



**T.C.**  
**HİTİT ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TIP ALANINDA KULLANILABİLECEK**  
**HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tolga AYVAZ**

**Çorum 2021**



**TIP ALANINDA KULLANILABİLECEK HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN  
SENTEZİ**

**Tolga AYVAZ**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı**

**Yüksek Lisans Tezi**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gökçe MEREY**

**Çorum 2021**

Tolga AYVAZ tarafından hazırlanan “Tıp Alanında Kullanılabilecek Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi” adlı tez çalışması ....../....../..... tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nihan KAYA

.....

Doç. Dr. Gökçe MEREY

.....

Dr. Öğr. Üyesi M. Şerif CANSEVER

.....

Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun ..... tarihli ve ..... sayılı kararı ile Tolga AYVAZ'ın Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Muhammed Asif YOLDAŞ

Enstitü Müdür V.

## TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

Tolga AYVAZ



# TIP ALANINDA KULLANILABİLECEK HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Tolga AYVAZ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
TEMMUZ 2021

## ÖZET

Heterosiklik bileşikler, tıp alanında ilaç olarak veya ilaç aktif bileşenlerinin sentezlerinin ara aşama ürünü olarak kullanılmaktadır. Diazo bozunma reaksiyonları, heterosiklik bileşiklerin sentezinde tercih edilen yöntemlerdendir. Diazo bileşikleri geçiş metalleri katalizörlüğünde, metalokarben ara ürününü vermekte ve bu ara ürünün heteroatomlar ile reaksiyonu sonucunda farklı heterosiklik bileşiklerin sentezi mümkün olmaktadır. Rodyum ile bakır geçiş metalleri, yüksek seçiciliğe sahip olduğu için katalizör olarak sıklıkla tercih edilmektedir.

Bu tez çalışmasında, sentezlenmiş farklı fonksiyonel gruplar içeren iminlerin, rodyum asetat ve bakır asetilasetonat varlığında, etil diazoasetat ve dimetil diazomalonat bileşikleri ile gerçekleştirdiği reaksiyonlar sonucu oluşan ürünler incelenmiştir. Reaksiyon ürünlerinin; [2+1] siklokatalıma (siklopropanlaşma), 1,5-elektrosiklik halka kapanması veya C-H arayagırme reaksiyonları ile oluşması beklenmektedir. Ancak oluşan diğer ürünler de değerlendirilmiş, oluşum sebepleri irdelenmiştir. Heterosiklik yapıların taşıdığı biyolojik aktivite potansiyeli ve organik sentez yöntemlerinin uygulanması açısından bu çalışmanın bilimsel yönden önemli bir katkı sunacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Heterosiklik bileşikler, karben, imin, diazo

# SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR MEDICINAL USE

Tolga AYVAZ

HİTİT UNIVERSITY  
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION  
JULY 2021

## ABSTRACT

Heterocyclic compounds are used in medicine as drugs or as intermediate compounds for the synthesis of drug active ingredients. Diazo degradation reactions are one of the preferred methods for the synthesis of heterocyclic compounds. Diazo compounds give the metalcarbene intermediate under transition metal catalysis, and the synthesis of different heterocyclic compounds is possible as a result of the reaction of this intermediate with heteroatoms. Rhodium and copper transition metals are often preferred as catalysts due to their high selectivity.

In this thesis study, the products formed by the reactions of imines containing different functional groups with ethyl diazoacetate and dimethyl diazomalonate compounds in the presence of rhodium acetate and copper acetylacetonate were investigated. Reaction products are expected to be formed by [2+1] cycloaddition (cyclopropanization), 1,5-electrocyclic ring closure or C-H insertion reactions. However, other formed products were also evaluated and the reasons for their formation were examined. It is assumed that this study will make an important scientific contribution in terms of the potential biological activity of heterocyclic compounds and the application of organic synthesis methods.

**Keywords:** Heterocyclic compounds, carbene, imine, diazo

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca paylaştığı tecrübesiyle yol gösteren, ilgisini her zaman hissettiren, sabrını esirgemeyen Doç. Dr. Gökçe MEREY'e çalışmama yaptığı katkıları için teşekkür ederim.

Hayatıma girdiğinden beri enerjisiyle motive eden, her başarımda mutlaka emeği olan sevgili Latife Esra SİREN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca yardımlarıyla ve bilgisiyle destek olan sevgili arkadaşım Nur Ece YALÇIN'e teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, beni olduğum kişi yapan sevgili annem ve babama teşekkür ederim.

Tolga AYVAZ

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. TEORİK KISIM.....	2
2.1. Heterosiklik Bileşikler.....	2
2.1.1. Heterosiklik bileşiklerin yapısı .....	2
2.2. Heterosiklik Bileşiklerin Diazo Bozunma Reaksiyonu ile Sentezi .....	3
2.2.1. Elektrosiklik reaksiyonlar .....	4
2.2.2. [2+1] Siklokatlma reaksiyonları .....	7
2.3.3. C-H arayagirme reaksiyonları.....	9
2.3. Heterosiklik Bileşiklerin Tıp Alanında Kullanımı .....	12
2.3.1. Kompleks iminlerin tıp alanında kullanımı .....	13
2.3.2. Aziridinlerin tıp alanında kullanımı.....	14
3. DENEYSEL KISIM.....	16
3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler .....	16
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	16
3.3. Konjuge İmin Bileşiklerinin Sentezi .....	17
3.4 Dimetil Diazomalonat (6, DMDM) Sentezi .....	17
3.5. Konjuge İmin Bileşiklerinin Diazo Reaksiyonları .....	18
3.5.1 <i>N</i> -Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile DMDM (6) Reaksiyonu .....	19
3.5.2 <i>N</i> -Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile EDA (7) Reaksiyonu .....	19
3.5.3 <i>N</i> -Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile DMDM (6) Reaksiyonu ...	19

3.5.4 <i>N</i> -Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile EDA (7) Reaksiyonu .....	19
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	20
4.1. Konjuge İmin Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular .....	20
4.1.1 <i>N</i> -Benzilidennaftalen-1-amin (4) Sentezine Yönelik Bulgular .....	20
4.1.2 <i>N</i> -Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) Sentezine Yönelik Bulgular ..	23
4.2 Konjuge İmin Bileşiklerinin Diazo Reaksiyonlarına Ait Bulgular .....	26
4.2.1 <i>N</i> -Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile DMDM (6) Reaksiyonuna Ait Bulgular .....	26
4.2.2 <i>N</i> -Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile EDA (7) Reaksiyonuna Ait Bulgular .....	29
4.2.3 <i>N</i> -Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile DMDM (6) Reaksiyonuna Ait Bulgular .....	30
4.2.4 <i>N</i> -Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile EDA (7) Reaksiyonuna Ait Bulgular .....	33
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR .....	36
ÖZGEÇMİŞ .....	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Alifatik heterosiklik bileşik örnekleri .....	2
Şekil 2.2. Beş üyeli heterosiklik bileşik örnekleri .....	2
Şekil 2.3. Altı üyeli heterosiklik bileşik örnekleri .....	3
Şekil 2.4. Polisiklik heterosiklik bileşik örnekleri .....	3
Şekil 2.5. Diazo bileşiklerin genel yapısı .....	3
Şekil 2.6. Olası diazo reaksiyonları .....	4
Şekil 2.7. Elektrosiklik halka açılması ve kapanması .....	5
Şekil 2.8. Siklobütenin elektrosiklik halka açılması .....	5
Şekil 2.9. Sikloheksadienin elektrosiklik halka açılma reaksiyonu .....	6
Şekil 2.10. Metoksimetilen ketonların diazo reaksiyonu .....	6
Şekil 2.11. Konjuge esterlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonu .....	7
Şekil 2.12. Konjuge ketonlar ile dioksol türevlerinin eldesi .....	7
Şekil 2.13. Alkenler ile diazo bileşiklerinin etkileşimi ve alkene bağlı grupların elektron ilgisinin etkisi .....	8
Şekil 2.14. Paladyum (II) katalizörlüğünde siklopropanlaşma reaksiyonu .....	8
Şekil 2.15. Siklopropanlaşma reaksiyonu .....	9
Şekil 2.16. İlid oluşumu üzerinden siklopropanlaşma reaksiyon mekanizması .....	9
Şekil 2.17. Diazo bileşiklerinin karbene dönüşümü ve C-H arayagirme reaksiyonu .....	10
Şekil 2.18. Molekül içi C-H araya girme genel reaksiyon mekanizması .....	10
Şekil 2.19. C-H araya girme reaksiyonu geçiş aşaması .....	11
Şekil 2.20. C-H arayagirme reaksiyonlarında olası reaksiyon merkezleri .....	12
Şekil 2.21. Önemli aziridin türevleri .....	15
Şekil 3.1. Konjuge imin bileşiklerinin sentez reaksiyonu .....	17
Şekil 3.2. Dimetil diazomalonat sentezi .....	18

<b>Şekil 3.3.</b> Konjuge imin bileşiklerinin diazo reaksiyonları.....	18
<b>Şekil 4.1.</b> N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) sentezinde ham karışıma ait İTK .....	20
<b>Şekil 4.2.</b> Gerçekleştirilen kolon kromatografisi düzeneği.....	21
<b>Şekil 4.3.</b> Kolonda 4 no'lu bileşiğin takibi için yapılan İTK sonuçları .....	21
<b>Şekil 4.4.</b> N-Benzilidennaftalen-1-amin (4)'e ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	22
<b>Şekil 4.5.</b> N-Benzilidennaftalen-1-amin (4)'e ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	22
<b>Şekil 4.6.</b> N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) sentezinde ham karışıma ait İTK .....	23
<b>Şekil 4.7.</b> Gerçekleştirilen kolon kromatografisi düzeneği.....	24
<b>Şekil 4.8.</b> Kolonda 5 no'lu bileşiğin takibi için yapılan İTK sonuçları .....	24
<b>Şekil 4.9.</b> N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5)'e ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu....	25
<b>Şekil 4.10.</b> N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5)'e ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu... 25	25
<b>Şekil 4.11.</b> N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ve DMDM (6) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK .....	26
<b>Şekil 4.12.</b> Bileşik 4 ile DMDM reaksiyonu kolon kromatografisi İTK sonuçları ...	27
<b>Şekil 4.13.</b> Bileşik 4 ile DMDM reaksiyon ürününün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	27
<b>Şekil 4.14.</b> Bileşik 4 ile DMDM reaksiyon ürününün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	28
<b>Şekil 4.15.</b> Dimetil diazomalonatın doymamış dimeri .....	28
<b>Şekil 4.16.</b> N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ve EDA (7) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK.....	29
<b>Şekil 4.17.</b> N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ve DMDM (6) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK .....	30
<b>Şekil 4.18.</b> Bileşik 5 ile DMDM reaksiyonu kolon kromatografisi İTK sonuçları ...	30
<b>Şekil 4.19.</b> Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürününün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	31
<b>Şekil 4.20.</b> Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürününün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	32
<b>Şekil 4.21.</b> Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürünü .....	32
<b>Şekil 4.22.</b> N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ve EDA (7) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK .....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Kısaltmalar

$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	Bakır Asetilasetonat
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	Rodyum Asetat Dimeri
EDA	Etildiazoasetat
DMDM	Dimetildiazomalonat
DCM	Diklorometan

## 1. GİRİŞ

Organik sentez alanında sıklıkla çalışılan bileşik gruplarından biri olan heterosiklik bileşiklerin kullanım alanı oldukça yaygın olmakla birlikte, ilaç aktif bileşenleri olarak kullanımları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ancak ilaç aktif bileşenlerinin sentezleri oldukça zor ve maliyetlidir. Sentez aşamalarını kısaltabilecek herhangi bir yaklaşım bilimsel katkı açısından oldukça faydalı olmaktadır. Bu kapsamda heterosiklik bileşiklerin sentezi için metal katalizör varlığında diazo bozunma reaksiyonlarından faydalanmak oldukça akılcı bir yaklaşımdır çünkü bu reaksiyonlar, uygun reaktifler kullanılarak tek aşamada heterosiklik yapıların sentezine olanak sağlamaktadırlar.

Diazo bozunma reaksiyonları, metal katalizör varlığında karben/karbenoid yapısının oluşması ile başlar. Oluşan bu yapı [2+1] ve/veya [3+2] siklokatalizma reaksiyonlarını, C-H arayagirme reaksiyonlarını veya ilid oluşumu üzerinden elektrosiklik halka kapanması reaksiyonlarını verebilmektedir. Tüm bu reaksiyonlarda ürün oluşum tercihi kullanılan substrata, diazo bileşiğindeki fonksiyonel gruplara, kullanılan katalizöre, çözücüye ve uygulanan sıcaklık koşullarına bağlıdır. Bu parametrelerin hedef ürünlere göre belirlenmesi, konu ile ilgili çalışan bilim insanlarına yol gösterici olmaktadır. Aynı zamanda sentezlenmesi hedeflenen ürünler literatürde daha önceden yer almayan yeni bileşiklerdir. Ancak diazo bozunma reaksiyonlarının en önemli dezavantajı, ortamdaki nemden fazlasıyla etkilenmeleri ve uygulanan reaksiyon şartlarında kendi kendilerine dimer oluşturabilmeleridir. Reaksiyonlar gerçekleştirilirken bu durumun göz önüne alınması gerekir.

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında, primer aminlerin (1-naftilamin ve 4-bromo-1-naftilamin) benzaldehyt ile reaksiyonu sonucu elde edilen konjuge imin bileşiklerinin;  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  katalizörü varlığında dimetil diazomalonat ile ve  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  katalizörü varlığında etildiazoasetat ile reaksiyonları incelenmiştir. Oluşan ürünler kromatografi yöntemleri ile ayrılarak NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Beklenen ürünlerin yanı sıra tercih edilmeyen ürünlerin de oluştuğu gözlenmiş ve bu ürünlerin oluşum nedenleri irdelenmiştir.

## 2. TEORİK KISIM

### 2.1. Heterosiklik Bileşikler

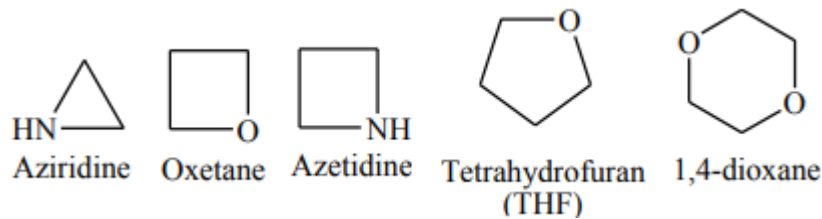
Heterosiklik bileşiklerde, halka yapısının içerisinde karbon ve hidrojen atomları ile birlikte en az bir heteroatom (N, O, S) bulunur. Halka oluşması için üye sayısı üç ve daha fazla olmalıdır (Altınışik, M., 2006).

#### 2.1.1. Heterosiklik bileşiklerin yapısı

Heterosiklik bileşikler, yapılarına göre 2 kategoride incelenebilir;

- Alifatik heterosiklik bileşikler
- Aromatik heterosiklik bileşikler

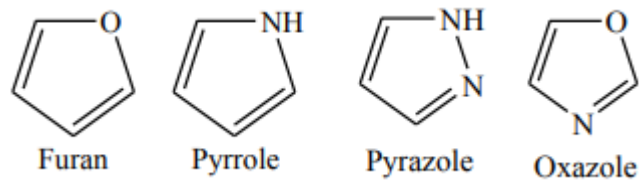
Alifatik heterosiklik bileşikler; çift bağ içermezler ve doymuş heterosiklikler olarak anılırlar.



Şekil 2.1. Alifatik heterosiklik bileşik örnekleri

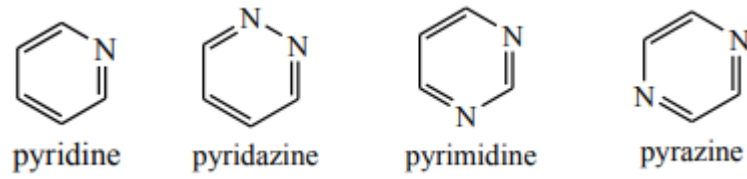
Aromatik heterosiklik bileşikler; Huckel kuralına uygun halka yapısına sahiptirler. Üye sayısı ve yapısı olarak 3 grupta incelenebilir;

- Beş üyeli heterosiklik bileşikler; bir veya daha fazla heteroatom içerebilir.



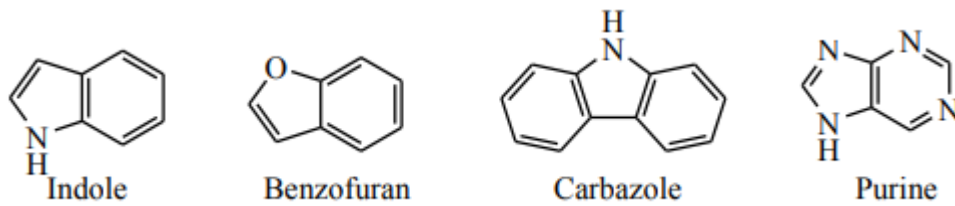
Şekil 2.2. Beş üyeli heterosiklik bileşik örnekleri

- Altı üyeli heterosiklik bileşikler; bir veya daha fazla heteroatom içerebilir.



Şekil 2.3. Altı üyeli heterosiklik bileşik örnekleri

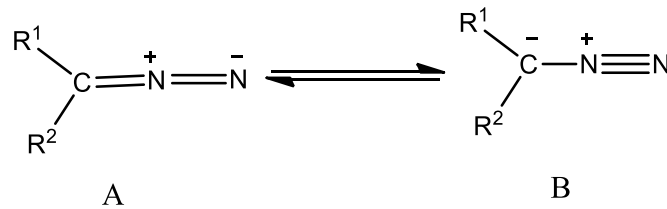
- Polisiklik heterosiklik bileşikler; en az 2 veya daha fazla halkalı bileşiklerin kaynaşmasıyla oluşur. Bu kaynaşan halkalardan bazıları karbosiklik halkadan oluşabilir (Altınışık, M., 2006).



Şekil 2.4. Polisiklik heterosiklik bileşik örnekleri

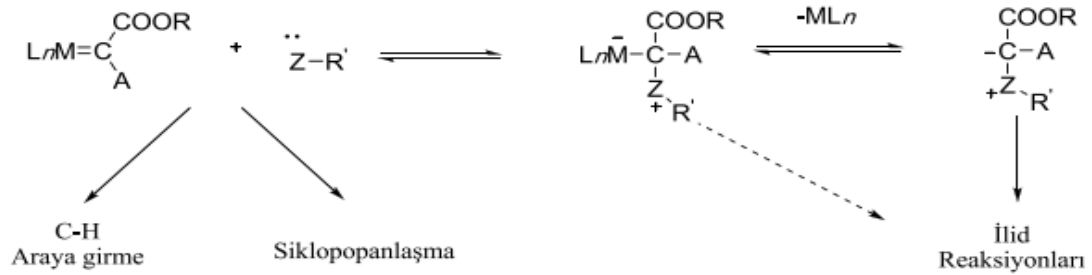
## 2.2. Heterosiklik Bileşiklerin Diazo Bozunma Reaksiyonu ile Sentezi

Diazo bileşiklerinin, geçiş metallere katalizöründe oluşturduğu metalokarben (karbenoid) ara yapısı, koşullara uygun reaksiyonlarla farklı heterosiklik yapılara dönüşmektedir. Diazo bileşikleri ile metal katalizörler, elektrofil etki ile bağlanır, sonrasında azot molekülü diazo bileşiğinin yapısından ayrılır ve diazo bileşiği metal ile kararlı hale gelmiş olan karbene dönüşür (Mendal & Tornoøe, 2008).



Şekil 2.5. Diazo bileşiklerin genel yapısı

Diazo bileşiklerinin metal katalizör etkisiyle katalitik reaksiyonu sonucu oluşan karben, siklopropanlaşma reaksiyonları, araya girme reaksiyonları ve ilid oluşum reaksiyonlarında kullanılır.



Şekil 2.6. Olası diazo reaksiyonları

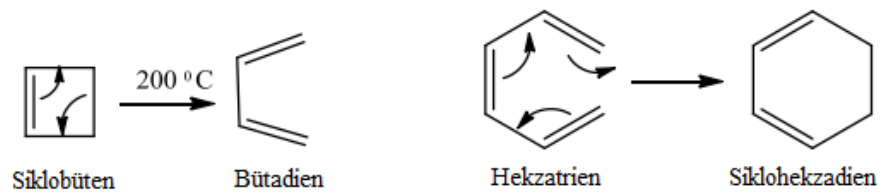
### 2.2.1. Elektrosiklik reaksiyonlar

Elektrosiklik reaksiyonlar, perisiklik reaksiyonlar sınıfındadır ve konu ile ilgili öncü çalışmalar Woodward ile Hoffman tarafından yapılmıştır (Anaç ve ark., 2004). Bu reaksiyonlarda çift bağ üzerinden elektron transferi ile  $\sigma$ -bağlarının  $\pi$ -bağlarına dönüşerek elektronik açıdan uygun orbitallerin örtüşmesi esas amaçtır. Reaksiyonda uygun orbitaller örtüşerek orbital simetrisi korunur ve reaksiyon tek basamakta oluşur. Orbitalerin örtüşmeye uygunluğu ise Frontier Moleküler Orbital (FMO) Teorisine göre belirlenir (March ve Huisgen, 1982).

Tekli veya çoklu çift bağ içeren sistemlerin elektrosiklik halka açılması veya kapanması Woodward-Hoffmann Kuralları'na göre olur.

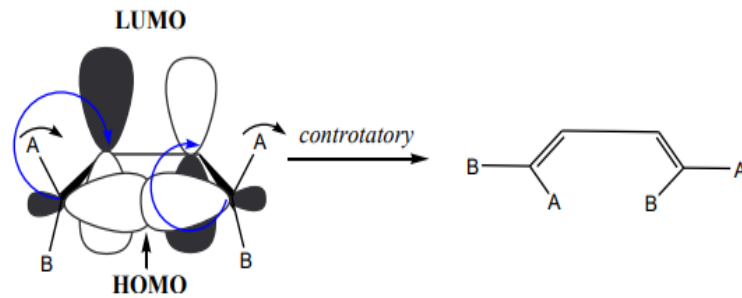
4 n sayıda  $\pi$  elektronlu bir poliende genelleştirilmiş bir elektrosiklik halka kapanması veya açılması, ısısal olarak uyumlu (konrotatorik) ve fotokimyasal olarak karşıt (disrotatorik) dönüşlerle gerçekleşir. Bu durumun tersine, 4 n + 2 sayıda  $\pi$ -elektronlu bir poliende, bir elektrosiklik halka kapanması veya açılması ısısal olarak karşıt ve fotokimyasal olarak uyumlu (konrotatorik) dönüşlerle gerçekleşir (Anaç ve Talınlı, 2008).

Bu kurallara uymayan bir reaksiyonun gerçekleşebilmesi için daha yüksek aktivasyon enerjisine ihtiyaç duyulmaktadır.



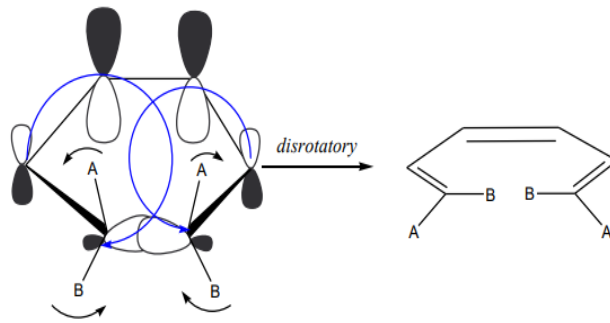
**Şekil 2.7.** Elektrosiklik halka açılması ve kapanması

Şekil 2.7’de verilen ilk reaksiyonda siklobütenin açılarak bütadieni oluşturmasına halka açılması yönünden bakıldığında  $\sigma$ -bağının,  $\pi$ -bağına katılması olarak düşünülebilir. Yüksek enerjiye sahip orbital (HOMO) ile düşük enerjiye sahip orbital (LUMO), aynı yüzden (suprafasiyal)  $\pi$ -bağı ve ters yüzden (antarafasiyal)  $\sigma$  bağı ile düzgün bir şekilde bağlanır (Şekil 2.8). Reaksiyon sonucunda dien elde edilmesi ve bu bağların üst üste gelmesi; siklobütene bağlı A grubunun aynı yönde uyumlu (konrotatorik) hareket ettiğini göstermektedir (Fessenden, 1990).



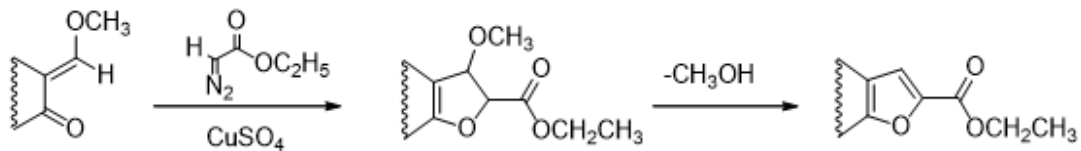
**Şekil 2.8.** Siklobütenin elektrosiklik halka açılması

Sikloheksadien ile hekzatrien arasındaki reaksiyonda ise iki bileşen de suprafasiyal ilerleme gösterir. Reaksiyonda trien oluşumu için sikloheksadien üzerindeki A sübstitüentleri ters yönde hareket etmektedirler. Uç orbitallerin aynı fazda olduğu durumlarda gözlenen bu harekete “disrotatorik” adı verilir (Sankararaman, 2005).



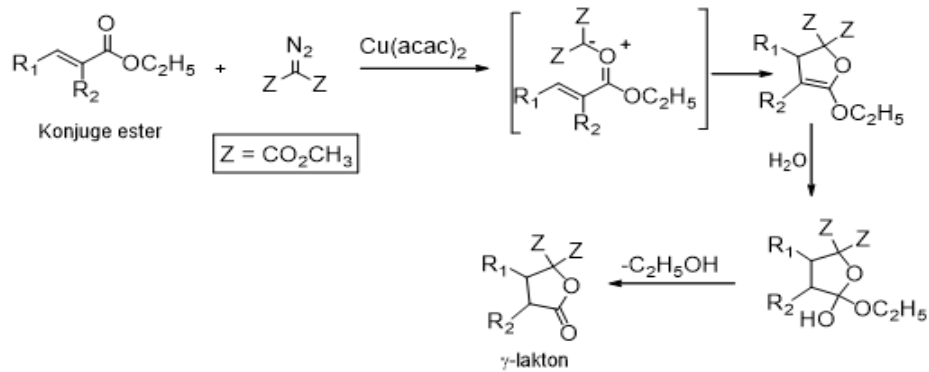
**Şekil 2.9.**Sikloheksadienin elektrosiklik halka açılma reaksiyonu

Konjuge karbonil bileşikler ile diazo bileşiklerinden meydana gelen konjuge karbonil ilidlerin, [1,5] dipol oluşumunun sonrasında elektrohalkalaşma reaksiyonları ile dihidrofuranlar oluşmaktadır. Spencer ve grubunun 1967’de gerçekleştirdiği  $\alpha$ -alkoksimetilen ketonlar ve etil diazoasetat çalışması literatürdeki bu konu ile ilgili ilk çalışmadır. Metoksimetilen ketonların etil diazoasetat ile reaksiyonu incelenmiştir. Reaksiyonda karbonil ilid oluşumu sonrasında metanol ayrılmasıyla furan türevleri elde edilmiştir (Padwa, 2005).



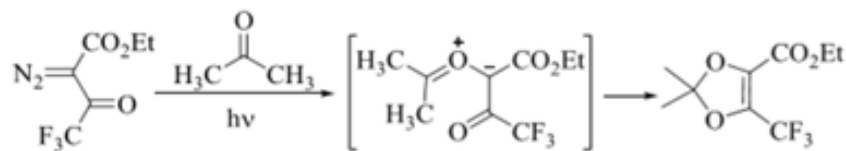
**Şekil 2.10.** Metoksimetilen ketonların diazo reaksiyonu

Bu reaksiyonlarda kullanılan konjuge karbonil bileşiğin konformasyonu reaksiyon ürününü etkilemektedir. Konjuge ester bileşikleri ile yapılan çalışmada [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile dihidrofuranın farklı türevleri elde edilmiştir ve ardından yapıya su katılması ve alkol ayrılması ile  $\gamma$ -lakton türevlerine ulaşılmıştır (Weingarten ve ark., 1997; Anaç ve ark., 2004).



**Şekil 2.11.** Konjuge esterlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonu

Konjuge ketonlar ve diazokarbonil bileşikleri fotokimyasal reaksiyon sonucu dioksol türevlerini verirler (Dworschak ve Weygand, 1963).

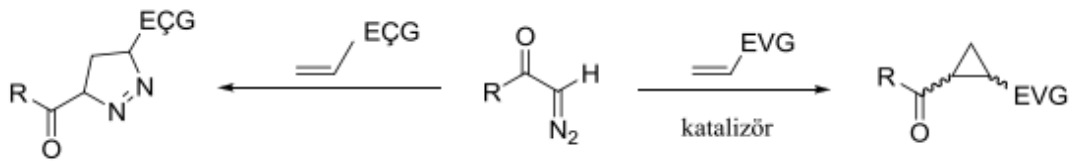


**Şekil 2. 12.** Konjuge ketonlar ile dioksol türevlerinin eldesi

### 2.2.2. [2+1] Siklokatılma reaksiyonları

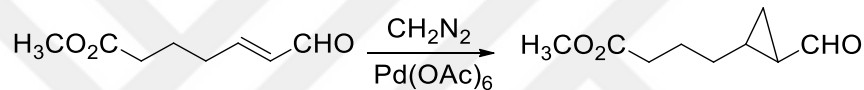
Siklopropanlaşma bir katılma reaksiyonu olduğu için, [2+1] siklokatılma reaksiyonu olarak da adlandırılır. Siklokatılma reaksiyonları doymamış en az iki molekülün halkalı bir ürün oluşturmak üzere yaptığı kombinasyonlardır.

Diazo bileşikleri, metal katalizör ortamında doymamış bir yapıyla [2+1] reaksiyonu sonucunda siklopropanlara dönüşür. Doymamış yapının elektron ilgisi reaksiyonun oluşumunu etkilemektedir. Alkenlere bağlı elektron verici gruplar reaksiyonu siklopropanlaştırma yönünde ilerletir, alkenlere bağlı elektron çekici gruplar ise reaksiyonu farklı yönde ilerletir (Doyle, 1982).



**Şekil 2.13.** Alkenler ile diazo bileşiklerinin etkileşimi ve alkene bağlı grupların elektron ilgisinin etkisi

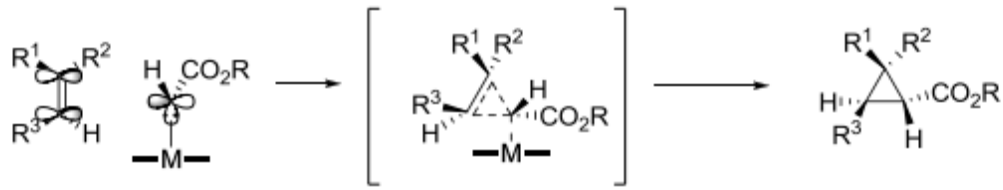
Paladyum (II) katalizörleri; alkenlerin, diazometan ile siklopropanlaşmasında en sık kullanılan katalizörlerdir. Bu katalizörler, elektron çekici gruplardan oluşan alkenlerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda; elektron verici gruplardan oluşana kıyasla daha başarılıdır. Bunun nedeni olefin yapısına katılacak elektrofilik bir metalokarben bulunmaması çünkü katalizörün önceden alkenle kompleks oluşturmamasıdır.



**Şekil 2.14.** Paladyum (II) katalizörlüğünde siklopropanlaşma reaksiyonu

Siklopropanlaşma reaksiyonlarında, karbonil süstitüsyonun diazo bileşiklerinin karbon atomlarında artması kararlılığı arttırdığından dolayı tercih edilir. Karboksili nükleositlerin ve aminoasitlerin sentezine kadar çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu reaksiyonlarda diazo bozunarak serbest azot çıkan aşama, hızı belirleyen aşamadır. Bu aşamaya aynı zamanda katalizörün ligandı da etki etmektedir. Katalizörün ligandları elektrofilik reaksiyonda etkin bir parametredir. (Doyle, 1995).

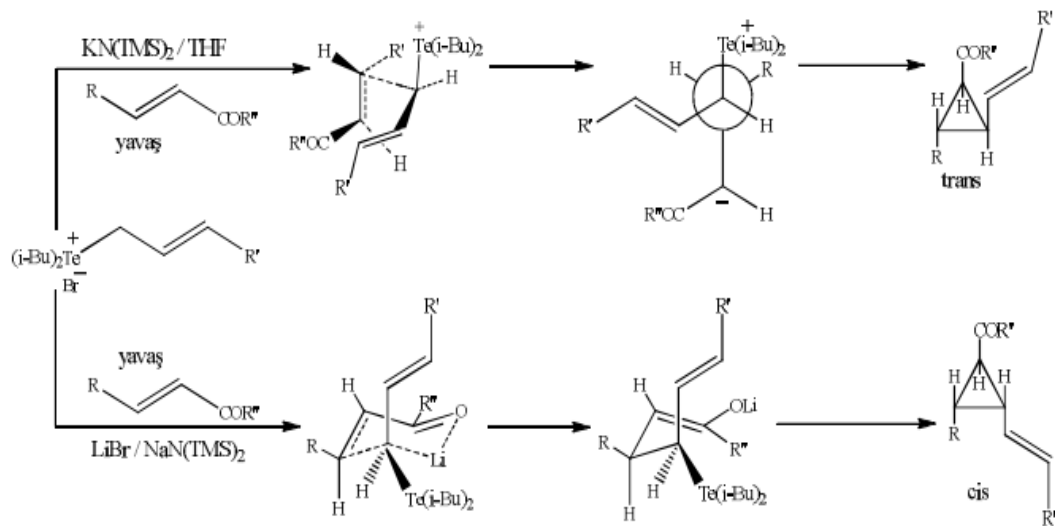
Alkenlerin, katalitik diazo reaksiyonlarının oluşumuna yönelik ilk açıklamalar serbest karbenin, metalosiklobütan yapısı üzerinden geliştirilerek yapılmıştır. Sonrasında karben transferinin, karbenoid arayapısı üzerinden ilerlediği bir mekanizma kabul görmüştür. Siklopropanlaşma reaksiyonlarında metalokarben ara yapısı oluşması ardından karben transferi gerçekleşir. Olefinin, karbene yönelme aşaması siklopropanlaşma reaksiyonundaki stereokimyayı belirlemektedir. Metal ligandları ve karben süstitüentleri bir duvar oluşturarak reaksiyonun yönelimine doğrudan etki etmektedirler (Doyle ve ark., 1984; Brown ve Kodadek, 1992:).



Şekil 2.15. Siklopropanlaşma reaksiyonu

Metalokarben içerisinde bulunan karbon atomu, boş p orbitalinden etkilenir ve bu sırada sterik olarak daha serbest olan ucundan bağlanmak için yaklaşır.

Siklopropanlaşma mekanizması S, N, O, Te, Se, Sb gibi ilidlerin oluşumu üzerinden de açıklanabilir. İlidler, ortaklaşmamış elektron çifti içeren diazo bileşiklerinin karbon atomuna doğrudan bağlıdır (Dai ve ark., 1999).



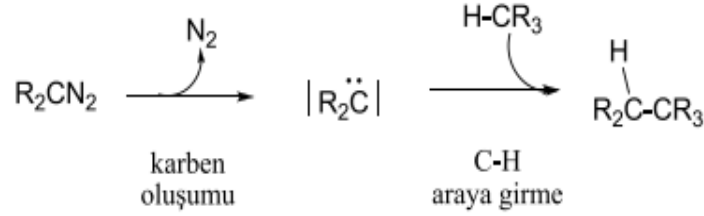
Şekil 2.16. İlid oluşumu üzerinden siklopropanlaşma reaksiyon mekanizması

Reaksiyonda ilidin stereokimyası, katalizördeki metale ve liganda göre değişmektedir. Reaksiyonlar tellüronyum ilid üzerinden yürümektedir. Bu durumda LiBr kullanılması lityumun oksijenle etkileşerek cis ürünün oluşması için yapıyı yönlendirmeyi sağlar. LiBr kullanılmadığında ise trans ürün elde edilmektedir (Vedejs ve ark., 1981).

### 2.3.3. C-H arayagirme reaksiyonları

Diazo bileşiklerinden oluşan karbenin, bir C-H bağına bağlanarak yeni bir C-C bağı oluşturmasıyla gerçekleşen reaksiyonlardır (Taber, 1985). 1956 yılında Doering ve

arkadaşları tarafından keşfedildiğinden bu yana dikkat çeken ve birçok araştırmacı tarafından incelenen reaksiyonlardır.

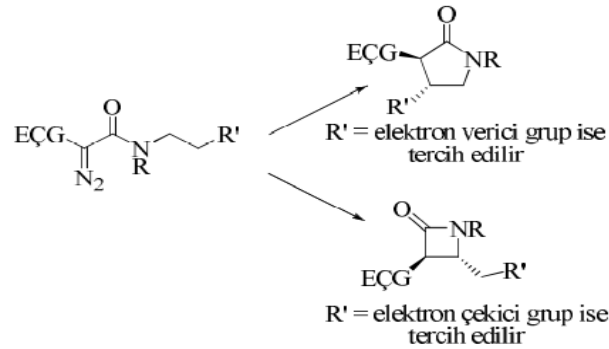


**Şekil 2.17.** Diazo bileşiklerinin karbene dönüşümü ve C-H araya girme reaksiyonu

Karben oluşumu, diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonları ile gerçekleşir. Karbenin kararlılığı, reaksiyon seyrini etkilediği için kararlılığını ve reaktivitesini kontrol etmek gerekir (Doyle ve ark., 2010).

Bakır ve rodyum geçiş metalleri, yüksek seçiciliğe sahip oldukları için katalizör olarak sıkça kullanılmaktadırlar. Rodyum katalizörlerin etkinliği, bakıra göre daha yüksektir ancak seçicilikleri daha azdır. Rodyum metali etrafındaki ligandlara bağlı olarak seçicilik kontrol edilebilmektedir. Bakır katalizörler ise geometrik olarak rijit yapılarda etkin değildirler. Bu sebeple bakır katalizörler molekül içi reaksiyonlarda tercih edilmezler. (Doyle ve ark., 2010)

Literatürde, araya girme reaksiyonları ile gerçekleştirilen birçok sentez bulunmaktadır. Molekül içi oluşan araya girme reaksiyonları, genellikle rijit yapılarda gerçekleşir. Katalizör olarak, rijit yapılardaki etkinliği yüksek olduğu için rodyum (II) tuzları tercih edilir (Padwa ve ark., 1993).



**Şekil 2.18.** Molekül içi C-H araya girme genel reaksiyon mekanizması

Reaksiyonda araya girmenin hangi C-H bağında gerçekleşeceği ile ilgili de çok sayıda araştırma mevcuttur. Genellikle 5'li halka oluşumu gerçekleştirebilecek C-H bağı tercih edilmektedir. Ancak bu durum elektron yoğunluğuna göre farklılık gösterebilmektedir. Reaksiyonda kullanılan diazoamidlere göre elektron yoğunluğu değişebilmekte ve 4 üyeli halka oluşumu da gerçekleşebilmektedir. (Davies ve ark., 2003; Gojis ve Afonso, 2003; Grohman ve Maas, 2007).

Metal katalizör kullanılarak oluşan karbenoidlerin, C-H araya girme reaksiyonunda üç üyeli halka meydana getirmesi de mümkündür. (Doyle ve ark., 1993; Nakamura ve ark., 2002).



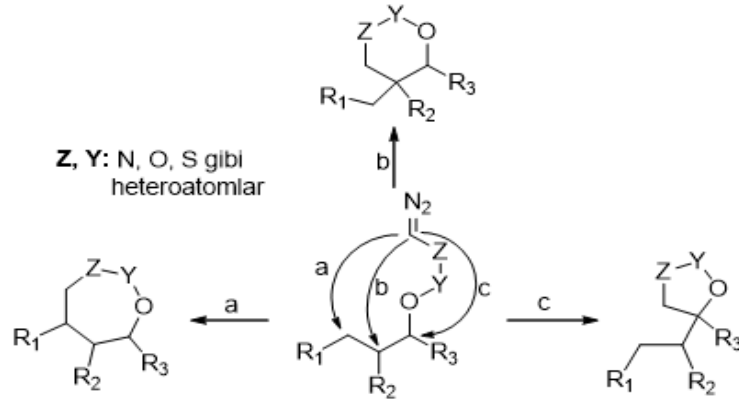
**Şekil 2.19.** C-H araya girme reaksiyonu geçiş aşaması

Metalokarbenin p orbitali ile C-H yapısının s orbitali geçiş-yapısı oluşturur. Ligandların, metal elektronlarını çekmesi metalokarbenin elektrofilliğini arttırarak seçiciliğini azaltır (Doyle ve ark., 2010).

Yüksek kararlılıklarından dolayı diazoesterler ve diazoamidler, C-H araya girme reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan bileşiklerdir. Diazo bozunma reaksiyonlarında diazo bileşiklerinin bazlıkları arttıkça reaktiviteleri de artmaktadır:

Diazoalkan > Aril diazometan > Diazoketon > Diazoasetoasetat > Diazomalonat

Araya girme reaksiyonları ile aynı anda farklı heteroatomlara sahip halkalar da elde edilebilmektedir. Sonrasında gerçekleşen reaksiyonlarla farklı fonksiyonel gruplar oluşturulabilir. Reaksiyonun hangi C-H bağında gerçekleşeceğini elektronik etkiler belirlemektedir (Wang ve ark., 2010).



Şekil 2.20. C-H arayagirme reaksiyonlarında olası reaksiyon merkezleri

### 2.3. Heterosiklik Bileşiklerin Tıp Alanında Kullanımı

Heterosiklik bileşikler, yapılarına göre farklı tıp biyolojik ajan olarak aktivite göstermekte ve ilaç endüstrisinde doğal veya sentetik olarak kullanılmaktadırlar. Heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ve farklı yöntemlerin geliştirilmesi ilaç kimyası için önemli bir araştırma konusu olmuştur (Gaba, M., 2014). Tıp alanında, ilaç olarak veya ilaç aktif bileşenlerinin sentezlerinde ara aşama ürünü olarak kullanılan pek çok sayıda heterosiklik bileşik bulunmaktadır. Bunlar içerisinde ön plana çıkanlar ve kullanım alanları aşağıda verilmektedir.

Heterosiklik bileşiklerin sentezi için N-heterosiklik karbenler (NHC), fosfin bileşiğine alternatif olabilecek bileşikler olarak görülmektedirler. Bu bileşikler fosfinlerin aksine nem, oksijen ve ışığa karşı dayanıklılık göstermekte ve bu sebeple uygulamalarda daha uzun ömürlü olmaktadır (Díez-González S., 2009). Ag(I) NHC komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi W. Youngs ve ekibi (2004) tarafından incelenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bunun üzerine araştırma alanı genişlemiş ve günümüzde antitümör özelliği de dâhil olmak üzere birçok çalışma ile testler yapılmıştır.

İmidazol ve benzimidazol halkalarını içeren bileşikler biyoaktiviteleri sebebiyle farmasötik ve biyolojik tedavi edici moleküllerin geliştirilmesinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yapıları içeren ilaçların toksisitesinin düşük ve etki spektrumlarının geniş olması sebebiyle hayvan ve insanların tedavisinde kullanımları oldukça geniştir.

Bu moleküller son zamanlarda antikanser ajanı olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır (Verma, A., 2013).

Tetrazol türevleri de, farklı biyolojik etkinlikleri sebebiyle ilaç endüstrisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Özkan (2018), tetrazol türevlerinin, kan-beyin bariyerini kolayca geçebildikleri için antidepresan ilaçların sentezinde kullanılabilir uygun adaylar olduklarını bildirmiştir. Başka bir örnek olarak siklofosfamidler ise miyeloma ve lenfoma tedavisinde kullanılmakta olup trombotik ve embolik yan etkilere sebep olabilmektedirler (Alexandrescu ve ark. 2006).

Tez çalışması kapsamında konjuge imin bileşikleri sentezlenmiş ve bunların katalitik diazo reaksiyonları incelenmiştir. Reaksiyonlar sonucu oluşabilecek önemli heterosiklik bileşik grupları arasında aziridin türevleri de bulunmaktadır. Hem imin hem de aziridin türevleri farmakoloji alanında geniş kullanım alanına sahiptir.

### **2.3.1. Kompleks iminlerin tıp alanında kullanımı**

Alman kimyager H. Schiff, 1869 yılında ilk imin sentezini gerçekleştirmiştir (Fesenden, R., 1986).

İmin oluşumunun mekanizmasında tepkimenin ilk basamağında nükleofilik amin, karbonil karbonuna katılır, azot bir proton kaybeder ve oksijene bir proton bağlanır. Protonlanmış OH grubunun su olarak ayrılması ile tepkimenin ikinci basamağı gerçekleşmektedir.

İmin kompleksleri, geniş biyolojik aktivite özellikleri gösterirler. Göstermiş oldukları antifungal, antibakteriyel, antimalarial, antiviral ve antipiretik (ateş düşürücü) özelliklerden dolayı tıp alanında sıklıkla tercih edilmektedirler (Dhar, 1998).

Mikrobiyal hastalıkların ölümcül olmasına neden olan direnç gelişimi üzerine yapılan çalışmalar son zamanlarda artmaktadır. Bu çalışmalardan biri olan hibrit moleküllerin sentezi farmakoloji çalışmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir ve iminlerin bu konuda da kullanım alanı mevcuttur.

Bazı iminler analjezik etki gösterebilmektedir. Bakır, kurşun, platin gibi iyonların katalizörlüğünde oluşturulan imin kompleksleri ilaç sanayinde sıklıkla kullanılmaktadır (Reddy, P.R., 2011).

Sefalosporin ve penisilinler  $\beta$ - Laktam sınıfı antibiyotiklerdir. Geçmişten bu yana terapötik etkinlikleri bilinmektedir. Düşük terapötik indekse sahip ilaçların kullanımında yüksek terapötik indekse sahip ilaçların kullanımına kıyasla toksik yan etki riski daha yüksektir (Demirci, S., 2013). Bu antibiyotikler etkilerini gösterirken hidroliz olarak  $\alpha,\beta$ -doymamış imin yapısına dönüşürler ve etki ettikleri bakterilerde etki gösteren enzimlere ait nükleofilik gruplar, bu imin yapısına Michael katılması ile katılarak deaktive olurlar. Başka bir deyişle bakteri etkinliğini engelleyen, bu antibiyotiklerin oluşturduğu konjuge imin yapısıdır (Buckwell, 1986).

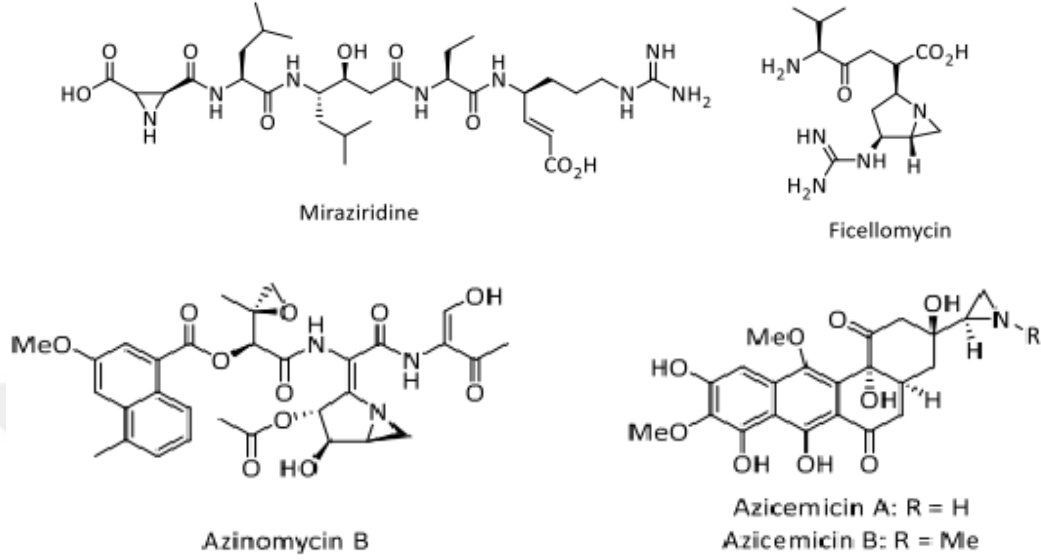
Yapısındaki halka içerisinde imin grubu içeren olanzapin, atipik antipsikotik etki gösteren bir etken maddedir. En çok şizofreni tedavisinde kullanımı yaygındır. Bunun yanı sıra bipolar bozuklukta görülen atakların iyileştirilmesinde, Tourette sendromu tedavisinde ve otizm hastalarında kilo alımının desteklenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Köroğlu, E., 2007).

### **2.3.2. Aziridinlerin tıp alanında kullanımı**

İlk olarak Gabriel tarafından 1888'de keşfedilen aziridinler, üç üyeli heterosiklik amin grubu bileşiklerdir. Nitrojene sahip en küçük heterosiklik bileşikler olarak da bilinirler (Garner, P., 2001).

Miraziridin, ficellomycin, azinomisin B ve azisemisin A ve B gibi aziridinler önemli biyolojik aktivitelere sahiplerdir. Örneğin miraziridin deniz süngerinden izole edilen doğal bir üründür ve lizozomal sistein proteaz ailesinden catepsin B enzimini inhibe ederek bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda catepsin B inhibisyonu beyindeki nöron seviyesinde azalmayı durdurmaktadır ve bu sayede epilepsi ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda tedavi edici etki gösterme potansiyeli bulunmaktadır (Sweeney, J. B., 2002; Houseweart, 2003). Ficellomycin ise bakteri türleri ile dirençli olarak savaşması beklenen yeni bir temel antibiyotik türevidir (Kuo, M., 1989). Benzer şekilde, azisemisin A ve B yeni antimikrobiyal ajanlardır, gram pozitif bakterilere karşı inhibisyon gösterirler (Tsuchida, T., 1989). Diğer kompleks

bileşik Azinomycin B ise antitümör aktiviteleri gösteren yeni bir antibiyotiktir (Ishizeki, S., 1987).



**Şekil 2. 21.** Önemli aziridin türevleri

Bazı aziridin türevleri antineoplastik ilaçların alkilleyiciler sınıfında yer almaktadır. Antineoplastik ilaçlar kanser tedavisinde, kemoterapide kullanılır. Bu ilaçların toksisitesi, ilaç uygulamalarındaki doz ve tekrarlama süresini kısaltmaktadır. Alkilleyiciler döneme özgü olmayan hücreleri hangi dönemde olurlarsa olsunlar etkileyebilen ilaçlardır (Giorgi-Renault, 1988).

Genel olarak aziridin türevleri; amino alkollerden, epoksitlerden, siklik sülfat oluşumu yoluyla, alkene nitren ilavesi ile, sülfiminlerden, iminlerden ve Gabriel-Cromwell reaksiyonu üzerinden sentezlenebilmektedirler (Watson, I. D. G., 2006).

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Reaksiyon takibi ve kolon kromatografisi sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılan ince tabaka kromatografisi (İTK) için Merck firmasından alınmış olan 254 nm'de floresans özellikli 200 µm kalınlığa sahip silika jel kaplı alüminyum plakalar kullanılmıştır.

Kolon kromatografisi için Merck firmasından satın alınmış olan 230-400 mesh arası partikül boyutuna sahip silika jel kullanılmıştır.

Karakterizasyon amacıyla gerçekleştirilen nükleer manyetik rezonans (NMR) analizleri için Agilent VNMR5 500 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi kullanılmış olup <sup>1</sup>H-NMR analizleri 500 MHz, <sup>13</sup>C NMR analizleri 125 MHz frekansta kaydedilmiştir, kimyasal kayma değerleri tetrametilsilan (TMS) iç standardına göre ppm cinsinden, etkileşim sabiti (*J*), Hertz (Hz) cinsinden verilmiştir.

#### 3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

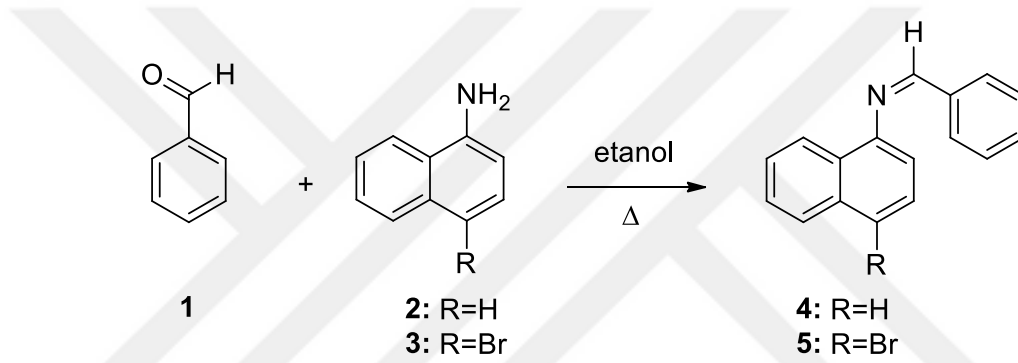
Deneylerde kullanılan reaktifler, Sigma-Aldrich ve Alfa-Aesar firmalarından satın alınmış sentez kalitesinde kimyasallardır. Diazo bileşiklerinden etil diazoasetat (EDA), Sigma Aldrich firmasından satın alınmış olup ağırlıkça %13 diklorometan içermektedir. Katalizörler Sigma Aldrich firmasından, NMR analizleri için kullanılan dötero kloroform Merck firmasından satın alınmıştır.

Reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan diklorometan ve benzen, HPLC kalitesinde olup Carlo Erba ve Merck firmalarından satın alınmıştır. Kromatografi çalışmalarında çözücü olarak kullanılan hekzan ve etil asetat, Emboy firmasından satın alınmış teknik çözücülerdir ve kullanılmadan önce damıtılmışlardır.

Kolon kromatografisi için kullanılan silika jel 60, Merck firmasından satın alınmış olup 230-400 mesh boyutundadır.

### 3.3. Konjuge İmin Bileşiklerinin Sentezi

İki boyunlu balona 0,01 mol benzaldehit (**1**) alınarak 30 mL etanol içerisinde çözülür. Üzerine 0,01 mol primer amin bileşiği (**2**, **3**) eklenerek geri soğutucu altında, etanolün kaynama sıcaklığında 2-4 saat karıştırılır. Ürün oluşumu İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon sonlandırılarak balon içeriğinin oda sıcaklığına gelmesi beklenir. Ardından etanol, dönel buharlaştırıcı kullanılarak uçurulur ve ürün, ham karışımdan kolon kromatografisi ile ayrılır. Kolon kromatografisi için sabit faz olarak silika jel kullanılmış, etil asetat-hekzan çözücü karışımı kademeli olarak uygulanmıştır. Elde edilen ürünler (**4**, **5**) NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Konjuge imin bileşiklerinin sentez reaksiyonu

#### 3.3.1 N-Benzilidennaftalen-1-amin (**4**) Sentezi

Primer amin bileşiği olarak 1-naftilamin (**2**) kullanılarak Bölüm 3.3'te verilen reçete uygulanmıştır. Kolon kromatografisi sonrası ürün (**4**), sarı renkli yağ şeklinde %67 verimle elde edilmiştir.

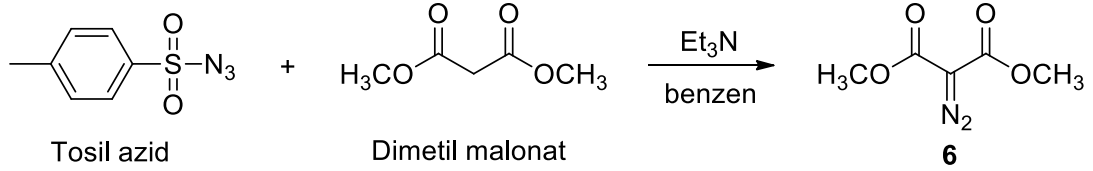
#### 3.3.2 N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (**5**) Sentezi

Primer amin bileşiği olarak 4-bromo-1-naftilamin (**3**) kullanılarak Bölüm 3.3'te verilen reçete uygulanmıştır. Kolon kromatografisi sonrası ürün (**5**), turuncu renkli yağ şeklinde %76 verimle elde edilmiştir.

### 3.4 Dimetil Diazomalonat (**6**, DMDM) Sentezi

Reaksiyon balonuna 50 g tosilazid, 27 g kuru trietilamin ve 35,3 g dimetilmalonat alınarak 200 ml benzende çözülür ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırılır. Ardından ham karışım süzülür ve elde edilen çözeltinin çözücüsü (benzen), sıcaklık 50°C'yi

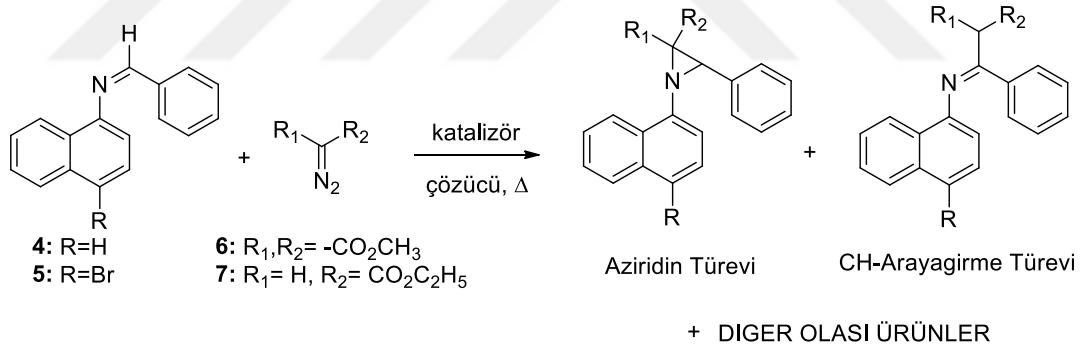
geçmeden dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Balon içeriğine 100 mL hekzan ilave edilerek kalmış olabilecek tosilamid çöktürülür ve çökelti süzülerek süzütünün çözücüsü dönel buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Dimetil diazomalonat (**6**), vakum damıtması ile saflaştırılarak %60 verimle elde edilir (Şekil 3.1).



Şekil 3. 2. Dimetil diazomalonat sentezi

### 3.5. Konjuge İmin Bileşiklerinin Diazo Reaksiyonları

Reaksiyonlarda iki farklı diazo bileşiği kullanılmıştır. Dimetil diazomalonat (DMDM) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, çözücü olarak benzen, katalizör olarak  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  kullanılmıştır. Etil diazoasetat (EDA) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda çözücü olarak diklorometan, katalizör olarak  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  tercih edilmiştir.



Şekil 3. 3. Konjuge imin bileşiklerinin diazo reaksiyonları

Oldukça kuru ve temiz iki boyunlu ve geri soğutucu yerleştirilmiş balona azot atmosferi altında sentezlenen konjuge imin bileşiklerinden (**4**, **5**) 0,2 mmol alınarak 20 mL çözücü içerisinde çözülür ve üzerine katalitik miktarda (0,01 mmol) katalizör eklenir. Aynı bir numune şişesine diazo bileşiğinden 0,2 mmol alınarak 7 mL çözücüde çözülür. Reaksiyon balonu ısıtılarak çözücünün kaynama noktasına gelmesi beklenir, çözücünün geri akışı (reflux) gözlemlendiğinde hazırlanmış olan diazo bileşiği enjektör yardımıyla yavaş yavaş (saatte yaklaşık 1 mL olacak şekilde) damlatılır. Ürün oluşumu, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilir.

Reaksiyon tamamlandığında çözücü evaporatör ile uzaklaştırılır ve ham karışım, hekzan-etilasetat çözücü karışımı kademeli şekilde uygulanan silika jel kolon kromatografisi ile ayrılır. Elde edilen ürün/ürünler NMR spektroskopisi ile karakterize edilir (Şekil 3.3).

### **3.5.1 N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile DMDM (6) Reaksiyonu**

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiş, ürün oluşumu gözlenmiş ancak çıkış bileşiği tamamen tükenmemiştir. Toplam 24 saat boyunca çözücü sıcaklığında karıştırmanın ardından reaksiyon sonlandırılmış ve ham karışıma kolon kromatografisi uygulanmıştır. İTK ile gözlenen ürün ayrılmış ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile karakterize edilmiştir (Bkz. Bölüm 4).

### **3.5.2 N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile EDA (7) Reaksiyonu**

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiş, balon içeriği 48 saat boyunca çözücü sıcaklığında karıştırılmasına rağmen herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir.

### **3.5.3 N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile DMDM (6) Reaksiyonu**

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiş, ürün oluşumu gözlenmiş ancak çıkış bileşiği tamamen tükenmemiştir. Toplam 30 saat boyunca çözücü sıcaklığında karıştırmanın ardından reaksiyon sonlandırılmış ve ham karışıma kolon kromatografisi uygulanmıştır. İTK ile gözlenen ürün ayrılmış ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile karakterize edilmiştir (Bkz. Bölüm 4).

### **3.5.4 N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile EDA (7) Reaksiyonu**

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiş, balon içeriği 48 saat boyunca çözücü sıcaklığında karıştırılmasına rağmen herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir.

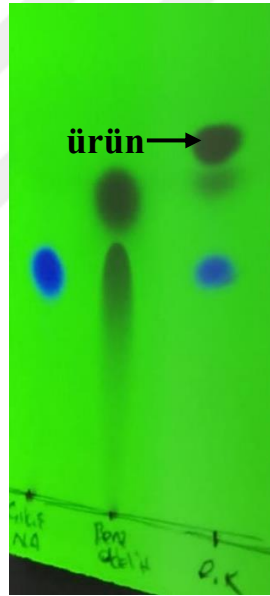
## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Konjuge İmin Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular

İmin bileşikleri için genel sentez yöntemlerinden biri kullanılmış olup primer amin ve karbonil bileşikleri etanolde kaynatılmıştır. Elde edilen ürünlerde  $\alpha$ -hidrojeni olmadığı için enamin-imin dengesi kurulmamış, yüksek verimlerle imin bileşikleri elde edilebilmiştir.

#### 4.1.1 *N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4) Sentezine Yönelik Bulgular

Bölüm 3.3'te verilen imin sentez reçetesi uygulanmış, primer amin bileşiği olarak 1-naftilamin kullanılmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiştir. İTK sonucu Şekil 4.1'de verilmektedir.



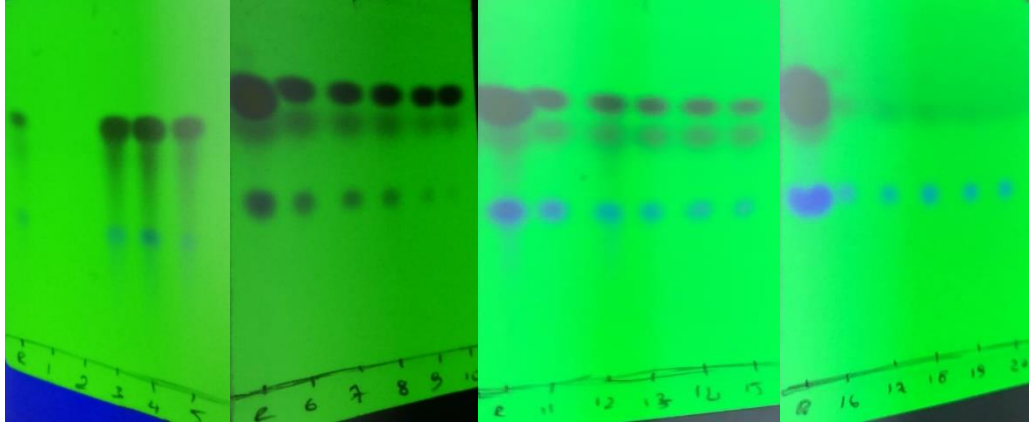
**Şekil 4. 1.** *N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4) sentezinde ham karışıma ait İTK

Çözücünün (etanol) kaynama sıcaklığında 3,5 saat karıştırmanın ardından reaksiyon sonlandırılmış ve *N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4), kolon kromatografisiyle ham karışımdan % 67 verimle elde edilmiştir (Şekil 4.2).



**Şekil 4. 2.** Gerçekleştirilen kolon kromatografisi düzeneği

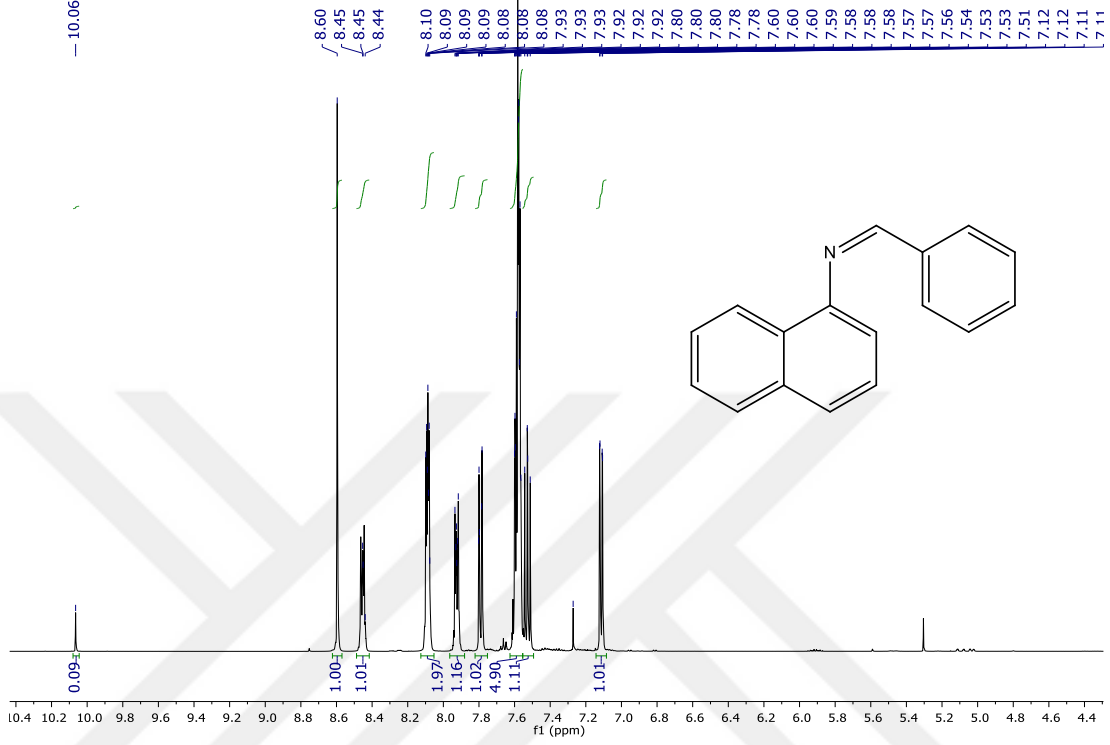
Kolon kromatografisinde ürün takibi için yapılan İTK sonuçları Şekil 4.2'de verilmektedir.



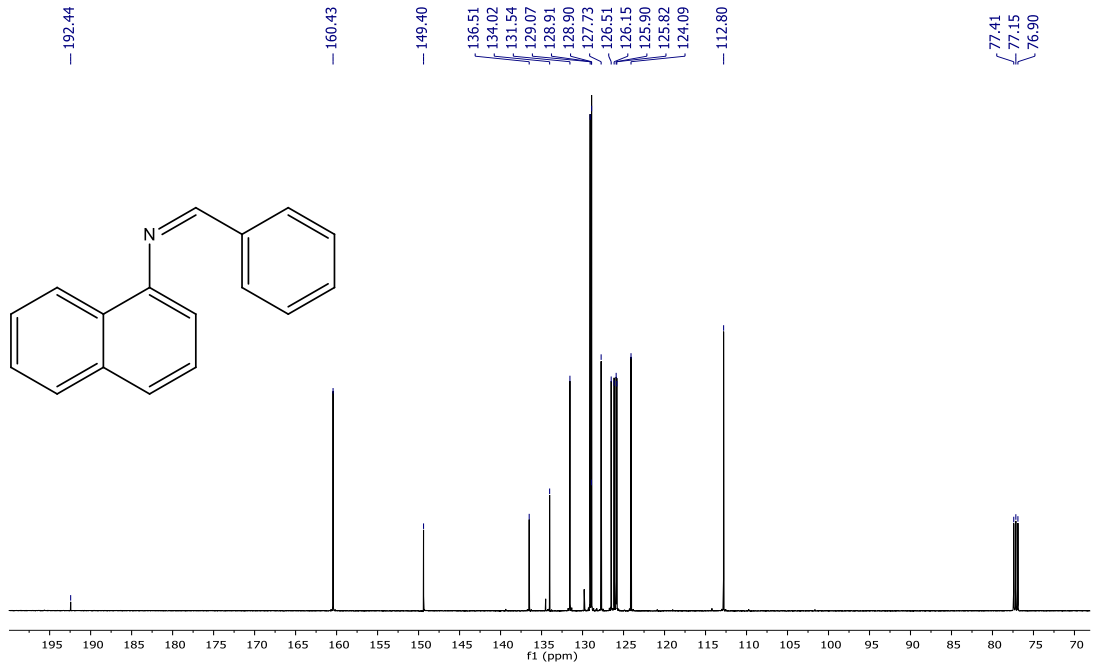
**Şekil 4. 3.** Kolonda 4 no'lu bileşiğin takibi için yapılan İTK sonuçları

İTK sonuçlarından anlaşılacağı gibi 3. ve 15. tüpler arasında kalan fraksiyonlar ağırlıklı olarak ürünü içermektedir ancak belirli miktarda safsızlık da bulundurmaktadırlar. Kolon kromatografisi sonrası bu fraksiyonlar birleştirilmiş ve yeniden kolon kromatografisi yapılmıştır. İkinci kolon kromatografisi sonrası ürünü içeren fraksiyonlar birleştirilerek çözücüleri uçurulmuş ve NMR analizi yapılmıştır.

Ürüne ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.4'te,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu Şekil 4.5'te verilmektedir.



Şekil 4. 4. N-Benzilidennaftalen-1-amin (4)'e ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



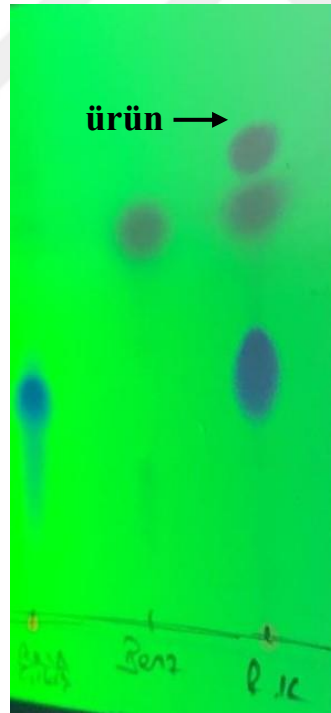
Şekil 4. 5. N-Benzilidennaftalen-1-amin (4)'e ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde ürün içerisinde %9 oranında reaksiyona girmeden kalan benzaldehit olduğu anlaşılmaktadır. Verim hesabı yapılırken bu safsızlık miktarı göz önünde bulundurulmuştur.

***N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4):** Sarı renkli yağ şeklinde %67 verimle elde edilmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,45 – 8,44 (m, 1H), 8,10 – 8,08 (m, 2H), 7,93 – 7,92 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 5H), 7,53 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J = 7,3/1,1$  Hz, 1H) ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,4, 149,4, 136,5, 134,0, 131,5, 129,1 (2C), 128,9 (3C), 127,7, 126,5, 126,2, 125,9, 125,8, 124,1, 112,8 ppm.

#### 4.1.2 *N*-Benziliden-4-bromonaftalen -1-amin (5) Sentezine Yönelik Bulgular

Bölüm 3.3'te verilen imin sentez reçetesi uygulanmış, primer amin bileşiği olarak 4-bromo-1-naftilamin kullanılmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiştir. İTK sonucu Şekil 4.6'da verilmektedir.



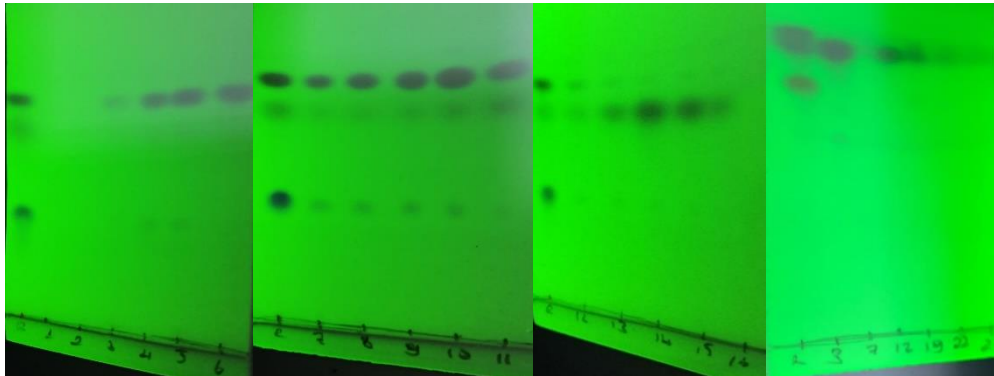
**Şekil 4. 6.** *N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) sentezinde ham karışıma ait İTK

Çözücünün (etanol) kaynama sıcaklığında 2 saat karıştırmanın ardından reaksiyon sonlandırılmış ve *N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (**5**), kolon kromatografisiyle ham karışımdan % 76 verimle elde edilmiştir (Şekil 4.7).



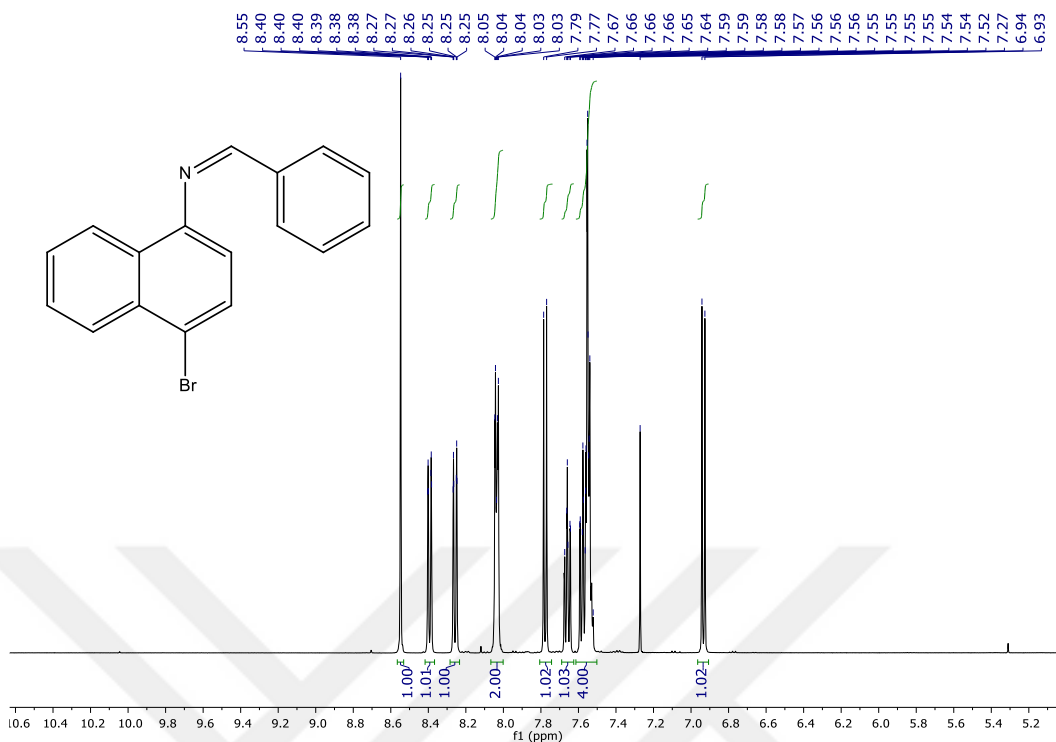
Şekil 4. 7. Gerçekleştirilen kolon kromatografisi düzeneği

Kolon kromatografisinde ürün takibi için yapılan İTK sonuçları Şekil 4.8’de verilmektedir.

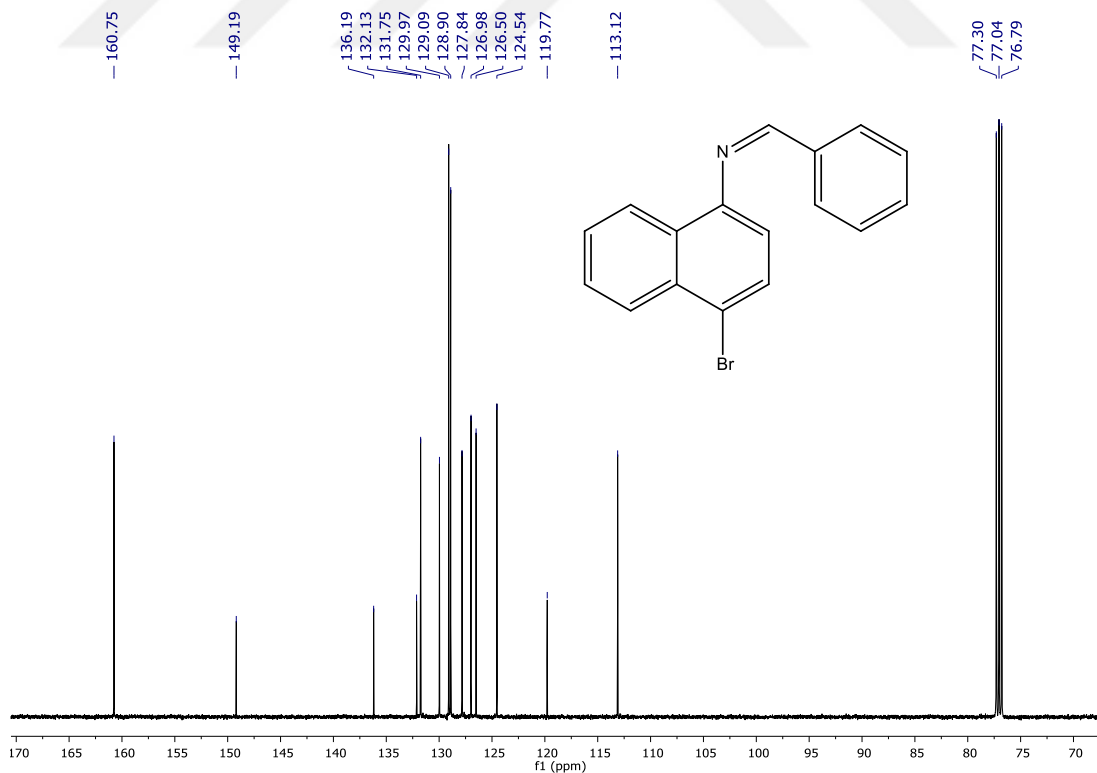


Şekil 4. 8. Kolonda 5 no’lu bileşiğin takibi için yapılan İTK sonuçları

İTK sonuçlarından anlaşılacağı gibi 3. ve 12. tüpler arasında kalan fraksiyonlar ağırlıklı olarak ürünü içermektedir. Kolon kromatografisi sonrası bu fraksiyonlar birleştirilmiş çözücülerini uçurulduktan sonra NMR analizi yapılmıştır. Ürüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.9’da ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.10’da verilmektedir.



Şekil 4. 9. N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5)'e ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



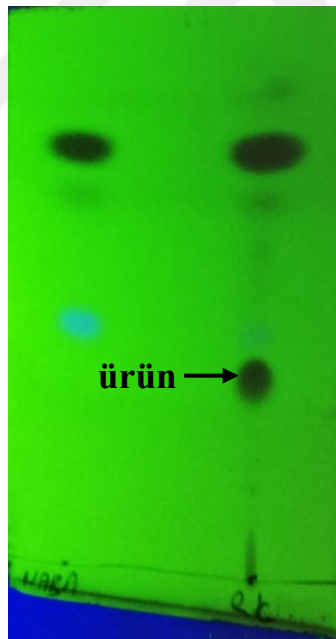
Şekil 4. 10. N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5)'e ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

***N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5):** Turuncu renkli yağ şeklinde %76 verimle elde edilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,4/2,2 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 8,4/6,8/1,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) ppm, <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,8, 149,2, 136,2, 132,1, 131,8, 130,0, 129,1 (3C), 128,9 (2C), 127,8, 127,0, 126,5, 124,5, 119,8, 113,1 ppm.

## 4.2 Konjuge İmin Bileşiklerinin Diazo Reaksiyonlarına Ait Bulgular

### 4.2.1 *N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile DMDM (6) Reaksiyonuna Ait Bulgular

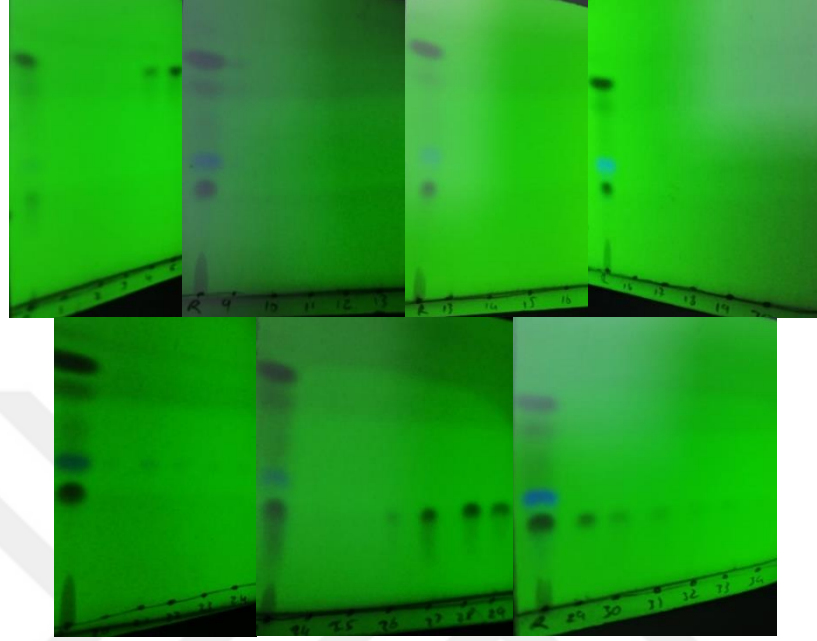
Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Katalizör olarak Cu(acac)<sub>2</sub>, çözücü olarak benzen kullanılmıştır. Reaksiyon, benzenin kaynama sıcaklığı olan 80°C'de gerçekleştirilmiştir. Ürün oluşumu İTK ile takip edilmiş, İTK sonucu Şekil 4.11'de verilmiştir.



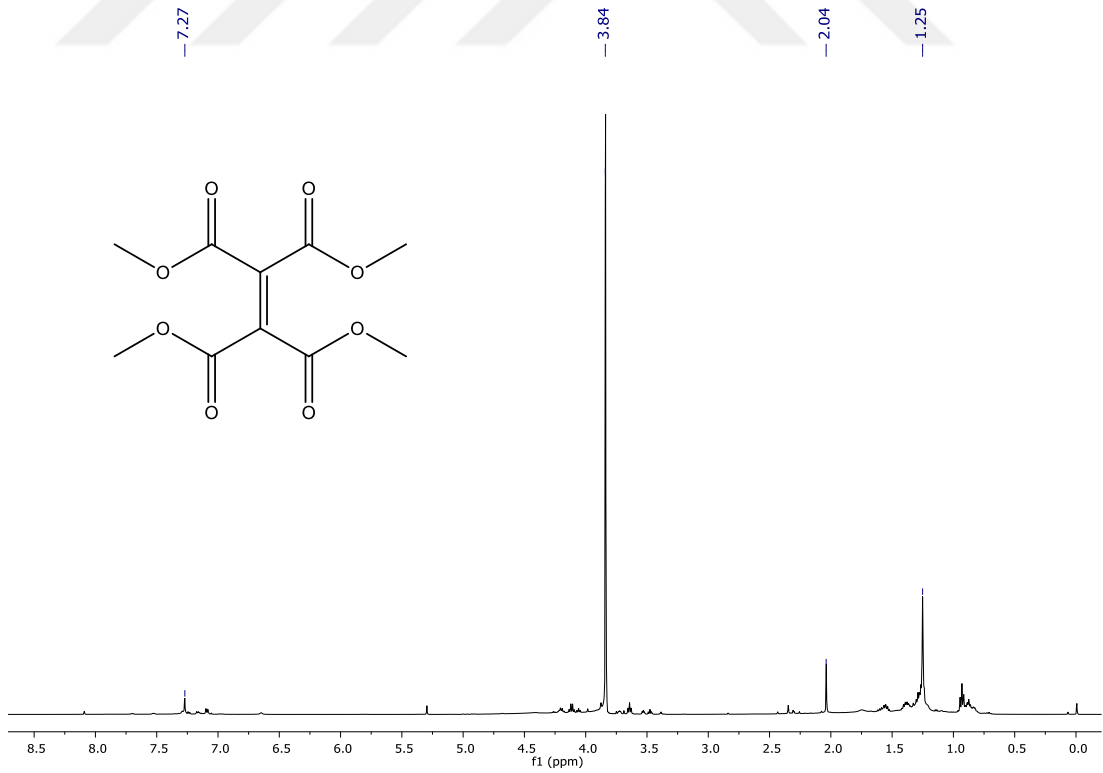
**Şekil 4. 11.** *N*-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ve DMDM (6) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK

İTK sonucu incelendiğinde ürün oluşumu gözlenmiş fakat çıkış bileşiği (4) tükenmemiştir. Toplam 24 saat beklendikten sonra reaksiyon sonlandırılmış, gözlenen ürün ham karışımdan ayrılmak üzere kolon kromatografisi uygulanmıştır.

Kolon kromatografisinde ürünün ilerleyişini takip etmek amacıyla yapılan İTK sonuçları Şekil 4.12’de verilmektedir.

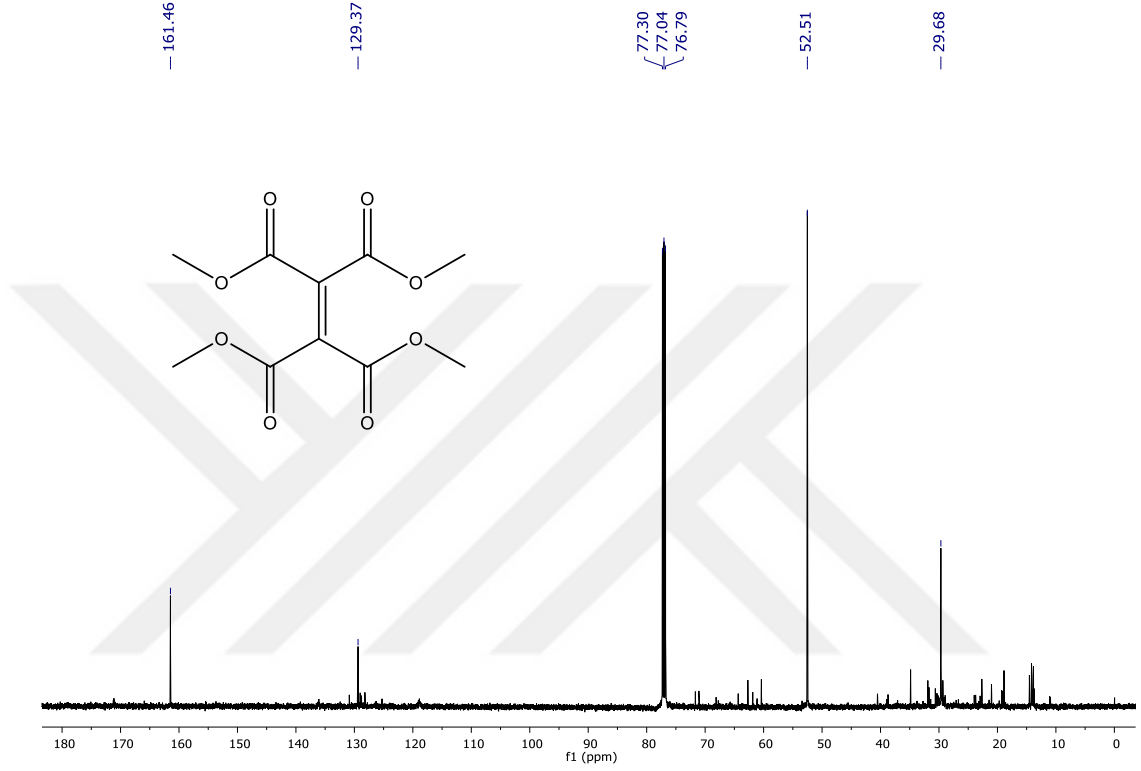


Şekil 4. 12. Bileşik 4 ile DMDM reaksiyonu kolon kromatografisi İTK sonuçları



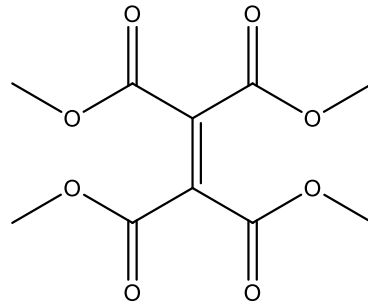
Şekil 4. 13. Bileşik 4 ile DMDM reaksiyon ürününün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Şekil 4.2'den de anlaşılacağı üzere ürünü içeren 26. ve 33. tüpler arasında gelen fraksiyonlar birleştirilmiş, çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalan bakiye NMR spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Elde edilen  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.13'te,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.14'te verilmektedir.



Şekil 4. 14. Bileşik 4 ile DMDM reaksiyon ürününün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Elde edilen ürünün  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları incelendiğinde dimetil diazomalonatın doymamış dimeri olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.15).



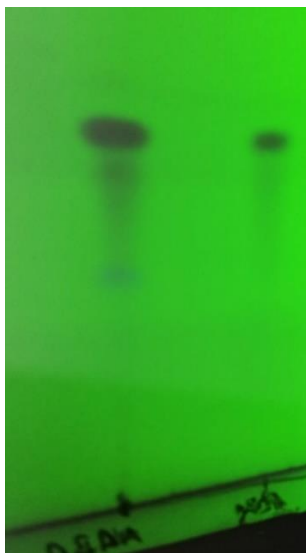
Şekil 4. 15. Dimetil diazomalonatın doymamış dimeri

Genellikle diazo dimerleri sık gözlenen ve istenmeyen yan ürünlerdendir. İzole edilen bileşiğin dimer olması ve başka bir ürünün izole edilememiş olması reaksiyonda diazo damlatma hızının olması gerekenden yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca imin bileşiği gerektiği kadar reaktif olmayabilir. Dimer oluşumunu engellemek için imin bileşiğinin fazlasını almak ve diazo damlatma hızını düşürmek gerekmektedir.

**Tetrametil eten-1,1,2,2-tetrakarboksilat (DMDM dimeri):** Açık sarı renkli yağ şeklinde %24 verimle elde edilmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (s, 12H) ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,5 (4C), 129,4 (2C), 52,5 (4C) ppm.

#### 4.2.2 N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ile EDA (7) Reaksiyonuna Ait Bulgular

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Katalizör olarak  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , çözücü olarak diklorometan kullanılmıştır. Reaksiyon, diklorometanın kaynama sıcaklığı olan  $40^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirilmiştir. Ürün oluşumu İTK ile takip edilmiştir ancak 36 saat beklenmesine rağmen ürün oluşumu gözlenememiştir. İTK sonucu (çıkış solda, ham karışım sağda) Şekil 4.16'da verilmiştir.

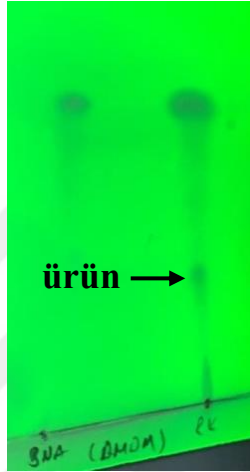


**Şekil 4. 16.** N-Benzilidennaftalen-1-amin (4) ve EDA (7) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK

Ürün oluşumu gözlenemediği için bu reaksiyona ait çalışmalara devam edilememiştir. Herhangi bir reaksiyon ürünü gözlenmemesinin sebebi, diklorometanın kaynama sıcaklığının reaksiyon için yetersiz gelmesi olabilir.

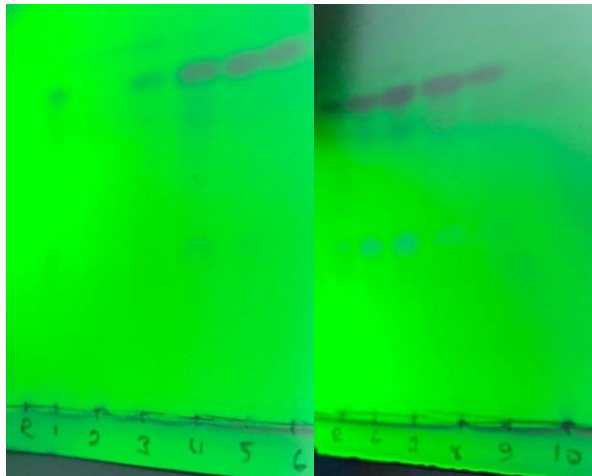
### 4.2.3 N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile DMDM (6) Reaksiyonuna Ait Bulgular

Bölüm 3.5’te verilen reçete uygulanmıştır. Katalizör  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ , çözücü benzendir. Reaksiyon, benzenin kaynama sıcaklığı olan  $80^\circ\text{C}$ ’de gerçekleştirilmiştir. Ürün oluşumu İTK ile takip edilmiş, sonucu Şekil 4.17’de verilmiştir.



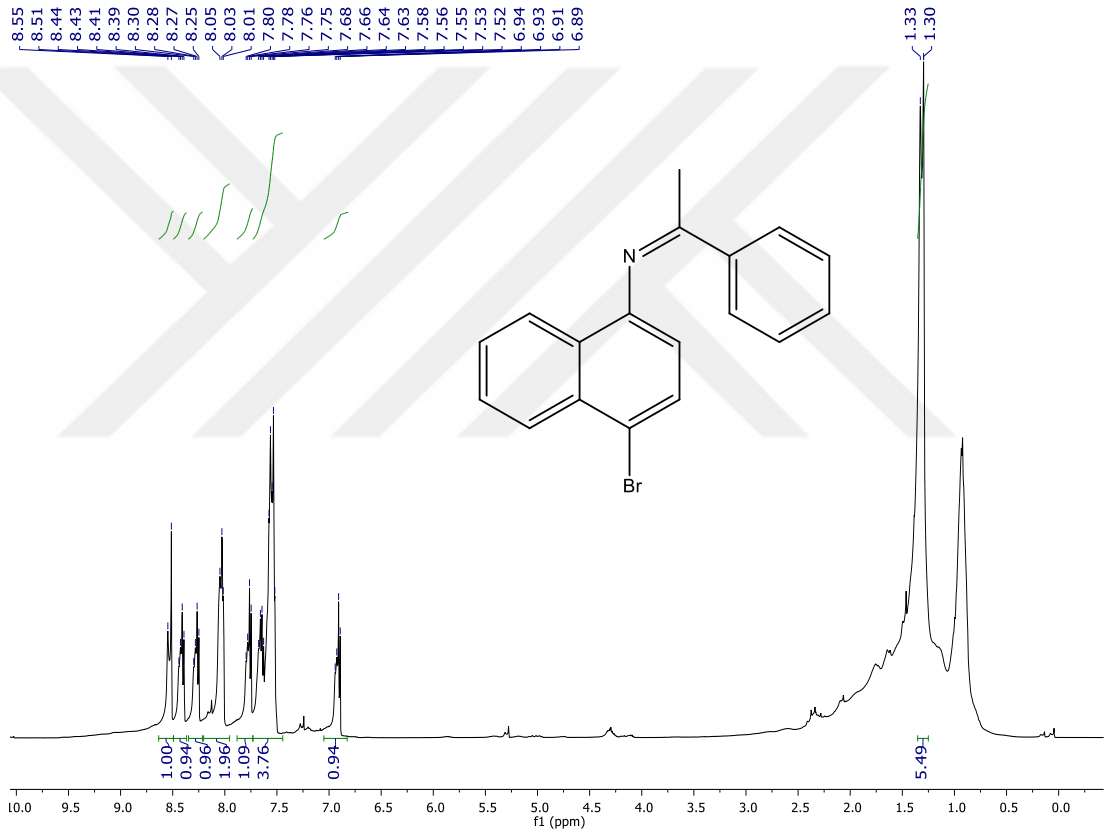
Şekil 4. 17. N-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ve DMDM (6) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK

İTK incelendiğinde ürün oluşumu gözlenmiş fakat çıkış bileşiği (5) tükenmemiştir. Toplam 24 saat sonunda reaksiyon sonlandırılmış, gözlenen ürün ham karışımdan ayrılmak üzere kolon kromatografisi uygulanmıştır. Kolon kromatografisinde ürünün ilerleyişini takip etmek amacıyla yapılan İTK sonuçları Şekil 4.18’de verilmektedir.

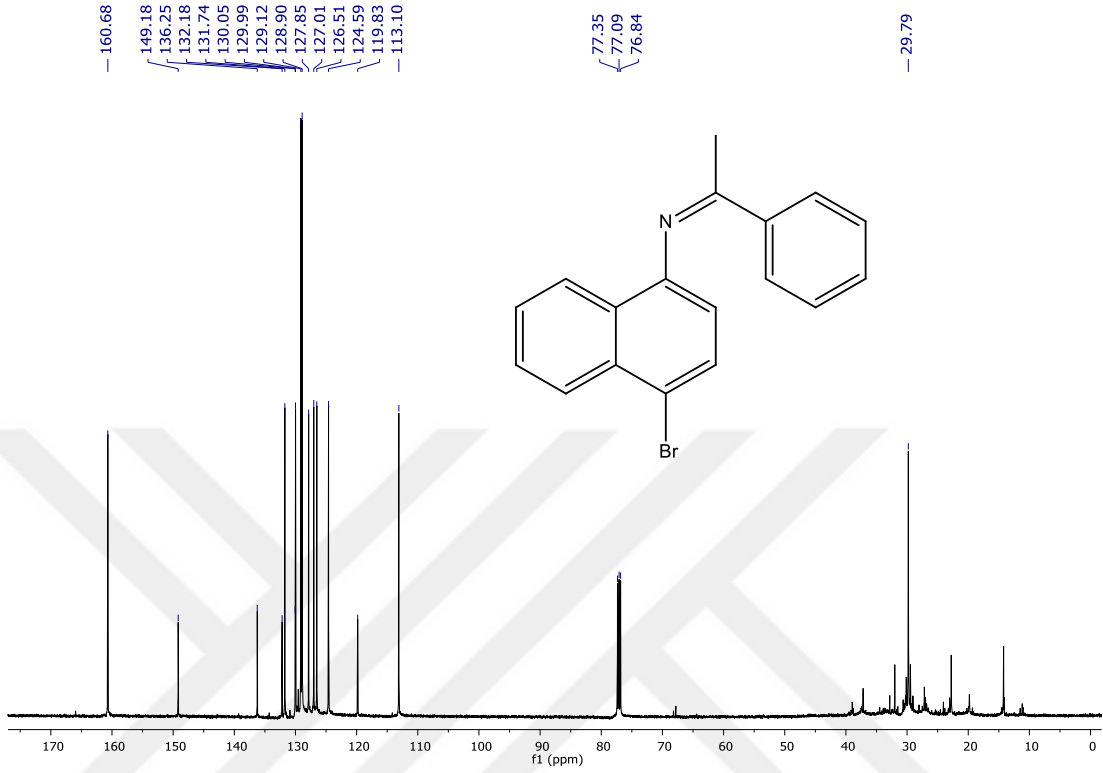


Şekil 4. 18. Bileşik 5 ile DMDM reaksiyonu kolon kromatografisi İTK sonuçları

Şekil 4.18'den de anlaşılacağı üzere ürünü içeren 4. ve 8. tüpler arasında gelen fraksiyonlar birleştirilmiştir fakat bu fraksiyonlarda çıkış bileşiği de görülmektedir. Gözlenen ürünün kolon kromatografisi ile tek başına elde edilmesi mümkün olmamıştır ancak yine de karakterizasyon mümkün olacağı için ürünü içeren fraksiyonlar birleştirilmiş ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalan bakiye NMR spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Elde edilen  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 4.19'da,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.20'de verilmektedir.

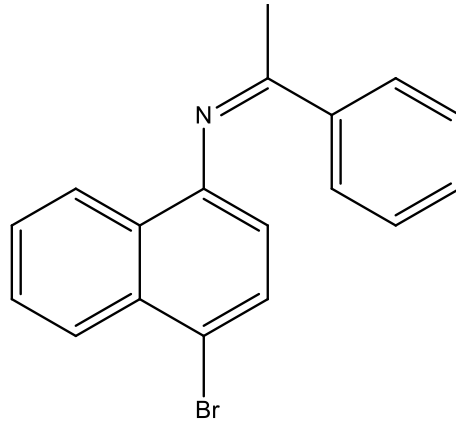


Şekil 4. 19. Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürününün  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



Şekil 4. 20. Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürününün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ürüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde *N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) çıkış bileşiğinde gözlenen ve 8,55 ppm'de gelen imin çift bağına bağlı protonun sinyali görülmemektedir. Bununla birlikte 1,32 ppm'de etkileşme sabiti ( $J$ ) 15,8 Hz olan bir dublet görülmektedir. Bu bilgiler ışığında elde edilen spektruma uyan olası bileşik Şekil 4.21'de verilmektedir.



Şekil 4. 21. Bileşik 5 ile DMDM reaksiyon ürünü

Aynı zamanda  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu da önerilen ürüne uymaktadır. Spektrumda 29,8 ppm'de gözlenen pik, yapıyı desteklemektedir. Bununla birlikte elde edilen fraksiyonda kolon kromatografisi sonrası silika jelden kaynaklanan safsızlıklar da bulunmaktadır. Bu safsızlıklara ait pikler, beklendiği şekilde yayvan olarak 1,00 – 2,00 ppm arasında gözlenmektedir.

**4-Bromo-*N*-(1-feniletilden)naftalen-1-amin:** Ürün %19 verimle sarı renkli yağ şeklinde elde edilmiştir.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J = 16,2/7,9$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J = 16,3/8,1$  Hz, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,77 (dd,  $J = 16,5/7,7$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 15,7/8,0$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 14,7/6,6$  Hz, 3H), 6,92 (dd,  $J = 16,6/7,7$  Hz, 1H), 1,31 (d,  $J = 15,8$  Hz, 3H), 0,92 (s, 1H) ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,7, 149,2, 136,3, 132,2, 131,7, 130,1, 130,0, 129,1 (2C), 128,9 (2C), 127,9, 127,0, 126,5, 124,6, 119,8, 113,1, 29,8 ppm.

#### 4.2.4 *N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ile EDA (7) Reaksiyonuna Ait Bulgular

Bölüm 3.5'te verilen reçete uygulanmıştır. Katalizör olarak  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , çözücü olarak diklorometan kullanılmıştır. Reaksiyon, diklorometanın kaynama sıcaklığı olan  $40^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirilmiştir. Ürün oluşumu İTK ile takip edilmiştir ancak 36 saat beklenmesine rağmen ürün oluşumu gözlenememiştir. İTK sonucu (çıkış solda, ham karışım sağda) Şekil 4.22'de verilmiştir.



**Şekil 4. 22.** *N*-Benziliden-4-bromonaftalen-1-amin (5) ve EDA (7) reaksiyonunda ham karışıma ait İTK

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

İlaç etken maddesi olarak kullanılan bileşiklerin pek çoğu heterosiklik bileşikler olup bu bileşiklerin sentezi, dünya çapında büyük öneme sahiptir ve sentez süresi ile maliyetini azaltacak her yaklaşım bilimsel açıdan oldukça değerlidir. Heterosiklik bileşiklerin sentezi için diazokarbonil bileşiklerinin metal katalizörler varlığında reaksiyonlarından faydalanmak, oldukça pratik bir yaklaşımdır.

Gerçekleştirilen tez çalışmasında amaç, konjuge imin bileşikleri ile farklı diazo bileşikleri kullanarak literatürde yer almayan ve ilaç etken maddesi olarak kullanılma potansiyeli taşıyan heterosiklik bileşiklerin sentezidir.

Çalışma kapsamında iki farklı konjuge imin bileşiği, *N*-benzilidennaftalen-1-amin ve *N*-benziliden-4-bromonaftalen-1-amin, başarıyla sentezlenerek karakterize edilmiştir.

Bu bileşiklerin dimetil diazomalonat ve etil diazoasetat diazolarıyla reaksiyonları incelenmiştir. Dimetil diazomalonat reaksiyonu için katalizör olarak  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ , çözücü olarak benzen kullanılmıştır. Çözücü olarak benzenin tercih edilme sebebi, kaynama noktası 80 °C olduğu için hem katalizörü hem de diazo bileşiğini aktive edecek reaksiyon sıcaklığını sağlayan bir çözücü olmasıdır. Etil diazoasetat reaksiyonunda ise katalizör olarak  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  ve çözücü olarak diklorometan (DCM) kullanılmıştır.  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  katalizörü, etil diazoasetat ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda sıklıkla tercih edilen bir katalizördür ve DCM düşük kaynama noktasına sahip olması nedeniyle kolay uzaklaştırılabilen ve benzene kıyasla daha az zararlı bir çözücüdür.

Yapılan reaksiyonlarda, diazo bileşiğinin metal katalizör varlığında oluşturduğu karbenin 2+1 siklokatalım ile aziridin türevlerini vermesi veya CH-arayagirme reaksiyonun gerçekleşmesi beklenmektedir. Bunlarla birlikte farklı reaksiyon mekanizmaları üzerinden farklı bileşiklerin oluşması da olasıdır. Hedeflenen tüm reaksiyon ürünleri, biyolojik olarak aktivite gösterme potansiyeline sahip, farmakolojik olarak değerli bileşiklerdir.

Elde edilen veriler incelendiğinde etil diazoasetat ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda herhangi bir reaksiyon ürününe rastlanmamıştır.

Bunun sebebi, uygulanan koşullarda etil diazoasetatın kullanılan konjuge imin bileşikleriyle reaksiyon verecek reaktiviteye sahip olmaması olabilir. Dimetil diazomalonat ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise ürün oluşumu gözlenmiş fakat izole edilen ürünlerin konjuge imin bileşikleri ile diazonun reaksiyona girmesiyle oluşmadığı anlaşılmıştır. *N*-benzilidennaftalen-1-amin reaksiyonunda dimetil diazomalonat reaksiyonlarında yan ürün olarak oluşması olası diazo dimeri gözlenmiştir. Diazo dimerinin oluşumu, genellikle diazo damlatma hızının yüksek olmasından veya diazo ile reaksiyona girecek yapının reaksiyon vermesini engelleyecek kadar kararlı olmasından kaynaklanabilir. Bu durumda damlatma hızının düşürülmesi ve çıkış bileşiğinin diazoya oranla daha fazla alınması önerilir. *N*-benziliden-4-bromonaftalen-1-amin reaksiyonunda ise beklenmeyen bir ürünün izolasyonu sağlanmıştır. Bu ürün, konjuge imin bileşiğindeki imin karbonuna metil bağlanması ile oluşmuş bir ürün olup literatürde yer almayan yeni bir üründür. Ancak bu ürünün oluşumu için olası reaksiyon mekanizması belirlenememiştir.

Pek çok doğal bileşiğin, ilaç etken maddesinin ve değerli organik bileşiklerin sentezlenmesi için gerçekleştirilen organik reaksiyonlar ve ürünlerin saflaştırılması için kullanılan yöntemler oldukça zahmetli olabilmektedir. Beklenen ürünlerin oluşmaması, sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Ancak gerçekleştirilen reaksiyonların mekanizmaları irdelenmesi ve elde edilen bulgular, sonraki çalışmalara ışık tutmaktadır.

Bundan sonraki çalışmalar için, konjuge imin bileşikleri ile çalışmak üzere seçilecek diazo bileşiklerinin ve katalizörlerin daha reaktif olması ve reaksiyon sıcaklığının daha yüksek tutulması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alexandrescu, D.T., Wiernik, P.H., Dutcher, J.P.,** (2006). Chemotherapy Toxicities and Complications. *Clinical Hematology*, *90*, 1144-1154.
- Altınışık, M.,** (2006). Alisiklik, aromatik ve heterosiklik bileşikler II, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya.
- Anaç, O., Sezer, Ö., Daut, A.,** (2003), Reactions of alpha,beta-Enones with Diazo Compounds, Part 3: On the nature of the 1,5-ring closure of  $\alpha,\beta$ -enone ylides, *Helvetica Chimica Acta*, *86*, 290-298.
- Brown, K.C., Kodadek, T.** (1992). A Transition-state Model for the Rhodium Porphyrin-catalyzed Cyclopropanation of Alkenes by Diazo Esters. *Journal of the American Chemical Society*, *114*, 8336-8338.
- Buckwell, S., Page, M., Longridge, J.** (1986). Equilibria between Enamine and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated İmine in Cephalosporin Hydrolysis, *Journal of the Chemical Society.*, 1039-1040.
- Dai, L.X., Hou, X.L., Zhou, Y.G.,** (1999). Stereoselective Synthesis of Three Memberedring Compounds via Ylide Routes. *Pure and Applied Chemistry*, *71*, 369-376.
- Davies, H.M.L., Beckwith, R.E.J.,** (2003). Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal-Carbenoid-Induced C-H Insertion. *Chemical Reviews*, *103*, 2861-2903.
- Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A., Demirbaş, N.,** (2013). Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles, *Medicinal Chemistry Research*, *22(10)*, 4930-4945.
- Dharmaraj, N., Viswanathamurthi, P.,** (1998). Ruthenium(II) carbonyl complexes containing tetradentate Schiff bases. *Transition Metal Chemistry*, *23*, 129-132.
- Diels, O.; Alder, K.,** (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, *460(1)*, 98-122.
- Díez-González S., Marion N., Nolan S. P.,** (2009). N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis, *Chemical Reviews*, *109*, 3612-3676
- Doyle, M.P.,** (1986). Electrophilic Metal Carbenes as Preaction Intermediates in Catalytic Reaction. *Accounts of Chemical Research*, *19*, 346-356.
- Doyle, M.P.,** (1995). Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, *12*, 421-468.

- Doyle, M. P., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L.,** (2010). Catalytic Carbene Insertion into C $\alpha$ -H Bonds. *Chemical Reviews*, 2, 704-724.
- Doyle, M.P., Griffin, J.H., Bagheri, V., Dorow, R.L.,** (1984). Correlations between Catalytic Reactions of Diazo Compounds and Stoichiometric Reactions Transition Metal Carbenes with Alkenes. Mechanism of the Cyclopropanation Reaction. *Organometallics*, 3, 53-61.
- Doyle, M.P., van Leusen, D.,** (1982). Rearrangements of Oxocyclopropanecarboxylate Esters to Vinyl Ethers. Disparate Behaviour of Transition Metal Catalysts. *Journal of Organic Chemistry*, 47, 5326-5339.
- Doyle, M. P., Westrum, L.J., Wolthuis, W.N.E., See, M.M., Boone, W.P., Bagheri, V., Pearson, M.,** (1993). Electronic and Steric Control in Carbon-Hydrogen Insertion Reactions of Diazoacetates Catalyzed by Dirhodium (II) Carboxylates and Carboxamides. *Journal of the American Chemical Society*, 115, 958-964.
- Dworschak, H., Weygand, F.,** (1968). Reaktionen des Trifluoracetyläthoxycarbonylcarbens, III. Heterocyclenbildung und Photodimerisierung bei der Umsetzung mit Aceton, *Chemische Bericht*, 101, 289-301.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S.,** (1990). *Organic Chemistry*, 20, 921.
- Gaba, M., Singh, S., Mohan, C.** (2014). Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 494-505.
- Garner, P., Dogan, Ö., Youngs, W. J., Kennedy, V. O., Protasiewicz, J., Zaniewski, R.,** (2001). Stereocontrolled 1,3-dipolar cycloadditions using oppolzer's camphor sultam as the chiral auxiliary for carbonyl stabilized azomethine ylides, *Tetrahedron*, 57, 71
- Garrison, J. C., Youngs, W. J.,** (2005). Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure and Application, *Chemical Reviews*, 105, 3978-4008
- Giorgi-Renault, S., Renault, J., Baron, M., Gebel-Servolles, P., Delic, J., Cros, S., Paoletti, C.,** (1988). Heterocyclic quinones XIII. Dimerization in the series of 5,8-quinazolinediones: Synthesis and anti tumor effects of bis(4-amino-5,8-quinazolinediones). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 36(10), 3933-3947.
- Gois, P.M.P., Afonso, C.A.M.,** (2003). Regio- and Stereoselective Dirhodium (II) Catalysed Intramolecular C-H Insertion Reactions of  $\alpha$ -Diazo- $\alpha$ (Dialkoxylphosphoryl)cetamides and Acetates, *European Journal of Organic Chemistry*, 19, 3798-3810.

- Grohmann, M., Maas, G.,** (2007). Ruthenium Catalysts for Carbenoid Intramolecular C–H Insertion of 2-Diazoacetoacetamides and Diazomalonic Ester Amides. *Tetrahedron*, *63*, 12172–12178.
- Houseweart M. K., Pennacchio L. A., Vilaythong A., Peters C., Noebels J. L., Myers R. M.,** (2003). Cathepsin B but not cathepsins L or S contributes to the pathogenesis of Unverricht-Lundborg progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Journal of Neurobiology*, *56*, 315–27.
- Ishizeki, S., Ohtsuka, M., Irinoda, K., Kukita, K., Nagaoka, K., Nakashima, T.,** (1987). Azinomycins A and B, New Antitumor Antibiotics, *The Journal of Antibiotics*, *40*, 60.
- Köroğlu, E., Güleç, C.,** (2007). Psikiyatri Temel Kitabı, İkinci Baskı, Ankara: HYB Basım Yayın.
- Kuo, M., Yürek, D., Mızsak, S.,** (1989). Antibiotics Produced by Streptomyces Ficellus, *The Journal of Antibiotics*, *42*, 357.
- March, P., Huisgen, R.,** (1982). Carbonyl Ylides from Aldehydes and Carbene, *Journal of the American Chemical Society*, *104*, 4952.
- Mendal, W., Tornoøe, C.W.,** (2008). Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, *Chemical Reviews*, *108*, 2952-3015.
- Nakamura, E., Yoshikai, N., Yamanaka, M.,** (2002). Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate, *Journal of the American Chemical Society*, *124*, 7181-7192.
- Özkan H.,** (2019), N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, *14*(2), 384-394.
- Padwa, A., Austin, D.J., Price, A.T., Semones, M.A., Doyle, M.P., Protopopova, M.N., Winchester, W.R., Tran, A.,** (1993). Ligand effects on dirhodium (II) carbene reactivities. Highly effective switching between competitive carbenoid transformations, *Journal of the American Chemical Society*, *115*, 8669-8680.
- Reddy, P.R., Shilpa, A., Raju, N.,** (2011). Raghavaiah, P., *Journal Inorganic Biochemistry*, *105*, 1603.
- Sankararaman, S.,** (2005). Pericyclic Reactions - Reactions, Applications and Theory, *WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim*, 1750.

- Sinde, E., Carballo, J.,** (2000). Attachment of *Salmonella* spp. and *Listeria monocytogenes* to stainless steel, rubber, and polytetrafluorethylene. The influence of free energy and the effect of commercial sanitizers. *Food Microbiology*, 17, 439-47.
- Sweeney, J. B.,** (2002). Aziridines: epoxides' ugly cousins? *Chemical Society Reviews*. 31, 247.
- Taber, D. F., Petty, E.H., Ramon, K.,** (1985). Enantioselective Ring Construction: Synthesis of (+)  $\alpha$ -Cupareone, *Journal of the American Chemical Society*, 107, 196-99
- Tomilov, Y. V., Dokichev, V. A. Dzihemilev, U. M., Defenov O. M.,** (1993). Catalytic Decomposition of Diazomethane as a General Method for the Methylenation of Chemical Compounds, *Russian Chemical Reviews*., 62, 799-828
- Tsuchida, T., Iinuma, H., Kinoshita, N., Ikeda, T., Sawa, T., Hamada, M., Takeuchi, T.,** (1995). Azicemicins A and B, a New Antimicrobial Agent Produced by Amycolatopsis, *The Journal of Antibiotic*, 48(3), 217.
- Vedejs, E., Meier, G.P., Snoble, K.A.J.,** (1981). Low-Temperature Characterization of the Intermediates in the Wittig Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 2823-2831.
- Verma, A., Joshi, S., Singh, D.,** (2013). Imidazole: Having Versatile Biological Activities. *Journal of Chemistry*, 1-12.
- Wang, J., Stefane, B., Jaber, D., Smith, J.A., Vickery, C., Diop, M., Sintim, H.O.,** (2010). Remote C-H Functionalization: Using the N-O Moiety as an Atom Economical Tether to Obtain 1,5- and the Rare 1,7-C-H Insertions. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 49, 3964-3968.
- Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K.** (2006). Advances in Nitrogen Transfer Reactions Involving Aziridines, *Accounts of Chemical Research*, 39, 194.
- Woodward, R. B., R, Hoffmann,** (1969). The Conservation of Orbital Symmetry, *Angewandte Chemie International Edition*, 8, 781.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

SOYADI, Adı : AYVAZ, Tolga

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Hitit Üniversitesi/ Kimya Mühendisliği Bölümü	2018
Lise	Sema Cengiz Büberci And. Mes. ve Kız Mes. Lisesi (Bilişim Teknolojileri / Ağ İşletmenliği )	2010

### Yabancı Dil

İngilizce