

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

**AROİL SUBSTİTÜE YENİ PİRAZOLON BİLEŞİKLERİ VE
BAKIR(II), PALADYUM(II) KOORDİNE TÜREVLERİ**

FATİH YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2017

TEZ ONAY

Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Fatih Yıldırım tarafından hazırlanan ve Doç. Dr. Emine Bağdatlı danışmanlığında yürütülen “Aroil Substitüe Yeni Pirazolon Bileşikleri ve Bakır(II), Paladyum(II) Koordine Türevleri” adlı bu tez, jürimiz tarafından 01/ 12 / 2017 tarihinde oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Emine BAĞDATLI

Başkan : Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi

İmza :

Üye : Doç. Dr. Emine BAĞDATLI
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Serpil DEMİRCİ
Tbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü,
Giresun Üniversitesi

İmza :

ONAY:

14 / 12 / 2017.. tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 14 / 12 / 2017.. tarih ve 2017.. / 563. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü

Yrd. Doç. Dr. M. 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.



Fatih YILDIRIM

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

AROİL SUBSTİTÜE YENİ PİRAZOLON BİLEŞİKLERİ VE BAKIR(II), PALADYUM(II) KOORDİNE TÜREVLERİ

Fatih Yıldırım

Ordu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, 2017
Yüksek Lisans Tezi, 93s.

Danışman: Doç. Dr. Emine Bağdatlı

5-Pirazolon bileşikler kimyası giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Bunda pirazolon heterohalkasının dikkat çekici biyolojik aktif özelliklerinin rolü büyüktür. Aynı zamanda farklı alanlarda kullanım alanı bulan pirazolon iskeleti farmasötik ve genel kimya uygulamalarında etkindir. Heterohalkalı bileşenler özellikle tamamlayıcı ajanlar olarak kozmetik, fotoğraf, plastik ve bilgi depolama endüstrilerinde kullanılmakta olup tıp ve ziraat bilimleri adına da önemli bileşenlerdir.

Bakır ve paladyum metallerinin uygulamaları çok çeşitli olup çalışmamızda koordinasyon bileşiklerinin sentezi için seçilmiş metallerdir. Pirazolon halkası kolayca tautomerleşmesi ve sahip olduğu heteroatom, karbonil grubu ile organometalik yapıların sentezi için son derece kullanışlı bir yapıdır. Araştırmamızın ilk aşamasında, 5-pirazolon halkasının benzoil- ve furoil- aromatik grupları ile aroillendirilmesiyle yeni bileşenlere geçiş sağlanmıştır. Bu moleküller yeni organometalik yapıların sentezi için son derece elverişli çelatleyici ajanlardır. İkinci aşamada bu bileşenlerin Bakır(II) ve Paladyum(II) metalleriyle koordinasyonu sağlanarak yeni kompleks moleküller sentezlenmiştir.

Sentezlenen tüm yeni ligant moleküllerin yapıları FTIR, UV-Vis., ¹H NMR, ¹³C NMR /APT ve GC-MS spektroskopileri ışığında belirlenmiştir. Kompleks moleküller için FTIR, UV-Vis., ¹H NMR (Paladyum kompleksleri), ¹³C NMR/APT (Paladyum kompleksleri), LCMS/ESI-MS spektroskopik ve TG-DTG termal analiz yöntemleri kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 5-Pirazolon, 4-Aroil-5-pirazolon, Organometalik bileşikler, Bakır(II) kompleksleri, Paladyum(II) kompleksleri.

ABSTRACT

AROYL SUBSTITUTED NEW PYRAZOLONE COMPOUNDS AND COPPER(II), PALLADIUM(II) COORDINATED DERIVATIVES

Fatih Yıldırım

University of Ordu
Institute for Graduate Studies in Science and Technology
Department of Chemistry, 2017
MSc. Thesis, 93s.

Supervisor: Assoc. Prof. Emine Bağdatlı

5-Pyrazolone compounds are being investigated with increasing interest in chemistry. The role of the remarkable biologically active properties of the pyrazolone heterocycle is diverse. At the same time, the pyrazolone skeleton finds use in the different fields and is effective in pharmaceutical and general chemistry applications. Heterocyclic compounds are used as complementary agents in cosmetics, photography, plastics and information storage industries and are also important components for medicine and agriculture.

The applications of copper and palladium metals are very diverse and these are the metals chosen for the synthesis of coordination compounds in our work. The pyrazolone ring is an highly useful structure for the synthesis of organometallic structures, because of easily tautomerizing properties and possessing heteroatom and carbonyl group. In the first phase of our research, the passage of new components was achieved by aroylating the 5-pyrazolone ring with the benzoyl- and furoyl- aromatic groups. These molecules are highly suitable chelating agents for the synthesis of new organometallic structures. In the second step, these compounds were coordinated with Copper (II) and Palladium (II) metals and new complex molecules were synthesized.

The structures of all newly synthesized ligand molecules were determined in the light of FTIR, UV-Vis., ¹H NMR, ¹³C NMR/APT and GC-MS spectroscopies. FTIR, UV-Vis., ¹H NMR (Palladium complexes), ¹³C NMR/APT (Palladium complexes), LCMS/ESI-MS spectroscopic and TG-DTG thermal analysis methods were used for the complex molecules.

Keywords: 5-Pyrazolone, 4-Aroyl-5-pyrazolone, Organometallic compounds, Bakır(II) complexes, Paladyum(II) complexes.

TEŞEKKÜR

Bütün tez çalışmam süresince desteğini ve yardımını esirgemeyip, engin bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatıp yetiştiren, ben yaşayan bir halk ozanı olarak binlerce yıllık geleneğimizi ve kùltürümüzü korumaya çalışırken kendisi de beni bir anne şefkatiyle koruyup kollayan ve benim manevi annem dediğim sayın danışman hocam Doç. Dr. Emine BAĞDATLI'ya, kendisini şimdiden çok özleyeceğimi bildirip, ellerinden öper, sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Benim en kıymetli iki hazinem olup, eğitim-öğretim hayatım boyunca, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman üzerimden eksik etmeyen canım annem ve canım babacığıma sonsuz teőekkürlerimi sunar, o mübarek ellerinden öperim.

Ayrıca engin bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatarak, bana sabırlı olmayı ve dikkatli çalışmayı öğretip, manevi desteğini eksik etmeyen bölüm başkanımız kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyip güler yüzüyle bizleri de mutlu eden değerli hocam Yar. Doç. Dr. Aliye Gediz ERTÜRK'e ve laboratuvar çalışmalarım boyunca bana iyi bir çalışma arkadaşı olan değerli arkadaşım Derya YAMAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Ordu Üniversitesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) Koordinasyon Birimi'ne, BY-1704 nolu proje desteğinden dolayı teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
ÇİZELGELER LİSTESİ	XIII
SİMGELER ve KISALTMALAR	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Pirazolon Bileşikleri.....	1
1.1.1. Pirazolon Sentezleri ve Türevleri.....	4
1.2. Bakır Metali.....	11
1.3. Paladyum Metali.....	14
1.4. Metal Kompleksleri.....	16
1.4.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Uygulamaları.....	17
1.5. Bakır ve Paladyum Kompleksleri.....	21
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM	31
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	31
3.2. Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	33
4.1. Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bileşiklerin Özellikleri ve Spektral Verileri.....	33
4.1.1. 4-Metoksifenilhidrazinyum hidroklorür (C ₇ H ₁₁ ClN ₂ O).....	33
4.1.2. Metil İsobütirilasetat (C ₇ H ₁₂ O ₃).....	34
4.1.3. Benzoil klorür (C ₇ H ₅ ClO).....	35
4.1.4. 2-Furoil Klorür (C ₅ H ₃ ClO ₂).....	36

4.1.5.	3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on, (C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂), (<i>Bileşik 1</i>)'in Sentezi.....	37
4.1.5.1.	<i>Bileşik 1</i> 'in Spektrumları:.....	38
4.2.	Yeni Sentezlenen 5-Pirazolon Temelli Ligant Yapılar.....	41
4.2.1.	Aroil- Substitüe 5-Pirazolonların Sentezi İçin Genel Yöntem.....	41
4.2.2.	4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on, (C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃), (<i>Bileşik 2</i>)'nin Sentezi.....	42
4.2.2.1.	<i>Bileşik 2</i> 'nin Spektral Verileri:.....	43
4.2.3.	4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on, (C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄), (<i>Bileşik 3</i>)'ün Sentezi.....	48
4.2.3.1.	<i>Bileşik 3</i> 'ün Spektral Verileri:.....	49
4.3.	Yeni Sentezlenen Metal Kompleksler.....	54
4.3.1.	Metal Komplekslerinin Sentezi İçin Genel Yöntem.....	54
4.3.2.	[Cu(Prz-Bnz) ₂].H ₂ O, (C ₄₀ H ₄₂ CuN ₄ O ₇), (<i>Bileşik 4</i>)'ün Sentezi.....	55
4.3.2.1.	<i>Bileşik 4</i> 'ün Spektral Verileri:.....	57
4.3.3.	[Cu(Prz-Fur) ₂].H ₂ O, (C ₃₆ H ₃₈ CuN ₄ O ₉), (<i>Bileşik 5</i>)'in Sentezi.....	61
4.3.3.1.	<i>Bileşik 5</i> 'in Spektral Verileri:.....	63
4.3.4.	[Pd(Prz-Bnz) ₂], (C ₄₀ H ₄₄ N ₄ O ₆ Pd), (<i>Bileşik 6</i>)'nın Sentezi.....	67
4.3.4.1.	<i>Bileşik 6</i> 'nın Spektral Verileri:.....	69
4.3.5.	[Pd(Prz-Fur) ₂], (C ₃₆ H ₄₀ N ₄ O ₈ Pd), (<i>Bileşik 7</i>)'nin Sentezi.....	74
4.3.5.1.	<i>Bileşik 7</i> 'nin Spektral Verileri:.....	76
5.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR	81
6.	KAYNAKLAR	89
	ÖZGEÇMİŞ	93

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	5-Fenil pirazolonun enol-keto tautomerisi.....	2
Şekil 1.2.	Antipirin.....	2
Şekil 1.3.	Bazı biyolojik önemli pirazolonlar.....	3
Şekil 1.4.	Edaravon sentezi.....	4
Şekil 1.5.	Edaravon (5-pirazolon) sentez mekanizması.....	4
Şekil 1.6.	Yeni pirazol-5-on bileşiklerinin sentezi, (a: 1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi; b: 1-(4-klorofenil)-3-izopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi; c: 3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi).....	5
Şekil 1.7.	Yeni azo pirazolon bileşiklerinin sentezi.....	5
Şekil 1.8.	1-Fenil-3-metil-4-açilpirazol-5-on'ların keto- (a) ve enol- (b, c) formları.....	6
Şekil 1.9.	Bisarilpirazolonların sentezi: (a) BuLi / THF, DIPA, -78 °C; (b) Kafuzik asit / EtOH, X-NH-NH-Y, geri yoğunlaştırma.....	6
Şekil 1.10.	Fenil pirazolonların sentezi ve türevlerine dönüştürülmesi: (a) Polimer bağlı p-toluensülfonik asit, EtOH, Buchi Syncore, 300 rpm (b) p-Cl-benzoil klorür, Ca(OH) ₂ , dioksan, Syncore, 300 rpm, geri yoğunlaştırma (c) Benzil halid, NaH, DMF, NaI, Syncore, 300 rpm.....	7
Şekil 1.11.	Kombretastatin-kaynaşık pirazolonların sentezi (a: NH ₂ NHCOCH ₃ , Py, DCM, 0 °C-rt, 17 saat; b: NBS, Py, oda sıcaklığı, 10 dakika; c: DCM, geri yoğunlaştırma, 4 saat; d: NaOH/MeOH, DCM/MeOH, oda sıcaklığı, 31 saat ve HCl).....	7
Şekil 1.12.	<i>N</i> -arilpirazolonların çok bileşenli sentezi: (a) Ce/SiO ₂ , H ₂ O, Δ.....	8
Şekil 1.13.	<i>N</i> -arilfloropirazolonların sentezi: (a) N-FBS, Kinin, Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, CHCl ₃ , -60 °C.....	8
Şekil 1.14.	3-amino ve 3-metil bispirazolonların sentezi: (a) CH ₃ COCH ₂ COOC ₂ H ₅ , AcOH, EtOH; (b) CNCH ₂ COOC ₂ H ₅ , AcOH, EtOH	8
Şekil 1.15.	<i>N</i> -alkillenmiş pirazolonların sentezi: (a) Et ₃ N, PhCF ₃ (0.1 M), 70-100 °C; (b) NaBH ₄ , MeOH, -20 °C - oda sıcaklığı, ardından NH ₄ Cl veya NH ₄ Cl, p-TsOH, CHCl ₃ , 60 °C, 3 saat	9
Şekil 1.16.	Spiropirazolonların sentezi: (a) Br ₂ , EtONa, EtOH, oda sıcaklığı, 3saat; (b) su içinde 0.2 M Br ₂ , EtOH, 40 °C, 1 saat	9
Şekil 1.17.	Spiropirazolonların sentezi.....	9
Şekil 1.18.	Spiropirazolon ihtiva eden oksindol Sentezi: (a) DIPEA (% 100 mol), CH ₂ Cl ₂ , oda sıcaklığı. 12-36 saat ya da skaramid (% 5 mol), K ₂ CO ₃ (% 100 mol), CH ₃ CN.....	10

Şekil 1.19.	Bakır metalinin resmi.....	11
Şekil 1.20.	Paladyum metalinin resmi.....	14
Şekil 1.21.	Prusya mavisi (a: bileşiğın yapısı; b: bileşiğın rengi).....	17
Şekil 1.22.	Bazı yaygın kompleks bileşenler (a: Sitokrom C; b: Hemoglobin; c: Vitamin B12; d: Klorofil).....	18
Şekil 1.23.	Bazı metal kompleksi yapısındaki enzimler (a: Karboksipeptidaz enzimi; b: katalaz enzimi).....	19
Şekil 1.24.	Bakır(II) fitalosiyanın boyası.....	19
Şekil 1.25.	Paladyum katalizörlü C-C bağ oluşum reaksiyonları.....	22
Şekil 1.26.	Ulmann reaksiyonu.....	22
Şekil 2.1.	[Pd(dmba)Xtu] kompleksinin yapısı, X: Cl ya da N ₃	24
Şekil 2.2.	Paladyum(II) kompleksleri.....	26
Şekil 2.3.	Bakır(II) kompleksleri.....	26
Şekil 2.4.	Cu (II) komplekslerinin sentezi.....	27
Şekil 2.5.	Şchiff bazlı ligantların sentezi.....	28
Şekil 2.6.	Kompleks-1 ve kompleks-3 nin sentezi.....	29
Şekil 2.7.	Kompleks-2 ve kompleks-4'ün sentezi.....	30
Şekil 4.1.	4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür bileşiğının yapısı.....	33
Şekil 4.2.	4-Metoksifenilhidrazinyum hidroklorür bileşiğının FTIR spektrumu.....	33
Şekil 4.3.	Metil izobütirilasetat bileşiğının yapısı.....	34
Şekil 4.4.	Metil izobütirilasetat bileşiğının FTIR spektrumu.....	34
Şekil 4.5.	Benzoil klorür bileşiğının yapısı.....	35
Şekil 4.6.	Benzoil klorür bileşiğının FTIR spektrumu.....	35
Şekil 4.7.	2-Furoil klorür bileşiğının yapısı.....	36
Şekil 4.8.	2-Furoil klorür bileşiğının FTIR spektrumu.....	36
Şekil 4.9.	3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi.....	37
Şekil 4.10.	3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on bileşiğının resmi.....	38
Şekil 4.11.	<i>Bileşik 1</i> 'in FTIR spektrumu (ATR).....	38
Şekil 4.12.	<i>Bileşik 1</i> 'in ¹ H NMR spektrumu, (CHCl ₃ -d).....	39
Şekil 4.13.	<i>Bileşik 1</i> 'in ¹³ C/APT spektrumu, (CHCl ₃ -d).....	39

Şekil 4.14.	<i>Bileşik 1</i> 'in GC-MS spektrumu.....	40
Şekil 4.15.	<i>Bileşik 1</i> 'in UV-Vis. spektrumu (CHCl ₃).....	40
Şekil 4.16.	Aroil- substitüe moleküllerin sentezi için genel reaksiyon yöntemi.....	41
Şekil 4.17.	4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on bileşiğinin sentez yöntemi.....	42
Şekil 4.18.	4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on bileşiğinin resmi.....	42
Şekil 4.19.	<i>Bileşik 2</i> 'nin FTIR spektrumu (ATR).....	44
Şekil 4.20.	<i>Bileşik 2</i> 'nin ¹ H MNR spektrumu (CHCl ₃ -d).....	45
Şekil 4.21.	<i>Bileşik 2</i> 'nin ¹³ C/APT spektrumu (CHCl ₃ -d).....	45
Şekil 4.22.	<i>Bileşik 2</i> 'nin GC-MS spektrumu.....	46
Şekil 4.23.	<i>Bileşik 2</i> 'nin UV-Vis. spektrumu (CHCl ₃).....	46
Şekil 4.24.	<i>Bileşik 2</i> 'nin UV-Vis. spektrumu (DMF).....	47
Şekil 4.25.	4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on bileşiğinin sentez yöntemi.....	48
Şekil 4.26.	4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on bileşiğinin resmi.....	48
Şekil 4.27.	<i>Bileşik 3</i> 'ün FTIR spektrumu (ATR).....	50
Şekil 4.28.	<i>Bileşik 3</i> 'ün ¹ H NMR spektrumu (CHCl ₃ -d).....	51
Şekil 4.29.	<i>Bileşik 3</i> 'ün ¹³ C-APT spektrumu (CHCl ₃ -d).....	51
Şekil 4.30.	<i>Bileşik 3</i> 'ün GC-MS spektrumu.....	52
Şekil 4.31.	<i>Bileşik 3</i> 'ün UV-Vis. spektrumu (CHCl ₃)	52
Şekil 4.32.	<i>Bileşik 3</i> 'ün UV-Vis spektrumu (DMF).....	53
Şekil 4.33.	Metal komplekslerinin genel reaksiyon yöntemi.....	54
Şekil 4.34.	[Cu(Prz-Bnz) ₂].H ₂ O bileşiğinin sentez yöntemi.....	55
Şekil 4.35.	[Cu(Prz-Bnz) ₂].H ₂ O bileşiğinin resmi.....	55
Şekil 4.36.	[Cu(Prz-Bnz) ₂].H ₂ O bileşiğinin önerilen yapısının tahmini 3 boyutlu gösterimi.....	57
Şekil 4.37.	<i>Bileşik 4</i> 'ün FTIR spektrumu (ATR).....	58
Şekil 4.38.	<i>Bileşik 4</i> 'ün ESI ⁽⁻⁾ -MS spektrumu.....	59
Şekil 4.39.	<i>Bileşik 4</i> 'ün TG/DTG eğrileri.....	59

Şekil 4.40.	<i>Bileşik 4</i> 'ün UV-Vis. spektrumu (DMF).....	60
Şekil 4.41.	[Cu(Prz-Fur) ₂].H ₂ O bileşiğinin sentez yöntemi.....	61
Şekil 4.42.	[Cu(Prz-Fur) ₂].H ₂ O bileşiğinin resmi.....	61
Şekil 4.43.	[Cu(Prz-Fur) ₂].H ₂ O bileşiğinin önerilen yapısının tahmini 3 boyutlu gösterimi.....	63
Şekil 4.44.	<i>Bileşik 5</i> 'in FTIR spektrumu (ATR).....	64
Şekil 4.45.	<i>Bileşik 5</i> 'in ESI ⁽⁺⁾ -MS spektrumu.....	65
Şekil 4.46.	<i>Bileşik 5</i> 'in TG/DTG eğrileri.....	65
Şekil 4.47.	<i>Bileşik 5</i> 'in UV-Vis. spektrumu (DMF).....	66
Şekil 4.48.	[Pd(Prz-Bnz) ₂] bileşiğinin sentez yöntemi.....	67
Şekil 4.49.	[Pd(Prz-Bnz) ₂] bileşiğinin resmi.....	67
Şekil 4.50.	<i>Bileşik 6</i> 'nın FTIR spektrumu (ATR).....	70
Şekil 4.51.	<i>Bileşik 6</i> 'nın ¹ H NMR spektrumu (CHCl ₃ -d).....	71
Şekil 4.52.	<i>Bileşik 6</i> 'nın ¹³ C/APT spektrumu (CHCl ₃ -d).....	71
Şekil 4.53.	<i>Bileşik 6</i> 'nın ESI ⁽⁺⁾ -MS spektrumu.....	72
Şekil 4.54.	<i>Bileşik 6</i> 'nın TG/DTG eğrileri.....	72
Şekil 4.55.	<i>Bileşik 6</i> 'nın UV-Vis. spektrumu (CHCl ₃).....	73
Şekil 4.56.	[Pd(Prz-Fur) ₂] bileşiğinin sentez yöntemi.....	74
Şekil 4.57.	[Pd(Prz-Fur) ₂] bileşiğinin resmi.....	74
Şekil 4.58.	<i>Bileşik 7</i> 'nin bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR).....	77
Şekil 4.59.	<i>Bileşik 7</i> 'nin ¹ H NMR spektrumu (CHCl ₃ -d).....	78
Şekil 4.60.	<i>Bileşik 7</i> 'nin ¹³ C NMR/APT spektrumu (CHCl ₃ -d).....	78
Şekil 4.61.	<i>Bileşik 7</i> 'nin ESI ⁽⁺⁾ -MS spektrumu.....	79
Şekil 4.62.	<i>Bileşik 7</i> 'nin TG/DTG eğrileri.....	79
Şekil 4.63.	<i>Bileşik 7</i> 'nin UV-Vis. Spektrumu (CHCl ₃)	80
Şekil 5.1.	Yeni sentezlenen aroil- substitue 5-pirazolon bileşikleri (<i>Bileşik 2-3</i>) ve bakır(II), paladyum(II) koordine türevleri (<i>Bileşik 4-7</i>).....	82
Şekil 5.2.	'4-Aroil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5(4 <i>H</i>)-on' bileşiği sentezine ait önerilen reaksiyon mekanizması.....	83
Şekil 5.3.	4-Substitue pirazolonların tautomerleşmesi.....	84

Şekil 5.4.	<i>Bileşik 2 ve Bileşik 6'nın karşılaştırmalı ¹H NMR spektrumları.....</i>	85
Şekil 5.5.	<i>β-Diketon koordinasyonu, M: Metal.....</i>	86
Şekil 5.6.	<i>Bileşik 3 ve Bileşik 7'nin karşılaştırmalı ¹³C/APT spektrumları.....</i>	87
Şekil 5.7.	<i>Bileşik 2 ve Bileşik 4'ün karşılaştırmalı UV-Vis. spektrumları.....</i>	88

ÇİZELGELER LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1.	Anadolu'da bakırın tarihsel gelişimi.....	13
Çizelge 1.2.	PGM'lerin kullanım alanları.....	16
Çizelge 3.1.	Kullanılan kimyasalların firma ve katalog numaraları.....	31
Çizelge 4.1.	[Cu(Prz-Bnz) ₂].H ₂ O bileşiğinin çözünürlük testi, +(tam çözünme), ±(kısmen çözünme), -(çözünmeme).....	56
Çizelge 4.2.	[Cu(Prz-Fur) ₂].H ₂ O bileşiğinin çözünürlük testi, +(tam çözünme), ±(kısmen çözünme), -(çözünmeme).....	62
Çizelge 4.3.	[Pd(Prz-Bnz) ₂] bileşiğinin çözünürlük testi, +(tam çözünme), ±(kısmen çözünme), -(çözünmeme).....	68
Çizelge 4.4.	[Pd(Prz-Fur) ₂] bileşiğinin çözünürlük testi, +(tam çözünme), ±(kısmen çözünme), -(çözünmeme).....	75

SİMGELER ve KISALTMALAR

A549	: İnsan Akciğer Kanseri Hücreleri
Ar	: Aromatik Grup
ArB(OH) ₂	: Aril Boronik Asit
ATR	: Attenuated Total Reflectance
β-	: Beta
BuLi	: Bütil Lityum
C	: Derişim
°C	: Santigrat derece (Celsius)
¹³ C-APT	: ¹³ C - Attached Proton Test
CFT	: Kristal Alan Teorisi (Crystal Field Theory)
Cm	: Santimetre
DAPI	: 4',6-Diamidin-2'-fenilindol
DCM	: Diklorometan
DCFDA	: 2 ',7' -Diklorofloreskein diasetat (2 ',7'-Dichlorofluorescein diacetate)
DIPA	: Diizopropanolamin
DIPEA	: N,N-Diizopropiletilamin
Dmba	: N,N-Dimetilbenzilamin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EAT	: Ehrlich Asit Tümörü (Ehrlich Ascites Tumour)
EB	: Etidyum Bromür
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELİSA	: Enzim bağlı immünosorbent deneyi (Enzyme-Linked İmmuno Sorbent Assay)
ESI/MS	: Electrospray Ionization/Mass Spectrometry
EWG	: Elektron çeken grup (Electron Withdrawing Group)
Fen	: 1,10-Fenantrolin
FTIR	: Fourier-transform infrared spectroscopy
g	: Gram

GC-MS	: Gas Chromatography–Mass Spectrometry
Hz	: Frekans birimi, Hertz
J	: Eşleşme sabiti
L	: Litre
L132	: İnsan akciğer epitelyal hücresi
LC-MS	: Liquid Chromatography–Mass Spectrometry)
LMCT	: Ligand to Metal Charge Transfer
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LFT	: Ligand Alan Teorisi (Ligand Field Theory)
m-	: Meta-
M ⁺	: Moleküler iyon
M	: Molarite (Molar)
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
ml	: Mililitre
M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra
MTT	: Hücre canlılığı tahlili
m/z	: Kütle/yük oranı
N	: Normalite (Normal)
N-FBS	: N-Florobenzensülfonimid
nm	: Nanometre
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
NSAID	: Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaç (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
p-	: Para-
PECs	: Peritoneal Exudate Cells
pET30a	: Bakteriyel ifade vektörü
PGM	: Pilatin Grubu Metaller
ppm	: Milyonda bir

p-TsOH	: Para-toluensülfonik asit
RMgX	: Grignard bileşikleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species)
rpm	: Revolutions per minute(dönüş/devir sayısı)
rt.	: Oda sıcaklığı
R ¹ ZnX	: Organo çinko bileşiği (X: Cl, Br, I)
sa.	: Saat
sep	: Septett
TG/DTG	: Thermo Gravimetry / Derivative Thermo Gravimetry
TMCPMP-TS	: (Z)-2-((1-(3-klorofenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il) (p-tolil)metilen) hidrazinkarbotioamit
TNF-alpha	: Tümör nekroz alfa faktörü
TLC	: Thin Layer Chromatography
tu	: Tiyoüre
UV-Vis.	: Ultraviyole- Visible
ν	: Frekans
Δ	: Sıcaklık
λ	: Dalga boyu
δ	: Kimyasal kayma değeri
ϵ	: Molar absopktivite
% T	: Yüzde transmitans

1. GİRİŞ

1.1. Pirazolon Bileşikleri

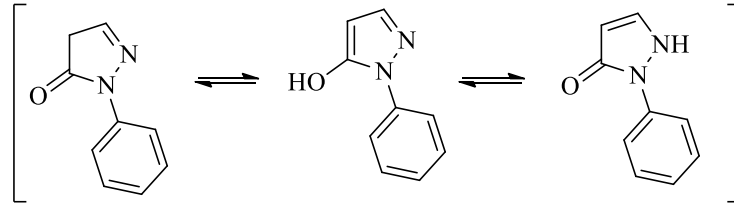
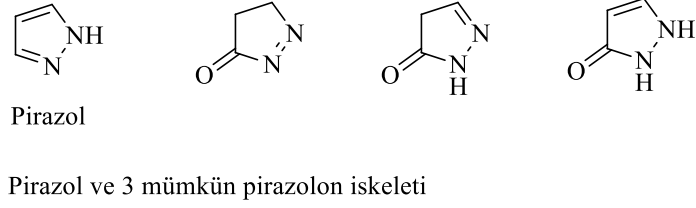
Son yıllarda farmakolojik aktiviteleri nedeniyle heterohalkalı yapıların önemi artmıştır. Özellikle son 20 yılda, sentetik organik kimyada arzu edilen özelliklere sahip olacak yeni bileşiklerin sentezine yönelik hızlı bir gelişme gözlenmektedir. Bu tür bileşikler içinde farmakolojik özellikler gösterenler çoğunlukta olup özellikle heterohalkalı yapılar biyolojik ve endüstriyel öneme sahiptirler. Biyolojik aktif yapıların büyük bir bölümü olan heterohalkalı yapılar katkı maddesi ve tamamlayıcı ajanlar olarak kozmetik, fotoğraf, plastik ve bilgi depolama endüstrilerinde kullanılmaktadır. Ayrıca tıp ve ziraat alanları için de önemli bileşiklerdir.

Son yıllarda azot atomu içeren heterohalkalı bileşiklerin sentezine yönelik araştırmalar biyolojik ve ontolojik önemleri sebebiyle artmaktadır. Bu yapılar doğada yaygın bulunmakla birlikte hayat için gerekli moleküllerdir.

Pirazolonlar geniş biyolojik aktivite spektrumları, çeşitli biyoaktif yapıların dizaynında kullanışlı sentetik ajanlar olmaları ve geniş kullanım alanları sebebiyle heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını teşkil ederler. Pek çok ilaç ve sentetik üründe yer alırlar. Kolay hazırlanmaları ve yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı pirazolon iskeleti tıbbi ve genel kimya içinde temel bir role sahiptir. Özellikle ilaç keşif çalışmalarında serebral iskemi ve kardiyovasküler hastalıklara karşı gerçekleştirilen araştırmalarda yer alırlar. Pirazolonlar ilk keşfedildiklerinde sadece steroid sınıfında olmayan antiinflamatuvar ilaçlar olarak bilinirken şu anda çok çeşitli biyolojik aktif özellikleriyle (antioksidan, antikanser, antibakteriyel, antiviral) tanınmaktadır.

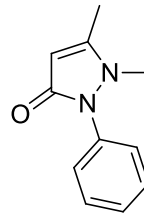
Pirazolon iki komşu azot atomu ve bir ketonik grup içeren 5 üyeli bir laktam halkasıdır. 1883 Yılında Knorr ve arkadaşları 5 üyeli, 2 komşu azot atomu içeren doymamış heterohalkalı yapıya 'Pirazol' adını vermişlerdir. Pirazolon halkası ise bu laktam halkasında 2 azot atomu ve ek olarak bir karbonil grubu taşır. 3 Mümkün heteropirazolon yapısı bulunmaktadır (Şekil 1.1). Karbonil grubununun 5-konumunda olduğu yapıda enol-keto tautomerisi görülür. Pirazolonların kimyasal ve

fiziksel özellikleri tautomerleşmelerine bağlı olarak değişmektedir (Gupta ve ark., 2015).



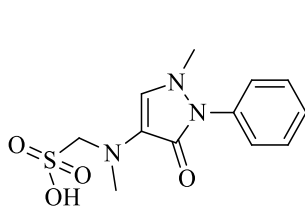
Şekil 1.1. 5-Fenil pirazolonun enol-keto tautomerisi

Pirazolon kimyası Ludwig Knorr'un Antipirin (Şekil 1.2) sentezini raporlamasıyla başlamıştır. Bu çalışma sırasında elde edilen Antipirin, kinolin türevi bir bileşiğin sentezinin amaçlandığı bir tepkimenin beklenmeyen yan ürünüdür. Antipirin bileşiği klinik kullanımlı ilk pirazolon türevi olup 1883 yılında sentezlenmiştir (Şekil 1.2). Sentetik ilaçların ilk örneklerindedir. Ateşi düşürmek üzere ve eklem iltihabına karşı kullanılmıştır. Keşfinden itibaren Aspirinden sonra dünyada en çok kullanılan antienflamatuar ilaç olmuştur.

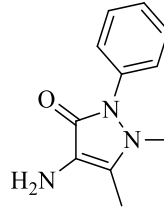


Şekil 1.2. Antipirin

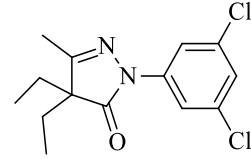
Pirazolonlar antimikrobiyal, antifungal, antimikobakteriyel, antibakteriyel, antienflamatuar, gastrik salgı düzenleyici, antidepresan ve antifilariyal özellikler göstermektedirler. Ayrıca boyalar, pigmentler, pestisitler ve çelatlşen yapılar için öncü moleküller olup çeşitli metal iyonlarının ekstraksiyonu ve ayrılmasında kullanılmaktadırlar. Pirazolon temelli ilaçların yüksek terapötik özellikleri (Şekil 1.3) ilaç kimyagerlerini yeni kemoterapötik ajanların sentezi için cesaretlendirmektedir.



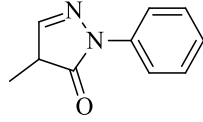
Metamizol, Analjezik,
Non-Steroid Antienflamatuar



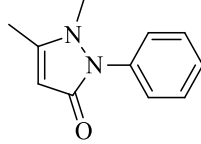
Ampiron, Analjezik,
Antienflamatuar, Antipiretik



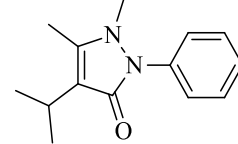
Telin, İnsan tolemeraz inhibitörü



Edaravon, Antioksidan,
Nörokoruyucu



Fenazon, Analjezik



Propifenazon, Analjezik,
Antipiretik

Şekil 1.3. Bazı biyolojik önemli pirazolonlar

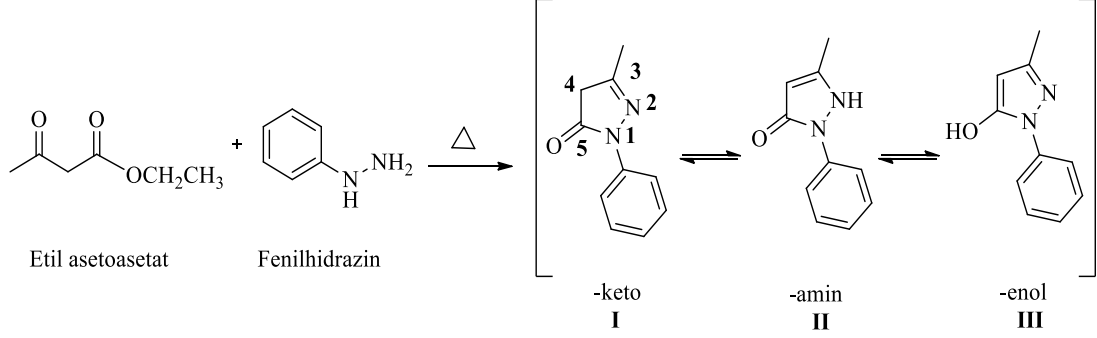
Pirazolonlar çeşitli elektronca zengin, elektron verici merkezleriyle metal iyonlarıyla koordine olabilirler. Organik çözücülerin çoğunda yüksek çözünürlük gösterirler. Ayrıca organik kimyada solvent çekici ajan olarak da kullanılırlar.

Edaravon bileşiği (3-metil-1-fenil-5-pirazolon) ilk olarak 1887 yılında sentezlenmiş yüksek antioksidan özellik gösteren önemli bir ilaç maddesidir (Şekil 1.3). Son zamanlarda serebral emboli ve serebral trombosiz tedavisinde kullanılmaktadır. 3 Tautomerik formu bulunur: I: -keto, II: -amin, III: -enol. Edaravonun pKa değeri 7'dir. Bu fizyolojik pH=7.4 değerinde yaklaşık olarak % 50 iyonize olabileceğini gösterir. Edaravonun anyonik formu beyinde Reaktif Oksijen Türlerine (ROS) karşı son derece etkindir. Tıpta bu kadar yaygın bir şekilde kullanımını kimyasal özellikleri sağlar.

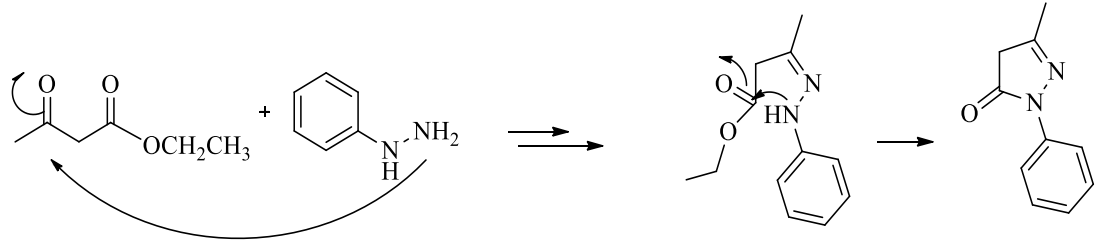
Pirazolonların sentezi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. En yaygın yöntem β -ketoester ya da β -ketoaldehidin substitüe ya da olmayan hidrazinlerle reaksiyonudur. Hidrazinlerin 1,3 dikarbonil bileşikleriyle reaksiyonu 'Knorr Pirazol Sentezi' olarak adlandırılır.

Edaravon, fenilhidrazin ve etil asetoasetatdan sentezlenir. Fenilhidrazin ekimolar miktardaki etil asetoasetatla çözücüsüz ortamda yüksek sıcaklıkta (>130 °C) muamele edilir. Su ve alkolün uzaklaşmasıyla bileşik sentezlenir (Şekil 1.4). Mekanizma olarak reaksiyon, fenilhidrazin molekülünün daha nükleofilik olan azot

atomunun etil asetoasetatın ketonik karboniline yer seçici atağı ile başlar. Ara ürün olarak oluşan hidrazonun molekül içi halkalanmasıyla son bulur (Şekil 1.5) (Afonso ve ark., 2017).



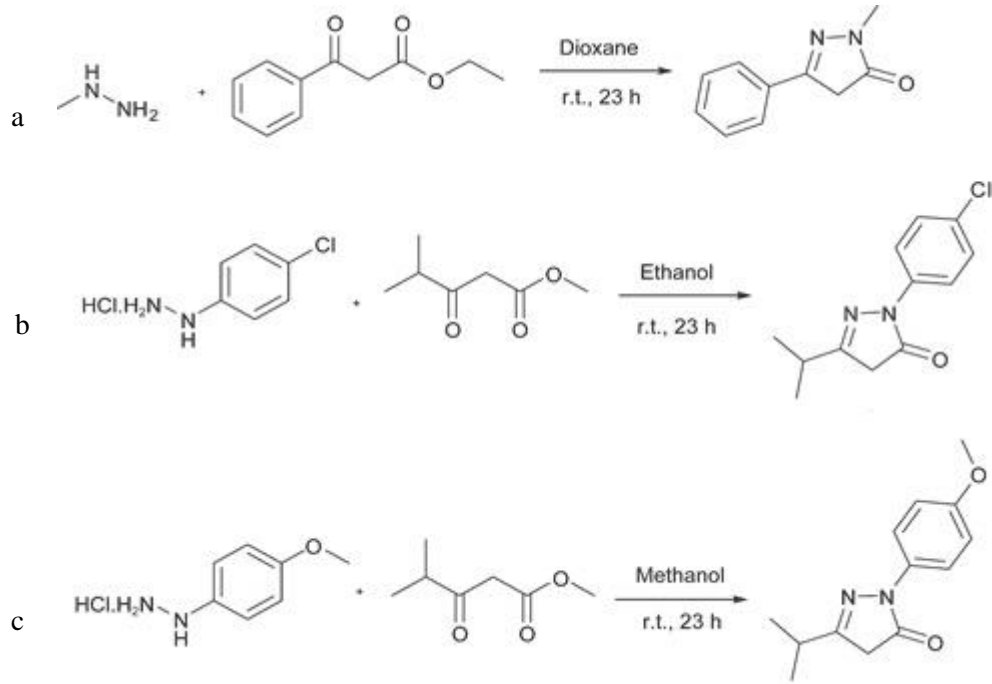
Şekil 1.4. Edaravon sentezi



Şekil 1.5. Edaravon (5-pirazolon) sentez mekanizması

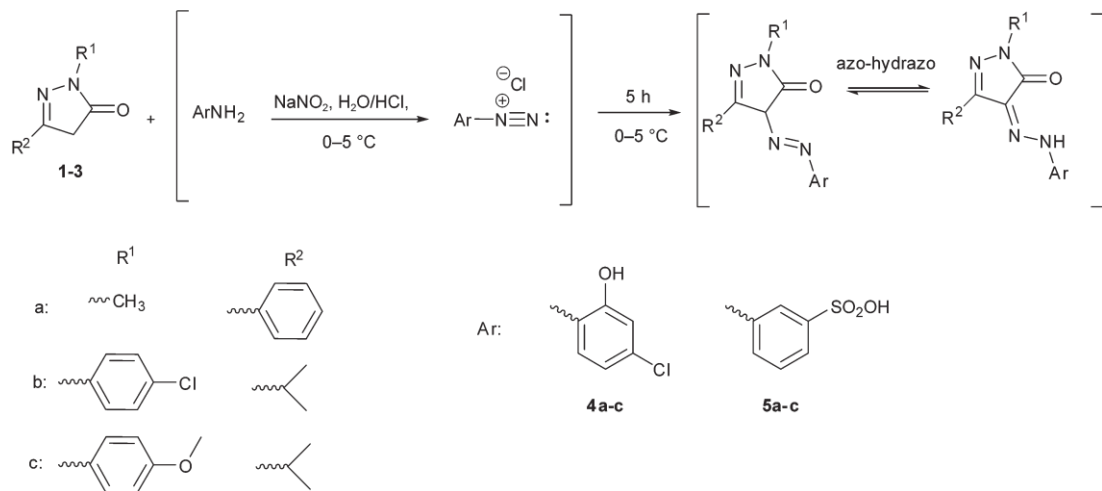
1.1.1. Pirazolon Sentezleri ve Türevleri

Günkara ve arkadaşları, 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada, yeni pirazolon boyaları üzerinde çalışmış ve 3 yeni pirazolon türevi sentezlemişlerdir (Şekil 1.6). Bu bileşiklerin sentezleri, başlangıç maddeleri olarak kullanılan çeşitli etilester türevleri ve hidrazin türevlerinin oda sıcaklığında dioksan, etanol ve metanol gibi organik çözücülerde çözündürülmesi ve 23 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu genel yöntem doğrultusunda, başlangıç maddeleri olarak metilhidrazin, etil benzoil asetat, 4-klorofenilhidrazin hidroklorür, metil izobütiril asetat ve 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür bileşikleri kullanılmış, sonuç olarak çeşitli pirazolon yapıları elde edilmiştir (Şekil 1.6).



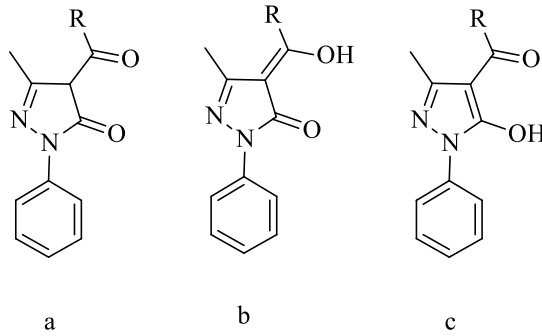
Şekil 1.6. Yeni pirazol-5-on bileşiklerinin sentezi, (a: 1-metİl-3-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on sentezi; b: 1-(4-klorofenil)-3-izopropil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on sentezi; c: 3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on sentezi) (Günkara ve ark., 2013)

Ayrıca bu yeni pirazol-5-on bileşiklerini, $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ varlığında, $0-5^\circ\text{C}$ de aril amin veya aril diaminlerden elde edilen diazonyum tuzlarıyla uygun çözücülerde tepkimeye sokarak yeni azo-pirazolon türevlerini de elde etmişlerdir (Şekil 1.7) (Günkara ve ark., 2013).



Şekil 1.7. Yeni azo pirazolon bileşiklerinin sentezi (Günkara ve ark., 2013)

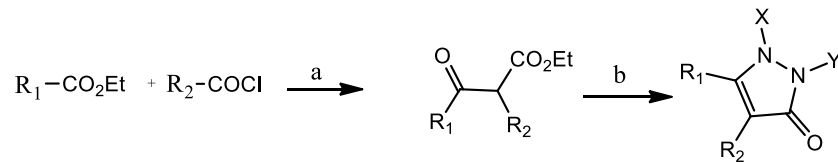
Yapılan bir çalışmada 1-fenil-3-metil-4-açilpirazol-5-on türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş, bu bileşiklerde açil- grupları olarak sırasıyla propiyonil-, bütiril-, trifloroasetil-, kloroasetil-, etoksikarbonil-, p-bromobenzoil- ve p-nitrobenzoil- tercih edilmiştir. Ayrıca 1-fenil-3-metil-4-açilpirazol-5-on türevlerine ilaveten 4-benzoil-1-p-nitrofenil-3-metil-pirazol-5-on bileşiği de sentezlenmiştir. 4-açil pirazolon türevlerinin hem keto- hem de enol- formda bulunabileceği ifade edilmiştir (Şekil 1.8). Bu pirazolon türevlerinden ilk olarak 1-fenil-3-metil-4-benzoil-pirazol-5-on bileşiği sentezlenerek, diğer 4-açilpirazolon türevleri de bu bileşiğin sentez yöntemi temel alınarak yapılmıştır. Diğer 1-fenil-3-metil-4-açilpirazol-5-on türevleri de benzer bir yöntemle su-metanol veya su-dioksan ekstraksiyonu kullanılarak değişik verimlerde elde edilmiştir (Jensen, 1959).



Şekil 1.8. 1-Fenil-3-metil-4-açilpirazol-5-on'ların keto- (a) ve enol- (b, c) formları (Jensen, 1959)

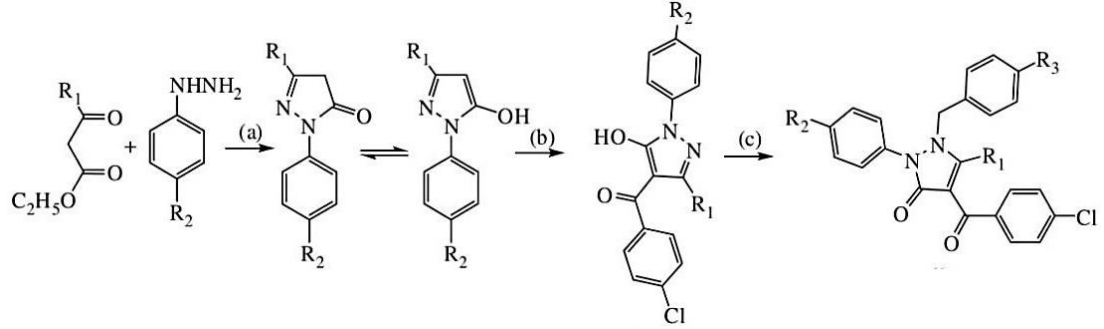
Dhawan ve arkadaşları, 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, son on yıl içerisinde elde edilen pirazolon türevlerini bir araya getirmiş ve bu pirazolonların sentez reaksiyonlarını belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre:

Brana ve ark., (2006) tarafından etil ester, açil klorür ve hidrazinler kullanılarak yeni bisarilpirazolon türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1.9).



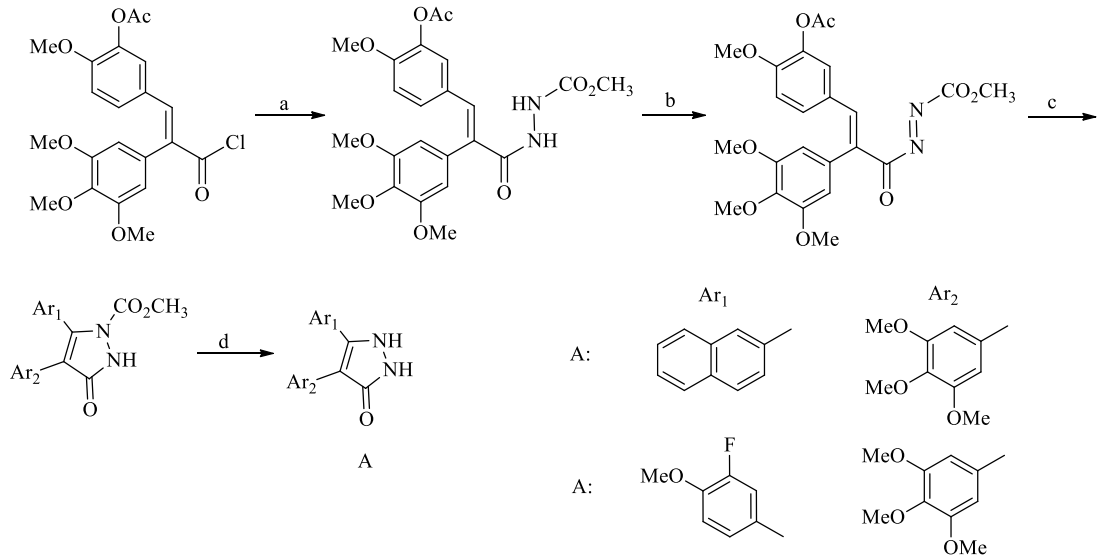
Şekil 1.9. Bisarilpirazolonların sentezi: (a) BuLi / THF, DIPA, -78 °C; (b) Kafuzik asit / EtOH, X-NH-NH-Y, geri yoğunlaştırma (Dhawan ve ark., 2016)

Castagnolo ve ark., (2008) β -ketoester ve fenilhidrazin türevlerinden fenil pirazolonları sentezlemiş ve Buchi Syncore metodunu (Şekil 1.10) kullanarak, yeni pirazolon türevlerini elde etmişlerdir. *p*-Klorobenzoil- işlevsel grubunun, elde edilen pirazolon türevlerine önemli antitüberkülotik aktivite sağladığı belirtilmiştir.



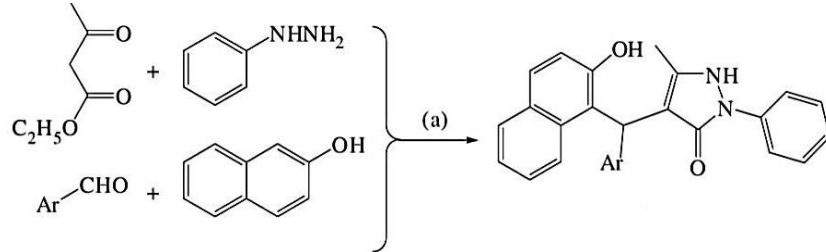
Şekil 1.10. Fenil pirazolonların sentezi ve türevlerine dönüştürülmesi: (a) Polimer bağlı *p*-toluensülfonik asit, EtOH, Buchi Syncore, 300 rpm (b) *p*-Cl-benzoil klorür, Ca(OH)₂, dioksan, Syncore, 300 rpm, geri yoğunlaştırma (c) Benzil halid, NaH, DMF, NaI, Syncore, 300 rpm (Dhawan ve ark., 2016)

Burja ve ark., (2009, 2010) kombretastatin kaynaşık pirazolonları sentezlemiş (Şekil 1.11), elde etikleri pirazolon türevlerinin sitotoksosite ve antitubulin aktivitelerini, çeşitli aromatik gruplar için incelemişlerdir. Bu aromatik gruplardan Ar₁ ve Ar₂ için oluşan ürünlerden birinin (A) \geq % 98 túbülün polimerizasyon inhibisyon aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir.



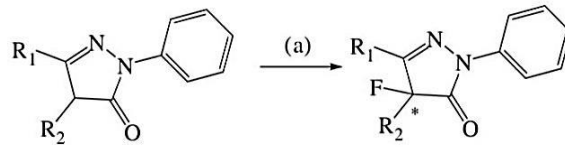
Şekil 1.11. Kombretastatin-kaynaşık pirazolonların sentezi (a: NH₂NHCOCH₃, Py, DCM, 0 °C-rt, 17 saat; b: NBS, Py, oda sıcaklığı, 10 dakika; c: DCM, geri yoğunlaştırma, 4 saat; d: NaOH/MeOH, DCM/MeOH, oda sıcaklığı, 31 saat ve HCl)

Akondi ve ark., (2016) tarafından çok bileşenli tek kap reaksiyonu yöntemiyle, *N*-arilpirazolonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.12). Elde edilen pirazolonların bakterilere ve mantarlara karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.



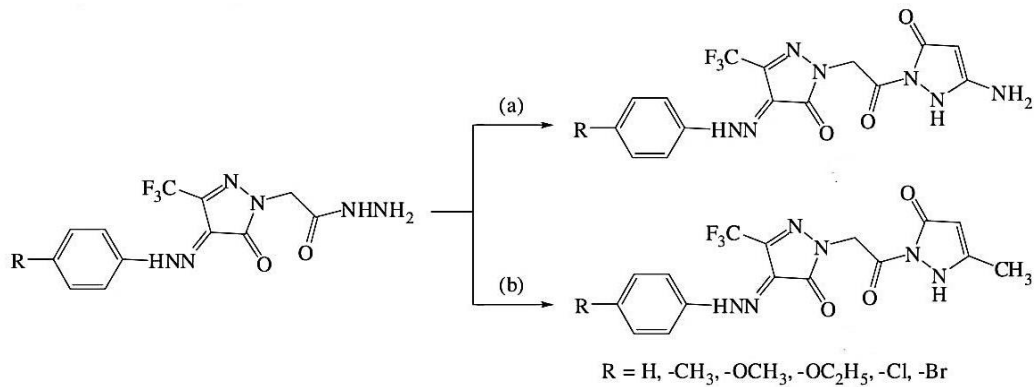
Şekil 1.12. *N*-arilpirazolonların çok bileşenli sentezi: (a) Ce/SiO₂, H₂O, Δ (Dhawan ve ark., 2016)

N-arilfloropirazolonların, Bao ve ark., (2016) tarafından, kinetik katalizli asimetrik florlama ile sentezlendiği (Şekil 1.13) raporlanmıştır.



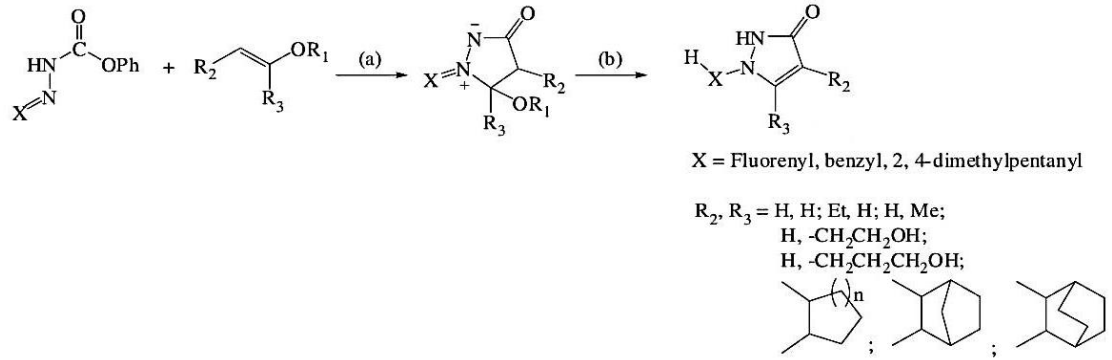
Şekil 1.13. *N*-arilfloropirazolonların sentezi: (a) *N*-FBS, Kinin, Cs₂CO₃, H₂O, CHCl₃, -60 °C (Dhawan ve ark., 2016)

Rao ve ark., (2014) asit katalizli kondenzasyon/siklizasyon reaksiyonu (Şekil 1.14) ile 3-amino ve 3-metil bispirazolon türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



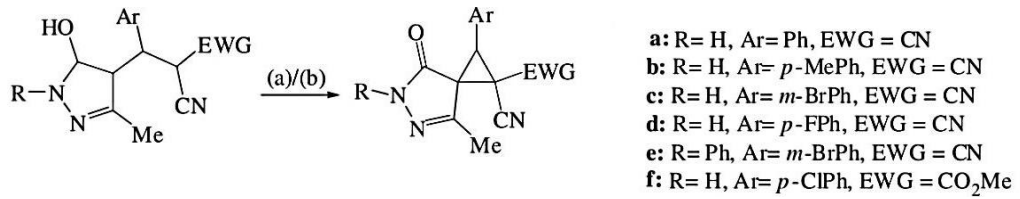
Şekil 1.14. 3-amino ve 3-metil bispirazolonların sentezi: (a) CH₃COCH₂COOC₂H₅, AcOH, EtOH; (b) CNCH₂COOC₂H₅, AcOH, EtOH (Dhawan ve ark., 2016)

2015 yılında Lavergne ve arkadaşları, amino-karbonilasyonu ile enol eterler ve hidrazondan başlayarak *N*-alkillenmiş pirazolon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.15) (Lavergne ve ark., 2015).



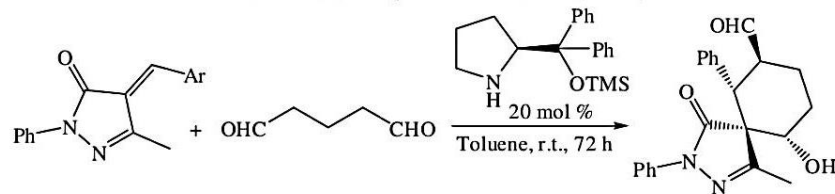
Şekil 1.15. *N*-alkillenmiş pirazolonların sentezi: (a) Et₃N, PhCF₃ (0.1 M), 70-100 °C; (b) NaBH₄, MeOH, -20 °C - oda sıcaklığı, ardından NH₄Cl veya NH₄Cl, *p*-TsOH, CHCl₃, 60 °C, 3 saat (Dhawan ve ark., 2016)

Vereshchagin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada brom katalize siklizasyon ile spiropirazolonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.16) (Vereshchagin ve ark., 2016).



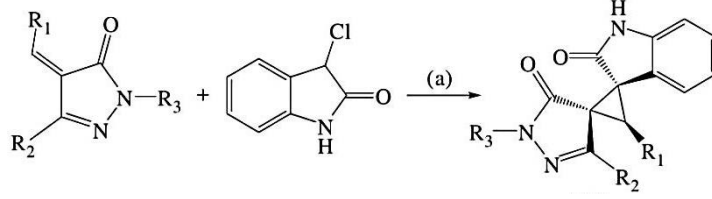
Şekil 1.16. Spiropirazolonların sentezi: (a) Br₂, EtONa, EtOH, oda sıcaklığı, 3 saat; (b) su içinde 0.2 M Br₂, EtOH, 40 °C, 1 saat (Dhawan ve ark., 2016)

Ceban ve ark., (2015) (*S*)-2-(difenil [(trimetilsilil) oksil] metil] pirolin katalizörlüğünde, benzilidenpirazoller ve glutaraldehit kullanarak spiropirazolon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Spiropirazolonların sentezi (Dhawan ve ark., 2016)

Li ve ark., (2015) DIPEA (*N,N*-Diizopropiletilamin) veya skaramid katalizörü eşliğinde, ariliden pirazolonlar ve 3-klorooksindollerle, spiropirazolon ihtiva eden oksindol türevini sentezlemişlerdir (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Spiropirazolon ihtiva eden oksindol Sentezi: (a) DIPEA (% 100 mol), CH₂Cl₂, oda sıcaklığı. 12-36 saat ya da skaramid (% 5 mol), K₂CO₃ (% 100 mol), CH₃CN (Dhawan ve ark., 2016)

Dhawan ve arkadaşları yaptığı bu derleme çalışmasında, yukarıda görüldüğü gibi çeşitli pirazolon türevlerinin sentezine yer vermiştir. Ayrıca bu pirazolon türevlerinden bir çoğunun biyolojik etkinlik olarak, antitüberküloz, sitotoksiste, antitubulin ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyoaktivite özelliklerini gösterdiği belirtilmiştir (Dhawan ve ark., 2016).

1.2. Bakır Metali



Şekil 1.19. Bakır metalinin resmi

Bakır, ‘kırmızı metal’, tüm metal elementleri içinde elektriksel iletkenliği en yüksek olanlardan biridir. Arkeolojik keşiflere göre bakır, Neolitik Çağ’da yaklaşık 10.000 yıl önce taş aletlerini tamamlayan ilk metaldir. Bakır metalinin tarihini izlemek için milattan önce 4. bin yıla dek gidilmesi gerekir. Roma İmparatorluğu’nda, bakır madeninin çoğunluğu, Kıbrıs’tan gelmekteydi ve bakıra Cyprium daha sonraları Cuprum denildi. Bu nedenle modern ismi İngilizce olarak Copper’dır.

M.Ö. 5000 yıllarında bakır ve kalayın bir alaşımı olan bronz (Ağırlıkça % 88-95 bakır olup sikkeler, ziller ve sanat eserlerinde kullanılmıştır.) yapıldı. Bakırın anti bakteriyel özellikleri eski Mısır’da, suyun sterilizasyonu ve enfeksiyonların önlenmesi için kullanıldı. M.Ö. 600 yılında, bakır ilk kullanımını para alışverişi aracı olarak gördü (Wojes, 2017).

Eski Mısır tabletleri bakır sülfatın boyama proseslerinde mordant olarak kullanıldığını göstermektedir. Bugün yaklaşık 5000 yıl sonra dünyada bakır sülfat bileşiği hala boyama endüstrisinde boyaların ışık ve yıkanmaya dayanıklılığını arttırmak için kullanılmaktadır. Bakır bileşiklerinin bir diğer eski kullanım alanı ise merhem ve diğer tıbbi preparatların hazırlanmasıdır. Daha sonraları Yunan uygarlığında, İsa’dan önce 500 dolaylarında bakır sülfatı Hipokrat’ın akciğer rahatsızlıkları için önerdiği görülmektedir. 18. Yüzyılda bu bileşiğin geniş kullanımı olduğu ve batı dünyasında mental hastalıklar ve akciğer zedelenmelerinde kullanıldığı bilinmektedir. Bakır sülfatın asırlar boyunca hiçbir yan etki göstermeksizin şöhretini sürdürdüğü gözlenmektedir (Anonim, 2017a).

Bakırın elektriksel özellikleri ve yumuşaklığı dünya telekomünikasyonunun ayrılmaz bir parçası haline gelmesine yardımcı olmuştur. Estetik açıdan hoş bir renge sahiptir.

Yeşile kolayca oksitlenir. Bu da metali, sanatçıların ve mimarların en sevdiği malzeme yapar.

Bakır yumuşak karbon çeliğinin yarısı kadar gerilme kuvvetine sahip zayıf bir metaldir. Bu bakırın yapısal uygulamalar için iyi bir seçim olmadığını açıklar. Dayanıklılık olarak bakır güçlü olmayabilir, ancak yüksek tokluğundan dolayı kırılması kolay değildir. Bu özellik boru hatları ve boru uygulamaları için kullanışlıdır. Yumuşaklık açısından bakır çok sünek olup dürülebilir. Elektrik ve mücevher sanayileri bakırın sünekliliğinden yararlanmaktadır. Bakır sadece mükemmel bir elektriksel iletken olmayıp aynı zamanda ısıyı da iletir. Sonuç olarak bakır içindeki yiyeceklere hızlı bir şekilde ısı sunan tencere gibi uygulamalarda kullanılabilir.

Bakır örgütüne göre, Kuzey Amerika'da, bakır tüketiminin en üst altı sektörü tel, sihi tesisat, ısıtma, otomotiv, güç kaynakları, klima, soğutma ve telekomünikasyondur.

Bakır, bugün Güney Amerika, Asya, Afrika ve Orta Doğu'daki, büyük çukurlardan çıkarılan, bakır sülfürlerce zengin cevherden elde edilir. Arıtma işleminden sonra çeşitli endüstriyel formlarda satılabilir (Wojes, 2017).

Bakırın Anadolu'daki tarihi M.Ö. 10000 yıllarına kadar dayanmaktadır. Anadolu'da bakıra dair en eski bulguların, Paleolitik (Eski Taş Devri) ve Neolitik (Cıvalı, Yontma Taş Devri) dönemlere ait Antalya bölgesindeki Karain ve Beldibi mağaralarında ortaya çıktığı Akçil, (2006) tarafından belirtilmiştir. Bakırın Anadolu'daki tarihsel gelişim süreci ve kullanım alanları Çizelge 1.1'de görüldüğü gibidir (Ehsani ve Yazıcı, 2016).

Çizelge 1.1. Anadolu’da bakırın tarihsel gelişimi (Ehsani ve Yazıcı, 2016)

Yıl	Yer	Buluş-Kullanım
M.Ö. 10000	Karain ve Beldibi Mağaraları	İlk metal bulgular
M.Ö. 8000-7000	Çatalhöyük (Konya)	İlk bakır metal süs eşyaları
M.Ö. 7000-6500	Çayönü Höyük (Ergani)	İlk bakır madencilik ve dövme ve tavlama-kanca-tığ
M.Ö. 6500-4000	Çayönü Höyük (Ergani)	Malakit cevherinden bakır izabe işlemi
M.Ö. 5000	Can Hasan Höyük (Karaman)	Bakır dökümü
M.Ö. 3700-3300	Bronz Çağı (Orta Anadolu)	Bakır ve kalay kompleks cevherden bronz eldesi
M.Ö. 4000-2000	Anadolu	Sümerliler, Bronz Çağı gelişimi bakır eldesi
M.Ö. 2000-1750	Anadolu	Asurlular, Ergani bakır madeni, gümüş Madenciliği
M.Ö. 1680-1200	Anadolu (Hattuşaş-Çorum)	Hititler, Bakır Metalürjisi- Demir Çağı başlangıcı
M.Ö. 860-540	Anadolu	Lidyalılar ve Urartulular bakır madenciliğinin gelişimi
M.Ö. 150- M.S.700	Anadolu-Kıbrıs-Ege-Balkanlar	Bakır madenciliğinin ve ticaretin gelişimi

Ünal ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada günümüzde Türkiye’deki bakır rezervlerinin toplamının yaklaşık olarak 3.79 milyon ton olduğu bildirilmiştir.

1.3. Paladyum Metali



Şekil 1.20. Paladyum metalinin resmi

Paladyum, katalitik özellikleri açısından değer verilen yumuşak, nadir Platin Grubu Metalidir (PGM).

Paladyum, yumuşak, gümüş-beyaz bir metal olup, nispeten yüksek bir erime noktası ve yüksek yoğunluk gibi PGM'e özgü pek çok karakteristiği paylaşmaktadır. Bir metal için yüksek olmasına rağmen, paladyumun erime noktası ve yoğunluğu PGM'lerin en düşük seviyesindedir. Paladyum, platin gibi oksidasyona ve korozyona karşı çok dayanıklıdır ve mükemmel katalitik özelliklere sahiptir. Bunun nedeni, esas olarak paladyumun, kendi hacminin 900 katı oranında hidrojen gazı emme gibi anormal ve şaşırtıcı bir kabiliyete sahip olması gerçeğidir. Paladyum tavlama sırasında yumuşak ve sünektir, soğuk tavlama mukavemet ve sertlik artar. Paladyum ayrıca kimyasal olarak kararlı ve iletken olup, elektronik endüstrisindeki uygulamalar için yararlı olmaktadır.

William Hyde Wollaston, 1803 yılında amonyum klorür ve demir ile birlikte kral suyu (hidroklorik ve nitrik asit) karışımında, platin cevheri eriterek diğer PGM'lerden paladyumu izole etmeyi başardı. Ancak 20. yüzyılın başına kadar paladyum için ticari uygulamalar yoktu. Paladyumun ilk benzersiz uygulamalarından bir tanesi, halen devam eden fotografik baskılar geliştirilmesidir. Platin veya paladyum kullanılabilen 'platinotip' olarak bilinen proses, 18. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmıştır.

Fakat paladyum, tüm PGM'ler gibi nadir ve yüksek fiyat ile inhibe edildi. 1920'lerde Güney Afrika'da ve 1930'larda Kanada'da metallerin büyük rezervlerinin keşfedilmesinin ardından bu durum değişmeye başladı. Bundan kısa bir süre sonra, dışçılık anlaşmalarında paladyum ve platin kullanılmaya başlandı (Bell, 2017).

Günümüzde üretilen PGM'ler ve paladyumun büyük bir bölümü otomobillerde katalitik konvertör üretiminde kullanılmaktadır. Bunun sebebi ise paladyumun, oto ekzosunda oluşan karbonmonoksit, hidrokarbonlar ve nitrojen dioksit gibi zarar verici gazları % 90'lık bir verimle, daha az zararlı olan nitrojen, karbondioksit ve su buharına çevirmesidir. Tüm bunların yanı sıra paladyum, yeraltı su proseslerinde, hassas terazilerin yapımında, hidrojen saflaştırmada ve mücevherat sektörlerinde de kullanım alanına sahiptir. Petrol sanayiinde ise PGM'ler, yüksek oktanlı benzin üretiminde kullanılmaktadır. Basınç altında hidrojen ilavesi ile benzin eldesini artıran ve 'Hydrocracking' denilen rafinasyon prosesinde paladyum, katalist olarak kullanılmaktadır. Platin katalistleri ise petrol fraksiyonlarının izomerizasyonunda kullanılmaktadır. PGM'lerin kimya, petrol rafinasyonu ve otomotiv sanayinde kullanılmasının temel nedeni, refrakter özellikte olmalarının yanı sıra yüksek sıcaklıklarda dahi kimyasal olarak etkilenmemeleridir. PGM'lerin korozyona karşı dirençli olma özellikleri ise onlara kimya, elektronik, cam sanayi, dişçilik ve tıp alanlarında kullanım olanağı sağlamaktadır. Paladyum ve platin grubu diğer metallerin kullanım alanları Minerals Yearbook'da (Anonim, 2001) belirtildiği üzere Çizelge 1.2'de verilmiştir (Top, 2014).

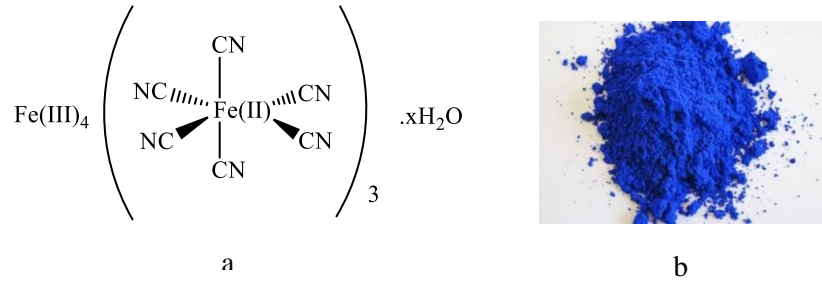
Çizelge 1.2. PGM'lerin kullanım alanları (Anonim, 2001)

Platin Grubu Metaller (PGM)	Kullanım Alanları
Platin	Otomobil katalist, kanser tabletleri, bozuk paralar, kraking katalist, kroze, yakıt elektrotları, cam bushing, hidrojen siyanid katalisti, izomerasyon katalisti, mücevher, nitrik asit katalisti, reforming katalist, termokupl
Paladyum	Otomobil katalist, dişçilik, hidrokraking katl., hidrojen peroksit katalist, kondansatör, ince film tabakaları, vinil asetat katalist
Rodyum	Asetik asit katalist, otomobil katalist, cam bushing, nitrik asit katalist, termokupllar
Rutenyum	Kostik soda elektrodu, klorin elektrot, elektrik devreleri
İridyum	Kostik soda elektrodu, klorin elektrot, yüksek sıcaklık krojeleri
Osmiyum	Biyoloji renklendirici, farmakolojik katalist, reforming katalist

1.4. Metal Kompleksleri

Bir koordinasyon kompleksi, merkez bir atom ya da iyon (çoğunlukla bir metal) ve çevresine moleküller ya da iyonları bağlayan bir yapıdır. Metal içeren bileşenler çoğunlukla geçiş metallerinin oluşturduğu koordinasyon kompleksleridir. Bir koordinasyon bileşiğinin merkez atomu bir metalse, metal kompleksi olarak adlandırılır. Merkez atomu çevreleyen iyon ya da moleküller liganttır (McNaught ve Wilkinson, 1997; Lawrance, 2009). Ligantlar genellikle merkez atoma koordine kovalent bağ denilen ve bir elektron çiftinin metalin boş d orbitaline sunulmasını ifade eden bir bağla bağlıdır. Geçiş metallerinin ligantla koordine olduğu geçiş metal kompleksleri katyonik, nötral ya da anyonik türler olabilirler (Greenwood ve Earnshaw, 1997).

Koordinasyon bileşikler modern kimyanın tarihiyle yaşittir. İlk örneklerinden biri Prusya mavisi denilen bir pigmenttir (Şekil 1.21).

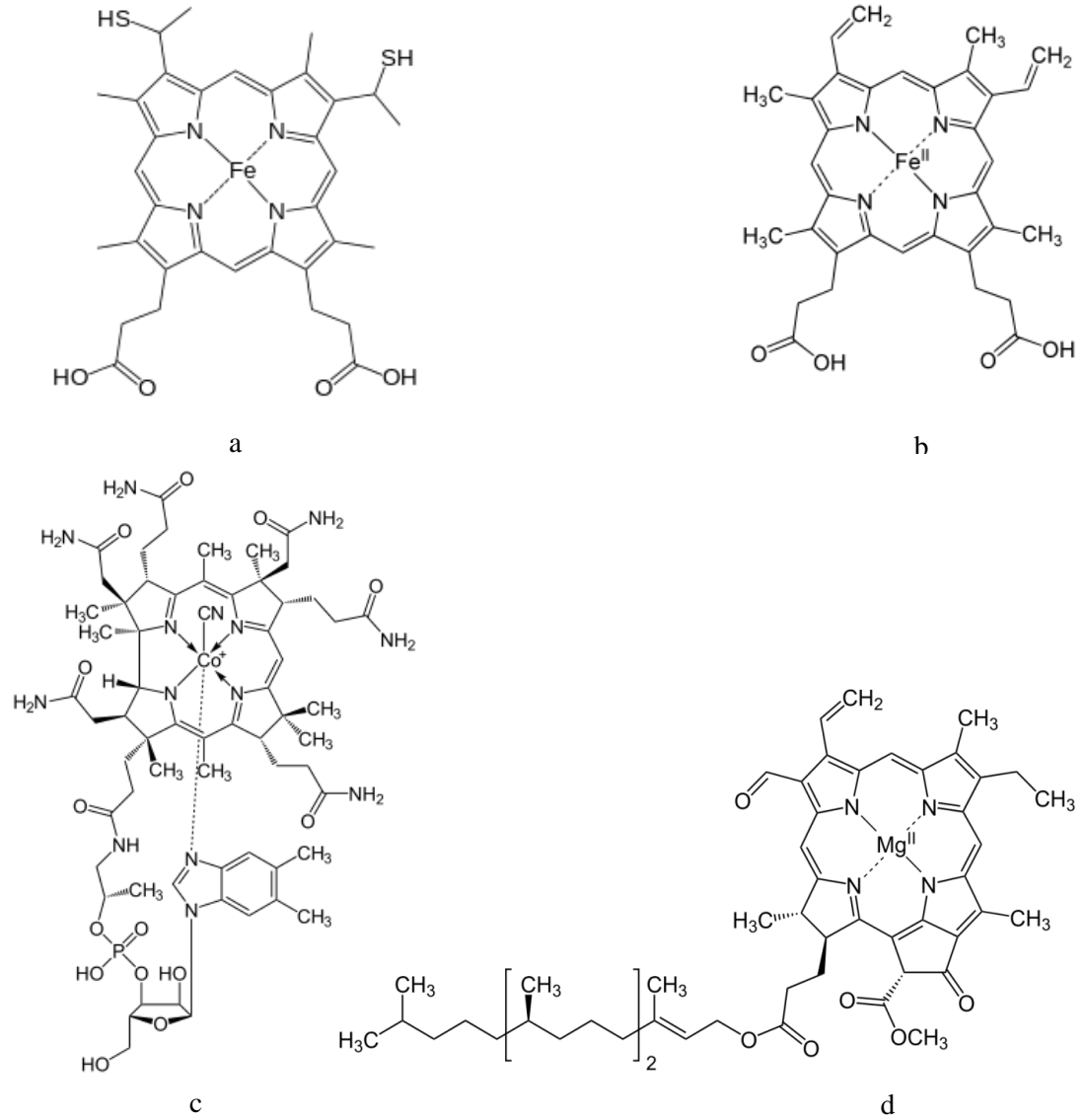


Şekil 1.21. Prusya mavisi (a: bileşiğin yapısı; b: bileşiğin rengi)

Komplekslerin pek çok özelliği elektronik yapılarından kaynaklanmaktadır. Elektronik yapı, formal yüklerin metal ve ligant arasında paylaşıldığı relatif bir iyonik model olup Kristal Alan Teorisinin (CFT) temelini oluşturur. Bu teori 1929'da Hans Bethe tarafından önerilmiş ve kuantum mekanik temelli bir yaklaşımla komplekslerin anlaşılması üzerinedir. Fakat CFT teorisi bir kompleksteki tüm etkileşimleri iyonik kabul eder. Ardından 1935 yılında Moleküler Orbital Teorisini temel alan Ligant Alan Teorisi (LFT) geliştirilmiştir. Bu teori daha geniş kapsamdaki kompleksleri ele alır ve etkileşimleri kovalent olarak açıklar. Sonuç olarak Moleküler Orbital ve Ligant Alan Teorileri daha karmaşık fakat daha gerçekçi bir perspektif sağlamaktadır (Anonim, 2017b).

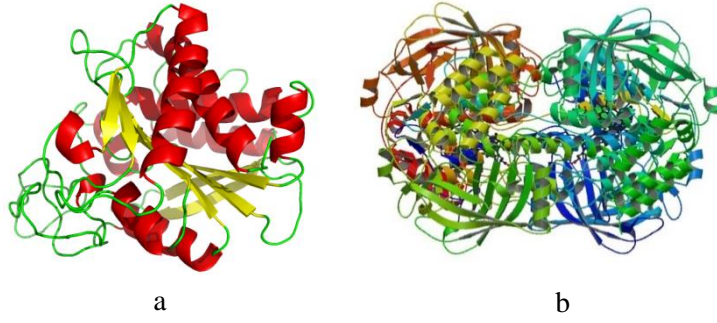
1.4.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Uygulamaları

Metaller bir çözeltilde ancak bir koordinasyon yapısı olarak bulunabilirler. Bazı yaygın ve çok bilinen kompleks bileşenler vitamin B12, Hemoglobinin heme grubu, sitokromlar, klorofildeki klorin grubu, ve bazı boya ve pigmentlerdir. Klorofil bir magnezyum-porfirin kompleksi, vitamin B12 ise kobalt-korin çekirdeği içerir (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Bazı yaygın kompleks bileşenler (a: Sitokrom C; b: Hemoglobin; c: Vitamin B12; d: Klorofil)

Bazı koordinasyon bileşikleri ise organizma için yaşamsal öneme sahiptir. Çoğu enzim metal kompleksidir. Karboksipeptidaz hidrolitik bir enzim olup sindirim için önemlidir. Bu enzim bir çinko iyonu ve etrafında amino asit birimleri içerir. Bir diğer önemli kompleks iyon enzim katalaz olup, hücre atığı olan hidrojen peroksidi metabolize eder. Bu enzim hemoglobindeki heme gibi demir-porfirin kompleks yapısını içerir (Şekil 1.23).

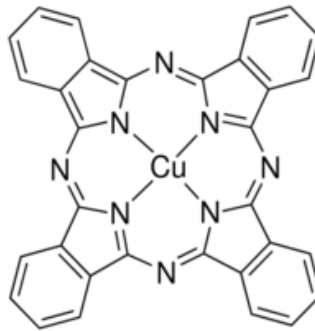


Şekil 1.23. Bazı metal kompleksi yapısındaki enzimler (a: Karboksipeptidaz enzimi; b: katalaz enzimi)

Koordinasyon bileşikleri bir çözeltideki bilinmeyen bileşenlerin analizinde kullanılırlar. Bu çalışmalar kompleks iyonlarının seçimli çöktürülmesiyle yapılır. Oluşan renkli kompleksler spektrofotometrik olarak ölçülebilir.

Titanyum triklorür ve trietilamonyak kombinasyonu organik bileşiklerin C-C çift bağı ile polimerize olarak yüksek moleküler ağırlıklı polimerik yapıların sentezini sağlar. Bu polimerlerin çoğu, büyük ticari öneme sahiptir. Koordinasyon bileşiklerinin en yaygın kullanımlarından biri ise yeni organik bileşenlerin sentezinde katalizör olarak kullanılmalarıdır.

Ayrıca endüstride fotoğrafçılıkta kullanılırlar. Burada gümüş bromürün sodyumtiyosülfatla verdiği çözünür kompleksten faydalanılır. Bununla beraber gümüş ya da altın siyanür kompleksleri gümüş ya da altın elektrokaplamada kullanılmaktadır. Diğer taraftan EDTA (Etilendiamintetraasetik asit) sert suda kalsiyum ve magnezyumun kantitatif analizinde kompleksleşme yoluyla kullanılmaktadır. Ayrıca yoğun renkleri boya ve pigment olarak kullanılmalarını sağlar. Özellikle fitalosiyanın kompleksleri önemli bir boya sınıfıdır (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. Bakır(II) fitalosiyanın boyası

Nikel, kobalt ve bakır, kompleks iyonlarını temel alan hidrometalurjik proseslerle ekstrakte edilirler. Buldukları ortamdan sulu amonyak ile amin kompleksi olarak da ayrılabilirler (Anonim, 2017b).

Yapılan çalışmalar geçiş metal komplekslerinin ilaç olarak kullanımındaki hızlı gelişmeyi ortaya koymaktadır. Geçiş metalleri farklı yükseltgenme basamaklarına sahip olabilir ve çeşitli negatif yüklü moleküllerle etkileşebilirler. Bu aktiviteleri çeşitli farmakolojik uygulamalı metal temelli ilaçların gelişmesine yol açmıştır. Metal komplekslerinin canlı organizmalardaki etki şekli ametallerden farklıdır. Bu kompleksler etkide geniş çeşitlilik gösterirler. Sadece anti-kanser aktivite değil anti-enflamatuar, anti-enfektif ve anti-diyabetik bileşikler olarak da kullanılırlar. Geçiş metal komplekslerinin ilaç olarak kullanımının geliştirilmesi kolay olmayıp biyoaktif bir yapının ortaya konması dikkate değer bir emeğin sonucudur. Ayrıca katalizör olarak, materyal sentezi, fotokimya ve biyolojik sistemlerde de önem taşırlar. Çok çeşitli kimyasal, optik ve manyetik özellikler gösterirler (Warra, 2011).

Metal-organik komplekslerin optoelektronik uygulamalar için dizaynı ve karakterizasyonu güncel ve önemli bir araştırma alanıdır. Optoelektronik, ışığı kaynaktan algılayan ve denetleyen elektronik cihazlar ve sistemler üzerine çalışma ve uygulamalardır. Metal-organik kompleksleri organik molekül ve metal arası etkileşimden kaynaklanan eşsiz optik ve elektronik özellikler gösterirler. Kimyasal yapının değiştirilebilme özelliği metal-ligand etkileşiminin moleküler düzeyde kontrolünü sağlayarak direkt olarak kompleksin özelliklerini etkiler. İnce bir film olarak uygulandıklarında bu tip materyaller çok çeşitli düşük maliyetli elektronik ve optik aletin üretilmesini sağlar. Bunlar ışık yayan diotlar, güneş pilleri, fotodetektörler, alan etkili transistörler, kimyasal ve biyolojik sensörler olabilir. Gelecekte optoelektronik özelliklerin uygun bir şekilde düzenlenmesiyle metal-organik kompleksler, yeni nesil güneş enerji dönüşümünde ve dayanıklı, düşük maliyetli baskılanmış plastik elektroniklerin hassas, yüksek sıcaklık gerektiren yarı iletken materyallerin yerini almasında etkili olabilir (Xu ve ark., 2014).

1.5. Bakır ve Paladyum Kompleksleri

Metal kompleksleri ya da koordinasyon bileşikleri merkezi bir geçiş metali ve ekli olduğu ligant denilen moleküler anyon çevrelerini içermektedir. Geçiş metal kompleksleri katalizör, malzeme üretimi, biyolojik sistemler ve fotokimyada geniş uygulama alanlarına sahiptir.

Paladyum(II) metal kompleksleri iyi katalitik aktivite ve anti-tümör, kemoterapötik özellikler göstermeleriyle ilgi çekmektedir. Paladyum(II) ve Platin(II) metallerinin koordinasyon kimyası dikkate değer benzerliklere sahiptir. Her ikisi de sınıf-B, yumuşak metaller olarak bilinirler. Ayrıca bağ uzunluğu ve boyut olarak ortak benzerliklere sahiptirler. Paladyum(0), (II) ve (IV) değerlikli komplekslerinin kimyası çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Paladyum(I) geçiş metal kompleksleri nadir bulunmakla birlikte organik sentezlerde çoğunlukla ön-katalizör olarak kullanılırlar (Caires, 2007).

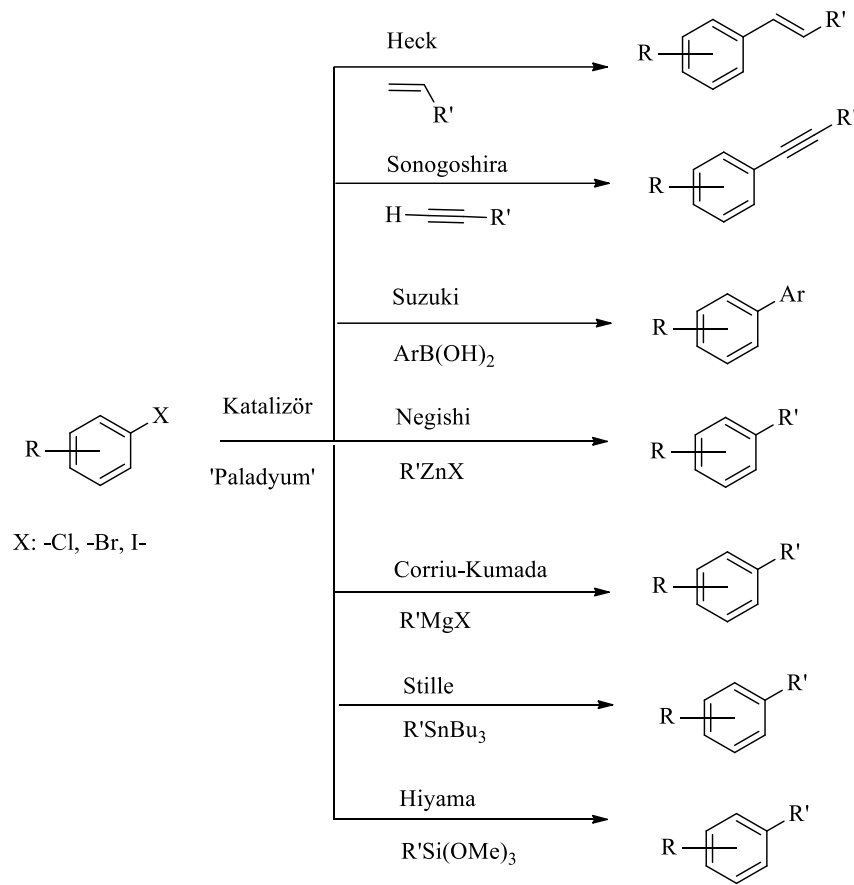
Katalitik sistemler heterojen ya da homojen olarak adlandırılabilir. Heterojen katalitik reaksiyonlarda reaktanlar (reaksiyona giren yapılar), ürünler ve katalizör iki fazlı bir sistemde yer alırlar. İki fazlı sistemlerde gaz ya da sıvı reaktanlar ve ürünler ve bir katı katalizör materyale tipik olarak seramik bir destekte metal ya da metal oksitler tutunmuştur. Homojen katalitik sistemlerde reaktanlar, ürünler ve katalizör tek bir fazdadır ve genellikle geçiş metal iyon kompleksleri organik çözücüdür.

Paladyum geçiş metal kompleksleri katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hidrosililasyon, asetoksilasyon, hidrojenasyon, hidroformilasyon, oligomerizasyon ve polimerizasyon gibi pek çok sentetik reaksiyon bu tür komplekslerle gerçekleştirilmektedir. Çoğu paladyum katalizörlü reaksiyonlar katı yüzeyinde gerçekleştiğinden heterojendir. Günümüzde sıvı fazda tamamen çözünen katalizörler olan homojen yapılarla ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Güncel bir çalışmada aktive edilmiş metal kompleksinin polimer bir desteğin yüzeyine tutunumu sağlanarak bazı paladyum katalizörleri hazırlanmıştır. Bu tür araştırmalar sentezlere yönelik etkili çalışmalar olarak sürmektedir (Ashiq ve ark., 2013).

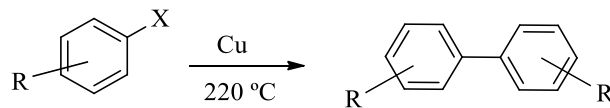
Özellikle tümör metastaz gibi hastalıkları içeren doku modellerinde, lizozomal sistein proteinazlara çeşitli patolojik koşullarda Cathepsin B ve L karışır. Araştırmacılar Cathepsin B'nin bifosfin ligantları taşıyan *N,N*-dimetil-1-

feniletilaminle elde edilen palodosiklik bileşiklerin, etkili antitümör ajanlar olduklarını göstermiştir (Caires, 2007).

Paladyum metali organik kimyada en yaygın kullanılan metal katalizörlerin başında gelir. Bu reaksiyonlar içinde Paladyum katalize C-C bağlanma prosesleri büyük bir önem taşır. Suzuki, Heck, Negishi, Sonogoshira, Corriu-Kumada, Stille, Tsuji-Trost, Ullmann ve Hiyama reaksiyonları paladyum katalize C-C bağ oluşumu reaksiyonlarının en güzel örnekleridir (Şekil 1.25 ve 1.26) (Ashiq ve ark. 2013).



Şekil 1.25. Paladyum katalizörlü C-C bağ oluşum reaksiyonları



Şekil 1.26. Ullmann reaksiyonu

Bakırın temel rolü ve komplekslerinin *in-vitro* ve *in-vivo* olarak önemli biyoaktif bileşikler olarak tanınması, çeşitli hastalıklarda terapötik olarak kullanılmalarına yönelik olan ilgiyi arttırmıştır.

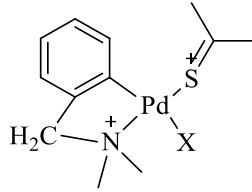
Bakır temel bir geçiş metali olarak ya da çeşitli moleküllerle koordine olarak dikkate değer biyokimyasal etki gösterir. Serüloplazmin, albumin ve diğer proteinlere bağlanır, ayrıca çeşitli ligantlarla kompleksler oluşturarak başlıca proteinler ve nükleik asitler olmak üzere biyomoleküllerle etkileşime girer. Biyolojik sistemlerde bakırın çok yönlü rolü, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bakır komplekslerine olan ilgi, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuvar, antitümör ajanlar, enzim inhibitörleri veya kimyasal nükleazlar olarak potansiyel kullanımlarından kaynaklanmaktadır. Bakır komplekslerinin steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAID'ler) biyokimyasal etkisi araştırılmıştır. Çok sayıda NSAID Cu(II) kompleksi hazırlanmış ve yapısal olarak karakterize edilmiştir. Bu yapıların antienflamatuvar ve antiülserojenik aktivitelerinin yanı sıra kompleksleşmemiş ilaca göre düşük gastrointestinal toksisite gösterdikleri gözlenmiştir (Iakovidis ve ark., 2011).

Bakır(II) kompleksleri, biyolojik sistemlerde çok sayıda metaloproteininin aktif kısımlarında ve canlı organizmalarda bazı katalitik proseslerde (elektron transfer reaksiyonları veya bazı antitümör maddelerin aktivasyonu) önemli bir rol oynamaktadır. Bakır(II) elatlarının biyolojik sistemler ile etkileşime girerek antineoplastik, antibakteriyel, antifungal ve antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bazı bakır(II)-N, S, O / N, N-verici kenetleme maddeleri, DNA baz çifti ile güçlü bağlanma kabiliyeti gösteren anti kanser ajanlardır (Hazra ve ark., 2014).

Katalizör olarak bakır tuzlarının kullanımı Ullmann reaksiyonunun keşfinden itibaren bilinmekte olup C-N, C-S, C-O ve diğer bağ oluşum reaksiyonları için kullanılmıştır. Bununla birlikte, paladyum katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarının keşfinden sonra, bakır kimyası uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Son yıllarda bakır, organik sentezde çeşitli bağların inşsaası için tekrar dikkat çekmeye başlamıştır. Bakır paladyuma kıyasla çok ucuzdur ve yeryüzündeki miktarı çok fazladır. Ayrıca, bakır tuzları genellikle düşük toksisiteye sahiptir. Daha da önemlisi bakır, çapraz bağlanma kimyasında paladyumun yerini alabilir ve benzersiz kemoselektivite ve reaktiviteye sahiptir (Zou, 2013).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Paladyum(II) kompleksleri, paladosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfı olup, çeşitli farmasötik uygulamalarda esas bir role sahiptir. 2013 yılında yapılan bir araştırmada *N,N*-dimetil benzil amin ve tiyöüre ile koordine yeni paladyum(II) komplekslerinin mutajenik olmadığı ve potansiyel immünolojik ve antitümör aktivite gösterebilecekleri kanıtlanmıştır. Bu araştırmada [Pd(dmba)(Cl)tu] ve [Pd(dmba)(N₃)tu] (dmba=*N,N*-dimetilbenzilamin ve tu=tiyöüre) (Şekil 2.1) bileşiklerinin farelerde Ehrlich tümöründeki, ‘Ehrlich Ascites Tomuer (EAT)’ hücreleri ve ‘Peritoneal Exudate Cells (PECs) hücreleri’ üzerinde etkili olduğu görülmüştür. 3-(4,5-Dimetil tiazol-3-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) analizi kullanılarak, bu komplekslerin EAT hücreleri ve PEC hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri de belirlenmiştir. Komplekslerin, bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri, NO (nitrik oksit), (Gries Tahlili) ve Tümör Nekroz alfa Faktörü (TNF-alfa) üretimine dayalı olarak interlökin-12 ve interlökin-10 (ELİSA) yöntemi ile belirlenmiştir. Bu kompleksler, mutajenik gerginlik yapan sisplatinin aksine *in-vitro* mutajenik etki göstermezler. Bu sonuçlar bu komplekslerin mutajenik olmadığını ve potansiyel immünolojik ve antitümör etkilerinin bulunduğunu göstermektedir. Bu özellikler bu yapıları sisplatine umut verici alternatifler haline getirir (Quilles ve ark., 2013).

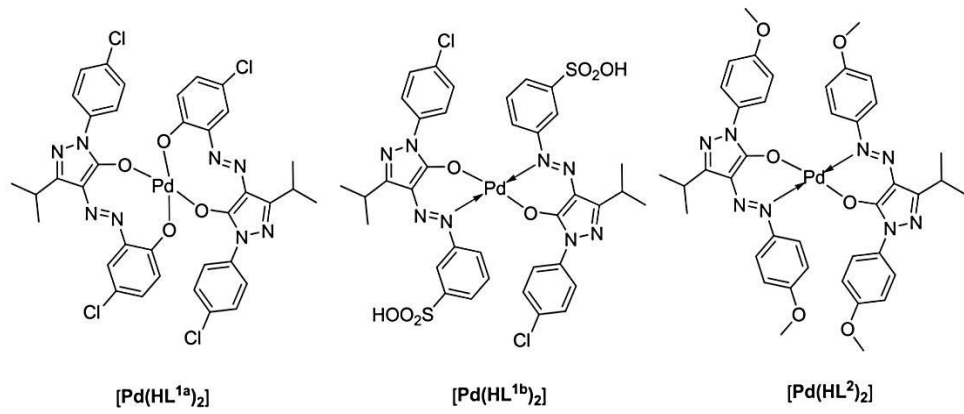


Şekil 2.1. [Pd(dmba)Xtu] kompleksinin yapısı, X: Cl ya da N₃

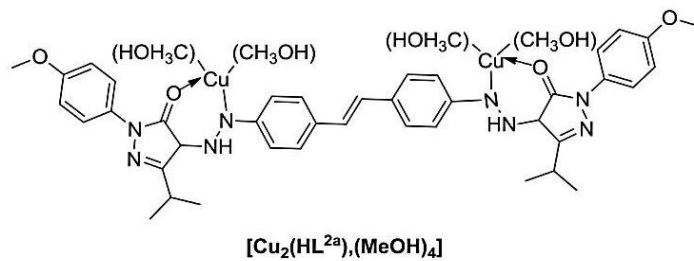
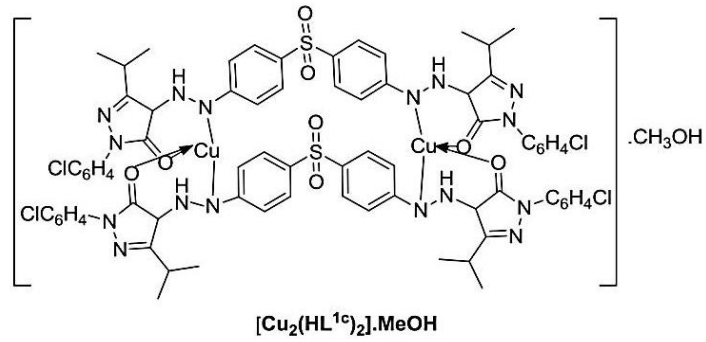
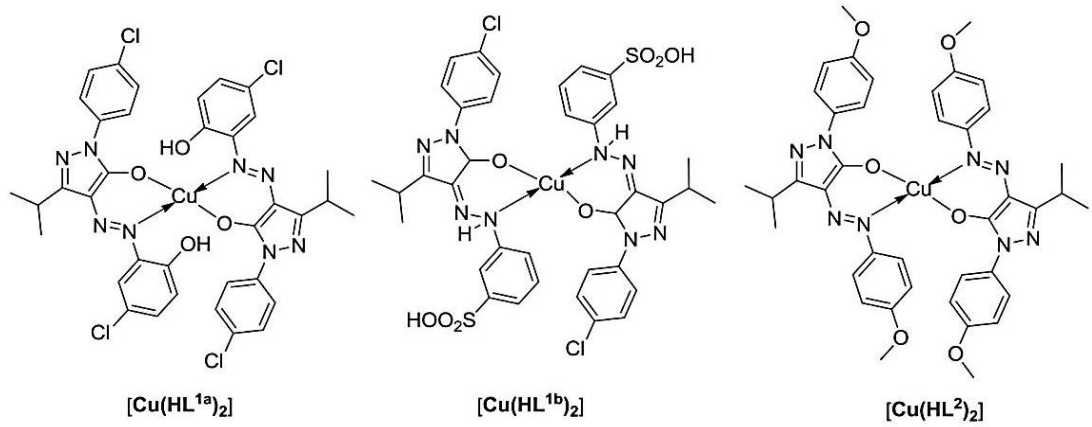
Kanser terapisinde paladyum(II) kompleksleriyle ilgili olarak yapılan bir derleme çalışmasında, 2002-2007 yılları arasında kullanılan paladyum(II) komplekslerinin yapıları, reaktiviteleri ve biyomedikal uygulamaları incelenmiştir. Bu çalışmada, özellikle paladosiklik bileşikler ile paladyum(II) komplekslerinin, biyolojik mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Paladosiklik bileşiklerin kimyasal yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki korelasyonları sonucu olarak:

1. Metalik izomer komplekslerinin yüksek düzeyde antitümör aktiviteye sahip olanlarında trans pozisyonunda piridin ve imin ligant türevlerini içerdikleri,
2. Biyolojik aktiviteye sahip katyonik komplekslerin varlığı,
3. Kanserli hücre DNA'sı çift heliksteki metalik komplekslerin interkalasyonu için tercihli nükleotidlerin keşfi,
4. Terminal amin grupları, karboksilat grupları, imidazolik histidin grubu ve çoğunlukla tiol metionin grubu ile metalik komplekslerin proteinler ve peptidler gibi diğer biyolojik moleküller ile etkileşimi,
5. p-İzopropilbenzaldehit tiyosemikarbazon'dan sentezlenen yeni orto-siklopalladatlanmış bileşikler, cis-diamindikloroplatin(II)'ye duyarlı tümör hücrelerinde spesifik sitotoksik özelliklerle ortaya konmuştur (Caires, 2007).

Bağdatlı ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada, elde ettikleri yeni azo- ve bisazopirazolon boyalarının bakır ve paladyum komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlerinde metal kaynağı olarak $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (bakır(II) asetat monohidrat) ve $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (paladyum(II) asetat) bileşiklerini kullanmışlardır. Sentezledikleri metal komplekslerinin FTIR, NMR, ESI/MS ve UV-Vis. gibi spektral analiz yöntemleri ve termal analiz yöntemlerinin uygulanması sonucu karakterizasyonlarını sağlamışlardır. Önceki çalışmalarında sentezlenen azo ve bisazopirazolonların, bakır(II) asetat monohidrat ve paladyum(II) asetat ile reaksiyon verirken moleküllerin genellikle hidrazo- ve enol- formlarını tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Ancak bisazopirazolon bileşiklerinin paladyum(II) asetat ile reaksiyon vermediğini ifade etmişlerdir. Bunun nedenini ise, bisazo- bileşiklerinin, azo- bileşiklerine göre daha hacimsel ve ağır olması ve buna bağlı olarak da Pd^{+2} iyonunun elektronik yapısının uygun geometriyi sağlayamaması olarak açıklamışlardır. Oluşan metal komplekslerinin önerilen yapıları Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'de görülmektedir (Bağdatlı ve ark., 2013).

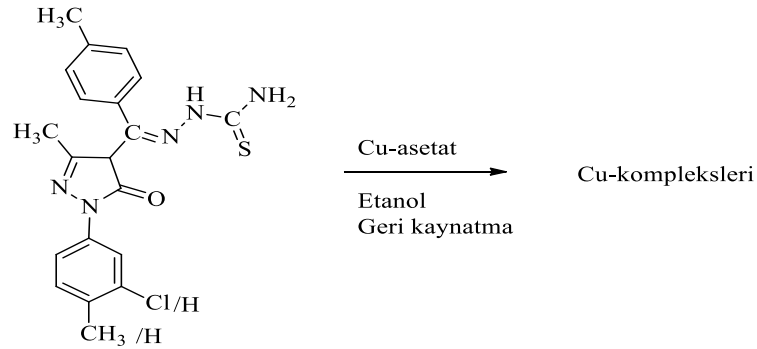


Şekil 2.2. Paladyum(II) kompleksleri (Bağdatlı ve ark., 2013)

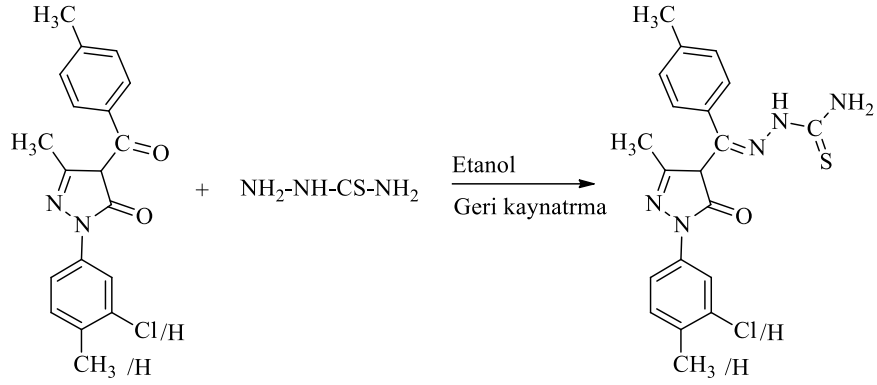


Şekil 2.3. Bakır(II) kompleksleri (Bağdatlı ve ark., 2013)

Vyas ve arkadaşları, 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, pirazolon ihtiva eden Schiff bazlı ligantların (Şekil 2.5) Cu(II) komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin DNA nükleaz aktivasyonunu incelemişlerdir. Cu(II) komplekslerinin genel sentez yöntemi Şekil 2.4’de görüldüğü gibidir. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin DNA nükleaz aktivite incelemesi için, pET30a plazmid DNA kullanılmış ve komplekslerin bu DNA’ya bağlanma özellikleri, viskozite, DNA bölünmesi ve çeşitli spektral analizlerle belirlenmiştir. Bu spektral analizlerden UV-Vis. analizi sonucu bakır komplekslerinin DNA helazonuna interkalasyon yoluyla bağlandığı ve bunun sonucu olarak spektrum verilerinde hipokromizm ve kırmızıya kayma gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca kompleksin bağlanma eğilimi floresans spektroskopik çalışmasıyla incelenmiştir. Bu çalışma için önce pET30a plazmid DNA'ya zayıf florofor madde olan etidyum bromür (EB) bağlanmış ve normalde zayıf emisyon yoğunluğu olan etidyum bromür, DNA’ya bağlandıktan sonra (DNA-EB) kuvvetli emisyon yoğunluğuna sahip olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra ise DNA-EB ile Cu(II) kompleksleri etkileştirilmiş ve Cu(II) komplekslerinin DNA-EB’ye bağlanması sonucu DNA-EB’nin güçlü emisyon yoğunluğunda ciddi bir azalma gözlemlendiği vurgulanmıştır. Bunun sonucunda Cu(II) kompleksleri ile DNA-EB deki EB’nin yer değiştirdiği kanısına varılmıştır (Vyas ve ark., 2011).



Şekil 2.4. Cu (II) komplekslerinin sentezi (Vyas ve ark., 2011)

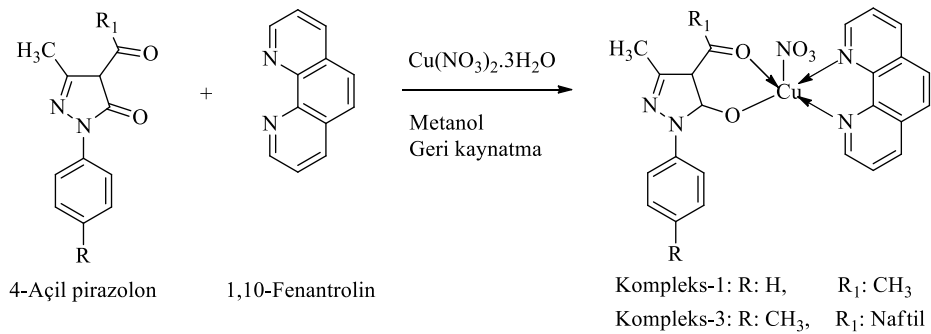


Şekil 2.5. Schiff bazlı ligantların sentezi (Vyas ve ark., 2011)

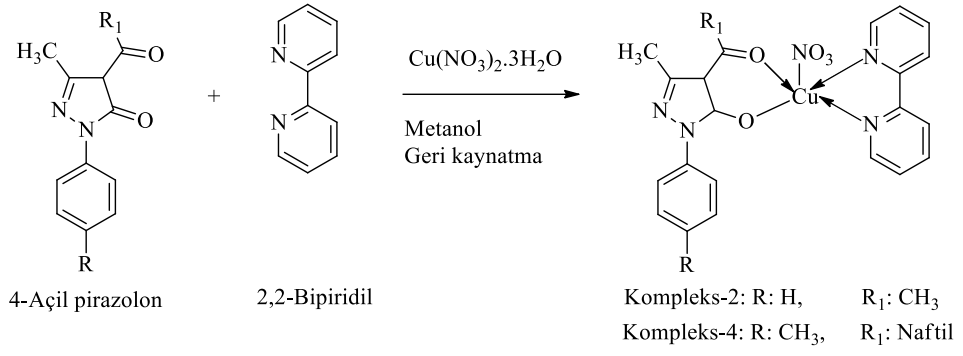
Yapılan bir çalışmada insan akciğer karsinom hücrelerine (A549) karşı en az sitotoksositeye sahip yeni sentezlenmiş pirazolon esaslı, üçlü Cu(II) kompleksinin, karakterizasyonu, kristal yapısı, DNA bağlama, protein bağlama ve anti-kanser aktivitesi gibi özellikleri incelenmiştir.

Sentezlenen yeni üçlü Cu(II) kompleksi: [Cu (TMCPMP-TS) (Fen)] olarak isimlendirilmiştir. Bu isimlendirmede ‘TMCPMP-TS; (Z)-2-((1-(3-klorofenil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il) (p-tolil)metilen) hidrazinkarbotioamit’ olarak ve ‘Fen; 1,10-Fenantrolin’ şeklinde kodlandırılmıştır. Kompleksin kristal yapı tayininin X-ışını kristalografisi ile belirlendiği, kare piramidal ve trigonal bipiramidal arasında bir geometrik yapıda bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca kompleksin, interkalasyon yoluyla buzağı-DNA’sına bağlanma gösterdiği ifade edilmiştir. Protein bağlama özelliğinin incelenmesi için sığır serum albümini kullanılmış ve kompleksin serbest ligantlara göre daha kuvvetli bağlanma gösterdiği sonucuna varılmıştır. Kompleksin, oksidatif bir mekanizma yoluyla mitokondriyal hasara yol açan A549 (insan akciğer kanseri) hücrelerine karşı anti kanser aktivitesi; hücre canlılığı tahlili (MTT), hücrel bütünlük tahlili (LDH salınımı), hücre içi ROS üretimi (DCFDA boyaması), mitokondriyal zar potansiyeli, nükleer morfoloji tahlili (DAPI boyama), apoptozun değerlendirilmesi yöntemleriyle incelenmiş ve sentezlenen kompleksin kanser tedavisi için geliştirilebilir bir bileşik olabileceği belirtilmiştir (Vyas ve ark., 2013).

Jadeja ve arkadaşlarının 2017’de yaptıkları bir çalışmada, 4-açıl pirazolon türevlerinden elde edilen 4 farklı Cu(II) kompleksinin, insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki apoptozik indükleyici etkisi ile Bax (pro-apoptotik) ve Bcl2 (anti-apoptotik) genleri üzerinde gen ekspresyonu etkisi incelenmiştir. Yeni Cu(II) komplekslerinin sentezi için başlangıç maddeleri olarak 3-Metil-5-okso-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-karbaldehid (L1), 4-(1-Naftoil)-3-metil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on (L2), 1,10-Fenantrolin, 2,2-Bipiridil ve Cu(NO₃)₂.3H₂O bileşiklerini kullanılmıştır. Önce 4-açilpirazolonların (L1 ve L2) sentezi gerçekleştirilmiştir. Pirazolon türevlerinden L1 kullanılarak kompleks-1 ve kompleks-2, L2 kullanılarak da kompleks-3 ve kompleks-4 elde edilmiştir. Elde edilen komplekslerin sentezi için genel reaksiyon Şekil 2.6 ve Şekil 2.7’de gösterilmiştir. Komplekslerin bozunma (parçalanma) sıcaklıklarının 200-350 °C arasında olduğu bildirilmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapısal karakterizasyonu, FTIR, NMR, ESI/MS ve X-ışını kristal yapı tayini gibi yöntemlerle gerçekleştirilmiş ve bütün komplekslerin kare piramidal yapıda bulunduğu ifade edilmiştir. Ayrıca komplekslerin, insan akciğer karsinoması (A549) ve insan akciğer epitelyal (L132) hücreleri üzerindeki anti kanser aktiviteleri, hücre kültürü, sitotoksikite belirleme, reaktif oksijen türünün belirlenmesi (DCFDA boyaması), nükleer morfolojinin belirlenmesi (DAPI boyama) ve gen ekspresyon çalışmaları ile incelenmiş, bu çalışmalar sonucunda sentezlenen komplekslerin, hücre içi oksidatif stresi yükseltebileceği ve apoptozu indükleyici faktörler olarak görev alabilecekleri belirtilmiştir (Jadeja ve ark., 2017).



Şekil 2.6. Kompleks-1 ve kompleks-3’ün sentezi (Jadeja ve ark., 2017)



Şekil 2.7. Kompleks-2 ve kompleks-4'ün sentezi (Jadeja ve ark., 2017)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasalların firma ve katalog numaraları

Kimyasal Madde Adı	Firma	Katalog No
4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür	Sigma-Aldrich	152137
Metil izobütirilasetat	Merck Millipore	814190
Benzoil klorür	LOBA Chemie	1736
Furoil klorür	Sigma-Aldrich	149861
Paladyum(II) asetat	Sigma-Aldrich	520764
Bakır(II) asetat monohidrat	Sigma-Aldrich	61148
Hekzan	Tekkim Kimya Sanayi	250516122001
Etil asetat	Tekkim Kimya Sanayi	030517112001
Kloroform	Sigma-Aldrich	24216
Metanol	Sigma-Aldrich	24229
Etanol	Merck KGaA / Germany	1.00986.2500
1,4-Dioksan	Merck KGaA / Germany	1.03115.2500
Dimetilformamid	Sigma-Aldrich	227056
Hidrojen klorür	Sigma-Aldrich	07102
Kalsiyum hidroksit	Molar Kimya	t-800100
Silica gel 60 (0.063-0.100 mm) kolon kromatografisi	Merck KGaA Germany	1.15101.1000

3.2. Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, HEIDOLPH-2 model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Sentezlenen yeni maddelerin erime noktaları ‘Electrothermal IA9200’ dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle yapıldı. Termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silika jel 60” (70-230 mesh), ince tabaka kromatografisi için fluoresans indikatörlü Merck 5554 silika jel tabakalar kullanıldı. Spotların görüntülenmesinde Camag marka 254/366 nm UV lamba ve kabini kullanıldı.

Ultraviyole spektrumları ‘UV-Vis. Spektrofotometre (SHIMADZU UV-1800)’ spektrofotometresinde 200-800 nm dalga boyu aralığında ve Infrared spektrumları, ATR tekniği kullanılarak ‘FTIR SHMADZU IR AFFINITY-1’ spektrofotometresinde, Ordu Üniversitesi, Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

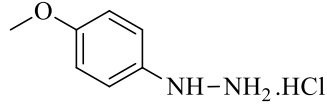
Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR/APT) Giresun Üniversitesinde ‘Bruker Avance-III 400 MHz NMR’ cihazıyla kloroform-d (CDCl_3) ve metanol-d₄ (CD_3OD)’de alındı.

Kütle spektrumları Ordu Üniversitesi – Merkezi Araştırma Laboratuvarında ‘GC-MS SHIMADZU-QP2010’ kütle spektrofotometresi cihazıyla çekildi. LCMS/MS, ESI-MS Spektrumları Amasya Üniversitesi – Merkezi Araştırma Laboratuvarında ‘AB Sciex 3200 Q Trap LC-MS/MS’ cihazında gerçekleştirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bileşiklerin Özellikleri ve Spektral Verileri

4.1.1. 4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür ($C_7H_{11}ClN_2O$)

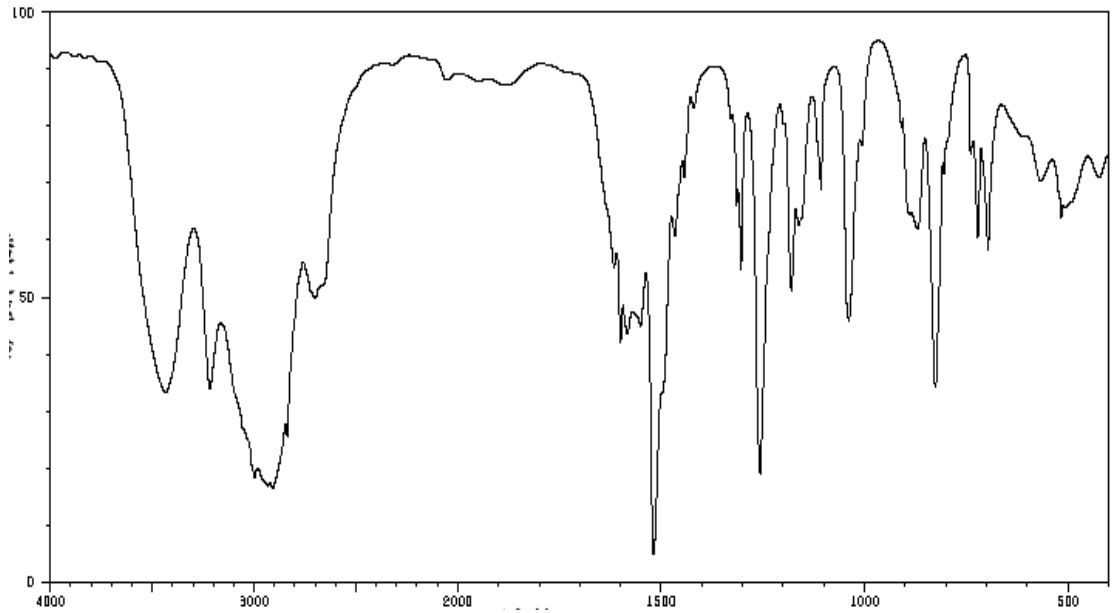


Şekil 4.1. 4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı

Erime noktası: 160-162 °C

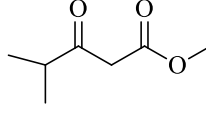
Molekül ağırlığı: 174 g/mol, (Anonim, 2017c).

FTIR spektrumu (KBr):



Şekil 4.2. 4-Metoksifenilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FTIR spektrumu (Anonim, 2017ç)

4.1.2. Metil İzobütirilasetat (C₇H₁₂O₃)



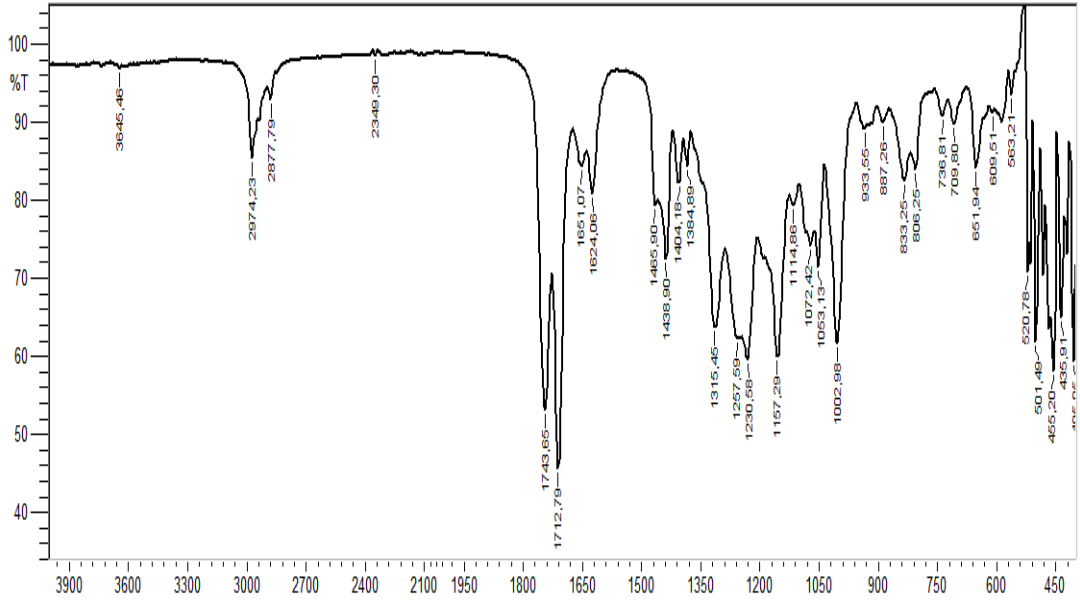
Şekil 4.3. Metil izobütirilasetat bileşiğinin yapısı

Kaynama noktası: 55-57 °C

Yoğunluğu: 1.013 g/mL, 20 °C

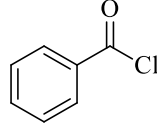
Molekül ağırlığı: 144 g/mol, (Anonim, 2017d).

FTIR spektrumu (ATR):



Şekil 4.4. Metil izobütirilasetat bileşiğinin FTIR spektrumu

4.1.3. Benzoil klorür (C_7H_5ClO)



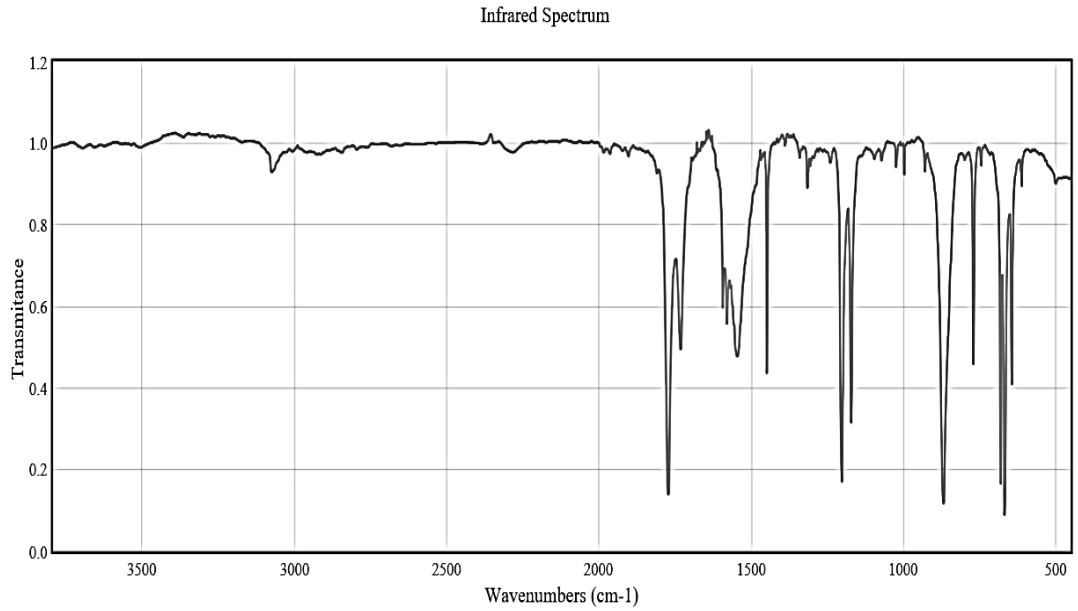
Şekil 4.5. Benzoil klorür bileşiğinin yapısı

Kaynama noktası: 198 °C

Yoğunluğu: 1,211 g/ml 25 °C

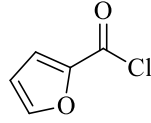
Molekül ağırlığı: 140 g/mol, (Anonim, 2017e).

FTIR spektrumu:



Şekil 4.6. Benzoil klorür bileşiğinin FTIR spektrumu (Anonim, 2017f)

4.1.4. 2-Furoil Klorür (C₅H₃ClO₂)



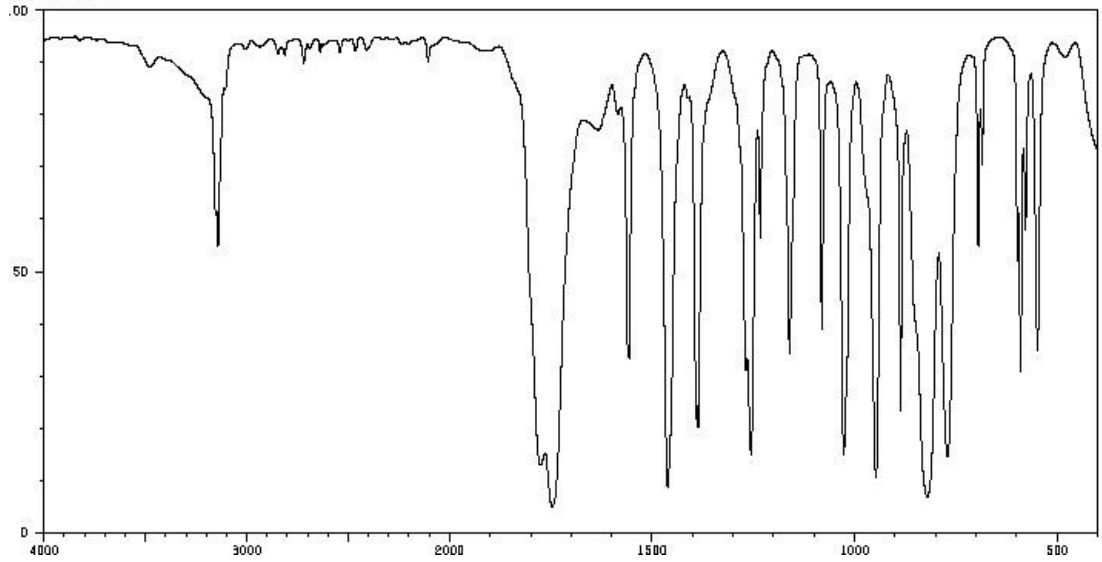
Şekil 4.7. 2-Furoil klorür bileşiğinin yapısı

Kaynama noktası: 173-174 °C

Yoğunluk: 1.324 g/ml, 25 °C

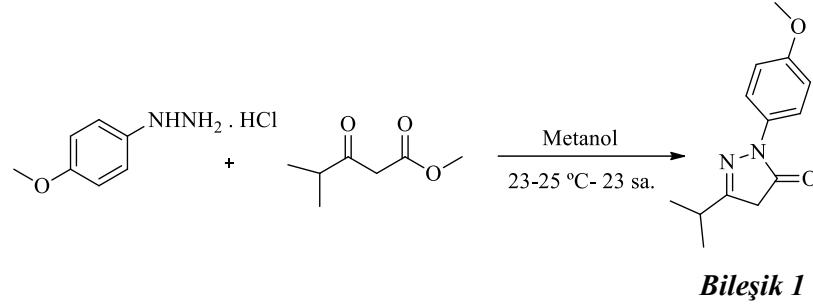
Molekül ağırlığı: 130 g/mol, (Anonim, 2017g).

FTIR spektrumu:



Şekil 4.8. 2-Furoil klorür bileşiğinin FTIR spektrumu, (Anonim, 2017ğ)

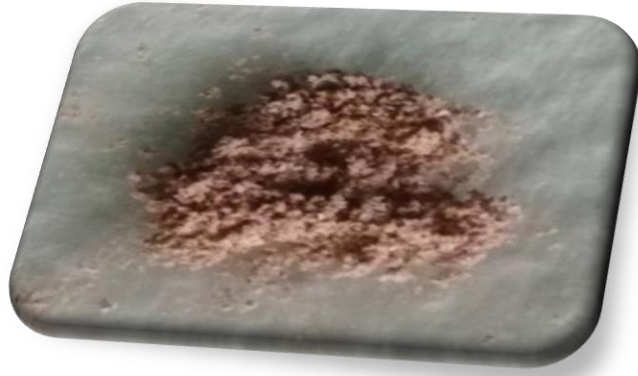
**4.1.5. 3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on, (C₁₃H₁₆N₂O₂),
(*Bileşik 1*)'in Sentezi**



Şekil 4.9. 3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on sentezi (Günkara ve ark., 2013)

Günkara ve ark., (2013) yaptıkları bir çalışmada yeni azo- ve bisazo-5-pirazolon boyalarının sentezi üzerinde çalışmış ve elde ettikleri yeni pirazol-5-on bileşiklerinden bir tanesi olan 3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin sentezini Şekil 4.9'da gösterildiği gibi belirtmişlerdir.

Şekil 4.9'da belirtilen 3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on bileşiğinin elde edilmiş yöntemi esas alınarak önce, 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür (174.5 mg, 1 mmol) bileşiği oda sıcaklığında, metanolde (8 ml) çözüldü. Yine oda sıcaklığında metanolde (3 ml) çözülen metil izobütirilasetat (144 mg, 1 mmol) 5 dakika boyunca, metanoldeki 4-metoksifenilhidrazin hidroklorür üzerine damla damla ilave edildi ve reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ince tabaka kromatografisi (TLC) ile tespit edildi ve kolon kromatografisi ile saflaştırılarak [3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on] bileşiği elde edildi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. 3-İzopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 232 g/mol

Saflaştırma: Kolon kromatografisi (3:1 Hekzan/Etilasetat)

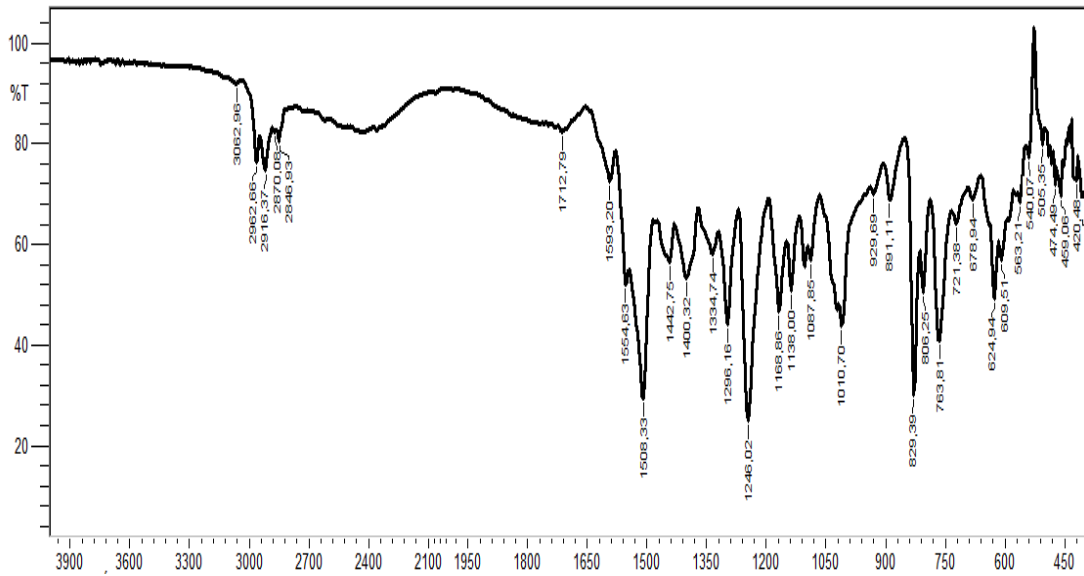
Fiziksel hal: Yavruağzı-açık kahverengi renkte katı madde

Erime noktası: 146 -149 °C

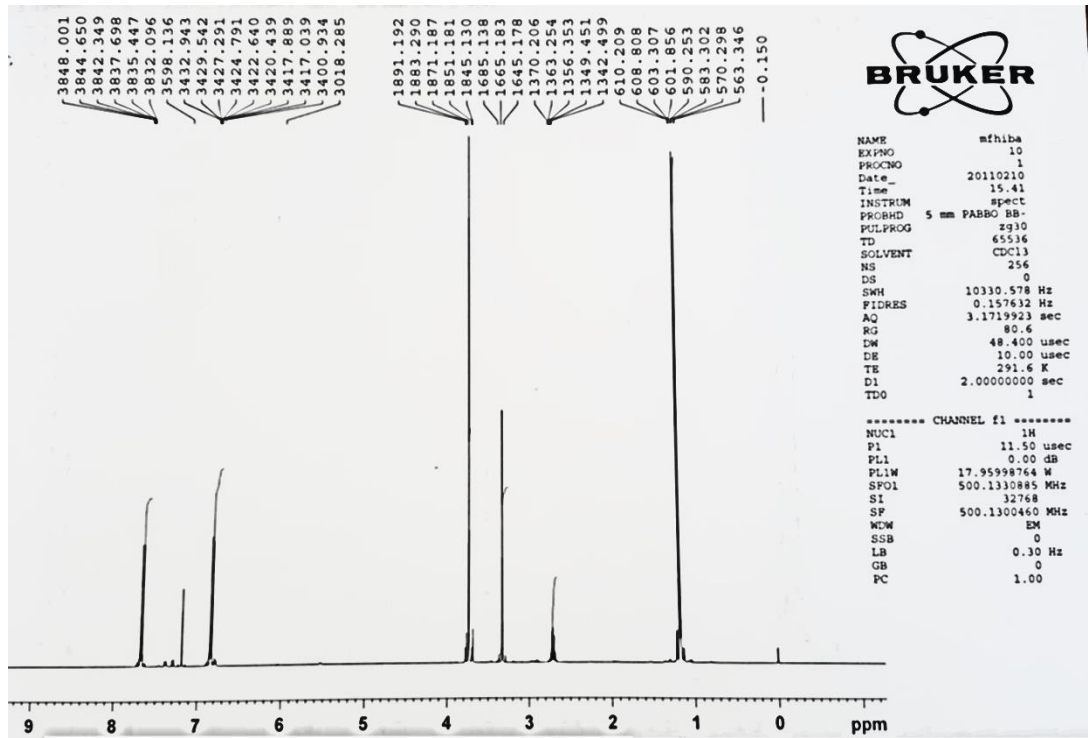
Verim: % 64 (148.5 mg, 0.64 mmol)

R_f değeri: 0.4 (3:1 Hekzan / Etilasetat)

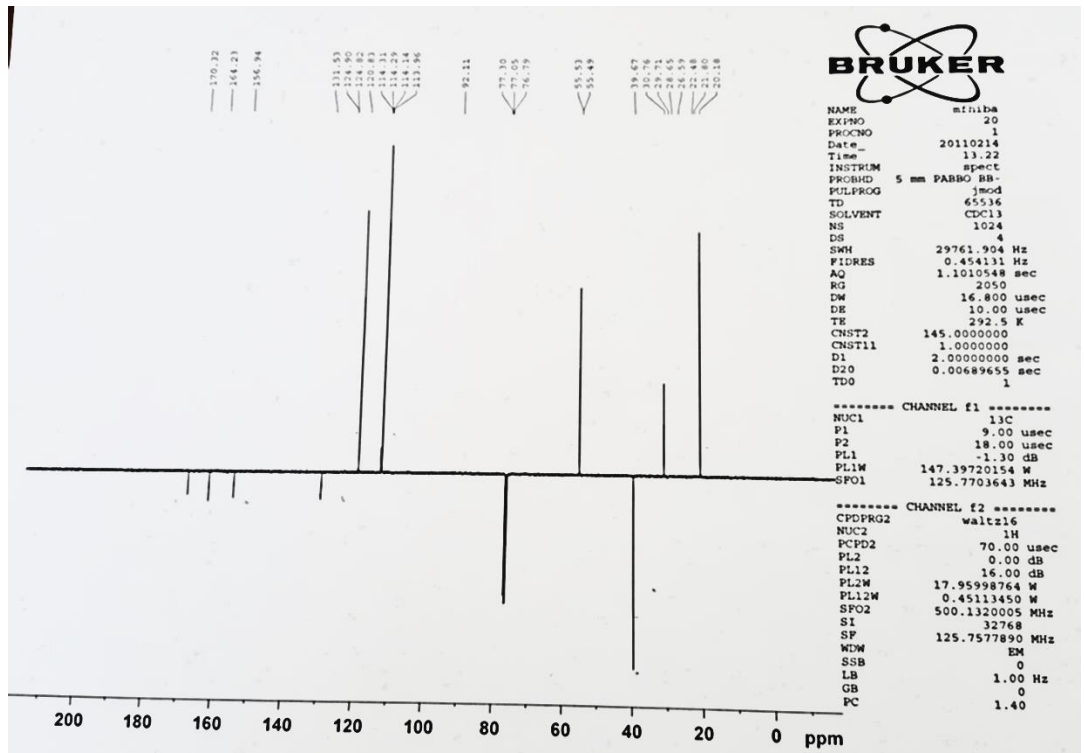
4.1.5.1. Bileşik I'in Spektrumları:



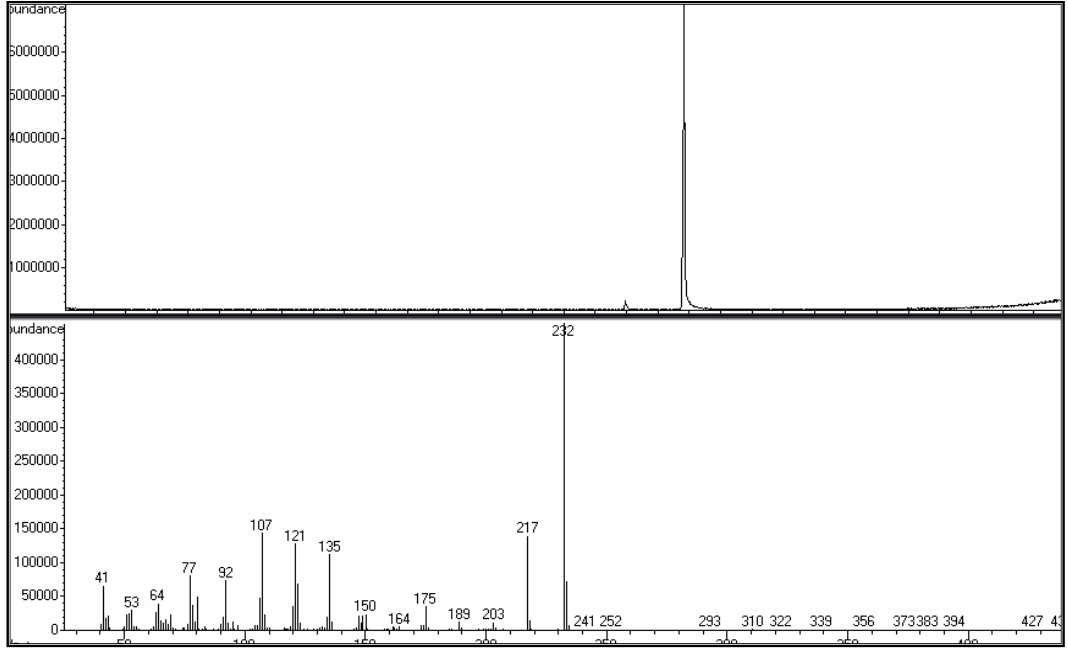
Şekil 4.11. Bileşik I'in FTIR spektrumu (ATR)



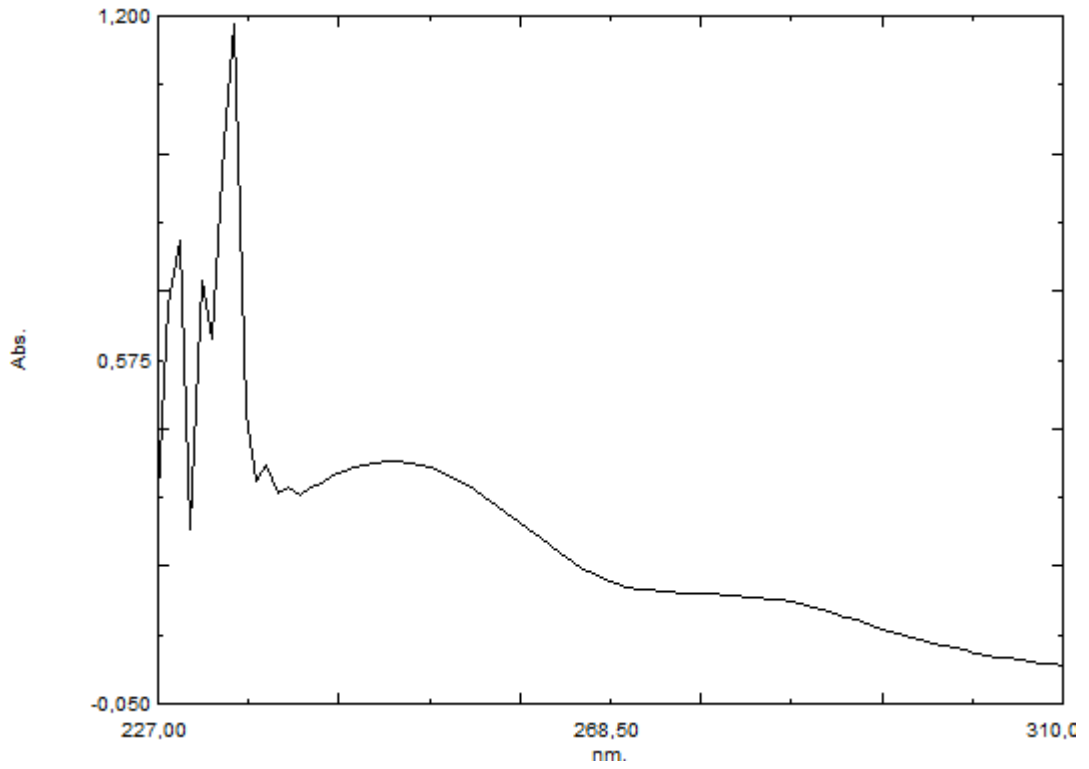
Şekil 4.12. *Bileşik 1*'in ^1H NMR spektrumu, ($\text{CHCl}_3\text{-d}$) (Günkara ve ark., 2013)



Şekil 4.13. *Bileşik 1*'in ^{13}C /APT spektrumu, ($\text{CHCl}_3\text{-d}$) (Günkara ve ark., 2013)



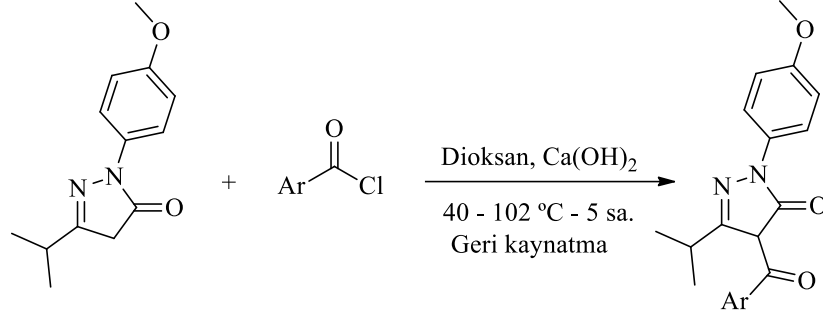
Şekil 4.14. *Bileşik 1*'in GC-MS spektrumu (Günkara ve ark., 2013)



Şekil 4.15. *Bileşik 1*'in UV-Vis. spektrumu (CHCl_3)

4.2. Yeni Sentezlenen 5-Pirazolon Temelli Ligant Yapılar

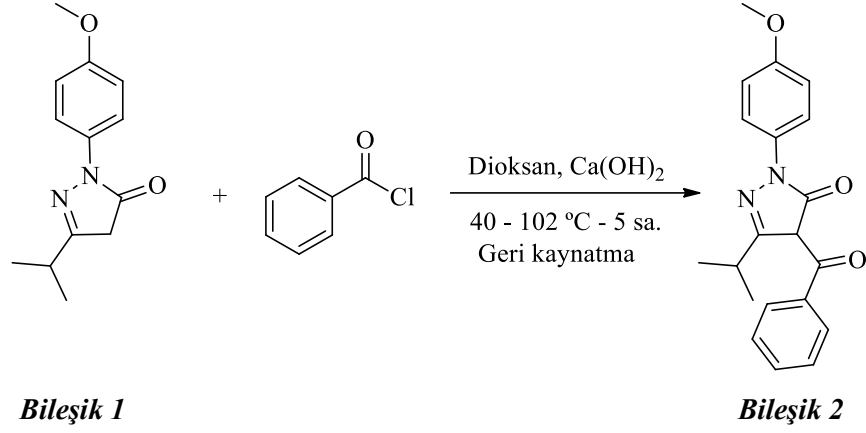
4.2.1. Aroil- Substitüe 5-Pirazolonların Sentezi İçin Genel Yöntem



Şekil 4.16. Aroil- substitüe moleküllerin sentezi için genel reaksiyon yöntemi

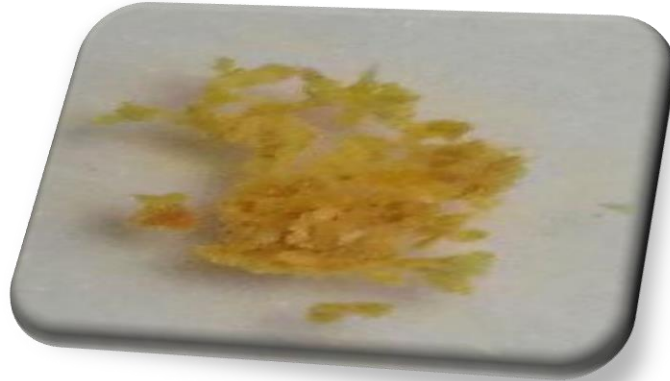
1,4-Dioksanda (5ml), 40 °C de çözülen 3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on (**Bileşik 1**) bileşiğine (0.43 mmol), katalizör olarak Ca(OH)₂ (0.86 mmol) bileşiği eklendi. Çözelti aynı sıcaklıkta 20 dakika karıştırıldıktan sonra, aroil klorür bileşiği (0.516 mmol) 5 dakika boyunca damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi ve çözelti 15 dakika kadar 40 °C de karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık, 1,4-dioksanın kaynama sıcaklığının biraz üstüne (102 °C) ayarlandı ve reaksiyon balonu geri yoğunlaştırma düzeneğine bağlanarak reaksiyon 5 saat boyunca karıştırıldı. Ardından reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine 10 ml, 4N HCl ilave edildi ve reaksiyon balonu, bir gece buzdolabında saklandı. Ertesi gün etil asetat ve tuzlu su yardımıyla ekstraksiyon işlemi yapılarak ürünün bulunduğu organik faz ayrıldı ve magnezyum sülfat ile kurutularak süzüldü. Karışımın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile tespit edilen ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4.2.2. 4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on, (C₂₀H₂₀N₂O₃), (Bileşik 2)'nin Sentezi



Şekil 4.17. 4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin sentez yöntemi

Yeni aroil- substitüe pirazolon bileşiklerinin sentezinde kullanılan genel yöntem esas alınarak, '4-Bezoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on' bileşiğinin (**Bileşik 2**) sentezi gerçekleştirildi [**Bileşik 1**: 148.5 mg (0.64 mmol); benzoil klorür: 0.074 ml (0.64 mmol, 90 mg)]. 3:1 Hekzan: etil asetat fazında yürütülen ince tabaka kromatografisi (TLC) ile tespit edilen ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılarak elde edildi (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. 4-Benzoil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 336 g/mol

Saflaştırma: Kolon kromatografisi (3/1 Hekzan/Etilasetat)

Fiziksel hal: Sarı renkte katı madde

Erime noktası: 53-55 °C

Verim: % 68 (146.23 mg, 0.435 mmol)

R_f değeri: 0.68 (3:1 Heksan / Etilasetat)

4.2.2.1. *Bileşik 2'nin Spektral Verileri:*

FTIR (ATR): ν = 3062 (aromatik =C-H gerilimi); 2958, 2920, 2850 (alifatik C-H gerilimleri); 1747 (C=O gerilimi); 1647 (amit C=O gerilimi); 1600 (C=N gerilimi); 1543, 1516 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilimleri); 1242 (C-O gerilimi); 1060 (C-N gerilimi); 698, 678 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

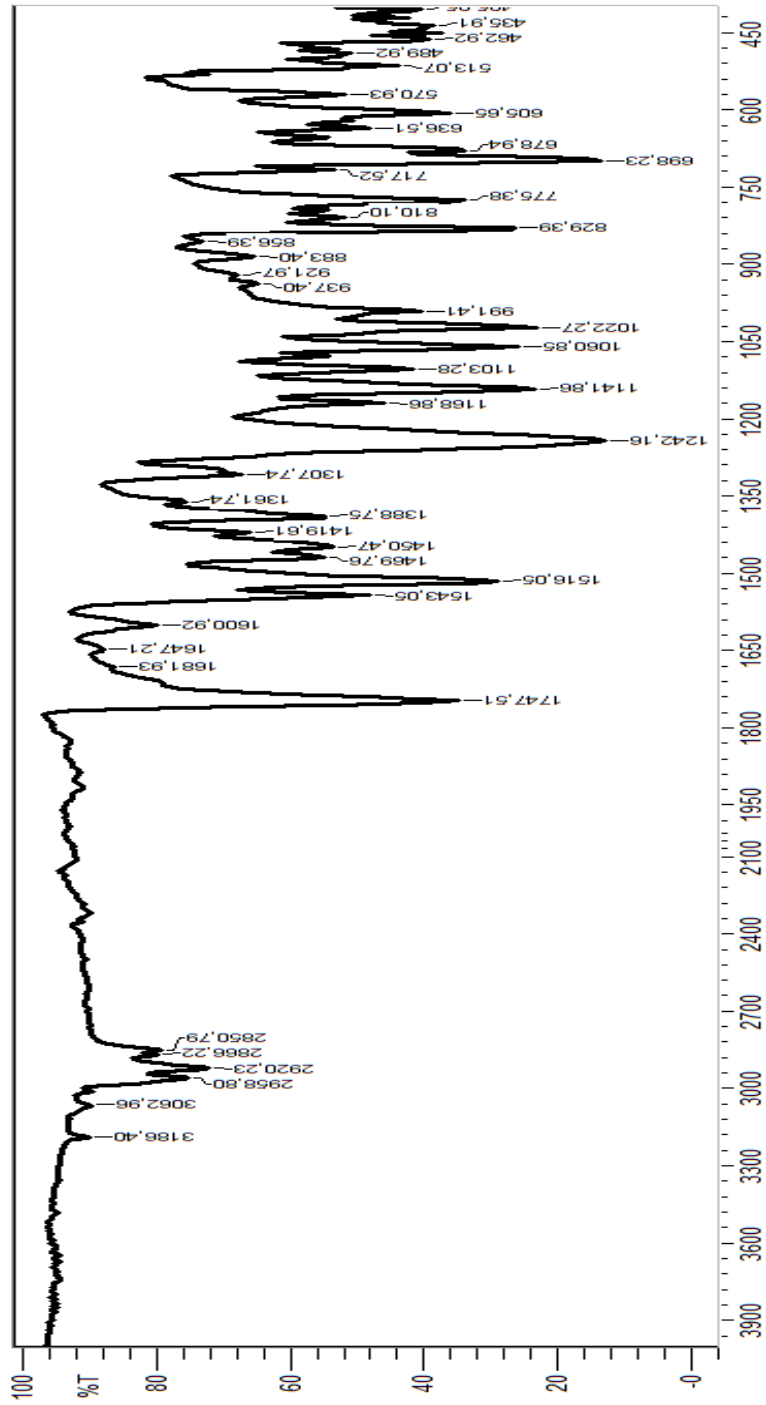
¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 1.33 (d, 6H 2xCH₃, *J*: 6.9 Hz); 3.03 (sep, 1H CH, *J*: 6.9 Hz); 3.82 (s, 3H OCH₃); 6.29 (s, 1H CH); 6.95 (d, 2H, Ar. =CH, *J*: 8.7 Hz); 7.46-7.51 (m, 4H, Ar. =CH); 7.62-7.65 (m, 1H Ar. =CH); 8.1 (d, 2H, Ar. =CH, *J*: 8.7 Hz).

¹³C/APT (100 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 22.82 (-CH₃); 28.93 (-CH); 55.71 [-CH₃ (-OCH₃)]; 92.60 (-CH); 114.42 (Ar. -CH); 125.29 (Ar. -CH); 128.33 (-C); 129.02 (Ar. -CH); 130.52 (Ar. -CH); 131.65 (-C); 134.39 (Ar. -CH); 144.42 (-C); 158.88 [-C (C=O)]; 159.10 [-C (C=O)]; 162.14 (-C). Kimyasal çevresi farklı 15 C atomu vardır.

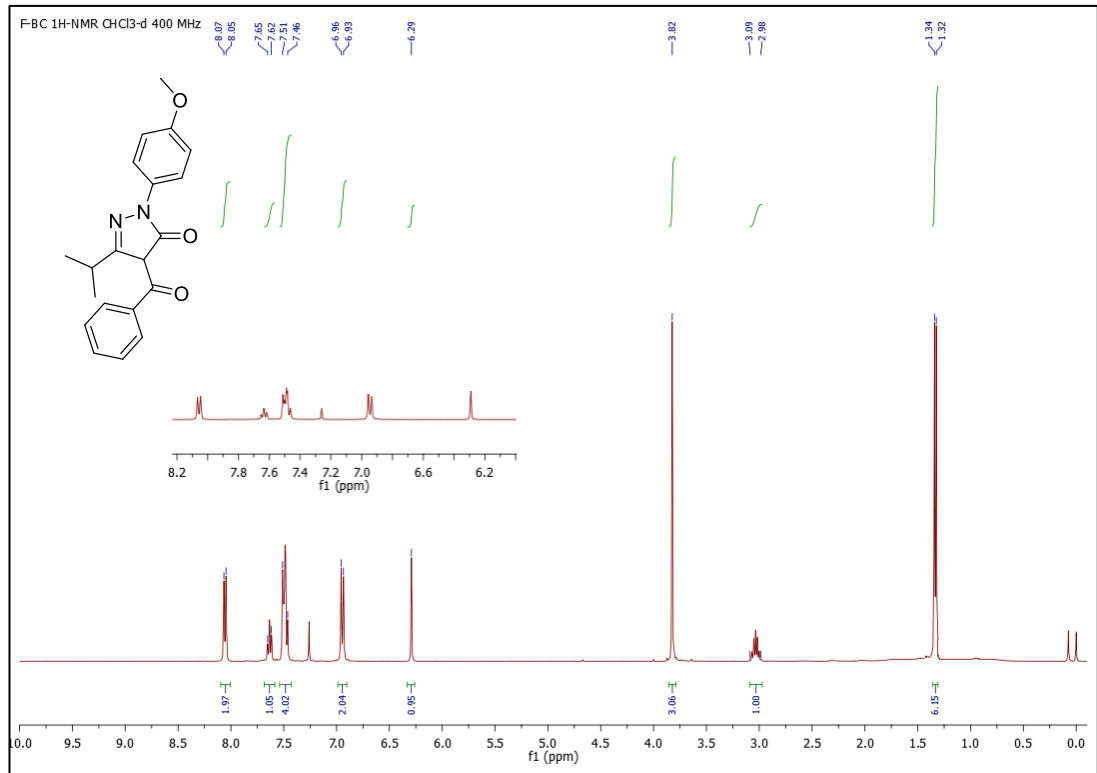
GC-MS: *m/z* (%) = 336 (M⁺; 48.0); 231 (M⁺- Ph-C=O; 0.5); 107 (Ph-C=O; 100); 77 (Ph; 90.0).

UV-Vis. (Kloroform, c= 5.95x10⁻⁵ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm)= 233 (12605.04); 238 (3344.54); 248 (-1579.83); 283 (-11159.66).

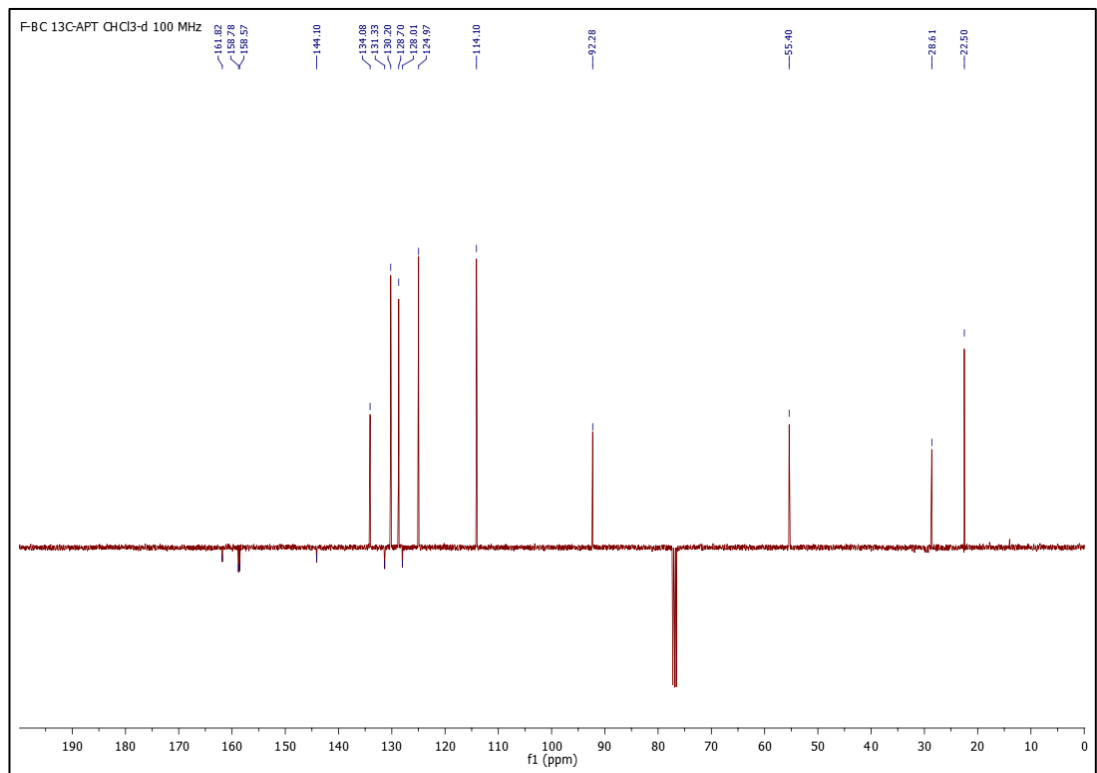
UV-Vis. (DMF, c= 4.47x10⁻⁴ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm)= 249 (6805.37); 255 (7870.25); 261 (7946.31); 266 (7711.41); 268 (8100.67); 271 (8440.72); 273 (8154.36); 275 (7425.06); 277 (6624.16); 287 (4102.91).



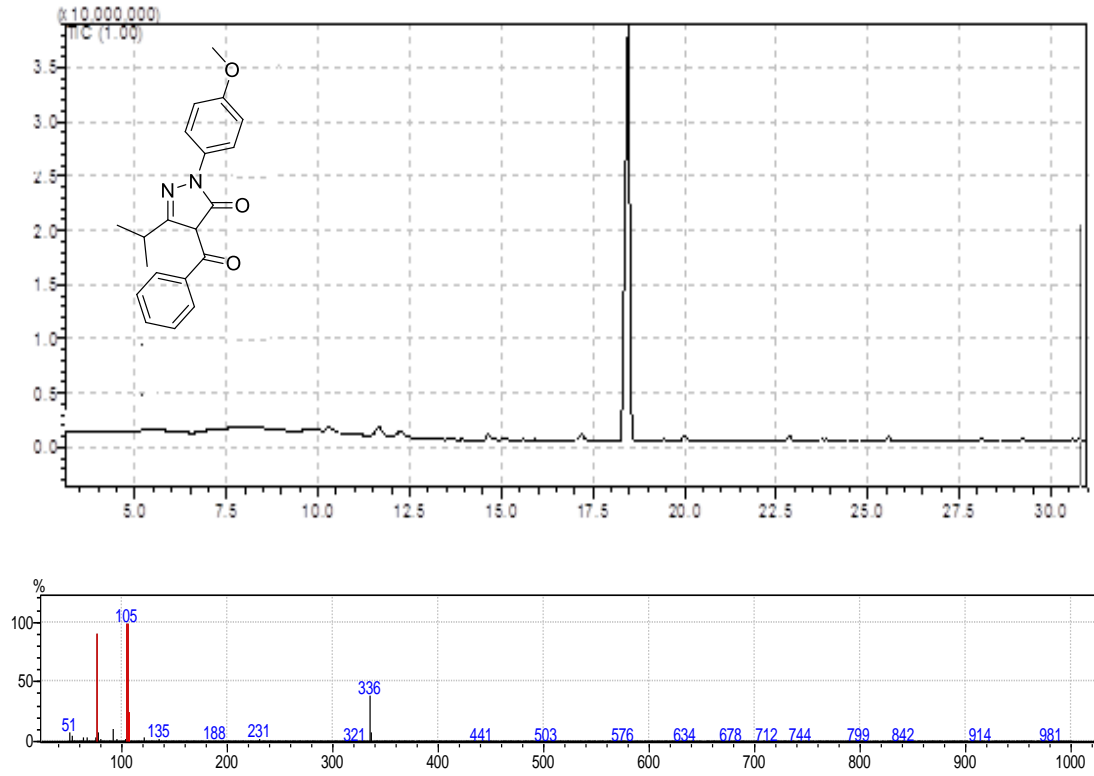
Şekil 4.19. *Bileşik 2*'nin FTIR spektrumu (ATR)



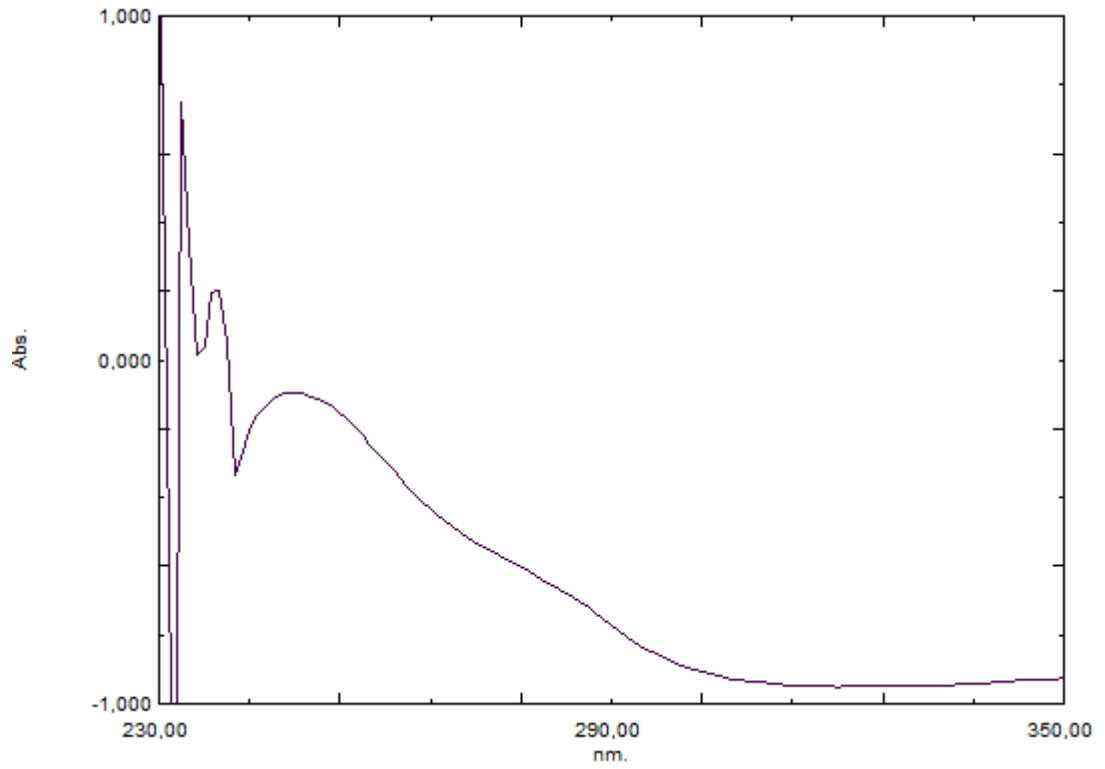
Şekil 4.20. *Bileşik 2*'nin ¹H MNR spektrumu (CHCl₃-d)



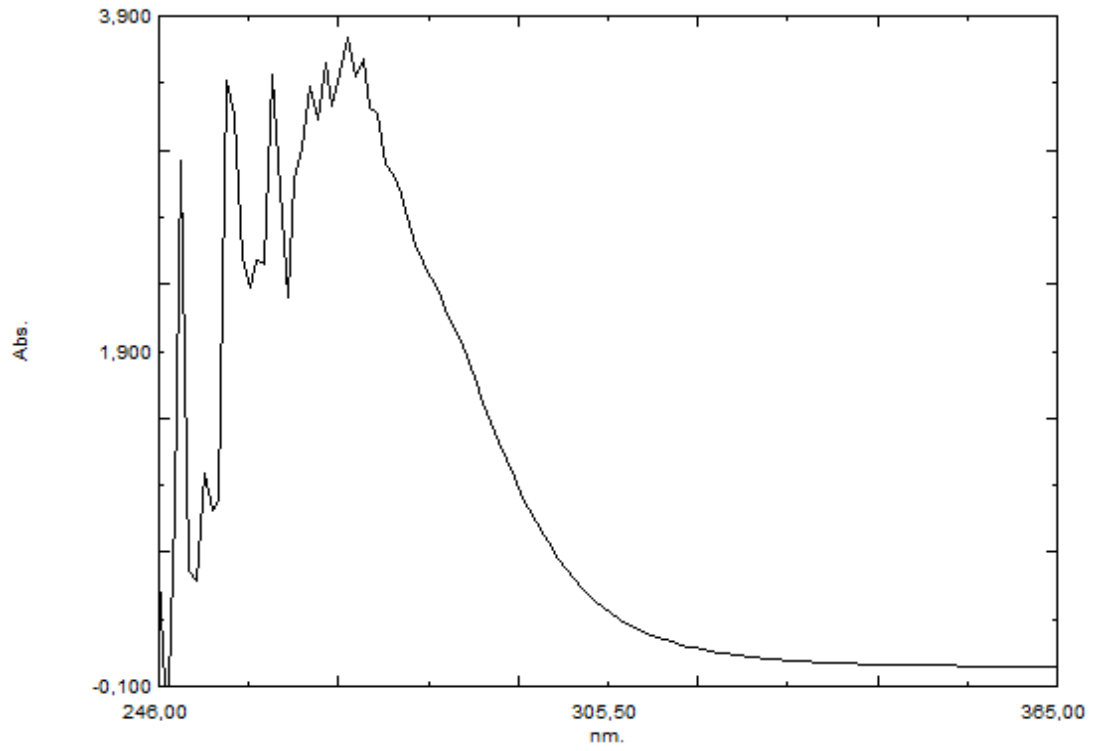
Şekil 4.21. *Bileşik 2*'nin ¹³C/APT spektrumu (CHCl₃-d)



Şekil 4.22. *Bileşik 2*'nin GC-MS spektrumu

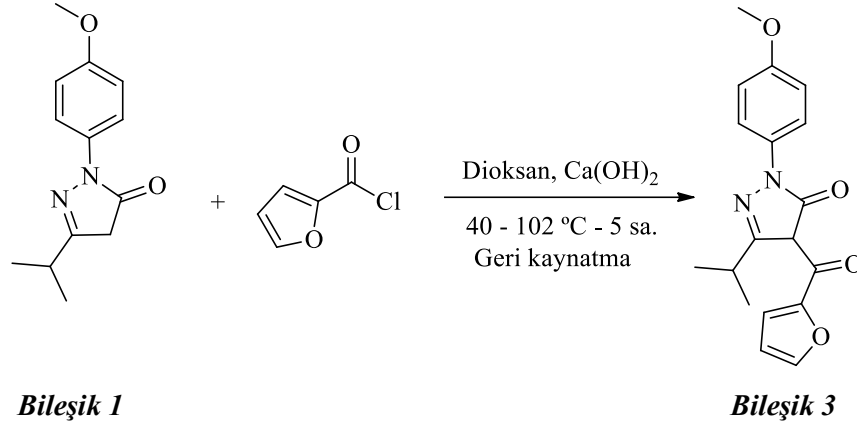


Şekil 4.23. *Bileşik 2*'nin UV-Vis. spektrumu (CHCl₃)



Şekil 4.24. *Bileşik 2*'nin UV-Vis. spektrumu (DMF)

4.2.3. 4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on, (C₁₈H₁₈N₂O₄), (*Bileşik 3*)'ün Sentezi



Şekil 4.25. 4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin sentez yöntemi

Yeni aroil- substitüe pirazolon bileşiklerinin sentezinde kullanılan genel yöntem ile '4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on' bileşiği (*Bileşik 3*) sentezlendi [*Bileşik 1*: 148.5 mg (0.64 mmol); 2-furoil klorür: 0.063 ml (0.64 mmol, 83.5 mg)]. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı ve ürün kolon kromatografisinde saflaştırılarak saf halde elde edildi (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. 4-(Furoil-2-karbonil)-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 326 g/mol

Saflaştırma: Kolon kromatografisi (3/1 Hekzan/Etilasetat)

Fiziksel hal: Kahverengi renkte, yağimsı katı

Erime noktası: -

Verim: % 72 (150.2 mg, 0.46 mmol)

R_f değeri: 0.6 (3:1 Heksan / Etilasetat)

4.2.3.1. *Bileşik 3*'ün Spektral Verileri:

FTIR (ATR): ν = 3062 (aromatik, =C-H gerilimi); 2962, 2931, 2870 (alifatik, C-H gerilimleri); 1755 (C=O gerilimi); 1612 (amit C=O gerilimi); 1589 (C=N gerilimi); 1546, 1516 (alifatik, asimetric ve simetric C-H eğilimleri); 1249 (C-O gerilimi); 1168 (C-N gerilimi); 763, 744 (monosubstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

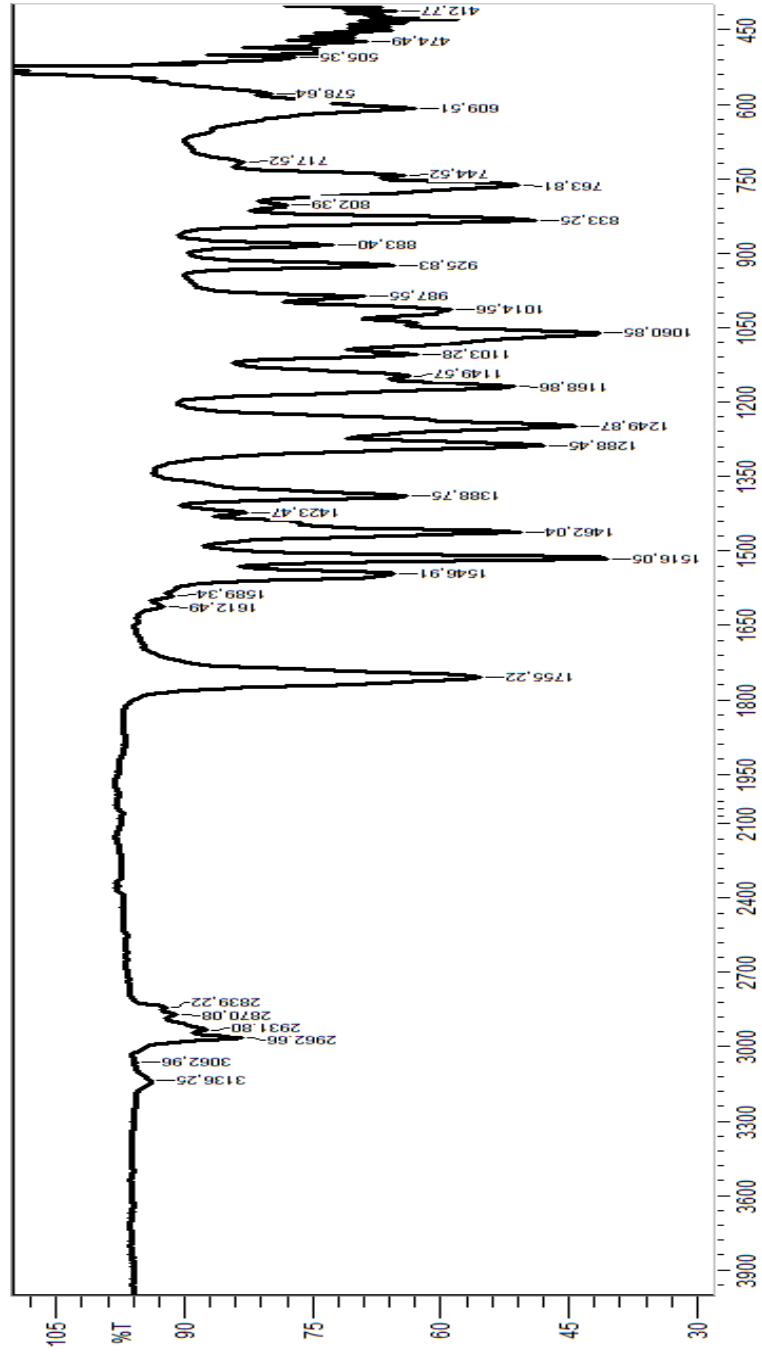
¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 1.32 (d, 6H 2xCH₃, *J*: 6.9 Hz); 3.02 (sep, 1H CH, *J*: 6.9 Hz); 3.83 (s, 3H OCH₃); 6.26 (s, 1H CH); 6.55-6.57 (m, 1H Ar. =CH); 6.95 (d, 2H, Ar. =CH, *J*: 8.9 Hz); 7.26-7.28 (m, 1H, Ar. =CH); 7.5 (d, 2H, Ar. =CH, *J*: 8.9 Hz); 7.67 (s, 1H Ar. =CH).

¹³C/APT (100 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 22.77 (-CH₃); 28.91 (-CH); 55.71 [-CH₃ (-OCH₃)]; 92.60 (-CH); 112.62 (Ar. -CH); 114.37 (Ar. -CH); 120.76 (Ar. -CH); 125.07 (Ar. -CH); 131.98 (-C); 142.28 (-C); 143.65 (-C); 148.22 (Ar. -CH); 153.39 (-C); 158.83 [-C (C=O)]; 159.05 [-C (C=O)]. Kimyasal çevresi farklı 15 C atomu vardır.

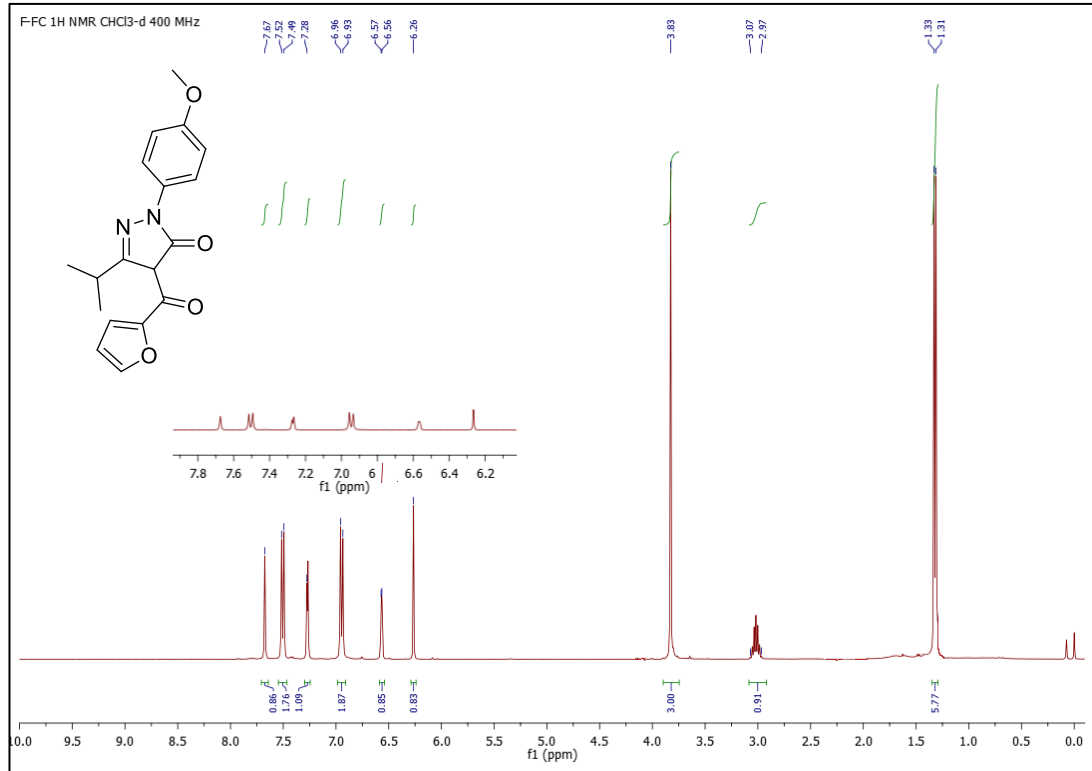
GC-MS: *m/z* (%) = 326 (M⁺, 50.0); 231 (M⁺- Ph-C=O, 20.0); 95 (Furil-C=O, 100); 67 (Furil, 0.5).

UV-Vis. (Kloroform, c= 3.07x10⁻⁵ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm)= 236 (61205.21); 238 (27882.74); 253 (28469.06).

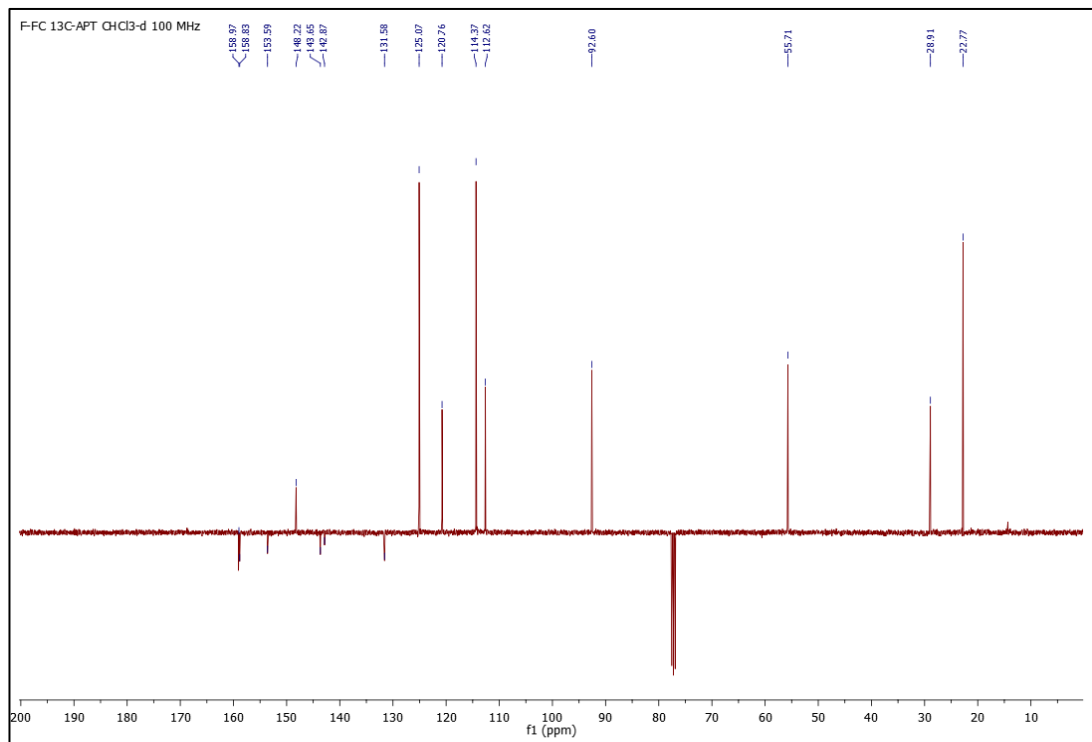
UV-Vis. (DMF, c= 2.684x10⁻⁴ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm)= 254 (8449.72); 256 (10447.09); 258 (7690.02); 260 (10517.89); 263 (9865.87); 266 (11434.43); 270 (11289.12); 274 (8662.44).



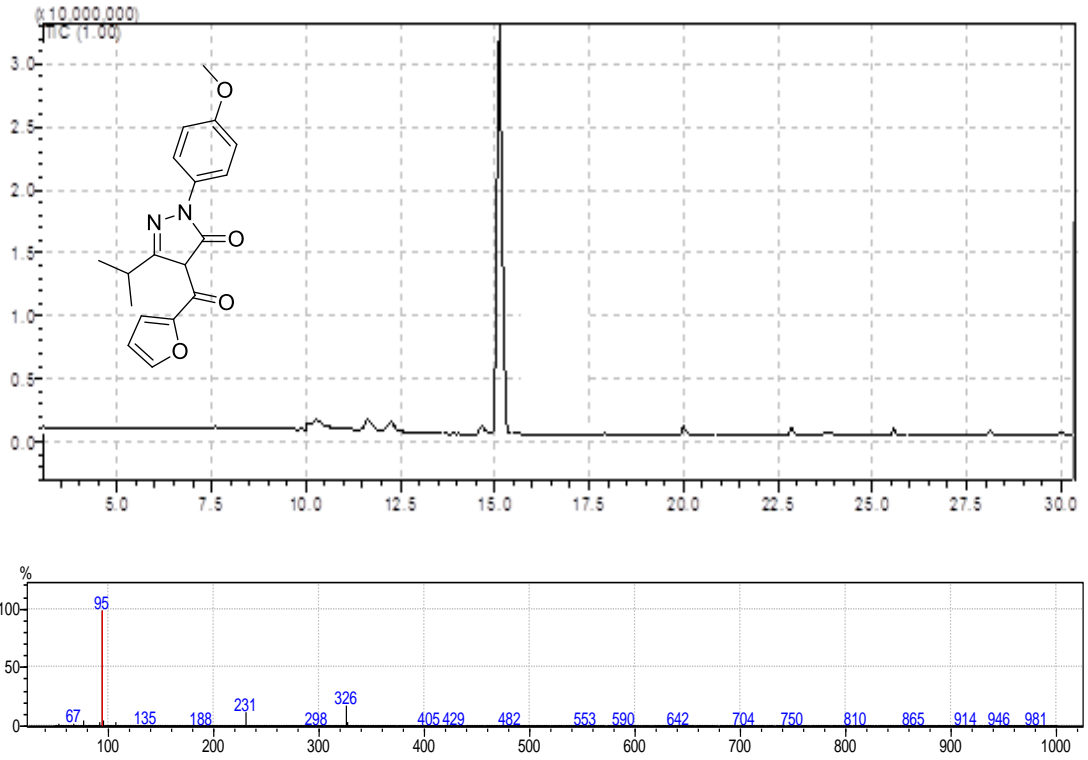
Şekil 4.27. *Bileşik 3*'ün FTIR spektrumu (ATR)



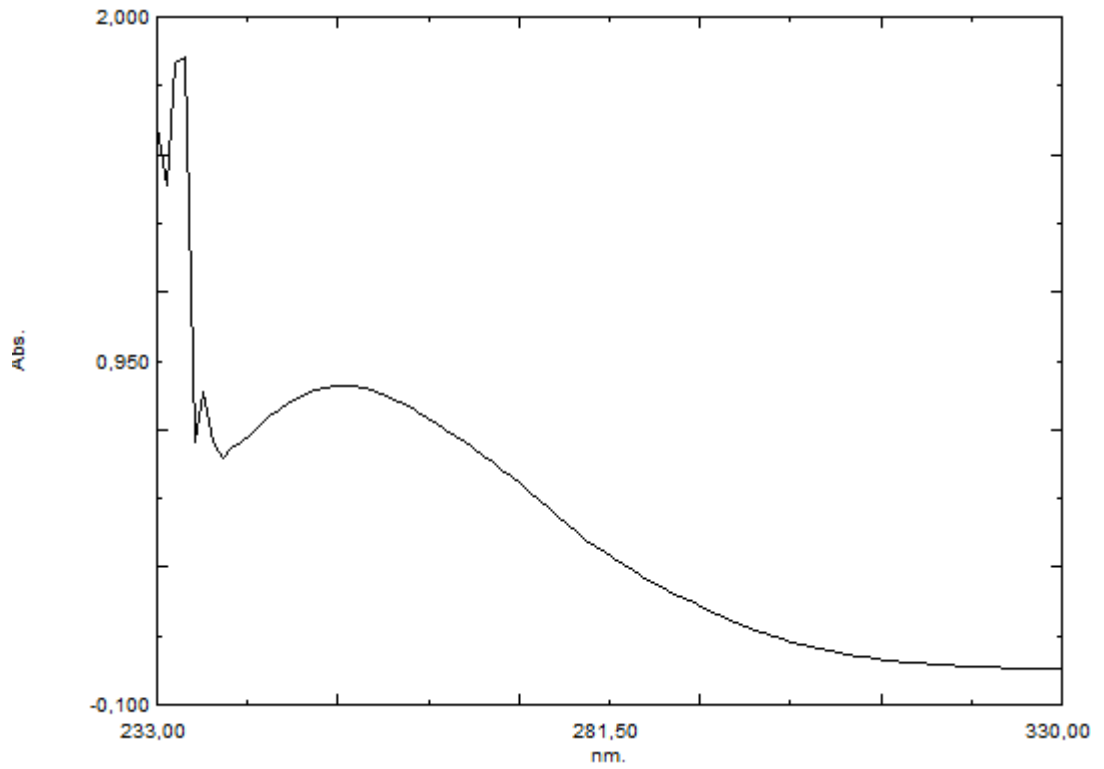
Şekil 4.28. *Bileşik 3*'ün ^1H NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



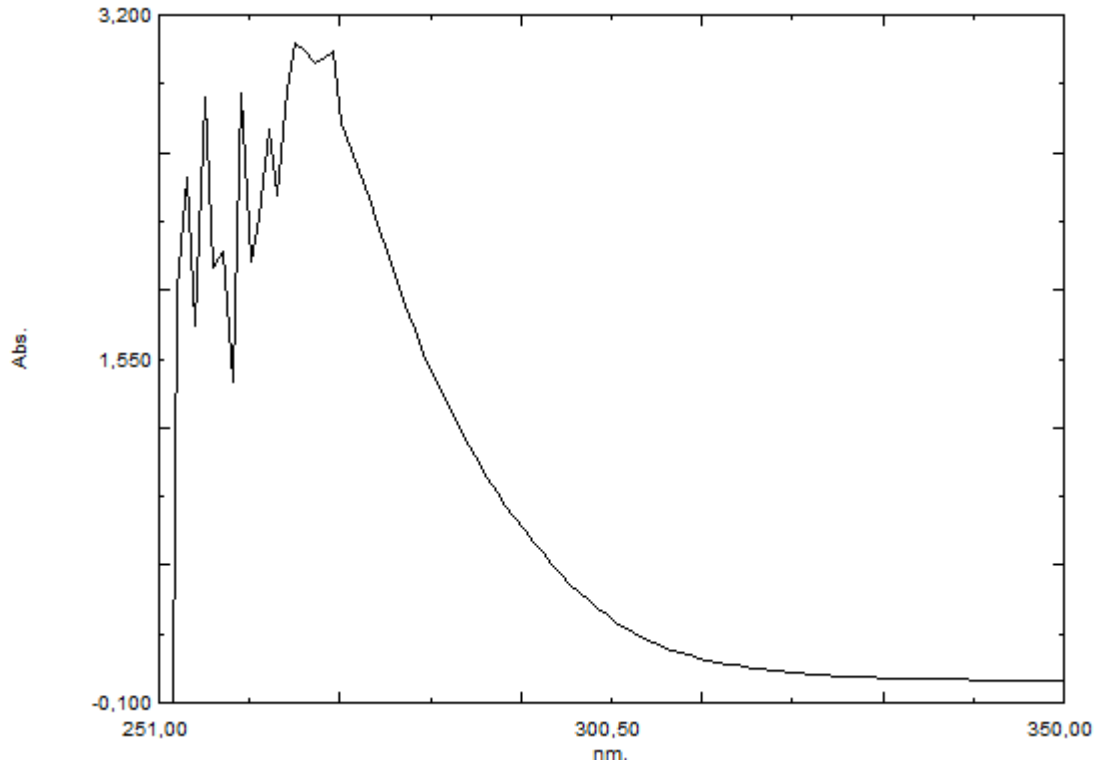
Şekil 4.29. *Bileşik 3*'ün $^{13}\text{C}/\text{APT}$ spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



Şekil 4.30. *Bileşik 3*'ün GC-MS spektrumu



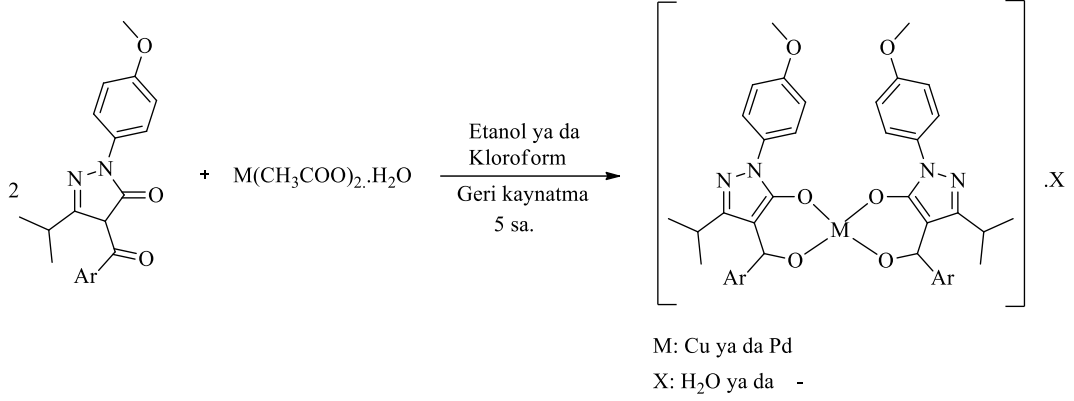
Şekil 4.31. *Bileşik 3*'ün UV-Vis. spektrumu (CHCl_3)



Şekil 4.32. *Bileşik 3*'ün UV-Vis spektrumu (DMF)

4.3. Yeni Sentezlenen Metal Kompleksler

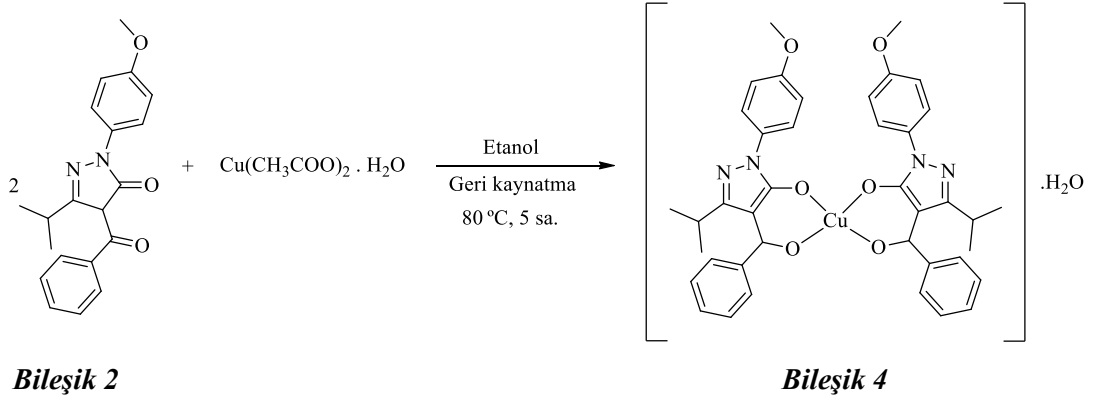
4.3.1. Metal Komplekslerinin Sentezi İçin Genel Yöntem



Şekil 4.33. Metal komplekslerinin genel reaksiyon yöntemi

Yeni sentezlenen aroil- substitüe pirazolon bileşikleri (1 mmol), kloroform veya etanolde (2,5 ml) manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda, kaynama noktalarında (64 °C veya 80 °C) çözüldü (çözücü olarak, paladyum kompleksleri için kloroform, bakır kompleksleri için etanol kullanıldı). Daha sonra sıcak kloroform veya etanolde (1,5 ml) çözülen M(CH₃COO)₂.H₂O bileşikleri (0.5 mmol), yeni aroil- substitüe pirazolon bileşiklerinin üzerine 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi ve reaksiyon balonu geri soğutucu düzeneğine bağlanarak 5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon balonunda çöken katı metal kompleks ürünleri, dekantasyon işlemi ile süzüntüsünden ayrılıp, yıkama işlemi ile saf olarak elde edildi.

4.3.2. [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O, (C₄₀H₄₂CuN₄O₇), (*Bileşik 4*)'ün Sentezi



Şekil 4.34. [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O bileşiğinin sentez yöntemi

Yeni aroil- substitüe pirazolon bileşiklerinden metal komplekslerinin eldesi genel yöntem doğrultusunda hazırlandı [*Bileşik 2*= 79 mg (0.235 mmol); $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 23 mg (0.117 mmol)]. 5 Saat sonunda reaksiyon kapatıldı ve çöken bakır kompleks ürünü '[Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O' dekantasyon işlemi ile süzüntüsünden ayrıldı. Ardından soğuk etanol ile yıkama işlemi yapılarak, kahverengi renkte ve katı haldeki ürün saf olarak sentezlendi. (Şekil 4.35).



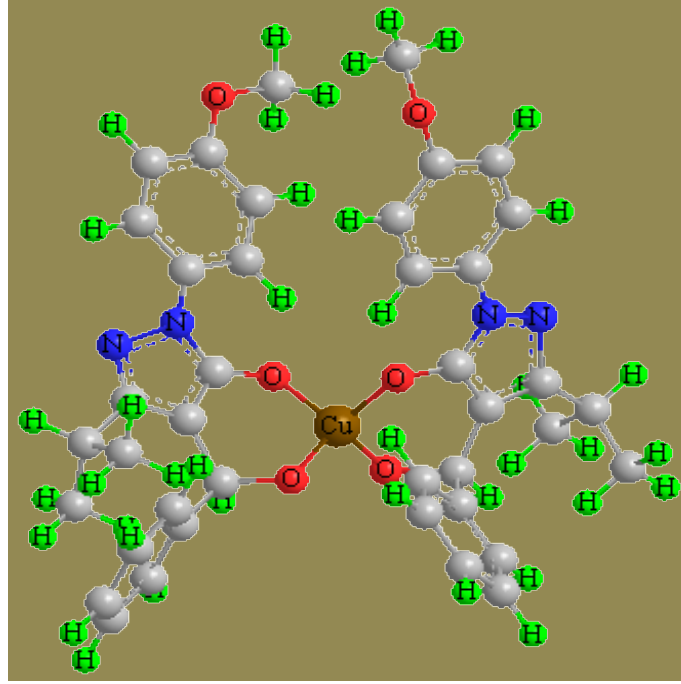
Şekil 4.35. [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 754 g/mol
Saflaştırma: Soğuk etanolle yıkama
Fiziksel hal: Kahverengi renkte, katı toz madde
Bozunma sıcaklığı: 285-286 °C
Verim: % 67 (59 mg, 0.078 mmol)
R_f değeri: 0 (3:1 Heksan/Etilasetat)
R_f değeri: 0.77 (12:1 Etanol/Asetonitril)

Elde edilen [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O bileşiği için çeşitli organik çözücüler ile çözünürlük testi uygulandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O bileşiğinin çözünürlük testi, + (tam çözünme), ± (kısmen çözünme), - (çözünmeme)

ÇÖZÜCÜLER	K.N. (°C)	ODA SICAKLIĞINDA	KAYNAMA SICAKLIĞINDA
Diklorometan	41	±	+
Aseton	56	±	±
Kloroform	61	±	+
Hekzan	65	-	-
Metanol	65	-	-
THF	66	-	-
Etil asetat	77	-	-
Etanol	78	-	-
Benzen	80	-	-
Asetonitril	82	±	+
Propanol	82	-	-
Dioksan	101	-	±
Toluen	111	-	-
DMF	153	+	+
DMSO	189	±	+



Şekil 4.36. [Cu(Prz-Bnz)₂].H₂O bileşiğinin önerilen yapısının tahmini 3 boyutlu gösterimi

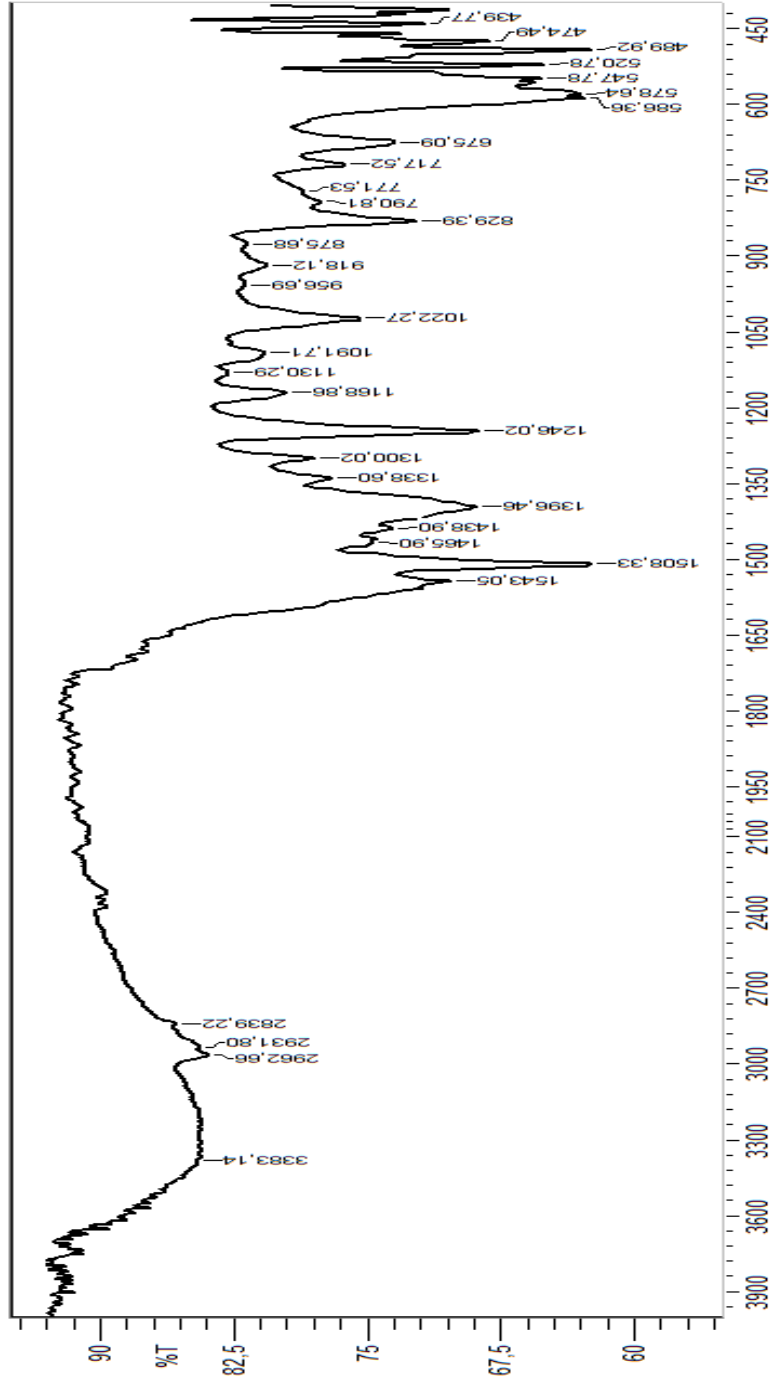
4.3.2.1. Bileşik 4'ün Spektral Verileri:

FTIR (ATR): $\nu = 3383$ (H₂O, O-H gerilimi); 2962, 2931, 2839 (alifatik C-H gerilimleri); 1543, 1508 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilimleri); 1246 (C-O gerilimi); 1091 (C-N gerilimi); 829, 790 (mono substitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri); 586, 520 (Metal-O gerilimleri) cm⁻¹.

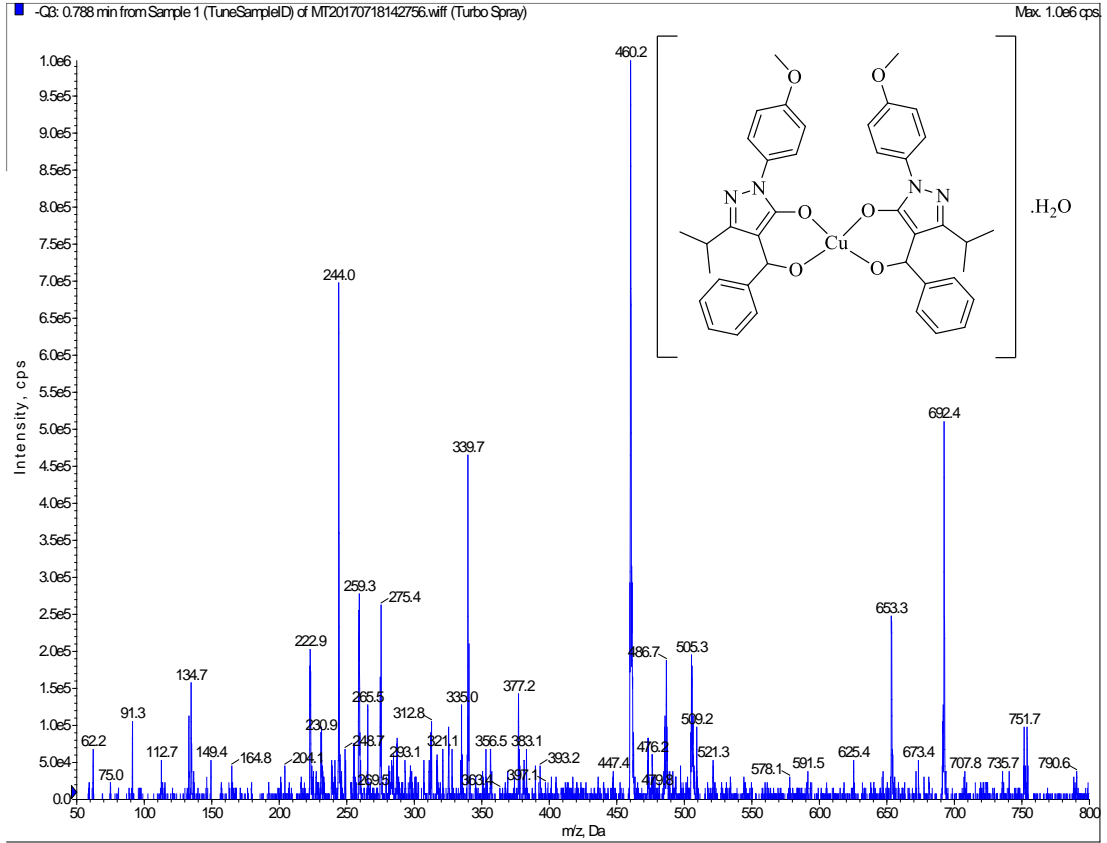
ESI⁽⁺⁾-MS: m/z (%) = 752 (M⁺-1, 10); 736 (M⁺-H₂O, 5); 692 [M⁺ - (H₂O + isopropyl), 50]; 521 [M⁺ - (H₂O + 2Ph-OCH₃), 6].

TG/DTG (-kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T aralığı °C): (-H₂O, 2.57/2.38, 35-46); (-2OCH₃, 8.33/8.22, 47-98); (-2isopropil, 11.63/11.41, 99-187); [-C₁₀H₅N₂O₂ (pirazolon-CH₂O), 24.22/24.53, 188-316]; [-C₇H₆O (PhCH₂O), 14.26/14.07, 316-363], (-Ph, 10.17/10.21, 610-970).

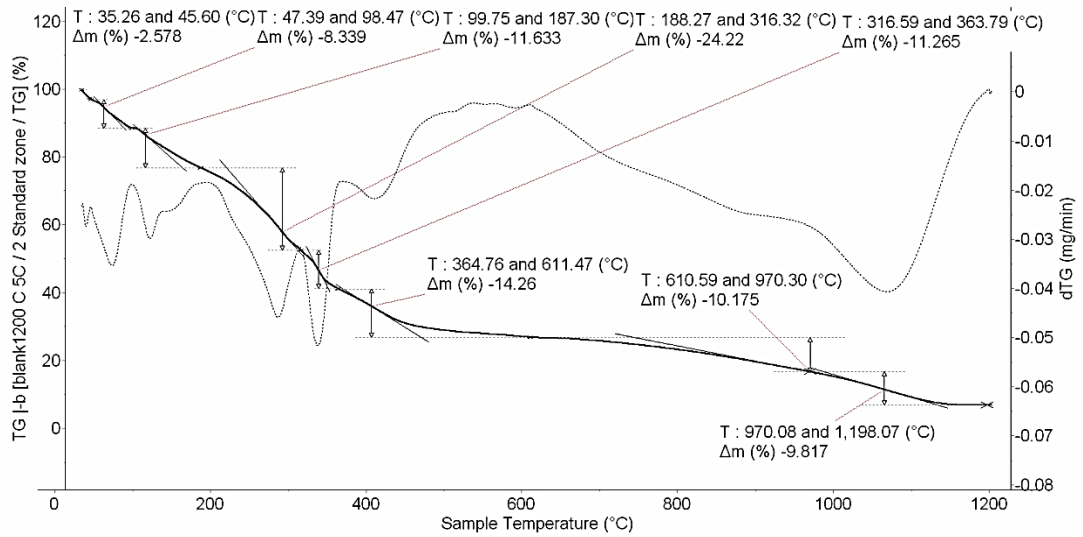
UV-Vis. (DMF, c= 4.233x10⁻⁴ mol/L): λ_{\max} (ϵ , L/mol.cm)= 272 (9402.32); 276 (9147.18); 281 (8778.64); 284 (7715.57); 352 (2095.44); 447 (574.06).



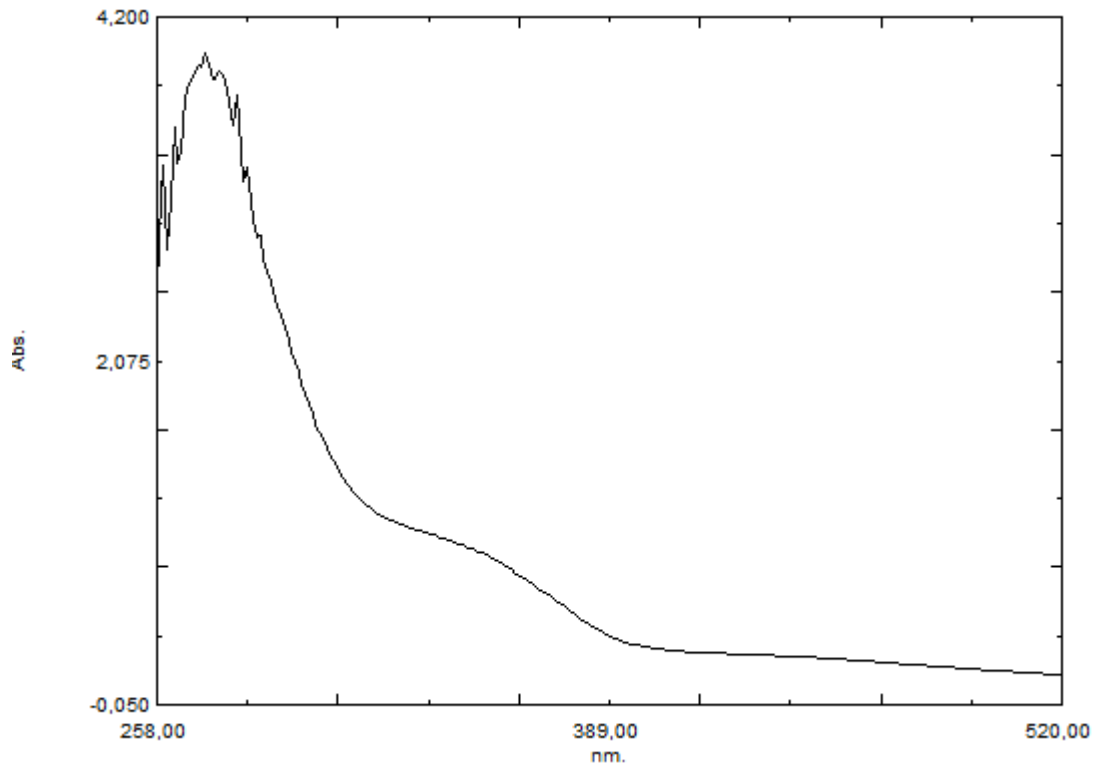
Şekil 4.37. *Bileşik 4*'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.38. *Bileşik 4*'ün ESI⁽⁻⁾-MS spektrumu

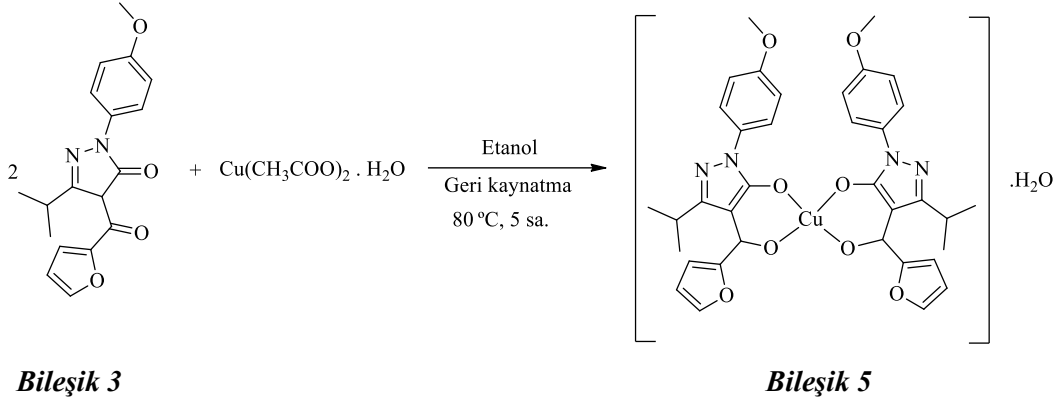


Şekil 4.39. *Bileşik 4*'ün TG/DTG eğrileri



Şekil 4.40. *Bileşik 4*'ün UV-Vis. spektrumu (DMF)

4.3.3. [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O, (C₃₆H₃₈CuN₄O₉), (*Bileşik 5*)'in Sentezi



Şekil 4.41. [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O bileşiğinin sentez yöntemi

Metal komplekslerinin hazırlanmasında kullanılan genel yöntemle göre hazırlandı [*Bileşik 3*: 76.7 mg (0.235 mmol); Cu(CH₃COO)₂. H₂O: 22.9 mg (0.1176 mmol)]. Reaksiyon konulduktan yaklaşık bir saat sonra başlangıçta açık kahverengi renkte olan çözeltinin koyu kahverengiye döndüğü ve bir süre sonra da bakır kompleks ürününün kahverengi katı şeklinde çöktüğü gözlemlendi. 5 Saat sonra reaksiyon kapatıldı ve çöken [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O ürünü önce dekantasyon işlemi ile süzüntüsünden ayrıldı. Ardından soğuk etanol ile yıkama işlemi yapılarak saf halde elde edildi (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 734 g/mol

Saflaştırma: Soğuk etanolle yıkama

Bozunma sıcaklığı: 348 °C

Fiziksel hal: Koyu kahverengi renkte, katı toz madde

Verim: % 66 (57 mg, 0.077 mmol)

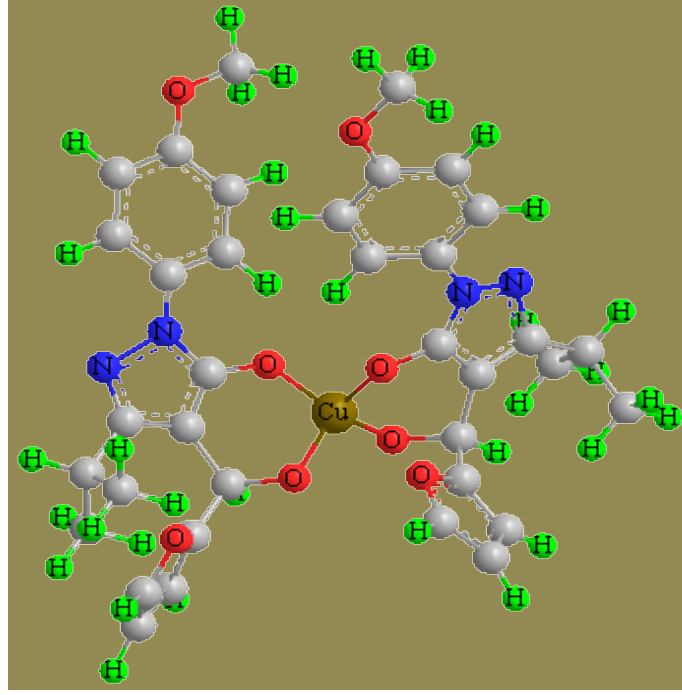
R_f değeri: 0 (3:1 Heksan/Etilasetat)

R_f değeri: 0.66 (12:1 Etanol/Asetonitril)

Sentezlenen [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O bileşiği için farklı organik çözücüler kullanılarak çözünebilirlik testi uygulandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. [Cu(Prz-Fur)₂].H₂O bileşiğinin çözünebilirlik testi, + (tam çözünme), ± (kısmen çözünme), - (çözünmeme)

ÇÖZÜCÜLER	K.N. (°C)	ODA SICAKLIĞINDA	KAYNAMA SICAKLIĞINDA
Diklorometan	41	±	+
Aseton	56	±	±
Kloroform	61	+	+
Hekzan	65	-	-
Metanol	65	-	-
THF	66	±	±
Etil asetat	77	-	±
Etanol	78	-	-
Benzen	80	±	±
Asetonitril	82	+	+
Propanol	82	-	-
Dioksan	101	±	±
Toluen	111	±	±
DMF	153	+	+
DMSO	189	+	+



Şekil 4.43. $[\text{Cu}(\text{Prz-Fur})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin önerilen yapısının tahmini 3 boyutlu gösterimi

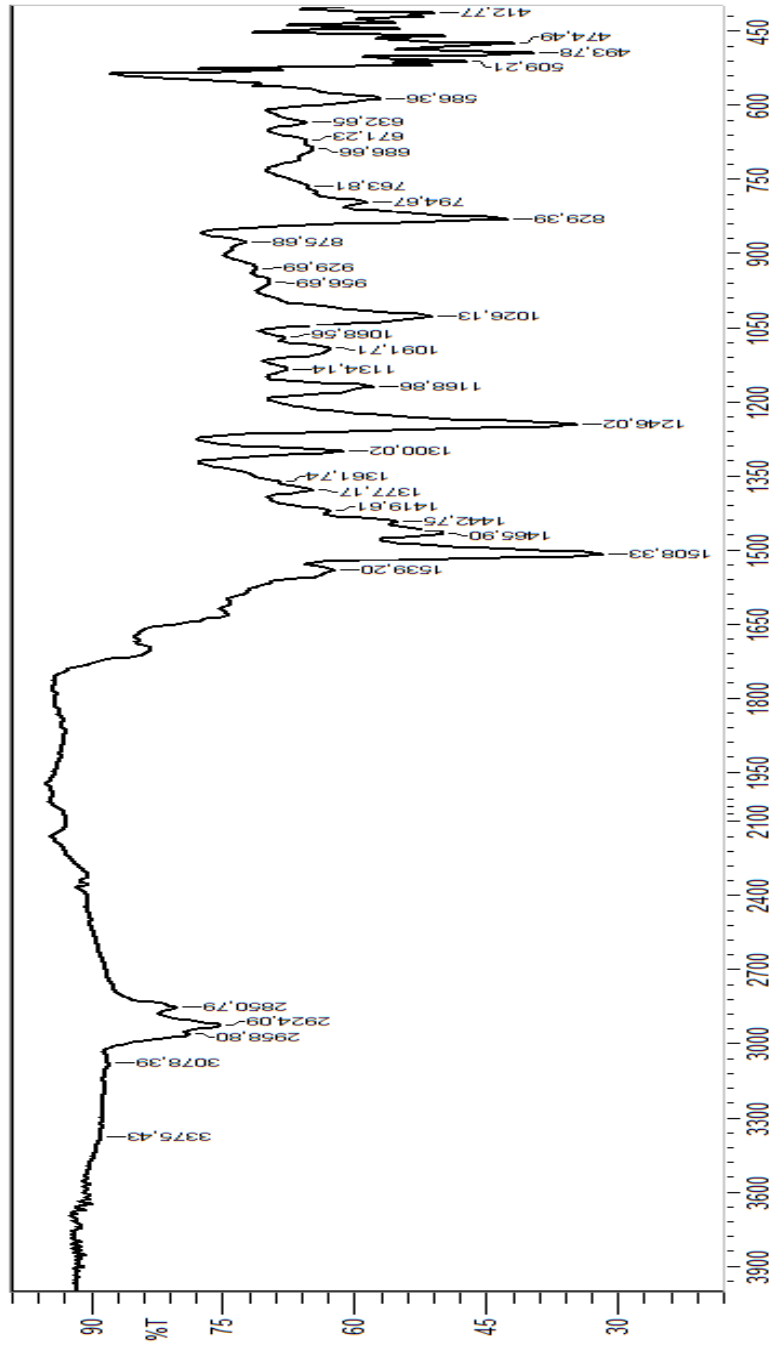
4.3.3.1. Bileşik 5'in Spektral Verileri:

FTIR (ATR): $\nu = 3375$ (H_2O , O-H gerilimi); 3078 (aromatik =C-H gerilimi); 2958 , 2954 , 2850 (alifatik C-H gerilimleri); 1539 , 1508 (alifatik C-H eğilimleri); 1246 (C-O gerilimi); 1168 (C-N gerilimi); 829 , 794 (monosubstitüe aromatik halka, düzlemdışı C-H eğilimleri); 586 , 509 (Metal-O gerilimleri) cm^{-1} .

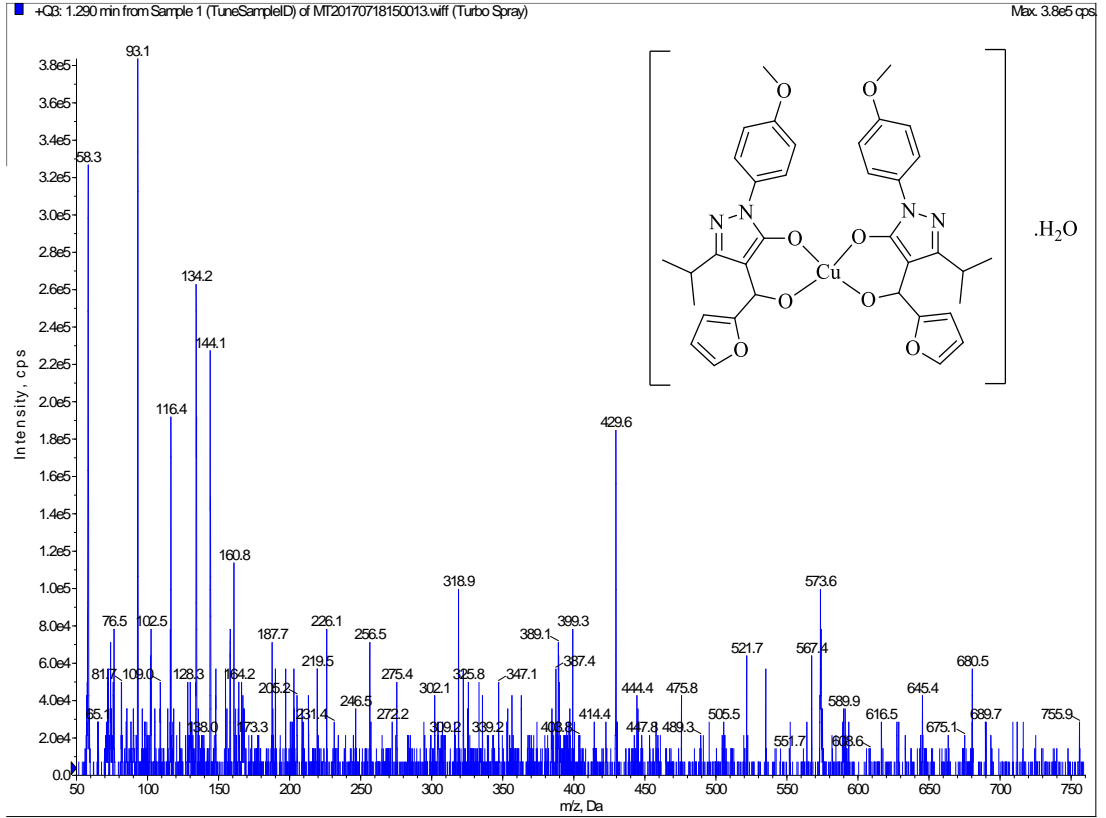
ESI⁽⁺⁾-MS: m/z (%) = 756 (M^++Na , 8); 733 (M^+-1 , 7.9); 716 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, 8); 429 (M^++3ACN , 47.4); 389 (M^++2Na , 18.4); 387 ($\text{M}^++\text{H}+\text{K}$, 15.8); 275 [$(\text{M}^+-1)+2\text{H}$, 13.2]; 246 ($\text{M}^++2\text{H}+\text{Na}$, 10.5).

TG/DTG (-kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T aralığı °C): ($-\text{H}_2\text{O}$, 2.30/2.43, 35-44); (-2OCH_3 , 8.21/8.46, 44-97); (-isopropil, 6.35/5.86, 98-161); [$-\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$ (arilpirazolon), 21.73/21.28, 161-333]; [$-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$ (arilpirazol- CH_2), 23.21/22.37, 333-607]; (-furil- CH_2O , 12.90/13.37).

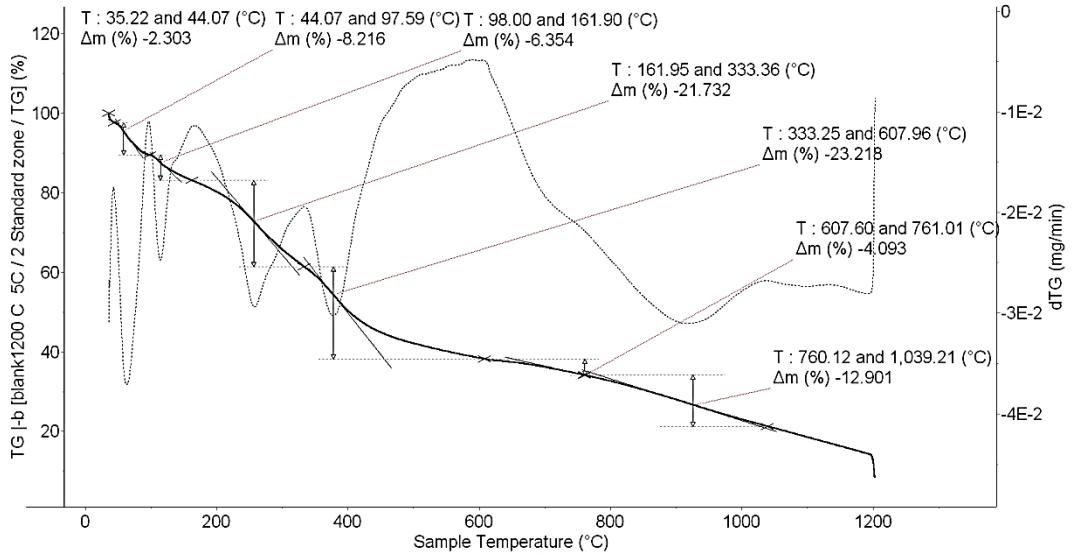
UV-Vis. (DMF, $c = 3.7 \times 10^{-4}$ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm) = 291 (10810.81); 293 (10789.19); 298 (10578.38); 300 (10221.62); 354 (2840.54); 443 (1267.57).



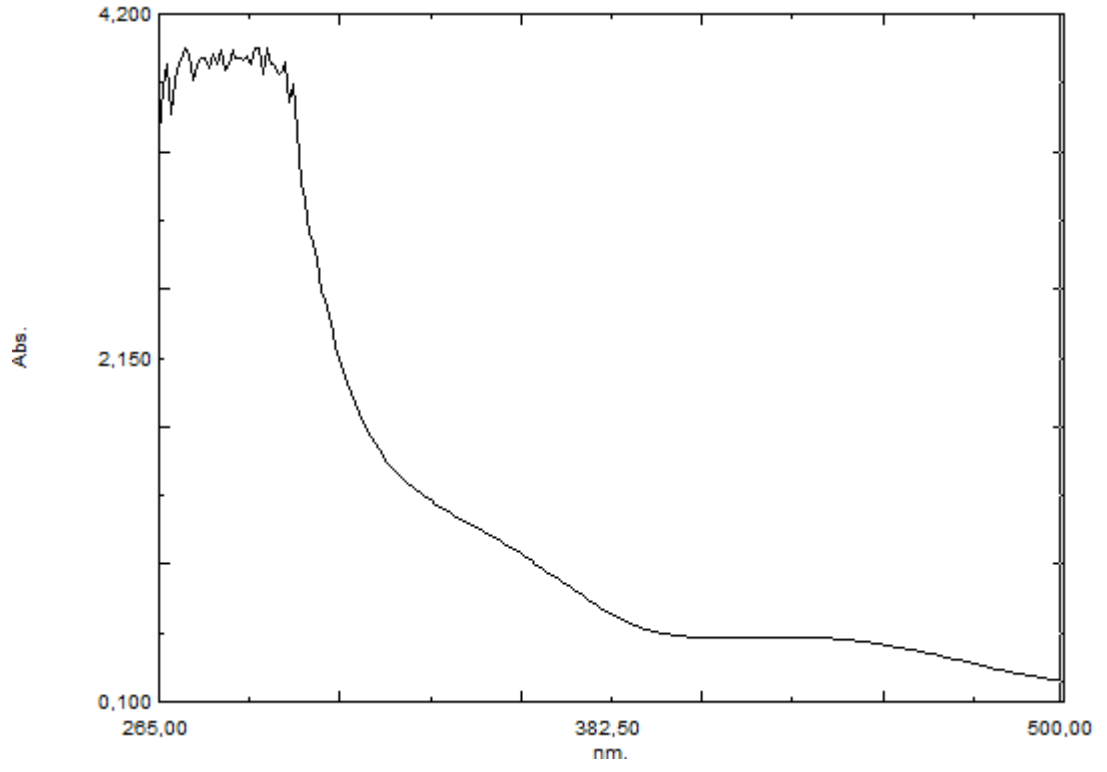
Şekil 4.44. *Bileşik 5*'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.45. *Bileşik 5*'in ESI⁽⁺⁾-MS spektrumu

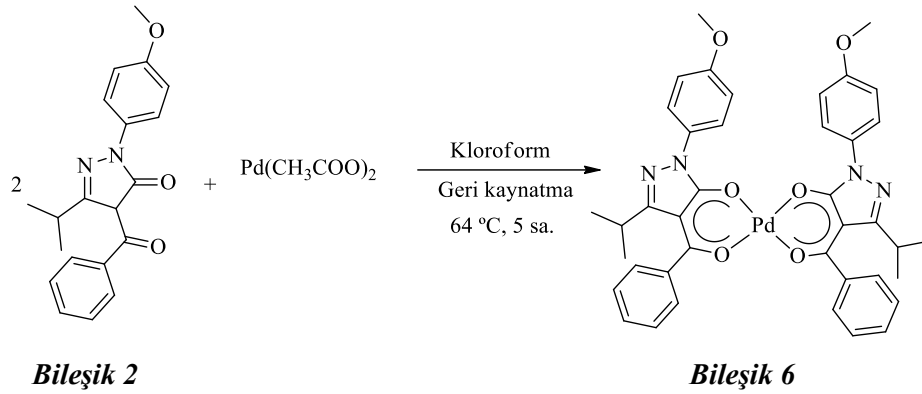


Şekil 4.46. *Bileşik 5*'in TG/DTG eğrileri



Şekil 4.47. *Bileşik 5*'in UV-Vis. spektrumu (DMF)

4.3.4. [Pd(Prz-Bnz)₂], (C₄₀H₄₄N₄O₆Pd), (*Bileşik 6*)'nın Sentezi



Şekil 4.48. [Pd(Prz-Bnz)₂] bileşiğinin sentez yöntemi

Metal komplekslerinin sentezinde kullanılan genel yöntemle göre sentezlendi [*Bileşik 2*: 60 mg (0.178 mmol); Pd(CH₃COO)₂: 20 mg (0.0895 mmol)]. Başlangıçta sarı olan reaksiyon çözeltisinin, bir süre sonra sarı-yeşil renge dönüştüğü görüldü. 5 Saat sonunda kapatılan reaksiyonda, oluşan paladyum kompleksi kloroformda çözündüğü için çökme olmadığı gözlemlendi. Kloroform, döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve balonda kalan katı paladyum kompleks ürünü ([Pd(Prz-Bnz)₂]), dekantasyon ve hekzan ile yıkama işlemlerinin ardından saf halde elde edildi (Şekil 4.49).



Şekil 4.49. [Pd(Prz-Bnz)₂] bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 779 g/mol

Saflaştırma: Soğuk hekzan ile yıkama

Erime noktası: 269-271 °C

Fiziksel hal: Koyu yeşil renkte kristal-lifimsi halde katı

Verim: % 77 (53.68 mg, 0.069 mmol)

R_f değeri: 0.23 (3:1 Hekzan / Etilasetat)

Elde edilen [Pd(Prz-Bnz)₂] bileşiği için çeşitli organik çözücüler kullanılarak çözünlük testi uygulandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. [Pd(Prz-Bnz)₂] bileşiğinin çözünlük testi, + (tam çözünme), ± (kısmen çözünme), - (çözünmeme)

ÇÖZÜCÜLER	K.N. (°C)	ODA SICAKLIĞINDA	KAYNAMA SICAKLIĞINDA
Diklorometan	41	+	+
Aseton	56	-	±
Kloroform	61	+	+
Hekzan	65	-	-
Metanol	65	-	-
THF	66	-	-
Etil asetat	77	±	+
Etanol	78	-	-
Benzen	80	±	+
Asetonitril	82	-	±
Propanol	82	-	-
Dioksan	101	±	+
Toluen	111	±	+
DMF	153	+	+
DMSO	189	+	+

4.3.4.1. Bileşik 6'nın Spektral Verileri:

FTIR (ATR): ν = 3066, 3008 (aromatik =C-H gerilimi); 2962, 2927 (alifatik C-H gerilimleri); 1762 (C=O gerilimi); 1643 (amit C=O gerilimi); 1604 (C=N gerilimi); 1558, 1516 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilimleri); 1253 (C-O gerilimi); 1111 (C-N gerilimi); 698, 655 (monosubstitüe aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri); 594, 524 (Metal-O gerilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 1.19 (d, 12H 4x CH_3 , J : 5.7 Hz); 3.45 (sep, 2H 2xCH, J : 5.8 Hz); 3.95 (s, 6H 2x OCH_3); 6.27 (s, 2H 2xCH); 7.16 (d, 4H, Ar. =CH, J : 7.5 Hz); 7.34-7.45 (m, 4H, Ar. =CH); 7.53-7.62 (m, 2H, Ar. =CH); 7.8 (dd, 8H, Ar. =CH, J : 19.7; 7.3 Hz); 7.67 (s, 1H Ar. =CH).

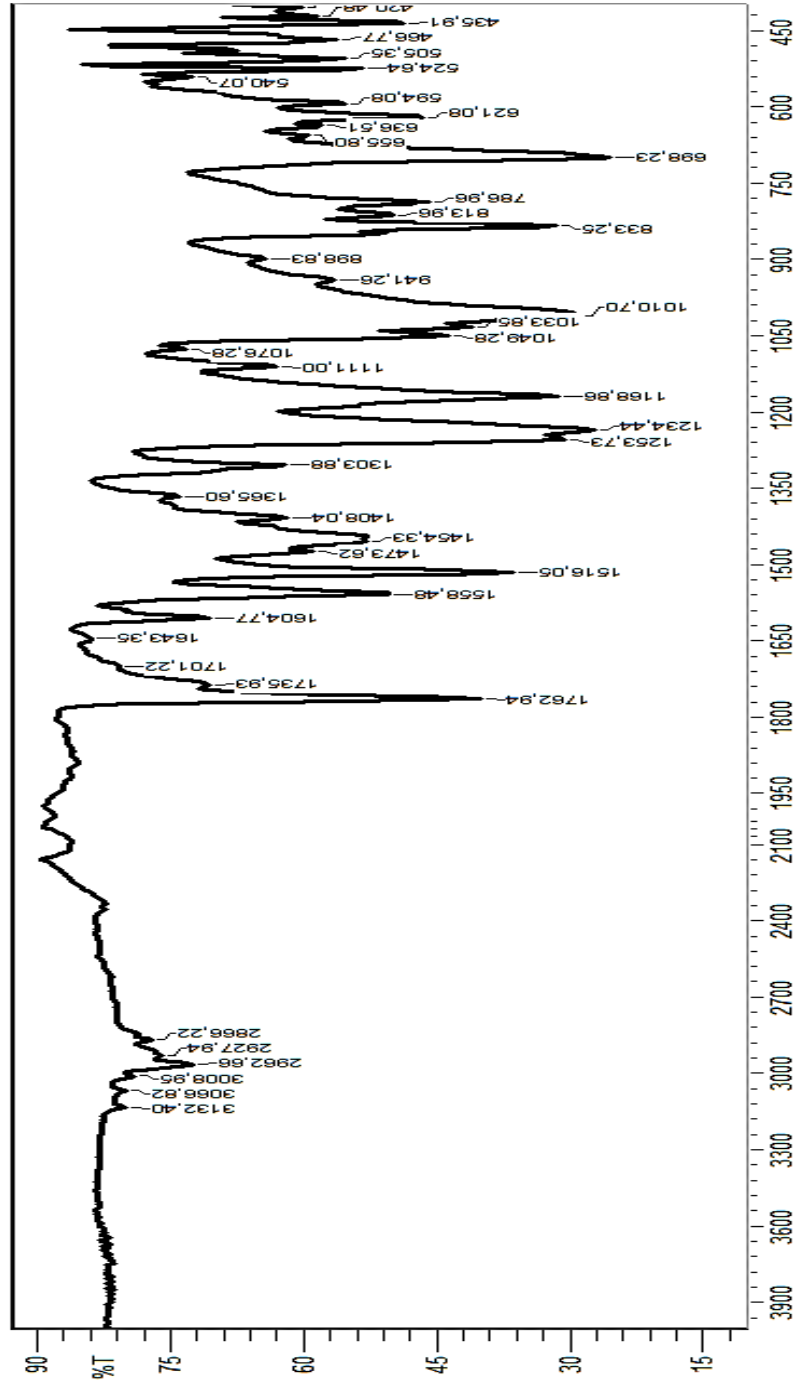
^{13}C /APT (100 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 22.76 (- CH_3); 29.89 (-CH); 55.79 [- CH_3 (- OCH_3)]; 93.24 (-CH); 114.25 (Ar-CH); 127.61 (-C); 128.85 (-C); 129.04 (Ar. -CH); 130.51 (Ar. -CH); 131.26 (Ar. -CH); 132.34 (-C); 134.05 (Ar. -CH); 147.68 (-C); 160.90[-C (C=O)]; 161.37 [-C (C=O)].

Kimyasal çevresi farklı 15 C atomu vardır.

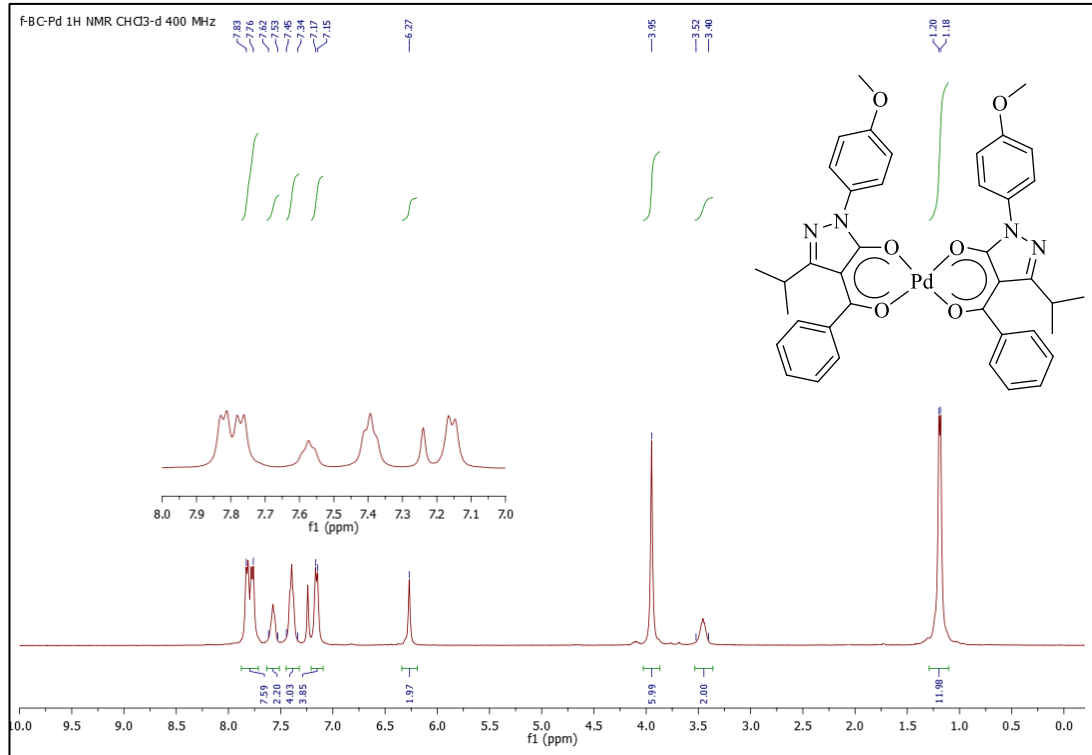
ESI⁽⁺⁾-MS: m/z (%) = 812 ($\text{M}^+\text{+CH}_3\text{OH+H}$, 18.8); 797 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$, 9.4); 782 ($\text{M}^+\text{+3}$, 81.2); 779 (M^+ , 9.4); 283 ($\text{M}^+\text{+3Na}$, 34.4); 260 ($\text{M}^+\text{+3H}$, 18.8); 109 (Ph- $\text{OCH}_3\text{+2}$, 62.5); 77 (Ph-, 10.6).

TG/DTG (-kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T aralığı °C): (-İsopropil, 5.37/5.53, 35-68); (- OCH_3 , 3.93/3.98, 68-102); (-Ph, 9.49/9.89, 102-241); [- $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ (arilpirazolon-CO-Ph), 38.90/39.20, 241-294]; [$\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$ (arilpirazolon), 20.44/20.17, 294-618]; (-PhC=O, 13.52/13.49, 619-1199).

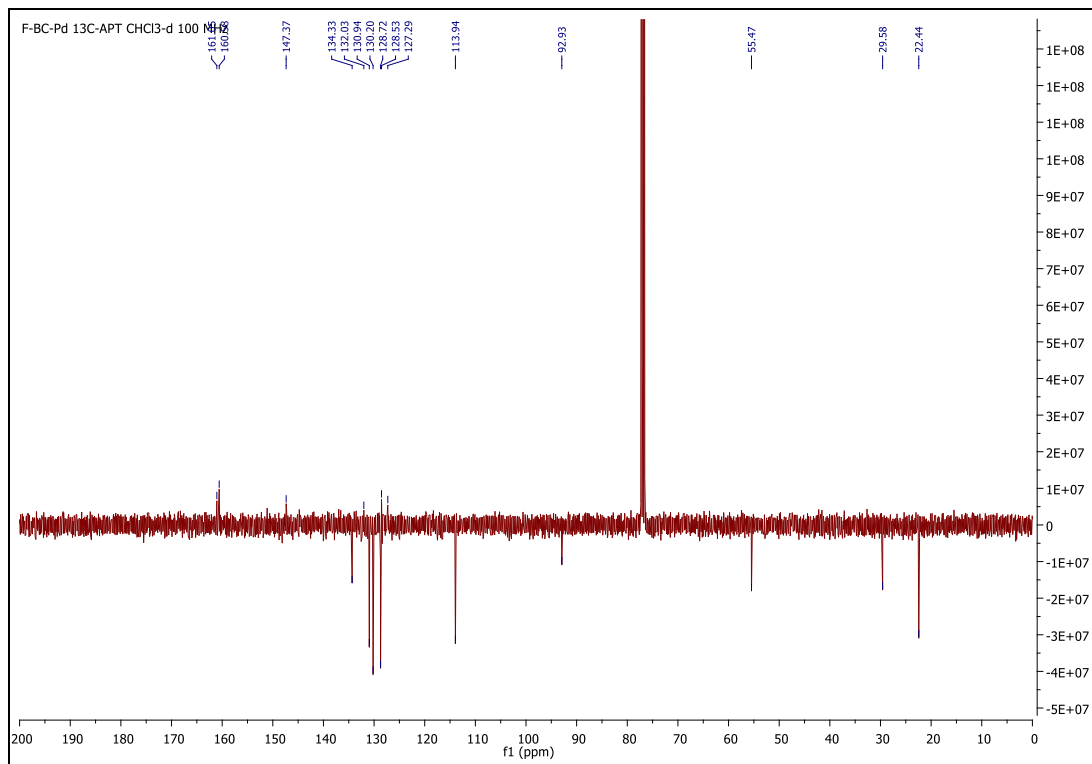
UV-Vis. (Kloroform, $c = 6,68 \times 10^{-4}$ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm) = 279 (5934.13); 283 (5868.26); 285 (5884.73); 289 (5892.22); 292 (5748.50); 294 (5591.32); 420 (311.38).



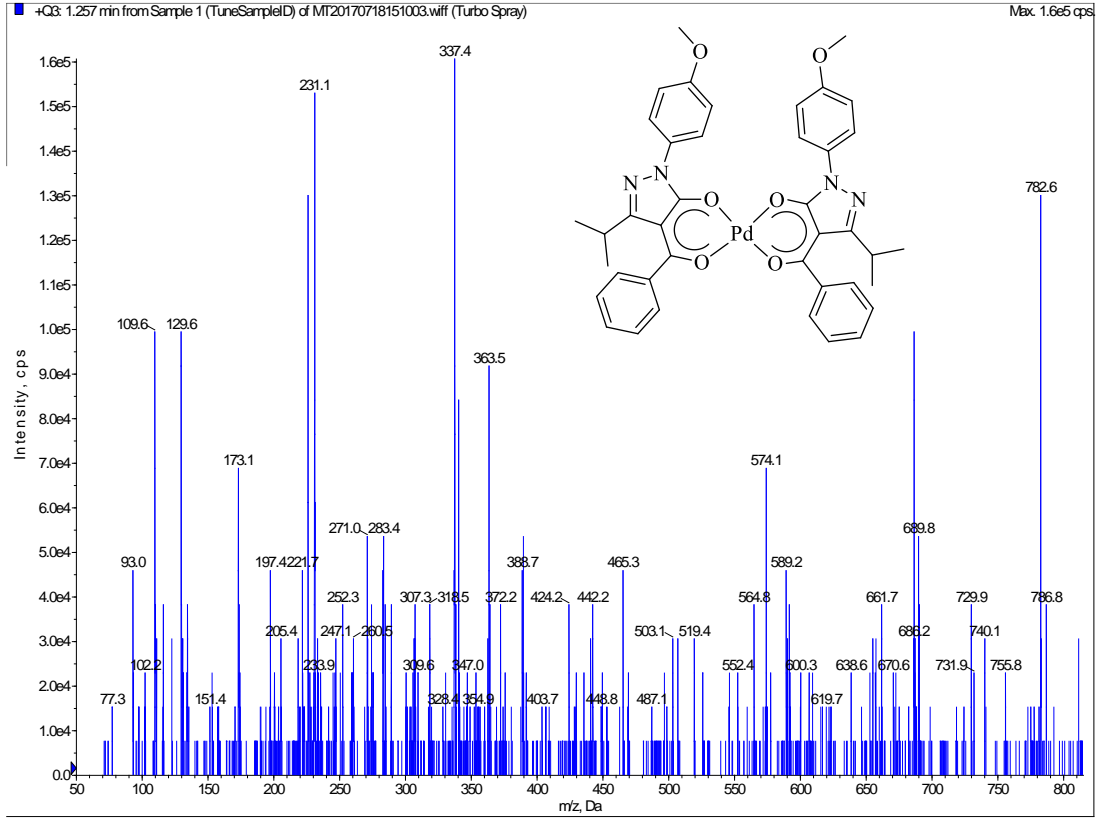
Şekil 4.50. *Bileşik 6*'nın FTIR spektrumu (ATR)



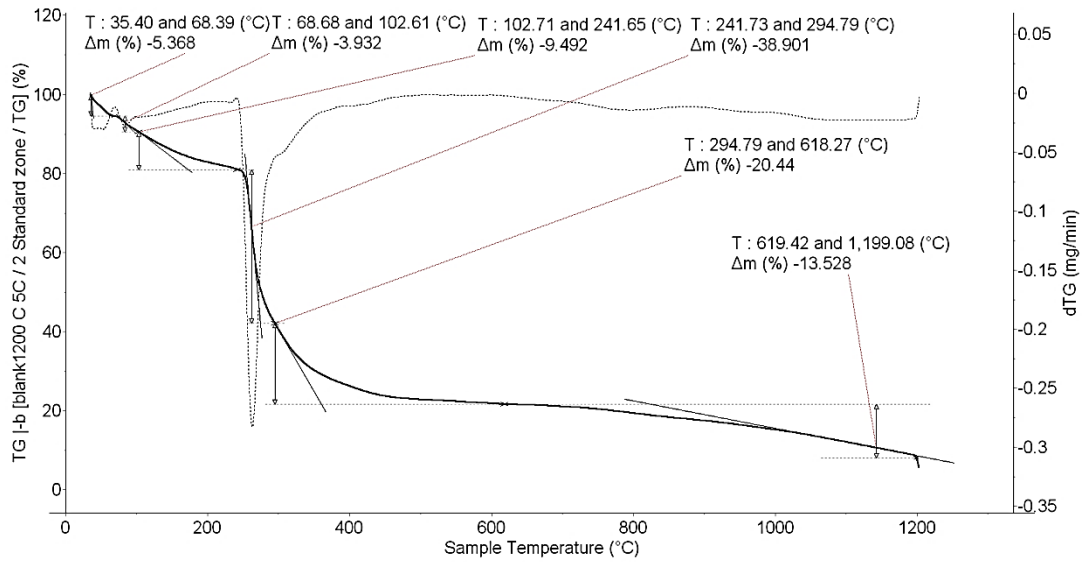
Şekil 4.51. **Bileşik 6**'nın ^1H NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



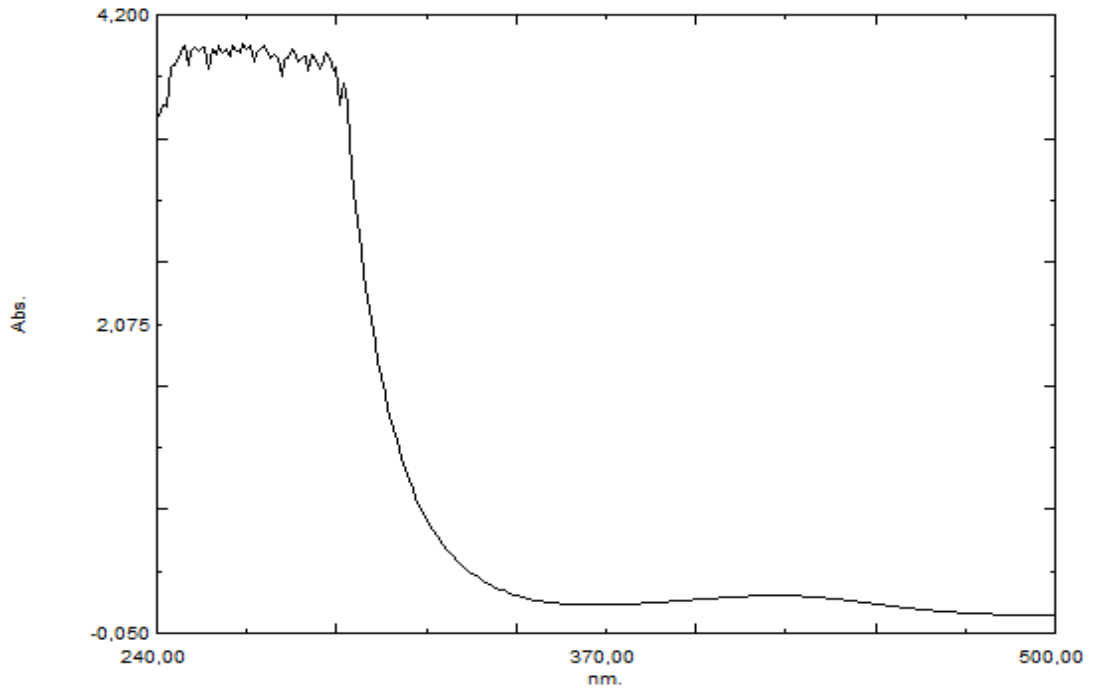
Şekil 4.52. **Bileşik 6**'nın ^{13}C /APT spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



Şekil 4.53. *Bileşik 6*'nın ESI⁽⁺⁾-MS spektrumu

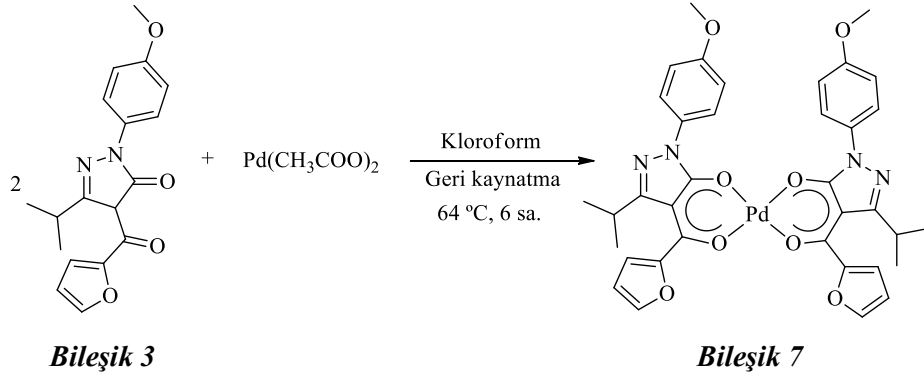


Şekil 4.54. *Bileşik 6*'nın TG/DTG eğrileri



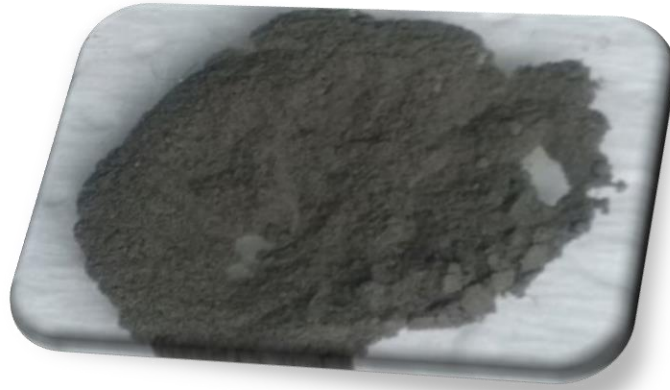
Şekil 4.55. *Bileşik 6*'nın UV-Vis. spektrumu (CHCl₃)

4.3.5. [Pd(Prz-Fur)₂], (C₃₆H₄₀N₄O₈Pd), (*Bileşik 7*)'nin Sentezi



Şekil 4.56. [Pd(Prz-Fur)₂] bileşiğinin sentez yöntemi

Bileşik 7, metal komplekslerinin sentezlenmesinde kullanılan genel yöntemle göre hazırlandı [*Bileşik 3*: 97 mg (0.297 mmol); Pd(CH₃COO)₂: 33.34 mg (0.1484 mmol)]. 5 Saat sonunda kapatılan reaksiyonda oluşan kompleks bileşik kloroformda çözüldüğü için çökme olmadığı gözlemlendi. Çözücü döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve balonda kalan katı paladyum kompleks ürünü ([Pd(Prz-Fur)₂]), hekzan ile yıkama ve dekantasyon işlemleri sonrası saf halde elde edildi (Şekil 4.57).



Şekil 4.57. [Pd(Prz-Fur)₂] bileşiğinin resmi

Molekül ağırlığı: 759 g/mol

Saflaştırma: Soğuk hekzan ile yıkama

Fiziksel hal: Gri-siyah renkte, toz halde katı madde

Erime noktası: 260-263 °C

Verim: % 66 (74.4 mg, 0.098 mmol)

R_f değeri: 0.17 (3:1 Heksan / Etilasetat)

Elde edilen [Pd(Prz-Fur)₂] bileşiği için çeşitli organik çözücüler kullanılarak çözünebilirlik testi uygulandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. [Pd(Prz-Fur)₂] bileşiğinin çözünebilirlik testi, + (tam çözünme), ± (kısmen çözünme), - (çözünmeme)

ÇÖZÜCÜLER	K.N. (°C)	ODA SICAKLIĞINDA	KAYNAMA SICAKLIĞINDA
Diklorometan	41	±	+
Aseton	56	-	±
Kloroform	61	+	+
Hekzan	65	-	-
Metanol	65	-	-
THF	66	-	-
Etil asetat	77	±	±
Etanol	78	-	-
Benzen	80	±	±
Asetonitril	82	±	+
Propanol	82	-	-
Dioksan	101	±	+
Toluen	111	±	+
DMF	153	+	+
DMSO	189	±	+

4.3.5.1. Bileşik 7'nin Spektral Verileri:

FTIR (ATR): $\nu =$ 3059 (aromatik =C-H gerilimi); 2962, 2931, 2866 (alifatik C-H gerilimleri); 1766 (C=O gerilimi); 1608 (aromatik C=O gerilimi); 1554, 1516 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilimleri); 1257 (C-O gerilimi); 1111 (C-N gerilimi); 771, 740 (monosubstitüe aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri); 594, 513 (Metal-O gerilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 1.17 (d, 12H 4x CH_3 , J : 6.8 Hz); 3.43 (sep, 2H 2xCH, J : 6.8 Hz); 3.94 (s, 6H 2x OCH_3); 6.22 (s, 2H 2xCH); 6.48 (s, 2H Ar. =CH); 6.99-7.05 (m, 2H, Ar. =CH); 7.14 (d, 4H, Ar. =CH, J : 8.4 Hz); 7.60 (s, 2H, Ar. =CH); 7.74 (d, 4H, Ar. =CH, J : 8.5 Hz).

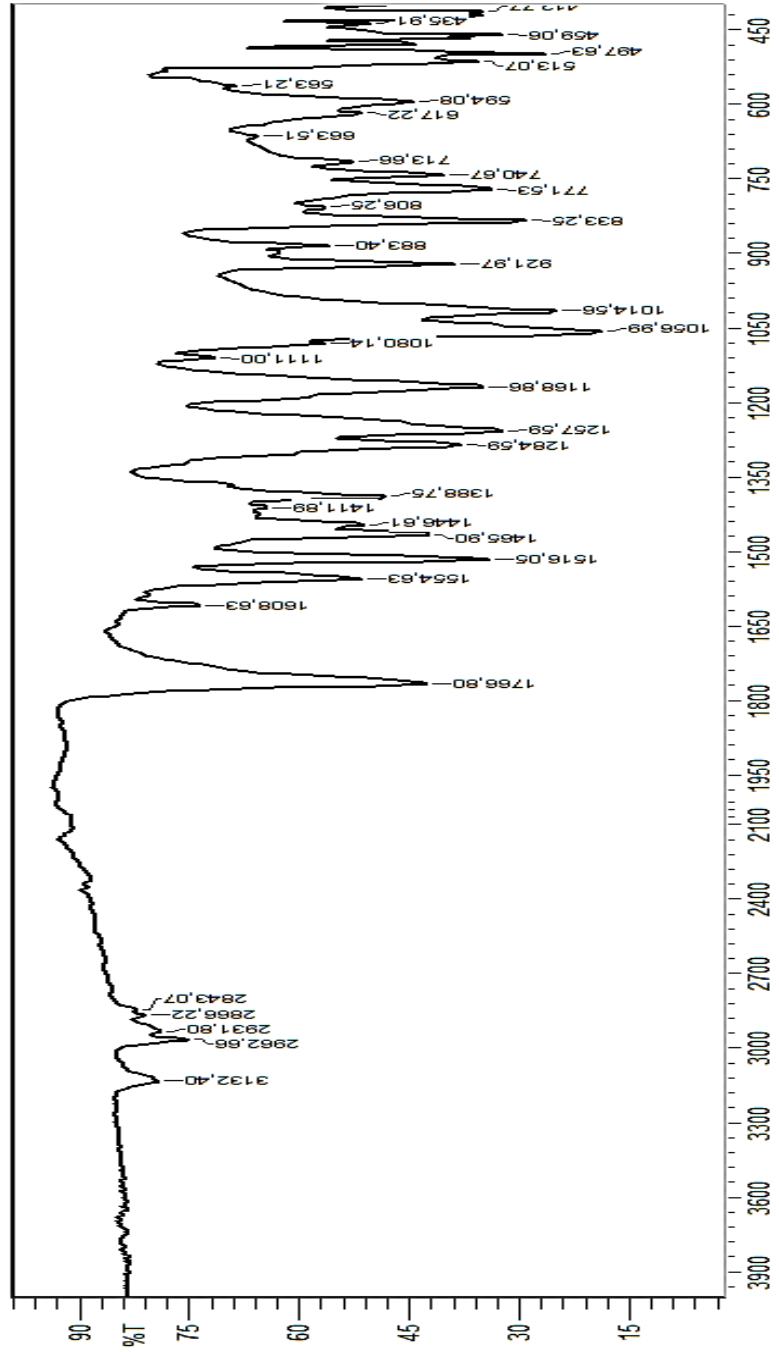
^{13}C /APT (100 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 22.73 (- CH_3); 29.91 (-CH); 55.78 [- CH_3 (- OCH_3)]; 93.18 (-CH); 112.66 (Ar. -CH); 114.21 (Ar. -CH); 121.32 (Ar. -CH); 121.44 (Ar. -CH); 128.72 (-C); 131.23 (Ar. -CH); 142.02 (-C); 147.0 (-C); 152.51 (-C); 160.91 [-C (C=O)]; 161.41 [-C (C=O)].

Kimyasal çevresi farklı 15 adet C atomu vardır.

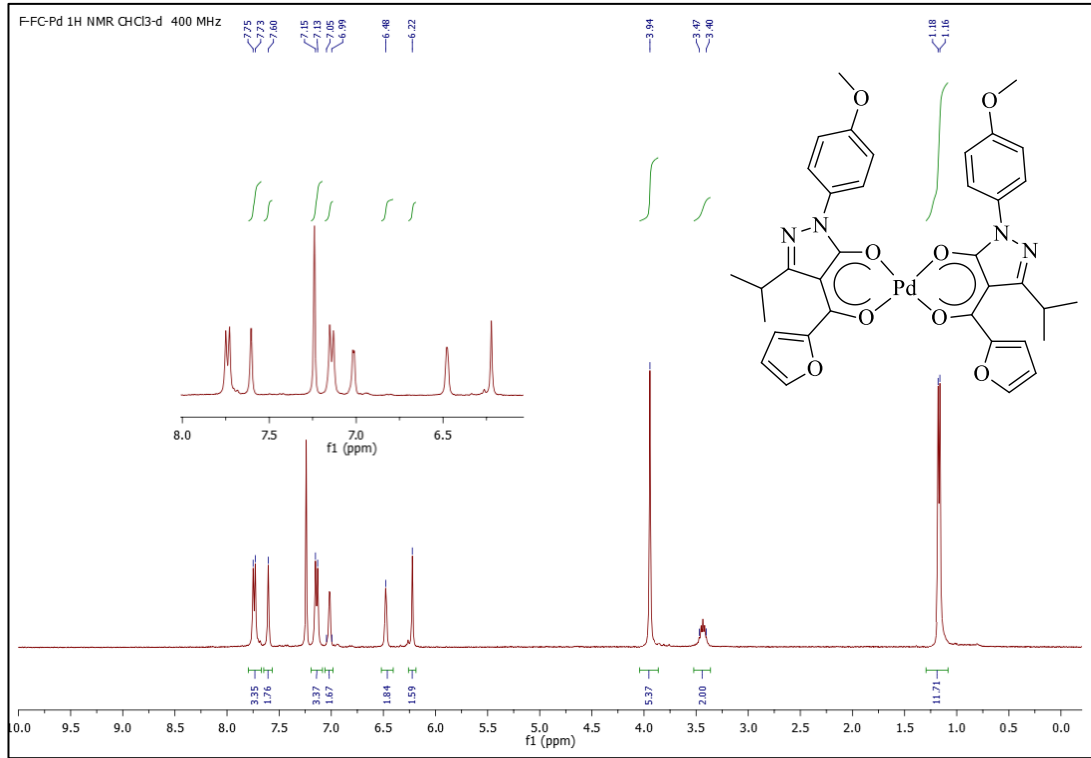
ESI⁽⁺⁾-MS: m/z (%) = 797 ($\text{M}^++\text{K}-1$, 2.8); 792 ($\text{M}^++\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}$, 3.0); 761 (M^++2 , 0.7); 759 (M^+ , 11.1); 611 [$\text{M}^+-(2\text{OCH}_3+2\text{isopropil})$, 27.8]; 389 ($\text{M}^++\text{H}+\text{NH}_4$, 5.6); 275 (M^++3Na , 100); 268 ($\text{M}^++\text{H}+2\text{Na}$, 16.7).

TG/DTG (-kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T aralığı °C): (-İsopropil, 5.67/5.52, 38-104); (- OCH_3 , 4.06/4.08, 104-163); [- $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (arilpirazolon-CO-Ph), 43.06/43.02, 207-296]; [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$ (pirazolon- CH_2O), 14.01/14.37, 301-627]; (-firil, 8.93/8.84, 628-945).

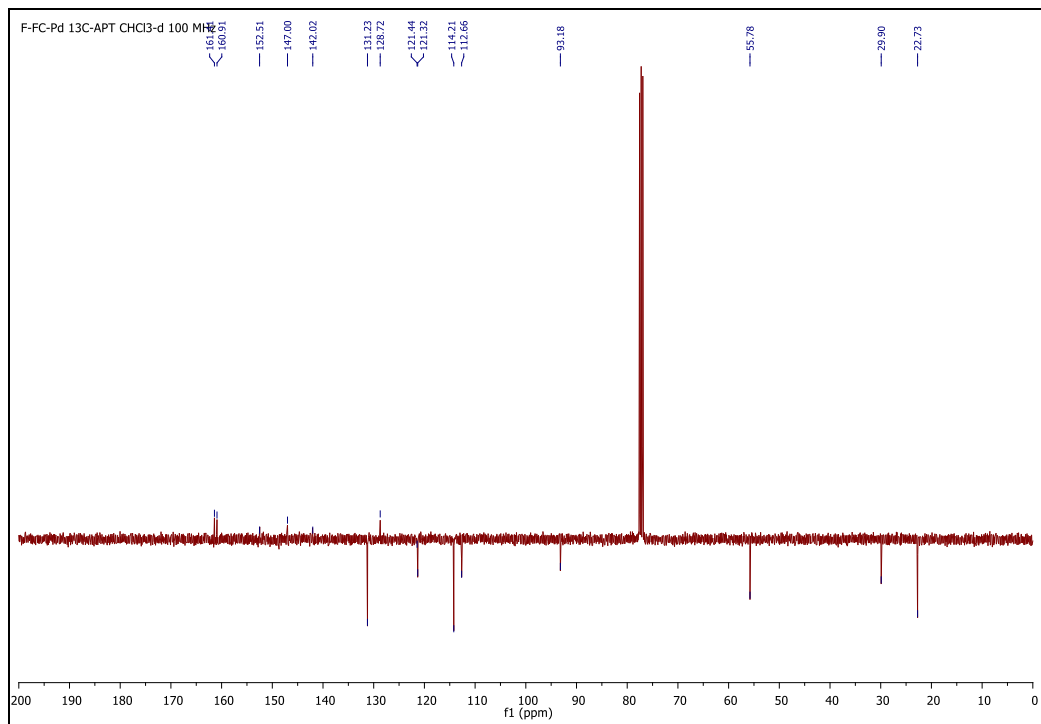
UV-Vis. (Kloroform, $c = 8.96 \times 10^{-4}$ mol/L): λ_{max} (ϵ , L/mol.cm) = 266 (4463.17); 271 (4425.22); 274 (4460.94); 285 (4407.37); 291 (4414.06); 294 (4402.90); 413 (329.24).



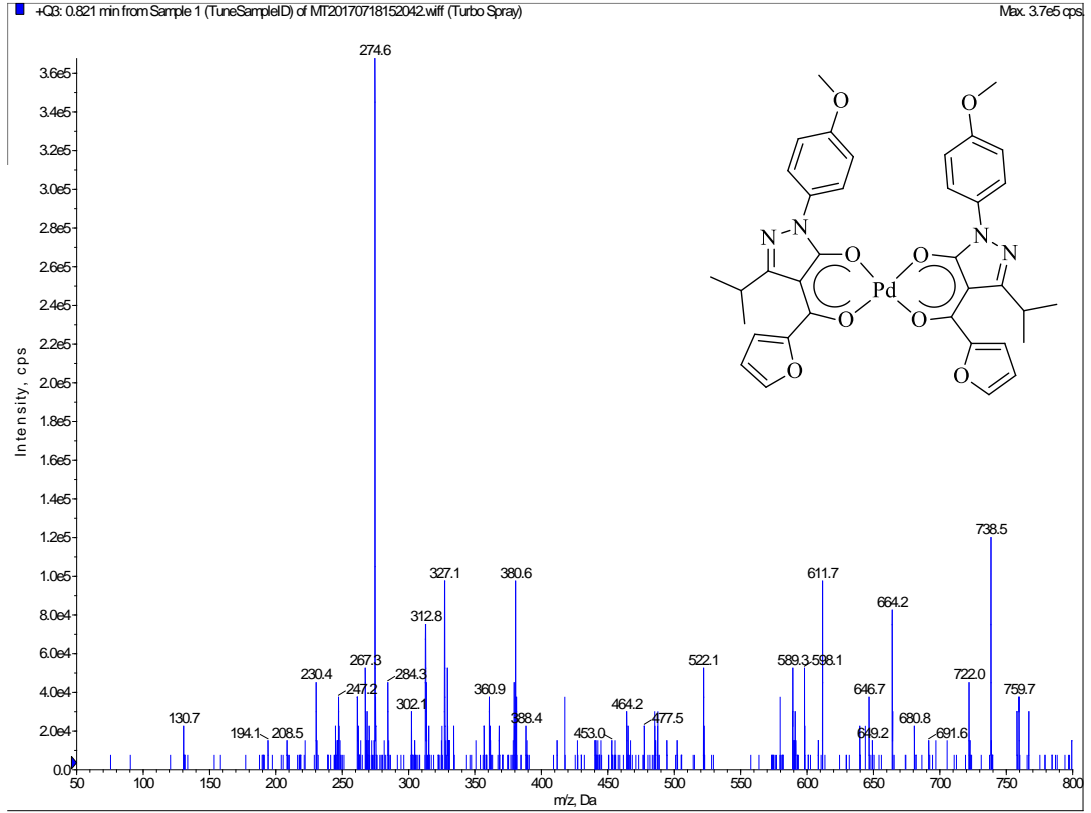
Şekil 4.58. *Bileşik 7* nin bileşiğinin FTIR spektrumu (ATR)



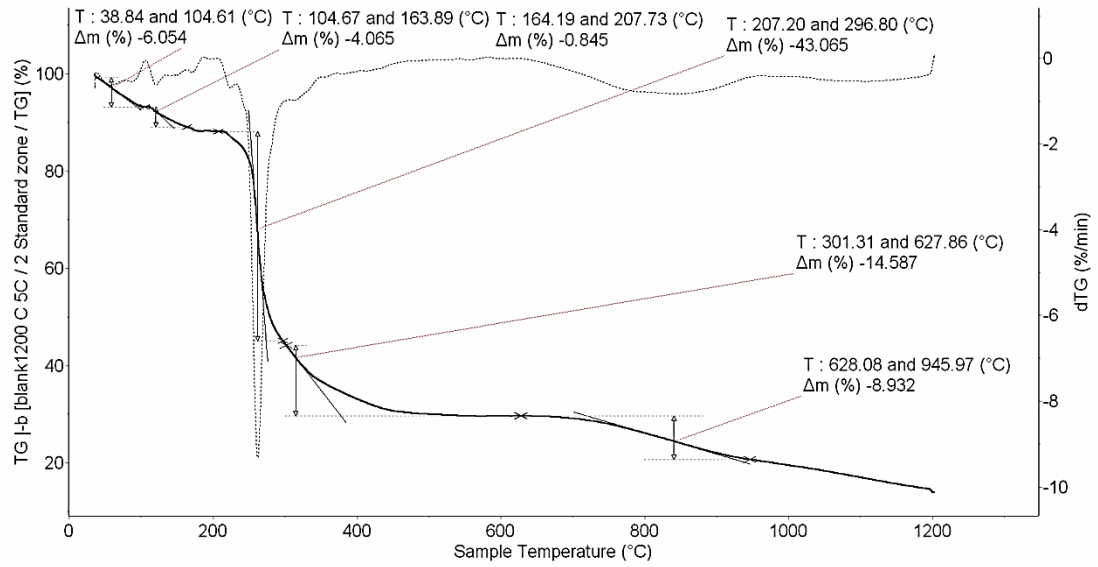
Şekil 4.59. *Bileşik 7*'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



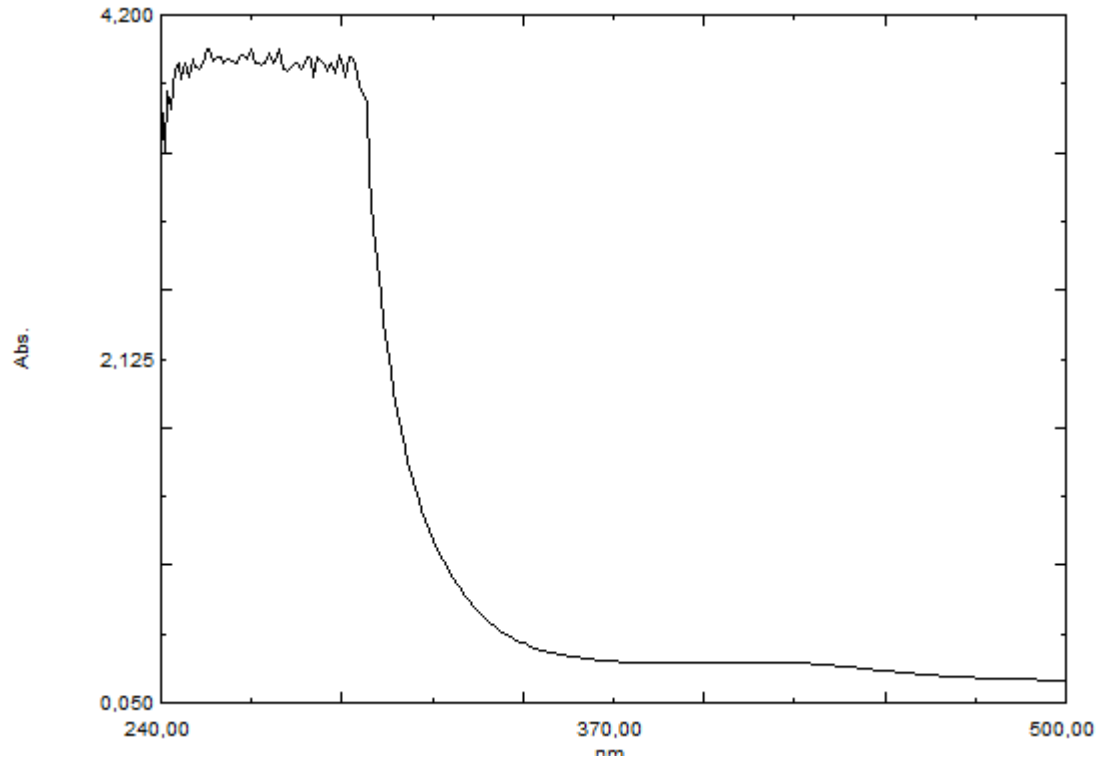
Şekil 4.60. *Bileşik 7*'nin ^{13}C NMR/APT spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)



Şekil 4.61. *Bileşik 7*'nin ESI⁽⁺⁾-MS spektrumu



Şekil 4.62. *Bileşik 7*'nin TG/DTG eğrileri



Şekil 4.63. *Bileşik 7*'nin UV-Vis. Spektrumu (CHCl₃)

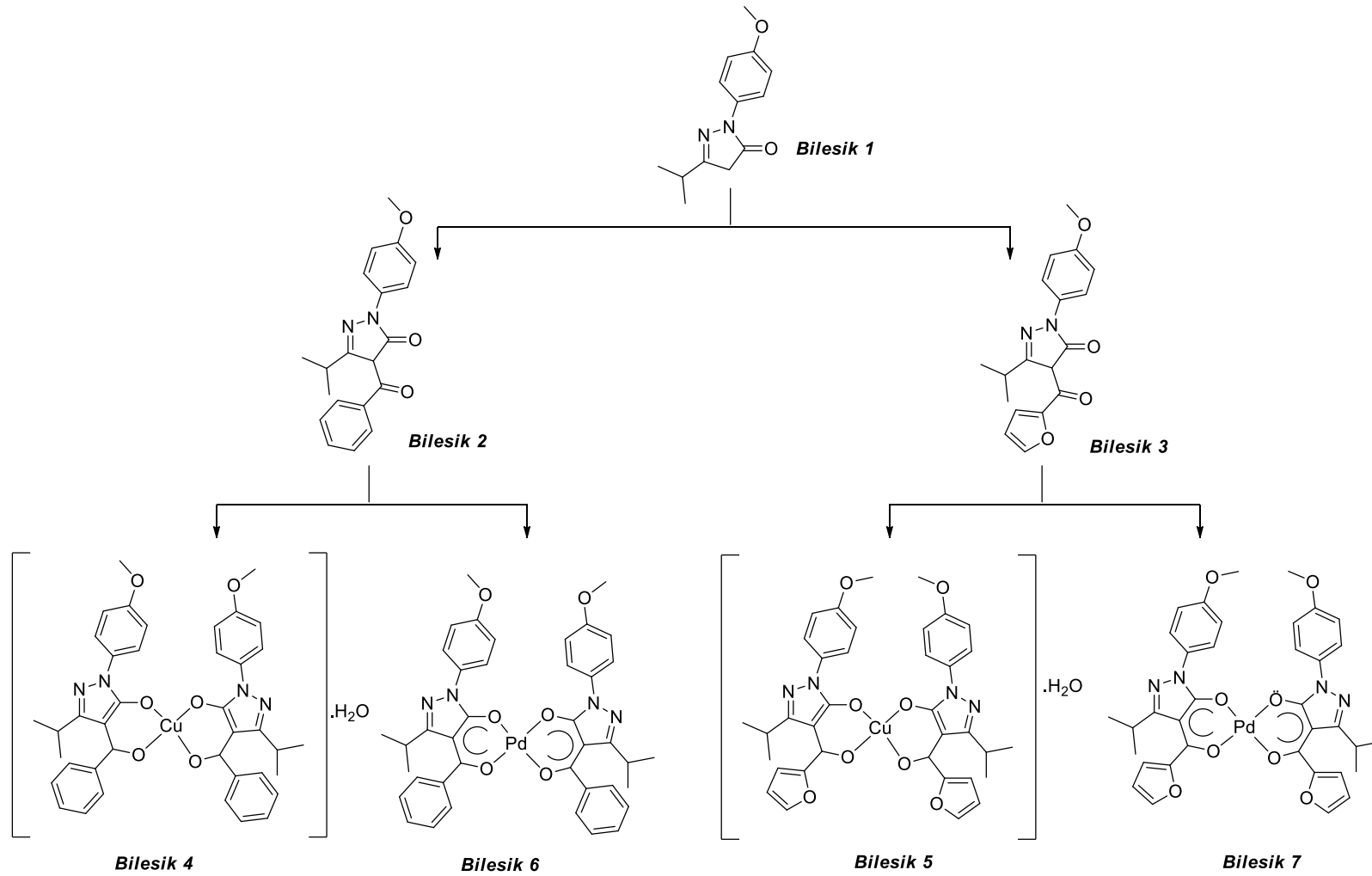
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu tez çalışması aroil substitüe yeni 5-pirazolon bileşikleri ve bakır(II), paladyum(II) koordine türevlerinin sentezini içermektedir.

Pirazolon bileşiklerinin kimyası ilk sentezlendikleri yıllardan itibaren giderek artan bir ilgiyle araştırılmıştır. Bunda pirazolon heterosiklik yapısının ilginç fiziksel ve kimyasal özellikleriyle beraber pek çok farklı alanda biyoaktif özellikler göstermesinin de rolü büyük olmuştur. Pirazolon yapısı bir ligant olarak koordinasyon kimyası için elverişlidir. Gerek kolayca tautomerleşmesi, gerekse taşıdığı karbonil grubu ve azot atomları, farklı metal iyonlarıyla koordinasyonunu sağlayarak kompleks bileşenlerin sentezine yol açmaktadır. Yapılan literatür araştırmaları bu bileşiklerin bakır ve paladyum koordine türevlerinin azlığına işaret etmekle birlikte özellikle 4-aroil substitüe-5-pirazolon-paladyum koordine türevlerine rastlanmamıştır. Pirazolon kimyasından koordinasyon bileşiklerine geçiş, yeni sentezlenen bu yapıların kullanım perspektifini genişletebilmekte ve bize yeni araştırma sahalarına geçiş için kolaylık sağlamaktadır.

Bu araştırmanın ilk aşaması ‘3-isopropil-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on’ (**Bileşik 1**) bileşiğinden başlayarak 4-benzoil- ve 4-furoil- substitüe yeni pirazolon yapılarının sentezlenmesi, saflaştırılması ve yapısal karakterizasyonudur. Ardından aroil- substitüe 5-pirazolon türevlerinin bakır(II) ve paladyum(II) metalleriyle kompleks bileşenlerinin sentezi, saflaştırılması ve önerilen yapıları belirlemek üzere bazı spektroskopik ve termal çalışmaların gerçekleştirilmesidir. Şekil 5.1’de toplu olarak bu araştırma sonucunda sentezlenen yeni aroil- substitüe 5-pirazolon türevlerinin yapısı ve metal komplekslerinin önerilen moleküller yapıları görülmektedir.

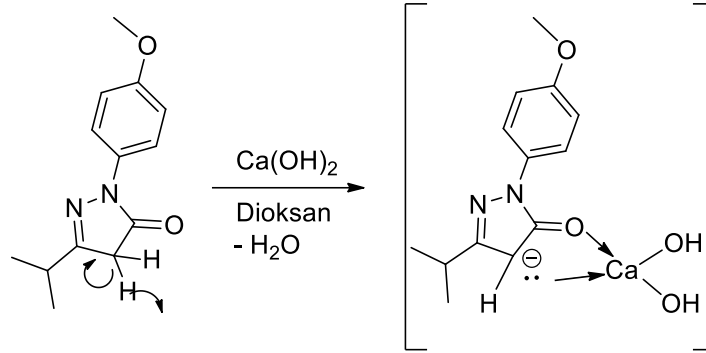
Ligant olarak temel alınan 4-aroil-5-pirazolon yapılarının sentezinde kalsiyum hidroksit [Ca(OH)₂] katalizörlüğünde ve dioksanda çalışılmıştır. Literatüre göre yazarlar bu reaksiyon esnasında Ca(OH)₂’in işlevini ‘bir katalizör olarak kompleks oluşturmak’ şeklinde açıklamışlardır (Jensen, 1959). Aşağıda bu reaksiyona ait tarafımızdan önerilen reaksiyon mekanizması görülmektedir. Pirazolon yapısı bazik ortamda bir α -H’ini kaybederek bir karbanyon oluşturmakta ve Ca(OH)₂ bu yapının kolayca dönüşebileceği enol- tautomerine gidişini ve istenmeyen yan ürünlerin



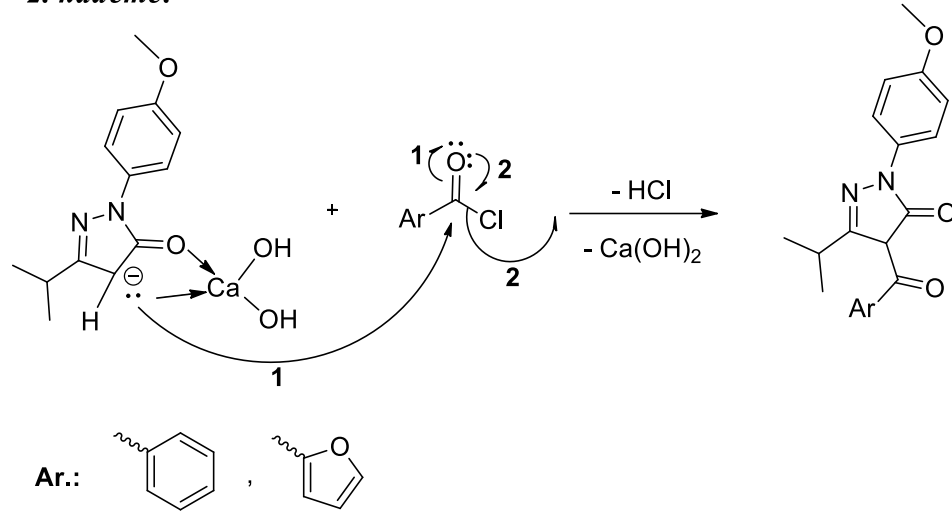
Şekil 5.1. Yeni sentezlenen aroil- substitüe 5-pirazolon bileşikleri (**Bileşik 2-3**) ve bakır(II), paladyum(II) koordine türevleri (**Bileşik 4-7**)

oluşumunu kompleks oluşturarak engellemektedir. Böylece 4- konumunda korunan serbest elektronların aroil klorür karboniline nükleofilik atak yapması sağlanarak reaksiyon gerçekleşmektedir (Şekil 5.2).

1. kademe:



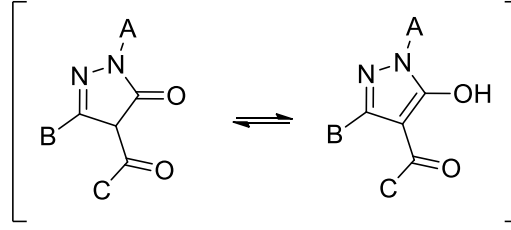
2. kademe:



Şekil 5.2. ‘4-Aroil-3-izopropil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5(4H)-on’ bileşiği sentezine ait önerilen reaksiyon mekanizması

4-Konumunda monosubstitüe gruplar taşıyan 5-pirazolon bileşikleri için enol-tautomerinin, keto- tautomerine baskın bulunduğu literatürdeki bazı araştırmalarla ortaya konmuştur (Carpino, 1958). Fakat bu çalışmada farklı olarak elde edilen 4-substitüe 5-pirazolon yapıları için katı halde veya çözelti halinde keto- formunun baskın form olduğu spektroskopik verilerle ortaya konmuştur (Şekil 5.3). **Bileşik 3** ve **Bileşik 4**’e ait FTIR spektrumlarında sırasıyla ketonik ve amid karbonil gruplarına karşılık gelen -C=O gerilme bantları 1747 (s); 1647 (w) ve 1755 (s); 1612 (w) cm^{-1} frekanslarında görülmektedir. Aynı zamanda ^1H NMR ve ^{13}C /APT verilerinde keto-formunun varlığını doğrulayan kanıtlar bulunmaktadır [**Bileşik 2** ve **Bileşik 3** için

sırasıyla ^1H NMR’de 6.29; 6.26 ppm’de 1 $\alpha\text{-H}$ ’i ve ^{13}C /APT’de çözücü ($\text{CHCl}_3\text{-d}$) pikinin tersi yönde 92.60, 92.60 ppm’de 1 $-\text{CH}$ karbonu].



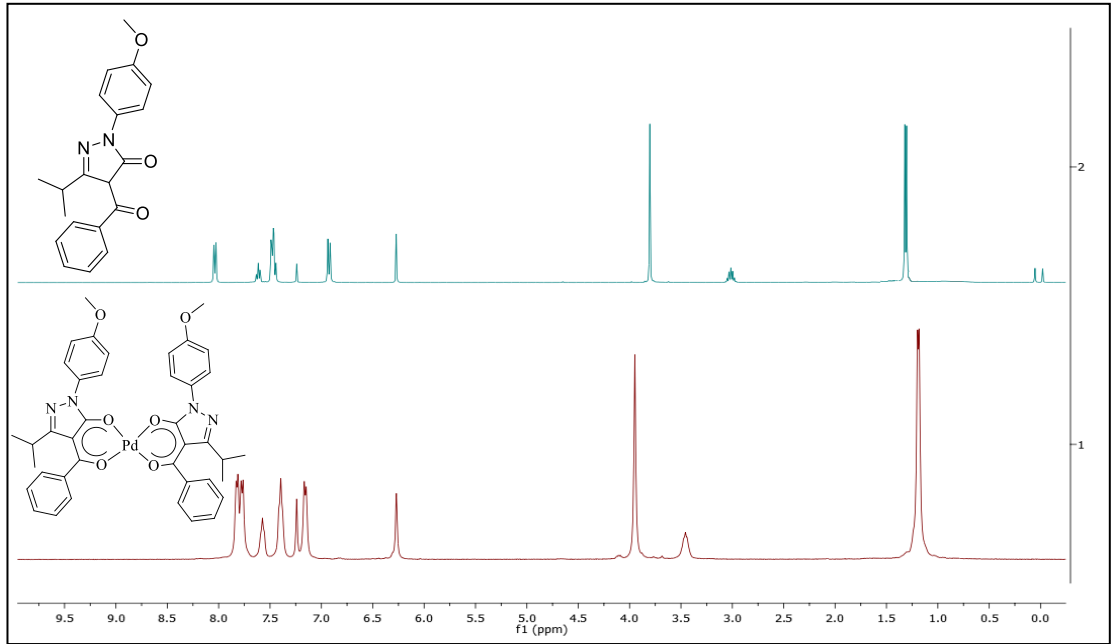
Şekil 5.3. 4-Substitue pirazolonların tautomerleşmesi

Moleküler yapıları aydınlatılan 4-aroil 5-pirazolon bileşikleri, her biri ayrı bir öneme sahip olan bakır(II) ve paladyum(II) metalleriyle etkileştirilmiştir. Bakır(II) asetat monohidrat ile gerçekleştirilen bakır(II) metaliyle kompleksleşme reaksiyonlarında çeşitli reaksiyon şartları denenmiş ve en iyi verim etanol içerisinde, kaynama noktasında (78 °C), 5 saat geri yoğunlaştırma ve karıştırma işlemi ile elde edilmiştir. Paladyum kompleksleri için paladyum(II) asetat molekülü kullanılmış fakat bakır kompleksleri için uygulanan reaksiyon koşullarıyla kompleksleşme elde edilememiştir. Paladyum(II) kompleksleri, kloroform içerisinde kaynama sıcaklığında (61 °C), 5 saat geri yoğunlaştırma ve karıştırmanın sağlandığı reaksiyon şartlarında elde edilebilmiştir. Dekantasyon ve yıkama işlemlerinin ardından saf olarak elde edilen kompleks bileşenlerin yapısını aydınlatmak üzere çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. TLC yöntemi ile başlangıç maddesine göre uygun çözücü sistemindeki R_f değerlerinin karşılaştırılması, başlangıç maddeleri ve kompleks bileşenlerin erime noktalarının değerlendirilmesiyle birlikte FTIR, UV-Vis., ^1H NMR; ^{13}C /APT (sadece diamanyetik olan Pd(II) kompleksleri için gerçekleştirilmiştir.), LC-MS (ESI-MS) spektroskopik ve TG/DTG termal analiz yöntemlerinden elde edilen verilerle yapıları, Şekil 5.1’de gösterilen şekilde önerilmiştir.

Bakır komplekslerinin hem FTIR spektrumları hem de TG/DTG analizlerinden elde edilen sonuçlar koordinasyon küresi dışındaki 1 mol su molekülünün varlığına işaret etmektedir. **Bileşik 4** ve **Bileşik 5**’in FTIR spektrumlarında 3383; 3375 cm^{-1} dalga sayısı değerlerinde görülen yayvan O-H gerilme bantları ve TG/DTG analizinde 35-46 ve 35-44 °C aralığında görülen 1 mol su kaybı önerilen yapının doğruluğunu ve su

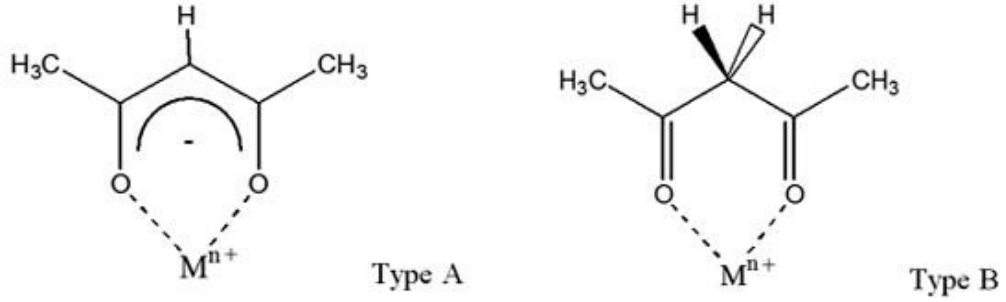
molekülünün koordinasyon küresinin dışında yer aldığını (Abdel-Latif ve Issa, 2010) onaylamaktadır. Bakır(II) komplekslerinde ligant-metal etkileşiminin karbonil grupları üzerinden olduğu açıktır. Ligant bileşenlerin FTIR spektrumlarında görülen -C=O bağları gerilme bantlarının, bakır(II) kompleksleri FTIR spektrumlarında kaybolması ve bununla birlikte spektrumlarda yeni ortaya çıkan Metal-O gerilimleri (**Bileşik 4** ve **Bileşik 5** için sırasıyla: 520, 586 ve 509, 586 cm^{-1}) metal ile koordinasyonun gerçekleştiğini ve bu etkileşimin karbonil oksijen atomları ile gerçekleştiğine işaret etmektedir.

Paladyum(II) asetat molekülüyle gerçekleştirilen reaksiyonlarda bakır(II) komplekslerinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu komplekslerin yapılarında koordinasyon küresi içinde veya dışında bir su molekülünün bulunmadığı hem FTIR ve TG/DTG hem de ESI-MS profillerinde açık bir şekilde gözlenmektedir. Paladyum(II) metalinin diyamanyetik oluşu ^1H NMR ve ^{13}C /APT çalışmalarının gerçekleştirilebilmesine olanak vermiştir. **Bileşik 2** ve paladyum(II) kompleksi **Bileşik 6**; **Bileşik 3** ve paladyum(II) kompleksi **Bileşik 7**'nin ^1H NMR spektrumlarında belirli piklerde kaymalar gözlenmektedir. Kompleksleşmeden en fazla etkilenen protonların beklendiği üzere aromatik bölge protonları ile birlikte -OCH₃ protonu ve izopropil- grubu -CH protonu olduğu Şekil 5.4'de görülmektedir.



Şekil 5.4. **Bileşik 2** ve **Bileşik 6**'nin karşılaştırmalı ^1H NMR spektrumları

Elde edilen komplekslerin FTIR spektrumları ile birlikte $^{13}\text{C}/\text{APT}$ spektrumları Metal-Ligant etkileşimi hakkında önemli ipuçları vermektedir. Ligant moleküller **Bileşik 2** ve **Bileşik 3**'ün FTIR spektrumlarında görülen $-\text{C}=\text{O}$ bağı gerilme frekanslarının komplekslerde de (**Bileşik 6** ve **Bileşik 7**) var olduğu fakat farklı frekanslara kaydığı açıktır (sırasıyla 1747, 1647 ve 1755, 1612 cm^{-1} 'den 1762, 1643 ; 1766, 1608 cm^{-1} 'e). Karbonil piklerinden ketonik $-\text{C}=\text{O}$ bağına ait gerilme bandının daha yukarı, amid $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandının ise daha aşağı bir frekansa kaydığı görülmekte ve bu 1,3-dikarbonil yapısının kompleksleşmesinde karbonil grupları üzerindeki elektron yoğunluğunun eşit olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla literatür verilerinden de faydalanarak **Bileşik 6** ve **Bileşik 7** için Şekil 5.1'de gösterilen ve literatürde 'Tip A' olarak nitelendirilen yapılar önerilmiştir. Literatüre göre genellikle β -diketon koordinasyonu α -C'unun protonunu kaybetmiş olup olmaması farketmeksizin 2 tipte gerçekleşir (Şekil 5.5) (Moreno ve ark. 2013).



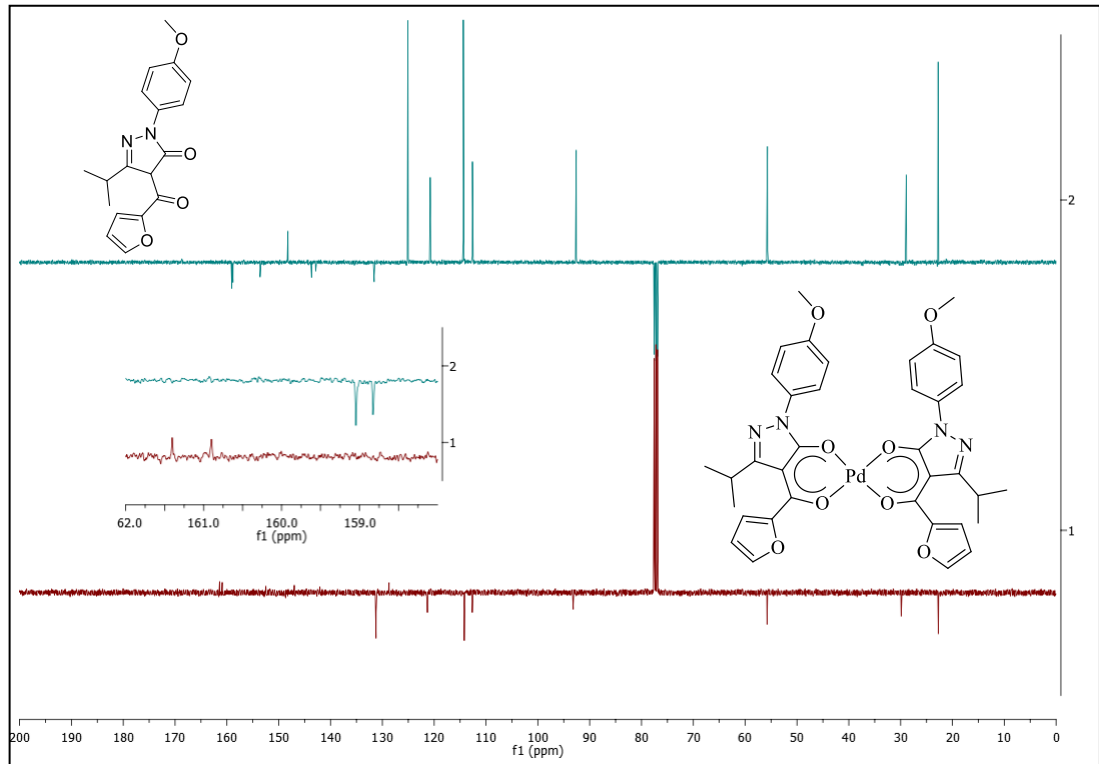
Şekil 5.5. β -Diketon koordinasyonu, M: Metal, (Moreno ve ark. 2013)

Ayrıca paladyum(II) komplekslerinin $^{13}\text{C}/\text{APT}$ spektrumları kompleksleşmenin gerçekleştiği karbonil grubu kuaterner C atomlarına ait sinyallerin karbonil oksijeninden paladyum metali boş d orbitallerine aktarılan elektronlar sebebiyle azalan elektron yoğunluğu ile daha aşağı alana kaydığını ortaya koymaktadır (**Bileşik 2** ve **Bileşik 3**'te 158.88, 159.10 ve 158.83, 159.05 ppm'den **Bileşik 6** ve **Bileşik 7**'de 160.90, 161.37 ve 160.91, 161.41 ppm'e), (Şekil 5.6).

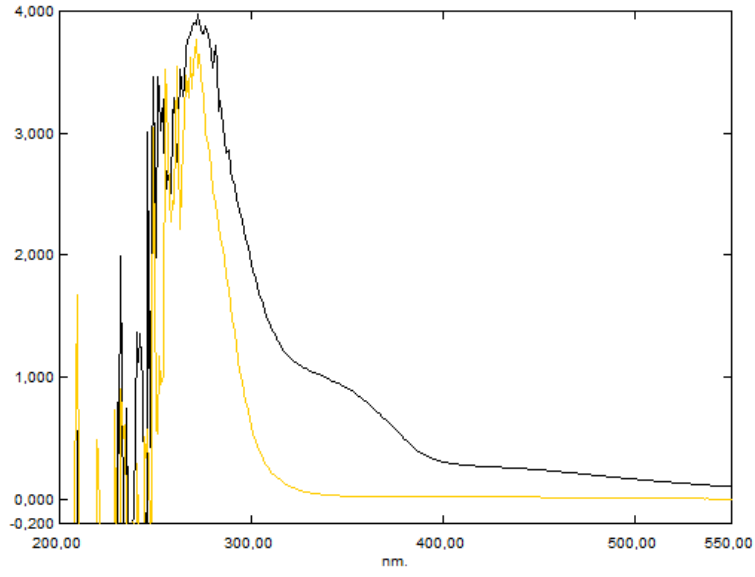
Yeni sentezlenen bakır(II) ve paladyum(II) komplekslerinin termal çalışmaları gerçekleştirilerek TG/DTG profilleri elde edilmiştir. Kompleks moleküllerin TG eğrileri yapılarının aydınlatılmasında önemli ipuçları verir. TGA (Termal Gravimetrik Analiz/Derivatif Termal Gravimetri) ağırlığın yani numunenin kütlesinin, sıcaklığa ve zamana göre değişiminin bir göstergesidir. TG ölçümünün

sonunda kütlenin ya da % kütlenin zamana ya da sıcaklığa karşı grafiği TG eğrileri olarak görüntülenebilir. DTG eğrileri (-dm/dt) ağırlık azalmasının başladığı ve sonlandığı noktaları işaret ederek TG eğrilerindeki basamakların doğru bir şekilde yorumlanmasına katkı sağlayan türev eğrileridir. Çalışmamızda belirli sıcaklık aralıklarında gözlenen kütle kayıpları kompleks moleküllerin önerilen yapıları ile uyumludur.

Ayrıca tüm ligant ve kompleks bileşenler için UV-Vis. spektroskopisi yönetmiyle absorpsiyonun maksimum olduğu dalga boyları (λ , nm) belirlenerek molar absorptivite (ϵ , L/mol.cm) değerleriyle birlikte raporlanmıştır. Ligant ve komplekslerin UV-Vis. spektrumları farklı olup kompleks bileşenlerde yüksek dalga boyunda düşük molar absorptivite değerlerinde gözlenen piklerin (**Bileşik 4-7**: 447, 443, 420, 413 nm) liganttan metale yük transfer geçişleri (LMCT: ligant karbonil oksijeni 2p orbitalinden metal dp orbitaline) olduğu söylenebilir. Örnek olarak Şekil 5.7'de **Bileşik 2** ve **Bileşik 4**'ün karşılaştırmalı UV-Vis. spektrumları verilmiştir.



Şekil 5.6. **Bileşik 3** ve **Bileşik 7**'nin karşılaştırmalı $^{13}\text{C/APT}$ spektrumları



Şekil 5.7. **Bileşik 2** ve **Bileşik 4**'ün karşılaştırmalı UV-Vis. spektrumları

Sonuç olarak 4-aroil substitüe 5-pirazolon bileşikleri ve bakır(II), paladyum(II) koordine türevleri hazırlanmış ve moleküler yapıları aydınlatılmıştır. Pirazolon bileşiklerinden koordinasyon kimyasına geçiş sağlanarak bu çalışmayı izleyebilecek araştırmaların sahası genişletilmiştir. Elde edilen yapıların ait olduğu heterosiklik bileşik grubunun önemi doğrultusunda izleyen araştırmalarla biyoaktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi, komplekslerin çeşitli katalitik yürüyen reaksiyonlar için etkinliklerinin incelenmesi, elektrokimyasal çalışmaların yürütülmesi ve çeşitli uygulamalar için fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi mümkündür.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Latif S. A., Issa Y. M. 2010. Spectroscopic, thermal and magnetic properties of some transition metal complexes derived from 1-Phenyl-3-Substituted-4-Nitroso-5-Pyrazolones. *Natural Science*, 2(9): 1035-1043.
- Afonso, C.A .M., Candeias, N.R., Simão,D.P., Trindade, A.F., Coelho, J.A.S., Tan,B., Franzén, R. 2017. *Comprehensive Organic Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom*. Royal Society Of Chemistry, Cambridge United Kingdom, 365-368.
- Akçil, A. 2006. Mining history in Anatolia - Part 1. *Metallurgy*, 1(1): 90-92.
- Akondi, A.M., Kantam, M.L., Trivedi, R., Bharatam, J., Vemulapalli, S.P.B., Bhargava, S.K., Buddana, S.K., Prakasham, R.S. 2016. Ce/SiO₂ composite as an efficient catalyst for the multicomponent one-pot synthesis of substituted pyrazolones in aqueous media and their antimicrobial activities. *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, 411: 325-336.
- Anonim, 2001. *Minerals Yearbook Metals and Minarels*. United States Geological Survey, Yayın no:1999, Reston Virginia ABD.
- Anonim, 2017a. Uses of Copper Compounds: General Uses. Copper Development Association Inc., <https://www.copper.org/> (Erişim tarihi: 08.06.2017).
- Anonim, 2017b. Coordination Complex. Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Coordination_complex (Erişim tarihi: 05.04.2017).
- Anonim, 2017c. 4-Methoxyphenylhydrazine hydrochloride. Chemical Book, http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9218707.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017ç. 4-Methoxyphenylhydrazine hydrochloride(19501-58-7)IR1. Chemical Book, http://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_19501-58-7_IR1.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017d. Methyl isobutyrylacetate. Chemical Book, http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB8297419.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017e. Benzoyl chloride. Chemical Book, http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB8854753.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017f. Benzoyl chloride. National Institute of Standards and Technology NIST Chemistry WebBook SRD 69. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C98884&Units=SI&Type=IR-SPEC&Index=1#IR-SPEC-> (Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017g. 2-Furoyl chloride. Chemical Book, https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB9189362_EN.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).
- Anonim, 2017ğ. 2-Furoyl chloride (527-69-5) IR1. Chemical Book, http://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_527-69-5_IR1.htm-(Erişim tarihi: 01.10.2017).

- Ashiq, M., Danish, M., Mohsin, M. A., Bari, S., Mukhtar, F. 2013. Chemistry of Platinum and Palladium Metal Complexes in Homogeneous and Heterogeneous Catalysis: A Mini Review . *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*, 7(1): 50-61.
- Bağdatlı, E., Gunkara, Ö.T., Öcal, N. 2013. Synthesis and characterization of new copper(II) and palladium(II) complexes with azo-, bisazo-5-pyrazolones. *Journal of Organometallic Chemistry*, 740(2013): 33-40.
- Bao, X., Wei, S., Zou, L., Song, Y., Qu, J., Wang, B. 2016. Asymmetric fluorination of 4-substituted pyrazolones catalyzed by quinine. *Tetrahedron: Asymmetry*, 27(9-10): 436-441.
- Bell, T., 2017. Learn About Palladium. *The Balance*, <https://www.thebalance.com/> (Erişim tarihi: 08.06.2017).
- Brana, M.F., Gradillas, A., Ovalles, A.G., Lopez, B., Acero, N., Llinares, F., Mingarro, D.M. 2006. Synthesis and biological activity of N,N-dialkylaminoalkyl- substituted bisindolyl and diphenyl pyrazolone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(1): 9-15.
- Burja, B., Kocevar, M., Polanc, S. 2009. A simple approach to pyrazol-3-ones via diazenes. *Tetrahedron*, 65(42): 8690-8696.
- Burja, B., Zovko, T. C., Tomić, S., Jelusic, T., Kocevar, M., Polanc, S., Osmak, M. 2010. Pyrazolone-fused combretastatins and their precursors: synthesis, cytotoxicity, antitubulin activity and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(7): 2375-2387.
- Caires A.C. 2007. Recent advances involving palladium(II) complexes for the cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7(5): 484-491.
- Carpino, L.A. 1958. A New Synthesis of Unsaturated Acids. III. Structures of The Halogenation Products of 4-Unsubstituted and 4-Monosubstituted-2-pyrazolin-5-ones¹. *Journal of The American Chemical Society*, 80: 5796.
- Castagnolo, D., Logu, A.D., Radi, M., Bechi, B., Manetti, F., Magnani, 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 (18): 8587-8591.
- Ceban, V., Olomola, T.O., Meazza, M., Rios, R. 2015. Highly Diastereo selective Synthesis of Spiropyrazolones. *Molecules*, 20(5): 8574-8582.
- 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.
- Ehsani, A., Yazıcı, E.Y. 2016. A Brief History of Copper Mining and Use in Anatolia- Anadoluda Bakır Madenciliği ve Kullanımının Kısa Tarihiçesi. *Journal of Underground Resources*, 5(9): 43-48.
- Greenwood, N.N., Earnshaw, A. 1997. *Chemistry of the Elements*. School of Chemistry University of Leeds, Second Edition; Butterworth-Heinemann, 9780750633659, U.K., 1600 pp.

- Gupta, P., Gupta J.K., Halve A.K. 2015. Synthesis and Biological Significance of Pyrazolones: A Review. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 6(6): 2291-2310.
- Günkara, Ö.T., Bağdatlı, E., Öcal, N. 2013. Synthesis of new pyrazolone dyes. *Journal of Chemical Research*, 37(4): 227-231.
- Hazra, M., Dolai, T., Pandey, A., Dey, S.K., Patra, A. 2014. Synthesis and Characterisation of Copper(II) Complexes with Tridentate NNO Functionalized Ligand: Density Function Theory Study, DNA Binding Mechanism, Optical Properties, and Biological Application. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2014: 1-13.
- Iakovidis, I., Delimaris, I., Piperakis, S.M. 2011. Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach. *Molecular Biology International*, 2011: 1-13.
- Jadeja, R.N., Vyas, K.M., Upadhyay, K.K., Devkar, R.V. 2017. In vitro apoptosis-inducing effect and gene expression profiles of mixed ligand Cu(II) complexes derived from 4-acyl pyrazolones on human lung cancer cells. *Royal Society of Chemistry Advances*, 7: 17107-17116.
- Jensen, B.S. 1959. The Synthesis of I-Phenyl-3-methyl-4-acyl-pyrazolones-5. *Acta Chemica Scandinavica*, 13: 1668-1670.
- Lawrance G.A. 2009. *Complexes: Introduction to Coordination Chemistry*, Ed: Wiley, J., Wiley, S., Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd., 41-82.
- Li, J.H., Feng, T.F., Du, D.M. 2015. Construction of Spirocyclopropane-Linked Heterocycles Containing Both Pyrazolones and Oxindoles through Michael/Alkylation Cascade Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 80 (22): 11369–11377.
- McNaught, A.D., Wilkinson A. 1997. *Compendium of Chemical Terminology*. IUPAC International Union of Pure and Applied Chem, North Carolina, United States, 464 pp.
- Moreno, Y., Arrue, R., Saavedra, R., Pivan, J-Y., Pena, O., Roisnell, T. 2013. Magnetic and Structural Study of Unsolvated [Cu(acac)₂], (acac= acetylacetonate). *Journal of the Chilean Chemical Society*, 58(4): 2122-2124.
- Quilles, M.B.; Carli, C.B., Ananias, S.R., Ferreira, L.S., Ribeiro, L.C., Maia, D.C., Resende, F.A., Moro, A.C., Varanda, E.A., Placeres, M.C., Mauro, A.E., Carlos, I.Z. 2013. Antitumour and anti-inflammatory effects of palladium(II) complexes on Ehrlich tumour. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 68(7-8): 293-301.
- Rao, D.V.N., Prasad, A.R.G., Spoorthy, Y.N., Rao, D.R., Ravindranath, L.K. 2014. In vitro microbiological evaluation of novel bis pyrazolones. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 72(2): 101-106.
- Top, S. 2014. *Paladyum: Kullanım Alanları, Kaynakları, Üretim Yöntemleri*, T.C. Çukurova Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Maden Mühendisliği Bölümü. Adana.

- Ünal, İ.H., Tuncel, S., Yücel, M.B., Yoleri, B., Arslan, M. 2016. Türkiye ve Dünyada Bakır. Maden Teknik ve Arama Genel Müdürlüğü - Fizibilite Etütleri Dairesi Başkanlığı. Ankara.
- Vereshchagin, A.N., Elinson, M.N., Korshunov, A.D., Egorov, M.P. 2016. Highly efficient one-pot cascade cyclization of 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles into spirocyclopropyl pyrazolones. *Mendeleev Communications*, 26(1): 19-20.
- Vyas, K.M., Joshi, R.G., Jadeja, R.N., Prabha, C.R., Gupta, V.K. 2011. Synthesis, spectroscopic characterization and DNA nuclease activity of Cu(II) complexes derived from pyrazolone based NSO-donor Schiff base ligands. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 84(2011): 256–268.
- Vyas, K.M., Jadeja, R.N., Patel, D., Devkar, R.V., Gupta V.K. 2013. A new pyrazolone based ternary Cu(II) complex: Synthesis, characterization, crystal structure, DNA binding, protein binding and anti-cancer activity towards A549 human lung carcinoma cells with a minimum cytotoxicity to non-cancerous cells. *Polyhedron*, 65(2013): 262–274.
- Warra, A.A. 2011. Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics—A Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(4): 951-958.
- Wojas, R., 2017. A Basic Primer on Copper, the Red Metal. The Material That Connected Us All, <https://www.thebalance.com/> (Erişim tarihi: 08.06.2017).
- Xu H., Chen, R., Sun, Q., Lai, W., Su, Q., Huang, W., Liu, X. 2014. Recent progress in metal–organic complexes for optoelectronic applications. *Chemical Society Reviews*, 43(10): 3207–3812.
- Zou, L. 2013. Copper Catalysis in Organic Synthesis and the Functionalization of Heteroarenes, Yüksek Lisans Tezi, RWTH Aachen Üniversitesi, Matematik, Bilgisayar Bilimi ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Aachen, Almanya.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : FATİH
Doğum Yeri : YILDIRIM
Doğum Tarihi : 01.04.1992
Yabancı Dili : İngilizce
E-mail : f.yldrm.5892@gmail.com
İletişim Bilgileri : 05414489123

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya/ Fen Edebiyat Fakültesi	ORDU ÜNİVERSİTESİ	2015
Y. Lisans	Kimya/ Organik Kimya/ Fen Bilimleri Enstitüsü	ORDU ÜNİVERSİTESİ	2017

İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Kimya Öğretmeni	Doğru Cevap Özel Öğretim Kursları	2016-2017

Yayınlar :

1) Bildiri:

Emine Bağdatlı*, Fatih Yıldırım

‘**Biyoaktif Pirazolon Temelli 4-Aroil- Substitue Bileşikler ve Bakır(II), Paladyum(II) Kompleksleri**’ 30 Mart- 2 Nisan 2017, Antalya, Türkiye, Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası Kongresi, Sözlü sunum.

2) Proje:

Aroil- Substitüe Yeni Pirazolon Bileşikleri ve Bakır(II), Paladyum(II) Koordine Türevleri, B tipi Araştırma Projesi, ODÜ-BAP, BY-1704.