşiklerin kolinesteraz inhibitör etkilerinin de olduğunu ve Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde umut verici olduklarını bildirmişlerdir (295).

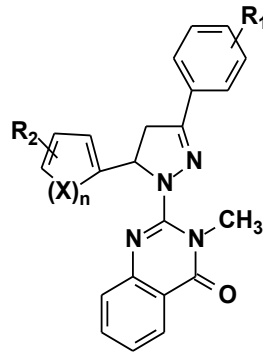
Chimenti ve diğ. (17, 28, 30, 32, 35) kinuramin substratı kullandıkları birçok çalışmada sığır beyin mitokondrisinden izole ettikleri enzime karşı 1-asetil-, 1-propanoil-, 1-tiyokarbamoil- ve 1-fenil-3,5-diaril-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin geri dönüşlü ve selektif MAO-A veya MAO-B inhibitörü olduklarını bildirmişlerdir. Son yıllarda ise Amplex[®]-Red MAO deney kiti kullanarak insan MAO (hMAO) enzimine karşı yaptıkları çalışmada, yeni sentezledikleri 1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolin türevlerinin selektif hMAO-B inhibitörü olduklarını ve yeni bileşiklerin 3,5-diaril kısmında bulunan sübstitüentler ile 1-asetil- ve 1-propanoil- türevlerini kıyasladıklarında, daha polarize grup olan 1-tiyokarbamoilin MAO inhibitör aktivitede biraz azalmaya ve hMAO-B selektivitesinde daha iyi sonuçlara yol açtığını vurgulamışlardır (40).

Cirilli ve diğ. (29) beş numaralı konumda kiral karbon içeren 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerini enantiyomerlerine ayırmışlar, rasematların zayıf MAO-B inhibitörü olup IC₅₀ değerlerinin her bir enantiyomerinkinden daha düşük olduğunu ve (*R*)-enantiyomerlerin (*S*)'lere göre hem MAO-A hem de MAO-B inhibitör aktivitelerinin 1.5-3 kat daha güçlü olduğunu bulmuşlardır.

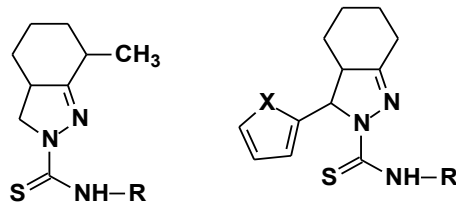
Gökhan-Kelekçi ve diğ. (33) sıçan karaciğer MAO enzimi üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada 1-*N*-sübstitüetiyokarbamoil-3-(4-sübstitüefenil)-5-(2-pirolil)-2-pirazolin türevlerinden fenil üzerinde 4-kloro sübstitüenti taşıyanların selektif MAO-A, 4-metoksi taşıyanların selektif MAO-B ve 4-metil taşıyanların selektif olmayan MAO inhibitörü olduklarını bildirmişlerdir.

Palaska ve diğ. (37) 1-tiyokarbamoil-3-(fenil/4-sübstitüefenil)-5-(3,4-dimetoksifenil/2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerinin sıçan karaciğer MAO-A enzimini yarışmasız ve geri dönüşsüz inhibe ettiklerini, 2-pirazolin halkasının üç numaralı konumundaki fenil üzerinde 4-metoksi sübstitüenti taşıyanların selektif MAO-A inhibitörü olduklarını ve klorjiline yakın etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

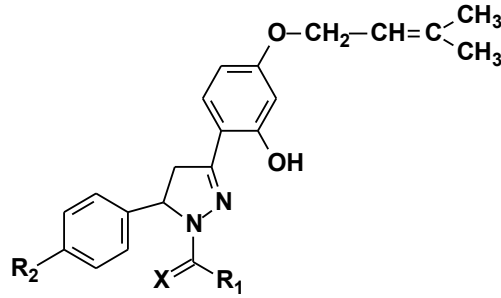
Gökhan-Kelekçi ve diğ. (38) sentezledikleri bir seri 2-(3-sübstitüefenil-5'-sübstitüefenil/heteroaril-2'-pirazolin-1-il)-3-metil-4(3*H*)-kinazolinon yapısındaki bileşiklerde 2-pirazolinin beş numaralı konumunda 5-üyelik halka bulunanların geri dönüşlü ve selektif MAO-B, 6-üyelik halka bulunanların ise geri dönüşlü ve selektif MAO-A inhibitörü olduklarını bildirmişlerdir.



Gökhan-Kelekçi ve diğ. (39) 3-(2-furil/tiyenil)-2-tiyokarbamoil-1,3,4,5,6,7-hekzahidro-1*H*-indazol ve 3-(2-furil/tiyenil)-2-*N*-sübstitüetiyokarbamoil-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol bileşiklerinin MAO-A ve MAO-B'ye karşı yüksek aktivite gösterdiklerini, inhibisyon profillerinin yarışmalı ve geri dönüşlü olduğunu, *N*-nonsübstitüe, *N*-metil ve *N*-etil gruplarının MAO-B'ye karşı inhibitör etki ve selektiviteyi artırırken, *N*-allil ve *N*-fenil gruplarının MAO-A'ya selektivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

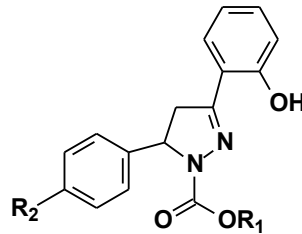


Fioravanti ve diğ. (132) 1-*N*-asetil/tiyokarbamoil-3-(2'-hidroksi-4'-preniloksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazollerin hMAO-B inhibitör etkili olup, hMAO-B enzimine benzer bağlanma şekillerine sahip olduklarını, izopreniloksi kısımlarının enzimin aktif bağlanma bölgesinde FAD kofaktörüne doğru ve C5 pirazolin sübstituentlerinin hMAO-B cebinin dışına doğru uzandığını bildirmişlerdir.



Şentürk ve diğ. (42) *N*-sübtitüe-3-(fenil/4-sübtitüefenil)-5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit yapısındaki bileşiklerin güçlü ve selektif hMAO-A inhibitörleri olduklarını, inhibisyon tiplerinin yarışmalı ve geri dönüşlü olduğunu, üç numaralı konumdaki fenil üzerinde metoksi, klor gibi hidrojen bağı yapabilen grupların MAO-A'ya karşı etki ve selektiviteyi arttırdığını, azot üzerindeki metilden büyük sübstituentlerin selektiviteye katkı yapmadığını açıklamışlardır.

Nayak ve diğ. (43) etil ve fenil karbamat türevi 2-pirazolinlerin MAO inhibitör aktivitelerini araştırmışlar, bütün bileşiklerin MAO-A'ya selektif, fenil karbamatların etil karbamatlardan daha selektif ve fenil 3-(2-hidroksifenil)-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksilat bileşiğinin en selektif ve moklobemid kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir.



Evranos-Aksöz ve diğ. (49) 1-açıl-3,5-disübstitüefenil-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin hMAO inhibitör aktivitelerinin moleküler modelleme sonucu elde edilen teorik değerler ile uyum içerisinde olduğunu, bileşiklerin hMAO izoformlarını yarışmalı ve geri dönüşlü olarak inhibe ettiklerini bildirmişlerdir.

Antidepresan Aktiviteleri

Bilgin ve diğ. (20-22) yaptıkları çok sayıda çalışmada 8-*N*-sübstitüetiyokarbamoil-7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-en, 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin ve 1,3,5-trifenil-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin antidepresan aktiviteye sahip olduklarını Porsolt'un Zorlu Yüzdürme Testi (ZYT) ile göstermişlerdir. 1-Tiyokarbamoil türevleri ile yapılan çalışmada, 2-pirazolinin üç numaralı konumundaki fenilin nonsübstitüe veya 4-kloro sübstitüe, beş numaralı konumundakinin 4-metil veya 4-metoksi sübstitüe olması durumunda antidepresan aktiviteyi arttırdıklarını bildirmişlerdir (21). 1,3,5-Trifenil-2-pirazolin türevleri ile yapılan çalışmada, 1,3-difenil-5-(4-bromofenil)- ve 1-fenil-3-(4-klorofenil)-5-(4-bromofenil)-2-pirazolinin antidepresan aktivitesinin yüksek olduğunu, üç numaralı konumdaki fenilin klor ile sübstitüe olması durumunda antidepresan aktivitesinin değişmediğini, beş numaralı konumdaki fenilin brom ile sübstitüe olmasının ise antidepresan aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (22).

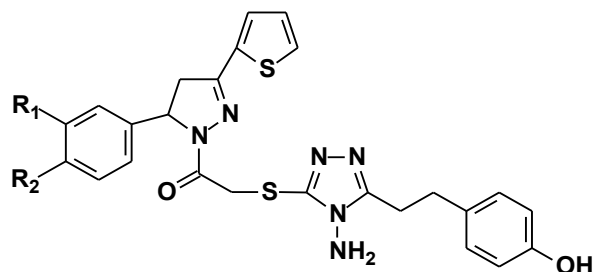
Palaska ve diğ. (23) ZYT ile antidepresan aktivitelerini araştırdıkları 1-fenil-3-(fenil/4-sübstitüefenil)-5-(3,4-dimetoksifenil/2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-2-pirazolin bileşiklerinden, 2-pirazolinin üç numaralı konumundaki fenil üzerinde 4-metil sübstitüentinin aktiviteyi arttırdığını, 4-kloro ya da 4-bromo sübstitüentinin aktiviteyi azalttığını, beş numaralı konumda fenil üzerindeki 2-kloro sübstitüentinin aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir. Palaska ve diğ. (26) aynı bileşiklerin 1-nonsübstitüe olanlarını da sentezlemişler ve bu türevler arasında 2-pirazolinin üç numaralı konumunda fenil üzerindeki 4-metoksi ve 4-kloro sübstitüentlerinin antidepresan aktiviteyi arttırdığını, 4-bromo ve 4-metil sübstitüentlerinin ise aktiviteyi azalttığını açıklamışlardır.

Ruhoğlu ve diğ. (31) 1-tiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-furil/2-pirolil/2-tiyenil)-2-pirazolin, 1-*N*-metiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-pirolil/2-tiyenil)-2-pirazolin ve 1-*N*-feniltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-furil)-2-pirazolin bileşiklerinin parjilin hidroklorür ve

tranilsipramin sülfata eş veya onlardan daha yüksek antidepresan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Özdemir ve diğ. (34, 36) sentezledikleri 1-fenil-/1-tiyokarbamoil-/1-N-sübstitüetiyokarbamoil-3-(2-furil/2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerden 1-N-etiltiyokarbamoil-3-(2-furil)-5-fenil-2-pirazolin, 1-N-alliltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin, 1-fenil-3,5-di(2-tiyenil)-2-pirazolin, 1-tiyokarbamoil-3,5-di(2-tiyenil)-2-pirazolin, 1-N-metil-/etil-/feniltiyokarbamoil-3,5-di(2-tiyenil)-2-pirazolin bileşiklerinin ZYT’de hareketsiz kalış süresini kontrole göre önemli ölçüde, 1-N-metil- ve 1-N-feniltiyokarbamoil-3,5-di(2-tiyenil)-2-pirazolinin ise tranilsipramin sülfattan daha fazla azalttığını açıklamışlardır.

Kaplanıcıklı ve diğ. (41) bir seri 1-[[4-amino-3-[2-(4-hidroksifenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-il]tiyoasetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin bileşiğinin antidepresan aktivitelerini kuyruktan asma testi (KAT) ve modifiye zorlu yüzme testi ile araştırmışlardır. Bileşiklerin hareketsiz kalış süresini önemli ölçüde kısalttığını, tırmanma süresini değiştirmeden yüzme süresini uzattığını ve antidepresan etkilerinin santral sinir sistemindeki noradrenerjik mekanizma ile değil, serotonerjik mekanizma ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.



Koçyiğit Kaymakçioğlu ve diğ. (1) 1-sübstitüekarbamoil/1-tiyokarbamoil-3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiklerinin antidepresan benzeri etkilerini ilk önce KAT ile değerlendirmişler ve etkili çıkan bileşikleri sonrasında ZYT ile imipramine karşı değerlendirmişlerdir. 3-(5-Bromo/5-Klorotiyofen-2-il)-*N*-(4-klorofenil)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamit bileşiklerinin KAT sonuçlarına göre dikkate değer etki gösterdikleri ve bu sonuçlara göre tiyofen halkası üzerindeki halojen atomlarının aktiviteye olumlu katkı yaptıkları görülmüştür.

Antikonvülsan Aktiviteleri

Parmar ve diğ. (18) 1-fenil-3-(2,3,4-trihidroksifenil)-5-sübstitüe-2-pirazolin türevlerinin pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenmiş konvülsiyonlara karşı 100 mg/kg dozda %50-90 koruma sağladıklarını, 2-pirazolin halkasının beş numaralı konumunda 4-klorofenil sübstitüentinin bulunması durumunda maksimum antikonvülsan aktivitenin gözlemlendiğini, 1-fenil-3-(4-klorobenzil)-5-sübstitüe-2-pirazolin türevlerinin ise %30-70 koruma sağladığını bildirmişlerdir. Benzer yapıdaki bileşikler ile çalışan Soni ve diğ. (19) 3-(4-klorobenzil)-1,5-di(sübstitüe)fenil-2-pirazolin türevlerinin %20-80 koruma sağladığını bulmuşlardır.

Ruhoğlu ve diğ. (31) Antiepileptik İlaç Geliştirme programına göre faz I testleri olan maksimal elektroşok (MES) nöbet, subkütan metrazol (ScMet) ve rotarod toksisite testlerini kullanarak farelerde antikonvülsan aktivitelerini araştırdıkları bir dizi 2-pirazolin türevinden, 1,3-difenil-5-(2-furil)-2-pirazolin, 1-tiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-furil/2-pirolil/2-tiyenil)-2-pirazolin, 1-*N*-metiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-pirolil)-2-pirazolin, 1-*N*-etiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-furil)-2-pirazolin ve 1-*N*-etiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-tiyenil)-2-pirazolin bileşiklerinin MES'e karşı ve 1-*N*-metiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-pirolil)-2-pirazolin, 1-*N*-metiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-tiyenil)-2-pirazolin, 1-*N*-etiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-furil)-2-pirazolin ve 1-*N*-etiltiyokarbamoil-3-fenil-5-(2-tiyenil)-2-pirazolin bileşiklerinin de ScMet'e karşı koruyucu etki gösterdiklerini ve bileşiklerin 30-300 mg/kg doz aralığında nötotoksisite göstermediklerini bildirmişlerdir.

Özdemir ve diğ. (34) 3-(2-furil)-2-pirazolin türevlerinden beş numaralı konumunda 2-furil sübstitüenti taşıyan 1-fenil-, 1-tiyokarbamoil- ve 1-*N*-metil/etil/alil/feniltiyokarbamoil-3,5-di(2-furil)-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin MES ve ScMEt testlerinde antikonvülsan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmalarında ise 3-(2-tiyenil)-2-pirazolin türevlerinden 1-*N*-feniltiyokarbamoil-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolinin MES testinde 4 saatte 30-100-300 mg/kg dozlarında antikonvülsan etki gösterdiğini bulmuşlardır (36).

Siddiqui ve diğ. (133) 3,5-di(sübstitüe)fenil-2-pirazolin-1-karboksamit türevlerinin fenitoin standartını kullanarak MES testi ile antikonvülsan aktivitelerini

araştırmış ve sentezledikleri bütün bileşiklerin 100-300 mg/kg dozda, çoğunun da 30 mg/kg dozda etkin olduklarını, 30-100 mg/kg dozda nörotoksisite gözlenmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin antikonvülsan ve toksik etkilerinin 30. dakikada 4. saattekinden daha yüksek olduğu için hızlı ve kısa süreli etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Elektron çeken süstitüent taşıyan bileşiklerin elektron salan süstitüent taşıyanlara göre, zayıf elektron salanların da güçlü elektron salanlara göre daha etkili oldukları, aktivitenin elektron çeken süstitüent 2-pirazolinin beşinci konumundaki fenil üzerinde olduğu zaman daha çok etkilendiği, üçüncü konumdaki fenil üzerinde herhangi bir süstitüent olmasının aktiviteye çok az etkisi olduğu bulunmuştur. 4-Fluoro türevlerinin antikonvülsan olarak en etkili türevler olduğunu, 3-kloro türevlerinin 4-kloro türevlerinden daha etkili, sentezlenen bileşikler içerisinde 2-pirazolinin beşinci ve üçüncü konumlarındaki fenil üzerinde sırasıyla fluor ve brom süstitüenti taşıyan bileşiğin en etkili antikonvülsan olduğunu bildirmişlerdir.

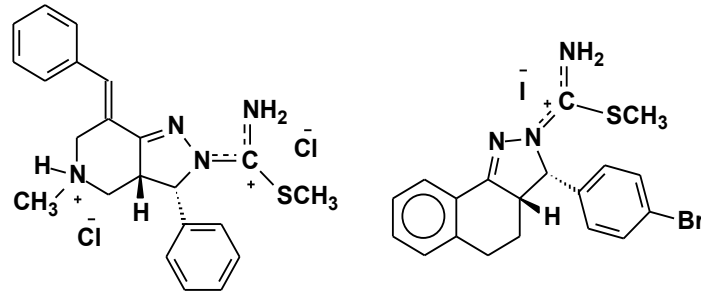
Beyhan ve diğ. (139) 3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit ve *N*-(4-klorofenil)-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamit türevlerinin aktivite-lerini 50 mg/kg dozda PTZ ve MES testleri ile araştırmışlar, karboksamit türevlerinin güçlü hidrojen bağı oluşturabilme yetenekleri ve hidrofobik yapıları dolayısıyla karbotiyoamitlerden daha yüksek aktivite gösterdiklerini, 3-(5-bromo/5-klorotiyofen-2-il)-*N*-(4-klorofenil)-5-(2,6-diklorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karboksamit bileşiklerinin büyüklükleri ve lipofilisiteleri sebebiyle PTZ’de diğer karboksamitlerden daha etkili (%90 koruma) olduklarını ve petit mal nöbetlerinin tedavisinde antikonvülsan ilaç olabileceklerini belirtmişlerdir.

Antimikrobiyal Aktiviteleri

Holla ve diğ. (121) 1-aroil-3-(5-nitro-2-furil)-5-aril-5-hidroksi-2-pirazolin yapısındaki bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis* bakterilerine karşı iyi antibakteriyel aktivite gösterdiklerini, en yüksek aktiviteyi gösteren 1-(4-tolil)-3-(5-nitro-2-furil)-5-fenil-5-hidroksi-2-pirazolin bileşiğinin nitrofurazona yakın etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Lorand ve diğ. (123) 2-izotiyokarbamoil süstitüe bisiklik ve trisiklik pirazolinleri ve bunların *S*-alkil türevlerini sentezlemişler ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. 7-Benziliden-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-5-metil-2-*S*-

metiltiyokarbamoil-3-fenil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin dihidroklorür bileşiğinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri inhibe eden güçlü bir bileşik olduğunu, 3-(4-bromofenil)-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[*g*]indazol-2-*S*-metiltiyokarbamoil iyodür bileşiğinin de Gram-pozitif suşlara karşı en iyi bileşik olduğunu, her iki bileşik için kaynaşık aromatik halkanın ya da düzlemsel ariliden sübstitüentinin çok önemli olduğu, tiyoamit kısmının sübstitüe olmasının da önemli olmadığını bildirmişlerdir.



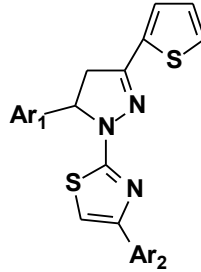
Holla ve diğ. (64) sentezledikleri bazı 1-nonsübstitüe-, 1-asetil- ve 1-fenil-3-aril-5-(5-aril-2-furil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerinin *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitelerini araştırmış ve 4-nitro, 4-bromo ve 4-klorofenilfuril grubu taşıyanların *E. coli* ve *S. aureus* üzerinde furasin kadar etkili olduklarını belirtmişlerdir.

Azarifar ve Shaebanzadeh (109) 3,5-dinaftil-2-pirazolinlerin *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysentery* ve *Salmonella typhii* üzerinde antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlar, naftalen halkaları üzerinde kloro, hidroksi ve dimetilamino sübstitüenti taşıyanların çok etkili olduklarını, 2-pirazolinin bir numaralı konumunda karboksamido sübstitüentinin bulunmasının aktiviteye önemli miktarda katkı sağladığını bildirmişlerdir.

Turan-Zitouni ve diğ. (271) 1-[(1-pirolidinil/piperidiniltiyokarbamoil-tiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-sübstitüefenil-2-pirazolin türevlerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler olan *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus faecalis* ve *Micrococcus luteus*'e karşı kloramfenikole kıyasla önemli aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 1-[(*N,N*-disübstitüetiyokarbamoiltiyo)asetil]-3,5-diaril-2-pirazolin bileşiklerinin *S. aureus*'a karşı önemli antibakteriyel aktivite gösterdikleri, bazılarının

kloramfenikolden de etkili bulundukları, diğer taraftan bazı bileşiklerin *C. albicans*'a karşı ketokonazolden fazla antifungal etki gösterdikleri, *P. aeruginosa* ve *P. vulgaris*'e karşı ise kloramfenikole benzer etkili oldukları belirtilmiştir (272).

Kaplancıklı ve diğ. (128) 1-(4-aril-2-tiyazolil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve bileşiklerin çoğunun *Candida albicans* ve *Candida glabrata*'ya karşı flukanazolden yüksek aktivite gösterdiğini, tiyazolil halkasının dört numaralı konumunda bulunan fenil üzerindeki süstitüentin aktivite için önemli olduğunu ve nonsüstitüe ve metil süstitüe türevlerin daha aktif olduğunu bulmuşlardır.



Abid ve diğ. (151) 2-pirazolin halkasının üç numaralı konumunda nonsüstitüe-, 3-bromo- veya 3-klorofenil grupları, bir numaralı konumdaki *N*-tiyokarbamoil üzerinde siklik veya aromatik amin grupları taşıyan 1-*N*-süstitüetiyokarbamoil-3-(süstitüe)fenil-2-pirazolinleri sentezlemişler ve *Entamoeba histolytica*'nın HM1:IMSS suşuna karşı anti-amibik aktivitelerini araştırmışlardır. 3-Bromo- veya 3-klorofenil gruplarının nonsüstitüefenil taşıyanlardan daha aktif olduklarını, 1-*N*-tiyokarbamoil üzerinde hacimli grupların olmasının aktiviteyi arttırdığını belirtmişlerdir.

Monga ve diğ. (292) 1-(3-nitrofenil)-3-aril-2-propen-1-on veya 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-2,4-pentadien-1-onun hidrazin hidrat ile siklizasyonu sonucu sentezledikleri 1-nonsüstitüe-/1-asetil-3-(3-nitrofenil)-5-aril/stiril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerinin antimikrobiyal, antitüberküloz ve antilayşmanyal etkilerini araştırmışlardır. *Streptococcus pyogenes*'e karşı 1-asetil-3-(3-nitrofenil)-5-stiril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiğinin ve *P. aeruginosa*'ya karşı 3-(3-nitrofenil)-5-(2-naftil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiğinin en güçlü antibakteriyel etkiyi gösterdiklerini, *C. albicans*'a karşı 1-asetil-3-(3-nitrofenil)-5-(3,4-dimetoksifenil)/3,4,5-

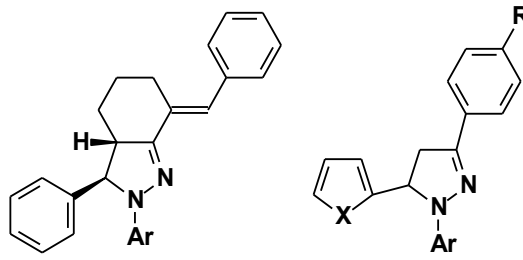
trimetoksifenil/2-naftil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol, 1-asetil-3-(3-nitrofenil)-5-stiril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ve 3-(3-nitrofenil)-5-(4-metoksifenil/2-naftil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiklerinin griseofulvinden daha yüksek etki gösterdiklerini, *M. tuberculosis*'e karşı 1-asetil-3-(3-nitrofenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiğinin en yüksek, 3-(3-nitrofenil)-5-(2-naftil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol bileşiğinin ise güçlü aktivite gösterdiğini, *Leishmania braziliensis*'e karşı ise çok zayıf etkili veya etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

İnsektisidal Aktiviteleri

Wellinga ve diğ. (88) 3-(4-klorofenil)-1-(4-klorofenilkarbamoil)-2-pirazolin analogu 3-süstitüefenil-1-süstitüefenilkarbamoil-2-pirazolin türevi bileşiklerin insektisidal özelliği olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar 2-pirazolinin beş numaralı konumuna süstitüefenil halkası getirdiklerinde de insektisidal aktivite gözlemlendiğini ve en etkili bileşiğin 3,5-bis(4-klorofenil)-1-(4-klorofenilkarbamoil)-2-pirazolin olduğunu (260), 2-pirazolinin dört numaralı konumuna süstitüefenil getirdikleri zaman ise önceki sentezlediklerinden daha yüksek aktivite gözlediklerini bildirmişlerdir (90).

Analjezik-Antiinflamatuvar Aktiviteleri

Nasr ve Said (125) *N*-(4-aril-2-tiyazolil), *N*-(5-ariliden-4,5-dihidro-4-okso-2-tiyazolil) ve *N*-(tiyazolo[4,5-*b*]kinoksalin-2-il) yapısındaki bazı bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitesini araştırmışlardır. Yapı aktivite çalışmaları sonucu, heksahidroindazol halkası taşıyan bileşiklerin 2-pirazolin taşıyanlardan daha az aktif olduklarını, 2-pirazolin halkasının beş numaralı konumunda furan yerine tiyofen halkası taşıyanlarda aktivitenin arttığını, üç numaralı konumundaki fenil üzerinde elektron çeken gruplar yerine elektron salanlar geldiğinde aktivitenin önemli derecede azaldığını, aritiyazol yapısı taşıyanların arilidenoksotiyazol taşıyanlardan daha aktif olduğunu ve sonuç olarak 3-(4-klorofenil)-5-(2-tiyenil)-1-(tiyazolo[4,5-*b*]kinoksalin-2-il)-2-pirazolinin ketoprofene yakın aktivite gösterdiğini ve en az gastrik ülserasyon yapan bileşik olduğunu bildirmişlerdir.



Yeşilada ve diğ. (113) 1-(3-metil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)-3-fenil-5-sübstitüefenil-2-pirazolin yapısında bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerinin benzerlik gösterdiğini ve 2-pirazolinin beş numaralı konumundaki fenil üzerinde 4-kloro ve 3-kloro sübstitüenti taşıyanların en yüksek aktivite gösteren bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.

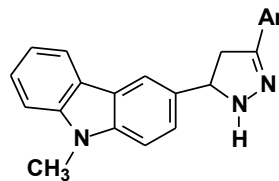
Gökhan-Kelekçi ve diğ. (33) 1-*N*-sübstitüetiyokarbamoil-3-(4-sübstitüefenil)-5-(2-pirolil)-2-pirazolin türevlerinin analjezik aktivitelerinin ve gastrik toleranslarının dikkat çekici olduğunu belirtmişlerdir. *p*-Benzokinon ile indüklenmiş kıvrınma testinde, tiyokarbamoil grubu üzerinde etil ve allil sübstitüenti taşıyanların genellikle diğerlerinden ve asetilsalisilik asitten daha yüksek aktiviteye, metil taşıyanların düşük, üçüncü konumdaki fenil üzerinde metil sübstitüenti taşıyanların düşük, metoksi ve klor taşıyanların yüksek aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Antiinflamatuvar etkilerinin de benzerlik gösterdiğini, üçüncü konumdaki fenil üzerinde metoksi sübstitüenti taşıyanların klor taşıyanlardan yüksek, metil taşıyanların düşük, tiyokarbamoil grubu üzerinde etil ve allil sübstitüenti taşıyanların diğerlerinden daha yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Aktivite testi sonuçlarında 1-*N*-alliltiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-(2-pirolil)-2-pirazolin bileşiğinin en yüksek antiinflamatuvar etki değerine sahip olduğu bildirilmiştir.

Amir ve diğ. (95) 1-nonsübstitüe/1-benzoil-3-(4-bifenil)-5-sübstitüefenil-2-pirazolinlerin 3 ve 4 saat sonra antiinflamatuvar aktivitelerini kıyasladıklarında 4 saat sonrakilerin daha yüksek aktiviteye sahip olduklarını, 1-nonsübstitüe türevlerin beşinci konumundaki fenil üzerinde 4-metil (% 82.45) ve 2,4,6-trimetoksi (% 82.45) sübstitüentlerini taşıyanların flurbiprofenden (% 80.69) daha yüksek aktivite gösterdiklerini, bu bileşiklerin 1-benzoil türevlerini incelediklerinde, 4-metil sübstitüenti taşıyanların aktivitesinde keskin bir düşüş (% 31.57), 2,4,6-trimetoksi olanınkinden (% 75.38) ise biraz azalma olduğunu bildirmişlerdir. Antiinflamatuvar

etkisi yüksek bu üç bileşiğin analjezik aktivitelerini araştırdıklarında, 1-nonsüstitüe türevlerde fenil üzerinde 4-metil taşıyanın (% 72.90) flurbiprofenden daha yüksek (% 69.50), diğer ikisinin daha düşük aktivite gösterdiklerini ve ülserojen etkilerinin flurbiprofenden az olduğunu belirtmişlerdir.

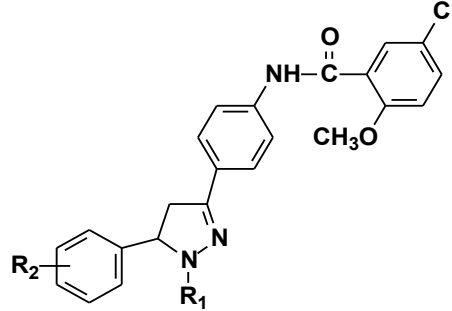
Kaplançıklı ve diğ. (274) 1-[(benzoksazol/benzimidazol-2-il)tiyoasetil]-3,5-disübstitüefenil-2-pirazolin türevlerinin antinosiseptif aktivitelerini incelemişler, 1-[(benzoksazol/benzimidazol-2-il)tiyoasetil]-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-2-pirazolin bileşiklerinin en yüksek aktiviteyi gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Bandgar ve diğ. (73) siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitör etki göstermesini bekledikleri 3-sübstitüearil-5-(9-metil-3-karbazol)-1H-2-pirazolin türevlerinin yapı aktivite çalışmalarında, aromatik halkada elektron salan sübstitüentlerin elektron çekenlere göre genellikle COX-2 inhibisyonu arttırdığını, metoksi sübstitüenti taşıyanların aktivitelerinin serideki en yüksek bileşikler olduğunu ve COX-2'ye COX-1'den 3-4 kat fazla selektivite gösterdiklerini, aromatik halkanın tiyofen ve piridin gibi heterosiklik halka ile yer değiştirmesi durumunda aktivitenin arttığını, *in vitro* deneylerde aktif çıkan bileşikleri *in vivo* deneylere aldıklarında hepsinin karagenin ile indüklenmiş pençe ödemeine karşı koruma sağladığını bildirmişlerdir.



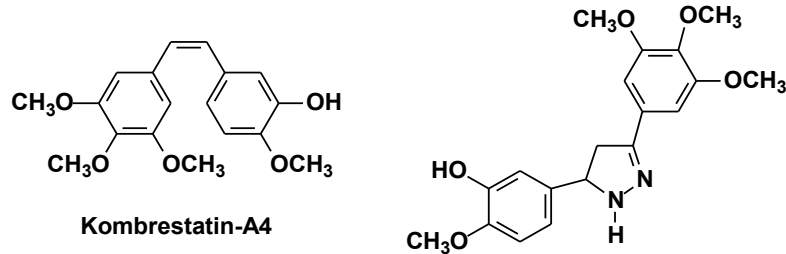
Abdulla ve diğ. (267) sentezledikleri 1-nonsübstitüe/1-sübstitüe-3-(4-(2-metoksi-5-klorobenzamido)fenil)-5-sübstitüefenil-2-pirazolin yapısında bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini karagenin ile indüklenmiş pençe ödemi ve plazma prostaglandin E₂'nin inhibisyonu testleri ile araştırmışlar ve bütün bileşiklerin güçlü antiinflamatuvar aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Yapı aktivite çalışmalarında, lipofilisite artışının aktiviteyi arttırdığını, 2-pirazolinin beşinci konumundaki fenil üzerinde 2-nitro grubunun 4-nitrodan, 4-nitronun da 4-metoksiden yüksek aktivite sağladığını, bir numaralı konumda fenil sübstitüenti taşıyanların nonsübstitüe

türevlerden daha yüksek aktivite gösterdiklerini, asetil grubunun aktiviteyi arttırdığını belirtmişlerdir.



Antitümör Aktiviteleri

Johnson ve diğ. (71) 2-pirazolin analogu kombretastatin-A4 türevi bileşikler sentezlemişler ve 3-(3,4,5-trimetoksifenil)-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-2-pirazolin bileşiğinin fare lösemi (L1210) ve melanom (B16) kanser hücreleri için 2.1 ve 0.5 μM IC_{50} değeri ile en etkin sitotoksik bileşik olduğunu, buna karşılık pirazolin halkasının bir numaralı konumuna asetil grubu geldiği zaman aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir.



Kombretastatin-A4 analogu 2-pirazolin yapısında bileşikler ile yapılan başka bir çalışmada, 3-(3,4,5-trimetoksifenil)-5-(4-dietilaminofenil)-2-pirazolin ve 1-asetil-3-(3-bromo/3-metoksi-4-hidroksifenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-pirazolin bileşiklerinin akciğer kanser hücrelerini 0.30, 0.35 ve 0.21 μM IC_{50} değeri ile inhibe eden en güçlü bileşikler olduğu ve 1-asetil-3-(3-bromo/3-metoksi-4-hidroksifenil)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-pirazolin bileşiklerinin lösemi (SR) ve melanom (MDA-MB-435) kanser hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (72).

Insuasty ve diğ. (93) 1-asetil/formil/tiyokarbamoil-3,5-diaril-2-pirazolin türevlerinin *in vitro* antitümör aktivitelerini incelemişler, 1-tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-pirazolin bileşiğinin lösemi, böbrek ve prostat kanser hücrelerinin büyüme inhibisyonuna en duyarlı bileşik olduğunu ve aktivitesinin kombretastatin-A4'e yapısal benzerliği ile ilişkilendirilebileceğini açıklamışlardır.

Havrylyuk ve diğ. (131) sentezledikleri tiyazolon yapısı taşıyan 3-fenil-5-aril-2-pirazolin türevlerinin çoğunun lösemi, melanom, akciğer, kolon, beyin, yumurtalık, böbrek, prostat ve göğüs kanser hücrelerine karşı *in vitro* aktivite gösterdiklerini, 1-(5-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-1,3-tiyazol-4-on-2-il)-3-fenil-5-(2-hidroksifenil)-2-pirazolinin kolon kanserine karşı selektif etkisi nedeniyle ileriye dönük antitümör bileşik olabileceğini bildirmişlerdir.

Antihipertansif Aktiviteleri

Turan-Zitouni ve diğ. (124) 1-(4-ariltiyazol-2-il)-3,5-di(sübstitüe)fenil-2-pirazolin türevlerinin hipotansif aktivitelerini araştırmışlar, tiyazol halkasına bağlı fenil üzerinde 2-hidroksi ve 4-metoksi sübstitüentlerinin aktiviteyi arttırdığını, bunun yanında 4-nitro taşıyan bileşiklerde de aktivite gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Bagheri ve diğ. (126) benzer yapıdaki 1-(4-ariltiyazol-2-il)-3-(sübstitüe)fenil-5-(3-piridinil)-2-pirazolin türevlerinden üçüncü konumdaki fenil üzerinde 4-metoksi sübstitüenti taşıyan bileşiklerin arteriyel kan basıncını klonidinden daha fazla düşürdüğünü belirtmişlerdir.

Antioksidan Aktiviteleri

Bandgar ve diğ. (73) 3-(sübstitüe)aril-5-(9-metil-3-karbazol)-1*H*-2-pirazolinlerin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), süperoksit ve hidroksil radikal azaltıcı etkilerini araştırmışlar, sentezledikleri çoğu bileşiğin DPPH radikal azaltıcı etkisinin iyi olduğunu, 2-pirazolinin üç numaralı konumundaki aromatik halka üzerinde elektron çeken grupların elektron salanlara göre aktiviteyi arttırdığını, dihalojen sübstitüe bileşiklerin monohalojen sübstitüe olanlardan daha yüksek aktivite gösterdiklerini, aromatik halkanın yerine tiyofen getirildiğinde aktivitenin arttığını, piridin getirildiğinde ise azaldığını bildirmişlerdir. Bileşiklerin süperoksit radikal

azaltıcı aktivitelerinin askorbik asitten güçlü olduğunu, dihalojen süstitüe bileşiklerin monohalojen süstitüe olanlardan yüksek aktivite gösterdiklerini ve 2-pirazolinin üç numaralı konumunda tiyofen halkası olan türevin fenil olandan yüksek, piridin olanın ise fenilden düşük aktivite gösterdiğini, ayrıca hidroksil radikal azaltıcı aktivitelerinin askorbik asit kadar olmasa da iyi olduğunu ve üç numaralı konumunda disüstitüe türevlerin monosüstitüelerden yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Jagadish ve diğ. (76) 3-(süstitüe)fenil-5-(2-furil)-2-pirazolin ve 1-(3-klorofenil)metilamino- türevlerinin DPPH radikal azaltıcı aktivitelerinin, hidrojen verme becerilerine bağlı olduğunu düşünüldüğünü bildirmişlerdir. Üç numaralı konumda fenolik yapı taşıyan bileşiklerin aktif, taşımayanların ise daha düşük aktivite gösterdikleri veya inaktif oldukları, ayrıca aynı bileşiklerin nitrik oksit radikal azaltıcı aktivite gösterdikleri belirtilmiştir.

Kumar ve diğ. (77) 3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-5-(süstitüe)fenil-2-pirazolin bileşiklerinin askorbik asite kıyasla iyi antioksidan aktivite gösterdiklerini, DPPH radikali, nitrik oksit, süperoksit ve hidrojen peroksit azaltıcı deneylerinin sonuçlarına göre en iyi bileşiğin beş numaralı konumda 4-metilfenil grubu taşıyan bileşik olduğunu, güçlü antioksidan aktivite için elektron çeken gruplardan kaçınılması gerektiğini açıklamışlardır.

Diğer Aktiviteleri

2-Pirazolin türevlerinin nöronal ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz inhibitörü (247), kolesterol açıltransferaz enzim inhibitörü (68), düşük-dansiteli lipoprotein oksidasyon inhibitörü (69), progesteron reseptör antagonisti (70), antiandrojenik (81), selektif androjen reseptör düzenleyici (172), antiaritmik (96), hipolipidemik (157), ksantin oksidaz inhibitörü (84), aromataz ve kinon redüktaz inhibitörü (296), anti-HIV (insan bağışıklık yetmezlik virüsü) (75) ve *N*-metil-D-aspartaz reseptör antagonisti (78) aktivitelerine de sahip oldukları çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir.

2.2. Depresyon ve Antidepresan İlaçlar

Depresyon kişinin yaşam kalitesini ve sosyal ilişkilerini doğrudan etkileyen karamsarlık, kendine bakamama, özgüven kaybı, suçluluk hissi, kararsızlık ve

motivasyon kaybı gibi duygusal belirtilerin yanısıra; düşünme ve hareketlerde gerileme, libido kaybı, uyku bozuklukları ve iştah kaybı gibi biyolojik belirtilerle karakterize psikiyatrik bir hastalıktır (297). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 350 milyon kişinin depresyondan etkilendiği ve 17 ülkede yapılan araştırma sonuçlarına göre her 20 kişiden 1'inin hayatının bir döneminde depresyon ile karşılaştığı bildirilmiştir (298).

Depresyon yaygınlığı, kişilerde neden olduğu iş gücü kaybı ve intiharla sonuçlanma durumları göz önüne alındığında izlenmesi ve tedavi edilmesi gereken öncelikli hastalıklar arasında yer almaktadır (297). Dünya Sağlık Örgütü depresyonu sık görülen ve tedavisi mümkün olan bir hastalık olması nedeniyle "halk sağlığı sorunu" olarak tanımlamakta ve birinci basamakta tanı konulması ve tedavi edilmesi gerektiğini bildirmektedir (299). Ancak gerek birinci basamakta gerekse de klinikte depresyon tanısının tam olarak konulamamasının hastalığın tedavi şansını azalttığı bildirilmiştir (297).

Depresyonun tek bir nedeninin olmadığı, kalıtsal, biyokimyasal ve psikososyal birçok etkenin hastalığa katkıda bulunduğu kabul edilir. Hastalığın nedenleri tam olarak açıklanamamasına karşın, tedavide etkili olan ilaçlar üretilmiştir (300). Depresyonun patofizyolojisi incelendiğinde, hastalığın beynin belli bölgelerindeki noradrenalin, 5-HT ve dopamin gibi monoaminlerin yetersizliğinden kaynaklandığı ve tedavide kullanılan ilaçların etkilerini direkt veya indirekt yolla beyinde bu monoaminlerin etkilerini arttırarak gösterdikleri bildirilmiştir (297, 301, 302).

Antidepresan ilaçlar etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. TSA ve benzerleri: İmipramin, Desipramin, Klomipramin, Trimipramin, Amitriptilin, Nortriptilin, Doksepin, Protriptilin vs.

2. Geri-alım İnhibitörleri ve Reseptör Antagonistleri:

a) SSRI: Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Fluvoksamin, Sitalopram, Essitalopram vs.

b) Selektif Noradrenalin Geri-alım İnhibitörleri (NRI): Reboksetin, Atomoksetin, Maprotilin, Viloksazin, Levoprotilin vs.

c) Selektif Serotonin ve Noradrenalin Geri-alım İnhibitörleri (SNRİ): Venlafaksin, Milnasipran, Duloksetin vs.

d) Noradrenalin ve Dopamin Geri-alım İnhibitörleri (NDRİ): Bupropion vs.

e) Alfa 2 Antagonisteri: Mirtazapin, Mianserin vs.

f) Serotonin Antagonistleri/Geri-alım İnhibitörleri (SARİ): Nefazodon, Trazodon vs.

3. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI):

a) Selektif olmayan ve geri dönüşsüz MAOI: İproniazid, İzokarboksazid, Tranilsipromin, Fenelzin vs.

b) Selektif ve geri dönüşsüz MAOI: Klorjilin vs.

c) Selektif ve geri dönüşlü MAOI: Moklobemid, Brofaromin, Taloksaton, Befloksaton, Simoksaton vs.

4. Lityum ve diğer duygudurum dengeleyici ilaçlar: Lityum, Karbamazepin, Oksakarbazepin, Lamotrijin

5. Antimanik ve/veya antidepresan etkili diğer ilaçlar: Amineptin, Tianeptin, Flupentiksol, Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol, Valproik asit, Alprazolam, L-Triptofan, Verapamil, Agomelatin vs. (297, 301, 303-305).

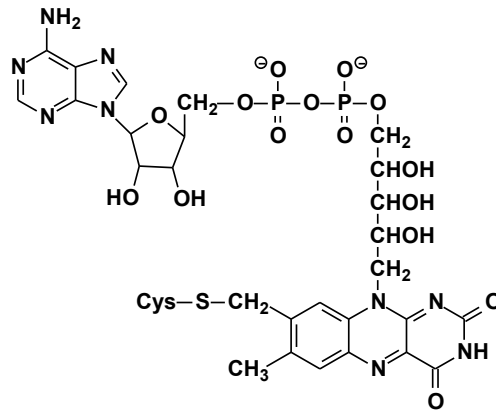
Antidepresan ilaçların depresyon patofizyolojisini düzelterken etkin, bağımlılık yapmayan, zamanla etkisini kaybetmeyen ilaçlar olduğu, uygun doz ve yeterli süre kullanıldığında hastaların %50'sinde tam, %10-15'inde kısmi düzelmeyi sağladığı bildirilmiştir. Bu ilaçların etki mekanizmalarında önce norepinefrinin, sonra 5-HT'in daha sonra dopaminin yer aldığı ve bu sıraya göre nörotransmitterlerin ilaç moleküllerinde öncelikli olduğu görülmektedir (299).

Psikolojik hastalıkların farmakolojik tedavisi 18. yüzyıla dayanmasına rağmen, gerçek anlamda antidepresanların gelişimi, ancak son 60 yılda ve oldukça hızlı olarak gerçekleşmiştir. 1950'Lerin başında, antitüberküloz bir ilaç olan iproniazidin kullanımı sırasında hastaların ruh halinde olumlu gelişmenin gözlenmesinden sonra yapılan araştırmalarda bu etkinin doğrudan MAO enziminin inhibe olmasına bağlı olduğu anlaşılmış ve iproniazid spesifik MAOI olarak 1952 yılında tedaviye girmiştir (9).

2.3. MAO Enzimi ve İnhibitörleri

2.3.1. MAO Enzimi

MAO nöronal, glial ve diğer hücrelerin mitokondrial membranlarının dışında yer alan ve FAD prostetik grubu taşıyan bir enzimdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. hMAO enziminin FAD-peptit kısmı.

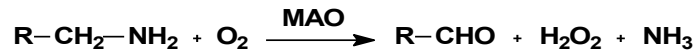
Tamamlayıcı DNA klonlama çalışmaları MAO'nun MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoformu olduğu ve bunların amino asit sıralamasının %70 benzerlik gösterdiği ve MAO-A'nın 527, MAO-B'nin 520 amino asitten oluştuğunu ortaya koymuştur. İki izoformda da aktif bölge, prostetik grup FAD'in bağlı olduğu kısımdır (306).

Yapılan çalışmalar MAO-A ve MAO-B'nin merkezi sinir sisteminin ve periferik organların farklı hücre populasyonlarında (MAO-A formu daha çok santral sinir sistemindeki kateşolaminerjik nöronlarda, sempatik terminallerde, karaciğerde ve deride, MAO-B formu ise santral sinir sistemindeki serotonerjik nöronlarda, trombositlerde ve karaciğerde) mevcut olduğunu ve farklı anatomik dağılım gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (2, 9, 17, 35). İzoformların amino asit dizilişleri, üç boyutlu yapıları, dokularda yerleşimleri, substrat tercihleri ve inhibitör selektiviteleri açısından da farklılık gösterdikleri bildirilmiştir (4).

MAO-A ve MAO-B nöroaktif ve vazoaktif aminlerin oksidatif deaminasyonunu, ksenebiyotiklerin ise oksidasyonunu katalizler. Bunlar için asıl substratlar klasik nörotransmitterler olan 5-HT, dopamin, noradrenalin ve adrenalindir.

Çoğu doğal substrat kofaktör kısmının her iki formda da benzerlik göstermesinden dolayı her iki MAO tarafından metabolize edilir. Dolayısıyla substrat spesifikliğinden sorumlu olan yapısal farklılıkların proteinlerin diğer bölgelerinde olduğu düşünülmektedir (307). Bundan dolayı substratlar MAO-A substratları (5-HT) ve MAO-B substratları (feniletilamin ve benzilamin) ve karışık olanlar (tiramin ve dopamin) şeklinde kabaca bir sınıflamaya tabi tutulabilir.

MAO, nörotransmitterlerin ve diğer endojen monoaminlerin deaminasyon reaksiyonunu aşağıdaki genel denkleme göre katalize eder:

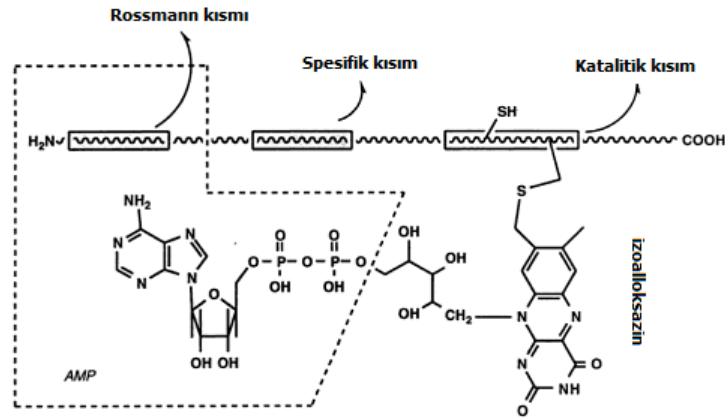


MAO-A klorjilin tarafından geri dönüşsüz olarak inhibe edilirken, MAO-B deprenil tarafından geri dönüşsüz olarak inhibe olur (2). MAO izoformlarının primer dizilişi, 3 ayrı bölge ile sınırlandırılabilir:

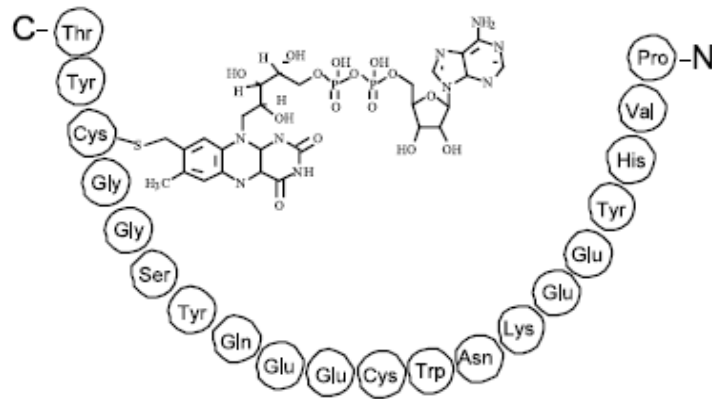
- N-Terminalinin yanında yer alan dinükleotid bağlanma bölgesi (Rossmann kıvrımı). Bu kısım her iki MAO izoformunda da adenin (AMP) bağlanma kısmını gösterir. N-terminal kısmı enzim spesifikliğinden sorumlu değildir.

- Kovalent bağlanma kısmını içeren ve C-terminalinin yanında yer alan FAD bölgesi. İki izoformda da aktif bölge, prostetik grup FAD'in bağlı olduğu kısımdır. FAD bölgesinin amino asit dizilişi ise, hMAO-A ve -B'sinde %94 benzerlik gösterir (Şekil 2.3). Hem MAO-A hem de MAO-B dizileri Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr'den oluşan pentapeptid yapısı içerirler. FAD kofaktörü bu pentapeptid yapısındaki sisteine, izoalloksazin halkasının bir metili ile tiyoeter bağı yaparak kovalent olarak bağlanır (Şekil 2.4).

- Henüz fonksiyonu tam olarak açıklanamamış üçüncü bölge ise enzime spesifikliğini veren kısım olarak sayılabilir (3, 5, 17, 306, 308, 309).



Şekil 2.3. MAO'nun önemli kısımlarının şematik gösterimi.
Wouters (5)'den alınmıştır.

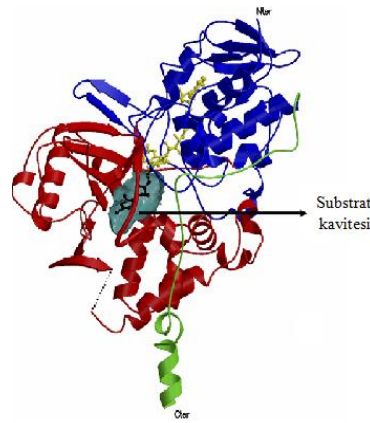


Şekil 2.4. hMAO-A ve -B'sinde FAD'in (peptit kısmına sisteinden kovalent olarak bağlandığı) kimyasal yapısı.
Mai ve diğ. (3)'nden alınmıştır.

MAO'nun kristal yapısının tanımlanmış olması bu proteinler ve ligantlar arasındaki selektif etkileşmeyi açıklamada son derece önemlidir. Bu veriler katalitik mekanizmanın açıklanmasında ve rasyonel ilaç tasarımı için gereken farmakoforik ihtiyaçların anlaşılmasında yardımcıdır. hMAO-B'sinin kristal yapısını Binda ve diğ. (310) 2002 yılında, sıçan MAO-A (rMAO-A) enziminin kristal yapısını Ma ve diğ. (311) 2004 yılında, hMAO-A enziminin üç boyutlu yapısını ise De Colibus ve diğ. (312) 2005 yılında aydınlatmışlardır. hMAO-A ve rMAO-A enzimleri %90 benzerlik göstermesine rağmen, konformasyon ve hacim açısından aktif bölge yapısının farklılık

gösterdiği bildirilmiştir. En dikkat çekici fark ise, hMAO-A'sı monomer olarak kristallenirken rMAO-A'sının dimer olarak kristallenmesidir (312).

hMAO-A enziminin aktif kısmı 550 Å³'luk tek parçalı hidrofobik kaviteden oluşur (Şekil 2.5) ve aktif kısmın önemli bileşeni 210-216 amino asitlerinin konformasyonunun kavisidir ki bu kısım MAO-B'ninkinden farklıdır. Bu kısım “kavite-şekillendirici kavis” olarak isimlendirilir ve kavisin konformasyonu, substrat bağlanma bölgesinin hacmi ve şekli üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. MAO-B'de olduğu gibi, kovalent FAD'ın *re* yüzü substrat bağlanma bölgesinin yüzlerinden biri olarak giriş boşluğuna zıt yönde konumlanmıştır ve aynı zamanda flavinin önünde birbirine paralel iki tirozin halkasının (407 ve 444) yer aldığı aromatik kafes bulunmaktadır (308, 309, 312).

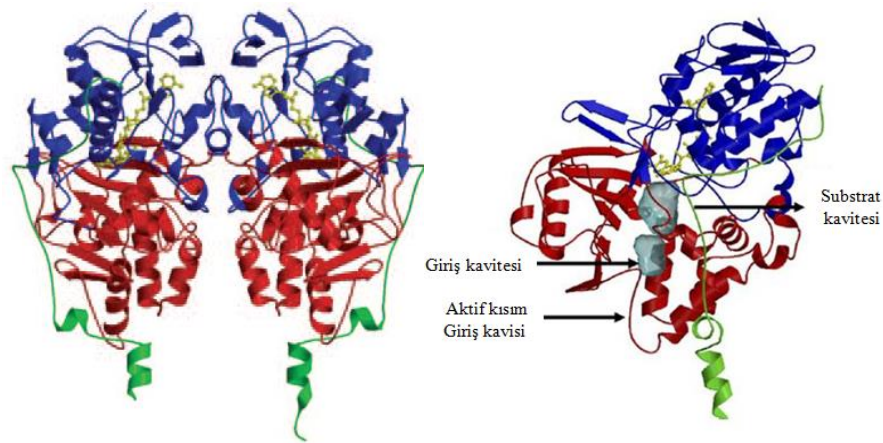


Şekil 2.5. hMAO-A enziminin monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı. Mavi kısım flavin bağlanma bölgesini, kırmızı kısım substrat bağlanma bölgesini ve yeşil kısım membran bağlanma bölgesini gösterir. Kovalent bağlı flavin parçası sarı küre ve çubuklarla gösterilmiştir.

Edmondson ve diğ. (308)'nden alınmıştır.

hMAO-B enzimi dimer olarak kristallenir. Yapıdaki en önemli nokta, birbirine bitişik iki parçalı kavitenin varlığıdır. Bir substrat ya da inhibitör molekülü flavin kofaktörüne ulaşmak için önce, iki kaviteden ilkinin girişindeki protein kavisine bağlanmalıdır. Bu ilk kavite giriş kavitesi olarak isimlendirilir ve 290 Å³ büyüklüğünde olup çok hidrofobiktir. Diğer kavite olan substrat bağlanma bölgesi ise flavin kofaktörünün önünde yer alır ve ~400 Å³ büyüklüğündedir. Substrat kavitesi de,

lösin 171, tirozin 188, tirozin 326 ve fenilalanin 343 gibi aromatik ve alifatik amino asitleri içermesinden dolayı hidrofobiktir (Şekil 2.6). Substrat kavitesini giriş kavitesinden ayıran izolösin 199 yan zinciri, iki kavite arasında “kapı” görevi görür. Ile199’un oryantasyonuna ve ligandın yapısına bağlı olarak, bu kavitelerin ayrılmış veya kaynaşmış durumda olabildiği bildirilmiştir. Substrat kavitesinin sonunda sistein 397’e kovalent bağlı FAD koenzimi yer almaktadır. Flavin ve yakınındaki birbirine paralel tirozin 398 ve tirozin 435 amino asitlerini kapsayan bu kavite “aromatik kafes” olarak adlandırılır ve katalitik öneme sahiptir. Aromatik kafes, substratın amin grubunun yönlenmesi ve tanınması için önemlidir (17, 308, 313, 314). İlgili substrat aminin bu amino asitler ile flavin arasındaki konumlanmasının, kovalent inhibisyon kadar kataliz mekanizması için de önemli olduğu, hatta kovalent olmayan inhibisyonda da aromatik kısım yer almasına rağmen, bu çeşit inhibitörlerin hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimler yoluyla bağlandığı bildirilmiştir (315).

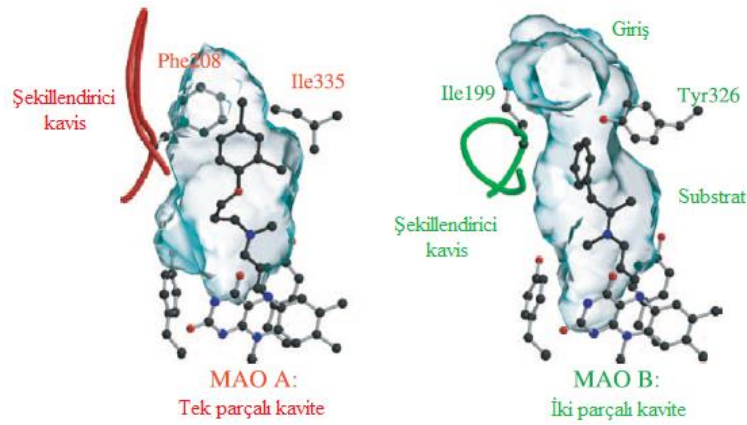


Şekil 2.6. hMAO-B enziminin sırasıyla dimer ve monomer yapısının şerit şeklindeki diyagramı. Mavi kısım flavin bağlanma bölgesini, kırmızı kısım substrat bağlanma bölgesini ve yeşil kısım membran bağlanma bölgesini gösterir. Kovalent bağlı flavin parçası sarı küre ve çubuklarla gösterilmiştir.

Edmondson ve diğ. (308, 309)’nden alınmıştır.

hMAO-A ve -B’sinin aktif kısımlarının karşılaştırmalı bir şekilde gösterimi şekil 2.7’de görülmektedir. MAO-B, iki parçalı uzayan bir kaviteye sahiptir. Ile199 yan zinciri açık konformasyonda olduğu zaman birleşik kavite hacmi yaklaşık 700

Å³'a çıkmaktadır. Buna karşın MAO-A yuvarlak şekilli tek kaviteye sahiptir ve hacmi MAO-B'nin substrat kavitesinden daha büyüktür. Her iki izoformun aktif kısmındaki amino asit yan zincirlerinin analizi, substratın rotasyon için MAO-B'de daha az serbestliğe sahip olduğunu gösterir (308). MAO-B'deki Ile199'a karşılık MAO-A'da Phe208 bulunur, fakat bu amino asit izolösin gibi kapı görevi görmez. İki izoform arasındaki diğer bir fark ise, MAO-B'de iki kavite arasındaki ayırımı direkt görev almayan Tyr326 yan zinciri kısıtlamaya sebep olurken, MAO-A'da bu pozisyonda Ile335 amino asidi bulunur. Bu farklılıklar, iki izoformun substrat ve inhibitör spesifikliğini belirlemede başlıca etkenler olarak gözükmemektedir (313).



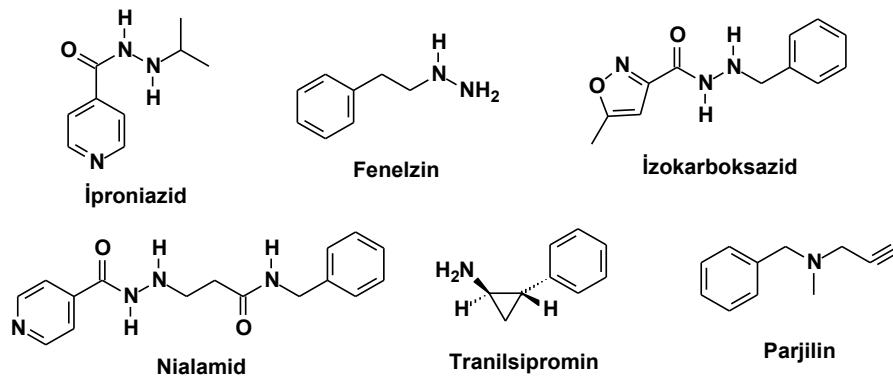
Şekil 2.7. Klorjilin bağlı hMAO-A'sı ile deprenil bağlı hMAO-B'sinin aktif kısım kavitelerinin karşılaştırmalı bir şekilde gösterimi.
Edmondson ve diğ. (309)'nden alınmıştır.

MAO enziminin yapısı, izoformları ve fonksiyonu hakkındaki bilgilerin artmasıyla, nonselektif ve geri dönüşsüz birinci kuşak MAOI'nin yerine selektif, geri dönüşlü, toksisitesi olmayan bileşiklerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır (32, 37).

2.3.2. MAO Enzim İnhibitörleri

İlk sentezlenen MAOI enzime geri dönüşsüz bağlanan ve enzim alt tiplerine seçicilik göstermeyen bileşiklerden oluşmuş ve bunlara "klasik MAOI" adı verilmiştir. Bu sınıf içinde yer alan hidrazin türevlerinden İproniazid (*N'*-isonikotinoil-*N''*-isopropilhidrazin) bu grubun prototipidir. İproniazid tüberkülostatik olarak geliştirilen

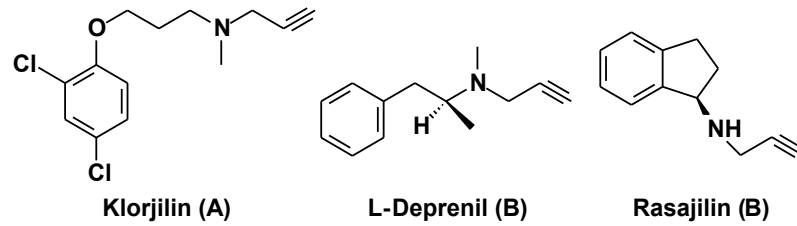
ancak sonradan Marsilid ticari adı ile tedaviye giren ilk modern antidepresan ilaç olmuştur (4). Daha sonra bu yapıyı taşıyan fenelzin (Nardil), izokarboksazid (Marplan), nialamid (Niamid) gibi diğer antidepresanlar da geliştirilmiştir (Şekil 2.8). Bu bileşiklerin N-asetilasyonla metabolize oldukları ve bu yolla oluşan asetil hidrazinlerin hızlı biyosentezlerinin bu bileşiklerin ciddi hepatotoksik etkilerine neden olan mekanizmayı oluşturdukları bildirildikten sonra bu bileşikler önemlerini kaybetmişlerdir (316). Daha sonra hidrazin türevi inhibitörler ile ilişkilendirilen hepatotoksisteden tranilsipromin, parjilin gibi non-hidrazin inhibitörlerin geliştirilmesiyle uzaklaşmış (Şekil 2.8), fakat bunların da hipertansiyon krizlerine neden olduğu görülmüştür (2). Dolayısıyla bu grup ilaçların kullanımları, hepatotoksiste ve “peynir reaksiyonu” olarak bilinen ve tiramin içeren yiyecekler ya da antihistaminik ilaçların birlikte alınmalarıyla meydana gelen ölümcül hipertansif krizlerden dolayı oldukça sınırlanmıştır (2, 4, 37, 302). Ancak bugün MAO enziminin yapısı hakkında bilgilerin artması, enzime geri dönüşlü bağlanan ve A ya da B izoformuna seçicilik gösteren MAOI’nin sentezlenmesi ve daha az yan etkili ilaçların bulunmasıyla bu gruba yeniden bir dönüş başlamıştır (5, 15, 17, 27, 28, 30, 32, 33, 35, 37-40, 42, 50, 65, 295). Bu grup MAO inhibitörü antidepresan ilaçların yapılarında amin, hidrazin ve hidrazit kısımlarının farmakoforik kısım olduğu tespit edilmiştir (50).



Şekil 2.8. Geri dönüşsüz ve selektif olmayan MAO-A ve -B inhibitörleri.

İkinci kuşak MAOI, MAO-A ve -B izoformlarına selektif inhibisyon gösteren, geri dönüşsüz bileşiklerden oluşmuşlardır. Selektif MAO-A inhibitörleri (klorjilin

gibi) antidepresan ve antianksiyetik olarak kullanılırken, selektif MAO-B inhibitörlerinin (L-deprenil gibi) Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecekleri bildirilmiştir (Şekil 2.9) (3, 4, 35). Selektif ilk MAO-B inhibitörü L-deprenil'dir. L-deprenil'in kimyasal yapısına bağlı olarak *in vivo* metamfetamin bileşiklerine metabolize olarak güçlü sempatomimetik aktivite göstermesi ilacın en önemli dezavantajı olmuştur. Bu gruptaki diğer molekül rasajilinin MAO-B inhibitör aktivitesinin yanı sıra, güçlü nöroprotektif etki göstermesi ve amfetamin türevi olmaması sempatomimetik aktivite göstermemesini sağlamış ve ilacı diğerlerine göre avantajlı kılmıştır (Şekil 2.9) (317). Ancak bu ilaçların serotonin sendromu, baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme gibi santral sinir sistemi yan etkilerinin olması, alkol ve santral sinir sistemini yavaşlatan diğer ilaçların etkilerini güçlendirmesi, enzimin aktif yoresine kovalent bağlanması ve geri dönüşsüz inhibisyon yapması, yüksek dozlarda ve tekrarlanan uygulamalarda selektivite kayıpları tedavideki kullanımlarında önemli kısıtlamalara neden olmuştur (4, 6).

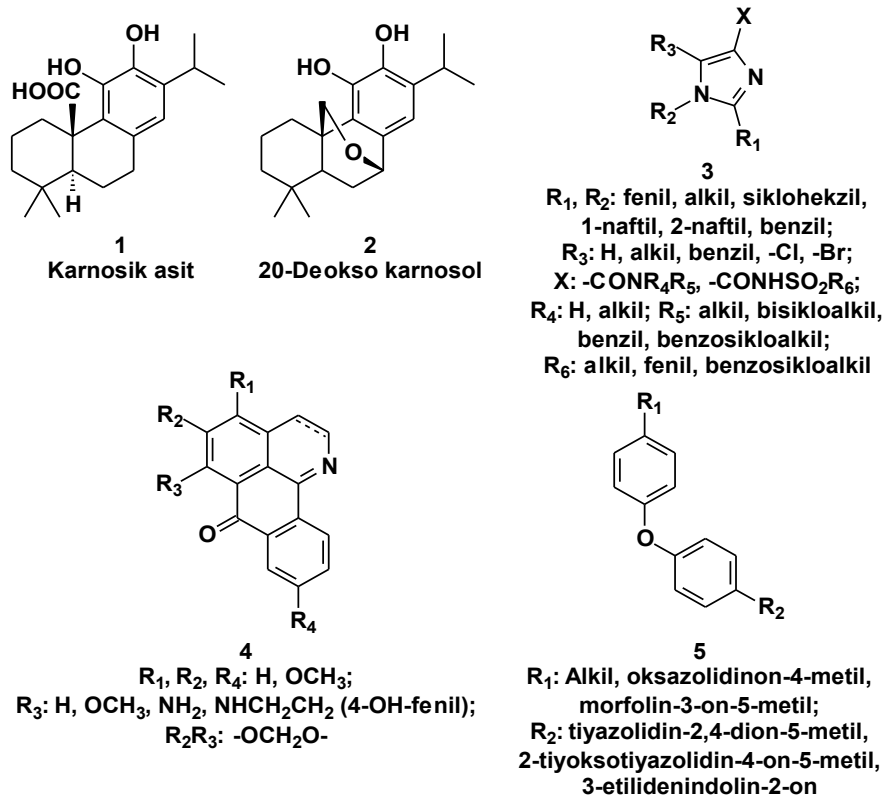


Şekil 2.9. Geri dönüşsüz ve selektif MAO-A (A) veya MAO-B (B) inhibitörleri.

1980'lerde üçüncü kuşak MAOI ortaya çıkmıştır. Bunlar daha geniş doz aralığında kullanılabilen, kronik kullanım süresince geri dönüşünü kaybetmeyen ve minimum yan etki gösteren, selektif etkili inhibitörlerdir. MAO-A izoformunu seçici ve geri dönüşlü olarak bağlayan ve kısaca RIMA grubu olarak bilinen ilaçlar moklobemid, brofaromin, befloksaton, simoksaton ve toloksatondur (Bkz. Şekil 1.1, sayfa 2). RIMA grubu ilaçlar MAO-A izoformunu yaklaşık 2-5 gün kadar bağlı tutarlar. Klasik MAOI'ndeki yaklaşık 2 haftalık bağlama intervali ile karşılaştırıldığında, izoformu ne kadar kısa süre bağladıkları anlaşılmaktadır. Ayrıca tiramin içeren gıdaların metabolizmaları bu süreyi aştıklarından, RIMA grubu

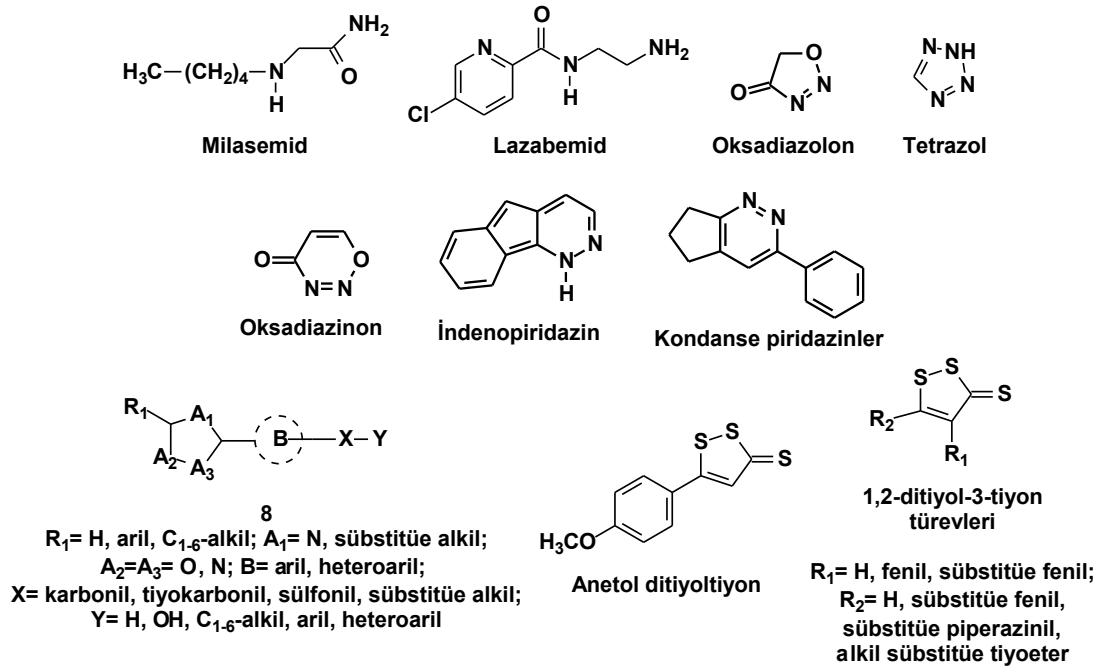
MAOI'nin hipertansif kriz riski yok sayılacak kadar azdır ve bu konuda emniyetle kullanılabilirler (2-6, 9).

Oksazolidinon türevleri (befloksaton, simoksaton, toloksaton), geri dönüşlü MAO-A inhibitörleri arasında ilk bileşiklerdir (3, 5-8). Literatürde geri dönüşlü MAO-A inhibitörleri olarak morfolino (moklobemid), piperidino (brofaromin), 2-aminoetilkarboksamid (Ro19-6327 ve Ro 41-1049) türevleri bildirilmiştir (2, 3, 32, 35, 318). Yeni buluşlar trisiklik diterpenler ve türevlerinin depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Karsonik asit, 20-deokso karsonol ve karsonik asit-12-metil eterin (Şekil 2.10'daki 1 ve 2) mikromolar düzeyde MAO-A inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (319). Bayer İlaç selektif MAO-A inhibitörü bir dizi imidazol türevi (Şekil 2.10'daki 3) sentezlemiştir (320). Ayrıca doğal oksoaporfinlerin izomeri olan oksoizoaporfin türevlerinin (Şekil 2.10'daki 4) selektif hMAO-A inhibitörü olduğu bildirilmiştir (321, 322). Orchid Araştırma Laboratuvarı'ndaki araştırmacılar difenil eter türevlerinin de (Şekil 2.10'daki 5) MAO-A inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (323).



Şekil 2.10. Geri dönüşlü selektif MAO-A inhibitörleri-2.

Günümüzde MAO-B'ye spesifik geri dönüşlü inhibitörler MAO-A'ya olanlardan daha azdır (324). *N*-Propargilaminler, MAO-B inhibitörleri içerisinde bilinen en eski kimyasal gruptur. Yüksek potens ve selektiviteye sahip bu grubun prekürsörü L-deprenil'dir (325). Milasemid türevi propargilamin türevlerinin de güçlü MAO-B inhibitörleri oldukları; *N*-2-pentil- ve *N*-2-hekzil-*N*-metil-propargilinin, L-deprenile kıyasla 4-5 kat daha güçlü ve selektif MAO-B inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.11) (326). En önemli geri dönüşlü MAO-B inhibitörleri, MAO-A inhibitörü moklobemidin türevleridir. Lazabemid, moklobemidin metaboliti Ro 16-6491'in yapısal analogudur, nispeten daha kısa süreli (12-24 saat) fakat daha spesifik MAO-B inhibitörüdür (Şekil 2.11) (318).



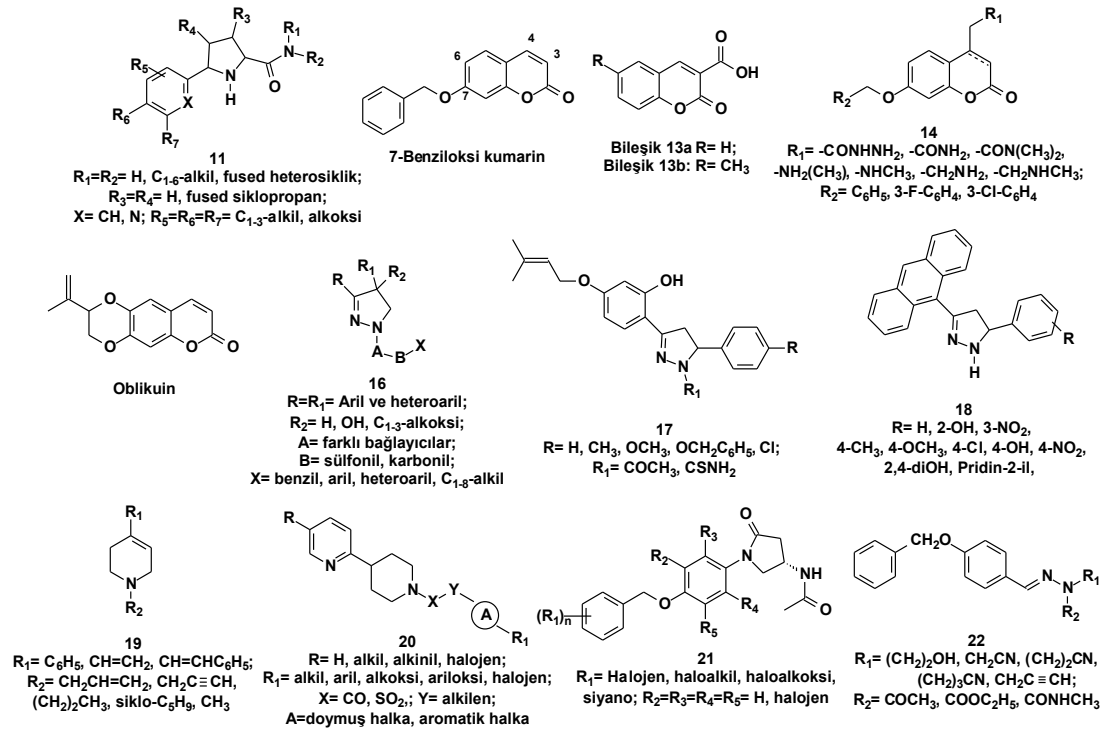
Şekil 2.11. Geri dönüşlü selektif MAO-B inhibitörleri-1.

Yapıda iki veya dört azot atomu taşıyan çeşitli heterosiklikler, selektif ve geri dönüşlü MAO inhibitörü bileşikleri sentezlemede kullanılmıştır. Çeşitli araştırmacılar oksadiazolon, tetrazol, oksadiazinon ve indenopiridazin türevlerinin güçlü, geri dönüşlü ve MAO-B'ye selektif inhibitörler olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.11) (327-333). Altomare ve diğ. (334), kondanse piridazinlerin geri dönüşlü MAO-B inhibitör aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.11). Helicon İlaç A.Ş.'deki

araştırmacılar mikromolar düzeyde etkili MAO-B inhibitörü olan bir dizi izoksazol türevi sentezlemişler ve bilişsel fonksiyonları ilerletmede faydalı olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.11'deki 8) (335).

Var olanlardan farklı yapıda ve yan etkisi azaltılmış yeni biyoaktif moleküller geliştirmek amacıyla Solvay İlaç, monoamin nörotransmisyonunun (özellikle MAO-B aktivitesinin) bozukluğu ile ilgili durumların tedavisinde kullanılmak üzere anetol ditiyoltiyon ve diğer ditiyoltiyonları geliştirmiştir (Şekil 2.11). Bu yapıların, hücrese düzeyde MAO-B'yi güçlü bir şekilde inhibe ederken MAO-A aktivitesine etkilerinin olmadığını gözlemlemişlerdir (336).

Glaxo Grup Limited Şirketi'ndeki araştırmacılar prolinamid türevlerinin sodyum kanal düzenleyici ve MAO-B inhibisyonu üzerinde dual etki gösterdiğini bulmuşlar ve Alzheimer, demans gibi farklı hastalıkların tedavisinde faydalı olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.12'deki 11) (337).



Şekil 2.12. Geri dönüşlü selektif MAO-B inhibitörleri-2.

Kumarinler benzopiran-2(2*H*)-on yapısında doğal bileşikler olup son yıllarda aromataz, asetilkolinesteraz ve MAO enzimi gibi önemli enzimleri inhibe ettikleri

gösterilmiştir (338-340). Çok sayıda çalışmada bu türevlerin selektif MAO-B inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir (341-348). Son yıllarda 7-benziloksikumarin türevlerinin etkili ve selektif MAO-B inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.12). Bu bileşikler için 3,4-çifte bağının hidrojenasyonu yanı sıra kumarin çekirdeğinin 3 ve/veya 4. konumundan süstitüsyonunun MAO-B inhibitör aktiviteyi ve A/B selektivitesini değıştirdiğı bildirilmiştir. Yalnızca 7. konumda benziloksi taşıyan bileşiğı göre, bu gruba ilave olarak 3 ve/veya 4 nolu konumda metil bulunduran bileşiklerin MAO-B aktivitesinin daha fazla olduğı gözlenmiştir (341). 6. Konumun aktive açısından sterik engel taşıdığı, sadece küçük süstitüentlerin tolere edilebileceğı bildirilmiştir. Diğ er taraftan 7. konumda benziloksi süstitüenti bulunurken, 6. konuma metoksi, benziloksi, glukozil veya hidroksil gruplarının gelmesi, büyüklüğüne ve lipofilitesine bakılmaksızın aktiviteyi azaltmış veya tamamen ortadan kaldırmıştır. Chimenti ve diğ. (342), 3 numaralı konumda karboksilik asit, etil ester veya açıl klorür ile 6. konumda halojen, nitro ve metil grupları taşıyan bileşiklerini sentezlemişler ve bunların içinde asit türevlerinden bileşik 13a ve 13b'nin (Şekil 2.12) MAO-B'ye karşı daha selektif olduğunu ve 3. konumda karboksilik asit varken 6. konuma süstitüent gelmesinin aktiviteyi MAO-A aleyhine etkilediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.12). Aminoalkil- ve amidoalkilbenzopiran türevlerinin merkezi sinir sistemi dejeneratif rahatsızlıklarının tedavisi ve önlenmesi ile geri dönüşlü MAO-B inhibitörleri oldukları, MAO-A aktivitesini etkilemedikleri bildirilmiştir (Şekil 2.12'deki 14) (349). Bitkilerden izole edilen kumarin eter türevlerinin de bozulmuş nörotransmisyon kaynaklanan rahatsızlıkları önlediğı ve tedavi ettiğı, bunlar arasında oblikuinin MAO-B'ye daha spesifik olduğı ve 10^{-7} - 10^{-4} konsantrasyonunda MAO-B'yi inhibe ettiğı bildirilmiştir (Şekil 2.12) (319).

Siklik hidrazin türevi olan 1,3,5-trifenil-2-pirazolinlerin MAO inhibisyonu yaptığıının bildirilmesinden sonra bu halka ile yapılan çalışmalar da artmıştır (27, 33, 40, 42, 49, 65, 132, 295). Bayer İlaç psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılmak üzere yeni 2-pirazolin türevleri (enantiyomerler ve konformerler dahil) sentezlemiş (Şekil 2.12'deki 16) ve bileşiklerin çoğunun MAO-A'dan çok MAO-B'ye selektivite gösterdiğini bildirmiştir (350). Çeşitli araştırmacılar tarafından 2-pirazolin halkası ile yapılan çalışmalarda halkanın 1, 3 ve 5 numaralı konumlarındaki süstitüentler üzerinde durulmuş ve çok sayıda 2-pirazolin türevi sentezlenmiştir. Fioravanti ve diğ.

(132)'nin sentezlediği 1 numaralı konumda asetil ve tiyokarbamoil taşıyan 2-pirazolin türevlerinin çoğu hMAO-A'ya etki göstermeden hMAO-B'yi inhibe etmiştir (Şekil 2.12'deki 17). Mishra ve diğ. (351) ise, sentezledikleri 3-(antrasen-9-il)-5-süstitüefenil-2-pirazolin türevlerinin selejilinden 100 kat daha güçlü ve selektif MAO-B inhibisyonu yaptığını bildirmişlerdir (Şekil 2.12'deki 18).

1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) güçlü ve selektif bir nörotoksik bileşik olup Parkinson benzeri rahatsızlık oluşturur. MAO-B bu bileşiğin, piridinyum metaboliti olan 1-metil-4-fenil-piridinyum (MPP⁺)'a oksidasyonunu katalizler. Kalgutkar ve diğ. (352), MAO-B inaktivatörü geliştirmek için MPTP analogları sentezlemişler, azot üzerine ve 4 numaralı konuma çeşitli fonksiyonel gruplar getirmişler, *N*-süstitüe MPTP serisinden 4-fenil-1-proparjil-1,2,3,6-tetrahidropiridin analogunun iyi bir inhibitör olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.12'deki 19). Daha sonra farklı piridin türevlerinin selektif MAO-B inhibitörü oldukları ve Parkinson'un tedavisinde faydalı oldukları bildirilmiştir (Şekil 2.12'deki 20) (319, 353).

Benziloksi yapısında enantiyomerik olarak saf bir şekilde elde edilen türevlerin MAO-B inhibitörü olarak IC₅₀ 0.02-1 µM aralığında etkili oldukları ve özellikle Alzheimer hastalığı ve yaşa bağlı gelişen depresyonun önlenmesi ve tedavisinde yararlı oldukları bildirilmiştir (Şekil 2.12'deki 21) (354-356). Benziloksifenil grubunu taşıyan hidrazon ve semikarbazon türevlerinin de MAO inhibitör etkinlikleri yüksek bulunmuştur (Şekil 2.12'deki 22). Benziloksifenil grubu üzerinde elektron çeken ya da salan özellikte herhangi bir süstitüentin olmasının inhibitör aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Nitril grubu taşıyan türevlerin alkol grubu taşıyanlara göre MAO-B inhibitör etkinliğinin daha yüksek, nitril yerine propinil grubu taşıyan bileşiklerde ise MAO-B selektivitenin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Amin ve R₁ değişkeni arasındaki zincir etil grubu olduğunda aktivite optimum düzeyde gözlenirken, metil ya da propil olduğu durumlarda aktivite ve selektivitenin azaldığı görülmüştür. *N*¹-[[4-(benziloksi)fenil]metiliden]-*N*²-(2-siyanoetil)asetohidrazit bileşiği sentezlenen türevler içerisinde en yüksek aktiviteye sahip geri dönüşlü bileşiktir. Bu grup bileşiklerde *N*² üzerinde asetil süstitüenti taşıyanlar, etoksikarbonil ya da semikarbazon (*N*-metilkarbamoil) taşıyanlara göre daha aktif bulunmuştur. Asetil grubunun diğer gruplara göre daha iyi elektron çeken bir grup olup komşu hidrazon

azotunun elektron yoğunluğunu azalttığı ve bu konumun elektronik özelliğinin aktivite açısından önemli rol oynadığı bildirilmiştir (46).

2.4. Antidepresan Aktivite Tayin Yöntemleri

Hayvan modelleri, insanlarda görülen bir durumu hayvanlarda taklit edecek şekilde hazırlanmış deney düzenekleridir. Hayvan modelleri hastalığın bir sendrom olarak, bir bütün halinde modellenmesine yönelik olabileceği gibi, hastalığa ilişkin belirli bulguların ya da hastalığın temel belirtilerine benzerlik sergilediği öne sürülen hipotetik yapıların modellenmesine yönelik olabilir. İnsanda görülen belirtilerin tamamen aynısının toplu olarak deney hayvanlarında oluşturulabildiği bir deneysel model bulunmamaktadır (357).

Antidepresan ilaç tarama testi olarak kullanmak ve depresyonun biyolojisini incelemek için deney hayvanlarında çeşitli depresyon modelleri geliştirilmiştir (305).

1. Depresyonu tam taklit etmeyen modeller (Stimülasyonsuz Uygulamalar)
2. Stres ile ilgili depresyon modelleri
3. Separasyon modelleri
4. Beyinde lezyon modelleri.

Depresyonu taklit eden bu yaklaşımların bazılarının ne yapısı geçerlidir, ne de kriterleri doğrulayacak geçerliliğe sahiptir (358). Depresyonda geliştirilen modeller, sendrom olarak insandaki depresyonu karşılamaktan çok, belirli belirtilere, daha da sık olarak insanlarda geçerli olduğu düşünülen hipotetik süreçlere (öğrenilmiş çaresizlik gibi) yöneliktir (357). Mevcut hayvan modellerinin pek çoğu stres ile oluşturulan normal olmayan davranışları kapsar (358).

Depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında, en sık kullanılan hayvan modeli ZYT'dir (357). ZYT bir sıçan ya da farenin su doldurulmuş bir silindir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süre ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı gözleminden yola çıkarak Porsolt tarafından geliştirilen bir testtir (359). Yapılan araştırmalar antidepresanların davranış umutsuzluğu testindeki etkinlikleri ile klinik etkileri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ve mevcut hayvan depresyon modellerinin hiçbirinde böyle bir korelasyona rastlanmadığını göstermiştir (360).

ZYT

ZYT düşük maliyeti ve antidepresan ilaç araştırmalarında var olan en güvenilir model olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (361). Bu test, fare ya da sıçanın kaçamayacağı dar bir silindir içinde yüzmeye zorlanması sonucunda depresyon benzeri davranış ya da “davranış umutsuzluğu” oluşturulması temeline dayanır (362). Kemirgenlerin kaçamayacaklarını anladıklarında hareketsiz kalmaları ve oluşturulan “davranış umutsuzluğu” süresinin (hareketsiz kalma süresinin) antidepresan ilaçlarla azaltılması, antidepresan etkinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra ZYT antidepresanlar ile nöroleptik ve anksiyolitik ilaçların etkilerinin ayrılmasında kullanılmaya uygun bir yöntemdir (363).

ZYT monoaminerjik manipülasyonlara oldukça hassastır (361). Depresyonda tedavi hedefi monoaminlerin, özellikle de 5-HT düzeyinin artırılmasıdır (305). ZYT’nin özellikle MAO inhibisyonuna neden olan antidepresanların aktivitelerinin değerlendirilmesinde olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak ZYT ile yapılan çalışmalar baz alınarak klinikte tedavi süresini öngörmek mümkün olmayabilir. Antidepresan etkinliği olduğu düşünülen bir ilacın akut veya subakut uygulamada etkileri gözlenmezken kronik uygulama sonrası aktivitesi gözlenebilir (364). Farelere uygulanan doz, insanlara uygulanan doza göre oldukça yüksek olmasına rağmen, farelerin farmakokinetik parametreleri de insanlardan oldukça farklıdır. Bütün bunlar göz önüne alındığında ilacın klinikte etkili olup olmayacağının değerlendirilmesinde, kronik tedavi uygulandıktan sonra yapılan ZYT’leri önem kazanır (365).

ZYT sırasında görülen hareketsiz kalış sürelerinin yorumlanması ve değerlendirilmesi de oldukça zordur. Hareketsiz kalış; farelerin umutsuzluklarının göstergesi değil, kapalı kaldıkları alandan kaçamamasına karşı oluşturdukları adaptif bir yanıt olabilir. Bu durum düşünülenin aksine depresif bir durum değil, koşullarla başa çıkmak için hayvanlarda meydana gelen pozitif bir durum da olabilir (366).

Testin uygulandığı farelerin ağırlıkları ve ırkları önemlidir. Genellikle 20-25 g aralığındaki fareler tercih edilir (367, 368). CD1, NMR1 ve Swiss fareler en çok pozitif sonuç veren ırklardır. Özellikle MAO inhibitörleri ile yapılan deneylerde CD1 ırkı en çok kullanılan ve en etkili sonuç veren fare soyudur.

Testin doğru ve güvenilir sonuç vermesi için; kullanılan fare ırkları, yaşları ve ağırlıklarının yanı sıra deneylerin aynı zaman dilimlerinde ve hayvanların günlük

ritimleri göz önünde tutularak yapılması oldukça önemlidir. Laboratuvar şartlarının standardize edilmesi istenen bir durumdur ancak, ZYT'nin diğer davranış deneylerine oranla gürültü, hava sıcaklığı ve benzeri laboratuvar şartlarından daha az etkilendiği düşünülmektedir. Bir diğer önemli nokta da gözlemcidir, tüm deneylerin kör olarak gözlemlenmesi deneylerin doğru yorumlanması için şarttır (365).

Sonuç olarak ZYT, güvenilirliği ve antidepresan etkiyi değerlendirme başarısı yüksek, klinikte kullanım süresinin değerlendirilmesi ve antidepresan etki mekanizmasının anlaşılmasını sağlamada etkinliği oldukça zayıf bir modeldir. Her ne kadar bazı araştırmacılara göre ZYT aslında bir depresyon modeli olarak kabul görmese de, ortak görüş ZYT'nin antidepresan etkinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir test olduğu yönündedir (366).

2.5. MAO Enzim Aktivite Tayin Yöntemleri

2.5.1. Kolorimetrik Yöntemler

Monoamin oksidaz enzimi ile katalizlenen reaksiyonda oluşan aldehit miktarının doğrudan spektrofotometrik olarak ölçüldüğü bu yöntemin, ham doku homojenatları ile kullanıma elverişsiz olduğu bildirilmiştir (369).

Yöntemin sadece primer amin yapısındaki substratlarla çalışması kullanımını sınırlamaktadır. Primer amin yapısındaki substratlar hem SSAO hem de MAO enzimi ile etkileşirken sekonder ve tersiyer aminler MAO enzimi ile katalizlenir (370).

Szutowitch ve diğ. (371)'nin geliştirdiği peroksidaz oluşumuna dayalı kolorimetrik yöntem, reaksiyonun nötral pH'da gerçekleşmesi nedeniyle indirekt bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Holt ve diğ. (372) ise peroksidaz oluşumuna dayalı olarak, 4-aminoantipirinin vanilik asitle kondenzasyonu ile oluşan kırmızı kinonimit yapısının kolorimetrik ölçümünü yapmaktadır.

2.5.2. Fluorometrik Yöntemler

MAO ile oluşan hidrojen peroksitin miktar tayini floresan bir ürün oluşturmak üzere fluorometrik olarak tayin edilebilir. Substrat olarak kinuramin kullanımıyla oluşan 4-hidroksikinolin, spektrofluorometrik olarak tayin edilmiştir. Saflaştırılmış

enzimin fazla miktarda gerekmesi ve tek substrat kullanılması yöntemi sınırlamaktadır (373).

2.5.3. Radyoaktif İşaretleme

Radyoaktif işaretli substrat kullanımıyla oluşan ürünün miktarı esas alınarak enzim aktivitesi tayini yapılabilmektedir (374).

2.5.4. Polarografik Yöntemler

Monoamin oksidaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyondaki oksijen tüketiminin ölçümüne dayanan bir yöntemdir (375).

2.5.5. Kromatografi Destekli Yöntemler

Herraiz ve diğ. (376), enzim aktivitesini substrat olarak kinuramin kullanımıyla oluşan 4-hidroksikinolin miktarını ters faz sıvı kromatografisi ile dizi diyot (DAD) ve floresans (FLD) dedektörler kullanarak ölçmüşlerdir.

2.6. Moleküler Modelleme ve Önemi

Hesaplamalı kimya, teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygulayan ve elde edilen sonuçları yorumlayan, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında köprü kuran bir daldır. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa-ömürlü, kararsız ara ürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar (377).

Hesaplamalı kimyanın en önemli uygulamalarından biri, moleküler modellemedir. Bu teknik özetle bilgisayar programları ve özel hesaplamalarla moleküllerin üç boyutlu yapılarını ve tepkimelerini bulmada ve diğer moleküllerle etkileşimlerini göstermede kullanılmaktadır (378). Bu modelleme için günümüzde *Schrödinger Denklemi'nin* farklı yaklaşımlarla çözülmesi sonucu geliştirilen programlar aracılığı ile moleküller bilgisayar ekranında döndürülerek değişik açılardan görülebilmekte, geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilmekte,

enerjileri tayin edilebilmekte, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilmekte, moleküler orbital diyagramları elde edilebilmektedir.

Moleküler modellemenin etkin olarak kullanıldığı alanlardan biri de, ilaç tasarımıdır. İlaçların etki mekanizmasının incelenmesinde oldukça sık olarak kullanılır. Kimyacılar bu yöntemi kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olabilmekte; ilaçta istenen özellikleri belirleyebilmekte; sonra bu özelliklere uygun sentezleri gerçekleştirebilmektedirler. İlaçların yanı sıra, vücuttaki birçok kimyasal tepkimenin mekanizmalarının açıklanmasında, proteinlerin ve enzimlerin üç boyutlu yapılarının bulunmasında da kullanılır (378).

Deneysel çalışmaları desteklemek veya deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için dört farklı seçenek vardır:

Moleküler Mekanik (MM) ve Moleküler Dinamik (MD) Yöntemleri

Bir kimyasal sistemde atomlar arasındaki etkileşimler klasik mekanik kuralları ile tanımlar. Bu konuda son yıllarda en fazla AMBER, CHARM ve GROMACS moleküler mekanik programları kullanılmaktadır. Bu yöntemler oldukça hızlıdır ve temel haldeki sistemin enerjisi tam olarak hesaplanabilir. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile enerji minimizasyonu ve konformasyon kararlılığı gibi uygulamalar yapılabilir. Ancak, bu yöntemlerle elektronik yapıya bağıli olan özellikler elde edilmez (379).

Ab initio Yöntemleri

Kuantum mekaniğı (QM) esasına dayanır. Bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağıli özellikler hesaplanabilir; bir tepkime mekanizması tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. GAUSSIAN, GAMESS HYPERCHEM, SPARTAN vs. ab initio yöntemlerinin kullanıldığı bazı paket programlardır. Ab initio Latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. Bu yöntem MM ve yarı deneysel yöntemlerden farklıdır: Deneysel parametre kullanılmaz. Ab initio hesaplamalarında iki farklı matematiksel yaklaşım kullanılır:

- HF-Öz uyumlu alan (Hartree-Fock Self Consistent Field, HF-SCF)

- Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (Density Functional Theory, DFT)

HF modelinde, elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel temel alınır. Bu yaklaşım, molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için uygundur. DFT modelinde ise molekülün dalga fonksiyonları yerine, olası elektron yoğunluğu üzerinden hesaplanır, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir (380).

Yarı Deneysel (Semi-Empirik) Yöntemler

Ab initio ve MM yöntemleri arasında yer alır ve QM kullanılır. Bu yöntemlerde, molekül özelliklerinin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Schrödinger eşitliğinin yaklaşık çözümünü elde etmek için o sisteme uygun parametrelerin kullanılması gerekir. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerinden çok daha kısadır. Yarı deneysel bazı yöntemler şunlardır: CNDO, INDO, MINDO, ZINDO, AM1 (Austin Model), PM3 (Parametric Method). Bu yöntemleri yapısında bulunduran paket programlarından bazıları MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM vs. dir (377).

QM/MM Hibrit Yöntemler

Çok büyük sistemlere, örneğin bir enzimin tamamına, kuantum kimya yöntemleri uygulayabilmek mümkün değildir. Diğer yandan, son yıllarda geliştirilen hibrit QM/MM yöntemleri ile enzimlere kısmen de olsa QM hesapları yapılabilmektedir. Bunun için sistem iki veya daha fazla sayıda katmana ayrılarak toplam enerji hesaplanır. Enzimdeki en önemli kısım, örneğin aktif bölge, bir QM yöntemle, bunu çevreleyen kısımlar ise MM yöntemle hesaplanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan bütün kimyasallar Aldrich, Merck, J.T.Baker ve Fluka firmalarının ürünleridir.

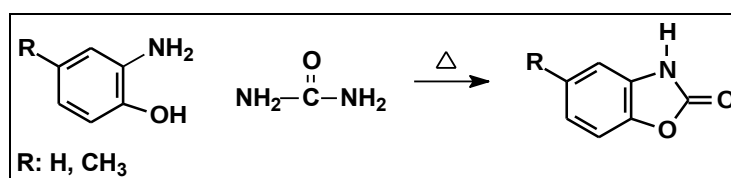
3.1.2. Sentez Yöntemleri

2-Benzoksazolinon/5-Süstitüe-2-benzoksazolinon

40 mmol 2-Aminofenol/4-Metil-2-aminofenol 48 mmol üre ile 145°C’de geri çeviren soğutucu altında 7 saat kuru kuruya ısıtılır. Oluşan yağlı madde sudan kristallendirilerek saflaştırılır (Şekil 3.1).

2-Benzoksazolinon. Verim 3.796 g (% 70). Erime noktası 138-139°C’dir (381: 137-138°C (su)).

5-Metil-2-benzoksazolinon. Verim 3.600 g (% 60). Erime noktası 130-131°C’dir (382: 131-132°C (su)).



Şekil 3.1. 2-Benzoksazolinon/5-Süstitüe-2-benzoksazolinonun sentezi.

Etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat

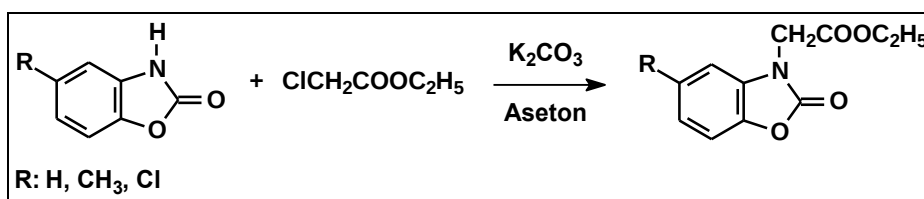
50 mmol 5-Süstitüe-2-benzoksazolinon 187,5 mL asetonda çözülür, üzerine 75 mmol susuz potasyum karbonat eklenip geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Daha sonra ortama 50 mmol etil kloroasetatın 25 mL asetondaki çözeltisi 1 saat boyunca porsiyonlar halinde eklenir. Ekleme bittikten sonra 8 saat daha geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Takiben çözücünün bir kısmı uçurulur ve buzlu suya dökülür.

Çöken katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır (Şekil 3.2).

Etil 2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetat. Verim 9.680 g (% 88). Erime noktası 67-69°C'dir (383: 69°C (etil asetat:petrol eteri 40-60)).

Etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetat. Verim 10.600 g (% 90). Erime noktası 108-110°C'dir (383: 110°C (etil asetat:petrol eteri 40-60)).

Etil 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat. Verim 12.125 g (% 95). Erime noktası 78,5-80°C'dir (383: 74°C (etil asetat:petrol eteri 40-60)).



Şekil 3.2. Etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat bileşiklerinin sentezi.

2-[(5-Süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin

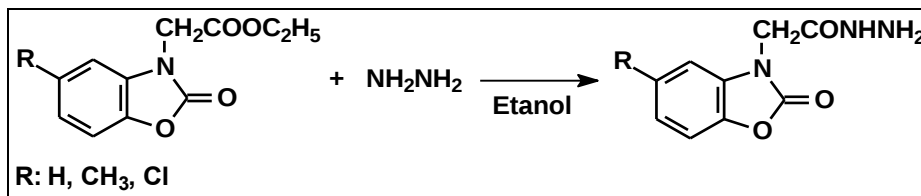
15 mmol Etil 2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetat 50 mL etanolde çözülür ve 30 mmol hidrazin hidrat eklenerek geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamında oluşan katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır (Şekil 3.3).

2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin. Verim 2.661 g (% 86). Erime noktası 186-189°C'dir (384: 186°C (etanol)).

2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin. Verim 2.960 g (% 89). Erime noktası 215-217°C'dir (385: 215-217°C (etanol:su)).

2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin. Verim 3.492 g (% 97). Erime noktası 237-239°C'dir. Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Bu bileşik daha önce sentezlenmiş (386, 387), ancak spektral özellikleri bildirilmemiştir. **IR** (KBr) cm^{-1} : 3337 (N-H gerilim), 1770 (C=O gerilim, laktam), 1698 (C=O gerilim, hidrazit), 1632, 1592, 1496, 1446, 1422 (C=C gerilim), 1383, 1286, 1209, 1134, 1112, 1052 (C-O-C ve C-N gerilim), 941, 842, 767, 744, 692 (o-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon); **¹H NMR** (400 mHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.26 (s, 2H, -NH₂), 4.88 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 6.93 (d, 1H, klorzoks.-H₇, J₆₇:9.2 Hz), 7.22 (dd, 1H, klorzoks.-

H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.8 Hz), 7.38 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.8 Hz), 10.17 (yayvan s, 1H, -CO-NH); **ESI-MS**: m/z (%): 282 $[M+K+2]^+$, 280 $[M+K]^+$, 266 $[M+Na+2]^+$ (33%), 265 $[M+H+Na]^+$, 264 $[M+Na]^+$ (100%), 244 $[M+H+2]^+$ ve 242 $[M+H]^+$. $C_9H_8ClN_3O_3$ için Hesaplanan: C, 44.74; H, 3.34; N 17.39. Bulunan: C, 44.52; H, 3.34; N 17.47.



Şekil 3.3. 2-[(5-Süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin bileşiklerinin sentezi.

1,3-Di(süstitüe)fenil-2-propen-1-on (Şalkon)

10 mmol Asetofenon ve 10 mmol aldehitin etanol içindeki buz banyosundaki çözeltisine 12.5 mmol sodyum hidroksitin 5 mL su-5 mL etanoldeki çözeltisi yavaş yavaş eklenip karıştırılır. Ekleme bittikten sonra 2 saat daha oda ısında karıştırılır ve buzdolabında bekletilir. Reaksiyon ortamında çöken katı süzülüp su ile yıkanır ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır (Şekil 3.4) (388).

1,3-Difenil-2-propen-1-on. Verim 1.887 g (% 91). Erime noktası 58-58,5°C'dir (389: 57-58°C).

1-Fenil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on. Verim 2.187 g (% 99). Erime noktası 95-97°C'dir (390: 95-96°C (etanol)).

1-Fenil-3-(2-metoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.304 g (% 97). Erime noktası 60-62°C'dir (389: 61-61,5°C).

1-Fenil-3-(3-metoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.313 g (% 97). Erime noktası 62-63°C'dir (391: 61-62°C (etanol)).

1-Fenil-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.306 g (% 97). Erime noktası 75-76°C'dir (392: 75-76°C (etanol)).

1-Fenil-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.364 g (% 88). Erime noktası 86,5-88,5°C'dir (393: 90-92°C).

1-Fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.917 g (% 98). Erime noktası 135-137°C'dir (391: 135,5-136°C (etanol)).

1-(4-Metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-on. Verim 2.156 g (% 97). Erime noktası 55-57°C'dir (394: 57-58°C).

1-(4-Metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.699 g (% 96). Erime noktası 75,5-77,5°C'dir. Sarı renkte bir bileşiktir. Bu bileşik daha önce Jaramillo ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş (395, 396), ancak spektral özellikleri bildirilmemiştir. **IR** (KBr) cm^{-1} : 3007 (C-H gerilim, aromatik), 2933, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1660 (C=O gerilim), 1609, 1574, 1475, 1428 (C=C gerilim), 1266, 1227, 1180, 1069 (C-O-C gerilim), 999, 825, 782, 746 (p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon); **¹H NMR** (400 mHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.42 (s, 3H, -CH₃), 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 6.96 (dd, 1H, fenil-H, J₁:8.4 Hz, J₂:1.2 Hz), 7.08 (t, 1H, fenil-H), 7.25-7.26 (m, 1H, fenil-H), 7.29 (d, 2H, 4-metilfenil-2H, J:8.0 Hz), 7.59 (d, 1H, -CO-CH=, J:15.6 Hz), 7.93 (d, 2H, 4-metilfenil-2H, J:8.0 Hz), 8.08 (d, 1H, fenil-CH=, J:15.6 Hz); **ESI-MS**: *m/z* (%): 283 [M+H]⁺ (100%). C₁₈H₁₈O₃ için Hesaplanan: C, 76.57; H, 6.43. Bulunan: C, 76.84; H, 6.52.

1-(4-Metoksifenil)-3-fenil-2-propen-1-on. Verim 2.347 g (% 99). Erime noktası 103-105°C'dir (397: 103-105°C (etanol)).

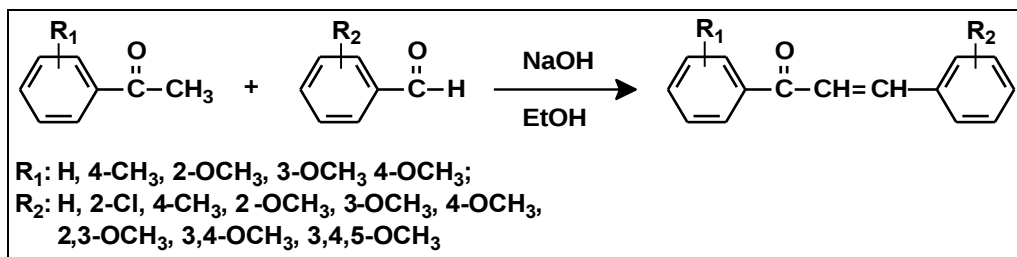
1-(4-Metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-on. Verim 2.959 g (% 99). Erime noktası 102-103°C'dir (398: 102-103°C).

1-(2-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-on. Verim 2.535 g (% 93). Erime noktası 56-58°C'dir (399: 65-67°C (metanol:su)).

1-(3-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-on. Verim 2.581 g (% 95). Erime noktası 55-57°C'dir. Sarı renkte bir bileşiktir. Bu bileşik daha önce sentezlenmiş (400), ancak spektral özellikleri bildirilmemiştir. **IR** (KBr) cm^{-1} : 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2938, 2837 (C-H gerilim, alifatik), 1661 (C=O gerilim), 1589, 1466, 1430 (C=C gerilim), 1321, 1271, 1256, 1199, 1173, 1032 (C-O-C gerilim), 976, 878, 850, 753, 686, 670 (o-disüstitüe ve m-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon); **¹H NMR** (400 mHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.26 (dd, 1H, fenil-H, J₁:8.0 Hz, J₂:2.0 Hz), 7.44-7.49 (m, 2H, fenil-2H), 7.52 (d, 1H, fenil-H, J: 8.0 Hz), 7.58 (dd, 1H, fenil-H, J₁:7.6 Hz, J₂:1.6 Hz), 7.63 (m, 1H, fenil-H), 7.78 (d, 1H, fenil-H, J:7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, -CO-CH=, J:16.0 Hz), 8.05 (d, 1H, fenil-CH=, J:15.6 Hz), 8.24 (dd, 1H, fenil-H, J₁:7.2 Hz, J₂:2.4 Hz); **ESI-MS**: *m/z* (%): 297 [M+Na+2]⁺ (36%), 296 [M+H+Na]⁺, 295 [M+Na]⁺ (100%), 275 [M+H+2]⁺ (16%),

273 $[M+H]^+$ (49%), 237 $[M^+-Cl]^+$, 167 $[(2-Cl)C_6H_4-CH=CH-CO+2]^+$, 165 $[(2-Cl)C_6H_4-CH=CH-CO]^+$, 135 $[(3-CH_3O)C_6H_4-CO]$. $C_{16}H_{13}ClO_2$ için Hesaplanan: C, 70.46; H, 4.80. Bulunan: C, 69.58; H, 4.81.

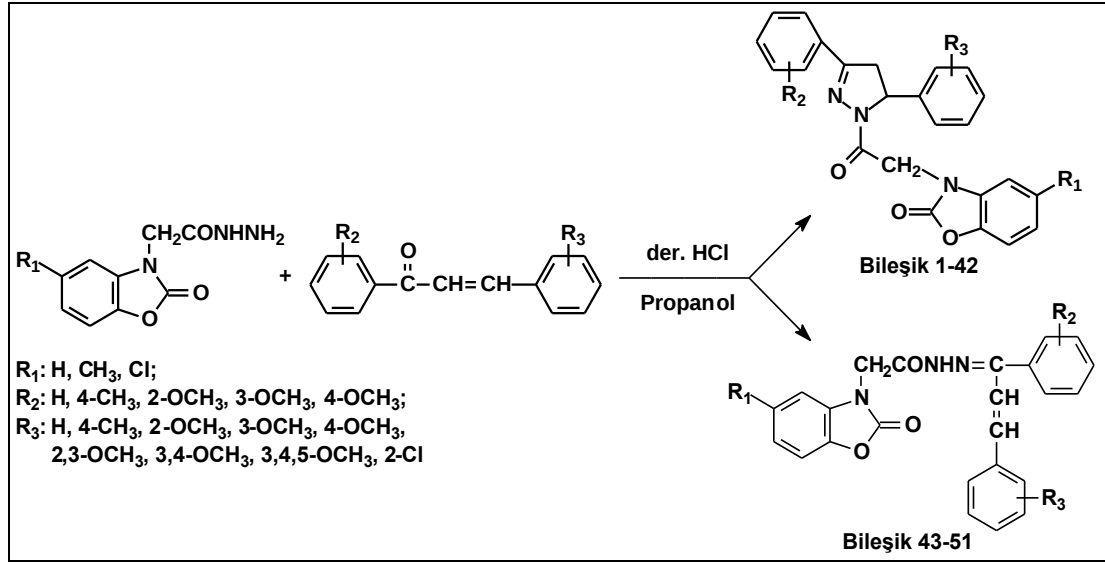
1-(4-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-on. Verim 2.649 g (% 97). Erime noktası 90-92°C'dir (401: *E* izomerinin erime noktası 87,8-89,3°C (metanol:diklorometan)).



Şekil 3.4. Şalkon bileşiklerinin sentezi.

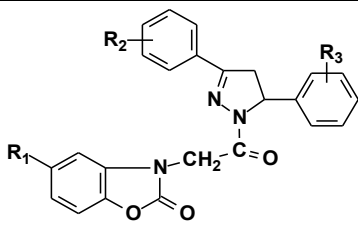
1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (Bileşik 1-42) ve *N*'-[1,3-Di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 43-51)

3 mmol 2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin 2 mL DMF'te çözülür, üzerine 40 mL 1-propanol eklenir. Daha sonra 3 mmol şalkon bileşiği ve 8 damla der. HCl eklenir ve geri çeviren soğutucu altında yaklaşık beş gün ısıtılır. Soğutulduğunda çöken katı süzülür ve uygun kristalizasyon çözeltisinden kristallendirilir (38). Eğer katı çökmezse, sıvı kısım kolon kromatografisi ile saflaştırılır (Şekil 3.5, Tablo 3.1).

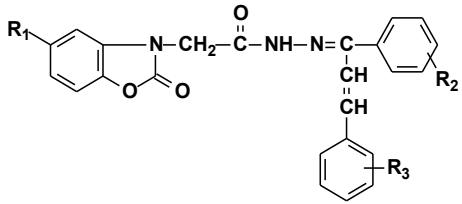


Şekil 3.5. 1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol ve *N'*-[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiklerinin sentezi.

Tablo 3.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, yüzde verimleri, erime noktaları ve saflaştırılmaları.

						
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Verim (%)	E. N. (°C)	Kristallendirme/ Kolon kromatografisi
1	H	H	H	5	192-194	Aseton:su (3:1)
2	H	H	4-CH ₃	19	214,5-215,5	Aseton:su (3:1) ve Kolon krom.
3	H	H	2-OCH ₃	30	198-200	Aseton:su (3:1)
4	H	H	3-OCH ₃	6	185,5-187	Aseton:su (3:1)
5	H	H	4-OCH ₃	10	214-215	Aseton:su (3:1)
6	H	H	3,4-OCH ₃	13	204-204,5	Aseton:su (3:1)
7	H	H	3,4,5-OCH ₃	21	236,5-237,5	Kolon krom. ve Kloroform:metanol (3:1)
8	H	4-CH ₃	H	5	200-201,5	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
9	H	4-CH ₃	2,3-OCH ₃	7	181-183	Kolon krom.
10	H	4-OCH ₃	H	6	219-219,5	Kloroform:metanol (3:1)
11	H	4-OCH ₃	2,3-OCH ₃	5	194-195	Aseton:su (3:1)
12	H	2-OCH ₃	2-Cl	6	200-201	Aseton:su (3:1)
13	H	3-OCH ₃	2-Cl	5	220,5-221,5	Aseton:su (3:1)
14	H	4-OCH ₃	2-Cl	6	237-238	Aseton:su (3:1)
15	CH ₃	H	H	5	201,5-202,5	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
16	CH ₃	H	4-CH ₃	11	185-186	Aseton:su (3:1)
17	CH ₃	H	2-OCH ₃	15	206-207	Kolon krom. ve Etanol
18	CH ₃	H	3-OCH ₃	11	186-186,5	Metanol:su (3:1)
19	CH ₃	H	4-OCH ₃	8	172-173	Kolon krom.
20	CH ₃	H	3,4-OCH ₃	5	175-176	Aseton:su (3:1)
21	CH ₃	H	3,4,5-OCH ₃	10	237-238	Kloroform:metanol (3:1)
22	CH ₃	4-CH ₃	H	10	203-204,5	Aseton:su (3:1)
23	CH ₃	4-CH ₃	2,3-OCH ₃	19	191,5-192,5	Etanol:su (3:1)
24	CH ₃	4-OCH ₃	H	18	188-189,5	Metanol:su (3:1)
25	CH ₃	4-OCH ₃	2,3-OCH ₃	36	211-212,5	Etanol
26	CH ₃	2-OCH ₃	2-Cl	20	200-202	Aseton:su (3:1)

Tablo 3.1. (Devam) Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, yüzde verimleri, erime noktaları ve saflaştırılmaları.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Verim (%)	E. N. (°C)	Kristallendirme/ Kolon kromatografisi
27	CH ₃	3-OCH ₃	2-Cl	12	232,5-233,5	Aseton:su (3:1)
28	CH ₃	4-OCH ₃	2-Cl	8	221-222	Aseton:su (3:1)
29	Cl	H	H	12	146-148	Aseton:su (3:1)
30	Cl	H	4-CH ₃	5	174,5-175	Asetonitril:su (3:1)
31	Cl	H	2-OCH ₃	5	176-177	Etanol
32	Cl	H	3-OCH ₃	9	212-214	Aseton:su (3:1)
33	Cl	H	4-OCH ₃	23	190-191	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
34	Cl	H	3,4-OCH ₃	14	197-199	Aseton:su (3:1)
35	Cl	H	3,4,5-OCH ₃	9	262-263	Kloroform:metanol (3:1) ve Kolon krom.
36	Cl	4-CH ₃	H	6	174-176	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
37	Cl	4-CH ₃	2,3-OCH ₃	5	183-184	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
38	Cl	4-OCH ₃	H	7	165-167	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
39	Cl	4-OCH ₃	2,3-OCH ₃	22	132-134	Kolon krom. ve Kloroform:metanol (3:1)
40	Cl	2-OCH ₃	2-Cl	6	217,5-219	Aseton:su (3:1)
41	Cl	3-OCH ₃	2-Cl	12	211-211,5	Aseton:su (3:1)
42	Cl	4-OCH ₃	2-Cl	7	213-215	Kolon krom. ve Aseton:su (3:1)
						
43	H	H	H	6	162-163	Aseton:su (3:1)
44	H	H	3-OCH ₃	5	150-152	Kolon krom.
45	H	2-OCH ₃	2-Cl	10	212-213	Aseton:su (3:1)
46	H	4-OCH ₃	2-Cl	7	184,5-185,5	Aseton:su (3:1)
47	CH ₃	4-OCH ₃	H	6	139-142	Kolon krom.
48	CH ₃	2-OCH ₃	2-Cl	30	222-224	Aseton:su (3:1)
49	Cl	H	2-OCH ₃	5	136-138	Kolon krom.
50	Cl	4-OCH ₃	2,3-OCH ₃	8	172-173,5	Kolon krom. ve Metanol:su (3:1)
51	Cl	2-OCH ₃	2-Cl	21	214-216	Aseton:su (3:1)

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Noktası Tayini

Bileşiklerimizin erime noktaları *Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus* erime noktası tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime noktaları düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal:

Plaklar: Kieselgel HF₂₅₄ Typ 60 (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

ÇS-1: Benzen : Metanol (99:1)

ÇS-2: n-Hekzan : Etilasetat (50:50)

ÇS-3: Kloroform : Aseton (95:5)

Yöntem:

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek kuvvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçten yararlanılmıştır.

İyot Buharı (402)

Plaklar, iyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir kuvet içerisine yerleştirilip, lekeler belirinceye kadar bekletilir.

3.1.4. Spektrometrik Kontroller

IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, *Perkin Elmer SpectrumOne, Nicolet 520 FT-IR* spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

^1H -NMR Spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d_6 , Merck) veya aseton- d_6 (Merck) içerisindeki çözeltilerinden Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan *Bruker 400 MHz UltraShield* spektrometresi ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometre cihazı ile alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

^{13}C -NMR Spektrumları

Bileşik 16'ın ^{13}C -NMR spektrumu, aseton- d_6 (Merck) içerisindeki çözeltisi ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometresinde alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

COSY ve HSQC Spektrumları

Bileşik 16'ın COSY, HSQC ve **Bileşik 48'**in COSY spektrumları, aseton- d_6 (Merck) içerisindeki çözeltisi ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan *Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR* spektrometresinde alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon elektrospray iyonizasyon (ESI^+) tekniği ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan *Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC-MS Spectrometer* cihazı ve *MassLynx 4.1* yazılımı kullanılarak alınmıştır.

X-Işınları Kristalografisi Analizi

Bileşik 10 ve **51**'in X-ışınları kristalografi analizi İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümü, X-ışınları Laboratuvarı'nda, Oxford Xcalibur 3 eksenli difraktometresinde yapılmış ve yapı çözümü sırasında SHELXS-97 yapı çözümleme programı kullanılmıştır. Bulunan sonuçları görsel hale getirmede ORTEP-III yazılımı kullanılmıştır.

3.1.5. Eleman Analizleri

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda *LECO CHNS 932* cihazı kullanılarak yapılmıştır. Değerler $\pm$ %0.4 olarak değerlendirilmiştir.

3.1.6. Enantiyomer Ayrımı

Bileşik 6'nın enantiyomer ayrımı, Boğaziçi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde semipreparatif Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile yapılmıştır. Pompa olarak LabAlliance Series III Dijital Pompa, soğutucu olarak Thermo Hypersil-Keystone HOT POCKET Kolon Isıtıcısı, Eluent Preheater/Precooler ve COOL POCKET Soğutucu, UV dedektör olarak Shimadzu SPD-6A ve yazıcı olarak Shimadzu C-R6A Chromatopac kullanılmıştır.

Metanolde çözülen bileşik, sabit fazın ChiralPak AD-H kolonu ve hareketli fazın 50:50 etanol:metanol karışımı olduğu şartlarda 0.4 mL/dk akış hızı ile analitik YBSK'nde 254 nm'de enantiyomerlerine ayrılmış ve ayrılan bu enantiyomerler semipreparatif YBSK ile toplanmıştır.

3.1.7. Spesifik Çevirme Açısı Tayini

Bileşik 6'nın enantiyomerlerinin spesifik çevirme açıları, aseton içerisindeki çözeltilerinden Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Döner Sermaye Koordinatörlüğü'nde bulunan Rudolph Autopol IV Polarimetre cihazı ile ölçülmüştür. Bileşiğin semipreparatif YBSK ile yapılan enantiyomer ayrımından toplanan elüentlerin sırasıyla 0.00052 g/mL ve 0.00050 g/mL konsantrasyonda asetonda hazırlanan çözeltilerinin spesifik çevirme açıları bulunmuştur.

3.1.8. Absolü Konfigürasyon Tayini

Bileşik 6'nın enantiyomerlerinin IR ve Titreşimsel Dairesel Dikroizm (TDD) spektrumu Avrupa Şiralite Merkezi'nde BioTools ChiralIR-2X dual PEM spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Enantiyomerlerin en fazla 3 mg'ı kloroformda çözülmüştür. Her bir enantiyomer için, 4 cm⁻¹ rezolüsyonda 40000 tarama kaydedilmiş ve ortalaması alınmıştır.

Konformasyonel analizler MMFF94S, MMFF ve SYBYL kuvvet alanları kullanılarak uygulanmıştır. Moleküler mekanik benzetimlerden kaynaklanan geometriler B3LYP/6-31G* ve B3LYP/cc-pVTZ seviyesinde, çözücü polarizasyonunu açıklayan SCRF modeli kullanılarak optimize edilmiştir. Boltzmann ağırlıklı IR ve TDD spektrumları, 10 cm⁻¹'lik FWHH ile Lorentzian band profilleri varsayılarak elde edilmiştir. Kullanılan Boltzmann popülasyonu elde edilen standart entalpilerle dayanmaktadır. Datanın kontrolü, temel ayarların büyütülmesinin IR ve TDD spektrumlarında sadece küçük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Tüm hesaplamalar Gaussian09 kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

3.2.1. Protein Sistemi

hMAO-A (klorjilin inhibitörü ile birlikte kristalize edilmiş Protein Bilgi Bankası (PDB) giriş kodu: 2BXS olan) ve hMAO-B (6-hidroksi-*N*-proparjil-1(*R*)-aminoindan inhibitörü ile birlikte kristalize edilmiş PDB giriş kodu: 1S3E olan) kristal yapıları, PDB'den elde edilmiştir (403). Çalışmalar, enzimlerin sadece bir alt birimi üzerinde yürütülmüştür. PDB dosyaları düzenlenmiş ve β zincirleri, geri dönüşsüz inhibitörleriyle birlikte ayrılmıştır.

Kristal yapının gerilimini düşürmek ve proteinleri Autodock moleküler yerleştirme simülasyon programında kullanılmak üzere elverişli hale getirmek için tüm polar hidrojenler Accelrys Discovery Studio modelleme paketiyle eklenmiştir. Elde edilen yapı, minimize edilmiştir. Minimizasyon boyunca, ağır atomlar başlangıç kristal koordinatlarında sabitlenmiş fakat eklenmiş hidrojenleri hareket etmeleri için serbest bırakılmıştır. Minimizasyon, vakum ortamında yürütülmüştür.

AutoDockTools (ADT) grafiksel kullanıcı ara yüzü programı, enzimleri ve ligantları hazırlamak için kullanılmıştır. Gasteiger yükleri hesaplanmış ve non-polar hidrojenler karbon atomlarıyla birleştirilmiştir. Makromoleküller için, oluşturulmuş pdbqt dosyaları kaydedilmiştir.

3.2.2. Ligantlar

Ligant moleküllerinin 3 boyutlu yapıları hazırlanmış, PM3 seviyesinde optimize edilmiş ve Spartan (Wavefunction Inc.) moleküler modelleme programının yardımıyla mol2 formatında kaydedilmiştir. Bu mol2 dosyalarının kısmi yükleri sonradan ADT paket programı (versiyon 1.5.6) kullanılarak modifiye edilmiş böylece non-polar hidrojen atomlarının yükleri hidrojenin bağlı olduğu atoma atanmıştır. Sonuç dosyaları, pdbqt dosyaları halinde kaydedilmiştir.

3.2.3. Moleküler Yerleştirme (Docking)

AutoDock 4.02 tüm moleküler yerleştirme hesaplamaları için kullanılmıştır. ADT programı moleküler yerleştirme veri girişi dosyalarını oluşturmak için kullanılmıştır. Tüm moleküler yerleştirmelerde x, y, z yönlerinde 80x80x80 nokta boyutlarında karelere ayrılmış bir küp oluşturulmuş ve komplekste inhibitörün yeri bilindiği için eşlemelerde proteinin katalitik bölgesindeki FAD'ın N5 atomu merkez olarak alınmıştır. 0.375 Å'luk bir boşluk (karbon-karbon kovalent bağının yaklaşık dörtte biri uzunluğunda) ve dielektrik sabitinin mesafe bağımlı bir fonksiyonu eşlemelerin enerji hesaplanmasında kullanılmıştır. Lamarckian genetik algoritma mantığı kullanılarak ön işlem yürütülmüştür. Başlangıç popülasyonu 50 olan rastgele yerleştirilmiş parçalar, maksimum 2.5×10^6 enerji değerleriyle ve maksimum 2.7×10^4 oluşumla varsayılan ayarlar kullanılmıştır. 0.02 mutasyon oranı ve 0.8 genetik değişim oranı seçilmiştir. Kök ortalama kare sapmasında 0.5 Å'dan daha az farklılık gösteren sonuçlar bir araya toplanmış ve bağlanmanın en uygun serbest enerjisinin sonuçları, nihai kompleks yapılar olarak seçilmiştir. Tüm hesaplamalar HPxw8600_Work_Station makinesinde yürütülmüştür. Sonuç yapılarının dosyaları Accelrys Visualization 4.0 görüntüleme programında analiz edilmiştir.

3.3. Biyolojik Etki Çalışmaları

3.3.1. Biyokimya Çalışmaları

Materyal

hMAO-A (rekombinant hMAO-A, bakulovirüs ile enfekte edilmiş BTI, *Bacillus thuringiensis israelensis*, hücrelerinde ifadenlenmiş), hMAO-B (rekombinant hMAO-B, bakulovirüs ile enfekte edilmiş BTI hücrelerinde ifadenlenmiş), *R*-(-)-Deprenil hidroklorür, resorufin, DMSO ve diğer bazı kimyasallar Sigma-Aldrich™ (Almanya)'ten satın alınmıştır. Moklobemid Roche İlaçları A.Ş. (Almanya) ve Deva Holding A.Ş. (Türkiye)'den temin edilmiştir. Amplex®-Red MAO Deney Kiti (Molecular Probes, USA), benzilamin, *p*-tiramin, klorjilin (MAO-A inhibitörü), parjilin (MAO-B inhibitörü) ve yabanturbu peroksidazı içermektedir.

Yöntem

Bileşiklerin hMAO-A ve -B Üzerindeki İnhibitör Etkilerinin Tayini

hMAO-A ve -B aktivitelerinin tayini *p*-tiramin ortak substrat olarak kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hMAO izoformları ile etkileşimleri, daha önce tanımlanan ve modifiye edilen fluorometrik bir yöntem kullanılarak tayin edilmiştir (51, 404, 405). MAO izoformlarının katalizi ile oluşan hidrojen peroksit, floresan olmayan, hassasiyeti yüksek ve stabil bir prob olan ve yabanturbu peroksidazı ile reaksiyona girerek floresan bir ürün olan resorufin oluşturan Amplex®-Red reaktif kullanılarak belirlenmiştir. Reaksiyon Amplex®-Red reaktif (son konsantrasyonu 200 µM), 1 U/mL yabanturbu peroksidazı ve *p*-tiramin (konsantrasyon aralığı 0.1-1 mM) eklenerek başlatılmıştır. Kontrol deneyleri, sentezlenen bileşiklerin referans inhibitörlerle değiştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Yeni bileşiklerin, reaksiyon karışımındaki enzimatik olmayan inhibisyona bağlı oluşan floresansı modifiye etme olasılıkları, bu bileşiklerin sadece sodyum fosfat tamponu içinde Amplex®-Red reaktifine eklenmeleri ile belirlenmiştir.

Kinetik Deneyler

Yeni sentezlenen bileşikler DMSO içinde, maksimum konsantrasyon %1 olacak şekilde hazırlanmış ve 1-100 μ M konsantrasyon aralığında kullanılmıştır. Enzim izoformlarının bileşiklerle etkileşimlerinin kinetik hesaplamaları Microsoft Excel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnhibisyon sabiti (K_i) değerleri Lineweaver-burk grafiğinden elde edilmiştir. Özgüllük indeksi (SI) de $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ olarak hesaplanmıştır. Protein tayini, sığır serum albuminin standart olarak kullanıldığı Bradford yöntemi ile yapılmıştır (406).

Tersinirlik Deneyleri

Sentezlenen bileşiklerle MAO inhibisyonunun geri dönüşümlüğü santrifügasyon-ultrafiltrasyon yöntemiyle tayin edilmiştir (32). Kısaca, yeterli miktardaki rekombinant hMAO-A veya -B, yeni sentezlenen bileşiklerin belirli konsantrasyonlarıyla veya sodyum fosfat tamponundaki (0.05 M, pH 7.4) referans inhibitörlerle birlikte 1 saat süreyle 37°C’de inkübe edilmiştir. Bu inkübasyon periyodunu takiben, karışım 4°C’de saklanmış ve MAO-A ve -B aktivitelerinin ölçülmesinde kullanılmıştır. Geriye kalan inkübe edilmiş örnek, 30 kDa Biomax membranlı Ultrafree-0.5 santrifüj tüpü içinde, 9000xg’de 4°C’de 20 dakika santrifüj edilmiştir. 30 kDa’luk membranda kalan enzim, 4°C’deki sodyum fosfat tamponunda yeniden süspande edilmiş ve iki kez daha santrifüj edilmiştir. Üçüncü santrifügasyonun ardından membranda kalan enzim 300 mL sodyum fosfat tamponunda yeniden süspande edilmiş ve bu süspansiyondan alınan örnek MAO-A ve -B aktivitelerinin tayininde kullanılmıştır. Kontrol deneyleri (%100 MAO aktivitesini belirlemek amacıyla), test bileşiklerinin çözünmesinde kullanılan çözücüler ile uygun seyreltmelerde yer değiştirilmeleri ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. İlişkili yüzde MAO izoform inhibisyonu değerleri, yıkama ile ve yıkama olmadan, örnekler için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Beyin Dokusunda MAO Aktivite Tayini

Deneylerde, Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul izni (28.06.2012 tarih ve 2012/39 numaralı, 26.03.2014 tarih ve 2014/20 numaralı) (Bkz. EK 2a ve EK 2b) uyarınca sağlanan CD1 fareler kullanılmıştır.

ZYT uygulamasından sonra kontrol ve deney grubu farelerinin kafaları giyotin ile kesilmiş, beyin dokuları hemen çıkarılarak -80°C 'de saklanmıştır. Beyin dokuları tartılarak, 0.3 M süktroz içinde %5 derişimde olacak şekilde homojenize edilmiş, homojenat MAO ve 5-HT düzeylerinin ölçümü için ikiye ayrılmıştır.

Total MAO aktivitesi, Holt'un yöntemi kullanarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (372). Reaksiyonun ilk hızı, molar soğurma katsayısı $4.654 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar $\text{nmol}.\text{saat}^{-1}.\text{mg}^{-1}$ olarak ifade edilmiştir.

MAO-A ve MAO-B aktivitelerinin ölçümünde homojenat ikiye ayrılmıştır. Substrat olarak p-tiramin (MAO-A için $500 \mu\text{M}$; MAO-B için 2.5 mM) kullanılmış ve bir izoform ölçülürken diğeri inhibe edilerek izoformların aktiviteleri tayin edilmiştir. Tayinden önce 50 mL 'lik homojenat 0.1 M fosfat tamponu ($\text{pH } 7.4$) içinde hazırlanmış 0.15 mM L-deprenil (MAO-B inhibitörü) veya parjilin (MAO-A inhibitörü) ile 37°C 'de 1 saat inkübe edilip; daha sonra total MAO aktivitesi tayin edilmiştir.

Beyin Dokusunda 5-HT Tayini

Beyin dokuları $300\text{-}800 \mu\text{l}$ $\%0.1$ (a/h) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ içeren 0.4 M HClO_4 çözeltisi ile sonike edilmiştir. Homojenatlar $20,000\times g$ 'de 4°C 'de 15 dakika santrifüj edilip süpernatant 5-HT analizi için -86°C 'de saklanmıştır. Süpernatantlardaki 5-HT içeriği YBSK'nde elektrokimyasal dedektör ile belirlenmiştir. Bu amaçla mobil faz olarak 0.1 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4.2\text{H}_2\text{O}$, 0.1 M sitrik asit ($\text{pH } 3.5$) ve $\%10$ (h/h) metanol kullanılmıştır. Elüsyon 1 mL/dk akış hızı ile sağlanmıştır. Çalışma elektrodunun potansiyeli 0.7 V olarak belirlenmiştir. Dionex YBSK sisteminde C_{18} ön kolonuyla beraber $5 \mu\text{m}$ por çaplı C_{18} -Nucleosil ters faz YBSK kolonu ($4 \times 125 \text{ mm}$) kullanılmıştır. Süpernatant enjeksiyon hacmi $20 \mu\text{L}$ olarak belirlenmiştir. Kromotogramlardaki pik alanları 5-HT referans standartı kullanılarak (eksternal standart tekniği kullanılarak) belirlenmiştir.

Beyin Dokusunda Dopamin, 5-HIAA ve DOPAC Tayini

Dokular analizlerden önce homojenize edilip $20,000\times g$ 'de santifüj edildikten sonra YBSK ile nörotransmitter düzeylerine (dopamin, 5-HIAA ve DOPAC) bakılmıştır. Analiz öncesi örnekler 0.60 mol/L perklorik asit ile deproteinize edilip örneklerin pH 'sı 1.20 mol/L K_2HPO_4 kullanılarak ayarlanmıştır. 0.1 g/L L-sistein antioksidan olarak 0.50 mmol/L Na_2EDTA ise kompleks yapıcı ajan olarak örneklere

eklenmiştir. Ayırma kolonu olarak Shim-pack C18 kolonu (4.6 x 250 mm, 5 µm), mobil faz olarak da (pH 3.8) 50 mmol/L sitrik asit, 50 mmol/L sodyum asetat, 0.5 mmol/L 1-heptansülfonik asit sodyum tuzu, 5 mmol/L trietilamin ve 0.5 mmol/L Na₂EDTA içeren %13'lük metanol kullanılmıştır. Akış hızı 1.0 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 10 µL olarak belirlenmiştir. Emisyon ve eksitasyon dalga boyları sırasıyla 330 nm ve 280 nm olarak ayarlanmıştır. Bu sistem için deteksiyon aralığı 0.20 - 5.00 microg/L'dir. Bu yöntemle dopamin, 5-HIAA ve DOPAC aynı anda analiz edilebilmektedir (407).

İstatistiksel Çalışmalar

Deneylerin sonuçları, ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler Windows ile uyumlu GraphPad Prism 4.03 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) program kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deney grupları arasındaki istatistiksel fark Student's t-testi kullanılarak yapılmıştır. p<0.05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

3.3.2. Farmakoloji Çalışmaları

Sentezini yaptığımız bileşiklerden, MAO-A selektivitesine sahip beş bileşiğin antidepresan aktivite çalışmaları, Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul kararı (28.06.2012 tarih ve 2012/39 numaralı, 26.03.2014 tarih ve 2014/20 numaralı) doğrultusunda (Bkz. EK 2a ve EK 2b) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Materyal

Deneylerde kullanılan 20-24 g ağırlığındaki erkek CD1 fareler, deneyden en az 2 gün önce Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Hayvan Evi veya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden alınıp, Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilmiştir. Fareler 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde tutulup standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır.

Yöntem

ZYT

Antidepresan aktivitenin değerlendirilmesi modifiye ZYT ile yapılmıştır. Akut etki ilk dozun (30 mg/kg/gün) uygulanmasından 1 saat sonra, kronik etki ise tekrarlayan dozların (30 mg/kg/gün) 7 gün süreyle uygulanmasından 1 saat sonra farmakolojik deneyler ile yapılmıştır.

ZYT’nde 19 cm yükseklikte, 12 cm çapında cam beherler kullanılmıştır. Beherler, her deneyden önce 15 ± 1 cm’e kadar $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta musluk suyu ile doldurulmuş ve her fareden sonra su değiştirilmiştir.

Akut ve kronik etkilerin inceleneceği gruplarda ayrı ayrı her bileşik için 6 adet fare kullanılmıştır. Aktivitesi tayin edilecek bileşikler, farelere 0.2 mL % 0.5’lik karboksimetilselüloz (KMS) içerisinde süspande edildikten sonra gastrik gavaj vasıtasıyla oral yoldan 30 mg/kg dozda, referans bileşik olarak kullanılan moklobemid ise 20 mg/kg dozunda verilirken (408, 409), kontrol grubuna aynı miktarda KMS uygulanmıştır. İlaçlar 13.30-15.30 saatleri arasında verilmiş ve aynı tedavi uygulanan fareler aynı kafeslerde tutulmuşlardır.

ZYT’nde fareler, su içeren cam beherin içine atıldıktan sonra iki dakika süreyle çırpınması ile geçen süre beklenmiş, takip eden altı dakika içinde hareketsiz olarak kaldıkları süre saniye cinsinden ölçülmüştür (Şekil 3.7). Deneyler haftanın aynı gününde ve 14.30-16.30 saatleri arasında, ilaçların uygulanmasından 1 saat sonra yapılmıştır (410-412).



Şekil 3.7. ZYT deney düzeneği.

Farmakoloji deneylerini takiben farelerin kafaları giyotin ile kesilmiş, beyin dokuları çıkarılmış ve beyin dokusundaki MAO-A seviyesi ile 5-HT, dopamin ve metabolitlerinin düzeyleri 3.3.1.2 Biyokimya Çalışmaları Yöntem kısmındaki deney prosedürleri uygulanarak tespit edilmiştir.

Açık Alan Testi

Lokomotor aktivite tayini için açık alan testi yapılmıştır. Açık alan testinde 50x50x30 cm ölçülerinde siyah tahta kutu kullanılmıştır.

Bileşikler 30 mg/kg dozunda, referans bileşik moklobemid ise 20 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Bileşikler % 0.5'lik KMS içerisinde süspande edildikten sonra farelere 0.2 mL gastrik gavaj yoluyla oral olarak 7 gün boyunca uygulanmıştır. Son dozun uygulanmasından 1 saat sonra fareler kutuya bırakılarak 5 dakika boyunca hareketlilikleri kaydedilmiştir (413). VideoMot 2 sistemi ile yapılan analiz sonucunda, farelerin kat ettikleri toplam mesafe ölçülmüştür.

Doz-Yanıt Eğrisinin Elde Edilmesi

Bileşik 25, 50 ve moklobemid farelere 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarında 7 gün boyunca uygulanmış ve son dozların uygulanmasından 1 saat sonra ZYT yapılmıştır.

Antidepresan aktivite, test süresince farelerin ortalama hareketsiz kalış sürelerindeki azalma göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.

Farmakoloji deneylerini takiben farelerin kafaları giyotin ile kesilmiş, beyin dokuları çıkarılmış ve beyin dokusundaki MAO-A seviyesi ile 5-HT, dopamin ve metabolitlerinin (5-HIAA, DOPAC) düzeyleri 3.3.1.2 Biyokimya Çalışmaları Yöntem kısmındaki deney prosedürleri uygulanarak tespit edilmiştir.

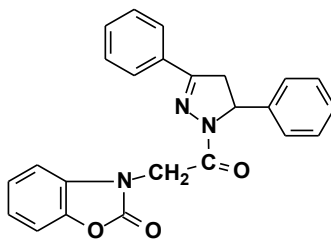
İstatistiksel Çalışmalar

ZYT ve açık alan testinde sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiş olup, ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık dereceleri tek-yönlü ANOVA testi ardından post-hoc Dunnett testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ durumunda ortalamalar arası fark anlamlı kabul edilmiştir. Kullanılan denek sayısı “n” ile gösterilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 1)*



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.624 g (3 mmol) 1,3-difenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.056 g (%5)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 192-194°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.20, 0.55 ve 0.65'tir.

IR spektrumunda; 3057 (C-H gerilim, aromatik), 2934 (C-H gerilim, alifatik), 1763 (C=O gerilim, laktam), 1673 (C=O gerilim, asetil), 1486, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1398, 1372, 1238, 1145, 1109, 1025 (C-O-C ve C-N gerilim), 914, 865, 753, 690 (monosüstitüe ve o-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.5 Hz), 3.95 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.6 Hz, J_{BX} :11.8 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.8 Hz), 5.25 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.61 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.24-7.28 (m, 4H, 2-benzoks.- H_4 ve 5-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.32-7.37 (m, 3H, 2-benzoks.- H_7 ve 5-fenil-

H₂, H₆), 7.51-7.52 (m, 3H, 3-fenil-H₃, H₄, H₅), 7.87-7.88 (m, 2H, 3-fenil-H₂, H₆) ppm’de pikler görülür.

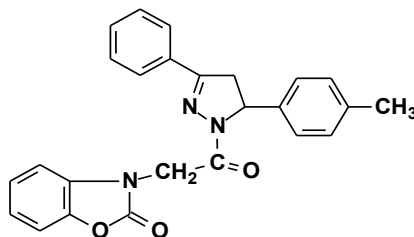
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 436 [M+K]⁺, 421 [M+H+Na]⁺, 420 [M+Na]⁺ (100%), 398 [M+H]⁺, 176 [2-benzoks.-CH₂-CO]⁺ ve 148 [2-benzoks.-CH₂]⁺’de pikler görülür.

C₂₄H₁₉N₃O₃ için M.A.: 397.43

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.53	4.82	10.57
Bulunan :	72.48	4.76	10.53

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 2)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilip kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.236 g (%19)’dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 214,5-215,5°C’dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.58 ve 0.66’dır.

IR spektrumunda; 3059 (C-H gerilim, aromatik), 2921 (C-H gerilim, alifatik), 1778 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1601, 1487, 1440 (C=C ve

C=N gerilim), 1365, 1314, 1231, 1148, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 904, 865, 813, 750, 680 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

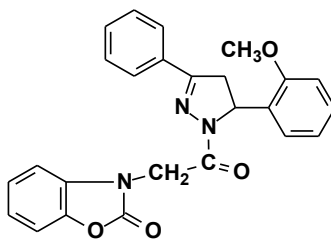
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.26 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :17.3 Hz, J_{AX} :4.1 Hz), 3.92 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :17.7 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.09 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.5 Hz), 5.24 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.3 Hz), 5.56 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.9 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 7.11-7.15 (m, 5H, 2-benzoks.- H_5 ve 5-fenil- H_2 , H_3 , H_5 , H_6), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.26 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.5 Hz), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.3 Hz), 7.51-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 450 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 435 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 176 $[\text{2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$ ve 148 $[\text{2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 411.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.98	5.14	10.21
Bulunan :	72.73	5.24	10.39

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 3)*



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(2-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.380 g (%30)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 198-200°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.54 ve 0.65'tir.

IR spektrumunda; 2934, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1777 (C=O gerilim, laktam), 1673 (C=O gerilim, asetil), 1599, 1489, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1393, 1350, 1236, 1145, 1101, 1021 (C-O-C ve C-N gerilim), 906, 862, 752, 740, 690 (monosüstitüe ve o-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.09 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.8 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.28 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.71 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.04 (t, 2H, 5-fenil-2H), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.19 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.25 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.7 Hz), 7.28 (d, 1H, 5-fenil-H, J :7.6 Hz), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.8 Hz), 7.47-7.51 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.84-7.86 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

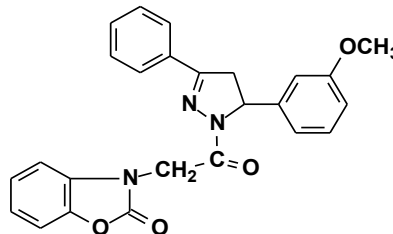
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 466 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 451 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 320, 176 $[\text{2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$ ve 148 $[\text{2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 427.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.25	4.95	9.83
Bulunan :	70.16	5.10	9.85

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (Bileşik 4)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.073 g (%6)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 185,5-187°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.48 ve 0.59'dur.

IR spektrumunda; 3067, 3037 (C-H gerilim, aromatik), 2844 (C-H gerilim, alifatik), 1752 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1596, 1490, 1433 (C=C ve C=N gerilim), 1370, 1241, 1135, 1015 (C-O-C ve C-N gerilim), 896, 859, 779, 759, 682 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve m-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

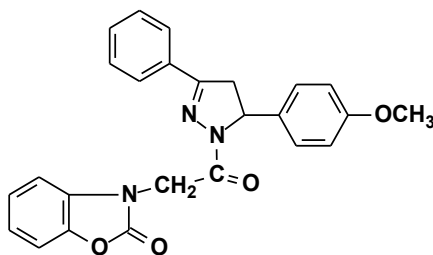
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.73 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.93 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.27 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.58 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.79-6.84 (m, 3H, 5-fenil-3H), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.24 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :8.0 Hz), 7.26-7.28 (m, 1H, 5-fenil-H), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :6.8 Hz), 7.51-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 466 $[M+K]^+$, 451 $[M+H+Na]^+$, 450 $[M+Na]^+$ (100%), 428 $[M+H]^+$, 176 $[2\text{-benzoks.}-CH_2-CO]^+$ ve 148 $[2\text{-benzoks.}-CH_2]^+$ 'de pikler görülür.

$C_{25}H_{21}N_3O_4$ için M.A.: 427.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.25	4.95	9.83
Bulunan :	70.47	5.11	9.90

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 5)*



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.128 g (%10)'dır.

Krem renkli, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 214-215°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.48 ve 0.61'dir.

IR spektrumunda; 2957, 2941, 2828 (C-H gerilim, alifatik), 1779 (C=O gerilim, laktam), 1669 (C=O gerilim, asetil), 1603, 1516, 1490, 1447 (C=C ve C=N gerilim), 1389, 1347, 1248, 1175, 1102 (C-O-C ve C-N gerilim), 909, 829, 754, 743, 697 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.22 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.4 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.08 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.21 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.88 (d, 2H, 5-fenil- H_3 , H_5 , J :8.8 Hz), 7.10-7.19 (m, 4H, 2-benzoks.- H_5 , 2-benzoks.- H_6 ve 5-fenil- H_2 , H_6), 7.25 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.6 Hz), 7.35 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.2 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

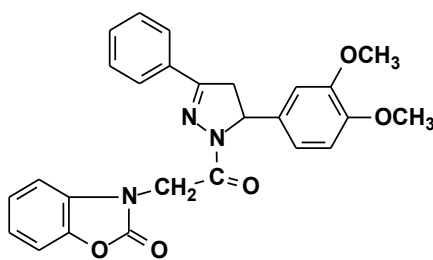
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 466 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 451 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 320'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 427.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.25	4.95	9.83
Bulunan :	69.81	4.91	9.70

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 6)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.804 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.184 g (%13)'dür.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 204-204,5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, kloroform ve asetonitrilde soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.29 ve 0.50'dir.

IR spektrumunda; 3069, 3000 (C-H gerilim, aromatik), 2944, 2839 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1680 (C=O gerilim, asetil), 1603, 1520, 1490, 1439 (C=C ve C=N gerilim), 1369, 1237, 1140, 1020 (C-O-C ve C-N gerilim), 920, 844, 808, 753, 689 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.24 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.3 Hz, J_{AX} :5.0 Hz), 3.716 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.722 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.91 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.7 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.26 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, 5-fenil- H_6 , J_{56} :8.3 Hz, J_{26} :1.9 Hz), 6.82 (d, 1H, 5-fenil- H_2 , J_{26} :1.9 Hz), 6.89 (d, 1H, 5-fenil- H_5 , J_{56} :8.4 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.19 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.28 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.6 Hz), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.7 Hz), 7.49-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

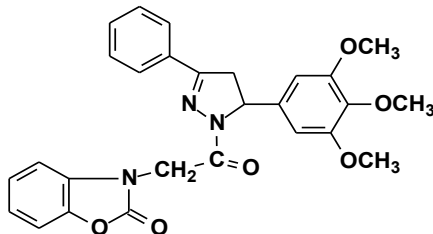
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 496 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 481 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 320, 176 $[\text{2-benzoks.}-\text{CH}_2-\text{CO}]^+$ ve 148 $[\text{2-benzoks.}-\text{CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ için M.A.: 457.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.26	5.07	9.19
Bulunan :	68.18	5.06	9.15

Bu bileşik, analitik YBSK'nde 254 nm'de ChiralPak AD-H kiral kolonu kullanılarak etanol:metanol (50:50) mobil faz sisteminde 0.4 mL/dk akış hızında enantiyomerlerine ayrılmış ve bu enantiyomerler semipreperatif YBSK ile toplanmıştır. İlk elüentin spesifik çevirme açısı $[\alpha]^{25}_D = +38$ (c: 0.00052 g/mL asetonda) absolü konfigürasyonu TDD ile *R*, ikinci elüentin spesifik çevirme açısı $[\alpha]^{25}_D = -82$ (c: 0.00050 g/mL asetonda) absolü konfigürasyonu ise TDD ile *S* olarak bulunmuştur.

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (Bileşik 7)*



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben kloroform:metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.306 g (%21)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 236,5-237,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.07, 0.26 ve 0.48'dir.

IR spektrumunda; 2997, 2941, 2825 (C-H gerilim, alifatik), 1766 (C=O gerilim, laktam), 1679 (C=O gerilim, asetil), 1590, 1457, 1443 (C=C ve C=N gerilim), 1393, 1231, 1115, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 922, 836, 756, 687 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve tetrasüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.26 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.91 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.3 Hz, J_{BX} :11.9 Hz), 5.12 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.34 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.55 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.1 Hz), 6.52 (s, 2H, 5-fenil- H_2 , H_6), 7.14 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.19 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.32 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.8 Hz), 7.51-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

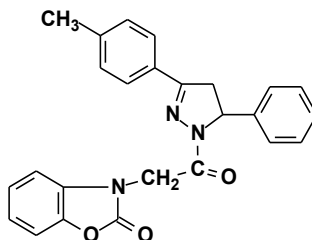
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 526 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 511 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 320 ve 176 $[\text{2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$ 'da pikler görülür.

C₂₇H₂₅N₃O₆ için M.A.: 487.50

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.52	5.17	8.62
Bulunan :	66.34	5.24	8.66

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 8)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.056 g (%5)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 200-201,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.57 ve 0.68'dir.

IR spektrumunda; 3067, 3040 (C-H gerilim, aromatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1659 (C=O gerilim, asetil), 1603, 1483, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1366, 1244, 1100, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 910, 863, 820, 750, 698, 687 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 2.38 (s, 3H, -CH₃), 3.20 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.2 Hz, J_{AX}:4.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.2 Hz, J_{BX}:11.6 Hz), 5.09

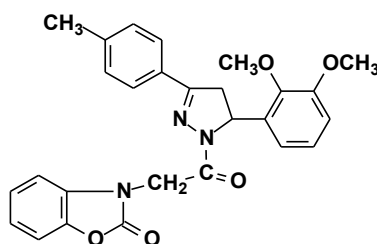
(d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.24 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.59 (dd, 1H, H_X, J_{BX}:11.6 Hz, J_{AX}:4.4 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.-H₅), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.-H₆), 7.23-7.28 (m, 4H, 2-benzoks.-H₄, 3-fenil-H₃, H₅ ve 5-fenil-H), 7.31-7.36 (m, 5H, 2-benzoks.-H₇ ve 5-fenil-4H), 7.76 (d, 2H, 3-fenil-H₂, H₆, J:8.0 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 450 [M+K]⁺, 435 [M+H+Na]⁺, 434 [M+Na]⁺ ve 412 [M+H]⁺ (100%)'de pikler görülür.

C₂₅H₂₁N₃O₃ için M.A.: 411.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.98	5.14	10.21
Bulunan :	72.74	4.97	10.26

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 9)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.846 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.102 g (%7)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 181-183°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.53 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 2941, 2831 (C-H gerilim, alifatik), 1762 (C=O gerilim, laktam), 1673 (C=O gerilim, asetil), 1609, 1477, 1447 (C=C ve C=N gerilim), 1367,

1300, 1271, 1078, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 996, 911, 829, 749, 681 (o-disüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

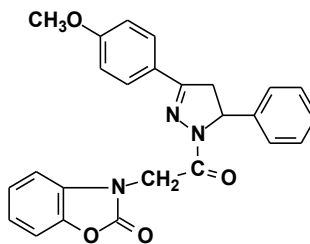
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.06 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :17.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.84 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.05 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.16 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.62 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.64 (dd, 1H, 5-fenil- H_4 , J_{45} :7.2 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 6.90-6.98 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.08 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.14 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.21 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :7.4 Hz), 7.28 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:8.4 Hz), 7.31 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.2 Hz), 7.72 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.0 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 510 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 495 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'de pikler görülür.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ için M.A.: 471.50

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.78	5.34	8.91
Bulunan :	68.81	5.03	9.11

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 10)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, kloroform:metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.080 g (%6)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 219-219,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.44 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 2957, 2835 (C-H gerilim, alifatik), 1762 (C=O gerilim, laktam), 1656 (C=O gerilim, asetil), 1606, 1518, 1494, 1453 (C=C ve C=N gerilim), 1370, 1316, 1264, 1108, 1045, (C-O-C ve C-N gerilim), 915, 826, 749, 705, 683 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

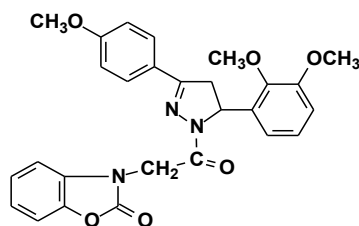
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :17.8 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.08 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.23 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.58 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 7.06 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J: 8.0 Hz), 7.12 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.- H_6), 7.22-7.27 (m, 4H, 2-benzoks.- H_4 ve 5-fenil-3H), 7.32-7.36 (m, 3H, 2-benzoks.- H_7 ve 5-fenil-2H), 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.0 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 466 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 451 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 427.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.25	4.95	9.83
Bulunan :	69.79	4.81	9.83

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 11)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.071 g (%5)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 194-195°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.41 ve 0.60'dır.

IR spektrumunda; 3011 (C-H gerilim, aromatik), 2928, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1766 (C=O gerilim, laktam), 1676 (C=O gerilim, asetil), 1603, 1477, 1454 (C=C ve C=N gerilim), 1390, 1251, 1172, 1072, 1026 (C-O-C ve C-N gerilim), 995, 912, 836, 756, 685 (o-disüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

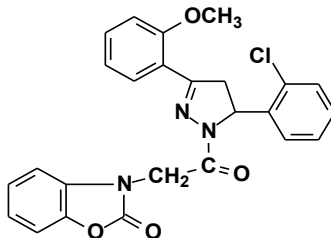
¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 3.10 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:17.8 Hz, J_{AX}:4.8 Hz), 3.74 (s, 3H, -OCH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.87 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:17.8 Hz, J_{BX}:12.0 Hz), 5.08 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.19 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.66 (dd, 1H, H_X, J_{BX}:11.8 Hz, J_{AX}:4.8 Hz), 6.68 (d, 1H, 5-fenil-H₄, J₄₅:7.6 Hz), 6.95-7.02 (m, 2H, 5-fenil-H₅, H₆), 7.05 (d, 2H, 3-fenil-H₃, H₅, J:8.8 Hz), 7.12 (t, 1H, 2-benzoks.-H₅), 7.18 (t, 1H, 2-benzoks.-H₆), 7.24 (d, 1H, 2-benzoks.-H₄, J₄₅:7.6 Hz), 7.35 (d, 1H, 2-benzoks.-H₇, J₆₇:7.6 Hz), 7.81 (d, 2H, 3-fenil-H₂, H₆, J:8.4 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 526 [M+K]⁺, 511 [M+H+Na]⁺, 510 [M+Na]⁺ (100%), 489 [M+2]⁺, 488 [M+H]⁺, 350, 176 [2-benzoks.-CH₂-CO]⁺ ve 148 [2-benzoks.-CH₂]⁺ 'de pikler görülür.

C₂₇H₂₅N₃O₆ için M.A.: 487.50

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.52	5.17	8.62
Bulunan :	66.47	5.47	8.38

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(2-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 12)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.080 g (%6)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 200-201°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.60 ve 0.76'dır.

IR spektrumunda; 1759 (C=O gerilim, laktam), 1670 (C=O gerilim, asetil), 1599, 1492 (C=C ve C=N gerilim), 1374, 1253, 1121, 1032 (C-O-C ve C-N gerilim), 917, 750, 689 (o-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

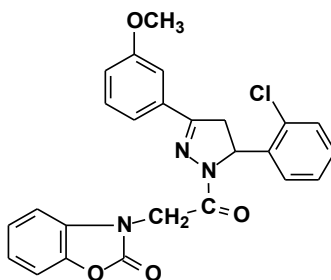
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.15 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.6 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.07 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.4 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.28 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.77 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 7.07 (t, 1H, 3-fenil-H), 7.11-7.24 (m, 4H, 2-benzoks.- H_5 , 2-benzoks.- H_6 , 2-benzoks.- H_4 ve 3-fenil-H), 7.28-7.34 (m, 3H, 5-fenil- H_4 , H_5 , H_6), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.6 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H, 3-fenil-H ve 5-fenil- H_3), 7.95 (dd, 1H, 3-fenil-H, J_1 :7.6 Hz, J_2 :1.6 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (18%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (47%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (34%), 463 $[\text{M}+2]^+$ ve 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'de pikler görülür.

C₂₅H₂₀ClN₃O₄ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	64.75	4.31	9.02

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(3-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 13)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(3-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.065 g (%5)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 220,5-221,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.63 ve 0.74'tür.

IR spektrumunda; 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2931, 2835 (C-H gerilim, alifatik), 1772 (C=O gerilim, laktam), 1676 (C=O gerilim, asetil), 1560, 1463 (C=C ve C=N gerilim), 1307, 1271, 1151, 1118, 1035 (C-O-C ve C-N gerilim), 919, 869, 809, 758, 736, 683 (o-disüstitüe ve m-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 3.19 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.4 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 4.02 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.4 Hz, J_{BX}:12.0 Hz), 5.14 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.32 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.82 (dd,

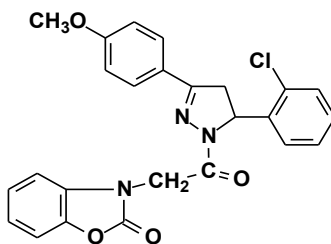
1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 7.09 (d, 1H, 3-fenil-H, J :8.0 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.-H₅), 7.18-7.23 (m, 2H, 2-benzoks.-H₆ ve 2-benzoks.-H₄), 7.29-7.33 (m, 3H, 5-fenil-H₄, H₅, H₆), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.-H₇, J_{67} :8.0 Hz), 7.39-7.45 (m, 3H, 3-fenil-3H), 7.47-7.51 (m, 1H, 5-fenil-H₃) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 500 $[M+K]^+$, 487 $[M+H+Na+2]^+$, 486 $[M+Na+2]^+$ (10%), 485 $[M+H+Na]^+$, 484 $[M+Na]^+$ (27%), 464 $[M+H+2]^+$ (35%), 463 $[M+2]^+$ ve 462 $[M+H]^+$ (100%)’de pikler görülür.

$C_{25}H_{20}ClN_3O_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	64.74	4.26	9.06

1-[2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 14)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.088 g (%6)’dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 237-238°C’dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.57 ve 0.74’tür.

IR spektrumunda; 3054 (C-H gerilim, aromatik), 2934, 2828 (C-H gerilim, alifatik), 1759 (C=O gerilim, laktam), 1666 (C=O gerilim, asetil), 1606, 1493, 1463 (C=C ve C=N gerilim), 1398, 1248, 1175, 1039 (C-O-C ve C-N gerilim), 919, 868, 836, 746, 687 (o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

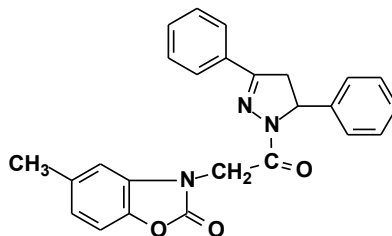
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.14 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.1 Hz, J_{AX} :4.9 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.1 Hz, J_{BX} :11.8 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.8 Hz), 5.29 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.7 Hz), 5.79 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.7 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 7.05 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:8.8 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.18-7.22 (m, 2H, 2-benzoks.- H_6 ve 2-benzoks.- H_4), 7.29-7.32 (m, 3H, 5-fenil- H_4 , H_5 , H_6), 7.36 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :7.8 Hz), 7.48-7.50 (m, 1H, 5-fenil- H_3), 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 502 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (9%), 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (38%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (29%), 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 463 $[\text{M}+2]^+$, 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 315, 287 ve 148 $[\text{2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	65.16	4.37	9.22

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 15)*



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.624 g (3 mmol) 1,3-difenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.058 g (%5)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 201,5-202,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.56 ve 0.62'dir.

IR spektrumunda; 3063 (C-H gerilim, aromatik), 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1755 (C=O gerilim, laktam), 1677 (C=O gerilim, asetil), 1499, 1441 (C=C ve C=N gerilim), 1392, 1239, 1136, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 793, 748, 685, 614 (monosüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.94 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.05 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.19 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.60 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz), 7.06 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.21 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.0 Hz), 7.23-7.28 (m, 3H, 5-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.32-7.35 (m, 2H, 5-fenil- H_2 , H_6), 7.49-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

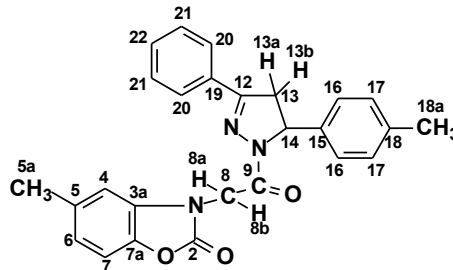
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 450 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 435 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 162 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 411.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.98	5.14	10.21
Bulunan :	73.08	5.22	10.28

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 16)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.138 g (%11)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 185-186°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.605 ve 0.70'tir.

IR spektrumunda; 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1768 (C=O gerilim, laktam), 1677 (C=O gerilim, asetil), 1495, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1387, 1238, 1114, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 920, 865, 803, 761, 690, 609 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (Aseton- d_6 , 400 mHz); δ 2.27 (s, 3H, H_{18a}), 2.30 (s, 3H, H_{5a}), 3.26 (dd, 1H, $\text{H}_{13a}(\text{H}_A)$, J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 3.98 (dd, 1H, $\text{H}_{13b}(\text{H}_B)$, J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.07 (d, 1H, H_{8a} , J :17.6 Hz), 5.19 (d, 1H, H_{8b} , J :17.6 Hz), 5.61 (dd, 1H, $\text{H}_{14}(\text{H}_X)$, J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.91 (d, 1H, H_6 , J_{67} :8.8 Hz), 6.93 (s, 1H, H_4), 7.09-7.13 (m, 3H, H_7 ve H_{17}), 7.17 (d, 2H, H_{16} , J :8.0 Hz), 7.50-7.51 (m, 3H, H_{21} ve H_{22}), 7.90-7.93 (m, 2H, H_{20}) ppm'de pikler görülür.

^{13}C -NMR spektrumunda (Aseton- d_6 , 400 mHz); δ 20.4 (C-18a), 20.7 (C-5a), 42.3 (C-13), 44.1 (C-8), 60.6 (C-14), 109.2 (C-7), 109.9 (C-4), 122.7 (C-6), 125.9 (C-16), 127.2 (C-20), 129.0 (C-21), 129.5 (C-17), 130.8 (C-22), 131.6 (C-3a), 132.0 (C-

19), 133.7 (C-5), 137.2 (C-18), 139.3 (C-15), 140.8 (C-7a), 154.8 (C-12), 155.9 (C-2) ve 163.3 (C-9) ppm'de pikler görülür.

HSQC (^1H -NMR - ^{13}C -NMR) (Aseton- d_6); δ 6.93/109.9 (4/C-4), 2.30/20.7 (5a/C-5a), 6.91/122.7 (6/C-6), 7.09-7.13/109.2 (7/C-7), 5.07 ve 5.19/44.1 (8a ve 8b/C-8), 3.26 ve 3.98/42.3 (13a ve 13b/C-13), 5.61/60.6 (14/C-14), 7.17/125.9 (16/C-16), 7.09-7.13/129.5 (17/C-17), 2.27/20.4 (18a/C-18a), 7.90-7.93/127.2 (20/C-20), 7.50-7.51/129.0 (21/C-21), 7.50-7.51/130.8 (22/C-22).

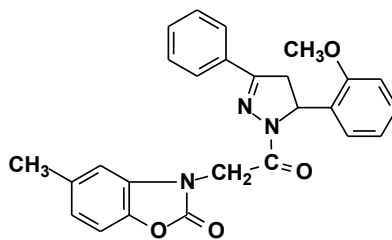
COSY (^1H -NMR - ^1H -NMR) (Aseton- d_6); δ 6.93/2.30 (4/5a), 2.30/6.91 (5a/6), 6.91/7.09-7.13 (6/7), 5.07/5.19 (8a/8b), 3.26/3.98 (13a/13b), 3.26/5.61 (13a/14), 3.98/5.61 (13b/14), 7.17/7.09-7.13/ (16/17), 7.09-7.13/2.27 (17/18a), 7.90-7.93/7.50-7.51 (20/21 ve 22).

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 464 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 449 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 448 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) ve 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'da pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 425.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	73.39	5.45	9.88
Bulunan :	73.20	5.18	9.81

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 17)*



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(2-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.215 g (%15)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 206-207°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.54 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 3472 (O-H gerilim), 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2913, 2834 (C-H gerilim, alifatik), 1753 (C=O gerilim, laktam), 1675 (C=O gerilim, asetil), 1499, 1443 (C=C ve C=N gerilim), 1396, 1239, 1121, 1024 (C-O-C ve C-N gerilim), 936, 869, 791, 750, 688, 619 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve trisüstitüe C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.09 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :4.7 Hz), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.8 Hz), 5.04 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.27 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.71 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.7 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, 5-fenil-H), 6.93 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.2 Hz), 7.03-7.06 (m, 2H, 5-fenil-2H), 7.08 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.22 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.1 Hz), 7.26 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.47-7.51 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.84-7.86 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

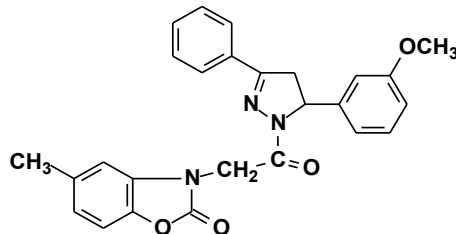
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 481 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^+$, 480 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 465 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) ve 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ için M.A.: 464.51

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69.81	5.64	9.05
Bulunan :	69.81	5.62	9.36

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 18)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, metanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.144 g (%11)'dir.

Beyaz-krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 186-186,5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.50 ve 0.58'dir.

IR spektrumunda; 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2933, 2830 (C-H gerilim, alifatik), 1758 (C=O gerilim, laktam), 1671 (C=O gerilim, asetil), 1601, 1499, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1389, 1258, 1241, 1136, 1042, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 889, 857, 804, 757, 684, 618 (monosüstitüe, m-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

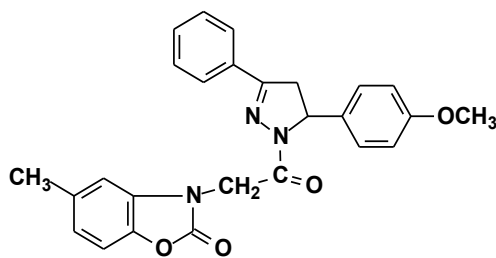
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.22 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.73 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.05 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.23 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.57 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.78-6.84 (m, 3H, 5-fenil-3H), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz), 7.07 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.22 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.0 Hz), 7.25 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.50-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 481 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^+$, 480 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 465 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) ve 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

C₂₆H₂₃N₃O₄ için M.A.: 441.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.74	5.25	9.52
Bulunan :	70.80	5.31	9.53

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 19)*



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.104 g (%8)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 172-173°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.48 ve 0.59'dur.

IR spektrumunda; 3074 (C-H gerilim, aromatik), 2952, 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1776 (C=O gerilim, laktam), 1674 (C=O gerilim, asetil), 1495, 1441 (C=C ve C=N gerilim), 1341, 1236, 1180, 1014 (C-O-C ve C-N gerilim), 924, 829, 806, 765, 698 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2.30 (s, 3H, -CH₃), 3.22 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.4 Hz, J_{AX}:4.8 Hz), 3.72 (s, 3H, -OCH₃), 3.90 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.0 Hz, J_{BX}:11.6 Hz), 5.03 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.15 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6

Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.88 (d, 2H, 5-fenil- H_3 , H_5 , J :8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz), 7.04 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.16 (d, 2H, 5-fenil- H_2 , H_6 , J :8.8 Hz), 7.21 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm’de pikler görülür.

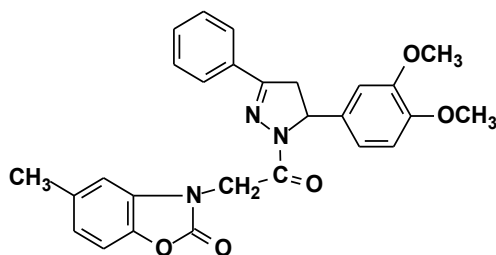
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 480 $[M+K]^+$, 465 $[M+H+Na]^+$, 464 $[M+Na]^+$ (100%), 442 $[M+H]^+$ ve 162 $[5\text{-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$ ’de pikler görülür.

$C_{26}H_{23}N_3O_4$ için M.A.: 441.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.74	5.25	9.52
Bulunan :	70.43	5.14	9.49

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 20)*



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.804 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.076 g (%5)’dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 175-176°C’dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.30 ve 0.52’dir.

IR spektrumunda; 3067 (C-H gerilim, aromatik), 2937, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1767 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1515, 1499, 1448 (C=C ve C=N gerilim), 1392, 1235, 1137, 1027 (C-O-C ve C-N gerilim), 894, 858, 815, 764, 681, 608 (monosüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 3.71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.4 Hz), 5.04 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.21 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.4 Hz, J_{AX} :5.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, 5-fenil- H_6 , J_{56} :8.2 Hz, J_{26} :1.8 Hz), 6.82 (d, 1H, 5-fenil- H_2 , J_{26} :1.6 Hz), 6.88 (d, 1H, 5-fenil- H_5 , J_{56} :8.4 Hz), 6.92 (dd, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz, J_{46} :0.8 Hz), 7.07 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.21 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.49-7.52 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

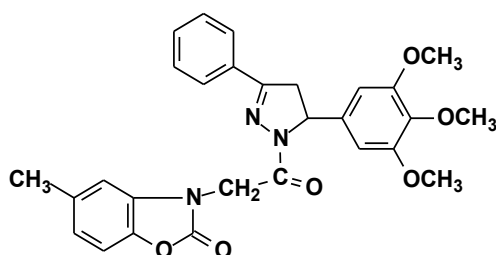
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 511 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^+$, 510 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 495 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 190 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$ ve 162 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ için M.A.: 471.50

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.78	5.34	8.91
Bulunan :	68.40	5.31	8.84

* Bkz. EK 1a.

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 21)*



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, klorofom:metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.149 g (%10)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 237-238°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.06, 0.27 ve 0.46'dır.

IR spektrumunda; 2929, 2834 (C-H gerilim, alifatik), 1766 (C=O gerilim, laktam), 1673 (C=O gerilim, asetil), 1609, 1503, 1436 (C=C ve C=N gerilim), 1395, 1243, 1121, 1004 (C-O-C ve C-N gerilim), 815, 762, 692, 684 (monosüstitüe, trisüstitüe ve tetrasüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2.27 (s, 3H, -CH₃), 3.23 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.6 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 3.59 (s, 3H, -OCH₃), 3.72 (s, 6H, -OCH₃), 3.88 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.2 Hz, J_{BX}:11.6 Hz), 5.03 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.27 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.52 (dd, 1H, H_X, J_{BX}:11.6 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 6.49 (s, 2H, 5-fenil-H₂, H₆), 6.91 (dd, 1H, 2-benzoks.-H₆, J₆₇:8.0 Hz, J₄₆:0.8 Hz), 7.09 (s, 1H, 2-benzoks.-H₄), 7.20 (d, 1H, 2-benzoks.-H₇, J₆₇:8.4 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H, 3-fenil-H₃, H₄, H₅), 7.82-7.85 (m, 2H, 3-fenil-H₂, H₆) ppm'de pikler görülür.

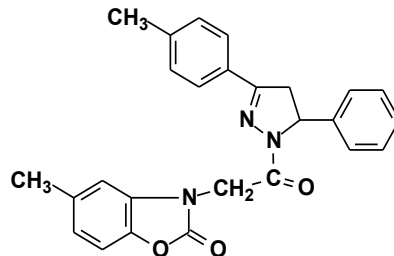
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 540 [M+K]⁺, 525 [M+H+Na]⁺, 524 [M+Na]⁺ (100%), 502 [M+H]⁺, 334 ve 190 [5-metil-2-benzoks.-CH₂-CO]⁺ 'de pikler görülür.

C₂₈H₂₇N₃O₆ için M.A.: 501.53

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.06	5.43	8.38
Bulunan :	66.75	5.58	8.36

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 22)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.126 g (%10)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 203-204,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.57 ve 0.62'dir.

IR spektrumunda; 3049, 3025 (C-H gerilim, aromatik), 2916 (C-H gerilim, alifatik), 1756 (C=O gerilim, laktam), 1675 (C=O gerilim, asetil), 1498, 1453 (C=C ve C=N gerilim), 1393, 1240, 1135, 1026 (C-O-C ve C-N gerilim), 869, 821, 793, 744, 730, 696 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

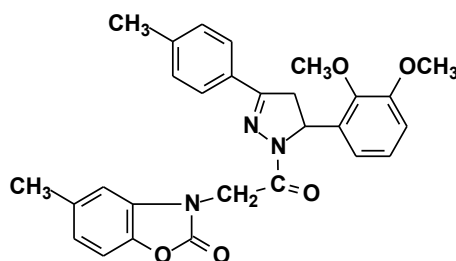
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.27 (s, 3H, 2-benzoks.- CH_3), 2.35 (s, 3H, fenil- CH_3), 3.17 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.88 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.4 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.01 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.16 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.56 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.89 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.0 Hz), 7.03 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.17-7.25 (m, 4H, 2-benzoks.- H_7 , 3-fenil- H_3 , H_5 ve 5-fenil-H), 7.28-7.33 (m, 4H, 5-fenil-4H), 7.73 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.4 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 464 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 449 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 448 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) ve 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'da pikler görülür.

C₂₆H₂₃N₃O₃ için M.A.: 425.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	73.39	5.45	9.88
Bulunan :	72.98	5.69	9.81

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 23)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.846 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.274 g (%19)'dır.

Koyu krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 191,5-192,5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.15, 0.54 ve 0.57'dir.

IR spektrumunda; 2944, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1778 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1487, 1444 (C=C ve C=N gerilim), 1377, 1266, 1085 (C-O-C ve C-N gerilim), 987, 928, 821, 786, 676 (p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 2.30 (s, 3H, 2-benzoks.-CH₃), 2.37 (s, 3H, fenil-CH₃), 3.10 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.0 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.87 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.0 Hz, J_{BX}:12.0 Hz), 5.03 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.15 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.66 (dd, 1H, H_X,

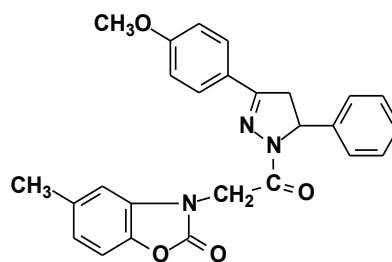
J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.68 (dd, 1H, 5-fenil- H_4 , J_{45} :7.6 Hz, J_{46} :1.6 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.0 Hz), 6.95-7.01 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.05 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.20 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J :7.6 Hz), 7.75 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.4 Hz) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 524 $[M+K]^+$, 509 $[M+H+Na]^+$, 508 $[M+Na]^+$, 487 $[M+2]^+$ ve 486 $[M+H]^+$ (100%)’da pikler görülür.

$C_{28}H_{27}N_3O_5$ için M.A.: 485.53

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69.26	5.60	8.65
Bulunan :	69.30	5.56	8.73

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 24)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, metanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.243 g (%18)’dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 188-189,5°C’dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.45 ve 0.55’dir.

IR spektrumunda; 1755 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1452 (C=C ve C=N gerilim), 1392, 1262, 1172, 1026 (C-O-C ve C-N gerilim),

865, 825, 806, 750, 683, 597 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

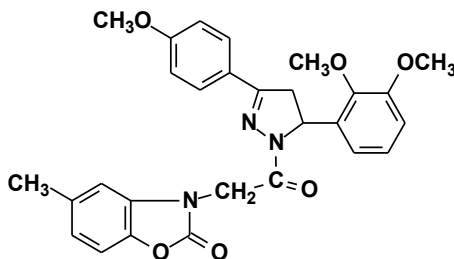
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.1 Hz, J_{AX} :4.9 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.1 Hz, J_{BX} :11.8 Hz), 5.03 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.17 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.57 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.5 Hz, J_{AX} :4.5 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :7.6 Hz), 7.05-7.07 (m, 3H, 2-benzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_5), 7.21-7.24 (m, 3H, 2-benzoks.- H_7 ve 5-fenil-2H), 7.27 (d, 1H, 5-fenil-H, J :7.3 Hz), 7.32-7.36 (m, 2H, 5-fenil-2H), 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.7 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 480 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 465 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 162 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 441.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.74	5.25	9.52
Bulunan :	70.32	5.43	9.51

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 25)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.542 g (%36)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 211-212,5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.12, 0.43 ve 0.51'dir.

IR spektrumunda; 2941, 2834 (C-H gerilim, alifatik), 1759 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1495, 1444 (C=C ve C=N gerilim), 1392, 1310, 1243, 1176, 1081 (C-O-C ve C-N gerilim), 892, 845, 802, 788, 683 (p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

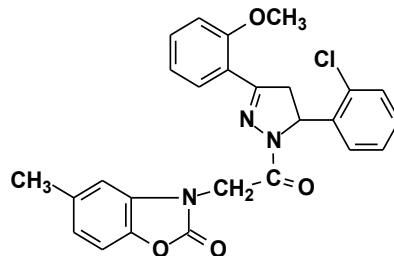
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.10 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.74 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.03 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.15 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.67 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :12.0 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.68 (dd, 1H, 5-fenil- H_4 , J_{45} :7.4 Hz, J_{46} :1.6 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz), 6.95-6.98 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.05-7.07 (m, 3H, 2-benzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_5), 7.21 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.0 Hz), 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 540 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 525 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 524 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 190 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$, 162 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$, 148 $[\text{5-metil-2-benzoks.}]^+$ ve 135 $[\text{2-benzoks.}]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ için M.A.: 501.53

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.06	5.43	8.38
Bulunan :	67.15	5.71	8.38

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(2-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 26)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.279 g (%20)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 200-202°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.60 ve 0.70'dir.

IR spektrumunda; 1767 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1471, 1450 (C=C ve C=N gerilim), 1393, 1240, 1027 (C-O-C ve C-N gerilim), 798, 756, 684, 618 (o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

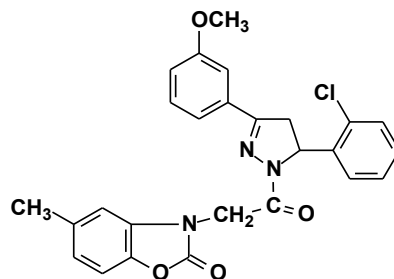
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.31 (s, 3H, -CH₃), 3.14 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.8 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 4.06 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.8 Hz, J_{BX}:11.6 Hz), 5.06 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.24 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.77 (dd, 1H, H_X, J_{BX}:11.8 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzoks.-H₆, J₆₇:8.2 Hz), 7.07 (t, 1H, 3-fenil-H), 7.10 (s, 1H, 2-benzoks.-H₄), 7.15 (d, 1H, 3-fenil-H, J:8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, 2-benzoks.-H₇, J₆₇:8.4 Hz), 7.23 (d, 1H, 5-fenil-H₄, J:6.8 Hz), 7.31-7.33 (m, 2H, 5-fenil-H₅, H₆), 7.47-7.52 (m, 2H, 3-fenil-H ve 5-fenil-H₃), 7.95 (dd, 1H, 3-fenil-H, J₁:7.8 Hz, J₂:1.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 516 $[M+K+2]^+$, 514 $[M+K]^+$, 501 $[M+H+Na+2]^+$ (10%), 500 $[M+Na+2]^+$ (38%), 499 $[M+H+Na]^+$ (30%), 498 $[M+Na]^+$ (100%), 476 $[M+H]^+$ ve 162 $[5\text{-metil-2-benzoks.}-CH_2]^+$ 'da pikler görülür.

$C_{26}H_{22}ClN_3O_4$ için M.A.: 475.92

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.62	4.66	8.83
Bulunan :	65.21	4.68	8.97

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(3-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 27)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(3-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.165 g (%12)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 232,5-233,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.63 ve 0.68'dir.

IR spektrumunda; 1763 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, asetil), 1609, 1573, 1443 (C=C ve C=N gerilim), 1395, 1243, 1207, 1026 (C-O-C ve C-N gerilim), 857, 808, 787, 751, 686 (o-süstitüe, m-sübstiüte ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

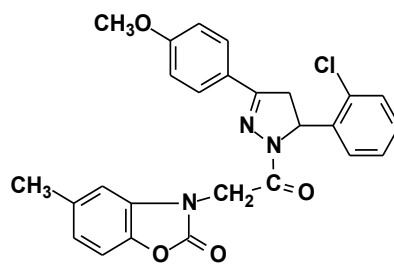
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.19 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.82 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :12.2 Hz), 5.08 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.27 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.81 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :12.2 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.93 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz), 7.08 (t, 1H, 3-fenil-H), 7.10 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.21 (d, 1H, 5-fenil- H_4 , J:9.6 Hz), 7.22 (d, 1H, 2-benzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.30-7.33 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.39-7.45 (m, 3H, 3-fenil-3H), 7.48-7.51 (m, 1H, 5-fenil- H_3) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 516 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 514 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 501 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (10%), 500 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (38%), 499 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (29%), 498 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 162 $[\text{5-metil-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'da pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 475.92

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.62	4.66	8.83
Bulunan :	65.46	4.60	8.88

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 28)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.112 g (%8)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 221-222°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.58 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 1771 (C=O gerilim, laktam), 1664 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1503, 1459 (C=C ve C=N gerilim), 1392, 1255, 1172, 1014 (C-O-C ve C-N gerilim), 837, 794, 746, 680, 601 (o-disüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

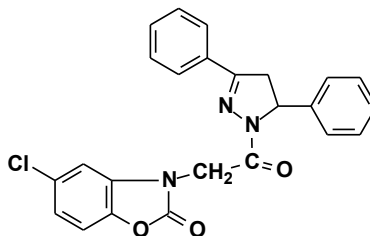
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :17.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.05 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.12 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.30 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.85 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.99 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.0 Hz), 7.11 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:7.6 Hz), 7.16 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.26-7.29 (m, 2H, 2-benzoks.- H_7 ve 5-fenil- H_4), 7.36-7.39 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.54-7.56 (m, 1H, 5-fenil- H_3), 7.87 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:7.6 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 501 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 500 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (23%), 499 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 498 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (56%), 478 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (40%), 477 $[\text{M}+2]^+$ ve 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'da pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 475.92

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.62	4.66	8.83
Bulunan :	65.75	4.57	8.87

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 29)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.624 g (3 mmol) 1,3-difenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.156 g (%12)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 146-148°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.62 ve 0.66'dır.

IR spektrumunda; 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2929 (C-H gerilim, alifatik), 1755 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1487, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1239, 1140, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 916, 865, 794, 754, 683, 609 (monosüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.24 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.95 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.12 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.27 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.61 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.25-7.29 (m, 3H, 5-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.33-7.36 (m, 2H, 5-fenil- H_2 , H_6), 7.40 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.51-7.53 (m, 4H, klorzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.89 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

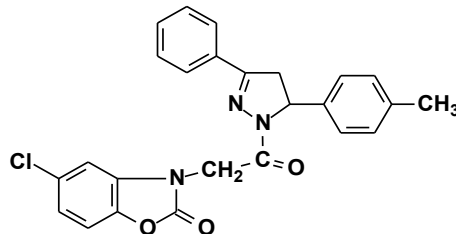
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 470 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 457 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (9%), 456 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (36%), 455 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (27%), 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 434 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ ve 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ için M.A.: 431.87

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.75	4.20	9.73
Bulunan :	66.33	4.39	9.81

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 30)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, asetonitril:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.068 g (%5)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 174,5-175°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, asetonitril, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.29, 0.64 ve 0.69'dur.

IR spektrumunda; 2951, 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1782 (C=O gerilim, laktam), 1679 (C=O gerilim, asetil), 1610, 1489, 1441 (C=C ve C=N gerilim), 1383, 1353, 1305, 1240, 1146, 1115, 1061, 1025 (C-O-C ve C-N gerilim), 917, 865, 845, 814, 764, 689, 671 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.21 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :4.7 Hz), 3.92 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.25 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.56 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.7 Hz), 7.14 (s, 4H, 5-fenil- H_2 , H_3 , H_5 , H_6), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.5 Hz, J_{46} :2.1 Hz), 7.40 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.5 Hz), 7.50-7.55 (m, 4H, klorzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

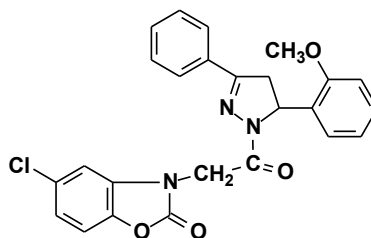
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 486 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 484 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 471 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (9%), 470 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (37%), 469 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (27%), 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(100%), 446 $[M+H]^+$, 184 $[5\text{-kloro-2-benzoks.}-CH_2+2]^+$ ve 182 $[5\text{-kloro-2-benzoks.}-CH_2]^+$ 'de pikler görülür.

$C_{25}H_{20}ClN_3O_3$ için M.A.: 445.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.34	4.52	9.42
Bulunan :	67.02	4.65	9.08

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(2-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 31)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(2-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.066 g (%5)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 176-177°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.25, 0.61 ve 0.68'dir.

IR spektrumunda; 3059 (C-H gerilim, aromatik), 2948, 2842 (C-H gerilim, alifatik), 1767 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1487, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1231, 1113, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 920, 865, 750, 687, 672 (monosübstitüe, o-disübstitüe ve trisübstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO-d_6 , 400 mHz); δ 3.09 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.1 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :17.9 Hz, J_{BX} :11.7 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO , J :17.7 Hz), 5.29 (d, 1H, N-CHH-CO , J :17.7 Hz), 5.71 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.7 Hz, J_{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.05 (t, 2H, 5-fenil-2H), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.5 Hz, J_{46} :2.1 Hz), 7.26 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.5 Hz), 7.49-7.50 (m, 4H, klorzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.84-7.86 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

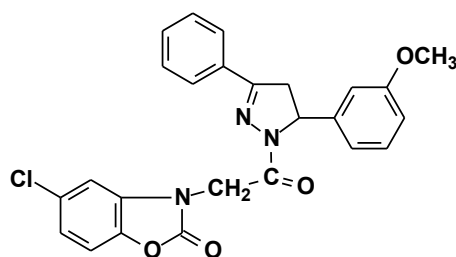
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (10%), 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (36%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (28%), 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 354, 210 $[\text{5-kloro-2-benzoks.-CH}_2\text{-CO}]^+$ ve 182 $[\text{5-kloro-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	65.37	4.43	9.30

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 32)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.124 g (%9)'dır.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 212-214°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.57 ve 0.62'dir.

IR spektrumunda; 3071, 3027 (C-H gerilim, aromatik), 2948, 2917, 2826 (C-H gerilim, alifatik), 1763 (C=O gerilim, laktam), 1669 (C=O gerilim, asetil), 1486, 1442 (C=C ve C=N gerilim), 1384, 1257, 1240, 1020 (C-O-C ve C-N gerilim), 922, 862, 807, 759, 684, 616 (monosübstiüe, m-disübstiüe ve trisübstiüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 3.22 (dd, 1H, H_A, J_{AB}:18.4 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (dd, 1H, H_B, J_{AB}:18.2 Hz, J_{BX}:11.6 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.29 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.57 (dd, 1H, H_X, J_{BX}:11.6 Hz, J_{AX}:5.2 Hz), 6.79-6.84 (m, 3H, 5-fenil-3H), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.-H₆, J₆₇:8.8 Hz, J₄₆:2.4 Hz), 7.25 (t, 1H, 5-fenil-H), 7.39 (d, 1H, klorzoks.-H₇, J₆₇:8.4 Hz), 7.50-7.52 (m, 4H, klorzoks.-H₄ ve 3-fenil-H₃, H₄, H₅), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil-H₂, H₆) ppm'de pikler görülür.

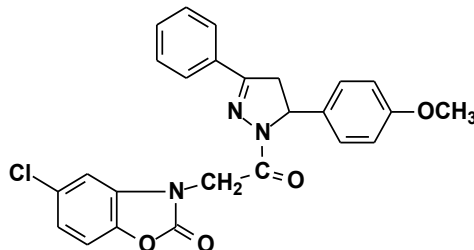
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 502 [M+K+2]⁺, 500 [M+K]⁺, 487 [M+H+Na+2]⁺ (10%), 486 [M+Na+2]⁺ (39%), 485 [M+H+Na]⁺ (30%), 484 [M+Na]⁺ (100%) ve 462 [M+H]⁺ 'de pikler görülür.

C₂₅H₂₀ClN₃O₄ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	65.25	4.70	9.12

* Bkz. EK 1b.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 33)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.324 g (%23)'dür.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 190-191°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.56 ve 0.63'tür.

IR spektrumunda; 3066 (C-H gerilim, aromatik), 1789 (C=O gerilim, laktam), 1678 (C=O gerilim, asetil), 1606, 1512, 1488, 1441 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1354, 1239, 1181, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 918, 829, 807, 760, 692, 672 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.22 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.91 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.4 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.09 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.23 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.55 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 6.88 (d, 2H, 5-fenil- H_3 , H_5 , J :8.8 Hz), 7.16-7.19 (m, 3H, klorzoks.- H_6 ve 5-fenil- H_2 , H_6), 7.40 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.8 Hz), 7.48 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.0 Hz), 7.50-7.53 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.86-7.88 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

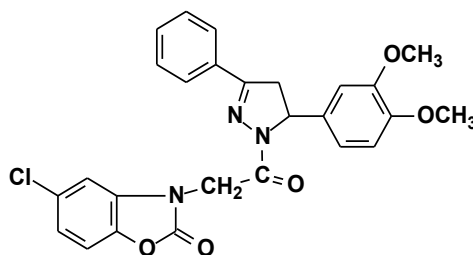
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 502 $[M+K+2]^+$, 500 $[M+K]^+$, 487 $[M+H+Na+2]^+$ (9%), 486 $[M+Na+2]^+$ (37%), 485 $[M+H+Na]^+$ (30%), 484 $[M+Na]^+$ (100%), 462 $[M+H]^+$ ve 182 $[5\text{-kloro-2-benzoks.}-CH_2]^+$ 'de pikler görülür.

$C_{25}H_{20}ClN_3O_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	64.94	4.49	9.22

* Bkz. EK 1a ve EK 1c.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 34)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.804 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.202 g (%14)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 197-199°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.11, 0.38 ve 0.54'tür.

IR spektrumunda; 3070, 3000 (C-H gerilim, aromatik), 2937, 2842 (C-H gerilim, alifatik), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1672 (C=O gerilim, asetil), 1617, 1488, 1448 (C=C ve C=N gerilim), 1389, 1235, 1148, 1029 (C-O-C ve C-N gerilim), 920,

859, 807, 766 (monosüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.2 Hz), 5.09 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.28 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.75 (dd, 1H, 5-fenil- H_6 , J_{56} :8.4 Hz, J_{26} :2.0 Hz), 6.82 (d, 1H, 5-fenil- H_2 , J_{26} :2.0 Hz), 6.88 (d, 1H, 5-fenil- H_5 , J :8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.8 Hz, J_{46} :2.4 Hz), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.49-7.52 (m, 4H, klorzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

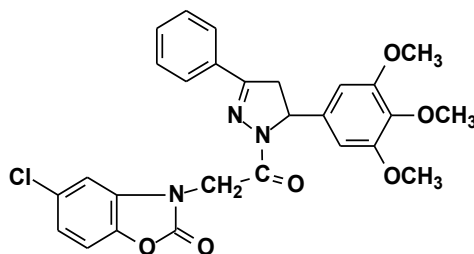
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 532 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 530 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 517 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (11%), 516 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (43%), 515 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (34%), 514 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) ve 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5$ için M.A.: 491.92

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.48	4.51	8.54
Bulunan :	63.10	4.44	8.70

* Bkz. EK 1b.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-fenil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 35)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle

göre sentezlenip, kloroform:metanol (3:1) karışımından kristallendirilip kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.138 g (%9)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 262-263°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.09, 0.38 ve 0.50'dir.

IR spektrumunda; 3063 (C-H gerilim, aromatik), 2944, 2822 (C-H gerilim, alifatik), 1771 (C=O gerilim, laktam), 1664 (C=O gerilim, asetil), 1593, 1491, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1389, 1243, 1113, 1024 (C-O-C ve C-N gerilim), 861, 817, 693, 676, 609 (monosüstitüe, trisüstitüe ve tetrasüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.26 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.91 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.37 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.55 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.53 (s, 2H, 5-fenil- H_2 , H_6), 7.19 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.41 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.0 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H, klorzoks.- H_4 ve 3-fenil- H_3 , H_5), 7.55 (d, 1H, 3-fenil- H_4 , J :2.4 Hz), 7.85-7.87 (m, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6) ppm'de pikler görülür.

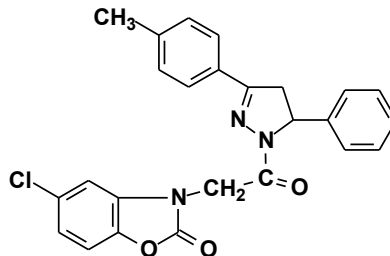
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 562 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 560 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 547 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (14%), 546 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (37%), 545 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (33%), 544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 182 $[\text{5-kloro-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$ için M.A.: 521.95

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.13	4.63	8.05
Bulunan :	61.87	4.67	8.05

* Bkz. EK 1c.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 36)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.666 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.081 g (%6)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 174-176°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.27, 0.64 ve 0.68'dir.

IR spektrumunda; 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2952 (C-H gerilim, alifatik), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1676 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1487, 1444 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1318, 1243, 1014 (C-O-C ve C-N gerilim), 916, 865, 798, 749, 699, 676, 620 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

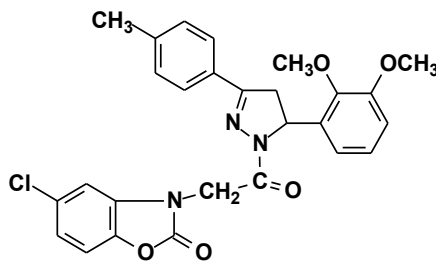
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.38 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.8 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.92 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J :18.0 Hz), 5.25 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.59 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.25 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J :8.0 Hz), 7.28 (d, 1H, 5-fenil-H, J :8.0 Hz), 7.31-7.36 (m, 4H, 5-fenil-4H), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.50 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.0 Hz), 7.76 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.0 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 484 $[M+K]^+$, 471 $[M+H+Na+2]^+$, 470 $[M+Na+2]^+$ (28%), 469 $[M+H+Na]^+$, 468 $[M+Na]^+$ (75%), 448 $[M+H+2]^+$ (38%), 447 $[M+2]^+$ ve 446 $[M+H]^+$ (100%)’da pikler görülür.

$C_{25}H_{20}ClN_3O_3$ için M.A.: 445.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.34	4.52	9.42
Bulunan :	67.17	4.73	9.60

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metilfenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 37)*



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.846 g (3 mmol) 1-(4-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.072 g (%5)’dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 183-184°C’dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.61 ve 0.65’tir.

IR spektrumunda; 3019 (C-H gerilim, aromatik), 2960, 2944, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1771 (C=O gerilim, laktam), 1681 (C=O gerilim, asetil), 1613, 1484, 1442 (C=C ve C=N gerilim), 1378, 1267, 1216, 1144, 1073, 1015 (C-O-C ve C-N

gerilim), 996, 915, 821, 799, 787, 744, 675 (p-disübstiüte ve trisübstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.38 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.11 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.74 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.88 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.10 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.22 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.67 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.70 (dd, 1H, 5-fenil- H_4 , J_{45} :7.2 Hz, J_{46} :1.6 Hz), 6.96-7.02 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.32 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.48 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.0 Hz), 7.75 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.0 Hz) ppm'de pikler görülür.

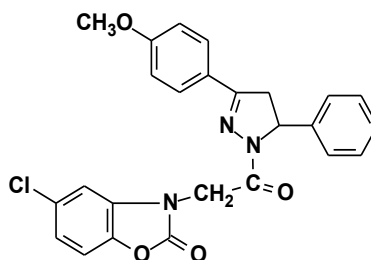
Kütle spektrumunda (ESI); m/z 544 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 531 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 530 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (19%), 529 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 528 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (51%), 508 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (35%), 507 $[\text{M}+2]^+$, 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) ve 368'de pikler görülür.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ için M.A.: 505.95

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64.10	4.78	8.31
Bulunan :	64.00	4.74	8.54

* Bkz. EK 1b.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 38)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre

sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.103 g (%7)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 165-167°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.54 ve 0.63'tür.

IR spektrumunda; 2944, 2842 (C-H gerilim, alifatik), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1601, 1487, 1455 (C=C ve C=N gerilim), 1381, 1251, 1176, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 920, 837, 790, 699, 672 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

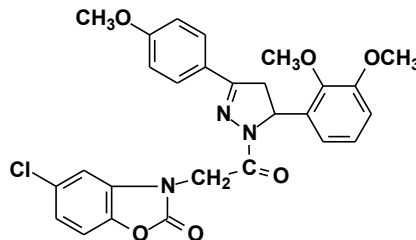
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.20 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.91 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.09 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.24 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.58 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.4 Hz, J_{AX} :4.4 Hz), 7.06 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.4 Hz), 7.23-7.28 (m, 3H, 5-fenil-3H), 7.32-7.36 (m, 2H, 5-fenil-2H), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.8 Hz), 7.50 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.4 Hz), 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.8 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (10%), 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (39%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (29%), 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 182 $[\text{5-kloro-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	64.66	4.64	9.28

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2,3-dimetoksifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 39)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben kloroform:metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.350 g (%22)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 132-134°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.58 ve 0.60'tır.

IR spektrumunda; 3014 (C-H gerilim, aromatik), 2951, 2831 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1653 (C=O gerilim, asetil), 1613, 1520, 1490, 1463 (C=C ve C=N gerilim), 1380, 1338, 1248, 1176, 1065, 1022, 1002 (C-O-C ve C-N gerilim), 919, 852, 813, 763, 666 (p-disübstiüte ve trisübstiüte benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

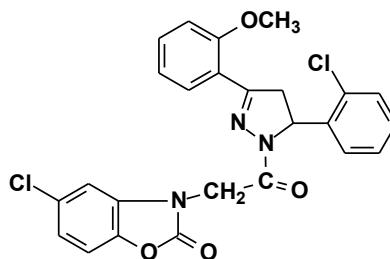
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.10 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :17.9 Hz, J_{AX} :5.1 Hz), 3.74 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :17.7 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.09 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.21 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.7 Hz), 5.66 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.9 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 6.69 (dd, 1H, 5-fenil- H_4 , J_{45} :7.3 Hz, J_{46} :1.7 Hz), 6.95-7.02 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.06 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J :8.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.5 Hz, J_{46} :2.1 Hz), 7.39 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.1 Hz), 7.80 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J :8.8 Hz), 8.32 (s, 0,9H, CHCl_3) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 562 $[M+K+2]^+$, 560 $[M+K]^+$, 547 $[M+H+Na+2]^+$ (11%), 546 $[M+Na+2]^+$ (37%), 545 $[M+H+Na]^+$ (29%), 544 $[M+Na]^+$ (100%), 524 $[M+H+2]^+$ ve 522 $[M+H]^+$ 'de pikler görülür.

$C_{27}H_{24}ClN_3O_6 \cdot 0,9CHCl_3$ için M.A.: 629.39

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	53.24	3.99	6.68
Bulunan :	53.10	3.78	6.93

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(2-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 40)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.083 g (%6)'dır.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 217,5-219°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.34, 0.65 ve 0.74'tür.

IR spektrumunda; 3074 (C-H gerilim, aromatik), 2944, 2830 (C-H gerilim, alifatik), 1763 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, asetil), 1593, 1491, 1436 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1239, 1121, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 916, 813, 746, 680, 569 (o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

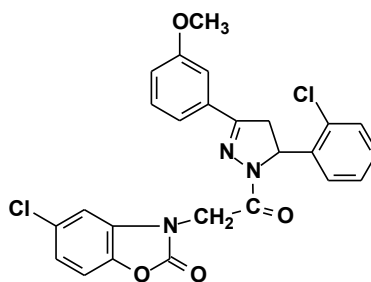
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.14 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.07 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.8 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.30 (d, 1H, N-CHH-CO, J :17.6 Hz), 5.77 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 7.07 (t, 1H, 3-fenil-H), 7.15-7.20 (m, 2H, klorzoks.- H_6 ve 3-fenil-H), 7.23-7.26 (m, 1H, 5-fenil- H_4), 7.32-7.34 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.40 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.8 Hz), 7.48-7.50 (m, 2H, 3-fenil-H ve 5-fenil- H_3), 7.53 (s, 1H, klorzoks.- H_4), 7.95 (d, 1H, 3-fenil-H, J :7.6 Hz) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 536 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 534 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 523 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+4]^+$, 522 $[\text{M}+\text{Na}+4]^+$ (13%), 521 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 520 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (70%), 519 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 498 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ ve 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ’da pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 496.34

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.50	3.86	8.47
Bulunan :	60.48	3.93	8.74

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(3-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 41)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(3-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.184 g (%12)’dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 211-211,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.68 ve 0.73'tür.

IR spektrumunda; 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2948, 2834 (C-H gerilim, alifatik), 1767 (C=O gerilim, laktam), 1676 (C=O gerilim, asetil), 1597, 1491, 1440 (C=C ve C=N gerilim), 1381, 1306, 1235, 1117, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 916, 869, 810, 750, 676, 613 (o-disüstitüe, m-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

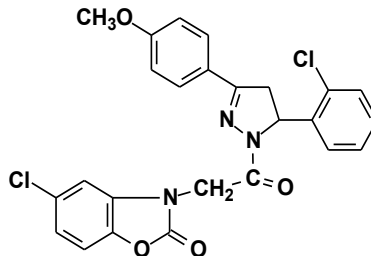
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.19 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.2 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.82 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.01 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.14 (d, 1H, N-CHH-CO, J:18.0 Hz), 5.33 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.6 Hz), 5.81 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :12.2 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 7.09 (dt, 1H, 3-fenil-H), 7.18 (dd, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :8.4 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H, 5-fenil- H_4), 7.31-7.33 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6 , J_1 :6.0 Hz, J_2 :3.2 Hz), 7.38-7.45 (m, 4H, klorzoks.- H_7 ve 3-fenil-3H), 7.48-7.51 (m, 1H, 5-fenil- H_3), 7.52 (dd, 1H, klorzoks.- H_4 , J_{46} :2.4 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 534 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 522 $[\text{M}+\text{Na}+4]^+$ (13%), 521 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 520 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (65%), 519 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 498 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ ve 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'da pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 496.34

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.50	3.86	8.47
Bulunan :	60.21	3.70	8.53

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3-(4-metoksifenil)-5-(2-klorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (Bileşik 42)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.105 g (%7)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 213-215°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; asetonda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.34, 0.64 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3067 (C-H gerilim, aromatik), 2941, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1779 (C=O gerilim, laktam), 1664 (C=O gerilim, asetil), 1605, 1491, 1459 (C=C ve C=N gerilim), 1385, 1251, 1172, 1109, 1030, 1014 (C-O-C ve C-N gerilim), 917, 865, 833, 794, 746, 672, 601 (o-disüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

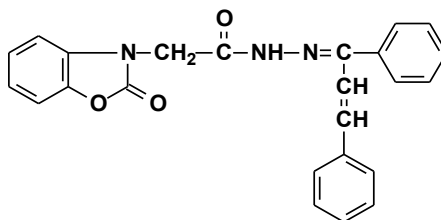
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.14 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :4.7 Hz), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.9 Hz), 5.11 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.8 Hz), 5.31 (d, 1H, N-CHH-CO, J:17.7 Hz), 5.79 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :4.7 Hz), 7.05 (d, 2H, 3-fenil- H_3 , H_5 , J:8.0 Hz), 7.18 (d, 1H, klorzoks.- H_6 , J_{67} :7.9 Hz), 7.22-7.24 (m, 1H, 5-fenil- H_4), 7.31-7.33 (m, 2H, 5-fenil- H_5 , H_6), 7.40 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :7.9 Hz), 7.48-7.51 (m, 1H, 5-fenil- H_3), 7.52 (s, 1H, klorzoks.- H_4) 7.81 (d, 2H, 3-fenil- H_2 , H_6 , J:8.6 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 536 [M+K+2]⁺, 534 [M+K]⁺, 522 [M+Na+4]⁺ (13%), 521 [M+H+Na+2]⁺, 520 [M+Na+2]⁺ (58%), 519 [M+H+Na]⁺, 518 [M+Na]⁺ (100%), 498 [M+H+2]⁺ ve 496 [M+H]⁺ 'de pikler görülür.

C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₄ için M.A.: 496.34

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.50	3.86	8.47
Bulunan :	60.55	4.04	8.68

N'-(1,3-Difenilalliliden)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 43)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.624 g (3 mmol) 1,3-difenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.070 g (%6)'dır.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 162-163°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.20, 0.57 ve 0.74'tür.

IR spektrumunda; 3201 (N-H gerilim), 3102, 3004 (C-H gerilim, aromatik), 2944 (C-H gerilim, alifatik), 1756 (C=O gerilim, laktam), 1678 (C=O gerilim, hidrazit), 1617, 1487, 1430 (C=C ve C=N gerilim), 1372, 1229, 1097, 1022 (C-O-C ve C-N gerilim), 963, 921, 780, 749, 718, 690 (monosüstitüe ve o-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

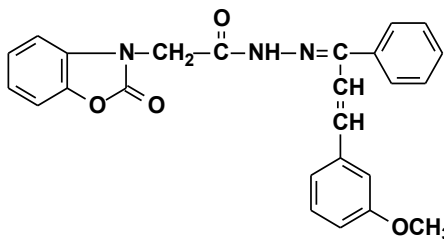
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4.64 ve 5.13 (s, 2H, N- CH_2 -CO), 6.30 ve 6.38 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, J:16.4 Hz ve J:16.0 Hz), 7.15 (t, 1H, 2-benzoks.- H_5), 7.20-7.27 (m, 2H, 2-benzoks.- H_6 ve $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.29-7.39 (m, 7H, 2-benzoks.- H_4 , 2-benzoks.- H_7 ve fenil-5H), 7.51-7.53 (m, 2H, fenil-2H), 7.56-7.64 (m, 3H, fenil-3H), 10.11 ve 10.33 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 421 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 420 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'de pikler görülür.

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 397.43

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.53	4.82	10.57
Bulunan :	72.39	4.73	10.57

N'-[1-Fenil-3-(3-metoksifenil)alliliden]-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 44)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(3-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.061 g (%5)'dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 150-152°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.47 ve 0.61'dir.

IR spektrumunda; 1781 (C=O gerilim, laktam), 1687 (C=O gerilim, hidrazit), 1604, 1488, 1435 (C=C ve C=N gerilim), 1386, 1238, 1020 (C-O-C ve C-N gerilim), 960, 925, 751, 701 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve m-disüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

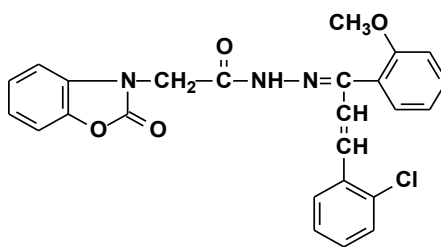
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.81 ve 5.08 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$), 6.81 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, J:16.0 Hz), 6.96 (d, 1H, fenil-H, J:7.6 Hz), 7.15 (t, 1H, 2-benzoks.-H₅), 7.21 (t, 1H, 2-benzoks.-H₆), 7.26-7.35 (m, 4H, 2-benzoks.-H₄, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ve fenil-2H), 7.39 (d, 1H, 2-benzoks.-H₇, J₆₇:7.6 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H, fenil-3H), 7.65 -7.72 (m, 3H, fenil-3H), 11.36 ve 11.71 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{)$ ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 466 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 451 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 429 $[\text{M}+2]^+$, 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 236 ve 221'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 427.45

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.25	4.95	9.83
Bulunan :	70.00	4.84	9.80

N'-[1-(2-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)alliliden]-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 45)



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.137 g (%10)'dır.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 212-213°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.58 ve 0.42'dir.

IR spektrumunda; 3208 (N-H gerilim), 3114, 3067, 3004 (C-H gerilim, aromatik), 2972, 2952, 2838 (C-H gerilim, alifatik), 1768 (C=O gerilim, laktam), 1687 (C=O gerilim, hidrazit), 1605, 1574, 1489, 1433 (C=C ve C=N gerilim), 1364, 1241, 1107, 1085, 1020 (C-O-C ve C-N gerilim), 752, 744, 696, 629, 619 (o-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

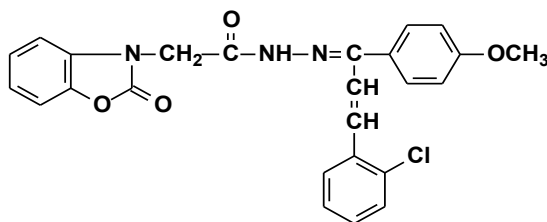
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.66 ve 5.12 (s, 2H, N- CH_2 -CO), 6.65 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J:16.3 Hz), 7.11-7.17 (m, 3H, 2-benzoks.- H_5 , 2-benzoks.- H_6 ve $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.22-7.29 (m, 3H, 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.33-7.39 (m, 4H, 2-benzoks.- H_4 , 2-benzoks.- H_7 ve 1-fenil- H_3 , H_5), 7.43-7.45 (m, 1H, 1-fenil- H_4), 7.52-7.59 (m, 1H, 3-fenil- H_6), 7.90-7.92 (m, 1H, 1-fenil- H_6), 10.26 ve 10.35 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (18%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (55%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (35%), 463 $[\text{M}+2]^+$ ve 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%)'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	65.12	4.22	9.26

***N'*-[1-(4-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)alliliden]-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 46)**



0.621 g (3 mmol) 2-(2-Benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.098 g (%7)'dir.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 184,5-185,5°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.54 ve 0.61'dir.

IR spektrumunda; 1783 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, hidrazit), 1607, 1509, 1488 (C=C ve C=N gerilim), 1365, 1252, 1174, 1102, 1021 (C-O-C ve C-N gerilim), 980, 914, 834, 746, 694 (o-disüstitüe ve p-disüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

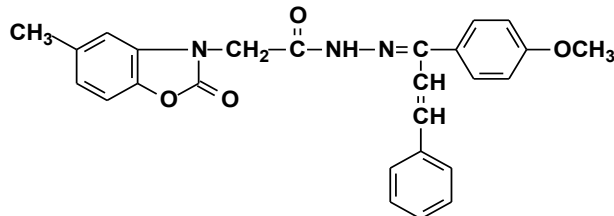
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.78 ve 5.08 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$), 7.01 (d, 2H, 1-fenil- H_3 , H_5 , J :8.8 Hz), 7.09-7.19 (m, 3H, 2-benzoks.- H_5 , 2-benzoks.- H_6 ve $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.29 (d, 1H, 2-benzoks.- H_4 , J_{45} :8.0 Hz), 7.33-7.52 (m, 5H, 2-benzoks.- H_7 , $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.61 (d, 2H, 1-fenil- H_2 , H_6 , J :8.8 Hz), 8.15 (dd, 1H, 3-fenil- H_6 , J_{56} :7.8 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 11.30 ve 11.66 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{N}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 502 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (11%), 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (38%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (29%), 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (12%), 463 $[\text{M}+2]^+$ ve 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (34%)'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	65.14	4.45	9.23

N'-[1-(4-Metoksifenil)-3-fenilalliliden]-2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 47)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-fenil-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.085 g (%6)'dır.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 139-142°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.20, 0.59 ve 0.61'dir.

IR spektrumunda; 3192 (N-H gerilim), 2936, 2845 (C-H gerilim, alifatik), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1668 (C=O gerilim, hidrazit), 1605, 1494, 1456 (C=C ve C=N gerilim), 1381, 1305, 1241, 1175, 1129, 1023 (C-O-C ve C-N gerilim), 927, 896, 837, 798, 744, 703, 690 (monosüstitüe, p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

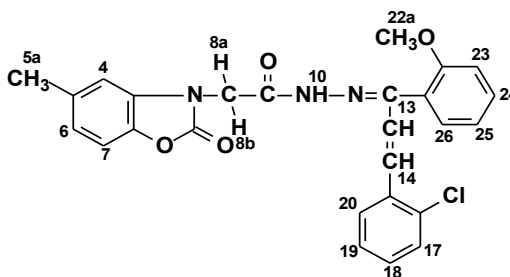
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 2.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.75 ve 5.03 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.85 (d, 1H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$, J:16.1 Hz), 6.95 (d, 1H, 2-benzoks.- H_6 , J_{67} :8.8 Hz), 7.05 (d, 2H, 1-fenil- H_3 , H_5 , J:8.7 Hz), 7.16 (s, 1H, 2-benzoks.- H_4), 7.25 (m, 2H, 2-benzoks.- H_7 ve 3-fenil-H), 7.37-7.54 (m, 3H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$ ve 3-fenil-2H), 7.61-7.74 (m, 4H, 1-fenil- H_2 , H_6 ve 3-fenil-2H), 11.25 ve 11.60 (s, 1H, $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 481 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^+$, 480 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 465 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 443 $[\text{M}+2]^+$, 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) ve 236'da pikler görülür.

C₂₆H₂₃N₃O₄ için M.A.: 441.48

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.74	5.25	9.52
Bulunan :	70.67	5.05	9.69

N'-[1-(2-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)alliliden]-2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 48)



0.663 g (3 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yönteme göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.429 g (%30)'dır.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 222-224°C'dir. Dietileter, metanol, etanol, kloroform ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta az; aseton ve dimetilsülfoksitte sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.52 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 3212 (N-H gerilim), 2834 (C-H gerilim, alifatik), 1768 (C=O gerilim, laktam), 1688 (C=O gerilim, hidrazit), 1597, 1492, 1433 (C=C ve C=N gerilim), 1388, 1241, 1085, 1021 (C-O-C ve C-N gerilim), 967, 896, 808, 752, 701, 624 (o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 mHz); δ 2.30 (s, 3H, H_{5a}), 3.76 (s, 3H, H_{22a}), 4.59 ve 5.03 (s, 2H, H_{8a} ve H_{8b}), 6.63 (d, 1H, H₁₃, J:16.4 Hz), 6.91 (d, 1H, H₆, J₆₇:8.0 Hz), 7.08-7.21 (m, 6H, H₄, H₇, H₁₄, H₁₇, H₁₈ ve H₁₉), 7.29-7.34 (m, 2H, H₂₃ ve

H₂₅), 7.40 (d, 1H, H₂₄, J:7.2 Hz), 7.51 (bs, 1H, H₂₀), 7.86 (d, 1H, H₂₆, J:7.6 Hz), 10.11 ve 10.22 (s, 1H, H₁₀) ppm’de pikler görülür.

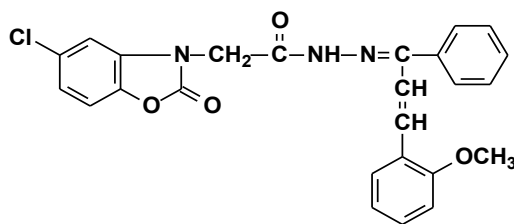
COSY (¹H-NMR - ¹H-NMR) (DMSO-d₆); δ 7.08-7.21/2.30 (4/5a), 2.30/6.91 (5a/6), 6.91/7.08-7.21 (6/7), 4.59 ve 5.03/4.59 ve 5.03 (8a/8b), 6.63/7.08-7.21 (13/14), 7.08-7.21/7.51 (17,18,19/20), 7.29-7.34/7.40 (23/24), 7.40/7.29-7.34 (24/25), 7.29-7.34/7.86 (25/26).

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 516 [M+K+2]⁺, 514 [M+K]⁺, 501 [M+H+Na+2]⁺ (11%), 500 [M+Na+2]⁺ (39%), 499 [M+H+Na]⁺ (28%), 498 [M+Na]⁺ (100%), 478 [M+H+2]⁺, 477 [M+2]⁺, 476 [M+H]⁺, 272, 270 ve 162 [5-metil-2-benzoks.-CH₂]⁺’de pikler görülür.

C₂₆H₂₂ClN₃O₄ için M.A.: 475.92

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.62	4.66	8.83
Bulunan :	65.53	4.86	9.03

N’-[1-Fenil-3-(2-metoksifenil)alliliden]-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 49)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.714 g (3 mmol) 1-fenil-3-(2-metoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.065 g (%5)’dir.

Krem renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 136-138°C’dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.35, 0.64 ve 0.72'dir.

IR spektrumunda; 1782 (C=O gerilim, laktam), 1666 (C=O gerilim, hidrazit), 1619, 1528, 1490 (C=C ve C=N gerilim), 1384, 1241, 1108, 1018 (C-O-C ve C-N gerilim), 982, 796, 702, 681 (monosüstitüe, o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

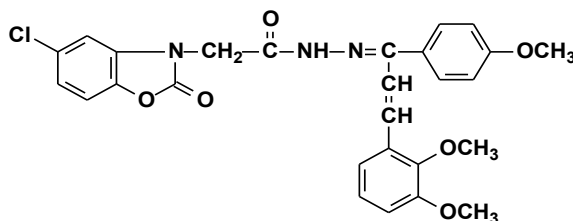
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3.75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.80 ve 5.07 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 7.02-7.10 (m, 2H, fenil-2H), 7.14-7.23 (m, 2H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ve klorzoks.- H_6), 7.36 (t, 1H, fenil-H), 7.42 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J_{67} :8.8 Hz), 7.49-7.51 (m, 4H, klorzoks.- H_4 ve fenil-3H), 7.59-7.66 (m, 3H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ve fenil-2H), 7.99 (dd, 1H, fenil-H, J_1 :7.8 Hz, J_2 :1.6 Hz), 11.35 ve 11.71 (s, 1H, $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 502 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 500 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 486 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (37%), 485 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 484 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 464 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (24%), 463 $[\text{M}+2]^+$, 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (63%), 182 [5-kloro-2-benzoks.- CH_2] $^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ için M.A.: 461.90

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.01	4.36	9.10
Bulunan :	64.72	4.32	9.00

N' -[1-(4-Metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)alliliden]-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 50)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.894 g (3 mmol) 1-(4-metoksifenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel

yönteme göre sentezlenip, kolon kromatografisi ve takiben metanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.124 g (%8)'dir.

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 172-173,5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton, kloroform, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.52 ve 0.71'dir.

IR spektrumunda; 3328 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2933, 2833 (C-H gerilim, alifatik), 1788 (C=O gerilim, laktam), 1686 (C=O gerilim, hidrazit), 1608, 1572, 1493, 1441 (C=C ve C=N gerilim), 1382, 1338, 1249, 1172, 1066, 1016, 1003 (C-O-C ve C-N gerilim), 927, 838, 809, 781, 738, 669 (p-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

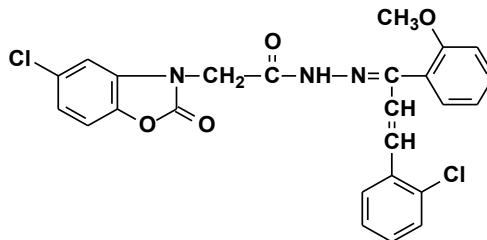
^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 mHz); δ 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.71 ve 5.24 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.71 ve 6.77 (d, 1H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$, J:16.3 Hz ve J:16.5 Hz), 7.05-7.18 (m, 2H, klorzoks.- H_6 ve fenil-H), 7.20-7.28 (m, 4H, $-\text{CH=CH-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$, fenil-3H), 7.32-7.39 (m, 3H, klorzoks.- H_7 ve fenil-2H), 7.48 (d, 1H, fenil-H, J:8.5 Hz), 7.66 (s, 1H, klorzoks.- H_4), 10.20 ve 10.43 (s, 1H, $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 562 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 561 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^+$, 560 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 547 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$ (12%), 546 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (39%), 545 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ (26%), 544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 524 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ (13%), 523 $[\text{M}+2]^+$, 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27%), 296, 281 ve 182 $[\text{5-kloro-2-benzoks.-CH}_2]^+$ 'de pikler görülür.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$ için M.A.: 521.95

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.13	4.63	8.05
Bulunan :	62.08	4.69	8.25

N'-[1-(2-Metoksifenil)-3-(2-klorofenil)alliliden]-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (Bileşik 51)



0.723 g (3 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.816 g (3 mmol) 1-(2-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-ondan hareketle genel yöntemle göre sentezlenip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saf maddenin verimi 0.317 g (%21)'dir.

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. Erime noktası 214-216°C'dir. Dietileter, metanol, etanol ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta; aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde ÇS-1, ÇS-2 ve ÇS-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.29, 0.60 ve 0.77'dir.

IR spektrumunda; 3204 (N-H gerilim), 3087, 3004 (C-H gerilim, aromatik), 2942, 2839 (C-H gerilim, alifatik), 1781 (C=O gerilim, laktam), 1686 (C=O gerilim, hidrazit), 1604, 1572, 1490, 1434 (C=C ve C=N gerilim), 1384, 1252, 1110, 1084, 1019 (C-O-C ve C-N gerilim), 960, 925, 835, 812, 766, 750, 701 (o-disüstitüe ve trisüstitüe benzen C-H deformasyon, C-Cl deformasyon) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.67 ve 5.13 (s, 2H, $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.65 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, J :16.6 Hz), 7.13-7.25 (m, 5H, klorzoks.- H_6 , $-\text{CH}=\text{CH-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ve 3-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.29-7.46 (m, 3H, 1-fenil- H_3 , H_4 , H_5), 7.42 (d, 1H, klorzoks.- H_7 , J :8.6 Hz), 7.54-7.56 (m, 1H, 3-fenil- H_6), 7.61 (s, 1H, klorzoks.- H_4), 7.90-7.94 (d, 1H, 1-fenil- H_6 , J :8.9 Hz), 10.30 ve 10.38 (s, 1H, $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI); m/z 536 $[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 534 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 522 $[\text{M}+\text{Na}+4]^+$ (17%), 521 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}+2]^+$, 520 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ (72%), 519 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$, 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

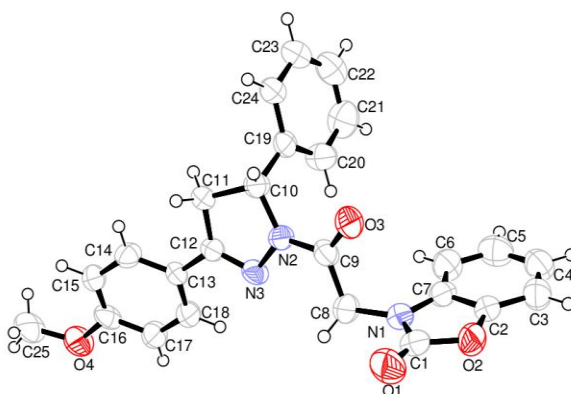
(100%), 498 $[M+H+2]^+$ (23%), 497 $[M+2]^+$, 496 $[M+H]^+$ (30%), 272 ve 270'de pikler görülür.

$C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_4$ için M.A.: 496.34

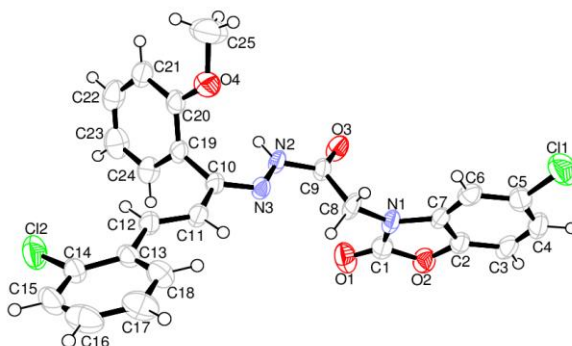
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.50	3.86	8.47
Bulunan :	60.49	3.97	8.56

4.2. X-Işınlari Kristalografisi Analizi

Bileşik 10 ve **51**'in kristal yapıları X-ışınları kristalografi analizi yapılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin kristalinin molekül yapısının ORTEP-III çizimleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Bileşik 10 kristalinin molekül yapısının ORTEP-III çizimi. Termal elipsoidler %50 olasılıkla çizilmiştir.



Şekil 4.2. Bileşik 51 kristalinin molekül yapısının ORTEP-III çizimi. Termal elipsoidler %50 olasılıkla çizilmiştir.

4.3. Moleküler Yerleştirme alışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin MAO-A ve -B'ye karşı yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu hesaplanan K_i değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşik 1-51'in MAO-A ve -B'ye karşı yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu hesaplanan K_i değerleri.

Bileşik	MAO-A için K_i değerleri	MAO-B için K_i değerleri	Bileşik	MAO-A için K_i değerleri	MAO-B için K_i değerleri
1 (R)	1.12 nM	1.20 μ M	25 (R)	4.30 μ M	89.09 μ M
1 (S)	1.04 nM	1.97 μ M	25 (S)	131.22 nM	8.01 mM
2 (R)	1.23 nM	7.70 μ M	26 (R)	670.80 nM	32.04 μ M
2 (S)	7.76 nM	3.81 μ M	26 (S)	2.28 μ M	498.38 μ M
3 (R)	8.52 nM	3.69 μ M	27 (R)	9.31 nM	20.78 μ M
3 (S)	7.22 nM	5.82 μ M	27 (S)	1.55 μ M	118.99 μ M
4 (R)	1.08 nM	16.01 μ M	28 (R)	2.45 nM	1.36 μ M
4 (S)	2.55 nM	141.20 μ M	28 (S)	21.18 nM	381.74 nM
5 (R)	929.61 pM	11.29 μ M	29 (R)	13.53 nM	2.37 μ M
5 (S)	30.87 nM	55.15 μ M	29 (S)	63.36 nM	1.15 μ M
6 (R)	738.93 pM	29.47 μ M	30 (R)	36.50 nM	10.31 μ M
6 (S)	229.44 nM	193.25 μ M	30 (S)	13.95 nM	5.96 μ M
7 (R)	24.32 μ M	63.85 μ M	31 (R)	54.40 nM	29.39 μ M
7 (S)	38.81 μ M	566.75 μ M	31 (S)	33.84 nM	298.05 nM
8 (R)	729.30 pM	4.95 μ M	32 (R)	132.20 nM	1.16 μ M
8 (S)	8.16 nM	3.61 μ M	32 (S)	11.58 nM	2.29 μ M
9 (R)	36.05 nM	115.49 μ M	33 (R)	9.24 nM	18.39 μ M
9 (S)	5.90 nM	193.90 μ M	33 (S)	547.98 nM	10.53 μ M
10 (R)	1.03 nM	6.48 μ M	34 (R)	1.25 μ M	226.81 μ M
10 (S)	3.94 nM	18.27 μ M	34 (S)	3.22 μ M	54.65 μ M
11 (R)	93.82 nM	360.08 μ M	35 (R)	8.98 μ M	755.08 μ M
11 (S)	67.97 nM	51.36 μ M	35 (S)	62.189 μ M	292.00 μ M
12 (R)	3.55 nM	1.66 μ M	36 (R)	18.21 nM	20.54 μ M
12 (S)	9.50 nM	1.25 μ M	36 (S)	16.13 nM	71.71 μ M

Tablo 4.1. (Devam) Bileşik 1-51'in MAO-A ve -B'ye karşı yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu hesaplanan K_i değerleri.

Bileşik	MAO-A için K_i değerleri	MAO-B için K_i değerleri	Bileşik	MAO-A için K_i değerleri	MAO-B için K_i değerleri
13 (R)	16.92 nM	6.28 μ M	37 (R)	913.08 nM	272.01 μ M
13 (S)	56.71 nM	7.46 μ M	37 (S)	450.29 nM	92.03 μ M
14 (R)	927.60 pM	1.10 μ M	38 (R)	11.49 nM	93.24 μ M
14 (S)	11.03 nM	40.38 μ M	38 (S)	3.39 nM	1.87 μ M
15 (R)	2.58 nM	3.74 μ M	39 (R)	762.00 nM	10.62 mM
15 (S)	133.36 nM	3.29 μ M	39 (S)	3.70 μ M	1.12 mM
16 (R)	4.26 nM	1.12 μ M	40 (R)	38.23 nM	12.42 μ M
16 (S)	4.55 nM	7.13 μ M	40 (S)	4.41 μ M	43.71 μ M
17 (R)	69.79 nM	9.74 μ M	41 (R)	107.52 nM	4.85 μ M
17 (S)	70.43 nM	702.68 nM	41 (S)	131.44 nM	2.94 μ M
18 (R)	2.57 nM	25.60 μ M	42 (R)	42.24 nM	19.02 μ M
18 (S)	5.85 nM	6.72 μ M	42 (S)	527.68 nM	5.58 mM
19 (R)	2.38 nM	12.71 μ M	43	325.01 pM	24.23 μ M
19 (S)	44.13 nM	19.94 μ M	44	131.75 pM	6.56 μ M
20 (R)	87.56 nM	80.04 μ M	45	1.18 nM	52.60 μ M
20 (S)	250.45 nM	48.73 μ M	46	394.16 pM	23.69 μ M
21 (R)	31.61 μ M	254.54 μ M	47	7.55 nM	78.18 μ M
21 (S)	461.06 μ M	58.55 μ M	48	1.29 nM	19.01 μ M
22 (R)	1.48 nM	58.79 μ M	49	347.82 pM	2.07 μ M
22 (S)	65.12 nM	4.27 μ M	50	3.56 nM	9.30 mM
23 (R)	256.68 nM	44.14 μ M	51	92.35 pM	2.34 μ M
23 (S)	141.12 nM	51.17 μ M	Selejilin	22.02 μ M	34.07 μ M
24 (R)	2.87 nM	45.24 μ M	Moklobemid	5.71 μ M	250.74 μ M
24 (S)	104.36 nM	7.11 μ M			

4.4. Biyolojik Etki Çalışmaları

4.4.1. Biyokimya ve Farmakoloji Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin (Bileşik 1-51) hMAO-A/-B inhibitör etki sonuçları Tablo 4.2’de ve MAO inhibisyonuna ilişkin hesapsal ve deneysel veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.2. Bileşik 1-51’in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin deneysel K_i değerleri, selektivite indeksleri ve inhibisyon şekilleri.

* Her değer, 3 bağımsız deneyin ortalama $\pm$ standart hatasını ifade etmektedir.

** Selektivite indeksi. $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ olarak hesaplanır.

Bileşik	MAO-A için K_i değerleri (μM)*	MAO-B için K_i değerleri (μM)*	SI **	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
1	$0.003 \pm 0.1 \times 10^{-4}$	1.80 ± 0.13	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
2	$0.004 \pm 0.3 \times 10^{-4}$	8.95 ± 0.53	4.46×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
3	0.010 ± 0.001	3.80 ± 0.17	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
4	0.008 ± 0.001	8.25 ± 0.19	9.70×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
5	0.050 ± 0.002	32.00 ± 1.60	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
6	$0.91 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$	20.00 ± 1.55	4.55×10^{-5}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
6 (R)	$0.85 \times 10^{-3} \pm 0.05 \times 10^{-3}$	36.20 ± 1.86	2.35×10^{-5}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
6 (S)	0.184 ± 0.007	175.00 ± 9.30	0.001	
7	45.260 ± 1.250	590.00 ± 15.21	0.077	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
8	0.019 ± 0.005	5.55 ± 0.16	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
9	0.028 ± 0.001	120.50	2.32×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
10	0.011 ± 0.001	9.00 ± 0.34	0.001	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
11	0.125 ± 0.001	255.00 ± 19.50	4.90×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
12	0.013 ± 0.001	1.15 ± 0.09	0.011	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
13	0.060 ± 0.003	7.50 ± 0.37	0.008	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
14	0.001 ± 10^{-4}	1.25 ± 0.060	8.00×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü

Tablo 4.2. (Devam) Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin deneysel K_i değerleri, selektivite indeksleri ve inhibisyon şekilleri.

Bileşik	MAO-A için K_i değerleri (μM)*	MAO-B için K_i değerleri (μM)*	SI**	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
15	0.100±0.009	3.00±0.01	0.03	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
16	0.008±0.001	5.22±0.21	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
17	0.080±0.002	1.00±0.09	0.080	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
18	0.005±0.001	21.30±1.16	2.35x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
19	0.090±0.001	23.10±1.60	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
20	0.170±0.01	41.3±2.55	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
21	15.200±1.05	153.00±8.06	0.099	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
22	0.050±0.002	29.00±1.05	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
23	0.266±0.001	52.00±1.99	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
24	0.800±0.05	7.50±0.33	0.107	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
25	0.009±0.001	655.20±32.70	1.37x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
26	0.308±0.02	15.90±1.11	0.019	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
27	0.011±0.001	24.33±1.54	4.52x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
28	0.018±0.003	0.40±0.002	0.045	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
29	0.050±0.002	1.90±0.009	0.026	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
30	0.040±0.002	8.55±0.49	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
31	0.095±0.002	7.00±0.23	0.014	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
32	0.985±0.062	1.00±0.05	0.985	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
33	0.120±0.015	7.00±2.11	0.017	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
34	3.000±0.213	50.16±2.88	0.06	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
35	9.260±0.35	805.20±36.45	0.012	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
36	0.020±0.001	55.60±1.25	3.60x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
37	0.510±0.030	91.29±5.01	0.006	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
38	0.004±0.2x10 ⁻⁴	1.95±0.11	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü

Tablo 4.2. (Devam) Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin deneysel K_i değerleri, selektivite indeksleri ve inhibisyon şekilleri.

Bileşik	MAO-A için K_i değerleri (μM)*	MAO-B için K_i değerleri (μM)*	SI **	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
39	1.550±0.12	8000.00±436.00	1.94x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
40	0.050±0.004	11.00±1.00	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
41	0.120±0.009	2.55±0.16	0.05	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
42	0.065±0.003	25.56±1.99	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
43	0.001±10 ⁻⁴	19.00±1.38	5.26x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
44	0.001±10 ⁻⁴	8.90±0.99	1.12x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
45	0.004±10 ⁻⁴	60.00±0.41	6.66x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
46	1.2x10 ⁻³ ±10 ⁻⁴	35.00±2.80	3.43x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
47	0.012±0.001	54.00±3.75	2.22x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
48	0.011±0.001	16.55±1.80	6.65x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
49	0.20x10 ⁻³ ±10 ⁻⁴	2.75±0.31	7.27x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
50	0.010±0.01	1850.00±89.50	5.40x10 ⁻⁶	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
51	0.001±10 ⁻⁴	9.27±0.18	1.08x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
Selejilin	9.060±0.44	0.09±0.004	100.67	MAO-B selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
Moklobemid	0.005±0.001	1.22±0.08	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü

Tablo 4.3. Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin karşılaştırılmalı hesapsal ve deneysel K_i değerleri.

* Selektivite indeksi. $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ olarak hesaplanır.

** Her değer, 3 bağımsız deneyin ortalama $\pm$ standart hatasını ifade etmektedir.

Bileşik	MAO-A için hesaplanan K_i değerleri (μM)	MAO-B için hesaplanan K_i değerleri (μM)	Hesaplanan SI*	MAO-A için deneysel K_i değerleri (μM)**	MAO-B için deneysel K_i değerleri (μM)**	Deneysel SI *	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
1 (R)	0.001	1.20	8.33×10^{-4}	$0.003 \pm 0.1 \times 10^{-4}$	1.80 ± 0.13	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
1 (S)	0.001	1.97	5.08×10^{-4}				
2 (R)	0.001	7.70	1.30×10^{-4}	$0.004 \pm 0.3 \times 10^{-4}$	8.95 ± 0.53	4.46×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
2 (S)	0.008	3.81	0.002				
3 (R)	0.009	3.69	0.002	0.010 ± 0.001	3.80 ± 0.17	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
3 (S)	0.007	5.82	0.001				
4 (R)	0.001	16.01	6.25×10^{-5}	0.008 ± 0.001	8.25 ± 0.19	9.70×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
4 (S)	0.003	141.20	2.12×10^{-5}				
5 (R)	0.93×10^{-3}	11.29	8.23×10^{-5}	0.050 ± 0.002	32.00 ± 1.60	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
5 (S)	0.031	55.15	5.62×10^{-4}				
6	-	-	-	$0.91 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$	20.00 ± 1.55	4.55×10^{-5}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
6 (R)	0.74×10^{-3}	29.47	2.51×10^{-5}	$0.85 \times 10^{-3} \pm 0.05 \times 10^{-3}$	36.20 ± 1.86	2.35×10^{-5}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
6 (S)	0.229	193.25	0.001				
7 (R)	24.32	63.85	0.381	45.260 ± 1.250	590.00 ± 15.21	0.077	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
7 (S)	38.81	566.75	0.068				
8 (R)	0.729×10^{-3}	4.95	1.47×10^{-4}	0.019 ± 0.005	5.55 ± 0.16	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
8 (S)	0.008	3.61	0.002				
9 (R)	0.036	115.49	3.12×10^{-4}	0.028 ± 0.001	120.50	2.32×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
9 (S)	0.006	193.90	3.09×10^{-4}				
10 (R)	0.001	6.48	1.54×10^{-4}	0.011 ± 0.001	9.00 ± 0.34	0.001	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
10 (S)	0.004	18.27	2.19×10^{-4}				
11 (R)	0.094	360.08	2.61×10^{-4}	0.125 ± 0.001	255.00 ± 19.50	4.90×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
11 (S)	0.068	51.36	0.001				

Tablo 4.3. (Devam) Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin karşılaştırılmalı hesapsal ve deneysel K_i değerleri.

Bileşik	MAO-A için hesaplanan K_i değerleri (μM)	MAO-B için hesaplanan K_i değerleri (μM)	Hesaplanan SI^*	MAO-A için deneysel K_i değerleri (μM)**	MAO-B için deneysel K_i değerleri (μM)**	Deneysel SI^*	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/Geri dönüşümlülüğü
12 (R)	0.004	1.66	0.002	0.013±0.001	1.15±0.09	0.011	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
12 (S)	0.010	1.25	0.008				
13 (R)	0.017	6.28	0.003	0.060±0.003	7.50±0.37	0.008	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
13 (S)	0.057	7.46	0.008				
14 (R)	0.928x10 ⁻³	1.10	8.44x10 ⁻⁴	0.001±10 ⁻⁴	1.25±0.060	8.00x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
14 (S)	0.011	40.38	2.72x10 ⁻⁴				
15 (R)	0.003	3.74	8.02x10 ⁻⁴	0.100±0.009	3.00±0.01	0.03	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
15 (S)	0.133	3.29	0.040				
16 (R)	0.004	1.12	0.004	0.008±0.001	5.22±0.21	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
16 (S)	0.005	7.13	7.01x10 ⁻⁴				
17 (R)	0.070	9.74	0.007	0.080±0.002	1.00±0.09	0.080	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
17 (S)	0.070	0.70	0.1				
18 (R)	0.003	25.60	1.17x10 ⁻⁴	0.005±0.001	21.30±1.16	2.35x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
18 (S)	0.006	6.72	8.93x10 ⁻⁴				
19 (R)	0.002	12.71	1.57x10 ⁻⁴	0.090±0.001	23.10±1.60	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
19 (S)	0.044	19.94	0.002				
20 (R)	0.088	80.04	0.001	0.170±0.01	41.3±2.55	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
20 (S)	0.250	48.73	0.005				
21 (R)	31.61	254.54	0.124	15.200±1.05	153.00±8.06	0.099	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
21 (S)	461.06	58.55	7.875				
22 (R)	0.001	58.79	1.70x10 ⁻⁵	0.050±0.002	29.00±1.05	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
22 (S)	0.065	4.27	0.015				
23 (R)	0.257	44.14	0.006	0.266±0.001	52.00±1.99	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
23 (S)	0.141	51.17	0.003				
24 (R)	0.003	45.24	6.63x10 ⁻⁵	0.800±0.05	7.50±0.33	0.107	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
24 (S)	0.104	7.11	0.015				
25 (R)	4.30	89.09	0.048	0.009±0.001	655.20±32.70	1.37x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
25 (S)	0.131	8010.00	1.64x10 ⁻⁵				

Tablo 4.3. (Devam) Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin karşılaştırılmalı hesapsal ve deneysel K_i değerleri.

Bileşik	MAO-A için hesaplanan K_i değerleri (μM)	MAO-B için hesaplanan K_i değerleri (μM)	Hesaplanan SI^*	MAO-A için deneysel K_i değerleri (μM)**	MAO-B için deneysel K_i değerleri (μM)**	Deneysel SI^*	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
26 (R)	0.671	32.04	0.021	0.308±0.02	15.90±1.11	0.019	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
26 (S)	2.28	498.38	0.005				
27 (R)	0.009	20.78	4.33×10^{-4}	0.011±0.001	24.33±1.54	4.52×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
27 (S)	1.55	118.99	0.013				
28 (R)	0.002	1.36	0.001	0.018±0.003	0.40±0.002	0.045	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
28 (S)	0.021	0.382	0.055				
29 (R)	0.014	2.37	0.006	0.050±0.002	1.90±0.009	0.026	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
29 (S)	0.063	1.15	0.055				
30 (R)	0.037	10.31	0.004	0.040±0.002	8.55±0.49	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
30 (S)	0.014	5.96	0.002				
31 (R)	0.054	29.39	0.002	0.095±0.002	7.00±0.23	0.014	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
31 (S)	0.034	0.298	0.114				
32 (R)	0.132	1.16	0.113	0.985±0.062	1.00±0.05	0.985	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
32 (S)	0.012	2.29	0.005				
33 (R)	0.009	18.39	4.89×10^{-4}	0.120±0.015	7.00±2.11	0.017	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
33 (S)	0.548	10.53	0.052				
34 (R)	1.25	226.81	0.006	3.000±0.213	50.16±2.88	0.06	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
34 (S)	3.22	54.65	0.059				
35 (R)	8.980	755.08	0.012	9.260±0.35	805.20±36.45	0.012	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
35 (S)	62.189	292.00	0.213				
36 (R)	0.018	20.54	8.76×10^{-4}	0.020±0.001	55.60±1.25	3.60×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
36 (S)	0.016	71.71	2.23×10^{-4}				
37 (R)	0.913	272.01	0.003	0.510±0.030	91.29±5.01	0.006	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
37 (S)	0.450	92.03	0.005				
38 (R)	0.011	93.24	1.18×10^{-4}	$0.004 \pm 0.2 \times 10^{-4}$	1.95±0.11	0.002	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
38 (S)	0.003	1.87	0.002				
39 (R)	0.762	10620.00	7.18×10^{-5}	1.550±0.12	8000.00±436.00	1.94×10^{-4}	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
39 (S)	3.70	1120.00	0.003				

Tablo 4.3. (Devam) Bileşik 1-51'in hMAO-A/-B inhibisyonuna ilişkin karşılaştırılmalı hesapsal ve deneysel K_i değerleri.

Bileşik	MAO-A için hesaplanan K_i değerleri (μM)	MAO-B için hesaplanan K_i değerleri (μM)	Hesaplanan SI^*	MAO-A için deneysel K_i değerleri (μM)**	MAO-B için deneysel K_i değerleri (μM)**	Deneysel SI^*	MAO inhibisyon seçiciliği/ İnhibisyon tipi/ Geri dönüşümlülüğü
40 (R)	0.038	12.42	0.003	0.050±0.004	11.00±1.00	0.005	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
40 (S)	4.41	43.71	0.101				
41 (R)	0.108	4.85	0.022	0.120±0.009	2.55±0.16	0.05	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
41 (S)	0.131	2.94	0.045				
42 (R)	0.042	19.02	0.002	0.065±0.003	25.56±1.99	0.003	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
42 (S)	0.527	5580.00	9.44x10 ⁻⁵				
43	0.325x10 ⁻³	24.23	1.34 x10 ⁻⁵	0.001±10 ⁻⁴	19.00±1.38	5.26x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
44	0.132x10 ⁻³	6.56	2.01 x10 ⁻⁵	0.001±10 ⁻⁴	8.90±0.99	1.12x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
45	0.001	52.60	1.90 x10 ⁻⁵	0.004±10 ⁻⁴	60.00±0.41	6.66x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
46	0.394x10 ⁻³	23.69	1.66 x10 ⁻⁵	1.2x10 ⁻³ ±10 ⁻⁴	35.00±2.80	3.43x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
47	0.008	78.18	1.02 x10 ⁻⁴	0.012±0.001	54.00±3.75	2.22x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
48	0.001	19.01	5.26 x10 ⁻⁵	0.011±0.001	16.55±1.80	6.65x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
49	0.003x10 ⁻³	2.07	1.45 x10 ⁻⁶	0.20x10 ⁻³ ±10 ⁻⁴	2.75±0.31	7.27x10 ⁻⁵	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
50	0.004	9300.00	4.30 x10 ⁻⁷	0.010±0.01	1850.00±89.50	5.40x10 ⁻⁶	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
51	0.092x10 ⁻³	2.34	3.93 x10 ⁻⁵	0.001±10 ⁻⁴	9.27±0.18	1.08x10 ⁻⁴	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
Selejilin	22.02	34.07	0.646	9.060±0.44	0.09±0.004	100.67	MAO-B selektif, yarışmalı, geri dönüşlü
Moklobemid	5.71	250.74	0.023	0.005±0.001	1.22±0.08	0.004	MAO-A selektif, yarışmalı, geri dönüşlü

Biyokimyasal olarak ilk taraması yapılan bileşiklerden MAO-A'ya etkinliği ve selektivitesi yüksek beş bileşik (**bileşik 4, 6, 14, 25, 50**) seşilmiş ve antidepresan aktivitelerinin değerlendirilebilmesi için ZYT ile akut ve kronik deneylere alınmışlardır. Takiben beyin MAO-A seviyesi ile 5-HT, dopamin ve bunların metabolitlerinin (5-HIAA ve DOPAC) seviyelerinde değeriklik olup olmadığının anlaşılması için, öldürölen farelerin beyinleri şıkarılmış ve homojenize edilerek *ex vivo* bu nöroaminlerin seviyelerine bakılmıştır.

Akut ve kronik uygulama sonucu farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri, beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri sonuçları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri (n=6). *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 kontrole kıyasla, ψψψ p<0.001, ψψ p<0.01, ψ p<0.05 moklobemide kıyasla.

Gruplar	Deneyssel SI	ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri (sn.)	MAO-A (nmol/dk/mg)	5-HT (µg/g doku)	DOPAMİN (µg/g doku)	5-HIAA (µg/g doku)	DOPAC (µg/g doku)
Kontrol	-	44±12,47	0,401±0,012	0,792±0,006	7,926±0,145	0,335±0,009	1,448±0,030
Moklobemid	4x10 ⁻³	18,88±5,76	0,350±0,011 **	0,823±0,012 *	8,394±0,200	0,313±0,007	1,304±0,045 *
Bileşik 4	9.70x10 ⁻⁴	59±14,53	0,308±0,007 *** ψψ	0,877±0,011 *** ψψ	8,433±0,135 *	0,309±0,007 *	1,228±0,033 ***
Bileşik 6	4.55x10 ⁻⁵	51,75±13,72	0,279±0,007 *** ψψψ	0,912±0,019 *** ψψ	8,551±0,109 **	0,306±0,007 *	1,242±0,031 ***
Bileşik 14	3.43x10 ⁻⁵	23,65±8,18	0,253±0,009 *** ψψψ	0,977±0,034 *** ψψψ	8,776±0,104 ***	0,302±0,009 *	1,210±0,040 ***
Bileşik 25	1.37x10 ⁻⁵	21±8,36	0,226±0,014 *** ψψψ	1,009±0,026 *** ψψψ	8,720±0,149 **	0,300±0,012*	1,195±0,034 ***
Bileşik 50	5.40x10 ⁻⁶	24,5±11,85	0,198±0,014 *** ψψψ	0,936±0,114	9,133±0,072 *** ψψ	0,278±0,011 ** ψ	1,105±0,037 *** ψψ

Tablo 4.5. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri (n=6). • p <0.05 kontrolden anlamlı olarak farklı olduğunu göstermektedir.

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 kontrole kıyasla, ψψψ p<0.001, ψψ p<0.01, ψ p<0.05 moklobemide kıyasla.

Gruplar	DeneySEL SI	ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri (sn.)	MAO-A (nmol/dk/mg)	5-HT (µg/g doku)	DOPAMİN (µg/g doku)	5-HIAA (µg/g doku)	DOPAC (µg/g doku)
Kontrol	-	55,23±9,77	0,433±0,014	0,788±0,008	7,828±0,107	0,336±0,013	1,455±0,023
Moklobemid	4x10 ⁻³	18,33±4,91 •	0,393±0,009 *	0,917±0,013 ***	8,386±0,120 **	0,298±0,009 *	1,314±0,024 ***
Bileşik 4	9.70x10 ⁻⁴	21,2±5,66 •	0,368±0,015 *	1,015±0,034 *** ψ	8,588±0,150 **	0,291±0,013*	1,237±0,021 *** ψ
Bileşik 6	4.55x10 ⁻⁵	28,18±4,68 •	0,344±0,013 *** ψψ	1,043±0,043 *** ψ	8,900±0,107 *** ψψ	0,268±0,011 **	1,193±0,032 *** ψψ
Bileşik 14	3.43x10 ⁻⁵	24,86±6,84 •	0,270±0,020 *** ψψψ	1,029±0,040 *** ψ	9,349±0,062 *** ψψψ	0,248±0,009 *** ψψ	1,084±0,039 *** ψψψ
Bileşik 25	1.37x10 ⁻⁵	20,2±6,08 •	0,225±0,018 *** ψψψ	1,105±0,042 *** ψψψ	9,618±0,079 *** ψψψ	0,223±0,007 *** ψψψ	1,035±0,050 *** ψψψ
Bileşik 50	5.40x10 ⁻⁶	21±8,18 •	0,163±0,009 *** ψψψ	1,197±0,043 *** ψψψ	9,972±0,055 *** ψψψ	0,186±0,008 *** ψψψ	0,886±0,065 *** ψψψ

Yapılan testlerde bileşiklerin dopamin düzeyinde artış meydana getirdikleri görülmüştür. Bu artışın, farelerin lokomotor aktivitelerini ve dolaylı olarak ZYT deneylerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla bu beş bileşik (**bileşik 4, 6, 14, 25, 50**) için açık alan testi yapılmıştır. Bu testte hayvanların motor fonksiyonları incelenmiştir. Farelerin kat ettikleri toplam mesafe ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin açık alan testi süresince hareket ettikleri toplam mesafe (n=8). *p<0,05 kontrolden anlamlı olarak farklı olduğunu göstermektedir.

Gruplar	Hareket ettikleri toplam mesafe (cm)
Kontrol	1974,51±109,64
Moklobemid	2287,30±153,40
Bileşik 4	2284,74±136,44
Bileşik 6	2343,28±184,30
Bileşik 14	3148,69±541,90
Bileşik 25	2484,46±161,42
Bileşik 50	2613,22±204,57

Akut ve kronik uygulanan ZYT’nde bileşiklerin, 5-HT düzeyinde artış meydana getirdikleri ve selektivitenin yüksek doz uygulamasından dolayı kaybolduğu görülmüştür. Bu kaybın uygulanan doza bağlı olup olmadığını anlamak için **bileşik 25** ve **50**, 1, 3, 10 ve 30 mg/kg dozlarında doz-yanıt çalışmalarına alınmıştır. Kronik uygulama sonucu ZYT’ne göre hareketsiz kalma süreleri, beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri sonuçları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

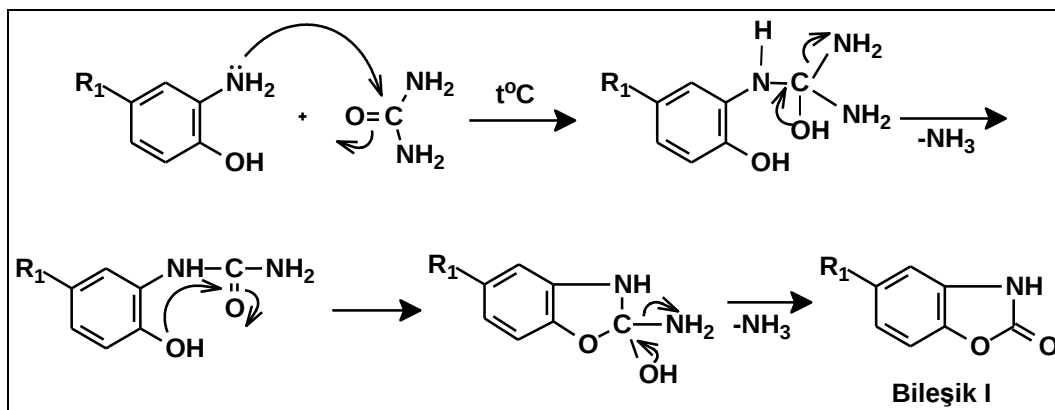
Tablo 4.7. Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri ve beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri (n=6). • p <0.05 kontrolden anlamlı olarak farklı olduğunu göstermektedir.

***p<0.005, **p<0.05, *p<0.1 kontrole kıyasla, ψψψ p<0.005, ψψ p<0.05, ψ p<0.1 aynı dozdaki moklobemide kıyasla bileşikler.

Gruplar	DOZ	ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri (sn.)	MAO-A (nmol/dk/mg)	5-HT (µg/g doku)	DOPAMİN (µg/g doku)	5-HIAA (µg/g doku)	DOPAC (µg/g doku)
Kontrol	-	65,57±11,90	0.434±0.014	0.789±0.008	7.828±0.107	0.336±0.013	1.455±0.020
Moklobemid	1 mg/kg	44,13±10,82	0.418±0.005	0.782±0.004	7.953±0.006	0.336±0.004	1.425±0.005
	3 mg/kg	20,43±12,43 •	0.410±0.005	0.793±0.008	8.010±0.014	0.328±0.006	1.400±0.005 *
	10 mg/kg	21,2±12,79 •	0.401±0.006 *	0.827±0.009 **	8.191±0.046 ***	0.315±0.005	1.371±0.007 ***
	20 mg/kg	18,33±4,91 •	0.393±0.009 **	0.917±0.013 ***	8.386±0.120 ***	0.299±0.009 **	1.314±0.024 ***
Bileşik 25	1 mg/kg	74,20±18,85	0.390±0.008 *** ψψψ	0.807±0.005 ** ψψψ	8.038±0.014 *** ψψψ	0.325±0.004 ** ψ	1.404±0.005 ** ψψ
	3 mg/kg	46,33±10,51	0.345±0.005 *** ψψψ	0.851±0.005 *** ψψψ	8.199±0.010 *** ψψψ	0.307±0.003 *** ψψψ	1.359±0.003 *** ψψψ
	10 mg/kg	33,17±8,01	0.273±0.006 *** ψψψ	0.992±0.005 *** ψψψ	9.149±0.125 *** ψψψ	0.293±0.011 ***	1.231±0.023 *** ψψψ
	30 mg/kg	20,2±6,08 •	0.225±0.018 *** ψψψ	1.105±0.042 *** ψψψ	9.618±0.079 *** ψψψ	0.223±0.007 *** ψψψ	1.035±0.050 *** ψψψ
Bileşik 50	1 mg/kg	44,38±11,67	0.367±0.003 *** ψψψ	0.816±0.006 ** ψψψ	8.041±0.016 ** ψψψ	0.327±0.003 *	1.409±0.007 * ψψψ
	3 mg/kg	41,29±12,62	0.302±0.005 *** ψψψ	0.833±0.010 *** ψψ	8.270±0.006 *** ψψψ	0.308±0.005 ** ψψ	1.320±0.009 *** ψψψ
	10 mg/kg	37,67±6,29	0.257±0.007 *** ψψψ	0.922±0.025 *** ψψψ	8.906±0.119 *** ψψψ	0.261±0.014 *** ψψψ	1.188±0.038 *** ψψψ
	30 mg/kg	21,00±8,18 •	0.163±0.009 *** ψψψ	1.196±0.043 *** ψψψ	9.972±0.055 *** ψψψ	0.187±0.008 *** ψψψ	0.887±0.065 *** ψψψ

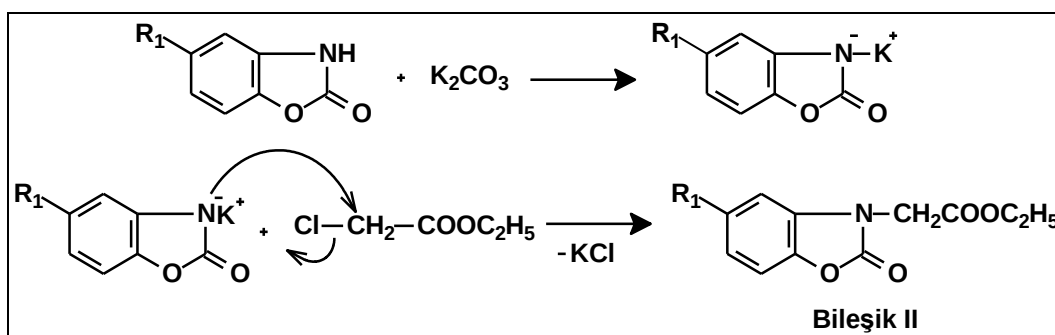
çalışmaları yapılarak MAO izoformları ile nasıl etkileştikleri incelenmiştir. Ayrıca selejilin ve moklobemid ile karşılaştırmalı olarak hMAO-A/-B izoformlarını inhibisyonları *in vitro* testlerle incelenmiştir. En etkin 2-pirazolin türevi olan **bileşik 6** analitik YBSK ile enantiyomerlerine ayrılmış, fraksiyonlar semipreparatif YBSK ile toplanarak polarize ışık düzlemini çevirme açıları bulunmuş ve absölü konfigürasyonları TDD tekniği ile tayin edilmiştir. Enantiyomerler MAO enzim inhibisyonu açısından tekrar değerlendirilmiş ve *R* izomerin *S* izomere kıyasla MAO-A ve MAO-B enzimine sırasıyla 216.5 (*S* izomerin MAO-A için K_i değeri / *R* izomerin MAO-A için K_i değeri) ve 4.8 (*S* izomerin MAO-B için K_i değeri / *R* izomerin MAO-B için K_i değeri) kat daha etkin olduğu bulunmuştur. Takiben MAO-A etkinliği ve selektivitesi yüksek beş bileşik seçilerek akut ve kronik antidepresan etkileri farelerde ZYT ile tayin edilmiştir. *In vivo* deneylerden sonra farelerin beyinleri çıkarılmış ve beyin dokusunda MAO-A, 5-HT, dopamin ve metabolitlerinin (5-HIAA ve DOPAC) düzeylerine bakılmıştır. Bileşikler selektivite göstermeksizin 5-HT ve dopamin düzeyini arttırmış, 5-HIAA ve DOPAC düzeylerini ise azaltmıştır. Bileşiklerin dopamin düzeyinde meydana getirdikleri artış ile MAO-A selektivitesinin araştırılması ve dopamin düzeyinde meydana gelen artışın, farelerin lokomotor aktivitelerini ve dolaylı olarak ZYT deneylerini etkileyip etkilemediğinin değerlendirilmesi için açık alan testi yapılmıştır. Dopamin artışının MAO-A selektivitesi ile ilgili olarak tarama dozu (30 mg/kg) için uygun ancak 5-HT üzerindeki selektiviteyi gözlemlemek için yüksek bir doz olmasından kaynaklanabileceği ve selektivitenin bu nedenle kaybolabileceği düşünülmüş ve etkin selektif dozu belirleyebilmek için doz-yanıt çalışmaları yapılmıştır.

2-Aminofenol ve 4-metil-2-aminofenolün üre ile kuru kuruya ısıtılıp, oluşan ürünün sudan kristallendirilmesiyle 2-benzoksazolinon ve 5-metil-2-benzoksazolinon bileşiklerine (**bileşik I**) ulaşılmıştır (Şekil 5.2). 5-Kloro-2-benzoksazolinon hazır alınarak kullanılmıştır. Bileşiklerin yapıları erime noktaları ile doğrulanmış ve literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (381, 382).



Şekil 5.2. 2-Benzoksazolinon/5-Süstitüe-2-benzoksazolinonun reaksiyon mekanizması.

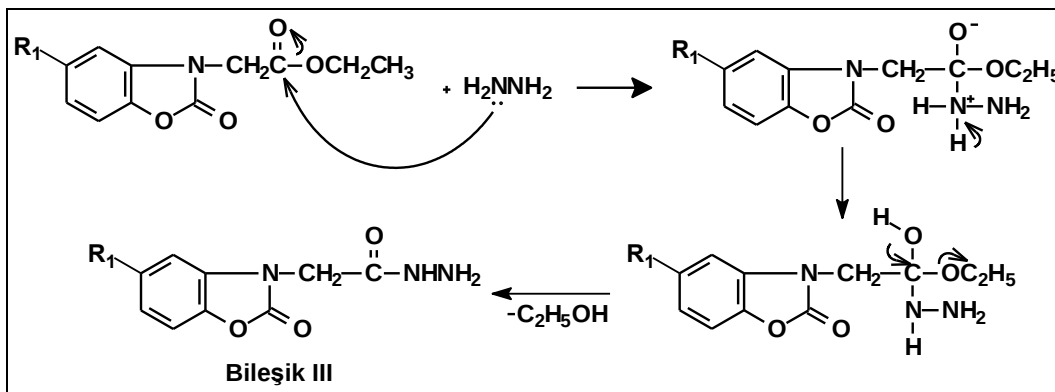
Daha sonra 2-benzoksazolinon/5-süstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin asetondaki çözeltisine alkali varlığında etil kloroasetatın asetondaki çözeltisi bir saat boyunca yavaş yavaş ilave edilmiş ve sekiz saat ısıtılması ve saflaştırılması sonucu etil ester türevlerine (**bileşik II**) ulaşılmıştır (Şekil 5.3). Bileşiklerin yapıları erime noktaları ile doğrulanmış ve literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (383).



Şekil 5.3. Etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.

Elde edilen etil 2-[(5-süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetat bileşiklerinin hidrazin hidrat ile etanol içerisinde iki saat ısıtılması sonucu 2-[(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin türevlerine (**bileşik III**) ulaşılmıştır (Şekil 5.4). Çalışmamız kapsamındaki hidrazit bileşiklerinden literatürde kayıtlı (386, 387), fakat fiziksel ve spektral özellikleri bildirilmemiş 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-

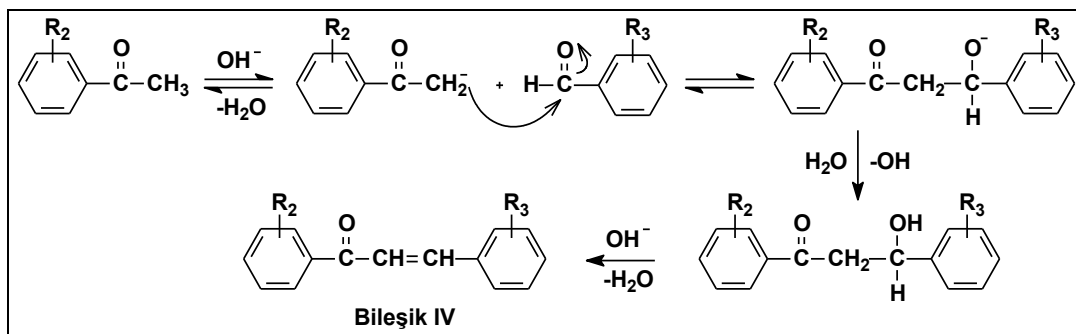
il)asetilhidrazinin fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapısı spektral yöntemler ve elementel analiz ile kanıtlanmıştır (Bkz. sayfa 95). Sentezlenen diğer hidrazit bileşiklerinin yapıları erime noktaları ile doğrulanmış ve literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (384, 385).



Şekil 5.4. 2-[(5-Süstitüe)-2-benzoksazolinon-3-il]asetilhidrazin bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.

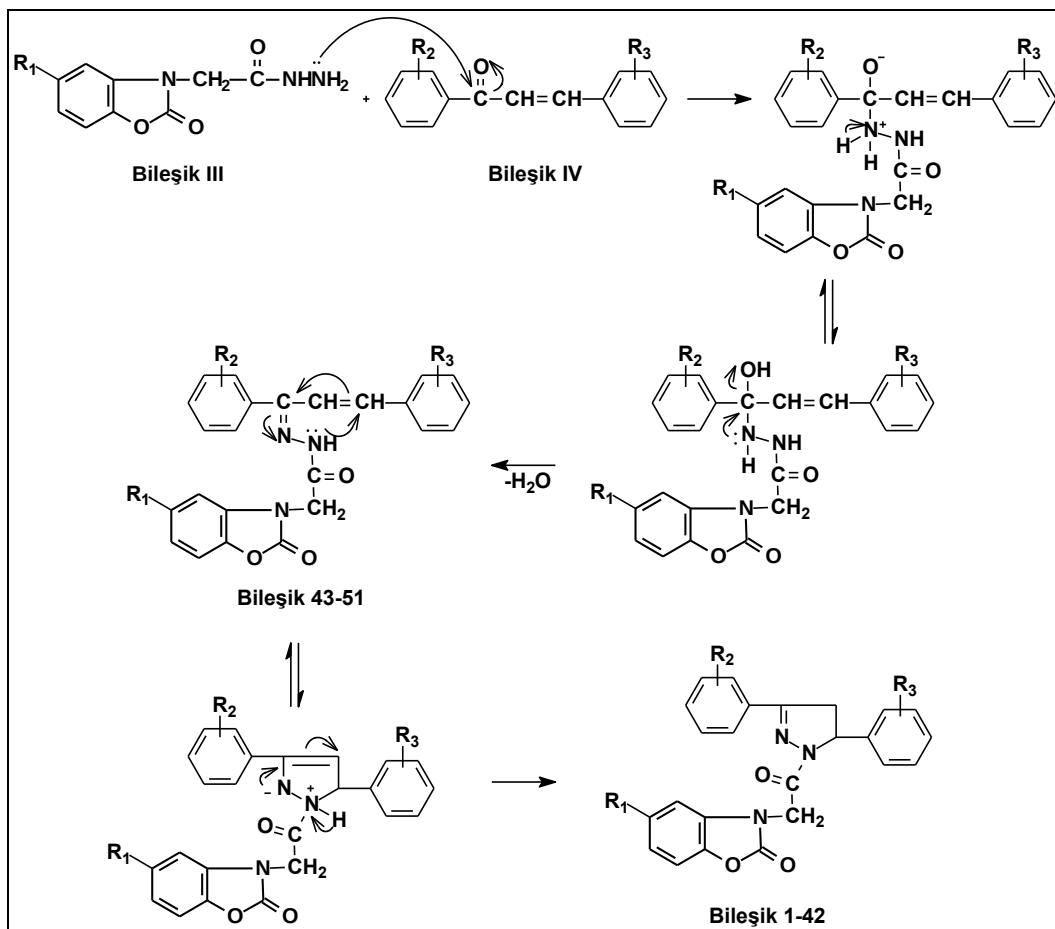
Bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan şalkon bileşikleri (**bileşik IV**), asetofenon ve benzaldehitin buz banyosunda sodyum hidroksit varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyonuna sokulmasıyla elde edilmiştir (Şekil 5.5) (388). Reaksiyon kuvvetli bazik ortamda, asetofenonun α konumundaki metil grubundan bir hidrojen kopmasıyla oluşan karbanyonun, aromatik aldehitin karbon atomuna katılması sonucu oluşan aldolden su çıkışı ile tamamlanır.

Çalışmamız kapsamındaki şalkon bileşiklerinden literatürde kayıtlı (395, 396, 400), fakat fiziksel ve spektral özellikleri bildirilmemiş 1-(4-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propen-1-on ve 1-(3-metoksifenil)-3-(2-klorofenil)-2-propen-1-onun fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapıları spektral yöntemler ve elementel analiz ile kanıtlanmıştır (Bkz. sayfa 97). Sentezi yapılan diğer şalkon bileşiklerinin yapıları erime noktaları ile doğrulanmış ve literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (389-394, 397-399, 401).



Şekil 5.5. Şalkon bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.

Hidrazit türevleri ile şalkon bileşiklerinin reaksiyonunda, hidrazon yapısında ara ürünün oluşumunu takiben, çifte bağa katım ile halka siklizasyonu sonucu 2-pirazolin yapısındaki bileşiklere ulaşılmıştır. Bu bağlamda kırk iki adet 1-[2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevi (**bileşik 1-42**) elde edilmiştir. Hidrazonların ise kararlılıklarının düşük olması ve izole edilmelerindeki güçlükler nedeniyle hedeflenen bileşiklerin tamamına ulaşamamış, sadece dokuz adet *N'*-[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit (**bileşik 43-51**) türevi elde edilmiştir (Şekil 5.6).

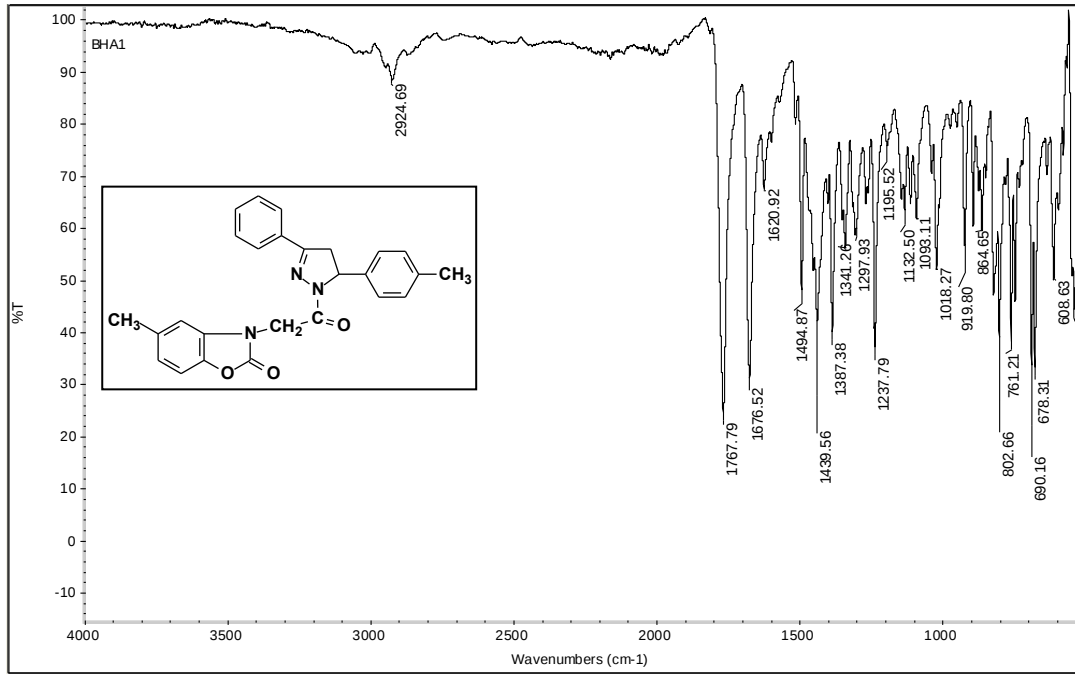


Şekil 5.6. 1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol ve N' -[1,3-di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.

Bileşiklerin yapıları IR, 1H -NMR ve kütle spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Ayrıca **bileşik 16** için COSY, ^{13}C -NMR ve HSQC analizleri, **bileşik 48** için COSY analizi ve **bileşik 10, 20, 32, 33, 34, 37** ve **51**'in kristal yapıları için X-ışınları analizi yapılmıştır (**bileşik 20, 33** için Bkz. EK 1a, **bileşik 32, 34, 37** için Bkz. EK 1b).

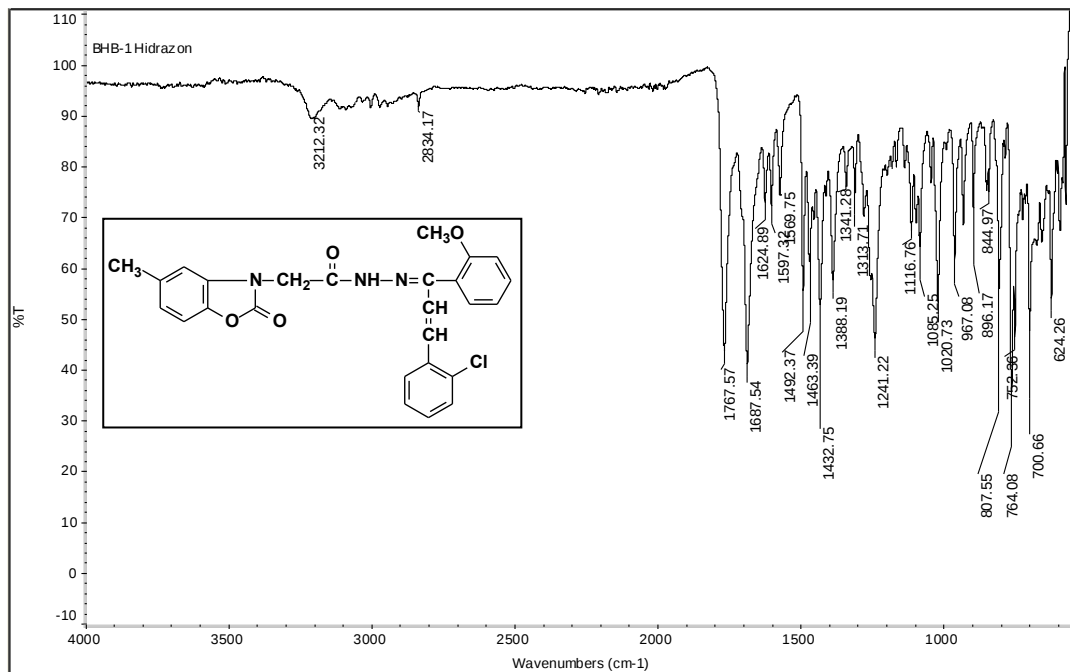
1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin (**bileşik 1-42**) IR spektrumları, literatürde benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir (31, 33, 36-38, 41, 42, 49, 65, 97, 134, 271, 274). Bileşiklerimizin IR spektrumları incelendiğinde, C-H aromatik ve alifatik gerilme titreşimleri $3074-2822\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, laktam ve asetil C=O gerilim bantları sırasıyla $1789-1752$ ve $1683-1653\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, aromatik halkaya ait C=C gerilim bantları ile pirazolin halkasına ait C=N gerilim bantları $1617-1433\text{ cm}^{-1}$

bölgesinde, C-N ve C-O-C gerilim bantları ise 1398-1002 cm^{-1} bölgesinde farklı dalga sayılarında gözlenmiştir. Sübstitüe benzen, C-Cl ve C-H deformasyon bantları ise 996 cm^{-1} 'nin altında görülmüştür. **Bileşik 16**'nın IR spektrumu Şekil 5.7'de görülmektedir.



Şekil 5.7. Bileşik 16'nın IR spektrumu.

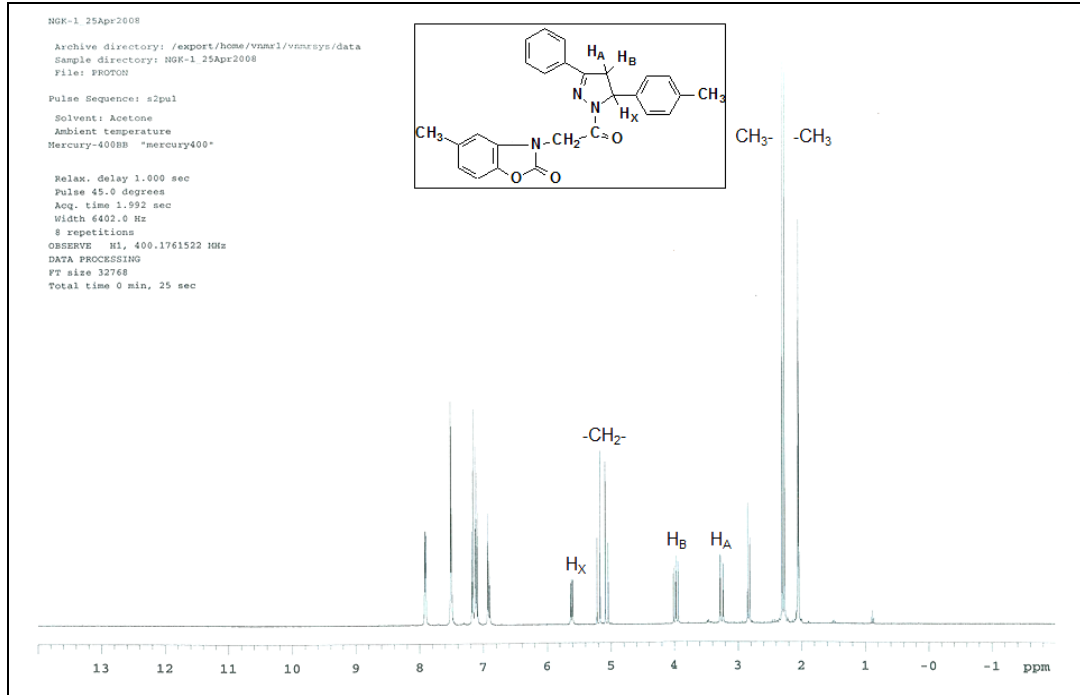
N'-[1,3-di(sübstitüe)fenilalliliden]-2-(5-sübstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevlerinin (**bileşik 43-51**) IR spektrumları, literatürde benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir (38, 48, 49, 85, 113, 414-417). Bileşiklerimizin IR spektrumları incelendiğinde, 3328-3192 cm^{-1} bölgesinde tek bant halinde N-H gerilim titreşimleri gözlenirken, 3114-2833 cm^{-1} bölgesinde C-H aromatik ve alifatik gerilme titreşimleri, 1788-1756 ve 1688-1666 cm^{-1} bölgesinde sırasıyla laktam ve hidrazit C=O gerilim bantları, 1619-1430 cm^{-1} bölgesinde aromatik halka ve alliliden yapısına ait C=C gerilim bantları ile hidrazon yapısına ait C=N gerilim bantları, 1388-1003 cm^{-1} bölgesinde ise C-N ve C-O-C gerilim bantları farklı dalga sayılarında gözlenmiştir. Sübstitüe benzen, C-Cl ve C-H deformasyon bantları ise 982 cm^{-1} 'nin altında görülmüştür. **Bileşik 48**'in IR spektrumu Şekil 5.8'de görülmektedir.



Şekil 5.8. Bileşik 48'in IR spektrumu.

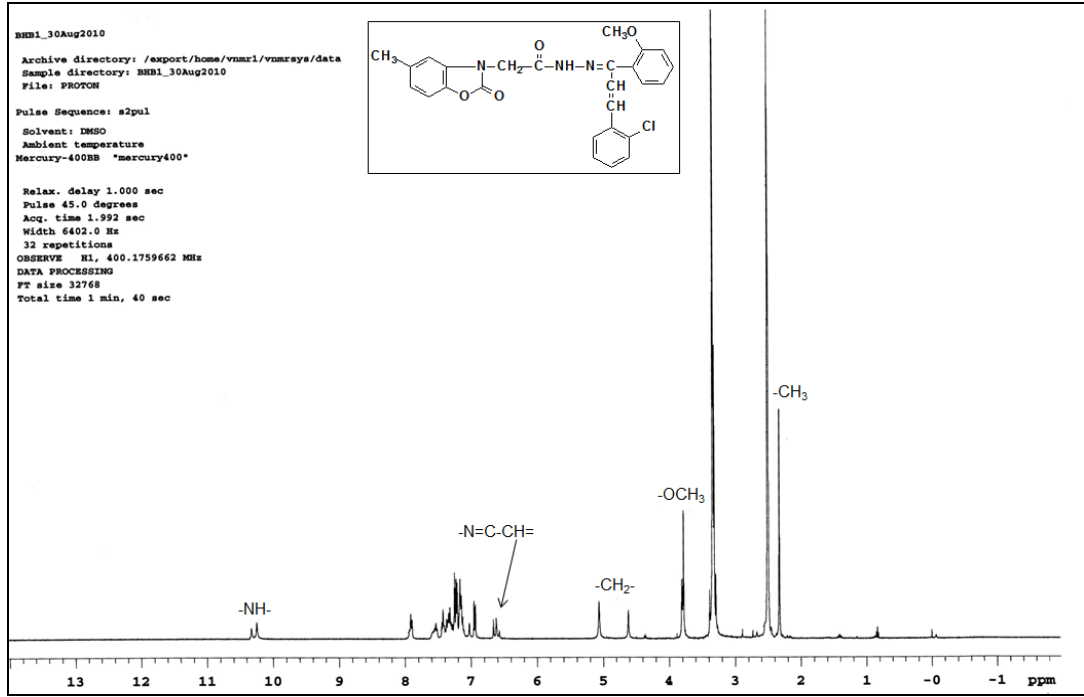
Sentezi yapılan bileşiklerin DMSO- d_6 ya da aseton- d_6 içerisinde alınan 1H -NMR spektrumları incelendiğinde, literatür verileriyle uyum içerisinde olduğu görülmüştür (33, 36-38, 48, 49, 113, 134, 415). 1-[2-(5-Süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(süstitüe)fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol türevlerinin (**bileşik 1-42**) 1H -NMR spektrumlarında, fenil protonları 2-benzoksazolinon halkasının protonlarıyla birlikte δ 6.52-7.95 ppm arasında görülmüştür.

2-Benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumundaki metilen protonları iki ayrı dublet olarak δ 5.01-5.14 ve δ 5.15-5.37 ppm'de (J : 17.3-18.0 Hz) görülmüştür. 2-Pirazolin halkasına ait H_A protonu δ 3.06-3.26, H_B protonu δ 3.84-4.07 ve H_X protonu δ 5.54-5.85 ppm'de dubletin dubleti halinde görülmüş ve etkileşim sabitleri J_{AB} : 17.3-18.8, J_{AX} : 4.1-5.2, J_{BX} : 11.4-12.2 Hz olarak saptanmıştır. 2-Benzoksazolinon halkasına beş numaralı konumdan bağlı metil protonları (**bileşik 15-28**) δ 2.27-2.37 ppm aralığında singlet olarak, pirazolin halkasının üç ve beş numaralı konumlarında bulunan fenil halkaları üzerindeki metil protonları δ 2.26-2.38 ppm aralığında, metoksi protonları ise δ 3.61-3.89 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur. **Bileşik 16**'nın 1H -NMR spektrumu Şekil 5.9'da görülmektedir.



Şekil 5.9. Bileşik 16'nın aseton-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

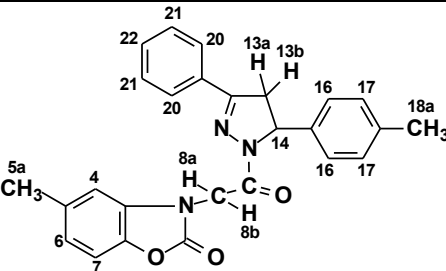
N'-[1,3-Di(süstitüe)fenilalliliden]-2-(5-süstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevlerinin (**bileşik 43-51**) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, **bileşik 43-51**'de hidrazon yapısındaki azot üzerindeki proton (-CO-NH-N=) iki ayrı singlet olarak δ 10.11-11.36 ve δ 10.22-11.71 ppm arasında görülmüştür. Fenil halkaları ve 2-benzoksazolinon halkası üzerindeki aromatik protonlar, -CH=CH-C₆H₅ protonu ile birlikte δ 6.91-8.15 ppm arasında çıkmıştır. -CH=CH-C₆H₅ protonu ise **bileşik 44, 45, 47, 48** ve **51**'de δ 6.63-6.85 ppm aralığında dublet olarak, **bileşik 46** ve **49**'da aromatik halka protonlarıyla birlikte multiplet olarak, **bileşik 43**'te δ 6.30 ve 6.38 ppm'de ve **bileşik 50**'de δ 6.71 ve 6.77 ppm'de iki ayrı dublet olarak görülmüştür. 2-Benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumundaki azota bağlı metilen protonları δ 4.59-4.81 ve δ 5.03-5.24 ppm'de iki ayrı singlet olarak gözlenirken, **bileşik 47** ve **48**'de 2-benzoksazolinon halkasına beş numaralı konumdan bağlı metil protonları δ 2.30-2.33 ppm'de singlet olarak saptanmıştır. Fenil halkaları üzerindeki metoksi protonları ise δ 3.62-3.92 ppm'de singlet olarak görülmüştür. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur. **Bileşik 48**'in ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.10'da görülmektedir.

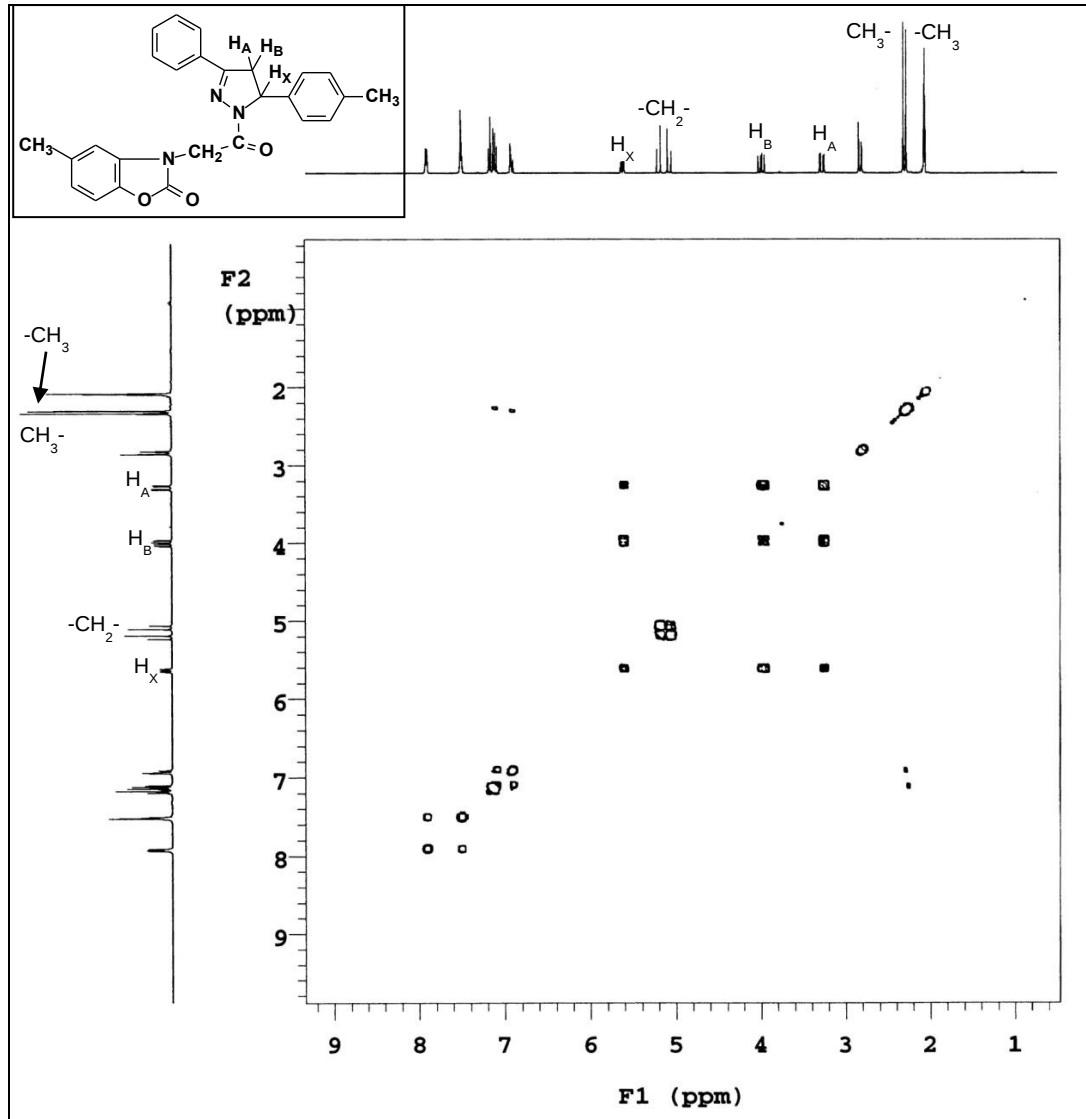


Şekil 5.10. Bileşik 48'in DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Tez kapsamında **bileşik 16** ve **48**'in COSY spektrumları alınmış (Şekil 5.11 ve Şekil 5.12) ve hangi protonların birbiri ile etkileştiği sırasıyla Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Bileşik 16'nın COSY spektrumu bulguları.

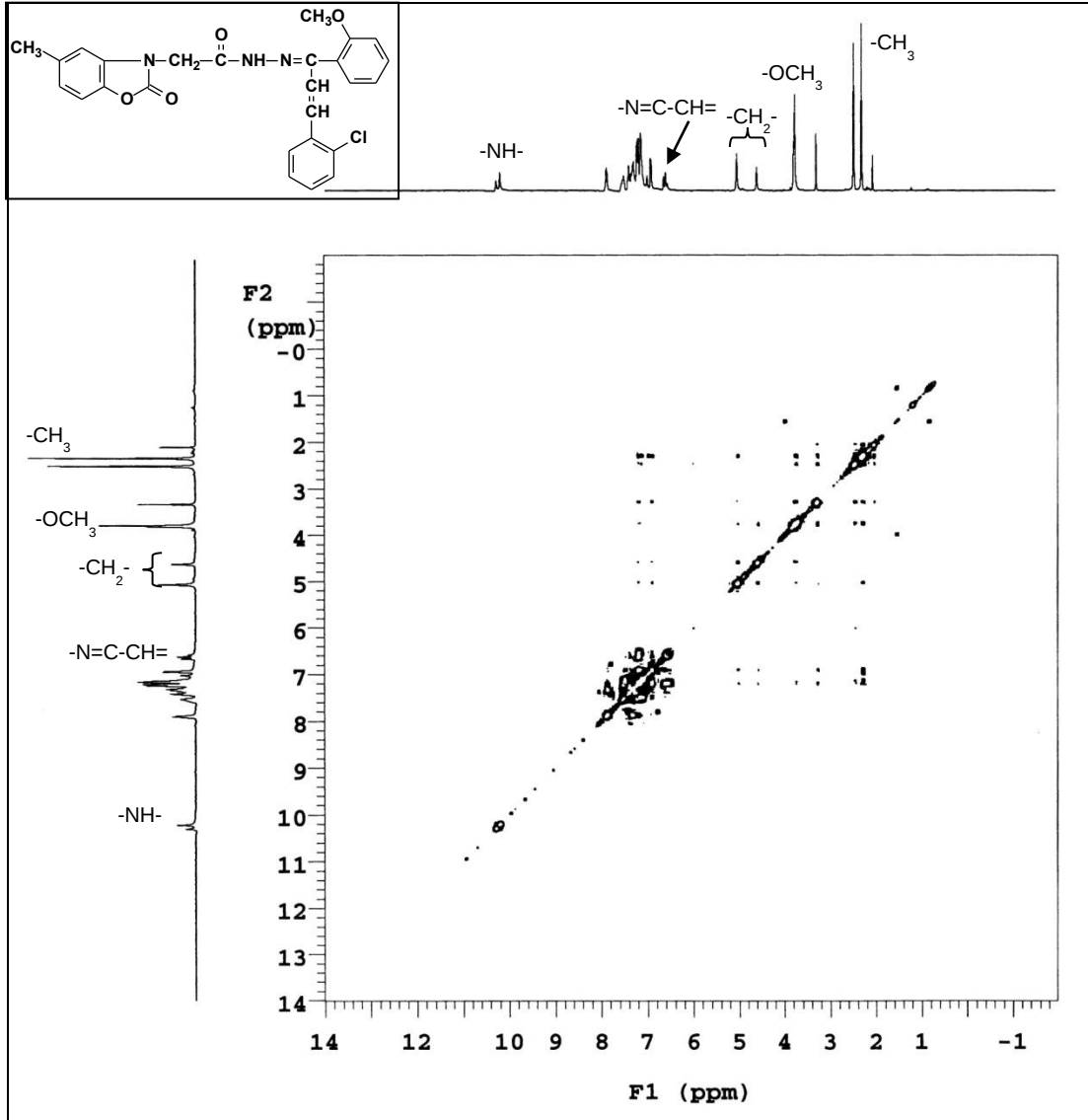
			
Hidrojen atomunun bulunduğu konum	¹ H-NMR (ppm)	Etkileştiği hidrojen atomunun bulunduğu konum	¹ H-NMR (ppm)
18a	2.27	17	7.09-7.13
5a	2.30	4	6.93
		6	6.91
13a	3.26	13b	3.98
		14	5.61
13b	3.98	13a	3.26
		14	5.61
8a	5.07	8b	5.19
8b	5.19	8a	5.07
14	5.61	13a	3.26
		13b	3.98
6	6.91	5a	2.30
		7	7.09-7.13
4	6.93	5a	2.30
7	7.09-7.13	6	6.91
17	7.09-7.13	16	7.17
		18a	2.27
16	7.17	17	7.09-7.13
21	7.50-7.51	20	7.90-7.93
22	7.50-7.51	20	7.90-7.93
20	7.90-7.93	21 ve 22	7.50-7.51



Şekil 5.11. Bileşik 16'nın aseton- d_6 içerisinde alınan COSY spektrumu.

Tablo 5.2. Bileşik 48'in COSY spektrumu bulguları.

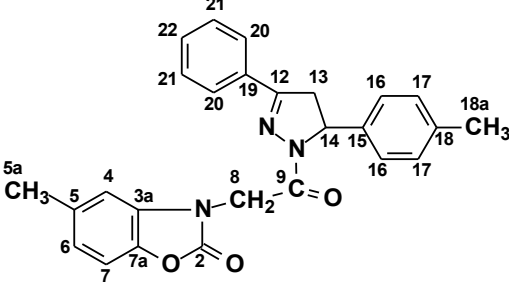
Hidrojen atomunun bulunduğu konum	¹ H-NMR (ppm)	Etkileştiği hidrojen atomunun bulunduğu konum	¹ H-NMR (ppm)
5a	2.30	4	7.08-7.21
		6	6.91
22a	3.76	-	-
8a	4.59 ve 5.03	8b	4.59 ve 5.03
8b	4.59 ve 5.03	8a	4.59 ve 5.03
13	6.63	14	7.08-7.21
6	6.91	5a	2.30
		7	7.08-7.21
4	7.08-7.21	5a	2.30
7	7.08-7.21	6	6.91
14	7.08-7.21	13	6.63
17, 18, 19	7.08-7.21	20	7.51
23	7.29-7.34	24	7.40
25	7.29-7.34	24	7.40
		26	7.86
24	7.40	23, 25	7.29-7.34
20	7.51	17, 18, 19	7.08-7.21
26	7.86	25	7.29-7.34
10	10.11 ve 10.22	-	-

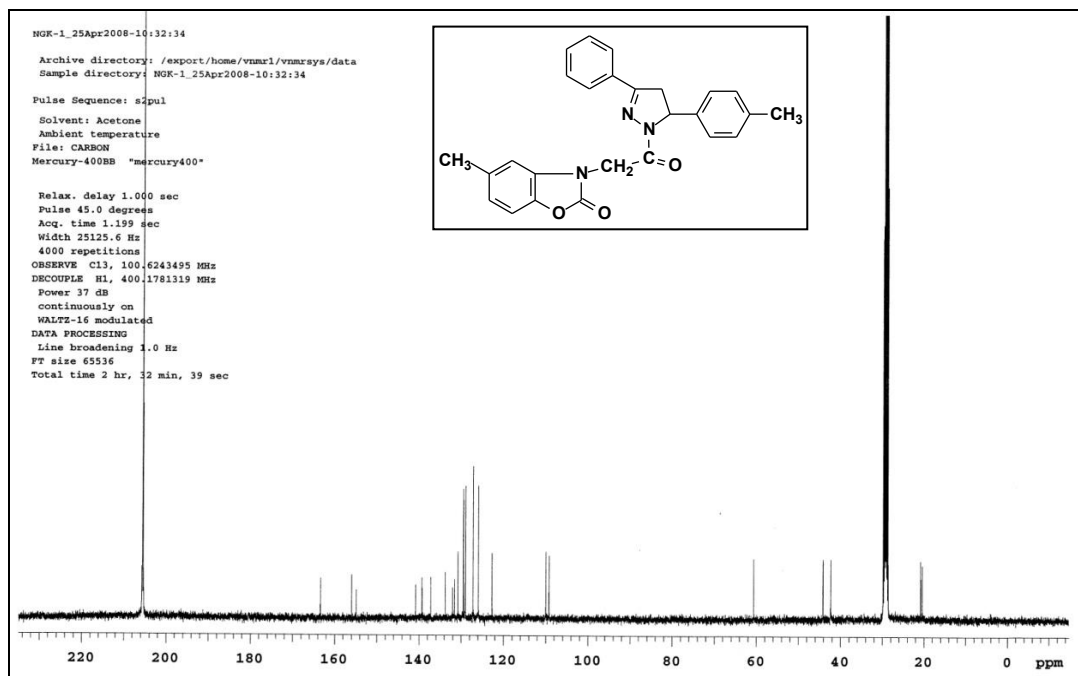


Şekil 5.12. Bileşik 48'in DMSO-d₆ içerisinde alınan COSY spektrumu.

Bileşik 16'nın alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 5.13) karbonların kimyasal kayma değerleri Tablo 5.3'te verilmiş ve bu değerlerin literatür verileriyle uyum içerisinde olduğu görülmüştür (49, 103, 267, 270, 292, 385).

Tablo 5.3. Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR spektrumu bulguları.

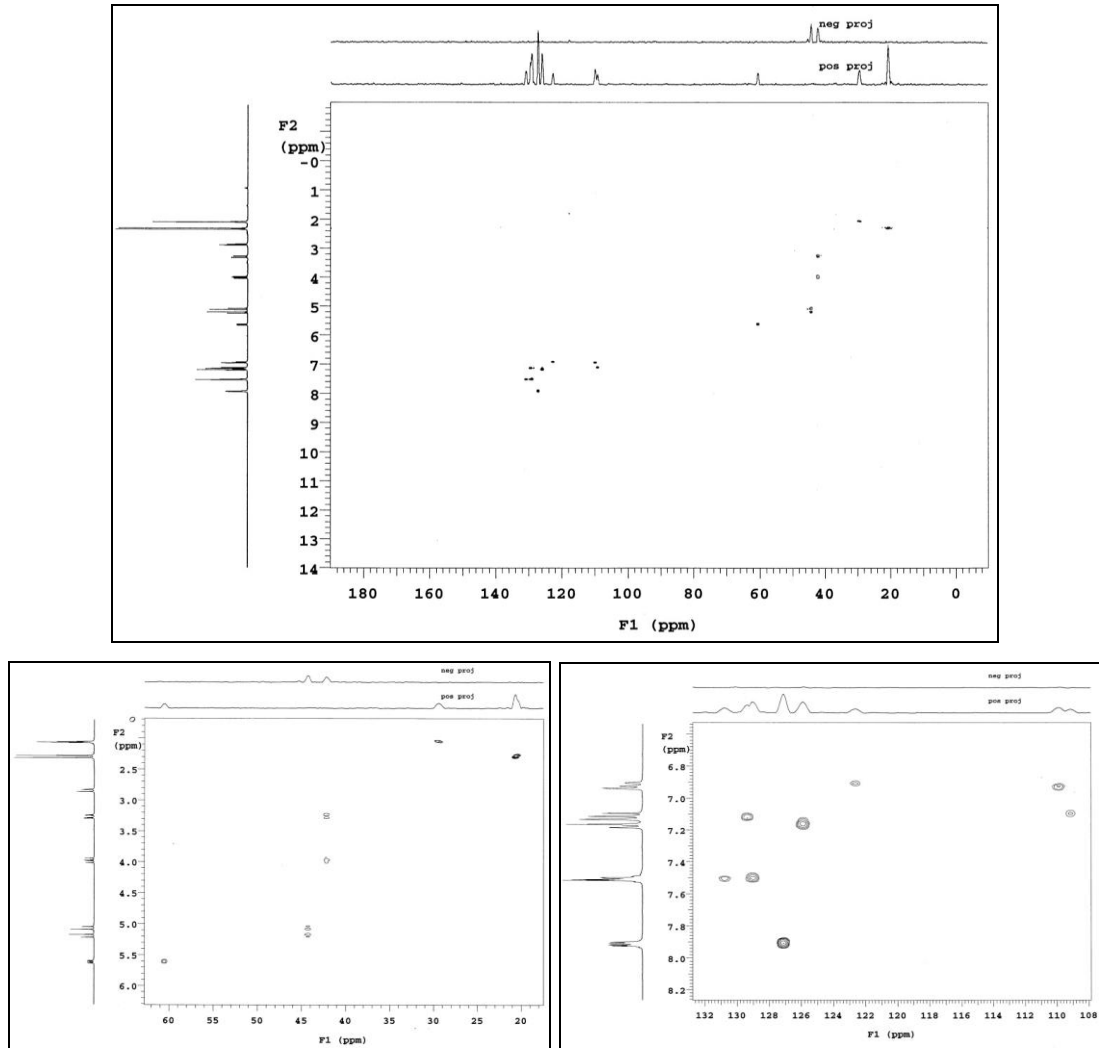
			
Karbon atomunun konumu	^{13}C -NMR (ppm)	Karbon atomunun Konumu	^{13}C -NMR (ppm)
18a	20.4	17	129.5
5a	20.7	22	130.8
13	42.3	3a	131.6
8	44.1	19	132.0
14	60.6	5	133.7
7	109.2	18	137.2
4	109.9	15	139.3
6	122.7	7a	140.8
16	125.9	12	154.8
20	127.2	2	155.9
21	129.0	9	163.3

Şekil 5.13. Bileşik 16'nın aseton- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.

Tez kapsamında **bileşik 16**'nın aseton-d₆ içerisinde HSQC spektrumu alınmış (Şekil 5.14) ve hangi protonun hangi karbon ile etkileştiği Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.4. Bileşik 16'nın HSQC spektrumu bulguları.

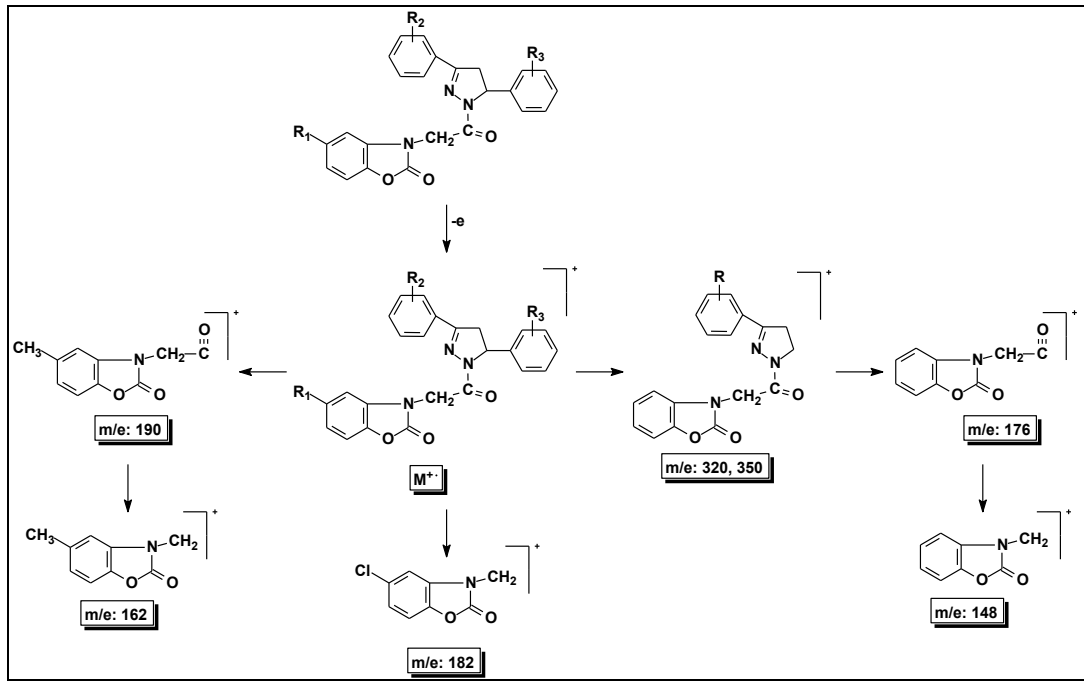
Hidrojen veya karbon atomunun bulunduğu konum	¹ H-NMR (ppm)	¹³ C-NMR (ppm)
18a	2.27	20.4
5a	2.30	20.7
13a	3.26	42.3
13b	3.98	42.3
8a	5.07	44.1
8b	5.19	44.1
14	5.61	60.6
6	6.91	122.7
4	6.93	109.9
7	7.09-7.13	109.2
17	7.09-7.13	129.5
16	7.17	125.9
21	7.50-7.51	129.0
22	7.50-7.51	130.8
20	7.90-7.93	127.2



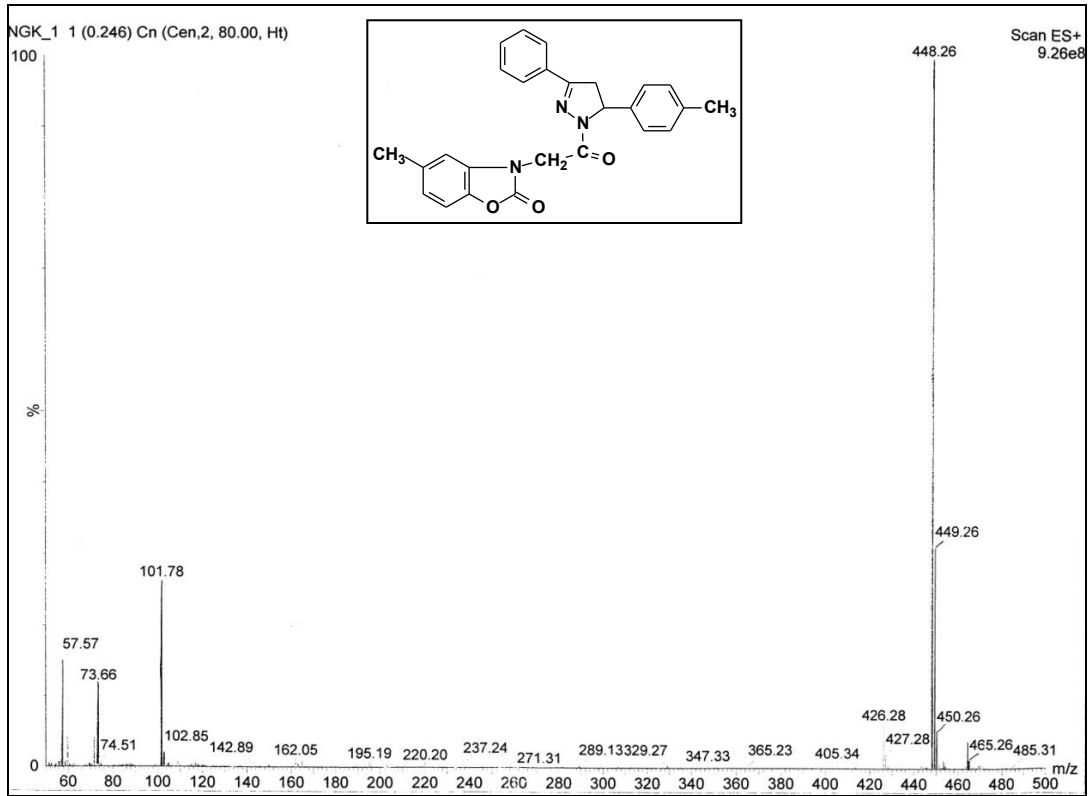
Şekil 5.14. Bileşik 16'nın aseton-d₆ içerisinde alınan HSQC spektrumu.

Sentezlenen bileşiklerin pozitif iyon elektrospray iyonizasyon (ESI⁺) tekniği ile alınan kütle spektrumları literatür verileriyle uyum içindedir ve bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır (37, 42, 48, 49, 113). Spektrumlarda tüm bileşikler için molekül ağırlığını doğrulayan moleküler iyon piki veya [M+Na]⁺ piki aynı zamanda temel piki oluşturmaktadır. 2-Pirazolin türevi bileşiklerde (**bileşik 1-42**) moleküler iyon piki kararlı yapıda olup, parçalanma çok fazla görülmemektedir. **Bileşik 3, 5, 6, 7 ve 11**'de pirazolin halkasının beş numaralı konumundaki fenil halkası ve buna bağlı süstituentlerin kopması sonucu m/e: 320 ve m/e: 350 iyonlarına ait pikler gözlenmiştir. **Bileşik 6, 7 ve 25**'te ayrıca 2-pirazoline göre α-parçalanması sonucu asetilbenzoksazolinona ait pikler m/e: 176 ve m/e: 190'da gözlenmiştir (Şekil 5.15).

Bileşik 6, 24, 25, 30, 35 ve 42'de heteroatoma komşu C-C bağının kırılması sonucu m/e : 148, m/e : 162 ve m/e : 182'de pikler gözlenmiştir. Bir tane klor taşıyan türevlerde (**bileşik 12-14, 26-39**) moleküler iyon pikinin üçte biri oranında $M+2$ izotop piki, iki tane klor taşıyan bileşiklerde (**bileşik 40-42**) ise moleküler iyon pikleri yanında $M+2$ ve $M+4$ izotop pikleri 9:6:1 oranında gözlenmiştir. **Bileşik 16**'ya ait kütle spektrumu Şekil 5.16'da görülmektedir.

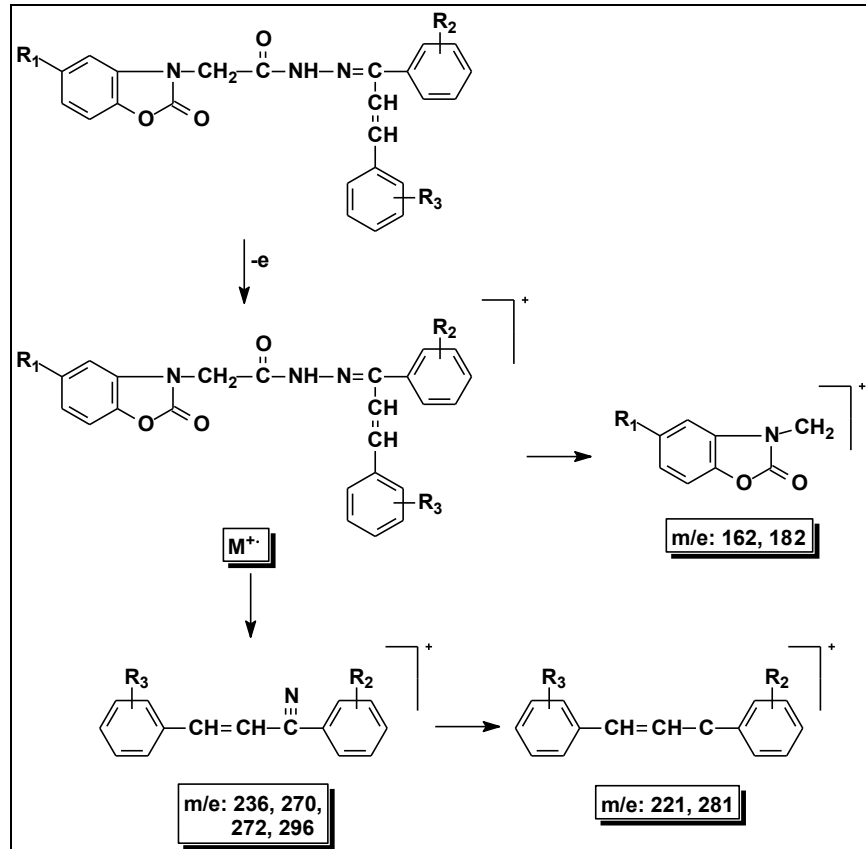


Şekil 5.15. Bileşik 1-42 için öngörülen parçalanma yolları.

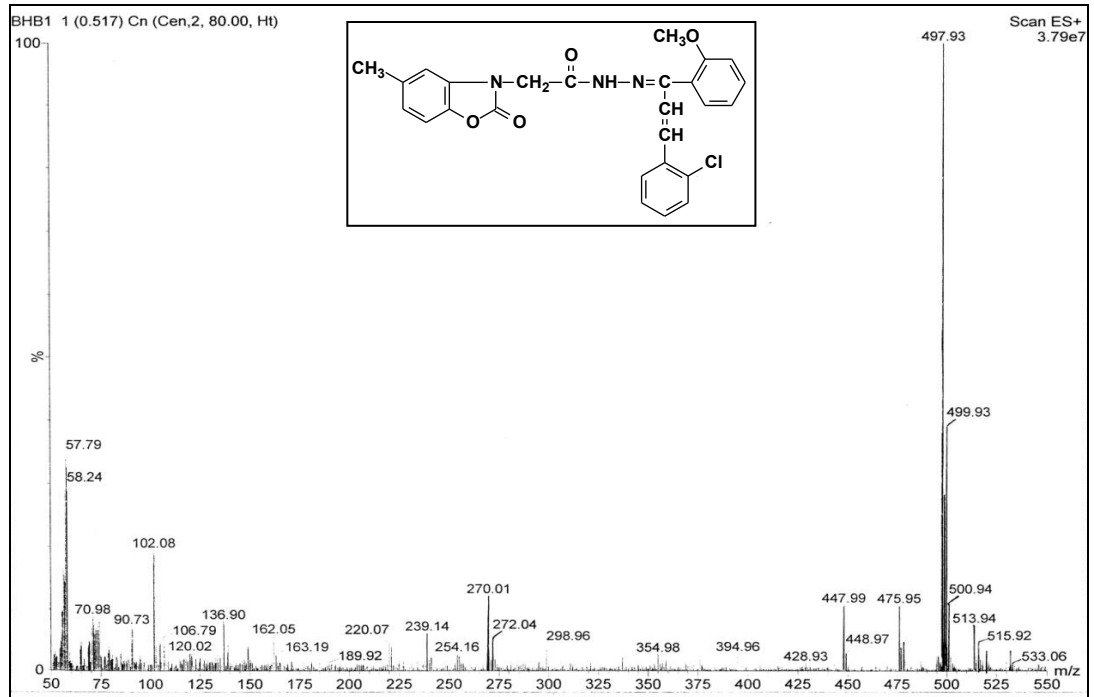


Şekil 5.16. Bileşik 16'nın ESI yöntemiyle alınan kütle spektrumu.

Hidrazon türevi bileşiklerde (**bileşik 43-51**) moleküler iyon piki kararlı yapıdadır. **Bileşik 48, 49 ve 50**'de heteroatoma komşu C-C bağının kırılması sonucu oluşan iyonlara ait pikler m/e: 162 ve m/e: 182'de gözlenmiştir. Ayrıca **bileşik 44, 47, 48, 50 ve 51**'de m/e: 236, 270, 272 ve 296'da iyonlarına ait pikler takiben **bileşik 44 ve 50**'de bu iyonlardan azot çıkışı ile oluşan iyonlara ait pikler m/e: 221 ve m/e: 281'de gözlenmiştir (Şekil 5.17). Bir tane klor taşıyan **bileşik 45, 46, 48, 49 ve 50**'de moleküler iyon pikinin üçte biri oranında M+2 izotop piki, iki tane klor taşıyan **bileşik 51**'de ise moleküler iyon piki yanında M+2 ve M+4 pikleri 9:6:1 oranında gözlenmiştir. **Bileşik 48**'e ait kütle spektrumu Şekil 5.18'de görülmektedir.



Şekil 5.17. Bileşik 43-51 için öngörülen parçalanma yolları.



Şekil 5.18. Bileşik 48'in ESI yöntemiyle alınan kütle spektrumu.

Bileşik 10 ve **51**'in kristal yapıları atomik düzeyde X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlenmiştir. **Bileşik 10**'nun monoklinik sistemde kristallendiği, 2-pirazolin halkasının düzlemsel olmayıp zarf formunda olduğu ve halkadaki N2, N3, C12 ve C11 atomlarının aynı düzlemde bulunduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.1, sayfa 179). C10 atomu bu atomların oluşturduğu düzlemin 0.257(5) Å üstünde yerleşmiştir. 2-Pirazolin halkasındaki C=N, C-N ve N-N bağ uzunluklarının literatürde yayımlanan benzer yapılarla uyumlu olduğu saptanmıştır (418, 419).

2-Benzoksazolinon (N1/O1/C1-C7) halkasının yaklaşık olarak, iki fenil halkasının tam olarak düzlemsel olduğu ve 2-pirazolin halkasının N2-N3-C11-C12 düzlemine neredeyse dik olduğu ve iki halka düzlemi arasındaki açının 88.0(2)° olduğu görülmüştür.

Molekül içinde C20 – H20 ••• N2 atomları arasında molekül içi hidrojen bağı, C6 – H6 ••• O3, C5 – H6 ••• O4 ve C14 – H14 ••• O2 atomları arasında ise moleküler arası hidrojen bağı gözlenmiştir. Molekül içi hidrojen bağı kristal yapıların şekillenmesinde etkili olmuştur. Metoksifenil halkası ile 2-benzoksazolinon halkası moleküller arası C-H•••O hidrojen bağları oluşmasında baskın olmuştur. Molekülde herhangi bir π -halka ve π ••• π etkileşmesi görülmemiştir.

Bileşik 51'in triklinik sistemde kristallendiği saptanmıştır. Bileşikte 2-pirazolin halkası bulunmamaktadır, bu halkayı oluşturması beklenen atomların tekli ve çift bağlar ile aynı düzlem üzerinde dizildiği gözlenmiştir. Molekül bütününde düzlemsel değildir (Bkz. Şekil 4.2, sayfa 179).

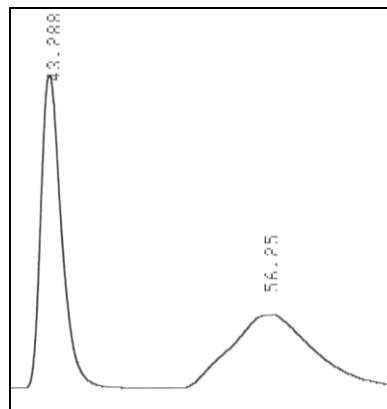
5-Kloro-2-benzoksazolinon halkası neredeyse düzlemseldir. 5-Kloro-2-benzoksazolinon halkasında O1 atomu 2-benzoksazolinon halkasının tanımlandığı düzlem ile neredeyse aynı düzlemde dir. C1-O2, C2-O2, C1-N1, N1-C7 ve C7-C2 bağ uzunluklarının literatürde yayımlanan benzer yapılardaki bağlarla uyum içinde olduğu görülmüştür (420, 421). Hidrazon grubundaki C=O bağ uzunluğu literatürde kayıtlı benzer yapılardaki ile benzerlik gösterirken, N=C ve N-N bağları biraz daha uzun gözlenmiştir (422). Moleküldeki allil grubu C12-H12•••C12 molekül içi hidrojen bağı ile klorofenil grubuyla neredeyse aynı düzlemde bulunmaktadır.

Moleküldeki iki fenil halkası da düzlemseldir. Fenil halkalarındaki bütün bağ uzunlukları ve bağ açıları normal aralıktadır.

Molekül içinde C12 – H19 ••• Cl2 atomları arasında molekül içi hidrojen bağı, C15 – H22 ••• O1, C18 – H25 ••• O4 ve N2 – H2 ••• N2 – O3 atomları arasında ise moleküler arası hidrojen bağı gözlenmiştir. Bileşikte oluşan N–H•••O ve C–H•••O moleküller arası hidrojen bağları ile moleküller b-ekseni boyunca zincirler oluşturmuştur. Molekülde zayıf C5–C11•••Cg(O2→C1) ve C9–O3•••Cg(C19→C24) etkileşimlerinin yanı sıra kuvvetli C–H••• π etkileşimleri vardır. Bu etkileşimler 5-kloro-2-benzoksazolinon halkasının C3 atomu ile metoksifenil halkası, C24 atomu ile klorofenil halkası, C22 atomu ile C2–C7 halkası ve C21 atomu ile oksazol halkası arasındadır. Kuvvetli C–H••• π etkileşimlerinin varlığı molekülün paketlenmesinde etkili olmuştur. Molekülde π ••• π etkileşmesi gözlenmemiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin eleman analizi sonuçları kabul edilen sınırlar içerisinde ve bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

Bileşik 6 sabit faz olarak 5 μ m partikül çapında amiloz tris 3,5-dimetilfenilkarbamat ihtiva eden ChiralPak AD-H varlığında analitik şartlarda enantiyomerlerine ayrılmıştır. Metanolde çözülen bileşik, hareketli faz olarak etanol:metanol (50:50) karışımıyla şartlandırılan kolona 0.4 mL/dk akış hızı ile verilmiş ve yeterli ayırım görülmüştür ($\alpha = 1,36$) (Şekil 5.19).

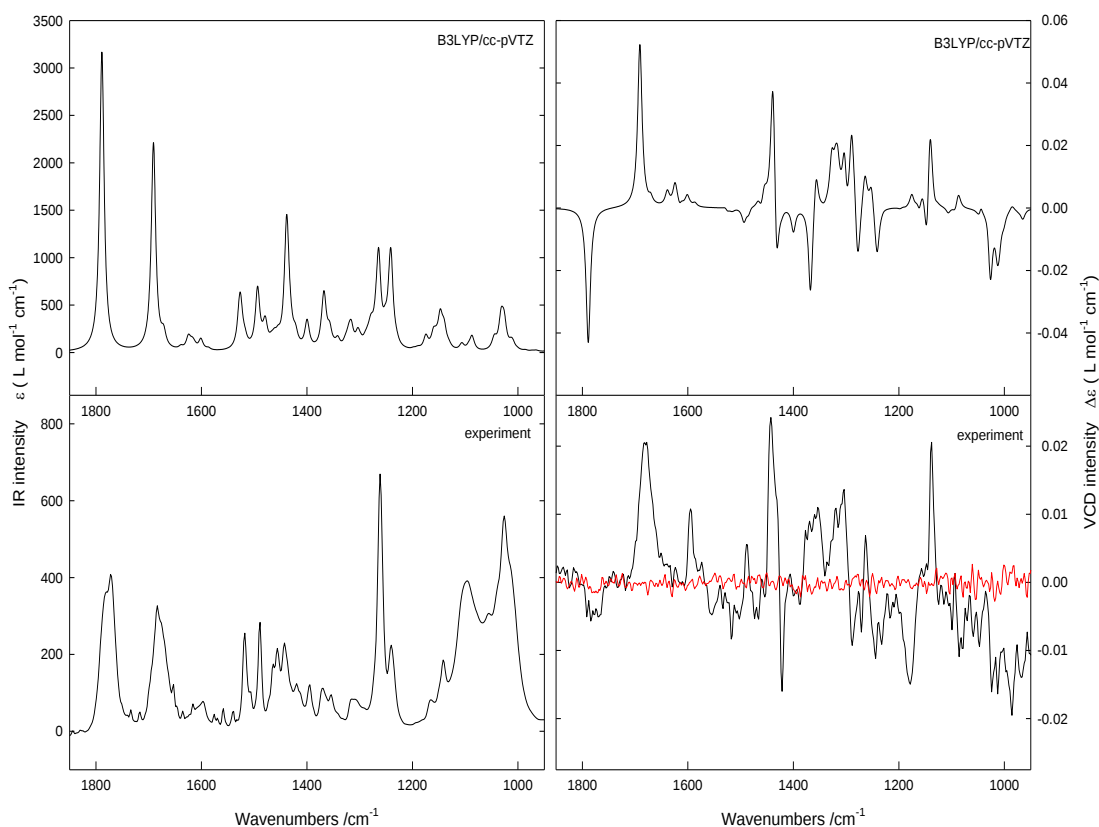


Şekil 5.19. Metanolde çözülen bileşik 6'nın etanol:metanol (50:50) mobil fazında kromatogramı.

Analitik YBSK ile enantiyomerlerine ayrılan **bileşik 6**'nın fraksiyonları semipreparatif YBSK ile toplanmış ve polarize ışık düzlemini çevirme açıları asetondaki çözeltileri içerisinde ölçülmüştür. Toplanan ilk elüentin spesifik çevirme

açısı $[\alpha]_D^{25} = +38$ (c: 0.00052 g/mL), ikinci elüentin spesifik çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -82$ (c: 0.00050 g/mL) bulunmuştur.

Ayrılan enantiyomerlerin hangisinin *R* hangisinin *S* olduğunu belirleyebilmek için IR ve TDD'den yararlanılmıştır. Semipreparatif YBSK'nden toplanan ilk elüentin deneysel IR ve TDD spektrumları ile **bileşik 6**'nın *R* enantiyomeri için B3LYP/cc-pVTZ seviyesinde hesaplanan spektrumları Şekil 5.20'de verilmiştir. Gözlenen karakteristik özelliklerin, hesaplanarak oluşturulanlar ile genel olarak uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Deneysel ve teorik arasındaki bu uyum, **bileşik 6**'nın semipreparatif YBSK'nde toplanan ilk elüentinin *R*, ikincisinin *S* olduğunu göstermektedir.



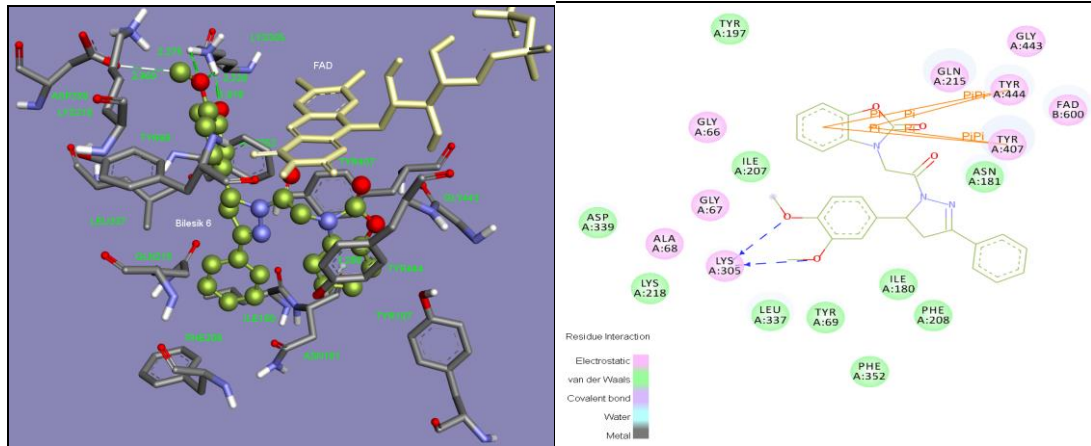
Şekil 5.20. Bileşik 6'nın *R* enantiyomerinin deneysel ve hesaplanan IR ve TDD spektrumları.

Sentezlenen bileşiklerin MAO izoformları ile nasıl etkileştiklerini ya da nasıl kompleks yaptıklarını anlayabilmek için moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır.

Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucu elde edilen hesaplamalı K_i değerleri Tablo 4.1’de (Bkz. sayfa 181) verilmiştir.

Etkin iki bileşiğin (Bileşik 6’nın *R* ve *S* izomerlerinin ve Bileşik 50) MAO-A ve MAO-B ile nasıl etkileştiği karşılaştırmalı olarak ayrıntılı incelenecek olursa;

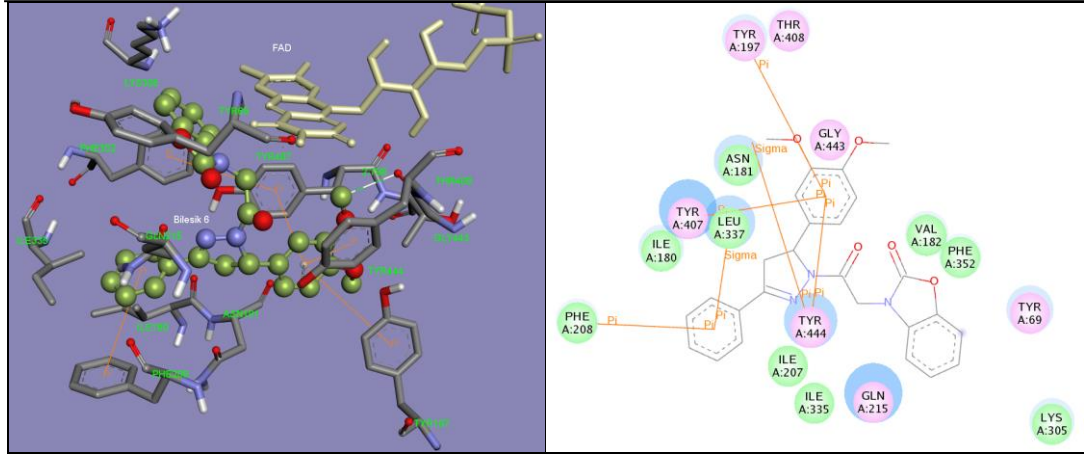
Bileşik 6’nın *R* enantiyomerinin MAO-A enziminin aktif bölgesine Şekil 5.21’de gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 738.93$ pM), 2 boyutlu resimden görüldüğü gibi 2-benzoksazolinon halkasının Tyr407 ve Tyr444 ile dört tane π - π etkileşiminde bulunduğu, 2-pirazolin halkasının 5 numaralı konumundaki fenil halkası üzerinde bulunan 3,4-dimetoksi gruplarının Lys305 amino asiti üzerinde bulunan hidrojenlerle iki tane hidrojen bağı ve 3 boyutlu resminden görüldüğü üzere 4-metoksi sübstitüentinin Asp339 ile elektrostatik etkileşim yaptığı gösterilmiştir. İnhibitörün Tyr69, Ile180, Asn181, Tyr197, Ile207, Phe208, Lys218, Leu337, Asp339, Phe352 amino asitleri ile Van Der Waals ve Gly66, Gly67, Ala68, Gln215, Gly443 amino asitleri ve FAD kofaktörü ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



Şekil 5.21. Bileşik 6’nın *R* enantiyomerinin MAO-A’nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

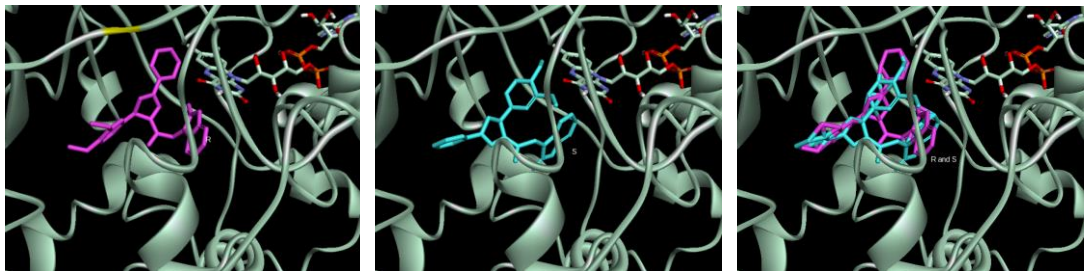
Bileşik 6’nın *S* enantiyomerinin MAO-A enziminin aktif bölgesine Şekil 5.22’de gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 229.44$ nM), 2-benzoksazolinon halkasının hidrofobik kafese fazla yanaşmadığından Tyr407 ve Tyr444 ile etkili π - π bağı yapamadığı, 3,4-dimetoksifenil halkasının Tyr197, Tyr407 ve Tyr444 ile uzak mesafeden π - π girişiminde, 3-metoksi sübstitüentinin Gly443 ile elektrostatik

etkileşimde, 2-pirazolin halkasının 3 numaralı konumundaki fenil halkasının Phe208 ile π - π ve Leu337 ile π - σ girişiminde bulunduğu gösterilmiştir. İnhibitörün Ile180, Asn181, Val182, Ile207, Lys305, Ileu335, Phe352 amino asitleri ile Van Der Waals ve Tyr69, Gln215, Thr408, Gly443 amino asitleri ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



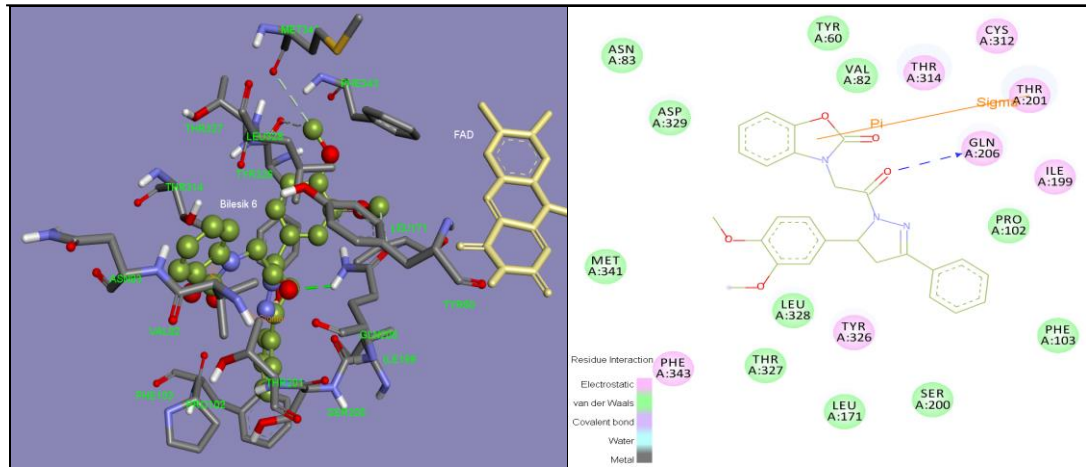
Şekil 5.22. Bileşik 6'nın *S* enantiyomerinin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

Bileşik 6'nın *R* ve *S* enantiyomerlerinin MAO-A enziminin aktif bölgesine yerleşme şekilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 5.23'te verilmiştir. 3 Boyutlu ve 2 boyutlu şekillerden görüldüğü üzere, girişimde bulunan amino asitlerin azlığı, bağların zayıf oluşu ve *S* enantiyomerin, *R* enantiyomere kıyasla izoalloksazin halkasına daha uzak konumlanması nedeniyle *S* enantiyomerin MAO-A'nın aktif bölgesine *R* enantiyomerden daha zayıf bağlandığı söylenebilir.



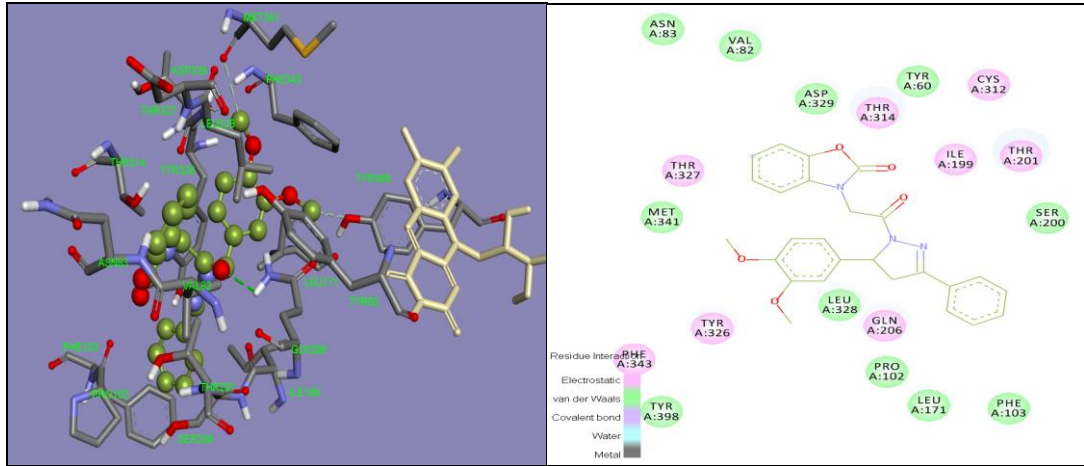
Şekil 5.23. Bileşik 6'nın *R* ve *S* enantiyomerlerinin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanması. Mor renk *R* enantiyomeri, mavi renk *S* enantiyomeri göstermektedir.

Bileşik 6'nın *R* enantiyomerinin MAO-B enziminin aktif bölgesine Şekil 5.24'te gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 29.47 \mu\text{M}$), hidrofobik kafese (FAD, Tyr398 ve Tyr435) yanaşamayarak giriş bölgesine bağlandığı, 2-benzoksazolinon halkası ile 2-pirazolin halkası arasındaki karbonil grubunun Gln206 yan zinciri ile hidrojen bağı yaptığı, 2-benzoksazolinon halkasının Thr201 ile π - σ girişimi yaptığı ve dimetoksifenil halkasındaki 4-metoksi sübstitüentinin Met341 ile elektrostatik etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir. İnhibitörün Tyr60, Val82, Asn83, Pro102, Phe103, Leu171, Ser200, Thr327, Leu328, Asp329 amino asitleri ile Van Der Waals ve Ile199, Cys312, Thr314, Tyr326, Phe343 amino asitleri ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



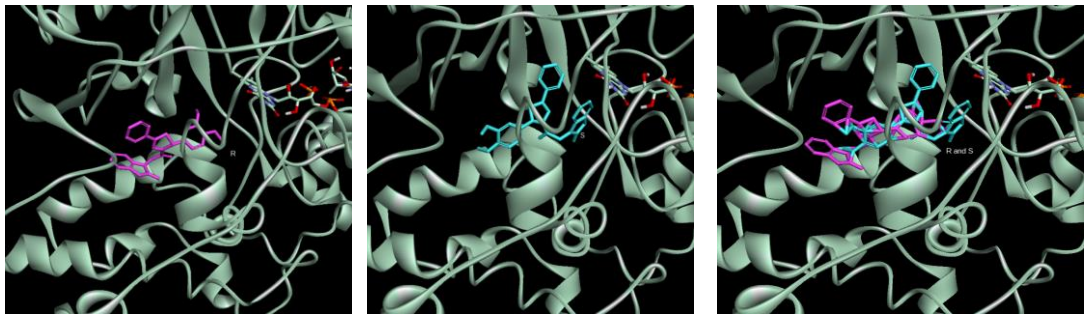
Şekil 5.24. Bileşik 6'nın *R* enantiyomerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

Bileşik 6'nın *S* enantiyomerinin MAO-B enziminin aktif bölgesine Şekil 5.25'te gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 193.25 \mu\text{M}$), 3 boyutlu resimden görüldüğü gibi 2-benzoksazolinon halkası ile 2-pirazolin halkası arasındaki karbonil grubunun Gln206 yan zinciri ile hidrojen bağı yaptığı, dimetoksifenil halkasındaki 3-metoksi sübstitüentinin Tyr398 ile, 4-metoksi sübstitüentinin Met341 ile elektrostatik etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir. İnhibitörün Tyr60, Val82, Asn83, Pro102, Phe103, Leu171, Ser200, Leu328, Asp329 amino asitleri ile Van Der Waals ve Ile199, Thr201, Cys312, Thr314, Tyr326, Thr327, Phe343 amino asitleri ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



Şekil 5.25. Bileşik 6'nın *S* enantiyomerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

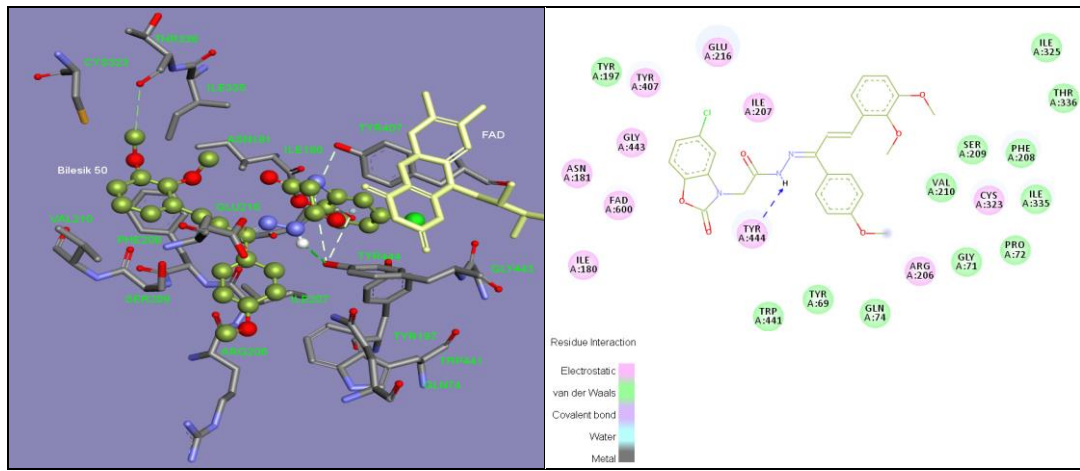
Bileşik 6'nın *R* ve *S* enantiyomerlerinin MAO-B enziminin aktif bölgesine yerleşme şekilleri karşılaştırmalı olarak Şekil 5.26'da verilmiştir. 3 Boyutlu ve 2 boyutlu şekillerden görüldüğü gibi, *S* enantiyomerin, *R* enantiyomere kıyasla FAD kofaktöründen iyice uzaklaşması ve girişimde bulunan bağların zayıf oluşu nedeniyle *R* enantiyomerin MAO-B'nin aktif bölgesine *S* enantiyomerden daha iyi bağlandığı söylenebilir.



Şekil 5.26. Bileşik 6'nın *R* ve *S* enantiyomerlerinin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanması. Mor renk *R* enantiyomeri, mavi renk *S* enantiyomeri göstermektedir.

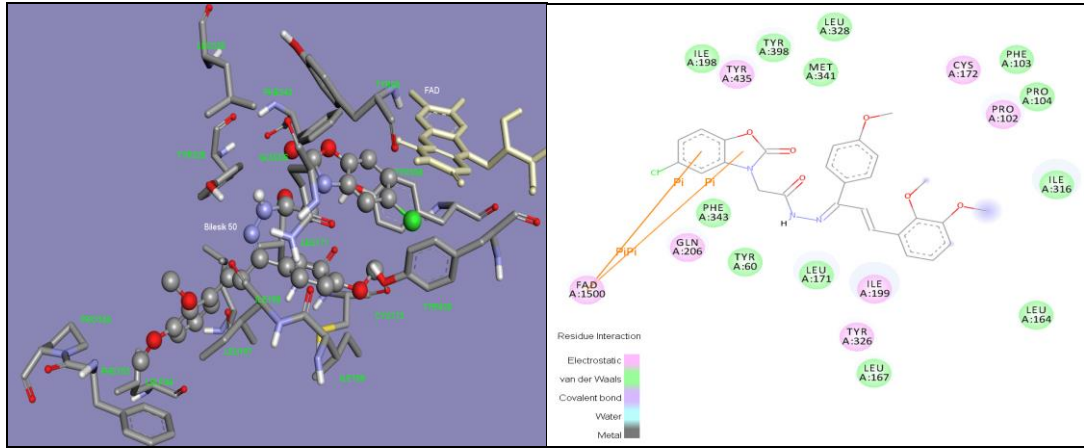
Bileşik 50'nin MAO-A enziminin aktif bölgesine Şekil 5.27'de gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 3.56$ nM), klorzoksazon halkasının izoalloksazin halkasına dik ve Tyr407 ve Tyr444 amino asitlerinin fenolik yan zincirleri arasında konumlandığı ve elektrostatik etkileşimde bulunduğu, hidrazon yapısındaki NH grubunun Tyr444

amino asidindeki fenolik hidroksil ile hidrojen bağı yaptığı, ayrıca 2,3-dimetoksifenil halkasındaki 3-metoksi sübstitüentinin Thr336 karbonil grubuyla elektrostatik etkileşimde bulunduğu, benziliden üzerindeki 4-metoksi sübstitüentinin Arg206 ile elektrostatik etkileşim yaptığı gösterilmiştir. İnhibitörün Tyr69, Gly71, Pro72, Gln74, Tyr197, Phe208, Ser209, Val210, Ile325, Ile335, Thr336, Trp441 amino asitleri ile Van Der Waals ve Ile180, Asn181, Arg206, Ile207, Glu216, Cys323, Tyr407, Gly443 amino asitleri ve FAD kofaktörü ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



Şekil 5.27. Bileşik 50'nin MAO-A'nın aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

Bileşik 50'nin MAO-B enziminin aktif bölgesine Şekil 5.28'de gösterildiği gibi yerleştiği ($K_i = 9.30$ mM), klorzoksazon halkasının Tyr398 ve Tyr435 amino asitlerinin fenolik yan zincirleri arasında konumlandığı ve izoalloksazin halkası ile π - π etkileşimi içinde olduğu gösterilmiştir. İnhibitörün Tyr60, Phe103, Pro104, Leu164, Leu167, Leu171, Ile198, Ile316, Leu328, Met341, Phe343, Tyr398 amino asitleri ile Van Der Waals ve Pro102, Cys172, Ile199, Gln206, Tyr326, Tyr435 amino asitleri ile elektrostatik etkileşimler yaptığı görülmüştür.



Şekil 5.28. Bileşik 50'nin MAO-B'nin aktif bölgesine bağlanmasının 3 boyutlu ve 2 boyutlu resimleri.

3 Boyutlu ve 2 boyutlu şekillerden görüldüğü üzere, bileşik 50'nin MAO-A'nın FAD kofaktörüne MAO-B'ninkinden daha yakın konumlanması ve MAO-A enzimi ile MAO-B'ye göre daha kuvvetli bağlar yapması nedeniyle bileşiğin MAO-A'nın aktif bölgesine daha kuvvetli bağlandığı söylenebilir.

Bileşiklerin MAO inhibitör özellikleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. hMAO-A/B aktivitelerinin tayininde ortak substrat olarak p-tiramin, referans bileşik olarak selejilin ve moklobemid kullanılmıştır.

In vitro koşullarda gerçekleştirilen biyokimyasal deneylerde, sentezi yapılan tüm bileşiklerin MAO-A izoformuna selektif inhibisyon yaptıkları, bu inhibisyonun yarışmalı ve geri dönüşlü karakterde olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 4.2, sayfa 183).

Bileşikler MAO-A inhibitör aktivitesi açısından değerlendirildiğinde en etkin bileşiğin $0.20 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$ μM K_i değeri ile hidrazon yapısındaki **bileşik 49** olduğu, bunu $0.91 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$ μM K_i değeri ile 2-pirazolin yapısındaki **bileşik 6**'nın takip ettiği ve daha sonra sırasıyla **bileşik 43, 51, 44, 14, 46, 1, 2, 45** ve **38**'in (K_i : 0.001 ± 10^{-4} μM , 0.001 ± 10^{-4} μM , 0.001 ± 10^{-4} μM , 0.001 ± 10^{-4} μM , $1.2 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$ μM , $0.003 \pm 0.1 \times 10^{-4}$ μM , $0.004 \pm 0.3 \times 10^{-4}$ μM , $0.004 \pm 0.2 \times 10^{-4}$ μM , 0.004 ± 10^{-4} μM) bu bileşikleri izlediği saptanmıştır. Bu bileşikler MAO-A enzimini moklobemidden (K_i : 0.005 ± 0.001 μM) daha düşük konsantrasyonda inhibe ederken, **bileşik 18**'in (K_i : 0.005 ± 0.001 μM) MAO-A'yı moklobemid ile aynı konsantrasyonda inhibe ettiği ve sentezlenen diğer

bileşiklerin ise moklobemidden daha yüksek konsantrasyonda inhibisyon yaptığı görülmüştür.

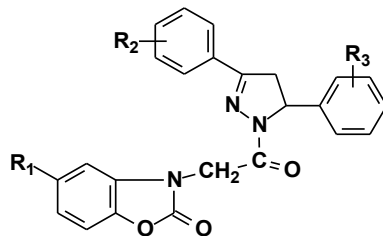
Sentezlenen bileşiklerin selektiviteleri incelendiği zaman, en selektif bileşiğin 2-pirazolin türevleri arasında **bileşik 25** (SI: 1.37×10^{-5}), hidrazon türevleri içinde **bileşik 50** (SI: 5.40×10^{-6}) olduğu ve her iki gruptaki çoğu bileşiğin selektivitesinin moklobemidden (SI: 0.004) yüksek olduğu bulunmuştur.

2-Pirazolin türevi bileşikler içerisinde en etkin MAO-A inhibitörü **bileşik 6** (K_i : $0.91 \times 10^{-3} \pm 10^{-4}$ μ M) analitik YBSK ile enantiyomerlerine ayrılmış, ayrılan enantiyomerlerin MAO enzim inhibisyonları incelendiğinde, **R** izomerinin (K_i : $0.85 \times 10^{-3} \pm 0.05 \times 10^{-3}$ μ M) güçlü MAO-A inhibisyonu yaptığı ve selektivite indeksinin (SI: 2.35×10^{-5}) oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. **S** izomerinin (K_i : 0.184 ± 0.007 μ M) **R** kadar etkin ve selektif olmadığı ama selektivitesinin (SI: 0.001) moklobemidden yüksek olduğu görülmüştür.

2-Pirazolin türevi bileşiklerin 1, 3 ve 5 numaralı konumlarında bulunan benzoksazolinon ve fenil halkanlarında yer alan R_1 , R_2 ve R_3 sübstitüentlerinin karşılaştırmalı yapı-aktiviteleri şöyle özetlenebilir:

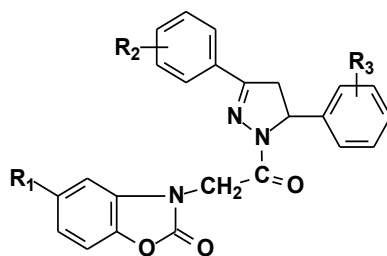
R_1 ve R_2 konumunda sübstitüent taşımayanlar (bileşik 1-7) kendi içinde incelendiğinde, R_3 'te 3,4-OCH₃ sübstitüsyonuna sahip **bileşik 6**'nın **R** izomerinin (K_i : $0.85 \times 10^{-3} \pm 0.05 \times 10^{-3}$ μ M), bu grup ve sentezi gerçekleştirilen tüm 2-pirazolin türevleri arasında en güçlü MAO-A inhibitör aktiviteye sahip bileşik olduğu saptanmıştır. Buna karşın R_3 'te sübstitüent taşımayan **bileşik 1**'in (K_i : $0.003 \pm 0.1 \times 10^{-4}$) ve 4-CH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 2**'nin (K_i : $0.004 \pm 0.3 \times 10^{-4}$ μ M) bu grupta en düşük ikinci ve üçüncü K_i değerine sahip olduğu belirlenmiştir. R_3 konumunda farklı pozisyonlarda mono metoksi sübstitüenti taşıyan **bileşik 3, 4 ve 5** kıyaslandığında ise, MAO-A inhibitör aktivitenin 3-OCH₃, 2-OCH₃ ve 4-OCH₃ sübstitüsyonu sırasıyla azaldığı görülmektedir (K_i : 0.008 ± 0.001 μ M, 0.010 ± 0.001 μ M ve 0.050 ± 0.002 μ M). R_3 'te 3,4,5-OCH₃ sübstitüsyonu taşıyan **bileşik 7**'nin ise 45.260 ± 1.250 μ M K_i değeri ile bu grupta yer alan bileşiklere kıyasla aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bileşik 1-7 MAO-A inhibisyonu açısından değerlendirildiğinde, R_3 konumuna gerçekleştirilen 3,4-OCH₃ sübstitüsyonunun MAO-A inhibitör aktiviteyi arttırdığı, aynı konumda yapılan 3,4,5-OCH₃ sübstitüsyonunun ise MAO-A inhibitör aktiviteyi oldukça azalttığı görülmüştür. Bu konumda 2-OCH₃ ya da 3-OCH₃

sübstitüsyonu arasında MAO-A inhibitör aktivite açısından önemli bir fark olmadığı, 4-OCH₃ sübstitüsyonu olduğunda ise MAO-A inhibitör aktivitenin azaldığı saptanmıştır.



R₁ = R₂ = H;
 Bileşik 1: R₃ = H,
 Bileşik 2: R₃ = 4-CH₃,
 Bileşik 3: R₃ = 2-OCH₃,
 Bileşik 4: R₃ = 3-OCH₃,
 Bileşik 5: R₃ = 4-OCH₃,
 Bileşik 6: R₃ = 3,4-OCH₃,
 Bileşik 7: R₃ = 3,4,5-OCH₃

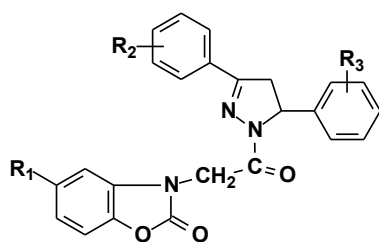
R₁ konumunda metil sübstitüenti taşıyan, R₂'de sübstituent taşımayan bileşiklerin (bileşik 15-21) MAO-A inhibisyonuna ait K_i değerleri incelendiğinde, R₃ konumunda 3,4-OCH₃ ve 3,4,5-OCH₃ sübstitüsyonu taşıyan **bileşik 20** (K_i: 0.170±0.01 µM) ve **bileşik 21**'in (K_i: 15.200±1.05 µM) bu gruptaki diğer bileşiklere oranla MAO-A inhibitör aktivitelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu grupta R₃'te mono metoksi sübstitüenti taşıyan bileşik 17-19'un MAO-A inhibitör aktiviteleri değerlendirildiğinde, 3-OCH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 18**'in (K_i: 0.005±0.001 µM) grubun en etkili MAO-A inhibitörü olduğu, bunu 2-OCH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 17** (K_i: 0.080±0.002 µM) ve 4-OCH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 19**'un (K_i: 0.090±0.001 µM) takip ettiği görülmüştür. R₃ konumunda 4-CH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 16**'nın (K_i: 0.008±0.001 µM) 3-OCH₃ sübstitüenti taşıyan bileşik 18'den aktivite açısından belirgin bir farklılığının olmadığı, sübstituent taşımayan **bileşik 15**'in (K_i: 0.100±0.009 µM) ise aktivitesinin düştüğü belirlenmiştir.



R₁ = CH₃; R₂ = H;
 Bileşik 15: R₃ = H,
 Bileşik 16: R₃ = 4-CH₃,
 Bileşik 17: R₃ = 2-OCH₃,
 Bileşik 18: R₃ = 3-OCH₃,
 Bileşik 19: R₃ = 4-OCH₃,
 Bileşik 20: R₃ = 3,4-OCH₃,
 Bileşik 21: R₃ = 3,4,5-OCH₃

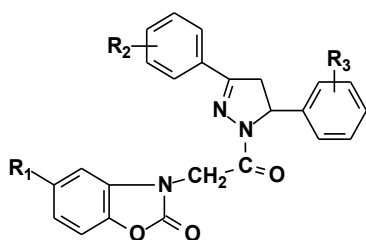
R₁ konumunda klor sübstitüenti taşıyan, R₂ konumunda sübstituent taşımayan bileşikler (bileşik 29-35) arasında, R₃'de 4-CH₃ sübstitüenti taşıyan **bileşik 30** (K_i:

0.040±0.002 μ M) ile sübstütient içermeyen **bileşik 29** (K_i : 0.050±0.002 μ M) arasında aktivite açısından önemli bir fark olmadığı saptanmıştır. 2-, 3-, 4-OCH₃ sübstütientlerini taşıyan **bileşik 31** (K_i : 0.095±0.002 μ M), **32** (K_i : 0.985±0.062 μ M) ve **33** (K_i : 0.120±0.015 μ M) incelendiğinde ise MAO-A inhibitör aktivitelerinin özellikle 3-OCH₃ sübstütüsyonu ile azaldığı görülmüştür. R₃ konumunda 3,4-OCH₃ sübstütüsyonu taşıyan **bileşik 34** (K_i : 3.000±0.213 μ M) ve 3,4,5-OCH₃ sübstütüsyonu taşıyan **bileşik 35**'in (K_i : 9.260±0.35 μ M) bu grupta yer alan diğer bileşiklere oranla MAO-A inhibitör aktivitelerinin oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir.



R₁ = Cl; R₂ = H;
Bileşik 29: R₃ = H,
Bileşik 30: R₃ = 4-CH₃,
Bileşik 31: R₃ = 2-OCH₃,
Bileşik 32: R₃ = 3-OCH₃,
Bileşik 33: R₃ = 4-OCH₃,
Bileşik 34: R₃ = 3,4-OCH₃,
Bileşik 35: R₃ = 3,4,5-OCH₃

R₁ konumunda hidrojen, metil ya da klor taşıyan, R₂ konumunda sübstütient taşımayan, R₃'de ise değişik sübstütientler taşıyan bileşikler (bileşik 1-7, 15-21, 29-35) aktiviteleri yönünden değerlendirildiğinde, R₁'de sübstütient taşımayan yani 2-benzoksazolinon halkasına sahip bileşiklerin (**bileşik 1-7**), genel olarak metil ve klor taşıyanlara göre daha etkin, metil taşıyanların (**bileşik 15-21**) ise klor taşıyanlardan (**bileşik 29-35**) daha etkin olduğu görülmüştür. R₃ konumunda 4-CH₃ sübstütienti taşıyan bileşiklerden (bileşik 2, 16, 30) R₁'de hidrojen taşıyan **bileşik 2** (K_i : 0.004±0.3x10⁻⁴ μ M) ve metil taşıyan **bileşik 16**'nın (K_i : 0.008±0.001 μ M) aktivitelerinin birbirine yakın olduğu, R₁'de klor taşıyan **bileşik 30**'un (K_i : 0.040±0.002 μ M) ise aktivitesinin yaklaşık 10 kat daha az olduğu belirlenmiştir. R₃ konumunda 3,4,5-OCH₃ sübstütienti taşıyan bileşiklerin (**bileşik 7, 21, 35**) sentezlenen tüm bileşikler içerisinde aktiviteleri en düşük bileşikler olduğu saptanmıştır.

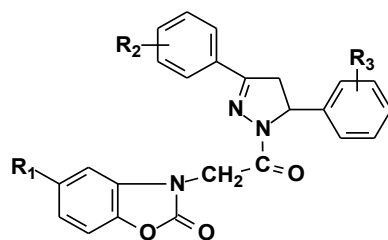


R₂ = H;

Bileşik 1-7: R₁ = H,
Bileşik 15-21: R₁ = CH₃,
Bileşik 29-35: R₁ = Cl;

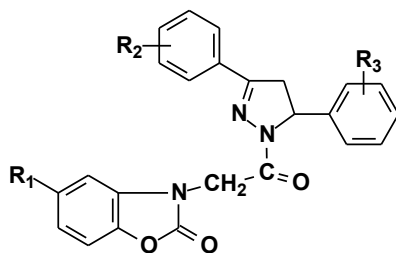
Bileşik 1, 15, 29: R₃ = H,
Bileşik 2, 16, 30: R₃ = 4-CH₃,
Bileşik 3, 17, 31: R₃ = 2-OCH₃,
Bileşik 4, 18, 32: R₃ = 3-OCH₃,
Bileşik 5, 19, 33: R₃ = 4-OCH₃,
Bileşik 6, 20, 34: R₃ = 3,4-OCH₃,
Bileşik 7, 21, 35: R₃ = 3,4,5-OCH₃

R_2 konumunda 4-CH₃ süstitüenti taşıyan, R_3 'de süstitüent taşımayan ya da 2,3-OCH₃ süstitüenti taşıyan bileşikler (bileşik 8, 9, 22, 23, 36, 37) aktiviteleri açısından incelendiğinde, R_3 'te süstitüent taşımayan bileşiklerin (**bileşik 8, 22, 36**) 2,3-OCH₃ taşıyanlara (**bileşik 9, 23, 37**) göre aktivitelerinin daha yüksek olduğu, R_1 'deki süstitüentlere göre de hidrojen taşıyan yani 2-benzoksazolinon halkasının (**bileşik 8, 9**) diğerlerinden daha güçlü MAO-A inhibitör etkiye sahip olduğu görülmüştür.



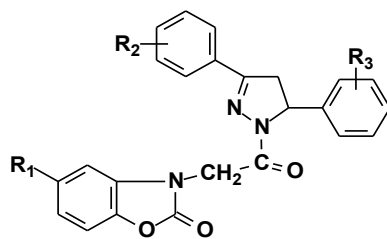
$R_2 = 4\text{-CH}_3$;
Bileşik 8: $R_1 = R_3 = \text{H}$,
Bileşik 9: $R_1 = \text{H}$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$,
Bileşik 22: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$,
Bileşik 23: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$,
Bileşik 36: $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{H}$,
Bileşik 37: $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$

R_2 konumunda 4-OCH₃ süstitüenti taşıyan, R_3 'te süstitüent taşımayan, 2,3-OCH₃ ya da 2-Cl süstitüenti taşıyan bileşikler (bileşik 10, 11, 14, 24, 25, 28, 38, 39, 42) karşılaştırıldığında, 2,3-OCH₃ süstitüenti taşıyanların (**bileşik 11, 25, 39**) genellikle diğerlerine göre daha düşük aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu grup bileşiklerin R_1 konumundaki süstitüsyonları dikkate alındığında, R_3 'te süstitüent taşımayan bileşikler (bileşik 10, 24, 38) arasında klorzoksazon halkası taşıyan **bileşik 38**'in ($K_i: 0.004 \pm 0.2 \times 10^{-4} \mu\text{M}$), R_3 'te 2,3-OCH₃ süstitüenti taşıyan bileşikler (bileşik 11, 25, 39) arasında 5-metil-2-benzoksazolinon halkası taşıyan **bileşik 25**'in ($K_i: 0.009 \pm 0.001 \mu\text{M}$) ve R_3 'te 2-Cl süstitüenti taşıyanlar (bileşik 14, 28, 42) arasında 2-benzoksazolinon halkası taşıyan **bileşik 14**'ün ($K_i: 0.001 \pm 10^{-4} \mu\text{M}$) diğerlerinden daha güçlü aktivite gösterdiği görülmüştür.



$R_2 = 4\text{-OCH}_3$;
Bileşik 10: $R_1 = R_3 = \text{H}$,
Bileşik 11: $R_1 = \text{H}$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$,
Bileşik 14: $R_1 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-Cl}$,
Bileşik 24: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$,
Bileşik 25: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$,
Bileşik 28: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = 2\text{-Cl}$,
Bileşik 38: $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{H}$,
Bileşik 39: $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = 2,3\text{-OCH}_3$,
Bileşik 42: $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = 2\text{-Cl}$

R_3 konumunda 2-Cl, R_2 'de 2-OCH₃, 3-OCH₃ ya da 4-OCH₃ süstitüenti taşıyan bileşiklerin (bileşik 12, 13, 14, 26, 27, 28, 40, 41, 42) aktiviteleri değerlendirildiğinde, sonuçların yaklaşık olarak benzer olduğu görülmüş, genellikle 2-benzoksazolinon halkası taşıyan türevlerin (**bileşik 12, 13, 14**) diğerlerinden daha etkili olduğu, R_2 'de 4-OCH₃ süstitüenti taşıyan bileşiklerin (**bileşik 14, 28, 42**) diğer türevlere göre daha güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



$R_3 = 2\text{-Cl}$;

Bileşik 12: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 2\text{-OCH}_3$,

Bileşik 13: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$,

Bileşik 14: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$,

Bileşik 26: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 2\text{-OCH}_3$,

Bileşik 27: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$,

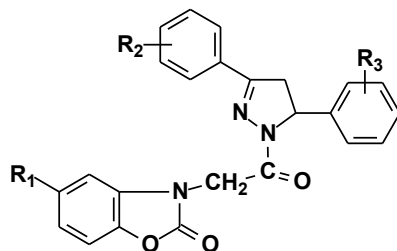
Bileşik 28: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$,

Bileşik 40: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 2\text{-OCH}_3$,

Bileşik 41: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$,

Bileşik 42: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$

R_3 konumunda süstitüent taşımayan, R_2 'de nonsüstitüe, 4-CH₃ ya da 4-OCH₃ süstitüenti taşıyan bileşiklerin (bileşik 1, 8, 10, 15, 22, 24, 29, 36, 38) aktiviteleri kıyaslandığında, R_1 konumunda süstitüent taşımayan 2-benzoksazolinon halkasına sahip bileşiklerin (**bileşik 1, 8, 10**) genel olarak diğerlerinden, klor taşıyanların (**bileşik 29, 36, 38**) ise metil taşıyanlardan daha etkin olduğu görülmüştür. 2-Benzoksazolinon halkasına sahip bileşik 1, 8, 10 karşılaştırıldığında ise, R_2 konumunda süstitüent taşımayan **bileşik 1**'in aktivitesinin (K_i : $0.003 \pm 0.1 \times 10^{-4}$ μM), 4-CH₃ (K_i : 0.019 ± 0.005 μM) ya da 4-OCH₃ (K_i : 0.011 ± 0.001 μM) süstitüenti taşıyandan daha yüksek olduğu görülmüştür.



$R_3 = \text{H}$;

Bileşik 1: $R_1 = R_2 = \text{H}$,

Bileşik 8: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 4\text{-CH}_3$,

Bileşik 10: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$,

Bileşik 15: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$,

Bileşik 22: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 4\text{-CH}_3$,

Bileşik 24: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$,

Bileşik 29: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$,

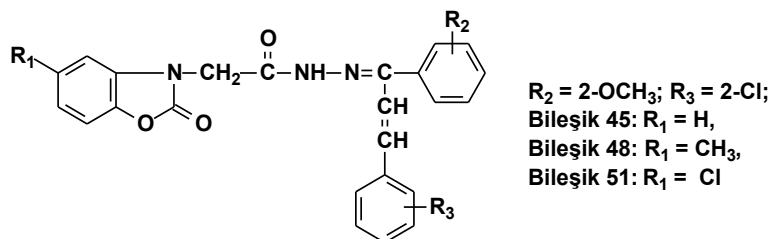
Bileşik 36: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 4\text{-CH}_3$,

Bileşik 38: $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3$

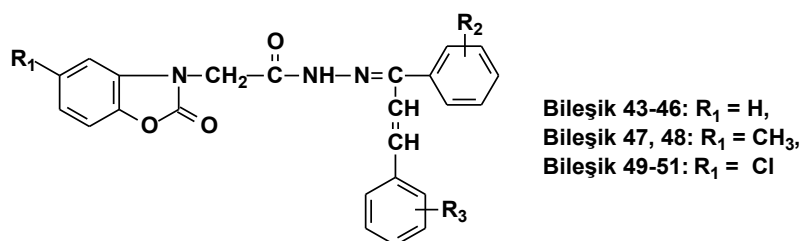
Hidrazon bileşikleri (bileşik 43-51) ve bunların 2-pirazolin türevleri (bileşik 1, 4, 12, 14, 24, 26, 31, 39, 40) karşılaştırıldığında, hidrazon türevlerinin (**bileşik 43-51**)

2-pirazolin türevlerine (**bileşik 1, 4, 12, 14, 24, 26, 31, 39, 40**) göre MAO-A enzimine karşı daha etkin ve selektif, hatta selektivitelerinin moklobemidden bile daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bazı hidrazon türevlerinin (**bileşik 43-46, 49, 51**) aktivitelerinin referans bileşik moklobemidden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sentezi yapılan tüm bileşikler arasında **bileşik 50** en selektif, **bileşik 49** ise en aktif bileşik olarak tespit edilmiştir.

Hidrazon türevlerinden R₂ konumunda 2-OCH₃ sübstitüenti, R₃ konumunda 2-Cl sübstitüenti taşıyan bileşikler (**bileşik 45, 48, 51**) kendi içinde incelendiğinde, 2-benzoksazolinon taşıyan **bileşik 45** (K_i: 0.004±10⁻⁴ µM, SI: 6.66x10⁻⁵) ve klorzoksazon taşıyan **bileşik 51**'in (K_i: 0.001±10⁻⁴ µM, SI: 1.0x10⁻⁴) 5-metil-2-benzoksazolinon taşıyan **bileşik 48**'den (K_i: 0.011±0.001 µM, SI: 6.65x10⁻⁴) daha güçlü ve selektif inhibitör etkide olduğu saptanmıştır.



Sonuçta genel olarak hidrazon türevleri içerisinde, 2-benzoksazolinon ve klorzoksazon halkası taşıyan bileşiklerin (**bileşik 43-46, 49-51**) 5-metil-2-benzoksazolinon taşıyanlardan (**bileşik 47, 48**) daha etkin ve selektif olduğu da söylenebilir.

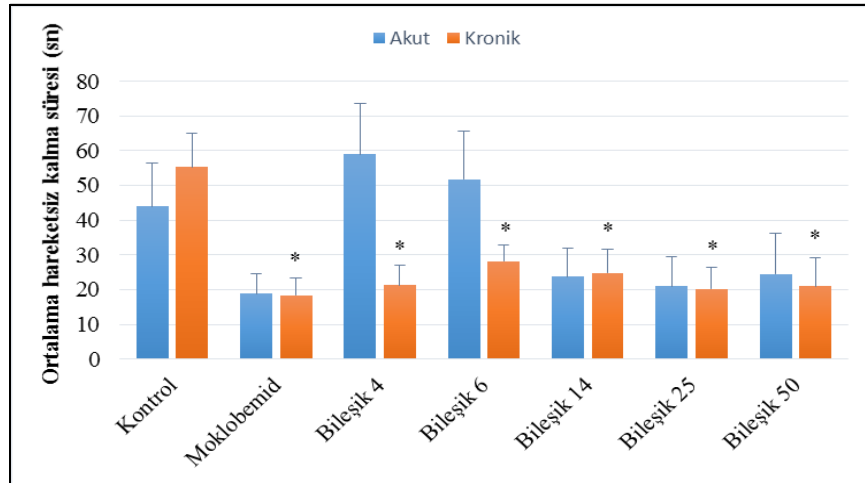


Biyokimyasal olarak ilk taraması yapılan bileşiklerden MAO-A'ya etkinliği ve selektivitesi yüksek beş bileşik (**bileşik 4, 6, 14, 25, 50**) seçilerek, antidepresan aktivitelerinin *in vivo* değerlendirilebilmesi için fare deneylerine alınmıştır. Tedavide

kullanılan MAO inhibitörü bileşiklerin (moklobemid, toloksaton) beklenen etkilerinin gözlemlenmesi için en az 1 hafta sürenin geçmesi gerektiği bilindiğinden bileşiklerin etkileri, akut ve kronik olarak incelenmiştir.

Doz tarama testlerinde tercih edilen bir doz olan 30 mg/kg dozunda farelerin hareketsiz kalış sürelerinde azalma gözlenmesi sonucunda bu dozla devam edilmiş, referans madde moklobemid için ise daha önce yapılan çalışma (408) ve yetişkinler için (70 kg) maksimum günlük terapötik doz (300-600 mg) (305) dikkate alınarak, 20 mg/kg oral dozu seçilmiştir. Yapılan ön deneylerde sonuç alınması üzerine bu doz ile devam edilmiştir.

ZYT süresince akut ve kronik sonuçlara ait ortalama hareketsiz kalış süreleri Tablo 4.4 (Bkz. sayfa 191), Tablo 4.5 (Bkz. sayfa 192) ve Şekil 5.29'da verilmiştir.



Şekil 5.29. Seçilen bileşiklerin akut ve kronik uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri. * $p < 0.05$ kontrole kıyasla.

Akut uygulama sonucunda **bileşik 4** ve **6** kontrol grubuna benzer etkinlik gösterirken, **bileşik 14, 25** ve **50** ortalama hareketsiz kalış süresini kontrole göre önemli ölçüde azaltmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturamamışlardır. Bileşikler moklobemid ile kıyaslandığında **bileşik 4** ve **6** farelerde ortalama hareketsiz kalış süresini uzatıp, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmazken, **bileşik 14, 25** ve **50** moklobemidinkine benzer etkinlik göstermişlerdir.

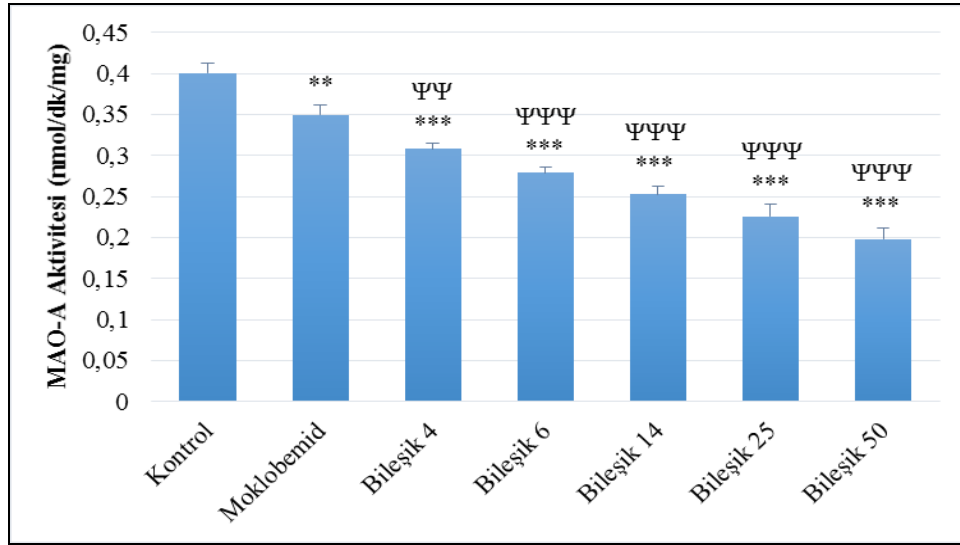
Akut uygulamada kontrol ile kıyaslandığında, MAO-A'nın geri dönüşlü inhibitörü moklobemidin de **bileşik 14, 25 ve 50** gibi hareketsiz kalış süresini azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç meydana getiremediği görülmüştür. Klinikte moklobemidin terapötik dozlarda uygulandığında etkisini yaklaşık 10 gün içerisinde gösterdiği, absorpsiyonunun oldukça yüksek olduğu ve karaciğerde önemli ölçüde ilk geçiş etkisine uğradığı gerçeği göz önünde tutulduğunda akut tedavide bir etki gözlenmemesi hiç şaşırtıcı olmamıştır. Akut deneylerde anlamlı bir sonuç vermeyen moklobemidin 7 günlük kronik tedavi sonucunda kontrole göre anlamlı bir sonuç oluşturması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Kronik deneylerde **bileşik 4, 6, 14, 25 ve 50** ortalama hareketsiz kalış sürelerini kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır ($p<0.05$). Moklobemid ile kıyaslandığında ise moklobemidinkine benzer ortalama hareketsiz kalış süresi meydana getirmişler ancak değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Moklobemid kadar etkili olduğu gözlenen bileşiklere dair sonuçlar Tablo 4.5 (Bkz. sayfa 192) ve Şekil 5.29'da verilmiştir.

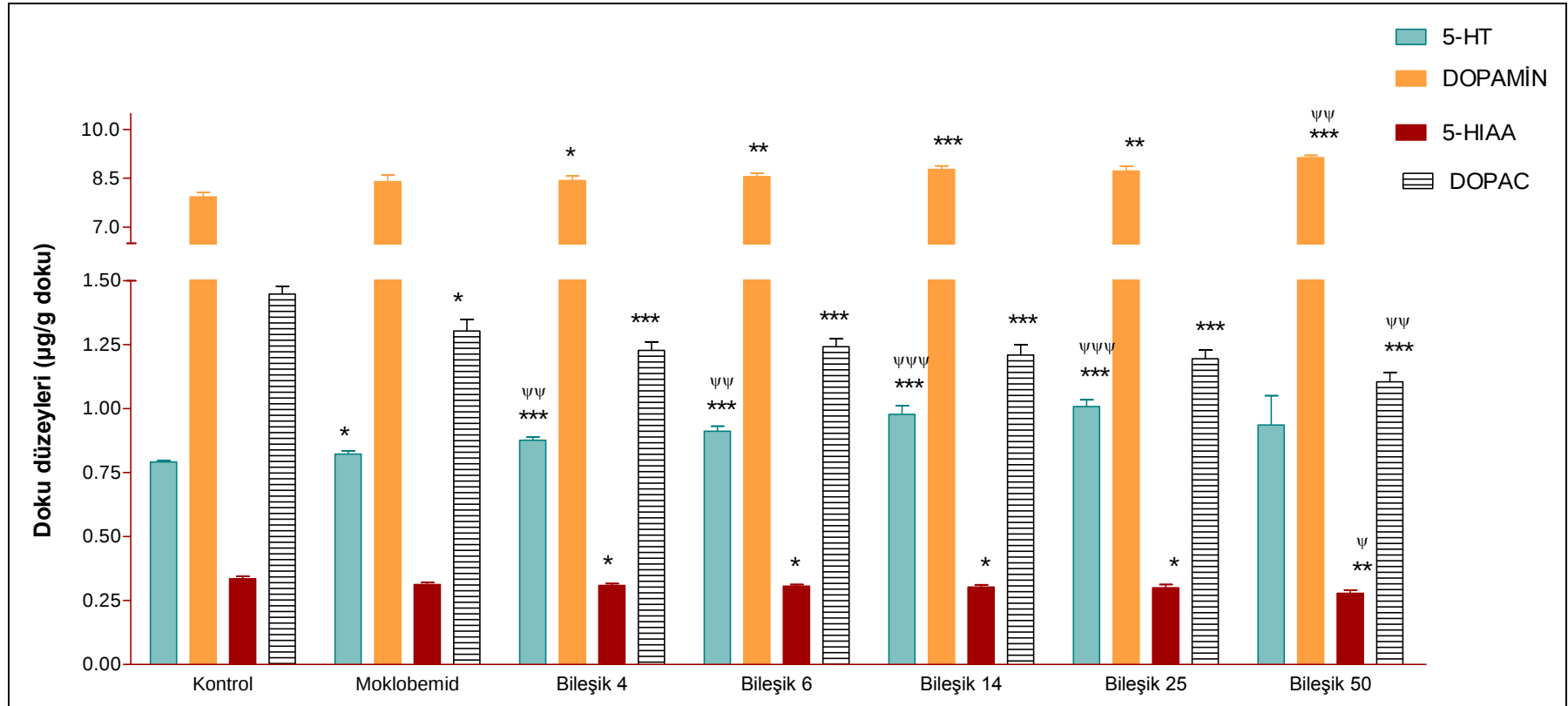
Bileşiklerin akut ve kronik uygulamalarında hareketsiz kalış süresi üzerine yaptığı değişiklikler, moklobemidin akut ve kronik kullanımı sonucu ortaya çıkan ortalama hareketsiz kalış süresini etkileme durumuna benzerlik göstermektedir. Ancak **bileşik 4 ve 6**'nın akut uygulama sonuçlarındaki farklılık ve akut-kronik kullanımındaki değişimler bu iki bileşikte farmakokinetik parametrelerin önemli olduğuna işaret etmekte, absorpsiyon sorunları ya da ilk geçiş etkisi gibi biyoyararlanım sorunları olabileceğini düşündürmektedir. Takiben yapılan kronik uygulama sonucunda bu iki bileşiğin etkinliklerinde klasik antidepresan uygulama rejiminde beklendiği gibi artma gözlenmiştir.

ZYT'nin ardından kontrol ve deney grubu farelerinin kafaları giyotin ile kesilmiş ve beyin dokuları çıkarılarak homojenize edilmiştir. Homojenatta MAO-A enzim aktivitesi tayini gerçekleştirilmiş, 5-HT, dopamin ve bunların metabolitleri 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonları belirlenmiştir. Deneylerde moklobemid referans bileşik olarak kullanılmıştır.

Akut uygulama sonucunda beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri sonuçları Tablo 4.4 (Bkz. sayfa 191), Şekil 5.30 ve Şekil 5.31'de gösterilmiştir.



Şekil 5.30. Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A aktiviteleri. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ kontrole kıyasla, ΨΨΨ $p < 0.001$, ΨΨ $p < 0.01$ moklobemide kıyasla.



Şekil 5.31. Seçilen bileşiklerin akut uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 kontrole kıyasla, ψψψ p<0.001, ψψ p<0.01, ψ p<0.05 moklobemide kıyasla.

Moklobemidin akut uygulamasını takiben elde edilen beyin homojenatında MAO-A enzim aktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.01$). Yeni sentezlenen bileşiklerin MAO-A enzim aktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış ($p<0.001$), bu azalmanın referans bileşik moklobemid uygulamasını takiben elde edilen azalmaya kıyasla da anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir (**bileşik 4** için $p<0.01$ ve **bileşik 6, 14, 25 ve 50** için $p<0.001$).

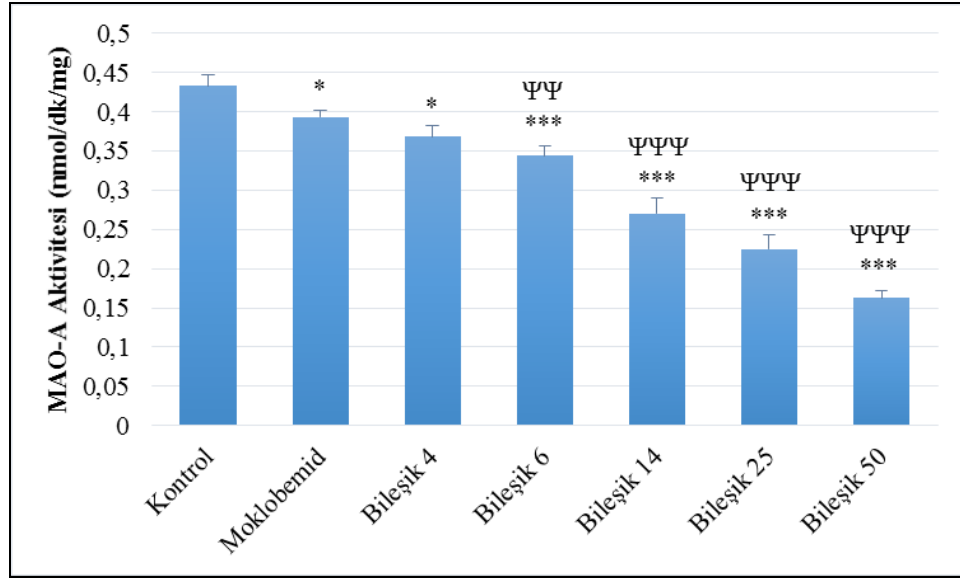
Referans bileşik moklobemidin akut uygulamasını takiben kontrol grubuna kıyasla dopamin ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, 5-HT düzeyi anlamlı şekilde artmış ($p<0.05$), DOPAC düzeyi ise anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.05$).

Bileşik 4, 6, 14 ve 25'in akut uygulamasını takiben kontrol grubuna kıyasla 5-HT düzeyleri anlamlı derecede artmış ($p<0.001$), bu artışın moklobemid uygulanan gruba karşı da anlamlı şekilde farklı olduğu (**bileşik 4 ve 6** için $p<0.01$, **bileşik 14 ve 25** için $p<0.001$) tespit edilmiştir. **Bileşik 50**'nin akut uygulamasını takiben ise beyin 5-HT düzeyinde hem kontrol grubuna hem de moklobemid uygulanan gruba kıyasla anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

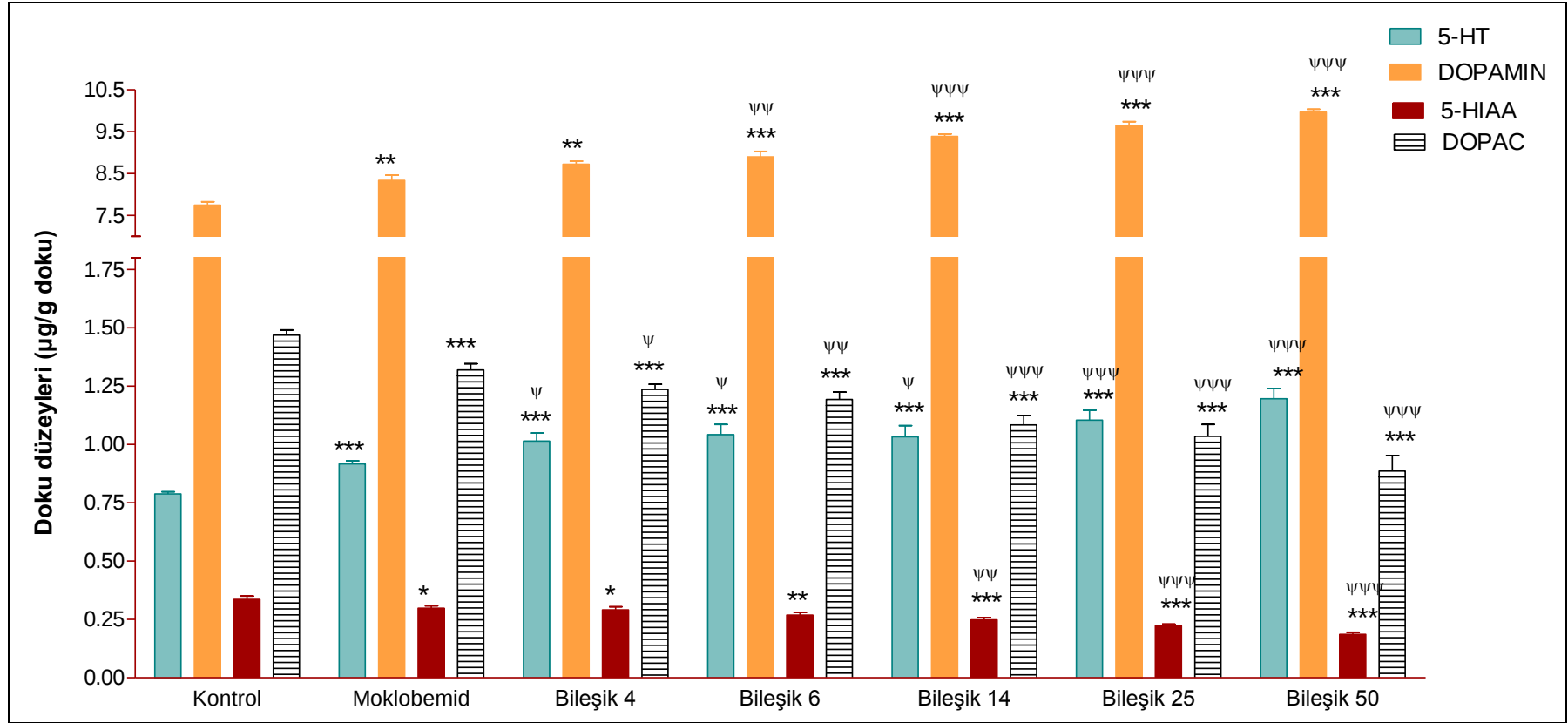
Tüm bileşiklerde kontrol grubuna kıyasla dopamin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (**bileşik 4** için $p<0.05$, **bileşik 6 ve 25** için $p<0.01$, **bileşik 14 ve 50** için $p<0.001$). Dopamin düzeyinde saptanan bu artışın moklobemidin oluşturduğu artışa göre sadece **bileşik 50** için anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

Bileşiklerin akut uygulamasını takiben 5-HIAA (**bileşik 4, 6, 14 ve 25** için $p<0.05$, **bileşik 50** için $p<0.01$) ve DOPAC ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalmış, bu azalmanın sadece **bileşik 50** için moklobemid uygulanan gruba kıyasla farklı olduğu tespit edilmiştir (5-HIAA için: $p<0.05$) DOPAC için: $p<0.01$).

Kronik uygulama sonucunda beyin dokusu MAO-A, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri sonuçları Tablo 4.5 (Bkz. sayfa 192), Şekil 5.32 ve Şekil 5.33'te gösterilmiştir.



Şekil 5.32. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A aktiviteleri. *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$ kontrole kıyasla, ΨΨΨ $p < 0.001$, ΨΨ $p < 0.01$ moklobemide kıyasla.



Şekil 5.33. Seçilen bileşiklerin kronik uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri.

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 kontrole kıyasla, ψψψ p<0.001, ψψ p<0.01, ψ p<0.05 moklobemide kıyasla.

Moklobemid ve bileşiklerin kronik uygulamasını takiben MAO-A enzim aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanmıştır (moklobemid ve **bileşik 4** için $p<0.05$, **bileşik 6, 14, 25 ve 50** için $p<0.001$). Yeni sentezlenen bileşiklerden **bileşik 4** hariç diğer bütün bileşikler ile elde edilen MAO-A enzim aktivitesindeki azalma moklobemidin kronik uygulaması ile elde edilen azalmaya kıyasla anlamlı şekilde farklı bulunmuştur (**bileşik 6** için $p<0.01$, **bileşik 14, 25 ve 50** için $p<0.001$).

Kronik kullanımda moklobemid uygulamasını takiben kontrol grubuna kıyasla 5-HT ($p<0.001$) ve dopamin ($p<0.01$) düzeyleri artmış, 5-HIAA ($p<0.05$) ve DOPAC ($p<0.001$) düzeyleri ise azalmıştır ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bileşiklerin kronik uygulaması ile 5-HT düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmış ($p<0.001$), bu artışın moklobemid uygulanan gruba kıyasla anlamlı şekilde farklı olduğu (**bileşik 4, 6 ve 14** için $p<0.05$, **bileşik 25 ve 50** için $p<0.001$) saptanmıştır.

Tüm bileşiklerde kronik uygulama sonucu kontrol grubuna kıyasla dopamin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (**bileşik 4** için $p<0.01$, **bileşik 6, 14, 25 ve 50** için $p<0.001$). Dopamin düzeyinde saptanan bu artışın moklobemidin oluşturduğu artışa göre **bileşik 4** hariç anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur (**bileşik 6** için $p<0.01$, **bileşik 14, 25 ve 50** için $p<0.001$).

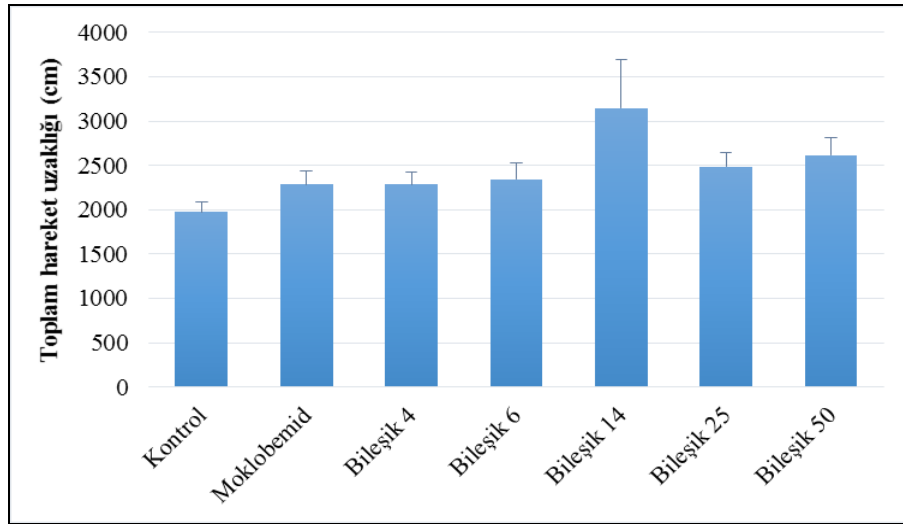
Bileşiklerin kronik uygulamasını takiben 5-HIAA (**bileşik 4** için $p<0.05$, **bileşik 6** için $p<0.01$, **bileşik 14, 25 ve 50** için $p<0.001$) ve DOPAC ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalmıştır. Bu azalmanın moklobemid uygulanan gruba kıyasla 5-HIAA için sadece **bileşik 14, 25 ve 50**'de (**bileşik 14** için $p<0.01$, **bileşik 25 ve 50** için $p<0.001$), DOPAC için ise tüm bileşiklerde (**bileşik 4** için $p<0.05$, **bileşik 6** için $p<0.01$, **bileşik 14, 25 ve 50** için $p<0.001$) anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir.

Kronik uygulama sonrasında antidepresan aktivite gösteren bu 5 bileşik selektivite göstermeksizin kontrole göre 5-HT ve dopamin düzeyini arttırmış, 5-HIAA ve DOPAC düzeylerini ise azaltmıştır. Bileşiklerin dopamin düzeyinde meydana getirdikleri artış ile MAO-A selektivitesinin araştırılması ve dopamin düzeyinde meydana gelen bu artışın, farelerin lokomotor aktivitelerini ve dolaylı olarak ZYT

deneylerini etkileyip etkilemediğinin değerlendirilmesi gerekliliği düşünülmüştür. Dopamin artışının MAO-A selektivitesi ile ilgili olarak tarama dozu (30 mg/kg) için uygun ancak 5-HT üzerindeki selektiviteyi gözlemlemek için yüksek bir doz olmasından kaynaklanabileceği ve selektivitenin bu nedenle kaybolabileceği düşünülmüş ve bileşiklerin doz-yanıt eğrilerinin çalışılması gerektiği düşünülmüştür.

Kemirgenlerin lokomotor aktivitelerini ve anksiyetelerini değerlendirebilmek için sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri olan açık alan testi (423) ile hayvanların hareketliliklerinin, belirli bir sürede kat ettikleri mesafenin, arka ekstremiteleri üzerinde yükselmelerinin, kaşınma-uzanma gibi çeşitli hareketlerinin, merkezden uzaklaşma sürelerinin, defekasyon ve ürinasyon miktarlarındaki değişim gibi parametreler değerlendirilerek motor fonksiyonlarının ve/veya anksiyetelerinin incelenebileceği bildirilmiştir (424, 425). Buna göre antidepresan aktiviteleri araştırılan bu beş bileşik için (**bileşik 4, 6, 14, 25, 50**) açık alan testi yapılarak ilaç uygulaması sonrası hayvanların motor fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Farelerin kat ettikleri toplam mesafe ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 4.6 (Bkz. sayfa 193) ve Şekil 5.34'te gösterilmiştir.

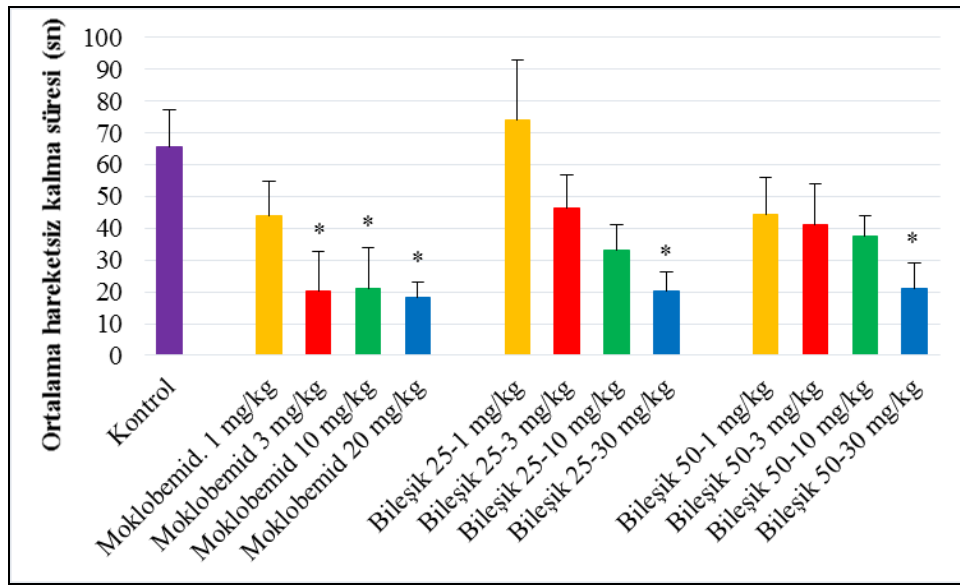


Şekil 5.34. Seçilen bileşiklerin kronik olarak uygulandığı farelerin açık alan testi süresince hareket ettikleri toplam mesafe.

Açık alan testi sonucunda maddeler ve moklobemid uygulanmış farelerin belirtilen süre içerisinde kat ettikleri toplam mesafe kontrol grubu farelerinin kat ettiği

mesafeden farklı bulunmamıştır. Buna dayanarak bileşiklerin ve moklobemidin uygulanan dozda MAO-A selektivitelerindeki azalmaya bağlı olarak beyin dopamin düzeyinde meydana getirdikleri artışın motor davranışta herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ve artan dopamin düzeyinin ZYT'nin sonuçlarını etkileyecek düzeyde olmadığı görülmüştür.

Bileşik 25 ve **50**'nin doz-yanıt deneyleri sonucu ZYT'ne göre hareketsiz kalış süreleri Tablo 4.7 (Bkz. sayfa 194) ve Şekil 5.35'te gösterilmiştir.



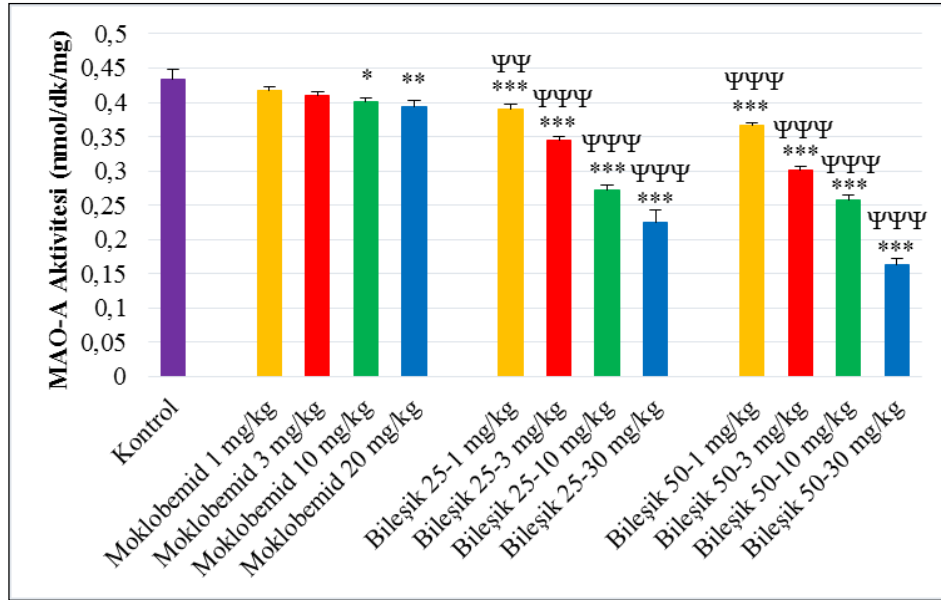
Şekil 5.35. Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin ZYT'ne göre hareketsiz kalma süreleri. * $p < 0.05$ kontrole kıyasla.

Referans madde moklobemid 3, 10 ve 20 mg/kg dozlarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterirken ($p < 0.05$), 1mg/kg dozunda anlamlı antidepresan aktivite meydana getirmemiştir.

Bileşik 25 ve **50** ise 1, 3, 10 mg/kg dozlarında farelerin hareketsiz kalış sürelerinde kontrole göre anlamlı bir azalma göstermemiştir. Bileşikler her ne kadar doz bağımlı olarak artan aktivite sağlasalar da sadece tarama dozu olan 30 mg/kg dozunda kontrole göre anlamlı aktivite sağlamışlardır.

Doz-yanıt deneylerinden sonra kontrol ve deney grubu farelerinin kafaları giyotin ile kesilmiş ve beyin dokuları çıkarılarak homojenize edilmiştir. Homojenatta MAO-A enzim aktivitesi tayini gerçekleştirilmiş, 5-HT, dopamin ve bunların

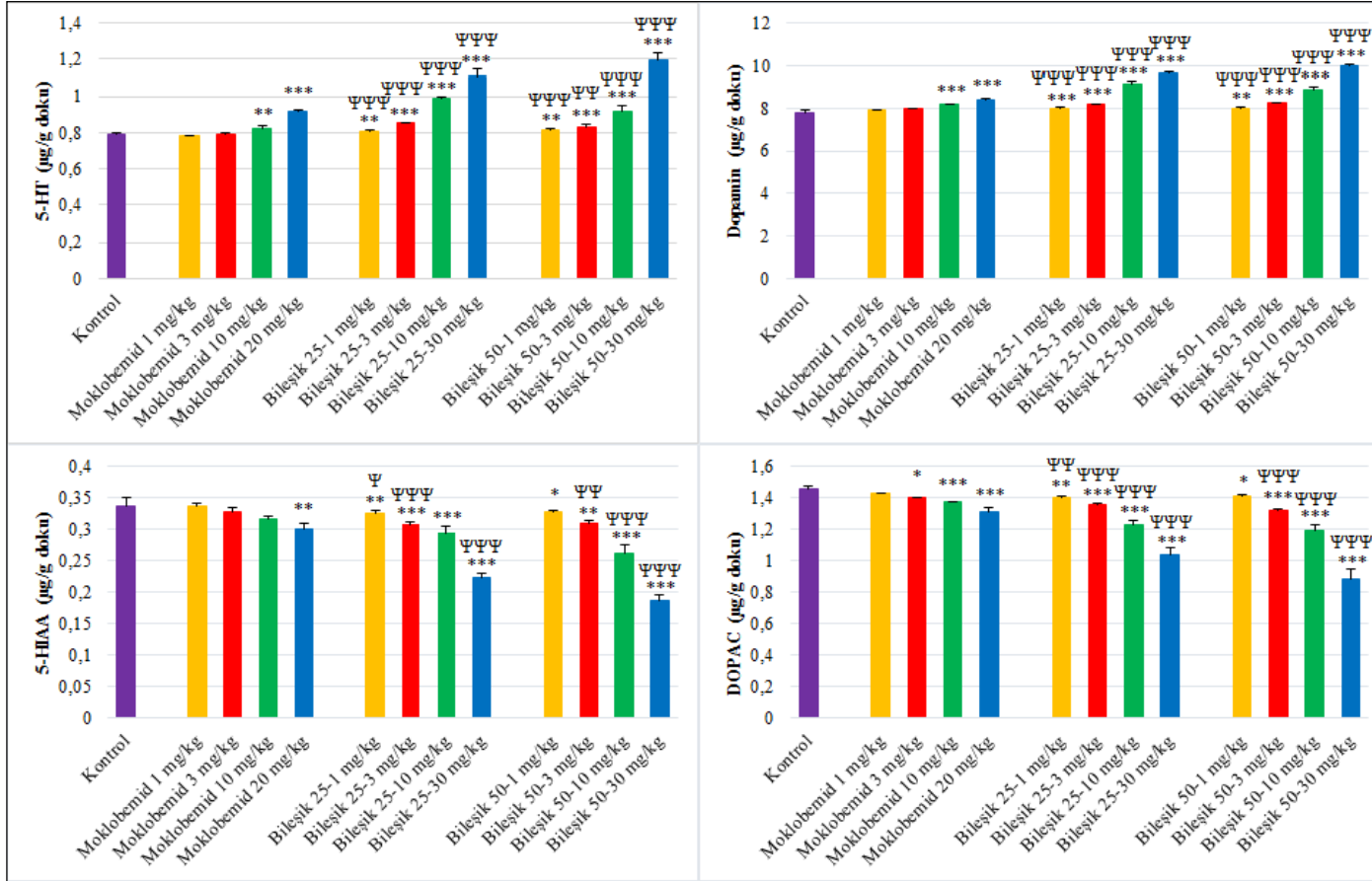
metabolitleri 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonları belirlenmiştir. Doz-yanıt deneyleri sonrası bileşiklerin MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri Tablo 4.7 (Bkz. sayfa 194) ve Şekil 5.36'da gösterilmiştir.



Şekil 5.36. Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu MAO-A düzeyleri. *** $p < 0.005$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.1$ kontrole kıyasla, ΨΨΨ $p < 0.005$, ΨΨ $p < 0.05$ aynı dozdaki moklobemide kıyasla bileşikler.

1, 3, 10 ve 20 mg/kg olmak üzere 4 farklı dozda uygulanan moklobemidin 10 ve 20 mg/kg dozlarında MAO-A enzim aktivitesini kontrole kıyasla anlamlı derecede azalttığı (10 mg/kg için $p < 0.1$, 20 mg/kg için $p < 0.05$) ancak 1 ve 3 mg/kg dozlarında azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. 1, 3, 10 ve 30 mg/kg dozlarında uygulanan **bileşik 25** ve **50**'nin ise, MAO-A enzim aktivitesini kontrole ve karşılığı dozdaki moklobemid uygulamasına kıyasla daha azalttığı gözlenmiştir. Azalmanın her doz için kontrol ve aynı dozdaki moklobemide kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu (kontrole kıyasla **bileşik 25** ve **50**'nin bütün dozları için $p < 0.005$; aynı dozdaki moklobemide kıyasla **bileşik 25**'in 1 mg/kg dozu için $p < 0.05$, **bileşik 25**'in diğer dozları ve **bileşik 50**'nin bütün dozları için $p < 0.005$) ve her iki bileşik için de MAO-A enzim aktivitesinde izlenen azalmanın doz bağımlı olduğu ortaya konmuştur.

Aynı deney grubunda farelerin beyin dokularında 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC için yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 4.7 (Bkz. sayfa 194) ve Şekil 5.37’de gösterilmiştir.



Şekil 5.37. Bileşik 25 ve 50'nin farklı dozlarda kronik olarak uygulanması sonrası farelerin beyin dokusu 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri. * p<0.1, ** p<0.05, *** p<0.005 kontrole kıyasla, ψ p<0.1, ψψ p<0.05, ψψψ p<0.005 aynı dozdaki moklobemide kıyasla bileşikler.

Farklı dozlarda uygulanan moklobemid ile kontrol grubu kıyaslandığında 10 ve 20 mg/kg dozlarında 5-HT düzeyinde meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (10 mg/kg için $p<0.05$, 20 mg/kg için $p<0.005$), 1 ve 3 mg/kg dozlarında ise moklobemidin kontrole kıyasla 5-HT düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. 4 Farklı dozda uygulanan **bileşik 25** ve **50**, kontrol grubuna ve denk gelen moklobemid dozuna kıyasla 5-HT düzeyinde anlamlı artışa neden olmuştur (kontrole kıyasla **bileşik 25** ve **50**'nin 1 mg/kg dozu için $p<0.05$, **bileşik 25** ve **50**'nin diğer bütün dozları için $p<0.005$; aynı dozdaki moklobemide kıyasla **bileşik 25**'in bütün dozları ve **bileşik 50**'nin 1, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$, **bileşik 50**'nin 3 mg/kg dozu için $p<0.05$). En fazla artış **bileşik 50**'nin 30 mg/kg dozunda uygulamasıyla elde edilmiştir.

Dopamin düzeyleri incelendiğinde ise, 10 ve 20 mg/kg dozlarında uygulanan moklobemidin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükselme gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.005$). **Bileşik 25** ve **50** için de uygulama yapılan 4 farklı doz grubu ile kontrol grubu ve karşılık gelen moklobemid doz grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir (kontrole kıyasla **bileşik 25**'in bütün dozları ve **bileşik 50**'nin 3, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$, **bileşik 50**'nin 1 mg/kg dozu için $p<0.05$; aynı dozdaki moklobemide kıyasla **bileşik 25** ve **50**'nin bütün dozları için $p<0.005$).

Fare beyin dokusundaki 5-HIAA düzeylerine ilişkin grafik incelendiğinde moklobemid uygulanan fare grubunda sadece 20 mg/kg dozunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma elde edildiği saptanmıştır ($p<0.05$). **Bileşik 25** ve **50**'nin bütün dozlarında 5-HIAA düzeyinde meydana gelen azalma kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (**bileşik 25**'in 1 mg/kg dozu için $p<0.05$, 3, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$, **bileşik 50**'nin 1 mg/kg dozu için $p<0.1$, 3 mg/kg dozu için $p<0.05$, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$), **bileşik 25** için 10 mg/kg, **bileşik 50** için 1 mg/kg dozundaki uygulamalar hariç diğer 3 doz için moklobemid ile elde edilen azalmaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (**bileşik 25**'in 1 mg/kg dozu için $p<0.1$, 3 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$, **bileşik 50**'nin 3 mg/kg dozu için $p<0.05$, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$).

Dopaminin metaboliti DOPAC düzeyinde ise moklobemidin 3 farklı dozu için (3, 10 ve 20mg/kg) kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma tespit edilmiştir (3 mg/kg

için $p<0.1$, 10 ve 20 mg/kg için $p<0.005$). Kontrol grubuna kıyasla **bileşik 25** ve **50**'nin bütün dozlarında DOPAC düzeyinde anlamlı bir azalma görülmüştür (**bileşik 25**'in 1 mg/kg dozu için $p<0.05$, **bileşik 25** ve **bileşik 50**'nin 3, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$, **bileşik 50**'nin 1 mg/kg dozu için $p<0.1$). **Bileşik 25** ve **50**'nin DOPAC düzeyleri aynı dozdaki moklobemid ile kıyaslandığında **bileşik 50**'nin 1 mg/kg dozu hariç diğer dozlar için anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (**bileşik 25**'in 1 mg/kg dozu için $p<0.05$, **bileşik 25**'in diğer dozları ve **bileşik 50**'nin 3, 10 ve 30 mg/kg dozları için $p<0.005$). En fazla azalma **bileşik 50**'nin 30 mg/kg dozunun uygulandığı grupta saptanmıştır.

Sonuç olarak **bileşik 25** ve **50** için 5-HT ve dopamin düzeylerinde elde edilen artış ile 5-HIAA ve DOPAC düzeylerinde elde edilen azalmanın doz bağımlı olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmamızda, MAOI etki göstermesini beklediğimiz 1-[2-(5-sübstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3,5-di(sübstitüe)fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol yapısında kırk iki ve *N'*-[1,3-di(sübstitüe)fenilalliliden]-2-(5-sübstitüe-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit yapısında dokuz yeni bileşiğin sentezi yapılmış, bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bütün bileşiklerin saflıkları elementel analiz ile doğrulanmıştır. Ayrıca **bileşik 16**'nın COSY, ¹³C-NMR ve HSQC ve **bileşik 48**'in COSY spektrumları alınmış, **bileşik 10** ve **51**'in üç boyutlu yapıları X-ışınları kristalografi analizi ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışmaları yapılarak MAO izoformları ile nasıl etkileştikleri incelenmiş, ayrıca selejilin ve moklobemid ile karşılaştırmalı olarak hMAO-A/-B izoformlarını inhibisyonları *in vitro* testlerle tayin edilmiştir. Elde edilen moleküler yerleştirme çalışmaları sonuçlarının *in vitro* biyokimya deney sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. *In vitro* deneylerde en etkin çıkan **bileşik 6** analitik YBSK ile enantiyomerlerine ayrılmış, her birinin polarize ışık düzlemini çevirme açıları bulunmuş ve TDD tekniği ile absölu konfigürasyonları tayin edilmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmalarında **bileşik 6**'nın *R* enantiyomerinin her iki MAO izoformuyla da *S* enantiyomere göre daha iyi etkileşim içerisinde olduğu gözlenmiştir. *R* enantiyomer, MAO-A'nın aktif kısmına MAO-B'ye kıyasla daha yakındır ve etkileştiği amino asit sayısı daha fazladır. Dolayısıyla *R* enantiyomer MAO-A'ya MAO-B'ye göre daha iyi bağlanmaktadır. İmkanlar elverdiği takdirde, diğer 2-pirazolin türevi bileşiklerin de enantiyomerlerine ayrılmasının daha güçlü inhibitörler elde etmede faydalı olacağı düşünülmektedir.

Bileşikler biyokimyasal açıdan değerlendirildiğinde hepsinin MAO-A izoformunu selektif olarak inhibe ettikleri, bu inhibisyonun yarışmalı ve geri dönüşlü karakterde olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin yapıları incelendiği zaman, genellikle hidrazon türevi bileşiklerin 2-pirazolinlere kıyasla MAO-A enzimini daha kuvvetli ve selektif inhibe ettikleri görülmüştür. Hidrazon türevleri içerisinde, 2-benzoksazolinon (bileşik 43-46) ve klorzoksazon halkası taşıyan bileşikler (bileşik 49-51) 5-metil-2-benzoksazolinon taşıyanlardan (bileşik 47, 48) daha etkin ve selektif iken, 2-pirazolin türevleri içerisinde de genel olarak 2-benzoksazolinon halkası taşıyanların (bileşik 1-

14) diğerlerinden daha etkin ve selektif olduğu tespit edilmiştir. 2-Benzoksazolinon halkası taşıyan farklı 2-pirazolin ve hidrazon türevlerinin ve elde edilemeyen hidrazon bileşiklerinin sentezi üzerine çalışmalar yapılmasının daha aktif bileşikler elde etmede faydalı sonuçlar doğuracağı düşünülmektedir.

In vitro deney sonuçlarına göre bileşiklerden MAO-A'ya etkinliği ve selektivitesi yüksek beş bileşik (**bileşik 4, 6, 14, 25, 50**) seçilerek antidepresan aktiviteleri moklobemid ile karşılaştırmalı akut ve kronik olarak ZYT ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin moklobemid kadar etkili olduğu söylenebilir. İmkanlar elverdiği taktirde, etkinliği ve selektivitesi yüksek diğer bileşiklerin de *in vivo* deneylere alınması planlanmaktadır.

ZYT'nin ardından farelerin beyin dokuları çıkarılarak homojenize edilmiştir. Homojenatta MAO-A enzim aktivitesi tayini gerçekleştirilmiş, 5-HT, dopamin ve bunların metabolitleri 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonları belirlenmiştir. Bileşiklerin tamamında hem akut hem de kronik uygulamayı takiben kontrol grubuna kıyasla MAO-A enzim aktivitesinde anlamlı inhibisyon gözlenmiş olmasına rağmen moklobemid ile elde edilen MAO-A enzim aktivitesindeki azalma bileşiklerle elde edilen azalmaya kıyaslandığında daha güçlü bulunmuştur. Akut ve kronik uygulama ile elde edilen MAO-A enzim inhibisyonu neticesinde 5-HT ve dopamin düzeylerinin artması, metabolitleri 5-HIAA ve DOPAC düzeylerinin ise azalması beklenir. Bileşiklerin akut uygulamada beyin 5-HT ve dopamin düzeylerini arttırmada moklobemidden daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonlarını düşürücü etkileri moklobemide kıyasla daha fazla bulunmuştur. Kronik uygulamada moklobemid ve bileşikler ile elde edilen 5-HT ve dopamin konsantrasyonlarındaki artış ile 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonlarındaki azalma etkinliği çok daha yüksektir.

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* biyokimyasal deney sonuçları birlikte değerlendirildiğinde MAO-A seçicilikleri en yüksek ve K_i değerleri göreceli düşük (kuvvetli MAO-A inhibitörleri) olan iki türev **bileşik 25** ($K_i:0.009 \mu\text{M}$, $SI:1.37 \times 10^{-5}$) ve **bileşik 50**'nin ($K_i:0.010 \mu\text{M}$, $SI:5.40 \times 10^{-6}$) moklobemid ile karşılaştırılabilir düzeyde güçlü selektif MAO-A inhibisyonu yaparak beyin 5-HT ve dopamin düzeylerini arttırıp, 5-HIAA ve DOPAC düzeylerini azalttığı

saptanmıştır. Bu iki bileşiğin gözlenen etkilerinin kronik kullanımla daha da güçlendiği tespit edilmiştir.

Açık alan testi sonucuna göre bileşiklerin ve moklobemidin uygulanan dozda MAO-A selektivitelerindeki azalmaya bağlı olarak beyin dopamin düzeyinde meydana getirdikleri artışın motor davranışta herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ve artan dopamin düzeyinin ZYT'nin sonuçlarını etkileyecek düzeyde olmadığı görülmüştür.

Doz-yanıt deneylerinde 1, 3, 10 mg/kg dozlarında uygulanan **bileşik 25** ve **50**, doz bağımlı olarak artan aktivite sağlasalar da sadece tarama dozu olan 30 mg/kg dozda kontrole göre anlamlı aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin farmakokinetik etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle bileşiklerin yüksek dozda anlamlı etki meydana getirirken düşük dozda etki göstermemeleri enzim inhibisyonu için 7 günden daha uzun süreye ihtiyaç duymalarının göstergesi olabilir. Klinikte antidepresan ilaçların etkilerini gösterebilmeleri için en az 4 hafta kullanılması gerekmektedir. Ayrıca 30 mg/kg dozunda gözlenen aktivite ile 3 ve 10 mg/kg dozlarında gözlenen aktiviteler arasında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Buna dayanarak dozlama sıklığının artırılması, dozlama süresinin uzatılması ile birlikte daha erken dozlarda aktivitenin görülmesi beklenmektedir.

Doz-yanıt deneylerinin ardından farelerin beyin dokularında MAO-A enzim aktivitesi, 5-HT, dopamin, 5-HIAA ve DOPAC konsantrasyonları tayin edilmiştir. Sonuçlara göre **bileşik 25** ve **50**'nin MAO-A enzim aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri, karşılık gelen moklobemid dozu ile elde edilene göre daha güçlü bulunmuştur. Her iki bileşik için de inhibisyon profilinin doz bağımlı olduğu, bileşikler birbiri ile kıyaslandığında ise **bileşik 50**'nin MAO-A enzimini inhibe etme kapasitesinin 4 farklı doz için de **bileşik 25**'e göre daha güçlü olduğu görülmüştür. **Bileşik 25** ve **50**'nin 5-HT ve dopamin düzeyleri üzerindeki etkilerinin benzer profile sahip olduğu, her iki bileşiğin de moklobemid ile kıyaslandığında daha etkin olduğu saptanmıştır. İki bileşik kendi arasında kıyaslandığında, beyin dokusunda hem 5-HT hem de dopamin düzeylerini arttırmada **bileşik 50**'nin daha etkin olduğu, bu etkinin özellikle 30 mg/kg dozda oldukça belirgin olduğu belirlenmiştir. 5-HIAA ve DOPAC düzeyleri incelendiğinde ise özellikle 10 ve 30 mg/kg dozlarda **bileşik 50**'nin **bileşik 25** ve

moklobemide oranla daha etkin olduğu görölmüştür. Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında, **bileşik 50**'nin ileri testlere alınmasının faydalı olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Koçyiğit Kaymakçioğlu, B., Gümrü, S., Beyhan, N., Aricioglu, F. (2013). Antidepressant-like activity of 2-pyrazoline derivatives. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3 (3), 154-158.
2. Youdim, M.B., Edmondson, D., Tipton, K.F. (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature Reviews Neuroscience*, 7 (4), 295-309.
3. Mai, A., Artico, M., Esposito, M., Ragno, R., Sbardella, G., Massa, S. (2003). Synthesis and biological evaluation of enantiomerically pure pyrrolyl-oxazolidinones as a new class of potent and selective monoamine oxidase type A inhibitors. *Farmaco*, 58 (3), 231-241.
4. Cesura, A.M., Pletscher, A. (1992). The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Progress in Drug Research*, 38, 171-297.
5. Wouters, J. (1998). Structural aspects of monoamine oxidase and its reversible inhibition. *Current Medicinal Chemistry*, 5 (2), 137-162.
6. Mai, A., Artico, M., Esposito, M., Sbardella, G., Massa, S., Befani, O. ve diğerleri. (2002). 3-(1H-Pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinones as reversible, highly potent, and selective inhibitors of monoamine oxidase type A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (6), 1180-1183.
7. Mai, A., Artico, M., Valente, S., Cerbara, I., Befani, O., Turini, P. ve diğerleri. (2004). Synthesis and biochemical evaluation of (R)-5-acyloxymethyl- and (S)-5-acylaminomethyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinones as new anti-monoamine oxidase (anti-MAO) agents. *ARKIVOC*, 2004 (v), 32-43.
8. Valente, S., Tomassi, S., Tempera, G., Saccoccio, S., Agostinelli, E., Mai, A. (2011). Novel reversible monoamine oxidase A inhibitors: highly potent and selective 3-(1H-pyrrol-3-yl)-2-oxazolidinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (23), 8228-8232.

9. Hariri, A.G. (2014). Profesyoneller - Antidepresifler Erişim: 18.12.2014, Ağ Sitesi: <http://www.eminceylan.com/pro1.asp?CatID=137>
10. Song, M.S., Matveychuk, D., MacKenzie, E.M., Duchcherer, M., Mousseau, D.D., Baker, G.B. (2013). An update on amine oxidase inhibitors: Multifaceted drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 118-124.
11. Bortolato, M., Chen, K., Shih, J.C. (2008). Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (13-14), 1527-1533.
12. Goldberg, J.F., Thase, M.E. (2013). Monoamine oxidase inhibitors revisited: What you should know. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74 (2), 189-191.
13. Finberg, J.P.M. (2014). Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacology and Therapeutics*, 143, 133-152.
14. Bacher, I., Houle, S., Xu, X., Zawertailo, L., Soliman, A., Wilson, A.A. ve diğerleri. (2011). Monoamine oxidase A binding in the prefrontal and anterior cingulate cortices during acute withdrawal from heavy cigarette smoking. *Archives Of General Psychiatry*, 68 (8), 817-826.
15. Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Carradori, S. (2011). The state of the art of pyrazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors and antidepressant/anticonvulsant agents. *Current Medicinal Chemistry*, 18 (33), 5114-5144.
16. Cryan, J.F., Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*, 9 (4), 326-357.
17. Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A. ve diğerleri. (2006). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR of 1,3,5-trisubstituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly

- selective monoamine oxidase A inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 13 (12), 1411-1428.
18. Parmar, S.S., Pandey, B.R., Dwivedi, C., Harbison, R.D. (1974). Anticonvulsant activity and monoamine oxidase inhibitory properties of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63 (7), 1152-1155.
 19. Soni, N., Pande, K., Kalsi, R., Gupta, T.K., Parmar, S.S., Barthwal, J.P. (1987). Inhibition of rat brain monoamine oxidase and succinic dehydrogenase by anticonvulsant pyrazolines. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 56 (1), 129-132.
 20. Bilgin, A.A., Yesilada, A., Palaska, E., Sunal, R. (1992). Synthesis and antidepressant activity of some new 8-thiocarbamoyl-7,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-ene derivatives. *Arzneimittelforschung*, 42 (11), 1271-1273.
 21. Bilgin, A.A., Palaska, E., Sunal, R. (1993). Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Arzneimittel-Forschung*, 43 (10), 1041-1044.
 22. Bilgin, A.A., Palaska, E., Sunal, R., Gumusel, B. (1994). Some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines with antidepressant activities. *Pharmazie*, 49 (1), 67-69.
 23. Palaska, E., Erol, D., Demirdamar, R. (1996). Synthesis and antidepressant activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 43-47.
 24. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Bizzarri, B., Befani, O., Pietrangeli, P. ve diğeri. (1998). Inhibitory effect of 1,3,5-triphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives on activity of amine oxidases. *Journal of Enzyme Inhibition*, 13 (3), 207-216.
 25. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Bizzarri, B., Befani, O., Turini, P. ve diğeri. (2001). Selective inhibition of FAD and copper-dependent amine

- oxidases by N-acetyl pyrazole derivatives. *Inflammation Research*, 50 Suppl 2, S128-129.
26. Palaska, E., Aytemir, M., Uzbay, I.T., Erol, D. (2001). Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (6), 539-543.
 27. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Bizzarri, B., Befani, O. ve diğeri. (2002). Inhibition of amine oxidases activity by 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12 (24), 3629-3633.
 28. Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Befani, O. ve diğeri. (2004). Synthesis and selective inhibitory activity of 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives against monoamine oxidase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (8), 2071-2074.
 29. Cirilli, R., Ferretti, R., Gallinella, B., Turchetto, L., Bolasco, A., Secci, D. ve diğeri. (2004). Enantiomers of C(5)-chiral 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives: Analytical and semipreparative HPLC separation, chiroptical properties, absolute configuration, and inhibitory activity against monoamine oxidase. *Chirality*, 16 (9), 625-636.
 30. Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A. ve diğeri. (2005). Synthesis, molecular modeling studies, and selective inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (23), 7113-7122.
 31. Ruhoglu, O., Özdemir, Z., Çalis, U., Gümüşel, B., Bilgin, A.A. (2005). Synthesis of and pharmacological studies on the antidepressant and anticonvulsant activities of some 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 55 (8), 431-436.
 32. Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A. ve diğeri. (2006). Synthesis and molecular modelling of novel substituted-4,5-

- dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly selective monoamine oxidase-A inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 67 (3), 206-214.
33. Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoğlu, S., Küpeli, E., Salgın, U., Özgen, Ö., Uçar, G. ve diğerleri. (2007). A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15 (17), 5775-5786.
34. Özdemir, Z., Kandilci, H.B., Gümüsel, B., Çalış, U., Bilgin, A.A. (2007). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (3), 373-379.
35. Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Chimenti, P., Secci, D. ve diğerleri. (2008). Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of N1-propanoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (10), 2262-2267.
36. Ozdemir, Z., Kandilci, H.B., Gumusel, B., Calis, U., Bilgin, A.A. (2008). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-thienyl)pyrazoline derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 341 (11), 701-707.
37. Palaska, E., Aydin, F., Uçar, G., Erol, D. (2008). Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 341 (4), 209-215.
38. Gökhan-Kelekçi, N., Koyunoğlu, S., Yabanoğlu, S., Yelekçi, K., Özgen, Ö., Uçar, G. ve diğerleri. (2009). New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17 (2), 675-689.
39. Gökhan-Kelekçi, N., Şimşek, Ö.Ö., Ercan, A., Yelekçi, K., Şahin, Z.S., Işık, S. ve diğerleri. (2009). Synthesis and molecular modeling of some novel

hexahydroindazole derivatives as potent monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17 (18), 6761-6772.

40. Chimenti, F., Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Bizzarri, B., Chimenti, P. ve diğeri. (2010). Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2), 800-804.
41. Kaplancıklı, Z.A., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altıntop, M.D., Can, Ö.D. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (9), 4383-4387.
42. Şentürk, K., Tan, O.U., Çiftçi, S.Y., Uçar, G., Palaska, E. (2012). Synthesis and evaluation of human monoamine oxidase inhibitory activities of some 3,5-diaryl-N-substituted-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 345 (9), 695-702.
43. Nayak, B.V., Ciftci-Yabanoglu, S., Jadav, S.S., Jagrat, M., Sinha, B.N., Ucar, G. ve diğeri. (2013). Monoamine oxidase inhibitory activity of 3,5-biaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxylate derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 762-767.
44. Dostert, P., O'Brien, E.M., Tipton, K.F., Meroni, M., Melloni, P., Benedetti, M.S. (1992). Inhibition of monoamine oxidase by the R and S enantiomer of N[3-(2,4-dichlorophenoxy)propyl]-N-methyl-3-butyn-2-amine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 27 (1), 45-52.
45. Pignatello, R., Mazzone, S., Castelli, F., Mazzone, P., Raciti, G., Mazzone, G. (1994). MAOI activity of thiosemicarbazides and related 2-thiazolylhydrazines. *Pharmazie*, 49 (4), 272-276.
46. Bernard, S., Paillat, C., Oddos, T., Seman, M., Milcent, R. (1995). Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: substituted semicarbazones and acylhydrazo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 471-482.

47. Distinto, S., Yanez, M., Alcaro, S., Cardia, M.C., Gaspari, M., Sanna, M.L. ve diğerleri. (2012). Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolylhydrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 284-295.
48. Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoglu-Çiftçi, S., Yelekçi, K., Uçar, G. (2013). Synthesis, molecular modeling, and in vitro screening of monoamine oxidase inhibitory activities of some novel hydrazone derivatives. *Journal of Neural Transmission*, 120, 883-891.
49. Evranos-Aksöz, B., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Yelekçi, K., Ertan, R. (2014). Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: Monoamine oxidase inhibitory activities and docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24, 3278-3284.
50. Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A. ve diğerleri. (2007). Selective inhibitory activity against MAO and molecular modeling studies of 2-thiazolylhydrazone derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (4), 707-712.
51. Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A. ve diğerleri. (2008). Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (16), 4874-4880.
52. Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S. ve diğerleri. (2010). Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (14), 5063-5070.
53. Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S. ve diğerleri. (2010). Synthesis and selective inhibition of human monoamine oxidases of a large scaffold of (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazones. *Medicinal Chemistry Communication*, 1, 61-72.

54. Chimenti, P., Petzer, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Silvestri, R., Alcaro, S. ve diğeri. (2013). Exploring 4-substituted-2-thiazolylhydrazones from 2-, 3-, and 4-acetylpyridine as selective and reversible hMAO-B inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 221-227.
55. Auwers, K.V., Cauer, E. (1929). Über Δ^1 - und Δ^2 -Pyrazoline. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 470 (1), 284-312.
56. 2-Pyrazolines. (t.y.). Erişim: 17.11.2014, Ağ Sitesi: http://shodhganga.inflibnet.ac.in:8080/jspui/bitstream/10603/14138/10/10_chapter%202.pdf
57. Smith, L.I., Howard, K.L. (1943). The action of aliphatic diazo compounds upon α,β -unsaturated ketones. III. Benzalacetone and diazomethane. *Journal of the American Chemical Society*, 65, 165-166.
58. Knorr, L., Blank, A. (1885). Ueber die einwirkung des benzoylacetessigesters auf phenylhydrazin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18 (1), 311-317.
59. Fischer, E., Knoevenagel, O. (1887). 2) Ueber die verbindungen des phenylhydrazins mit acrolein, mesityloxyd und allylbromid. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 239 (2), 194-206.
60. Curtius, T., Wirsing, F. (1894). Derivate des diamids mit geschlossener atomgruppierung II. Abhandlung ueber das pyrazolin und einige seiner derivate. *Journal für Praktische Chemie*, 50 (1), 531-554.
61. Raiford, L.C., Manley, R.H. (1940). Formation of pyrazolines from unsymmetrically substituted dibenzalacetones. *Journal of Organic Chemistry*, 5, 590-597.
62. Stamper, M., Aycock, B.F. (1954). The reaction of hydrazine with mannich bases. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 2786-2788.

63. Engel, P.S., Bodager, G.A. (1986). Photochemical reinvestigation of a 5-phenyl-2-pyrazoline and its product azocyclopropanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 51, 4792-4796.
64. Holla, B.S., Akberali, P.M., Shivananda, M.K. (2000). Studies on arylfuran derivatives Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl- Δ^2 -pyrazolines. *Il Farmaco*, 55 (4), 256-263.
65. Gökhan, N., Yeşilada, A., Uçar, G., Erol, K., Bilgin, A.A. (2003). 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: synthesis and evaluation as MAO inhibitors. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 336 (8), 362-371.
66. Singh, P., Negi, J.S., Singh, K., Pant, G.J., Rawat, M.S.M., Joshi, G.C. (2012). Synthesis and structure dependent photophysical properties of novel 2-pyrazolines. *Synthetic Metals*, 162, 1977-1980.
67. Berghot, M.A., Moawad, E.B. (2003). Convergent synthesis and antibacterial activity of pyrazole and pyrazoline derivatives of diazepam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (2), 173-179.
68. Jeong, T.S., Kim, K.S., An, S., Cho, K.H., Lee, S., Lee, W.S. (2004). Novel 3,5-diaryl pyrazolines as human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14 (11), 2715-2717.
69. Jeong, T.-S., Kim, K.S., Kim, J.-R., Cho, K.-H., Lee, S., Lee, W.S. (2004). Novel 3,5-diaryl pyrazolines and pyrazole as low-density lipoprotein (LDL) oxidation inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14 (11), 2719-2723.
70. Jones, D.G., Liang, X., Stewart, E.L., Noe, R.A., Kallander, L.S., Madauss, K.P. ve diğerleri. (2005). Discovery of non-steroidal mifepristone mimetics: pyrazoline-based PR antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15 (13), 3203-3206.
71. Johnson, M., Younglove, B., Lee, L., LeBlanc, R., Holt, Jr., H., Hills, P. ve diğerleri. (2007). Design, synthesis, and biological testing of pyrazoline

- derivatives of combretastatin-A4. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17 (21), 5897-5901.
72. Congiu, C., Onnis, V., Vesci, L., Castorina, M., Pisano, C. (2010). Synthesis and in vitro antitumor activity of new 4,5-dihydropyrazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (17), 6238-6248.
 73. Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Chavan, H.V., Jalde, S.S., Shringare, S.N., Shaikh, R. ve diğeri. (2012). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1H-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22 (18), 5839-5844.
 74. Ciupa, A., Mahon, M.F., De Bank, P.A., Caggiano, L. (2012). Simple pyrazoline and pyrazole "turn on" fluorescent sensors selective for Cd^{2+} and Zn^{2+} in MeCN. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10 (44), 8753-8757.
 75. Rizvi, S.U.F., Siddiqui, H.L., Johns, M., Detorio, M., Schinazi, R.F. (2012). Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (11), 3741-3749.
 76. Jagadish, P.C., Soni, N., Verma, A. (2013). Design, synthesis, and in vitro antioxidant activity of 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazolines derivatives. *Journal of Chemistry*, 2013, 765768.
 77. Kumar, A., Varadaraj, B.G., Singla, R.K. (2013). Synthesis and evaluation of antioxidant activity of novel 3,5-disubstituted-2-pyrazolines. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51, 167-173.
 78. Tamborini, L., Pinto, A., Mastronardi, F., Iannuzzi, M.C., Cullia, G., Nielsen, B. ve diğeri. (2013). 3-Carboxy-pyrazolinalanine as a new scaffold for developing potent and selective NMDA receptor antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 68, 33-37.

79. Ananthnag, G.S., Adhikari, A., Balakrishna, M.S. (2014). Iron-catalyzed aerobic oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Catalysis Communications*, 43, 240-243.
80. Wiley, R.H., Jarboe, C.H., Hayes, F.N., Hansbury, E., Nielsen, J.T., Callahan, P.X. ve diğerleri. (1958). 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes. *Journal of Organic Chemistry*, 23, 732-738.
81. Amr, A.E.E., Abdel-Latif, N.A., Abdalla, M.M. (2006). Synthesis and antiandrogenic activity of some new 3-substituted androstano[17,16-c]-5'-aryl-pyrazoline and their derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (2), 373-384.
82. Zsoldos-Mády, V., Csámpai, A., Szabó, R., Mészáros-Alapi, E., Pásztor, J., Hudecz, F. ve diğerleri. (2006). Synthesis, structure, and in vitro antitumor activity of some glycoside derivatives of ferrocenyl-chalcones and ferrocenyl-pyrazolines. *ChemMedChem*, 1 (10), 1119-1125.
83. Lévai, A., Jekő, J. (2009). Synthesis of 5-aryl-1-carboxyphenyl-3-(3-coumarinyl)-2-pyrazolines. *ARKIVOC*, 2009 (vi), 63-70.
84. Nepali, K., Singh, G., Turan, A., Agarwal, A., Sapra, S., Kumar, R. ve diğerleri. (2011). A rational approach for the design and synthesis of 1-acetyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro(1H)pyrazoles as a new class of potential non-purine xanthine oxidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19 (6), 1950-1958.
85. Rana, D.N., Chhabria, M.T., Shah, N.K., Brahmshatriya, P.S. (2014). Discovery of new antitubercular agents by combining pyrazoline and benzoxazole pharmacophores: Design, synthesis and insights into the binding interactions. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 2218-2228.
86. Pant, G.J.N., Singh, P., Rawat, B.S., Rawat, M.S.M., Joshi, G.C. (2011). Synthesis, characterization and fluorescence studies of 3,5-diaryl substituted 2-pyrazolines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78, 1075-1079.

87. Auwers, K.V., Heimke, P. (1927). Über Pyrazoline. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 458 (1), 186-220.
88. Wellinga, K., Grosscurt, A.C., Hes, R.V. (1977). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: A new class of insecticides. 1. Synthesis and insecticidal properties of 3-phenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25 (5), 987-992.
89. Khalaf, A.A., El-Shafei, A.K., El-Sayed, A.M. (1982). Synthesis of some new bicyclic pyrazoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19, 609-612.
90. Grosscurt, A.C., Hes, R.V., Wellinga, K. (1979). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines, a new class of insecticides. 3. Synthesis and insecticidal properties of 3,4-diphenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 27 (2), 406-409.
91. Sayed, G.H. (1980). Synthesis of some new pyrazolines from 4-nitro- and 4-chloro-4'-methoxybenzalacetophenones. Part III. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 19B (5), 364-367.
92. Hassan, S.Y. (2011). Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrimidine derivatives. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, 22 (7), 1286-1298.
93. Insuasty, B., Chamizo, L., Munoz, J., Tigreros, A., Quiroga, J., Abonia, R. ve diğ erleri. (2012). Synthesis of 1-substituted 3-aryl-5-aryl(hetaryl)-2-pyrazolines and study of their antitumor activity. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 345 (4), 275-286.
94. Jat, J.L., Ojha, S., Bhambi, D., Dhakar, N., Talesara, G.L. (2008). Synthesis and characterization of biologically significant 5,5'-(1,4-phenylene)bis(1-N-alkoxyphthalimido-3-aryl-2-pyrazoline) derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23 (6), 882-887.

95. Amir, M., Kumar, H., Khan, S.A. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18 (3), 918-922.
96. Shalaby, A.F.A., Abdulla, M.M., Amr, A.E.G.E., Hussain, A.A. (2007). Synthesis, reactions, and anti-arrhythmic activity of substituted heterocyclic systems using 5-chloroanisic acid as starting material. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 138 (10), 1019-1027.
97. Abbas, A., Nazir, H., Naseer, M.M., Bolte, M., Hussain, S., Hafeez, N. ve diğerleri. (2014). Synthesis, spectral characterization, self-assembly and biological studies of N-acyl-2-pyrazolines bearing long alkoxy side chains. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 120, 176-184.
98. Sun, Y.-F., Cui, Y.-P. (2009). The synthesis, structure and spectroscopic properties of novel oxazolone-, pyrazolone- and pyrazoline-containing heterocycle chromophores. *Dyes and Pigments*, 81 (1), 27-34.
99. Nalwar, Y., Zangade, S., Shinde, A., Vibhute, Y. (2013). 2-Methoxyethanol an efficient reaction medium for synthesis of some novel 2H-pyrazolines and N-phenyl pyrazolines. *Heterocyclic Letters*, 3 (4), 505-512.
100. El-Rayyes, N.R., Hovakeemian, G.H., Hmoud, H.S. (1984). Heterocycles. 3. Synthesis and spectral data of some 2-pyrazolines. *Journal of Chemical and Engineering Data*, Vol. 29, No. 2, 1984, 29 (2), 225-229.
101. Machado, P., Campos, P.T., Lima, G.R., Rosa, F.A., Flores, A.F.C., Bonacorso, H.G. ve diğerleri. (2009). Experimental and calculated structural parameters of 5-trihalomethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, novel analgesic agents. *Journal of Molecular Structure*, 917 (2-3), 176-182.
102. Zangade, S.B., Mokle, S.S., Shinde, A.T., Vibhute, Y.B. (2013). An atom efficient, green synthesis of 2-pyrazoline derivatives under solvent-free conditions using grinding technique. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 6 (2), 123-127.

103. Hasan, A., Abbas, A., Akhtar, M.N. (2011). Synthesis, characterization and fluorescent property evaluation of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines. *Molecules*, 16 (9), 7789-7802.
104. Kallay, F., Janzso, G., Koczor, I. (1967). The reactions of flavanone with substituted hydrazines. *Tetrahedron*, 23 (11), 4317-4321.
105. Rezessy, B., Zubovics, Z., Kovacs, J., Toth, G. (1999). Synthesis and structure elucidation of new thiazolotriazepines. *Tetrahedron*, 55 (18), 5909-5922.
106. Katritzky, A.R., Wang, M., Zhang, S., Voronkov, M.V., Steel, P.J. (2001). Regioselective synthesis of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 66 (20), 6787-6791.
107. Al-Farkh, Y.A., Al-Hajjar, F.H., Al-Shamali, F.S., Hamoud, H.S. (1979). Reaction of α,β -unsaturated ketones with hydrazine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 27 (1), 257-264.
108. El-Rayyes, N.R., Hovakeemian, G.H., Hammoud, H. (1983). Heterocycles. 2. Regiospecific addition of methylhydrazine to acetylenic ketones. *Organic Magnetic Resonance*, 21 (4), 243-245.
109. Azarifar, D., Shabenzadeh, M. (2002). Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity. *Molecules*, 7, 885-895.
110. Chambers, W.L., Willard, M.L. (1960). The formation of 1-(2,4-dinitrophenyl)-substituted pyrazolines from α,β -unsaturated 2,4-dinitrophenylhydrazones. *Journal of the American Chemical Society*, 82, 3373-3375.
111. El-Rayyes, N., Ai-Johary, A.A. (1985). Heterocycles. 7. Synthesis of new pyrazolines. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 30, 500-502.
112. Moskovkina, T.V. (2002). Transformations of mono- and bisphenylhydrazones of aliphaticaromatic 1,5-diketones under the conditions of the fischer reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38 (10), 1190-1199.

113. Yeşilada, A., Koyunoğlu, S., Saygılı, N., Kupeli, E., Yeşilada, E., Bedir, E. ve diğerleri. (2004). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of some new 4(3H)-quinazolinone derivatives. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 337 (2), 96-104.
114. Raiford, L.C., Tanzer, L.K. (1941). Preparation of α,β -unsaturated ketones and their reaction with phenylhydrazine. *Journal of Organic Chemistry*, 6, 722-731.
115. Dodwadmath, R.P., Wheeler, T.S. (1935). Studies in the chemistry of chalcones and chalcone oxides. I. Phenyl-(3',4-methylene-dioxy-styryl)-ketone. *Proceedings of the Indian Academy of Science, Section A*, 2 (5), 438-451.
116. Lin, Y.-C., Just, G. (1965). On the formation of a pyrazoline from acetone toluenesulfonyl hydrazone. *Canadian Journal Of Chemistry*, 43, 3115-3116.
117. Jarboe, C.H. (1967). Part 2 Pyrazolines and Pyrazolidines. R. H. Wiley (Ed.). The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidiens, Indazoles and Condensed Rings. (c. 22, s. 177-278). New York: John Wiley and Sons, Ltd.
118. Blythin, D.J., Waight, E.S. (1967). Mass spectrometry of semicarbazones of $\alpha\beta$ -unsaturated aldehydes and ketones, and of some related compounds. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, 583-589.
119. Stephanidou-Stephanatou, J. (1983). Oxidation of bis-arylhydrazones of 3,3-dimethylpentane-2,4-dione. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20, 431-434.
120. Lévai, A. (1997). Synthesis of pyrazolines by the reactions of α,β -enones with diazomethane and hydrazines (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 33 (6), 647-659.
121. Holla, B.S., Udupa, K.V., Sridhar, K.R. (1989). The reaction of α,β -acetylenic ketones with aroylhydrazines. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 62 (10), 3409-3411.
122. Waldo, J.P., Mehta, S., Larock, R.C. (2008). Room temperature ICl-induced dehydration/iodination of 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. A

- selective route to substituted 1-acyl-4-iodo-1H-pyrazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 73 (17), 6666-6670.
123. Lorand, T., Kocsis, B., Emody, L., Sohar, P. (1999). 2-Substituted indazoles. Synthesis and antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34 (11), 1009-1018.
 124. Turan-Zitouni, G., Chevallet, P., Kiliç, F.S., Erol, K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (6), 635-641.
 125. Nasr, M.N.A., Said, S.A. (2003). Novel 3,3a,4,5,6,7-hexahydroindazole and arylthiazolylpyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 336 (12), 551-559.
 126. Bagheri, M., Shekarchi, M., Jorjani, M., Ghahremani, M.H., Vosooghi, M., Shafiee, A. (2004). Synthesis and antihypertensive activity of 1-(2-thiazolyl)-3, 5-disubstituted -2-pyrazolines. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 337 (1), 25-34.
 127. Budakoti, A., Abid, M., Azam, A. (2007). Syntheses, characterization and in vitro antiamoebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 42 (4), 544-551.
 128. Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., Güven, K. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 182 (4), 749-764.
 129. Budakoti, A., Bhat, A.R., Athar, F., Azam, A. (2008). Syntheses and evaluation of 3-(3-bromo phenyl)-5-phenyl-1-(thiazolo [4,5-b] quinoxaline-2-yl)-2-pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (8), 1749-1757.

130. Sauzem, P.D., Machado, P., Rubin, M.A., Sant'Anna G.D.S., Faber, H.B., De Souza, A.H. ve diğerleri. (2008). Design and microwave-assisted synthesis of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Novel agents with analgesic and anti-inflammatory properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (6), 1237-1247.
131. Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., Lesyk, R. (2009). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (4), 1396-1404.
132. Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Rossi, F., Orallo, F., Yanez, M. ve diğerleri. (2010). Synthesis and molecular modelling studies of prenylated pyrazolines as MAO-B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20 (22), 6479-6482.
133. Siddiqui, A.A., Rahman, M.A., Shaharyar, M., Mishra, R. (2010). Synthesis and anticonvulsant activity of some substituted 3,5-diphenyl-2-pyrazoline-1-carboxamide derivatives. *Chemical Sciences Journal*, 2010 (CSJ-8), 1-10.
134. Şahin, Z.S., Işık, Ş., Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N. (2010). Syntheses and structural characterization of 1-(4-phenyl-2-thiazolyl)-3-(4-methylphenyl)-5-(2-furyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole and 1-(4-(4-fluoro)phenyl-2-thiazolyl)-3-(4-methylphenyl)-5-(2-furyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole. *Chinese Journal of Structural Chemistry*, 29 (5), 700-705.
135. Chen, S.-Q., Zhang, Y.-C., Liu, F.-M. (2011). Synthesis and spectral characterization of some new thiazolyl-pyrazolines bearing 1,2,4-triazole moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 186 (2), 319-325.
136. Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., De Monte, C., Yanez, M. (2012). Synthesis and selective inhibitory activity against human COX-1 of novel 1-(4-substituted-thiazol-2-yl)-3,5-di(hetero)aryl-pyrazoline derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 345 (12), 973-979.

137. Sharshira, E.M., Hamada, N.M.M. (2012). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some pyrazole-1-carbothioamides and pyrimidine-2(1H)-thiones. *American Journal of Organic Chemistry*, 2 (2), 26-31.
138. Solanki, N.S., Yaduvanshi, K.S., Jain, V., Mishra, A., Marothia, D. (2012). Synthesis and antimicrobial activity of di(substituted phenyl)-2 pyrazoline derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 4 (4), 1464-1470.
139. Beyhan, N., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Gümrü, S., Aricioglu, F. (2013). Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones. *Arabian Journal of Chemistry*. Erişim, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.07.037>
140. Ciupa, A., De Bank, P.A., Mahon, M.F., Wood, P.J., Caggiano, L. (2013). Synthesis and antiproliferative activity of some 3-(pyrid-2-yl)-pyrazolines. *Medicinal Chemistry Communications*, 4, 956-961.
141. Desai, N.C., Joshi, V.V., Rajpara, K.M. (2013). Synthesis of new quinoline-2-pyrazoline-based thiazolinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22 (8), 3663-3674.
142. Mohamed, H.A., Abdel-Latif, E., Abdel-Wahab, B.F., Awad, G.E. (2013). Novel antimicrobial agents: Fluorinated 2-(3-(benzofuran-2-yl) pyrazol-1-yl)thiazoles. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 986536.
143. Avramovici, S., Gabe, I., Zugravescu, I. (1965). Structure of the benzalacetophenone semicarbazones' and thiosemicarbazones. *Revue Roumaine de Chimie*, 10 (5), 471-480.
144. Buttkus, H., Bose, R.J. (1971). Contribution to the cyclization of hydrazones of α,β -unsaturated carbonyl compounds. The biscarbamyl- and bithiocarbamylhydrazones of malondialdehyde. *The Journal of Organic Chemistry*, 36 (25), 3895-3898.
145. Padmavathi, V., Reddy, K.V., Padmaja, A., Reddy, D.B. (2002). Regiospecific and regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of dipolar reagents to

- unsymmetrical bisolefinic ketones in the presence of chloramine-t (CAT). *Synthetic Communications*, 32 (8), 1227-1235.
146. Padmavathi, V., Jyothi, G.S., Sreedhar, N.Y., Reddy, K.V., Reddy, T.V.R., Reddy, D.B. (2003). Cycloaddition of bis-1,3-dipolar reagents to 1,3-diarylprop-2-en-1-ones. *Heteroatom Chemistry*, 14 (4), 379-383.
 147. Wear, R.L. (1951). The structure of ethylketene dimer. *Journal of the American Chemical Society*, 73, 2390-2391.
 148. Jones, W.D., Kane, J.M., Sill, A.D. (1983). The reaction of 4-alkyl-3-thiosemicarbazides with β -haloketones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20 (5), 1359-1361.
 149. Gilman, H., Cason, L.F. (1951). Some addition reactions of chalcones. II. The preparation of some 7-ketoselenides. *Journal of the American Chemical Society*, 73, 1074-1076.
 150. Duffin, G.F., Kendall, J.D. (1954). The reaction of diazonium salts with 1-aryl- Δ^2 -pyrazolines. *Journal of the Chemical Society* 408-415.
 151. Abid, M., Bhat, A.R., Athar, F., Azam, A. (2009). Synthesis, spectral studies and antiamoebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (1), 417-425.
 152. Matsoyan, S.G., Darbinyan, E.G., Makhmudyan, A.K. (1967). Synthesis of 3-vinylpyrazolines. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* 2,378-379.
 153. Chen, Y., Lam, Y., Lai, Y.H. (2003). Solid-phase synthesis of pyrazolines and isoxazolines with sodium benzenesulfinate as a traceless linker. *Organic Letters*, 5 (7), 1067-1069.
 154. Kallay, F., Janzo, G., Koczor, I. (1965). Reaction of flavanone with hydrazine. *Tetrahedron*, 21 (1), 19-24.
 155. Sammour, A.E., Elkasaby, M. (1969). Flavanones. I. Action of hydrazines and hydroxylamine. *Journal of Chemistry of the United Arab Republic*, 12 (1), 1-15.

156. Karthikeyan, M.S., Holla, B.S., Kumari, N.S. (2007). Synthesis and antimicrobial studies on novel chloro-fluorine containing hydroxy pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (1), 30-36.
157. Idrees, G.A., Aly, O.M., Abuo-Rahma, G.E.A.A., Radwan, M.F. (2009). Design, synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(naphthalen-2-yloxy)propionic acid derivatives as desmethyl fibrate analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (10), 3973-3980.
158. Kost, A.N., Konnova, Y.V., Ershov, V.V., Rukhadze, E.G. (1959). Reactions of hydrazine derivatives. XXII. 3-Amino-1-arylpyrazolines and their salicylidene derivatives. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 29, 498-502.
159. Lyngso, L.O., Nielsen, J. (1998). Solid-phase synthesis of 3-amino-2-pyrazolines. *Tetrahedron Letters*, 39, 5845-5848.
160. Rai, K.M.L., Hassner, A. (1989). Synthetic methods. 30. Chloramine-T in heterocyclic synthesis. A simple procedure for the generation of nitrilimines and its application to the synthesis of pyrazolines. *Synthetic Communications*, 19 (16), 2799-2807.
161. Ningaiah, S., Bhadraiah, U.K., Keshavamurthy, S., Javarasetty, C. (2013). Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23 (16), 4532-4539.
162. Cromwell, N.H., Graff, M.A. (1952). Three-ring carbonyl hyperconjugation in cis and trans aryl-aryl ethylene imines and related compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 17, 414-425.
163. Cromwell, N.H., Setterquist, R.A. (1954). Epoxyketones. III. Stereochemistry of cis- and trans-o-nitrobenzalacetophenone oxide. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 5752-5754.

164. Neubauer, A., Litkei, G., Bognar, R. (1972). Reaction of trans-chalcone epoxides and stereoisomers of chlorohydrins with hydrazine. *Tetrahedron*, 28 (12), 3241-3250.
165. Cromwell, N.H., Hoeksema, H. (1949). Ethylene imine ketones. VI. Reactions with phenylhydrazine. *Journal of the American Chemical Society*, 71, 716-719.
166. Cromwell, N.H., Barker, N.G., Wankel, R.A., Vanderhorst, P.J., Olson, F.W., Anglin, J.H. (1951). Ethylene imine ketones. VII. Stereochemical configurations, absorption spectra and reactions with phenylhydrazine. *Journal of the American Chemical Society*, 73, 1044-1051.
167. Cromwell, N.H., Mohrbacher, R.J. (1953). Ethylenimine ketones. X. The stereoisomerism of 1-cyclohexyl-2-methyl-3-(p-phenylbenzoyl)-ethylenimine. *Journal of the American Chemical Society*, 75, 6252-6256.
168. Cui, S.-L., Wang, J., Wang, Y.-G. (2008). Facile access to pyrazolines via domino reaction of the Huisgen zwitterions with aziridines. *Organic Letters*, 10 (1), 13-16.
169. Zhang, Z., Wang, D., Wei, Y., Shi, M. (2012). Facile synthesis of 2-pyrazolines and alpha,beta-diamino ketones via regioselective ring-opening of hydrazone-tethered aziridines. *Chemical Communications*, 48 (77), 9607-9609.
170. Sui, Z., Guan, J., Ferro, M.P., McCoy, K., Wachter, M.P., Murray, W.V. ve diğeri. (2000). 1,3-Diarylcycloalkanopyrazoles and diphenyl hydrazides as selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10 (6), 601-604.
171. Abunada, N.M., Hassaneen, H.M., Kandile, N.G., Miqdad, O.A. (2008). Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-dione derivatives: Reaction of nitrilimines with some dipolarophiles. *Molecules*, 13 (4), 1011-1024.
172. Zhang, X., Li, X., Allan, G.F., Sbriscia, T., Linton, O., Lundeen, S.G. ve diğeri. (2007). Design, synthesis, and in vivo SAR of a novel series of

- pyrazolines as potent selective androgen receptor modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (16), 3857-3869.
173. Darbinyan, E.G., Saakyan, A.A., Eliazan, M.A., Matsoyan, S.G. (1970). Synthesis of azole derivatives and polymers based on them. IX. Synthesis of N-alkyl-3-vinylpyrazoline. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 23 (4), 290-291.
 174. Darbinyan, E.G., Saakyan, A.A., Eliazan, M.A., Matsoyan, S.G. (1970). Synthesis of derivatives of azoles and polymers based on them. VI. Synthesis of pyrazoline alcohols by the condensation of hydrazine with (vinylethynyl)carbinols. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 23 (2), 180-184.
 175. Darbinyan, E.G., Eliazan, M.A., Matsoyan, S.G. (1972). Synthesis of 3-methylpyrazoline from vinylacetylene. *Zhurnal Prikladnoi Khimii*, 45 (6), 1408.
 176. Matsoyan, S.G., Darbinyan, E.G., Eliazan, M.A., Noravyan, A.S., Mkrtchyan, A.P. (1972). 3-(β -Hydroxy- β -methylpropyl)- Δ^2 -pyrazoline. *Sintezy Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, No. 9, 66-67.
 177. Darbinyan, E.G., Matsoyan, M.S., Saakyan, A.A. (1978). New synthesis of 3-substituted Δ^2 -pyrazolines. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (10), 1428-1429.
 178. Darbinyan, E.G., Matsoyan, M.S., Saakyan, A.A. (1979). Synthesis of azole derivatives and polymers from them. XVI. A new synthesis of 3-substituted pyrazolines. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 32 (8), 664-668.
 179. Voskanyan, M.G., Khudoyan, G.G., Chobanyan, Z.A., Badanyan, S.H. (1978). Reactions of unsaturated compounds. LIII. Catalytic reduction of propargyl and allenyl halides with copper(I) salts. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 31 (9), 675-681.
 180. Balaban, A.T. (1970). Reaction of pyrylium salts with nucleophiles. IX. Formation of 1,2-diazepine or 2-pyrazoline derivatives from 2,4,6-triphenylpyrylium salts and hydrazine. *Tetrahedron*, 26 (3), 739-742.

181. Balaban, A.T., Silhan, W. (1970). NMR spectra of 5-substituted 1,3,5-triphenyl-2,4-pentadien-1-ones. Magnetic non-equivalence of phenacyl methylene protons in 3,5-diphenyl-5-phenacyl-2-pyrazolines. *Tetrahedron*, 26 (3), 743-749.
182. Molina, P., Tarraga, A., Serrano, C. (1984). Bridgehead nitrogen heterocycles from 2,4,6-triphenylpyrylium and thiosemicarbazide or thiocarbohydrazide. *Tetrahedron*, 40 (23), 4901-4910.
183. Ukhin, L.Y. (2007). Pyrylium salts in the synthesis of 2-pyrazoline derivatives and earlier unknown substituted 3,3a,4,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-ones. *Russian Chemical Bulletin*, 56 (10), 2085-2088.
184. Hedbom, C., Helgstrand, E. (1970). A study of the structures of intermediates in the reaction of 1,3-diketones and hydrazines. *Acta Chemica Scandinavica*, 24, 1744-1748.
185. Zelenin, K.N., Tugusheva, A.R., Yakimovich, S.I., Alekseev, V.V., Zerova, E.V. (2002). 5-Hydroxy-2-pyrazolines and some of their 1-substituted analogs. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38 (6), 668-676.
186. Aggarwal, R., Bansal, A., Rozas, I., Kelly, B., Kaushik, P., Kaushik, D. (2013). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of 5-trifluoromethyl- Δ^2 -pyrazoline and isomeric 5/3-trifluoromethylpyrazole derivatives as anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 350-357.
187. Metwally, M.A., Bondock, S., El-Desouky, E.I., Abdou, M.M. (2013). A facile synthesis and tautomeric structure of novel 4-arylhydrazono-3-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrazolin-5-ones and their application as disperse dyes. *Coloration Technology*, 129, 418-424.
188. Bergeon, M.T., Metayer, C., Quiniou, H. (1971). Sulfurated organic compounds. VIII. Reaction of phenylhydrazine with 3-aryl-1,2-dithiolylum bisulfates and 3,5-diaryl-1,2-dithiolylum perchlorates. 3-Aryl-1-phenylpyrazoles, 5-aryl-1-

- phenylpyrazoles, and 3,5-diaryl-1-phenylpyrazoles. *Bulletin de la Societe Chimique de France* (3), 917-924.
189. Reames, D.C., Harris, C.E., Dasher, L.W., Sandifer, R.M., Hollinger, W.M., Beam, C.F. (1975). Reactions of C(α),N-dilithiophenylhydrazones with aldehydes. Acid cyclization to 2-pyrazolines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12 (4), 779-781.
 190. Gomtsyan, A., Koenig, R.J., Lee, C.-H. (2001). Novel sequential process from N-methoxyamides and vinyl Grignard reagents: New synthesis of β -aminoketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 66 (10), 3613-3616.
 191. Ternon, M., Outurquin, F., Paulmier, C. (2001). Synthesis of pyrazolidine, 1-pyrazoline, 2-pyrazoline derivatives by selenium-induced cyclization of homoallyhydrazines. *Tetrahedron*, 57, 10259-10270.
 192. Padmavathi, V., Reddy, K.V., Balaiah, A., Reddy, T.V.R., Reddy, D.B. (2002). 1,3-Dipolar cycloaddition of dipolar reagents to bis(styryl) sulfones. *Heteroatom Chemistry*, 13 (7), 677-682.
 193. Ju, Y., Varma, R.S. (2006). Aqueous N-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: Microwave-assisted syntheses of N-azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 71 (1), 135-141.
 194. Alex, K., Tillack, A., Schwarz, N., Beller, M. (2008). Zinc-catalyzed synthesis of pyrazolines and pyrazoles via hydrohydrazination. *Organic Letters*, 10 (12), 2377-2379.
 195. Knorr, L. (1887). Ueber die isomerie der aus benzoylacetessigester und benzalacetessigester gewonnenen pyrazolderivate. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20 (1), 1096-1106.
 196. Knorr, L., Duden, P. (1893). Pyrazolderivate aus ungesättigten säuren und hydrazinen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 26 (1), 103-108.

197. Michaelis, A., Schwabe, G. (1900). Ueber das 1-p-bromphenyl-3-methyl-5-chlor-pyrazol. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 33 (2), 2607-2614.
198. Thoms, H., Schnupp, J. (1923). Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Antipyrins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 434 (1), 296-312.
199. Cuadrado, P., González-Nogal, A.M., Martínez, S. (1997). Reactions of pyrazoles and pyrazolium salts with complex metal hydrides and organometallic reagents. Synthesis of pyrazolines and pyrazolidines. *Tetrahedron*, 53 (25), 8585-8598.
200. Michaelis, A., Lampe, O. (1891). Ueber die Synthese des Phenylpyrazolidins. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 24 (2), 3738-3740.
201. Omar, N.M., El'tsov, A.V. (1969). Oxidation of pyrazolidines by mercury acetate. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 8(8), 1515.
202. Rueping, M., Maji, M.S., Küçükk, H.B., Atodiresei, I. (2012). Asymmetric Bronsted acid catalyzed cycloadditions-Efficient enantioselective synthesis of pyrazolidines, pyrazolines, and 1,3-diamines from N-acyl hydrazones and alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (51), 12864-12868.
203. Pechmann, H.V. (1894). Ueber diazomethan. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27 (2), 1888-1891.
204. Azzarello, E. (1906). Some pyrazoline ketones. *Gazzetta Chimica Italiana*, 36, 50-56.
205. Smith, L.I., Howard, K.L. (1943). The action of aliphatic diazo compounds upon α,β -unsaturated ketones. II. *cis*- and *trans*-Dibenzoyl ethylene. *Journal of the American Chemical Society*, 65, 159-164.
206. Auwers, K.V., Ungemach, O. (1933). Vermischte beobachtungen über den auf- und abbau von pyrazolin-derivaten. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 66B (9), 1198-1204.

207. Pechmann, H.V., Seel, E. (1899). Ueber die addition von diazomethan an chinone. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 32 (2), 2292-2300.
208. Fieser, L.F., Peters, M.A. (1931). The addition of diazomethane and some of its derivatives to alpha-naphthoquinone. *Journal of the American Chemical Society*, 53, 4080-4093.
209. Alphen, J.V. (1943). Cis- and trans-1,1-diphenyl-cyclopropane dicarbonic acid-2,3: (Pyrazol and pyrazoline derivatives I). *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 62 (3), 210-214.
210. Verma, D., Mobin, S., Namboothiri, I.N. (2011). Highly selective synthesis of pyrazole and spiropyrazoline phosphonates via base-assisted reaction of the Bestmann-Ohira reagent with enones. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (11), 4764-4770.
211. Dhar, D.N., Ragunathan, R. (1984). Synthesis of spiro-pyrazolines: Reaction of 1,3-diphenylnitrilimine with fulvenes. *Tetrahedron*, 40 (9), 1585-1590.
212. Kerbal, A., Tshiamala, K., Vebrel, J., Laude, B., Mercier, M.-F. (1991). Réaction de diarylnitrilimines sur des 2-arylidene-tetralin-1-ones substituées. Influence des facteurs conformationnels sur la diastéréochimie de la réaction. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 100 (2), 159-168.
213. Fiserá, L., Jarosková, L., Lévai, A., Jedlovská, E., Tóth, G., Poláková, M. (1997). 1,3-Dipolar cycloaddition of 3-arylidenechromanone -1-thiochromanone and -flavanone: Regio- and stereoselective formation of spiroheterocycles. *Heterocycles*, 45 (9), 1651-1655.
214. Jedlovská, E., Lévai, A., Tóth, G., Balázs, B., Fišera, L. (1999). Synthesis of spiropyrazolines via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36 (4), 1087-1090.
215. Girgis, A.S., Ibrahim, Y.A., Mishriky, N., Lisgarten, J.N., Potter, B.S., Palmer, R.A. (2001). Regioselective synthetic approaches towards 1,2,8,9-tetraazadispiro[4.1.4.3]tetradeca-2,9-dien-6-ones. *Tetrahedron*, 57, 2015-2019.

216. Papafilippou, A., Terzidis, M.A., Stephanidou-Stephanatou, J., Tsoleridis, C.A. (2011). Reactivity of the Mitsunobu reagent toward 3-formylchromones: A strategy for the one-pot synthesis of chromeno[2,3-c]pyrazolines and chromeno[2,3-e]tetrazepines. *Tetrahedron Letters*, 52, 1306-1309.
217. Duffin, G.F., Kendall, J.D. (1955). The reaction of diazonium salts with α -aceto- γ -lactones. *Journal of the Chemical Society* 3470-3474.
218. Curtius, T., Försterling, H.A. (1894). Umlagerung von ketazinen in pyrazoline. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 27 (1), 770-773.
219. Curtius, T., Zinkeisen, E. (1898). Die Umlagerung von Ketazinen und Aldazinen der Fettreihe in Pyrazolinderivate. *Journal für Praktische Chemie*, 58 (1), 310-332.
220. Tupikina, N.A., Suvorov, N.N., Zamyshlyayeva, L.I., Sidorova, L.K. (1975). Catalytic cyclization of aldezine and ketazines. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*, 18 (1), 68-70.
221. Yates, P., Levi, E.M., Shapiro, B.L. (1974). Phototropic products from the reactions of aryl monoazines with bases. *Canadian Journal of Chemistry*, 52, 3343-3352.
222. Kost, A.N., Golubeva, G.A. (1960). Reactions of hydrazine derivatives. XXVII. Reduction and alkylation of pyrazolines. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 30, 494-497.
223. Chaco, M.C., Rabjohn, N. (1962). Azo and hydrazo aliphatic acid derivatives. I. Alkylazofornic acid esters. *Journal of Organic Chemistry*, 27, 2765-2767.
224. Elguero, J., Jacquier, R., Marzin, C. (1965). Recherches dans la série des azoles: Étude de la diméthyl-4.4 isopropyl-5 pyrazoline-2. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 261 (Groupe 8), 1343-1346.
225. Mesheheryakov, A.P., Glukhovtsev, V.G., Petrov, A.D. (1960). Synthesis of 1-methyl-1,2-dicyclopropylcyclopropane. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 130, 779-781.

226. Zirngibl, L., Wagner-Jauregg, T. (1964). Preparation of substituted 2-pyrazolines by addition of β -lactones to azines. *Chimia*, 18 (12), 394-395.
227. Hassner, A., Michelson, M.J. (1962). The formation of the N-N bond in pyrazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 27 (1), 298-301.
228. Tomilov, Y.V., Okonnishnikova, G.P., Shulishov, E.V., Nefedov, O.M. (1995). Acylation of spiro(1-pyrazoline-3,1'-cyclopropanes) to form 1-acyl-3-(2-chloroethyl)-2-pyrazolines and transformation of bicyclic 2-pyrazolines into 1,4,5,6-tetrahydropyridazines. *Russian Chemical Bulletin*, 44 (11), 2114-2117.
229. Auwers, K.V., Heimke, P. (1927). Zur Spektrochemie der Pyrazoline. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 458 (1), 175-186.
230. Elguero, J., Gonzalez, E., Jacquier, R. (1969). Recherches dans la série des azoles. XL. Relations basicité-structure dans la série des pyrazolines-2. 1^{re} partie: Pyrazolines non N-Substituées et N-Méthylées. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1996 (6), 2054-2061.
231. Parham, W.E., Hasek, W.R. (1954). Reactions of diazo compounds with nitroolefins. III. Group migrations in the decomposition of nitropyrazolines. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 799-801.
232. Bouchet, P., Elguero, J., Jacquier, R. (1967). Resherches dans le série des azoles. XXXII. Comportement 'Enamine' des pyrazolines-2. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 12, 4716-4728.
233. El-Rayyes, N.R., Bahtiti, N.H. (1989). Heterocycles. Part XVII. Synthesis of new substituted 2,3,3a,4,5,6-hexahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazoles and related compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 26 (1), 209-214.
234. Alkorta, I., Elguero, J. (2014). A theoretical study of the mechanism of oxidation of 1H-pyrazolines to 1H-pyrazoles by molecular bromine. *ARKIVOC*, 2014 (ii), 19-35.
235. Bhat, B.A., Dhar, K.L., Puri, S.C., Saxena, A.K., Shanmugavel, M., Qazi, G.N. (2005). Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived

- pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15 (12), 3177-3180.
236. Bapat, J.B., Black, D.S.C., Clark, R.W. (1972). Nitrones and oxazirans V. Peracid oxidation of 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline. *Australian Journal of Chemistry*, 25, 1321-1323.
 237. Reddy, D.B., Sarma, M.R., Padmaja, A., Padmavathi, V. (2000). Reactivity of bifunctional alkenes with diazomethane. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 164 (1), 23-32.
 238. Shah, J.N., Shah, C.K. (1978). Oxidative dehydrogenation of pyrazolines with cobalt(II) and oxygen. *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (6), 1266-1267.
 239. Singh, S.P., Kumar, D., Prakash, O., Kapoor, R.P. (1997). Hypervalent iodine oxidation of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines: A facile synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles. *Synthetic Communications*, 27 (15), 2683-2689.
 240. Ghorbani-Vaghei, R., Azarifar, D., Khazaei, A., Maleki, B. (2004). N,N',N,N'-Tetrabromo-benzene-1,3-disulfonylamide as a novel reagent for oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines under heterogeneous and solvent-free conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 179 (9), 1877-1881.
 241. Zolfigol, M.A., Azarifar, D., Maleki, B. (2004). Trichloroisocyanuric acid as a novel oxidizing agent for the oxidation of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines under both heterogeneous and solvent free conditions. *Tetrahedron Letters*, 45, 2181-2183.
 242. Ponnala, S., Sahu, D.P. (2006). Iodine-mediated synthesis of 2-arylbenzoxazoles, 2-arylbenzimidazoles, and 1,3,5-trisubstituted pyrazoles. *Synthetic Communications*, 36 (15), 2189-2194.
 243. Zolfigol, M.A., Azarifar, D., Mallakpour, S., , Mohammadpoor-Baltork, I., Forghaniha, A., Maleki, B. ve diğ erleri. (2006). 4-(p-Chloro)phenyl-1,2,4-triazole-3,5-dione as a novel and reusable reagent for the oxidation of 1,3,5-

- trisubstituted pyrazolines under mild conditions. *tetrahedron Letters*, 47, 833-836.
244. Kawashita, Y., Hayashi, M. (2009). Synthesis of heteroaromatic compounds by oxidative aromatization using an activated carbon/molecular oxygen system. *Molecules*, 14 (8), 3073-3093.
 245. Azarifar, D., Khosravi, K., Veisi, R.-A. (2010). An efficient oxidation of 2-pyrazolines and isoxazolines by bis-bromine-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane complex (DABCO-Br₂). *ARKIVOC*, 2010 (ix), 178-184.
 246. Kost, A.N., Golubeva, G.A. (1963). Reactions of hydrazine derivatives. XXXVI. Hydrogenation of 1-acylpyrazolines and preparation of pyrazolidines. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 33, 248-252.
 247. Carrión, M.D., Camacho, M.E., León, J., Escames, G., Tapias, V., Acuña-Castroviejo, D. ve diğeri. (2004). Synthesis and iNOS/nNOS inhibitory activities of new benzoylpyrazoline derivatives. *Tetrahedron*, 60, 4051-4069.
 248. Vorozhtsov, N.I., Gerasimov, M.V., Golubeva, G.A., Sviridova, L.A. (2004). Reduction of 1-arylidene-2-pyrazolinyl fluoroborates by complex metal hydrides. *Vestnik Moskovskogo Universiteta, Seriya 2: Khimiya*, 45 (6), 399-404.
 249. Santos, J.M.D.L., López, Y., Aparicio, D., Palacios, F. (2008). A convenient synthesis of substituted pyrazolidines and azaproline derivatives through highly regio- and diastereoselective reduction of 2-pyrazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 73, 550-557.
 250. Wang, W., Simovic, D.D., Di, M., Fieber, L., Rein, K.S. (2013). Synthesis, receptor binding and activity of iso and azakainoids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23 (7), 1949-1952.
 251. Buchner, E. (1888). Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 21 (2), 2637-2647.

252. Beech, S.G., Turnbull, J.H., Wilson, W. (1952). Alicyclic compounds. I. The formation of cyclopropanes in the Kishner-Wolff reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Journal of the Chemical Society* 4686-4690.
253. McGreer, D.E., Wai, W., Carmichael, G. (1960). Pyrazolines. Part II. *Canadian Journal Of Chemistry*, 38, 2410-2417.
254. McGreer, D.E., Morris, P., Carmichael, G. (1963). Pyrazolines Part III. The preparation and pyrolysis of 4,5-dimethyl-3-carbomethoxy- Δ^2 -pyrazoline and 3,5-dimethyl-3-carbomethoxy- Δ^1 -pyrazoline. *Canadian Journal of Chemistry*, 41, 726-731.
255. Jones, W.M., Sanderfer, P.O., Baarda, D.G. (1967). Kinetics of the base-induced conversion of 2-pyrazolines to cyclopropanes. *Journal of Organic Chemistry*, 32 (5), 1367-1372.
256. Anisimova, N.A., Berkova, G.A., Paperno, T.Y., Deiko, L.I. (2002). Synthesis of cyclopropane derivatives of aspartic acid by thermal decomposition of substituted pyrazolines. *Russian Journal of General Chemistry*, 72 (3), 460-463.
257. Adamson, D.W., Kenner, J. (1937). Improved preparations of aliphatic diazo compounds, and certain of their properties. *Journal of the Chemical Society* 1551-1556.
258. Kocsis, K., Ferrini, P.G., Arigoni, D., Jeger, O. (1960). Photochemische reaktionen. 9. Mitteilung. Notiz zur lichtkatalysierten zersetzung von Δ^1 -pyrazolinen. *Helvetica Chimica Acta*, 43 (7), 2178-2181.
259. Rosenkranz, H.J., Schmid, H. (1968). Photoreaktionen von 5-phenyl-pyrazolinen. Vorläufige mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 51 (7), 1628-1631.
260. Hes, R.V., Wellinga, K., Grosscurt, G.A. (1978). 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: A new class of insecticides, 2. Synthesis and insecticidal properties of 3,5-diphenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26 (4), 915-918.

261. Tuloup, R., Danion-Bougot, R., Danion, D., Pradere, J.P. (1988). Oxidative ring opening of 2-pyrazolines. Application to lactamization and formylation of 6H-1,3-thiazines. *Tetrahedron Letters*, 29 (48), 6249-6252.
262. Sammour, A., Selim, M.I.B., El-Sayed, G.H. (1971). Synthesis of some new pyrazolines from chalcones. *United Arab Republic Journal of Chemistry* 14 (3), 235-247.
263. Parmar, P.J., Rajput, S.I., Doshi, A.G. (2005). Synthesis of some pyrazolines and its derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 17 (4), 2539-2542.
264. Shoman, M.E., Abdel-Aziz, M., Aly, O.M., Farag, H.H., Morsy, M.A. (2009). Synthesis and investigation of anti-inflammatory activity and gastric ulcerogenicity of novel nitric oxide-donating pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (7), 3068-3076.
265. Cox, C.D., Breslin, M.J., Mariano, B.J. (2004). Two-step synthesis of β -alkyl chalcones and their use in the synthesis of 3,5-diaryl-5-alkyl-4,5-dihydropyrazoles. *Tetrahedron Letters*, 45 (7), 1489-1493.
266. Singh, R.P., Singh, D.V., Singh, C., Singh, S. (2012). Synthesis and fungitoxicity of 1-(N-benzoyl)-3-(2'-substituted-3'-sulphonyl-5'-methoxyindol-3'-yl)-2-pyrazolines and 1-(N-phenylsulphonyl)-3-(2'-substituted-3'-sulphonyl)-5'-methoxyindol-3'-yl)-2-pyrazolines. *Acta Chimica and Pharmaceutical Indica*, 2 (3), 143-150.
267. Abdulla, M.M., Amr, A.E.E., Al-Omar, M.A., Hussain, A.A., Shalaby, A.F.A. (2014). Synthesis and pharmacological activities of some novel 5-chloro-N-(4-(1,5-(disubstituted)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-2-methoxybenzamide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 2113-2121.
268. Angeloni, A.S., Bellotti, A., Coghi, E. (1963). Pyrazolines. IV. Synthesis of 3-(2-furyl)pyrazolines. *Annali di Chimica (Rome, Italy)*, 53 (10), 1392-1398.

269. Hayashi, S., Furukawa, M., Yamamoto, J., Nishizima, Y., Inoue, K. (1968). Syntheses of new pyrazoline derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 16 (3), 426-429.
270. Pawar, R.B., Mulwad, V.V. (2004). Synthesis of some biologically active pyrazole, thiazolidinone, and azetidinone derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40 (2), 219-226.
271. Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Güven, K. (2005). Synthesis of some 1-[(N, N-disubstituted thiocar bamoylthio)acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives and investigation of their antibacterial and antifungal activities. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 338 (2-3), 96-104.
272. Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Chevallet, P., Tunali, Y. (2005). Synthesis and antimicrobial activities of some 1-[(N,N-disubstitutedthiocarbamoylthio)acetyl]-3,5-diaryl-2-pyrazolines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180 (12), 2717-2724.
273. Gowramma, B., Jubie, S., Kalirajan, R., Gomathy, S., Elango, K. (2009). Synthesis, anticancer activity of some 1-(bis N,N-(chloroethyl)-amino acetyl)-3,5-disubstituted 1,2-pyrazolines. *International Journal of ChemTech Research*, 1 (2), 347-352.
274. Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Can, Ö.D., Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (6), 2606-2610.
275. El-Kerdawy, M.M., Tolba, M.N., El-Agamey, A.A. (1976). Synthesis and characterization of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17 (1), 7-14.
276. Gajewski, F., Brzozowski, Z., Kozakiewicz, I. (1977). New compounds and reactions of sulfonamides with amines. XVII. Syntheses of certain N-{4-[2-(pyrazinecarboxamido)ethyl]-benzenesulfonyl}-alkyl-2-pyrazoline-1-carboxamides. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 34 (1), 39-44.

277. Auwers, K.V., Ludewig, H. (1936). Umlagerung acylierter Pyrazoline. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 69B (10), 2347-2351.
278. Kost, A.N., Ershov, V.V., Suminov, S.I. (1957). Reactions of hydrazine derivatives. XV. Cyanoethylation of pyrazolines. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 27, 2514-2517.
279. Kost, A.N., Suminov, S.I., Ershov, V.V. (1960). Reactions of hydrazine derivatives. XXVIII. Cyanoethylation of pyrazolines with acrylonitrile. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 30, 498-501.
280. Tomilov, Y.V., Platonov, D.N., Averkiev, B.B., Shulishov, E.V., Nefedov, O.M. (2003). Unusual formation of tetrahydropyridazine-3,4,5,6-tetracarboxylic and pyrroletetracarboxylic esters upon decomposition of methyl diazoacetate in the presence of pyridine. *Russian Chemical Bulletin*, 52 (1), 187-191.
281. Shaveta, Singh, A., Kaur, M., Sharma, S., Bhatti, R., Singh, P. (2014). Rational design, synthesis and evaluation of chromone-indole and chromone-pyrazole based conjugates: Identification of a lead for anti-inflammatory drug. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 185-192.
282. Rana, A., Parekh, N., Dabhi, H., Bhoi, D., Kumari, N. (2011). Synthesis, crystal structural characterization and biological properties of thiosemicarbazones of schiff bases derived from 4-acyl-2-pyrazoline-5-one. *E-Journal of Chemistry*, 8 (4), 1820-1831.
283. Meshram, H.M., Kumar, N.S., Nanubolu, J.B., Rao, L.C., Rao, N.N. (2013). Catalyst free Michael addition of 3-methyl-2-pyrazolin-5-one to β -nitrostyrenes 'on water': A green protocol for facile synthesis of 4-(1-aryl-2-nitroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol. *Tetrahedron Letters*, 54, 5941-5944.
284. Kumar, R., Srivastava, Y.K. (2010). Microwave induced synthesis and antimicrobial activities of some derivatives of 3,5-diaryl-2-pyrazoline-1-carbaldehyde. *E-Journal of Chemistry*, 7 (2), 496-500.

285. Wang, M., Zhang, J., Liu, J., Xu, C., Ju, H. (2002). Intramolecular energy and charge transfer in 5-(9-anthryl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-2-pyrazoline. *Journal of Luminescence*, 99, 79-83.
286. Jin, M., Liang, Y.J., Chuai, X.H., Yi, Z.H., Zhao, Y.Y., Zhang, H.J. (2004). Synthesis and properties of photoluminescence and electroluminescence of pyrazoline derivatives. *Synthetic Metals*, 140, 37-41.
287. Dimroth, K., Luderitz, O. (1948). The ultraviolet absorption of α,β -unsaturated ketones and their semicarbazones. *Chemische Berichte*, 81, 242-247.
288. Laude, B., Khanh, L.Q. (1975). Etude spectroscopique (u.v., i.r. et NMR) de diphényl-1,3 aryl-5 pyrazolines-2. Influence de la substitution du noyau aromatique en 5. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 31 (9-10), 1121-1126.
289. Seebacher, W., Michl, G., Belaj, F., Brun, R., Saf, R., Weis, R. (2003). One-pot syntheses of 2-pyrazoline derivatives. *Tetrahedron*, 59 (16), 2811-2819.
290. Lavrushin, V.F., Tsukerman, S.V., Buryakovskaya, E.G., Vinetskaya, Y.M. (1967). Synthesis and optical properties of 1-phenyl- Δ^2 -pyrazolines containing heterocyclic radicals in the 3rd and 5th positions. *Promyshlennost Khimicheskikh Reaktivov i Osobo Chistyykh Veshchestv*, 8, 77-88.
291. Ladislav, S., Alena, B., Arpad, N., Jan, D., Jozef, H. (1977). Derivatives of α - and β -unsaturated ketones derived from acetylpyridine. VIII. Spectral properties of some pyridine analogs of 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 30, 127-146.
292. Monga, V., Goyal, K., Steindel, M., Malhotra, M., Rajani, D.P., Rajani, S.D. (2014). Synthesis and evaluation of new chalcones, derived pyrazoline and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 2019-2032.

293. Saad, E.F., Hamada, N.M., Sharaf, S.M., El Sadany, S.K., Moussa, A.M., Elba, M. (1998). Mass spectrometric study of some pyrazoline derivatives. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1, 833-836.
294. Alkorta, I., c, Elguero, J., Fruchier, A., Jagerovic, N., Yap, G.P.A. (2004). The structure of 1-formyl-3-phenyl- Δ^2 -pyrazoline in the gas phase (DFT calculations), in solution (NMR) and in the solid state (X-ray crystallography). *Journal of Molecular Structure*, 689, 251-254.
295. Ucar, G., Gokhan, N., Yesilada, A., Bilgin, A.A. (2005). 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: A novel cholinesterase and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neuroscience Letters*, 382 (3), 327-331.
296. Abdalla, M.M., Al-Omar, M.A., Bhat, M.A., Amr, A.-G.E., Al-Mohizea, A.M. (2012). Steroidal pyrazolines evaluated as aromatase and quinone reductase-2 inhibitors for chemoprevention of cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50, 1127-1132.
297. Uzbay, İ.T. (2007). Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul: Yorum Yayıncılık & İstanbul Tıp Kitapevi.
298. World Health Organization. (2012). Depression: A Global Crisis. Erişim: 17.12.2014, Ağ Sitesi: http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf
299. Tunca, Z., Monkul, S. (2007). Antidepresan İlaçlar. E. Köroğlu & C. Güleç (Ed.). Psikiyatri Temel Kitabı (s. 658-666). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
300. Öztürk, M.O. (1997). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
301. Pacher, P., Kohegyi, E., Kecskemeti, V., Furst, S. (2001). Current trends in the development of new antidepressants. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 89-100.

302. Fiedorowicz, J.G., Swartz, K.L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of Psychiatric Practice*, 10 (4), 239-248.
303. Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, Ek 4, 17-24.
304. Stahl, S.M. (2008). Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications (Third bs.). Cambridge: Cambridge University Press.
305. Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Famakoloji (13. bs.). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
306. Dostert, P., Benedetti, M.S. (1991). Structure-modulated recognition of substrates and inhibitors by monoamine oxidases A and B. *Biochemical Society Transactions*, 19 (1), 207-211.
307. Richards, J.G., Saura, J., Ulrich, J., Da Prada, M. (1992). Molecular neuroanatomy of monoamine oxidases in human brainstem. *Psychopharmacology* 106 Suppl, S21-S23.
308. Edmondson, D.E., Binda, C., Mattevi, A. (2007). Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 464 (2), 269-276.
309. Edmondson, D.E., DeColibus, L., Binda, C., Li, M., Mattevi, A. (2007). New insights into the structures and functions of human monoamine oxidases A and B. *Journal of Neural Transmission*, 114 (6), 703-705.
310. Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubálek, F., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2002). Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nature Structural Biology*, 9 (1), 22-26.
311. Ma, J., Yoshimura, M., Yamashita, E., Nakagawa, A., Ito, A., Tsukihara, T. (2004). Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 338 (1), 103-114.

312. De Colibus, L., Li, M., Binda, C., Lustig, A., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2005). Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): Relation to the structures of rat MAO A and human MAO B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (36), 12684-12689.
313. Edmondson, D.E., Binda, C., Wang, J., Upadhyay, A.K., Mattevi, A. (2009). Molecular and mechanistic properties of the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidases. *Biochemistry*, 48 (20), 4220-4230.
314. Binda, C., Mattevi, A., Edmondson, D.E. (2011). Structural properties of human monoamine oxidases A and B. *Int Rev Neurobiol*, 100, 1-11.
315. Hubálek, F., Binda, C., Khalil, A., Li, M., Mattevi, A., Castagnoli, N. ve diğerleri. (2005). Demonstration of isoleucine 199 as a structural determinant for the selective inhibition of human monoamine oxidase B by specific reversible inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, 280 (16), 15761-15766.
316. Kayaalp, S.O. (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (11. bs., c. 2.). Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.
317. Blandini, F. (2005). Neuroprotection by rasagiline: A new therapeutic approach to Parkinson's disease? *CNS Drug Reviews*, 11 (2), 183-194.
318. Da Prada, M., Kettler, R., Keller, H.H., Cesura, A.M., Richards, J.G., Marti, J.S. ve diğerleri. (1990). From moclobemide to Ro 19-6327 and Ro 41-1049: The development of a new class of reversible, selective MAO-A and MAO-B inhibitors. M. B. H. Youdim & K. F. Tipton (Ed.). *Neurotransmitter Actions and Interactions* (s. 279-292). Vienna: Springer Vienna.
319. Bolasco, A., Carradori, S., Fioravanti, R. (2010). Focusing on new monoamine oxidase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20 (7), 909-939.
320. Ortiz, A. (2006). Imidazole derivatives for the treatment of psychiatric disorders, Uluslararası Patent No. WO2006060202. World Intellectual Property Organization.

321. Prado-Prado, F., García-Mera, X., Escobar, M., Sobarzo-Sánchez, E., Yañez, M., Riera-Fernandez, P. ve diğerleri. (2011). 2D MI-DRAGON: A new predictor for protein-ligands interactions and theoretic-experimental studies of US FDA drug-target network, oxoisoaporphine inhibitors for MAO-A and human parasite proteins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (12), 5838-5851.
322. Sobarzo-Sánchez, E., Yañez Jato, M., Orallo Cambeiro, F., Uriarte Villares, E., Cano Rubio, E. (2009). Use of oxoisoaporphines and the derivatives thereof as selective inhibitors of monoamino oxidase A, Uluslararası Patent No. WO2009034216. World Intellectual Property Organization.
323. Dey, D., Singh, G., Neogi, P., Ramachandran, U., Santhanagopalan, C. (2009). MAO A Inhibitors with a diphenyl ether-substructure, Uluslararası Patent No. WO2009030968. World Intellectual Property Organization.
324. Foley, P., Gerlach, M., Youdim, M.B.H., Riederer, P. (2000). MAO-B inhibitors: Multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism and Related Disorders*, 6 (1), 25-47.
325. Boulton, A.A., Davis, B.A., Durden, D.A., Dyck, L.E., Juorio, A.V., Li, X.-M. ve diğerleri. (1997). Aliphatic propargylamines: New antiapoptotic drugs. *Drug Development Research*, 42, 150-156.
326. Yu, P.H., Davis, B.A., Boulton, A.A., Zuo, D.M. (1994). Deamination of aliphatic amines by type B monoamine oxidase and semicarbazide-sensitive amine oxidase; pharmacological implications. K. F. Tipton, M. B. H. Youdim, C. J. Barwell, B. A. Callingham & G. A. Lyles (Ed.). *Amine Oxidases: Function and Dysfunction* (s. 397-406). Vienna: Springer Vienna.
327. Mazouz, F., Gueddari, S., Burstein, C., Mansuy, D., Milcent, R. (1993). 5-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one derivatives and related analogues: New reversible, highly potent, and selective monoamine oxidase type B Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 1157-1167.
328. Kneubühler, S., Thull, U., Altomare, C., Carta, V., Gaillard, P., Carrupt, P.-A. ve diğerleri. (1995). Inhibition of monoamine oxidase-B by 5H-indeno[1,2-

- c]pyridazines: Biological activities, quantitative structure-activity relationships (QSARs) and 3D-QSARS. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 3874-3883.
329. Lebreton, L., Curet, O., Gueddari, S., Mazouz, F., Bernard, S., Burstein, C. ve diğeri. (1995). Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: 2-Substituted 5-aryltetrazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 4786-4792.
 330. Bernard, S., Fuseau, C., Schmid, L., Milcent, R., Crouzel, C. (1996). Synthesis and in vivo studies of a specific monoamine oxidase B inhibitor: 5-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-(2-cyanoethyl)-1,3,4-oxadiazol-[¹¹C]-2(3H)-one. *European Journal of Nuclear Medicine*, 23 (2), 150-156.
 331. Wouters, J., Ooms, F., Jegham, S., Koenig, J.J., George, P., Durant, F. (1997). Reversible inhibition of type B monoamine oxidase. Theoretical study of model diazo heterocyclic compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 721-730.
 332. Ooms, F., Frédérick, R., Durant, F., Petzer, J.P., Castagnoli, N., Van der Schyf, C.J. ve diğeri. (2003). Rational approaches towards reversible inhibition of type B monoamine oxidase. Design and evaluation of a novel 5H-indeno[1,2-c]pyridazin-5-one derivative. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13 (1), 69-73.
 333. Frédérick, R., Dumont, W., Ooms, F., Aschenbach, L., Van der Schyf, C.J., Castagnoli, N. ve diğeri. (2006). Synthesis, structural reassignment, and biological activity of type B MAO inhibitors based on the 5H-indeno[1,2-c]pyridazin-5-one core. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (12), 3743-3747.
 334. Altomare, C., Cellamare, S., Summo, L., Catto, M., Carotti, A., Thull, U. ve diğeri. (1998). Inhibition of monoamine oxidase-B by condensed pyridazines and pyrimidines: effects of lipophilicity and structure-activity relationships. *J Med Chem*, 41 (20), 3812-3820.

335. Kaplan, A.P., Keenan, T.P., Mcriner, A.J. (2009). Therapeutic isoxazole compounds, Uluslararası Patent No. WO2009029632. World Intellectual Property Organization.
336. Drukarch, B., Schoffelman, A.N.M., Feenstra, R.W., Christen, M.-O., Burgot, J.-L., Chollet, M. ve diğerleri. (2006). Anethole dithiolethione and other dithiolethiones for the treatment of conditions associated with dysfunction of monoamine neurotransmission, Uluslararası Patent No. WO2006089861. World Intellectual Property Organization.
337. Alvaro, G., Andreotti, D., Bergauer, M., Giovannini, R., Marasco, A. (2007). Prolinamide derivatives as sodium channel modulators Uluslararası Patent No. WO2007042250. World Intellectual Property Organization.
338. Hilgert, M., Nöldner, M., Chatterjee, S.S., Klein, J. (1999). KA-672 inhibits rat brain acetylcholinesterase in vitro but not in vivo. *Neuroscience Letters*, 263 (2-3), 193-196.
339. Chen, S., Cho, M., Karlsberg, K., Zhou, D., Yuan, Y.-C. (2004). Biochemical and biological characterization of a novel anti-aromatase coumarin derivative. *The Journal of Biological Chemistry*, 279 (46), 48071-48078.
340. Matos, M.J., Viña, D., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L. (2012). Focusing on new monoamine oxidase inhibitors: Differently substituted coumarins as an interesting scaffold. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12 (20), 2210-2239.
341. Gnerre, C., Catto, M., Leonetti, F., Weber, P., Carrupt, P.-A., Altomare, C. ve diğerleri. (2000). Inhibition of monoamine oxidases by functionalized coumarin derivatives: biological activities, QSARs, and 3D-QSARs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (25), 4747-4758.
342. Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O. ve diğerleri. (2004). Inhibition of monoamine oxidases by coumarin-3-acyl derivatives: Biological activity and computational study. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14 (14), 3697-3703.

343. Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P. ve diğerleri. (2007). Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: Safinamide and coumarin analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (23), 5848-5852.
344. Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Bizzarri, B., Granese, A. ve diğerleri. (2009). Synthesis, molecular modeling, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidases of 3-carboxamido-7-substituted coumarins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (7), 1935-1942.
345. Pisani, L., Muncipinto, G., Miscioscia, T.F., Nicolotti, O., Leonetti, F., Catto, M. ve diğerleri. (2009). Discovery of a novel class of potent coumarin monoamine oxidase B inhibitors: Development and biopharmacological profiling of 7-[(3-chlorobenzyl)oxy]-4-[(methylamino)methyl]-2H-chromen-2-one methanesulfonate (NW-1772) as a highly potent, selective, reversible, and orally active monoamine oxidase B inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (21), 6685-6706.
346. Matos, M.J., Viña, D., Janeiro, P., Borges, F., Santana, L., Uriarte, E. (2010). New halogenated 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20 (17), 5157-5160.
347. Gaspar, A., Reis, J., Fonseca, A., Milhazes, N., Viña, D., Uriarte, E. ve diğerleri. (2011). Chromone 3-phenylcarboxamides as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21 (2), 707-709.
348. Serra, S., Ferino, G., Matos, M.J., Vázquez-Rodríguez, S., Delogu, G., Viña, D. ve diğerleri. (2012). Hydroxycoumarins as selective MAO-B inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 22 (1), 258-261.
349. Carotti, A., Melloni, P., Thaler, F., Caccia, C., Maestroni, S., Salvati, P. (2006). Substituted aminoalkyl- and amidoalkyl-benzopyran derivatives, Uluslararası Patent No. WO2006102958. World Intellectual Property Organization.

350. Ortiz, A. (2006). Pyrazole derivatives for the treatment of psychiatric disorders, Uluslararası Patent No. WO2006060201. World Intellectual Property Organization.
351. Mishra, N., Sasmal, D. (2011). Development of selective and reversible pyrazoline based MAO-B inhibitors: Virtual screening, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21 (7), 1969-1973.
352. Kalgutkar, A.S., Castagnoli, N. (1992). Synthesis of novel MPTP analogs as potential monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (22), 4165-4174.
353. Bolasco, A., Fioravanti, R., Carradori, S. (2005). Recent development of monoamine oxidase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 15 (12), 1763-1782.
354. Jolidon, S., Rodriguez-Sarmiento, R.M., Thomas, A.W., Wostl, W., Wyler, R. (2005). Benzyloxy derivatives as MAOB inhibitors, Avrupa Patent No. US2005288367. European Patent Office.
355. Rodriguez-Sarmiento, R.M., Wostl, W., Wyler, R. (2006). Benzyloxy derivatives, Avrupa Patent No. US2006025599. European Patent Office.
356. Lohri, B. (2006). Method for preparing enantiomerically pure 4-pyrrolidinophenyl, benzyl, ether derivatives, Uluslararası Patent No. WO2006097197. World Intellectual Property Organization.
357. Başar, K., Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri*, 8, 123-134.
358. Gümüşel, B. (1992). Alan Büyüklüğü Değiştirilmesinin "Davranış Umutsuzluğu" Testinin Sonuçlarına Etkisi. Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
359. Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N., Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47 (4), 379-391.

360. Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83 (1), 1-16.
361. Holmes, P.V. (2003). Rodent models of depression: Reexamining validity without anthropomorphic inference. *Critical Reviews in Neurobiology*, 15 (2), 143-174.
362. Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266 (5604), 730-732.
363. Borsini, F., Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94 (2), 147-160.
364. Dulawa, S.C., Holick, K.A., Gundersen, B., Hen, R. (2004). Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 (7), 1321-1330.
365. Petit-Demouliere, B., Chenu, F., Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177 (3), 245-255.
366. West, A.P. (1990). Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14 (6), 863-877.
367. Bourin, M., Colombel, M.C., Redrobe, J.P., Nizard, J., Hascoet, M., Baker, G.B. (1998). Evaluation of efficacies of different classes of antidepressants in the forced swimming test in mice at different ages. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22 (2), 343-351.
368. David, D.J., Bourin, M., Hascoet, M., Colombel, M.C., Baker, G.B., Jolliet, P. (2001). Comparison of antidepressant activity in 4- and 40-week-old male mice in the forced swimming test: involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in old mice. *Psychopharmacology*, 153 (4), 443-449.
369. Tabor, C.W., Tabor, H., Rosenthal, S.M. (1954). Purification of amine oxidase from beef plasma. *The Journal of Biological Chemistry*, 208 (2), 645-661.

370. Weissbach, H., Smith, T.E., Daly, J.W., Witkop, B., Udenfriend, S. (1960). A rapid spectrophotometric assay of mono-amine oxidase based on the rate of disappearance of kynuramine. *The Journal of Biological Chemistry*, 235 (4), 1160-1163.
371. Szutowicz, A., Kobes, R.D., Orsulak, P.J. (1984). Colorimetric assay for monoamine oxidase in tissues using peroxidase and 2,2'-azinodi(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) as chromogen. *Analytical Biochemistry*, 138 (1), 86-94.
372. Holt, A., Sharman, D.F., Baker, G.B., Palcic, M.M. (1997). A continuous spectrophotometric assay for monoamine oxidase and related enzymes in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 244 (2), 384-392.
373. Wu, W.-R., Zhu, X.-Z. (1999). Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of Ginkgo biloba extract against MPTP-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in C57 mice. *Life Sciences*, 65 (2), 157-164.
374. Robinson, D.S., Lovenberg, W., Keiser, H., Sjoerdsma, A. (1968). Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacology*, 17 (1), 109-119.
375. Krueger, M.J., Singer, T.P. (1993). An examination of the reliability of the radiochemical assay for monoamine oxidases A and B. *Analytical Biochemistry*, 214 (1), 116-123.
376. Herraiz, T., Chaparro, C. (2005). Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke: beta-carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326 (2), 378-386.
377. Stewart, J.J.P. (1990). Semiempirical molecular orbital methods. K. B. Lipkowitz & D. B. Boyd (Ed.). *Reviews in Computational Chemistry*, Volume 1 (s. 45-81). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.

378. Lybrand, T.P. (1990). Computer simulation of biomolecular systems using molecular dynamics and free energy perturbation methods. K. B. Lipkowitz & D. B. Boyd (Ed.). Reviews in Computational Chemistry, Volume 1 (s. 295-320). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
379. Burkert, U., Allinger, N.L. (1982). Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. Washington: American Chemical Society.
380. Cioslowski, J. (1993). *Ab Initio* calculations on large molecules: methodology and applications. K. B. Lipkowitz & D. B. Boyd (Ed.). Reviews in Computational Chemistry, Volume 4 (s. 1-33). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
381. Snyder, H.R., Elston, C.T., Kellom, D.B. (1953). Polyphosphoric acid as a reagent in organic chemistry. IV. Conversion of aromatic acids and their derivatives to amines. *Journal of the American Chemical Society*, 75, 2014-2015.
382. Gökhan, N., Köksal, M., Küpeli, E., Yeşilada, E., Erdoğan, H. (2005). Some new mannich bases of 5-methyl-2-benzoxazolinones with analgesis and anti-inflammatory activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 29, 445-454.
383. Milcent, R., Akhnazarian, A., Lensen, N. (1996). Synthesis of 1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-imidazolidinedione derivatives through cyclic transformations of ethyl 2-oxo-3(2H)-benzoxazoleacetate derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 33, 1829-1833.
384. Çakır, B., Dağ, Ö., Yıldırım, E., Erol, K., Şahin, M.F. (2001). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some Hydrazones of 2[(3H)-Oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide. *Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University*, 18, 99-106.
385. Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş. ve diğerleri. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 5738-5751.

386. Gökçe, M., Geciken, A.E., Yıldırım, E., Tosun, A.U. (2008). Synthesis and anticonvulsant activity of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(o/p-substituted benzal)hydrazone derivatives. *Arzneimittel-Forschung*, 58, 537-542.
387. Önkol, T., Gökçe, M., Tosun, A.U., Polat, S., Serin, M.S., Tezcan, S. (2008). Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted benzal)hydrazone and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone)hydrazone derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5 (3), 155-166.
388. Davey, W., Tivey, D.J. (1958). Chalcones and related compounds. Part IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *Journal of the Chemical Society*, 1230-1236.
389. Irie, K., Watanabe, K. (1980). Aldol condensations with metal (II) complex catalysts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 53 (5), 1366-1371.
390. Cao, Y.-Q., Dai, Z., Zhang, R., Chen, B.-H. (2005). Aldol condensations catalyzed by PEG400 and anhydrous K_2CO_3 without solvent. *Synthetic Communications*, 35 (8), 1045-1049.
391. Sarabhai, K.P., Mathur, K.B.L. (1963). Some arylation reactions with diazotized 3,4,5-trimethoxyaniline. Preparation of 3,4,5-trimethoxychalcone and 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde. *Indian Journal of Chemistry*, 1 (11), 482-483.
392. Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., Zuliang, L. (2008). Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catalysis Communications*, 9, 1924-1927.
393. Koo, J. (1953). Syntheses in the indene series. *Journal of the American Chemical Society*, 75, 2000-2001.
394. Wattanasin, S., Murphy, W.S. (1980). An improved procedure for the preparation of chalcones and related enones. *Synthesis* (8), 647-650.

395. Jaramillo, C., Mora, C., Vélez, L.E., Arango, G.J., Quijano, J. (2006). Biological evaluation of aromatic compounds as β -lactamase inhibitors. *Pharmacologyonline*, 3, 650-655.
396. Jaramillo, M.C., Mora, C., Vélez, L.E., Quijano, J. (2009). Kinetic and theoretical study of the chalcones as inhibitors of β -lactamase enzyme. *Medicinal Chemistry*, 5 (5), 434-439.
397. Manolov, I., Danchev, N.D. (2003). Synthesis and pharmacological investigations of some 4-hydroxycoumarin derivatives. *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 336 (2), 83-94.
398. Hanson, G.A. (1956). Synthesis of substituted 2-hydroxyisophthalic acids. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 65, 700-705.
399. Liu, X., Go, M.-L. (2006). Antiproliferative Properties of Piperidinylchalcones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (1), 153-163.
400. Biradar, D.B., Gau, H.M. (2008). Highly enantioselective conjugate addition of diethylzinc to substituted chalcones catalyzed by Cu(II) complexes of a tridentate P,N,O ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 733-738.
401. Wu, J., Li, J., Cai, Y., Pan, Y., Ye, F., Zhang, Y. ve diğerleri. (2011). Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 8110-8123.
402. Barrett, G.C. (1962). Iodine as a 'Non Destructive' reagent in paper- and thin-layer chromatography. *Nature*, 194, 1171-1172.
403. Protein Data Bank. (t.y.). Erişim: 17.06.2011, Ağ Sitesi: **<http://www.rcsb.org>**
404. Anderson, M.C., Hasan, F., McCrodden, J.M., Tipton, K.F. (1993). Monoamine oxidase inhibitors and the cheese effect. *Neurochemical Research*, 18 (11), 1145-1149.
405. Yáñez, M., Fraiz, N., Cano, E., Orallo, F. (2006). Inhibitory effects of cis- and trans-resveratrol on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and on

- monoamine oxidase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344 (2), 688-695.
406. Bradford, M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254.
 407. Zhao, Y., Liu, L., Han, Y., Bai, J., Du, G., Gao, Q. (2011). Simultaneous detection of 8 monoamine neurotransmitters in the different sections of rat brains by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Se Pu*, 29 (2), 146-151.
 408. Xu, Y., Li, S., Chen, R., Li, G., Barish, P.A., You, W. ve diğerleri. (2010). Antidepressant-like effect of low molecular proanthocyanidin in mice: Involvement of monoaminergic system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 94 (3), 447-453.
 409. Drigues, N., Poltyrev, T., Bejar, C., Weinstock, M., Youdim, M.B. (2003). cDNA gene expression profile of rat hippocampus after chronic treatment with antidepressant drugs. *Journal of Neural Transmission*, 110 (12), 1413-1436.
 410. Porsolt, R.D. (1979). Animal model of depression. *Biomedicine*, 30 (3), 139-140.
 411. Sunal, R., Gümüşel, B., Kayaalp, S.O. (1994). Effect of changes in swimming area on results of "behavioral despair test". *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49 (4), 891-896.
 412. Castagné, V., Moser, P., Porsolt, R.D. (2009). Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. J. J. Buccafusco (Ed.). *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (2nd bs.). Boca Raton (FL): CRC Press.
 413. Brunner, S.M., Farzi, A., Locker, F., Holub, B.S., Drexel, M., Reichmann, F. ve diğerleri. (2014). GAL₃ receptor KO mice exhibit an anxiety-like phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111 (19), 7138-7143.

414. Gürsoy, A., Ünal, B., Karalı, N., Ötük, G. (2005). Synthesis, characterization and primary antimicrobial activity evaluation of 3-phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl-mercaptoacetic acid arylidenehydrazides. *Turkish Journal of Chemistry*, 29, 233-245.
415. Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Tunalı, Y. (2009). Synthesis and biological activities of new hydrazide derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24 (3), 825-831.
416. Moldovan, C.M., Oniga, O., Parvu, A., Tiperciuc, B., Verite, P., Pirnau, A. ve diğerleri. (2011). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acylhydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *Eur J Med Chem*, 46 (2), 526-534.
417. Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A., Revial, G., Demirci, F. (2011). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new hydrazide derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8 (3), 199-206.
418. Özgen, Ö., Koyunoğlu, S., Kendi, E., Yeşilada, A. (2005). 2-[3-Phenyl-5-(m-chlorophenyl)-2-pyrazolin-1-yl]-3-methyl-4(3H)-quinazolinone. *Structural Chemistry*, 16 (1), 61-65.
419. Guo, H.M., Wang, X., Jian, F.F., Xiao, H.L., Zhao, P.S. (2009). Comparative studies on two fluoro-substituted 2-pyrazoline derivatives with experimental and theoretical methods. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 30 (5), 1061-1066.
420. Koysal, Y., Işık, Ş., Köksal, M., Erdoğan, H., Gökhan, N. (2003). 3-[4-(2-Chlorophenyl)piperazinomethyl]-5-methyl-1-benzoxazolin-2(3H)-one. *Acta Crystallographica Section E*, E59 (12), o1975-o1976.
421. Köysal, Y., Isik, S., Salgin, U., Gökhan, N. (2007). 3-[(5-Methyl-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione. *Acta Crystallographica Section E*, E63 (5), o2462.
422. Peng, S.-J. (2011). Synthesis, crystal structures, and antibacterial activity of two hydrazone derivatives 3-methoxy-N'-(3,5-dibromo-2-hydroxybenzylidene)benzohydrazide methanol solvate and 3-methoxy-N'-(2,4-

- diclorobenzylidene)benzohydrazide. *Journal of Chemical Crystallography*, 41, 280-285.
423. Denenberg, V.H. (1969). Open-field behavior in the rat: What does it mean? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 159 Experimental Approaches to the Study of Emotional Behavior, 852-859.
424. Walsh, R.N., Cummins, R.A. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*, 83 (3), 482-504.
425. Brown, R.E., Corey, S.C., Moore, A.K. (1999). Differences in measures of exploration and fear in MHC-congenic C57BL/6J and B6-H-2K mice. . *Behavior Genetics*, 29 (4), 263-271.

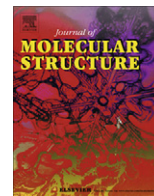
EK 1: Tez Çalışmasından Üretilen Yayınların Listesi

EK 1a: Şahin, Z. S., Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Işık, Ş. (2011). Synthesis, Crystal Structures and DFT studies of 1-[2-(5-Methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole and 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole. Journal of Molecular Structure, 1006, 147-158.

EK 1b: Salgın Gökşen, U., Bingöl Alpaslan, Y., Gökhan Kelekçi, N., Işık, Ş., Ekizoğlu, M. (2013). Synthesis, Crystal Structures and Theoretical Calculations of New 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles. Journal of Molecular Structure, 1039, 71-83.

EK 1c: Salgın Gökşen, U., Yabanoğlu Çiftçi, S., Ercan, A., Yelekçi, K., Uçar, G., Gökhan Kelekçi, N. (2013). Evaluation of Selective Human MAO Inhibitory Activities of Some Novel Pyrazoline Derivatives. Journal of Neural Transmission, 120, 863-873.

EK 1a



Synthesis, crystal structures and DFT studies of 1-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole

Zarife Sibel Şahin^{a,*}, Umut Salgın-Gökşen^b, Nesrin Gökhan-Kelekçi^b, Şamil Işık^a

^a Ondokuz Mayıs University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Physics, 55139 Kurupelit, Samsun, Turkey

^b Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 June 2011

Received in revised form 30 August 2011

Accepted 30 August 2011

Available online 10 September 2011

Keywords:

2-Pyrazoline

Crystal structure

DFT calculations

Molecular electrostatic potential

ABSTRACT

The title compounds, 1-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5a**) and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5b**), were synthesized. The crystal and molecular structures of **5a** and **5b** have been determined by elemental analyses, IR, ¹H NMR, ESI-MS and single-crystal X-ray diffraction. Molecular geometries of **5a** and **5b** in the ground state have been calculated using the density functional method (DFT) with B3LYP/6-31G(d,p) basis set and compared with the experimental data. In addition, the molecular electrostatic potential maps and frontier molecular orbitals of **5a** and **5b** were performed.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Oxazolone and pyrazoline derivatives are in general well-known five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds [1]. Several pyrazoline derivatives have been found to possess considerable biological activities which stimulated research activities in this field [2–6]. They exhibit a plethora of bioactivities viz, COX-2 inhibitor [7], anti-inflammatory and analgesic [4,8–12], antibacterial, antifungal [13], antitumor [14], anticancer [15–17], antidepressant [18–20], antinociceptive [21,22]. As far as the different pyrazoline isomers are concerned, 2-pyrazoline derivatives became the most frequently studied pyrazolines. 2-Pyrazolines are also used in the treatment of Parkinson's, Alzheimer's disease and Cerebral edema [23,24].

On the other hand, oxazolone derivatives are highly versatile intermediates used for the synthesis of several organic molecules, including amino acids, peptides, antimicrobial or antitumor compounds, monoamine oxidase inhibitors, immunomodulators, heterocyclic precursors for biosensors coupling, and photosensitive composition devices for proteins [25–30].

Many important chemical and physical properties of the chemical systems can be predicted from first principles by various computational techniques [31]. Density functional theory (DFT)

has been very popular for calculations in theoretical modeling since the 1970s. In many cases the results of DFT calculations for solid-state systems agreed quite satisfactorily with experimental data. DFT predicts a great variety of molecular properties: molecular structures, vibrational frequencies, atomization energies, ionization energies, electric and magnetic properties, reaction paths, etc.

In view of these observations, herein we report the synthesis of two new 2-pyrazolines by using the chalcones and hydrazine derivatives. Chemical structures of compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, elementary analysis, ESI-MS and X-ray single-crystal determination. The geometrical parameters, fundamental frequencies and GIAO ¹H chemical shift values of the title compounds in the ground state were calculated using the DFT method (B3LYP) with 6-31G(d,p) basis set. Besides, molecular electrostatic potentials (MEP) and frontier molecular orbitals (FMO) were performed.

2. Experimental and computational method

2.1. Chemistry

All chemicals and solvents used in the present study were purchased from Merck A.G., Aldrich Chemical. Melting point of the compounds were determined by using a Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were obtained with a Bruker Vector 22 IR (Opus Spectroscopic

* Corresponding author. Tel.: +90 3623121919.

E-mail address: sgul@omu.edu.tr (Z.S. Şahin).

Software Version 2.0) spectrometer using potassium bromide plates and the results were expressed in wave number (cm^{-1}). ^1H NMR spectrums were recorded on a Bruker AC 400 MHz spectrometer using dimethylsulfoxide with chemical shifts being reported as δ (ppm) from TMS. Mass spectrums were undertaken using Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS in methanol according to the EI technique. Elemental analyses (C, H, N) were performed on Leco CHNS 932 analyzer in the laboratory of the Ankara University. The purity of the compounds were assessed by TLC on silicagel $\text{HF}_{254+366}$ (E. Merck, Darmstadt, Germany).

5-Methyl-2-benzoxazolinone **1**, ethyl 2-(5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate **2a–2b** and 2-(5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine **3a–3b** were synthesized according to the literature published before [32–35].

2.2. Synthesis

The synthesis pathway leading to the title compound is given in Scheme 1. 5-Methyl-2-benzoxazolinone **1**, was synthesized according to the literature method using 4-methyl-2-aminophenol and urea [32]. Treatment of 5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone with ethyl chloroacetate in K_2CO_3 /acetone gave the N-alkylated product ethyl (5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate **2a–2b** [33]. The acid hydrazides **3a–3b** were prepared by the reaction of ethyl (5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate and hydrazine hydrate in ethanol [34,35]. On the other hand, α,β -unsaturated carbonyl compounds (chalcones) **4a–4b** was prepared by reacting appropriate aldehydes and acetophenone derivatives under basic condition according to the Claisen–Schmidt condensation [36]. The reaction of hydrazides **3a–3b** with chalcones **4a–4b** in *n*-propanol under acidic condition gave compounds 1-[2-(5-methyl/chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles **5a–5b**.

The purity of the synthesized compounds were checked by elemental analyses. The structures of the synthesized compounds were determined on the basis of spectral data analysis; such as IR, ^1H NMR and ESI-MS.

There is a chiral center at the C5 position of the pyrazole moiety of the compounds. It is known that stereochemistry may be an important modulator of biological activity [37]. Chiral HPLC is

one of the most rapid and efficient methods for obtaining both enantiomers of a chiral compound in high optical purity in a single operation [38]. However, we are unable to separate the enantiomers of compounds due to the restricted facilities.

2.2.1. General procedure for the preparation of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones **4** (chalcones)

Chalcone derivatives were synthesized by condensing acetophenone (10 mmol) and appropriate benzaldehydes (10 mmol) with the presence of a solution of sodium hydroxide (12.5 mmol) in 5 mL of water–3 mL of ethanol at 0°C for 1 h. The solid mass separated out was filtered, dried and crystallized from methanol [36].

1-Phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propen-1-one (**4a**). 88.2%; m.p.: $86.5\text{--}88.5^\circ\text{C}$ [39].

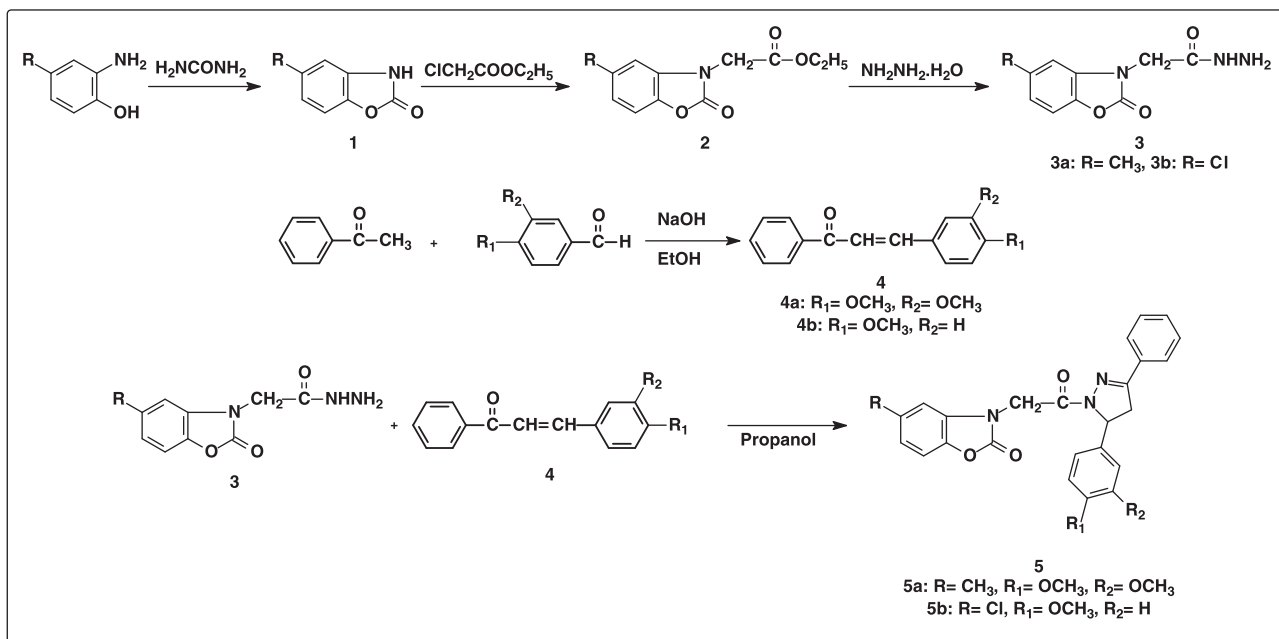
1-Phenyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (**4b**). 96.9%; m.p.: $75\text{--}76^\circ\text{C}$ [40].

2.2.2. General procedure for the preparation of 1-[2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles (**5**)

2-(5-Methyl/Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine (1 mmol) was dissolved in 2 mL of DMF and 20 mL of *n*-propanol. 1-Phenyl-3-(3,4-dimethoxy/4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (1 mmol) and eight drops of hydrochloric acid was added to this solution and was refluxed for approximately 120 h [41]. The reaction mixture was then cooled and the solid precipitated was recrystallized. If solid was not precipitated, the solution was purified by chromatography on a silica gel column.

2.2.3. 1-[2-(5-Methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5a**)

Derivative **5a** was obtained by the reaction of **3a** with **4a**. The solid precipitated was recrystallized from acetone–water (3:1) to give 49.8% of **5a** as a cream crystal. M.p.: $175\text{--}176^\circ\text{C}$. IR (KBr) cm^{-1} : 2942 (C–H), 1768, 1673 (C=O), 1627, 1607, 1516, 1499, 1455 (C=C, C=N); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.23 (dd; 1H; H_A , J_{AB} : 18.2 Hz, J_{AX} : 4.8 Hz), 3.71 (s, 3H, phenyl- OCH_3), 3.72 (s, 3H, phenyl- OCH_3), 3.90 (dd; 1H; H_B , J_{AB} : 18.2 Hz, J_{BX} : 11.4 Hz), 5.04 (d; H; $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J : 18.0 Hz), 5.21 (d; H; $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J : 17.6 Hz), 5.54 (dd; H_X ; J_{AX} : 4.8 Hz, J_{BX} :



Scheme 1. Synthesis of the title compounds.

Table 1Parameters for data collection and structure refinement of **5a** and **5b**.

Crystal data	5a	5b
Chemical formula	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₅	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄
Crystal shape/color	Prism, colorless	Prism, colorless
Formula weight	471.50	461.89
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /c
Unit cell parameters	<i>a</i> = 8.3170 (3) Å <i>b</i> = 13.6675 (8) Å <i>c</i> = 21.0259 (9) Å	<i>a</i> = 5.995 (5) Å <i>b</i> = 22.885 (6) Å <i>c</i> = 16.079 (5) Å <i>β</i> = 94.705 (5)°
Temperature (K)	296	296
Volume	2390.07 (19) Å ³	2199 (2) Å ³
<i>Z</i>	4	4
<i>D_x</i> (Mg m ^{−3})	1.310	1.395
<i>μ</i> (mm ^{−1})	0.09	0.21
<i>F</i> ₀₀₀	992	960
Crystal size (mm)	0.44 × 0.39 × 0.20	0.22 × 0.13 × 0.07
Data collection		
Diffractometer/meas.meth	STOE IPDS II/w-scan	STOE IPDS II/w-scan
Absorption correction	Integration	Integration
<i>T</i> _{min}	0.991	0.989
<i>T</i> _{max}	0.996	0.997
No. of measured, independent and observed reflections	2676, 1826, 1527	15555, 4326, 2341
Criterion for observed reflection	<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)
<i>R</i> _{int}	0.067	0.071
<i>θ</i> _{max} (°)	26.0	26.0
Refinement		
Refinement on	<i>F</i> ²	<i>F</i> ²
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.044, 0.135, 1.00	0.058, 0.106, 0.98
No. of reflections	2676	4326
No. of parameters	319	299
Weighting scheme	<i>w</i> = 1/[σ ² (<i>F</i> _o ²) + (0.0643 <i>P</i>) ²], <i>P</i> = (<i>F</i> _o ² + 2 <i>F</i> _c ²)/3	<i>w</i> = 1/[σ ² (<i>F</i> _o ²) + (0.0361 <i>P</i>) ²], <i>P</i> = (<i>F</i> _o ² + 2 <i>F</i> _c ²)/3
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ^{−3})	0.14, −0.13	0.15, −0.21

11.4 Hz), 6.73–6.93 (m, 4H, 2-benzox.-H₆ ve phenyl-3H), 7.07 (s, 1H, 2-benzox.-H₄), 7.21 (d, 1H, 2-benzox.-H₇, *J*₆₇: 8.4 Hz), 7.49–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.85–7.87 (m, 2H, phenyl-2H); **ESI-MS**: *m/z* (%): 510 ([M+K]⁺, 10%), 495 ([M+Na+H]⁺, 31%), 494 ([M+Na]⁺, 100%), 472 ([M+H]⁺, 3%). Calculated for C₂₇H₂₅N₃O₅: C, 68.78; H, 5.34; N, 8.91. Found: C, 68.40; H, 5.314; N, 8.842.

2.2.4. 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5b**)

Derivative **5b** was obtained by the reaction of **3b** with **4b**. Then the reaction mixture was cooled and the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on a silica gel column by using *n*-hexane/ethyl acetate. The solid precipitated was recrystallized from acetone–water (3:1) to give 6.2% of **5b** as a cream crystal. M.p.: 190–191 °C. **IR** (KBr) cm^{−1}: 3066 (C–H), 1789, 1678 (C=O), 1606, 1512, 1488, 1441 (C=C, C=N); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.22 (dd; 1H; *H*_A, *J*_{AB}: 18.4 Hz, *J*_{AX}: 4.8 Hz), 3.72 (s, 3H, phenyl-OCH₃), 3.90 (dd; 1H; *H*_B, *J*_{AB}: 18.2 Hz, *J*_{BX}: 11.6 Hz), 5.08 (d; H; N–CH₁H₂–CO, *J*: 17.6 Hz), 5.22 (d; H; N–CH₁H₂–CO, *J*: 17.6 Hz), 5.54 (dd; *H*_X; *J*_{AX}: 4.8 Hz, *J*_{BX}: 11.6 Hz), 6.88 (d, 2H, phenyl-2H, *J*: 8.8 Hz), 7.16–7.19 (m, 3H, phenyl-3H), 7.39 (d, 1H, phenyl-H, *J*: 8.8 Hz), 7.48–7.52 (m, 4H, phenyl-4H), 7.85–7.88 (m, 2H, phenyl-2H); **ESI-MS**: *m/z* (%): 510 ([M+K]⁺, 10%), 465 ([M+Na+H]⁺, 31%), 464 ([M+Na]⁺, 100%), 462 ([M+H]⁺, 3%). Calculated for C₂₅H₂₀ClN₃O₄: C, 65.01; H, 4.36; N, 9.10. Found: C, 64.67; H, 4.809; N, 8.606.

2.3. Crystallography

Colorless single-crystals of **5a** and **5b** suitable for data collection were selected and performed on a STOE IPDS II diffractometer with graphite monochromated MoKα radiation λ = 0.71073 Å. The

structures were solved by direct-methods using SHELXS-97 [42] and refined by full-matrix least-squares methods on *F*² using SHELXL-97 [42] from within the WINGX [43,44] suite of software. The parameters for data collection and structure refinement of complexes **5a** and **5b** are listed in Table 1. In complex **5a**, in the absence of significant anomalous scattering effects, Friedel pairs were merged. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic parameters. Hydrogen atoms bonded to carbon were placed in calculated positions (C–H = 0.93–0.97 Å) and treated using a riding model with *U* = 1.2 times the *U* value of the parent atom for CH, CH₂ and CH₃. Molecular diagrams were created using ORTEP-III [45]. Geometric calculations were performed with PLATON [46]. Details of hydrogen-bond dimensions are given in Table 3.

2.4. Theoretical methods

The compounds **5a** and **5b** were optimized by using DFT method. The initial guess of the compounds was first obtained from the X-ray coordinates. DFT calculations with a hybrid functional B3LYP (Becke's three parameter hybrid functional using the LYP correlation functional) at 6-31G(d,p) basis set using the Berny method [47,48] were performed with the Gaussian 03 software package [49], and Gauss-view visualization program [50]. To investigate the reactive sites of the compounds **5a** and **5b**, the molecular electrostatic potentials were calculated using the same method. The calculation of harmonic vibrational frequencies for the optimized geometries were made at the same level and these were scaled by 0.9627 [51]. The geometries of the title compounds, together with that of tetramethylsilane (TMS) were fully optimized. ¹H NMR chemical shifts were calculated using the standard GIAO/B3LYP/6-31G(d,p) (gauge-independent atomic orbital) approach [52,53]. The ¹H NMR chemical shifts were converted to

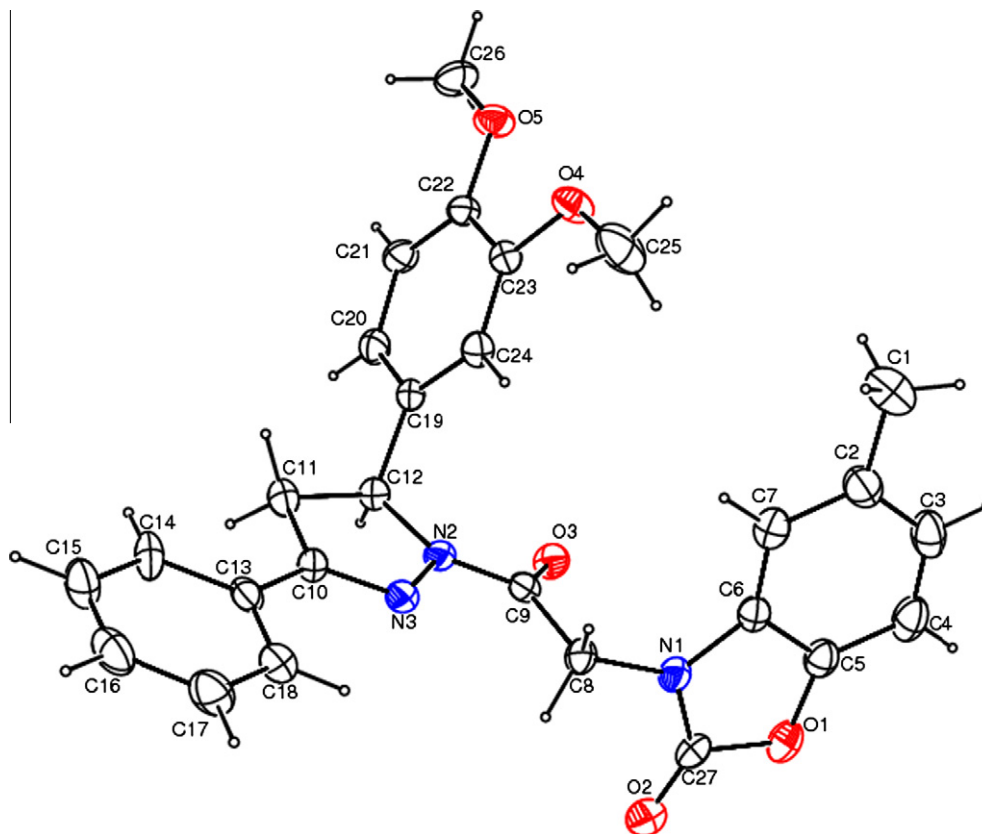


Fig. 1. The molecular structure of **5a**, shown with 30% probability displacement ellipsoids and illustrating the atom-numbering scheme.

the TMS scale by subtracting the calculated absolute chemical shielding of TMS ($\delta = \Sigma_0 - \Sigma$, where δ is the chemical shift, Σ is the absolute shielding and Σ_0 is the absolute shielding of TMS), with values of 32.01 ppm for B3LYP/6-31G(d,p).

3. Results and discussion

3.1. Supramolecular structures

The molecular structures of the **5a** and **5b** determined by X-ray crystallography have been depicted in Figs. 1 and 5, respectively. Each compounds, contain a phenyl ring (C13–C18) and a methoxyphenyl group (C19–C24) attached to the central pyrazole ring (N2/N3/C10–C12). The bond lengths in the pyrazole ring show partial aromatic character, which suggests a delocalized π -electron system throughout the ring. It is likely that the two substituent groups at the 3- and 5-positions of the pyrazole ring influence the aromaticity of that ring. The presence of a C9–O3 bond at the 1-position results in a lengthening of the N2–N3 bonds. The N3–C10 bond lengths of 1.291(5) Å for **5a** and 1.285(3) Å for **5b** are indicative of significant double-bond character. The N2–C12 and N2–C9 bond distances (Table 2) deviate significantly from the mean value of N–C distances in pyrazole rings [54–56]. The phenyl and methoxyphenyl rings are oriented at angles of 2.07(3)° and 72.40(2)° for **5a**, and 3.93(2)° and 87.93(1)° for **5b**, respectively, to the pyrazole ring. The dihedral angles between the phenyl and methoxyphenyl rings are 74.34(2)° for **5a** and 86.51(1)° for **5b**. The C27–O2 bond lengths of 1.178(6) Å for **5a** and 1.195(3) Å for **5b** are indicative of significant double-bond character. The bond lengths observed in **5a** and **5b** have normal values, and both the bond lengths and angles are comparable to those observed in related structure [57]. The pyrazole rings are

planar, the maximum deviations from the least-squares planes being 0.0065(27) Å for atom N3 in **5a**, 0.0525(19) Å for atom C12 in **5b**. The benzoxazole rings are almost planar, the maximum deviations from the least-squares planes being 0.0291(41) Å for atom C6 in **5a**, 0.0152(22) Å for atom C27 in **5b**, with dihedral angles of 1.43(3)° for **5a** and 0.31(2)° for **5b**, respectively, between the

Table 2

Selected bond lengths, angles and dihedral angles (Å, °).

	(5a)		(5b)	
	X-ray	B3LYP/6-31G(d,p)	X-ray	B3LYP/6-31G(d,p)
<i>Bond lengths</i>				
N2–N3	1.402 (5)	1.377	1.394 (3)	1.377
N3–C10	1.291 (5)	1.293	1.285 (3)	1.293
C10–C11	1.503(7)	1.519	1.504(4)	1.518
C11–C12	1.534(6)	1.554	1.544(4)	1.555
C12–C19	1.513(6)	1.516	1.508(4)	1.516
C10–C13	1.463(7)	1.466	1.465(4)	1.465
C9–O3	1.219 (5)	1.221	1.215 (3)	1.221
C27–O2	1.178 (6)	1.206	1.195 (3)	1.204
N2–C12	1.447 (5)	1.488	1.483 (3)	1.487
N2–C9	1.357 (5)	1.372	1.347 (4)	1.369
N1–C8	1.454 (6)	1.441	1.447 (4)	1.390
N1–C27	1.369 (6)	1.387	1.361 (4)	1.389
N1–C6	1.393 (6)	1.394	1.386 (3)	1.390
<i>Bond angles</i>				
N2–C12–C19	114.6 (4)	112.6	112.1 (2)	112.8
N3–C10–C13	120.8 (5)	121.9	121.7 (3)	122.0
<i>Dihedral angles</i>				
A/B	72.40	88.44	87.93	86.10
A/C	81.29	69.99	75.34	77.63
B/C	80.12	70.28	75.05	73.69

(A: pyrazole ring, B: methoxyphenyl ring and C: benzoxazole ring).

Table 3
Hydrogen-bond parameters (Å, °).

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A	Chain	Motif	Direction
5a							
C7–H7...O2 ⁱ	0.93	2.64	3.509(7)	155	C(6)	R ₂ ¹ (7)	[100]
C8–H8A...O2 ⁱ	0.97	2.50	3.398(7)	153	C(5)	R ₂ ¹ (7)	[100]
C15–H15...O3 ⁱⁱ	0.93	2.64	3.345(6)	133	C(9)	–	[001]
C12–H12...Cg1 ⁱⁱⁱ	0.98	2.77	3.556(5)	138	C(7)	–	[100]
5b							
C11–H11B...O2 ^{iv}	0.97	2.42	3.160(4)	133	C(9)	–	[001]
C11–H11A...O1 ^v	0.97	2.66	3.567(4)	155	C(9)	–	[101]
C24–H24...O3 ^{vi}	0.93	2.44	3.298(4)	153	C(7)	–	[100]
C4–H4...Cg5 ^{vii}	0.93	2.92	3.847(5)	177	C(11)	R ₂ ² (20)	[101]
C17–H17...Cg5 ^{viii}	0.93	3.13	3.913(5)	142	C(9)	R ₂ ² (20)	[101]
C25–H25C...Cg4 ^{ix}	0.96	2.83	3.619(5)	140	C(12)	–	[001]

Cg1 = O1–N1–C5–C6–C27; Cg4 = C13–C14–C15–C16–C17–C18; Cg5 = C19–C20–C21–C22–C23–C24. Symmetry codes: (i) $x + 1/2, -y + 1/2, -z + 1$; (ii) $-x + 1/2, -y + 1, z + 1/2$; (iii) $x - 1/2, -y + 1/2, 1 - z$; (iv) $x, -y + 1/2, z - 1/2$; (v) $x - 1, -y + 1/2, z - 1/2$; (vi) $x - 1, y, z$; (vii) $x + 1, 1/2 - y, 1/2 + z$; (viii) $x - 1, 1/2 - y, z - 1/2$; (ix) $x, 1/2 - y, 1/2 + z$.

five- and six-membered rings. The dihedral angles between benzoxazole and pyrazole rings are 80.68(2)° for **5a** and 75.35(2)° for **5b**.

3.1.1. Compound (**5a**)

The compound of 1-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5a**) (Fig. 1) crystallizes in the space group P2₁2₁2₁, and the molecules are linked into sheets by a combination of three C–H...O hydrogen bonds and one C–H... π hydrogen bond (Table 3), and these sheets are linked into a two-dimensional framework structure by a combination of two aromatic π ... π stacking interactions.

In the simplest of the two sub-structures, atom C7 in the reference molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H7, to atom O2 in the molecule at ($x + 1/2, -y + 1/2, -z + 1$), so forming a C(6) [58] chain running parallel to the [100] direction. Similarly, atom C8 in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H8A, to atom O2 in the molecule at ($x + 1/2, -y + 1/2, -z + 1$), so forming a C(5) chain running parallel to the [100] direction. The combination of the C(5) and C(6) chains generates a chain of edge-fused R₂¹(7) rings running parallel to the [100] direction (Fig. 2).

In the final sub-structure, atom C15 in the reference molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H15, to atom O3 in the molecule at ($-x + 1/2, -y + 1, z + 1/2$), so forming a C(9) chain running parallel to the [001] direction (Fig. 3).

The C12 atom in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor to the oxazolidinone (Cg1) ring in the molecule at ($x - 1/2, -y + 1/2, 1 - z$), so forming a C(7) chain running parallel to the [100] direction (Fig. 4). The combination of the C–H...O and C–H... π hydrogen bonds define an R₂²(12) ring pattern. Compound **5a** also contains two π ... π stacking interactions. The

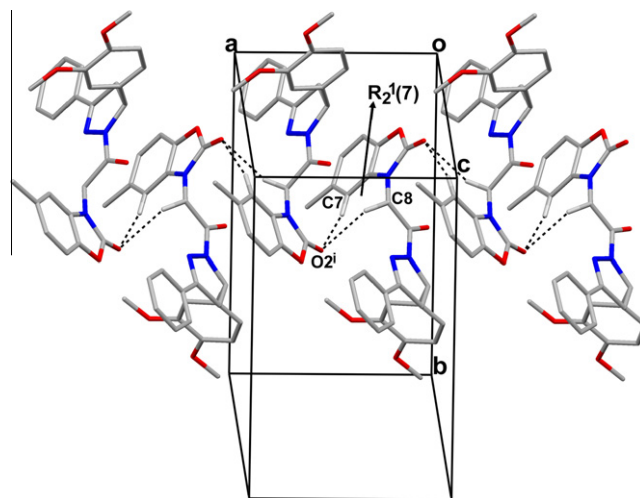


Fig. 2. Part of the crystal structure of **5a** showing the formation of a chain edge-fused R₂¹(7) rings along [100]. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

pyrazole (Cg2) ring in the molecule at (x, y, z) makes dihedral angles of only 1.3(3)° and 0.6(3)° with the oxazolidinone (Cg1) ring in the molecule at ($x - 1/2, -y + 1/2, 1 - z$) and the phenyl (Cg3) ring in the molecule at ($x - 1/2, -y + 1/2, 1 - z$). Details of these interactions are given in Table 4. Propagation by translation of this stacking interactions then generates a π -stacked chain running parallel to the [100] direction (Fig. 4).

3.1.2. Compound (**5b**)

The compound of 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5b**)

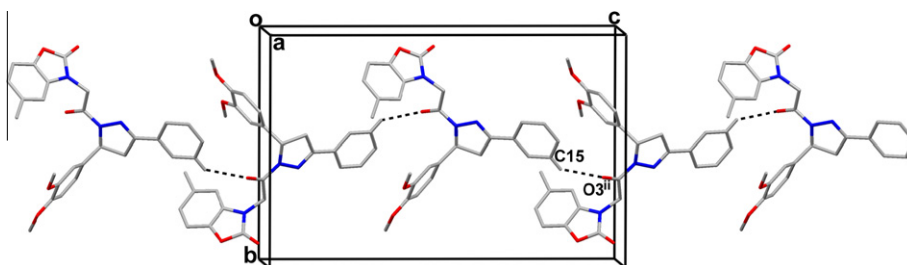


Fig. 3. Part of the crystal structure of **5a** showing the formation of a chain along [001] generated by C–H...O hydrogen bonds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

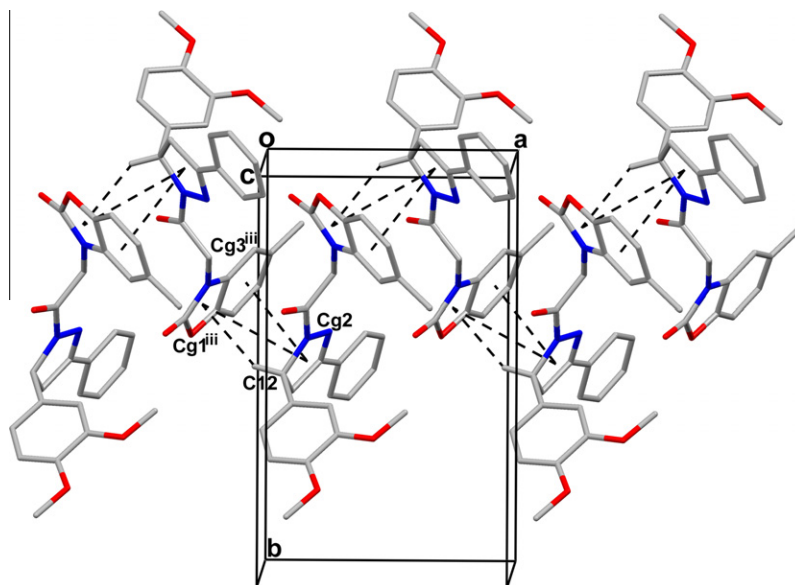


Fig. 4. Part of the crystal structure of **5a** showing the formation of a chain along [100] generated by the C—H... π hydrogen bonds and π ... π stacking interactions. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

Table 4
 π ... π interactions parameters.

Cg(I)	Cg(J)	Cg...Cg (Å)	Perpendicular distance (Å)
5a			
Cg2	Cg1 ⁱⁱⁱ	3.788(3)	3.540(2)
Cg2	Cg3 ⁱⁱⁱ	3.653(3)	3.535(2)
5b			
Cg6	Cg6 ^x	3.968(4)	3.335
Cg4	Cg7 ^{vi}	3.865(4)	3.758

Cg2 = N2—N3—C10—C11—C12; Cg3 = C2—C3—C4—C5—C6—C7; Cg6 = C2—C3—C4—C5—C6—C7;
Cg7 = N2—N3—C10—C11—C12. Symmetry code: (x) 2 - x, -y, 2 - z.

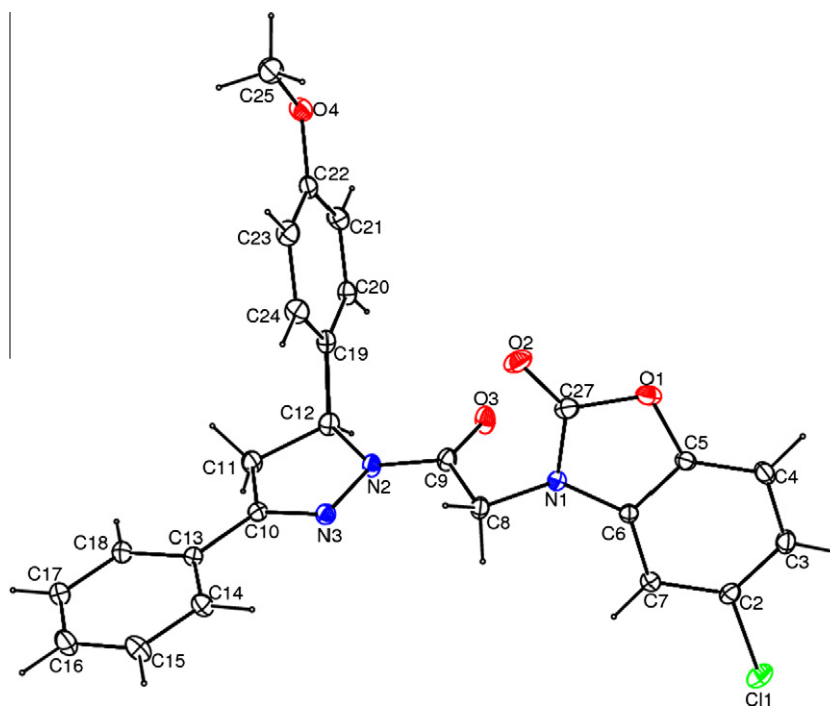


Fig. 5. The molecular structure of **5b**, shown with 30% probability displacement ellipsoids and illustrating the atom-numbering scheme.

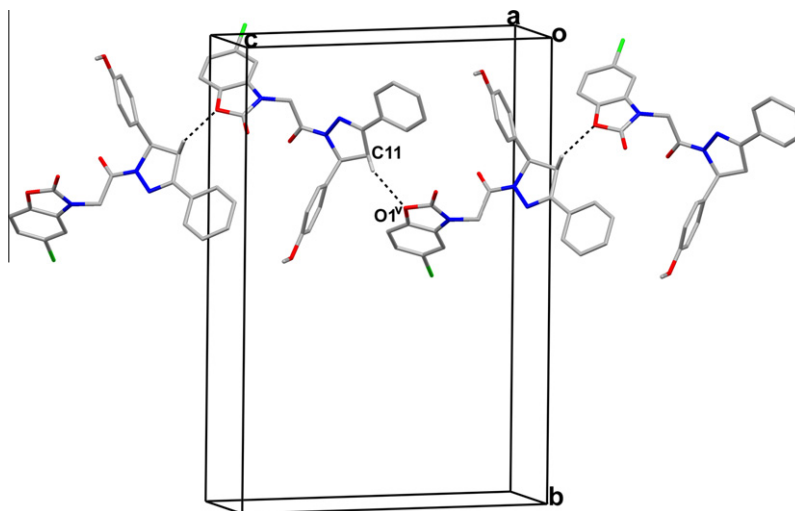


Fig. 6. Part of the crystal structure of **5b** showing the formation of a chain along [101] generated by the C—H...O hydrogen bonds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

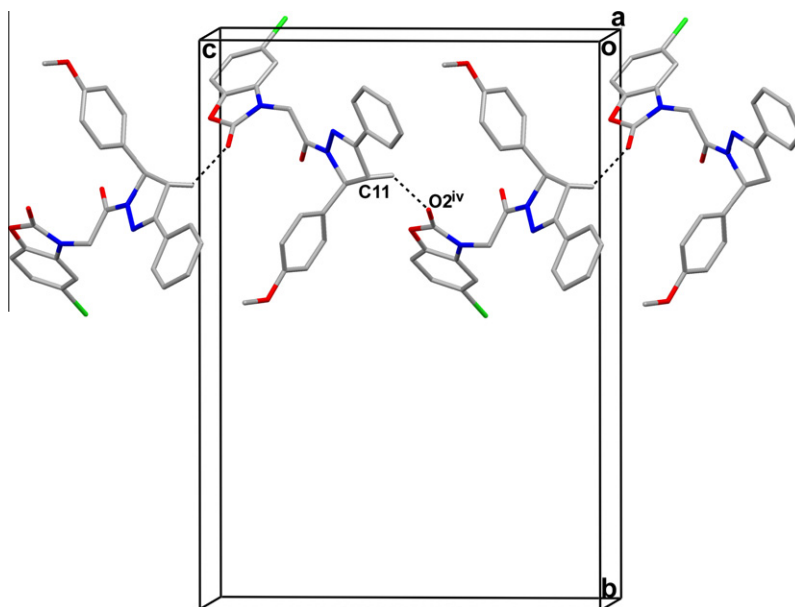


Fig. 7. Part of the crystal structure of **5b** showing the formation of a chain along [001] generated by the C—H...O hydrogen bonds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

(Fig. 5) crystallizes in the space group $P2_1/c$, and the molecules are linked into sheets by a combination of three C—H...O hydrogen bonds and three C—H... π hydrogen bond (Table 3), and these sheets are linked into a two-dimensional framework structure by a combination of two aromatic π ... π stacking interactions.

Atom C11 in the reference molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H11B, to atom O2 in the molecule at $(x, -y + 1/2, z - 1/2)$, so forming a C(9) chain running parallel to the [001] direction (Fig. 6). Atom C11 in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H11A, to atom O1 in the molecule at $(x - 1, -y + 1/2, z - 1/2)$, so forming a C(9) chain running parallel to the [101] direction (Fig. 7). Similarly, atom C24 in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor, via H24, to atom O3 in the molecule at $(x - 1, y, z)$, so forming a C(7) chain running parallel to the [100] direction (Fig. 8).

Compound **5b** also contains three intermolecular C—H... π hydrogen bonds. The first is the C25 atom in the molecule at $(x,$

$y, z)$ acts as a hydrogen-bond donor to the phenyl (Cg4) ring in the molecule at $(x, 1/2 - y, 1/2 + z)$, so forming a C(12) chain running parallel to the [001] direction. The second is the C17 atom in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor to the phenyl (Cg5) ring in the molecule at $(x - 1, 1/2 - y, z - 1/2)$, so forming a C(9) chain running parallel to the [101] direction. Finally, C4 atom in the molecule at (x, y, z) acts as a hydrogen-bond donor to the phenyl (Cg5) ring in the molecule at $(x + 1, 1/2 - y, 1/2 + z)$, so forming a C(11) chain running parallel to the [100] direction. The combination of the C(9) and C(11) chains generates a chain of edge-fused $R_2^2(20)$ rings running parallel to the [101] direction (Fig. 9).

In the extended structure of **5b**, shown in Fig. 10, an intermolecular π ... π contact occurs between the three phenyl and pyrazole rings of neighboring molecules. Details of π ... π stacking interactions are given in Table 4. The π ... π interactions produce a chain running parallel to the [100] direction.

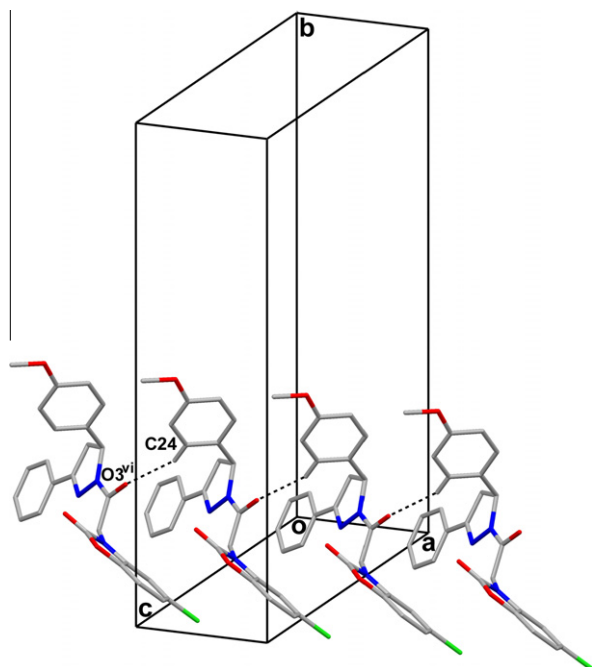


Fig. 8. Part of the crystal structure of **5b** showing the formation of a chain along [100] generated by the C—H...O hydrogen bonds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

3.2. Optimized structures

The geometric parameters of **5a** and **5b** were calculated at the B3LYP/6-31G(d,p) level by DFT method and listed in Table 2, together with corresponding experimental values. As can be seen in Table 2, the bond lengths are extremely close to the experimental values. The biggest deviations of the selected bond lengths are 0.036 Å (N(2)—C(12)) for **5a** and 0.053 Å (N(1)—C(8)) for **5b**. Furthermore, superpositions of the molecular conformations of **5a** and **5b**, as established by the DFT calculations and X-ray study, show small conformational discrepancies between them (Fig. 11). These discrepancies are originated from dihedral angles between ring planes. The dihedral angles between the mean planes of pyrazole (A), methoxyphenyl (B) and benzoxazole (C) rings for **5a** and **5b** are given Table 2. The small differences between the calculated and observed geometrical parameters can be attributed to the fact that the theoretical calculations were carried out with iso-

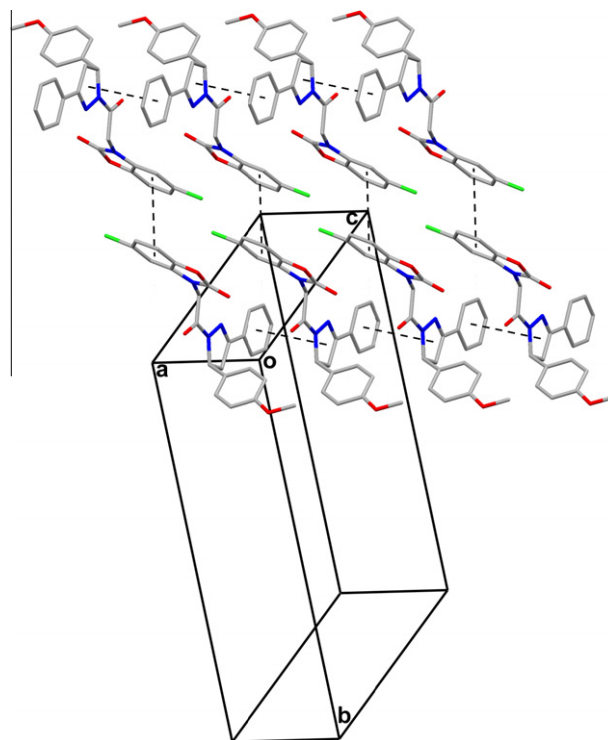


Fig. 10. Part of the crystal structure of **5b** showing the formation of a chain along [100] generated by $\pi \cdots \pi$ stacking interactions. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

lated molecules in the gaseous phase whereas the experimental values were based on molecules in the crystalline state.

The harmonic vibrational frequencies for **5a** and **5b** were calculated by using DFT method at 6-31G(d,p) level. In order to compare the theoretical results with experimental values of those, all of the calculated frequencies are scaled by 0.9627. Table 5 presents the calculated vibrational frequencies and their experimentally measured values. The results obtained by the calculations have shown a satisfactory consistency with the experimental data. The small differences between experimental and calculated frequencies are due to strong intermolecular interactions in solid phase.

GIAO ^1H chemical shift values (with respect to TMS) have been calculated using the B3LYP method with 6-31G(d,p) basis set and generally compared to the experimental ^1H chemical shift values. The results of these calculations are tabulated in Table 6. We have

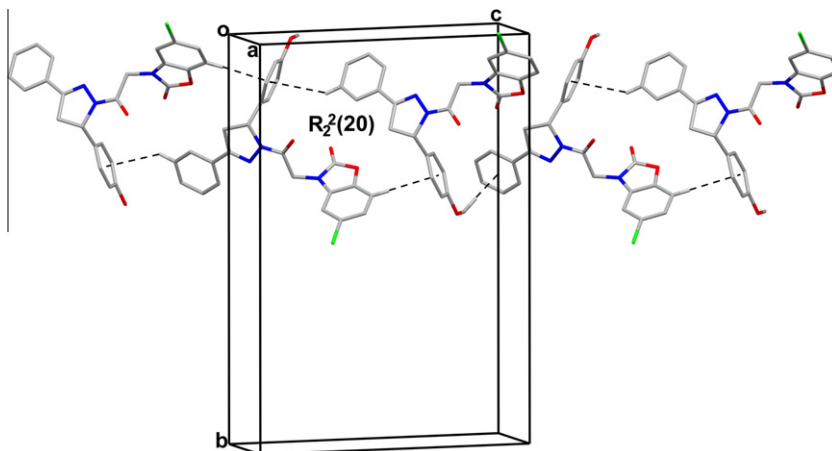


Fig. 9. Part of the crystal structure of **5b** showing the formation of $R_2^2(20)$ rings along [101]. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

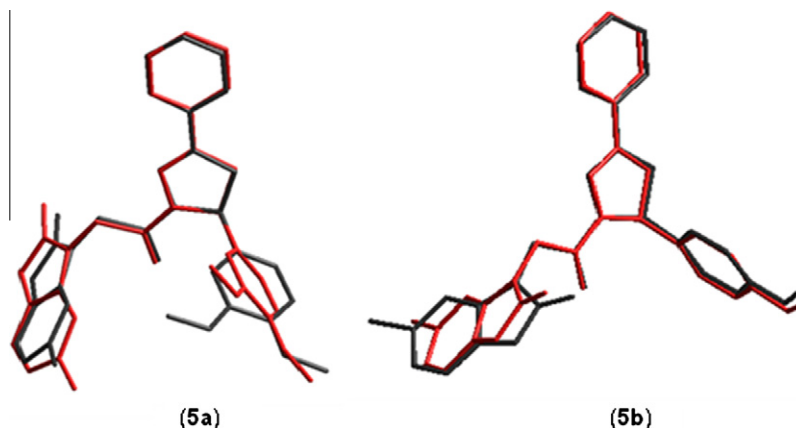


Fig. 11. Atom-by-atom superimposition of the calculated structures (red) (B3LYP/6-31G(d,p)) over the X-ray structures (black) for the title compounds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity. The RMS overlay errors are 1.4597 Å for (**5a**) and 1.0615 Å for (**5b**). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 5

Characteristic IR absorption bands of the title molecules **5a** and **5b**.

Assignments	5a		5b	
	Experimental (cm ⁻¹)	Calculated (cm ⁻¹)	Experimental (cm ⁻¹)	Calculated (cm ⁻¹)
C–H str.	2942	2961	3066	2976
C=O str. (lactam)	1768	1813	1789	1820
C=O str. (hydrazide)	1673	1713	1678	1713
C=C str. + C=N str.	1450–1650	1588	1450–1650	1590

str.: Stretching.

calculated ¹H chemical shift values (with respect to TMS) of 8.79–1.92 ppm (**5a**) and 8.75–3.12 ppm (**5b**) at B3LYP/6-31G(d,p) level, whereas the experimental results are observed to be

7.87–2.29 ppm (**5a**) and 7.88–3.22 ppm (**5b**). To make a comparison with the experimental observation, we present correlation graphics in Fig. 12 based on the calculations. As can be seen from Fig. 12, experimental fundamentals are found to have a good correlation with calculations.

The calculated results show that optimized geometries can well reproduce the crystal structures and the theoretical vibrational frequencies and chemical shift values show good agreement with experimental ones.

The Mulliken charges of atoms and dipoles, and the molecular orbital energies of the title compounds calculated at the B3LYP level are listed in Table 7. All oxygen and nitrogen atoms in both molecules and chlorine atom in the **5b** bear negative charges, and the carbon atoms bonded to hydrogen atoms bear positive charges and the remaining carbon atoms bear negative charges in both molecules. Because of these charge distributions, the dipole of molecules are 7.0077 for **5a** and 5.9241 for **5b**.

Molecular electrostatic potential (MEP) maps are often used for the qualitative interpretation of electrophilic and nucleophilic reactions [59], rationalize intermolecular interactions between polar species, the calculation of atomic charges [60] and define regions of local negative and positive potential in the molecule [61]. This surface represents the distance from a molecule at which a positive test charge experiences a certain amount of attraction or repulsion. To investigate the reactive sites of **5a** and **5b** the molecular electrostatic potentials were evaluated using the B3LYP/6-31G(d,p) method. The negative (red) regions of MEP were related to electrophilic reactivity and the positive (blue) regions to nucleophilic reactivity. The electrostatic potential $V(r)$ is also well suited for analyzing processes based on the “recognition” of one molecule by another, as in drug–receptor, and enzyme–substrate interactions, because it is through their potentials that the two species first “see” each other [62,63]. As it can be seen in Fig. 13, there

Table 6

Theoretical and experimental ¹H chemical shifts (with respect to TMS, all values in ppm) for the title compounds.

Atom	5a		5b	
	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated
H1A	2.29	1.92	–	–
H1B	2.29	2.56	–	–
H1C	2.29	2.49	–	–
H3	6.73–6.93	7.02	6.88	7.16
H4	7.21	7.15	6.88	7.21
H7	7.07	7.66	7.39	6.84
H8A	5.04	4.51	5.08	4.5
H8B	5.21	5.47	5.22	5.34
H11A	3.23	3.8	3.22	3.12
H11B	3.90	3.21	3.90	3.79
H12	5.54	6.4	5.54	5.31
H14	7.85–7.87	7.54	7.85–7.88	7.51
H15	7.49–7.52	7.69	7.16–7.19	7.71
H16	7.49–7.52	7.71	7.16–7.19	7.72
H17	7.49–7.52	7.8	7.16–7.19	7.81
H18	7.85–7.87	8.79	7.85–7.88	8.75
H20	6.73–6.93	7.14	7.48–7.52	7.49
H21	6.73–6.93	6.76	7.48–7.52	7.09
H23	–	–	7.48–7.52	7.93
H24	6.73–6.93	7.77	7.48–7.52	7.47
H25A	3.71–3.72	3.67	3.72	3.79
H25B	3.71–3.72	4.24	3.72	4.16
H25C	3.71–3.72	3.77	3.72	3.82
H26A	3.71–3.72	3.84	–	–
H26B	3.71–3.72	4.27	–	–
H26C	3.71–3.72	3.8	–	–

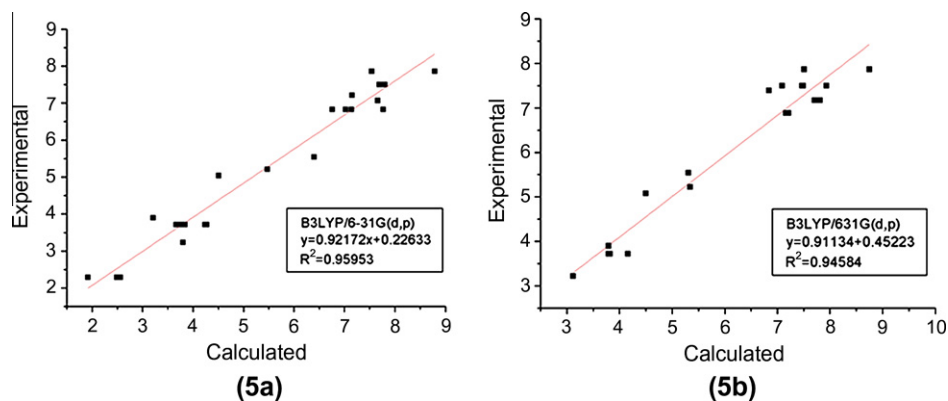


Fig. 12. Correlation graphics of calculated and experimental ^1H chemical shifts of the title compounds.

Table 7

The charges of atoms and dipoles, and molecular orbital energies of the title compounds.

5a				5b			
C(1)	−0.3811	C(16)	−0.0790	C(2)	−0.1176	C(19)	0.1587
C(2)	0.1039	C(17)	−0.0902	C(3)	−0.0850	C(20)	−0.1212
C(3)	−0.1372	C(18)	−0.1049	C(4)	−0.1211	C(21)	−0.1153
C(4)	−0.1260	C(19)	0.1536	C(5)	0.2990	C(22)	0.3519
C(5)	0.2921	C(20)	−0.1361	C(6)	0.3615	C(23)	−0.1290
C(6)	0.3618	C(21)	−0.1387	C(7)	−0.0711	C(24)	−0.1413
C(7)	−0.1243	C(22)	0.3253	C(8)	−0.1424	C(25)	−0.0809
C(8)	−0.1379	C(23)	0.3248	C(9)	0.5837	C(27)	0.7809
C(9)	0.5826	C(24)	−0.1891	C(10)	0.2719	N(1)	−0.5875
C(10)	0.2692	C(25)	−0.0773	C(11)	−0.2838	N(2)	−0.3161
C(11)	−0.2842	C(26)	−0.0798	C(12)	−0.0008	N(3)	−0.3405
C(12)	−0.0057	C(27)	0.7753	C(14)	−0.1044	O(1)	−0.5203
C(13)	0.1013	N(1)	−0.5912	C(15)	−0.0901	O(2)	−0.4929
C(14)	−0.1344	N(2)	−0.3143	C(16)	−0.0785	O(3)	−0.4864
C(15)	−0.0922	N(3)	−0.3386	C(17)	−0.0921	O(4)	−0.5164
O(1)	−0.5235	O(3)	−0.4872	C(18)	−0.1336	Cl(1)	−0.0254
O(2)	−0.5012	O(4)	−0.5114				
O(5)	−0.5094						
Dipole (a.u.)		7.0077		Dipole (a.u.)		5.9241	
E_{TOTAL} (eV)		−43112.3		E_{TOTAL} (eV)		−51432.3	
E_{HOMO} (eV)		−5.594		E_{HOMO} (eV)		−5.919	
E_{LUMO} (eV)		−1.592		E_{LUMO} (eV)		−1.654	

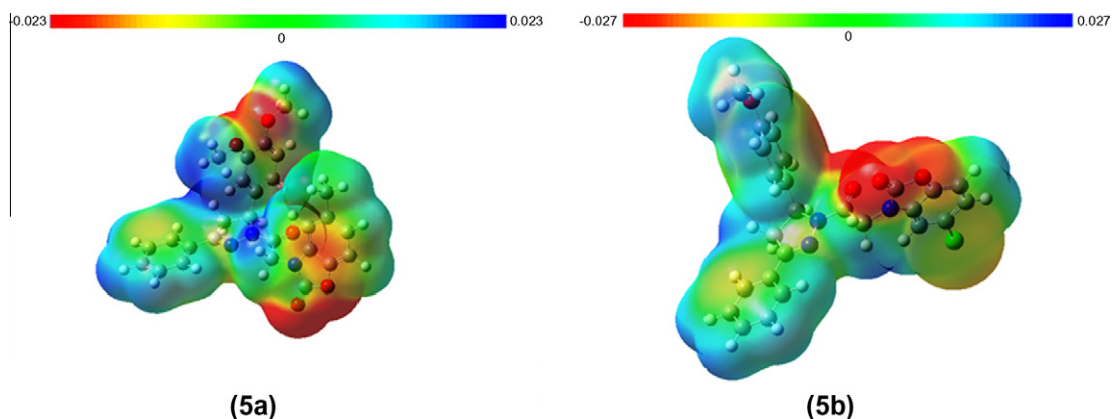


Fig. 13. Molecular electrostatic potential maps of the title compounds (**5a** and **5b**) calculated at B3LYP/6-31G(d,p) level.

are several possible sites of electrophilic attack in both molecules. While the red regions are chiefly concentrated on the O atoms, positive potential sites are around the hydrogen atoms. The most negative potential sites are on the O(2) atoms in the both molecules and $V(r)$ values are (expressed in a.u.) -0.0606 a.u. for **5a** and -0.0548 a.u. for **5b**. According to this results, the O atoms are

the most suitable regions for the electrophilic reaction and they can easily react with atoms having high electrophilic attraction such as metal atoms.

The frontier molecular orbitals play an important role in the electric and optical properties, as well as in UV-vis spectra and chemical reactions [64]. The HOMO and LUMO are also important

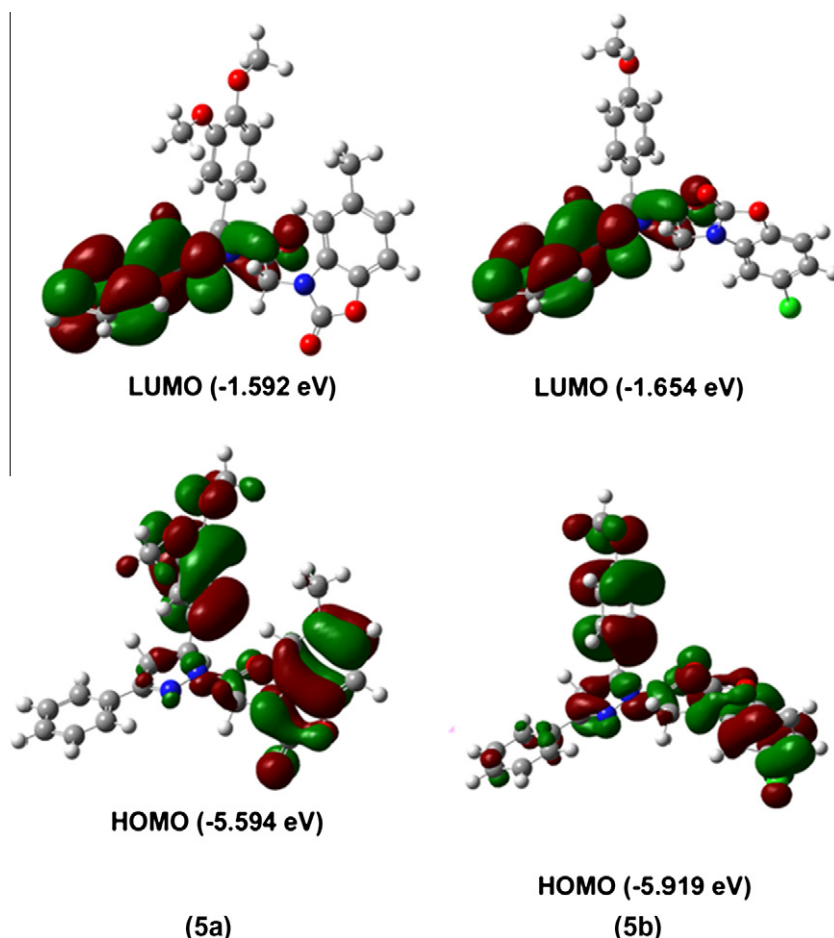


Fig. 14. Molecular orbital surfaces and energy levels given in parentheses for the HOMO and LUMO of the title compounds computed at B3LYP/6-31G(d,p) level.

in determining such properties as molecular reactivity and the ability of a molecule to absorb light. Lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) is the molecular orbital of lowest energy that is not occupied by electrons and represents the ability to obtain an electron, highest occupied molecular orbital (HOMO) is molecular orbital of highest energy that is occupied by electrons and represent the ability to donate an electron [65]. Fig. 14 shows the distributions and energy levels of the HOMO – 1, HOMO, LUMO and LUMO + 1 orbitals computed at the B3LYP/6-31G(d,p) level for **5a** and **5b**. In **5a**, the HOMOs are mainly localized on the around benzoxazole, methoxyphenyl and pyrazole rings where the LUMOs are populated on the phenyl and pyrazole rings. Similarly, in **5b**, the HOMOs are mainly localized on the whole structure except hydrogen atoms and the LUMOs are populated on the phenyl and pyrazole rings. The HOMO–LUMO energy separation can be used as a sign of kinetic stability [66]. A large HOMO–LUMO gap implies high kinetic stability and low chemical reactivity, as it is energetically unfavorable to add electron to a high-lying LUMO, to extract electrons from low-lying HOMO [67].

4. Conclusion

1-[2-(5-Methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5a**) and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole (**5b**), were synthesized. The crystal and molecular structures of **5a** and **5b** have been determined by

elemental analyses, IR, ^1H NMR, ESI-MS and single-crystal X-ray diffraction. Each compounds, contain a phenyl ring (C13–C18) and a methoxyphenyl group (C19–C24) attached to the central pyrazole ring (N2/N3/C10–C12). In the both compounds, molecules are linked into sheets by a combination of three C–H $\cdots$ O hydrogen bonds and one C–H $\cdots\pi$ hydrogen bond, and these sheets are linked into a two-dimensional framework structure by a combination of two aromatic $\pi\cdots\pi$ stacking interactions. Molecular geometries from X-ray experiment of **5a** and **5b** in the ground state have been compared using the Density Functional Theory (DFT) with B3LYP/6-31G(d,p) basis set. DFT calculations and X-ray study show small conformational discrepancies between them. The small differences between the calculated and observed geometrical parameters can be attributed to the fact that the theoretical calculations were carried out with isolated molecules in the gaseous phase whereas the experimental values were based on molecules in the crystalline state. A large HOMO–LUMO gap implies high kinetic stability and low chemical reactivity, as it is energetically unfavorable to add electron to a high-lying LUMO, to extract electrons from low-lying HOMO.

Supplementary data

Crystallographic data for the structures reported in this article have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number 827823 (**5a**)–827822 (**5b**). Copies of the data can be obtained free of charge on

application to CCDC 12 Union Road, Cambridge CB21 EZ, UK. Fax: +44 1223 336 033; e-mail: data_request@ccdc.cam.ac.uk.

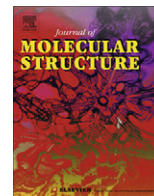
Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the Faculty of Arts and Sciences, Ondokuz Mayıs University, Turkey, for the use of the Stoe IPDS-II diffractometer (purchased from Grant No. F279 of the University Research Fund).

References

- [1] Y.F. Sun, Y.P. Cui, *Dyes Pigm.* 81 (2009) 27.
- [2] A. Levai, *Arkivoc* ix (2005) 344.
- [3] M. Shaharyar, A.A. Siddique, M.A. Ali, D. Sriram, P. Yogeeshwari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3947.
- [4] I.G. Rathish, K. Javed, S. Ahmad, S. Bano, M.S. Alam, K.K. Pillai, S. Singh, V. Bagchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 255.
- [5] B.S. Dawane, S.G. Konda, G.G. Mandwad, B.M. Shaikh, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 387.
- [6] G. Turan-Zitouni, P. Chevallet, F.S. Kılıç, K. Erol, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (6) (2000) 635.
- [7] R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, F. Rossi, F. Orallo, F. Ortuso, S. Alcaro, R. Cirilli, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 6135.
- [8] F.F. Barsoum, H.M. Hosni, A.S. Girgis, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (11) (2006) 3929.
- [9] M. Amir, H. Kumar, S.A. Khan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 918.
- [10] S. Khode, V. Maddi, P. Aragade, M. Palkar, P.K. Ronad, S. Mamledesai, A.H.M. Thippeswamy, D. Satyanarayana, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 1682.
- [11] M.E. Shoman, M. Abdel-Aziz, O.M. Aly, H.H. Farag, M.A. Morsy, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 3068.
- [12] K.S. Girisha, B. Kalluraya, V. Narayana, Padmashree, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 4640.
- [13] S. Kini, A.M. Gandhi, *Indian J. Pharm. Sci.* 70 (1) (2008) 102.
- [14] V. Zsoldos-Mady, A. Csampai, R. Szabo, E. Meszaros-Alapi, J. Pasztor, F. Hudecz, P. Sohar, *Chem. Med. Chem.* 1 (2006) 1119.
- [15] D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 1396.
- [16] B. Gowramma, S. Jubie, R. Kalirajan, S. Gomathy, K. Elango, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 1 (2) (2009) 347.
- [17] M. Shaharyar, M.M. Abdullah, M.A. Bakht, J. Majeed, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 114.
- [18] O. Ruhoglu, Z. Özdemir, U. Çaliş, B. Gümüşel, A.A. Bilgin, *Arzneim. Forsch.* 55 (8) (2005) 431.
- [19] Z. Özdemir, B.H. Kandilci, B. Gümüşel, Ü. Çaliş, A.A. Bilgin, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 373.
- [20] Ö.D. Can, Ü.D. Özkay, Z.A. Kaplancıklı, Y. Öztürk, *Arch. Pharm. Res.* 32 (2009) 1293.
- [21] A. Shafiee, M. Bagheri, M. Shekarchi, M. Abdollahi, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 6 (3) (2003) 360.
- [22] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, Ö.D. Can, P. Pierre Chevallet, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 2606.
- [23] H. Kawazura, Y. Takahashi, Y. Shiga, F. Shimad, N. Ohto, A. Tamura, *Jpn. J. Pharmacol.* 73 (4) (1997) 317.
- [24] G. Uçar, N. Gökhan, A. Yeşilada, A.A. Bilgin, *Neurosci. Lett.* 382 (2005) 327.
- [25] K.M. Khan, U.R. Mughal, M.T.H. Khan, Z. Ullah, S. Perveen, M.I. Choudhary, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 6027.
- [26] V. Tozzini, A.R. Bizzarri, V. Pellegrini, R. Nifosi, P. Giannozzi, A. Iuliano, S. Cannistraro, F. Beltram, *Chem. Phys.* 287 (2003) 33.
- [27] G. Ozturk, S. Alp, S. Timur, *Dyes Pigm.* 76 (2008) 792.
- [28] J. Wouters, *Curr. Med. Chem.* 5 (1998) 137.
- [29] A. Mai, M. Artico, M. Esposito, R. Ragno, G. Sbardella, S. Massa, *Il Farmaco* 58 (2003) 231.
- [30] J. Wouters, F. Ooms, S. Jegham, J.J. Koenig, P. George, F. Durant, *Eur. J. Med. Chem.* 32 (1997) 721.
- [31] K.B. Lipkowitz, D. Boyd (Eds.), *Reviews in Computational Chemistry*, vols. 1–13, VCH, New York, 1990–1999.
- [32] W.J. Close, B.D. Tiffany, M.A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 1265.
- [33] R. Milcent, A. Akhnazarian, N. Lensen, *J. Heterocycl. Chem.* 33 (1996) 1829.
- [34] U. Salgın-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, Ö. Göktaş, Y. Köysal, E. Kılıç, Ş. Şişik, G. Aktay, M. Özalp, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 5738.
- [35] B. Çakır, Ö. Dağ, E. Yıldırım, K. Erol, M.F. Şahin, *J. Fac. Pharm. Gazi* 18 (2001) 99.
- [36] W. Dawey, D.J. Tivey, *J. Chem. Soc.* (1958) 1230.
- [37] F. Chimenti, E. Maccioni, D. Secci, A. Bolasco, P. Chimenti, A. Granese, O. Befani, P. Turini, S. Alcaro, F. Ortuso, R. Cirilli, F. La Torre, M.C. Cardia, S. Distinto, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 7113.
- [38] R. Cirilli, R. Ferretti, B. Gallinella, L. Turchetto, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, M. Pierini, V. Fares, O. Befani, F. La Torre, *Chirality* 16 (2004) 625.
- [39] J. Koo, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 2000.
- [40] Y. Ueno, L.D.S. Yadav, M. Okawara, *Chem. Lett.* 6 (1983) 831.
- [41] N. Gökhan-Kelekçi, S. Koyunoğlu, S. Yabanoğlu, K. Yelekçi, Ö. Özgen, G. Uçar, E. Erol, E. Kendi, A. Yeşilada, *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2009) 675.
- [42] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 64 (2008) 112.
- [43] L.J. Farrugia, WINGX—A Windows Program for Crystal Structure Analysis, University of Glasgow, 1998.
- [44] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1999) 837.
- [45] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [46] A.L. Spek, PLATON—A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht, Utrecht University, The Netherlands, 2005.
- [47] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M.J. Frisch, *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 49.
- [48] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabrowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 11623.
- [49] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., J.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Lui, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W.B. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, GAUSSIAN 03, Revision C.02, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.
- [50] A. Frisch, R.D. Dennington II, T.A. Keith, J. Milliam, A.B. Nielsen, A.J. Holder, J. Hiscoks, GaussView Reference, Version 4.0, Gaussian Inc., Pittsburgh, 2007.
- [51] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11683.
- [52] R. Ditchfield, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 5688.
- [53] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251.
- [54] L. Infantes, C.F. Foces, R.M. Claramunt, C. Lopez, J. Elguero, *J. Mol. Struct.* 447 (1998) 71.
- [55] F.J. Cruz, S.H. Ortega, H.R. Olivares, *J. Mol. Struct.* 650 (2003) 223.
- [56] J.Q. Puello, B.I. Obando, C.F. Foces, L. Infantes, R.M. Claramunt, P. Cabildo, J.A. Jimenez, J. Elguero, *Tetrahedron* 53 (1997) 10783.
- [57] F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1987) S1.
- [58] J. Bernstein, R.E. Davies, L. Shimoni, N.L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 1555.
- [59] P. Politzer, K.C. Daiker, *Models for Chemical Reactivity, The Force Concept in Chemistry*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1981.
- [60] S.R. Cox, D.E. Williams, *J. Comput. Chem.* 2 (1981) 304.
- [61] R. Carbo, B. Calabuig, *Comput. Phys. Commun.* 55 (1989) 117.
- [62] P. Politzer, D.G. Truhlar, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, Plenum, New York, 1981.
- [63] E. Scrocco, J. Tomasi, *Top. Curr. Chem.* 7 (1973) 95.
- [64] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976.
- [65] E. Kavitha, N. Sundaraganesan, S. Sebastian, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 48 (2010) 20.
- [66] K.H. Kim, Y.K. Han, J. Jung, *Theor. Chem. Acc.* 113 (2005) 233.
- [67] J. Aihara, *J. Phys. Chem. A* 103 (1999) 7487.

EK 1b



Synthesis, crystal structures and theoretical calculations of new 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles

Umut Salgın Gökşen^{a,b}, Yelda Bingöl Alpaslan^{c,*}, Nesrin Gökhan Kelekçi^b, Şamil Işık^d, Melike Ekizoğlu^e

^aTurkish Medicines and Medical Devices Agency, Analyses and Control Laboratories, 06100 Ankara, Turkey

^bHacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey

^cGiresun University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, 28100 Giresun, Turkey

^dOndokuz Mayıs University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Physics, 55139 Kurupelit, Samsun, Turkey

^eHacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey

HIGHLIGHTS

- We report the synthesis of three new 2-pyrazolines.
- These compounds were characterized by ¹H NMR, IR and X-ray crystallography.
- The theoretical calculations were performed by DFT method.
- The theoretical results were compared with experimental results.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 August 2012

Received in revised form 25 January 2013

Accepted 26 January 2013

Available online 1 February 2013

Keywords:

5-Chloro-2-benzoxazolinone

4,5-Dihydro-(1H)-pyrazole

Crystal structure

DFT calculations

Antimicrobial activity

ABSTRACT

1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**5a**), 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**5b**) and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-(4-methylphenyl)-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**5c**) were synthesized. The crystal and molecular structures of the compounds **5a**, **5b** and **5c** were determined by elemental analyses, IR, ¹H NMR, ESI-MS and single-crystal X-ray diffraction. DFT method with 6-31G(d,p) basis set was used to calculate the optimized geometrical parameters, vibrational frequencies and chemical shift values. The calculated vibrational frequencies and chemical shift values were compared with experimental IR and ¹H NMR values. The results represented that there was a good agreement between experimental and calculated values of the compounds **5a–5c**. In addition, DFT calculations of the compounds, molecular electrostatic potentials (MEPs) and frontier molecular orbitals were performed at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Furthermore, compounds were tested against three Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (American Type Culture Collection), methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) ATCC 43300 and *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; two Gram negative bacteria: *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; and three fungi: *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 and *Candida parapsilosis* ATCC 90018. In general, all of the compounds were found to be slightly active against tested microorganisms.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Nitrogen and oxygen containing heterocyclic compounds have received considerable attention due to their wide range of pharmacological activity [1]. 2-Benzoxazolinones and their derivatives are

useful intermediates in the production of pharmaceuticals, pesticides and herbicides [2–4]. 2-Benzoxazolinone heterocycles are considered 'privileged scaffolds' in the design of pharmacological probes. These heterocycles have, in fact, high versatility in chemical modifications, allowing changes to the characteristics of side-chains on a rigid platform. Moreover, they have received considerable attention from medicinal chemists, due to their capacity to mimic a phenol or a catechol moiety in a metabolically stable template

* Corresponding author. Tel.: +90 454 310 10 00.

E-mail address: yelda.alpaslan@giresun.edu.tr (Y.B. Alpaslan).

[5]. In the last 20 years, this class of compounds has led to the discovery of a number of derivatives endowed with anti-inflammatory and analgesic, antibacterial and antimicrobial activity [6–12].

On the other hand, α,β -unsaturated ketones, especially 1,3-diarylprop-2-en-1-ones, commonly known as chalcones, have received much attention in medicinal chemistry. Chalcones are such small molecules that have been known to exhibit a wide range of activities including antibacterial, antifungal, antitubercular and antioxidant [13–17]. They are important due to their biological properties, besides serving as important intermediates for the synthesis of a large number of heterocyclic systems. Some heterocyclic systems based on chalcone precursors are benzothiazepines, benzodiazepines, benzoxazepines, pyrimidines, pyrazoles, and oxazoles [18,19].

4,5-Dihydro-(1H)-pyrazoles are another class of small molecules that can be prepared using chalcones as the starting material [17]. 4,5-Dihydro-(1H)-pyrazoles can be conveniently synthesized by the treatment of chalcones with hydrazine derivatives in basic and acidic media [20–22]. In this method, hydrazones are formed as intermediates, which can be subsequently cyclized to 4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles in the presence of a suitable cyclizing reagent like acetic acid [23,24]. 4,5-Dihydro-(1H)-pyrazoles are also useful lead molecules that are found to act as antibacterial, antifungal, antitubercular, analgesic, anti-inflammatory and antidepressant agents [24–29]. 4,5-Dihydro-(1H)-pyrazoles are also used in the treatment of Parkinson's, Alzheimer's disease and Cerebral edema [30,31].

In the current study, we aimed to obtain new compounds containing both 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole and benzoxazolinone rings in the same structure. Chemical structures of compounds were confirmed by IR, ^1H NMR, ESI-MS, single-crystal X-ray diffraction and quantum chemical methods. The geometrical parameters, vibrational frequencies and ^1H chemical shift values of the synthesized compounds in the ground state were calculated using the DFT method (B3LYP) with 6-31G(d,p) basis set. Additionally, molecular electrostatic potentials (MEPs) and frontier molecular orbitals (FMOs) were calculated. Finally, the synthesized compounds were tested for their antibacterial and antifungal activities against five bacteria and three fungi.

2. Experimental and calculations

2.1. Chemistry

All chemicals and solvents used in the present study were purchased from Merck A.G., Aldrich Chemical. Melting points of the compounds were determined by using a Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were obtained with a Bruker Vector 22 IR (Opus Spectroscopic Software Version 2.0) spectrometer using potassium bromide plates and the results were expressed in wave number (cm^{-1}). ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AC 400 MHz spectrometer using dimethylsulphoxide ($\text{DMSO}-d_6$) with chemical shifts being reported as δ (ppm) from TMS. Mass spectra were obtained via an electron impact technique using Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS in methanol. Elemental analyses (C, H, N) were performed on Leco CHNS 932 analyzer in the laboratory of Ankara University. The purity of the compounds were assessed by TLC on silicagel HF₂₅₄₊₃₆₆ (E. Merck, Darmstadt, Germany).

2.2. Synthesis

The synthesis pathway of novel 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole compounds is given in Scheme 1. Treatment of 5-chloro-2-benzoxazolinone **1** with ethyl chloroacetate in K_2CO_3 /acetone gave the N-alkylated product ethyl 2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)

acetate **2** [32]. The acid hydrazide **3** was prepared by the reaction of ethyl 2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate and hydrazine hydrate in ethanol [33]. On the other hand, α,β -unsaturated carbonyl compounds (chalcones) **4a–4c** were prepared by reacting appropriate aldehydes and acetophenone derivatives under basic condition according to the Claisen–Schmidt condensation [34–37]. Compound **4c** has been reported by Jaramillo and coworkers [37]. Since there is no information available for the preparation and spectral characteristics, this compound was included in our research program and characterized by spectral data. These data are given in Supplementary data. The reaction of hydrazide **3** with chalcones **4a–4c** in n-propanol under acidic condition gave 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles **5a–5c**.

2.2.1. General procedure for the preparation of 4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles (**5**)

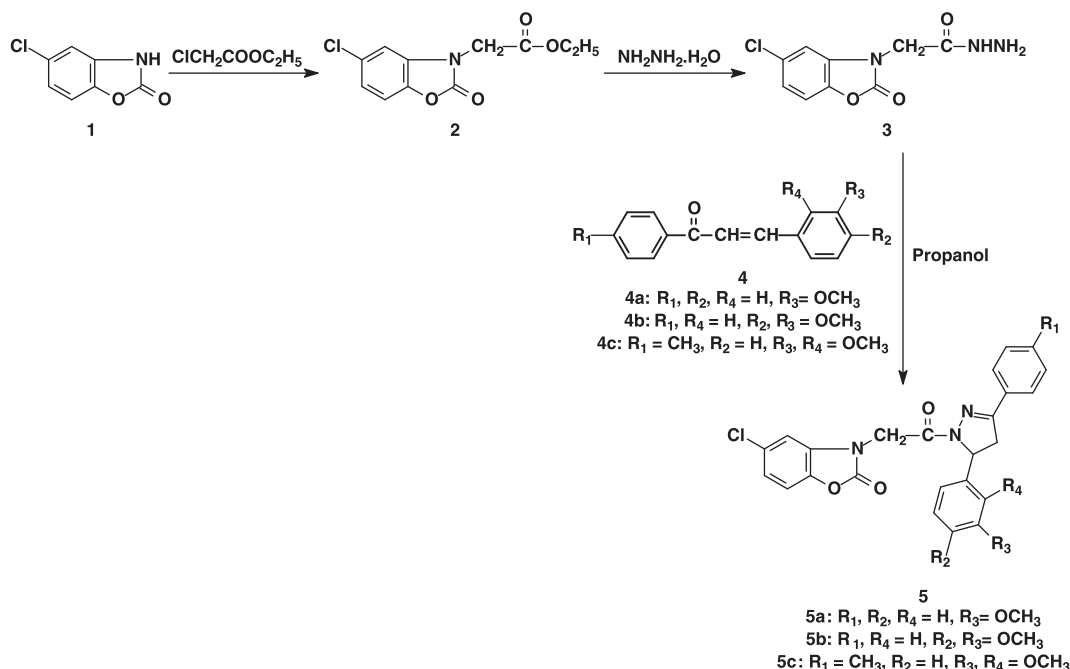
Chalcone (1 mmol) and hydrochloric acid (8 drops) were added to a solution of acetohydrazide (1 mmol) in DMF and n-propanol (2–20 mL). The solution was refluxed for approximately 120 h [38] and then cooled. The precipitated solid was recrystallized or the crude material was purified by silica gel flash chromatography.

2.2.1.1. 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**5a**)

Compound **5a** was obtained by the reaction of compound **3** with compound **4a**. The precipitated solid was recrystallized from acetone–water (3:1) to give 4.2% of **5a** as a white-off crystal. M.p.: 212–214 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3027 (C–H), 1763, 1669 (C=O), 1609, 1574 (C=C, C=N); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.22 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.73 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.2 Hz, J_{BX} :11.6 Hz), 5.10 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J :18.0 Hz), 5.29 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J :17.6 Hz), 5.57 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.79–6.84 (m, 3H, phenyl-3H), 7.18 (dd, 1H, 5-chloro-2-benzox- H_6 , J_{67} :8.8 Hz, J_{46} :2.4 Hz), 7.25 (t, 1H, phenyl-H), 7.39 (d, 1H, 5-chloro-2-benzox- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.50–7.52 (m, 4H, 5-chloro-2-benzox- H_4 and phenyl-3H), 7.85–7.87 (m, 2H, phenyl-2H); ESI-MS: m/z (%): 502 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 3%), 500 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 7%), 487 ($[\text{M} + \text{H} + \text{Na} + 2]^+$, 10%), 486 ($[\text{M} + \text{Na} + 2]^+$, 39%), 485 ($[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+$, 30%), 484 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100%), 462 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 4%). Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C, 65.01; H, 4.36; N, 9.10. Found C, 65.25; H, 4.695; N, 9.118. IR, ^1H NMR and Mass spectrums of the compound **5a** were shown in Supplementary data.

2.2.1.2. 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**5b**)

Compound **5b** was obtained by the reaction of compound **3** with compound **4b**. The precipitated solid was recrystallized from acetone–water (3:1) to give 13.6% of **5b** as a white crystal. M.p.: 197–199 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3000 (C–H), 1765, 1672 (C=O), 1617, 1592 (C=C, C=N); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.23 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.4 Hz, J_{AX} :4.8 Hz), 3.71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :11.2 Hz), 5.09 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J :18.0 Hz), 5.28 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CO}$, J :17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.6 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.75 (dd, 1H, phenyl-H, J_1 :8.4 Hz, J_2 :2.0 Hz), 6.82 (d, 1H, phenyl-H, J :2.0 Hz), 6.88 (d, 1H, phenyl-H, J :8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, 5-chloro-2-benzox- H_6 , J_{67} :8.8 Hz, J_{47} :2.4 Hz), 7.39 (d, 1H, 5-chloro-2-benzox- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.49–7.52 (m, 4H, 5-chloro-2-benzox- H_4 and phenyl-3H), 7.85–7.87 (m, 2H, phenyl-2H); ESI-MS: m/z (%): 532 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 3%), 530 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 7%), 517 ($[\text{M} + \text{H} + \text{Na} + 2]^+$, 11%), 516 ($[\text{M} + \text{Na} + 2]^+$, 43%), 515 ($[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^+$, 34%), 514 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100%), 492 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 2%). Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5$: C, 63.48; H, 4.51; N, 8.54. Found C, 63.10; H, 4.441; N, 8.700. IR, ^1H NMR and Mass spectrums of the compound **5b** were shown in Supplementary data.



Scheme 1. Synthesis of novel 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole compounds.

2.2.1.3. 1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-(4-methylphenyl)-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (5c).

Compound **5c** was obtained by the reaction of compound **3** with compound **4c**. The solution was purified by chromatography and the precipitated solid was recrystallized from acetone–water (3:1) to give 1.8% of **5c** as a white crystal. M.p.: 183–184 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 2960 (C–H), 1771, 1681 (C=O), 1613, 1589 (C=C, C=N); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.38 (s, 3H, $-CH_3$), 3.11 (dd, 1H, H_A , J_{AB} :18.0 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 3.74 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.79 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.88 (dd, 1H, H_B , J_{AB} :18.0 Hz, J_{BX} :12.0 Hz), 5.10 (d, 1H, $N-CH_2H_2-CO$, J :18.0 Hz), 5.22 (d, 1H, $N-CH_2H_2-CO$, J :18.0 Hz), 5.67 (dd, 1H, H_X , J_{BX} :11.8 Hz, J_{AX} :5.2 Hz), 6.70 (dd, 1H, phenyl-H, J_1 :7.2 Hz, J_2 :1.6 Hz), 6.96–7.02 (m, 2H, phenyl-2H), 7.18 (dd, 1H, 5-chloro-2-benzox.- H_6 , J_{67} :8.6 Hz, J_{46} :2.0 Hz), 7.32 (d, 2H, 4-methylphenyl-2H, J :8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, 5-chloro-2-benzox.- H_7 , J_{67} :8.4 Hz), 7.48 (d, 1H, 5-chloro-2-benzox.- H_4 , J_{46} :2.0 Hz), 7.75 (d, 2H, 4-methylphenyl-2H, J :8.0 Hz); ESI-MS: m/z (%): 544 ($[M + K]^+$, 3%), 531 ($[M + H + Na + 2]^+$, 7%), 530 ($[M + Na + 2]^+$, 19%), 529 ($[M + H + Na]^+$, 16%), 528 ($[M + Na]^+$, 51%), 508 ($[M + H + 2]^+$, 35%), 507 ($[M + 2]^+$, 29%), 506 ($[M + H]^+$, 100%), 368 ($[M^+ - [C_6H_3-(OCH_3)_2]]$, 7%). Calculated for $C_{27}H_{24}ClN_3O_5$: C, 64.10; H, 4.78; N, 8.31. Found: C, 64.00; H, 4.740; N, 8.538. IR, 1H NMR and Mass spectrums of the compound **5c** were shown in [Supplementary data](#).

2.3. Crystallography

Single-crystals of compounds **5a**, **5b** and **5c** suitable for data collection were selected and performed on a STOE IPDS II diffractometer with graphite monochromated MoK α radiation $\lambda = 0.71073$ Å. The structures were solved by direct-methods using SHELXS-97 [39] and refined by full-matrix least-squares methods on F2 using SHELXL-97 [39] from within the WINGX [40] suite of software. The parameters for data collection and structure refinement of compounds **5a–5c** are listed in [Table 1](#). All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic parameters. Hydrogen atoms bonded to carbon were placed in calculated positions (C–H=0.93–0.97 Å) and treated using a riding model with $U = 1.2$ times the U

value of the parent atom for CH, CH₂ and CH₃. Molecular diagrams were created using ORTEP-III [41]. Geometric calculations were performed with PLATON [42].

2.4. Theoretical methods

The geometries of compounds **5a–5c** were optimized by using DFT method, starting from the experimental structures. DFT calculations with the hybrid functional B3LYP (Becke's three parameter hybrid functional using the LYP correlation functional) at 6-31G(d,p) basis set using the Berny method [43,44] were performed with the Gaussian 03 software package [45], and GaussView visualization program [46]. The harmonic vibrational frequencies were calculated at the same level of theory for the optimized structure and the obtained frequencies were scaled by 0.9627 [47]. To investigate the reactive regions of the compounds **5a–5c**, the molecular electrostatic potentials were calculated using the same method. The optimized geometries of compounds **5a–5c** and the reference compound tetramethylsilane (TMS) optimized at B3LYP/6-31G(d,p) level were considered for 1H NMR chemical shifts using the Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) methodology [48,49]. The 1H chemical shifts were converted to the TMS scale by subtracting the calculated absolute chemical shielding of TMS ($\delta = \Sigma_0 - \Sigma$, where δ is the chemical shift, Σ is the absolute shielding and Σ_0 is the absolute shielding of TMS), whose value is 31.76 for B3LYP/6-31G(d,p). Additionally, the frontier molecular orbitals were evaluated using the same method.

2.5. Biological activity

The newly synthesized compounds were screened for their anti-bacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, methicillin resistant *S. aureus* ATCC 43300, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bacterial strains and for their antifungal activity against three *Candida* species: *Candida albicans* ATCC 90028, *C. krusei* ATCC 6258 and *C. parapsilosis* ATCC 90018. Broth microdilution method recommended by the Clinical and Laboratory Standards

Table 1Parameters for data collection and structure refinement of compounds **5a–5c**.

	5a	5b	5c
<i>Crystal data</i>			
Chemical formula	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₅	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O ₅
Crystal shape/color	Prism./white-off	Prism./white	Prism./white
Formula weight	461.89	491.92	505.94
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	Cc	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /c
Unit cell parameters	<i>a</i> = 4.5981(3) Å	<i>a</i> = 8.2442(4) Å	<i>a</i> = 11.194(5) Å
	<i>b</i> = 26.6677(15) Å	<i>b</i> = 13.6723(7) Å	<i>b</i> = 18.467(5) Å
	<i>c</i> = 17.6682(13) Å	<i>c</i> = 20.9866(10) Å	<i>c</i> = 13.981(5) Å
	β = 93.144(5)°		β = 121.196(5)°
	2163.2(2) Å ³	2365.6(2) Å ³	2472.2(16) Å ³
Volume			
<i>Z</i>	4	4	4
<i>D_x</i> (Mg cm ^{−3})	1.418	1.381	1.359
μ (mm ^{−1})	0.22	0.21	0.20
<i>F</i> ₀₀₀	960	1024	1056
Crystal size (mm ³)	0.44 × 0.21 × 0.07	0.50 × 0.43 × 0.30	0.69 × 0.40 × 0.20
<i>Data collection</i>			
Diffractometer/meas. meth	STOE IPDS II/w-scan	STOE IPDS II/w-scan	STOE IPDS II/w-scan
Absorption correction	Integration	Integration	Integration
<i>T</i> _{min}	0.942	0.979	0.904
<i>T</i> _{max}	0.983	0.988	0.964
No. of measured, indep. and obsv. reflections	9746, 3965, 2460	11226, 4624, 3598	22989, 4871, 2921
Criterion for observed reflections	<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)
<i>R</i> _{int}	0.053	0.050	0.074
θ _{max}	26.0	26.0	26.0
<i>Refinement</i>			
Refinement on	<i>F</i> ²	<i>F</i> ²	<i>F</i> ²
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, <i>wR</i> , <i>S</i>	0.038, 0.081, 0.87	0.037, 0.087, 0.94	0.059, 0.129, 1.04
No. of reflection	3965	4624	4871
No. of parameters	298	317	326
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0364P)^2]$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0506P)^2]$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0539P)^2]$
	$P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ^{−3})	0.10, −0.18	0.11, −0.11	0.17, −0.30

Institute (CLSI, formerly NCCLS) was used to determine the antimicrobial activity [50,51]. Antibacterial activity test was performed in Mueller–Hinton broth (MHB, Difco Laboratories, Detroit, MI, USA); for antifungal test, RPMI-1640 medium with L-glutamine (ICN-Flow, Aurora, OH, USA), buffered with MOPS buffer (ICN-Flow, Aurora, OH, USA) was used. The inoculum densities were approximately 5×10^5 cfu/mL and $0.5\text{--}2.5 \times 10^3$ cfu/mL for bacteria and fungi, respectively. Each compound was dissolved in DMSO. Final twofold concentrations were prepared in the wells of the microtiter plates, between 2048 and 2 µg/mL. Microtiter plates were incubated at 35 °C for 18–24 h for bacteria and 48 h for fungi. After the incubation period, minimum inhibitory concentration (MIC) values were defined as the lowest concentration of the compounds that inhibits the visible growth of the microorganisms. Ciprofloxacin and fluconazole were used as reference antibiotics for bacteria and fungi, respectively (64–0.0625 µg/mL).

3. Results and discussion

3.1. Supramolecular structures

The molecular structures of the compounds **5a–5c** determined by X-ray crystallography have been depicted in Figs. 1, 3 and 6 respectively. Each compound contains the central pyrazole ring (N2/N3/C10–C12). The bond lengths in the pyrazole ring show partial aromatic character, which suggests a delocalized p-electron system throughout the ring. It is likely that the two substituent groups at the 3- and 5-positions of the pyrazole ring influence the aromaticity of that ring. The presence of a C9–O3 bond at the 1-position results in a lengthening of the N2–N3 bonds. The

N3–C10 bond lengths of 1.288(3) Å for compound **5a**, 1.283(2) Å for compound **5b** and 1.289(3) Å for compound **5c** are indicative of significant double-bond character. The N2–C12 and N2–C9 bond distances deviate significantly from the mean value of N–C distances in pyrazole rings [52–55]. The pyrazole rings are planar, the maximum deviations from the least-squares planes being 0.0202(17) Å for atom C12 in compound **5a**, 0.0379(14) Å for atom C12 in compound **5b** and 0.0041(11) Å for atom N2 in compound **5c**. The bond lengths and the bond angles in all molecules are in good agreement with our previous work [55].

Compound **5a** crystallizes in the monoclinic space group Cc with *Z* = 4 in the unit cell. The asymmetric unit in the crystal structure contains only one molecule. The molecular structure of compound **5a** is not planar but the ring systems are almost planar. The maximum deviations are 0.0146(23) Å for atom C7 in the 5-chloro-2-benzoxazolinone ring A(N1/O1/C1–C7), 0.0043(25) Å for atom C17 in the phenyl ring B(C13–C18) and −0.0107(26) Å for atom C23 in the methoxyphenyl ring C(C19–C24). The dihedral angles between the 5-chloro-2-benzoxazolinone plane A, the phenyl plane B and the methoxyphenyl plane C are 81.82(7)° (A/B), 52.65(9)° (A/C) and 56.08(11)° (B/C) for compound **5a**. The crystal structure is stabilized by intermolecular C–H...O hydrogen bonds (Table 2). Atom C2 in the molecule at (*x*, *y*, *z*) acts as a hydrogen-bond donor, via H2, to atom O3 in the molecule at (1 + *x*, *y*, *z*), so forming a C(7) chain running parallel to the [100] direction [56]. Similarly, atom C25 in the molecule at (*x*, *y*, *z*) acts as a hydrogen-bond donor, via H25B, to atom O3 in the molecule at (1 + *x*, *y*, *z*), so forming a C(10) chain running parallel to the [100] direction. The combination of the C(7) and C(10) chains generates a chain of edge-fused *R*₂¹(15), rings running parallel to the [100] direction (Fig. 2).

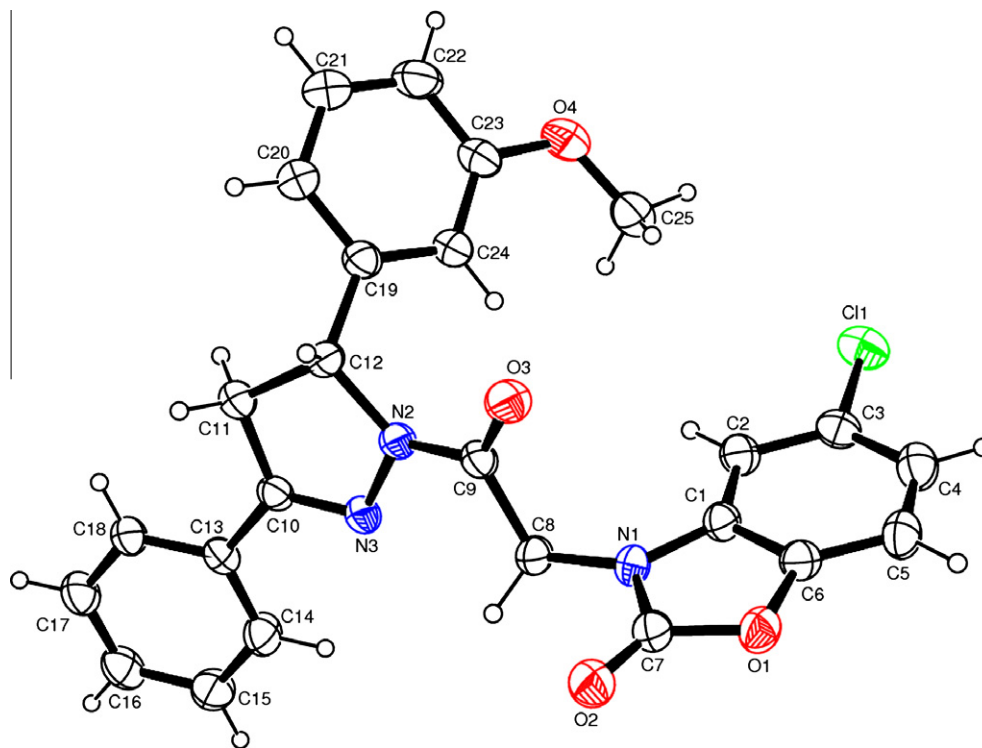


Fig. 1. The molecular structure of compound **5a**, shown with 30% probability displacement ellipsoids and illustrating the atom-numbering scheme.

Table 2

Hydrogen-bond geometry of compounds **5a–5c** (Å, °).

5a	D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
	C2—H2...O3 ⁱ	0.93	2.41	3.270 (4)	154
	C25—H25B...O3 ⁱ	0.96	2.52	3.368 (5)	148
5b	D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
	C8—H8B...O2 ⁱ	0.97	2.49	3.395 (3)	154
	C25—H25B...O3 ⁱⁱ	0.93	2.59	3.313 (3)	135
5c	D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
	C12—H12...Cg4 ⁱ	0.98	2.98	3.794 (3)	142
	C22—H22...Cg4 ⁱⁱ	0.93	2.79	3.659 (4)	155
	C26—H26A...Cg3 ⁱⁱⁱ	0.96	2.91	3.758 (4)	148

Compound **5a** for symmetry codes: (i) $x + 1, y, z$.

Compound **5b** for symmetry codes: (i) $x - 1/2, -y + 3/2, -z + 1$; (ii) $-x + 1/2, -y + 1, z - 1/2$.

Compound **5c** for symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $-x, -y + 1, -z + 1$; (iii) $-x, -y + 1, -z$.

Cg3 and Cg4 are the centroids of the C1–C6, C13–C18 rings, respectively.

The compound **5b** (Fig. 3) is not planar like compound **5a**. The dihedral angles between the 5-chloro-2-benzoxazolinone plane A(N1/O1/C1–C7), the phenyl plane B(C13–C18) and the dimethoxyphenyl plane C(C19–C24) are $78.51(5)^\circ$ (A/B), $79.54(5)^\circ$ (A/C) and $74.47(7)^\circ$ (B/C). The crystal packing of the compound **5b** is stabilized by two intermolecular C–H...O hydrogen bonds, details of which are given in Table 2 (Figs. 4 and 5).

The molecular structure of compound **5c** is not planar. The dihedral angles between the 5-chloro-2-benzoxazolinone plane A(N1/O1/C1–C7), the methylphenyl plane B(C13–C18), and the dimethoxyphenyl plane C(C19–C24) are $83.46(9)^\circ$ (A/B), $71.58(6)^\circ$ (A/C) and $83.86(10)^\circ$ (B/C). The crystal structure does not exhibit classical hydrogen bond. However, there are three C–H... π interactions, details of which are given in Table 2 (Fig. 7).

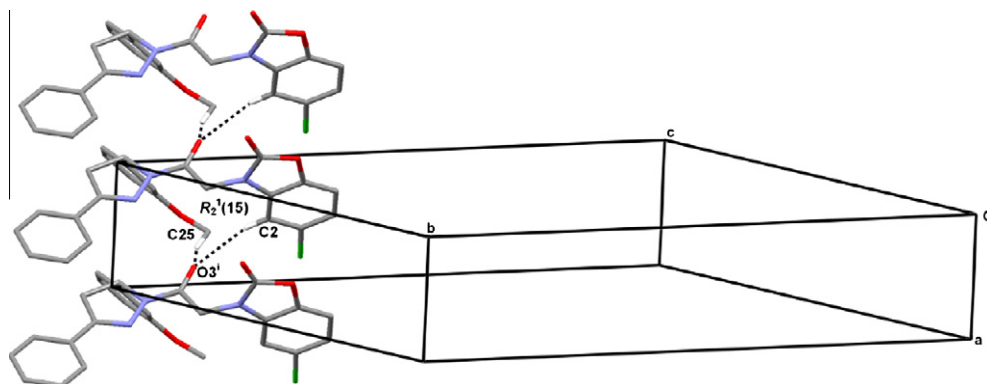
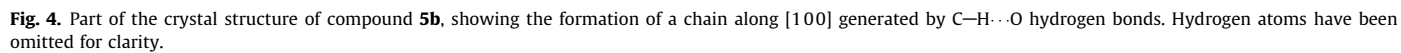
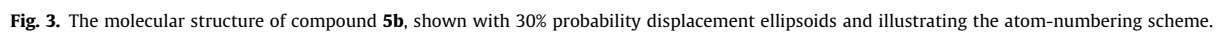


Fig. 2. The packing of compound **5a**, showing the formation of a chain edge-fused $R_2^1(15)$ rings along [100]. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.



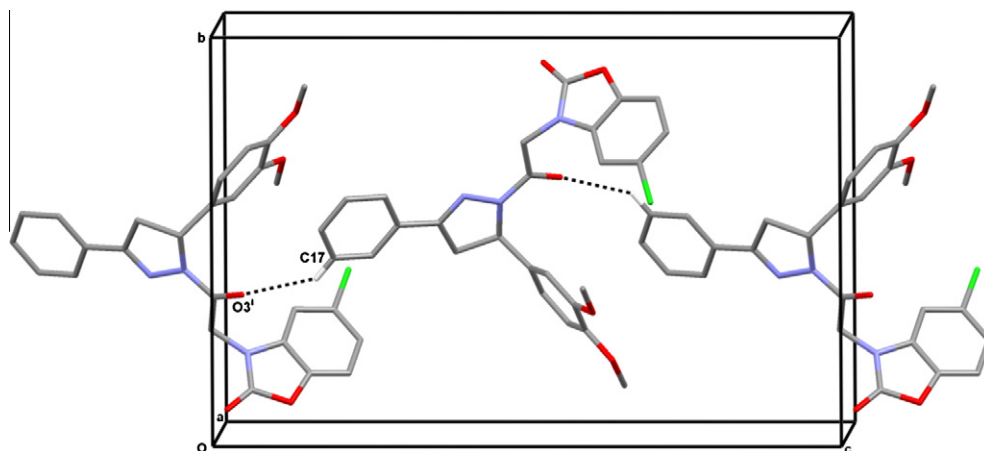


Fig. 5. Part of the crystal structure of compound **5b**, showing the formation of a chain along [001] generated by C—H...O hydrogen bonds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

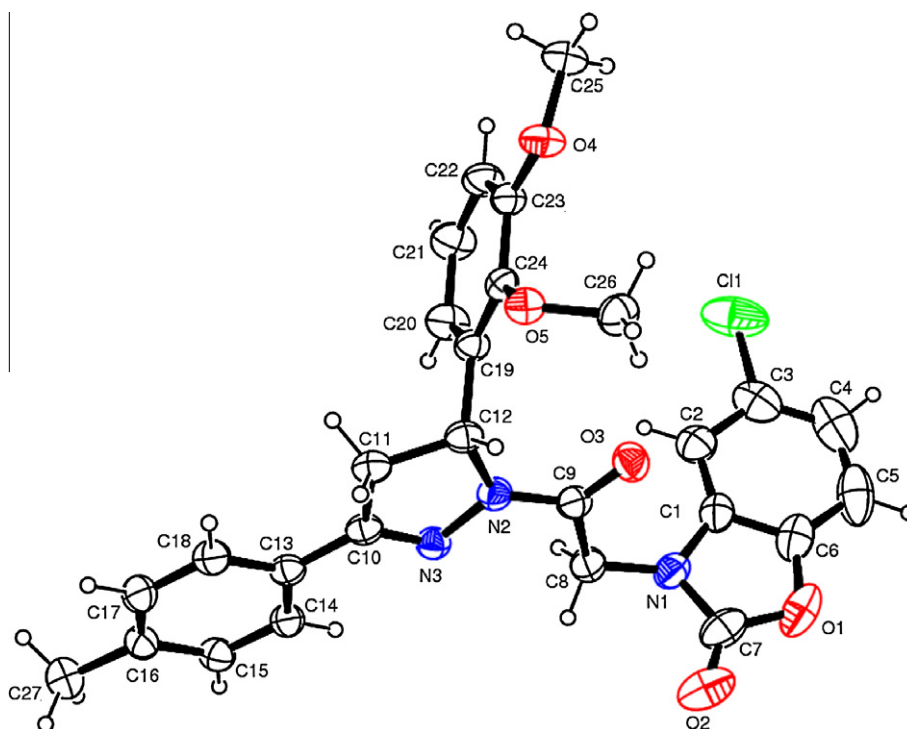


Fig. 6. The molecular structure of compound **5c**, shown with 30% probability displacement ellipsoids and illustrating the atom-numbering scheme.

3.2. Optimized geometry and electronic structure

The geometric parameters of compounds **5a–5c** were calculated at the B3LYP/6–31G(d,p) level by DFT method and listed together with corresponding experimental values in Table 3. As it can be seen in Table 3, most of the calculated bond lengths and the bond angles are slightly different from the experimental ones. The small differences between the calculated and observed geometrical parameters can be attributed to the fact that the theoretical calculations were carried out with isolated molecules in the gaseous phase whereas the experimental values were based on molecules in the crystalline state. According to X-ray and DFT studies, the dihedral angles between the mean planes of A (N1/O1/C1–C7), B (C13–C18) and C (C19–C24) rings for compounds **5a–5c** are given Table 3. A logical method for globally comparing the structures obtained with the theoretical calculations is by superimposing the

molecular skeleton with that obtained from X-ray diffraction, giving a RMSE of 0.750 Å for compound **5a**, 0.664 Å for compound **5b** and 0.024 Å for compound **5c** (see Fig. 8). These differences are due to intermolecular interactions. They have been much more observed especially for compounds **5a** and **5b**. These studies indicate that the B3LYP calculation reproduce the geometry of the compounds well.

The nuclei and electrons of a molecule produce an electrostatic potential $V(\mathbf{r})$ at any $\mathbf{r}$ in the space of a molecule. Its value is given by

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}' \quad (1)$$

where Z_A is the charge of nucleus A, located at $\mathbf{R}_A$, $\rho(\mathbf{r}')$ is the molecule's electronic density and $\mathbf{r}'$ is the dummy integration variable

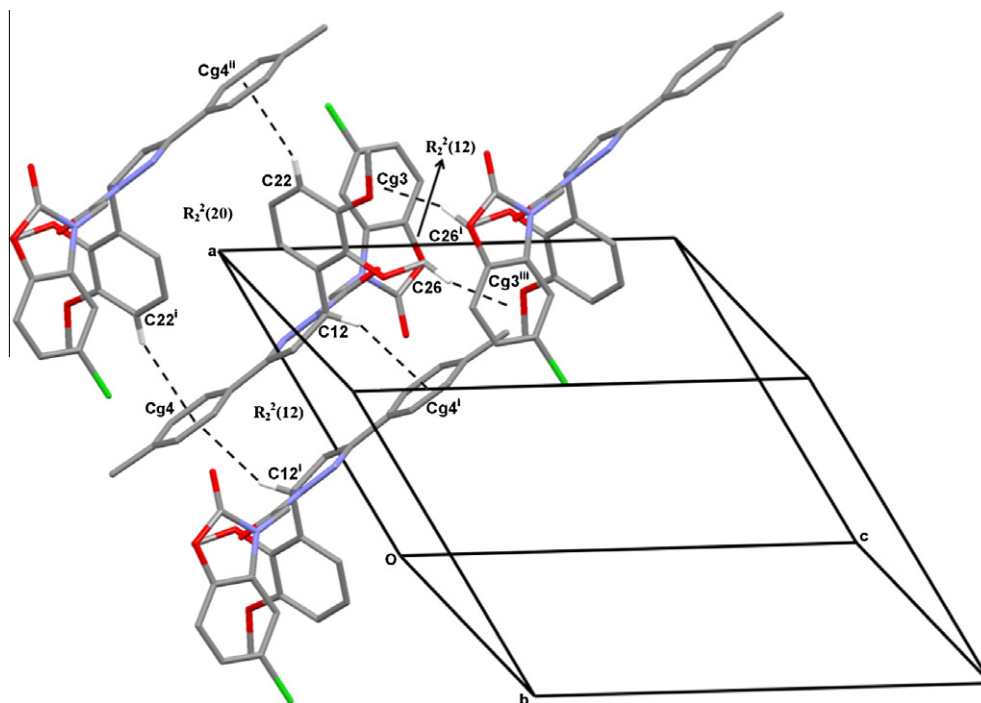


Fig. 7. The packing of compound **5c**, showing the $R_2^2(12)$, $R_2^2(20)$ and $R_2^2(12)$ ring patterns. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

Table 3

Selected bond lengths, angles and dihedral angles for compounds **5a–5c**.

	5a		5b		5c	
	X-ray	B3LYP/6-31G(d,p)	X-ray	B3LYP/6-31G(d,p)	X-ray	B3LYP/6-31G(d,p)
<i>Bond lengths (Å)</i>						
N2–N3	1.399(3)	1.379	1.397(2)	1.378	1.390(3)	1.380
N3–C10	1.288(3)	1.293	1.283(2)	1.293	1.289(3)	1.293
C10–C11	1.499(4)	1.519	1.500(3)	1.519	1.502(3)	1.519
C11–C12	1.539(4)	1.554	1.542(3)	1.553	1.532(4)	1.552
C10–C13	1.465(4)	1.466	1.474(3)	1.466	1.461(3)	1.464
C9–O3	1.216(4)	1.221	1.225(2)	1.221	1.216(3)	1.224
C7–O2	1.196(4)	1.204	1.200(3)	1.205	1.207(4)	1.204
N2–C12	1.478(3)	1.485	1.474(3)	1.489	1.481(3)	1.488
N2–C9	1.343(4)	1.370	1.347(2)	1.369	1.348(3)	1.365
N1–C8	1.450(3)	1.442	1.451(3)	1.442	1.436(4)	1.442
N1–C7	1.363(4)	1.389	1.354(3)	1.388	1.365(4)	1.388
N1–C1	1.394(3)	1.390	1.387(3)	1.391	1.394(4)	1.390
C3–C11	1.737(3)	1.761	1.729(3)	1.761	1.731(4)	1.761
<i>Bond angles (°)</i>						
N2–C9–C8	114.6(3)	115.07	115.31(17)	115.01	115.1(2)	115.05
N3–C10–C13	121.1(3)	122.04	121.16(18)	122.00	121.5(2)	121.99
N1–C8–C9	111.9(2)	111.14	110.68(16)	111.30	111.1(2)	111.24
<i>Dihedral angles (°)</i>						
A/B	81.82(7)	78.95	78.51(5)	75.84	83.46(9)	76.87
A/C	52.65(9)	75.13	79.54(5)	66.78	71.58(6)	70.71
B/C	56.08(11)	85.33	74.47(7)	89.14	83.86(10)	86.05

(A: N1/O1/C1–C7, B: C13–C18 and C: C19–C24).

[57]. The MEP, $V(\mathbf{r})$, is well suited for analyzing processes based on the molecular recognition, as in drug-receptor, and enzyme-substrate interactions [58–60]. MEP maps of the compounds **5a–5c** (Fig. 9) were calculated by using the geometry obtained from DFT method at the B3LYP/6-31G(d,p). The negative (red¹ and yellow) and the positive (blue) regions in the MEP were related to electrophilic reactivity and nucleophilic reactivity, respectively. Negative

electrostatic potential regions are mainly localized over the O atoms. The most negative regions are on the O2 atoms in compounds **5a–5c** and $V(\mathbf{r})$ values are -0.059 a.u. for compound **5a**, -0.057 a.u. for compounds **5b** and **5c**. The most positive regions in MEP maps are on the H atoms bonded to phenyl ring and their $V(\mathbf{r})$ values are 0.049 a.u., 0.045 a.u. and 0.047 a.u. for compounds **5a**, **5b** and **5c**, respectively. These simulated MEP maps appear that the negative potential regions are localized on oxygen atoms, while the positive ones are around the hydrogen atoms. These regions give information about metallic bondings, non-covalent and intermolecular interactions.

¹ For interpretation of color in Fig. 9, the reader is referred to the web version of this article.

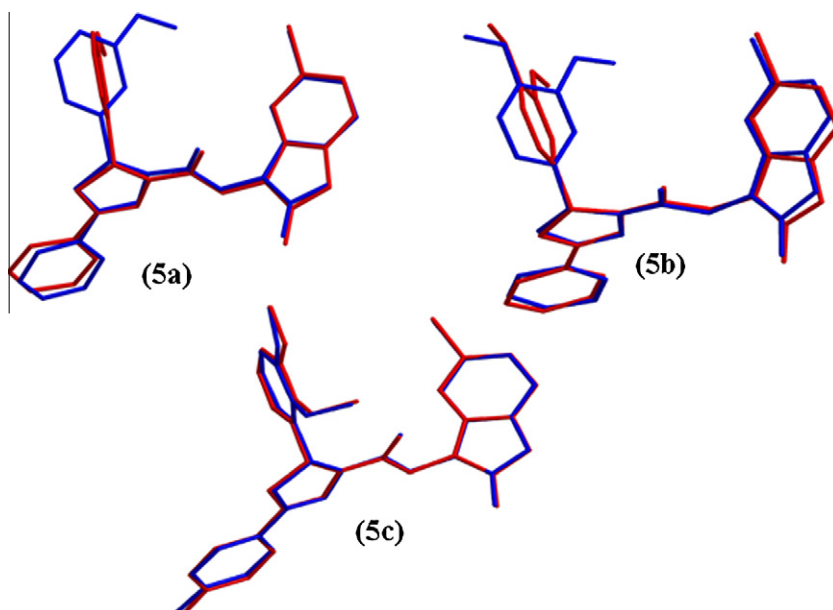


Fig. 8. Atom-by-atom superimposition of the calculated structures (red) over the X-ray structures (blue) for the synthesized compounds. Hydrogen atoms have been omitted for clarity. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

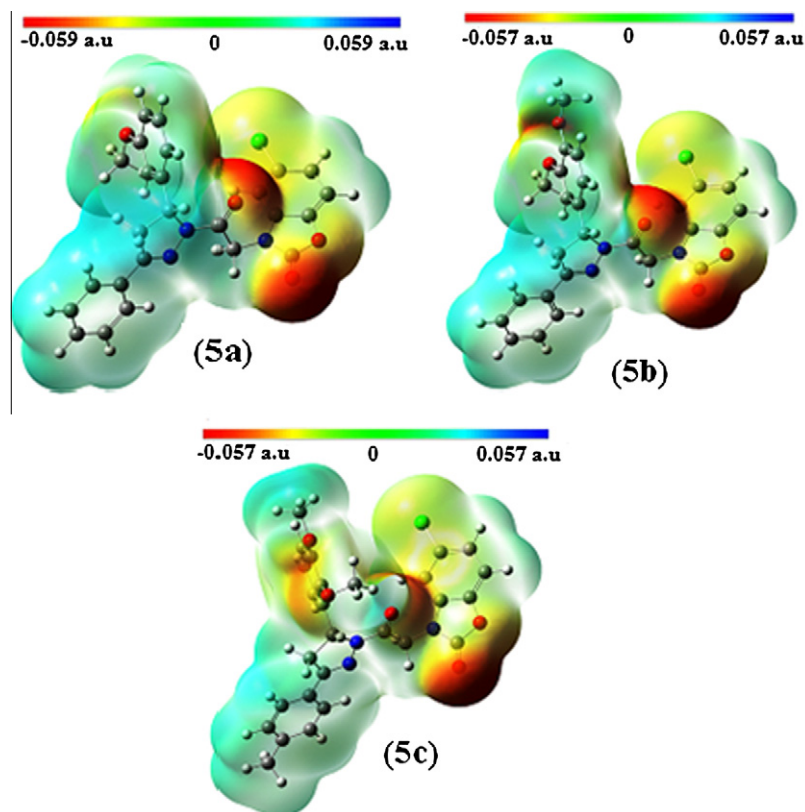


Fig. 9. Molecular electrostatic potential maps of the synthesized compounds calculated at B3LYP/6-31G(d,p) level.

The distributions and energy levels of the frontier molecular orbitals (FMOs) were computed at B3LYP/6-31G(d,p) level for the compounds and are shown in Fig. 10. In compound **5a**, the highest occupied molecular orbitals (HOMOs) are mainly localized on the 5-chloro-2-benzoxazolinone, methoxyphenyl and pyrazole rings while the lowest-lying unoccupied molecular orbitals (LUMOs) are populated on the phenyl and pyrazole rings. In compound **5b**,

while the HOMO are mainly localized on the dimethoxyphenyl and pyrazole rings, the LUMO are localized on the phenyl and pyrazole rings. Similarly, in compound **5c**, the LUMO are populated like compounds **5a–5b** and the HOMO are localized on almost the whole structure. Additionally HOMO and LUMO energies and chemical hardness were also calculated with the same level of theory and the results were given in Table 4. The chemical hardness is

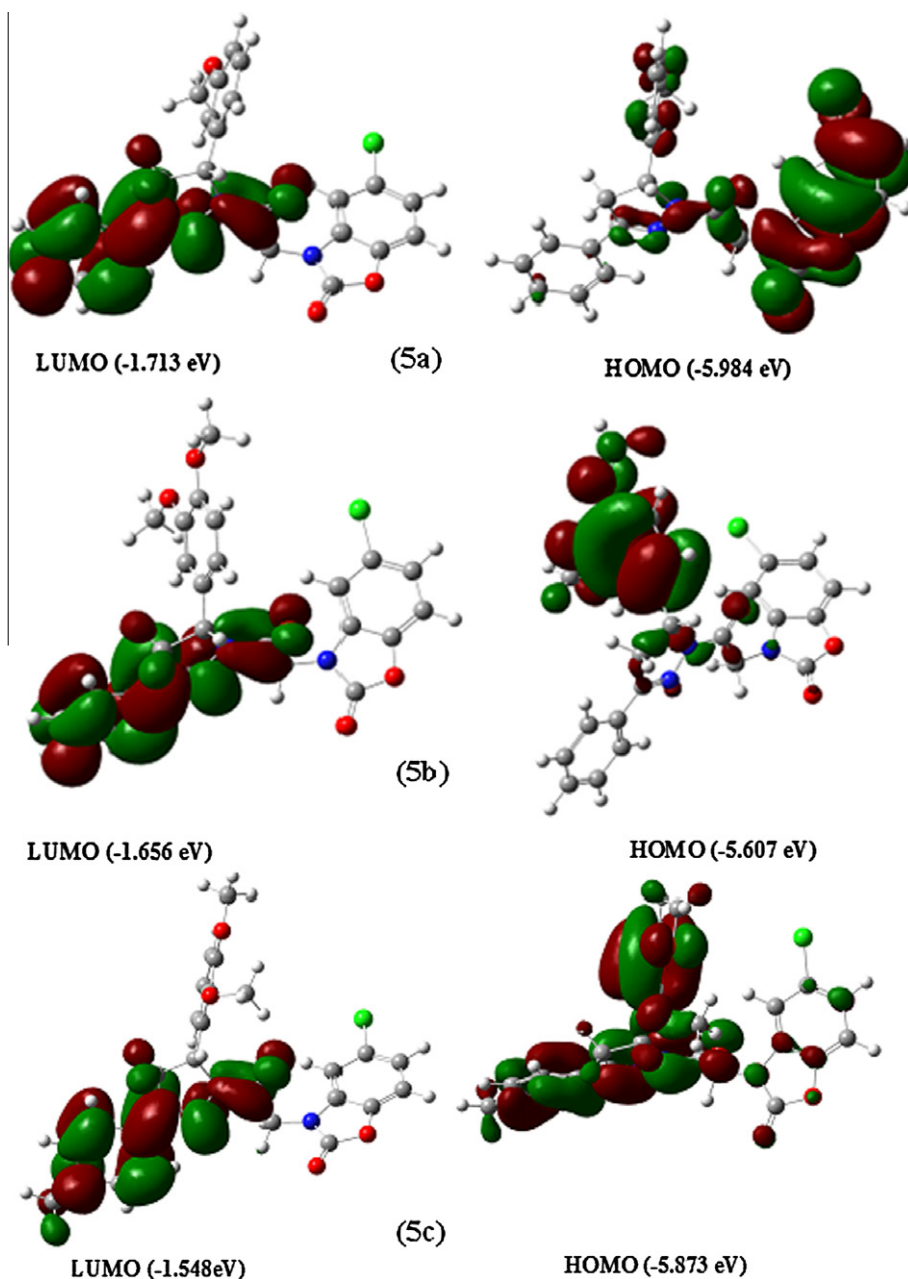


Fig. 10. Molecular orbital surfaces and energy levels given in parantheses for the HOMO and LUMO of the synthesized compounds computed at B3LYP/6-31G(d,p) level.

Table 4
Frontier orbital energies and hardnesses.

	5a	5b	5c
E_{HOMO} (eV)	-5.984	-5.607	-5.873
E_{LUMO} (eV)	-1.713	-1.656	-1.548
ΔE (eV)	4.271	3.951	4.325
η (eV)	2.136	1.976	2.162

quite useful to rationalize the relative stability and reactivity of chemical species. Hard species having large HOMO–LUMO gap will be more stable and less reactive than soft species having small HOMO–LUMO gap [61]. As can be seen from Table 4, the magnitude of the energy separations between the HOMO and LUMO are 4.271 eV, 3.951 eV and 4.325 eV for compounds 5a, 5b and 5c, respectively. These large HOMO–LUMO gaps are an indication of a good stability and a high chemical hardness for the compounds 5a–5c.

3.3. Spectroscopic characterization

The IR spectra of the compounds 5a, 5b and 5c showed two stretching bands at 1771–1763 cm^{-1} and 1681–1669 cm^{-1} due to carbonyl function of lactam and acetyl group, respectively. All compounds showed absorption bands in the regions 1617–1609 cm^{-1} and 1592–1574 cm^{-1} corresponding to C=C and C=N stretching bands. Existence of C=N stretching bands and disappearance of N–H stretching bands proved the closure of 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole ring. Also aromatic and aliphatic C–H stretching bands observed at 3027–2960 cm^{-1} .

The harmonic vibrational frequencies for compounds 5a–5c were calculated by using DFT method with 6-31G(d,p) basis set. Table 5 presents the calculated some selected basic vibrational frequencies and their experimentally measured values. The CH stretching modes, which were observed at 3027 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} and 2960 cm^{-1} in the FT-IR spectrums, were calculated as

Table 5Comparison of selected experimental and calculated vibrational frequencies (cm^{-1}).

Assign ^a	5a		5b		5c	
	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated
$\nu_s(\text{CH})$	3027	3065	3000	3065	2960	3081–3064
$\nu_s(\text{C7=O2})$	1763	1763	1765	1821	1771	1821
$\nu_s(\text{C9=O3})$	1669	1669	1672	1713	1681	1702
$\nu_s(\text{C=C})_{\text{ring}} + \nu_s(\text{C=N})$	1609–1574	1574	1617–1592	1601	1613–1589	1588

^a ν , stretching.

3065 cm^{-1} , 3065 cm^{-1} and 3081–3064 cm^{-1} for compounds **5a**, **5b** and **5c**, respectively. As can be seen in Table 5, the C9=O3 stretching modes, calculated as 1669 cm^{-1} , 1713 cm^{-1} and 1702 cm^{-1} ; were observed at 1669 cm^{-1} , 1672 cm^{-1} and 1681 cm^{-1} in the FT-IR spectra for compounds **5a**, **5b** and **5c**, respectively. These results obtained by the calculations have shown an adequate consistency with the experimental values. The small differences between experimental and calculated frequencies are due to the consideration of the isolated molecules (in gas) in the calculational method. Therefore, we can conclude that these differences can be explained by the existence of the intermolecular interactions in molecular structures of compounds **5a–5c** such as C—H...O and C—H... π .

Multiplet or doublet peaks belong to the protons of aromatic rings were observed between 7.87 and 6.70 ppm in the ^1H NMR spectrum of the compounds **5a–5c**. Three distinct doublet of doublets of the ABX system in the 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole ring (a CH proton and two anisochronous protons of a CH_2) appeared at 5.67–3.11 ppm. The CH (H_x) proton appeared between 5.67 and 5.54 ppm due to vicinal coupling with the two magnetically non-equivalent protons of the methylene group at position 4 of the 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole ring. The signals of H_a and H_b of 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole ring were observed as doublet of doublets in the regions 3.92–3.88 ppm (H_b) and 3.23–3.11 ppm (H_a). The CH_2 protons between the 5-chloro-2-benzoxazolinone and 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole ring resonated as a pair of doublet of dou-

blets between 5.10–5.09 ppm and 5.29–5.22 ppm. The signals for methoxy and methyl appeared at 3.79–3.71 ppm and 2.38 ppm.

GIAO ^1H chemical shift calculations (with respect to TMS) were performed by the B3LYP method with 6-31G(d,p) basis set. The obtained theoretical results (Table 6) were compared to the experimental ^1H chemical shift values. The calculated ^1H chemical shift values (with respect to TMS) are 8.76–3.16 ppm (compound **5a**), 8.76–3.23 ppm (compound **5b**) and 8.70–2.09 ppm (compound **5c**), while the experimental results are obtained to be 7.87–3.22 ppm (compound **5a**), 7.87–3.23 ppm (compound **5b**) and 7.75–2.38 ppm (compound **5c**). This small differences between experimental and calculated chemical shifts are due to the used basis set, solute–solvent interactions and conformational freedom in the solution.

3.4. Biological activity

The synthesized compounds were tested for antibacterial activity against five bacterial strains including Gram-positive and Gram-negative, and for antifungal activity against three fungi. Table 7 summarizes the antimicrobial activity of the investigated compounds.

In general, all of the compounds were found to be slightly active against tested microorganisms. Although there was no significant activity difference between compounds, compound **5b** showed

Table 6Theoretical and experimental ^1H chemical shifts (with respect to TMS, all values in ppm) for the synthesized compounds.

Atom	5a		5b		5c	
	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated
H2	7.50–7.52	6.69	7.49–7.52	6.65	7.48	6.65
H4	7.18	7.12	7.18	7.11	7.18	7.10
H5	7.39	7.19	7.39	7.18	7.39	7.17
H8A	5.29	5.31	5.28	5.36	5.22	5.34
H8B	5.10	4.59	5.09	4.49	5.10	4.55
H11A	3.22	3.81	3.23	3.80	3.11	3.80
H11B	3.92	3.16	3.90	3.23	3.88	3.11
H12	5.57	5.43	5.54	5.37	5.67	6.35
H14	7.85–7.87	8.76	7.85–7.87	8.76	7.75	8.70
H15	6.79–6.84	7.80	7.49–7.52	7.80	7.32	7.68
H16	6.79–6.84	7.73	7.49–7.52	7.72	–	–
H17	6.79–6.84	7.69	7.49–7.52	7.70	7.32	7.44
H18	7.85–7.87	7.51	7.85–7.87	7.55	7.75	7.43
H20	7.50–7.52	7.17	6.75	7.15	6.96–7.02	7.07
H21	7.50–7.52	7.53	6.88	6.76	6.96–7.02	7.35
H22	7.50–7.52	7.17	–	–	6.70	6.88
H24	7.25	6.77	6.82	6.71	–	–
H25A	3.73	4.23	3.71	4.27	3.74	3.87
H25B	3.73	3.84	3.71	3.83	3.74	3.83
H25C	3.73	3.73	3.71	3.80	3.74	4.29
H26A	–	–	3.73	4.25	3.79	3.79
H26B	–	–	3.73	3.65	3.79	4.43
H26C	–	–	3.73	3.75	3.79	4.50
H27A	–	–	–	–	2.38	2.77
H27B	–	–	–	–	2.38	2.78
H27C	–	–	–	–	2.38	2.09

Table 7
Minimum inhibitory concentrations (MICs, µg/mL) of compounds **5a–5c**.

MIC (µg/mL)								
Compounds	<i>S. aureus</i> (ATCC 29213)	MRSA (ATCC 43300)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>C. albicans</i> (ATCC 90028)	<i>C. parapsilosis</i> (ATCC 90018)	<i>C. krusei</i> (ATCC 6258)
5a	1024	1024	64	512	512	256	512	256
5b	1024	512	16	512	512	512	512	256
5c	1024	512	128	512	512	512	512	128
Ciprofloxacin	0.5	≤0.25	1	0.01	1	–	–	–
Fluconazole	–	–	–	–	–	1	0.5	16

the highest and compound **5c** exhibited the lowest antimicrobial activity for almost all microorganisms.

All tested compounds displayed highest activity against *E. faecalis* (ATCC 29212). Among the tested compounds, the compound **5b**, which has 3,4-dimethoxy substitution on the phenyl in the 5. position of 4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole ring, can be considered as the most active one against *E. faecalis* (ATCC 29212). Either removal of 4-methoxy group (compound **5a**) or 2-methoxy substitution instead of 4-methoxy (compound **5c**) on the phenyl in the 5. position of 4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole ring reduced the antibacterial activity against *E. faecalis* (ATCC 29212). All compounds showed weak antibacterial activity when compared to reference drug ciprofloxacin against *S. aureus* (ATCC 29213), methicillin resistant *S. aureus* (ATCC 43300), *E. coli* (ATCC 25922) and *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Furthermore, it has been indicated that there was no significant difference between methicillin resistant and susceptible strains of *S. aureus* in terms of antimicrobial activity of compounds. The newly synthesized compounds showed weak antifungal activity against *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. krusei* when compared to reference drug fluconazole.

4. Conclusion

1-[2-(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole (**5a**), 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole (**5b**) and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-(4-methylphenyl)-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole (**5c**) were synthesized and characterized by elemental analyses, IR, ¹H NMR, ESI-MS and single-crystal X-ray diffraction. The compound **5c** has not classical hydrogen bond while compounds **5a** and **5b** are linked by intermolecular C–H...O hydrogen bonds. The comparisons between the calculated results and the X-ray experimental data indicate that DFT method shows a good agreement with the experimental results. The MEP maps show that the negative potential regions are on oxygen atoms and the positive potential regions are around the hydrogen atoms. These regions may provide information about the possible reaction regions for the synthesized structures. The obtained HOMO and LUMO gaps as 4.271 eV, 3.951 eV and 4.325 eV for compounds **5a**, **5b** and **5c**, respectively show that the compounds are quite stable in terms of energy and have high chemical hardness. The small differences between experimental and calculated results of IR are due to C–H...O and C–H...π intermolecular interactions since the theoretical calculations are based on isolated molecules in the gas-phase. Also the differences between experimental and calculated ¹H NMR results are due to the used basis set, solute–solvent interactions and conformational freedom in the solution.

The evaluation of the antimicrobial activity of compounds is reported. In 4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole derivatives, antibacterial activity against *E. faecalis* (ATCC 29212) is enhanced by the presence of 4-methoxy group as a substituent on the phenyl in

the 5. position of 4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole ring. Compound 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole (**5b**) is found to be the most active agent against *E. faecalis* (ATCC 29212). All tested compounds showed poor antifungal activity against *Candida albicans*, *Candida krusei* and *Candida parapsilosis*. The data reported in this article may be a helpful guide for the medicinal chemist who is working in this area.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.01.066>.

References

- [1] P.M.G. Swamy, Y.S. Agasimundin, Rasayan J. Chem. 1 (2) (2008) 421–428.
- [2] M. Courtois, Z. Mincheva, F. Andreu, M. Rideau, M.C. Viaud-Massuard, J. Enzyme. Inhib. Med. Ch. 19 (6) (2004) 559–565.
- [3] X. Wang, G. Ling, Y. Xue, S. Lu, Eur. J. Org. Chem. 8 (2005) 1675–1679.
- [4] L. Troisi, C. Granito, S. Perrone, F. Rosato, Tetrahedron Lett. 52 (2011) 4330–4332.
- [5] J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, Curr. Med. Chem. 12 (7) (2005) 877–885.
- [6] W.J. Close, B.D. Tiffany, M.A. Spielman, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 1265–1268.
- [7] S. Nacak, B. Ökçelik, S. Ünlü, M.F. Şahin, S. Özkan, U. Abbasoğlu, Turk. J. Pharm. Sci. 2 (1) (2005) 25–33.
- [8] U. Salgın-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, Ö. Göktaş, Y. Köysal, E. Kılıç, S. Şişik, G. Aktay, M. Özalp, Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 5738–5751.
- [9] M. Köksal, N. Gökhan-Kelekçi, G.O. Mercanoğlu, H. Erdoğan, Arzneimittel-Forsch. 58 (8) (2008) 398–404.
- [10] N. Gökhan-Kelekçi, M. Köksal, S. Ünüvar, G. Aktay, H. Erdoğan, J. Enzyme. Inhib. Med. Ch. 24 (1) (2009) 29–37.
- [11] L. Srikanth, U. Naik, R. Jadhav, N. Raghunandan, J.V. Rao, Int. J. Pharm. Biol. Sci. 1 (4) (2010) 260–271.
- [12] L. Srikanth, U. Naik, R. Jadhav, N. Raghunandan, J.V. Rao, K.R. Manohar, Der Pharma Chemica 2 (4) (2010) 231–243.
- [13] C.M. Devia, N.B. Pappano, N.B. Debattista, Rev. Microbiol. 29 (4) (1998) 307–310.
- [14] S. Alam, J. Chem. Sci. 116 (6) (2004) 325–331.
- [15] N. Yaylı, O. Üçüncü, E. Aydın, Y. Gök, A. Yaşar, C. Baltacı, N. Yıldırım, M. Küçük, J. Photoch. Photobio. A 169 (2005) 229–234.
- [16] R.H. Hans, E.M. Guantai, C. Lategan, P.J. Smith, B. Wanc, S.G. Franzblau, J. Gut, P.J. Rosenthal, K. Chibale, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 942–944.
- [17] P.M. Sivakumar, S. Ganesan, P. Veluchamy, M. Doble, Chem. Biol. Drug Des. 76 (2010) 407–411.
- [18] E. Gelens, W.J. Koot, W.M.P.B. Menge, H.C.J. Ottenheim, H. Timmerman, Comb. Chem. High T. Scr. 6 (2003) 79–99.
- [19] F.L. Ansari, S. Nazir, H. Noreen, B. Mirza, Chem. Biodivers. 2 (2005) 1656–1664.
- [20] V.G. Thakare, K.N. Wadodkar, Indian J. Chem. 25B (1986) 610–612.
- [21] Y.V. Tomilov, G.P. Okonnishnikova, E.V. Shulishov, O.M. Nefedov, Russ. Chem. Bull. 44 (1995) 2114–2117.
- [22] A. Levai, Arkivoc, IX (2005) 344–352.
- [23] W. Baker, V.S. Butt, J. Chem. Soc. (1949) 2142–2150.
- [24] D. Azarifar, M. Shaebanzadeh, Molecules 7 (2002) 885–895.
- [25] E. Palaska, M. Aytemir, İ.T. Uzbay, D. Erol, Eur. J. Med. Chem. 36 (2001) 539–543.
- [26] M. Shaharyar, A.A. Siddiqui, M. Ashraf Ali, D. Sriramb, P. Yogeewar, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3947–3949.
- [27] V. Padmavathi, P. Thriveni, G.S. Reddy, D. Deepti, Eur. J. Med. Chem. 43 (2008) 917–924.
- [28] K.S. Girisha, B. Kalluraya, V. Narayana, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 4640–4644.

- [29] P.M. Sivakumar, S.P. Seenivasan, V. Kumar, M. Doble, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 3169–3172.
- [30] H. Kawazura, Y. Takahashi, Y. Shiga, F. Shimad, N. Ohto, A. Tamura, *Jpn. J. Pharmacol.* 73 (4) (1997) 317–324.
- [31] G. Uçar, N. Gökhan, A. Yeşilada, A.A. Bilgin, *Neurosci. Lett.* 382 (2005) 327–331.
- [32] S. Ünlü, H. Erdoğan, R. Sunal, Hacettepe University J. Fac. Pharm. 12 (1) (1992) 23–31.
- [33] M. Gökçe, A.E. Geciken, E. Yıldırım, A.U. Tosun, *Arzneimittel-Forsch.* 58 (11) (2008) 537–542.
- [34] J. Koo, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 2000–2001.
- [35] W. Dawey, D.J. Tivey, *J. Chem. Soc.* (1958) 1230–1236.
- [36] F. Dong, C. Jian, F. Zhenghao, G. Kai, L. Zuliang, *Catal. Commun.* 9 (9) (2008) 1924–1927.
- [37] M.C. Jaramillo, C. Mora, L.E. Vélez, J. Quijano, *Med. Chem.* 5 (2009) 434–439.
- [38] N. Gökhan-Kelekçi, S. Koyunoglu, S. Yabanoglu, K. Yelekçi, Ö. Özgen, G. Uçar, E. Erol, E. Kendi, A. Yeşilada, *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2009) 675–689.
- [39] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A64* (2008) 112–122.
- [40] L.J. Farrugia, *WINGX-A Windows Program for Crystal Structure Analysis*, University of Glasgow, 1998.
- [41] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [42] A.L. Spek, *PLATON-A Multipurpose Crystallographic Tool*, Utrecht, Utrecht University, The Netherlands, 2005.
- [43] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [44] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M.J. Frisch, *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 49–56.
- [45] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., J.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Lui, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W.B. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, *GAUSSIAN 03, Revision C.02*, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.
- [46] R. Dennington II, T. Keith, J. Millam, A.B. Nielsen, *GaussView, Version 4.1.2*, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2007.
- [47] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11683–11700.
- [48] R. Ditchfield, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 5688–5691.
- [49] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251–8260.
- [50] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: approved standard*, 8th ed., M07-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2008.
- [51] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard*, 3rd ed., M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2008.
- [52] L. Infantes, C.F. Foces, R.M. Claramunt, C. Lopez, J. Elguero, *J. Mol. Struct.* 447 (1998) 71–79.
- [53] F.J. Cruz, S.H. Ortega, H.R. Olivares, *J. Mol. Struct.* 650 (2003) 223–231.
- [54] J.Q. Puella, B.I. Obando, C.F. Foces, L. Infantes, R.M. Claramunt, P. Cabildo, J.A. Jimenez, J. Elguero, *Tetrahedron* 53 (1997) 10783–10802.
- [55] Z.S. Gul, U. Salgın-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, Ş. Işık, *J. Mol. Struct.* 1006 (2011) 147–158.
- [56] J. Bernstein, R.E. Davies, L. Shimon, N.L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 1555.
- [57] P. Politzer, J.S. Murray, *Theor. Chem. Acc.* 131 (2012) 1114–1123.
- [58] E. Scrocco, J. Tomasi, *Topics in Current Chemistry*, vol. 7, Springer, Berlin, 1973.
- [59] P. Politzer, P.R. Laurence, K. Jayasuriya, *Environ. Health Perspect.* 61 (1985) 191–202.
- [60] M. Toy, H. Tanak, *J. Theor. Comput. Chem.* 11 (2012) 745–762.
- [61] N. Özbek, G. Kavak, Y. Özcan, S. İde, N. Karacan, *J. Mol. Struct.* 919 (2009) 154–159.

EK 1c

Evaluation of selective human MAO inhibitory activities of some novel pyrazoline derivatives

Umut Salgın-Gökşen · Samiye Yabanoğlu-Çiftçi ·
Ayşe Ercan · Kemal Yelekçi · Gülberk Uçar ·
Nesrin Gökhan-Kelekçi

Received: 14 October 2012 / Accepted: 11 January 2013 / Published online: 30 January 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract A series of 1-[2-((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives were prepared by reacting 2-((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine with appropriate chalcones. The chemical structures of all compounds were confirmed by elemental analyses, IR, ¹H NMR and ESI-MS. All the compounds were investigated for their ability to selectively inhibit monoamine oxidase (MAO) by in vitro tests. MAO activities of the compounds were compared with moclobemide and selegiline and all the compounds were found to inhibit human MAO-A selectively. The inhibition profile was found to be competitive and reversible for all compounds by in vitro tests. Among the compounds examined, compounds **5ae**, **5af** and **5ag** were more selective than moclobemide, with respect to the *K_i* values experimentally found. In addition, the compound **5bg** showed MAO-A inhibitor activity as well as moclobemide. A series of experimentally tested compounds (**5ae–5ch**) were docked computationally to the active site of the MAO-A and MAO-

B isoenzyme. The AUTODOCK 4.01 program was employed to perform automated molecular docking.

Keywords 2-Pyrazoline · 2-Benzoxazolinone · Chalcone · Monoamine oxidase inhibitory activity · Molecular docking

Introduction

Human monoamine oxidases A and B (MAO-A and B) are the most intensively investigated flavin-dependent amine oxidases and play an important role in the control of intracellular concentration of monoaminergic neurotransmitters. The development of human MAO inhibitors led to important breakthroughs in the therapy of several neuropsychiatric disorders. MAO-A inhibitors are prescribed for the treatment of mental depression and anxiety (Yamada and Yasuhara 2004). MAO-B inhibitors are used with L-DOPA and/or dopamine agonists in the symptomatic treatment of Parkinson's disease (Drukarch and van Muijswinkel 2000; Schapira 2007).

Most current monoamine oxidase inhibitors lead to side effects by a lack of affinity and selectivity toward one of the isoforms. So, it remains fundamental to design new more potent, reversible and selective inhibitors of MAO-A and MAO-B.

Different families of heterocycles containing 2 or 4 nitrogen atoms have been used as scaffolds for synthesizing selective monoamine oxidase inhibitors, but the early period of the MAO-inhibitors started with hydrazine derivatives. Pyrazole, pyrazoline, and pyrazolidine derivatives can be considered as a cyclic hydrazine moiety. This scaffold also displayed promising antidepressant and anti-convulsant properties as demonstrated by different and

U. Salgın-Gökşen · N. Gökhan-Kelekçi
Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey
e-mail: onesrin@hacettepe.edu.tr

U. Salgın-Gökşen
Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Analyses and
Control Laboratories, 06100, Ankara, Turkey

S. Yabanoğlu-Çiftçi · A. Ercan · G. Uçar (✉)
Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe
University, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey
e-mail: gulberk@hacettepe.edu.tr

K. Yelekçi
Bioinformatics and Genetics Department, Faculty of Engineering
and Natural Sciences, Kadir Has University, 34083 Fatih,
Istanbul, Turkey

established animal models. Diversely substituted pyrazoles, embedded with a variety of functional groups, are important biological agents and a significant amount of research activity has been directed toward this chemical class (Secci et al. 2011). On the basis of this observation, in previous communications, it was reported that N₁-acetyl, N₁-thiocarbamoyl, 1,3,5-triphenyl and 1-quinazolinone-3,5-diphenylpyrazolines exhibited high potency along with good selectivity due to their synthetic accessibility permitted a number of chemical changes (Bilgin et al. 1993; Palaska et al. 2001, 2008; Manna et al. 2002; Gökhan et al. 2003; Chimenti et al. 2004, 2005, 2006a, b, 2007, 2008a; Gökhan-Kelekçi et al. 2007, 2009; Özdemir et al. 2007, 2008). These observations motivated us to link different heterocyclic moieties to synthesize a new series of pyrazoline derivatives by combining the benzoxazolinone moiety at the first position in order to evaluate the effect of this substitution on monoamine oxidase inhibitory effects.

Materials and methods

Chemistry

All chemicals and solvents used in the present study were purchased from Merck A.G., Aldrich Chemical. Melting points of the compounds were determined with a Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were obtained with a Perkin Elmer SpectrumOne, Nicolet 520 FT-IR spectrometer and the results were expressed in wave number (cm⁻¹). ¹H NMR spectrums were recorded on a Bruker 400 MHz UltraShield spectrometer using dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) with chemical shifts reported as δ (ppm) from TMS. Mass spectrums were undertaken using Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS spectrometer in methanol according to the EI technique. Elemental analyses (C, H, N) were performed on an LECO CHNS 932 analyzer at the laboratory of Ankara University. The purity of the compounds was assessed by TLC on silicagel HF₂₅₄₊₃₆₆ (E.Merck, Darmstadt, Germany).

General procedure for the preparation of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones (4e–h) (chalcones)

Chalcone derivatives were synthesized by condensing acetophenone (10 mmol) and appropriate benzaldehydes (10 mmol) in the presence of sodium hydroxide (12.5 mmol) in water and ethanol (5/3 mL) at 0 °C for 1 h. The solid mass separated out was filtered, dried and crystallized from methanol (Dawey and Tivey 1958). 4e: m.p. 58–58.5 °C (Irie and Watanabe 1980; Lipson et al. 2005), 4f: m.p. 60–62 °C (Irie and Watanabe 1980), 4g: m.p.

75–76 °C (Ueno et al. 1983; Dong et al. 2008), 4h: m.p.: 135–137 °C (Sarabhai and Mathur 1963; Kubota et al. 2006).

General procedure for the preparation of 1-[2-((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles (5)

2-((5-Methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine (1 mmol) was dissolved in 2 mL of DMF and 20 mL of *n*-propanol. 1,3-Diaryl-2-propen-1-one (1 mmol) and eight drops of hydrochloric acid was added to this solution and was refluxed for approximately 120 h (Gökhan-Kelekçi et al. 2009). The reaction mixture was then cooled and the solid precipitated was recrystallized. If solid was not precipitated, the solution was purified by chromatography on a silica gel column.

Biochemistry

Chemicals

hMAO-A (recombinant, expressed in baculovirus infected BTI insect cells), hMAO-B (recombinant, expressed in baculovirus infected BTI insect cells), *R*-(–)-deprenyl hydrochloride, resorufin, dimethyl sulfoxide, and other chemicals were purchased from Sigma-Aldrich TM (Germany). Moclobemide was donated (Roche Pharmaceuticals, Germany). The Amplex[®]-Red MAO Assay Kit (Molecular Probes, USA) contained benzylamine, *p*-tyramine, Clorgyline (MAO-A inhibitor), Pargyline (MAO-B inhibitor), and horseradish peroxidase.

Determination of inhibitory activities of the compounds on human MAO-A and -B

The activity of hMAO-A and hMAO-B (using *p*-tyramine as common substrate for both isoforms) was found to be 185.60 ± 9.50 pmol/mg/min (*n* = 3). The interactions of the synthesized compounds with hMAO isoforms were determined by a fluorimetric method described and modified previously (Anderson et al. 1993; Yáñez et al. 2006; Chimenti et al. 2008b). The production of H₂O₂ catalyzed by MAO isoforms was detected using 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine (Amplex[®]-Red reagent), a non-fluorescent, highly sensitive, and stable probe that reacts with H₂O₂ in the presence of horseradish peroxidase to produce the fluorescent product resorufin. The reaction was started by adding (final concentrations) 200 μM Amplex Red reagent, 1 U/mL horseradish peroxidase, and *p*-tyramine (concentration range 0.1–1 mM).

Control experiments were carried out simultaneously by replacing the test drugs (novel pyrazoline derivatives and

reference inhibitors) with appropriate dilutions of the vehicles. In addition, the possible capacity of novel compounds to modify the fluorescence generated in the reaction mixture due to non-enzymatic inhibition (e.g., for directly reacting with Amplex Red reagent) was determined by adding these compounds to solutions containing only the Amplex Red reagent in a sodium phosphate buffer.

Kinetic experiments

Newly synthesized compounds were dissolved in dimethyl sulfoxide, with a maximum concentration of 1 %, and used in the final concentration range of 0.1–1,000 nM. Kinetic data for interaction of the enzyme with the compounds were determined using the Microsoft Excel package program. The slopes of the Lineweaver–Burk plots were plotted versus the inhibitor concentration and the K_i values were determined from the x axis intercept as $-K_i$. Each K_i value is the representative of single determination where the correlation coefficient (R^2) of the replot of the slopes versus the inhibitor concentrations was at least 0.98. SI ($K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$) was also calculated. The protein was determined according to the Bradford method (Bradford 1976), in which bovine serum albumin was used as a standard.

Reversibility experiments

Reversibility of the MAO inhibition with novel derivatives was evaluated by a centrifugation-ultrafiltration method (Chimenti et al. 2010). In brief, adequate amounts of the recombinant hMAO-A or B were incubated together with a single concentration of the newly synthesized compounds or the reference inhibitors in a sodium phosphate buffer (0.05 M, pH 7.4) for 15 min at 37 °C. After this incubation period, an aliquot was stored at 4 °C and used for the measurement of MAO-A and -B activity. The remaining incubated sample was placed in an Ultrafree-0.5 centrifugal tube (Millipore, USA) with a 30 kDa Biomax membrane in the middle of the tube and centrifuged at 9,000× g for 20 min at 4 °C. The enzyme retained in the 30 kDa membrane was resuspended in a sodium phosphate buffer at 4 °C and centrifuged again two successive times. After the third centrifugation, the enzyme retained in the membrane was resuspended in sodium phosphate buffer (300 mL) and an aliquot of this suspension was used for MAO-A and -B activity determination.

Control experiments were performed simultaneously (to define 100 % MAO activity) by replacing the test drugs with appropriate dilutions of the vehicles. The corresponding values of percent (%) MAO isoform inhibition were separately calculated for samples with and without repeated washing.

Molecular docking studies

The crystal structures of MAO-A and MAO-B were extracted from the protein data bank (PDB) [<http://www.rcsb.org>]. (for MAO-A pdb code: 2Z5X; human monoamine oxidase in complex with harmine, resolution 2.2 Å (Son et al. 2008) and for MAO-B pdb code: 2V5Z; human MAO-B in complex with inhibitor safinamide, resolution 1.6 Å (Binda et al. 2007)). Each structure was cleaned of all water molecules and inhibitors as well as all non-interacting ions before being used in the docking studies. The initial oxidized form of the FAD was used in all docking studies. For MAO-A and MAO-B, one of the two subunits was taken as the target structure. Using a fast Dreiding-like force field, each protein's geometry was first optimized and then submitted to the “Clean Geometry” toolkit of Discovery Studio (Accelrys, Inc.) for a more complete check. Missing hydrogen atoms were added based on the protonation state of the titratable residues at a pH of 7.4. Ionic strength was set to 0.145 and the dielectric constant was set to 10. The ADT (V. 1.5.4) (ADT) (Morris et al. 2009) graphical user interface program was employed to setup the enzymes for molecular docking.

Ligand setups

The 3D structures of ligand molecules were built, optimized at (PM3) level and saved in pdb format. The ADT package was also employed here to generate the docking input files of ligands. AutoDock 4.2 was used for all dockings; the detailed docking procedure has been given elsewhere (Yelekçi et al. 2007).

Results and discussion

Chemistry

A novel series of 1-[2-((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives were synthesized and investigated for the ability to inhibit the activity of the A and B isoforms of human MAO. The synthesis pathway of the compounds was given in Scheme 1. 5-Methyl-2-benzoxazolinone **1b**, was synthesized as per the methods in the literature using 4-methyl-2-aminophenol and urea (Close et al. 1949). Treatment of (5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone with ethyl chloroacetate in K_2CO_3 /acetone gave the N-alkylated product ethyl ((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate **2a–2c** (Milcent et al. 1996; Potts et al. 1980; Ünlü et al. 1992). The acid hydrazides **3a–3c** were prepared by the reaction of ethyl ((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate and hydrazine hydrate in ethanol

(Çakır et al. 2001; Gökçe et al. 2001; Önkol et al. 2008; Salgın-Gökşen et al. 2007). On the other hand, α,β -unsaturated carbonyl compounds (chalcones) **4e–4h** were prepared by reacting appropriate aldehydes and acetophenone derivatives under basic condition according to the Claisen–Schmidt condensation (Dawey and Tivey 1958). The reaction of hydrazides **3a–3c** with chalcones **4e–4h** in *n*-propanol under acidic condition gave compounds 1-[2-((5-methyl/chloro)-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles **5ae–5ch**.

The purity of the synthesized compounds was checked by elemental analyses and the results were within ± 0.4 % of the theoretical values. The structures of the synthesized compounds were determined on the basis of spectral data analysis; such as IR, ^1H NMR and ESI–MS (Table 1).

Two C=O stretching bands viewed at $1,789\text{--}1,753\text{ cm}^{-1}$ and $1,679\text{--}1,664\text{ cm}^{-1}$ in the IR spectra of compounds **5ae–5ch**. The IR spectra of all the compounds showed C=C and C=N stretching bands at $1,609\text{--}1,440\text{ cm}^{-1}$.

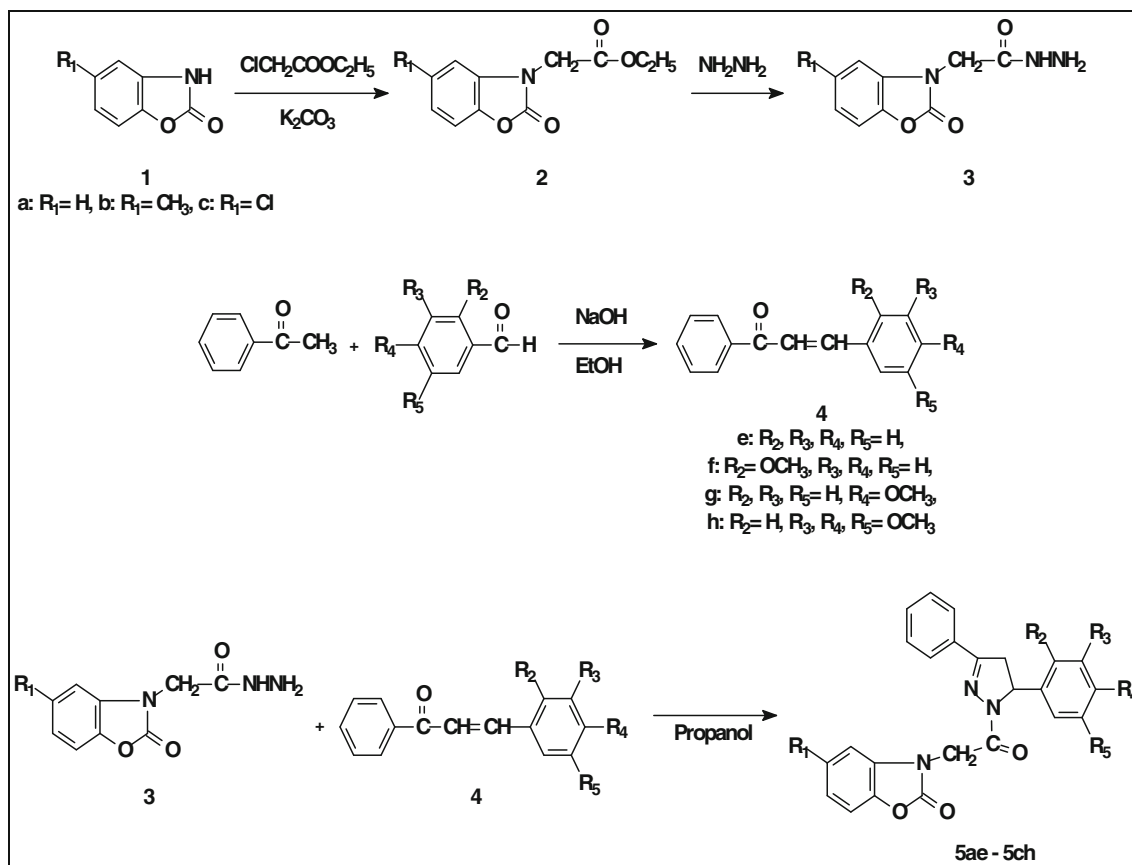
In the ^1H NMR spectrum of the compounds **5ae–5ch**, it was observed three distinct doublet of doublets of the ABX system at δ 5.71–3.09 ppm due to pyrazoline ring (Shekarchi et al. 2008). The CH (H_x) proton appeared between δ 5.71 and 5.52 ppm due to vicinal coupling with the two

magnetically non-equivalent protons of the methylene group at position 4 of the pyrazoline ring. The signals of H_A and H_B of pyrazoline ring were observed as doublet of doublets in the regions 3.95–3.88 ppm (H_B) and 3.26–3.09 ppm (H_A). The CH_2 protons between the benzoxazolinone and pyrazoline ring resonated as a pair of doublet of doublets between δ 5.37–5.15 and 5.12–5.03 ppm. The signals for methoxy and methyl appeared at δ 3.80–3.59 ppm and δ 2.31–2.27 ppm, respectively (Holla et al. 2000; Chen et al. 2011).

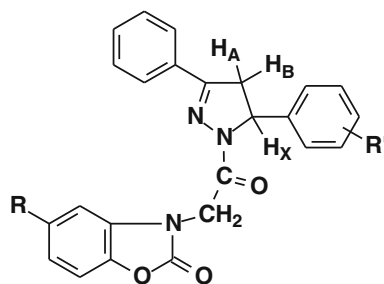
The characteristic peaks were observed in the mass spectra of the compounds. The ions produced under ESI showed a characteristic $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ion peak as the base signal for all compounds. Characteristic $[\text{M} + \text{Na} + 2]^+$ isotope peaks were observed in the mass spectra of the compounds having chloride ion (compounds **5ce**, **5cf**, **5cg**, **5ch**).

Biochemistry

MAO-A and MAO-B inhibitory activities of newly synthesized pyrazoline derivatives were determined using hMAO isoforms by a fluorimetric method. All the tested compounds were found to inhibit MAO-A selectively and



Scheme 1 Synthesis of the compounds

Table 1 Some characteristic and spectroscopic data of the synthesized compounds (**5ae–5ch**)

Compounds	Melting point (°C)	IR ν (cm ⁻¹)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm (<i>J</i> in Hz)	Mass <i>m/z</i>
5ae	192–194	3,057, 2,934 (C–H), 1,763, 1,673 (C=O), 1,486, 1,440 (C=C, C=N)	3.23 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.4 Hz, J _{AX} :4.5 Hz), 3.95 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.6 Hz, J _{BX} :11.8 Hz), 5.11 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.8 Hz), 5.25 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.61 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.6 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 7.13 (t, 1H, 2-benzox.–H ₅), 7.18 (t, 1H, 2-benzox.–H ₆), 7.24–7.28 (m, 4H, 2-benzox.–H ₄ ve phenyl-3H), 7.32–7.37 (m, 3H, 2-benzox.–H ₇ ve phenyl-2H), 7.51–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.87–7.88 (m, 2H, phenyl-2H)	436, 421, 420 (100 %), 398
5af	198–200	2,934, 2,838 (C–H), 1,777, 1,673 (C=O), 1,599, 1,489, 1,440 (C=C, C=N)	3.09 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.0 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 3.80 (s, 3H, –OCH ₃), 3.90 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.0 Hz, J _{BX} :11.8 Hz), 5.10 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.28 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.71 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.8 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, phenyl-H), 7.04 (t, 2H, phenyl-2H), 7.13 (t, 1H, 2-benzox.–H ₅), 7.19 (t, 1H, 2-benzox.–H ₆), 7.25 (d, 1H, 2-benzox.–H ₄ , J:7.7 Hz), 7.28 (d, 1H, phenyl-H, J:7.6 Hz), 7.36 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J:7.8 Hz), 7.47–7.51 (m, 3H, phenyl-3H), 7.84–7.86 (m, 2H, phenyl-2H)	466, 451, 450 (100 %), 428
5ag	214–215	2,957, 2,941, 2,828 (C–H), 1,779, 1,669 (C=O), 1,603, 1,516, 1,490, 1,447 (C=C, C=N)	3.22 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.4 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 3.72 (s, 3H, –OCH ₃), 3.90 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.4 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.08 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.21 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.6 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 6.88 (d, 2H, 4-methoxyphenyl-2H, J:8.8 Hz), 7.10–7.19 (m, 4H, 2-benzox.–H ₅ , 2-benzox.–H ₆ ve 4-methoxyphenyl-2H), 7.25 (d, 1H, 2-benzox.–H ₄ , J:7.6 Hz), 7.35 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J:7.2 Hz), 7.50–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.86–7.88 (m, 2H, phenyl-2H)	466, 451, 450 (100 %), 428
5ah	236.5–237.5	2,997, 2,941, 2,825 (C–H), 1,766, 1,679 (C=O), 1,590, 1,457, 1,443 (C=C, C=N)	3.26 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.2 Hz, J _{AX} :5.2 Hz), 3.62 (s, 3H, –OCH ₃), 3.75 (s, 6H, –OCH ₃), 3.91 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.3 Hz, J _{BX} :11.9 Hz), 5.12 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.34 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.55 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.8 Hz, J _{AX} :5.1 Hz), 6.52 (s, 2H, 3,4,5-trimethoxyphenyl-2H), 7.14 (t, 1H, 2-benzox.–H ₅), 7.19 (t, 1H, 2-benzox.–H ₆), 7.32 (d, 1H, 2-benzox.–H ₄ , J:7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J:7.8 Hz), 7.51–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.85–7.87 (m, 2H, phenyl-2H)	526, 511, 510 (100 %), 488, 320, 176

Table 1 continued

Compounds	Melting point (°C)	IR ν (cm ⁻¹)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm (<i>J</i> in Hz)	Mass <i>m/z</i>
5be	201.5–202.5	3,063, 2,925 (C–H), 1,755, 1,677 (C=O), 1,499, 1,441 (C=C, C=N)	2.30 (s, 3H, –CH ₃), 3.23 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.2 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 3.94 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.0 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.05 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.19 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.60 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.8 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.4 Hz), 7.06 (s, 1H, 2-benzox.–H ₄), 7.21 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.0 Hz), 7.23–7.28 (m, 3H, phenyl-3H), 7.32–7.35 (m, 2H, phenyl-2H), 7.49–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.86–7.88 (m, 2H, phenyl-2H)	450, 435, 434 (100 %), 412
5bf	206–207	3,472 (O–H), 3,055, 2,913, 2,834 (C–H), 1,753, 1,675 (C=O), 1,597, 1,499, 1,443 (C=C, C=N)	2.31 (s, 3H, –CH ₃), 3.09 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.0 Hz, J _{AX} :4.7 Hz), 3.79 (s, 3H, –OCH ₃), 3.89 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.0 Hz, J _{BX} :11.8 Hz), 5.04 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.27 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.71 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.7 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, phenyl-H), 6.93 (d, 1H, 2-benzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.16 Hz), 7.03–7.06 (m, 2H, phenyl-2H), 7.08 (s, 1H, 2-benzox.–H ₄), 7.22 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.12 Hz), 7.26 (t, 1H, phenyl-H), 7.47–7.51 (m, 3H, phenyl-3H), 7.84–7.86 (m, 2H, phenyl-2H)	481, 480, 465, 464 (100 %), 443, 442
5bg	172–173	3,074, 2,952, 2,925, 2,830 (C–H), 1,776, 1,674 (C=O), 1,515, 1,495, 1,441 (C=C, C=N)	2.30 (s, 3H, –CH ₃), 3.22 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.4 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 3.72 (s, 3H, –OCH ₃), 3.90 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.0 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.03 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.15 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.54 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.4 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 6.88 (d, 2H, 4-methoxyphenyl-2H, J:8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, 2-benzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.4 Hz), 7.04 (s, 1H, 2-benzox.–H ₄), 7.16 (d, 2H, 4-methoxyphenyl-2H, J:8.8 Hz), 7.21 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.4 Hz), 7.50–7.52 (m, 3H, phenyl-3H), 7.86–7.88 (m, 2H, phenyl-2H)	480, 465, 464 (100 %), 442
5bh	237–238	2,929, 2,834 (C–H), 1,766, 1,673 (C=O), 1,609, 1,503, 1,436 (C=C, C=N)	2.27 (s, 3H, –CH ₃), 3.23 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.6 Hz, J _{AX} :5.2 Hz), 3.59 (s, 3H, –OCH ₃), 3.72 (s, 6H, –OCH ₃), 3.88 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.2 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.03 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.27 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.52 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.6 Hz, J _{AX} :5.2 Hz), 6.49 (s, 2H, 3,4,5- trimethoxyphenyl-2H), 6.91 (d, 1H, 2-benzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.0 Hz), 7.09 (s, 1H, 2-benzox.–H ₄), 7.20 (d, 1H, 2-benzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.4 Hz), 7.47–7.49 (m, 3H, phenyl-3H), 7.82–7.85 (m, 2H, phenyl-2H)	540, 525, 524 (100 %), 502
5ce	146–148	3,055, 2,929 (C–H), 1,755, 1,668 (C=O), 1,487, 1,440 (C=C, C=N)	3.24 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.4 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 3.95 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.2 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.12 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.27 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.61 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.8 Hz, J _{AX} :4.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, chlorzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.6 Hz, J ₄₆ :2.0 Hz), 7.25–7.29 (m, 3H, phenyl-3H), 7.33–7.36 (m, 2H, phenyl-2H), 7.40 (d, 1H, chlorzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.4 Hz), 7.51–7.53 (m, 4H, chlorzox.–H ₄ ve phenyl-3H), 7.86–7.89 (m, 2H, phenyl-2H)	470, 457, 456, 455, 454 (100 %), 434, 432

Table 1 continued

Compounds	Melting point (°C)	IR ν (cm ⁻¹)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm (<i>J</i> in Hz)	Mass <i>m/z</i>
5cf	176–177	3,059, 2,948, 2,842 (C–H), 1,767, 1,672 (C=O), 1,487, 1,455, 1,440 (C=C, C=N)	3.09 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.1 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 3.80 (s, 3H, –OCH ₃), 3.89 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :17.9 Hz, J _{BX} :11.7 Hz), 5.10 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.29 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.7 Hz), 5.71 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.7 Hz, J _{AX} :4.6 Hz), 6.89 (t, 1H, phenyl-H), 7.05 (t, 2H, phenyl-2H), 7.18 (dd, 1H, chlorzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.5 Hz, J ₄₆ :2.1 Hz), 7.26 (t, 1H, phenyl-1H), 7.39 (d, 1H, chlorzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.5 Hz), 7.49–7.50 (m, 4H, chlorzox.–H ₄ ve phenyl-3H), 7.84–7.86 (m, 2H, phenyl-2H)	487, 486, 485, 484 (100 %), 462, 354
5cg^a	–	–	–	–
5ch	262–263	3,063, 2,944, 2,822 (C–H), 1,771, 1,664 (C=O), 1,593, 1,491, 1,440 (C=C, C=N)	3.26 (dd, 1H, H _A , J _{AB} :18.2 Hz, J _{AX} :5.2 Hz), 3.61 (s, 3H, –OCH ₃), 3.75 (s, 6H, –OCH ₃), 3.91 (dd, 1H, H _B , J _{AB} :18.2 Hz, J _{BX} :11.6 Hz), 5.11 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:17.6 Hz), 5.37 (d, 1H, N–CH ₂ H ₂ –CO, J:18.0 Hz), 5.55 (dd, 1H, H _X , J _{BX} :11.8 Hz, J _{AX} :5.2 Hz), 6.53 (s, 2H, 3,4,5-trimethoxyphenyl-2H), 7.19 (dd, 1H, chlorzox.–H ₆ , J ₆₇ :8.4 Hz, J ₄₆ :2.0 Hz), 7.41 (d, 1H, chlorzox.–H ₇ , J ₆₇ :8.0 Hz), 7.50–7.52 (m, 3H, chlorzox.–H ₄ ve phenyl-2H), 7.55 (d, 1H, phenyl-H, J:2.4 Hz), 7.85–7.87 (m, 2H, phenyl-2H)	562, 560, 547, 546, 545, 544 (100 %), 522, 182

^a Şahin et al. 2011

competitively (Table 2). These novel compounds were reversible inhibitors of hMAO-A since the enzyme activity was restored after centrifugation-ultrafiltration steps (Table 2).

Except compounds with **h** substitution (trimethoxy) in phenyl ring, all the compounds were found to be a potent MAO-A inhibitors with K_i values in nM range and with SI_{MAO-A} in the magnitude of 10^3 – 10^4 . Compounds **5ae**, which is unsubstituted, and **5af**, which has a methoxy substitution on R₂ position were appeared as the most potent MAO-A inhibitors within this series with K_i values of 0.003 ± 10^{-5} and 0.010 ± 10^{-3} μ M, respectively. Docking results given in Table 2 are in agreement with the biochemical evaluations. The high inhibitory potency and selectivity of **5ae** through hMAO-A were discussed in detail in the next part according to the computational data obtained.

Compound **5bg**, which carries a methyl group at R₁ position of benzoxazolinone ring and a methoxy group at para position of phenyl ring inhibited hMAO-A with K_i value of 0.090 ± 10^{-3} (Table 2). Experimental selectivity index for this compound was found as 0.004, which is satisfactory and comparable with SI_{MAO-A} of known MAO-A inhibitor; moclobemide (0.004).

It was suggested that in case that the benzoxazolinone ring is unsubstituted or substituted with methyl group (**a** or **b** substitution), MAO-A inhibitory activity is better compared to chloride substitution (**c** substitution), except in the

case of compound **5be**. Furthermore, trimethoxy substitution in phenyl ring (**h** substitution) has been found unfavorable in terms of MAO-A inhibitory activity. Among compounds that benzoxazolinone ring is unsubstituted or substituted with chloride group (**a** or **c** substitution), compounds carrying **e** substitution was found the most potent MAO-A inhibitor among the substitutions of e, f and g.

In the present study, we have successfully identified new compounds which are reversible and selective inhibitor of hMAO-A. It was suggested that unsubstituted benzoxazolinone ring favors MAO-A inhibitory activity whereas methoxy substitutions of phenyl ring at meta and para positions reveals a significant decrease in MAO-A inhibition activity. Results of this study will provide a useful information for designing a new series of potent, selective and reversible MAO-A inhibitors in future.

Molecular docking studies

To figure out the detailed interactions of the docked poses of the inhibitors, compound **5ae** was selected for visualization. The binding modes for inhibitor **5ea** (Fig. 1) in the MAO-A and MAO-B active site cavities are shown in below images. A careful analysis of the binding mode of the compound **5ea** in the MAO-A cavity revealed that the benzoxazolinone ring of this compound inserted into the hydrophobic pocket lined with the TYR444, TYR407 and FAD cofactor. Two phenyl rings of inhibitor **5ae** make two

Table 2 Calculated and experimental K_i values corresponding to the inhibition of MAO isoforms by the newly synthesized 2-pyrazoline derivatives

Compounds	Calculated K_i value for MAO-A (μ M)	Calculated K_i value for MAO-B (μ M)	Calculated SI*	Experimental K_i value for MAO-A (μ M)**	Experimental K_i value for MAO-B (μ M)**	Experimental SI*	Inhibition type, selectivity, reversibility
5ae (R)	0.001	1.20	0.000833	0.003 ± 0.00001	1.80 ± 0.13	0.002	MAO-A, competitive, reversible
5ae (S)	0.001	1.97	0.000508				
5af (R)	0.009	3.69	0.002	0.010 ± 0.001	3.80 ± 0.17	0.003	MAO-A, competitive, reversible
5af (S)	0.007	5.82	0.001				
5ag (R)	0.00093	11.29	0.0000823	0.050 ± 0.002	32.00 ± 1.60	0.002	MAO-A, competitive, reversible
5ag (S)	0.031	55.15	0.000562				
5ah (R)	24.32	63.85	0.381	45.260 ± 1.250	590.00 ± 15.21	0.076	MAO-A, competitive, reversible
5ah (S)	38.81	566.75	0.068				
5be (R)	0.003	3.74	0.000802	0.100 ± 0.009	3.00 ± 0.01	0.03	MAO-A, competitive, reversible
5be (S)	0.133	3.29	0.040				
5bf (R)	0.070	9.74	0.007	0.080 ± 0.002	1.00 ± 0.09	0.080	MAO-A, competitive, reversible
5bf (S)	0.070	0.70	0.1				
5bg (R)	0.002	12.71	0.000157	0.090 ± 0.001	23.10 ± 1.60	0.004	MAO-A, competitive, reversible
5bg (S)	0.044	19.94	0.002				
5bh (R)	31.61	254.54	0.124	15.20 ± 1.05	153.00 ± 8.06	0.099	MAO-A, competitive, reversible
5bh (S)	461.06	58.55	7.875				
5ce (R)	0.014	2.37	0.006	0.050 ± 0.002	1.90 ± 0.009	0.027	MAO-A, competitive, reversible
5ce (S)	0.063	1.15	0.055				
5cf (R)	0.054	29.39	0.002	0.095 ± 0.002	7.00 ± 0.23	0.014	MAO-A, competitive, reversible
5cf (S)	0.034	0.298	0.114				
5cg (R)	0.009	18.39	0.000489	0.120 ± 0.015	7.00 ± 2.11	0.017	MAO-A, competitive, reversible
5cg (S)	0.548	10.53	0.052				
5ch (R)	8.980	755.08	0.012	9.26 ± 0.35	805.20 ± 36.45	0.011	MAO-A, competitive, reversible
5ch (S)	62.189	292.00	0.213				
Selegiline (MAO-B inhibitor)	22.02	34.07	0.646	9.06 ± 0.44	0.09 ± 0.004	100.67	MAO-B, competitive irreversible
Moclobemide (MAO-A inhibitor)	5.71	250.74	0.023	0.005 ± 0.001	1.22 ± 0.08	0.004	MAO-A, competitive, reversible

* Selectivity index. It was calculated as $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ ** Each value represents the mean $\pm$ SEM of three independent experiments

significant σ - π interactions with the side chains of PHE352 and PHE208. ASN181, ILE325, LEU97, GLN215, ILE335, LEU337, and TYR69 contribute to the other attractions. The last two pictures of Fig. 1 show the poses of **5ae** in the active side of MAO-B in 3-D and 2-D depictions, respectively. On the contrary, MAO-A compound **5ae** occupies a space in the entrance cavity of MAO-B very far from the

main cavity and hydrophobic packet. The phenyl rings of **5ae** make two σ - π interactions with SER200 and TYR326. The selectivity and potency of compound **5ae** on MAO-A compared to MAO-B can be noted in the above poses in MAO-A and MAO-B. The experimental data given in Table 2 are in agreement with these observations. All the computational results may suggest why the MAO-A

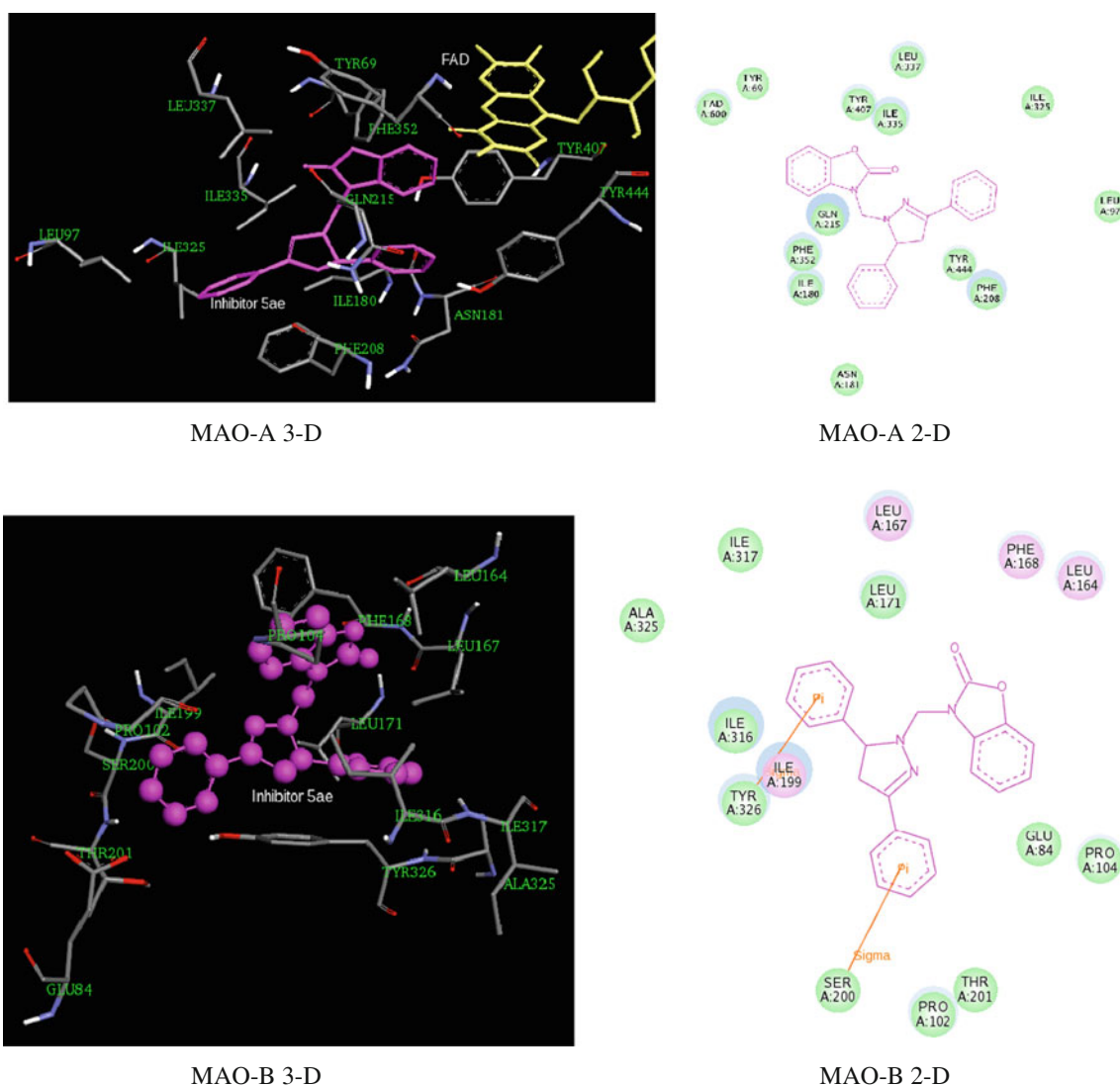


Fig. 1 Docked pose of compound **5ae** (**R**) in MAO-A and MAO-B active site in 3-D and 2-D, respectively. Amino acid side chains are shown as *sticks*, the inhibitor is shown as a *ball and stick* (magenta), and the cofactor FAD is depicted as a *yellow stick*. Residues involved

in hydrogen bonding or polar interactions are represented by *magenta-colored circles*, and residues involved in vdW and hydrophobic interactions are shown by *green circles* in all 2-D figures

inhibitory potency of inhibitor **5ae** ($K_i = 0.001 \mu\text{M}$) is much better and more selective in comparison to MAO-A ($K_i = 1.20 \mu\text{M}$).

References

- Anderson MC, Hasan F, McCrodden JM, Tipton KF (1993) Monoamine oxidase inhibitors and the cheese effect. *Neurochem Res* 18:1145–1149
- Bilgin AA, Palaska E, Sunal R (1993) Studies on the synthesis and antidepressant activity of Some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Arzneimittel-Forsch* 43:1041–1044
- Binda C, Wang J, Pisani L, Caccia C, Carotti A, Salvati P, Edmondson DE, Mattevi A (2007) Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *J Med Chem* 50:5848–5852
- Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72:248–254
- Çakır B, Dağ Ö, Yıldırım E, Erol K, Şahin MF (2001) Synthesis and anticonvulsant activity of some hydrazones of 2[(3H)-oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide. *J Fac Pharm Gazi* 18:99–106
- Chen SQ, Zhang YC, Liu FM (2011) Synthesis and spectral characterization of some new thiazolyl-pyrazolines bearing 1,2,4-triazole moiety. *Phosphorus Sulfur* 186:319–325
- Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P et al (2004) Synthesis and selective inhibitory activity of 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives against monoamine oxidase. *J Med Chem* 47:2071–2074
- Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A et al (2005) Synthesis, molecular modeling studies, and selective

- inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *J Med Chem* 48:7113–7122
- Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P, Granese A, Befani O, Turini P, Alcaro S, Ortuso F (2006a) Synthesis and molecular modelling of novel substituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly selective monoamine oxidase-A inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 67:206–214
- Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P, Granese A, Befani O, Turini P, Cirilli R et al (2006b) Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR of 1,3,5-trisubstituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly selective monoamine oxidase A inhibitors. *Curr Med Chem* 13:1411–1428
- Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Manna F, Chimenti P et al (2007) Monoamine oxidase isoform-dependent tautomeric influence in the recognition of 3,5-diaryl pyrazole inhibitors. *J Med Chem* 50:425–428
- Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Manna F, Chimenti P et al (2008a) Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of N1-propanoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem* 43:2262–2267
- Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P et al (2008b) Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *J Med Chem* 51:4874–4880
- Chimenti F, Carradori S, Secci D, Bolasco A, Bizzarri B et al (2010) Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem* 45:800–804
- Close WJ, Tiffany BD, Spielman MA (1949) The analgesic activity of some benzoxazolone derivatives. *J Am Chem Soc* 71:1265–1268
- Dawey W, Tivey DJ (1958) Chalcones and related compounds. Part IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones 242:1230–1236
- Dong F, Jian C, Zhenghao F, Kai G, Zuliang L (2008) Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catal Commun* 9:1924–1927
- Drukarch B, van Muiswinkel FL (2000) Drug treatment of Parkinson's disease. Time for phase II. *Biochem Pharmacol* 59:1023–1031
- Gökçe M, Geciken AE, Yıldırım E, Tosun AU (2001) Synthesis and anticonvulsant activity of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(o/p-substituted benzal)hydrazone derivatives. *Arzneimittelforschung* 58:537–542
- Gökhan N, Yeşilada A, Uçar G, Erol K, Bilgin AA (2003) 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: synthesis and evaluation as MAO inhibitors. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 336:362–371
- Gökhan-Kelekçi N, Yabanoğlu S, Küpeli E, Salgın U, Özgen Ö et al (2007) A new therapeutic approach in alzheimer disease: some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg Med Chem* 15:5775–5786
- Gökhan-Kelekçi N, Koyunoğlu S, Yabanoğlu S, Yelekçi K, Özgen Ö et al (2009) New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorg Med Chem* 17:675–689
- Holla BS, Akberali PM, Shivananda MK (2000) Studies on arylfuran derivatives-Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl- Δ^2 -pyrazolines. *Il Farmaco* 55:256–263
- Irie K, Watanabe K (1980) Aldol condensations with metal(II) complex catalysts. *Bull Chem Soc Jpn* 53:1366–1371
- Kubota Y, Ikeya H, Sugi Y, Yamada T, Tatsumi T (2006) Organic-inorganic hybrid catalysts based on ordered porous structures for Michael reaction. *J Mol Catal A-Chem* 249:181–190
- Lipson VV, Desenko SM, Shirobokova MG, Borodina VV, Musatov VI (2005) Chemical reactions of 2-methyl-5,7-diphenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine (New York, NY, United States). *Chem Heterocycl Compd* 41:492–495
- Manna F, Chimenti F, Bolasco A, Secci D, Bizzarri B et al (2002) Inhibition of amine oxidases activity by 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 12:3629–3633
- Milcent R, Akhnazarian A, Lensen N (1996) Synthesis of 1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-imidazolidinedione derivatives through cyclic transformations of ethyl 2-oxo-3(2H)-benzoxazoleacetate derivatives. *J Heterocycl Chem* 33:1829–1833
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009) Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comp Chem* 16:2785–2791
- Önkol T, Gökçe M, Tosun AU, Polat S, Serin MS, Tezcan S (2008) Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted benzal)hydrazone and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone)hydrazone derivatives. *Türk J Pharm Sci* 5:155–166
- Özdemir Z, Kandilci HB, Gümüsel B, Çalış Ü, Bilgin AA (2007) Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem* 42:373–379
- Özdemir Z, Kandilci HB, Gümüsel B, Çalış Ü, Bilgin AA (2008) Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-thienyl)-pyrazoline derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 341:701–707
- Palaska E, Aytemir M, Uzbay İT, Erol D (2001) Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Eur J Med Chem* 36:539–543
- Palaska E, Aydın F, Uçar G, Erol D (2008) Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 341:209–215
- Potts KT, Bhattacharjee D, Kanemasa S (1980) Mesoionic compounds. 52. Attempted synthesis of the anhydro-2-hydroxyoxazolo[2,3b]-oxazolium hydroxide system. *J Org Chem* 45:4985–4988
- Şahin ZS, Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Işık Ş (2011) Synthesis, crystal structures and DFT studies of 1-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole and 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole. *J Mol Struct* 1006:147–158
- Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E et al (2007) 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem* 15:5738–5751
- Sarabhai KP, Mathur KBL (1963) Some arylation reactions with diazotized 3,4,5-trimethoxyaniline. Preparation of 3,4,5-trimethoxychalcone and 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde. *Indian J Chem* 1:482–483
- Schapiro AH (2007) Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Arch Neurol* 64:1083–1088
- Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Carradori S (2011) The state of the art of pyrazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors and antidepressant/anticonvulsant agents. *Curr Med Chem* 18:5114–5144
- Shekarchi M, Pirali-Hamedani M, Navidpour L, Adib N, Shafiee A (2008) Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-aryl-5-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives. *J Iran Chem Soc* 5:150–158

- Son S-Y, Ma J, Kondou Y, Yoshimura M, Yamashita E, Tsukihara T (2008) Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors. *P Natl Acad Sci USA* 105:5739–5744
- Ueno Y, Yadav LDS, Okawara M (1983) Carbon-carbon bond formation via phosphine-initiated cleavage of oxosulphides. *Chem Lett* 6:831–834
- Ünlü S, Erdoğan H, Sunal R (1992) Synthesis of some (2-benzoxazolinones-3-yl)alkanoic acid derivatives and their analgesic properties. *Hacettepe University J Faculty of Pharm* 12:23–31
- Yamada M, Yasuhara H (2004) Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 25:215–221
- Yáñez M, Fraiz N, Cano E, Orallo F (2006) Inhibitory effects of cis- and trans-resveratrol on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and on monoamine oxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 344:688–695
- Yelekçi K, Karahan Ö, Toprakci M (2007) Docking of novel reversible monoamine oxidase-B inhibitors: efficient prediction of ligand binding sites and estimation of inhibitors thermodynamic properties. *J Neural Transm* 114:725–732

EK 2a

Etik Kurul Kararı-1



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.06.00/ 91

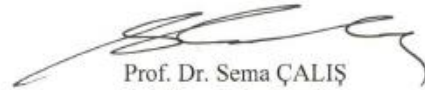
05 Temmuz 2012

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 28.06.2012 (PERŞEMBE)
TOPLANTI SAYISI	: 2012/4
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2012/39
KARAR NUMARASI	: 2012/39-7
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Gülberk Uçar
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Uzm. Ecz. Umut Salgın Gökşen, Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide Tel, Uzm. Bio. Açelya Y. Aslan
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi, Yrd. Doç. Dr. Samiye Yabanoğlu
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 144 adet 20-24 g ağırlığında erkek Swiss Albino Fare
ONAY GEÇERLİLİK SÜRESİ	: 12 ay

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden. Prof. Dr. Gülberk Uçar'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2012/39 kayıt numaralı *"Moleküler Modelleme Yöntemiyle Tasarlanan Yeni 2-Pirazolin Türevlerinin Sentezi, İnhibisyon Kinetiklerinin ve Antidepresan Aktivitelerinin Tayini"* isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir. Kurul üyesi Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide Tel çıkar çatışması nedeni ile tartışma ve oylamaya katılmamıştır.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür


Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkan V.

EK 2b

Etik Kurul Kararı-2



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayı: 52338575 - 43

26 Mart 2014

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 21.03.2014 (CUMA)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/03
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/20
KARAR NUMARASI	: 2014/20-05
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN-KELEKÇİ
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd. Doç.Dr. Banu Cahide TEL, Uzm. Bio. Açelya YALOVAÇ, Ecz. Gökçen TELLİ
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Uzm. Ecz. Umut SALGIN-GÖKŞEN, Prof. Dr. Gülberk UÇAR, Yrd. Doç.Dr. Samiye YABANOĞLU-ÇİFTÇİ
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 216 adet fare

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN-KELEKÇİ'nin araştırma yürütücüsü olduğu 2014/20 kayıt numaralı "*Depresyon Tedavisinde Yararlanılabilecek Bazı Yeni 2- Pirazolin ve Hidrazon Türevlerinin Etkin Dozlarının Belirlenmesi ve Lokomotor Aktivite Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir. Kurul üyesi Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide TEL çıkar çatışması nedeni ile tartışma ve oylamaya katılmamıştır.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

EK 3: Tez Çalışmasından Üretilen Posterlerin Listesi

Ek 3a: Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yalovaç-Aslan, A., Uçar, G., Yelekçi, K. Synthesis and Molecular Modeling of Some Novel Pyrazoline Derivatives as Potent Monoamine Oxidase Inhibitors. Emerging Targets and Treatments: Opportunities and Challenges for Drug Design Annual One-Day Meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV (MEDCHEM 2011), 25 November 2011, Ghent-Belgique.

Ek 3b: Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yalovaç-Aslan, A., Uçar, G., Yelekçi, K. Monoamine Oxidase Inhibitory Effect and Molecular Modeling Studies of Newly Synthesized 2-Pyrazoline Derivatives Containing 2-Benzoxazolinone. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10), 26-29 June 2012, Ankara-Turkey.

Ek 3c: Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Ercan, A., Yelekçi, K., Uçar, G. Evaluation of Selective Human MAO Inhibitory Activities of Some Novel Pyrazoline Derivatives. 15th Amine Oxidase Congress, 15-18 July 2012, Toulouse-France.

Ek 3d: Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yalovaç-Aslan, A., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Yelekçi, K. Selective Inhibitory Activity Against MAO and Molecular Modeling Studies Of Novel Pyrazoline Derivatives Containing 2-Benzoxazolinones. MedChem 2012 - From Rapid Dissociation to Irreversible Inhibition Optimisation of Drug-Target Residence Time Annual One-Day Meeting on Medicinal Chemistry of SRC & KVCV, 30 November 2012, Liege-Belgium.

Ek 3e: Salgın-Gökşen, U., Sarıgül, S., Bultinck, P., Herrebout, W., Yabanoglu-Çiftci, S., Doğan, İ., Yelekçi, K., Uçar, G., Gökhan-Kelekçi, N. Determination of the Absolute Configuration of 1-[2-(2-Benzoxazolinone-3-yl)]-3-Phenyl-5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-Dihydro-(1H)-Pyrazole Enantiomers by Vibrational Circular Dichroism and Evaluation of its Selective Human MAO Inhibitory Activity. 7th Drug Design & Medicinal Chemistry, 08-10 May 2013, Boston-USA.

Ek 3f: Salgın-Gökşen, U., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Yalovaç, A., Uçar, G., Yelekçi, K., Gökhan-Kelekçi, N. Evaluation of Selective Human Monoamine Oxidase Inhibitory Activities of Some Novel Hydrazone Derivatives Containing 2-Benzoxazolinones. 11th FIPS & FinMedChem 2013, 28-30 August 2013, Helsinki-Finland.

Ek 3g: Telli, G., Salgın-Gökşen, U., Yalovaç, A., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Gökhan-Kelekçi, N., Tel, B.C. Moleküler Modelleme Yöntemiyle Tasarlanan Yeni Monoamin Oksidaz-A Enzimi İnhibitörü Selektif 2-Pirazolin Türevlerinin Antidepresan Aktivitelerinin Tayini. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 4-7 Kasım 2013, Antalya-Türkiye. (Sözlü Bildirim)

Ek 3h: Salgın-Gökşen, U., Telli, G., Yalovaç-Aslan, A., Tel, B.C., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Yelekçi, K., Gökhan-Kelekçi, N. Selective Human MAO Inhibitory Activities of Newly Synthesized Pyrazoline and Hydrazone Derivatives, International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development 28-30 November 2013, Antalya-Turkey.

Ek 3i: Salgın Gökşen, U., Telli, G., Yalovaç, A., Tel, B. C., Yabanoğlu, S., Uçar, G., Gökhan Kelekçi N. Pharmacological Evaluation of New MAO-A inhibitor 2-Pyrazoline Derivatives Bearing 2-Benzoxazolinone, 15th Tetrahedron Symposium – Asian Edition Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry, 28-31 October 2014, Singapore.

EK 3a

SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELING OF SOME NOVEL PYRAZOLINE DERIVATIVES AS POTENT MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS

Umut Salgin Göksen (1), Nesrin Gökhan Kelekçi (1), Açıyla Yalovaç Aslan (2), Gülberk Uçar (2), Kemal Yelekçi (3)

(1) Department of Pharmaceutical Chemistry, (2) Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey.

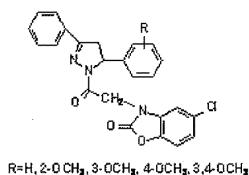
(3) The Faculty of Arts and Sciences, Kadir Has University, 34080 Fatih- İstanbul-Turkey.

MAO inhibitors are the first category of antidepressants ever developed and show high mood-enhancing efficacy. Two different types of MAO, named A and B, which differ in substrate specificity, sensitivity to inhibitors, and amino acid sequence, have been characterized¹⁻². Due to the key role played by the two MAO forms in metabolism of monoamine neurotransmitters and exogenous aryl-alkylamines, these oxidases have long been a pharmacological focus. Both reversible and irreversible MAO inhibitors of both isoforms A and B have been administered clinically in the treatment of several neurological diseases, such as depression, social phobias, obsessive-compulsive disorders, schizophrenia, Parkinson's Disease³.

Reported reversible MAO inhibitors belong to the morpholino, piperidino, 2-aminoethylcarboxamide, and 2-oxazolidinone series¹. Among them, 2-oxazolidinone derivatives including tolloxatone (*Humoryl*®) and bexloxatone are used as new antidepressant agents³.

On the other hand, pyrazolines are well known and important nitrogen containing five membered heterocyclic compounds. Several pyrazoline derivatives have been found to possess considerable biological activities which stimulated research activities in this field⁴. Their prominent effects are *e.g.*, antibacterial, antifungal, antiinflammatory, analgesic, hypotensive and antidepressant activities⁵⁻⁷.

Prompted by these findings and in continuation of our efforts in synthesizing various bioactive molecules, we have combined 5-chloro-2-benzoxazolinone with chalcones to obtain hybriide molecules, and investigated the eventual role of the of the pyrazoline subunit on the selective MAO inhibitor activities.



Synthesized compounds were docked computationally to the active site of the MAO-A and MAO-B isoenzyme. The AutoDock 4.01 program was employed to perform automated molecular docking. These showed high activity against MAO isoforms, especially MAO-A. The biological behaviour of the pyrazoline derivatives was investigated against both MAO-A and -B isoforms. The inhibition profile was found to be competitive and reversible for all compounds. Excellent to good correlation between the calculated and experimental K_i values were obtained.

This study was supported by the Hacettepe University Research Fund (Project Number: 010D03301003)

References

- 1) Mai, A., et al, *Il Farmaco* 58, 231-241 (2003).
- 2) Chimenti, F., et al, *J. Med. Chem.* 50, 707-712 (2007).
- 3) Mai, A., et al, *Arkivoc* 5, 32-43 (2004).
- 4) Levai, A., *Arkivoc* IX, 344-352 (2005).
- 5) Kini, S., Gandhi, A.M., *Indian J. Pharm. Sci.* 70, 102-105 (2008)
- 6) Gökhan-Kelekçi, N., et al., *Bioorg. Med. Chem.* 15, 5775-5786 (2007).
- 7) Turan-Zitounia, G., et al., *Eur. J. Med. Chem.* 35, 635-641 (2000).

EK 3b

P-101: MONOAMINE OXIDASE INHIBITORY EFFECT AND MOLECULAR MODELING STUDIES OF NEWLY SYNTHESIZED 2-PYRAZOLINE DERIVATIVES CONTAINING 2-BENZOXAZOLINONE

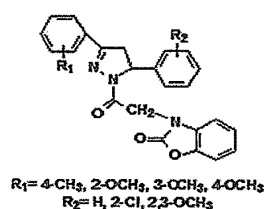
Umut Salgın-Gökşen¹, Nesrin Gökhan-Kelekçi¹, Açıyla Yalovaç-Aslan², Gülberk Uçar², Kemal Yelekçi³

¹Department of Pharmaceutical Chemistry,

²Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey.

³The Faculty of Arts and Sciences, Kadir Has University, 34080 Fatih- İstanbul-Turkey.

Depression is a chronic, recurring and potentially life-threatening psychiatric illness that affects approximately 20% of the worldwide population. Although several different antidepressant drugs are available to treat depression, all of these compounds modulate monoamine neurotransmission, specially serotonergic and noradrenergic systems. Monoamine oxidase (MAO; EC 1.4.3.4) catalyses the oxidative deamination of biogenic amines, such as serotonin, norepinephrine and dopamine, and it seems to play important roles in several psychiatric and neurological disorders. Type A and B MAO (MAO-A, MAO-B) are designated according to their substrate specificity and inhibitor sensitivity, and they are distributed in different brain regions and cell types, suggesting their specified function. MAO-A and MAO-B are attractive targets for therapeutic intervention. MAO-A inhibitors are prescribed for the treatment of mental depression and anxiety. MAO-B inhibitors are used with L-DOPA and/or dopamine agonists in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. The classical period of the MAO-inhibitors started with hydrazine derivatives. Chemically, the reversible MAO-A inhibitors are derivatives of morpholine (for example, moclobemide), benzofuranyl piperidine (for example, brofaromine), 2-aminoethyl carboxamide (for example, Ro 41-1049) and oxazolidinone (for example, toloxatone, cimoxatone). Pyrazolines are also well known for their antidepressant activity. The earlier studies by Parmar et al. and Soni et al. showed that some substituted pyrazolines, such as 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines, which bear a cyclic hydrazine moiety, have monoamine oxidase (MAO) inhibitory properties in rat brain. This activity was strengthened by many studies. For pursuing more potent and less toxic MAO-A inhibitors as antidepressant agents, we have designed a series of 2-pyrazolines containing 2-benzoxazolinone. Theoretically designed compounds were docked computationally to the active site of the MAO-A and MAO-B isoenzyme. The AutoDock 4.01 program was employed to perform automated molecular docking. The prosperous compounds were synthesized and investigated for their ability to selectively inhibit hMAO isoforms by *in-vitro* tests. All the compounds were found to inhibit MAO-A selectively and reversibly in a competitive manner. These results showed excellent to good correlation between the calculated and experimental K_i values.



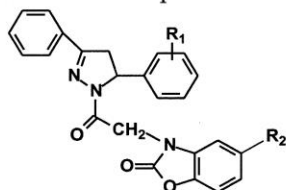
This study was supported by the Hacettepe University Research Fund (Project Number: 010D03301003)

EK 3c

P-02

Evaluation of selective human MAO inhibitory activities of some novel pyrazoline derivatives**Umut Salgın-Göksen¹, Nesrin Gökhan-Kelekçi¹, Samiye Yabanoglu-Ciftci², Ayşe Ercan², Kemal Yelekcı³, Gulberk Ucar²**¹Department of Pharmaceutical Chemistry, ²Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey; ³Kadir Has University, Computational Biology and Bioinformatics, 34083 Fatih- İstanbul, Turkey.

The initial interest in MAO inhibitors (MAOIs) waned as a result of the discredit of the first generation of MAOIs associated with their severe adverse side effects and food incompatibilities in patients that led to their disuse. However, more recently, a better knowledge of the enzyme, in particular the identification of two isoforms (MAO A and MAO B) that can be selectively inhibited, and the development of new generations of inhibitors have led to a renewed interest in the therapeutic potential of those compounds. Numerous compounds among the great variety of substituted hydrazines behave as MAO inhibitors. A common structural feature of substrates and inhibitors is an amino or imino group that is assumed to play an essential role in orientation and complex formation at the active site of the enzyme. In the course of our research we have previously reported the synthesis and inhibitory activity of a series of pyrazoline derivatives¹⁻³, and as part of our plan in this work, we study the synthesis and inhibitory activity of 1-[2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)]acetyl-3,5-disubstitutedphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole on hMAO A and hMAO B. Synthesized compounds were docked computationally to the active site of the MAO-A and MAO-B isoenzyme. The AutoDock and Discovery Studio programs were employed to perform automated molecular docking and visualization. They showed high activity against MAO isoforms, especially MAO-A. The biological behavior of the pyrazoline derivatives was investigated against both hMAO-A and -B isoforms. The inhibition profile was found to be competitive and reversible for all compounds. Excellent to good correlation between the calculated and experimental K_i values were obtained.

R₁=H, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 3,4-OCH₃, 3,4,5-OCH₃R₂=H, -Cl, -CH₃

1. Nesrin Gökhan et al., *Archiv der Pharmazie Pharm. And Medicinal Chem.* 336, 362-371 (2003). 2. Nesrin Gökhan-Kelekçi, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 15, 5775-5786 (2007). 3. Nesrin Gökhan-Kelekçi et al, *Bioorg Med Chem*, 17, 675-689 (2009). 4. Nesrin Gökhan-Kelekçi et al., *Bioorg Med Chem*, 17, 6761-6772 (2009).

*This study was supported by the Hacettepe University Research Fund (Project # 010D03301003)

EK 3d

SELECTIVE INHIBITORY ACTIVITY AGAINST MAO AND MOLECULAR MODELING STUDIES OF NOVEL PYRAZOLINE DERIVATIVES CONTAINING 2-BENZOXAZOLINONES

Umut Salgın-Gökşen*, Nesrin Gökhan-Kelekçi*, Açıyla Yalovaç-Aslan**, Samiye Yabanoglu-Çiftçi**, Gülberk Uçar**, Kemal Yelekçi***

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey.

**Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey.

***Bioinformatics and Genetics Department, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Kadir Has University, 34083 Fatih, İstanbul-Turkey.
e-mail: onesrin@hacettepe.edu.tr

Monoamine oxidase [monoamine: oxygen oxidoreductase (deaminating), EC 1.3.3.4, MAO] is a major enzyme in metabolizing monoamine neurotransmitters and an important factor in the etiology of age-regulated neurodegenerative disorders. Type A and B MAO (MAO-A, MAO-B) are designated according to their substrate specificity and inhibitor sensitivity, and they are distributed in different brain regions and cell types, suggesting their specified function.

Inhibitors of MAO-A and -B were developed to increase the available amounts of monoamine neurotransmitters in the brains for the treatment of psycho-neurological disorders¹. MAO inhibitors were the first antidepressant drugs to be prescribed and are still used today with great success, especially in patients resistant to other antidepressants². In particular, MAO-A inhibitors are effective in the treatment of depression, while MAO-B inhibitors are useful in the treatment of Parkinson's disease³.

The classical period of the MAO-inhibitors started with hydrazine derivatives. 2-Pyrazolines can be considered as a cyclic hydrazine moiety. Pyrazolines were reported to have MAO inhibitory and anti-depressant activity⁴. Toloxatone (Humoryl), characterized by the presence of the oxazolidin-2-one as a core structure, was the first reversible and selective MAO-A inhibitor introduced in the clinical practice as antidepressant agent⁵.

For pursuing more potent and less toxic MAO-A inhibitors as antidepressant agents, we design a series of 2-pyrazolines by combining chalcones and 5-methyl-2-benzoxazolinone. MAO inhibitory activities of these pyrazolines were studied. To give structural insights regarding the binding mode of these inhibitors, we carried out docking simulations of the compounds. The AutoDock 4.01 program was employed to perform automated molecular docking. These showed high activity against MAO isoforms, especially MAO-A. The biological behaviour of the pyrazoline derivatives was investigated against both MAO-A and -B isoforms. The inhibition profile was found to be competitive and reversible for all compounds. Excellent to good correlation between the calculated and experimental K_i values were obtained.

References

- 1) Naci, M., Maruyama, W., Current Pharmaceutical Design 16, 2799-2817 (2010).
- 2) Villarinho, J. G., Fachineto, R., Pinheiro, F. V., Sant'Anna, G. S., Machado, P., et al, Progress in Neuro-Psychoph. in-press (2012). doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.007.
- 3) Serra, S., Ferino, G., Matos, M. J., Vázquez-Rodríguez, S., Delogu, G., Viña, D., Cadon, E., Santana, L., Uriarte, E., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 258-261 (2012).
- 4) Sahoo, A., Yabanoglu, S., Sinha, B. N., Ucar, G., Basu, A., Jayaprakash, V., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 132-136 (2010).
- 5) Valente, S., Tomassi, S., Tempera, G., Saccoccio, S., Agostinelli, E., J. Med. Chem. 54, 8228-8232 (2011).

EK 3e

patients may have elevated levels of non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). The concentration of low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) was reported to be not significantly different from non-diabetic individuals. Recently it has been reported that the measurement of LDL-C as well as triglycerides may not be fully standardized in many clinical laboratories. The present study is designed to compare the serum lipid pattern of type 2 diabetes mellitus patients with non-diabetic individuals and the LDL-C was determined by a direct method. Fasting blood samples were collected from 94 subjects (47 diabetic and 47 non-diabetic). In the present study diabetic samples showed, significantly higher levels of total cholesterol, TC (175.34 mg/dl $\pm$ 30.7), LDL-C (112.68 mg/dl $\pm$ 27.9), non-HDL-C (136.06 mg/dl $\pm$ 28.9) and TG (144.04 mg/dl $\pm$ 55.7), than non-diabetic samples, TC (150.26 mg/dl $\pm$ 24.7), LDL-C (90.74 mg/dl $\pm$ 22.1), non-HDL-C (104.54 mg/dl $\pm$ 24.2) and TG (97.6 mg/dl $\pm$ 33.6), with p values of p

Determination of the Absolute Configuration of 1-[2-(2-Benzoxazolinone-3-yl)Acetyl]-3-Phenyl-5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-Dihydro-1H-Pyrazole Enantiomers by Vibrational Circular Dichroism and Evaluation of Its Selective Human MAO Inhibitory Activity

U. Salgın Gökşen, Sevgi Sarıgöl P. Butinck, d. W. Herrebout, e S. Yabancı, I. Doğan, K. Yelekçi, G. Uçarl, N. Gökhan Keleşçi

a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey. b Chemistry Department, Bogazici University, Bebek, 34342, Istanbul, Turkey c Department of Inorganic and Physical Chemistry, Ghent University, Krijgslaan 281, S3, 9000 Gent, Belgium d EC2, European Centre for Chirality, www.chiralitycentre.eu e Department of Chemistry, University of Antwerp, Groenenborgerlaan 171, 2020 Antwerp, Belgium f Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey. g Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Bioinformatics and Genetics, Kadir Has University, 34083 Fatih- Istanbul-Turkey.

Presenting Author: Nesrin Gökhan Keleşçi

Phone: 00 90 312 3053017

Email: onesrin@hacettepe.edu.tr

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara

Turkey

DETERMINATION OF THE ABSOLUTE CONFIGURATION OF 1-[2-(2-BENZOXAZOLINONE-3-YL)ACETYL]-3-PHENYL-5-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLE ENANTIOMERS BY VIBRATIONAL CIRCULAR DICHROISM AND EVALUATION OF ITS SELECTIVE HUMAN MAO INHIBITORY ACTIVITY
U. Salgın Gökşen, Sevgi Sarıgöl P. Butinck, d. W. Herrebout, e S. Yabancı, I. Doğan, K. Yelekçi, G. Uçarl, N. Gökhan Keleşçi^a a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey. b Chemistry Department, Bogazici University, Bebek, 34342, Istanbul, Turkey c Department of Inorganic and Physical Chemistry, Ghent University, Krijgslaan 281, S3, 9000 Gent, Belgium d EC2, European Centre for Chirality, www.chiralitycentre.eu e Department of Chemistry, University of Antwerp, Groenenborgerlaan 171, 2020 Antwerp, Belgium f Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey. g Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Bioinformatics and Genetics, Kadir Has University, 34083 Fatih- Istanbul-Turkey. *Corresponding author. e-mail: onesrin@gmail.com Chiral molecules are constituents of a large proportion of therapeutic agents. The systematic investigation of the biological activity of individual stereoisomers has become the rule for all new chiral drugs. Biological studies must therefore be carried out for each isomer before drug development in order to evaluate the pharmacological and pharmacokinetic profiles of a single enantiomer, as well as racemates. The enantioselective separation of enantiomers by chromatography on chiral stationary phases has gained increasing recognition in the last two decades and the technique is now considered as a powerful approach for the preparation of optically pure compounds. In the framework of our interest in racemic 1,3,5-trisubstitutedpyrazoline derivatives showing MAO inhibition, we synthesized 1-[2-(2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole and performed the semipreparative chromatographic enantioseparation of the compound by enantioselective HPLC on Chiralpak® AD after screening several chiral stationary phases. Then we assigned the absolute configuration of the collected fractions by the chiroptical technique vibrational circular dichroism (VCD). The measured VCD spectrum of each enantiomer was compared with theoretical predictions. It is concluded that the absolute configurations of the first and second eluents are R and S, respectively. The separated enantiomers were then submitted to *in vitro* biological evaluation. Experimental selectivity index (Ki(MAO-A)/Ki(MAO-B)) was found as 2.35x10⁻⁵ for R isomer showing that this derivative was a highly selective and potent MAO-A inhibitor when compared with the kinetic data of moclobemide, a known MAO-A inhibitor. Inhibition of hMAO-A with R isomer is reversible since the dialysis has completely reversed the inhibition of MAO-A with R isomer after 1 hour preincubation at 37°C. In order to investigate molecular docking of the enantiomers into the active site of MAO-A and MAO-B, AutoDock 4.2, AutoDock Tools (ADT) programs were used. Analysis of the optimal binding mode for the R enantiomer in the MAO-A active site cavity have revealed that this compound is located in the vicinity of the FAD cofactor and interacts with active site residues lining the cavity as well as the FAD cofactor. This study was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (Project Number: 112T746), the Hacettepe University Research Fund (Project Number: 012D06301001), the Fund for Scientific research FWO-Vlaanderen, and by BOF and IOF funding

Anti-obesity and Hypolipidemic Effects of Crataegus Aronia L. Extracts: In Vitro , OSTT , OGTT and in High Fat Diet Fed (HFD) Rats Evaluation.

Kasabri V, Al-Hallaq EK, Alti FU, Abdalla SS, Bustanj YK

University of Jordan, Faculty of Pharmacy, Faculty of Science

Presenting Author: Violet Kasabri

Phone: +962796019553

Email: violetk70@gmail.com

University of Jordan, Faculty of Pharmacy

Amman 11942

Jordan

Hypocholesterolemic activity of Crataegus aronia L. (Rosaceae) is therapeutically praised. Here, we demonstrate its potent antiobesity as well as marked triacylglycerol-reducing efficacies (p of dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes and obesity. Comparable to acarbose, acute starch induced postprandial hyperglycaemia as well glycemic excursions in normoglycemic overnight fasting rats was highly significantly (Concentration gradient (1-100 mg/mL) tested for aerial parts as well as fruits were identified as *in vitro* potent and efficacious dual inhibitors of -amylase and -glucosidase with respective IC₅₀ (mg/mL) of 21.0 $\pm$ 2.9 and 35.4 $\pm$ 7.4. Still, it lacked on *in vitro* hindrance of glucose movement, dissimilar to guar gum. Equivalent to cristat (PL IC₅₀ of 8.7 $\pm$ 0.9 nM). C. aronia different parts and its purified bioactive phytoconstituents; hyperoside (1), quercetin (2), rutin (3) and ?-sitosterol (4), inhibited highly substantially in a dose dependent trend PL *in vitro* (n=3), in an ascending order PL- IC₅₀ (µg/mL): 2, 30.1 $\pm$ 2.8

A Strategy for Inhibiting Flavin-dependent Thymidylate Synthase

Imman L Mathews, Heath Klock, Eileen Ambing, Scott Lesley

SLAC, Stanford University The Genomics Institute of Novartis Research Foundation

Presenting Author: Imman L Mathews

Phone: 4089265015

Email: immathew@slac.stanford.edu

2575 Sand Hill Road

,

EK 3f

EVALUATION OF SELECTIVE HUMAN MONOAMINE OXIDASE INHIBITORY ACTIVITIES OF SOME
NOVEL HYDRAZONE DERIVATIVES CONTAINING 2-BENZOXAZOLINONES

Umut Salgın-Gökşen^{1,2}, Samiye Yabanoğlu-Çiftçi³, Açıyla Yalovaç³, Gülbek Uçar³, Kemal Yelekçi⁴, Nesrin Gökhan-Kelekçi^{*}

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara,

² Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Analyses and Control Laboratories, 06100, Ankara,

³ Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey.

⁴ Bioinformatics and Genetics Department, Faculty of Engineering and Natural Science, Kadir Has University, 34083 Fatih, İstanbul-Turkey.

*Corresponding author. e-mail: onesrin@hacettepe.edu.tr, onesrin@gmail.com

Depression is one of the most prevalent psychopathologies in the Western world (1). Its therapy relies on classical antidepressant drugs such as monoamine oxidase (MAO) inhibitors and drugs that inhibit the reuptake of catecholamines (2). A common problem with the current antidepressant therapies is the several side effects produced by these drugs besides their slow onset of action. In addition to, there is a delay of about 4 weeks to alleviate the symptoms of depression (3).

The classical period of the MAO inhibitors (MAOIs) started with hydrazine derivatives (4) and it was reported that hydrazines were as useful antidepressant agents in treating psychic disturbances associated with over-activity of MAO. Hydrazine/hydrazido-based antidepressants were demonstrated as a group of nonselective and irreversible MAOIs, however, most have been withdrawn due to toxic reactions like hepatotoxicity. On the basis of this clinical profile, researchers focused their attention on structural modification of the hydrazine group to enhance the pharmacological activity and to limit the toxicity. The biological activity associated with these compounds was attributed to the presence of the (-CONHN=CH-) moiety. In this context, pyrazole and pyrazoline derivatives was considered as a cyclic hydrazine moiety and their MAO inhibitory activity was also shown in earlier studies (5,6).

Prompted by these findings, we have combined 2-(2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine with chalcones to obtain a series of hydrazone derivatives, which were tested against MAO inhibitor activities in order to uncover new leads in the development of novel antidepressant agents. Synthesized compounds were docked computationally to the active site of the human MAO-A and MAO-B isoenzymes. The AutoDock 4.2.1.5 docking simulation and Accelrys' Discovery Studio visualization programs were employed to find the inhibition constants and their poses in the active sites of both MAO isozymes. The MAO inhibition activities of the inhibitors were compared with the properties of their experimental values. Effects of novel compounds on the activity of MAO were determined using recombinant human MAO-A and -B according to a method previously described (7). hMAO inhibitory activity of the compounds were compared with those of known MAOIs (selegiline and moclobemide). Tested compounds inhibited hMAO-A selectively and potently. Their inhibition was found as competitive and reversible. Compound 3 appeared as the most selective and potent MAO-A inhibitor with the K_i value for hMAO-A as $0.20 \times 10^{-3} \mu\text{M}$ and SI value as 7.27×10^{-5} suggesting that this compound is more potent and selective comparing to moclobemide. Experimental data were in a good agreement with the data obtained from the docking studies.

[1] Belmaker, R. H., Agam, G. N., *Eng. J. Med.* 358, 55 (2008). [2] Tran, P. V., et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 23 78, (2003). [3] Cryan, J. F., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 23, 238 (2002). [4] Sahoo, A., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 132-136 (2010). [5] Gökhan-Kelekçi, N., et al., *Bioorg. Med. Chem.* 17, 675-689 (2009). [6] Chimentì, F., et al., *Med. Chem. Commun.* 1, 61-72 (2010). [7] Salgın-Gökşen, U. et al., *J. Neural. Transm.* 120, 883-891 (2013).

Acknowledgement: This study was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (Project Number:112T746) and the Hacettepe University Research Fund the Hacettepe University Research Fund (Project Number: 012D06301001).

EK 3g

MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMİYLE TASARLANAN YENİ MONOAMİN OKSİDAZ-A ENZİMİ İNHİBİTÖRÜ SELEKTİF 2-PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN ANTİDEPRESAN AKTİVİTELERİNİN TAYİNİ

Gökçen Telli¹, Umut Salgın Gökşen², Açıyla Yalovaç³, Samiye Çiftçi Yabanoğlu³, Gülberk Uçar³, Nesrin Gökhan Kelekçi², Banu Cahide Tel¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ: Major depresyon, gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %15'inde görülen önemli bir hastalıktır. Selektif, geri-dönüslü monoamin oksidaz A (MAO-A) inhibitörleri; majör depresyon sırasında beyinde meydana gelen monoaminerjik nörotransmitter dengesizliklerini düzenleyerek etki gösterir. Ancak MAO-A inhibitörlerinin piyasada çeşitliliği oldukça azdır. Bu doğrultuda var olan MAO-A inhibitörlerine alternatif olarak moleküler modelleme ile tasarlanan yeni, daha selektif ve etkili bileşiklerin fareler üzerindeki antidepresan etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM: Sentezlenen bileşikler içinden "docking" çalışmalarında en yüksek inhibitör aktivite gösteren beş bileşik, bilinen referans MAO-A inhibitörü moklobemid ve çözücü; farelere (n=8) gavaj yardımıyla uygulanmıştır (etik kurul karar numarası:2012/39-7). Sentezlenen bileşiklerin akut etkisi için ilk dozun (30 mg/kg/gün) uygulanmasından 1 saat sonra, kronik etkisi için ise 7 gün süreyle tekrarlayan dozların (30 mg/kg/gün) tamamlanmasından 1 saat sonrasında farelere Porsolt'un zorlu yüzdürme testi yapılmıştır. Test sonrasında gliyotin ile dekapite edilen farelerin beyinleri çıkartılmış, homojenize edilerek biyokimyasal analizler yapılmıştır.

BULGULAR: Sentezlenen bileşikler ve moklobemid, akut uygulama sonrasında ortalama hareketsiz kalış süresinde kontrole göre anlamlı bir azalma meydana getiremezken; kronik tedavi sonrasında yapılan deneylerde bileşikler, ortalama hareketsiz kalım süresini moklobemidle benzer oranda kontrole göre anlamlı ölçüde azaltmışlardır (Tablo 1). Bu bileşiklerin kronik uygulama sonrasında beyin dokusunda serotonin (5-HT) ve dopamin düzeylerini kontrol ve moklobemid gruplarına göre anlamlı ölçüde artırdığı görülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Yapılan in vivo deneyler sonrasında sentezlenen bileşiklerin kronik kullanımda moklobemide benzer oranlarda antidepresan aktivite göstermesi, bu bileşiklerin özellikle yapılacak farmakokinetik iyileştirmelerle birlikte yan etki profilleri de göz önüne alınarak tedavide bu alandaki açığı kapatacak yeni bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: ANTİDEPRESAN AKTİVİTE, MAO-A İNHİBİTÖRLERİ, PORSOLT'UN ZORLU YÜZDÜRME TESTİ

Tablo 1. Akut ve kronik moklobemid uygulamasından sonra hayvanların ortalama hareketsiz kalış süreleri

	Akut	Kronik
Bileşik 4	59±14,53	21,2±5,66*
Bileşik 6	51,75±13,72	28,18±4,68*
Bileşik 14	23,65±8,18	24,86±6,84*
Bileşik 25	21±8,36	20,2±6,08*
Bileşik 51	24,5±11,85	21±8,18*
Moklobemid	18,88±5,76	18,33±4,91*
Kontrol	44±12,47	55,23±9,77

* $p < 0,05$ kontrolden anlamlı olarak farklı olduğunu göstermektedir. İstatistiksel analiz tek-yönlü ANOVA takiben post hoc olarak Dunnet testi ile yapılmıştır. Veriler ortalama ± ortalamanın standart sapması şeklinde gösterilmiştir olup her bir bileşik için n=8 adet fare kullanılmıştır. Veriler ortalama ± ortalamanın standart sapması şeklinde gösterilmiş, her bir bileşik için 8 adet fare kullanılmıştır.

EK 3h

SELECTIVE HUMAN MAO INHIBITORY ACTIVITIES OF NEWLY SYNTHESIZED PYRAZOLINE AND HYDRAZONE DERIVATIVES

Umut SALGIN-GÖKŞEN^{1,2}, Gökçen TELLİ³, Açıyla YALOVAÇ-ASLAN⁴, Banu C. TEL³,
Samiye YABANOĞLU-ÇİFTÇİ⁴, Gülberk UÇAR⁴, Kemal YELEKÇİ⁵,
Nesrin GÖKHAN-KELEKÇİ^{1,*}

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara,

²Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Analyses and Control Laboratories, 06100, Ankara,

³Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara,

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

⁵Bioinformatics and Genetics Department, Faculty of Engineering and Natural Science,

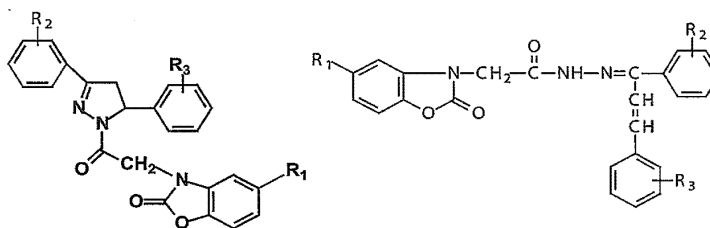
Kadir Has University, 34083 Fatih, İstanbul, Türkiye

*onesrin@hacettepe.edu.tr

MAO inhibitors are the first category of antidepressants ever developed and show high mood-enhancing efficacy¹. It was reported that numerous compounds among the great variety of substituted hydrazines behave as MAO inhibitors and a common structural feature of substrates and inhibitors is an amino or imino group playing in interaction at the active site of the enzyme².

In the course of our research we have previously reported the synthesis and inhibitory activity of a series of pyrazoline and hydrazone derivatives. In this study, we have synthesized a new set of 1-[2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)]acetyl-3,5-disubstitutedphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole and N'-[2-(5-substituted-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-N'-[1-(2-substitutedphenyl)-3-(2-substitutedphenyl)-allylidene]hydrazine derivatives and investigated their MAO inhibitory activities on hMAO A and hMAO B. Synthesized compounds were docked computationally to the active site of the MAO-A and MAO-B isoenzyme. The AutoDock 4.01 program was employed to perform automated molecular docking. These showed high activity against MAO isoforms, especially MAO-A.

The biological behaviour of the pyrazoline and hydrazone derivatives was investigated against both hMAO-A and -B isoforms. The compounds showed quite high MAO-A inhibition were selected for evaluating of acute and chronic antidepressant activities by Porsolt Forced Swim Test in mice. The results displayed that antidepressant activity of these compounds show similar rates with that of moclobemide in chronic application.



- [1] Botolato M, Chen K, Shih JC, Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics, *Adv. Drug Delivery Rev.* 60, 1527-1533, 2008.
- [2] Gökhan-Kelekçi N, Şimşek ÖÖ, Ercan A, Yelekçi K, et al, Synthesis and molecular modeling of some novel hexahydroindazole derivatives as potent monoamine oxidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6761-6772, 2009.

This study was supported by Scientific and Technoloical Research Council of Turkey (Project Number: 112T746) and the Hacettepe University Research Fund (Project Number: 012D06301001).

EK 3i

[P2.44]

Pharmacological evaluation of New MAO-A inhibitor 2-Pyrazoline derivatives Bearing 2-Benzoxazolinone

U. Salgin-Goksen, G. Telli, A. Yalovac, B.C. Tel, S. Yabanoglu, G. Ucar, N. Gokhan-Kelekci*
Hacettepe University, Turkey

MAO-A and MAO-B enzymes are attractive targets for therapeutic intervention. MAO-A inhibitors are prescribed for the treatment of mental depression and anxiety while MAO-B inhibitors are used in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. In the light of this knowledge, we designed a new class of potent and selective pyrazoline MAO inhibitors by molecular modeling and synthesized some of them. All tested compounds inhibited MAO-A at nanomolar or low nanomolar concentration range while they inhibited MAO-B at micromolar concentration.

Following that the five compounds showed quite high MAO-A inhibition were selected for evaluating of acute (i.g., 30 mg/kg/day, 1 administration, n=8) and subchronic (i.g., 30 mg/kg/day, 7 day administration, n=8) antidepressant activities by Porsolt's Forced Swim test (PFST). Acute treatment of the synthesized compounds and moclobemide did not increase the immobility time in PFST, however, chronic administration of the compounds reduced immobility time as similar of moclobemide and this decrease has reached statistical significance compare to control group.

The MAO isozyme activities of acute and chronic applications of newly synthesized MAO-A inhibitors were also determined in brain tissue. Both *in vitro* and *in vivo* biochemical results of these compounds showed that some compounds inhibit mouse brain MAO-A enzyme activity selectively and strongly comparable to reference compound moclobemide. These compounds lead to increase in 5-HT and dopamine levels *in vivo*; decrease in 5-HIAA and DOPAC levels which are metabolites of 5-HT and dopamine respectively. Compared to acute administration it was also determined that *in vivo* effects of these compounds are strengthened with chronic administration.

Biochemical and pharmacological results indicate that fast onset antidepressant activity of these synthesized compounds may offer a new alternative to moclobemide in clinical therapy in the future.

Acknowledgement: This study was supported by TUBITAK (Project no:112T746) and Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project numbers: 012D06301001/1527).

Keywords: 2-pyrazoline, MAO-A, Antidepressant

EK 4: Özgeçmiş

1981 Yılında Denizli’de doğdu. İlk öğrenimini İstiklal İlkokulun’da, orta öğrenimini Denizli Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1999 Yılında başladığı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi lisans öğrenimini 2003 yılında tamamladı. 2004 Yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya programında başladığı yüksek lisans eğitimini, 2006 yılında “Bazı Yeni 5-Metil-2-Benzoksazolinon Türevlerinin Sentezi ve Analjezik-Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Araştırılması” başlıklı tezi ile tamamladı. Aynı yıl aynı programda doktora eğitimine başladı.

2004-2008 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2008 Yılından beri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nda eczacı olarak çalışmaktadır.