

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYENO[3,2-*a*]KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ
METOTLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Emrah KAVAK
DANIŞMAN: Prof. Dr. Arif KIVRAK

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYENO[3,2-*a*]KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN
YENİ METOTLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Emrah KAVAK

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **FYL-2016-5243** nolu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Arif KIVRAK başkanlığında, Emrah KAVAK tarafından sunulan "TİYENO[3,2-A]KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ METOTLARIN GELİŞTİRİLMESİ" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 04.06.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Arif KIVRAK

İmza:

Üye: Doç. Dr. Nihan ÇELEBİ
ÖLÇÜM

İmza:

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Erdem
ERGAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04.06/2018 tarih ve 2018/24.1. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

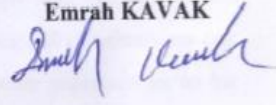




TEZ BİLDİRİMİ

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

Emrah KAVAK





ÖZET

TİYENO[3,2-*a*]KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ METOTLARIN GELİŞTİRİLMESİ

KAVAK, Emrah
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arif KIVRAK
Haziran 2018, 126 sayfa

Yapısında hetero-atom bulduran birçok organik bileşik hem ilaç olarak hem de opto-elektronik malzeme olarak günümüzde kullanılmaktadır. 2010 yılında en çok satılan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların büyük çoğunluğunun yapısında en az bir heteroatom yer almaktadır. Bunun en önemli nedeni heteroatomların buldukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileridir. Uzun yıllar boyunca hem doğadan hem de sentetik olarak elde edilen ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak yeni ve biyolojik aktiviteleri bakımından güçlü türevlerin sentezi günümüzde birçok hastalığın tedavisi için gereklidir. Bunların içerisinde önemli bir yere sahip olan Karbazol ve türevleri sahip oldukları analjezik, ateş düşürücü, anti-bakteriyel, antiparazitik, hipoglisemik, antitümör ve antikanser aktivitelerinden dolayı ilaç uygulamaları için çok büyük öneme sahiptirler. Bu heterosiklik yapıların sentezi için farklı sentetik metotlar kullanılmakla birlikte bu yapılar doğal ürün olarak çeşitli bitkilerden de elde edilebilmektedirler. Karbazol türevleri birçok hastalığın tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadırlar. Ancak, bir karbazole türevi olan ve potansiyel olarak biyolojik öneme sahip tiyenokarbazoller hakkında çok az çalışma mevcuttur. Tiyenokarbazoller antikanser, antibakteriyel ve antifungal gibi aktivitelere sahip piridokarbazollerin biyoizosteri olmasından dolayı oldukça yüksek biyolojik potansiyele sahip yapılar olarak düşünülebilir.

Yapılan bu çalışmada biyolojik aktivite potansiyeline sahip yeni tiyenokarbazol türevleri için yeni ve uygulanabilir yöntemler ile sentezlenmiştir. Literatür araştırmaları sonucunda bu tür yapılar hakkında çok az sayıda çalışmanın mevcut olduğu ve oldukça sınırlı sayıda sentez yöntemi bulunduğu görülmektedir. Bunun yanında bu türevlerin

aktiviteleri hakkında neredeyse yok denecek kadar az çalışma mevcuttur. Tiyenokarbazollerin elde edilmesinde kullanılan mevcut sentez yöntemleri *sınırlı türev, zor tepkime koşulları, düşük verimler, pahalı katalizör ve çok basamaktan* oluşması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu türevlerin sentezi ve yeni türevlerinin yüksek verimlerle elde edilmesi özellikle biyolojik aktivite araştırmaları için önemlidir. Tiyenokarbazol türevlerinin sentezi için 2,3-dibromotiyofen başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve bu tez çalışması kapsamında *tiyeno[3,2-a]karbazoler*, sentezlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri, Karbazol, Tiyofen, Tiyenokarbazol.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF NEW METHODOLOGIES FOR THE SYNTHESIS OF THIENO[3,2-*a*]CARBAZOLE

KAVAK, Emrah
M. Sc. Thesis, Chemistry Science
Supervisor: Prof. Dr. Arif KIVRAK
June 2018, 126 page

Heterocyclic compounds, with their specialities, constitute an important class which is very important for both material and drug chemistry. There is hetero-compounds in almost all of modern day medicine in use worldwide. Among those, the derivatives of carbazol, benzofuran and benzothiophen which contain nitrogen, oxygen and sulphur are also important classes. Notedly, carbazole and derivatives have emerged as central candidates for pharmaceutical applications since they show remarkable analgesic, anti-inflammatory, anti-bacterial antiparasitic, antitussive, hypoglycemic, antitümör and/or anticancer activities. On the otherhand, there are a few studies for tiyenocarbazoles which may have critical biological properties. Tiyenocarbazoles are bioisoters of pyridocarbazoles which have a broad range of biological activities including anticancer, antibacterial and antifungal properties. In this study, we developed new methodologies for the synthesis of potentially biologically active tiyenocarbazole derivatives. In the present study, thieno[3,2-*a*]carbazole were synthesized via electrophilic cyclization reactions and ring-closure reactions. All derivatives have been characterized by using spectroscopic methods. Moreover, we proposed possible reaction mechanism for the formation of thienocarbazole isomers.

Keywords: Carbazole, Electrophilic cyclization reactions, Thiophene, Thienocarbazoles.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimi yöneten, tez konumun belirlenmesinden başlayarak çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, gerek teorik gerekse pratik açıdan bilgilerini benimle paylaşan, hoşgörü ve ilgisiyle bana her zaman destek veren ve beni yetiştiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Prof. Dr. Arif KIVRAK hocamın araştırma grubunda yer alan çalışma arkadaşlarıma ve özellikle Dr. Muheb A.S. ALGSO'ya aile ortamı oluşturdukları için her birine ayrı ayrı sabır ve ilgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, bu tezin ortaya çıkmasına neden olan ve beni her koşulda destekleyen Anne'me, Baba'ma ve değerli aileme sonsuz şükranlarımı sunarım. Ve ayrıca bana eğitim hayatımın her aşamasında destek veren çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca projede kullanılan kimyasalların ve cihazların temininde maddi destek veren Tübitak (114Z042)'a ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (FYL-2016-5243) teşekkür ederim .

Bu çalışma Uluslararası COST Projesi CM1307 kodlu ve "Challenging organic syntheses inspired by nature - from natural products chemistry to drug discovery" isimli aksiyonun bir parçasıdır. Bunun için COST CM1307 aksiyonuna da ayrıca teşekkür ederim.

Emrah KAVAK
HAZİRAN 2018



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xi
EKLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	3
2.1 Karbazol Alkaloidlerine Giriş	3
2.1.1 Karbazol Alkaloidler	3
2.1.2 Karbazol Alkaloidlerin Sınıflandırılması ve Biyolojik Önemi	4
2.1.3 Karbazol Alkaloid Türevlerinin Sentezi	6
2.1.4 Tiyenokarbazoller	7
2.2 Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri	21
2.3 Paladyum Katalizörlü Çapraz-Kenetlenme Tepkimeleri	22
2.4 Çalışmanın Amacı ve Önemi	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1 Materyal	27
3.1.1 Denejde Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.1.2 Denejde Kullanılan Araç ve Cihazlar	27
3.2 Yöntem	28
3.2.1 <i>N,N</i> -Dimetil-2-iyodoanilin Sentezi.....	28

3.2.2 N,N-Dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin Sentezi	28
3.2.3 N,N-Dimetil-2-etinilanilin N,N-dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin Sentezi.....	29
3.2.4 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi	30
3.2.5. 3-iyodo-2-(feniletinil)tiyofen sentezi	31
3.2.6 N,N-dimetil-2-((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinin)anilin sentezi	32
3.2.7 2-(R-Etinil)-3- Bromo Tiyofen Sentezi İçin Genel Prosedür A	33
3.2.8 ((3-trimetilsilil)etinin)tiyofen-2-il)R-etinil) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür B	33
3.2.9 Trimetilsilan Grubunun Uzaklaştırılmasının Sentezi İçin Uygulanan Genel Prosedür C	34
3.2.10 Tiyeno[3,2-a]karbazol Türevleri İçin Genel Prosedür D	34
3.2.11 2-(Benziloksi)-5-bromobenzaldehit sentezi	35
3.2.12 2-(Benziloksi)-5-((trimetilsilil)etinin)benzaldehit Sentezi.....	35
3.2.13 2-(Benziloksi)-5-(etinil)benzaldehit Sentezi	36
3.2.14 2-(Benziloksi)-5-((3-bromotiyofen-2-il)etinil)benzaldehit Sentezi.....	37
3.2.15 2-(Benziloksi)-5-((3-((trimetilsilil)etinin)tiyofen-2-il)etinil)benzaldehit Sentezi	38
3.2.16 2-(Benziloksi)-5-((3-etiniltiyofen-2-il)etinil)benzaldehit.....	39
3.2.17 2-(Benziloksi)-5-(4-iyodo-10-metil-5,10-dihidro-4H-tiyeno[3,2-a]karbazol-5-il)benzaldehit Sentezi	40
3.2.18 3-Bromo-2-((4-metoksifenil)etinil)tiyofen Sentezi	42
3.2.19 ((2-((4-Metoksifenil)etinil)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	42
3.2.20 3-Etinil-2-((4-metoksifenil)etinil)tiyofen Sentezi	43

3.2.21 4-İyodo-5-(4-metoksifenil)-10-metil-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>]karbazol Sentezi.....	44
3.2.22 3-Bromo-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi	44
3.2.23 ((2-(Hept-1-in-1-il)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	46
3.2.24 3-Etinil-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi	46
3.2.25 4-İyodo-10-metil-5-pentil-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>]karbazol	47
3.2.26 3-Bromo-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen Sentezi.....	48
3.2.27 ((2-((6-Metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	49
3.2.28 3-Etinil-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen.....	50
3.2.29 4-İyodo-5-(6-metoksinaftalen-2-il)-10-metil-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>] karbazol Sentezi	51
3.2.30 Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi	52
3.2.31 3-Etinil-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi	52
3.2.32 4-İyodo-10-metil-5-fenil-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>]karbazol Sentezi.....	53
3.2.33 3-Bromo-2-(p-tolilethinil)tiyofen Sentezi	53
3.2.34 Trimetil((2-(p-toliletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi	54
3.2.35 3-Etinil-2-(p-toliletinil)tiyofen Sentezi	55
3.2.36 4-İyodo-10-metil-5-(p-tolil)-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>]karbazol Sentezi	56
3.2.37 3-Bromo-2-(naftalen-1-il)tiyofen Sentezi	57
3.2.38 Trimetil((2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi	58
3.2.39 3-Etinil-2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen Sentezi	58
3.2.40 4-İyodo-10-metil-5-(naftalen-2-il)-10H-tiyeno[3,2- <i>a</i>]karbazol Sentezi.....	59
4.1. 3-Bromo-2-((R)-etinil)tiyofenen Sentezi	61

	Sayfa
3.2. 2-Etilil-N,N-dimetilanilin ile 3-Bromo-2-(Feniletinil)tiyofen ile başlangıç maddesi sentezi	63
3.3. 3-Trietinilsilan-2-((R)etinil)tiyofen Sentezi.....	66
4.4. 3-Etilil-2-((R)etinil)tiyofen Sentezi.....	68
4.5 3-Etilil-2-((R)etinil)tiyofen ile <i>N,N</i> Dimetil-2-iyodoanilin Arasındaki Kenetlenme tepkimesi	70
4.6 Tiyeno[3,2-a]Karbazollerin Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi İle Sentezi.....	71
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	87
ÖZGEÇMİŞ	125

ÇİZELGELER LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. 3-Bromo-2-((R)-etinil)tiyo fen Sentezinin Sonuçları	63
Çizelge 3.2. 2-Etinil-N,N-dimetilanilin ile 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofenden arasındaki optimizasyon tablosu	65
Çizelge 3.3. 3-Trietinilsilan-2-(R)etinil)tiyo fen Sentezinin Sonuçları.	66
Çizelge 3.4. 3-Etinil-2-((R)etinil)tiyofen Türevlerinin Formül ve Verim Tablosu	69
Çizelge 3.5. Tiyeno[3,2-A]Karbazollerin Elektrofilik Halkalaşma İle Sentezi.	73



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. 9H-Karbazol yapısı.....	3
Şekil 1.2. Murrayanin yapısı.....	3
Şekil 1.3. Çeşitli karbazol türevlerinin yapıları.....	4
Şekil 1.4. Anti-kanser olarak kullanılan bazı Karbazol alkaloidleri.....	5
Şekil 1.5. Fischer-Borsche ile Graebe-Ullmann karbazol sentezleme yöntemleri.....	6
Şekil 1.6. Cadogan yöntemi ile karbazol sentezi.....	7
Şekil 1.7. Polisiklik Karbazollerin Adlandırılması.....	8
Şekil 1.8. Tiyenokarbazollerin yapısal izomerleri.....	9
Şekil 1.9. Fotokimyasal Elektro Halkalaşma Tepkimesi ile Tiyeno[a]karbazollerin Sentezi.....	10
Şekil 1.10. Tiyeno[a]karbazollerin Paladyum Katalizörlü Halkalaşma Tepkimesi ile Sentezlenmesi.....	11
Şekil 1.11. Tiyeno[a]karbazolün metatesis tepkimesi ile elde edilmesi.....	12
Şekil 1.12. Lewis asit katalizörlü halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[a]karbazol sentezi.....	12
Şekil 1.13. Fenil hidrazin ile Tiyeno[a]karbazolün sentezlenmesi.....	13
Şekil 1.14. Au veya Ag ile Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[a]karbazol sentezlenmesi.....	14
Şekil 1.15. Katritzky ve Xie yöntemi ile Tiyeno[b]karbazol sentezi.....	15
Şekil 1.16. Paladyum Katalizörlü Halkalaşma Tepkimesi ile Tiyeno[b]karbazol Sentezi.....	16
Şekil 1.17. Trietilfosfite katalizörü ile Tiyeno[b]karbazollerin sentezi.....	16

Şekil 1.18. Queiroz ve araştırma grubunun Antibakteriyel tiyeno[b]karbazollerin sentezi.....	17
Şekil 1.19. Moleküler içi Tiyeno[b]karbazol Sentezi.....	18
Şekil 1.20. N-(o-etinil)arilnamitlerin [4+2]halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[b] karbazol sentezi.....	18
Şekil 1.21. 2-((Karboksimetil)amino)benzoik asitten Tiyeno[2,3-c]karbazolün Eldesi.....	19
Şekil 1.22. Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[c] karbazol sentezi.....	20
Şekil 1.23. Tiyeno[c]karbazolün 4-methoksianilin ile sentezi.....	20
Şekil 1.24. Tiyeno[3,2-c]karbazolün sentezi.....	21
Şekil 1.25. Elektrofilik halkalaşma tepkimeler.....	22
Şekil 1.26. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinin genel özeti.....	24
Şekil 1.27. Tiyeno[3,2-a]karbazol türevlerinin sentezi.....	25
Şekil 2.1 N,N-Dimetil-2-iyodoanilin Sentezi.....	28
Şekil 2.2 N,N-Dimetil-2-((trimetilsilil)etinil)anilin Sentezi	29
Şekil 2.3 N,N-Dimetil-2-etinilanilin N,N-dimetil-2-((trimetilsilil)etinil)anilin Sentezi.....	30
Şekil 2.4 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi	31
Şekil 2.5 3-iyodo-2-(feniletinil)tiyofen sentezi	31
Şekil 2.6 N,N-dimetil-2-((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinil)anilin sentezi.....	32
Şekil 2.7 2-(benziloksi)-5-bromobenzaldehit sentezi	35
Şekil 2.8 2-(Benziloksi)-5-((trimetilsilil)etinil)benzaldehit Sentezi.....	36
Şekil 2.9 2-(Benziloksi)-5-(etinil)benzaldehit Sentezi	37

	Sayfa
Şekil 2.10 2-(Benziloksi)-5-((3-bromotiyofen-2-il)etinil)benzaldehit Sentezi.....	38
Şekil 2.11 2-(Benziloksi)-5-((3-((trimetilsilil)etinil)tiyofen-2-il)ethinil)benzaldehid Sentezi.....	39
Şekil 2.12 2-(Benziloksi)-5-((3-ethiniltiyofen-2-il)etinil)benzaldehit Sentezi.....	40
Şekil 2.13 2-(Benziloksi)-5-(4-iyodo-10-metil-5,10-dihidro-4H-tiyeno[3,2-a] karbazol-5-il)benzaldehit Sentezi	41
Şekil 2.14 3-Bromo-2-((4-metoksifenil)ethinil)tiyofen Sentezi	42
Şekil 2.15 ((2-((4-Metoksifenil)etinil)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	43
Şekil 2.16 3-Etinil-2-((4-metoksifenil)etinil)tiyofen Sentezi	43
Şekil 2.17 4-İyodo-5-(4-metoksifenil)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi	45
Şekil 2.18 3-Bromo-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi.....	45
Şekil 2.19 ((2-(Hept-1-in-1-il)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	46
Şekil 2.20 3-Etinil-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi.....	47
Şekil 2.21 4-İyodo-10-metil-5-pentil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi	48
Şekil 2.22 3-Bromo-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen Sentezi.....	49
Şekil 2.23 ((2-((6-Metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan Sentezi.....	49
Şekil 2.24 3-Etinil-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen Sentezi.....	50
Şekil 2.25 4-İyodo-5-(6-metoksinaftalen-2-il)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-a]]karbazol Sentezi	51
Şekil 2.26 Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi	52
Şekil 2.27 3-Etinil-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi	53
Şekil 2.28 4-İyodo-10-metil-5-fenil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi.....	54
Şekil 2.29 3-Bromo-2-(p-tolilethinil)tiyofen Sentezi	54
Şekil 2.30 Trimetil((2-(p-toliletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi	55

	Sayfa
Şekil 2.31 3-Etini1-2-(p-toliletinil)tiyofen Sentezi	56
Şekil 2.32 4-İyodo-10-metil-5-(p-tolil)-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi.....	57
Şekil 2.33 3-Bromo-2-(naftalen-1-il)tiyofen Sentezi	58
Şekil 2.34 Trimetil((2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen-3-il)etini1)silan Sentezi	59
Şekil 2.35 3-Etini1-2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen Sentezi	59
Şekil 2.36 4-İyodo-10-metil-5-(naftalen-2-il)-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi.....	60
Şekil 3.1 3-Bromo-2-((R)-etini1)tiyofenen Sentez.....	61
Şekil 3.2 Sonogashira Kenetlenme Tepkimesinin Mekanizması	62
Şekil 3.3 2.9 Nolu bileşğin eldesi	64
Şekil 3.4 2-Etini1-N,N-dimetilanilin ile 3-Bromo-2-(feniletini1)tiyofen arasındaki tepkimeler	65
Şekil 3.5 3-Trietinilsilan-2-((R)etini1)tiyofen Sentezi	66
Şekil 3.6 3-Etini1-2-(feniletini1)tiyofen sentezi.....	68
Şekil 3.7 3-Etini1-2-((R)etini1)tiyofen türevlerinin sentezi	69
Şekil 3.8 3-Etini1-2-((R)etini1)tiyofen N,N Dimetil-2-İyodoanilin Arasındaki Kenetlenme tepkimesi	71
Şekil 3.9 Tiyeno[3,2-A]Karbazol türevlerinin ve 3-iyodo indol Türevlerinin Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi İle Sentezinin Mekanizması	72
Şekil 3.10 N,N-dimetil-2-((2-(R-etini1)tiyofen-3-il)etini1)anilin'in iyot ile elektrofilik halkalaşma reaksiyonu.....	72

EKLER DİZİNİ

	Sayfa
Ek-1. 2.2 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	87
Ek 2. 2.2 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	87
Ek-3. 2.3 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrum.....	88
Ek-4. 2.4 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	88
Ek-5. 2.4 no'lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu	89
Ek-6. 2.12 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	89
Ek-7. 2.12 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	90
Ek-8: 2.10 no'lu bileşiğin in ^1H NMRspektrumu	90
Ek-9. 2.10 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	91
Ek-10. 2.15 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	91
Ek 11. 2.15 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	92
Ek-12. 2.16 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	92
Ek-13. 2.16 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	93
Ek-14. 2.17 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spekturumu	93
Ek-15. 2.16 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu	94
Ek-16. 2.18 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu	94
Ek-17. 2.18 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spekturumu	95
Ek-18. 2.19 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	95
Ek-19. 2.19 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	96
Ek-20. 2.20 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	96
Ek 21. 2.20 no'lu bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	97
Ek-22. 2.22 no'lu bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	97

	Sayfa
Ek-23. 2.22 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	98
Ek-24. 2.23 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	98
Ek-25. 2.23 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	99
Ek-26. 2.24 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	100
Ek-27. 2.24 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	100
Ek 28. 2.25 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	101
Ek-29. 2.25 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	101
Ek-30. 2.26 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	102
Ek-31. 2.26 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	102
Ek-32. 2.28 nolu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	103
Ek-33. 2.28 nolu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	103
Ek-34. 2.29 nolu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	104
Ek-35. 2.29 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	104
Ek-36. 2.31 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	105
Ek-37. 2.31 nolu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	105
Ek-38. 2.32 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	106
Ek-39: 2.32 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	106
Ek-40. 2.34 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	107
Ek-41. 2.34 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	107
Ek-42. 2.36 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	108
Ek-43. 2.36 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	108
Ek-44. 2.37 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	109
Ek-45. 2.37 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	109

	Sayfa
Ek-46. 2.38 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	110
Ek-47. 2.38 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	110
Ek-48. 2.41 nolu bileşiminin ^1H NMR spektrumu	111
Ek-49. 2.41 nolu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu	111
Ek-50. 2.42 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	112
Ek-51. 2.42 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	112
Ek-52. 2.43 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	113
Ek-53. 2.43 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	113
Ek-54. 2.45 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	114
Ek-55. 2.45 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	114
Ek-56. 2.48 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	115
Ek-57. 2.48 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	115
Ek-58. 2.49 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	116
Ek-59. 2.49 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	116
Ek-60. 2.50 nolu bileşimin ^1H NMR spektrumu	117
Ek-61. 2.50 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	117
Ek-62. 2.52 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	118
Ek-63. 2.50 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	118
Ek-64. 2.53 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	119
Ek-65. 2.53 nolu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	119
Ek-66. 2.55 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	120
Ek-67. 2.55 nolu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	120
Ek-68. 2.56 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	121

	Sayfa
Ek-69. 2.56 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	121
Ek-70. 2.57 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	122
Ek-71. 2.57 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	122
Ek-72. 2.59 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	123
Ek-73. 2.59 no'lu bileşimin ^{13}C NMR spektrumu	123
Ek-74. 2.60 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	124
Ek-75. 2.60 no'lu bileşimin ^1H NMR spektrumu	124



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
cm	Santimetre
gr	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı
mmol	Milimol
dk	Dakika
h, s	Saat
T	Sıcaklık

Kısaltmalar	Açıklama
CDCl₃	Dötero Kloroform
CH₂Cl₂, DCM	Diklorometan
Et₃N	Trietilamin
DMF	Dimetilformamid
EtOAs	Etil asetat
THF	Tetrahidrofuran
MeOH	Metanol
(t-But)₃ P	Tri tert Bütıl Fosfin
TMSA	TrimetilSilanAsetilen
DİPA	Diisopropilamin
PPh₃	Trifenilfosfin
Na₂S₂O₇	Sodyumtiyosülfat
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
NaCl	Sodyum Klorür

MgSO₄	Magnezyum Sülfat
NaHCO₃	Sodyumbi Karbonat
TBAF	Tribütülamonyumflorit
I₂	İyot
CuI	Bakır İyodür
Pd(PPh₃)₄	Tetrakistrifenilfosfinpaladyum (0)
Pd(PPh₃)₂Cl₂	Bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorid
Pd(PhCN)₂Cl₂	Paladyum Benzonitril(II) klorür
CuCl₂	Bakır (II) Klorür
İTK, TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
IR	Infrared Spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

1. GİRİŞ

Yapısında hetero-atom bulunduran birçok organik bileşik hem ilaç olarak hem de opto-elektronik malzeme olarak günümüzde kullanılmaktadır. 2010 yılında en çok satılan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların büyük çoğunluğunun yapısında en az bir heteroatom yer almaktadır. Bunun en önemli nedeni heteroatomların buldukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileridir. Uzun yıllar boyunca hem doğadan hem de sentetik olarak elde edilen ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. İlaç olarak kullanılan doğal bileşiklerin doğadan izole edilmesi, izole edilen bileşiklerin yapılarının tam olarak belirlenmesi, hangi hastalıkların tedavisinde kullanılacaklarının bulunması ve bu maddelerin sentetik olarak elde edilip edilmeyeceğinin bulunması çok önemlidir. Günümüzde doğada bulunan organik yapılardan bazılarını ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak doğada bulunan ve keşfedilmeyi bekleyen ne kadar madde olduğu büyük bir soru işaretidir. Keşfedilmiş yapıların sentetik olarak elde edilmesi kadar henüz doğada olup olmadığını bilmediğimiz yeni hetero- veya karbo-organik maddelerin elde edilmesi de çok önemlidir.

Yeni ve biyolojik aktiviteleri bakımından güçlü türevlerin sentezi günümüzde birçok hastalığın tedavisi için gereklidir. Bunların içerisinde önemli bir yere sahip olan Karbazol ve türevleri sahip oldukları analjezik, ateş düşürücü, anti-bakteriyel, antiparazitik, hipoglisemik, antitümör ve antikanser aktivitelerinden dolayı ilaç uygulamaları için çok büyük öneme sahiptirler. Bu heterosiklik yapıların sentezi için farklı sentetik metotlar kullanılmakla birlikte bu yapılar doğal ürün olarak çeşitli bitkilerden de elde edilebilmektedirler. Karbazol türevleri birçok hastalığın tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadırlar. Ancak, bir karbazole türevi olan ve potansiyel olarak biyolojik öneme sahip tiyenokarbazoller hakkında çok az çalışma mevcuttur. Tiyenokarbazoller antikanser, antibakteriyel ve antifungal gibi aktivitelere sahip piridokarbazollerin biyoizosteri olmasından dolayı oldukça yüksek biyolojik potansiyele sahip yapılar olarak düşünülebilir.

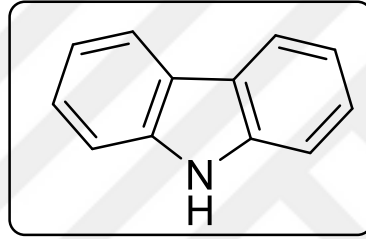


2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1 Karbazol Alkaloidlerine Giriş

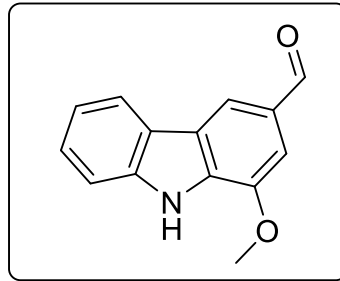
2.1.1 Karbazol Alkaloidler

Karbazol aromatik ve heterosiklik bir organik bileşiktir. 3 halkalı bir yapıya sahip karbazol bileşiklerinde iki benzen halkası arasında bir pirol halkası bulunmaktadır. Şekil 1.1’de görüldüğü üzere 9H-karbazol 1872 yılında kömürden ekstrakte edilmiştir.



Şekil 1.1. 9H-Karbazol yapısı.

İlk karbazol alkaloidi olarak Chakrraborty ve ark. tarafından Köri ağacından 1965 yılında antibiyotik özelliği olan Murrayanın (Şekil 1.2) izole edilmiştir. Bu keşiften onlarca yıl sonra biyolojik olarak aktif birçok karbazol alkaloidi bitkilerden izole edilmiştir.

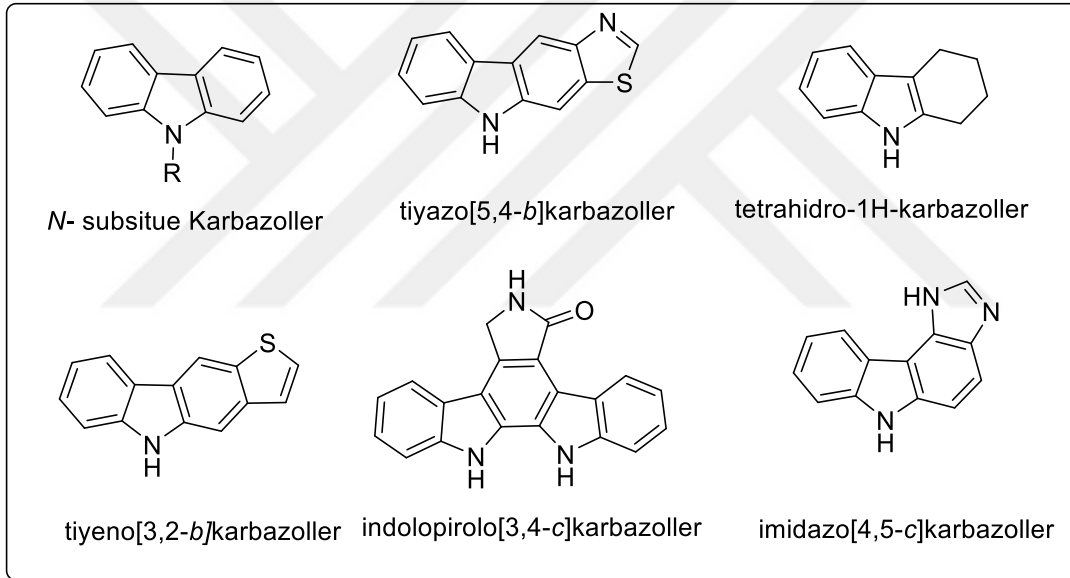


Şekil 1.2. Murrayanın yapısı.

2.1.2 Karbazol Alkaloidlerin Sınıflandırılması ve Biyolojik Önemi

Karbazol alkaloidler doğal kaynağa göre 2 ana sınıfa ayrılırlar. Bunlar; birincisi bitkilerden elde edilen, ikinci sınıf ise mikrobiyal türler örneğin mavi yeşil algler, mantarlar, ve deniz organizmalarıdır.

Karbazol alkaloidlerin çeşitli ve ilginç biyolojik özellikleri nedeniyle, sentetik çalışmalar yürüten kimyacılar tarafından bu yapıya yönelik birçok sentetik strateji geliştirmişlerdir. Şekil 1.3 te laboratuvar ortamında araştırmacılar tarafından sentezlenmiş ve literatürde yer alan karbazol türevlerinin yapıları yer almaktadır.

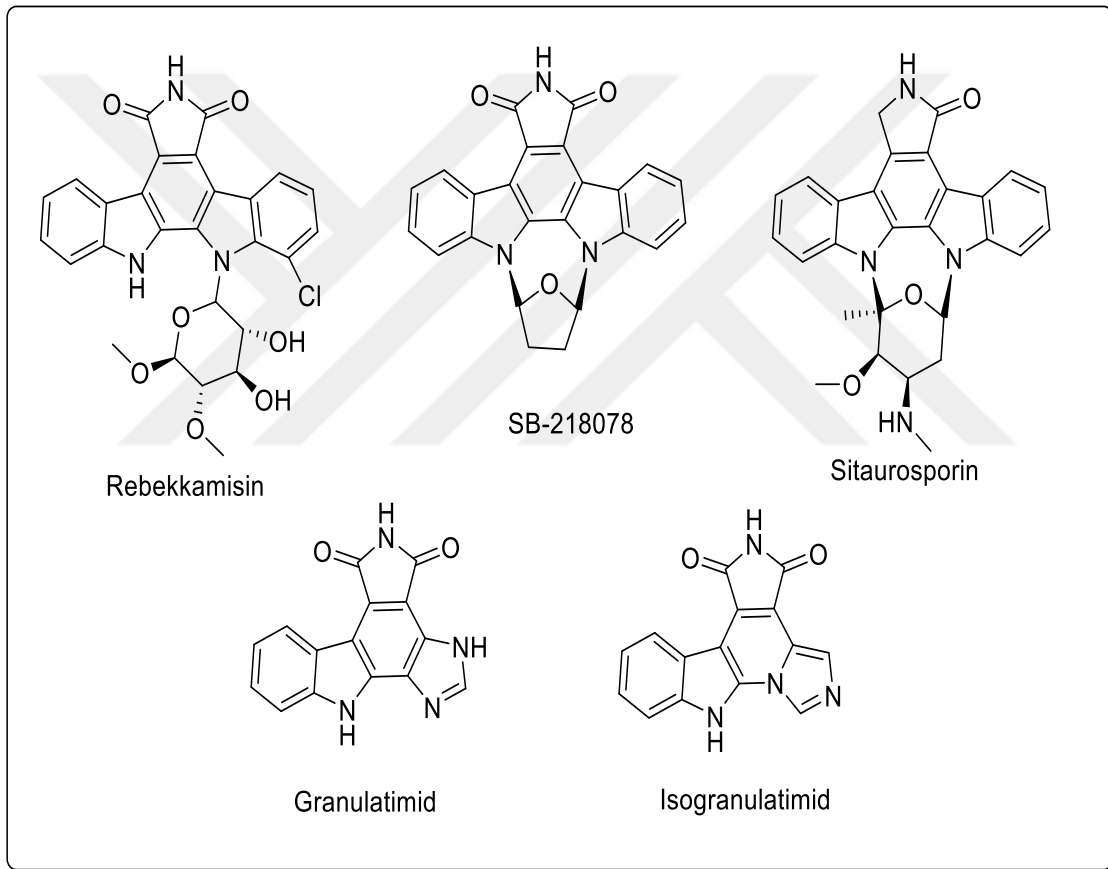


Şekil 1.3. Çeşitli karbazol türevlerinin yapıları.

3 Halkalı karbazol iskeleti doğal alkaloidler de biyolojik olarak aktif sentetik yapılarda çok önemli bir yer tutmaktadır. Heterohalkalı karbazollerin kayda değer oranda anti-kanser özellikleri bulunmakta ve heterohalkalı karbazoller günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Karbazol ana yapısına sahip alkaloidlerin çok farklı biyolojik ve farmakolojik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bu yapıların antikanser, antitümör, antiparazitik, antibakteriyel, ateş düşürücü aktivitelerinin yanında güçlü lipid peroksidasyon inhibitörü, potasyum kanal açıcı, DNS interkalatörü, ve topoizomeraz II inhibitörü, L1210 hücrelerini seçiciliği gibi aktiviteleri de bulunmuştur.

Ayrıca bu yapılar DNA yapısı üzerinde etkili olduğu için bu bileşiklerin antitümör aktivitesine sahip ilaçların tasarımı için önemli oldukları bilinmektedir (Fang ve ark., 2012).

Örneğin Şekil 1.4 te yer alan indol bazlı karbazol türevi olan rebekkaminsin topoizomerez I inhibitörü, Streptomis bakterisinden izole edilen sitaurosporine protein kinas C inhibitörü, granulatimid ve isogranulatimid deniz mercanlarından izole edilen bir pirolokarbazol türevi ve özellikle bir sentetik indolokarbazol türevi olan SB-218078 bileşikleri kinase I proteini için belirleyici antikanser molekülleridir.

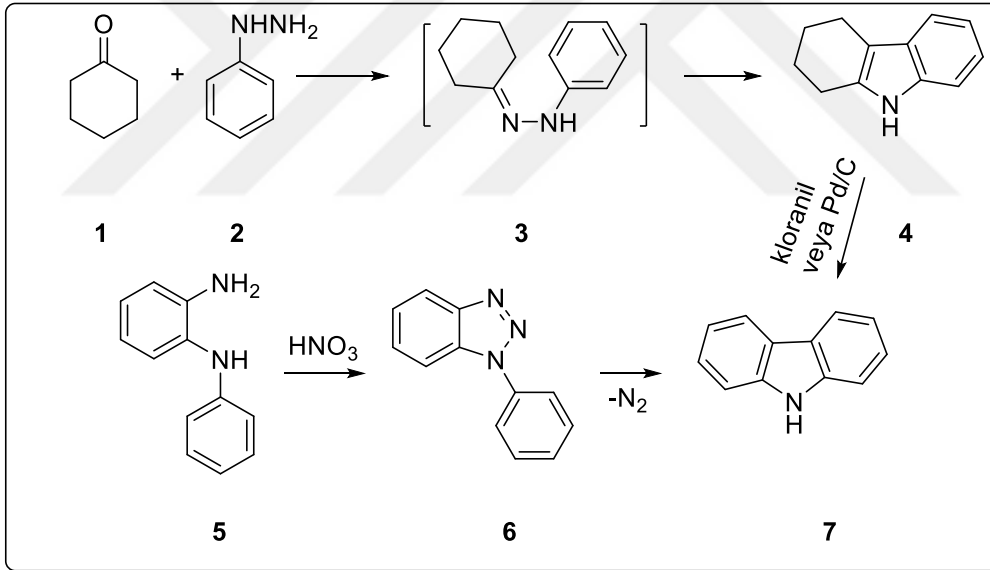


Şekil 1.4. Anti-kanser olarak kullanılan bazı Karbazol alkaloidleri.

2.1.3 Karbazol Alkoloid Türevlerinin Sentezi

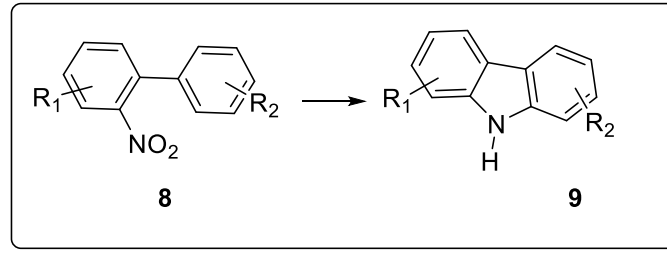
2.1.3.1 Karbazol Türevlerinin Sentezinde Klasik Metot

Karbazol türevlerinin bilinen en eski sentetik strateji Fischer ve Borsche tarafından 1883 yılında rapor edilmiştir. Bu metot sikloheksanon (1) ve fenilpiperazon (2) asidik ortam altında halkalaşma reaksiyonu ile 3 nolu ara ürün üzerinden 4 nolu bileşik olan tetrahidrokarbazol oluşur. En sonunda tetrahidrokarbazolü dehidrojenasyonu için kloranil veya paladyumlu aktif karbon kullanılarak ful aromatik olan 7 nolu karbazol türevi oluşur. Ayrıca 1896 yılında Graebe ve Ullmann tarafından farklı bir yöntem ile aynı ürün elde edilmiştir. Bu yöntem; aminodifenilamin (5) nitrik asit ortamında benzotriazol (6) ara ürünü oluşur ve sonrasında termolisis olarak (7) ana ürün meydana gelir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Fischer-Borsche ile Graebe-Ullmann karbazol sentezleme yöntemleri.

Karbazol sentezlemenin alternatif yöntemlerinden birisi de Cadogan ve ark. (1965) tarafından ortaya konulan yöntemdir. Bu yöntem trifenil fosfit katalizörlüğünde o-nitrobifenil (8) den başlayarak deoksijenatif halkalaşma tepkimesi ile 9 nolu ürünün elde edilmesidir .(Şekil 1.6).



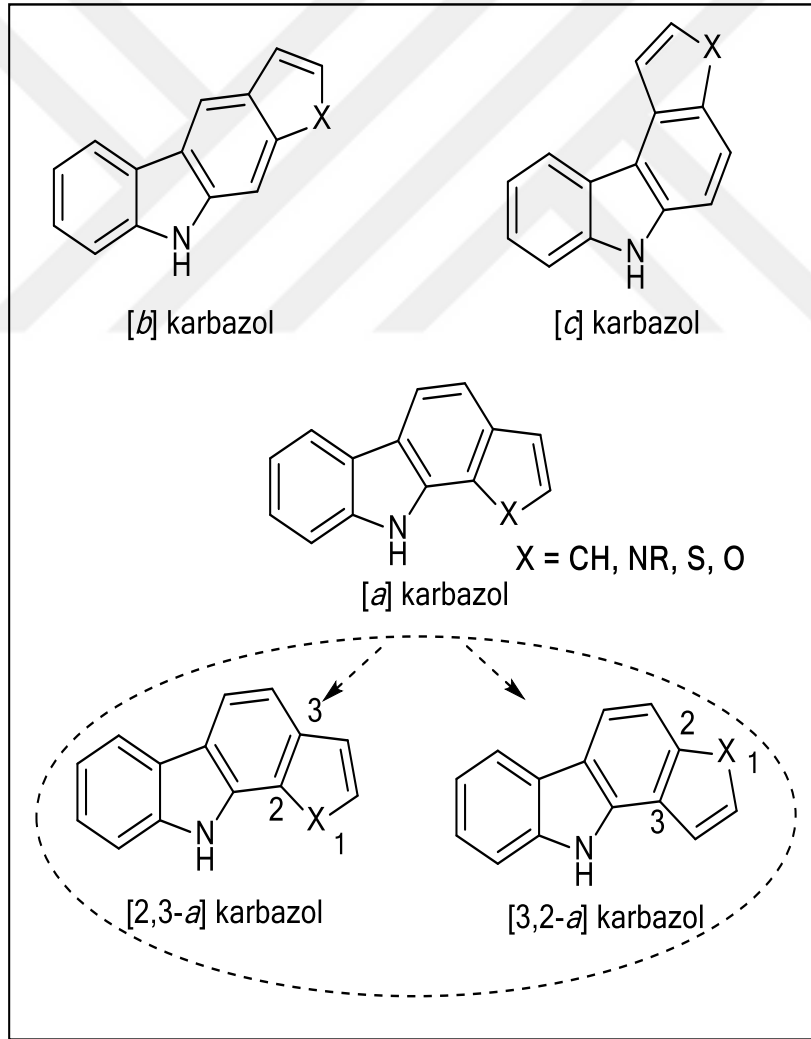
Şekil 1.6. Cadogan yöntemi ile Karbazol sentezi.

2.1.4 Tiyenokarbazoller

Son yıllarda özellikle yapısında karbazol bulunduran doğal ürünlerin izolasyonu ve sentetik olarak elde edilmesi üzerine çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. (Indumathi ve ark., 2011). Tiyenokarbazoller karbazol sınıfında yer alan oldukça yeni bir türevidir. Tiyenokarbazol türevleri için literatür de sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen bunun bioizosteri olan piridokarbazoller hakkında oldukça fazla çalışma mevcuttur (Viji ve Nagarajan, 2012). Piridokarbazoller hem doğadan izole edilebilen hem de sentezi gerçekleştirilebilen önemli bir alkaloid sınıfını oluşturmaktadır. Piridokarbazoller anti-kanser ve anti-bakteriyel gibi birçok uygulama alanına sahiptir (Knolker ve Reddy, 2002). Örneğin; bir bitki alkaloidi olan Eliptisin ve türevleri Apocynaceae bitkilerinden (*Ochrosia borbonica*, *Excavatia coccinea*, *Ochrosia elliptica*) izole edilmektedirler (Fang ve ark., 2009; Ma ve ark., 2012). Klinik araştırmalarda, Eliptisin ve birçok sentetik türevinin farklı kanser tiplerinde etkili oldukları bulunmuştur. Eliptisin türevleri'nden Celiptium (*N*-metil-9-hidroksi-eliptisinin asetat tuzu) metastatik meme kanserine karşı kullanılmakta olan bir ilaçtır (Grummitt ve ark., 2003). Ayrıca bu ilacın bazı melanoma hücreleri üzerinde de belirgin etkisi olduğu bulunmuştur. Eliptisinin yapısında hidroksi ve metil substituenti bulunan türevlerinin belirgin antiviral etkilerinden dolayı anti-AIDS çalışmalarında da kullanılmaktadır. Bu türeve benzer diğer bir türev ise Olavisindir. Olavisin 1958 yılında Schmutz ve Huzicker tarafından *Aspidosperma olivaceum* bitkisinden ilk defa izole edilmiştir (Tylinska ve ark., 2010). Bu türevin anti-kanser olarak özellikle kolon kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve yumurtalık kanserinin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, iki yeni karbazol türevi Tayland'da yetişen *Clausena lansium* bitkisinin kökünden izole edilmiştir. Bu türevlerin özellikle öksürük, astım ve ülser gibi hastalıkların tedavisinde etkiği olduğu

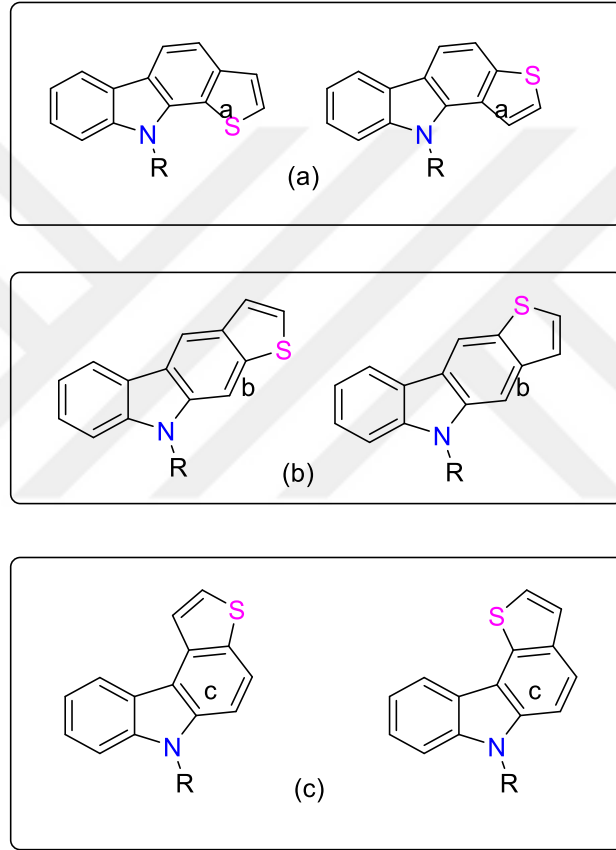
bilinmektedir. Bunlarla birlikte Grosularin (Choshi ve ark., 1995), Klasevatin E (Wu ve ark., 1998) ve Mafaikhenenamin D (Maneerat ve ark., 2012) gibi karbazol alkaloidleride önemli biyolojik aktivitelere sahip örneklerdir.

Önemli biyolojik aktiviteye sahip olduğu varsayılan Tiyenokarbazollerin doğada bulunup bulunmadığı hakkında net bilgi elde edilememiştir (Beccalli ve ark., 1992). Tiyenokarbazol türevlerinin sentetik olarak farklı izomerleri sentezlenmesine rağmen bunların biyolojik özellikleri hakkında da çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda sadece anti-bakteriyel özelliklerine sahip oldukları bulunmuştur. Polisiklik Karbazoller Şekil 1.7 de verilmiştir.



Şekil 1.8. Polisiklik Karbazollerin adlandırılması.

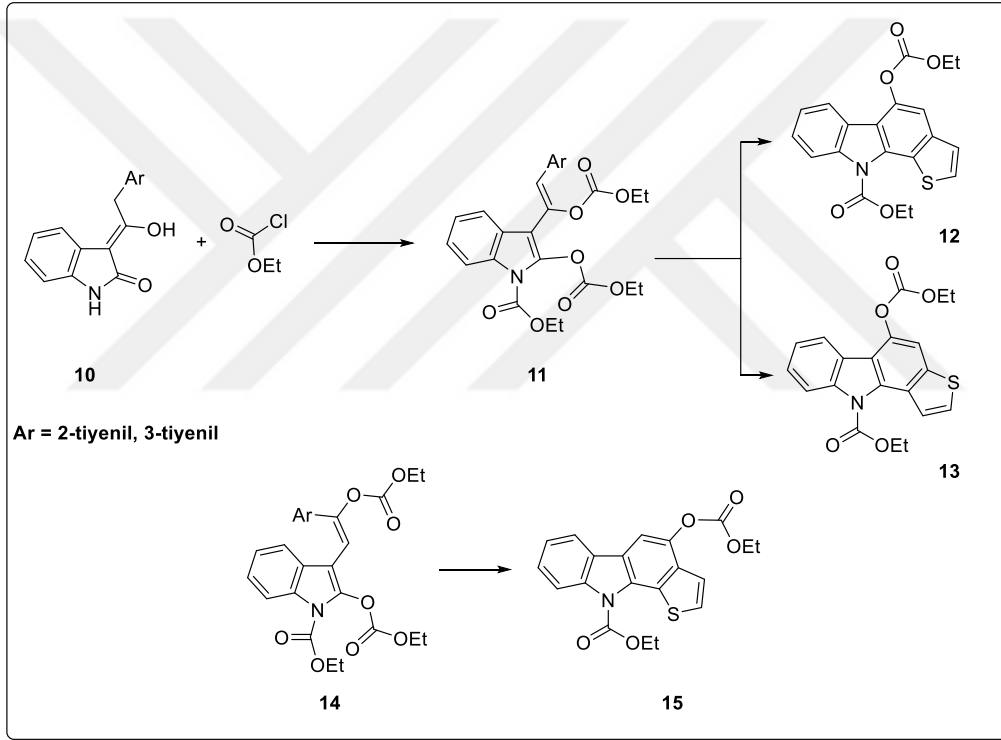
Şekil 1.8 'de görüldüğü üzere tiyenokarbazoller tetrasiklik yapılardır. Yapısında fused-heteroaromatik halka bulunduran karbazoller bağlı heteroatomun konumuna göre [a], [b] ve [c] halkalaşmış yapı olarak sınıflandırılırlar (Agarwal ve ark., 2005; Schmidt ve ark., 2012;) . Heteroatomun konuma göre her izomer için en küçük numara verilerek isimlendirme gerçekleştirilmektedir (Tsuchimoto ve ark., 2008). Örneğin tetrasiklik heteroaril[2,3-a] karbazole ve heteroaril[3,2-a]karbazol gibi. Tiyenokarbazoller altı farklı izomer yapısına sahiptirler.



Şekil 1.9. Tiyenokarbazollerin yapısal izomerleri.

Tiyeno[a]karbazol türevi Beccalli ve araştırma grubu tarafından 3-(2-aril-1-hidroksietilen)indol-2(3H)-on'dan (10) başlanarak ilk defa sentezlenmiştir (Beccalli ve ark., 1992; 1994). Bu tepkimeye göre etilkloroformat 3-(2-aril-1-hidroksietilen)indol-2(3H)-on 10 ile 11 nolu ara ürünü oluşturmaktadır. Daha sonrada bu elde edilen ara ürün (11) fotokimyasal elektro halkalaşma tepkimesine sokularak halkalaşma tepkimesi üzerinden ara ürünün oluşması sağlanmıştır (Şekil 1.9). Bu ara ürün üzerindeki aromatik

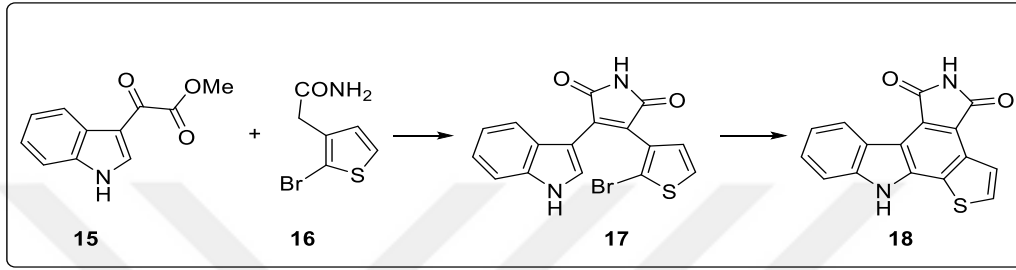
grup eğer 2-tiyenil ise 12 nolu ürün oluşmakta, eğer aromatik grup 3-tiyenil ise 13 nolu izomer oluşmaktadır. Aynı araştırma grubu yine benzer bir yöntem ile sadece başlangıç maddesini değiştirerek 14 nolu tiyeno[*a*]karbazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 1.9). Bu iki çalışmanın tek farkı etilkarbonat süstitüentinin bağlı olduğu karbonun farklı olmasıdır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada ise fotokimyasal halkalaşma tepkimesi kullanılarak yapısında iki etilkarbonat bulunan tek bir türev sentezlenmiştir. Bu yöntemin son basamağı oldukça kolay uygulanabilir olmasına karşın gerekli başlangıç bileşiğinin sentezi birden fazla basamaktan oluşmaktadır (Ferri ve ark., 2008).



Şekil 1.10. Fotokimyasal Elektro halkalaşma tepkimesi ile Tiyeno[*a*]karbazollerin sentezi.

2002 yılında ise paladyum katalizörlü intramoleküler halkalaşma tepkimesi kullanılarak tiyeno[*a*]karbazol türevi olan 18 nolu yapı sentezlenmiştir. Bu halkalaşma tepkimesi Pd(PPh₃)₄, DMA ve potasyum asetat ortamında, 130 °C de gerçekleştirilmiş olup halkalaşma tepkimesi sonucunda Şekil 1.10'de yer alan tiyeno[2,3-*a*]pirolo[3,4-*c*]karbazol-4,6(5H,11H)-dion (18) elde edilmiştir. Bu tepkime için ilk olarak 2-bromotiyofenil-indol (17) ara ürünü sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen bu ara

ürünün paladyum katalizörü ortamında halkalaşması sağlanmıştır. Bu tepkime sonucunda % 26 gibi düşük bir verimle tiyeno[2,3-*a*]karbazol elde edilmiştir (Sanchez-Martinez ve ark., 2003). Sonraki yıllarda yapılan üç farklı çalışmada ise bu tepkimeler biraz değiştirilerek tiyeno[3,2-*a*]karbazoller sentezlenmiştir (Sanchez-Martinez ve ark., 2003; Yadav ve ark., 2010). Böylece bu yöntem ile her iki izomerde tek örnek olarak elde edilmiştir (Şekil 1.11).

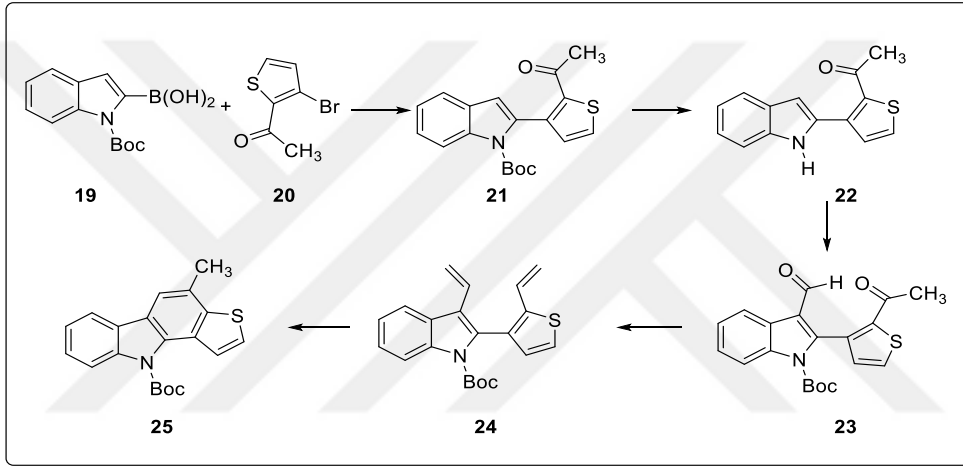


Şekil 1.12. Tiyeno[*a*]karbazollerin Paladyum katalizörlü halkalaşma tepkimesi ile sentezlenmesi.

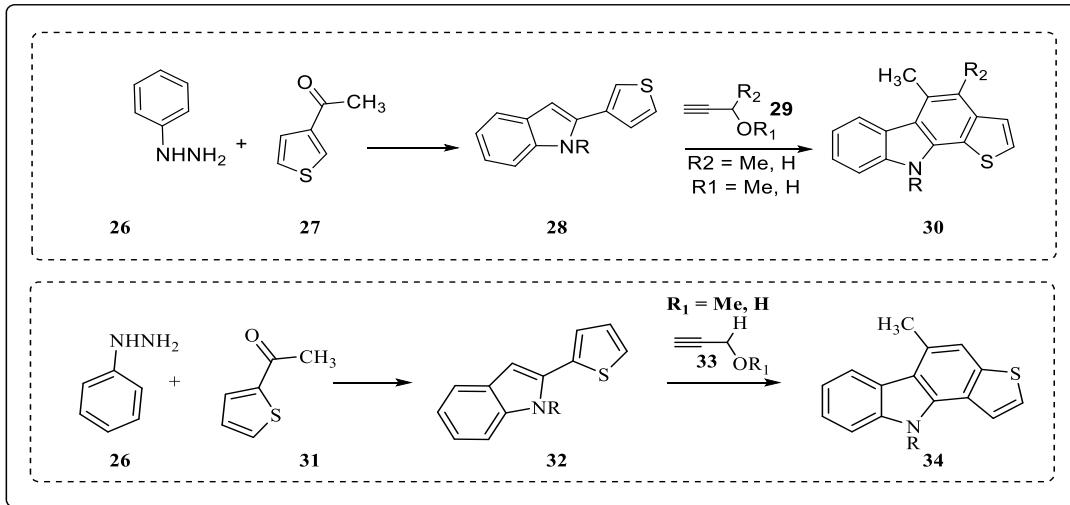
Yapılan diğer bir çalışmada ise metatesis tepkimesi kullanılarak fused-karbazol türevlerinin sentezlenebileceği bulunmuştur. Koning ve araştırma grubunun 2005 yılında yayınladıkları çalışmaya göre Grubbs Katalizörü kullanarak Şekil 1.11’de görülen halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[*a*]karbazol elde edilebilmektedir. Ancak, bu halkalaşma için gerekli olan başlangıç maddesinin sentezi bir çok basamaktan oluşmaktadır. Buna göre azot atomu korunmuş olan indol-2-boronik asit (19), 1-(3-bromotiyofen-2-il)etanon (20) ile paladyum katalizörlü Suzuki-Miyaura Kenetlenme tepkimesine sokularak 21 no’lu yapı elde edilmektedir. Daha sonra izole edilen bu ara ürün üzerindeki koruyucu grup uzaklaştırılarak, Vilsmeier-Haack tepkimesi (DMF ve POCl₃ reaktantları ile) ile indolün 3 no’lu karbonuna aldehit grubu (23) bağlanmıştır. Bu tepkime sonunda azot atomu tekrar korumaya alınmıştır. Dialken 24 nolu yapı elde edilebilmesi için Wittig tepkime koşulları uygulanmış ve istenilen başlangıç maddesi 24 nolu yapı sentezlenmiştir. Son basamakta ise Grubbs II katalizörü kullanılarak metatesis tepkimesi ile hedeflenen ürünü (25) elde etmişlerdir (Pelly ve ark., 2005).

Tiyeno[*a*]karbazoller Lewis asit katalizörlüğünde 2-heteroarilindoller (28 ve 32) ve propargil eterler (29 ve 30) arasında gerçekleşen katılma-halkalaşma tepkimeleri kullanılarak da sentezlenebilmektedir (Şekil 1.12). Bu yöntemle göre ilk olarak

fenilhidrazin (26) ile 1-(tiyofen-2-il)etanon (27) veya 1-(tiyofen-3-il)etanon (31) arasında Fisher İndol tepkimesi gerçekleştirilmektedir. Elde edilen indoller (28 ve 32) indium nonaflorobütansülfonat $[\text{In}(\text{ONf})_3]$ katalizörlüğünde proparjil eterler ile tepkimeye sokularak halkalaşma ürünü olan tiyeno[*a*]karbazolü elde etmişlerdir (30 ve 34). Bu çalışmada iki farklı izomer için 4 farklı tiyeno[*a*]karbazol türevi sentezlenebilmiştir. Tepkime gerçekleşme sürelerinin çok uzun olması tepkimede lewis asit miktarının %30 gibi yüksek oranda kullanılması bu yöntemin en önemli dezavantajlarıdır (Tsuchimoto ve ark., 2008)

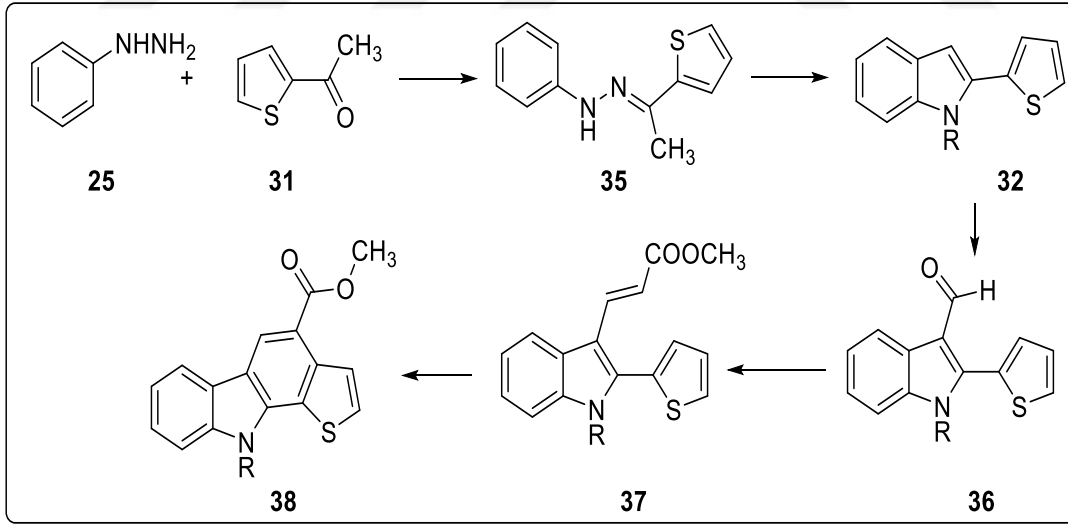


Şekil 1.13. Tiyeno[*a*]karbazolün Metatesis tepkimesi ile elde edilmesi.



Şekil 1.14. Lewis asit katalizörlü halkalaşma tepkimesi ile Tiyeno[*a*]karbazol sentezi.

2009 yılında yapılan bir çalışmada 3-vinil sübstitüye indollerin (37) fotokimyasal elektro halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Aslında bu tepkime 1992 yılında Beccalli ve araştırma grubunun uyguladığı yöntem olmasına karşın başlangıç bileşiği farklıdır. Bu tepkime için ilk olarak fenilhidrazin (25) ile 1-(tiyofen-2-il)etanon (31) tepkimeye sokularak hidrazon yani 35 no'lu bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen hidrazon polifosforik asit ortamında halkalaşma tepkimesi vererek indolü (32) oluşturmaktadır (Fischer İndol Sentezi). 3-Vinil indolün (37) elde edilebilmesi için izole edilen indol Vilsmeier-Haack tepkimesine sokularak 3 konumundan yapıya aldehit bağlanması sağlanmıştır. Daha sonra Wittig tepkimesi ile 37 no'lu başlangıç maddesi oluşturulmuştur, ve son basamakta 200-600 nm dalga boyunda UV lambası altında halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada tek bir tiyenokarbazol yapısı elde edildikten sonra yapıya bağlı ester grubu ilk olarak asit ile tepkimeye sokularak elde edilen ürün sonra bir amin ile tepkimeye sokularak amit türevi yeni bir tiyeno[*a*]karbazol (38) türevi sentezlenmiştir (Şekil 1.13) (Lemster ve ark., 2009).

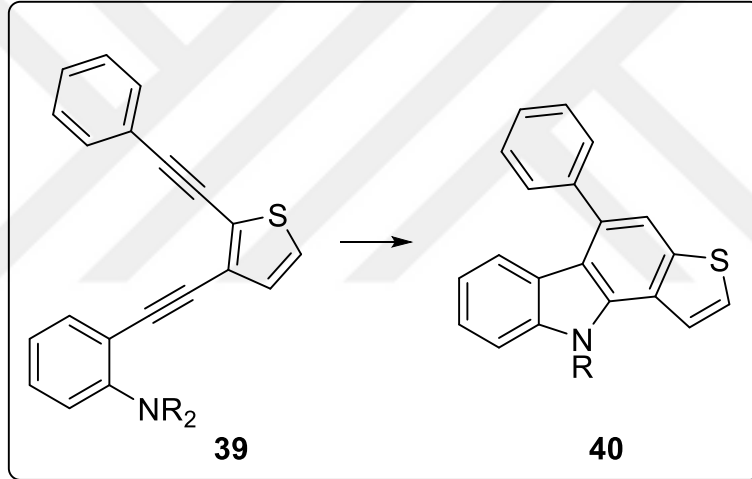


Şekil 1.15. Fenil hidrazin ile Tiyeno[*a*]karbazolün sentezlenmesi.

Son yıllarda heterosiklik ve karbosiklik yapıların sentezi için kullanılan metotlardan biri olan elektrofilik halkalaşma tepkimeleri büyük bir önem kazanmıştır (Brenzovich, 2012; Liu ve Liu 2012) . Bu yöntem kullanılarak değişik heterosiklik ve

polisiklik yapılar oldukça yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Lopez ve Mascarenas, 2011). Bu halkalaşma tepkimeleri için değişik katalizör sistemleri kullanılmaktadır (Li ve Liu, 2010). Genellikle katalizör olarak; altın, gümüş ve paladyum gibi geçiş elementleri etkili sonuçlar verdikleri için tercih edilmektedirler (Liu ve ark., 2010).

Yapılan birkaç çalışmada altın ve gümüş katalizörlü elektrofilik halkalaşma tepkimesinden yararlanılarak tiyeno[*a*]karbazol yapıları sentezlenmiştir. Bu tepkimelerde ilk olarak dialkin-substitue-tiyofen (39) bileşiği hazırlandıktan sonra sıralı halkalaşma (cascade cyclization) ve daha sonra elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile Şekil 1.14 de görülen 40 no'lu yapısının sentezi sağlanmıştır. (Hirano ve ark., 2011; Ferrara ve ark., 2012).

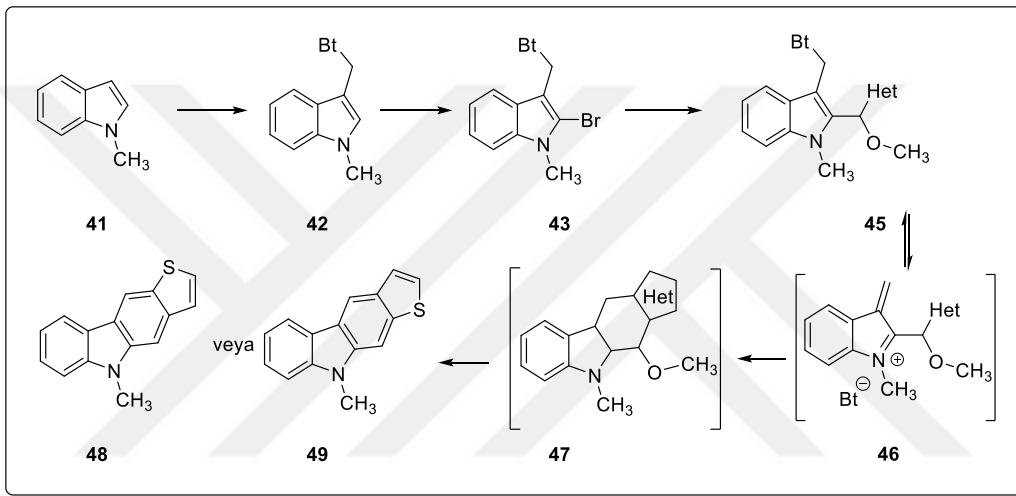


Şekil 1.16. Au veya Ag ile Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[*a*]karbazol sentezlenmesi.

*Tiyeno[*b*]karbazoller* 1995 yılında Katritzky ve Xie tarafından sentezi gerçekleştirilmiş bir poliheterosiklik yapıdır (Katritzky ve Xie, 1995). Bu tepkimeye göre ilk olarak 42 no'lu bileşiğin sentezi indolden başlanarak elde edildikten sonra, elde edilen ürün brom ile tepkimeye sokularak 2-bromo-indol bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra güçlü bir baz olan tersiyer-bütillityum (t-BuLi) kullanılarak brom ile lityumun yer değiştirmesi sağlandıktan sonra ortama heteroaldehit (2-tiyenilkarboksialdehit veya 3-tiyenilkarboksialdehit) ilave edilerek nükleofilik katılma tepkimesi gerçekleştirilmiş ardından metil iyodür ilave edilmesi ile metil

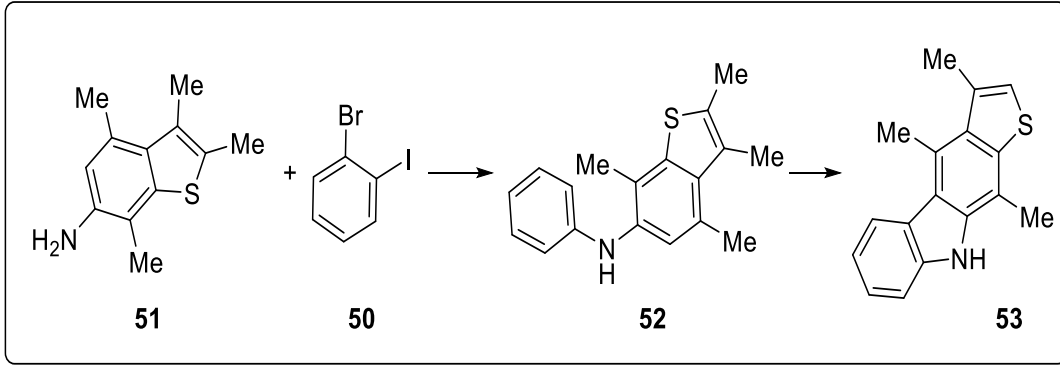
katılması sağlanarak 45 no'lu ürün elde edilmiştir. Moleküler içi halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilerek ilk önce 47 no' lu yapı oluşturulmuş, daha sonra ise aromatisasyon gerçekleştirilerek 48 ve 49 no.lu tiyeno[b]karbazoller sentezlenmiştir (Şekil 1.15).

Queiroz ve grubu 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada paladyum katalizörü kullanarak tiyeno[b]karbazol sentezlemişlerdir. Bu çalışmanın bir önceki çalışmadan farkı halkalaşma tepkimesi için farklı bir tür katalizör sistemi kullanmaları ve başlangıç maddelerinden biri olan benzotiyofen (51) değiştirmiş olmalarıdır



Şekil 1.17. Katritzky ve Xie yöntemi ile Tiyeno[b]karbazol sentezi.

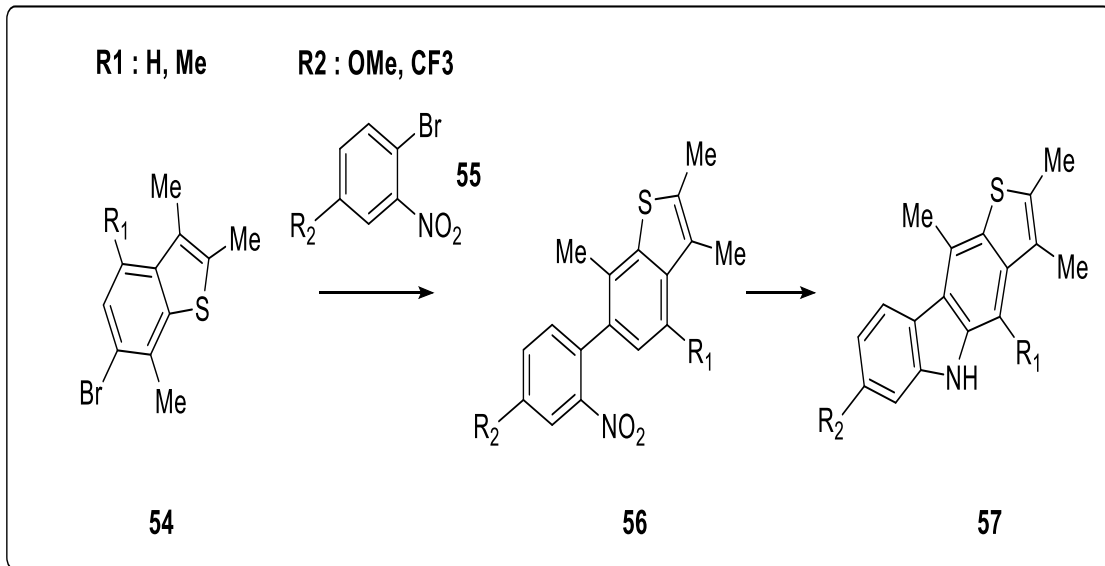
Bu tepkimede 2-bromo-iyodobenzen ile substitüe benzotiyofen (51) arasında paladyum katalizörlü katılma tepkimesi gerçekleştirilerek 52 no'lu madde izole edilmektedir. Elde edilen 52 no'lu yapı paladyum katalizörü eşliğinde, 85-95 °C de 24 saat süre ile moleküler içi halkalaşma tepkimesine sokularak %35 gibi bir verimle 53 no'lu bileşik elde edilmiştir (Şekil 1.16). Bu metotta farklı izomerlerin oluşumunu engellemek için metil-substitüe-benzotiyofen özellikle kullanılmıştır (Ferreira ve ark., 2003).



Şekil 1.18. Paladyum Katalizörlü Halkalaşma Tepkimesi ile Tiyeno[b]kרבazol Sentezi.

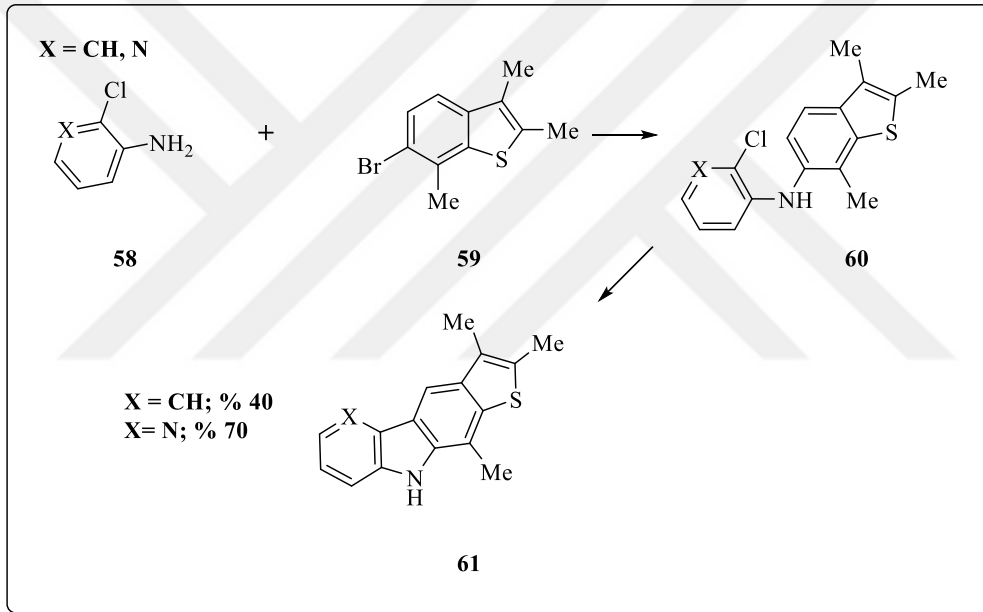
Aynı araştırma grubunun 2003 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada ise 6-bromobenzotiyofen yani 54 no'lu bileşiği ilk olarak pinakolboron kullanılarak boronlanması sağlandıktan sonra 1-bromo-2-nitrobenzen (55) ile paladyum katalizörlü Suzuki Kenetlenme tepkimesi gerçekleştirilerek elde edilmiştir (Şekil 1.17).

Daha sonra trietilfosfit katalizörlüğünde ve yüksek sıcaklık altında indirgeme-halkalaşma (reductive cyclization) tepkimesi ile 57 no.lu ürün oluşmuştur. Bu yöntem kullanılarak 3 türevi sırasıyla %40, %60 ve %70 gibi farklı verimler ile sentezlenmiştir (Ferreira ve ark., 2003).



Şekil 1.19. Trietilfosfite katalizörü ile Tiyeno[b]kרבazollerin sentezi.

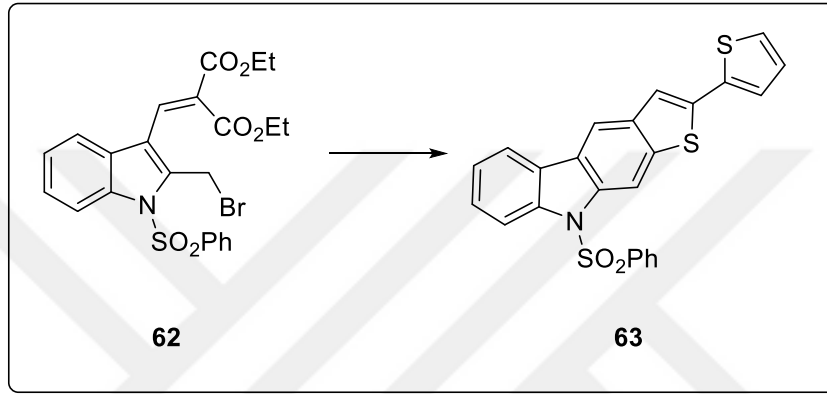
Queiroz ve araştırma grubu 2006 yılında iki farklı çalışmada tiyenokarbazolleri 61 no'lu bileşiği sentezlemişlerdir (Queiroz ve ark., 2006). Bu çalışmaları diğerlerinden ayıran iki fark bulunmaktadır. Bunlardan birincisi başlangıç maddesi olarak 2-kloroanilin (58) (X= CH) kullanmaları ve diğeri ise 2-kloropiridin-3-amin (58) (X= NH) kullanılmasıdır. Bu tepkime de piridin halkası kullanılması ile farklı bir tetrasiklik yapı elde edilmekle beraber, oluşan ürün verimlerine bakıldığında piridinli türevin daha yüksek verimle oluştuğu görülmektedir (Şekil 1.18). Bu iki çalışmada da elde edilen ürünlerin biyolojik aktiviteleri test edilmiş ve antibakteriyel özellikleri olduğu bulunmuştur.



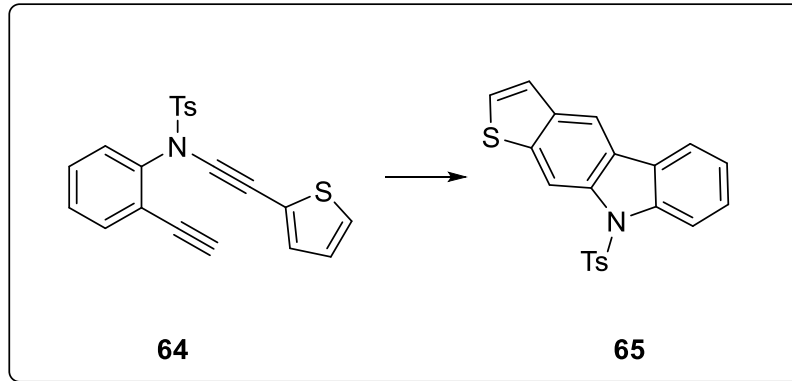
Şekil 1.20. Queiroz ve araştırma grubunun Antibakteriyel tiyeno[b]karbazollerin sentezi.

N-korumalı 2,3-bromometilindollerin (62) $ZnBr_2$ ortamında tiyofen ile tepkimesi ile Şekil 1.19 da görülen tiyeno[b]karbazol yapısı elde edilmiştir. Bu gerçekleştirilen tepkime de ilk olarak elektrofilik halkalaşma tepkimesi ve devamında da aromatikleşme meydana gelerek 63 no'lu ürün oluşmaktadır. Bu tepkimelerde elde edilen tiyeno[b]karbazollerin verimi %50 yi geçmemektedir (Mohanakrishnan ve ark., 2008; Dhayalan ve ark., 2009).

N-Aryl arilnamitlerin moleküler içi halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[*b*]karbazol sentezlenebilmektedir (Martinez-Esperon ve ark., 2006). Bu tepkimeye göre öncelikli olarak Negishi kenetlenme tepkimesi ile 64 no'lu yapı sentezlenmektedir. Son basamakta ise bu madde yüksek sıcaklığa maruz bırakılarak [4+2] intramoleküler halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.20). Bu halkalaşma tepkimesi ile %34 gibi düşük bir verim ile tiyeno[*b*]karbazol (65) elde edilebilmektedir (Şekil 1.21).



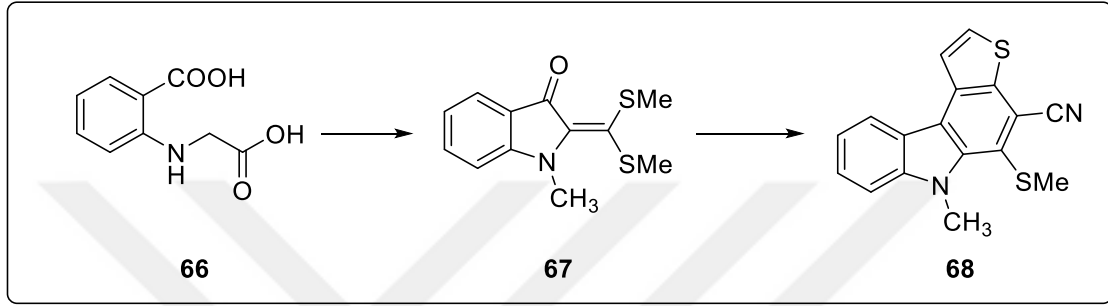
Şekil 1.22. Moleküler içi Tiyeno[*b*]karbazol Sentezi.



Şekil 1.23. *N*-(*o*-etini)arilnamitlerin [4+2]halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[*b*]karbazol sentezi.

Tiyeno[c]karbazolin ilk sentezi 1999 yılında Junjappa ve grubu tarafından tek bir türev 66 no'lu yapı sentezlenerek gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.21). Tiyeno[2,3-*c*]karbazol halka sistemine ait sentezlemeyi başaran bu araştırma grubu benzer yöntem kullanarak farklı karbazol türevlerini de sentezlemeyi başarmışlardır. Bu tepkimeye

göre ilk önce 2-(bis(metiltiyo)metilen)-1-metilindolin-3-on yani 67 no'lu başlangıç maddesini sentezlenmesi gerekmektedir. Bunun için 2-((karboksimetil)amino)benzoik asit 66 no'lu maddeden başlayarak üç veya dört basamakta istenilen 67 no'lu madde elde edilmiştir. Son basamakta ise izole edilen 67 no'lu yapı NaH katalizörlüğünde 2-(tiyofen-2-il)-asetonitril ile tepkimeye sokularak %67 gibi bir verimle tiyeno[2,3-*c*]karbazolü (68) sentezlemiştir (Rao, 1999).



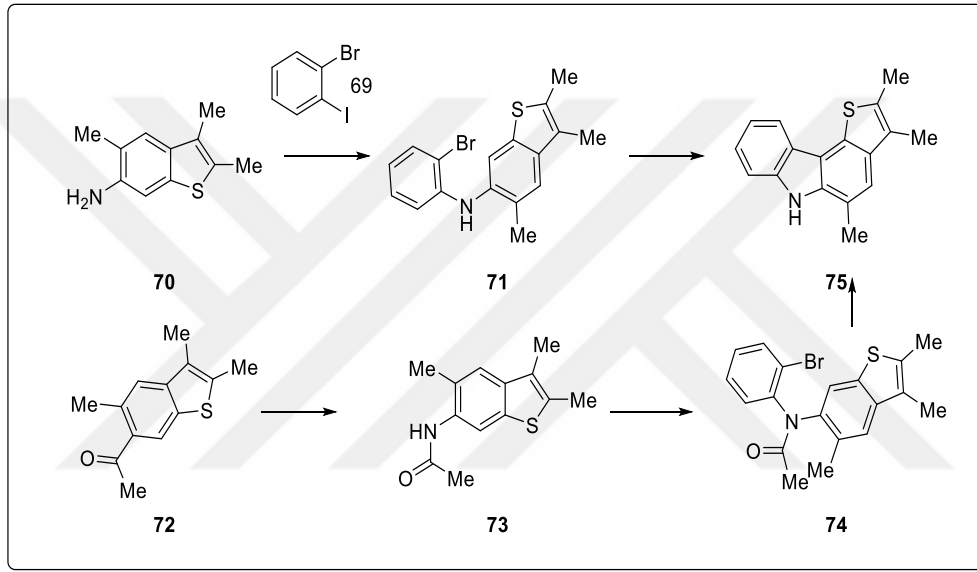
Şekil 1.24. 2-((Karboksimetil)amino)benzoik asitten Tiyeno[2,3-*c*]karbazolün Eldesi.

2002 yılında Queiroz ve araştırma grubu geliştirdikleri yeni sentez yöntemine göre ilk olarak *o*-bromo-iyodobenzen (69) ve 6-aminobenzo[*b*]tiyofen (70) toluen içerisinde Pd(OAc)₂, BINAP ve *t*-BuONa katalizörlüğünde tepkimeye sokularak *o*-bromodiarilaminin 71 no'lu yapı sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu amin Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesine sokularak istenilen tiyenokarbazolün sentezi yapılmak istenmiştir. Fakat bu tepkime istenildiği gibi bir halkalaşma tepkimesi vermemiştir

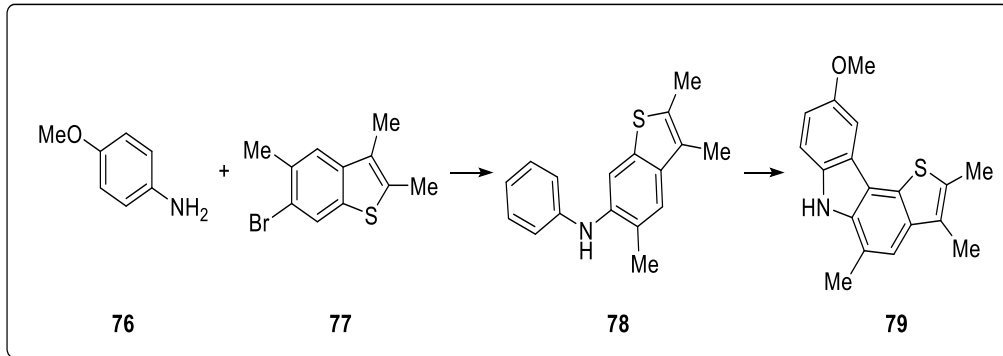
Bunun üzerine 71 no'lu yapı üzerindeki azota bağlı hidrojen yerine asetat grubu bağlanarak azotun korunması gerektiği düşünülerek 1-(2,3,5-trimetilbenzo[*b*]tiyofen-6-il)etanon 72 no'lu yapıdan başlayarak gerekli amit olan 73 no'lu benzotiyofenin sentezi yapılmıştır. İzole edilen bu madde 73 no'lu bileşik ile *o*-bromo-iyodobenzen (69) Cu₂O katalizörü ile tepkimeye sokularak istenilen diaril-amit 74 no'lu yapıda sentezlenmiştir. Son basamakta ise Sakamoto reaksiyon koşulları kullanılarak istenilen ürünün sentezi gerçekleştirilmiştir. (Şekil 1.22) (Ferreira, 2003). Bu yöntemin en büyük dezavantajı çok basamaktan oluşması ve istenilen benzotiyofenin türevlendirilememesidir

Yapılan bu çalışmada kullanılan yöntem ile sadece yukarıda gösterilen 75 no'lu türevin elde edilmiş olması da bunun bir göstergesidir.

Bu çalışmada ayrıca farklı bir yol olarak, 6-bromobenzotiyofenin (76) ile 4-metoksianilin (77) nin tepkimesinden 78 no'lu diarilamin elde edilmiş, daha sonra bu elde edilen amin $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ katalizörleri ile intramoleküler halkalaşma tepkimesine sokularak %30 gibi bir verimle tiyeno[c]karbazol türevi elde edilmiştir (Şekil 1.23) (Ferreira, 2002)

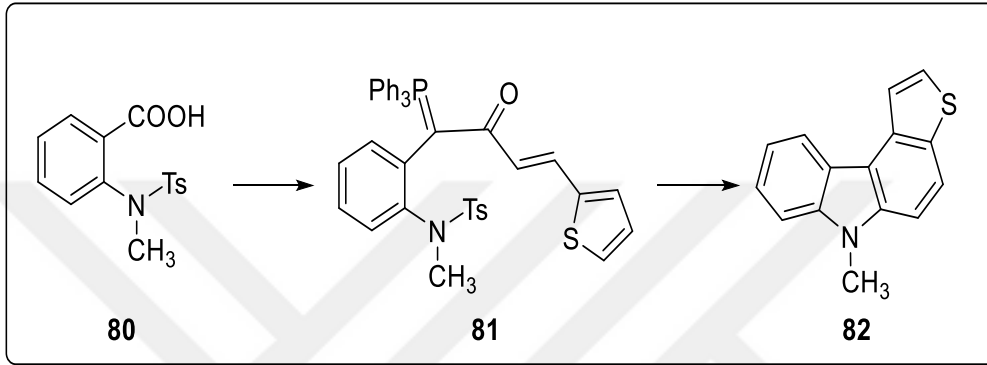


Şekil 1.25. Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[c]karbazol sentezi



Şekil 1.26. Tiyeno[c]karbazolün 4-metoksianilin ile sentezi.

Aitken ve grubu gaz faz halkalaşma prosesini kullanarak 80 no'lu bileşikten başlayarak 700 °C de ve 0.02 torr basınçta benzo[c]karbazol ü sentezlemişlerdir. Bu halkalaşma için gerekli olan fosforlu bileşik olan 81 no'lu bileşik üç basamakta elde edilmektedir. Son basamakta ise halkalaşma tepkimesi kullanılarak %60 gibi bir verimle tiyeno[3,2-c]karbazölü 82 no'lu yapı tek örnek olarak elde etmişlerdir (Şekil 1.24) (Aitken, 2008).



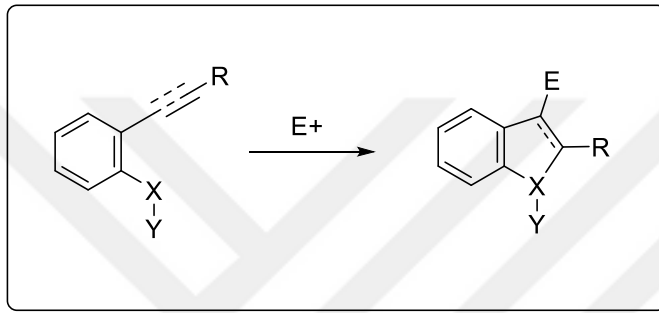
Şekil 1.27. Tiyeno[3,2-c]karbazölün sentezi.

2.2 Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri

İçinde elektrofillerin bir aktivasyon rolü oynadığı halkalaşma tepkimeleri Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri olarak bilinir. Aslında nükleofiller olarak hareket edebilen maddeleri barındıran elektrofilik türler halkalaşma tepkimesine maruz kalırlar. Nükleofiller olarak karışan maddeler karboksi-karboksilat, hidroksi-hidroksilat, amino ve amido gruplarını içerir. Diğer yandan elektrofiller elektron çiftlerini kabul eder ve Lewis asidi olarak görülürler. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri bir dizi oksijen, hidrojen ve sülfür içerikli halka sistemlerinin meydana gelmesi için uygundur (Yazıcı, 2013).

Biyolojik açıdan önemli bir çok hetero atom içeren aromatik yapıların sentezlenmesine olanak sağlayan Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri yakın zaman içerisinde organik sentezinde büyük bir yer edinmiştir. Heterosiklik-aromatik yapıların bazıları indoller, benzofuranlar, benzopiranlar, izokumaranlar, pironlar, izokinolinler, piridinler, karbolinler, karbazoller, dibenzofuranlar, pirazoller ve farklı

heterosiklik türleridir. (indenler, floren-9-onlar, indenonlar, vb.) (Dubrovskiy ve ark., 2012; Zora ve Kivrak, 2011). Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda elde edilen organik maddenin yapısında elektrofil grup (iyot, klor, brom, selenil, v.b.) bulunur (Şekil 1.25). Örneğin tepkimede elektrofil olarak brom kullanılırsa oluşan ürün yapısında brom bulundurur. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda yapısında halojen atomu bulunduran yapıların elde edilmesi, bu yapıların kenetlenme tepkimeleri yardımıyla türevlendirilmesine olanak verdiği için de oldukça önemlidir.



Şekil 1.28. Elektrofilik halkalaşma tepkimeler.

2.3 Paladyum Katalizörlü Çapraz-Kenetlenme Tepkimeleri

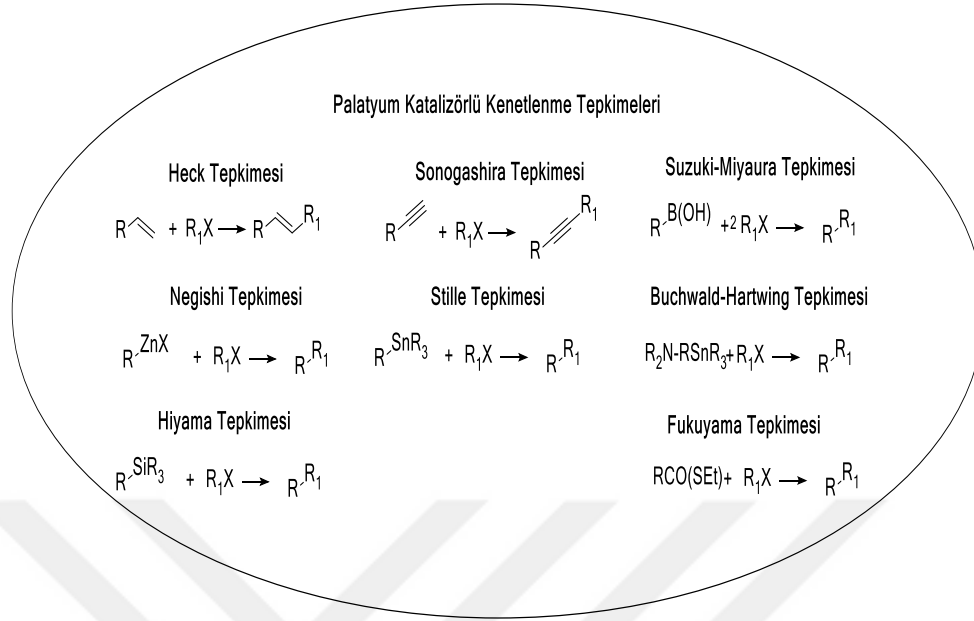
Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri düşük sıcaklıklarda yüksek verimlerle gerçekleşebilmektedir. Paladyum katalizörlü çapraz kenetlenme tepkimeleri paladyum ve karbon atomları için bir buluşma noktası olarak kullanılmaktadır. Karbon atomları paladyum atomuna tutunarak aralarında bir tepkimenin başlamasına olanak verecek kadar yakın bir konum almaktadır. Özellikle bu tepkimeler yeni ilaç sentezleri için çok önemli tepkimelerdir. Ayrıca elektronik sanayinde OLED'lerin (organik diyot) daha iyi ışık yayması için organik yapıların sentezlenmesinde paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri kullanılmaktadır.

Kenetlenme tepkimelerinde genellikle geçiş metali katalizörler kullanılmaktadır. Paladyum metali kenetlenme tepkimelerinde çoğunlukla katalizör olarak kullanılmaktadır. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinden en çok bilinenler Heck (Heck ve Nolley, 1972), Suzuki-Miyaura (Miyaura ve Suzuki, 1995), Stille

(Ferraccioli, 2012), Negishi (Li ve ark., 2012), Sonogashira (Sonogashira ve ark., 1975) tepkimeleridir. Bunların dışında Fukuyama (Tokuyama ve ark., 1998), Buchwald-Hartwig (Surry ve Buchwald, 2011) ve Hiyama (Hatanaka ve Hiyama, 1988) kenetlenme tepkimeleri gibi yeni karbon-karbon bağı oluşturan tepkimelerde mevcuttur. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerini iki gruba ayırabiliriz;

- i) Çapraz Kenetlenme (*Cross Coupling*) yani farklı yapıların verdiği tepkimeler. Örneğin iyodobenzen ile fenil asetlen (terminal alkin) arasında gerçekleşen Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile difenilasetilen oluşması gibi
- ii) Homokenetlenme tepkimeleri (*Homocouplings*) yani aynı yapının kendi kendine verdiği kenetlenme tepkimeleridir. Örneğin iyodobenzen de bifenil oluşması gibi

Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri kullanılarak önemli aktivite ve özelliklere sahip çok değişik türevler sentezlenebilmektedir. 2010 yılı Kimya Nobel ödülünü Negishi, Suzuki ve Heck paladyum katalizörlü çapraz-kenetlenme çalışmalarından dolayı almıştır. Bu paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi sayılabilir. Kenetlenme tepkimeleri için kullanılan birçok paladyum türevi mevcuttur. Bu tuzlar genellikle Pd (0) ve Pd (II) değerliğine sahiptirler. Kullanıldıkları tepkimeye göre yardımcı katalizörler ve/veya değişik tuzlar (NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃ vb.) da yüksek verim için tepkime ortamında yer alabilirler. Günümüzde kenetlenme tepkimeleri yeni türevlerin sentezlenmesi için kullanılan bir metod olarak önemini korumaktadır. Aşağıdaki şekilde kenetlenme tepkimeleri gösterilmiştir. (Şekil 1.29)



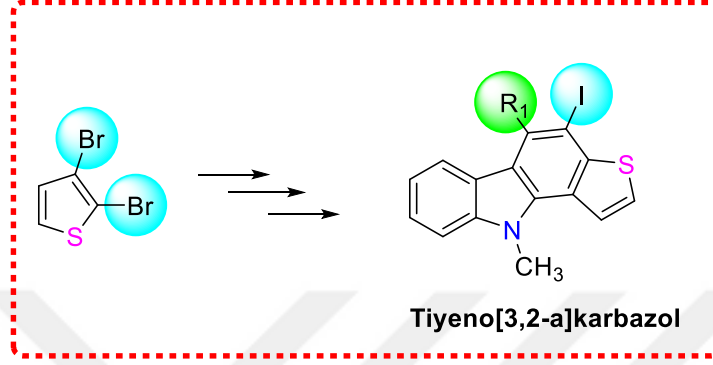
Şekil 1.30. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinin genel özeti

2.4 Çalışmanın Amacı ve Önemi

Günümüzde kullandığımız ilaçların %80 den fazlasını küçük organik heterohalkalı bileşikler oluşturmaktadır. Yeni heteroaromatik yapıların tasarlanması, sentezlenmesi ve bunların farklı hastalıkların tedavisinde kullanılması özellikle ilaç araştırmaları ve üretimi için büyük öneme sahiptir. Dünya nüfusunun artması ve yeni hastalıkların insan sağlığını tehdit etmesi bu araştırmaları daha da önemli kılmaktadır

Çalışmamızda tasarımı yaptığımız tiyeno[a]karbazolün (Şekil 1.27) sentezi için yeni metot geliştirilmiştir. Bu organik malzemelerin sentezi için uygun tepkime koşulları belirlenerek hedeflenen rejyoseçici poliheteroaromatik bileşimiz sentezlenmiştir. Çalışmamızda 2,3-dibromotiyofenin başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. İlk olarak paladyum katalizörlü Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile tiyofenin 2 nolu karbonuna farklı substitüe asetil grupları bağlanmıştır. Daha sonra ikinci bir Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile 3 nolu karbon atomuna trimetilsilanasetilin yapısının bağlanması sağlanmıştır. TMS asetilen bağlandıktan sonra TMS grubu uzaklaştırılarak *N,N* dimetil-2-iyodoanilin ile reaksiyon sayesinde elektrofilik

halkalaşma için gerekli alkinlik yapılar elde edilmiştir. Son basamakta ise elde edilen yapı moleküler iyot ortamında intramoleküler (kaset) halkalaşma tepkimesine sokularak hedeflenen ürünler elde edildi. Tepkimelerde izole edilen ara ürünler ve final ürünlerin yapısal karakterizasyonları spektroskopik yöntemler ile belirlenmiştir.



Şekil 1.31. Tiyeno[3,2-a]karbazol türevlerinin sentezi.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasallar ticari olarak satılan; Merck, Aldrich-Sigma, TCI ve VWR gibi şirketlerden satın alınarak temin edilmiştir. Ayrıca saflaştırma işlemlerinde (ekstraksiyon, kolon kromatografisi vb.) ve organik preparatların hazırlanmasında, organik kimyada çözücü olarak kullanılan çok çeşitli organik çözücüler denenmiş ve bunların çoğunluğu bu süreçte kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan cam malzemelerin tamamı aseton ile temizlenerek etüv de kurutulmuştur. Ayrıca inert gaz gerektiren deneylerimiz için Argon gazı kullanılmıştır.

3.1.2 Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar

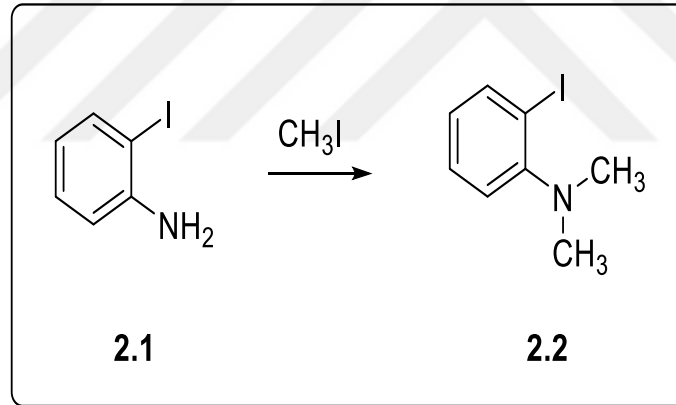
Tepkimeler Heidolph MR-Hei Standart marka ve IKA C-MAG HS-7 sabit sıcaklık kontrollü magnetik ısıtıcı karıştırıcılarda gerçekleştirilmiştir. Tepkime ve saflaştırma işlemleri sonunda organik çözücülerin düşük vakum altında uzaklaştırılması için IKA HB10 ve Heidolph marka Rotary evaporatörler kullanılmıştır.

Yapısal karakterizasyon için Agilent NMR (400 MHz) spektrometresinden yararlanılmıştır. Kimyasal kayma değerleri TMS referans çözücüsüne göre ppm olarak verilmiştir. Yapılardaki yarıma değerleri Hertz olarak hesaplanmış ve pikler singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m) olarak kısaltılmıştır. Flask kolon kromatografisi için Merck 230-400 mesh silika jel kullanılmıştır. Tepkimeler ve saflaştırma sırasında ürünlerin takip edilmesi için ticari olarak satın alınan İnce Tabaka Kromatografisi kullanılmış, kısa dalga boyunda UGVL-58 Handheld marka UV lambası ile analiz edilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 *N,N*-Dimetil-2-iyodoanilin Sentezi

N,N-Dimetil-2-iyodoanilin sentezi için 2-iyodoanilin (**2.1**) (2.2 g, 10 mmol), K_2CO_3 (3.6 g, 25 mmol) ve iyodometan (1.87 mL, 30 mmol) 10 mL CH_3CN içerisinde karıştırılarak 12 saat reflaks edilir. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulur, karışıma su (50 mL) eklenir, DCM (2×30 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz, $MgSO_4$ ile kurutulur, süzülür ve vakum altında uçurulur. Karışım kolon kromatografi yöntemi kullanılarak (EtOAs/Hekzan 1:19) saflaştırılır ve 2.37 g, % 96 verim ile ürün alınır (Şekil 2.1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, $J = 7.84, 1.48$ Hz), 7.31 (m, 1H), 7.1 (1H, dd, $J = 8.04, 1.56$ Hz), 6.77 (m, 1H), 2.77 (s, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 154.95, 140.19, 129.08, 125.01, 120.5, 97.21, 45.03.

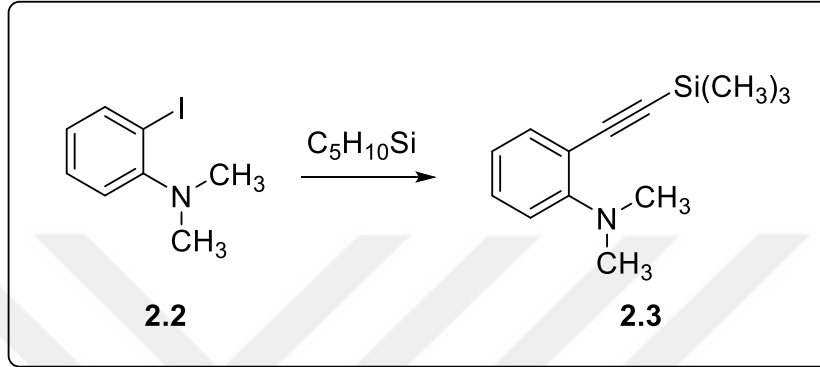


Şekil 2.2. *N,N*-Dimetil-2-iyodoanilin Sentezi

3.2.2 *N,N*-Dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin Sentezi

5 mL DMF içerisinde *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (2.47 g, 10 mmol) çözündürülür önceden hazırlanmış olan; trietilamin (1.4 mL, 10 mmol), bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorid (70.1 mg, 0.1 mmol), CuI (57 mg, 0.3 mmol), ve (trimetilsilil)asetilen (11-15 mmol), argon gazı altında karıştırılır. Daha sonra 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır, doymuş amonyumklorit çözeltisi (50 mL) ve dietil eter (50

mL) eklenir. Organik faz tuzlu su ile yıkanır, kuru magnezyum sülfat ile kurutulur, filtre edildikten sonra çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile (Hekzan/Dietileter 100:1) *N,N*-dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin saflaştırılır. (1.96 g, %93) (Şekil 2.3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43(1H, dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 7.24 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 0.28 (s, 9H).



Şekil 2.2. *N,N*-Dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin Sentezi.

3.2.3 *N,N*-Dimetil-2-etinilanilin *N,N*-dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin Sentezi

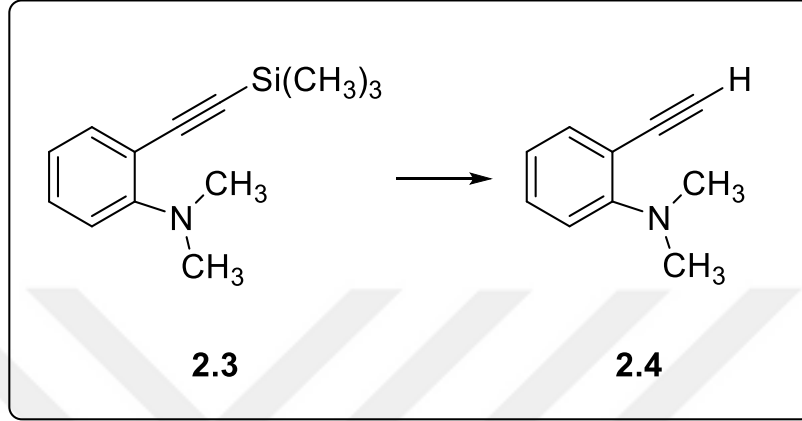
Metot A

Metanol (100 mL) içerisinde (1.99 g, 9.15 mmol) **2.3** no'lu bileşik karıştırılır, üzerine potasyum karbonat (3.79 g, 27.45 mmol) eklenir. Daha sonra, *N,N*-dimetil-2-etinilanilin prosedür C kullanılarak %88 verim ile elde edildi(Şekil 2.3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.27$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.93 (s, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 155.59, 134.94, 129.73, 120.76, 117.16, 114.5, 82.97, 82.47, 43.68.

Metot B:

Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinin)silan (4.49 mmol, 880 mg), THF (10 mL) içerisinde çözdürülür. Daha sonra çözelti sıfır dereceye buz banyosuna bırakılır son olarak üzerine TBAF(tribütilyumiyumflorit) (6.08 mmol, 1590 mg) azar azar eklenir.

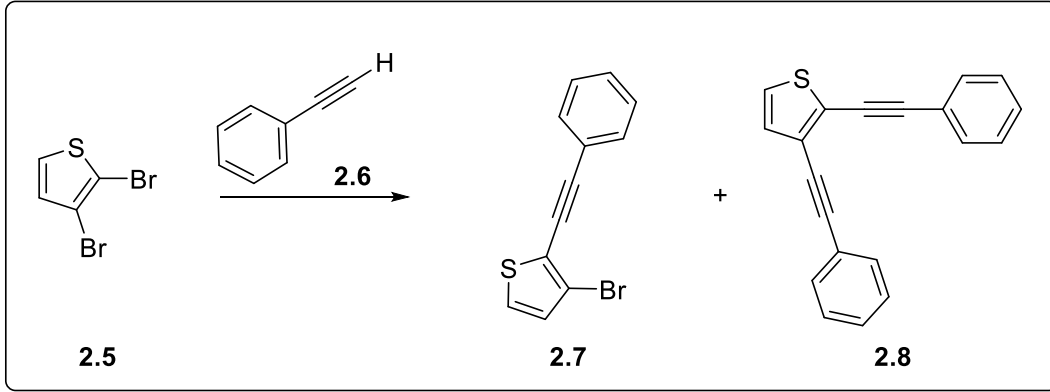
Reaksiyon ortamı İTK ile kontrol edilir ve reaksiyon için deki başlangıç maddesi bittikten sonra NH_4Cl doygun çözeltisi ile nötralize edilir ve EtoAs ile ekstraksiyon işlemi yapılır. MgSO_4 ile kurutulur. Vakum altında konsantre edilir ve hekzan ile saflaştırılır.



Şekil 2.3. *N,N*-Dimetil-2-etinilanilin *N,N*-dimetil-2-((trimetilsili)etinil)anilin Sentezi.

3.2.4 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi

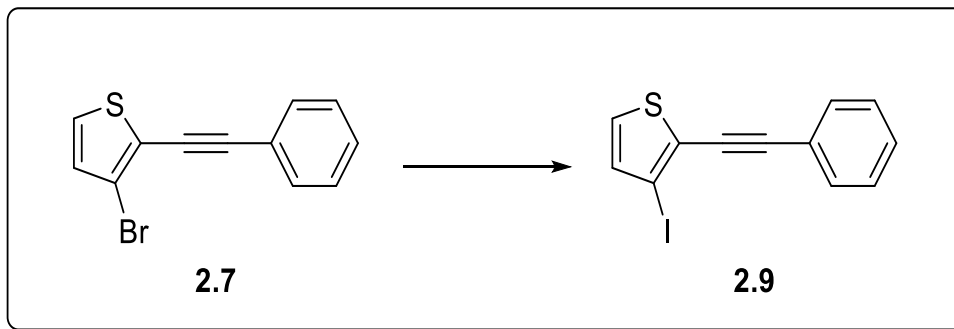
2,3-dibromotiyofen (2.304 mmol, 500 mg), Et_3N (10 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1152 mmol, 105.3 mg), fenilasetilen (2.76 mmol, 282.4 mg), CuI (0.1152 mmol, 21.9 mg) Prosedür A ile hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 497mg %91 verim ile ürün ve (55 mg)% 9 verim ile yan ürün oluşur(Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi.

3.2.5. 3-iyodo-2-(feniletinil)tiyofen sentezi

İzoterm kapta 100 mL balon içerisinde 3-bromo-2-(feniletinil)tiyofen (7.21 mmol, 1.5 gr) dietileter de çözülerek içerisinde argon gazı geçirilir. Daha sonra sıcaklık -80°C düşürülerek, *N*-bütilityum (7.93 mmol, 4.95 mL), damla damla eklenir ve karışım 45 dakika sonra buz banyosuna alınır ve üzerine dietileter içerisinde çözülmüş I_2 (7.93 mmol, 2,0 g) damla damla eklenir 10 dakika sonra elde edilen karışım yavaş yavaş 0°C ye getirilir Sonrasında $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$ (50 mL) doygun çözeltisi karışımın üzerine eklenir sistem içerisinde kalan fazla iyot ekstraksiyon edilerek alınır ve elde edilen organik faz MgSO_4 ile kurutulur ve filtre edildikten sonra ve vakum altında konsantre edilir. % 98 verimle ürün elde edilir (Şekil 2.5).

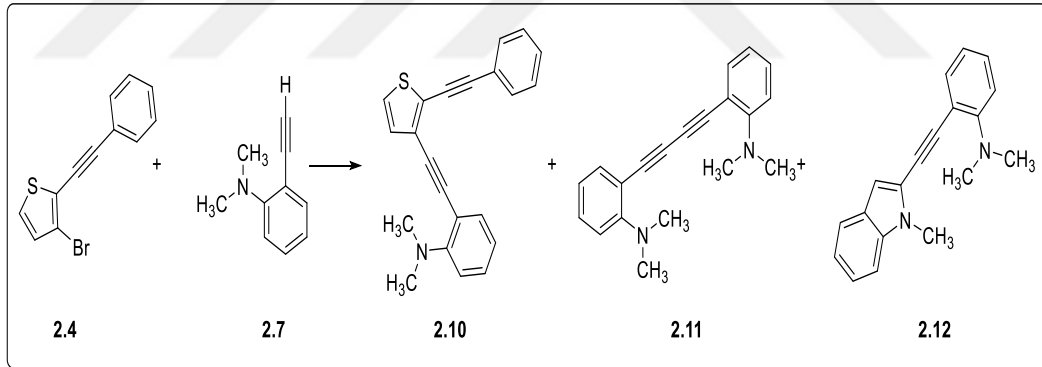


Şekil 2.5. 3-iyodo-2-(feniletinil)tiyofen sentezi.

3.2.6 N,N-dimetil-2-((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinil)anilin sentezi

METOT A:

3-Bromo-2-(feniletinil)tiyofen (0.57 mmol, 160 mg), THF 5mL içerisinde çözdürülür ve üzerine: Pd(PhCN)₂Cl₂ (25 mg, 0.067mmol), CuI (12 mg, 0.067 mmol), ve 2-etinil-N,N-dimetilanilin (0.62 mmol, 100 mg), Diizopropilamin (1.5 mmol) PPh₃ (0.084 mmol, 26.3 mg) argon altında oda sıcaklığında karıştırılır. 15 saat sonra TLC ile kontrol edilir, reflaks edilir. 48 saat sonra reaksiyon bitirildi. Ekstraksiyon ve sonrasında ayırma işlemleri sonucunda **2.12** ürünü %89 verim ile elde edildi (Şekil 2.6). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dt, *J* = 7.96, 1Hz 1H), 7.36 (dt, *J* = 8.24, 1Hz 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.64 Hz 1H), 7.11 (m, 2H), 6.8 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.7 (td, *J* = 7.5, 1 Hz 1H), 3.99 (s, 3H), 2.69 (s, 6H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 154.21, 137.33, 134.11, 128.99, 126.88, 122.97, 121.73, 121.34, 120.21, 119.59, 116.70, 115.06, 114.16, 109.03, 97.53, 87.01, 43.25, 30.85



Şekil 2.6. N,N-dimetil-2-((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinil)anilin sentezi.

METOT B:

3-İyodo-2-(feniletinil)tiyofen (0.32 mmol, 100 mg) THF içerisinde çözüldükten sonra üzerine sırasıyla diisopropilamin (0.18 mL, 1.29 mmol), CuI (0.015 mmol, 3 mg), Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.015 mmol, 6 mg), (t-But)₃P (0.032 mmol, 6 mg), 2-etinil-N,N-dimetilanilin (0.436 mmol, 63.3 mg) inert argon altında eklenir ve oda sıcaklığında 48

saat karıştırılır. Doygun NH_4Cl çözeltisi 30 mL ve DCM ile ekstrakte edilir, organik faz MgSO_4 ile kurutulur süzülür. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırılır. Saflaştırılma işlemi için kolon kromatografisi ile çözücü sistemi olarak EtOAs/Hekzan (1/100) kullanılır ve hedeflenen ürün elde edilir (**2.10**, % **46**, 48 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (1H, d, $J = 5.28$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 5.28$ Hz), 6.90 (m, 2H), 2.99 (s, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 154.78, 134.52, 131.50, 129.54, 129.44, 128.56, 128.37, 126.04, 122.91, 120.25, 116.76, 114.62, 97.14, 92.96, 89.24, 82.27, 43.55.

3.2.7 2-(R-Etil)-3- Bromo Tiyofen Sentezi İçin Genel Prosedür A

2,3 dibromotiyofen (1 mmol), Et_3N (10 mL) içerisinde argon altında çözdürülür. Üzerine sırasıyla; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (%4), etinil türevden (1 mmol), CuI %6 eklenir ve 6 saat 80 °C ye ısıtılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir daha sonra üzerine 30 mL saf Su eklenir ve 50 mL x3 DCM ile su fazı yıkanır. Organik fazların kombinasyonu MgSO_4 ile kurutulur filtre edildikten sonra vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak hekzan/EtOAs veya sadece hekzan kullanılarak saflaştırma işlemi yapılır.

3.2.8 ((3-trimetilsilil)etinil)tiyofen-2-il)R-etinil) Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür B

Bu reaksiyon 2 basamakta yapılır. 1. Basamak ; (2-R-etinil)-3-bromotiyofen (1 mmol) 1,4 dioksan (5 mL) içerisinde argon altında çözdürülür üzerine sırasıyla $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (%10), CuI (%10) eklenir. 2. Basamakta ise; TMSA (1.5 mmol) bir vialde alınır üzerine DİPA(7 mmol) ile (t-But) $_3\text{P}$ (%20) argon altında eklenir hazırlanan bu ara basamak 1. basamağın üzerine damla-damla argon gazı altında eklenir. Karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir daha sonra üzerine doygun NaHCO_3 (30 mL) çözeltisi ilave edilir DCM 50 mLx3 su fazı yıkanır. Organik faz kombinasyonları MgSO_4 ile kurutulur süzülür ve elde edilen süzüntü vakum altında

konsantre edilir. Elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak sadece EtOAs/hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır.

3.2.9 Trimetilsilan Grubunun Uzaklaştırılmasının Sentezi İçin Uygulanan Genel Prosedür C

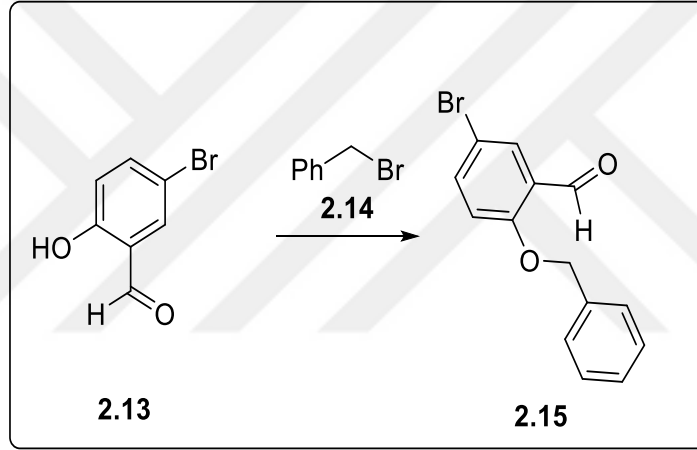
((3-Trimetilsilil)ethinil)tiyofen-2-il)etinil (1 mmol), MeOH (10 mL) içerisinde çözdürülür (eğer çözünmüyorsa üzerine THF (5 mL) eklenerek çözünmesi sağlanır) sonra üzerine K_2CO_3 (3 mmol), eklenir reaksiyon 2 veya 3 saatte oda sıcaklığında karıştırılır İTK ile kontrol edilir başlangıç maddesi bittikten sonra karışımın üzerine 30 mL Su eklenir ve 50 mLx3 defa DCM ile su fazı yıkanarak ürün ekstrakte edilir daha sonra organik fazların kombinasyonu $MgSO_4$ ile kurutulur ve filtre edilir sonrasında vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak Hekzan/EtOAs çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır.

3.2.10 Tiyeno[3,2-a]karbazol Türevleri İçin Genel Prosedür D

2-(R-etinil)-3-etiniltiyofen (1 mmol) ve *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1mmol) Et_3N (3 mL) ve DMF (7 mL) içerisinde argon altında çözdürülür daha sonra; $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (%5), CuI (%5), eklenir ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır İTK ile kontrolü sağlandıktan sonra üzerine 50 mL EtOAs eklenir ve 30 mL x3 defa tuzlu su ile organik faz yıkanır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur filtre edildikten sonra ve vakum altında organik çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen kurut saflaştırma işlemi yapılmadan direk olarak sonraki basamakta hedef Tiyeno[3,2-a]karbazol moleküllerin sentezi için kullanılır. Bu işlem; 50 mL DCM içerisine alınan kurut malzeme argon altında çözdürülür daha sonra üzerine 3 kat I_2 eklenerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. $Na_2S_2O_7$ (50 mL) doygun çözeltisi karışımın üzerine eklenir sistem içerisinde kalan fazla iyot ekstraksiyon edilerek alınır ve elde edilen organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur ve filtre edildikten sonra vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak EtoAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır.

3.2.11 2-(Benziloksi)-5-bromobenzaldehyt sentezi

5-Bromoasetilaldehit (14,92 mol, 3 g), DMF (15 mL) içerisinde argon altında çözdürülür, üzerine (K_2CO_3 17.9 mol, 2,06 g) ve Benzilbromür (17.9 mol, 2,13 mL) eklenir oda sıcaklığında 16 saat karıştırılır. 50 mL EtOAs eklenir ve tuzlu su (20 mL x3 kez) ile yıkanır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak EtOAs/hekzan 1/19 oranında çözücü ile saflaştırılır beyaz katı olarak 4,32 g % 99 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.7). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18 (2H, s), 6.93-6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36-7.41 (5H, m), 7.58-7.61 (q, $J = 8.9$ Hz 1H), 7.94-7.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.46 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 70.85, 113.83, 115.82, 126.45, 127.30, 128.47, 128.80, 131.04, 135.50, 138.20, 159.87, 188.24.



Şekil 2.7. 2-(benziloksi)-5-bromobenzaldehyt sentezi.

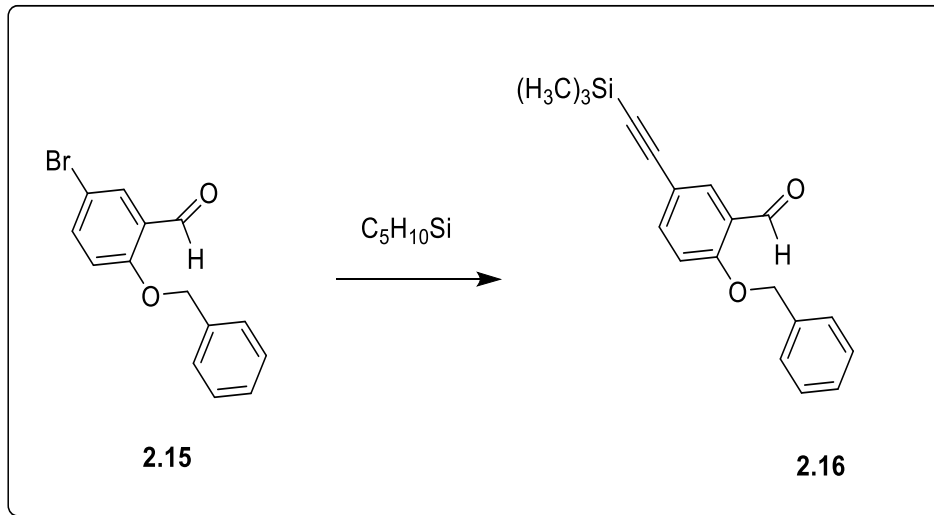
3.2.12 2-(Benziloksi)-5-((trimetilsilil)etinin)benzaldehyt Sentezi

2-(Benziloksi)-5-bromobenzaldehyt (3,44 mol, 1 g) ve trimetilsilan asetilen (TMSA) (6,89 mol) piperidin (20 mL) içerisinde çözdürülür üzerine sırasıyla argon gazı altında CuI (0,38 mmol, 70.3 mg), trifenilfosfin (0,0688 mmol, 18.1 mg), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.038 mmol, 26.6 mg) eklenir ve bir gece reflaks edilir. DCM 50 mL eklenir ve doymuş $NaHCO_3$ (30 mL, X3 defa) çözeltisi ile muamele edilir. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak sadece hekzan kullanılarak saflaştırılır beyaz katı olarak 1.34 g, % 84 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.8). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.24 (9H, s), 5.18 (s, 2H), 6.97-6.99 (d, $J =$

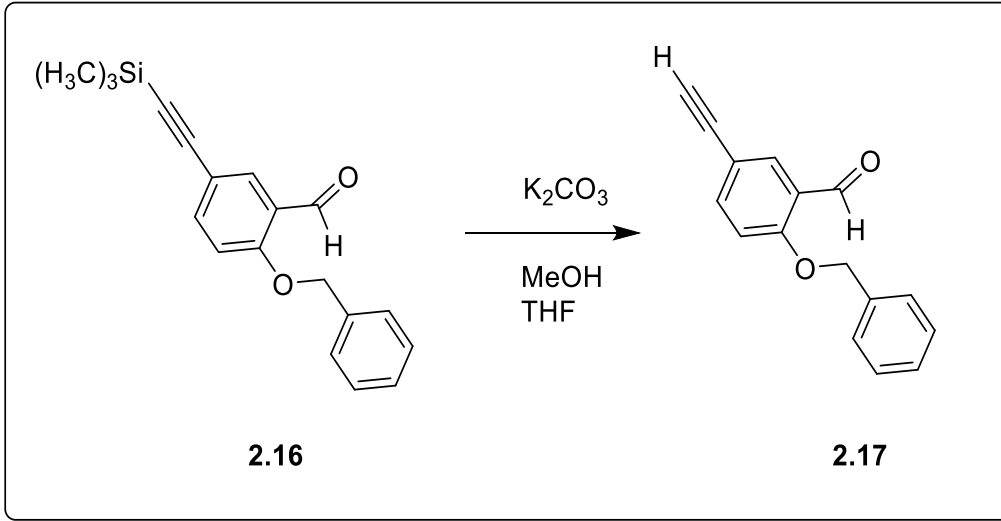
8.72 Hz, 1H), 7.36-7.41 (6H,m), 7.59-7.61 (1H,m), 7.96-7.97 (d, $J = 2.12$ Hz, 1H), 10.48 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06, 70.64, 94.06, 103.51, 113.04, 116.15, 124.88, 127.32, 128.42, 128.77, 132.35, 135.57, 138.90, 160.63, 188.72.

3.2.13 2-(Benziloksi)-5-(etinin)benzaldehit Sentezi

2-(Benziloksi)-5-((trimetilsilil)etinin)benzaldehit (4.2147 mmol, 1300 mg) bileşigi THF (5 mL) ve MeOH (20 mL) içerisinde çözdürülür sonra üzerine K_2CO_3 (12.64 mmol, 1750 mg), eklenir reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. 30 mL su eklenir ve 50 mL x3 defa DCM ile su fazı yıkanır. Organik fazların kombinasyonu MgSO_4 ile kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kurut flaş kromatografisi kullanılarak EtOAs/hekzan 1/20 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır, 780 mg, % 78 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.03(1H, s), 5.20 (2H, s), 6.99-7.02 (d, $J = 8.72$ Hz,1H), 7.36-7.42 (5H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.97-7.98 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H), 10.49 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 70.67, 77.05, 82.16, 113.18, 113.04, 124.96, 127.31, 128.46, 128.79, 132.41, 135.52, 139.14, 160.86, 188.67.



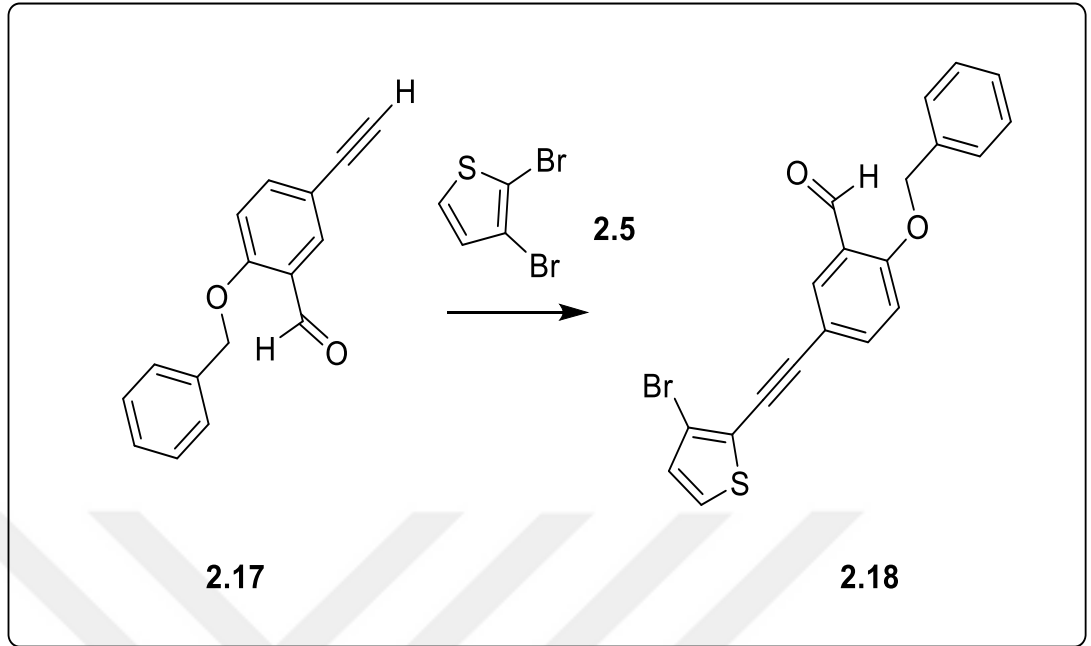
Şekil 2.8. 2-(Benziloksi)-5-((trimetilsilil)etinin)benzaldehit Sentezi.



Şekil 2.9. 2-(Benziloksi)-5-(etinin)benzaldehit Sentezi.

3.2.14 2-(Benziloksi)-5-((3-bromotiyofen-2-il)etinin)benzaldehit Sentezi

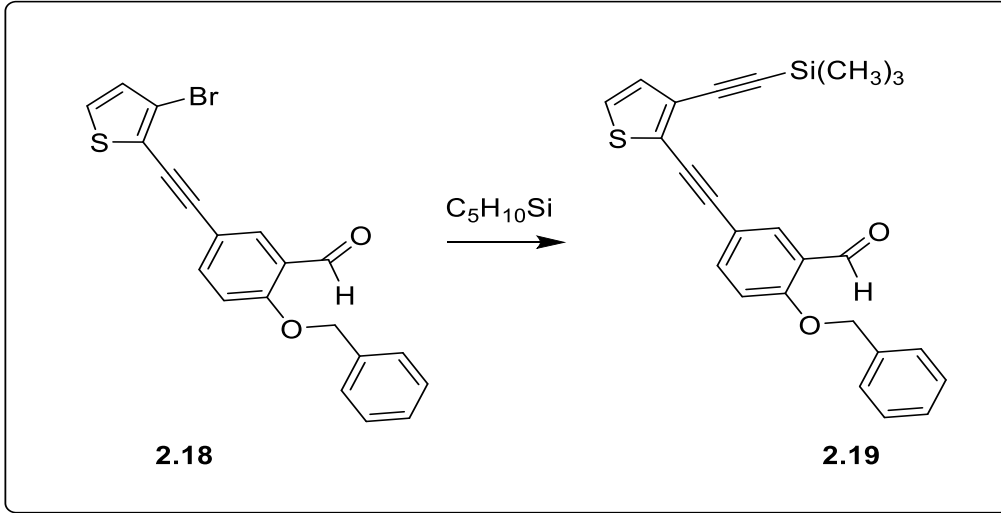
2,3-Dibromotiyofen (2.69 mmol, 651.6 mg), Et_3N (10 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1076 mmol, 75.6 mg), 2-(benziloksi)-5-(etinin)benzaldehit (2.9627 mmol, 700mg), CuI (0,1614 mmol, 30.8 mg) prosedür A kullanılarak EtoAs/hekzan1/9 çözücü sistemi ile saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 524 mg %49 verim ile beyaz madde elde edilir (Şekil 2.10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22 (2H, s), 6.98-6.99 (d, $J = 5.36$ Hz, 1H), 5.03-5.05(d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.21-7.23(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.36-7.44(5H, m), 7.67-7.69 (1H,m), 8.03-8.04 (1H, d, $J = 2.16$ Hz), 10.51(1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 70.77, 77.93, 81.32, 81.43, 96.08, 113.35, 115.67, 125.72, 126.19, 127.39, 128.53, 128.86, 129.98, 131.94, 135.58, 138.68, 160.93, 188.77



Şekil 2.10. 2-(Benziloksi)-5-((3-bromotiyofen-2-il)etini)benzaldehit sentezi.

3.2.15 2-(Benziloksi)-5-((3-((trimetilsilil)etini)tiyofen-2-il)etini)benzaldehit Sentezi

1.Basamak; 2-(benziloksi)-5-((3-bromotiyofen-2-il)etini)benzaldehit (1.1326 mmol, 450 mg) 1,4 dioksan (5 mL) Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.1132 mmol, 43.6 mg), CuI (0,1132 mmol, 21.6 mg) 2. Basamakta ise; TMSA (2.265 mmol, 222.5 mg) DiPA(7.92 mmol, 802.4 mg) ile (t-But)₃P (0.2264 mmol, 45.9 mg) prosedür B kullanılarak hekzan/EtoAs 19/1 ile saflaştırılır 232g, % 49 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.11).

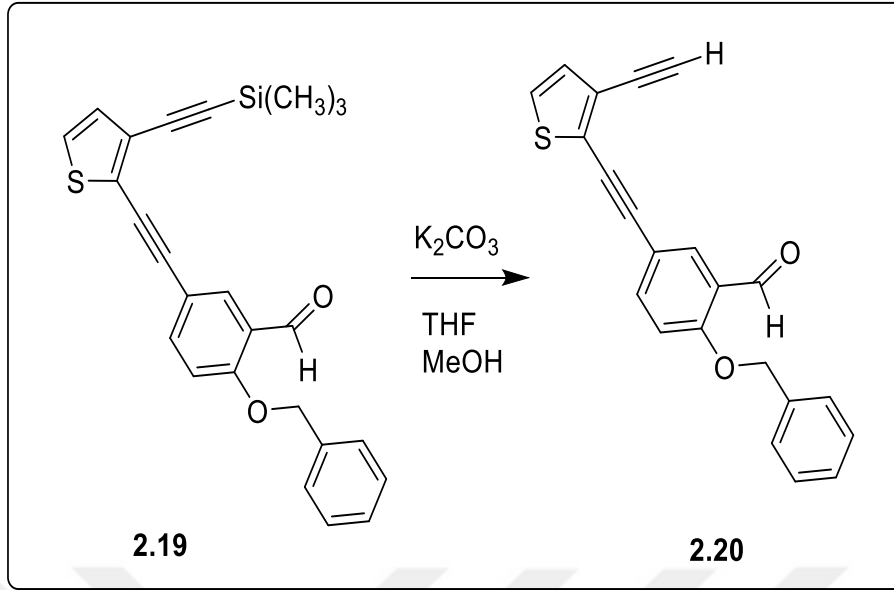


Şekil 2.11. 2-(Benziloksi)-5-((3-((trimetilsilil)etini)tiyofen-2-il)etini)benzaldehid sentezi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (9H, s), 4.89 (2H, s), 6.71-6.75 (2H, m), 6.83-6.84 (d, $J = 5.28$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (5H, m), 7.33-7.35 (dd, $J = 8.68$ Hz, 1H), 7.71-7.72 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H), 10.20 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00, 70.65, 81.72, 96.13, 98.87, 99.07, 113.26, 115.71, 125.05, 125.91, 126.69, 127.00, 127.29, 128.40, 128.73, 129.56, 131.71, 135.48, 138.28, 160.72, 188.47.

3.2.16 2-(Benziloksi)-5-((3-etiniltiyofen-2-il)etini)benzaldehit

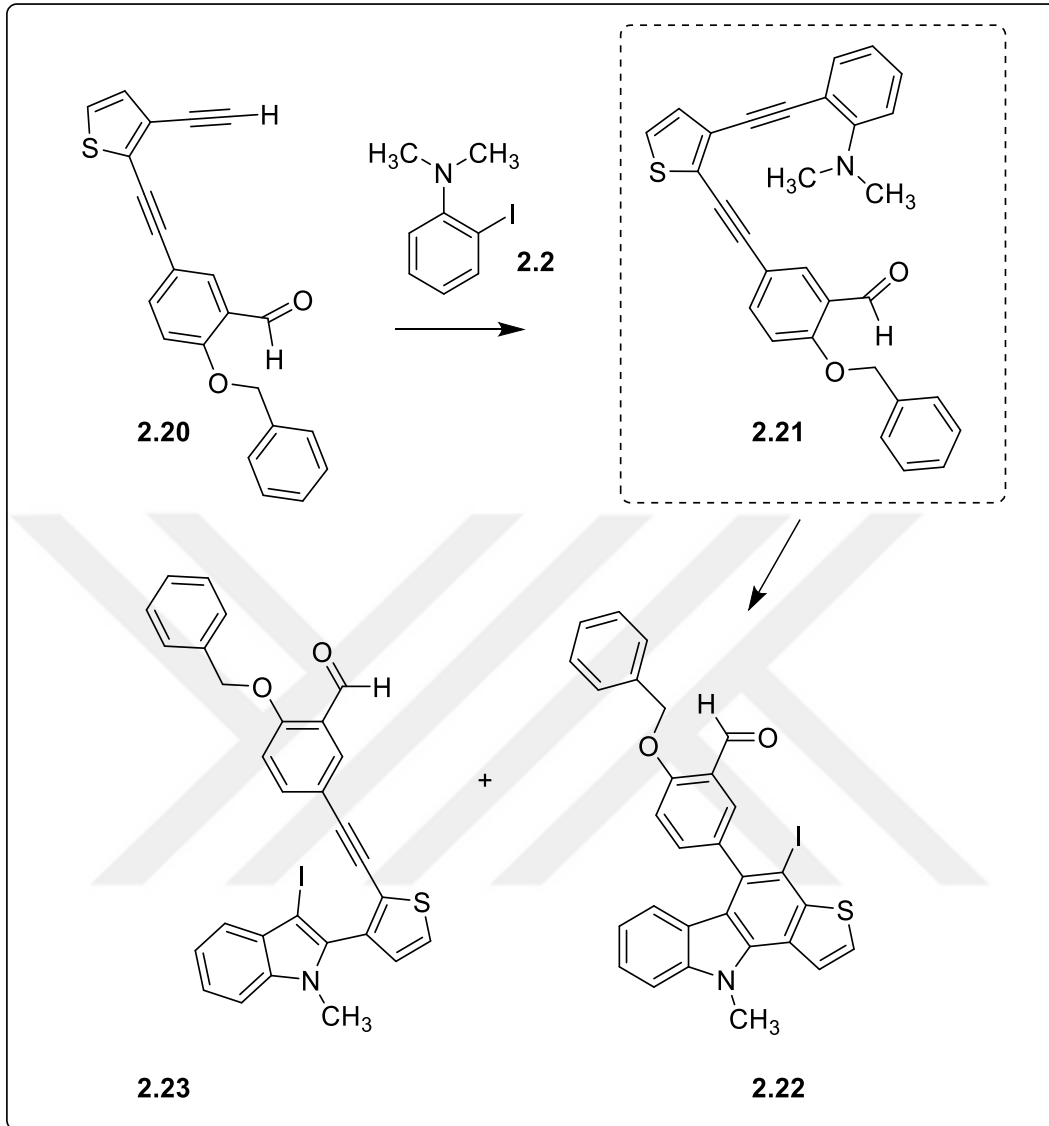
2-(Benziloksi)-5-((3-((trimetilsilil)etini)tiyofen-2-il)etini)benzaldehit (0.5089 mmol, 211mg), THF (3 mL) ve MeOH (10 mL) K_2CO_3 (1.5263 mmol, 211 mg), prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/20 çözücü sistemi ile saflaştırılır 130 mg, % 77 verim ile 2.20 no'lu bileşiği elde edilir (Şekil 2.12). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (1H, s), 5.27 (2H, s), 7.08-7.11 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.50 (5H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 10.56 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 70.77, 77.93, 81.32, 81.43, 96.08, 113.35, 115.67, 125.12, 125.38, 126.19, 127.39, 128.53, 128.86, 129.98, 131.94, 135.58, 138.69, 160.93, 188.77.



Şekil 2.12. 2-(Benziloksi)-5-((3-ethiniltiyofen-2-il)etini)benzaldehit sentezi.

3.2.17 2-(Benziloksi)-5-(4-iyodo-10-metil-5,10-dihidro-4H-tiyeno[3,2-a]karbazol-5-il)benzaldehit Sentezi

İlk kısımda 2-(Benziloksi)-5-((3-ethiniltiyofen-2-il)etini)benzaldehit (0.2920 mmol, 100 mg) ve *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (0.2920 mmol, 72.2 mg) Et_3N (3 mL) ve DMF (7 mL) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.0146 mmol, 10.6 mg), CuI (0,0146 mmol, 2.8 mg) ikinci kısımda ise ; 50 mL DCM 3 kat I_2 Prosedür D kullanılarak hekzan/EtoAs 3/1 çözücü sistemi ile saflaştırılır. Yan ürün 2.23 nolu bileşik %12 (20 mg) ve ana ürün 2.22 nolu bileşik %18 (30 mg) verim ile elde edilir (Şekil 2.53). Yan ürün 2.23 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.98-7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.31 (1H, s), 7.45-7.46 (5H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.56-7.58 (1H, m), 7.93-7.94 (d $J = 2.2$ Hz, 1H), 10.51 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 29.77, 32.17, 70.74, 82.08, 95.17, 109.93, 113.30, 115.54, 120.73, 121.52, 123.17, 125.05, 126.55, 127.36, 128.50, 128.79, 128.84, 130.09, 130.93, 131.74, 135.33, 135.57, 136.20, 137.93, 138.60, 160.84, 188.67.

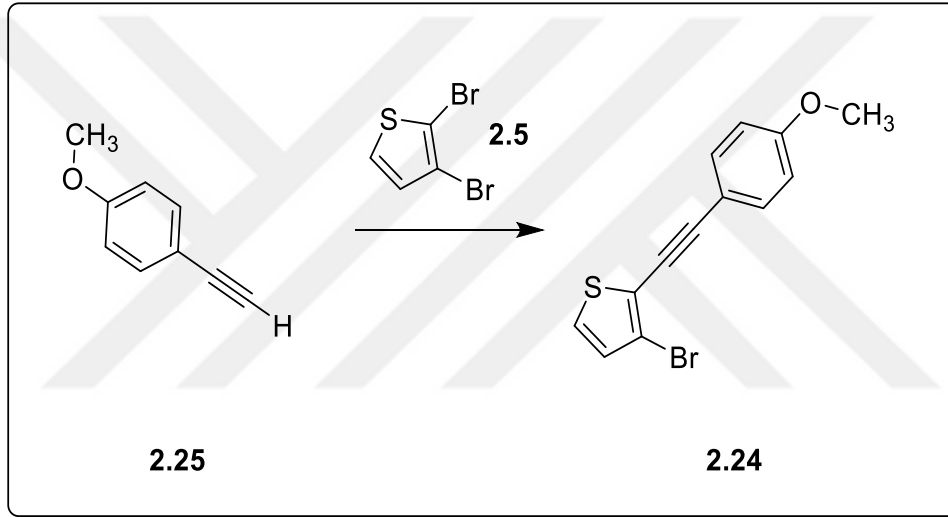


Şekil 2.13. 2-(Benziloksi)-5-(4-iyodo-10-metil-5,10-dihidro-4H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol-5-İL)benzaldehit sentezi.

Ana Ürün 2.22 nolu bileşik ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.72-6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98-7.03 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.33-7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43-7.54 (6H, m), 7.59-7.62 (3H, m), 7.68-7.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H) 7.96-7.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 10.73 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 29.76, 32.19, 70.85, 108.65, 113.45, 118.60, 119.54, 121.56, 121.94, 122.35, 122.90, 123.28, 125.11, 125.34, 125.62, 127.42, 127.58, 128.48, 128.85, 130.17 136.01, 136.43, 137.01, 137.33, 160.79, 160.80, 189.44.

3.2.18 3-Bromo-2-((4-metoksifenil)etini)tiyofen Sentezi

2,3-Dibromotiyofen (2.7537 mmol, 666.3 mg), Et₃N (10 mL) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1101 mmol, 77.3 mg), 1-etinil-4-metoksibenzen (3.029 mmol, 400 mg), CuI (0,1652 mmol, 31.5 mg) Prosedür A kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 584 mg %73 verim ile ürün elde edilir.(Şekil 2.14). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (3H, s), 6.87-6.89 (2H, m), 6.97-6.98 (d, *J* = 5.44 Hz, 1H), 7.19-7.20 (d, *J* = 5.44 Hz, 1H), 7.48-7.50 (2H, m),. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 55.32, 79.73, 114.06, 114.58, 115.51, 121.25, 126.59, 130.03, 133.11, 160.03.

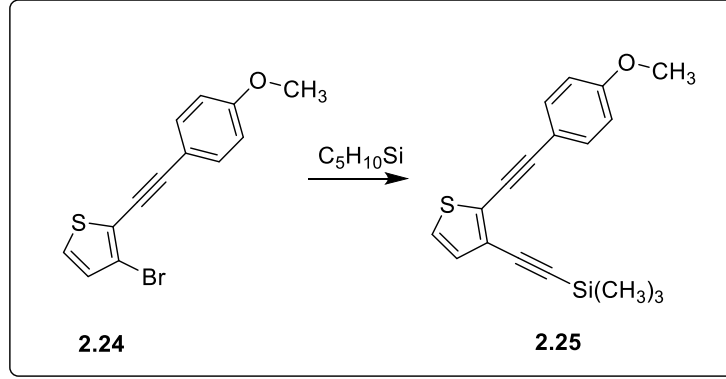


Şekil 2.14. 3-Bromo-2-((4-metoksifenil)ethinil)tiyofen sentezi.

3.2.19 ((2-((4-Metoksifenil)etini)tiyofen-3-il)etini)trimetilsilan Sentezi

1. Basamak; 3-bromo-2-((4-metoksifenil)etini)tiyofen (1.7674 mmol, 516 mg) alınır 1,4 dioksan (5 mL) Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.1767 mmol, 67.8 mg), CuI (0,1767 mmol, 33.7 mg). 2. Basamakta; TMSA (2.6511 mmol, 260 mg), DİPA (12.3218 mmol, 1250 mg) ile (t-But)₃P (0.3534 mmol, 71.5 mg) prosedür B kullanılarak hekzan/EtoAc 19/1 çözücü sistemi ile saflaştırılır 500 mg, % 91 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.15). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (9H, s), 3.55 (3H, s), 6.59-6.61 (2H, m), 6.73-6.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.83-6.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.18-7.20 (2H, m). ¹³C NMR (400 MHz,

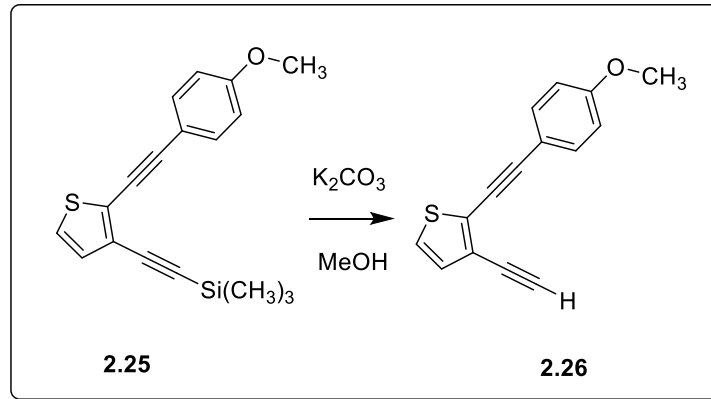
CDCl_3) δ 0.02, 55.30, 80.63, 97.72, 98.60, 99.10, 114.04, 114.92, 125.31, 126.08, 127.86, 129.50, 132.99, 159.90



Şekil 2.15. ((2-((4-Metoksifenil)etini)tiyofen-3-il)etini)trimetilsilan sentezi.

3.2.20 3-Etini-2-((4-metoksifenil)etini)tiyofen Sentezi

((2-((4-Metoksifenil)etini)tiyofen-3-il)etini)trimetilsilan (1.5137mmol, 470 mg) madde MeOH (20 mL) K_2CO_3 (4.54 mmol, 627.5 mg), prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/9 çözücü sistemi ile saflaştırılır 341 mg, % 95 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.66). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (1H, s) , 3.82 (3H, s), 6.87-6.89 (2H, m), 7.04-7.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.47-7.50(2H, m). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 55.31, 78.07, 80.15, 80.98, 97.65, 114.03, 114.69, 124.72, 125.55, 128.18, 129.81, 133.17, 160.01.



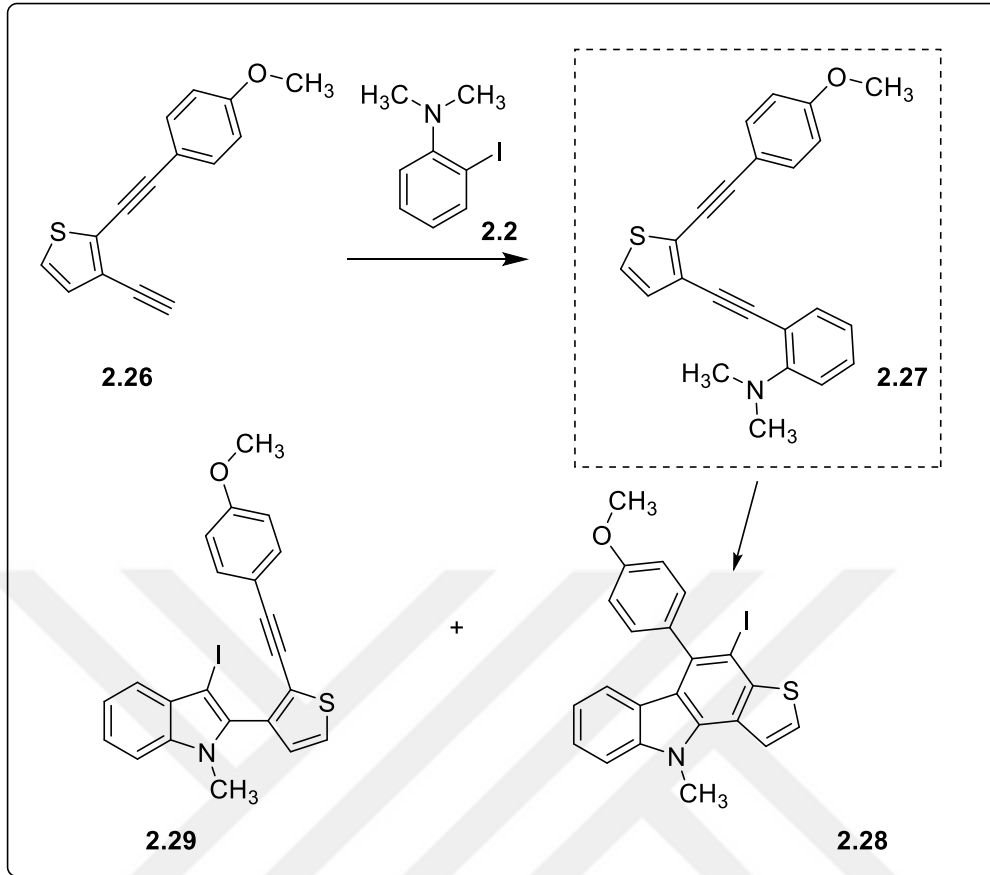
Şekil 2.16. 3-Etini-2-((4-metoksifenil)etini)tiyofen sentezi.

3.2.21 4-İyodo-5-(4-metoksifenil)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol Sentezi

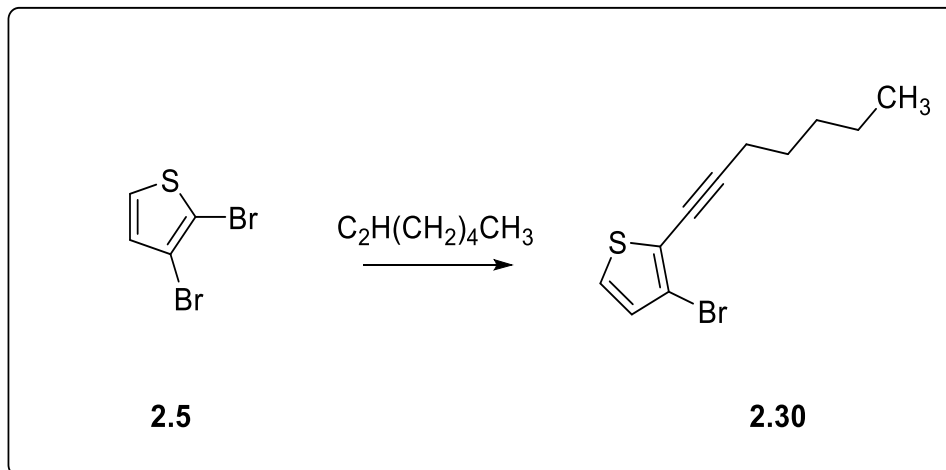
İlk basamakta 3-etinil-2-((4-metoksifenil)etinil)tiyofen (1.259 mmol, 300 mg) ve *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1.259 mmol, 310.9 mg) Et₃N (3 mL) ve DMF (7 mL) ; Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0629 mmol, 44.9 mg), CuI (0.0629 mmol, 12 mg) kullanılır. ikinci basamak ta ise; 50 mL DCM içerisine 3 kat I₂ Prosedür D kullanılarak EtoAs/hekzan 1/20 çözücü sistemi ile saflaştırılır. Yan ürün 2.29 no'lu bileşik %39 (228 mg) ve ana ürün 2.28 no'lu bileşik % 5 (20 mg) verim ile elde edilir (Şekil 2.7). Yan ürün 2.29 no'lu bileşik; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.78-6.80 (2H, m), 7.16-7.80 (d, *J* =5,2 Hz, 1H), 7.24-7.26 (1H, m), 7.29-7.34 (4H, m), 7.36-7.37(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51-7.54 (1H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 32.11, 55.28, 60.10, 80.99, 96.72, 109.80, 113.98, 114.65, 120.58, 121.41, 122.97, 124.08, 125.85, 130.02, 130.47, 132.91, 134.73, 136.37, 137.85, 159.91. Ana Ürün 2.28 no'lu bileşik; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.28-7.30 (1H,m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.75-7.76 (d, *J* =5.5 Hz, 1H), 8.33-8.35(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.40-8.41(d, *J* = 5.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 29.69, 55.32, 93.48, 109.18, 113.46, 117.30, 119.64, 121.38, 121.70, 123.02, 123.50, 125.44, 128.06, 128.31, 130.86, 131.56, 132.13, 134.96, 140.88, 159.58.

3.2.22 3-Bromo-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi

2,3-Dibromotiyofen (2.066 mmol, 500 mg), Et₃N (10 mL) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0876 mmol, 58 mg), 1-heptin (2.27 mmol, 218.6 mg), CuI (0.124 mmol, 23.6 mg) Prosedür A kullanılarak sadece hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 260 mg %49 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.8).



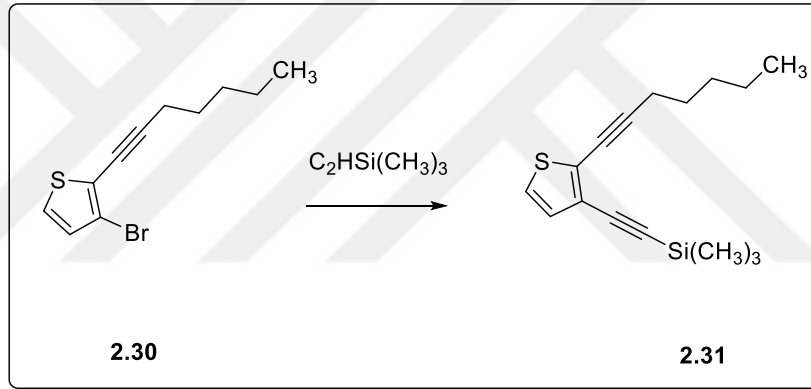
Şekil 2.17. 4-İyodo-5-(4-metoksifenil)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol sentezi.



Şekil 2.18. 3-Bromo-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen sentezi.

3.2.23 ((2-(Hept-1-in-1-il)tiyofen-3-il)etinin)trimetilsilan Sentezi

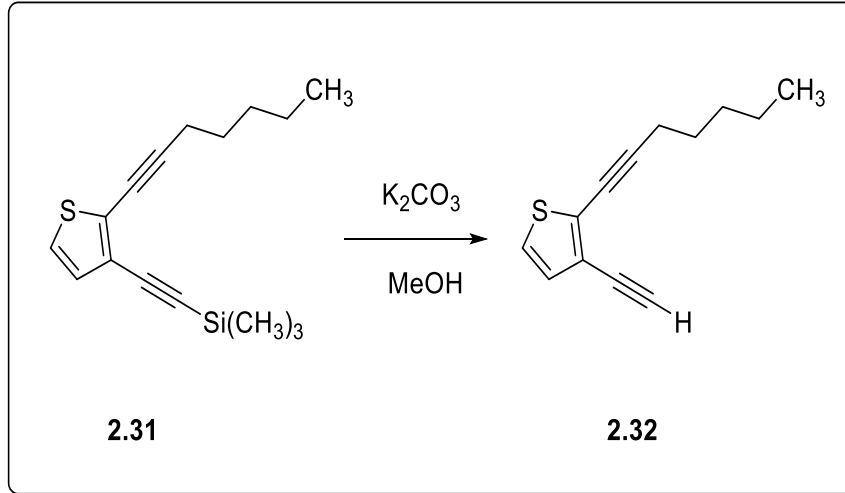
1. Basamak 3-bromo-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen (2.02 mmol, 520 mg) alınır 1,4 dioksan (5 mL) Pd(PhCN)₂C₂ (0.202 mmol, 77.5 mg), CuI (0,202 mmol, 38.5 mg) eklenir. 2. Basamakta ise; TMSA (4.04 mmol, 397.2 mg) DİPA(14.14 mmol, 5 mL) ile (t-But)₃P (0.404 mmol, 81.7 mg) Prosedür B kullanılarak sadece EtoAs/hekzan 1/9 çözücü sistemi ile saflaştırılır 545 mg, % 98 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.9) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.25(9H, s), 0.90-0.94(3H, t, *J* =14.5 Hz), 1.33-1.47 (5H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 2.46-2.49(2H, t, *J* = 14.2 Hz), 6.94-6.95(1H, d, *J* = 5.3 Hz), 7.01-7.03 (1H, d, *J* = 5.3 Hz). ¹³CNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.01, 13.94, 19.85, 22.18, 28.26, 31.02, 72.82, 97.79, 99.14, 99.42, 124.39, 125.65, 128.45, 129.31



Şekil 2.19. ((2-(Hept-1-in-1-il)tiyofen-3-il)etinin)trimetilsilan sentezi.

3.2.24 3-Etinil-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen Sentezi

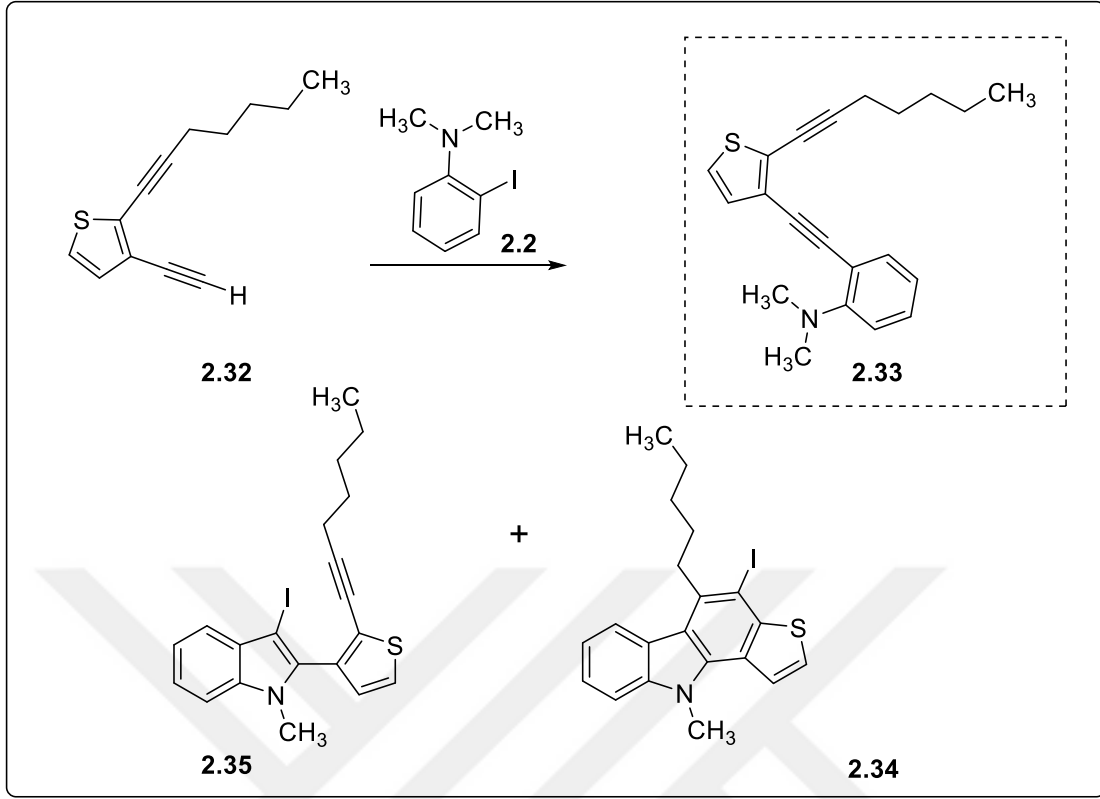
((2-(Hept-1-in-1-il)tiyofen-3-il)ethinin)trimetilsilan (1.8214, 500 mg) MeOH (20 mL) K₂CO₃ (5.4644 mmol, 754.2 mg), Prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/9 çözücü sistemi ile saflaştırılır; 341 mg, % 95 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.32-1.38 (2H, m), 1.41-1.47 (2H, m), 2.46-2.50 (t, *J* = 7.00 Hz, 2H), 3.25 (1H, s), 6.97-6.99 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.05-7.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.98, 19.85, 22.20, 28.17, 31.00, 72.59, 78.13, 80.29, 99.51, 124.28, 124.63, 128.82, 129.53.



Şekil 2.20. 3-Etini-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen sentezi.

3.2.25 4-İyodo-10-metil-5-pentil-10H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol

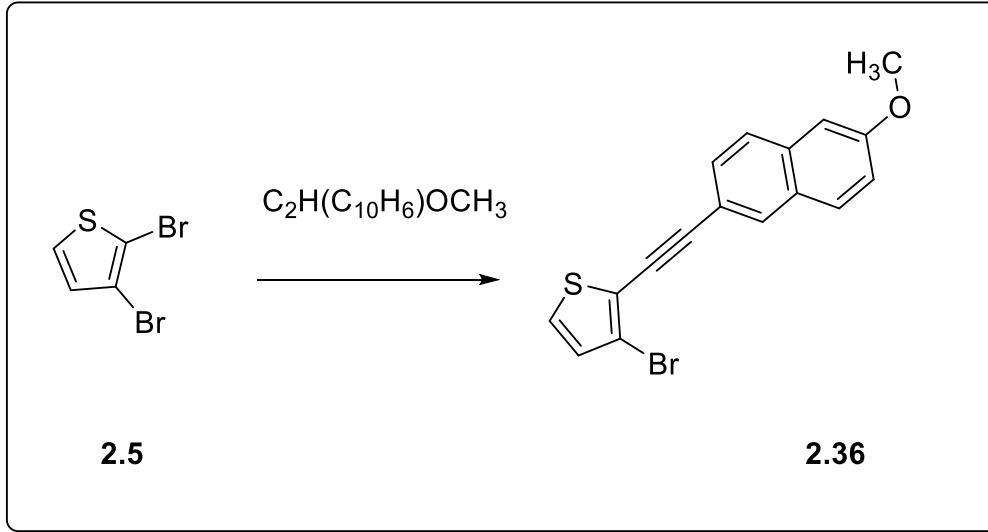
3-Etini-2-(hept-1-in-1-il)tiyofen (1.3367 mmol, 270 mg) ve *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1.3367 mmol, 330.3 mg) Et₃N (3 mL) ve DMF (7 mL) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.6683 mmol, 47 mg), CuI (0.6683 mmol, 12.7 mg) 2. Kısım için 50 mL DCM 3 kat I₂ Prosedür D kullanılarak hekzan/EtoAc 20/1 çözücü sistemi ile saflaştırılır (Şekil 2.21). Yan ürün **2.34** no'lu bileşik %40 (228 mg) ve ana ürün **2.35** no'lu bileşik %5 (20 mg) verim ile elde edilir (Şekil 2.10). **Ana ürün (2.35)** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97-1.00 (t, *J* = 14.7 Hz, 3H), 1.45-1.51 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 3.44-3.48 (t, *J* = 16.9 Hz, 2H), 4.13 (3H, s), 7.33-7.35 (1H, m), 7.46-7.53 (3H, m), 8.09-8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.18-8.20 (1H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.18, 22.62, 28.59, 32.05, 32.20, 83.52, 108.69, 117.20, 119.72, 121.90, 121.96, 121.98, 122.27, 124.24, 124.60, 136.08, 137.98, 139.83, 146.47.



Şekil 2.211. 4-İyodo-10-metil-5-pentil-10H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol sentezi.

3.2.26 3-Bromo-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etininl)tiyofen Sentezi

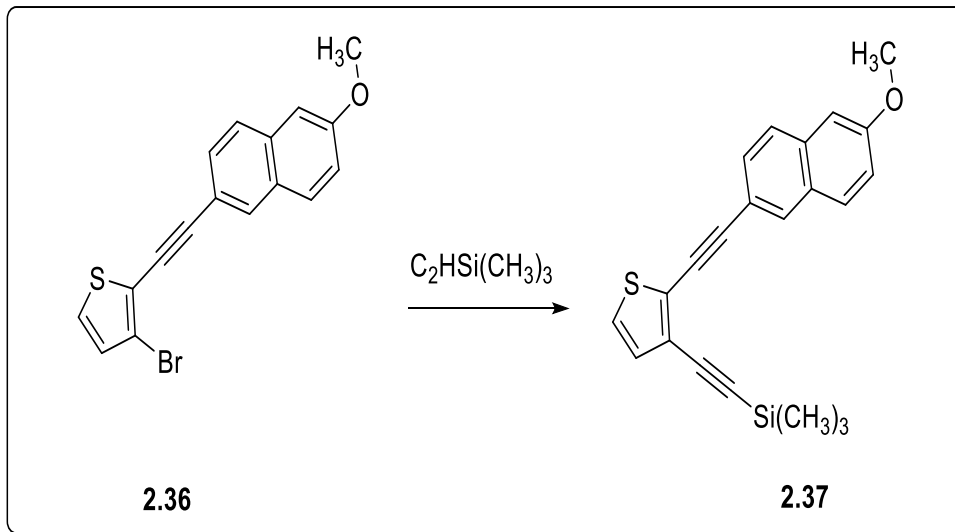
2,3-Dibromotiyofen (2.245mmol, 544 mg), Et₃N (10 mL) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0898 mmol, 63 mg), 2-ethinil-6-metoksinaftalen (2.47 mmol, 450 mg), CuI (0.1347 mmol, 25.6 mg) Prosedür A ile hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 448mg %58 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.22). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (3H, s), 7.06-7.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.16-7.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.24 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.27-7.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.61-7.63 (q, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.75-7.79 (t, *J* = 16.6 Hz, 2H) 8.06-8.07 (d, *J* = 1 Hz, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 55.43, 80.80, 115.97, 117.45, 119.63, 121.23, 126.97, 127.00, 128.49, 128.77, 129.53, 130.21, 131.51, 134.48, 158.61.



Şekil 2.12. 3-Bromo-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinin)tiyofen sentezi.

3.2.27 ((2-((6-Metoksinaftalen-2-il)etinin)tiyofen-3-il)etinin)trimetilsilan Sentezi

3-Bromo-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinin)tiyofen (1.16 mmol, 400 mg) alınır ve 1,4 dioksan (5 mL), $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (0.1165 mmol, 44.7 mg), CuI (0,1165 mmol, 22.18 mg) eklenir. TMSA (2.33 mmol, 228.9 mg) DİPA(7.8155 mmol, 790.5 mg) ile (t-But) $_3P$ (0.2230 mmol, 45.8 mg) Prosedür B kullanılarak EtOAs/hekzan 1/19 ile saflaştırılır 374 mg, % 89 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.23.)

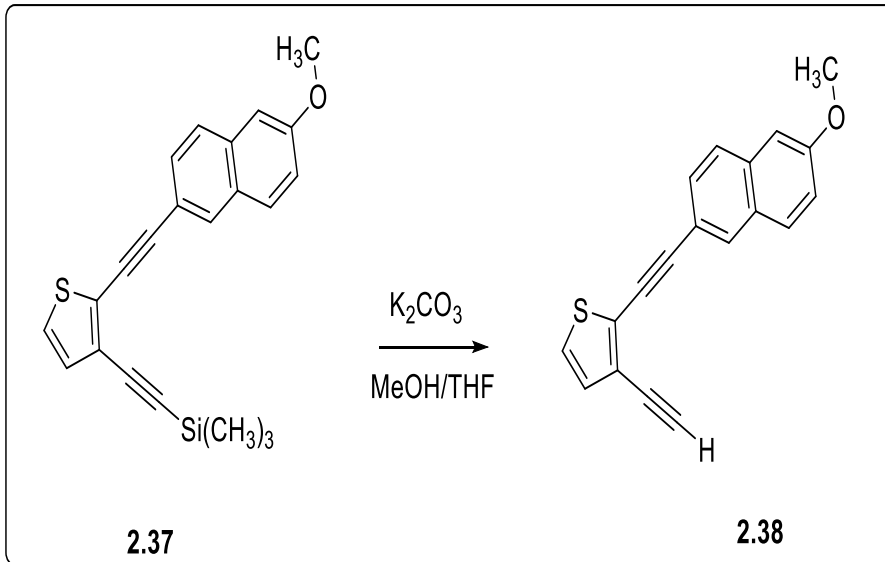


Şekil 2.23. ((2-((6-Metoksinaftalen-2-il)etinin)tiyofen-3-il)etinin)trimetilsilan sentezi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.34 (9H, s), 3.95 (3H, s), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.55-7.58 (1H, q, $J = 8.4$ Hz), 7.72-7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01-8.02 (1H, d, $J = 1$ Hz). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.10, 55.40, 81.69, 98.40, 98.89, 99.15, 105.92, 117.77, 119.55, 125.65, 126.58, 126.91, 121.71, 128.49, 128.72, 129.44, 129.63, 131.38, 134.35, 158.53.

3.2.28 3-Etinil-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen

((2-((6-Metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen-3-il)etinil)trimetilsilan (0.9124 mmol, 329 mg), MeOH (10 mL) THF (10 mL), K_2CO_3 (2.7374 mmol, 378.1 mg), Prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/9 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. 260 mg, % 99 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.24). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (1H, s), 3.96 (3H, s), 7.13-7.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.15-16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.21-7.24 (2H, m), 7.60-7.63 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73-7.77 (t, $J = 16.6$ Hz, 2H), 8.05-8.06 (1H, b). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 55.40, 78.19, 81.23, 81.32, 98.37, 105.95, 117.55, 119.59, 125.16, 125.95, 126.96, 128.09, 128.48, 128.87, 129.53, 129.99, 131.56, 134.47, 158.60.

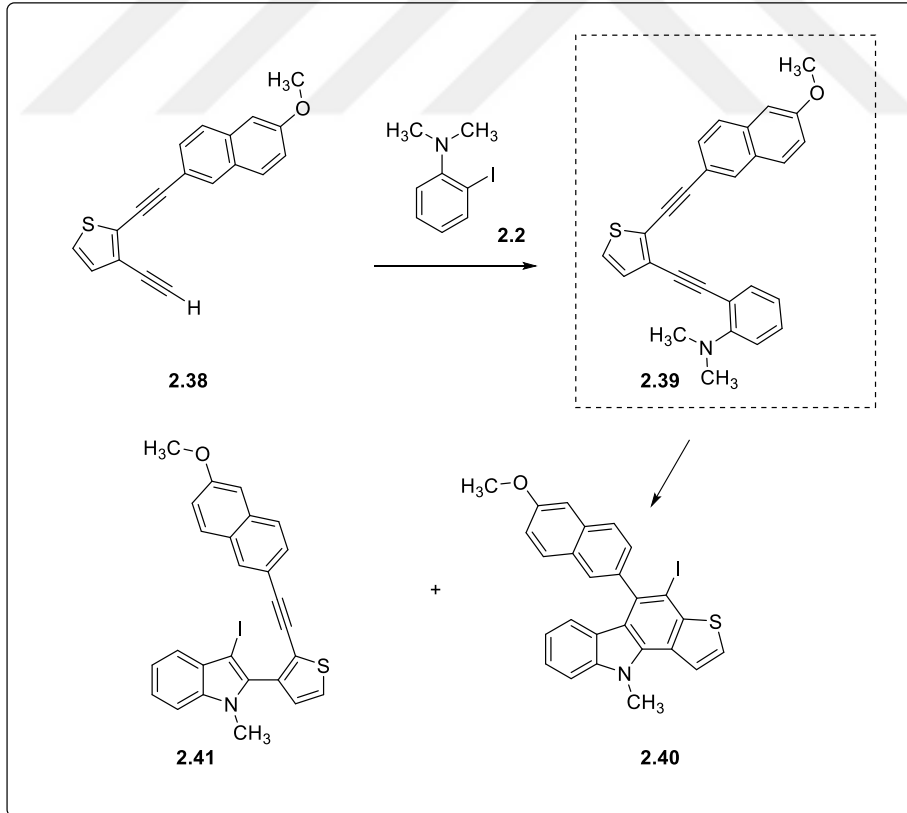


Şekil 2.24. 3-Etinil-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etinil)tiyofen sentezi.

3.2.29 4-İyodo-5-(6-metoksinaftalen-2-il)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol

Sentezi

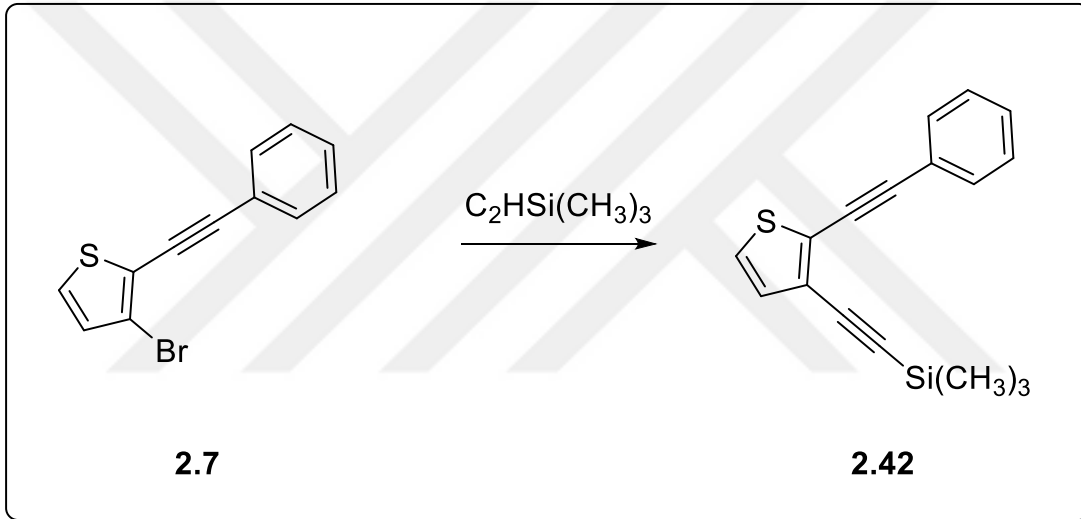
3-Etini-2-((6-metoksinaftalen-2-il)etini)tiyofen (0.8568 mmol, 247 mg) ve *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (0.8568mmol, 211.7 mg) Et_3N (3 mL), DMF (7 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.0428 mmol, 47 mg), CuI (0.0428 mmol, 8.2 mg) Prosedür D kullanılarak hekzan/EtoAc 9/1 çözücü sistemi kullanılarak flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılır (Şekil 2.25). 2.41 nolu bileşiğinin ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.05 (d J= 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd J= 11, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d J= 5.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.40 (d J= 5.2 Hz, 1H), 7.55 (dt J= 8, 0.8 Hz 1H), 7.58, 7.64 (m, 3H), 7.79 (d J = 0.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 32.18, 55.34, 60.20, 81.96, 97.36, 105.76, 109.85, 117.31, 119.46, 120.63, 121.46, 123.03, 123.89, 126.17, 126.81, 128.39, 130.10, 130.50, 131.22, 134.27, 135.09, 136.33, 137.89, 158.43.



Şekil 2.25. 4-İyodo-5-(6-metoksinaftalen-2-il)-10-metil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol sentezi.

3.2.30 Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinin)silan Sentezi

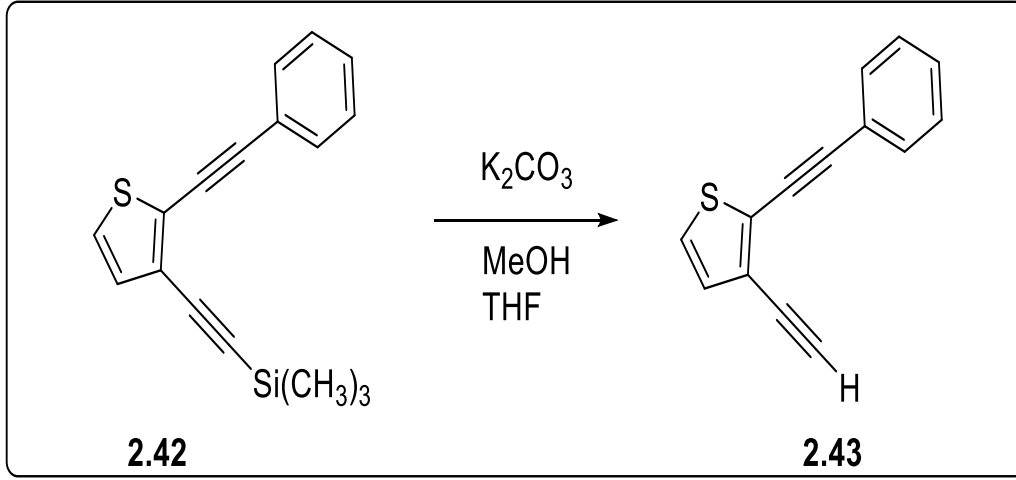
3-Bromo-2-(feniletinil)tiyofen (2.75 mmol, 580 mg), 1,4 dioksan (5 mL) Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.17 mmol, 52.2 mg), CuI (0.17 mmol, 25.9 mg) TMSA (3.3 mmol, 259.7 mg) DİPA (13.7 mmol, 1111 mg) ile (t-But)₃P (0.33 mmol, 53.5 mg) Prosedür B kullanılarak sadece hekzan ile kullanılarak flaş kolon kromatografisi saflaştırılır 440 mg, % 72 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.26) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.32 (9H, s), 7.04-7.06 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.37-7.38 (3H, m), 7.55-7.57 (2H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04, 81.92, 97.60, 98.91, 98.98, 112.85, 125.87, 126.70, 127.37, 128.39, 128.61, 129.60, 131.47.



Şekil 2.26. Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinin)silan sentezi.

3.2.31 3-Etinil-2-(feniletinil)tiyofen Sentezi

Trimetil((2-(feniletinil)tiyofen-3-il)etinin)silan (1.42 mmol, 400 mg), MeOH (20 mL) THF (10 mL), K₂CO₃ (4.28 mmol, 591.4 mg), Prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/100 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır mg, % 99 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.27). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.33 (1H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (3H, m), 7.51-7.59 (2H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 77.95, 81.26, 81.42, 122.58, 125.29, 126.07, 127.67, 128.36, 128.75, 129.87, 13160.



Şekil 2.27. 3-Etini-2-(feniletini)tiyofen sentezi.

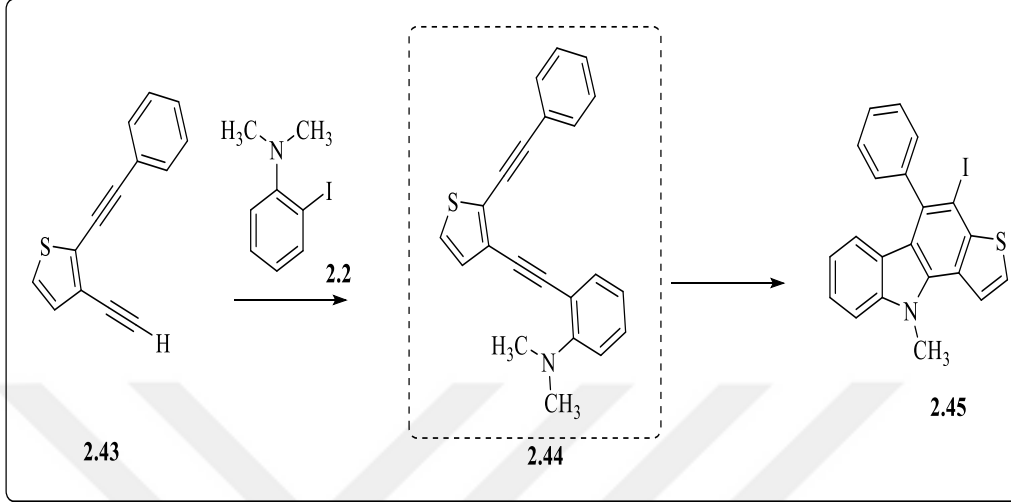
3.2.32 4-İyodo-10-metill-5-fenil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi

İlk kısım da 3-etinil-2-(feniletinil)tiyofen (1.1043 mmol, 230 mg) *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1.1043 mmol, 272.9 mg) Et_3N (3 mL), DMF (7 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.0551 mmol, 47 mg), CuI (0.0551 mmol, 10.5 mg) 2. kısım için DCM (50 mL) ve 3 kat I_2 ile Prosedür D kullanılarak hekzan çözücü sistemi ile saflaştırılır. ve 341 mg % 71 verim olarak elde edilir (Şekil 2.28). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.24 (3H, s), 6.59-6.61 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.36-7.45 (4H, m), 7.59-7.62 (4H, m), 8.30-8.32 (1H, m). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 32.09, 82.52, 108.43, 118.49, 119.39, 121.75, 121.86, 122.47, 122.98, 124.94, 125.23, 128.15, 128.74, 129.58, 135.71, 138.74, 139.91, 143.47, 145.75

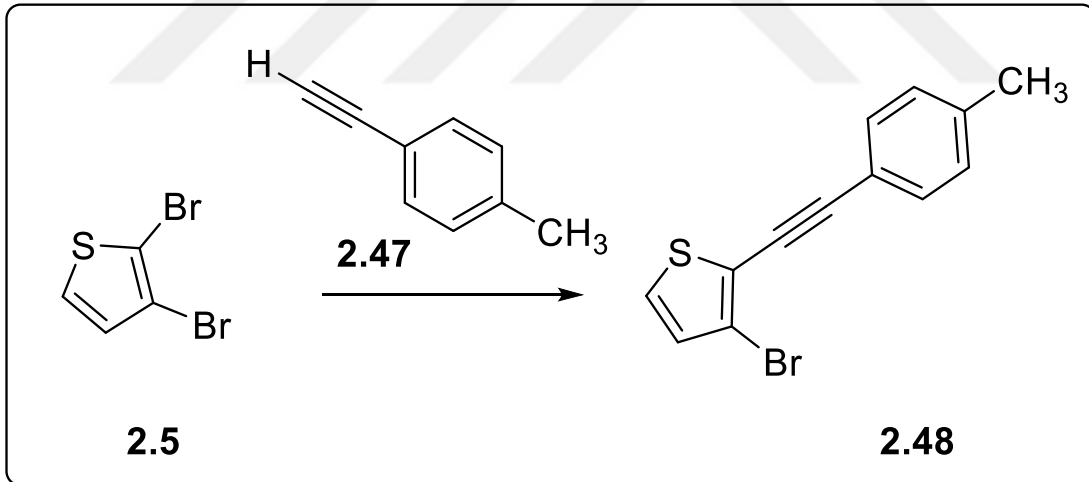
3.2.33 3-Bromo-2-(p-tolilethinil)tiyofen Sentezi

2,3-Dibromotiyoferen (4.6 mmol, 1113.2 mg), Et_3N (10 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.15 mmol, 105.3 mg), p-tolilethinil (4.6 mmol, 534.3 mg), CuI (0.28 mmol, 53.4 mg) prosedür A ile hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 878.2 mg %69 verim ile ürün elde edilir. (Şekil 2.29.). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (3H, s), 6.99-7.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (3H, m), 7.46-7.49 (2H,

m). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 21.62, 80.46, 97.33, 115.83, 119.48, 121.13, 126.85, 129.21, 130.10, 131.49, 139.07



Şekil 2.28. 4-İyodo-10-metill-5-fenil-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol sentezi.

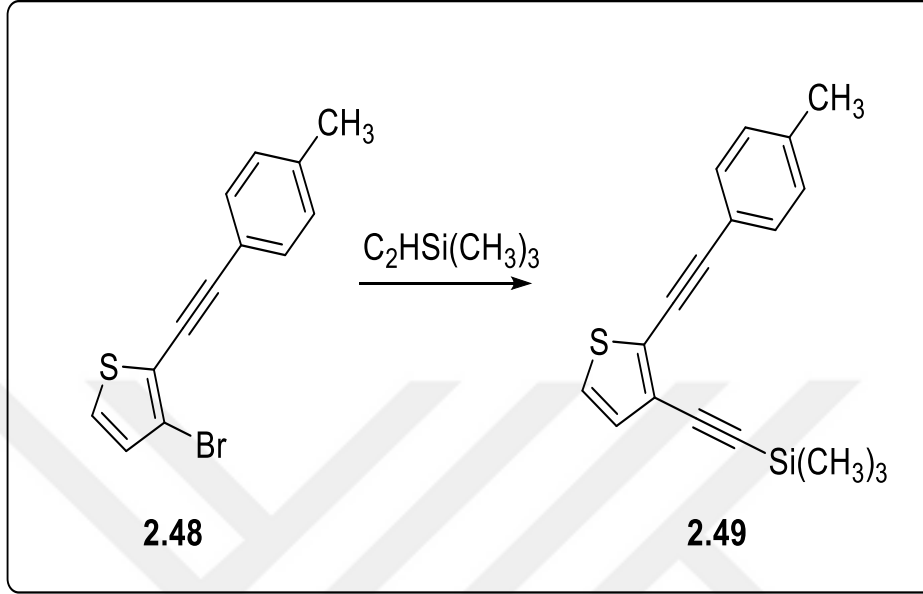


Şekil 2.29. 3-Bromo-2-(p-tolilethiril)tiyofen sentezi.

3.2.34 Trimetil((2-(p-toliletinil)tiyofen-3-il)etinin)silan Sentezi

3-Bromo-2-(p-toliletinil)tiyofen (2.3451 mmol, 650 mg), 1,4 dioksan (15 mL) $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (0.2345 mmol, 90.2 mg), CuI (0.2345 mmol, 44.7 mg) TMSA (3.5176 mmol, 346.6 mg) DİPA(16.41 mmol, 1665.8 mg) ile (t-But) $_3\text{P}$ (0.4690 mmol, 95.2 mg)

Prosedür B kullanılarak sadece hekzan ile saflaştırılır 591.7 mg, % 86 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.30).

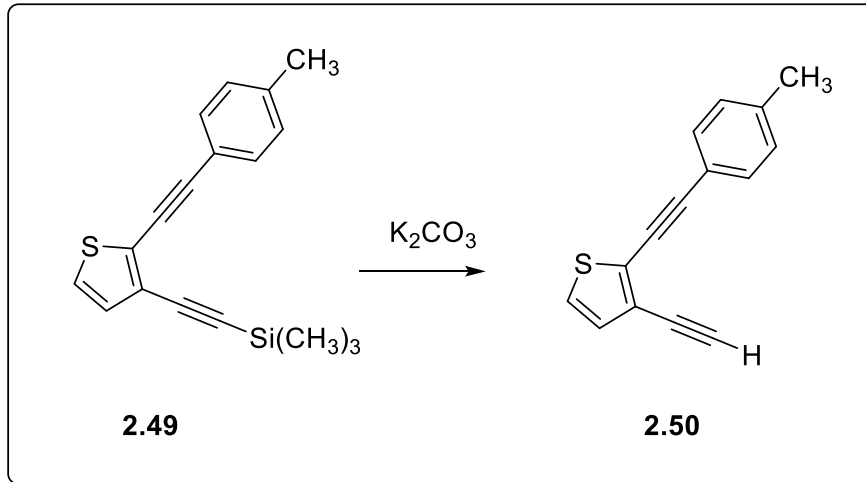


Şekil 2.30. Trimetil((2-(p-toliletinil)tiyofen-3-il)etini)silan sentezi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.29 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01-7.03 (1H, m), 7.13-7.18 (3H, m), 7.42-7.45 (2H, m). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03, 21.57, 81.27, 97.87, 98.74, 99.05, 119.77, 125.56, 126.40, 127.68, 129.15, 129.53, 131.38, 138.83.

3.2.35 3-Etinil-2-(p-toliletinil)tiyofen Sentezi

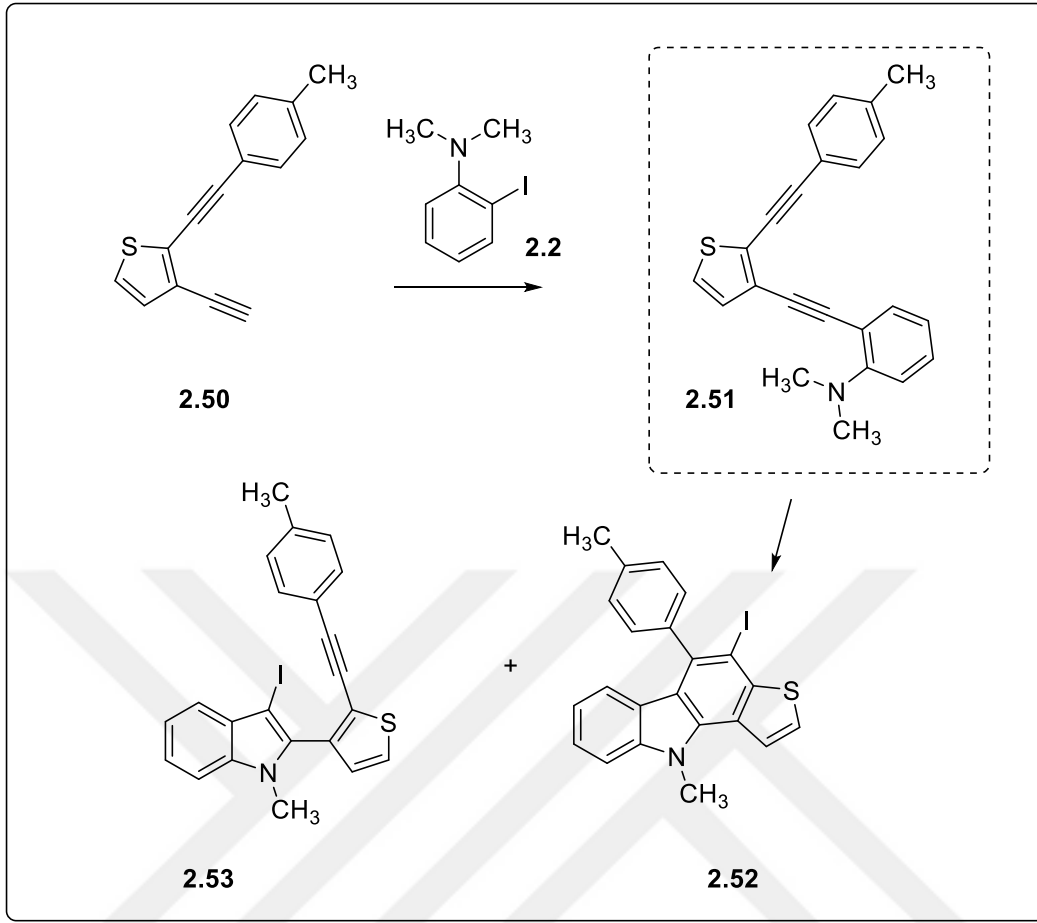
Trimetil((2-(p-toliletinil)tiyofen-3-il)etini)silan (1.75 mmol, 516 mg), MeOH (20 mL), K_2CO_3 (5.26 mmol, 726 mg), Prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/100çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır 371.1 mg % 95 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.31). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.34 (1H, s), 7.05-7.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.15-7.17 (3H, m), 7.44-7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 21.57, 78.01, 80.78, 81.07, 97.79, 119.55, 125.00, 125.76, 128.00, 129.13, 129.84, 131.53, 138.99.



Şekil 2.31. 3-Etiniil-2-(p-toliletinil)tiyofen sentezi.

3.2.36 4-İyodo-10-metil-5-(p-tolil)-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi

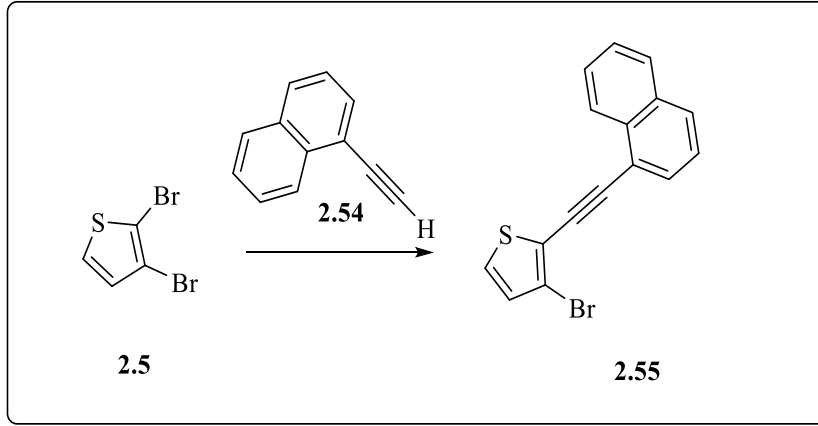
3-Etiniil-2-(p-toliletinil)tiyofen (1.5294 mmol, 340.3 mg) *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1.5094 mmol, 378.3 mg) Et_3N (3 mL), DMF (7 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.0765 mmol, 53.7 mg), CuI (0.07651 mmol, 14.5 mg) 2. Kısım için DCM (50 mL) ve 3 kat I_2 ile Prosedür D kullanılarak hekzan çözücü sistemi ile saflaştırılır. Yan ürün (2.53) 106 mg % 48 ve ana ürün (2.52) 24.7 mg % 4 olarak elde edilir (Şekil 2.32). Yan ürün 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.08-7.11 (2H, m), 7.20-7.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (3H, m), 7.35-7.37 (2H, m), 7.39-7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56-7.58 (1H, m). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 21.59, 32.17, 60.21, 81.71, 96.93, 109.87, 119.43, 120.66, 121.47, 123.05, 123.90, 126.16, 129.13, 130.11, 130.52, 131.31, 135.06, 136.33, 137.91, 138.93. Ana ürün 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (3H, s), 4.24 (3H, s), 6.67-6.68 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 6.94-6.98 (1H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 7.37-7.45 (4H, m), 7.60-7.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.30-8.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 21.61, 32.08, 82.64, 108.38, 118.59, 119.35, 121.85, 122.58, 122.91, 124.89, 125.14, 128.21, 129.37, 129.44, 135.72, 137.81, 138.84, 139.90, 140.50, 145.75.



Şekil 2.32. 4-İyodo-10-metil-5-(p-tolil)-10H-tiyeno[3,2-*a*]karbazol sentezi.

3.2.37 3-Bromo-2-(naftalen-1-il)tiyofen Sentezi

2,3-Dibromotiyofen (2.4793 mmol, 600 mg), Et₃N (10 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0808 mmol, 56.8 mg) naftaleninil (2.4793 mmol, 377.4 mg), CuI (0.1519mmol, 28.7 mg) Prosedür A ile hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma işlemi sonucunda 294.6 mg %38 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.13) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26-7.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.49 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 85.86, 95.38, 116.33, 120.20, 121.06, 125.25, 126.29, 126.59, 127.07, 127.23, 128.33, 129.32, 130.22, 130.51, 132.97, 133.17.



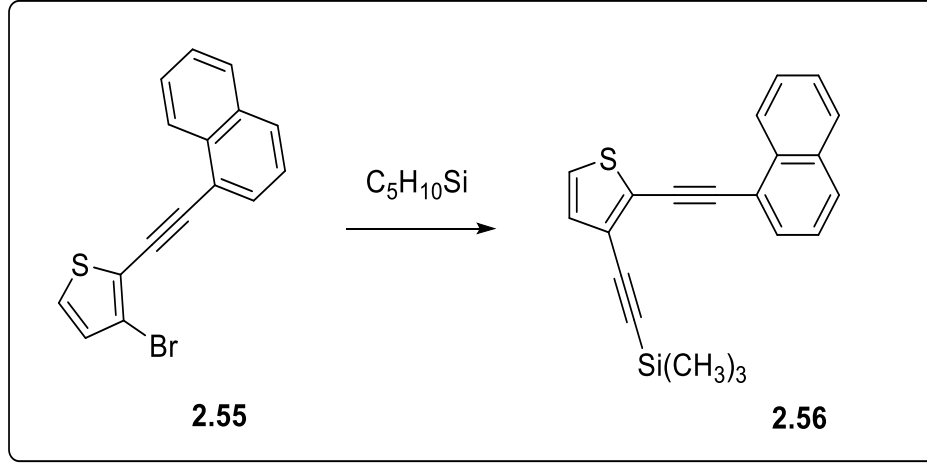
Şekil 2.33. 3-Bromo-2-(naftalen-1-il)tiyofen sentezi.

3.2.38 Trimetil((2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan Sentezi

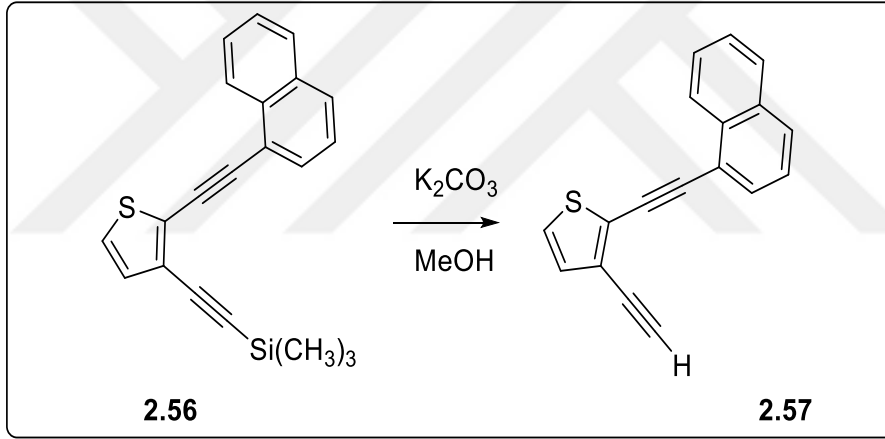
3-Bromo-2-(naftalen-1-il)tiyofen (0.7662 mmol, 240 mg), 1,4 dioksan (5 mL) Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.0763 mmol, 29.3 mg), CuI (0.0763 mmol, 14.6 mg) TMSA (1.5271 mmol, 150 mg) DİPA(5.3436 mmol, 542.8 mg) ile (t-But)₃P (0.1532 mmol, 40.5 mg) Prosedür B kullanılarak sadece hekzan ile saflaştırılır 250 mg, % 99 verim ile ürün elde edilir (Şekil 2.34). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (9H, s), 7.11-7.12 (1H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.79-7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86-7.90 (2H, m), 7.54-7.56 (1H, m). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.15, 86.70, 95.86, 98.96, 99.19, 120.51, 125.29, 126.09, 126.35, 126.55, 127.02, 127.33, 128.33, 129.20, 129.99, 130.58, 132.89, 133.19.

3.2.39 3-Etinil-2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen Sentezi

Trimetil((2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen-3-il)etinil)silan (06051 mmol, 200 mg), MeOH (20 mL), K₂CO₃ (1.8153 mmol, 252.4 mg), Prosedür C kullanılarak EtoAs/hekzan 1/100 çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır 98 mg, % 150 verim ile malzeme elde edilir (Şekil 2.35). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.44 (1H, s), 7.11-7.13 (1H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 7.85-7.87 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.53-8.56 (1H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 78.30, 81.36, 86.32, 95.82, 120.29, 125.23, 125.49, 126.14, 126.37, 126.52, 126.89, 127.93, 128.29, 128.79, 129.26, 129.94, 130.45, 130.87, 132.95, 133.14



Şekil 2.34. Trimetil((2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen-3-iletinil)silan sentezi.

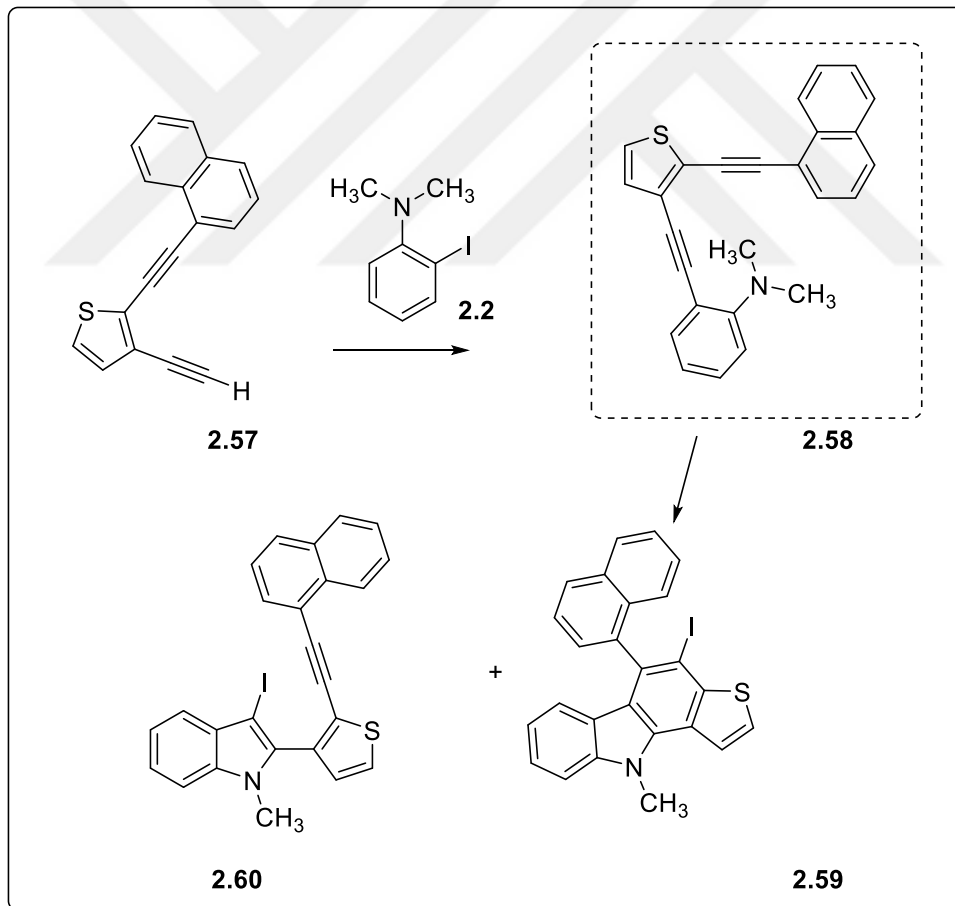


Şekil 2.35. 3-Etinil-2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen sentezi.

3.2.40 4-İyodo-10-metil-5-(naftalen-2-il)-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi

3-Ethinil-2-(naftalen-1-iletinil)tiyofen (0.6580 mmol, 170 mg) *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (0.6580 mmol, 162.7 mg) Et_3N (3 mL), DMF (7 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.0329 mmol, 23.1 mg), CuI (0.0329 mmol, 6.7 mg) 2. Kısım için DCM (50 mL) ve 3 kat I_2 ile Prosedür D kullanılarak hekzan çözücü sistemi ile saflaştırılır. Yan ürün (**2.60**) 38.5 mg %12 ve ana ürün (2.59) 31 mg %10 olarak elde edilir (Şekil 2.36). Yan ürün ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.7 (2H, s), 6.75-6.79 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.32-7.42 (5H,

m), 7.45-7.46 (1H, m), 7.49-7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (2H, m), 7.74-7.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 32.11, 60.48, 87.07, 95.08, 109.99, 120.05, 120.82, 121.45, 123.23, 124.02, 125.11, 125.80, 126.44, 126.57, 127.03, 128.08, 129.07, 129.82, 130.01, 130.48, 132.79, 132.92, 136.09, 136.35, 138.05. Ana ürün ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (3H,s), 6.16-6.18 (1H, d $J = 8.1$), 6.72-6.76 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.33-7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40-7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65-7.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.68-7.72 (1H, m), 8.00-8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.10-8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.37-8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 32.12, 83.58, 108.36, 119.27, 119.49, 121.59, 121.95, 122.22, 132.22, 124.88, 125.37, 125.70, 125.79, 126.14, 126.39, 127.47, 128.26, 128.55, 131.71, 133.69, 135.77, 136.82, 139.90, 140.96, 145.91.

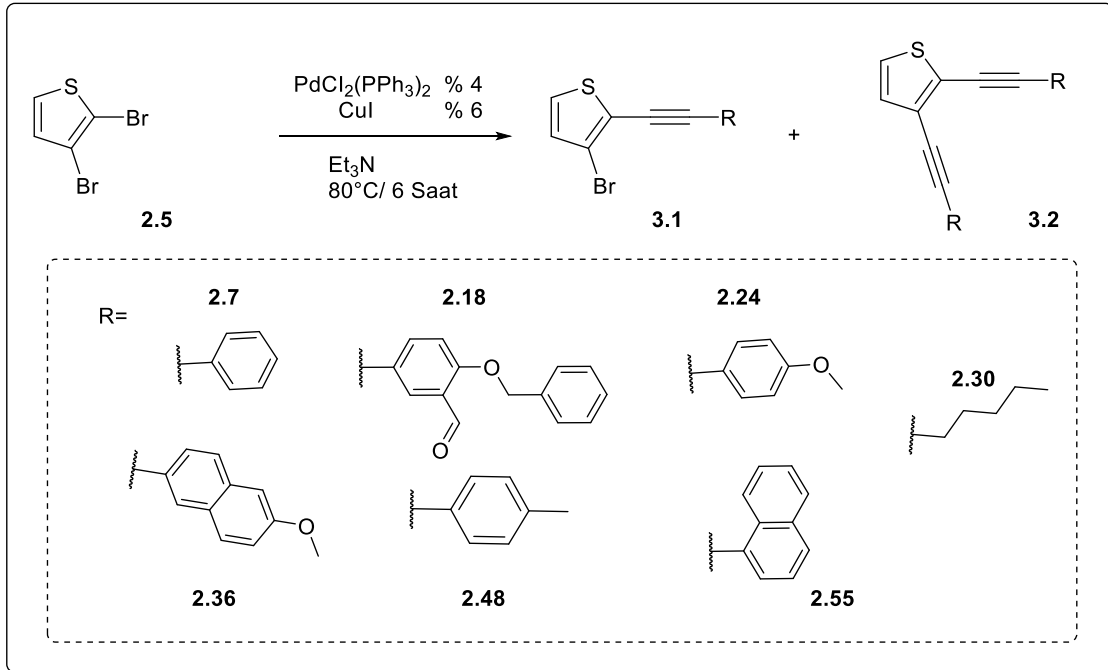


Şekil 2.36. 4-İyodo-10-metil-5-(naftalen-2-il)-10H-tiyeno[3,2-a]karbazol Sentezi.

4. BULGULAR

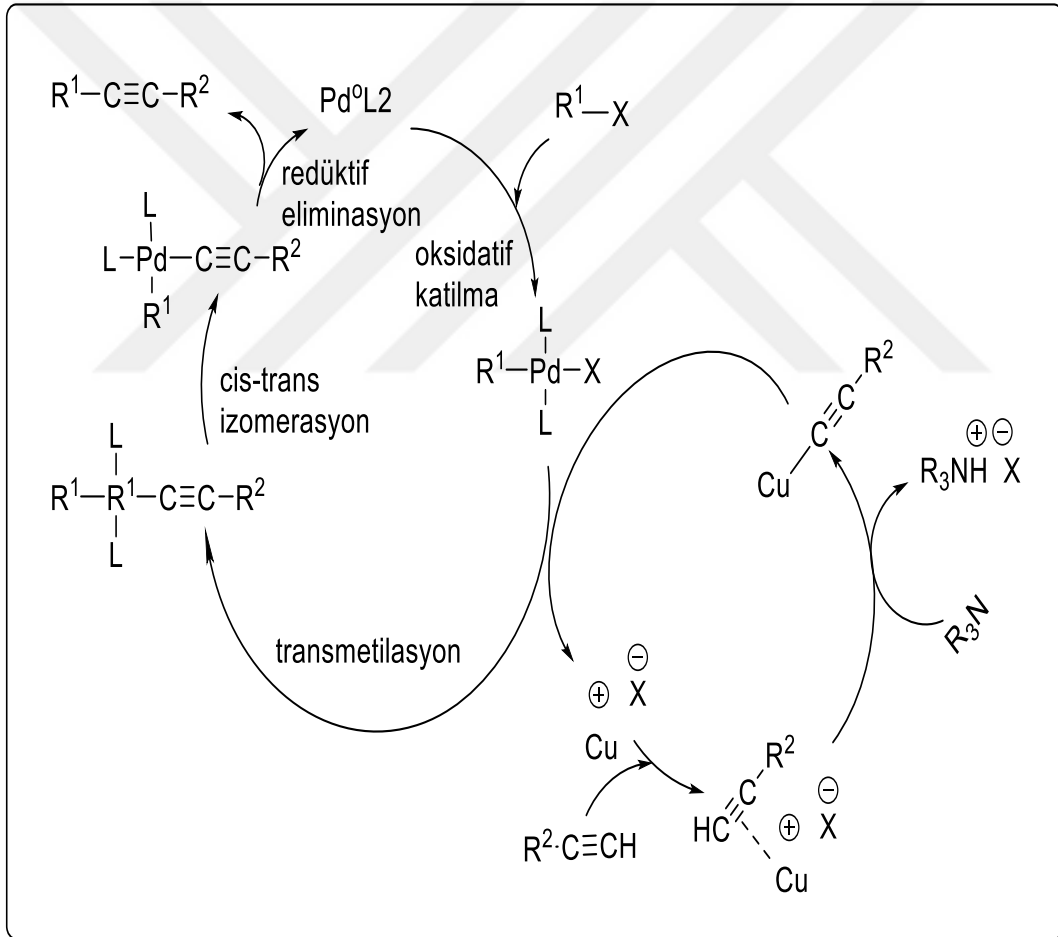
4.1. 3-Bromo-2-((R)-etinil)tiyofenen Sentezi

2,3-Dibromotiyoferen yapısında bulunan 2 brom sayesinde kolaylıkla kenetlenme tepkimelerine sokulabilmektedir. Ancak tiyofen yapısı ve reaktifitesi düşünüldüğünde 2 ve 5 konumundan hızlı bir şekilde tepkimeye girmektedir. Bu molekülde benzer şekilde 2 konumundan yapıya asetil-R- bağlanabilmektedir. Yapılan literatüre araştırmasına göre 2 konumundan oldukça yüksek verim ile Sonogashira kenetlenme tepkimesi verir iken 3 konumundan bunun tersine çok çok yavaş veya hiç tepkime vermemektedir. Bu kenetlenme tepkimesi için $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI ortamında tiyofenin 2 konumuna katılması yüksek bir verim ile elde edilmiştir. Bu tepkime sonucunda ayrıca tiyofenin 3 konumunda katılma elde edildi. Böylece tiyofenin 2 ve 3 konumunun her ikisine bağlı yapıda katılma ürünleri elde edilmiştir (Şekil 3.1). Ayrıntılı reaksiyon koşulları prosedür A da verildiği gibidir.



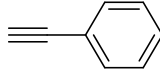
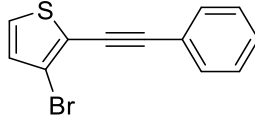
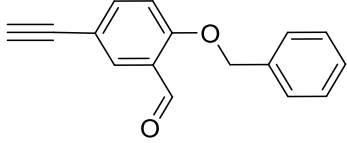
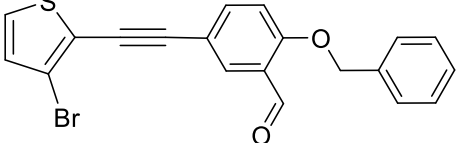
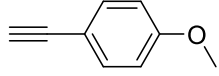
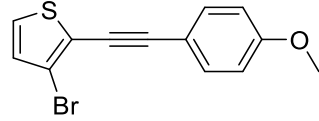
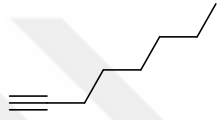
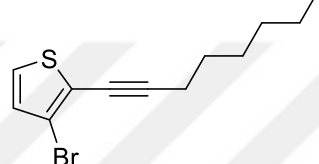
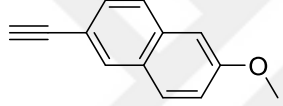
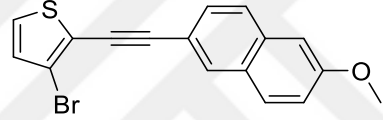
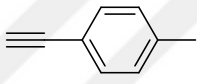
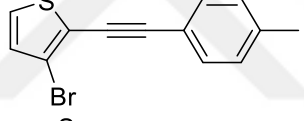
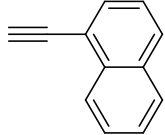
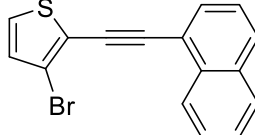
Şekil 3.1. 3-Bromo-2-((R)-etinil)tiyofenen Sentezi.

Hedeflenen [3,2-*a*]karbazol türevlerini sentezlemek için sonogashira kenetlenme tepkimesi kullanılarak Şekilde 3.1 de görüldüğü üzere 2,3-dibromo tiyofen den başlayarak 2-R etinil tiyofen türevleri literatürde benzerlerinin olduğu üzere 2.30 nolu alifatik bileşik %30 gibi bir verimle sentezlendi. Ve diğer türevlerin verimleri ise genel olarak 2.7 : %91, 2.18: %49, 2.24: %73, 2.36 %58, 2.48: %69 ve 2.55 nolu bileşik %38 gibi iyi bir verim ile ara ürünler sentezlenmiştir. Aynı zamanda Çizelge 4.1 de deney koşullarının yer aldığı tablo verilmiştir. Bu çalışmaların genel olarak sonogashira kenetlenme tepkimesi kullanılmıştır. Aynı zamanda Sonogashira kenetlenme tepkimesinin mekanizması Şekil 3.2 de genel hatlarıyla verilmiştir.



Şekil 3.2. Sonogashira kenetlenme tepkimesinin mekanizması.

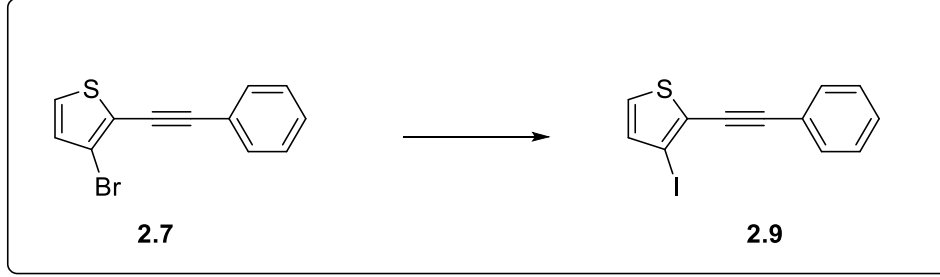
Çizelge 4.1. 3-Bromo-2-((R)-etinin)tiyofen sentezinin sonuçları

	Reaktant	Ürün	Verim %
1			91
2			49
3			73
4			49
5			58
6			69
7			38

3.2. 2-Etinil-N,N-dimetilanilin ile 3-Bromo-2-(Feniletinil)tiyofen ile başlangıç maddesi sentezi

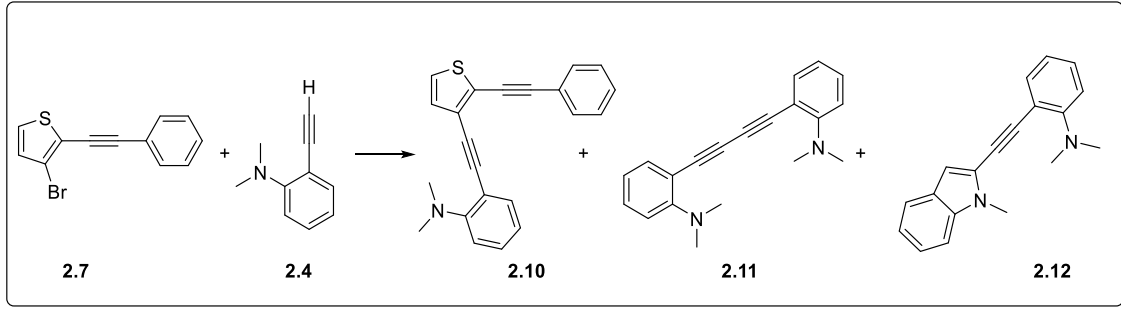
Tepkime sonunda yalnızca self kenetlenme ürünü olduğu çok farklı denemeler sonunda elde edilmiştir. Ayrıca literatür de brom ile iyot yer değiştirme tepkimesi de söz konusudur. Böylece 3 konumu daha aktif hale getirilmektedir (Şekil 3.3). Brom ile iyot arasında yer değiştirme tepkimesi için çok güçlü bir baz olan fenil lityum (PhLi) kullanılmıştır. İlk olarak -76°C de tepkime ortamına fenillityum eklenmiş, daha sonra

üzerine moeküler iyot eklenerek yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Tepkime sonunda 2.9 izol edilerek kullanılmıştır.



Şekil 3.3. 2.9 Nolu bileşiğin eldesi.

2-Etinil-*N,N*-dimetilanilin 2.4 ile 2.7 nolu bileşiği arasında Sonogashira kenetlenme tepkimesi gerçekleştirildi tiyofenin 3-konumundan Sonogashira tepkimesinin %10 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ve %10 CuI katalizör sistemi kullanıldı. THF içerisinde ve diisopropilamin bazık ortamında %15 PPh_3 tepkime 24 saat süre ile geri soğutucu altında gerçekleştirilen tepkime sonucunda tek ürün (2.12) olarak bir ürün alındı. Ancak tepkime sonucunda hedeflenen ürün yerine alkin bileşiğinin self-kenetlenmesi ve daha sonra halkalaşması ile oluşan indol türevi oluştuğu bulundu. Sentezlenen bileşik %89 gibi oldukça yüksek bir verim ile elde edilmiştir. Bu bileşiğin bir benzeri literatürde yoktur. Bu yönüyle elde edilen bu bileşik oldukça önemli bir ara ürün olabilir. (Şekil 3.4). Daha sonra çok farklı deneysel koşullarda istenilen başlangıç maddesinin sentezi için çalışmalar yapıldı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2. de verilmiştir. Çizelge 4.2 de da görüldüğü gibi istenilen ara ürün oluşumu oldukça uzun sürede ve düşük verimler ile oluşmaktadır. Ancak Çizelge 4.2 No:6 da %46 gibi bir verim ile istediğimiz maddeyi elde etmeyi başardık (2.10) diisopropilamin bazık ortamında %15 PPh_3 tepkime 24 saat süre ile reflaks sisteminde gerçekleştirilen tepkime sonucunda tek ürün olarak bir ürün alındı.



Şekil 3.4. 2-Etini-N,N-dimetilanilin ile 3-Bromo-2-(feniletini)tiyo fen arasındaki tepkimeler.

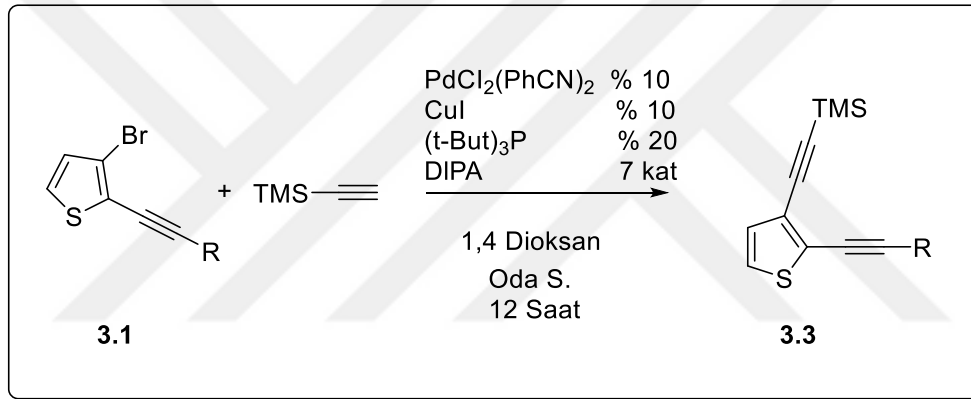
Çizelge 4.2. 2-Etini-N,N-dimetilanilin ile 3-bromo-2-(feniletini)tiyofenden arasındaki optimizasyon tablosu

	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık	Zaman	%	%	%
					2.10	2.11	2.12
1	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %10	THF 5 mL	OS+15	48(saat)	---	---	89
	CuI %5	Diizopropilamin	S. sonra				
	PPh ₃ %15	1.5 mL	reflaks				
2	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %10	1,4 dioksan	OS	72	15	---	---
	CuI %10	5 mL					
	(t-but) ₃ P %15	Diizopropilamin					
3	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %10	1,4 dioksan	OS	148	---	---	---
	CuI %10	5 mL					
	(t-but) ₃ P %20	Diizopropilamin					
4	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %10	1,4 dioksan	OS	72	15	---	---
	CuI %10	5 mL					
	(t-but) ₃ P %15	Diizopropilamin					
5	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %5	1,4 dioksan	OS	120	14	---	---
	CuI %5	5 mL					
	(t-but) ₃ P %10	Diizopropilamin					
6	Pd(PhCN)₂Cl₂%5	1,4 dioksan 5 mL	OS	48	46	---	---
	CuI %5	Diizopropilam					
	(t-But)₃P %10	4 kat					
7	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %20	Trietilamin	OS	48	---	---	---
	CuI %20						
	(t-but) ₃ P %10						

Çizelge 4.3'nin devamı

8	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %5.5	1,4 dioksan	OS	12	---	58	----
	CuI %5.5	5 mL					
	(t-but) ₃ P %11	Diizopropilami					
		4 kat					
9	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ %10	1,4 dioksan 5 mL	OS	12	---	---	----
	CuI %10	Diizopropilami					
	(t-but) ₃ P %20	6 kat					

3.3. 3-Trietinilsilan-2-((R)etinil)tiyofen Sentezi

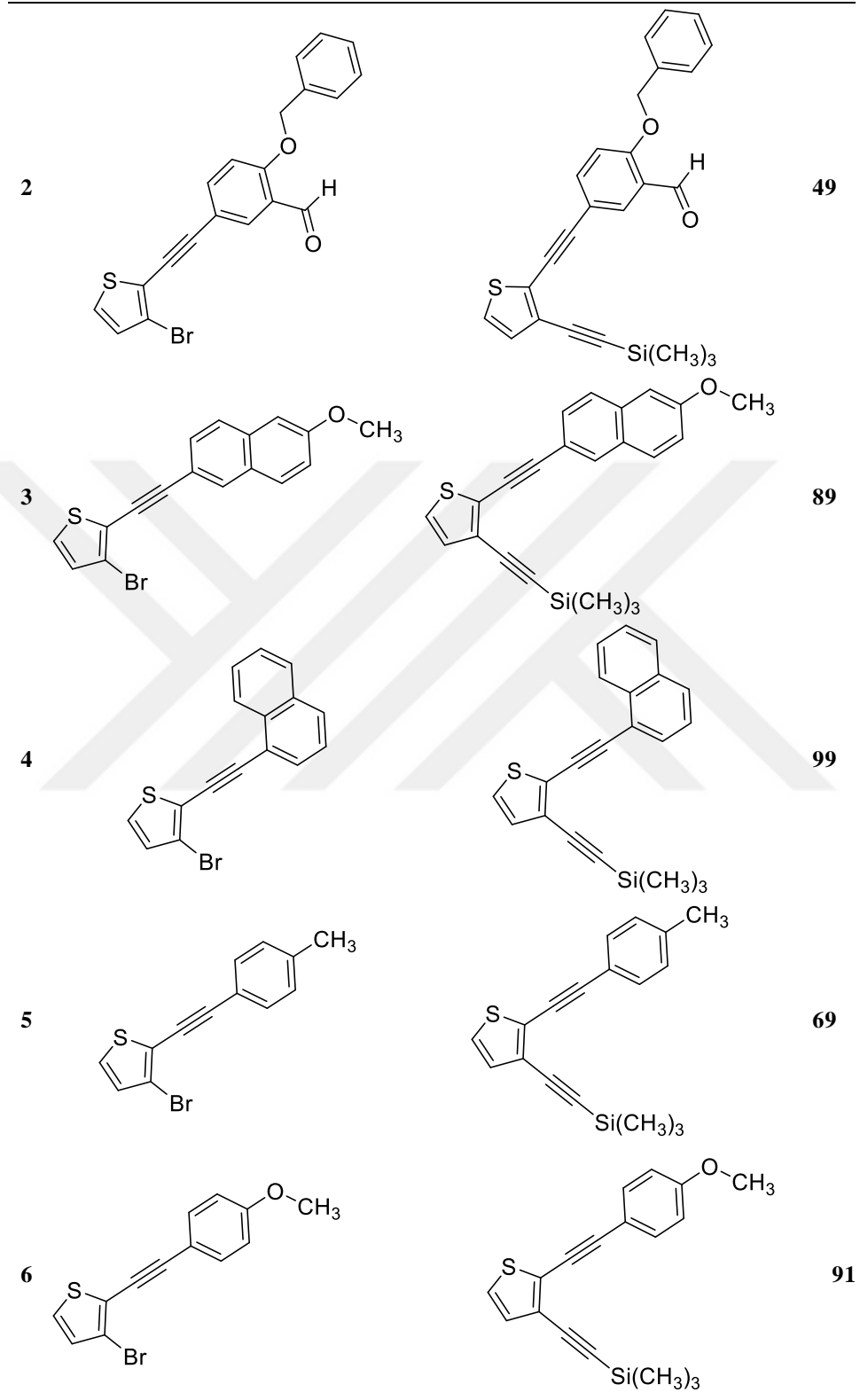


Şekil 3.5. 3-Trietinilsilan-2-((R)etinil)tiyofen Sentezi.

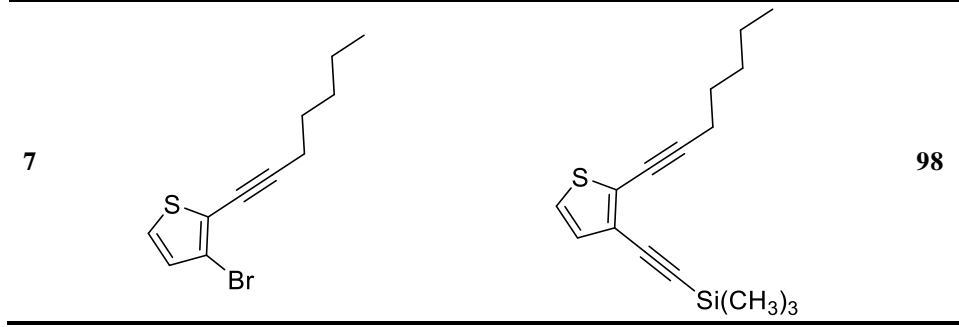
Çizelge 4.3. 3-Trietinilsilan-2-((R)etinil)tiyofen sentezinin sonuçları.

	Reaktant	Ürün	Verim (%)
1			72

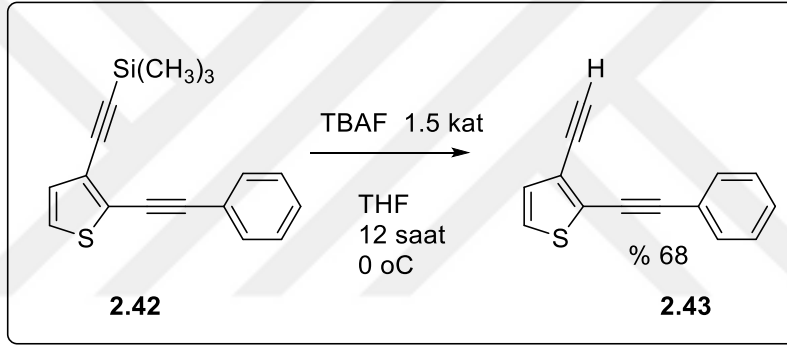
Çizelge 4.3'ün devamı



Çizelge 4.3'ün devamı

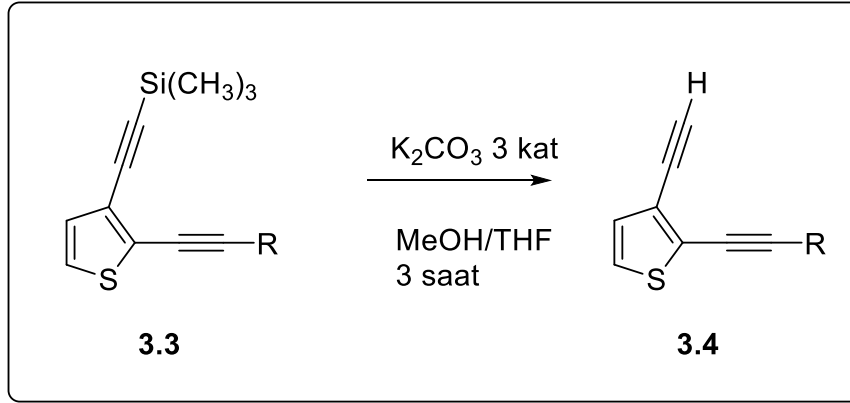


4.4. 3-Etini-2-((R)etini)tiyofen Sentezi



Şekil 3.6. 3-Etini-2-(feniletini)tiyofen sentezi.

3-etini-2-(feniletini)tiyofen sentezinde kullanılan TBAF katalizörü kullanılarak 12 saat gibi bir uzun sürede ve % 68 gibi bir verim ile hedeflenen ürün elde edildi (Şekil 3.6). Fakat sonrasında literatürde bulunan farklı bir yöntemi sentezlediğimiz bileşiklere uyguladığımızda Şekil 3.7'de görüldüğü üzere K_2CO_3 katalizörü ve MeOH/ THF çözücü sistemi ile daha yüksek verimlerde hedeflenen ürünler elde edildi.

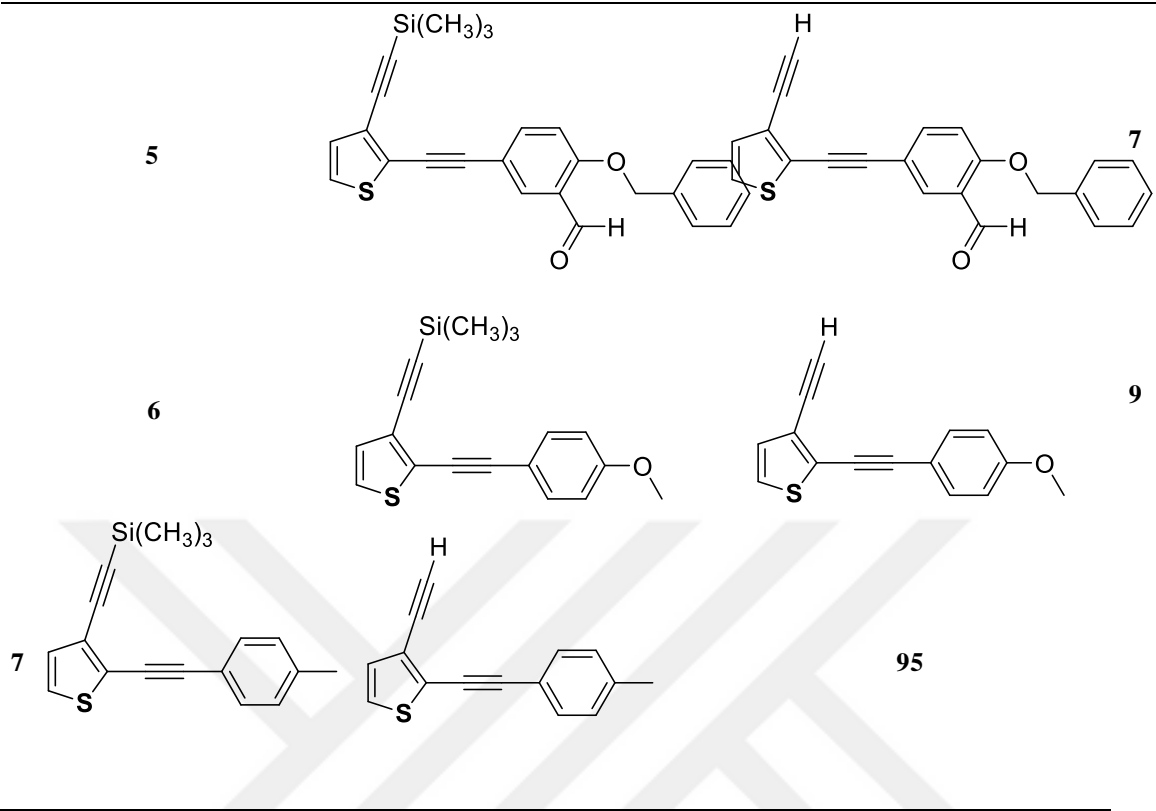


Şekil 3.7. 3-Etini-2-((R)etini)tiyofen türevlerinin sentezi.

Çizelge 4.4. 3-Etini-2-((R)etini)tiyofen türevlerinin formül ve verim tablosu

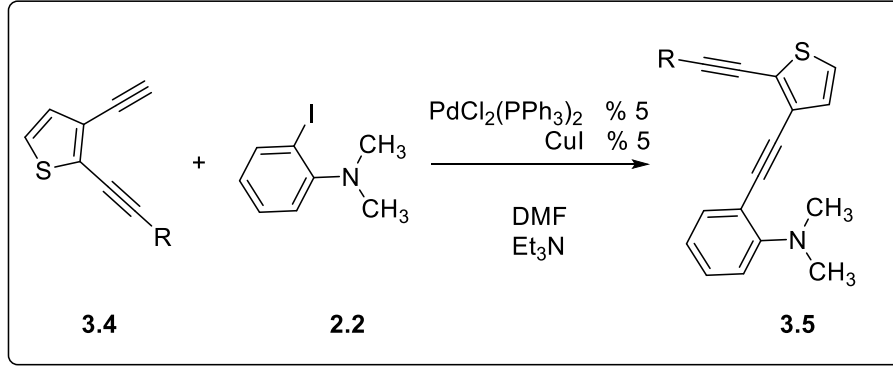
	Reaktant	Ürün	Verim %
1			99
2			99
3			98
4			95

Çizelge 4.4'ün devamı



4.5 3-Etiniil-2-((R)etiniil)tiyofen ile *N,N* Dimetil-2-iyodoanilin Arasındaki Kenetlenme tepkimesi

Elektrofilik halkalaşma için hazırlanan bu son basamakta 3-Etiniil-2-((R)etiniil)tiyofen ile 2-iyodo-*N,N*,dimetilaniilin arasındaki kenetlenme tepkimesi sonucu oluşan ürünler kararsız bir yapıya sahip olduğunu fark ettik. Bundan dolayı sentezlenen ürünün bu basamağında ürünler izole edilmeden ekstraksiyon işleminden sonra spektroskopik yöntemler ile yapılar kontrol edilmeden sonraki basamak olan [3,2-*a*] karbazol türevlerinin sentezini gerçekleştirildi (Şekil 3.2.)

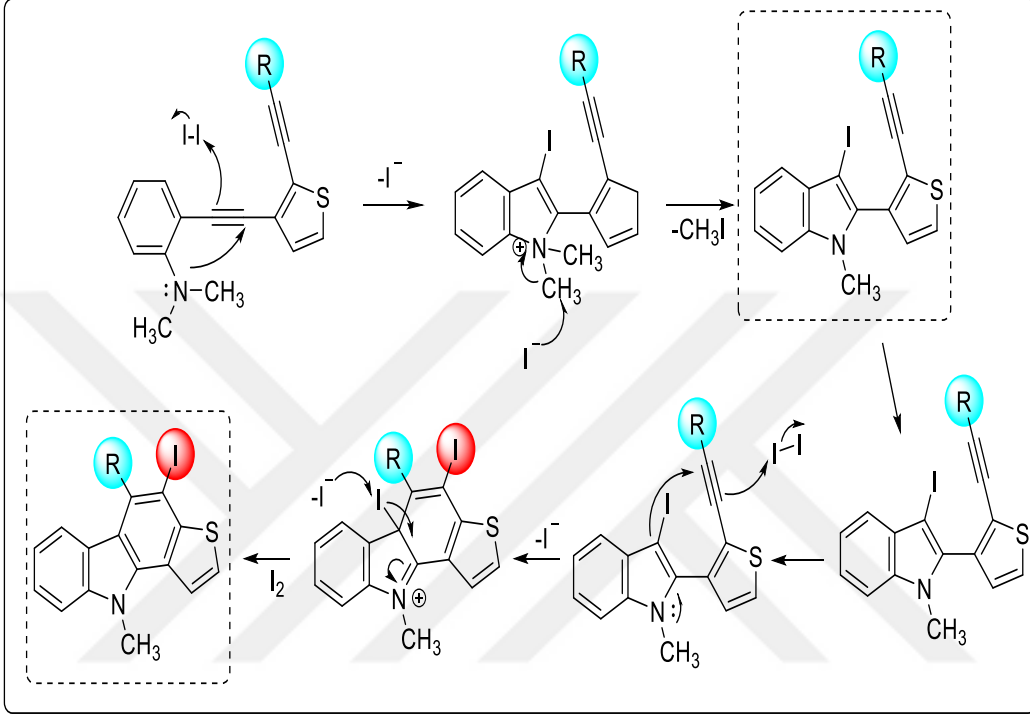


Şekil 3.8. 3-Etinil-2-((R)etini)tiyofen *N,N* Dimetil-2-İyodoanilin Arasındaki Kenetlenme tepkimesi.

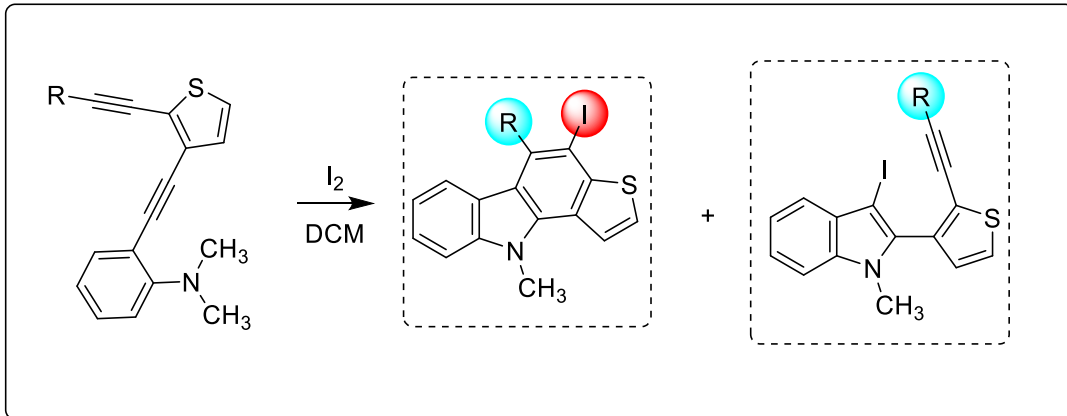
4.6 Tiyeno[3,2-a]Karbazollerin Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi İle Sentezi

3-Etinil-2-((R)etini)tiyofen *N,N* dimetil-2-iyodoanilin arasındaki kenetlenme tepkimesi sonucunda elde edilen ürünler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimeleri için test edildi. Çizelge 4.5 te oluşan ürünler ve verimlerinin yer aldığı detaylar yer almaktadır. Elektrofilik halkalaşma tepkimesine göre ortama moleküler iyot ilave edilerek halkalaşma tepkimesi gerçekleştirildiğinde genel olarak 2 farklı ürün oluşumu gözlemlenmiştir. Bunlardan birincisi istenilen ürün olan tiyeno[a]karbazol, diğeri ise tekli halkalaşma ürünü olan 3-iyodo indol türevidir. Tiyeno[3,2-a]karbazol türevi en yüksek verimler ile test edilmiş olup çizelge 4.5'te yer alan tiyeno[3,2-a]karbazol türevi **2.45** no'lu ürün % 71 gibi yüksek bir verim ile herhangi bir yan ürün olmaksızın başarılı bir şekilde izole edilmiştir. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda elde edilen tek taraftan halkalaşmaların olduğu 3-iyodo indol türevleri kabul edilebilir düzeyde yüksek verimler ile elde edilerek izole edilmiştir. Ayrıca elde edilen türevlerin iyot gibi bir halojenin direk olarak tiyeno[3,2-a]karbazol türevlerine bağlı olmasından dolayı herhangi Pd katalizörlü kenetlenme tepkimesi vererek istenilen amaca uygun Sonogaşira, Heck, Suzuki-Miyaura, Negishi vb. kenetlenme tepkimelerinin yer aldığı Şekil 1.26 da yer alan tepkimelerin herhangi birisinin kullanılması sonucunda yeni bir C-C bağı yapma potansiyeli vardır. Elde edilen 3-iyodo indol türevleri için yeni bir elektrofilik kenetlenme tepkimesi gerçekleştirilerek tiyeno[3,2-a]karbazol türevi sentezlenebilir. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi için önerilen mekanizma Şekil 3.9 da

görüldüğü üzere öncelikli olarak 3-iyodo indol oluşum ve sonrasında Tiyeno[3,2-a]karbazol türevinin oluşum mekanizmalarının detayları verilmiştir. Aynı zamanda hedeflenen ürünler Şekil 3.10’ da detaylandırılmıştır.

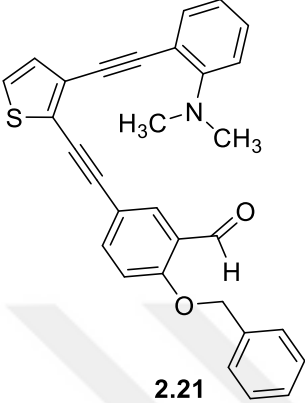
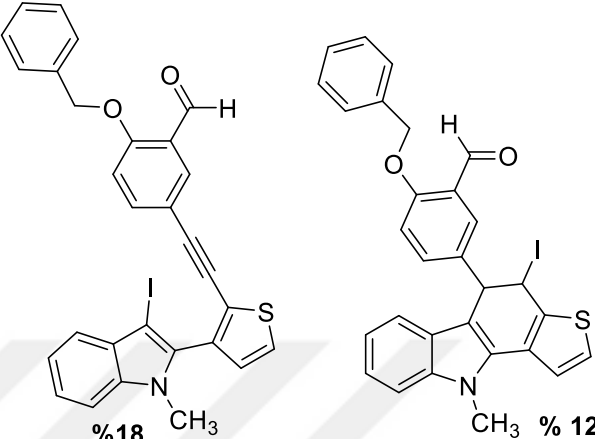
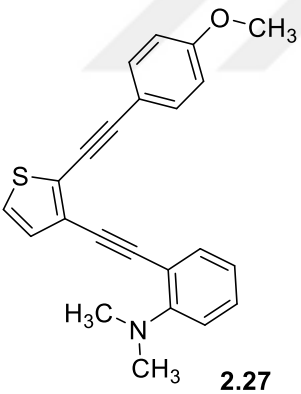
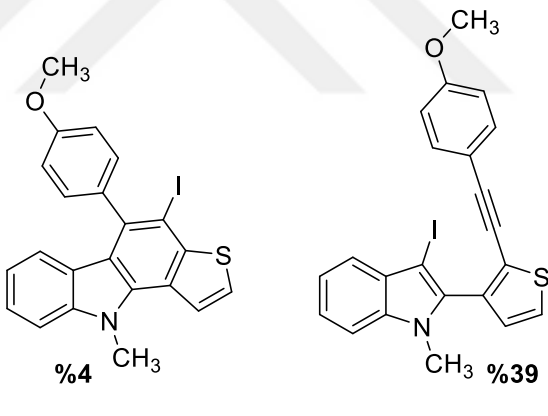


Şekil 3.9. Tiyeno[3,2-A]Karbazol türevlerinin ve 3-iyodo indol Türevlerinin Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi İle Sentezinin Mekanizması.

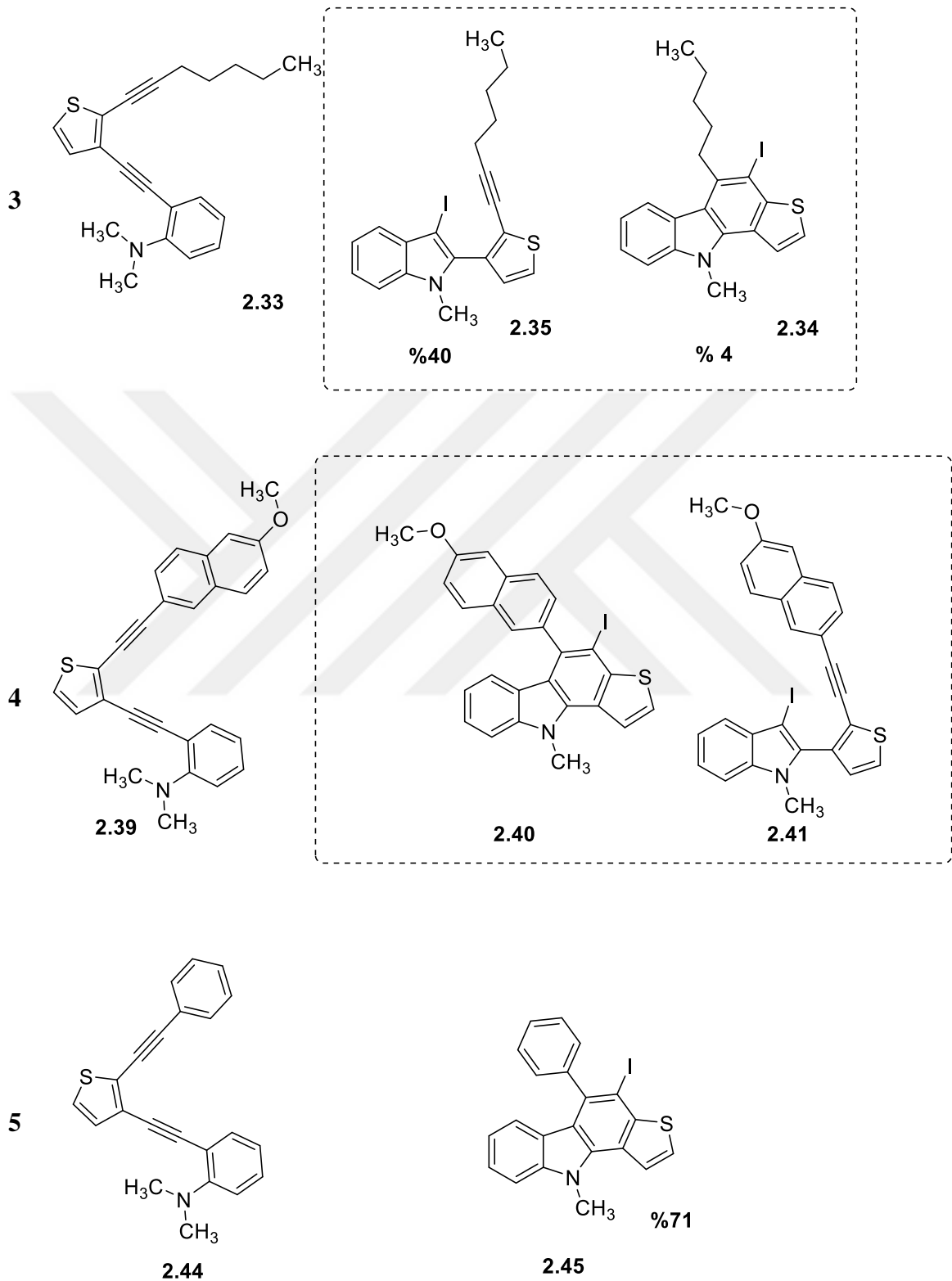


Şekil 3.3. *N,N*-dimetil-2-((2-(*R*-etinil)tiyofen-3-il)etinil)anilin’in iyot ile elektrofilik halkalaşma reaksiyonu.

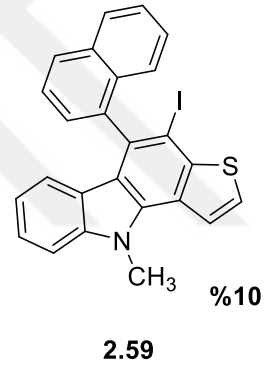
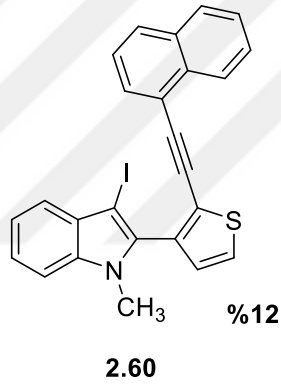
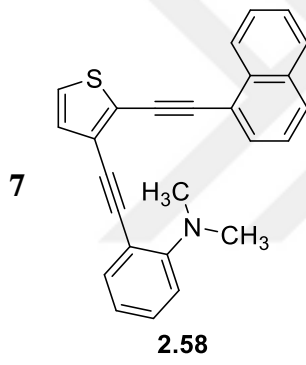
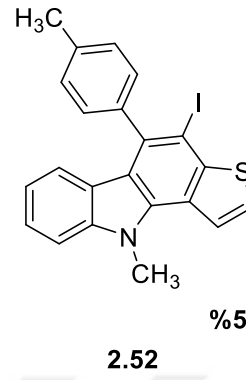
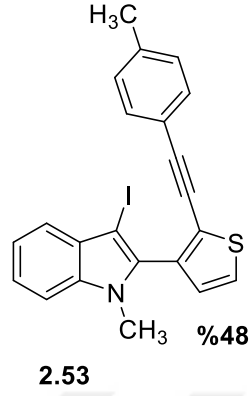
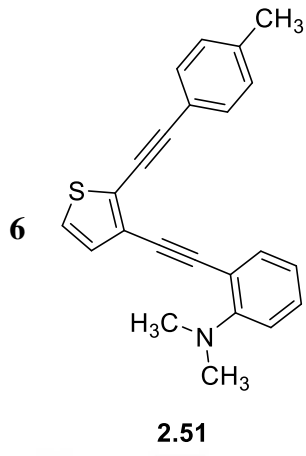
Çizelge 4 5. Tiyeno[3,2-A]Karbazollerin elektrofilik halkalaşma ile sentezi.

Reaktant	Ürün ve Verim(%)
<p>1</p>  <p>2.21</p>	 <p>2.23 %18</p> <p>2.22 % 12</p>
<p>2</p>  <p>2.27</p>	 <p>2.28 %4</p> <p>2.29 %39</p>

Çizelge 4 5'in devamı



Çizelge 4 5'in devamı





5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilim ve teknolojinin ilerlemesiyle dünyanın ve insanoğlunun gereksinimleri artmaktadır. İlerleyen bilim ve teknolojinin ışığında bu ihtiyaçları karşılamak için bütün alanlarda daha uygun maliyetli ve kısa sürede gerçekleştirilebilen çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu ilerlemenin getirdiği birçok sağlık problemi gün geçtikçe hayatımızda kaçınılmaz bir hal almıştır. Bu hastalıkların tedavisinin mümkün olabilmesi için tıp disiplinin yanı sıra ilaç sanayisine de büyük bir görev düşmektedir. İlaç üretim sürecinde tabii ilaçlar olduğu kadar sentez yöntemiyle elde edilen ilaçlarında bu ilerlemeye katkıları kaçınılmaz hale gelmiştir. Özellikle sentez aşamasında organik sentezin rolü çok önemlidir. Bir ilacın proje kısmından itibaren halkın hizmetine sunulmasına kadar olan süre gerek maddi olanaklar gerekse sentez aşamasında meydana gelen aksaklıklar ve diğer prosedürlerden kaynaklı olsun pek kısa bir süreçte gerçekleşmemektedir. Bu süreci en asgari hale indirmek için gerekli çalışmalar hızla devam etmektedir. Bu konuda organik sentezi gerçekleştirmek için kısa sürede ve daha yüksek verimle gerçekleşen tepkimeler çok daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Bunlara örnek olarak Paladyum Katalizörlü Kenetlenme Tepkimeleri ve Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri verilebilir. Bunların dışında farklı disiplinlerdeki araştırma gruplarının ortak çalışmaları da önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi ve Elektrofilik Halkalaşma Tepkimelerini kullanarak 2.45 numaralı tiyeno[3-2,a]karbazol molekülü %71 verimle sentezlendi ve diğer tiyeno[3-2,a]karbazol türevlerinin yer aldığı ayrıntılı bir şekilde Çizelge 3.5'te yer almaktadır

Bu tez içeriğinde biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bir yöntem ile ve yeni tiyenokarbazol türevleri sentezlenerek gerekli karakterizasyonları yapılmıştır. Sentezlenen bu türevlerin biyolojik aktiviteleri alanlarında uzman olan araştırma gruplarına gönderilerek test edilecektir.



KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Cammerer, S., Filali, S., Frohner, W., Knoll, J., Krahl, M. P. 2005. Novel routes to pyrroles, indoles and carbazoles - Applications in natural product synthesis. *Current Organic Chemistry*, **9**(15): 1601-14.
- Aitken, R. A., Murray, L. 2008. New Gas-Phase Cascade Reactions of Stabilized Phosphorus Ylides Leading to Ring-Fused Indoles and to Quinolines. *Journal of Organic Chemistry*, **73**(24): 9781-3.
- Beccalli, E. M., Marchesini, A., Pilati, T. 1992. Synthesis of a annulated carbazoles from indol-2(3H)-one. *Synthesis-Stuttgart*, **9**: 891-4.
- Beccalli, E. M., Marchesini, A., Pilati, T. 1994. Synthesis of the carbazole alkaloids hyellazole and 6-chlorohyellazole and related derivatives. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions*, **(5)**: 579-87.
- Brenzovich, W. E. 2012. Gold in Total Synthesis: Alkynes as Carbonyl Surrogates. *Angewandte Chemie-International Edition*, **51**(36): 8933-5.
- Conchon E., Anizon F., Aboab B., Golsteyn R. M., L'eonce S., B. Pfeiffer, M. Prudhomme, 2008, Synthesis, in vitro antiproliferative activities, and Chk1 inhibitory properties of pyrrolo[3,4-a]carbazole-1,3-diones, pyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3-diones, and 2-aminopyridazino[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3,4,7-tetraone. *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**: 282–292.
- Conchon, E., Anizon, F., Golsteyn, R. M., L'eonce, S., Pfeiffer, B., Prudhomme, M., 2006, Synthesis, invitro antiproliferative activities, and Chk1 inhibitory properties of dipyrrolo[3,4-a:3,4- c]carbazole-triones. *Tetrahedron*, **62**: 11136–11144.
- Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G., 1965. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIX. Reduction of nitro-compounds by triethyl phosphite: a convenient new route to carbazoles, indoles, indazoles, triazoles, and related compounds. *Journal of the Chemical Society*. **(0)**: 4831.
- Choshi, T., Yamada, S., Sugino, E., Kuwada, T., Hibino, 1995. S. The total synthesis of the marine antitumor grossularine-2. *Synlett*, **(2)**: 147-8.

- Dupeyre, N. Ty, G., Chabot, G. G., Seguin, J., Quentin, L., Chiaroni, A., Tillequin, F., Scherman, D., Michel, Cachet, S. X., 2010. Structure–activity relationships of indole compounds derived from combretastatin A4: Synthesis and biological screening of 5-phenylpyrrolo[3,4-a]carbazole-1,3-diones as potential antivascular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 3726–3739.
- Dhayalan, V., Clement, J. A., Jagan, R., Mohanakrishnan, A. K. 2009. A Versatile Synthesis of Annulated Carbazole Analogs Involving a Domino Reaction of Bromomethylindoles with Arenes/Heteroarenes. *European Journal of Organic Chemistry*, (4): 531-46.
- Dubrovskiy, A. V., Markina, N. A., Larock, R. C. 2012. Iodocyclization, Followed by Palladium-Catalyzed Coupling: A Versatile Strategy for Heterocyclic Library Construction. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **15**(6): 451-72.
- Fusko, R.; Sannikolo, F., Khim. Geterotsikl. Soedin. 1978, synthesis of alkylindoles (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (2): 200.
- Fang, K., Chen, S. P., Lin, C. W., Cheng, W. C., Huang, H. T. 2009. Ellipticine-induced apoptosis depends on Akt translocation and signaling in lung epithelial cancer cells. *Lung Cancer*, **63**(2): 227-34.
- Fang, X. B., Fang, L., Gou, S. H. (2012). “Progresses in Synthetic Methods of Carbazole and Its Derivatives”, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **32**(7): 1217-31.
- Ferraccioli, R. 2012. Heterocycle Synthesis Based on Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization Methods. *Current Organic Synthesis*, **9**(1): 96-113.
- Ferrara, G., Jin, T. A., Oniwa, K., Zhao, J., Asiri, A. M., Yamamoto, Y. 2012. Synthesis of new donor-acceptor-donor materials via Au-catalyzed double cascade cyclization. *Tetrahedron Letters*, **53**(8): 914-8.
- Ferreira, I., Queiroz, M., Kirsch, G. 2002. Novel synthetic routes to thienocarbazoles via palladium or copper catalyzed amination or amidation of arylhalides and intramolecular cyclization. *Tetrahedron*, **58**(39): 7943-9.
- Ferreira, I., Queiroz, M., Kirsch, G. 2003. Palladium-catalyzed amination and cyclization to heteroannellated indoles and carbazoles. *Tetrahedron*, **59**(21): 3737-43.

- Ferreira, I., Queiroz, M., Kirsch, G. 2003. Tandem palladium-catalyzed borylation and Suzuki coupling (BSC) to thienocarbazole precursors. *Tetrahedron Letters*, **44**(23): 4327-9.
- Ferri, N., Beccalli, E. M., Contini, A., Corsini, A., Antonino, M., Radice, T. 2008. Antiproliferative effects on human tumor cells and rat aortic smooth muscular cells of 2,3-heteroarylmaleimides and heterofused imides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**(4): 1691-701.
- Funato, N., Takayanagi, H., Konda, Y., Toda, Y., Harigaya, Y. Iwai, Y., Omura, S., 1994, Regioselective imide reduction: An issue in the total synthesis of staurosporine. *Tetrahedron Letters*, **35**: 1251–1254.
- Gani, O. A. B. S. M., R. A. Engh., 2010. Protein kinase inhibition of clinically important staurosporine analogues. *Natural Product Reports*, **27**: 489–498.
- Grummitt, A. R., Harding, M. M., Anderberg, P. I., Rodger, A. 2003. Carbohydrate derivatives of the antitumour alkaloid 9-hydroxyellipticine. *European Journal of Organic Chemistry*, **(1)**: 63-71.
- Hatanaka, Y., Hiyama, T. 1988. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *Journal of Organic Chemistry*, **53**(4): 918-20.
- Heck, R. F., Nolley, J. P. 1972. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **37**(14): 2320-.
- Hirano, K., Inaba, Y., Takasu, K., Oishi, S., Takemoto, Y., Fujii, N. 2011. Gold(I)-Catalyzed Polycyclizations of Polyenyne-Type Anilines Based on Hydroamination and Consecutive Hydroarylation Cascade. *Journal of Organic Chemistry*, **76**(21): 9068-80.
- Hirano, K., Inaba, Y., Watanabe, T., Oishi, S., Fujii, N., Ohno, H. 2010. Gold-Catalyzed Intramolecular Alkyne Cycloisomerization Cascade: Direct Synthesis of Aryl-Annulated carbazoles from Aniline-Substituted Diethynylarenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **352**(2-3): 368-72.
- Indumathi, T., Ahamed V. S. J., Moon, S. S., Fronczek, F. R., Prasad K. J. R. 2011. L-Proline anchored multicomponent synthesis of novel pyrido 2,3-a carbazoles; investigation of in vitro antimicrobial, antioxidant, cytotoxicity and structure

- activity relationship studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**(11): 5580-90.
- Katritzky, A. R., Xie, L. H. 1995. A general and facile synthesis of heterocyclic b -fused carbazoles. *Journal of Organic Chemistry*, **60**(12): 3707-10.
- Kaur, A., Kumar S. 2012. Plants and plant products with potential antipsoriatic activity - a review. *Pharmaceutical Biology*, **50**(12): 1573-91.
- Knolker, H. J., Reddy, K. R., 2002. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chemical Reviews*, **102**(11): 4303-4427.
- Lemster, T., Pinclur, U., Lenglet, G., Depauw, S., Dassi, C., David-Cordonnier, M. H. 2009. Photochemical electrocycloisomerization of 3-vinylindoles to pyrido 2,3-a -, pyrido 4,3-a - and thieno 2,3-a -carbazoles: Design, synthesis, DNA binding and antitumor cell cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(8): 3235-52.
- Li, G. J., Liu, Y. H. 2010. Gold-Catalyzed Intramolecular Indole/Alkyne Cyclization Cascades through a Heterolytic Fragmentation: 1,5-Indole Migration and Allenylation: *Journal of Organic Chemistry*, **75**(10): 3526-8.
- Li, H. B., Seechurn, C., Colacot, T. J. 2012. Development of Preformed Pd Catalysts for Cross-Coupling Reactions, Beyond the 2010 Nobel Prize. *ACS Catalysis*, **2**(6): 1147-64.
- Liu, J., Liu, Y. H. 2012. Gold-Catalyzed Cyclizations of (o-Alkynyl)phenoxyacrylates with External Nucleophiles: Regio- and Stereoselective Synthesis of Functionalized Benzo b oxepines. *Organic Letters*, **14**(18): 4742-5.
- Liu, Y. X., Xu, W. Q., Wang, X. 2010. Gold(I)-Catalyzed Tandem Cyclization Approach to Tetracyclic Indolines. *Organic Letters*, **12**(7): 1448-51.
- Lopez, F., Mascarenas, J. L. 2011. Recent developments in gold-catalyzed cycloaddition reactions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **7**: 1075-94.
- Lopez, M. S., Choy, J. W., Peters, U., Sos, M. L., Morgan, D. O., Shokat, K. M., J. 2013. Allele-Specific Chemical Genetics: Concept, Strategies, and Applications. *Journal of the American Chemical Society*, **135**: 18153-18159
- Ma, W. N., Lu, S., Pan, P., Sadatmousavi, P., Yuan, Y. F., Chen, P. 2012. Pharmacokinetics of Peptide Mediated Delivery of Anticancer Drug Ellipticine. *Plos One*, **7**(8): e43684

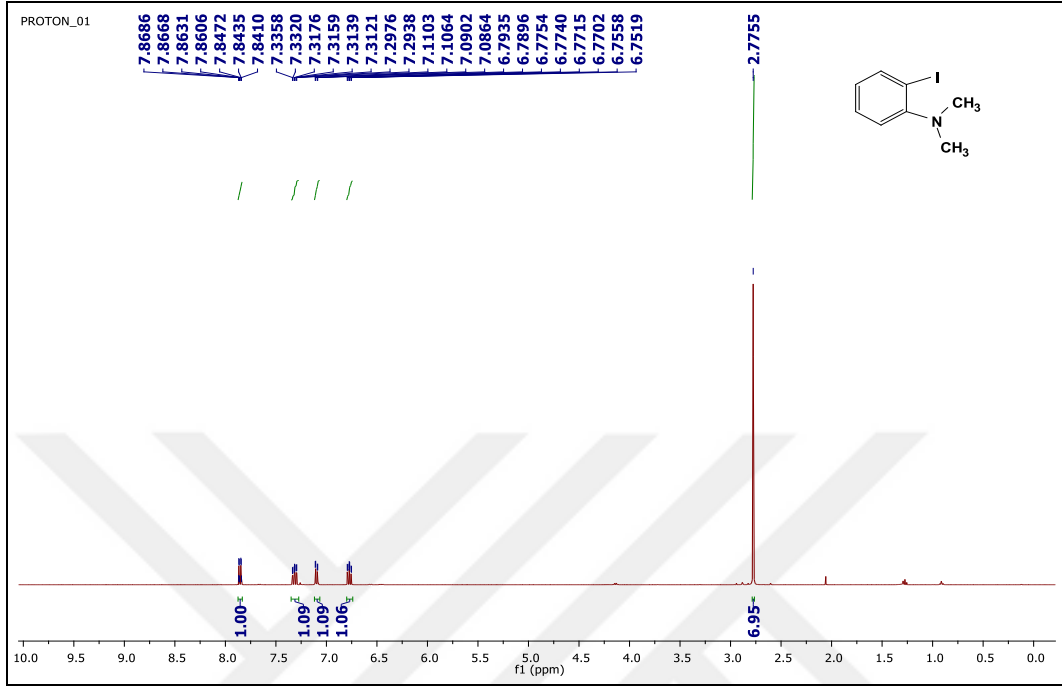
- Maneerat, W., Ritthiwigrom, T., Cheenpracha, S., Laphookhieo, S. 2012. Carbazole alkaloids and coumarins from *Clausena lansium* roots. *Phytochemistry Letters*, **5**(1): 26-8.
- Martinez-esperon, M. F., Rodriguez, D., Castedo, L., Saa, C. 2006. Coupling and cycloaddition of ynamides: homo- and Negishi coupling of tosylynamides and intramolecular 4+2 cycloaddition of N-(o-ethynyl)phenyl ynamides and arylynamides. *Tetrahedron*, **62**(16): 3843-55.
- Miyaura, N., Suzuki, A. 1995. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, **95**(7): 2457-83.
- Mohanakrishnan, A. K., Dhayalan, V., Clement, J. A., Balamurugan, R., Sureshbabu, R., Kumar, N. S. 2008. A one pot synthesis of annulated carbazole analogs. *Tetrahedron Letters*, **49**(41): 5850-4
- Omura S., Iwai Y., Hirano A., Nakagawa A., Awaya., Tsuchiya J. H., Takahashi Y., Asuma R., Antibiot., J. 1977. A new alkaloid AM-2282 OF *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. *PubMed* **30**: 275–282.
- Pelly, S. C., Parkinson, C. J., Koning, C. B. 2005. Metathesis reactions for the synthesis of ring-fused carbazoles, *Journal of Organic Chemistry*, **70**(25): 10474-81.
- Queiroz, M., Ferreira, I., De Gaetano, Y., Kirsch, G., Calhelha, R. C., Estevinho, L. M. 2006. Synthesis and antimicrobial activity studies of ortho-chlorodiarylamines and heteroaromatic tetracyclic systems in the benzo-b-thiophene series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**(20): 6827-31.
- Rao, M. V. B., Kumar, U. K. S., Ila, H., Junjappa, H. 1999. Synthesis and reactions of 2-bis(methylthio)methylene-1-methyl-3-oxindole: A facile access to benzo- and heterocyclo-fused carbazoles and indoles. *Tetrahedron*, **55**(38): 11563-78.
- Sanchez-martinez, C., Faul, M. A., Shih, C., Sullivan, K. A., Grutsch, J. L., Cooper, J. T. 2003. Synthesis of aryl- and heteroaryl a pyrrolo 3,4-c carbazoles. *Journal of Organic Chemistry*, **68**(21): 8008-14.
- Sanchez-martinez, C., Shih, C., Faul, M. M., Zhu, G. X., Paal, M., Somoza, C. 2003. Aryl a pyrrolo 3,4-c carbazoles as selective cyclin D1-CDK4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **13**(21): 3835-9.

- Schmidt, A. W., Reddy, K. R., Knolker, H. J. 2012. Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids. *Chemical Reviews*, **112**(6): 3193-328.
- Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knoelker, H.-J., 2012. Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids. *Chemical Reviews* **112** (6): 3193
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. 1975. Convenient synthesis of acetylenes - catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, **(50)**: 4467-70.
- Surry, D. S., Buchwald, S. L. 2011. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chemical Science*, **2**(1): 27-50.
- Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Fukuyama, T. 1998. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents. *Tetrahedron Letters*, **39**(20): 3189-92.
- Tsuchimoto, T., Matsubayashi, H., Kaneko, M., Nagase, Y., Miyamura, T., Shirakawa, E. 2008. Indium-Catalyzed Annulation of 2-Aryl- and 2-Heteroarylindoles with Propargyl Ethers: Concise Synthesis and Photophysical Properties of Diverse Aryl- and Heteroaryl-Annulated carbazoles. *Journal of the American Chemical Society*, **130**(47): 15823-35.
- Tylinska, B., Jaszold-Howorko, R., Mastalarz, H., Klotowska, D., Filip, B., Wietrzyk, J. 2010. Synthesis and structure-activity relationship analysis of new olivacine derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **67**(5): 495-502.
- Voldoire, A., Sancelme, M., Prudhomme, M., Colson, P., Houssier, C., Bailly, C., Léonce, S., Lambel, S., 2001. Rebecamycin analogues from Indolo[2,3-c]carbazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **(9)**: 357-365
- Viji, M., Nagarajan, R. 2012. CAN-Catalyzed Regioselective Synthesis of Pyrido 2,3-c carbazoles by the Povarov Reaction. *Synthesis-Stuttgart*, **44**(2): 253-8.
- Wu, T. S., Huang, S. C., Wu, P. L. 1998. Lactonic carbazole alkaloids from the root bark of *Clausena excavata*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **46**(9): 1459-61.

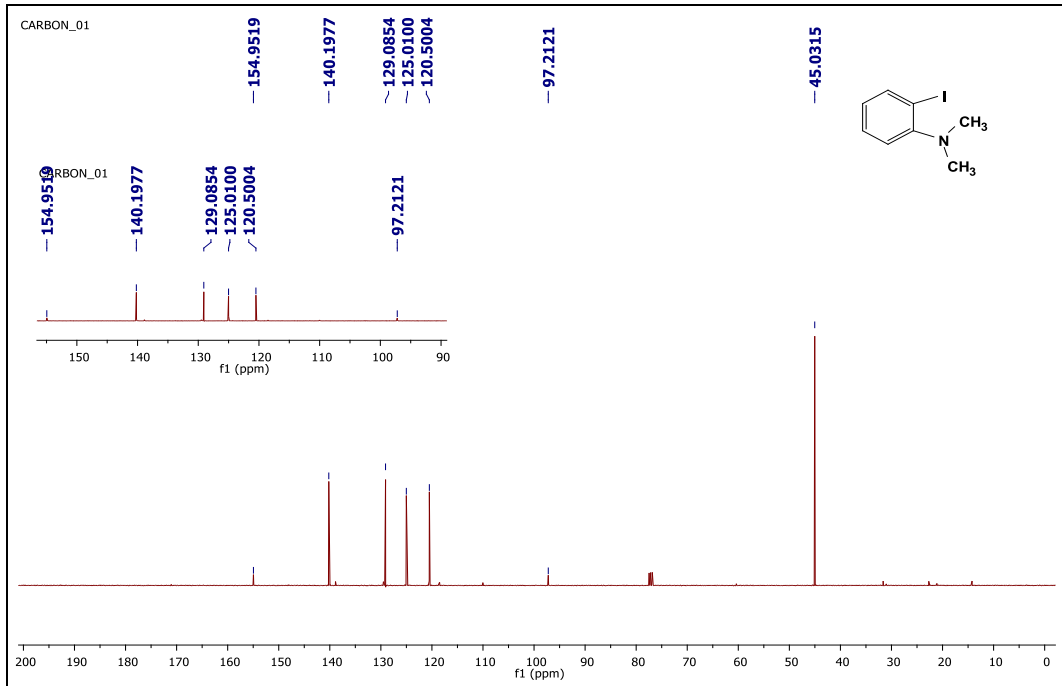
- Yadav, A. K., Ila, H., Junjappa, H. 2010. Synthesis of Novel Substituted Phenanthrenes and Polycyclic Heteroarenes by Pd-Catalyzed, Direct, Intramolecular Arylation/Heteroarylation. *European Journal of Organic Chemistry*, (2): 338-44.
- Yazıcı, N. E. 2013. *Synthesis Of Pyrroloquinolino-Fused Benzoxazepines And Ester-Containing Iodopyridines* (Doktora Tezi). Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zora, M., Kivrak, A. 2011. Synthesis of Pyrazoles via CuI-Mediated Electrophilic Cyclizations of alpha,beta-Alkynic Hydrazones. *Journal of Organic Chemistry*, 76(22): 9379-90.
- Zora, M., Kivrak, A., Yazıcı, C. 2011. Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization. *Journal of Organic Chemistry*, 76(16): 6726-42.
- Xiao, F.; Liao, Y.; Wu, M.; Deng, G.-J.,. 2012. Transition-metal free 2-arylbenzoxazole formation from aryl amides and cyclohexanones. *Green Chemistry* 14 (12): 3277



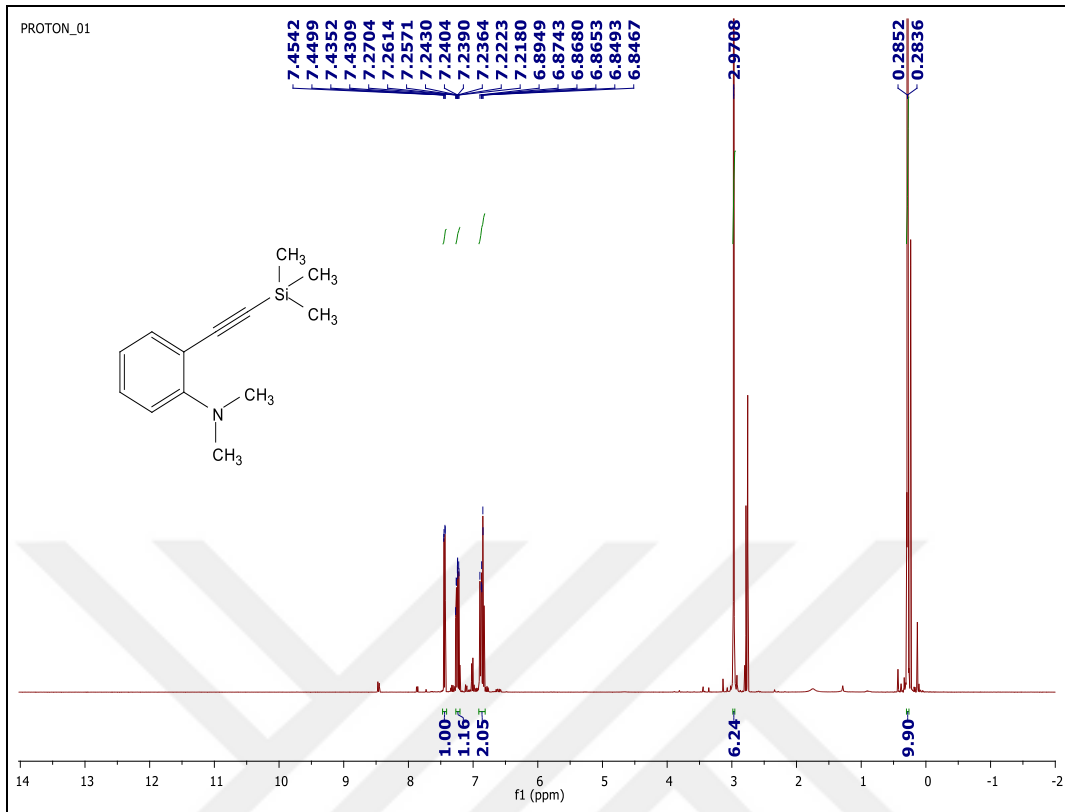
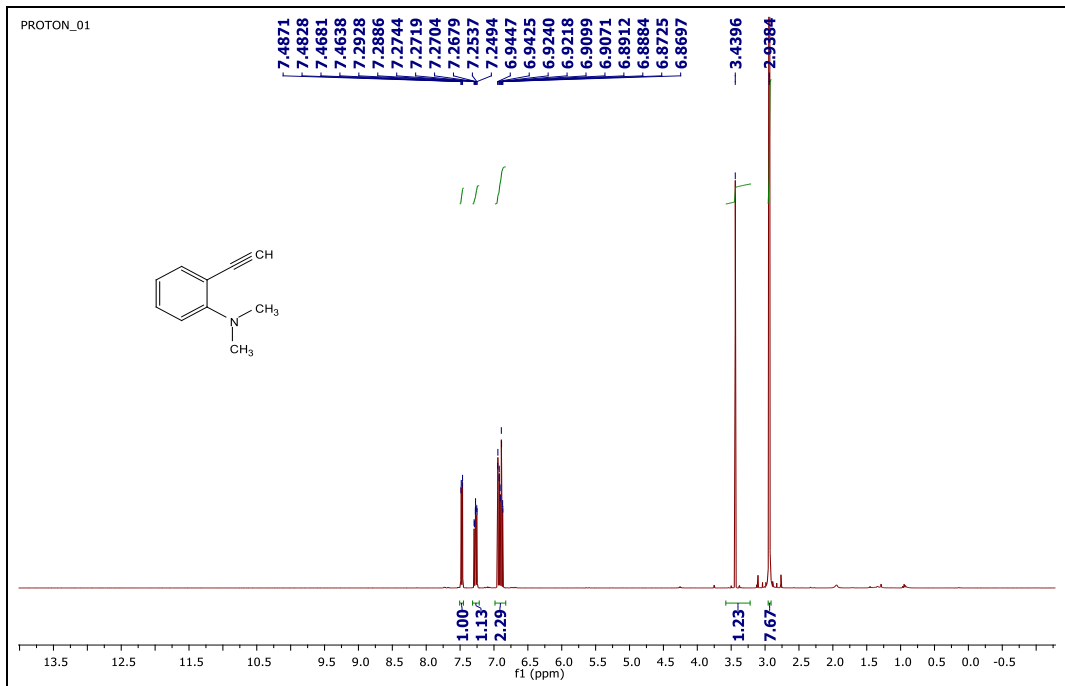
EKLER

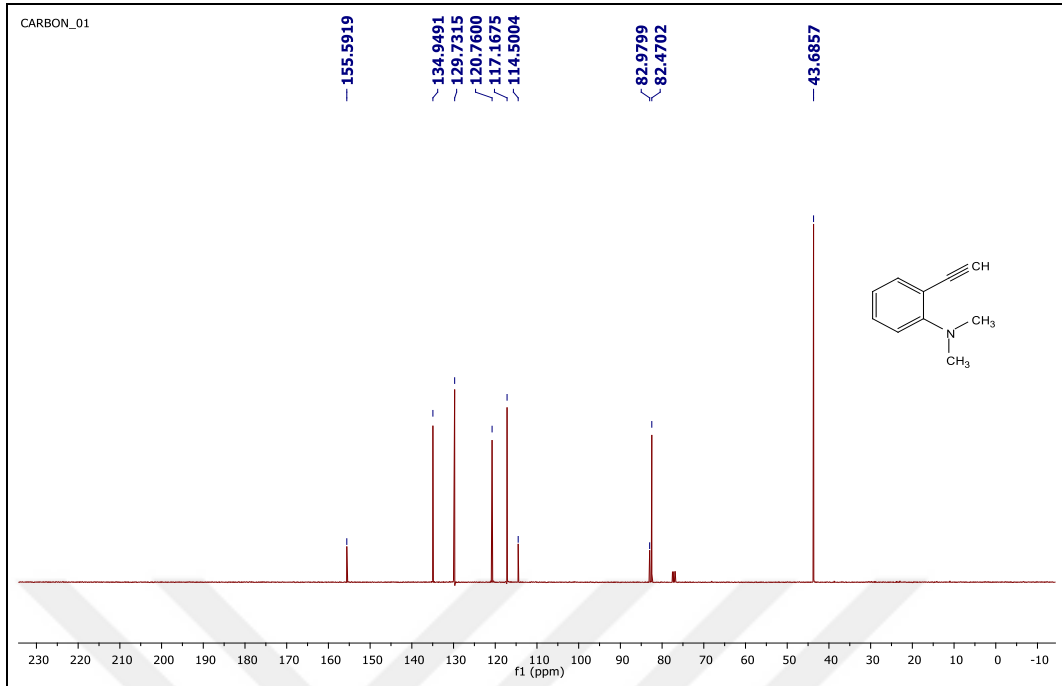


Ek-1. 2.2 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu.

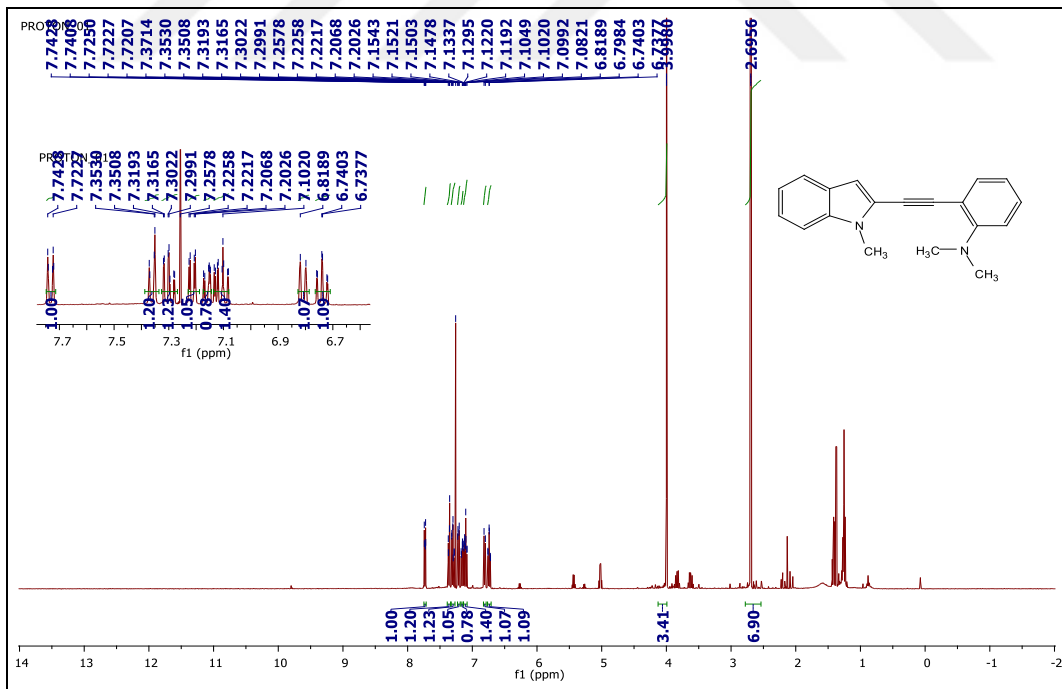


Ek 2. 2.2 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu.

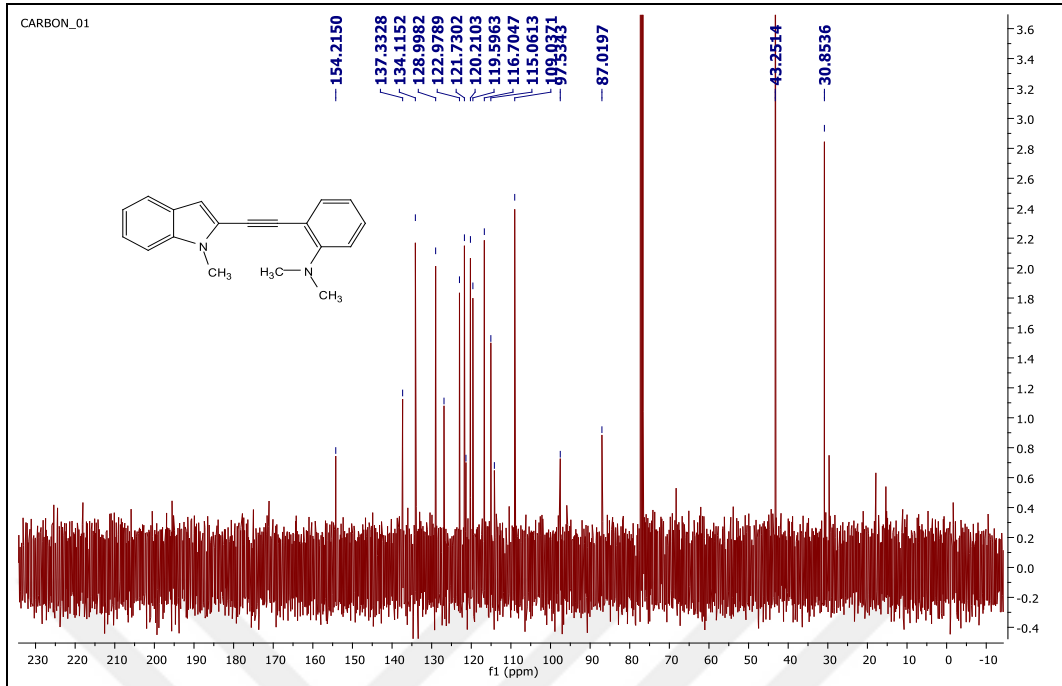
Ek-3. 2.3 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrum.Ek-4. 2.4 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu.



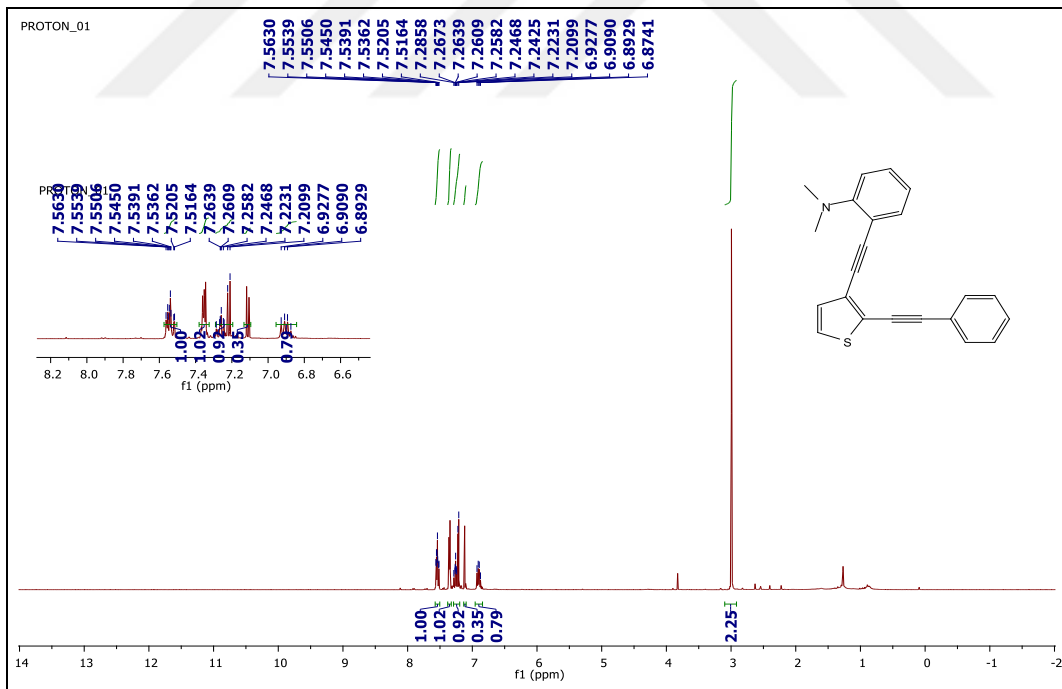
Ek-5. 2.4 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.



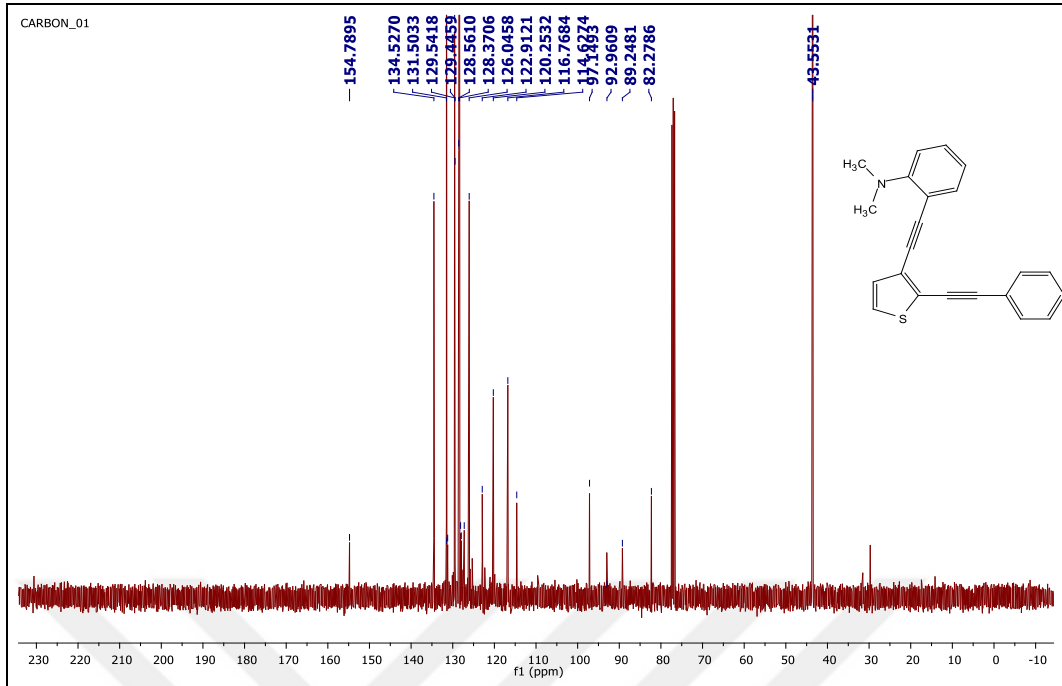
Ek-6. 2.12 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.



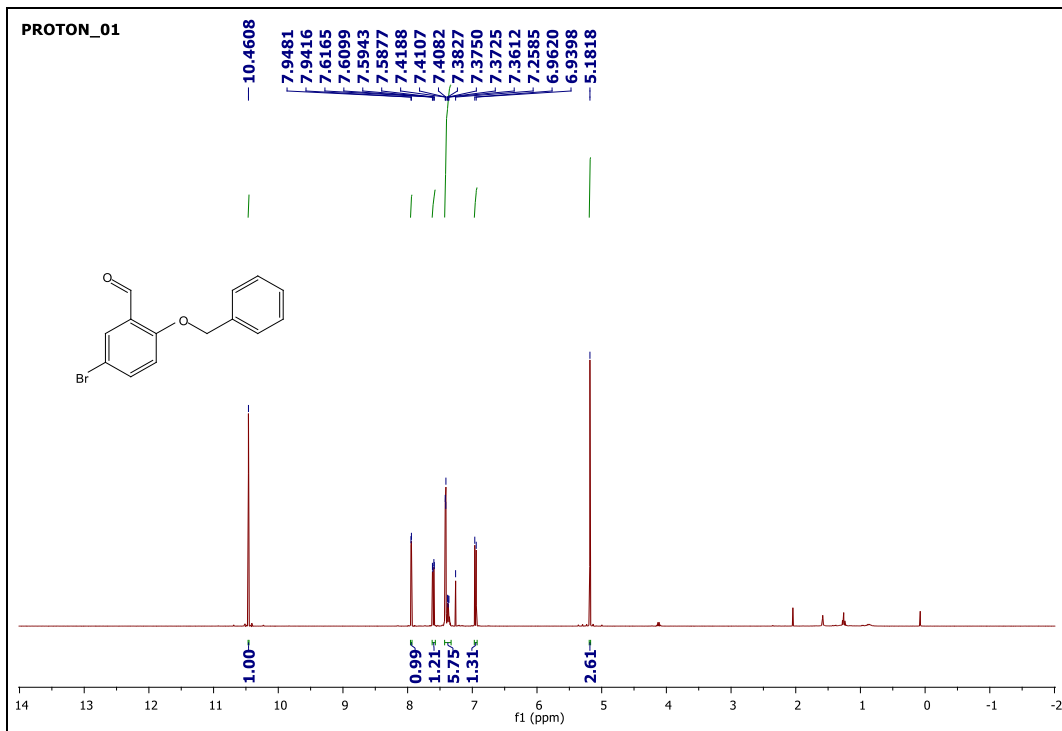
Ek-7. 2.12 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu.



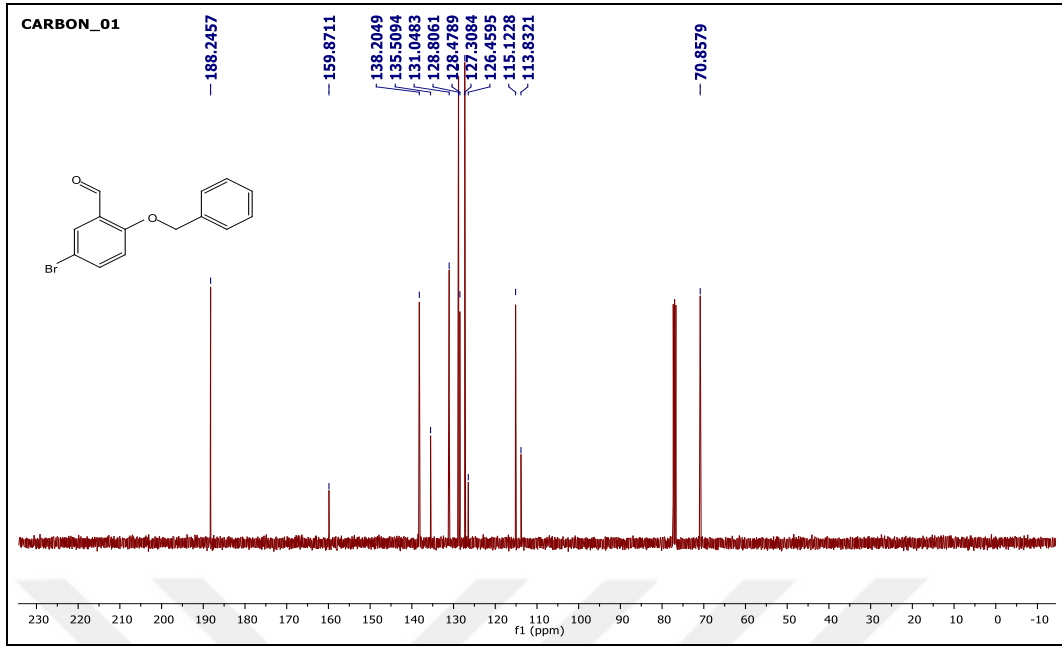
Ek-8. 2.10 no'lu bileşiginin ^1H NMR Spektrumu.



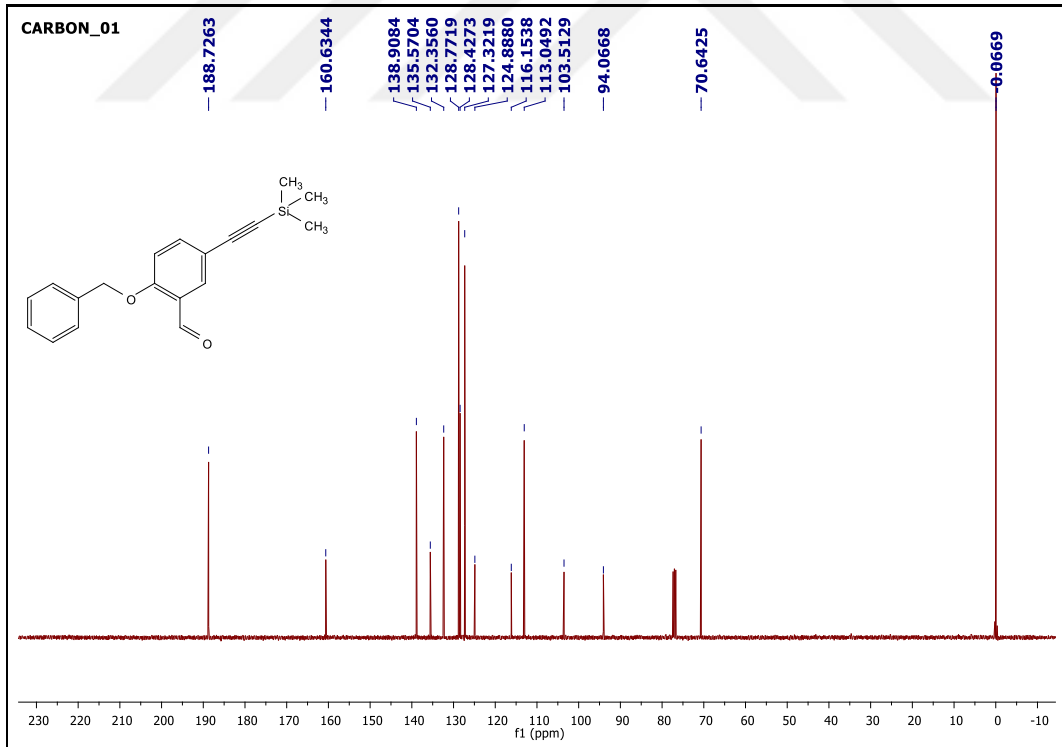
Ek-9. 2.10 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR Spektrumu.



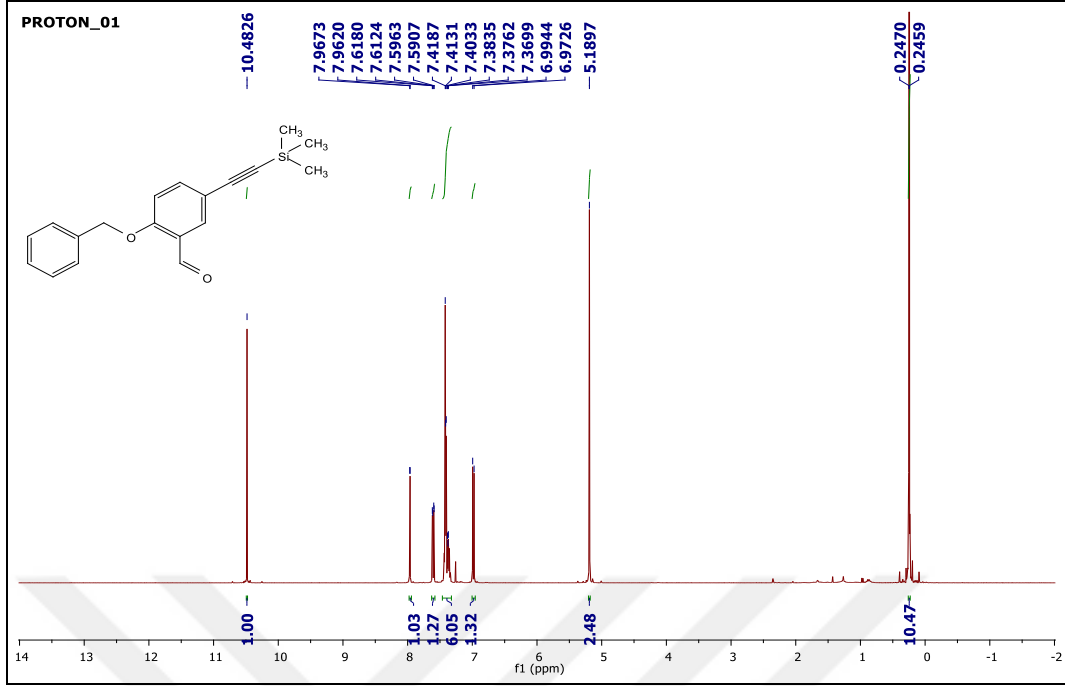
Ek-10. 2.15 no'lu bileşiginin ^1H NMR Spektrumu.



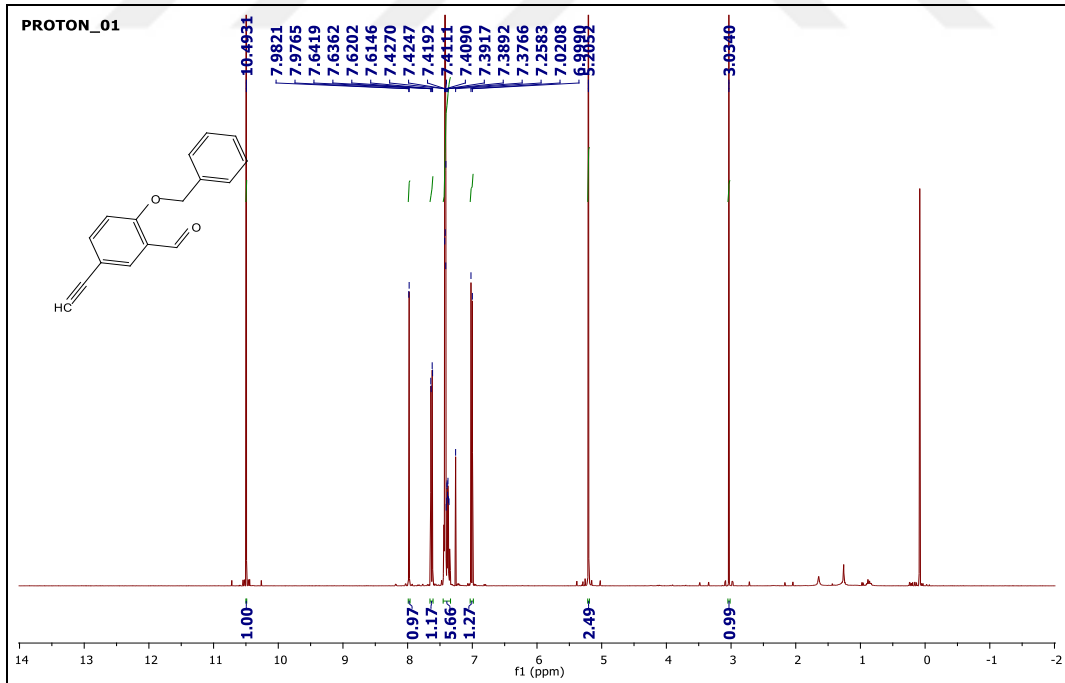
Ek 11. 2.15 no'lu bileşiminin ^1H NMR Spektrumu.



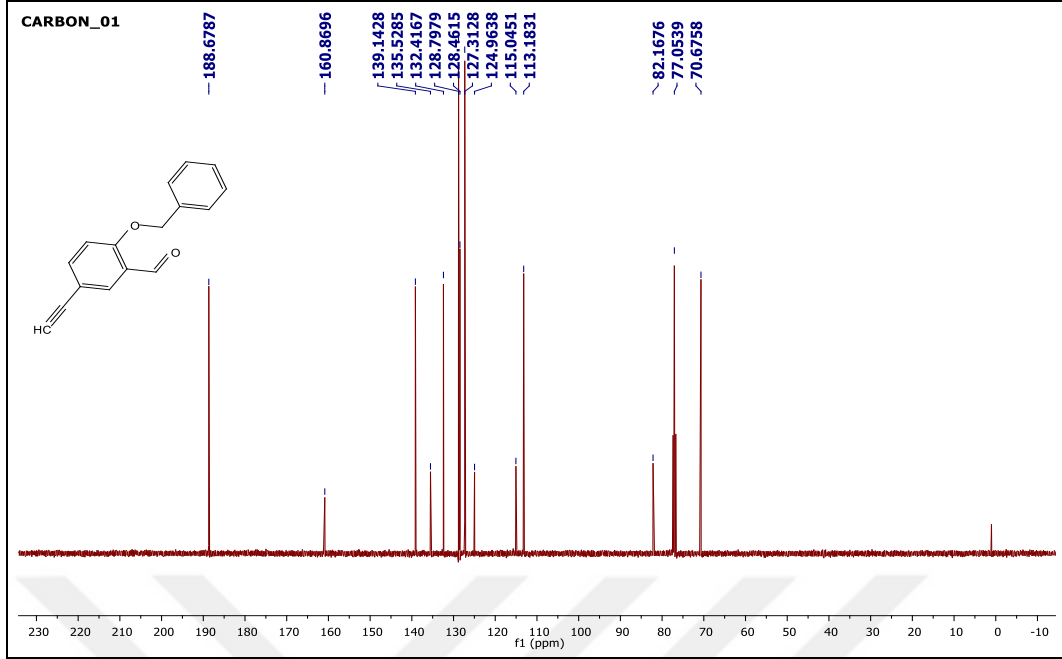
Ek-12. 2.16 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu.



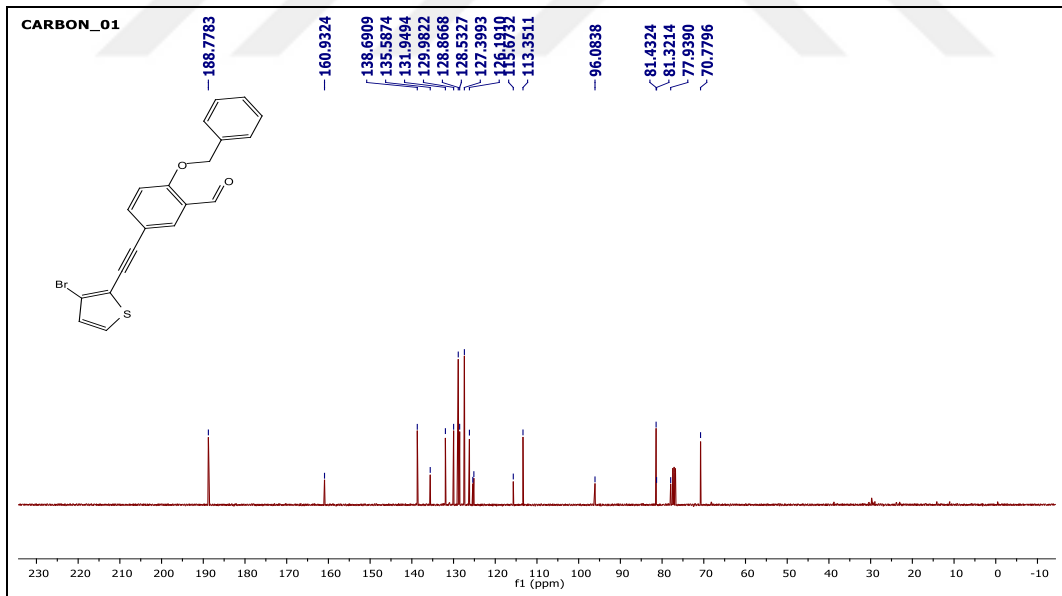
Ek-13. 2.16 no'lu bileşiginin ^1H NMR Spektrumu.



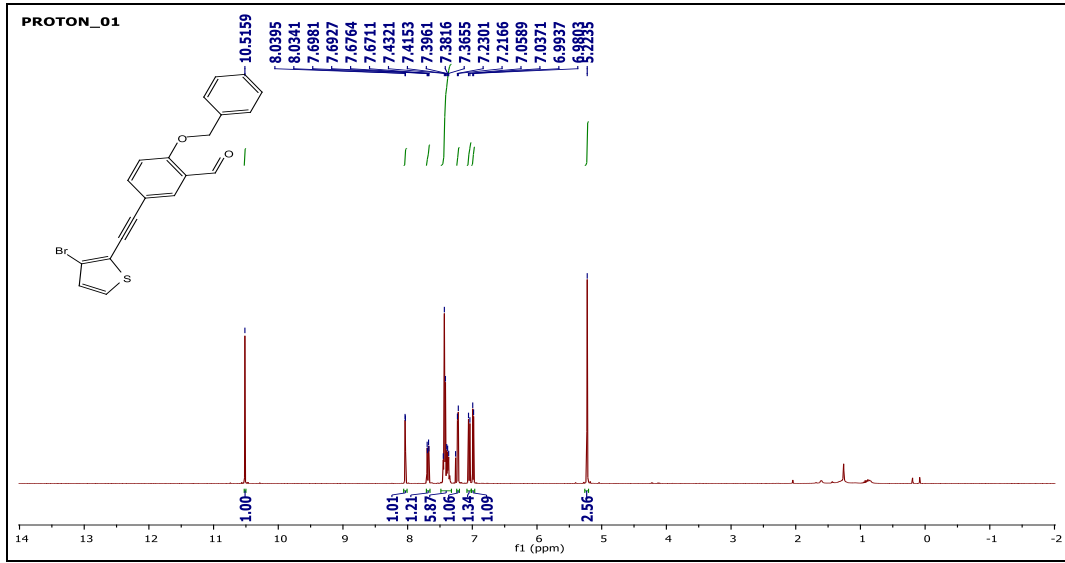
Ek-14. 2.17 no'lu bileşiginin ^1H NMR spektrumu



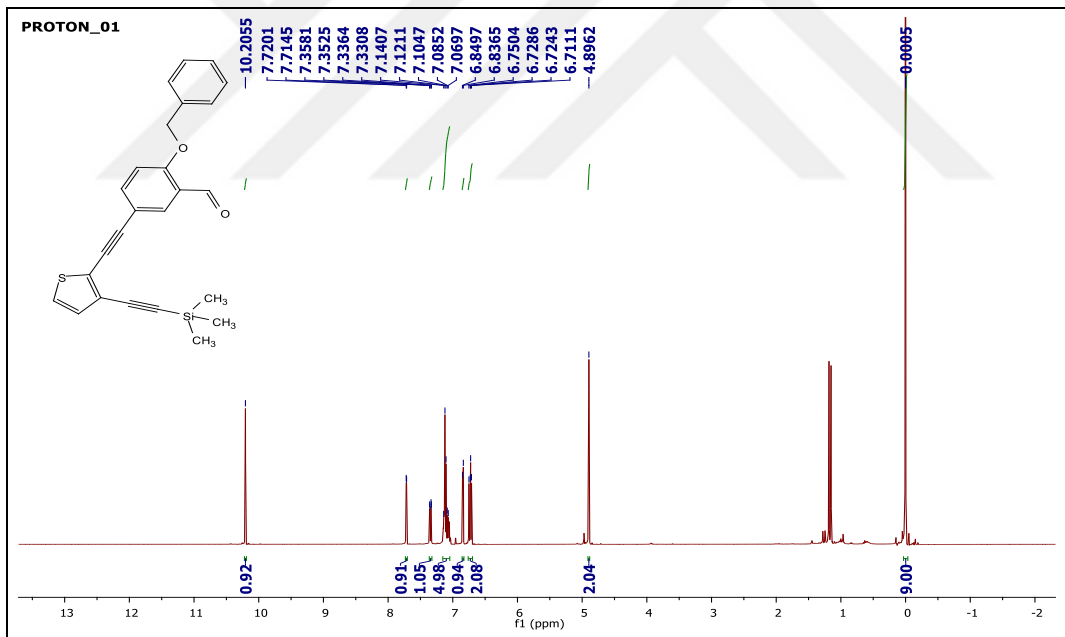
Ek-15. 2.16 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spekturumu.



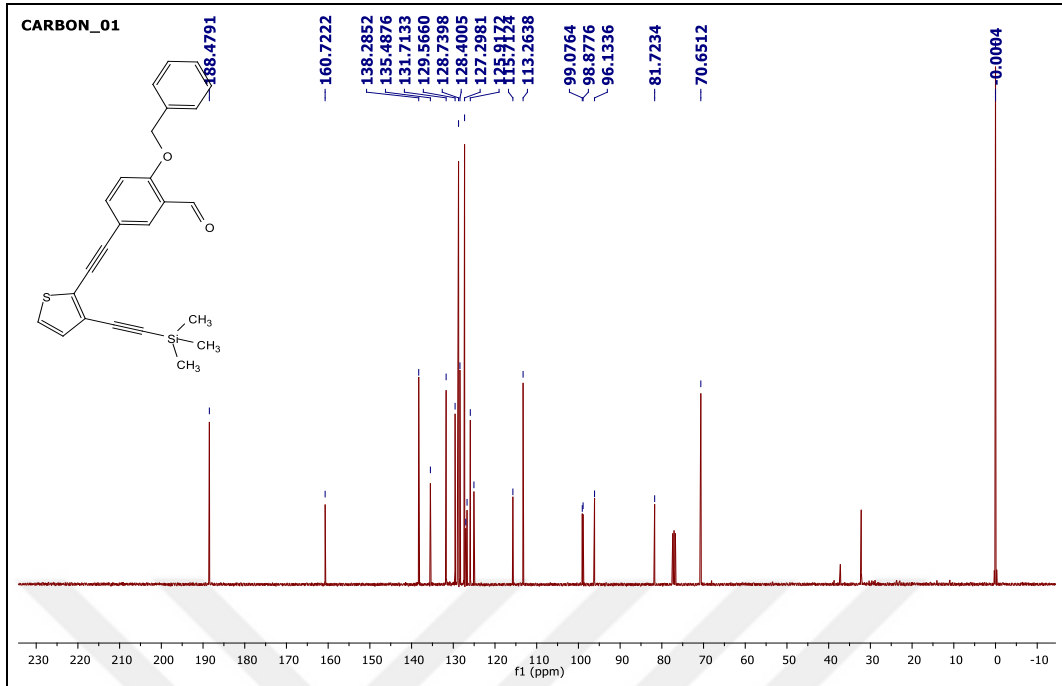
Ek-16. 2.18 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spekturumu.



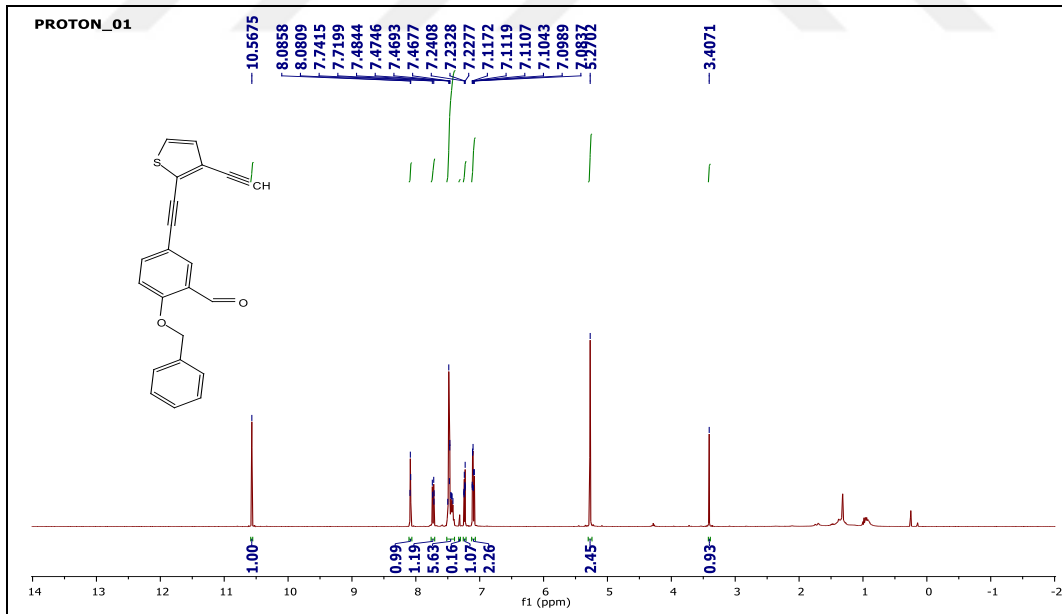
Ek-17. 2.18 no'lu bileşicinin ^1H NMR spekturumu.



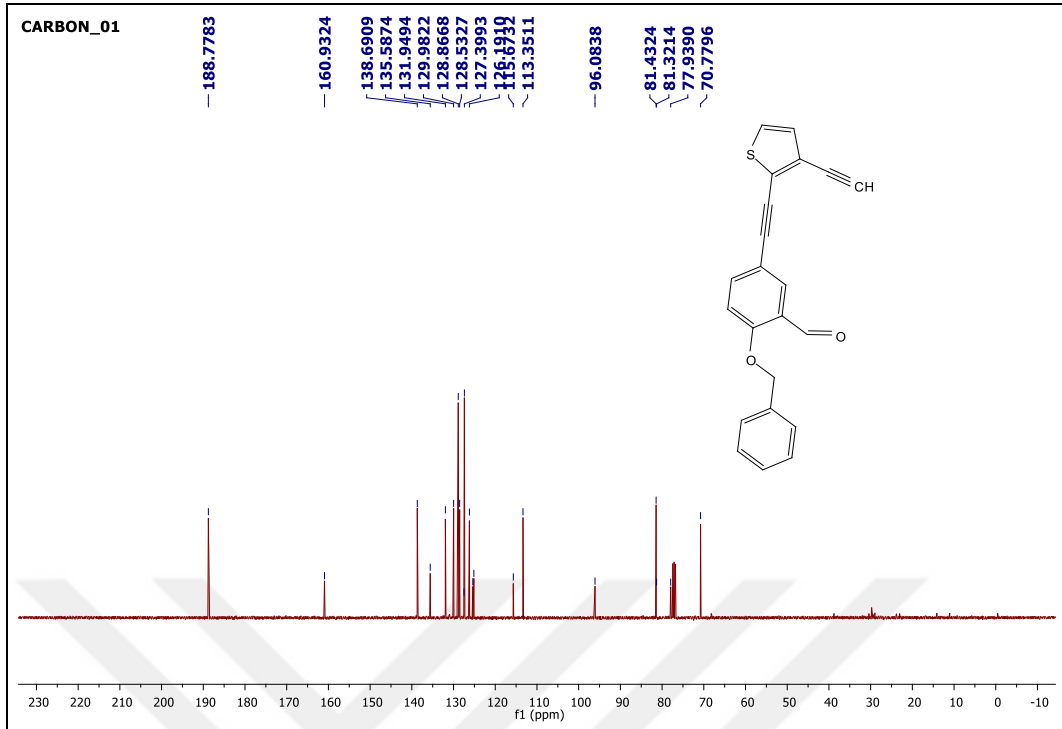
Ek-18. 2.19 no'lu bileşicinin ^1H NMR spekturumu.



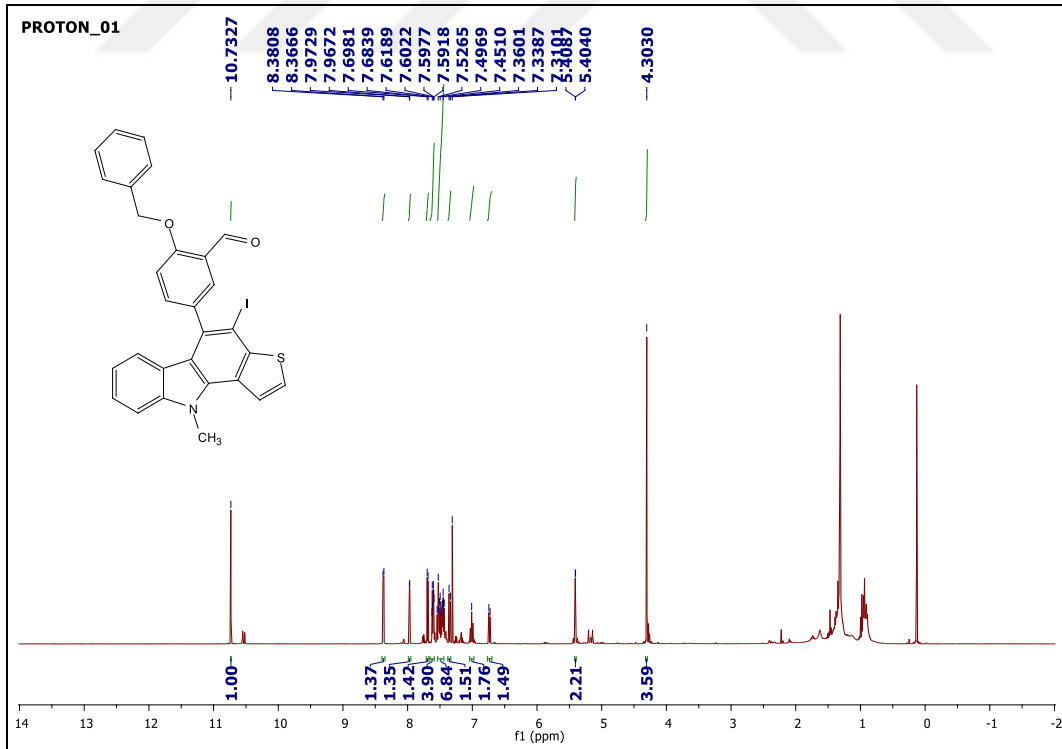
Ek-19. 2.19 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu.



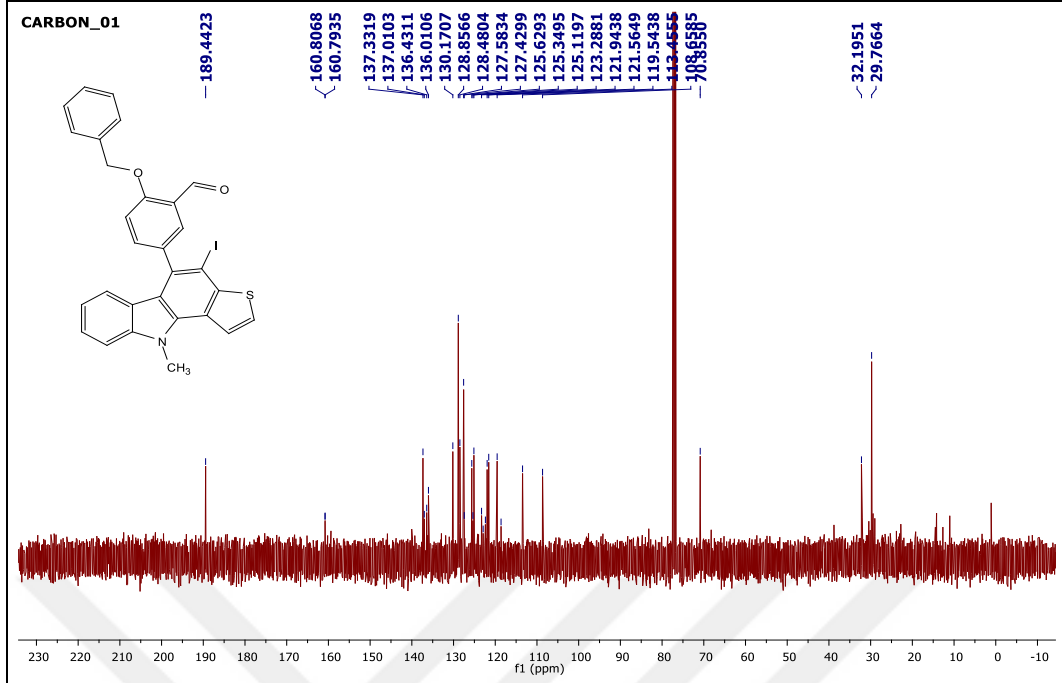
Ek-20. 2.20 no'lu bileşiginin ^1H NMR spektrumu.



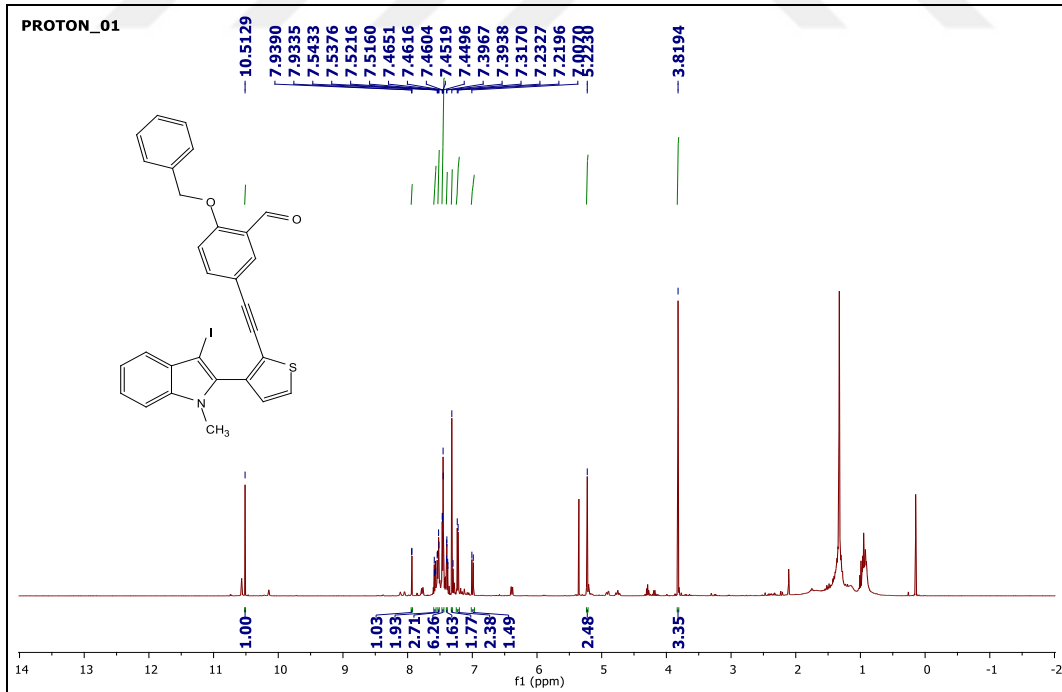
Ek 21. 2.20 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu.



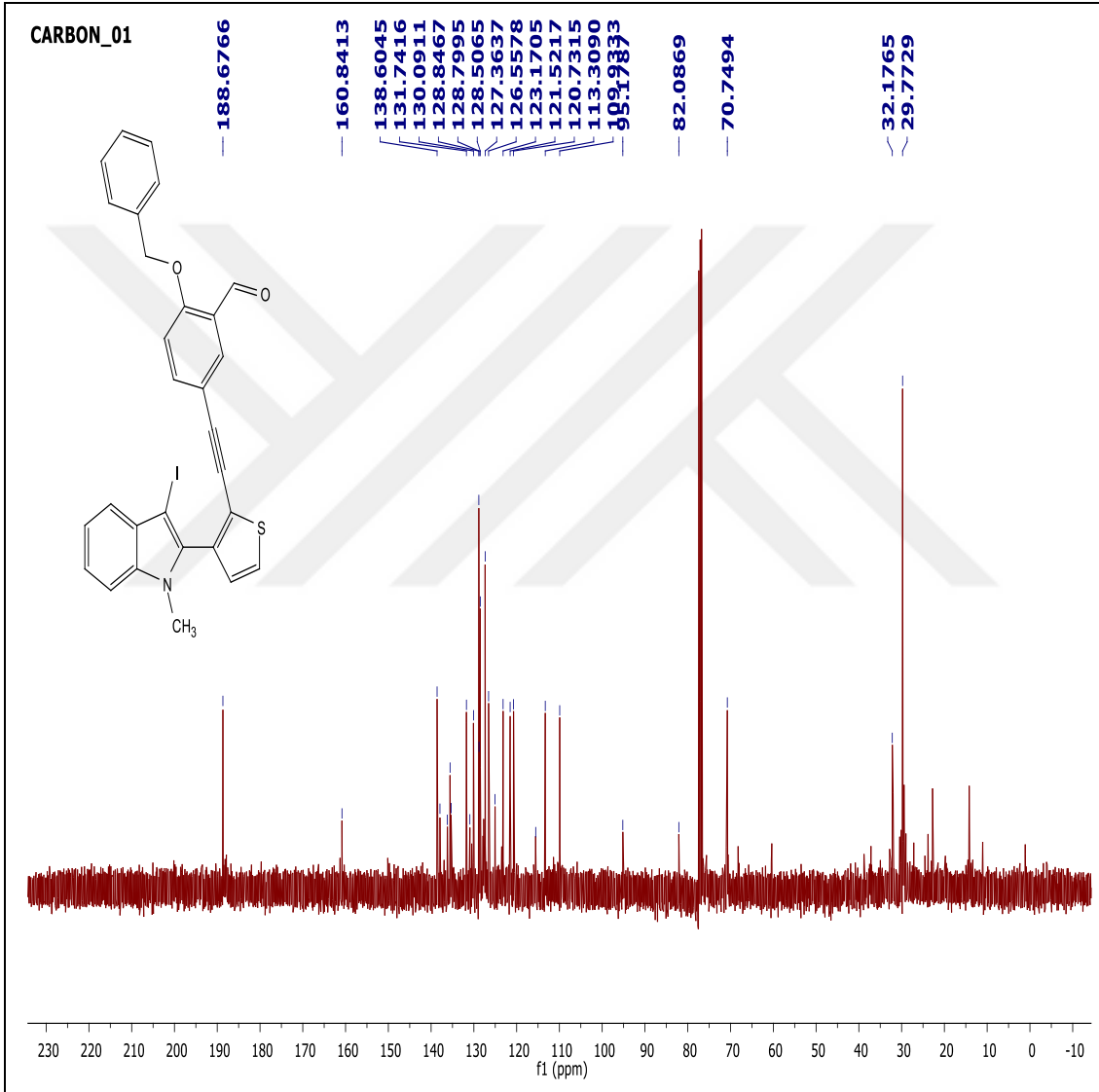
Ek-22. 2.22 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu.



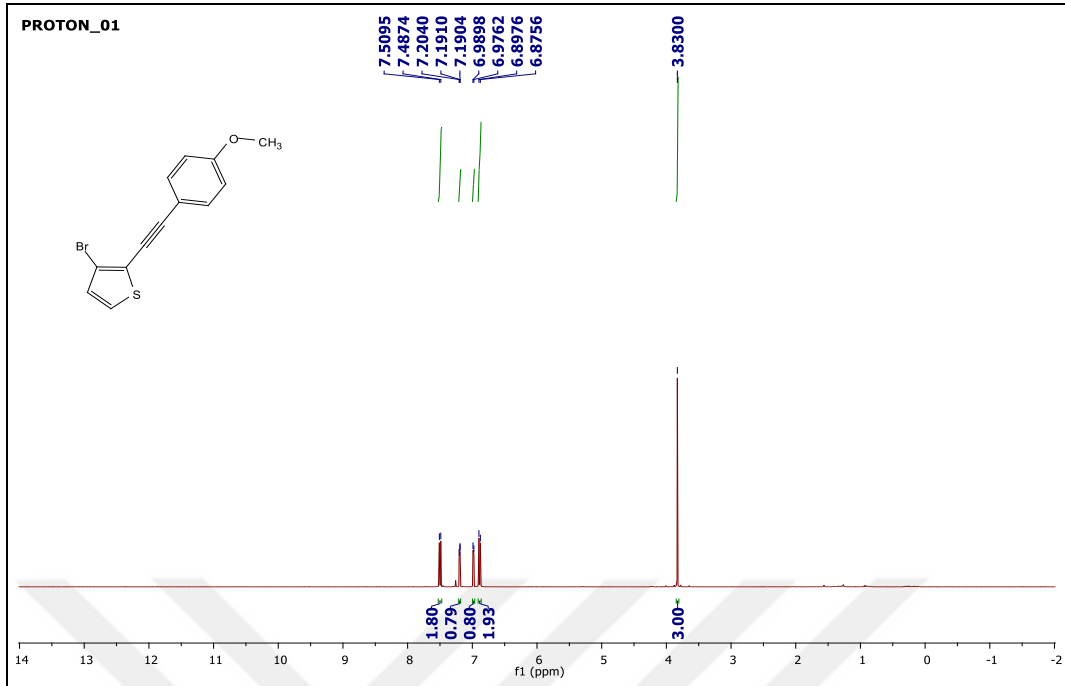
Ek-23. 2.22 no'lu bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu.



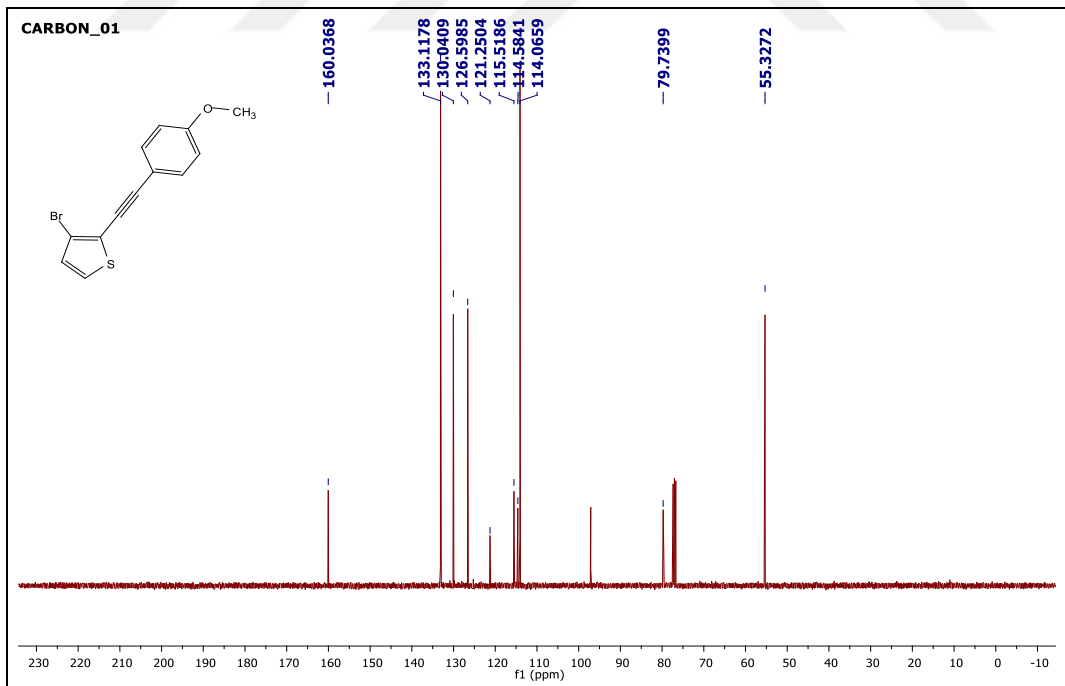
Ek-24. 2.23 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.



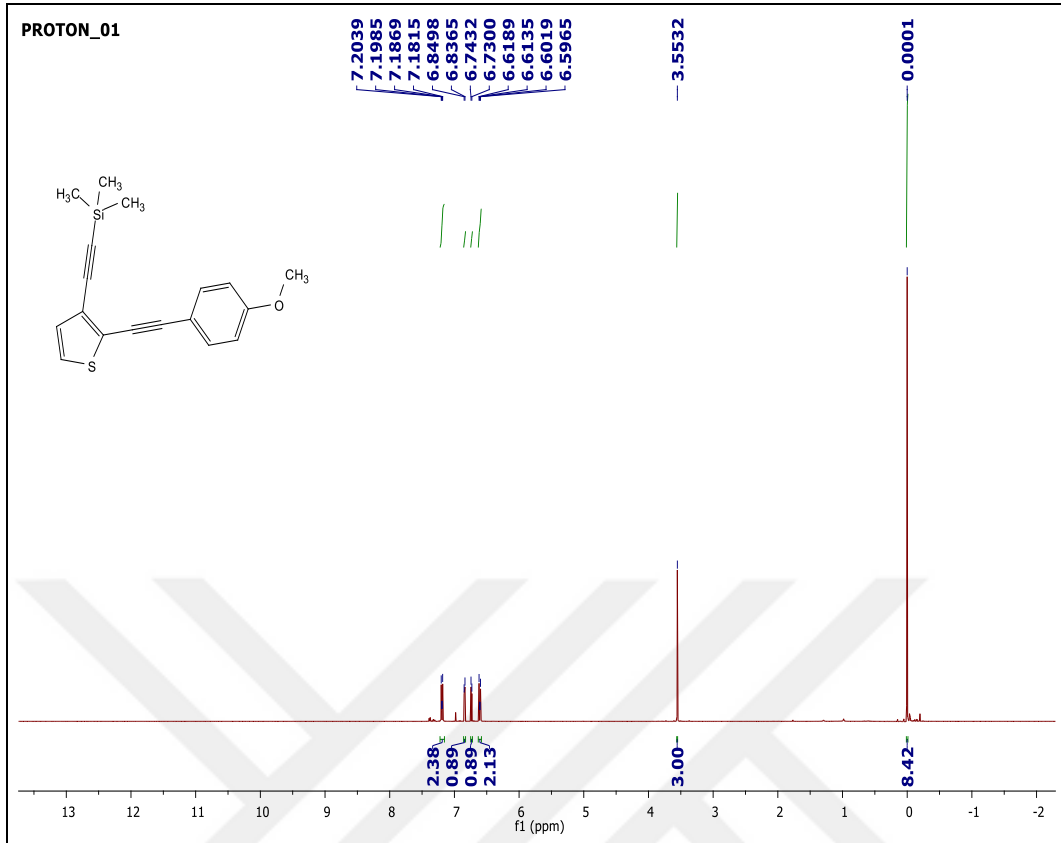
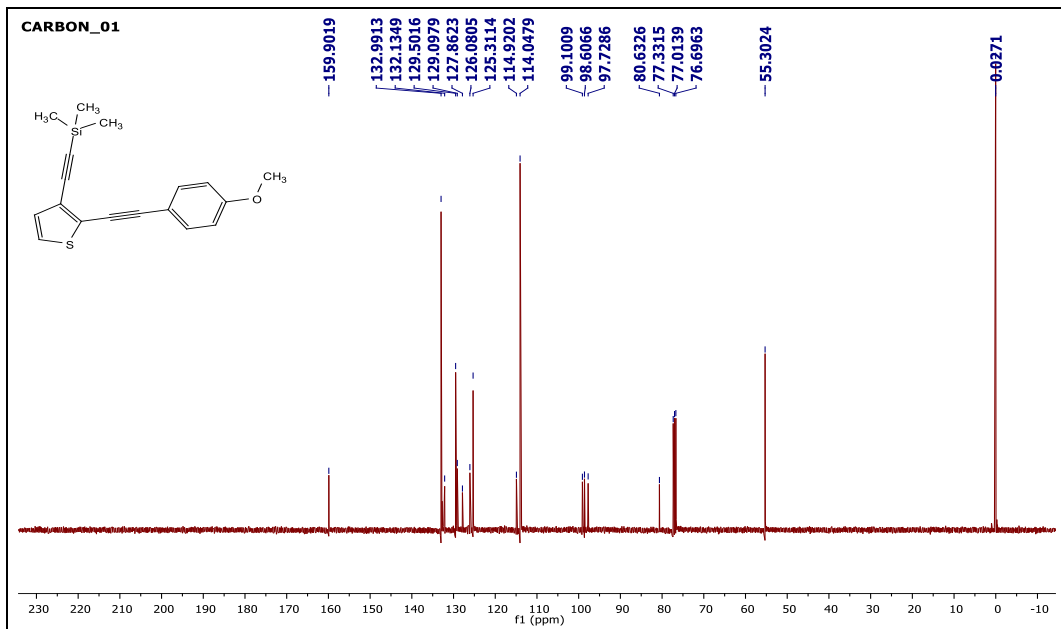
Ek-25. 2.23 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu.

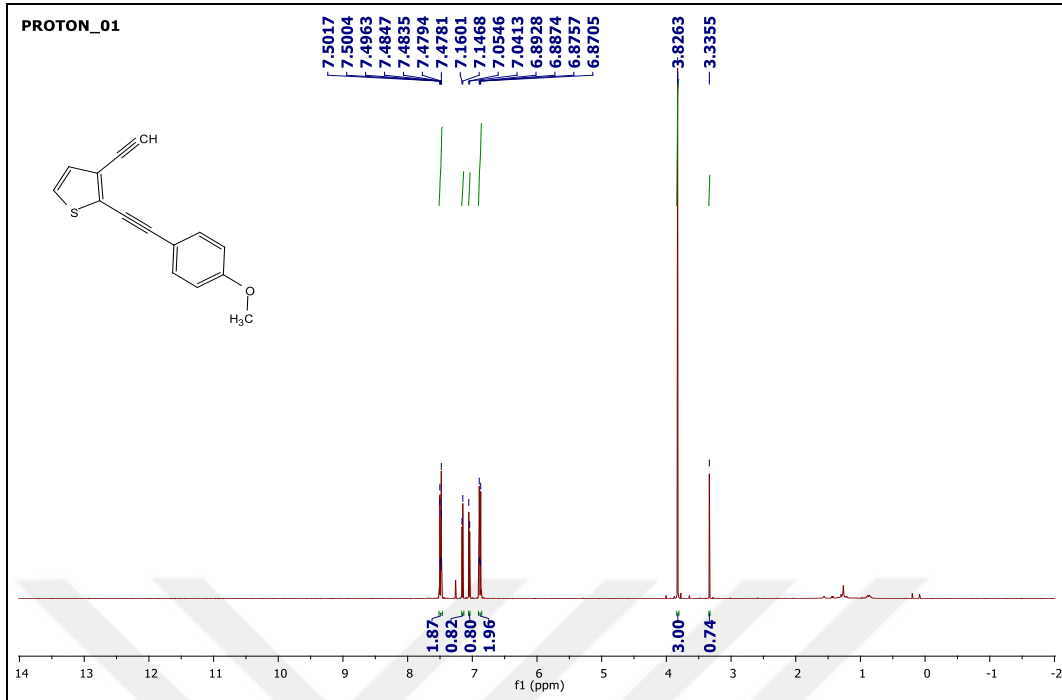
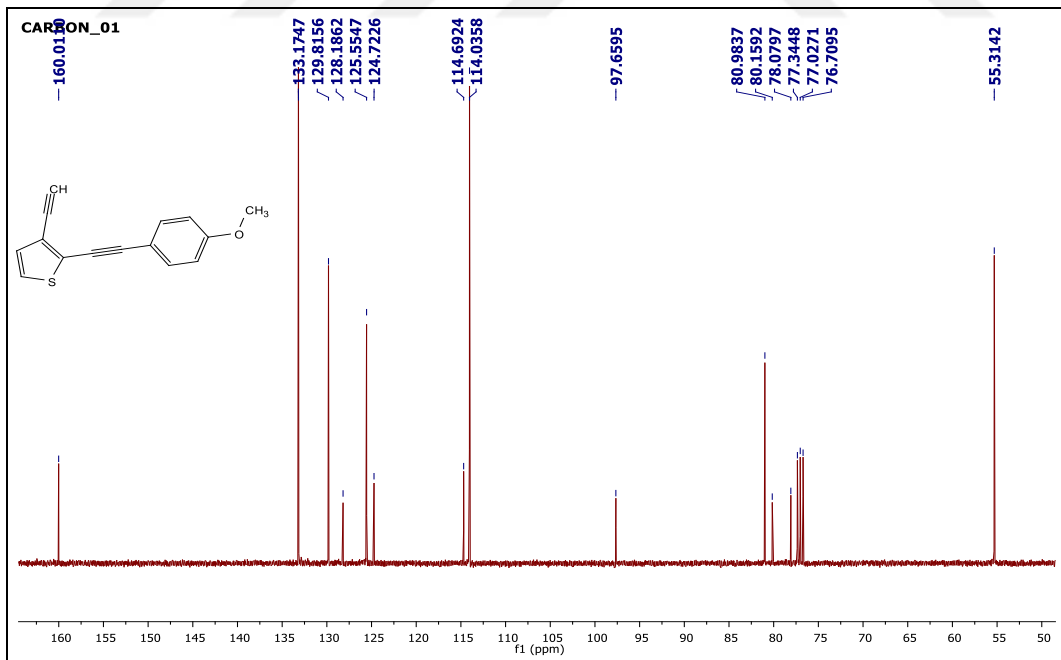


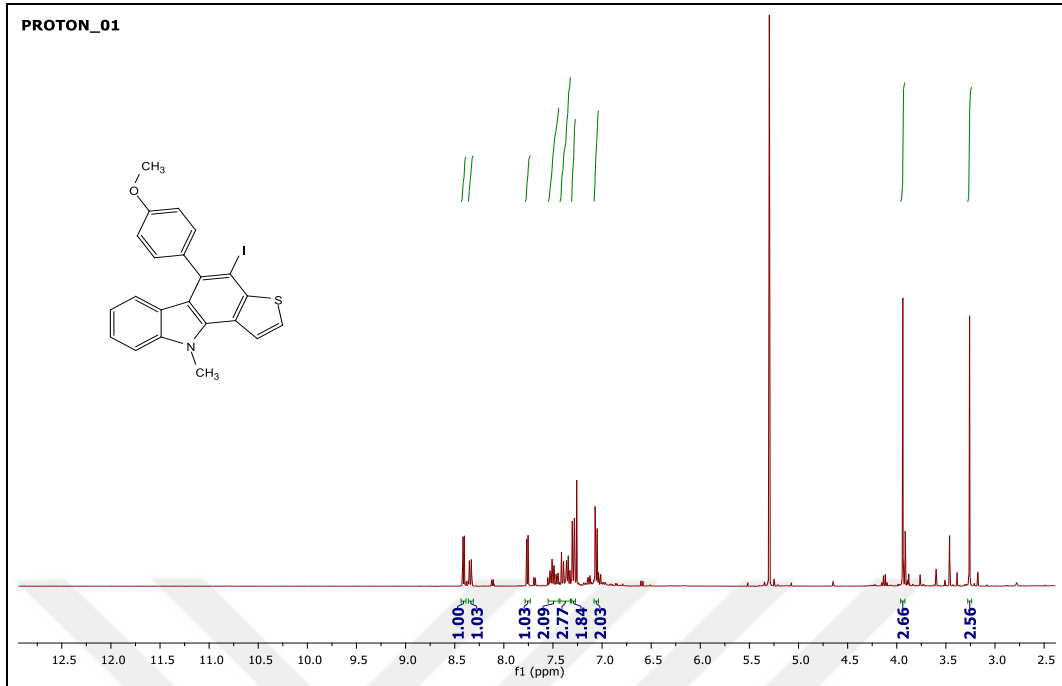
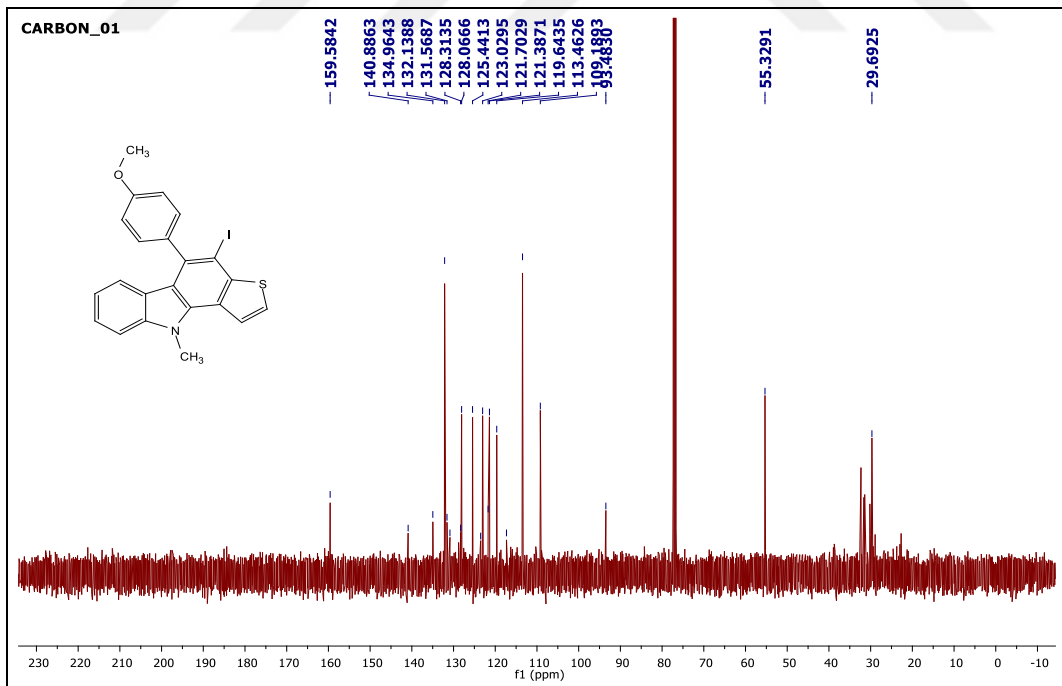
Ek-26. 2.24 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.

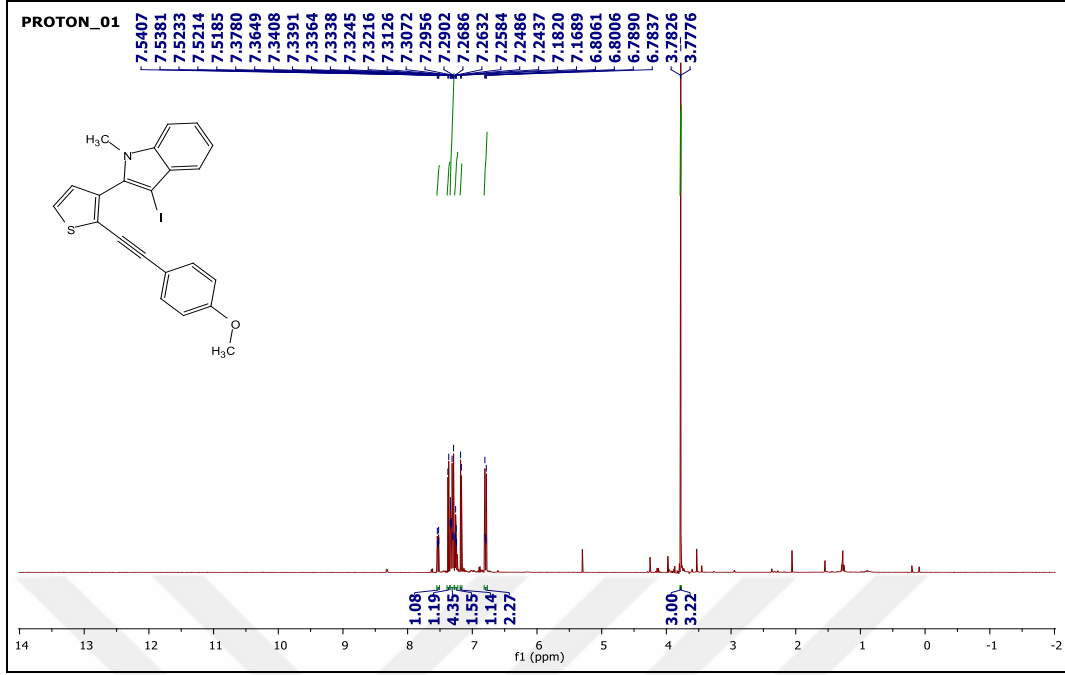


Ek-27. 2.24 no'lu bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu.

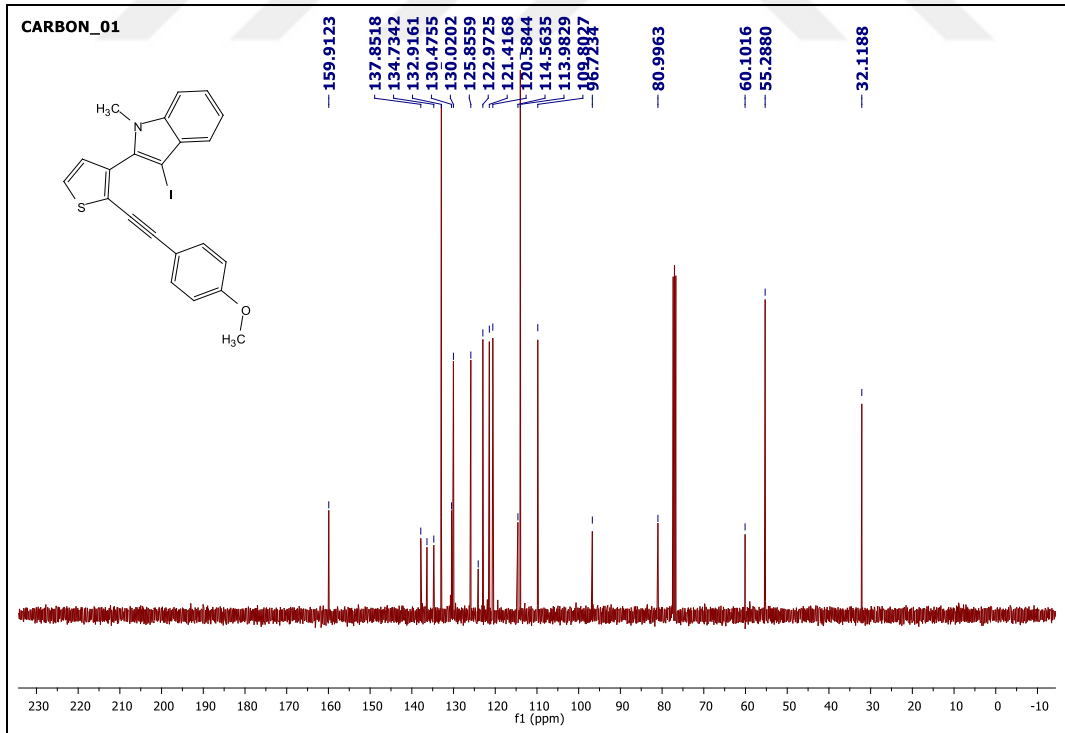
Ek 28. 2.25 no'lu bileşiginin ^1H NMR spektrumu.Ek-29. 2.25 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-30. 2.26 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.Ek-31. 2.26 no'lu bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu.

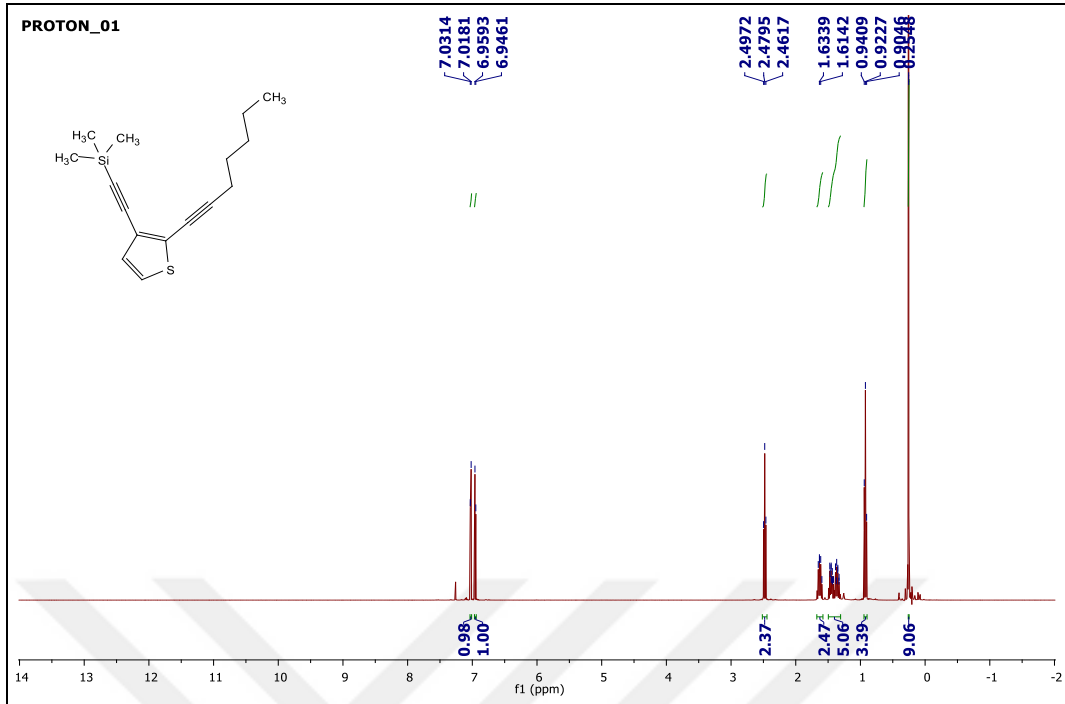
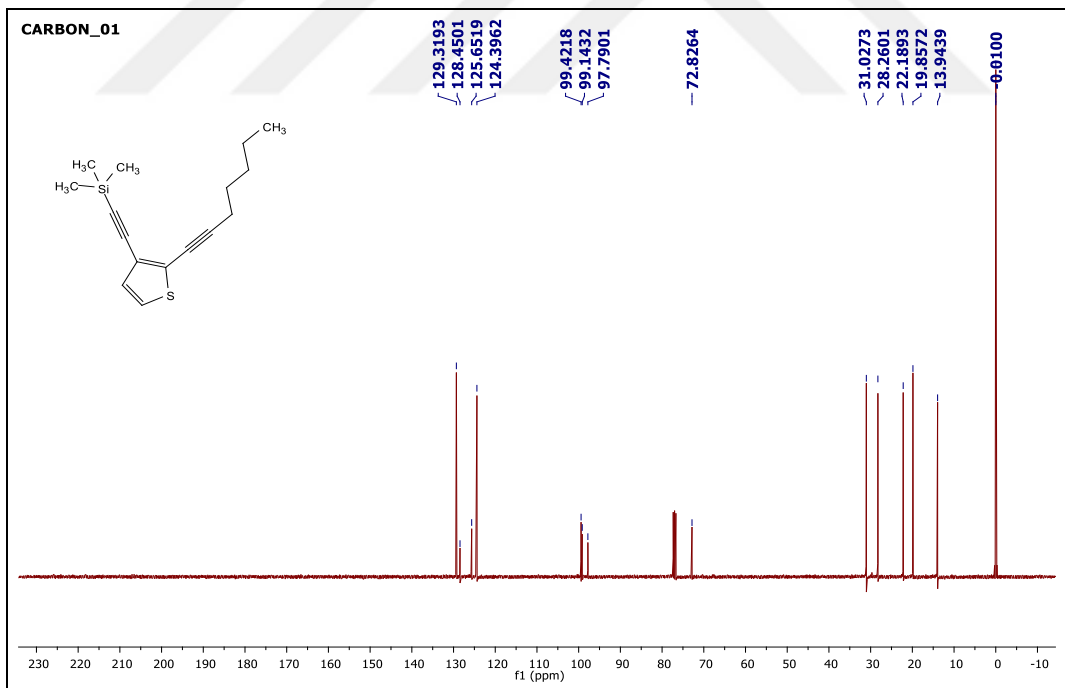
Ek-32. 2.28 nolu bileşğin ¹H NMR spektrumu.Ek-33. 2.28 nolu bileşğin ¹³C NMR spektrumu.

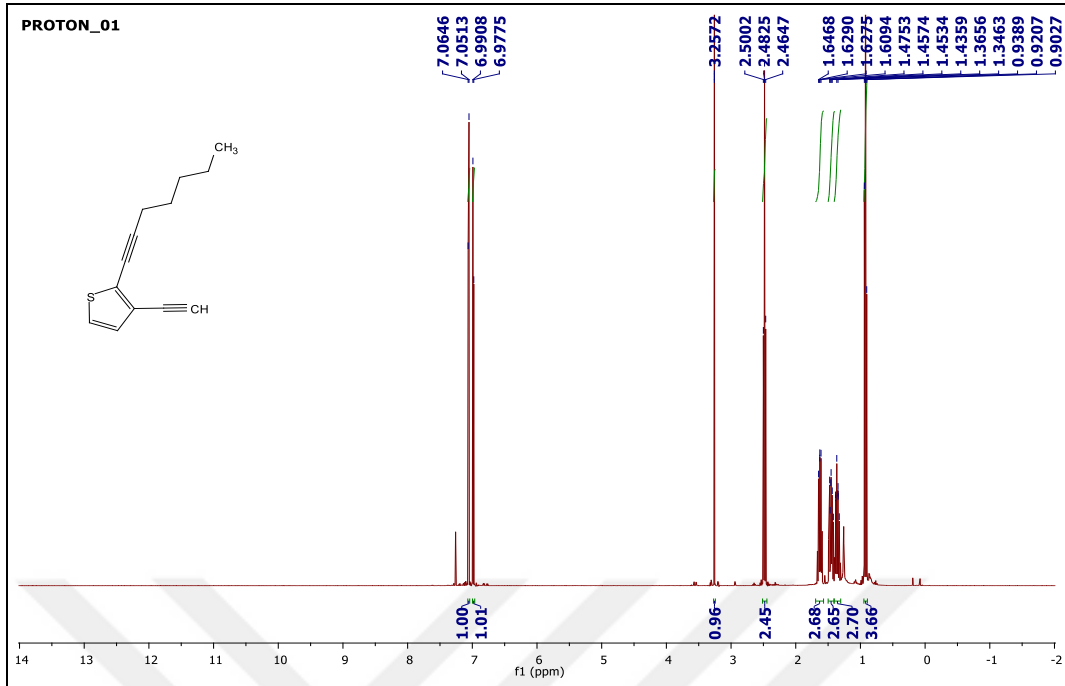
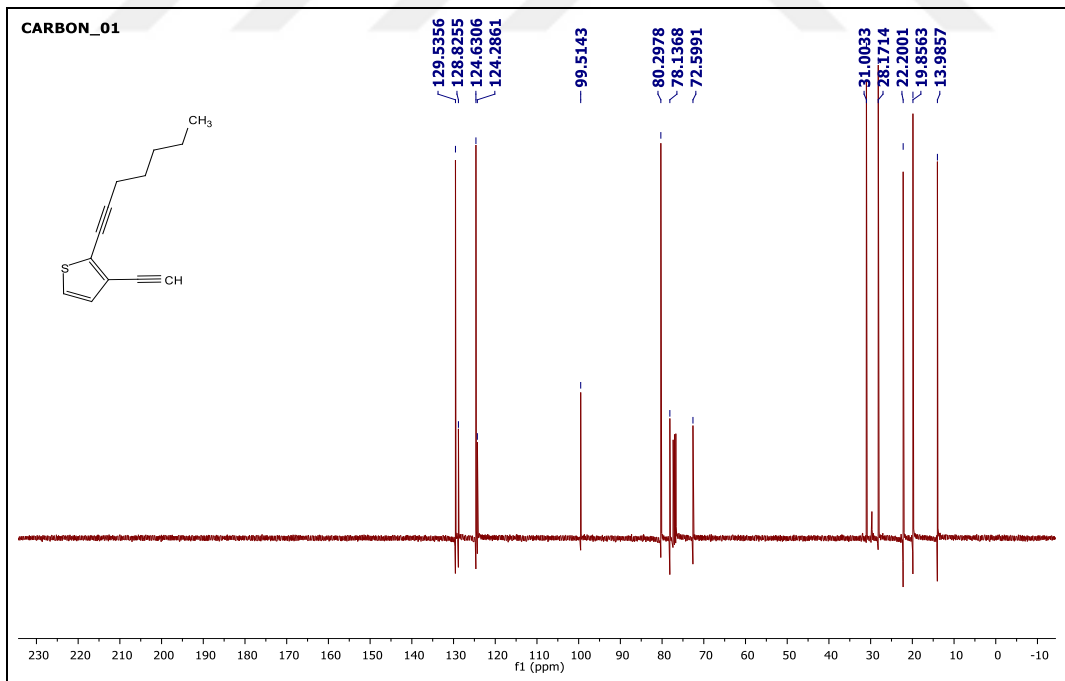


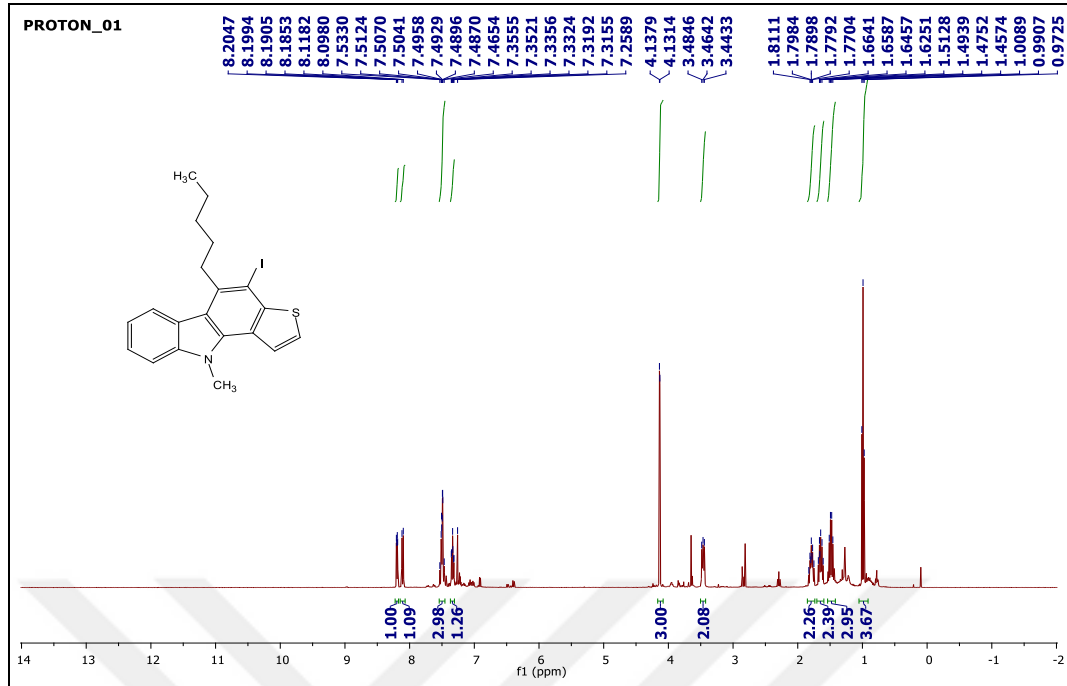
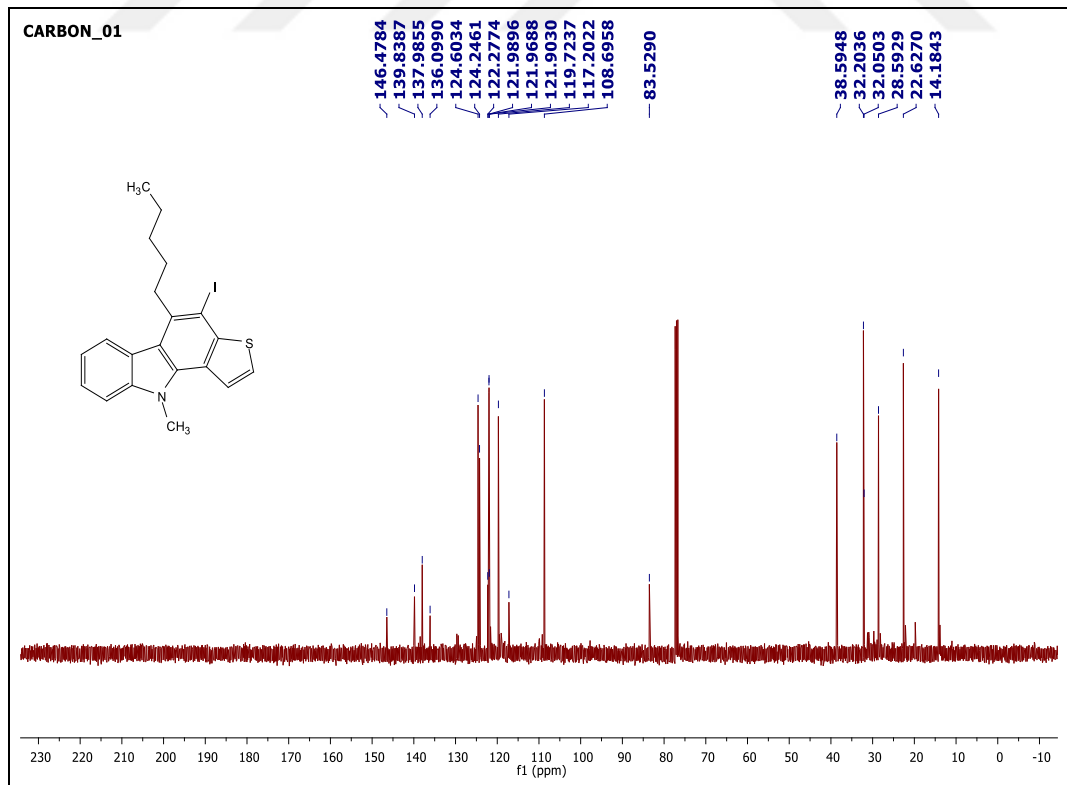
Ek-34. 2.29 nolu bileşğin ^1H NMR spektrumu.

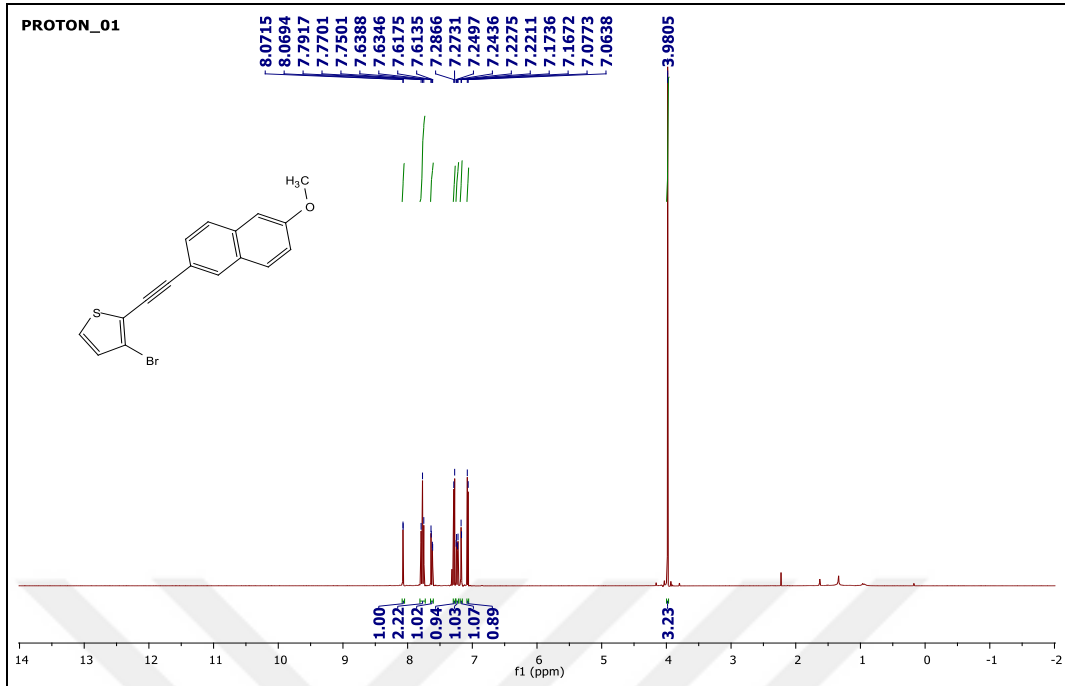
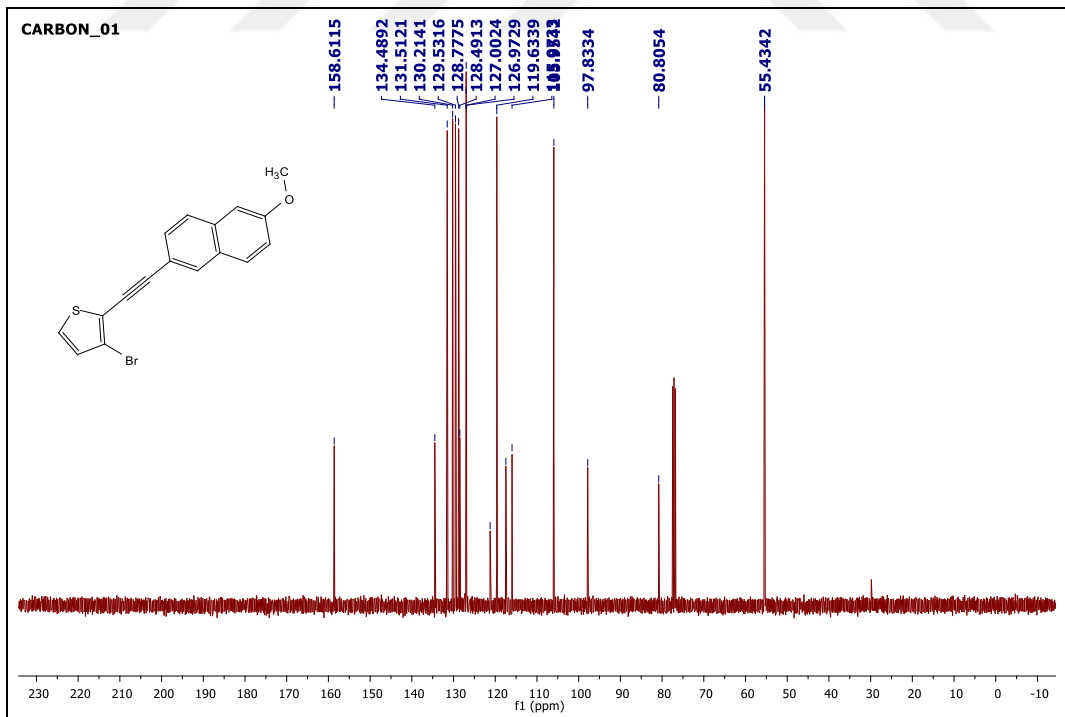


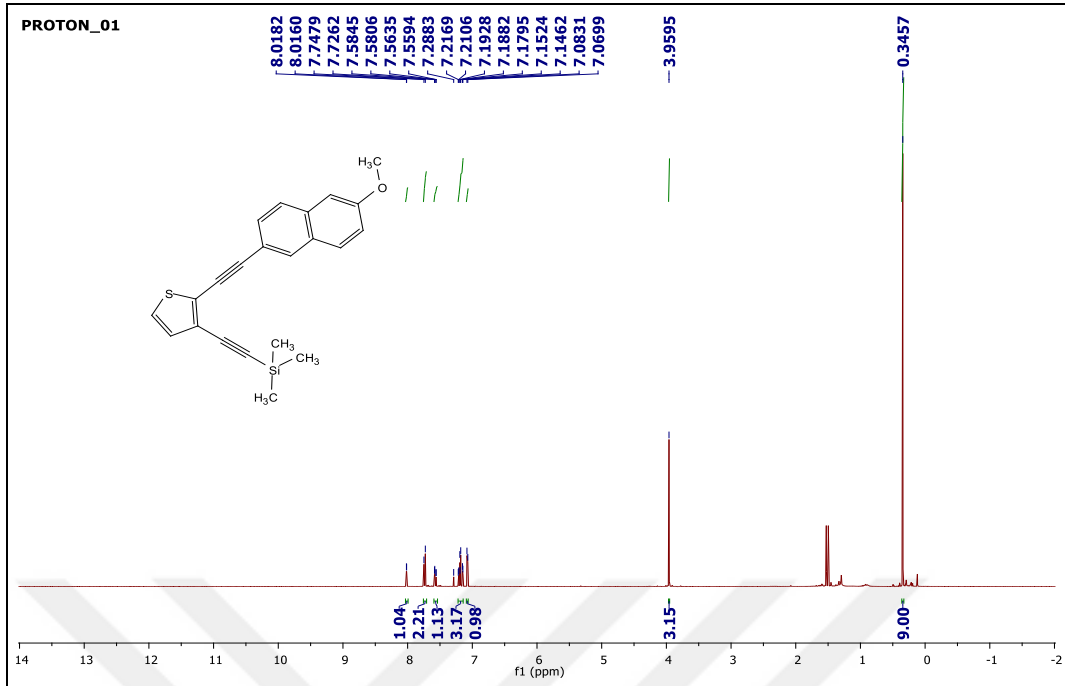
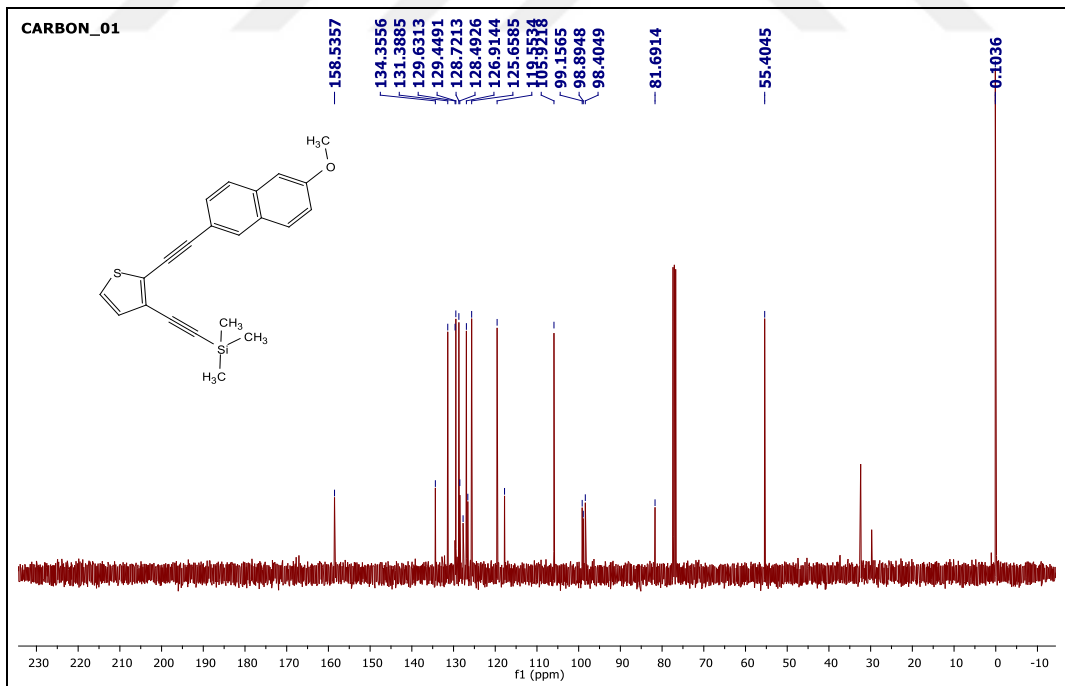
Ek-35. 2.29 no'lu bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu.

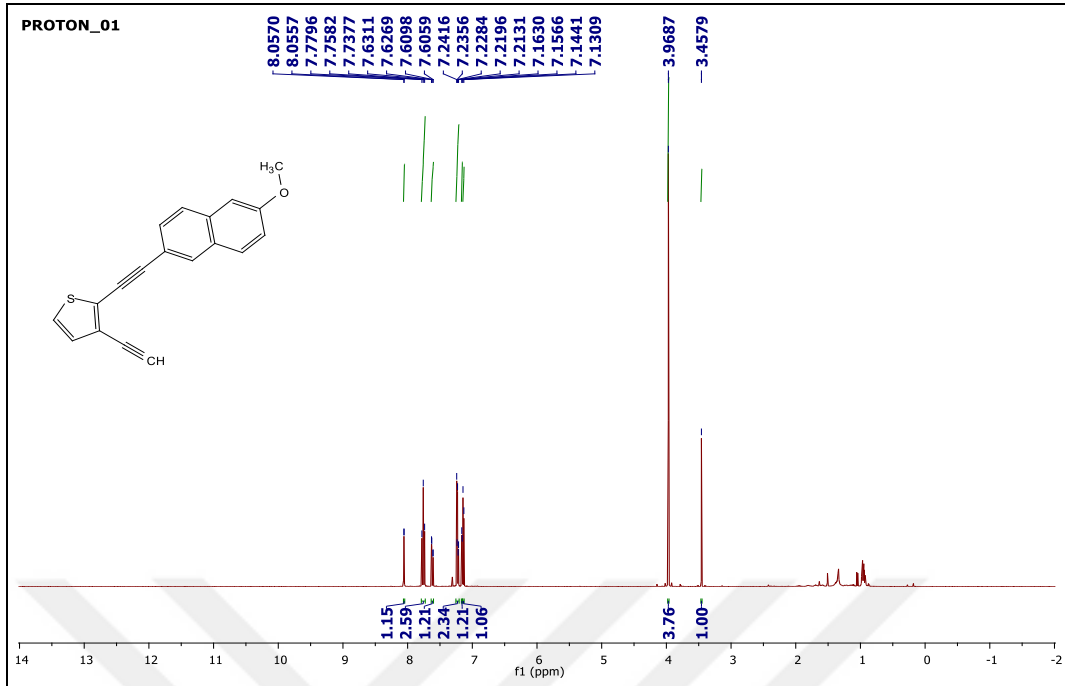
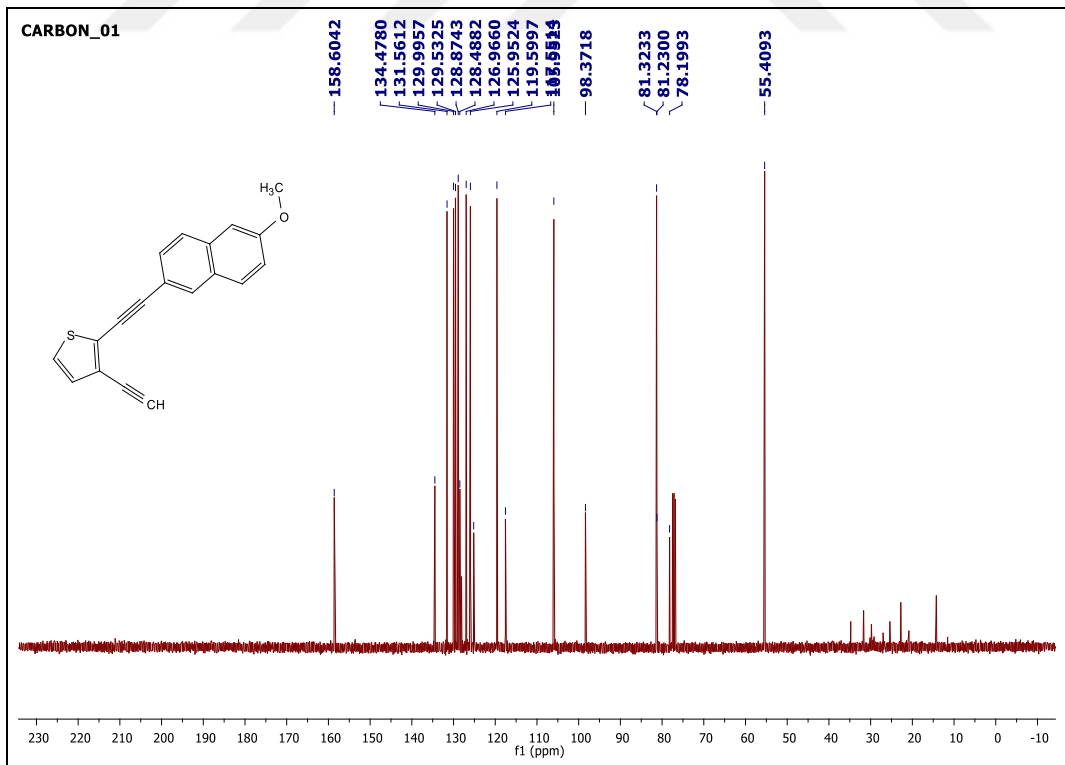
Ek-36. 2.31 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.Ek-37. 2.31 nolu bileşğın ^{13}C NMR spektrumu.

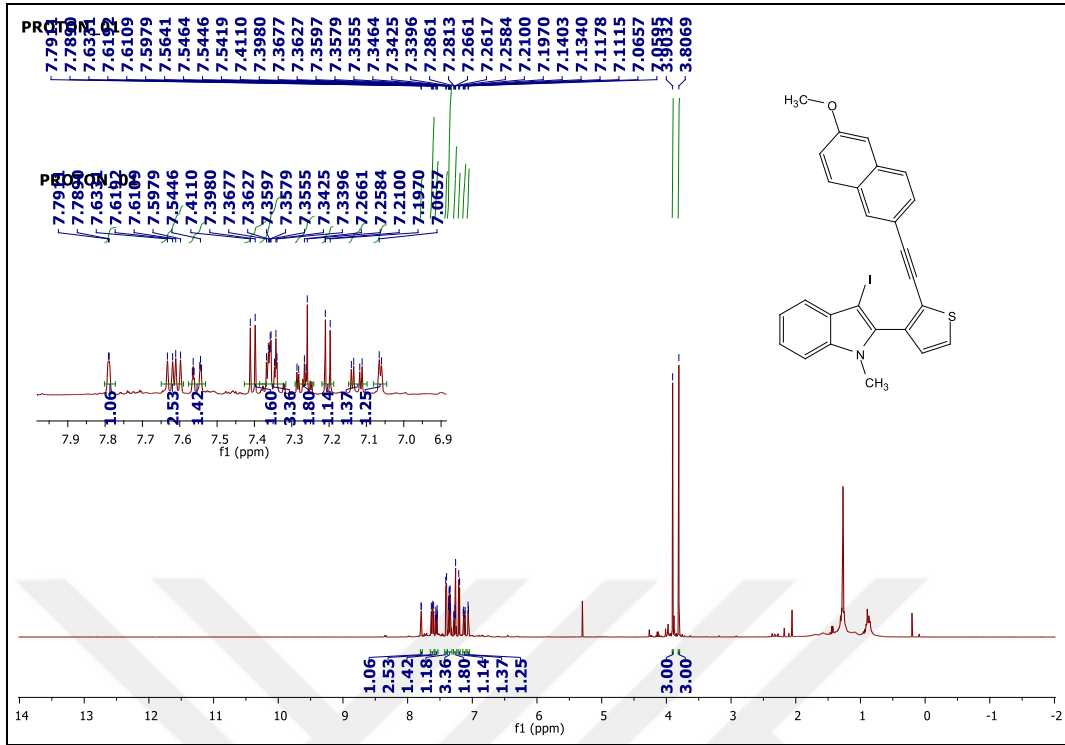
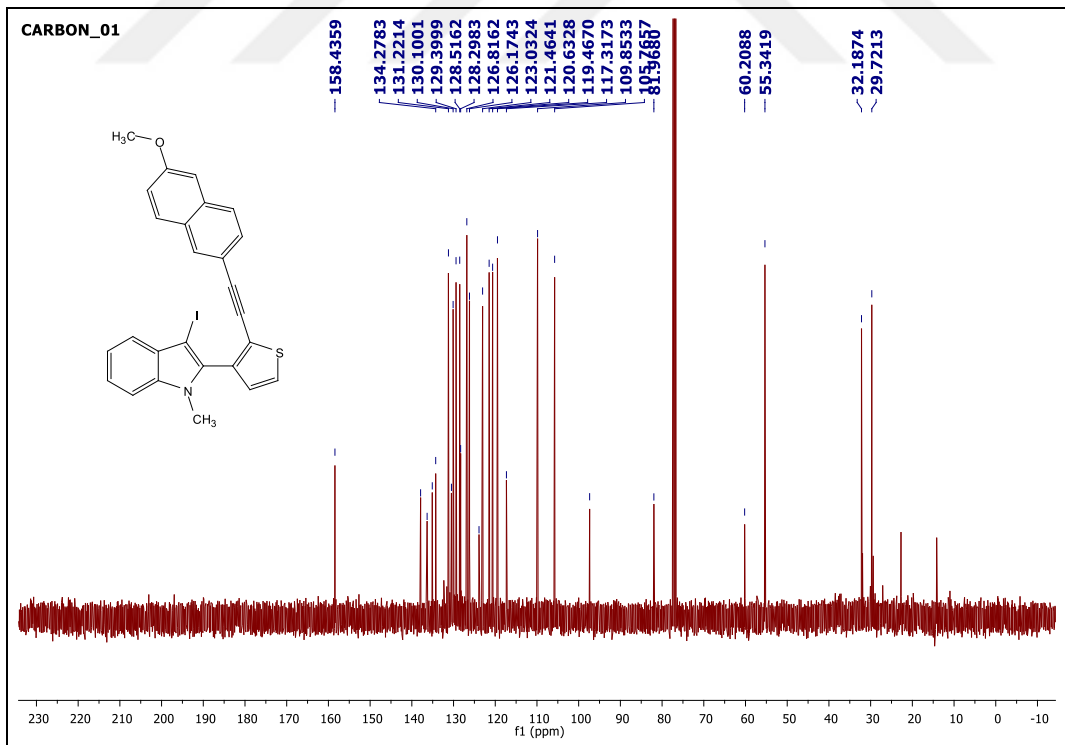
Ek-38. 2.32 no'lu bileşğinin ^1H NMR spektrumu.Ek-39: 2.32 no'lu bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu .

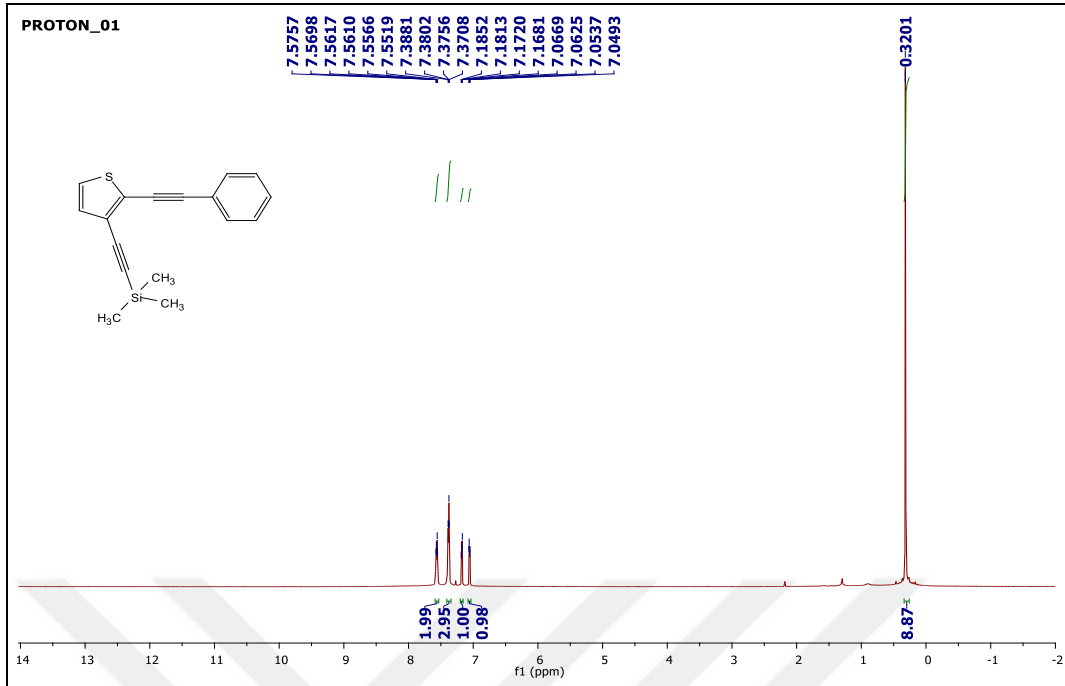
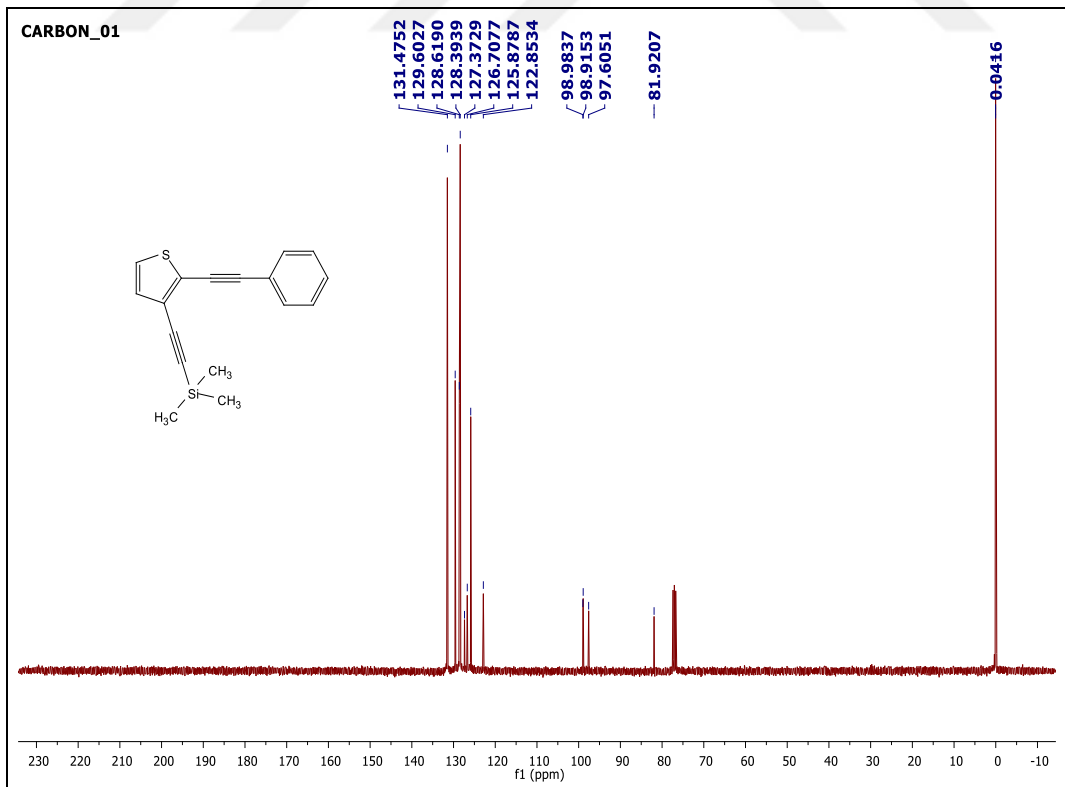
Ek-40. 2.34 no'lu bileşiginin ^1H NMR spektrumu.Ek-41. 2.34 no'lu bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu.

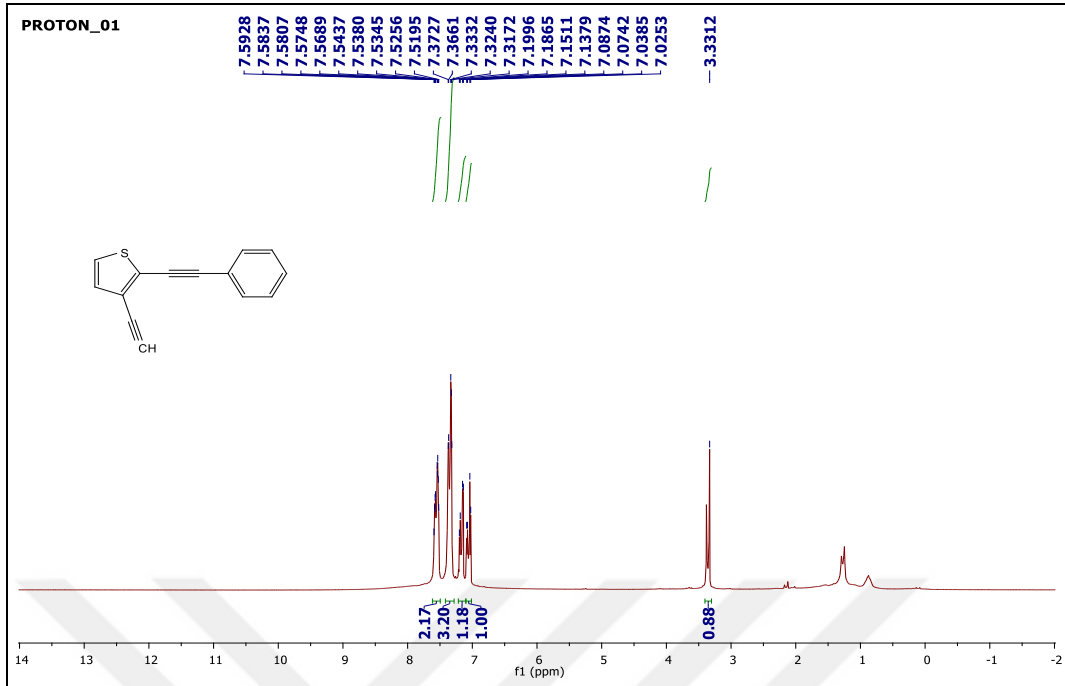
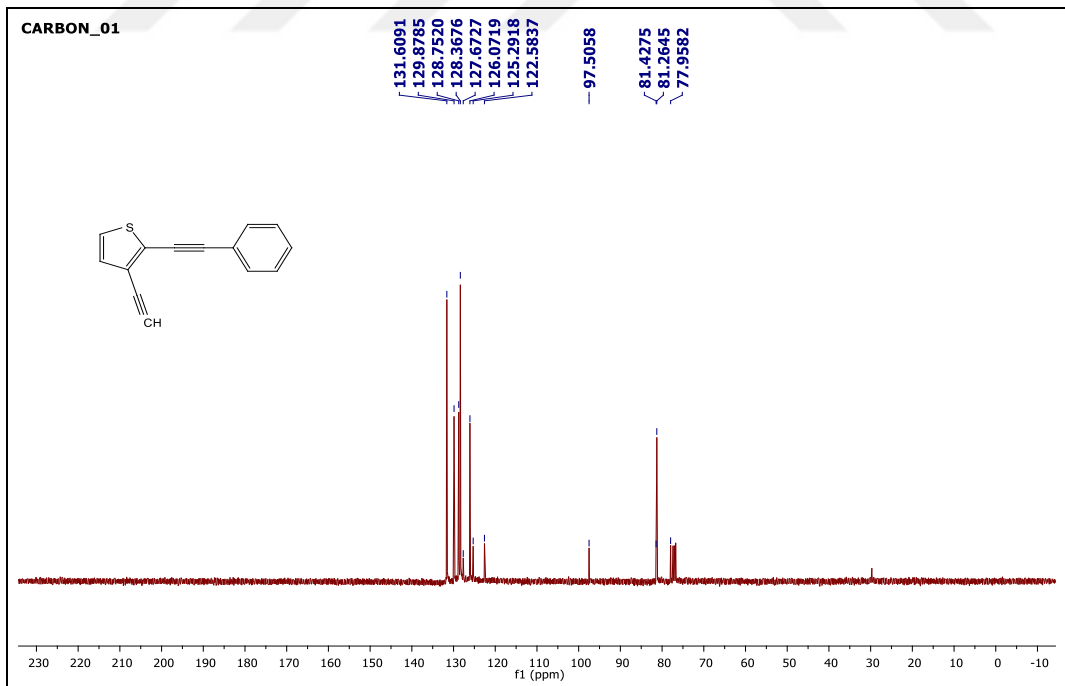
Ek-42. 2.36 no'lu bileşiminin ^1H NMR spektrumu.Ek-43. 2.36 no'lu bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu.

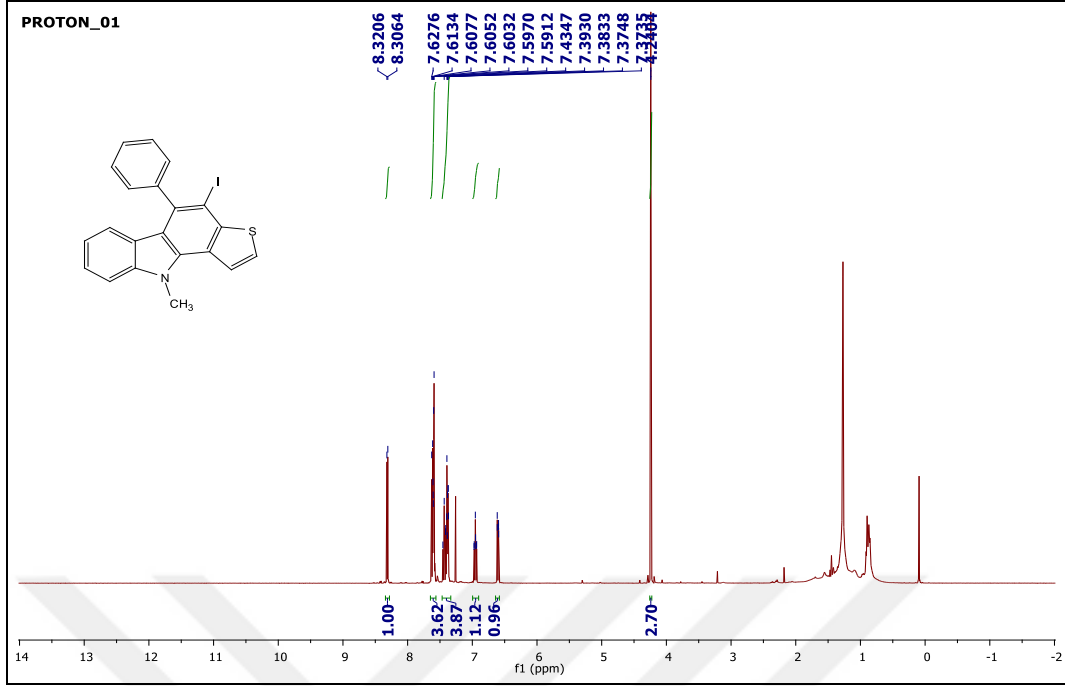
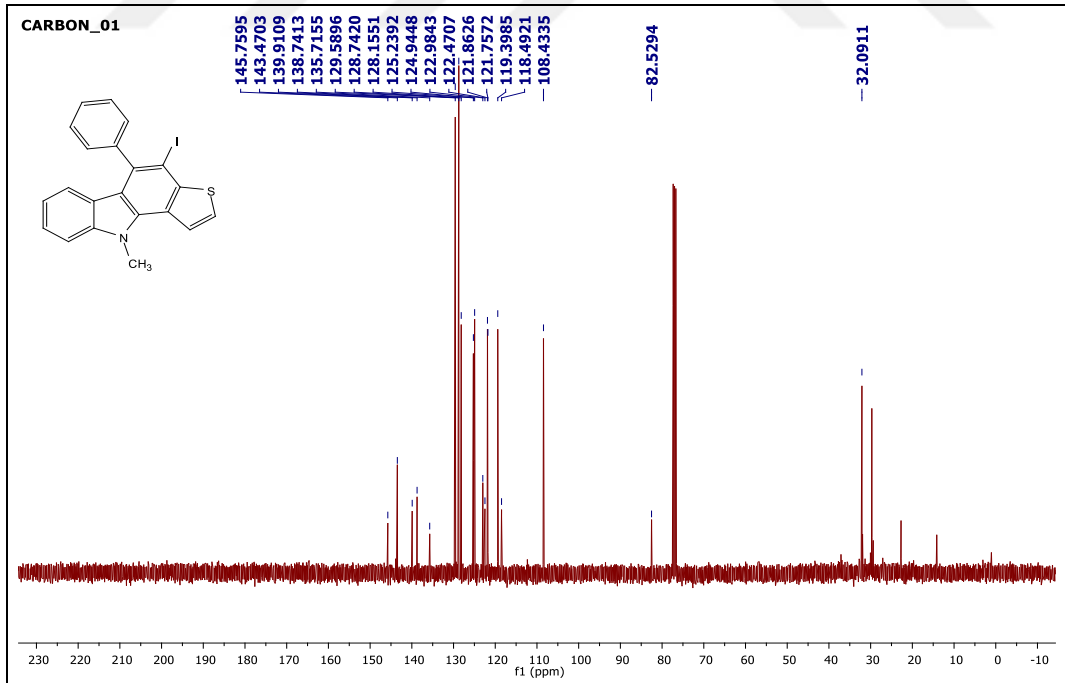
Ek-44. 2.37 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-45. 2.37 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

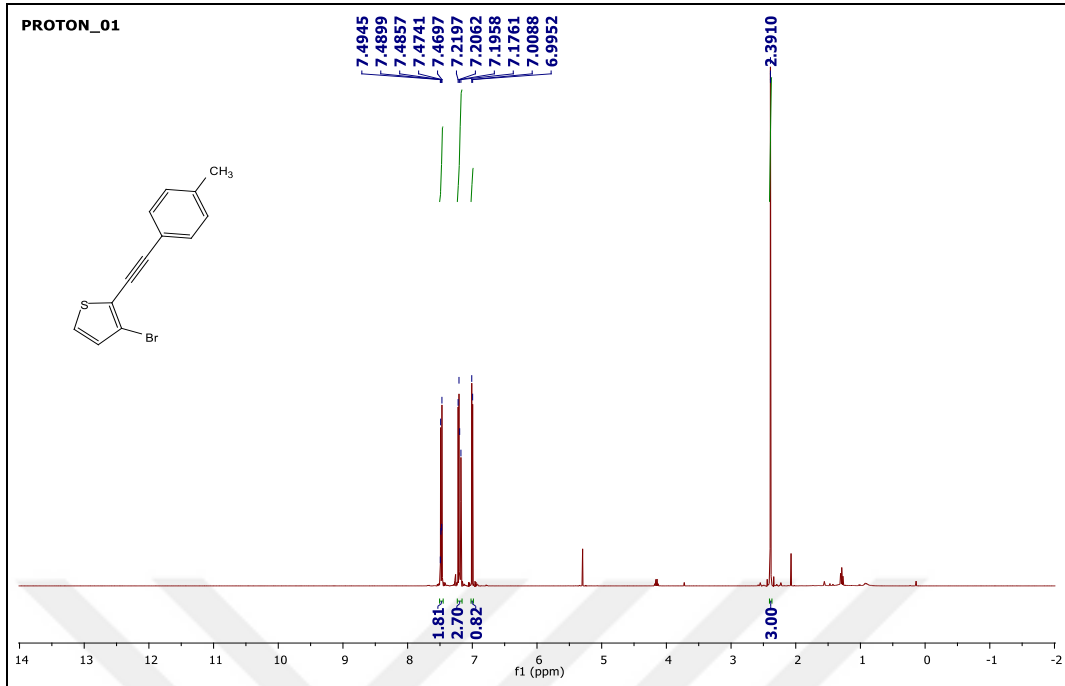
Ek-46. 2.38 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-47. 2.38 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-48. 2.41 nolu bileşğinin ¹H NMR spektrumu.Ek-49. 2.41 nolu bileşğinin ¹³C NMR spektrumu.

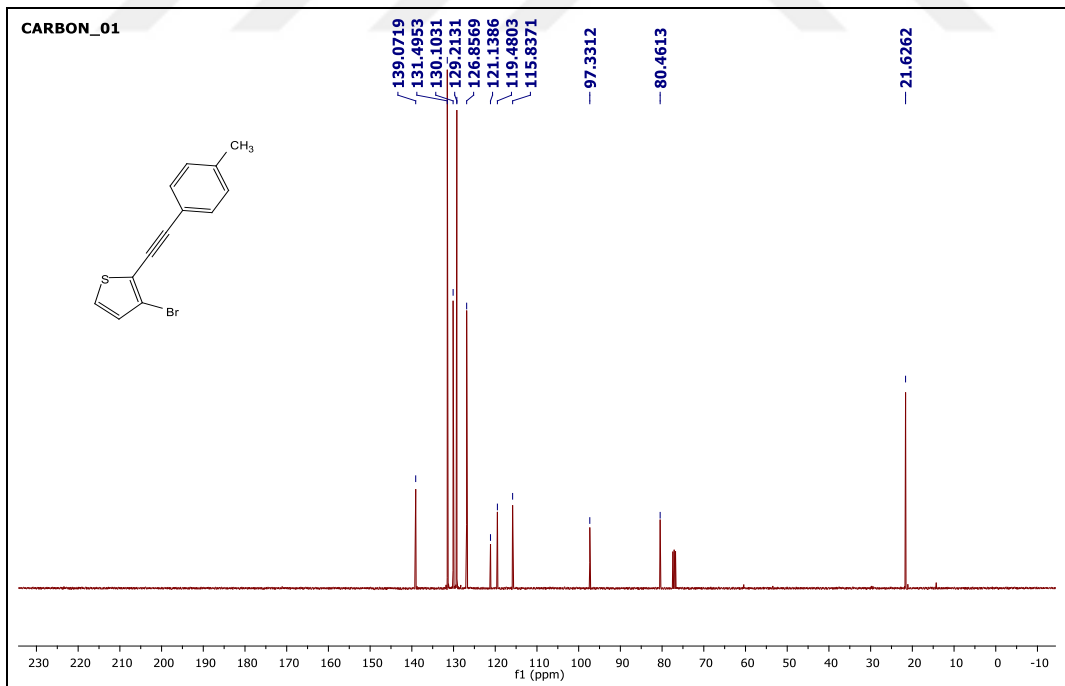
Ek-50. 2.42 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-51. 2.42 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-52. 2.43 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-53. 2.43 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

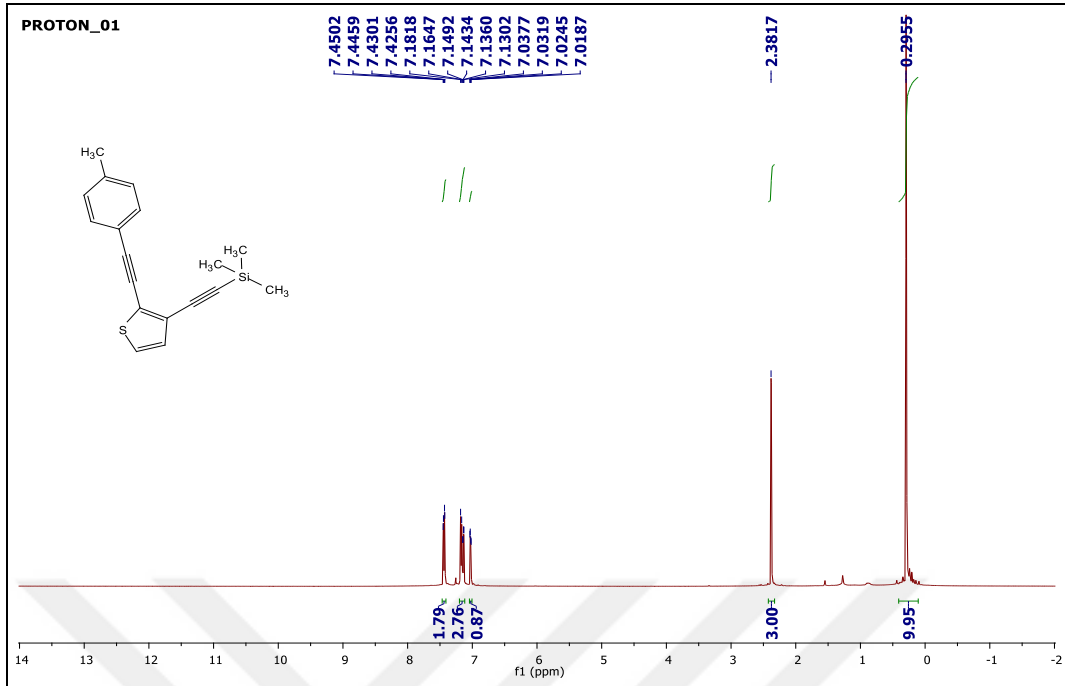
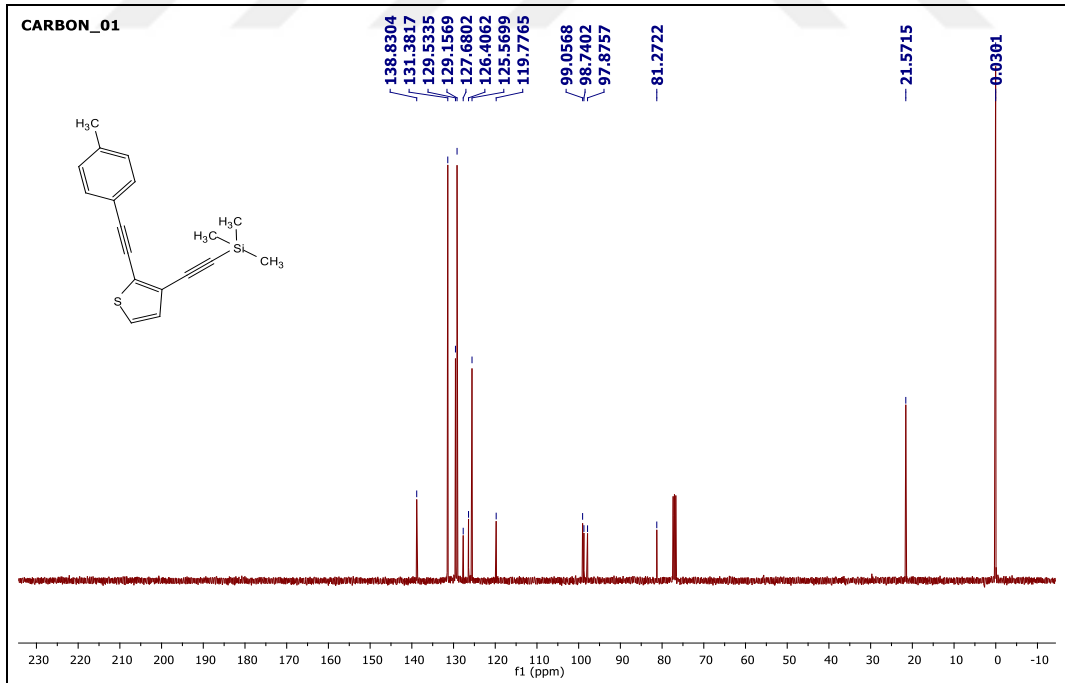
Ek-54. 2.45 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.Ek-55. 2.45 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

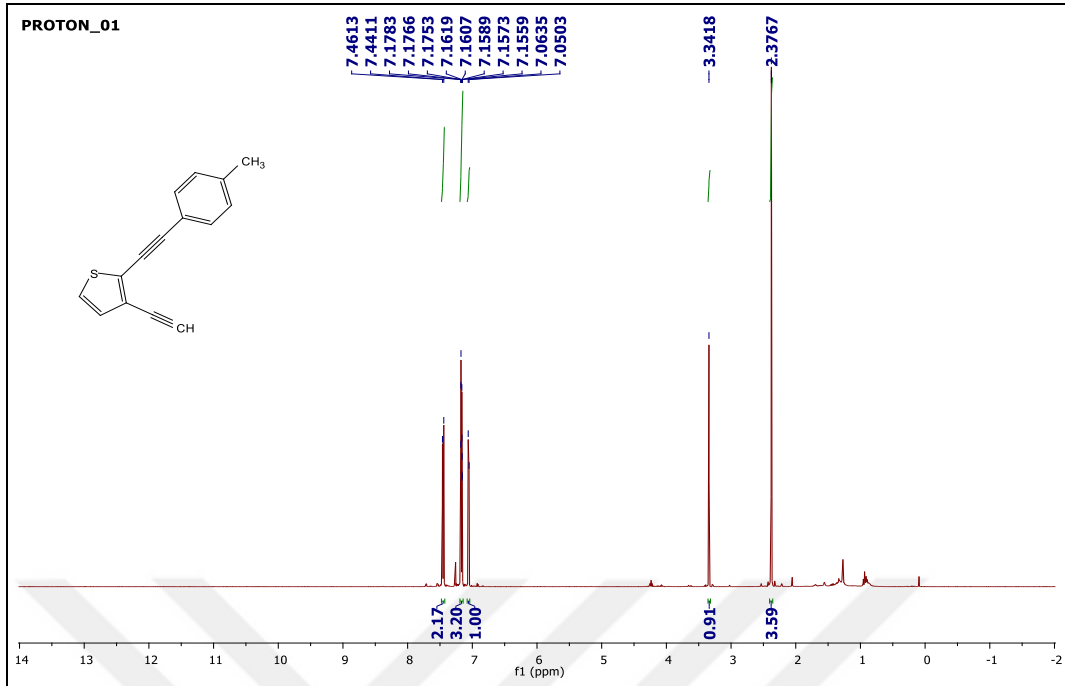


Ek-56. 2.48 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.

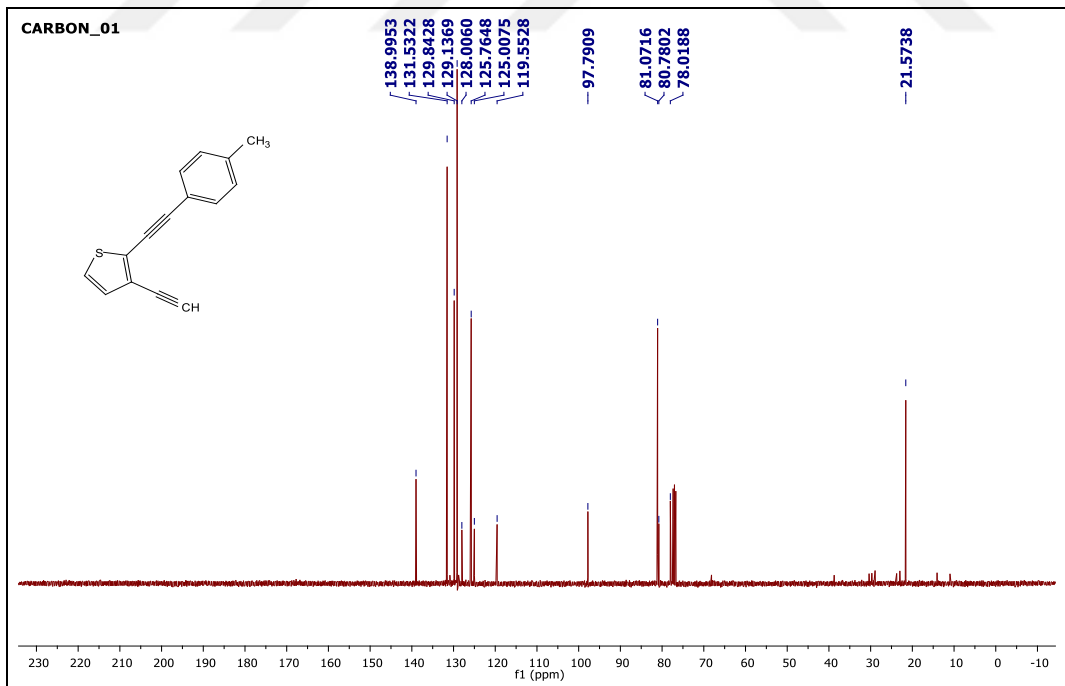


Ek-57. 2.48 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

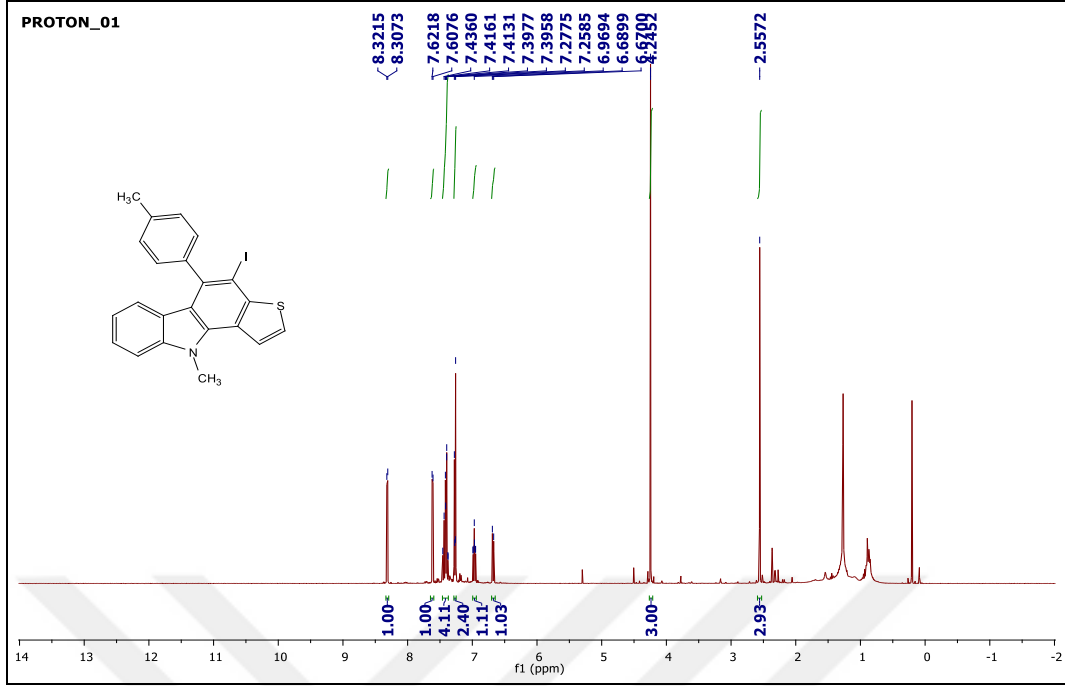
Ek-58. 2.49 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.Ek-59. 2.49 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.



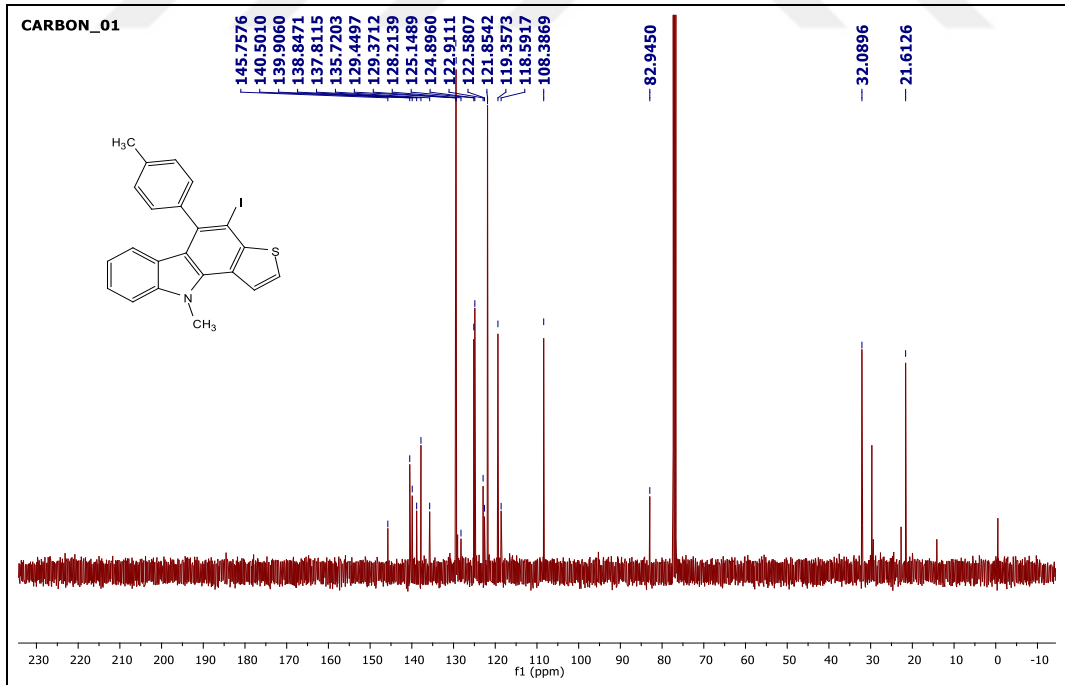
Ek-60. 2.50 nolu bileşğin ^1H NMR spektrumu.



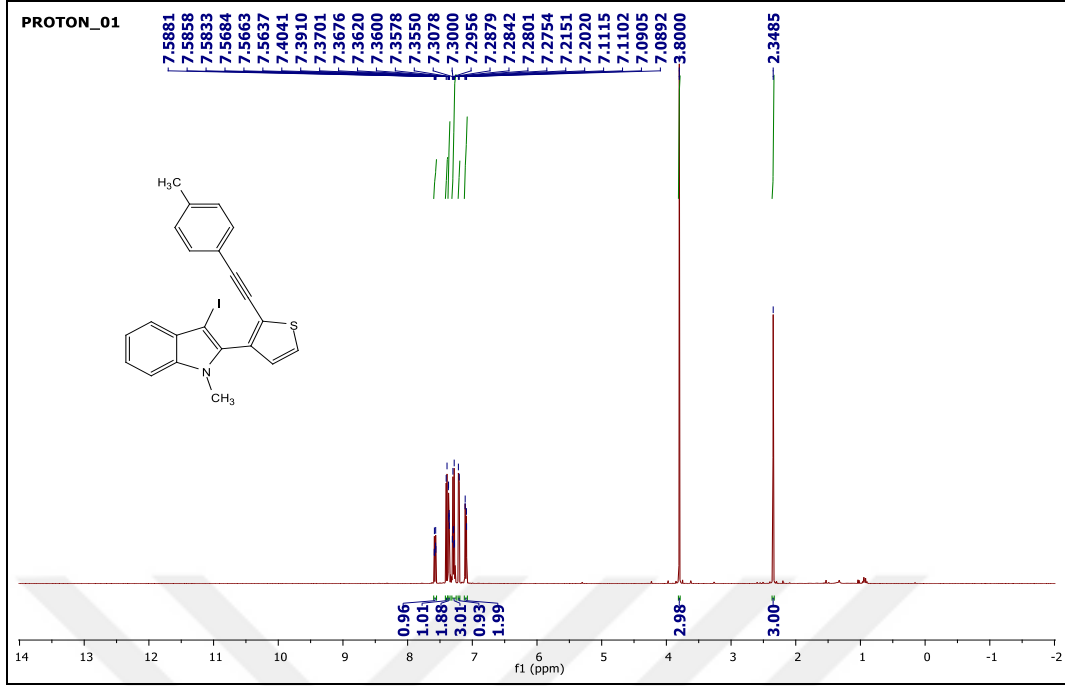
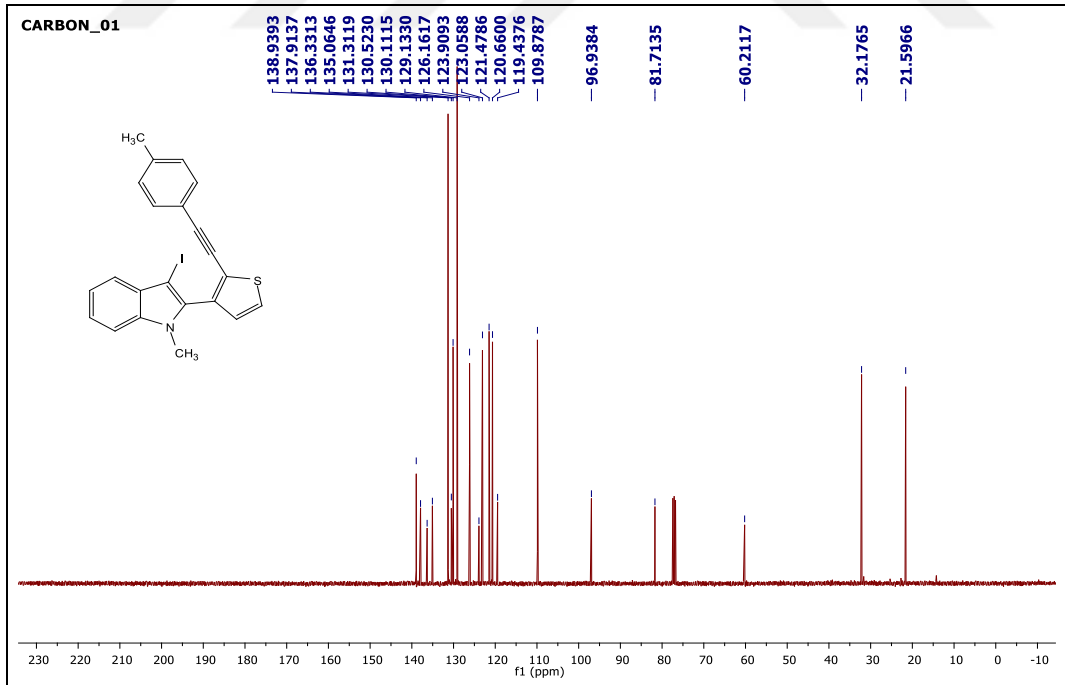
Ek-61. 2.50 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

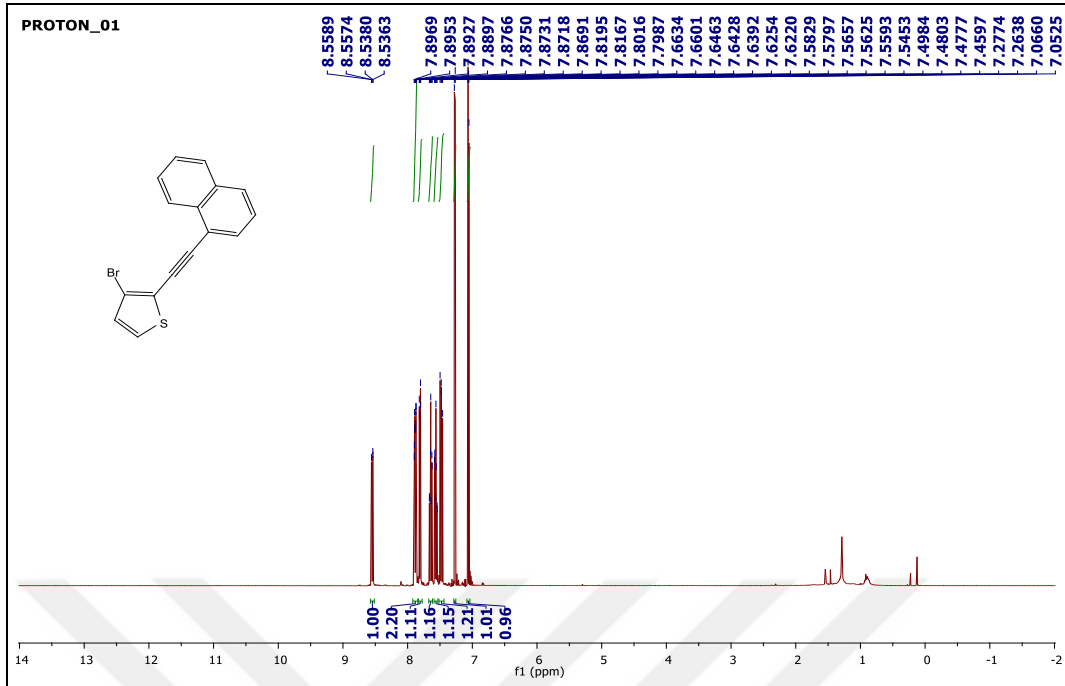


Ek-62. 2.52 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

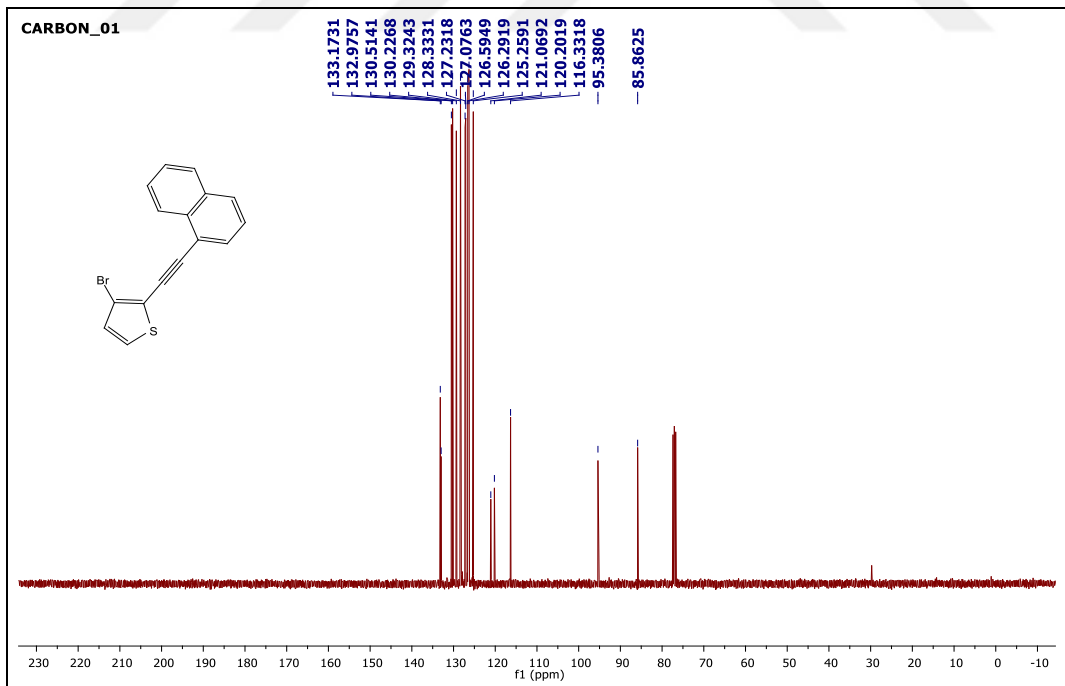


Ek-63. 2.50 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

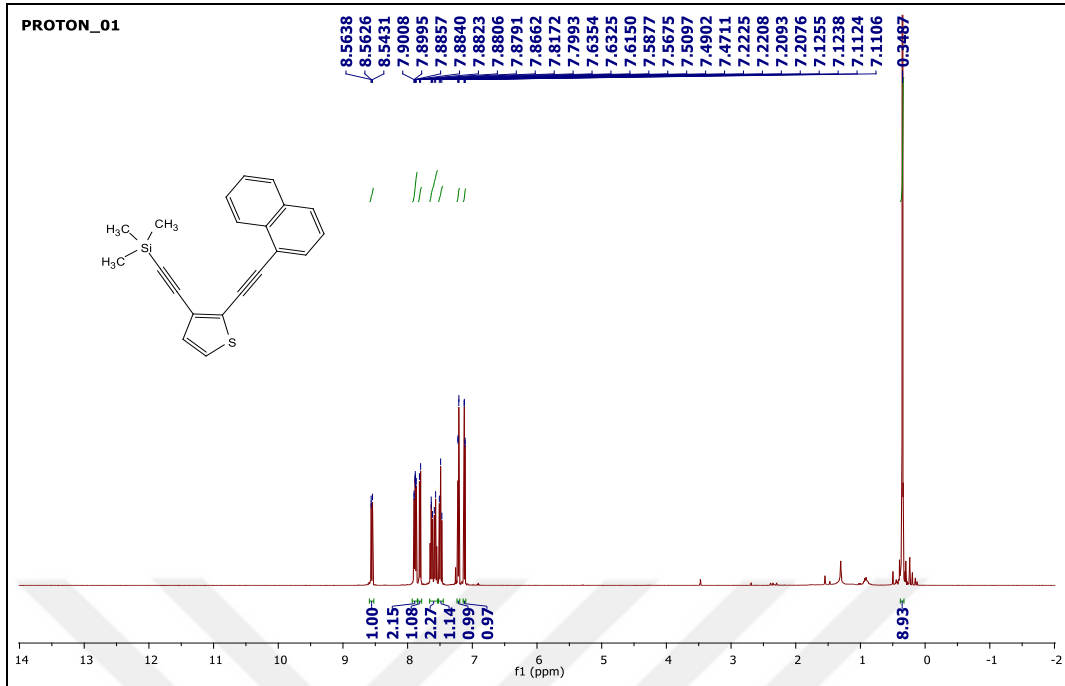
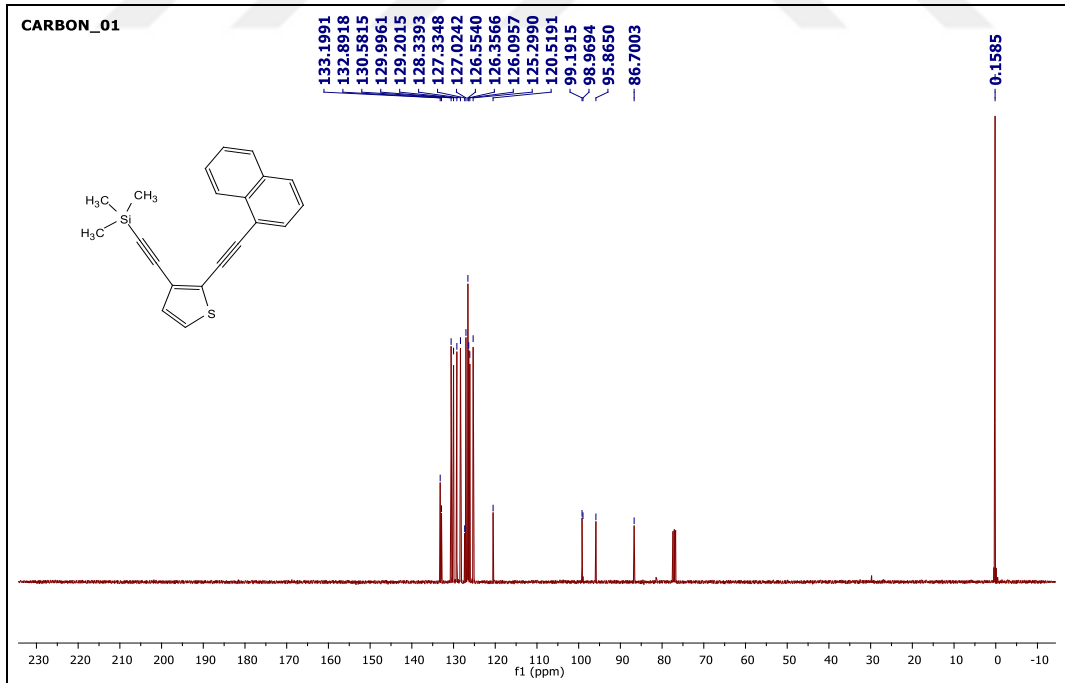
Ek-64. 2.53 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.Ek-65. 2.53 nolu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

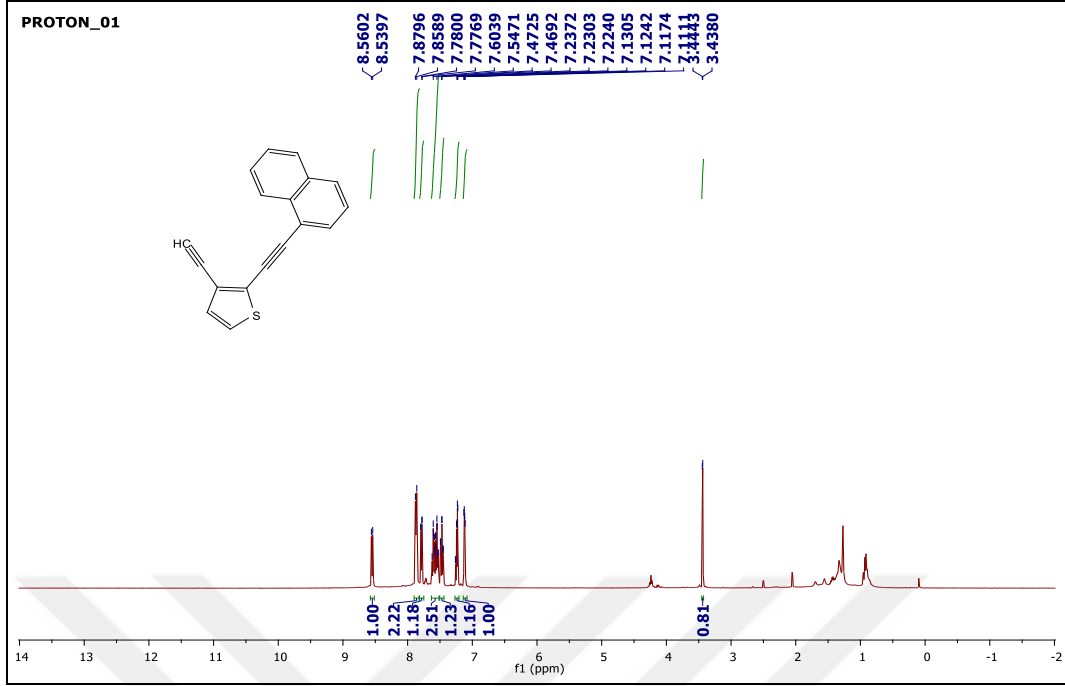
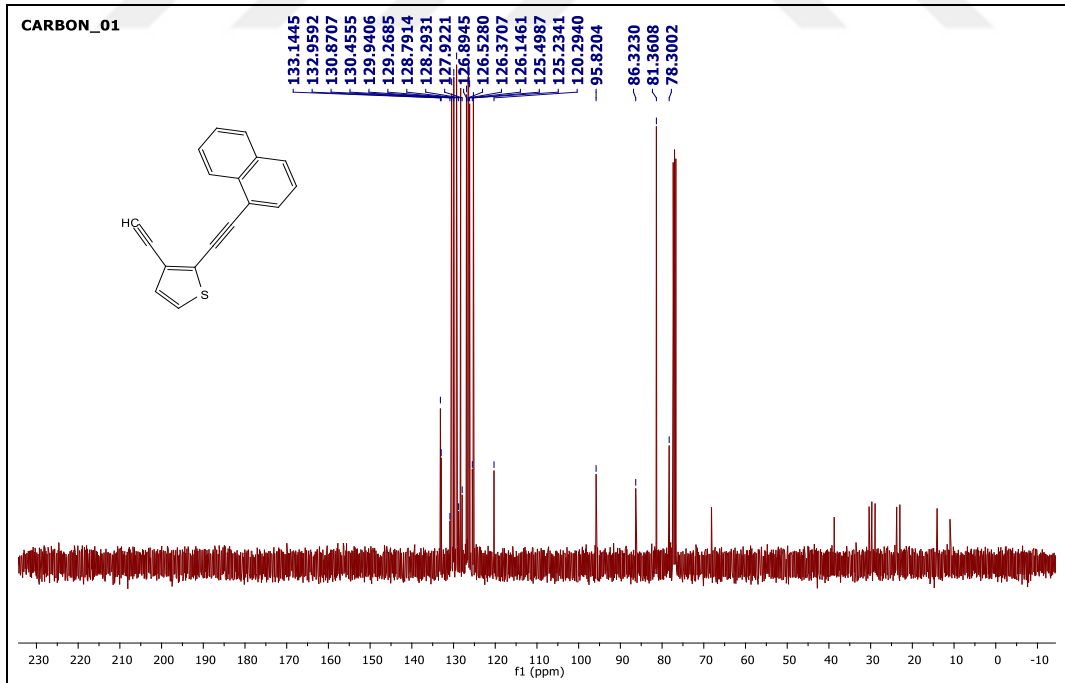


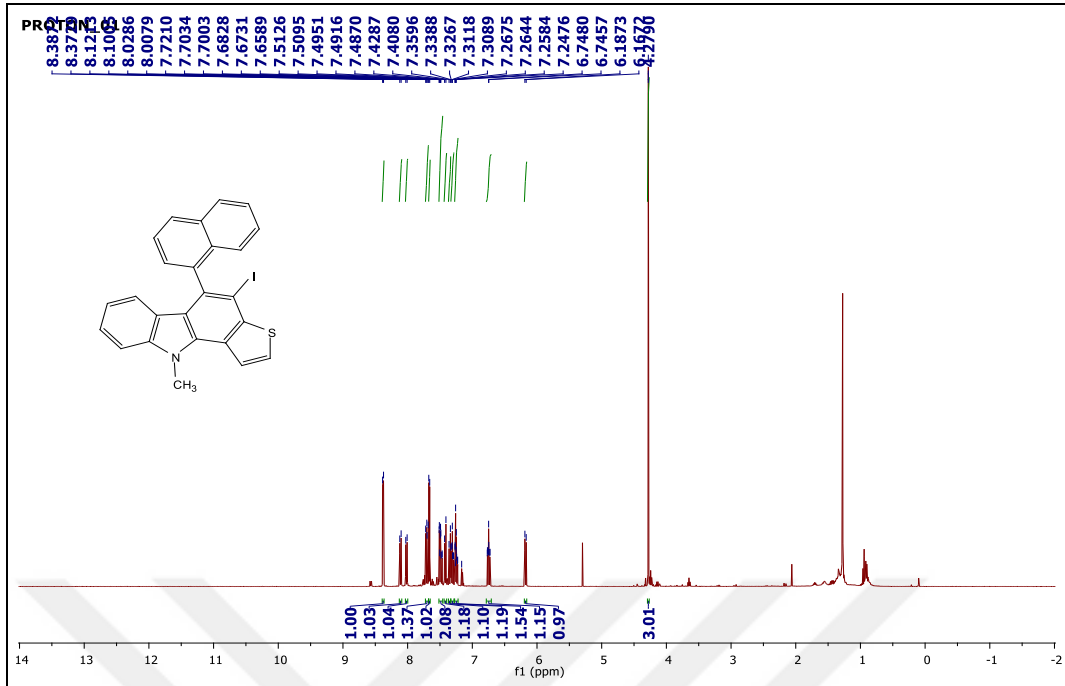
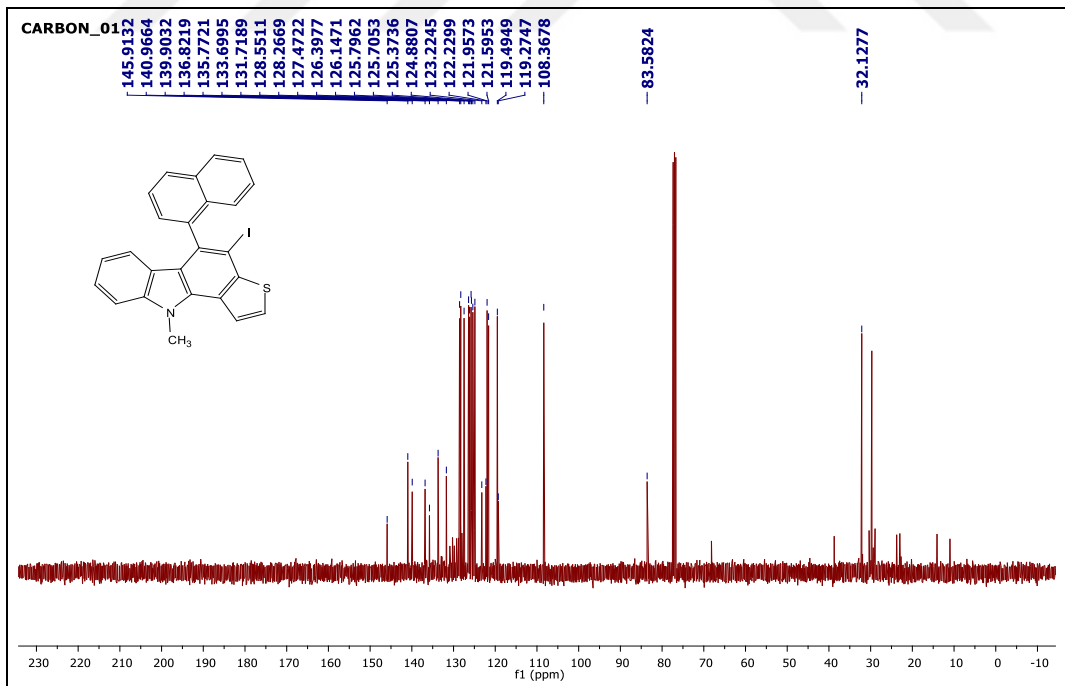
Ek-66. 2.55 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.

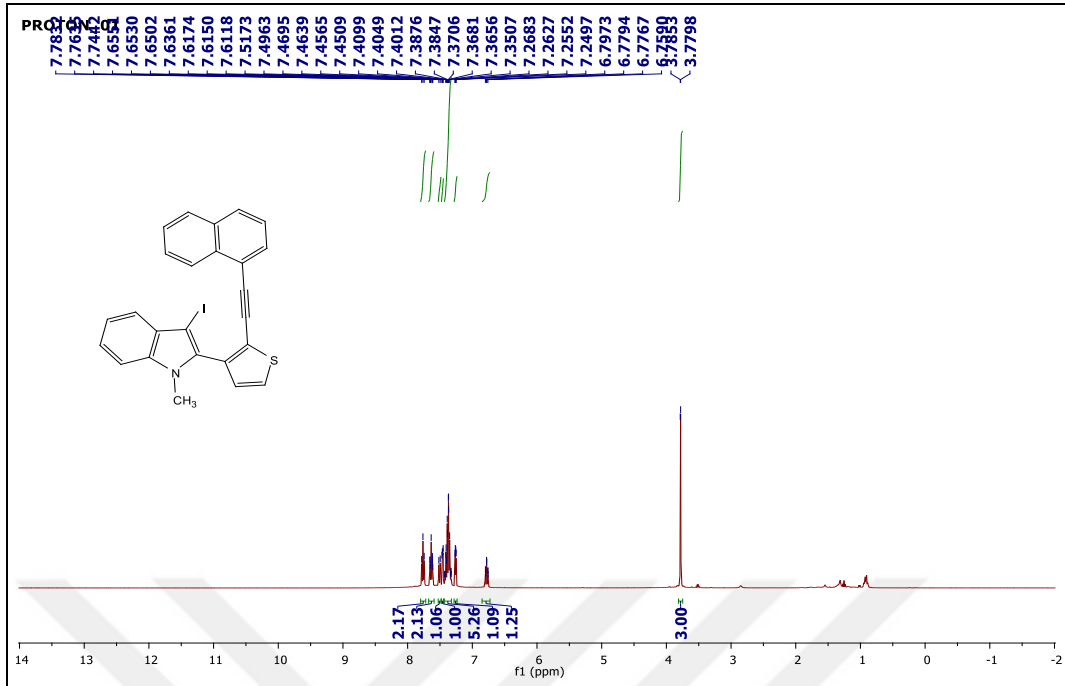
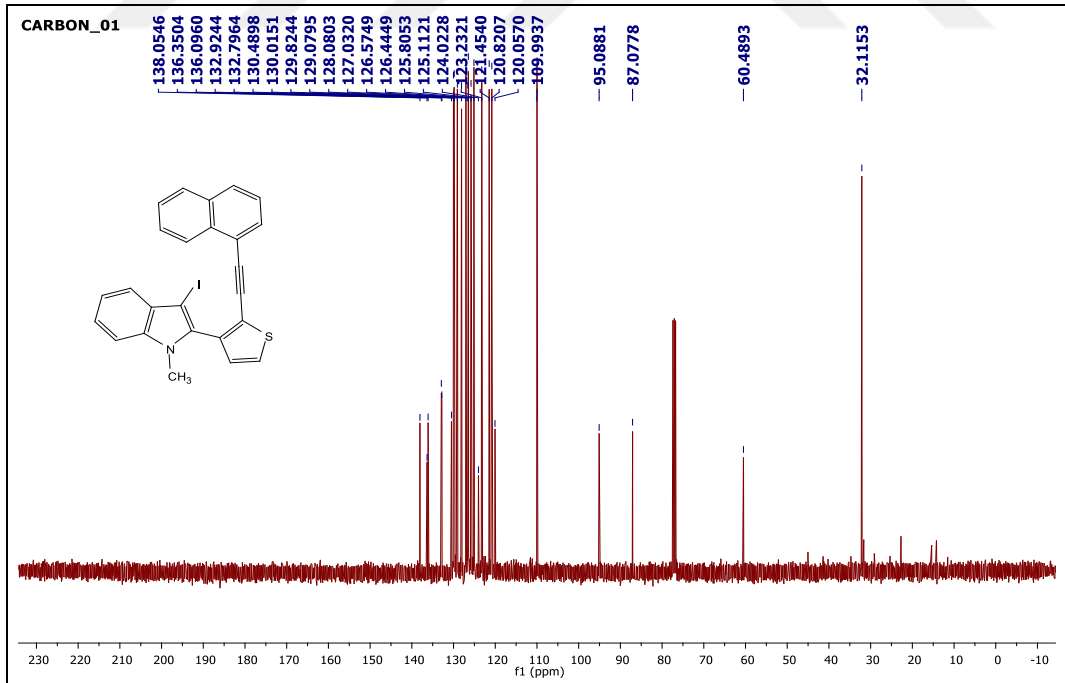


Ek-67. 2.55 nolu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-68. 2.56 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.Ek-69. 2.56 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-70. 2.57 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-71. 2.57 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-72. 2.59 no'lu bileşigin ^1H NMR spektrumu.Ek-73. 2.59 no'lu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu.

Ek-74. 2.60 no'lu bileşğin ^1H NMR spektrumu.Ek-75. 2.60 no'lu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Van'da doğdu. 2010 yılında LYS ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2014 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu ve aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. İlk bilimsel yayını Prof. Dr. Arif KIVRAK danışmanlığında (2015-*Electrochimica Acta* 182:537-54) isimli uluslararası Dergi'de “*A Camouflage Material: p- and n-Type Dopable Furan Based Low Band Gap Electrochromic Polymer and Its EDOT Based Copolymer*” adı altında yaptı. İkinci yayını ise “*Electrosynthesis of a new indole based donor-acceptor-donor type polymer and investigation of its electrochromic properties*” adı ile (2016-*Materials Chemistry and Physics* 188) dergisinde yayınladı. Misafir araştırmacı (Visiting Scholar), olarak Hashemi Laboratuvar'ında (Mechanical Engineering, Iowa State University) araştırma yaptı (Ekim-2016, Ağustos-2017). Burada yapılan çalışmaların birini *Journal of Materials Chemistry A* (5, 17777-17803 (2017)) "*Graphene as a Flexible Electrode: Review of Fabrication Approaches*" isim ile yayımlanmıştır. Ve yine Iowa State Üniversite sinde yaptığı diğer bir çalışma ise “*Synthesis of Graphene Nanosheets through Spontaneous Sodiation Process*” isimli yayını kabul edilmiştir. Erasmus+ programı kapsamında Paul Sabatier University - Toulouse III' de ‘**PNASM** (Produits Naturels et Analogues : Synthèses et Mécanismes) isimli laboratuarda, “*Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique*” **SPCMIB, UMR CNRS 5068** Fransa'ya ait ulusal kodlu projede , “*synthesis of new functionalized endoperoxides in relation with scaffolds potentially active on endoparasites and the evaluation of their biological properties*” isimli çalışmada çalıştı (2017-2018 (Kasım-Ocak))

Ulusal, Uluslararası veya Uluslararası Katılımlı Kongrelerde Yaptığı Poster Sunumları:

- ✓ 254th ACS National Meeting in Washington, DC, Washington DC, A.B.D., 20-24 Ağustos 2017, (**KATILIMCI**)
- ✓ Kavak E., Er Ö.F., Kıvrak A., "Tek-Kapta 2,3-di(tiyofen-2-il)-1H-indol Sentezi", 4. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, AYDIN, TÜRKİYE, 17-20 Mart 2016, cilt.-, no.-, ss.P22-P22 (**MANSİYON ÖDÜLLÜ POSTER**)
- ✓ Kıvrak A., Kavak E., Köroğlu A., "Synthesis of ethynyl-thiophenes as starting materials for the synthesis of biologically active compounds", International Congress on Engineering and Natural Sciences (ICENS, Üsküp, MAKEDONYA, 15-19 Mayıs 2015, pp.330—
- ✓ Kavak E., Kıvrak A., Ozkut M.I., Asnuk B., "Synthesis and characterization of 5,9-di(furan-2-yl)-2,3-diphenylthieno[3,4-g]quinoxaline", Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, ANTALYA, TÜRKİYE, 16-19 Mart 2015, pp.
- ✓ Yavuz E., Ozkut M.I., Kıvrak A., Kavak E., Us C.N., "Kinoksalin Bazlı Oldukça Düşük Bant Aralıklı Elektrokromik Polimer Sentezi", 27. Ulusal Kimya Kongresi, ÇANAKKALE, TÜRKİYE, 23-28 Ağustos 2015, ss.629
- ✓ Kıvrak A., Kavak E., Aksuz M.G., Köroğlu A., "Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile Naftafuran-4,9-Dion Sentezi", 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, ANTALYA, TÜRKİYE, 21-23 Mart 2014, cilt.-, no.-, ss.P067-P067

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:09/05/2018

Tez Başlığı: **TİYENO[3,2-a]KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ
METOTLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan toplam 144 sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 2(iki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedən daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

09/05/2018
Emrah Kavak

Adı Soyadı: Emrah KAVAK
Öğrenci No:149102032
Anabilim Dalı: KİMYA
Programı: Yüksek Lisans Programı
Statüsü: Y. Lisans Doktora

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Arif KIVRAK
Prof. Dr. Arif KIVRAK

Prof. Dr. Suat ŞENSOY
Prof. Dr. Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü