



**Floresan Özellik Gösteren Sin-Biman ve Flavon  
Bileşiklerinin Sentezlenmesi Ve Foto-Fiziksel  
Özelliklerinin Belirlenmesi**

**Program Kodu: 1001**

**Proje No: 113Z157**

Proje Yürütücüsü:  
**Doç. Dr. Mustafa EMRULLAHOĞLU**

Bursiyer(ler):  
Ceren CANTÜRK  
Hüseyin ZEYBEK

KASIM 2015  
İZMİR



## ÖNSÖZ

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 113Z157 proje numarası ile desteklenmiştir. Proje kapsamında floresan özellik gösteren "sin"-biman ve flavon bileşikleri sentezlenmiş ve elde edilen ürünlerin foto fiziksel özellikleri incelenmiştir.



## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ .....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	2
3. ARAÇ GEREÇ .....	6
3.1. Genel .....	6
3.2. Sentez Yöntemi.....	6
3.2.1. Uç Alkin bileşiklerinin sentezi (Sonagashira Tepkimesi) .....	6
1.1.1. Propiyolat bileşiklerinin sentezi-(1) .....	7
1.1.1. Pirazol bileşiklerinin sentezi-(2) .....	8
1.1.1. Alkinoik asit bileşiklerinin sentezi-(3) .....	9
3.2.2. Flavon bileşiklerinin sentezi-(6) .....	10
1.1.1. 2-Halobenzoil klorür bileşiklerinin sentezi-(7) .....	12
1.1.2. (2-Halobenzoil)-pirazol bileşiklerinin sentezi-(8): .....	12
3.2.3. Benzo-biman bileşiklerinin sentezi-(9): .....	13
4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	26
4.1. Flavon Bileşiklerinin Optimizasyon Çalışmaları .....	26
4.2. Flavon Bileşiklerinin Fotofiziksel Özelliklerin İncelenmesi.....	36
4.3. Benzo Yapısında Biman Türevlerinin Bakır Katalizörleri ile Sentezlenmesi: Optimizasyon ve Diğer Çalışmalar .....	44
4.4. Benzo-Biman Bileşiklerinin Fotofiziksel Özelliklerin İncelenmesi .....	52
5. SONUÇ .....	58



## Tablolar Listesi

<b>Tablo 1:</b> Ticari olarak bulunan biman türevleri .....	5
<b>Tablo 2:</b> Proje kapsamında sentezlenen uç alkin bileşikleri .....	7
<b>Tablo 3:</b> Proje kapsamında sentezlenen propiyolat bileşikleri .....	8
<b>Tablo 4:</b> Proje kapsamında sentezlenen pirazol bileşikleri .....	8
<b>Tablo 5:</b> Proje kapsamında sentezlenen alkinoik asit bileşikleri .....	9
<b>Tablo 6:</b> Proje kapsamında sentezlenen okzazin bileşikleri .....	11
<b>Tablo 7:</b> Proje kapsamında sentezlenen (2-halobenzoil)-pyrazol bileşikleri .....	13
<b>Tablo 8:</b> Proje kapsamında sentezlenen benzo biman bileşikleri .....	14
<b>Tablo 9:</b> Bileşik (4)'ün optimizasyonu.....	27
<b>Tablo 10:</b> Altın katalizörlüğündeki halkalaşma tepkimeleri .....	28
<b>Tablo 11:</b> Paladyum ve bakır kompleksleri ile halkalaşma tepkimeleri .....	29
<b>Tablo 12:</b> Baz eşliğinde gerçekleştirilen kenetlenme-halkalaşma tepkimelerinin optimizasyonu .....	30
<b>Tablo 13:</b> Farklı karboksilik asit türevleri ile kenetlenme-halkalaşma tepkimeleri .....	33
<b>Tablo 14:</b> Elde edilen okzazin bileşiklerinin kuantum verimleri.....	42
<b>Tablo 15:</b> Elde edilen okzazin bileşiklerinin ekstinksiyon katsayıları .....	43
<b>Tablo 16:</b> Benzo-biman bileşiklerinin sentezi için gerekli bileşiklerin incelenmesi .....	46
<b>Tablo 17:</b> Cul miktarının tepkime verimine etkisi.....	46
<b>Tablo 18:</b> Çözücünün tepkime verimine etkisi.....	47
<b>Tablo 19:</b> Tepkime sıcaklığının verime etkisi .....	48
<b>Tablo 20:</b> Ligandın tepkime verimine etkisi .....	49
<b>Tablo 21:</b> Bazın tepkime verimine etkisi.....	50
<b>Tablo 22:</b> Farklı halojenürlerin tepkimeye etkisi .....	50
<b>Tablo 23:</b> Farklı (2-iyodobenzoil)-pyrazol bileşiklerinin halkalaşma tepkimeleri	51
<b>Tablo 24:</b> Elde edilen benzo biman bileşiklerinin kuantum verimleri.....	57
<b>Tablo 25:</b> Elde edilen benzobiman bileşiklerinin ekstinksiyon katsayıları .....	57



## Şekiller Listesi

<b>Şekil 1:</b> Biman bileşiklerinin ilk sentezi.....	1
<b>Şekil 2:</b> “Sin” ve “anti” biman bileşikleri .....	1
<b>Şekil 3:</b> Kosower’in yöntemiyle biman bileşiklerinin sentezi .....	2
<b>Şekil 4:</b> Biman bileşiklerinin Fischer karbenleri ile sentezi.....	2
<b>Şekil 5:</b> Floresan etiketleyici biman bileşikleri .....	3
<b>Şekil 6:</b> a) (2-Piridil)ditiyobiman bileşiğinin tiyoller ile tepkimesi. b) T4 lizom proteininin (2-Piridil)ditiyobiman ile tepkimesinden sonra sekonder yapısal modeli. ....	4
<b>Şekil 7:</b> Biman bileşiklerinin H <sub>2</sub> S sensörü olarak kullanımları. ....	4
<b>Şekil 8:</b> Uç alkin bileşiklerinin sentez yöntemi .....	6
<b>Şekil 9:</b> Propiyolat bileşiklerinin sentez yöntemi.....	7
<b>Şekil 10:</b> Pirazol bileşiklerinin sentez yöntemi.....	8
<b>Şekil 11:</b> Alkinoik asit bileşiklerinin sentez yöntemi.....	9
<b>Şekil 12:</b> Sentezi başarısız olan alkinoik asit bileşikleri. ....	10
<b>Şekil 13:</b> Okzazin bileşiklerinin sentez yöntemi.....	10
<b>Şekil 14:</b> Benzoil klorür bileşiklerinin sentezi.....	12
<b>Şekil 15:</b> (2-Halobenzoil)-pyrazol bileşiklerinin benzoik asit ile sentezi.....	12
<b>Şekil 16:</b> (2-Halobenzoil)-pyrazol bileşiklerinin benzoil klorür ile sentezi .....	13
<b>Şekil 17:</b> Benzo-biman bileşikleri için sentez yöntemi .....	14
<b>Şekil 18:</b> Biman bileşiklerinin sentezi için öngördüğümüz yeni yöntem .....	26
<b>Şekil 19:</b> Optimizasyon çalışmaları için belirlenen bileşikler.....	26
<b>Şekil 20:</b> Altın katalizörleri ile halkalaştırma tepkimesi .....	28
<b>Şekil 21:</b> Paladyum katalizörlüğünde kenetlenme-halkalaşma tepkimesi.....	29
<b>Şekil 22:</b> X-ışını kristalografisi sonucu elde edilen okzazin bileşiği.....	31
<b>Şekil 23:</b> Okzazin bileşiğinin konjuge sistemi .....	32
<b>Şekil 24:</b> Öngörülen tepkime mekanizması.....	32
<b>Şekil 25:</b> Metal katalizörlüğünde oluşan ara ürün mekanizması.....	33
<b>Şekil 26:</b> Okzazin sentezi için kullanılan literatür yöntemi. ....	33
<b>Şekil 27:</b> Bakır katalizörlüğünde halkalaşma tepkimesi.....	44
<b>Şekil 28:</b> Ullmann tepkimelerinin genel şeması.....	44
<b>Şekil 29:</b> 2-Kloro-N-fenil benzohidrazid bileşiğinden indazol bileşiğinin sentezi	45
<b>Şekil 30:</b> 2'-Bromoasetofenon bileşiğinden indazol sentezi.....	45
<b>Şekil 31:</b> Optimizasyon çalışmalarında kullanılacak reaktant ve hedef ürün .....	45
<b>Şekil 32:</b> Bakır katalizörünün ligand ve baz ile aktifleştirilmesi. ....	48



1,5-Diazabisiklo[3.3.0]oktadiendion (kısa adıyla 9,10-diokzabiman ya da “biman”) yapıları önemli kimyasal, foto-kimyasal ve foto-fiziksel özelliklere sahip küçük heterosiklik yapıdaki bileşiklerdir. Biman bileşiklerinin iki yapısal izomer (“**sin**” ve “**anti**”) bulunmaktadır. “**Sin**” yapısındaki biman bileşikleri yüksek kuantum verimlerine sahiptir ve güçlü floresan ışıması yapmaktadırlar. Biman bileşikleri oldukça foto-kararlı ve biyo-uyumlu olmaları sebebiyle biyolojik sistemlerde floresan işaretleyici olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Biman bileşiklerinin sentez yöntemleri üzerine oldukça az çalışma bulunmaktadır ve mevcut yöntemlerin zorluğu yeni yöntemlere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Bu projede farklı kimyasal yapılarda biman bileşiklerinin sentezlenebilmesi için yeni ve özgün kimyasal yöntemler tasarlanmıştır.

Tek bir tepkime kabında kenetlenme-halkalaşma tepkimesi üzerinden sentezlenen bileşiklerinin yapılan analizler sonucunda kimyasal yapısı X-ışını kırınımı ölçümleri ile aydınlatılmış ve beklenmedik bir şekilde Biman olarak öngörülen edilen ürünlerin Flavon türevleri olduğu anlaşılmıştır. Konjuge sisteme sahip floresan özellik gösteren Flavon bileşiklerin foto-fiziksel özellikleri incelenmiştir.

Projenin ikinci aşamasında ise benzo yapısında Biman bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Literatürde son derece güç yöntemlerle ve çok düşük verimlerle sentezlenebilen Biman bileşikleri bu çalışmada bakır metal tuzları ile yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** BİMAN, Flavon, Bakır



## ABSTRACT

1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (shortly 9,10-dioxabimanes or "bimanes") are small heterocyclic structures which have important chemical, photochemical and photophysical properties. There are two existing structural isomers for bimane compounds ("syn" and "anti"). The syn-isomers have strong UV absorption properties and high quantum yields and are highly fluorescent. Bimane compounds are widely used for fluorescent labeling in biological systems because of their high photo-stability and bio-compatibility. Because of the general difficulties in their preparation new methodologies are high in demand.

In this project, we designed new strategies based on the utilization of metal catalysis for the synthesis of bimane compounds. Bimanes, which in the literature are synthesized with extreme difficulties and low yields were synthesized in this work through simple and efficient protocols that employ certain copper species. We further investigated the photophysical properties for all newly synthesized bimane derivatives.

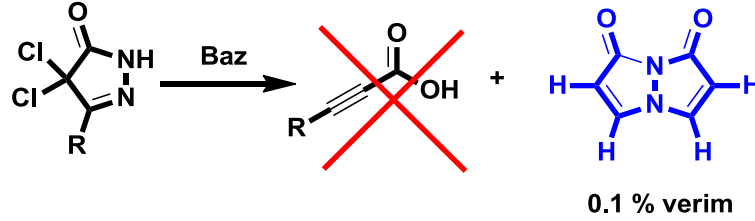
In the first part of the project, one-pot synthesis of bimane compounds were studied. Surprisingly, the structure of isolated compound was deduced from X-ray diffraction experiment as Flavone derivative. During the project, a range of new Flavone derivatives were synthesized and their photophysical properties were investigated carefully.

In the second part of this project, a wide range of benzo derived Bimane derivatives were prepared by the aid of copper species and ligands

**Keywords :** BIMANE, Flavone, Copper

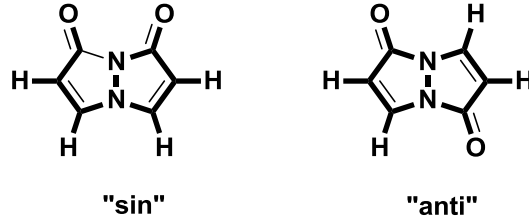
## 1. GİRİŞ

1,5-Diazabisiklo[3.3.0]oktadienedion (kısa adıyla 9,10-diokzabiman ya da "biman") yapıları 1900 yılların başında ilk olarak Carpino tarafından 2-alkinoik asit bileşiklerinin 4,4-dikloro-3-pirazolin-5-on bileşikleri kullanılarak sentezlenmesi sırasında tesadüfen keşfedilmiştir (Şekil 1).<sup>[1]</sup> Bu keşif ile kimya literatürüne çeşitli özellikleri olan oldukça kararlı bir floresan molekül kazandırılmış oldu.



**Şekil 1:** Biman bileşiklerinin ilk sentezi

"Sin" ve "Anti" olmak üzere iki yapısal izomeri bulunan biman bileşikleri önemli fotofiziksel özelliklere sahiptirler (Şekil 2). Özellikle "Sin" yapısındaki bileşikler güçlü UV soğurma özellikleri ve yüksek kuantum verimlerine sahip olmalarından dolayı kuvvetli ve keskin floresan ışması yapmaktadırlar. Yüksek foto kararlılıkları ve biyo uyumlulukları sayesinde farklı yapılardaki biman bileşikleri biyolojik sistemlerde yapılan görüntüleme işlemlerinde floresan işaretleyici olarak sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>[2]</sup>



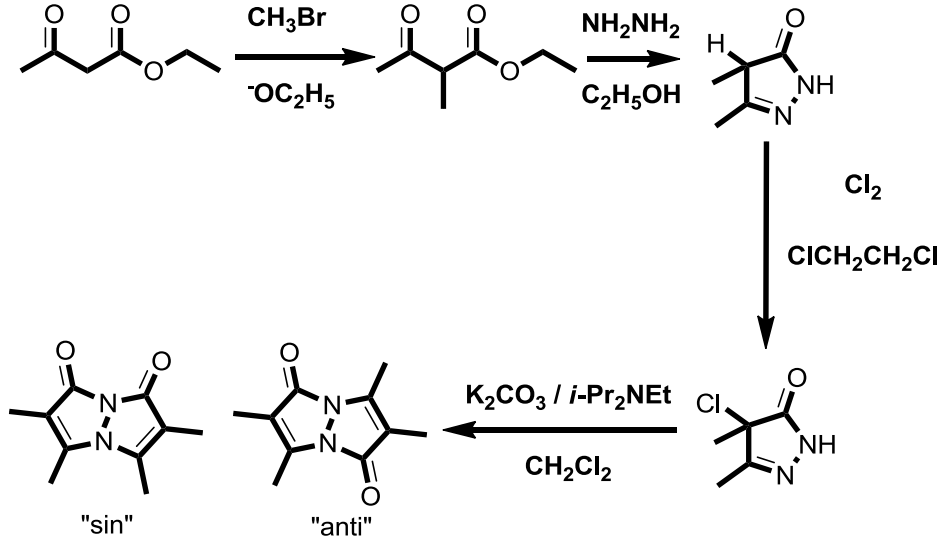
**Şekil 2:** "Sin" ve "anti" biman bileşikleri

Ancak biman bileşiklerinin sentezi için yalnızca iki yöntem bilinmektedir ve bu yöntemlerde kullanılan kimyasalların gerek yüksek maliyetleri gerekse tehlikeli oluşları alternatif yöntemlere duyulan ihtiyacı artırmışlardır. Öte yandan biman bileşiklerinin ticari olarak tedarik edilmesi son derece maliyetlidir. Yüksek maliyetlerin temel sebebi ise biman türevlerinin sentezlenmesinde karşılaşılan zorluklardır.<sup>[3-4]</sup>



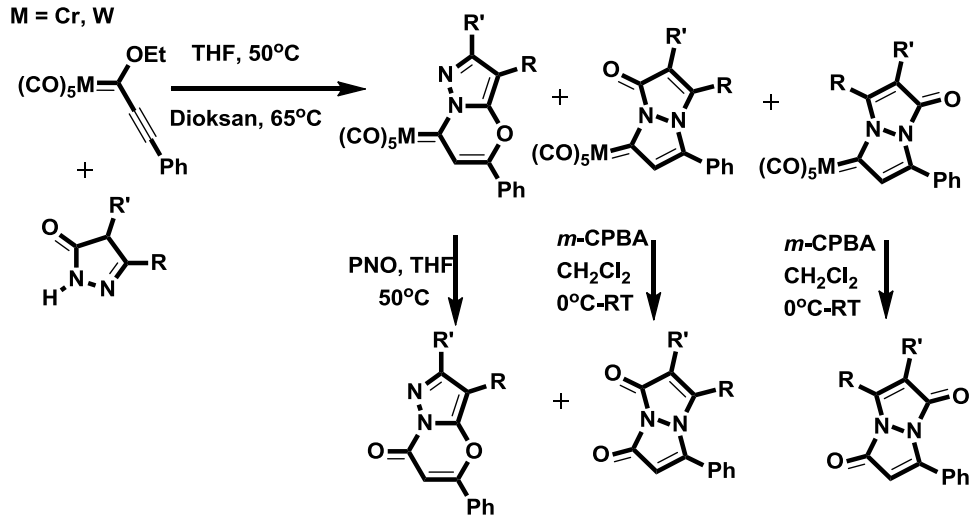
## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Literatürde bulunan sentez yöntemleri incelendiğinde biman bileşiklerinin yalnızca iki farklı yöntem ile elde edilebildiği görülmektedir. Bu yöntemlerden ilki Kosower ve çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir (Şekil 3).<sup>[3]</sup> Aşağıdaki şekilde da gösterildiği gibi bu sentez için yüksek reaktiflikteki alkoksit bileşikleri ve oldukça zararlı klor gazı kullanılmaktadır.



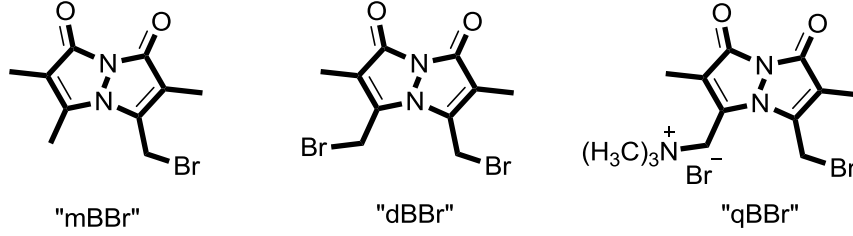
**Şekil 3:** Kosower'in yöntemiyle biman bileşiklerinin sentezi

Diğer bir yöntemde ise biman bileşikleri Fischer karbenleri kullanılarak elde edilmiştir (Şekil 4).<sup>[4]</sup> Ancak yukarıdaki tepkimede görüldüğü gibi biman bileşiklerinin yanı sıra farklı yapılar da pirazol türevleri oluşmaktadır. Bu yöntem seçici olmamakla birlikte, stokiometrik miktarda krom ve tungsten metallerinin kullanımını gerektirmektedir. Karben bileşiklerinin hassaslığı ve hazırlanmasının zor olması bu yöntemin zayıf noktalarıdır.



**Şekil 4:** Biman bileşiklerinin Fischer karbenleri ile sentezi

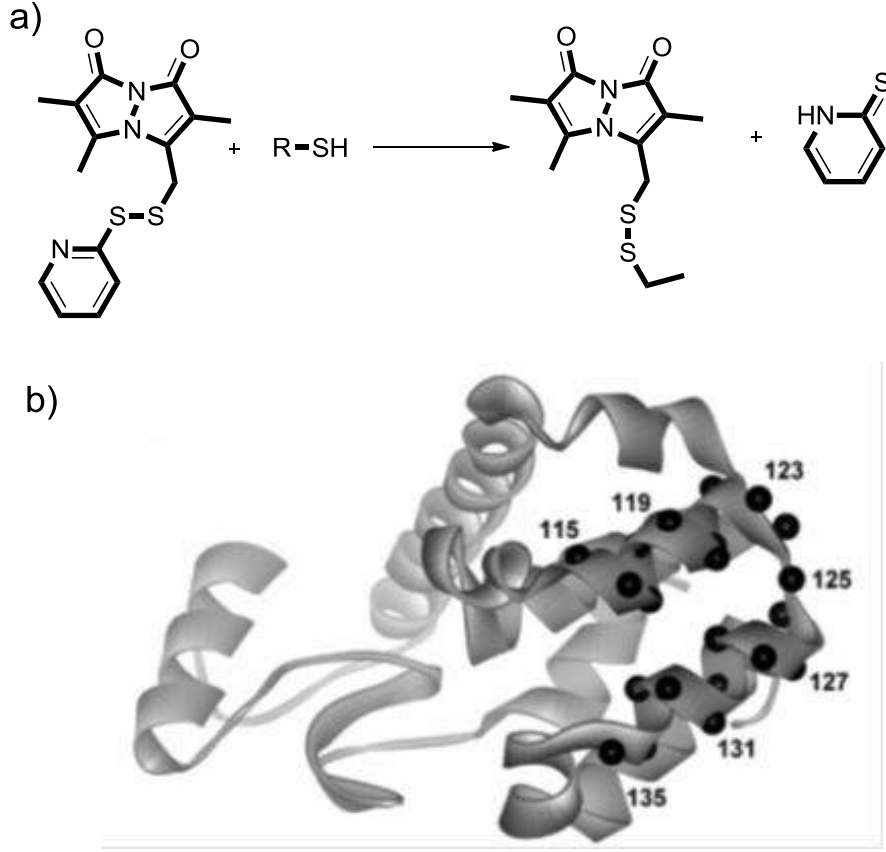
Yukarıda gösterilen sentez yöntemleri ile elde edilen biman bileşiklerinin çeşitli alanlardaki uygulamalarına sıklıkla rastlanmaktadır. Kosower ve çalışma grubu 1979 yılında biman yapılarını floresan etiketleme ajanı olarak başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Bu çalışmada mono/dibromo biman ve monobromotrimethylamonyumbiman bileşikleri ile hemoglobin (reaktif tiyol grupları), membran proteinlerin ve kırmızı kan hücrelerindeki glutatyon bileşiği fizyolojik koşullarda etiketlenmiştir (Şekil 5).<sup>[5]</sup>



**Şekil 5:** Floresan etiketleyici biman bileşikleri

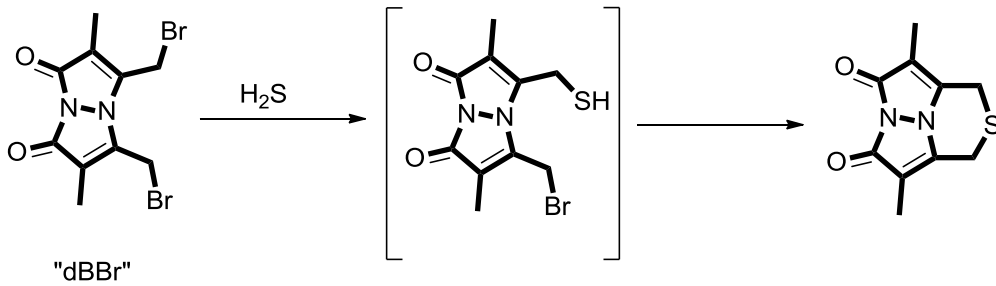
Bu çalışmanın sonrasında da Kosower ve çalışma grubunun biman bileşikleri üzerine hem farklı bimanların sentezi hem de fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi üzerine çeşitli çalışmalar gerçekleştirmişlerdir.<sup>[6]</sup> Ayrıca yine Kosower ve grubu yukarıda gösterilen halojenlenmiş biman bileşiklerinin çeşitli tiyoller ile olan tepkimelerinin kinetik çalışmalarını detaylı bir şekilde incelemişlerdir.<sup>[7]</sup>

Detaylı bir literatür incelemesi yapıldığında Biman bileşiklerinin özellikle floresan etiketleyici olarak sıklıkla kullanıldığı gözlemlenmektedir. Örneğin Mansoor ve Farrens'in 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada 25 farklı T4 lizozom proteini (2-pridil)ditiyobiman floroforu ile etiketlenmiş ve proteinlerin yapıları belirlenmiştir (Şekil 6).<sup>[8]</sup>



**Şekil 6:** a) (2-pridil)ditiyobiman bileşiğinin tiyoller ile tepkimesi. b) T4 lizom proteininin (2-pridil)ditiyobiman ile tepkimesinden sonra sekonder yapısal modeli.

Biman bileşiklerinin floresan etiketleyici olarak kullanılmalarının yanı sıra uygun şekilde türevlendirildiklerinde floresan sensör olarak kullanımları da mümkündür (Şekil 7). Pluth ve Kevil 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada monobromo biman ve dibromo biman bileşiklerinin  $H_2S$  bileşiğine karşı duyarlılıklar incelenmiş ve dibromo biman bileşiğinin çok daha düşük saptama limitine sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>[9]</sup>

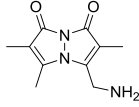
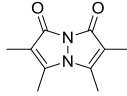
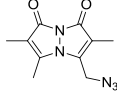
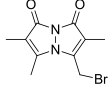
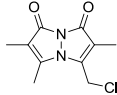


**Şekil 7:** Biman bileşiklerinin  $H_2S$  sensörü olarak kullanımları.

Tüm bu özellikleri ile oldukça geniş bir kullanım alanı olan biman bileşiklerinin sentezi büyük bir öneme sahiptir. Bir bileşiğin yaygın olarak kullanılabilmesi için

tüm özelliklerinin yanı sıra en önemli faktörlerin başında kolay elde edilebilir ya da sentezlenebilir olması gelmektedir. Ancak yukarıda bahsedilen sentez yöntemlerinin zorluğu ve ürün çeşitliliğine karşı olanak sağlamamaları, ayrıca Tablo 1’de verilen etiketleme ajanı olarak piyasada bulunan biman bileşiklerinin oldukça yüksek fiyatlara temin edilmesi bu alanda önemli bir sorun doğurmuştur.<sup>[10]</sup>

**Tablo 1:** Ticari olarak bulunan biman türevleri

Ticari adlandırılması	Biman	Fiyat; Aldrich
1 3-Aminomethyl-2,5,6-trimethyl-1 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i> ]pyrazole-1,7-dione, Aminobimane		5mg; 315 euro
2 2,3,5,6-Tetramethyl-1 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i> ]pyrazole-1,7-dione, 3,4,6,7-Tetramethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,6-diene-2,8-dione		10 mg; 45 euro
3 3-Azidomethyl-2,5,6-trimethyl-1 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i> ]pyrazole-1,7-dione, Azidobimane		5mg; 18 euro
4 Monobromobimane		100 mg; 336 euro
5 Chlorobimane		100 mg; 685 euro

Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla “sin” biman bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem öngördük ve proje kapsamında çeşitli biman bileşiklerini sentezledik.

### 3. ARAÇ GEREÇ

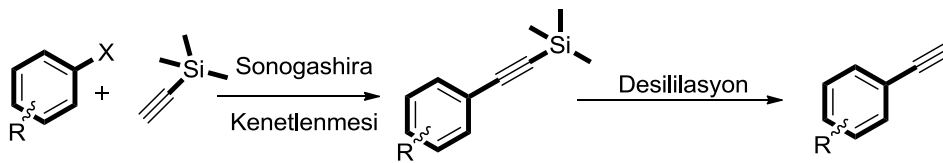
#### 3.1. Genel

Kullanılan tüm reaktifler ve çözücüler ticari tedarikçilerden (Aldrich ve Merck) satın alınmıştır. Dimetilsulfoksit daha fazla saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Tetrahidrofuran ve diklorometan çözücülerini 400 °C'de aktifleştirilmiş 3A moleküler elek ile kurutulmuş kullanılmıştır. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları bir Varian VnmrJ 400 cihazı ile ölçülmüştür. FT-IR ölçümleri Perkin Elmer spectrum 100 cihazı ile yapılmıştır. UV absorpsiyon spektrumları, Shimadzu UV - 2550 Spektrofotometre kullanılarak elde edilmiştir. Floresans emisyon spektrumları, Varian Cary Eclipse Floresans spektrofotometre kullanılarak elde edilmiştir.

#### 3.2. Sentez Yöntemi

##### 3.2.1. Uç Alkin bileşiklerinin sentezi (Sonogashira Tepkimesi)

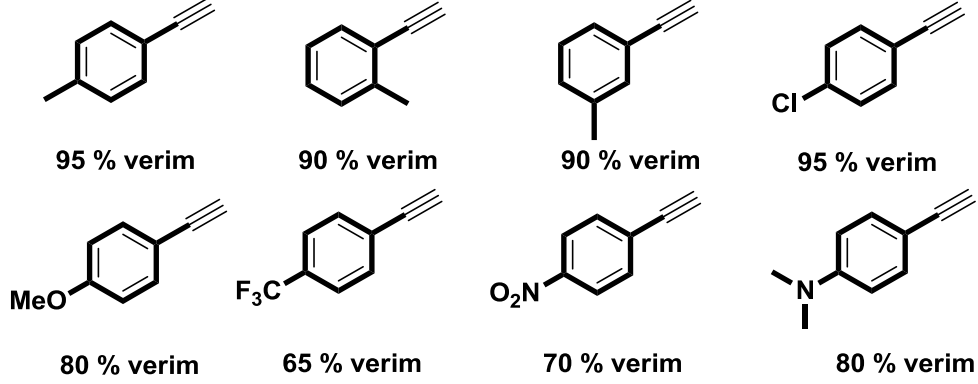
Tüm tepkimeler argon gazı altında ve 50°C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. İlk olarak aril halojenür (5.8 mmol) bileşiği iki boyunlu balon içerisine 20 dakika argon gazı ile degaze edilmiş trietilamin (25mL) ile çözülerek eklenmiştir. Bu solüsyon içerisine sırasıyla katalitik miktarda Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (79 mg, 0.12 mmol) ve CuI (11 mg, 0.06 mmol) eklenmiş tepkime argon gazı ortamında on dakika kadar çevrilmiştir. Sonrasında 1.2 ekivalen trimetilsilasetilen eklenmiş ve tepkime tüm reaktant tükenene kadar çevrilmiştir. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen tepkime başlangıç maddesi tükendiğinde sonlandırılmıştır. Çözücü döner buharlaştırıcı ile düşük vakum ortamında uzaklaştırıldıktan sonra diklorometan ile ekstrakte edilmiş ve susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılarak kurutulmuştur. Tekrardan konsantre hale getirilen tepkime karışımı kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saflandırılan sililli ürün 25 mL metanol içerisinde çözülmüş ve tepkime ortamına 97 mg, 0.7 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklenerek argon altında 2 saat kadar çevrilmiştir. Başlangıç maddesinin tükenmesi ile tepkime sonlandırılmış ve çözücü buharlaştırılmıştır. Uç alkin bileşiği kolon kromatografisi sonucunda saf olarak elde edilmiştir.



Şekil 8: Uç alkin bileşiklerinin sentez yöntemi

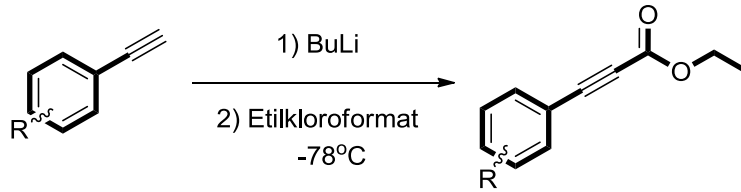
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen uç alkin bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2). Sentezlenen bileşikler karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve literatürle aynı sonuçlar alınmıştır.<sup>[11-13]</sup>

**Tablo 2:** Proje kapsamında sentezlenen uç alkin bileşikleri



### 3.2.2. Propiyolat bileşiklerinin sentezi-(1)

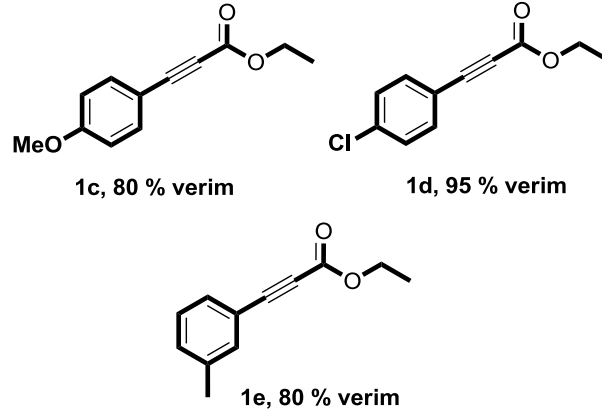
Propiyolat bileşiklerinin sentezi için literatür prosedürü kullanılmıştır. Uç alkin bileşiği (7.7 mmol) kuru tetrahidrofuran çözücüsü ile iki boyunlu balon içerisine alınmış ve  $-78^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulmuştur. Tepkime ortamına (1.6M hekzan içerisinde, 8.1mmol, 5.1mL) bütillityum solüsyonu damla damla eklenmiştir ve bir saat bu sıcaklıkta çevrilmiştir. Sonrasında etil kloroformat bileşiği (1M, 9.7 mmol, 0.9 mL) yine  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de damla damla eklenmiş ve tepkime 2 saat kadar çevrilmiştir. Üzerine  $\text{H}_2\text{O}$  eklenerek sonlandırılan reaksiyon dietileter kullanılarak ekstrakte edilmiş ve  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulmuştur. Propiyolat bileşiği kolon kromatografisi sonucunda saf olarak elde edilmiştir.



**Şekil 9:** Propiyolat bileşiklerinin sentez yöntemi.

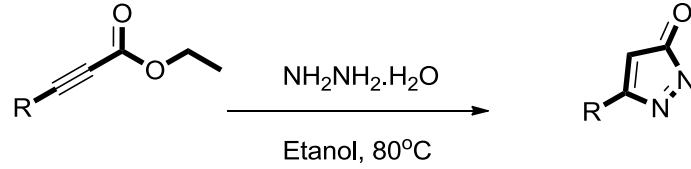
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen propiyolat bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 3). Sentezlenen bileşikler karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve literatürle aynı sonuçlar alınmıştır.<sup>[11-13]</sup>

**Tablo 3:** Proje kapsamında sentezlenen propiyolat bileşikleri



### 3.2.3. Pirazol bileşiklerinin sentezi-(2)

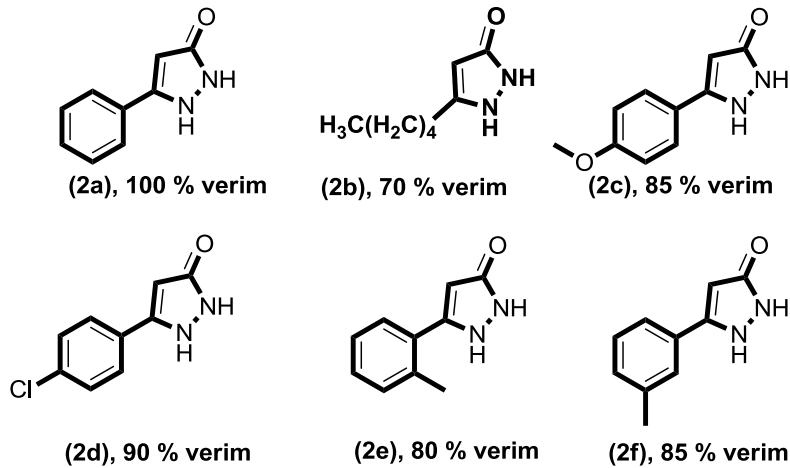
Tepkime argon ortamında geri soğutucu altında reflüks sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen propiyolat bileşiği etanol içerisinde çözülerek 80°C sıcaklığa konulmuştur. Sonrasında tepkime ortamına 0.4 mL hidrazin hidrat bileşiği (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 50-60 % v/v) eklenmiş ve 24 saat çevrilmiştir. 24 saat sonucunda oluşan çökelti soğuk etanol ile süzülmüş ve vakum altında kurutulmuştur. Hedeflenen pirazol bileşikleri daha fazla işlem yapılmadan saf olarak sentezlenmişlerdir.



**Şekil 10:** Pirazol bileşiklerinin sentez yöntemi.

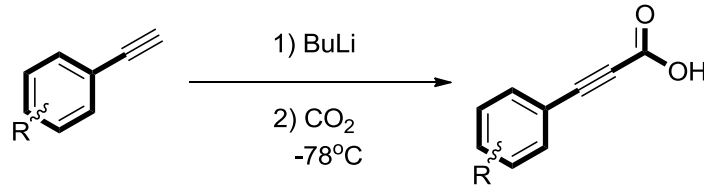
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen pirazol bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Proje kapsamında sentezlenen pirazol bileşikleri



### 3.2.4. Alkinoik asit bileşiklerinin sentezi-(3)

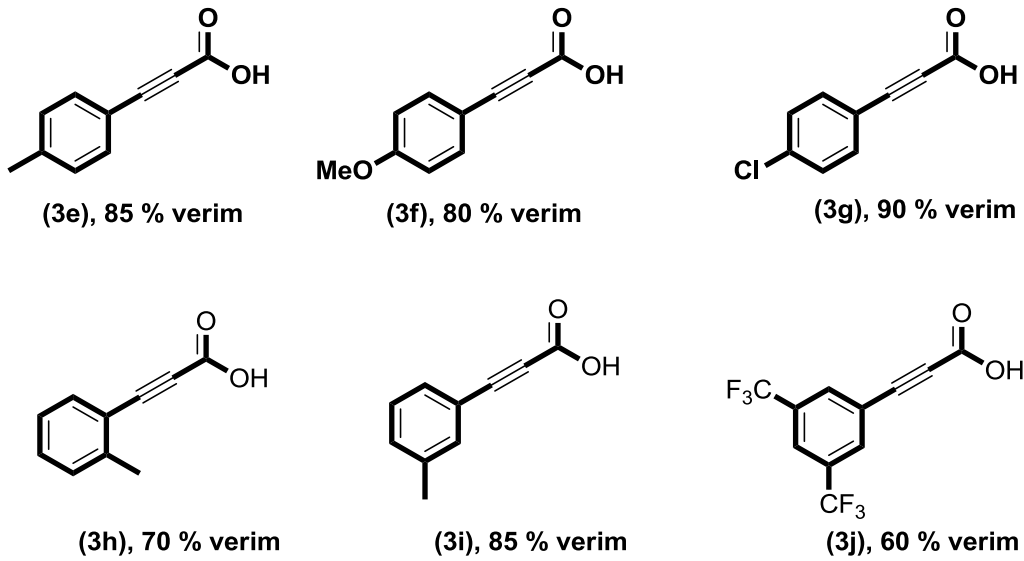
Alkinoik asit bileşiklerinin sentezi için literatür prosedürü kullanılmıştır. Uç alkin bileşiği (7,7 mmol) kuru tetrahidrofuran çözücüsü ile iki boyunlu balon içerisine alınmış ve  $-78^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulmuştur. Tepkime ortamına (1.6M hekzan içerisinde, 8,5 mmol, 5,3 mL) bütilliyum solüsyonu damla damla eklenmiştir ve bir saat bu sıcaklıkta çevrilmiştir. Sonrasında  $-78^{\circ}\text{C}$  sıcaklığındaki tepkime karışımı içerisinden yüksek saflıkta karbondioksit gazı yarım saat süre ile geçirilmiştir ve tepkime 24 saat süre ile döndürülmüştür. Üzerine  $\text{H}_2\text{O}$  eklenerek sonlandırılan reaksiyon dietileter kullanılarak ekstrakte edilmiş ve  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulmuştur. Alkinoik asit bileşiği kolon kromatografisi (Hekzan:Etil asetat sistemi) sonucunda saf olarak elde edilmiştir.



**Şekil 11:** Alkinoik asit bileşiklerinin sentez yöntemi

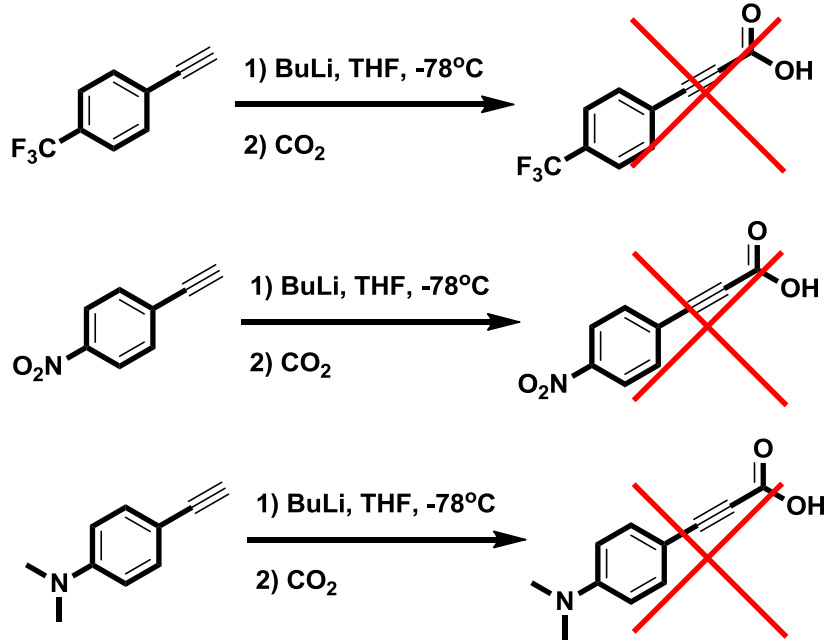
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen alkinoik asit bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5). Sentezlenen bileşikler karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve literatürle aynı sonuçlar alınmıştır.<sup>[12,13]</sup>

**Tablo 5:** Proje kapsamında sentezlenen alkinoik asit bileşikleri



Bu bileşiklerin yanı sıra aşağıdaki tepkimelerde de aynı yöntem kullanılmış ancak başarı sağlanamamıştır (Şekil 12).

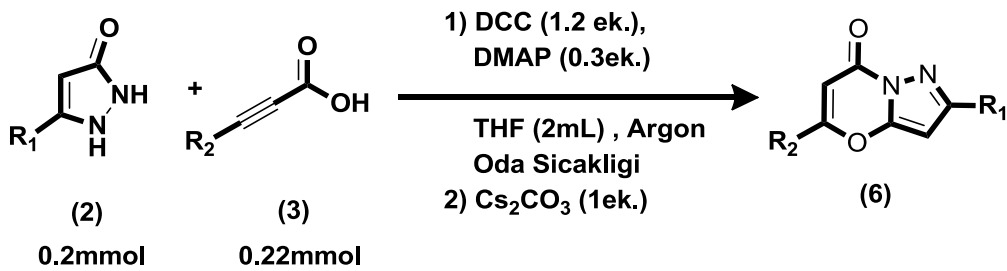




**Şekil 12:** Sentezi başarısız olan alkinoik asit bileşikleri.

### 3.2.5. Flavon bileşiklerinin sentezi-(6)

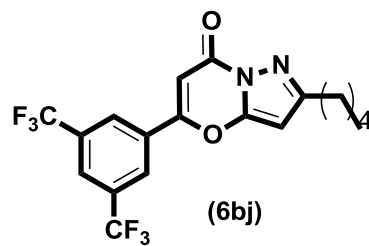
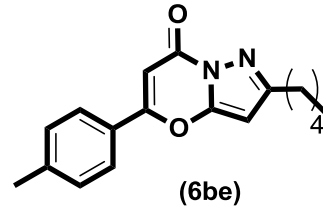
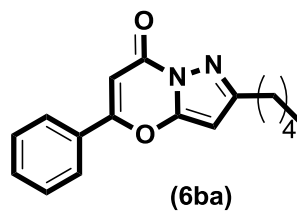
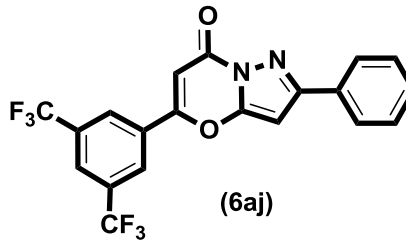
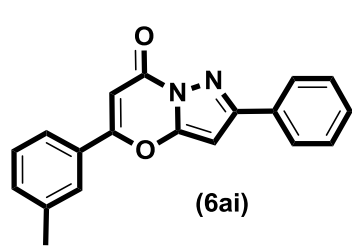
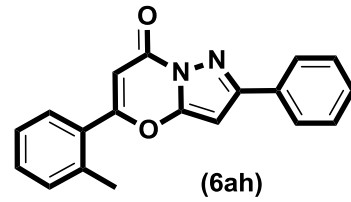
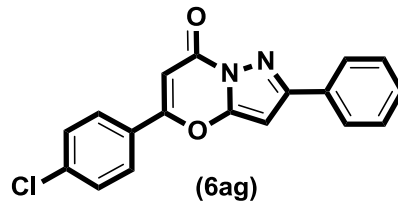
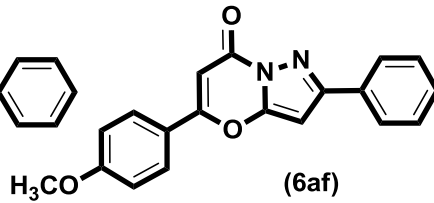
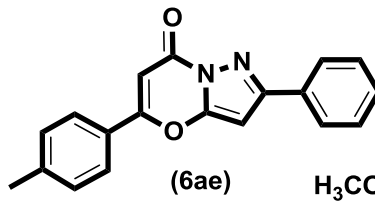
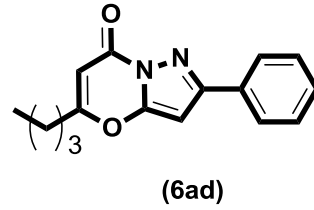
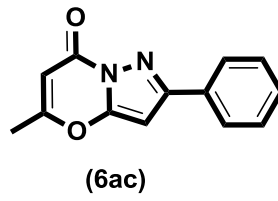
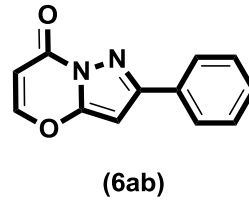
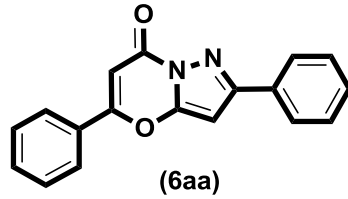
İlk olarak bileşik (2) organik çözücü içerisinde çözülür. Üzerine 1.2 ekivalan fenil propiolik asit eklenir ve iki bileşik tamamen çözünene kadar argon altında karıştırılır. Sonrasında bu karışım üzerine sırasıyla 0.3 ekivalan dimetilaminopiridin ve 1.2 ekivalan N,N-disikloheksilkarbodiimit eklenir. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile takip edilir ve başlangıç maddeleri tükendiğinde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tepkime ortamına eklenir ve tepkime oluşan ara ürün tamamen tükenene kadar ince tabaka kromatografisi ile takip edilir. Ara ürünün tükenmesiyle tepkime sonlandırılır. Çözücü uçurulduktan sonra elde edilen ürün sırasıyla ekstraksiyon ve çeşitli kromatografik yöntemleriyle saflaştırmıştır.



**Şekil 13:** Flavon bileşiklerinin sentez yöntemi

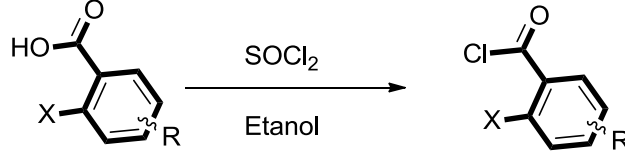
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen Flavon bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Proje kapsamında sentezlenen Flavon bileşikleri



### 3.2.6. 2-Halobenzoil klorür bileşiklerinin sentezi-(7)

Tepkime argon ortamında geri soğutucu altında reflüks sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. 2-halobenzoik asit bileşiği (1.6 g, 6.6 mmol) dikloroetan (5 mL) içerisinde çözülmüş ve üzerine tyoniklorür bileşiği eklenmiştir. Tepkime 3 saat boyunca 90°C'de döndürülmüş ve tamamlandıktan sonra çözücü vakum ile uçurulmuştur. Elde edilen ürün daha fazla saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

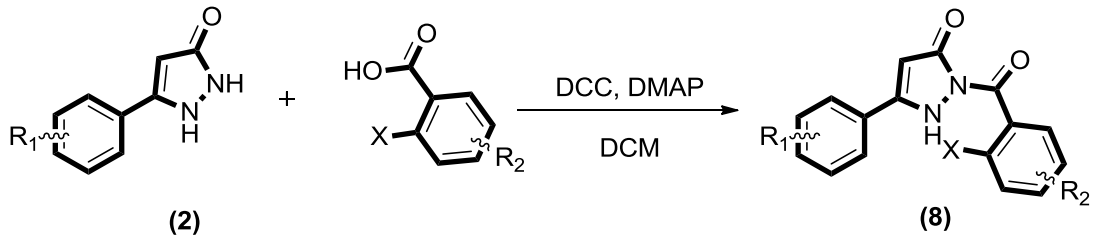


**Şekil 14:** Benzoil klorür bileşiklerinin sentezi

### 3.2.7. (2-Halobenzoil)-pirazol bileşiklerinin sentezi-(8):

#### Yöntem A:

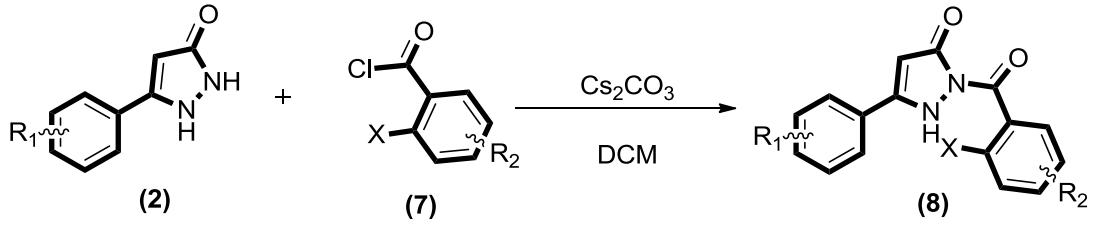
Halkalaşma tepkimesinde kullanılacak (8) numaralı bileşik pirazolinon bileşiği (2) ile benzoik asit bileşiğinin 1:1.1 oranında diklorometan çözücüsü içerisinde sırasıyla 0.3 ekivalen dimetilaminopiridin ve 1.2 ekivalen disikloheksilkarbodiimit bileşiklerinin varlığında oda koşullarında 24 saat karıştırılmasıyla elde edilir (Şekil 15). Elde edilen ürün diklorometan çözgeni kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılır.



**Şekil15:** (2-halobenzoil)-pirazol bileşiklerinin benzoik asit ile sentezi

#### Yöntem B:

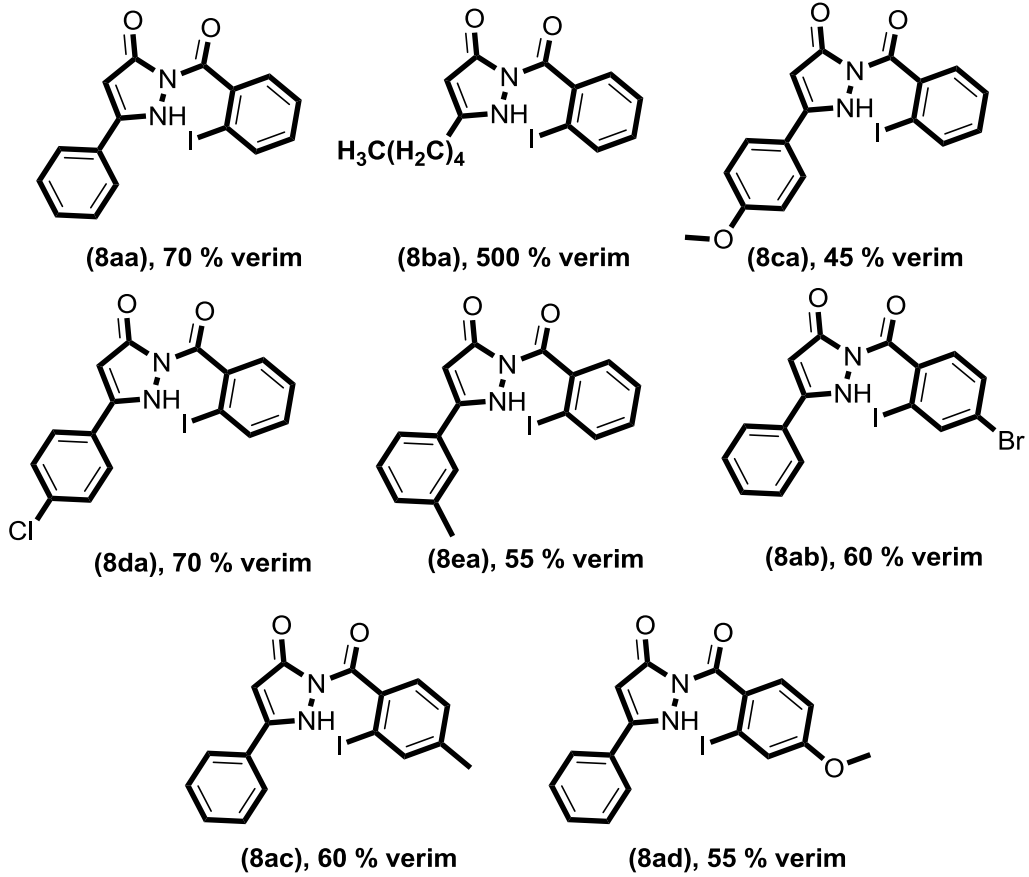
Halkalaşma tepkimesinde kullanılacak (8) numaralı bileşik pirazolinon bileşiği (2) ile benzoil klorür bileşiğinin 1:1.2 oranında diklorometan çözücüsü içerisinde bir ekivalen sezyum karbonat varlığında oda koşullarında 24 saat karıştırılmasıyla elde edilir (Şekil 16). Elde edilen ürün diklorometan çözgeni kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılır.



**Şekil 16:** (2-halobenzoil)-pirazol bileşiklerinin benzoil klorür ile sentezi

Bu yöntemler kullanılarak sentezlenen (2-halobenzoil)-pirazol bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7).

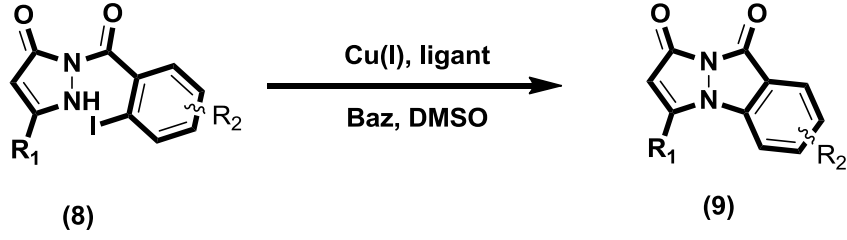
**Tablo 7:** Proje kapsamında sentezlenen (2-halobenzoil)-pirazol bileşikleri



### 3.2.8. Benzo-biman bileşiklerinin sentezi-(9):

İlk olarak 2-iyodo-benzoil-pirazol bileşiği (0,3 mmol) çözücü (DMSO, 2 mL) içerisinde çözülür. Üzerine ilk önce %1 bakır, 3 dakika sonrasında %40 ligant (trifenilfosfin) ve 30 dakika sonra  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,6 mmol) sırasıyla eklenir ve  $90^\circ\text{C}$ ' de çevrilir. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile takip edilir ve başlangıç maddeleri

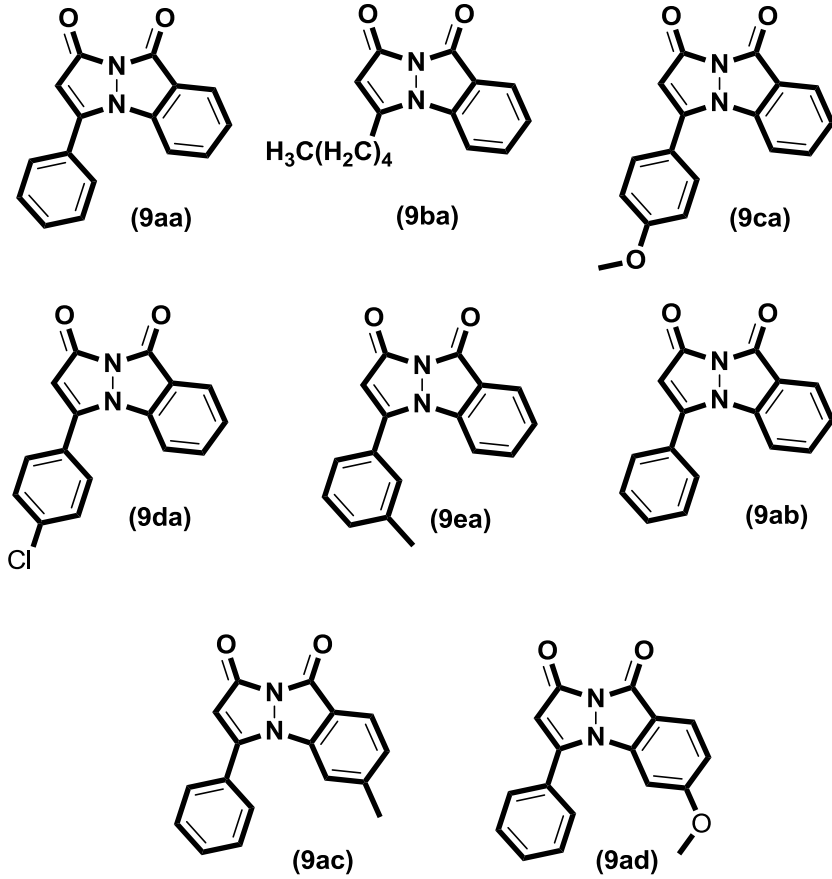
tükendiğinde sonlandırılır. Çözücü uçurulduktan sonra elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır.



**Şekil 17:** Benzo-biman bileşikleri için sentez yöntemi

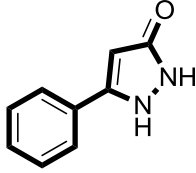
Bu yöntem kullanılarak sentezlenen benzo-biman bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8:** Proje kapsamında sentezlenen benzo biman bileşikleri



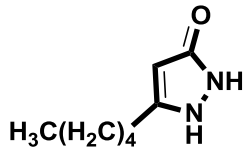
Elde edilen bileşikler  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Aşağıda literatüre yani kazandırılmış bu bileşiklerin NMR sonuçları verilmiştir.

**5-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on, (2a)**



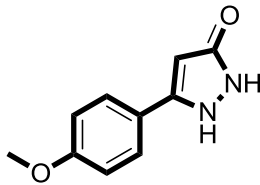
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.16 (bs, 2H), 7.66 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.28 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.2, 148.6, 135.7, 134.0, 132.52, 132.9, 129.69, 129.9, 92.0.

**5-pentil-1H-pirazol-3(2H)-on, (2b)**



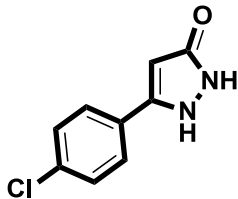
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.37 (bs, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.41 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.51 (pent,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.30-1.22 (m, 4H), 0.84 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.4, 144.8, 88.4, 31.2, 28.8, 26.0, 22.2, 14.3.

**5-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (2c)**



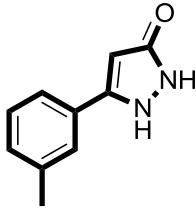
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.83 (bs, 2H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.5, 159.3, 143.5, 126.6, 123.5, 114.6, 86.7, 55.6.

**5-(4-klorofenil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (2d)**



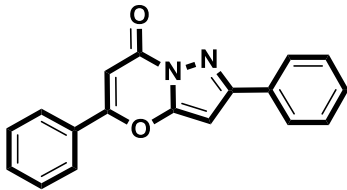
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.86 (bs, 2H), 7.68 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.89 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.0, 142.9, 132.5, 132.52, 130.2, 129.2, 129.2, 126.9, 87.2.

**5-(*m*-tolil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-on, (2e)**



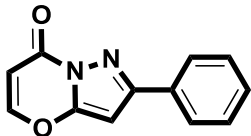
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11.73 (bs, 1H), 9.87 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.32 (s,3H).

**2,5-difenil-7*H*-pirazol[5,1-*b*][1,3]okzazin-7-on, (6aa)**



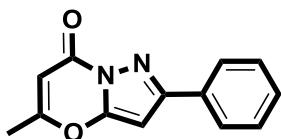
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.01 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.57 (q, J=10 Hz, 3H), 7.46 (q, J= 7.2 Hz, 3H), 6.56 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.3, 155.1, 154.3, 152.0, 132.5, 131.5, 129.7, 129.3, 128.7, 126.6, 126.4, 110.0, 97.0, 87.2. Erime noktası: 202°C.

**2-fenil-7*H*-pirazol[5,1-*b*][1,3]okzazin-7-on, (6ab)**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.97 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.68 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.17 (d, J= 6Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 155.0, 153.4, 153.2, 153.1, 131.3, 129.8, 128.7, 126.6, 103.1, 87.4. Erime noktası: 128°C.

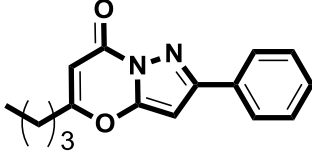
**5-metil-2-fenil-7*H*-pirazol[5,1-*b*][1,3]okzazin-7-on, (6ac)**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.97 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.44 (q, J= 7.2 Hz, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

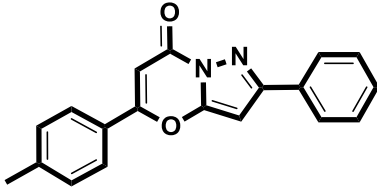
164.7, 154.8, 153.9, 152.3, 131.5, 129.6, 128.7, 126.6, 100.3, 86.7, 19.6. Erime noktası: 144°C.

**5-etil-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ad)**



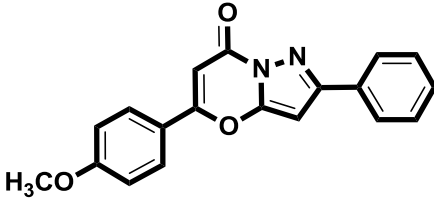
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.95 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.42 (q, J= 7.2 Hz, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.60 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 0.92 (t, J= 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.4, 154.8, 154.1, 152.3, 131.6, 129.6, 128.7, 126.6, 99.3, 86.7, 33.2, 31.0, 26.1, 22.2, 13.8. Erime noktası: 198°C.

**2-fenil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ae)**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.99 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (q, J=7.2 Hz, 3H), 7.34 (d, J=8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.5, 155.0, 154.5, 152.0, 143.4, 131.6, 130.0, 129.6, 128.7, 126.6, 126.6, 126.3, 96.1, 87.1, 21.6. Erime noktası: 210°C.

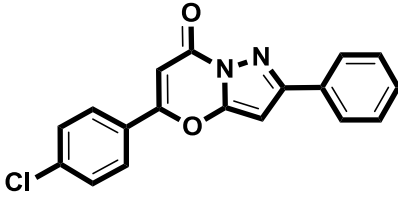
**5-(4-metoksifenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6af)**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.00 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.45 (q, J=7.2 Hz, 3H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 163.1, 162.3, 154.9, 154.6, 152.0, 131.6, 129.6, 128.7, 128.2, 126.6, 121.7, 114.7, 95.2, 87.0, 55.6. Erime noktası: 224°C.

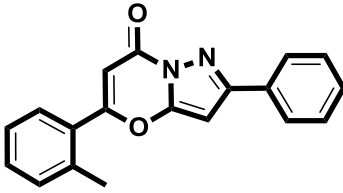


**5-(4-klorofenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ag)**



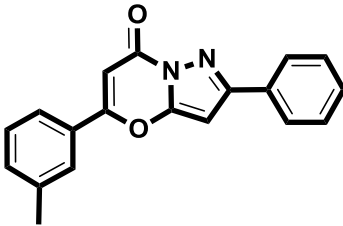
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.44 (q,  $J=6.8$  Hz, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.1, 155.2, 154.0, 151.8, 139.0, 131.4, 129.8, 129.7, 128.7, 127.9, 127.6, 126.6, 97.2, 87.3. Erime noktası: 229°C.

**2-fenil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ah)**



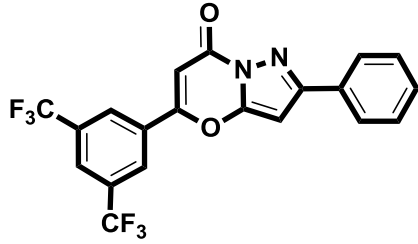
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.35 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164.5, 155.1, 154.1, 152.2, 137.0, 131.6, 130.3, 129.7, 129.2, 128.7, 126.6, 101.5, 87.1, 20.6. Erime noktası: 206°C.

**2-fenil-5-(m-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ai)**



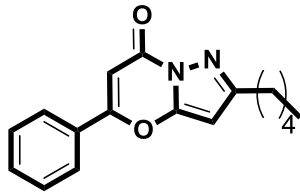
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.5, 155.1, 154.4, 152.0, 139.2, 133.4, 131.5, 129.7, 129.4, 129.2, 128.7, 126.9, 126.6, 123.6, 96.8, 87.2, 21.5. Erime noktası: 213°C.

**5-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6aj)**



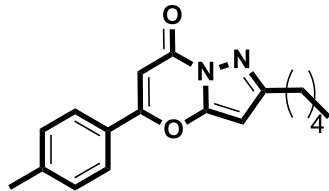
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.31 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.65 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158.7, 155.6, 153.2, 151.6, 133.4, 133.0, 131.8, 131.1, 130.0, 128.8, 126.6, 126.3, 126.3, 99.3, 87.8. Erime noktası: 248°C.

**2-pentil-5-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ba)**



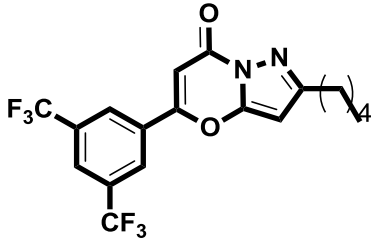
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.75 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 4H), 0.90 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.1, 158.7, 154.3, 151.5, 132.4, 129.7, 129.2, 126.3, 96.7, 88.8, 31.5, 29.2, 28.6, 22.4, 14.0. Erime noktası: 208°C.

**2-pentil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6be)**



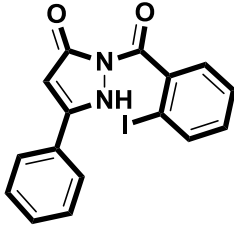
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.74 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 4H), 0.89 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.3, 158.6, 154.4, 151.4, 143.2, 129.9, 126.8, 126.2, 95.9, 88.7, 31.5, 29.2, 28.6, 22.4, 21.6, 14.0. Erime noktası: 215°C.

**5-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-2-pentil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6bj)**



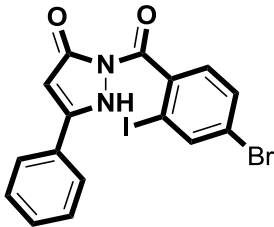
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.27 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.77 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.74 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.36-1.35 (m, 4H), 0.90 (t, J= 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 159.3, 158.5, 153.2, 151.0, 133.3, 132.9, 132.0, 126.2, 125.6, 99.0, 89.5, 31.4, 29.2, 28.5, 22.4, 14.0. Erime noktası: 234°C.

**2-(2-iyodobenzoil)-5-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on, (8aa)**



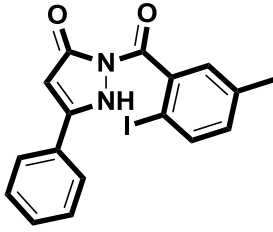
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.23 (s, 1H), 8.14 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 164.2, 155.8, 143.7, 141.6, 134.4, 134.0, 131.6, 129.5, 129.3, 129.0, 125.5, 95.6, 93.6. Erime noktası: 238°C.

**2-(4-bromo-2-iyodobenzoil)-5-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ab)**



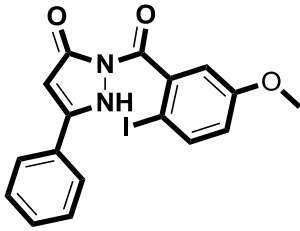
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 12.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 161.6, 155.6, 144.0, 135.8, 134.1, 133.3, 130.1, 129.4, 128.9, 128.5, 127.5, 127.2, 125.4, 93.0. Erime noktası: 269°C.

**2-(2-iyodo-5-metilbenzoil)-5-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ac)**



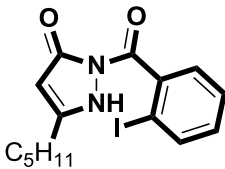
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8$  Hz, 3H), 7.38 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J=8, 1.6$  Hz), 6.65 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.7, 144.4, 137.5, 134.5, 134.4, 132.8, 129.7, 129.1, 129.0, 128.6, 125.4, 119.4, 93.9, 20.7. Erime noktası: 256°C.

**2-(2-iyodo-5-metoksibenzoil)-5-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ad)**



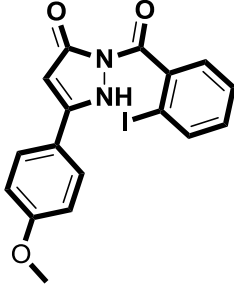
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 12.33 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J=8.4, 3.2$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.7, 158.6, 135.3, 131.0, 128.9, 128.4, 125.4, 120.0, 116.8, 112.8, 93.0, 55.7. Erime noktası: 261°C.

**5-pentil-2-(2-iyodobenzoil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ba)**



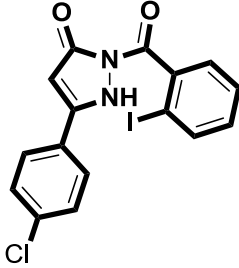
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.01 (s, 1H), 8.04 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.58 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.54 (pent,  $J=10.8$  Hz, 2H), 1.21-1.11 (m, 4H), 0.79 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163.2, 155.2, 146.0, 141.8, 133.3, 131.7, 128.1, 95.0, 93.8, 31.2, 28.4, 26.2, 22.4, 14.0. Erime noktası: 244°C.

**2-(2-iyodobenzoil)-5-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ca)**



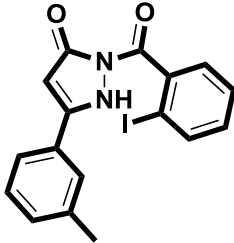
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.85 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.22 (td,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163.0, 160.2, 156.1, 144.3, 141.8, 133.5, 133.0, 132.0, 128.1, 126.9, 121.7, 114.5, 95.1, 93.2, 55.4. Erime noktası: 255°C.

**2-(2-klorobenzoil)-5-(4-iyodofenil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (8da)**



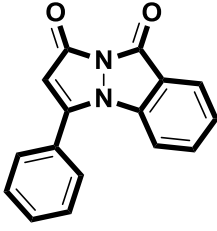
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.37 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J=7.6$ , 1H), 6.61 (s, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.9, 156.0, 143.5, 141.9, 134.8, 133.6, 132.7, 131.9, 129.3, 128.1, 127.5, 126.8, 95.1, 94.0. Erime noktası: 260°C.

**2-(2-iyodobenzoil)-5-(*m*-tolil)-1H-pirazol-3(2H)-on, (8ea)**



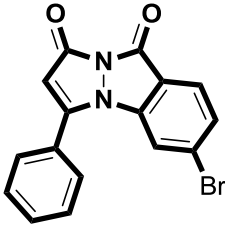
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.63 (s, 1H), 8.07 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.24 (td,  $J=7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163.0, 156.2, 144.6, 141.8, 138.9, 133.5, 132.9, 132.0, 129.8, 129.0, 128.0, 126.2, 122.5, 95.1, 93.8, 21.4. Erime noktası: 249°C.

**3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9aa)**



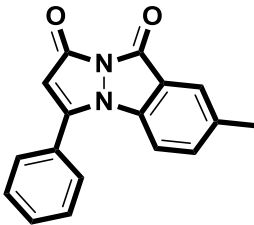
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 7.78 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 5H), 6.43 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.1, 153.8, 153.6, 152.0, 135.9, 131.5, 129.8, 128.7, 126.7, 125.1, 116.9, 114.1, 86.8. Erime noktası: 188°C.

**6-bromo-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ab)**



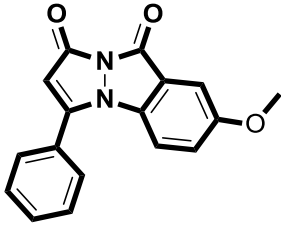
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.22 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J=2, 0.8$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J=7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 6.42 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.2, 153.7, 153.0, 151.7, 131.2, 130.3, 129.9, 129.8, 128.7, 126.7, 120.2, 113.1, 87.0. Erime noktası: 210°C.

**7-metil-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ac)**



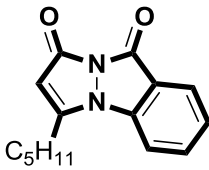
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.18 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J=8, 1.2$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.0, 153.8, 152.2, 152.0, 137.0, 135.2, 131.6, 129.8, 128.7, 126.7, 116.6, 113.7, 86.4, 20.7. Erime noktası: 196°C.

**7-metoksi-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ad)**



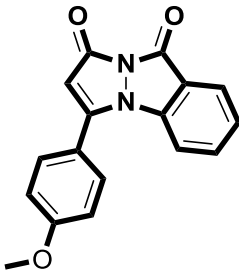
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.7, 156.1, 153.7, 152.1, 148.3, 131.6, 129.8, 128.7, 126.7, 125.2, 118.2, 114.4, 108.4, 86.2, 56.2. Erime noktası: 203°C.

**3-pentilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ba)**



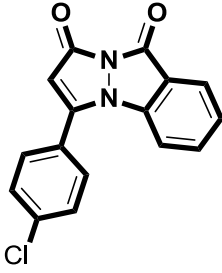
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.76 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.94 (s, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.9, 153.8, 153.5, 151.5, 135.7, 128.6, 124.9, 116.8, 88.2, 31.5, 29.4, 28.5, 22.4, 14.0. Erime noktası: 211°C.

**3-(4-metoksifenil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ca)**



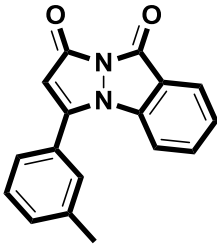
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.76 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.0, 155.9, 153.7, 153.6, 151.0, 135.7, 128.6, 128.2, 125.0, 124.1, 116.8, 114.2, 114.1, 86.2, 55.3. Erime noktası: 209°C.

**3-(4-klorofenil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9da)**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.40 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.79 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 6.40 (s, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.9, 153.8, 153.5, 152.1, 136.0, 135.8, 130.0, 129.0, 128.7, 128.0, 125.2, 116.9, 114.1, 86.5. Erime noktası: 218°C.

**3-(*m*-tolil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ea)**

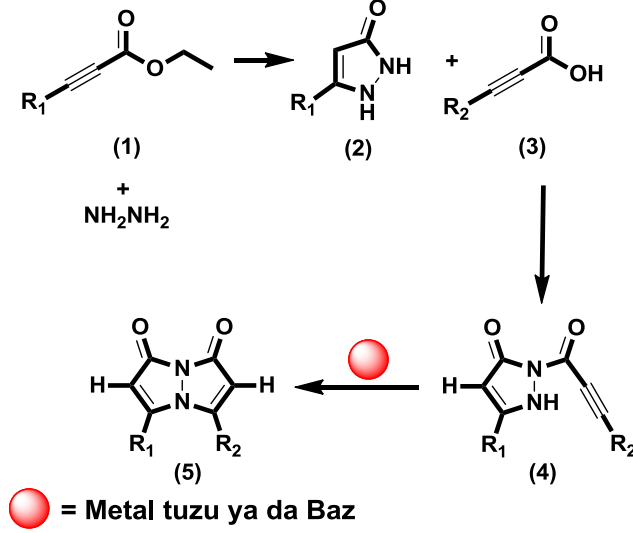


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (dd,  $J= 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.1, 153.6, 151.2, 138.2, 135.8, 133.6, 131.3, 130.6, 128.6, 128.6, 127.2, 125.0, 123.9, 116.8, 114.1, 86.6, 21.3. Erime noktası: 200°C.



#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Projenin kapsamında “sin” biman bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem öngörülmüştür. Aşağıdaki şekilde (Şekil 18) bu sentez için öngördüğümüz strateji gösterilmektedir.

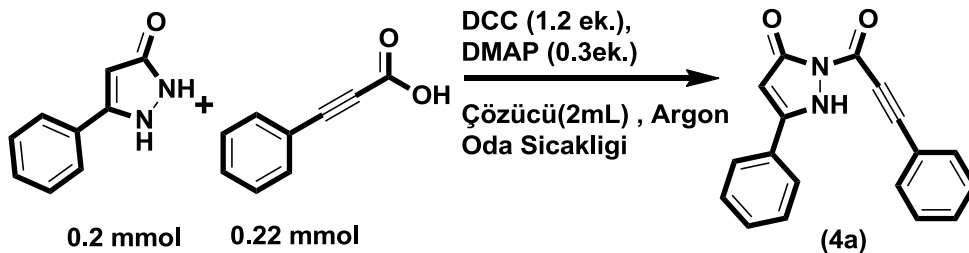


**Şekil 18:** Biman bileşiklerinin sentezi için öngördüğümüz yeni yöntem

Bu stratejide ilk olarak bir alkinil ester bileşiği hidrazin hidrat ile alkol içerisinde kaynatılarak pirazol bileşiğinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Sonraki basamakta elde edilen ürün alkinil asit ile kenetlenme tepkimesine sokularak alkinil pirazol bileşiği elde edilecektir. Son basamakta ise istenilen biman bileşiklerinin çeşitli metal tuzları veya bazlar yardımıyla sentezlenmesi amaçlanmaktadır.

##### 4.1. Flavon Bileşiklerinin Optimizasyon Çalışmaları

Optimizasyon çalışmaları için belirlenen bileşikler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Projenin ilk aşamasında belirlenen hedefler doğrultusunda ilk olarak 4 numaralı bileşik sentezlenecek ve sentezlenen bu bileşik türevlerinin çeşitli metaller ve bazlar varlığında halkalaşma tepkimeleri üzerinden biman bileşikleri elde edilecekti.

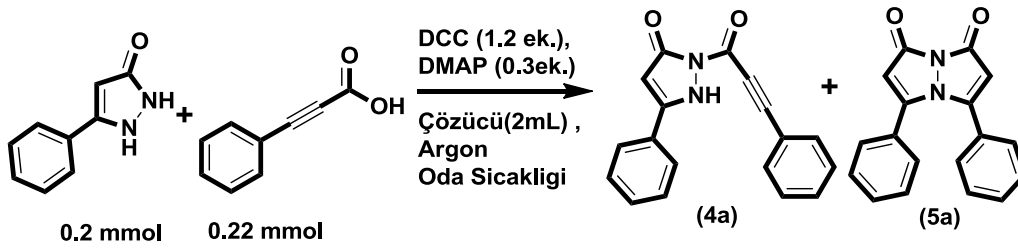


**Şekil 19:** Optimizasyon çalışmaları için belirlenen bileşikler

Ancak tüm çabalarımıza rağmen (4) numaralı bileşik saf olarak elde edilememiştir. Ortamının bazikliği tepkime esnasında az miktarda dahi olsa floresan ışımaya yapan yeni bir ürünün oluşmasına sebebiyet vermiştir. Bununla beraber saflaştırma esnasında elde edilen (4) numaralı bileşiğin hem yoğun ışımaya yapan bu bileşiğe hem de karakterize edemediğimiz safsızlıklara dönüştüğü gözlemlenmiştir.

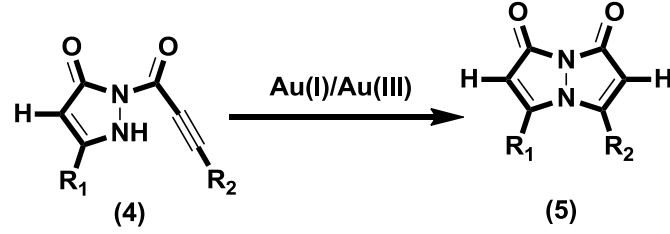
Tepkime esnasında gerçekleşen bu dönüşümü engellemek amacıyla farklı çözücüler ile optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki tabloda tepkime koşulları belirtilmektedir.

**Tablo 9:** Bileşik (4)'ün optimizasyonu



Deneysel No	Çözücü	Zaman (saat)	Dönüşüm (4a)	Dönüşüm (5a)
1	Asetonitril	2	Var	Var
2	Diklorometan	0.5	Var	Var
3	Tetrahidrofuran	2	Var	Var (az)
4	Asetonitril	24	Yok	Var
5	Diklorometan	24	Yok	Var
6	Tetrahidrofuran	24	Var	Var (az)

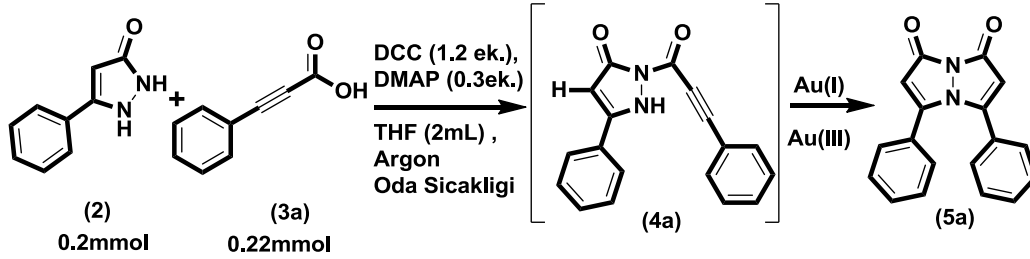
Yukarıdaki tabloda farklı organik çözücüler içerisinde gerçekleştirilen tepkimeler verilmiştir. Tepkime diklorometan içerisinde çok hızlı gerçekleşirken asetonitril ve tetrahidrofuran içerisinde daha yavaş gerçekleşmektedir. Tüm bu tepkimeler esnasında (4a) ve (5a) bileşikleri TLC üzerinde gözlemlenmektedir. Bu tepkimeler arasında (5a) bileşiğinin en az tetrahidrofuran içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Tepkime süresi uzatıldığında oluşan (4a) bileşiğinin asetonitril ve diklorometan çözücülerinde tamamen (5a) bileşiğine dönüştüğü tetrahidrofuranda ise 2. saat ile aynı olduğu gözlemlenmiştir. Bu koşullar incelendiğinde tetrahidrofuran tepkime için en uygun çözücü olarak belirlenmiştir. Önerdiğimiz bu projenin amaçlarına bakacak olursak ilk olarak (4) numaralı bileşikler sentezlenecek ve bu sentezlenen bileşikler altın katalizörleri eşliğinde halkalaştırılarak biman yapıları elde edilecekti (Şekil 20).



**Şekil 20:** Altın katalizörleri ile halkalaştırma tepkimesi

Ancak yukarıda da bahsettiğimiz gibi (4a) bileşiğinin saf olarak elde edilememesi bu dönüşümü gerçekleştirmemizi engellemiştir. Bu sebeple altın katalizörlüğünde yapmayı planladığımız tepkimeleri eş zamanlı olarak tek bir tepkime kabında yapmaya karar verdik. Tepkimelerin yapılışı önceki yöntemle aynı olmakla beraber 2 saat sonunda başlangıç reaktiflerinin tükenmesi sonucu gerekli katalizör eklenmektedir. Tepkimeler ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Bu amaçla gerçekleştirdiğimiz tepkimeler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10:** Altın katalizörlüğündeki halkalaşma tepkimeleri



Deney No	Katalizör (%)	Ko-Katalizör (%)	Zaman(saat)	Dönüşüm
7 <sup>a</sup>	AuCl <sub>3</sub> (10)	-	48	Yok
8 <sup>a</sup>	AuCl	-	48	Yok
9 <sup>a</sup>	PPh <sub>3</sub> AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	48	Yok
10 <sup>a</sup>	AgSbF <sub>6</sub>	-	48	Yok
11 <sup>b</sup>	AuCl <sub>3</sub>	-	48	Yok
12 <sup>b</sup>	AuCl	-	48	Yok
13 <sup>b</sup>	PPh <sub>3</sub> AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	48	Yok
14 <sup>b</sup>	AgSbF <sub>6</sub>	-	48	Yok

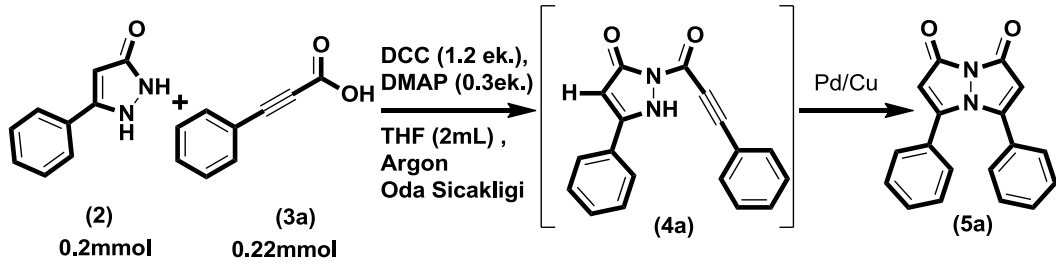
<sup>a</sup> 10% katalizör, <sup>b</sup> 20% katalizör

Bu sonuçlar doğrultusunda altın katalizörlerinin eş zamanlı olarak tek bir tepkime kabında işe yaramadığı gözlemlenmiştir. Dönüşümün gerçekleşmemesinin temel sebebi ilk basamaktaki kenetlenme tepkimesi için eklenmiş olan DCC/DMAP

bileşiklerinin asidik karakterdeki altın bileşikleriyle kompleks oluşturmasından kaynaklanabilir.

Projenin ikinci aşaması elde edilecek (4) bileşiklerinin (2) bileşiği ile paladyum ve/veya bakır katalizörleri eşliğinde halkalaşma tepkimelerinin incelenmesiydi. Bu amaçla gerçekleştirdiğimiz tepkimeler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Bu aşamada yine eş zamanlı olarak tek bir tepkime kabında deneyler gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki tabloda bu tepkimeler gösterilmiştir (Tablo 11).

**Tablo 11:** Paladyum ve bakır kompleksleri ile halkalaşma tepkimeleri

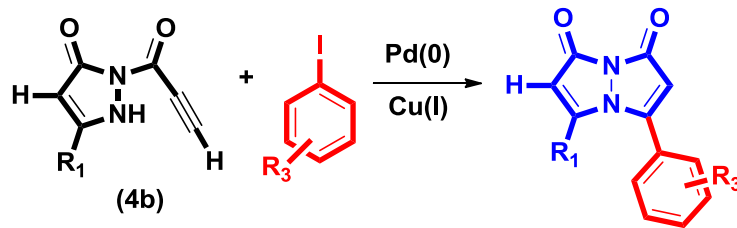


Deney No	Katalizör	Zaman(saat)	Dönüşüm
15 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	48	Yok
16 <sup>a</sup>	(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	48	Yok
17 <sup>b</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	48	Yok
18 <sup>a</sup>	CuI	48	Yok

<sup>a</sup> 5% katalizör, <sup>b</sup> 1 ekivalan

Yukarıdaki tabloda gösterildiği gibi tetrahidrofuran içerisinde eş zamanlı olarak gerçekleştirilen bu kenetlenme-halkalaşma tepkimeleri de istenilen dönüşümü vermemiş (4a) numaralı bileşik tepkime ortamında kalmıştır.

Ürün yelpazesini genişletmeyi ve eş zamanlı olarak tek bir tepkime kabında gerçekleştirmeyi planladığımız bir diğer tepkime ise aşağıda gösterilen paladyum katalizörleri ile karbon-karbon kenetlenmesi ve akabinde halkalaşma tepkimesiydi (Şekil 21).



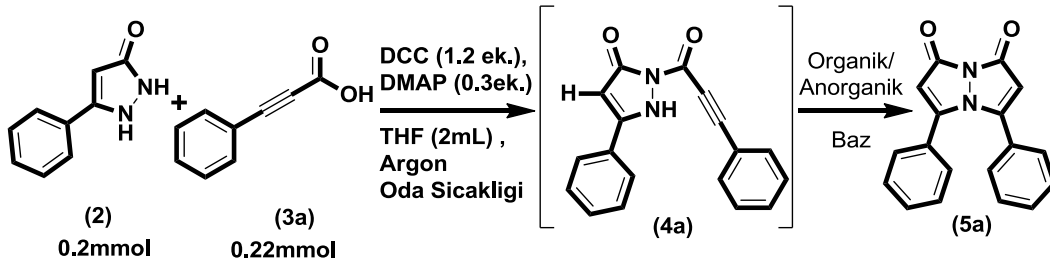
**Şekil 21:** Paladyum katalizörlüğünde kenetlenme-halkalaşma tepkimesi

Ancak (4b) bileşiğinin de (4a) bileşiği gibi kararsız yapıda olması ve amin-karboksilik asit kenetlenme tepkimesinin hem (4b) bileşiğini hem de (5b) bileşiğini

vermesi tepkimenin yukarıdaki yöntemle gerçekleştirilmesini imkansız kılmıştır. Ayrıca terminal hidrojen içeren (4b) bileşiğini sentezlenmesi esnasında oluşan karakterize edilememiş yan ürünlerin çokluğu bu tepkimenin verimini de oldukça düşürmüştür.

Tüm bu başarısız sonuçları incelerken dikkatimizi çeken nokta ise (4) numaralı bileşiğin sentezi esnasında çok yavaş bir şekilde (5) numaralı bileşiğe dönüşmesiydi. Öngörülerimiz (4) numaralı bileşiğin ortamın bazikliğinden dolayı halkalaşma tepkimesi verdiği yönündeydi. Bu veriden yola çıkarak bu kenetlenme-halkalaşma tepkimesini ortamın bazikliğini artırarak daha kolay ve hızlı gerçekleştirebileceğimizi öngördük. Böylelikle (5) numaralı bileşiğin sentezi için metal katalizörlere oranla daha ekonomik bir dönüşüm yöntemi de ortaya koymuş olabilecektik. Bu amaçla çeşitli organik ve inorganik bazlar kullanarak yapmış olduğumuz optimizasyon çalışmaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 12:** Baz eşliğinde gerçekleştirilen kenetlenme-halkalaşma tepkimelerinin optimizasyonu



Deney No	Çözücü	Baz	Zaman (Saat)	Verim (%)
19	Diklorometan	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	25
20	Diklorometan	CsCO <sub>3</sub>	2	35
21	Diklorometan	Piperidin	4	18
22	Diklorometan	Trietilamin	4	12
23	Diklorometan	DBU	4	22
24	Asetonitril	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	40
25	Asetonitril	CsCO <sub>3</sub>	8	62
26	Asetonitril	Piperidin	12	35
27	Asetonitril	Trietilamin	12	37
28	Asetonitril	DBU	12	30
29	Tetrahidrofuran	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	47
<b>30</b>	<b>Tetrahidrofuran</b>	<b>CsCO<sub>3</sub></b>	<b>5</b>	<b>77</b>
31	Tetrahidrofuran	Piperidin	8	41
32	Tetrahidrofuran	Trietilamin	8	34

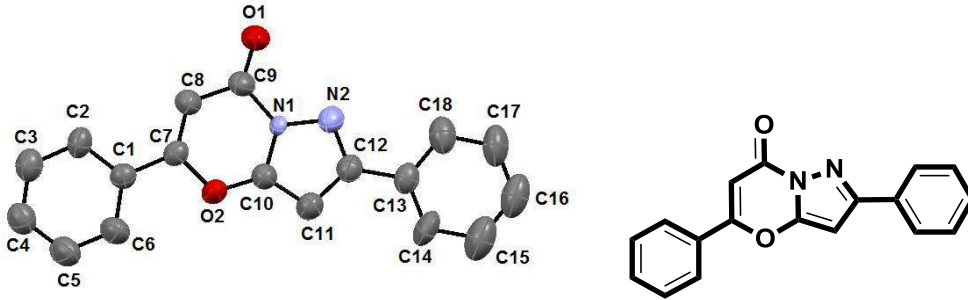
33	Tetrahidrofuran	DBU	8	38
34*	Tetrahidrofuran	CsCO <sub>3</sub>	18	28

\*Tepkimede %10 baz kullanılmıştır.

Yukarıdaki tabloda verilen deneylerin yapılışı önceki eş zamanlı tepkimeler ile aynı şekildedir. İlk olarak (2) ile (3a) bileşiği organik çözücü içerisinde çözüldürülür ve argon altında karıştırılır. Sonrasında sırasıyla DCC ve DMAP bileşikler eklenir ve başlangıç maddeleri tamamen tükenene kadar tepkime takip edilir. Kenetlenme tepkimesi tamamlandıktan sonra üzerine 1.0 ekivalan organik/anorganik baz eklenir ve halkaşıma tepkimesi gerçekleştirilir.

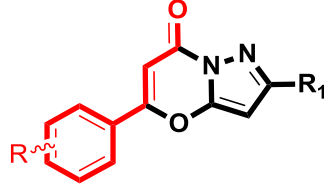
Optimizasyon çalışmaları incelendiğinde kenetlenme-halkaşıma tepkimesi için en uygun çözücünün tetrahidrofuran en etkili bazın ise sezyum karbonat olduğu gözlemlenmiştir. 30 numaralı deney koşulu optimum koşul olarak seçilmiştir.

Projenin bu aşamasında elde ettiğimiz ürünün yapısından tam olarak emin olabilmek için optimizasyon çalışmalarında kullandığımız (5a) numaralı ürün olduğunu düşündüğümüz bileşiğin kristalini oluşturarak X-ışını kristalografisi deneyini gerçekleştirdik. Ancak bu deneyin sonuçları elde edilen ürünün biman bileşiği değil farklı bir mekanizma üzerinden halkalaşan Flavon bileşiği olduğunu göstermiştir. Şekil 22'de elde edilen ürünün yapısı gösterilmektedir.



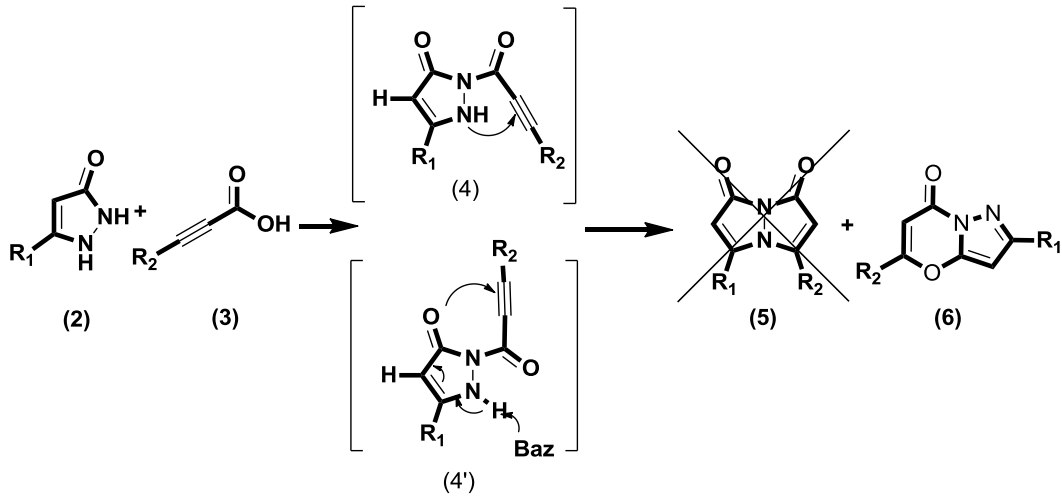
**Şekil 22:** X-ışını kristalografisi sonucu elde edilen Flavon bileşiği.

Elde edilen ürünün yapısı incelendiğinde molekülün konjuge bir sisteme sahip olduğu ve bu sebeple floresan ışımaya yaptığı anlaşılmıştır (Şekil 23). Floresan özelliğinden dolayı sentezlenen bileşikler de biman gibi florofor özelliği göstermektedir. Aynı zamanda oluşan ürünün yapısına benzer bileşiklerin biyolojik aktiflik gösterdiği bilinmektedir. Bu sebeple ilerleyen aşamalarda biyolojik aktiflik deneylerinde kullanıma potansiyeli yüksektir.



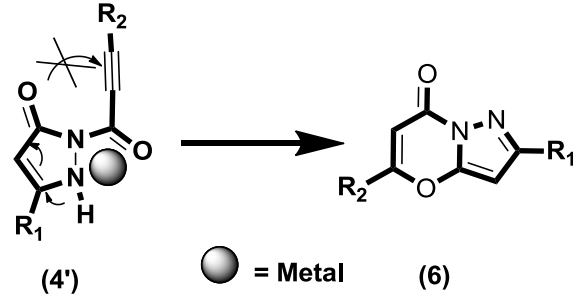
**Şekil 23:** Flavon bileşiğinin konjuge sistemi

Tepkime mekanizmasında (2) ve (3) numaralı bileşiklerin kenetlenmesi sonrasında oluşan (4) numaralı ara ürünün  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ile halkalaşmasını öngörmüştük. Ancak kenetlenme tepkimesi sonrasında oluşan ara üründe alkil grubunun öngörüldüğü gibi (4) yapısında değil de (4') pozisyonunda yönelmesi (5) numaralı biman bileşiğinin değil de (6) numaralı Flavon yapısının oluşmasına sebep olmuştur. Hesaplamalı kimya programları kullanılarak da mekanizmanın aşağıda gösterildiği gibi ilerlediği görülmüştür.



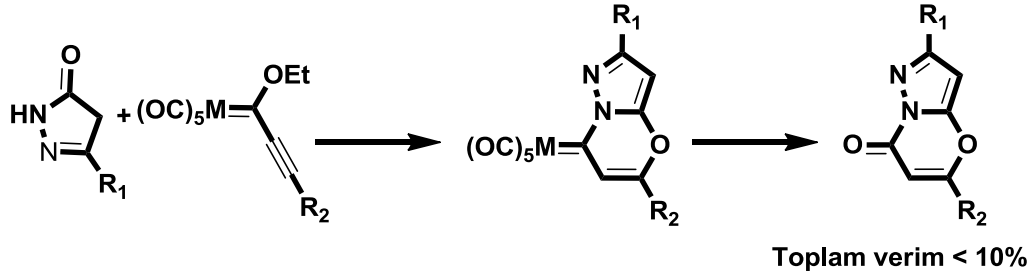
**Şekil 24:** Öngörülen tepkime mekanizması.

Bu sonuç tepkimenin metal katalizörleriyle gerçekleştirilememesini de açıklamamıza yardımcı olmuştur. Şekil 25' de görüldüğü gibi (4') ara ürünü oluştuğunda ortama eklenen metalin üçlü bağı aktifleştirip halkalaşmayı sağlaması beklenirken tam tersi bir etkiyle tepkimeyi durdurduğu gözlenmiştir. Burada en önemli etken azot ve oksijen atomlarının belirli bir açıda olduklarında lewis asit özelliği gösteren metallerle kompleks oluşturabilme özellikleridir. Kompleks oluştuktan sonra elektron hareketlerinin engellenmesi halkalaşmayı durdurmuştur.



**Şekil 25:** Metal katalizörlüğünde oluşan ara ürün mekanizması

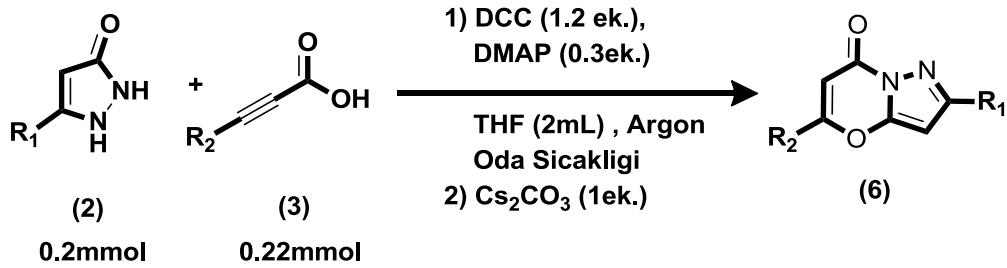
Literatür incelendiğinde elde ettiğimiz ürünü sentezleyebilmek için geliştirilmiş yöntemlerin azlığı göze çarpmaktadır. Flavon bileşikleri 2006 yılında Yu ve çalışma grubu tarafından Fisher karbenleri kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 26).<sup>[4]</sup> Ancak metal karbenlerle çalışmayı gerektirmesi bu yöntemin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

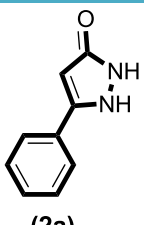
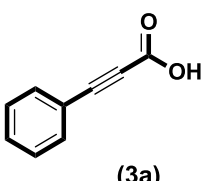
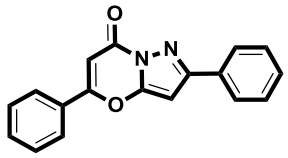


**Şekil 26:** Flavon sentezi için kullanılan literatür yöntemi.

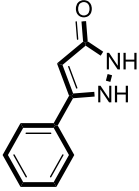
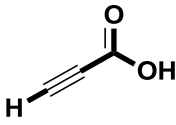
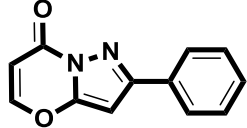
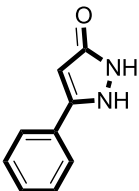
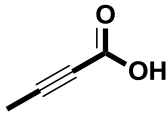
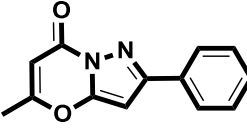
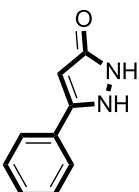
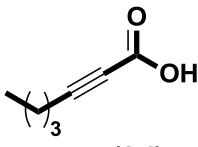
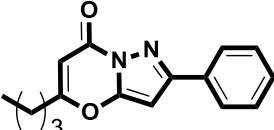
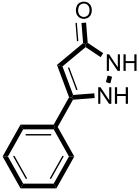
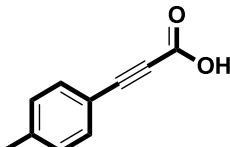
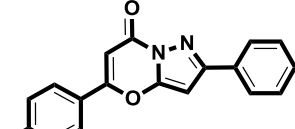
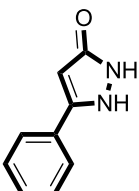
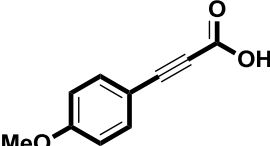
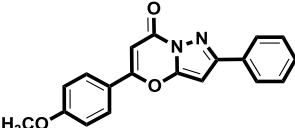
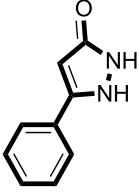
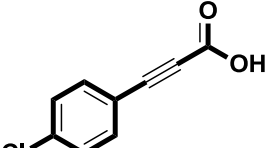
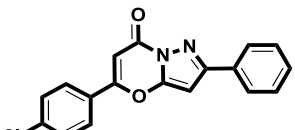
Bu bulgular ışığında projenin birinci aşamasında sentezlenen Flavon bileşikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 13).

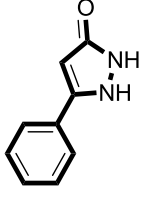
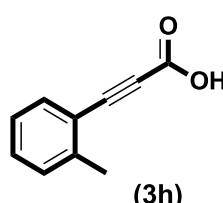
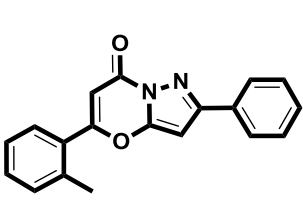
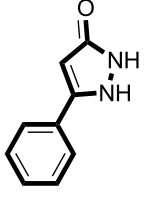
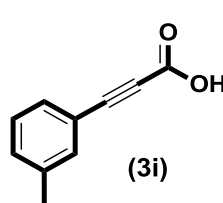
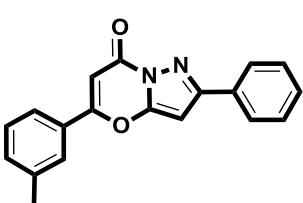
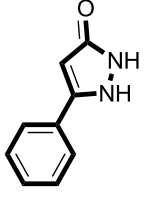
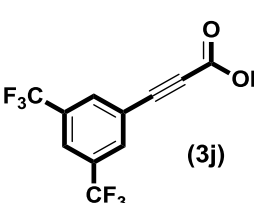
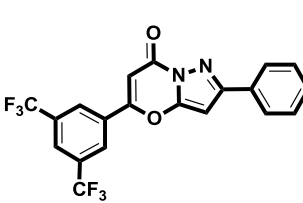
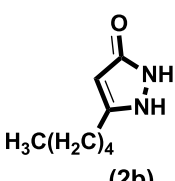
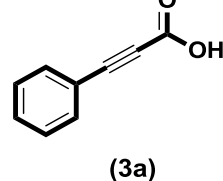
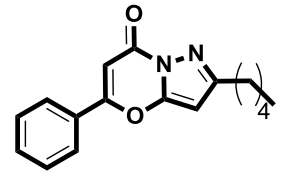
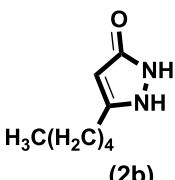
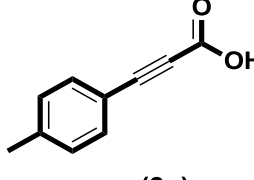
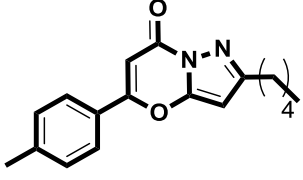
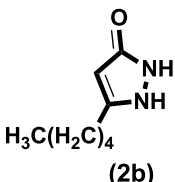
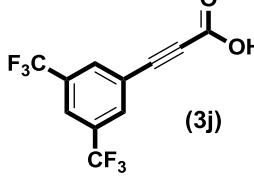
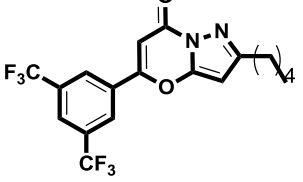
**Tablo 13:** Farklı karboksilik asit türevleri ile kenetlenme-halkalaşma tepkimeleri



Deney No	Pirazolinon Halkası	Karboksilik Asit	Ürün	Verim (%)
35	 (2a)	 (3a)		77



36	 <p>(2a)</p>	 <p>(3b)</p>		20
37	 <p>(2a)</p>	 <p>(3c)</p>		52
38	 <p>(2a)</p>	 <p>(3d)</p>		45
39	 <p>(2a)</p>	 <p>(3e)</p>		70
40	 <p>(2a)</p>	 <p>(3f)</p>		67
41	 <p>(2a)</p>	 <p>(3g)</p>		71

42	 (2a)	 (3h)		72
43	 (2a)	 (3i)		66
44	 (2a)	 (3j)		72
45	 $H_3C(H_2C)_4$ (2b)	 (3a)		42
46	 $H_3C(H_2C)_4$ (2b)	 (3e)		45
47	 $H_3C(H_2C)_4$ (2b)	 (3j)		40

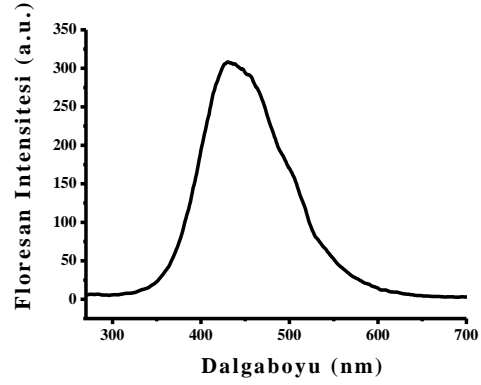
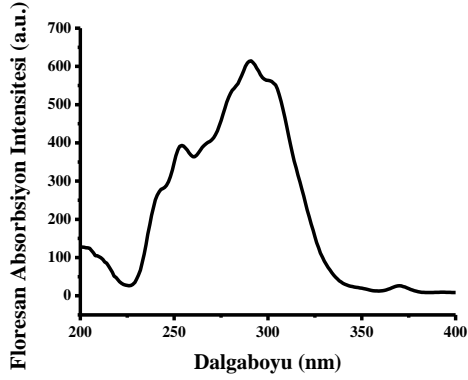
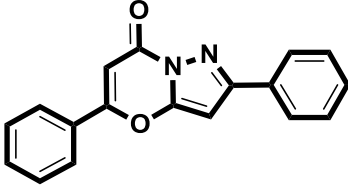
Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Elde edilen Flavon (6) bileşiklerinin foto-fiziksel özellikleri incelenmiştir. Şekil 22'de gösterilen konjugasyondan dolayı Flavon bileşikleri floresan özellik göstermektedir. Flavon bileşiklerinin floresan emisyon ve absorpsiyon ölçümleri aşağıda verilmektedir.

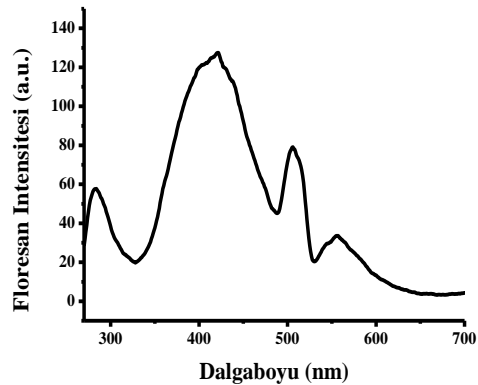
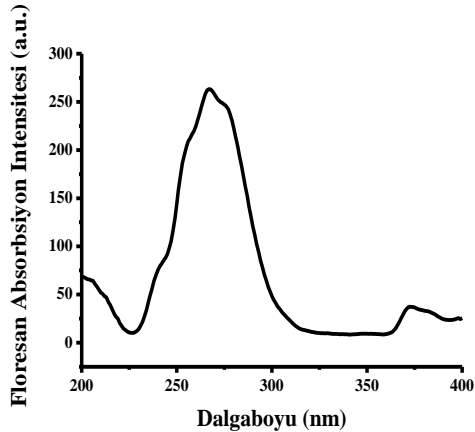
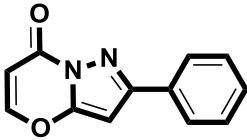
## 4.2. Flavon Bileşiklerinin Fotofiziksel Özelliklerin İncelenmesi

Floresan ve absorpsiyon ölçümleri için stok solüsyonlar dioksan çözgeni içerisinde hazırlanmıştır. Absorpsiyon ölçümleri 200-800 nm aralığında gerçekleştirilmiştir. Floresan ölçümleri için ise moleküller 250 nm dalga boyunda uyarılmış 270-700 nm aralığında emisyonları toplanmıştır. Ölçümler esnasında boya konsantrasyonu 2,5  $\mu\text{M}$  olarak sabit tutulmuş ve 10 mm'lik kuartz küvet kullanılmıştır.

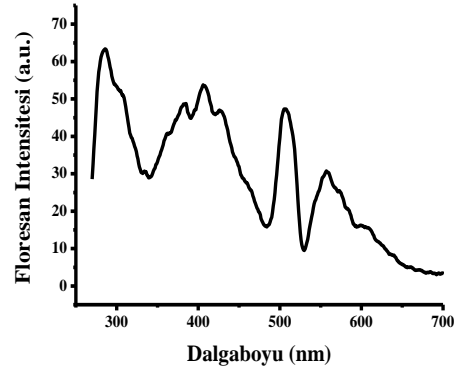
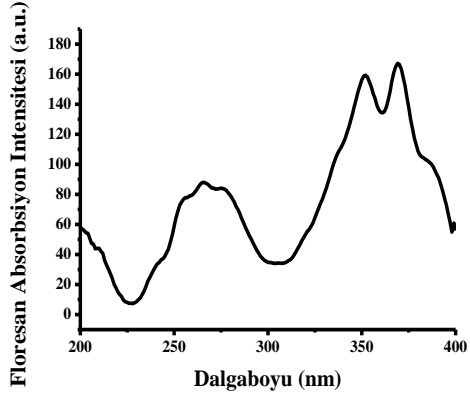
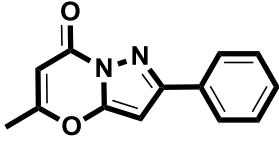
### 2,5-difenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6aa)



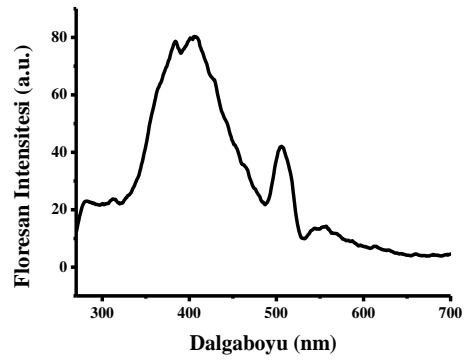
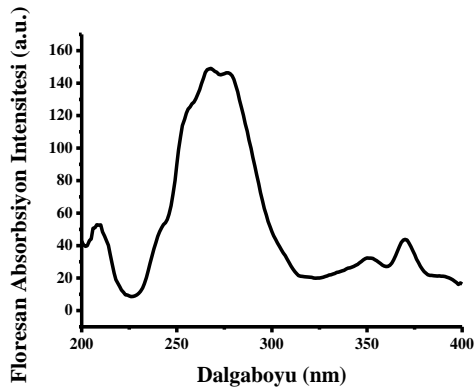
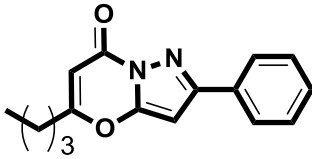
### 2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ab)



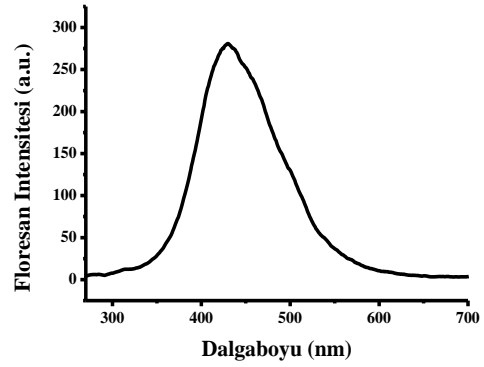
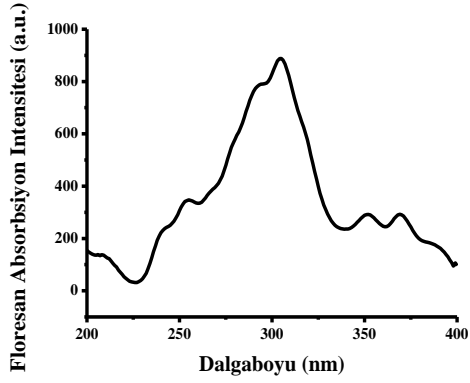
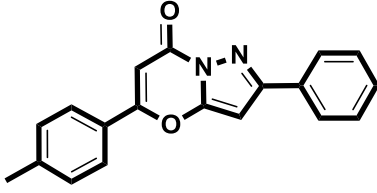
**5-metil-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ac)**



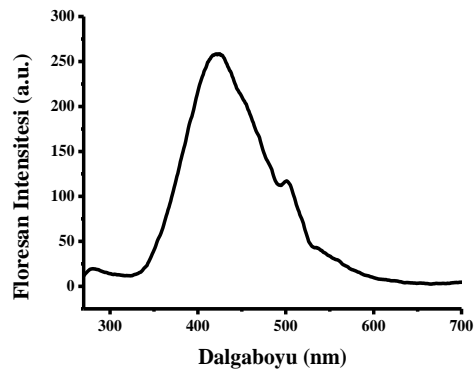
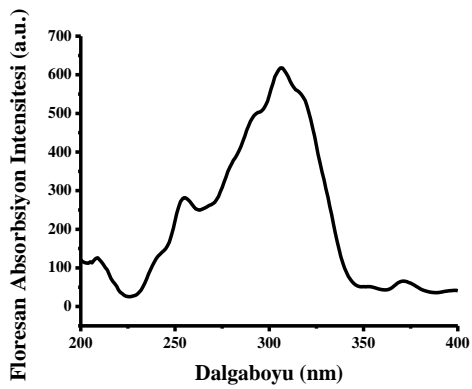
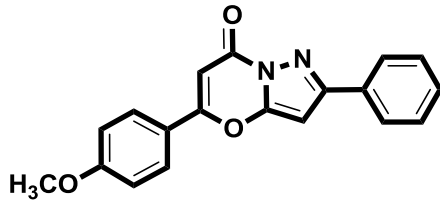
**5-etil-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ad)**



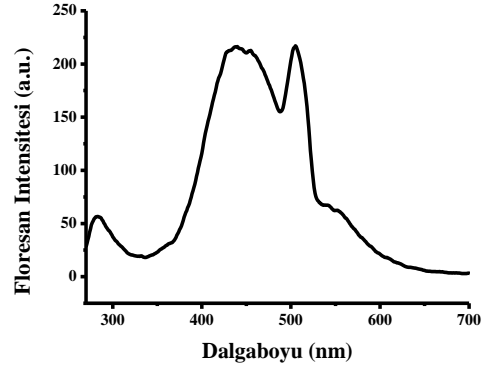
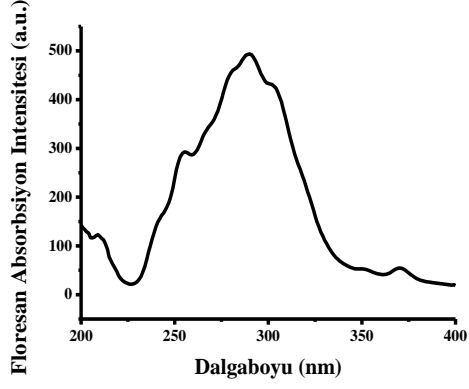
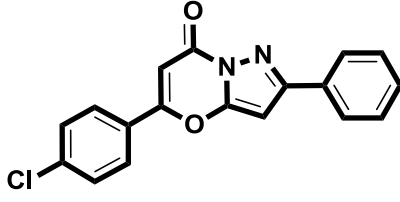
**2-fenil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ae)**



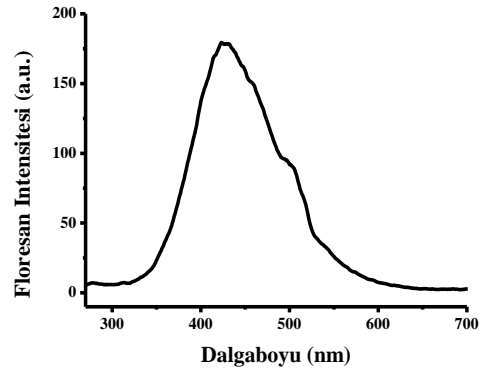
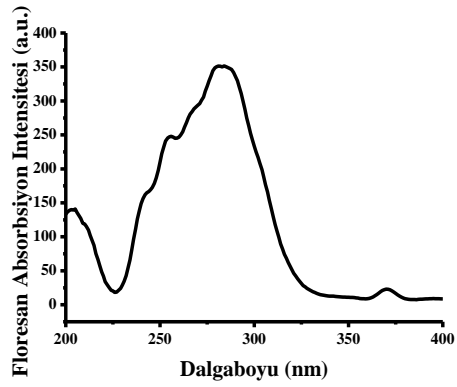
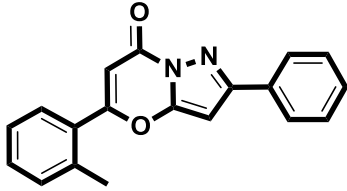
**5-(4-metoksifenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6af)**



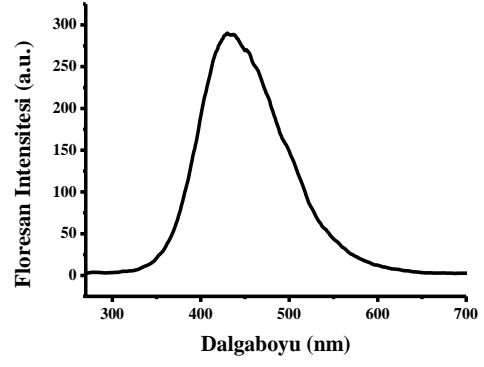
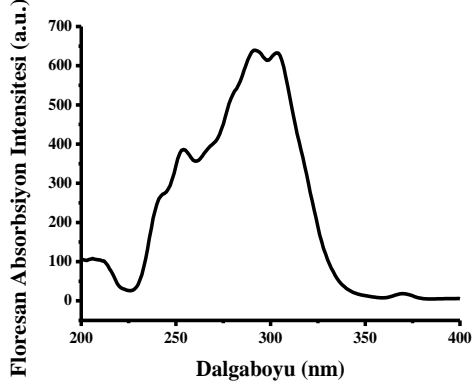
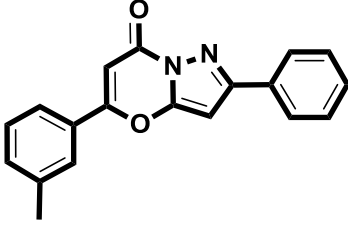
**5-(4-klorofenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ağ)**



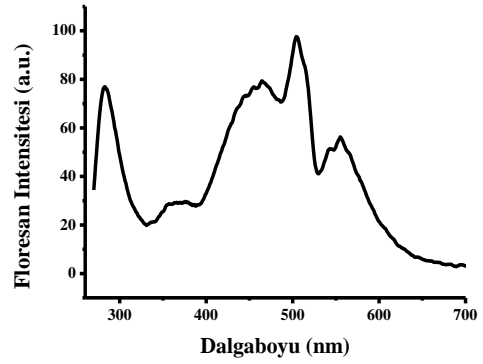
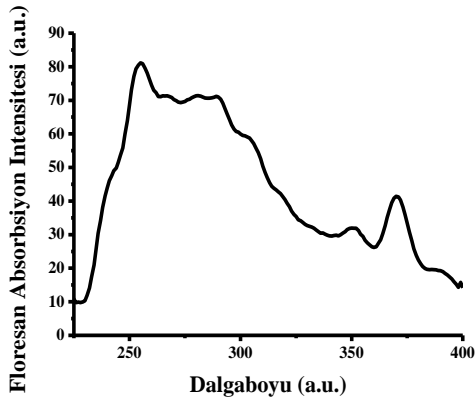
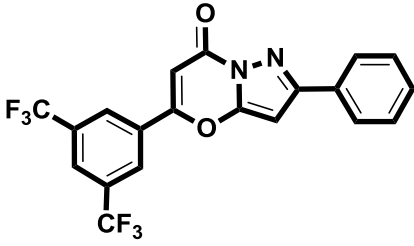
**2-fenil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ah)**



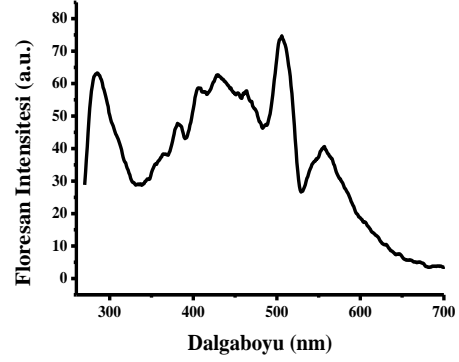
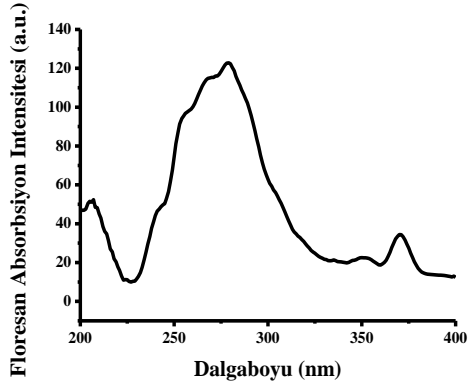
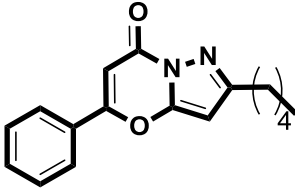
**2-fenil-5-(m-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ai)**



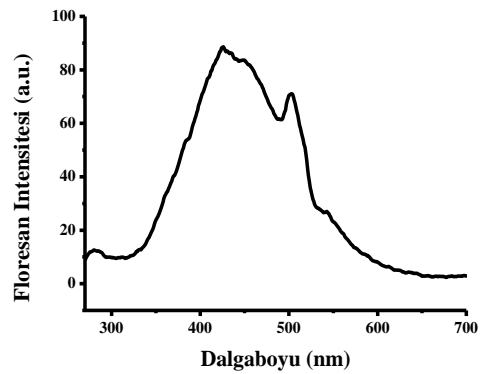
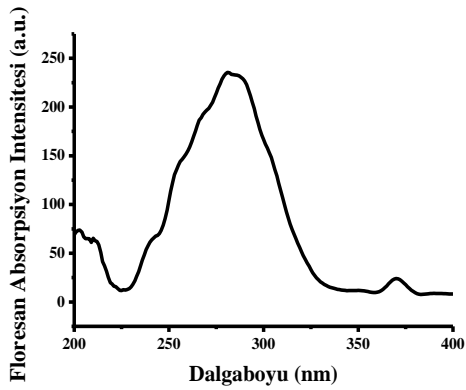
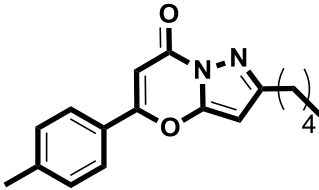
**5-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-2-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6aj)**



**2-etil-5-fenil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6ba)**

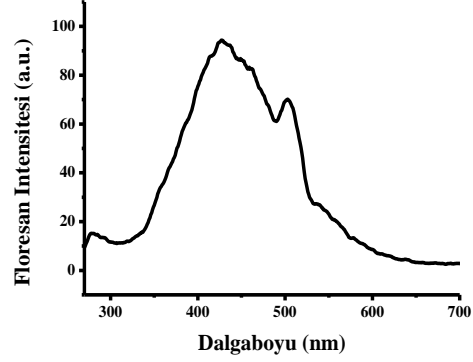
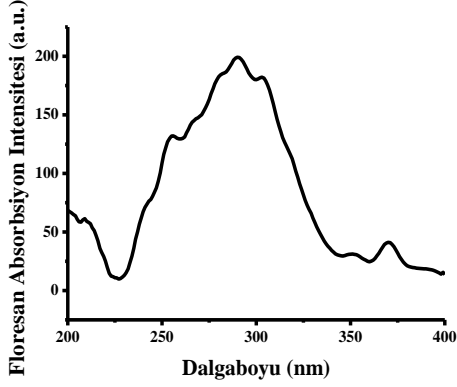
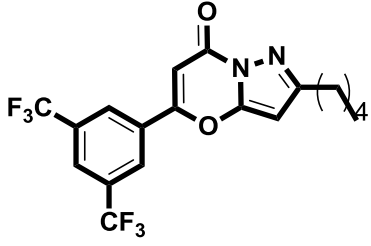


**2-etil-5-(p-tolil)-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6be)**





**5-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-2-etil-7H-pirazol[5,1-b][1,3]okzazin-7-on, (6bj)**



Sentezlenen bileşiklerin kuantum verimleri kumarin 102 standart boyası kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Tablo 14).

$$QY_{\text{boya}} = QY_{\text{std}} \times (IA_{\text{boya}}/IA_{\text{std}}) \times (OD_{\text{std}}/OD_{\text{boya}}) \times (\eta_{\text{boya}}^2/\eta_{\text{std}}^2) \dots [1]$$

QY: Quantum yield, kuantum verimi

IA: Integrated area, floresan grafiği altındaki alan

OD: Optical density, absorbans grafiğinde boyanın uyarıldığı dalga boyundaki absorbans şiddeti.

$\eta$ : refractive indeks, kullanılan çözücünün kırılma indisi

**Tablo 14:** Elde edilen Flavon bileşiklerinin kuantum verimleri

Ürün	Kuantum Verimi	Ürün	Kuantum Verimi
6aa	0.286	6ah	0.136
6ab	0.075	6ai	0.124
6ac	0.121	6aj	0.058
6ad	0.235	6ba	0.033
6ae	0.140	6be	0.055
6af	0.184	6bj	0.027
6ag	0.242		

Ayrıca elde edilen her bir boya bileşiği için soğurma katsayısı da absorbans grafikleri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu amaçla 1-5  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında boya çözeltileri dioksan içerisinde hazırlanmış ve absorbans ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar kullanılarak absorbans konsantrasyon grafiği çizilmiş ve soğurma katsayısı hesaplanmıştır (Tablo 15).

$$A = \epsilon \times b \times c \dots [2]$$

A: Absorbans

$\epsilon$ : Ekstinksiyon katsayısı ( $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$ )

b: Işığın katettiği yol (cm)

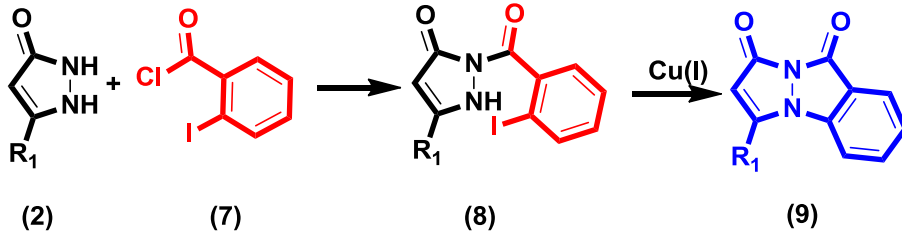
c: Konsantrasyon (M)

**Tablo 15:** Elde edilen Flavon bileşiklerinin ekstinksiyon katsayıları

Ürün	Soğurma Katsayısı ( $10^6 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	Ürün	Soğurma Katsayısı ( $10^6 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )
6aa	0.035	6ah	0.037
6ab	0.010	6ai	0.027
6ac	0.008	6aj	0.012
6ad	0.011	6ba	0.012
6ae	0.034	6be	0.022
6af	0.104	6bj	0.009
6ag	0.032		

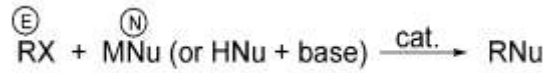
#### 4.3. Benzo Yapısında Biman Türevlerinin Bakır Katalizörleri ile Sentezlenmesi: Optimizasyon ve Diğer Çalışmalar

Proje kapsamında sentezlenmesini planladığımız bir diğer tür ise benzo yapısındaki biman bileşikleriydi. Bu aşamada öncelikli olarak 8 numaralı bileşik sentezlenecek ve sonrasında bakır katalizörleri kullanılarak benzo yapısındaki biman bileşiklerine dönüştürülecekti. Hedefler doğrultusunda öngörülen sentez yöntemi aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 27) .



**Şekil 27:** Bakır katalizörlüğünde halkalaşma tepkimesi

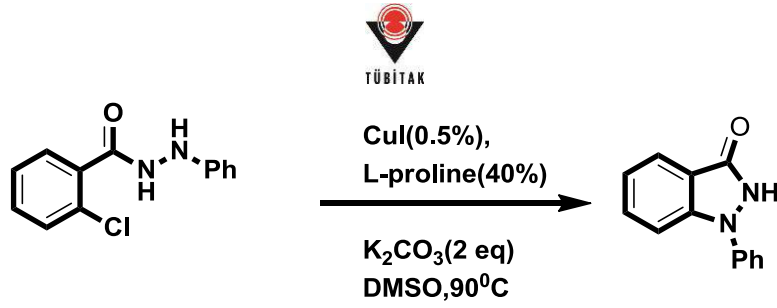
Yukarıdaki şekilde de gösterdiğimiz bakır katalizörü varlığında gerçekleştirilen C(aril)-N, C(aril)-C ve C(aril)-O kenetlenme tepkimeleri literatürde Ullmann tepkimeleri olarak bilinmektedir. 2000’li yılların başlarına kadar oldukça yüksek sıcaklık, stokiyometrik katalizör miktarı gibi ağır tepkime koşulları gerektirmelerinden dolayı Ullman tepkimeleri çok tercih edilmemekteydi. Ancak 2002 ve 2004 yıllarında Taillefer ve Buchwald’ın çalışma grupları tarafından bakır/ligant kombinasyonları kullanarak tepkime şartlarının iyileştirilmesi (katalitik oranda bakır, düşük tepkime sıcaklığı) Ullmann tepkimelerinin popülaritesinin artmasını sağlamıştır.<sup>[14, 15]</sup>



**Şekil 28:** Ullmann tepkimelerinin genel şeması

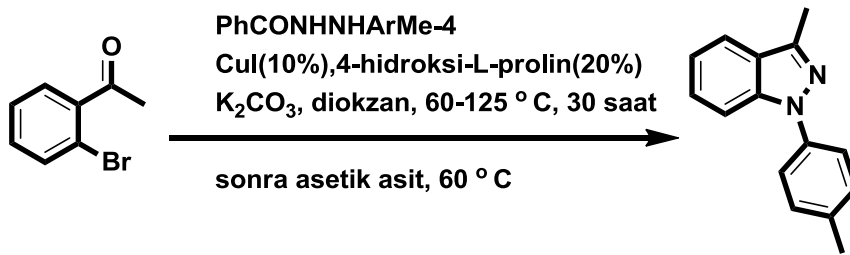
Ullman tepkimeleri genel olarak incelendiğinde tepkime için bir elektrofilik aril halojenür ve nükleofil arasında gerçekleşir.<sup>[16]</sup>

Ullman tipi kenetlenme tepkimelerine literatürden verilebilecek birkaç örnek aşağıda gösterilmiştir. 2012 yılında Tanimori ve çalışma grubunun yayınlamış oldukları çalışmada 2-kloro-N-fenil benzohidrazid bileşiğinin molekül içi halkalaşma tepkimesiyle indazol bileşiğine dönüştürülmesini incelemişlerdir.<sup>[17]</sup>



**Şekil 29:** 2-Kloro-N-fenil benzohidrazid bileşiğinden indazol bileşiğinin sentezi

Bir diğer çalışmada ise Ma ve grubu 2'-bromoasetofenon bileşiğinin bakır katalizörü varlığında kenetlenme-halkalaşma tepkimesi ile indazol bileşiğinin oluşumunu göstermişlerdir (Şekil 30).<sup>[18]</sup>

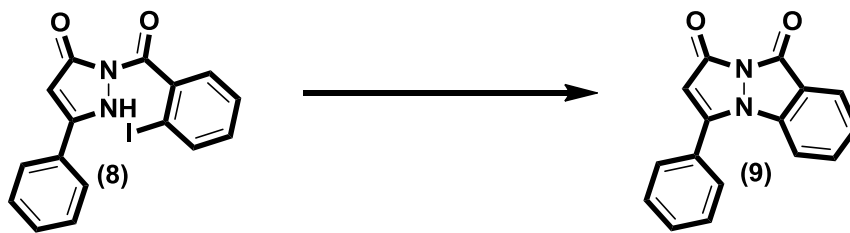


**Şekil 30:** 2'-Bromoasetofenon bileşiğinden indazol sentezi

Bu tepkimeler göz önünde bulundurularak benzo yapısındaki biman bileşiklerinin sentezi için optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

### Optimizasyon Çalışmaları

Optimizasyon çalışmalarında herhangi bir elektron çekici/verici grup barındırmayan fenil halkası içeren bileşik seçilmiştir. Ayrıca halojenür grubu olarak da iyot seçilmiştir. Başlangıç aşamasında kullanılacak reaktant aşağıda gösterilmiştir.

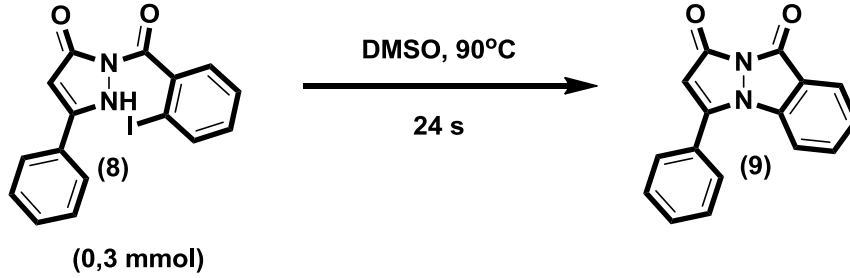


**Şekil 31:** Optimizasyon çalışmalarında kullanılacak reaktant ve hedef ürün

Optimizasyon çalışmalarına ilk olarak kullanılan organik/anorganik bileşiklerin tepkime dönüşümüne etkisini inceleyerek başladık. Bu amaçla gerçekleştirdiğimiz tepkimelerde kullanılan bileşiklerden birini ya da bir kaçını eksik ekleyerek

dönüşüme etkisini inceledik. Tablo 16'da görüldüğü gibi tepkimenin gerçekleşebilmesi için bakır iyodür katalizörü, *L*-prolin ligandı ve  $K_2CO_3$  bazı gerekmektedir. Aksi takdirde dönüşüm yok denecek kadar az olmaktadır.

**Tablo 16:** Benzo-biman bileşiklerinin sentezi için gerekli bileşiklerin incelenmesi

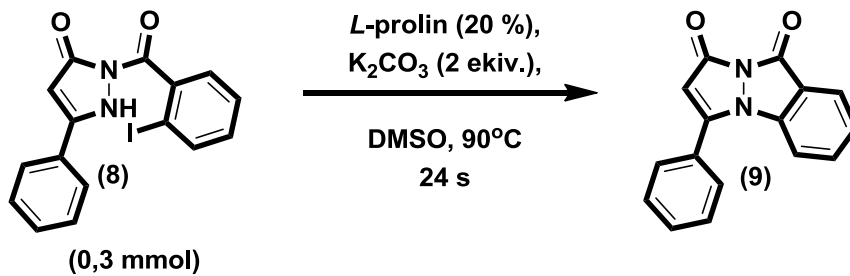


Deney No	CuI (%)	<i>L</i> -Prolin (%)	$K_2CO_3$	Dönüşüm (%)
48	0,5	20	2 ekiv.	100
49 <sup>a</sup>	-	20	2 ekiv.	<3
50	-	-	2 ekiv.	0
51	-	-	-	0

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR ile belirlenmiştir.

Sonraki aşamada katalizör miktarının tepkime üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla *L*-prolin ve potasyum karbonat miktarları sabit tutularak farklı katalizör miktarları ile deneyler gerçekleştirilmiştir (Tablo 17).

**Tablo 17:** CuI miktarının tepkime verimine etkisi



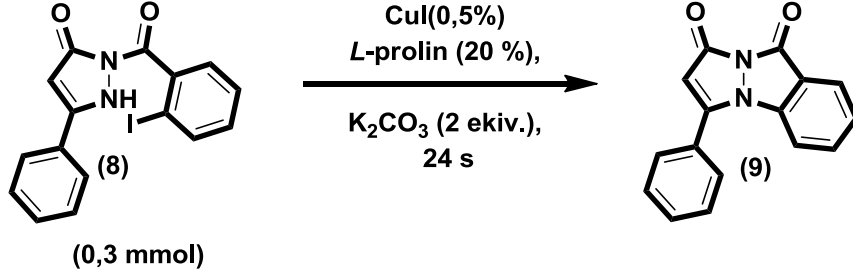
Deney No	CuI (%)	Verim (%)
52	0,25	40
53	0,5	41
54	1,0	55
55	2,0	16
56	4,0	8
57	5,0	5

Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde tepkime için en uygun koşulun 1 mol % bakır kullanıldığında elde edildiği gözlemlenmiştir. Tepkime 0,5 mol % katalizörle de ortalama bir verimde gerçekleşirken çok düşük ve 1 mol % den yüksek bakır miktarlarında gerçekleşmemektedir.

Kullanılan çözücünün tepkime verimine etkisi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 18:** Çözücünün tepkime verimine etkisi



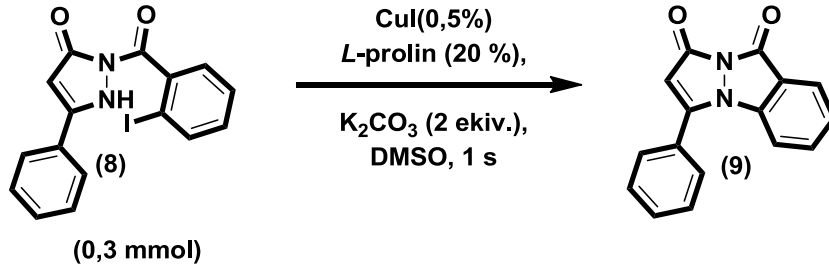
Deney No	Çözücü	Sıcaklık(°C)	Verim (%)
58	Toluen	90	-
59	Dimetilformamid	90	25
60	Asetonitril	85	25
61	Tetrahidrofuran	70	11
62	Dioksan	90	15
63	DMSO/Su (1:1, v/v)	90	-

Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Kullanılan çözücüler incelendiğinde dimetilsülfoksit dışındaki çözücülerin verime pozitif bir etkilerinin olmadığı gözlemlenmiştir.

Bu noktaya kadar gerçekleştirilen bütün denemelerde (çözücü denemeleri hariç) tepkime sıcaklığı olarak 90°C kullanılmıştır. Daha düşük veya yüksek sıcaklıkların etkisini gözlemleyebilmek için yapmış olduğumuz tepkimeler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Tepkime sıcaklığının yükseltilmesinin dönüşüm zamanını kısaltmış ancak verime pozitif bir katkıda bulunmamıştır. Yapılan denemeler sonucu 90°C'nin tepkime için en uygun koşul olduğu anlaşılmıştır.

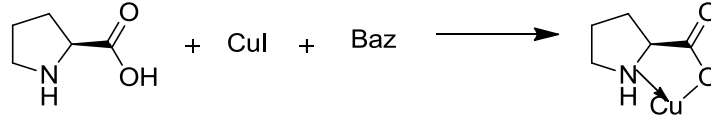
**Tablo 19:** Tepkime sıcaklığının verime etkisi



Deney No	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
64	70	40
65	90	55
66 <sup>a</sup>	110	25

<sup>a</sup> Tepkime süresi 30 dk. Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

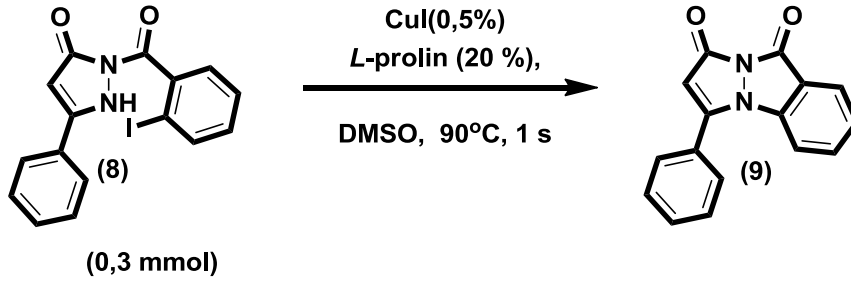
Genel olarak bu tip tepkime mekanizmaları incelendiğinde katalizörün bir ligand ve baz ile aktive edilmesi gerekmektedir (Şekil 32).<sup>[16]</sup>



**Şekil 32:** Bakır katalizörünün ligand ve baz ile aktive edilmesi.

Bu amaçla proje kapsamında çeşitli ligandlar kullanılmıştır. Öncelikli olarak ticari olarak kolayca ulaşılabilecek fiyatı uygun olabilecek *L*-prolin ligandı denenmiştir. Tepkimenin bu ligand varlığında farklı katalizör oranlarında geçerliliği gösterilmiştir. Ayrıca bakır katalizörünü aktive edilebilecek heteroatom içeren farklı ligandlar da denenerek tepkime verimi artırılmaya çalışılmıştır. Tablo 20'de gösterilen sonuçlar incelendiğinde en iyi verimin trifenilfosfin (40 mol %) kullanıldığında elde edildiği gözlemlenmiştir.

**Tablo 20:** Ligandın tepkime verimine etkisi



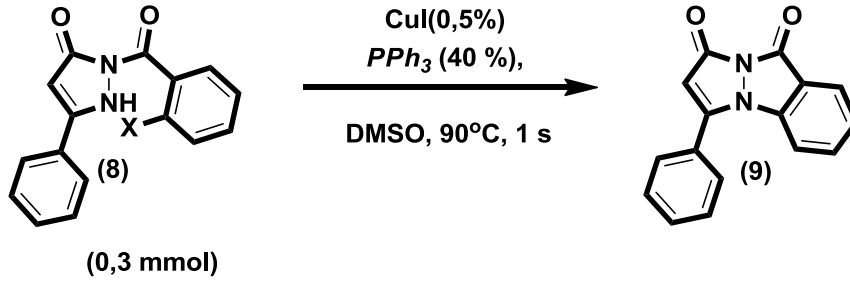
Deney No	Ligand	CuI (%)	Verim (%)
67	L-prolin (10 %)	1	20
68	L-prolin (20 %)	1	55
69	L-prolin (40 %)	1	50
70	1,1 fenantrolin (20 %)	1	65
71	1,1 fenantrolin (40 %)	1	70
72	1,1 fenantrolin (20 %)	2	32
73	N-tosilpirolidin-2-karboksiamid (20 %)	1	51
74	Piridin (20 %)	1	55
75	2,2'-bipiridil (20 %)	1	63
76	Trifenilfosfin (20 %)	1	67
77	Trifenilfosfin (40 %)	1	85

Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Tepkime için gerekli olan en önemli faktörlerden bir diğeri ise kullanılan bazın çeşidiydi. Bu amaçla çeşitli organik ve anorganik bazlar kullanılarak tepkime verimi üzerine olan etkileri incelenmiştir. Tablo 21 incelendiğinde potasyum karbonat bazının aksine sezyum karbonat kullanıldığında verimin oldukça düşük çıktığı gözlemlenmiştir. Organik bazlar incelendiğinde ise en iyi verim 1,8-Diazabisikloundek-7-en ile elde edilmiştir. Önceki çalışmalar incelendiğinde bakır miktarındaki farklılıkların etkisinin oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu sebepten ötürü yüksek verim ortaya koyan 1,8-Diazabisikloundek-7-en bazı ile farklı bakır oranlarının etkisi incelenmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde 1 mol % bakır potasyum karbonat koşulunun aksine verimi oldukça aşağıya çekmiştir.



**Tablo 21:** Bazın tepkime verimine etkisi



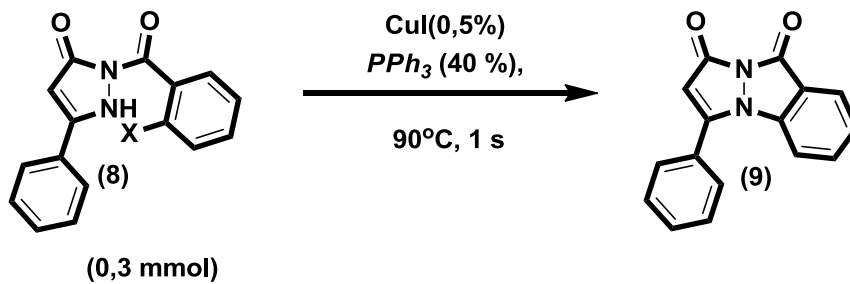
Deney No	Baz (2 ek.)	CuI (%)	Verim (%)
78	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,5	<5
79	Trietilamin	0,5	10
80	Dietilamin	0,5	<10
81	1,8-Diazabisikloundek-7-en	0,25	55
82	1,8-Diazabisikloundek-7-en	0,5	60
83	1,8-Diazabisikloundek-7-en	1	40

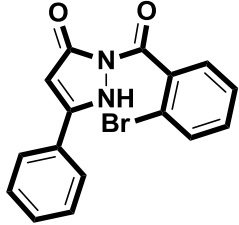
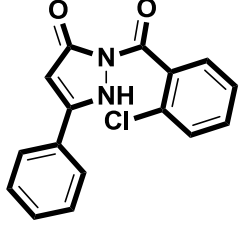
Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda tepkime için en uygun koşul 77 numara ile verilen deneyde elde edilmiştir. Buna göre tepkime için en uygun koşul dimetilsulfoksit çözücüsü içerisinde 0,3 mol benzo-pirazol bileşiği 1 mol % CuI, 40 mol % trifenilfosfin ve 2 ekivalan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bazı varlığında 90°C 1 saat olarak belirlenmiştir.

En uygun koşulların belirlenmesinden sonra ilk olarak tepkimenin diğer halojenür içeren bileşikleri için geçerlilikleri incelenmiştir. Aşağıda gösterilen sonuçlar incelendiğinde tepkimenin diğer halojenür içeren bileşikler için de oldukça kullanışlı olduğu gözlemlenmektedir (Tablo 22).

**Tablo 22:** Farklı halojenürlerin tepkimeye etkisi

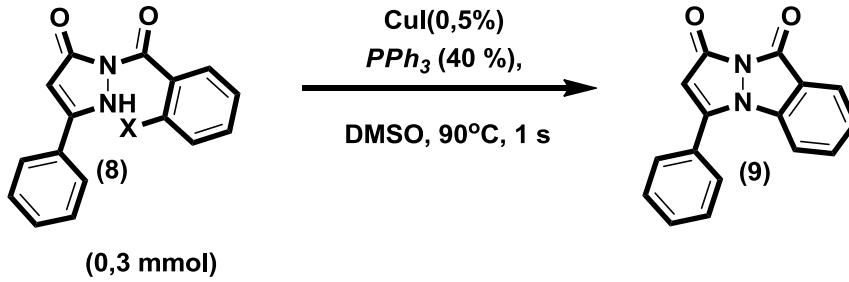


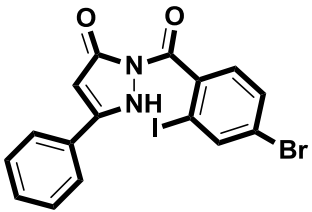
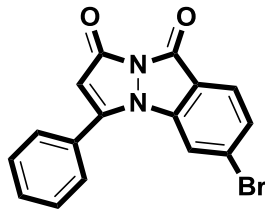
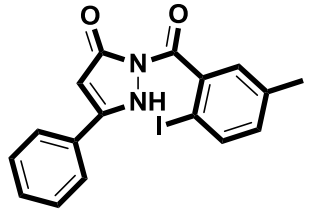
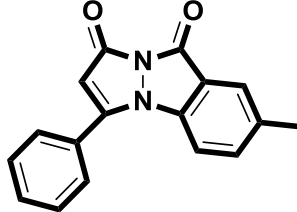
Deney No	(2-halobenzoil)-pirazol	Verim (%)
84		73
85		80

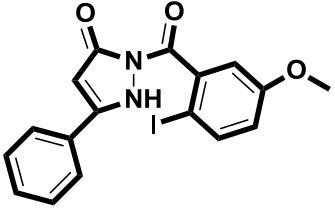
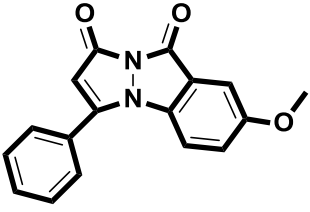
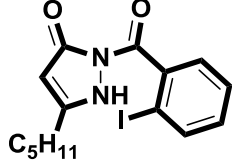
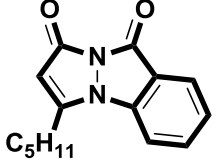
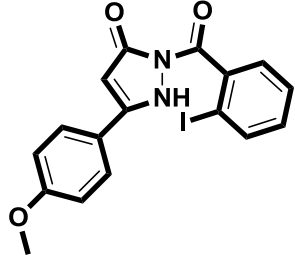
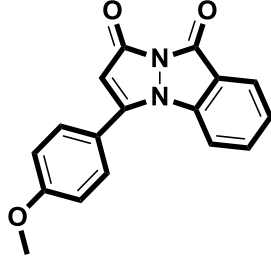
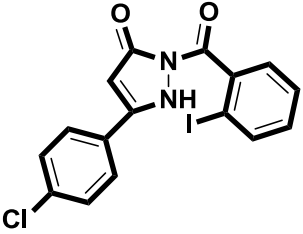
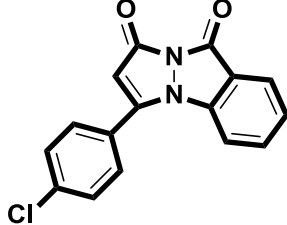
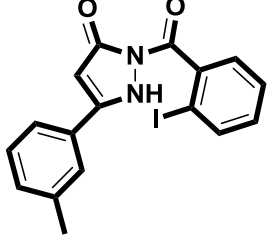
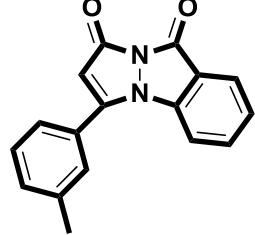
Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

Tepkimenin geçerliliğini göstermek amacıyla çeşitli bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin optimum koşullarda halkalaştırma tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Verimler incelendiğinde tepkimenin hem elektron veren hem de çeken gruplar varlığında başarılı bir şekilde gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir (Tablo 23).

**Tablo 23:** Farklı (2-iyodobenzoil)-pirazol bileşiklerinin halkalaştırma tepkimeleri



Deney No	Reaktif	Ürün	Verim (%)
86			46
87			90

88			42
89			40
90			69
91			41
92			71

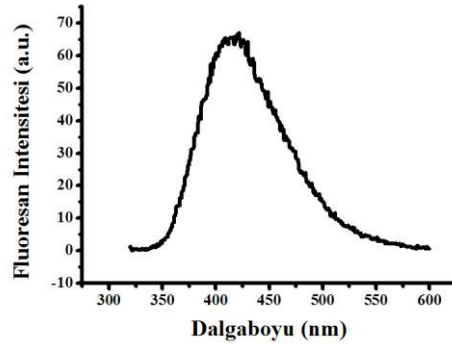
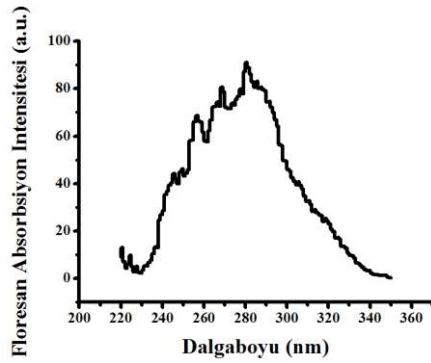
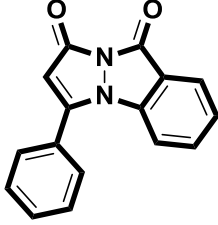
Tüm deneyler saflaştırılmıştır.

#### 4.4. Benzo-Biman Bileşiklerinin Fotofiziksel Özelliklerin İncelenmesi

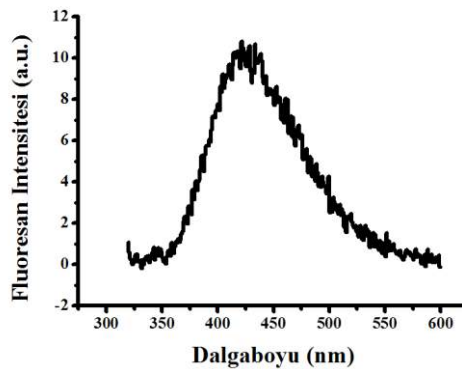
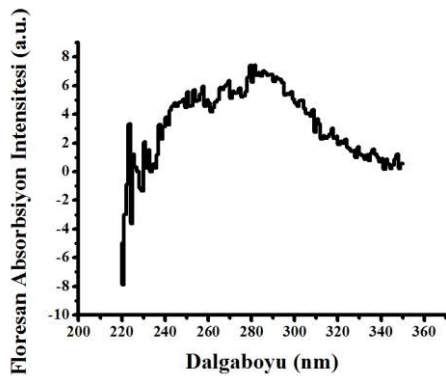
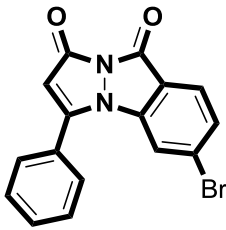
Projenin ilk aşamasında olduğu gibi floresan özellikleri olan benzobiman bileşiklerinin de fotofiziksel özellikleri dikkatli bir şekilde incelenmiştir. Floresan ve absorbans ölçümleri için stok solüsyonlar asetonitril çözgeni içerisinde hazırlanmıştır. Absorbans ölçümleri 200-800 nm aralığında gerçekleştirilmiştir.

Floresan ölçümleri için ise moleküller 310 nm dalga boyunda uyarılmış 320-600 nm aralığında emisyonları toplanmıştır. Ölçümler esnasında boya konsantrasyonu 20  $\mu\text{M}$  olarak sabit tutulmuş ve 10 mm'lik kuartz küvet kullanılmıştır. Aşağıda benzobiman bileşiklerine ait spektrumlar gösterilmektedir. Silit genişliği 5nm-5nm olarak alınmıştır.

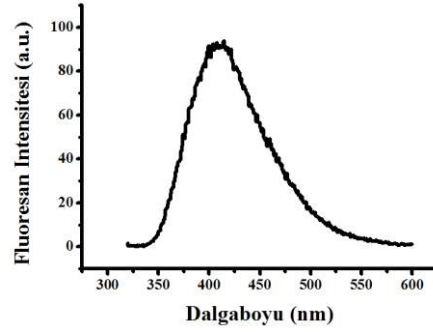
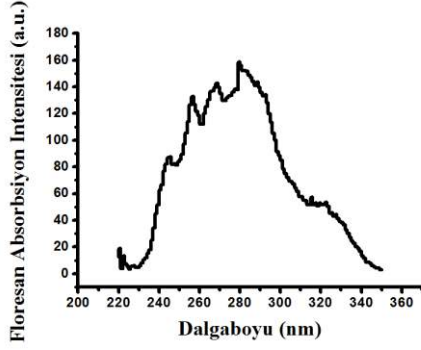
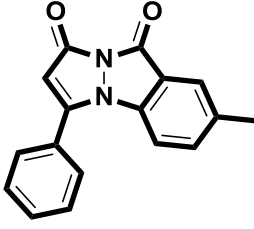
### 3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9aa)



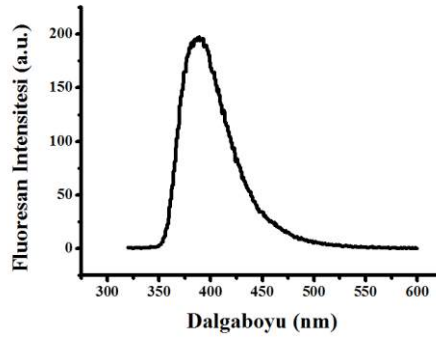
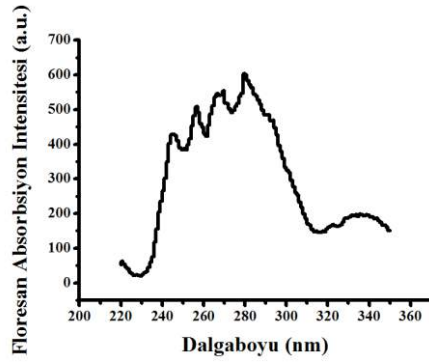
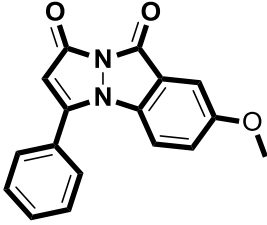
### 6-bromo-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ab)



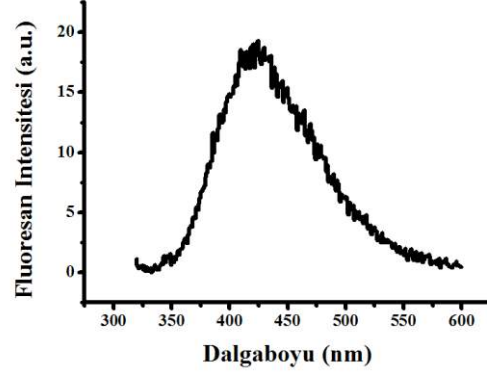
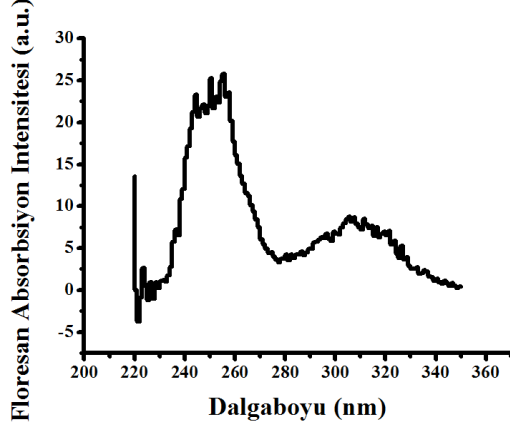
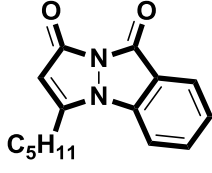
**7-metil-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ac)**



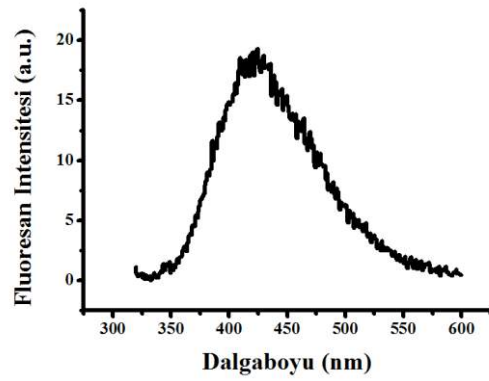
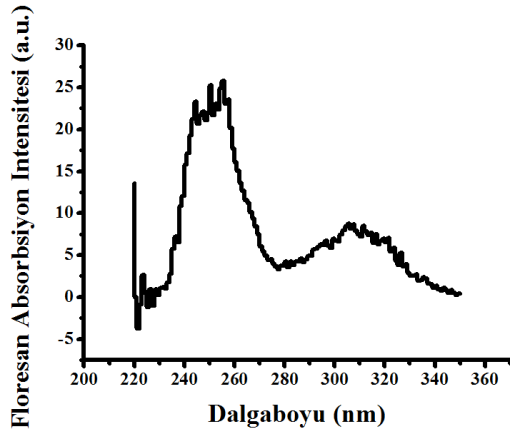
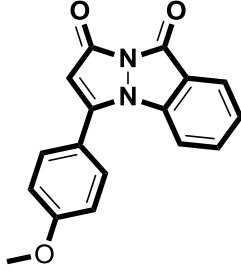
**7-metoksi-3-fenilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ad)**



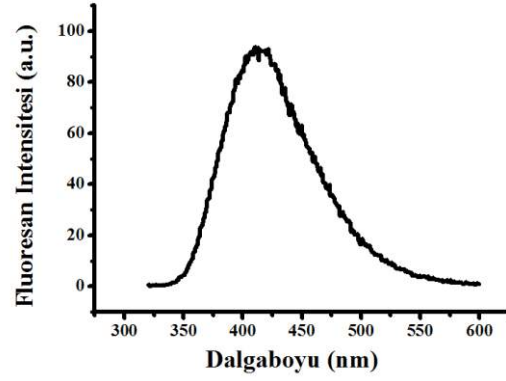
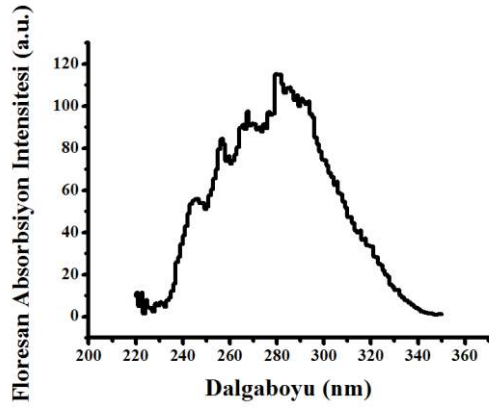
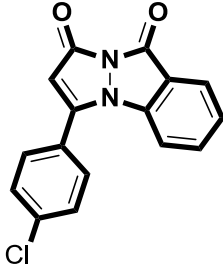
**3-pentilpirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ba)**



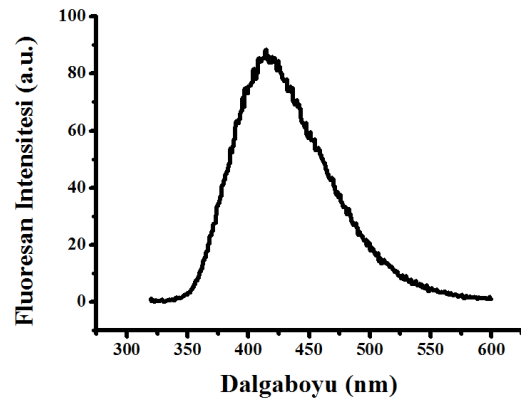
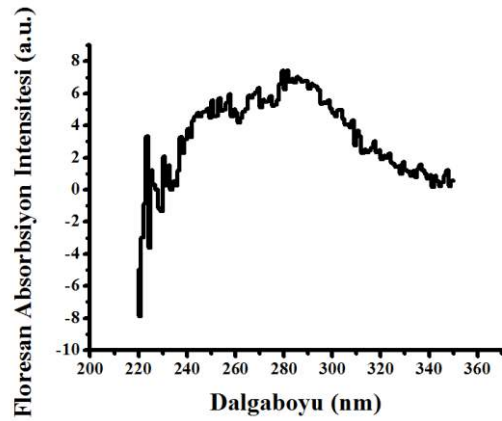
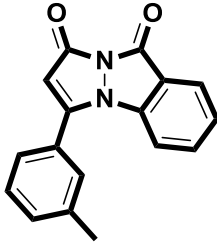
**3-(4-metoksifenil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ca)**



**3-(4-klorofenil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9da)**



**3-(m-tolil)pirazol[1,2-a]indazol-1,9-dion, (9ea)**



Sentezlenen bileşiklerin kuantum verimleri projenin birinci aşamasında da kullanılan kumarin 102 standart boyası ile [1] numaralı denklem kullanılarak hesaplanmıştır (Tablo 24).

**Tablo 24:** Elde edilen benzo biman bileşiklerinin kuantum verimleri

Ürün	Kuantum Verimi	Ürün	Kuantum Verimi
<b>9aa</b>	14.9	<b>9ba</b>	4.8
<b>9ab</b>	0.9	<b>9ca</b>	76.4
<b>9ac</b>	25.3	<b>9da</b>	16.5
<b>9ad</b>	25.0	<b>9ea</b>	12.2

Ayrıca elde edilen her bir benzo biman bileşiği için ekstinksiyon katsayısı da absorbans grafikleri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu amaçla 2,5-20  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında boya çözeltileri dioksan içerisinde hazırlanmış ve absorbans ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar kullanılarak absorbans konsantrasyon grafiği çizilmiş ve ekstinksiyon katsayısı denklem [2] kullanılarak hesaplanmıştır (Tablo 25).

**Tablo 25:** Elde edilen benzobiman bileşiklerinin ekstinksiyon katsayıları

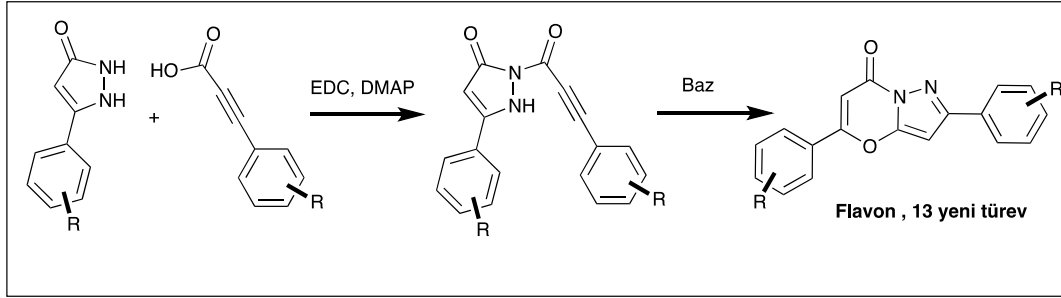
Ürün	Ekstinksiyon Katsayısı ( $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )	Ürün	Ekstinksiyon Katsayısı ( $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )
<b>9aa</b>	0.0186	<b>9ba</b>	0.0029
<b>9ab</b>	0.0164	<b>9ca</b>	
<b>9ac</b>	0.022	<b>9da</b>	0.027
<b>9ad</b>	0.016	<b>9ea</b>	0.019



## 5. SONUÇ

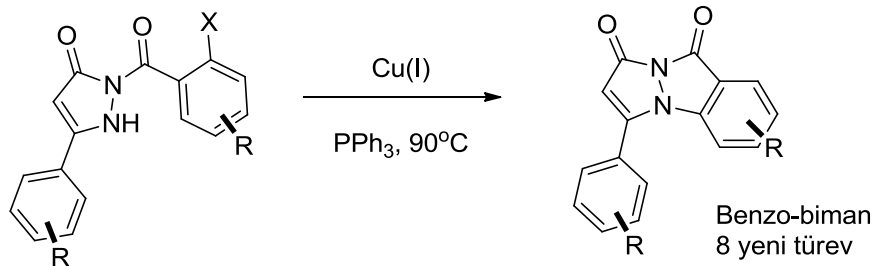
1,5-diazabisiklo[3.3.0]oktadiendion (BİMAN) bileşiklerinin elde edilmesi için literatürde bulunan mevcut yöntemlerin zorluğundan detaylı bir şekilde bahsedilmiştir. Projenin kapsamında biman bileşiklerinin sentezi için ılıman deney koşulları gerektiren ve zararsız kimyasalların kullanıldığı yeni ve özgün sentez yöntemleri öngörülmüştür. Proje boyunca farklı yapılarda biman bileşiklerinin elde edilmesi için yoğun bir optimizasyon ve türevlendirme çalışması gerçekleştirilmiştir.

Projenin ilk aşamasında biman bileşiklerinin tek bir tepkime ortamında iki basamaklı sentezi üzerine çalışılmıştır. İlk basamakta bir alkinoik asit bileşiği ile pirazol bileşiğinin kenetlenme tepkimesinin ardından çeşitli metaller veya bazlar eşliğinde dönüştürülmesi amaçlanmıştır. Kimyasal dönüşümler bazlar eşliğinde yüksek verimlilikle yerine getirilmiştir. Ancak, X-ışını kırınımı deneyinden elde edilen sonuçlara göre nihai ürünlerin biman yapısında olmadığı, buna karşın Flavon yapısında olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak, önerilen sentez yöntemiyle 13 adet biyolojik öneme sahip yeni Flavon türevi literatüre kazandırılmıştır.



Şekil 33: Baz eşliğinde Flavon sentezi

Proje kapsamında hedeflenen bir diğer çalışma ise benzo yapısındaki biman bileşiklerinin çeşitli metaller varlığında sentezlenmesiydi. Öngörüldüğü şekliyle benzo biman bileşikleri bakır katalizörü ve trifenilfosfin ligantları varlığında yüksek verimlerle sentezlenmiştir.



Şekil 34: Bakır katalizli benzo-biman sentezi



Ayrıca sentezler neticesinde elde edilen her bir Flavon ve Biman bileşiğinin foto-fiziksel özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Projenin ilk bölümünden elde edilen sonuçlar ve veriler neticesinde Flavon sentezini ve teorik çalışmasını kapsayan bir araştırma makalesi yayına sunulmak üzere. Öte yandan, bakır katalizli Biman sentez çalışmasından elde edilen sonuçlar en kısa zamanda yayın olarak değerlendirilecektir.

## **Kaynaklar**

- [1] Carpino, A. L., Terry, P. H. 1958. "Thatt S. D., A New Synthesis of Unsaturated Acids. IV. Further Aspects of the Scope and Mechanism of the Conversion of Halopyrazolones to  $\alpha,\beta$ -Acetylenic and Olefinic Acids", J. Am. Chem. Soc., 31, 2867-2873.
- [2] Pazhenchevsky, B., Kosower, M. A., Hershkowitz, E. 1978. "1,5-Diazabicyclo[3,3.0]octadienediones (9,10-Dioxabimanes). Strongly Fluorescent Syn Isomers", J. Am. Chem. Soc., 6516-6518.
- [3] Kosower, M. A., Pazhenchevsky, B., "Bimanes. 5. Synthesis and Properties of syn- and anti-1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-Dioxabimanes)", J. Am. Chem. Soc., 102, 4983-4993.
- [4] Zheng, Z., Yu, Z., Luo, N., Han, X. 2006. "Tautomerism-Dependent Ring Construction of N-Heterocyclic Compounds from the Reactions of 1-Alkynyl Fischer Carbene Complexes and Substituted Pyrazolinones", J. Org. Chem., 71, 9695-9700.
- [5] Ranney, H. M., Newton, L. G., Kosower, N. S., Kosower, E. M. 1979. "Bimane fluorescent labels: Labeling of normal human red cells under physiological conditions", Proc. Natl. Acad. Sci., 76, 3382-3386.
- [6] Shoshan, M. B., Kosower, M. A. 1996. "Bimane Acetylenes and Diacetylenes. Bimanes. 33", J. Org. Chem., 61, 5871-5884.
- [7] Radkowsky, E. A., Kosower, E. M. 1986. "Bimanes.17. (Haloalkyl)- 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (Halo-9,10-dioxabimanes): Reactivity toward the Tripeptide Thiol, Glutathione", J. Am. Chem. Soc., 108, 4527-4531.
- [8] Mansoor, S. E., Farrens, D. L. 2004. "High-Throughput Protein Structural Analysis Using Site-Directed Fluorescence Labeling and the Bimane Derivative (2-Pyridyl)dithiobimane", Biochemistry, 43, 9426-9438.
- [9] Montoya, L. A., Shen, X., McDermott, J. J., Kevil, C. G., Pluth, M. D. 2014. "Mechanistic investigations reveal that dibromobimane extrudes sulfur from biological sulfhydryl sources other than hydrogen sulfide", Chem. Sci., 6, 294-300.
- [10] Sigmaaldrich: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=bimane&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en&region=TR&focus=product> Son erişim tarihi: 15.10.2015
- [11] Cheng, H., Zhao, B., Yao, Y., Lua, C. 2015. "Carboxylation of terminal alkynes with CO<sub>2</sub> catalyzed by bis(amidate) rare-earth metal amides", Green Chem., 17, 1675-1682.



TÜBİTAK

- [12] Tanaka, K., Nishida, G., Wada, A., Noguchi, K. 2004. "Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Phthalides through Cationic [RhI(H<sub>3</sub>-binap)]-Catalyzed Cross Alkyne Cyclotrimerization" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43, 6510-6512.
- [13] O'Rourke, N. F., Wulff, J. E. 2014. "Investigation of quantitative structure–reactivity relationship in the aliphatic Claisen rearrangement of bis-vinyl ethers reveals a dipolar, dissociative mechanism", *Org. Biomol. Chem.*, 12, 1292-1308.
- [14] Ullmann, F. 1903. "Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 36, 2382-2384.
- [15] Taillefer, M., Spindler, J. F., Cristau, H. J., Cellier, P. P. 2004. "Highly Efficient and Mild Copper-Catalyzed N- and C-Arylations with Aryl Bromides and Iodides", *Chem. Eur. J.*, 10, 5607– 5622. b) Wolter, M. , Nordmann, G., Job, G. E., Buchwald, S. L. 2002 "Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Aliphatic Alcohols", *Org. Lett.*, 4, 973–976.
- [16] Cheprakov, A. V., Beletskaya, I. P. 2004. "Copper in cross-coupling reactions The post-Ullmann chemistry, *Coordination Chemistry Reviews*", 248, 2337–2364.
- [17] Tanimori, S., Ozaki, Y., Kobayashi, Y., Kirihata, M., Iesaki, Y. 2012. "Copper-catalyzed synthesis of substituted indazoles from 2-chloroarenes at low catalyst-loading", *Org. Biomol. Chem.*, 10, 1381-1387.
- [18] Xiong, X., Ma, D., Jiang, Y. 2012. "Assembly of N,N-Disubstituted Hydrazines and 1-Aryl-1H-indazoles via Copper-Catalyzed Coupling Reactions", *Org. Lett.*, 10, 2552-2555.
- [19] Zhang, W. T., Wang, X. S., Li, C. 2014. "CuI-Catalyzed C–N Bond Formation and Cleavage for the Synthesis of Benzimidazo[1,2a]quinazoline Derivatives", *J. Org. Chem.*, 79, 5847-5851.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. MUSTAFA EMRULLAHOĞLU
Proje No:	113Z157
Proje Başlığı:	Floresan Özellik Gösteren Syn-Biman Bileşiklerinin Metal Katalizörleri Eşliğinde Sentezlenmesi Ve Foto-Fiziksel Özelliklerinin Belirlenmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENS. FEN F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2013 - 01/11/2015
Onaylanan Bütçe:	135130.0
Harcanan Bütçe:	110157.44
Öz:	<p>1,5-Diazabisiklo[3.3.0]oktadiendion (kısa adıyla 9,10-diokzabiman ya da ?biman?) yapıları önemli kimyasal, foto-kimyasal ve foto-fiziksel özelliklere sahip küçük heterosiklik yapıdaki bileşiklerdir. Biman bileşiklerinin iki yapısal izomer (?sin? ve ?anti?) bulunmaktadır. ?Sin? yapısındaki biman bileşikleri yüksek kuantum verimlerine sahiptir ve güçlü floresan ışması yapmaktadırlar. Biman bileşikleri oldukça foto-kararlı ve biyo-uyumlu olmaları sebebiyle biyolojik sistemlerde floresan işaretleyici olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Eşsiz fotofiziksel özellikleri bulunmasına rağmen biman sentez yöntemleri üzerine oldukça az çalışma bulunmaktadır. Mevcut yöntemlerin zorluğu ve tehlikeli kimyasal gerektirmeleri yeni yöntemlere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.</p> <p>Bu projede farklı kimyasal yapılarda biman bileşiklerinin sentezlenebilmesi için yeni ve özgün kimyasal yöntemler tasarlanmıştır. Literatürde son derece güç yöntemlerle ve çok düşük verimlerle sentezlenebilen biman bileşikleri bu çalışmada bakır metal tuzları ile yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir. Sentezlenen biman bileşiklerinin foto-fiziksel özellikleri dikkatli bir şekilde incelenmiştir.</p> <p>Tek bir tepkime kabında kenetlenme-halkalaşma tepkimesi üzerinden yapılan deneyler sonucunda elde edilen ürünlerin yapısı X-ışını kırınımı ölçümleri ile aydınlatılmış ve beklenmedik bir şekilde Biman olarak tahmin edilen ürünlerin flavon türevleri olduğu anlaşılmıştır. Konjuge sisteme sahip floresan özellik gösteren flavon bileşiklerin foto-fiziksel özellikleri incelenmiştir.</p> <p>Proje ikinci aşamasında benzo yapısında biman bileşiklerinin bakır katalizörleri ve çeşitli liganlar varlığında sentezleri gerçekleştirilmiştir.</p>
Anahtar Kelimeler:	BİMAN, Flavon, Bakır
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır