



T.C.

**ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POTANSİYEL BİYOETKİN OKSOVANADYUM(IV)
KOMPLEKSLERİ**

EYLEM ÖZCAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

ORDU 2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**POTANSİYEL BİYOETKİN OKSOVANADYUM(IV)
KOMPLEKSLERİ**

EYLEM ÖZCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2019

TEZ ONAY

Eylem ÖZCAN tarafından hazırlanan "POTANSİYEL BİYOETKİN OKSOVANADYUM(IV) KOMPLEKSLERİ" adlı tez çalışmasının savunma sınavı 31.07.2019 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy birliği ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman
Doç. Dr. Emine BAĞDATLI

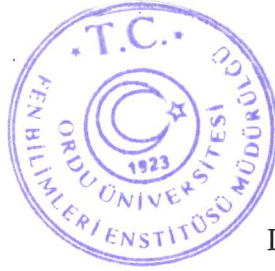
Jüri Üyeleri

Danışman
Doç. Dr. Emine BAĞDATLI
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi
Üye
Doç. Dr. Melek GÜL
Kimya Bölümü, Amasya Üniversitesi
Üye
Dr. Öğr. Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi

İmza

.....
.....
.....


04/09/2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 13/09/2019 tarih ve 2019./634 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER

TEZ BİLDİRİMİ

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



Eylem ÖZCAN

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün TF-1455 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

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

ÖZET

POTANSİYEL BİYOETKİN OKSOVANADYUM(IV) KOMPLEKSLERİ EYLEM ÖZCAN

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ 92 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. EMİNE BAĞDATLI)

Bu çalışmada, azo-5-pirazolon koordine yeni oksovanadyum(IV) bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

İlk aşamada ligand olarak kullanmak üzere 4 farklı o-hidroksiaril- substitue (m- H-, Cl-, Br-, CH₃-) azo-5-pirazolon bileşiği sentezlenmiştir (**2a-d**). İkinci aşamada saflaştırılarak yapıları karakterize edilen ligand yapıların, vanadil sülfat pentahidrat bileşiğiyle reaksiyonu sonucu yeni azo-5-pirazolon temelli oksovanadyum(IV) komplekslerinin ilk sentezi gerçekleştirilmiştir. Tüm ligand yapılar ve komplekslerin karakterizasyonunda FTIR, UV-Vis., GC-MS ya da LCMS-ESI, sadece ligandlar için ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR-APT ve sadece paramanyetik vanadyum kompleksleri için ESR ve TG/DTG yöntemleri kullanılmıştır. Spektroskopik ve termal çalışmalar ışığında sentezlenen komplekslerin yapıları L: Ligand olmak üzere [VO(L)₂].H₂O: (**3a-c**) ve [VO(L)₂].CH₃OH: (**3d**) olarak önerilmiştir. Spektroskopik çalışmalar azo-5-pirazolon yapısının iki dişli davrandığını ve metalle koordinasyonu sırasında azo-fenil aromatik halkasındaki -OH ve pirazolon -C=O gruplarıyla etkileştiğini ortaya koymuştur. Komplekslerin elektronik spektrumları, tipik oksovanadyum(IV) kompleksleri gibi yaklaşık 500 nm civarında düşük absorbanlı bir band vermektedir. Termogravimetrik çalışmalar komplekslerin su (**3a-c**) ve metanol (**3d**) moleküllerini koordinasyon küresinin dışında bulundurduğunu göstermektedir. Termal çalışmalarda elde edilen kütle kayıpları önerilen kompleks yapılarla uyumlu olup, kompleksler birbirleriyle benzer parçalanmaları göstermektedir. Yeni oksovanadyum(IV) komplekslerinin ESR çalışmaları bozulmuş oktahedral geometrik yapıyı önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Pirazolon, Azo-5-pirazolon, Oksovanadyum Kompleksleri, Termal Analiz, ESR

ABSTRACT

POTENTIALLY BIOACTIVE OXOVANADIUM(IV) COMPLEXES

EYLEM ÖZCAN

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

CHEMISTRY

MASTER'S THESIS, 92 PAGES

(SUPERVISOR: Assoc. Prof. EMİNE BAĞDATLI)

In this study, synthesis and characterization of azo-5-pyrazolone coordinated new oxovanadium(IV) compounds were performed.

Four different o-hydroxyaryl substituted (m- H-, Cl-, Br-, CH₃-) azo-5-pyrazolone compounds were synthesized (**2a-d**) to be used as ligands in the first stage. In the second step, the first synthesis of the new azo-5-pyrazolone based oxovanadium(IV) complexes was carried out by the reaction of structurally characterized ligands with the vanadyl sulfate pentahydrate compound. For the characterization of all ligands and complexes, FTIR, UV-Vis., GC-MS or LCMS-ESI, only for the ligands: ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR-APT, and only for paramagnetic vanadium complexes: ESR and TG / DTG methods were used. In the light of spectroscopic and thermal studies, the structures of the complexes have been proposed as [VO(L)₂].H₂O: (**3a-c**) and [VO(L)₂].CH₃OH: (**3d**) and L: Ligand. Spectroscopic studies have shown that azo-5-pyrazolone acted as bidentate and used OH- and pyrazolone -C=O groups in the azo-phenyl aromatic ring during its coordination with the metal. The electronic spectra of the complexes gave a low intensity band of about 500 nm, such as typical oxovanadium (IV) complexes. Thermogravimetric studies show that the complexes contain water (**3a-c**) and methanol (**3d**) molecules outside the coordination sphere. The mass losses obtained in the thermal studies are in accordance with the proposed complex structures and the complexes show similar fragmentations. ESR studies of new oxovanadium(IV) complexes suggest distorted octahedral geometric structure.

Keywords: Pyrazolone, Azo-5-pyrazolone, Oxovanadium Complexes, Thermal Analysis, ESR

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamın yűrűtűlmesi ve yazımı esnasında yardımlarını esirgemeyen danıőman hocam Sayın Doç. Dr. Emine Baėdatlı'ya çok teőekkűr ederim. Ayrıca lisans ve yűksek lisans eėitimim sırasında desteklerini esirgemeyen tűm Kimya Bűlűmű hocalarıma da teőekkűr ederim.

Aynı zamanda, manevi desteklerini her an űzerimde hissettiėim babam Ferit Altuntaő, annem Hayriye Altuntaő ve diėer annem Fikriye Őzcan'a ayrıca oėlum Harun Őzcan' a ve eőim İsa Őzcan'a teőekkűrű bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Pirazolon Bileşikleri.....	2
2.1.1 1-Substitue Pirazolon-5-onlar.....	3
2.1.2 Pirazolon Sentezleri.....	4
2.1.2.1 1-Aril-3-metil-5-pirazolonlar.....	4
2.1.2.2 1-Aril-5-pirazolon-3-karboksilik asitler.....	4
2.1.2.3 3-Aril-1-metil-5-pirazolonlar (İzopirazolonlar).....	4
2.1.2.4 4-Amino-1-aril-3-metil-3-pirazolonlar.....	5
2.1.2.5 5-İminopirazolonlar.....	5
2.1.2.6 3, 5-Diokspirazolidinler.....	6
2.1.3 Reaksiyonları.....	6
2.1.3.1 1, 3-Disubstitue-5-pirazolonlar.....	6
2.1.3.2 Kondenzasyon Reaksiyonları.....	6
2.1.3.3 Amidlerle Reaksiyonları.....	8
2.1.3.4 Alkilasyon Reaksiyonu.....	8
2.1.3.5 Açılasyon Reaksiyonu.....	9
2.1.3.6 Mannich Reaksiyonu.....	10
2.1.3.7 Aromatik Aminlerle Reaksiyon.....	10
2.1.3.8 Nitröz asitle Reaksiyon.....	11
2.1.3.9 Fosfor pentasülfürle Reaksiyon.....	11
2.1.3.10 Formilasyon Reaksiyonu.....	11
2.1.3.11 Nitrolama Reaksiyonu.....	12
2.1.3.12 Sülfolama Reaksiyonu.....	13
2.1.3.13 Halojenleme Reaksiyonu.....	13
2.1.3.14 Siyanobromürle Reaksiyon.....	14
2.1.3.15 Oksidasyon Reaksiyonu.....	14
2.1.3.16 İndirgenme Reaksiyonu.....	14
2.1.3.17 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme.....	15
2.1.3.18 Grignard Bileşikleriyle Reaksiyon.....	16
2.1.3.19 Tiyosiyanürleme Reaksiyonları.....	16
2.1.3 Çevresel Koruma.....	17
2.1.4 Pirazolonların Uygulamaları.....	17
2.1.4.1 İlaçlar.....	17
2.1.4.2 Boyalar ve Pigmentler.....	19
2.1.4.3 Agrokimyasal Olarak.....	20
2.1.4.4 Analitiksel Olarak.....	20
2.1.4.5 Pirazolonlarla İlgili Yapılan Çalışmalar.....	20

2.2 Metal Kompleksleri.....	23
2.2.1 Vücutumuzdaki Metal Kompleksleri	23
2.2.2 Terapötik Metal Kompleksleri	23
2.2.2.1 Kanser Tedavisinde Metal Kompleksleri.....	23
2.2.2.2 Nörolojik Bozuklukta Metal Kompleksleri.....	25
2.2.2.3 Diyabette Metal Kompleksleri	25
2.2.2.4 Ülser tedavisinde Metal Kompleksleri.....	25
2.2.2 Katalizör Olarak Metal Kompleksleri.....	26
2.2.3 Materyal Kimyasında Metal Kompleksleri.....	26
2.2.4 Radyoaktif Element Kompleksleri.....	26
2.3 Vanadyum Metali ve Önemi	27
2.3.1 Canlılarda Vanadyum	29
2.3.2 Vanadyum Bileşikleri ve Diyabet	30
2.4. Azo- Bileşikler	31
2.4.1 Sentez	31
2.4.2 Reaksiyonlar.....	32
2.4.3 Terapötik Etki.....	33
2.5. Vanadyum Kompleksleriyle İlgili Bazı Çalışmalar	35
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	40
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	40
3.2 Azo-5-Pirazolonların Sentezi için Genel Yöntem (2a-d)	41
3.2.1 (Z)-1-(4-Klorofenil)-4-(2-(2-hidroksifenil)hidrazon)-3-isopropil-1H-pirazol-5(4H)-on (2a), C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	41
3.2.2 (Z)-4-(2-(5-Kloro-2-hidroksifenil)hidrazon)-2-(4-klorofenil)-5-isopropil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (2b), C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	45
3.2.3 (Z)-4-(2-(5-brom-2-hidroksifenil)hidrazon)-2-(4-klorofenil)-5-izopropil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (2c), C ₁₈ H ₁₆ BrClN ₄ O ₂	46
3.2.4 (Z)-2-(4-Klorofenil)-4-(2-(2-hidroksi-5-metilfenil)hidrazon)-5-isopropil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (2d), C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	50
3.3 Oksovanadyum(IV) Komplekslerinin Sentezi için Genel Yöntem (3a-d)	54
3.3.1 3a: [VO(2a) ₂].CH ₃ OH.....	55
3.3.2 3b:[VO(2b) ₂].CH ₃ OH	58
3.3.3 3c:[VO(2c) ₂].CH ₃ OH.....	61
3.3.4 3d: [VO(2d) ₂].H ₂ O.....	64
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	68
4.1 Öneriler	74
5. KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ.....	78

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Pirazolon Bileşikleri (Metwally ve ark., 2012)	2
Şekil 1.2 1-Substitue pirazol-5-onlar (Metwally ve ark., 2012)	3
Şekil 1.3 1-Aril-3-metil-5-pirazolonlar (Metwayy ve ark., 2012)	4
Şekil 1.4.1-Aril-5-pirazolon-3-karboksilik Asitler (Metwally ve ark., 2012)	4
Şekil 1.5. 3-Aril-1-metil-5-pirazolonlar (Metwally ve ark., 2012).....	5
Şekil 1.6 4-Amino-1-aril-3-metil-5-pirazolonlar (Metwally ve ark., 2012)	5
Şekil 1.7 5-İminopirazolonlar (Metwally ve ark., 2012)	6
Şekil 1.8 3,5-Diokspirozolidinler (Metwally ve ark., 2012).....	6
Şekil 1.9 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	7
Şekil 1.10 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	7
Şekil 1.11 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	8
Şekil 1.12 Amidlerle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	8
Şekil 1.13 Alkilasyon (a) (Metwally ve ark., 2012)	8
Şekil 1.14 Alkilasyon (c) (Metwally ve ark., 2012)	9
Şekil 1.15 Alkilasyon (d) (Metwally ve ark., 2012)	9
Şekil 1.16 Alkilasyon (e) (Metwally ve ark., 2012)	9
Şekil 1.17 Açılasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	10
Şekil 1.18 Açılasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	10
Şekil 1.19 Mannich Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	10
Şekil 1.20 Aromatik Aminler ile Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	11
Şekil 1.21 Nitröz Asit ile Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	11
Şekil 1.22 Fosfor Pentasülfürle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	11
Şekil 1.23 Formilasyon Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	12
Şekil 1.24 Vilsmeier-Haack Formilasyonu (Metwally ve ark., 2012).....	12
Şekil 1.25 Nitrolama Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	12
Şekil 1.26 Nitrolama Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	12
Şekil 1.27 Süfolama (Metwally ve ark., 2012)	13
Şekil 1.28 Halojenleme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	13
Şekil 1.29 Halojenasyon Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	13
Şekil 1.30 Siyanobromürle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	14
Şekil 1.31 Oksidasyon Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012).....	14
Şekil 1.32 İndirgenme Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012).....	15
Şekil 1.33 İndirgenme Reaksiyonu (a) (Metwally ve ark., 2012).....	15
Şekil 1.34 İndirgenme Reaksiyonu (b) (Metwally ve ark., 2012)	15
Şekil 1.35 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	15
Şekil 1.36 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	16
Şekil 1.37 Grignrd Bileşikleriyle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)	16
Şekil 1.38 Tiyosiyandırleme Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)	16
Şekil 1.39 Biyolojik Aktiviteye Sahip Bazı Pirazolon Türevleri.....	18
Şekil 1.40 POL13 Turuncu Pirazolonun Yapısı (Metwally ve ark., 2012).	20
Şekil 1.41 Piroldin-2-tiyon-spiropirazolonların Sentezi (60): (a) Cat.(15 mol %),.... DCM r.t (Dhawan vw ark., 2016).....	20

Şekil 1.42 Dialkoksibenziliden-pirazolonların Sentezi (61): (a) R ₃ COCH ₂ CO ₂ Me, EtOH/AcOH/K ₂ CO ₃ -EtOH, reflux (b) R ₂ CHO, H ₂ O, reflux ya da LiOH, MeOH/THF/H ₂ O (Dhawan ve ark., 2016).....	20
Şekil 1.43 Oksindol-pirazolonların Sentezi (62): (a) i.Cat. (0.5 mol %), DCM, 25 °C, . NFSI, K ₂ CO ₃ , DCM, 25 °C ya da NCS/NBS 25 °C ya da N-feniltiyofital- amit, K ₂ CO ₃ , 25 °C (Dhawan ve ark., 2016).....	21
Şekil.1.44 Heterosiklik Kaynaşık Pirazolonların Sentezi (63a-j): (a) DABCO, DCM, . r.t., 4 h (b) Zn,AcOH, r.t., 2 h (c) Toluene: AcOH (3:2), 120 °C, 24 h..... (Dhawan ve ark., 2016).....	22
Şekil 1.45 N-Aril-benziliden Pirazolon Sentezi: (a) SiO ₂ /Al ₂ O ₃ , çözücü içermez, MW, 420W, 10 dakika (Dhawan ve ark., 2016).....	22
Şekil 2.1 Diazonyum Bileşiklerinin Hazırlanması.....	32
Şekil 2.1 Arildiazonyum-tuzlarını İçeren Rekasiyonlar (Mo ve ark., 2013)	32
Şekil 2.2 9-Diazofluoren ve Kinafluorenon Bileşikleri (soldan sağa).....	34
Şekil 2.3 Azaserin ve 6-Diazo-5-okso-norleusin (DON) Bileşikleri (soldan sağa)...	35
Şekil 2.4 5-Diazo-4-okso-norvalin (DONV) Bileşiği.....	35
Şekil 2.5 Maurya ve Arkadaşlarının Önerdiği Kompleksler (Maurya ve ark., 2006)	36
Şekil 2.6 4 Farklı Steroidal Olmayan Antienflamatuar İlacın Oksovanadium(IV)..... Kompleksleri (Muhammad ve ark., 2006).....	36
Şekil 2.7 Jadeja ve Shah'ın Önerdiği Kompleksler için Genel Yapı (Jadeja ve Shah,... 2007).....	37
Şekil 2.8 [VO(tcp)]Na ₄ , [VO(tpps)] ve [VO(tmpyp)](ClO ₄) ₄ Komplekslerinin..... Yapıları (Saha ve ark., 2012).....	38
Şekil 2.9 Oksovanadyum(IV) Kompleksleri ve Kullanılan Ligandlar (Balaji ve ark.,... 2013).....	38
Şekil 3.1 Azo-5-Pirazolonların Genel Sentezi.....	41
Şekil 3.2 2a Bileşiğinin Sentezi	41
Şekil 3.3 2a Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu.....	42
Şekil 3.4 2a Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (Aseton-d ₆)	42
Şekil 3.5 2a Bileşiğinin ¹³ C NMR ve DEPT-135 Spektrumu (Aseton-d ₆)	43
Şekil 3.6 2a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z).....	43
Şekil 3.7 2a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (275-360 m/z).....	44
Şekil 3.8 2a Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (7.50x10 ⁻⁵ M, Metanol).....	44
Şekil 3.9 2b Bileşiğinin Sentezi.....	45
Şekil 3.10 2c Bileşiğinin Sentezi	46
Şekil 3.11 2c Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu.....	46
Şekil 3.12 2c Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (Aseton-d ₆).....	47
Şekil 3.13 2c Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (Aseton-d ₆).....	47
Şekil 3.14 2c Bileşiğinin ¹³ C-APT Spektrumu (Aseton-d ₆).....	48
Şekil 3.15 2c Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z)	48
Şekil 3.16 2c Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (280-440 m/z)	49
Şekil 3.17 2c Bileşiğinin UV-Vis Spektrumu (6.10x10 ⁻⁵ M, Metanol).....	49
Şekil 3.18 2d Bileşiğinin Sentezi.....	50
Şekil 3.19 2d Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu	51
Şekil 3.20 2d Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (Aseton-d ₆)	51
Şekil 3.21 2d Bileşiğinin ¹³ C-APT Spektrumu (Aseton-d ₆)	52
Şekil 3.22 2d Bileşiğinin GC Spektrumu	52

Şekil 3.23 2d Bileşiğinin MS Spektrumu	53
Şekil 3.24 2d Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (7.20×10^{-5} M, Metanol)	53
Şekil 3.25 Oksovanadyum Komplekslerinin Genel Sentezi	54
Şekil 3.26 3a Bileşiğinin Sentezi	55
Şekil 3.27 3a Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu	55
Şekil 3.28 3a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu	56
Şekil 3.29 3a Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri	56
Şekil 3.30 3a Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.30×10^{-5} M, Metanol)	57
Şekil 3.31 3b Bileşiğinin Sentezi	58
Şekil 3.32 3b Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu	58
Şekil 3.33 3b Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu	59
Şekil 3.34 3b Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri	59
Şekil 3.35 3b Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.07×10^{-5} M, Metanol)	60
Şekil 3.36 3c Bileşiğinin Sentezi	61
Şekil 3.37 3c Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu	61
Şekil 3.38 3c Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu	62
Şekil 3.39 3c Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri	62
Şekil 3.40 3c Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.34×10^{-5} M, Metanol)	63
Şekil 3.41 3d Bileşiğinin Sentezi	64
Şekil 3.42 3d Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu	64
Şekil 3.43 3d Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z)	65
Şekil 3.44 3d Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (270-850 m/z)	65
Şekil 3.45 3d Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri	66
Şekil 3.46 3d Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.22×10^{-5} M, Metanol)	66
Şekil 4.1 Azo-5-pirazolonların Sentezi (Yaman, 2018)	68
Şekil 4.2 Azo-5-pirazolonların Tautomerizasyonu	69
Şekil 4.3 Azo-5-pirazolonların (2a-d) Sentezi	69
Şekil 4.4 Vanadyum Komplekslerinin (3a-d) Hazırlanması	69
Şekil 4.5 Oksovanadyum(IV) Komplekslerinin Sentezi ve Önerilen Yapıları	70
Şekil 4.6 Azo-5-pirazolonların (2a-d) UV-Vis. Spektrumları (Metanol)	72
Şekil 4.7 Vanadyum Komplekslerinin (3a-d) UV-Vis. Spektrumları (Metanol)	72
Şekil 4.8 3c:[VO(2c) ₂].CH ₃ OH Kompleksine Ait TG/DTG Eğrileri (2.339 mg)	73

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenosine DiPhosphate
ADPV	: Adenosine DiPhosphate Vanadate
APT	: Attached Proton Test
ATR	: Attenuated Total Reflectance
BEOV	: Bis(Ethylmaltolato)OxoVanadium(IV)
BMOV	: Bis Maltolato Oxo Vanadium
BKOV	: Bis(kojato)OxoVanadium(IV)
¹³C NMR	: ¹³ C Nuclear Magnetic Resonance
COD	: Chemical Oxygen Demand (Çevresel kimyada bu test sudaki organik bileşik miktarını ölçmek üzere kullanılır.1 L çözelti tarafından tüketilen oksijen miktarını belirtir.)
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CPT-II	: Carnitine Palmitoyltransferase II
DEPT	: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	: Density Functional Theory
EC₅₀	: Effective Concentration (Burada maddenin beklenen etkiyi populasyonun %50'sinde oluşturan minimum konsantrasyonu ifade edilmektedir).
EPR	: Electron Paramagnetic Resonance
FTIR	: Fourier Transform InfraRed spectroscopy
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass Spectrometry
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı Tip 4
GLUT1	: Insulin-Dependent Glucose carriers
GSK3	: Glycogen Synthase Kinase 3
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IKKβ	: Inhibitor of nuclear factor Kappa B Kinase subunit Beta

KDR	: Kinase insert Domain Receptor
LC₅₀	: Lethal Concentration (Burada maddenin beklenen etkiyi populasyonun %50'sinde oluşturan minimum konsantrasyonu ifade edilmektedir).
LC/MS-ESI	: Liquid Chromatography/Mass Spectrometry-Electron Spray Ionization
LD₅₀	: Lethal Dose (Populasyonun %50'sini öldüren minimum dozdur).
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NADV	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Vanadate
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B (tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür)
¹H NMR	: ¹ H Nuclear Magnetic Resonance
PTB-1B	: Protein Tyrosine phosphatase 1B
PI3K-PKB/Akt	: Phosphinositide-3-Kinase- Protein kinase B
TG-DTG	: Thermal Gravimetry-Derivative Thermo Gravimetry
UV-Vis.	: UltraViolet-Visible spectroscopy

1. GİRİŞ

Pirazolon bileşigi, pirazol heterosiklik halkasının beş üyeli bir türevidir ve 3 izomeri bulunmaktadır. Bu izomerler içinde yer alan 5-pirazolonlar farklı alanlardaki etkin kullanımları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. 5-Pirazolon ve türevleriyle ilgili yapılan araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Diğer taraftan oksovanadyum bileşikleri de farklı alanlardaki uygulamaları ve biyoetkinlikleriyle dikkat çekmektedir.

5-Pirazolon ve oksovanadyum bileşiklerinin biyoetkin özellikleri ve literatürde azo-5-pirazolon yapısını ligand olarak içeren oksovanadyum bileşiklerinin bulunmaması, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde etkili olmuştur.

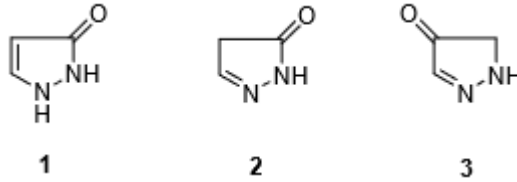
Bu tez çalışması 2-hidroksiaril-azo-5-pirazolon yapısını temel alan yeni potansiyel biyoetkin oksovanadyum(IV) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonunu içermektedir. Bu çalışmada yer alan tüm bilimsel veriler Science Citation Index-Expanded kapsamındaki uluslararası bir dergide yayınlanmıştır (Bagdatli ve ark., 2017).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pirazolon Bileşikleri

Pirazolonlar, beş üyeli ve azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. 3-pirazolon (1) ve 5-pirazolon (2), biyo-etkinliklerinden ötürü ilaç endüstrisinde önem taşıyan en önemli sınıflardır (Dhawan ve ark., 2016).

Pirazolonlar iki azot atomunu yanyana bulunduran beş üyeli laktam halkasıdır. İçerdiği çift bağlar ile aromatik özellik gösterirler. Pirazol adını ilk kez 1883 yılında Ludwig Knorr ve arkadaşları vermiştir. 1800'lerin son zamanlarına doğru ise pirazolonların azo-boya için ideal bir kenetlenme bileşiği oldukları keşfedilmiştir. Üç farklı pirazolon yapısı bulunmaktadır; 1) 3-Pirazolin-5-on, 2) 2-Pirazolin-5-on, 3) 4-Pirazolin (2-pirazolin-4-on) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Pirazolon Bileşikleri (Metwally ve ark., 2012)

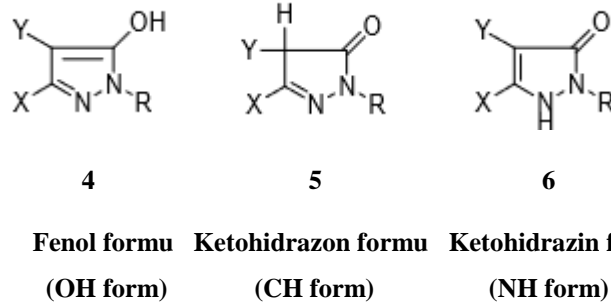
Pirazolonlar genelde renksiz ya da sarımsı katılardır ve erime noktaları 100 °C'nin üzerinde olur. Molekül kütleleri düşük olan pirazolonlar suda çözünebiliyorken, molekül kütlesi yüksek olan pirazolonlar organik çözücülerde çözünürler. Zayıf asidik yapıları daha baskın olmasına rağmen hem asidik hem de bazik özellik gösterirler. Bazı pirazolonlar asetik asitteki perklorik asitle titre edilebilirken, çoğu, sulu alkali çözeltide kolayca çözünebilmektedir. Tautomerik yapıları kapsamlı bir biçimde uzun yıllardır araştırılmıştır. Pirazolonların tautomerik yapıları, moleküler tanımlama çalışmaları, kimyasal reaktivite ve biyolojik sistemler açısından önem taşır.

Pirazol ve pirazolon türevleri, farmakolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda önemi artan bileşiklerdir. Biyoaktif özellikleri sayesinde heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfında yer alırlar. Bu özellikleri sebebiyle yeni ilaç keşiflerinde kullanıldıkları için tıbbi öneme sahiptirler (Metwally ve ark., 2012). Ampiron, fenazon ve propilfenazon gibi pirazolonlar antipiretik ve analjezik aktiviteleriyle bilinmektedir. Edaravon beyin iskemisi ve miyokard iskemisi tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı yeni pirazolonlar antimikrobiyal, analjezik, antienflamatuar, antipiretik, antibakteriyel, antikanser,

gastrik sekresyon uyarıcı, antikonvülsan ve antimalaryal aktivitelere sahiptir. Pirazolonlar, ticari aril/heteroarilpirazolon boyalarının sentezi için başlangıç malzemesi olarak kullanılır. Halojenli pirazolonlar, insan telomerazının potansiyel katalitik inhibitörü ve *Aspergillus niger* ve *Helminthosporium oryzae*'e karşı fungusit olarak biyoaktivite gösterirler. Pirazolonların ayrıca anti-HIV, anti-diyabetik, anti-hiperlipidemik ve iminosüpresif aktivitesi de bulunmuştur. Bu sebeple, pirazolonların sentezi veya türevlerinin hazırlanması ve uygulamalarının araştırılmasında ilerleme katlanarak artmıştır (Dhawan ve ark., 2016).

2.1.1 1-Substitue Pirazolon-5-onlar

Bu sınıfta bulunan bileşiklerde üç tip tautomer yapısı mevcuttur; OH- formu (4), CH- formu (5) ve NH- formu (6). Bu bileşikler ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve tautomerik yapıları son olarak Şekil 1.2'deki gibi düzenlenmiştir.



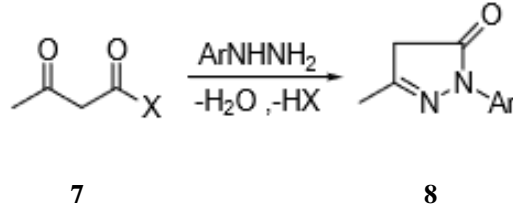
Şekil 1.2 1-Substitue pirazol-5-onlar (Metwally ve ark., 2012)

1985 yılından önce Knorr bu tautomerik yapılar göre üç tip türev elde edilebileceğini farketmiştir. Katritzky ve Maine, (1965) ve Elguero ve ark., (1976) farklı pirazolonların tautomerik yapıları üzerine çeşitli çalışmalar yapmışlardır. UV, IR, NMR ve pK değerlerinin ölçümüyle sulu çözeltideki 1,3-disubstitue-5-pirazolonlar için dengenin %90'ı NH-, %10'u ise OH- formu lehinedir. Polar olmayan karbon tetraklorür (CCl₄) ya da sikloheksan gibi çözücülerde CH- formu daha baskındır. Karbon substitue olmayan pirazolonlar dimetil sülfoksitte (DMSO) özellikle OH-formunu tercih ederler. 3 No'lu karbondaki (C-3) elektron verici gruplar dengeyi CH-formuna kaydırmaktadır (Metwally ve ark., 2012).

2.1.2 Pirazolon Sentezleri

2.1.2.1 1-Aril-3-metil-5-pirazolonlar

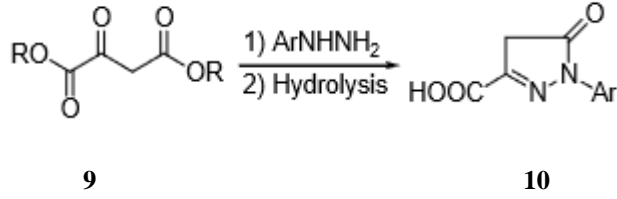
Bu bileşikler (**8**) arilhidrazinlerin asetoasetik esterler (**7**) ile ya da asetoasetamidler ile (asetik asitte, etanol ya da gliserolde) geri yoğunlaştırılmasıyla elde edilirler (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 1-Aril-3-metil-5-pirazolonlar (Metwayy ve ark., 2012)

2.1.2.2 1-Aril-5-pirazolon-3-karboksilik asitler

Asetoasetik ester (**9**) ve asetoasetamidlerle metilpirazolon veren dietilo okzalilasetat pirazolon, karboksilik asit türevlerinin (**10**) sentezinde önem taşımaktadır (Şekil 1.4).

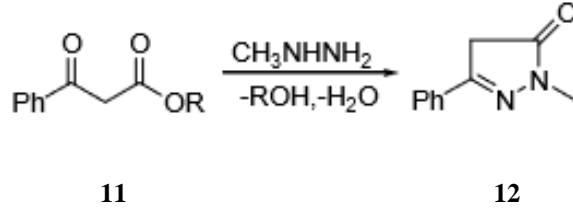


Şekil 1.4.1-Aril-5-pirazolon-3-karboksilik Asitler (Metwally ve ark., 2012)

Ayrıca, bu bileşikler diazonyum tuzlarının asetilsüksinik asit esterleriyle direkt kenetlenme reaksiyonu ile elde edilebilirler.

2.1.2.3 3-Aril-1-metil-5-pirazolonlar (İzopirazolonlar)

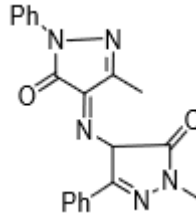
İzopirazolonlar, 1-aril-3-metil-5-pirazolonların aril- ve metil- gruplarının pozisyonlarının değiştiği yapılarıdır. 214 °C'de eriyen 1-metil-3-fenil-5-pirazolon (Edaravon) (**12**), etil-3-okso-3-fenilpropionat (**11**)'in metilhidrazin ile ısıtılmasıyla elde edilebilir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. 3-Aril-1-metil-5-pirazolonlar (Metwally ve ark., 2012)

2.1.2.4 4-Amino-1-aril-3-metil-3-pirazolonlar

Aril metil pirazolonlar 4-isonitroso bileşiğini vermek üzere nitroz asitle (HNO_2) ve 4-nitro bileşikleri için nitrik asitle (HNO_3) muamele edilirler. Her iki tip bileşikte kalay-hidroklorik asit, çinko-asetik asit ya da katalitik olarak hidrojenasyonla karşılık gelen 4-aminopirazolonları (**13**) verir. 4-Amino- bileşiği ayrıca pirazolon azo- boyalarının indirgen parçalanmasıyla da elde edilebilir. 4-Aminopirazolonlar ancak tuz formunda kararlıdır. Serbest bazlar oksidasyona karşı çok hassastır. Örneğin, 4-amino-1-fenil-3-metil-5-pirazolon rubazonik asitin kırmızı boyasını oluşturmak üzere reaksiyon verir (Şekil 1.6).

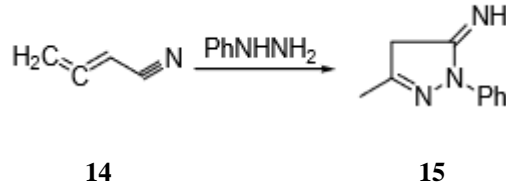


13

Şekil 1.6 4-Amino-1-aril-3-metil-5-pirazolon (Metwally ve ark., 2012)

2.1.2.5 5-İminopirazolonlar

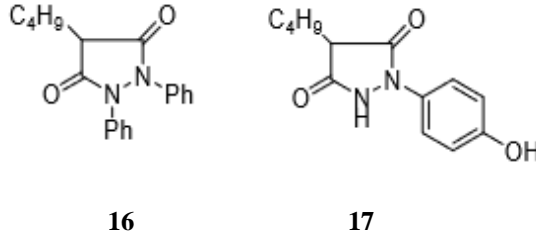
Spektroskopik çalışmalar ile kanıtlandığı gibi bu bileşikler 5-aminopirazolonlardır. Ayrıca literatürde pirazolonların imino- bileşikleri olarak tanımlanırlar. 1-Fenil-3-metil-5-iminopirazolonlar (**15**) bütadiennitrilin (**14**) fenilhidrazinle metanolde karıştırılması ve hidroklorik asitle ısıtılmasıyla elde edilmektedir (Şekil 1.7). Diğer bir yöntem ise 5-kloropirazolyum klorürlerin amonyak ya da aminlerle reaksiyonudur.



Şekil 1.7 5-İminopirazolonlar (Metwally ve ark., 2012)

2.1.2.6 3, 5-Diokspirazolidinler

1,2-Difenil-3,5-pirazolidindion dietilmaleatın hidrazobenzenle sodyumetoksit varlığında kondenzasyonu ile hazırlanır. 4-Bütül-1,2-difenil-3,5-pirazolidindion (fenilbütazon) (**16**) ve 4-bütül-1-(4-hidroksifenil)-2-fenil-3,5-pirazolidindion (oksifenbütazon) (**17**) molekülleri ayrıca pirazolidindion grubuna aittirler (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 3,5-Diokspirazolidinler (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3 Reaksiyonları

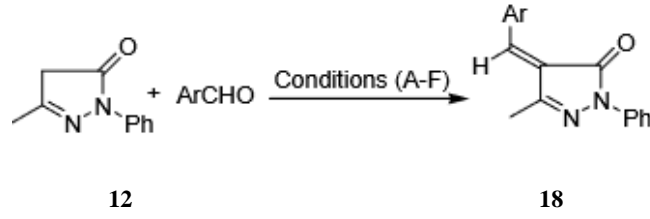
2.1.3.1 1, 3-Disubstitue-5-pirazolonlar

Pirazolonların tautomerik karakteri bazı reaksiyonlardan elde edilen ürün karışımları ile de gösterilmiştir. Genellikle alkilasyon C-4 karbonunda olmasına rağmen bazen oksijen ve azot üzerinde de alkilasyonun olduğu gözlemlenmiştir. Bu tür benzer problemler açılasyon ve karbonilasyon reaksiyonlarında da görülür. Ek olarak pirazolonlar, aldehytler, ketonlar ya da diazonyum tuzlarıyla C-4 karbonundan reaksiyon verirler (Metwally ve ark., 2012).

2.1.3.2 Kondenzasyon Reaksiyonları

Reaktif metilen gruplu tüm bileşikler pirazolon aldehyt ve ketonlar ile C-4 karbonundan reaksiyon verir. Reaksiyon şartlarına bağlı olarak mono- ve bispirazolon türevleri elde edilebilir. Bazı araştırmacılar bir katalizör [etilendiamonyum diasetat: (EDDA)] ve magnezyum oksit (MgO) varlığında, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (**12**)'nin aromatik aldehytlerle Knoevenagel kondenzasyonunu göstermiştir. Ayrıca bu

kondenzasyon reaksiyonu etkili bir şekilde MW (microwave) uyarma ile de yapılabilir (Şekil 1.9).

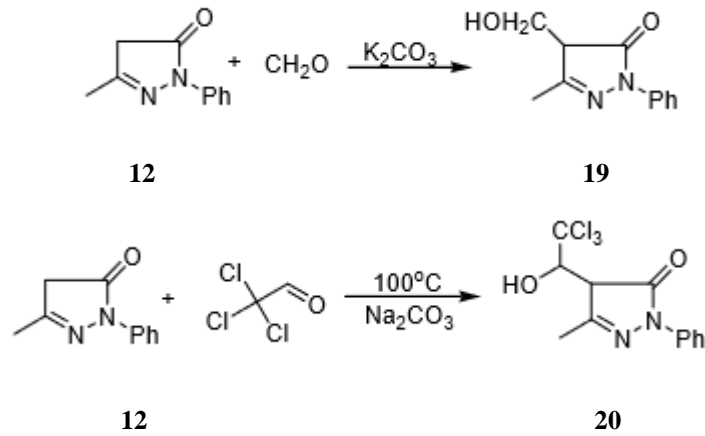


Ar: C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄
 Conditions:-

- A: Using Microwave irradiation, neat (no solvent)
- B: Using magnesium oxide in acetonitrile, Time= 3 h, Reflux,
- C: Using lithium bromide, Time= 9 min., Microwave irradiation, neat
- D: Using potassium fluoride on basic alumina in methanol, T= 60-70 °C
- E: Using triethylamine in ethanol, Heating
- F: Using ethylenediammonium diacetate (EDDA), Reflux

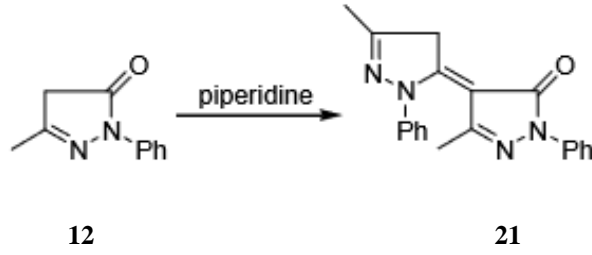
Şekil 1.9 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

Diğer taraftan kloral ve formaldehit gibi aktif aldehyitler su elimine etmezler ve aldol türü ürün (**19**, **20**) izole edilebilir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

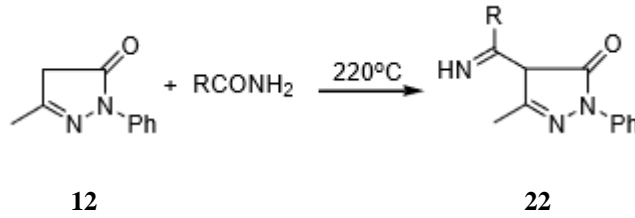
Ayrıca pirazolinonun bazen moleküller arası aldol kondenzasyonu verdiği de gözlemlenmiştir. Örneğin, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (**12**) piperidin varlığında (**21**)'i vermektedir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Kondenzasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.3 Amidlerle Reaksiyonları

3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (**12**) çeşitli amidlerle (örneğin; formamit, asetamit) yüksek sıcaklıklarda (**22**)'yi verir (Şekil 1.12).

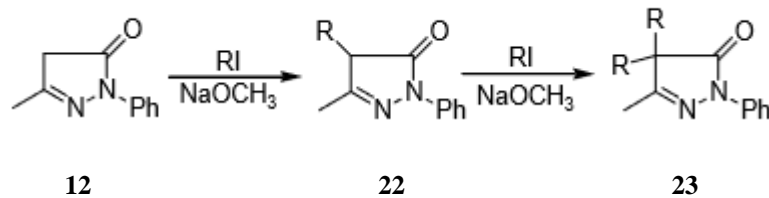


Şekil 1.12 Amidlerle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.4 Alkilasyon Reaksiyonu

Pirazolonların ambident bileşikler oldukları bilinir, alkilasyon sırasında reaksiyon C-4 karbonundan (CH- formu), N-2 azotundan (NH- formu) ve oksijen atomundan (OH- formu) gerçekleşebilir. Bu durum substrata, alkilasyon reaktifine ve de reaksiyon şartlarına bağlıdır.

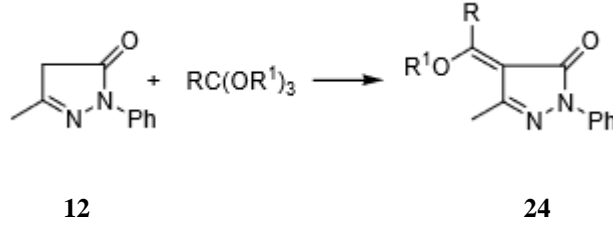
a) Pirazolonlar reaktif halojen atomları içeren bileşikler ile C-4 karbonundan alkilenir. 3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (**12**) alkilyodür ve sodyum metoksitle (**12**)'nin 4-alkil türevini (**22**) oluşturur. Eğer alkil iyodürün aşırısı kullanılırsa 4,4-dialkil bileşiği oluşur (**23**) (Şekil 1.13).



Şekil 1.13 Alkilasyon (a) (Metwally ve ark., 2012)

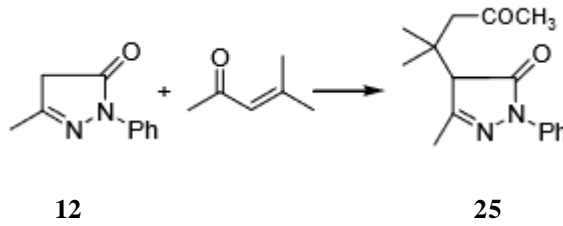
b) N-metilasyon; metil sülfat ile sodyum hidroksit, metil-p-toluensülfanat ile kalsiyumoksit ve dimetilsülfat kullanarak sağlanmıştır.

c) Orto esterler pirazolonları ağırlıklı olarak C-4 karbonundan alkilemektedir (Şekil 1.14).



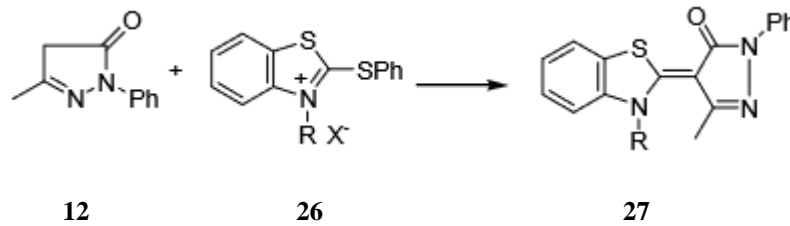
Şekil 1.14 Alkilasyon (c) (Metwally ve ark., 2012)

d) α , β -doymamış ketonlar 2-pirazolin-5-onlar ile Michael katılma ürününü vermek üzere kondenze olurlar (25) (Şekil 1.15).



Şekil 1.15 Alkilasyon (d) (Metwally ve ark., 2012)

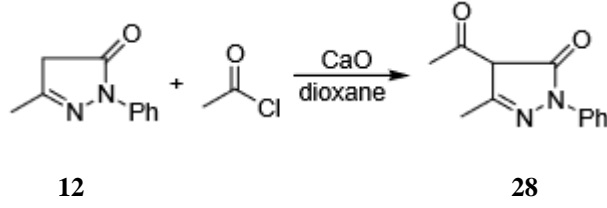
e) Merosiyandır boyalarının (27) sentezi 2-pirazolonların en önemli alkilasyon reaksiyonlarından (Şekil 1.16).



Şekil 1.16 Alkilasyon (e) (Metwally ve ark., 2012)

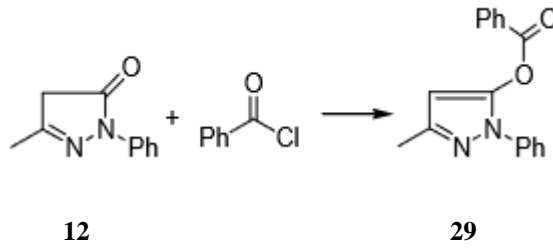
2.1.3.5 Açılasyon Reaksiyonu

1,3-Disubstitue-5-pirazolonların çok hızlı açılasyonu asetil klorür ve kalsiyum oksitle dioksanda 4-asetil- bileşiklerini (28) verir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17 Açılasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

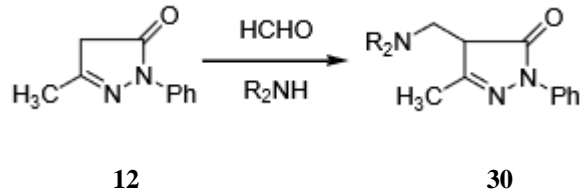
Ayrıca (12)'nin oksijen açılasyonu (29'u verir) trietilamin varlığında kloroformda benzoil klorür ile gerçekleştirilebilir (Şekil 1.18). Bu reaksiyon mikrodalga uyarıyla da yapılabilir.



Şekil 1.18 Açılasyon Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.6 Mannich Reaksiyonu

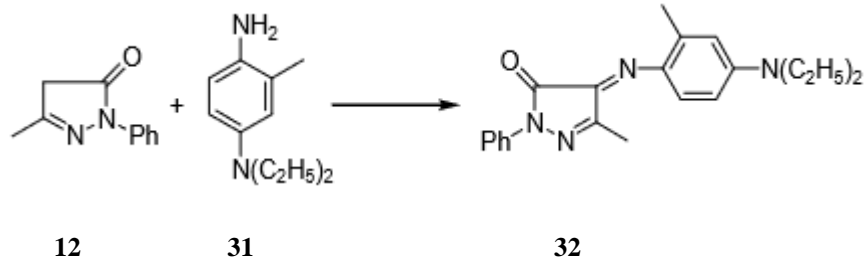
2-Pirazolin-5-on'un (12) bir sekonder aminle formaldehit varlığındaki muamelesi 4-alkil aminometil (30) türevinin oluşumunu sağlar (Şekil 1.19).



Şekil 1.19 Mannich Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.7 Aromatik Aminlerle Reaksiyon

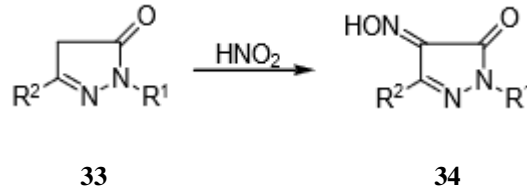
Bileşik 12'nin ekimolar miktardaki N, N-dietil-3-metilbenzen-1,4-diamin bileşiğiyle (31) aminasyonu, yükseltgen olarak Ag₂O'li ortamda karşılıklı gelen 4-açilimino-2-pirazolin-5-on bileşiğini (32) verir (Şekil 1.20).



Şekil 1.20 Aromatik aminler ile Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.8 Nitröz asitle Reaksiyon

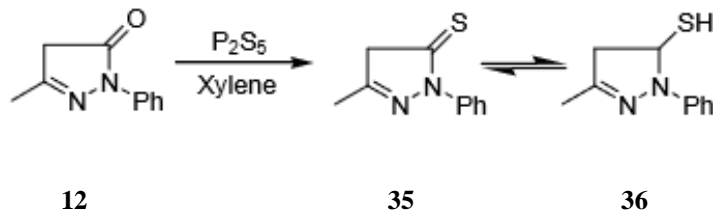
Pirazolonlar nitröz asitle reaksiyona girerek nitroso- türevlerini oluştururlar ve çoğunlukla oksim formunda bulunurlar. Bu bileşikler renkli olup açık sarıdan koyu kırmızıya farklı renklerde olabilir. 4-Oksimino-2-pirazolin-5-onlar (**34**) Knorr tarafından 2-pirazolin-5-on'un (**33**)'ün nitröz asitle muamelesiyle hazırlanmıştır (Şekil 1.21).



Şekil 1.21 Nitröz asit ile Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.9 Fosfor pentasülfürle Reaksiyon

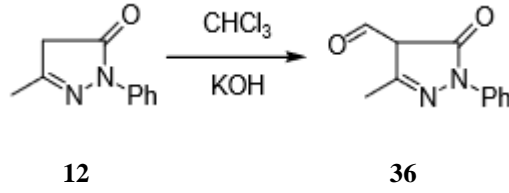
3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (**12**)'nin sülfürizasyonu, yaklaşık 130-150 °C'de P₂S₅ ile muameleyle olur (Şekil 1.22). Bu reaksiyon 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-dion'un (**35**) hazırlanması amacıyla sıkça kullanılır ve tautomerik olarak 'tiyol' formunda da (**36**) bulunabilir (Metwally ve ark., 2012).



Şekil 1.22 Fosfor Pentasülfürle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

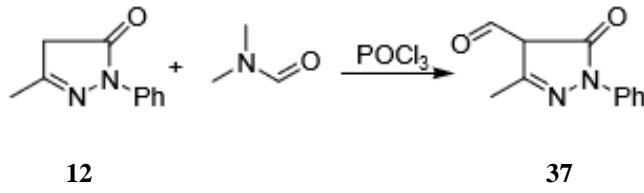
2.1.3.10 Formilasyon Reaksiyonu

(**12**) Bileşiğinin formilasyonu 3-metil-1-fenilpirazol-4-karbaldehit bileşiğini (**36**) Reimer-Tiemann şartlarında (CHCl₃/KOH) verir (Şekil 1.23).



Şekil 1.23 Formilasyon reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

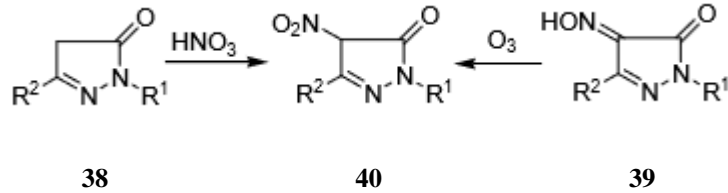
Bir başka metot ise Vilsmeier-Haack formilasyonu olup fosfor triklorür (POCl_3) ve dimetilformamid (DMF) kullanılarak yapılır (Şekil 1.24).



Şekil 1.24 Vilsmeier-Haack Formilasyonu (Metwally ve ark., 2012)

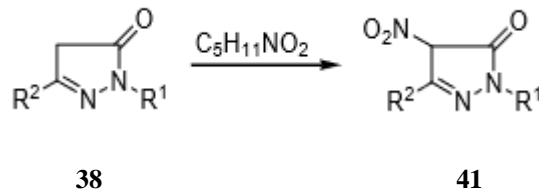
2.1.3.11 Nitrolama Reaksiyonu

4-Nitropirazolonlar (**40**), 2-pirazolin-5-onların (**38**) seyreltik nitrik asit ile muamelesi sonucu ya da 4-oksiminopirazolonların (**39**) ozonla oksidasyonu ile elde edilebilir (Şekil 1.25).



Şekil 1.25 Nitrolama Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

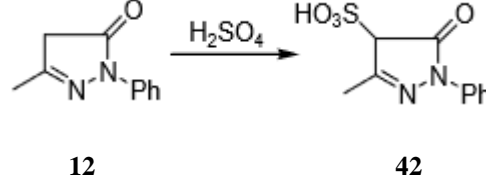
Diğer taraftan (**38**)'in nitrolanması için asetonda ya da eterde amil nitrat kullanılarak bir kaç gün sonunda 4-nitropirazolon (**41**) elde edilir (Şekil 1.26).



Şekil 1.26 Nitrolama Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.12 Sülfolama Reaksiyonu

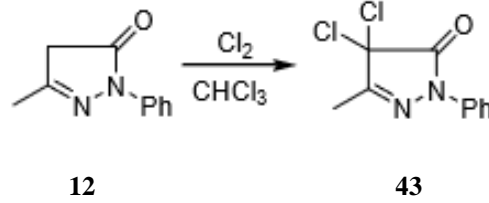
Kaufmann, 3-metil-1-fenil-2-pirazolon-5-on (**12**)'nin sülfirik asit ile sülfonasyonuna karşılık gelen 4-sülfonik asiti (**42**) oluşturduğunu göstermiştir (Şekil 1.27).



Şekil 1.27 Sülfolama (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.13 Halojenleme Reaksiyonu

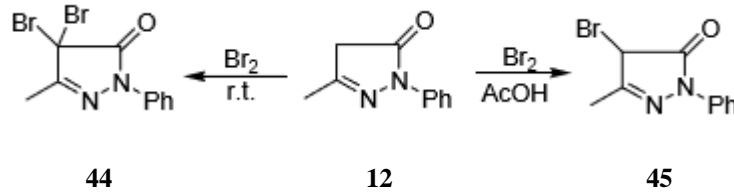
Bileşik **12**'nin halojenlenmesi çoğunlukla 4-pozisyonunda olur. Klorürün kloroform çözeltisinden geçirilmesiyle 4,4-dikloropirazolon (**43**) oluşur. Aynı ürün (**12**)'nin fosforpentaklorür (PCl_5) ile muamelesiyle de elde edilebilir (Şekil 1.28).



Şekil 1.28 Halojenleme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

Karşılık gelen mono- ve dibromo bileşikleri glasiyal asetik asitte brominasyonla sentezlenebilir. Monobromo bileşiği (**45**) ekimolar miktarda bromür kullanılarak elde edilebilir (Şekil 1.29). THF'teki N-bromobenzamidle oda sıcaklığındaki muamele bir saatte 4,4-dibromopirazolon bileşiğini (**44**) verir.

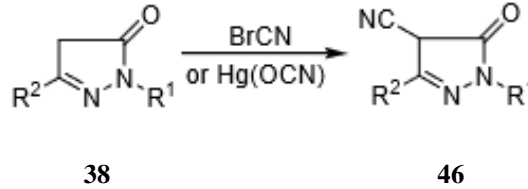
Pirazolonların iyodinasyonu ise, potasyum iyodür ile sulu bazik çözeltide yapılabilir.



Şekil 1.29 Halojenasyon Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.14 Siyanobromürle Reaksiyon

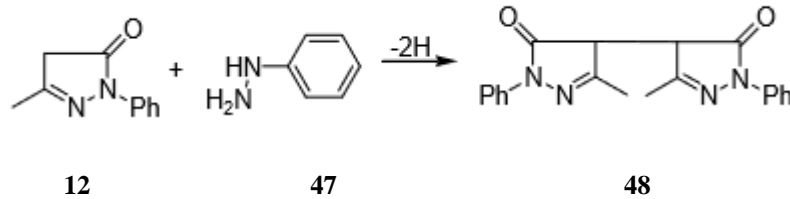
Bir siyano- grubu 2-pirazolin-5-onların (38) 4-pozisyonuna siyano bromür ve alüminyum klorür varlığında yerleştirilebilir. Burada alüminyum klorür yerine civa fulminat da kullanılabilir ve sonuçta (46) bileşiği oluşur (Şekil 1.30). Bu substitüsyon 4-pozisyonunda bir alkil grubu varsa çok zordur.



Şekil 1.30 Siyanobromürle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.15 Oksidasyon Reaksiyonu

Ilıman okside edici ajanlar, örneğin, fenilhidrazinler, nitroz asiti ya da demir(III) klorür, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on (12)'nin 4,4-bisartilmetilpirazolunu (48) vermek üzere oksidasyonunda tercih edilebilirler (Şekil 1.31).

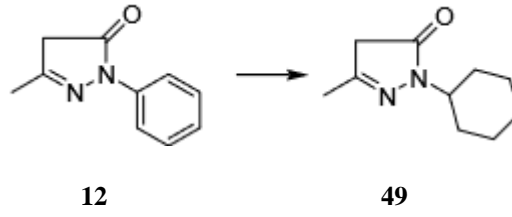


Şekil 1.31 Oksidasyon Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

Çok güçlü okside edici maddeler, örneğin potasyum permanganatlar (KMnO₄) pirazol-5-on halkasını tamamen parçalayarak piruvik asit, su, azot ve karbon dioksit oluştururlar (Metwally ve ark., 2012).

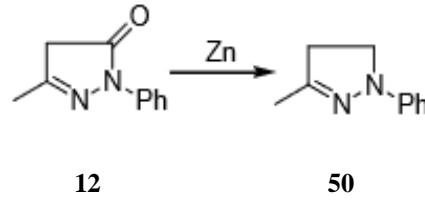
2.1.3.16 İndirgenme Reaksiyonu

Pirazolinon halkası katalitik indirgenmeye oldukça dayanıklıdır. Aromatik substituentler, heterosiklik halka indirgenmeden sikloheksil- grubuna dönüşebilir (Şekil 1.32).



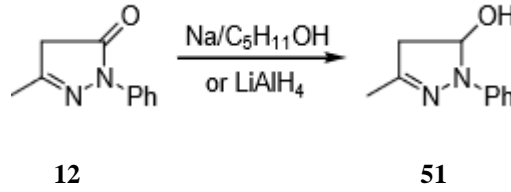
Şekil 1.32 İndirgenme Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

Bileşik **12**'nin karbonil grubu, alkoldeki sodyum varlığında değişmeden kalır. Bununla birlikte 3-metil-1-fenil-pirazolin bileşiği (**50**) ana üründür (Şekil 1.33).



Şekil 1.33 İndirgenme Reaksiyonu (a) (Metwally ve ark., 2012)

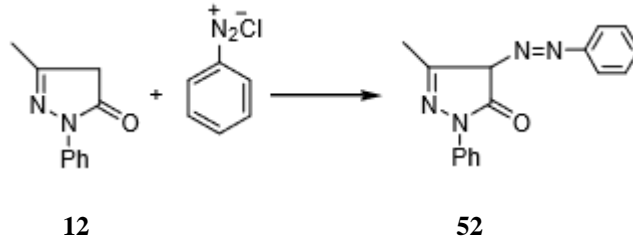
Amil alkolde sodyum ya da lityum alüminyum hidrür 2-pirazolin-5-on'un karbonil grubunu indirger ve 5-hidroksipirazolin (**51**) türevlerini verir (Şekil 1.34).



Şekil 1.34 İndirgenme Reaksiyonu (b) (Metwally ve ark., 2012)

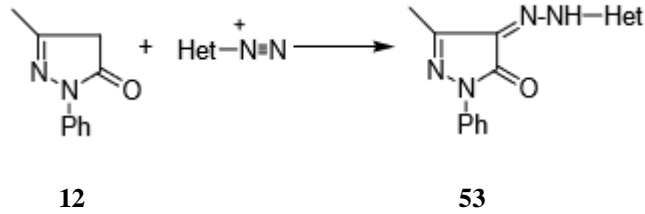
2.1.3.17 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme

Aril azo- grubu, pirazolon moleküllerinin diazonyum tuzlarıyla reaksiyonu sonucu moleküle yerleştirilebilir. Bu bileşikler ticari boyaların üretiminde yaygın olarak kullanılırlar (Şekil 1.35).



Şekil 1.35 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

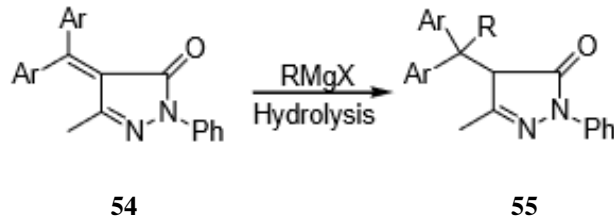
Summers bazı 4-hetarilazo-3-metil-1-fenil-2-pirazolinon boyalarının (53), diazolandırılmış 3-aminopiridin ya da 3-amino kinolin ile hazırlanmasını göstermiştir (Şekil 1.36).



Şekil 1.36 Diazonyum Tuzlarıyla Kenetlenme Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.18 Grignard Bileşikleriyle Reaksiyon

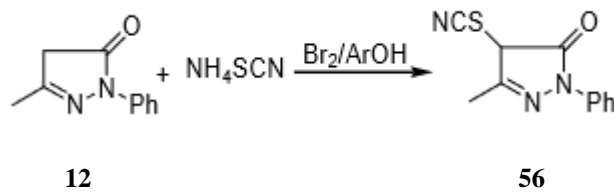
2-Pirazolin-5-on'ların (38) 4-ariliden- türevleri (54), 4-arilalkil- türevlerini (55) oluşturmak üzere Grignard reaktifleriyle etkileştirilir (Şekil 1.37).



Şekil 1.37 Grignrd Bileşikleriyle Reaksiyonu (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3.19 Tiyosiyanürleme Reaksiyonları

Deiles, (1963) 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on'un (12) brom varlığındaki yeni ve oldukça seçici tiyosiyonasyonunun, amonyum tiyosiyanat (NH_4SCN) ile geri yoğunlaştırma şartlarında gerçekleştiğini göstermiştir. 3-Metil-1-fenil-4-tiyosiyanat-2-pirazolin-5-on (56) bileşiği oluşur (Şekil 1.38), burada brom kullanımı, bu yöntemi basit, uygun ve etkili kılmaktadır (Metwally ve ark., 2012).



Şekil 1.38 Tiyosiyanürleme Reaksiyonları (Metwally ve ark., 2012)

2.1.3 Çevresel Koruma



Pirazolonlar aminlerin asetoasetik esterlerle, asetoasetamidlerle ya da asetosüksinik asit esterleri ile olan reaksiyonlarıyla yaygın olarak üretilirler. Atık su son basamakta, pirazolonun izolasyonu sırasında elde edilir. Ürüne bağlı olarak atık su 1-5 g O₂/L COD değerine sahiptir. COD eliminasyonu yaklaşık olarak çoğu pirazolon için %50'dir. Pirazolonların biyodegradasyonu genellikle çok zayıftır. Bazı pirazolonlar balıklar ve bakteriler için toksiktir (EC₅₀ 200-1000 mg/L, LC₅₀ 10-1500 mg/L, 48 saat), dolayısıyla özel atık su muamele metotları uygulanmalıdır. Örneğin, biyodegradasyonu olmayan pirazolonlar buharlaştırılmalı ve kalıntı yakılmalıdır. Pirazolon halkasının oksidatif yarılmasıyla daha biyobozunabilen kısımlara parçalanması ya da aktif kömür adsorpsiyonu da uygulanabilir (Metwally ve ark., 2012).

2.1.4 Pirazolonların Uygulamaları

Pirazolonlar çok geniş kullanım alanlarına sahip bileşenlerdir. Özellikle ilaçlar, agrokimyasallar, boyalar (tekstil ve fotoğrafçılık), plastikler açısından önemli uygulama alanlarına sahiptirler (Metwally ve ark., 2012).

2.1.4.1 İlaçlar



Pirazolonlar geniş bir alanda biyolojik aktivite gösterirler [analjezik, iltihap baskılayıcı (antiinflamuar), antimikrobiyal, anidiyabetik ve anksolitik]. Aşağıda isimleri ve yapıları verilmiş bileşenler ilaçlar içinde en önemlilerini oluştururlar: Fenazon (Antipirin), Aminopirin (Propifenazon), Noraminopirinmetansülfonat sodyum (Novalgin), Fenilbütazon (Bütazolidin), Nifenazon (Nikopiron), Oksifenbütazon

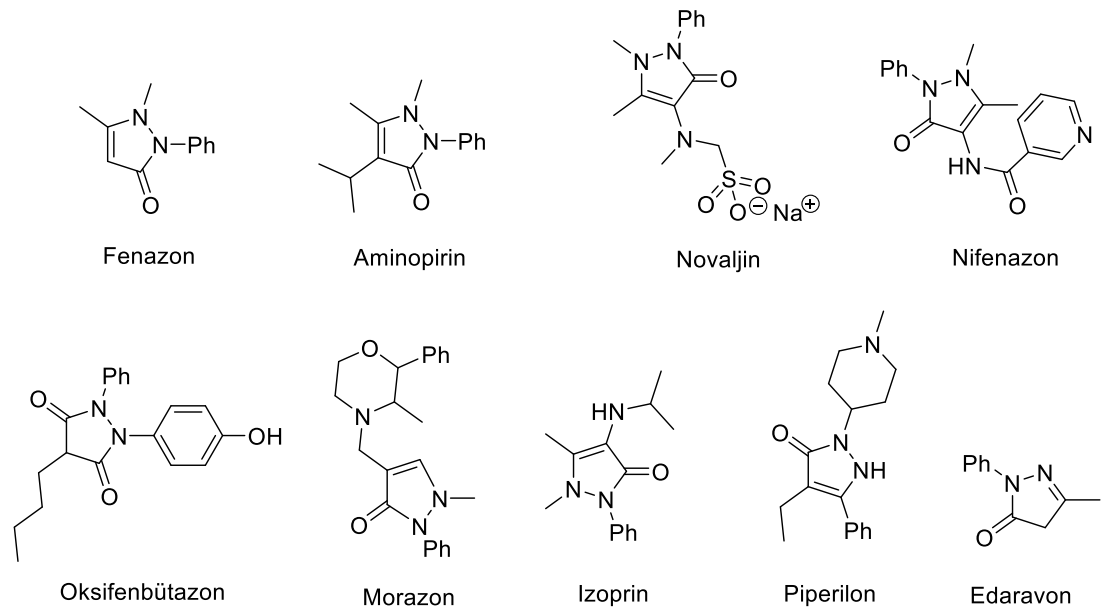
(Tanderil), Morazon (Tarugan), İzopirin ve Piperilon. Tüm bu bileşiklerin ana bileşeni olan bileşik ise 2 konumundan metillenmiş 1-fenil-3-metil-5-pirazolon (Antipirin)'dir (Şekil 1.39).

Bu bileşiklerin biyoaktivite çalışmaları ile ilgili artan araştırmalar biyoaktivite çeşitliliklerinden kaynaklanmaktadır. Edaravon (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on) (12) en önemli olanlarından biri olup bazı nörolojik rahatsızlıklarda etkindir.

Pirazolon türevlerinin antitümör özellikleri gösterdikleri keşfedilmiştir. Örneğin, tiyadiazol substitüe pirazol-5-on'ların tümör hücrelerinin çoğalmasında önemli olan KDR kinaz inhibitörleri (baskılayıcıları) oldukları anlaşılmıştır. Ayrıca Edaravon'un CPT-II'nin kolon kanserindeki antitümör etkinliğini arttırdığı gözlemlenmiştir.

Edaravon'un yeni bir türevi: 4,4-dikloro-1-(2,4-diklorofenil)-3-metilpirazol-5-on'un potansiyel insan telomeraz'ı bloke edicisi olduğu ve kanser ve ilgili rahatsızlıkların tedavisinde değerli bir bileşik olduğu kabul görmüştür.

Edaravon türevlerinin etraflıca araştırılmış farmakolojik aktivitelerine rağmen 4-formil Edaravon'un kondenzasyonuyla elde edilen bileşiklerin anti-tümör özellikleriyle ilgili yeterli veri mevcut değildir. Bu alandaki en dikkat çekici araştırmalar Edaravon'un C-4 pozisyonundaki 3-aminopirazol farmakoforlarıyla ve *in-vitro* antitümör etkinlikleriyle ilgili olmuştur (Metwally ve ark., 2012).



Şekil 1.39 Biyolojik Aktiviteye Sahip Bazı Pirazolon Türevleri

2.1.4.2 Boyalar ve Pigmentler

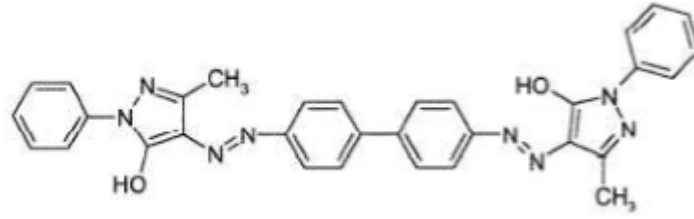


Pirazolon pigmentleri iki genel yapı tipindedir: Arilit sarı tipi ve diazo- tipi. Arilit tipler bir arilidin asetoasetilanilididir. Diazopirazolonlar diarilit pigmentlere daha benzerdir, fakat bu bileşikler bir pirazolon halkasıyla birleşmişlerdir. Pirazolon pigmentleri sarıdan kırmızıya bir renk çeşitliliğine sahiplerdir. İlk pirazolon pigmenti py100 (tartrazin sarısı), 1884'te Ziegler ve Lochner tarafından sentezlenmiştir. Bu bileşik aynı zamanda gıda renklendiricisi olarak da kullanılmıştır.

Özellikle endüstriyel olarak önemli boyalar azo- boyalardır. Pirazolon molekülü diazonyum bileşikleriyle 4- pozisyonundan kenetlenir. Bu bileşikler iyi bir renk dayanıklılığı, ışık dayanıklılığı ve diğer tercih edilir özellikler sergiler.

Azo-pirazolonların deri ve yün boyama haricinde pamuk, sentetik elyaf ve plastikler için de kullanımı söz konusudur. Pirazolonlar neredeyse tüm tip boyaların içinde yer alırlar. Yün boyamada çözünürlüğü sağlayan sülf- ve karboksil- grupları önemlidir. Pirazolon türevlerinin kromla kompleks oluşturabilme yeteneği krom boya olarak kullanılmalarını da sağlamıştır. Bazı reaktif grupların pirazolon halkasına ya da kenetlenme bileşenine eklenmesiyle selüloz lifleri için reaktif boyalar elde edilmiştir.

Çözünürlük sağlayıcı grup içeren pirazolon türevleri, pigmentler için uygun öncülerdir. Sentetik liflerin boyanmasında ya pirazolon pigmentleri ya da pirazolon boya çözeltide çözünürler. Pirazolonlar ayrıca fotografik boya arasında da önem taşırlar. Özellikle fotoğrafçılıkta aktifleştirici boya, renk tamamlayıcılar ve renk filtreleri olarak kullanılmaktadırlar. Ek olarak pirazolon ve ilgili bileşenlerinin siyah-beyaz ve polaroid fotoğrafçılıkta iyi birer geliştirici ajan oldukları anlaşılmıştır. Pek çok pirazolon pigmenti geliştirilmiştir, fakat bugün sadece bazıları ticari olarak önem taşımaktadır. Aşağıda yapısı görülen POI3 'pirazolon turuncu' olarak bilinir ve sanatçı boya olarak yaygın olarak kullanılır. İlk olarak 1910 yılında uygulanmış ve mükemmel çözücü haslığı nedeniyle matbaa mürekkebi olarak kullanılmıştır (Şekil 1.40).



Şekil 1.40 POL13 Turuncu Pirazolonun Yapısı (Metwally ve ark., 2012)

2.1.4.3 Agrokimyasal Olarak

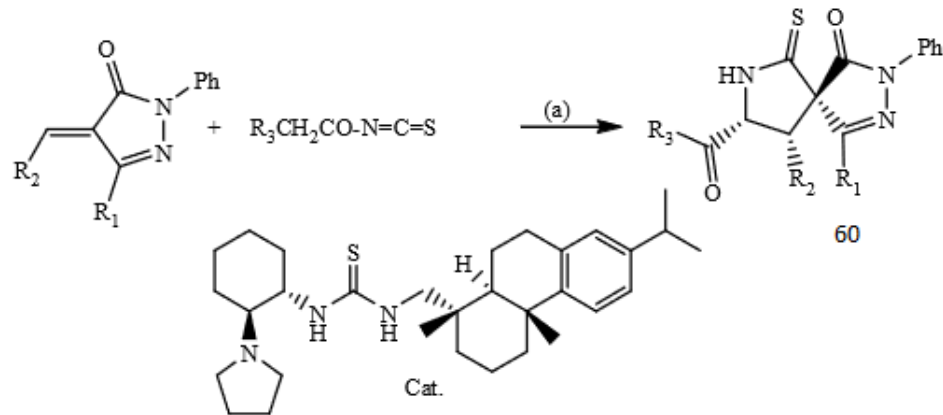
Pirazolonların herbisit (zararlı bitki yok edici), fungusit (mantar oluşumu önleyici) ve insektisit (zararlı böcek öldürücü) özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur (Metwally ve ark., 2012).

2.1.4.4 Analitiksel Olarak

Pirazolonların analitiksel reaktif olarak kullanılmalarıyla ilgili pek çok çalışma ve patent mevcuttur. Örneğin bazı metal iyonlarının ekstraksiyonu ve ayrılmasında, fenollerin, siyanürlerin ve amonyağın belirlenmesinde kullanımları bilinmektedir (Metwally ve ark. 2012).

2.1.4.5 Pirazolonlarla İlgili Yapılan Çalışmalar

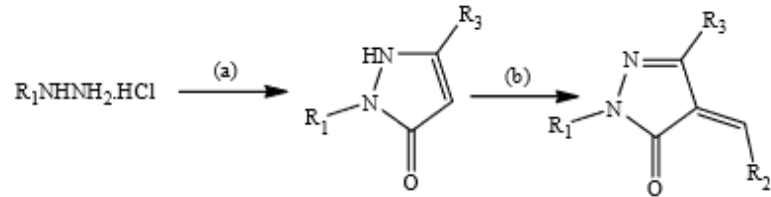
Daha önce Liu ve ark., (2012) organokatalitik Micheal siklikasyonu yoluyla benzilidenpirolidin-2-tiyon-spiropirazonların asimetrik sentezini raporlamıştır. Reaksiyon sonucunda, yüksek diastereo- ve enantioselektivite değerlerine sahip bitişik stereojenik merkezleri içeren spiropirazolonlar elde edilmiştir (Şekil 1.41) (Dhawan ve ark., 2016) (Şekil 1.41).



Şekil 1.41 Prolidin-2-tiyon-spiropirazonların Sentezi (60) : (a) Cat.(15 mol%), DCM r.t (Dhawan vw ark., 2016)

SAR analizi, $R_1=3$, 5-diklorofenil- substitue yapı için: $IC_{50}=12 \mu\text{M}$, $R_2=3$ (4-florobenzil)-4-metoksi-benziliden substitue yapı için: $IC_{50}=11 \mu\text{M}$ ve $R_3=$ karboksilat substitue yapı için: $IC_{50}=19 \mu\text{M}$ olduğunu göstermiştir (Dhawan ve ark., 2016).

Hadi ve ark, (2010) dialkoksibenziliden pirazolonların, güçlü HIV-1 integras inhibitörleri olduğunu raporlamışlardır (Şekil 1.42).



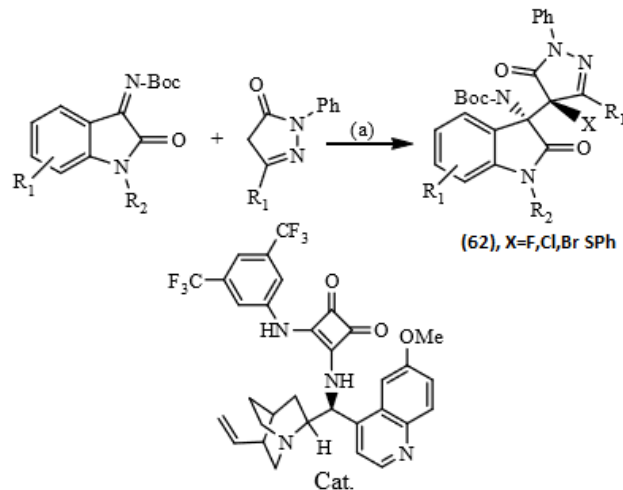
61

$R_1=$ Aril; $R_2=$ Benziliden

$R_3=$ Me,Et,CF₃,COOH

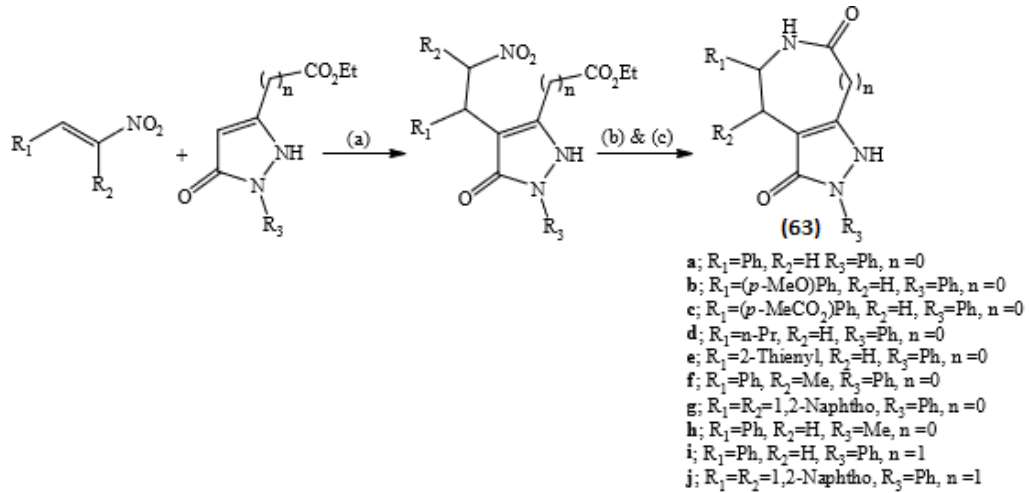
Şekil 1.42 Dialkoksibenziliden-pirazolonların Sentezi (61): (a) $R_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, EtOH/AcOH/ K_2CO_3 -EtOH, reflux (b) $R_2\text{CHO}$, H_2O , reflux ya da LiOH, MeOH/THF/ H_2O (Dhawan ve ark., 2016)

Bao ve ark., (2015) N-fenilpirazolonlardan ve isatin türevli N-Boc ketiminlerden yüksek verim (92-95%) ve enantiyoseçicilik (59-99% ee) ile kiral oksindol-pirazolonların sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.43).



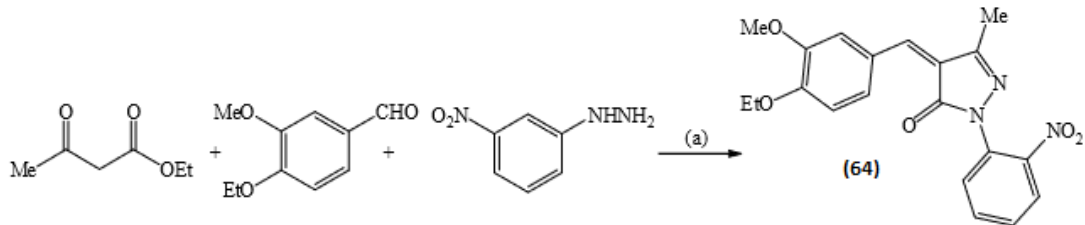
Şekil 1.43 Oksindol-pirazolonların Sentezi (62): (a) i.Cat. (0.5 mol%), DCM, 25 °C, NFSI, K_2CO_3 , DCM, 25 °C ya da NCS/NBS 25 °C ya da N-feniltiyofitalamit, K_2CO_3 , 25 °C (Dhawan ve ark., 2016)

Parekth ve ark., (2014) DABCO (1,4-diazabisiklo[2.2.2] oktan) katalizli Michael katılması ile indirgeyici halka kapanma stratejisi yoluyla nitroalkenlerden ve pirazolo-esterlerinden (%74-92) verimle heterosiklik kaynaşık pirazolonları sentezlemiştir (Şekil 1.44).



Şekil.1.44 Heterosiklik Kaynaşık Pirazolonların Sentezi (63a-j): (a) DABCO, DCM, r.t., 4 h (b) Zn,AcOH, r.t., 2 h (c) Toluen: AcOH (3:2), 120 °C, 24 h (Dhawan ve ark., 2016)

Ma ve ark., (2010) çözücüsüz ortamda SiO₂/Al₂O₃ kullanarak mikrodalga koşullarında %80-81 verimle N-aril benziliden-eritrazonları sentezlemiştir (Şekil 1.45).



Şekil 1.45 N-Aril-benziliden Pirazolon Sentezi: (a) SiO₂/Al₂O₃, çözücü içermez, MW, 420W, 10 dakika (Dhawan ve ark., 2016)

Sonuç olarak, pirazolonlar çeşitli türevlere dönüşebilen heterosiklik bileşiklerdir. Pirazolon türevleri biyolojik aktivitelerinden dolayı geniş uygulama alanlarına sahiptir. Farklı pirazolon türevlerinin sentezlenmesi için farklı stratejiler geliştirilmiştir (Dhawan ve ark., 2016).

2.2 Metal Kompleksleri

Metal kompleksleri, koordinasyon merkezi olarak adlandırılan merkezi bir metal atomu veya iyonu çevreleyen ligand olarak adlandırılan molekül veya iyonlardan oluşur. Çok sayıda, çok yönlü metal ligand kombinasyonları bulunmaktadır (Turel, 2015). Metal kompleksleri, tüm metal bileşiklerini içeren koordinasyon bileşikleri olarak da bilinir. Metaller pozitif yükleri nedeniyle Lewis asididir, suda çözüldüklerinde hidratlanmış bileşikler oluştururlar (Hariprasath, 2010).

2.2.1 Vücudumuzdaki Metal Kompleksleri

Metal iyonları biyolojik sistemlerde yükseltgenmek ve indirgenmek üzere çeşitli proseslerle ligandlara bağlanırlar. Vücudumuzda bulunan ve canlı hücrelerde önemli bir rolü olan metal demirdir. Genel olarak demir kompleksleri, kandaki ve dokulardaki oksijenin taşınmasında kullanılır. Dinlenme halindeyken bir yetişkin dakikada 250 ml saf oksijen tüketir, bu oksijen 'heme' olarak bilinen metal kompleks taşıma sistemi tarafından taşınır ve böylece oksijenin dokuya ulaştığında kandan ayrılması sağlanır. 'Hem' grubu, metal oksijenini bağlayan veya salıveren, merkezi metal atomu olarak demir içeren metal kompleksidir (Hariprasath, 2010).

2.2.2 Terapötik Metal Kompleksleri

Organometalik bileşikler uzun yıllardır tıp alanında kullanılmakta olup ilaç sektöründe önemli bir rol oynamaktadır. İz miktarda bulunan metal elementler, canlı sistemde moleküler düzeyde hayati bir rol oynamaktadır. Geçiş metal iyonları, farklı enzimlerin doğru şekilde işlenmesinden sorumludur. Biyometallerin aktivitesi, farklı biyolojik bağlar ile oluşacak komplekslerin oluşumu ve kompleksler için biyolojik etki şekli termodinamik ve kinetik özelliklere bağlıdır. İlacın lipofilikliği, şelatların oluşumu yoluyla artar ve böylece ilacın etki bölgesinde etkili geçirgenliği nedeniyle etki önemli ölçüde artar. Molekülde çeşitli metal iyonlarının varlığı antimikrobiyal aktiviteyi serbest ligandlara kıyasla arttırabilir (Hariprasath, 2010).

2.2.2.1 Kanser Tedavisinde Metal Kompleksleri

Metal komplekslerinin kanser ve lösemide terapötik kullanımı 16. yüzyıldan itibaren rapor edilmektedir. Bugün 50 yıldan fazla bir süredir en iyi antikanser ilacı olarak satılan, inorganik bir kompleks olan sisplatin 1960 yılında keşfedilmiştir. Bakır, altın,

galyum, germanyum, kalay, rutenyum ve iridyum gibi diğer metallere oluşan metal kompleksleri, hayvanlarda anlamlı antitümör aktivite göstermiştir.

Hücre biyolojisi alanındaki son gelişmeler, kanser hücresi ile DNA eklerinin oluşumu ve DNA replikasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanan antikanser ajanlar için yeni hedefler sunmaktadır. Bu ajanlar saç kökleri gibi normal hücreleri, gastrointestinal kanalın mukus astarını da etkilerler. Bu yan etkileri azaltarak, ilaç direncini önleyerek ve etkinliği artırarak değiştirmek için farklı teknikler kullanılmaktadır. Örneğin ilaçlar, komplekslerin tümör doku seçiciliğini arttırmak için porfirin halkası ile konjuge edilmiştir. Platin dışında bazı diğer geçiş metalleri de antikanser ilaçlar olarak kullanılmıştır. Titanyum kompleksleri ve altın kompleksleri de önemli antitümör aktivite gösterir. Yumurtalık kanseri tedavisinde arilazopiridin ligandları içeren rutenyum bileşikler sitotoksik aktivite göstermektedir (Hariprasath, 2010).

Metal iyonlarının ve komplekslerinin DNA ile etkileşime girdiği iyi bilinmektedir. Bu yüzden, birkaç metal bazlı antikanser ilaç, öncelikle DNA ile etkileşime girecek şekilde tasarlanmış ve etkileşimleri test edilmiştir. Böylece metal kompleksleri, nükleik asitlerin hem yapısal hem de işlevsel yönlerini araştırmak için de uygulanmıştır (Turel, 2015).

Ferrosen bileşiği ilk olarak 1951'de şans eseri hazırlanmıştır. R. B. Woodward ve G. Wilkinson, reaktivitesine dayanarak sandviç benzeri yapısını ortaya çıkarmışlardır. Wilkinson daha sonra metalosenler ve organometalik kimyanın diğer yönleriyle ilgili çalışmaları için Nobel ödülü almıştır. Son on yılda birçok ferrosen üretilmiş ve Jaouen grubu, ferroseni, meme tümörlerinin tedavisi için kullanılan bir ilaç olan östrojen reseptör modülatörü 'tamoksifen'e başarıyla bağlamıştır (Pigeon ve ark., 2005). Embelin ile yeni Rh(III) ve Ir(III) metal kompleksleri hazırlanmıştır. Embelin, bitkilerden elde edilen fenolik bir lipittir. Hazırlanan metal komplekslerinin, kanserli olmayan hücre hatları üzerinden kanserli olanlar için istisnai bir seçicilik gösterdiği saptanmıştır (Gupta ve ark., 2014; Turel, 2015).

Son yıllarda fotodinamik tedavide kullanılmak üzere umut vaat eden birkaç metal kompleksi geliştirilmiştir. Habtemariam ve ark., 2015 rutenyum fotoaktif edilebilir kompleksler üzerine bir çalışma yapmıştır. Piridil ligandlarını içeren dört yeni organorutenyum kompleksi hazırlamış ve karakterize etmişlerdir (Turel, 2015).

1960'ların sonunda Rosenberg, platin kompleksi sisplatinin {sis-[PtCl₂(NH₃)₂]} antikanser aktivite gösterdiğini şans eseri keşfetmiştir. Klinik kullanımı 1978 yılında onaylanmış ve günümüzde sisplatin, dünyanın en çok satan antikanser ilaçlarından biri olmuştur. Maalesef, sisplatin de ideal bir ilaç değildir ve birçok dezavantajı vardır. Her türlü kansere karşı aktif değildir ve birçok tümör, ilk tedaviden sonra direnç geliştirir. Ayrıca sayısız yan etkisi vardır (örneğin, bulantı, kusma, duyum kaybı, kemik iliği baskılaması ve nefrotoksisite). Platin esaslı ilaçlar geniş çapta çalışılmış olsa da, hücrelerde birikimlerini düzenleyen mekanizmalarının sebebi belirsizdir. Platinin başarılı olması, potansiyel antikanser ve ayrıca diğer biyolojik aktivitelere sahip diğer metal kompleksleri (örneğin, Ti, Ru, Ga) üzerinde yoğun bir araştırma başlatmıştır. Şu anda, platin olmayan komplekslerin hiç biri antikanser ilaç olarak klinik kullanımda değildir, ancak birçoğu klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (Turel, 2015).

2.2.2.2 Nörolojik Bozuklukta Metal Kompleksleri

Metal kompleksleri çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde hayati bir rol oynamaktadır. Lityum ile kompleks halinde olan ilaç molekülleri, Huntington koresi, Parkinson, organik beyin bozukluğu, epilepsi ve felç gibi birçok sinir bozukluğunu tedavi edebilir. Bakır ve çinko gibi diğer geçiş metalleri, nöronal sinyal yollarında verici olarak yer alır (Hariprasath, 2010).

2.2.2.3 Diyabette Metal Kompleksleri

Şeker hastalığı, multimodal tedavi gerektiren bir hastalıktır. Hiperglisemi olarak adlandırılan rahatsızlık yüksek kan şekeri konsantrasyonuyla karakterize kronik bir hastalıktır ve insülin eksikliği ve insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkar. Diyabette krom metali alındığında glukoz seviyesindeki karmaşıklıkta önemli bir azalma görülür. Hayvanlarda tip 2 diyabeti tedavi etmek için farklı koordinasyon yapıları ve kan şekeri düşürücü etkisi olan yeni insülinomimetik çinko(II) kompleksleri bulunmuştur (Hariprasath, 2010).

2.2.2.4 Ülser tedavisinde Metal Kompleksleri

1980'lerde Marshall ve Warren bakterisi *Helicobacter pylori*'nin çoğu peptik ülserin nedeni olduğunu göstermiştir (Marshall ve Warren, 1984). *H. pylori*'yi yok etmek çok zordur ve ilaçların çeşitli yaklaşımları ve kombinasyonları test edilmiştir. Günümüzde kullanılan tedaviler, sıklıkla bir bizmut bileşiği olan üç ya da dört ilacı içerir. Bizmut bileşikler birkaç yüzyıldan beri tıp alanında kullanılmaktadır (Turel, 2015).

2.2.2 Katalizör Olarak Metal Kompleksleri

Kuşkusuz katalizörler, metal komplekslerinin en önemli uygulamalarından biridir. Katalizörlerle ilgili keşifler için birçok Nobel ödülü verilmiştir. Sadece bu yüzyılda, metal komplekslerinin yer aldığı katalitik işlemler için üç Nobel ödülü verilmiştir. 2001 yılında W. S. Knowles, R. Noyori ve K. B. Sharpless, katalize asimetrik sentez için Nobel Ödülü'nü almıştır. 2005 yılında Y. Chauvin, R. H. Grubbs ve R. R. Schrock, organik sentezde metatez (çifte ayrıştırma) yöntemini geliştirdikleri için Nobel ödülünü almıştır. 2010 yılında ise R. F. Heck, E. Negishi ve A. Suzuki, paladyum katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarının geliştirilmesinde en prestijli bilimsel ödülü almıştır. Bütün bu keşifler, ilaç ve plastik gibi ürünlerin hazırlanması için kimya ve ilaç endüstrisinde çok önemlidir (Turel, 2015).

Sonuç olarak metal kompleksleri yeni terapötik bileşiklerin tasarımı için uygun bir platform sunar. Yan etkileri olsa da, kanser tedavisinde terapötik ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Metal kompleks ilaçlarının, başarılarının yanında bazı dezavantajları vardır. Bu nedenle bu dezavantajları aşmak için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Hariprasath, 2010).

2.2.3 Materyal Kimyasında Metal Kompleksleri

Son yıllarda metal-organik çerçeveler (MOF'ler) ve supramoleküler koordinasyon kompleksleri (SCC'ler) gibi yeni koordinasyon kimyası dalları gelişmiştir. Her ikisi de metal-organik materyaller (MOM'ler) olarak tanımlanabilir. MOF'ler, metal iyonlarının bir, iki veya üç boyutlu yapılar oluşturmak için sıklıkla katı organik moleküllerle koordine edildiği bileşiklerdir. Bu tür bileşikler gözenekli olabilir ve gazların depolanması ve arıtılması, enerji depolanması, saflaştırılması, katalizör ve sensör olarak kullanılabilirler. Lantanit metal-organik çerçeveleri (Ln-MOF'ler) ayrıca ilginç fotofiziksel özellikler sunar (Turel, 2015).

2.2.4 Radyoaktif Element Kompleksleri

Radyonüklidler (radyoaktif izotoplar), radyoaktif etiketleme ve katalizör olarak nükleer atık iyileştirme işlemlerinde kullanılabilirler. Örneğin, teknesyum (Tc) kompleksleri, yaygın olarak radyofarmasötikler olarak kullanılır. Teknesyum komplekslerinin veya ^{99m}Tc'nin nükleer tıpta bir radyoaktif ya da radyo yayıcı olarak hazırlanması, karakterizasyonu ve kullanımı hakkında son on yılda yaklaşık 1000 makale yayınlanmıştır (Turel, 2015).

2.3 Vanadyum Metali ve Önemi



Vanadyumun kimyasal sembolü “V” dir. Atom numarası 23, atom ağırlığı 50.94’tür. Erime noktası 1910 °C, kaynama noktası 3407 °C'dir. Periyodik cetvelin 5-B grubunda yer alır. Katı, sarımtırak gümüşü gri renkli, parlak, yumuşak bir geçiş metalidir. Saf vanadyum, parlak beyaz bir metaldir.

Vanadyum, iki kez keşfedilen bir elementtir. Meksikalı mineroloji profesörü Andres Manuel del Rio, 1801 yılında Mexico City’deki bir kurşun madeninde vanadinit mineralini buldu. Bu minerali analiz için Paris’e gönderdi. Fransız kimyagerler bu mineralin bir krom minerali olduğu kanısına vardı. Bu sebeple Rio’nun fark etmeden keşfettiği vanadyum bilim çevrelerince tanınmadı. Bu keşiften 30 yıl sonra 1831 yılında ise, İsveçli kimyager Nils Gabriel Selfström, bir demir cevherinde vanadyumu keşfetti. Saf vanadyum ilk olarak 1869 yılında Henry Roscoe tarafından üretildi.

Önemli bir eser element olan vanadyumun canlı organizmalarda da bulunması komplekslerinin yapı ve işlevlerine artan bir ilgi uyandırmıştır.

Deniz ortamındaki Tunikatlar (gömlıkliler) vanadyumu (V) değerlikli olarak biriktirir ve indirgenmiş halde: (III) veya (IV) değerlikli olarak kan hücrelerinde depolar. Tunikatların vanadyum metabolizması belirsiz olup sadece Tunikatlarda bulunan tunikromların V(V)’i V(IV)’e kadar indirgediği anlaşılmıştır. Mantarlar amovadin üretilmesi için vanadyumu biriktirir. Spektroskopik araştırmalar bu metalin N- veya O- ile koordinasyonu tercih ettiğini göstermektedir.

Yeni keşfedilen vanadyum içeren enzimlerin iki tipi biyolojik aktivite nedeniyle artan bir ilgiye sahip olmuştur. Bunlar; *vanadyum nitrojenaz* ve *vanadyum haloksiperoksidaz* 'dır.

Son yıllarda amovadin ve vanadyum bağımlı metaloenzimlerin modeli olarak bir dizi vanadyum kompleksi sentezlenmiştir ve karakterize edilmiştir. Buna rağmen

vanadyumun canlılardaki biyolojik rolü ve aynı zamanda indirgeyici ve yükseltgeyici katalitik dönüşümleri hala belirsiz ve tartışmalıdır.

Biyojenik bileşiklerin yapısal ve fonksiyonel modellerini bulmayı amaçlayan biyolojik ligandlarla vanadyumun etkileşimi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Geçmiş 20 yılda, vanadyumun insülin benzeri fonksiyonu mekanizmasıyla, potansiyel insülin adjuvanları olarak yeni vanadyum bileşiklerinin geliştirilmesiyle ve diyabet tedavisinin yerini almasıyla alakalı olarak büyük bir ilgi oluşmuştur. Hala vanadyumun basit difüzyonla gastrointestinal absorpsiyonu zayıftır ve bu kimyasal yapıya, çözünürlüğe ve metal iyon kompleksinin türüne bağlıdır. Bu sebeple yüksek biyolojik aktivite, düşük toksidite gösterebilecek moleküllerin sentezine odaklanılmıştır. Bu sebeple pek çok oksovanadyum(IV) kompleksinin çeşitli koordinasyon modları; $VO(O)_4$, $VO(S_2N_2)$, $VO(S_4)$, $VO(N_3O)$ ve $VO(N_2O_2)$, ve yapıları ile insülin taklit edici aktiviteleri arasındaki ilişki *in-vivo* ve *in-vitro* olarak araştırılmıştır. Bu bileşikler içinde bis(maltolato)oksovanadyum(IV): (BMOV), $[VO(O_4)]$ tipi herhangi bir toksik etki göstermeyen etkili bir yapı olarak bulunmuştur (Maurya ve Rajput, 2006; Burgess ve ark., 1997).

Vanadyum geçiş metalleri grubuna aittir, ayrıca hava ve su kirleticilerinin yapısında yer alır, büyük kentsel alanlarda fosil yakıtlarının yanmasıyla çok sayıda inorganik bileşikler mevcuttur, bazıları vanadyum sülfat, sodyum metavanadat, sodyum ortovanadat ve vanadyumpentoksit'dir. Araştırma modeline bağlı olarak vanadyum bileşikleri antitümör ya da kansorejen özellikler gösterir. Vanadyum bileşikleri atmosferik oksijenle reaksiyon sonucu ya da Fenton reaksiyonu sonucu ROS (Reactive Oxygen Species) oluştururlar. Vanadyum bileşikleri p53-bağımlı apoptosisi engeller ve fonksiyonel p53 proteini içeren hücrelerin S fazına girişlerini destekler. Buna ek olarak özellikle organik türevleri, insülin-mimetik (insülin taklit edici) ve anti-diyabetik özelliklere sahiptir. Vanadyum bileşiklerinin hayvanlarda ve klinik çalışmalarda kan glukoz seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca protein tirozin fosfataz aktivitesini engellerler. Vanadyum bileşikleri PI3K-PKB/Akt yolunu aktive ederek glukozun GLUTL1 taşıyıcısıyla hücresel atılımını artırır. PKB/Akt yolu ayrıca glikojen sintaz kinase-3'ün inaktivasyonu için de kullanılır. Vanadyum bileşiklerinin iltihap oluşturucu reaksiyonlar üzerine etkisi tam anlamıyla çalışılmamıştır. Vanadyum pentoksit COX-2'nin oluşumuna ve insan ciğer fibroblast modelinde

proinflamatuvar sitokinlerin yayılımına sebep olur. Diğer vanadyum bileşikleri IKK β 'yi aktive ederek doku hücreesindeki (macrophages) NF- κ B'yi aktive eder (Korbecki ve ark., 2012).

2.3.1 Canlılarda Vanadyum

Vanadyum bileşikleri gastrointestinal ya da solunum sistemi yoluyla dolaşım sistemine girdikten sonra transferrin ya da daha az sıklıkla, albümin, plazma ve düşük moleküler bileşenler (sitratlar, laktatlar ya da fosfatlar gibi) tarafından taşınırlar. Ardından vanadyum bileşikleri dalak, kemik ve karaciğerde ve daha az derecede böbrekte birikir. İnsan vücudu yaklaşık 100 mg vanadyum içerir ve bu miktar günlük vücuttan atılan ve çevreden alınan miktarla dengededir. Bazı memeliler için (örneğin sıçan gibi) vanadyum düşük konsantrasyonlarda gerekli olan bir elementtir, insanlarda vanadyumun besinlerle alınan miktarı belirlenmemiştir.

Askidianlar gibi suda yaşayan organizmalar, vanadyumu vanadositler olarak bilinen dolaşım sistemi hücrelerinde biriktirirler. Bu organizmalarda kandaki vanadyum seviyeleri 10 mM'ı aşarken, vanadyumun deniz konsantrasyonu yaklaşık 35 nM'dır. Vanadyum bileşikleri, vanadositlerin sitoplazmasına taşınır, bağlayıcı proteinler olan vanabinler tarafından +4 yükseltgenme durumunda bağlanır ve indirgenir, son olarak +3 yükseltgenme durumunda asidik ortamlarda çökeltir.

İnsan vücudunda, vanadyum +4 veya +5 yükseltgenme basamaklarındadır. +5 Oksidasyon durumundaki vanadyum bileşikleri anyonik kanallardan hücrelere girerken, +4 oksidasyon durumundaki vanadyum bileşikleri difüzyonla selülör membranına nüfuz eder. Organik bileşiklerin düşük moleküllü türevleriyle oluşan çok sayıda vanadyum formları vardır. Vanadyum bileşiklerinin organik türevleri 1990'dan önce sentezlenmiştir. Bu gibi bileşiklerin örnekleri arasında, inorganik vanadyum bileşiklerine kıyasla düşük toksisite ile karakterize edilen, BMOV veya BEOV insülin-mimetik aktivite bileşikleri, naglivan, bir siktein türevi kompleksi veya BKOV vardır. Hücre içinde, hücre içi antioksidanlar ile reaksiyonlar sonucunda, vanadyum ağırlıklı olarak +4 yükseltgenme durumunda bulunur. Vanadyum bileşikleri +4 yükseltgenme durumundayken süperoksit anyon radikallerinin eşlik ettiği bir emülsiyonla ve atmosferik oksijenle +5 yükseltgenme durumuna yükseltgenir. NADPH'nin indirgenmesiyle reaksiyon hidrojen peroksit oluşumu ile ilerleyebilir. Ayrıca, +4

yükseltgenme durumundaki vanadyum, Fenton benzeri bir reaksiyon yoluyla bir hidroksil radikali oluşumu ile +5 yükseltgenme durumuna oksitlenebilir. Hücrelerde atmosferik oksijen veya ROS ile +5 yükseltgenme durumuna yükseltgenmiş vanadyum bileşikleri hücre içi antioksidanlar tarafından +4'e indirgenmiş vanadyum bileşikleri ile dengededir. Fosfat anyonuna yapısal benzerlik sayesinde, orto vanadyum anyonları protein fosfataz inhibitörü olarak hareket ederler ve sırasıyla ADPV ve NADV oluşturmak için ADP ve NAD gibi moleküllere bağlanırlar (Korbecki ve ark., 2012).

2.3.2 Vanadyum Bileşikleri ve Diyabet



(Anonim, 2019)

Vanadyum bileşikleri insülin-mimetik özelliğe sahiptir. Diyabet tedavisinde vanadyum bileşikleri ile ilgili ilk çalışmalar 1899 yılında yapılmıştır. Diyabet oluşturulmuş hayvan modellerinde inorganik ve organik vanadyum türevleriyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışılan bileşiklerin glukoz, kolesterol ve triaçilgliserol seviyesi üzerinde etkili olduğu ve uzun süreli uygulamalarda zararlı yan etkilerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Çalışılan vanadyum bileşikleri diyabetli hayvan modellerinde karaciğer enzim seviyelerini normalleştirir ve böbrek fonksiyonunu düzenler. Diyabetli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise vanadyum bileşiklerinin kan glukoz düzeyleri üzerindeki terapötik etkisi çok az yan etki ile gözlenmiştir. Vanadyum bileşikleri, kan şekeri seviyelerinin düşmesine neden olan çeşitli etkileriyle karakterize edilir. Ortofosfat anyonlarına yapısal benzerlikleri sayesinde, ortovanadat anyon ve vanadyum organik türevleri, protein fosfotirozin fosfotazların inhibitörleridir. İnsülin inhibitörlerinin fosforilasyonundan sorumlu bir enzim olan PTB-1B'nin aktivitesini inhibe ederek insülin direncine neden olabilirler. Ancak, fosfotirozin fosfataz inaktivasyonunun mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı araştırmacılar vanadyum bileşiklerinin ROS yoluyla PTP-1B

inhibisyonuna neden olduğunu ileri sürmektedir. Kan glikoz seviyelerinin vanadyum bileşikleri ile azalmasının bir başka mekanizması, PKB/Akt'nin aktivasyonunun, GLUT4 taşıyıcısı tarafından glikoz alımının artmasına neden olmasıdır. PKB/Akt'nin aktivasyonu, GSK3'ün fosforilasyonu ve inaktivasyonu ile sonuçlanarak glikozdan glikojen sentezinin uyarılmasına yol açar (Korbecki ve ark. 2012).

2.4. Azo- Bileşikler

Diazo bileşikleri 120 yıl önce keşfedilmiştir. Aril diazonyum tuzları, zengin reaktiviteleri ve çeşitli dönüşümleri sebebiyle organik sentezlerde yaygın kullanılan, kolay hazırlanabilen ve oldukça faydalı ara maddelerdir.

Diazonyum bileşikleri, R'nin alkil veya aril olabileceği ve X'in bir halojen gibi organik veya inorganik bir anyon olduğu $R-N=N^+ X^-$ genel formülüne sahip geniş bir organik bileşik grubunu temsil eder (Mo ve ark., 2013).

Diazo grupları, azido gruplarınınkinden daha fazla arzu edilen özelliklere sahiptir. Örneğin, diazo grupları ($R_1R_2C = N_2$) benzer azido gruplarından ($R_1R_2HC-N_3$) daha küçüktür ve diazo grupları daha geniş bir reaktivite aralığı sergilemektedir (Mix ve ark., 2016).

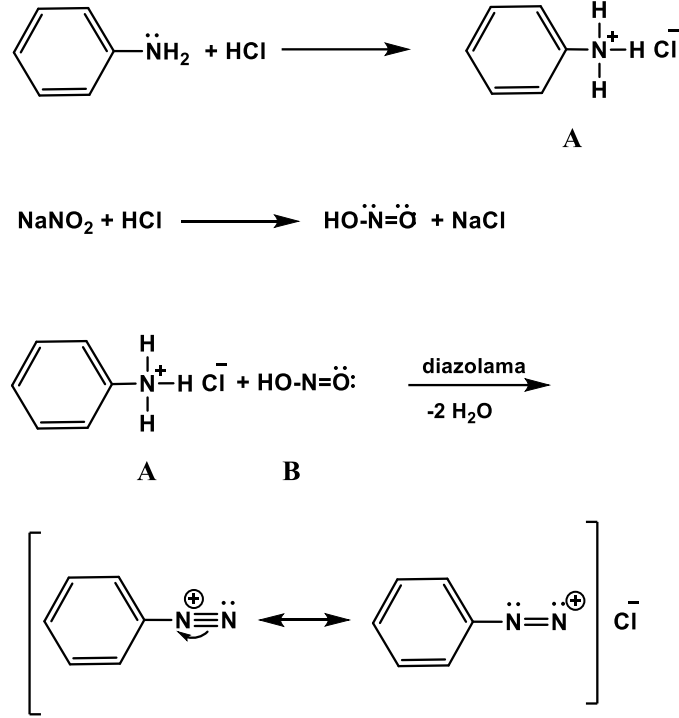
2.4.1 Sentez

Diazo bileşiklerinin sentezi için pek çok yol vardır. Yaygın yöntemler arasında diazo transferi, diazotizasyon, hidrazon ayrışması veya hidrazon oksidasyonu, N-alkil, N-nitroso bileşiklerinin yeniden düzenlenmesi, 1, 3-substitue açıl (veya aril) triazin fragmentasyonu vardır.

Bununla birlikte, kimyasal biyolojideki uygulamalar için diazo bileşiklerinin hazırlanması, yardımcı fonksiyonel grupların uyumluluğu ve çözünürlük üzerindeki kısıtlamalar nedeniyle ek zorluklar gerektirmektedir (Mix ve ark., 2016).

Aril diazonyum bileşiklerinin sentezinde kullanılan genel yöntem aril aminlerin sodyum nitrit ve asit katalizliğinde soğukta ($0-5\text{ }^\circ\text{C}$) hazırlanmasıdır. Örnek bir protokol şöyledir: 0.5 g (0.5 mL) saf anilin, 3 mL der. HCl içinde çözülür. Buz banyosunda $5\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin altına soğutulur. Başka bir kaptaki aynı şekilde soğutulmuş 0.4 g NaNO_2 'nin 2 ml sudaki çözeltisi sıcaklık $5\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerine çıkmayacak şekilde yavaş

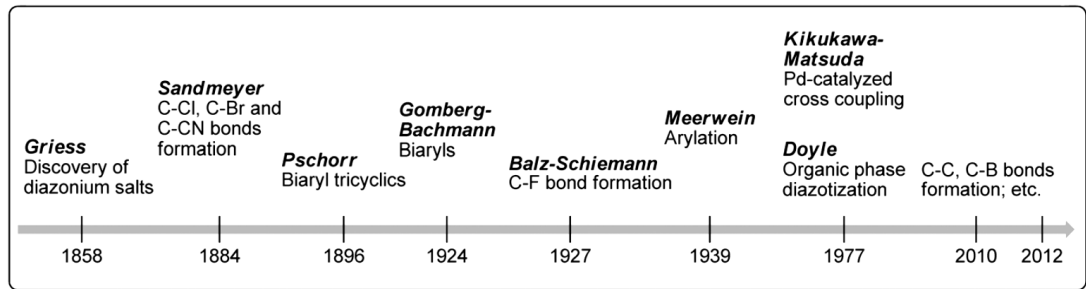
yavaş anilin çözeltisine ilave edilir. Böylece diazonyum tuzu çözeltisi hazırlanmış olur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Diazonyum Bileşiklerinin Hazırlanması

2.4.2 Reaksiyonlar

Diazonyum tuzları, özellikle de R'nin bir aril grubu olduğu tuzlar, önemli ara maddelerdir ve organik sentezlerde geniş uygulamaları vardır. 1858'deki ilk keşiflerinden bu yana, aren diazonyum tuzlarıyla ilişkili olarak pek çok reaksiyon geliştirilmiştir (Şema 2.1).



Şema 2.1 Arildiazonyum-tuzlarını İçeren Reaksiyonlar (Mo ve ark., 2013)

Sandmeyer, 1884'te bakır(I) klorür ile muamele edilerek, benzendiazonyum tuzunun klorobenzene dönüştürüldüğünü açıkladı. 12 yıl sonra, Pschorr, bir arenin, bir aril radikali ile intramoleküler substitüsyonuyla biariltrisikliklerin hazırlanmasına yönelik

bir yöntem bildirdi. 1924'te Gomberg ve Bachmann, şu anda Gomberg-Bachmann reaksiyonu olarak bilinen bir reaksiyonu, Pschorr'un radikal biaril sentezinin moleküller arası bir versiyonu olarak geliştirdi. Sadece üç yıl sonra, Balz ve Schiemann tarafından aromatik diazonyum tetrafloroboratların termal ayrışması yayınlandı. Reaksiyon, Sandmeyer reaksiyonu tarafından sentezlenemeyen aromatik florürlerin oluşumunu sağladı. 1939'da Meerwein ve arkadaşları, aromatik diazonyum tuzlarının α , β -doymamış karbonil bileşikleriyle reaksiyonu üzerine kapsamlı bir çalışma yaptı. Reaksiyon daha sonra, aril grubunun çift bağa katıldığı Meerwein arilasyonu olarak bildirildi. 1977'de Doyle ve arkadaşları diazonyum tuzlarının üretilmesi için sulu asidik çözeltinin gerekli olmadığı farklı bir yöntem buldu. Bu gelişme, diazonyum tuzlarının organik sentez içindeki kapsamını genişletti. Yukarıda belirtilen klasik reaksiyonların yanı sıra, diazonyum tuzları, karbon-karbon bağı ve karbon-heteroatom bağı oluşumu için Pd katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarında kullanılan arilhalidler olarak da kullanıldı.

Azo- bileşiklerin uzun geçmişi bir yana, aril diazonyum bileşikleriyle özellikle dikkat çekmekte ve sürekli olarak yeni gelişmeler ortaya çıkmaktadır (Mo ve ark., 2013).

2.4.3 Terapötik Etki

Diazo grupları geniş bir reaktiviteye sahiptir. Bu ve diğer özellikler diazo bileşiklerini biyokimyacılar için değerli reaktifler haline getirir. Doğal ürünlerdeki diazo gruplarının varlığı metabolik stabilitelerinin ve biyolojik olarak faydalarının işaretidir. Diazo gruplarının kemoseçiciliği azido gruplarının varlığında bile birçok fırsat sunmaktadır. Diazo bileşikleriyle kimyasal problemler olarak kullanılmış ve proteinlerin ve nükleik asitlerin yeni modifikasyonları ortaya çıkmıştır.

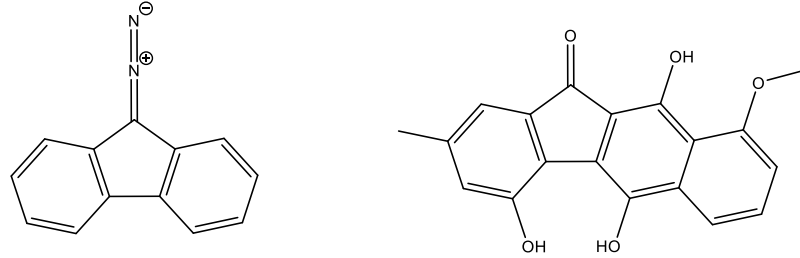
En basit diazo bileşiği diazometan, 1894'te von Pechmann tarafından keşfedilen sarı bir gaz olan diazometandır ve sentetik organik kimyada yaygın bir reaktif. Diazometan ve diğer diazoalkanlar, oldukça toksik ve patlayıcı olup kimyasal biyoloji açısından yararları yoktur.

Sentetik metodolojideki son gelişmeler, canlı sistemlerle uyumlu stabilize diazo bileşiklerinin sentezini sağlar. Stabiliteler, α -karbonu üzerindeki elektronların başka bir fonksiyonel gruba delokalizasyonu nedeniyle azalan baziklikten kaynaklanmaktadır.

Bu tür stabilize edilmiş diazo bileşikleri, kimyasal biyolojide yaygın uygulama potansiyeline sahiptir.

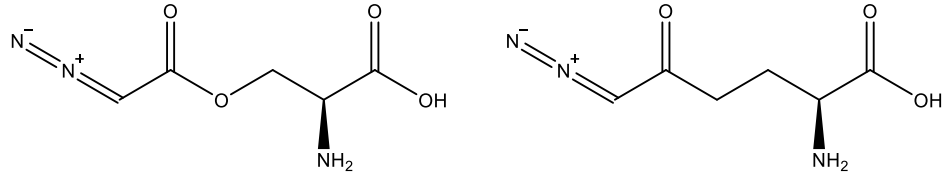
Azido gruplarının aksine, birçok doğal üründe diazo grubu bulunur. Antitümör ve antibiyotik aktiviteleri, bazı doğal diazo bileşiklerine potansiyel klinik etkinlik sağlar, ancak *in-vivo* etki mekanizmaları belirsizdir.

Kinamisin 1970'de *Streptomyces murayamaensis*'ten izole edilmiş ve gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Başlangıçta, bileşiklerin, ~ 2155 cm^{-1} 'e yakın kızılötesi absorpsiyonları nedeniyle bir siyanamid grubu içerdiği düşünülmüş, ancak daha sonra bu bandın bir diazo grubuna karşılık geldiği anlaşılmıştır. Kinamisinler gibi, lomaivitisinler de 9-diazofluorenin analoglarıdır (Şekil 2.2). Lomaivitisin A ve B, 2001 yılında deniz simbiyen *Salinispora pacifica*'dan izole edilmiş ve mikromolardan düşük konsantrasyonlarda antitümör aktivitesi gözlenmiştir. Diazofluoren analogları, *in-vitro* DNA bölünme mekanizmalarını araştırmak için uzun süredir kullanılmaktadır. Diazo grubunun yerine keton oksijeni içeren kinafluorenon (Şekil 2.2), antibiyotik aktivite göstermemiştir ve bu nedenle diazo kısmının, aktif farmakofor olduğu anlaşılmıştır.



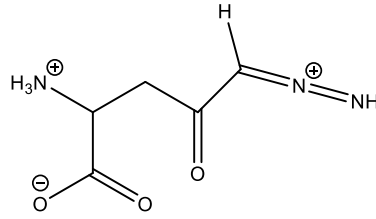
Şekil 2.2 9-Diazofluoren ve Kinafluorenon Bileşikleri (soldan sağa)

Bazı doğal amino asitler diazo grupları içerir. Dikkat çeken örnekler arasında, neredeyse glutamine izomerik olan azaserin ve 6-diazo-5-okso-norleusin (DON) (Şekil 2.3) bulunur. Her iki amino asit başlangıçta *Streptomyces* kültürlerinden izole edilmiş ve antibiyotik ve tümör inhibe edici özellikler sergilemiştir. Bu diazo bileşikleri, pirimidinlerin ve pürinlerin biyosentezinde yer alan amidotransferazları etkili bir şekilde inhibe eder. DON, çeşitli karsinomlara, lenfomalara ve Hodgkin hastalığına karşı yararlı aktivitesine dayanan erken aşamadaki klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.



Şekil 2.3 Azaserin ve 6-Diazo-5-okso-norleusin (DON) Bileşikleri (soldan sağa)

Aynı şekilde, diazo grubu içeren asparajin analogları, tıpta olduğu kadar enzimolojide de faydalıdır. 5-Diazo-4-okso-norvalin (DONV) (Şekil 2.4), asparajinin sentezini ve kullanımını engelleyerek asparajine bağlı tümörlerin büyümesini inhibe eder.

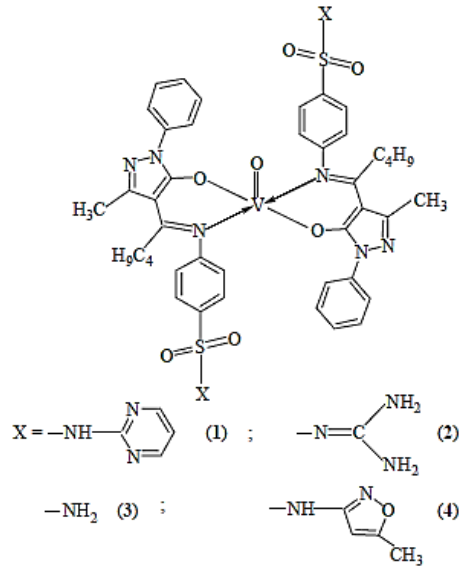


Şekil 2.4 5-Diazo-4-okso-norvalin (DONV) Bileşiği

Özet olarak diazo bileşikleri kimyasal biyoloji için etkin moleküllerdir. Kimyasal sentezdeki son gelişmeler, canlı sistemlerle uyumlu stabilize diazo bileşiklerinin kolay hazırlanmasını sağlamıştır. Azido grupları gibi, diazo grupları da kemoseçicidir. Azido gruplarından farklı olarak, doğal ve doğal olmayan fonksiyonel gruplar içeren diazo grupları tahmin edilebilir ve ayarlanabilir reaktiviteye sahiptir. α -Karbonu üzerindeki elektronların konjugasyonu ile reaktivitelerini ayarlayabilme olasılığı, diazo bileşiklerini fizyolojik bağlamda çekici reaktifler yapar. Ayrıca, diazo grubu reaktivitesinin çok yönlülüğü olağanüstüdür. Biyolojik olayları araştırmak ve hastalıkları tedavi etmek için diazo bileşiklerinin kullanımında bir açılım izlenmekte ve hatta bir "diazofiliya" dönemi öngörülmektedir (Mix ve ark., 2016).

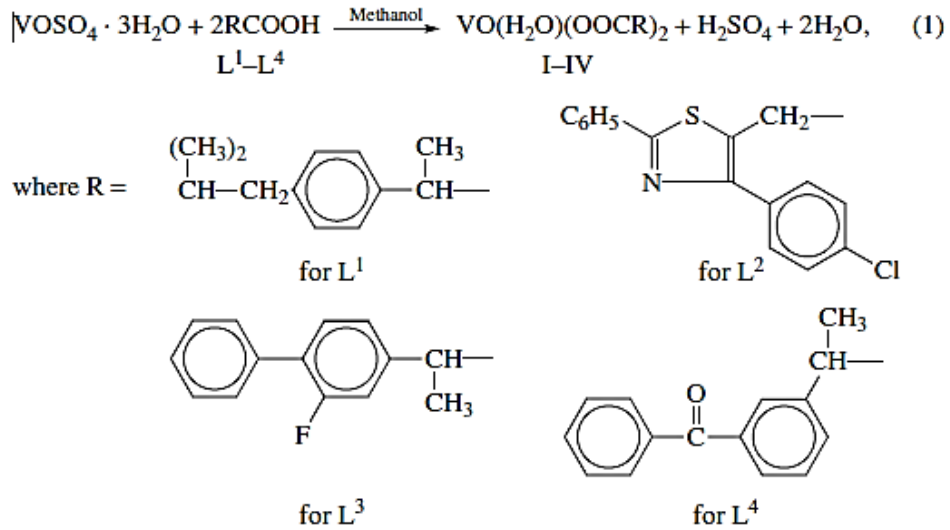
2.5. Vanadyum Kompleksleriyle İlgili Bazı Çalışmalar

Maurya ve ark., 2006 O, N donör ortamını içeren pirazolon bazlı sülfat ilaç Schiff bazlarının bazı oksovanadium(IV) komplekslerinin sentezini, karakterizasyonuna ve 3D moleküler modellemesini gerçekleştirmişlerdir. Vanadil sülfat pentahidrat ve 3-metil-1-fenil-4-valeril-2-pirazolin-5-on ve sülfat ilaçlarından türetilmiş Schiff bazları ve sülfat ilaçlarının etkileşimi ile oluşan dört yeni oksovanadium(IV) kompleksi sentezlenmiştir. Bu kompleksler için kare piramidal yapı önerilmiştir (Şekil 2.5) (Maurya ve ark., 2006).



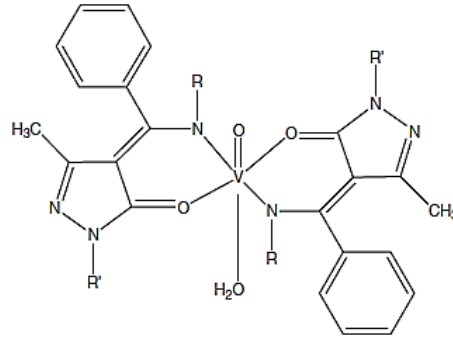
Şekil 2.5 Maurya ve arkadaşlarının Önerdiği Kompleks Yapılar (Maurya ve ark., 2006)

2007 Yılında yapılan bir araştırmada Muhammad ve arkadaşları dört farklı steroidal olmayan antiinflamatuvar ilacın oksovanadium(IV) komplekslerini sentezlemiş ve yapılarını karakterize etmişlerdir. Kompleksler altı farklı bakteri suşuna ve bitki patojenlerine karşı biyolojik etkinlikleri açısından test edilmiş ve tüm kompleksler birkaç istisna dışında iyi biyolojik aktivite göstermiştir (Şekil 2.6).



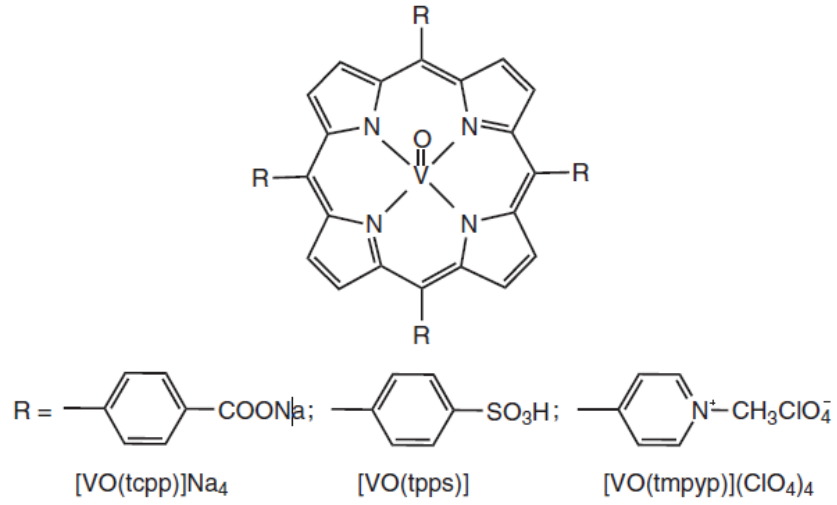
Şekil 2.6 Dört Farklı Steroidal Olmayan Antiinflamatuvar İlacın Oksovanadium(IV) Kompleksleri (Muhammad ve ark., 2006)

Jadeja ve Shah, 2007 yılında raporladıkları bir çalışmada açilpirazolon analoglarının bazı oksovanadium(IV) kompleksleri üzerine çalışmalar yapmışlardır. Bir dizi yeni pirazolon bazlı Schiff baz ligandları sentezlenmiştir. Bu ligandların tümü elementel analiz, IR ve ¹H NMR verilerine dayanarak karakterize edilmiştir. Tüm ligandların yeni vanadyum Schiff baz kompleksleri sulu vanadil sülfat pentahidrat çözeltisinin, DMF çözeltisindeki ligandlarla etkileşimi ile hazırlanmıştır. Oluşan kompleksler elementel analiz, vanadyum tayini, molar iletkenlik ve manyetik ölçümler, termogravimetrik analiz, kızılötesi ve elektronik spektral çalışmalar temelinde tanımlanmıştır. Bu kompleksler için uygun geometri bozuk oktahedral yapı olarak önerilmiştir (Şekil 2.7).



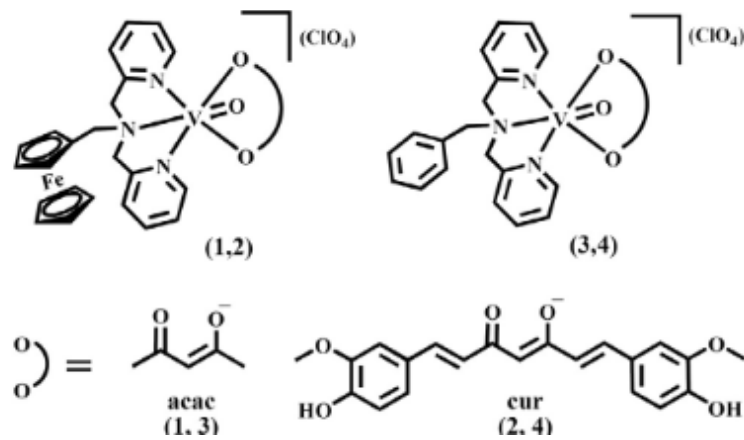
Şekil 2.7 Jadeja ve Shah'ın Önerdiği Kompleksler için Genel Yapı (Jadeja ve Shah, 2007)

Saha ve ark., 2012 oksovanadium(IV)/porfirin komplekslerinin metalokinetik özellikleri ve bu komplekslerin sağlıklı sıçanlardaki insülin-mimetik aktivitesini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar, uygun şekilde tasarlanmış oksovanadyum(IV) porfirin kompleksi olan [VO(tcpp)]Na₄'ün insülin-mimetik aktiviteye sahip bir ilaç olarak potansiyel kullanımını vurgulamaktadır (Şekil 2.8) (Saha ve ark., 2012).



Şekil 2.8 [VO(tcpp)]Na₄, [VO(tpps)] ve [VO(tmpyp)](ClO₄)₄ Komplekslerinin Yapıları (Saha ve ark., 2012).

Balaji ve ark., (2013) yılında yayınladıkları bir araştırmada oksavanadyum(IV)/kurkumin komplekslerinin fotoaktif DNA bölünmesine etkisi ve antikanser aktivitesini çalışmışlardır. Özetle, asetilaseton ve kurkumin oksavanadyum(IV) kompleksleri hazırlanmış ve yapısal olarak karakterize edilmiştir. Kompleksler ct-DNA'ya yüzey ve/veya oluk bağlanması göstermiştir. Kurkumin kompleksleri, görünür ışıktta HeLa hücrelerinde (bilimsel araştırmalarda kullanılan ölümsüz bir hücre hattıdır) kayda değer fotositotoksisite gösterirken, karanlıkta nispeten toksik değildir. Mevcut sonuçlar göstermektedir ki, antikanser kurkumin boyasının metal esaslı fotositotoksik ajanlarının, fotodinamik terapi (PDT)'deki potansiyel uygulamalar için tasarlanması ve geliştirilmesi önemlidir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Oksovanadyum(IV) Kompleksleri ve Kullanılan Ligandlar (Balaji ve ark., 2013)

2019 Yılında yapılan bir çalışmada She ve arkadaşları HCl ve O₂ ko-aktive bis (8-kinolinolato) oksovanadyum(IV) komplekslerini sentezlemiş ve etkili fotoaktif (PA) türler olarak sikloheksanın sikloheksanona (KA oil) görünür ışıkla oksidasyonu için kullanmıştır. Önerilen eř aktivasyon mekanizması, spektral karakterizasyonlar ve DFT hesaplamaları ile desteklenmiştir. Burada ligandlar, PA türlerinin sadece stabilite ve elektron transfer (ET) kapasitesinde değil, aynı zamanda otooksidasyonun geliştirilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Benzer şekilde, HCl molekülleri PA türlerinin stabilitesini ve ET kapasitesini artırabilir ve ayrıca farklı vanadyum türleri arasındaki karşılıklı dönüşümü destekleyebilir. Araştırmacılar bu fotokataliz sisteminin varolan yöntemlere göre çeşitli avantajlara sahip olduğunu bulmuşlardır (She ve ark., 2019).

3. MATERYAL ve YÖNTEM



3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

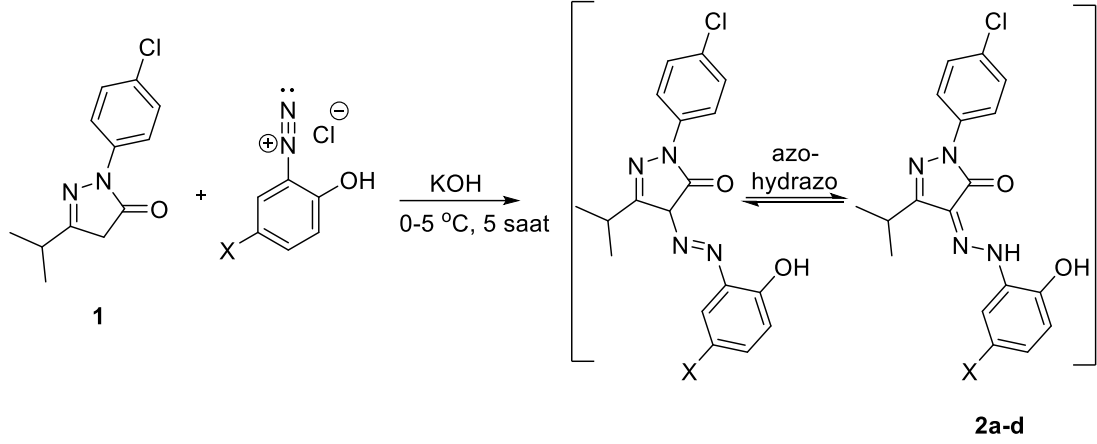
Tüm kimyasallar ve çözücüler Sigma-Aldrich veya Merck'ten temin edilmiş olup ileri bir saflaştırma yapılmadan direkt kullanılmıştır. Sadece etil asetat ve n-hekzan çözücülerini teknik olarak satın alınmış ve fraksiyonlu destilasyon ile saflaştırılmıştır.

Yerçekimi kolon kromatografisi için silica gel (0.063-0.200 mm) kullanılmıştır. Reaksiyonlar **ince tabaka kromatografisi** (TLC) kullanılarak (Merck, 0.2 mm silica gel 60 F₂₅₄ kaplı, alüminyum tabakalar) izlenmiştir.

Erime noktaları *Electrothermal IA9200* cihazında belirlenmiştir. **IR spektrumları** 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında ATR ataçmanı kullanılarak *Shimadzu IR Affinity-1* FTIR spektrometresi kullanılarak alınmıştır. **UV-Vis. Spektrumları** 200-800 nm dalga boyu aralığında *Shimadzu UV-1800* cihazı kullanılarak alınmıştır. **NMR spektrumları** sadece ligantlar için alınmış olup Bruker Avance-III (400 MHz) cihazı kullanılmış ve TMS (Tetrametilsilan) referans standart olarak kullanılmıştır. Ligand yapılarının **GC-MS analizleri** *Agilent GC-5977 MSD* cihazında gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin **LCMS-ESI analizleri** *FinniganSurveyor/Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC-MS* ve *AB Sciex 3200 Q Trap LC-MS/MS* cihazlarında pozitif ya da negatif iyon modunda yapılmıştır. **TG-DSC analizleri** *Setaram Instrumentation Labsys Evo* cihazında 30-1200 °C aralığında, ve dakikada 20 °C sıcaklık artışıyla, argon gazı altında gerçekleştirilmiştir.

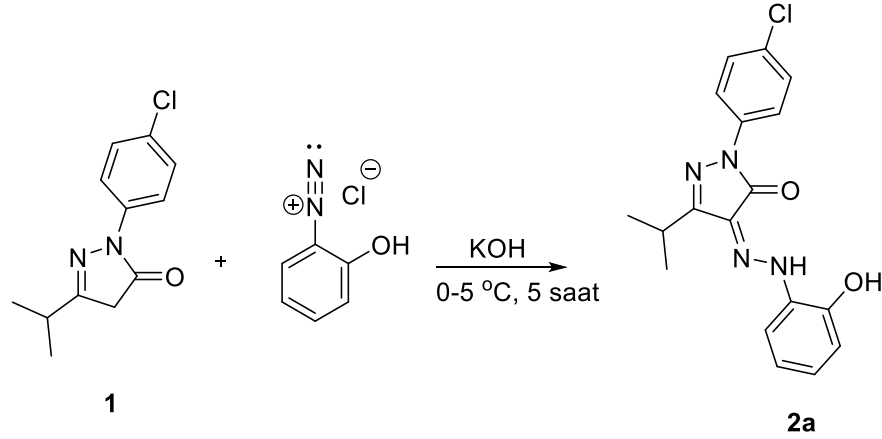
3.2 Azo-5-Pirazolonların Sentezi için Genel Yöntem (2a-d)

Azo-5-pirazolon bileşikleri (**2a-d**) aşağıda yapısı görülen **1** numaralı 5-pirazolon yapısından başlanarak sentezlenmiştir. **1** Numaralı bileşik ise literatürde belirtildiği şekilde sentezlenmiştir (Gunkara ve ark., 2013).



Şekil 3.1 Azo-5-Pirazolonların Genel Sentezi

3.2.1 (Z)-1-(4-Klorofenil)-4-(2-(2-hidroksifenil)hidrazon)-3-isopropil-1H-pirazol-5(4H)-on (**2a**), C₁₈H₁₇ClN₄O₂



Şekil 3.2 **2a** Bieşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 356 g/mol

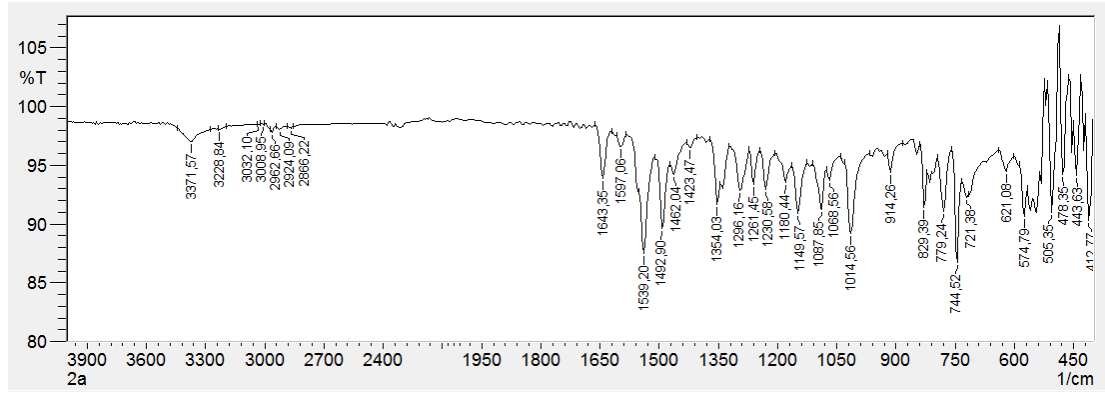
Saflaştırma: Kolon kromatografisi (2:1 Kloroform/Hekzan)

Fiziksel hali: Açık turuncu, katı madde.

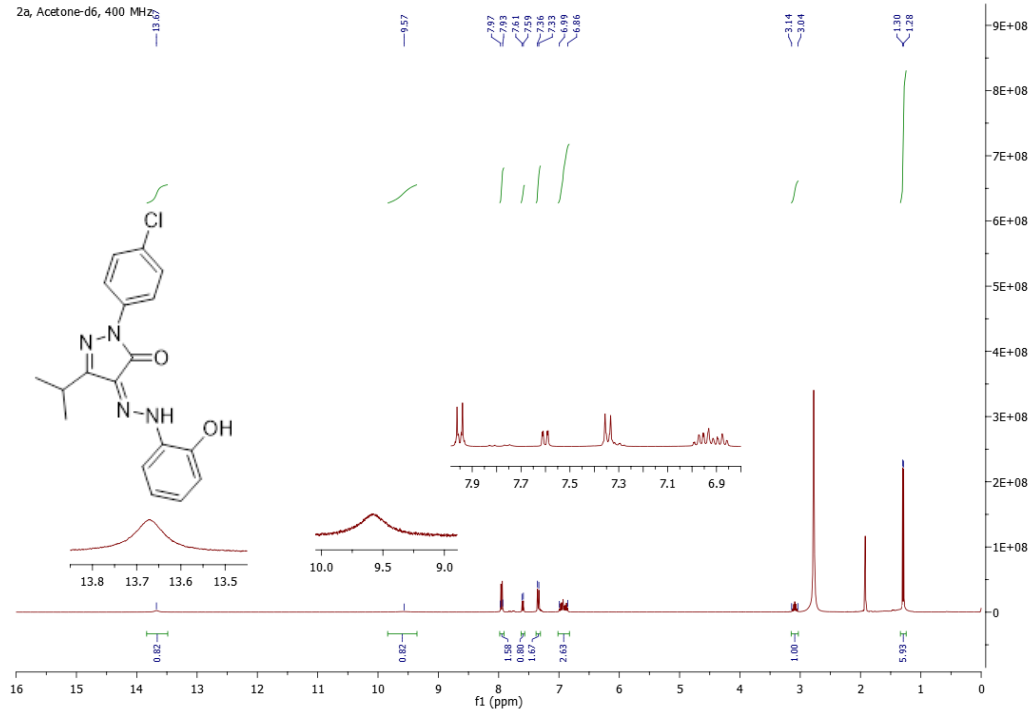
Erime noktası: 238-239 °C

Verimi: %62 (188,0 mg, 0.435 mmol)

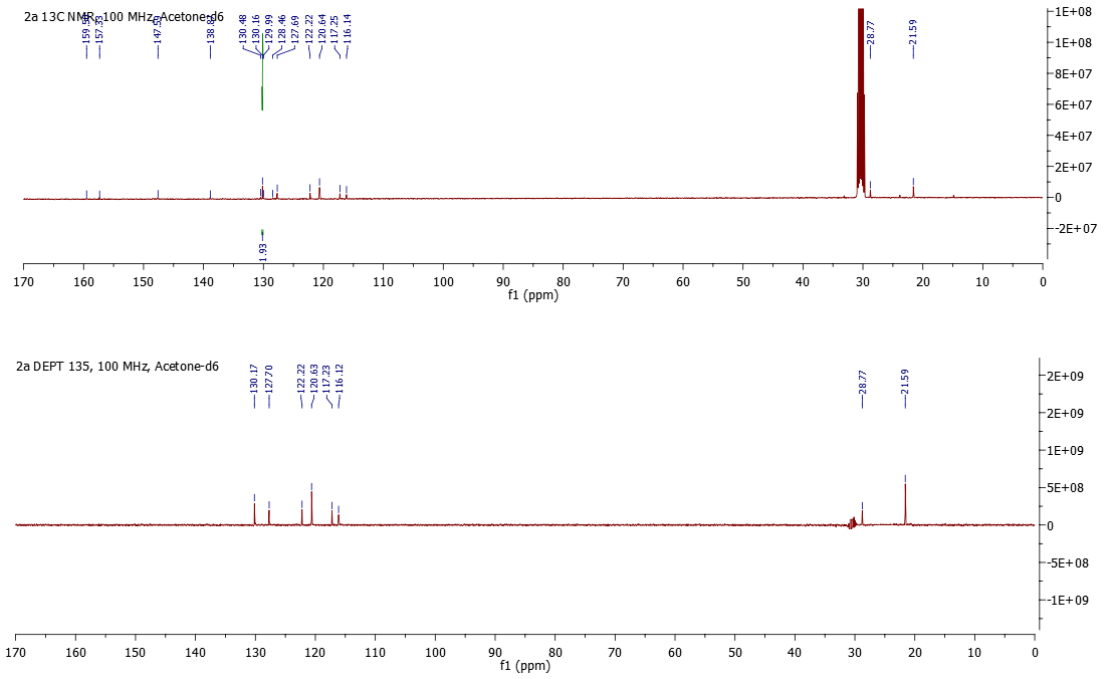
R_f değeri 0.25 (2:1 Kloroform/Hekzan)



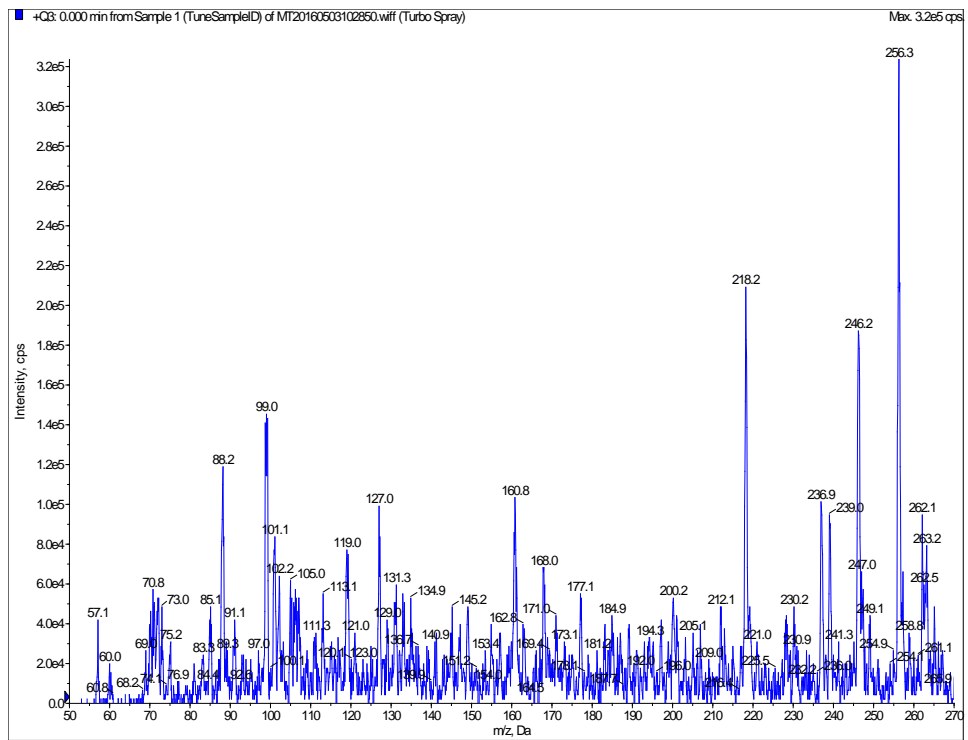
Şekil 3.3 2a Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



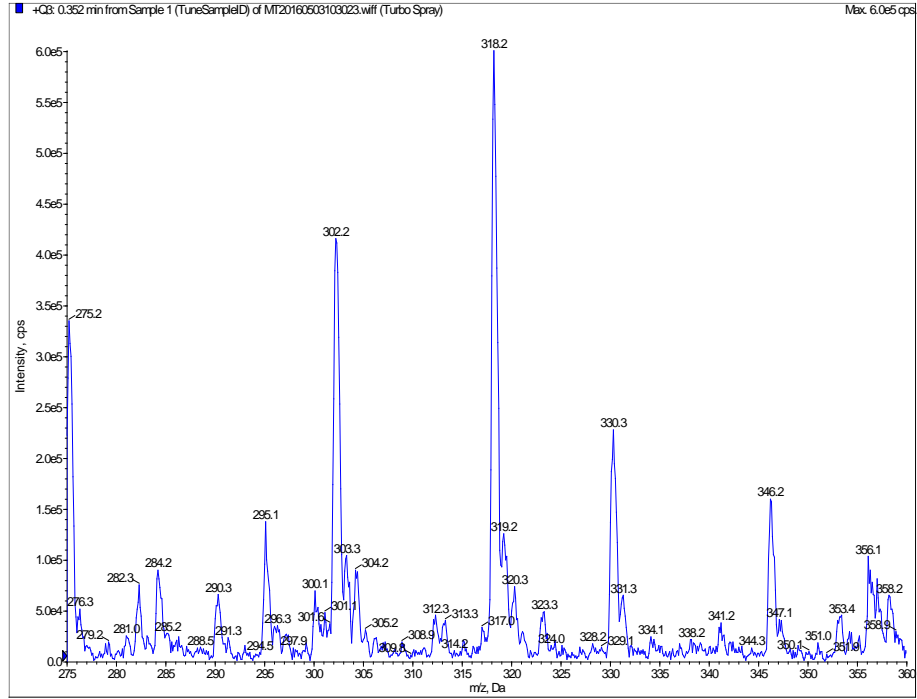
Şekil 3.4 2a Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (Aseton-d₆)



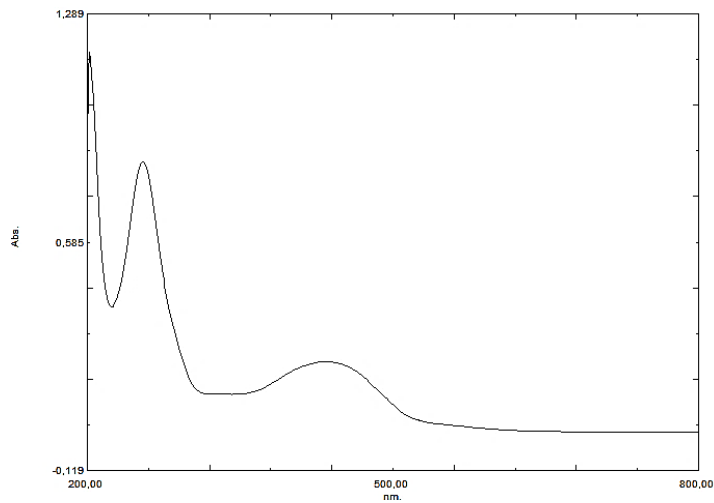
Şekil 3.5 2a Bileşiğinin ^{13}C NMR ve DEPT-135 Spektrumu (Aseton- d_6)



Şekil 3.6 2a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z)



Şekil 3.7 2a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (275-360 m/z)



Şekil 3.8 2a Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (7.50×10^{-5} M, Metanol)

IR (ATR): $\nu = 3371$ (O-H), 3228 (N-H), 3008 ; 3032 (Ar. =C-H), 2924 ; 2962 (Al. C-H), 1643 (C=O), 1597 ; 1539 (C=N), 1014 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aseton- d_6): δ 1.30 (d, $J = 6.90$ Hz, 6H, CH_3), 3.10 (sep, $J = 6.90$ Hz, 1H, CH), 6.87-7.00 (m, 3H, Ar. H), 7.36 (dt, $J = 8.98, 2.91$ Hz, 2H, Ar. H), 7.61

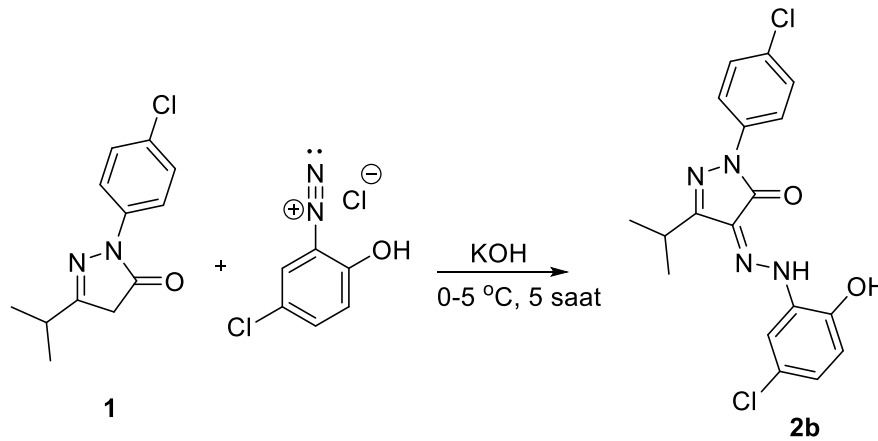
(dd, $J = 9.50, 1.49$ Hz, 1H, Ar. H), 7.96 (dt, $J = 9.02, 3.01$ Hz, 2H, Ar. H), 9.58 (1H, OH), 13.68 (1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, Aseton- d_6): δ 21.59 (CH₃), 28.77 (CH), 116.14 (Ar. CH), 117.25 (Ar. CH), 120.64 (Ar. CH), 122.22 (Ar. CH), 127.69 (Ar. CH), 128.45 (quat. C), 129.99 (quat. C), 130.11 (Ar. CH), 130.48 (quat. C), 138.87 (quat. C), 147.99 (C=N), 157.33 (C=N), 159.90 (C=O) ppm

ESI⁽⁺⁾-LCMS ($m/z, \%$): 356 (M⁺, 51.66), 318 (M⁺-Cl-2, 100), 246 [(L-C₆H₄(4-Cl))⁺, 31.66], 201 [(M+2Na)⁺²⁺¹], 8.66], 134 [(M+H+2Na)⁺³, 8.33], 127 [(M+2H+Na)⁺³, 17.0], 119 [(M+3H)⁺³, 13.0], 113 [(C₆H₄(4-Cl))⁺²], 9.83].

UV-Vis (CH₃OH, $c = 7.5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹): λ_{max} (Σ) 202 (15613), 255 (11120), 433 (2893) nm (mol⁻¹ L cm⁻¹).

3.2.2 (Z)-4-(2-(5-Kloro-2-hidroksifenil)hidrazon)-2-(4-klorofenil)-5-isopropil-2,4-dihidro-3H-pyrazol-3-on (2b), C₁₈H₁₆Cl₂N₄O₂

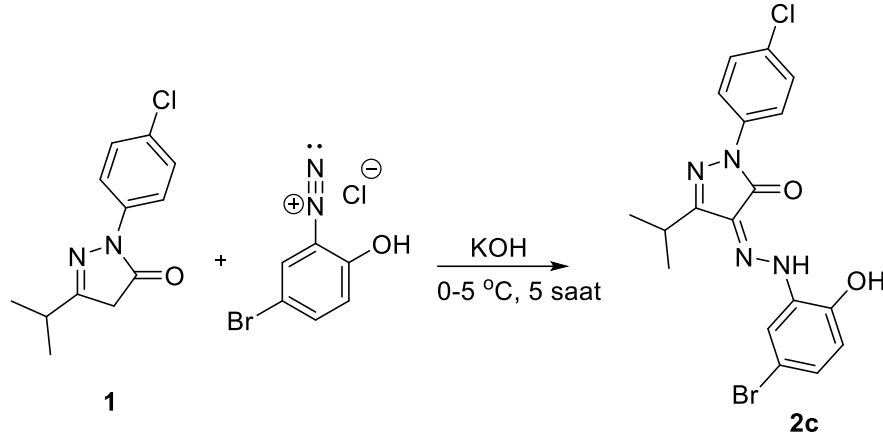


Şekil 3.9 2b Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 391 g/mol

Erime noktası: 278-279 °C (Lit.: 279 °C: Bağdatlı ve ark., 2013)

3.2.3 (Z)-4-(2-(5-brom-2-hidroksifenil)hidrazon)-2-(4-klorofenil)-5-izopropil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (2c), C₁₈H₁₆BrClN₄O₂



Şekil 3.10 2c Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 435 g/mol

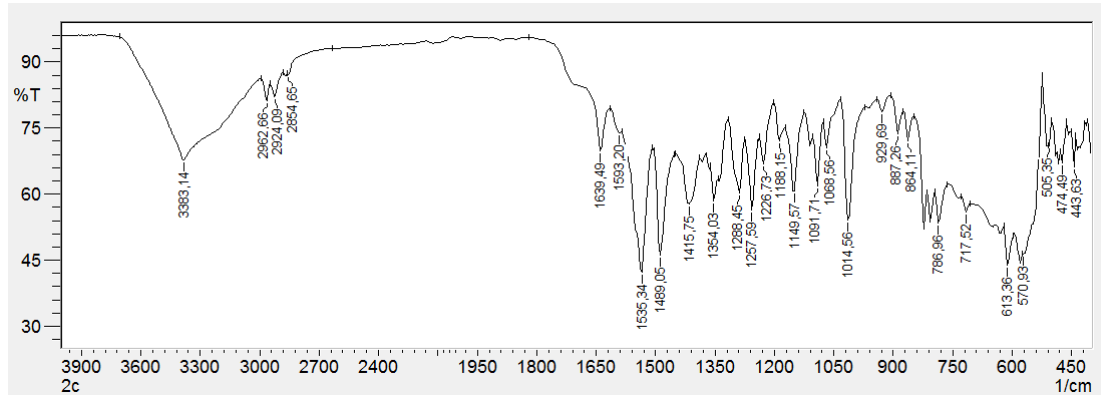
Saflaştırma: Çöken katı soğuk petrol eteri ile iki kez yıkandı.

Fiziksel hali: Açık turuncu, katı madde.

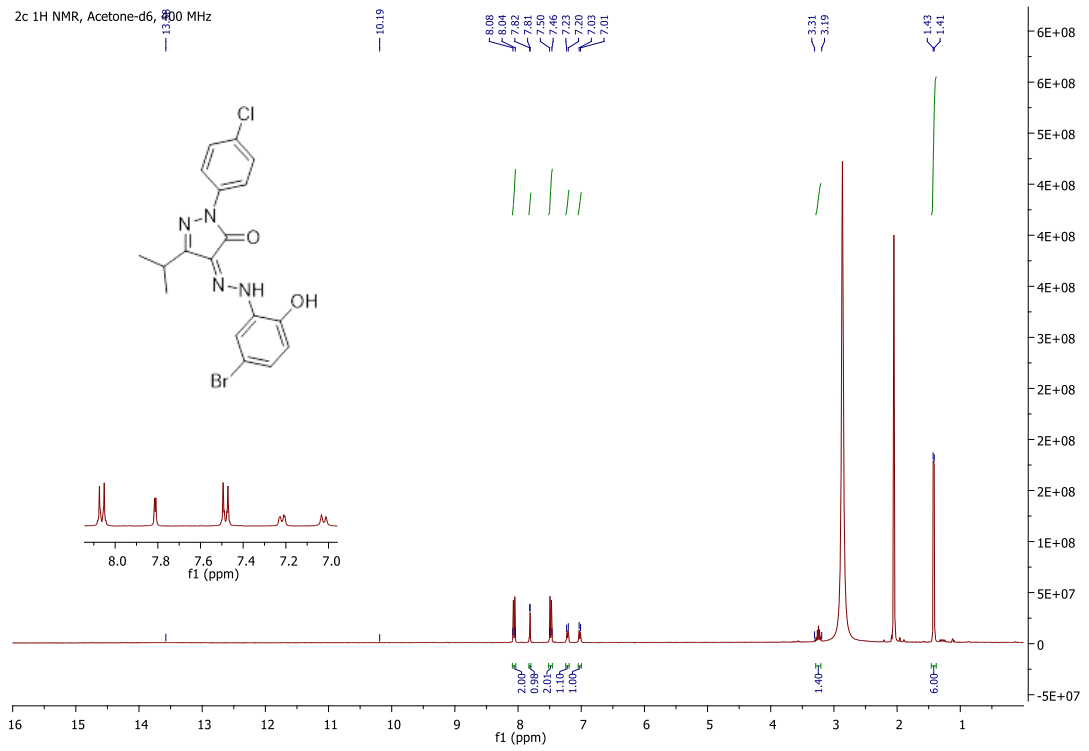
Erime noktası: 214-215 °C

Verimi: %57 (212,0 mg, 0.435 mmol)

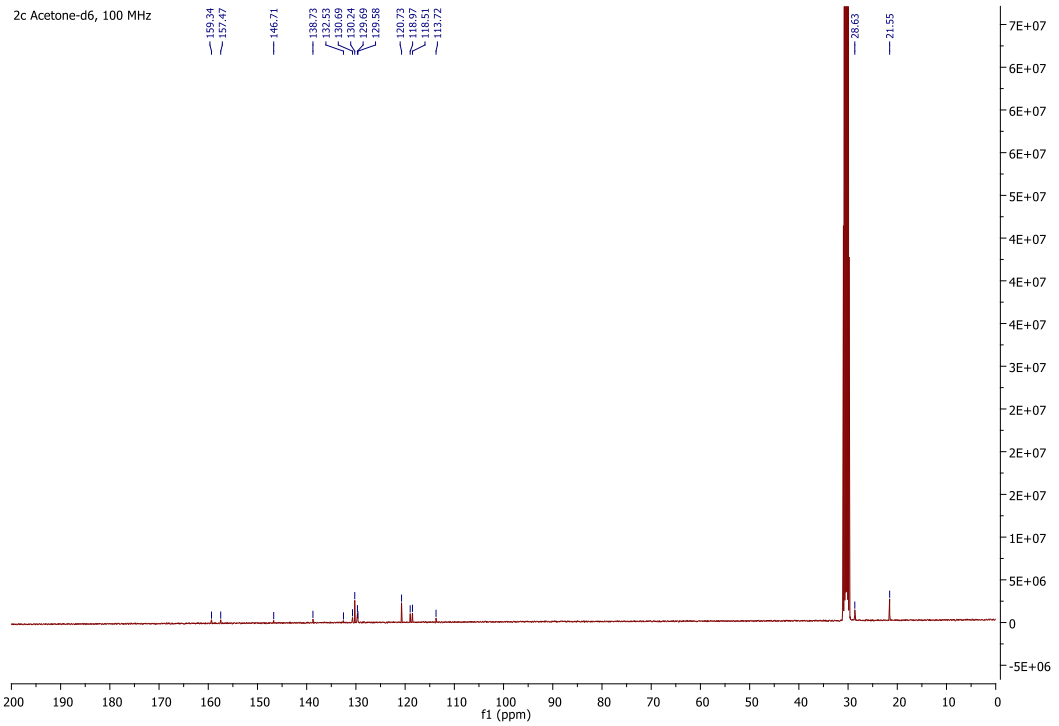
R_f değeri: 0.31 (3:1 Kloroform/Hekzan)



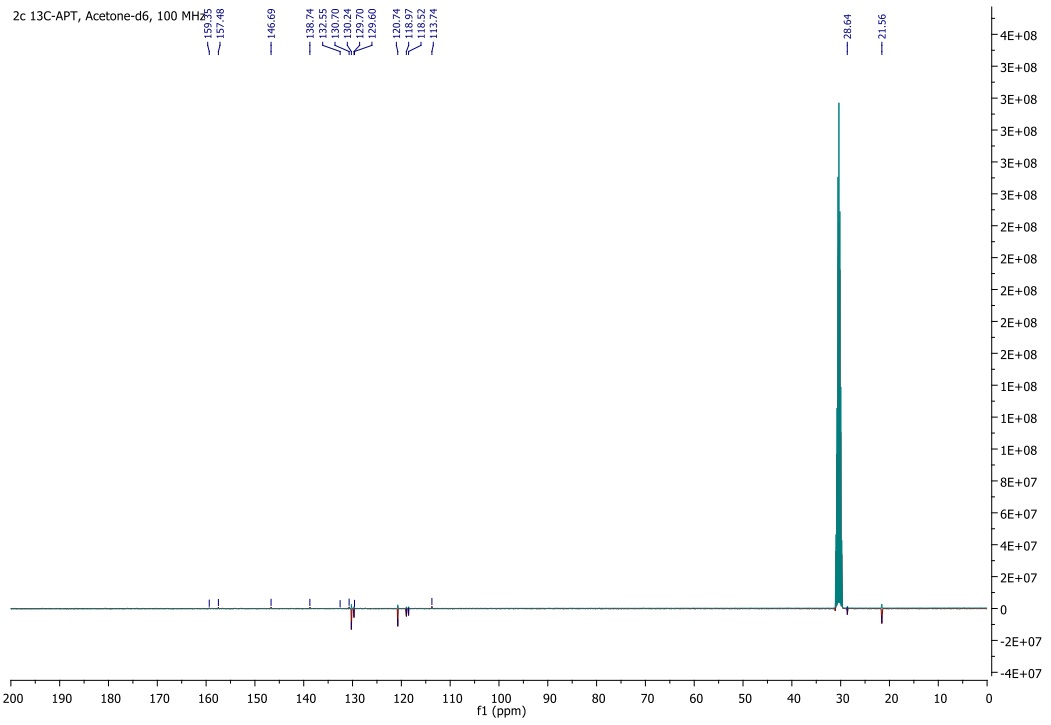
Şekil 3.11 2c Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



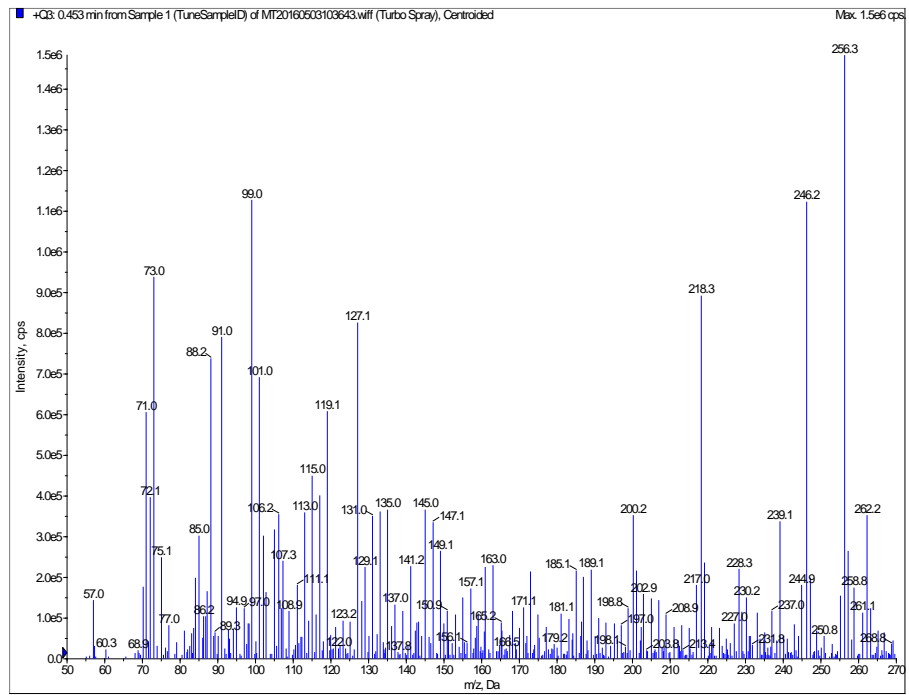
Şekil 3.12 2c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (Aseton- d_6)



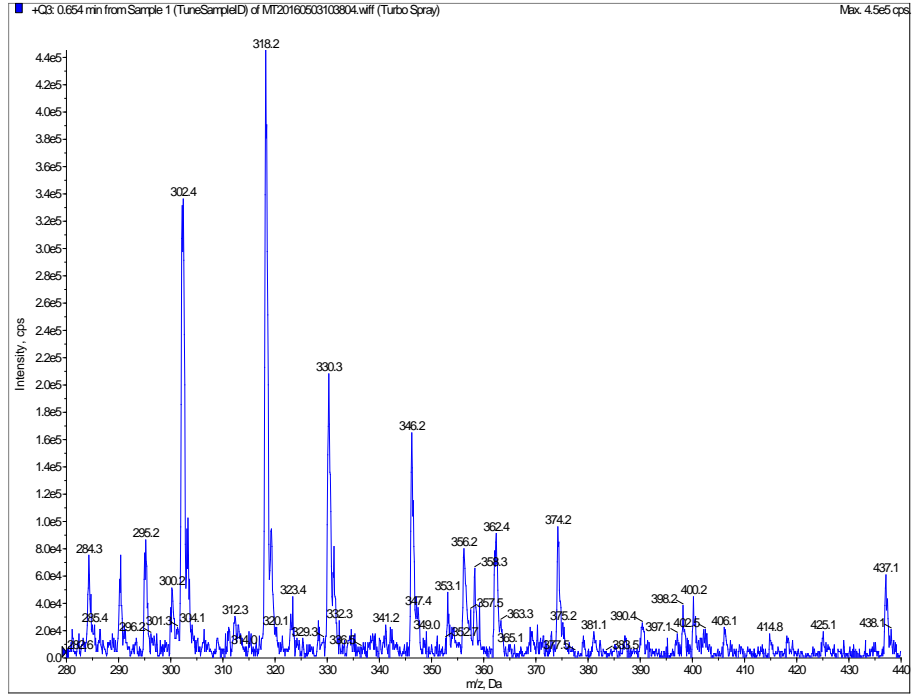
Şekil 3.13 2c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (Aseton- d_6)



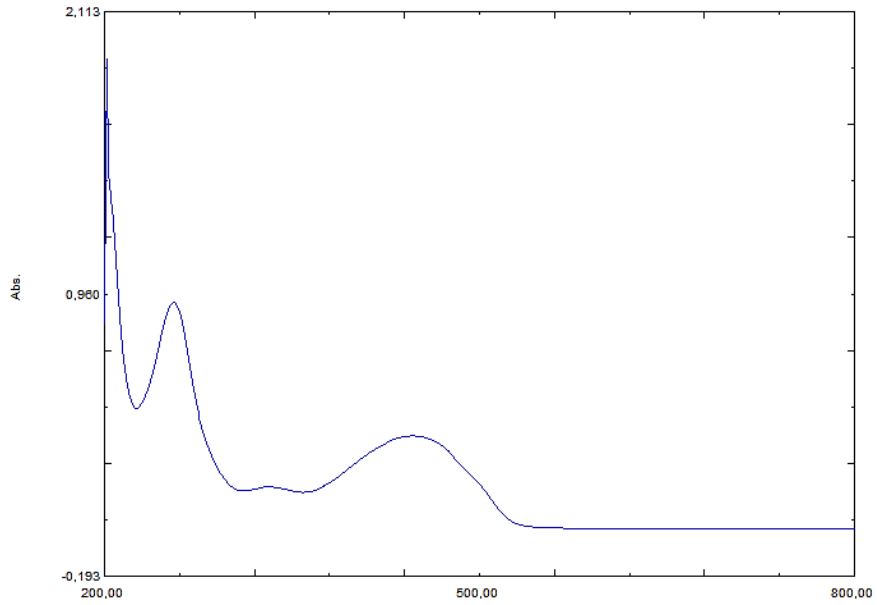
Şekil 3.14 2c Bileşiğinin ¹³C-APT Spektrumu (Aseton-d₆)



Şekil 3.15 2c Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z)



Şekil 3.16 2c Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (280-440 m/z)



Şekil 3.17 2c Bileşiğinin UV-Vis Spektrumu (6.10×10^{-5} M, Metanol)

IR (ATR): $\nu = 3383$ (O-H), 3213 (N-H), 2924 ; 2962 (Al. C-H), 1639 (C=O), 1593 ; 1535 (C=N), 1014 (C-O) cm^{-1} .

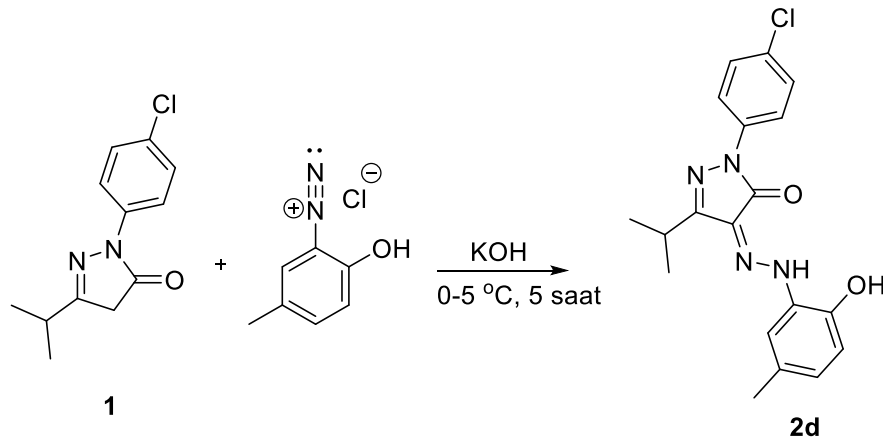
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aseton- d_6): δ 1.41 (d, $J = 6.90$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.24 (sep, $J = 6.90$ Hz, 1H, CH), 7.01 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H, Ar. H), 7.21 (dd, $J = 8.40, 2.20$ Hz, 1H, Ar. H), 7.48 (dt, $J = 9.0, 2.06$ Hz, 2H, Ar. H), 7.80 (d, $J = 2.30$ Hz, 1H, Ar. H), 8.05 (dt, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 2H, Ar. H), 10.19 (1H, OH), 13.57 (1H, NH) ppm.

APT (100 MHz, Aseton- d_6): δ 21.56 (CH_3), 28.64 (CH), 113.74 (C), 118.52 (Ar. CH), 118.97 (Ar. CH), 120.74 (Ar. CH), 129.60 (Ar. CH), 129.70 (Ar. C), 130.24 (Ar. CH), 130.70 (Ar. C), 132.55 (C), 138.74 (C), 146.69 (C=N), 157.48 (C=N), 159.35 (C=O) ppm.

ESI $^{(+)}$ -LCMS ($m/z, \%$): 437($\text{M}^++1, 77.27$), 318 [$(\text{M}^+-\text{Cl}-\text{Br})-2, 100$], 302 [$(\text{M}^+-\text{Cl}-\text{Br}-\text{OH})+1, 76.81$], 238 [$(\text{M}+\text{H}+\text{K})^{+3}+1, 14.77$], 219 [$(\text{M}+2\text{H})^{+2}-1, 29.54$], 153 [$(\text{M}+2\text{H}+\text{Na})^{+3}, 7.27$], 146 [$(\text{M}+3\text{H})^{+3}+1, 13.63$], 111 [$(\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{Cl})^+$), 9.77].

UV-Vis ($\text{CH}_3\text{OH}, c = 6.1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$): $\lambda_{\text{max}} (\Sigma)$ 202 (31491), 255 (15163), 330 (2820), 447 (6213) nm ($\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$).

3.2.4 (Z)-2-(4-Klorofenil)-4-(2-(2-hidroksi-5-metilfenil)hidrazon)-5-isopropil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (2d), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$



Şekil 3.18 2d Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 370 g/mol

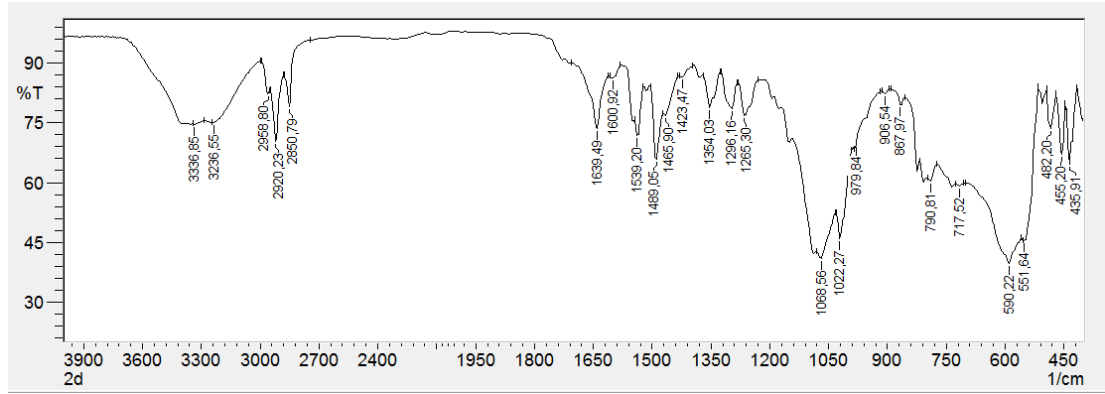
Safılaştırma: Kolon kromatografisi (2:1 Kloroform/Hekzan)

Fiziksel hali: Açık turuncu, katı madde.

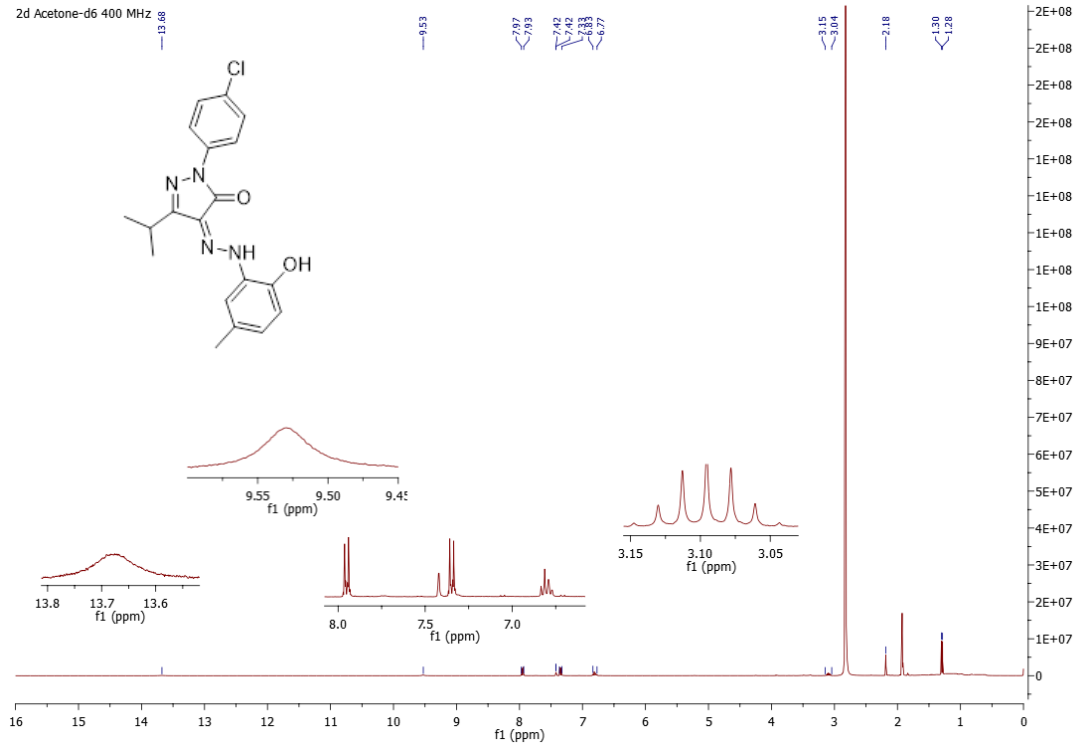
Erime noktası: 214-215 °C

Verimi: %52 (144,5 mg, 0.390 mmol)

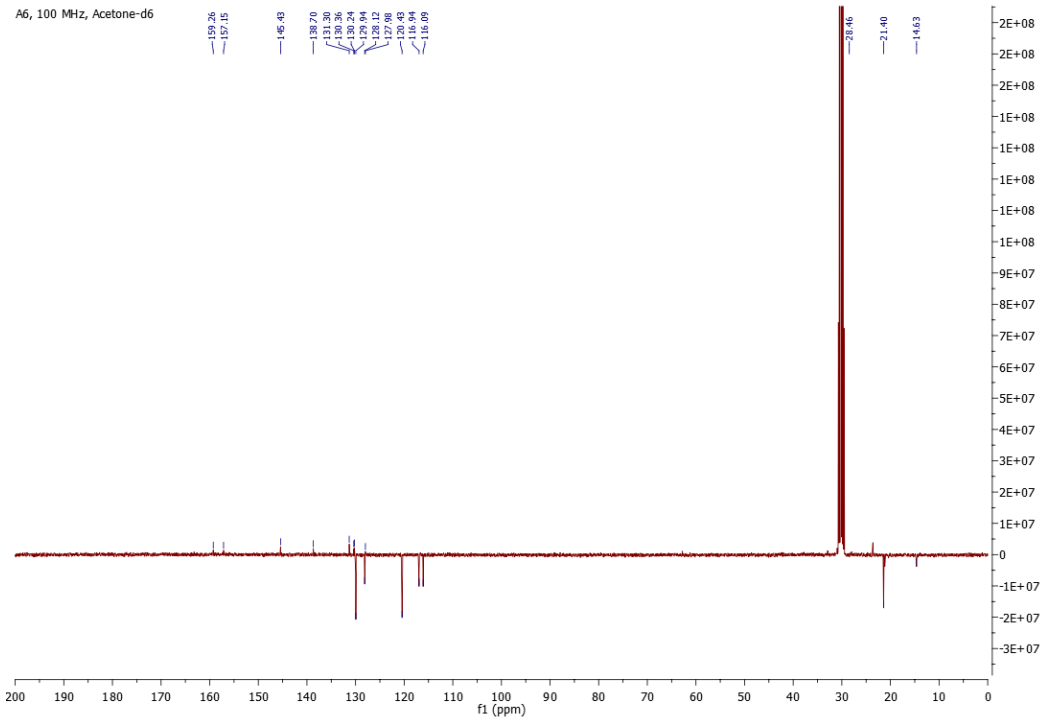
R_f değeri: 0.31 (3:1 Kloroform/Hekzan)



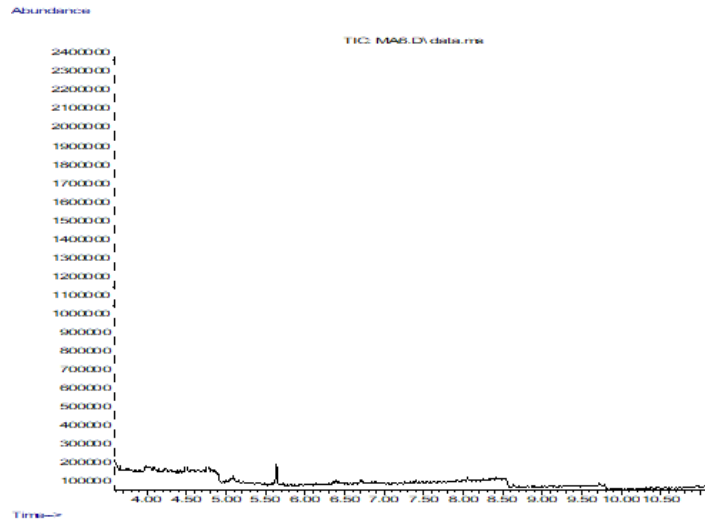
Şekil 3.19 2d Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



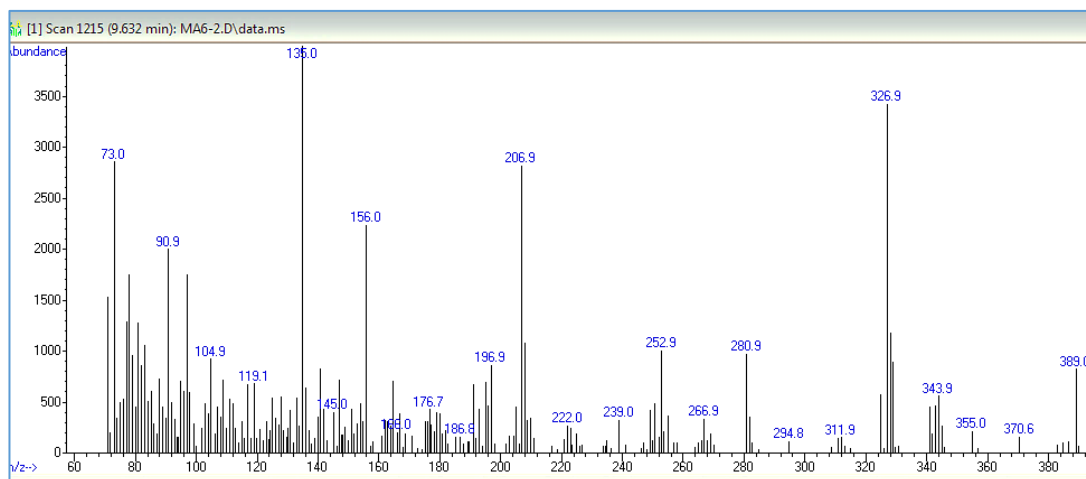
Şekil 3.20 2d Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (Aseton-d₆)



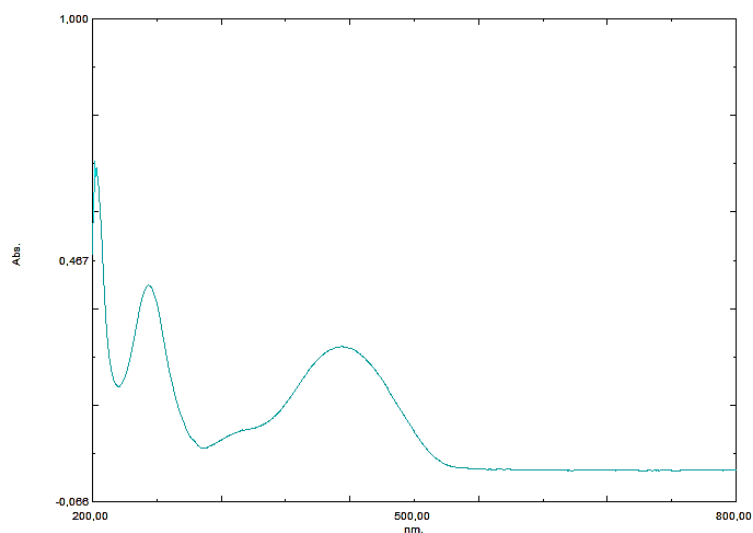
Şekil 3.21 2d Bileşiğinin ^{13}C -APT Spektrumu (Aseton- d_6)



Şekil 3.22 2d Bileşiğinin GC Spektrumu



Şekil 3.23 2d Bileşiğinin MS Spektrumu



Şekil 3.24 2d Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (7.20×10^{-5} M, Metanol)

IR (ATR): $\nu = 3336$ (O-H), 3236 (N-H), 2920 ; 2958 (Al. C-H), 1639 (C=O), 1546 ; 1539 (C=N), 1068 (C-O) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, Aseton- d_6): δ 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.10 (sep, $J = 6.90$ Hz, 1H, CH), 6.77-6.88 (m, 2H, Ar. H), 7.35 (dt, $J = 9.07$, 2.15 Hz, 2H, Ar. H), 7.41 (d, $J = 1.18$ Hz, 1H, Ar. H), 7.98 (dt, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 2H, Ar. H), 9.52 (s, 1H, OH), 13.78 (s, 1H, NH) ppm.

APT (100 MHz, Aseton- d_6): δ 14.63 (CH_3), 21.40 (CH_3), 28.45 (CH), 116.09 (Ar. CH), 116.94 (Ar. CH), 120.43 (Ar. CH), 127.98 (quat. C), 128.12 (Ar. CH), 129.94

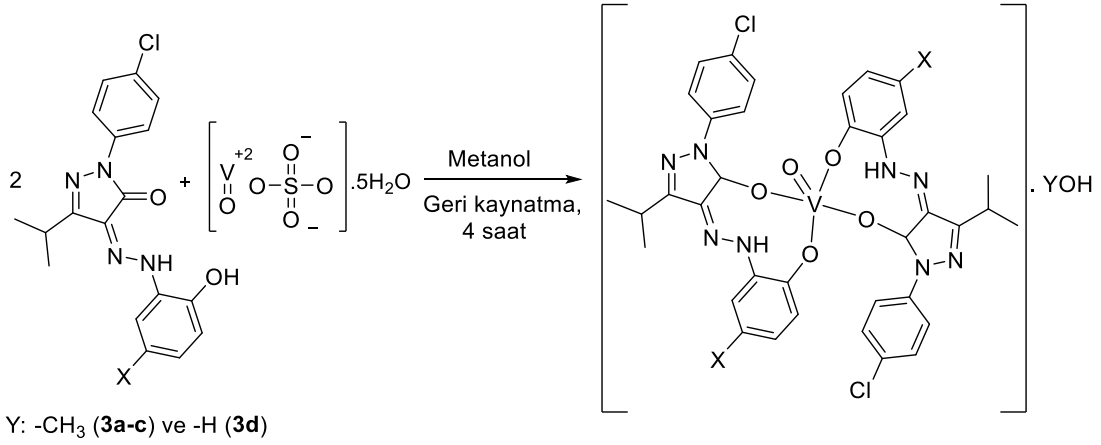
(Ar. CH), 130.29 (quat. C), 130.36 (quat. C), 131.30 (quat. C), 138.70 (quat. C), 145.43 (C=N), 157.15 (C=N), 159.26 (C=O) ppm.

GC-MS (m/z, %): 370 (M+, 4.6), 327 (M+-izopropil, 87.6), 193 [(1+3-izopropil)+2, 3.73], 156 [1+3-(izopropil+Cl)-1,57], 135 [+2N-NH-C₆H₃(2-OH, 4-CH₃)+1, 100], 105 [-C₆H₃(2-OH, 4-CH₃)-2, 24.6], 91 [-C₆H₃+2(m-CH₃)+1, 52.3].

UV-Vis (CH₃OH, c = 7.2×10⁻⁵ mol L⁻¹): λ_{max} (Σ) 202 (9528), 252.5 (11583), 339.5 (1277), 432.5 (3833)nm (mol⁻¹ L cm⁻¹).

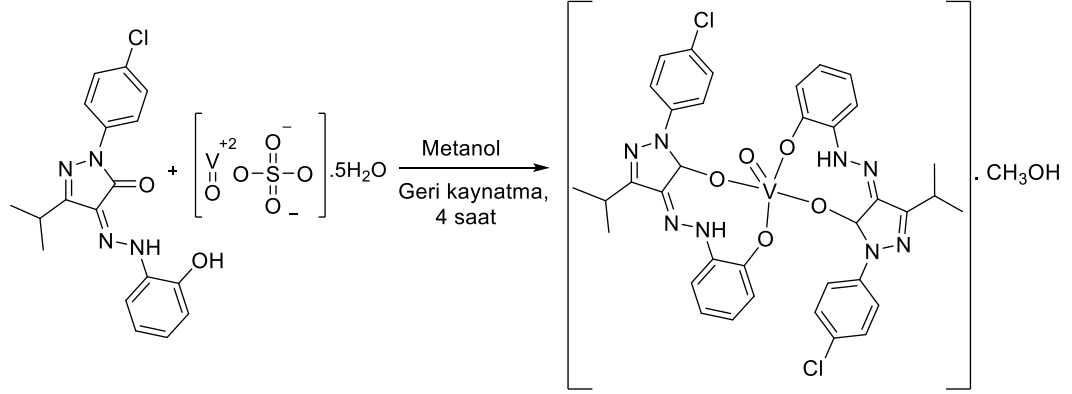
3.3 Oksovanadyum(IV) Komplekslerinin Sentezi için Genel Yöntem (3a-d)

Azo-5-pirazolon bileşikleri (0.42 mmol) 65 °C'de, minimum miktarda metanol ile karıştırılarak çözüldü. Bu sıcak çözeltiye damla damla metanol (2 ml) içindeki vanadil sülfat pentahidrat (0.21 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım geri soğutucu ile 4 saat kaynama sıcaklığında tutuldu. Ardından, oda sıcaklığında bekletilen çözeltide çöken katı madde dekantasyonla ayrıldı. Uygun soğuk çözücülerle yapılan yıkama işlemlerini takiben komplekslerin saflığı TLC ile kontrol edildi.



Şekil 3.25 Oksovanadyum Komplekslerinin Genel Sentezi

3.3.1 3a: [VO(2a)₂].CH₃OH



Şekil 3.26 3a Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 812 g/mol

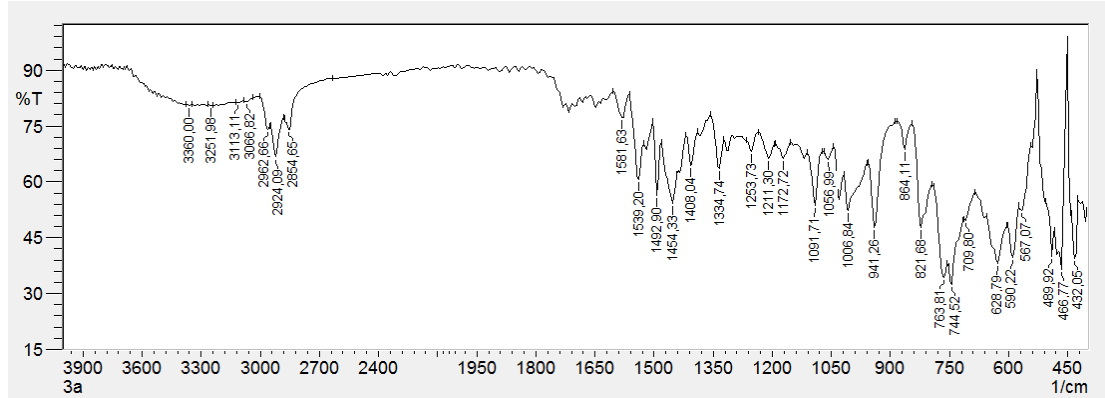
Saflaştırma: Çöken katı, soğuk petrol eteri ile 2 kez yıkandı.

Fiziksel hali: Yeşilimsi kahverengi katı madde.

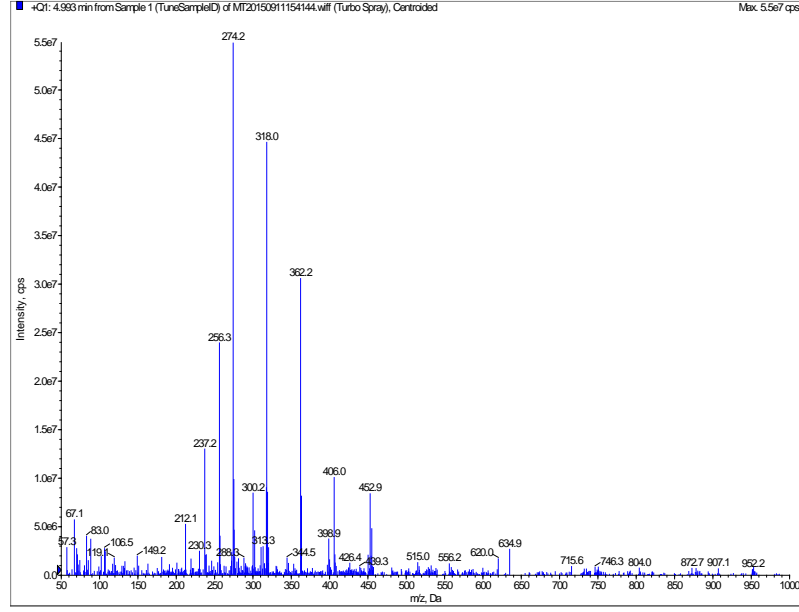
Erime noktası: > 300 °C

Verimi: %67 (112,0 mg, 0.138 mmol)

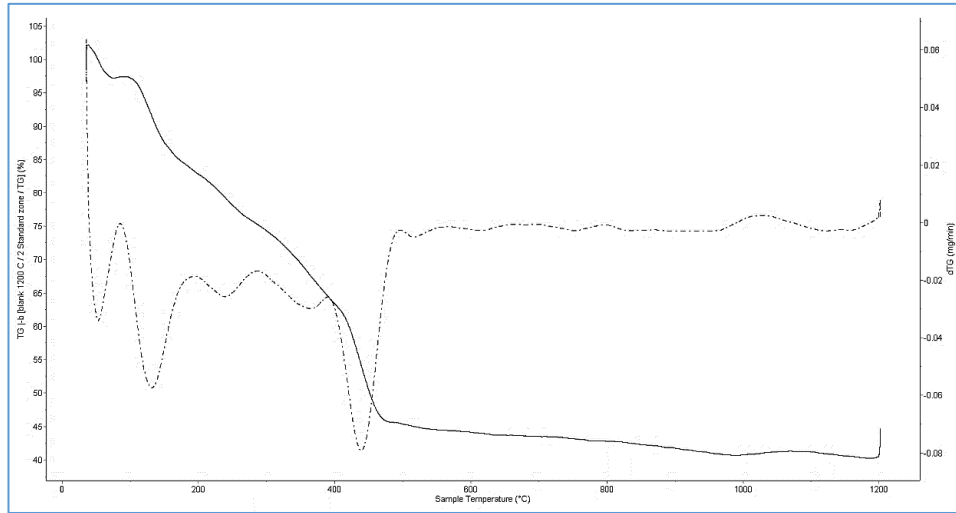
R_f değeri: 0.59 (4:1 Etanol/Hekzan)



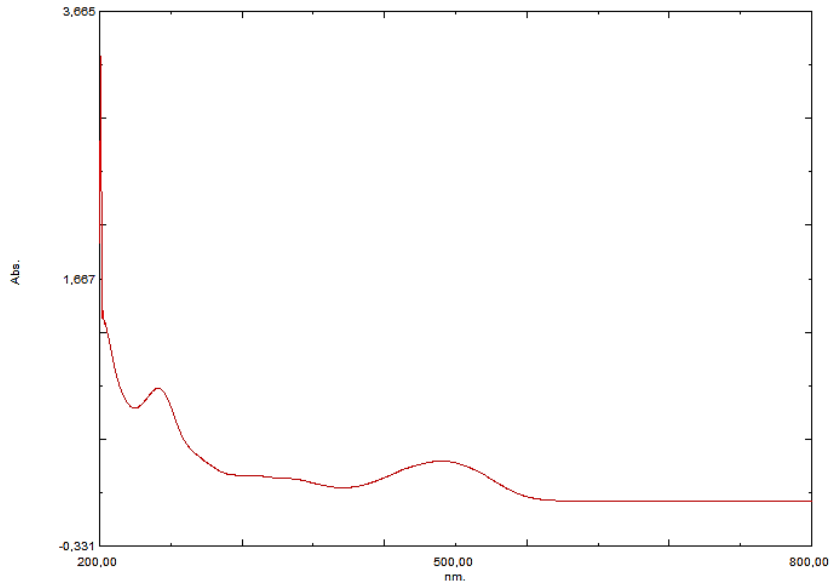
Şekil 3.27 3a Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



Şekil 3.28 3a Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu



Şekil 3.29 3a Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri



Şekil 3.30 3a Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.30×10^{-5} M, Metanol)

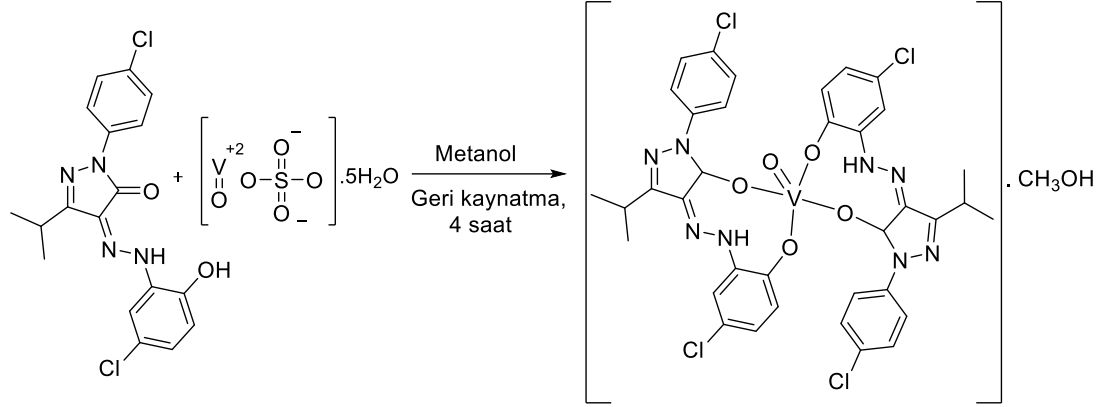
IR (ATR): $\nu = 3360$ (CH₃O-H), 3261(N-H), 3066, 3113 (Ar. =C-H), 2924; 2958 (Al. C-H), 1581; 1539 (C=N), 1091 (C-O), 941 (V=O); 763 (CH₃O-H), 628 (M-O), 486 (CH₃O-H)cm⁻¹.

ESI⁽⁺⁾-LCMS (m/z , %): 804 [(M-CH₃OH+Na)⁺, 2.02], 744 [(M-CH₃OH)⁺-Cl+2], 6.08], 620 [(M-CH₃OH)⁺-2Cl-2Izopropil-3, 9.45], 406 [(M+2H)⁺²-1], 22], 399 [(M-CH₃OH+H+Na)⁺², 15.23], 317 [(L-Izopropil)⁺², 100], 274 [(M+H+2Na)⁺³+1, 89.86].

UV-Vis (CH₃OH, $c = 3.3 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹): λ_{\max} (Σ) 249.5 (25757), 331 (5878), 352 (5364), 487.5 (9182) nm (mol⁻¹ L cm⁻¹).

TG/DTG (kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, sıcaklık aralığı °C): (-CH₃OH, 3.93/3.98, 35-84); (-C₆H₅Cl, 3.65/3.76, 85-189); (-C₆H₄, 9.35-9.11, 189-297); (-C₆H₃N, 11.07/10.87, 296-396); [-N=N-(1-C₆H₅Cl), 18.70/18.61, 394-500].

3.3.2 3b:[VO(2b)₂].CH₃OH



Şekil 3.31 3b Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 881.5 g/mol

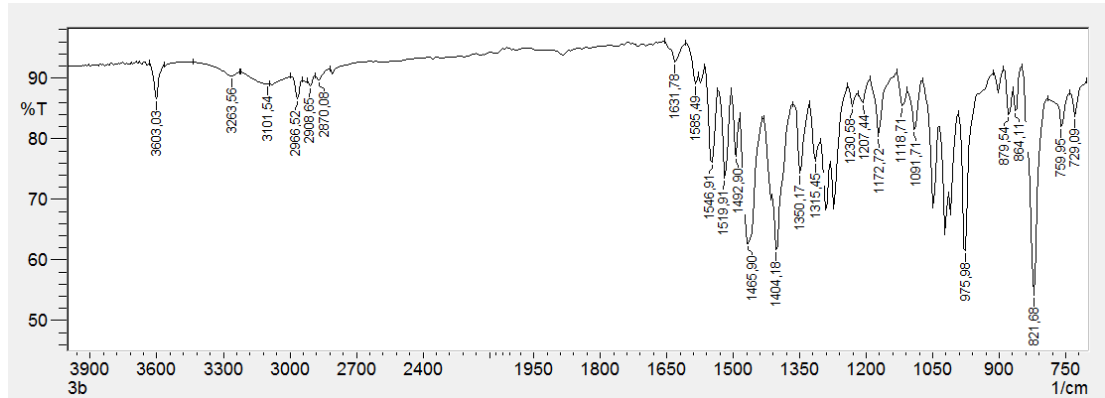
Saflaştırma: İlk olarak çöken katıdaki suda çözünen beyaz safsızlıkları gidermek üzere suyla yıkama, ardından sıcak etanol ile 2 kez yıkama yapıldı.

Fiziksel hali: Kahverengimsi siyah, katı madde.

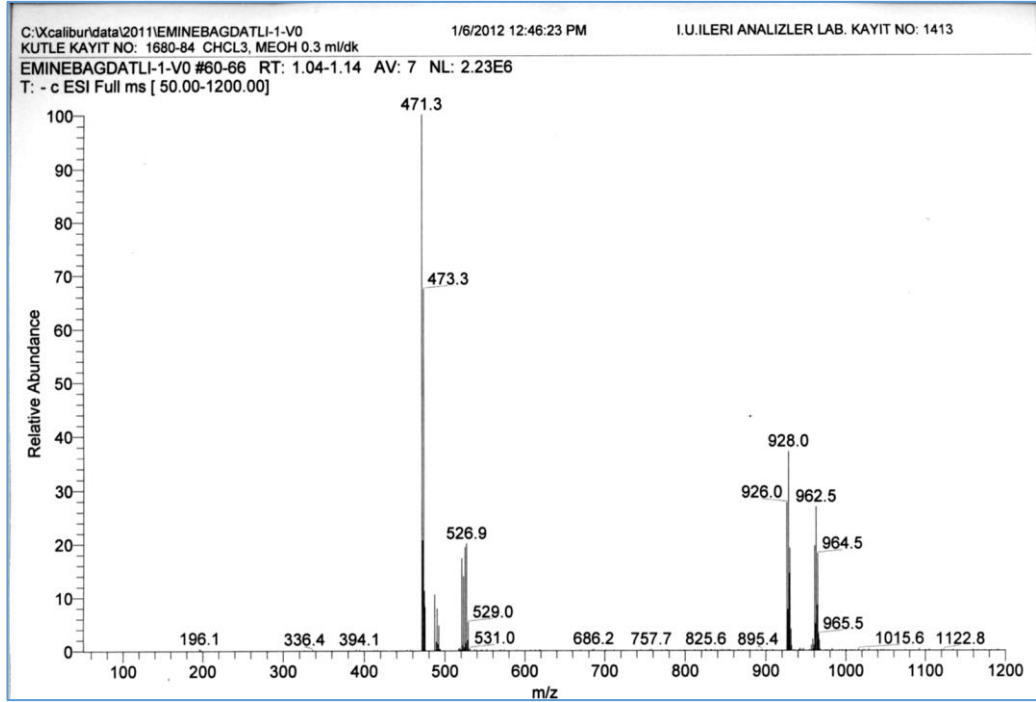
Erime noktası: > 300 °C

Verimi: %74 (134,0 mg, 0.152 mmol)

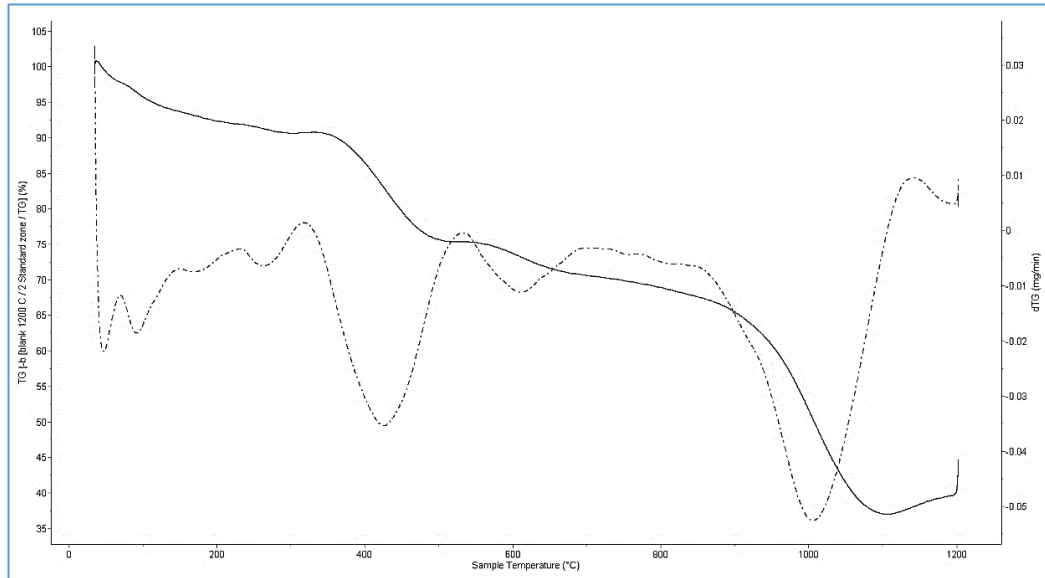
R_f değeri: 0.51 (4:1 Etanol/Hekzan)



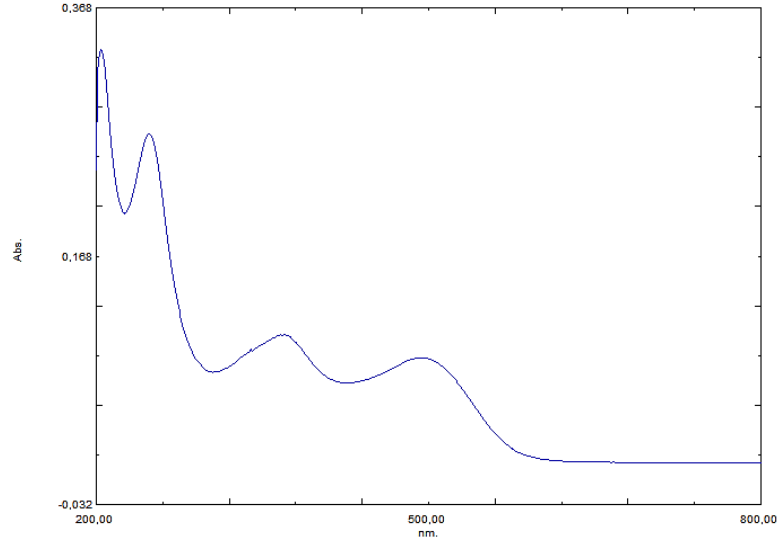
Şekil 3.32 3b Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



Şekil 3.33 3b Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu



Şekil 3.34 3b Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri



Şekil 3.35 3b Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.07×10^{-5} M, Metanol)

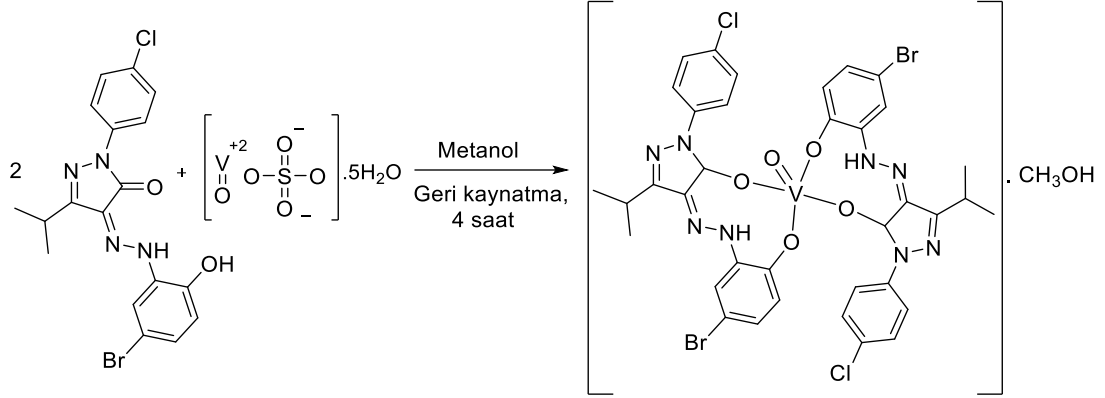
IR (ATR): $\nu = 3603$ (CH₃O-H), 3251 (N-H), 3101; 3082 (Ar. =C-H), 2966; 2870 (Al. C-H), 1546; 1519 (C=N), 1010 (C-O), 976 (V=O), 578 (M-O), 821 (CH₃O-H), 466 (CH₃O-H) cm⁻¹.

ESI⁽⁻⁾-LCMS: (m/z , %) = 962 [(M+Br)⁻]-2, 26.31], 928 [(M-CH₃OH+Br)⁻, 37.87], 926 [(M+^{*}FA-H)⁻, 29.47], 895 [M-CH₃OH-FA-H)⁻]-1, 1.51], 394 [(L+2), 2.08], 471 [M-2Cl-2izopropil-2(C₆H₄Cl)+2, 100]. * (FA: Formik asit)

UV-Vis (CH₃OH, $c = 3.07 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹): λ_{\max} (Σ) 204.0 (10912), 248.0 (8664), 369.0 (3420), 493.0 (2801) nm (mol⁻¹L cm⁻¹).

TG/DTG (kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T sıcaklık aralığı °C): (-CH₃OH, 3.63/3.06, 36-70); (-Cl, 4.02/4.06, 69-146); (-N=N-C₆H₄Cl, 15.76/15.39, 320-533), (-izopropil, 4.87/4.80, 532-707), [-1-Cl).V⁺²O₂, 30.51/30.47, 822-1136)].

3.3.3 3c:[VO(2c)₂].CH₃OH



Şekil 3.36 3c Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 970 g/mol

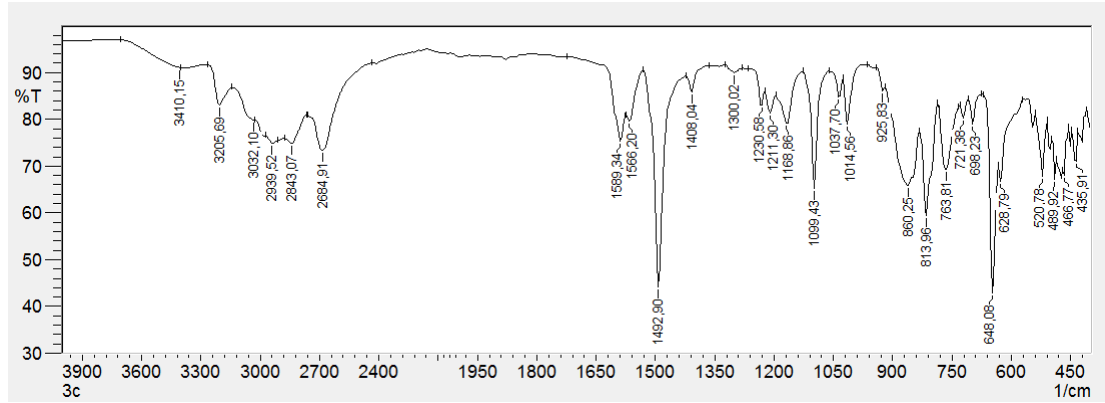
Saflaştırma: Çöken katı soğuk petrol eteri ile 2 kez yıkandı.

Fiziksel hali: Kahverengimsi siyah, katı madde.

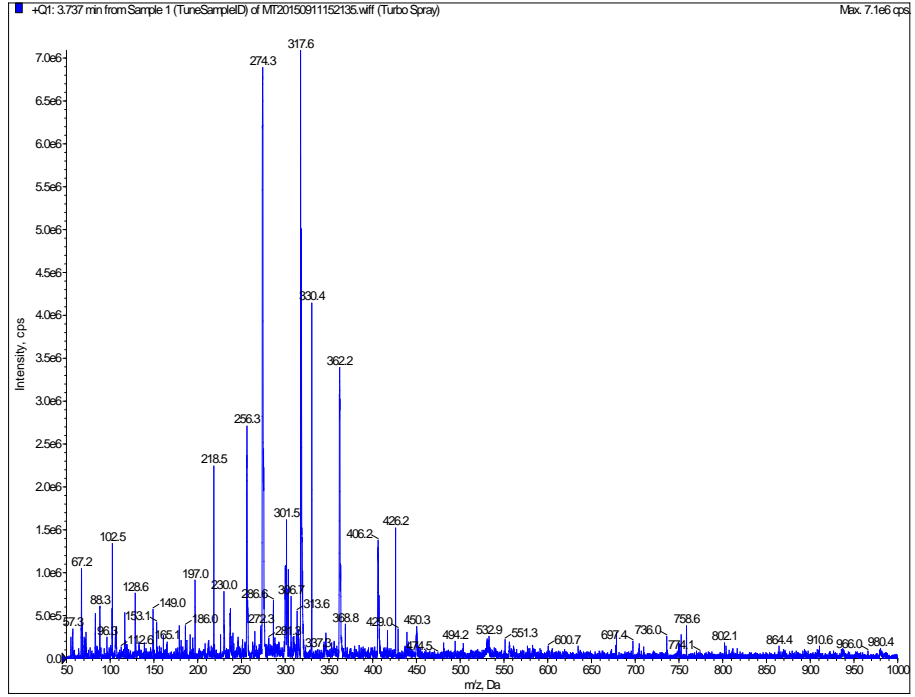
Erime noktası: > 300 °C

Verimi: %60 (120,0 mg, 0.123 mmol)

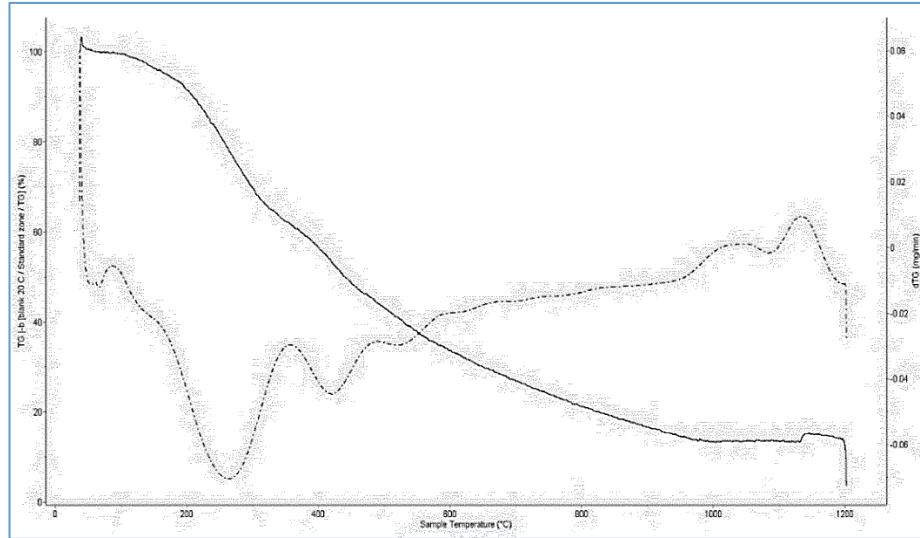
R_f değeri: 0.56 (4:1 EtOAc/Hekzan)



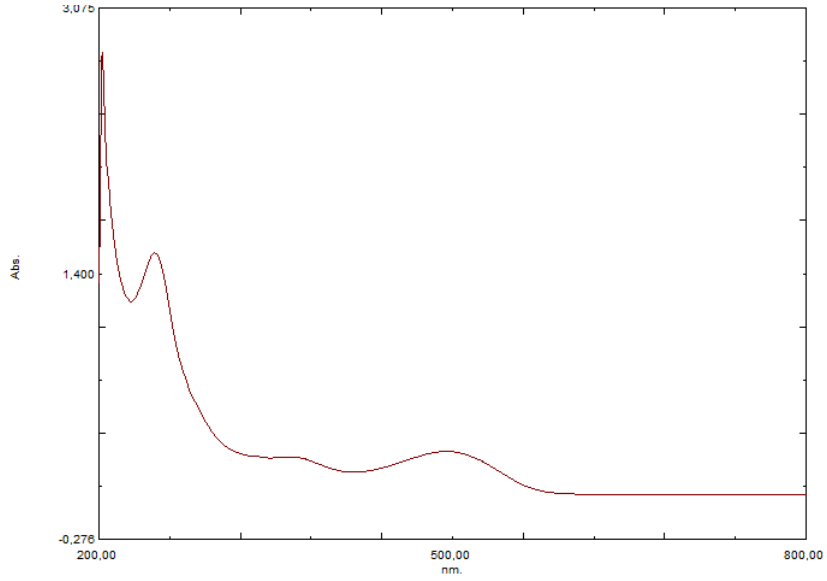
Şekil 3.37 3c Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



Şekil 3.38 3c Bileşiminin ESI-LCMS Spektrumu



Şekil 3.39 3c Bileşiminin TG-DTG Eğrileri



Şekil 3.40 3c Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.34×10^{-5} M, Metanol)

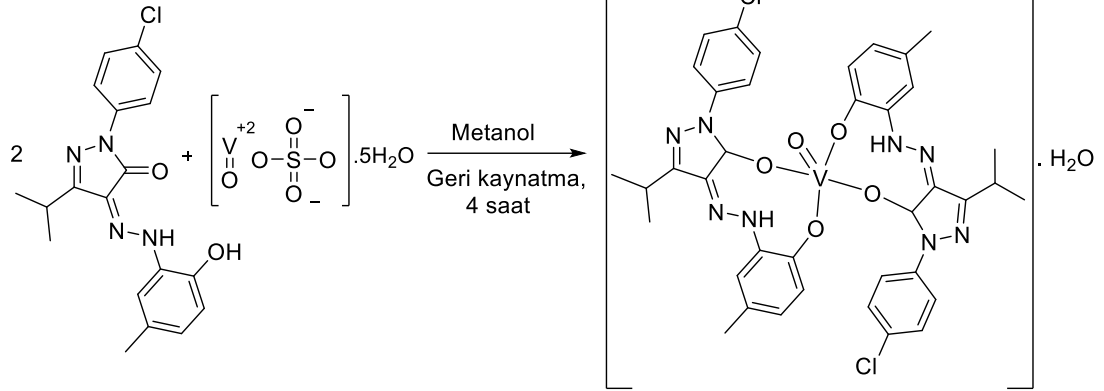
IR (ATR): $\nu = 3410$ (CH₃O-H), 3205 (N-H), 3032 (Ar. =C-H), 2939; 2843 (Al. C-H), 1589, 1566 (C=N), 1099 (C-O), 1014 (V=O), 648 (CH₃O-H), 520 (M-O), 474 (CH₃O-H) cm⁻¹.

ESI⁽⁺⁾-LCMS (*m/z*, %): 936 [(M-CH₃OH)⁺², 1.64], 494 [M-CH₃OH+2Na)⁺³⁺², 3.07], 330 [M+2H+Na)⁺³⁺¹, 60], 313 [M-CH₃OH+3H)⁺³, 9.23], 318 [(L-Br-Cl)-2, 100], 274 [(M-CH₃OH-2Br+H+2Na)⁺³⁺¹, 98.48].

UV-Vis (CH₃OH, $c = 3.34 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹): λ_{\max} (Σ) 203.0 (83712), 247.0 (45778), 363.0 (7245), 495.0 (8323) nm (mol⁻¹ L cm⁻¹).

TG/DTG (kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, sıcaklık aralığı °C): (-CH₃OH, 3.29/3.22, 39-83); (-Cl, 3.65/3.64, 86-155); (-I.VO(O)₃, 34.62/34.46, 152-356); [-N-NH-C₆H₃(2-CH₃,4-Br), 18.75/18.56, 356-498]; (-C₆H₃N, 9.27/9.23, 498-595); (-V₂O₅, 18.74/18.75, 596-937).

3.3.4 3d: [VO(2d)₂].H₂O



Şekil 3.41 3d Bileşiğinin Sentezi

Molekül ağırlığı: 826 g/mol

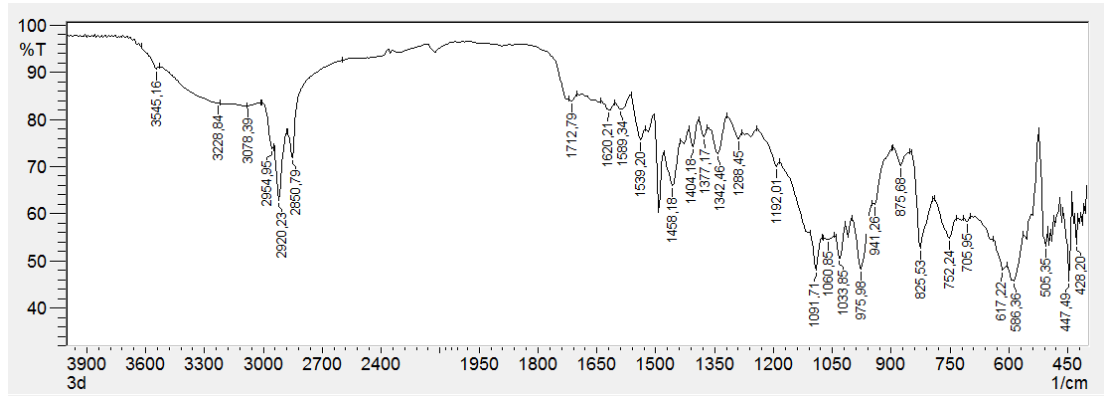
Saflaştırma: Kolon kromatografisi (2:1 Kloroform/Hekzan)

Fiziksel hali: Açık turuncu, katı madde.

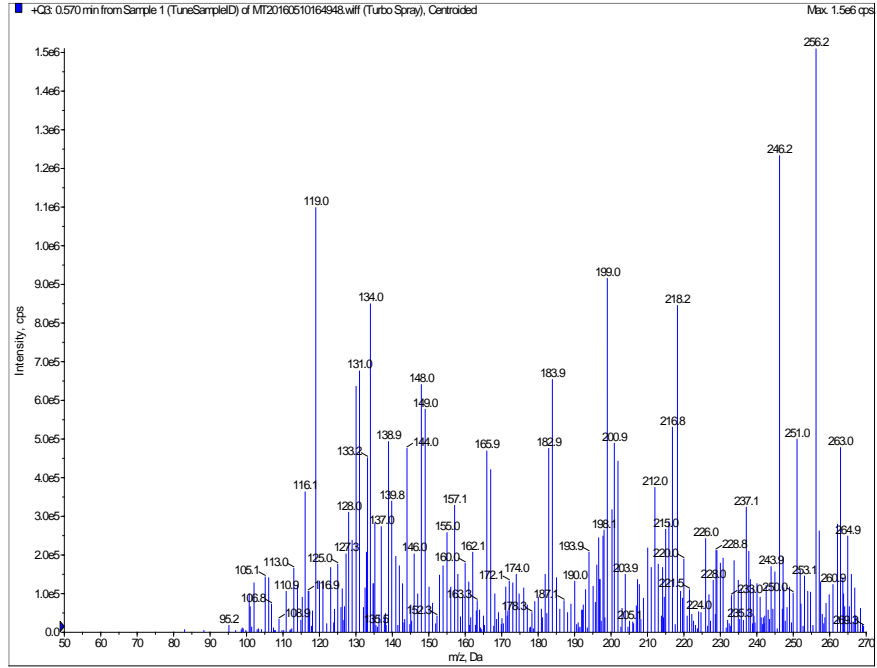
Erime noktası: > 300 °C

Verimi: %71 (124,0 mg, 0.150 mmol)

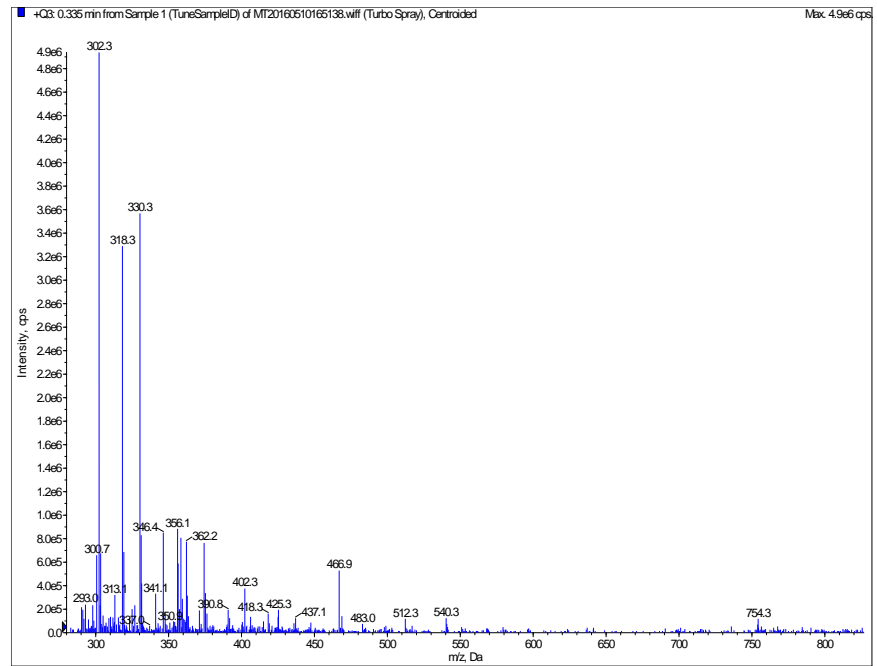
R_f değeri: 0.54 (2:1 Kloroform/Hekzan)



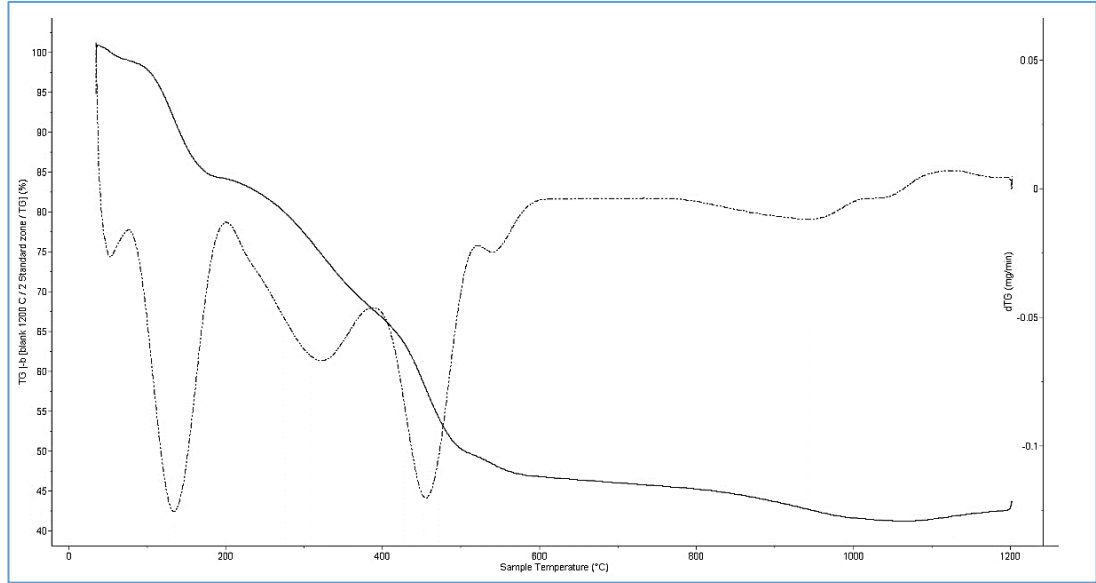
Şekil 3.42 3d Bileşiğinin IR (ATR) Spektrumu



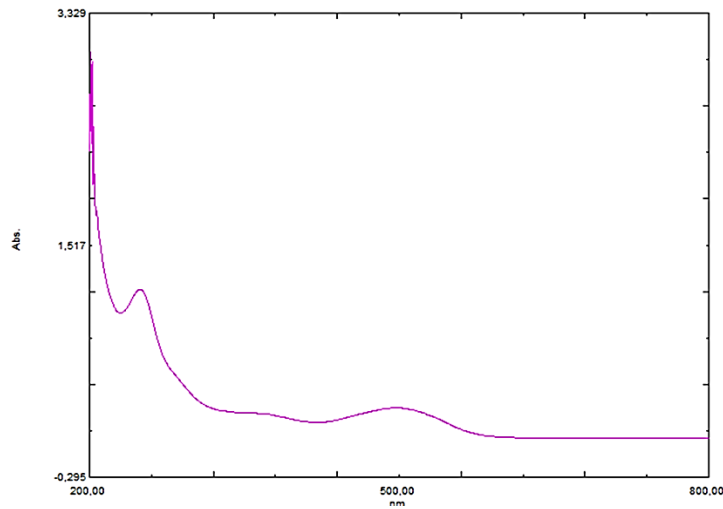
Şekil 3.43 3d Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (50-270 m/z)



Şekil 3.44 3d Bileşiğinin ESI-LCMS Spektrumu (270-850 m/z)



Şekil 3.45 3d Bileşiğinin TG-DTG Eğrileri



Şekil 3.46 3d Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu (3.22×10^{-5} M, Metanol)

IR (ATR): $\nu = 3545$ (H-OH), 3209 (N-H), 3078 (Ar. =C-H), 2920; 2850 (Al. C-H), 1539; 1519 (C=N), 1091 (C-O), 975 (V=O), 825 (CH₃O-H), 586 (Metal-O), 447 (CH₃O-H) cm⁻¹.

ESI⁽⁺⁾-LCMS: m/z (%) = 826[M⁺, 2.45], 849 [(M+Na)⁺, 9.18], 807 [(M-CH₃OH+Na)⁺+1, 3.67], 437 [M+2Na)⁺+1, 2.04], 425 [M+H+Na)⁺+2, 5.10], 293 [M+3Na)⁺+3-2, 6.12], 318[(L-CH₃-Cl)⁺+2-2, 19.3], 120 [⁺N=N-C₆H₃⁺(2-OH)-1, 22.44].

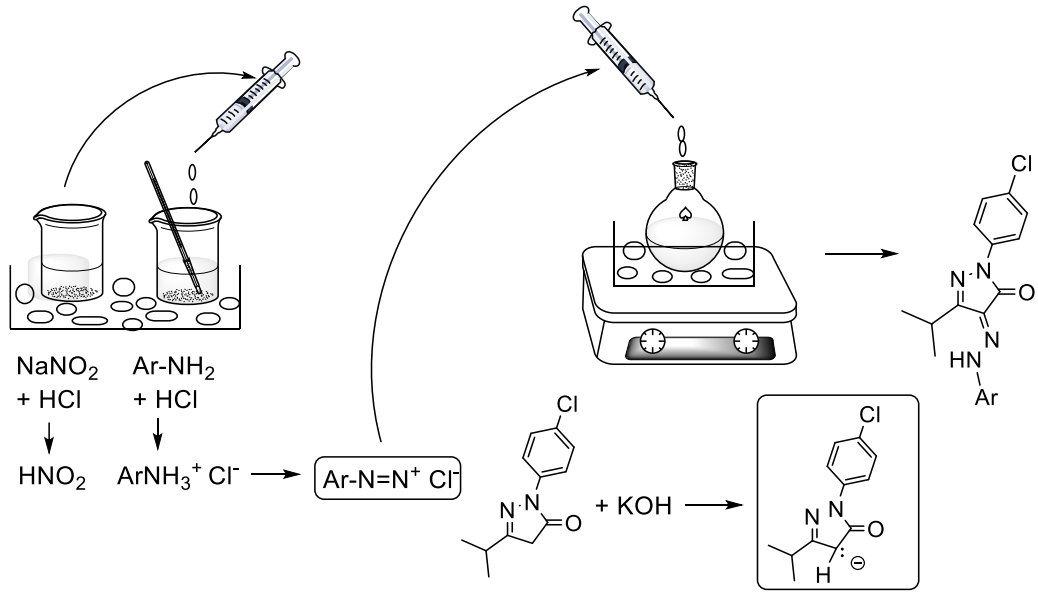
UV-Vis (CH₃OH, $c = 3.22 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹): λ_{\max} (Σ) 201.0 (94006), 207.5 (24285), 249.0 (36397), 360.5 (6304), 500.5 (7670) nm (mol⁻¹ L cm⁻¹).

TG/DTG (kütle kaybı: bulunan/hesaplanan%, T aralığı °C): (-H₂O, 2.17/1.99, 36-80); (-C₆H₄Cl, 15.24/14.90, 77-204); [-N=N-C₆H₃(2-OH,4-CH₃), 16.33/16.37, 203-388], [-N=N-(1-C₆H₄Cl), 18.38/18.35, 387-518], (-N₂ of I, 3.38/3.01, 516-637), (-izopropil, 5.04-5.23, 633-1041).

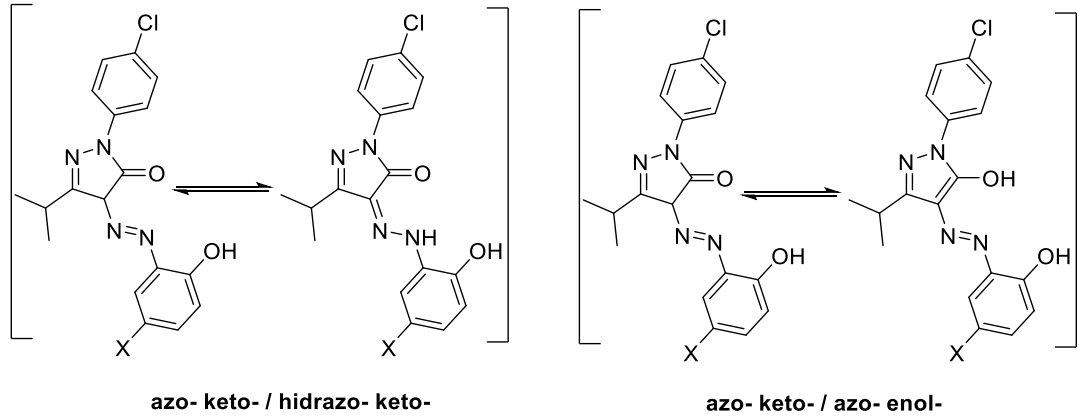
4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Azo-5-pirazolonlar, koordinasyon bileşiklerinde ligand olarak sıklıkla tercih edilen yapılardır. Yapılan literatür araştırması, bu tez çalışmasının, azo-5-pirazolon yapısını ligand olarak içeren oksovanadyum(IV) kompleksleriyle ilgili ilk çalışma olduğunu ortaya koymaktadır.

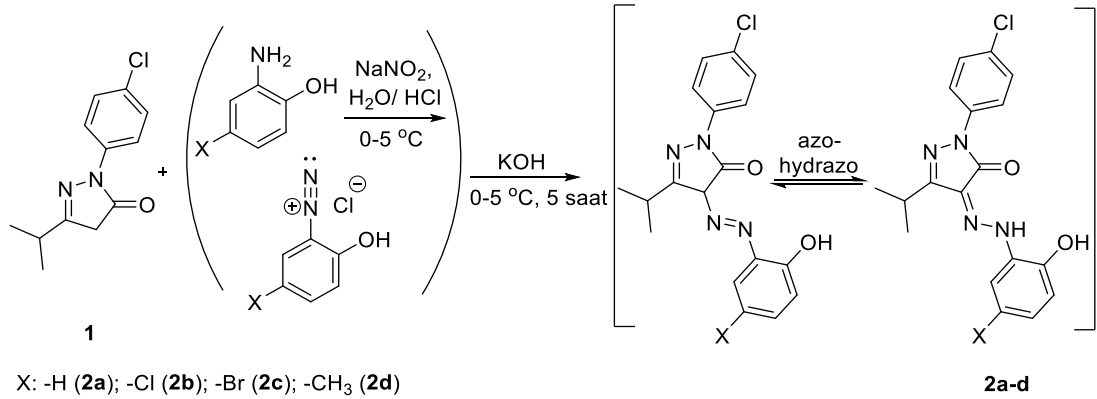
Bu çalışmada pirazolon yapısının etkin biyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak azo-5-pirazolon koordine yeni oksovanadyum(IV) bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. 5-Pirazolon bileşiğinden (1) başlanarak 2-aminofenol, 2-amino-4-klorofenol, 2-amino-4-bromofenol ve 2-amino-4-metil fenol bileşiklerinin diazonyum tuzları kenetlenme bileşeni olarak kullanılmış ve azo-5-pirazolon ligandları sentezlenmiştir (Şekil 4.1 ve 4.3). Bu yapılar başlıca ‘azo- / hidrazo-’ ve ‘keto- / enol-’ formları olmak üzere iki farklı tautomerik formda bulunurlar (Bağdatlı ve Öcal, 2012) (Şekil 4.2). Spektroskopik çalışmalar tüm ligand yapıların hem katı, hem de çözeltide ‘azo- / hidrazo-’ tautomerik formunu tercih ettiğini göstermektedir. Tüm sentezlenen ligand yapıları aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil 4.3).



Şekil 4.1 Azo-5-pirazolonların Sentezi (Yaman, 2018)



Şekil 4.2 Azo-5-pirazolonların Tautomerizasyonu



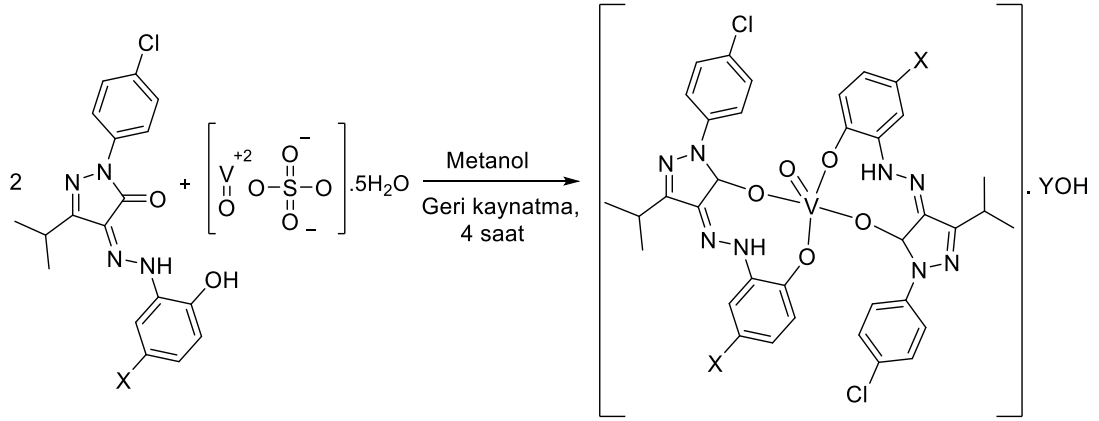
Şekil 4.3 Azo-5-pirazolonların (**2a-d**) Sentezi

Kompleks bileşiklerin sentezinde 1 mol liganda karşılık 0.5 mol eşdeğer vanadil sülfat pentahidrat ($\text{VO}_4\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) bileşiği kullanılmıştır. Metanol içinde 5 saat geri yoğunlaştırma ile hedeflenen koordinasyon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (**3a-d**) (Şekil 4.5). Yeni sentezlenen kompleksler kloroform, DMSO ve düşük konsantrasyonda metanolde çözünmektedir. Oda sıcaklığında kararlı yapılarıdır. Kompleksler aşağıda gösterilen eşitliğe göre hazırlanmıştır:



Şekil 4.4 Vanadyum komplekslerinin (**3a-d**) hazırlanması

Komplekslerin X-Ray analizlerini gerçekleştirmek üzere çeşitli kristallendirme çalışmaları yapılmış fakat analize uygun kristaller elde edilememiştir.



X: -H (**3a**); -Cl (**3b**); -Br (**3c**); -CH₃ (**3d**)

Y: -CH₃ (**3a-c**) or -H (**3d**)

Şekil 4.5 Oksovanadyum(IV) Komplekslerinin Sentezi ve Önerilen Yapıları

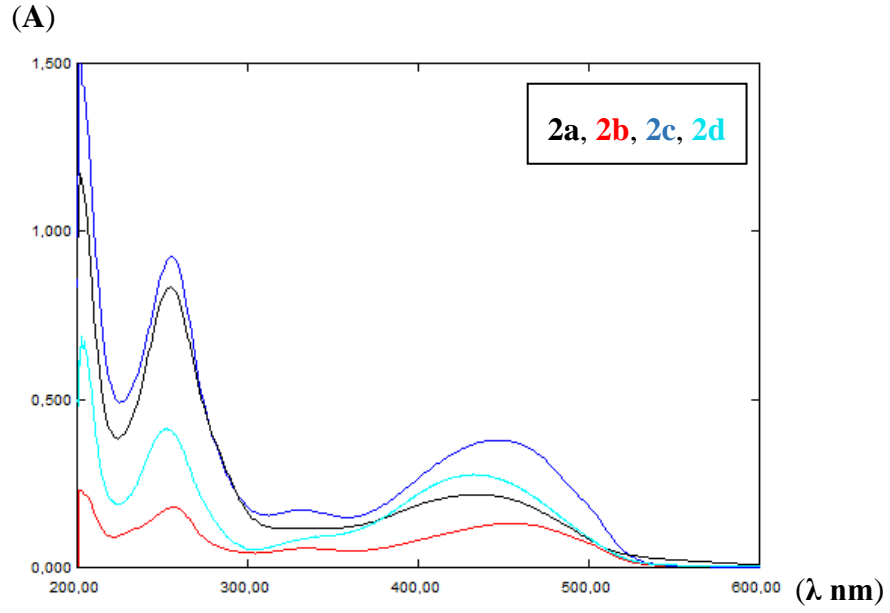
Komplekslerin yapısal karakterizasyonunda kullandığımız temel tekniklerden biri FTIR'dır. Tüm komplekslerin ATR tekniği ile alınan IR spektrumları, başlangıç maddeleri spektrumlarına göre önemli farklılıklar göstermektedir. 2-Hidroksiaril-substitue azo-5-pirazolonlar O-H ve C=O gerilmeleri olmak üzere 2 önemli titreşim bandına sahiptir. Oksovanadyum(IV) komplekslerinin spektrumlarında, **2a-d** ligandlarına ait O-H gerilmeleri için sırasıyla: 3371, 3390, 3383 ve 3336 cm⁻¹ ve C=O gerilmeleri için sırasıyla: 1643, 1639, 1639 ve 1639 cm⁻¹'de yer alan gerilme bantlarının kayboldukları gözlenmektedir. Bu durum, ligand yapılarıdaki karbonil- ve hidroksil- grupları oksijen atomlarının metal ile yeni bağlar oluşturduğuna işaret etmektedir.

Termal tekniklerin yardımıyla komplekslerdeki koordine su ve metanol moleküllerinin varlığı tespit edilmiş olup bu durum aynı zamanda IR spektrumlarıyla da desteklenmektedir. Bu sonuçlara göre **3a-c** kompleksleri metanol, **3d** kompleksi ise su ile koordine edilir. **3a-c** Kompleksleri, metanolün O-H gerilme bandına karşılık gelen: sırasıyla: 3360, 3603 ve 3410 cm⁻¹ bantlarını ve **3d** bileşiği suyun O-H gerilme titreşimine karşılık gelen: 3545 cm⁻¹ bandını vermektedir. Aynı zamanda tüm komplekslerin (**3a-d**) IR spektrumlarında su ve metanolün O-H titreşimlerinin sallanma ve makaslama eğilme titreşimlerine karşılık gelen bantlar da bulunmaktadır: sırasıyla bu bantlara karşılık gelen dalga sayıları: 763, 486; 821, 466; 648, 474 ve 825, 447 cm⁻¹'dir (Wyrzykowski ve ark., 2015).

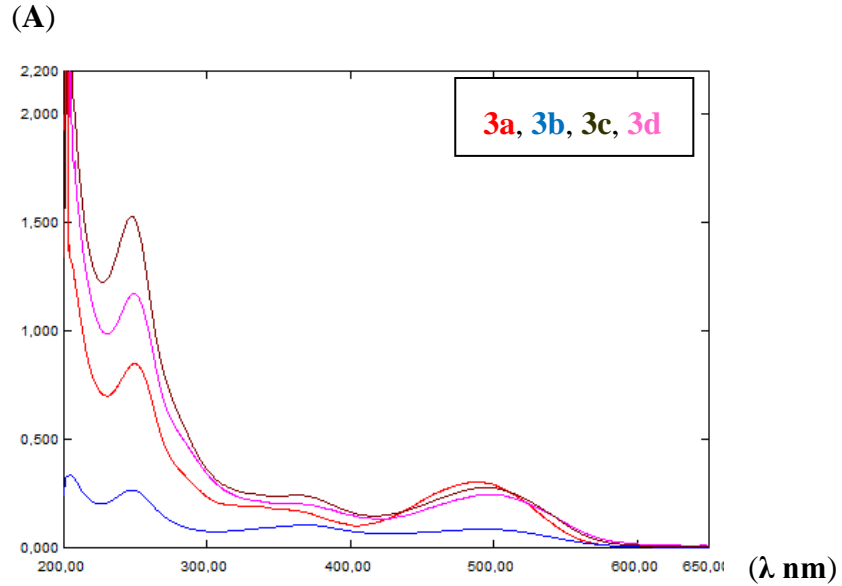
Hem ligant yapılar, hem de kompleksler azo-imin fonksiyonel grubuna karşılık gelen -C=N-N- gerilme titreşimlerine sahiptir. Ligantlardaki bu bantların koordinasyondan sonra düşük dalga sayısına kaydığı gözlenmekte olup bunlar **2a-d** için sırasıyla: 1597, 1539; 1602, 1537; 1593, 1535 ve 1546, 1539 cm^{-1} , **3a-d** için sırasıyla, 1581, 1539; 1546, 1519; 1589;,1566 ve 1539, 1519 cm^{-1} 'dir.

IR spektroskopisinde V=O gerilmelerinin 1000 cm^{-1} civarında orta ile şiddetli arasında bir band verdiği bilinmektedir (Selbin, 1966). Tüm yeni kompleks bileşenler bu gerilme bandını uygun frekans değerinde göstermekte olup bu değerler **3a-d** için sırasıyla: 941, 975, 1014 ve 975 cm^{-1} 'dir.

Yeni sentezlenen tüm ligant ve komplekslerin elektronik spektrumları oda sıcaklığında metanolde, 200-800 nm dalgaboyu aralığında alınmıştır. Ligant yapıları başlıca 250, 330 ve 430 nm olmak üzere 3 absorpsiyon bandı sergilemiştir. En düşük frekanstaki band fenil- aromatik grubunun $\pi \pi^*$ geçişi, daha yüksek frekanstaki absorpsiyon bandı ise C=N grubu n π^* geçişine karşılık gelmektedir. Yaklaşık 430 nm'de gözlenen maksimum absorbansa karşılık gelen dalgaboyundaki (λ_{max}) band ise konjuge olan amid grubu C=O' i n π^* geçişidir. Kompleksleşmenin ardından imin grubu n π^* geçişi kırmızıya kaymaktadır. Amid karbonil grubunun n π^* geçişine karşılık gelen band ise kaybolmakta olup, koordinasyonda karbonil oksijeninin de yer aldığını göstermektedir. Tüm komplekslerde yaklaşık 500 nm civarında düşük absorpsiyonlu bir band gözlenmekte olup Liganttan Metale [O'den (π) V'a ($d\pi$)] Yük Transfer Geçişine (LMCT: Ligand to Metal Charge Transfer) karşılık geldiği düşünülmektedir (Gao ve ark., 2013). Aşağıda tüm ligant yapıları ve komplekslerinin çakıştırılmış UV-Vis. spektrumları görülmektedir (Şekil 4.6 ve 4.7).



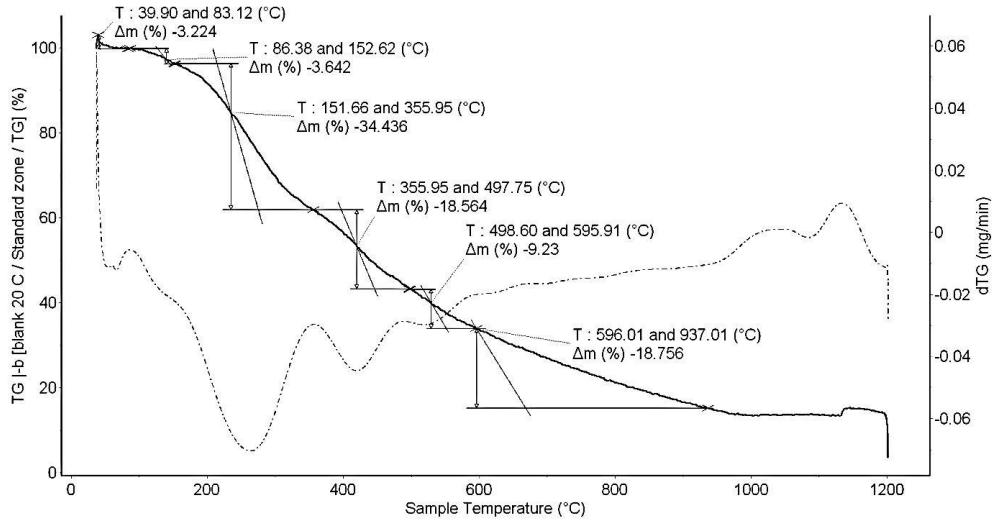
Şekil 4.6 Azo-5-pirazolonların (2a-d) UV-Vis. spektrumları (Metanol)



Şekil 4.7 Vanadyum komplekslerinin (3a-d) UV-Vis. spektrumları (Metanol)

Tüm komplekslerin Termogravimetrik (TG)/Diferansiyel Termogravimetrik (DTG) analizleri argon gazı altında, 30-1200 °C sıcaklık aralığında çalışılmıştır. Termal veriler açık olarak tüm komplekslerin oda sıcaklığında kararlı olduğunu ve dekompozisyonun önce metanol (3a-c için) ve su (3d için) kaybı ile başladığını göstermektedir. Ayrıca bu moleküllerin ayrılma sıcaklıkları komplekslerin koordinasyon küresinin dışında yer aldıklarına da işaret etmektedir (Teleb, 2004; Abdel-Latif ve Issa, 2010). Kompleksler

bazı benzer termogravimetrik dekompozisyon parçalanmaları göstermektedir. **3a**, **3d**'nin (80-190 °C arası) ve **3b**, **3c**'nin (80-150 °C arası) dekompozisyonu sırasında gözlenen kaybın 4-klorofenil- (**3a**, **3d**: sırasıyla, %13.65/13.76, %15.24/14.90 bulunan/hesaplanan) ve klorür- (**3b**, **3c**: sırasıyla, %4.02/4.06, %3.65/3.34 bulunan/hesaplanan) yapılarına ait olduğu anlaşılmaktadır. **3b**, **3c** ve **3d** komplekslerinin TG/DTG eğrileri ise 400 °C civarında bir dekompozisyonun varlığını göstermektedir. Bu kütle kaybının ligantların meta- substitüe azo-fenil (sırasıyla, -Cl, -Br, -CH₃) gruplarına karşılık geldiği hesaplanmıştır: %15.76/15.39, %18.75/18.56 ve %16.33/16.37 bulunan/hesaplanan, sırasıyla). **3a** ve **3d** Komplekslerinin dekompozisyonunda, 4-klorofenil- substituentsiz azo-5-pirazolon yapısına karşılık gelen kütle kayıpları 400-500 °C sıcaklık aralığında gerçekleşmiş ve sırasıyla, %18.70 ve %18.38 olarak bulunmuştur. **3b** ve **3d** Kompleksleri 500-600 °C sıcaklık aralığında bir isopropil- yapısının kaybına karşılık gelen kütle kaybını göstermiştir: (sırasıyla, %4.87/4.80 ve %5.04/5.23 bulunan/hesaplanan). Aşağıda **3c** örneğine ait termogravimetrik kütle kayıplarını ve bu kayıplara karşılık gelen sıcaklık aralıklarını gösteren TG/DTG eğrileri görülmektedir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 **3c**: $[\text{VO}(\mathbf{2c})_2].\text{CH}_3\text{OH}$ Kompleksine ait TG/DTG Eğrileri (2.339 mg)

Vanadyum kompleksleri paramanyetik oldukları için ¹H / ¹³C NMR çalışmaları yapılamamıştır. Fakat tez önerimizde yer almayan EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) çalışmaları için Selçuk Üniversitesi, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi ile işbirliğine gidilmiş ve tüm komplekslerin yapılarını doğrulayan verilere ve açıklamalarına bu tez çalışmasının indeksli yayınında yer verilmiştir

(Bağdatlı ve ark., 2017). EPR çalışmaları komplekslerin ‘bozuk (distorted) oktohedral geometride olduklarını işaret etmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında bir seri yeni azo-5-pirazolon bileşikleri ve bu ligand yapıların oksovanadyum(IV) kompleksleri sentezlenmiş ve moleküler karakterizasyonları yapılmıştır. Spektroskopik ve termal analizler ışığında **3a-c** için $[VO(L)_2].H_2O$ ve **3d** için $[VO(L)_2].CH_3OH$ yapıları önerilmiş olup burada L, 5-pirazolon ligand yapılarına karşılık gelmektedir. Bu araştırmayla, yeni azo-5-pirazolonlar ve yeni azo-5-pirazolon temelli oksovanadyum(IV) kompleksleri bilimsel literatürdeki yerlerini almıştır.

4.1 Öneriler

Metal kompleksleri ilaç araştırmaları için önemli olan tamamlayıcı, tedavi edici ajanlar olarak kullanılırlar. Her geçen gün ilaç dayanıklılığına karşı yeni, metal temelli, yan etkisi az ilaçların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar artmaktadır. Bu sebeple metal temelli ilaçların dizaynı ve sentezi artan öneme sahiptir. Katıldığı organik yapılarda biyoaktiviteyi arttıran ve/veya çeşitlendirebilen metal atomları ve çeşitli organik yapılarla oluşturdukları komplekslerle ilgili çalışmalar, araştırılması gereken pek çok soruyu da ortaya koymaktadır. Bunlar arasında bu metallerin koordinasyon yönelimleri, biyoetkin davranışları ve bunun kullanılan organik yapılara göre değişimi, etki mekanizmaları, olası yan etkileri, vücutta katalizleyebilecekleri reaksiyonlar, paralel biyoaktivite gösterme olasılıkları vs. gibi pek çok konu vardır.

Vanadyum elementi özel bir metal olup organik temelli komplekslerinin pek çok farklı hastalığa karşı biyoetkinlik göstermesi bu konudaki çalışmaların artmasına sebep olmuştur. Bu araştırmada sentezlenen vanadyum komplekslerinin biyoetkinliklerinin araştırılması, özellikle antidiyabetik özellikleriyle ilgili çalışmalar ilgi çekici olacaktır.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçların, pirazolon bileşikleri ve vanadyum kompleksleriyle ilgili araştırmalarda yol gösterici olacağı ve bu bileşiklerin kimyasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR


- Abdel-Latif, S. A., & Issa, Y. M. (2010). Spectroscopic, thermal and magnetic properties of sometransition metal complexes derived from 1-phenyl-3-substituted-4- nitroso-5-pyrazolones. *Natural Science*, 2 (9), 035-1043.
- Anonim, (2019). Diabetes Supplement Vanadium. <https://healthy-ojas.com/diabetes/diabetes-supplement-vanadium.html>. (Erişim tarihi: 18.06.2019).
- Bağdatlı, E., & Ocal, N. (2012). Synthesis, spectroscopic, and dyeing properties of new azo and bisazo dyes derived from 5-pyrazolones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 49 (5) , 1179-1186.
- Bağdatlı, E., Günkara, O. T., & Ocal, N. (2013). Synthesis and characterization of newcopper(II), palladium(II) complexes with azo-, bisazo- 5-pyrazolones. *Journal of Organometallic Chemistry*,740, 33-40.
- Bağdatlı, E., Altuntas, E., & Sayın, U. (2017). Synthesis and structural characterization of new oxovanadium(IV) complexes derived from azo-5-pyrazolone with prospective medical importance. *Journal of Molecular Structure*, 1127, 653-661.
- Balaji, B., Somyajit, K., Banik, B., Nagaraju, G., & Chakravarty, A. R. (2013). Photoactivated DNA cleavage and anticancer activity of oxovanadium(IV) complexes of curcumin. *Inorganica Chimica Acta*, 400, 142-150.
- Bao, X., Wei, S., Zou, L., Song, Y., Qu, J., Wang, B. (2016). Asymmetric fluorination of 4-substituted pyrazolones catalyzed by quinine. *Tetrahedron Asymmetry*, 27 (9-10), 436-441.
- Burguess, J., Castro, B. D., Oliveira, C., Rangel, M., & Schilndwein, W. (1997). Synthesis and characterization of 3-hydroxy-4pyridinone-oxovanadium(IV) complexes. *Polyhedron*, 16 (5), 789-794.
- Deils, R. G., Deiles, E. M. (1963). *Zhurnal Obshchei Khimii*, 33, 190.
- Dhawan,S., Narang R., Khatik, G. L., Chopra, K. H., & Nayang, S. K. (2016). Strategies for chemical synthesis of pyrazolone derivatives and their bio-significance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (5), 969-981.
- Elguero, J., Marson, C., Katritzky, A. R., & Linda, P. (1976). *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York.
- Gao, B., Li, Y., & Shi, N. (2013). Oxovanadium (IV) Schiff base complex immobilized on CP microspheres as heterogeneous catalyst for aerobic selective oxidation of ethyl benzene to acetophenone. *Reactive and Functional Polymers*, 73, 1573-1579.
- Gupta, G., Kumar, J., Garci, A., Nagesh, N., & Therrien, B. (2014). Exploiting natural products to build metalla-assemblies: The anticancer activity of embelin-derived Rh(III) and Ir(III) metalla-rectangles. *Molecules*, 19, 6031-6046.
- Günkara, O. T., Bağdatlı, E., & Öcal, N. (2013). Synthesis of new pyrazolone dyes. *Journal of Chemical Research*, 4, 227-231.

- Habtemariam, A., Garino, C., Ruggiero, E., Alonso-de Castro, S., Mareque-Rivas, J., & Salassa, L. (2015). Photorelease of pyridyl esters in organometallic Ru(II) arene complexes. *Molecules*, 20, 7276–7291.
- Hadi, V., Koh, Y. H., Sanchez, T. W., Barrios, D., Neamati, N., & Jung, K. W. (2010). Development of the next generation of HIV-1 integrase inhibitors: pyrazolone as a novel inhibitor scaffold. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 20 (22), 6854-6857.
- Hariprasath, K. (2010). Metal Complexes in Drug Research - A Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2 (4), 496-499.
- Jadeja, R. N., & Shah, J. R. (2007). Studies on some oxovanadium(IV) complexes of acyl pyrazolone analogues. *Polyhedron* 26, 1677-1685.
- Katritzky, A. R., & Maine, F. W. (1964). The tautomerism of heteroaromatic compounds with five-membered rings-V: 1-Substituted 3-hydroxypyrazoles. *Tetrahedron*, 20, 315-322.
- Katritzky, A. R., Maine, F. W., & Golding, S. (1965). The Tautomerism of heteroaromatic compounds with five-membered rings-IX: N-unsubstituted pyrazolin-3(5)-one. *Tetrahedron*, 21, 1693-1699.
- Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., & Chlubek, D. (2012). Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*, 59 (2), 195-200.
- Liu, L., Zhong, Y., Zhang, P., Jiang, Z., & Wang, R. (2012). Core scaffold-inspired stereoselective synthesis of spiropyrazolones via an organocatalytic Michael/cyclization sequence. *The Journal of Organic Chemistry*, 77 (22), 10228-10234.
- Ma, R., Zhu, J., Liu, J., Chen, L., Shen, X., Jiang, H., & Li, J. (2010). Microwave-assisted one-pot synthesis of pyrazolone derivatives under solvent-free conditions. *Molecules*, 15, 3593-3601.
- Marshall, B. J., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 323, 1311-1315.
- Maurya, R. C., & Rajput, S. (2006). Oxovanadium(IV) complexes of bioinorganic and medicinal relevance: Synthesis, characterization and 3D molecular modeling and analysis of some oxovanadium(IV) complexes involving the O, N-donor environment of pyrazolone-based sulfa drug Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 794, 24-34.
- Mix, K. A., Aronoff, M. R., & Raines, R. T. (2016). Diazo Compounds: Versatile tools for chemical biology. *ACS Chemical Biology*, 1-46.
- Mo, F., Dong, G., Zhang, Y., & Wang, J. (2013). Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11, 1582-1593.
- Muhammad, N., Ali, S., Shahzadi S., & Khan, A. N. (2008). Oxovanadium(IV) complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Synthesis, spectroscopy, and antimicrobial activity. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 34, 448-453.

- Mustafa, A., Asker, W., Shalaby, A. F. A., & Selim, Z. (1961). Action of grignard reagents. XXI. Action of organomagnesium compounds on 4-aryldene and of lithium aluminum hydride on 4-arylidene derivatives of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone. *The Journal of Organic Chemistry*, 26, 1779-1781.
- Parekth, N., Thomas, J., John, J., Kusurkar, R., De Borggraeve, W. M., & Dehaen, W. (2014). Synthetic Protocol toward Fused Pyrazolone Derivatives via a Michael Addition and Reductive Ring Closing Strategy. *The Journal of Organic Chemistry*, 79 (11), 5338-5344.
- Pigeon, P., Top, S., Vessières, A., Huché, M., Hillard, E. A., Salomon, E., & Jaouen, G. (2005). Selective estrogen receptor modulators in the ruthenocene series. Synthesis and biological behavior. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 2814-2821.
- Saha, T. K., Yoshikawa, Y., Yasui, H., & Sakurai, H. (2012). In vitro insulin-mimetic activity and in vivo metallokinetic feature of oxovanadium(IV) porphyrin complexes in healthy Rats. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 16, 114-121.
- Selbin, J. (1966). Oxovanadium(IV) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 1, 293-314.
- She, J., Lin, X., Fu, Z., Li, J., Tang, S., Lei, M., Zhang, X., Zhang, C., & Yin, D. (2019). HCl and O₂ co-activated bis(IJ8-quinolinolato) oxovanadium(IV) complexes as efficient photoactive species for visible light-driven oxidation of cyclohexane to KA oil. *Catalysis Science & Technology*, 9, 275-285.
- Teleb, S. M. (2004). Spectral and thermal studies of saccharinato complexes. *Journal of the Argentine Chemical Society*, 92, 31-40.
- Turel, I. (2015). Special Issue: Practical Applications of Metal Complexes, Editor: McPhee, J., Ljubljana, D., Slovenia, 7951-7956.
- Wyrzykowski, D., Inkielewicz-Stepniak, I., Pranczk, J., Zamojc, K., Zieba, P., Tesmar, A., Ossowski, T., & Chmurzynski, L. (2015). Physicochemical properties of ternary oxovanadium(IV) complexes with oxydiacetate and 1,10-phenanthroline or 2,20-bipyridine. Cytoprotective activity in hippocampal neuronal HT22 cells. *Biometals*, 28 (2), 307-320.
- Yaman, D. (2018). Yeni azo-bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ordu.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Eylem Özcan
Doğum Yeri	Söke-AYDIN
Doğum Tarihi	30.03.1990
Uyruğu	♦ T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	05353224067
E-Posta Adresi	eylemmaltuntas@gmail.com



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	18.06.2013

Yayınlar
Bağdatlı, E., Altuntaş, E., Sayın, Ü., “Synthesis and structural characterization of new oxovanadium(IV) complexes derived from azo-5-pyrazolone with prospective medical importance”, Journal of Molecular Structure, 1127, 653-661, (2017).
Bağdatlı, E., Altuntaş, E., “Potansiyel Biyoetkin Oksovanadyum(IV) Kompleksleri”, Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı, (05.01.2015-30.07.2016), ODÜ BAP (TF-1455).
Eylem Altuntaş, Emine Bağdatlı, “Synthesis and Characterization of Potentially Bioactive Oxovanadium(IV) Complexes”, Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry (ACSOC), 16-19 Mart 2015, (Antalya)