

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

**5-PİRAZOLON-ÜRE TÜREVLİ SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ  
VE KARAKTERİZASYONU**

**HİLAL ÖMERUSTAOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ORDU 2017**

## TEZ ONAY

Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Hilal ÖMERUSTAOĞLU tarafından hazırlanan ve Yrd. Doç. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK danışmanlığında yürütülen “5-Pirazolon-Üre Türevli Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı bu tez, jürimiz tarafından 22 / 09 / 2017 tarihinde oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Aliye Gediz Ertürk

Başkan : Prof. Dr. Halil Kütük  
Kimya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Latif Kelebekli  
Kimya, Ordu Üniversitesi

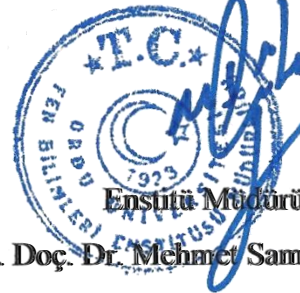
İmza : 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Aliye Gediz Ertürk  
Kimya, Ordu Üniversitesi

İmza : 

ONAY:

07 / 11 / 2017.. tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 08 / 11 / 2017.. tarih ve 2017.. / 490 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Enstitü Müdürü

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Sami GÜLER

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

  
Hilal ÖMERUSTAOĞLU

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

### 5-PİRAZOLON-ÜRE TÜREVLİ SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hilal ÖMERUSTAOĞLU

Ordu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı, 2017  
Yüksek Lisans Tezi, 96s.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK

Bu projenin amacı; biyolojik açıdan daha aktif ve toksik özellik göstermeyen 5-pirazolonlarla, primer aminlerden farklı olarak üreyi bir araya getirerek; farmakolojik açıdan daha etkili Schiff bazlarının sentezini gerçekleştirmektir.

Bu doğrultuda ilk etapta çeşitli dikarbonil bileşikleri (etilasetoasetat, metil izobütülasetat, etil benzolasetat, etil 4-nitrobenzoilasetat); farklı fenilhidrazin türevleri ile (fenilhidrazin hidroklorür, p-tolilhidrazin hidroklorür, 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür, 4-bromofenilhidrazin hidroklorür, 4-klorofenilhidrazin hidroklorür) katalizörsüz ortamda reaksiyona sokularak, dört tanesi yeni olmak üzere toplamda on altı tane 5-pirazolon bileşiği sentezlenmiştir.

İkinci aşamada, sentezlenen sübtitüe-5-pirazolonlardan sübtitüe-4-karbaldehit-5-pirazolonlara ulaşılmıştır. Böylece, bir tanesi yeni olmak üzere toplamda dört tane karbaldehit grubu taşıyan pirazolon bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmamızın üçüncü aşamasında ise aldehit grubu taşıyan bu dört bileşik, üre ile reaksiyona sokularak dört tane 5-Pirazolon-üre türevli bileşik sentezlendi. Sentezlemiş olduğumuz dokuz yeni bileşiğin yapısı FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, LC-MS, yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu çalışma kapsamında dokuzu yeni olmak üzere toplam yirmi dört bileşik sentezlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 5-Pirazolon, Schiff baz, Sentez, Spektroskopik yöntem, Üre

## ABSTRACT

### THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 5-PYRAZOLONE-UREA DERIVATIVE SCHIFF BASES

Hilal ÖMERUSTAOĞLU

University of Ordu  
Institute for Graduate Studies in Natural and Technology  
Department of Chemistry, 2017  
MSc. Thesis, 96p.

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK

The purpose of this project; By combining urea unlike primer amines with 5-pyrazolones which exhibit biologically active and nontoxic properties, is to realize the synthesis of pharmacologically more effective Schiff bases.

In the first step, various dicarbonyl compounds (ethyl acetoacetate, methyl isobutylacetate, ethyl benzoylacetate, ethyl 4-nitrobenzoylacetate) were reacted with different phenylhydrazine derivatives (phenylhydrazine hydrochloride, p-tolylhydrazine hydrochloride, 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride, 4-bromophenylhydrazine hydrochloride, 4-chlorophenylhydrazine hydrochloride) in a catalyst-free medium. In totally sixteen 5-pyrazolone compounds were synthesized, four of them were novel.

In the second step, substituted-4-carbaldehyde-5-pyrazolones were obtained from the synthesized substituted-5-pyrazolones. Thus, in totally four pyrazolone compounds having carbaldehyde group were synthesized, one of them were novel.

In the third step of our work, these four compounds bearing an aldehyde group were reacted with urea to synthesize four 5-pyrazolone-urea-derived compounds. The structure of the nine novel compounds were clarified using FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, LC-MS methods. In this study, a total of twenty-four compounds were synthesized and nine of them novel.

**Key Words:** 5-Pyrazolone, Schiff base, Synthesis, Spectroscopic method Urea

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışmada, tım çalışmalarım boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrubesıyla yoluma ışık tutan çok kıymetli hocam Yrd. Doç.Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK'e sabrı ve hoşgörüsünden dolayı sonsuz saygılarımı sunar ve teşekkür ederim.

Tez proje kapsamında desteklenen bu çalışmamızın yapılmasındaki her türlü kimyasal, sarf ve analiz safhasında maddi destek veren Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakóltesi Kimya bölümüne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (ODU/BAP) teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç.Dr. Emine BAĞDATLI'ya, her türlü desteklerinden dolayı Ordu Üniversitesi Kimya Bölümü Hocalarına, laboratuvar arkadaşlarım Fatih YILDIRIM'a ve Derya YAMAN'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	I
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	III
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	V
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	VIII
<b>ÇİZELGELER LİSTESİ</b> .....	X
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	XI
<b>EK LİSTESİ</b> .....	XII
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. 5-Pirazolon Kimyası.....	4
2.1.1. Tautomerik Yapıları.....	6
2.1.2. Sentez Yöntemleri.....	8
2.1.2.1. Hidrazinlerden.....	8
2.1.3. Reaksiyonları.....	9
2.1.3.1. Kondenzasyon Reaksiyonları.....	9
2.1.3.2. Amitlerle Reaksiyonları.....	9
2.1.3.3. Alkilleme Reaksiyonları.....	9
2.1.3.4. Açılma Reaksiyonları.....	10
2.1.3.5. Mannich Reaksiyonu.....	10
2.1.3.6. Aromatik Aminlerle Reaksiyonları.....	10
2.1.3.7. Nitröz Asit ile Reaksiyonlar.....	11
2.1.3.8. Fosfor Pentasülfür ile Reaksiyonları.....	11
2.1.3.9. Formilleme Reaksiyonları.....	11
2.1.3.10. Nitrolama Reaksiyonları.....	12
2.1.3.11. Sülfolama Reaksiyonları.....	12
2.1.3.12. Halojenlenme Reaksiyonları.....	12
2.1.3.13. Yükseltgenme Reaksiyonları.....	13
2.1.3.14. İndirgeme Reaksiyonları.....	13
2.1.3.15. Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonları.....	13

2.1.3.16	Grignard Reaktifleri ile Reaksiyonları.....	14
2.1.4.	Biyolojik Aktiviteleri.....	14
2.2.	Üre Kimyası.....	16
2.2.1.	Üre Sentez Yöntemleri.....	17
2.2.2.	Reaksiyonları.....	19
2.2.3.	Ürenin Biyolojik Aktivitesi.....	21
2.3.	Schiff Baz Kimyası.....	22
2.3.1.	Sentez Yöntemleri.....	24
2.3.2.	Schiff Bazlarının Reaksiyonları.....	27
2.3.3.	Schiff Bazlarının Biyolojik Önemi ve Kullanım Alanları.....	29
<b>3.</b>	<b>MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
3.1.	Kullanılan Kimyasallar Maddeler.....	32
3.2.	Kullanılan Teknikler ve Aletler.....	32
3.3.	5-Pirazolonların Sentezi.....	33
3.3.1.	3-Metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	33
3.3.2.	3-Metil-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	34
3.3.3.	1-(4-Metoksifenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	35
3.3.4.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	35
3.3.5.	1-(4-Klorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	36
3.3.6.	3-İzopropil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	37
3.3.7.	1,3-Difenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	38
3.3.8.	3-Fenil-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	38
3.3.9.	1-(4-Metoksifenil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	39
3.3.10.	1-(4-Bromofenil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	40
3.3.11.	1-(4-Klorofenil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	41
3.3.12.	3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	41
3.3.13.	5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol'un Sentezi.....	42
3.3.14.	1-(4-Metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	43
3.3.15.	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	44
3.3.16.	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un Sentezi.....	45
3.4.	5-Pirazolon-4-karbaldehitlerin Sentezi.....	46
3.4.1.	3-Metil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi.....	46
3.4.2.	3-İzopropil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi.....	46



3.4.3.	1,3-Difenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi.....	47
3.4.4.	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol'un Sentezi....	48
3.5.	Üre Türevli Schiff Bazların Sentezi.....	49
3.5.1.	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin Sentezi.....	49
3.5.2.	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin Sentezi.....	50
3.5.3.	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin Sentezi.....	51
3.5.4.	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin Sentezi.....	52
<b>4.</b>	<b>BULGULAR ve TARTIŞMA</b> .....	54
4.1.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on bileşiğinin spektral analiz verileri.....	54
4.2.	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol bileşiğinin spektral analiz verileri.....	58
4.3.	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on bileşiğinin spektral analiz verileri.....	62
4.4.	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on bileşiğinin spektral analiz verileri.....	65
4.5.	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol bileşiğinin spektral analiz verileri.....	69
4.6.	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri.....	72
4.7.	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri.....	77
4.8.	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri.....	80
4.9.	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri.....	84
<b>5.</b>	<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	88
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	89
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	96

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Pirolün açık yapısı.....	4
Şekil 2.2.	Diazollerin açık yapısı.....	4
Şekil 2.3.	Farklı pirazol türleri.....	4
Şekil 2.4.	Pirazolun farklı tautomerleri.....	5
Şekil 2.5.	5-Pirazolonun açık yapısı.....	5
Şekil 2.6.	Fenil hidrazin ve bazı 5-pirazolon türevleri.....	6
Şekil 2.7.	Pirazolona ait farklı yapılar.....	6
Şekil 2.8.	Pirazolonun sahip olduğu tautomerik yapılar.....	7
Şekil 2.9.	NSAID olarak bilinen bazı pirazolon bileşiklerinin açık yapıları.....	15
Şekil 2.10.	Pirazofurinin açık yapısı.....	15
Şekil 2.11.	Biyolojik aktiviteye sahip bazı pirazol-5-on türevleri.....	16
Şekil 2.12.	Üre yapısı taşıyan biyoaktif bileşikler.....	21
Şekil 2.13.	Bazı 2-hidroksi-benzilidenüre ve tiyöüre yapıları.....	22
Şekil 2.14.	Pirazolon türevli bazı Schiff baz ligandları ve kompleks bileşikleri....	31
Şekil 4.1.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un IR Spektrumu.....	54
Şekil 4.2.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	54
Şekil 4.3.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.4.	1-(4-Bromofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un LC-MS Spektrumu.....	55
Şekil 4.5.	5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol'un IR Spektrumu...	58
Şekil 4.6.	5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol'un DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	58
Şekil 4.7.	5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol'un DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	59

<b>Şekil 4.8.</b>	5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-(p-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol'un LC-MS Spektrumu.....	59
<b>Şekil 4.9.</b>	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un IR Spektrumu.....	62
<b>Şekil 4.10.</b>	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	62
<b>Şekil 4.11.</b>	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	63
<b>Şekil 4.12.</b>	1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un LC-MS Spektrumu.....	63
<b>Şekil 4.13.</b>	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un IR Spektrumu.....	65
<b>Şekil 4.14.</b>	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	66
<b>Şekil 4.15.</b>	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un CDCl <sub>3</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	66
<b>Şekil 4.16.</b>	1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i> )-on'un LC-MS Spektrumu.....	67
<b>Şekil 4.17.</b>	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol'un IR Spektrumu.....	69
<b>Şekil 4.18.</b>	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol'un DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	69
<b>Şekil 4.19.</b>	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol'un DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	70
<b>Şekil 4.20.</b>	5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1 <i>H</i> -pirazol'un LC-MS Spektrumu.....	70
<b>Şekil 4.21.</b>	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin IR Spektrumu.....	72
<b>Şekil 4.22.</b>	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	73
<b>Şekil 4.23.</b>	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	73
<b>Şekil 4.24.</b>	N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu.....	74
<b>Şekil 4.25.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin IR Spektrumu.....	77
<b>Şekil 4.26.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	77
<b>Şekil 4.27.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	78
<b>Şekil 4.28.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu.....	78
<b>Şekil 4.29.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin IR Spektrumu.....	80
<b>Şekil 4.30.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	81

<b>Şekil 4.31.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	81
<b>Şekil 4.32.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu.....	82
<b>Şekil 4.33.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin IR Spektrumu.....	84
<b>Şekil 4.34</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	84
<b>Şekil 4.35.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 'daki <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	85
<b>Şekil 4.36.</b>	N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu.....	85



## ÇİZELGELER LİSTESİ

<u>Cizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 3.1.</b>	Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.....	32



## SİMGELER ve KISALTMALAR

Ar	:	Aril
ALS	:	Amyotrofik Lateral Skleroz
CDCl <sub>3</sub>	:	Deuterokloroform
<sup>13</sup> C-NMR	:	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
DMF	:	Dimetilformamit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	:	Döterodimetilsülfoksit
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
dd	:	Dubletin dubleti
EtOAc	:	Etilasetat
EtOH	:	Etanol
EDDA	:	Etilendiamonyum diasetat
FT-IR	:	Fourier transform infrared
g	:	Gram
<sup>1</sup> H-NMR	:	Proton nükleer manyetik rezonans
HIV	:	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
<i>In vitro</i>	:	Laboratuar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	:	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
J	:	Etkileşme sabiti
LC-MS	:	Sıvı kromatografisi-Kütle spektrometresi
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
MHz	:	Megahertz
M+	:	Moleküler iyon piki
M	:	Metal
m	:	Multiplet
mmol	:	Milimol
md	:	Mikrodalga
MeO	:	Metoksi
MeOH	:	Metil alkol
NaHCO <sub>3</sub>	:	Sodyum bikarbonat
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	:	Sodyum sülfat
Ph	:	Fenil
ppm	:	Milyonda bir (NMR spektrumlarında ölçü birimi)
pH	:	Hidrojen iyonu derişiminin eksi logaritması
ppb	:	Milyarda bir kısım
R	:	Alkil
S	:	Singlet
t	:	Triplet
THF	:	Tetrahidrofur
TLC	:	İnce tabaka kromatografisi
TMS	:	Tetrametilsilan
δ	:	Kimyasal kayma

## EK LİSTESİ

Analjezik	:	Ağrı kesici
Antienflamatuar	:	İltihabi reaksiyonlara karşı
Antifungal	:	Mantara karşı
Antimalaryal	:	Sıtmaya karşı
Antitüberküloz	:	Tüberküloza karşı
Antikanser	:	Kansere karşı
Antikonvulsan	:	Kas gevşetici
Antimikrobiyal	:	Mikroba karşı
Antipiretik	:	Ateş düşürücü
Antiviral	:	Virus enfeksiyonlarına karşı
Anksiyolitik	:	Kaygı ve korku gidericiler
Antiproliferatif	:	Çoğalmı önleyici
Antitümör	:	Tümörün büyümesine engel olan
Antidiyabetik	:	Şeker hastalığı (diyabet) belirtilerini azaltan
Antioksidan	:	Yağların oksidasyonunu yavaşlatan
Antibakteriyel	:	Bakterilere karşı
Antihiperglisemik	:	Şeker düşürücü
Antidepresan	:	Depresif hastalıkları önleyen
İnsektisit	:	Böcek öldürücü
Pestisit	:	Haşere önleyen

## 1. GİRİŞ

Azot içeren heterosiklik bileşikler ve türevleri terapötik madde kaynağı olarak çok değerli bileşiklerdir. Tıbbi kimyada önemli bir rol oynayan, azot atomu içeren hetero halkalı bir bileşik olan pirazolon çekirdeği sentez çalışmalarında daha çok farmakolojik olarak biyoaktif yapıların eldesi için bir başlangıç malzemesi olarak kullanılmaktadır. İki azot atomu ve bir karbonil grubuna sahip pirazolonlar, beş üyeli bir halka yapısında olup çeşitli işlevsellik ve stereokimyasal özellikler taşımaktadır. Pirazolonlar heteroatomlu halkalı bir bileşik olmasına rağmen, aromatikliği nispeten istikrarlı bir hale getirir ve çeşitli işlevsel özelliklere izin veren reaktif bölgelere sahiptir. Yapılan literatür çalışmalarıyla birlikte, birçok farklı pirazolon türevleri sentezlenmiş ve bunların fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri hakkında giderek artan bir bilgi birikimine de kaynak olmuştur.

Hidrazidler, karbohidrazitler ve benzeri bileşikler, çeşitli hetero atomlu halkaların sentezi için faydalı yapı taşlarıdır. Klinik olarak biyolojik aktivite, bir kimyasal bileşiğin bir insan organizması ile etkileşimidir. Biyolojik aktivite, bileşiğin yapısına, fiziksel-kimyasal özelliklerine, biyolojik varlık ve terapötik tedavinin moduna bağlıdır. Kimyasal bileşikler farklı biyolojik aktivite türlerini ortaya çıkararak belirli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Karbohidrazid fonksiyonu, terapötik olarak yararlı maddelerin birkaç sınıfında önemli bir farmakofor grubunu temsil etmektedir. Karbohidrazid fonksiyonuna sahip pirazolon türevleri, tıbbi kimya alanında hayati bir rol oynamaktadır. Literatür araştırmaları, pirazolon parçasının önemli bir farmakofor olduğunu ortaya koymakta ve olağanüstü biyolojik etkinlikler sergilediklerini göstermektedir.

Önemli bir ilaç olarak da kullanılan ilk sentetik organik bileşiklerden biri, bir pirazolondur. İlk önce 1887'de hazırlanan antipirin; antipiretik, analjezik ve antienflamatuar olarak kullanıldı. Pirazolon çekirdeğinde yapılan değişiklikler, analjezik ve antipiretik bir ilaç olan dipironun keşfedilmesine yol açtı. Halen Orta ve Güney Amerika'da ve birçok Avrupa, Asya ve Afrika ülkesinde kullanılmaktadır. Pirazolon türevleri halen araştırılmaktadır. Bu yüzden, antidepresan ve antienflamatuar etkileri de dahil olmak üzere geniş bir faaliyet yelpazesine sahip birçok türevleri vardır (Dias ve Salvador, 2012).



Pirazolon türevlerinin kimyası ve uygulamaları, çok çeşitli biyolojik aktiviteler ve olağanüstü farmakolojik özelliklere bağlı olarak çok aktif bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bunların arasında antipirin (2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on) ve onun analogları aminopirin, dipiron ve propifenazon; antipiretik, analjezik ve antienflamatuar maddeler olarak uzun süredir bilinmektedir. Yakın zamanda, yeni bir pirazol-5-on bileşiği, Edaravon (3-metil-1-fenil-2-pirazol-5-on, Radicut®, Mitsubishi Tanabe ilaç şirketi) beyin iskemisinin tedavisinde umut verici bir ilaç olarak geliştirildi ve antioksidan etkinliği ile güçlü bir hidroksil radikali süpürücüsü olarak farmakolojik etkinliğe de sahiptir.

Ayrıca Edaravon'ın, amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığının tedavisinde, ilaç olarak kullanımına yönelik klinik çalışmalar da yapılmaktadır (Anzai ve ark., 2004). Pirazolon türevlerinin önemi, antitümör ajanlar olarak uygulanmaları ile de artmıştır. Örneğin, bazı difenil pirazolon türevleri, insan akut promyelositik lösemi (HL-60) hücrelerinde TNF- $\alpha$  üretimi üzerindeki düzenleyici aktiviteleri için incelenmiştir. Edaravondan türetilen bazı pirazolon bileşikleri, proteaza dirençli prion proteini birikimini, patogenezden sorumlu olduğu düşünülen bir bileşenini inhibe etmiştir. Dahası, yeni bir bileşik olan 4,4-dikloro-1-(2,4-diklorofenil)-3-metilpirazol-5-on'un insan telomerazının güçlü bir katalitik bloke edicisi olduğunu ve bu nedenle, kanserin tıbbi tedavisi için değerli bir madde olduğunu göstermiştir. Ayrıca tiyadiazol sübstitüentli pirazol-5-on'ların, tümör hücrelerinin proliferasyonu için önemli olan anjiyojenezi düzenleyen güçlü KDR kinaz inhibitörleri olduğu keşfedilmiştir (Markovic ve ark., 2011). Farmasötik teknolojide yaygın olarak pirazol-5-on'lar antiflojistikler, (iltihap önleyici-giderici) ve antipiretikler (ateş düşürücü) olarak kullanılmaktadır. Genel olarak, bu bileşikler, (antipirine benzer şekilde): Fenazon (Antipirin), Aminopirin, İzopropilfenazon, Metamizol (Novalgin), Fenilbutazon, Nifenazon, Oksifenbütazon, Morazon, İzopirin ve Piperilondur (Dhawan ve ark., 2016).

Bu bilgiler ışığında önce başlangıç bileşiklerimiz olan pirazolonların, çeşitli  $\beta$ -keto esterlerin farklı fenilhidrazinlerle kondenzasyonu yoluyla literatüre göre sentezleri yapıldı. Sentezlenen bu pirazolonlardan dört tanesine (3-Metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on, 3-izopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on, 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on, 3-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on) C4 karbonundan Vilsmeier-Haack

koşulları altında  $\text{POCl}_3$  ve N,N-dimetilformamid ile formilleme yapıldı. Karbaldehit takılan bu 5-pirazolon-4-karbaldehit bileşikleri (3-metil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on, 3-izopropil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on, 1,3-difenil-4-formil-2-pirazolin-5-on, 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol) üre ile reaksiyona sokularak dört tane aminometilen yapısında Schiff baz bileşiği (N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre, N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre, N-[(1,5-dihidro-1,3-difenil-5-okso-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre, N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre) sentezlendi. Yapılan çalışma sonucunda hedeflenen Schiff bazının, pirazolon çekirdeğinin konum ve süstitüe türüne göre tautomerik dengesinin imin ( $-\text{C}=\text{N}-$ ) formundan enamin ( $-\text{C}=\text{C}-$ ) formuna kaydığı görüldü (Amarasekara ve ark., 2009; Markovic ve ark., 2011).

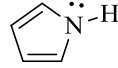
Pirazolon bileşik sınıfı, yeni ilaçların keşfi için hedef alınabileceği ve sentetik tıbbi kimyadaki son gelişmelere bağlı olarak kolayca hazırlanabileceği fikrinden yola çıkılarak tercih edilmiştir. Bu çalışmada bir çok ilaçta etken madde olması nedeniyle amin olarak üre bileşiği seçilmiştir. Schiff baz yapısının oluşturulmasındaki amaç ise, başta kimyasal olmak üzere çeşitli alanlarda kendini ispatlamış bir bileşik sınıfı olması ve böylece pirazolon halkasını daha da aktif kılmak amacıyla seçilmiştir.

Sunduğumuz bu tez çalışmasında; hem Schiff baz hem de pirazolon bileşik sınıfına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 5-Pirazolon Kimyası

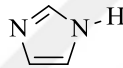
Doğal bir halka sistemine sahip hetero atomlu halkalı bir bileşik olan pirol çekirdeği, doğada yaygın olup hayat için gerekli birçok biyolojik pigmentin de yapı bloklarını oluşturmaktadır.



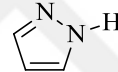
pirol

Şekil 2.1. Pirolün açık yapısı

Aromatik pirol halkasındaki (Şekil 2.1) bir -CH grubunun azot atomuyla yer değiştirmesi sonucu, **azoller** adı verilen ve beşli halkada hetero atom olarak iki azot atomu içeren **imidazol** (1,3-diazol) ve **pirazol** (1,2-diazol) bileşikleri türetilmiştir (Şekil 2.2) (Altınışık, 2006).



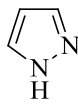
1,3-diazol



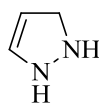
1,2-diazol

Şekil 2.2. Diazollerin açık yapısı

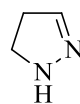
Şekil 2.3'deki pirazoller (a), konjuge çift bağlı halka yapıları nedeniyle aromatik moleküllerdir. Aromatik yapı, dört  $\pi$  elektronu ve -NH azotu üzerindeki elektron çiftlerinden kaynaklanır. Kısmen indirgenmiş pirazol formları **pirazolinler** olarak adlandırılır (b veya c). Tamamen indirgenmiş form ise **pirazolidindir** (d). Pirazol, tautomeri gösteren bir bileşiktir. Halkadaki azot atomlarına komşu olan iki karbon atomunun farklı sübstitüe edici gruplara sahip olduğu pirazol türevleri için beş tautomerik yapı mümkündür (Şekil 2.4) (Najim ve ark., 2016).



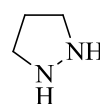
a



b

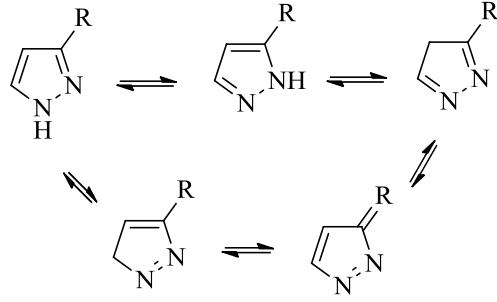


c



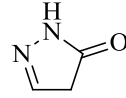
d

Şekil 2.3. Farklı pirazol türleri



**Şekil 2.4.** Pirazolun farklı tautomerleri

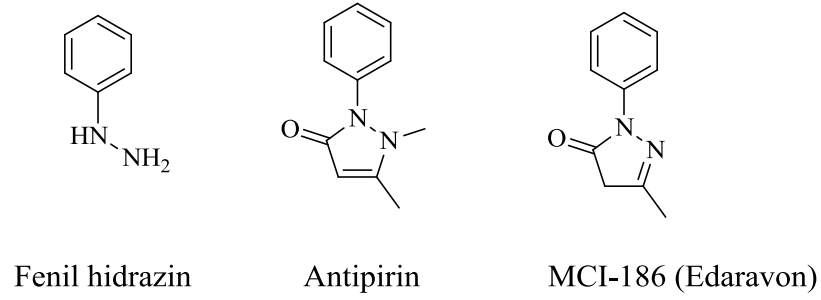
Pirazol (1,2-diazol) halkasına bir karbonil grubunun katılmasıyla beş üyeli bir laktam halkası olan **pirazolonlar** meydana gelir (Ekekwe ve ark., 2012). Pirazolonlar, iki komşu azot atomu içeren beş üyeli hetero atomlu halkalı bileşiklerin okso türevleri olarak da tanımlanır. Pirazolonun basit formülü,  $C_3H_4N_2O$  şeklindedir (Şekil 2.5). Pirazolon, yüksek biyolojik etkinlik gösteren çeşitli halkalı bileşiklerin sentezi için de önemli bir ara bileşiktir (Abood ve Shlhai, 2012). Bu bileşiklerin aromatik doğası, dört elektrondan ve -NH azotu üzerindeki paylaşılmayan elektron çiftinden kaynaklanmaktadır. Pirazolon bileşikleri ayrıca kompleks oluşturma özelliğine sahiptir. Karbonilin oksijen atomu sayesinde metal iyonlarına koordine olabilmektedirler (Resmi ve ark., 2013).



5-Pirazolon

**Şekil 2.5.** 5-Pirazolonun açık yapısı

Pirazolon kimyasının başlangıcı, 1883 yılında Emil Fischer'in fenil hidrazini bulmasından kısa bir süre sonra; Fischer'in asistanı Ludwig Knorr'un fenilhidrazin ile asetoasetik esteri tepkimeye sokmasına dayanır. Bir kinolin türevi sentezlemeye çalışan Knorr, metilasyon sonrası izole ettiği ürünün bir pirazolon türevi olduğunu anlamıştır. Daha sonra bu bileşik antipiretik etkisinden dolayı **Antipirin** (fenazon) olarak adlandırıldı (Şekil 2.6). Antipiretik ve analjezik etkilerinin umut verici olması nedeniyle antipirin, Hoechst Pharmaceuticals tarafından piyasaya sürüldü. Antipirin yerini asetilsalisilik asit'e (Aspirin) bırakana kadar uzun yıllar ateş ve grip gibi enfeksiyonların tedavisinde en çok kullanılan ilaç olmuştur (Pal ve ark., 2008).

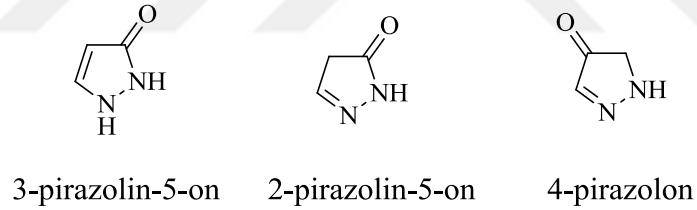


**Şekil 2.6.** Fenil hidrazin ve bazı 5-pirazolon türevleri

Ayrıca bizim de literatüre göre sentezlemiş olduğumuz 3-metil-1-(p-tolil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on (Edaravon) bileşiği; güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisi olması nedeniyle; **Radicut**, **MCI-186** ticari ismiyle 2015 yılından itibaren Japonya’da Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının tedavisinde bir intravenöz ilaç olarak kullanılmaktadır (Anzai ve ark., 2004).

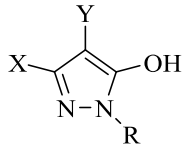
### 2.1.1. Tautomerik Yapıları

Pirazolonlar; 3-pirazolin-5-on; 2-pirazolin-5-on ve 4-pirazolon veya 2-pirazolin-4-on şeklinde sınıflandırılırlar (Şekil 2.7).

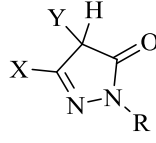


**Şekil 2.7.** Pirazolona ait farklı yapılar

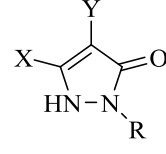
Pirazolonlar keto-enol tautomerizmi sergiler ve teorik olarak sekiz tautomerik formda bulunabilirler. Tautomerik denge hem dış etkenlerle hem de beş üyeli halkadaki üçüncü ve dördüncü pozisyonlardaki sübstitüe gruplar tarafından etkilenir (Enchev ve Neykov, 1992). Farklı pirazolon sınıflarına ait birçok tautomerik yapı tespit edilmesine rağmen, bu bölümde çalışmada sentezlenen 1-sübstitüe-2-pirazolin-5-on yapılarının tautomerik özelliklerinden bahsedilecektir. Pirazol-5-on sınıfı için üç ana tautomer yapı söz konusudur (Şekil 2.8). Bunlar; **OH formu**, **CH formu** ve **NH formudur** (Seferna, 2016).



Fenol  
(OH formu)



Keton  
(CH formu)



Ketohidrazin  
(NH formu)

**Şekil 2.8.** Pirazonun sahip olduğu tautomerik yapılar

Katritzky, Elguero ve Dorn tarafından, farklı tür pirazonların tautomerik formları hakkında kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. pKa değerlerinin ölçümü ve UV, IR, NMR spektroskopisinin kullanımı ile sulu çözelti içerisinde 1,3-disübstitüentli 5-pirazonların % 90 NH, % 10 OH formu ile dengede olduğu tespit edilmiştir. Karbon tetraklorür veya sikloheksan gibi apolar çözücülerde ise tam aksine CH formunun daha baskın olduğu görülmüştür. 3 Numaralı karbon üzerinde herhangi bir sübstitüent bulundurmayan 5-pirazonlar; dimetil sülfoksit içinde sadece OH formunda bulunurken; elektron verici grupların varlığında dengenin CH formuna kaydığı gözlenmiştir (Katritzky ve Denisko, 2000; Dorn, 1973).

Tautomerik çalışmalarda özellikle proton NMR ( $^1\text{H-NMR}$ ), CH formunu belirlemek ve oranını ölçmek için mükemmel bir yöntemdir. Ancak OH ve NH yapılarını ayırt etme imkânı vermemiştir. Bu noktada diğer yöntemler de kullanılarak çalışmalar desteklenmiştir. Hangi formun daha baskın olacağı büyük ölçüde çözücüye bağlıken, az da olsa konsantrasyon ve sıcaklığın da önemli olduğu gözlenmiştir (Evans ve ark., 1965).

Yapısal özellikleri tanımlamakta kullanılan kuantum kimyasal yöntemlerinden *ab initio* çalışmalarına ait hesaplamalar, en düşük temel hal enerjisine sahip CH formunun üç tautomerik yapı içinde en kararlısı olduğunu göstermiştir (üç tautomer yapı için kararlılık sıralaması: CH>NH>OH şeklindedir) (Tschmutova 1997; Ono ve ark., 1997).

Azot atomları  $^{15}\text{N}$  izotopu ile işaretlenmiş sübstitüe pirazolin-5-on bileşikleri,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve  $^{15}\text{N-NMR}$ ' da iki farklı polariteye sahip çözücüde çalışılmıştır. Bu çözücülerden  $\text{CDCl}_3$ 'te sadece CH formu görülürken;  $\text{DMSO-}d_6$  içinde birbiriyle dinamik bir dengeye sahip OH ve NH yapılarının oluşturduğu karışımın, ana form

olarak baskın geldiği belirtilmiştir. Bu ortamda CH formu ise çok düşük oranda görülmüştür (DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde elde edilen üç yapıya ait yüzde oranlar;

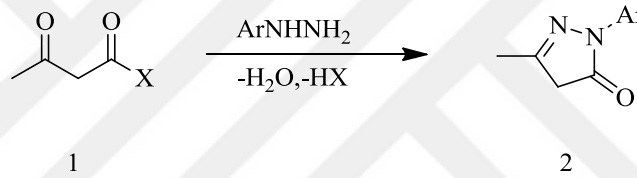
% CH: OH: NH = 20: 47: 33).

Benzer sonuçlar X-ışınları yöntemleriyle de elde edilmiştir (Hawkes ve Randall, 1977; Elguero ve Martinez, 1990).

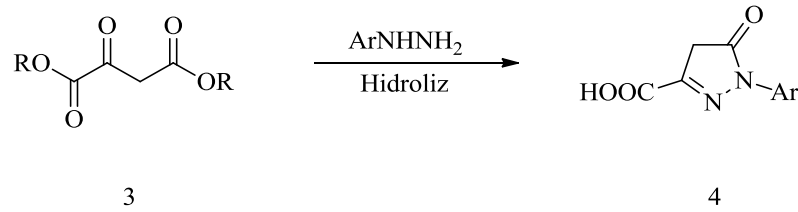
## 2.1.2. Sentez Yöntemleri

### 2.1.2.1. Hidrazinlerden

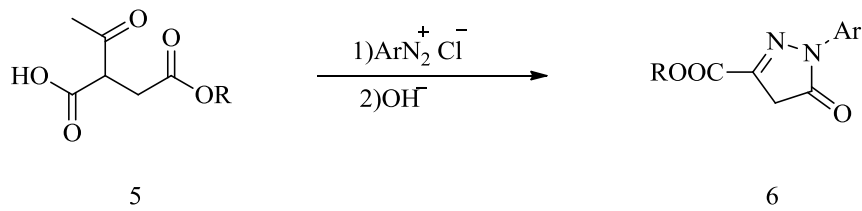
Endüstriyel olarak 1-aril-3-metil-5-pirazolonlar (2); aril hidrazinlerin asetik asit esteri (1) veya asetoaset amitle etanol, asetik asit gibi çözücüler içerisinde geri soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Dubey, 2014).



Aril hidrazinlerle dietil oksalasetatın (3) hidrolizinden de karboksilli asit grubu taşıyan pirazolon türevleri (4) elde edilir (Li ve Yan, 2012).



Ayrıca diazonyum tuzlarının asetil süksinik asit esterleri (5) ile doğrudan tepkimeye sokulmasıyla oluşan azo bileşikleri, açıl grubunun ayrılmasını takiben yeniden düzenlenerek karşılık gelen pirazolon-3-karboksilat türevlerini (6) vermiştir (Heise ve Hintzmann, 2012).

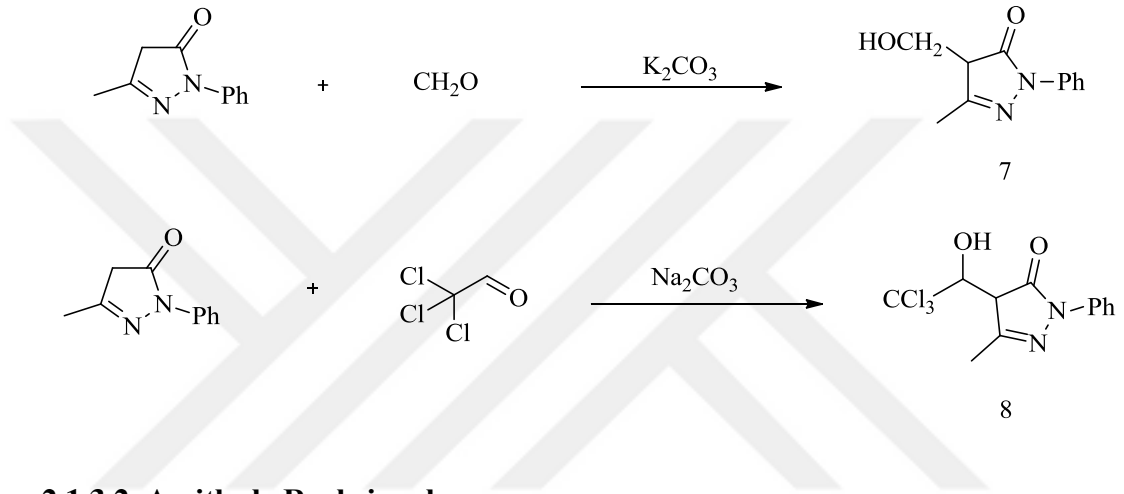


### 2.1.3. Reaksiyonları

#### 2.1.3.1. Kondenzasyon Reaksiyonları

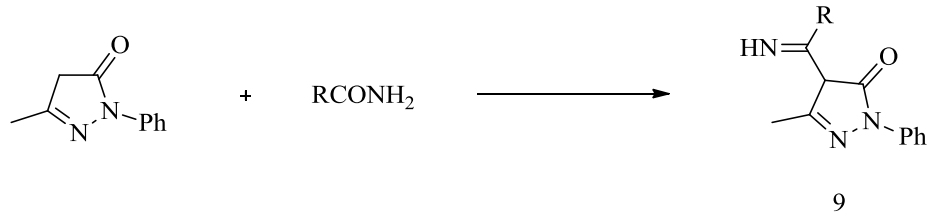
Reaktif bir metilen grubu olan tüm bileşikler gibi, pirazolonlar da 4 numaralı karbonlarından (C4) aldehitler ve ketonlarla reaksiyona girerler.

Formaldehit ve kloral gibi aktif aldehitler, reaksiyon sonucu oluşan suyun uzaklaştırılmaması nedeniyle, aldol benzeri ara ürünler (7) ve (8) izole edilebilmiştir (Heise ve Hintzmann, 2012).



#### 2.1.3.2. Amitlerle Reaksiyonları

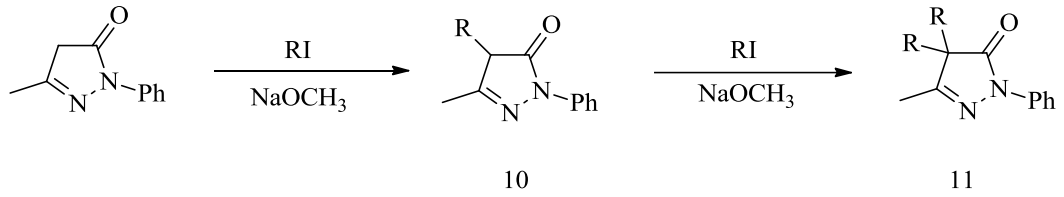
3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on, yüksek sıcaklıkta çeşitli amitlerle (formamit, asetamit gibi) tepkimeye sokulduğunda bileşik (9) elde edilmiştir (Seferna, 2016).



#### 2.1.3.3. Alkilleme Reaksiyonları

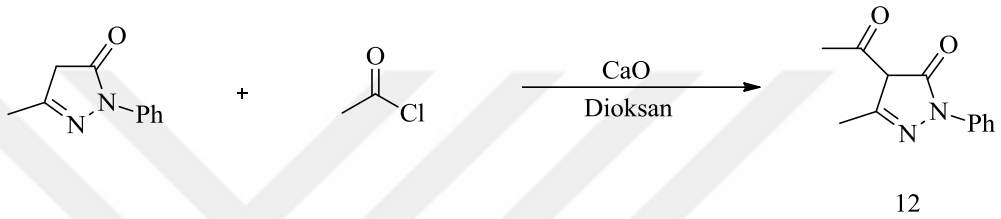
Pirazolonlar, reaktif halojen içeren bileşiklerle tepkimeye sokulduğunda C4 karbonundan alkilenirler. 3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on, alkil iyodür ve sodyum metoksit ile 4-alkil türevi bileşik (10)'u verirken, alkil iyodürün aşırısı ile muamele edildiğinde ise bileşik (11)'i vermektedir (Knorr, 1887).





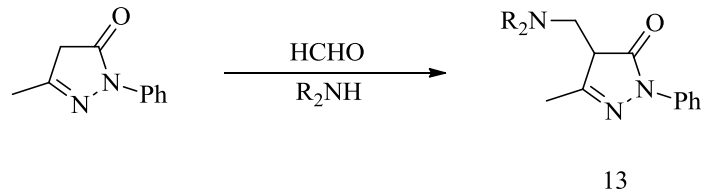
#### 2.1.3.4. Açılleme Reaksiyonları

1,3-Disubstitüe-5-pirazolonların asetil klorür ile çok hızlı gerçekleşen açılleme tepkimeleri sonucu, 4-asetil türevli pirazolonlar oluşmuştur (Antre ve ark., 2011, Okpareke ve ark., 2012).



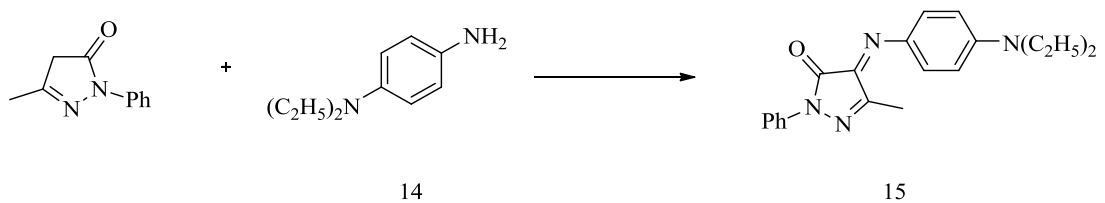
#### 2.1.3.5. Mannich Reaksiyonu

Mannich reaksiyonu vasıtasıyla formaldehitin ikincil amin varlığında 2-pirazolin-5-on ile muamele edilmesi sonucu, ortamdan bir molekül su uzaklaştırılarak 4-dialkil aminometil türevi (13) elde edilmiştir (Dube ve ark., 2014).



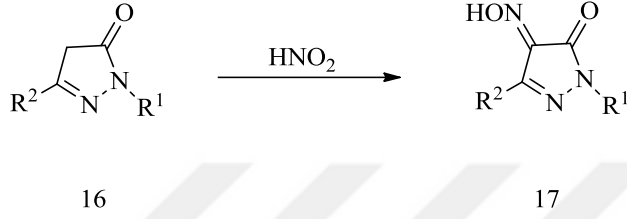
#### 2.1.3.6. Aromatik Aminlerle Reaksiyonları

Gümüş oksit gibi yükseltgeyici reaktiflerin varlığında 2-pirazolin-5-on'lardan; N,N-dietil-benzen-1,4-diamin (14) ile kolay bir aminleme tepkimesi sonucunda, 4-arilimino-2-pirazolin-5-on (15) bileşiği meydana gelmiştir (Brand, 1988).



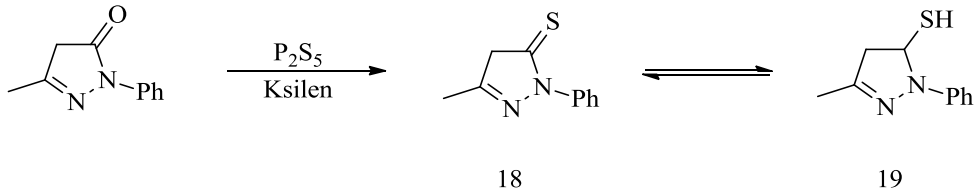
### 2.1.3.7. Nitröz Asit ile Reaksiyonlar

Pirazolonlar nitröz asit ile tepkimeye girerek, genellikle karşılık gelen nitrozol türevlerini (oksimlerini) verir. Bu bileşikler, oksimino izomerleri olarak bulunurlar. Açık sarıdan koyu kırmızıya kadar güçlü renklidirler. 4-Oksimino-2-pirazolin-5-on (17), Knorr tarafından, 2-pirazolin-5-on'ların (16) nitrik asit ile muamele edilmesiyle hazırlanmıştır. Nitrolama reaktifleri olarak amil nitrit ve azot trioksit gibi bileşikler de kullanılmıştır (Shah ve Shah, 1981).



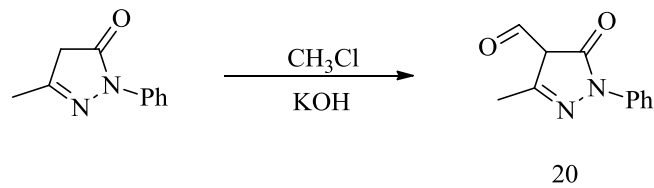
### 2.1.3.8. Fosfor Pentasülfür ile Reaksiyonları

3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'un, difosfor pentasülfür ile yaklaşık 130-150°C'de muamele edilmesiyle karbonil oksijeni yerine kükürtün geçtiği görülmüştür. Bu reaksiyon, aynı zamanda 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-tiyon'un (18) tiyol formunun (19) hazırlanması için de yaygın olarak kullanılmaktadır (Tanaka, 1971).

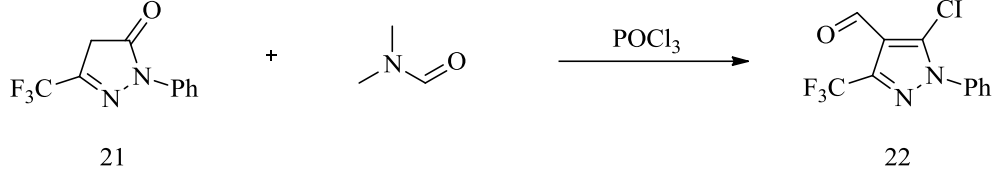


### 2.1.3.9. Formilleme Reaksiyonları

Reimer-Tieman reaksiyonu koşullarında (CH<sub>3</sub>Cl/KOH), 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'dan 3-metil-1-fenilpirazol-4-karbaldehit (20) elde edilmiştir (Emerson, 1943).

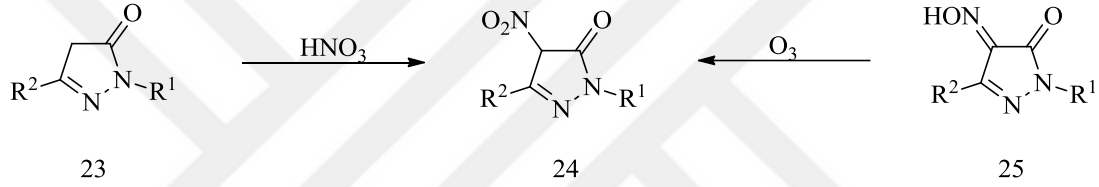


Ayrıca 3-triflormetil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (21), fosfor oksiklorür ve N,N-dimetilformamitle, Vilsmeier Haack Reaksiyonuyla ile 5-kloro-3-metil-1-fenilpirazol-4-karbaldehit (22) sentezlenmiştir (Xiu Lan ve ark., 2011).



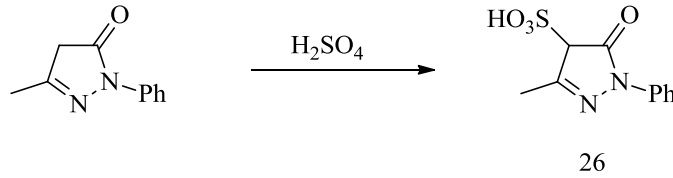
### 2.1.3.10. Nitrolama Reaksiyonları

4-Nitropirazolon (24), 2-pirazolin-5-onların (23) seyreltilmiş nitrik asit ile muamele edilmesiyle ya da 4-oksiminopirazollerin (25) ozonla yükseltgenmesi sonucu elde edilmiştir (Heise ve Hintzmann, 2012).



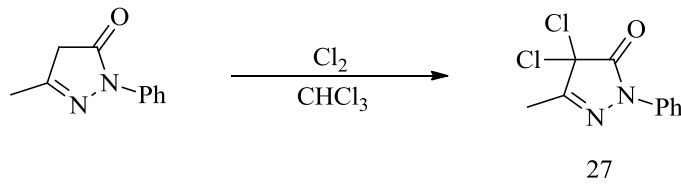
### 2.1.3.11. Sülfolama Reaksiyonları

Kaufmann, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'un sülfürik asitle sülfolanması ile 4-sülfonik türevinin (26) oluştuğunu göstermiştir (Kaufmann, 1941).



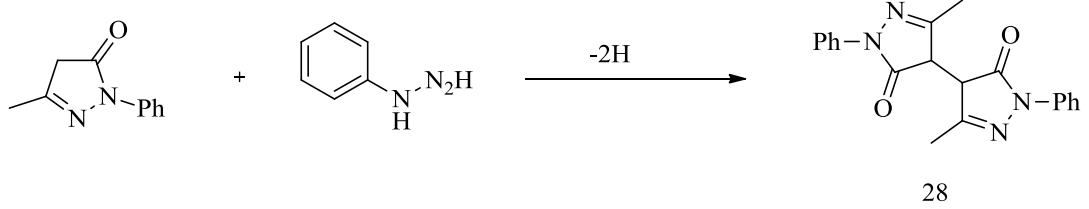
### 2.1.3.12. Halojenlenme Reaksiyonları

3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'un halojenlenmesi de hemen hemen sadece C4 konumunda gerçekleşmiştir. Pirazolonun kloroform çözeltisinden klor gazı geçirilerek, 4,4-dikloropirazolon (27) elde edilmiştir (Spitulnik, 1985).



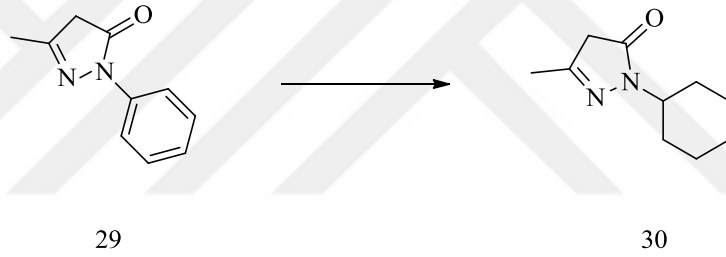
### 2.1.3.13. Yükseltgenme Reaksiyonları

3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on fenilhidrazin, nitroz asit veya demir (III) klorür gibi zayıf yükseltgeyici maddelerle yükseltgenerek, 4,4-bisarilmetilpirazolonlara (28) ulaşmıştır (Heise ve Hintzmann, 2012).



### 2.1.3.14. İndirgeme Reaksiyonları

Pirazolon halkası oldukça kararlı bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, hetero atomlu halka etkilenmeksizin sadece N1 azotuna bağlı aromatik gruplar siklohegzil halkasına indirgenebilmektedir (Metwally ve ark., 2012).



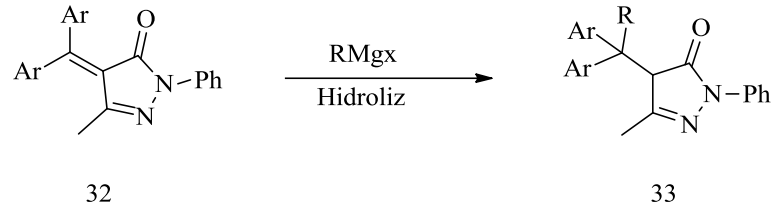
### 2.1.3.15. Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonları

19. yüzyılın sonlarında pirazolonların azo boyaları sentezi için kenetleme bileşenleri olarak kullanılmaya başlanmasıyla da önemi hızla artan bir bileşik sınıfı olmuştur. 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'un diazonyum tuzu ile kenetlenmesi kolaylıkla gerçekleşmektedir ve ticari boya sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (31) (Dobas ve ark., 1969).



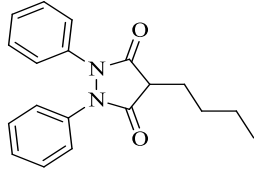
### 2.1.3.16. Grignard Reaktifleri ile Reaksiyonları

2-Pirazolin-5-on bileşiğinin 4-ariliden türevleri (32), Grignard reaktifleriyle etkileşerek 4-arilalkil (33) türevleri elde edilmiştir (Mustafa ve ark., 1961).

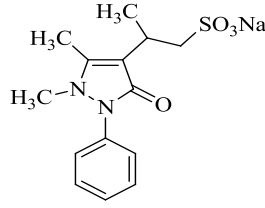


### 2.1.4. Biyolojik Aktiviteleri

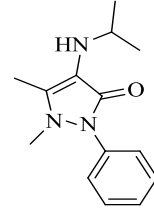
Pirazolonlar, analjezik, antibakteriyel, antifungal, antagonist, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antidiyabetik, antihiperглиsemik ve anksiyolitik olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedirler. Çok sayıda pirazolon türevi, Nonsteroidal Antienflamatuvar (NSAID) olarak bilinen ağrı kesici, ateş düşürücü ve enfeksiyon giderici ilaçlar olarak klinik uygulamalarda yerini almıştır (Ragab ve ark., 2013). 5-Pirazolon, biyo-etkinliklerine bağlı olarak ilaç endüstrisinde önemi olan en baskın bileşik sınıflarından birisidir. Bunlardan en önemlileri: Fenazon (Antipirin), Aminopirin (Piramidon), Propifenazon (İzopropilfenazon), Metamizol (Novalgin), Fenilbutazon (Butazolidin), Nifenazon, Oksifenbütazon (Tanderil), Morazon (Tarugan), İzopirin ve Piperilondur (Dhawan ve ark., 2016). Bu bileşiklerin çoğunun ana maddesi, 2-konumunda metilasyona uğrayan 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'dur (Antipirin). Bu bileşiklerden bazılarının açık yapıları Şekil 2.9'da verilmiştir.



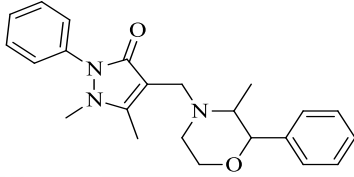
Fenilbütazon



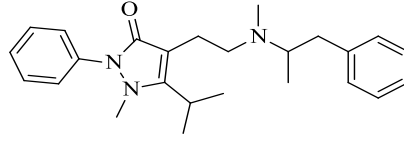
Metamizol



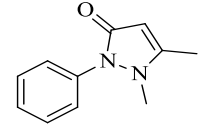
Ramifenazon



Morazone



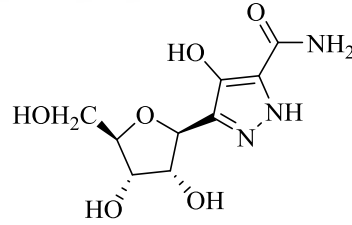
Famprofazone



Antipirin

**Şekil 2.9.** NSAID olarak bilinen bazı pirazolon bileşiklerinin açık yapıları

Doğal bir C-nükleozit türevi olan pirazofurinin (3-β-D-ribofuranosil-4-hidroksi pirazol-5-karboksamit) keşfedilmesiyle pirazolon bileşiklerine tıp alanındaki ilgi daha da artmıştır (Şekil 2.10) (Yenil ve ark., 2010).



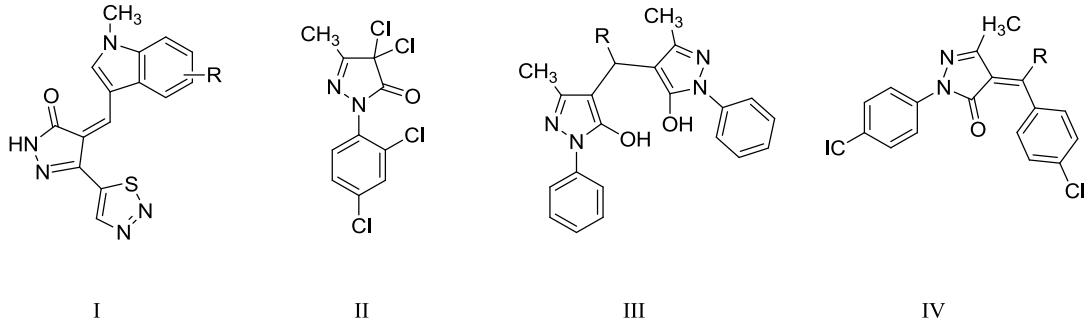
Pirazofurin

**Şekil 2.10.** Pirazofurinin açık yapısı

Pirazol-5-on türevleri antitümör ajanları olarak keşfedilmiştir. Örneğin, tiyadiazol sübstitüentli pirazol-5-onlar (Şekil 2.11’de bileşik I), tümör hücrelerinin çoğalmasını engellediği için hayati önem taşıyan ve yara iyileşme sürecinin düzenlenmesinde görev alan güçlü bir KDR kinaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır.

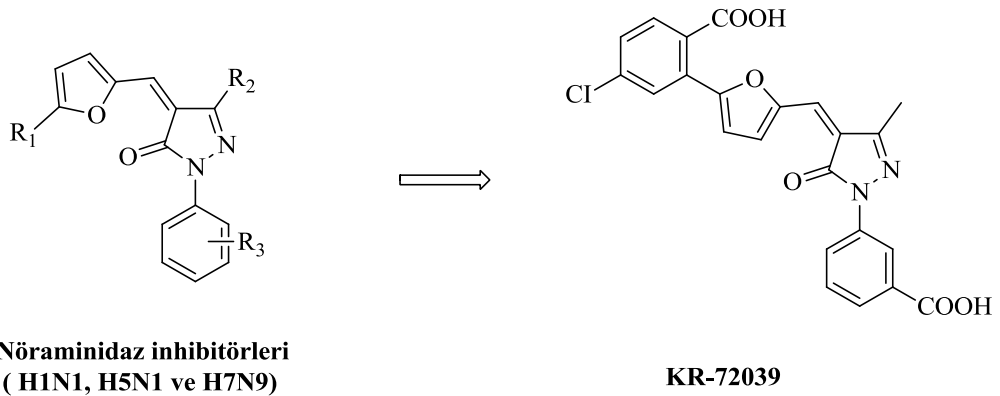
4,4-Dikloro-1-(2,4-diklorofenil)-3-metilpirazol-5-on (Şekil 2.11’de bileşik II), Edaravon’un yeni bir türevidir. DNA kopyalanmasında görevli önemli bir enzim olan

insan telomerazının güçlü bir bloke edicisi olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle kanser ve ilgili hastalıkların tıbbi tedavisi için değerli bir madde olduğu tespit edilmiştir.



**Şekil 2.11.** Biyolojik aktiviteye sahip bazı pirazol-5-on türevleri

Kolay sentezlenebilen ve çeşitli süstitüentler takılarak modifiye edilebilen pirazolon halkalarının antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda bu bileşiklerin hücrelerde, virüsler için bulunan reseptörleri tahrip eden nöraminidaz enzimini baskılayıcı nitelik göstererek; virüsleri yok edici etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Bu sayede nöraminidaz inhibitörleri olan zanamivir ve oseltamivir ilaçlarının yanı sıra basit bir sentetik yaklaşım ve daha büyük moleküler çeşitlilik gösteren pirazolonların özellikle H5N1 alt tipi başta olmak üzere avian influenza (AI) tip A virüs infeksiyonlarının tedavisinde ilaç geliştirmek için uygun olduğu saptanmıştır. Özellikle Kumar ve ark., (2014)'nın sentezlemiş olduğu **KR-72039** bileşiği H1N1 ve H5N1 nöraminidazlarının yüksek verimli bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır.



## 2.2. Üre Kimyası

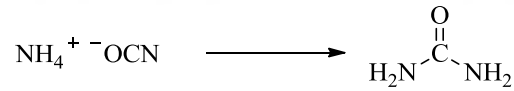
Üre, karbonik asidin diamidi ve karbamik asidin amididir. Alman bir doktor ve kimya eğitimcisi olan Friedrich Wöhler, memeli idrarının en önemli bileşeni olarak

bilinen üreyi [O=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1828 yılında *in vitro* koşullarda amonyum siyanür (inorganik tuz) kullanarak elde etmeyi başarmıştır. Literatürde Wöhler sentezi olarak yer alan reaksiyonda; önce KCN ile PbO<sub>2</sub> karışımı ısıtılarak KCNO elde edilir. KCNO'nun, amonyum sülfat ile muamelesi sonucu hazırlanan amonyum siyanatın kızdırılmasıyla da üre elde edilir. Üre 133 °C'de eriyen, suda ve alkolde iyi çözünen, iğne şeklinde renksiz kristal yapıda bir bileşiktir (Kapusćinska ve Nowak, 2014).

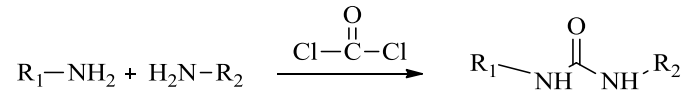
Nitrik asit, sodyum hipoklorit veya sodyum hipobromit gibi bileşiklerin etkisiyle azot, su ve karbondioksit ayrışır. Seyreltik asit veya alkalilerle ısıtıldığında amonyak ve karbondioksit bozunur. En çok gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üreden, ilaç ve plastik yapımında faydalanılır. Üre; asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikler, bazı asitlerle de kondenzasyon ürünleri veya üreidler verir. Üre rezonans ve tautomerik yapılarından dolayı çok polar bir bileşiktir. Bu molekül yapısı, ürenin erime noktasının yüksek oluşunu, suda çok çözünmesini ve katı halde olmasını açıklar (Altınışik, 2008).

### 2.2.1. Üre Sentez Yöntemleri

a) Amonyum siyanatın ısıtılması sonucu üre oluşur (Wöhler sentezi).

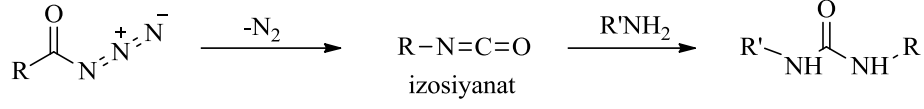
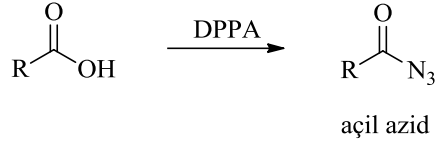


b) Klasik tepkime olarak amonyak ile fosgen tepkimeye girdiğinde üre oluşur. Bu reaksiyonda amonyak yerine birincil aminler de kullanılabilir. Hatta iki farklı tür amin kullanılarak süstitüe alkilenmiş üre bileşikler elde edilmiştir.



c) Curtius Çevrilmesi bir açıl azitin, azot kaybıyla izosiyanata termal ayrışmasıdır. Ayrışan izosiyanat, amin gibi bir nükleofille tepkimeye sokulduğunda üre türevleri elde edilmektedir. Açıl azid, bir karboksilik asidin difenilfosforil azid (DPPA) ile doğrudan reaksiyonu ile elde edilebilmektedir (Kreye ve ark., 2013).

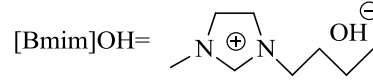
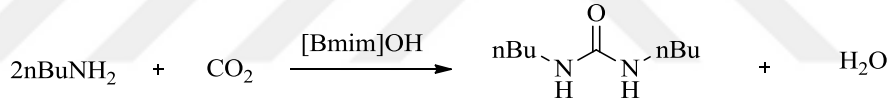




**d)** Amin ve izosiyanatın genellikle oda sıcaklığında uygun bir çözücüde (Örn. DMF, THF veya DCM'da) reaksiyonuyla üre oluşur (Doğan, 2016).

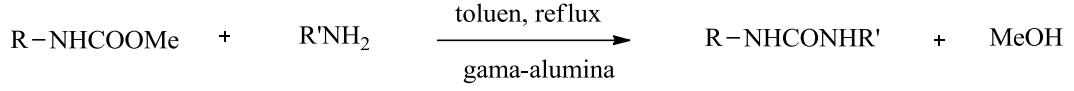
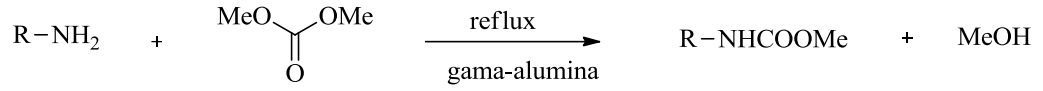


Jiang ve ark., (2008), yaptıkları bir çalışmada aminlerden ve CO<sub>2</sub>'den disüstitüe edilmiş ürelerin sentezini, bazik bir iyonik sıvı (IL) olan 1-n-bütül-3-metil imidazolyum hidroksit ([Bmim]OH) katalizörlüğünde sentezlenebileceğini göstermiştir.



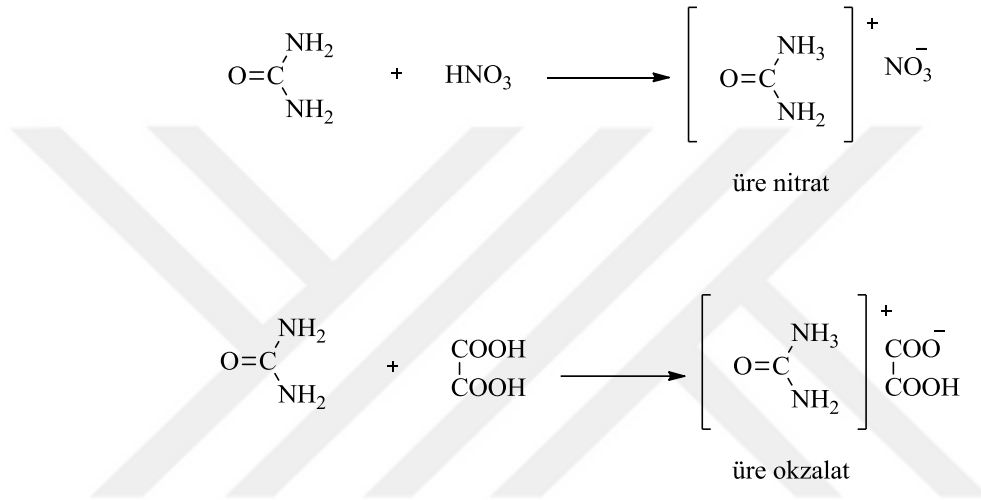
1-n-Bütül-3-metil imidazolyum hidroksit [Bmim] OH

Genel olarak, üre bileşikleri fosgen, fosgen türevleri veya izosiyanat gibi çevre açısından sağlıklı olmayan toksik reaktiflerden elde edilmektedir. Vauthey ve ark., (2000), tarafından yapılan bir çalışmada,  $\gamma$ -alumina ( $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) katalizörlüğünde karbamatların ve ürelerin sentezini gerçekleştirerek çevre dostu protokollerin gelişimine yönelik özellikle değerli ve çok basit bir yöntem sunmuşlardır.

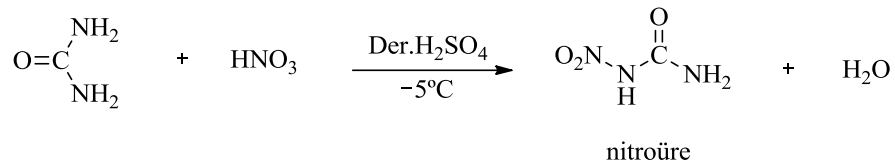


### 2.2.2. Reaksiyonları

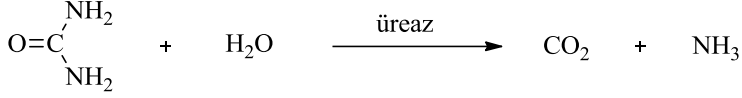
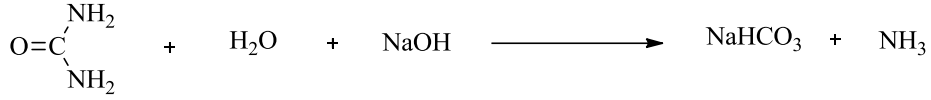
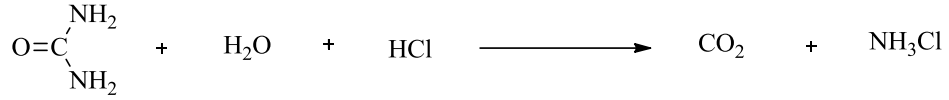
Üre, çok zayıf bir bazdır; güçlü asitlerle mono-tuz oluşturur:



Üre, -5 °C'de nitrik asit/sülfürik asit karışımıyla nitrolanabilir ve nitroüre meydana gelir:



Nitroüre, kararsız ve patlayıcı bir bileşiktir. Üre, asitli veya bazlı ortamda ısıtıldığında, üreaz enzimiyle oda sıcaklığında hidrolizlenerek; karbondioksit ve amonyak oluşturabilir:

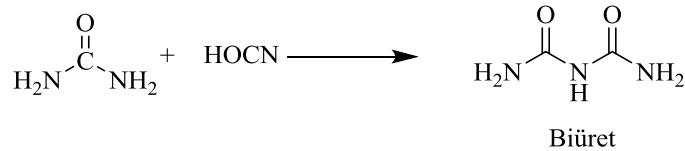
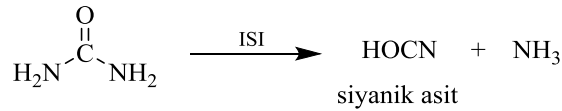


Üre, soğukta nitroz asitle (HNO<sub>2</sub>), sıcakta sodyum hipobromitle (NaOBr) azot açığa çıkartarak parçalanır:



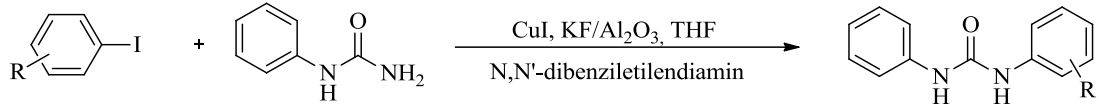
Bu reaksiyonlarda oluşan azotun hacmi, bir gaz büretinde ölçülerek volümetrik nicel üre tayini yapılabilir.

Üre, erime noktasının (133°C) biraz üstünde ısıtıldığında amonyak çıkar ve biüret-siyanürik asit karışımı meydana gelir. Bu reaksiyon, ürenin moleküler amonyak kaybederek siyanik aside dönüşmesiyle başlar; oluşan siyanik asit, üreye katılarak biüret verir. Biüretin sudaki çözeltisine sodyum hidroksit ve seyreltik bakır sülfat çözeltisi katıldığında, mor bir renk görülür. Bu tepkimeye **Biüret Tepkimesi** denir ve proteinlerde birçok azotlu bileşiğin tanınmasında kullanılır:



N,N'-Diarilüreler, organik sentez için değerli alt birimler olup; ilaçlar, pestisitler, anyon bağlama reseptörleri gibi çok sayıda uygulama alanı bulmuşlardır.

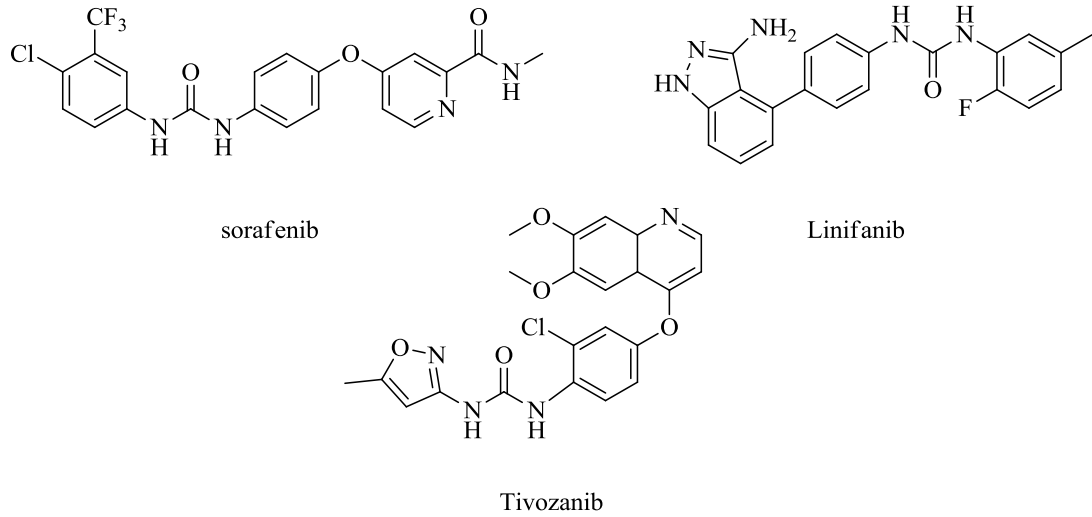
Hosseinzadeh ve ark., (2007),  $KF/Al_2O_3$  ve  $N,N'$ -dibenziletildiamin varlığında, fenilürenin aril iyodürlerle bakır katalizli  $N$ -arillenmesini gerçekleştirmişlerdir.



### 2.2.3. Ürenin Biyolojik Aktivitesi

Küçük moleküller sınıfında yer alan üre bileşikleri, antikanser (Luzina ve Popov, 2009), antikonvülsan (Kashaw ve ark., 2009), (HIV-1) proteinaz inhibitörü (Nillroth ve ark., 1997), CXCR3 antagonisti etkileri (Cole ve ark., 2006), reseptör tirözün kinaz (RTKs) inhibitörü (Dai ve ark., 2007) ve asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibitörü (Mohsen ve ark., 2014) gibi bir çok etkiye sahiptir.

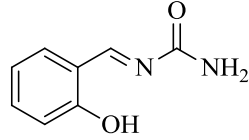
Protein kinaz inhibitörleri, tümör hücrelerinin çoğalmasını azaltan bir ilaç grubudur. NEXAVAR'ın (sorafenib) etkin maddesi olan diaril üre bileşiği, protein kinaz inhibitörleri adı verilen bir ilaç etken maddesi grubuna aittir. Ayrıca sorafenib, linifanib, tivozanib güçlü antitümör aktivite sergileyen diaril üre bileşikleridir (Şekil 2.12) (Gedik, 2014).



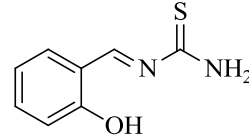
**Şekil 2.12.** Üre yapısı taşıyan biyoaktif bileşikler

$-NH_2$  grupları içeren ilaç maddeleri ile karbonil bileşiklerinin tepkimesinden Schiff bazları oluşturulmuştur (Shehab, 2009). Bu Schiff bazları, metallere kompleksleştirilerek farmakokinetik açıdan daha etkin türevler elde edilmiştir. Örnek

bir çalışmada, önce Schiff baz ligandlarının (2-hidroksi-benziliden)-tiyoüreden, (2-hidroksi-benziliden)-üreden sentezi yapılmıştır (Şekil 2.13). Daha sonra da bu ligandların (Cr (III), Mo (V) ve W (VI) ) metal komplekslerinin, dört farklı patojen türü üzerindeki biyolojik etkisi (*Streptococcus paecalies*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumonia*) çalışılmıştır. Sonuç olarak, incelenen bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergiledikleri gözlenmiştir.



(2-Hidroksi-benziliden)-üre

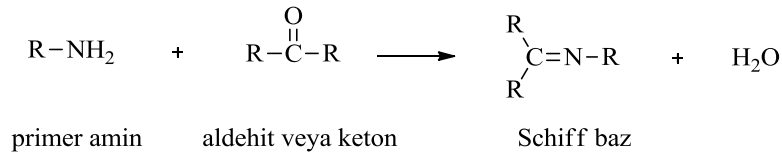


(2-Hidroksi-benziliden)-tiyoüre

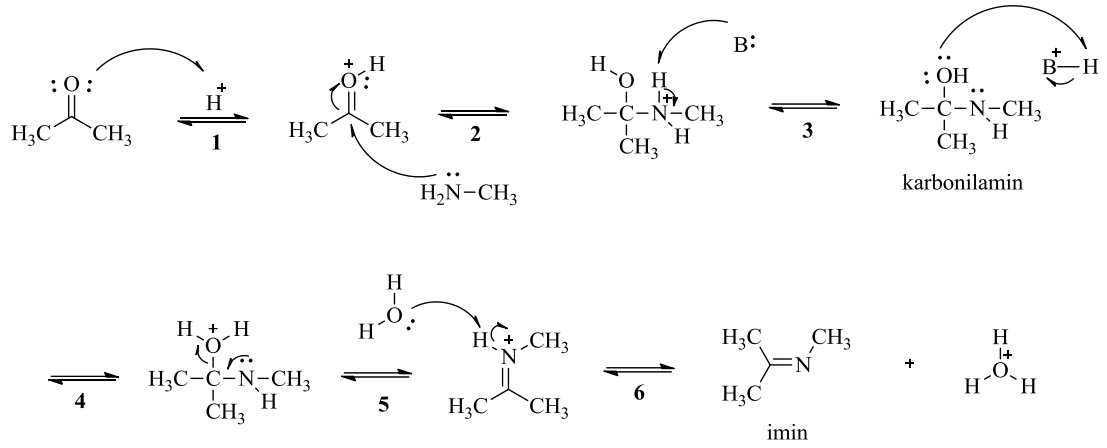
Şekil 2.13. Bazı 2-hidroksi-benzilidenüre ve tiyoüre yapıları

### 2.3. Schiff Baz Kimyası

Schiff bazı, **karbonil** grubunun **azometin** veya **imin** grubu ile değiştirildiği bir aldehit veya ketonun azot analogudur (Hussain ve ark., 2016). İlk defa 1869 yılında Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenmiştir. Schiff bazlarının ortak yapısal özelliği, **RHC=N-R<sub>1</sub>** genel bağına sahip bir grup taşımalarıdır. Burada R ve R<sub>1</sub> alkil, aril, sikloalkil veya heterosiklik gruplar olabilmektedir (Saif, 2017). Karbonil bileşiği aldehit ise, oluşan bağ azometin veya aldimin (RCH=NR<sub>1</sub>), keton ise, oluşan bağa imin veya ketimin (R<sub>2</sub>C=NR<sub>1</sub>) adı verilir. Genellikle, bir aldehit veya ketonun, aşağıdaki şemaya göre bir birincil amin ile kondenzasyonu ile oluşturulur.



Bir aldehit veya ketondan bir Schiff bazının oluşması, geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve genellikle asit veya baz katalizörlüğünde, ısıtmayla gerçekleşir (Anonim, 2010).



### İmin veren bir primer aminin nükleofilik katılma basamakları:

**Basamak 1:** Karbonil oksijeninin protonlanması, karbon atomunu aktive eder ve bir primer aminin azotu gibi nötr bir nükleofil tarafından saldırıya açık hale getirilir.

**Basamak 2:** Karbonil grubunun elektrofilik karbon atomuna nükleofilin saldırısı ile pi bağındaki elektronlar pozitif yüklü oksijen atomuna gider.

**Basamak 3:** Protonun uzaklaştırılması, azot atomu üzerindeki yükü nötralize eder ve karbinolamin denilen kararsız bir ara bileşik oluşur.

**Basamak 4:** İmini oluşturmak için suyun uzaklaştırılması gerekir. Bunun içinde -OH grubunun ayrılmadan önce protonlanması gerektiğinden basit bir asit/baz reaksiyonu gerçekleşir. Karbinolamin bir alkol olduğundan, asit katalizli dehidrasyona maruz kalmaktadır.

**Basamak 5:** Ayrılacak grubun itilmesini sağlamak için azotun elektronları kullanılır ve nötr bir su molekülü yapıyı terk ederek iminyum iyonunu bırakır.

**Basamak 6:** İminyum azotunun proton kaybetmesi ile imin ürünü açığa çıkar ve asit katalizörü yeniden geri kazanılır.

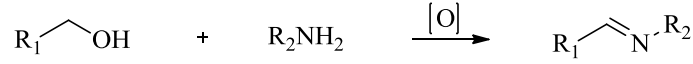
Schiff bazının oluşum hızının belirlenme aşamasını karbinolaminden su çıkışı oluşturur ve bu yüzden reaksiyon, asitlerle katalize edilir. Ancak, asit konsantrasyonu çok yüksek olamaz, çünkü aminler zayıf bazlardır. Eğer amin protonlanır ve nükleofilik saldırı gerçekleşmezse denge sola doğru çekilir ve karbinolamin oluşumu meydana gelmez. Bu nedenle, birçok Schiff baz sentezi, hafif asidik bir tamponda (pH=3-5) en iyi şekilde gerçekleştirilir. Kondenzasyon reaksiyonlarının oluşum

mekanizması katılma-ayrılma reaksiyonu üzerinden yürüdüğünden; ortamın pH'sı, çözücü türleri, konsantrasyonlar, stokiometrik oran, sıcaklık ve katalizör etkisi gibi etkenler Schiff bazı bileşiklerinin oluşumuna önemli ölçüde etki etmektedir. Schiff bazı bileşiklerinin oluşumunda kendini meydana getiren amin ve karbonil bileşiklerinin karakterine de bağlı olarak oluştuğu optimum şartlar vardır. Bu uygun değerlerden uzaklaştıkça, Schiff bazının hidroliz olup tekrar kendini meydana getiren bileşenlere dönüşme olasılığı artar. Ayrıca kondensasyon reaksiyonu ortamında suyun bulunması da arzu edilen bir durum değildir. Bu yüzden susuz ortamlarda çalışılması gerekmektedir (Xavier ve ark., 2014).

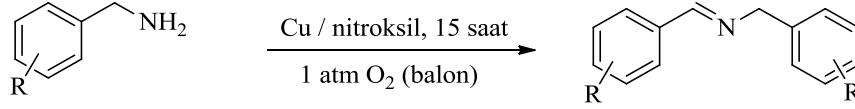
### 2.3.1. Sentez Yöntemleri

Schiff bazları için bilinen en iyi sentez yöntemi, bir karbonil bileşiğinin (aldehit veya keton) azeotropik damıtma altında bir amin ile kondenzasyonunu içermektedir. Reaksiyon verimi, reaksiyon karışımında oluşan suyun uzaklaştırılmasına ve elektrofilik karbonil bileşiklerinin ve kuvvetli nükleofilik aminlerin kullanımına bağlıdır. Schiff bazlarının sentezi için kullanılan Bronsted-Lowry, Lewis asitleri veya dehidrate edici ajanlar kullanılmıştır. Bunlara örnek olarak  $ZnCl_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $MgSO_4$ -PPTS,  $Ti(OR)_4$ , alümina,  $H_2SO_4$ ,  $NaHCO_3$ ,  $MgSO_4$ ,  $NaCl$ ,  $Mg(ClO_4)_2$ ,  $H_3CCOOH$ ,  $P_2O_5/Al_2O_3$ ,  $HCl$ ,  $CH_3COOH$ , vb. verilebilir. Son birkaç yılda, mikrodalga ışınlama, çözücü içermeyen, katı hal sentezi, iyonik sıvı  $[bmim]BF_4$ , moleküler elekler, kızılötesi ışıma,  $NaHSO_4$ ,  $SiO_2$ , ultrason ışıması, polimer destekli, nanotüp  $TiO_2$  (güneş ışığında), ve  $Ti(OEt)_4$  gibi reaktiflerin kullanımıyla; Schiff baz sentezi için bir dizi yeni teknik geliştirilmiştir (Mandewale ve ark., 2015). Bu yenilikler arasında mikrodalga ışınlama, diğer yöntemlere kıyasla çevreye daha az zararlıdır, çünkü organik çözücülerin aşırı kullanımını azaltır. Bu tekniğin diğer bir önemli özelliği de, reaksiyonların daha kısa sürede ve yüksek verimle elde edilmesidir (Bekdemir ve Efil, 2014).

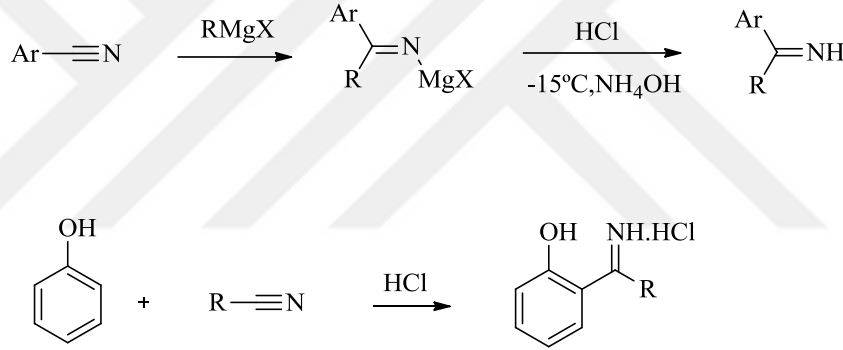
Aldehitler ve ketonlar çoğunlukla karşılık gelen alkollerden oksidatif yöntemle elde edildiğinden, aminlerden ve alkollerin reaksiyonundan iminlerin doğrudan sentezi gerçekleştirilmiştir (Largeron, 2013).



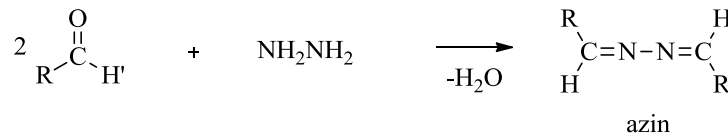
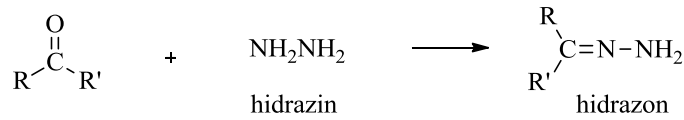
Birincil aminlerin Cu/nitroksil katalizörlüğünde iminlere oksidatif sentezi sağlanmıştır (Kim ve Stahl, 2013).



Siyanürlere organo metalik reaktiflerin katılmasıyla da imin elde edilmektedir. Grignard veya organolityum reaktif maddelerinin eklenmesi, metalo-imin ara maddesinin parçalanması için kullanılan hidroliz koşullarına bağlı olarak karşılık gelen ketiminleri oluşturmuştur. Fenoller ile alkil veya aril siyanürler eter içersinde, HCl ya da ZnCl<sub>2</sub> katalizörleri varlığında yüksek verimle Schiff bazlarını vermektedir.

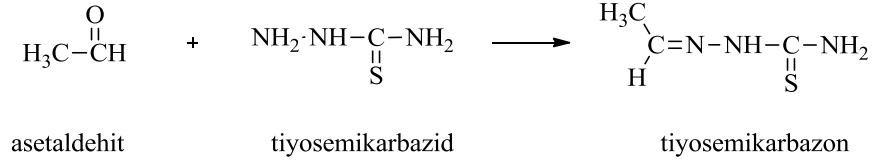
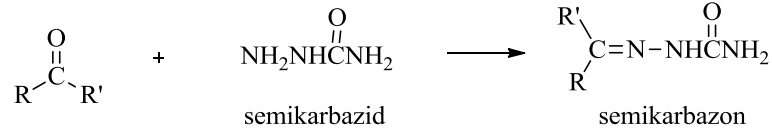


Hidrazinlerin aldehit veya ketonlarla vermiş olduğu reaksiyonlarda, karbonil bileşiğinin mol sayısına bağlı olarak hidrazon veya azinler oluşmaktadır. Bir mol aldehit veya keton kullanıldığında **hidrazon**, iki mol aldehit veya keton kullanıldığında ise **azin** oluşmaktadır.

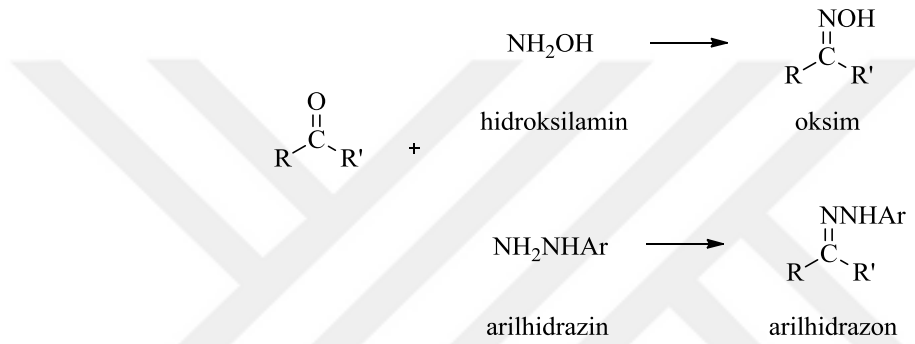


Semikarbazitler ve tiyosemikarbazitlerin karbonil bileşikleriyle yaptığı reaksiyonlarda da Schiff bazları yaygın olarak kullanılmıştır.

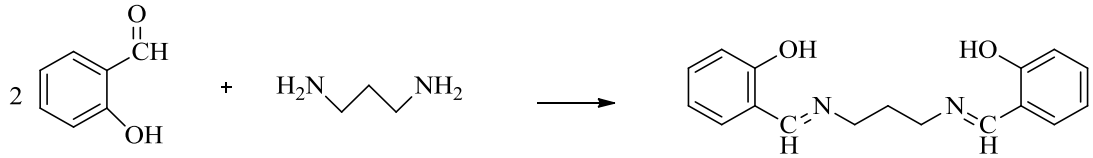




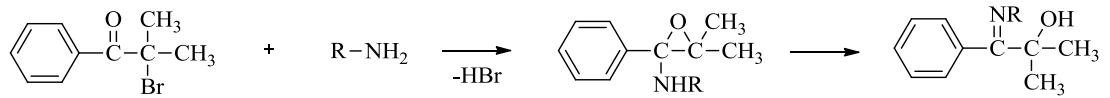
Schiff bazlarının sentezi için hidroksilamin ve arilhidrazinler de kullanılabilir. (Yardan, 2010).



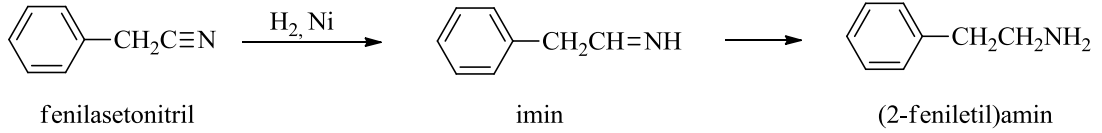
Schiff baz elde edildiğinde, amin yerine bir diamin kullanılırsa diiminler elde edilir (Yardan, 2010).



$\alpha$ -Bromoketonlar, alkil aminlerle  $\alpha$ -hidroksiiminleri vermek üzere reaksiyona sokulmuşlar. Bu koşullardaki Schiff baz oluşumunun, epoksit ara kademesi üzerinden yürüdüğü belirlenmiştir (Paşa, 2010).



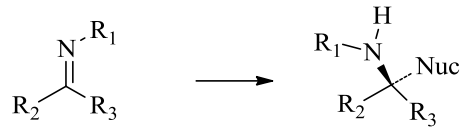
Nitriller, katalitik hidrojenlenmeyle de iminleri vermektedir. Ancak indirgenmenin aşırısında aminlere ulaşılmıştır (Fessenden, 2001).



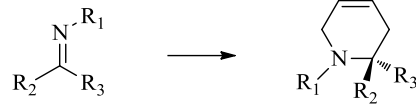
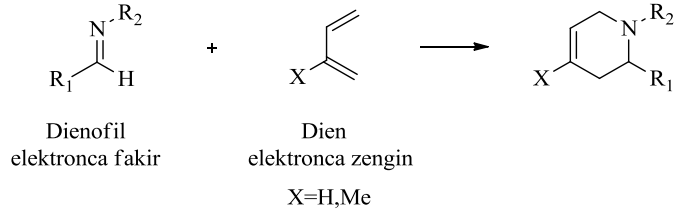
### 2.3.2. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

Schiff bazları, metal iyonları ile reaksiyona girdikleri zaman kazandıkları yüksek kararlılık nedeniyle, koordinasyon kimyasının gelişimine çok önemli katkılarda bulunmuşlardır. Schiff bazlarının ligand olarak ilk defa kullanılması, 1930’larda Pfeiffer tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ligandlar, koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Birden fazla elektron verici atom bulunduran ligantlara “şelat” denir. Azometin grubundaki azot atomunun  $sp^2$  hibrit orbitallerinde yer alan bir çift elektron, ona önemli kimyasal ve biyolojik özellikler kazandırmıştır (Gaikwad ve Yadav, 2016). Azometin grubuna yakın bir veya daha fazla elektron verici atom ile beraber kullanıldığında ise mükemmel şelatlama yeteneği kazandıkları gözlenmiştir. Schiff bazlarının organik sentezde uygulamalarının olduğu, son derece önemli dört farklı reaksiyon türü vardır (Mandewale ve ark., 2015).

1) C=N bağının indirgenmesi ile oluşan asimetrik karbon-karbon bağının meydana gelmesi.



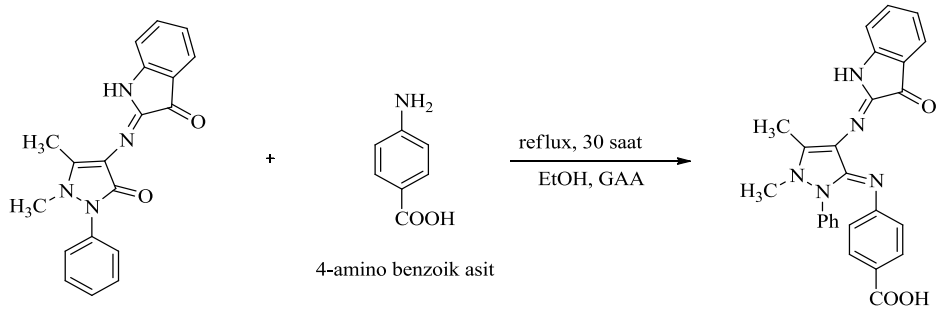
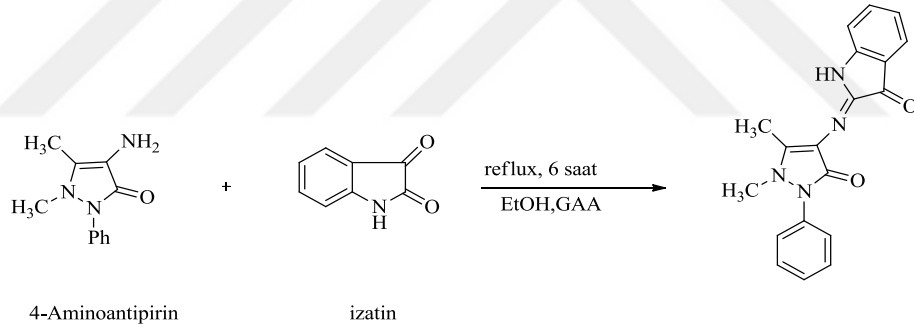
2) Hetero-Diels-Alder reaksiyonu, genellikle yüksek kemo-, regio- ve stereoseçici özelliklere sahip çok fonksiyonlu hetero atomlu halkalı bileşiklerin eldesi için en güçlü sentez yollarından biridir (Masson ve ark., 2013). Hetero Diels-Alder reaksiyonları ile iminlerden hetero atomlu halkalı bileşiklerin oluşumu:



3) Biyolojik açıdan önemli  $\beta$ -laktam halkasının sentezi için Staudinger reaksiyonu:



Yapılan bir çalışmada 4-aminoantipirin ve izatin tepkimeye sokularak bir imin bileşiği elde edilmiştir. Bu imin bileşiği tekrardan 4-amino benzoik asitle reaksiyona tabi tutularak uç tabanlı Schiff baz ligandı hazırlanmıştır (Hadi, 2013).



(Z)-2-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-ilimino) indolin-3-on

(Z)-2-(5-imino-2,3-dimetil-4-fenilsiklopenta-1,3-dienilimino) indolin-3-on 4-metilbenzoat

### 2.3.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Önemi ve Kullanım Alanları

Schiff bazları en çok kullanılan azotlu organik bileşiklerdir. Boyalar ve pigmentler, katalizörler, ara inorganik sentezlerin yanı sıra polimer stabilizatörleri olarak da kullanılırlar. Schiff bazları, spektrofotometri, spektroflorimetri, gaz kromatografisi, sıvı kromatografisi ve kılcal elektroforez ile metal iyonlarının tayininde de kullanılmaktadır. Schiff bazlarını kullanan iyon seçici elektrotlar, metal iyonu analizi için ortaya çıkan bir başka çalışma alanıdır (Memon ve ark., 2014).

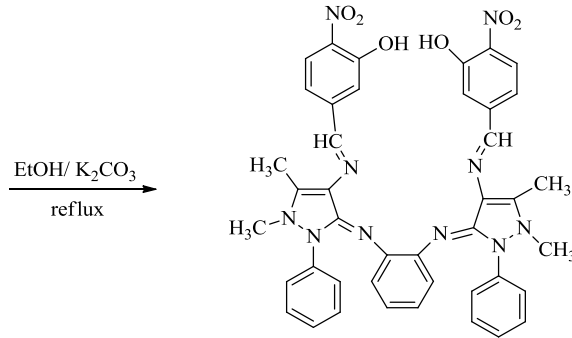
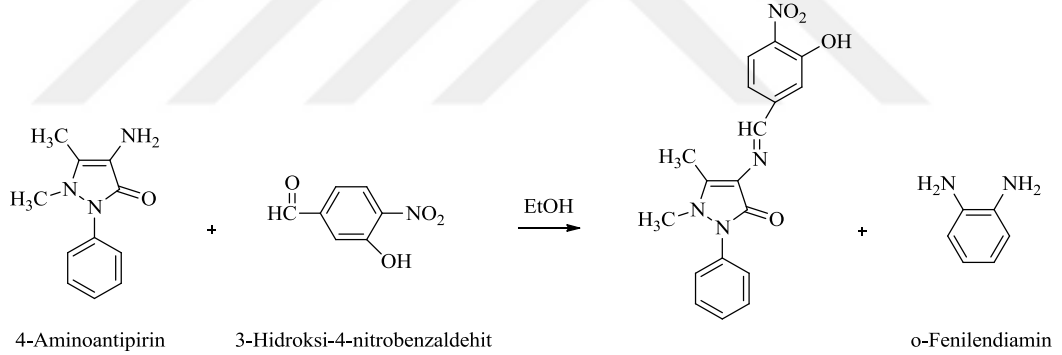
Schiff bazları, çeşitli doğal ve sentetik bileşikler içerisinde, antibakteriyel, antifungal, antimalaryal, antitüberküloz, antiviral, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri bünyesinde toplayan geniş bir biyolojik aktivite sergilemektedir (Kumar ve ark., 2017).

İmin veya azometin grupları çeşitli doğal, doğal türevli veya doğal olmayan bileşikler içinde bulunmaktadır. Schiff bazları, bir enzim substratının amino veya bir karbonil grubuyla etkileşimini içeren bir dizi enzimatik reaksiyonda önemli bir ara madde gibi görünmektedir. Katalitik mekanizmanın en önemli tiplerinden biri, bir primer aminin kondenzasyonunu içeren biyokimyasal prosestir. Bu proses genellikle bir enzimdeki lizin kalıntısının, bir imin veya Schiff bazı oluşturmak üzere substratın bir karbonil grubu ile reaksiyona girmesidir. Bu tür bileşiklerde bulunan imin grupları biyolojik aktiviteler için kritik öneme sahiptir.

İminler kararsız ve kolayca hidrolize uğramasına rağmen, metal iyonları makro halkalarda bulunan imin bağlarını kararlı hale getirmektedir. Bu nedenle birçok ilaç metal kompleksi biçiminde modifiye edilmiştir. Bu durum da Schiff bazlarına, daha geniş biyolojik aktivite ve çok yönlü farmakolojik özellikler kazandırılmıştır (Malik ve ark., 2016).

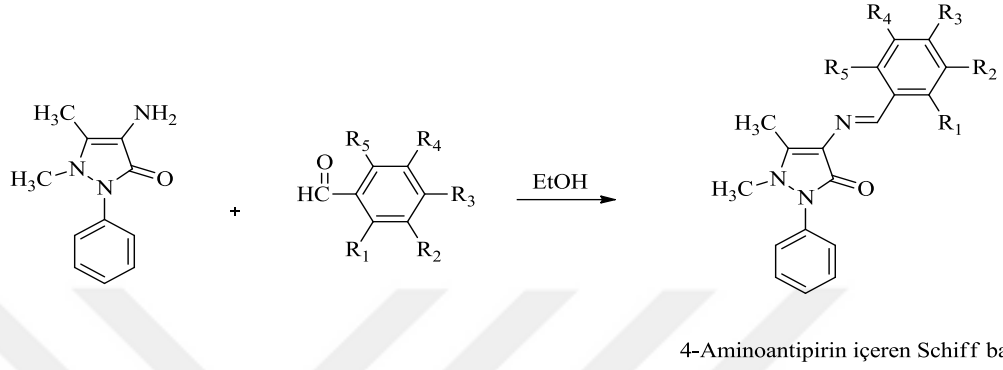
Pirazolon ilaçlarından biri olan 4-aminoantipirin ve komplekslerinin Schiff bazları biyolojik, klinik, analitik ve farmakolojik alanlarda çeşitli uygulamalara sahiptir. 4-Aminoantipirin, 3-hidroksi-4-nitrobenzaldehit ve o-fenilendiamin'in reaksiyonundan elde edilen bir Schiff baz ligandını sentezlemiştir (Raman ve ark., 2007). Bu ligand sistemi Cu (II), Ni (II), Co (II), Mn (II), Zn (II), VO (IV), Hg (II) ve Cd metalleriyle modifiye edilerek metal kompleksleri elde edilmiştir.

*In vitro* antimikrobiyal aktivite için, araştırılan bileşikler, *S. typhi*, *S. aureus*, *E. coli* ve *B. subtilis* bakterileri ve mantar *A. niger*, *A. flavus* ve *R. Bataicola*'ya karşı test edilmiştir. Değerler, çoğu kompleksin serbest ligantından daha yüksek antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Şelatların bu yüksek aktivitesi şelasyon teorisine dayanarak açıklanmaktadır. Şelat oluşumunun, metal iyonunun polaritesi, ligand orbitalinin örtüşmesi ve metal iyonunun pozitif yükünün donör gruplarla kısmi paylaşımından ötürü daha fazla azaldığı gözlenmiştir. Dahası,  $\pi$ -elektronlarının bütün şelat halkası üzerinden delokalizasyonunun artmasıyla ve şelatlaşmanın merkez atomundaki lipofilik özelliği artırmasıyla komplekslerin lipid membranlara girmesini ve mikroorganizmaların enzimlerindeki metal bağlama yerlerinin bloke edilmesini sağlamıştır. Bu kompleksler aynı zamanda hücrenin solunum sürecini bozmakta ve böylece organizmanın daha da büyümesini kısıtlayan proteinlerin sentezini engellemektedir. Yukarıdaki metal komplekslerinden Cu, Ni ve Co komplekslerinin, DNA'yı redoks reaksiyonu ile parçalayarak nükleaz aktivitesi sergiledikleri tespit edilmiştir.

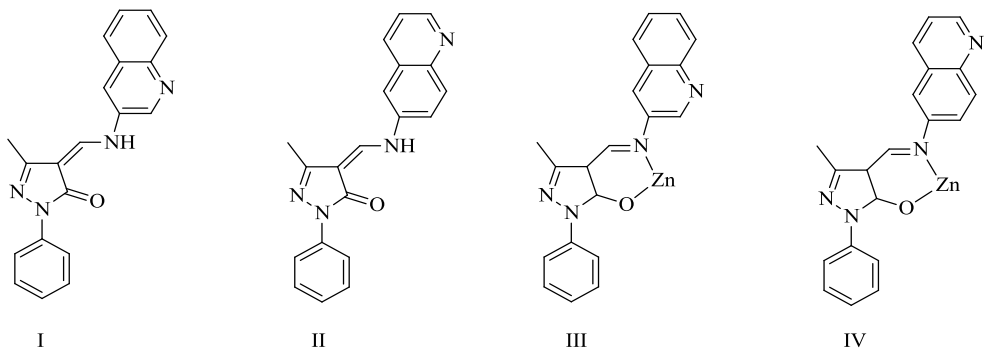


4-Aminoantipirin (fenazon) ile yapılan farklı yapıdaki Schiff bazlarında, biyolojik aktivite yönünden analjezik ve antiinflamatuvar etkisi ile antiviral, antibakteriyal ve

antitümör aktivite sergiledikleri bilinmektedir. Benzer bir çalışma da Alam ve ark., (2012), tarafından yapılmıştır. Bir seri 4-aminoantipirinin Schiff baz analoglarının sentezleri, etanol içinde çeşitli süstitüe benzaldehitlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiş ve daha sonra antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir.



Burlov ve ark., (2015), yeni çinko komplekslerinin öncüleri olarak kinolil-3-pirazol (I) ve kinolil-6-pirazol (II) azometinlerini kullanmışlardır. Çinko komplekslerinin fotoluminesans ve elektrolüminesans özellikleri araştırılmıştır. Fotoluminesans maksimum her iki bileşik için de  $\lambda = 478$  nm civarındadır. Kompleksleri aktif ortam olarak kullanan elektrolüminesans cihazlarının prototipleri tasarlanmış ve test edilmiştir. Elektrolüminesans tabaka olarak bileşik III, bileşik IV'e göre cihazda, daha yüksek parlaklıkta bir dönüştürme verimliliği göstermektedir (Şekil 2.14).



**Şekil 2.14.** Pirazolon türevli bazı Schiff baz ligandları ve kompleks bileşikleri

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Kimyasallar

Pirazolon bileşiklerinin ve Schiff bazlarının sentezlenmesinde kullanılan kimyasallar ve temin edildikleri firmalar Çizelge 3.1’de verilmiştir.

**Çizelge 3.1** Çalışmada kullanılan kimyasallar

<b>Kimyasalın adı</b>	<b>Firma adı</b>	<b>Safılık derecesi</b>
Etil asetoasetat	Alfa aesar	%99
Fenilhidrazin hidroklorür	Alfa aesar	%99
Etil 4-nitrobenzoilasetat	Alfa aesar	%97
Etil benzoilasetat	Alfa aesar	%96
4-Klorofenilhidrazin hidroklorür	Alfa aesar	%97
4-Bromofenilhidrazin hidroklorür	Alfa aesar	%97
4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür	Alfa aesar	%99
p-Tolilhidrazin hidroklorür	Alfa aesar	%98
Metil izobütüilasetat	Alfa aesar	%98
N,N-Dimetilformamid	Merck	%99,5
Fosfooksiklorür	Sigma Aldrich	%99
Glasiyel Asetik asit	Sigma Aldrich	%100
Mutlak Etanol	Merck	%99,7
Metanol	Merck	%99,5
Petrol eteri(40-60°C)	Merck	%75
Dietil eter	Merck	%99,7
Tetrahidrofuran	Sigma Aldrich	%99,9
Trietilamin	Merck	%99
Hidroklorik asit	Sigma Aldrich	%37
Hegzan	Merck	%96
Benzen	Merck	%99,5
Kloroform	Merck	%99
Diklorometan	Merck	%99,8
Teknik etilasetat	Tekkim	%99,5
Teknik hegzan	Tekkim	>%95
Teknik aseton	Tekkim	%99,5

#### 3.2. Kullanılan Teknikler ve Aletler

Ürünlerin elde edilmesi ve çözücülerin geriye kazanılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcıda (rotary evaporator) yapıldı.

Reaksiyonların izlenmesi ince tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Merck silika jel 60 F254 aliminyum tabaka” ile gerçekleştirildi.

İnce tabaka üzerindeki noktalar ise “Camag marka UV-Visible Spektrometresi” ile görünür hale getirildi.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Electrothermal IA9200” (Ukrayna) model erime noktası cihazında kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltmesi yapılmadı.

Ürünlerin ve başlangıç bileşiklerinin yapısını aydınlatmak için Shimadzu Fourier Transform Infrared (FTIR) (Japonya) cihazında ATR üzerinde 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  aralığında kaydedildi.

Nükleer magnetik rezonans ( $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ ) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak DMSO- $d_6$  ve  $\text{CDCl}_3$  de “Varian Mercury 400 MHz” spektrofotometresi (ABD) kullanılarak kaydedildi.

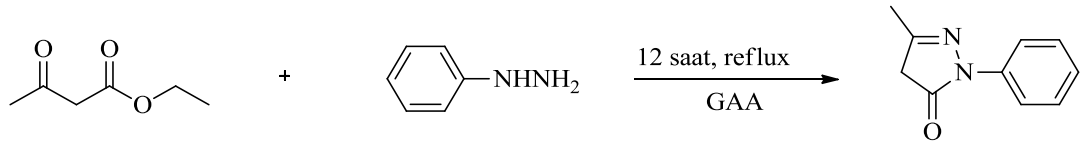
Kütle (MS) spektrumları, “3200 QTrap” model ve “AB Sciex” marka Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (LC-MS) ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FT-IR spektrumları Ordu Üniversitesi Kimya Bölümü Aletli Analiz Laboratuvarı’nda; NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarındaki NMR Analiz Laboratuvarı’nda; LC-MS spektrumları Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarındaki LC-MS/MS Analiz Laboratuvarında alındı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ChemBioDraw ultra 12.0” bilgisayar programında çizildi.

### 3.3. 5-Pirazolonların Sentezi

#### 3.3.1. 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on’un Sentezi



2,2 mL (17 mmol) etil asetoasetat, 1,4 mL (14 mmol) fenil hidrazin ve 5 mL glasiyel asetik asit 25 mL’lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 12 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı kalıntıya soğuk dietil eter ilave edilerek buz banyosu içerisinde katılaşması sağlandı. Gooch krozesinden süzülen katılar 2-3 defa soğuk eterden geçirildi. Elde edilen katılar benzen-petrol eteri çözücü



sisteminde kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- R<sub>f</sub>: 0.16). Verim: %41, Renk: Beyaz, E.N:127-130°C (Lit ver. 127-129°C) (Huang ve ark., 2009).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3124 (aromatik =C-H), 2711-2318 (enolik OH), 2927 (alifatik C-H gerilimi), 1593, 1450 (C=N ve C=C gerilimi), 1388, 1350, 1141 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1111, 1050 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için) 771, 662 (benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 2H, pirazolon-H), 7.14 (d, 1H, J=2.2 Hz, ArH), 7.36 (dd, 2H, J=7.8, 2.2 Hz, ArH), 7.81 (d, 2H, J=7.8 Hz, ArH); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 17.0, 43.1, 118.9 (2xCH), 125.1, 128.8 (2xCH), 137.9, 156.4, 170.6

### 3.3.2. 3-Metil-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



1,3 mL (10 mmol) etil asetoasetat, 1,6 g (10 mmol) p-tolilhidrazin hidroklorür ve 15 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 17 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı etil asetat (EtOAc) çözüldü ve doygun sodyum bikarbonatla (NaHCO<sub>3</sub>) ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı 2:1 EtOAc:Hekzan'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen katılar benzenden kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- R<sub>f</sub>: 0.6). Verim: %25, Renk: Beyaz, E.N:132-135°C (Lit ver. 132-134°C)

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3039 (aromatik =C-H), 2920 (alifatik C-H gerilimi), 1616 (C=O gerilimi), 1589, 1454 (C=N ve C=C gerilimi), 1392, 1327, 1284 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1140, 1026 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 979, 821, 783 (p-disubstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 7.71 (m, 2H) 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.19 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 170.6, 156.3, 135.7 134.9, 129.5, 119.1, 43.2, 21.1, 17.2 (Maclean ve ark., 2016)

### 3.3.3. 1-(4-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi

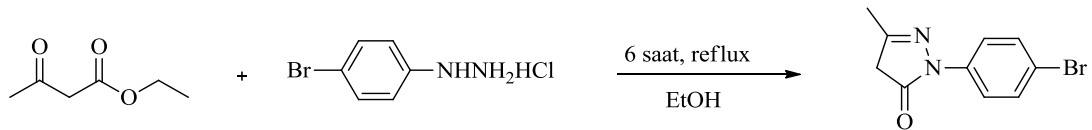


1,3 mL (10 mmol) etil asetoasetat, 1,7 g (10 mmol) 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür ve 15 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 17 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc'da çözüldü ve doygun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı 1:1 EtoAc:Hekzan'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen katılar benzenden kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.5). Verim: %47 Renk: Sarı E.N:129-130°C (Lit ver. 127-128°C) ( Nakagawa ve ark., 2006).

**IR** (ATR, v cm<sup>-1</sup>): 3062 (aromatik =C-H), 2931, 2866 (alifatik C-H gerilimi), 1681 (C=O gerilimi), 1597, 1442 (C=N ve C=C gerilimi), 1361, 1238 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1026 (C-O simetrik gerilimi), 1176, 1026 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 960, 847, 729 (p-disubstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.41 (2H, s), 2.19 (3H, s); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 16.7, 42.5, 55.8, 114.5(2C), 127.3(2C), 131.2, 158.9, 162.8, 174.5

### 3.3.4. 1-(4-Bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



0,3 mL (2,25 mmol) etil asetoasetat, 0,7 g (3 mmol) 4-bromofenilhidrazin hidroklorür ve 5 mL mutlak etanol 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 24 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri:EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1-Rf: 0.18). Verim: %54 Renk: Krem E.N: 170-172°C (Lit ver. Sarı yağimsı bileşik).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3051 (aromatik =C-H), 2916, 2850 (alifatik C-H gerilimi), 2681-2522 (enolik OH), 1620 (C=O gerilimi), 1581, 1400 (C=N ve C=C gerilimi), 1361, 1330, 1222 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1149, 1076, 1006 (Aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 750, 624, 574 (p-disubstitüe benzen C-Br deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 2.22 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, pirazolon-H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H, fenil-H), 7.82 (d, J=9.2 Hz, 2H, fenil-H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 17.1 (-CH<sub>3</sub>), 43.1 (-CH<sub>2</sub>), 117.8 (2×CH), 120.2, 131.8 (2×CH), 137.2, 156.6, 170.5 (C=O) (Stefane ve ark., 2007).

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 251 ) 251 [M]<sup>+</sup>; 253 [M+2]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'de verilmiştir.

### 3.3.5. 1-(4-Klorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi

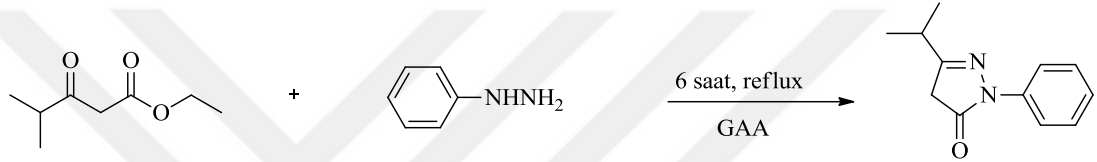


2,2 g (17 mmol) etil asetoasetat, 2,5 g (14 mmol) 4-klorofenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc'da çözüldü ve doymun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz doymun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Katılar etil alkolden kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1-Rf: 0.16). Verim: %37 Renk: Beyaz E.N: 170-173°C (Lit ver. 169-171°C).

**IR** (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3066 (aromatik =C-H), 2924, 2850 (alifatik C-H gerilimi), 2677-2519 (enolik OH), 1620 (C=O gerilimi), 1562, 1400 (C=N ve C=C gerilimi), 1489, 1327, 1226 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1195, 1149, 1091 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 813, 792, 725 (p-disubstitüe benzen C-Cl deformasyon)

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 2.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.34 (2H, d, Ar-H,  $J=7.0$  Hz), 7.84 (2H, d, Ar-H,  $J=7.3$  Hz);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 17, 43, 120, 129, 130, 137, 158, 170 (Bekhit ve ark., 2006)

### 3.3.6. 3-İzopropil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi

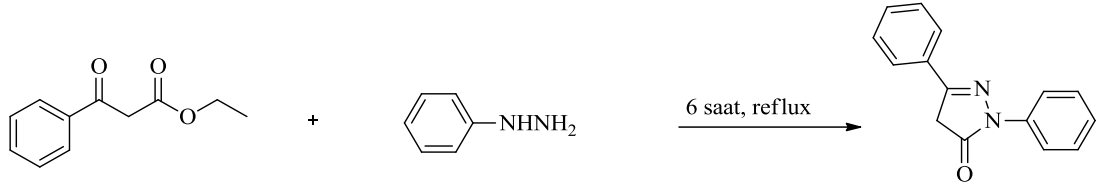


2,4 mL (17 mmol) metil izobütülasetat, 1,4 mL (14 mmol) fenilhidrazin ve 5 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Geriye kalan yağimsı kalıntıya hekzan ilave edilerek buz banyosu içerisinde katılaşması sağlandı. Gooch krozesinden süzülen katılar 2-3 defa hekzandan geçirildi. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ( $\text{SiO}_2$ ; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.29). Verim: %35 Renk: Beyaz E.N:100-101°C (Lit ver. 101-103°C) (Huang ve ark., 2009).

**IR** (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 (aromatik =C-H), 2962, 2870 (alifatik C-H gerilimi), 2657 (enolik OH), 1612 (C=O gerilimi), 1593, 1496 (C=N ve C=C gerilimi), 1400, 1311, 1192 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1192, 1080 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi), 875, 758, 682 (monosubstitüe benzen C-H deformasyon)

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 1.21 (d, 6H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.68-2.82 (m, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 3.37 (s, 2H, pirazolon-H), 7.14 (t, 1H,  $J=7.4$ , ArH), 7.35 (dd, 2H,  $J=8.1, 7.4$  Hz, ArH), 7.84 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, ArH);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 20.1 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 30.7, 39.8, 118.8 ( $2\times\text{CH}$ ), 124.9, 128.8 ( $2\times\text{CH}$ ), 138.2, 164.3, 170.6

### 3.3.7. 1,3-Difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un Sentezi

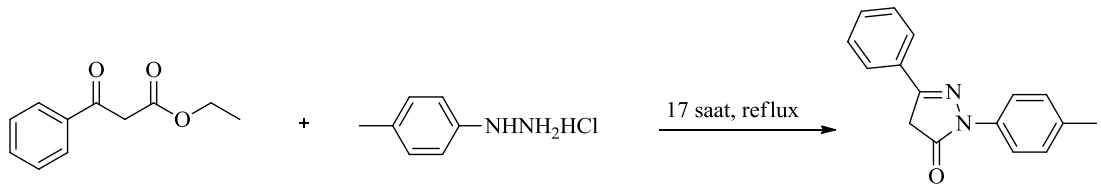


3,2 g (17 mmol) etil benzoilasetat, 2 mL (14 mmol) fenil hidrazin ve 5 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı kalıntıya soğuk dietil eter ilave edilerek buz banyosu içersinde katılaşması sağlandı. Gooch krozesinden süzülen katılar 2-3 defa soğuk eterden geçirildi. Elde edilen katılar benzenden kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.32). Verim: %61 Renk: Beyaz E.N: 137-139°C (Lit ver. 136-138°C ) (Huang ve ark., 2009).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3062 (aromatik =C-H), 2954 (alifatik C-H gerilimi), 2615-2318 (enolik OH), 1697 (C=O gerilimi), 1593, 1446 (C=N ve C=C gerilimi), 1338, 1246, 1149 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1118, 1072, 1026 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 964, 766, 686 (disubstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 3.82 (s, 2H, pirazolon-H), 7.24 (t, 1H, J=7.6, ArH), 7.44-7.53 (m, 5H, ArH), 7.82-7.86 (m, 2H, ArH), 8.01 (d, 2H, J=7.6 Hz, ArH);  
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 39.7, 119.1 (2xCH), 125.3, 126.0 (2xCH), 128.9 (2xCH), 130.7, 130.9 (2xCH), 134.8, 138.1, 154.6, 170.2

### 3.3.8. 3-Fenil-1-(p-tolil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un Sentezi



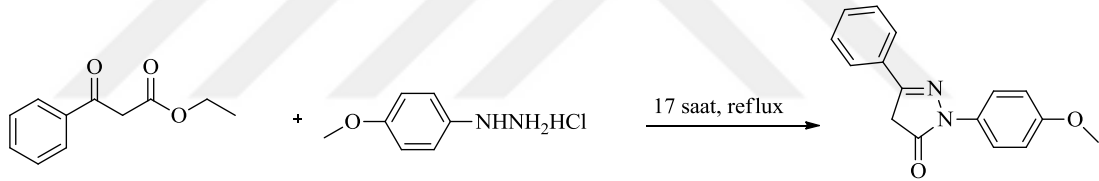
1,8 mL (10 mmol) etil benzoilasetat, 1,6 g (10 mmol) p-tolilhidrazin hidroklorür ve 15 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 17 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra

karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc çözüldü ve doymun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz doymun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Katılar benzenden kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 1:1- Rf: 0.6). Verim: %48 Renk: Sarı E.N: 140-143°C (Lit ver. 142-144°C).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3035 (aromatik =C-H), 2943, 2858 (alifatik C-H gerilimi), 1701 (C=O gerilimi), 1508, 1446 (C=N ve C=C gerilimi), 1369, 1330, 1292, (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1184, 1122, 1018 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 956, 813, 756 (disubstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 7.83 (2H, m, Ph), 7.41–7.05 (7H, m, Ph), 3.81 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 172.6, 155.3, 136.8, 135.9, 134, 131.1, 129, 128.8, 128, 126, 35.2, 21.2 (Castagnolo ve ark., 2008)

### 3.3.9. 1-(4-Metoksifenil)-3-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



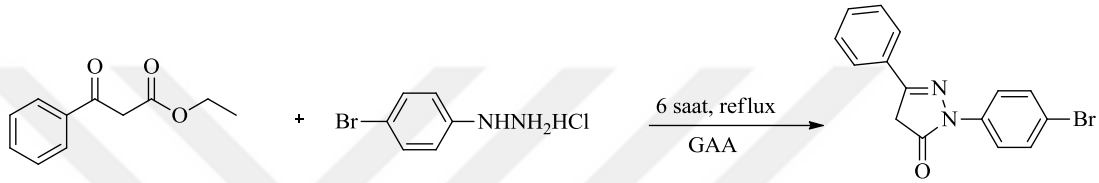
1,8 mL (10 mmol) etil benzoilasetat, 1,7 g (10 mmol) 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür ve 15 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 17 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc'da çözüldü ve doymun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz doymun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 1:1 EtOAc:Hekzan'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 1:1- Rf: 0.52). Verim: %27 Renk: Sarı E.N: 131-133°C (Lit ver. 128-130°C) (Huang ve ark., 2009).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3055 (aromatik =C-H), 2954, 2839 (alifatik C-H gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1558, 1438 (C=N ve C=C gerilimi), 1242 (C-O simetrik gerilimi), 1396, 1327, 1192 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1168,

1091, 1022 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disüstitüe benzen için), 960, 837, 752 (disüstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 3.78 (s, 2H, pirazol-on-H), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2H, J=6.8 Hz, ArH), 7.40-7.44 (m, 3H, ArH), 7.73 (d, 2H, J=7.2 Hz, ArH), 7.81 (d, 2H, J=6.8 Hz, ArH); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 39.5, 55.5, 114.0 (2xCH), 121.0 (2xCH), 125.9 (2xCH), 128.9 (2xCH), 130.6, 130.9, 131.5, 154.5, 157.2, 170.0

### 3.3.10. 1-(4-Bromofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi

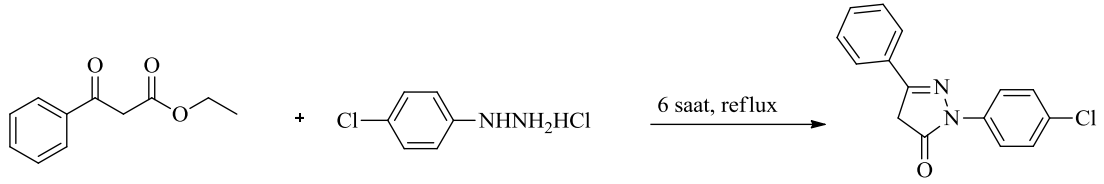


1,5 mL (8 mmol) etil benzoilasetat, 1,1 g (5 mmol) 4-bromofenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc'da çözüldü ve doygun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 1:1 EtOAc:Hekzan'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.3). Verim: %30 Renk: Krem E.N: 143-146°C (Lit ver. 142-145°C) (Stefane ve Polanc, 2007).

**IR** (ATR,ν cm<sup>-1</sup>): 3059 (aromatik =C-H), 2954, 2846 (alifatik C-H gerilimi), 2746-2642 (enolik OH), 1612 (C=O gerilimi), 1566, 1446 (C=N ve C=C gerilimi), 1388, 1319, 1230 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1180, 1072, 1002 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disüstitüe benzen için), 817, 756, 686 (p-disüstitüe benzen C-Br deformasyon).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 3.86 (s, 2H), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 39.5, 118.0, 120.2, 125.9, 128.9, 130.6, 130.8, 131.8, 137.2, 154.8, 170.0

### 3.3.11. 1-(4-Klorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



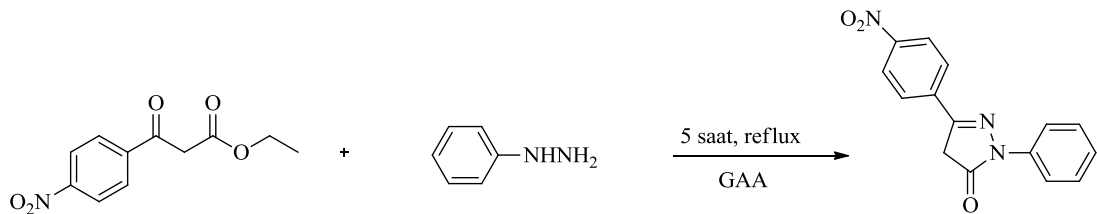
1,5 mL (8 mmol) etil benzoilasetat, 0,8 g (5 mmol) 4-klorofenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc'da çözüldü ve doymun NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi.

Organik faz doymun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporetörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı THF-Hekzan'dan kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.32). Verim: %55 Renk: Beyaz E.N: 161-163°C (Lit ver. 163-164°C) (Abdel ve ark., 2013).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3051 (aromatik =C-H), 2962, 2881 (Alifatik C-H gerilimi), 1701 (C=O gerilimi), 1593, 1485 (C=N ve C=C gerilimi), 1365, 1330, 1176 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1114, 1091, 1010, (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 825, 756, 686 (p-disubstitüe benzen C-Cl deformasyon).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 6.05 (1H, s, CH pirazolon), 7.3-7.92 (9H, m, Ar-H), 12.02 (1H, s, br, OH); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 85.3, 122.2, 125.1, 127.9, 128.5, 128.8, 129.6, 133.1, 137.7, 150.0, 154.0

### 3.3.12. 3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



2,3 g (10 mmol) etil 4-nitrobenzoilasetat, 1,4 mL (10 mmol) fenilhidrazin ve 10 mL glasiyel asetik asit 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 5



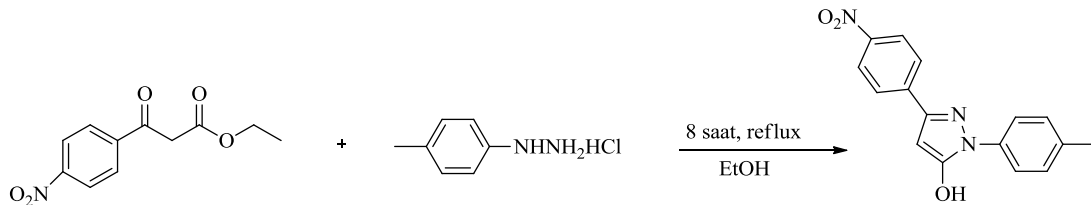
saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOAc çözüldü ve doymun NaHCO<sub>3</sub> ekstrakte edildi.

Organik faz doymun tuzlu su ile tekrar ekstrakte edildikten sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı EtOH'dan kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.22). Verim: %39 Renk: Sarı E.N: 188-191°C (Lit ver. 190-191°C) (Nakagawa ve ark., 2006).

**IR** (ATR, v cm<sup>-1</sup>): 3062 (aromatik =C-H), 2962, 2943 (alifatik C-H gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1593, 1489 (C=N ve C=C gerilimi), 1315 (-NO<sub>2</sub>), 1338, 1292, 1157 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1103, 1068, 1033 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 852, 758 (monosubstitüe benzen C-H deformasyon).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ; ppm): 8.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.91 (2H, s); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ; ppm): 154.2, 147.5, 146.6, 139.8, 138.5, 129.0, 126.3, 125.8, 124.0, 121.5, 86.1

### 3.3.13. 5-Hidroksi-3-(4-Nitrofenil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol'un Sentezi



0,3 g (1,25 mmol) etil 4-nitrobenzoilasetat, 0,35 g (1,25 mmol) p-tolilhidrazin hidroklorür ve 10 mL mutlak etilalkol 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 8 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; n-hekzan/etil asetat 2:1- Rf: 0.32). Verim: %54 Renk: Sarı E.N: 220-221°C.

**IR** (ATR, v cm<sup>-1</sup>): 3093 (aromatik =C-H), 2924, 2850 (alifatik C-H gerilimi), 2615-2441 (enolik OH), 1562, 1415 (C=N ve C=C gerilimi), 1350 (-NO<sub>2</sub>) 1381, 1238, 1145 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1111, 1076, 1018

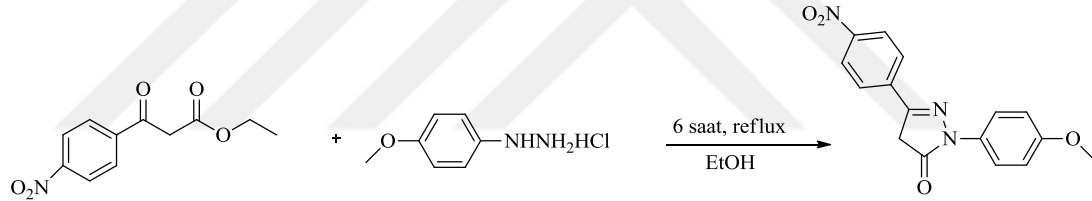
(aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disüstitüe benzen için), 964, 852, 744 (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 2.35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.20 (s, 2H, pirazolon-H), 7.32 (d, 2H, fenil-H, J= 8.4 Hz), 7.71(d, 2H, fenil-H, J= 8.4 Hz), 8.10 (d, 2H, nitrofenil-H, J= 8.8 Hz), 8.28 (d, 2H, nitrofenil-H, J= 8.8 Hz), 12.01(s, H, -OH);  
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 21 (-CH<sub>3</sub>), 86.5 (C<sub>4</sub> pirazolon), 121.9 (2xCH), 126.3 (2xCH), 124.5(2xCH), 129.9 (2xCH), 136.1, 136.6, 140.4, 147, 147.7, 154.5 (C=O pirazolon)

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan *m/z* [M]<sup>+</sup> 295.1 ) 294.4 [M-1]<sup>+</sup>; 295.4 [M]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8 'de verilmiştir.

### 3.3.14. 1-(4-Metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5(4H)-on'un Sentezi



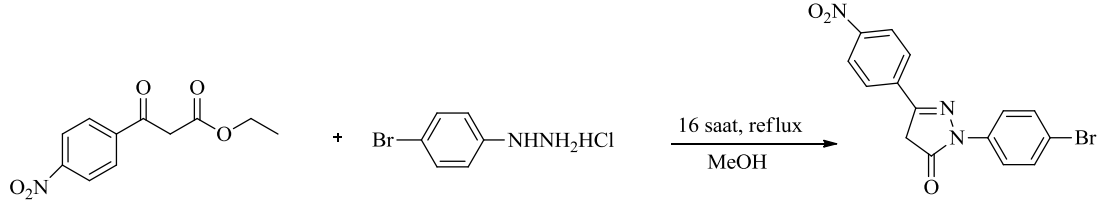
1,2 g (5 mmol) etil 4-nitrobenzoilasetat, 0,85 g (5 mmol) 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL mutlak etil alkol 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 6 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.16). Verim: %55 Renk: Sarı E.N: 220-223°C (Lit ver. 220-222°C).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3059 (aromatik =C-H), 2920, 2846 (alifatik C-H gerilimi), 1712 (C=O gerilimi), 1566, 1460 (C=N ve C=C gerilimi), 1342 (-NO<sub>2</sub>), 1242 (C-O simetrik gerilimi) 1392, 1292, 1145 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1099, 1022 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disüstitüe benzen için), 835, 744 (p-disüstitüe benzen C-H deformasyon).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.98 (s, 1H, pirazolon-H), 6.97 (d, 2H, J = 9 Hz, metoksifenil C3,5-H), 7.73 (d, 2H, J = 9 Hz, metoksifenil

C2,6-H), 7.96 (d, 2H, J = 9 Hz, nitrofenil C2,6-H), 8.22 (d, 2H, J = 9Hz, nitrofenil C3,5-H), 10.96 (s, 1H, br, OH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 35.3, 55.8, 114, 127, 128, 129.9, 132.2, 141.2, 150.2, 156, 159, 173.2 (Bekhit ve ark., 2006)

### 3.3.15. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un Sentezi



1,2 g (5 mmol) etil 4-nitrobenzoilasetat, 0,85 g (5 mmol) 4-bromofenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL metil alkol 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 16 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.12). Verim: %25 Renk: Sarı E.N: 182-183°C

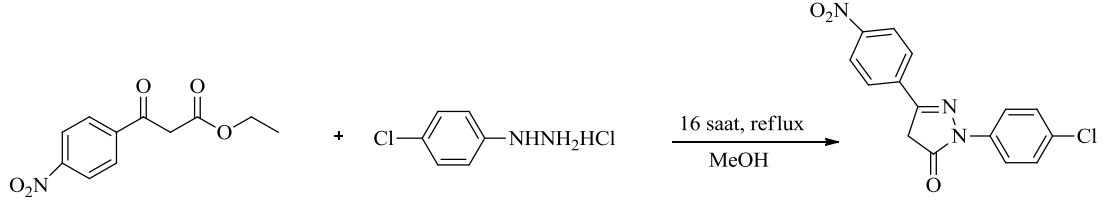
**IR** (ATR, v cm<sup>-1</sup>): 3105 (aromatik =C-H), 2920, 2850 (alifatik C-H gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1589-1485 (C=N ve C=C gerilimi), 1338 (-NO<sub>2</sub>), 1315, 1296, 1157 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1122, 1068, 1002 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 952, 821, 748 (p-disubstitüe benzen C-H deformasyon)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 3.92 (s, 2H, pirazolon-H), 7.56 (d, J: 9.2 Hz, 2H, bromofenil-H), 7.89 (d, J:9.2 Hz, 2H, bromofenil-H), 7.97 (d, J:8.8 Hz, 2H, nitrofenil-H), 8.36 (d, J:9.2 Hz, 2H, nitrofenil-H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ, ppm): 39.32 (-CH<sub>2</sub>), 118.8 (2xCH), 120.5, 124.3 (2xCH), 126.7 (2xCH), 132.0 (2xCH), 136.2, 136.8, 148.9, 152.5, 169.7 (C=O)

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan *m/z* [M]<sup>+</sup> 359.9) 359.9 [M]<sup>+</sup>; 361.4 [M+2]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri 1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12 'de verilmiştir.

### 3.3.16. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un Sentezi



1,2 g (5 mmol) etil 4-nitrobenzoilasetat, 0,85 g (5 mmol) 4-klorofenilhidrazin hidroklorür ve 10 mL metil alkol 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı. Geri soğutucu altında 16 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırıldı. Geriye kalan kalıntı 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.2). Verim: %70 Renk: Turuncu E.N: 185-186°C

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3093 (aromatik =C-H), 2916, 2850 (alifatik C-H gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1593-1485 (C=N ve C=C gerilimi), 1340 (-NO<sub>2</sub>), 1315, 1276, 1157 (substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1122, 1087, 1006 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi disubstitüe benzen için), 952, 825, 748 (p-disubstitüe benzen C-H deformasyon).

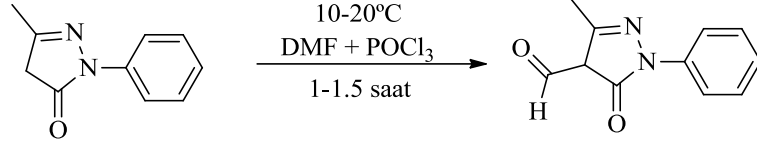
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 3.92 (s, 2H, pirazolon-H), 7.97 (d, J: 8.8 Hz, 2H, klorofenil-H), 7.94 (d, J: 3.2 Hz, 2H, klorofenil-H), 7.41 (d, J: 3.2 Hz, 2H, nitrofenil-H), 8.36 (d, J: 9.2 Hz, 2H, nitrofenil-H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 39.3 (-CH<sub>2</sub>), 120.2 (2xCH), 124.3 (2xCH), 126.7 (2xCH), 129.1(2xCH), 131, 136.2, 136.3, 148.9, 152.4, 169.7 (C=O)

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 315 ) 314.2 [M-1]<sup>+</sup>; 316.2 [M+1]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri 1-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.13, 4.14, 4.15 ve 4.16 'da verilmiştir.

### 3.4. 5-Pirazolon-4-karbaldehitlerin Sentezi

#### 3.4.1. 3-Metil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi

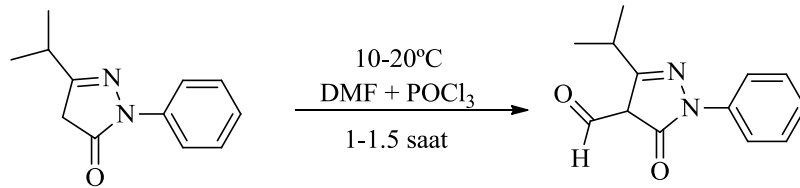


0,2 g (1,15 mmol) 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 0,5 mL (6,4 mmol) dimetilformamid (DMF) içerisinde önce üzüldü. Daha sonra bir buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. fosforil klorür (POCl<sub>3</sub>) 0,12 mL (1,28 mmol) sıcaklık 0-20°C arasında kalacak Şekilde damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 1,5 saat boyunca 85°C de su buharında ısıtıldı. Reaksiyon bittikten sonra oda sıcaklığına gelmiş karışımın içerisine 5 mL buz-su karışımı döküldü. Reaksiyon karışımı bir gece karıŐıma bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, üzücü evaporetörle uzaklaştırıldı. Katılar EtOH'dan kristallendirildi. Verim: %50 Renk: Sarı E.N:177-179°C (Lit ver. 175-176°C) (Huang ve ark., 2011).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3035 (aromatik =C-H), 2958, 2920, 2850 ve 2785 (alifatik C-H gerilimi, aldehit C-H gerilimi, dublet), 1670 (C=O gerilimi), 1585 (C=N gerilimi), 1546, 1489, 1327, 1172 (C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1111, 1002 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosübstitüe benzen için)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.3-7.9 (m, 6H, Ph), 9.85 (s, 1H, CHO); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 17.0, 116.9, 125.5, (2×CH), 129.8 (2×CH), 133.9, 134.6, 137.1, 155.7, 181.5

#### 3.4.2. 3-İzopropil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi



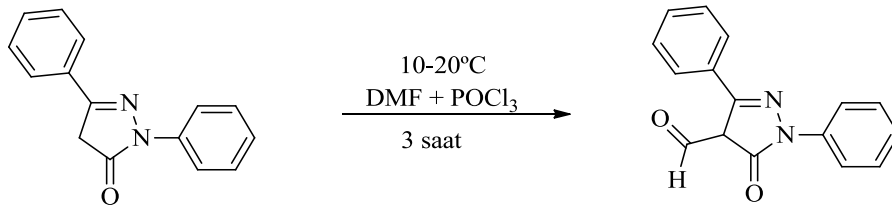
2 g (10 mmol) 3-izopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 4 mL (51,2 mmol) DMF içerisinde önce çözüldü daha sonra bir buz banyosu içinde 0°C'ye soğutuldu. POCl<sub>3</sub> 2 mL (21,4 mmol) sıcaklık 0-20°C arasında kalacak şekilde damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 1,5 saat boyunca 85°C de su buharında ısıtıldı. Reaksiyon bittikten sonra oda sıcaklığına gelmiş karışımın içerisine 15 mL buz-su karışımı döküldü. Reaksiyon karışımı bir gece karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporetörle uzaklaştırıldı. Katılar EtOH'dan kristallendirildi.

Verim: %55 Renk: Sarı E.N: 155-157°C (Lit ver. 149-150°C) (Huang ve ark., 2011).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3043 (aromatik =C-H), 2962, 2904, 2870 ve 2754 (alifatik C-H gerilimi, aldehit C-H gerilimi, dublet), 1608 (C=O gerilimi), 1581 (C=N gerilimi), 1531, 1492, 1354, 1195 (C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1157, 1087 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 1.28 (d, 6H, J=7.4, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.59-2.73 (m, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 7.09 (t, 1H, J=7.4, ArH), 7.27 (dd, 2H, J=8.1, 7.4 Hz, ArH), 7.65(d, 2H, J=8.1 Hz, ArH), 9.92 (s, 1H, CHO); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 17.8, (2×CH<sub>3</sub>), 29.5, 35.7, 117.6 (2×CH), 121.2, 127.7(2×CH), 138.1, 158.3, 179.7

### 3.4.3. 1,3-Difenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un Sentezi



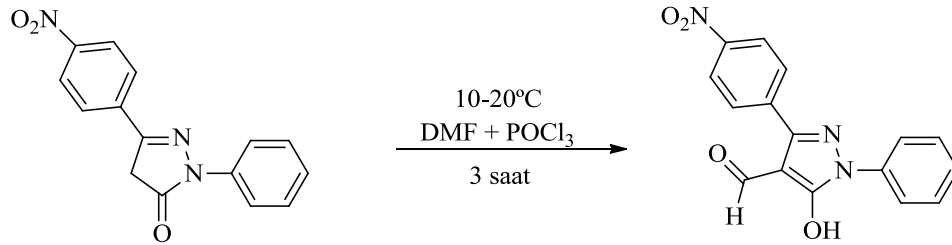
1 g (4,2 mmol) 1,3-difenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 2 mL (25,6 mmol) DMF içerisinde önce çözüldü daha sonra bir buz banyosu içinde 0°C'ye soğutuldu. POCl<sub>3</sub> 1 mL (10,7 mmol) sıcaklık 0-20°C arasında kalacak şekilde damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 85°C de su buharında ısıtıldı. Reaksiyon işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına gelmiş karışımın içerisine 10 mL buz-su karışımı

döküldü. Reaksiyon karışımı bir gece karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Katılar EtOH'dan kristallendirildi. Verim: % 45 Renk: Sarı E.N: 146-147°C (Literatüre göre bu ürün naftadan bir kez kristalleştirildiğinde, erime noktası 146.5-148.5°C, 2-Metoksietanol ile tekrar kristalleştirildiğinde, erime noktası 248-249°C yükseldi) (Wallace ve Straley, 1961).

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3066 (aromatik =C-H), 2885, 2769 (alifatik C-H gerilimi, aldehit C-H gerilimi, dublet), 1681 (C=O gerilimi), 1593 (C=N gerilimi) 1492, 1450, 1369, 1265 (C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1157, 1072 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 7.13 (t, 1H, J=7.6, ArH), 7.37-7.46 (m, 5H, ArH), 7.71-7.75 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 2H, J=7.6 Hz, ArH), 10.1(s, 1H, CHO); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 116.3, 125.3 (2×CH), 128.4 (2×CH), 128.8 (2×CH), 129.1 (2×CH), 129.3 (2×CH), 130.7, 133.1, 136.8, 154.1, 183.6 (Huang ve ark., 2011)

#### 3.4.4. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1H-pirazol'un Sentezi



0,4 g (1,4 mmol) 3-(4-nitrofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 1 mL (12,8 mmol) DMF içerisinde önce çözüldü daha sonra bir buz banyosu içinde 0°C'ye soğutuldu. POCl<sub>3</sub> 0,5 mL (5,4 mmol) sıcaklık 0-20°C arasında kalacak şekilde damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 85°C de su buharında ısıtıldı. Reaksiyon işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına gelmiş karışımın içerisine 10 mL buz-su karışımı döküldü. Reaksiyon karışımı bir gece karışmaya bırakıldı. Organik faz diklorometanla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Katılar EtOH'dan kristallendirildi (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.62). Verim: %45 Renk: Turuncu E.N: 272-273°C.

**IR** (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3066 (aromatik =C-H), 2978, 2850, 2800 ve 2742 (alifatik C-H gerilimi ve aldehit C-H gerilimi, dublet), 1670 (C=O gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1315 (-NO<sub>2</sub>), 1489, 1292, 1126 (C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1095, 1029 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için).

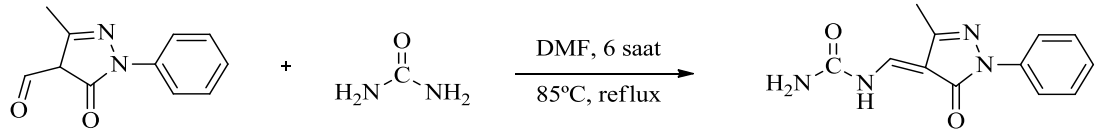
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 7.61-7.66 (m, H, fenil-H), 8.19 (d, J:8.4 Hz, 2H, nitrofenil-H), 8.34 (d, J: 8.4 Hz, 2H, nitrofenil-H), 9.90 (s, H, -OH), 10.10 (s, H, -CHO); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 116.8, 123.6 (2×CH), 125.4 (2×CH), 129.5, 129.8 (2×CH), 129.9 (2×CH), 135.7, 136.7, 137.2, 148.3, 150.9, 183

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 309.1) 308.2 [M-1]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.17, 4.18, 4.19 ve 4.20’de verilmiştir.

### 3.5. Üre Türevli Schiff Bazların Sentezi

#### 3.5.1. N-[(1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre’nin Sentezi



0,15 g (0,74 mmol) 3-Metil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on bileşiği 25 mL’lik dibi yuvarlak balona alındı ve 5 mL (64 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra, 0,2 g (3,4 mmol) üre ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 85°C yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon işlemi bittikten sonra karışımın içerisine 10 mL saf su ilave edildi ve 10 dakika karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporetörle uzaklaştırıldı. Katılar 5:2 petrol eteri: EtOAc’den kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.52) Verim: %28, Renk: Sarı, E.N: 230-232°C (Lit ver. 228-229 °C).

**IR** (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 3278 (-NH<sub>2</sub>), 3201 (-NH), 3062 (aromatik =C-H), 1735 (C=O gerilimi), 1670 (C=O gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1558, 1489, 1377, 1253



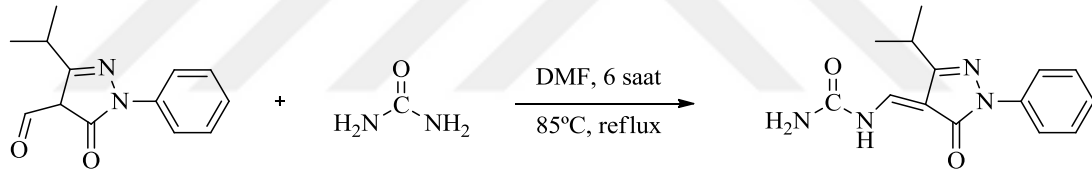
(C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1161, 1045 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 2.24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.15 (t, J: 14.8 Hz, H, fenil-H), 7.41 (t, J: 16 Hz, 2H, fenil-H), 7.94 (d, J: 7.6 Hz, 2H, fenil-H), 7.79 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 10.8 (d, J:12.4 Hz, -NH), 8,21 (d, J: 12 Hz, -CH=C); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 12,9 (-CH<sub>3</sub>), 104.8, 118.1(2xCH), 124.5, 129.3(2xCH), 139.2, 143.5, 150.3, 153.1, 164.5 (Porai-Koshits ve ark., 1966)

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan *m/z* [M]<sup>+</sup> 244.1) 243.2 [M-1]<sup>+</sup>; 244.3 [M]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.21, 4.22, 4.23 ve 4.24 'de verilmiştir.

### 3.5.2. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin Sentezi



1 g (4,4 mmol) 3-İzopropil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 5 mL (64 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra içerisine 2 g (34 mmol) üre ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 85°C yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon işlemi bittikten sonra karışımın içerisine 10 mL saf su ilave edildi ve 10 dakika karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporetörle uzaklaştırıldı. Katılar 5:2 petrol eteri: EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.16). Verim: %33 Renk: Sarı E.N: 179-181°C.

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3340-3270 (-NH<sub>2</sub>), 3190 (-NH), 3062 (aromatik =C-H), 2970, 2873 (alifatik C-H gerilimi), 1701 (C=O gerilimi), 1662 (C=O gerilimi), 1577 (C=N gerilimi), 1489, 1377, 1253 (C=C gerilimi, substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri

ve C-N gerilimi), 1161, 1014 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosüstitüe benzen için).

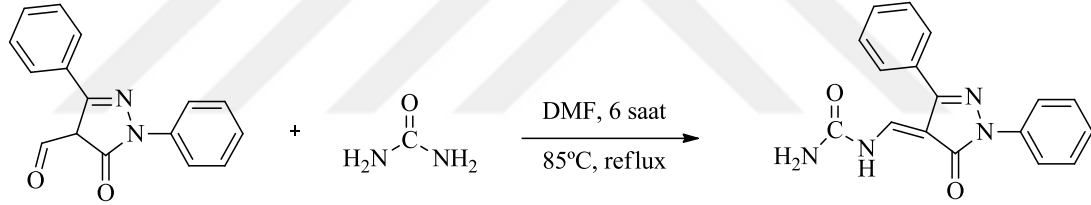
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 1.26 (d, J: 7.2 Hz, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.11 (m, H, -CH), 7.16 (t, J: 14.8 Hz, H, fenil-H), 7.42 (t, J:16 Hz, 2H, fenil-H), 7.97 (d, J: 7.6 Hz, 2H, fenil-H), 7.85 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 10.87 (d, J: 12 Hz, H, -NH), 8.25 (d, J:12 Hz, H, -CH=C); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 21.6 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.8, 103.2, 118.2 (2 $\times$ CH), 124.6, 129.3 (2 $\times$ CH), 139.2, 143, 157.8, 164.8

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan *m/z* [M]<sup>+</sup> 272.1) 271.2 [M-1]<sup>+</sup> 272.9 [M]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.25, 4.26, 4.27 ve 4.28'de verilmiştir.

### 3.5.3. N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin

#### Sentezi



0,5 g (1,8 mmol) 1,3-Difenil-4-formil-2-pirazolin-5-on bileşiği 25 mL'lik dibi yuvarlak balona alındı ve 5 mL (64 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra içerisine 1 g (17 mmol) üre ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 85°C yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon işlemi bittikten sonra karışımın içerisine 10 mL saf su ilave edildi ve 10 dakika karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporetörle uzaklaştırıldı. Katılar 5:2 petrol eteri:EtOAc'dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.2). Verim: %36 Renk: Sarı E.N: 220-223°C.

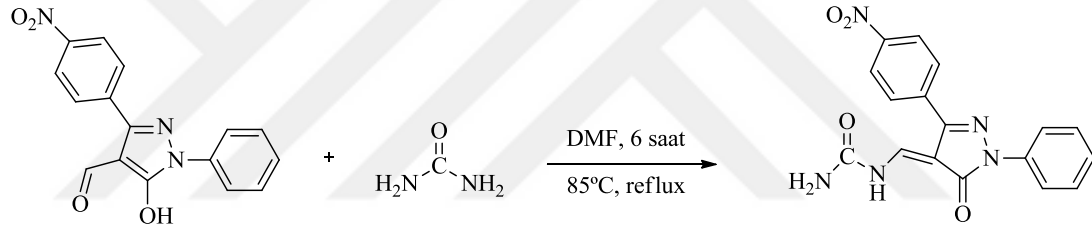
**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3421, 3278 (-NH<sub>2</sub>), 3201 (-NH), 3059 (aromatik =C-H), 1759 (C=O gerilimi), 1658 (C=O gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1477,1373, 1265 (C=C gerilimi, süstitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1172, 1111 (aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosüstitüe benzen için).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 7.22 (t, J: 14.4 Hz, H, fenil-H), 7.47-7.55 (m, 3H, fenil-H), 8.06 (d, J: 8 Hz, 2H, fenil-H), 7.75 (d, J: 7.6 Hz, 2H, fenil-H), 7.88 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8.31 (d, J: 12.4 Hz, -CH=C), 11.11 (d, J: 12.4 Hz, H, -NH); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 102.7, 118.7 (2 $\times$ CH), 125.1, 128.1 (2 $\times$ CH), 129.5 (2 $\times$ CH), 130.1 (2 $\times$ CH), 131.4, 139, 139, 145.2, 150.9, 152.9, 164.8

**MS (LC-MS):** (Hesaplanan *m/z* [M]<sup>+</sup> 306.1) 305.2 [M-1]<sup>+</sup>; [M]<sup>+</sup> 306.5

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri N-[(1,5-dihidro-1,3-difenil-5-okso-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.29, 4.30, 4.31 ve 4.32’de verilmiştir.

#### 3.5.4. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre’nin Sentezi



0,15 g (0,48 mmol) 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşiği 25 mL’lik dibi yuvarlak balona alındı ve 5 mL (64 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra içerisine 0,3 g (5 mmol) üre ilave edildi. Reaksiyon karışımı 6 saat boyunca 85°C yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon işlemi bittikten sonra karışımın içerisine 10 mL saf su ilave edildi ve 10 dakika karışmaya bırakıldı. Organik faz kloroformla ekstraksiyon yapılarak alındı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Katılar 5:2 petrol eteri: EtOAc’dan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (SiO<sub>2</sub>; petrol eteri /etil asetat 5:2- Rf: 0.08). Verim: %31 Renk: Turuncu E.N: >250 °C bozunuyor.

**IR** (ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3294-3124 (-NH<sub>2</sub> ve -NH), 3051 (Aromatik =C-H), 1662 (C=O gerilimi), 1643 (C=O gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1512, 1381 (C=C gerilimi, Substitüe halka düzlem içi C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi), 1195, 1103 (Aromatik C-H düzlem içi eğilmesi monosubstitüe benzen için), 1323 (-NO<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 7.19 (t, J: 14.8 Hz, H, fenil-H), 7.45 (t, J:16 Hz, 2H, fenil-H), 8.09 (d, J: 8.4 Hz, 2H, fenil-H) 8.03 (d, J: 8.8 Hz, 2H, Nitrofenil-H), 8.34 (d, J: 8.8 Hz, 2H, Nitrofenil-H) 8.15-8.21 (dd, J<sub>1</sub>: 8.4, J<sub>2</sub>: 8 Hz 1H, -CH=C), 9.47 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 9.69 (d, J: 14.8 Hz, H, -NH); **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ , ppm): 97.3, 118.8 (2 $\times$ CH), 124.4 (2 $\times$ CH), 12 8.9 (2 $\times$ CH), 129.2 (2 $\times$ CH), 138.8, 139.5, 147.7, 147.8, 154.9, 165.8

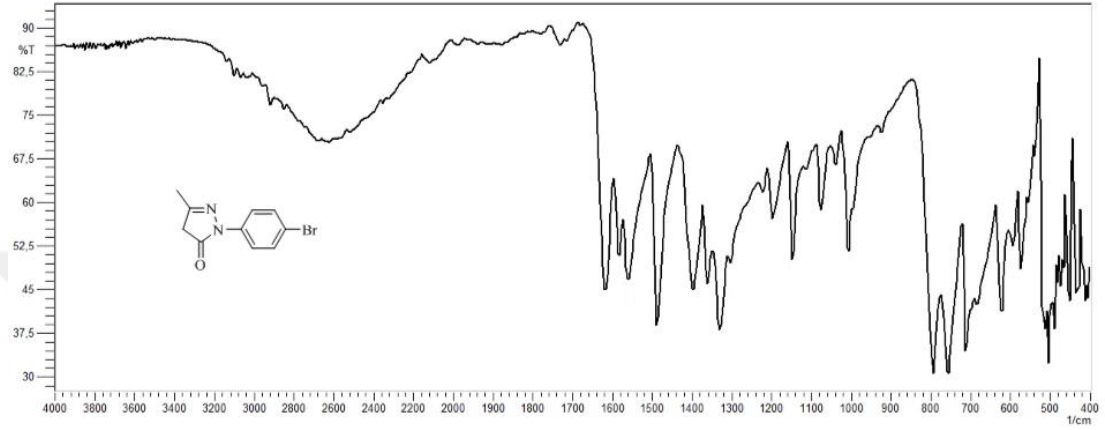
**MS (LC-MS):** (Hesaplanan  $m/z$  [M]<sup>+</sup> 351.1) 353.4 [M+2]<sup>+</sup>; 374.6 [M+Na]<sup>+</sup>

IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS verileri N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin yapısını desteklemektedir. Bu yapıya ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.33, 4.34, 4.35 ve 4.36’da verilmiştir.

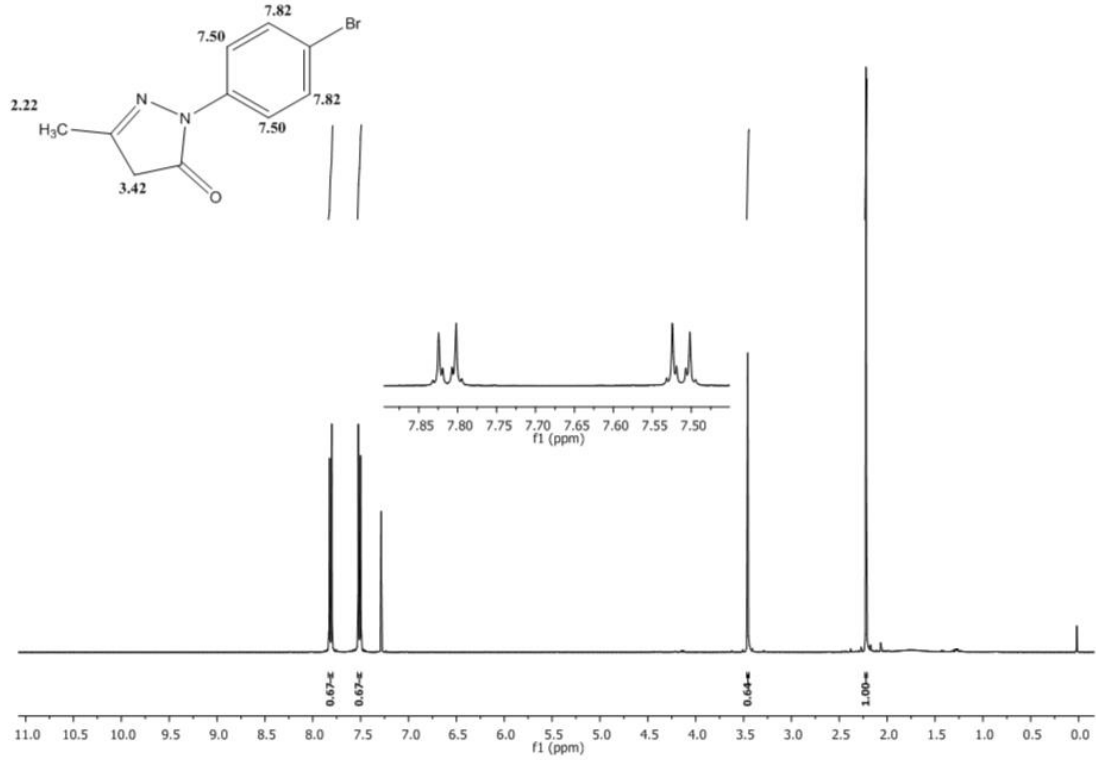
#### 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentezlemiş olduğumuz dokuz orijinal bileşiğin karakterizasyonu FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , LC-MS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

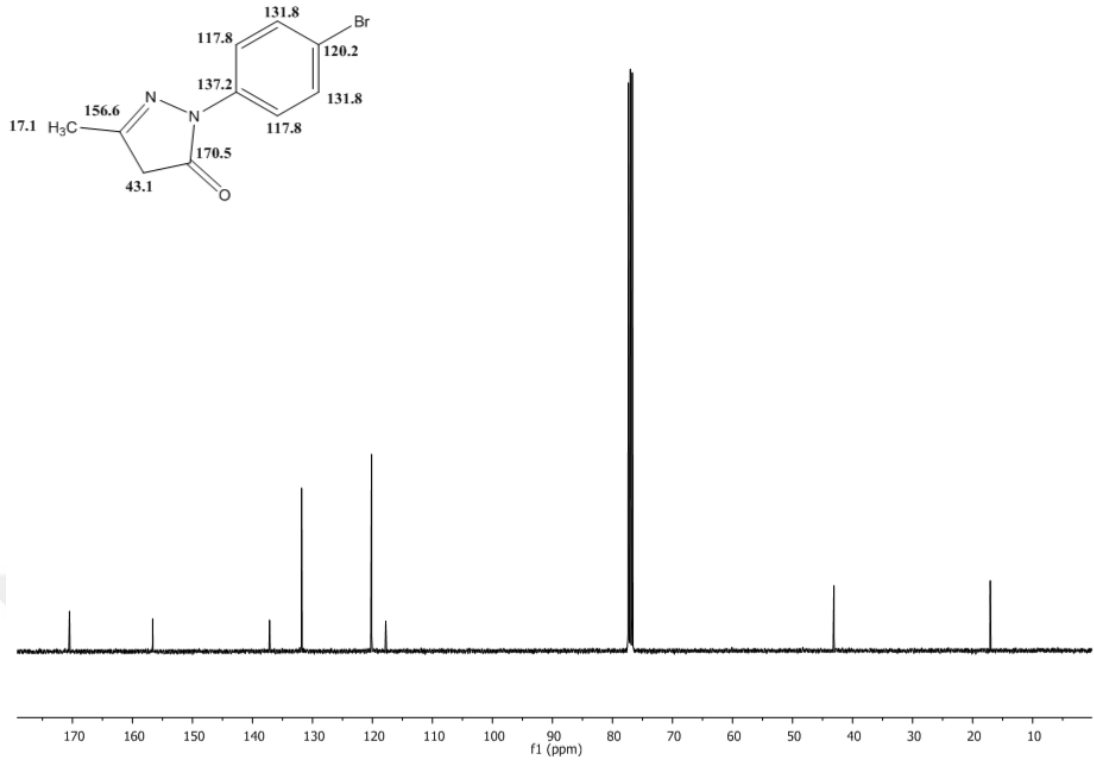
##### 4.1. 1-(4-Bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin spektral analiz verileri



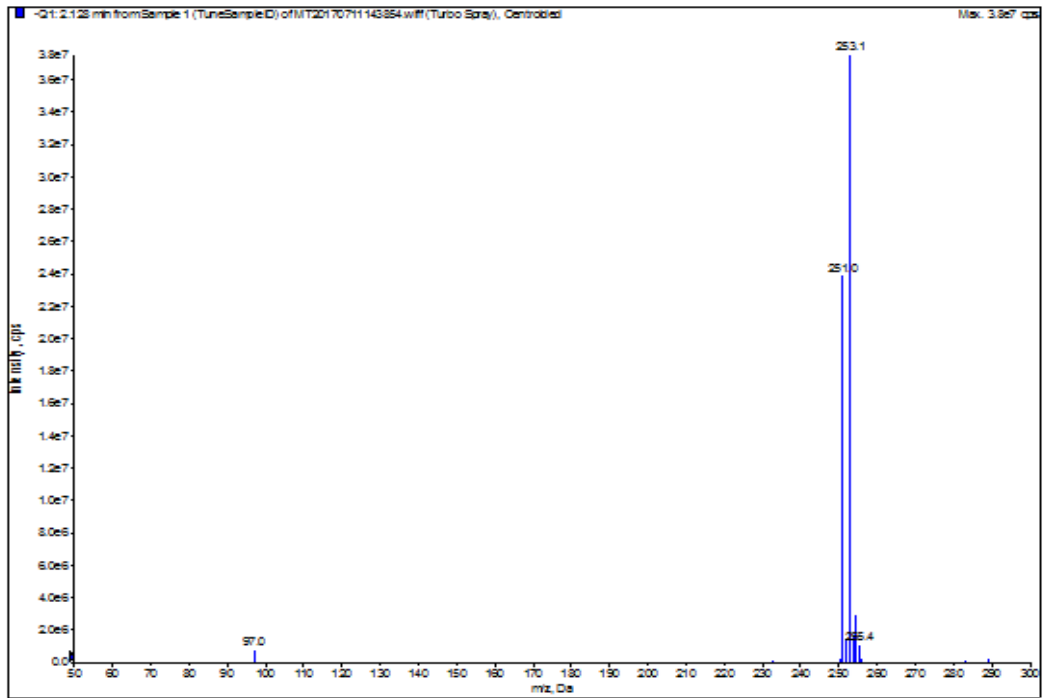
Şekil 4.1. 1-(4-Bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un IR Spektrumu



Şekil 4.2. 1-(4-Bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un  $\text{CDCl}_3$ 'daki  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Şekil 4.3. 1 - ( 4 – Bromofenil ) – 3 – metil - 1H -pirazol-5(4H)-on'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



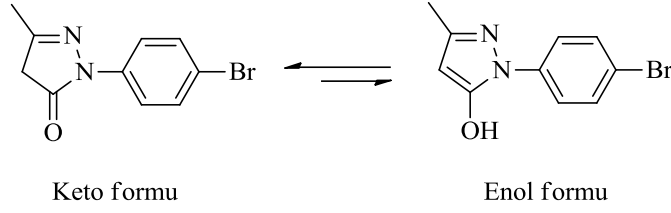
Şekil 4.4. 1-(4-Bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-on'un LC-MS Spektrumu

1-(4-Bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.1) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan etilasetoasetat'ın IR spektrumunda karbonil titreşim moduna karşılık gelen C=O bağına ait 1735-1712 cm<sup>-1</sup> deki piklerin görülmemesi pirazolon yapısını oluşturacak halkanın kapanarak beş üyeli hetero atomlu aromatik halkanın oluştuğunu doğrulamaktadır.

2681-2522 cm<sup>-1</sup> aralığında yayvan bir enolik OH piki, amit karbonil gerilme titreşimine atfedilebilecek pikin frekansı ise 1620 cm<sup>-1</sup> de görülmektedir.

Sentezlenen 1-(4-bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.2) CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda pirazolon halkasının 3-pozisyonunda takılı olan metil grubuna ait üç protonluk CH<sub>3</sub> sinyali, yukarı alanda δ 2.22 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, pirazolon halkasına ait -CH<sub>2</sub> sinyali ise δ 3.42 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

Aromatik bölgede disüstitüe benzen halkasına ait dört protonluk sinyal δ 7.82-7.50 ppm'de iki tane dublet şeklinde rezonans olmaktadır. Bromo yakın olan halka protonları brom tarafından elektronları çekildiği için kimyasal kaymaları daha aşağı alanda gelirken (7.82 ppm); bromdan daha uzak olan halka protonları ise yukarı alana (7.52 ppm) kaymıştır. 5-Pirazolonlar'ın üç ana tautomerik yapısı ve bulunabileceği tautomerik formlarla ilgili bir çok literatür çalışması mevcuttur. Bu literatür çalışmalarının kısa bir özeti pirazolonların tautomerik yapıları başlığı altında sayfa 6'da verilmiştir. Hangi formun daha baskın olacağı büyük ölçüde çözücüye bağlıyken bu çözücülerden <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda CDCl<sub>3</sub>'te sadece CH formu görülürken; DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde birbiriyle dinamik bir dengeye sahip OH ve NH yapılarının oluşturduğu karışımın, ana form olarak baskın geldiği belirtilmiştir. (Hawkes ve Randall, 1977; Elguero ve Martinez, 1990). Sentezlediğimiz bu bileşiğin özellikle proton NMR'ında pirazolon halkasındaki -CH<sub>2</sub> sinyalinin net olması ve <sup>1</sup>H-NMR'ında 10-12 ppm arasında OH protonuna ait yayvan bir pikin görülmemesi bu bileşikte dengenin CH formuna kaydığını ve istenilen -CH<sub>2</sub> formunun elde edilebildiğini doğrular niteliktedir.



Sentezlenen 1-(4-bromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 4.3) verileri ile de doğrulanmıştır. Pirazolon halkasına 3 konumundan bağlı metil (-CH<sub>3</sub>) grubuna ait karbon piki 17.1 ppm'de rezonans olurken, pirazolon halkasının -CH<sub>2</sub> (C4 karbonu) karbonu 43.1 ppm'de rezonans olmaktadır. 170.5 ppm'de rezonans (C=O pirazolon) olan pirazolon karbonili bize yapının -CH<sub>2</sub> formuyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

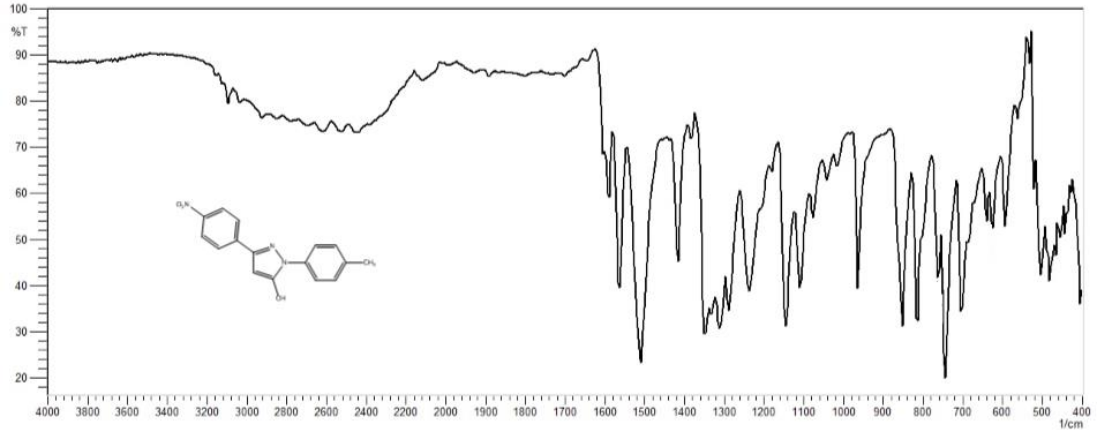
Pirazolon halkasının C3 karbonu 156.6 ppm'de (C=N pirazolon) rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasının N atomuna bağlı benzenin C4 karbonu 137.2 ppm'de rezonans olurken (C-N), Br atomuna doğrudan bağlı benzen halkasının C1 karbonu 120.2 ppm'de (C-Br) rezonans olduğu görülmüştür.

Disüstitüe benzen halkasının Br atomuna yakın C2 ve C6 karbonları 131.8 ppm'de rezonans olurken Br atomuna uzak C3 ve C5 karbonları 117.8 ppm'de rezonans olmaktadır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu 8 karbon sinyali bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşik literatürde p-bromofenilhidrazin ile 2,2-difloro-4-alkoksi-1,3,2-dioksaborinan bileşiğinin tepkimesinden sarı yağimsı halde elde edilebilmiştir (Stefane ve ark. 2007). Çok daha ılıman şartlarda katı halde elde ettiğimiz bileşiğin spektral verileri de yapılan bu çalışmadaki değerlerle uyumludur.

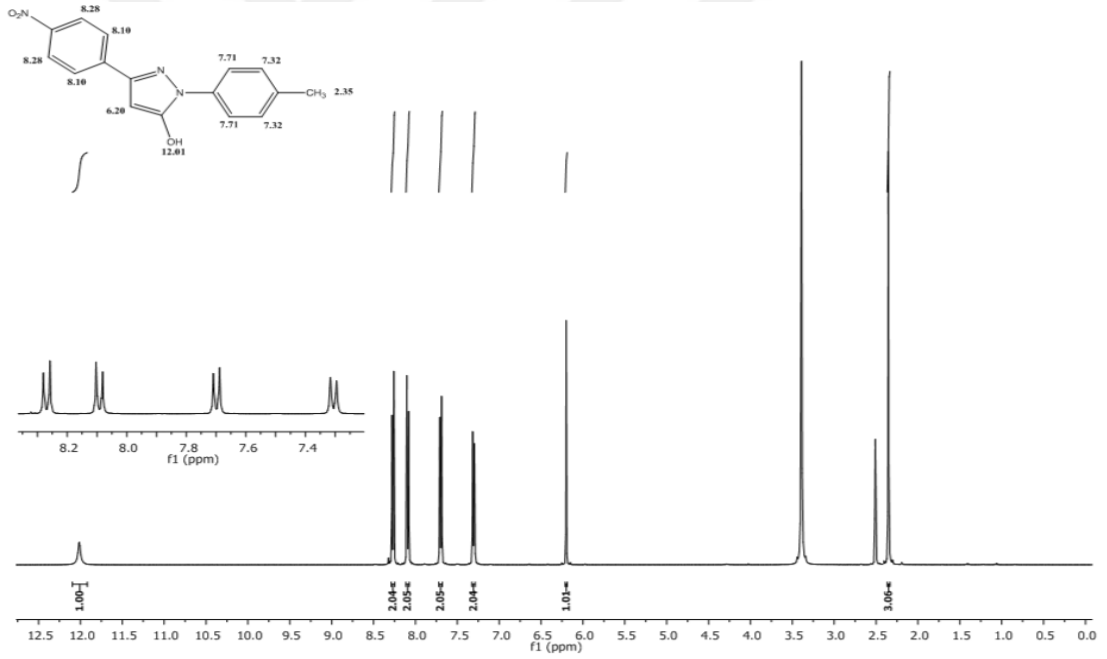
Şekil 4.4' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait *m/z* değeri [M]<sup>+</sup> 251 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise moleküler iyon piki [M]<sup>+</sup> (*m/z*: 251) ve [M+2]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 253) yer almaktadır.



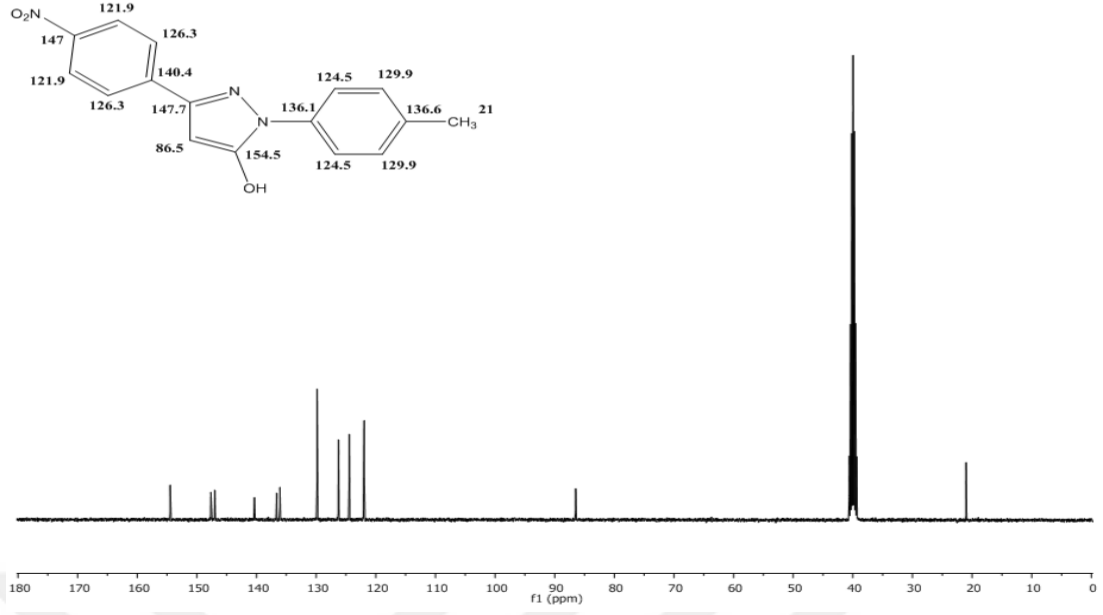
#### 4.2. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol bileşğinin spektral analiz verileri



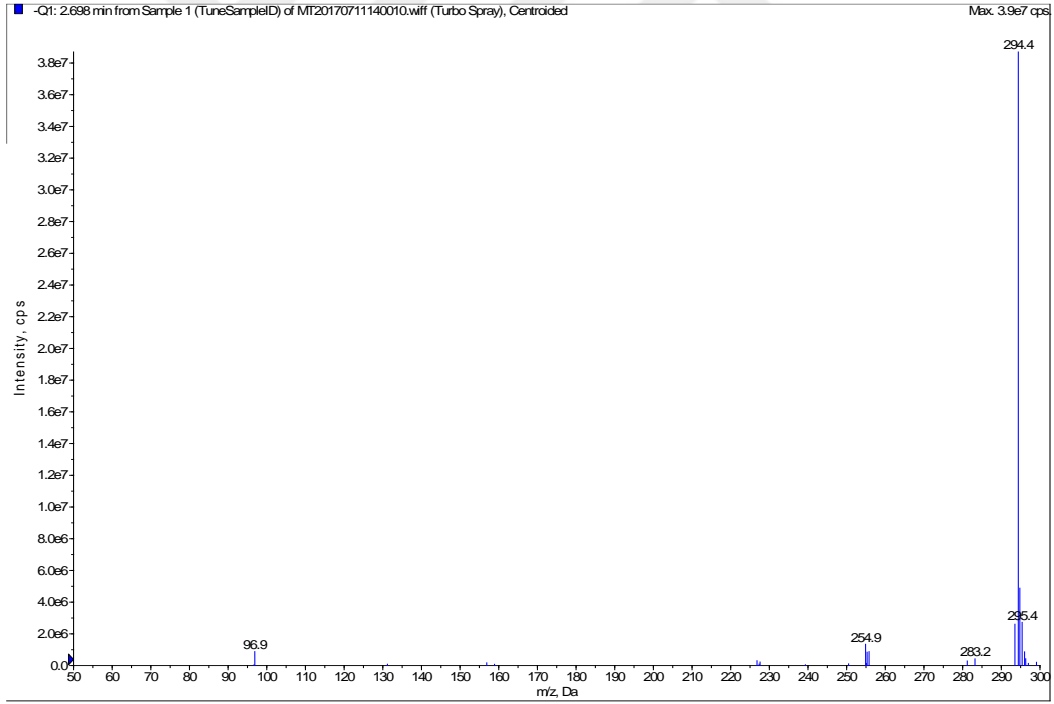
Şekil 4.5. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol'un IR Spektrumu



Şekil 4.6. 5 – Hidroksi – 3 - (4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol'un DMSO- $d_6$ 'daki  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



**Şekil 4.7.5** -Hidroksi- 3-( 4-nitrofenil )-1-( p-tolil )-1*H*-pirazol'un DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

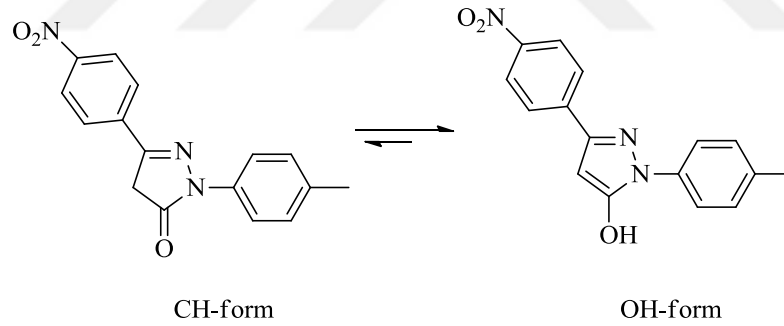


**Şekil 4.8.** 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1*H*-pirazol'un LC-MS Spektrumu

Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1*H*-pirazol bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.5) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan etil 4-nitrobenzoilasetat'ın IR spektrumunda karbonil titreşim moduna karşılık gelen C=O

bağına ait 1643-1616  $\text{cm}^{-1}$  deki piklerin görülmemesi pirazolon yapısını oluşturacak halkanın kapanarak beş üyeli heteroaromatik halkanın oluştuğunu doğrulamaktadır.

Karbonil gerilme titreşimine atfedilebilecek herhangi bir sinyalin gözlenmemesi, 2615-2441  $\text{cm}^{-1}$  aralığında yayvan bir enolik OH pikinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır. Basaif ve ark., (2007), yaptığı 1-(aril/hetaril)-3-fenil-1*H*-pirazol-2-in-5-on'ların sentezine ait çalışmada, pirazolonun 1 nolu azotuna elektron verici grupların bağlanması halinde 5-pirazolon halkasındaki C5 karbonunun tautomerleşme sonucu karbonil grubundan enolik yapıya dönüştüğü belirtilmiştir. 3200-2400  $\text{cm}^{-1}$  bölgesindeki yayvan bant enolik -OH grubuna aittir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 12.86 ppm de gelen yayvan -OH piki bunun kanıtıdır. Yine aynı çalışmada bileşiklerin IR spektrumunda 1700-1720  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde gelmesi gereken pirazolon karbonil pikleri de gözlenmemiştir. Bizim de çalışmamızda aynı bölgede şiddetli bir karbonil piki görülmemektedir. Bu durum, Edarovan dahil OH tautomerik formundaki pek çok 5-pirazolonda da karakteristik olarak görülmüştür (Al Mutairi ve ark., 2010). Dolayısıyla bu bileşiğin pirazolonun tautomerik formlarından biri olan -CH<sub>2</sub> formu yerine OH formunda elde edilebildiğini destekler niteliktedir.



Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(p-tolil)-1*H*-pirazol bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 4.6) DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda benzen halkasının para konumuna bağlı olan metil grubuna ait üç protonluk -CH<sub>3</sub> sinyali, yukarı alanda  $\delta$  2.35 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, pirazolon halkasının C4 karbonundaki pirazolon hidrojeni  $\delta$  6.20 ppm'de singlet görünümünde rezonans olmaktadır. Aromatik bölgede para konumuna metil bağlı disüstitüe benzen halkasına ait dört protonluk sinyal  $\delta$  7.71-7.32 ppm'de iki dublet verirken, para konumunda nitro grubunun (-NO<sub>2</sub>) bağlı olduğu benzen halkasının dört protonluk sinyali  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda kimyasal kayması biraz daha aşağı

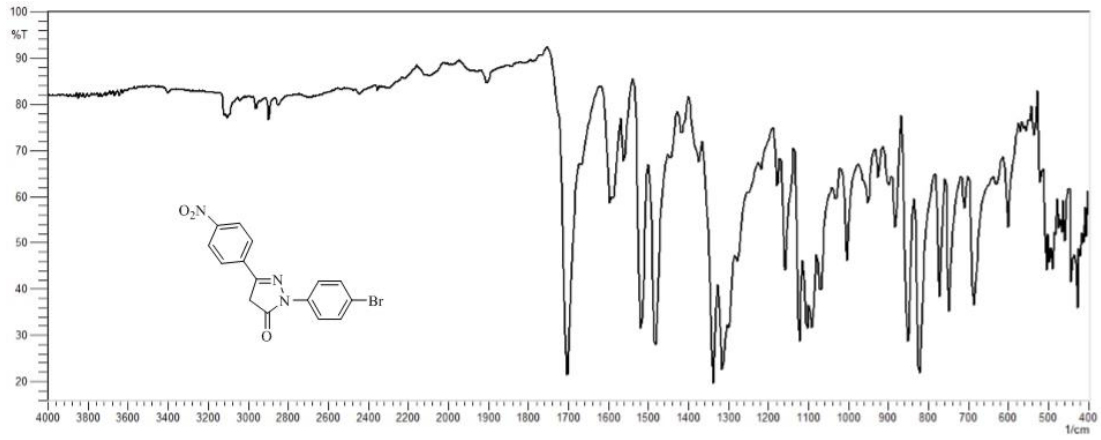
alana kayarak  $\delta$  8.28-8.10 ppm'de dubletin dubleti şeklinde rezonans olduğu gözlenmiştir. Yine Bekhit ve ark., (2006) yapmış oldukları bir çalışmada, 1-(4-metoksifenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5-ol bileşiğini sentezlediklerinde pirazolon halkasının -OH formunda görüldüğünü belirtmişler. C4 karbonuna bağlı pirazolon hidrojen proton NMR'da 5.98 ppm de gözlenirken, bizim çalışmamızda da pirazolon hidrojeni 6.20 ppm de gelmiştir. Bu bileşiğin OH tautomerinin sentezlenebildiğini hidroksi protonunun  $\delta$  12.01 ppm'de ve pirazolon protonunun 6.20 ppm'de gelmesi doğrular niteliktedir.

Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol bileşiğinin detaylı yapısı  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 4.7) verileri ile de doğrulanmıştır. Ragab ve ark., (2013), 4-sübstitüe-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on ların sentezini içeren çalışmalarında 1-(4-klorofenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda enolik OH grubunun bağlı olduğu C5 karbonunun 154 ppm de geldiğini göstermişler. Benzer şekilde sentezlediğimiz bileşiğimizin C5 karbonu da 154 ppm de gözlenmiştir. Pirazolon halkasında hidroksi grubunun bağlı olduğu C5 karbonu 154.5 ppm'de rezonans olurken, pirazolon halkasının C4 karbonu 86.5 ppm'de, C3 karbonu ise 147.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Disübstitüe benzen halkasının para konumundaki metil (-CH<sub>3</sub>) karbonu 21 ppm'de rezonans olurken, benzen halkasında metil grubuna yakın C2 ve C6 karbonları 129.9 ppm'de C3 ve C5 karbonları ise 124.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Halkada metil karbonuna doğrudan bağlı C1 karbonu 136.6 ppm'de rezonans olurken, benzen halkasının pirazolon azotuna bağlı olduğu C4 karbonunun 136.1 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Disübstitüe benzen halkasının para konumundaki nitro grubunun (-NO<sub>2</sub>) bağlı olduğu C1 karbonu 147 ppm'de, nitro grubuna yakın C2 ve C6 karbonları 121.9 ppm'de, uzak C3 ve C5 karbonlarının ise 126.3 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Pirazolon halkasına 3-konumundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu 140.4 ppm'de rezonans olmaktadır.

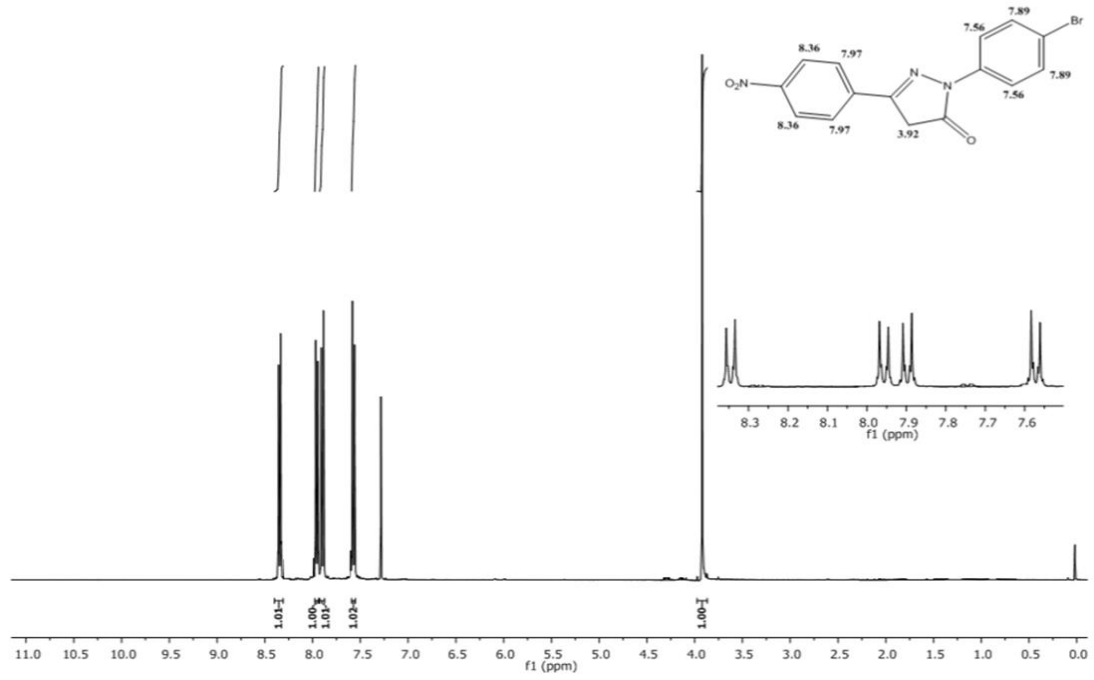
$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on iki karbon sinyali bulunmaktadır.

Şekil 4.8' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait  $m/z$  değeri  $[\text{M}]^+$  295.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise moleküler iyon piki  $[\text{M}]^+$  ( $m/z$ : 295.4) ve  $[\text{M}-1]^+$  izotop piki ( $m/z$ : 294.4) yer almaktadır.

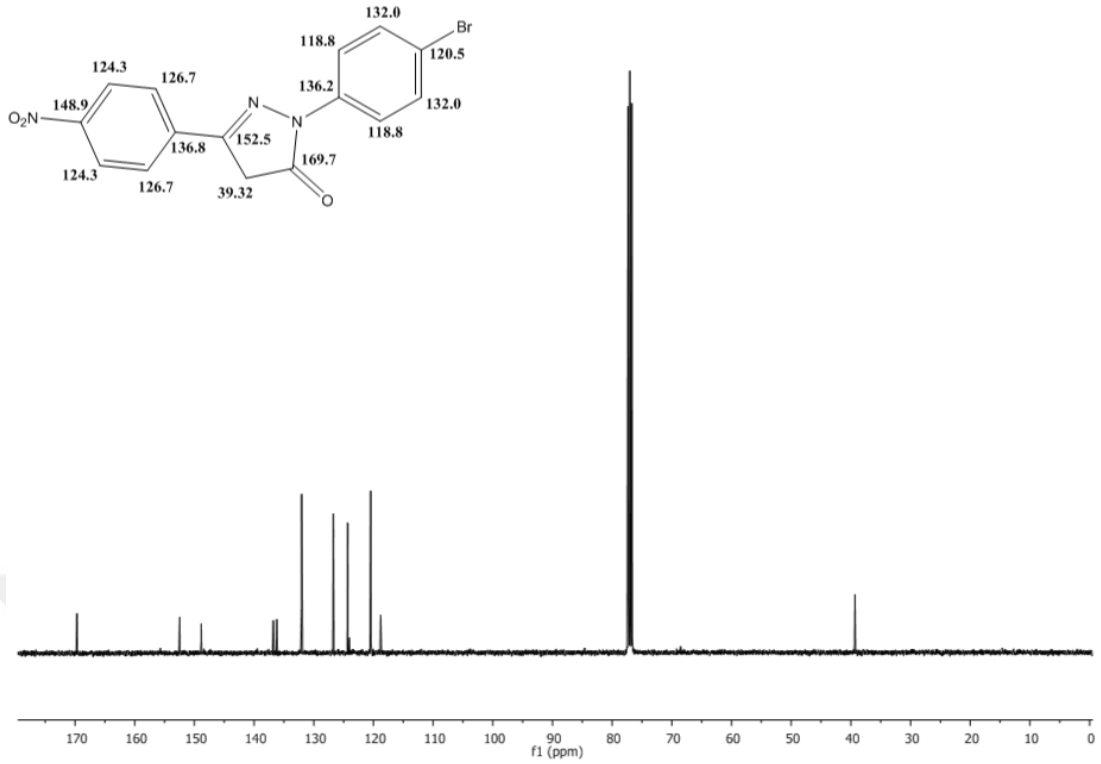
### 4.3. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşğinin spektral analiz verileri



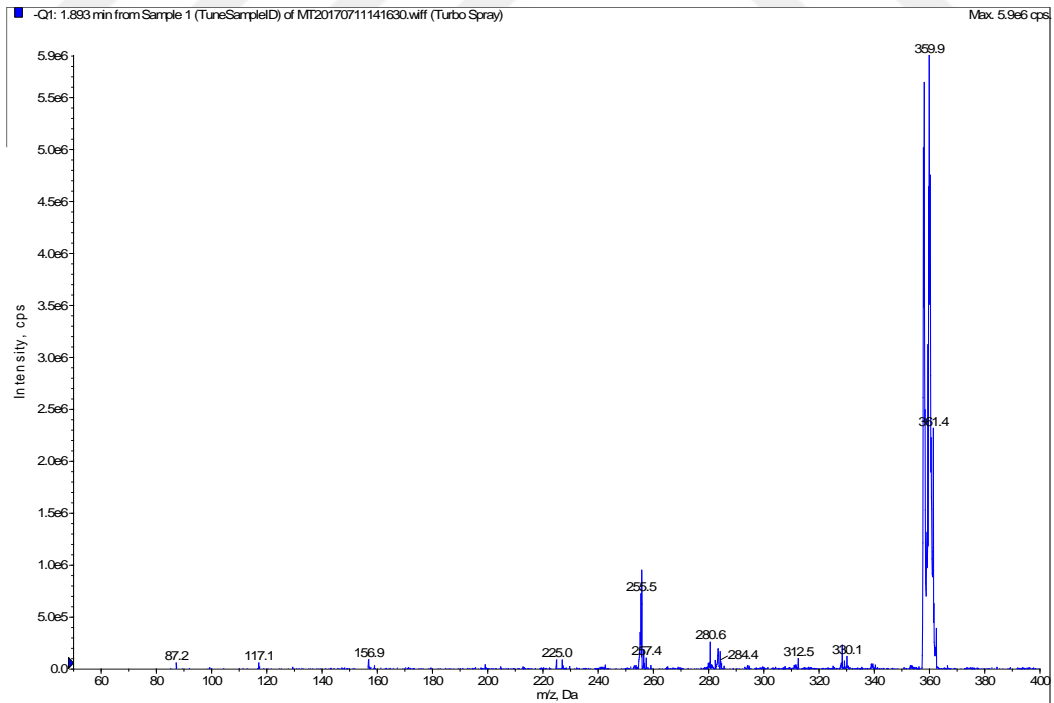
Şekil 4.9. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un IR Spektrumu



Şekil 4.10. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.11. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



Şekil 4.12. 1-(4-Bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un LC-MS Spektrumu

Sentezlenen 1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.9) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan etil 4-nitrobenzoilasetat'ın IR spektrumundan farklı olarak görülen C=O bağına ait 1705 cm<sup>-1</sup> deki pik ve pirazolon halkasından gelen C=N ait 1589 cm<sup>-1</sup> deki pikler pirazolon yapısını oluşturacak halkanın kapanarak beş üyeli hetero atomlu aromatik halkanın oluştuğunu doğrular niteliktedir. Yayvan bir enolik OH pikine ait titreşim modunun spektrumda görülmemesi istenilen yapının -CH<sub>2</sub> formunda elde edildiği şeklinde yorumlanmıştır.

Sentezlenen 1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.10) CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda δ 3.92 ppm'de gözlenen iki protonluk pirazolon halkasına ait -CH<sub>2</sub> sinyali singlet olarak rezonans olmaktadır.

Aromatik bölgede disüstitüe benzen halkasına ait dört protonluk sinyal δ 7.56-7.89 ppm'de iki dublet verirken, para konumuna nitro grubunun (-NO<sub>2</sub>) bağlı olduğu benzen halkasına ait dört protonluk sinyalin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda kimyasal kayması biraz daha aşağı alana kayarak δ 7.97-8.36 ppm'de iki dublet şeklinde rezonans olduğu gözlenmiştir. IR spektrumunda keskin karbonil pikinin görülmesi ve proton NMR'ında pirazolon halkasındaki -CH<sub>2</sub> sinyalinin net görülmesi, bu bileşiğin istenilen -CH<sub>2</sub> formunda elde edilebildiğini destekler niteliktedir. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen 1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de doğrulanmıştır (Şekil 4.11). Pirazolon halkasının C3 karbonu 152.5 ppm'de, C4 karbonu ise (-CH<sub>2</sub> pirazolon) 39.32 ppm'de rezonans olmaktadır. 169.7 ppm'de rezonans (C=O pirazolon) olan pirazolon karbonili yapının CH<sub>2</sub> formunda olduğunu desteklemektedir.

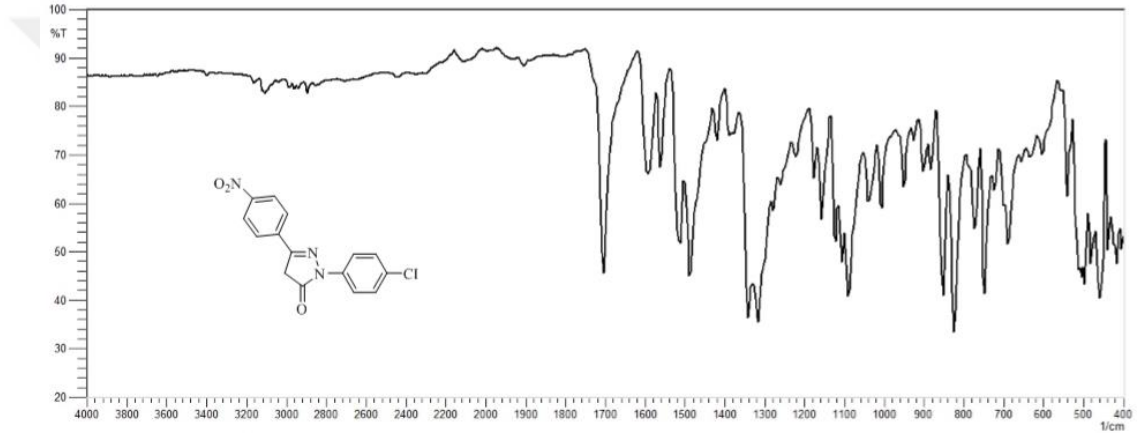
Disüstitüe benzen halkasının para konumundaki Br atomuna doğrudan bağlı C1 karbonu 120.5 ppm'de rezonans olurken, benzen halkasının Br karbonuna yakın C2 ve C6 karbonları 132.0 ppm'de C3 ve C5 karbonları ise 118.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına N atomundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu ise 136.2 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Disüstitüe benzen halkasının para konumunda nitro grubunun bağlı olduğu C1 karbonu 148.9 ppm'de, nitro grubuna

yakın C2 ve C6 karbonları 124.3 ppm'de, nitro grubuna uzak C3 ve C5 karbonları ise 126.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına C3 karbonundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu 136.8 ppm'de rezonans olmaktadır.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on bir karbon sinyali bulunmaktadır.

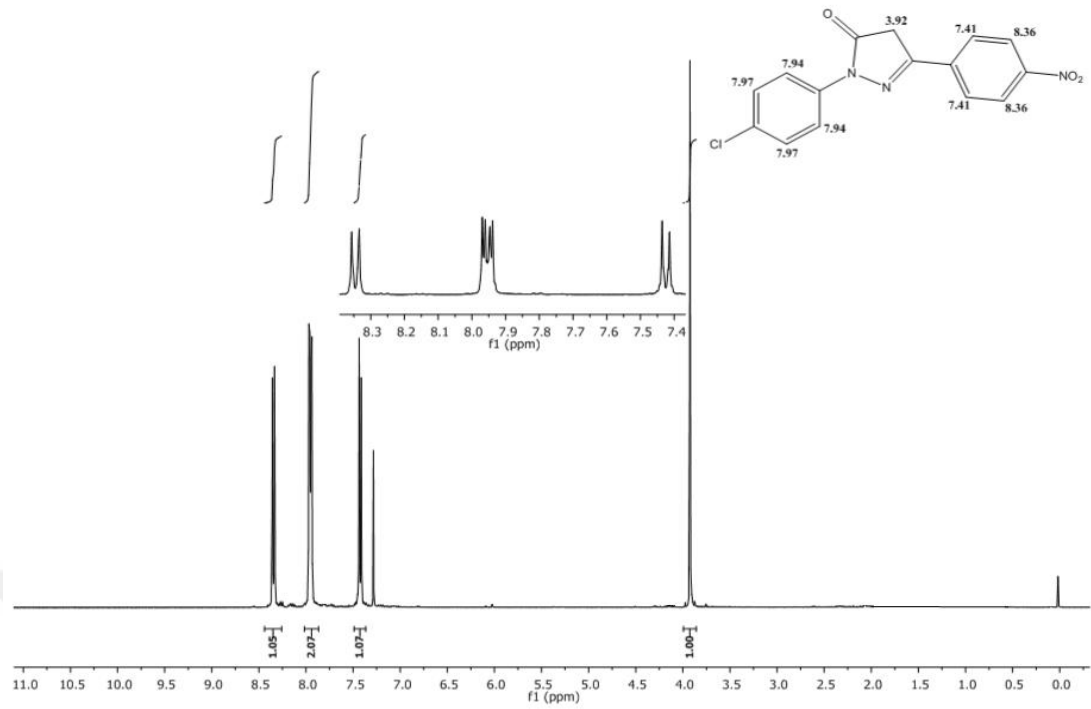
Şekil 4.12' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait  $m/z$  değeri  $[\text{M}]^+$  359.9 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise moleküler iyon piki  $[\text{M}]^+$  ( $m/z$ : 359.9) ve  $[\text{M}+2]^+$  izotop piki ( $m/z$ : 359.9) yer almaktadır.

#### 4.4. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin spektral analiz verileri

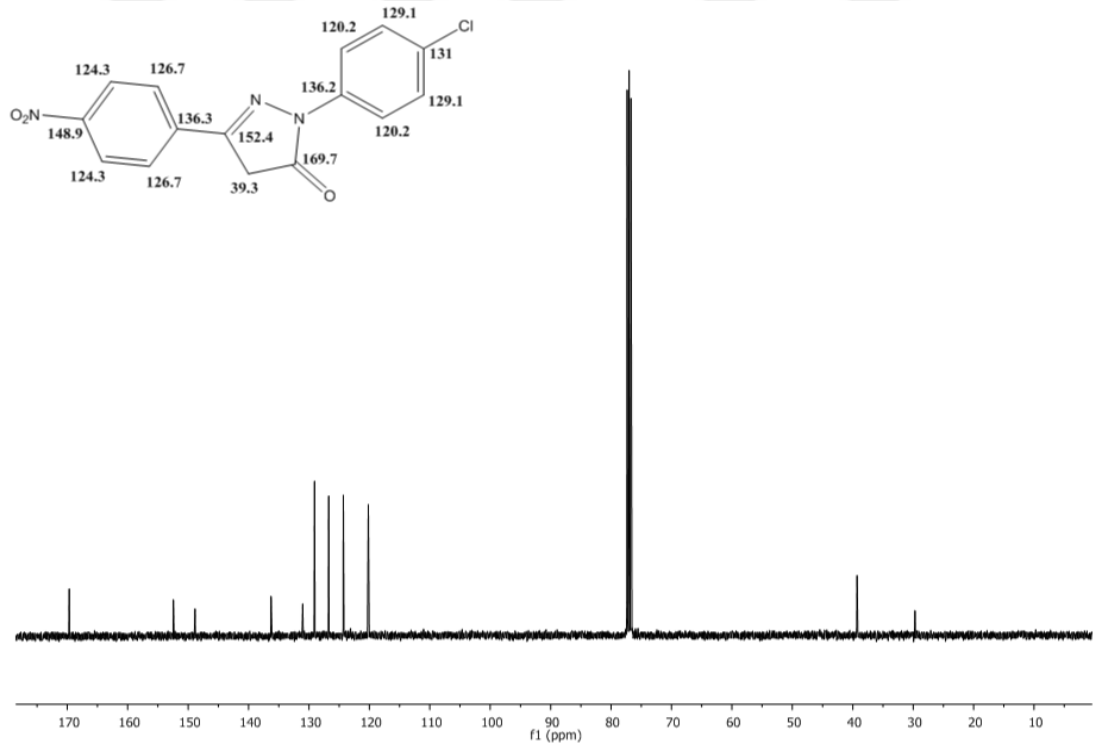


Şekil 4.13. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5(4H)-on'un IR Spektrumu

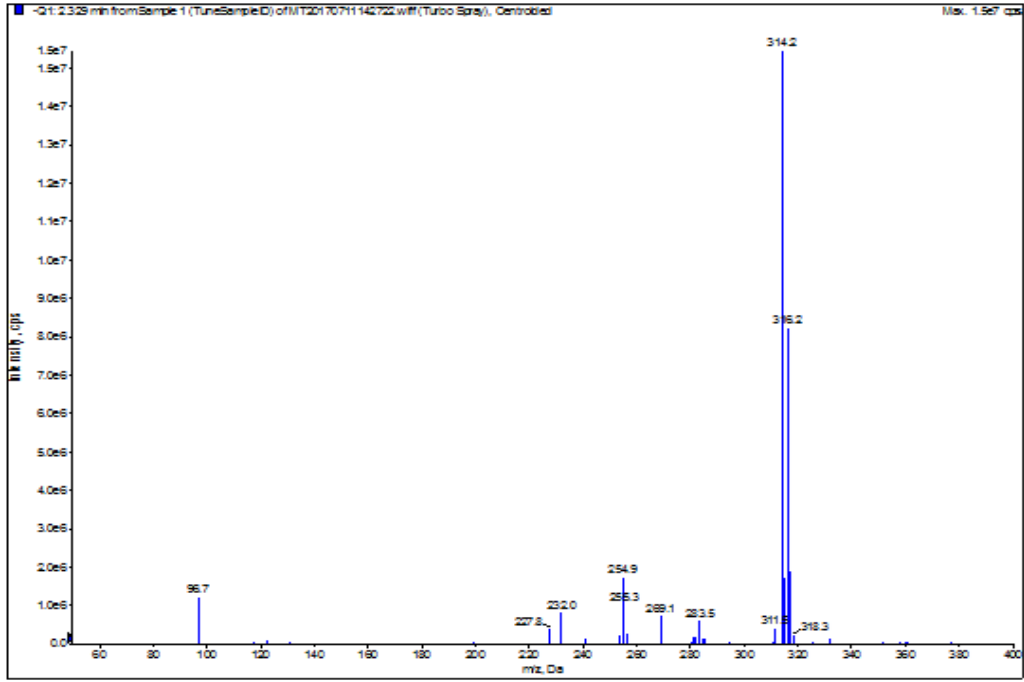




Şekil 4.14. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.15. 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



**Şekil 4.16.** 1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un LC-MS Spektrumu

Sentezlenen 1-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.13) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan etil 4-nitrobenzoilasetat'ın IR spektrumundan farklı olarak görülen C=O bağına ait 1705  $\text{cm}^{-1}$  deki pik ve pirazolon halkasından gelen C=N grubuna ait 1593  $\text{cm}^{-1}$  deki pikler pirazolon yapısını oluşturacak halkanın kapanarak beş üyeli heteroaromatik halkanın oluştuğunu doğrular niteliktedir. Ayrıca yayvan bir enolik OH pikine ait titreşim modunun spektrumda görülmemesi istenilen  $-\text{CH}_2$  formunun elde edildiği şeklinde yorumlanmıştır.

Sentezlenen 1-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Şekil 4.14)  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda  $\delta$  3.92 ppm'de gözlenen iki protonluk pirazolon halkasına ait  $-\text{CH}_2$  sinyali singlet olarak rezonans olmaktadır. Aromatik bölgede disüstitüe benzen halkasına ait dört protonluk sinyal  $\delta$  7.94-7.97 ppm'de iki dublet verirken, para konumuna nitro grubunun ( $-\text{NO}_2$ ) bağlı olduğu benzen halkasının dört protonluk sinyali  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda kimyasal kayması biraz daha aşağı alana kayarak  $\delta$  7.41-8.36 ppm'de iki dublet şeklinde rezonans olduğu gözlenmiştir. Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda keskin bir karbonil pikinin görülmesi ve proton NMR'ında pirazolon halkasındaki  $-\text{CH}_2$  sinyalinin net görülmesi, bu bileşiğin istenilen  $-\text{CH}_2$

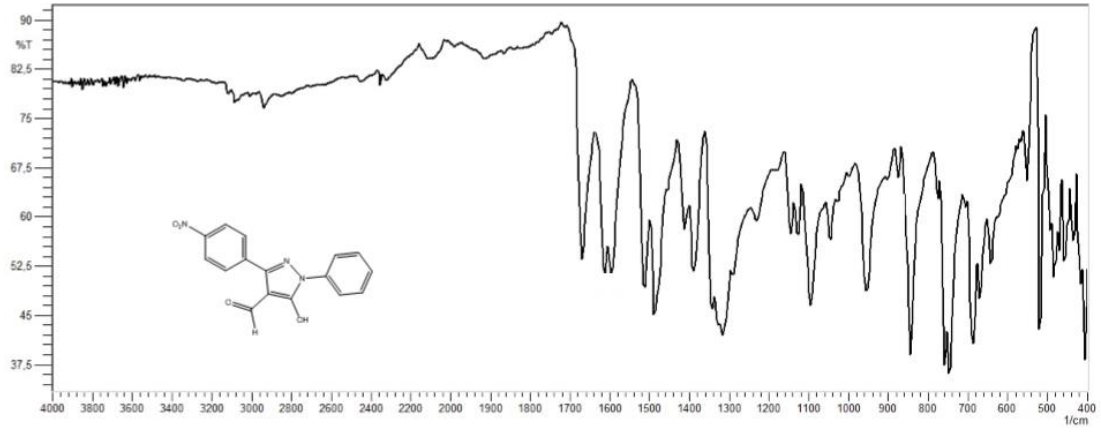
formunda sentezlenebildiğini destekler niteliktedir. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen 1-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de doğrulanmıştır (Şekil 4.15). Pirazolon halkasının C3 karbonu 152.4 ppm'de rezonans olurken, halkanın C4 karbonu (-CH<sub>2</sub> pirazolon) 39.3 ppm'de rezonans olmaktadır. 169.7 ppm'de rezonans (C=O pirazolon) olan pirazolon karbonili yapının -CH<sub>2</sub> formunu doğruladığı şeklinde yorumlanmıştır.

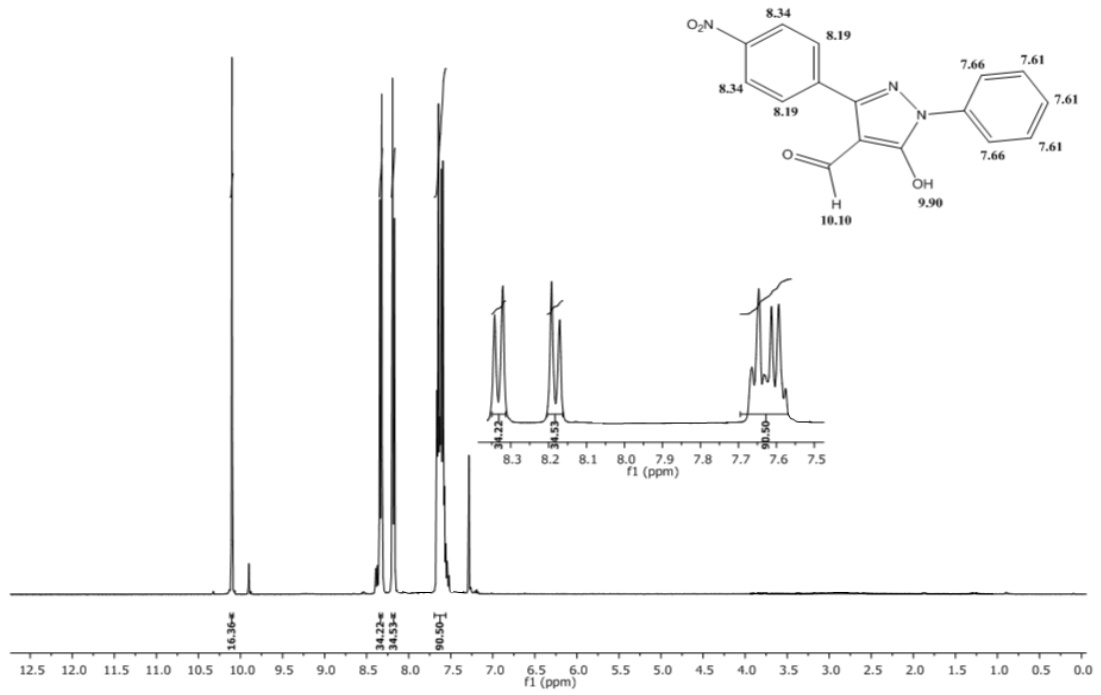
Disüstitüe benzen halkasının para konumundaki klor atomuna doğrudan bağlı C1 karbonu 131 ppm'de rezonans olurken, klor karbonuna yakın C2 ve C6 karbonları 129.1 ppm'de uzak C3 ve C5 karbonları ise 120.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına azot atomundan bağlı benzen halkasının C4 karbonunun 136.2 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Disüstitüe benzen halkasının para konumundaki nitro grubuna yakın C2 ve C6 karbonları 124.3 ppm'de C3 ve C5 karbonları 126.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Nitro grubunun doğrudan bağlı olduğu C1 karbonu 148.9 ppm'de, pirazolon halkasının C3 karbonuna bağlı benzen halkasının C4 karbonu ise 136.3 ppm'de rezonans olmaktadır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on bir karbon sinyali bulunmaktadır.

Şekil 4.16' daki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait *m/z* değeri [M]<sup>+</sup> 315 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise [M-1]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 314.2) ve [M+1]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 316.2) yer almaktadır.

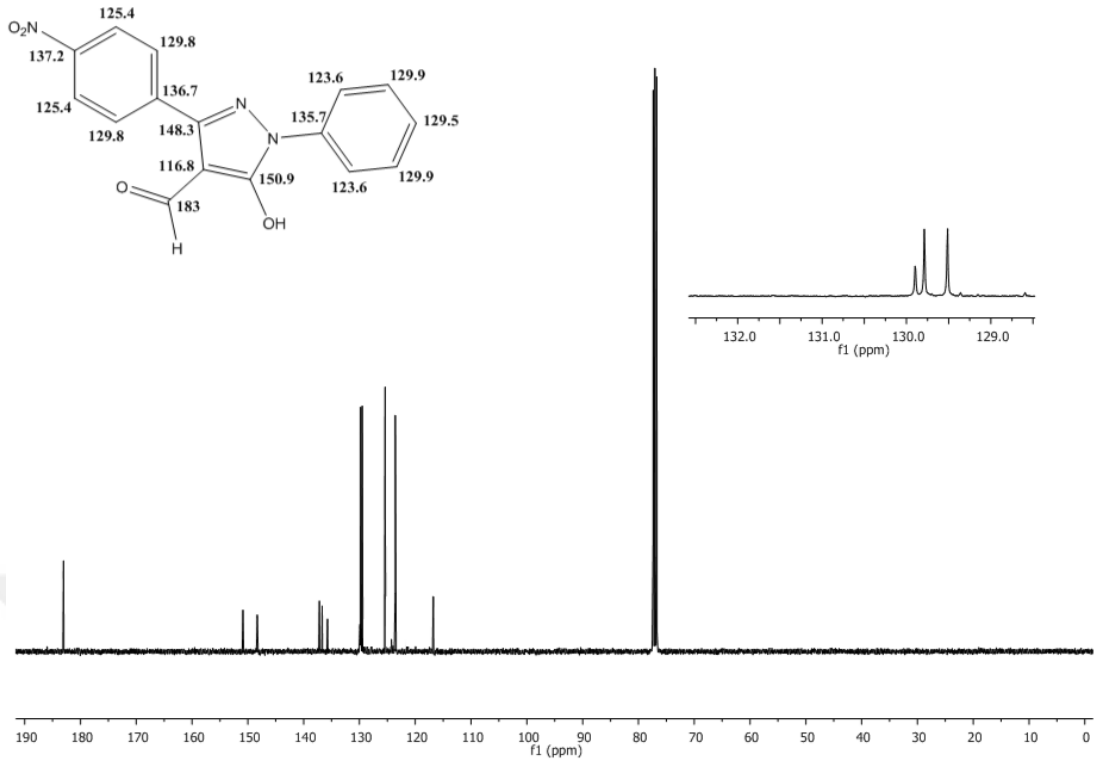
#### 4.5. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşğinin spektral analiz verileri



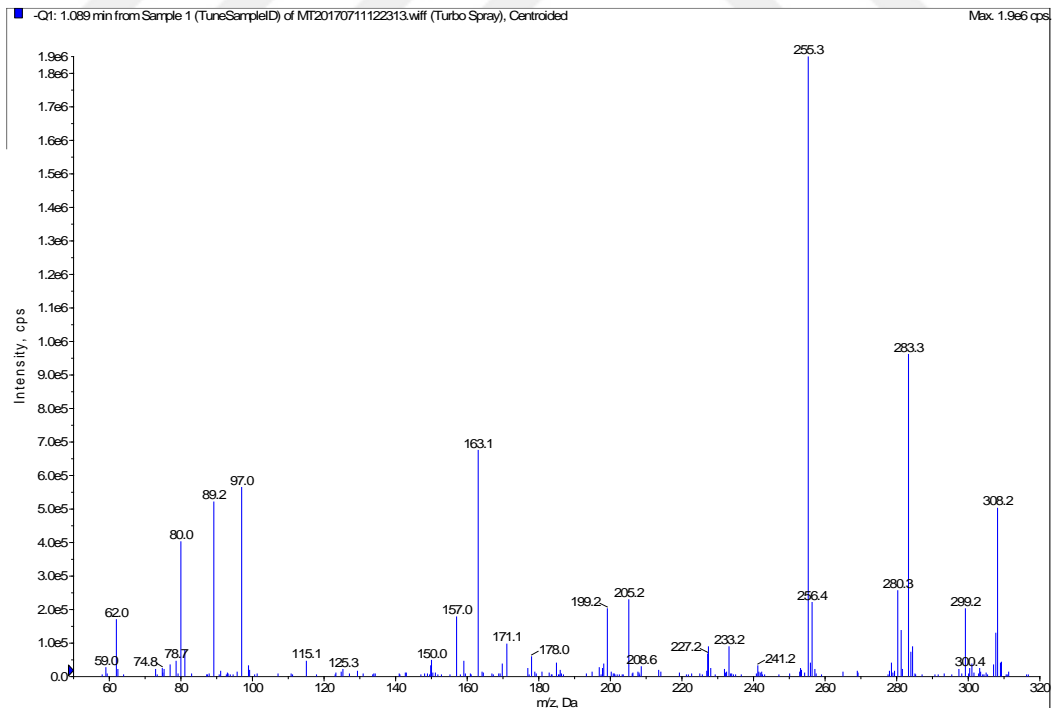
Şekil 4.17. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol'un IR Spektrumu



Şekil 4.18. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol'un CDCl<sub>3</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.19. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol'un  $\text{CDCl}_3$ 'daki  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Şekil 4.20. 5-Hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol'un LC-MS Spektrumu

Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.17) incelediğimizde; başlangıç maddemiz olan 3-(4-nitrofenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on'un IR spektrumundan farklı olarak 2800 ve 2742 cm<sup>-1</sup> de görülen iki küçük pik şeklindeki aldehidik C-H gerilimi karbaldehit grubunun yapıya dahil olduğunu destekler niteliktedir.

Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.18) CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınmıştır. Spektrumda aşağı alanda δ 10.10 ppm'de gözlenen aldehit protonuna ait -COH sinyali singlet olarak rezonans olmaktadır. δ 10.10 ppm'deki bu pik başlangıç bileşiği olan 3-(4-nitrofenil)-3-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on yapısındaki pirazolon halkasının C4 karbonuna formil grubunun takıldığını doğrular niteliktedir. Aromatik bölgede monosüstitüe benzen halkasına ait beş protonluk sinyal δ 7.66-7.61 ppm'de multiplet şeklinde rezonans olurken, para konumuna nitro grubunun (-NO<sub>2</sub>) bağlanmasıyla <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda kimyasal kayması biraz daha aşağı alana kayarak benzen halkasının dört protonuna ait sinyalin ise δ 8.34-8.19 ppm'de dubletin dubleti şeklinde rezonans olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapıda hidroksi protonuna ait 9.90 ppm'de OH pikinin görülmesi bu bileşiğin OH tautomerinde olduğunu göstermektedir.

Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda görülen aldehit pikleri ve <sup>1</sup>H-NMR'ındaki -COH sinyalinin net görülmesi, pirazolon halkasının C4 karbonundan formillenebildiği şeklinde yorumlanmıştır. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

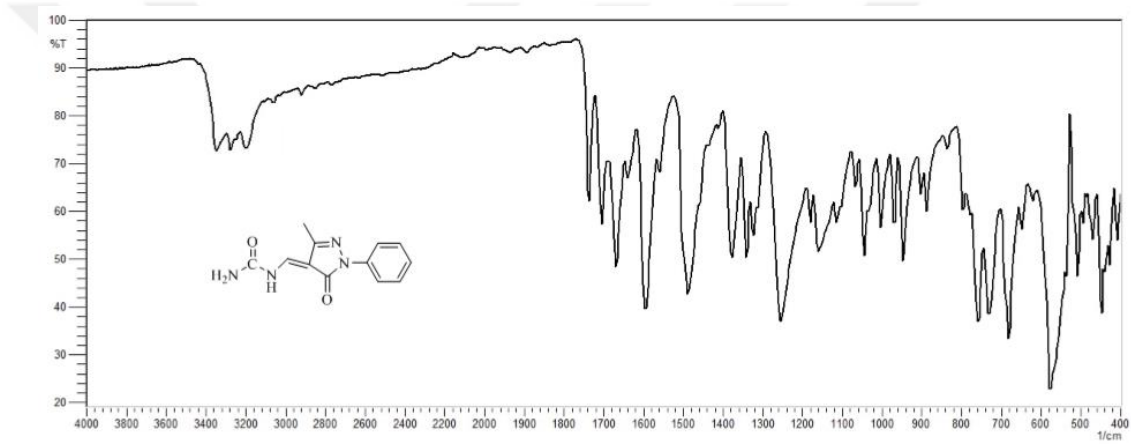
Sentezlenen 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 4.19) verileri ile de doğrulanmıştır. Pirazolon halkasında hidroksi grubunun bağlı olduğu C5 karbonu 150.9 ppm'de rezonans olurken, pirazolon halkasının C4 karbonu 116.8 ppm'de, halkanın C3 karbonu ise 148.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına dördüncü karbonundan takılan aldehit karbonu ise 183 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına azot atomundan bağlı monosüstitüe benzen halkasının C1 karbonu 129.5 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 129.9 ppm'de, C3 ve C5 karbonları ise 123.6 ppm'de, C4 karbonu ise 135.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Disüstitüe benzen halkasının para konumundaki nitro grubunun bağlı olduğu C1 karbonu 137.2 ppm'de, nitro grubuna

yakın C2 ve C6 karbonları 125.4 ppm’de uzak C3 ve C5 karbonları ise 129.8 ppm’de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasına C3 karbonundan takılı benzen halkasının C4 karbonu ise 136.7 ppm’de rezonans olmaktadır.

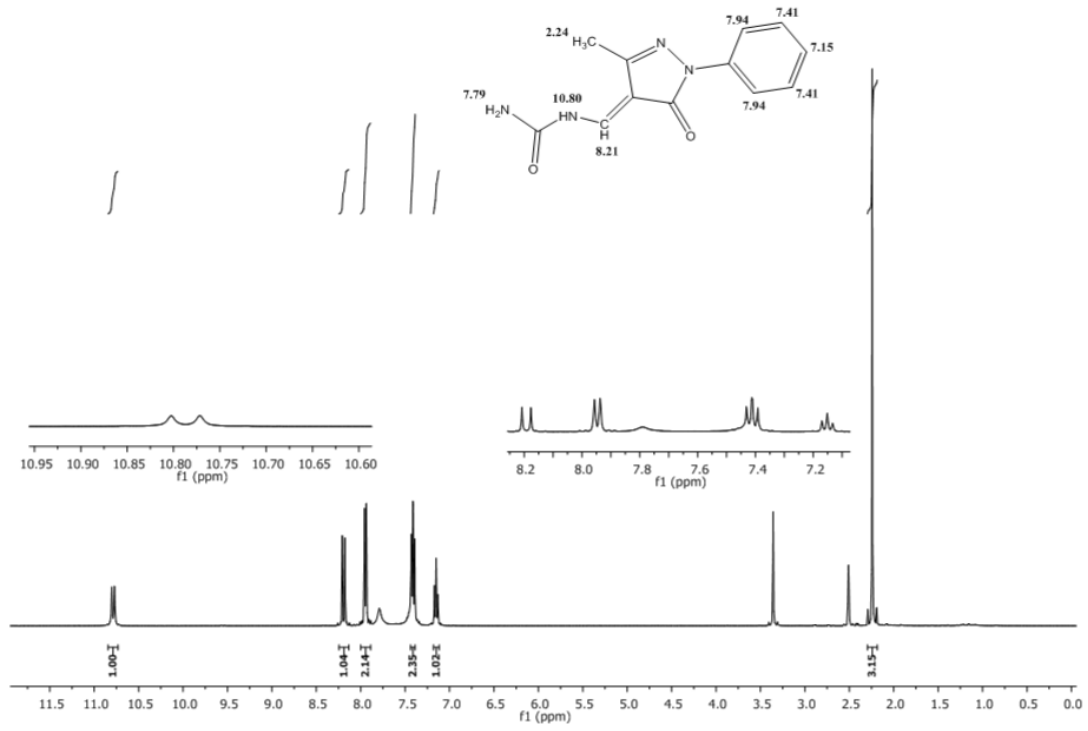
$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on iki karbon sinyali bulunmaktadır.

Şekil 4.20’deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait  $m/z$  değeri  $[\text{M}]^+$  309.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise  $[\text{M}-1]^+$  izotop piki ( $m/z$ : 303.2) yer almaktadır.

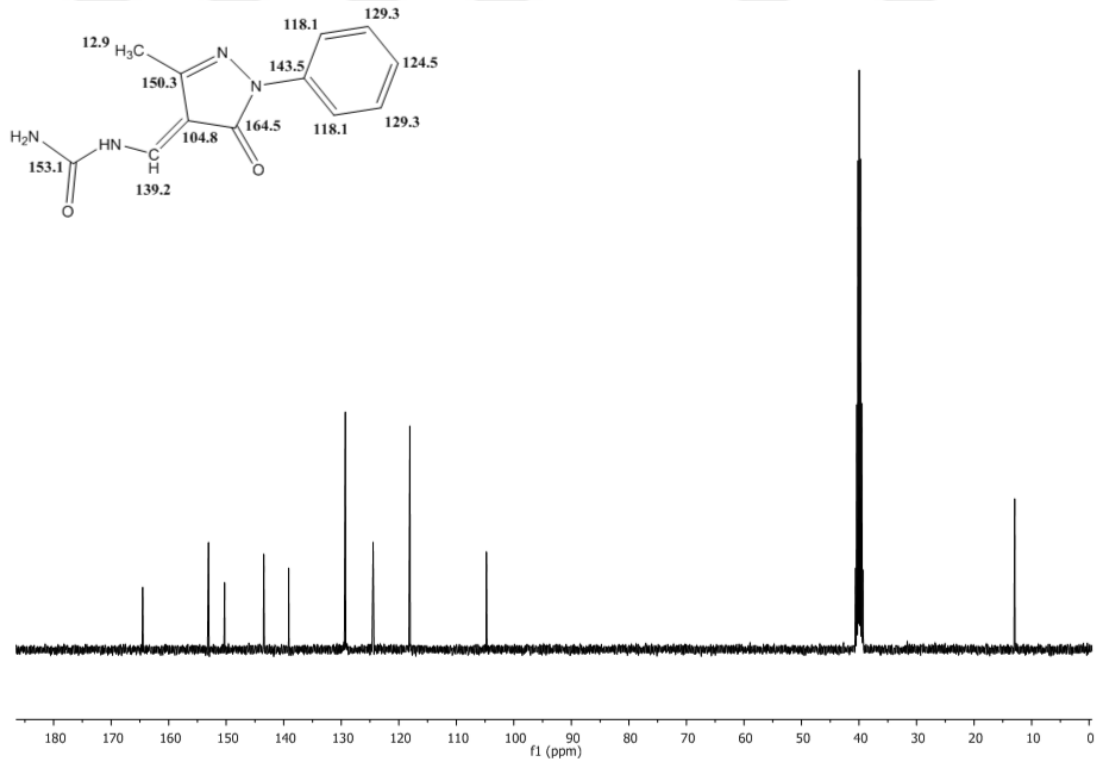
#### 4.6. N- [ ( 1,5 - Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil- 4H -pirazol- 4 -iliden ) metil ]üre bileşiğinin spektral analiz verileri



Şekil 4.21. N-[ ( 1,5-Dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4H-pirazol-4-iliden ) metil ]üre’nin IR Spektrumu

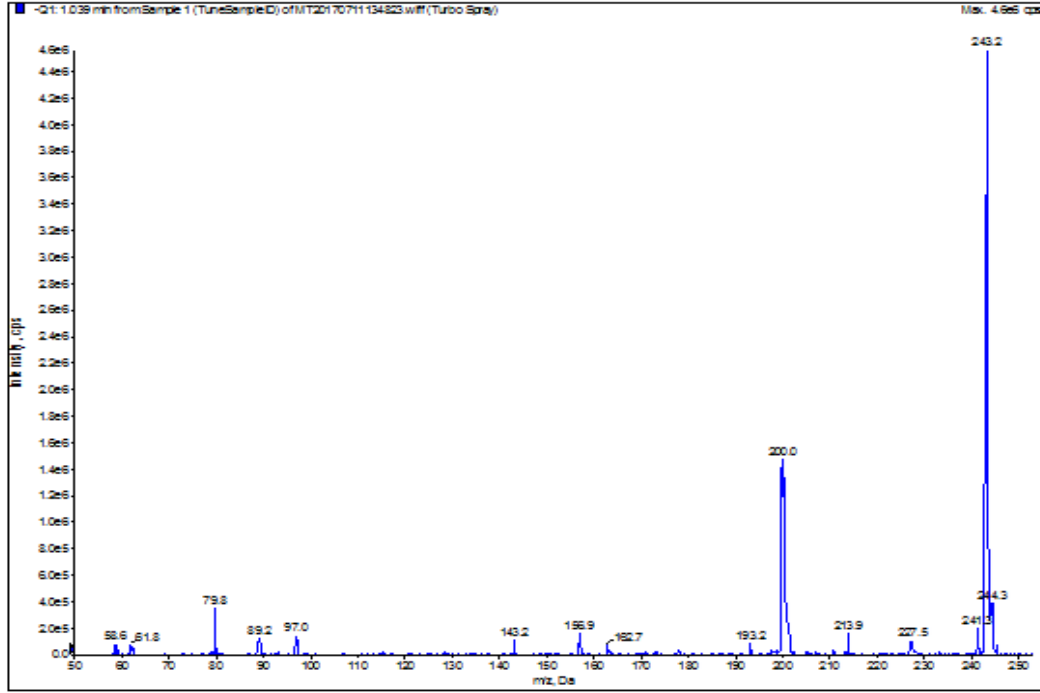


Şekil 4.22. N - [ ( 1,5 – Dihidro –3-metil-5-okso-1-fenil- 4*H*-pirazol- 4-iliden ) metil jüre'nin DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.23. N-[ ( 1,5-dihidro- 3 -metil- 5 -okso- 1- fenil - 4*H*-pirazol- 4-iliden ) metil jüre'nin DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu





**Şekil 4.24.** N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu

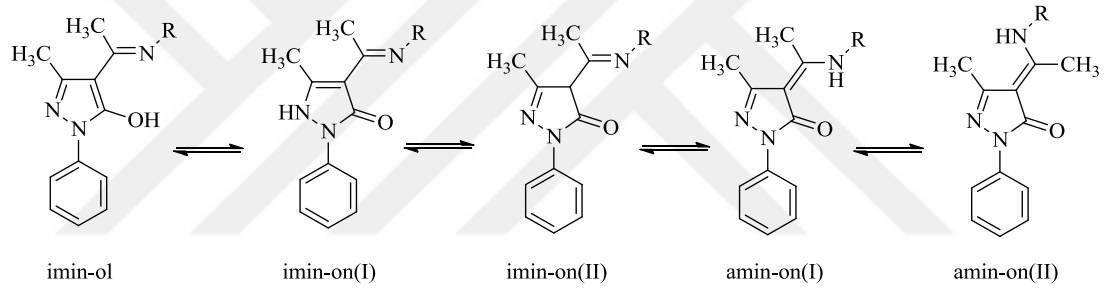
Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.21) incelediğimizde; başlangıç maddemiz olan 3-metil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un IR spektrumundan farklı pikler gözlenmiştir. Görülen bu bandlar, titreşim modu  $1735\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde olan beş üyeli laktam halkasına ait C=O bandı ve titreşim modu  $1670\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde olan üre karboniline ait (NH-C=O) gerilim bantları keskin bir pik şeklinde görülmüştür. Pirazolon halkasının C4 karbonuna bağlanan üre molekülüne ait  $3348, 3278\text{ cm}^{-1}$  deki çift dış -NH<sub>2</sub> bandı ve  $3201\text{ cm}^{-1}$  deki -NH bandı yapıyı destekler niteliktedir. Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.22) DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda pirazolon halkasının C3 karbonuna bağlı metil grubuna ait üç protonluk -CH<sub>3</sub> sinyali, yukarı alanda  $\delta\ 2.24\text{ ppm}$ 'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

Aromatik bölgede monosüstitüe benzen halkasının C1 karbonundaki bir proton komşu karbonların protonları tarafından  $\delta\ 7.15$  de triplete; C2 ve C6 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından  $\delta\ 7.41$  de triplete; C3 ve C5

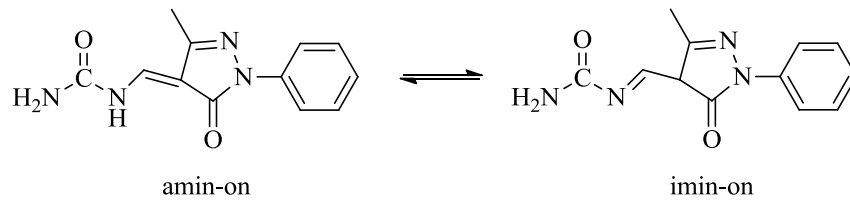
karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından  $\delta$  7.94 de dublete yarıldığı gözlenmiştir.

Spektrumun aşağı alanında  $\delta$  10.8 ppm'de dublet veren bir protonluk -NH sinyali,  $\delta$  8.21 ppm'de dublet veren bir protonluk -CH sinyali,  $\delta$  7.79 ppm'de ise -NH<sub>2</sub> sinyali yayvan küçük bir pik şeklinde rezonans olduğu görülmüştür.

Amarasekara ve ark., (2009), 4-asetil-5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-pirazol-3-on bileşiklerinden, alkil aminlerle hazırlamış oldukları Schiff baz türevlerinin, NMR'da kloroform ortamında amin-on (I) tautomerik formunda yer aldıklarını belirtmiştir. Pirazolonların ve 4-açilpirazolonların ilginç keto-enol tautomerliği sergilediği bilinir ve prensip olarak, 4-açilpirazolonların Schiff bazlı türevleri, olası beş tautomerik formda mevcut olabilir; iminol, imin-on(I), imin-on (II), amin-on (I) ve amin-on (II) oluşur.



Bizim sentezlemiş olduğumuz N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri bu bileşiğin imin-on formundan ziyade amin-on tautomerik formunda mevcut olduğunu desteklemektedir.



Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve C=O titreşim modu bandları ve <sup>1</sup>H-NMR'ında görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve -CH pikleri, pirazolon halkasının C4 karbonuna üre molekülünün C=C bağı ile bağlandığı şeklinde yorumlanmıştır. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

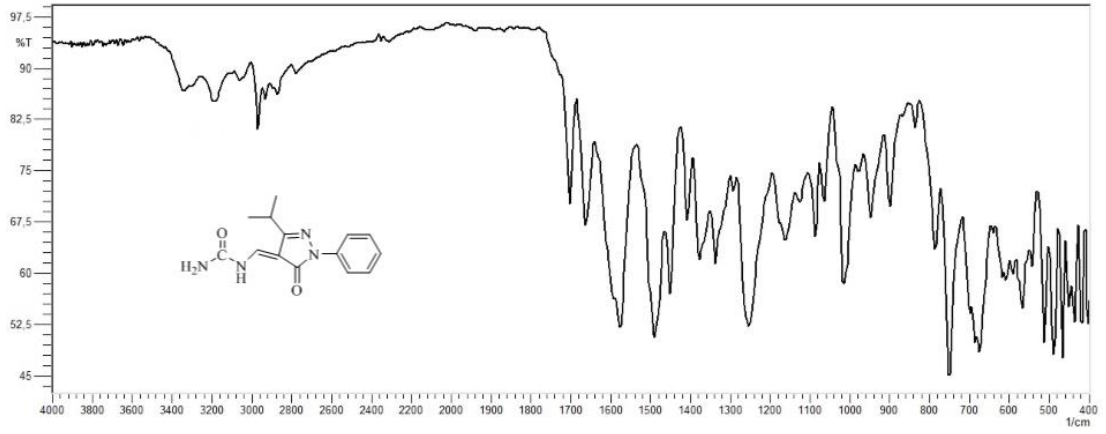
Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de doğrulanmıştır. Pirazolon halkasının üç pozisyonunda takılı olan metil karbonu 12.9 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

Pirazolon halkasının C3 karbonu (C=N) 150.3 ppm'de, ürenin takılı olduğu C4 karbonunun 104.8 ppm'de rezonans olduğu görülürken pirazolon karbonili 164.5 ppm'de (C=O pirazolon), bileşikteki üre karbonili ise 153.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşikteki NH-CH karbonunun 139.2 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür. Yapıdaki benzen halkasına ait C1 karbonu 124.5 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 129.3 ppm'de, C3 ve C5 karbonları 118.1 ppm'de rezonans olurken pirazolon halkasına azot atomundan bağlı benzenin C4 karbonu ise (C-N) 143.5 ppm'de, rezonans olmaktadır (Şekil 4.23).

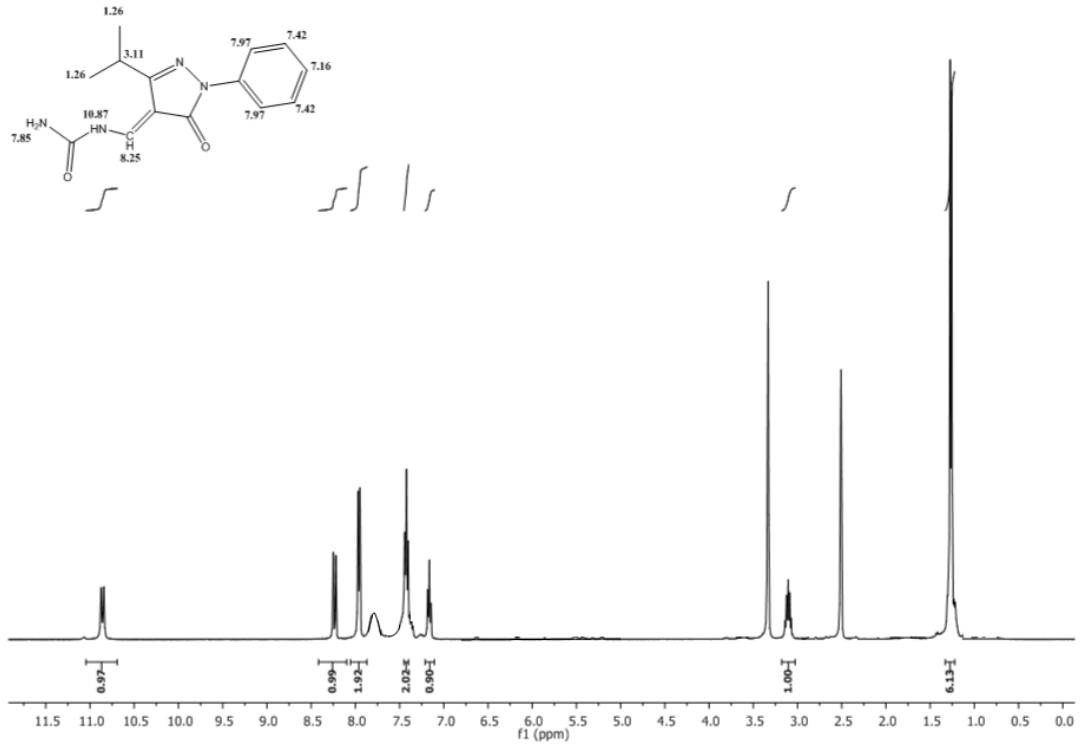
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on karbon sinyali bulunmaktadır. Ayrıca 1966 yılında Porai-Koshits ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada; Dean-Stark düzeneğiyle benzen içinde Edaravon ile ürenin tepkimesi sonucunda elde edilen bileşiğe ait spektral değerlerle de sonuçlarımızın uyumlu olduğu görülmüştür.

Şekil 4.24' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait *m/z* değeri [M]<sup>+</sup> 244.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise [M]<sup>+</sup> moleküler iyon piki (*m/z*: 244.3) ve [M-1]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 243.2) yer almaktadır.

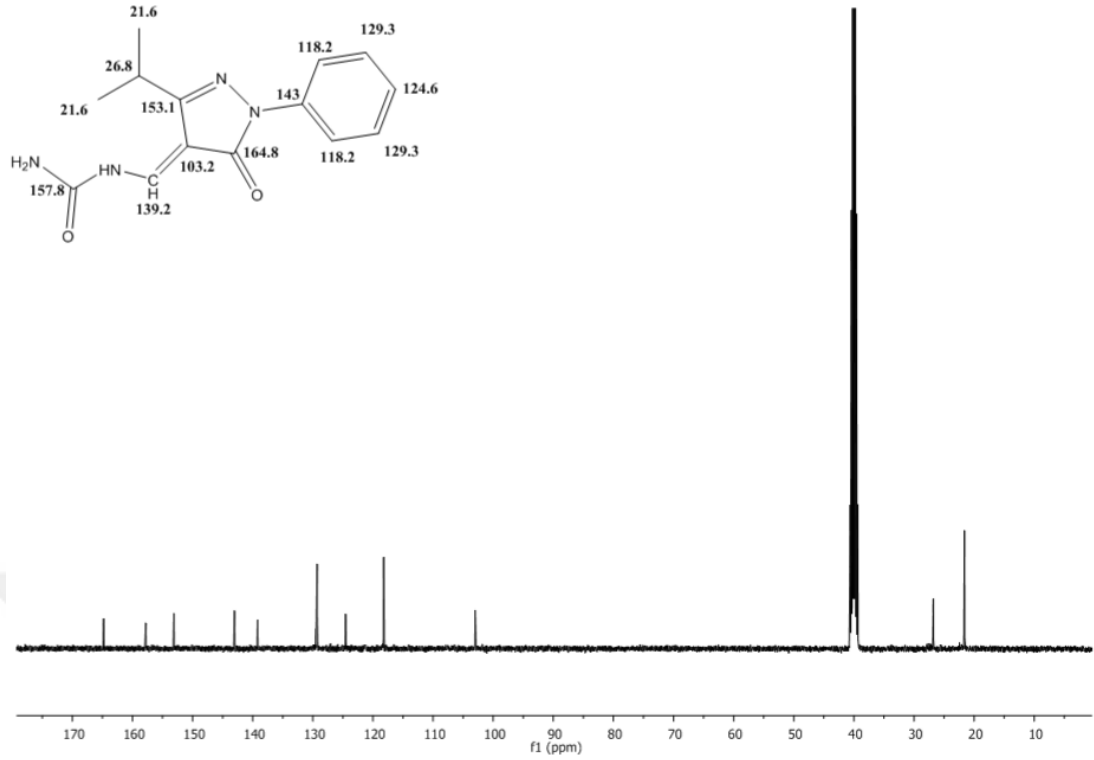
#### 4.7. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri



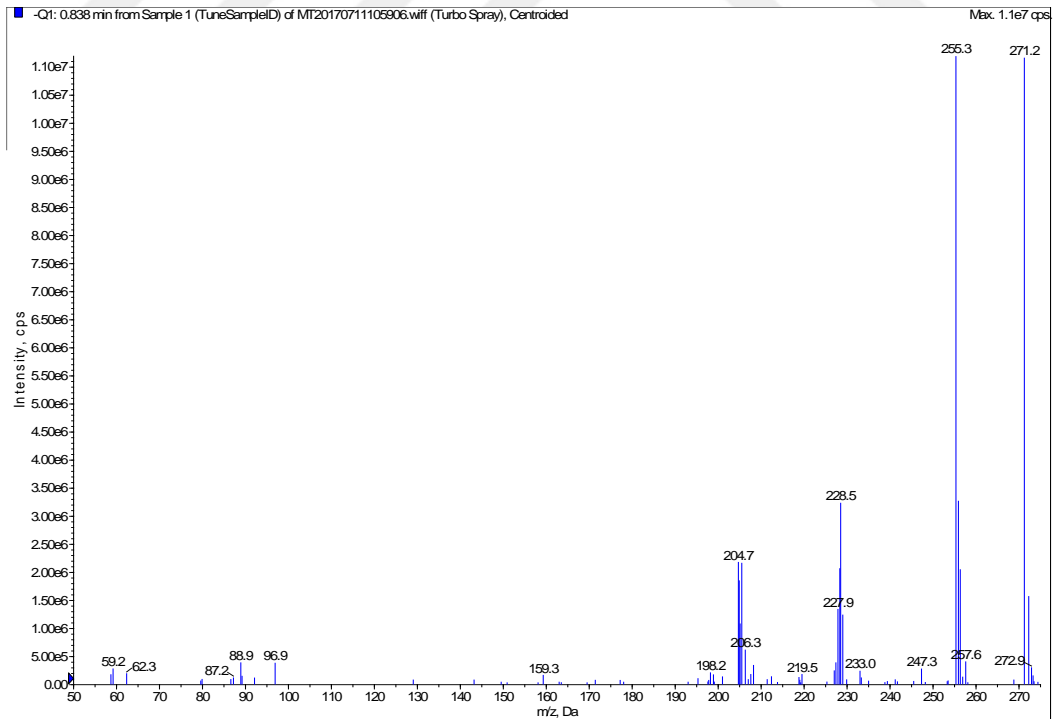
Şekil 4.25. N-[( 1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden ) metil ]üre'nin IR Spektrumu



Şekil 4.26. N-[( 1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden ) metil ]üre'nin DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.27. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden) metil ] üre'nin DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



Şekil 4.28. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu

Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.25) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan 3-izopropil-1-fenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un IR spektrumundaki piklerden farklı olarak, titreşim modu  $1701\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde olan beş üyeli laktam halkasına ait C=O bandı ve titreşim modu  $1662\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde olan üre karboniline ait (NH-C=O) gerilim bantları keskin bir pik şeklinde görülmüştür. Pirazolon halkasının C4 karbonuna takılan üre molekülüne ait  $3340, 3270\text{ cm}^{-1}$  deki çift diş -NH<sub>2</sub> bandı ve  $3190\text{ cm}^{-1}$  deki -NH bandı yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.26) DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda pirazolon halkasının C3 karbonundaki izopropil grubuna ait eşdeğer altı metil -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> protonu komşu bir proton tarafından dublete yarılarak yukarı alanda  $\delta 1.26\text{ ppm}$ 'de rezonans olmaktadır. -CH protonu ise altı metil protonu tarafından multipler olarak yarılarak (yedili pik)  $\delta 3.11\text{ ppm}$ 'de rezonans olmaktadır.

Aromatik bölgede monosüstitüe benzen halkasının C1 karbonundaki bir proton komşu karbonların protonları tarafından  $\delta 7.16$  da triplete; C2 ve C6 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından  $\delta 7.42$  de triplete; C3 ve C5 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından  $\delta 7.97$  de dublete yarıldığı gözlenmiştir.

Spektrumun aşağı alanında  $\delta 10.87\text{ ppm}$ 'de dublet veren bir protonluk -NH sinyali,  $\delta 8.25\text{ ppm}$ 'de dublet veren bir protonluk -CH sinyali,  $\delta 7.85\text{ ppm}$ 'de ise -NH<sub>2</sub> sinyali yayvan küçük bir pik şeklinde rezonans olduğu görülmüştür.

Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve C=O titreşim modu bandları ve proton NMR'ında görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve -CH pikleri, pirazolon halkasının C4 karbonuna üre molekülünün C=C bağı ile bağlandığı şeklinde yorumlanmıştır. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(izopropil)-4*H*-pirazol-4-iliden)metil]-üre bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de doğrulanmıştır.

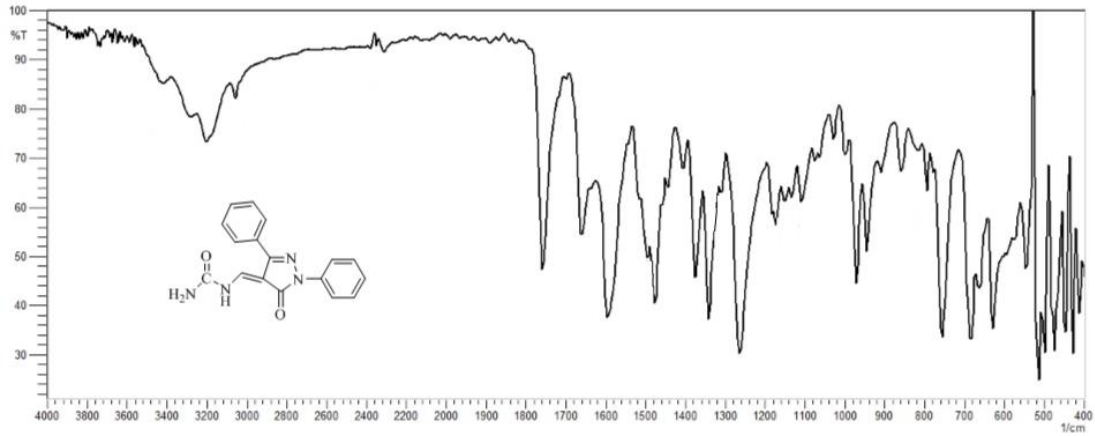
Pirazolon halkasının üç pozisyonundaki izopropil grubundaki eşdeğer iki metil karbonu yukarı alanda  $\delta 21.6\text{ ppm}$ 'de rezonans olurken, izopropil grubunun CH

karbonu 26.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasının C3 karbonu 153.1 ppm'de (C=N ), halkada ürenin bağlı olduğu C4 karbonu 103.2 ppm'de, pirazolon karbonili 164.8 ppm'de (C=O pirazolon), rezonans olmaktadır. Bileşikteki ürenin yapısında bulunan (NH-CH) karbonu 139.2 ppm'de rezonans olurken üre karbonili ise 157.8 ppm'de, rezonans olmaktadır. Benzen halkasına ait C1 karbonu 124.6 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 129.3 ppm'de, C3ve C5 karbonları 118.2 ppm'de rezonans olurken pirazolon halkasına azot atomundan bağlı benzenin C4 karbonu 143 ppm'de (C-N) rezonans olmaktadır (Şekil 4.27).

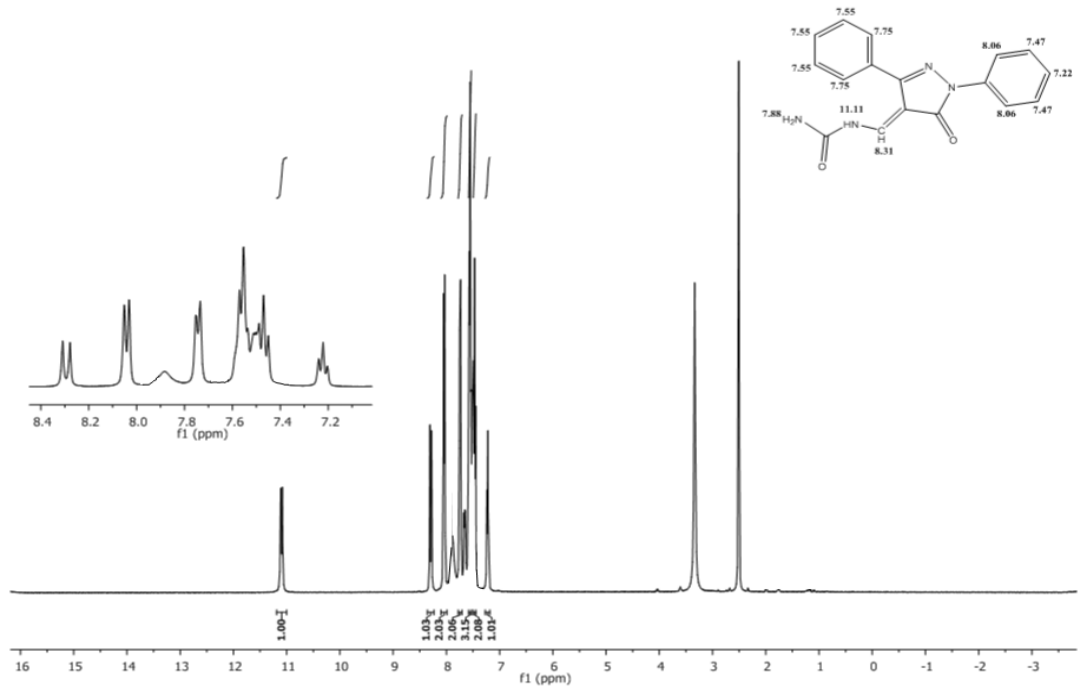
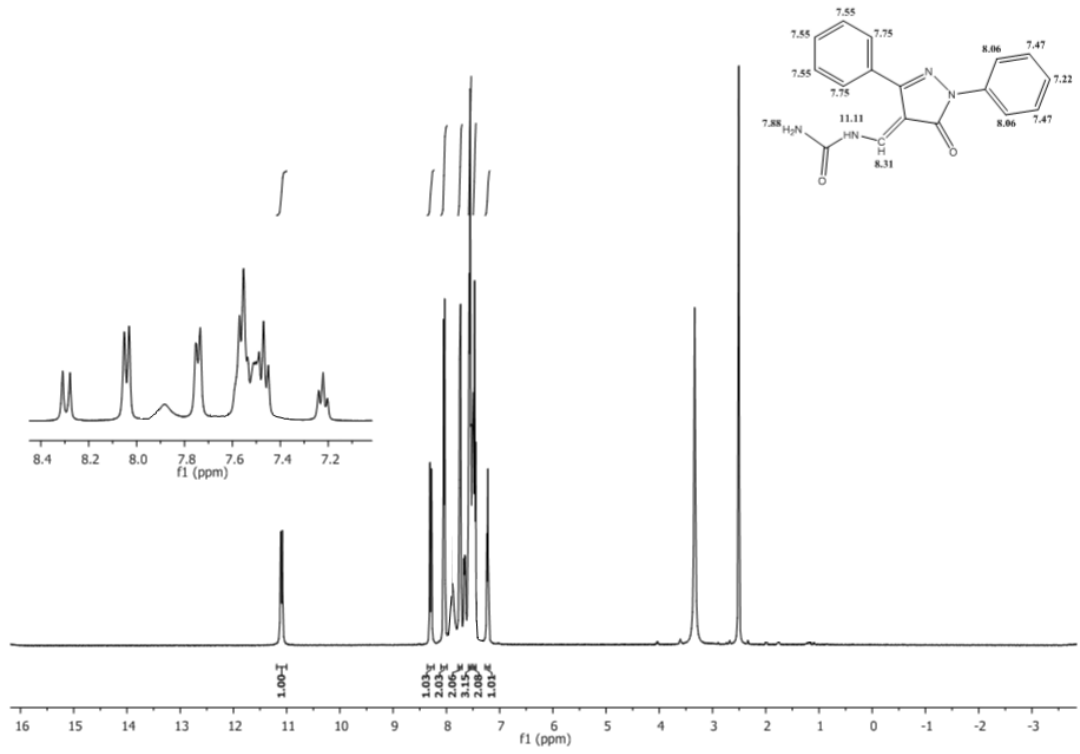
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on bir karbon sinyali bulunmaktadır.

Şekil 4.28' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait *m/z* değeri [M]<sup>+</sup> 272.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise [M]<sup>+</sup> moleküler iyon piki (*m/z*: 272.9) ve [M-1]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 271.2) yer almaktadır.

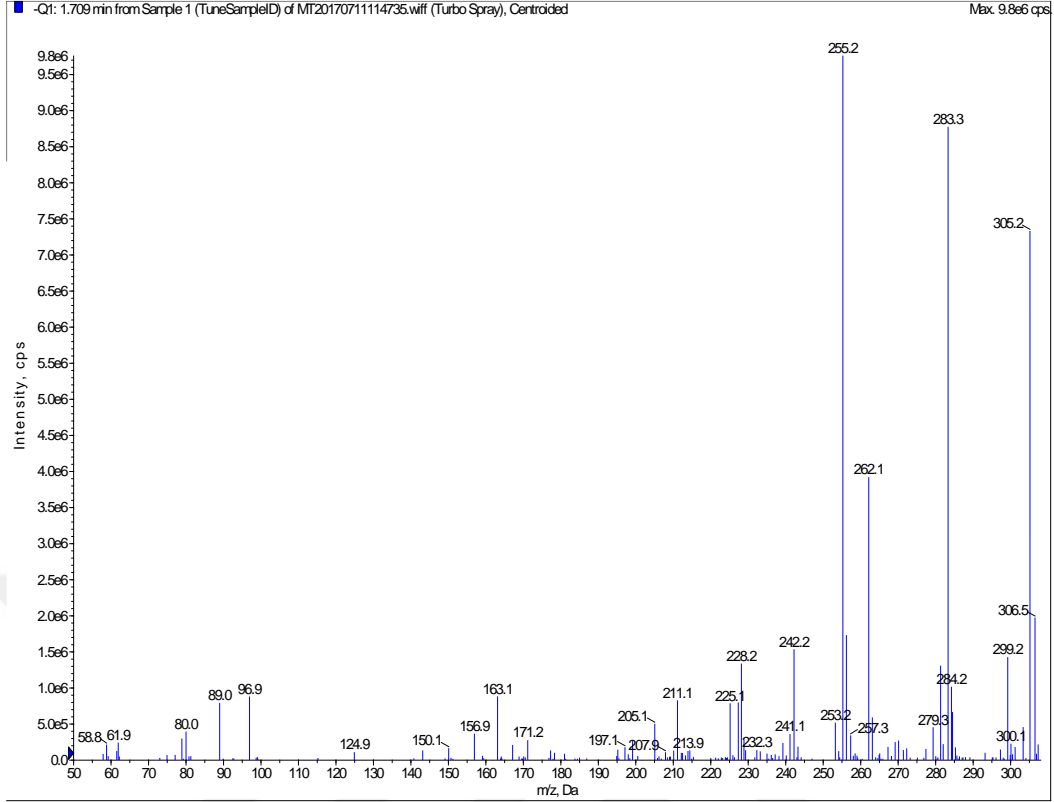
#### 4.8 N-[(1,5-Dihidro-1,3-difenil-5-okso-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin spektral analiz verileri



Şekil 4.29. N-[( 1,5 – Dihidro - 1,3 - difenil- 5 -okso-4H-pirazol-4-iliden ) metil ] üre'nin IR Spektrumu







**Şekil 4.32.** N-[ ( 1,5-dihidro - 1,3-difenil-5-okso - 4H - pirazol- 4 -iliden ) metil ] üre'nin LC-MS Spektrumu

Sentezlenen N-[ ( 1,5 - dihidro - 1,3 - difenil - 5 - okso - 4H - pirazol -4- iliden ) metil] üre bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.29) incelediğimizde; başlangıç maddemiz olan 1,3-difenil-4-formil-2-pirazolin-5-on'un IR spektrumundan farklı olarak,  $1759\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde beş üyeli laktam halkasına ait C=O bandı ve  $1658\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde ise üre karboniline ait (NH-C=O) gerilim bantları keskin bir pik şeklinde görülmüştür. Pirazolon halkasının dördüncü karbonuna takılan üre molekülüne ait  $3421, 3278\text{ cm}^{-1}$  deki çift dış -NH<sub>2</sub> bandı ve  $3201\text{ cm}^{-1}$  deki -NH bandı yapısı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen N-[ ( 1,5 - dihidro - 1,3 - difenil-5- okso -4H- pirazol -4- iliden ) metil ] üre bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.30) DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda aromatik bölgede pirazolon halkasına azot atomundan bağlı monosübstitüe benzen halkasının C1 karbonundaki bir proton komşu karbonların protonları tarafından  $\delta$  7.22 de triplete; C2 ve C6 karbonlarının protonları komşu

karbonların protonları tarafından  $\delta$  7.47 de triplete; C3 ve C5 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından  $\delta$  8.06 da dublete yarıldığı gözlenmiştir.

Pirazolon halkasına C3 karbonundan bağlı monosüstitüe benzen halkasına ait beş protonluk sinyal  $\delta$  7.55-7.75 ppm'de gelmiştir. 7.75 ppm' deki C2 ve C6 karbonlarına ait protonlar dublet verirken, 7.55 ppm' deki triplet ise C3, C4 ve C5 karbonlarına bağlı protonların sinyalidir. Spektrumun aşağı alanında  $\delta$  11.11 ppm'de dublet veren bir protonluk -NH sinyali,  $\delta$  8.31 ppm'de dublet veren bir protonluk -CH sinyali,  $\delta$  7.88 ppm'de ise -NH<sub>2</sub> sinyali yayvan küçük bir pik şeklinde rezonans olmaktadır.

Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve C=O titreşim modu bandları ve <sup>1</sup>H-NMR'ında görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve -CH pikleri, pirazolon halkasının C4 karbonuna üre molekülünün C=C bağı ile bağlandığı şeklinde yorumlanmıştır. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

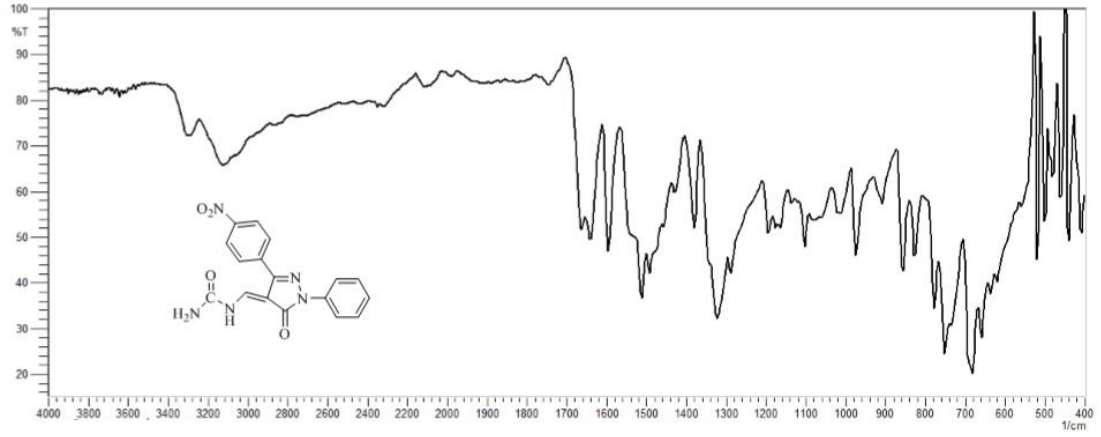
Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-1,3-difenil-5-okso-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de doğrulanmıştır.

Pirazolon karbonili 164.8 ppm'de rezonans (C=O pirazolon) olurken, üre karbonili 152.9 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasının C3 karbonu 150.9 ppm'de (C=N), C4 karbonu ise 102.7 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşikteki ürenin yapısında bulunan (NH-CH) karbonu 139 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür. Pirazolon halkasına azot atomundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu 145.2 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 129.5 ppm'de, C3 ve C5 karbonları 118.7 ppm'de, C1 karbonunun ise 125.1 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür.

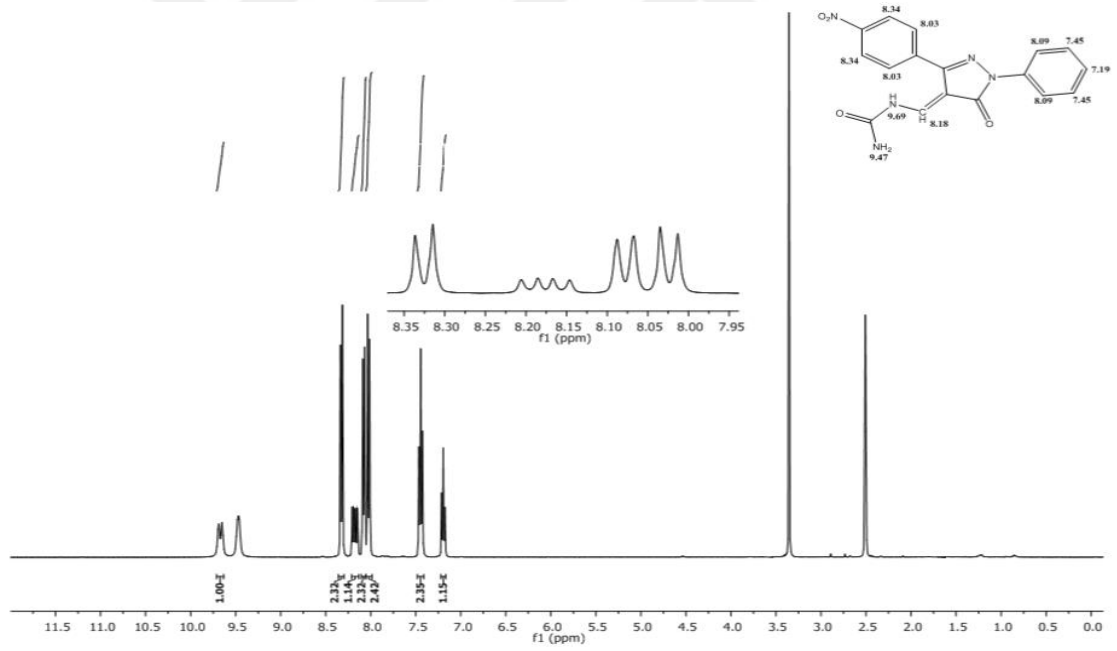
Pirazolon halkasına C3 karbonundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu 139 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 128.1 ppm'de, C3 ve C5 karbonları 130.1 ppm'de, C1 karbonunun ise 131.4 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu 13 karbon sinyali bulunmaktadır (Şekil 4.31).

Şekil 4.32' deki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait  $m/z$  değeri [M]<sup>+</sup> 306.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise [M]<sup>+</sup> moleküler iyon piki ( $m/z$ : 306.5) [M-1]<sup>+</sup> ve izotop piki ( $m/z$ : 305.2) yer almaktadır.

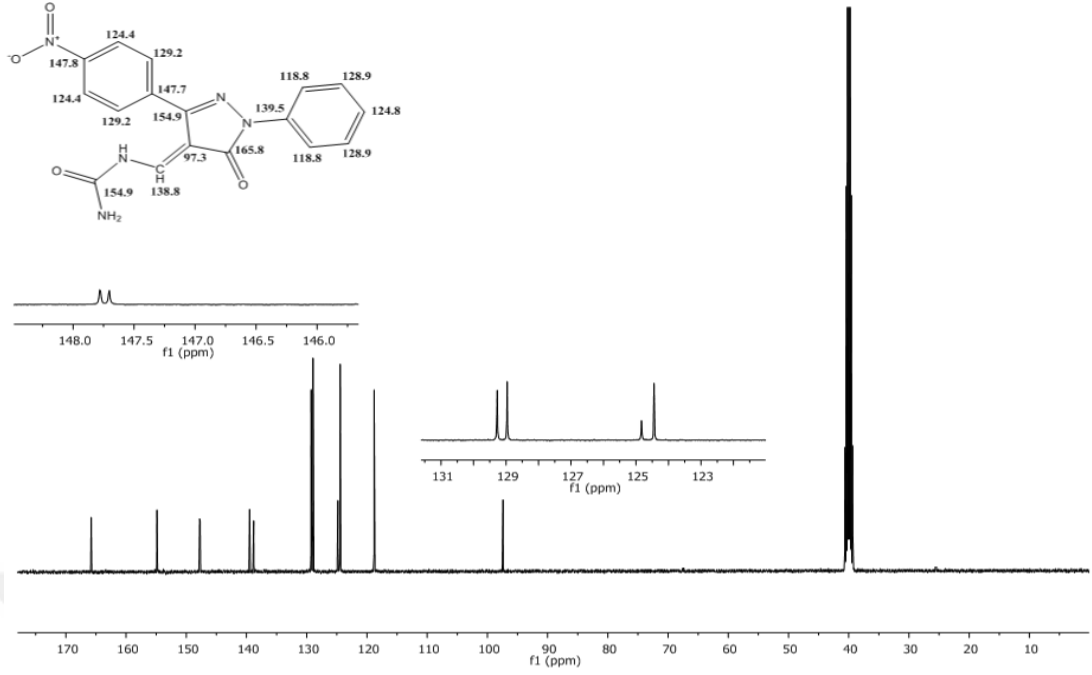
**4.9. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre**  
**bileşğinin spektral analiz verileri**



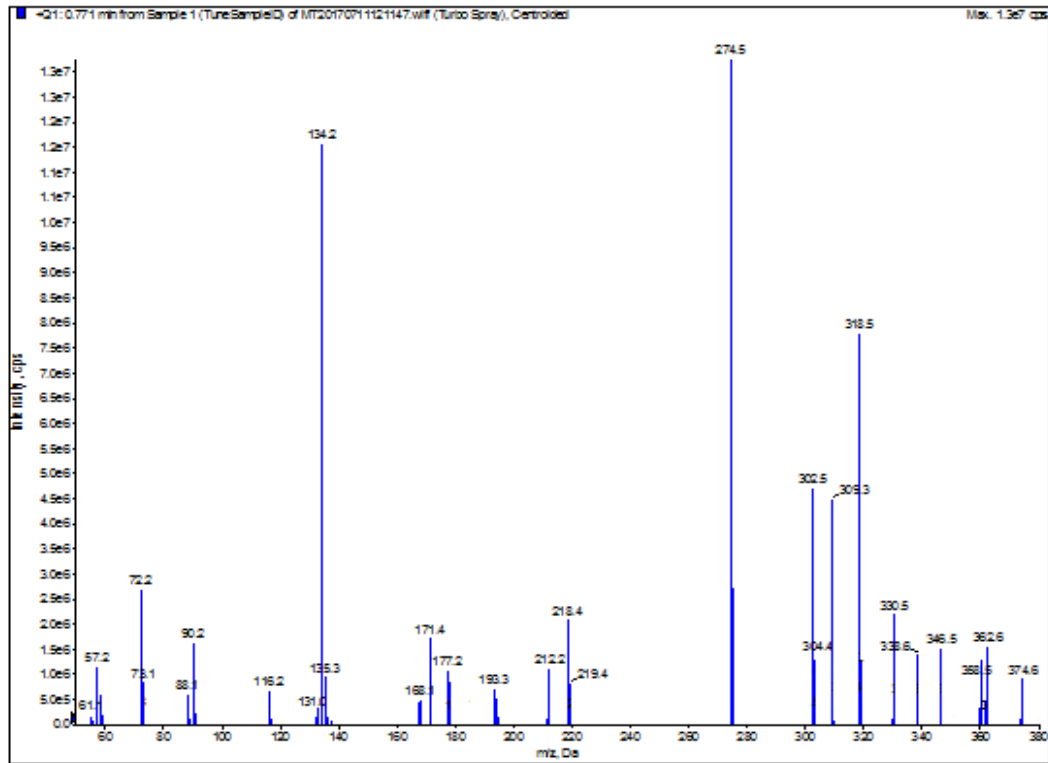
**Şekil 4.33.** N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin IR Spektrumu



**Şekil 4.34.** N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO-*d*<sub>6</sub>'daki <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 4.35. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin DMSO- $d_6$ 'daki  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Şekil 4.36. N-[(1,5-Dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4H-pirazol-4-iliden)metil]üre'nin LC-MS Spektrumu

Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4*H*-pirazol-4-iliden) metil]üre bileşiğinin IR spektrumunu (Şekil 4.33) incelediğimizde, başlangıç maddemiz olan 5-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol'un IR spektrumundan farklı olarak görülen bandlar, titreşim modu 1662 cm<sup>-1</sup> bölgesinde olan beş üyeli laktam halkasına ait C=O bandı ve titreşim modu 1643 cm<sup>-1</sup> bölgesinde olan üre karboniline ait (NH-C=O) gerilim bantları keskin bir pik şeklinde görülmüştür. Pirazolon halkasının C4 karbonuna bağlanan üre molekülüne ait 3294-3124 cm<sup>-1</sup> bölgesinde -NH<sub>2</sub> ve -NH bandı yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen N-[(1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-(4-nitrofenil)-4*H*-pirazol-4-iliden) metil]üre bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.34) DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınmıştır ve elde edilen spektrumda aromatik bölgede monosüstitüe benzen halkasına ait beş protonluk sinyal δ 7.19-8.09 ppm'de rezonans olmaktadır.

Benzen halkasının C1 karbonundaki bir proton komşu karbonların protonları tarafından δ 7.19 de triplete; C2 ve C6 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından δ 7.45 de triplete; C3 ve C5 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından δ 8.09 de dublete yarıldığı gözlenmiştir.

Aromatik bölgede disüstitüe benzen halkasına ait dört protonluk sinyal δ 8.03-8.34 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzen halkasının -NO<sub>2</sub> grubuna yakın C2 ve C6 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından δ 8.34 de dublete; C3 ve C5 karbonlarının protonları komşu karbonların protonları tarafından δ 8.03 dublete yarıldığı gözlenmiştir.

Spektrumun aşağı alanında δ 9.69 ppm'de dublet veren bir protonluk -NH sinyali, δ 8.18 ppm'de dublet veren bir protonluk -CH sinyali, δ 9.47 ppm'de ise -NH<sub>2</sub> sinyali yayvan küçük bir pik şeklinde rezonans olmaktadır.

Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiğin IR spektrumunda görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve C=O titreşim modu bandları ve proton NMR'ında görülen -NH, -NH<sub>2</sub> ve -CH pikleri, pirazolon halkasının C4 karbonuna üre molekülünün C=C bağı ile bağlandığı şeklinde yorumlanmıştır. IR spektrumu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verileri birbiriyle uyumlu ve yapıyı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen N- [( 1,5-dihidro-1-fenil-5-okso-3-( 4-nitrofenil )-4*H*-pirazol-4-iliden ) metil]üre bileşiğinin detaylı yapısı <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verileri ile de

doğrulanmıştır. Pirazolon karbonili 165.8 ppm'de rezonans (C=O pirazolon) olurken, üre karbonili 154.9 ppm'de rezonans olmaktadır. Pirazolon halkasının C3 karbonu 154.9 ppm'de (C=N), C4 karbonu ise 97.3 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşikteki ürenin yapısında bulunan (NH-CH) karbonu 138.8 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür. Pirazolon halkasına azot atomundan bağlı benzen halkasının C4 karbonu 139.5 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 128.9 ppm'de, C3ve C5 karbonları 118.8 ppm'de, C1 karbonunun ise 124.8 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür.

Pirazolon halkasına C3 karbonundan bağlı disüstitüe benzen halkasının C4 karbonu 147.7 ppm'de, C2 ve C6 karbonları 124.4 ppm'de, C3ve C5 karbonları 129.2 ppm'de, para konumunda -NO<sub>2</sub> grubunun bağlı olduğu C1 karbonu ise 147.8 ppm'de rezonans olduğu görülmüştür. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu on üç karbon sinyali bulunmaktadır (Şekil 4.35).

Şekil 4.36' daki kütle spektrumu verilerine göre moleküler iyon pikine ait *m/z* değeri [M]<sup>+</sup> 351.1 olarak hesaplanmıştır. Spektrumda ise [M+2]<sup>+</sup> izotop piki (*m/z*: 353.4) ve [M+Na]<sup>+</sup> (*m/z*: 374.6) piki yer almaktadır.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Heteroatomlu halkalar klasik organik bileşikler ailesinin en büyüğünü oluşturmakla kalmaz biyolojik ve endüstriyel açıdan da büyük önem taşırlar. Pirazolon türevleri birçok ilaç ve sentetik üründe ortaya çıkan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Literatür taramasına dayanarak, pirazolon türevlerinin, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, analjezik, antikanser ve antitüberküloz gibi birçok biyolojik aktivitede yer aldığı görülmektedir. Aynı zamanda, çeşitli metal iyonlarının uzaklaştırılmasının yanında, boyalar, pigmentler, insektisit ilaçlar ve kenetleme maddeleri için öncüler de oluşturmaktadırlar.

Bu tez çalışması kapsamında; ilk aşamada biyolojik açıdan aktif bir pirazolon halkasının oluşturulması için kullanılan sentetik yolların genel bir görünümü sunulmuştur. İkinci aşamada bu halkayı daha da zenginleştirmek amacıyla aldehitik bir karbonil grubu üzerinden primer aminlerden farklı olarak üre gibi kıymetli bir bileşiğin amin grubuyla daha etkin Schiff bazlarının oluşturulması için çalışılmıştır. Ancak oluşan bileşik tautomerleşme ile Schiff baz formundan aminometilen formuna dönüşmüştür. Bu çalışma, biyoaktif pirazolon halkasının daha ileri araştırmaların yapılabilmesi için faydalı olacak ve daha iyi tıbbi ajanların geliştirilmesi için önemli bir kaynak teşkil edecektir.

Bu çalışmanın kapsamı sadece elde edilen yeni moleküllerin yapılarının aydınlatılarak bilimsel literatüre katkıda bulunulmasıyla sınırlı değildir. Ayrıca pirazolon-üre kondenzasyonu ile sentezlenen bu yeni moleküllerin, geçiş metalleriyle de tepkimeye sokularak komplekslerinin sentezi ve bunların sitotoksitelerinin, biyoaktivitelerinin ve antioksidan aktivitelerinin ölçümleri, antikanser etkinliklerinin incelenmesinin yeni ilaç tasarımlarına ve ileride gerçekleştirilebilecek paralel çalışmalara da zemin hazırlayacağı düşünülmektedir.

Çalışma süresince elde edilen bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopisi verileri ile yapıları aydınlatılmaya çalışıldı. Sonuç olarak bu çalışmada literatürde kaydına rastlanmayan bir tane aldehit grubunun takılı olduğu pirazolon, dört tane pirazolon bileşiği ve dört tane de pirazolon halkası içeren üre türevli bileşik sentezlenmiştir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abood, N.A., Al-Shlhai, R.A. 2012. Theoretical study of molecular structure, IR and NMR spectra of pyrazolone and its derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(3): 1772-1781.
- Alam, M.S., Choi, J.H., Lee, D.U. 2012. Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20: 4103–4108.
- Al-Mutairi, A.A., El-Baih, F.E.M., Al-Hazimi, H.M. 2010. Microwave versus ultrasound assisted synthesis of some new heterocycles based on pyrazolone moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, 14: 287-299.
- Altınışık, M. 2006. Alisiklik, aromatik ve heterosiklik bileşikler II. ADÜTF Biyokimya
- Altınışık, M. 2008. Alifatik yapıli organik bileşikler. ADÜTF Biyokimya
- Amarasekara, A.S., Owereh, O.S., Lyssenko, K.A., Timofeeva, T.V. 2009. Structural tautomerism of 4-acylpyrazolone schiff bases and crystal structure of 5-methyl-2-phenyl-4-{1-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethylidene}-2,4-dihydro-pyrazol-3-one. *Journal of Structural Chemistry*, 50(6): 1159-1165.
- Ambady, A., Hegde, N., Rudrapatna, S.S., Hosagrahara, V.P., Sambandamurthy, V.K., Raichurkar, A. 2014. Discovery of Pyrazolopyridones as a Novel Class of Noncovalent DprE1 Inhibitor with Potent Anti-Mycobacterial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57: 4761–4771.
- Anonim, [www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-02.pdf](http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-02.pdf)
- Anonim, <http://www.masterorganicchemistry.com/2010/05/24/imines-and-enamines/>
- Antre, R.V., Cendilkumar, A., Goli, D., Andhale, G.S., Oswal, R.J. 2011. Microwave assisted synthesis of novel pyrazolone derivatives attached to a pyrimidine moiety and evaluation of their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19: 233-243.
- Anzai, K., Furuse, M., Yoshida, A., Matsuyama, A., Moritake, T., Tsuboi, K., Ikota, N. 2004. In Vivo Radioprotection of Mice by 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (Edaravone; Radicut), a Clinical Drug. *Journal of Radiation Research*, 45: 319-323.
- Bansal, H., Pathak, D.P. 2016. Recent Advances in Pyrazoline Derivatives: A Review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1): 1-13.
- Basaif, S.A., Hassan, M.A., Gobouri, A.A. 2007. AlCl<sub>3</sub>-Catalyzed diazocoupling of 1-(aryl/hetaryl)-3-phenyl-1H-pyrazol-2-in-5-ones in aqueous medium. Synthesis of hetaryl-azopyrazolones and their application as disperse dyes. *Dyes and Pigments*, 72(3): 387–391.



- Bekdemir, Y., Efil, K. 2014. Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives. *Organic Chemistry International*, doi: org/10.1155/2014/816487.
- Bekhit, A.A., Abdel-Rahman, H.M., Guemei, A.A. 2006. Synthesis and Biological Evaluation of Some Hydroxypyrazole Derivatives as Anti-inflammatory-Antimicrobial Agents. *Archive der Pharmazie Chemistry in Life Science*, 339: 81-87.
- Beyhan, N., Kaymakcioğlu, B., Gümrü, S., Arıcıoğlu, F. 2013. Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones. *Arabian Journal of Chemistry*, doi: org/10.1016/j.arabjc.2013.07.037.
- Burlov, A.S., Vlasenko, V.G., Dmitriev, A.V., Chesnokov, V.V., Uraev, A.I., Garnovskii, D.A., Zubavichus, Y.V., Trigub, A.L., Vasilchenko, I.S., Lypenko, D.A., Maltsev, E.I., Lifintseva, T.V., Borodkin, G.S. 2015. Synthesis, structure, photo and electroluminescent properties of zinc(II) complexes with aminomethylene derivatives of 1-phenyl-3-methyl-4-formylpyrazol-5-one and 3- and 6-aminoquinolines. *Synthetic Metals*, 203: 156-163.
- Castagnolo, D., De Logu, A., Radi, M., Bechi, B., Manetti, F., Magnani, Y.M., Supino, S., Meleddu, R., Chisu, L., Botta, M. 2008. Synthesis, biological evaluation and SAR study of novel pyrazole analogues as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 8587–8591.
- Cole, A.G., Stroke, I.L., Brescia, M.R., Simhadri, S., Zhang, J.J., Hussain, Z., Snider, M., Haskell, C., Ribeiro, S., Appell, K.C., Henderson, I., Webb, M.L. 2006. Identification and initial evaluation of 4-N-aryl-[1,4]diazepane ureas as potent CXCR3 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 200–203.
- Dai, Y., Hartandi, K., Ji, Z., Ahmed, A.A., Albert, D.H., Bauch, J.L., Bouska, J.J., Bousquet, P.F., Cunha, G.A., Glaser, K.B., Harris, C.M., Hickman, D., Guo, J., Li, J., Marcotte, P.A., Marsh, K.C., Moskey, M.D., Martin, R.L., Olson, A.M., Osterling, D.J., Pease, L.J., Soni, N.B., Stewart, K.D., Stoll, V.S., Tapang, P., Reuter, D.R., Davidsen, S.K., Michaelides, M.R. 2007. Discovery of N-(4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (ABT-869), a 3-Aminoindazole-Based Orally Active Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50: 1584-1597.
- Dhawan, S., Narang, R., Khatik, G.L., Chopra, H.K., Nayak, S.K. 2016. Strategies for chemical synthesis of pyrazolone derivatives and their bio-significance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(5):969-981.
- Dias, L.R.S., Salvador, R. R.S. 2012. Pyrazole Carbohydrazide Derivatives of Pharmaceutical Interest. *Pharmaceuticals*, 5: 317-324.
- Dobas, I., Sterba, V., Vecera, M. 1969. Kinetics and mechanism of diazo coupling. XII. The coupling kinetics with 1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolin-5-one. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 34: 3905-3911.
- Doğan, Ş.D. 2016. N-Aril-N'-Heteroaril Substitue Üre Türevlerinin Sentezi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16: 222-229.

- Dorn, V.H. 1973. Tautomerie und Nomenklatur der Pyrazolone und Amino-pyrazole. *Journal für Praktische Chemie*, 315(3): 382-418.
- Dube, P.N., Bule, S.S., Mokale, S.N., Kumbhare, M.R., Dighe, P.R., Ushir, Y.V. 2014. Synthesis and Biologic Evaluation of Substituted 5-methyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors: Molecular Docking Study. *Chemical Biology and Drug Design*, 84: 409–419.
- Dubey, A. 2014. Synthesis and Theoretical Study of Molecular Structure of Some Novel Pyrazolone Derivatives. *Journal of Natural Sciences Research*, 4(6): 2224-3186.
- Ekekwe1, N.D., Arinze, A.J., Nnanna, L.A., Ukpabi, C.F., Agwu, A., Ogwuegbu, M.O.C. 2012. Synthesis, Complexation and Characterization of 1-Phenyl-3-Methyl-4- (p-nitrobenzoyl) Pyrazolone-5(HNPz) and its complexes of Barium(II), Strontium(II) and Zinc(II). *American Journal of Chemistry*, 2(2): 52-56.
- Elguero, J., Martinez, A., Singh, S.P., Grover, M., Tarar, L.S. 1990. Tautomerism of 4-Pyrazolylpyrazolinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27: 865-870.
- Elguero, J., Katritzky, A.R., Denisko, O.V. 2000. Prototropic Tautomerism of Heterocycles: Heteroaromatic Tautomerism-General Overview and Methodology: *Advances in heterocyclic chemistry*, Editör: Katritzky, A., Academic Press, Florida, ABD, Vol.76, 1-84.
- Emerson, E. 1943. The condensation of aminoantipyrine. II. A new color test for phenolic compounds. *Journal Organic Chemistry*, 8(5): 417–428.
- Enchev, V., Neykov, G.D. 1992. Tautomerism of N-unsubstituted pyrazolones (hydroxypyrazoles): MNDO and MNDO + CI study of C-substituted tautomers. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 258: 217-234.
- Evans, N. A., Whelan, J., Johns, R. B. 1965. Tautomeris in the 5-pyrazolone series: 1(H)-5-pyrazolones and indazolones. *Tetrahedron*, 21: 3351-3361.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Logue, M.W., 2001. *Organik Kimya*. Güneş Yayıncılık, Ankara, 1170s.
- Gaikwad, V.K., Yadav, U.M. 2016. Metal complexes of schiff bases. *Scholarly Research Journal for Interdisciplinary Studies*, 3(24): 2225-2234.
- Gedik, D. 2014. N-Heteroaril ve N-Aril Tiyazol Üre Türevleri Sentezi. Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri.
- Gouault, N., Cariou, A., Cupif, J.F., Amaral, P.A., David, M. 2016. Fluorous Supported Synthesis Of Pyrazolone Derivates From Allylic Alcohols Using a Palladium- Catalyzed Strategy. *Quimica Nova*, 39(7): 825-831.
- Hadi, M.A. 2013. Coordination behavior of N/O donor ligand with some trans ligand with some transition metals. *Acta Chimica Pharmaceutica Indica*, 3(2): 127-134.
- Hawkes, G.E., Randall, E.W., Elguero, J., Marzin, C.J. 1977. Proton, Carbon-13, and Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Studies of [<sup>15</sup>N] Azoles: 1-

- Phenylpyrazole and the Tautomerically Mobile 3-Methyl-1-phenylpyrazolin-5-one. *Journal of Chemical Society Perkin Transaction*, 2., 1024-1027.
- Heise, H., Hintzmann, M. 2012. Pyrazolone Derivatives: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Editörler: Elvers, B., Bellussi, G., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Almanya, Vol 30, 547-556.
- Hosseinzadeh, R., Sarrafi, Y., Mohadjerani, M., Mohammadpourmir, F. 2008. Copper-catalyzed arylation of phenylurea using  $KF/Al_2O_3$ . *Tetrahedron Letters*, 49: 840–843.
- Huang, Y.Y., Lin, H.C., Cheng, K.M., Su, W.N., Sung, K.C., Lin, T.P., Huang, J.J., Lin, S.K., Wong, F.F. 2009. Efficient di-bromination of 5-pyrazolones and 5-hydroxypyrazoles by N-bromobenzamide. *Tetrahedron*, 65: 9592–9597.
- Huang, Y.Y., Kaneko, K., Takayama, H., Kimura, M., Wong, F.F. 2011. New investigation of Vilsmeier-type reaction using pyrazolones with various amides. *Tetrahedron Letters*, 52: 3786–3792.
- Hussain, Z., Khalaf, M., Adil, H., Zageer, D., Hassan, F., Mohammed, S., Yousif E. 2016. Metal Complexes of Schiff's Bases Containing Sulfonamides Nucleus: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(5): 1008-1025.
- Jiang, T., Ma, X., Zhou, Y., Liang, S., Zhang J., Han, B. 2008. Solvent-free synthesis of substituted ureas from  $CO_2$  and amines with a functional ionic liquid as the catalyst. *Green Chemistry*, 10: 465–469.
- Kapuscinska, A., Nowak, I. 2014. The use of urea and its derivatives in the cosmetics industry. *CHEMIK*, 68(2): 91–96.
- Kashawa, S.K., Kashaw, V., Mishra, P., Jain, N.K., Stables, J.P. 2009. Synthesis, anticonvulsant and CNS depressant activity of some new bioactive 1-(4-substituted-phenyl)-3-(4-oxo-2-phenyl/ethyl-4H-quinazolin-3-yl)-urea. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 4335–4343.
- Kaufmann, H.P. 1941. Pyrazolone-sulphonic acids and process of making the same. US 2234866 A, ABD, (Erişim Tarihi: 8 Mayıs 2017).
- Kim, J., Stahl, S.S. 2013. Cu/Nitroxyl-Catalyzed Aerobic Oxidation of Primary Amines into Nitriles at Room Temperature. *ACS Catalysis*, 3, 1652-1656.
- Knorr, L. 1887. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 137-219.
- Kreye, O., Mutlu, H., Meier, M.A.R. 2013. Sustainable routes to polyurethane precursors. *Green Chemistry*, 15: 1431–1455.
- Kumar, V., Chang, C.K., Tan, K.P., Jung, Y.S., Chen, S.H., Cheng, Y.S.E., Liang, P.H. 2014. Identification, Synthesis, and Evaluation of New Neuraminidase Inhibitors. *Organic Letters*, 16, 5060–5063.
- Kumar, J., Rai, A., Raj, V. 2017. A Comprehensive Review on the Pharmacological Activity of Schiff Base Containing Derivatives. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 1(3): 555-564.

- Luzina, E.L., Popov, A.V. 2009. Synthesis and anticancer activity of N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-thiazolyl and N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-benzothiazolyl ureas. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 4944–4953.
- MacLean, Y.M.A., Diez-Cecilia, E., Lavery, C.B., Reed, M.A., Wang, Y., Weaver, D.F., Stradiotto, Y.M. 2016. Diversification of edaravone via palladium-catalyzed hydrazine cross-coupling: Applications against protein misfolding and oligomerization of beta-amyloid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(1): 100-104.
- Malik, S., Singh, A., Dar, B.A. 2016. Review on biological significance of schiff base metal complexes. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 3(10): 163-167.
- Mandewale, M.C., Thorat, B., Patil, U., Yamgar, R. 2015. Review: Synthesis and Applications of Schiff Bases. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 3(8): 1919-1928.
- Markovic, V., Eric, S., Stanojkovic, T., Gligorijevic, N., Arandelovic, S., Todorovic, N., Trifunovic, S., Manojlovic, N., Jelic, R., Joksovic, M.D. 2011. Antiproliferative activity and QSAR studies of a series of new 4-aminomethylidene derivatives of some pyrazol-5-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 4416–4421.
- Masson, G., Lalli, C., Benohoud, M., Dagousset, G. 2013. Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles. *Chemical Society Reviews*, 42: 902-923.
- Memon, S.Q., Memon, N., Mallah, A., Soomro, R., Khuhawar, M.Y. 2014. Schiff Bases as Chelating Reagents for Metal Ions Analysis. *Current Analytical Chemistry*, 10: 393-417.
- Metwally, M.A., Bondock, S. A., El-Desouky, S.I., Abdou, M.M. 2012. Pyrazol-5-ones: Tautomerism, Synthesis and Reactions. *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 1(1): 19-54.
- Metwally, M.A., Bondock, S. A., El-Desouky, S.I., Abdou, M.M. 2012. A Worthy Insight into the Dyeing Applications of Azo Pyrazolyl Dyes. *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 1(3): 165-192.
- Mohsen, U.A., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Celen, A.O., Kaplancikli, Z.A. 2014. Some Urea and Thiourea Derivatives Bearing 1,2,4-Triazole Ring and Their AntiAcetylcholinesterase Activities. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2): 85-89.
- Mustafa, A., Asker, W., Shalaby, A.F.A., Selim, Z. 1961. Action of Grignard Reagents. XXI. Action of Organozinc Magnesium Compounds on 4-Arylazo and of Lithium Aluminum Hydride on 4-Arylidene Derivatives of 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone. *Journal Organic Chemistry*, 26(6): 1779–1781.
- Najim, S.T., Salman, E.A., Alamery, W. 2016. New Method of N-phenyl-3-methyl-3-hydroxy-5-pyrazolone production. *International Journal of Current Engineering and Technology*, 6(2): 492-497.

- Nakagawa, H., Ohyama, R., Kimata, A., Suzuki, T., Miyata, N. 2006. Hydroxyl radical scavenging by edaravone derivatives: Efficient scavenging by 3-methyl-1-(pyridin-2-yl)-5-pyrazolone with an intramolecular base. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(23): 5939–5942.
- Nillroth, U., Vrang, L., Markgren, P.O., Hulten, J., Hallberg, A., Danielson, U.H. 1997. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Proteinase Resistance to Symmetric Cyclic Urea Inhibitor Analogs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(11):2383.
- Okpareke, O. C., Asegbeloyin, J. N., Okafor, E. C., Ujam, O. T., Okereke, S. O. E. 2012. Synthesis and spectroscopic characterisation of cobalt (II) complexes of 1-phenyl-3-methyl-4-acyl pyrazol-5-one derivatives. *International Journal of Chemistry Science*, 10(4): 1849-1858.
- Ono, S., Okazaki, K., Sakurai, M., Inoue, Y. 1997. Density Functional Study of the Radical Reactions of 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186): Implication for the Biological Function of MCI-186 as a Highly Potent Antioxidative Radical Scavenger. *Journal of Physical Chemistry A*, 101: 3769-3775.
- Pal, S., Mareddy, J., Devi, N.S. 2008. High Speed Synthesis of Pyrazolones using Microwave-Assisted Neat Reaction Technology. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19(6): 1207-1214.
- Paşa, S. 2010. Tiyo schiff bazları ve komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, katalitik etkilerinin incelenmesi ve diyot uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Porai-Koshits, B.A., Kvitko, I.Y., Shutkotva, E.A., Galkina, T.M. 1966. Aminomethylene derivatives of azoles. VI. Hydrolysis product of aminomethylene derivatives of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 2(1): 174-177.
- Ragab, F.A.F., Gawad, N.M.A., Georgey, H.H., Said, M.F. 2013. Pyrazolone Derivatives: Synthesis, Anti-inflammatory, Analgesic, Quantitative Structure–Activity Relationship and in Vitro Studies. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 61(8) 834–845.
- Raman, N., Raja. J.D., Sakthivel, A. 2007. Synthesis, spectral characterization of Schiff base transition metal complexes: DNA cleavage and antimicrobial activity studies. *Journal of Chemical Sciences*, 119(4): 303–310.
- Resmi S. R., Kamala Bhai Amma V.K., Babu G., Biju C.R. 2013. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Screening of Novel Pyrazolone Derivatives. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, 1(6), 50-55.
- Saif, I.A.M. 2017. A mini Review of Complexes of Schiff Base and their Biological Activities. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 3(2): 93-107.
- Seferna, V. 2016. Amination of pyrazolones. Lisans Tezi, Univerzita Karlova v Praze, Kimya ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Prak, Çek Cumhuriyeti.
- Shah, N. R., Shah, J. R. 1981. The Effect of Ligand Field Splitting on Thermodynamic Properties Of Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II)

- Chelates of some 4-Oximino-2-Pyrazolin-5-Ones. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 43: 1583-1590.
- Shehab, O.H. 2009. Synthesis and Characterization Complexes Of Cr(III), Mo(V) and W(VI) with Schiff Base Derivatives from (2-hydroxy-benzylidene) and Urea or Thiourea and Study of its biological activity. *Journal of university of Anbar for pure science*, 3(3).
- Sheng, S., Hua, K., Yang, C., Wang, X., Ji, H., Xu, J., Huang, Z., Zhang, Y. 2015. Novel hybrids of 3-n-butylphthalide and edaravone: Design, synthesis and evaluations as potential anti-ischemic stroke agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25: 3535-3540.
- Spitulnik, M.J. 1985. Synthesis of 1-Aryl-4-halo-2-pyrazolin-5-ones by Ascorbic Acid Reduction of 1- Aryl-4,4-dihalo-2-pyrazolin-5-ones. *Synthesis*, (3), 299-300.
- Stefane, B., Polanc, S. 2007. Aminolysis of 2,2-difluoro-4-alkoxy-1,3,2-dioxaborinanes: route to  $\beta$ -keto amides and  $\beta$ -enamino carboxamides. *Tetrahedron*, 63: 10902-10913.
- Tanaka, T. 1970. Analytical studies on thiopyrazolone derivatives. On the synthesis of 1-phenyl-3-methyl-3-pyrazolin-5-thione and related compounds. *Yakugaku Zasshi*, 91(3): 393-397.
- Tschmutova, G., Ahlbrecht, H. 1997. *ab-initio*-Rechnungen zur Tautomerie, Acidität und Basizität von 1-Methyl- pyrazolin-2-on-5 und seinen Schwefel und Selen Analogen. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 52(4): 535-542.
- Vauthey, I., Valot, F., Gozzi, C., Fache, F., Lemaire, M. 2000. An environmentally benign access to carbamates and ureas. *Tetrahedron Letters*, 41: 6347-6350.
- Wallace, D.J., Straley, J.M. 1961. Synthesis of 5-oxo-2-pyrazoline-4-carboxaldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, 26(10): 3825-3826.
- Xavier, A., Srividhya, N. 2014. Synthesis and Study of Schiff base Ligands. *Journal of Applied Chemistry*, 7(11): 06-15.
- Xiu-Lan, Z., Bao-Lei, W., Ming-Zhen, M., Li-Xa, X., Shu-Jing, Y., Zheng-Ming, L. 2011. Synthesis and Insecticidal Activity of 5-Chloro-N-[4-chloro- 2-(substituted carbamoyl)-6-methylphenyl]-1-aryl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 186: 558-564.
- Yardan, A. 2010. Çok dişli schiff bazlarının sentezi ve bazı geçiş metalleri ( M: Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> ve Cu<sup>2+</sup>) ile yaptığı koordinasyon bileşiklerinin hazırlanması, yapılarının aydınlatılması ve termal davranışlarının incelenmesi. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir.
- Yenil, N., Kuzu, S., Ay, E., Ay, K. 2010. C-glikozitlere genel bakış. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6.1: 33– 44.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Hilal ÖMERUSTAOĞLU  
**Doğum Yeri** : Ordu/Gölköy  
**Doğum Tarihi** : 28.07.1991  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-mail** : hilal\_ustaoglu@hotmail.com  
**İletişim Bilgileri** : Ordu Üniversitesi/Fen Edebiyat Fakültesi

### Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	KİMYA	ORDU ÜNİVERSİTESİ	2014
Y. Lisans	KİMYA	ORDU ÜNİVERSİTESİ	2017