

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2,3-DİSÜBSTİTÜE TİYOFEN TÜREVLERİNİN YENİ
BİR YÖNTEMLE SENTEZİ

Kübra KILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR 2016

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2,3-DİSÜBSTİTÜE TİYOFEN TÜREVLERİNİN YENİ
BİR YÖNTEMLE SENTEZİ

Kübra KILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR
Doç. Dr. Gani KOZA
Prof. Dr. Metin BALCI

KIRŞEHİR 2016

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Başkan (İmza)

Prof. Dr. Metin BALCI

Üye (İmza)

Doç. Dr. Gani KOZA

Üye (İmza)

Yrd. Doç. Dr. Salih ÖZÇUBUKCU

Üye (İmza)

Yrd. Doç. Dr. Şaziye Betül SOPACI

Üye (İmza)

Yrd. Doç. Dr. Betül KARATAŞ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

/ / 2016

Prof. Dr. Levent KULA

Enstitü Müdürü

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.

Kübra KILIÇ

2,3-DİSÜBSTİTÜE TİYOFEN TÜREVLERİNİN YENİ BİR YÖNTEMLE SENTEZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Kübra KILIÇ

Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Mayıs 2016

ÖZET

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın önemli konularından biridir. Bu bileşiklere doğada ve ayrıca günümüzde kullanılan birçok ilaçta sıkça rastlanılmaktadır. Heterosiklik bileşikler pek çok alanda kullanılmaktadır. Tiyofen yapısına bazı doğal ürünlerde ve birçok farmakolojik olarak aktif bileşiklerde de rastlanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda tiyofen türevleri malzeme biliminde önemli bir uygulama alanı olmuştur.

Bu çalışmanın amacı 2,3-disüstitüe tiyofen türevlerini yeni bir yöntemle sentezlemektir. Bunun için ilk olarak kolayca ulaşılabilen açıl klorürlerden yola çıkarak alkinon türevleri sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler DMF içerisinde 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan ile muamele edilerek yeni 2,3-disüstitüe tiyofen türevleri sentezlendi. Bu çalışma ile tiyofen, furan ve pirol halkalarıyla türevlendirilmiş yeni tiyofen türevleri başarıyla sentezlendi.

Anahtar Kelimeler: Açıl klorür, alkin, tiyofen, alkinon, 2,3-disüstitüe tiyofen

Sayfa Adedi: 78

Tez Yöneticileri: Doç. Dr. Gazi KOZA

Prof. Dr. Metin Balcı

A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 2,3-DISUBSTITUTED THIOPHENE DERIVATIVES

(Master of Science Thesis)

Kübra KILIÇ

Ahi Evran University, Institute of Science

May 2016

ABSTRACT

Heterocyclic compounds are one of the important topics in organic chemistry. These compounds are frequently encountered in nature and also in many drugs that are used nowadays. The compounds containing heterocyclic skeleton are utilized in various field of life. Thiophene structure can be found in certain natural products and is also incorporated in several pharmacologically active compounds. Furthermore, thiophene derivatives found important application in material science in recent years.

Aim of this work was the synthesis of 2,3-disubstituted thiophene derivatives using a new synthetic methodology. First of all, alkynone derivatives were synthesized from the readily available acyl chlorides. Then, these compounds were treated with 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane in DMF to give the new 2,3-disubstituted thiophene derivatives. With this study, novel thiophene derivatives substituted by thiophene, furan, and pyrrole rings were synthesized successfully.

Keywords: Acyl chloride, alkyne, thiophene, alkynone, 2,3-disubstituted thiophene derivatives.

Number of Pages: 78

Advisors of Thesis: Assoc. Prof. Dr. Gani KOZA

Prof. Dr. Metin Balcı

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamın hazırlanması ve yürütülmesinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen bilimsel katkıları ile bana birçok konuda yardımcı olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Gani KOZA'ya teşekkür ederim. Ayrıca deney çalışmalarımı laboratuvarında yürüttüğüm, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ve desteklerinden dolayı değerli hocam ikinci danışmanım sayın Prof. Dr. Metin BALCI'ya (ODTÜ Fen–Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda her zaman benden yardımlarını esirgemeyen başta Merve Sinem ÖZER ve Yrd. Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ'e ve diğer grup üyeleri Dr. Selbi Keskin, Dr. Serdal Kaya, Dr. Kıvılcım Şendil, Dr. Meltem Tan, Dr. Yasin Çetinkaya, Dr. Sinan Başçeken, Dr. Raşit Çalışkan, Özlem, Işıl, Emre, Başak, Selin, Sultan, Fatih, Dilgeş, Furgan ve Tolga'ya teşekkür ederim.

Bu çalışma TBAG-112 T360 nolu TÜBİTAK projesi çerçevesinde yürütülmüştür. Bu vesile ile TÜBTAK'a ve çalışmalarım esnasında bana maddi destek sağlayan TÜBA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan maddi ve manevi fedakarlıkları ile her zaman yanımda olan ve bana inanan değerli aileme ve yakın arkadaşlarım Habibe Dülger, Abdullah Ünsal, Murat Ünsal, Sümeyye Köybaşı, Buket Özdemir ve dostlukları ile her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kübra KILIÇ

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	viii
FİGÜRLER LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Heterosiklik Bileşikler.....	1
1.2. Tiyofen.....	3
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	6
2.1. Sübstitüe Tiyofen Bileşiklerinin Sentezi.....	6
2.2. Tri- ve Tetra-sübstitüe Tiyofenlerin Sentezi.....	9
2.3. Tiyofen Türevlerinin Paladyum Katalizörlüğünde Çoklu Arilasyonu.....	12
2.4. 2,3-Disübstitüe Tiyofenlerin Halkalaşma Reaksiyonları ile Sentezi.....	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM	16
3.1. GENEL.....	16
3.2. TİYOFEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPI KARAKTERİZASYONU.....	16
3.2.1. 2,2,2-trikloro-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanonun sentezi.....	16
3.2.2. 1 <i>H</i> -Piról-2-karboksilik asitin sentezi.....	17
3.2.3. 1 <i>H</i> -Piról-2-karbonil klorürün sentezi.....	17
3.2.4. Tiyofen-2-karboksilik asitin sentezi.....	17
3.2.5. Tiyofen-2-karbonil klorürün sentezi.....	18
3.2.6. Alkinon sentezi için genel Sonogashira kenetlenme prosedürü.....	18
3.2.6.1. 2,2-Dimetilnon-4-in-3-on.....	18
3.2.6.2. 1-(4-Metilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-on.....	19
3.2.6.3. 1-(4-Nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on.....	19
3.2.6.4. 1-(Furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on.....	19
3.2.6.5. 3-Fenil-1-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-on.....	20
3.2.6.6. 1-(4-Metilfenil)hept-2-in-1-on.....	20

3.2.7. 4-Fenilbüt-3-in-2-on ve 3-Fenil-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on'un sentezi.....	20
3.2.7.1. 4-Fenilbüt-3-in-2-on.....	21
3.2.7.2. 3-Fenil-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on.....	21
3.2.8. Tiyofen türevlerinin sentezi için genel yöntem.....	22
3.2.8.1. 1-(2-Bütilyofen-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-on.....	22
3.2.8.2. (4-Metilfenil)(2-fenilyofen-3-il)metanon.....	22
3.2.8.3. (4-Nitrofenil)(2-fenilyofen-3-il)metanon.....	23
3.2.8.4. Furan-2-il(2-fenilyofen-3-il)metanon.....	23
3.2.8.5. (2-Fenilyofen-3-il)(tiyofen-2-il)metanon.....	24
3.2.8.6. (2-Bütilyofen-3-il)(4-metilfenil)metanon.....	24
3.2.8.7. 1-(2-Fenilyofen-3-il)etanon.....	25
3.2.8.8. (2-Fenilyofen-3-il)(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metanon.....	25
3.2.9. 1-Fenil-2-trimetilsilasetilenin sentezi.....	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	27
4.1. Açıl klorür sentezi.....	27
4.1.1. 1 <i>H</i> - Pirol-2-karbonil klorürün sentezi.....	27
4.1.2. Tiyofen-2-karbonil klorürün sentezi.....	29
4.2. Alkinon Bileşiklerinin Sentezi.....	29
4.2.1. Sonogashira Kenetlenme Yöntemi.....	29
4.2.1.1. Sonogashira Kenetlenme Yöntemi için Önerilen Mekanizma.....	31
4.2.2. Diğer Kenetlenme Yöntemi.....	32
4.3. 2,3-Disübstitüe Tiyofen Bileşiklerinin Sentezi.....	33
4.4. 2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyan ile Alkinon Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması.....	35
4.5. Alkol Ara Ürünüden Tiyofen Oluşumu.....	36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
6. KAYNAKLAR.....	40
EKLER.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	78

FIGÜRLER LİSTESİ

Figür 1.1. Bazı önemli heterosiklik bileşikler	1
Figür 1.2. En yaygın bilinen beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler	1
Figür 1.3. Farmakolojik özellikleri olan bazı heterosiklik bileşikler.....	2
Figür 1.4. Tiyofenin rezonans yapısı.....	3
Figür 1.5. Tiyofen içeren farmakolojik aktif maddeler.....	4
Figür 1.6. Doğal tiyofen türevleri	4
Figür 1.7. Tiyofen içeren polimerik malzemelere örnekler.....	5
Figür 4.1. Sonogashira yöntemi ile sentezlenen alkinon bileşikleri.....	30
Figür 4.2. Sentezlenen alkinon türevleri 84g ve 84h	32
Figür 4.3. Sentezlenen 2,3-disüstitüe tiyofen türevleri.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şema 2.1. Paal-Knorr yöntemi ile 2,5-diaril tiyofen sentezi	6
Şema 2.2. Gewald reaksiyonu ile polisüstitüe 2-amino tiyofen sentezi	7
Şema 2.3. Gewald reaksiyonunun mekanizması.....	7
Şema 2.4. Gewald reaksiyonu ile 3-asetil-2-aminotiyofen sentezi.....	8
Şema 2.5. 1,4-Ditiyan-2,5-diol kullanılarak tiyofen türevlerinin sentezi.....	8
Şema 2.6. 2,3-Disüstitüe tiyofen türevlerinin sentezi.....	9
Şema 2.7. Süstitüe tiyofen türevlerinin sentezi.....	10
Şema 2.8. Tek kapta çok süstitüe tiyofen türevlerinin üç bileşenli sentezi.....	10
Şema 2.9. 2,4-Di- ve 2,3,4-trisüstitüe tiyofen-5-akrilat bileşiklerinin sentezi	11
Şema 2.10. 2,3,4-Trisüstitüe tiyofen türevlerinin sentezi.....	12
Şema 2.11. 2-Tiyofen karboksiamidlerin triarilasyonu.....	12
Şema 2.12. 3-Süstitüe tiyofen bileşiklerinin arilasyonu.....	13
Şema 2.13. (Z)-2-En-4-in-1-tiyollerin Pd katalizörlüğünde siklizasyonu ile süstitüe tiyofen bileşiklerinin sentezi.....	13
Şema 2.14. 2,3-Dimetil tiyofen 63 'ün sentezi.....	13
Şema 2.15. 3-Açılbenzo[<i>b</i>]tiyofenlerin sentezi.....	14
Şema 2.16. Tiyofen türevi 71 'in sentezi.....	15
Şema 2.17. Tiyofen diesterin sentezi.....	15
Şema 4.1. 2,3-Disüstitüe tiyofen bileşiklerinin sentez planı.....	27
Şema 4.2. 2,2,2-Trikloro-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (76)'un sentezi.....	28
Şema 4.3. Karboksilik asit 77 'nin sentezi.....	28
Şema 4.4. Açıl klorür 78 'in sentezi.....	28
Şema 4.5. Açıl klorür 81 'in sentezi.....	29
Şema 4.6. Alkinon bileşiklerinin Sonogashira yöntemi ile sentezi.....	30
Şema 4.7. Sonogashira Kenetlenme Mekanizması.....	31
Şema 4.8. Asetilen türevi 85 'in sentezi.....	32
Şema 4.9. Alkinon sentezi.....	32
Şema 4.10. Alkinon türevlerinden 2,3-disüstitüe tiyofen türevlerinin sentezi	34
Şema 4.11. 2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyanın baz ile parçalanması.....	35
Şema 4.12. Ara ürün tiyoasetal 91 'in oluşumu.....	35

Şema 4.13. Alkol ara ürünü 87 'nin oluşumu.....	36
Şema 4.14. Alkol ara ürünü 87 'nin başka bir mekanizmaya göre oluşumu.....	36
Şema 4.15. Alkol ara ürününden tiyofen oluşumu.....	37
Şema 5.1. Sonogashira kenetlenme yöntemi.....	38
Şema 5.2. Diğer kenetlenme yöntemi.....	38
Şema 5.3. Alkinon türevlerinin halkalaşma reaksiyonu.....	39
Şekil E.1. Bileşik 84a 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	46
Şekil E.2. Bileşik 84a 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	47
Şekil E.3. Bileşik 84b 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	48
Şekil E.4. Bileşik 84b 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	49
Şekil E.5. Bileşik 84c 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	50
Şekil E.6. Bileşik 84c 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	51
Şekil E.7. Bileşik 84d 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	52
Şekil E.8. Bileşik 84d 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	53
Şekil E.9. Bileşik 84e 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	54
Şekil E.10. Bileşik 84e 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	55
Şekil E.11. Bileşik 84f 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	56
Şekil E.12. Bileşik 84f 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	57
Şekil E.13. Bileşik 84g 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	58
Şekil E.14. Bileşik 84g 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	59
Şekil E.15. Bileşik 84h 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	60
Şekil E.16. Bileşik 84h 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	61
Şekil E.17. Bileşik 88a 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	62
Şekil E.18. Bileşik 88a 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	63
Şekil E.19. Bileşik 88b 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	64
Şekil E.20. Bileşik 88b 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	65
Şekil E.21. Bileşik 88c 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	66
Şekil E.22. Bileşik 88c 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	67
Şekil E.23. Bileşik 88d 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	68
Şekil E.24. Bileşik 88d 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	69
Şekil E.25. Bileşik 88e 'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	70
Şekil E.26. Bileşik 88e 'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	71

Şekil E.27. Bileşik 88f 'nin ^1H -NMR Spektrumu.....	72
Şekil E.28. Bileşik 88f 'nin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	73
Şekil E.29. Bileşik 88g 'nin ^1H -NMR Spektrumu.....	74
Şekil E.30. Bileşik 88g 'nin ^{13}C -NMR Spektrum.....	75
Şekil E.31. Bileşik 88h 'nin ^1H -NMR Spektrumu.....	76
Şekil E.32. Bileşik 88h 'nin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

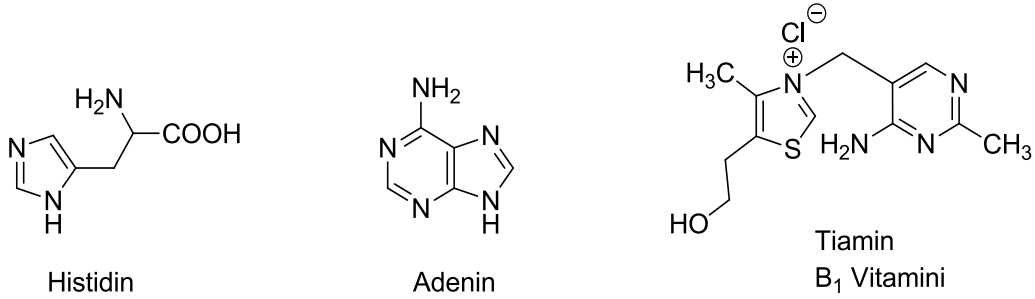
g	:	Gram
mmol	:	Milimol
e. n.	:	Erime noktası
mL	:	Mililitre
HCl	:	Hidroklorik asit
EtOAc	:	Etil asetat
DMF	:	<i>N, N</i> -Dimetilformamit
ppm	:	Milyonda bir
Hz	:	Hertz
TMS	:	Tetrametilsilan
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans
HRMS	:	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrumu
IR	:	Kızılötesi Spektroskopisi
<i>J</i>	:	Eşleşme Sabiti
LiHMDS	:	Lityum heksametil disilazin
ZnCl ₂	:	Çinko klorür
CaCl ₂	:	Kalsiyum klorür
MgSO ₄	:	Magnezyum sülfat
THF	:	Tetrahidrofur
PdCl ₂	:	Palladyum(II) klorür
PPh ₃	:	Trifenilfosfin
CuI	:	Bakır(I)iyodür
KMnO ₄	:	Potasyum permanganat
NEt ₃	:	Trietilamin
CH ₂ Cl ₂	:	Diklorometan
<i>n</i> -BuLi	:	<i>n</i> -Butil lityum
CDCl ₃	:	Döterokloroform
Na ₂ CO ₃	:	Sodyum karbonat
K ₂ CO ₃	:	Potasyum karbonat

AlCl_3 : Alüminyum triklörür
TLC : İnce Tabaka Kromatografisi

1. GİRİŞ

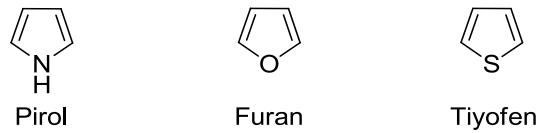
1.1. Heterosiklik Bileşikler

Heterosiklik bileşikler halkalı yapılar olup, yapısında bir veya daha fazla heteroatom içeren bileşiklerdir. Halka yapısında N, S ve O yaygın bulunan heteroatomlardır. Bu bileşiklere doğada ve ayrıca günümüzde kullanılan birçok ilaçta sıkça rastlanılmaktadır. Bir aminoasit olan histidin, genetik şifreyi taşıyan nükleik asitler, böcek öldürücü ilaçlar herbisit ve insektisit ve bir çok vitaminler heterosiklik iskelet içerirler (Figür 1.1).



Figür 1.1. Bazı önemli heterosiklik bileşikler

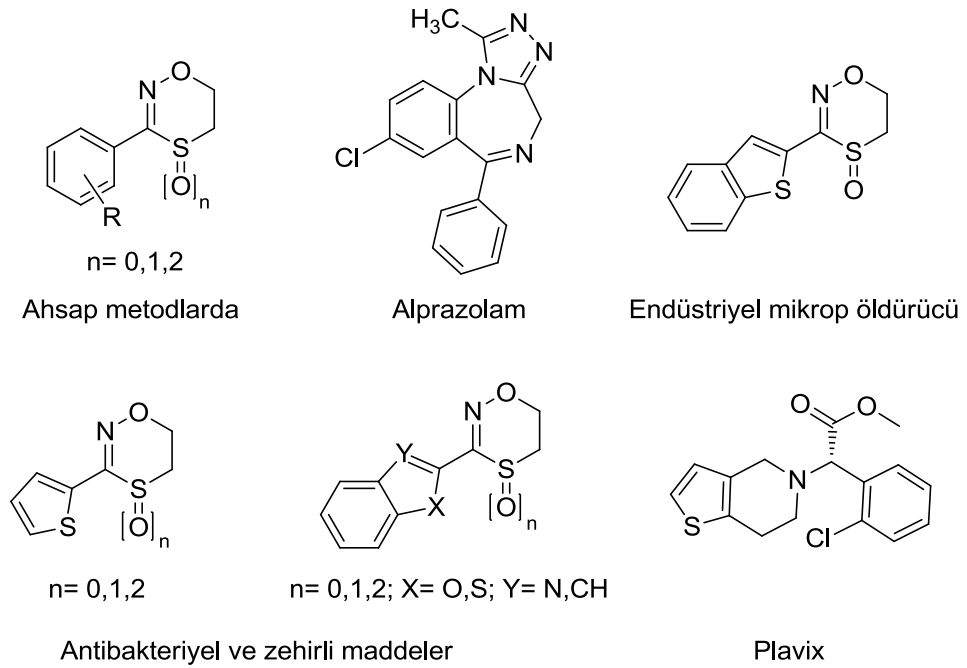
En yaygın bilinen beş üyeli heterosiklik bileşikler; tiyofen, furan ve piroldür. Bu bileşikler üç çift delokalize π elektronlarına sahip olduklarından aromatik bileşiklerdir. Bunların iki çifti π bağ elektronları ve bir çifti ise heteroatom üzerindeki bağ yapmamış elektronlardır. Bu bileşiklerin elektrofilik yer değiştirmede reaktivite gösterme sırası pirol, furan ve tiyofendir (Figür 1.2).



Figür 1.2. En yaygın bilinen beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler

Dünya nüfusunun artmasına bağlı olarak sağlık sorunları da artmaktadır. Bu durum daha kötü bir hal almadan yeni tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde heterosiklik iskelet içeren bileşikler pek çok alanda kullanılmaktadır. Bunların birçoğu normal klinik kullanımı olan farmakolojik

olarak aktif maddelerdir. Örneğin, alprazolam kaygı-endişe giderici (anksiyolitik) olarak ve panik bozukluklarında kullanılan benzodiazepin türevidir.^{1a} Okzatiyazin türevleri bitki koruma ve bitki büyüme düzenleyicisi,^{1b} antikanser, anti-infektüs, antiasit salgılama, antiosteoporosik ve antiinflamatuvar maddeler,^{1c} esteron sülfataz inhibitörleri^{1d} olarak ve hiperglisemi tedavisinde,^{1e} plavix ise kalp hastalıkları tedavisinde etkili trombosit karşıtı ajan olarak kullanılır (Figür 1.3).^{1a-e} Heterosiklik bileşiklerin bu özelliklerinden dolayı bu sahada sayısız bilim insanı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi ve uygulaması üzerine çalışmalarını sürdürmektedir.

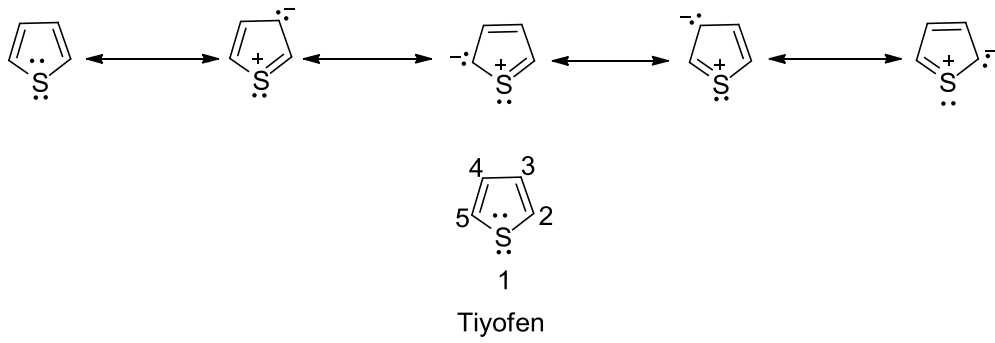


Figür 1.3. Farmakolojik özellikleri olan bazı heterosiklik bileşikler

Günümüzde özellikle Yapı-Aktivite ilişkisine doğru odaklanmış araştırmalar son derece önemli hale gelmiştir. Sentetik organik ve ilaç kimyasında da heterosiklik bileşiklerin sentezi, yeni yöntemlerinin geliştirilmesi ve biyolojik aktivite özelliklerinin araştırılması her zaman önemini korumaktadır. Ayrıca, canlı metabolizmasında direnç kazanan çeşitli virüs ve bakterilerin etkilerini azaltmak, mümkünse yok etmek için yeni ilaçlara ve bunun için de yeni sentezlere ihtiyaç duyulmaktadır. Boyar madde, böcek ilacı, çeşitli diğer ilaçların üretiminde de bu bileşikler büyük rol oynamaktadır.

1.2 Tiyofen

Tiyofen beş üyeli aromatik heterosiklik bir bileşiktir. Suda çözünmez, fakat alkol ve eter gibi organik çözücülerde çözünür. Tiyofenin aromatiklik derecesi benzene göre daha azdır. Fakat, elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarında benzene göre yatkınlığı daha fazladır. Ayrıca teorik hesaplamalara göre elektron yoğunluğu, 2 ve 5 numaralı karbon atomları üzerinde 3 ve 4 numaralı karbon atomlarına göre daha fazladır.² Bu elektron dağılımı, tiyofenin elektrofillere karşı reaktivitesi ile uyum içerisindedir (Figür 1.4).



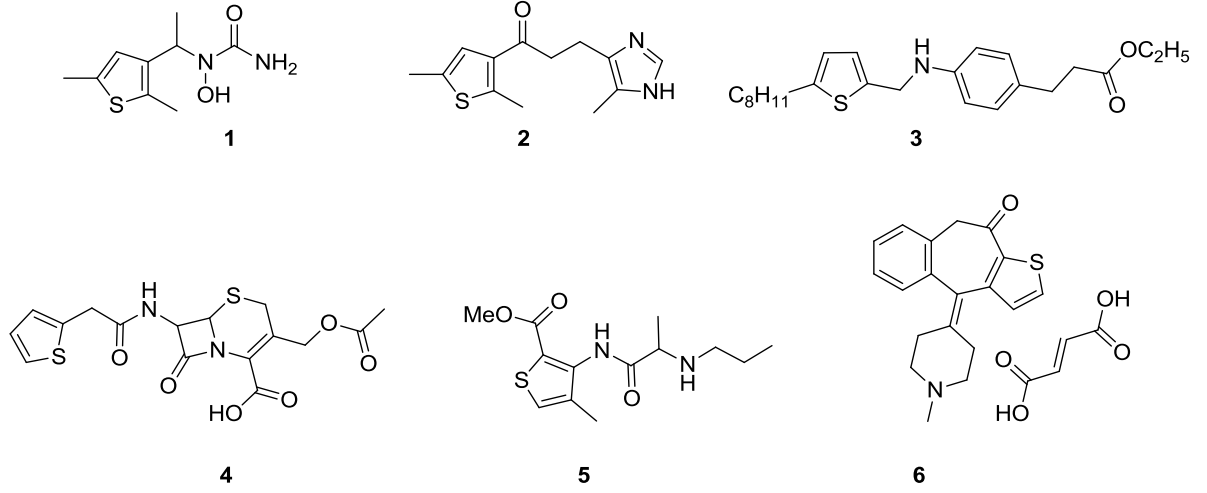
Figür 1.4. Tiyofenin rezonans yapısı

Tiyofen ve türevleri kükürtün tipik yükseltgenme tepkimelerini vermezler. Ancak, nitrolama, sülfonlama, halojenleme, Friedel-Crafts açılması gibi elektrofilik yer değiştirme tepkimeleri verirler.

Son yıllarda farklı süstitüent içeren tiyofen türevlerinin sentezi araştırmacıların ilgisini çeken sahalardan biri olmuştur. Bu bileşiklerin farklı heterosiklik bileşiklerin sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılması bu sahayı daha cazip duruma getiren sebeplerden biridir.³

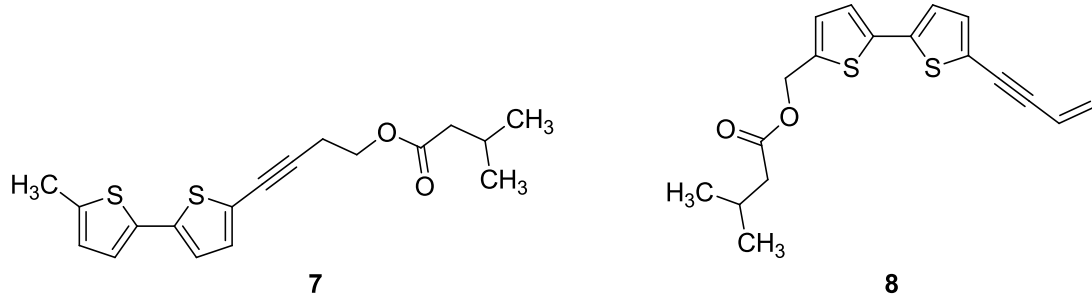
İlaç kimyasında tiyofen türevlerinin iyileştirici özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Birçok tiyofen türevi kemotörpik ajan olarak geliştirilmiştir ve geniş ölçüde kullanılmaktadır. Tiyofen halkası içeren **1** nolu bileşik iltihap giderici etkiye sahiptir.^{4a} Tiyofen türevi **2** ise serotonin antagonistleri olarak davranır ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.^{4b} Diğer bir tiyofen türevi **3** ise damar sertliğini önleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Tiyofen halkası içeren bileşik **4** önemli bir anti bakteriyel ajandır. Diğer tiyofen bileşikleri **5** ve **6** sırasıyla diş anestesisinde,

Histamin H1 reseptör karşıtı ve alerjik inhibitör antagonisti olarak kullanılmaktadır (Figür 1.5).⁵



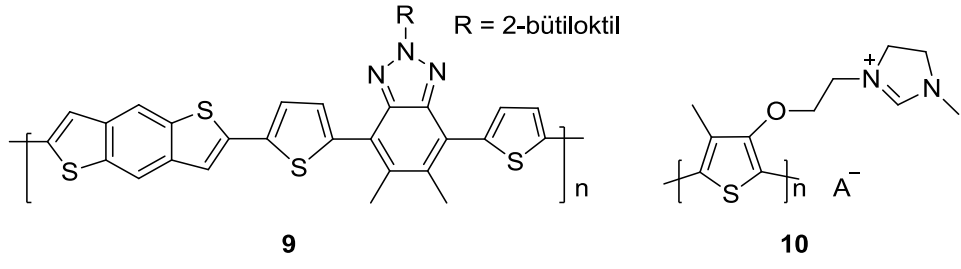
Figür 1.5. Tiyofen içeren farmakolojik aktif maddeler

Tiyofen türevi **7** ve **8** numaralı bileşikler, *Blumea obliqua* bitkisinden izole edilmiştir ve *Epidermophyton floccosum* ve *Pleurotus ostreatus*'a karşı antifungal aktivite göstermektedirler (Figür 1.6).^{6,7}



Figür 1.6. Doğal tiyofen türevleri

Tiyofen, aynı zamanda, polimerik malzemelerin hazırlanmasında da yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bileşik **9** orta bant fotovoltaiik aygıt olarak tasarlanmıştır.⁸ Tiyofen türevi **10** ise nükleik asitlerin seçmeli saptanmasında floresan biyosensör olarak kullanılmaktadır (Figür 1.7).⁹



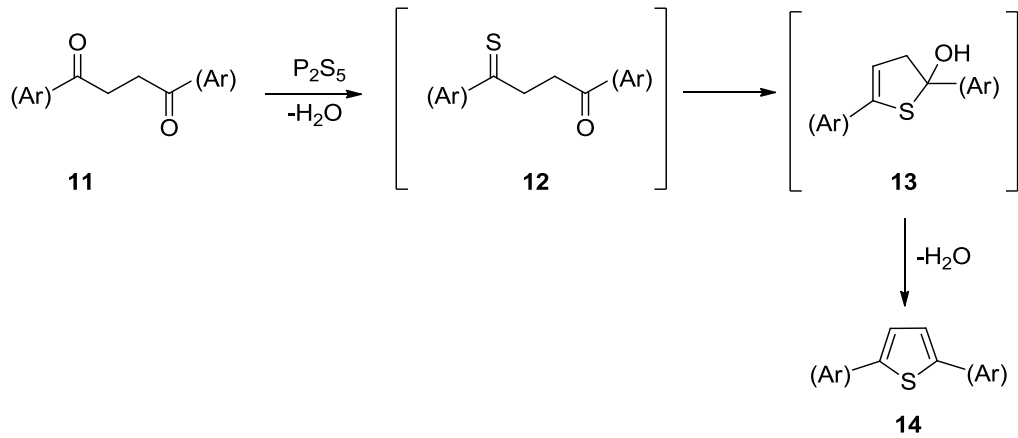
Figür 1.7. Tiyofen içeren polimerik malzemelere örnekler

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Sübstitüe Tiyofen Bileşiklerinin Sentezi

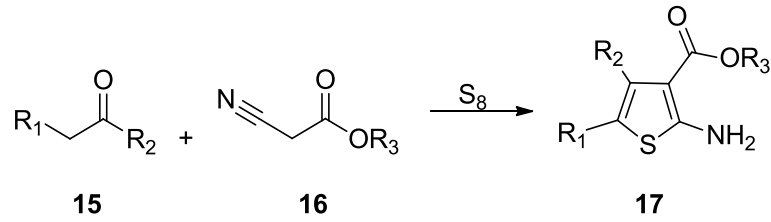
2,3-Disübstitüe tiyofen bileşikleri ilaç kimyasında oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra bu bileşikler güneş pilleri, likit kristaller, transistörler, organik yarı iletkenler ve organik ışık emici diyotların sentez ve tasarımında da kullanılmaktadır. Ayrıca tiyofen türevleri organik sentezlerde değişik ara ürünler olarak yer almaktadır.¹⁰

Tiyofen türevleri klasik olarak, P_4S_{10} ve Lawesson reaktifi veya Gewald reaksiyonu üzerinden 1,4-dikarbonil bileşikleri kullanılarak sentezlenmektedir. Organik kimyada, Paal-Knoor sentezi de 1,4-diketonlardan hareket ederek sübstitüe furan, pirol ve tiyofen elde etmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. 1884 yılında ilk olarak Alman kimyagerler Carl Paal ve Ludwig Knoor 1,4-dikarbonil **11** ile fosfor pentasülfiti tepkimeye sokarak su çıkışı sonucunda 2,5-diariltiyofeni (**14**) elde etmişlerdir (Şema 2.1).¹¹



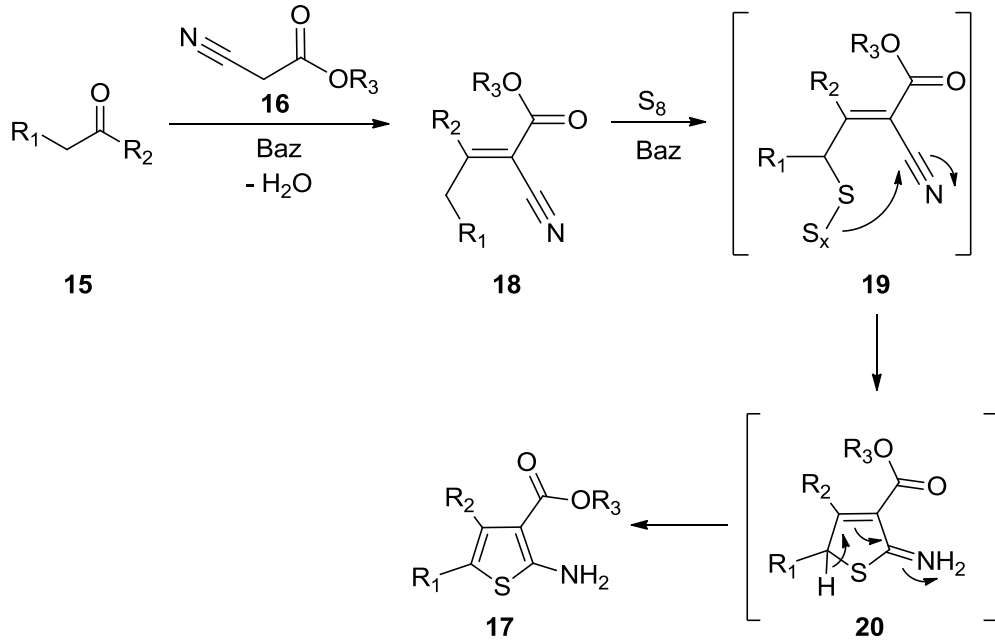
Şema 2.1. Paal-Knoor yöntemi ile 2,5-diaril tiyofen sentezi

Gewald reaksiyonunda ise bir keton (veya aldehit) **15** ile α -siyano ester **16**'nın elementel kükürt varlığında muamelesi sonucu polisübstitüe 2-amino tiyofen **17** türevleri elde edilmiştir (Şema 2.2).^{12,13}



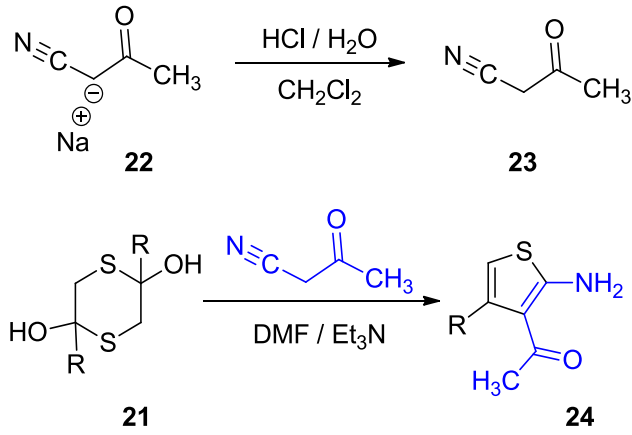
Şema 2.2. Gewald reaksiyonu ile polisüstitüe 2-amino tiyofen sentezi

Gewald reaksiyonunun mekanizması son zamanlarda aydınlatılmıştır.¹⁴ İlk basamakta keton ve α -siyano ester arasında bir Knoevenagel kondenzasyonu sonucu **18** nolu bileşik kararlı ara ürün olarak elde edilmiştir. Fakat elementel kükürtün katılma mekanizması bilinmemektedir ve bu katılmanın ara ürün **19** üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Halkalaşma ve tautomerizasyon sonucunda ürün **17** elde edilmiştir (Şema 2.3).



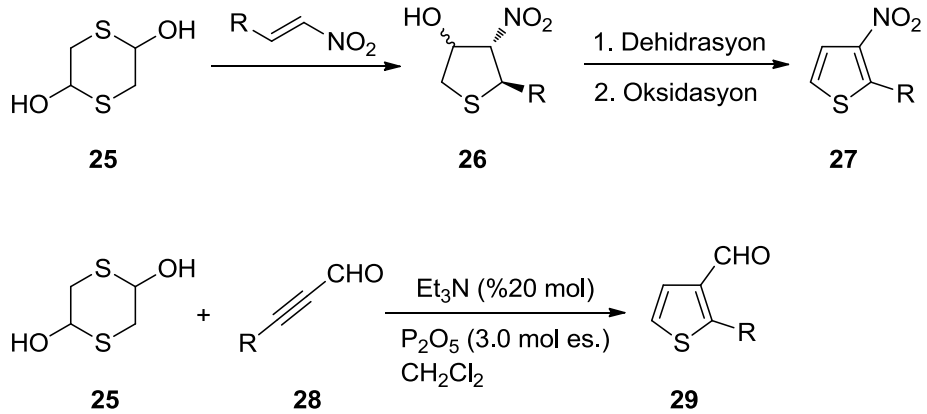
Şema 2.3. Gewald reaksiyonunun mekanizması

Bir başka Gewald reaksiyonunda ise ditiyan **21** ile siyano ester sodyum tuzu **23** tepkimeye sokularak 3-asetil-2-amino tiyofen (**24**) elde edilmiştir (Şema 2.4).¹⁵



Şema 2.4. Gewald reaksiyonu ile 3-asetil-2-aminotiyofen sentezi

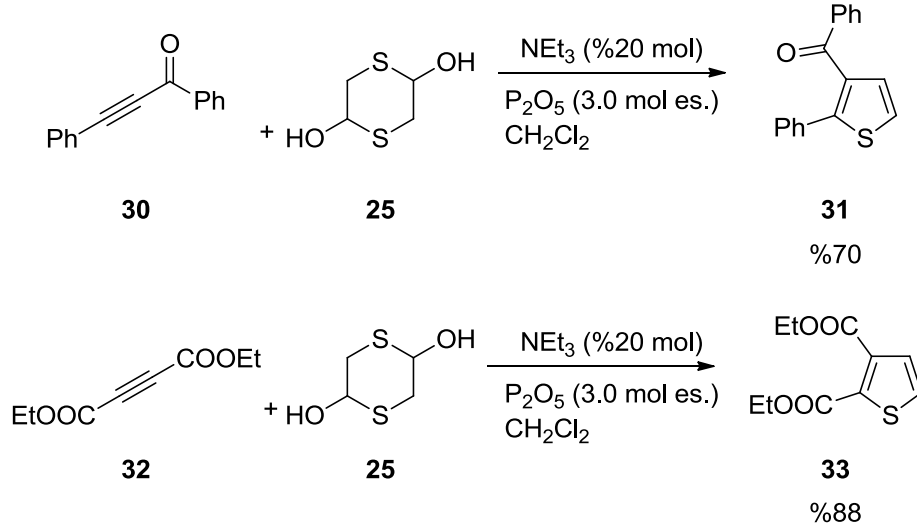
Son yıllarda da 2,3-disübstitüe tiyofenlerin sentezi için bir çok yöntem geliştirilmiştir. Southern ve grubu¹⁶ trietil amin varlığında 1,4-ditiyan-2,5-diol (**25**) ile nitroalkenleri muamele ederek, 3-nitro-2-sübstitüe tiyofen türevlerini **27** elde etmiştir. Wang ve grubu ise buna ek olarak bir Lewis bazı varlığında, 1,4-ditiyan-2,5-diolün (**25**) inallerle **28** tepkimesi sonucunda 2-sübstitüe-3-karboksialdehit tiyofenlerin **29** sentezini gerçekleştirdiler. Ayrıca bu grup, Lewis bazına ek olarak P₂O₅ kullanmışlardır (Şema 2.5).¹⁷



Şema 2.5. 1,4-Ditiyan-2,5-diol **25** kullanılarak tiyofen türevlerinin sentezi

Wang ve grubu bu çalışmayı aromatik inallara da uygulamıştır ve yüksek verimle 2,3-sübstitüe tiyofen türevlerini elde etmişlerdir. İnalların uygulanabilirliğini keşfettikten sonra Wang ve grubu farklı α,β -doymamış substratlardan çıkarak değişik fonksiyonel grup içeren tiyofen türevlerini sentezlemişlerdir. Bu yöntemle

standart koşullar altında, 3 pozisyonunda keton ve ester fonksiyonel gruplarını içeren tiyofenler **31** ve **33** yüksek verimle elde edilmiştir (Şema 2.6).¹⁷

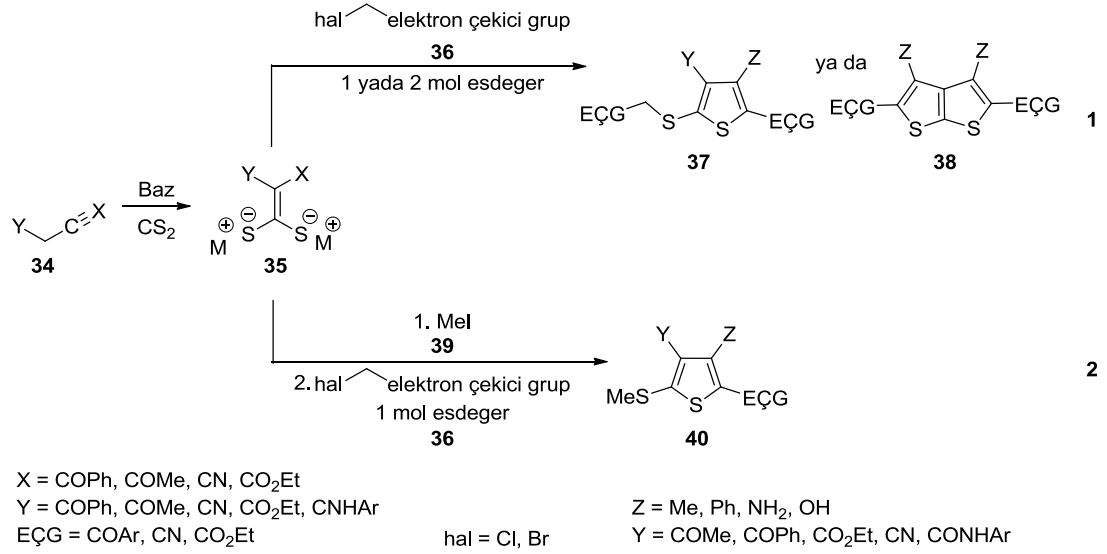


Şema 2.6. 2,3-Disüstitüe tiyofen türevlerinin sentezi

2.2. Tri- ve Tetra-süstitüe Tiyofenlerin Sentezi

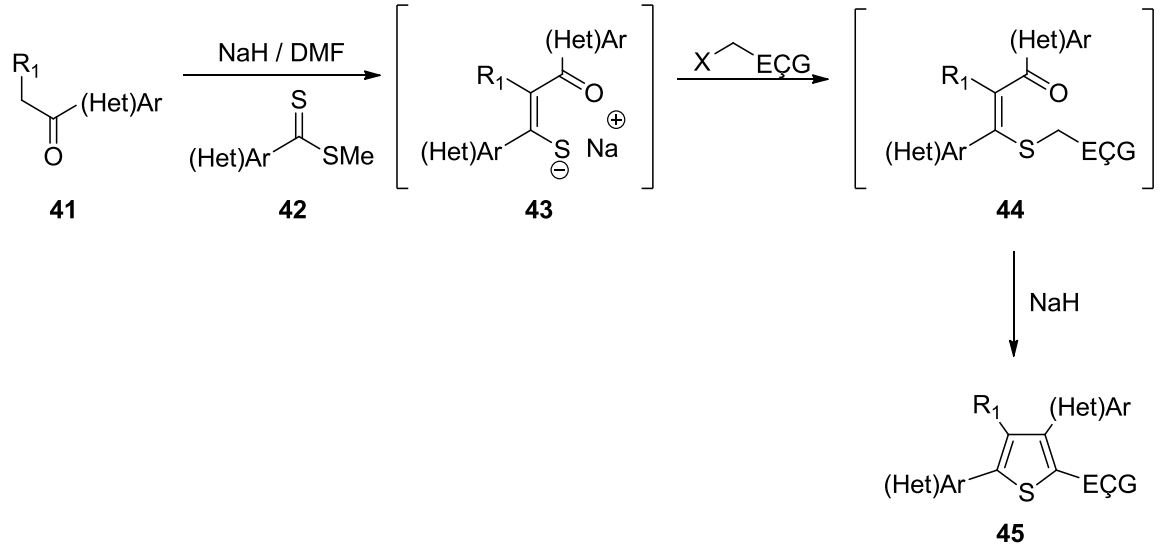
Tiyenotiyofen ve süstitüe tiyofenlerin sentezi için uygulanan alternatif yaklaşımlardan biri, çıkış bileşiği olarak ketin ditiyoasetallerin kullanılmasıdır. Bu yaklaşıma göre, dimetaloketin ditiyolat tuzları **35** elektron çekici grup içeren aktif metilen halojenürler **36** ile tepkimeye sokulmuştur. Tepkime sonucunda çift-moleküli aldol/Thorpe-Ziegler/Dieckman tipi halkalaşma yoluyla süstitüe 2-(alkiltiyo) tiyofenler **37** veya simetrik yapıdaki süstitüe tiyenotiyofen **38** elde edilmiştir (Şema 2.7-1).^{18a,b}

Diğer taraftan, ditiyolat tuzu **35**'in önce alkil halojenür (genellikle MeI veya EtI) **39** ile alkilasyonu ve sonrasında bir elektron çekici grup içeren halojen metilen bileşikleri **36** ile reaksiyon sonucu 2-(alkiltiyo)-3,4,5-süstitüe tiyofen türevleri **40** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 2.7-2).^{18c,d} Aktif metilen bileşikleri genellikle β -diketonlar, β -ketoesterler, malononitril, α -siyanoasetat veya α -açıl asetonitrilleri içeren reaksiyonlarda kullanılmıştır. Bu reaksiyonlar sonucu, molekül içi siklizasyon basamağında bileşiklerin elektrofilik yapısına bağlı olarak 4-alkil/aril/hidroksi ya da amino tiyofen türevleri elde edilmiştir.¹⁸



Şema 2.7. Sübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi

Bu çalışmalar doğrultusunda İla ve grubu tek kap içerisinde sırasıyla 3 bileşen ekleyerek tri- ve tetra-sübstitüe tiyofen bileşiklerinin sentezi için yüksek verimli yeni bir yöntem geliştirmiştir (Şema 2.8).¹⁹

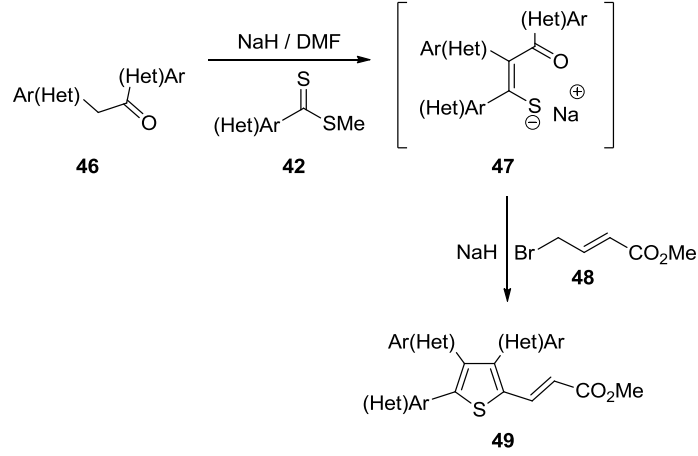


Şema 2.8. Tek kapta çok sübstitüe tiyofen türevlerinin üç bileşenli sentezi

Bu prosedürde tiyokarbonil öncüsü **43**'ün oluşumu için çeşitli asiklik ve siklik aktif metilen ketonlar **41** ile (het)aril ditiyo esterler **42** kullanılmıştır. Heterosiklizasyonun gerçekleşmesi için gerekli üçüncü komponent olarak elektron

çekici bir grubun bağlı olduğu metilen halojenürler alınmıştır. Bu yöntem ile çok farklı sübstitüent içeren tiyofen türevleri sentezlenebilmiştir.¹⁹

Ayrıca bu yöntemde aktif metilen bileşiği olarak bromokrotonat **48** kullanılmıştır. Bu bileşik ile sentezlenen sübstitüe tiyofen türevleri sarı-kırmızı renklere floresans özellik göstermektedir (Şema 2.9).

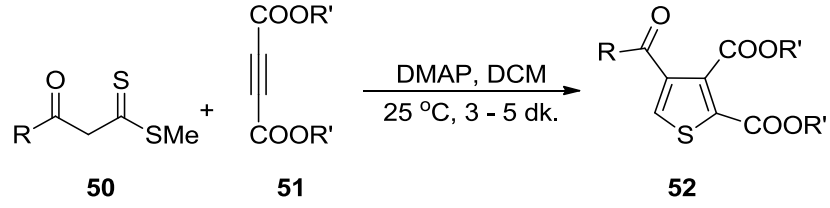


Şema 2.9. 2,4-Di- ve 2,3,4-trisübstitüe tiyofen-5-akrilat bileşiklerinin sentezi

İla ve grubunun geliştirdiği bu yöntemde kullanılan çıkış bileşikleri kolay temin edilebilen maddeler olduğu gibi tepkimeler de kolayca gerçekleştirilebilmektedir. Bu sayede tiyofen bazlı moleküller kolayca sentezlenebilmektedir.¹⁹

Son yıllarda Ashokan ve grubu²¹ tarafından çok sayıda sübstitüent içeren tiyofenlerin sentezi için yine tek kap içerisinde oluşan başka bir sentetik yöntem geliştirilmiştir.²⁰ Bu yöntemde göre β-keto ditiyoesterlerin α-haloketonlar ile alkilasyonu sonucunda 2,3,4-trisübstitüe tiyofen türevleri elde edilmiştir.

Ayrıca Nandi ve grubu dialkil asetilen dikarboksilatlar ile β-ketodiesterlerin hetero aromatik halkalaşması yoluyla üç sübstitüent içeren tiyofen türevlerini sentezlemişlerdir.²² Böylece, β-ketodiesterler **50** oda sıcaklığında 4-dimetilaminopridin (DMAP) bazı varlığında diklorometan içerisinde dialkil asetilen dikarboksilat **51** ile muamele edilmiş ve 3-5 dakika içerisinde yüksek verimlerle 2,3,4-trisübstitüe tiyofen türevleri **52** elde edilmiştir (Şema 2.10).²²

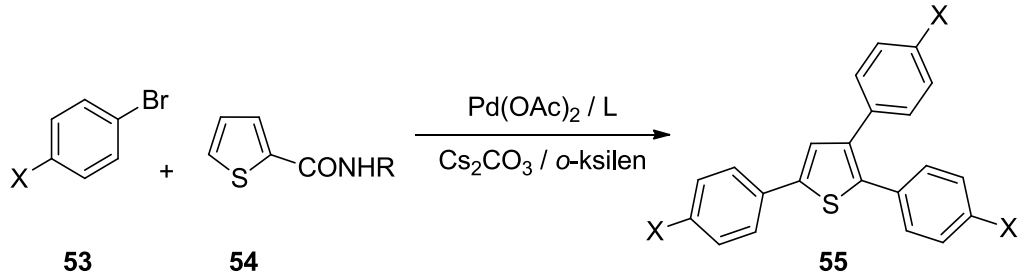


Şema 2.10. 2,3,4-Trisübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi

2.3. Tiyofen Türevlerinin Paladyum Katalizörlüğünde Çoklu Arilasyonu

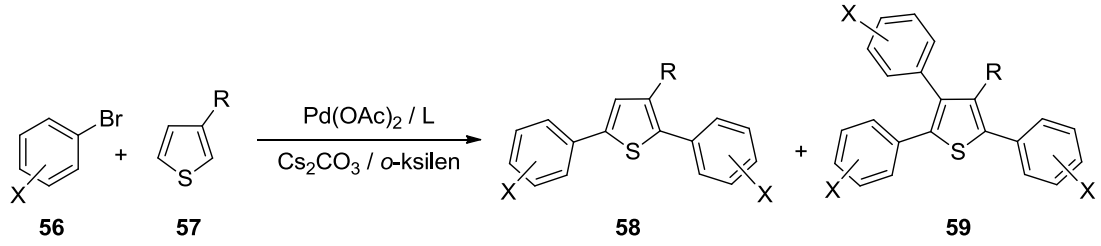
Paladyum katalizörlüğünde aril-aril eşleşmesi, biaril iskeletlerine sahip çeşitli organik fonksiyonel materyaller ve biyolojik aktif bileşiklerin hazırlanması için kullanılmaktadır.^{23,24} Bu reaksiyon genellikle aril halojenür ve aril metaller ile gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda uygun bir şekilde işlevselleştirilmiş aromatik bileşikler²⁵ ve beş üyeli heteroaromatik bileşiklerin^{25,26} bölgesel seçicilikle C-H etkileşimi üzerinden molekül içi arilasyona uğradığı bilinmektedir.

Bu doğrultuda Miura ve grubu tiyofen karboksiamidleri **54** palladyum katalizörlüğünde bromobenzen türevleriyle tepkimeye sokarak 2-dekarbamolasyon sonucunda ilginç **55** nolu triarilasyon ürünü elde etmişlerdir (Şema 2.11).²⁷



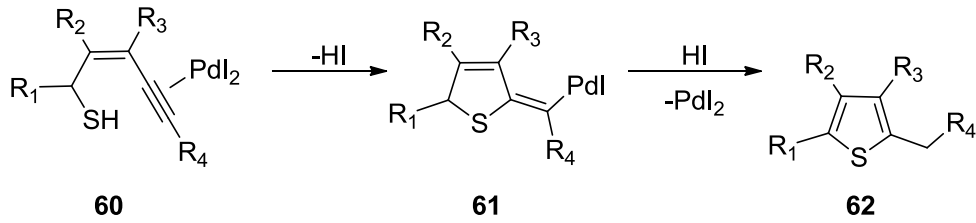
Şema 2.11. 2-Tiyofen karboksiamidlerin triarilasyonu

Bu tepkime elektron çekici grup içeren 3-sübstitüe tiyofen türevlerine uygulandığı zaman seçici olarak 2,5-konumunda diarilasyon gerçekleşirken, triarilasyon da gerçekleşmektedir (Şema 2.12). Bu yöntem tiyofen içeren çeşitli oligoaril bileşiklerinin hazırlanması için yararlı olmuştur.²⁷



Şema 2.12. 3-Süstitüe tiyofen bileşiklerinin arılasyonu

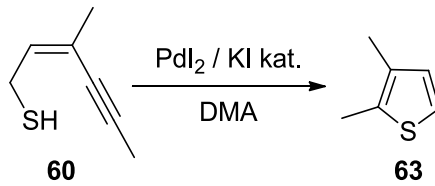
Gabriele ve grubu 1999 yılında kolayca sentezlenebilen (Z)-2-en-4-in-1-tiyollerin **60** PdI₂ katalizörlüğünde sikloizomerizasyonu sonucunda, süstitüe tiyofenlerin **62** yeni bir yöntemle oluştuğunu rapor etmiştir.²⁸



Şema 2.13. (Z)-2-En-4-in-1-tiyollerin Pd katalizörlüğünde siklizasyonu ile süstitüe tiyofen bileşiklerinin sentezi

Bu yöntem, süstitüe tiyofen türevlerinin Pd (II) katalizörlüğünde siklizasyon sonucunda oluşumu için bilinen ilk örnektir (Şema 2.13).²⁹

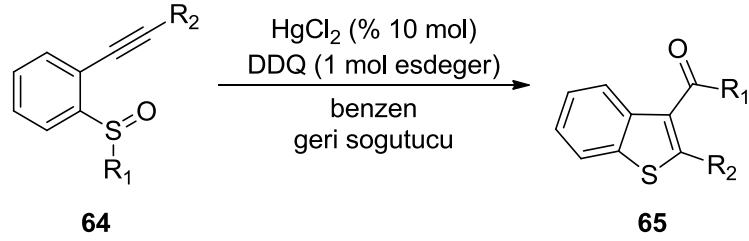
Ayrıca yine Gabriele ve grubu tarafından 2000 yılında uyarılmış metal kullanılan bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem ile (Z)-2-en-4-in-1-tiyol **60** paladyum katalizörlüğünde tepkimeye sokulmuş ve sikloizomerizasyon sonucunda 2,3-dimetil tiyofen türevi **63** elde edilmiştir. Bu oluşum mekanizmasına göre; önce paladyum alkin ile bir koordinasyon oluşturmakta ve böylece aktifleşen üçlü bağa kükürt atomunun saldırısı ile tiyofen türevi **63** oluşmaktadır (Şema 2.14).²⁹



Şema 2.14. 2,3-Dimetil tiyofen **63**'ün sentezi

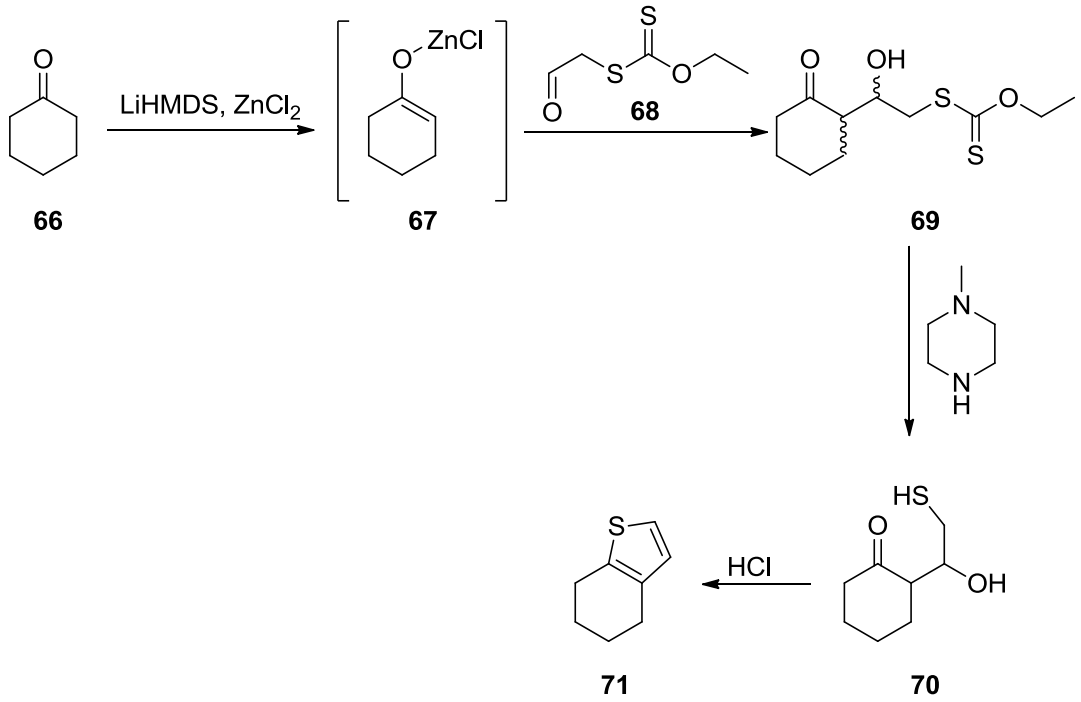
2.4. 2,3-Disübstitüe Tiyofenlerin Halkalaşma Reaksiyonları ile Sentezi

Bir başka çalışmada ise uygun reaksiyon koşullarında kolayca hazırlanabilen 2-alkilfenil alkil sülfoksitlerin **64** civa(II) klorür katalizörlüğünde halkalaşmasıyla 3-açılbenzo[*b*]tiyofen türevleri **65** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 2.15). Fakat reaksiyon mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır.³⁰



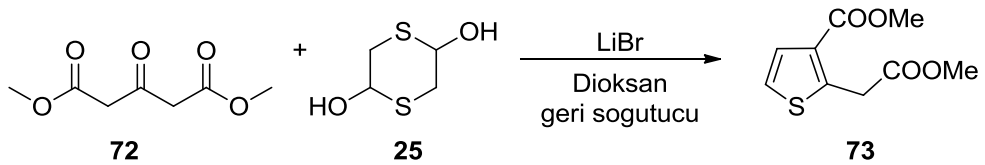
Şema 2.15. 3-Açılbenzo[*b*]tiyofenlerin sentezi

Diğer bir çalışmada, *O*-etil *S*-(2-oksoetil)karbonoditiyonat (**68**) sülfür kaynağı olarak kullanılmıştır. Enolat **67**, LiHMDS ve ZnCl₂ ile sikloheksanonun (**66**) muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Sonra enolat **67**, *O*-etil *S*-(2-oksoetil) karbonoditiyonat (**69**) ile reaksiyona sokulmuştur. Daha sonra aldol ürünü **69** 1-metil piperazin ile muamele edilmiş ve bileşik **70** elde edilmiştir. Son olarak HCl ile muamele edilerek tiyofen türevi **71** elde edilmiştir (Şema 2.16).³¹



Şema 2.16. Tiyofen türevi **71**'in sentezi

Balcı ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada ise dimetil 1,3-asetondikarboksilat (**72**) dioksan içinde lityum bromür eşliğinde 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan (**25**) ile reaksiyona sokularak tiyofen diester **73** elde edilmiştir (Şema 2.17).³²



Şema 2.17. Tiyofen diester **73**'ün sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

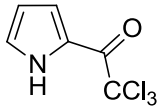
3.1 GENEL

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları *Bruker* Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı ile CDCl₃ ve DMSO-*d*₆ çözücüleri kullanılarak alınmıştır. ¹H-NMR sinyalleri kimyasal kayma δ (ppm), yarıma [singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t), kvartet (q), multiplet (m) ve geniş (br.)], etkileşme sabiti *J* (Hz) ve integrasyon olarak verilmiştir. ¹³C-NMR için kimyasal kayma değerleri verilmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında CHCl₃ δ = 7.27, ¹³C-NMR spektrumlarında ise CDCl₃ δ = 77.0 referans alınmıştır. İnfrared spektrumları *Matson* 1000 FT-IR spektrometre ve *Vertex* 70 FT-IR spektrometrelerde ölçülüp bant genişlikleri cm⁻¹ olarak rapor edilmiştir. Kolon kromatografisi için *Merck* marka (0.063-0.200 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için *Merck* marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20 x 20 cm çapındaki alüminyum tabakalar kullanılmıştır. Deneylede kullanılan saf çözücüler (diklorometan, etilasetat, *n*-hekzan, metanol vb.) ve kimyasallar *Merck*'ten veya *Sigma-Aldrich*'ten satın alınmıştır. Diklorometan, kloroform ve trietilamin CaCl₂ ile kurutulmuştur. Kolon kromatografisi için kullanılan teknik çözücüler kullanılmadan önce destillenmiştir.

3.2. TİYOFEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPI KARAKTERİZASYONU

3.2.1. 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (76)'nın sentezi³³

Trikloroasetil klorür (6.0 g, 32.8 mmol) kuru eter (15 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Sonra pirol (2.0 g, 29.8 mmol) ve kuru eter (5 mL) çözeltisi damla damla eklendi ve yaklaşık iki gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamda oluşan HCl'i nötralize etmek için karışıma, bazik olana kadar Na₂CO₃ çözeltisi eklendi. Daha sonra karışıma EtOAc (50 mL) ilave edilerek ekstrakte edildi. Su fazı EtOAc (3 x 40 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçurularak ilgili pirol bileşiği **76** (6.01 g) %94 verimle elde edildi.

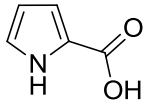


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.9 (br. s, -NH, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 7.13–7.11(m, 1H), 6.3 (dt, $J = 4.7, 4$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ . 173.4, 127.7, 122.9, 121.5, 111.9, 95.0.

3.2.2. 1H-Pirol-2-karboksilik asit (77)'nin sentezi³⁴

2,2,2-Trikloro-1-(1H-pirol-2-il) (1.82 g, 8.5 mmol) metanol/su (50 mL, 1:1) karışımı içinde çözüldü ve üzerine K₂CO₃ (3.55 g, 25.7 mmol) ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında 65 °C'de 24 saat karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutuldu ve konsantre HCl (5 mL) ilave edildi. Karışım EtOAc (4 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçurulduktan sonra karboksilik asit **77** (0.91 g) %95 verimle elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.2 (br. s., -OH), 11.7 (s., -NH, 1H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.73–6.71 (m, 1H), 6.1 (dt, $J = 3.5, 2.3$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.8, 123.3, 122.8, 114.6, 109.2.

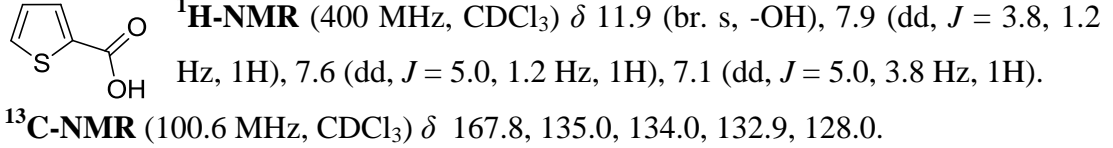
3.2.3. 1H-Pirol-2-karbonil klorür (78)'in sentezi

1H-Pirol-2-karboksilik asit (400 mg, 3.6 mmol) kuru THF içerisinde çözüldü ve üzerine 2-3 damla Et₃N ilave edildi. Sonra tiyonil klorür (785 μ L, 10.8 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat azot atmosfer altında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım süzüldü. Süzüntüdeki THF ve tiyonil klorürün fazlası uçurularak açıl klorür **78** (0.72 g) %57 elde edildi. Karakterize edilmeden diğer reaksiyona ilave edildi.

3.2.4. Tiyofen-2-karboksilik asit (80)'nin sentezi³⁵

Aseton/su (1:1) içinde hazırlanmış KMnO₄ (80 mL, 2.82 g, 17.8 mmol) çözeltisi, aseton (15 mL) içinde çözülmüş tiyofen-2-karbaldehit (8.92 g, 8.9 mmol) çözeltisine eklendi ve 1 saat karıştırıldı. Sonra sıcaklık 40 °C'ye çıkarıldı ve 1 saat daha karıştırıldı. Sodyum ditiyanit (155 mg, 0.89 mmol, %10 mol) ilave edildi ve 10 dk.

daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 1 M NaOH çözeltisi ile yıkanmış ve sonra 2 M HCl çözeltisi ile asitlendirilmiş selitten geçirildi. Toplanan faz MgSO₄ ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı ve tiyofen-2-karboksilik asit (**80**) (0.91 g) %79 verimle elde edildi.



3.2.5. Tiyofen-2-karbonil klorür (**81**)'in sentezi³²

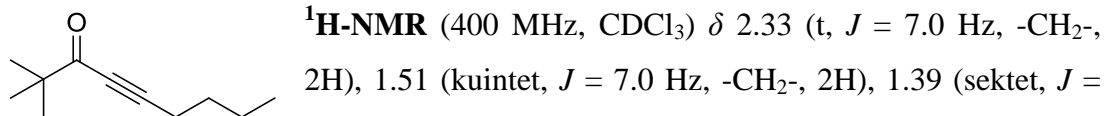
Tiyonil klorür (1.55 mL, 21.3 mmol) tiyofen-2-karboksilik asit (0.91 g, 7.1 mmol) ve kuru kloroform (5 mL) karışımına eklendi ve karışım geri soğutucu altında 75 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu ve açıl klorür **81** (0.54·g) %52 verimle elde edildi. Oluşan ürün başka herhangi bir işleme tabi tutulmadan bir sonraki tepkime için kullanıldı.

3.2.6. Alkinon sentezi için genel Sonogashira kenetlenme prosedürü (**84a-f**)³⁶

PdCl₂ (%2 mol), PPh₃ (%4 mol) ve CuI (%4 mol) azot atmosfer altında kuru THF (10 mL) içerisinde 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra üzerine kuru Et₃N (1 mol eşdeğer), açıl klorür (1 mol eşdeğer) ve asetilen türevleri (1.2 mol eşdeğer) ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı ve THF uçuruldu. Karışıma EtOAc (50 mL) ve su (20 mL) ilave edildikten sonra su fazı EtOAc (3 x 40 mL) ile ekstrakte edildi., Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

3.2.6.1. 2,2-Dimetilnon-4-in-3-on (**84a**)³⁷

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (50:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84a** (0.53 g, %35) yağ şeklinde elde edildi.

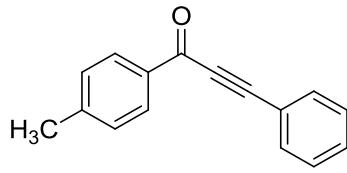


7.0 Hz, -CH₂-, 2H), 1.12 (s, -(CH₃)₃, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, -CH₃, 3H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 95.3, 78.6, 44.3, 29.6, 25.8, 21.7, 18.4, 13.2.

3.2.6.2. 1-(4-Metilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (84b)³⁸

Kolon kromatografisinde hekzan kullanıldı. Alkinon bileşiği **84b** (1.32 g, %83) katı olarak elde edildi. E.n. 68–70 °C.



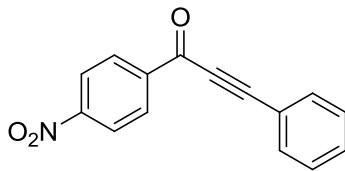
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (bd, *J* = 8.1 Hz, 2H, benzen), 7.63–7.61 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, benzen), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, benzen), 7.37–7.33 (m, 2H, benzen), 7.26–7.24 (m,

AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, benzen), 2.37 (3H, s, -CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 144.9, 134.3, 132.7, 130.4, 129.8, 129.1, 128.4, 119.9, 92.2, 86.8, 21.5.

3.2.6.3. 1-(4-Nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (84c)³⁹

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (50:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84c** (0.99 g, %73) sarı kristal (EtOAc/hekzan) şeklinde elde edildi. E.n. 162–163 °C.

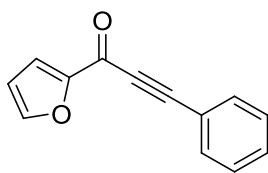


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br.s, 4H, benzen), 7.73–7.71 (m, 2H, benzen), 7.55 (tt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, benzen), 7.49–7.45 (m, 2H, benzen).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 150.9, 141.0, 133.3, 131.4, 130.4, 128.8, 123.8, 119.4, 95.4, 86.5.

3.2.6.4. 1-(Furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (84d)⁴⁰

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (50:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84d** (1.48 g, %98) turuncu katı şeklinde elde edildi. E.n. 52–54 °C.



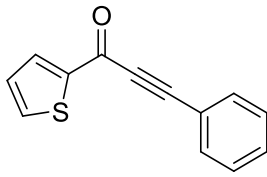
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, furan), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H, benzen), 7.49 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, benzen), 7.45–7.40 (m, 3H, benzen + furan), 6.62

(dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H furan).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 135.1, 148.0, 133.0, 130.8, 128.6, 120.9, 119.8, 112.6, 91.8, 86.1.

3.2.6.5. 3-Fenil-1-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-on (84e)⁴⁰

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (50:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84e** (0.41 g, %56) sarı toz şeklinde elde edildi. E.n. 55–56 °C.

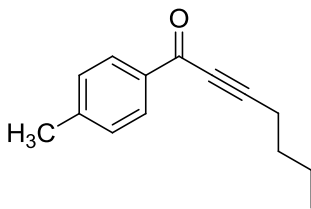


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H, tiyofen), 7.72 (dd, $J = 4.9, 1.0$ Hz, 1H, tiyofen), 7.66–7.64 (m, 2H, benzen), 7.48 (tt, $J = 1.3, 7.4$ Hz, 1H, benzen), 7.42–7.39 (m, 2H, benzen), 7.18 (dd, $J = 4.9, 4.0$, Hz, 1H, tiyofen).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 144.8, 135.2, 135.0, 132.9, 130.8, 128.6, 128.3, 119.8, 91.7, 86.4.

3.2.6.6. 1-(4-Metilfenil)hept-2-in-1-on (84f)⁴¹

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (99:1) ve sonra hekzan/EtOAc (50:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84f** (1.26 g, %82) yağ şeklinde elde edildi.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01–7.99 (m, AA'BB' in AA' kısmı, 2H, benzen), 7.25–7.23 (m, AA'BB' in BB' kısmı, 2H, benzen), 2.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.66 (kuintet, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.49 (sekstet, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 0.9 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 144.8, 134.6, 129.6, 129.1, 96.2, 79.7, 29.8, 22.0, 21.7, 18.8, 13.4.

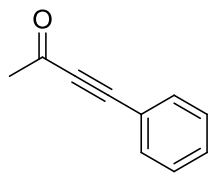
3.2.7. 4-Fenilbüt-3-in-2-on (84g) ve 3-Fenil-1-(1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (84h)'in sentezi⁴²

AlCl_3 (0.6 mol) kuru kloroform (10mL) içinde çözüldü. Sonra üzerine kuru CHCl_3 (10 mL) içerisinde hazırlanmış 1-fenil-2-trimetilsililasetilen (1 mol) ve açıl klorür (1 mol) damlatma hunisi ile ilave edildi ve 3.5 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile

kontrol edilerek tamamlandı. Karışıma su (50 mL) eklenerek ekstrakte edildi. Su fazı CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı, birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

3.2.7.1. 4-Fenilbüt-3-in-2-on (**84g**)⁴³

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (10:1) kullanıldı. Alkinon bileşiği **84g** (0.71 g, %45) sarı yağ şeklinde elde edildi.

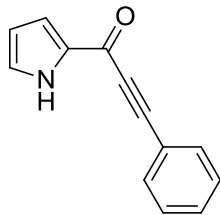


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.51 (m, 2H, benzen), 7.43–7.39 (m, 1H, benzen), 7.35–7.31 (m, 2H, benzen), 2.40 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 184.1, 132.7, 130.5, 128.4, 119.6, 89.9, 88.0, 32.4.

3.2.7.2. 3-Fenil-1-(1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (**84h**)

Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (10:1) ve sonra hekzan/EtOAc (5:1) kullanıldı. EtOAc/hekzan içerisinde kristallendirildi. Alkinon bileşiği **84h** (0.34 g, %30) renksiz kristal olarak elde edildi. E.n. 154–156 °C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (br. s, 1H, -NH-), 7.66 (m, 2H, benzen), 7.48 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, benzen), 7.43 (m, 2H, benzen), 7.23 (ddd, *J* = 3.8, 2.3, 1.4 Hz, 1H, pirol), 7.13 (dt, *J* = 2.7, 1.4 Hz, 1H, pirol), 6.36 (dt, *J* = 3.9, 2.4 Hz, 1H, pirol).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 133.5, 132.9, 130.4, 128.3, 126.7, 120.6, 120.4, 111.5, 90.7, 86.6.

FT-IR (ATR) ν_{\max} . 3255, 2206, 1599, 1587, 1397, 1134, 1105, 1049, 1028 cm⁻¹.

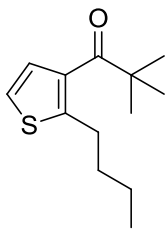
HRMS: *m/z* [M + H]⁺ C₁₃H₁₀NO için hesaplanan: 196.07569; bulunan: 196.07672.

3.2.8. Tiyofen türevlerinin sentezi için genel yöntem

Alkinon bileşikleri (1 mol eşdeğer) DMF (1 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan (0.5 mol eşdeğer) ve kuru Et₃N (1 mol eşdeğer) ilave edilerek 15 dakika ile 2 saat aralığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonuçlandırıldı. Karşıma EtOAc (30 mL) ve seyreltik HCl çözeltisi (15 mL su + 5 mL HCl) ilave edildikten sonra ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. TLC **88a**, **88c**, **88g**, **88h** numaralı bileşiklerde su çıkışının tamamlanmadığını gösterdiğinden dolayı bu bileşiklere seyreltik HCl ve EtOAc eklenerek 18 saat karıştırıldı. Karşıma su ilave edildikten sonra su fazı EtOAc (3 x 40 mL) ile ekstrakte edildi, birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.8.1. 1-(2-Bütiltiyofen-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (**88a**)

Reaksiyon süresi 15 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (10:1) kullanıldı. Tiyofen türevi **88a** (0.21 g, %87) yağ olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H, -CH₂-), 1.63 (kuintet, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-), 1.36 (septet, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 1.27 (s, 9H, -(CH₃)₃), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -CH₃).

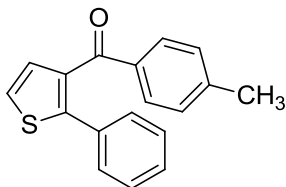
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 152.0, 135.5, 126.7, 120.9, 44.4, 34.0, 29.1, 27.5, 22.4, 13.8.

FT-IR (ATR) ν_{\max} . 2957, 1667, 1410, 1320, 1230, 1195 cm⁻¹.

HRMS: m/z [M + H]⁺ C₁₃H₂₁OS için hesaplanan: 225.13076; bulunan: 225.13086

3.2.8.2. (4-Metilfenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (**88b**)

Reaksiyon süresi 2 saattir. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (95:5) kullanıldı. Tiyofen türevi **88b** (0.50 g, %90) sarı kristaller (EtOAc/hekzan) şeklinde elde edildi. E.n. 117–118 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.56 (m, AA'BB' in AA' kısmı, 2H, benzen), 7.26–7.23 (m, AA'BB' in BB'

kısmı, 2H, benzen), 7.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, tiyofen), 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, tiyofen), 7.14–7.10 (m, 3H, benzen), 7.00–6.98 (m, AA'BB', 2H, benzen).

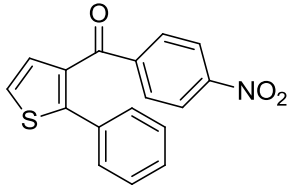
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 146.9, 143.6, 136.8, 134.9, 133.1, 130.0, 129.9, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 124.3, 21.5.

FT-IR (ATR) ν_{max} . 3093, 1650, 1599, 1487, 1280 cm^{-1} .

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{OS}$ için hesaplanan: 279.08381; bulunan: 279.08512.

3.2.8.3. (4-Nitrofenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (**88c**)

Reaksiyon süresi 15 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (95:5) kullanıldı. Tiyofen türevi **88c** (0.37 g, %75) açık sarı kristal (metanol/hekzan) olarak elde edildi. E.n. 111–113 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07–8.05 (m, AA'BB' in AA' kısmı, 2H, benzen), 7.81–7.78 (m, AA'BB' in BB' kısmı, 2H, benzen), 7.3 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, tiyofen), 7.4 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, tiyofen), 7.27–7.24 (m, 2H, benzen), 7.20–7.16 (m, 3H, benzen).

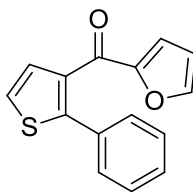
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 149.6, 149.5, 142.6, 135.7, 132.6, 130.5, 130.1, 129.4, 128.8, 128.5, 125.2, 123.1.

FT-IR (ATR) ν_{max} . 3150, 1657, 1516, 1343, 1277 cm^{-1} .

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ için hesaplanan: 310.05642; bulunan: 310.05758.

3.2.8.4. Furan-2-il(2-feniltiyofen-3-il)metanon (**88d**)

Reaksiyon süresi 15 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (95:5) kullanıldı. Tiyofen türevi **88d** (0.54 g, %89) renksiz kristal (EtOAc/hekzan) şeklinde elde edildi. E.n. 89–91 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J = 0.9, 1.6$ Hz, 1H, furan), 7.33–7.31 (m, 2H, benzen), 7.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, tiyofen), 7.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, tiyofen), 7.21–7.17 (m, 3H, benzen), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, furan), 6.28 (dd, $J = 3.5, 1.6$ Hz,

1H, furan).

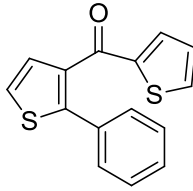
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 151.9, 147.4, 146.5, 135.1, 132.7, 129.1, 128.5, 128.0, 127.8, 124.3, 120.0, 111.8.

FT-IR (ATR) ν_{max}. 3120, 1634, 1470, 1430, 1210, 1180 cm⁻¹.

HRMS: m/z [M + H]⁺ C₁₅H₁₁O₂S için hesaplanan: 255.04743; bulunan: 255.04831.

3.2.8.5. (2-Feniltiyofen-3-il)(tiyofen-2-il)metanon (88e)

Reaksiyon süresi 15 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (95:5) kullanıldı. Tiyofen türevi **88e** (0.33 g, %70) sarı kristal (EtOAc/hekzan) olarak elde edildi. E.n. 81–83 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.54 (m, 1H, tiyofen), 7.44–7.42 (m, 2H, benzen), 7.42–7.38 (m, 1H, tiyofen), 7.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.28–7.24 (m, 3H, benzen), 6.94–6.90 (m, 1H, tiyofen).

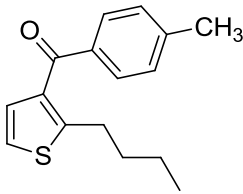
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 184.7, 146.5, 144.2, 136.2, 134.9, 134.3, 132.9, 129.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.7, 124.6.

FT-IR (ATR) ν_{max}. 2988, 1650, 1408, 1050 cm⁻¹.

HRMS: m/z [M + H]⁺ C₁₅H₁₁OS₂ için hesaplanan: 271.02458; bulunan: 271.02555.

3.2.8.6. (2-Bütiltiyofen-3-il)(4-metilfenil)metanon (88f)

Reaksiyon süresi 15 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (95:5) kullanıldı. Tiyofen türevi **88f** (85 mg, %88) yağ olarak elde edildi.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.69 (m, AA'BB' in AA' kısmı, 2H, benzen), 7.26-7.25 (m, AA'BB' in BB' kısmı, 2H, benzen), 7.07 (d, AB-sisteminin A-kısmı, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.07 (d, AB-sisteminin B-kısmı, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 3.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, -CH₂-), 2.43 (s, 3H, -CH₃), 1.68 (kuintet, *J* = 7.7 Hz, 2H, -CH₂-), 1.38 (sekstet, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₃).

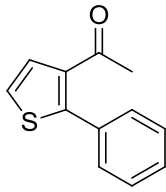
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 153.5, 143.2, 136.5, 136.0, 129.7, 129.7, 128.9, 121.1, 34.1, 28.9, 22.4, 21.6, 13.7.

FT-IR (ATR) ν_{\max} . 2956, 1647, 1605, 1517, 1437 cm^{-1} .

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{OS}$ için hesaplanan: 259.11511; bulunan: 259.11584.

3.2.8.7. 1-(2-Feniltiyofen-3-il)etanon (88g)

Reaksiyon süresi 20 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (10:1) kullanıldı. Tiyofen türevi **88g** (0.21 g, %75) sarı yağ şeklinde elde edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.30 (m, 5H, benzen), 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 2.20 (s, 3H).

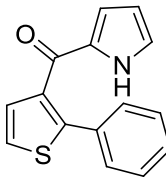
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 149.3, 140.0, 133.4, 129.6, 129.0, 128.7, 128.3, 124.1, 29.7.

FT-IR (ATR) ν_{\max} . 3110, 2920, 1652, 1470, 1420, 1267 cm^{-1} .

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OS}$ için hesaplanan: 203.05251; bulunan: 203.05272.

3.2.8.8. (2-Feniltiyofen-3-il)(1H-pirol-2-il)metanon (88h)

Reaksiyon süresi 20 dakikadır. Kolon kromatografisinde hekzan/EtOAc (10:1) kullanıldı. Tiyofen türevi **88h** (0.10 g, %83) renksiz kristaller (EtOAc/hekzan) şeklinde elde edildi. E.n. 133–135 $^{\circ}\text{C}$.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (br. s, 1H, -NH), 7.49–7.46 (m, 2H, benzen), 7.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.34–7.26 (m, 3H, benzen), 6.95 (dt, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H, pirol), 6.67 (ddd, J = 3.8, 2.5, 1.3 Hz, 1H, pirol), 6.18 (dt, J = 3.8, 2.5 Hz, 1H, pirol).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 181.2, 146.6, 136.4, 133.5, 132.1, 129.9, 129.1, 128.4, 128.1, 125.8, 124.3, 120.1, 110.8.

FT-IR (ATR) ν_{\max} . 3270, 3110, 2950, 1705, 1599, 1472, 1422, 1152, 1043 cm^{-1} .

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NOS}$ için hesaplanan: 254.06341; bulunan: 254.06458.

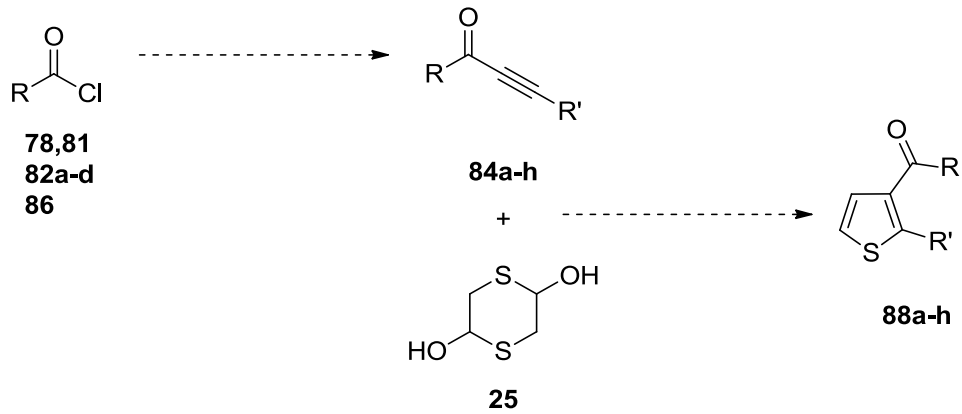
3.2.9. 1-Fenil-2-trimetilsililasetilen (85)'in sentezi

Fenilasetilen (10 mL, 9.3 g, 9.1 mmol) kuru eter (15 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltinin üzerine buz banyosunda *n*-BuLi (23 mL, 22.7 mmol) ilave edildi. Sonra

oda sıcaklığına getirildi. Tuz oluşumu için 3-4 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın üzerine kloro- trimetil silan (TMSCl) (15 mL, 12 g, 10.9 mmol) ilave edildi ve karışım 24 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilip, reaksiyon sonlandırıldı. Karışıma dietil eter (40 mL) ve su (40 mL) eklendi. Su fazı dietil eter (3 x 40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız yeni bir yöntem ile 2,3-disübstitüe tiyofenleri iyi bir verimle sentezlemektir. Bu amacı gerçekleştirmek için başlangıç materyali olarak önce alkinon türevleri **84a-h** sentezlendi. Alkinon türevleri, açıl klorürler ile alkin türevlerinin reaksiyonu ile elde edildi. Alkinonların 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan ile tepkimelerinde hedef moleküller **88a-h** elde edildi (Şema 4.1)



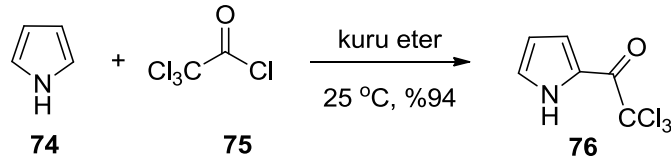
Şema 4.1. 2,3-Disübstitüe tiyofen bileşiklerinin sentez planı

4.1. Açıl klorür sentezi

4.1.1. 1*H*-pirol-2-karbonil klorür (78)'in Sentezi

Çıkış maddesi olarak kullanılan açıl klorürler **82a-d** ve **86** satın alındı. İki adet açıl klorür **78** ve **81** literatür verilerine göre sentezlendi.

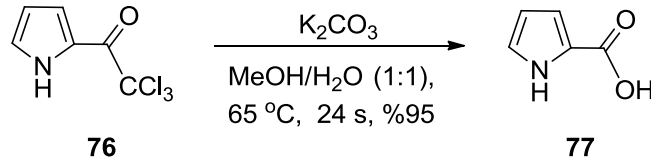
İlk olarak triklorometil klorür (**75**) kuru eter içerisinde çözüldü ve üzerine pirol (**74**) buz banyosunda eklendi. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, ortamda oluşan HCl'i nötralize etmek için karışıma Na₂CO₃ çözültisi ilave edilerek bileşik **76** %94 verimle elde edildi (Şema 4.2).³³



Şema 4.2. 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (**76**)'nın sentezi

Ürün **76** NMR spektroskopisi ile karakterize edildi. ¹H-NMR spektrumunda 7.33, 7.12 ve 6.3 ppm'deki sinyaller pirol halkasındaki hidrojenleri göstermiştir. Ayrıca ¹³C-NMR spektroskopisinde 173.4 ppm'de gözlenen pik keton karbonunun ve 95.0 ppm'de gözlenen pik ise triklorometil grubunun varlığı yapıyı doğrulamaktadır.

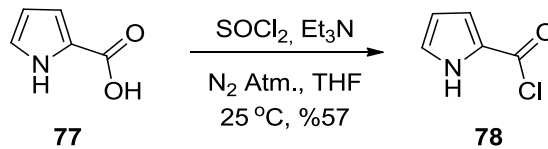
Daha sonra bileşik **76** metanol/su (1:1) karışımı içerisinde K₂CO₃ ile 65 °C'de 24 saat ısıtıldı. İstenilen karboksilik asit türevi **77** %95 verimle elde edildi (Şema 4.3).³⁴



Şema 4.3. Karboksilik asit **77**'nin sentezi

¹H-NMR spektrumunda 12.2 ppm'de rezonans olan geniş singlet karboksilik asit protonunun varlığını göstermektedir. Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda 161.8 ppm'deki pik ise karboksilik asidin varlığını doğrulamaktadır.

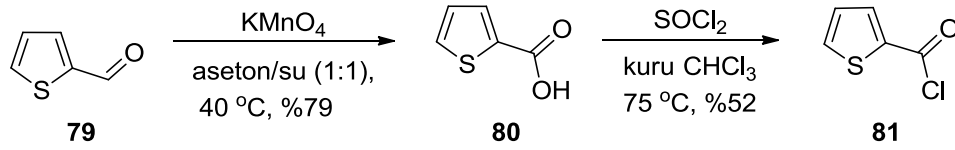
Daha sonra asit türevi **77** kuru THF içinde azot atmosferi altında ve oda sıcaklığında tiyonil klorür ile muamele edilerek açıl klorür **78** %57 verimle elde edildi (Şema 4.4). Elde edilen bu açıl klorür doğrudan alkinon sentezi için kullanıldı.



Şema 4.4. Açıl klorür **78**'in sentezi

4.1.2. Tiyofen-2-karbonil klorür (81)'in Sentezi

Aseton/su (1:1) içinde hazırlanmış KMnO_4 çözeltisi, aseton içinde çözülmüş tiyofen-2-karbaldehit (**79**)'a ilave edildi ve karışım bir saat oda sıcaklığında, bir saat de $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine sodyum ditiyanit eklendi ve çözelti 10 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, hazırlanan selitten geçirildi. Selit 1 M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve birleştirilen çözeltiye 2 M HCl çözeltisi ilave edilerek asitin çökmesi sağlandı. İstenilen karboksilik asit **80** %79 verimle elde edildi (Şema 4.5).³⁵



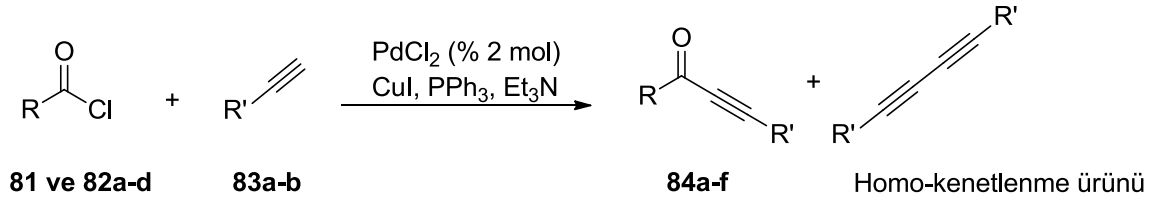
Şema 4.5. Açıl klorür **81**'in sentezi

Bileşik **80**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 11.9 ppm 'de gözlenen geniş singlet karboksilik asit protonunun varlığını doğrulamaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 167.8 ppm 'de görülen pik ise karboksilik asit karbonunun varlığını göstermektedir. Elde edilen asit **80** kuru CHCl_3 içerisinde tiyonil klorür ile muamele edilerek açıl klorür **81** %52 verimle elde edildi.

4.2. Alkinon Bileşiklerinin Sentezi

4.2.1. Sonogashira Kenetlenme Yöntemi

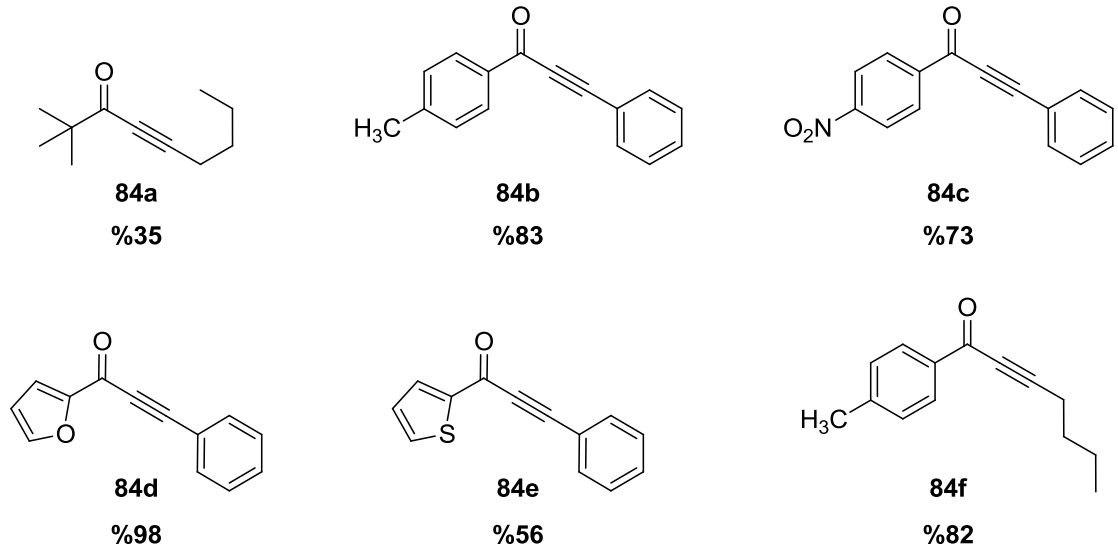
İlk olarak kolayca ulaşılabilen kaynaklardan temin edilen açıl klorürler **81**, **82a-d** ve terminal asetilenler **83a-b**'den çıkarak Sonogashira kenetlenme yöntemi ile alkinonlar **84a-f** sentezlendi (Şema 4.6).^{37,41} Homo-kenetlenme ürünleri de düşük verimlerle yan ürün olarak elde edildi.



- 81** R = tiyofen **83a** R' = Ph
82a R = *t*-Bu **83b** R' = *n*-Bu
82b R = 4-MeC₆H₄
82c R = 4-NO₂C₆H₄
82d R = furan

Şema 4.6. Alkinon bileşiklerinin Sonogashira yöntemi ile sentezi

Sonogashira kenetlenme reaksiyonlarında PdCl₂, PPh₃ ve CuI azot atmosfer altında kuru THF içerisinde karıştırıldı. Üzerine trietilamin, açıl klorür ve asetilen türevleri ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında üç saat karıştırıldı. Reaksiyon sonucu alkinon türevleri **84a-f** %35-98 verimlerle ve yan ürün olarak homo-kenetlenme türevleri ise % 2-65 verimlerle elde edildi (Figür 4.1).



Figür 4.1. Sonogashira yöntemi ile sentezlenen alkinon bileşikleri

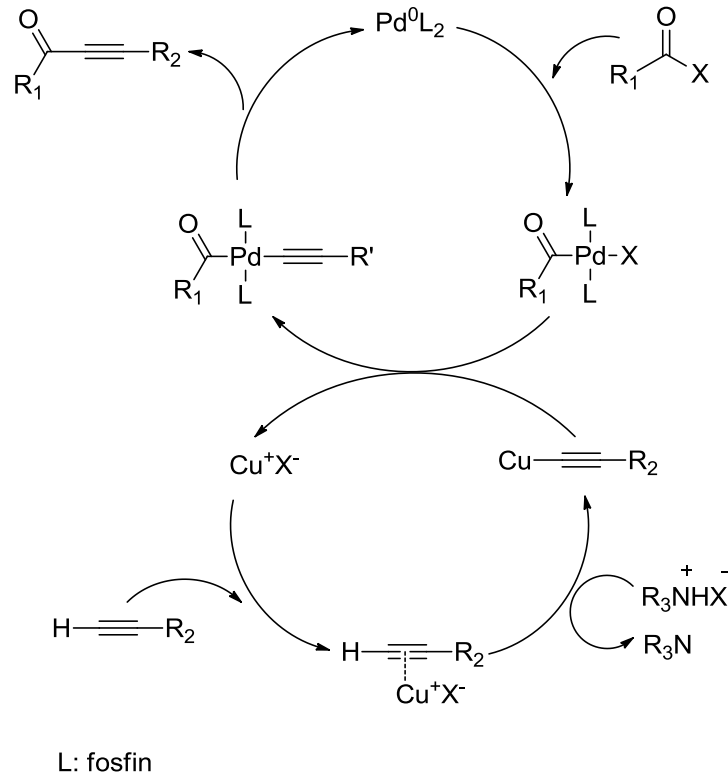
Elde edilen alkinon ürünlerinin karakterizasyonu NMR spektroskopisi ile yapıldı. ¹³C-NMR spektrumlarında alifatik gruba bağlı olan keton karbonunun 194.0 ppm'de, aromatik gruba bağlı olan keton karbonlarının sırası ile 177.3, 175.8, 164.7,

169.7, 177.8 ppm'deki sinyalleri ve 96-76 ppm arasında gözlenen alkin grubuna ait karbon sinyalleri yapıları doğrulamaktadır.

4.2.1.1. Sonogashira Kenetlenme Yöntemi için Önerilen Mekanizma

Sonogashira kenetlenme reaksiyonu için önerilen mekanizma Şema 4.7'de gösterilmektedir. Burada ilk olarak palladyum(II), fosfin ve amin tarafından palladyum(0)'a indirgenmektedir. Sonra Pd(0)'ın açıl halojenüre oksidatif katılması oluşur ve bu basamağın sonunda dördü koordinatlı palladyum ara ürünü oluşur. Daha sonra dördü koordinatlı palladyum ile bakır asetil bileşiğinin transmetalasyonu gerçekleşir ve palladyum asetil bileşiğinin redüktif eliminasyonu sonucu ürün oluşur ve katalizör tekrar tepkimeye girmek üzere açığa çıkar.

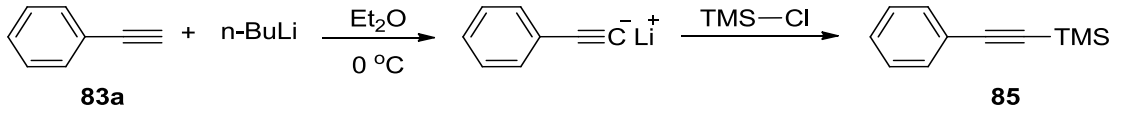
Mekanizmanın ikinci halkası ise bakırın üçlü bağa koordine olması ile başlar. Bu koordinasyon sonucu asetilenik protonun asitliği artar. Sonra asetilenik proton azotlu baz tarafından koparılır ve oluşan bakır asetil bileşiği transmetalasyon basamağında kullanılır (Şema 4.7).⁴⁵



Şema 4.7. Sonogashira Kenetlenme Mekanizması

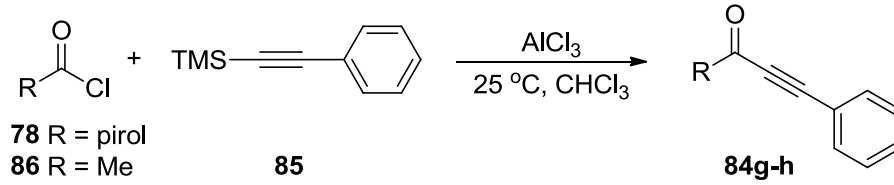
4.2.2. Diğer Kenetlenme Yöntemi

Sonogashira kenetlenme yöntemi ile **84g** ve **84h** numaralı alkinon bileşikleri elde edilemediğinden başka bir yöntem kullanıldı. Bu yöntemde kullanılan alkin bileşiği **85** fenil asetilenden sentezlendi (Şema 4.8). İlk olarak fenil asetilen (**83a**) kuru eter içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine 0 °C'de *n*-BuLi ilave edilerek tuz oluşumu için 3 saat karıştırıldı. Daha sonra üzerine klorotrimetilsilan ilave edilerek asetilen bileşiği **85** %90 verimle elde edildi.⁴²

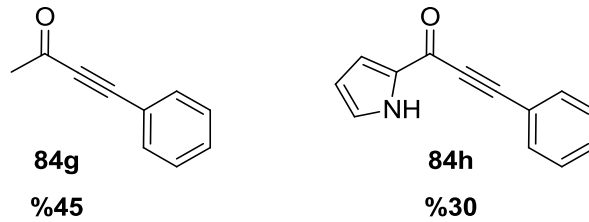


Şema 4.8. Asetilen türevi **85**'in sentezi

Bu yönteme göre (Şema 4.9) oda sıcaklığında önce AlCl₃ ve sonra açıl klorürler **78** ve **86** ile asetilen türevi **85** kuru kloroform içerisinde çözüldü ve üç saat karıştırılarak alkinon türevleri **84g-h** %30-45 verimle elde edildi (Figür 4.2).⁴³



Şema 4.9. Alkinon sentezi



Figür 4.2. Sentezlenen alkinon türevleri **84g** ve **84h**

Elde edilen türevlerin karakterizasyonu NMR ve HRMS spektroskopi yöntemi ile yapıldı. Alkinon türevi **84g**'nin ¹H-NMR spektrumunda 2.40 ppm'de gözlenen singlet CH₃ grubunun varlığını doğrulamaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda

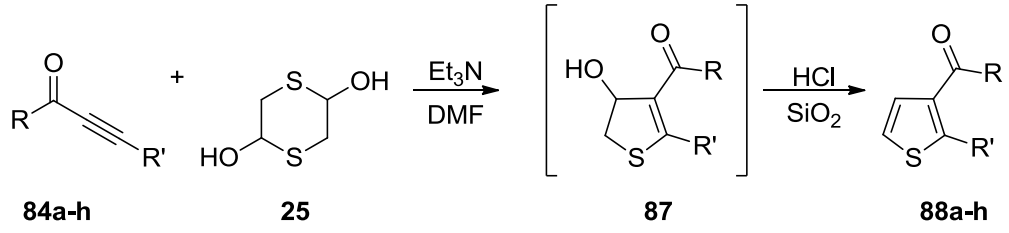
184.1 ppm'de gözlenen karbonil karbon sinyali ile 89.9, 88.0 ppm'de görülen alkin karbon sinyalleri de yapıyı doğrulamaktadır.

Pirol türevi **84h** nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda NH protonu 9.68 ppm'de geniş singlet olarak rezonans olurken halka protonları 7.23 ppm'de ($J = 3.8, 2.3, 1.4$ Hz) dubletin dubletin dubleti (1H), 7.13 ppm'de ($J = 2.7, 1.4$ Hz) dubletin tripleti (1H) ve 6.36 ppm'de ($J = 3.9, 2.4$ Hz) dubletin tripleti (1H) olarak gözlenmekte ve yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca molekülün ¹³C-NMR spektrumunda 166.5, 90.7 ve 86.6 ppm'de görülen sinyaller molekülde pirol halkasının yanı sıra karbonil grubu ve alkin grubunun da olduğunu ortaya koymaktadır. IR spektrumunda 3255 ppm'de gözlenen pik -NH grubunun, 2206 ppm'deki pik ise alkin grubunun varlığını göstermektedir. Molekülün HRMS spektrumunda $[M + H]^+$ C₁₃H₁₀NO için hesaplanan kütle değeri 196.07569 bulunan kütle değeri 196.07672 ile beklenildiği gibi uyum içerisindedir.

Şema 4.6 ve 4.9'da gösterildiği gibi hedeflenen alkinon türevleri, literatür verileri kullanılarak yüksek verimlerle sentezlendi. Elde edilen alkinon türevleri, NMR, IR ve HRMS spektroskopi yöntemleri ile karakterize edildi. Sentezlenen alkinon ürünleri literatürde bilinmektedir.³⁶⁻⁴² Pirol halkası içeren alkinon ürünü **84h** ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

4.3. 2,3-Disüstitüe Tiyofen Bileşiklerinin Sentezi

2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyan (**25**) DMF içerisinde çözüldükten sonra alkinon türevleri **84a-h** ve sonra trietilamin oda sıcaklığında eklendi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek karıştırıldı. İlk basamakta -OH grubu içeren **87** nolu ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünlerde bulunan hidroksil grupları HCl veya silika jel ile muamele edildiğinde bir mol H₂O eliminasyonu sonucu istenilen tiyofen türevlerine **88a-h** yüksek verimlerle dönüşmektedir (Şema 4.10).⁴⁴ Ara ürün **87**'nin varlığı ham ürünün NMR spektrumlarında belirlendi. Ancak bu ara ürünler kararlı olmadığından saf olarak karakterizasyonu mümkün olmamıştır. Hidroksil bileşikleri yavaş bir şekilde dehidrasyona uğrayarak ilgili tiyofen türevlerine dönüşmektedir. Ürünler kolon kromatografisi ile silika jel üzerinden saflaştırılmaya çalışıldığında ve/veya HCl ile muamele edildiğinde kolayca su çıkararak tiyofen türevlerini oluşturduğundan alkollerin saf olarak izolasyonu mümkün değildir.

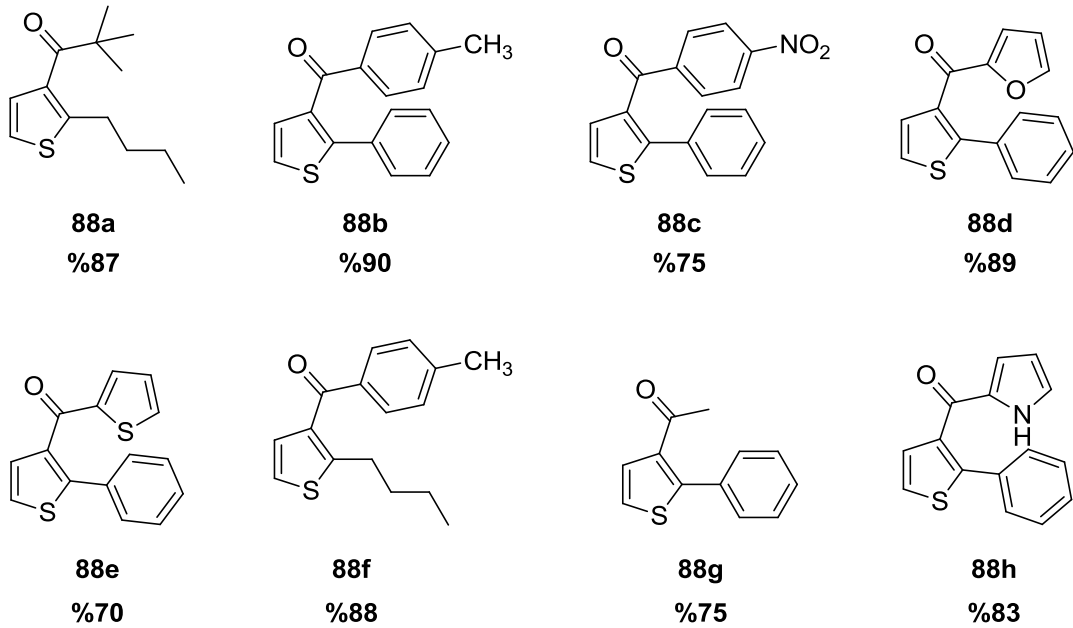


88a R = *t*-Bu R' = *n*-Bu
88b R = 4-MeC₆H₄ R' = Ph
88c R = 4-NO₂C₆H₄ R' = Ph
88d R = furan R' = Ph

88e R = tiyofen R' = Ph
88f R = 4-MeC₆H₄ R' = *n*-Bu
88g R = Me R' = Ph
88h R = pirol R' = Ph

Şema 4.10. Alkinon türevlerinden 2,3-disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi

Bu yöntemin uygulanması sonucunda literatürde bilinmeyen 2,3-disübstitüe tiyofen türevleri yeni bir yöntemle ve yüksek verimle sentezlenmiş oldu. Sentezlenen bileşikler Figür 4.3’de verilmiştir.



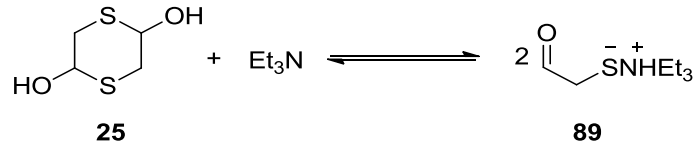
Figür 4.3. Sentezlenen 2,3-disübstitüe tiyofen türevleri

Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR, FT-IR ve HRMS spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. ¹H-NMR spektrumunda 7.40 ile 7.03 ppm arasında gözlenen dublet sinyalleri ile bu dublet arasından ölçülen 5.3 Hz civarında olan etkileşme sabitleri, 2,3-konumunda disübstitüe tiyofen halkasının varlığını

ortaya koymaktadır. ^{13}C -NMR spektrumlarında karbonil karbonu rezonanslarının daha aşağı alana kayması ve çıkış bileşiklerinde gözlenen alkin karbon atomlarına ait 96-76 ppm aralığındaki sinyallerin kaybolup yerine 152 ile 135 ppm arasında yeni sinyallerin oluşması da tiyofen halkasının oluştuğunu ayrıca ortaya koymaktadır.

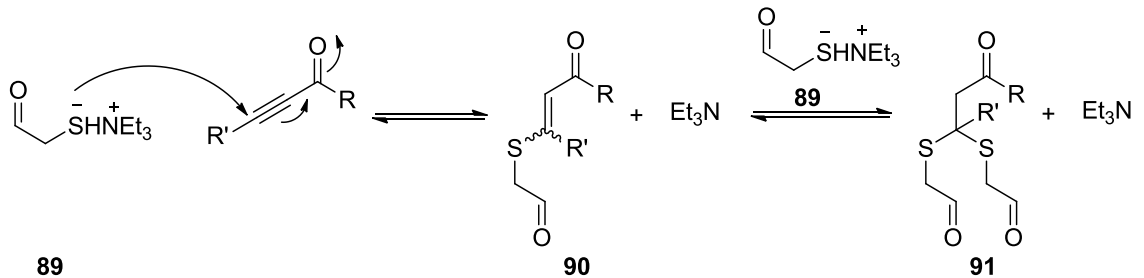
4.4. 2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyan ile Alkinon Türevlerinin Reaksiyon Mekanizması

Alkol ara ürün **87**'nin oluşumu için aşağıdaki mekanizma önerilmektedir. Bu reaksiyonun başlayabilmesi için ilk olarak 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan halkasının parçalanması gerekmektedir. Baz yardımı ile önce dimerik yapıda olan **25** parçalanmakta ve tuz **89** ara ürün olarak oluşmaktadır. (Şema 4.11).



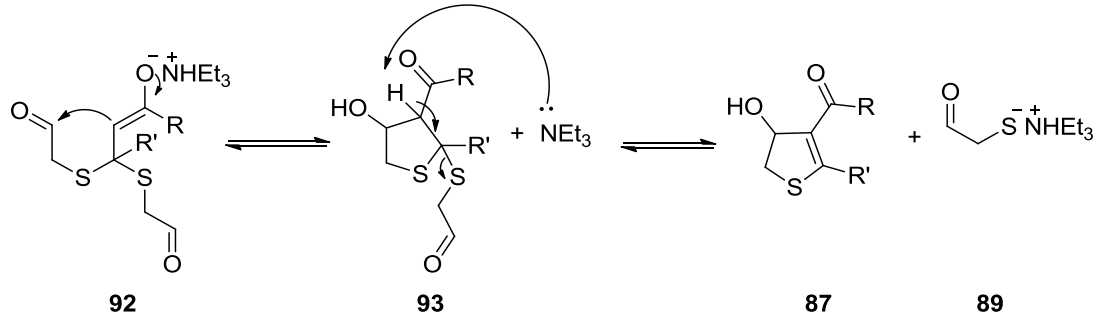
Şema 4.11. 2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyanın baz ile parçalanması

Sonra oluşan tiyolat anyonu **89**, nükleofilik gücü yüksek kükürt atomu ile alkinonun β -karbonuna atak eder. Ara ürün **90**'nın oluşumu için trietilamonyum kationundan vinil anyonuna proton transferi gerçekleşir ve **90** oluşur. Daha sonra ortamda bulunan ikinci bir tiyolat anyonu **89**'un tiyenol eterin β -karbonuna atak etmesiyle tiyoasetal **91** meydana gelir. Böylece tiyoasetal **91**'in karbonil kısmındaki α -pozisyonunda iki asidik hidrojen atomu oluşur (Şema 4.12).



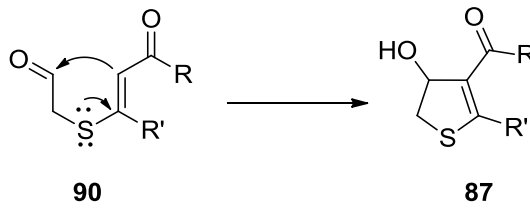
Şema 4.12. Ara ürün tiyoasetal **91**'in oluşumu

Bu hidrojen atomlarından biri Et_3N tarafından koparılarak enolat **92** oluşur. Sonra enolat anyonu **92** aldehitin karbon atomuna atak eder ve proton transferinden sonra tetrahidrotiyofen ara ürünü **93** meydana gelir. Tiyolat grupları çok iyi ayrılan gruplar olduklarından Et_3N ile proton eliminasyonu ve tiyolat grubunun ayrılması sonucu oldukça kararlı alkol ara ürünü **87** ve tiyolat anyonu **89** oluşur. (Şema 4.13).



Şema 4.13. Alkol ara ürünü **87**'nin oluşumu

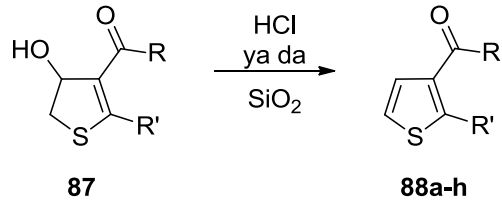
Diğer bir mekanizmaya göre, bileşik **90**'daki çift bağ elektronlarının, Şema 4.14'de gösterildiği gibi, aldehit grubuna molekül içi atak etmesidir. Çift bağ elektronları karbonil grubunun α -konumundan atak yaparlar. Çünkü elektron yoğunluğu hem karbonil grubu hem de çift bağa bağlı kükürt atomu tarafından α -karbon atomu üzerinde daha fazla yoğunlaşmıştır. Diğer taraftan, aldehit karbonil grubu en fazla elektrofilik olan gruptur (Şema 4.14).



Şema 4.14. Alkol ara ürünü **87**'nin başka bir mekanizmaya göre oluşumu

4.5. Alkol Ara Ürünüden Tiyofen Oluşumu

Alkol ara ürünü **87** yeterince kararlı değildir. Reaksiyon süresi uzun tutulduğunda yavaşça su çıkışı olmaktadır. Fakat su çıkışı ile istenilen tiyofen bileşiklerinin elde edilmesi ara ürün **87**'nin silika jel ya da HCl ile muamelesi sonucunda gerçekleştirildi (Şema 4.15).

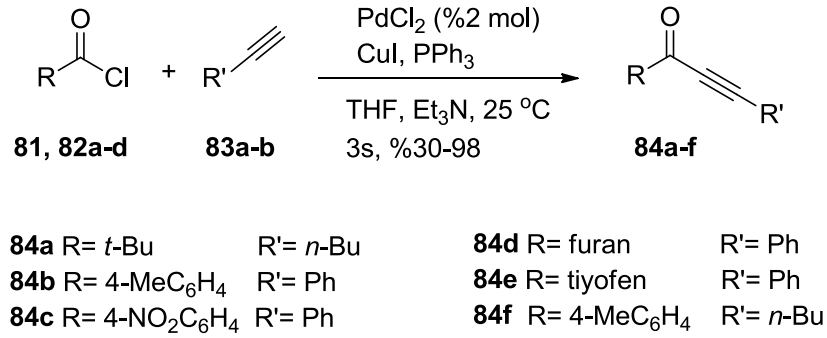


Şema 4.15. Alkol ara ürününden tiyofen oluşumu

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

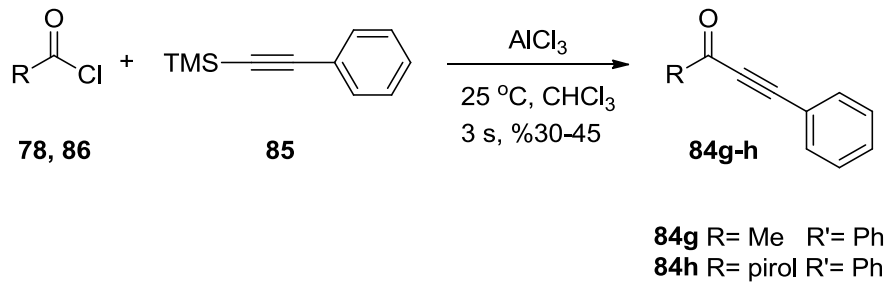
Bu çalışmada amacımız kısa ve basit yolla 2,3-disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmektir. Bu sentetik yöntem iki basamakta gerçekleştirildi.

İlk basamakta alkinon türevleri açıl klorürler ve asetilenlerin reaksiyonu sonucu yüksek verimlerle sentezlendi. Kolayca temin edilen açıl klorürler Sonogashira kenetlenme yöntemi ile asetilenlerle tepkimeye sokuldu. Paladyum katalizörlüğünde alkinilasyon yoluyla alkinon türevleri **84a-f** sentezlendi (Şema 5.1). Bu moleküllerin karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile yapıldı.



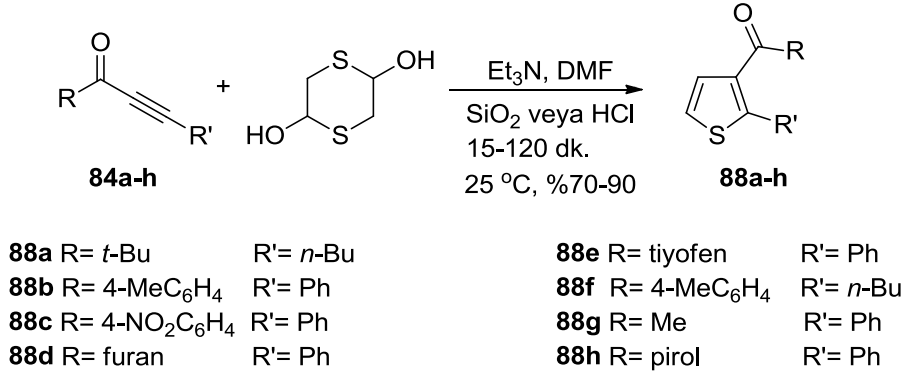
Şema 5.1. Sonogashira kenetlenme yöntemi

Diğer kenetlenme yönteminde ise açıl klorürler AlCl₃ varlığında terminal asetilen ile tepkimeye sokularak alkinon türevleri sentezlendi (Şema 5.2). Bu yöntemle 2 farklı türev sentezlendi ve karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile yapıldı.



Şema 5.2. Diğer kenetlenme yöntemi

İkinci basamakta ise alkinon türevleri ile 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyanın baz varlığında halkalaşma reaksiyonu sonucu tiyofen bileşikleri yüksek verimlerle ilk kez sentezlendi (Şema 5.3). Geliştirilen bu yöntem ile 8 farklı tiyofen türevi sentezlendi. Bu türevlerin karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS spektroskopileri ile yapıldı.



Şema 5.3. Alkinon türevlerinin halkalaşma reaksiyonu

Böylece bu çalışma ile 2,3-disüstitüe tiyofen türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu. Bu yöntemin avantajları, alkinon türevlerinin kolayca elde edilebilen açıl klorürler ile alkin bileşiklerinden elde edilmesidir. Reaksiyonların oda sıcaklığında, reaksiyon süresinin kısa ve verimlerin yüksek olması geliştirilen bu yöntemin, literatürde bilinen yöntemlerle kıyaslandığında, en önemli avantajıdır.

Ayrıca sentezlenen bu türevler biyolojik aktivite gösterebilecek potansiyele sahip olabilirler ve farklı alanlarda da kullanılabilirler.

6. KAYNAKLAR

1. (a) Kumar, S. V.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3761-3764. (b) Ulrich, P.; Gudo, B.; Huge, R. C.; Isolde H-. H.; Jan, D. WO2011039276, **2010**; (c) Lean, C. G.; Walter, G. B.; Ewa, O.; Brian B. H.; David, B. A. WO2012024083, **2011**; (d) Peters, R. H.; Chao, W. R.; Sato, B.; Shigeno, K.; Zaveri, N. T.; Tanabe, M. *Steroids* **2003**, *68*, 97-110; (e) Thomas, B.; Kurt, R.; Christian, E.; Stefan, G.; Torsten, H.; Georg, T. WO2012120051, **2012**.
2. Abraham, R. J.; Reid, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2002**, 1081-1091.
3. Mishra, R.; Jha, K. K.; Kumar, S.; Tomer, I. *Der Pharma Chemica*, **2011**, *3*, 38-54.
4. (a) Brooks, Dee W.; Stewart, Andrew O.; Summers, James B.; Kerkman, Daniel J.; Martin, Jonathan G. From PCT Int. Appl. **1990**, WO9012008A11990908. (b) North, Peter Charles; Oxford, Alexander William From Eur. Pat. Appl. **1988**, EP291172A119881117.
5. (a) Shi, W.; Wan, L.; Hu, Y.; Sun, S.; Li, W.; Peng, Y.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2083-2085. (b) Schulze, K. E.; Cohen, P. R.; Nelson, B. R. *Dermatol. Surg.* **2006**, *32*, 407-410; (c) McMurry, T. B. H. *DNA Repair* **2007**, *6*, 1161-1169; (d) Dolman, N. P.; Troop, H. M.; More, J. C. A.; Alt, A.; Knauss, J. L.; Nistico, R.; Jack, S.; Morley, R. M.; Bortolotto, Z. A.; Roberts, P. J.; Bleakman, D.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7867-7881; (d) Dolman, N. P.; More, J. C. A.; Alt, A.; Knauss, J. L.; Pentikainen, O. T.; Glasser, C. R.; Bleakman, D.; Mayer, M. L.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1558-1570.
6. Ahmad, V. U.; Alam, N. *J. Nat. Pro.* **1995**, *58*, 1426-1429.
7. Ahmad, V. U.; Alam, N.; Qaisar, M. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 259-261.
8. Price, S. C.; Stuart, A. C.; Yang, L.; Zhou, H.; You, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4625-4631.

9. Doré, K.; Dubus, S.; Ho, H.; Lévesque, I.; Brunette, M.; Corbeil, G.; Boissinot, M.; Boivin, G.; Bergeron, M. G.; Boudreau, D.; Leclerc, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4240-4244.
10. Acharya, A.; Parameshwarappa, G.; Saraiah, B.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 414-427.
11. Campaigne, E.; Foye, W. O. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1405-1412.
12. Gewald, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100.
13. Gewald, K. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571-3577.
14. Sabnis, R. W.; Rangnekar, D. W.; Sonawane, N. D. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 333-345.
15. Eller G. A.; Holzer W. *Molecules* **2006**, *11*, 371-376.
16. (a) McNabola, N.; O'Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4598-4603; (b) O'Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Przybyl, A. M.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2534-2538.
17. (a) Shi, W.; Wan, L.; Hu, Y.; Sun, S.; Li, W.; Peng, Y.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2083-2085; (b) Shi, W.; Sun, S.; Hu, Y.; Gao, T.; Peng, Y.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3861-3863.
18. (a) Gompper, R.; Kutter, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 216. (b) Augustin, M.; Rudolf, W. D.; Schmidt, U. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3055-3061. (c) Wang, Y.; Huang, J.; Chai, Y.; Liu, Q.; Liang, Y.; Dong, D. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 511-516. (d) Wang, Y.; Dong, D.; Yang, Y.; Huang, J.; Ouyang, Y.; Liu, Q. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2724-2728. (e) Gompper, G.; Kutter, E.; Topfl, W. *Liebigs. Ann. Chem.* **1962**, *659*, 90-101. (f) Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1171-1179. (g) Zhang, H.; Bednarz, M. S.; Lim, N.-K.; Hernandez, G.; Wu, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2522-2525. (h) Luo, L.; Meng, L.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 259-263.
19. Acharya, A.; Parameshwarappa, G.; Saraiah, B.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 414-427.

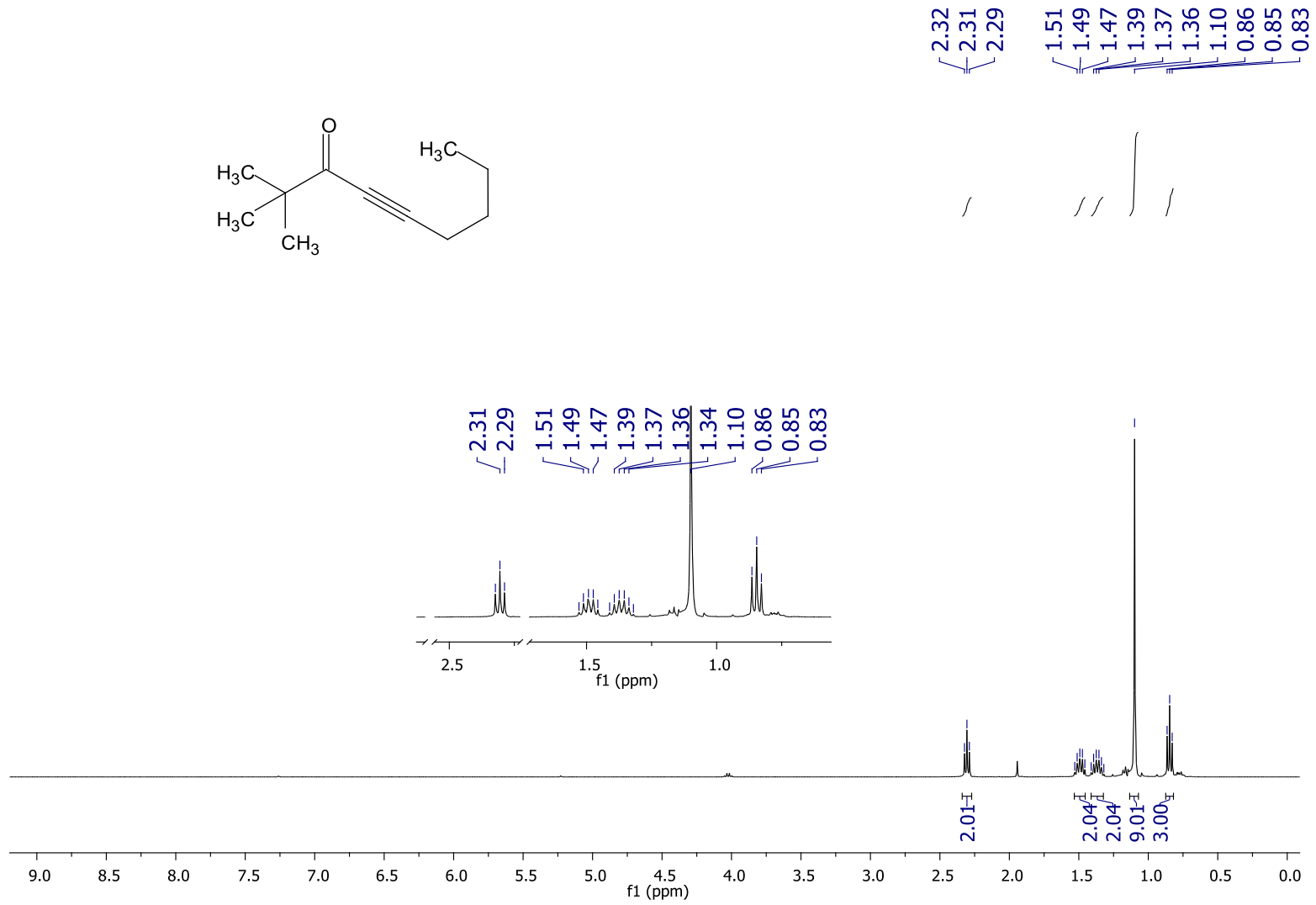
20. (a) Sun, J.; Wu, Q.; Xia, E.-Y.; Yan, C.-G. *Synthesis* **2010**, 3987-3992. (b) O' Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Przybyt, A. M.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2534-2538. (c) Jalani, H. B.; Kaila, J. C.; Baraiya, A. B.; Pandya, A. N.; Sudarsanam, V.; Vasu, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5686-5689.
21. Samuel, R.; Chandran, P.; Retnamma, S.; Sasikala, K. A.; Sreedevi, N. K.; Anabha, E. R.; Ashokan, C. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5944-5948.
22. Nandi, G. C.; Samai, S.; Singh, M. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8009-8014.
23. Dietrich, F.; Stang, P. J., Eds. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**.
24. Bringmann, G.; Wlater, R.; Weirich, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991. (b) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 525-558.
25. (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. (b) Miura, M.; Nomura, M. In *Cross-Coupling Reactions*; Miyaura, N., Ed.; Springer: Berlin, Germany, **2002**, *219*, 211-241.
26. Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, The Netherlands, **2000**.
27. Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286-5287.
28. Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7687-7692.
29. Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 351-352.
30. Lin, C.-H.; Chen, C.-C.; Wu, M.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2578-2581.
31. Waldvogel, E. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 907-912.
32. (a) Ergun, M.; Dengiz, Ç.; Özer, M. S.; Şahin, E.; Balcı, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5993-5998. (b) Yun, S.; Kim, E. S.; Kim, H. S.; Ha, T. H.; Suh, K. H.; Lee, G. S. From PCT Int. Appl. **2005**, WO2005087779 A1 20050922.
33. (a) Çetinkaya, Y.; Balcı, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698-6702. (b) Hewlett, N. M.; Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550-4553. (c) Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100-102.
34. Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.

35. (a) Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324-329. (b) Sedelmeier, J.; Ley, S. V.; Baxendale, L. R.; Baumann M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3618-3621.
36. Roy, S.; Davydova, M. P.; Pal, R.; Gilmore, K.; Tolstikov, G. A.; Vasilevsky, S. F.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7482-7490.
37. (a) Huang, H.; Li, H.; Yang, S.; Chreifi, G.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Meyskens, F. L.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 686-700; (b) Min, J.; Wang, P.; Srinivasan, S.; Nwachukwu, J. C.; Guo, P.; Huang, M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Nettles, K. W.; Zhou, H. B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3346-3366; (c) Duan, H.; Takaishi, Y.; Tori, M.; Takaoka, S.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Kodzhimatov, K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1667-1669; (d) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921-7923; (e) Gao, Y.; Wu, W. L.; Ye, B.; Zhou, R.; Wu, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 893-896.
38. Roncali, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 711-738.
39. Nazeeruddin, M. K.; Pechy, P.; Renouard, T.; Zakeeruddin, S. M.; Humphrey-Baker, R.; Comte, P.; Liska, P.; Cevey, L.; Costa, E.; Shklover, V.; Spiccia, L.; Deacon, G. B.; Bignozzi, C. A.; Grätzel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1613-1624.
40. (a) Ong, K. H.; Lim, S. L.; Tan, H. S.; Wong, H. K.; Li, J.; Ma, Z.; Moh, L. C. H.; Lim, S. H.; de Mello, J. C.; Chen, Z. K. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 1409-1413; (b) Ito, S.; Zakeeruddin, S. M.; Humphrey-Baker, R.; Liska, P.; Charvet, R.; Comte, P.; Nazeeruddin, M. K.; Péchy, P.; Takata, M.; Miura, H.; Uchida, S.; Grätzel, M. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1202-1205.
41. Barbarella, G.; Melucci, M.; Sotgiu, G. *Adv. Mat.* **2005**, *17*, 1581-1593.
42. Hanack, M.; Hassdenteufel, J. R. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 764-771.
43. (a) Tian, Y.; Wei, X.; Xu, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1241-1244; (b) Ahmad, V. U.; Alam, N.; Qaisar, M. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 259-261; (c) Ahmad, V. U.; Alam, N. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 733-735.

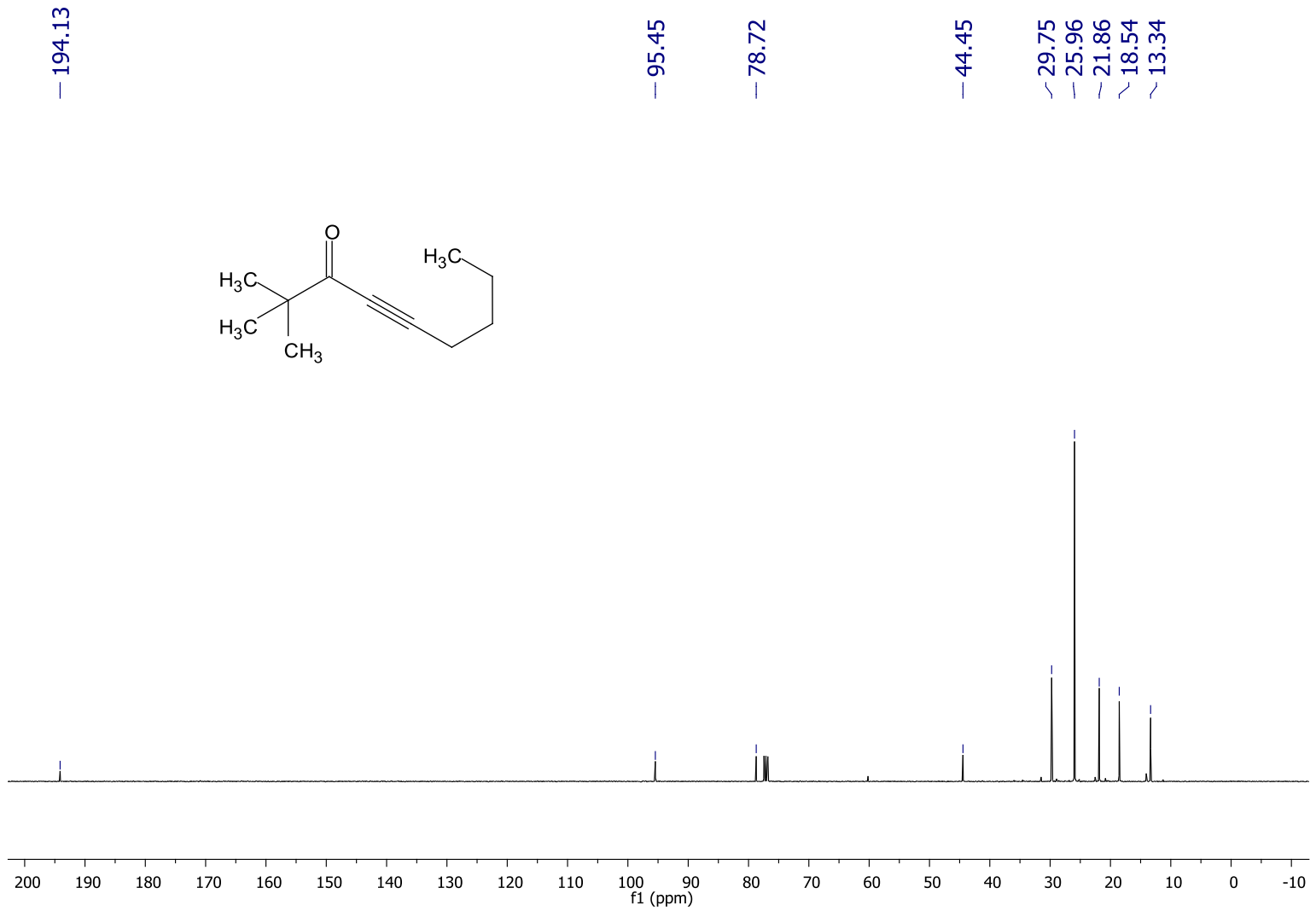
44. Vatansever, E. C.; Kılıç, K.; Özer, M. S.; Koza, G.; Mengeş, N.; Balcı, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5386-5389.
45. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

EKLER

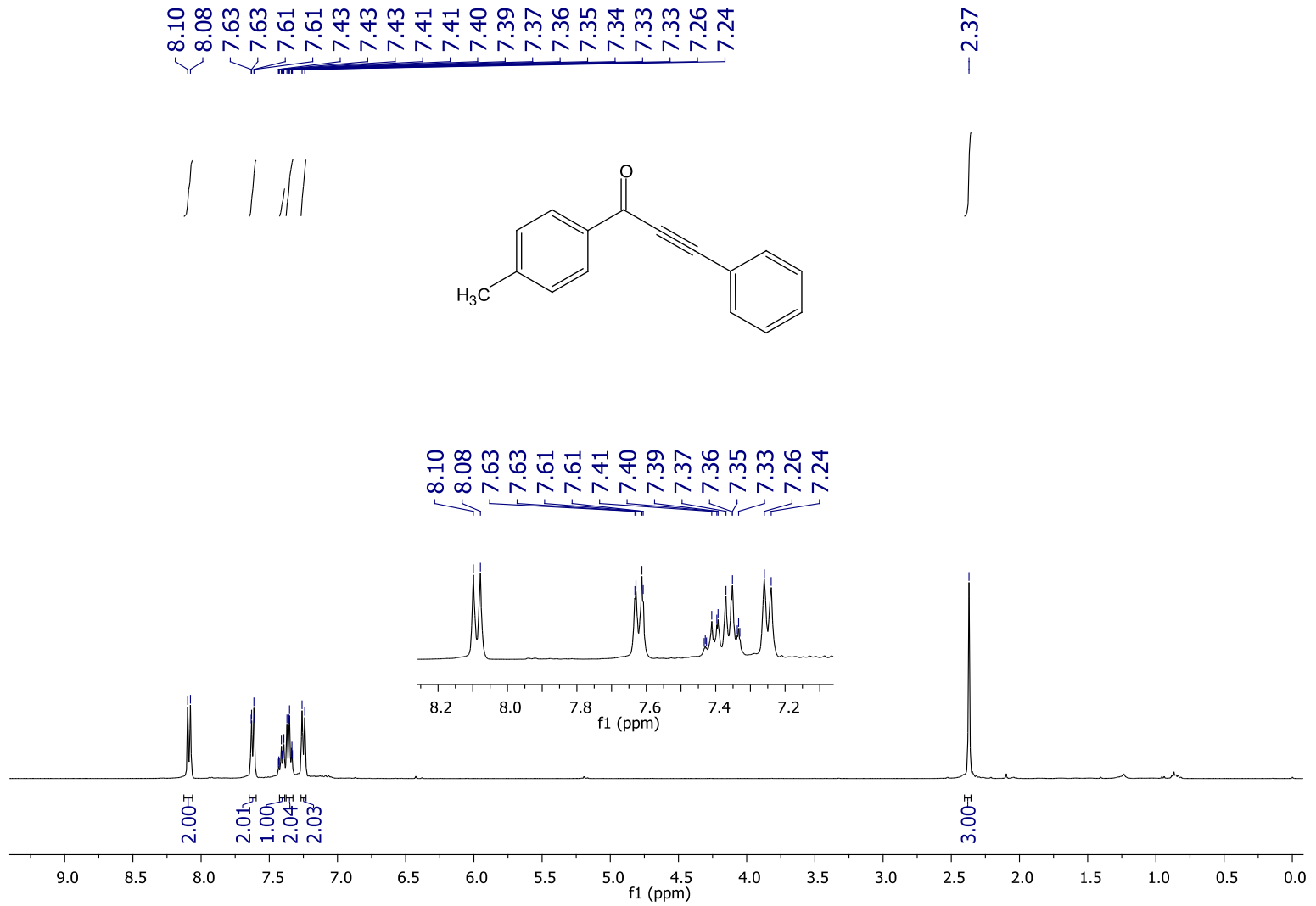
SENTEZLENEN BİLEŐIKLRİN ¹H ve ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



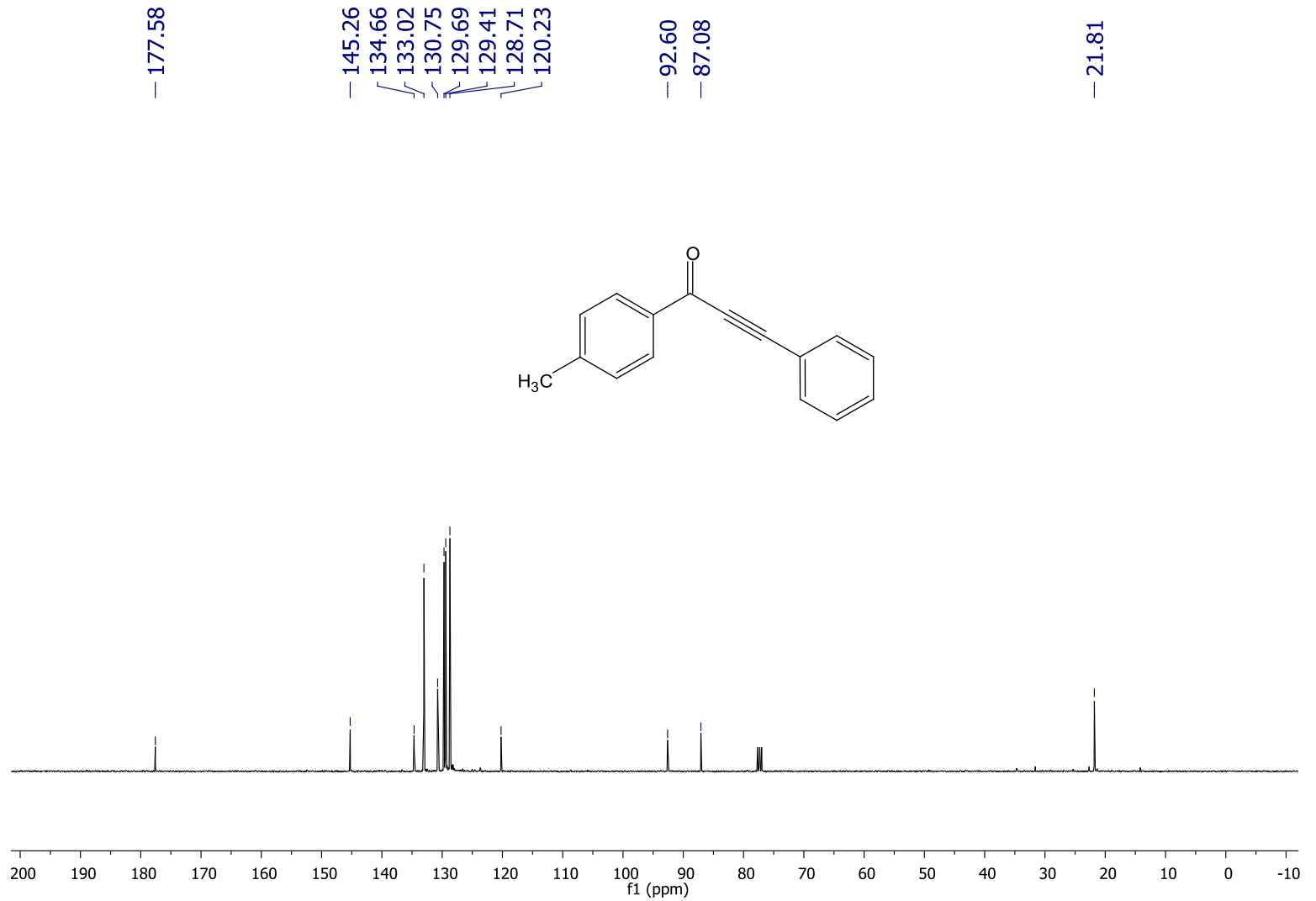
Şekil E.1. Bileşik 84a'nın ¹H-NMR Spektrumu



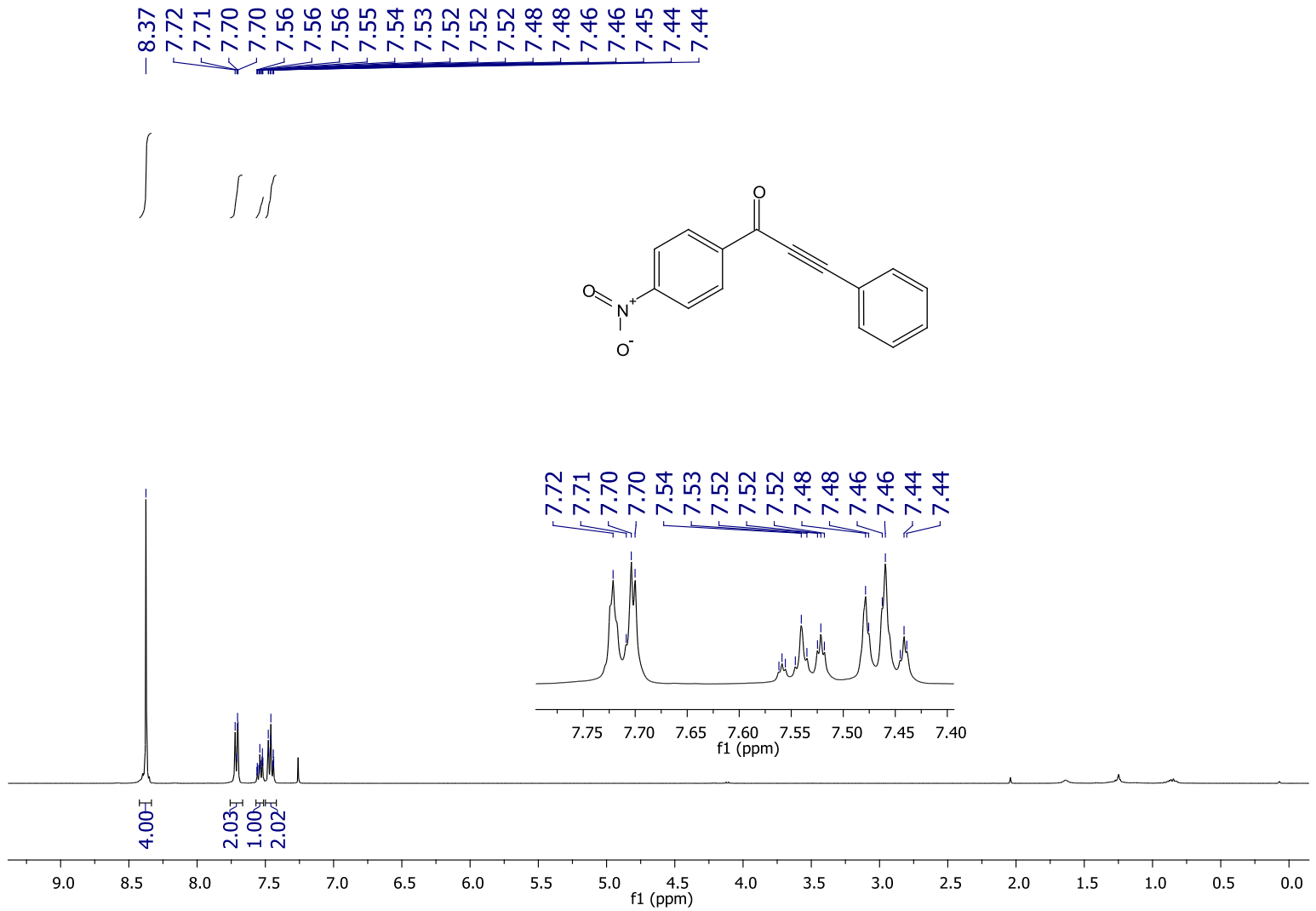
Şekil E.2. Bileşik **84a**'nın ^{13}C -NMR Spektrumu



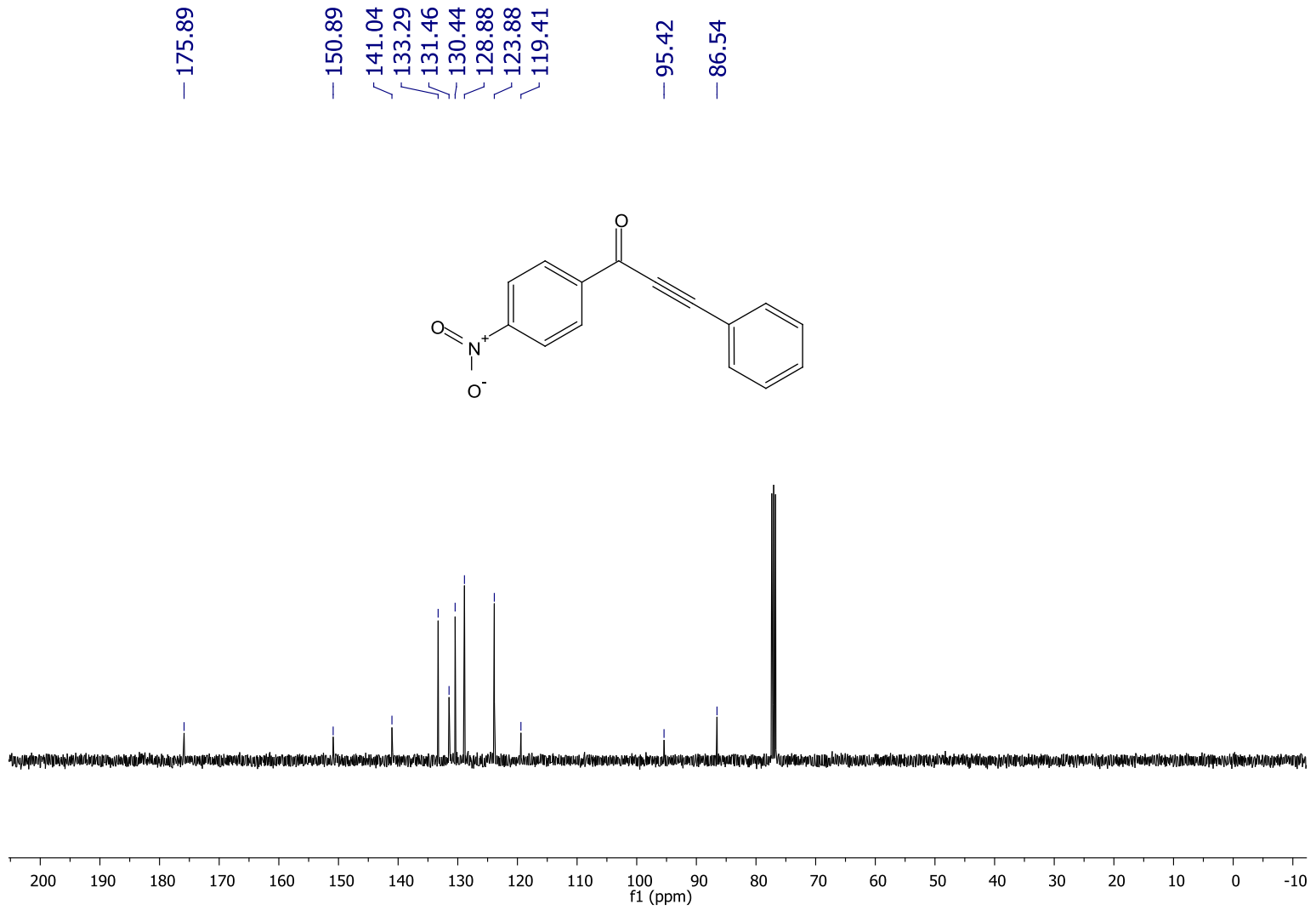
Şekil E.3. Bileşik 84b'nin ¹H-NMR Spektrumu



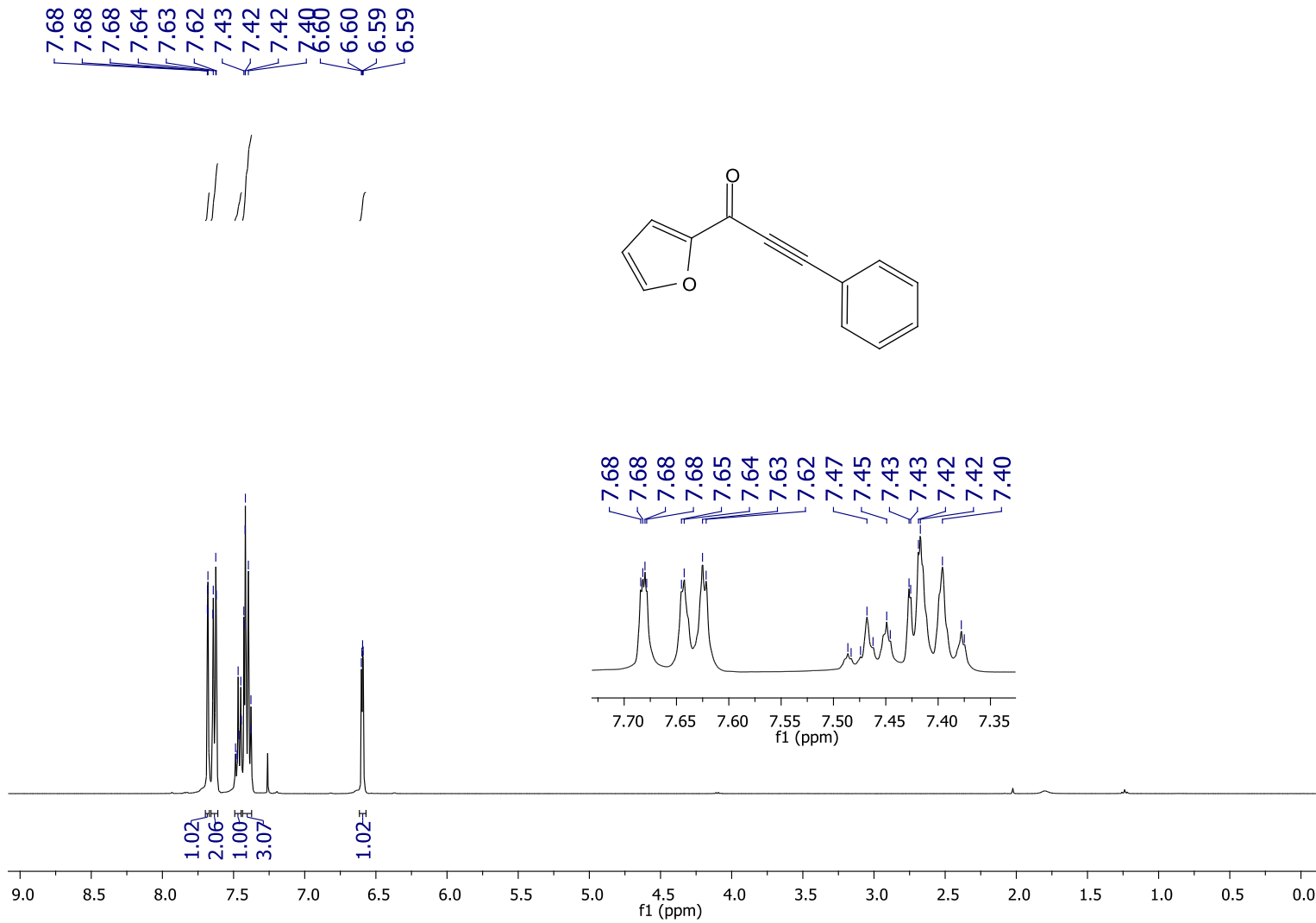
Şekil E.4. Bileşik 84b'nin ¹³C-NMR Spektrumu



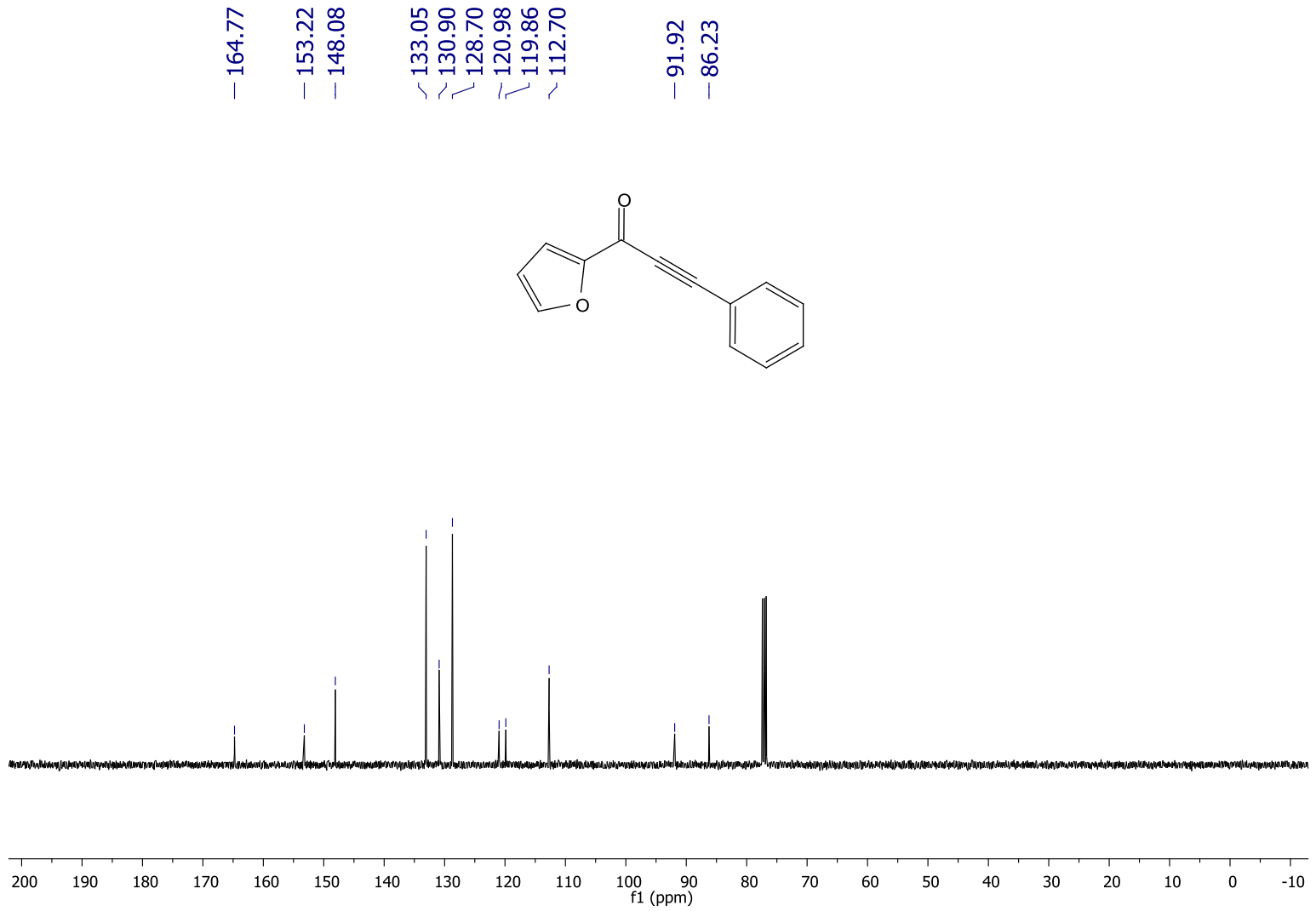
Şekil E.5. Bileşik 84c'nin ¹H-NMR Spektrumu



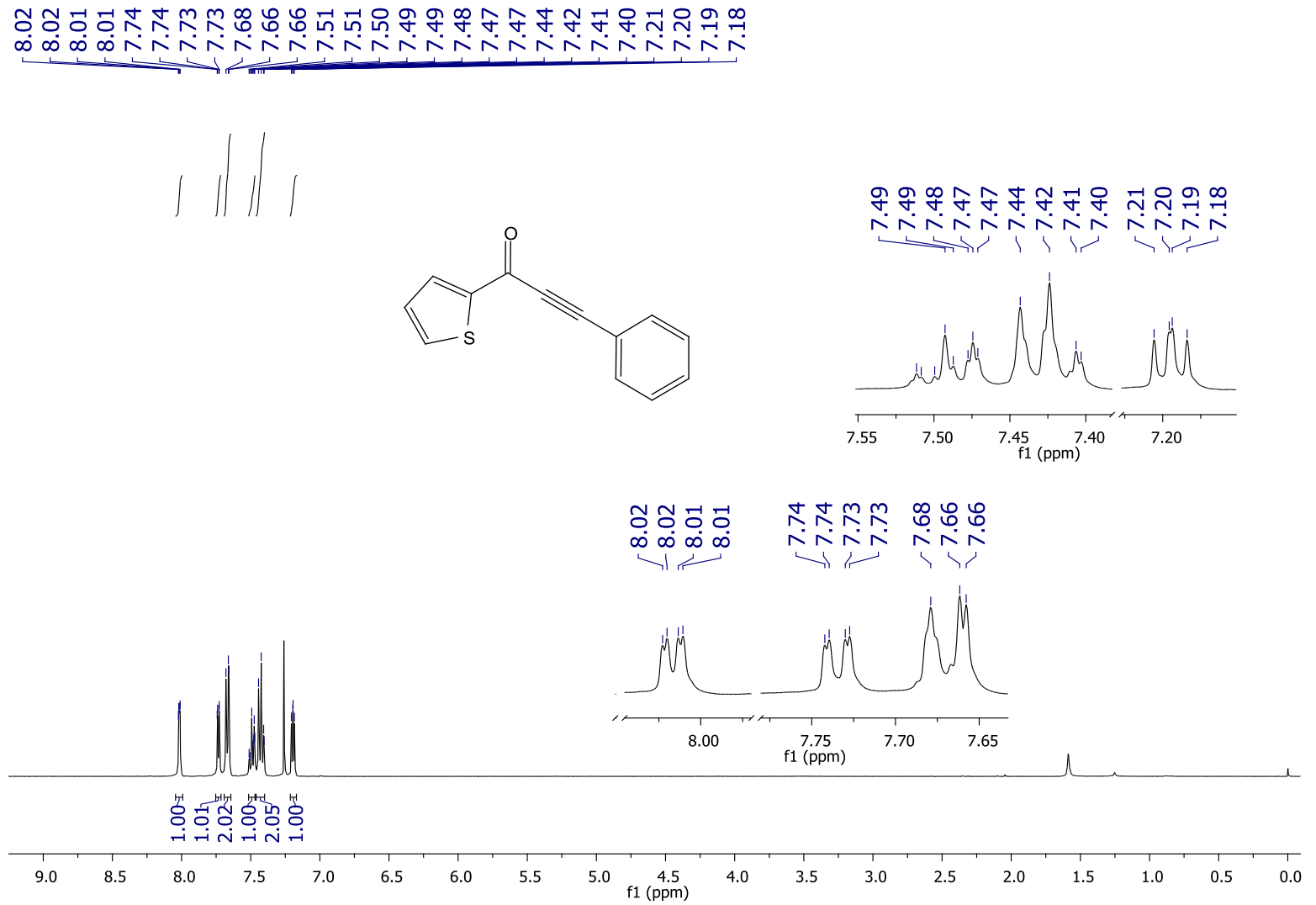
Şekil E.6. Bileşik 84c'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



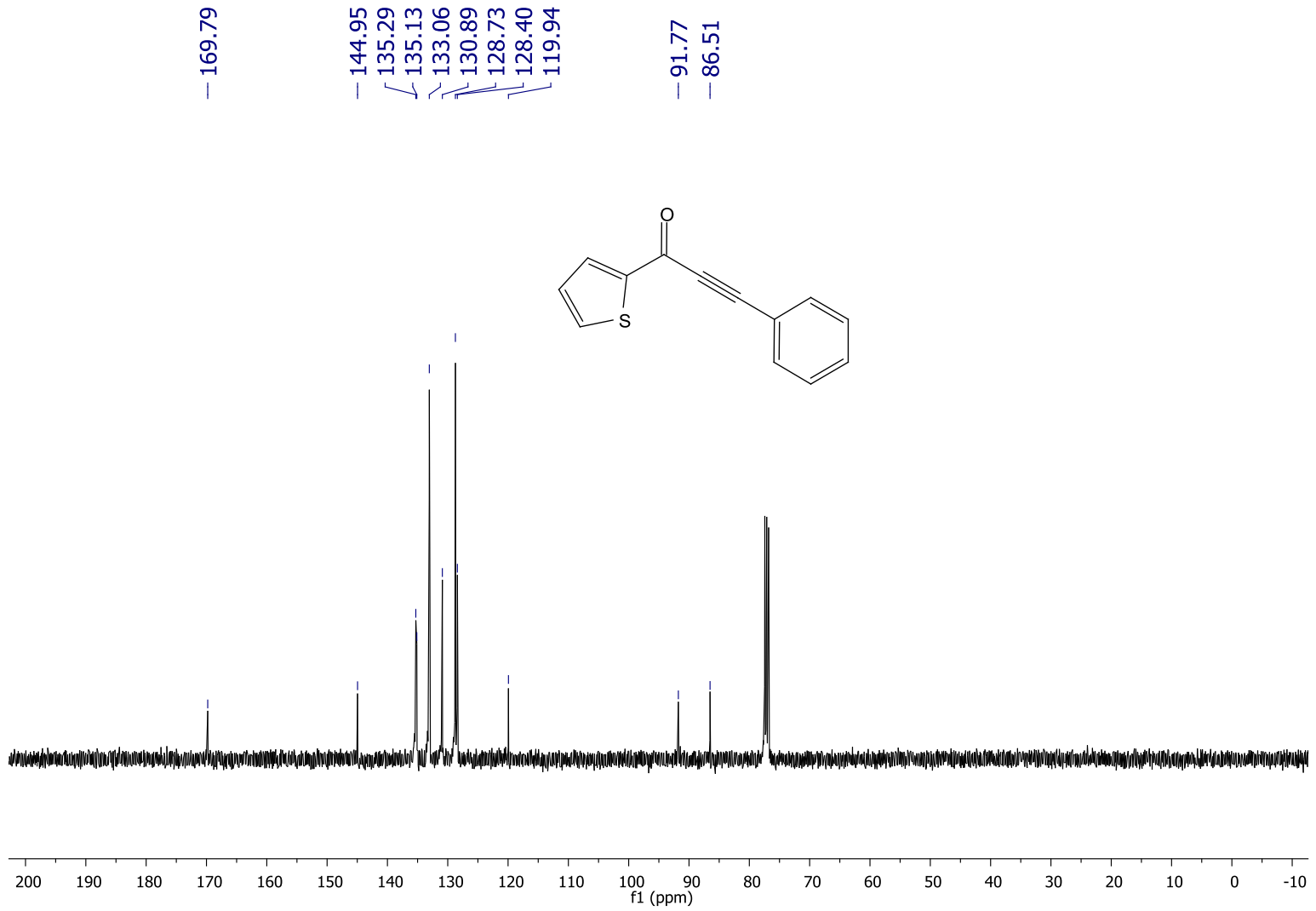
Şekil E.7. Bileşik 84d'nin ¹H-NMR Spektrumu



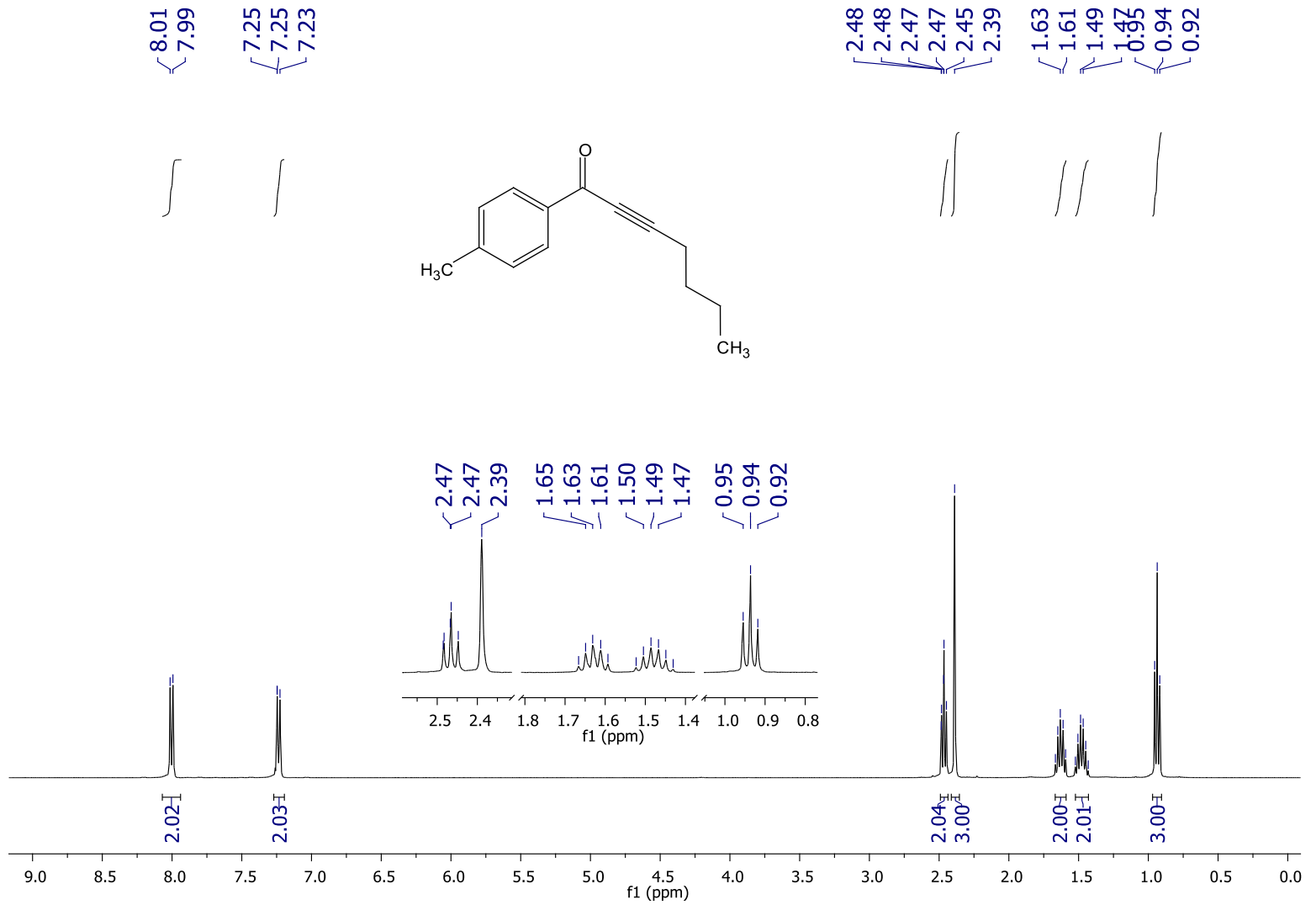
Şekil E.8. Bileşik **84d**'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



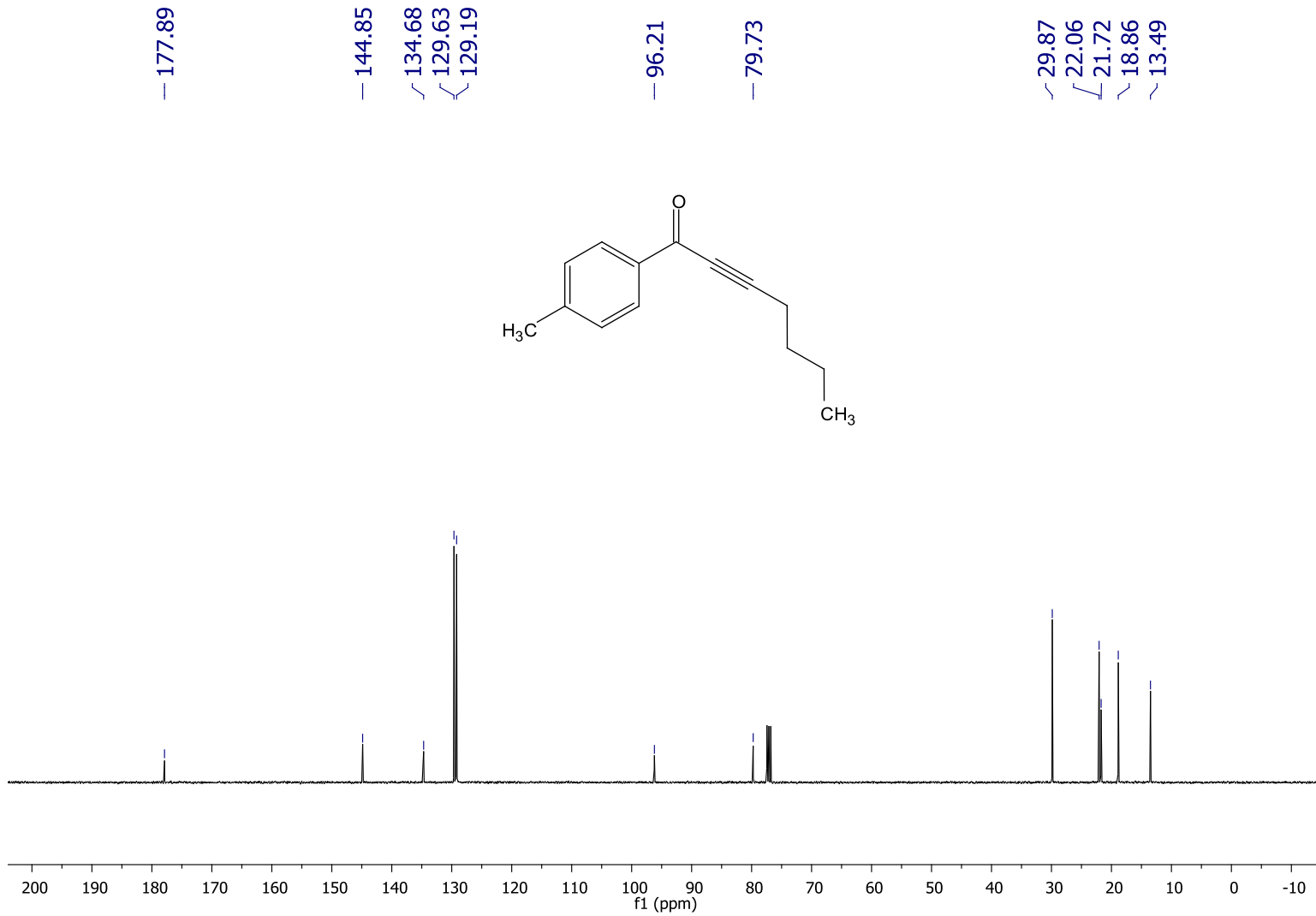
Şekil E.9. Bileşik 84e'nin ¹H-NMR Spektrumu



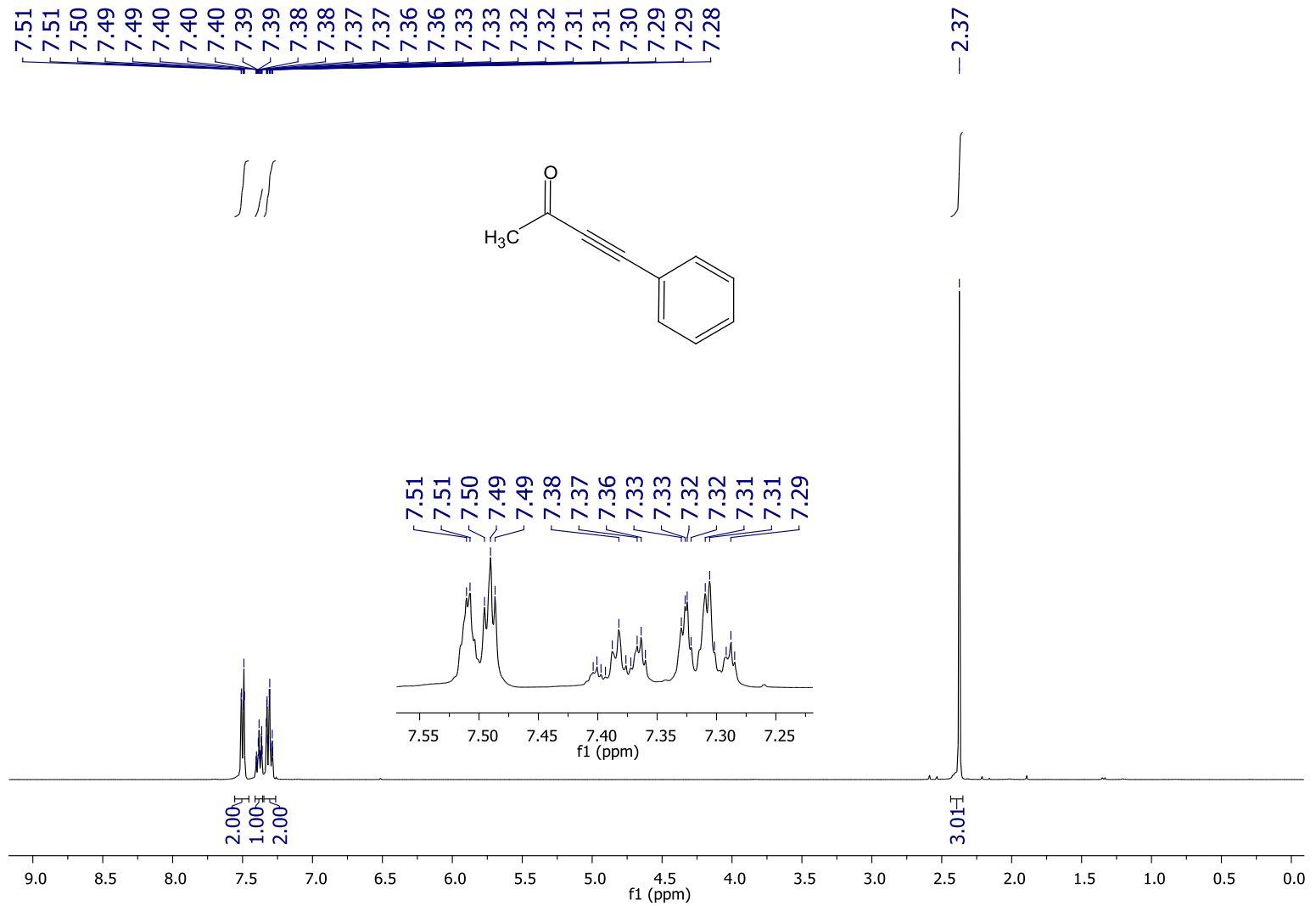
Şekil E.10. Bileşik 84e'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



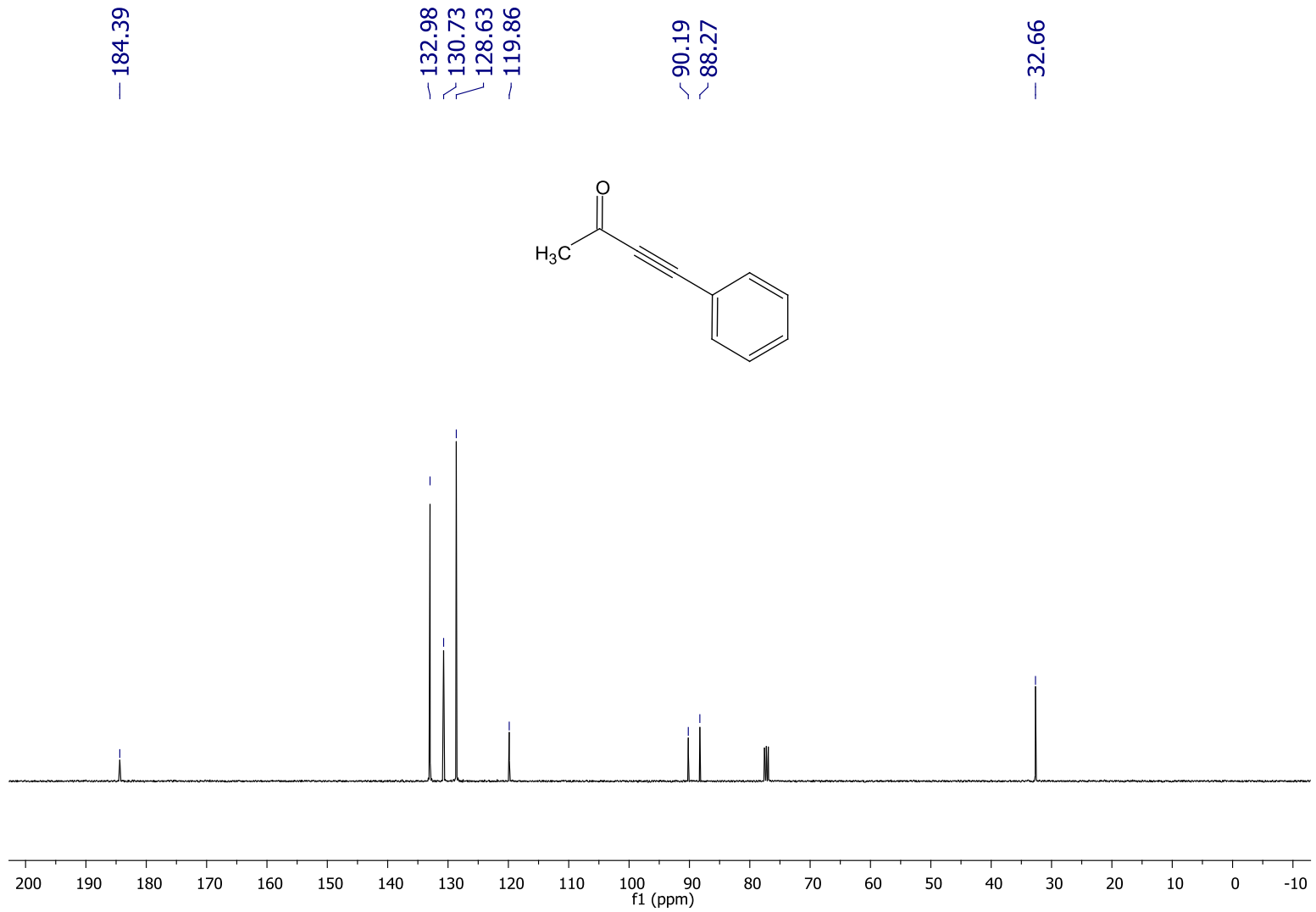
Şekil E.11. Bileşik 84f'nin ¹H-NMR Spektrumu



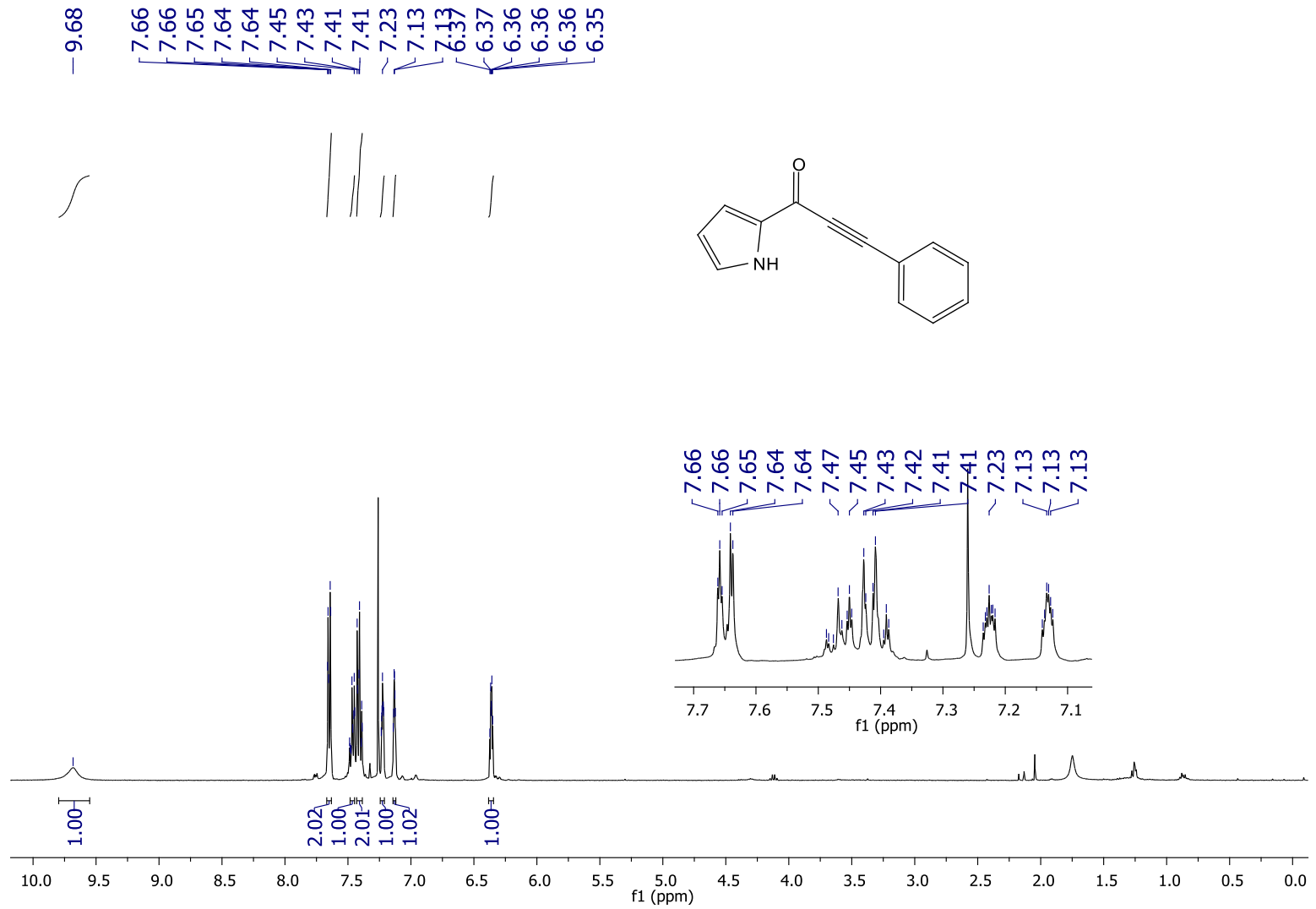
Şekil E.12. Bileşik 84f'nin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



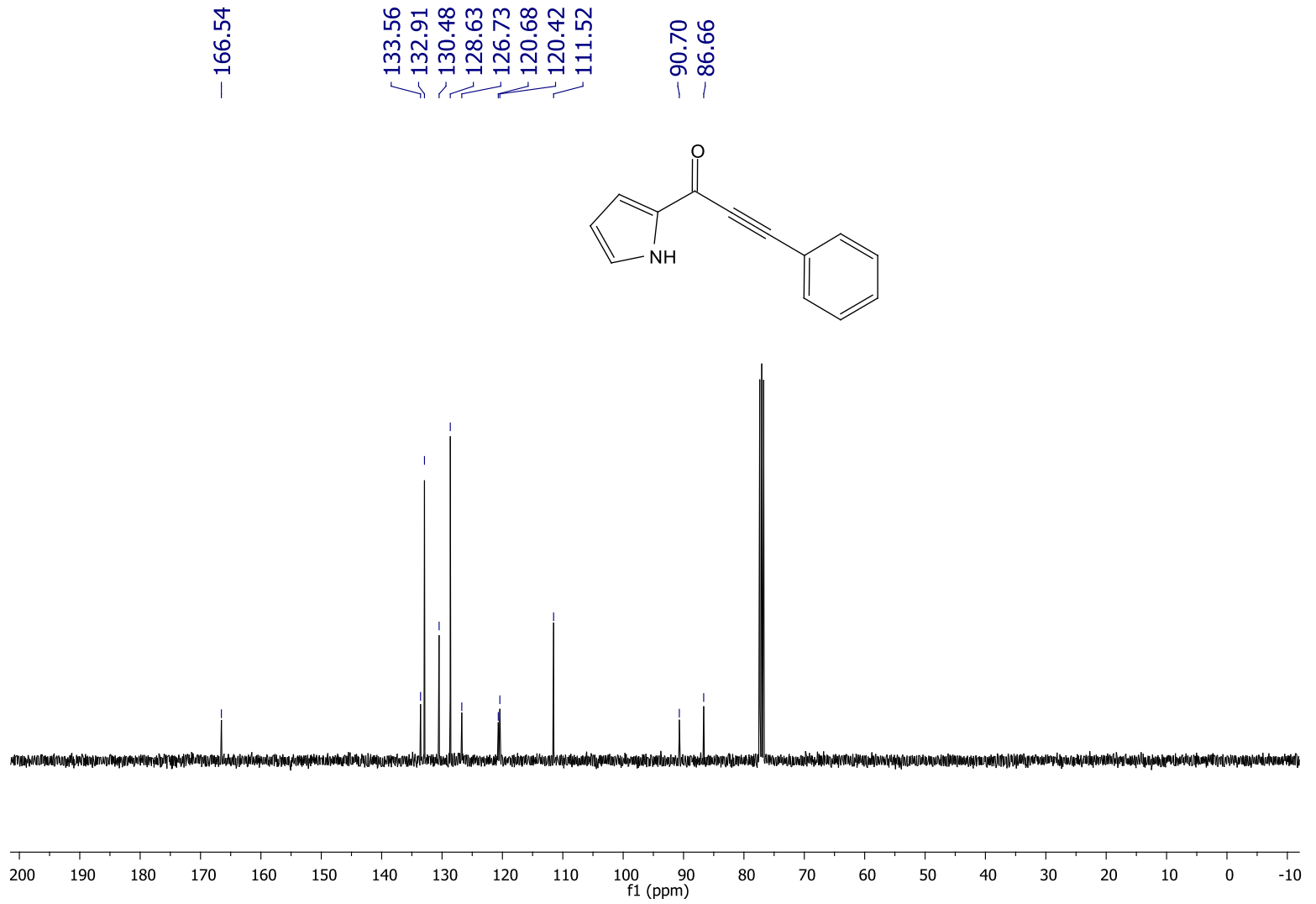
Şekil E.13. Bileşik 84g'nin ¹H-NMR Spektrumu



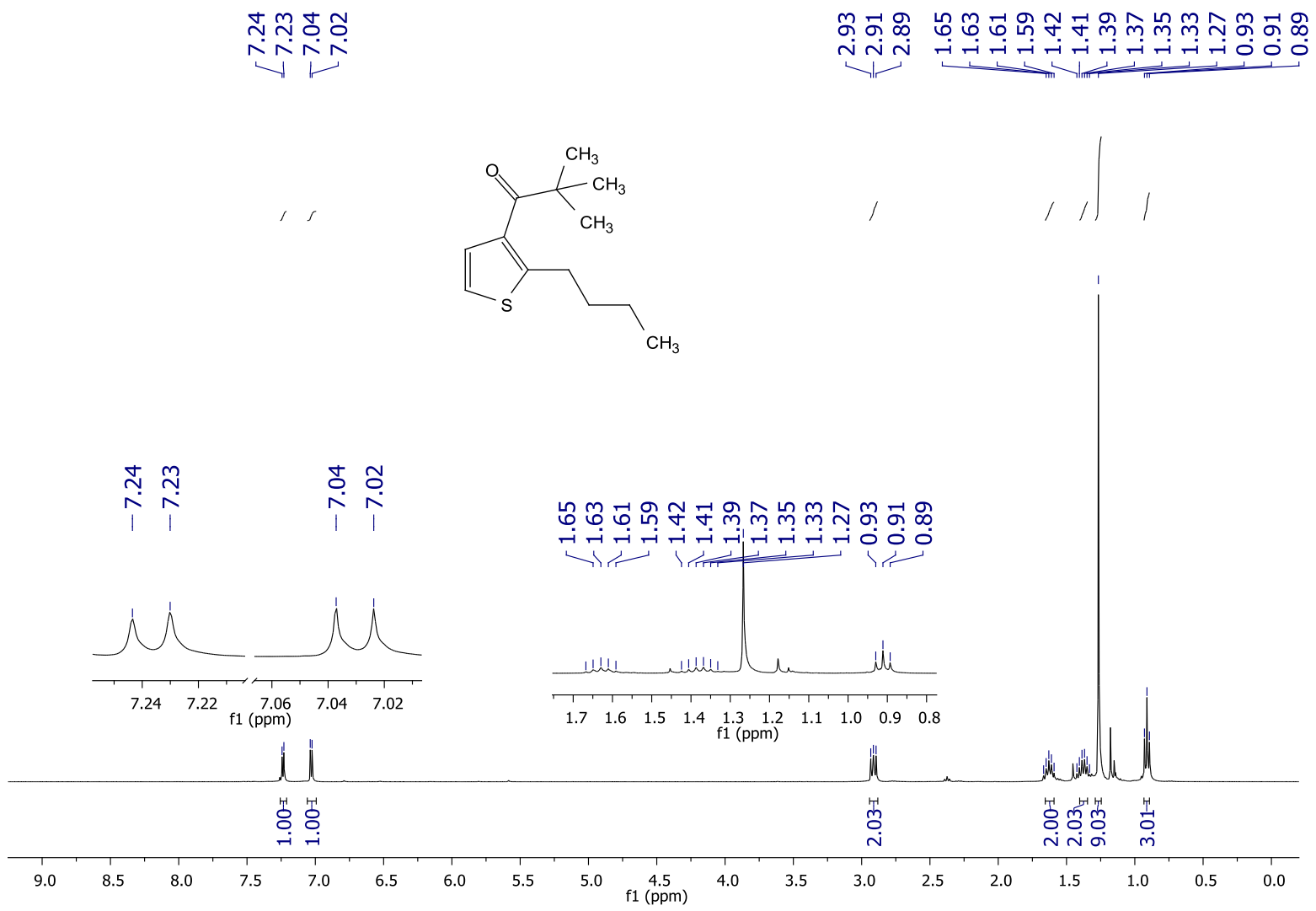
Şekil E.14. Bileşik 84g'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



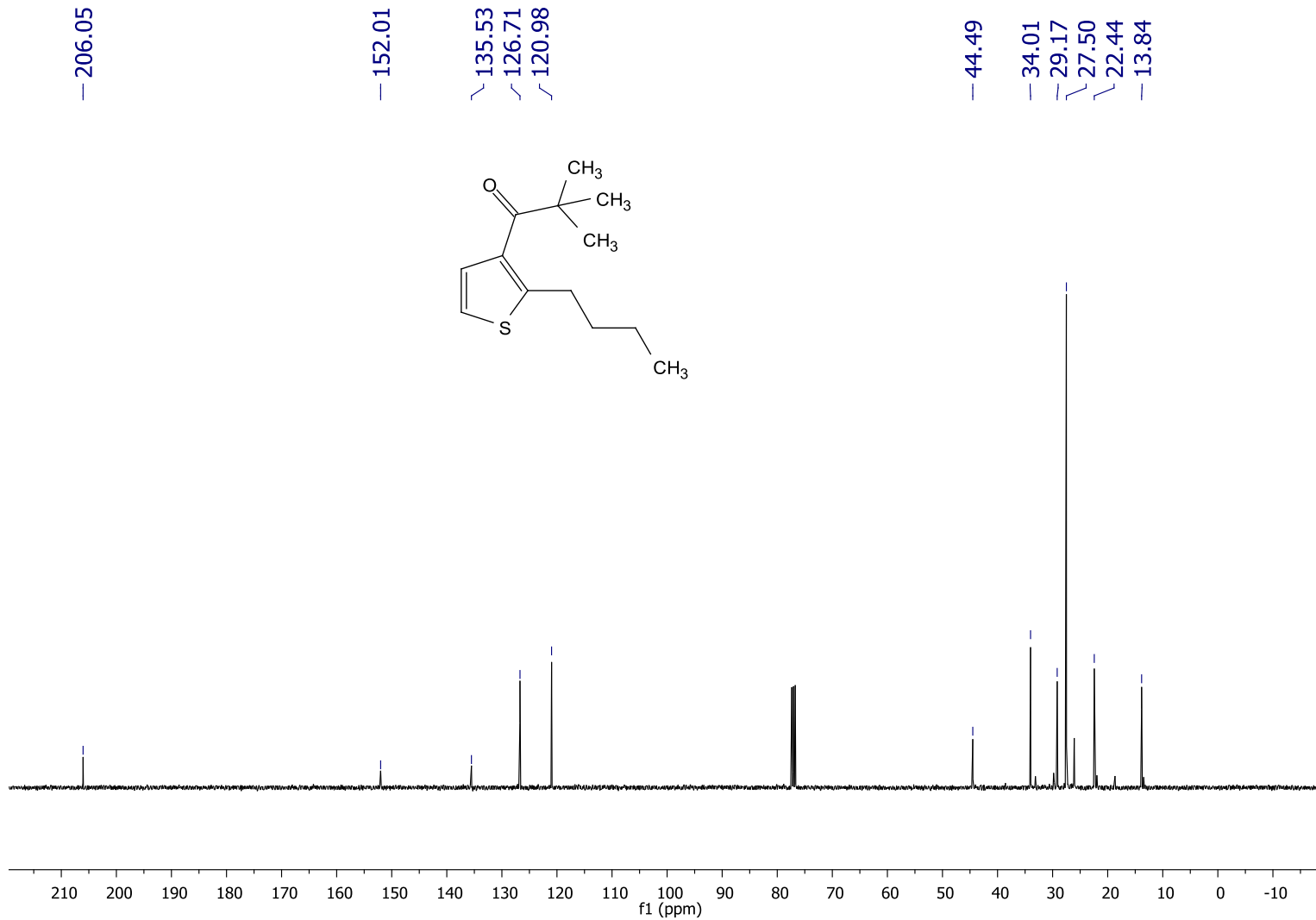
Şekil E.15. Bileşik 84h'nin ¹H-NMR Spektrumu



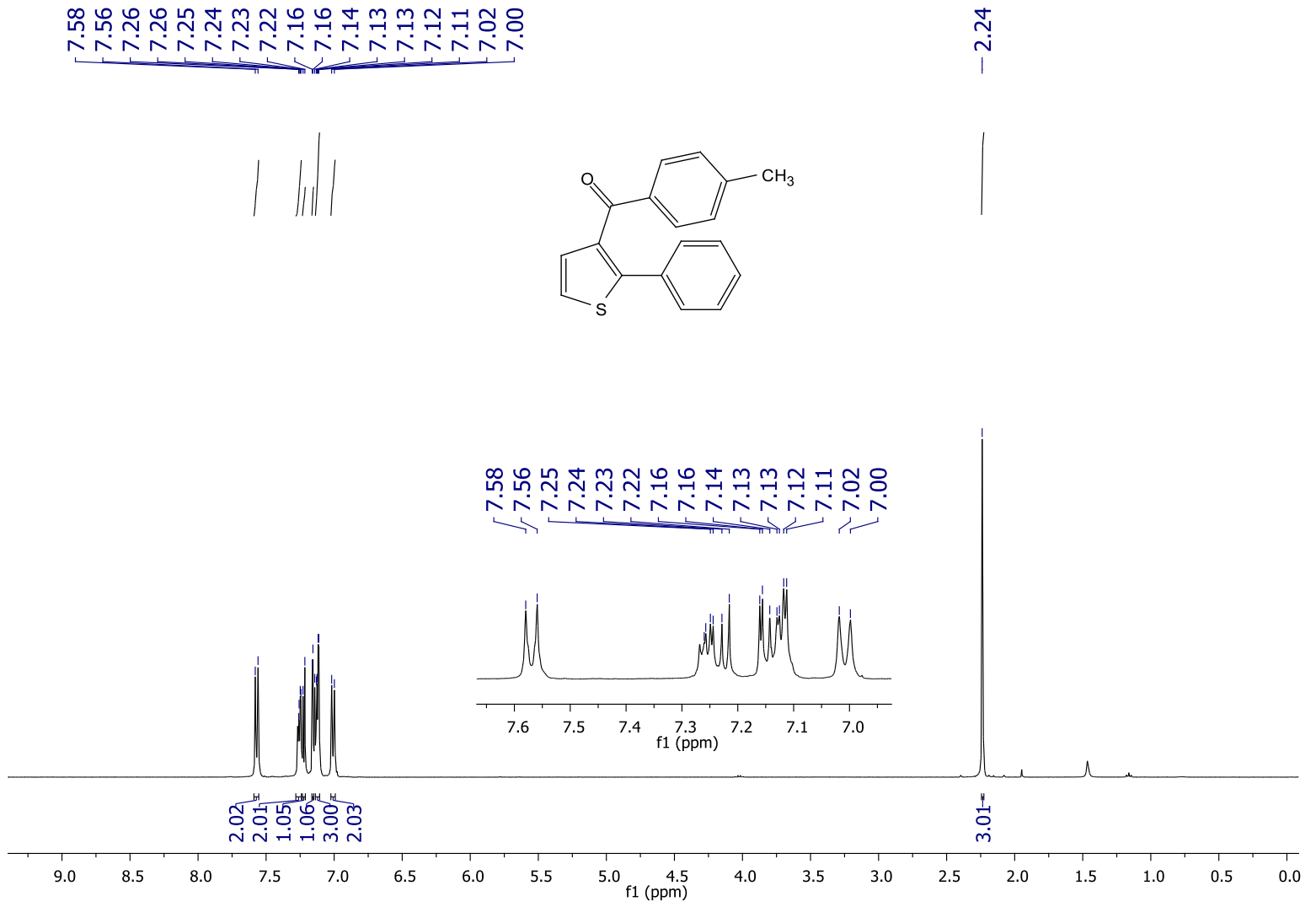
Şekil E.16. Bileşik 84h'nin ¹H-NMR Spektrumu



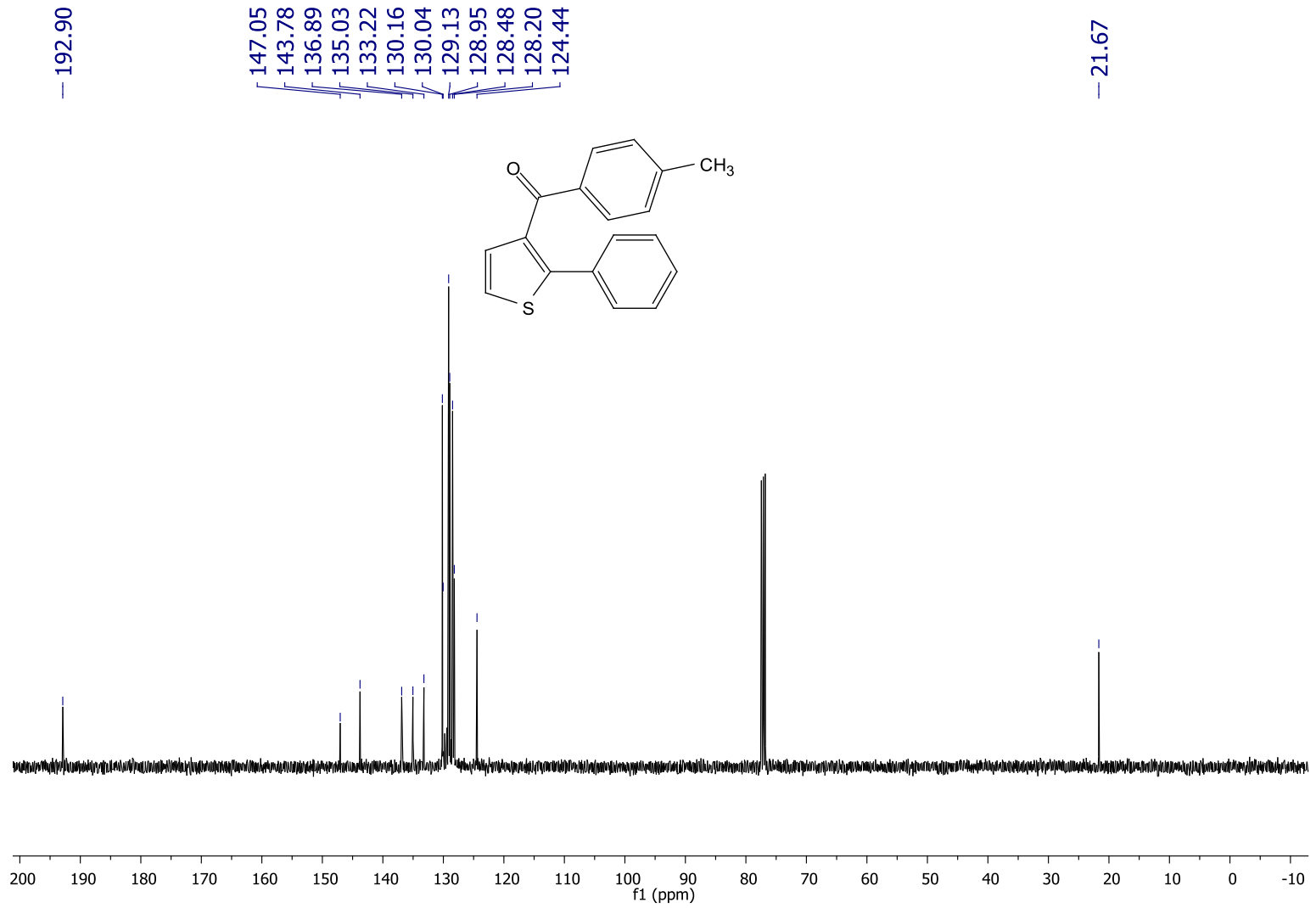
Şekil E.17. Bileşik 88a'nın ¹H-NMR Spektrumu



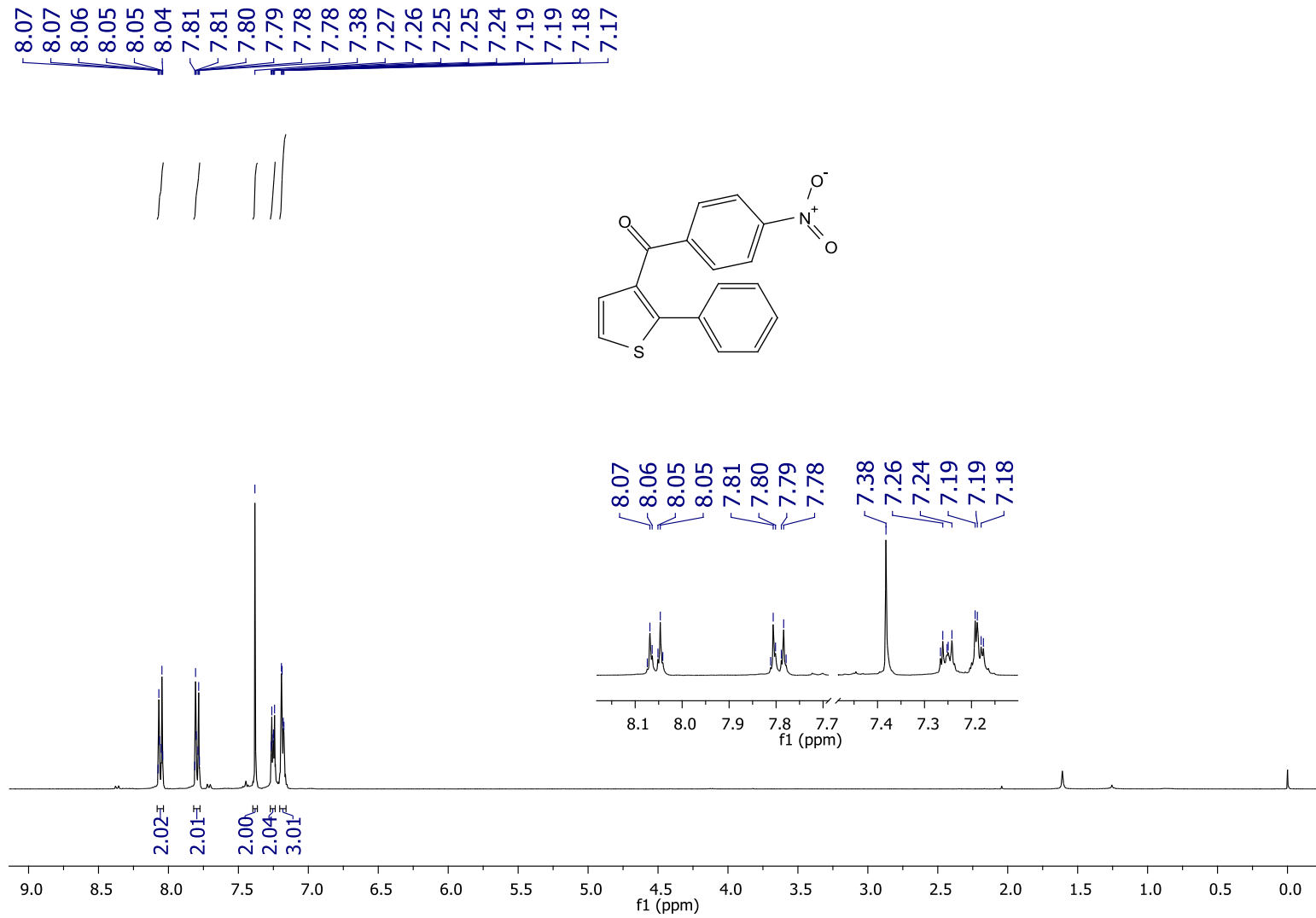
Şekil E.18. Bileşik 88a'nın ^{13}C -NMR Spektrumu



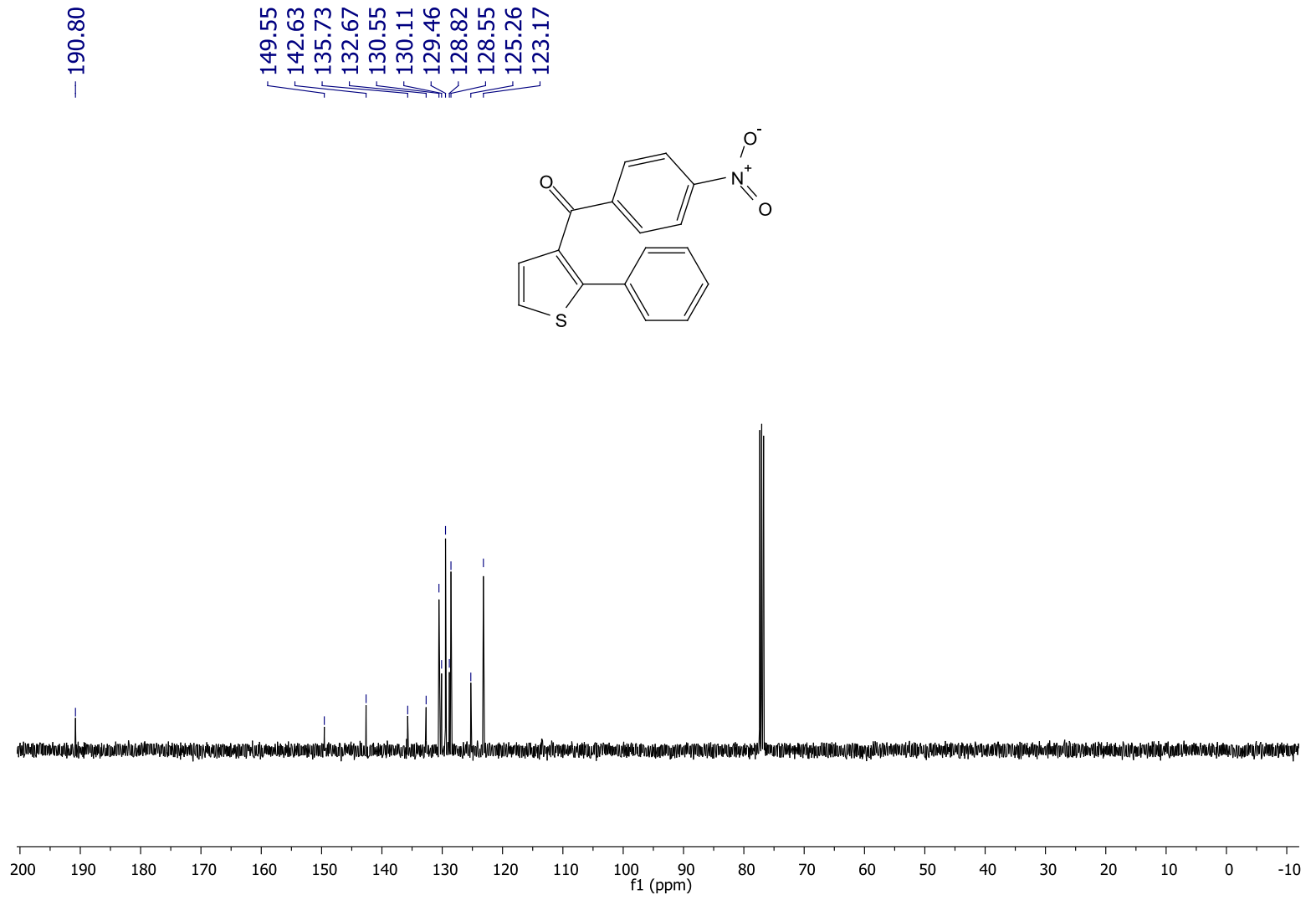
Şekil E.19. Bileşik 88b'nin ¹H-NMR Spektrumu



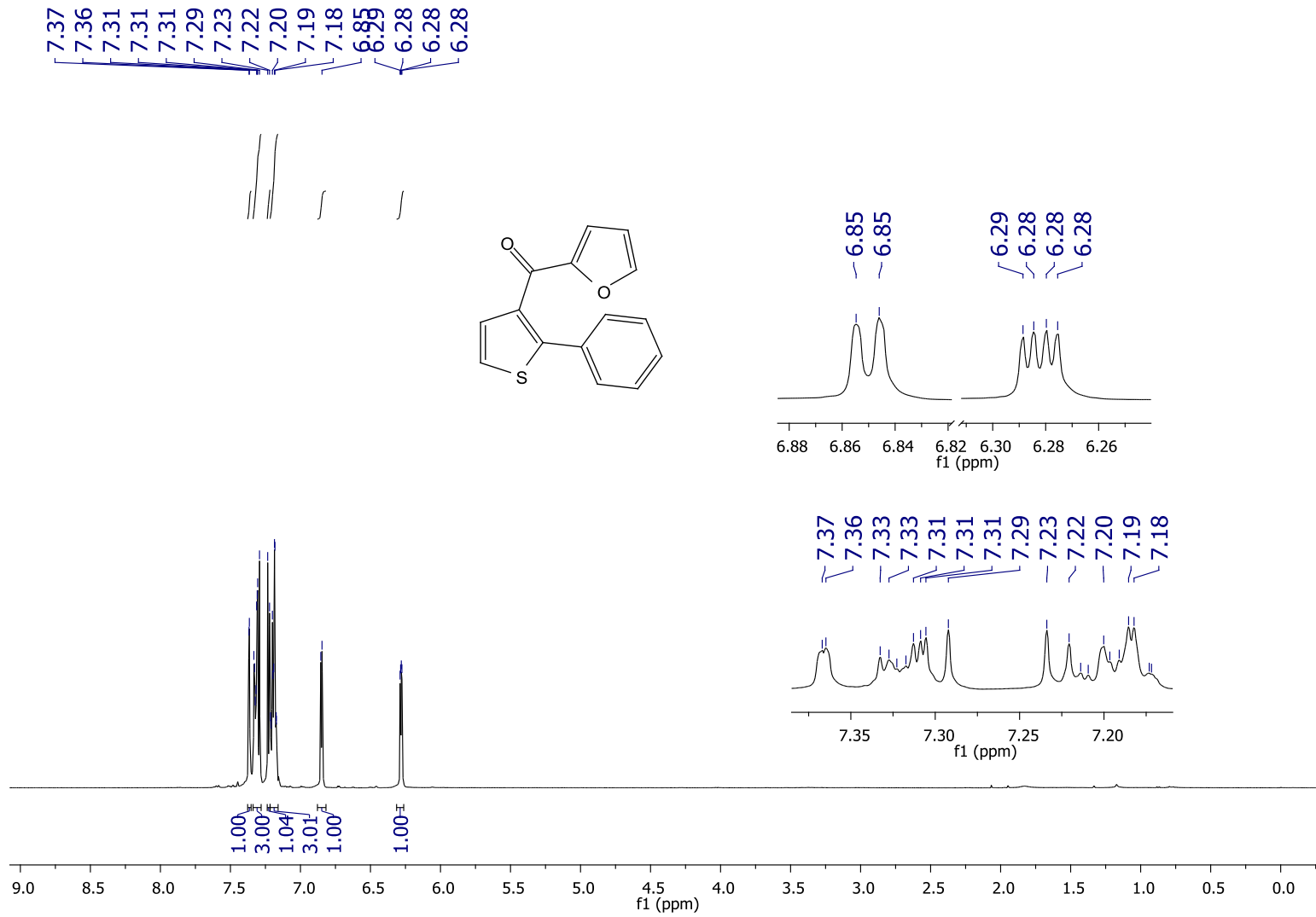
Şekil E.20. Bileşik 88b'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



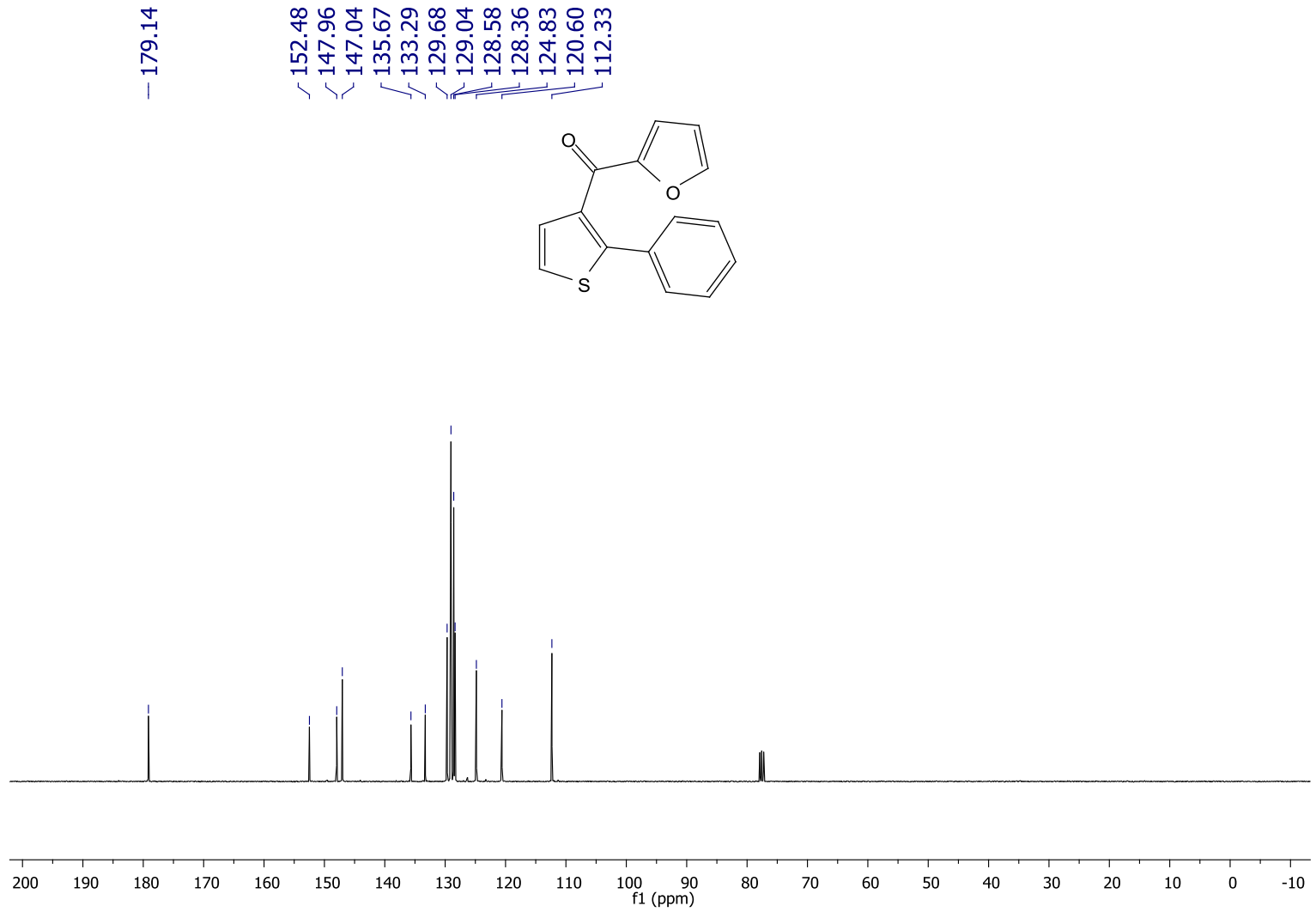
Şekil E.21. Bileşik 88c'nin ¹H-NMR Spektrumu



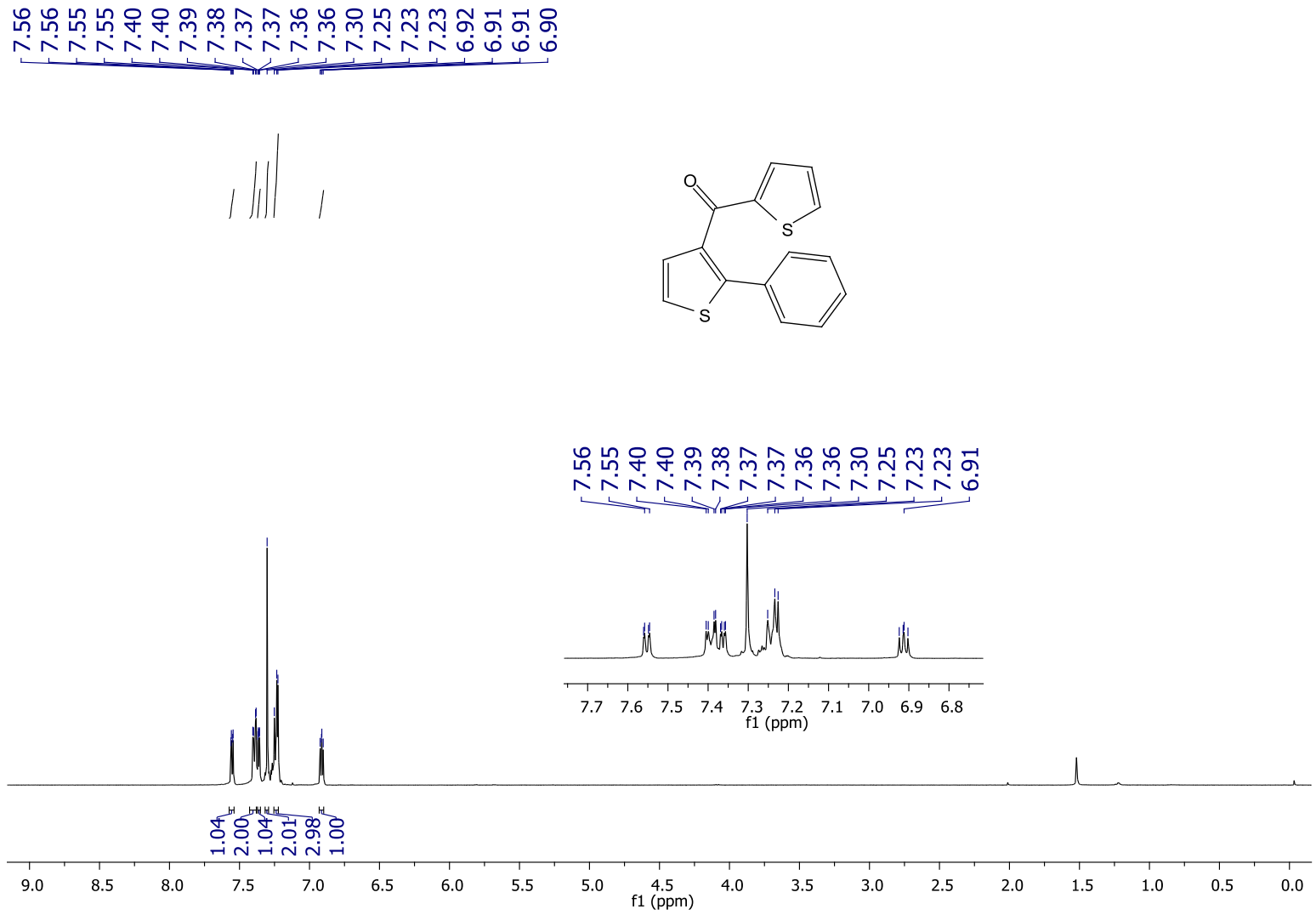
Şekil E.22. Bileşik 88c'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



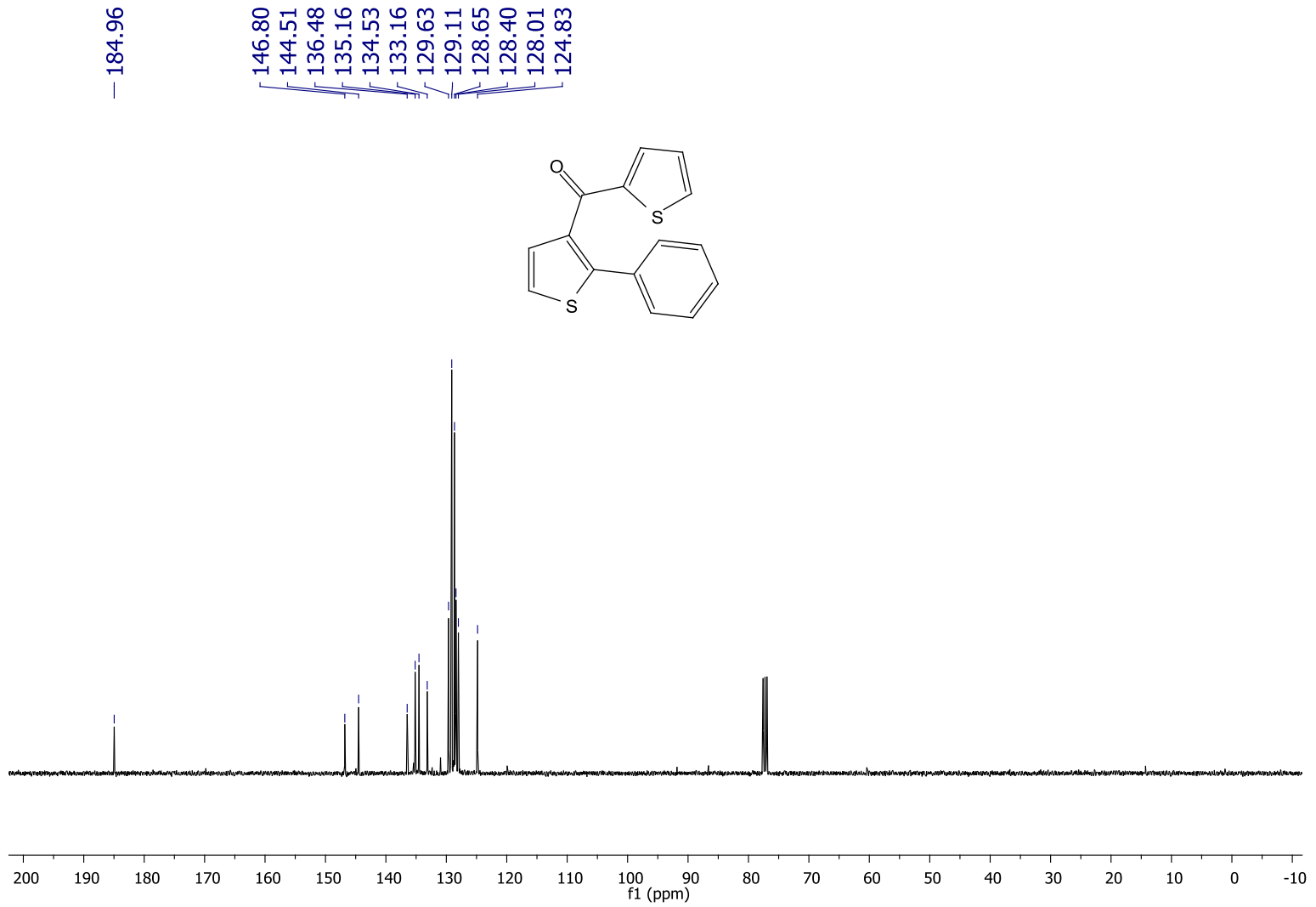
Şekil E.23. Bileşik 88d'nin ¹H-NMR Spektrumu



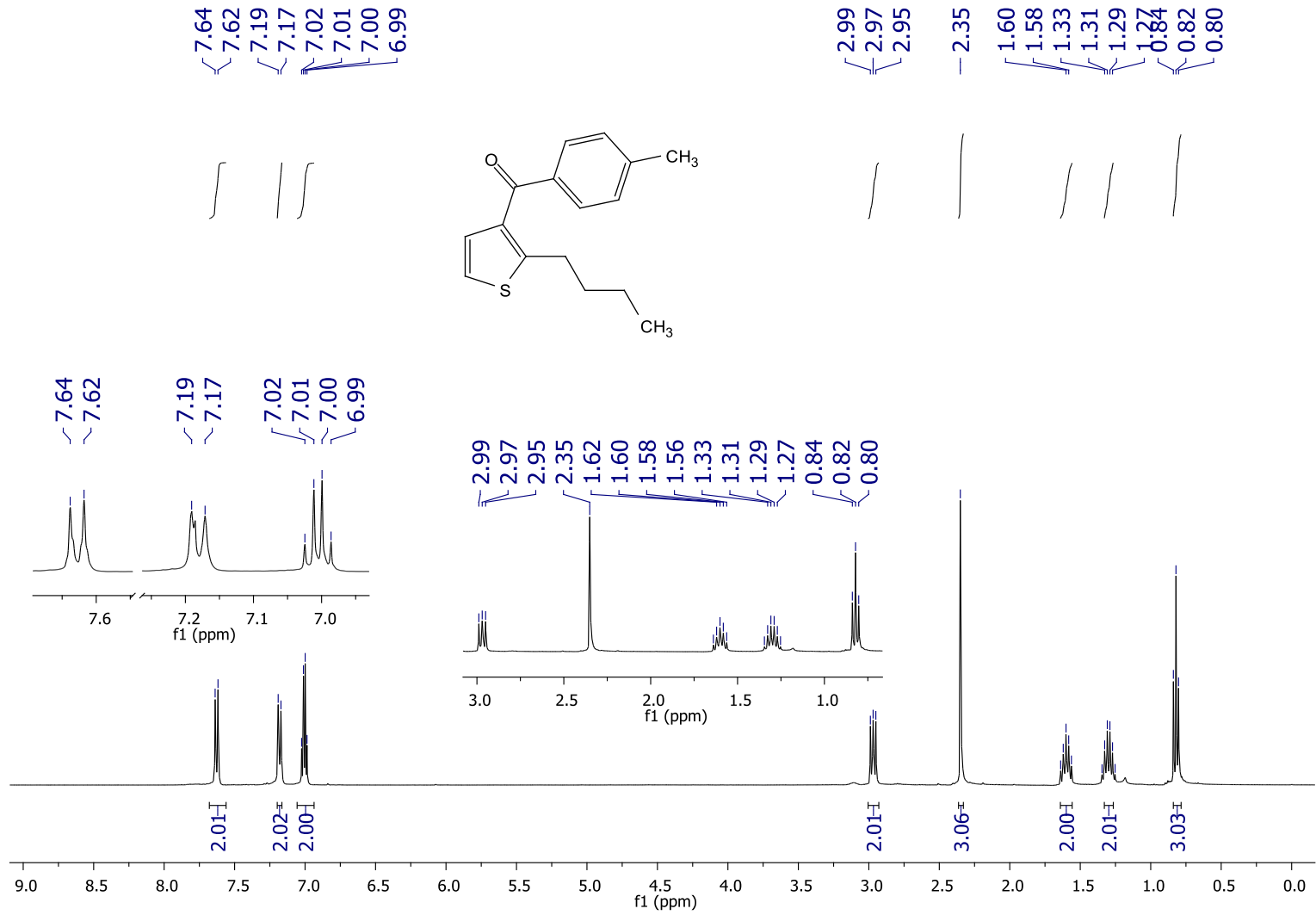
Şekil E.24. Bileşik 88d'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



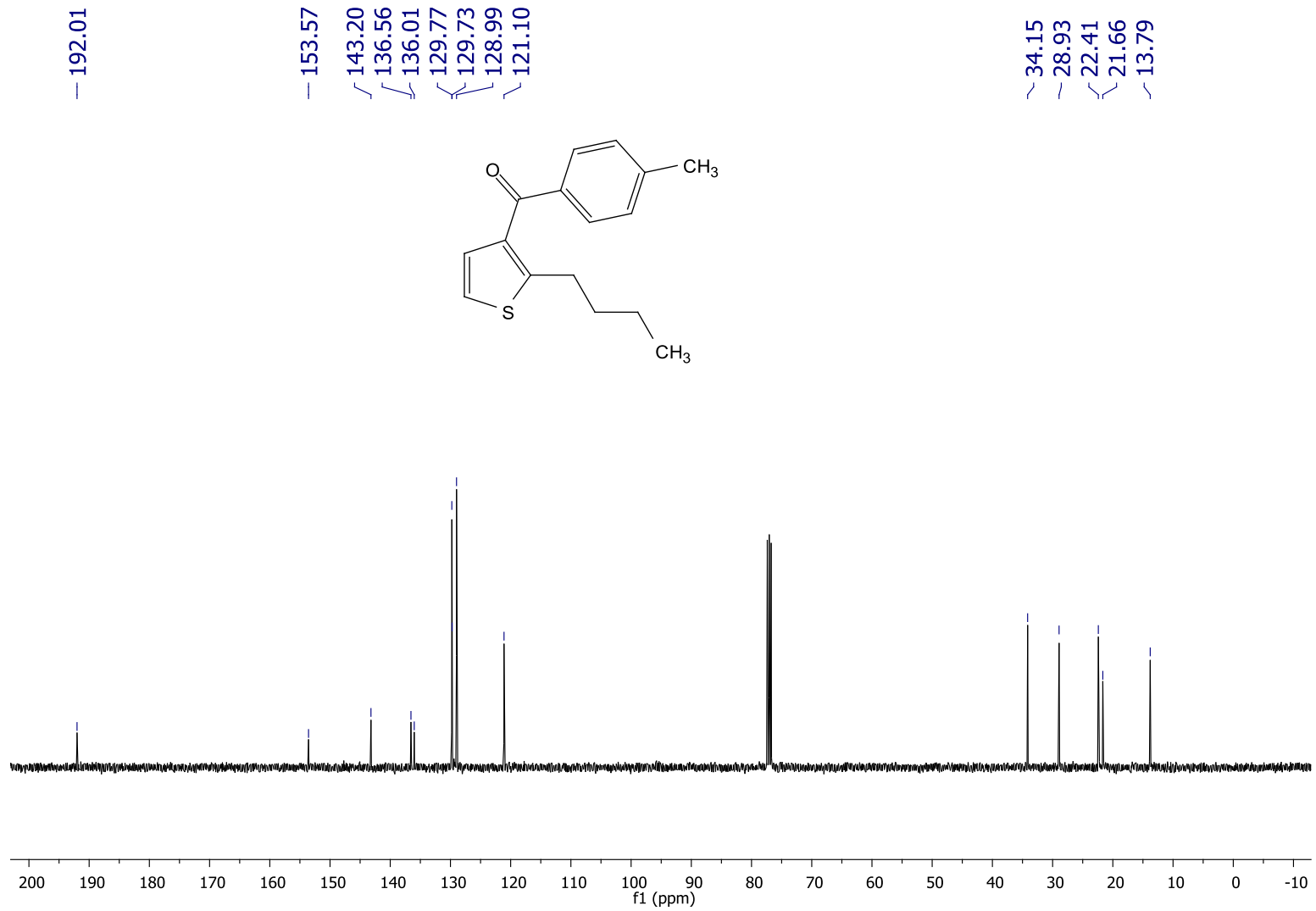
Şekil E.25. Bileşik 88e'nin ¹H-NMR Spektrumu



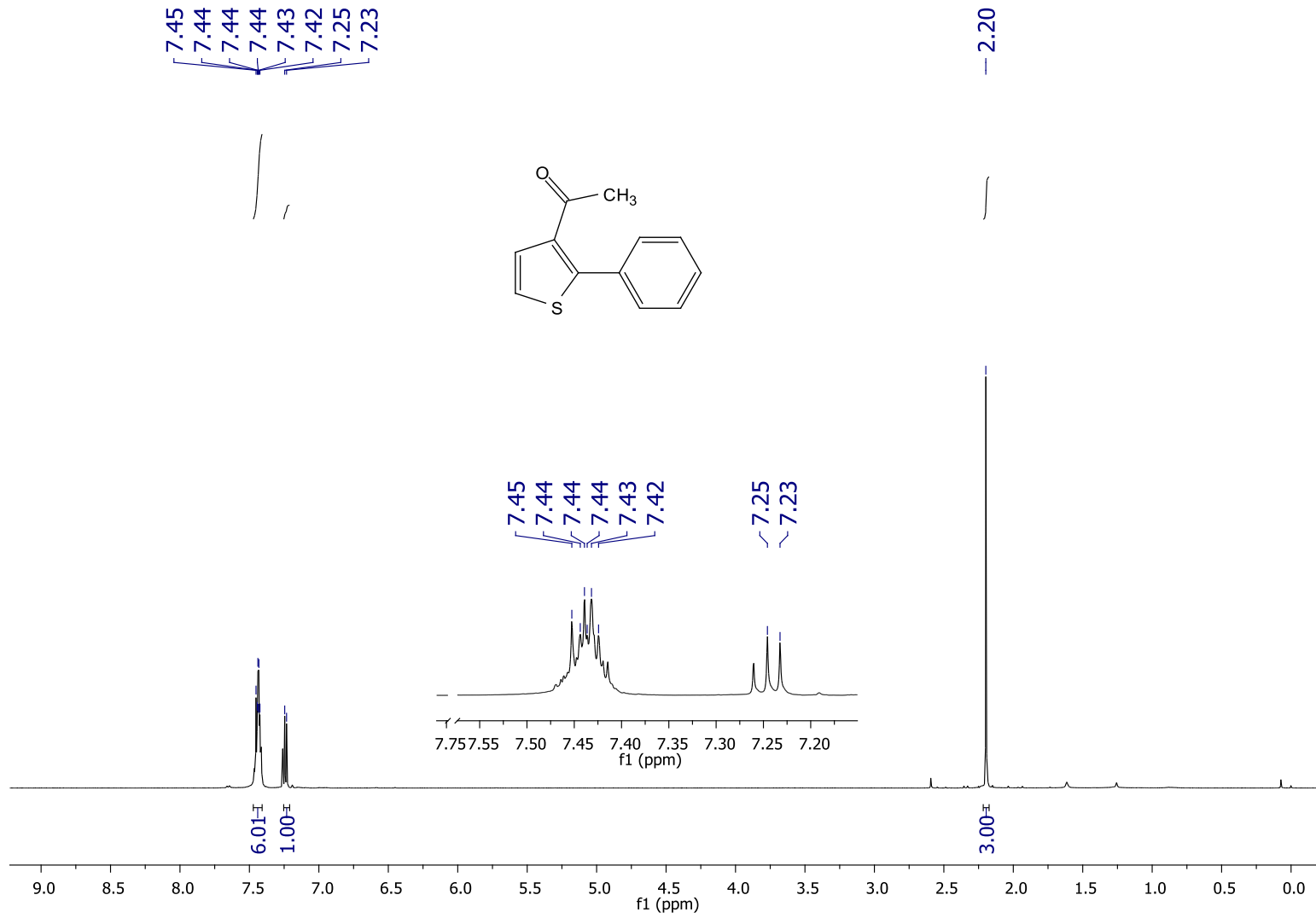
Şekil E.26. Bileşik 88e'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



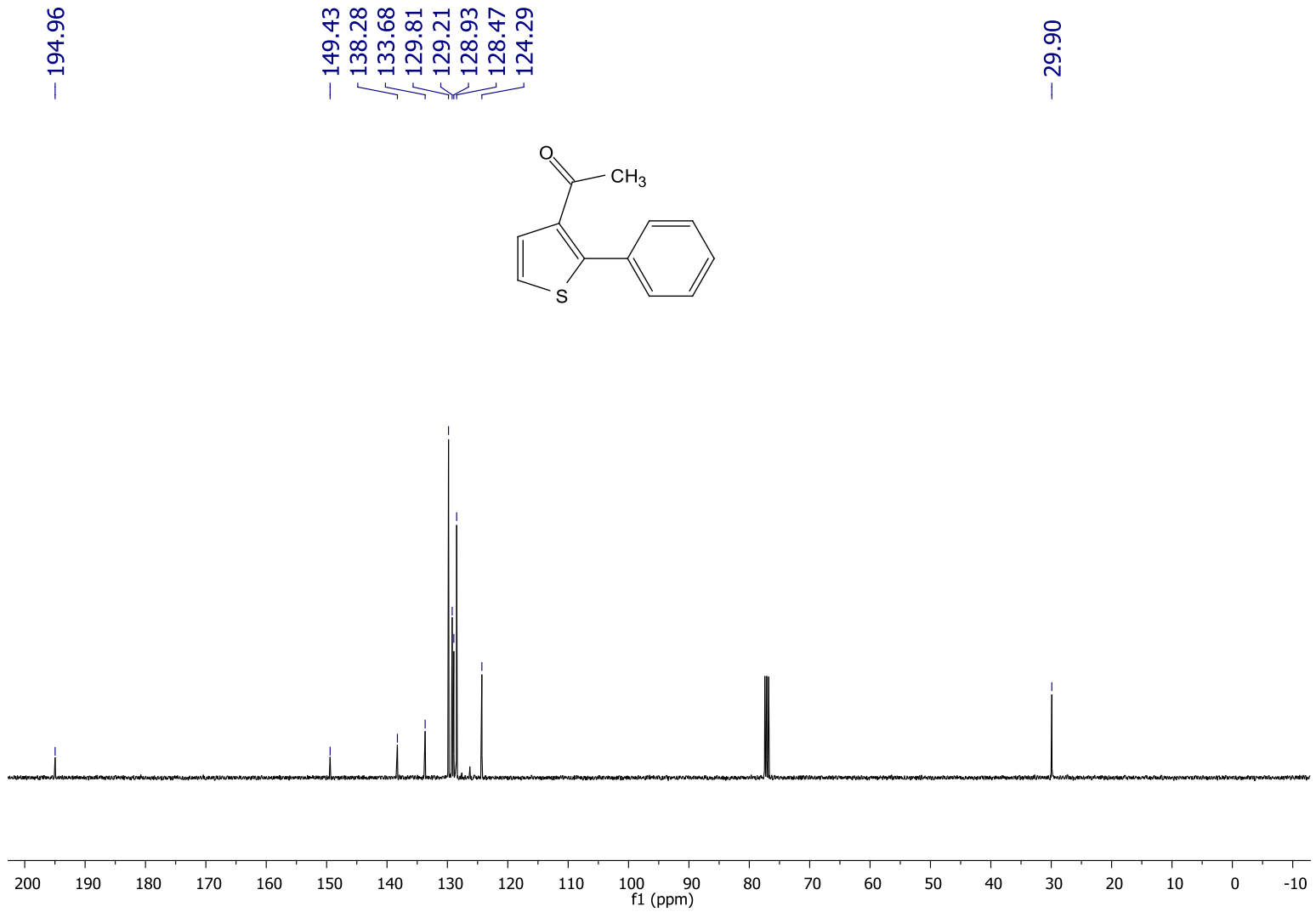
Şekil E.27. Bileşik 88f'nin ¹H-NMR Spektrumu



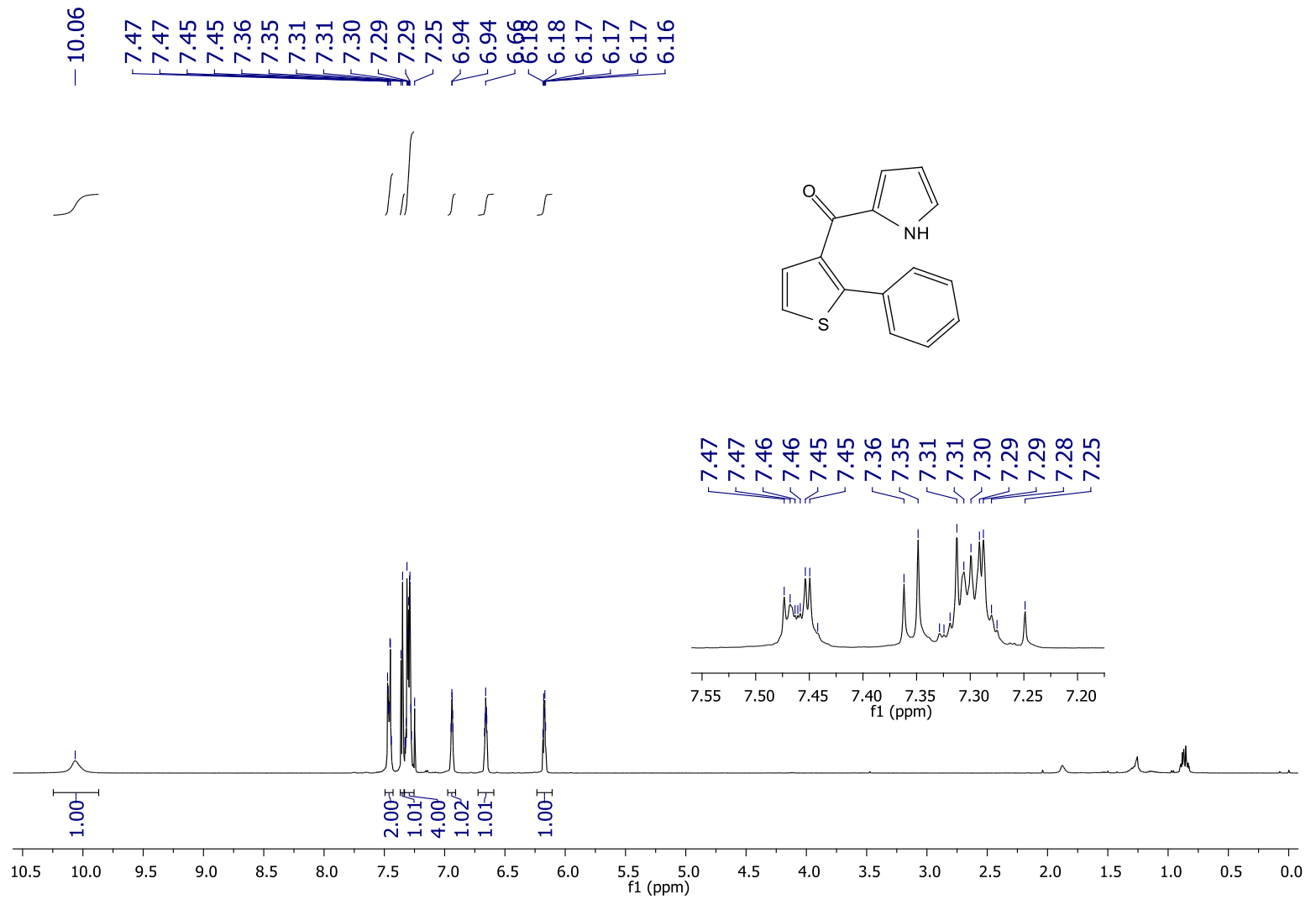
Şekil E.28. Bileşik 88f'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



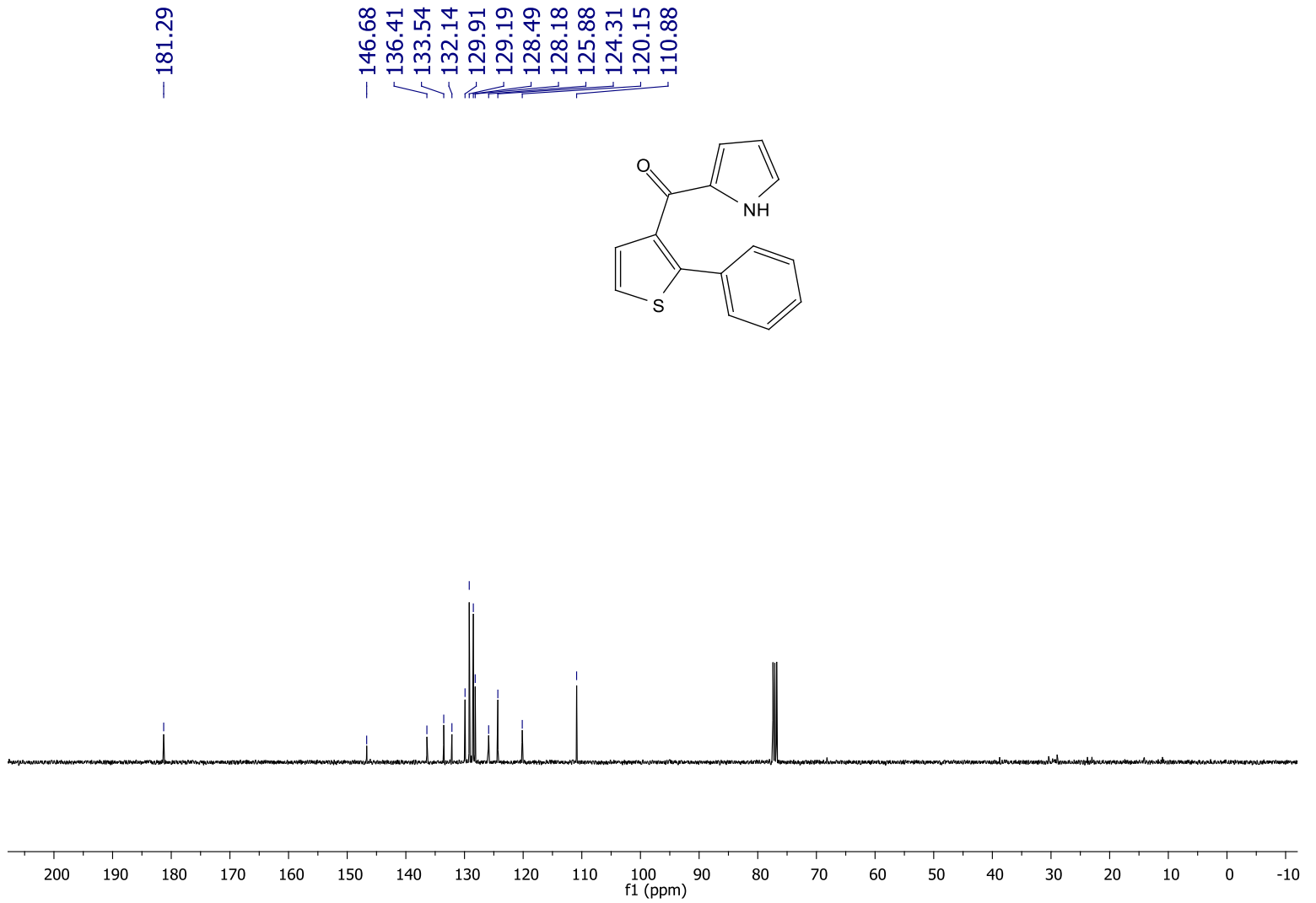
Şekil E.29. Bileşik 88g'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil E.30. Bileşik 88g'nin ^{13}C -NMR Spektrum



Şekil E.31. Bileşik 88h'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil E.32. Bileşik 88h'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı: KILIÇ, Kübra

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 12.03.1991, Ankara

E-mail. kubrakilic.0625@gmail.com

Eğitim

Lise: Selahattin Akbilek Anadolu Lisesi

Lisans: Ahi Evran Üniversitesi,

Fen-Edebiyat Fakültesi,

Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi: 2, 3-Disüstitüe Tiyoferen Türevlerinin Yeni Bir Yöntemle

Sentezi

Yabancı Dil: İngilizce

Uluslararası yayın:

Vatansever, E. C.; Kılıç, K.; Özer, M. S.; Koza, G.; Mengeş, N.; Balcı, M. *Tetrahedron*

Lett. **2015**, *56*, 5386-5389.