








Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

1-(4-klorofenil)-3-metil-5-{4-[(2-metilfenil)metoksi]fenil}-1H-pirazol'ün Kristal Yapısı ve Hirshfeld Yüzey Analizi

 Abdullah AYDIN^{a,*},  Sümeyye TURANLI^b,  Mehmet AKKURT^c,  Erden BANOĞLU^b,
 Nefise ÖZÇELİK^d

^a Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Eğitim Fakültesi, Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu, TÜRKİYE

^b Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

^c Fizik Bölümü, Fen Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, TÜRKİYE

^d Fizik Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: aaydin@kastamonu.edu.tr

DOI:10.29130/dubited.823399

ÖZ

Bu çalışmanın amacı, 1-(4-klorofenil)-3-metil-5-{4-[(2-metilfenil)metoksi]fenil}-1H-pirazol bileşiğinin X-ışınları tek kristal kırınım yöntemi ile kristal yapısının ve Hirshfeld yüzey analizinin araştırılmasıdır. Kapalı formülü $C_{24}H_{21}ClN_2O$ olan bu bileşikte; 4-klorofenil, 2-metilfenil ve benzen halkaları, 3-metil-1H-pirazol halkasına göre sırasıyla 59.8 (2), 25.2 (2) ve 45.6 (2)°' lik dihedral açılarıyla yönelenmektedirler. Moleküller, moleküler paketlemenin dengelenmesine katkıda bulunmak için moleküller arası C-H \cdots π etkileşimleriyle bağlanmıştır. Ayrıca bileşikteki supramoleküler etkileşimleri doğrulamak ve ölçmek için Hirshfeld yüzey analizi kullanılmıştır. Elde edilen veriler, kristal paketlemede en önemli katkıların H \cdots H (%49.8), H \cdots C/C \cdots H (%27.6) ve H \cdots Cl/Cl \cdots H (%10.4) etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kristal yapı, Antikanser, Pirazol halkası, C-H \cdots π etkileşimleri, Hirshfeld yüzey analizi

Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-{4-[(2-methylphenyl)methoxy]phenyl}-1H-pyrazole

ABSTRACT

The aim of the present work is to explore crystal structure and hirshfeld surface analysis of 1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-{4-[(2-methylphenyl)methoxy]phenyl}-1H-pyrazole. In the title compound, $C_{24}H_{21}ClN_2O$, the 4-chlorophenyl, 2-methylphenyl and benzene rings are oriented with dihedral angles of 59.8 (2), 25.2 (2) and 45.6 (2)°, respectively, with respect to the 3-methyl-1H-pyrazole ring. Molecules are linked by intermolecular C-H \cdots π interactions to contribute to the stabilization of the molecular packing. Hirshfeld surface analysis has been used to confirm and quantify the supramolecular interactions and report that the most important contributions for the crystal packing are from H \cdots H (49.8%) and H \cdots C/C \cdots H (27.6%) and H \cdots Cl/Cl \cdots H (10.4%) interactions.

Keywords: Crystal structure, Anticancer, Pyrazole ring, C-H \cdots π interactions, Hirshfeld surface analysis

I. GİRİŞ

İlaç keşif ve geliştirme çalışmalarında sentezlenen bileşiklerin yapılarında bulunan atom veya gruplarının uygun organizasyonu farklı farmakolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olarak eczacılık ve tıp alanında yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için kullanılmaktadır [1].

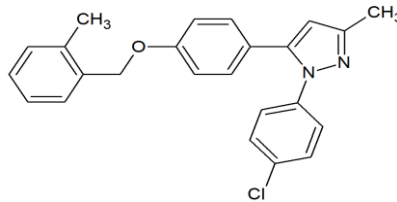
Biyolojik hedef ile etkileşimde stratejik önemi olan pirazol halkasının bitişik konumlarında iki aril halkasının süstitüe edildiği yapılar visinal diaril pirazoller olarak belirtilmektedir. Literatürde geniş bir biyolojik aktivite spektrumu taşıyan, visinal diaril heterosiklik halka içeren çok çeşitli terapötik olarak etkili bileşikler bildirilmiştir [2]. Heterosiklik bileşikler arasında, visinal diaril pirazoller, klinik olarak potansiyel taşıyan birçok ilacın bulunduğu kimyasal sınıfı temsil eder. Bu heterosiklik kimyasal yapı iskeletini taşıyan ilaç veya ilaç aday molekülleri NSAEİ (non-steroidal antienflamatuar ilaç), antikanser, antidepresan, antiviral, antioksidan gibi geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesini kapsamaktadır. Özellikle antikanser etkili ilaç adaylarının geliştirilmesi üzerine yürütülen çalışmalarda visinal diarilpirazol halka sistemini taşıyan bileşiklerle antikanser aktivite arasında yakın bir ilişki olduğu görülmektedir [3-11].

Medisinal kimya açısından ayrıcalıklı yapı olarak nitelendirilen ve farmakolojik öneme sahip bileşiklerin yapısal özelliklerinin anlaşılabilmesi için kimyasal yapılarının belirlenmesi X-ışınları kırınım yöntemiyle yapılabilmektedir. Ayrıca, bileşik içerisinde bulunan fonksiyonel grupların üç boyutlu olarak tam şeklinin elde edilebilmesi, bileşikteki atomların nereden ve nasıl bağlandıklarının tespit edilebilmesi yine bu yöntemle mümkündür. Bu çalışmada, önemli antikanser etkiye sahip olan $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin kristal yapısı aydınlatılmıştır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

A. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ BİLEŞİĞİNİN SENTEZ VE KRİSTALLENDİRİLMESİ

1-(4-((2-metilbenzil)oksi)fenil)bütan-1,3-dion (282 mg, 1 mmol) ve 4-klorofenilhidrazin (197 mg, 1.1 mmol) metanolde çözülüp üzerine Et_3N (73.5 μ L, 1.0 mmol) eklendi. Elde edilen reaksiyon karışımı 4 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamı rota evaporatör yardımıyla kuruluğa kadar uçuruldu. Ardından distile su eklenerek etil asetat ile 2 defa ekstre edildi (2 x 50 ml), organik fazlar toplanarak susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve organik faz kuruluğa kadar tekrar uçuruldu. Ham ürün, su-asetonitrilden oluşan bir mobil faz kullanılarak preperatif yüksek basınçlı sıvı kromatogafi yöntemi ile saflaştırıldı (gradyan elüsyonu, asetonitril, % 60 \rightarrow % 100, 10 dakika). Şematik görünümü Şekil 1’de gösterildiği gibi elde edilen bu saf ürün metanolden yeniden kristallendirildi ve X-ışınları kırınımı için kullanılır hale getirildi. Verim: %54, Erime noktası: 111.8-113.6 $^{\circ}C$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.25(1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21-7.30 (7H, m), 7.38-7.41 (1H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.52, 18.89, 68.63, 107.68, 114.83, 123.04, 126.06, 126.16, 128.43, 128.65, 128.98, 129.96, 130.46, 132.59, 134.38, 136.70, 138.68, 143.61, 149.71, 158.96. HRMS (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{22}ClN_2O$ bileşiği için hesaplanan: 389.1421; bulunan: 389.1413’tür.



Şekil 1. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin kimyasal diyagramı

B. KRİSTAL YAPI ANALİZİ

Çalışmada, 0.91×0.38×0.18 mm boyutlarına sahip, prizmatik şekilli ve yarı saydam krem renkli tek kristalin verileri Bruker APEX2 [12] difraktometresi ile, $\lambda=0.71073$ Å dalga boyuna sahip ve Mo K α ışınları kullanılarak 296 K oda sıcaklığında toplanmıştır. Veri arıtma ve indirgeme süreçlerinde SAINT [12] programı kullanılmıştır. Toplam 18626 yansımanın 4942'si bağımsız yansımadır. Bağımsız yansımalara soğurma düzeltmesi uygulanmış ve $I > 2\sigma(I)$ koşulunu sağlayan 2460 yansıma, gözlenen yansıma olarak belirlenmiştir. Bileşiğin kristal yapısı direkt yöntemler kullanılarak SHELXT-2014/4 [13] kristal yapı çözüm programıyla çözüldü ve hidrojen atomları hariç bileşikteki tüm atomların konumları belirlendi. Daha sonra full-matrix en küçük kareler yöntemi ile SHELXL-2018/3 [14] programı kullanılarak yapı arıtımı yapılmıştır. Karbon atomlarına bağlanan bütün hidrojen atomları geometrik olarak yerleştirilmiş ve C-H bağ uzunlukları 0.93 ve 0.97 Å olarak sabitlenmiştir. ORTEP-3 çizim [15] ve PLATON hesaplama [16] programları kullanılarak molekül modeli ve paketlenmesi ile ilgili şekiller çizilmiştir.

III. BULGULAR VE TARTIŞMA

A. SPEKTRAL ÇALIŞMALAR

Sentezlenen bileşik, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri ile karakterize edilmiştir. CDCl₃ çözeltisinde elde edilen bileşiğin ¹H-NMR verileri yapısal sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. C₂₄H₂₁ClN₂O bileşiğine ait önemli ¹H-NMR ve ¹³C-NMR sonuçları Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Bileşiğin önemli ¹H-NMR ve ¹³C-NMR sonuçları

¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ)	¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl ₃ , δ)
2.37 (3H, s)	13.52
6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz)	128.43
7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz)	143.61
7.21-7.30 (7H, m)	149.71
7.38-7.41 (1H, m)	158.96

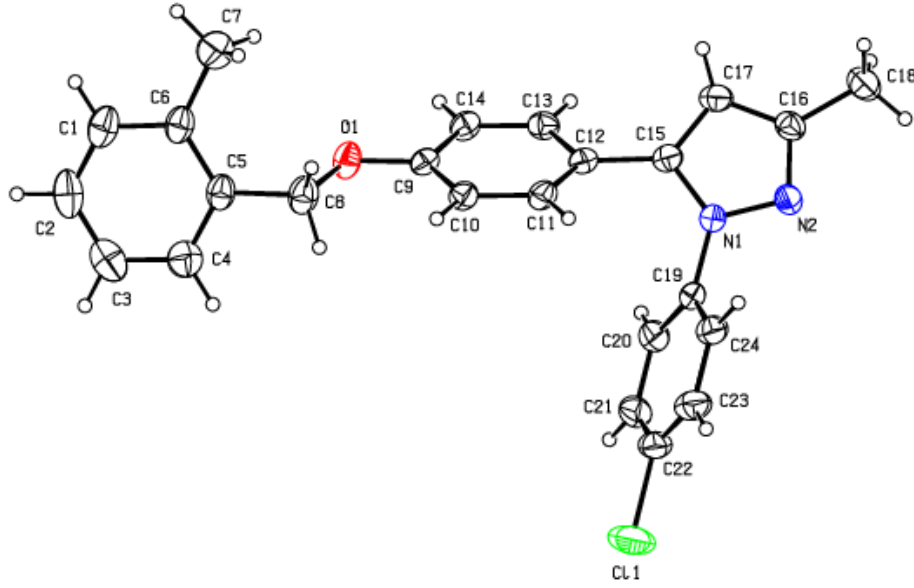
B. C₂₄H₂₁CLN₂O BİLEŞİĞİNİN KRİSTAL YAPISI

Literatüre göre, Şekil 1'de kimyasal açık formülü görülen 1-(4-klorofenil)-3-metil-5-{4-[(2-metilfenil)metoksi]fenil}-1H-pirazol (C₂₄H₂₁ClN₂O) bileşiğinin ilk kez tek kristali elde edilip yapısı çözüldü. Seçilen tek kristalin şiddet verileri X-ışını difraktometresi ile toplandı ve elde edilen veriler kristalografi çalışmalarında kullanılan bilgisayar programları aracılığı ile incelenerek kristalin yapısı çözüldü. C₂₄H₂₁ClN₂O bileşiğinin atom numaralı ORTEP gösterimi Şekil 2' deki gibidir. Şekil 2' de gösterilen molekülün, H atomları dışındaki atomlarının yerdeğiştirme elipsoitleri %30 olasılıkla çizilmiştir. Molekülle ilgili parametreler, veri toplama, yapı çözüm ve arıtım bilgileri Tablo 2' de verilmiştir. Bileşiğin tek kristalinin triklinik *P*-1 uzay grubunda kristallendiği, birim hücresinde iki molekül bulunduğu tespit edilmiştir.

Tablo 2. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ tek kristalinin parametre, yapı çözüm ve arıtım bilgileri

Kristal Parametreleri	
CCDC No	2023972
Kimyasal Formül	$C_{24}H_{21}ClN_2O$
Formül Ağırlığı, M_r (a.k.b.)	388.88
Sıcaklık (K)	296
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	$P-1$
Birim Hücre Parametreleri	
a, b, c (Å)	6.3410 (7), 10.9438 (11), 15.4712 (15)
α, β, γ (°)	80.533 (6), 86.420 (7), 76.528 (7)
Kristal Boyutları (mm)	0.91×0.38×0.18
Hacim, V (Å ³)	1029.53 (19)
Z	2
Soğurma Katsayısı, μ (mm ⁻¹)	0.20
F000	408
Yoğunluk, D_x (Mg/m ³)	1.254
Veri Toplama	
Difraktometre	Bruker APEX-II CCD
Veri Toplama Aralığı, θ (°)	1.254- 28.31
İndeks Aralığı	
h_{min}, h_{max}	-8→8
k_{min}, k_{max}	-14→14
l_{min}, l_{max}	-20→20
Veri Toplama Yöntemi	f ve ω scans
Ölçülen Yansıma	
Bağımsız Yansıma	18626
Gözlenen Yansıma $I > 2\sigma(I)$	4942
Soğurma Düzeltmesi	2426
T_{min}, T_{max}	Multi-scan, SADABS V2014/4 (Bruker AXS)
R_{int}	0.73, 0.96
R_{int}	0.069
Verilerin Arıtılması	
Yansıma Sayısı	4942
Parametre Sayısı	255
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.089
$wR(F^2)$	0.183
S	1.20
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.27; -0.25

Tablo 2' de gösterilen $R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ değeri, çalışmada kullanılan tek kristalin kalitesinin zayıf olması kırınım piklerinin şiddetlerini etkilediği için beklenenden biraz büyük elde edilmiştir.



Şekil 2. Bileşiğin atomlarının numaralandırılmış görünüşü

Şekil 2’de de görüldüğü gibi, 4-kloro-fenil, 2-metil-fenil ve nenzen halkaları, 3-metil-1H-pirazol halkasına göre sırasıyla 59.8 (2), 25.2 (2) ve 45.6 (2)° dihedral açılarıyla yönelimlidir. 2-metilfenil ve benzen halkaları arasındaki dihedral açı 69.3 (2)° iken, 4-kloro-fenil halkası, 2-metil-fenil ve benzen halkalarıyla sırasıyla, 57.3 (2) ve 62.79 (19)°’lik dihedral açılar yaptığı görülmüştür. C5–C8–O1–C9 and C20–C21–C22–C11 torsiyon açıları -176.2(3) ve -179.9(3)°’dir. Bu çalışmada $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğine ait tüm bağ ve açı değerleri normal değerlerde ve tutarlıdır. Elde edilen bu sonuçların, literatürde yapılmış diğer benzer çalışmaların sonuçlarıyla [17, 18] benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bileşiğin seçilmiş bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açısı değerleri Tablo 3’ te verilmiştir.

Tablo 3. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin seçilmiş bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve torsiyon açı değerleri

N1–N2	1.369 (4)	C15–N1	1.354 (5)
C19–N1	1.429 (4)	C22–C11	1.740 (4)
C9–O1	1.372 (4)	C23–C24	1.381 (5)
O1–C9–C10	125.0 (3)	C6–C5–C8	121.8 (4)
N1–C15–C17	105.6(3)	N2–C16–C17	110.5 (3)
C24–C19–N1	119.9 (3)	C23–C22–C11	119.1 (4)
C6–C1–C2–C3	-0.5 (7)	C11–C22–C23–C24	179.8 (3)
O1–C9–C14–C13	-178.4 (3)	C17–C15–N1–C19	-176.5 (4)
C17–C15–N1–N2	0.1(4)	C5–C8–O1–C9	-176.2 (3)

1-(4-klorofenil)-3-metil-5-[4-[(2-metilfenil)metoksi]fenil]-1H-pirazol isimli molekülün pirazol halkasında üçüncü pozisyonda sadece bir metil grubu olduğu gözlemlenmiştir. Bileşikte karşılık gelen değerler sırasıyla; 57.3 (2), 62.79 (19)° ve 69.3 (2)°’dir. Ayrıca, 2-metilfenil ve benzen halkaları arasındaki dihedral açı 77.07 (9)°’dir. Bileşikte karşılık gelen bu değerler sırasıyla 57.3 (2), 62.79 (19)° ve 69.3 (2)°’dir.

Muhtemelen daha büyük açı, metoksifenil ve kloro-fenil grupları ile pirazol halkasındaki bitişik metil ikame edicisi arasındaki sterik etkileşimden kaynaklanmaktadır. Benzer bir sonucun, [3-(4-metilfenil)-1-fenilpirazol-5-il] asetonitril [19]’de gözlemlendiği görülmüştür. Şekil 2’ de görüldüğü gibi, molekül çiftleri moleküller arası C–H···O hidrojen kontakları ve C–H···π etkileşimleri ile birbirlerine bağlıdır. Burada moleküller, moleküler paketlemenin dengelenmesine katkıda bulunmak için sadece C–H···π etkileşimleriyle birbirlerine bağlanmıştır.

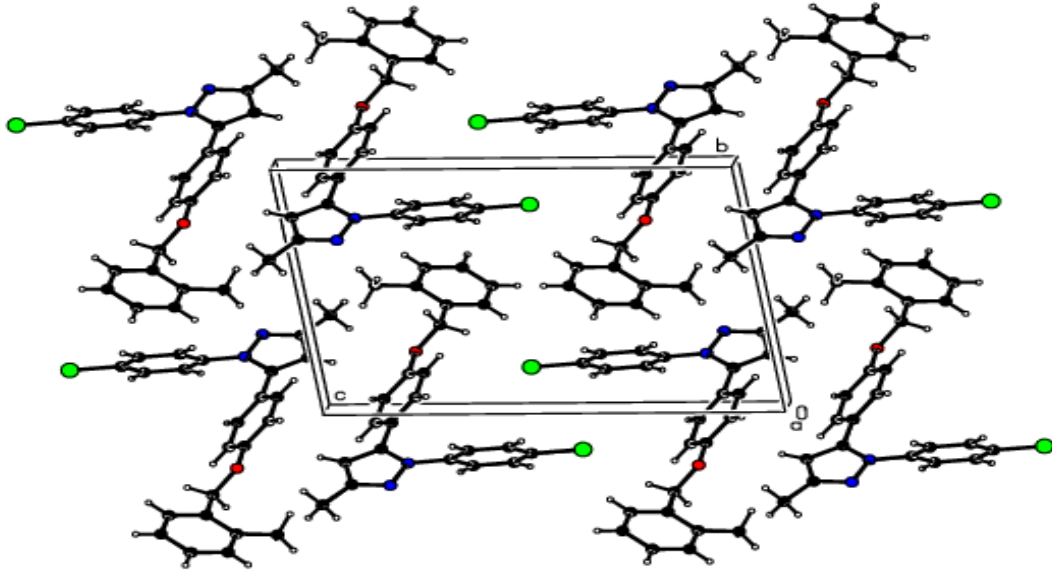
Kristal yapıda, C–H \cdots π etkileşimleri molekülleri birbirine bağlamaktadır (Tablo 4). Burada π – π yığılma etkileşimleri gözlemlenmemiştir. Şekil 3’ te görüldüğü gibi molekülün paketlenme biçimi a-ekseni boyuncadır.

Tablo 4. Hidrojen bağ parametreleri (Å, °)

<i>D</i> –H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> –H	H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> \cdots <i>A</i>	<i>D</i> –H \cdots <i>A</i>
C2–H2 \cdots Cg4 ⁱ	0.93	2.94	3.692(6)	139
C14–H14 \cdots Cg1 ⁱⁱ	0.93	2.93	3.472(4)	118

Simetri kodları: (i) $x+2, y-1, z$; (ii) $x+1, y, z$.

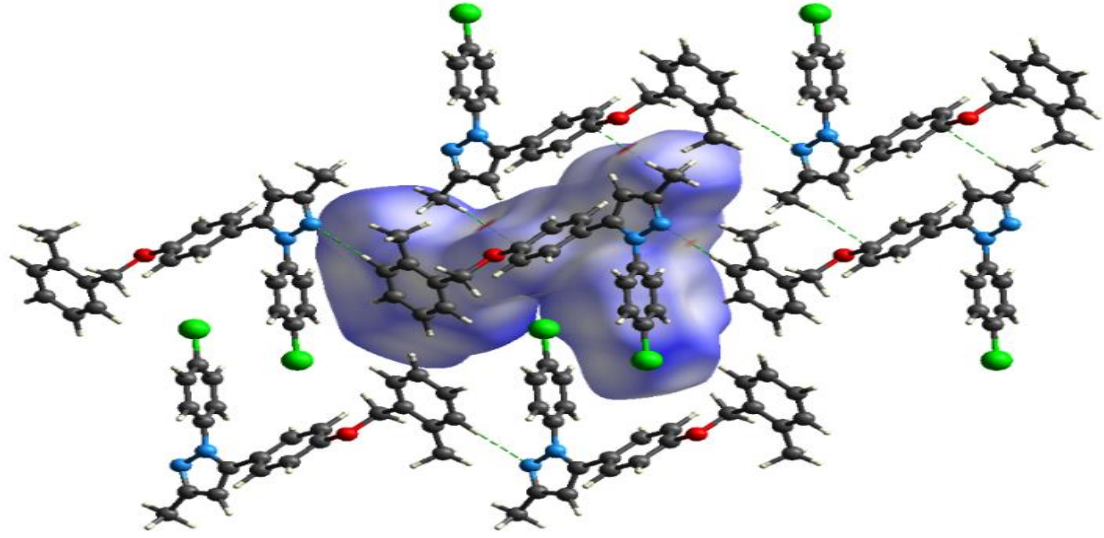
Burada, Cg1 ve Cg4, sırasıyla, N1/N2/C15–C17 pirazol ve C19–C24 klorofenil halkalarının ağırlık merkezleridir.



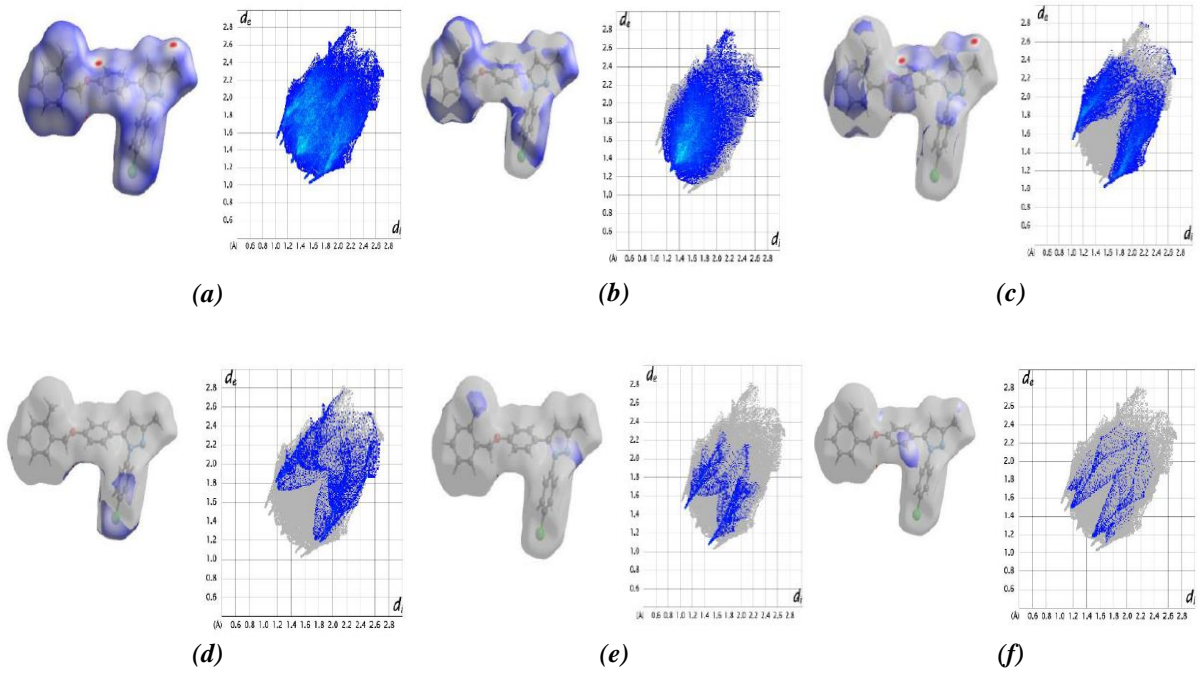
Şekil 3. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin kristal yapısının a-ekseni boyunca çizilen görüntüsü

C. HIRSHFELD YÜZEY ANALİZİ

$C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin hidrojen bağları oluşturma potansiyeline sahip atomların yerini ve bu etkileşimlerin sayısal oranını araştırmak için Hirshfeld yüzey analizi yapılmıştır [20, 21]. Atomik koordinatları kullanarak Hirshfeld yüzeyini ve iki boyutlu parmak izi grafiklerini [23, 24] (Şekil 4 ve 5) oluşturmak için *Crystal Explorer17.5* programı kullanılmıştır [22].



Şekil 4. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin normalize temas mesafeli (d_{norm}) Hirshfeld yüzeyi



Şekil 5. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin Hirshfeld yüzeyine çeşitli etkileşimlerin iki boyutlu parmak izi grafikleri ve göreceli katkıları (a) Tamamı...Tamamı (%100), (b) $H \cdots H$ (%49.8), (c) $H \cdots C/C \cdots H$ (%27.6), (d) $H \cdots Cl/Cl \cdots H$ (%10.4), (e) $H \cdots N/N \cdots H$ (%5.9) ve (f) $H \cdots O/O \cdots H$ (%3.1)

Kırmızı olarak gösterilen noktalar, yüzey üzerindeki daha yakın noktaları ve negatif d_{norm} değerlerini göstermekte ve $C-H \cdots N$ [(C1) H1 \cdots N2 (N1)] ve $C-H \cdots \pi$ [(C2) C1 \cdots H20 (C20) ve (C18) H18C \cdots C9 (O1)] etkileşimlerine karşılık gelmektedir. Bileşikteki atomlar arası kısa etkileşimlerden bazıları Tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinde seçilmiş bazı atomlar arası etkileşimler

Etkileşim	Uzaklık	Simetri işlemi
(C10) H10...Cl1 (C22)	3.02	- x, 2 - y, 1 - z
(C23) H23...Cl1 (C22)	3.14	- 1 - x, 2 - y, 1 - z
(C8) O1...H11 (C11)	2.78	1 + x, y, z
(N1) N2...H1 (C1)	2.71	- 2 + x, 1 + y, z
(C2) C1...H20 (C20)	3.02	1 + x, - 1 + y, z
(C18) H18C...C9 (O1)	2.70	- x, 2 - y, - z

Hirshfeld yüzey analizi moleküller arası etkileşimleri inceleyen bir yöntemdir. Bu yüzeyler, Van der Waals uzaklıklarını görselleştirmek ve aynı zamanda moleküller arasındaki etkileşim noktalarını belirlemede kullanılmaktadır. Hirshfeld yüzey haritaları d_{norm} , d_i , d_e , şekil ve eğrilik indekslerini içermektedir ve en temel yüzey haritası d_{norm} ile görselleştirilebilmektedir. d_i ve d_e parametreleri ise, molekülün Hirshfeld yüzeyinin elde edilmesinde kullanılır. Bu parametrelerden d_i ; Hirshfeld yüzeyinden yüzey içindeki en yakın atoma olan uzaklığı temsil ederken, d_e ise; Hirshfeld yüzeyinden yüzeyin dışındaki en yakın atoma olan mesafeyi temsil etmektedir. Ayrıca, normalize temas mesafesi olarak adlandırılan d_{norm} ; moleküller arası hidrojen bağları için özel önem taşıyan bölgelerin belirlenmesini sağlamaktadır. Bu değer, yukarıda bahsedilen iki parametreye ve atomun Van der Waals yarıçapına bağlıdır. Yüzey üzerinde görselleştirilen renk kodları; kırmızı, mavi ve beyazdır. Hirshfeld yüzeyindeki kırmızı renkle gösterilen yerler, Van der Waals yarıçaplarının toplamından daha kısa olan temas bölgelerini göstermektedir. Mavi olarak gösterilen yerlerde moleküller arası mesafe bu yarıçapların toplamından daha uzun, beyaz olarak gösterilen yerlerde ise bu yarıçapların toplamına eşittir [21, 25, 26].

Şekil 5' te görüldüğü gibi, kırmızı noktalar haricinde, d_{norm} üzerinde haritalanan genel yüzey beyaz ve mavi renklerle kaplıdır, bu da moleküller arası temaslardaki temas atomları arasındaki mesafelerin Van der Waals yarıçaplarının toplamıyla neredeyse aynı veya daha uzun olduğunu gösterir. H...H, H...C/C...H, Cl...H/H...Cl, H...N/N...H ve H...O/O...H etkileşimleri sırasıyla Şekil 5' te gösterilen iki-boyutlu parmak izi haritalarında doğrulanmıştır. Atomlar arası temasların Hirshfeld yüzeyine olan göreceli katkıları Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6. Atomlar arası temasların bileşiğin Hirshfeld yüzeyine yüzdellik katkıları

Temas	Yüzdellik Katkı
H...H	49.8
H...C/C...H	27.6
Cl...H/H...Cl	10.4
H...N/N...H	5.9
H...O/O...H	3.1
Cl...C/C...Cl	2.9
C...C	0.1

Tablo 6'ya göre Hirshfeld yüzeyine yüzdellik olarak en büyük katkı (%49.8), H...H, en küçük katkı (%0.1) ise, C...C temaslarından geldiği görülmüştür.

IV. SONUC

Bu çalışmada, $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiği sentezlenmiş ve elementel analiz 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopisi çalışmaları yapılarak karakterize edilmiştir. Tek kristal X-ışınları kırınım yöntemi ile toplanan verilerden yararlanılarak bileşiğin kristal yapısı aydınlatılmıştır. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiği triklinik $P-1$ uzay grubunda kristalleşmiştir. Hidrojen bağları oluşturma potansiyeline sahip atomların

konumunu ve bu etkileşimlerinin oranını araştırmak için $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin Hirshfeld yüzey analizi gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, kristal paket için en önemli katkıların $H\cdots H$ (%49.8), $H\cdots C/C\cdots H$ (%27.6) ve $H\cdots Cl/Cl\cdots H$ (%10.4) etkileşimlerinden, en az katkıların ise $Cl\cdots C/C\cdots Cl$ (%2.9) ve $C\cdots C$ (%0.1)' den geldiği tespit edilmiştir. Moleküller, moleküler paketlemenin dengelenmesine katkıda bulunmak için $C-H\cdots\pi$ etkileşimleriyle birbirine bağlanmıştır. $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin moleküler paketlenmesi a-ekseninde gözlenmiştir ve $\pi-\pi$ istifleme etkileşimleri gözlenmemiştir.

EKBİLGİ: 1-(4-klorofenil)-3-metil-5-{4-[(2-metilfenil)metoksi]fenil}-1H-pirazol isimli bileşiğin kristal verilerine, Cambridge Crystallographic Data Centre, www.ccdc.cam.ac.uk/datarequest/cif web adresinden CCDC numarası: 2023972 kullanılarak ulaşılabilir.

TEŞEKKÜR: Bu çalışmanın verileri, Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Devlet Planlama Teşkilatının 2010K120480 numarası ile satın alınan Bruker SMART BREEZE CCD difraktometresinden elde edilmiştir. Ayrıca, $C_{24}H_{21}ClN_2O$ bileşiğinin geliştirilmesi Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu araştırma projesi (TÜBİTAK # 215S015) kapsamında desteklenmiştir.

V. KAYNAKLAR

- [1] F. Şen, “4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)-2-(2-(piridin-4-ylmetilen)hidrazinil) tiyazol'un sentezi, karakterizasyonu, kristalografik yapısı ve Hirshfeld yüzeyinin incelenmesi,” *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, c. 8, s. 1, ss. 157–168, 2018.
- [2] M. R. Yadav, P. Murumkar, and R. Ghuge, *Vicinal Diaryl Substituted Heterocycles*, 1st ed., Oxford, UK: Elsevier, 2018, pp. 1–20.
- [3] E. Banoglu, E. Celikoglu, S. Volker, A. Olgac, J. Gerstmeier, U. Garscha, B. Caliskan, U. S. Schubert, A. Carotti, A. Macchiarulo, and O. Werz, “4, 5-Diarylisoxazol-3-carboxylic acids: A new class of leukotriene biosynthesis inhibitors potentially targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP),” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 113, pp. 1–10, 2016.
- [4] B. Caliskan, S. Luderer, Y. Ozkan, O. Werz and E. Banoglu, “Pyrazol-3-propanoic acid derivatives as novel inhibitors of leukotriene biosynthesis in human neutrophils,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, no. 10, pp. 5021–5033, 2011.
- [5] Y. Dundar, S. Unlu, E. Banoglu, A. Entrena, G. Costantino, M. T. Nunez, F. Ledo, M. F. Sahin, and N. Noyanalpan, “Synthesis and biological evaluation of 4,5-diphenyloxazolonederivatives on route towards selective COX-2 inhibitors,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, pp. 4785–4785, 2009.
- [6] G. Eren, S. Unlu, M. T. Nunez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banoglu, G. Costantino, and M. F. Sahin, “Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, no. 17, pp. 6367–6376, 2010.
- [7] B. C. Ergun, M. T. Nunez, L. Labeaga, F. Ledo, J. Darlington, G. Bain, B. Cakir, and E. Banoglu, “Synthesis of 1,5-diarylpyrazol-3-propanoic acids towards inhibition of cyclooxygenase-1/2 activity and 5-lipoxygenase-mediated LTB4 formation,” *Arzneimittel-forschung*, vol. 60, no. 8, 497–505, 2010.

- [8] U. Garscha, S. Voelker, S. Pace, J. Gerstmeier, B. Emini, S. Liening, A. Rossi, C. Weinigel, S. Rummler, U. S. Schubert, G. K. Scriba, E. Celikoglu, B. Caliskan, E. Banoglu, L. Sautebin, and O. Werz, "BRP-187: A potent inhibitor of leukotriene biosynthesis that acts through impeding the dynamic 5-lipoxygenase/5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) complex assembly," *Biochemical Pharmacology*, vol. 119, no. 17–26, 2016.
- [9] S. Levent, B. Caliskan, M. Ciftci, Y. Ozkan, I. Yenicesu, H. Unver, and E. Banoglu, "Pyrazole derivatives as inhibitors of arachidonic acid-induced platelet aggregation," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 64, pp. 42–53, 2013.
- [10] S. C. Pirol, B. Caliskan, I. Durmaz, R. Atalay, and E. Banoglu, "Synthesis and preliminary mechanistic evaluation of 5-(p-tolyl)-1-(quinolin-2-yl)pyrazole-3-carboxylic acid amides with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 87, pp. 140–149, 2014.
- [11] S. Unlu, E. Banoglu, S. Ito, T. Niiya, G. Eren, B. Okcelik, and M. F. Sahin, "Synthesis, characterization and preliminary screening of regioisomeric 1-(3-pyridazinyl)-3-arylpyrazole and 1-(3-pyridazinyl)-5-arylpyrazole derivatives towards cyclooxygenase inhibition," *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 3, pp. 351–361, 2007.
- [12] Bruker, *APEX2, SAINT and SADABS*. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2007.
- [13] G. M. Sheldrick, *SHELXT-2014/4*, 2014.
- [14] G. M. Sheldrick, *SHELXL-2018/3*, 2018.
- [15] L. J. Farrugia, "WinGX and ORTEP for Windows: an update," *Journal of Applied Crystallography*, vol. 45, pp. 849–854, 2012.
- [16] A. L. Spek, "Structure validation in chemical crystallography," *Acta Cryst.*, vol. D65, pp. 148–155, 2009.
- [17] A. Aydin, Z. Soyer, M. Akkurt, and O. Buyukgungor, "Crystal structure and theoretical study of N,N-di[(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazole-3-yl)methyl]ethanamine," *Universal Journal of Physics and Application*, vol. 11, no. 2, pp. 57–61, 2017.
- [18] A. Aydin, M. Akkurt, M. Sukuroglu, and O. Buyukgungor, "Crystal structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-(morpholin-4-yl)pyridazin-3(2H)-one," *Acta Cryst.*, vol. E71, pp. 944–946, 2015.
- [19] S. K. Singh, A. Kumar, A. Vats, K. S. Bisht, V. S Parmar, and W. Errington, "5-Cyanomethyl-3-(4-methylphenyl)-1-phenylpyrazole," *Acta Cryst.*, vol. C51, pp. 2404–2406, 1995.
- [20] H. L. Hirshfeld, "Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities," *Theoretica Chimica Acta*, vol. 44, pp. 129–138, 1977.
- [21] M. A Spackman, and D. Jayatilaka, "Hirshfeld surface analysis," *Crystal Engineering Communication*, vol. 11, no.1, pp. 19–32, 2009.
- [22] M. J. Turner, J. J. MacKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, *Crystal Explorer17.5*, University of Western Australia: Perth, Australia, 2017.
- [23] A. Parkin, G. Barr, W. Dong, C. J. Gilmore, D. Jayatilaka, J. J. McKinnon, M. A. Spackman, and C. C. Wilson, "Comparing entire crystal structures: Structural genetic fingerprinting," *Crystal Engineering Communication*, vol. 9, no. 8, pp. 648–652, 2007.

- [24] A. L. Rohl, M. Moret, W. Kaminsky, K. Claborn, J. J. McKinnon, and B. Kahr, “Hirshfeld surfaces identify inadequacies in computation of intermolecular interactions in crystals: Pentamorphic 1,8-dihydroxyanthraquinone,” *Crystal Growth & Design*, vol. 8, no. 12, pp. 4517–4525, 2008.
- [25] M. Spackman, and J. J. McKinnon, “Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals,” *Crystal Engineering Communication*, vol. 4, pp. 378–392, 2002.
- [26] S. Uzun, ve Z. Demirciođlu, “Bis[2-(metilamino)troponato]bakır(II) molekülünün yapısal ve elektronik özelliklerinin deneysel ve kuramsal analizleri,” *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, c. 15, s. 1, ss. 9–22, 2020.