T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI PİRAZOL TÜREVİ LİGANTLAR İLE BAKIR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Melek HINIS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayfer MENTEŞ

Aksaray, 2018

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY BELGESİ

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 102305601 numaralı Doktora öğrencisi, "Melek HINIS", ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "BAZI PİRAZOL TÜREVİ LİGANTLAR İLE BAKIR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tezini, aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:	**Prof. Dr. Ayfer MENTEŞ** **Aksaray Üniversitesi**	.....
Jüri Üyeleri:	**Prof. Dr. Fatma KARİPCİN** **Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi**	.....
Jüri Üyeleri:	**Prof. Dr. Aslıhan KARATEPE** **Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi**	.....
Jüri Üyeleri:	**Doç. Dr. Mehmet ODABAŞI** **Aksaray Üniversitesi**	.....
Jüri Üyeleri:	**Doç. Dr. Filiz YILMAZ** **Anadolu Üniversitesi**	.....

Teslim Tarihi: 18.12.2017

Savunma Tarihi: 22.01.2018

DOĞRULUK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmanın tamamını; akademik kurallara ve bilimsel araştırma etik değerlerine bağlı kalarak gerçekleştirdim ve sundum. Bu kurallar ve ilkelere aykırı hiç bir yol ve yardıma başvurmadan bizzat kendim hazırladım. Yararlandığım eserlerin kaynaklar dizininde gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Tezimle ilgili yaptığım beyana aykırı bir durumda ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı şimdiden kabul ederim.

Melek HINIS

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasını, araştırılmasını, yürütülmesini sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Ayfer MENTEŞ'e vermiş olduğu emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Aksaray Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümündeki saygıdeğer öğretim elemanlarına ve lisansüstü eğitim gören tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bakteriyolojik etkinliklerin analizinde yardımını esirgemeyen Sayın Arş.Gör.Dr. Demet ERDÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Bu çalışmayı 2013-52 proje numarasıyla destekleyen Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Ayrıca sabır ve fedakârlıkları ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta sevgili eşim Mehmet Ali HINIS ve kızlarım Elif Berru ile Ervanur Fatıma olmak üzere tüm aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY BELGESİ……i
DOĞRULUK BEYANI.....i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
ÖZET.....v
ABSTRACT.....vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ xi
SİMGELER DİZİNİ xii
KISALTMALAR DİZİNİ..... xiii
1. GİRİŞ..... 1
1.1 Pirazol..... 3
1.2 Pirazol Türevi Ligantlar..... 6
1.3 Ullman Reaksiyonları 10
1.4 Suzuki Eşleşme Reaksiyonları..... 11
1.5 Pirazol-Metal Kompleksleri..... 12
1.6 Literatür Özeti..... 13
2. MALZEME VE YÖNTEM..... 24
2.1 Kullanılan Malzemeler 24
2.2 Kullanılan Cihazlar..... 24
2.2.1 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (^{13}C NMR, ^{1}H NMR) 24
2.2.2 Fourier transform infrared spektrofotometresi (FT-IR 24
2.2.3 Termogravimetrik analiz ölçümleri (TGA)..... 24
2.2.4 ICP-OES ölçümleri 25
2.2.5 UV -Visible ölçümleri..... 25
2.2.6 Manyetik duyarlılık ölçümleri..... 25
2.2.7 Molar iletkenlik ölçümleri..... 25
2.2.8 Erime noktası ölçümleri 25
2.2.9 Kütle ölçümleri..... 25
2.2.10 ESR ölçümleri 25
2.3 Deneysel Kısım..... 26
2.3.1 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazol ligantlarının genel sentezi..... 26
2.3.1.1 4- İyodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazol, (I-DMPz) sentezi..... 26
2.3.1.2 4-İyodo-1*H*-pirazol, (I-Pz) sentezi 27
2.3.1.3 4-Nitro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol, (NO_2-DMPz) sentezi..... 27
2.3.1.4 4-Nitro-1*H*-pirazol, (NO_2-Pz) sentezi 28
2.3.2 Naftil-pirazol ligantlarının genel sentezi..... 29
2.3.2.1 1-(2-Metilnaftalin-1-il)-1*H*-pirazol, (MeNap-Pz) sentezi:..... 30
2.3.2.2 1-(Naftalin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol, (NapMe-Pz) sentezi..... 31
2.3.2.3 3,5-Dimetil 1-(1-naftalin-il)-1*H*-pirazol, (Nap-1-DMPz) Cu_2O ve KOH ile sentezi 32
2.3.2.4 3,5-Dimetil 1-(1-naftalin-il)-1*H*-pirazol, (Nap-1-DMPz) TBAB ve KOH ile sentezi 32

2.3.2.5 1-(Naftalin-1-il)1-*H*-pirazol, (Nap-1-Pz) TBAB ve KOH ile sentezi 33
2.3.2.6 3,5-Dimetil-1-(1-naftalin-1-il)-4-nitro-1*H*-pirazol, (Nap-1-NO_2DMPz) sentezi ... 33
2.3.2.7 4-Nitro-1-(naftalin-1-il)1-*H*-pirazol, (Nap-1-NO_2Pz) sentezi ... 34
2.3.2.8 3,5-dimetil-1-(1-naftalin-1-il)-4-iyodo-1*H*-pirazol, (Nap-1-IDMPz) sentezi ... 35
2.3.2.9 4-İyodo-1-(naftalin-1-il)-1*H* –pirazol, (Nap-1-IPz) sentezi ... 35
2.3.3 Pirazollerin Cu_2O katalizöründe Ullmann reaksiyonları ... 36
2.3.3.1 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazol, (Ph-IPz) sentezi ... 36
2.3.3.2 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) mikrodalga ile sentezi ... 37
2.3.3.3 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol, (Ph-IDMPz) sentezi ... 37
2.3.4 Suzuki reaksiyonları ... 38
2.3.4.1 4-İyodo-1*H*-pirazolün (I-Pz) Pd katalizörlüğünde fenil boronik asit ile Suzuki reaksiyonu ... 39
2.3.4.2 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) Pd katalizörlüğünde fenil boronik asit ile suzuki reaksiyonu ... 40
2.3.5 Pirazol-bakır komplekslerinin genel sentez yöntemi ... 41
2.3.5.1 $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentezi ... 41
2.3.5.2 $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentezi ... 42
2.3.5.3 $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentezi ... 43
2.3.5.4 $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin sentezi ... 43
2.3.5.5 $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentezi ... 44
2.3.5.6 $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin sentezi ... 45
2.3.5.7 $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentezi ... 46
2.3.5.8 $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksinin sentezi ... 47
2.3.6 Komplekslerin 2,2'-bipiridil ile reaksiyonu ... 48
2.3.7 Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesi ... 49
2.3.8 Minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) belirlenmesi ... 49
3. BULGULAR VE TARTIŞMA ... 50
3.1 Sentezlenen Bileşiklerin Çözünürlükleri ... 50
3.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları ... 50
3.3 Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumları ... 56
3.4 Sentezlenen Ligantların Kütle, Verim, Erime Noktası Değerleri ... 58
3.5 Sentezlenen Komplekslerin Kütle, Verim, Erime Noktası, ICP-OES, Manyetik Moment ve Molar İletkenlik Değerleri ... 59
3.6 Sentezlenen Komplekslerin TG-DTG Spektrumları ... 64
3.7 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumları ... 69
3.8 Sentezlenen Komplekslerin ESR Spektrumları ... 71
3.9 Bipiridil Kompleksinin X-Ray Yapısı ... 74
3.10 Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Analiz Sonuçları ... 75
3.11 Sentezlenen Bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) Sonuçları ... 77
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ... 80
KAYNAKLAR ... 84
EKLER ... 92
ÖZGEÇMİŞ ... 132

Doktora Tezi

BAZI PİRAZOL TÜREVİ LİGANTLAR İLE BAKIR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Melek HINIS

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ayfer MENTEŞ

ÖZET

Bu çalışmada azot donör içeren pirazol türevi ligantlar ile onların bakır kompleksleri sentezlenmiştir. Pirazol ve 3,5-dimetil pirazolün 4-pozisyonundan iyotlama ve nitrolama reaksiyonları ile I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz ve NO_2-DMPz ligantları elde edilmiştir. Pirazolün bakır katalizörü kullanılarak N-arilasyonu ile yeni NapMe-Pz ve MeNap-Pz ligatları sentezlenmiştir. İlk defa Ullman reaksiyonu ile oda sıcaklığında 4-iyodo pirazollerin N-arilasyonu ile Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu ligantlar FT-IR, NMR ve kütle spektrumları ile karakterize edilmişlerdir. Karakterize edilen 8 adet ligantın $Cu(NO_3)_2$ ile kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 8 adet kompleksin yapıları FT-IR, TG/DTG, LC-MS, UV-Vis, ICP-OES, NMR, manyetik moment ve molar iletkenlik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış ve komplekslerden 3 tanesinin ESR spektrumları ile geometrik yapıları tayin edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen ligantların ve komplekslerin antimikrobiyal etkinlikleri de incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Naftil, İyot, Cu Kompleksleri, TGA, ESR, Antimikrobiyal Aktivite

Ocak, 2018; 132 Sayfa

PhD. Thesis

SYNTHESIS OF COPPER COMPLEXES WITH SOME LIGANDS OF PYRAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

Melek HINIS

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ayfer MENTEŞ

ABSTRACT

In this study, nitrogen donor containing pyrazole derivative ligands and their copper complexes were synthesized. I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz and NO_2-DMPz ligands were obtained by iodination and nitration reactions from the 4-position of pyrazole and 3,5-dimethyl pyrazole. New NapMe-Pz and MeNap-Pz ligands were synthesized by N-arylation of using pyrazole with copper catalyst. Ph-IPz and Ph-IDMPz ligands were synthesized by N-arylation of 4-iodo pyrazoles at room temperature with Ullman's reaction for the first time. These synthesized ligands were characterized by FT-IR, NMR and mass spectra. Complexes of the characterized 8 ligands with $Cu(NO_3)_2$ were synthesized. The structures of synthesized 8 complexes were investigated using with FT-IR, TG/DTG, LC-MS, UV-Vis, ICP-OES, NMR, magnetic moment and molar conductivity methods and the geometric structures of 3 units of the complexes were determined by ESR spectra. Antimicrobial activities of the obtained ligands and complexes were investigated as well.

Keywords: Pyrazole, Naphthyl, Iodine, Cu Complexes, TGA, ESR, Antimicrobial Activity

January, 2018; 132 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1: (a) pirazol, (b) pirazolidin yapısı 3
Şekil 1.2: Pirazolün elde edilme reaksiyonu 3
Şekil 1.3: Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri 4
Şekil 1.4: Etken maddesi olarak pirazol grubu içeren bazı ticari ilaçların yapıları 5
Şekil 1.5: Pirazol türevlerinin kondenzasyon reaksiyonu ile eldesi 6
Şekil 1.6: Siklokatılma reaksiyonu ile pirazol türevi eldesi 6
Şekil 1.7: 4-İyodo pirazolün klasik iyot-iyodür reaksiyonu ile sentezi 7
Şekil 1.8: 4-İyodo pirazolün I_2/H_2O_2 yöntemi ile sentezi 8
Şekil 1.9: Pirazolün derişik nitrik asit-sülfürik asit ortamında nitrolanma reaksiyonu 8
Şekil 1.10: Pirazolün pKa değeri 9
Şekil 1.11: N-(2-klorobenzil)-3,5-dimetilpirazolün elde edilme reaksiyonu 9
Şekil 1.12: Pirazolün geçiş-metal katalizli N- arilleme reaksiyonu 10
Şekil 1.13: Suzuki eşeleşme reaksiyonunun genel gösterimi 11
Şekil 1.14: Pirazolün Suzuki kenetlenme reaksiyonu 12
Şekil 1.15: Antikanser özellikleri incelenen bazı pirazol-metal kompleksleri 13
Şekil 1.16: 3,5-Diaril-1*H*-pirazollerin kondenzasyon reaksiyonu ile eldesi 14
Şekil 1.17: 3(5)-(4-Tert-butilfenil)-5(3)-(4-florofenil)-1-pirazolün kristal yapısı 15
Şekil 1.18: 1-[3-(2-Pirazol)pirazol-1-ilmetil]naftalin ligantının sentez reaksiyonu 15
Şekil 1.19: 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazolün sentez reaksiyonu 16
Şekil 1.20: *p*-Bis[(1-pirazolil)metil]benzen ligantlarının sentez reaksiyonu 16
Şekil 1.21: Heterosiklik bileşiklerin aril halojenürler ile su içerisinde N-arilasyonu 17
Şekil 1.22: Amin ve azollerin Cu_2O katalizörlüğünde N-arilasyonu 18
Şekil 1.23: $[CuCl_2(HPz)_4]$ (I), $[CuCl_2(HdmPz)_4]$ (II), $[CuCl_2(HIPz)_4]$ (III) komplekslerinin önerilen yapıları 19
Şekil 1.24: 4,6-Bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amin ligantının metal(II) kompleksleri 21
Şekil 1.25: Pirazol türevi ligantların kondenzasyon yöntemi ile ultrason radyasyonu kullanılarak sentezleme yöntemi 22
Şekil 1.26: Bileşiklerin (3, 2 ve 4) yapı-aktivite ilişkisi 23
Şekil 2.1: 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazol ligantlarının genel sentez reaksiyonu 26
Şekil 2.2: I-DMPz ligantının sentez şeması. 27
Şekil 2.3: I-Pz ligantının sentez şeması. 27
Şekil 2.4: NO_2-DMPz ligantının sentez şeması. 28
Şekil 2.5: NO_2-Pz ligantının sentez şeması. 29
Şekil 2.6: MeNap-Pz ve NapMe-Pz ligantlarının sentez şeması. 31
Şekil 2.7: NapMe-Pz ligantının sentez şeması. 32
Şekil 2.8: Nap-1-DMPz ligantının Cu_2O ve KOH ortamında sentez şeması. 32
Şekil 2.9: Nap-1-DMPz ligantının TBAB ve KOH ortamında sentez şeması. 33
Şekil 2.10: Nap-1-Pz ligantının sentez şeması. 33
Şekil 2.11: Nap-1-NO_2DMPz ligantının sentez şeması. 34
Şekil 2.12: Nap-1-NO_2Pz ligantının sentez şeması. 35

Sayfa

Şekil 2.13: Nap-1-IDMPz ligantının sentez şeması. ... 35
Şekil 2.14: Nap-1-IPz ligantının sentez şeması. ... 36
Şekil 2.15: 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) sentez şeması. ... 37
Şekil 2.16: 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IDMPz) sentez şeması. ... 38
Şekil 2.17: Suzuki reaksiyonlarında kullanılan 6A, 3A ve 4A bileşikleri ... 39
Şekil 2.18: 4-Fenil-1*H*-pirazolün Suzuki sentez reaksiyonu. ... 40
Şekil 2.19: 1,4-Difenil-1*H*-pirazolün Suzuki sentez reaksiyonu. ... 41
Şekil 2.20: $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentez şeması. ... 42
Şekil 2.21: $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentez şeması. ... 42
Şekil 2.22: $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentez şeması. ... 43
Şekil 2.23: $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin sentez şeması. ... 44
Şekil 2.24: $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentez şeması. ... 45
Şekil 2.25: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin sentez şeması. ... 46
Şekil 2.26: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentez şeması. ... 47
Şekil 2.27: $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksinin sentez şeması. ... 48
Şekil 2.28: Komplekslerin 2,2'-bipiridil ile tahmini reaksiyon şeması. ... 48
Şekil 3.1: **[**$Cu(NO_3)(2,2'\text{-}Bipy)_2]NO_3$ kompleksinin X-Ray yapısı ... 74
Şekil 3.2: Sentezlenen ligantların ve komplekslerin antibakteriyel aktivitesi ... 76
Şekil 3.3: Sentezlenen bileşiklerin bakteriler üzerinde etkilerinin örnek görüntüleri ... 79
Şekil A.1: Ticari 1-*H*-pirazolün FT-IR spektrumu. ... 93
Şekil A.2: Ticari 3,5-dimetil-1*H*-pirazolün FT-IR spektrumu. ... 93
Şekil A.3: I-DMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 94
Şekil A.4: I-Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 94
Şekil A.5: NO_2-DMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 95
Şekil A.6: NO_2-Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 95
Şekil A.7: MeNap-Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 96
Şekil A.8: NapMe-Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 96
Şekil A.9: Nap-1-DMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 97
Şekil A.10: Nap-1-Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 97
Şekil A.11: Nap-1-NO_2DMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 98
Şekil A.12: Nap-1-NO_2Pz ligantının FT-IR spektrumu. ... 98
Şekil A.13: Nap-1-IDMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 99
Şekil A.14: Nap-1-IPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 99
Şekil A.15: Ph-IPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 100
Şekil A.16: Ph-IDMPz ligantının FT-IR spektrumu. ... 100
Şekil A.17: $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 101
Şekil A.18: $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 101
Şekil A.19: $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 102
Şekil A.20: $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 102
Şekil A.21: $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 103
Şekil A.22: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 103
Şekil A.23: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 104
Şekil A.24: $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu. ... 104
Şekil B.1: I-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. ... 105
Şekil B.2: I-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. ... 105
Şekil B.3: I-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. ... 106
Şekil B.4: I-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. ... 106
Şekil B.5: NO_2-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 107

Sayfa

Şekil B.6: NO_2-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. 107
Şekil B.7: NO_2-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 108
Şekil B.8: NO_2-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. 108
Şekil B.9: MeNap-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 400 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 109
Şekil B.10: MeNap-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 100.6 MHz'de ^{13}C-NMR (ATP) spektrumu. 109
Şekil B.11: NapMe-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 400 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 110
Şekil B.12: NapMe-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 100.6 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. 110
Şekil B.13: Ph-IPz ligantının $CDCl_3$ içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu..... 111
Şekil B.14: Ph-IPz ligantının $CDCl_3$ içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu..... 111
Şekil B.15: Ph-IDMPz ligantının DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 112
Şekil B.16: Ph-IDMPz ligantının DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. 112
Şekil B.17: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu. 113
Şekil B.18: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu. 113
Şekil B.19: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin HETCOR-NMR spektrumu. 114
Şekil B.20: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu..... 114
Şekil B.21: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu..... 115
Şekil B.22: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin HETCOR-NMR spektrumu. .. 115
Şekil C.1: I-DMPz ligantının kütle spektrumu. 116
Şekil C.2: I-Pz ligantının kütle spektrumu. 116
Şekil C.3: NO_2-DMPz ligantının kütle spektrumu. 117
Şekil C.4: NO_2-Pz ligantının kütle spektrumu. 117
Şekil C.5: MeNap-Pz ligantının kütle spektrumu. 117
Şekil C.6: NapMe-Pz ligantının kütle spektrumu. 118
Şekil C.7: Ph-IPz ligantının kütle spektrumu. 118
Şekil C.8: Ph-IDMPz ligantının kütle spektrumu. 118
Şekil C.9: $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin kütle spektrumu 119
Şekil C.10: $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin kütle spektrumu..... 119
Şekil C.11: $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu. 119
Şekil C.12: $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu. 120
Şekil C.13: $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu..... 120
Şekil C.14: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu..... 120
Şekil C.15: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin kütle spektrumu 121
Şekil C.16: $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksinin kütle spektrumu..... 121
Şekil D.1: $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi. 122
Şekil D.2: $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi..... 122
Şekil D.3: $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin TG-DTG eğrisi. 123
Şekil D.4: $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin TG-DTG eğrisi..... 123
Şekil D.5: $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin TG-DTG eğrisi..... 124
Şekil D.6: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin TG-DTG eğrisi..... 124

Sayfa

Şekil D.7: [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi. 125
Şekil D.8: [Cu(Ph-IDMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$] kompleksinin TG-DTG eğrisi. 125
Şekil E.1: I-DMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 126
Şekil E.2: I-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 126
Şekil E.3: NO$_2$-DMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 127
Şekil E.4: NO$_2$-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 127
Şekil E.5: NapMe-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 128
Şekil E.6: MeNap-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 128
Şekil E.7: Ph-IPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 129
Şekil E.8: Ph-IDMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları. 129
Şekil F.1: [Cu(IDMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin ESR spektrumu. 130
Şekil F.2: [Cu(NO$_2$Pz)$_4$(NO$_3$)$_2$].3H$_2$O kompleksinin ESR spektrumu. 130
Şekil F.3: [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin ESR spektrumu. 131

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1: Suzuki reaksiyon şartları. 40
Çizelge 3.1: Ligantların FT-IR spektrumları (cm^{-1}). 52
Çizelge 3.2: Komplekslerin FT-IR spektrumları (cm^{-1}). 54
Çizelge 3.3: Nitrat komplekslerinin NO gerilme titreşimleri (cm^{-1}). 55
Çizelge 3.4: Sentezlenen ligantların özellikleri. 59
Çizelge 3.5: Sentezlenen komplekslerin özellikleri. 62
Çizelge 3.6: Sentezlenen komplekslerin TG/DTG spektrumları. 67
Çizelge 3.7: Sentezlenen ligant ve komplekslerin UV-Visible değerleri. 70
Çizelge 3.8: Komplekslerin ESR spektrumuna göre hesaplanan spin Hemmilton parametreleri. 73
Çizelge 3.9: Sentezlenen bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) sonuçları 78

SİMGELER DİZİNİ

A	aşırı ince yarılma sabiti
B_0	manyetik alan
G	değiş tokuş etkileşmesi
g	spektroskopik yarılma faktörü
GHz	gigahertz
h	Planck sabiti
kHz	kilohertz
MHz	megahertz
mT	militesla
mW	mikro dalga
m/z	kütle/yük
nm	nanometre
β	bohr manyetonu
Ɛ	molar soğurma katsayısı
λ	dalga boyu
μ	mikro
υ	frekans
Λ_M	molar iletkenlik

KISALTMALAR DİZİNİ

al	alkil
ar	aril
Bipy	bipiridil
DMF	dimetil formamid
DMPz	3,5-dimetil pirazol
DMSO	dimetil sülfoksit
ESR	elektron spin rezonans
F.A.	formül ağırlığı
FT-IR/ATR	infrared spektroskopisi
GC-MS	gaz kromatografi kütle spektrometresi
HETCOR	heteronükleer korelasyon spektroskopisi
ICP-OES	indüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometresi
LC-MS	sıvı kromatografi kütle spektrometresi
LMCT	ligant metal yük transferi
M.A.	molekül ağırlığı
MIC	minimum inhibisyon konsantrasyonu
MBC	minimum bakterisidal konsantrasyonu
Nap	naftalin
NMR	nükleer manyetik rezonans
OCMCS	O-karboksimetil kitosan
Ph	fenil
Pz	pirazol
TBAB	tetrabütil amonyum bromür
TEPA	tetraetilenpentamin
TETA	trietilentetramine
TG/DTG	termal gravimetrik analiz/difransiyel termal gravimetrik analiz
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince tabaka kromatografisi
TMEDA	tetrametiletilendiamin
UV-VIS	ultraviyole-görünür bölge
X	halojenür
XRD	X-ışını toz kırınım yöntemi

1. GİRİŞ

Geçiş metal kompleksleri tıbbi biyokimyada önemli bir yere sahiptir. Araştırmalar geçiş metal komplekslerinin kanser, lenfoma, enfeksiyon kontrolü, antiinflamatuar, diyabet ve nörolojik bozukluklar gibi pek çok hastalığın tedavisinde ilaç olarak kullanımında önemli gelişmeler göstermiştir. Geçiş metalleri değişik yükseltgenme basamağına sahip olduklarından negatif yüklü moleküllerle etkileşime girerler. Geçiş metallerinin bu özellikleri sayesinde metal bazlı ilaçlar için umut verici gelişmeler başlamış ve geçiş metalleri eşsiz tedavi edici fırsatlar sunabilmişlerdir.

Geçiş metal komplekslerinin kanser ve lösemide tedavi edici olarak kullanımını içeren en erken raporlar 16. yy' dan itibarendir. 1960'da bir inorganik kompleks *cis*-diamino-dikloro Platin(II), [cis-$Pt(NH_3)_2Cl_2$] (cis-platin)'nin anti tümör etkisi saptanmıştır. *Cis*-platin tümörlerin tedavisinde en sık kullanılan ve en etkili sitotoksik ilaçlardan biri haline gelmiştir. Bunun dışında galyum, germanyum, kalay, bizmut, titanyum, rutenyum, rodyum, iridyum, molibden, bakır, altın gibi diğer metaller de insan ve hayvanlarda tümörlere karşı etki göstermişlerdir [1].

Kemoterapi tarihinde en başarılı antitümör ilaçlarından iki tanesi olan *cis*-platin ve karboplatinin yan etkileri, toksisite, antikanser özelliği ve özellikle kazanılmış direnç gibi önemli problemleri olduğundan bu alanda daha geniş antikanser aktiviteye sahip yan etkileri azaltılmış bir ilaç bulmak için azot (N) donör içeren heterosiklik organik ligantlar ile platin olmayan metal komplekslerinin geliştirilmesi teşvik edilmiştir [2].

N donör ihtiva eden heterosiklik ligantlardan biri olan pirazol tipi ligantlar organometalik kimyada önemli bir gruptur [3]. Son yıllarda, pirazoller, pirimidinler ve bunlarla ilişkili N içeren heterosiklik türevlere büyük önem verilmiştir. Bu tür sistemler, bir metalleri koordine etme yeteneğinden dolayı, birçok biyolojik proseste önemli bir rol oynamaktadır [4]. Pirazol bazlı metal bileşiklerine, geniş yapısal çeşitlilikleri ve katalizör, antitümör ajanlar, gaz depolama, sıvı kristaller, vapokromik sensörler ve fosforlu malzemeler gibi çeşitli alanlardaki potansiyel kullanımlarından dolayı büyük ilgi duyulmaktadır. Diğer taraftan, sübtütie edilmiş pirazoller, aynı zamanda, antidiyabetik, antibakteriyel, antimikrobiyal ve herbisit gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir [5].

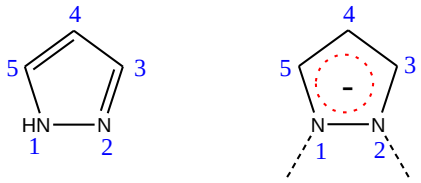
Pirazollerin yapılarındaki çok yönlülük, bir lewis asiti olarak pirolik N-H grubuna ve bir lewis bazı olarak piridinik N donörüne sahip oldukları için amfoter davranışlarına dayanır. Bununla birlikte, çözünürlükleri ve donör özellikleri 3-, 4- ve 5- konumlarının değiştirilmesi ile metal çevresini etkilemeden ayarlanabilir [6]. Koordinasyon çok yönlülüğü, ayrıca hidrojen pirazolil ligantlarının bağlanma olanakları, bu sistemleri gelişmiş inorganik yapılar üretmek için iyi aday yapmaktadır [7].

Azot ihtiva eden heterosiklikler sayısız doğal ürünlerde ve birçok biyolojik olarak aktif farmasötiklerde bulunan alt birimler olduğundan bu tür bileşiklerin sentezlenmesi veya modifikasyonu için genel yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir [8]. Pirazol türevlerinin kolay hazırlanması için birçok yapay metod bildirilmiştir. Örneğin, bir takım N arillenmiş pirazoller, anti-enflamatuar [9], antitümör [10], antiviral [11], ve ORL1 (Opioid reseptör) gibi çeşitli farmasötik özellikleri sergilemektedir [12]. N-arilpirazoller agrokimyasal açıdan da önemlidir ve böcek öldürücü, herbisidal ve fungusidal etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir [13]. Organik ışık yayan diyot (OLED) malzemelerinde iridyum komplekslerinin oluşması için de ligant olarak pirazol türevleri kullanılmıştır [14]. Son yıllarda, katalitik Pd ve Cu reaksiyonlarını kullanarak heterosiklik N-arillenmeyi başaran pek çok yöntem bildirilmiştir [15]. Heterosiklik ligantların Pd katalizörü kullanılarak N-arilasyonunda koşulların yumuşak olmasına rağmen, bu yöntem hem Pd katalizörünün yüksek fiyatı hem de heterosiklik substratlar için ligant yoğunluğunun yetersiz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır [16]. Yakın zamanda, çeşitli organik ligantlar kullanarak pirazollerin Cu katalizörlü N-arilasyonunun geliştirilmesi konusunda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Ligant içermeyen, Cu ile katalize edilmiş Cu-pirazol kompleksleri ile pirazolün N-arilasyonu, uzun tepkime süreleri olsa da (18-48 saat), pirazollerin etkili N-arillenmesi gerçekleşir [17, 18].

Bu çalışmada azot donör içeren pirazol ve pirazol türevi liganlar ile bunların Cu kompleksleri sentezlenmiştir. Azot donör ligant olarak 4-iyodo ve 4-nitro pirazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Pirazolün Cu katalizörü kullanılarak N-arilasyonu ile yeni naftil pirazoller sentezlenmiştir. Ayrıca 4-iyodo pirazolün Ullman tepkimesi ile N-arilasyonu gerçekleştirilmiş ve yeni 4-iyodo fenil pirazoller elde edilmiştir. Sentezlenen ligantların ve Cu komplekslerinin karakterizasyonları yapılmış ve antimikrobiyal etkileri test edilmiştir.

1.1 Pirazol

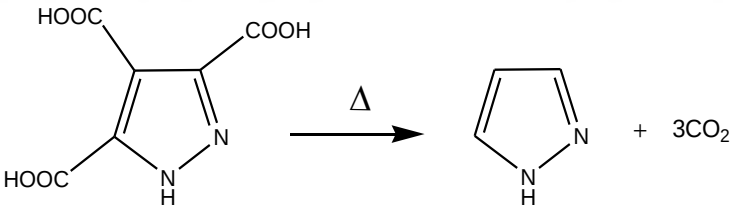
Pirazol heterosiklik bileşiklerin en önemli üyelerinden birisidir. Pirazol birbirine komşu pozisyonlarda üç karbon atomu ve iki azot atomundan oluşan 5 üyeli bir halka yapısına sahiptir (Şekil 1.1). Pirazol terimi ilk olarak 1883 yılında Ludwig Knorr tarafından kullanıldı [19].



(a) (b)

Şekil 1.1: (a) pirazol, (b) pirazolidin yapısı [20].

Pirazol halkası ilk kez Buchner tarafından 1889 yılında pirazol-3,4,5-tri-karboksil asitin dekarboksilasyonuyla elde edilmiştir (Şekil 1.2) [21, 22]. 1959'da, ilk doğal pirazol, 1-pirazolil-alanin, karpuz tohumlarından izole edildi [19].



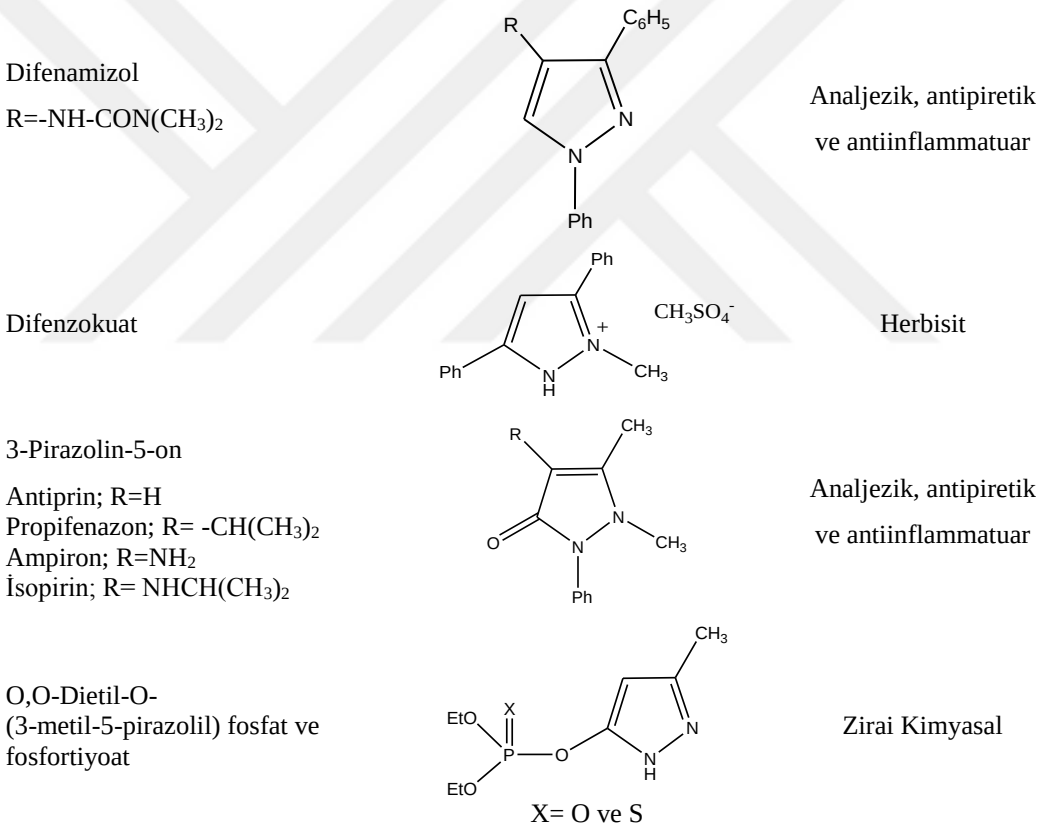
Şekil 1.2: Pirazolün elde edilme reaksiyonu [22].

Pirazol çekirdeği termal ve hidrolitik olarak çok kararlıdır. Ligant olarak iki konumundaki azot atomu ile metal ve metaloidlere bağlanabilirler. Pirazolün deprotonasyonu ile oluşan pirazolid iyonu ise iki azot atomu ile beraber koordinasyona katılabilirler [20].

Pirazoller kararlı bileşikler olup, 69-70 °C'de erime, 187-188 °C'de kaynama noktasına sahiptirler. Pirazollerin yüksek kaynama noktasına sahip olmaları yapılarındaki hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Ancak 1-substitüye pirazollerin erime ve kaynama noktaları hidrojenin yer değiştirmesinden dolayı serbest N-H grubu içerenlerden daha düşüktür [23, 24].

N-H grubu serbest olan pirazoller amfoterdir ancak bazik özellikleri asidik özelliğinden daha fazladır. Elektron çekici grupların olması asitlik değerini artırabilir. 1-konumuna metil grubunun bağlanması pirazollerde sterik etkiden dolayı bazlığın azalmasına sebep olur [23, 24].

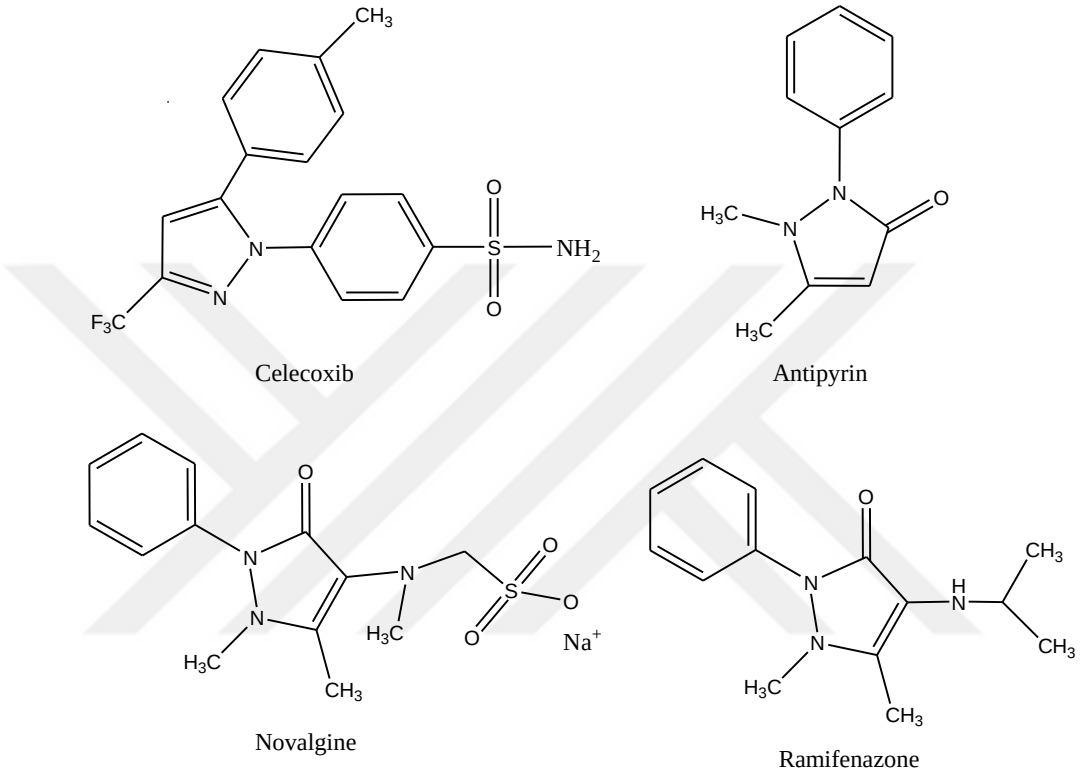
Heterohalkada π-elektronlarına sahip olan pirazollerin azot atomu elektronegativitesinden dolayı halka elektronlarını çekerek C(3) ve C(5) pozisyonundan kısmen pozitif olur ve nükleofilik katılmalara uygun olur. C(4) atomu ise yoğunlaşmış pi elektronlarına sahip olduğundan elektrofilik katılmalara uygun olur. Bu sebeple halka kolayca nitro, halo ve sülfo türevlerini verebilir. Azot atomu elektron vericisi olarak davrandığından pirazolün ligant olarak davrandığı birçok metal kompleksi de hazırlanabilir [20, 23].



Şekil 1.3: Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri [23].

Fotoğrafçılıkta, boya endüstrisinde ve ilaç etken maddesi olarak önemli özelliklere sahip olması sebebiyle pirazol yıllar boyunca detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Pirazol birçok farmasotik aktif bileşik için ortak merkez olmuştur [25]. Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri Şekil 1.3'de gösterilmiştir [23, 26].

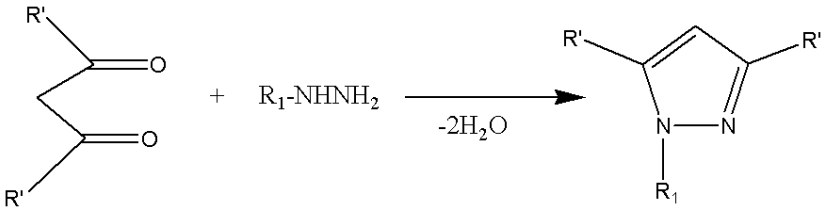
Celecoxib, antipyrine, fenilbutazon, novalgin, ramificazione, apixaban, fipronil, rimonabant, pirazofurin ve daha pek çok pirazol içeren ilaçların bazıları piyasada bulunmaktadır. Etken maddesi olarak pirazol grubu içeren bazı ticari ilaçların yapıları Şekil 1.4'de verilmiştir [27].



Şekil 1.4: Etken maddesi olarak pirazol grubu içeren bazı ticari ilaçların yapıları [27]

1.2 Pirazol Türevi Ligantlar

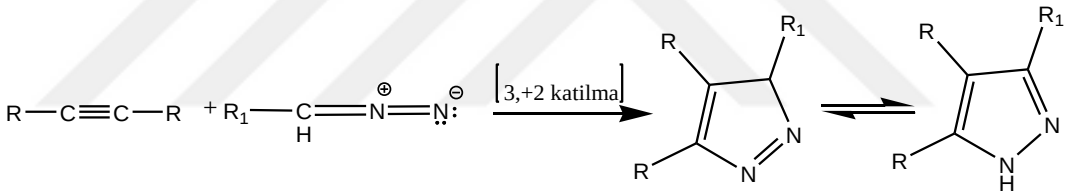
Pirazol türevlerinin sergilediği ilginç özelliklerinin keşfedilmesiyle, pirazol kimyasına ilgi önemli ölçüde artmıştır. Pirazol türevlerinin hazırlanması için klasik yaklaşımlar, hidrazinlerin 1,3-dikarbonil bileşikleri ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu iki C-N bağının oluşmasını içerir (Şekil 1.5) [28].



R': H, R, Ar veya OR R_1: H, R, Ar

Şekil 1.5: Pirazol türevlerinin kondenzasyon reaksiyonu ile eldesi [28].

Ayrıca diazo alkanların alkin bileşiklerine 1,3-dipolar siklokatılması ile de pirazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 1.6) [24, 28].



Şekil 1.6: Siklokatılma reaksiyonu ile pirazol türevi eldesi [24,28].

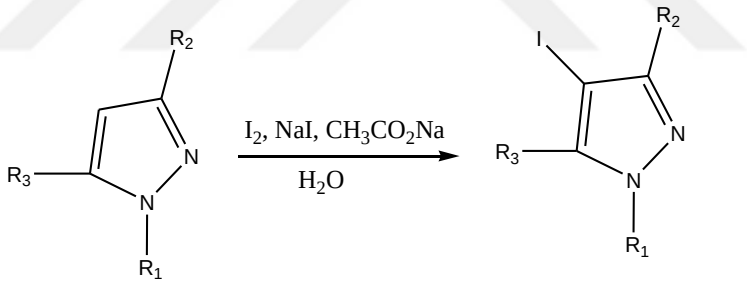
Bununla birlikte son yıllarda sübstitüye pirazollerin hazırlanmasında seçiciliği artırmak için genel ve verimli metotlar geliştirildi. Bunların arasında sübstitüye pirazoller ile aril elektrofillerin çapraz bağlanma tepkimeleri pirazol türevlerinin sentezlenmesinde geleneksel metotlara karşı alternatif olarak ortaya çıkmıştır [28]. Bu sentez reaksiyonlarından bölüm 1.4 ve 1.5'de bahsedilecektir.

Pirazollerin reaktivitesi benzenin reaktivitesine benzer ve elektrofillerle kolay reaksiyon verir. Pirazollerde elektrofilik katılma C(4) pozisyonundan gerçekleşerek kararlı yapılar oluşur [23]. Bu sebeple halojenleme, nitrolama, sülfolama gibi reaksiyonlar 4 pozisyonunda gerçekleşerek çeşitli pirazol türevi ligantların sentezi gerçekleştirilir.

a) 4- İyodo Pirazol Sentezi:

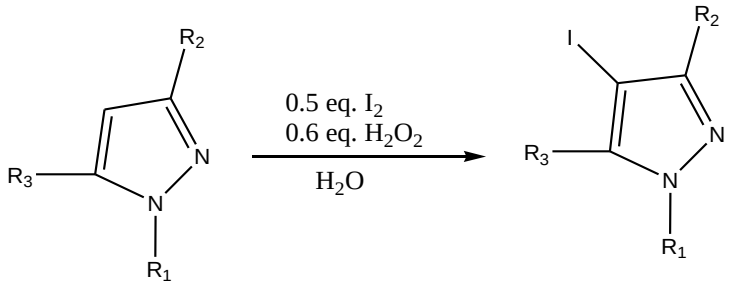
Halojenlenmiş heteroaromatik bileşikler, işlevsellikleri nedeniyle ilaç keşfi sırasında önemli sentetik ara maddelerdir. [29]. Özellikle 4-iyodo pirazoller biyolojik olarak aktif bileşiklerde sıklıkla bulunurlar. 4-iyodo pirazoller, antiviral, antitümör ve antibakteriyel aktiviteye sahip biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde önemli aracı ara ürün olduğu bilinmektedir; bunlar, pürin ve nükleosid türevleri elde etmek için ve organik sentezdeki reaktifler olarak kullanılırlar [30]. 4-İyodopirazol türevleri, pirazollerin daha da işlevselleştirilmesi için kullanılabilen, 4 konumunda yararlı bir halojen atomuna sahiptirler. Örneğin, bu bileşikler, çapraz bağlama reaksiyonları ve halojen-metal değişim reaksiyonlarında önemli rol oynamaktadırlar [31, 32].

4-İyodo pirazollerin sentezi için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan sodyum hidroksitte iyot-potasyum iyodür (I_2, KI) [33], iyot monoklorür-hidroklorik asit (ICl-HCl) [34], iyot-gümüş sülfat (I_2-Ag_2SO_4) [35], iyot-amonyum hidroksit (I_2-NH_4OH) [32], veya serik amonyum nitrat (CAN) mevcudiyetinde elementel iyot kullanılarak pirazollerin oksidatif iyotlanması [35, 36] gibi bazı yöntemler kullanılmaktadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7: 4-İyodo pirazolün klasik iyot-iyodür reaksiyonu ile sentezi [32].

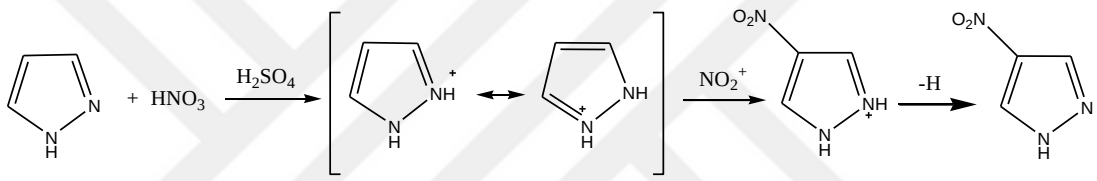
Bilinen yöntemlerin fazla reaktif kullanımı ve kimyasal atıkların üretilmesi gibi eksikliklerinden dolayı yeni yöntemler geliştirilmiştir [31, 32]. Kim ve Arkadaşları pirazolleri I_2/H_2O_2 ile su içerisinde tepkimeye girdirerek 4- iyodo pirazol türevlerini sentezlediler (Şekil 1.8). Böylece önceki yöntemlerin eksikliklerini gidererek çevre dostu yöntem geliştirmişlerdir [31].



Şekil 1.8: 4-İyodo pirazolün I_2/H_2O_2 yöntemi ile sentezi [31].

b) 4-Nitro Pirazol Sentezi:

Pirazollerin, derişik nitrik asit- sülfürik asit veya nitrik asit- trifloro asetik anhidrit karışımında nitrolanması C(4) pozisyonundan gerçekleşmektedir [23, 37, 40]. Klasik nitro-pirazol eldesi Şekil 1.9'de gösterilmektedir.



Şekil 1.9: Pirazolün derişik nitrik asit-sülfürik asit ortamında nitrolanma reaksiyonu [23].

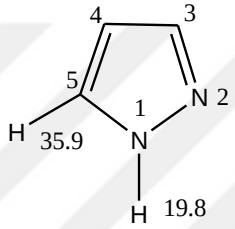
Eğer pirazol, asetik anhidrit içerisindeki derişik sülfürik asit ile nitrolanırsa, nitrolama 1-konumundan gerçekleşerek N-nitro pirazol oluşur. Bu bileşik derişik sülfürik asit ile muamele edilirse 4-nitropirazole kolayca dönüşür [23, 38].

Nitropirazoller tedavi edici bileşikler (antiaritmik ve sedatif, hipoglisemik, antiviral, antifungal, antihistamik, antiinflamatuar ilaçlar), boya maddeleri, fosforlar, zehirli kimyasallar, lineer olmayan optik malzemeler, küf giderici katkı maddeleri, azot içeren katı yakıtlar, enerjik maddeler ve nanokimyada ara ürünler olarak kullanılır [39].

Ayrıca yüksek ısı oluşumu ve termal kararlılıklarının iyi olması nedeniyle patlayıcı konusunda çalışan kimyagerlerin ilgilendiği bir konudur. Polinitropirazollerin N-nitrasyonu, N-aminasyonu veya N-metilasyonu, patlama performansını arttırmakla kalmayıp aynı zamanda bileşiği kimyasal olarak dengeleyebilmektedir [38].

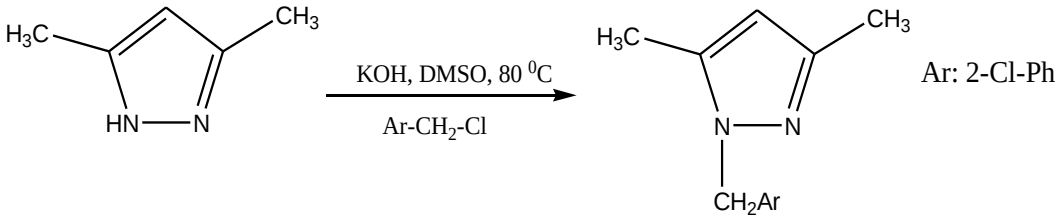
c) N-Arilasyon:

N-Aril pirazoller yıllardır 1,3-diketonların aril hidrazinler ile reaksiyonu ile Şekil 1.5' de gösterildiği gibi sentezlenmektedir. 1,3-diketonların yapılarına uygun olarak bu tür reaksiyonlarda istenmeyen izomerler oluşabilmektedir [41]. Serbest N-H grubuna sahip pirazolün pKa değeri N(1) için 19.8 ve C(5) için 35.9 olduğundan (Şekil 1.10), azot üzerinde anyon oluşturabilmek için DMSO, DMF gibi polar aprotik çözücüler içerisinde KOH, KOtBu veya NaH gibi bazlar kullanılmaktadır. Pirazolün doğrudan arillenmesi için K_2CO_3/DMF, K_2CO_3/DMSO, KOH/Bu_4NBr, KOtBu ve NaH/THF gibi koşullar sağlanmıştır [42-45]. Böylece pirazolün N-arilasyonu yüksek verimle sorunsuz bir şekilde elde edilebilir.



Şekil 1.10: Pirazolün pKa değeri [46].

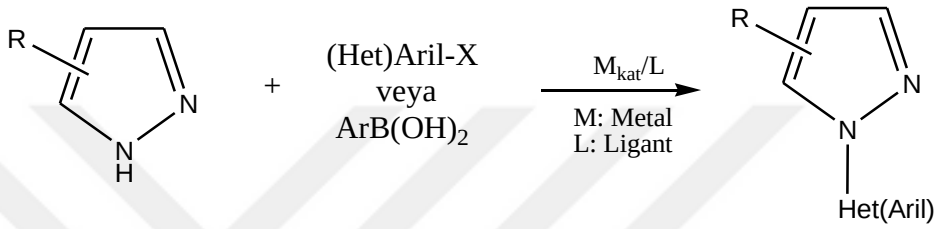
Pirazolün tautomerleşmesinden dolayı simetrik olmayan N-1 ve N-2 sübstitüye ürünlerin oluşması ihtimali her zaman vardır. KOH varlığında simetrik 3,5-dimetilpirazol ile 2-klorobenzil klorür ile reaksiyonundan N-(2-klorobenzil)-3,5-dimetilpirazolün elde edilmesi Şekil 1.11'de verilmiştir [46].



Şekil 1.11: N-(2-klorobenzil)-3,5-dimetilpirazolün elde edilme reaksiyonu [46].

1.3 Ullman Reaksiyonları

N-arilpirazollerin elde edilmesi için aril hidrazinlerin 1,3-diketonlarla olan siklo kondensasyonuna alternatif olarak 1*H*-pirazollerin aril halojenür veya aril boronik asitlerle elektrofilik olarak geçiş metali katalizli N-arillenmesi yöntem olarak geliştirilmiştir (Şekil 1.12). Bu yöntem birçok doğal ürünün ve tıbbi maddenin sentezlenmesi için ilginç yapı taşları olan ürünlerin sentezlenmesinde büyük bir rol oynamıştır [28].



Şekil 1.12: Pirazolün geçiş-metal katalizli N- arilleme reaksiyonu [28].

Azot içeren heterosikliklerin aril halojenürler ile geçiş metal katalizli arilasyonu, N-arilazol türevlerinin sentezi için en etkili ve güçlü yöntemlerden biridir ve bu yöntemin hem akademik hem de endüstriyel laboratuvarlarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, mevcut yöntemlerde kullanılan paladyum, rodyum, nikel ve kobalt kompleksleri gibi pahalı geçiş metal komplekslerinin bazı sınırlamaları vardır. Arilasyon reaksiyonu için ucuz ve çevre açısından iyi hâle getiren metal katalizörlerin kullanılması tercih edilmektedir [47].

Azollerin bakır katalizli N-arilasyonu (Ullmann tipi reaksiyon), $C_{(ar)}$-N bağları oluşturmak için en etkili yöntemlerden birini temsil eder. Geleneksel bakır katalizörlü Ullmann reaksiyonunun 210 °C'a kadar yüksek sıcaklıklar ve stokiyometrik oranda bakır reaktifleri kullanılan sert reaksiyon koşulları olmasından dolayı, daha verimli bakır katalizörlerinin gelişmesine neden oldu. Bu bağlamda yapılan çalışmalar, muhtemelen artan çözünürlük ve bakır katalizörlerin stabilitesi nedeniyle organik bir katkı maddesinin varlığında arilleme yapıldığında tepkime hızlarının belirgin bir şekilde arttırıldığını ortaya çıkarmıştır. 2001'de Taillefer ve Buchwald'ın araştırma grupları, sırasıyla, hafif koşullar altında metalin katalitik bir miktarının kullanılmasına izin veren oldukça verimli bakır/ligant sistemlerini keşfettiler [48, 49]. O zamandan

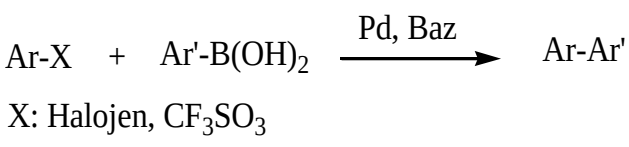
beri, birçok araştırma grubu çapraz bağlama reaksiyonlarının verimliliğini arttırmak için yeni bakır/ligant sistemleri geliştirmiştir. Özellikle, bakır katalizörlü sistemlerin düşük maliyeti, endüstriyel uygulamalar için çekici kılmaktadır [28].

Genel olarak, bakır katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarında bakırın türünden çok ligant, baz veya çözücünün seçimi çoğunlukla önemlidir [50, 51]. Cu(I) olarak CuI veya Cu_2O genellikle kullanılan bakır türleridir. Son yıllarda ek bir ligant olmaksızın CuO ve hatta Cu tozu da kullanılmaktadır. Genellikle, baz olarak Cs_2CO_3 veya K_2CO_3, çözücü olarak da DMSO veya DMF içinde reaksiyonlar gerçekleştirilir [28].

Ullmann tipi reaksiyonların verimliliğini arttırmak için büyük çaba sarf edilmektedir. Birçok bakır/ligant kombinasyon reaksiyonlarının nispeten yumuşak koşullar altında gerçekleştirdiği bilinmesine rağmen, ligant içermeyen ve "yeşil" çözücülerle ya da çözücüsünden arındırılmış daha basit katalizör sistemleri bulmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu reaksiyonların oluşumunda mikrodalga yeşil sentez sürdürülebilir kimya bağlamında büyük önem taşımaktadır ve ayrıca bakır katalizli C-N bağlanmasını hızlandırmaktadır [52].

1.4 Suzuki Eşleşme Reaksiyonları

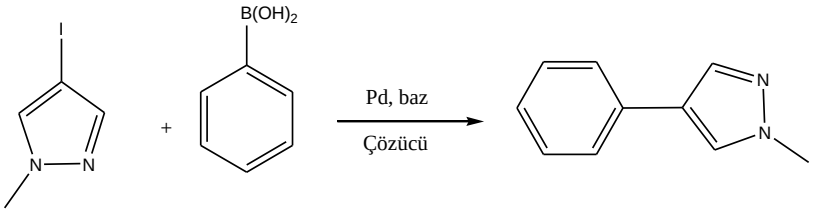
Aril halojenürler ile organobor bileşiklerinin kenetleme reaksiyonları (Şekil 1.13) ilk defa Suzuki ve Miyaura tarafından adlandırılarak Suzuki ya da Suzuki-Miyaura reaksiyonu olarak uygulanmıştır. Çalışmalar 1-alkenilboronik esterlerin ve 1-bromo veya 1-iyodo-1-alkenlerin çapraz bağlanma reaksiyonları olarak gerçekleştirildi. Daha sonra bu metot, simetrik olmayan biaril bileşiklerinin sentezi için en önemli ve en etkili yöntemlerinden biri olmuştur [53-56].



Şekil 1.13: Suzuki eşeleşme reaksiyonunun genel gösterimi [53].

Geleneksel yöntemlerle aril-pirazol elde edilme reaksiyonlarının çeşitli kısıtlamalarından dolayı alternatif bir geçiş-metal kataliz çapraz bağlanma reaksiyonu

olarak Suzuki kenetleme reaksiyonları geliştirilmiş ve aril birimini pirazol omurgasına dahil etmek için yaygın şekilde uygulanmıştır (Şekil 1.14). Suzuki reaksiyonlarında hem aril, hem aril hetero aril boronik asit ve esterlerin yanı sıra pirazol halojenürler de kullanılabilir.



Şekil 1.14: Pirazolün Suzuki kenetlenme reaksiyonu [57].

Pirazolün Suzuki kenetleme reaksiyonları ile arillenmesi C(3), C(4) ve C(5) konumlarından gerçekleşebilmektedir. Her üç pozisyonun da çapraz bağlanmada fonksiyonel olması için bu pozisyonlarda heteroatom içeren fonksiyonel grupların bağlı olması gerekmektedir [28].

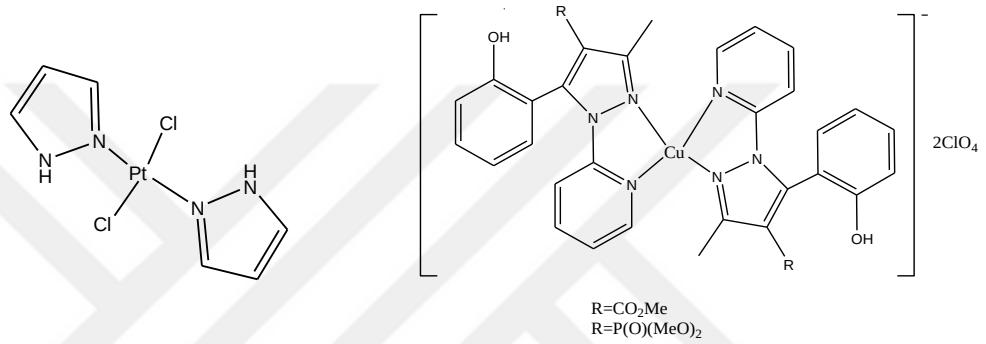
Pirazolün Suzuki kenetleme reaksiyonlarının daha hızlı, ucuz ve çevreci olması için yeni modern yöntemler kullanılmaktadır. Son zamanlarda reaksiyonlarda su veya su/organik karışımlar çözücü olarak kullanılarak hem ucuz hem de yeşil kimya için uygun reaksiyonlar yapılmaktadır [54]. Ayrıca mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonlar da güçlü bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır [57].

1.5 Pirazol-Metal Kompleksleri

Pirazol türevi içeren geçiş metal kompleksleri organometalik kimyada önemli yere sahiptir. Pirazol ligantlarında iki nükleofilik merkezin bulunması, pirazol çekirdeğinin termal ve hidrolitik olarak kararlı olması, çok yönlü koordinasyon yapabilme yeteneği ve pirazolil ligantının hidrojen bağı yapabilmesinden dolayı çok çeşitli inorganik yapılar üretilebilmektedir [7, 58]. Pirazolün koordinasyon yapmasındaki çok yönlülüğü bir Lewis asidi olarak N-H grubuna sahip olması ve bir Lewis bazı olarak N donör gruba sahip amfoter olmasından kaynaklanır [6].

Pirazol liganları periyodik tablodaki tüm metaller ile kompleks oluşturabilirler. Bunlardan bazıları termal olarak kararlı olmaları, inert ve toksik olmamalarından

dolayı biyolojik yapılar için oldukça önemlidirler. Bunlardan Cu [59] ve Pd [60] gibi metallerin pirazol komplekslerinin katalizör olarak etkili oldukları son yıllarda araştırılmıştır. Özellikle Pd, Pt, Cu, Zn, Cd, Ag, Au gibi metallerle oluşturulan kararlı yapılar *cis*-platin ve karboplatine benzeyen düzlemsel yapılar oluşturduğu için bunların sitotoksisite ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. Bu tür yapıların antimikrobiyal ve antikanser özelliklerinden dolayı biyomedikal ilaç olarak araştırılmaya devam etmektedir [61-64]. Şekil 1.15'de antikanser özellikleri incelenen bazı pirazol-metal kompleks örnekleri verilmiştir.



Şekil 1.15: Antikanser özellikleri incelenen bazı pirazol-metal kompleksleri [64].

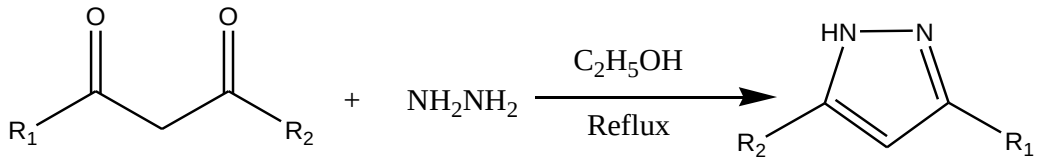
Pirazolün bakır kompleksleri oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bakırın kolay bulunabilen bir metal olması ve paladyum, platin gibi metallere göre daha ucuz olması komplekslerin sentezinde tercih edilme sebebidir. Bakır pirazol kompleksleri literatürde termal olarak kararlı yapılar oluşturmakta, pek çok reaksiyonunun elde edilmesinde etkin katalizör olarak kullanılmakta ve biyolojik olarak da aktif yapılar oluşmaktadır [59, 62-64].

1.6 Literatür Özeti

Son yıllarda pirazol ve pirazol türevi ligantlara ve bunların metallerle oluşturduğu komplekslere ilgi oldukça fazladır. Pirazollerin biyolojik olarak etkili ajanlar olmaları, ilaç, gıda, boyar madde gibi geniş kullanım alanlarının olması bu maddelerin kolay sentezlenebilmesi için araştırmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Pirazol türevi ligantların çeşitli metallerle yapmış olduğu komplekslerin hem katalitik olarak kararlı olmaları katalizör olarak kullanılmalarını geliştirmiş hem de sitotoksisite etkilerinden

ve DNA'ya bağlanma yeteneklerinden dolayı anti kanser ilacı olarak araştırmaları halen devam etmektedir.

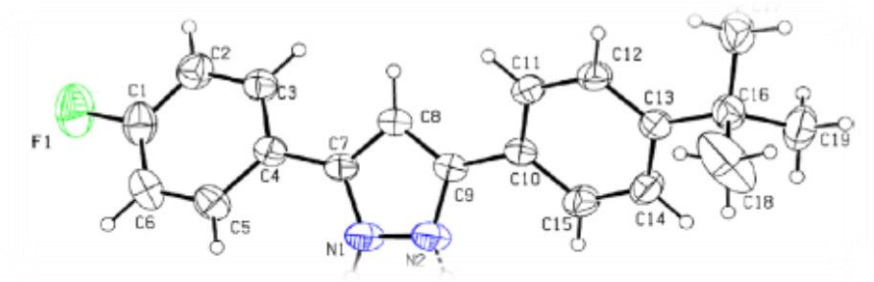
1,3-diketonlar ile aril hidrazinlerin kondenzasyon reaksiyonu ile pirazol türevi ligantların sentezlemesi klasik metotlar arasında yer almaktadır. Wang ve ark. yaptıkları çalışmada kondenzasyon yöntemi ile yedi yeni 3,5-diaril-1*H*-pirazoller sentezlemişler (Şekil 1.16) ve elemental analiz, FT-IR, ^{1}H-NMR ve ESI-MS ile karakterize etmişlerdir [65]. Sentezlenen bileşiklere ait IR spekturumundaki 1*H*-pirazollere ait karakteristik pikler 3300-3100 cm^{-1} civarındaki geniş bantlar, 1618-1582 cm^{-1}, 1513-1498 cm^{-1} bölgelerindeki ve 1061-1028 cm^{-1}'deki orta bantlar olarak görülmüştür. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumlarına göre ise 3,5-disübstitüye-1*H*-pirazollerin tipik aromatik proton kaymaları δ = 6.78–7.01 ppm aralığında bulunmuştur. Pirazol halkasındaki N-H ait proton kaymaları da δ = 5.20–6.68 ppm aralığında geniş ve düz olarak görülmüştür. 1-*H*-pirazollerin $CDCl_3$ içerisinde hızlı tautomerizm oluşturduğu için bazı bileşiklere ait N-H pikleri ^{1}H-NMR görülmemiştir. Bu gözlemi, sentezlenen 3(5)-(4-tert-butilfenil)-5(3)-(4-florofenil)-1-pirazolün bileşiğinin X ışınları kristal yapısı da doğrulamıştır.



1-	R_1: C_4H_3O	R_2: 2-$C_{10}H_7$-
2-	R_1: C_4H_3O	R_2: 6-CH_3O-2-$C_{10}H_{6-}$
3-	R_1: C_6H_4-	R_2: 2-$C_{10}H_7$
4-	R_1: C_6H_4-	R_2: 6-CH_3O-2-$C_{10}H_6$
5-	R_1: 4-$C(CH_3)_3$-C_6H_4-	R_2: 4-F-C_6H_4
6-	R_1: 4-$C(CH_3)_3$-C_6H_4-	R_2: 2-$C_{10}H_7$
7-	R_1: 4-$C(CH_3)_3$-C_6H_4-	R_2: 6-CH_3O-2-$C_{10}H_6$

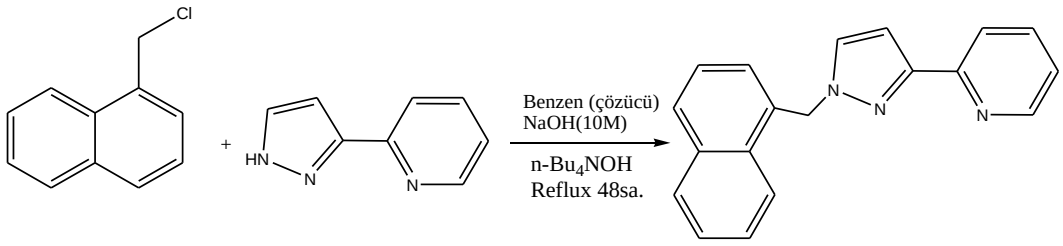
Şekil 1.16: 3,5-Diaril-1*H*-pirazollerin kondenzasyon reaksiyonu ile eldesi [65].

Bileşiklerden 3(5)-(4-tert-butilfenil)-5(3)-(4-florofenil)-1-pirazol (Şekil 1.17) ve 3-(4-tert-butilfenil)-5-(6-metoksi-naftalin-2-il)-1*H*-pirazolün kristal yapıları X ışınları ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerde N-H…H moleküller arası hidrojen bağlarının olması tautomerlerinin oluşmasına sebep olmuş ve molekülleri dimerler haline getirmiştir.



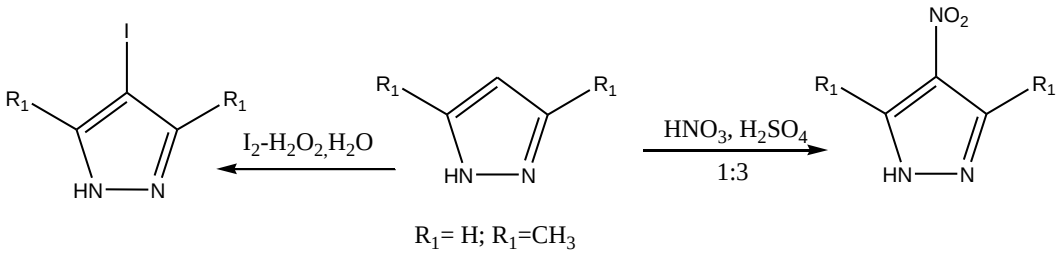
Şekil 1.17: 3(5)-(4-Tert-butilfenil)-5(3)-(4-florofenil)-1-pirazolün kristal yapısı [65].

Chen ve arkadaşları 1-[3-(2-pirazol)pirazol-1-ilmetil]naftalin ligantını (Şekil 1.18) benzen, NaOH ortamında naftil halojenürden yola çıkarak sentezlemişlerdir. Ayrıca bu ligantın Cu(II) ve Cd(II) metalleri ile 3 adet kompleks de elde etmişlerdir. Sentezlenen komplekslerin yapılarını elemental analiz, X-Ray ve IR ile aydınlatmışlardır [2]. Komplekslerin 6 adet kanser hücresine karşı *in vitro* biyolojik testlere tabi tutularak hepsinin sitotoksik özellik ve kanser hücresi inhibisyon oranı sergilediğini göstermişlerdir. Komplekslerin buzağı timüs DNA'sı ile olan etkileşimlerini araştırmışlar ve sonuç olarak 3 kompleksin de ligant üzerinden DNA'ya bağlandığını ve DNA'ya bağlanma gücünün Cu(II) kompleksinde diğer iki adet Cd(II) komplekslerine göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Komplekslerin merkezi metal iyonları ile DNA bağlanması, DNA bölünmesi ve biyolojik aktivitelerde hayati rol oynadığını, bu yüzden bu tür geçiş metali komplekslerinin DNA ile ilişkili aktiviteleri, yeni potansiyel anti kanser ilaçları ve DNA probları tasarlama konusunda ışık tutabileceğini göstermiştir.



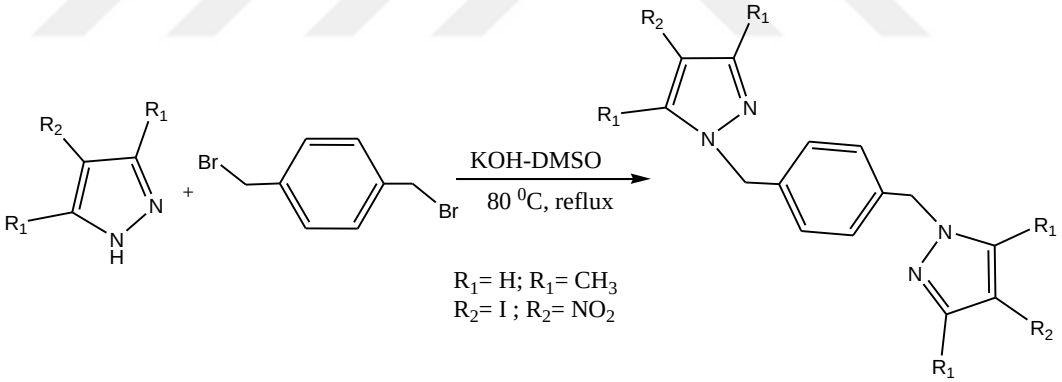
Şekil 1.18: 1-[3-(2-Pirazol)pirazol-1-ilmetil]naftalin ligantının sentez reaksiyonu [2].

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada iyotlama ve nitrolama reaksiyonları ile 4- substitüye pirazol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.19).



Şekil 1.19: 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazolün sentez reaksiyonu [63].

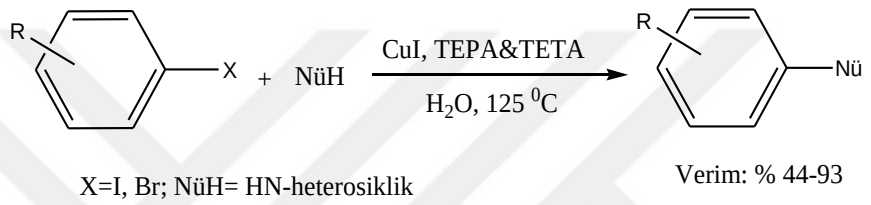
Daha sonra pirazol türevleri ile 1,4-bis(bromometil) benzenin DMSO ve baz ortamında reaksiyonundan 6 adet *p*-bis[(1-pirazolil)metil]benzen ligantlarını (Şekil 1.20) ve bu ligantların Cu(II), Ag(II), Zn(II) ve Cd(II) metalleri ile komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligantlar ve kompleksler IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, TGA, UV-Vis, XRD ve X-Ray ile yapıları aydınlatılmıştır [63]. Komplekslerin lüminesans ve kanser hücresine karşı sitotoksik özellikleri de incelenmiştir. Bu çalışma ile ligantların ve ilgili komplekslerin detaylı sentez kurallarının verilmesi ve biyolojik etkinlikleri hakkında daha sistematik araştırma yapılması amaçlanmıştır.



Şekil 1.20: *p*-Bis[(1-pirazolil)metil]benzen ligantlarının sentez reaksiyonu [63].

Çalışma sonucu, Ag(II), Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin yeni hibrit foto aktif malzemeler için iyi adaylar olduğunu göstermiştir. Ligantların ve komplekslerin hepG2 hücrelerine (insan karaciğer hücresi) karşı sitotoksisiteleri değerlendirilmiş, nitro grubu bağlı olan ligantların daha etkili oldukları ve komplekslerde hücre ölümlerinin ligantlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu malzemeler, potansiyel biyoaktivite özelliklerine ve çoklu yapılara sahip yeni kompleksler sentezlemeyi işaret etmektedirler.

Heterosiklik bileşiklerin alkil halojenürleri ile N-aril türevlerini elde etmek için Ullman tipi reaksiyonlar en etkili yöntemlerden biridir. Klasik Ullman kenetleme reaksiyonunda bir ligant varlığında KOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4 gibi inorganik bazlar ve DMSO, DMF gibi organik çözücüler kullanılmaktadır. Yang ve ark. klasik Ullmann tipi reaksiyon yöntemlerini geliştireceklerine inandıkları çalışmalarında pirazol ve imidazolün aril/heteroaril halojenürler ile N-arillenmesi için tetraetilenpentamin (TEPA) ve trietilentetramine (TETA) etkili organik bazları bulmuşlardır. Reaksiyonları su içerisinde, CuI katalizörlüğünde ve orta derece sıcaklıklarda gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.21) [66].

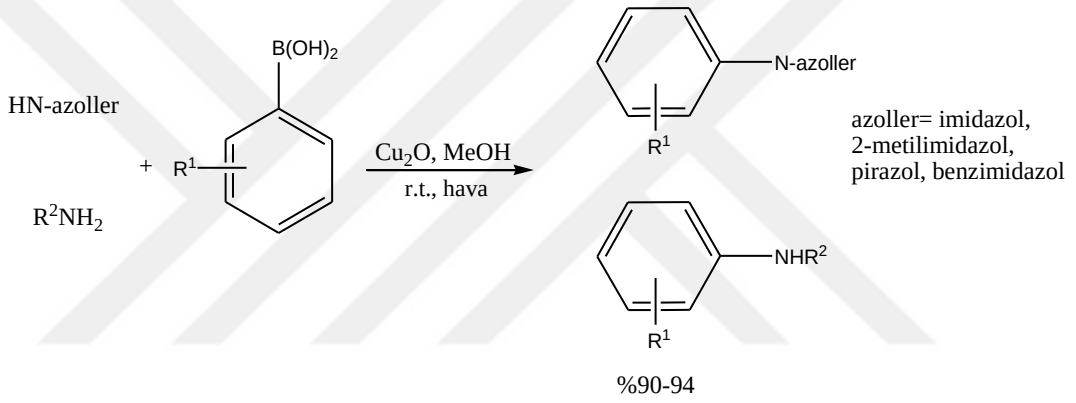


Şekil 1.21: Heterosiklik bileşiklerin aril halojenürler ile su içerisinde N-arilasyonu [66].

Çalışmada ilk olarak pirazol ve iyodo benzenin CuI, tetrabütil amonyum bromür (TBAB) ve TEPA ortamında, su içerisinde, 125 °C'de ve 12 saat reaksiyonu sonucunda mükemmel verimle 1-fenil-1*H*-pirazol sentezlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak farklı aminler ve farklı bakır katalizörleri (CuI, CuO, $CuCl_2$, CuBr, Cu, $Cu(OAc)_2$) aynı reaksiyon şartlarında test edilmiş, reaksiyonda kullanılan bazın ve katalizörün verime etkisi incelenmiştir. Sonuçlar bazın hem miktarının hem de türünün önemli bir rol oynadığını açıkça göstermiştir. Tek başına amonyak ile yapılan reaksiyonlarda ürün oluşmamıştır. Bunun yanında kullanılan diğer bazlar tiyoüre, trietilamin, tetrametil-etilendiamin (TMEDA), dietilamin, TETA ve TEPA kenetleme etkisini artırmıştır. Reaksiyonda incelenen bakır katalizörleri içerisinde CuI en iyi sonucu verdiği için sonraki reaksiyonlarda katalizör olarak seçilmiştir. Ayrıca CuI suda TEPA varlığında çözündüğü ve en uygun tepkime süresinin 12 saat olduğu gözlenmiştir. Bu durumda heterosiklik bileşikler ile aril halojenürlerin kenetleme reaksiyonları için su içerisinde, 125 °C'de, TEPA, CuI ve TBAB varlığında en uygun reaksiyon şartları olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu reaksiyon şartlarında aril bromürler ve aril iyodürlerin pirazol ve imidazol ile reaksiyonunundan yüksek verimle çok çeşitli N-heteroaril bileşikleri sentezlenmiştir. Basit reaksiyon koşulları, ürünlerin kolay ayrılması ve geniş substrat çeşitliliği bu yöntemi özellikle çekici kılmıştır. Buna rağmen aminlerin su ortamında arillenmesi için daha etkili katalitik sistemlerin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Sreedhar ve ark. da N-arilleme ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. İmidazol, pirazol, benzilimidazol gibi azollerin ve aminlerin aril boronik asit ile az miktarda heterojen Cu_2O katalizörlüğünde, metil alkolde, oda sıcaklığında baz kullanmadan N-arilleme yapmışlardır (Şekil 1.22) [67]. Pirazollerin ve imidazollerin oda sıcaklığında Cu_2O ile N-arillenmesi ilk kez bu reaksiyonla gerçekleşmiştir.



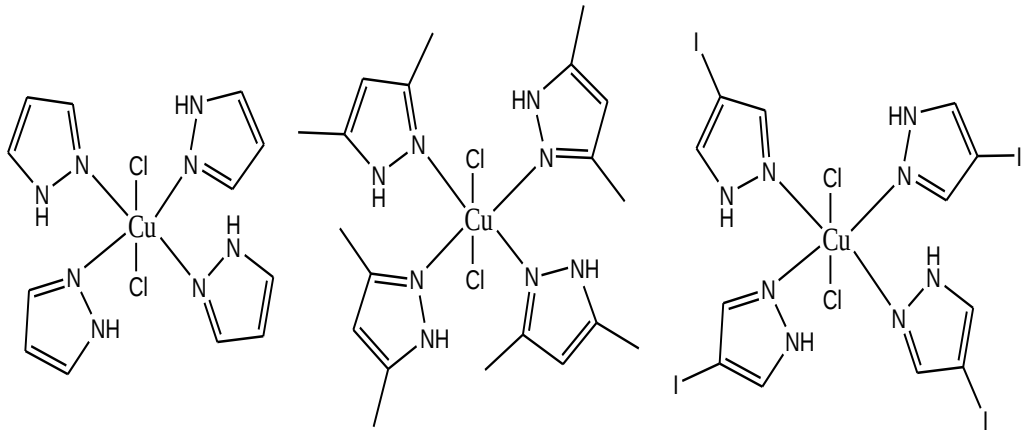
Şekil 1.22: Amin ve azollerin Cu_2O katalizörlüğünde N-arilasyonu [67].

Reaksiyon için çeşitli çözücüler taranmış ve metanolün en uygun çözücü olduğu bulunmuştur. Cu_2O olmadan aynı reaksiyon şartlarında gerçekleştiren kontrol reaksiyonunda uzun reaksiyon süresine rağmen ürün oluşmamıştır. Cu_2O'in katalizör olarak etkinliğini ve kapsamını ölçmek için işlevsel gruplara sahip farklı aril boronik asitler seçilmiştir. *p*-tolilboronik asit, 4-metoksifenilboronik asit gibi elektron veren gruplar içeren arilboronik asitler, 3-nitrofenilboronik asit ve 4-florofenilboronik asit gibi elektron çeken gruplara göre daha iyi verim elde etmişlerdir. 2-metilimidazoller, pirazoller ve benzimidazoller gibi çeşitli azoller, aril boronik asitler ile başarı ile bağlanarak yüksek verimlerde N-arillenmiş ürünler elde edilmiştir. Bu azolle içerisinde 2-metilimidazoller ve pirazoller aril boronik asitlerle iyi reaksiyonlar vermiş ancak tepkime süreleri imidazollere göre daha uzun sürmüştür. Azoller ile mükemmel

sonuçlar elde edildiği için aynı katalitik şartlarda fenilboronik asit ile aminlerin N-arilasyonu gerçekleştirilmiştir ve çok iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak imidazollerin, pirazollerin ve aminlerin hafif koşullarda Cu_2O ile katalizörlüğünde N-arilasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, oda sıcaklığında bazsız gerçekleşmesi, farklı azoller ve aminler ile çalışılarak mükemmel verimler elde edilmesi, Cu_2O'nun kolay bulunabilmesi ve katalizörün yeniden kullanılabilmesi yönünden cazip kılınmıştır.

Pirazol tipi ligantların zengin bağlanma modlarından ve geniş kullanım alanlarından dolayı organometalik ve koordinasyon kimyasında önemli bir yer tutar. Pirazol türevi ligantların metaller ile yapmış olduğu reaksiyonlar ve bunların karakterize edilme yöntemleri son yıllarda hızla artmaktadır. Silva ve ark. pirazollerin $CuCl_2$ ile reaksiyonundan 3 adet bakır kompleksi $[CuCl_2(HPz)_4]$, $[CuCl_2(HdmPz)_4]$, $[CuCl_2(HIPz)_4]$ (HPz = pirazol; HdmPz = 3,5-dimetilpirazol; HIPz = 4-iyodopirazol) sentezlemişlerdir (Şekil 1.23) [68]. Sentezlenen kompleksleri elemental analiz, IR spektroskopisi ve UV-Vis spektrofotometre ölçümleri ile karakterize etmişler ve termal davranışlarını incelemişlerdir.



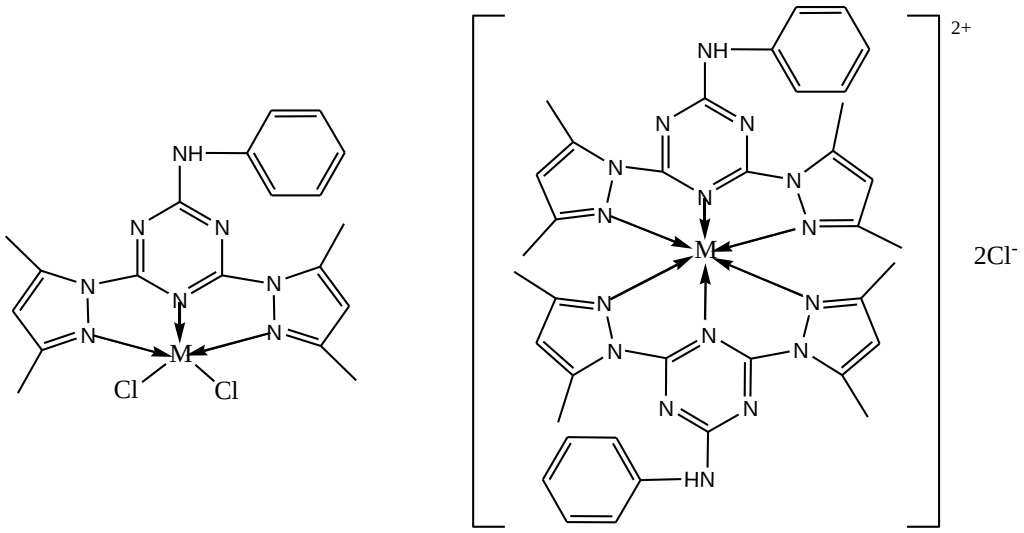
Şekil 1.23: $[CuCl_2(HPz)_4]$ (I), $[CuCl_2(HdmPz)_4]$ (II), $[CuCl_2(HIPz)_4]$ (III) komplekslerinin önerilen yapıları [68].

Elementel analizlerin sonuçları, termogravimetrik ve spektroskopik verilerle komplekslerin önerilen yapılarının doğruluğunu teyit etmiştir. IR spektrumunda 3369-3260 cm^{-1} aralığında υ(N-H) bantlarının görülmesi pirazolil ligantlarının tek dişli

bağlandığını göstermiştir. Ayrıca serbest pirazol halkasında 1595-1534 cm^{-1} aralığında görülen halka gerilmesi komplekslerde daha düşük frekansalara kayarak pirazolil ligantının tek dişli olduğunu kanıtlamıştır. Komplekslerin UV absorbsiyonları incelendiğinde liganlara ait 213-235 nm arasındaki π-π^* geçişlerin serbest ligantlara göre yer değiştirmesi koordinasyon etkisine bağlıdır. Bazı durumlarda Cl^--Cu(II) ligant metal yük transferi (LMCT) 292 nm'de tespit edilmiştir. 780-827 nm'de tespit edilen düşük şiddetteki band tipik hekzakoordine Cu(II) komplekslerinin $^2Eg \leftarrow {}^2T_2g$ geçişidir. Kompleksler için elde edilen analitik ve spektroskopik sonuçlara göre, metal merkezi çevresinde eksenlerde dört pirazol ligantı ve tepe kısımlarda klor iyonlarının olduğu bozulmuş oktahedral yapı önerilmektedir (Şekil 1.23). TGA analizine göre komplekslerde, ligantlar 2-4 aşamada bozunmuştur ve en son kalıntı olarak CuO oluşmuştur. Pirazol ligantı tarafından oluşturulan kompleks 107 °C'de bozunurken, 3,5-dimetil pirazol tarafından oluşan kompleks 147 °C'de bozunmaya başlamıştır. Diğer taraftan 4-iyodo pirazol ile oluşan kompleks iyotun sterik engellemesi sebebiyle daha düşük bir sıcaklıkta 81 °C'de bozunmaya başlamıştır.

Sonuç olarak $[CuCl_2L_4]$ (L = HPz(I), HdmPz(II) ve HIPz(III)) 'nin sentezi, karakterizasyonu ve ısıl davranışı bu çalışmada incelenmiştir. TGA çalışmaları Cu(II) koordinasyon bileşiklerinde pirazolün 3 ve 5 konumunda metil gruplarının olması termal kararlılıklarını önemli ölçüde etkilemiştir.

Shanmugakala vd. çalışmalarında 2-fenilamino-4,6-dikloro-s-triazin ve 3,5-dimetil pirazolden Cu(II), Ni(II) ve Co(II) ile iki ayrı tipte $[MLCl_2]$ ve $[ML_2]Cl_2$ geçiş metal kompleksleri sentezlemişler ve elemental analiz, manyetik duyarlılık, molar iletkenlik, IR, UV-Vis., Kütle, NMR ve ESR spektrumları vasıtasıyla karakterize etmişlerdir [69]. Spektral verilere göre ligant, nötr üç dişli gibi davranmakta ve metal iyonuna triazin halkasındaki ve pirazol halkasındaki azot atomlarından bağlanmaktadır (Şekil 1.24). Ligant ve komplekslerin 15 bakteri ve 4 adet mantar suşuna karşı antimikrobiyal etkinliklerine de bakılmıştır.



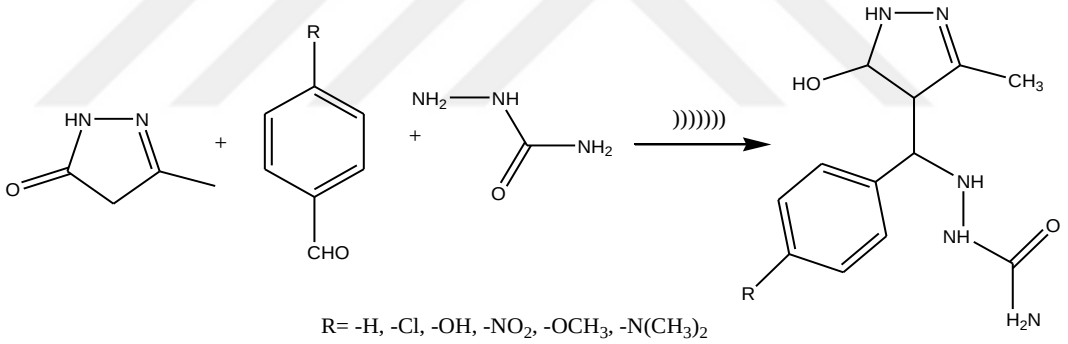
M=Cu(II), Ni(II), Co(II)

Şekil 1.24: 4,6-Bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amin ligantının metal(II) kompleksleri [69].

Ligant ve metal komplekslerinin analitik verileri ve fiziksel özellikleri hesaplanan değerler ile uyumlu bulunmuştur. Molar iletkenlik ölçümleri $[MLCl_2]$ tipi ölçümünü elektrolit göstermezken, $[ML_2]Cl_2$ tipi ölçümünü 1:2 elektrolit olduğunu göstermektedir. Komplekslerde ligant-metal bağlanmasını incelemek için serbest ligantın IR spektrumu ile kompleksin IR spektrumları karşılaştırılmıştır. Ligantın IR spektrumunda triazin halkasına ait υ(C=N) bantları 1437 cm^{-1} iken komplekslerde 1429-1419 cm^{-1} frekanslarına kaymıştır. Pirazol halkasına ait υ(C=N) bantları serbest ligantta 1597 cm^{-1}'de gözlenirken komplekslerde 1592-1567 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca pirazol halkasına ait 1033 cm^{-1}'deki υ(N-N) bantları komplekslerde daha yüksek frekanslara kaymıştır. Önerilen yapılar 429-454 cm^{-1} aralığında görülen υ(M-N) medium bandlarla da ispat edilmiştir. Cu(II) komplekslerinin ESR spektrumları katı fazda alınmış ve $[CuLCl_2]$ kompleksine ait $g_{11}(2.18) > g_{\perp}(2.07)$ değerlerinin eksensel olarak uzamış karakteristik kare piramidal geometriye ait olduğu gözlenmiştir. Kompleksin hesaplanan (g_{11}/A_{11}) 177 cm^{-1} değeri karakteristik bozulmuş yapı olduğunu göstermektedir. $[CuL_2]Cl_2$ kompleksin $A_{11}(156.8) > A_{\perp}(58.8)$ and $g_{11}(2.28) > g_{\perp}(2.10)$ değerleri oktehedral yapı olduğunu göstermektedir. Kompleksin hesaplanan g_{11}/A_{11} (145 cm^{-1}) değeri hafif bozulmuş yapı ile uyumludur.

Sonuç olarak yeni triazin bazlı pirazol ligantı ve bunun $[MLCl_2]$ ve $[ML_2]Cl_2$ tipindeki geçiş metal kompleksleri sentezlenmiş, analitik ve spektral verilerle karakterize edilmiştir. Analitik ve spektral verilere göre metal(II) komlekslerinin $[ML_2]Cl_2$ durumunda ligantın üç dişli olarak bağlanarak oktahedral geometri oluşturduğu, $[MLCl_2]$ durumunda ise kare piramit geometri oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Metal(II) komplekslerinin çoğu serbest liganttan daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği bu nedenle bu yapıların antimikrobiyal aktiviteler için umut verici oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

Pirazol türevleri farmasotik alandaki gelişmelerde çok yönlü bir molekül olup geniş bir biyolojik yelpazeye sahip oldukları bilinmektedir. Kumar ve arkadaşları ultrason radyasyonu kullanarak kondenzasyon tekniği ile 6 tane yeni pirazol türevleri sentezlemişler (Şekil 1.25) ve ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR, elemental analiz ve kütle spektrumu ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir [70].

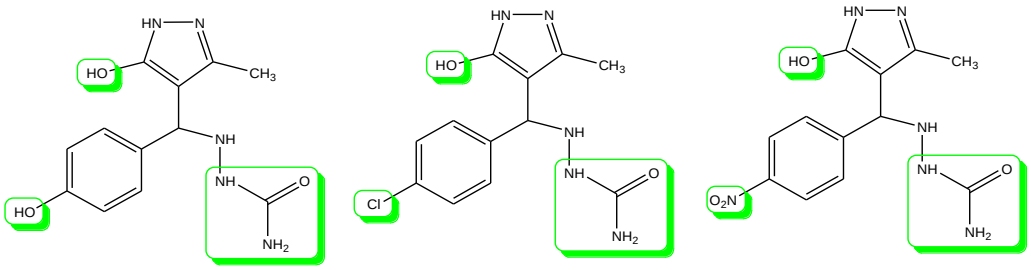


R= -H, -Cl, -OH, -NO_2, -OCH_3, -$N(CH_3)_2$

Şekil 1.25: Pirazol türevi ligantların kondenzasyon yöntemi ile ultrason radyasyonu kullanılarak sentezleme yöntemi [70].

Bileşiklerin (1-6) antiinflamatuar aktiviteleri oral dozda diklofenak sodyum ile eşleştirilerek değerlendirilmiştir. Test bileşiği olarak oral dozda 10 mg/kg'lık konsantrasyonda rat albino bileşiği kullanılmış ve aktivitesi 3 saatte ölçülmüştür. Anti-bakteriyel aktiviteler gram-negatif (*E-coli, P. Aeruginosa, K. Pneumoniae*) ve gram-pozitif (*S. Aureus, S. Epidermidis*) bakterilere karşı MIC (minimum inhibisyon konsantrasyonları) değerleri dikkate alınarak standart ciprofloxacin ile karşılaştırılıp test edilmiştir. Antifungal aktivite testleri *A. Niger, C. Albicans, C. Neoformans, M.*

Audouinii'ye karşı bileşiklerin MIC değerleri ve standart Clotrimazole karşılaştırılarak yapılmıştır.



3. Bileşik 2. Bileşik 4. Bileşik

Şekil 1.26: Bileşiklerin (3, 2 ve 4) yapı-aktivite ilişkisi [70].

Bileşiklerin etkinliklerinin yapıları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.26). 3. bileşik (MIC: 0.25 μg/mL) gram negatif *E-coli*'ye karşı standart Ciprofloxacin'e kıyasla yüksek aktivite sergilemiş, ayrıca antifungal etkisi *M.audouinii*'ye karşı standart Clotrimazole ile eşdeğer miktarda (MIC: 0.5 μg/mL) aktivite sergilemiştir. Bu bileşiğin aktif olmasının sebebi bileşikte semikarbazon ile 4-OH fenil grubu ve pirazol grubunun olmasıdır. 2. bileşik (MIC: 1 μg/mL) gram negatif *K. Pneumoniae*'a karşı ve anti fungal *A. Niger*'a karşı standart Clotrimazole (MIC: 2 μg/mL) ile kıyaslandığında oldukça etkili olduğu gözlenmiştir. Semikarbazon ile 4-Cl fenil grubu ve pirazol grubunun bakteri *K. Pneumoniae*'a ve mantar *A. Niger*'a karşı oldukça etkili oldukları gösterilmiştir. 4. Bileşik (MIC: 2 μg/mL) yapısındaki 4-NO_2-fenil ile semikarbazon ve pirazol grubunun etkisi ile gram pozitif bakteri *S. Epidermidis'*e karşı standart Ciprofloxacin'e göre oldukça aktif olduğu gözlenmiştir. 4. Bileşiğin antiinflamatuar aktivitesi (%82) Diclofenac sodium'a (%74) göre oldukça etkilidir.

Sonuç olarak bu bileşiklerin türevlerinden antimikrobiyal ve antiinflamatuar ajanların daha da geliştirilmesi için pek çok önemli moleküller sağlanabileceği tespit edilmiştir.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1 Kullanılan Malzemeler

Deneylerde kullanılan kimyasallar analitik saflıkta olup, Sigma Aldrich firmasından temin edilmiş ve aksi belirtilmediği sürece olduğu gibi kullanılmıştır. Bu kimyasal malzemeleri şu şekilde sıralayabiliriz; Pirazol, 3,5-dimetil pirazol, iyot, hidrojen peroksit, sodyum bisülfit, sülfürik asit, nitrik asit, hidroklorik asit, 1-bromo naftalin, potasyum hidroksit, TBAB, susuz magnezyum sülfat, 1-bromo-2-metilnaftalin, 2-(bromometil)naftalin, bakır(I) oksit, fenil boronik asit, paladyum klorür, sezyum karbonat, potasyum karbonat, bakır(II) nitrat, 2,2'-bipiridil (Bipy), silica (60 F254) ve TLC (Gel 60 F254 TLC Alüminyum tabakalı 20x20 cm).

Reaksiyonlarda ve saflaştırma işlemlerinde çözücü olarak metanol, etanol, dietileter, aseton, DMSO, THF, diklorometan, toluen, etil asetat, hekzan, petrol eteri, kloroform kullanılmıştır.

2.2 Kullanılan Cihazlar

2.2.1 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (^{13}C NMR, ^{1}H NMR)

^{1}H NMR,^{13}C NMR spektrumları Bruker Superconducting Avance TM 300 MHz, Agilent 600 MHz, Bruker Avance III 400 MHz veya DRX 400 MHz spektrofotometre cihazları ile yapıldı.

2.2.2 Fourier transform infrared spektrofotometresi (FT-IR)

FTIR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi ile ATR tekniği kullanılarak 650-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi.

2.2.3 Termogravimetrik analiz ölçümleri (TGA)

Termogravimetrik analiz ölçümleri Perkin Elmer EXSTAR S11 7300 marka cihaz ile azot atmosferi altında, dakikada 10 °C ısıtma yapılarak alınmıştır.

2.2.4 ICP-OES ölçümleri

Komplekslerdeki metal içerikleri, Perkin Elmer Optima 2100 DV marka Inductively Coupled Plasma (ICP) Optical Emission Spectrometry (OES) ile belirlenmiştir.

2.2.5 UV -Visible ölçümleri

Bileşiklerin UV-VIS spektrumları 190-1000 nm arasında Genesys 10S UV-VIS Spectrophotometre marka cihaz kullanılarak alınmıştır.

2.2.6 Manyetik duyarlılık ölçümleri

MK1 Sherwood Scientific manyetik duyarlılık cihazı ile komplekslerin oda sıcaklığında manyetik ölçümleri alınmıştır.

2.2.7 Molar iletkenlik ölçümleri

Komplekslerin molar iletkenlikleri 25 °C de Table Top CD-2005 marka kondüktometri cihazı ile ölçülmüştür.

2.2.8 Erime noktası ölçümleri

Büchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile erime noktaları ölçülmüştür.

2.2.9 Kütle ölçümleri

Thermo TSQ Quantum Access Mak marka cihaz ile LC-MS/MS kütle spektrumları alınmıştır. FAB kütle spektrumları bir Kratos konseptli kütle spektrometresinde NOBA matrisi ve elektrosprey (ES) kütle spektrumu, mikrodalga Quattra LC kütle spektrometresi kullanılarak asetonitril içerisinde alınmıştır. Agilent GC-7890 A-MS 5975 marka cihaz ile 30mx250μmx0.25μm kolon ile 20 mL/dak akış hızı kullanılarak GC-MS kütle spektrumları alınmıştır

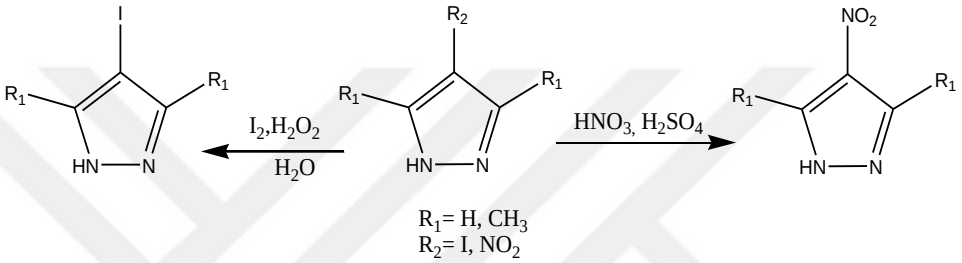
2.2.10 ESR ölçümleri

Komplekslerin ESR ölçümleri X band, 9.5 GHz frekansında çalışan, Jeol Jesfa-300 ESR Spektrometresi kullanılarak alınmıştır.

2.3 Deneysel Kısım

2.3.1 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazol ligantlarının genel sentezi

4-İyodo ve 4-nitro pirazol ligantları literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir (Şekil 2.1). Kim ve arkadaşlarının su ve hidrojen peroksit ortamında pirazollerin C(4) pozisyonundan iyotlama yöntemi kullanılarak 4-iyodo pirazoller sentezlenmiştir [31]. Pirazollerin C(4) pozisyonundan klasik nitrolama reaksiyonu ise derişik nitrik asit-sülfürik asit ortamında gerçekleştirilmiştir [63].



Şekil 2.1: 4-İyodo pirazol ve 4-nitro pirazol ligantlarının genel sentez reaksiyonu [63].

2.3.1.1 4- İyodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazol, (I-DMPz) sentezi

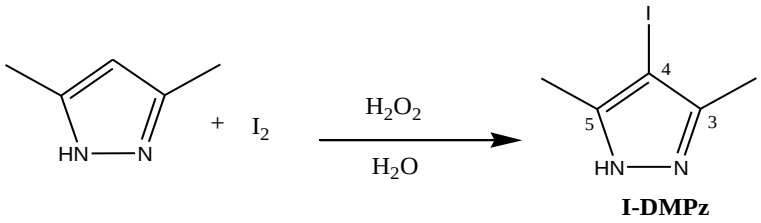
3,5-dimetil pirazol (10 mmol, 0.96 g) ve iyot (5 mmol, 1.27 g) suda (3.50 mL) çözündü. Karışıma H_2O_2 (%35 lik, 0.60 mL) ilave edilerek 48 saat karıştırıldı. İlk başta oluşan turuncu renkli karışım sonra beyaza döndü. Karışımdaki iyot fazlasını almak için $NaHSO_3$ (%5 lik, 2 mL) çözeltisi ilave edildi. Elde edilen çökelti süzülerek saf su ile yıkandı. Beyaz toz madde elde edildi (E.N. 137-140 °C, Verim: %89). Ürün etil alkol, DMSO, etil asetat, metanol, aseton ve 2-prapanol gibi organik çözücülerde çözündü. Su ve hekzanda ise çözünmedi. I-DMPz'nin sentez reaksiyonu Şekil 2.2'de gösterilmektedir.

ES-MS *(m/z)*: 222.97 [M+H].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3164 υ(N-H), 2917-2826 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$; 1758 υ(C=N), 1576 υ(C=C), 1305 υ(C-N), 1033 υ(N-N).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.27 (6H, s, $2CH_3$), 11.19 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.97(CH_3), 62.01 (C_4), 146.22 (C_3, C_5).



I-DMPz

Şekil 2.2: I-DMPz ligantının sentez şeması.

2.3.1.2 4-İyodo-1*H*-pirazol, (I-Pz) sentezi

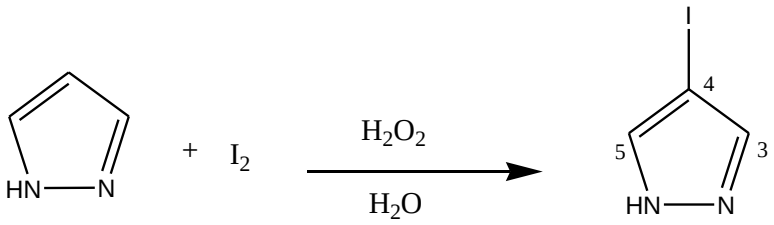
Pirazol (10 mmol, 0.68 g) ve İyot (5 mmol, 1.27 g) suda çözündü. Karışıma H_2O_2 (%35'lik, 0.60 mL) ilave edildi. 72 saat karıştırıldı. Siyah renkli çökelti oluştu. Karışımdaki iyot fazlasını almak için $NaHSO_3$ (%5'lik 7 mL) ilave edildi. Bej renginde madde elde edildi (E.N. 100-104 °C, Verim: %30). Ürün etil alkol, DMSO, etil asetat, metanol, aseton, 2-propanol gibi organik çözücülerde çözündü. Su, dietil eter ve hekzanda çözünmedi. I-Pz'nin sentez reaksiyonu Şekil 2.3'de gösterilmektedir.

ES-MS *(m/z)*: 194.94 [M+H].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3113 υ(N-H), 3037-2783 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 1626 υ(C=N), 1533-1449 υ(C=C), 1321 υ(C-N), 1031 υ(N-N).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 7.64-7.83 (2H, s, H-C(3), H-C(5)), 13.17 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 59.13 (C_4), 133.51 (C_3), 142.37 (C_5).



I-Pz

Şekil 2.3: I-Pz ligantının sentez şeması.

2.3.1.3 4-Nitro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol, (NO_2-DMPz) sentezi

H_2SO_4 (%98'lik, 6.75 mL) bir balon içerisine konuldu. 3,5-dimetil pirazol (14.7 mmol, 1.4 g) balona ilave edildi. HNO_3 (1.06 mL, %66'lik) damla damla karışıma ilave edildi. 55 °C'de yağ banyosunda 7 saat karıştırıldı. Sıcak karışım oda sıcaklığında soğumaya

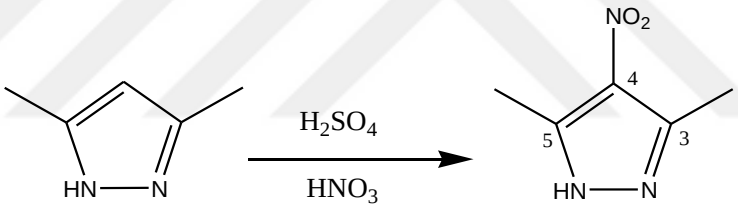
bırakıldı. Karışım içerisinde 25 g buz bulunan behere döküldü. Konsantre amonyak ile pH=8'e ayarlandı. Reaksiyon ekzotermik olduğundan karışım ısındı. Daha sonra 6 M HCl asit ile pH=3'e ayarlandı. Karışım oda sıcaklığında 2 gün madde oluşması için bekletildi. Beyaz çökelek beherde oluştu. Oluşan madde süzüldü ve buzlu su ile yıkandı. Süzüntüden tekrar madde oluşması için buzdolabında 2 gün bekletildi. İğne şeklinde kristaller oluştu. Bu oluşan kristaller de süzüldü ve başlangıç maddesi ile birleştirilerek toplam madde elde edildi (E.N. 125-126 °C, Verim: %68). Ürün kloroform, etil alkol, etil asetat ve metil alkol gibi organik çözücülerde çözündü. NO_2-DMPz'nin sentez reaksiyonu Şekil 2.4'de gösterilmektedir.

ES-MS *(m/z)*: 142 [M+H].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3201 υ(N-H), 2987-2756 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1739 υ(C=N), 1598-1506 υ(C=C), 1328 υ(C-N), 1010 υ(N-N), 1410(as) $\upsilon(NO_2)$, 1360(s) $\upsilon(NO_2)$.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.56-2.62 (6H, s, $2CH_3$), 11.04 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 13.42 (CH_3), 130.98 (C_4), 144.79 (C_3, C_5).



NO_2-DMPz

Şekil 2.4: NO_2-DMPz ligantının sentez şeması.

2.3.1.4 4-Nitro-1*H*-pirazol, (NO_2-Pz) sentezi

H_2SO_4 (%98'lik, 6.75 mL) bir balonun içerisini konuldu ve üzerine pirazol (14.70 mmol, 1 g) ilave edildi. Karıştırıldı. HNO_3 (1 mL, % 66'lik) damla damla karıştırılarak karışıma ilave edildi. Balon yağ banyosunda 50-55 °C'de karıştırılmaya bırakıldı. 7 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Karışım, içerisinde 25 g buz olan behere boşaltıldı. Buzlu çözelti konsantre amonyak ile pH=8'e ayarlandı. Reaksiyon ekzotermik olduğu için çözelti ısındı. Bu çözelti 3 M HCl asit ile pH=3'e ayarlandı. Karışım oda sıcaklığında 2 gün madde oluşumu için bekletildi. Sarımsı-beyaz kristal oluştu. Oluşan madde süzüldü ve buzlu su ile yıkandı. Süzüntü tekrar buzdolabına konuldu. Süzüntüden oluşan madde süzüldü ve başlangıçtaki madde ile

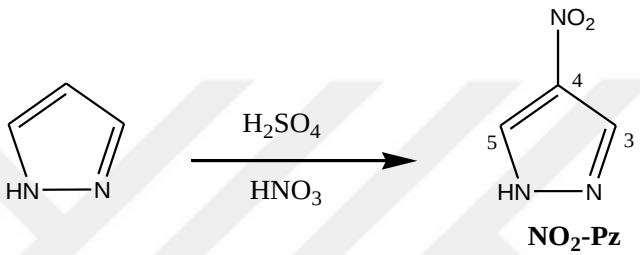
birleştirilerek toplam madde miktarı tespit edildi (E.N. 162-164 °C, Verim: %57). DMSO, etil asetat, metil alkol, aseton ve 2-propanolde çözündü. Su, hekzan ve dietil eterde çözünmedi. NO_2-Pz'nin sentez reaksiyonu Şekil 2.5'de gösterilmektedir.

ES-MS *(m/z)*: 141 [M+Na+5H].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3172 υ(N-H), 3130-2821 υ(C-H), 1738 υ(C=N), 1577-1501 υ(C=C), 1355 υ(C-N), 1028 υ(N-N), 1407(as) υ(NO_2), 1287(s) υ(NO_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 8.54-8.0 (2H, s, 2CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 132.78 (C_3, C_5), 135.81 (C_4).



NO_2-Pz

Şekil 2.5: NO_2-Pz ligantının sentez şeması.

2.3.2 Naftil-pirazol ligantlarının genel sentezi

Naftil pirazol ligantlarının sentezi literetürdeki metodlara uyarlanarak gerçekleştirildi [63, 71]. Başlangıç maddesi olarak 1-bromo-2-metilnaftalin, 2-(bromometil)naftalin veya 1-bromo naftalin ile pirazol veya 2.3.1 de sentezlenen pirazol türevi ligantlar kullanıldı. Deneyler Cu_2O katalizörlüğünde bazik ortamda DMSO içerisinde azot gazı altında gerçekleştirildi. 1-Bromo-2-metilnaftalin ve 2-(bromometil)naftalin'in pirazol ile reaksiyonundan yeni naftil pirazol ligantları sentezlendi. Reaksiyonu etkileyen sıcaklık, zaman, çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yeni olması gibi etkenler göz önüne alınarak en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı. Reaksiyonlar TLC ile kontrol edildi.

1-Bromo naftalin ile bölüm 2.3.1 de sentezlenen pirazol türevi ligantlarının reaksiyonları Cu_2O katalizörlüğünde DMSO ortamında veya farklı katalizörler (TBAB, KOH veya Cs_2CO_3 gibi) ve çözücüler kullanılarak klasik yöntemle gerçekleştirildi.

2.3.2.1 1-(2-Metilnaftalin-1-il)-1*H*-pirazol, (MeNap-Pz) sentezi:

1-Bromo-2-metilnaftalin (2.455 g, 10 mmol), pirazol (1.090 g, 28 mmol), bakır(I) oksit (0.150 g, 10 mmol) ve potasyum hidroksit (1.15 g, 20 mmol) kuru DMSO (20 mL) içerisinde 150 °C azot gazı altında 48 saat süresince karıştırıldı. Elde edilen siyah heterojen karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Diklorometan (50 mL) ilave edildi ve karışım tepkimeye girmeyen pirazolü uzaklaştırmak için silika üzerinden süzüldü. Çözelti su (4x25 mL) ile yıkandı ve susuz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzüntüden ham ürünü elde etmek üzere çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. TLC ve ^1H NMR ürünün saf olmadığını, karışım olduğunu gösterdi. Kalıntı silika jel ile diklorometan/petrol eteri (1:1) karışımdan kolon kromatografi ile saflaştırıldı. Me-NapPz (E.N. 62-74; Verim: %22) ve Me-NapPz – NapMe-Pz karışımı (E.N. 85-89, Verim: %13) olarak elde edildi (Şekil 2.6).

Renksiz NapMe-Pz kristalleri CH_2Cl_2 içerisinde tekrar kristallendirme ile elde edildi. Renksiz MeNap-Pz kristalleri petrol eteri içerisinde tekrar kristallendirme ile elde edildi.

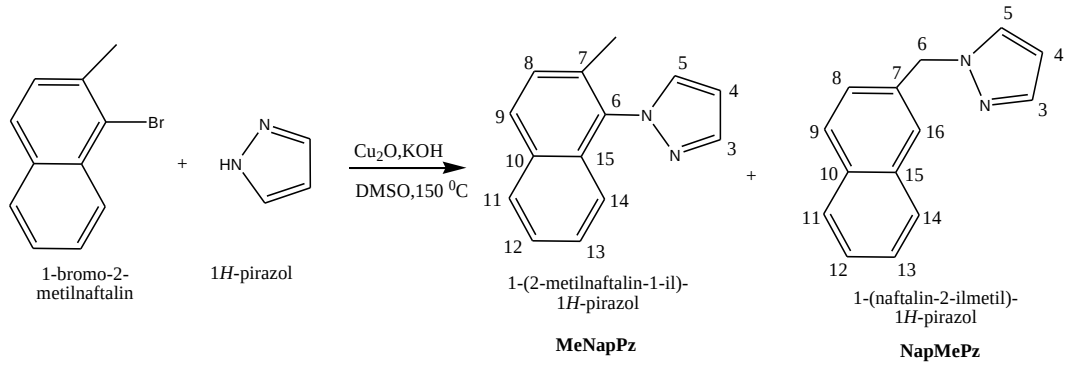
MeNap-Pz için veriler:

ES-MS (*m/z*): 209 [M^+].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3127-3047 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 2922 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1633 $\upsilon(C{=}N)$, 1599-1507 $\upsilon(C{=}C)$, 1370 $\upsilon(C\text{-}N)$, 1040 $\upsilon(N\text{-}N)$.

^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.87-7.83 (3H, m, H_{14}, H_{11}, H_9), 7.61 (1H, dd, H_3, J = 2.28 Hz), 7.46-7.39 (3H, m, H_{12}, H_{13}, H_5), 7.12 (1H, dd, H_8, J = 7.96 Hz), 6.55 (1H, t, H_4, J = 2.1 Hz), 2.21 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz), δ (ppm): 140.46 (C_3), 133.72 (C_6), 132.51(2C; C_{10}, C_{15}), 131.55 (C_{11}), 129.12 (C_{14}), 128.31 (C_7), 127.64 (2C; C_5,C_8), 127.31 (C_{13}), 125.72 (C_{12}), 122.53 (C_9), 106.09 (C_4), 17.56 (CH_3)



Şekil 2.6: MeNap-Pz ve NapMe-Pz ligantlarının sentez şeması.

2.3.2.2 1-(Naftalin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol, (NapMe-Pz) sentezi

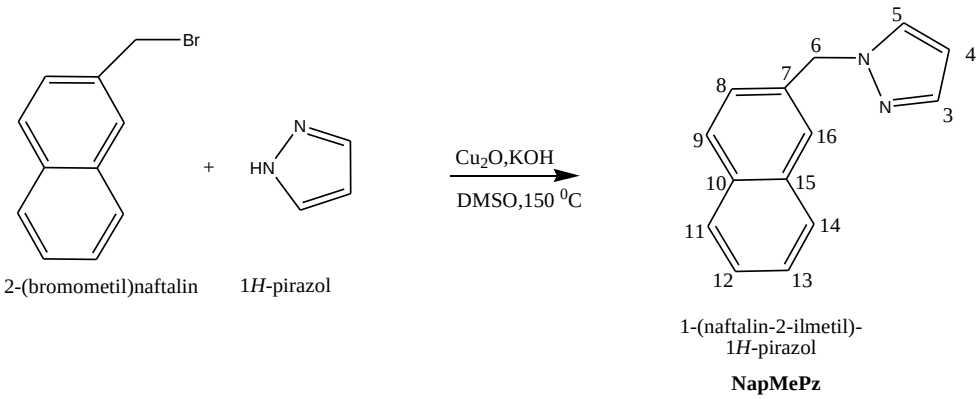
Bölüm 2.3.2.1'deki yöntem ile 2-(bromometil)naftalin (0.982 g, 4 mmol) ve pirazolün (0.436 g, 6.4 mmol) reaksiyonu kuru DMSO (8 mL) içerisinde 150 °C azot gazı altında 48 saat süresince karıştırılarak elde edildi. Ürünün saf olduğunu TLC ve ^{1}H NMR sonuçları gösterdi. Renksiz kristalin NapMe-Pz elde edilmiştir (E.N. 85-89, Verim: %54). NapMe-Pz Şekil 2.7'ye göre sentezlendikten sonra bölüm 2.3.2.1'de sentezlenen ikinci bileşik için elde edilen sonuçları ile aynı olduğu tespit edilmiştir.

ES-MS (*m/z)*: 141 [M-Pz].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3130-3049 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 2970 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1737 $\upsilon(C{=}N)$, 1600-1509 $\upsilon(C{=}C)$, 1370 $\upsilon(C\text{-}N)$, 1047 $\upsilon(N\text{-}N)$.

^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.78 (3H, m, H_9, H_{11}, H_{14}), 7. 63 (1H, s, H_{16}), 7.56 (1H, dd, H_3, J=1.5 Hz), 7.45 (2H, m, H_{12}, H_{13}), 7.37 (1H, d, H_5, J = 2.6 Hz), 7.30 (1H, dd, H_8, J = 8.2 Hz, J = 1.8 Hz), 6.27 (1H, t, H_4, J = 2 Hz), 5.44 (2H, s, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz), δ (ppm): 139.57 (C_3), 134.06 (C_7), 133.31(C_{15}), 132.97(C_{10}), 129.25 (C_5), 128.68 (C_8), 127.91 (C_{11}), 127.69 (C_{14}), 126.69 (C_9), 126.36 (C_{16}), 126.21 (C_{13}), 125.39 (C_{12}), 106.03 (C_4), 56.09 (C_6)



2-(bromometil)naftalin 1*H*-pirazol

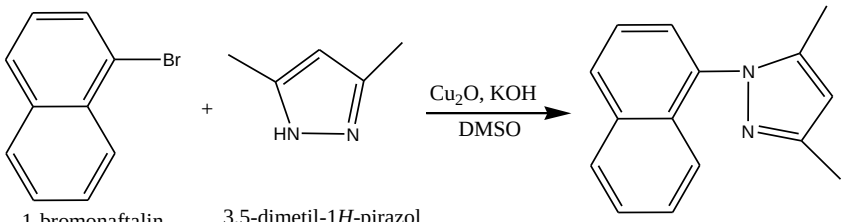
1-(naftalin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol

NapMePz

Şekil 2.7: NapMe-Pz ligantının sentez şeması.

2.3.2.3 3,5-Dimetil 1-(1-naftalin-il)-1*H*-pirazol, (Nap-1-DMPz) Cu_2O ve KOH ile sentezi

Bölüm 2.3.2.1'deki yöntemi ile 3,5-dimetil pirazol (0.614 g, 6.4 mmol) ve 1-bromo naftalin (0.6 mL, 4 mmol) reaksiyonu azot gazı altında 150 °C'de 6 gün reflux edilerek turuncu renkli karışım elde edildi. Süzüntüden ham ürünü uzaklaştırmak için çözücü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılmaya çalışıldı. TLC'de maddenin saf olmadığı görüldüğü için kolon kromotografisi ile kloroform/hekzanda (1:3) saflaştırıldı. Sarı renkli yağımsı sıvı DMSO içerisinde Şekil 2.8'deki şemaya göre sentezlendi. DMSO ortamdan uzaklaştıralmadığı için bölüm 2.3.2.4'deki reaksiyon yöntemi (Şekil 2.9) ile tekrar sentezlendi.



1-bromonaftalin 3,5-dimetil-1*H*-pirazol

3,5-dimetil-1-(naftalin-1-il)-1*H*-pyrazol

Nap-1-DMPz

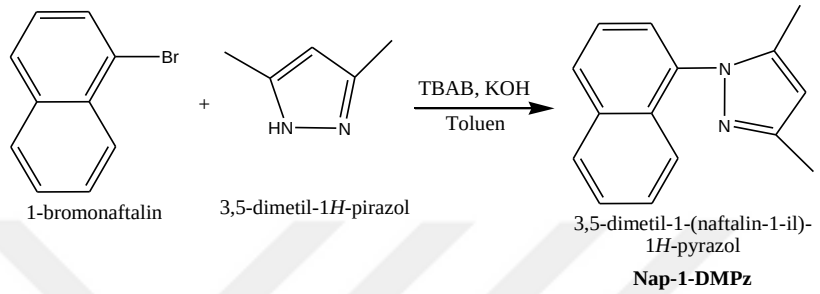
Şekil 2.8: Nap-1-DMPz ligantının Cu_2O ve KOH ortamında sentez şeması.

2.3.2.4 3,5-Dimetil 1-(1-naftalin-il)-1*H*-pirazol, (Nap-1-DMPz) TBAB ve KOH ile sentezi

3,5-dimetil pirazol (0.98 g, 10.25 mmol), potasyum hidroksit (1.16 g, 20.6 mmol), tetra bütil amonyum bromür (TBAB) (0.106 g, 0.31 mmol) ve saf su (0.5 mL) ile 25 dak.

karıştırıldı. Karışıma 12.5 mL toluen ve 1-bromonaftalin (9.6 mmol, 1.5 mL) ilave edildi ve azot gazı altında, yağ banyosunda 110 °C' de 72 saat reflux edilerek karıştırıldı. Karışım saf su (15 mL) ile yıkandı. Organik kısım susuz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Rotary evoparatörde çözücüsü buharlaştırıldı. Oda sıcaklığında sıvı halde turuncu renkli madde Şekil 2.9'daki reaksiyona göre elde edildi. K. N.: 260 °C.

FT-IR: 3054 υ(C-H)$_{ar}$, 2917 υ(C-H)$_{al}$, 1590-1501 υ(C=C), 1376 υ(C-N), 1021 υ(N-N).

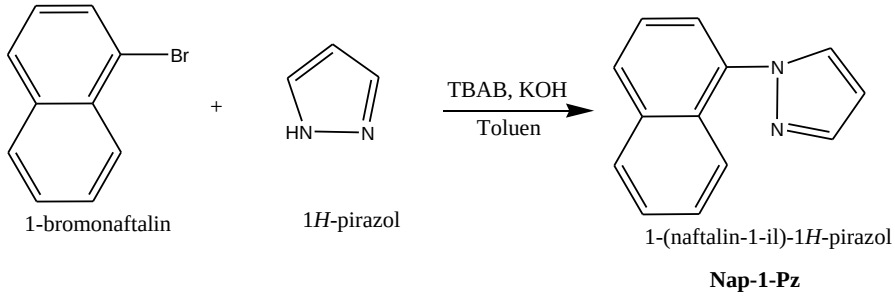


Şekil 2.9: Nap-1-DMPz ligantının TBAB ve KOH ortamında sentez şeması.

2.3.2.5 1-(Naftalin-1-il)1-*H*-pirazol, (Nap-1-Pz) TBAB ve KOH ile sentezi

Pz (1.1 g, 16 mmol) ve 1-bromonaftalin (14 mmol, 1.95 mL) 2.3.2.4'deki yönteme göre azot gazı altında yağ banyosunda 80 °C' de 72 saat reflux edilerek karıştırıldı. Saydam sıvı madde Şekil 2.9'daki reaksiyona göre elde edildi. K. N.: 269-272 °C.

FT-IR: 3054-2955 υ(C-H)$_{ar}$,1591-1501 υ(C=C), 1376 υ(C-N), 1021 υ(N-N).



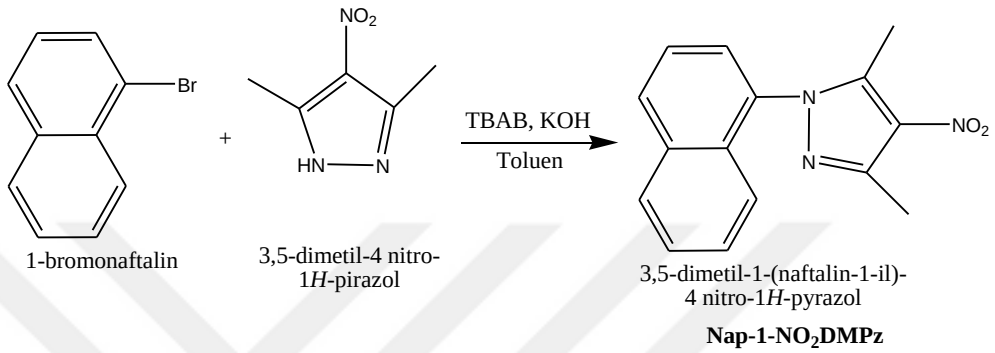
Şekil 2.10: Nap-1-Pz ligantının sentez şeması.

2.3.2.6 3,5-Dimetil-1-(1-naftalin-1-il)-4-nitro-1*H*-pirazol, (Nap-1-NO_2DMPz) sentezi

NO_2-DMPz (0.73 g, 5.125 mmol) ve 1-bromonaftalin (4.8 mmol, 0.67 mL) bölüm 2.3.2.4'deki yönteme göre azot gazı altında yağ banyosunda 110 °C' de 72 saat reflux edilerek karıştırıldı. Oluşan madde toluende çözünmezken suda çözündüğü gözlendi.

15 mL su ilave edildi ve toluen-su fazı ayrıldı. Su fazındaki maddenin rotary evaparatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. E.N.: 289-304 °C. Nap-1-NO_2DMPz sentez reaksiyonu Şekil 2.11'de gösterilmektedir.

FT-IR: 3233 υ(C-H)$_{ar}$, 1648 υ(C=N), 1525 υ(C=C), 1365 υ(C-N), 1004 υ(N-N); 1420(as), 1346(s) υ(NO_2).



1-bromonaftalin

3,5-dimetil-4 nitro-1*H*-pirazol

3,5-dimetil-1-(naftalin-1-il)-4 nitro-1*H*-pyrazol

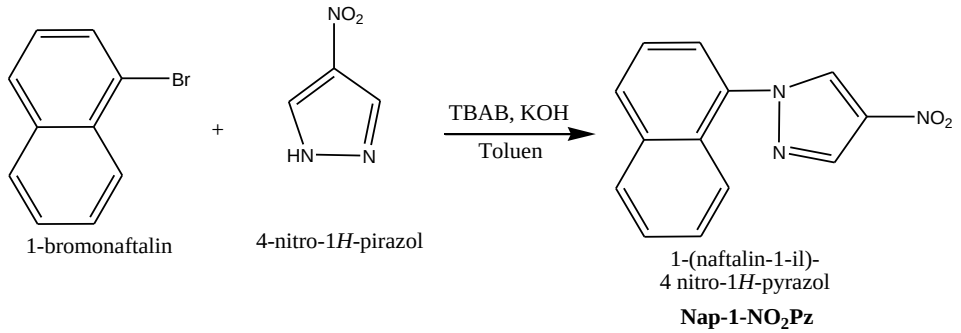
Nap-1-NO_2DMPz

Şekil 2.11: Nap-1-NO_2DMPz ligantının sentez şeması.

2.3.2.7 4-Nitro-1-(naftalin-1-il)1-*H*-pirazol, (Nap-1-NO_2Pz) sentezi

NO_2-Pz (1.72 g, 15.3 mmol) ve 1-bromonaftalin (14.4 mmol, 2.02 mL) 2.3.2.4'deki yönteme göre azot gazı altında yağ banyosunda 80 °C' de 96 saat reflux edilerek karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve kristaller halinde madde oluştu. Karışım saf su (2x15 mL) ile yıkandı. Organik faz susuz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Rotary evoparatörde çözücüsü buharlaştırıldı. Ancak organik kısımda hiçbir madde oluşmadı. Su fazında rotary evoparatörde buharlaştırılma sonrası sarımsı katı oluştu. Nap-1-NO_2Pz sentez reaksiyonu Şekil 2.12'de gösterilmektedir. E.N.$_{(boz)}$: 305 °C.

FT-IR: 3111 υ(C-H)$_{ar}$, 1626 υ(C=N), 1463 υ(C=C), 1246 υ(C-N), 995 υ(N-N), 1404(as), 1265(s) υ(NO_2).



1-bromonaftalin

4-nitro-1*H*-pirazol

1-(naftalin-1-il)-
4 nitro-1*H*-pyrazol

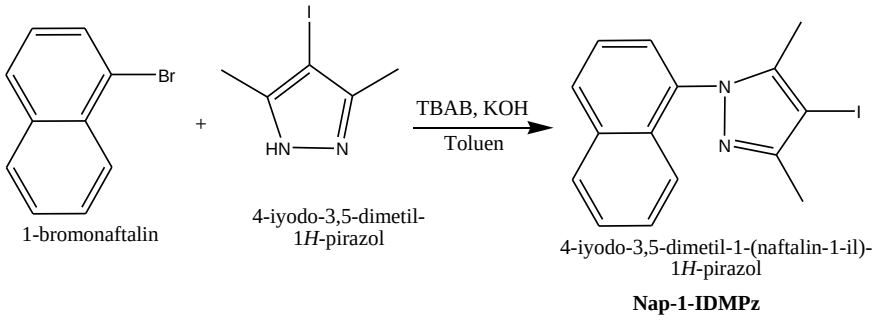
Nap-1-NO_2Pz

Şekil 2.12: Nap-1-NO_2Pz ligantının sentez şeması.

2.3.2.8 3,5-dimetil-1-(1-naftalin-1-il)-4-iyodo-1*H*-pirazol, (Nap-1-IDMPz) sentezi

I-DMPz (3.39 g, 15.3 mmol) ve 1-bromonaftalin (14.4 mmol, 2.1 mL) 2.3.2.4'deki yönteme göre azot gazı altında yağ banyosunda 80 °C'de 72 saat reflux edilerek karıştırıldı. Beyazımsı katı elde edildi (2.14 g, % 42). E.N.: 97-104 °C. Nap-1-IDMPz sentez reaksiyonu Şekil 2.13'de gösterilmektedir.

FT-IR: 3163 υ(N-H), 3028 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 2917-2725 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1576-1501 υ(C=C), 1304 υ(C-N), 1032 υ(N-N).



1-bromonaftalin

4-iyodo-3,5-dimetil-
1*H*-pirazol

4-iyodo-3,5-dimetil-1-(naftalin-1-il)-
1*H*-pirazol

Nap-1-IDMPz

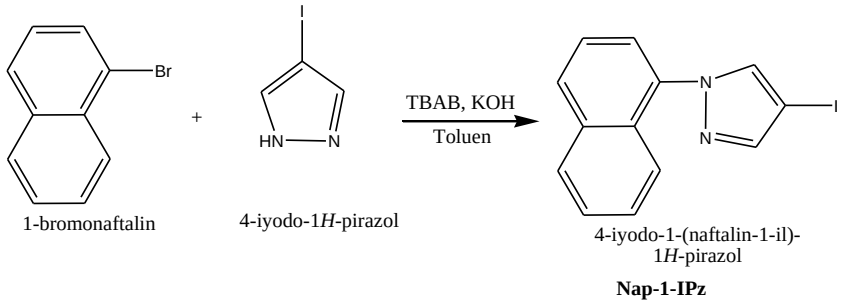
Şekil 2.13: Nap-1-IDMPz ligantının sentez şeması.

2.3.2.9 4-İyodo-1-(naftalin-1-il)-1*H* –pirazol, (Nap-1-IPz) sentezi

I-Pz (1.44 g, 7.42 mmol) ve 1-bromonaftalin (7.2 mmol, 1.06 mL) bölüm 2.3.2.4'deki yönteme göre azot gazı altında yağ banyosunda 80 °C'de 72 saat reflux edilerek karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğında tepkime ortamında beyaz kristaller oluştu.

Hekzan ile yıkanarak ürün saflaştırıldı. Vakum altında kurutuldu. Nap-1-IPz sentez reaksiyonu Şekil 2.14'de gösterilmektedir. E.N.: 104-106 °C.

FT-IR: 3114-2901 υ(C-H)$_{ar}$, 1625 υ(C=N), 1532-1500 υ(C=C), 1365 υ(C-N), 1029 υ(N-N).



1-bromonaftalin — 4-iyodo-1*H*-pirazol — 4-iyodo-1-(naftalin-1-il)-1*H*-pirazol

Nap-1-IPz

Şekil 2.14: Nap-1-IPz ligantının sentez şeması.

2.3.3 Pirazollerin Cu_2O katalizöründe Ullmann reaksiyonları

Fenil boronik asit ile bölüm 2.3.1'de sentezlenen 4-iyodo-1*H*-pirazol (I-Pz) veya 4-iyodo-3,5-dimetil-1*H*-Pirazolün (I-DMPz) bakır katalizörlüğünde reaksiyonu, literatürdeki yönteme uyarlandı [72]. Reaksiyon Cu_2O katalizörlüğünde ve oda sıcaklığında metil alkol içerisinde gerçekleştirildi. Aynı reaksiyonun çözücü olmadan ev tipi mikrodalga kullanılarak da yapılmıştır.

2.3.3.1 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazol, (Ph-IPz) sentezi

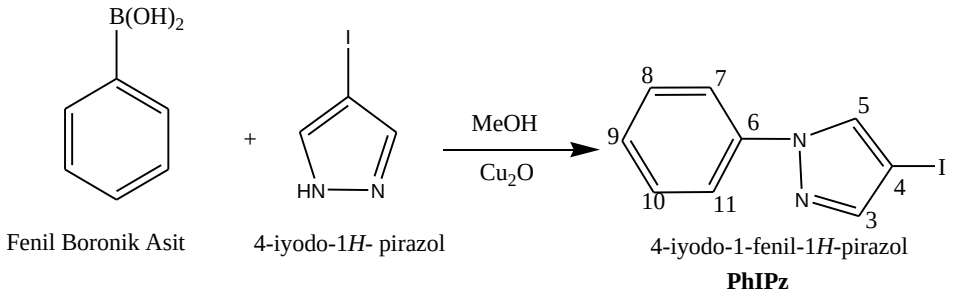
Fenil boronik asit (1 mmol, 0.122 g), I-Pz (1.2 mmol, 0.232 g) ve Cu_2O (%5.5 mmol, pirazol türevine göre) metil alkol (5 mL) içerisinde oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. TLC ile madde kontrol edildi. Karışım süzüldü. Çözücüsü buharlaştırıldı. Oluşan madde diklorometanda çözüldü ve su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik kısım ayrıldıktan sonra silikadan süzüldü ve süzüntü $MgSO_4$ ile kurutuldu. Beyaz kristalin madde oluştu. Ph-IPz sentez reaksiyonu Şekil 2.15'de gösterilmektedir. (E.N: 105-106 ºC , Verim: %25).

GC-MS (*m/z)*: 270.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3114-2783 υ(C-H)$_{ar}$, 1598 υ(C=N), 1534 υ(C=C), 1364 υ(C-N), 1029 υ(N-N).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.4-7.5 (5H, Ph), 7.9 (1H, C_3-Pz), 8.1 (1H, C_5-Pz).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 56.2 (C_4-Pz), 127-134 (6C-Ph), 141 (C_3,C_5-Pz).



Şekil 2.15: 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) sentez şeması.

2.3.3.2 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) mikrodalga ile sentezi

Fenil boronik asit (1 mmol, 0.122 g), I-Pz (1 mmol, 0.194 g) ve Cu_2O (%5.5 mmol, pirazol türevine göre) Schlenk tüpüne alındı. Reaksiyon 50 W'da, çözücü olmadan, farklı sürelerde (8, 4 veya 3 dakikada) mikrodalga ışınlaması altında gerçekleştirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım diklorometanda çözüldü ve su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik kısım ayrıldıktan sonra silikadan süzüldü ve süzüntü $MgSO_4$ ile kurutuldu. Açık yeşil renkli madde oluştu.

2.3.3.3 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol, (Ph-IDMPz) sentezi

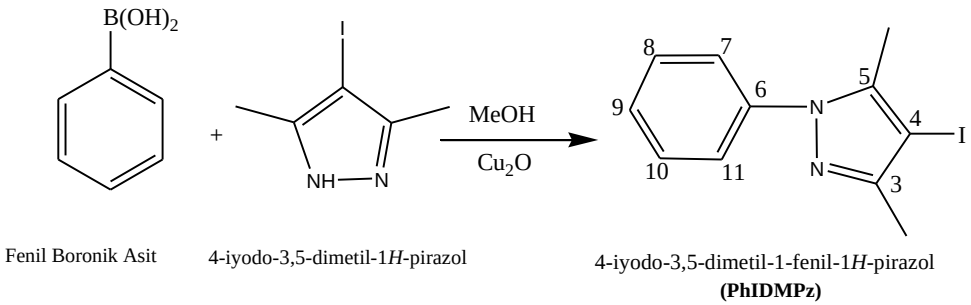
Fenil boronik asit (2.2 mmol, 0.268 g), I-DMPz (2 mmol, 0.488 g) ve Cu_2O (%5.5 mmol, pirazol türevine göre) metil alkol (10 mL) içerisinde 35 dak. karıştırıldı. TLC ile madde kontrol edildi. Karışım süzüldükten sonra çözücüsü buharlaştırıldı ve oluşan madde diklorometanda çözüldü, su (3x15 mL) ile yıkandı. Organik kısım ayrıldıktan sonra silikadan süzüldü ve süzüntü $MgSO_4$ ile kurutuldu. Çözücüsü oda sıcaklığında buharlaştırıldı. Açık kahverengi madde Şekil 2.16'deki reaksiyona göre elde edildi. (E.N: 180 ºC, Verim: %56).

LC-MS/MS (*m/z)*: 299 [M+H].

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3168-3072 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 2921-2836 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1599 υ(C=N), 1572-1508 υ(C=C), 1326 υ(C-N), 1028 υ(N-N).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.4 (6H, CH_3), 7.2-7.7 (5H-Ph).

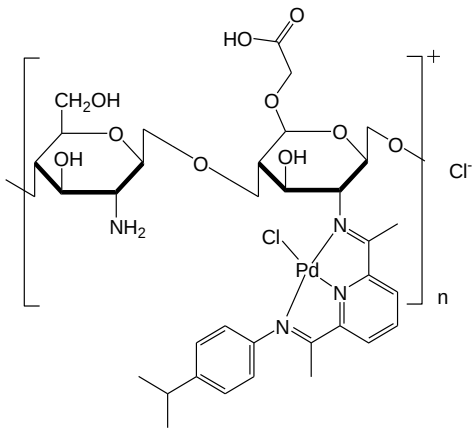
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.6-14.2 (2C-CH_3), 62.6 (C_4-I, Pz), 124-134 (6C-Ph), 141 (C_5), 150 (C_3).



Şekil 2.16: 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IDMPz) sentez şeması.

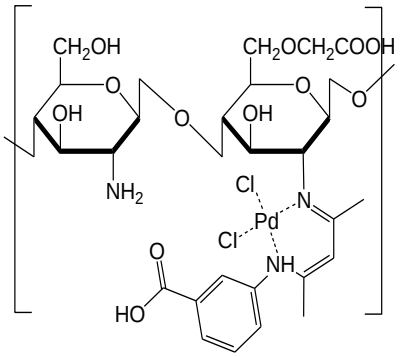
2.3.4 Suzuki reaksiyonları

Fenil boronik asit ile bölüm 2.3.1 veya 2.3.3 de sentezlenen 4-iyodopirazollerin Suzuki reaksiyonu literatürdeki yönteme göre uygulandı [57]. Reaksiyonlar azot gazı altında gerçekleştirildi. Reaksiyonlarda en uygun kenetleme ortamını bulmak için Pd katalizörü olarak ticari $PdCl_2$ ile çalışma grubumuzdan sağlanan 6A, 3A veya 4A bileşikleri [73] (Şekil 2.17), farklı çözücü ortamlarında (toluen:su, toluen, THF veya THF:su) ve çeşitli bazlarla (Cs_2CO_3, K_2CO_3) gerçekleştirildi.



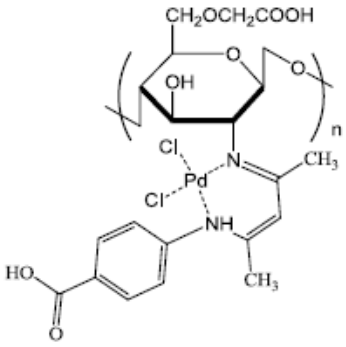
[OCMCS-6a-PdCl]Cl

6A Bileşiği



[OCMCS-3a-PdCl$_2$]

3A Bileşiği

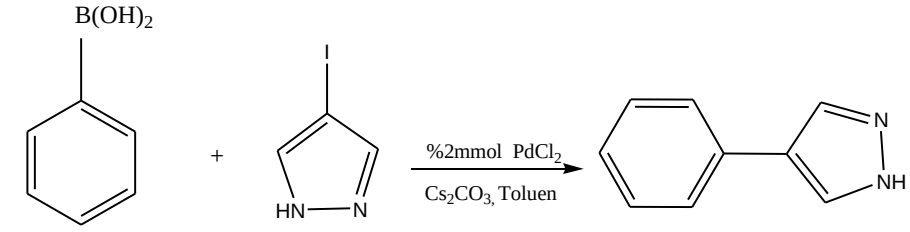


4A Bileşiği

Şekil 2.17: Suzuki reaksiyonlarında kullanılan 6A, 3A ve 4A bileşikleri [73].

2.3.4.1 4-İyodo-1*H*-pirazolün (I-Pz) Pd katalizörlüğünde fenil boronik asit ile Suzuki reaksiyonu

4-iyodo pirazolün (I-Pz) fenil boronik asit ile suzuki kenetlenme reaksiyonları (Şekil 2.18) Çizelge 2.1'de belirtilen reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmiştir. %2 mmol Pd (pirazole göre) katalizörü 3 mL toluende 100 °C'de yağ banyosunda ve geri soğutucu altında çözününceye kadar karıştırıldı. Üzerine I-Pz (0.5 mmol, 0.097 g), fenil boronik asit (0.5 mmol, 0.06 g) ve Cs_2CO_3 (1.25 mmol, 0.4 g) ilave edildi. Daha sonra 2 mL daha toluen ilave edilerek 100 °C'de geri soğutucu altında karıştırılmaya bırakıldı. 10. gün reaksiyon tamamlandı ve soğutulunca madde süzüldü. Süzüntü suyla (2x10 mL) yıkandı. $MgSO_4$ ile kurutuldu. Maddenin GC-MS spektrumu alındı.



Fenil boronik asit 4-iyodo-1*H*- pirazol 4-fenil-1*H*-pirazol

Şekil 2.18: 4-Fenil-1*H*-pirazolün Suzuki sentez reaksiyonu.

Çizelge 2.1: Suzuki reaksiyon şartları.

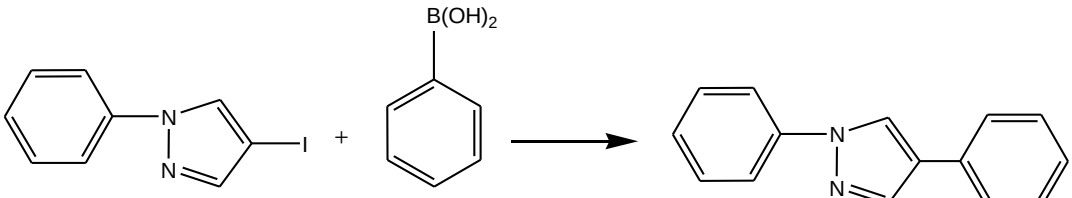
No	**Sıcaklık** °C	**Çözücü mL**	**Pd katalizörü %2 mmol**	**Baz**	**Süre gün**
1	100	Toluen 5	$PdCl_2$	Cs_2CO_3	12
2	100	Toluen 10	3A	K_2CO_3	10
3	100	Toluen 10	6A	K_2CO_3	10
4	100	Toluen:Su 10:4	6A	Cs_2CO_3	15
5	Reflux	THF:Su 10:4	6A	Cs_2CO_3	15

2.3.4.2 4-İyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) Pd katalizörlüğünde fenil boronik asit ile suzuki reaksiyonu

Sentezlenen 4-iyodo-1-fenil-1*H*-pirazolün (Ph-IPz) Fenil boronik asit ile Suzuki reaksiyonu bölüm 2.3.4.1.'deki yönteme göre Şekil 2.19'da gösterilen sentez reaksiyonuna göre gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda %2 mmol Pd katalizörü olarak 6A bileşiği, çözücü olarak toluen:su, baz olarak da sezyum karbonat (Cs_2CO_3) kullanılmıştır.

%2 mmol Pd katalizörü toluen:su (6:4 mL) içerisinde 100 °C'de yağ banyosunda ve geri soğutucu altında çözününceye kadar karıştırıldı. Üzerine Ph-IPz (1.12 mmol, 0.3 g), fenil boronik asit (1.87 mmol, 0.228 g) ve Cs_2CO_3 (3.75 mmol, 1.21 g) ilave edildi. Üzerine 4 mL daha toluen ilave edilerek 100 °C'de geri soğutucu altında karıştırılmaya bırakıldı. 8. Gün reaksiyon tamamlandı. Madde süzüldükten sonra süzüntü suyla (3x10 mL) yıkandı. $MgSO_4$ ile kurutuldu ve maddenin GC-MS spektrumu alındı. Aynı

reaksiyon %6 mmol (4A) katalizörü kullanılarak ve toluen: su (10:1 mL) oranı ile tekrar gerçekleştirilmiştir.



4-iyodo-1-fenil-1*H*-pirazol fenilboronik asit 1,4-difenil-1*H*-pirazol

Şekil 2.19: 1,4-Difenil-1*H*-pirazolün Suzuki sentez reaksiyonu.

2.3.5 Pirazol-bakır komplekslerinin genel sentez yöntemi

Sentezlenen pirazol ligantları (I-DMPz, I-Pz, NO_2-DMPz, NO_2-Pz, NapMe-Pz, MeNap-Pz, Ph-IPz, Ph-IDMPz) ile $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ etil alkol, metil alkol veya etil asetat gibi organik çözücülerde çözülerek reflux edildi. Reaksiyonlar TLC ile kontrol edilerek tamamlandı ve oluşan ürünler dietil eter, hekzan veya petrol eteri gibi apolar çözücüler ile yıkanarak kurutuldu. Reaksiyonlar genellikle Metal/Ligant: 1/4 oranında yapılmıştır ancak istisnai durumlar belirtilmiştir.

2.3.5.1 $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentezi

I-DMPz (2 mmol, 0.444 g) 4 mL etanolde çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL etanolde çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ (0.5 mmol, 0.125 g) ilave edildi. 2 saat reflux edildikten sonra soğumaya bırakıldı. Çözücüsü uçurulan madde dietil eter ile yıkandı. Koyu yeşil madde oluştu (Şekil 2.20).

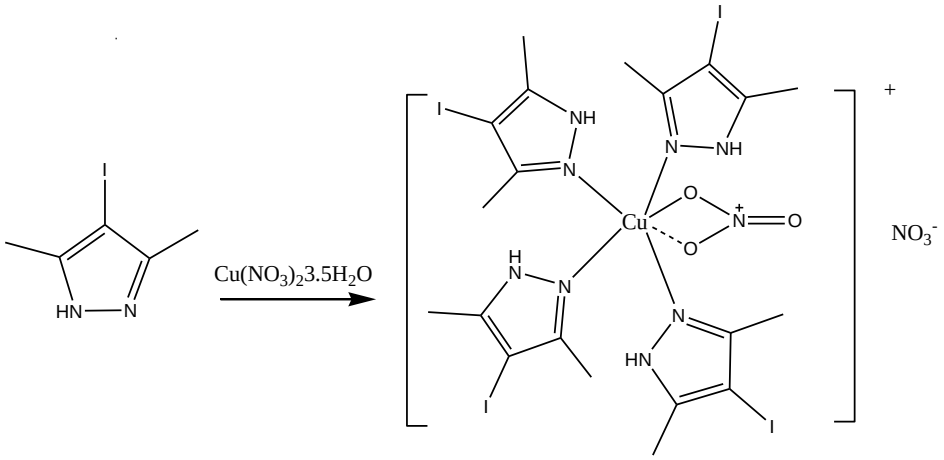
(DTG_{mak}: 171 °C, Verim: %79).

LC-MS/MS (*m/z)*: 1074.65.

ICP-OES (%Cu): 6.75(ölçülen), 5.80 (teorik)

Λ_M: 113 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3232-3171 υ(N-H), 2918-2839 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1575 υ(C=N), 1557 υ(C=C), 1324 υ(C-N), 1047 υ(N-N), 1399, 1272, 1084 $\upsilon(N\text{-}O, NO_3)$.



Şekil 2.20: [Cu(I-DMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.2 [Cu(I-Pz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin sentezi

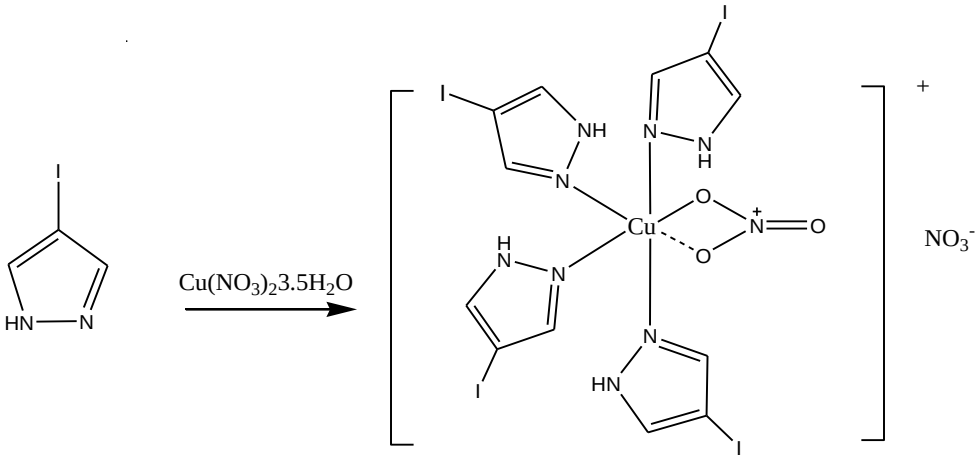
I-Pz (2 mmol, 0.388 g) 3 mL etanolde çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL etanolde çözünmüş olan Cu(NO$_3$)$_2$ 3.5H$_2$O (0.5 mmol, 0.125 g) ilave edildi. 2 saat reflux edildi. Maddenin çözücüsü uçuruldu. Dietil eter ile yıkandı. Koyu mavi renkli madde oluştu (Şekil 2.21).(DTG$_{mak}$: 171 °C, Verim: %95).

LC-MS/MS (*m/z)*:973.

ICP-OES (%Cu): 7.88 (ölçülen), 6.60 (teorik).

Λ_M: 127 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3136 υ(N-H), 2975-2797 υ(C-H)ar, 1519 υ(C=N), 1466 υ(C=C), 1244 υ(C-N), 1039 υ(N-N), 1410, 1298, 1055 υ(N-O, NO$_3$).



Şekil 2.21: [Cu(I-Pz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.3 $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentezi

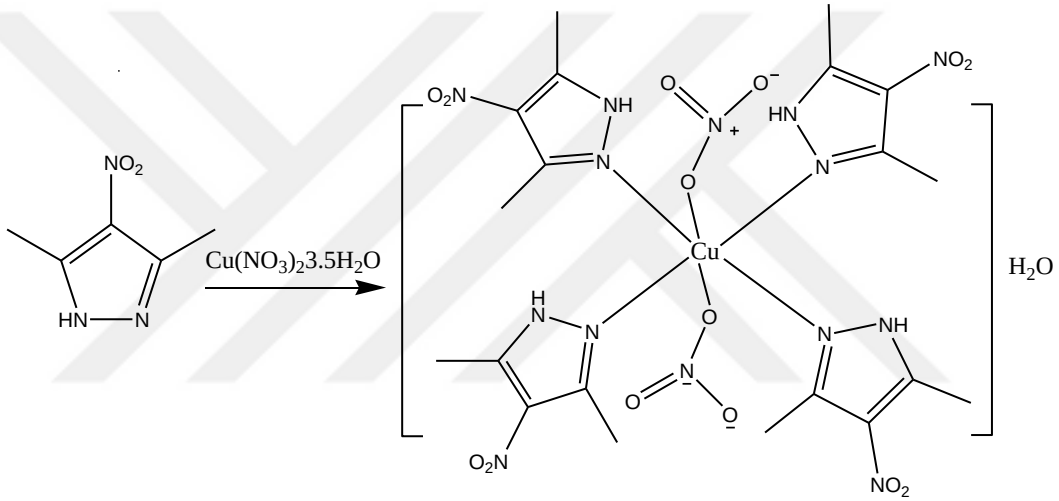
NO_2-DMPz (2 mmol, 0.282 g) 3 mL etil alkolde çözüldü. Üzerine 4 mL etil alkolde çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ (0.5 mmol, 0.125g) ilave edildi. 3 saat reflux edildikten sonra soğumaya bırakıldı. Çözücüsü uçurulan madde eter ile yıkandı. Koyu mavi renkli katı oluştu (Şekil 2.22). (DTG_{mak}: 341 °C, Verim: %65).

LC-MS/MS (*m/z)*: 769.

ICP-OES (%Cu): 11.28 (ölçülen), 8.25 (teorik).

Λ_M: 10.45 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3223 υ(O-H, H_2O), 3131 υ(N-H), 2884-2629 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1548 υ(C=N), 1518 υ(C=C), 1294 υ(C-N), 996 υ(N-N), 1405, 1318, 1051 $\upsilon(N\text{-}O, NO_3)$.



Şekil 2.22: $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.4 $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin sentezi

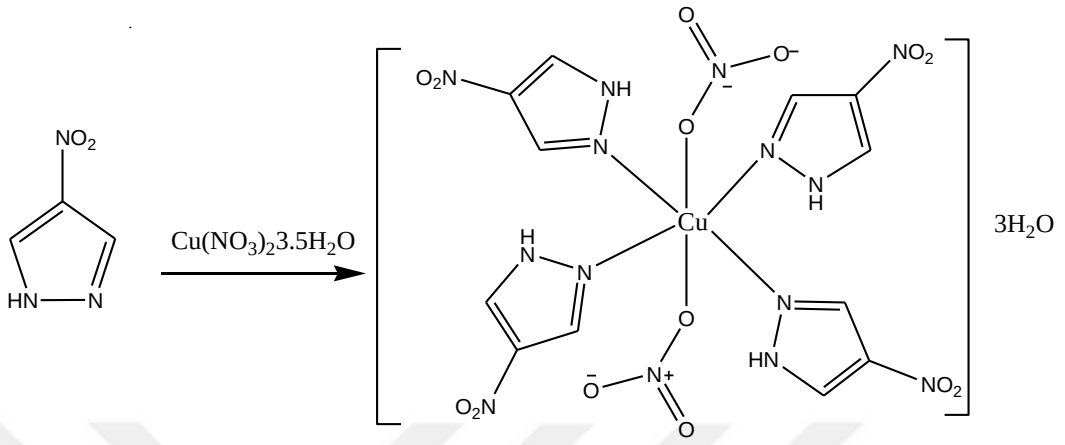
NO_2-Pz (2 mmol, 0.226 g) 4 mL etil alkolde çözüldü. Üzerine 5 mL etil alkolde çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ (0.5 mmol, 0.125 g) ilave edildi. Başlangıçta koyu mavi renkli olan çözelti 5 dakika sonra açık maviye döndü. 7.5 saat reflux edildikten sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan maddede açık mavi çökelti oluştu. Oluşan bu çökelti süzülerek ayrıldı. Madde hekzan ile yıkandıktan sonra açık mavi renkli katı oluştu (Şekil 2.23). (DTG_{mak}: 226 °C, Verim: % 97).

LC-MS/MS (*m/z)*: 699.19.

ICP-OES (%Cu): 7.58 (ölçülen), 9.16 (teorik).

Λ_M: 24.6 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3300 υ(O-H, H_2O), 3202 υ(N-H), 3129-2902 $υ(C-H)_{ar}$, 1595 υ(C=N), 1580-1502 υ(C=C), 1349 υ(C-N), 1006 υ(N-N), 1470, 11381, 1069 υ(N-O, NO_3).



Şekil 2.23: [$Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2$].$3H_2O$ kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.5 [$Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2$].$H_2O$ kompleksinin sentezi

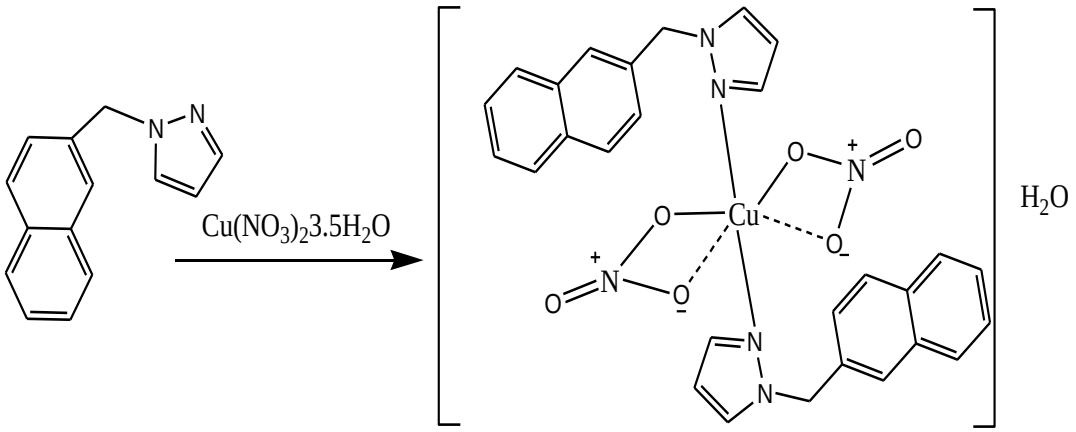
NapMe-Pz (0.2 mmol, 0.04 g) 5 mL asetonitrilde çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ (0.06 mmol, 0.016 g) ilave edildikten sonra 5 saat reflux edildi. Renk kahverenginden ceviz yeşiline döndü. TLC'de kompleksin oluştuğu gözlemlendi. Jelimsi bir madde oluştu. Ligant etanolde çözünmediğinden kompleks etanolde çözülerek ayrıldı. Ceviz yeşili renginde madde Şekil 2.24'te senteze göre elde edildi. (DTG_{mak}: 242 °C, verim: %40).

LC-MS/MS (*m/z)*: 623.

ICP-OES (%Cu): 11.19 (ölçülen), 10.21 (teorik)

Λ_M: 13 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3409 υ(O-H, H_2O), 3132-3050 $υ(C-H)_{ar,}$, 2972-2947 $υ(C-H)_{al}$, 1633 υ(C=N), 1602 υ(C=C), 1396 υ(C-N), 1049 υ(N-N), 1483, 1275, 1010 υ(N-O, NO_3).



Şekil 2.24: [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.6 [Cu(MeNap-Pz)$_2$(NO$_3$)]NO$_3$.2H$_2$O kompleksinin sentezi

MeNap-Pz (1 mmol, 0.208 g) 8 mL asetonitrilde çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş olan Cu(NO$_3$)$_2$ 3.5H$_2$O (1 mmol, 0.250 g) ilave edildi. Karışım yaklaşık 4 saat reflux edildi. Renk ceviz yeşiline döndü. TLC'de kompleksin oluştuğu görüldü. Madde kendi çözücüsünde kristallendi, eter ile yıkandı. Yeşil katı kompleks Şekil 2.25'de gösterildiği şekilde elde edildi. (DTG$_{mak}$: 220 °C, M/L:1/1, %52).

LC-MS/MS (*m/z)*: 633

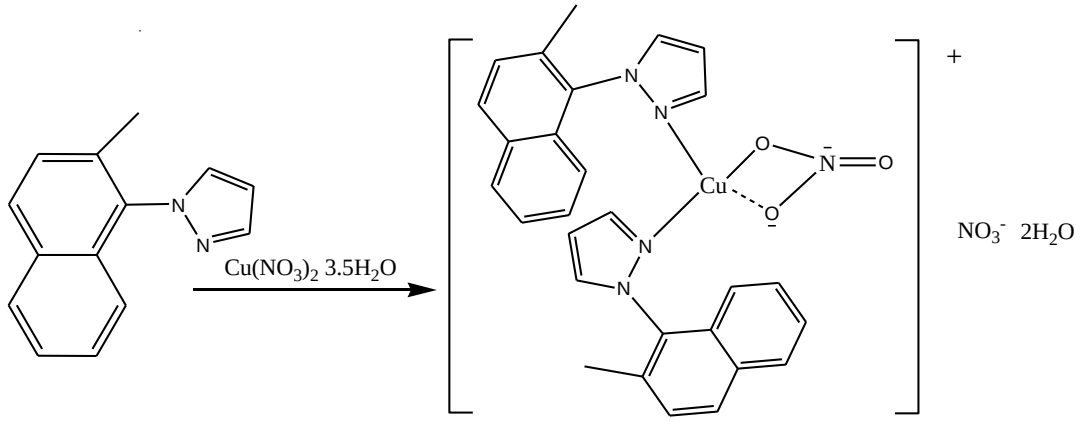
ICP-OES (%Cu): 15.8 (ölçülen), 9.9 (teorik)

Λ_M: 129 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3545 υ(O-H; H$_2$O), 3128-3054 υ(C-H)$_{ar}$, 2916 υ(C-H)$_{al}$, 1635 υ(C=N), 1601-1577 υ(C=C), 1373 υ(C-N), 1062 υ(N-N), 1480,1277,1011 υ(N-O, NO$_3$).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d$_6$), δ (ppm): 7.9-6.9 (H-Ar), 6.5 (H$_4$-Pz), 2.0 (H-CH$_3$).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO- d$_6$), δ (ppm): 133.5-122.4 (C-Ar), 140.7 (C$_3$-Pz), 135.4 (C$_5$-Pz), 106.9 (C$_4$-Pz), 17.5 (CH$_3$).



Şekil 2.25: [Cu(MeNap-Pz)$_2$(NO_3)]NO_3.2H_2O kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.7 [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO_3)]NO_3 kompleksinin sentezi

Ph-IPz (0.7 mmol, 0.2 g) 5 mL etilasetatta çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL etilasetatta ısıtılarak çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ 3.5H_2O (0.35 mmol, 0.0875 g) ilave edildi. Karışım yaklaşık 3 saat reflux edildi. Renk koyu yeşile döndü. TLC'de kompleksin oluştuğu görüldü. Madde kendi çözücüsünde kristallenmeye bırakıldı, hekzan ile yıkandı. Koyu yeşil katı oluştu (Şekil 2.26). (DTG_{mak}: 188 °C, M/L:1/2, %34).

LC-MS/MS (*m/z)*: 1273.

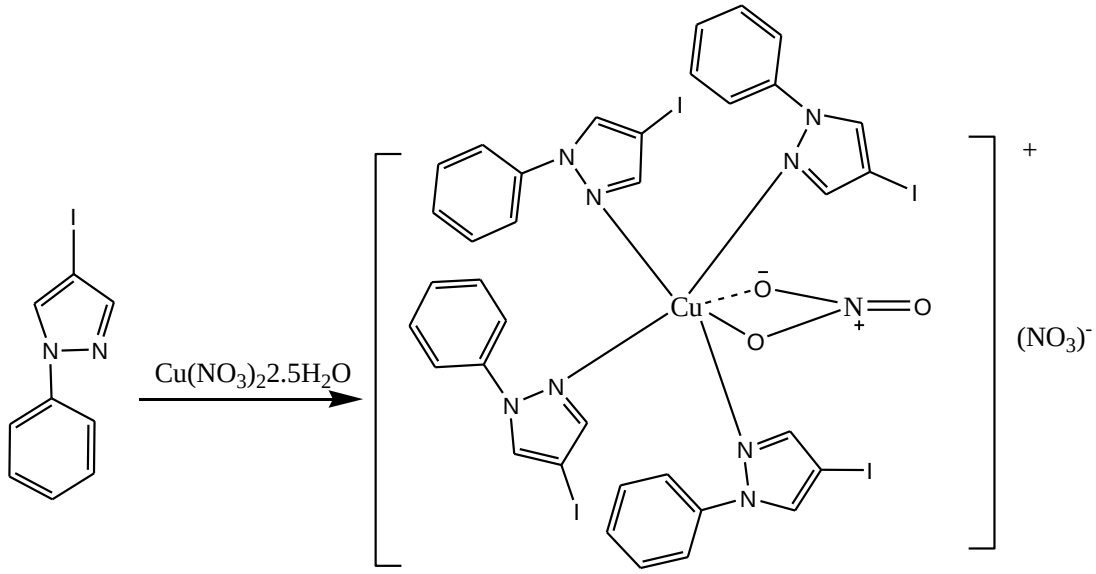
ICP-OES (%Cu): 13.14 (ölçülen), 5.0 (teorik).

Λ_M: 96 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3122 υ(C-H)$_{ar}$, 1594 υ(C=N), 1582 υ(C=C), 1373 υ(C-N), 1022 υ(N-N), 1491, 1288, 1061 υ(N-O, NO_3).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 8.6-7.8 (H_3, H_5-Pz), 8.1-7.2 (H-Ph).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 139.5-117.5 (C-Ph), 146.0 (C_3-Pz), 132.5 (C_5-Pz), 61.0 (C_4-Pz).



Şekil 2.26: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin sentez şeması.

2.3.5.8 $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksinin sentezi

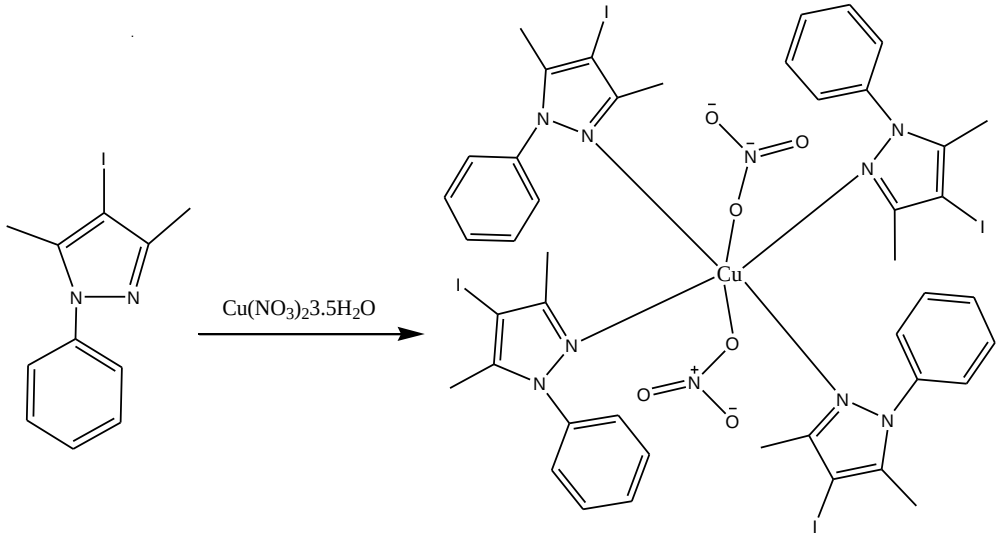
Ph-IDMPz (0.5 mmol, 0.149 g) 3 mL metil alkolde çözünerek ısıtıldı. Sıcak çözeltinin üzerine 4 mL metil alkolde ısıtılarak çözünmüş olan $Cu(NO_3)_2$ $3.5H_2O$ (0.125 mmol, 0.0312 g) ilave edildi. Madde yaklaşık 3.5 saat reflux edildi. Renk açık yeşile döndü. TLC'de kompleksin oluştuğu görüldü. Madde çözücüsü uçuruldu, hekzan ile yıkandı. Yeşil renkli katı oluştu (Şekil 2.27). (DTG_{mak}: 162 °C, Verim: %73).

LC-MS: 1319 (ML_4-NO_3).

ICP-OES (%Cu): 6.08 (ölçülen), 4.6 (teorik)

Λ_M: 24 Ω^{-1} cm^2 mol^{-1}.

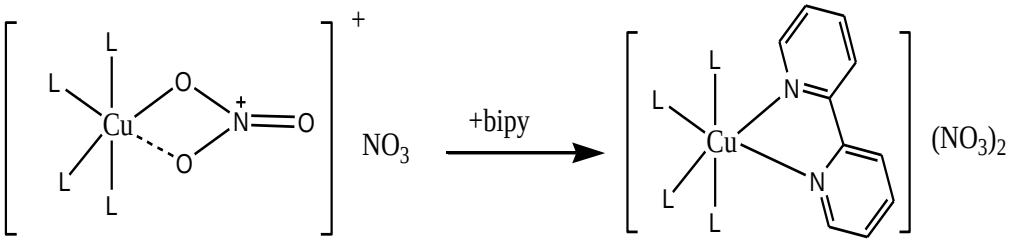
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3175-3038 $\upsilon(C\text{-}H)_{ar}$, 2958-2836 $\upsilon(C\text{-}H)_{al}$, 1557 $\upsilon(C{=}N)$, 1503 $\upsilon(C{=}C)$, 1367 $\upsilon(C\text{-}N)$, 1032 $\upsilon(N\text{-}N)$, 1403, 1310 1084 $\upsilon(N\text{-}O, NO_3)$.



Şekil 2.27: [Cu(Ph-IDMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$] kompleksinin sentez şeması.

2.3.6 Komplekslerin 2,2'-bipiridil ile reaksiyonu

Sentezlenen komplekslerin yapılarını aydınlatmak için bipiridil ile reaksiyonları gerçekleştirildi. Kompleksler 0.1 mmol ([Cu(I-DMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$, 0.1075 g) alınarak 3 mL asetonda çözüldü. Bu çözeltiye 1 mL asetonda çözünmüş bipiridil (0.1 mmol, 0.015 g) ilave edildi. Karışım yaklaşık 40 °C'de ısıtıldı. Çözeltinin renginde değişim görüldü. Madde kendi çözücüsünde kristallenmeye bırakıldı. Diğer kompleksler için de aynı metodla reaksiyon yapıldı. Komplekslerdeki nitro grupları bakıra çift dişli olarak bağlanmış ise bipiridil ile yer değiştirmesi beklenmiştir (Şekil 2.28).



Şekil 2.28: Komplekslerin 2,2'-bipiridil ile tahmini reaksiyon şeması.

Bipy ile reaksiyon sonucunda [Cu(I-DMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$, [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O, [Cu(MeNap-Pz)$_2$(NO$_3$)]NO$_3$.2H$_2$O ve [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ komplekslerinde renk değişimi gözlendi. Bipy ile tepkime sonucu elde edilen [Cu(bipy)$_2$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin yapısı X ışınları ile aydınlatıldı.

2.3.7 Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesi

Antimikrobiyal aktivite denemelerinde kuyucuk difüzyon metodu kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan iki adet gram pozitif özellikteki *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 ile iki adet gram negatif özellikteki *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 gibi hastane enfeksiyonlarına yaygın şekilde sebep olan ve ciddi antibiyotik direnci oluşan bakterilerden yararlanılmıştır. 100 µL önceden üretilmiş olan mikroorganizma kültürü McFarland 0.5 ($1.5x10^8$ CFU/mL) bulanıklığına göre ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton Agar yüzeyine steril eküvyon ile yayma ekim yöntemiyle inoküle edilmiştir. Steril koşullar altında mantar delici yardımıyla besiyeri yüzeyinde 5 mm çapında kuyucuklar açılmıştır. 90 mg/mL konsantrasyonda hazırlanan ligantlar ve bakır kompleklerinden ayrı ayrı kuyucuklara 20 µL eklenerek kültür 24 saat 37 °C de inkübasyona bırakılmıştır. Gentamisin antibiyotiği pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. 24 Saat sonunda oluşan zonlar şeffaf cetvel kullanılarak "mm" olarak ölçülmüş ve deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır [74, 75].

2.3.8 Minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) belirlenmesi

National Committee of Clinical Laboratory Standards tarafından geliştirilen prosedürlere göre mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir [76]. 90 mg/mL, 45 mg/mL, 22.5 mg/mL, 11.25 mg/mL, 5.625 mg/mL, 2.8125 mg/mL'lik konsantrasyonlarda bileşiklerin dilüsyonları hazırlandı. 96 kuyucuklu mikroplate içindeki her bir kuyucuğa 100 µL Brain Heart İnfüzyon Broth (BHI) ve 0.5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonundan 50 µL ve her bir ligant ve kompleksten 50 µL eklendi. Bileşiklerden eklenmeyen son kuyucuklar negatif kontrol olarak kullanıldı. 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakılılan Mikro plateler çalkalayıcıda 250 rpm'de 15 dakika çalkalandıktan sonra 620 nm de ELISA reader ile okunmuştur. Bakteri üremesinin baskılandığı en düşük doz minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak değerlendirildi. Deney 3 kez tekrar edildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 Sentezlenen Bileşiklerin Çözünürlükleri

Sentezlenen pirazol ligantlarından I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz ve NO_2-DMPz etil alkol, metil alkol, DMSO, etil asetat, aseton, diklorometan, kloroform, toluen, asetonitril gibi polar organik çözücülerde çözünmektedirler. NapMe-Pz ve MeNap-Pz ligantları organik polar çözücülerin çoğunluğunda çözünmelerine rağmen etil alkolde zor çözünmektedirler. Ullmann yöntemi ile sentezlenen Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantları ise organik polar çözücülerde çözünmelerine rağmen diklorometanda az çözünmüşlerdir. Bu ligantlar dietil eter, hekzan, petrol eteri gibi apolar organik çözücülerde ve suda çözünmemektedirler.

Bakır kompleksleri de etil alkol, metil alkol, asetonitril, aseton gibi polar organik çözücülerde çözünmekte ve dietil eter, hekzan ve petrol eteri gibi apolar organik çözücülerde çözünmemektedir. $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2]$ ve $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2]$ kompleksleri suda bir miktar çözünmektedir. Ayrıca NapMe-Pz ligantı etil alkolde zor çözünmesine rağmen bakır kompleksi $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ etil alkolde çözünmektedir.

3.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları

Sentezlenen ligantların ve komplekslerin FT-IR spektrumları ATR tekniği kullanılarak 650-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi. Ligantların ve komplekslerin IR spektrumları incelenerek karakteristik pikleri belirlenmiş ve yapılarının aydınlatılmasında bu spektrumlardan faydalanılmıştır. Çizelge 3.1'de sentezlenen ligantların karakteristik pikleri verilmiştir. I-DMPz, I-Pz, NO_2-DMPZ ve NO_2-Pz ligantlarına ait spektrumlar başlangıç maddesi olarak kullanılan ve ticari olarak temin edilen pirazol ve 3,5-dimetil pirazole ait spektrumlar ile kıyaslandığında karakteristik bandlarda kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Pirazollerin 4 pozisyonundan nitrolanması ve iyotlanması ile C=N ve C=C halka gerilmelerinde belirgin kaymalar oluşturmuş, bu da 4-sübstitüye ve N-sübstitüye ligantların oluşumunun bir göstergesidir. Sentezlenen ligantlarda pirazol halkasına ait N-H pikleri 3201 cm^{-1} ile 3113 cm^{-1} arasında görülmüştür. Serbest N-H pikinin 3500-3300 cm^{-1} aralığında olması beklenmektedir; ancak I-DMPz, NO_2-DMPz

ve NO_2-Pz ligantlarında hidrojen bağlarından dolayı bir miktar kayma gözlenmiştir [20, 77]. Naftil pirazol ligantlarında ise pirazolün N-H grubundan bağlanma olduğu için bu ligantlarda N-H pikleri kaybolmuştur. Ligantlarda pirazol halkasına bağlı aromatik C-H bandları 3233 cm^{-1} ile 2783 cm^{-1} aralığında iken alifatik C-H bandları ise 2987-2725 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. 4-Sübstitüye pirazollerde C-H bandları orta şiddette görülmekte iken naftil pirazollerde ve fenil pirazollerde bu piklerin zayıfladığı gözlenmiştir (Şekil A.1-A.16). Spektrumlarda pirazol halkasına ait karakteristik bandlar 1758-1598 cm^{-1} aralığında C=N, 1600-1453 cm^{-1} aralığında C=C, 1376-1246 cm^{-1} aralığında C-N ve 1047-995 cm^{-1} aralığında N-N gerilme bandları görülmüştür [77-79]. Naftil pirazoller ve fenil pirazollerde başlangıç maddelerine göre C=C ve C=N halka gerilmelerindeki kaymalar pirazol halkasına fenil ve naftil gruplarının bağlanmasının bir göstergesidir. Fenil pirazollerde C=N halka gerilmelerinin 1758-1626 cm^{-1}'den 1599-1598 cm^{-1}'e ve C=C halka gerilmelerinin 1576-1533 cm^{-1}'den 1572-1534 cm^{-1}'e kadar kaydığı gözlenmiştir. 4-Nitro pirazollerde nitro grubuna ait ($–NO_2$) asimetrik gerilmeler 1420-1404 cm^{-1}, simetrik gerilmeler 1360-1265 cm^{-1} aralığında gözlemlenmesi literatürdeki bilgilere uymaktadır [77].

Sentezlenen Nap-1-NO_2DMP_Z ligantına ait spektrum incelendiğinde aromatik ve alifatik C-H gruplarına ait gerilme titreşimleri belirgin olmayıp, 3233 cm^{-1}'de yayvan bir band gözlenmiştir. Yine C-H gruplarına ait 1400-1300 cm^{-1} aralığında görülen eğilme titreşimlerinde başlangıç ligantı NO_2-DMPz'ye göre azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil A.11). Nap-1-NO_2P_Z ligantına ait aromatik C-H gerilme titreşimi 3111 cm^{-1}'de tek band olarak görüldü, 1400-1300 cm^{-1} aralığında görülmesi beklenen eğilme titreşimlerinde başlangıç ligantı NO_2-DMPz'ye göre azalma olduğu görülmüştür. (Şekil A.12). Nap-1-IDMPz ve Nap-1-IPz ligantlarına ait spektrumlar ile başlangıç ligantları I-DMPz ve I-Pz ile karşılaştırıldığında bandların hemen hemen aynı yerde olduğu ve hiçbir kayma olmadığı gözlenmiştir (Şekil A.13-14). Bu ligantların (Nap-1-DMPz, Nap-1-Pz, Nap-1-NO_2DMPz, Nap-1-NO_2Pz, Nap-1-IDMPz, Nap-1-IPz) spektrumlarına göre beklenen kaymaların gözlemlenmemesi, NMR ve kütle spektrumlarında da istenilen sonuçlar elde edilemediği için kompleksleri de sentezlenmemiştir.

Çizelge 3.1: Ligantların FT-IR spektrumları (cm^{-1}).

Ligant	**υ (N-H)**	**υ (C-H)ar**	**υ (C-H)al**	**υ (C=N)**	**υ (C=C)**	**υ (C-N)**	**υ (N-N)**	**υ (N-O, NO_2)***
Pirazol (Ticari)	3124	3049-2808	---	1642	1537-1466	1357	1030	---
3,5 Dimetil Pirazol (Ticari)	3200	3131-3087	2935-2789	1665	1595	1306	1028	---
I-DMPz	3164	---	2917-2826	1758	1576	1305	1033	---
I-Pz	3113	3037-2783	---	1626	1533	1321	1030	---
NO_2-DMPz	3201	---	2987-2756	1739	1598-1506	1328	1010	1410(as), 1360(s)
NO_2-Pz	3172	3130-2821	---	1738	1577-1501	1355	1028	1407(as), 1287(s)
MeNap-Pz	---	3127-3047	2922	1633	1599-1507	1370	1040	---
NapMe-Pz	---	3130-3049	2970	1737	1600-1509	1370	1047	---
Ph-IPz	---	3114-2783	---	1598	1534	1364	1029	---
Ph-IDMPz	---	3168-3072	2921-2836	1599	1572	1326	1028	---
Nap-1-DMPz	---	3054	2917	---	1590-1501	1376	1021	---
Nap-1-Pz	---	3054-2955	---	---	1591-1501	1376	1021	---
Nap-1-NO_2DMPz	---	3233	---	1648	1525	1365	1004	1420(as), 1346 (s)
Nap-1-NO_2Pz	---	3111	---	1626	1463	1246	995	1404(as), 1265(s)
Nap-1-IDMPz	3163	3028	2917-2725	---	1576-1501	1304	1032	---
Nap-1-IPz	---	3114-2901	---	1625	1532-1500	1365	1029	---

*as: asimetrik, s: simetrik

Sentezlenen bakır kompleslerinin FT-IR spektrumlarına ait karakteristik bandlar Çizelge 3.2'de verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde bakırın NO_2-DMPz, NO_2-Pz, NapMe-Pz ve MeNap-Pz ligantları ile elde edilen komplekslerinde 3545-3223 cm^{-1} aralığında su molekülüne ait O-H bandları gözlenmiştir. I-DMPz, I-Pz, NO_2-DMPz, NO_2-Pz ligantlarının bakır komplekslerindeki N-H bandları 3232-3131 cm^{-1} aralığında olduğu ve ligantlara göre bir miktar kayma olduğu görülmektedir. Yine komplekslerde aromatik C-H ve alifatik C-H bandlarında da ligantlara göre kaymalar olduğu görülmektedir (Şekil A.17-24). Ligantlarda C=N gerilimine karşılık gelen 1758-1598 cm^{-1} aralığındaki bandlar, C=C gerilimine karşılık gelen 1600-1501 cm^{-1} aralığındaki bandlar ile N-N gerilimine karşılık gelen 1047-1010 cm^{-1} aralığındaki bandlar komplekslerde kompleks oluşumunun göstergesi olarak C=N bağları için 1635-1519 cm^{-1} aralığına, C=C bağları için ise 1602-1503 cm^{-1} aralığına ve N-N bağları için 1062-996 cm^{-1} aralığına kaymıştır [20, 61]. C=N ve C=C gerilmelerinde kaymaların yanında bandların şiddetinin azaldığı da görülmektedir.

Sentezlenen bakır nitrat komplekslerinin geometrik yapılarının aydınlatılmasında NO_3^- iyonunun bağlanma modları önemlidir. NO_3^- iyonu metale tek dişli, çift dişli, köprü veya şelat gibi farklı şekillerde bağlanabilir. Nakamato'ya göre υ_5 = NO_2 asimetrik gerilme bandları, υ_1= NO_2 simetrik gerilme bandları ve υ_2 = (N=O) gerilme bandları için kullanıldığında; en yüksek frekansa sahip olan bantlar arasındaki fark (υ_5-υ_1) büyükse çift dişli, bantlar arasındaki fark küçükse NO_3^- iyonu komplekse tekdişli olarak bağlanmaktadır [80]. Sentezlenen komplekslerde NO_3^- iyonu için belirlenen asimetrik gerilme bandları 1491-1399 cm^{-1} aralığında (υ_5), simetrik gerilme bandları 1381-1272 cm^{-1} aralığında (υ_1) ve (N=O) gerilme bandları 1084-1010 cm^{-1} aralığındaki (υ_2) görülmüştür. Çizelge 3.3'de verilen değerlere göre (υ_5-υ_1) büyük olan $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$, $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ komplekslerine NO_3^- iyonu çift dişli; $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ komplekslerine ise tekdişli olarak bağlandığı düşünülmektedir [80, 81].

Çizelge 3.2: Komplekslerin FT-IR spektrumları (cm^{-1}).

Kompleks	**υ (O-H)**	**υ (N-H)**	**υ (C-H)ar**	**υ (C-H)al**	**υ (C=N)**	**υ (C=C)**	**υ (C-N)**	**υ (N-N)**	**υ (N-O, NO_3)**
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	---	3232-3171	---	2918-2839	1575	1557	1324	1047	1399,1272, 1084
$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$	---	3136	2975-2797	---	1519	1466	1244	1039	1410, 1298, 1055
$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$	3223	3131	---	2884-2629	1548	1518	1294	996	1405,1318, 1051
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	3300	3202	3129-2902	---	1595	1580-1502	1349	1006	1470, 1381, 1069
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	3409	---	3132-3050	2972-2947	1633	1602	1396	1049	1483, 1275, 1010
$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]\ NO_3.2H_2O$	3545	---	3128-3054	2916	1635	1601-1577	1373	1062	1480, 1277, 1011
$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$	---	---	3122	---	1642	1594-1582	1373	1022	1491, 1288, 1061
$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$	---	---	3175-3080	2958-2836	1557	1503	1367	1032	1403, 1310, 1084

Çizelge 3.3: Nitrat komplekslerinin NO gerilme titreşimleri (cm^{-1}).

Kompleks	**υ_5**	**υ_1**	**υ_2**	**υ_5- υ_1**
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	1399	1272	1084	127
$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$	1410	1298	1055	112
$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$	1405	1318	1051	87
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	1470	1381	1069	89
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	1483	1275	1010	208
$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$	1480	1277	1011	203
$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$	1491	1288	1061	203
$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$	1403	1310	1084	93

3.3 Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumları

Ligantların ve komplekslerin ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır ve benzer yapılar ile karşılaştırılarak yapıları doğrulanmıştır. Ligantların ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (Şekil B.1-B.16) DMSO-d_6 veya $CDCl_3$ kullanılarak alınmıştır.
4-Sübstitüye pirazol ligantlarının ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde N-H protonu 13.6-11.0 ppm arasında zayıf yayvan bir pik halinde görülmektedir. Pirazol halkasına ait aromatik C-H protonları I-Pz ligantı için 7.8-7.6 ppm'de, NO_2-Pz ligantı için 8.5-8.02 ppm'de görülmüştür. Dimetil pirazol ligantlarında CH_3 protonları I-DMPz için 2.2 ppm'de ve NO_2-DMPz için 2.6-2.5 ppm'de görülmüştür. Bu veriler sentezlenen ligantların yapılarının literatürdeki benzer yapılar ile uyumlu olduğunu göstermektedir [65]. ^{13}C-NMR spektrumlarına göre C_4 karbonu 4-sübstitüye pirazoller için belirleyici olmaktadır. Serbest pirazolde 106-105.5 ppm'de görülen C_4 karbonu 4-iyodo pirazollerde 62-57.1 ppm'e, 4-nitro pirazollerde de 135.8-130.9 ppm'e kadar kaymıştır [63]. I-DMPz ve NO_2-DMPz için CH_3 sinyalleri sırasıyla 13.3 ve 13.4 ppm'de gözlenmiştir.

MeNap-Pz ve NapMe-Pz ligantlarının ^{1}H-NMR spektrumlarında aromatik halkaya ait C-H protonları 7.8-7.1 ppm civarında aromatik bölgede gözlenmiştir. MeNap-Pz'de H_4 protonu 6.5 ppm'de, CH_3 protonları ise 2.2 ppm'de görülmüştür. NapMe-Pz'de H_4 protonu 6.2 ppm'de, CH_2 protonlarının kayması da 5.2 ppm'de tespit edilmiştir. MeNap-Pz ve NapMe-Pz ligantlarının ^{13}C-NMR spektrumunda 134-122.5 ppm arasında gözlenen sinyaller aromatik halka karbonlarına aittir. Aromatik halka karbonlarının bazıları simetrik olduğu için üst üste çakışmalar gözlenmektedir. 140.4 ppm ve 139.5 ppm' deki sinyaller pirazolün C_3 ve C_5 karbonuna, 106 ppm' de görülen sinyal ise pirazolün C_4 karbonuna aittir. NapMe-Pz ait 56 ppm deki pik C_6 (CH_2) karbonuna, MeNap-Pz ligantındaki 17.5 ppm'deki pik ise CH_3 karbonuna aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır [63, 78, 82].

Ph-IPz ligantının ^{1}H-NMR spektrumunda pirazolün H_3 ve H_5 protonları sırasıyla 8.1 ve 7.9 ppm de fenil grubuna ait aromatik halka protonları 7.5-7.4 ppm aralığında gözlenmiştir. Ph-IPz ligantının ^{13}C-NMR spektrumunda pirazolün C_3 karbonu 141.1 ppm' de C_5 karbonu ise 133.8 ppm' de, fenil grubuna ait aromatik halka karbonları 134.8-127.4 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Pirazolün C_4 karbonu başlangıç maddesi I-Pz göre bir miktar kayarak 56.2 ppm' de sinyal vermiştir. Ph-IDMPz ligantının ^{1}H-NMR spektrumunda fenil grubuna ait aromatik halka protonları 7.7-7.3 ppm

aralığında, pirazole ait CH_3 protonları ise 2.1 ppm'de görülmüştür. Ph-IDMPz ligantının ^{13}C-NMR spektrumunda pirazolün C_3 karbonu 150.1 ppm' de, C_5 karbonu ise 141.5 ppm' de sinyaller vermiştir. Fenil grubuna ait aromatik halka karbonları 134.5-124.8 ppm aralığında, pirazolün C_4 karbonu da 62.8 ppm' de gözlemlenmiştir. Ph-IDMPz bileşiğindeki 3,5-dimetil pirazole ait CH_3 karbonları ise 13.6 ve 14.2 ppm'de görüldüğü ve I-DMPz daki metil gruplarının sinyaline göre değişim olduğu için sentezin gerçekleştiği kanaatine varılmıştır. Bu değerler literatürdeki veriler ile uyumludur [78, 82].

Tüm komplekslerin NMR spektrumları alınmıştır ancak bakırın paramanyetik özelliğinden dolayı spektrumlar yayvan olduğundan sinyaller net olarak gözlemlenememiştir. $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ komplekslerinin NMR spektrumları ise net olarak gözlenebilmiş ve yapıları tam olarak aydınlatılmıştır (Şekil B.17-B.22). Komplekslerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde piklerin yerlerinde sentezlendikleri ligantlarına göre çok az değişim olduğu için bakır ile azot üzerinden kompleks yaptığı öngörülmektedir.

$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.H_2O$ kompleksinin ^{1}H-NMR spektrumuna göre aromatik halkaya bağlı C-H protonları 7.9-6.9 ppm aralığında, pirazol halkasına ait H_4 protonu 6.5 ppm' de görülmüştür. CH_3 grubuna ait protonlar ise 2.0'de görülmüştür. ^{13}C-NMR spektrumuna göre 133.5-122.4 ppm arasında gözlenen sinyaller aromatik halka karbonlarına, 140.7 ppm sinyali pirazolün C_3 karbonu iken 135.4 ppm' deki sinyal pirazolün C_5 karbonuna aittir ve komplekleşme sonucu kayma gözlenmiştir. 106.9 ppm' de pirazolün C_4 karbonu ve naftildeki CH_3 grubu karbonu ise 17.5 ppm'de değişmeden kalmışlardır. Kompleksin HETCOR-NMR spektrumu incelendiğinde aromatik halkadaki karbonlar ile hidrojen sinyallerinin ve sayılarının eşleştiği görülmektedir. Pirazolün C_4 karbonu 106.9 ppm ile H_4 protonunun 6.5 ppm'de eşleştiği, CH_3 grubuna ait 17.5 ppm'deki karbon ile 2.0 ppm deki hidrojen piklerinin eşleşmesi görülmektedir. NMR spektrumlarına göre ligantın sinyal değerleri ile uyumlu olup metale bağlanmanın etkisiyle özellikle ^{1}H-NMR değerlerinde bir miktar kayma gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı hidrojen sayısının ligant ile aynı olduğu dolayısıyla ligantın aromatik halkadaki karbon üzerinden bakır ile ortometalasyon yapmadığı HETCOR-NMR ile teyit edilmiştir.

$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin ^{1}H-NMR spektrumuna göre pirazol halkasına ait H_3 ve H_5 protonu sırasıyla 8.6 ve 7.8 ppm'de, aromatik halkaya bağlı C-H protonları

ise 8.1-7.2 ppm aralığında görülmüştür. ^{13}C-NMR spektrumunda pirazolün C_5 karbonu 132.5 ppm' de C_3 karbonu ise 146.0 ppm' de, fenil grubuna ait aromatik halka karbonları 139.5-117.5 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Pirazolün C_4 karbonu 61.0 ppm' de sinyal vermiştir. Kompleksin HETCOR-NMR spektrumu incelendiğinde aromatik karbonlar ile hidrojenlerin eşleştiği görülmektedir. Pirazolün 146.0 ppm'de görülen C_3 karbonunun 7.8 ppm'de H_3 ile eşleştiği, 132.5 ppm'de görülen C_5 karbonunun da 8.6 ppm'de H_5 ile eşleştiği görülmektedir. Sinyal değerleri ligantın sinyal değerleri ile uyumlu olup metale bağlanmanın etkisiyle hem karbon hem de hidrojen NMR değerlerinde kaymalar gözlenmiştir.

3.4 Sentezlenen Ligantların Kütle, Verim, Erime Noktası Değerleri

Çizelge 3.4'de sentezlenen ligantların, analitik ve spektroskopik verileri verilmektedir. Elde edilen ligantların kütleleri GC-MS ve Elektrosprey (ES) ile tayin edilmiştir (Şekil C.1-C.14). Sentezlenen ligantların kütle spektrumları incelendiğinde 4-sübstitüye pirazol grupları I-DMPz, I-Pz, NO_2-DMPz ve NO_2-Pz'nin önerilen yapıları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Daha önce sentezi gerçekleşmiş olan bu ligantlarının erime noktaları literatürdeki veriler ile uyumludur [30, 40, 83]. Naftil pirazollerden; MeNap-Pz, NapMe-Pz ve Nap-1-DMPz ligantlarının ve Ullman reaksiyonu ile sentezlenen Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantlarının kütle spektrumları da önerilen yapıları ile uyumludur. Ancak Naftil pirazol ligantlarından Nap-1-Pz, Nap-1-IDMPz, Nap-1-IPz, Nap-1-NO_2DMPz ve Nap-1-NO_2Pz ligantlarının kütle spektrumlarının önerilen yapı ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Bu yüzden bu ligantların bakır kompleksleri de sentezlenmemiştir.

Ligantların sentez verimleri %22-89 aralığında değişmektedir. Başlangıç maddesi pirazol olan ligantların verimleri başlangıç maddesi dimetil pirazol olan ligantlara göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Ligantların erime noktaları; en düşük MeNap-Pz ligantının 62-74 °C, en yüksek de Ph-IPz 180 °C'de ölçülmüştür. Başlangıç maddesi pirazolün erime noktası 67-70 °C; 3,5-dimetil pirazolün erime noktası 105-108 °C'dir. Ligantların erime noktalarının başlangıç maddelerinden farklı oldukları Çizelge 3.4'de görülmektedir.

Çizelge 3.4: Sentezlenen ligantların özellikleri.

Ligant	Renk	Verim %	E.N. °C	MA (g/mol)	Kütle
I-DMPz	Beyaz	89	137-140	222	(IDMPZ +H) 222.97
I-Pz	Bej	30	100-104	194	(IPz +H) 194.94
NO_2-DMPz	Beyaz	68	125-126	141	(NO_2DMPz +H) 142.06
NO_2-Pz	Beyaz	57	162-164	113	(NO_2Pz+Na+5H) 141.13
MeNap-Pz	Turuncu	22	62-74	208	208 [M]
NapMe-Pz	Kahverengi	54	85-89	208	141 [M-Pz] 207 [M^-]
Ph-IPz	Beyaz	25	105-106	270	270 [M]
Ph-IDMPz	Açık Kahve	56	180	298	298 [M]

3.5 Sentezlenen Komplekslerin Kütle, Verim, Erime Noktası, ICP-OES, Manyetik Moment ve Molar İletkenlik Değerleri

Komplekslerin yapılarını aydınlatmak için tepkime verimi hesaplanmış ve erime noktası, kütle, ICP-OES, manyetik moment ve molar iletkenlik değerleri ölçülmüştür. Çizelge 3.5'de sentezlenen komplekslerin analitik ve spektroskopik verileri verilmektedir.

Komplekslerin renkleri Çizelge 3.5'de görüldüğü gibi yeşil-mavi tonlarında oluşmuştur. Komplekslerin DTG_{max} bozunma sıcaklıkları TG-DTG spektrumlarına göre verilmiştir. ICP-OES sonuçlarına göre komplekslerin %Cu oranları bulunmuş ve teorik değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümleri, manyetik süssebilite ölçümlerinden hesaplanmıştır. Sentezlenen komplekslerin manyetik süssebilite değerleri oda sıcaklığında ölçülmüş, tüm komplekslerin paramanyetik özellik gösterdiği gözlenmiştir. Metal iyonlarında manyetik moment eşleşmemiş elektron sayısından aşağıdaki formülden hesaplanır [84].

$$\mu_s = \sqrt{n(n+2)} \tag{3.1}$$

Cu(II) (d^9) komplekslerinin teorik manyetik momenti 1.73 BM'dir. Komplekslerde manyetik momentler direkt ölçülemediğinden manyetik duyarlılık değerlerinden hesaplanır. Manyetik duyarlılık ölçümlerinde aşağıdaki eştlikler kullanılmıştır [84].

$$X_g = \frac{C_{ter} l(R-R_0)}{10^9 m} \quad (3.2)$$

X_g : Gram süsseptibilite

l: Numunenin yüksekliği (cm)

R_0: Boş tüp için okunan değer

R: Tüp numune dolu iken okunan değer

m: Numunenin ağırlığı

C_{ter}: Terazinin kalibrasyon sabiti

$$X_m = X_g MA \quad (3.3)$$

MA: Molekül ağırlığı

X_m: Molar süsseptibilite

$$\mu = 2.828\sqrt{X_m T} \quad (3.4)$$

μ:Manyetik moment

T: Sıcaklık

Komplekslerde ölçülen manyetik moment değerleri 1.66-2.35 BM aralığında olmuştur. Ölçülen değerler mononükleer Cu(II) komplekslerinin değerleri ile uyumludur [85].

Komplekslerin karakterizasyonlarında önemli olan metodlardan birisi de iletkenlik ölçümüdür. Çözelti içerisinde bulunan iyonlar iletkenliği sağladığından bir komplekste çözeltiye verilen iyon sayısı arttıkça iletkenlik de artmaktadır. Molar iletkenliklerin hesaplanması için aşağıda verilen eşitlik kullanılmaktadır[84].

$$\Lambda_M = \frac{L.1000}{C} \quad (3.5)$$

Λ_M: Molar iletlenlik

L: Öz iletkenlik

C: Çözelti konsantrasyonu

Komplekslerin molar iletkenlikleri, metanolde $1x10^{-3}$ M konsantrasyonunda çözeltileri hazırlanıp oda sıcaklığında ölçülmüştür. $1x10^{-3}$ M konsantrasyonda ve metanol çözücüsü içerisinde 1:1 iyonik olan yapılar 80-115 $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$, 1:2 iyonik olan yapılar ise 160-220 $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$ değerinde olmalıdır [86]. 1, 2, 6 ve 7 nolu komplekslerin molar iletkenlikleri 96-129 $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$ aralığında olması bu kompleklerin 1:1 iyonik yapıda olduğunu göstermektedir. Molar iletkenlik değerleri 25 $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$'den küçük olan diğer komplekslerin ise iyonik olmadığı görülmektedir.

Çizelge 3.5: Sentezlenen komplekslerin özellikleri.

No	Kompleks	Renk	Verim %	DTG_{mak} °C	Kütle LC-MS/MS (Teorik)	%Cu Ölçülen (Teorik)	Molar İletkenlik $\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$	Manyetik Süssebilite BM
1	$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	Koyu Yeşil	79	171	1074.65 (1075.6)	6.75 (5.8)	113	2.17
2	$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$	Koyu Mavi	95	171	973.1 (963.4)	7.88 (6.6)	127	1.66
3	$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$	Mavi	65	341	769 (770.08)	11.28 (8.25)	10.45	2.12
4	$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	Açık Mavi	97	226	699.19 (693.9)	7.58 (9.16)	24.6	1.88
5	$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	Ceviz Yeşili	40	242	623 (622.9)	11.19 (10.21)	13	2.27
6	$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)](NO_3).2H_2O$	Yeşil	52	220	633 (640)	15.8 (9.9)	129	1.75
7	$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$	Koyu Yeşil	34	188	1273 (1267)	13.14 (5)	96	2.18
8	$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$	Yeşil	73	162	1319 (1380)	6.08 (4.6)	24	2.35

Sentezlenen komplekslerin kütleleri LC-MS/MS ile tayin edilmiştir (Şekil C.15-C.22). Komplekslere ait pikler ve ayrılan gruplar spektrumda belirtilmiş ve Çizelge 3.5'de komplekslerin kütle değerleri verilmiştir. $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ (F.A.: 1075.6g/mol) kompleksinin kütle spektrumunda komplekse ait pik 1074.65'de görülmüştür. $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ (F.A.: 963.4 g/mol) kompleksine ait pik 973.1'de, $[Cu(I\text{-}Pz)_4NO_3]^+$ (F.A.:901.45 g/mol)'e ait moleküler iyon piki 901.8'de gözlenmiştir. $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ (F.A.: 770.08 g/mol) kompleksine ait pik 769.25'de, $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)]^+$ (F.A.: 690.09 g/mol) ait moleküler iyon piki 693.92'de $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4]^{2+}$ (F.A.: 628.06 g/mol) ait moleküler iyon piki 633.38'de görülmüştür. $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ (F.A.: 693.9 g/mol) kompleksine ait pik ise 699.19'da tespit edilmiştir. $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)]^+$ (F.A.: 577.85 g/mol) moleküler iyon piki 578.02 g/mol'de, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4]^{2+}$ (F.A.: 515.85 g/mol) 'e ait moleküler iyon piki 516.37'de ve Liganta ait $[NO_2\text{-}Pz]_4$ moleküler iyon piki ise 456.8'de görülmüştür.

$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ (F.A.: 622.9g/mol) kompleksinin piki spektrumunda 623.24'de görülmüştür. $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2]^{+2}$ (F.A.: 480.06 g/mol) ait moleküler iyon piki 478.87'de, NapMe-Pz [L] (M.A.: 208.26) ligantına ait pik ise 208.93'de görülmüştür. $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ (F.A.: 640.1 g/mol) kompleksine ait pik 633.34'de, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]^+$ (F.A.: 542.07 g/mol)'e ait moleküler iyon piki 541.31'de, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2]^{+2}$ (F.A.: 480.06 g/mol)'e ait moleküler iyon piki 481.44'de ve [L] (M..A: 208.26) ligantın iyon piki ise 209.39'da görülmüştür.

$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ (F.A.: 1267.83 g/mol) kompleksinin piki spektrumda 1273.21'de görülmüştür. $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]^+$ (F.A.: 1205.83 g/mol) moleküler iyon piki 1211.62'de, 3 tane liganta ait iyon piki 809.68'de, ligantın moleküler iyon piki 281'de görülmüştür. $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ kompleksine ait $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)]^+$ (F.A.: 1318.04 g/mol) moleküler iyon piki 1319.79'da, $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4)]^{2+}$ (F.A.: 1256.04 g/mol) 1251'de ve 3 tane liganta ait iyon piki de 897.86'da görülmüştür.

3.6 Sentezlenen Komplekslerin TG-DTG Spektrumları

Bakır komplekslerinin termal analiz eğrileri (TG-DTG) Şekil D.1-D.8'de verilmektedir. Çizelge 3.6'da termal analiz verilerindeki sıcaklık aralığına bağlı olarak komplekslerin kütle kayıpları, DTG max. sıcaklık değerleri ve bozunma ürünleri detaylı olarak gösterilmektedir.

$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DTG eğrisinde 171.3 °C'ye kadar kararlı olduğu görülmektedir. Kompleksin bozunması iki basamakta gerçekleşmiştir. Birinci basamakta 100-300 °C'de I-DMPz ligantına ait 4 mol iyot atomu ve 1 mol DMPz ligantına %59.79 (hesaplanan: %56.09) ait olduğu düşünülmektedir [61, 68]. Geriye kalan 300-800 °C'de ikinci basamakta DMPz ve NO_3^- iyonları %35.94 (hesaplanan: %38) ayrıldığı düşünülmektedir [81]. DTG eğrisinde ligantların ayrılmasına karşılık 171.3 °C ve 429.6 °C'da iki pik görülmektedir. 847.4 °C'den sonra kalan %4.17'lik kısım bakırın bozunmasıyla oluşan CuO'e karşılık gelmektedir.

$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DTG eğrisinde 70.3 °C'de, TG eğrisinde % 0.84 oranında görülen pikin kompleksin çözücüsünün ortamdan buharlaşarak ayrılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. DTG eğrisinde kompleksin DTG_{max} 171.3 °C olarak görülmektedir. Kompleksin bozunması 4 basamakta gerçekleşmiş olup olup bu basamaklara ait bozunma sıcaklıkları sırasıyla 171.3 °C, 275.9 °C, 337.2 °C ve 558.3°C' dir. Pirazole bağlı iyot atomu ilk üç basamakta 100-400 °C'de %15.42, %12.09 ve %23.63 olarak kısım kısım ayrılmıştır. Toplamda ayrılan iyot %51.14 (hesaplanan: %52.7) oranındadır [61,68]. 4. Basamakta pirazol ve nitrat iyonları 400-800 °C'de %38.03 (hesaplanan: %40.7) olarak ayrılmıştır [80]. 868 °C'de ortamda bulunan %10.17'lik (hesaplanan: %6.6) kısım bakırın bozunmasıyla oluşan CuO'e karşılık gelmektedir.

Literatürdeki verilere göre 4-nitropirazol ligantlarında nitro grubu ile pirazolün molekülleri arasında etkileşim olabileceği ve 4-nitro pirazollerin bozunmalarının 280-350 °C aralığında olduğu belirtilmiştir. [86]. $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin ilk bozunma basamağı 100 °C'ye kadar koordinasyon küresi dışındaki 1 mol suyun uzaklaşması, 2. Basamakta 100-300 °C aralığında %45.5 (hesaplanan: %49.8) DMPz ligantının, 3. basamakta 300-800 °C aralığında DMPz ligantına bağlı NO_2^- iyonu ve koordinasyon küresi içindeki NO_3^- iyonlarının kütle kaybının %40.5 (hesaplanan: %40) gerçekleştiği düşünülmektedir [81]. DTG eğrisinde kompleksin

bozunma sıcaklıkları sırasıyla 205.9 °C, 341.4 °C ve 361 °C'dir. Kompleksin DTG_{max}. 341.4 °C'dir. Ortamda kalan CuO miktarı ise 848.1 °C'de %12.44 (hesaplanan: %8.25) olarak görülmüştür.

$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin DTG-TGA eğrisinde ilk olarak 103.6 °C'de koordinasyon küresi dışındaki 3 mol su %5.8 (hesaplanan: %7.78) uzaklaşmaktadır. 2. Basamakta 150-300 °C sıcaklık aralığında %65.1 (hesaplanan: %65.1) NO_2-Pz ligantı ayrılmıştır [87]. 3. Basamakta ise 300-800 °C aralığında %20.6 (hesaplanan: %17.8) NO_3^- iyonları ayrılması görülmüştür [80]. Kompleksin bozunma sıcaklıları DTG eğrisinde sırasıyla 103.6 °C, 200.9 °C, 226.4 °C, 328.4 °C'dir. Kompleksin DTG_{max}. 226.4 °C'dir. Ortamda kalan CuO miktarı 847.9 °C'de %8.8 (hesaplanan: %9.16) olarak hesaplanmıştır.

$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin bozunması üç basamakta gerçekleşmiştir. İlk basamaktaki kütle kaybı DTG-TG eğrisinde 1 mol su 132.8 °C'de, %2.2 (hesaplanan: %2.8) oranında uzaklaşmıştır. 2. Basamakta 100-300 °C aralığında %63.69 (hesaplanan: %66.8) kütle kaybı NapMe-Pz ligantının ayrıldığı, 300-600 °C'de %22.59 (hesaplanan:%19.9) NO_3^- iyonlarının ayrıldığı düşünülmektedir [63, 80]. DTG eğrisinde kompleksin bozunma sıcaklıkları sırasıyla 132.8 °C, 242.4 °C'dir. 600-900 °C aralığında %11.25 (hesaplanan: %10.21) CuO ortamda kalmıştır.

$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksi de üç basamata bozunmuştur. İlk basamakta 99.4 °C'de koordinasyon küresi dışındaki 2 mol su %5.91 (hesaplanan: %5.6) uzaklaşmıştır. İkinci basamakta 100-776 °C aralığında %66.15 (hesaplanan:%65) MeNap-Pz ligantının ayrıldığı düşünülmektedir [63]. NO_3^- iyonlarının ayrılması ve bakırın bozunması ile birlikte 3. basamakta %27.23 (hesaplanan:%29) oranında gerçekleşmiştir.

$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinde 100 °C'ye kadar organik çözücünün buharlaşarak ayrıldığı görülmektedir. Kompleksin bozunma noktası DTG eğrisinde 188.1°C olarak görülmektedir. DTG-TG eğrisinde 100-300 °C aralığında liganta bağlı iyot atomu %42.39 (hesaplanan: %40) ayrıldığı, 300-600 °C aralığında PhPz ligantı %39.86 (hesaplanan: %45.1) olarak ayrıldığı düşünülmektedir [61, 68]. DTG eğrisinde kompleksin bozunma sıcaklıları sırasıyla 188.1 °C, 387.1°C, 457.7 °C'dir. En son basamakta NO_3^- iyonlarının ayrılma ile bakırın bozunması 849.2 °C'de %12.28 (hesaplanan: %14.7) gerçekleşmiştir.

$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinde ilk basamakta 100-200 °C aralığında %36.43 (hesaplanan: %36.8) liganta bağlı iyot atomunun, 2. basamakta 200-500 °C aralığında %14.11 (hesaplanan: %13.6) liganta bağlı 2 mol DMPz grubunun, 3. basamakta ise 500-800 °C'de 2 mol DMPz grubu ile fenil grubunun %32.47 (hesaplanan: %35.9) ayrıldığı düşünülmektedir [61, 68, 81]. Kompleksin DTG eğrisinde DTG_{max} 162.5 °C olarak görülmüştür DTG eğrisinde kompleksin bozunma sıcaklıları sırasıyla 162.5 °C, 261 °C, 434.6 °C olarak görülmüştür. 848 °C'den sonra kalan miktar ise bakırın bozunmasına bağlı CuO ve NO_3^- iyonunun %16.6 (hesaplanan: %13.5) olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 3.6: Sentezlenen komplekslerin TG/DTG spektrumları.

Kompleks	Sıcaklık Aralığı (°C)	Kütle Kaybı (%)		Bozunma Ürünleri	Katı Bozunma Ürünü	DTG_{max} (°C)
		Deneysel	Hesaplanan			
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ F.A.:1075.6 g/mol	100-300	59.79	56.09	İyot+DMPz	CuO	171.3
	300-800	35.94	38	$DMPz+NO_3$		429.6
	800-900	4.17	5.91	CuO		
$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ F.A.:963.4 g/mol	0-100	0.84	--	Çözücü	CuO	171.3
	100-400	51.14	52.7	İyot		275.9
	400-800	38.03	40.7	$Pz+NO_3$		337.2
	800-900	10.17	6.6	CuO		558.3
$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ F.A.:770.08 g/mol	50-100	1.83	2.3	H_2O	CuO	205.9
	100-300	45.5	49.8	DMPz		341
	300-800	40.05	40	NO_2+NO_3		361
	800-900	12.44	8.25	CuO		
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ F.A.:693.9 g/mol	50-150	5.8	7.78	H_2O	CuO	103.6
	150-300	65.1	65.1	NO_2Pz		200.9
	300-800	20.6	17.8	NO_3		226.4
	800-900	8.8	9.16	CuO		328.4

Çizelge 3.6: (Devamı). Sentezlenen komplekslerin TG/DTG spektrumları.

Kompleks	Sıcaklık Aralığı (°C)	Kütle Kaybı (%)		Bozunma Ürünleri	Katı Bozunma Ürünü	$DTG_{(mak)}$ (°C)
		Deneysel	Hesaplanan			
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ F.A.:622.09	100-200 100-300 300-600 600-900	2.2 63.69 22.59 11.25	2.8 66.8 19.9 10.21	H_2O NapMe-Pz NO_3 CuO	CuO	132.8 242.4
$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ F.A.:640 g/mol	50-100 100-776 776-800	5.91 66.15 27.23	5.62 65 29.2	H_2O MeNap-Pz NO_3+CuO	CuO	99.4 220 776
$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ F.A.: 1267 g/mol	50-100 100-300 300- 600 600-800	5.37 42.39 39.86 12.28	-- 40 45.1 14.7	Çözücü İyot PhPz NO_3+CuO	CuO	 188 387 457 849
$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ F.A.:1380 g/mol	100-200 200-500 500-800 800-	36.43 14.11 32.47 16.6	36.8 13.6 35.9 13.5	İyot DMPz DMPz+Fenil NO_3+CuO	CuO	162.5 261 434.6 848

3.7 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumları

Sentezlenen ligantların ve komplekslerin UV-Visible spektrumları metil alkol içerisinde çözeltileri hazırlanarak 200-800 nm aralığında alınmış, spektrumlara ait grafikler Şekil E.1-E.8'de verilmiştir. Çizelge 3.7'de ligant ve komplekslerin maksimum absorbansta verdikleri dalga boyları ve molar soğurum katsayıları verilmiştir.

Soğurma katsayısı 3.1 eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır [78].

$$Absorbans\ (A) = \mathcal{E}.b.c \tag{3.6}$$

c = Çözelti konsantrasyonu (mol/L)

b = Işığın çözelti içinde kat ettiği yol (cm)

$\mathcal{E}$ = Molar soğurma katsayısı ($M^{-1}.cm^{-1}$)

Ligantların spektrumu ile komplekslerin spektrumları karşılaştırıldığında komplekslerde π–π* geçişlerinde bir miktar kaymanın olması liganttan metale veya metalden liganta yük transferinin olduğunu göstermektedir [20, 88-90]. Komplekslerde 202-281 nm aralığında kuvvetli absorbsiyon bandlarının olması ligant merkezli bandların olduğunun göstermektedir [20]. $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinde 268 nm'de ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinde 399 nm'de liganttakine ilave band gözlenmiştir. Bu bandların d-d geçişlerine ait bantlar olduğu düşünülmektedir [20, 88-90]. Diğer komplekslerde ise d-d geçişlerine ait ilave bandlar görülememiştir. Komplekslerde ilave bandların belirgin bir şekilde görülmemesi ligantlara ait π–π* geçişlerinin kuvvetli absorbsiyon bandları vererek diğer geçişlerle örtüştüğü düşünülmektedir.

Çizelge 3.7: Sentezlenen ligant ve komplekslerin UV-Visible değerleri.

Bileşik	**$\lambda_{max.}$ (nm)**	**Ɛ ($M^{-1}cm^{-1}$)**	**Gözlenen Geçişler**
I-DMPz	204	5138	π-π^*
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	202 268	41700 8200	n-π^* π–π^*
I-Pz	202 226	4337 2554	n-π^* π–π^*
$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$	202 264	37246 3273	n-π^* π–π^*
NO_2-DMPz	202 276	7109 8000	n-π^* π–π^*
$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$	229 274	13478 20000	n-π^* π–π^*
NO_2-Pz	203 267	7920 8336	n-π^* π–π^*
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	201 270	10114 10525	n-π^* π–π^*
NapMe-Pz	225 273	97306 6060	n-π^* π–π^*
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	225 274	157198 13229	n-π^* π–π^*
MeNap-Pz	224 281	10000 1010	n-π^* π–π^*
$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$	223 279	130851 10000	n-π^* π–π^*
Ph-IPz	205 270	19852 3046	n-π^* π–π^*
$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$	200 264 399	89457 35843 10542	n-π^* π–π^* d-d
Ph-IDMPz	227 257	2549 253	n-π^* π–π^*
$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$	202 258	5896 396	n-π^* π–π^*

3.8 Sentezlenen Komplekslerin ESR Spektrumları

Sentezlenen komplekslerden $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ ve $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ komplekslerinin ESR analizleri yapılmıştır. ESR deneyleri X band Jeol Jesfa-300 ESR Spektrometresi kullanılarak toz haline getirilmiş Cu kompleksleri ile oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Spektrofotometre parametreleri: mikrodalga frekansı 9.220 GHz, mikrodalga gücü 0.998 mW, modülasyon genliği 0.12 mT ve modülasyon frekansı 100 kHz'dir. ESR spektrumları Ekte Şekil F.1-F.3'de verilmiştir.

ESR spektrumu ligantlar ve metal iyonu arasındaki bağlar hakkında bilgi verdiği için komplekslerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılmıştır. ESR spektrumlarından hesaplanan spektroskopik yarılma çarpanı (g) değerleri Cu^{2+} iyonunun elektronik yapısı hakkında bilgi verir. ESR spektruma göre g değerleri spektrumdaki pik grubunun veya pikin tam ortasına denk gelen manyetik alan şiddetinin rezonans şartına uygulaması ile hesaplanır [91].

Rezonans koşulu;

$$h\nu = g\beta B_0 \tag{3.7}$$

eşitlik 3.2 ile sağlanmaktadır. ESR çalışmaları sabit manyetik alan (B_0) ve sabit frekansta (υ) ile çalışıldığı için bu değerler spektrumdan alınmaktadır. Planck sabiti (h) ve Bohr manyetonu (β) değerleri sabit olduğundan bu değerler yerine konularak g değeri;

$$g = 0.7145\frac{\nu\,(MHz)}{B_0(Gauss)} \tag{3.8}$$

($h = 6.626x10^{-34}$ J.s; $\beta = 9.274x10^{-28}$ $J.G^{-1}$, G = gauss)

Eşitlik 3.3. ile hesaplanmaktadır [91-93]. Serbest elektron için g_e değeri 2.00023 olarak hesaplanmıştır.

Paramanyetik yapılarda eşleşmemiş elektron dışarıdan uygulanan bir manyetik alana maruz kaldığında ESR spektrumunda tek bir pik gözlenir. Eğer eşleşmemiş elektron dış manyetik alanın yanında çekirdeğin oluşturduğu bir manyetik alana da maruz kalıyorsa spektrumda birden fazla pik görünür, gözlenen bu pikler çekirdek elektron etkileşiminden kaynaklanır ve aşırı ince yapı yarılmaları (hyperfine) olarak adlandırılır. Bakır kompleksleri ESR spektrumlarında gözlenen aşırı ince yapı

yarılmaları eşleşmemiş elektron ile çekirdek (^{63,65}Cu, I = 3/2) arasındaki aşırı ince yapı yarılmasıdır [90]. Spektrumda aşırı ince yapı yarılması gözleniyorsa pikler arasındaki manyetik alan şiddeti farkı aşırı ince yarılma sabitini (A) verir. A değeri genellikle direkt gauss olarak alınır ancak cm^{-1} veya MHz olarak raporlamak gerekirse;

$$A = A(gauss).g.\beta \tag{3.9}$$

$\beta = 1.40x10^{6}\,Hz.G^{-1}$ veya $\beta = 4.67x10^{-5}\,cm^{-1}.G^{-1}$.

3.4 eşitliğinden hesaplanır [93-94]. Komplekslerin ESR spektrumlarına göre hesaplanan spin Hemiltonian parametreleri Çizelge 3.8'de verilmiştir.

$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin ESR spektrumu bakırın yoğun olmasından dolayı izotropik geniş bir band şeklinde görülmüştür. Bazı bakır bileşiklerinin bu tür spektrum sergiledikleri görülmüştür [95]. Spektrumda kompleksteki ^{65}Cu ve ^{63}Cu izotoplarından gelen aşırı ince yapı yarılması gözlenmemiştir. Spektruma göre g değerleri sırasıyla 2.054 ve 2.057 olarak hesaplanmıştır. Kompleks izotropik spektrum göstermiş olup, $g_x=g_y=g_z$ pozisyonu görülmektedir. Bu sonuç yapının genellikle düzgün oktehedral olduğunu göstermektedir [96-97].

$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin spektrumuna göre $g_{11}=g_x$, $g_\perp= g_y = g_z$ pozisyonunun görüldüğü eksensel simetrik durum gözlenmektedir. Bu durumda oktahedral yapının Z ekseni boyunca uzama veya kısalma durumu söz konusudur. Spektrumda g değerleri sırasıyla 2.056, 2.13, 2.21 ve g değerinin paralel ve dik bileşeni sırasıyla g_{11}=2.17, $g_\perp$=2.05 ve aşırı ince yarılama sabiti $A_{11}=111x10^{-4}$ cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Spektrumda g faktörleri arasında g_{11}(2.17) > $g_\perp$ (2.05) olması yapının bozunmuş tetragonal geometri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. $g_{11}>g_\perp$ ilişkisinin olması temel halinin ağırlıklı olarak d_{x2-y2} orbitalinden oluştuğunu göstermektedir. $g_{11}>g_\perp>2$ olduğu durumlarda g_{11} kompleksin Z ekseni boyunca yönlendirilen manyetik alanına karşılık gelir. Bu sonuç d_{x2-y2} temel halinin karakteristik bir özelliğidir [69, 90, 96-98].

ESR sonuçlarına göre hesaplanan bir diğer parametre G değeri bakır merkez atomları arasındaki değiş tokuşun etkileşiminin bir ölçüsüdür.

$$G = g_{\parallel} - 2.0023/g_{\perp} - 2.0023 \tag{3.10}$$

Eşitlik 3.5 kullanılarak spektrumda G = 3.12 bulunmuştur. G < 4 olması durumu değiş tokuş etkileşiminin olduğunun göstergesidir [96].

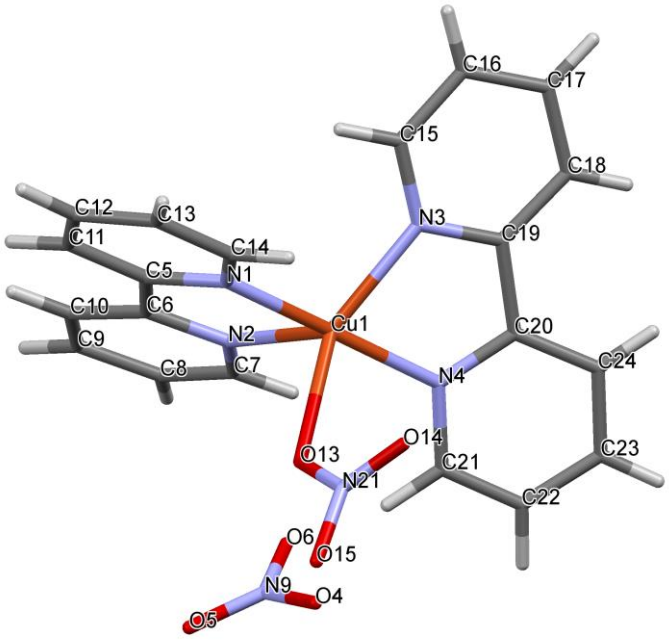
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin spektrumunda ^{65}Cu ve ^{63}Cu izotoplarından gelen aşırı ince yapı yarılması gözlenmiştir. $g_{11}=g_x$, $g_\perp= g_y = g_z$ pozisyonunun görüldüğü eksensel simetrik durum görülmektedir. Spektrumda g değerleri sırasıyla 2.033, 2.104, 2.18, 2.29, 2.4, 2.53 ve g değerinin paralel ve dik bileşeni sırasıyla g_{11}=2.35, $g_\perp$=2.033 ve aşırı ince yarılama sabiti $A_{11}=145x10^{-4}\,cm^{-1}$ ve $A_\perp=70x10^{-4}\,cm^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Kompleksin hesaplanan spektral parametreleri $A_{11}(145) > A_\perp(70)$ ve $g_{11}(2.35) > g_\perp(2.033)$ olması kompleksin oktahedral yapı ile uyumlu olduğunu gösterir [69]. $g_{11} > g_\perp$ ilişkisinin olması temel halin ağırlıklı olarak d_{x2-y2} orbitalinden oluştuğunu göstermektedir. $g_{11} > g_\perp > 2$ olduğu durumlarda g_{11} kompleksin Z ekseni boyunca yönlendirilen manyetik alanına karşılık gelir. Bu sonuç d_{x2-y2} temel halinin karakteristik bir özelliğidir. Kompleksin hesaplanan G değeri 9.72 olarak bulunmuştur. G > 4 olması manyetik olarak eşdeğer olmayan bakır iyonları arasında güçlü bir değişimin olmadığını göstermektedir [69, 91, 96-98].

Çizelge 3.8: Komplekslerin ESR spektrumuna göre hesaplanan spin Hemmilton parametreleri.

Kompleks	**g_{11}**	**$g_\perp$**	**A_{11} x10^{-4} cm^{-1}**	**$A_\perp$ x10^{-4} cm^{-1}**	**G**
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	2.07	2.05	---	---	---
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	2.17	2.05	111	0	3.12
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	2.35	2.03	145	70	9.72

3.9 Bipiridil Kompleksinin X-Ray Yapısı

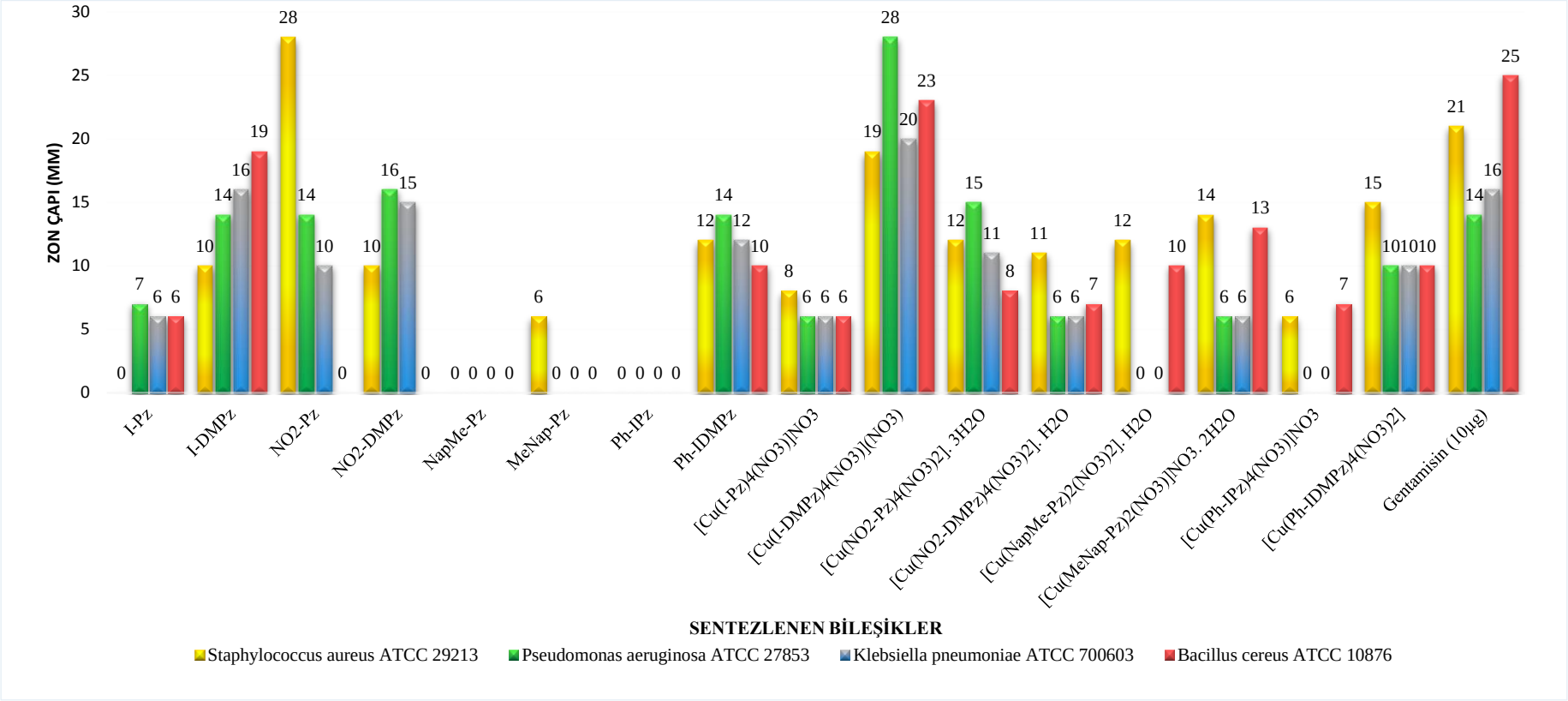
Sentezlenen komplekslerdeki nitro grupları bakıra çift dişli olarak bağlanmış ise 2,2'-bipiridil ile yer değiştirmesi vermesi amacıyla tepkime gerçekleştirildi. Sentezlenen komplekslerden seçilen $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2]H_2O$, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ ile 2,2'-bipiridil reaksiyonu sonucu renk değişimleri gözlemlenmiştir. $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ ile yapılan tepkime sonucu elde edilen kristal yapının X-Ray analizi sonucu Şekil 3.1'de verilmiştir. 2,2'-Bipiridil ile reaksiyona giren komplekslerin kristal yapılarında beklenen reaksiyonun gerçekleşmediği, 2,2'-bipiridinin nitro grupları yerine ligantlar ile yer değiştirdiği gözlenmiştir. Elde edilen 2,2'-bipiridil bakır kompleksinin X-Ray yapısı ile ilgili literatürde yeterli bilgi olduğu için X-Ray analizi tamamlanmamıştır.



Şekil 3.1: [$Cu(NO_3)(2,2'\text{-}Bipy)_2]NO_3$ kompleksinin X-Ray yapısı

3.10 Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel Analiz Sonuçları

Ligantlara göre bakır komplekslerin antibakteriyel etkinliğinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bakır'ın *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi, bu bakterilerde meydana gelen mutasyonlar ve antibakteriyel direnç mekanizmasında da etkili olabilecektir. Bu durum tedavinin kolaylaşmasına ve daha başarılı olmasına sebep olabilir. Çizelge 3.9'dan anlaşıldığı üzere; en fazla etki *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 üzerinde gerçekleşmiştir. Hücre duvarları birbirinden farklı olan bu bakterilerde bileşiklerin bakteri metabolizmasında bir inhibisyona sebep olduğu ileri sürülebilir. Genel olarak değerlendirildiğinde *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 bakterileri gram negatif olması sebebiyle bakır katkılı molekülden daha fazla etkilenmektedir, çünkü bakteri hücre duvarı gram pozitiflere kıyasla daha ince ve komplekstir. Farklı katmanlardan oluşur ve çok az peptidoglikan içerir. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 gibi gram-pozitif olarak adlandırılan bakterilerin hücre duvarı ise gram-negatiflere göre çok daha kalındır ve peptidoglikandan oluşur. Bu sebeplerle hücre duvarından moleküllerin geçişi gram negatif bakterilere göre daha zordur. Çizelge 3.9'a göre *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 gibi gram pozitif bakterilerle *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 gibi gram negatif bakteriler üzerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum yukarıda da bahsedildiği gibi karbonhidrat metabolizması, lipid metabolizması, protein ve amino asit metabolizması gibi bakteri metabolizmal faaliyetlerini etkilemektedir.



Şekil 3.2: Sentezlenen ligantların ve komplekslerin antibakteriyel aktivitesi

3.11 Sentezlenen Bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) Sonuçları

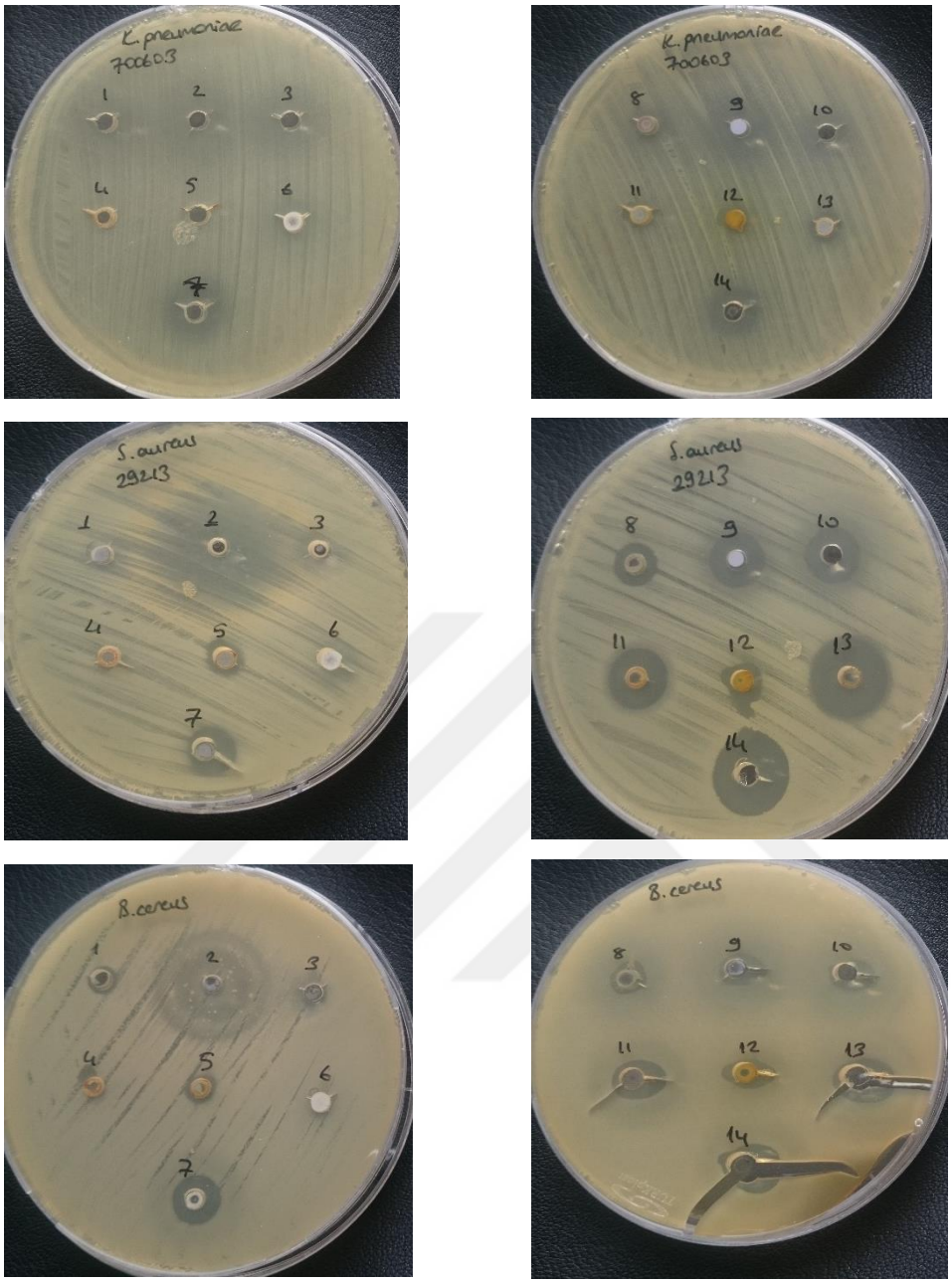
Konsantrasyona bağlı olarak bakteri üremesindeki baskılanlanma artmaktadır, fakat bazı bileşiklerin konstrasyonu düşük kaldığı için etkinlik görülmemiştir. I-Pz bileşiği, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 üzerinde bir etkinlik göstermemiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 üzerinde ise 22.5-11.25 mg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda etki göstermiştir. NapMe-Pz, MeNap-Pz ve Ph-IPz ligantlarının bakteriler üzerinde etkinliği yoktur denilebilir. Sadece MeNap-Pz ligandının *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşunu 45 mg/mL oranındaki konsantrasyonda inhibe etmiştir. Ligantlardan Ph-IDMPz, I-DMPz, $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ ve $[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$ bileşikleri 45-5.625 mg/mL arasında değişen oranlarda bakterileri etkilemektedir. En düşük konsantrasyon olarak 5.625 mg/mL'lik konsantrasyonda *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşunu inhibe etmiştir. $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$, $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ ve $[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$ komplekslerinin sonuçlarına bakıldığında; $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 üzerinde sadece 90 mg/mL konsantrasyonda inhibisyon gösterdiği belirlenirken, *Bacillus cereus* ATCC 10876 bakterisinin üremesini durdurmamaktadır. Diğer taraftan *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 11.25 mg/mL'lik konsantrasyonda inhibe etmektedir. $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ bileşiklerinin *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 suşlarını ise etkilemediği saptanmıştır.

Çizelge 3.9: Sentezlenen bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK) sonuçları

Madde	**Staphylococcus aureus ATCC 29213**		**Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853**		**Klebsiella pneumoniae ATCC 700603**		**Bacillus cereus ATCC 10876**	
	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)
I-Pz	x	x	1/8	1/8	1/4	1/4	1/4	1/4
I-DMPz	1/8	1/8	1/4	1/4	1/8	1/8	1/4	1/4
NO_2-Pz	1/16	1/16	1/8	1/8	1/8	1/8	x	x
NO_2-DMPz	1/4	1/4	1/8	1/8	1/8	1/8	x	x
Nap-MePz	x	x	x	x	x	x	x	x
MeNap-Pz	1/2	1/2	x	x	x	x	x	x
Ph-IPz	x	x	x	x	x	x	x	x
Ph-IDMPz	1/8	1/8	1/4	1/4	1/8	1/8	1/4	1/4
$[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
$[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$	1/4	1/4	1/8	1/8	1/8	1/8	1/2	1/2
$[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$	1/4	1/4	1/16	1/16	1/8	1/8	1/4	1/4
$[Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].\ H_2O$	1/8	1/8	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
$[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$	1/16	1/16	x	x	x	x	1/4	1/4
$[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$	1/8	1/8	1	1	1	1	x	x
$[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$	1/2	1/2	x	x	x	x	1/2	1/2
$[Cu(Ph\text{-}IDMPz)_4(NO_3)_2]$	1/16	1/16	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8

MIC: Minimum inhibisyon konsantrasyonu MBC: Minimum bakterisidal konsantrasyonu x = etki gözlenmeyen konsantrasyon

*1 = 90 mg/mL, 1/2 = 45 mg/mL, 1/4= 22.5 mg/mL, 1/8 =11.25 mg/mL, 1/16 = 5.625 mg/mL, 1/64 = 2.8125 mg/mL



Şekil 3.3: Sentezlenen bileşiklerin bakteriler üzerinde etkilerinin örnek görüntüleri

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Azot donör ihtiva eden heterosiklik bileşiklerden biri olan pirazol ve pirazol türevi ligantlar çözünürlükleri, donör özelliklerinin 3-,4-,5-konumunu değiştirmeden kolaylıkla ayarlanabilir olması, koordinasyonunun çok yönlülüğü ve hidrojen pirazolil ligantının bağlanma olanaklarından dolayı yeni bileşikler sentezlemede ve organometalik kimyada önemli bir yere sahiptir. Ayrıca pirazol ve pirazol kompleksleri katalizör, gaz depolama, sıvı kristaller, vapokromik sensörler ve fosforlu malzemeler gibi çeşitli kullanım alanlarına ve aynı zamanda, antidiyabetik, antibakteriyel, antimikrobiyal, antitümör ve herbisit gibi geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptirler [5-7].

Bu çalışmamızda biyolojik olarak antimikrobiyal ve antibakteriyel etkiye sahip heterosiklik bileşiklere katkıda bulunmak amacıyla çeşitli pirazol ligantları ve bunların bakır komplekslerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Öncelikle ticari olarak temin edilen pirazol ve 3,5-dimetil pirazolün nitrolanması ve iyotlanması ile 4-sübstitüye pirazol ligantları I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz, NO_2-DMPz sentezlenmiştir. Pirazolün Cu(I) katalizörü kullanılarak N-arilasyonu ile iki tane yeni MeNap-Pz ve NapMe-Pz ligantları elde edilmiştir. Başlangıçta sentezlenen I-Pz ve I-DMPz liganlarının ilk kez Ullmann reaksiyonu ile fenil boronik asitle oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantları sentezlenmiştir. Sentezlenen ligantların yapıları FT-IR, ^{13}C-NMR, ^{1}HNMR ve kütle spektroskopisiyle aydınlatılmıştır. Son olarak bu ligantların Cu(II) kompleksleri sentezlenerek yapıları FTIR, TG/DTG, LC-MS, UV-Vis, ICP-OES, NMR, manyetik moment ve molar iletkenlik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen komplekslerden 3 tanesinin ESR spektrumları alınarak geometrik yapıları tayin edilmeye çalışılmıştır.

Sentezlenen ligantların FT-IR spektrumları başlangıç maddeleri ile karşılaştırıldığında aromatik halkaya özgü karakteristik C=N ve C=C halka gerilmelerinde belirgin kaymalar olmuştur, bu da 4-sübstitüye ve N-sübstitüye ligantların oluşumunun bir göstergesidir. 4-Sübstitüye pirazol ligantlarında (I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz, NO_2-DMPz) N-H bandının hidrojen bağlarından dolayı 3461 cm^{-1} ila 3113 cm^{-1} aralığına kaydığı gözlenirken N-sübstitüye pirazollerde (MeNap-Pz, NapMe-Pz, Ph-IPz ve Ph-IDMPz)

N-H grubundan bağlanmanın bir sonucu olarak bu ligantlarda bu aralıkta band gözlenmemiştir. Ayrıca NO_2-Pz ve NO_2-DMPz ligantlarında NO_2 grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilmeler sırasıyla 1360-1286 cm^{-1} ve 1410-1407 cm^{-1} aralığında gözlenmesi literatürdeki benzer yapılar ile uyumlu olduğunu göstermektedir [76]. Ligantların NMR spektrumlarında hem pirazole, hem de fenil ve naftalin gruplarına ait karakteristik piklerin gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir. ^{1}H-NMR spektrumlarında I-Pz, I-DMPz, NO_2-Pz, NO_2-DMPz ligantlarına ait N-H protonu yayvan olarak 13.6-11 ppm arasında görülürken MeNap-Pz, NapMe-Pz, Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantlarında aromatik grupların NH'dan bağlanmasının bir sonucu olarak bu aralıkta pik görülmemesi beklenilen yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C-NMR spektrumlarında ise pirazolün C_4 pozisyonundan bağlanmanın belirtisi olan karakteristik piklerin kayması yapıların aydınlatılmasında yardımcı olmuştur. Bunlara ilave olarak ligantların erime noktalarının başlangıç maddelerinden farklı olması ve kütle spektrumlarının da beklenen değerlerle aynı olması yapıları ve bu yapıların saflıklarını kesinleştirmiştir.

Bakır nitrat ile sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrumlarında karakteristik C=C, C=N ve N-N gerilme bandlarında kaymaların olması kompleks oluşumunun bir göstergesidir. FT-IR spektrumundan (υ_5-υ_1) frekansına göre NO_3^- iyonunun komplekslere bağlanma modu $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)](NO_3).2H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ komplekslerinde çift dişli olarak tahmin edilmektedir. NO_2-Pz, NO_2-DMPz, MeNap-Pz, NapMe-Pz ligantlarının bakır komplekslerinin yapılarında kristalize su bulunduğu diğer komplekslerde ise bulunmadığı hem IR spektrumları hem de TG/DTG verileri ile tespit edilmiştir. $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)](NO_3).H_2O$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ Komplekslerinin NMR spektrumları net olarak gözlenebilmiş, komplekslerin hem hidrojen hem de karbon NMR değerlerinde kompleks oluşumunun etkisiyle ligantlara göre bir miktar kayma gözlenmiştir. Komplekslerin HETCOR NMR verilerine göre karbon ve hidrojen sayılarının eşleştiği, dolayısıyla ligantların bakıra azot üzerinden bağlandığı ve MeNap-Pz ligantının aromatik halkadaki karbonu üzerinden bakır ile ortometalasyon yapmadığı kanıtlanmıştır. Komplekslerin erime noktaları, kütle spektrumları, ICP-OES, manyetik moment ve molar iletkenlik değerleri ölçülerek yapılarının aydınlatılması sağlanmıştır. ICP-OES sonuçlarında genellikle beklenen yapı ile uyumlu olduğu ancak bazı

deneysel hatalardan dolayı $Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2].H_2O$, $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ ve $Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ komplekslerinde ölçülen değerlerin teorik değerlerden çok az farklı olduğu görülmüştür. Sentezlenen komplekslerin DTG/TG verileri ile kütle değerlerinin uyumlu olduğu da görülmüştür. Termal analiz verilerinde ligantların nitratlardan daha düşük sıcaklıklarda bozunmaya başlaması, nitratların komplekse daha kuvvetli bağlandığının göstergesidir. Termal analizde olduğu gibi bipiridinin ligantlarla yer değiştirmesi de ligantların metale zayıf kovalent bağlı olduğunu desteklemektedir. Ligantların ve komplekslerin UV-Vis spektrumlarında $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerine ait bantlar görülmüştür. $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ ve $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksi dışında diğer komplekslerde ligantın spektrumuna göre d-d geçişlerine ait ilave band gözlenmemiştir. Komplekslerin UV-Vis spektrumlarında absorbansın yeterli olmaması veya ligantlara ait $\pi-\pi^*$ geçişlerinin kuvvetli absorbsiyon bandları vererek diğer geçişlerle örtüşmesinden dolayı zayıf olan d^9 için d-d geçişlerine ait bantlar görülememiştir. Yasaklı olan d-d geçişleri yüksek konsantrasyonlarda spektrum alındığında görülebilmektedir. Komplekslerde, $\varepsilon_{max.} > 10.000$ olması ve komplekslerin $\varepsilon_{max.}$ değerlerinin ligantların değerine göre artış göstermesi yük transferinin olduğunu göstermektedir [78, 99]. Komplekslerin üç tanesinin ESR spektrumları alınarak geometrik yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır. ESR spektrumu sonuçlarına göre; $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin oktehedral, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ ve $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ komplekslerinin ise bozulmuş oktahedral yapıya sahip olduğu önerilmektedir.

Staphylococcus aureus ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 ve *Bacillus cereus* ATCC 10876 üzerindeki antibakteriyel aktiviteler incelenmiş, I-DMPz, NO_2-Pz, NO_2-DMPz ve Ph-IDMPz ligantlarının ve $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$, $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ komplekslerinin standart gentamisinden daha fazla veya eşdeğer miktarda etkin olduğu görülmüştür. $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ bakterilerin tamamı üzerinde en fazla etkiyi göstermekle birlikte *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde standart gentamisine göre iki kat daha fazla etkinlik göstermiştir. Bakır komplekslerinin hemen hemen hepsinin bakteriler üzerinde etkinliği görülmüştür. Ligantların bazılarının bakteriler üzerinde etkinlikleri olmamasına rağmen bu ligantların bakır komplekslerinin de etkin

olduğu gözlemlenmiştir. Pirazol bakır kompleksleri bu bakterilerde meydana gelen mutasyonlar ve antibakteriyel direnç mekanizmasında da etkili olabilmektedir.

Sonuç olarak sekiz adet heterosiklik pirazol ligantı ve bunların bakır kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ligantların ve bakır komplekslerinin hem organometalik kimyada kullanım alanlarının geniş olması hem de biyolojik olarak etkin olabilmeleri sebebiyle önem taşıdıkları düşünülmektedir. Ligantların sentezi geleneksel ısıtma yöntemi ile azot gazı altında uzun reaksiyon süresinde gerçekleşmiştir. Bazı tepkimelerde bu nedenle bozunma olayları gözlenebilmiş ve deney sonucu ürün elde edilememiştir. İleriki dönemlerde mikrodalga ısıtma yöntemi gibi daha kısa sürede ve daha etkin yöntemler denenerek benzer ligantların sentezi gerçekleştirilebilir. Bu tür ligantların diğer geçiş metalleri veya lantanit grubu metaller ile kompleksleri sentezlenip biyolojik etkilerinin yanı sıra DNA etkileşimi, antitümör, antikanser gibi etkileri de araştırılarak daha çeşitli kullanım alanı bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Rafique S., Idrees M., Nasim A., Akbar H.ve Athar A., 2010. Transition metal complexes as potential therapeutic agents, Biotechnology and Molecular Biology Reviews, 5, 2, 38-45.

2. Chen R., Liu C.S., Zhang H., Guo Y., Bu X.H.ve Yang M., 2007. Three new Cu(II) and Cd(II) complexes with 3-(2-pyridyl)pyrazole-based ligand: Syntheses, crystal structures, and evaluations for bioactivities, Journal of Inorganic Biochemistry, 101, 412-421.

3. Cano M., Heras J.V., Maeso M., Alvaro M., Ferfindez R., Pinilla E., Campo J.A. ve Monge A., 1997. 3-[4-Phenoxyphenyl]pyrazole (Hpz^{pp}) and 3-[4-butoxyphenyl]pyrazole (Upz^{bp}) in rhodium chemistry. Crystal structures of 3-[4-phenoxyphenyl]pyrazole, $[Rh(\mu\text{-}pz^{pp})(COD)]_2.1/2CH_2C1_2$ and $[Rh(\mu\text{-}pz^{bp})(COD)]_2$, Journal of Organometallic Chemistry, 534, 159-172.

4. Montoya V., Pons J., Solans X., Font-Bardia M.ve Ros J., 2005. Synthesis and characterisation of new N1-alkyl-3,5-dipyridylpyrazole derived ligands. Study of their reactivity with Pd(II) and Pt(II), Inorganica Chimica Acta, 358, 2763–2769.

5. Prakash O., Kumar R. ve Sehrawat R., 2009. Synthesis and antibacterial activity of some new 2,3-dimethoxy-3-hydroxy-2-(1-phenyl-3-aryl-4-pyrazolyl) chromanones, European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 1763-1767.

6. Silva C., Silva D.A.M., Rocha F.V., Barra C.V., Frem R.C.G., Netto A.V.G. Mauro A.E. ve Almeida E.T., 2014. Synthesis, characterization, and thermal behavior of palladium(II) complexes containing 4-iodopyrazole, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 117, 1327-1334.

7. Takahashi P.M., Netto A.V.G., Mauro A.E. ve Frem R.C.G., 2005. Thermal study of nickel(II) pyrazolyl complexes, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 79, 335-338.

8. Antilla J.C., Baskin J.M, Barder T.E. ve Buchwald S.L., 2004. Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles, Jornal of Organic Chemistry, 69, 5578-5587.

9. Malhotra P., Pattan S. ve Nikalje A., 2010. Microwave assisted synthesis and antiinflammatory activity of 3,5-diaryl substituted –2-pyrazolines, Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2, 21-26.

10. Addel-Aziz H.A., El-Zahabi H.S.A. ve Dawood K.M., 2010. Microwave-assisted synthesis and *In-vitro* anti-tumor activity of 1,3,4-Triaryl-5-*N*-arylpyrazole-carboxamides, European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 2427-2432.

11. Elgemeie G.H., Zaghary W.A., Amin K.M. ve Nasr T.M., 2005. New trends in synthesis of pyrazole nucleosides as new antimetabolites, Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acid, 24, 8, 1227-1247.

12. Kobayashi K., Uchiyama M., Ito H., Takahashi, H., Yoshizumi T., Sakoh H., Nagatomi Y., Asai M., Miyazoe H., Tsujita T., Hirayama M., Ozaki S., Tani T., Ishii Y., Ohta, H. ve Okamoto O., 2009. Discovery of novel arylpyrazole series as potent and selective opioid receptor-like 1 (ORL1) antagonists, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 19, 13, 3627-3631.

13. Lamberth C., 2007. Pyrazole chemistry in crop protection, Heterocycles, 71, 1467-1502.

14. He L., Duan L., Oiao J., Zhang D., Wang, L. ve Qiu Y., 2011. Enhanced stability of blue-green light-emitting electrochemical cells based on a cationic iridium complex with 2-(1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine as the ancillary ligand, Chemical Communications, 47, 6467-6469.

15. Monnier F. ve Taillefer M. A., 2009. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-type coupling reactions, Angewandte Chemie International Edition, 48, 6954-6971.

16. Wolf J.P., Tomori H., Sadighi J.P., Yin J. ve Buchwald S.L.J., 2000. Simple, efficient catalyst system for the palladium-catalyzed amination of aryl chlorides, bromides, and triflates, Journal of Organic Chemistry, 65, 4, 1158-1174.

17. Xu Z.L., Li H.X., Ren Z.G., Du W.Y., Xu W.C. ve Lang J.P., 2011. $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles, Tetrahedron, 67, 29, 5282-5288.

18. Suh J., Kang H.S., Kim J.E. ve Yum E.K., 2012. Diversification of pyrazoles by microwave-assisted ligand free copper catalyzed N-arylation, Bulletin Korean Chemical Society, 33, 6, 2067-2070.

19. Chauhan A., Sharma P. K. ve Kaushik N., 2011. Pyrazole: A versatile moiety, International Journal of ChemTech Research, 3, 1, 11-17.

20. Hopa Ç., 2009. Bazı pirazol bileşikleri ile tek ve çok çekirdekli metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

21. Buchner E., 1889. Ein Isomeres des glyoxalins; Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 22, 2165-2167.

22. Şimşek R., 1996. 1-açil-3,5 diaril-2-pirazolin türevleri üzerinde çalışmalar, Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

23. Arslan B.S., 2008. Bazı sübstitüe pirazol karboksilik asitlerin yeni türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

24. Shirmohammadi M.R., 1994. Substituefenilhidrazinlerden pirazol türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

25. Li J.J. ve Corey E.J., 2005. Name reactions in heterocyclic chemistry, 292-293, John Wiley&Sons, İngiltere.

26. Gupta, R.R., Kumar, M. ve Gupta, V., 1998. Heterocyclic Chemistry II Five-Membered Heterocycles, 435-455, Springer.

27. Küçükgüzel Ş.G. ve Şenkardes S., 2015. Recent advances in bioactive pyrazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 786-815.

28. Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P. ve Simon-Fuentes A., 2011. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles, American Chemical Society, 111, 6984-7034.

29. Pawlas, J., Greenwood, J., Vedso, P., Liljefors, T., Jakobsen, P., Huusfeldt, P.O. ve Begtrup, M., 2001. Halogenation of pyrazoloquinolines and pyrazoloiso quinolines. Theoretical analysis of the regioreactivity and cross-coupling of 3-halogen derivatives, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 861-866.

30. Lyalin B. V., Petrosyan V. A. ve Ugrak B. I., 2010. Electrosynthesis of 4-iodopyrazole and its derivatives, Russian Chemical Bulletin, International Edition, 59, 8, 1549-1555.

31. Kim M. M., Ruck R.T., Zhao D. ve Huffman M.A.,2008. Green iodination of pyrazoles with iodine/hydrogen peroxide in water, Tetrahedron Letters, 49, 4026-4028.

32. Yazıcı C., 2008. Synthesis of 4-iodopyrazole derivatives, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

33. Giles D., Parnell E.W. ve Renwick J.D. 1966. Some iodinated pyrazole derivatives, Journal of the Chemical Society C:, 1179-1184.

34. Chaikovskii V.K., Kharlova T.S., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. ve Filimonov V.D., 2000. Direct iodination of 3-, and 4-nitropyrazoles with a reagent based on iodine monochloride and silver sulfate, Russian Chemical Bulletin, 49, 1475-1477.

35. Rodriguez-Franco M.I., Dorronsoro I., Hernandez-Higueras A.I. ve Antequera G.,2001. A mild and efficient method for the regioselective iodination of pyrazoles, Tetrahedron Letters, 42, 863-865.

36. Das B., Krishnaiah M., Venkateswarlu K. ve Reddy V.S., 2007. A mild and simple regioselective iodination of activated aromatics with ıodine and catalytic ceric ammonium nitrate, Tetrahedron Letters, 48, 81-83.

37. Hüttel R. ve Büchele F., 1955. Über N-nitropyrazole, Chemische Berichte, 88, 1586-1590.

38. Ravi P., Reddy C.K., Saikia A., Gore G.M., Sikder A.K. ve Tewari S.P., 2012. Nitrodeiodination of polyiodopyrazoles, Propellants, Explosives, Pyrotechnics, 37, 167-171.

39. Ravi P., ve Tewari S.P.,2013. Solvent free microwave assisted isomerization of N-nitropyrazoles, Propellants, Explosives, Pyrotechnics, 38, 147-151.

40. Katritzky A.R., Scriven E.F.V., Majumder S., Akhmedova R.G., Akhmedov N.G., ve Vakulenko A.V., 2005 (iii). Direct nitration of five membered heterocycles, Arkivoc, 179-191.

41. Bouabdallah I., Touzani R., Zidane I., Ramdani A., ve Radi S.,2006 (xii). Synthesis of some 1-aryl-3,5-disubstituted-pyrazoles by N-arylation of 3,5-disubstituted-pyrazoles with 4-fluoro and 2-fluoronitrobenzene under microwave irradiation and classical heating, Arkivoc, 138-144.

42. Sugaya T., Mimury Y., Ikuta M., Mimury T., Kasai M. ve Tomioka S., 1994. Synthesis of a 6*H*-Pyrazolo[4,5,1-*de*]acridin-6-one derivative: A useful intermediate of antitumour agents, Synthesis, 1, 73-76.

43. Cerrada M.L., Elguero J., De La Fuente J., Pardo C. ve Ramos M., 1993. Synthesis of p-nitrophenylazoles by phase transfer catalysis without solvent, Synthetic Communications, 23, 1947-1952.

44. Park K.H., Cho S.Y., Kim S.S., Yum E.K., Yu C.M. ve Hwang K.J., 1995. Novel migration of aryl group in 3-trifluoromethylpyrazolyl aryl ether, Bulletin Korean Chemical Society, 16, 799-801.

45. Finar I.L. ve Hurlock R.J., 1957. The preparation of some trinitrophenylpyrazoles, Jorunal Chemical Society, 3024-3027.

46. Roy S., Roy S. ve Gribble G.W., 2012. Metalation of pyrazoles and indazoles, Topics in Heterocycle Chemistry, 29, 155-260.

47. Xu Z.L., Li H.X., Ren Z-G. , Du W.Y., Xu W.C. ve Lang J.P., 2011. $Cu(OAc)_2.H_2O$-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles, Tetrahedron, 67, 5282-5288.

48. Kaplars A., Antilla J.C., Huang X. ve Buchwald S.L.J., 2001. A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the N-arylation of nitrogen heterocycles, Journal of American Chemical Society, 123, 31, 7727-7729.

49. Taillefer M., Cristau H.J., Cellier P.P. ve Spindler J.F. 2001. Patents FR 2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547).

50. Evano G., Blanchard N. ve Toumi M., 2008. Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis, Chemical Reviews, 108, 8, 3054-3131.

51. Ley S.V. ve Thomas A.W., 2003. Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)[bond]O, C(aryl)[bond]N, and C(aryl)[bond]S bond formation, Angewandte Chemie International Edition, 42, 44, 5400-5449.

52. Liu Z.J., Vors J.P., Gesing E.R.F. ve Bolm C., 2011. Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles,. Green Chemistry, 13, 42-45.

53. Durgun G., 2006. Aril halojenürlerin hava altında paladyum yüklü NaY zeolit katalizli kısa süreli suzuki tepkimeleri, Yüksek Lisans Tezi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

54. Shen L., Huang S., Nie Y. ve Lei F., 2013. An efficient microwave-assisted suzuki reaction using a new pyridine-pyrazole/Pd(II) species as catalyst in aqueous media, Molecules, 18, 1602-1612.

55. Miyaura N. ve Suzuki A., 1995. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. Chemical Review, 95, 2457-2483.

56. Martin R. ve Buchwald S.L., 2008. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. Accounts in Chemical Research, 41, 1461-1473.

57. Cheng H., Wu Q.Y., Han F. ve Yang G.F., 2014. Efficient synthesis of 4-substituted pyrazole via microwave-promoted Suzuki cross-coupling reaction Chinese Chemical Letters, 25, 705-709.

58. Vlaicu I.D., Olar R., Marinescu D., Lazar V. ve Badea M., 2013. Physico-chemical and thermal characterisation of new Co(II) complexes with pyrazole derivatives, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 113, 1337-1343.

59. Bushuev M.B., Krivopalov V.P., Semikolenova N.V., Shvedenkov Y.G., Sheludyakova L.A., Moskalenko G.G., Lavrenova L.G., Zakharov V.A., ve Larionov S.V., 2007. Cu(II) Complexes with 4,6-Bis(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-yl)pyrimidine,4-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-yl)-6-(3,5-diphenyl-1*H*-pyrazole -1-yl)pyrimidine: Synthesis and catalytic activity in ethylene polymerization reaction, Russian Journal of Coordination Chemistry, 33, 8, 601-606.

60. Motsoane N.M., 2006. Synthesis of poly(pyrazolylmethyl)benzene palladium complexes as catalysts for Heck and Suzuki coupling reactions, Magister Scientae, University of Johannesburg, South Africa.

61. Barra C., Rocha F.V., Netto A.V.G., Shimura B., Frem R.C.G., Mauro A.E., Carlos I.Z., Ananias S. R. ve Quilles M.B., 2011. New palladium(II) complexes with pyrazole ligands, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 106, 483-488.

62. Zhang H., Liu C.S., Bu X.H. ve Yang M., 2005. Synthesis, crystal structure, cytotoxic activity and DNA-binding properties of the copper (II) and zinc (II) complexes with 1-[3-(2-pyridyl)pyrazol-1-ylmethyl]naphthalene, Journal of Inorganic Biochemistry, 99, 1119-1125.

63. Wang X.Y., Liu S.Q., Zhang C.Y., Song G., Bai F.Y., Xing Y.H. ve Shi Z., 2012. Synthesis, structural, and biological evaluation of the arene-linked pyrazolyl methane ligands and their d9/d10 metal complexes, Polyhedron, 47, 151-164.

64. Keter F.K. ve Darkwa J., 2012. Perspective: the potential of pyrazole-based compounds in medicine, Biometals, 25, 9-21.

65. Wang D.J., Zheng C.Y. ve Fan L., 2009. Synthesis, characterization, and crystal structures of new 3,5-diaryl-1*H*-pyrazoles, Journal of Molecular Structure, 938, 311-315.

66. Yang Q., Wang Y., Yang L., ve Zhang M., 2013. N-Arylation of heterocycles promoted by tetraethylenepentamine in water, Tetrahedron, 69, 6230-6233.

67. Sreedhar B., Venkanna G.T., Kumar K.B.S. ve Balasubrahmanyam V., 2008. Copper(I) oxide catalyzed N-arylation of azoles and amines with arylboronic acid at room temperature under base-free conditions, Synthesis, 5, 795-799.

68. Silva P.B., Terra P.H., Frem R. C.G., Netto A.V.G. ve Mauro A.E., 2011. Synthesis, characterization, and investigation of the thermal behavior of Cu(II) pyrazolyl complexes, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 106, 495-499.

69. Shanmugakala R., Tharmaraj P. ve Sheela C.D., 2014. Synthesis and spectral studies on metal complexes of s-triazine based ligand and non linear optical properties, Journal of Molecular Structure, 1076, 606-613.

70. Kumar R.S., Arif I.A., Ahamed A. ve Idhayadhulla A., 2016. Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues, Saudi Journal of Biological Sciences, 23, 614-620.

71. Hurtado J., Ibanez A., Rojas R., Valderrama M. ve Fröhlich R., 2011. Organonichel(II) comlexes with anionic tridentate 1,3-bis(azolylmethyl)phenyl ligands. Synthesis, structural chracterization and catalytic behavior, Journal of Brazilian Chemical Society, 22, 1750-1757.

72. Kantam M.L., Venkanna G.T., Sridhar C., Sreedhar B. ve Choudary B.M., 2006. An efficient base-free *n*-arylation of imidazoles and amines with arylboronic acids using copper-exchanged fluorapatite, Jornal of Organic Chemistry, 71, 9522-9524.

73. Baran, T., 2015. Suda Çözünebilen O-Karboksimetil Kitosan-İmine Destekli Bazı Komplekslerin Sentezi ve Uygulamaları, Doktora Tezi, Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.

74. Jorgensen, J.H. ve Turnidge, J.D., 2015. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods, Chapter 71. pp 1253-1273, in: Jorgensen J.H., Pfaller M.A., Carroll K.C., Funke G., Landry M.L., Richter S.S. ve Warnock D.W. (ed) Manual of clinical microbiology, 11th edn. American Society for Microbiology Press, Washington, USA.

75. Mahesh, B. ve Satish, S., 2008. Antimicrobial activity of some important medicinal plant against plant and human pathogens. World journal of agricultural sciences, 4, 5, 839-843.

76. Wayne, P., 2002. National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility testing, 12.

77. Coates J., 2000. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach, 10815-10837, R.A. Meyers (Ed.), Encyclopedia of Analytical Chemistry, John Wiley & Sons Ltd., Coates Consulting, Newtown, USA.

78. Skoog D.A., Holler F.J. ve Nieman T.A., 1998. Principles of Instrumental Analysis, Fifth Edition, Harcourt Brace &Company, Florida, USA.

79. Stuart B.H., 2004. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications, John Wiley & Sons Ltd., İngiltere.

80. Nakamato K.,2009. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry, Sixth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA.

81. Sharma S., Barooah N., ve Baruah J.B., 2005. Tris (3,5-dimethylpyrazole) copper(II) nitrate: as an oxidation catalyst, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 229, 171-176.

82. Balcı M., 2004. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, İkinci Basım, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.

83. Chang K.C., Grimmett M.R., Ward D.D. ve Weavers R.T., 1979. The Nitration of Brominated Pyrazoles in Aqueous Sulfuric Acid, Australian Journal of Chemistry, 32, 1727-1734.

84. Gündüz T., 2012. İnstrümental Analiz, Onbirinci Baskı, Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti., Ankara.

85. Sunitha S., 2008. Synthesis and Characterisation of Biologically Important Metal Complexes, Theses of Doctor of Philosophy, Department of Chemistry, The University of Calicut, Kerala, India.

86. Geary W.J., 1971. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterization of Coordination Compounds, Coordination Chemistry Review, 7, 81-122.

87. Dubikhin V.V., Nazin G.M., Prokudin V.G., Aliev Z.G., Vatsadze I.A.,Shevelev S.A., ve Dalingerb I.L., 2015. Kinetics and Mechanism of Thermal Decomposition of Nitropyrazoles, Russian Chemical Bulletin, International Edition, 64, 127-131.

88. Gürbüz M., 2006. Geçiş Metal Komplekslerinin Kataliz Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.

89. Özbay H.F., 2013. Azo pirazol grubu içeren bazı schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antibakteriyel aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

90. Wu F., Tong H., Wang K., Zhang X., Zhang J., Zhu X. ve Wong W.K., 2016. Mononuclear copper(I) bromide complexes chelated with bis (pyrazol-1-ylmethyl)-pyridine ligands: Structures, electronic properties and solid state photoluminescence, Journal of Luminescence, 177, 82-87.

91. Yavaş M.Ş., 2015. Bazı Schiff Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin ESR ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

92. URL-1 <https://coraifeartaigh.files.wordpress.com/2008/04/epr.pdf>, alındığı tarih: 28.11.2017.

93. URL-2 <https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Magnetic_Resonance_Spectroscopies/Electron_Paramagnetic_Resonance/EPR%3A_Interpretation>, alındığı tarih: 28.11.2017.

94. URL-3 <http://web.mit.edu/5.33/www/ESR_05.pdf>, alındığı tarih: 28.11.2017

95. URL-4 <http://web.uvic.ca/~berryde/commonfiles/appendix2.pdf>, alındığı tarih: 28.11.2017.

96. Hathaway B.J. ve Billing D.E., 1969. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion, Coordination Chemistry Reviews, 5, 143-207.

97. Reddy S.L., Endo T. ve Reddy G.S., 2012. Electronic (Absorption) Spectra of 3d Transition Metal Complexes, pp1-48, in: Advanced Aspects of Spectroscopy, Farrukh, M.A., (Ed.), InTech

98. Aybirdi Ö. ve Necefoğlu H., 2016. Metal(II) *p*-dimetilaminobenzoatların izonikotinamid komplekslerinin sentezi, spektroskopik ve termal karakterizasyonu, SAÜ Fen Bilimleri Dergisi 20, 167-175.

99. Beşergil B., 2015. Enstrümantel Analiz, Gazi Kitabevi, Ankara. 844.

EKLER

EK A **FT-IR SPEKTRUMLARI**

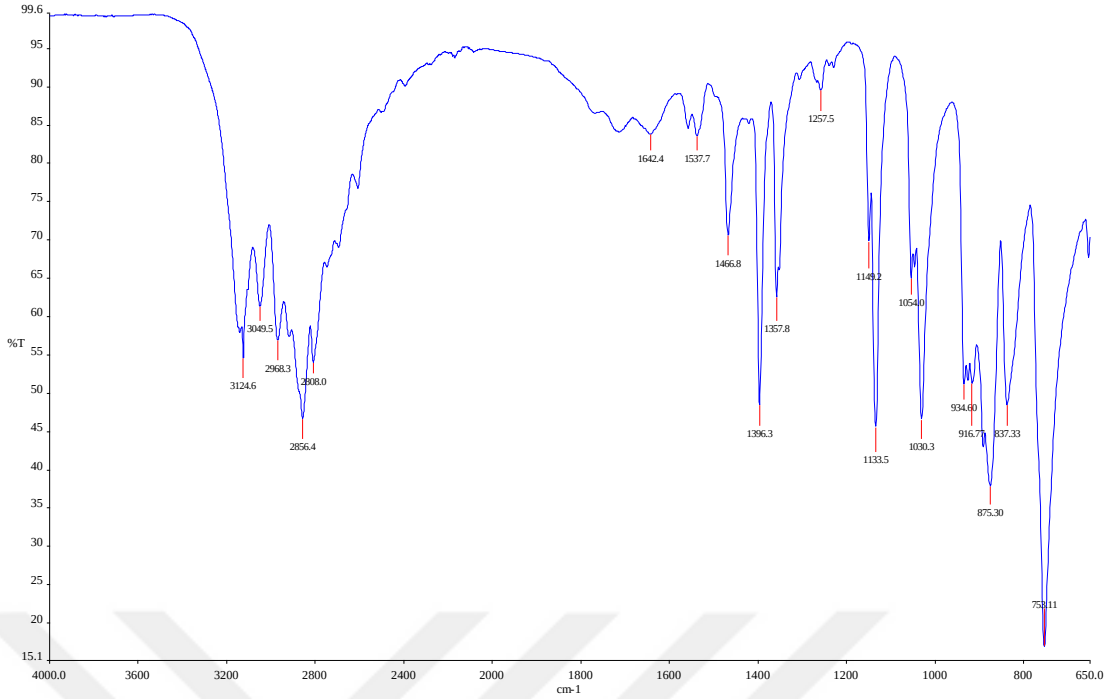
EK B **SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ^{1}H NMR VE ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI**

EK C **SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI**

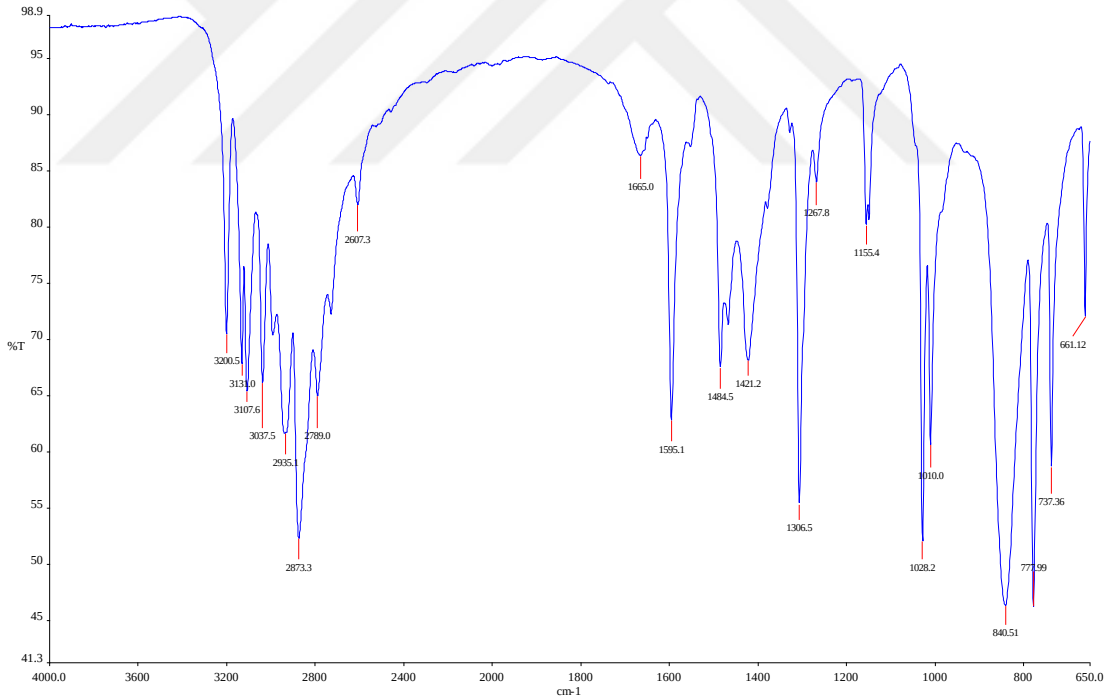
EK D **SENTEZLENEN KOMPLEKSLERİN TG-DTG DİYAGRAMLARI**

EK E **SENTEZLENEN LİGANTLARIN VE KOMPLEKSLERİN UV-Vis SPEKTRUMLARI**

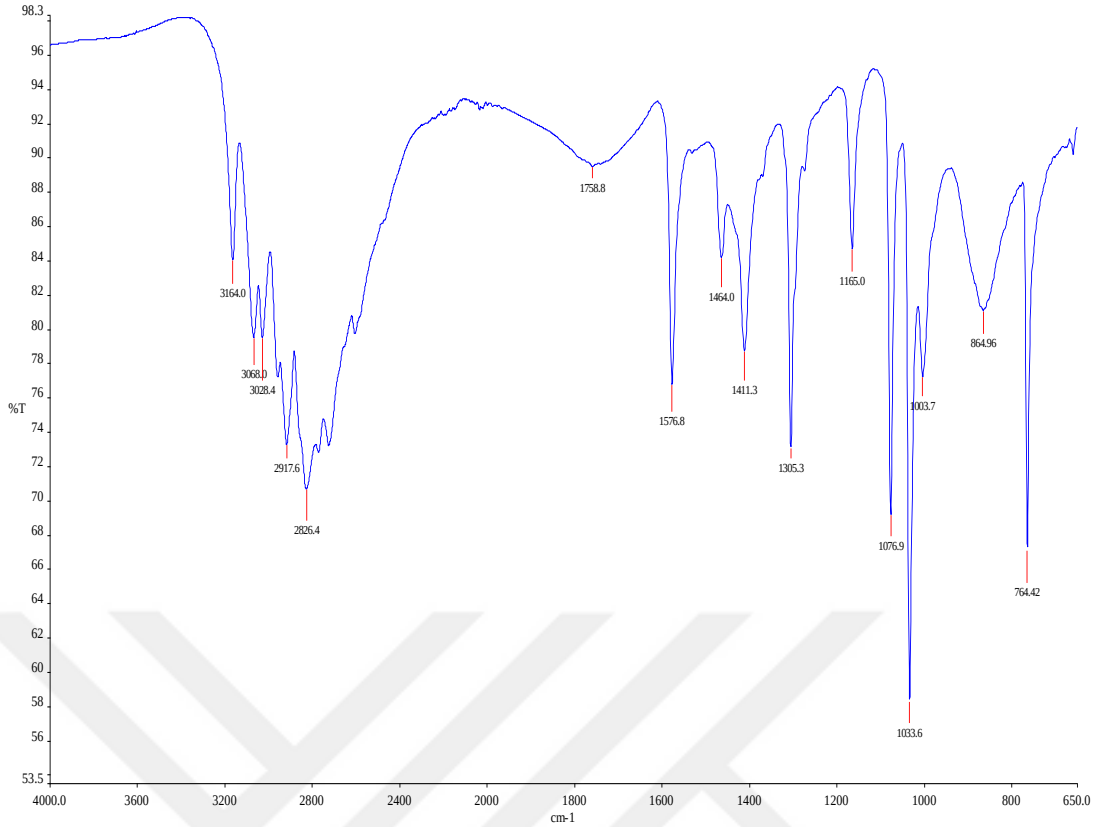
EK F **SENTEZLENEN KOMPLEKSLERİN ESR SPEKTRUMLARI**



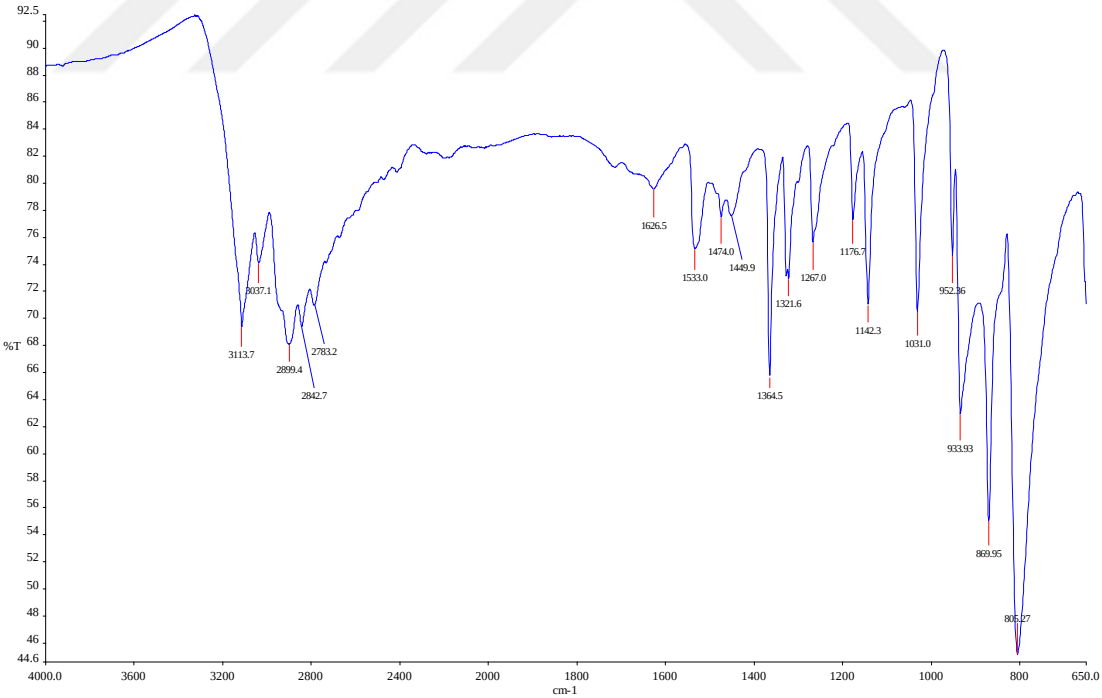
Şekil A.1: Ticari 1-*H*-pirazolün FT-IR spektrumu.



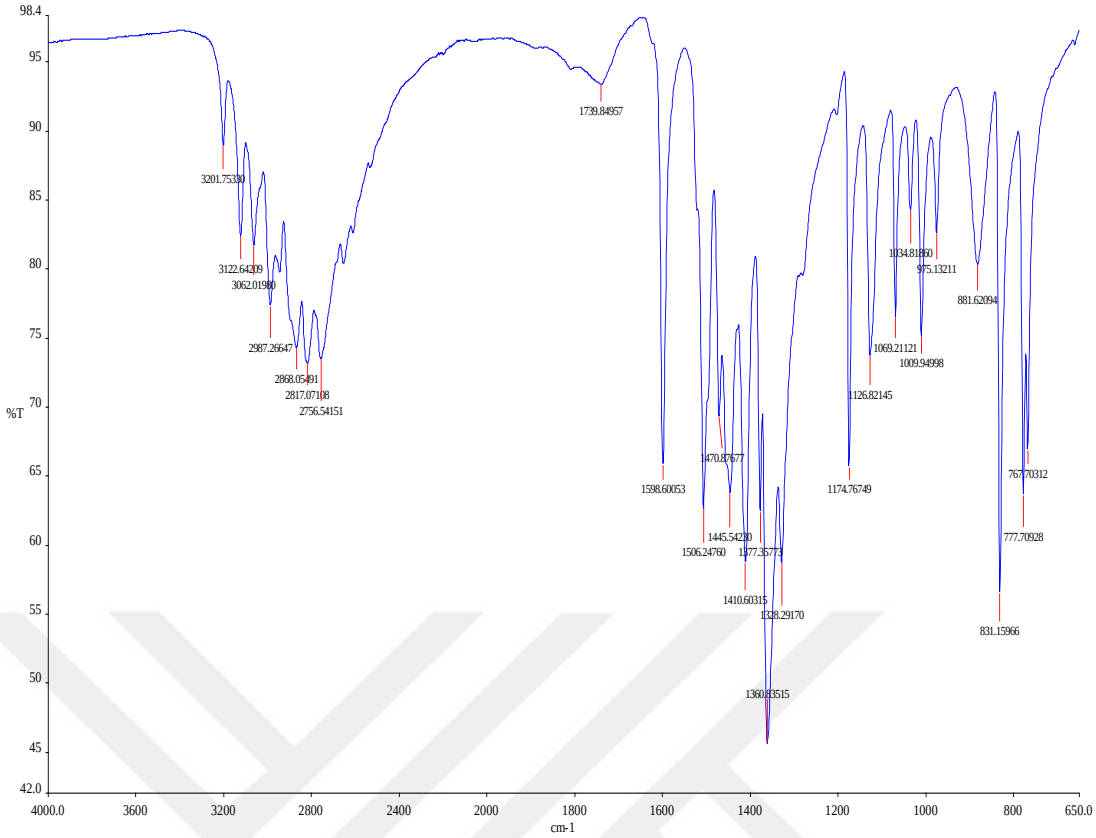
Şekil A.2: Ticari 3,5-dimetil-1*H*-pirazolün FT-IR spektrumu.



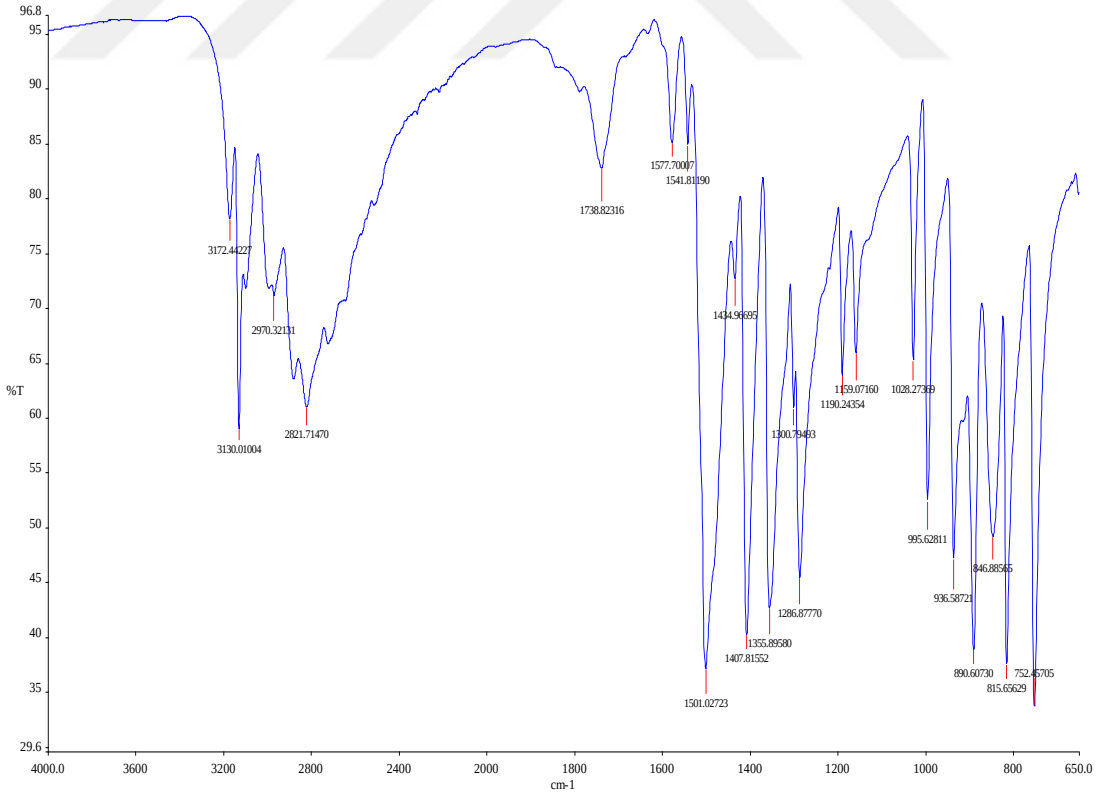
Şekil A.3: I-DMPz ligantının FT-IR spektrumu.



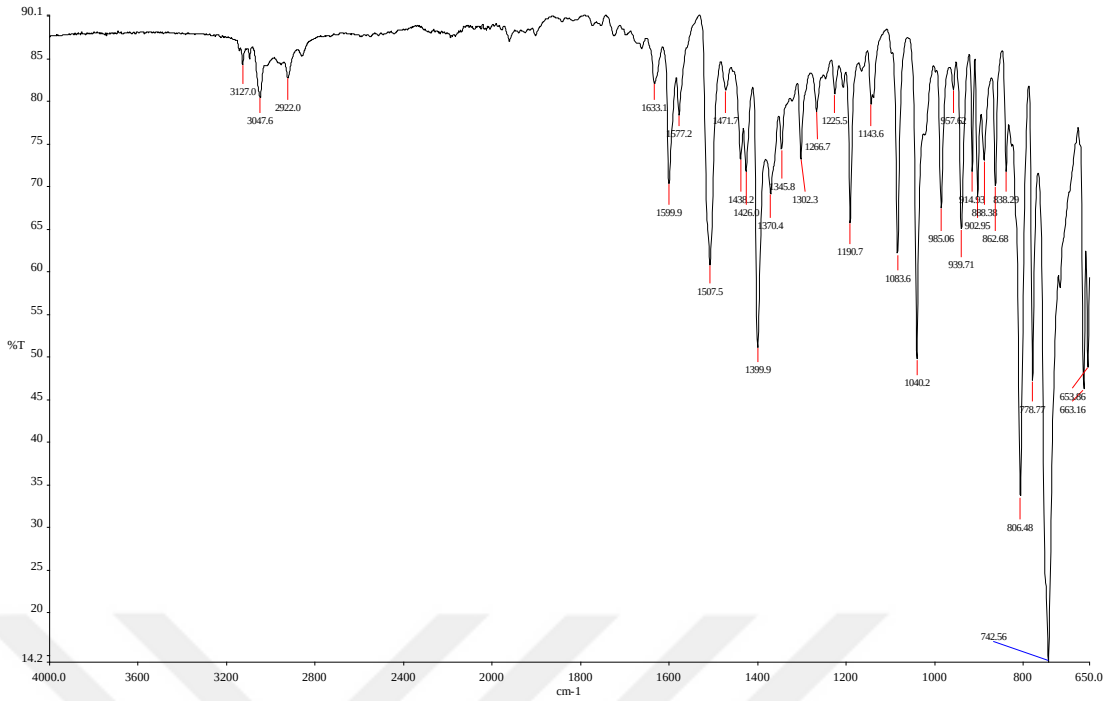
Şekil A.4: I-Pz ligantının FT-IR spektrumu.



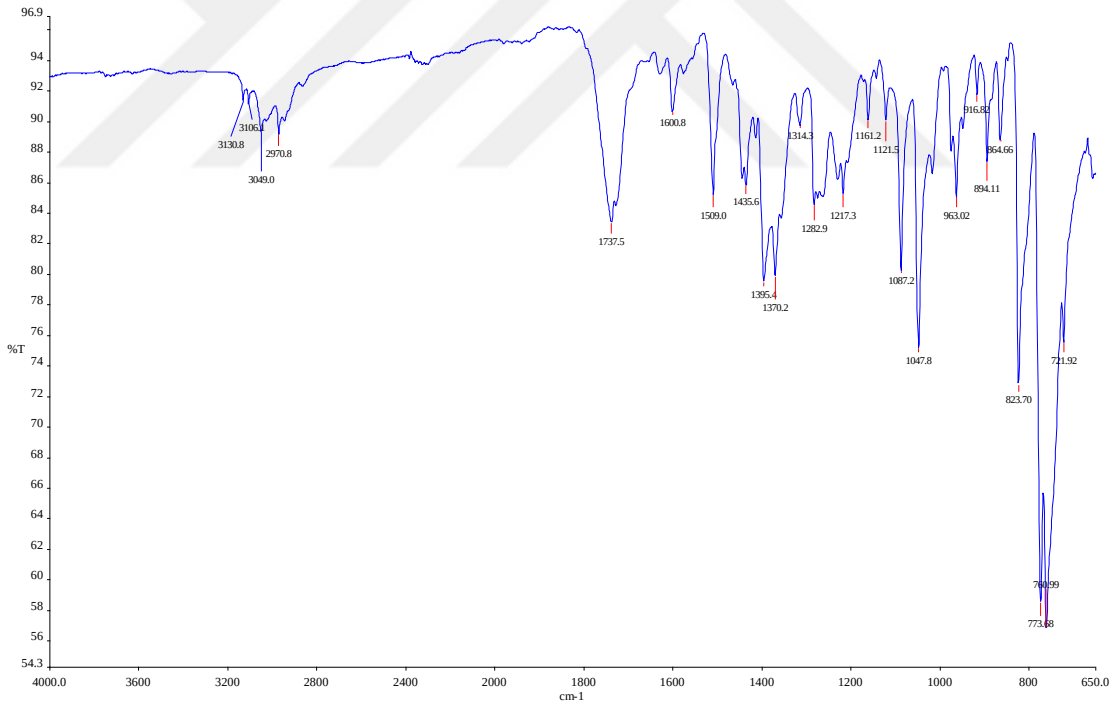
Şekil A.5: NO_2-DMPz ligantının FT-IR spektrumu.



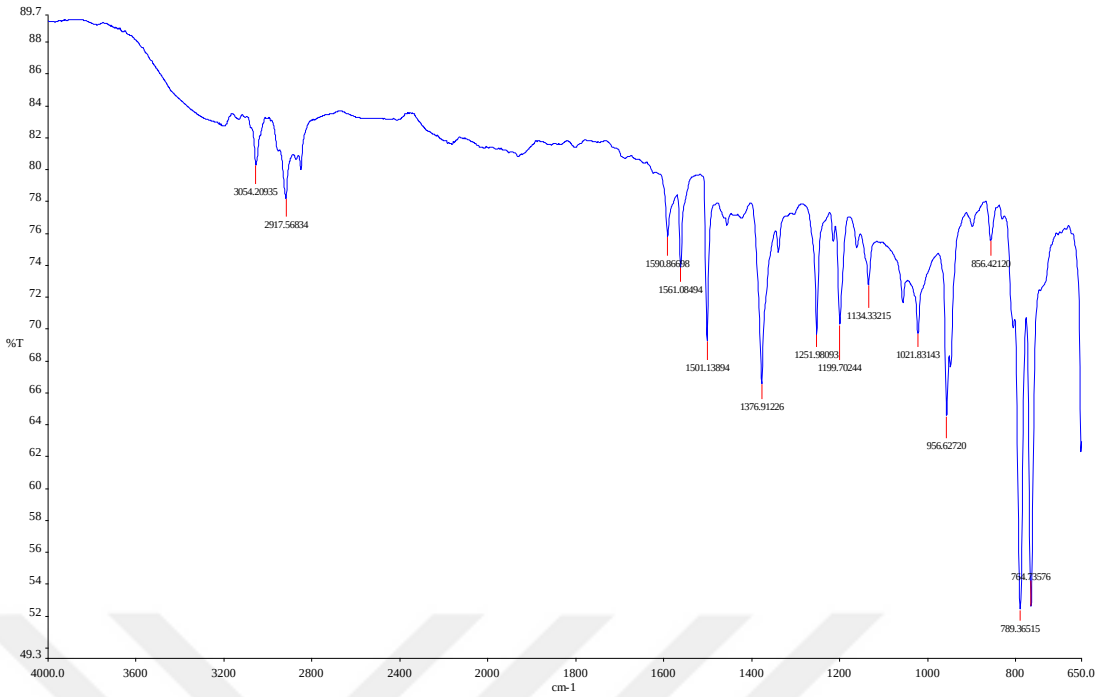
Şekil A.6: NO_2-Pz ligantının FT-IR spektrumu.



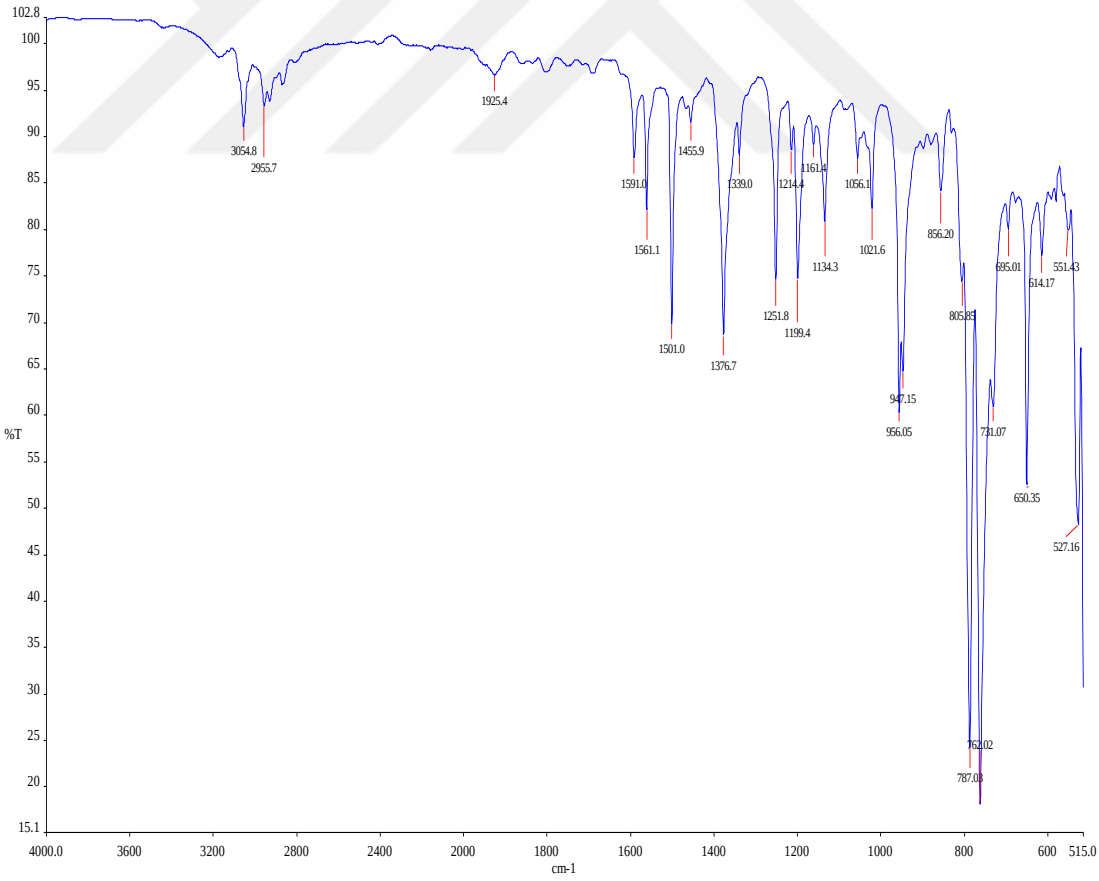
Şekil A.7: MeNap-Pz ligantının FT-IR spektrumu.



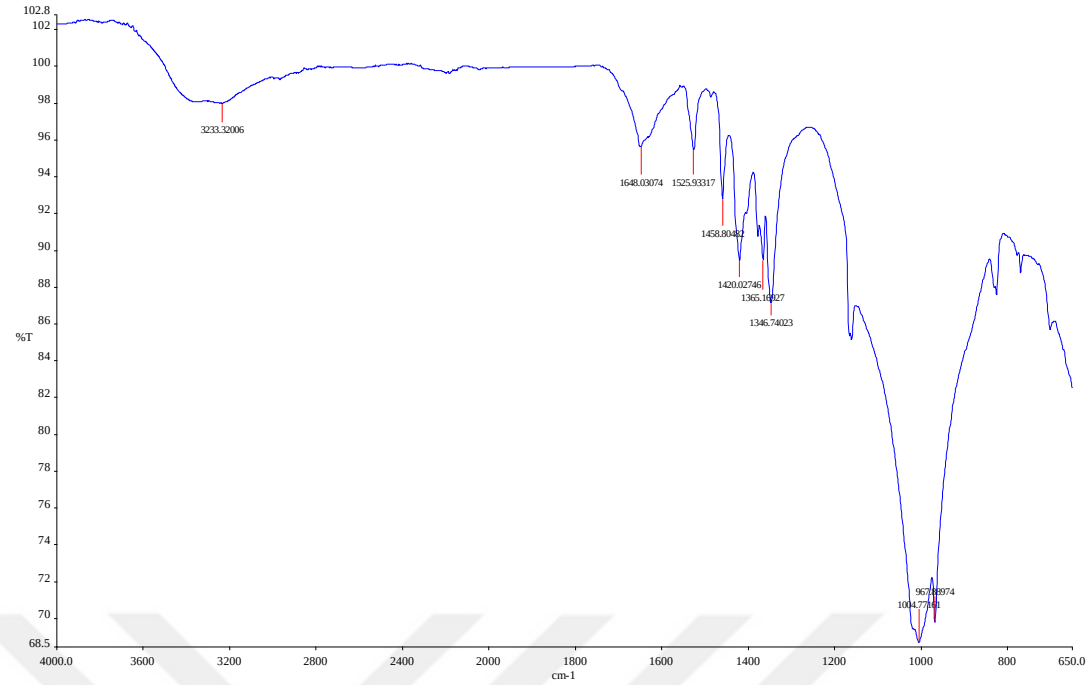
Şekil A.8: NapMe-Pz ligantının FT-IR spektrumu.



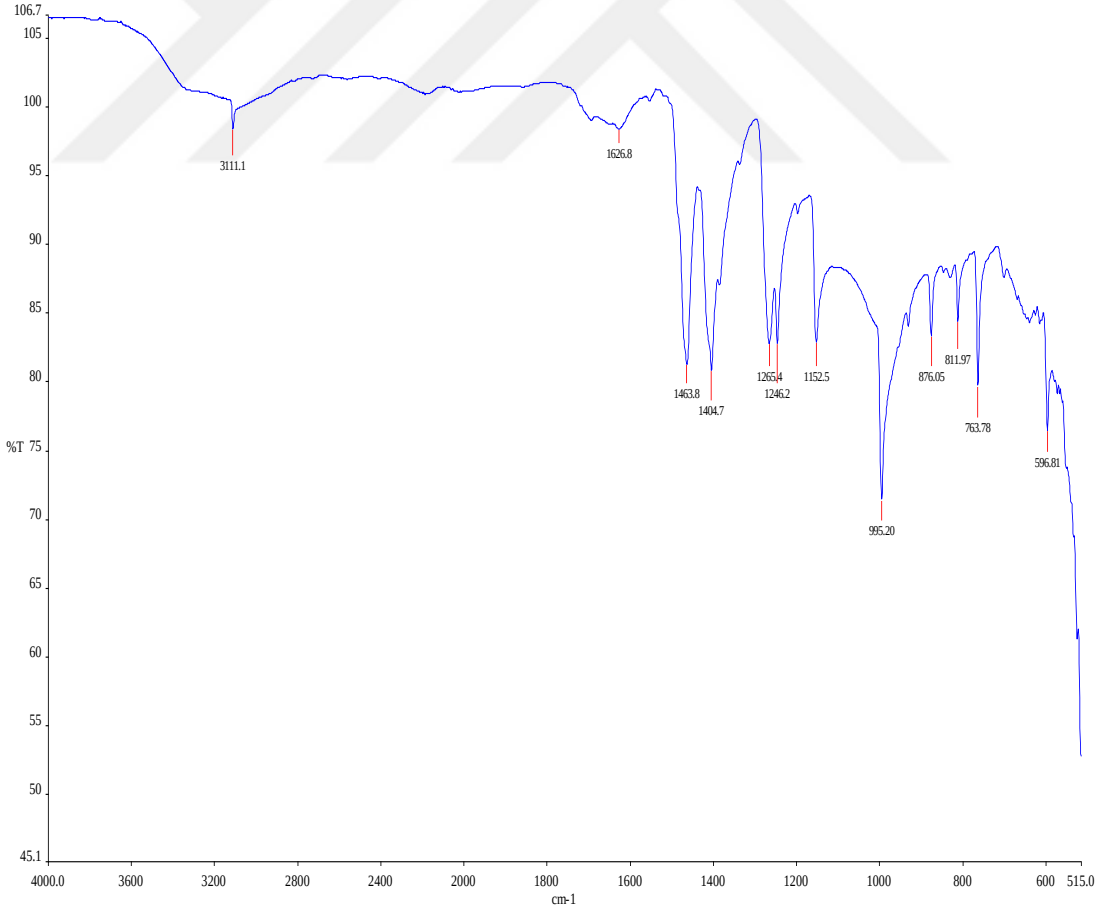
Şekil A.9: Nap-1-DMPz ligantının FT-IR spektrumu.



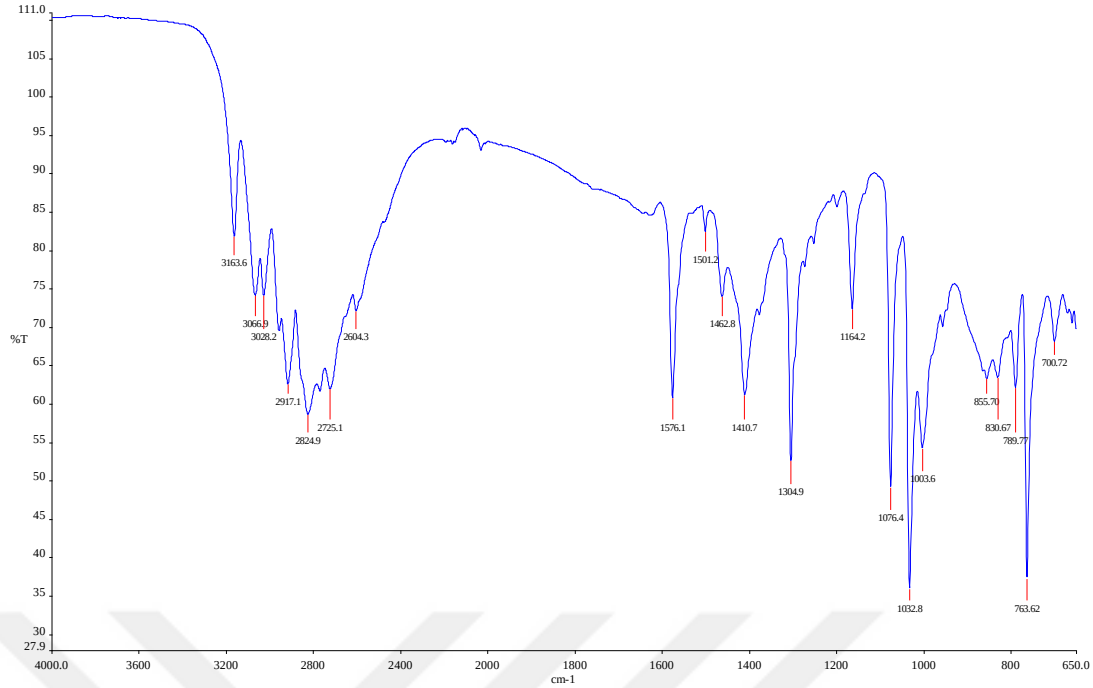
Şekil A.10: Nap-1-Pz ligantının FT-IR spektrumu.



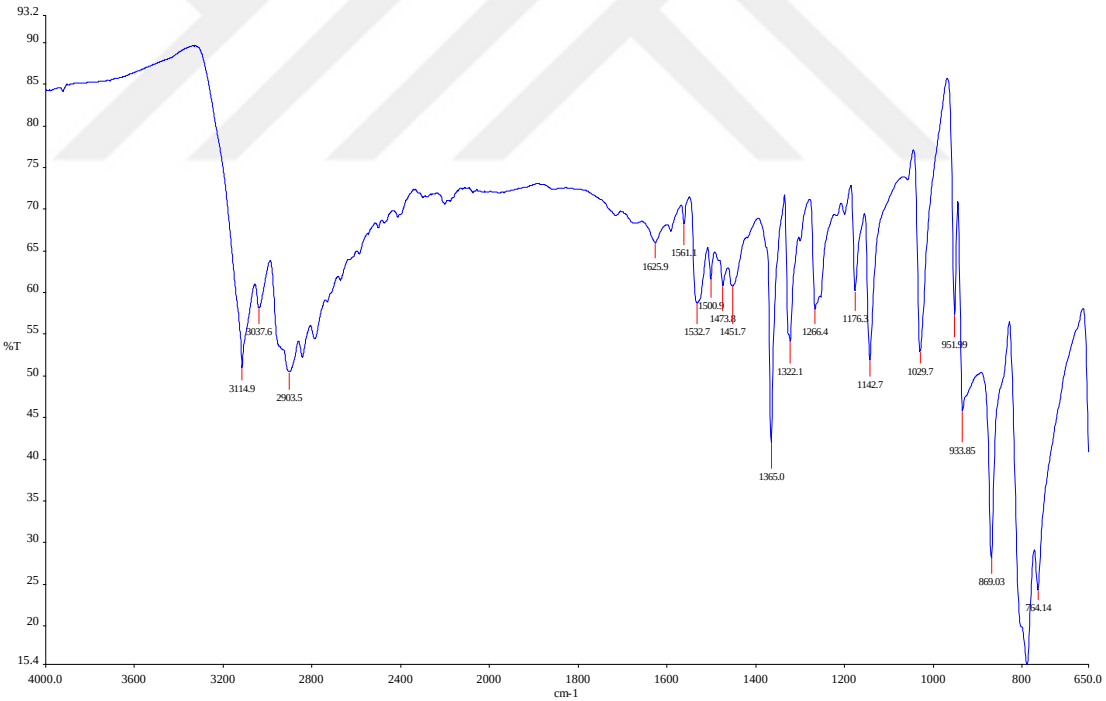
Şekil A.11: Nap-1-NO_2DMPz ligantının FT-IR spektrumu.



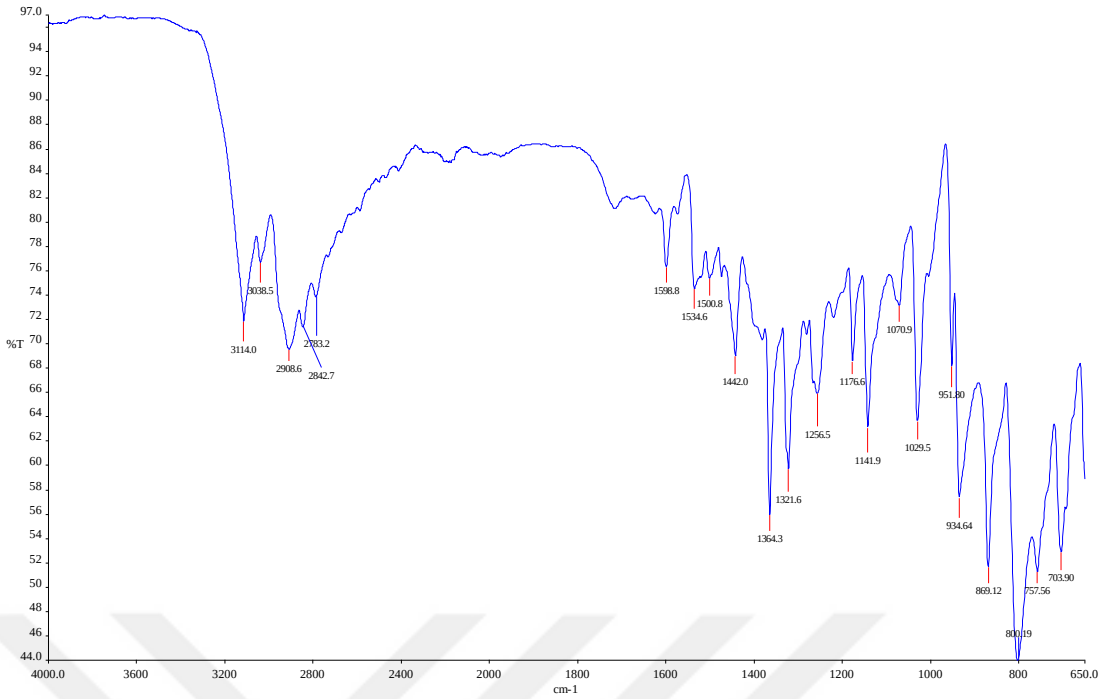
Şekil A.12: Nap-1-NO_2Pz ligantının FT-IR spektrumu.



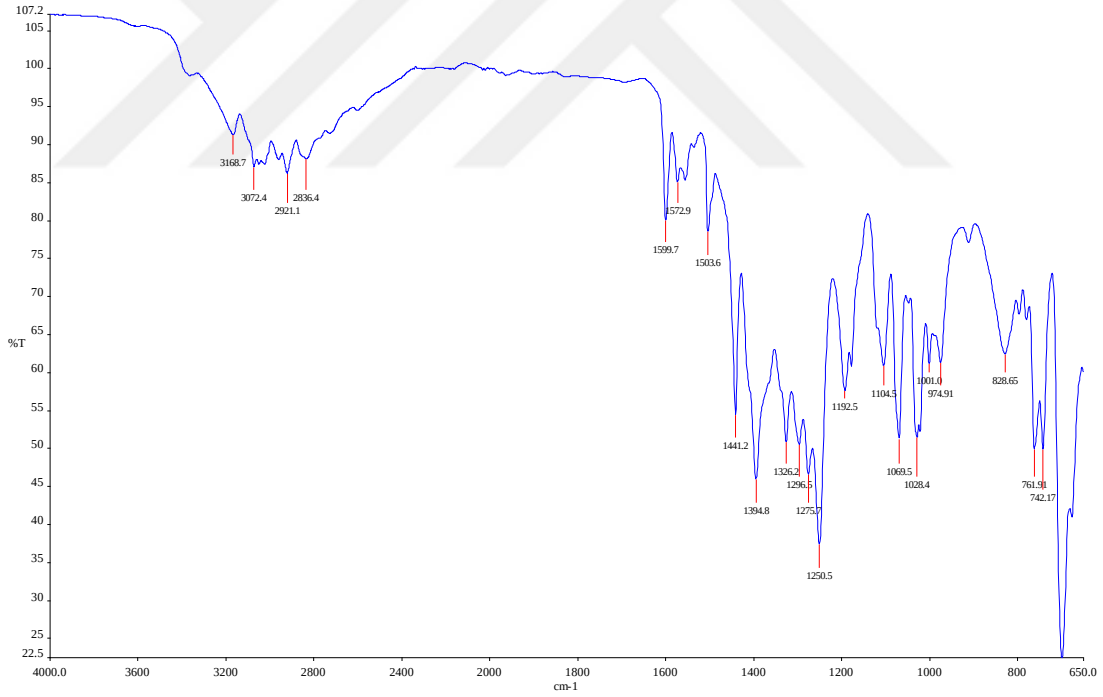
Şekil A.13: Nap-1-IDMPz ligantının FT-IR spektrumu.



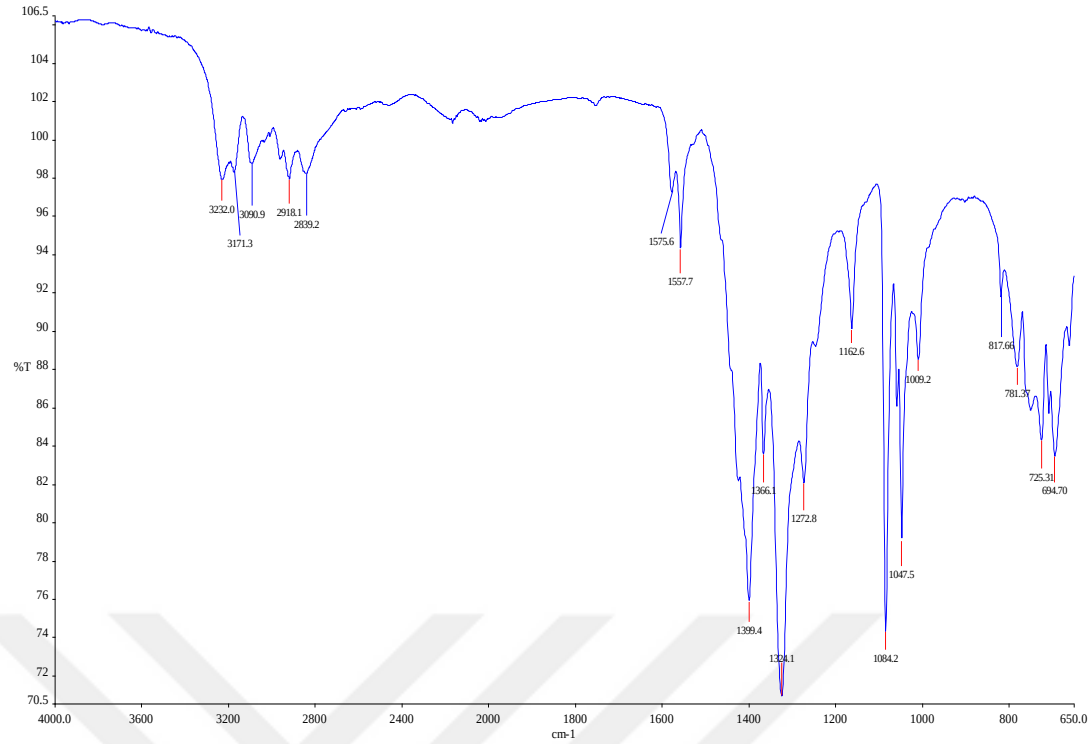
Şekil A.14: Nap-1-IPz ligantının FT-IR spektrumu.



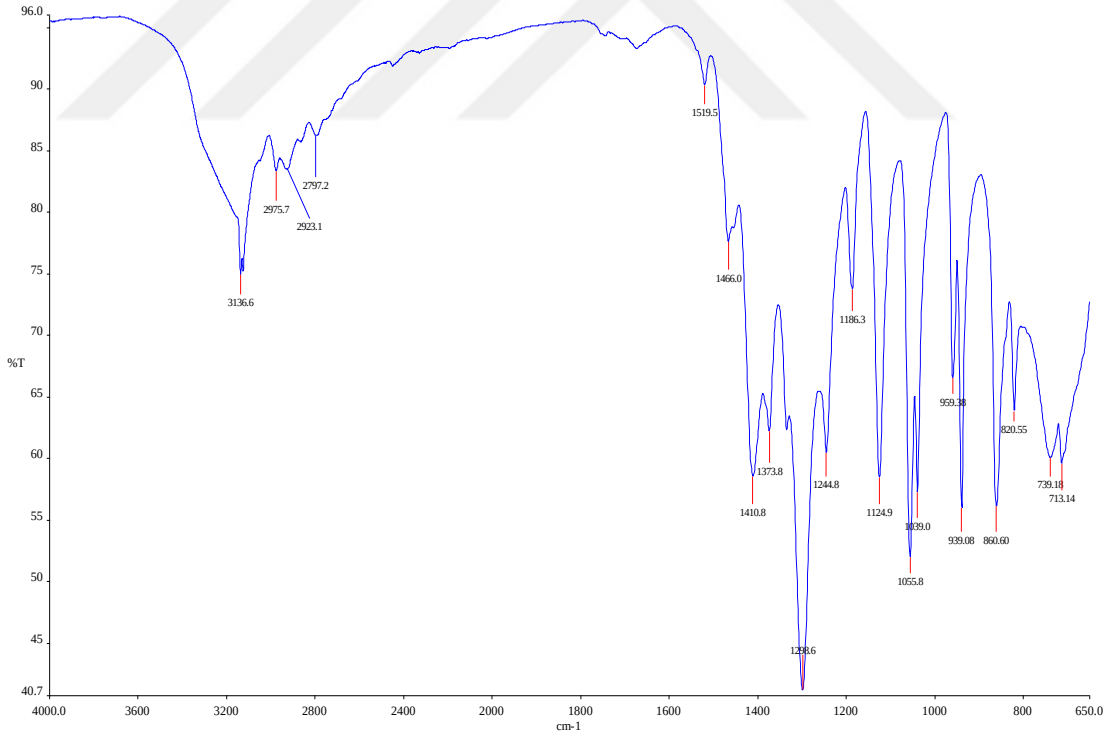
Şekil A.15: Ph-IPz ligantının FT-IR spektrumu.



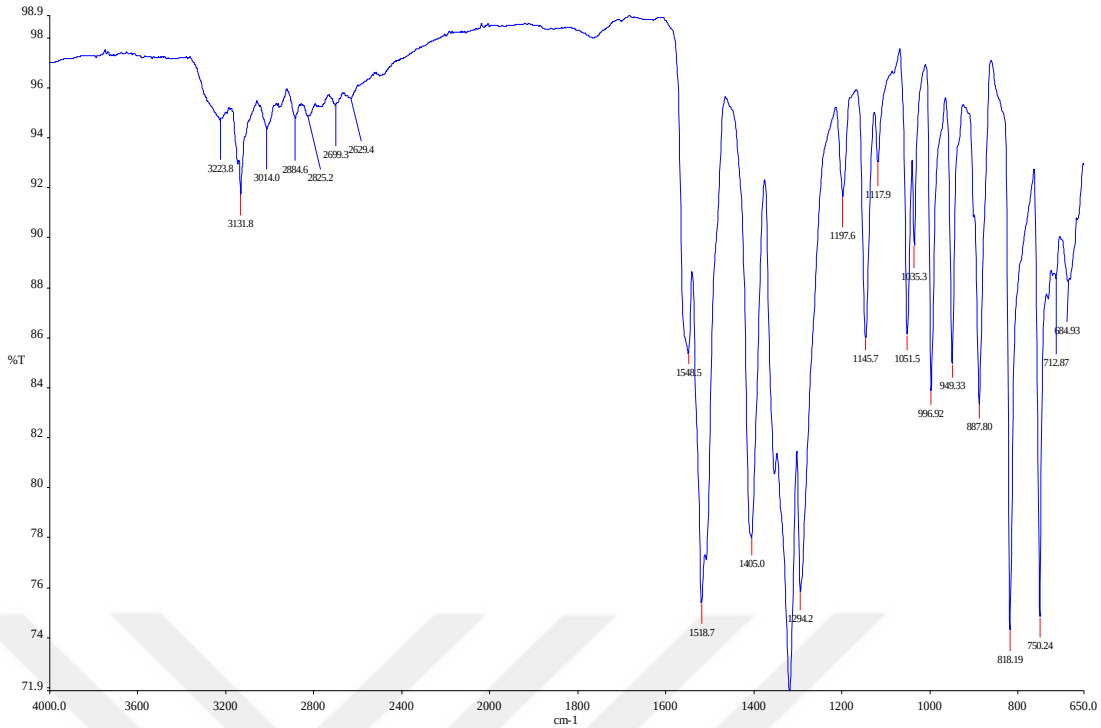
Şekil A.16: Ph-IDMPz ligantının FT-IR spektrumu.



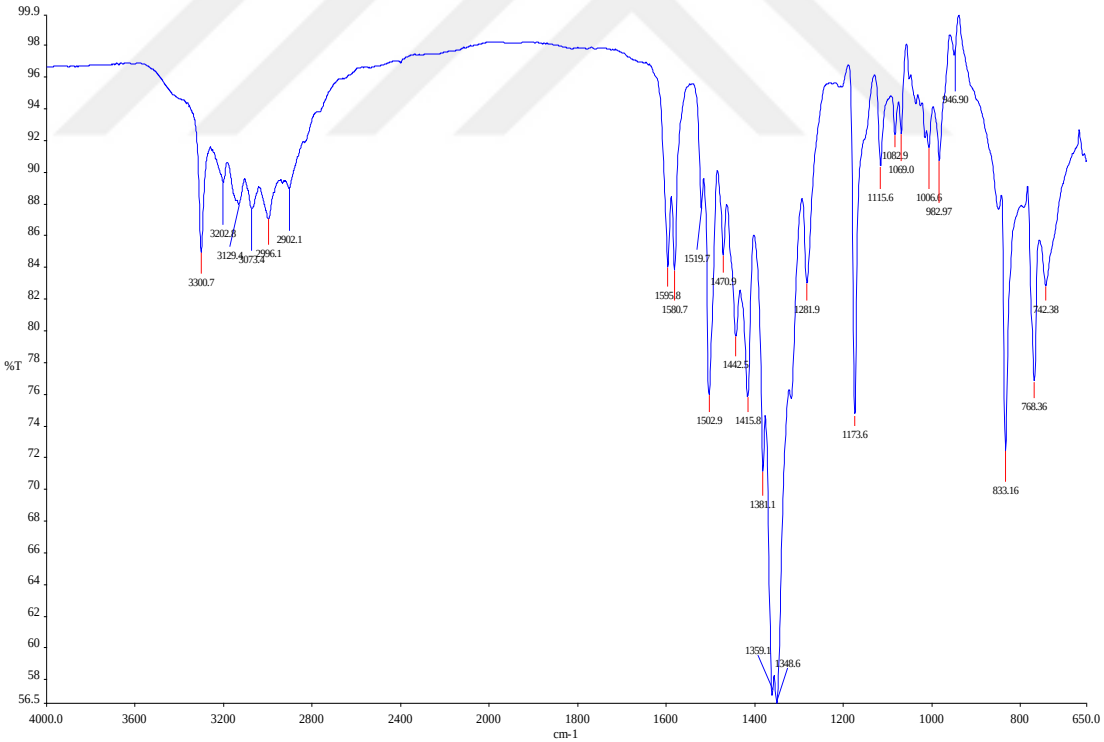
Şekil A.17: [Cu(I-DMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu.



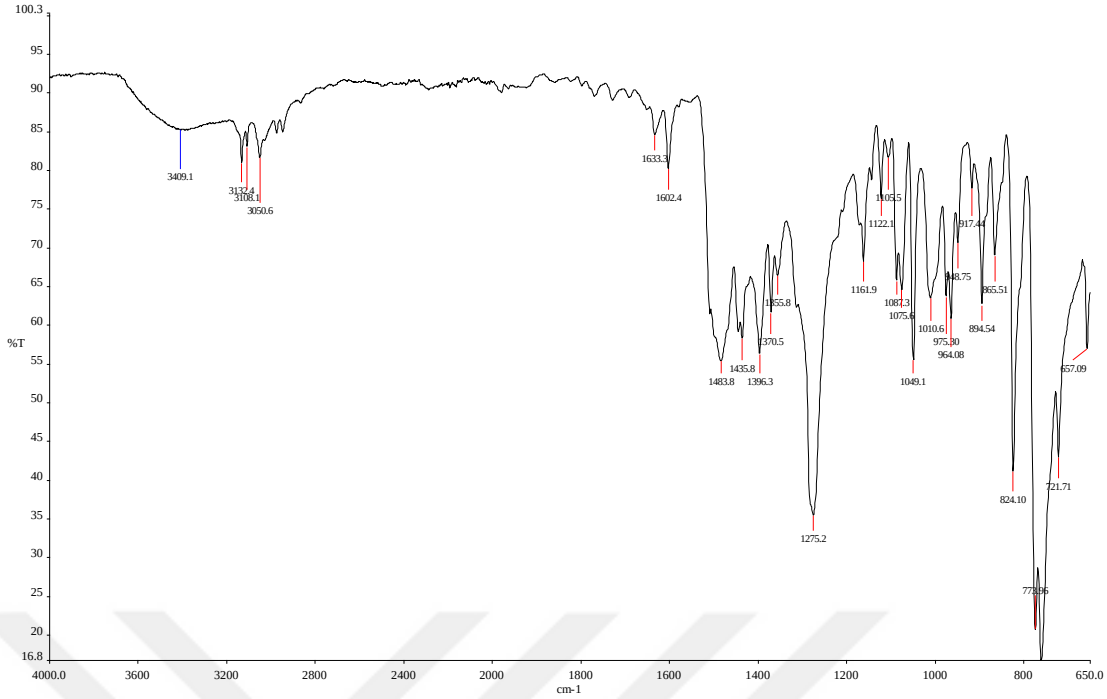
Şekil A.18: [Cu(I-Pz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu.



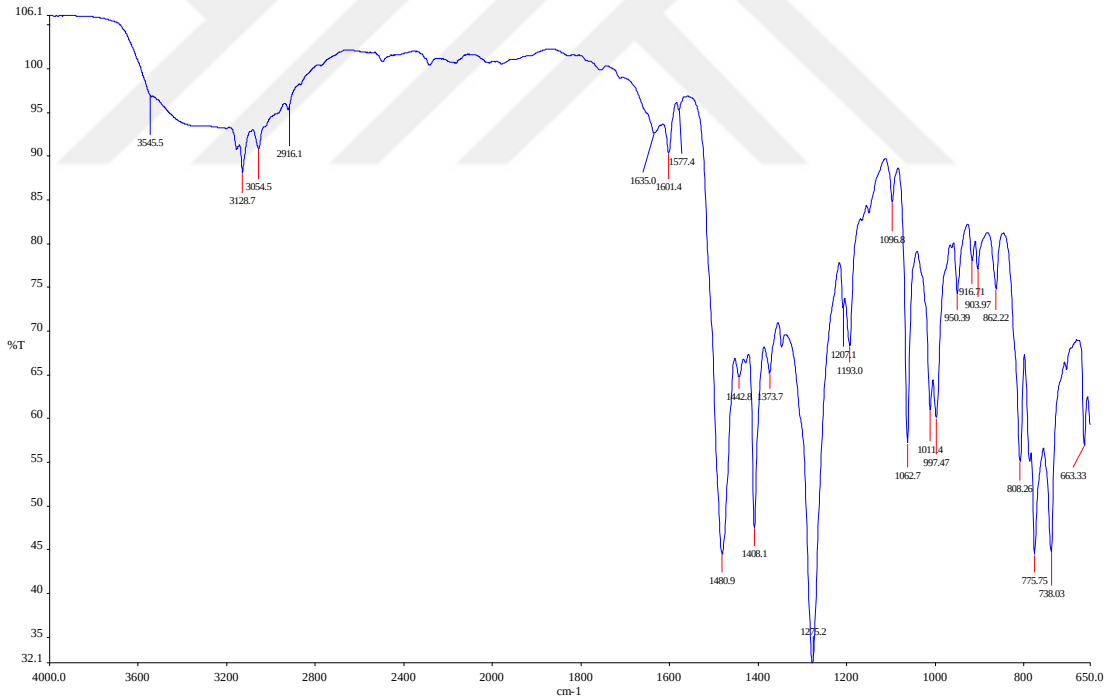
Şekil A.19: [$Cu(NO_2\text{-}DMPz)_4(NO_3)_2$].$H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu.



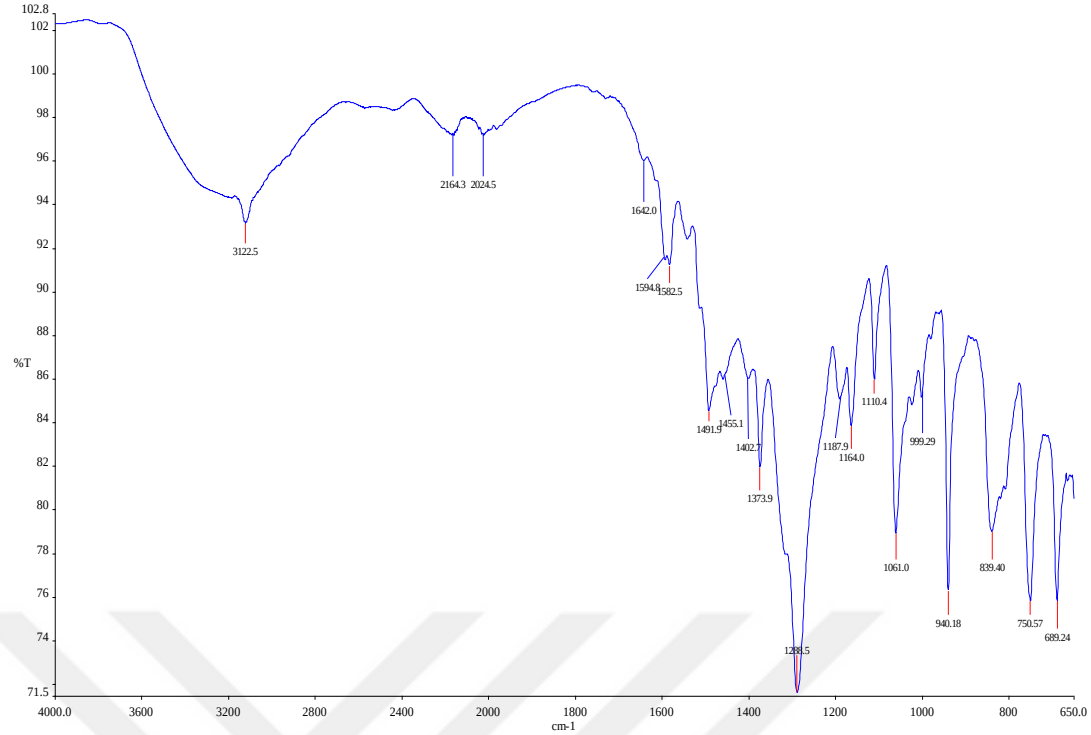
Şekil A.20: [$Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2$].$3H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu.



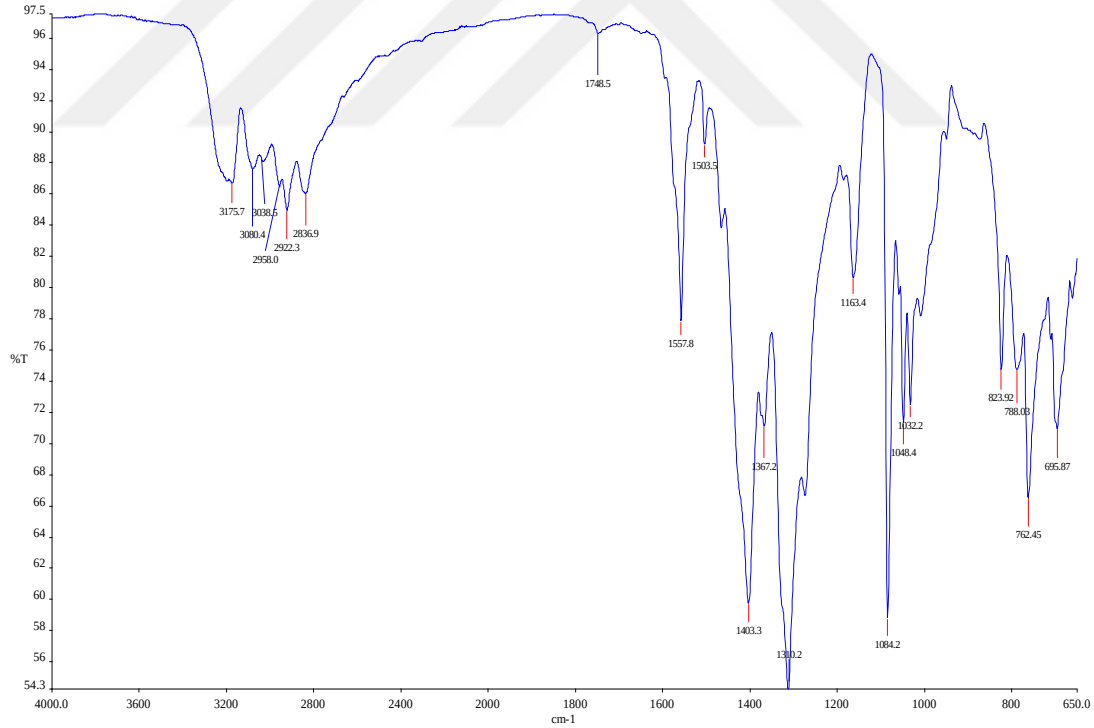
Şekil A.21: [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin FT-IR spektrumu.



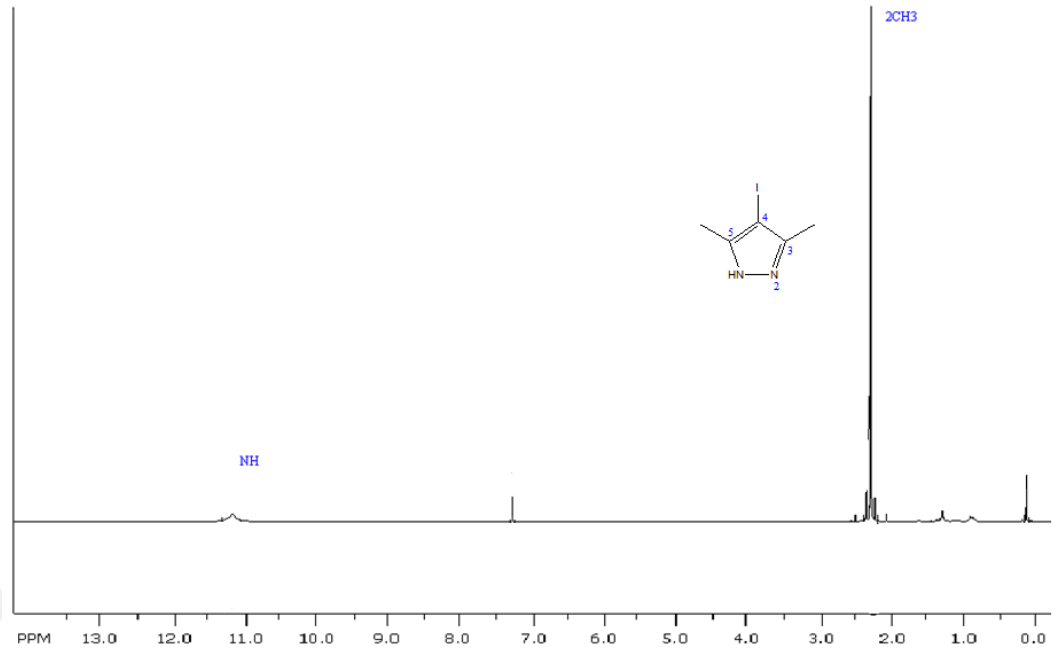
Şekil A.22: [Cu(MeNap-Pz)$_2$(NO$_3$)]NO$_3$.2H$_2$O kompleksinin FT-IR spektrumu.



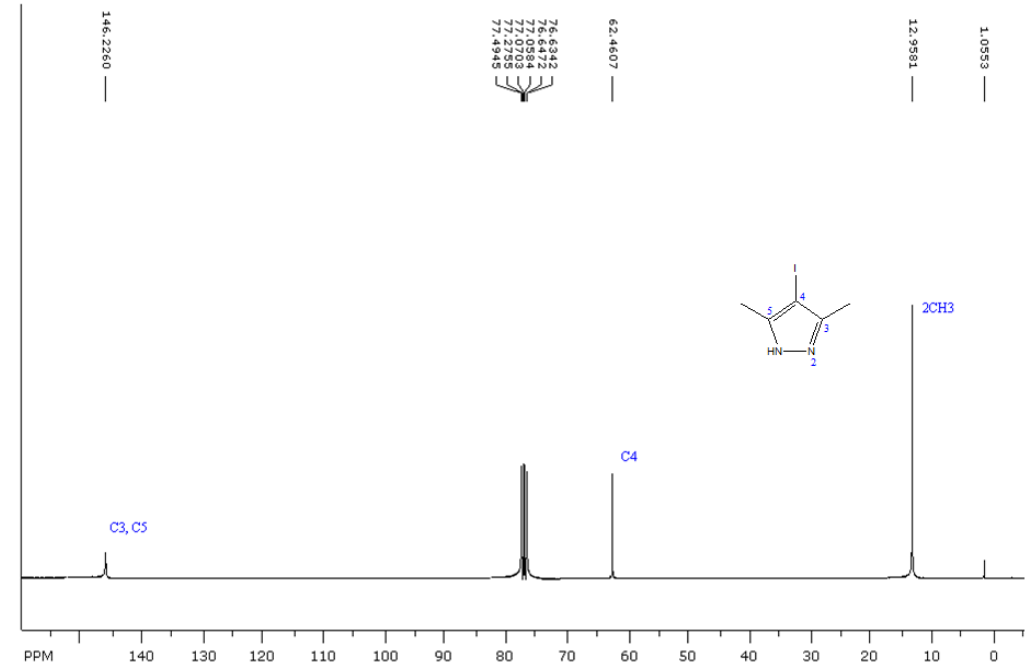
Şekil A.23: [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin FT-IR spektrumu.



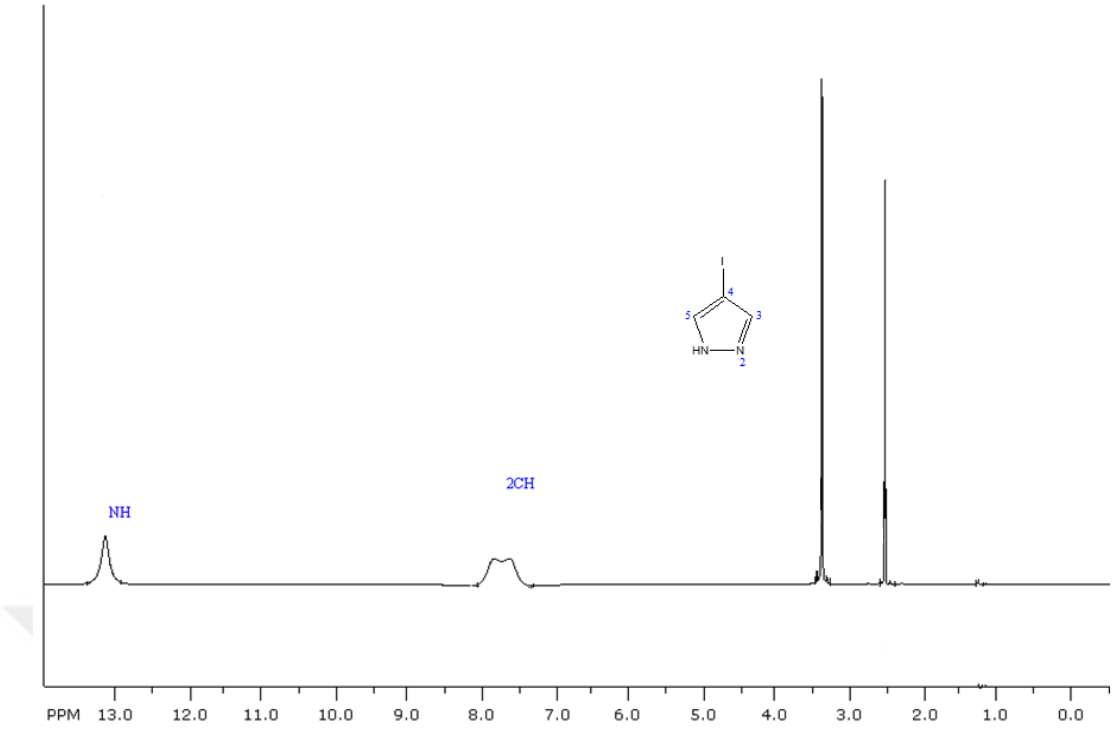
Şekil A.24: [Cu(Ph-IDMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$] kompleksinin FT-IR spektrumu.



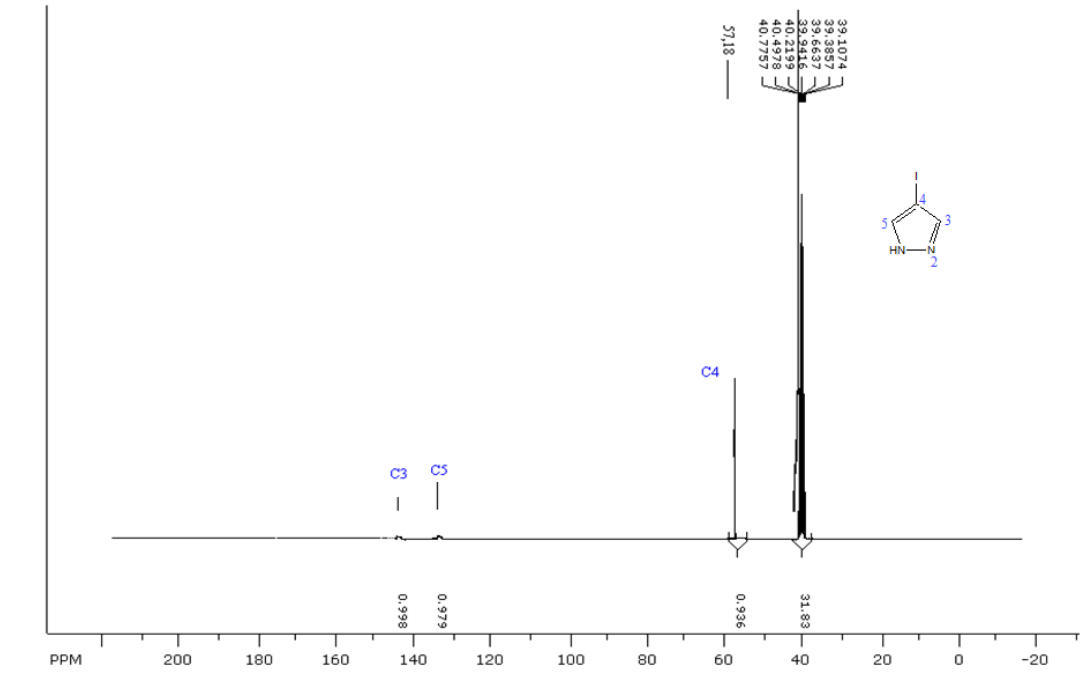
Şekil B.1: I-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



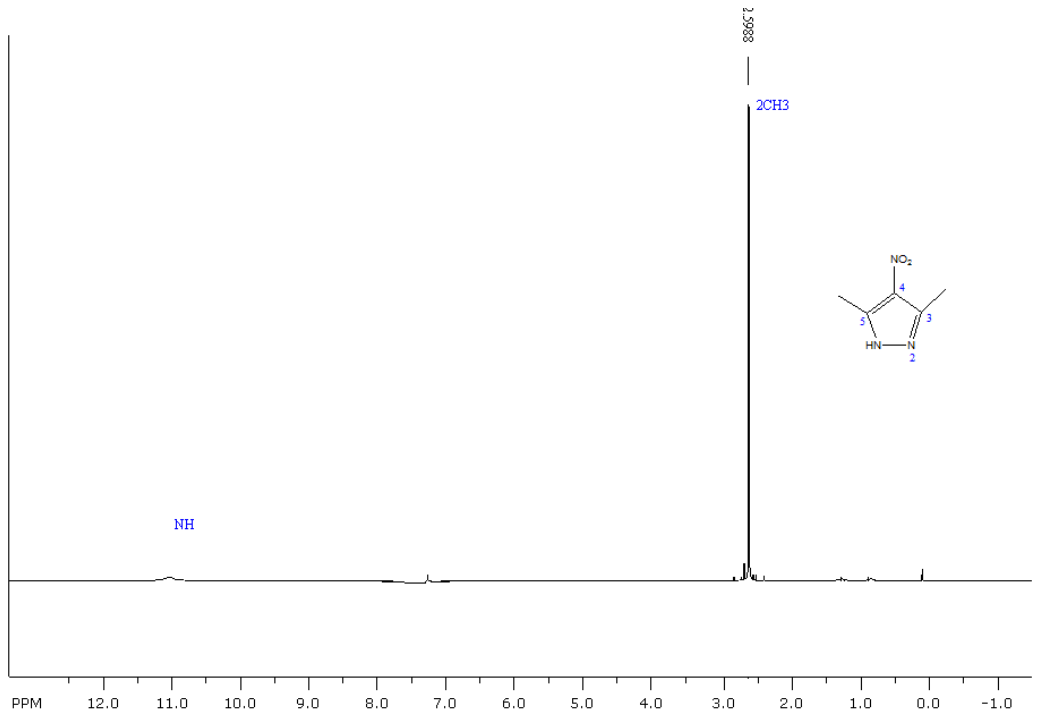
Şekil B.2: I-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



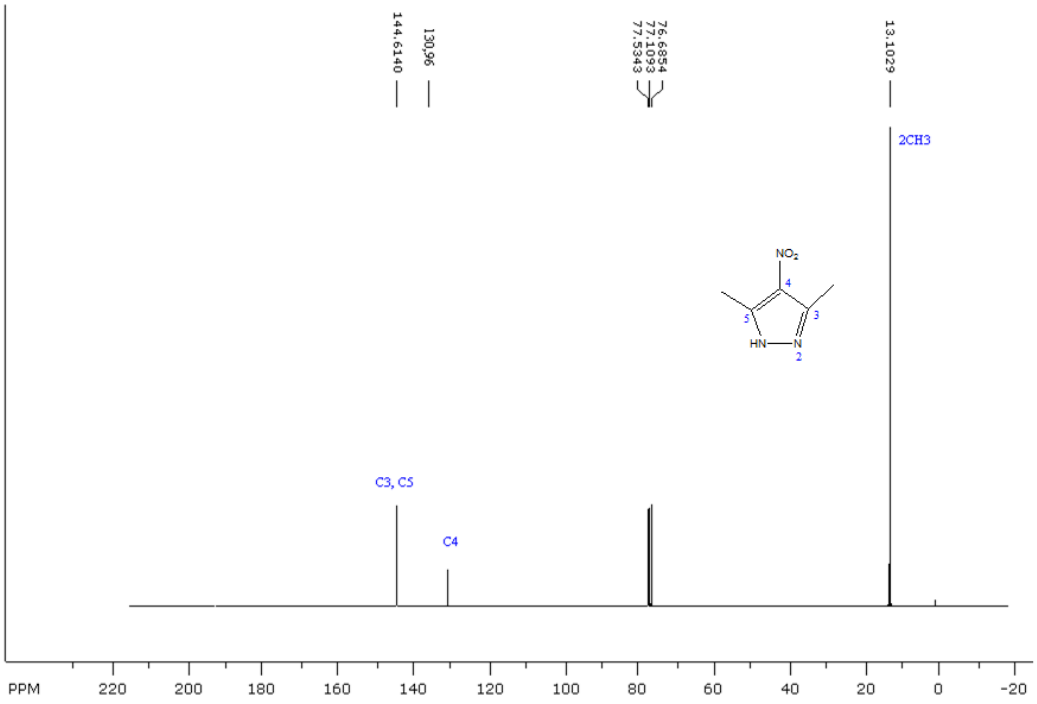
Şekil B.3: I-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



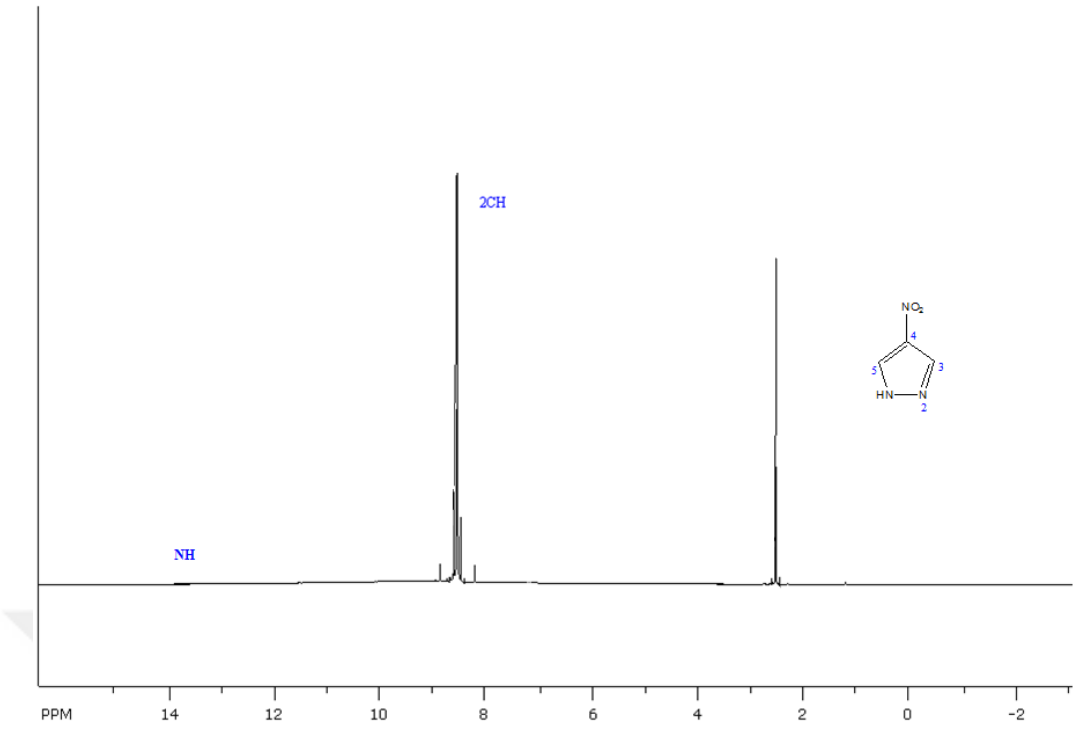
Şekil B.4: I-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



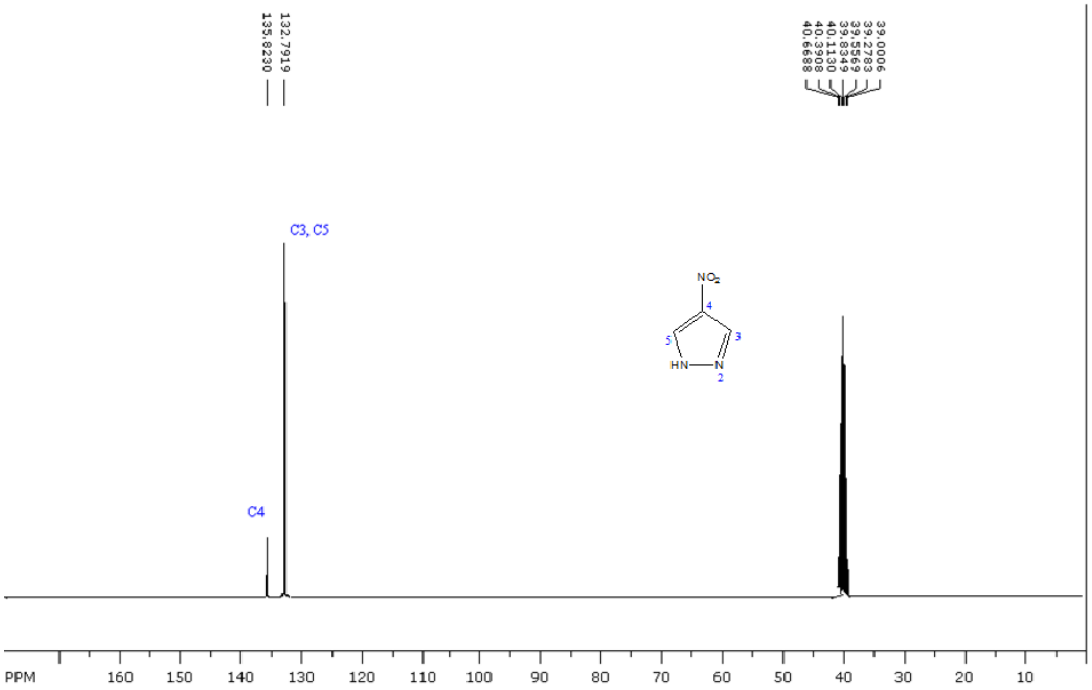
Şekil B.5: NO_2-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



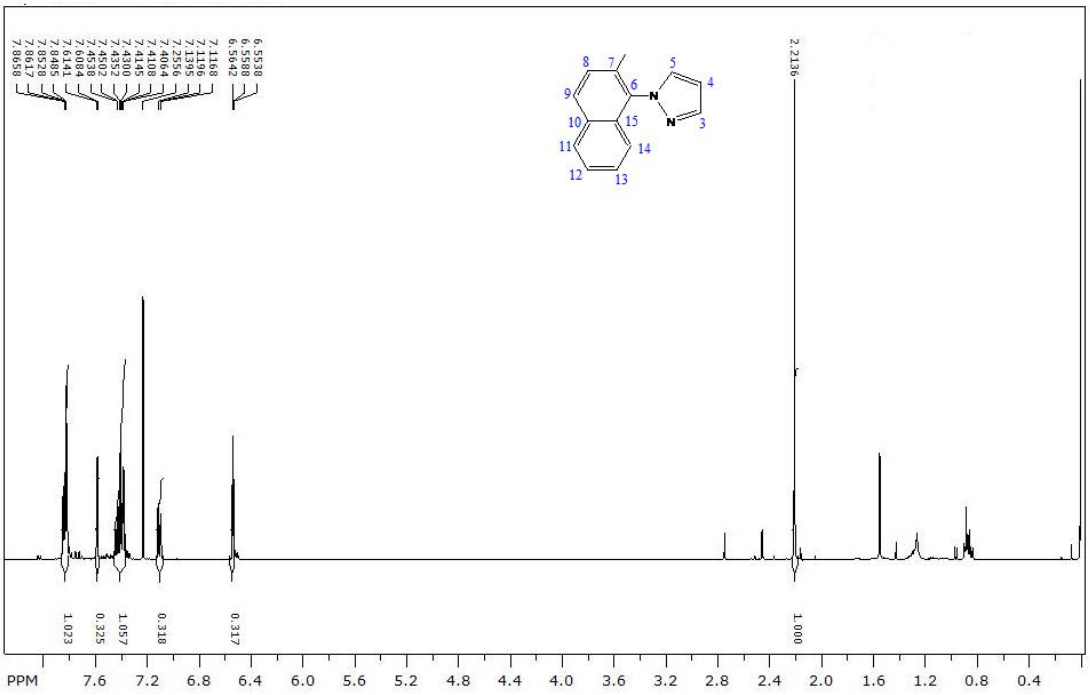
Şekil B.6: NO_2-DMPz ligantının $CDCl_3$ içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



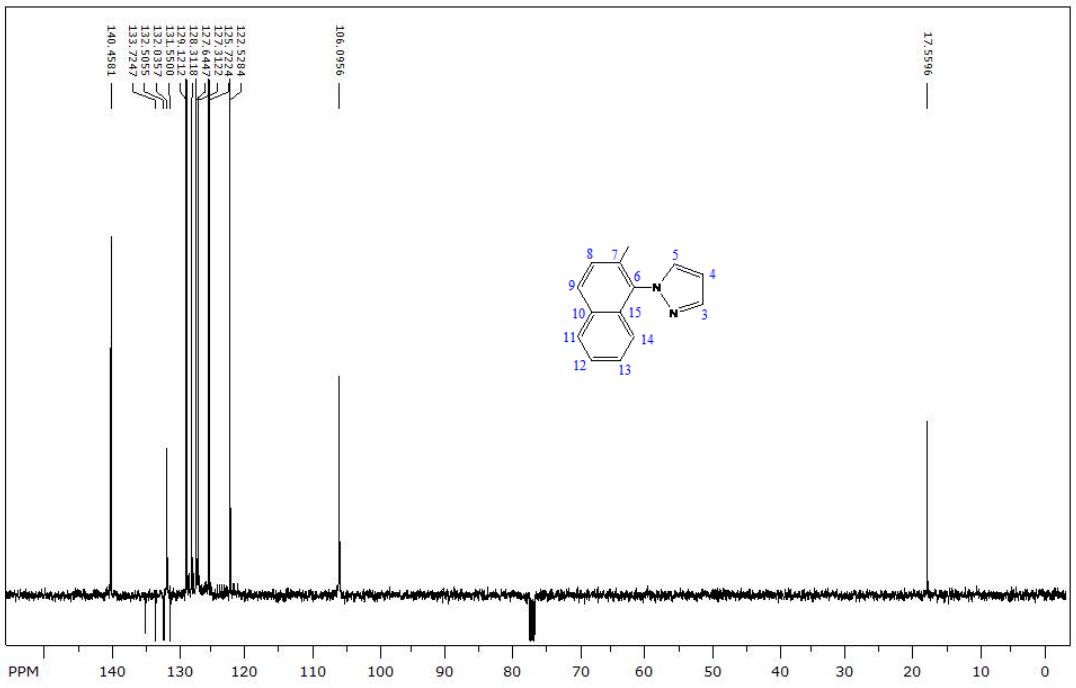
Şekil B.7: NO_2-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 300 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



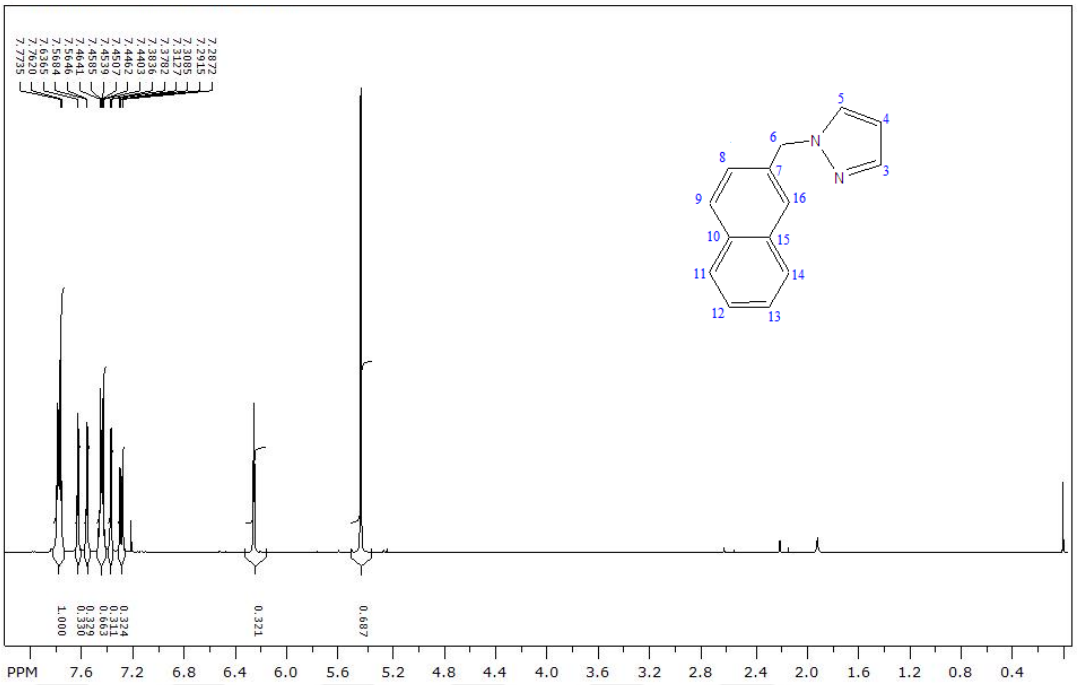
Şekil B.8: NO_2-Pz ligantının DMSO-d_6 içinde 75 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



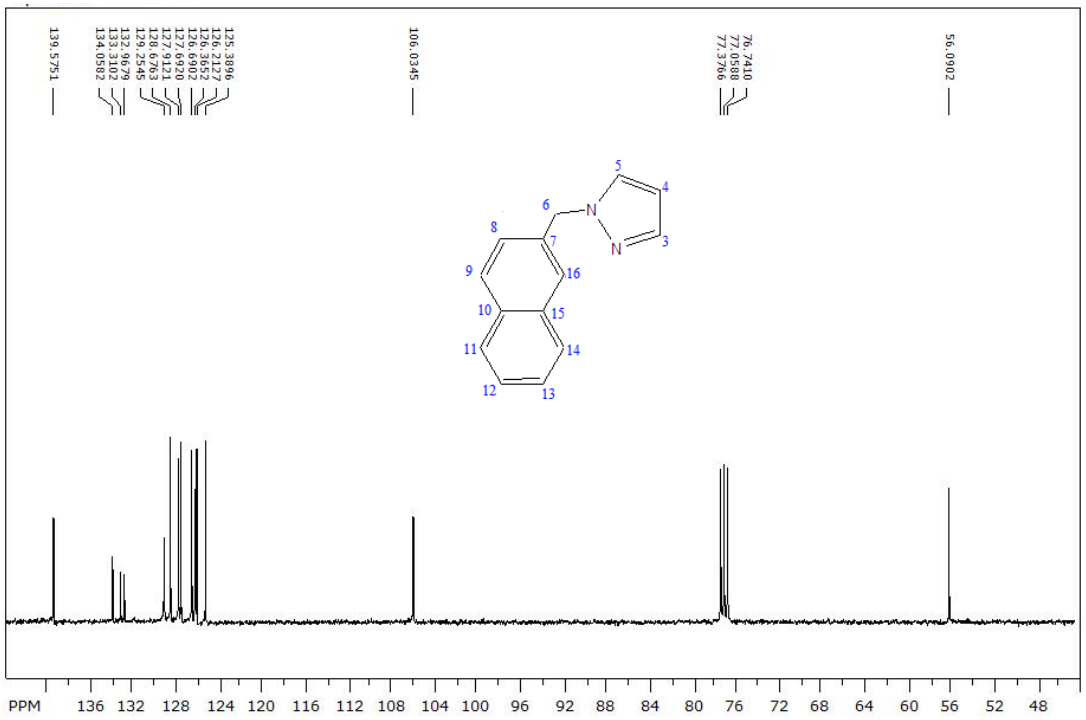
Şekil B.9: MeNap-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 400 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



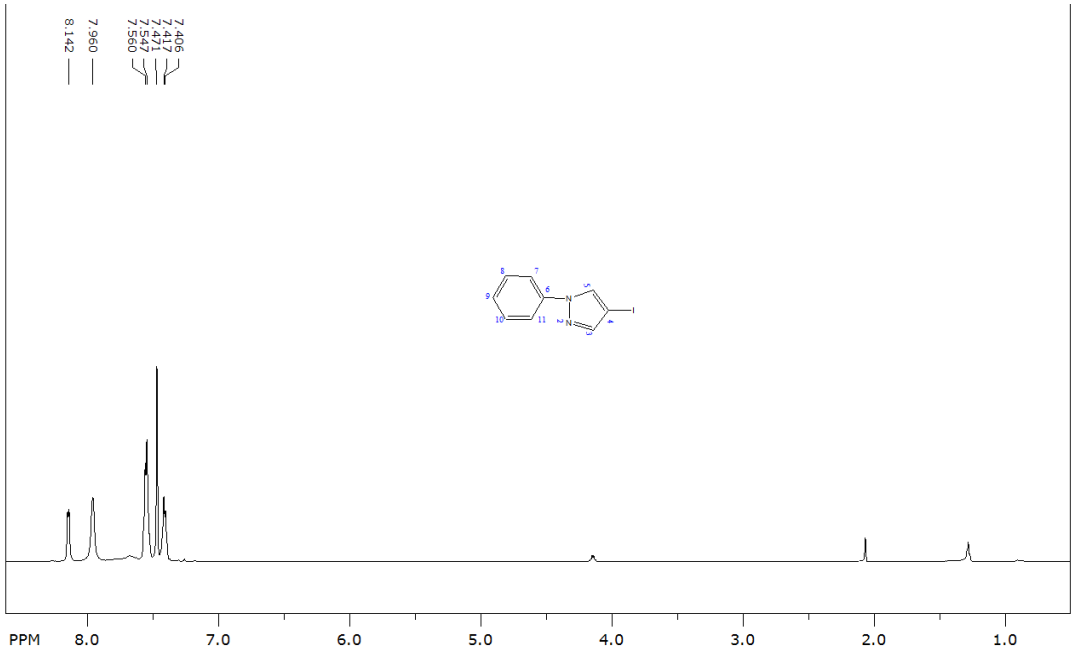
Şekil B.10: MeNap-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 100.6 MHz'de ^{13}C-NMR (ATP) spektrumu.



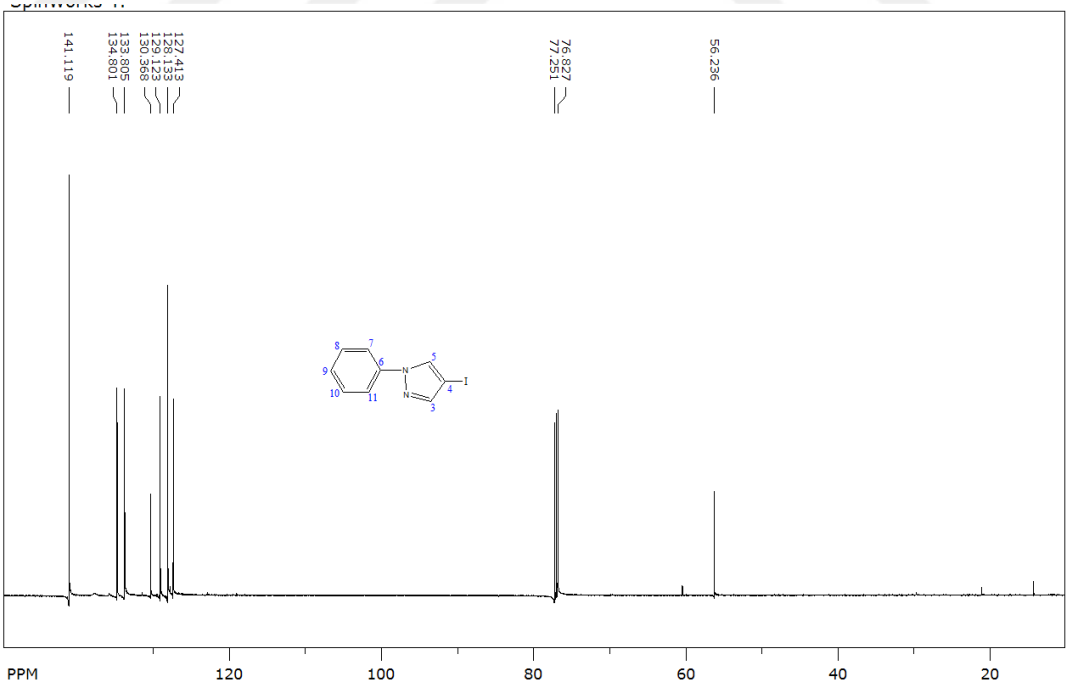
Şekil B.11: NapMe-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 400 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



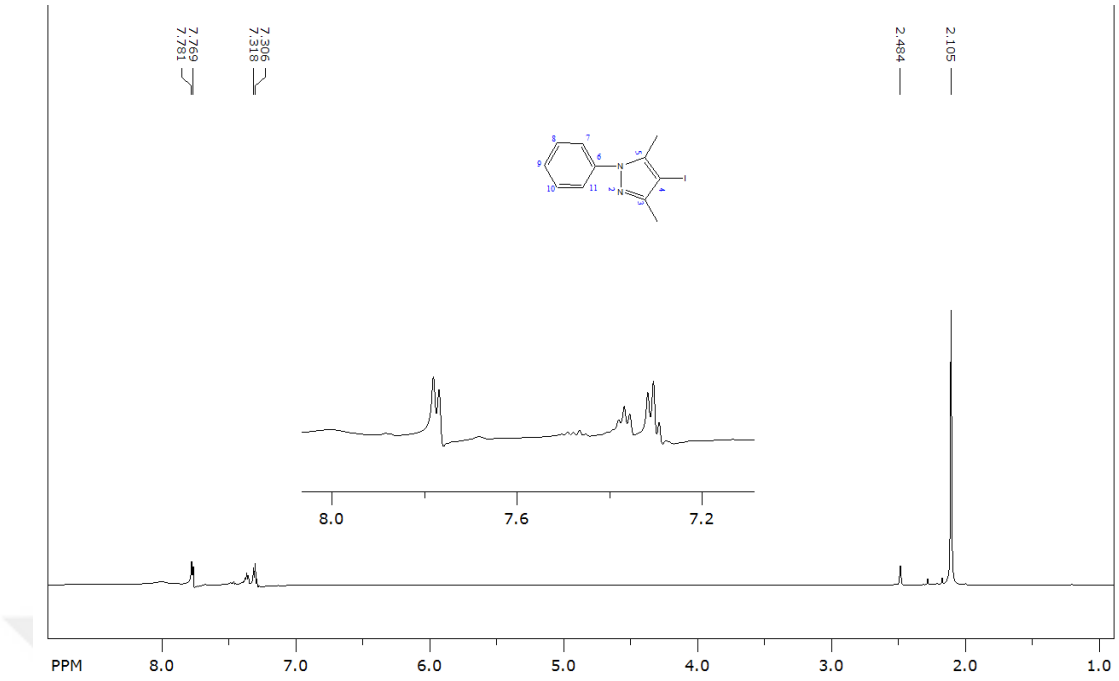
Şekil B.12: NapMe-Pz ligantının $CDCl_3$ içinde 100.6 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



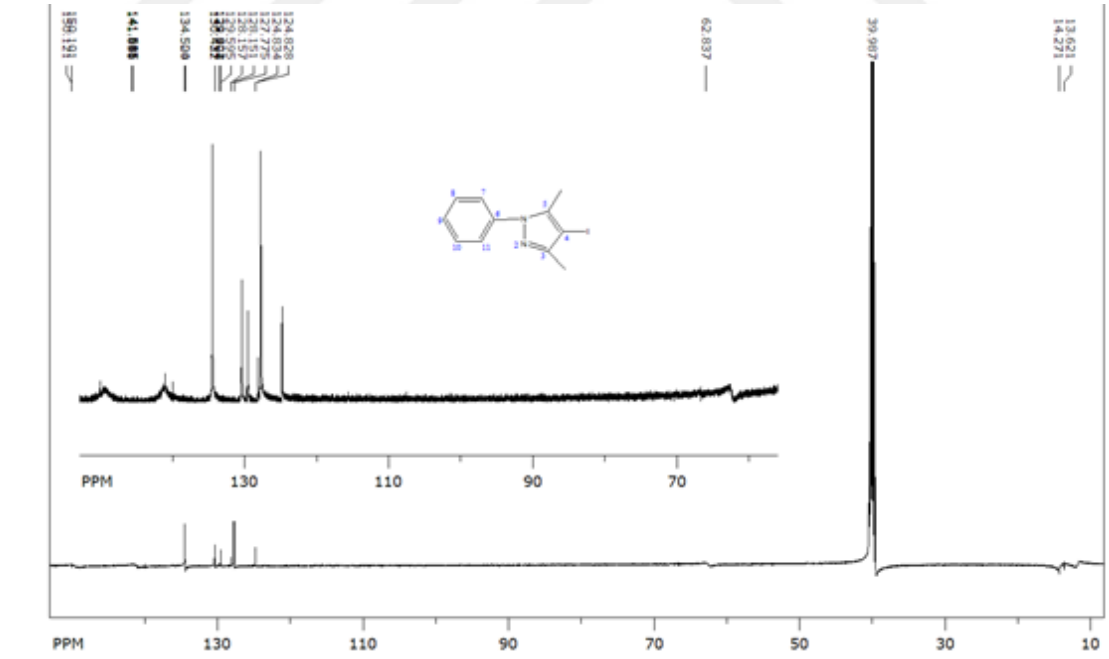
Şekil B.13: Ph-IPz ligantının $CDCl_3$ içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



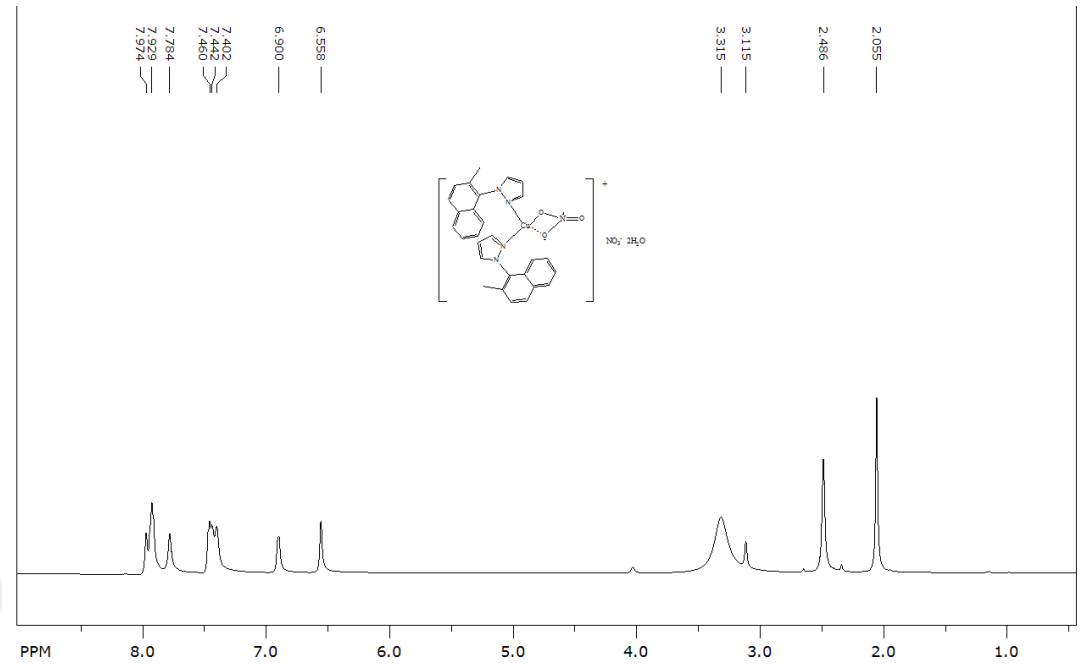
Şekil B.14: Ph-IPz ligantının $CDCl_3$ içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



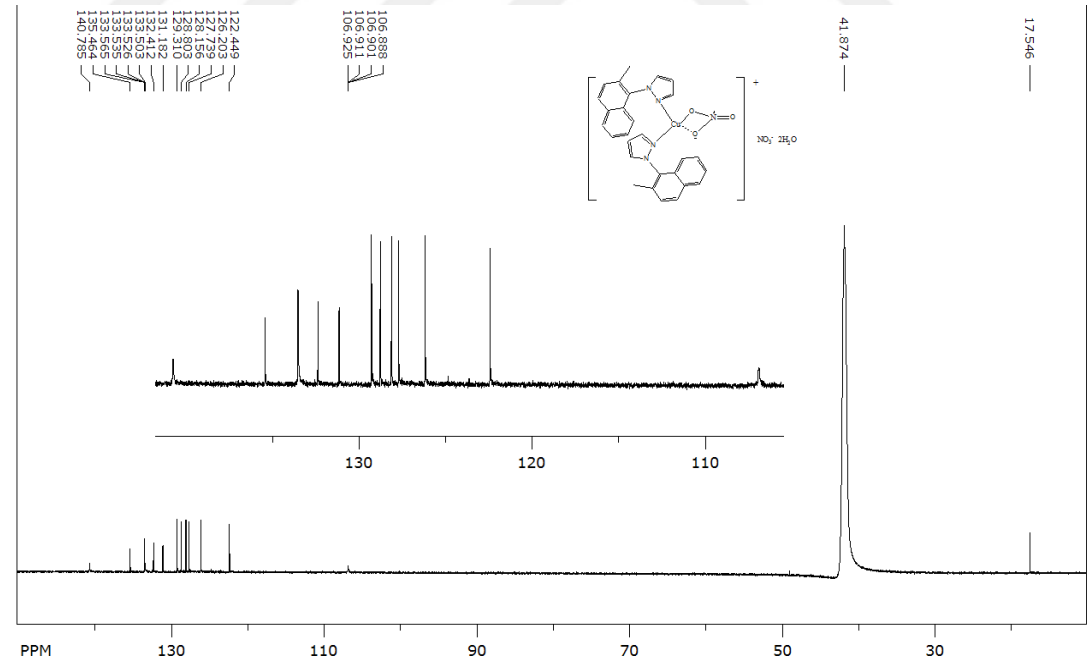
Şekil B.15: Ph-IDMPz ligantının DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



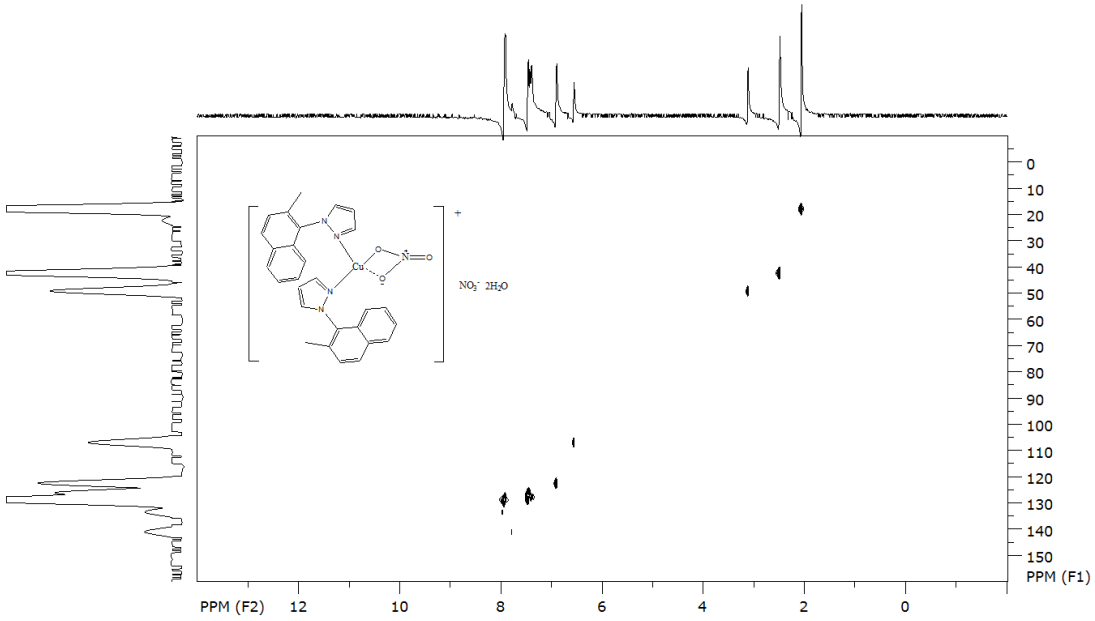
Şekil B.16: Ph-IDMPz ligantının DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



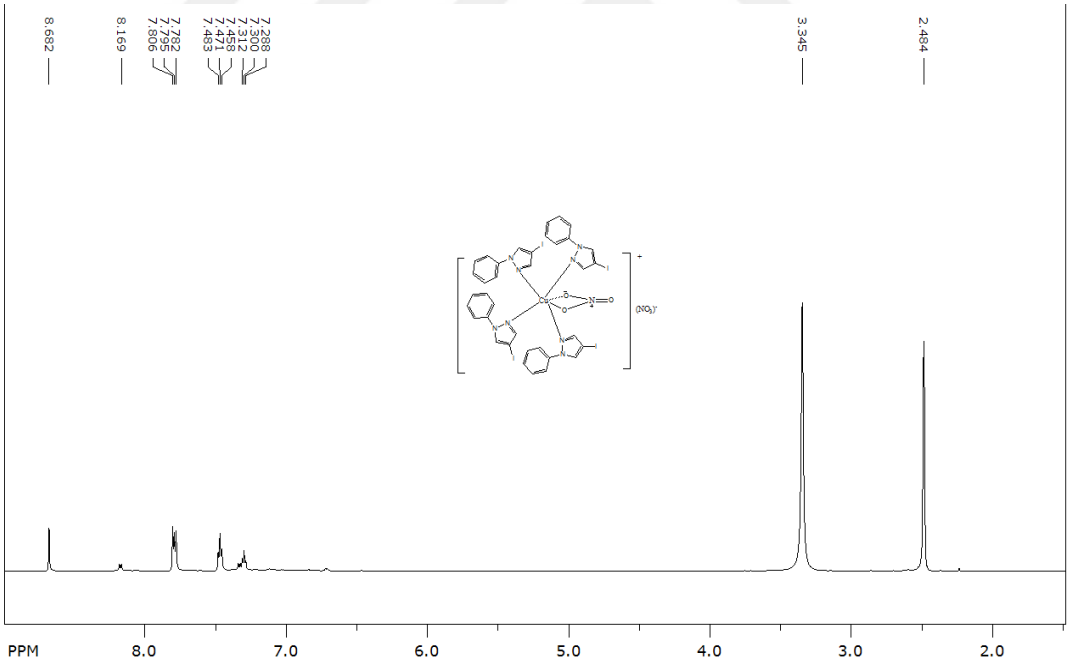
Şekil B.17: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



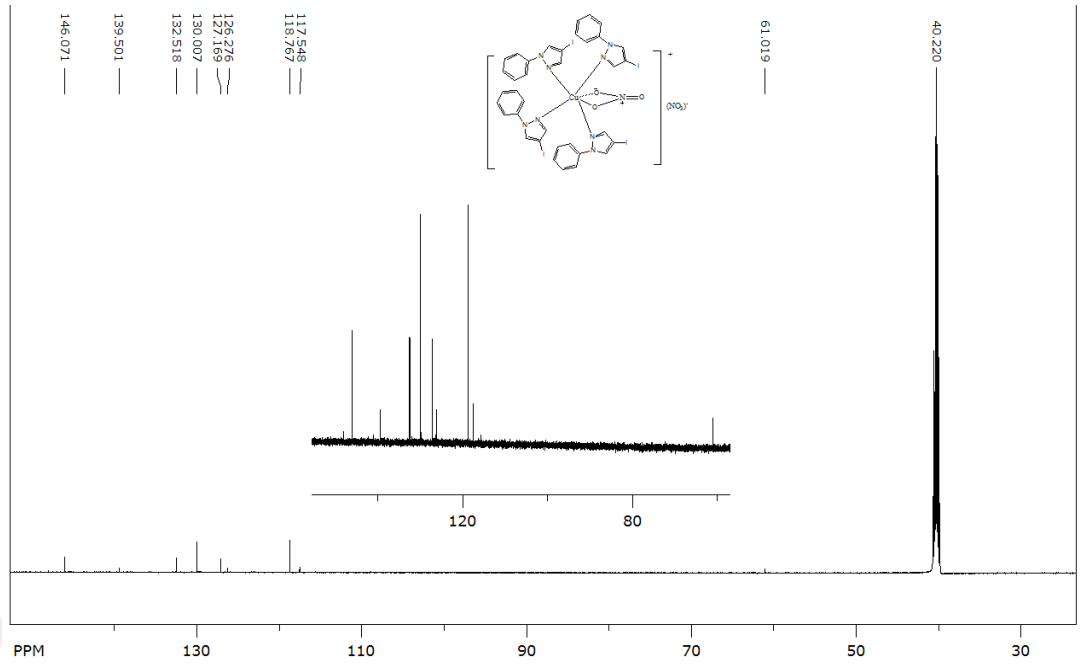
Şekil B.18: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



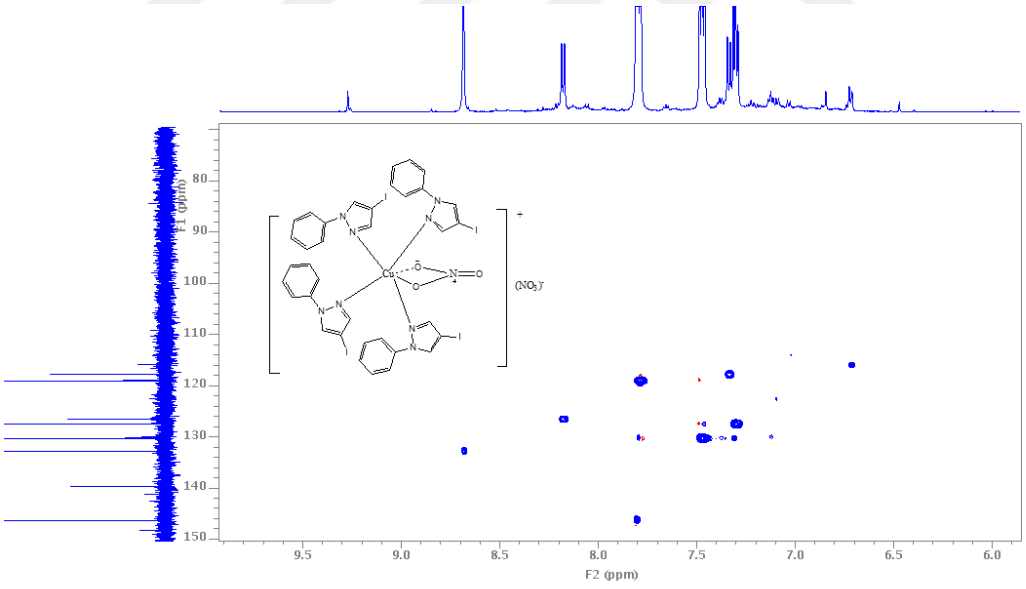
Şekil B.19: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin HETCOR-NMR spektrumu.



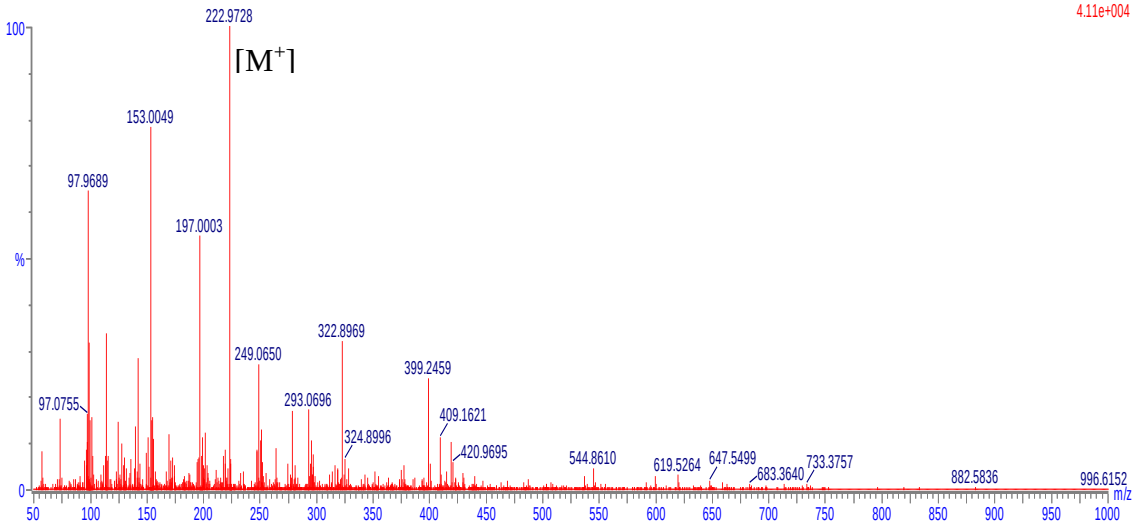
Şekil B.20: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 600 MHz'de ^{1}H-NMR spektrumu.



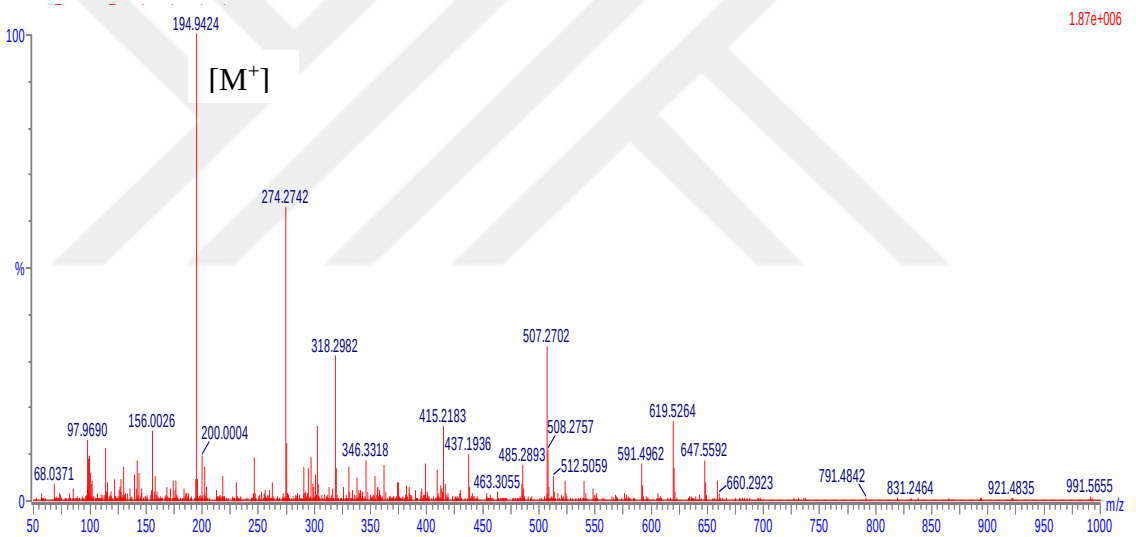
Şekil B.21: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin DMSO-d_6 içinde 150 MHz'de ^{13}C-NMR spektrumu.



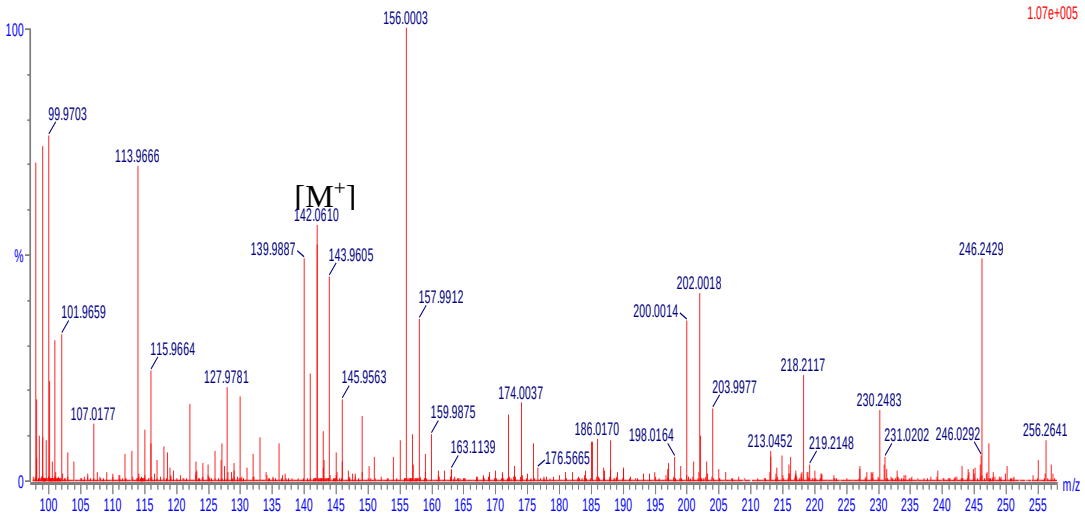
Şekil B.22: $[Cu(Ph\text{-}IPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin HETCOR-NMR spektrumu.



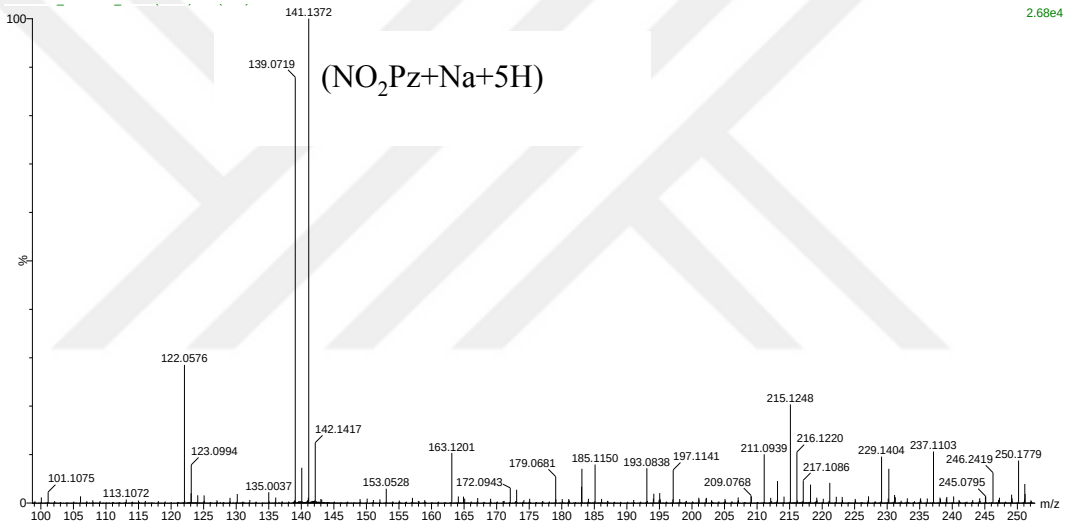
Şekil C.1: I-DMPz ligantının kütle spektrumu.



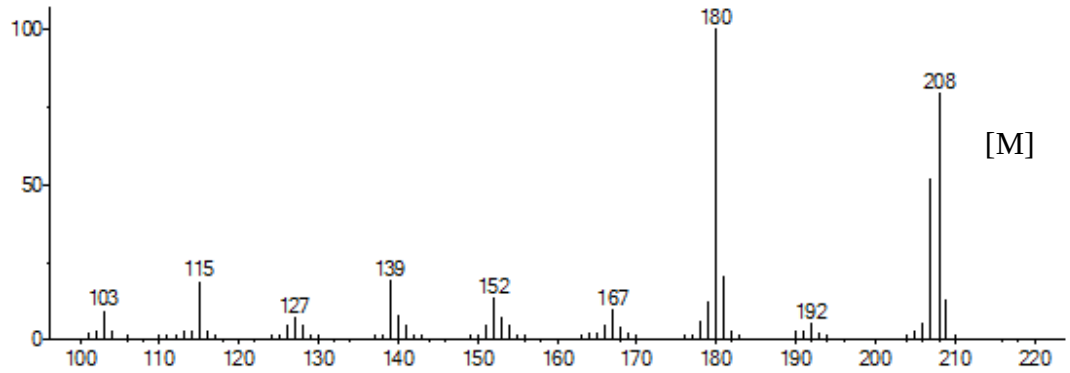
Şekil C.2: I-Pz ligantının kütle spektrumu.



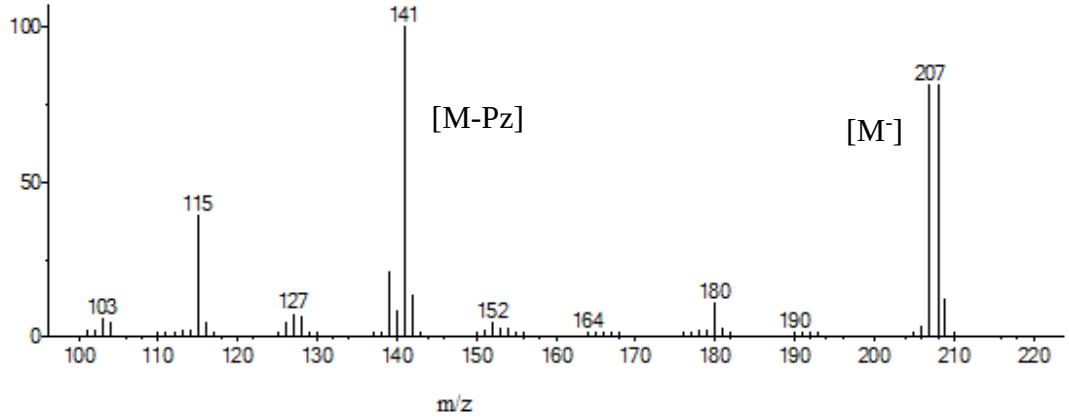
Şekil C.3: NO_2-DMPz ligantının kütle spektrumu.



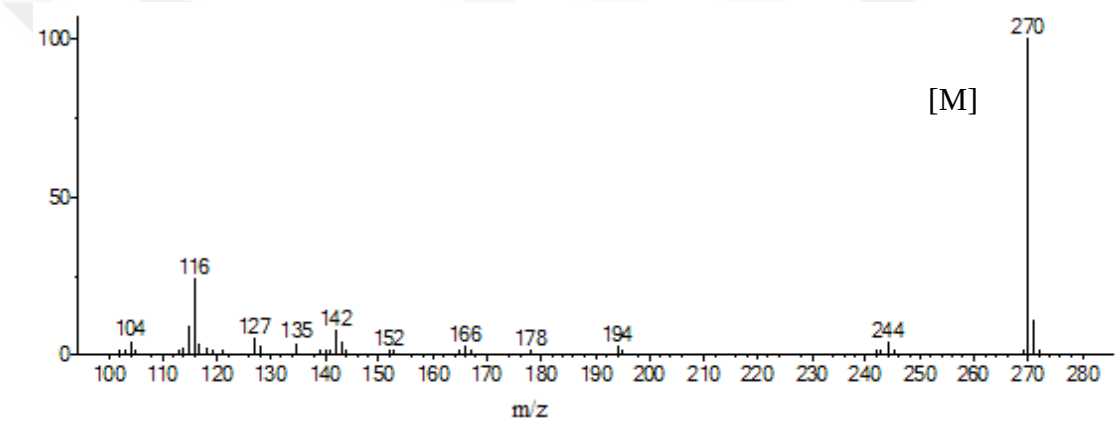
Şekil C.4: NO_2-Pz ligantının kütle spektrumu.



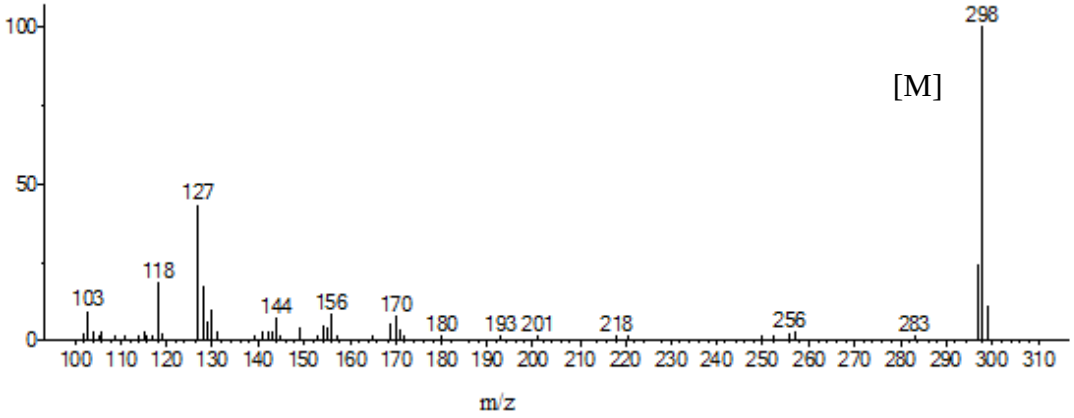
Şekil C.5: MeNap-Pz ligantının kütle spektrumu.



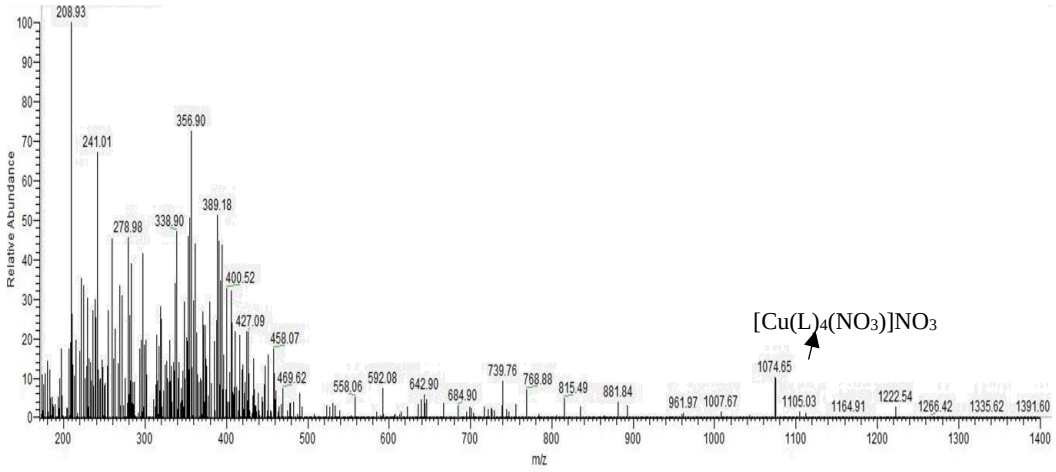
Şekil C.6: NapMe-Pz ligantının kütle spektrumu.



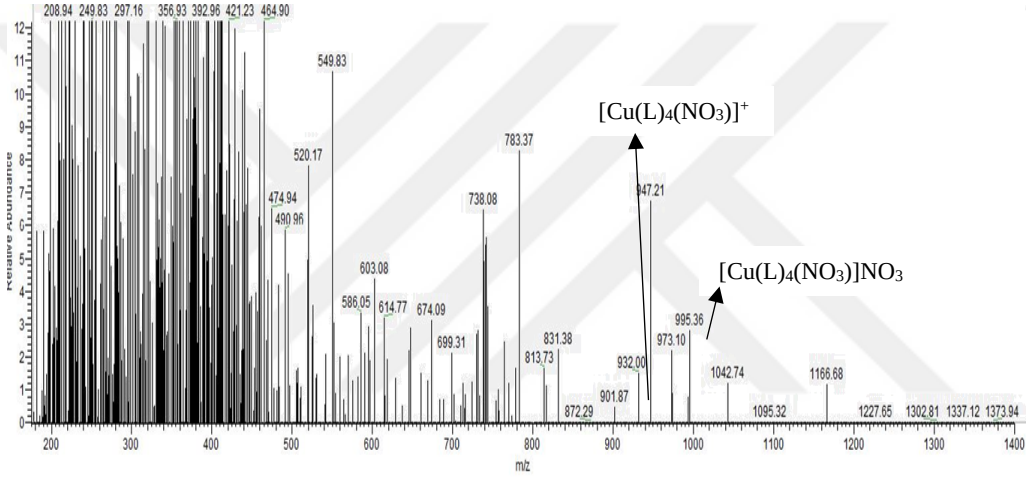
Şekil C.7: Ph-IPz ligantının kütle spektrumu.



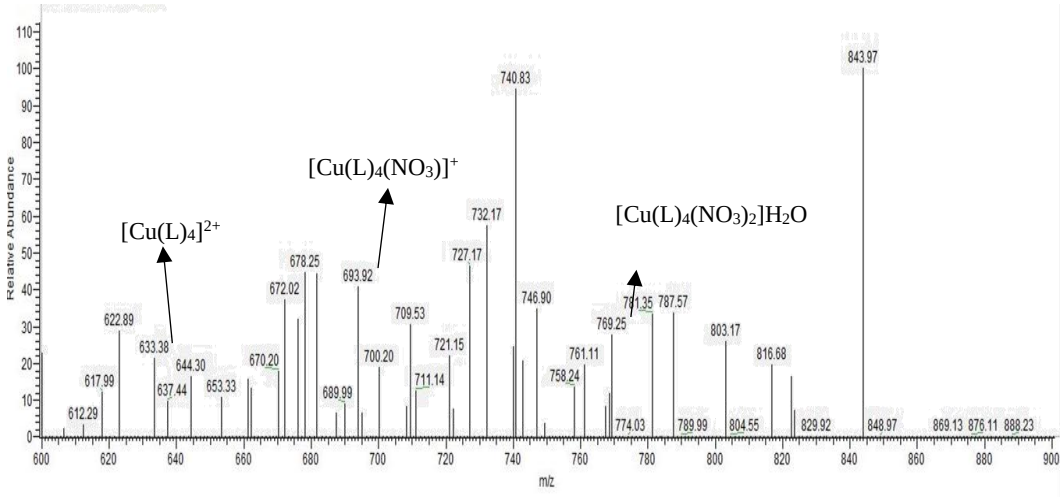
Şekil C.8: Ph-IDMPz ligantının kütle spektrumu.



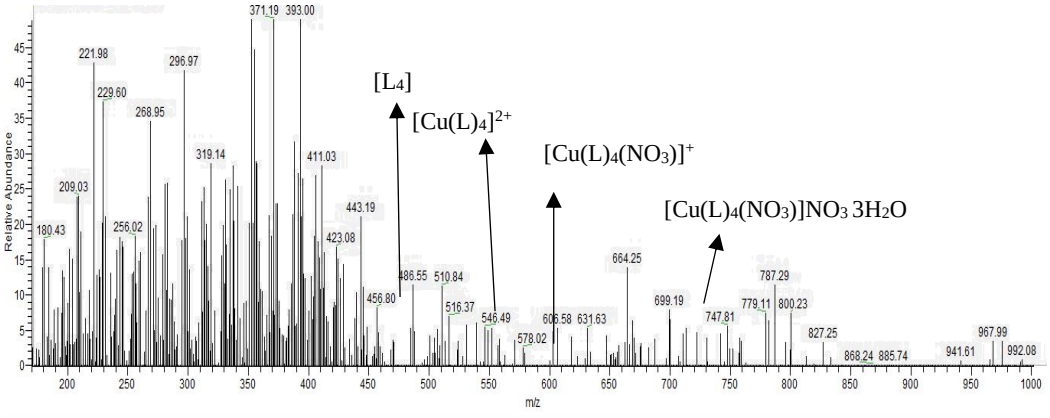
Şekil C.9: [Cu(I-DMPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin kütle spektrumu



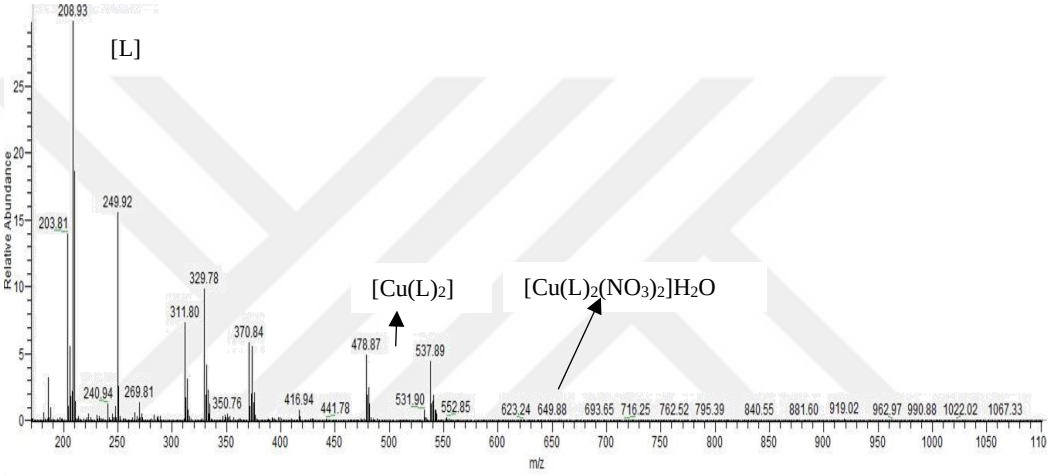
Şekil C.10: [Cu(I-Pz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin kütle spektrumu.



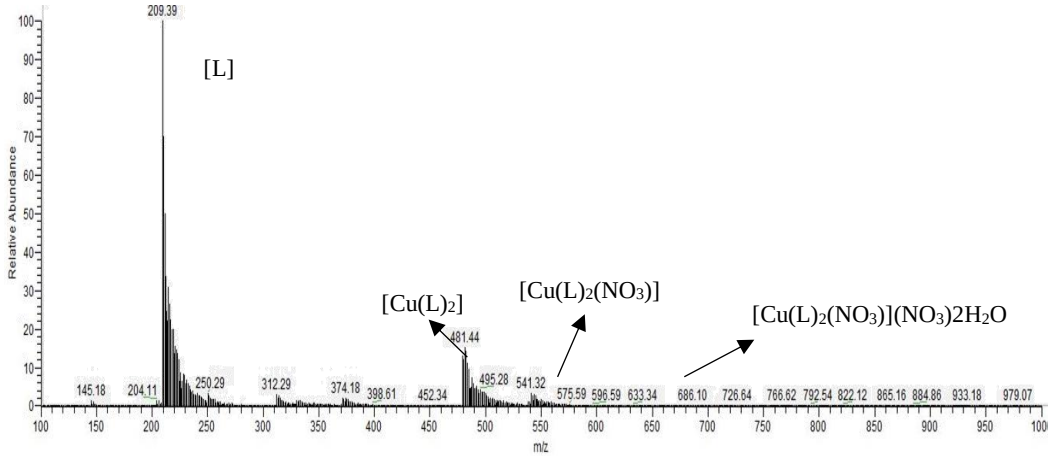
Şekil C.11: [Cu(NO$_2$-DMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin kütle spektrumu.



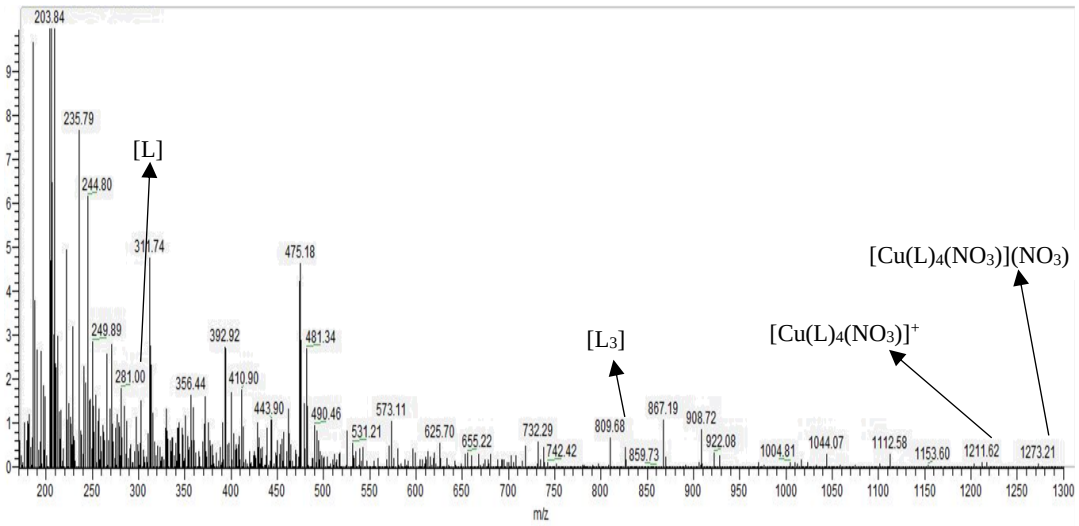
Şekil C.12: $[Cu(NO_2\text{-}Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu.



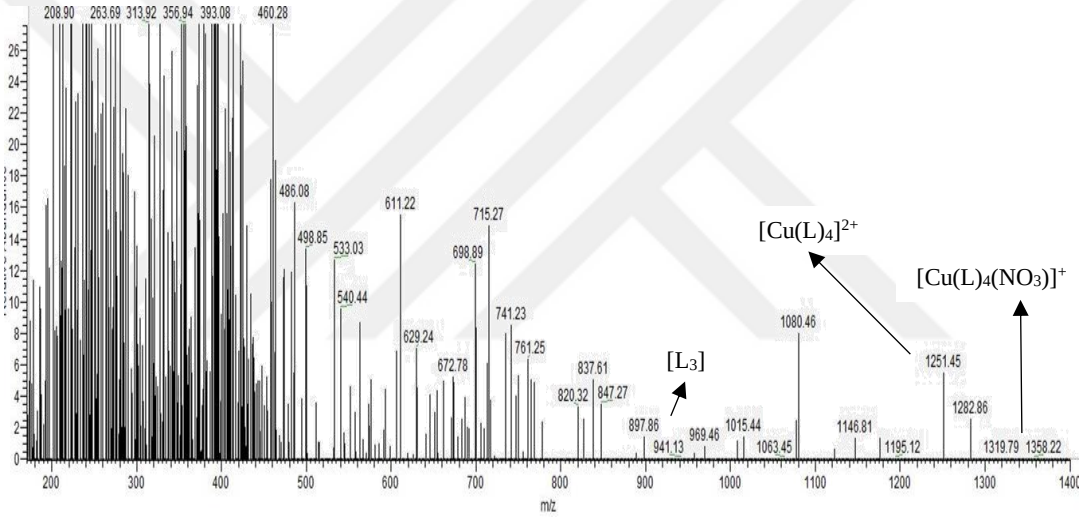
Şekil C.13: $[Cu(NapMe\text{-}Pz)_2(NO_3)_2].H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu.



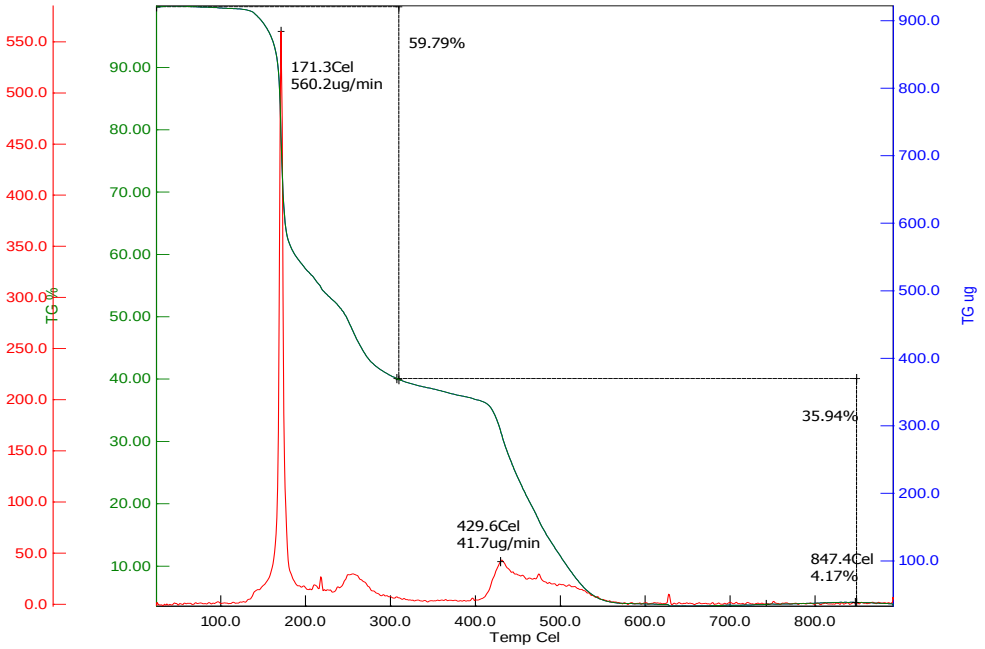
Şekil C.14: $[Cu(MeNap\text{-}Pz)_2(NO_3)]NO_3.2H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu.



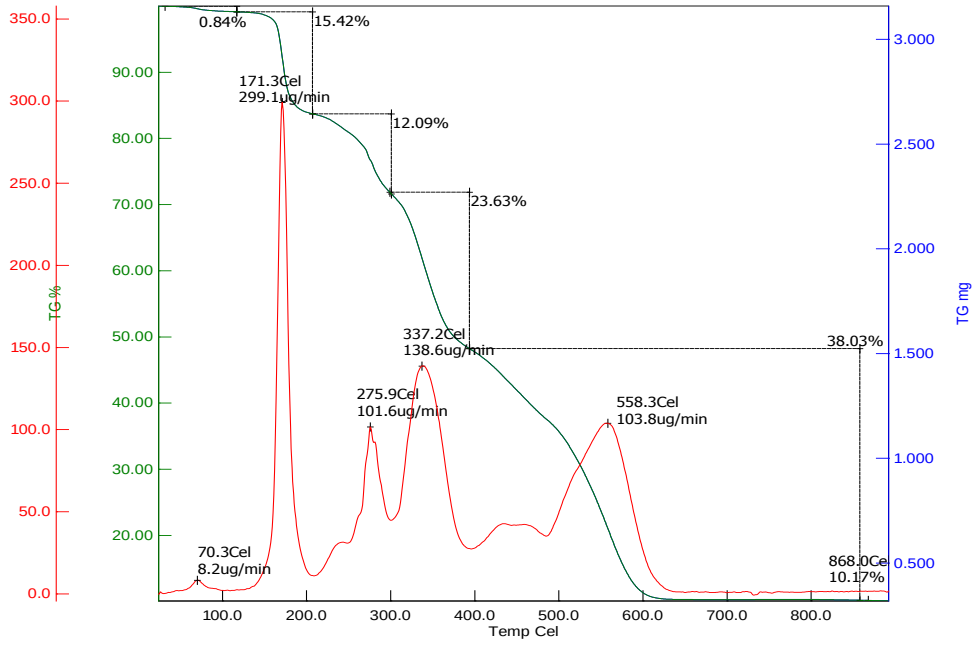
Şekil C.15: [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin kütle spektrumu



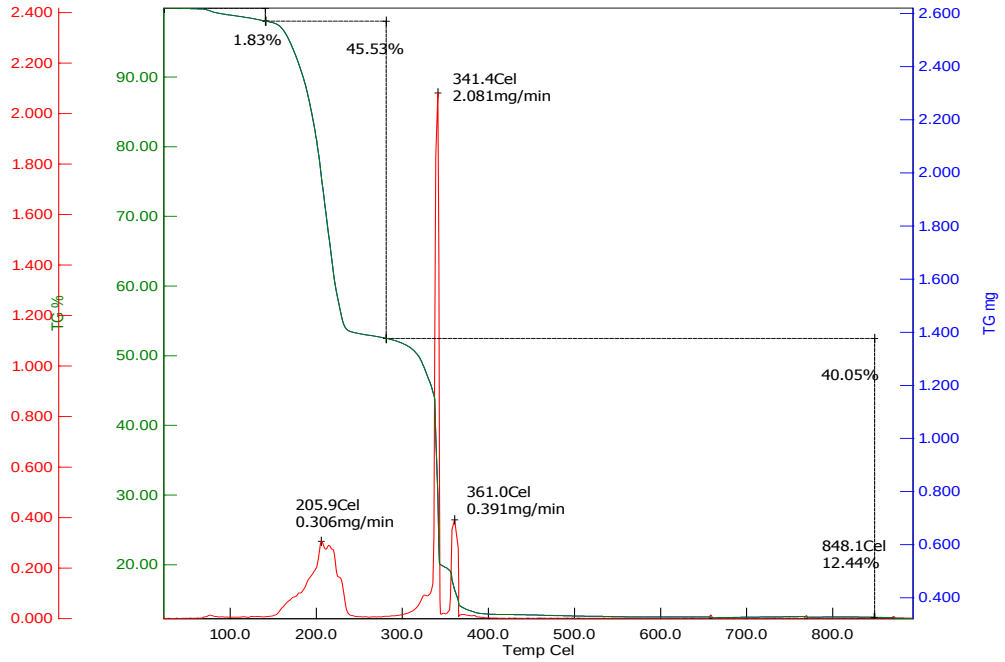
Şekil C.16: [Cu(Ph-IDMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$] kompleksinin kütle spektrumu.



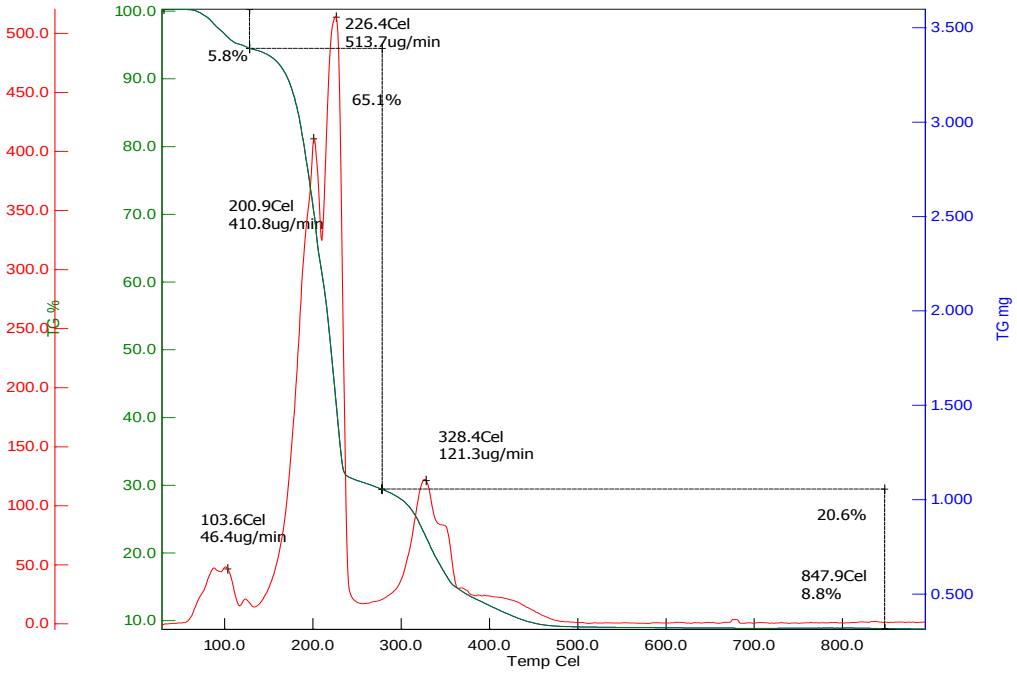
Şekil D.1: $[Cu(I\text{-}DMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi.



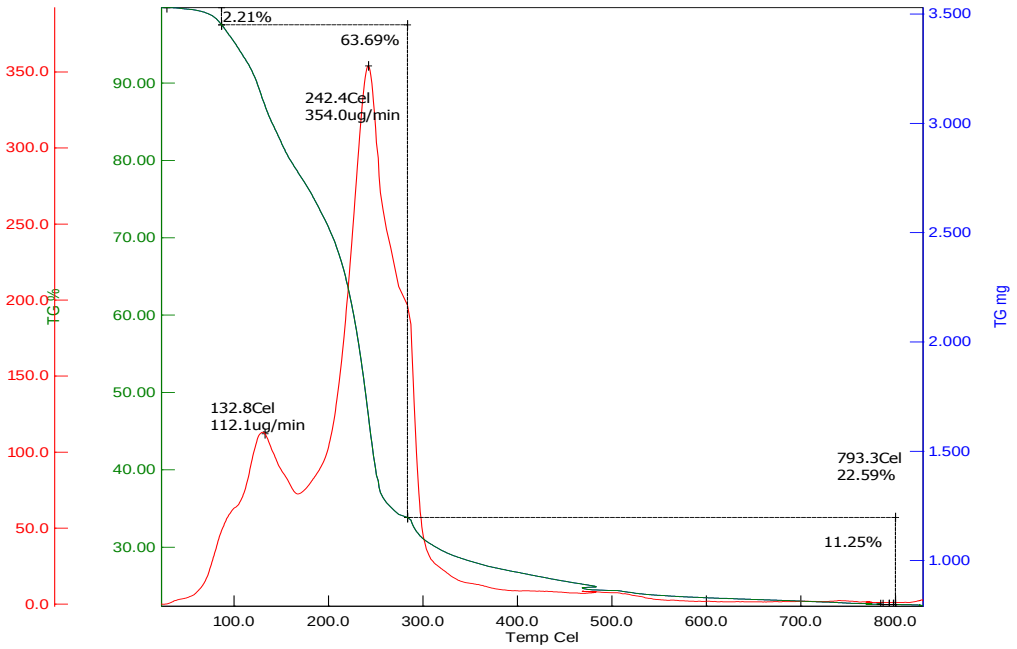
Şekil D.2: $[Cu(I\text{-}Pz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi.



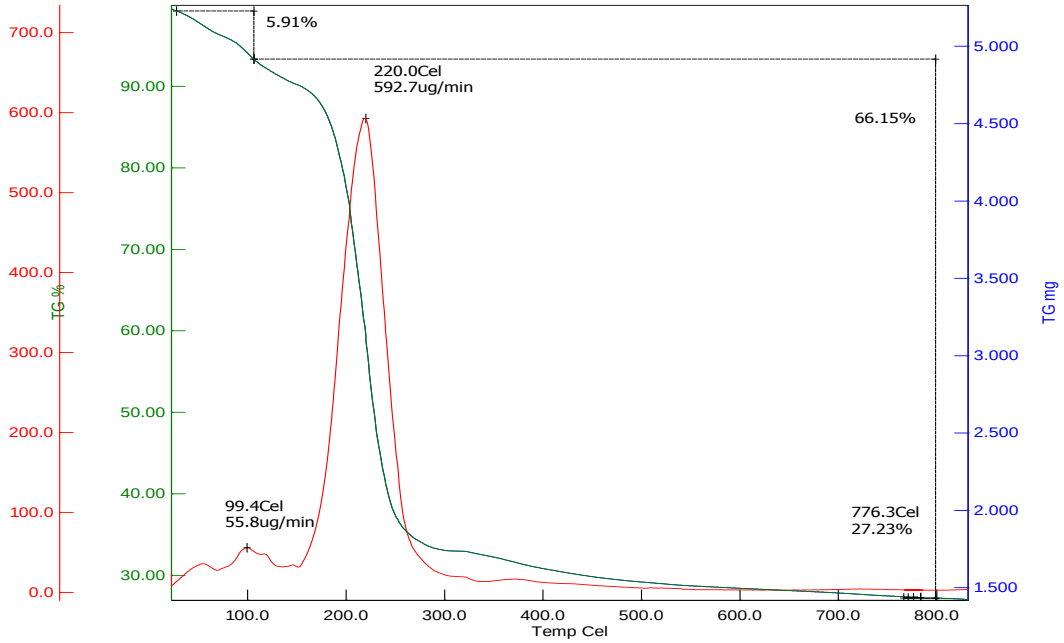
Şekil D.3: [Cu(NO_2-DMPz)$_4$(NO_3)$_2$].H_2O kompleksinin TG-DTG eğrisi.



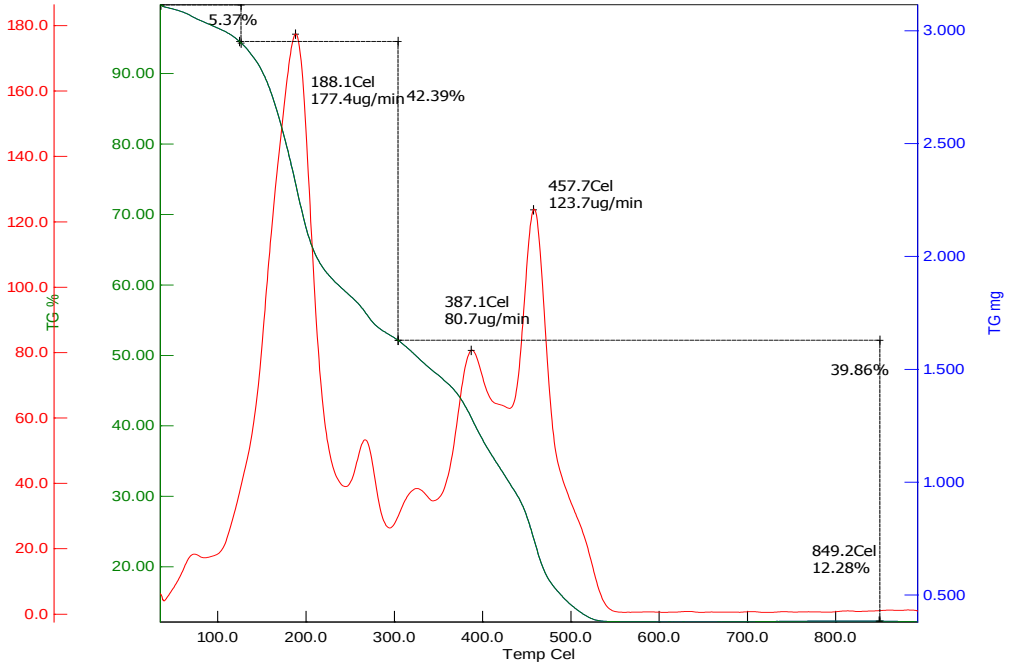
Şekil D.4: [Cu(NO_2-Pz)$_4$(NO_3)$_2$].3H_2O kompleksinin TG-DTG eğrisi.



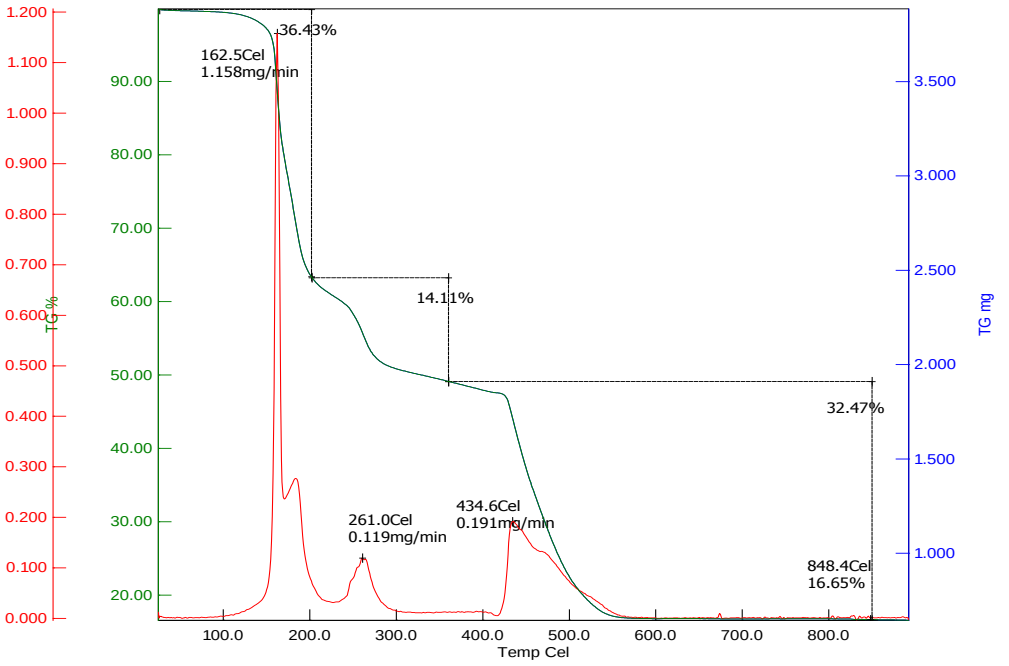
Şekil D.5: [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin TG-DTG eğrisi.



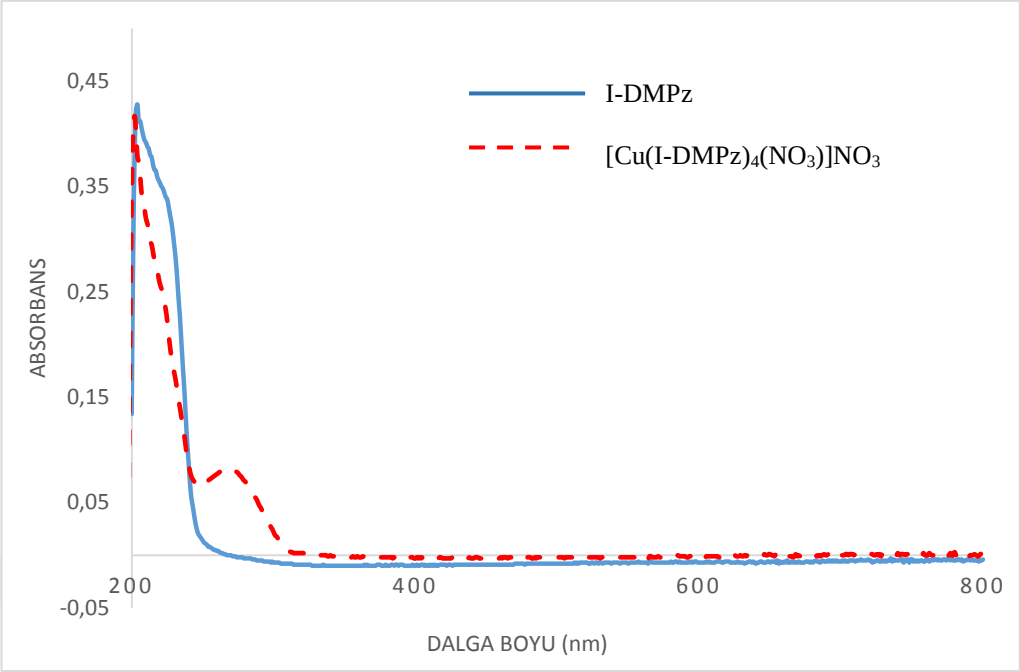
Şekil D.6: [Cu(MeNap-Pz)$_2$(NO$_3$)]NO$_3$.2H$_2$O kompleksinin TG-DTG eğrisi.



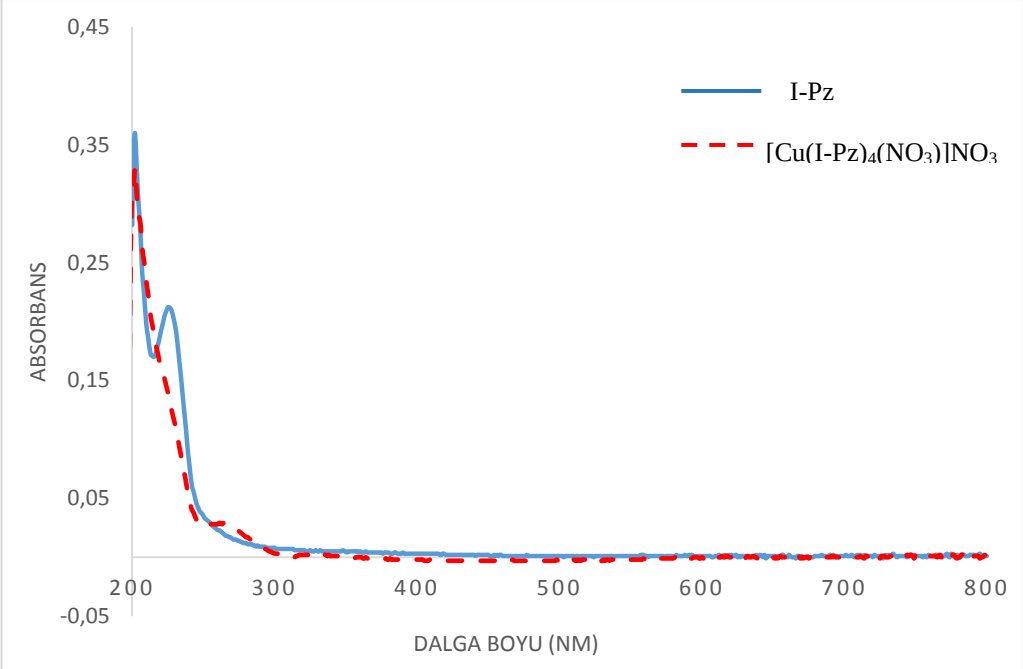
Şekil D.7: [Cu(Ph-IPz)$_4$(NO$_3$)]NO$_3$ kompleksinin TG-DTG eğrisi.



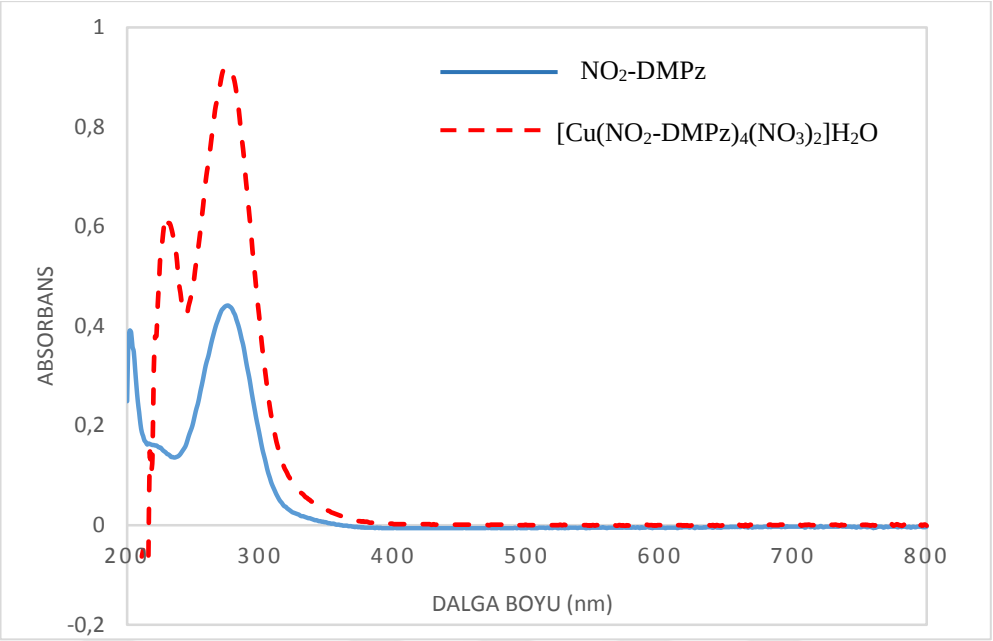
Şekil D.8: [Cu(Ph-IDMPz)$_4$(NO$_3$)$_2$] kompleksinin TG-DTG eğrisi.



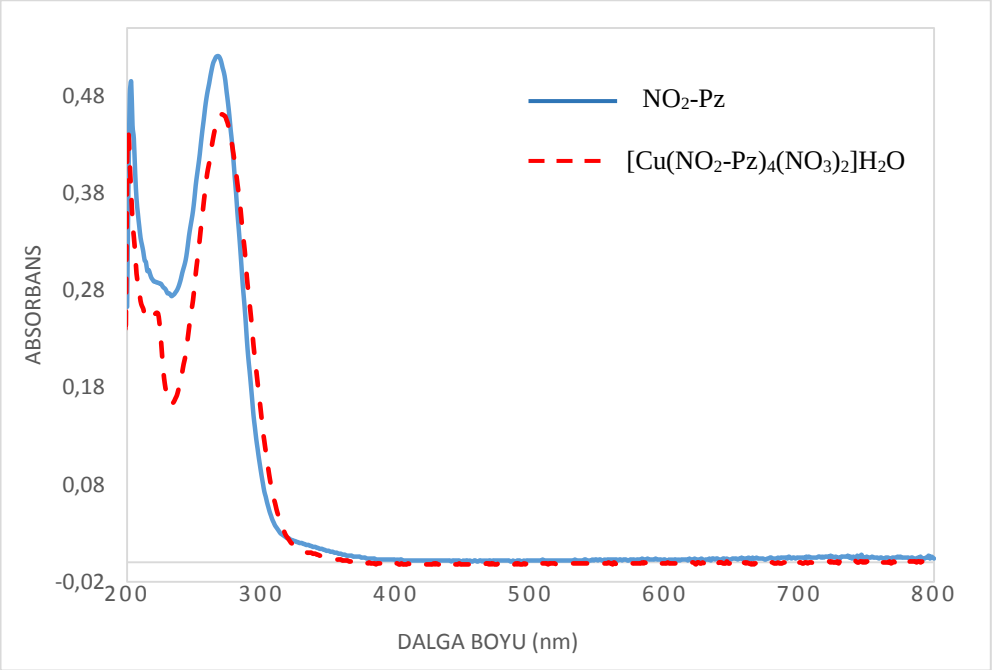
Şekil E.1: I-DMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



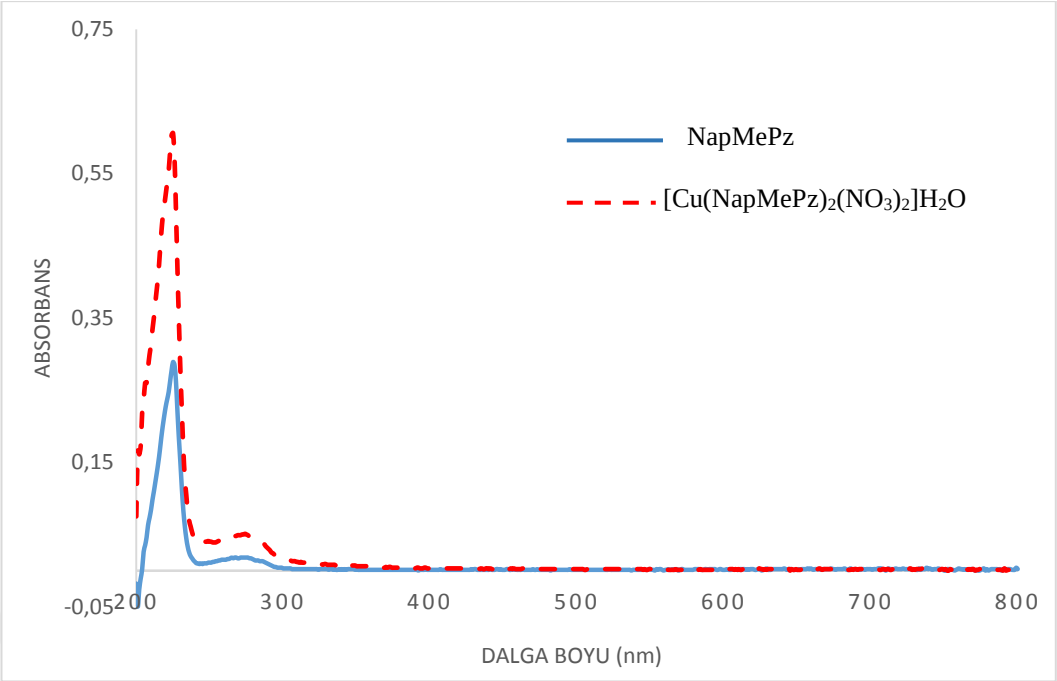
Şekil E.2: I-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



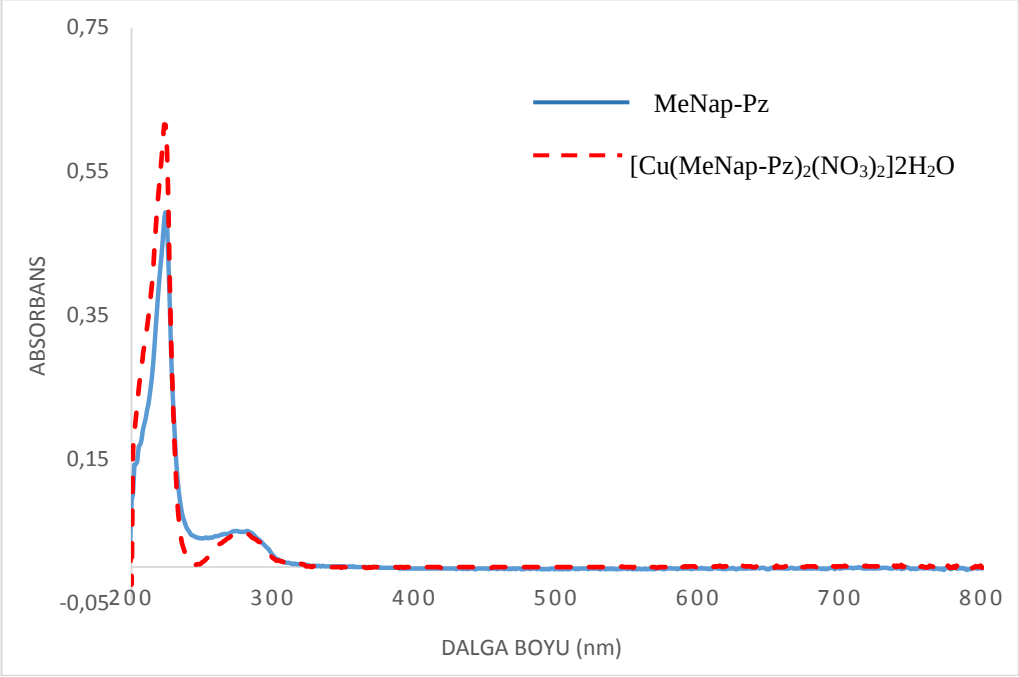
Şekil E.3: NO_2-DMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



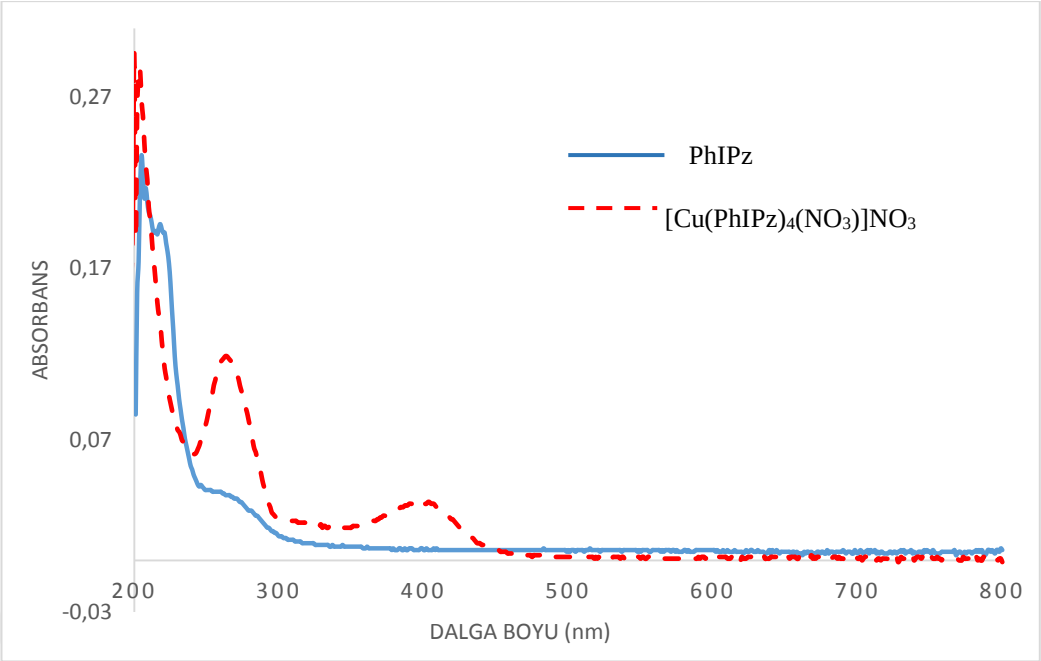
Şekil E.4: NO_2-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



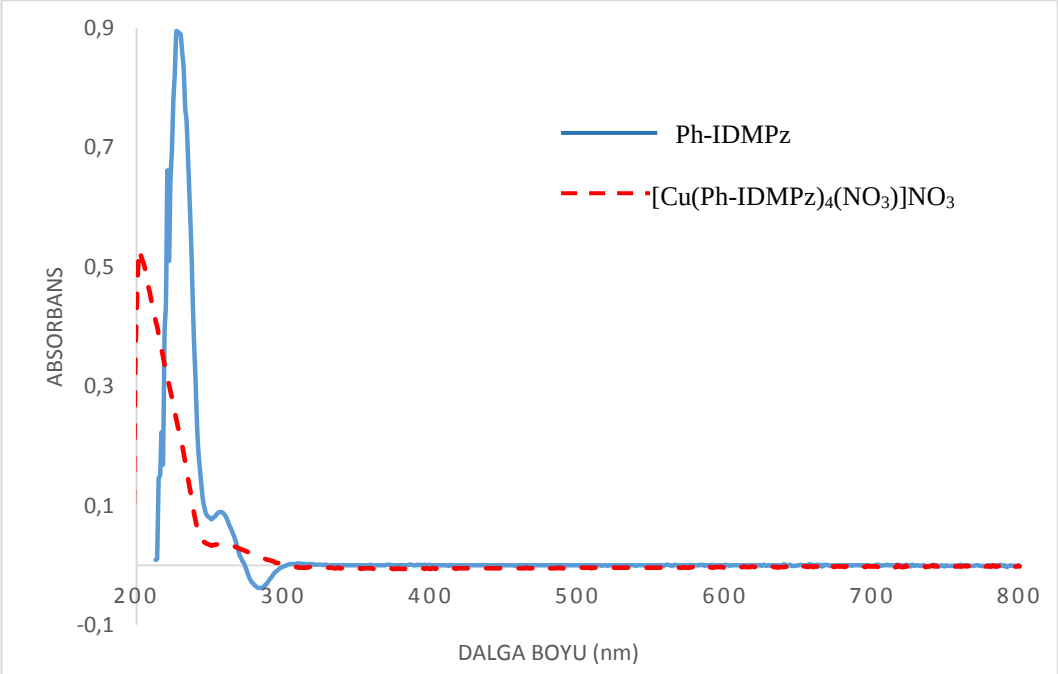
Şekil E.5: NapMe-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



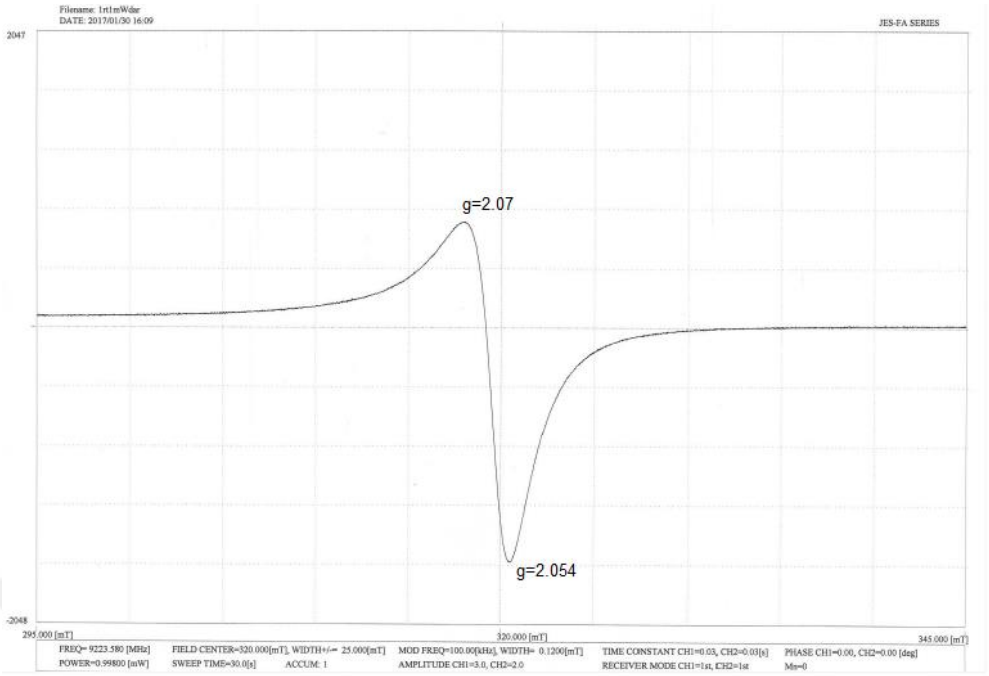
Şekil E.6: MeNap-Pz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



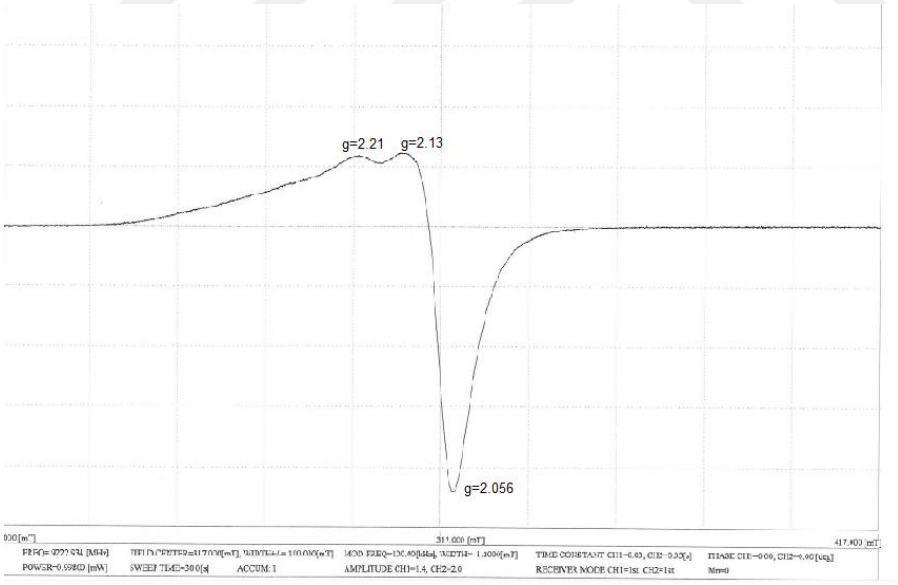
Şekil E.7: Ph-IPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



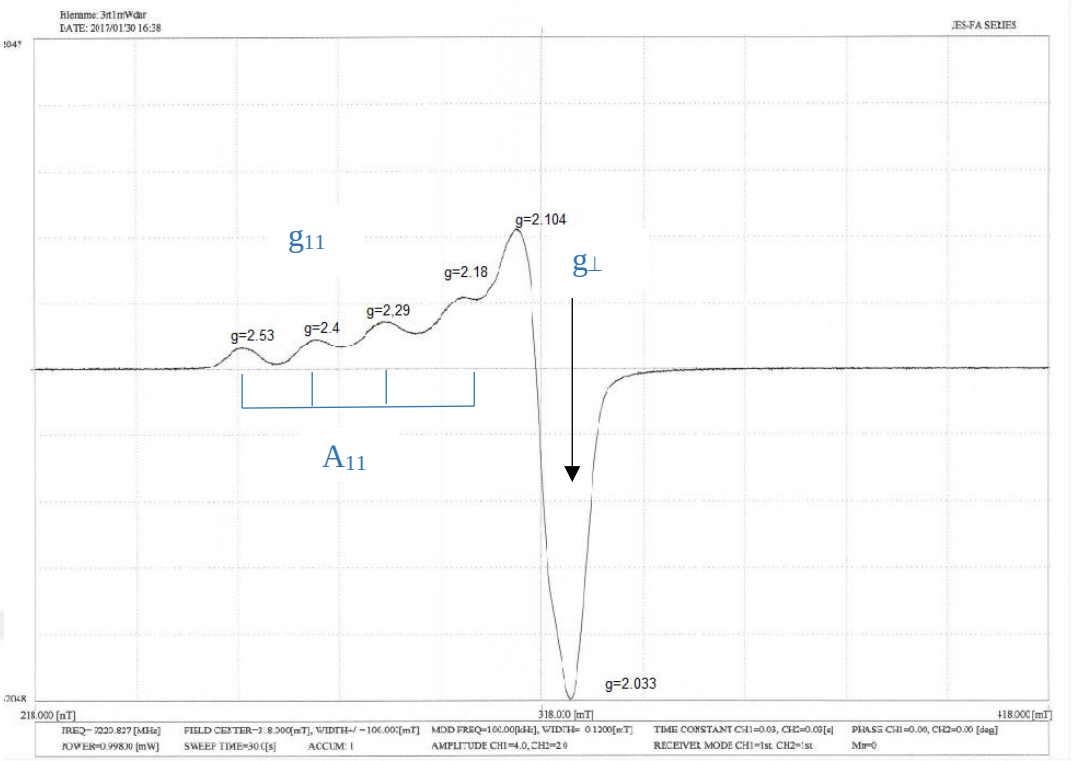
Şekil E.8: Ph-IDMPz ligantının ve bakır kompleksinin UV-Vis spektrumları.



Şekil F.1: $[Cu(IDMPz)_4(NO_3)]NO_3$ kompleksinin ESR spektrumu.



Şekil F.2: $[Cu(NO_2Pz)_4(NO_3)_2].3H_2O$ kompleksinin ESR spektrumu.



Şekil F.3: [Cu(NapMe-Pz)$_2$(NO$_3$)$_2$].H$_2$O kompleksinin ESR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Melek HINIS
E-posta adresi : melekhinis@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Selçuk Üniversitesi, Kimya Bölümü, 1998
Lisans (İkinci Üniversite) : Anadolu Üniversitesi, İşletme Bölümü, 2012
Yüksek Lisans : Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D., 2007
Doktora : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D, 2018

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

Kalite ve Üretim Sorumlusu : Saraytuz Fabrikası, Aksaray, 2006-..devam
Çevre Görevlisi Belgesi : T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2011
Tehlikeli Madde Güvenlik Danışmanı Sertifikası (TMGD) : T.C. Ulaştırma Denizcilik ve Haberleşme Bakanlığı, 2017

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

SUNUMLAR

1. Menteş A., **Hınıs M.,** Pirazol Türevi Ligantların ve Metal Komplekslerinin Sentezi, IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Tokat, 30 Mayıs-2 Haziran 2013.
2. Menteş A., **Hınıs M.,** Naftilpirazol Ligantlarının Bakır Kompleksleri, 29. Ulusal Kimya Kongresi, Ankara-ODTÜ, 10-14 Eylül 2017