

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PEPTİD MİMETİKLERİ SENTEZİ

DOKTORA TEZİ
Y. Kimyager Kadir DABAK
(509960001012)

100778

100778

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 29 Kasım 1999
Tezin Savunulduğu Tarih : 14 Nisan 2000

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ahmet AKAR

Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr. Olcay ANAÇ (İ.T.Ü.)

Prof.Dr. Naciye TALINLI (İ.T.Ü.)

Prof.Dr. Cemil İBİŞ (İ.Ü.)

Prof.Dr. Ayhan DEMİR (O.D.T.Ü.)

Duman S. Demir

NİSAN 2000

ÖNSÖZ

Özellikle son 30 yılda biyolojik olarak aktif birçok peptid bulunmuş ve yapıları aydınlatılarak farmakolojik kullanımları incelenmiştir. Farmakolojik kullanım alanlarında insanlığa büyük hizmetleri bulunan peptidlerin ilaç olarak kullanımlarında büyük faydalarının bulunmasına karşın kullanımlarında bazı biyolojik dezavantajları mevcuttur. Bu dezavantajların varlığı nedeniyle, peptidler yerine, peptidlerdeki amid bağlarının kısmen veya tamamen yapıdan çıkarıldığı fakat hayati aminoasit yan gruplarının merkezi bir iskelet üzerine özel bir konformasyon sağlanacak şekilde bağlandığı analogları olan "peptid mimetikleri"nin kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle son yıllarda, peptid mimetikleri konusunda yapılmış çok önemli ve ilginç çalışmalar hızla artmaktadır.

Bu çalışmada piridin, 1,2,3-triazol ve pirazol çekirdekleri kullanılarak yeni peptid mimetiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiş, ayrıca bu çekirdeklerden 1,2,3-triazol türevlerinden bazılarına tüberküloz inhibisyon testleri de yaptırılmış ve umut verici sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Çalışmalarım sırasında her türlü desteğini gördüğüm tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Ahmet Akar'a, büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Olcay Anaç'a ve Doç.Dr. Özkan Sezer'e, değerli fikirlerinden her zaman istifade ettiğim Sayın Hocam Prof.Dr. Naciye Talınlı'ya, ayrıca isimlerini sayamadığım bütün Organik Kimya Anabilim Dalı ve Bölüm Hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca bu çalışmaya maddi destek sağlayan İ.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü'ne, çalışmalarımın 8 aylık kısmını İngiltere'de University of East Anglia Kimya Bölümü'nde gerçekleştirebilmem için maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a, ayrıca İngiltere'de Laboratuvarında çalıştığım değerli bilim adamı Prof. A. McKillop'a da teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım Araş.Gör. Bekir Karlığa'ya ve Y.Doç.Dr. Okan Sirkecioğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Bütün hayatım boyunca desteklerini her zaman gördüğüm, beni yetiştiren çok değerli anneme ve babama, çok sevdiğim değerli ablama ve kız kardeşime de sonsuz teşekkürler ederim.

NİSAN 2000

KADİR DABAK

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	xv
SUMMARY	xx
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Çalışmanın Amacı	1
2.2. TEORİK KISIM	6
2.1. Aminoasitler, Peptitler ve Proteinler	6
2.2. Peptidlerin İlaç olarak Kullanımları	7
2.3. Peptidomimetiklerin Keşfi ve Gelişimi	8
2.4. Peptidomimetiklerde Yapısal İhtimaller	10
2.4.1. Aminoasit Yan Zincirinde Modifikasyonlar	10
2.4.2. Peptid Zincirindeki Modifikasyonlar	11
2.4.3. Konformasyonu Kararlı Kılan Halka Yapıları	12
2.4.4. Sekonder Yapıların (β -Turn, γ -Turn, α -Helix) Oluşturulması ve Stabilizasyonu	13
2.4.5. Scaffold Peptidomimetikler	15
2.4.6. Template Assembled Synthetic Protein'ler (TASP)	20
2.4.7. Limetikler (Non-Peptidik Mimetikler)	21
2.5. Ağrı Kesicilerin Etki Mekanizması	22
2.6. Triazollerin Biyolojik Özellikleri	27
3. DENEYSEL KISIM	30
3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler	30
3.2. Çalışmada Hazır Olarak Kullanılan Çıkış Maddeleri	30
3.3. Çıkış Maddeleri Sentezleri	31
3.3.1. β -Oksoaldehit Sodyum Enolatları Sentezi	31
3.3.2. β -Oksoaldehit Sodyum Enolatlara Tosil Azid İle Diazo Transferi	32
3.3.3. 3-İzopropoksi-4-metoksibenzilklorür Sentezi	36
3.3.4. 4-Hidroksi-3-izopropoksibenzilalkol Sentezi	38
3.3.5. 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür Sentezi	41
3.3.6. 3-İzopropoksi-4-(p-siyanobenziloksi)benzilbromür Sentezi	41
3.3.7. Hidrokinon monoasetat Sentezi	43
3.3.8. 4-Aliloksifenol Sentezi	43
3.3.9. p-metoksibenzilbromür Sentezi	43
3.3.10. p-amidino benzaldehit.HCl Sentezi	44
3.3.11. p-hidroksimetil benamidin asetik asit tuzu Sentezi	45
3.3.12. p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidin asetik asit tuzu Sentezi	46

3.3.13. N-t-butoksikarbonil-4-karbaldehit benzamidin Sentezi	47
3.3.14. N-t-butoksikarbonil-4-hidroksimethyl benzamidin Sentezi	48
3.3.15. N-t-butoksikarbonil-p-(4-hidroksimethyl-3-isopropoksi)fenoksi benzamidin Sentezi	48
3.4. Diazo Metil Keton Türevlerinin Formilasyon Reaksiyonu	49
3.5. 1-Substitüe-4-Açıl-1H-1,2,3-Triazollerin Sentezi	55
3.6. 1,5-Disubstitüe-4-Açıl-1H-1,2,3-Triazollerin Sentezi	55
3.7. Çekirdek Ünitenin Piridin Olduğu Peptidomimetik Yapılar	58
3.7.1. 2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin Sentezi	58
3.7.2. 2-[(p-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin Sentezi	59
3.7.3. 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin Sentezi	59
3.7.4. 2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi)benziloksi]piridin Sentezi	60
3.7.5. 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi)benziloksi]piridin Sentezi	61
3.7.6. 2-[(p-hidroksi)metoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksibenzil)oksi]piridin Sentezi	61
3.7.7. 2-Hidroksimetil-3-(p-metoksibenziloksi)piridin Sentezi	62
3.7.8. 2-(p-asetoksi)fenoksi metil-3-(p-metoksibenziloksi)piridin Sentezi	63
3.7.9. 2-(p-hidroksi)fenoksi metil-3-(p-metoksibenziloksi)piridin Sentezi	63
3.7.10. 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin bileşiğinin Garagipati reaktifi ile reaksiyonu	64
3.7.11. 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin bileşiğinin nitril grubunun iminoeter ara yapısı üzerinden amidine dönüştürülme reaksiyonu	65
3.7.12. 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin bileşiğinin nitril grubunun tiyoimidat ara yapısı üzerinden amidine dönüştürülme reaksiyonu	66
3.8. Çekirdek Ünitenin 1,2,3-Triazol Olduğu Peptidomimetik Yapılar	67
3.8.1. 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenol Sentezi	67
3.8.2. 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenol Sentezi	67
3.8.3. (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(fenil) metanon Sentezi	68
3.8.4. {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-yl} metanol Sentezi	69
3.8.5. (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol Sentezi	69
3.8.6. {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-yl} (fenil) metanol Sentezi	70
3.8.7. 4-[(4-[(4-[(1-metiletil)oksi]fenil}karbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil}oksi]metil-1-benzenkarbonitril Sentezi	70
3.8.8. 4-[(4-[(4-[(1-metiletil)oksi]fenil}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil}oksi]metil-1-benzenkarbonitril Sentezi	71

3.8.9. 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil)oksi)metil]-1-benzenkarbonitril Sentezi	71
3.8.10. 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil)oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu Sentezi	72
3.9. Çekirdek Ünitenin Pirazol Olduğu Peptidomimetik Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri	73
3.9.1. β -Benzoil Vinil Klorür Sentezi	73
3.9.2. 3-Açıl, 4-Benzoil Pirazol Sentezi	73
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	78
4.1. Çekirdek Ünitenin Piridin Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri	78
4.2. Çekirdek Ünitenin 1,2,3-Triazol Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri	91
4.3. Çekirdek Ünitenin Pirazol Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri	101
KAYNAKLAR	102
EK A. SENTEZLENEN BAZI BİLEŞİKLERİN SPEKTRUMLARI	109
ÖZGEÇMİŞ	223

KISALTMALAR

Me	: Metil
Et	: Etil
Bu	: Butil
Ph	: Fenil
Ac	: Asetil
AcO	: Asetat veya Asetoksi
IR	: İnfrared Spektroskopisi
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
Tos	: p-Toluensülfonil (Tosil)
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
DIAD	: Diizopropilazodikarboksilat
DMF	: Dimetilformamid
Boc	: tersiyer-butoksikarbonil
(Boc)₂O	: Di-tersiyet-bütil dikarbonat
pTSA	: para-Toluensülfonik asit

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Proteinlerde Bulunan L-Amino asitler.....	6
Tablo 2.2. Peptid Zincirinde Sıklıkla Gerçekleştirilen Modifikasyonlar.....	11
Tablo 2.3. Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları.....	28
Tablo 3.1. Sentezlenen β -Oksoaldehit Sodyum Enolatları.....	31
Tablo 3.2. Sentezlenen Diazometil Ketonlar.....	34
Tablo 3.3. Sentezlenen α -Diazo- β -Oksoaldehitler.....	50
Tablo 3.4. Sentezlenen 1,2,3 Triazoller.....	56
Tablo 3.5. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.....	74
Tablo 3.6. Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler ve Çıkış Bileşikleri.....	75
Tablo 3.7. 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.....	76
Tablo 3.9. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.....	77
Tablo 4.1. Garagipati Reaksiyonuyl Elde Edilen Bazı Bileşikler.....	86
Tablo 4.2. Piridin Çekirdekli Peptidomimetiklerin Çıkış Bileşikleri.....	93
Tablo 4.3. Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler.....	94
Tablo 4.4. 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.....	104
Tablo 4.5. Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları.....	108
Tablo 4.6. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.....	109

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1	: 1,4-Disübstitüe-1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi.....	4
Şekil 1.2	: 1,4,5-Trisübstitüe-1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi.....	4
Şekil 1.3	: Pirazol Türevleri Sentezi.....	5
Şekil 2.1	: Peptid-Reseptör İlişkisi.....	8
Şekil 2.2	: Aminoasit Yan Zinciri.....	10
Şekil 2.3	: Aminoasit Yan Zincirinde Modifikasyon.....	11
Şekil 2.4	: Peptid Köprüsünün Vinil Grubu İle Modifiye Edildiği Bir Örnek.....	12
Şekil 2.5	: Konformasyon-Stabilizasyon Halkaları İçeren Peptidomimetikler....	13
Şekil 2.6	: Tipik Bir β -Turn Yapısı.....	14
Şekil 2.7	: Karakteristik β -Turn (25-29) ve γ -Turn (30-32) Mimetikler.....	14
Şekil 2.8	: α -Helix Templateleri.....	15
Şekil 2.9	: Ω -Loop Yapısı.....	15
Şekil 2.10	: Karakteristik Scaffold Mimetikler ve Orijinal Peptidler.....	16
Şekil 2.11	: Dendroid Peptid Mimetikleri.....	17
Şekil 2.12	: SNX-111 Peptidinin Bir Mimetiği.....	17
Şekil 2.13	: Bazı Heterosiklik üniteler içeren Peptidomimetikler.....	18
Şekil 2.14	: MTA (Multiple Template Approach) Modeli.....	19
Şekil 2.15	: MTA Hesaplamaları.....	19
Şekil 2.16	: İndol ve Quinolin Çekirdekli Bazı Peptid Mimetikleri.....	20
Şekil 2.17	: Template Molekülü Üzerine Peptid Zincirlerinin Bağlanmasıyla Elde Edilen Peptid Mimetikleri (TASP).....	20
Şekil 2.18	: TASP Örnekleri.....	21
Şekil 2.19	: Tamamen non-peptidik yapılardan oluşmuş limetiklere örnekler.....	22
Şekil 2.20	: Ağrı Kesicilerin Etki Mekanizması.....	23
Şekil 2.21	: Nikotinik asetilkolin reseptörü (AChR).....	24
Şekil 2.22	: Tipik bir serpentin reseptörünün transmembran topolojisi.....	25
Şekil 2.23	: NSAIDs Grubuna Dahil Bazı Bileşikler.....	26
Şekil 2.24	: Morfin (69a), Codeine (69b), Diamorphine (heroin) (69c), Quinine (70).....	26
Şekil 2.25	: Cocaine (71), Lysergic acid (72a), LSD (72b).....	27
Şekil 3.1	: 3-İzopropoksi-4-metoksibenzilklorür (81) Sentezi.....	36
Şekil 3.2	: 4-Hidroksi-3-izopropoksibenzilalkol (84) Sentezi.....	38
Şekil 3.3	: 3-İzopropoksi-4-(p-siyanobenziloksi)benzilbromür (88) Sentezi.....	41
Şekil 3.4	: p-Amidino benzaldehit.HCl (98) Sentezi.....	44
Şekil 3.5	: p-hidroksimetil benzamidin asetik asit tuzu (102) Sentezi.....	45
Şekil 3.6	: p-(4-hidroksimethyl-3-izopropoksi)fenoksi benzamidin asetik asit tuzu (105) Sentezi.....	46

Şekil 3.7	: 2-[(<i>p</i> -alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'- <i>p</i> -siyanobenzil)oksi] piridin (114) Bileşiğinin Nitril Grubunun İminoeter Ara Yapısı Üzerinden Amidine Dönüştürülme Reaksiyonu.....	65
Şekil 3.8	: (137) Bileşiğinin Sentezi.....	72
Şekil 4.1	: Piridin, 1,2,3-Triazol ve Pirazol Yapıları İçeren Peptid Mimetikleri.....	78
Şekil 4.2	: 2-Hidroksimetil piridin türevlerinin halojenürü türevine çevrilmesi Reaksiyonu.....	79
Şekil 4.3	: Mitsunobu Reaksiyonu Mekanizması.....	80
Şekil 4.4	: Nitril Bileşiklerinin Garagipati Reaksiyonu ile Amidin Bileşiklerine Çevrilmesi Reaksiyonu.....	81
Şekil 4.5	: Nitril Bileşiğinin İminoeter Metoduyla Amidin Bileşiğine Çevrilmesi Reaksiyonu.....	82
Şekil 4.6	: (114) Bileşiğinin HCl(g)/ EtOH ile Reaksiyonu.....	83
Şekil 4.7	: Nitril Bileşiğinin Tiyoimidat Metoduyla Amidin Bileşiğine Çevrilmesi Reaksiyonu.....	84
Şekil 4.8	: (96) Bileşiğinin HCl(g)/ EtOH ile Reaksiyonu.....	85
Şekil 4.9	: (99) Bileşiğinin Amidin Yapısına Dönüştürülme Reaksiyonu.....	85
Şekil 4.10	: (87) Bileşiğinin Amidin Yapısına Dönüştürülme Reaksiyonu.....	86
Şema 4.11	: Diazo Bileşiklerinin Sentezi.....	91
Şekil 4.12	: α -Diazo- β -oksoaldehitlerin Sentezi.....	92
Şekil 4.13	: α -Diazo- β -oksoaldehitlerin (8) Vilsmeier Formilasyonu ile Eldesi Reaksiyon Mekanizması.....	93
Şekil 4.14	: 1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi.....	94
Şekil 4.15	: α -Diazo- β -Oksoaldehitlerin Aminlerle Olan Regiospesifik Reaksiyonu.....	95
Şekil A.1.1	: 4-(Benzoil)-1-naftil-1H-1,2,3-triazol (2.18) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	109
Şekil A.1.2	: 4-(Benzoil)-1-naftil-1H-1,2,3-triazol (2.18) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	110
Şekil A.1.3	: 4-(Benzoil)-1-naftil-1H-1,2,3-triazol (2.18) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	111
Şekil A.2.1	: 4-(Benzoil)-1-(<i>p</i> -klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2.19) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	112
Şekil A.2.2	: 4-(Benzoil)-1-(<i>p</i> -klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2.19) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	113
Şekil A.2.3	: 4-(Benzoil)-1-(<i>p</i> -klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2.19) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	114
Şekil A.3.1	: 4-(4'-Bromobenzoil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	115
Şekil A.3.2	: 4-(4'-Bromobenzoil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	116
Şekil A.3.3	: 4-(4'-Bromobenzoil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	117
Şekil A.4.1	: 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	118
Şekil A.4.2	: 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	119
Şekil A.4.3	: 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	120

Şekil A.5.1 :	4-(Etilkarboksilat)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.22) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	121
Şekil A.5.2 :	4-(Etilkarboksilat)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.22) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	122
Şekil A.5.3 :	4-(Etilkarboksilat)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.22) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	123
Şekil A.6.1 :	4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	124
Şekil A.6.2 :	4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	125
Şekil A.6.3 :	4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	126
Şekil A.7.1 :	4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazol (2.24) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	127
Şekil A.7.2 :	4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazol (2.24) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	128
Şekil A.7.3 :	4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazol (2.24) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	129
Şekil A.8.1 :	4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	130
Şekil A.8.2 :	4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	130
Şekil A.8.3 :	4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	131
Şekil A.8.4 :	4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	132
Şekil A.9.1 :	4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	133
Şekil A.9.2 :	4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	133
Şekil A.9.3 :	4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	134
Şekil A.9.4 :	4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	135
Şekil A.10.1 :	4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	136
Şekil A.10.2 :	4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	137
Şekil A.10.3 :	4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	138
Şekil A.11.1 :	4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	139
Şekil A.11.2 :	4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	140
Şekil A.11.3 :	4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	141
Şekil A.12.1 :	4-(4'-Bromobenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	142

Şekil A.12.2 : 4-(4'-Bromobenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	143
Şekil A.12.3 : 4-(4'-Bromobenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	144
Şekil A.13.1 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	145
Şekil A.13.2 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	145
Şekil A.13.3 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	146
Şekil A.13.4 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	147
Şekil A.14.1 : 4-(2-Metilpropanoil)-1-(3-hidroksi, 4-karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.31) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	148
Şekil A.14.2 : 4-(2-Metilpropanoil)-1-(3-hidroksi, 4-karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.31) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	149
Şekil A.14.3 : 4-(2-Metilpropanoil)-1-(3-hidroksi, 4-karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.31) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	150
Şekil A.15.1 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	151
Şekil A.15.2 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	151
Şekil A.15.3 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	152
Şekil A.15.4 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	153
Şekil A.16.1 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	154
Şekil A.16.2 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	154
Şekil A.16.3 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	155
Şekil A.16.4 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	156
Şekil A.17.1 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	157
Şekil A.17.2 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	157
Şekil A.17.3 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	158
Şekil A.17.4 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	159
Şekil A.18.1 : 3,5-dibenzoil-pirazol (3.1) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	160
Şekil A.18.2 : 3,5-dibenzoil-pirazol (3.1) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	161
Şekil A.18.3 : 3,5-dibenzoil-pirazol (3.1) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	162
Şekil A.19.1 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	163
Şekil A.19.2 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	163

Şekil A.19.3 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	164
Şekil A.19.4 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	165
Şekil A.20.1 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	166
Şekil A.20.2 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	166
Şekil A.20.3 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	167
Şekil A.20.4 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	168
Şekil A.21.1 : 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür (86) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.	169
Şekil A.21.2 : 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür (86) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	170
Şekil A.22.1 : p-amidino benzaldehit.HCl (98) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	171
Şekil A.22.2 : p-amidino benzaldehit.HCl (98) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	172
Şekil A.23.1 : p-hidroksimetil benamidin asetik asit tuzu (102) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	173
Şekil A.24.1 : p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidin asetik asit tuzu (105) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	174
Şekil A.25 : N-t-butoksikarbonil-4-karbaldehit benamidin (106) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	175
Şekil A.26 : N-t-butoksikarbonil-4-hidroksimetil benamidin (107) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	176
Şekil A.27 : N-t-butoksikarbonil-p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidine (108) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	177
Şekil A.28 : 2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil)oksi]piridin (112) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	178
Şekil A.29.1 : 2-[(p-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil) oksi]piridin (113) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	179
Şekil A.29.2 : 2-[(p-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil) oksi]piridin (113) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	180
Şekil A.30.1 : 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil) oksi]piridin (114) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	181
Şekil A.30.2 : 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-p-siyanobenzil) oksi]piridin (114) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	182
Şekil A.31 : 2-Hidroksimetil-3-[(3'izopropoksi-4'metoksi)benziloksi]piridin (115) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	183
Şekil A.32.1 : 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi) benziloksi] piridin (116) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	184
Şekil A.32.2 : 2-[(p-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi) benziloksi] piridin (116) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	185
Şekil A.33.1 : 2-((p-hidroksi) metoksi)metil-3-((3 ^I -izopropoksi-4 ^I -metoksi benzil) oks) piridin (117) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	186

Şekil A.33.2 : 2-((p-hidroksi) metoksi)metil-3-((3 ¹ -izopropoksi-4 ¹ -metoksi benzil) oksi) piridin (117) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	187
Şekil A.34 : 2-Hidroksimetil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (118) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	188
Şekil A.35.1 : 2-((p-asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	189
Şekil A.35.2 : 2-((p-asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	190
Şekil A.36.1 : 2-((p-hidroksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (120) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	191
Şekil A.36.2 : 2-((p-hidroksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (120) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	192
Şekil A.37.1 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	193
Şekil A.37.2 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	193
Şekil A.37.3 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	194
Şekil A.37.4 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	195
Şekil A.38.1 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	196
Şekil A.38.2 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	196
Şekil A.38.3 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	197
Şekil A.38.4 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	198
Şekil A.39.1 : (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (128) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	199
Şekil A.39.2 : (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (128) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	200
Şekil A.39.3 : (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (128) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	201
Şekil A.40.1 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	202
Şekil A.40.2 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	202
Şekil A.40.3 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	203
Şekil A.40.4 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	204
Şekil A.41.1 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (130) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	205
Şekil A.41.2 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (130) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	205
Şekil A.41.3 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (130) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	206
Şekil A.41.4 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (130) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	207

Şekil A.42.1 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	208
Şekil A.42.2 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	208
Şekil A.42.3 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	209
Şekil A.42.4 : {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	210
Şekil A.43.1 : 4-[(4-[4-(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzen karbonitril (132) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	211
Şekil A.43.2 : 4-[(4-[4-(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzen karbonitril (132) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	212
Şekil A.43.3 : 4-[(4-[4-(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzen karbonitril (132) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	213
Şekil A.44.1 : 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1benzen karbonitril (133) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	214
Şekil A.44.2 : 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1benzen karbonitril (133) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	215
Şekil A.44.3 : 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1benzen karbonitril (133) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	216
Şekil A.45.1 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	217
Şekil A.45.2 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	217
Şekil A.45.3 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	218
Şekil A.45.4 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	219
Şekil A.46.1 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	220
Şekil A.46.2 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.....	220
Şekil A.46.3 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.....	221
Şekil A.46.4 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.....	222

PEPTİD MİMETİKLERİ SENTEZİ

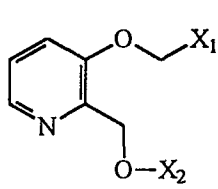
ÖZET

Çoğu biyolojik fonksiyon için büyük öneme sahip olan peptidler, hızlı hidroliz olmaları, zayıf iletilme özellikleri ve böbrekler tarafından hızla atılmaları, düşük oral aktivasyonları gibi nedenler dolayısıyla ilaç olarak kullanımlarında dezavantajlar gösterebilmektedirler. Ayrıca çok değişken konformasyonlarda bulunabilmeleri, bu peptidlerin çok çeşitli reseptörlerle etkileşebilmesine, bunun sonucunda da belli bir hedefteki etkinin gücünün azalmasına yani etki alanında seçici davranamamasına neden olmaktadır. İlaç olarak kullanımlarında karşılaşılan bütün bu sınırlamalar dolayısıyla peptidler, spesifik fiziksel, kimyasal ve biyolojik karakteristikleri olan peptid mimetiklerine modifiye edilirler. Peptidomimetikler olarak da isimlendirilen bu moleküllerin yapılarında, amid bağları kısmen veya tamamen yeni bağlantılarla yer değiştirmekte, fakat peptidlerdeki aktif amino asit yan zincirleri korunmaktadır. Özellikle son yıllarda peptid mimetikleri konusunda yapılmış çok önemli ve ilginç çalışmaların sayısı hızla artmaktadır.

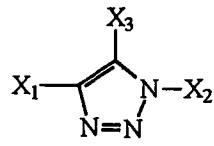
Peptid mimetiklerinin hazırlanmasında hedef, bir peptidin özellikle aktif kısımlarını orijinal peptidteki konformasyon olasılıklarına yakın bir şekilde taklit etmektir. Literatürde bu konuda yapılmış çok çeşitli çalışmalara rastlanılmaktadır. Bu çalışmaların hepsinde benzer-ortak kabullar mevcuttur. Bunlar şöyle özetlenebilir: I) Uygun bir merkezi yapı (template) seçimi. i) Template genellikle rijit olmalıdır ve orijinal peptidteki konformasyonel yönelimleri sağlayabilmesi için belli yerlerinde istenen organik reaksiyonları kolaylıkla vermeye müsait gruplar olmalıdır. ii) Template, vücudun reddetmeyeceği, bilakis kolaylıkla kabul edebileceği türden ve genellikle heterosiklik yapılar olmalıdır. II) Template ile aktif amino asit yan zincirlerini bağlayacak ara bağlantıların seçimi: Bu bağlantıların esnekliği, doğal olarak, hem kimyasal yapıları, hem de boyutları ile ilgilidir. Bu nedenle gerçek peptidteki konformasyon ihtimallerini sağlayabilecek şekilde dikkatle seçilirler. III) Aktif uçlar: Gerçek peptidde SAR (Structure-Activity Relationship) tekniği ile tesbit edilmiş olan aktif amino asit yan zincirlerinin tamamı veya yan zincirin de bir kısmı olarak, ana bağlantıya kolaylıkla monte edilebilmelidir.

Bu çalışmada yeni peptidomimetiklerin sentezleri planlanmış ve çok aşamalı reaksiyonlar kullanılarak orijinal organik moleküllerin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

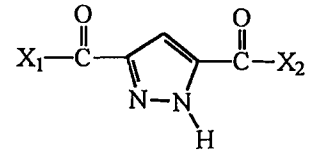
Üç farklı çekirdek yapı seçilerek, bunlardan türeyen çeşitli peptidomimetiklerin sentezi hedeflenmiştir. Bunlar piridin (1), 1,2,3-triazol (2) ve pirazol (3) yapıları içeren peptid mimetikleridir. Sentezlenen piridin çekirdekli peptidomimetikler Tablo 1'de, 1,2,3-triazol çekirdekli peptidomimetikler Tablo 2'de ve pirazol çekirdekli peptidomimetikler Tablo 3'de gösterilmiştir.



1



2

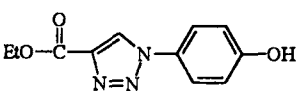
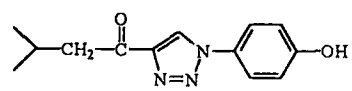
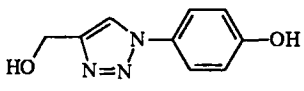
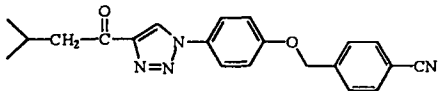
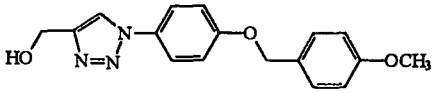
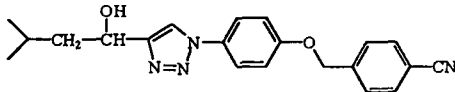
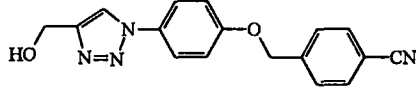
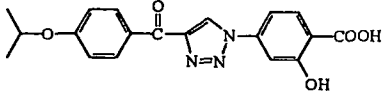
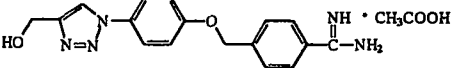
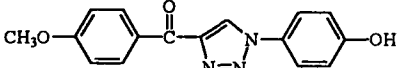
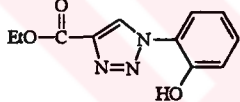
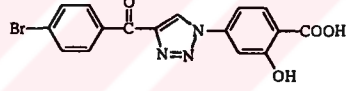
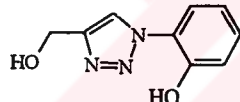
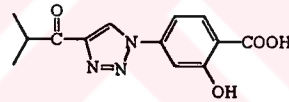
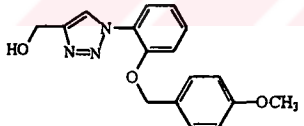
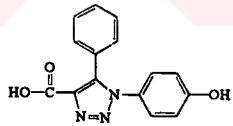
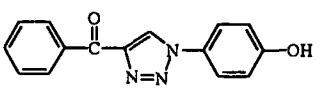
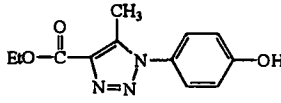
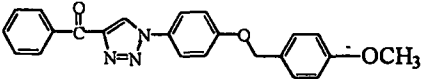
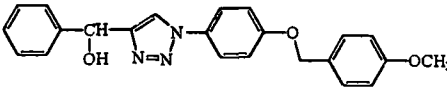


3

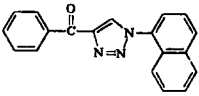
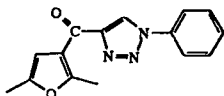
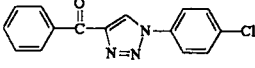
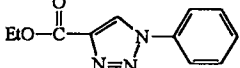
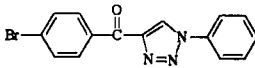
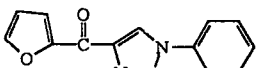
X_1, X_2, X_3 = Amino asit Yan Zincirleri.

Tablo 1. Sentezlenen Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler.

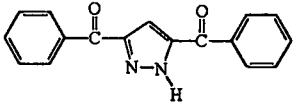
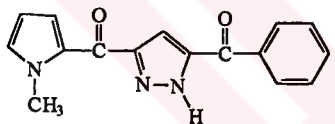
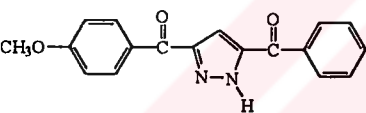
Tablo 2. 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

Tablo 2. (Devam) 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

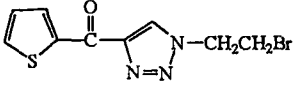
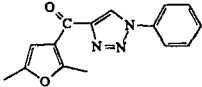
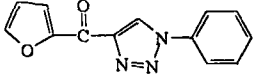
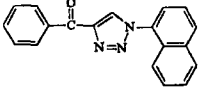
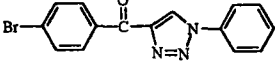
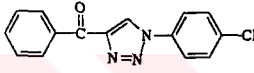
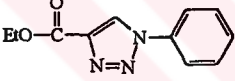
Tablo 3. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

Bu çalışmada, asidik ($-\text{COOH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$), bazik ($-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$) ve lipofilik ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$) gruplar yukarıda bahsedilen templateler üzerine değişik kombinasyonlarla bağlanmıştır. Tirosin yan zinciri *para*-substitüe fenol ile, leusin isopropyl grubu ile, arginin *para*- benzamidino grubu ile, fenil alanin ve alanin, fenil ve metil grupları ile ve glutamik asit ve aspartik asit *para*-substitüe benzoik asit ile mimiklenerek, 9 Adet piridin çekirdekli, 26 adet 1,2,3-triazol çekirdekli ve 3 adet pirazol çekirdekli peptidomimetik sentezlenmiştir.

Sentezlenen bazı 1,2,3-Triazol bileşikleri üzerinde, "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (Colorado State University)" tarafından yapılan Tüberküloz inhibisyon testlerinde oldukça umut verici sonuçlar elde edilmiştir. 4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazole bileşiğinin tüberküloza karşı %94 lük bir inhibisyon etkisi gösterdiği ve aktif olduğu gözlenmiştir. Yeni sentezlenen triazol bileşiklerinin tüberküloz inhibisyon testleri de daha sonra aynı kuruluşa yaptırılacaktır. Test sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları.

Bileşik	MIC ^a (µg/ml)	% İnhibisyon	Aktivasyon ^b
	<12.5	94	+
	>12.5	82	-
	>12.5	42	-
	>12.5	22	-
	>12.5	19	-
	>12.5	0	-
	>12.5	0	-

^a) MIC (Minimum Inhibitory Concentration) değeri, Microplate Alamar Blue Assay (MABA) kullanılarak BACTEC 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) karşısında bulunan değerdir.

^b) Tüberküloz ilaçlarında kullanılabilmeleri için gereken daha ileri testlere geçilmesi için, bu bileşiklerin minimum %90 inhibisyon göstermeleri halinde bu bileşikler adı geçen kuruluşça "aktif" olarak nitelendirilmektedir.

SYNTHESIS OF PEPTIDE MIMETICS

SUMMARY

There is a growing number of biologically active peptides which have potential for the development of new therapeutics. However, native peptides are only rarely directly usable as drugs, due to inherent limitations which include rapid proteolysis and metabolism, poor transport properties, rapid excretion by the kidneys, and low oral activity. Furthermore, peptides are often aselective in their actions owing to their flexible structure. In efforts to address these limitations, peptides are modified into mimetics with specific physical, chemical and biological characteristics. These so-called peptidomimetics are derived from peptides by partly or completely removing the amide bonds while retaining essential amino acid side chains in a defined, spatial relationship.

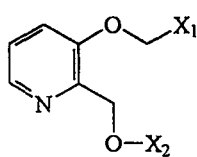
Over the years peptidomimetics have become immensely important for both organic and medicinal chemists. In the biological, chemical, and pharmaceutical areas, they offer interesting advantages over physiologically active peptides, which as active substances are crucial for the organism. Apart from increasing the effectivity and selectivity of peptides, which may decrease side effects, improving oral bioavailability and prolonging the activity by hindering enzymatic degradation within the organism are of particular importance.

The design of peptidomimetics as potential bioactive substances must take particular account of two structural factors: 1) a favorable fit (total conformation) with respect to the corresponding complementary spatial situation at the active site: if necessary the conformation can be stabilized by the introduction of elements conferring rigidity; 2) the placement of certain structural elements e.g. functional groups, polar and hydrophobic regions in defined positions so that the required interactions e.g. hydrogen bonds, electrostatic or hydrophobic interactions can occur.

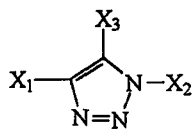
We investigated focuses on attaching some amino acid side chains in flexible positions to a central core molecule (template) which causes rigidity in such a way that the total structure is semi-rigid and thus not constrained to a local minima, as is the case with most receptor ligands designed by medicinal chemists.

In this study, pyridine (1), 1H-1,2,3-triazol (2) and pyrazole (3) structures were chosen as the rigid templates and aryl ether linkages were constructed between the templates and amino acid side chains as flexible linkages.

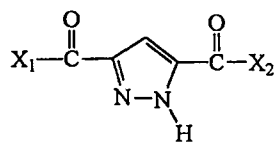
This work has been done with the goal of synthesis of new peptidomimetics. Synthesized peptidomimetics were shown in Table 1, Table 2 and Table 3.



1



2



3

X₁, X₂, X₃ = Amino acid side chains.

Table 1. Peptidomimetics With Pyridine Core.

Table 2. Peptidomimetics With 1,2,3-Triazole Core.

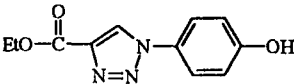
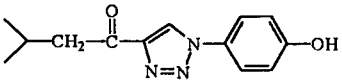
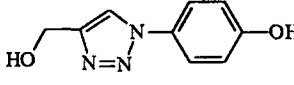
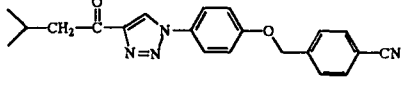
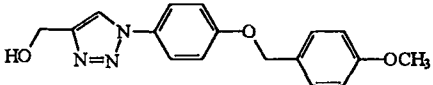
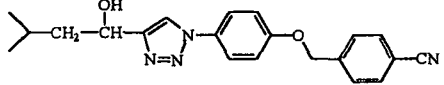
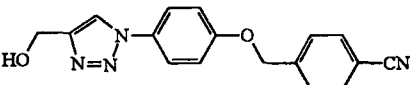
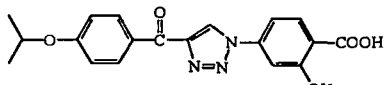
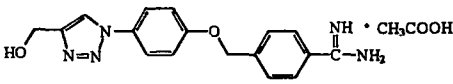
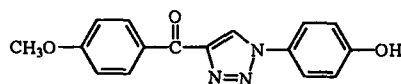
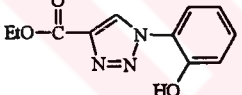
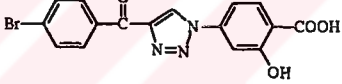
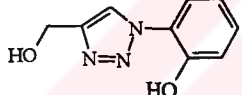
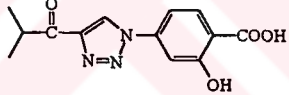
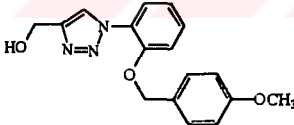
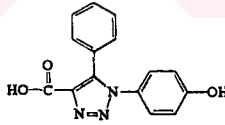
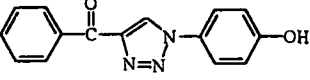
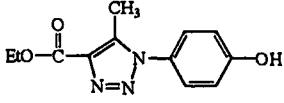
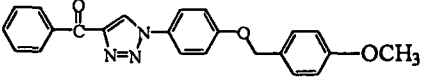
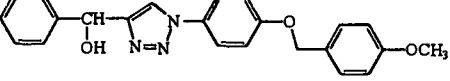
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

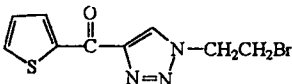
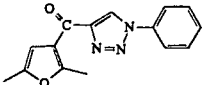
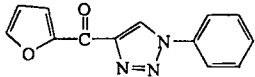
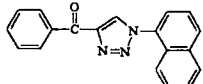
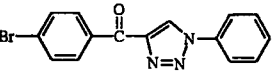
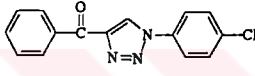
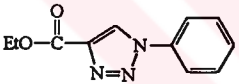
Table 2. (Cont.) Peptidomimetics With 1,2,3-Triazole Core.

Table 3. Peptidomimetics With Pyrazole Core.

In this study, acidic ($-\text{COOH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$), basic ($-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$) and lipophilic ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$) groups were attached on the 1,2,3-triazole core unit. The side chains of tyrosine mimicked by *para*-substituted phenol, leucine mimicked by isopropyl group, serine mimicked by hydroxymethyl, arginine mimicked by *para*-benzamido group, phenyl alanine and alanine mimicked by phenyl and methyl groups and glutamic acid and aspartic acid mimicked by *para*-substituted benzoic acid. 9 Pyridine templated, 26 1,2,3-triazole templated and 3 pyrazole templated peptidomimetics were synthesized.

"Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (Colorado State University)" has tested tuberculosis inhibitions of some triazole compounds and promising results were observed (Table 4). Compounds should have a minimum of 90% inhibition effect for use in drugs. Some of the new triazoles synthesized in this study were tested by the same university and very good results have been obtained. 4-(2-thiophenecarbonyl)-1-(bromoethyl)-1H-1,2,3-triazole has 94% inhibition and therefore is an active compound against tuberculosis.

Table 4. Tuberculosis Inhibition Test Results.

Bileşik	MIC ^a (µg/ml)	% İnhibisyon	Aktivasyon ^b
	<12.5	94	+
	>12.5	82	-
	>12.5	42	-
	>12.5	22	-
	>12.5	19	-
	>12.5	0	-
	>12.5	0	-

- ^a) MIC (Minimum Inhibitory Concentration) is found by using Microplate Alamar Blue Assay (MABA) in BACTEC 12B medium against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294).
- ^b) Compounds demonstrating at least 90% inhibition in the primary screen are called "active", and these compounds are tested further for use in drugs.

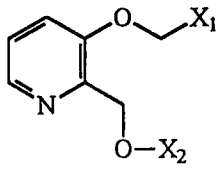
1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Çalışmanın Amacı.

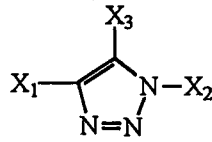
Peptidler ve proteinler organizma için birçok yönden son derece hayati önemdeki bileşiklerdir. Genellikle proteinlerin biyokatalitik fonksiyonlar ve dokularda büyük öneme sahip olmalarına karşın, peptidler organizmada hormonlar, nörotransmitterler ve nöromodülatörler olarak önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle peptidler, reseptör, enzim, enzim substratları ve mesaj molekülleri olarak farmakolojik uygulamalarda sıklıkla kullanılabilir. Ancak çoğu biyolojik fonksiyon için büyük öneme sahip olan bu peptidler, hızlı hidroliz olmaları, zayıf iletilme özellikleri, karaciğer ve böbrekler tarafından hızla atılmaları, düşük oral aktivasyonları gibi nedenler dolayısıyla dezavantajlar da göstermektedirler. Ayrıca çok değişken konformasyonlarda bulunabilmeleri, bu peptidlerin çok çeşitli reseptörlerle etkileşebilmesine, bunun sonucunda da belli bir hedefteki etkinin gücünün azalmasına yani etki alanında seçici davranamamasına neden olmaktadır. İlaç olarak kullanımlarında karşılaşılan bütün bu sınırlamalar dolayısıyla peptidler, spesifik fiziksel, kimyasal ve biyolojik karakteristikleri olan peptid mimetiklerine modifiye edilirler. Peptidomimetikler olarak da isimlendirilen bu moleküllerin yapılarında, amid bağları kısmen veya tamamen yeni bağlantılarla yer değiştirmekte, fakat peptidlerdeki aktif amino asit yan zincirleri korunmaktadır. Özellikle son yıllarda peptid mimetikleri konusunda yapılmış çok önemli ve ilginç çalışmaların sayısı hızla artmaktadır [1-10].

Bu çalışmada yeni peptidomimetiklerin sentezleri planlanmıştır ve çok aşamalı reaksiyonlar kullanılarak orijinal organik moleküllerin sentezleri hedeflenmiştir.

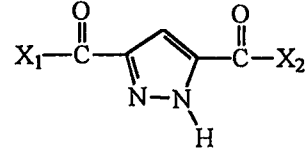
Üç farklı merkezi iskelet yapı seçilerek, bunlardan türeyen çeşitli peptidomimetiklerin sentezi hedeflenmiştir. Bunlar piridin (1), 1,2,3-triazol (2) ve pirazol (3) yapıları içeren peptid mimetikleridir.



1



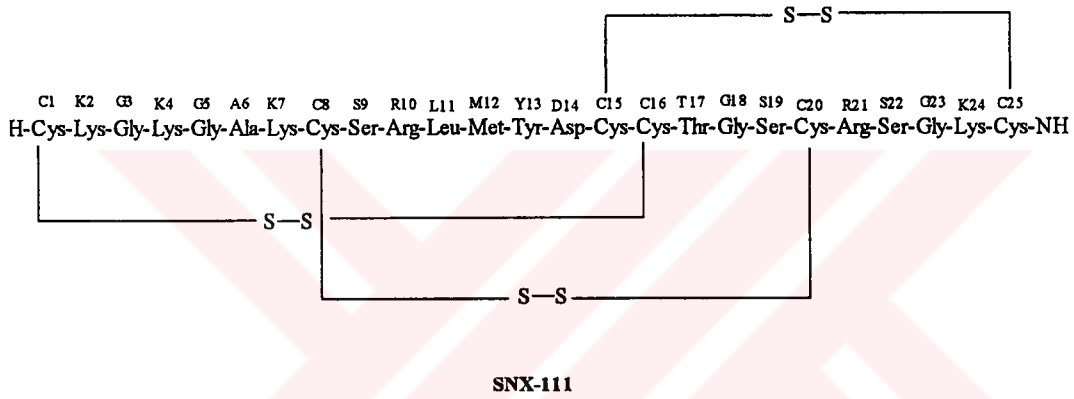
2



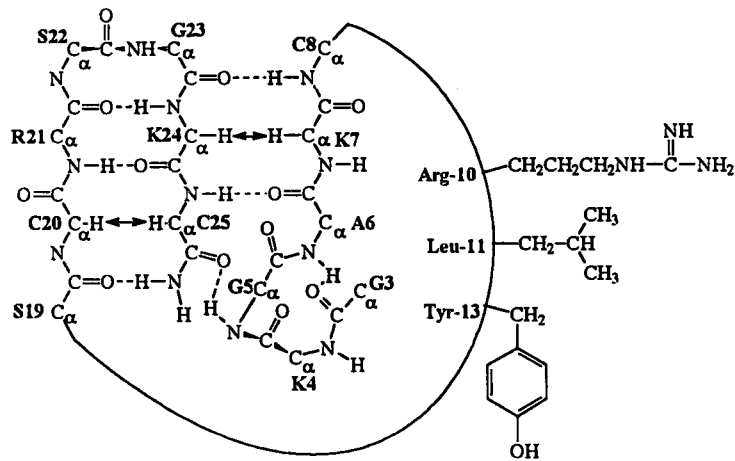
3

X_1, X_2, X_3 = Amino asit Yan Zincirleri.

Bunlardan piridin yapısı (1), yüksek bir analjezik tedavi potansiyeline sahip olan ve literatürde SNX-111 olarak isimlendirilen (omega-conotoxin MVIIA) (4a,4b) bir peptidin mimetiğinin hazırlanmasında "template" olarak planlanmıştır.



4a



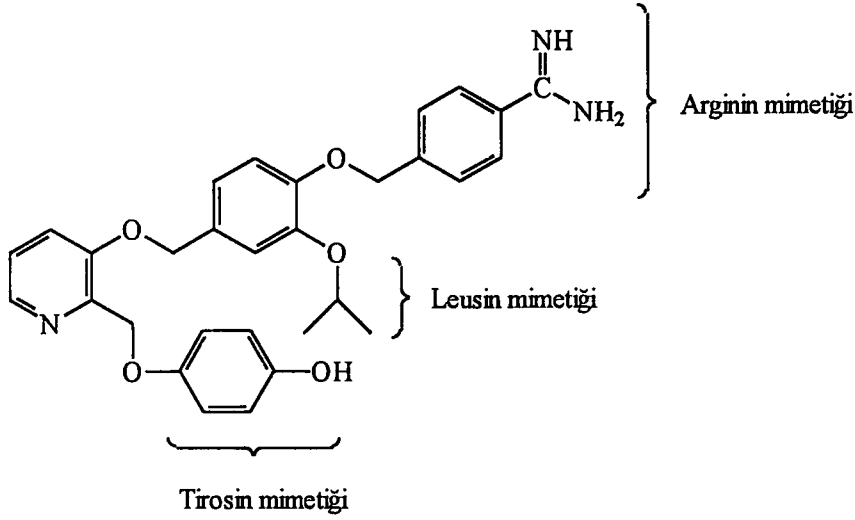
SNX-111

4b

Literatürde değişik kaynaklarda SNX-111 molekülünün yapısı **4a** formülasyonu ile [11] veya **4b** formülasyonu ile [12] gösterilmektedir. **4b** gösterimindeki S19-C25 ve G3-C8 ünitelerinin oluşturduğu antiparalel üçlü (triple) β -sheet yapısı, geri kalan ve çalışmamızda mimiklemeyi hedeflediğimiz Arg10, Leu11 ve Tyr13 amino asit ünitelerini de içeren S9-G18 zincirine bir template olarak hizmet etmektedir, yani S9-G18 ünitesinin üç boyutlu yerleşimini belirleyen bir template'dir. S19-C25 ve G3-C8 ünitelerinin üç boyutlu yerleşimi tam olarak aydınlatılmış fakat S9-G18 kısmının primer yapısı bilinmesine karşın sekonder yapısı tam olarak aydınlatılmamıştır [12].

SNX-111 molekülü, Filipinler civarında yaşayan ve zehiriyle balık avlayan bir cins deniz salyangozunun zehirinin incelenmesi sonucunda bu zehirin içerdiği peptidler örnek alınarak hazırlanmış sentetik bir peptiddir [13-16]. Bu molekülün sinir sistemindeki iyon kanallarına bağlanarak ağrı kesici etkinlik gösterdiği ve bu aktivasyonda Lys-2, Arg-10, Leu-11, Tyr-13, Arg-21 amino asitlerinin doğrudan rol oynadığı anlaşılmıştır [17]. Çalışmamızda bu 5 aktif ucun birbirine yakın olan Arg-10, Leu-11, Tyr-13 amino asitlerinin mimiklenmesi planlanmıştır. Bu üç cins amino asidin yan zincirleri SNX-111 molekülünde ancak kısıtlı bir hacim içinde flexibel ve bunun sonucunda da sadece belli konformasyonlarda bulunma olasılığına sahiptirler. Uygun reseptörle etkileşecek (ağrıyı kesecek) en uygun konformasyon da bu olasılıklar içindedir. Arg-10, Leu-11, Tyr-13 amino asit yan zincirlerinin merkezi bir piridin yapısına, olası bu konformasyon ihtimallerini sağlayacak şekilde kısmi rijit bir şekilde yerleştirilmesi hedeflenmiştir. Böylece elde edilecek molekülün analjezik etkisinin SNX-111 molekülünün gösterdiği yüksek analjezik etkiyi taklit etmesi umulmaktadır. Diğer taraftan, sentezlenecek bu molekülün (5) yapısının nonpeptidik olması nedeniyle, peptidlerin biyolojik aktivasyonlardaki dezavantajlarını, avantaja çevirmesi umulmaktadır.

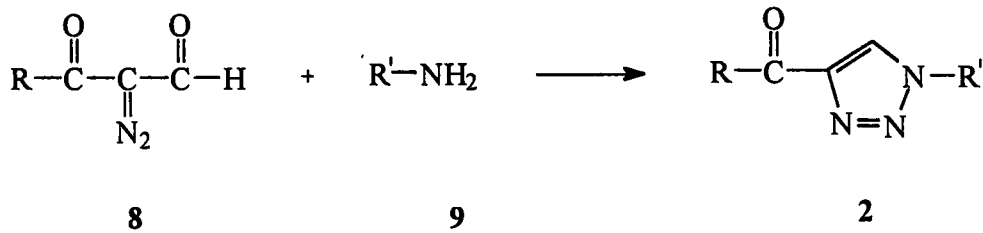
SNX-111 peptidinin mimetiğinin hazırlanması için seçilen 2,3-disüstitüe piridin yapısının iskelet olarak seçilme nedeni, SNX-111 molekülünde ağrı kesici olarak aktivasyonu doğrudan sağlayan üç cins aminoasit yan gruplarının konformasyonunun seçilen bu molekülde de sağlanabileceği, yani uzaydaki üç boyutlu yerleşimlerinin benzer olacağıdır. Ayrıca piridin molekülünün birçok doğal ve sentetik biyolojik yapıda bulunması [18-21] da, piridin yapısının seçilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.



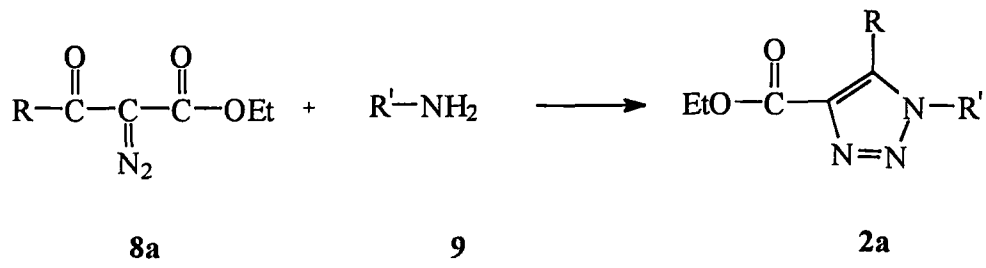
5

Diğer taraftan, daha önce sentezlenen bazı 1,2,3-triazol bileşikleri (2) [22] üzerinde yapılan tüberküloz inhibisyon testlerinde oldukça umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu triazol bileşikleri de "template" olarak kullanılmıştır. Çünkü tüberküloza karşı olası etkinliklerinin yanı sıra yapıda biyolojik aktif uçları taşıyacak etkin reaksiyon merkezleri de bulunmaktadır.

1,4-Disüstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi (Şekil 1.1) için gerekli çıkış bileşikleri olan orijinal α -diazö- β -oksoaldehitler (8), uygun diazometil ketonların (6) Vilsmeier formilasyon reaktifıyla (7) reaksiyonu ile [24], 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi (Şekil 1.2) için gereken α -diazö- β -oksoesterler (8a) ise β -oksoesterlere tosilazid ile diazo transferi yoluyla sentez edilmişlerdir.

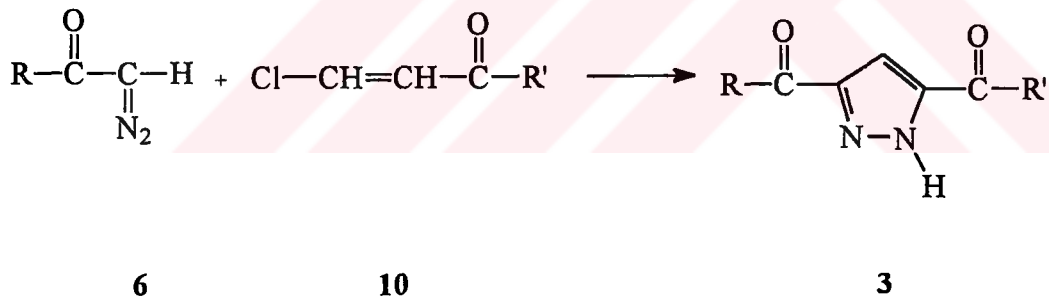


Şekil 1.1. 1,4-Disüstitüe-1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi.



Şekil 1.2. 1,4,5-Trisüstitüe-1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi

Üçüncü bir template modeli olarak da, pirazol yapılarının sentezi planlanmıştır. Diazometil ketonlar (6) ile β-açıl vinil klorürlerin reaksiyonu sonucunda, pirazol iskeleti sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.3). Peptid mimetiği olarak pirazol iskeletinin kullanımındaki avantajlar, daha önce de açıklandığı gibi, pirazol molekülünün biyolojik aktif yapılarda sıklıkla bulunması [25-30] ve 1,3,5-konumlarında süstitüsyonlara olanak verebilen rijid bir peptid mimetiği iskeleti sağlayabilecek olmasıdır.



Şekil 1.3. Pirazol Türevleri Sentezi.

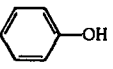
2. TEORİK KISIM

2.1. Aminoasitler, Peptitler ve Proteinler

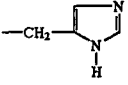
Peptidler ve proteinler organizma için birçok yönden son derece hayati öneme sahip bileşiklerdir. Genellikle proteinler biyokatalitik fonksiyonlar ve dokular için önemliyken, peptidler organizmada hormonlar, nörotransmitterler ve nöromodulatorler olarak önemli bir rol oynarlar.

Tablo 2.1 de doğal peptidlerde bulunan aminoasitler verilmiştir.

Tablo 2.1. Proteinlerde Bulunan L-Amino asitler.

R		
—H Glycine (Gly) (G)	$\text{—CHCH}_2\text{CH}_3$ CH_3 Isoleucine (Ile) (I)	$\text{—H}_2\text{C}$  Tryptophan (Trp) (W)
—CH_3 Alanine (Ala) (A)	—CH_2  Phenylalanine (Phe) (F)	HO—C(=O)—CH—CH_2 HN—CH_2 Proline(Pro) (P)
$\text{—CH(CH}_3)_2$ Valine (Val) (V)	$\text{—CH}_2\text{CONH}_2$ Asparagine (Asn) (N)	$\text{—CH}_2\text{OH}$ Serine (Ser) (S)
—CH_2  Tyrosine (Tyr) (Y)	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ Methionine (Met) (M)	HO—C(=O)—CH—CH_2 HN—CH_2 CH—OH Hydroxyproline (Hyp)

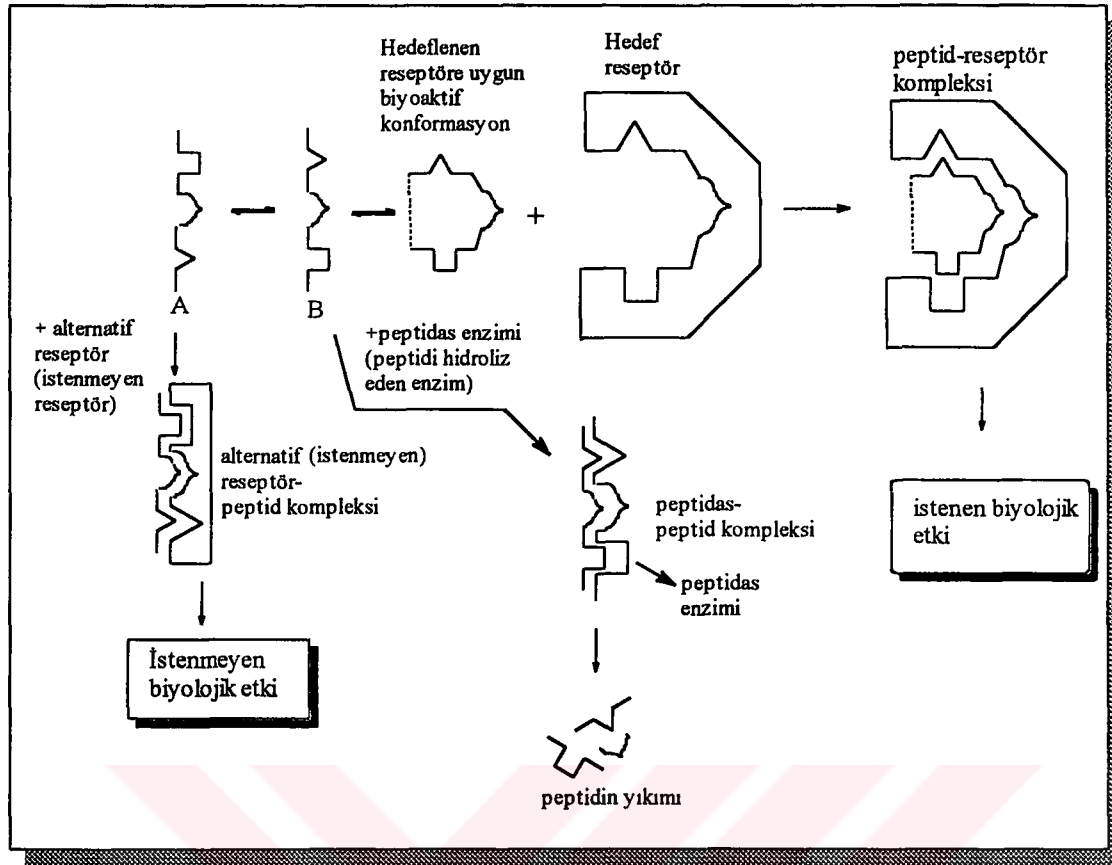
Tablo 2.1. (Devam) Proteinlerde Bulunan L-Amino asitler.

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ Lysine (Lys) (K)	$\text{—CH}_2\text{SH}$ Cysteine (Cys) (C)	$\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ Apartic Acid (Asp) (D)
$\text{—CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ Leucine (Leu) (L)	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ Glutamine (Gln) (Q)	$\begin{array}{c} \text{—CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Threonine (Thr) (T)
 Histidine (His) (H)	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH—C—NH}_2 \end{array}$ Arginine (Arg) (R)	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—S} \\ \\ \text{—CH}_2\text{—S} \end{array}$ Cystine (Cys-Cys)
$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ Glutamic Acid (Glu) (E)		

2.2. Peptidlerin İlaç Olarak Kullanımları [1].

Son 30 yılda biyolojik olarak aktif birçok peptid bulunmuş ve karakterize edilmiştir. Somatostatin, substance P, cholecystokinin, endorphin, enkephalin, angiotensin II ve endothelin, bunlara örnektir. Bu neurotransmitterlar, neuromodülatörler ve hormonlar, reseptörlere bağlanarak, hücre-hücre etkileşimleri, bağışıklık sistemi, sindirim, solunum, ağrıya hassasiyet ve elektrolit seviyeleri gibi bir seri hayati fonksiyonu etkiler. Bu sebeplerden ötürü, peptidler medikal uygulamalar için oldukça ilginç bileşiklerdir.

Çok sayıda peptid ve modifiye peptid, ilaçlarda kullanılmakta ve gelecek yıllarda da artan ölçülerde kullanılacağı tahmin edilmektedir. Ancak peptidlerin ilaç olarak kullanımlarında bazı sınırlayıcı durumlar mevcuttur. Bunlar; a) Gastrointestinal bölgede ve serumda düşük metabolik stabilite.



Şekil 2.1. Peptid-Reseptör İlişkisi.

b) Yüksek molekül ağırlıkları veya spesifik taşıyım sistemlerinin yokluğu nedeniyle zayıf oral emilim. c) Karaciğer ve böbreklerden hızlı atılım. d) Konformasyonel olarak esnek peptidlerin çeşitli hedef dışı reseptörlerle de etkileşebilmeleri sonucu (istenmeyen yan etkiler) esas istenen peptid-reseptör etkisinin azalması (Şekil 2.1).

Bu nedenlerle peptid prototiplerinden daha iyi farmakolojik özellikler gösterebilecek peptidomimetiklerin geliştirilmesi için son yıllarda yoğun çalışmalar sürmektedir.

Bir peptidomimetik, ligand olarak, bir peptidin biyolojik etkisini istenen reseptör seviyesinde peptide göre daha büyük bir etkinlikle taklit edebilecek veya bloklayabilecek bir bileşiktir.

2.3. Peptidomimetiklerin Keşfi ve Gelişimi [1].

Bir peptidomimetğin farmakolojik kullanımı için, peptidlerde yetersiz bulunan şu özelliklerin olması istenir. a) Metabolik kararlılık. b) Yüksek reseptör ilgisi ve seçiciliği. d) En az yan etki.

Peptid mimetiklerinin hazırlanmasında hedef, bir peptidin özellikle aktif kısımlarını orijinal peptidteki konformasyon olasılıklarına yakın bir şekilde taklit etmektir. Literatürde bu konuda yapılmış çok çeşitli çalışmalara rastlanılmaktadır. Bu çalışmaların hepsinde benzer-ortak kabullar mevcuttur. Bunlar şöyle özetlenebilir: I) Uygun bir merkezi yapı (template) seçimi. i) Template genellikle rijit olmalıdır ve orijinal peptidteki konformasyonel yönlenmeleri sağlayabilmesi için belli yerlerinde istenen organik reaksiyonları kolaylıkla vermeye müsait gruplar olmalıdır. ii) Template, vücudun reddetmeyeceği, bilakis kolaylıkla kabul edebileceği türden (genellikle heterosiklik yapılar) olmalıdır. II) Template ile aktif amino asit yan zincirlerini bağlayacak ara bağlantıların seçimi: Bu bağlantıların flexibiliteleri, doğal olarak, hem kimyasal yapıları, hem de boyları ile ilgilidir. Bu nedenle gerçek peptidteki konformasyon ihtimallerini sağlayabilecek şekilde dikkatle seçilirler. III) Aktif uçlar: Gerçek peptidde SAR (Structure-Activity Relationship) tekniği ile tesbit edilmiş olan aktif amino asit yan zincirlerinin tamamı veya yan zincirin de bir kısmı olarak, ana bağlantıya kolaylıkla ilave edilebilmelidir.

Böyle bir yapının geliştirilmesindeki ilk adım, moleküler modelleme programlarının da kullanımıyla optimize edilebilecek öncü bir yapının tesbitidir. Peptid-reseptör kompleksinin üç boyutlu yapısı hakkındaki veriler, organizmadaki etkileşimler hakkında son derece faydalı bilgiler verebilecektir. Ancak günümüzde reseptörlerin karakterizasyonunda önemli gelişmeler olmasına rağmen, reseptörlerin ve peptid-reseptör komplekslerinin tam olarak yapısal aydınlatılmasında henüz yetersiz kalınmaktadır. Reseptörlerin ve dolayısıyla komplekslerinin üç boyutlu yapılarının aydınlatılmasıyla, mevcut ve yetersiz etkinlikteki bir peptidin çok daha basit kimyasal yapılara sahip olan etkin peptidomimetik analoglarının doğrudan kullanımı kolaylıkla mümkün olabilecektir.

Genellikle peptidlerin 4-8 tane aminoasit birimi içeren bölümüne ait aminoasit yan zincirleri reseptörlerle ligand oluşturulmasında görev almaktadırlar (aktif uçlar). Peptid molekülünün geri kalan kısmı ise bu farmakorların spesifik bir yönlenmeyle yerleşimini sağlar, yani bir ifade ile "template (sabitleştirici)" görevi üstlenirler. Proteaz enzimi "sabitleştirici" olarak görev yapan bu peptid kısmını parçalayabileceği için (Şekil 2.1) başlangıçtaki yapının konformasyonu bozulacak ve biyolojik aktivasyonu değişecektir. Oysa peptidomimetiklerde seçilen sabitleştirici

yapı (template) peptidik olmadığı (veya modifiye bir peptidik yapı olduğu) için proteaza karşı direnç artmaktadır.

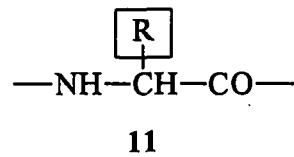
Bir peptidomimetikte template'in seçilmesinden sonra yapılacak iş, hayati amino asitlerin bu template'e bağlanmasıdır. Bu nedenle daha önceden mimiklenecek peptidin istenen reseptörle etkileşen aktif amino asit yan zincirlerinin tesbit edilmiş olması gerekmektedir. Bunun için ana peptidteki sırayı ve stereokimyayı izleyen daha kısa zincirli peptid analogları sentezlenir. Daha sonra rijid konformasyonlardaki bu parçaların istenen reseptöre olan aktivasyonlarının ayrı ayrı ölçümüyle, en aktif yapı / yapılar tesbit edilir (SAR (Structure-Activity Relationship) tekniği).

2.4. Peptidomimetiklerde Yapısal İhtimaller [2].

Peptidomimetiklerin yapılarının, mimiklenmeye çalışıldığı peptidlere göre çok geniş bir yelpazede değişiklik gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu farklılıkların, peptid yapısındaki ufak değişikliklerden, köklü modifikasyonlara doğru çeşitlilik gösterebileceği tesbit edilmiştir. Aşağıda peptidomimetikler için çeşitli yapısal değişiklikler özetlenmiştir.

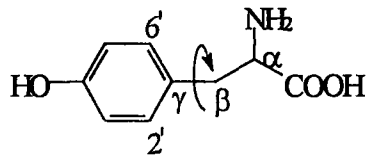
2.4.1. Aminoasit Yan Zincirinde Modifikasyonlar.

Aminoasit yan zincirinin modifikasyonunda mümkün olan bir strateji, yan zincirin doğal veya doğal olmayan bir grupla değiştirilmesidir (Şekil 2.2).

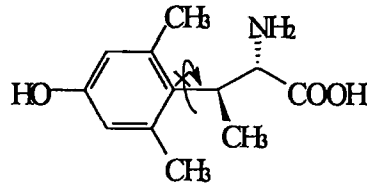


Şekil 2.2. Aminoasit Yan Zinciri.

Bu tür bir modifikasyona örnek olarak, tirozin (12a) yan zincirinin 2'-, 6'- ve β -pozisyonlarına metil gruplarının ilave edilmesiyle gerçekleştirilen modifikasyon sonucu, $\text{C}^\beta\text{—C}^\gamma$ bağındaki serbest dönmenin engellenerek biyoaktif konformasyonun (12b) oluşmasının sağlanması verilebilir (Şekil 2.3).



12a



12b

Şekil 2.3. Aminoasit Yan Zincirinde Modifikasyon.

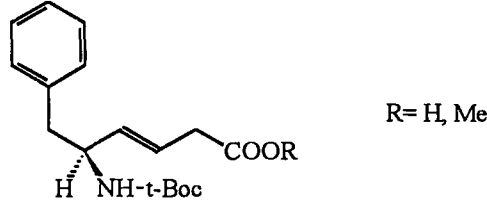
2.4.2. Peptid Zincirindeki Modifikasyonlar.

Peptid zincirindeki modifikasyonlar, genel olarak peptid zincirindeki ünitelerin izosterik veya izoelektronik yapılarla yer değiştirmesini veya ilave yapılar eklenmesini içeren bir konudur. En çok kullanılan modifikasyonlar Tablo 2.2' de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Peptid zincirinde sıklıkla gerçekleştirilen modifikasyonlar.

Her ünitenin değiştirilmesi	Peptid zincirinin uzatılması	Amid bağının değiştirilmesi
$\text{—NH—} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{CH} \end{array} \text{—CO—}$	$\text{—NH—} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{X—CH—CO—} \end{array}$	—CO—NH—
$\begin{array}{ccc} \text{—O—} & \text{—N—} & \text{—CS—} \\ \text{—S—} & \text{—C—alkil—} & \text{—CH}_2\text{—} \\ \text{—(CO)—CH}_2\text{—} & \text{—BH}^{\ominus}\text{—} & \text{—SO}_n\text{—} \\ & & n=1,2 \\ & & \text{—P=O(OH)—} \\ & & \text{—B(OH)—} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{—O—} \\ \text{—NH—} \\ \text{—CH}_2\text{—} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{—NH—CO—} \\ \text{—CH(OH)—CH}_2\text{—} \\ \text{—CH=CH—} \\ \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—} \\ \text{—P=O(OH)—CH}_2\text{—} \end{array}$

Li ve grubunun yaptığı bir çalışmada [3], vinil grubu peptid köprüsü yerine kullanılmış ve Phe-Gly mimetikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.4).



13

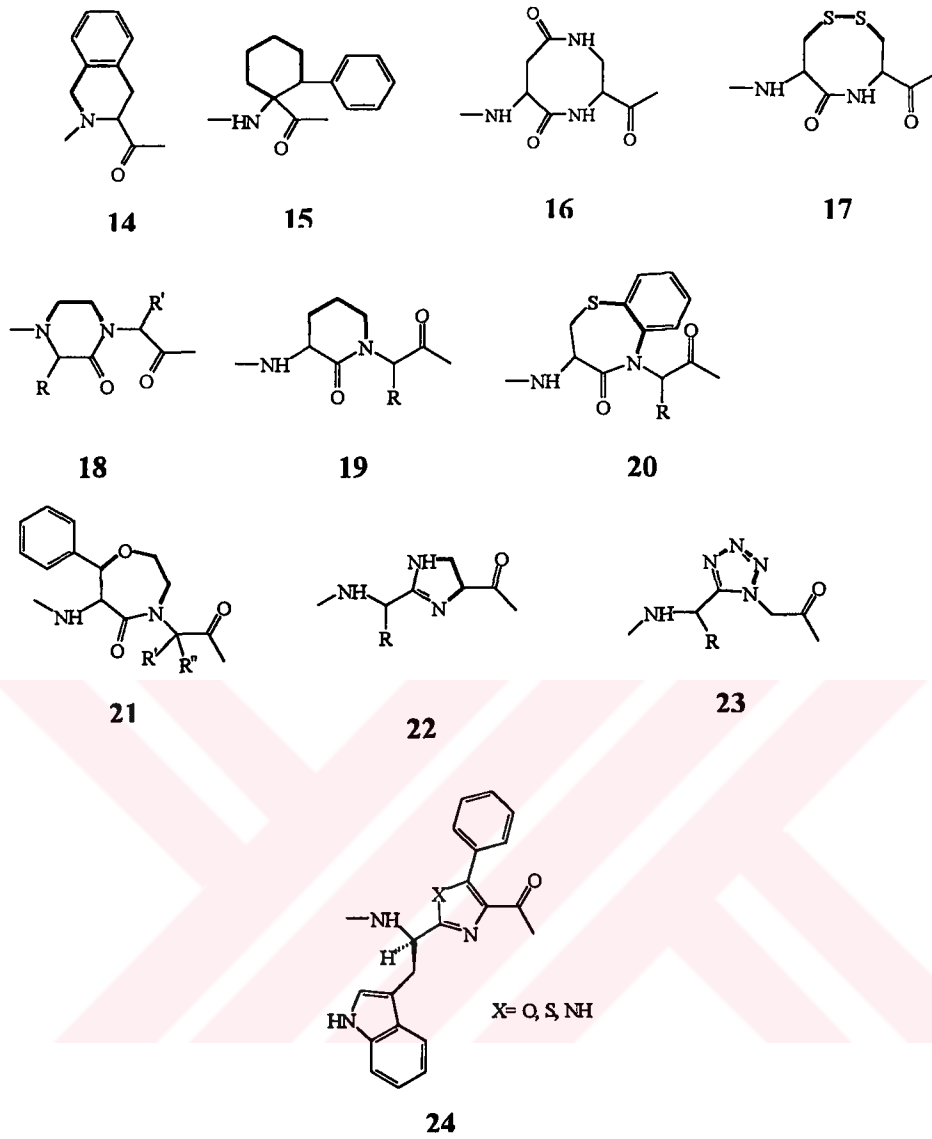
Şekil 2.4. Peptid Köprüsünün Vinil Grubu İle Modifiye Edildiği Bir Örnek.

2.4.3. Konformasyonu Kararlı Kılan Halka Yapıları.

Peptidin konformasyonu, molekülün farklı kısımlarının çeşitli uzunluklardaki köprülerle bağlanmasıyla kararlı hale getirilebilir. Bu modifikasyonla, molekül daha rijid bir hale getirilebilir.

Köprü yapısı, ya tek bir aminoasit birimiyle (14 ve 15) veya birkaç aminoasit ünitesiyle gerçekleştirilebilir. Köprüler çeşitli kısımlarda ve çeşitli zincir bölgelerinde yapılabilir. Köprü iki yan zincir arasında (16 ve 17 yapıları), iki peptid zinciri ünitesi arasında (18) veya bir yan zincir ve bir peptid zinciri ünitesi arasında (19-21) gerçekleştirilebilir. Bunlara ilave olarak, peptid bağı tamamen veya kısmen halkaya dahil edilebilir (22-23) (Şekli 2.5).

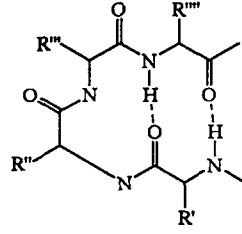
Peptid bağlarının da yapıda bulunduğu mimetiklere örnek olarak peptid azoller de (24) örnek teşkil ederler. Bu konuda literatürde son zamanlarda yapılmış çalışmalara rastlamak mümkündür.



Şekil 2.5. Konformasyon-Stabilizasyon Halkaları İçeren Peptidomimetikler.

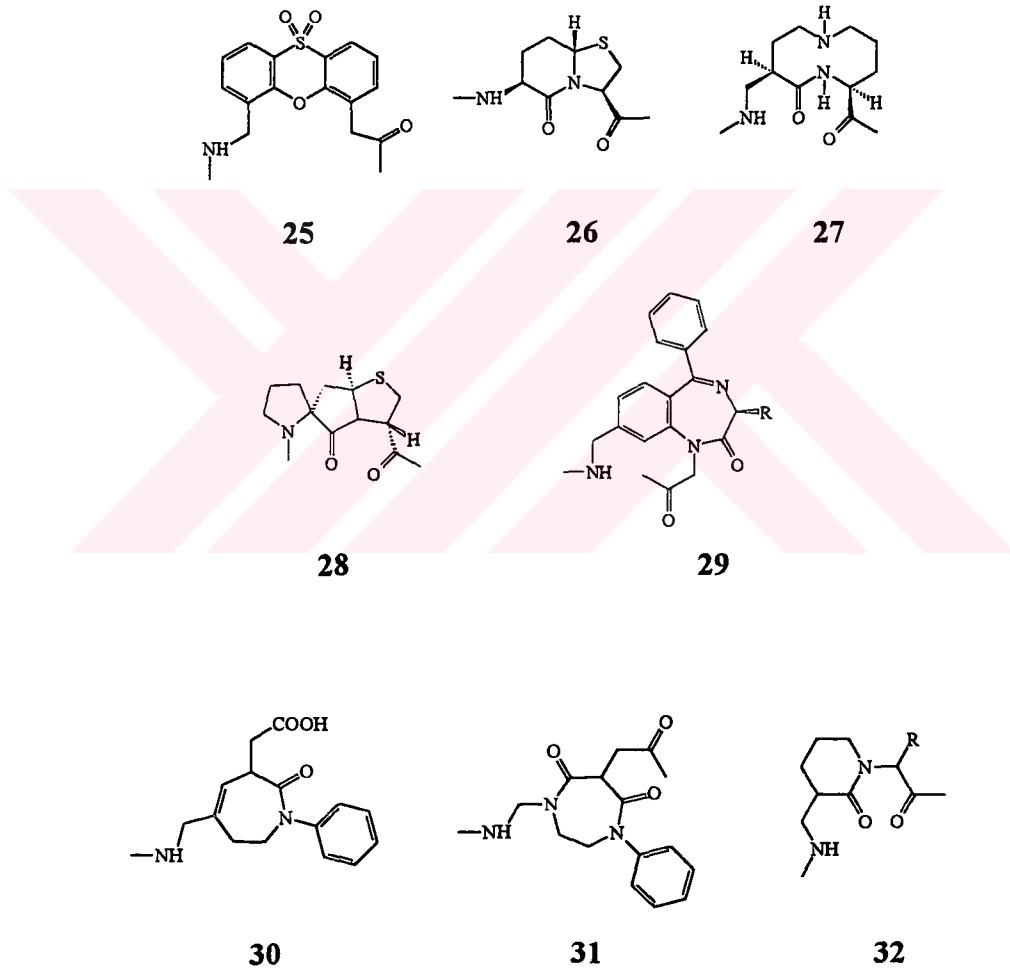
2.4.4. Sekonder Yapıların (β -Turn, γ -Turn, α -Helix) Oluşturulması ve Stabilizasyonu.

Peptidlerin sekonder yapılarının mimetizm ile oluşturulması, ilaç araştırmaları için çok önemli bir gelişmedir. α -Helix ve β -sheet yapılarına ilave olarak "turn"lar ve "loop"lar, peptidler ve proteinler için geçerli sekonder yapı kavramlarıdır. En önemli yapılardan biri olan β -Turn, dört aminoasit yapısının, ilk aminoasidin karbonil grubu ile, dördüncü aminoasidin NH grubu arasındaki hidrojen bağıyla stabilizasyonu ile oluşur (Şekil 2.6). İkinci bir hidrojen bağı β -Turn yapısını ilave olarak kararlı kılabilir.



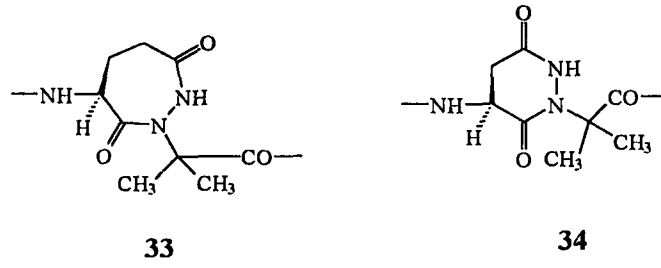
Şekil 2.6. Tipik Bir β -Turn Yapısı.

Bir γ -Turn, benzer bir yaklaşımla üç aminoasitten oluşur. Literatürde bulunabilecek birçok örnekten görülebileceği gibi, yapısal motiflerde peptid zincirleri kullanıldığı gibi, non-peptidik yapılar da kullanılmaktadır (25-32) (Şekil 2.7).



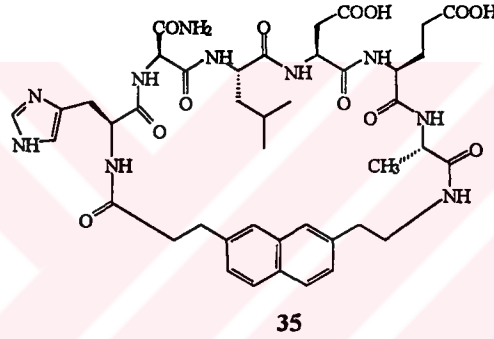
Şekil 2.7. Karakteristik β -Turn (25-29) ve γ -Turn (30-32) Mimetikler.

Son zamanlardaki bir çalışmada siklik hidrazid tipi α -Helix templateleri (33-34) tanımlanmıştır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. α -Helix Templateleri.

Birçok proteinin sekonder yapısında bulunan Ω -looplar, yeni bir peptid mimetği olarak literatürde bulunmaktadır. Ω -loop yapıları, bir peptid zincirinde 6-16 ünite aminoasit içeren büyük ve konformasyonel olarak stabil halkalardır. 35 yapısı, bağışıklık proseslerinde etkili olan ve çok sayıda aminoasitten oluşan interleukin-1 α yapısındaki 41-48 aminoasitlerini taklit etmektedir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Ω -Loop Yapısı.

2.4.5. Scaffold Peptidomimetikler.

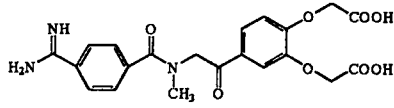
Scaffold mimetikler, orijinal peptidteki biyolojik etkinliği gösteren aktif yan zincirlerin tamamen doğal olmayan bir iskelete bağlanmasıyla oluşturulan peptid mimetikleridir. Peptidlerin önemli bir problemi olan oral yolla kısıtlı biyolojik kullanımları durumlarında bu tip bileşikler geliştirilmiş özellikleriyle önem kazanmaktadırlar. Şekil 2.10' da bazı önemli scaffold mimetikler gösterilmektedir.

36 Bileşiği, fibrinojendeki Arg-Gly-Asp (RGD) kısmının (37) mimetğidir. Fibrinojen, kuvvetli bir adhezyon reseptör (GpIIb/IIIa) antagonistidir (Trombosit agregasyonunu önler). 36 yapısı aktivasyon için hayati öneme sahip olan uç grupları (amidin ve karboksil süstitüentleri) doğru pozisyonda taşır.

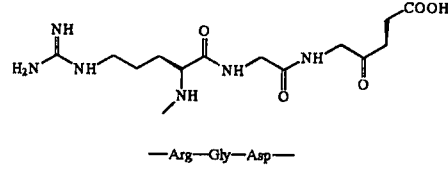
36 yapısının hala peptidik özellik göstermesine karşın, 38 yapısı, steroid iskeletin uygun grupları taşıdığı 39 yapısının tipik bir scaffold mimetğidir.

β -D-Glukoz yapısı, somatostatin reseptörüne bağlanmada iş gören siklik hekzapeptidin (41) taklidi için 40 yapısının iskeletini oluşturur.

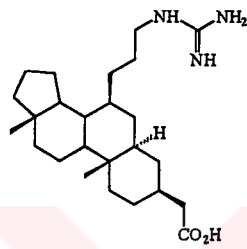
42 bileşiği, tripeptid threotropin salgılanma hormonu (TRH) (43)' nun etkili bir analogudur.



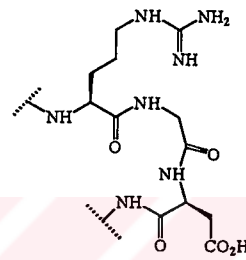
36



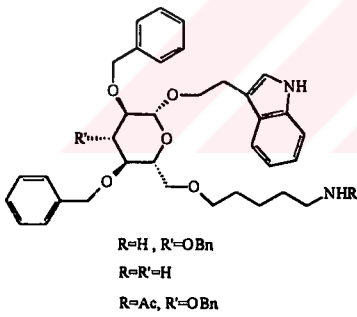
37



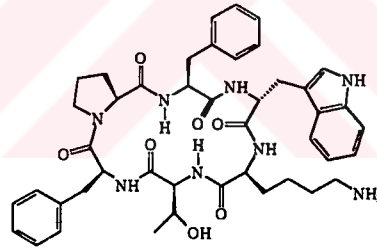
38



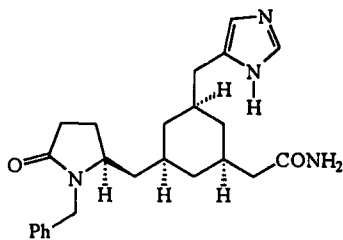
39



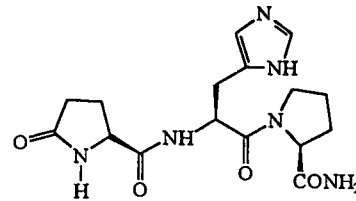
40



41



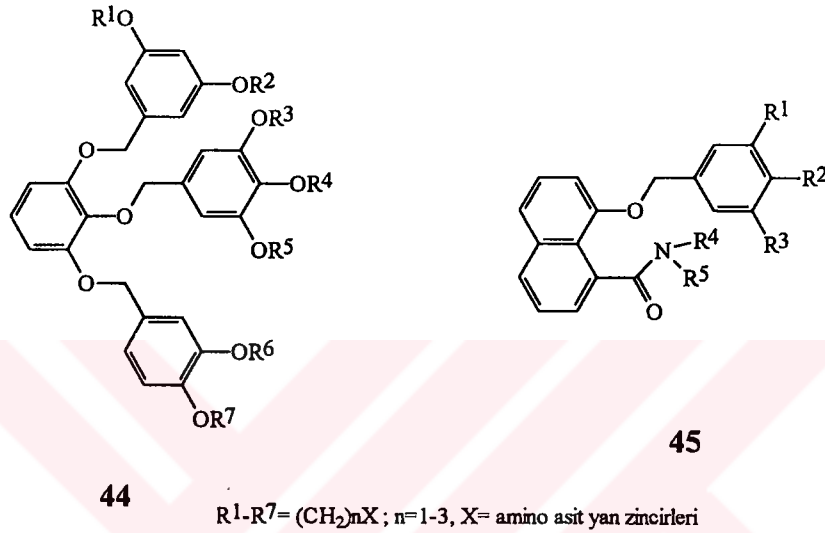
42



43

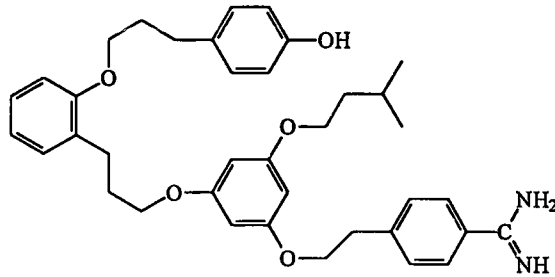
Şekil 2.10. Karakteristik Scaffold Mimetikler ve Orijinal Peptidler.

Allen ve çalışma grubunun 1997 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada [4] 1,2,3-tribenziloksi benzen yapısı (44) template+linkage olarak seçilmiş ve bu yapı "dendroid" olarak tanımlanmıştır. Oluşturulan bu dendroid yapısı aktif uçların bağlanabileceği çok sayıda aktif merkez içerdiği için hedeflenen herhangi bir mimetğin oluşturulabilmesinde avantaj gösterir. Yine aynı çalışma grubu, benzeri bir yaklaşımla 1,8-naftalen türevleri de sentezlemiştir (45) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Dendroid Peptid Mimetikleri.

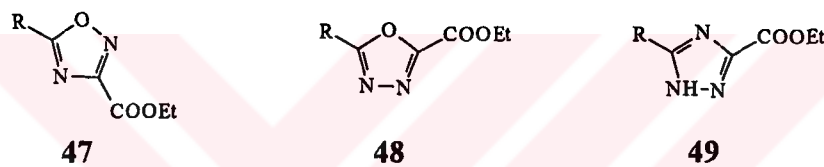
Horwell ve grubunun 1998 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada [5], bu tezin de amaçlarından birisi olan SNX-111 molekülünün mimetğini oluşturabilmek için çekirdek ünite olarak kullanılan piridin molekülü yerine, benzer bir yaklaşımla benzen çekirdeği kullanılmıştır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. SNX-111 Peptidinin Bir Mimetği.

Bu çalışmada arginin yan zinciri benzamidino grubuyla, tirosin para-süstitüe fenol yapısıyla ve leusin ise izopentil grubuyla mimiklenmiştir. Orijinal peptitdeki (SNX-111) iskelet yapısı, Protein Data Bank [31] dan alınan verilerden türetilerek dendroid yapı planlanmıştır. Bu moleküldeki (46) her amino asit yan zinciri, flexible -CH₂- ve -O- gruplarıyla rijit bir molekül olan benzen çekirdeğine bağlanmış, böylece bu esnek yapıların istenen reseptördeki hedefleri birbirlerinden bağımsız olarak bulmalarına olanak sağlanmıştır.

Şekil 2.13' de de bazı heterosiklik yapıların template olarak planlandığı bir çalışmada sentezlenen peptidomimetik bileşikler gösterilmektedir [6]. Susanna ve grubunun 1995 yılında gerçekleştirdiği bu çalışmada bileşikler, amino asit-glisin mimetikleri olarak tasarlanmış ve çekirdek olarak 1,2,4-oksadiazol (47), 1,3,4-oksadiazol (48) ve 1,2,4-triazol (49) heterosiklik halka sistemleri kullanılmıştır.

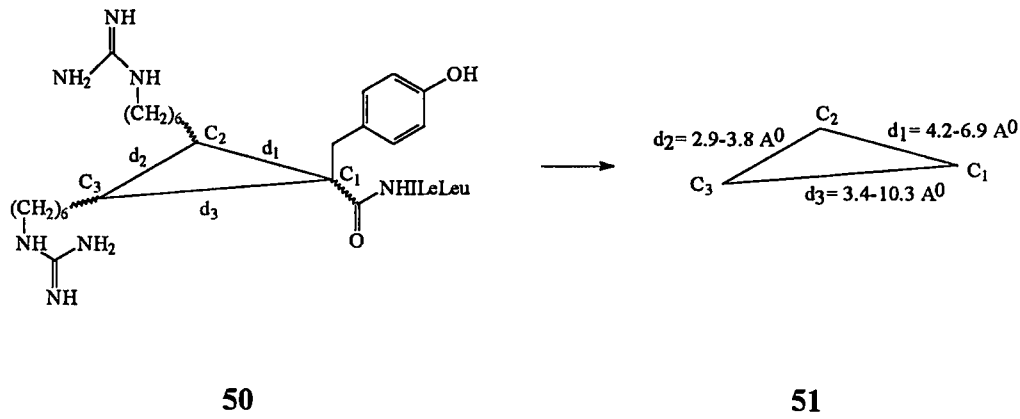


R= Amino asit yan zincirleri.

Şekil 2.13. Bazı Heterosiklik üniteler içeren Peptidomimetikler.

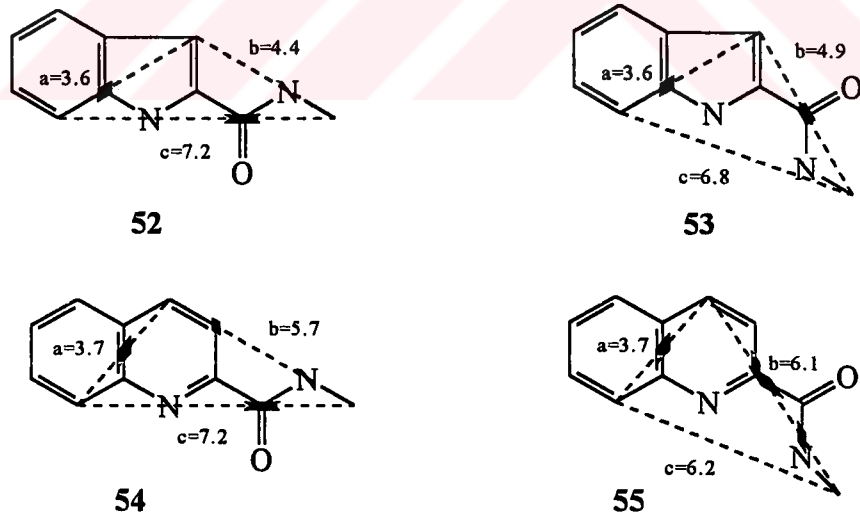
Hong ve grubunun bir çalışmasında [7,8], merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev yapan ve 13 adet amino asit ünitesinden oluşan bir peptid olan Neurotensin (GluLeuTyrGluAsn Lys ProArgArgProTyrIleLeu) (NT) 'in, kendisinden daha etkili mimikleri sentezlenmiştir. Yapılan SAR (Structure-Activity Releationship) çalışmalarıyla NT peptidinde esas etkin olan kısmın 8-13 amino asit ünitesinin olduğu bulunmuştur [8]. Bu ünitenin peptid zinciri üzerindeki yerleşimi X-ışınları analiziyle incelendiğinde 8-13 aminoasit ünitesinin 50 yapısında görüldüğü

gibi bir üçgen yapısı üzerine yerleştigi anlaşılmıştır. Bu grubun çalışmasındaki yaklaşım, bu aktif uçların, seçilecek templatelerde de aynı veya benzer bir üçgen yapı üzerine bağlanmasıdır (Şekil 2.14).



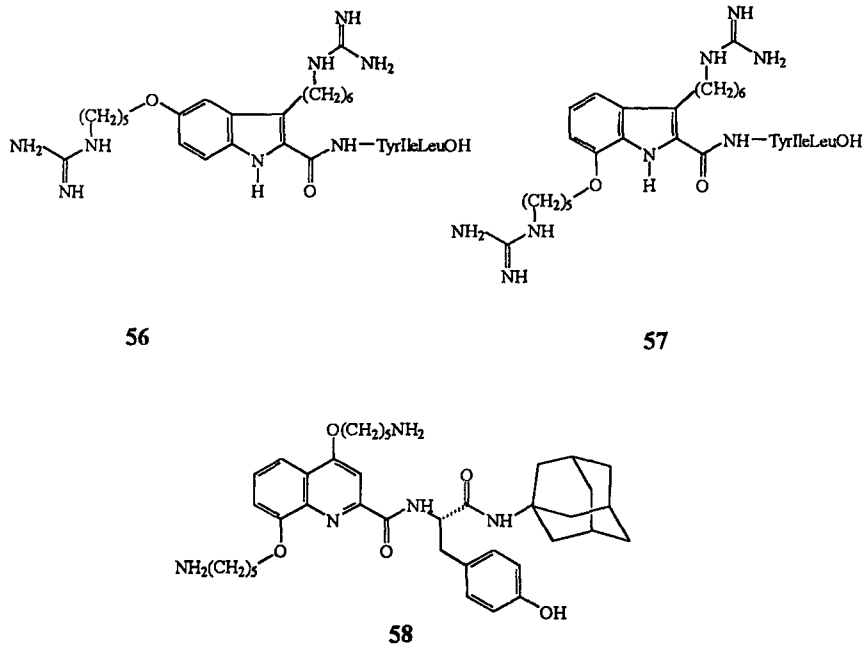
Şekil 2.14. MTA (Multiple Template Approach) Modeli.

Bunun için indol ve quinoline çekirdeklerinin geometrisinin bu süstitüsyonlara uygun olanak vereceği düşünülerek bu moleküller üzerinde çeşitli bağ uzunlukları hesaplamaları yapılmıştır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. MTA Hesaplamaları.

Hong ve grubunun bu çalışmasında indol ve quinoline çekirdekli çeşitli peptid mimetikleri sentezlenmiş ve bunların değişen süstitüsyon yerlerine göre değişik biyolojik aktivasyon gösterdikleri görülmüştür [7-8] (Şekil 2.16).

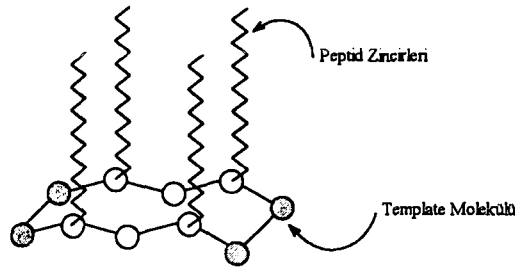


Şekil 2.16. İndol ve Quinolin Çekirdekli Bazı Peptid Mimetikleri.

2.4.6. Template Assembled Synthetic Protein'ler (TASP).

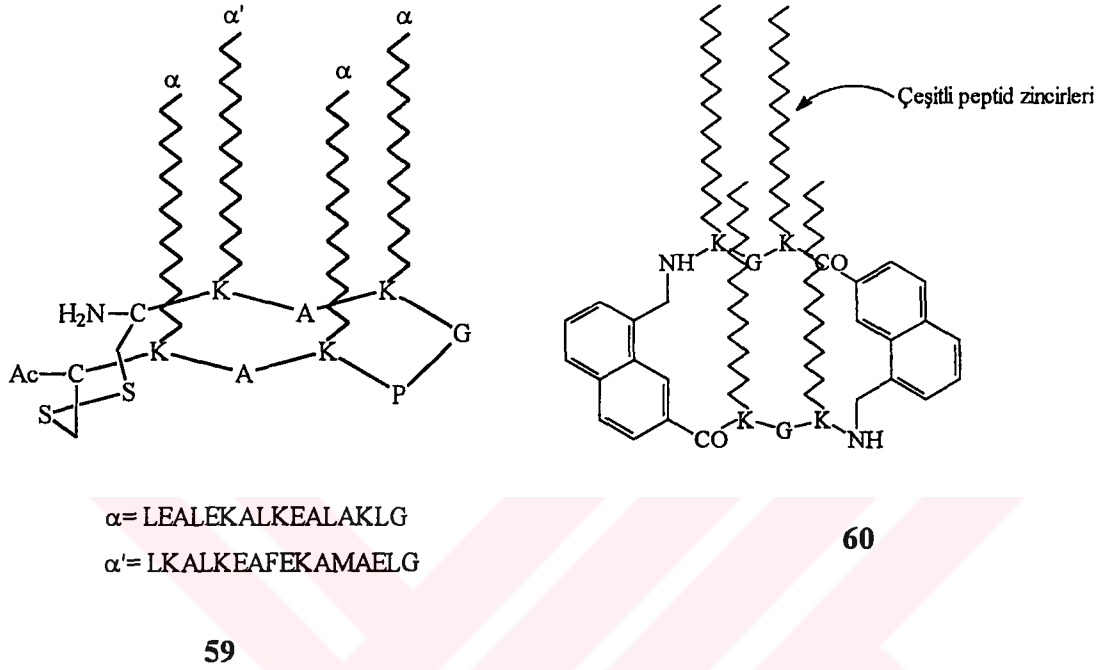
Peptid mimetiklerinin sentez planlamasında geçerli yaklaşımlardan birisi de, TASP (Template Assembled Synthetic Protein) teorisidir.

TASP molekülleri, taşıyıcı bir molekül (template) üzerine amaca yönelik konumlarda ve konformasyonlarda, değişik peptid gruplarının bağlanması ile elde edilirler (Şekil 2.17). Bu tür moleküllerde template, bir peptid zinciri veya peptidik olmayan bir yapı olabilir.



Şekil 2.17. Template Molekülü Üzerine Peptid Zincirlerinin Bağlanmasıyla Elde Edilen Peptid Mimetikleri (TASP).

Mutter ve grubu, bu tür bir çalışmayı literatüre kazandırmışlardır [9] (59). Tuchscherer ve grubunun yaptığı bir çalışma da bu tür peptid mimetiklerine örnektir [10] (60) (Şekil 2.18).

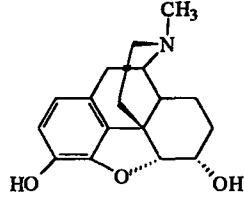


Şekil 2.18. TASP Örnekleri.

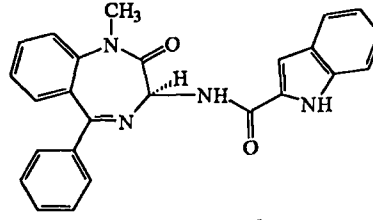
2.4.7. Limetikler (Peptidik Olmayan Mimetikler)

Limetikler, mikroorganizmaların kültür filtratları ve mantar metabolitelerinin de dahil olduğu çok sayıda maddenin taranması sonucunda keşfedilen mimetiklerdir.

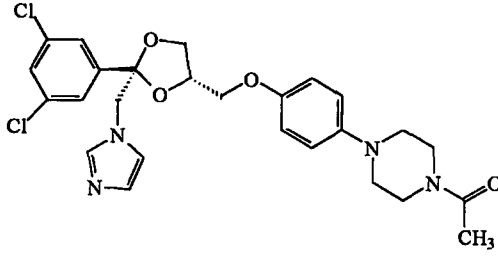
Bu mimetikler çok çeşitli organik bileşiklerdir ve doğal peptid ligandlarıyla doğrudan bir ilgisi olmayan ligandlardır. Peptidomimetiklerin bu sınıfı için limetikler (ligand mimetiklerinden) terimi kullanılmaktadır. Şekil 2.19' da bu sınıfa ait bazı limetikler (61-65) gösterilmiştir.



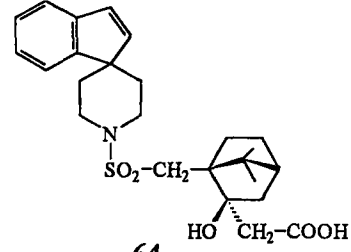
61



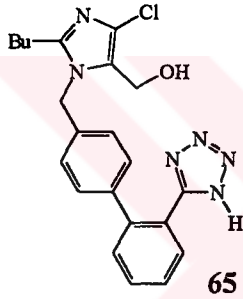
62



63



64



65

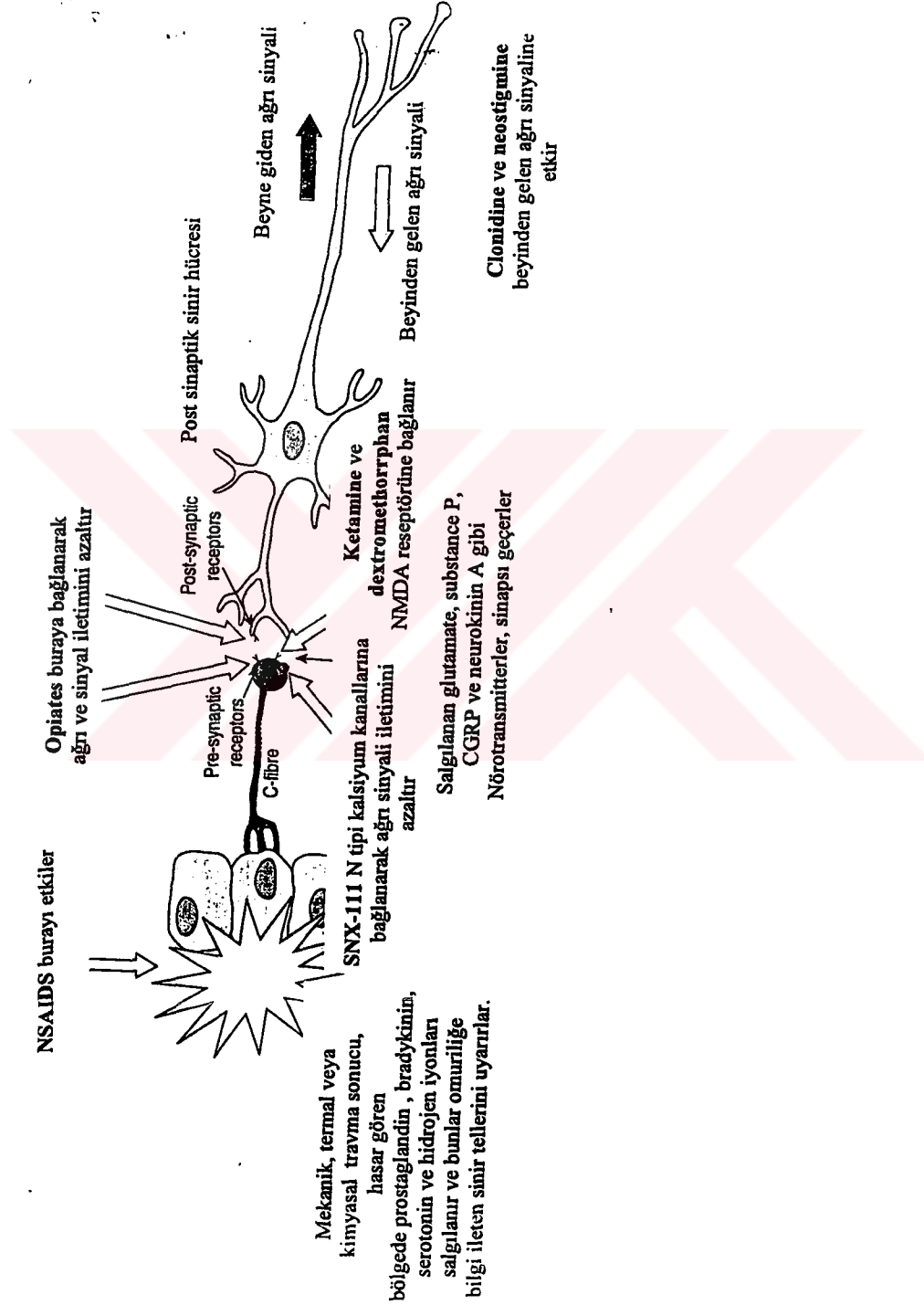
Şekil 2.19. Tamamen non-peptidik yapılardan oluşmuş limetiklere örnekler:

analjezik morfin (61), CCK antagonist (62), antimycotic ketoconazole (63), oxytocin antagonist (64) ve angiotensinII antagonist DuP 753 (65).

2.5. Ağrı Kesicilerin Etki Mekanizması [11]

Ağrının en yaygın oluşma biçimi, insan derisinde kimyasal, mekanik veya termal enerji yoluyla meydana gelen yaralanmayla karşımıza çıkar. İnsan derisinde meydana gelen bu zarar sonucunda hasar gören bölgede bazı rahatsız edici kimyasallar salgılanır. Bu salgı maddeleri " prostaglandin'ler, bradykinin, serotonin ve hidrojen iyonları "dır ve o bölgede bir yanmaya neden olurlar. Bu maddeler daha sonra omuriliğe bilgi ileten sinir tellerini uyarırlar. Omuriliğin özel bir bölgesi olan dorsal horn (arka boynuz) da Neurotransmitter'lar olarak bilinen " glutamat, substance P, calcitonine gene-related protein, neurokinin A ve diğer küçük proteinler" salgılanır. Bu neurotransmitter'ler, peripheral sinirler ile omurilik sinirleri

arasındaki sinaps denen bölgeyi geçerek, omurilikteki çeşitli hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlerle etkileşir. Sinyal daha sonra, beyindeki daha yüksek algılayıcılara ulaşır. Beyinden geriye, beyne daha fazla ağrı gitmesini azaltan bir mesaj yollar. Omurilikteki bu sinyal iletimi, endojen ve exojen veya çeşitli reseptör ligandlarının etkileşimi yoluyla meydana gelir (Şekil 2.20).

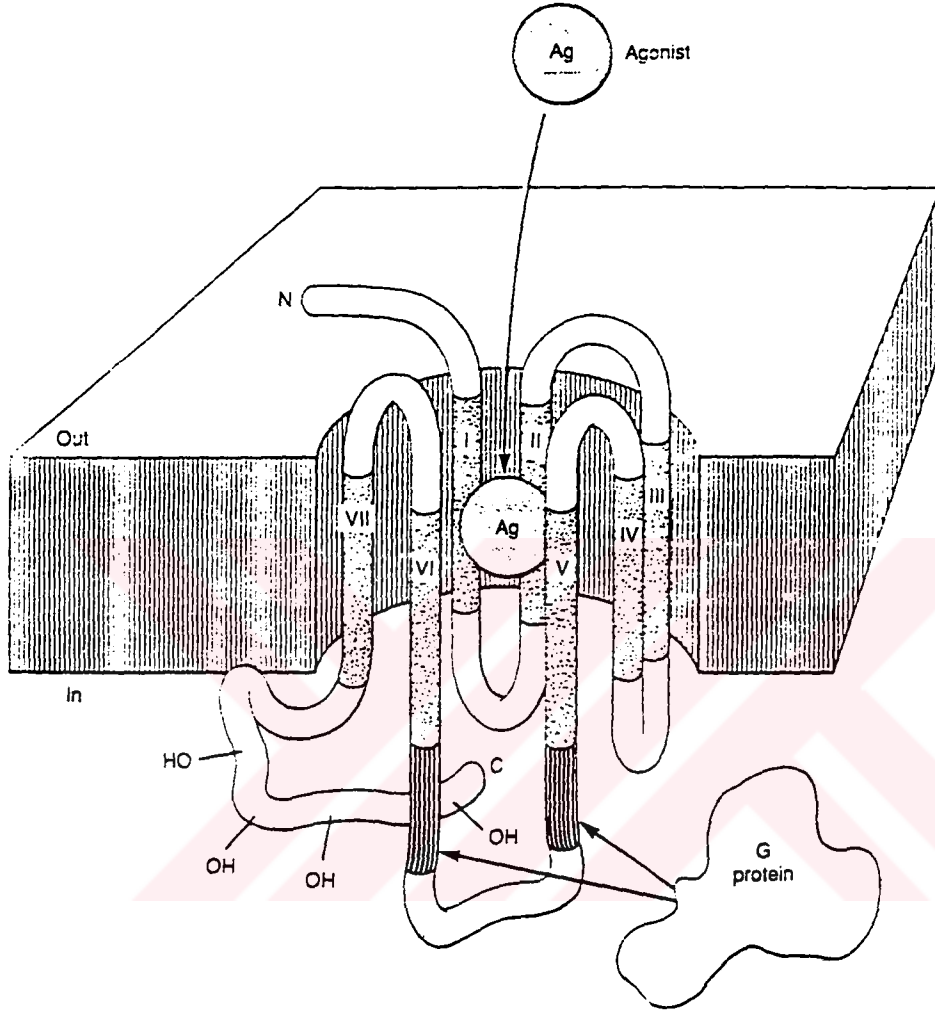


Şekil 2.20. Ağrı Kesicilerin Etki Mekanizması.

Reseptörlere farmakolojik müdahale ile, ağrı sinyallerinin beyine gitmesi azaltılarak ağrıyı azaltmak mümkün olabilmektedir. Bu reseptörler üzerinde yapılan çalışmalar, analjeziklerin etki mekanizması üzerindeki bilgileri de geliştirmiştir. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, yeni analjeziklerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Şekil 2.21 ve Şekil 2.22. da yapısı aydınlatılabilmiş iki farklı reseptörün şematik gösterimi verilmiştir [32].



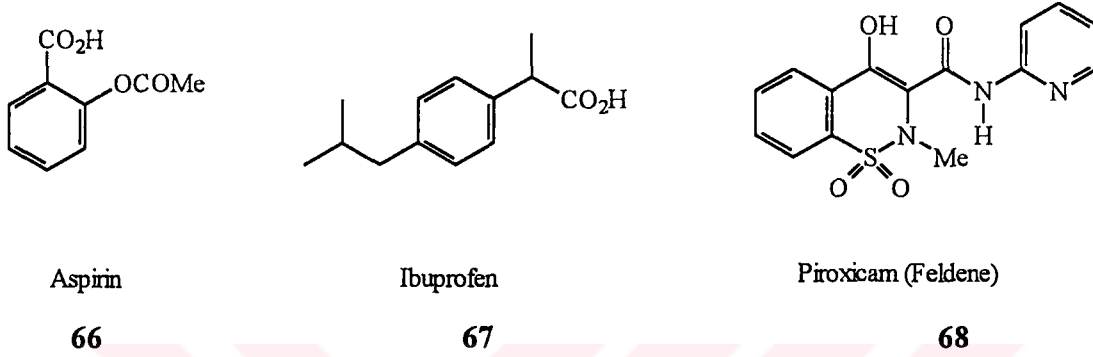
Şekil 2.21. Nikotinik asetilkolin reseptörü (AChR). Reseptör, 5 yan protein ünitesi (2α , β , γ , δ) ve bir iyon kanalından oluşmuştur. İki ACh molekülü, α yan ünitelerine bağlanarak iyon kanalının açılmasını sağlar.



Şekil 2.22. Tipik bir serpentin reseptörünün transmembran topolojisi. Reseptörün amino (N) ucu extracellular ve karboksi (C) ucu intracellular olarak yerleşmiştir.

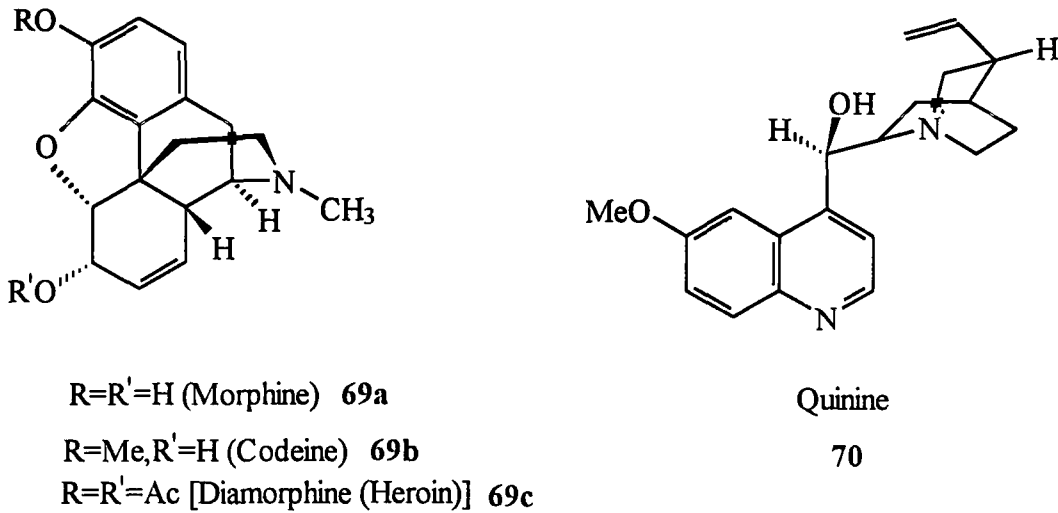
Temel olarak analjeziklerin, (NSAIDs)" ve "opiates" olmak üzere iki farklı sınıfı vardır.

NSAIDs grubuna, aspirin (66), ibuprofen (67), ve piroxicam (feldene) (68) türü bileşikler dahildir (Şekil 2.23). Bunlar, cyclo-oxygenase enziminin aktivasyonunu önleyerek, yaralanan bölgedeki prostaglandin üretimini azaltırlar. Prostaglandin üretiminin azalması, substance P, bradykinin ve diğer ağrı verici kimyasalların salgılanmasını azaltır.

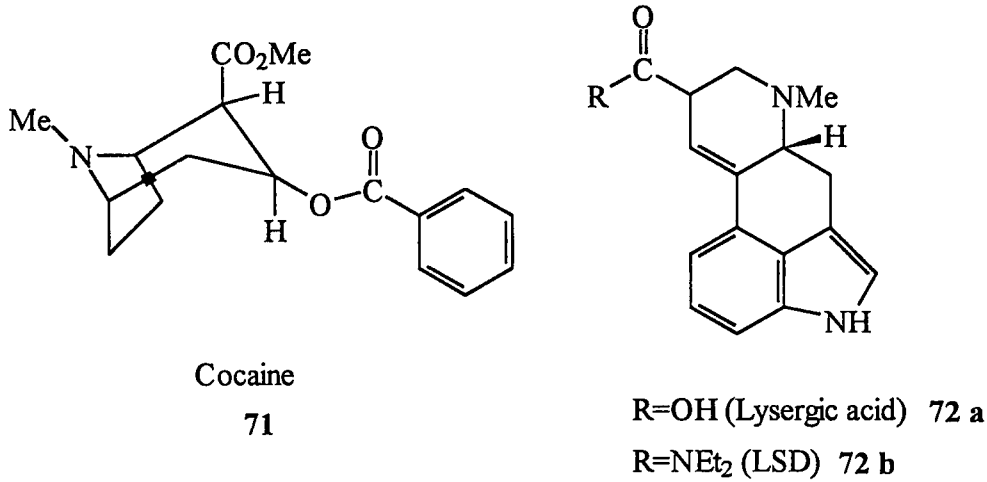


Şekil 2.23. NSAIDs Grubuna Dahil Bazı Bileşikler.

Alkoloidler sınıfına dahil olan "Opiat" terimi, sentetik, yarı sentetik veya doğadan elde edilen uyuşturucu analjezikleri tarif etmek için kullanılır. Alkaloidler, azot atomu içeren ve bu yüzden bazik karakter gösteren doğal ürünleri ifade ederler. Bazı alkaloidler şunlardır: morfin (69a), codeine (69b), diamorphine (heroin) (69c), quinine (70), cocaine (71), lysergic acid (72a), LSD (72b).



Şekil 2.24. Morfin (69a), Codeine (69b), Diamorphine (heroin) (69c), Quinine (70).



Şekil 2.25. Cocaine (71), Lysergic acid (72a), LSD (72b).

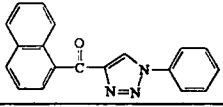
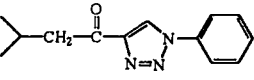
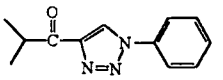
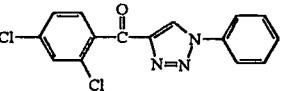
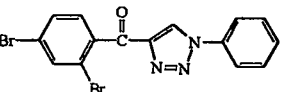
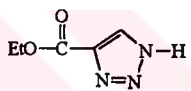
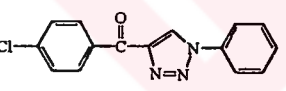
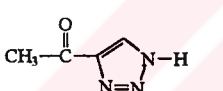
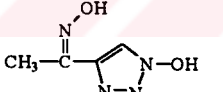
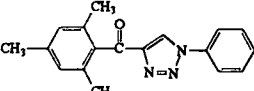
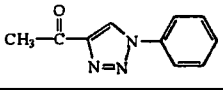
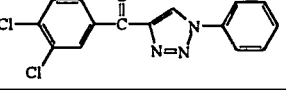
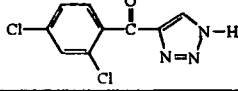
Opiatlar "pre-sinaptik reseptör"lere bağlanarak, sinir liflerinin elektrik sinyalini iletmesini azaltır. Bu durum, neurotransmitter'ların synapse bölgesini geçmesi yeteneğini azaltır. Böylece ağrı sinyallerinin periferik sinir sisteminden geçerek beyne ulaşması azalır. Opiatlar çok etkili analjeziklerdir fakat çoğu, yaşamsal tehlikelere yol açabilen yan etkiler gösterirler. Bu yan etkilere örnek olarak "solunum sisteminde depresyon, peklik, heyecan, bulantı, göz seğirmesi, bağımlılık" özellikleri verilebilir. Opiatların bu yan etkileri ve NSAIDs' lerin bazı durumlarda yeterli etkinlik göstermemeleri yeni analjeziklerin araştırılmasını gündeme getirmiştir.

2.6. 1,2,3-Triazollerin Biyolojik Özellikleri.

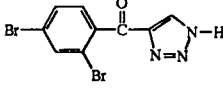
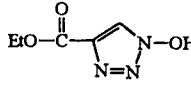
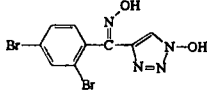
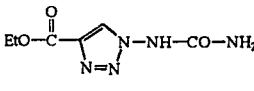
Triazoller, diğer 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin bir çoğu gibi, çok değişik biyolojik özellikler göstermekte ve farmakolojik kullanım alanlarında uzun zamandır ilgi çekmektedirler.

Daha önceki bir çalışmamızda sentezlenen değişik 1,2,3-triazol bileşiklerine [22] "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (Colorado State University)" tarafından tüberküloz inhibisyon testleri yaptırılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu maddelere ait tüberküloz inhibisyon test sonuçları Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları.

	Bileşik	MIC ^a (µg/ml)	% İnhibisyon	Aktivasyon ^b
2.1		>12.5	83	-
2.2		>12.5	78	-
2.3		>12.5	50	-
2.4		>12.5	49	-
2.5		>12.5	29	-
2.6		>12.5	29	-
2.7		>12.5	24	-
2.8		>12.5	14	-
2.9		>12.5	12	-
2.10		>12.5	10	-
2.11		>12.5	5	-
2.12		>12.5	0	-
2.13		>12.5	0	-

Tablo 2.3. (Devam) Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları

	Bileşik	MIC^a (µg/ml)	% İnhibisyon	Aktivasyon^b
2.14		>12.5	0	-
2.15		>12.5	0	-
2.16		>12.5	0	-
2.17		>12.5	0	-

- ^a) MIC (Minimum Inhibitory Concentration) değeri, Microplate Alamar Blue Assay (MABA) kullanılarak BACTEC 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) karşısında bulunan değerdir [23].
- ^b) Tüberküloz ilaçlarında kullanılabilmesi için gereken daha ileri testlere geçilmesi için, bu bileşiklerin minimum %90 inhibisyon göstermeleri halinde bu bileşikler adı geçen kuruluşça "aktif" olarak nitelendirilmektedir.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Erime noktası ölçümleri Elektrothermal cam banyolu düzenekte gerçekleştirilmiştir. IR spektrumları JASCO FT-IR 5300 model cihazda kaydedilmiş, dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir. ^1H -NMR spektrumlarının bir kısmı 200 MHz Bruker cihazda, bir kısmı da 300 MHz Varian Gemini-2000 NMR ve 270 MHz Jeol JNM EX270 cihazlarında kaydedilmiş, kimyasal kaymalar TMS iç standartta göre δ (ppm) cinsinden, etkileşme sabitleri (J) ise Hz cinsinden verilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumları 50, 75.4 ve 67.8 MHz'de kaydedilmiştir. EI kütle spektrumları (70 eV) VG-Zabspec çift odaklı spektrometrede ve Kratos model MS25 Magnetik Sector cihazında ölçülmüştür. CI kütle spektrumları izobutan atmosferinde kaydedilmiştir.

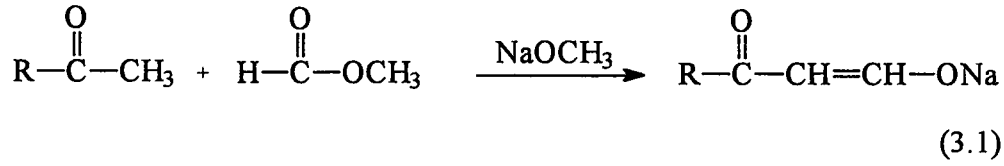
Analitik ve preparatif TLC çalışmaları, sırasıyla 0.2 mm ve 1.0 mm kalınlıkta Silikajel 60 HF₂₅₄ kaplı plakalarda gerçekleştirilmiştir. Kolon kromatografisi çalışmaları 70-230 mesh (0.063-0.2 μm) silikajel 60 üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmada Hazır Olarak Kullanılan Çıkış Maddeleri

Deneylerde kullanılan bütün inorganik reaktifler genellikle Merck veya Fluka' dan satın alınmış analitik kalitede kimyasallardır. Ayrıca bu tezde sentezi verilmeyen organik bileşikler de Merck, Fluka ve Aldrich'den satın alınmış kimyasallardır. Etil format, metil format, anilin ve asetik asit, çeşitli firmaların piyasada satılan iyi kalite kimyasallarıdır ve saflandırılmaksızın kullanılmışlardır. Teknik ve analitik kalitede çözücüler gerektiğinde bilinen yöntemlerle saflandırılmıştır.

3.3. Çıkış Maddeleri Sentezleri

3.3.1.β-Oksoaldehit Sodyum Enolatları Sentezi

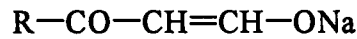


73

74

500 ml dört boyunlu çok kuru bir balona 0.128 mol %60 + %40 parafin dispersiyonu konulur. Pozitif inert gaz basıncı altında üç kez petrol eteri, bir kez kuru eter veya THF ile yıkanır. Balon mekanik karıştırıcı, damlatma hunisi, geri soğutucu, termometre ve inert gaz bağlantılarıyla donatılıp, 100 ml kuru eter veya THF eklenir. 0.128 mol mutlak metanol veya etanol dikkatle damlatılır. Şiddetli gaz çıkışı yavaşlayınca 15 dakika kaynatılıp, 150 ml kuru eter veya THF eklenir ve 0°C ye soğutulur. 0.12 mol keton, 0.18 mol etil veya metil format ve 100 ml kuru eter veya THF karışımı, en fazla 45 dakika içinde balon içeriği üzerine, şiddetle karıştırarak damlatılır (0-20°C). Balon içeriğinin kıvamlaşması durumunda, çözücü fazlası eklenip karıştırıcı hızlandırılır. Damlatma bittikten sonra oda sıcaklığında en az üç saat (tercihan gece boyu) karıştırılıp, ayrılan ürün 3 porosite fritten süzülür. Eter veya THF ile yıkanıp, vakumda 50-60°C de kurutulur. Tablo 3.1 de bu yolla sentezlenen sodyum enolatlar görülmektedir.

Tablo 3.1. Sentezlenen β-Oksoaldehit Sodyum Enolatları



74

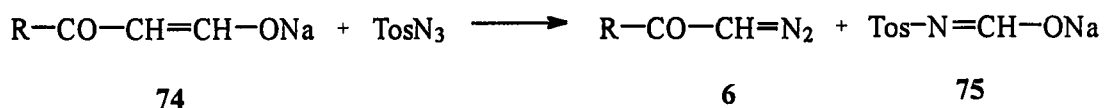
	R	Verim	Referans
74.1	Me	90	[33, 34]
74.2	Me ₂ CH	92	[44]
74.3	Me ₃ C	85	[35]
74.4	Me ₂ CH-CH ₂	88	[33]
74.5	4-Me-C ₆ H ₄	95	[36]
74.6	4-MeO-C ₆ H ₄	93	[36]

Tablo 3.1. (Devam) Sentezlenen β -Oksoaldehit Sodyum Enolatları.

74.7	2,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	82	[37]
74.8	Naftalen-1-yl	88	[36]
74.9	Naftalen-2-yl	85	[45]
74.10	Furan-2-yl	90	[38]
74.11	3,5-Me ₂ -Furan-2-yl	87	[24]
74.12	2,5-Me ₂ -Furan-3-yl	85	[24]
74.13	Tiyofen-2-yl	83	[39]
74.14	N-Me-Pirol-2-yl	70	[24]
74.15	N-Me-Pirol-3-yl	90	[24]
74.16	C ₆ H ₅	92	[40]
74.17	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	89	[41]
74.18	4-Br-C ₆ H ₄	88	[42]
74.19	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	85	[45]
74.20	2-F-C ₆ H ₄	72	[43]
74.21	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	78	[38]
74.22	2,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂	80	[*]
74.23	4-(i-PrO)-C ₆ H ₄	75	[*]

(*) Bu bileşikler literatürde bulunmamaktadır.

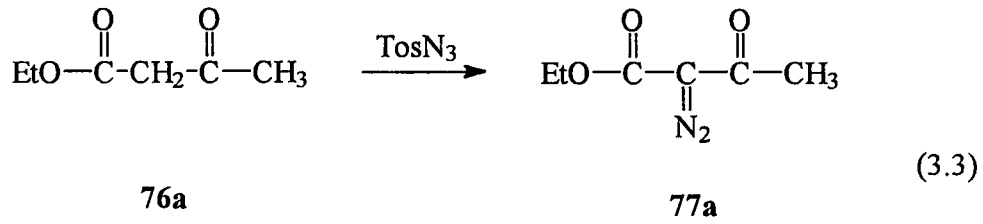
3.3.2. β -Oksoaldehit Sodyum Enolatlara Tosilazid ile Diazo Transferi [44]



(3.2)

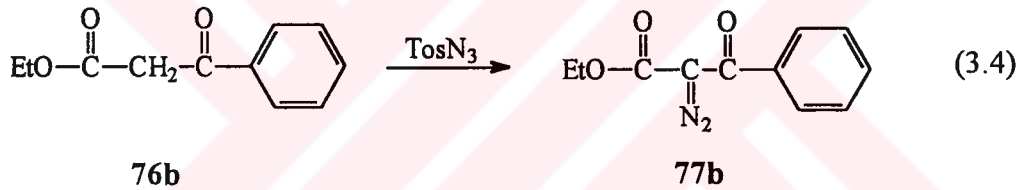
33 mmol β -Oksoaldehit Sodyum Enolat (73), 75 ml etanolde buz banyosunda karıştırılırken 5-10 °C yi aşmadan 6 g (30 mmol) p-tosilazid (74) damlatılır. Damlatma bitince 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıp, rotary evaporatörde çözücülerin çoğunluğu uçurulup 150 ml su eklenir ve 150 ml eter ile ekstrakte edilir. Eterli çözelti önce 3 g NaOH + 75 ml su çözeltisiyle, sonra su ve ardından doygun tuzlu su ile yıkanıp MgSO₄ ile kurutulur. Çözücü uçurulup, bakiye sıvı ise vakumda damıtma, katı ise kristallendirme ile saflandırılır. Tablo 3.2. de sentezlenen bileşikler, bazı verileriyle özetlenmiştir. R=EtO için ise aşağıdaki prosedür uygulanmıştır.

Etil diazoasetoasetat [46] sentezi;



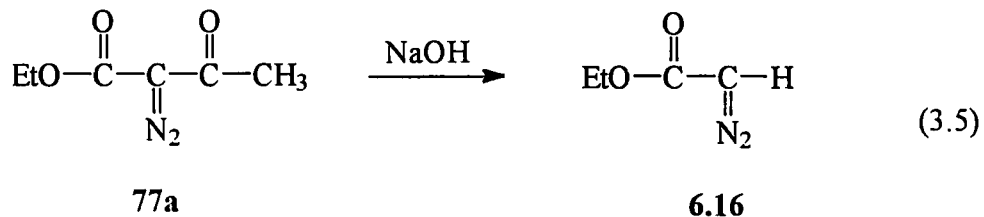
130 g etil asetoasetat (1 mol), 110 g (1.09 mol) trietilamin ve 1000-1300 ml kuru asetonitril den oluşan çözeltiye, 20 °C lik bir banyo içinde, 40 °C yi hiç aşmadan karıştırarak 15-20 dakikada 200 g (1 mol) tosil azid damlatılır. 2.5 saat daha 20 °C lik bu banyoda karıştırılır. 60-65 °C ye dek olan banyoda döner buharlaştırıcıda trietilamin ve asetonitril giderilir. 1000 ml eter eklenir. 60 g KOH (veya 50g NaOH) in 300 ml sudaki çözeltisiyle yıkanır. Ardından suyla yıkanır ve MgSO₄ ile kurutulur. Eter damıtılarak ayrılır. Ele geçen yağ damıtılarak saflandırılır. 120-130 g (%79-85).

Etil diazobenzoilasetat [46] Sentezi;



Etil benzoilasetat (1 mol), trietilamin (1.09 mol) ve 1000-1300 ml kuru asetonitril den oluşan çözeltiye, 20 °C lik bir banyo içinde, 40 °C yi hiç aşmadan karıştırarak 15-20 dakikada (1 mol) tosil azid damlatılır. 2.5 saat daha 20 °C lik bu banyoda karıştırılır. 60-65 °C ye dek olan banyoda döner buharlaştırıcıda trietilamin ve asetonitril giderilir. Kristalize karışıma 1000 ml eter eklenir. 60 g KOH (veya 50g NaOH) in 300 ml sudaki çözeltisiyle yıkanır. Ardından organik faz suyla yıkanır ve MgSO₄ ile kurutulur. Eter damıtılarak ayrılır. Ele geçen ham ürün, triazol sentezi için doğrudan kullanılır. (%79-85).

Etil diazo asetat [44] sentezi;

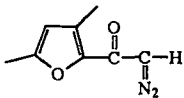
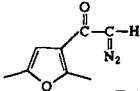
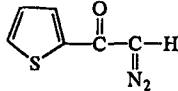
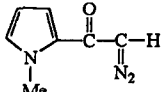
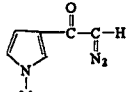
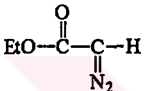
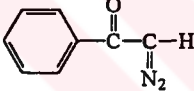
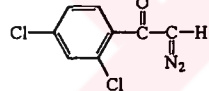
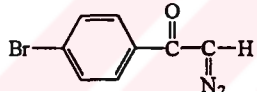
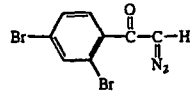
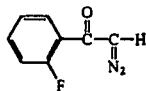
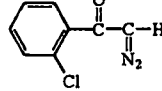
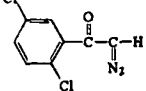
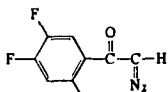
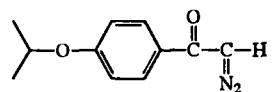


126 g (0.81 mmol) etilasetodiazasetat ve 300 ml eter karışımına 0.5 g benziltriethylamonyum klorür eklenir. 75 g %84 lük KOH 'in (1.125 mol) 225 ml sudaki soğuk çözeltisinin üzerine dökülür. (Manyetik karıştırma yapılır) Sıcaklık 32-35⁰ ye yükselir. 15 dak. kadar bu sıcaklıkta kalır. Sonra hemen buzla soğutulur. Sıcaklık yavaşça (15-20 dak) 20⁰ ye iner. 2 saat karıştırılır. Sulu faz 2 kere daha eterle çekilir. İki kez tuzlu suyla yıkanıp MgSO₄ ile kurutulur. 30-40⁰ banyoda (100-200 mmHg) eter uçurulur. Ürün vakumda damıtılır. 47⁰ / 10-15 mm 51-52 g ürün (%56).

Tablo 3.2. Sentezlenen Diazometil Ketonlar

	Bileşik	Verim (%)	Referans
6.1		26	[47]
6.2		55	[44]
6.3		48	[44]
6.4		50	[48]
6.5		59	[44]
6.6		67	[44]
6.7		44	[49]
6.8		60	[50]
6.9		65	[50]
6.10		60	[51]

Tablo 3.2. (Devam) Sentezlenen Diazometil Ketonlar

	Bileşik	Verim (%)	Referans
6.11		56	[45]
6.12		55	[24]
6.13		68	[52]
6.14		65	[24]
6.15		57	[24]
6.16		56 ^{a)}	[44]
6.17		65	[44]
6.18		60	[53]
6.19		67	[44]
6.20		58	[45]
6.21		55	[53]
6.22		52	[54]
6.23		58	[54]
6.24		63	[*]
6.25		59	[*]

a) Bu verim 76a → 6.16 reaksiyonuna göre verilmiştir. (*) Orijinal Bileşikler.

Sentezlenen bazı diazometil keton bileşiklerinin spektroskopik verileri aşağıda özetlenmiştir.

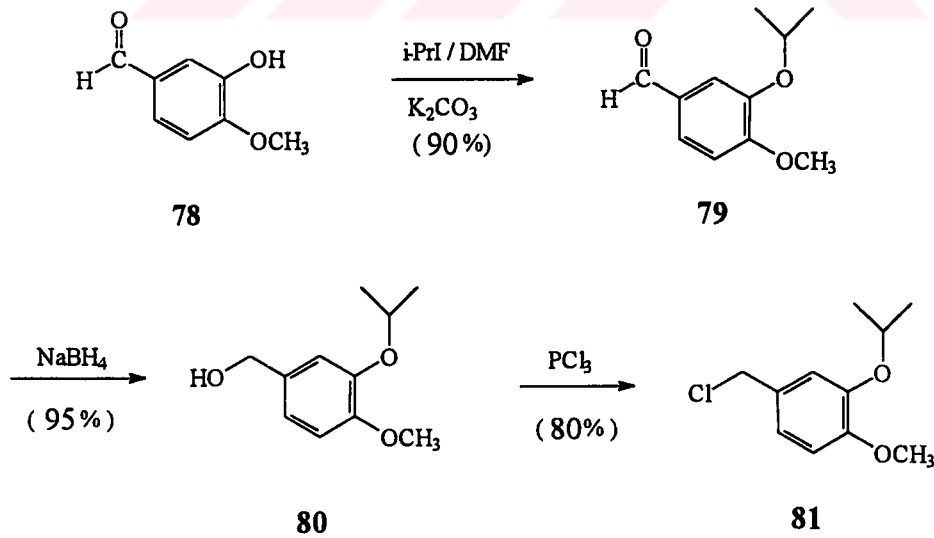
2-(Diazoasetil)-3,5-dimetilfuran (6.11): En. 68-69° (petrol eteri:CCl₄ 4:1). IR(cm⁻¹): 2100, 1605. ¹H NMR (δ): 2.28 (s, Me), 2.35 (s, Me), 5.86 (CHN₂), 6.02 (s, H-C(4)). ¹³C NMR (δ): 11.30 (Me), 13.46 (Me), 53.20 (CN₂), 112.84 (C(4)), 130.33, 145.28, 154.42, 176.31 (CO).

3-(Diazoasetil)-2,5-dimetilfuran (6.12): En.98-100° (hekzan-CCl₄). IR (cm⁻¹): 2101, 1619. ¹H NMR (δ): 2.24 (s, Me), 2.56 (s, Me), 5.44 (s, CHN₂), 5.98 (s, H-C(4)). ¹³C NMR (δ): 13.15 (Me), 13.90 (Me), 54.65 (CN₂), 104.50, 120.23, 150.32, 155.41, 182.40 (CO).

2-(Diazoasetil)-1-metilpirole (6.14): En. 91-95° (hekzan-CCl₄). IR (cm⁻¹): 2102, 2072, 1594. ¹H NMR (δ): 3.95 (s, Me), 5.70 (s, CHN₂), 6.08 (distorted t, J=2.91 ve J=2.70, H-C(4)), 6.63 (d, J=3.56, H-C(3)), 6.79 (s, H-C(5)). ¹³C NMR (δ): 37.22 (Me), 53.57 (CN₂), 108.04, 115.41, 128.94 (C(2)), 130.44, 177.45 (CO).

3-(Diazoasetil)-1-metilpirol (6.15): En. 60°. IR (cm⁻¹): 2118, 2101, 1632, 1596. ¹H NMR (δ): 5.56 (s, CHN₂), 3.68 (s, Me). ¹³C NMR (δ): 36.63 (Me), 52.95 (CN₂).

3.3.3. 3-İzopropoksi-4-metoksibenzilklörür (81) sentezi



Şekil 3.1. 3-İzopropoksi-4-metoksibenzilklörür (81) sentezi

3-İzopropoksi-4-metoksibenzaldehit (79) sentezi;

3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (isovanillin) (10.0 g, 65.7 mmol)' in DMF (200 mL) içindeki çözeltisine, (azot atmosferi altında), susuz potasyum karbonat (18.3 g, 131.7 mmol) katılır. Bu karışan çözeltiye, 2-iodopropan (11.7 g, 131.4 mmol) eklenir ve karıştırma 4 saat devam eder. Bu süre sonunda iodopropan (4 mL) eklenir ve 1 saat daha karıştırma devam eder. Reaksiyon karışımı suya dökülür (400 mL) ve etil asetat (3 x 100 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar önce suyla (3 x 100 mL), sonra da 100 mL 2M NaOH ile yıkanır. Son olarak su (100 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulması ve çözücünün vakumda uçurulması sonucunda sarı bir yağ ele geçer (12.08 g, 95%): Bu madde, bir sonraki aşamadaki sodyum borohidrid ile indirgeme reaksiyonu için doğrudan kullanılabilir.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) (δ): 1.40 (d, 6H, J = 6.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 4.65 (septet, 1H, J = 6.2 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 7.9 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 9.87 (s, 1H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) (δ): 21.7, 55.9, 71.2, 110.9, 112.6, 126.4, 130.0, 147.8, 155.7, 191.0; IR (film) 2970, 2930, 2840, 1690, 1510, 1440 cm⁻¹; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 194 (M⁺, 28), 152 (100); Hesaplanan C₁₁H₁₄O₃: C, 68.04; H, 7.22. Bulunan C, 67.65; H, 7.52%.

3-İzopropoksi-4-metoksibenzilalkol (80) sentezi;

3-İzopropoksi-4-metoksibenzaldehit (79) (11.9 g, 61.3 mmol)' in metanol (130 mL) içindeki çözeltisine, yavaş yavaş sodyum borohidrid (2.2 g, 61.3 mmol) eklenir. 3.5 saat karıştırmanın ardından, fazla NaBH₄ yavaş yavaş 2M HCl çözeltisi (10 mL) eklenerek imha edilir ve metanol vakumda uçurulur. Geriye kalan, etil asetat ile ekstrakte edilir, bu organik faz, su (100 mL) ile ve doymuş NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkanır. Organik fazın sodyum sulfat üzerinde kurutulması ve çözücünün uçurulması, sarı bir yağ (11.04g, 91%) verir. Bu madde, kolon kromatografisi ile saflandırılabilir (EtOAc-heksan, 1:1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) (δ): 1.34 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.52 (septet, 1H, J = 6.2 Hz), 4.52 (s, 2H) 6.81 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 8.1 ve 1.4 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 1.4 Hz); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) (δ): 21.8, 55.7, 64.6, 71.2, 111.7,

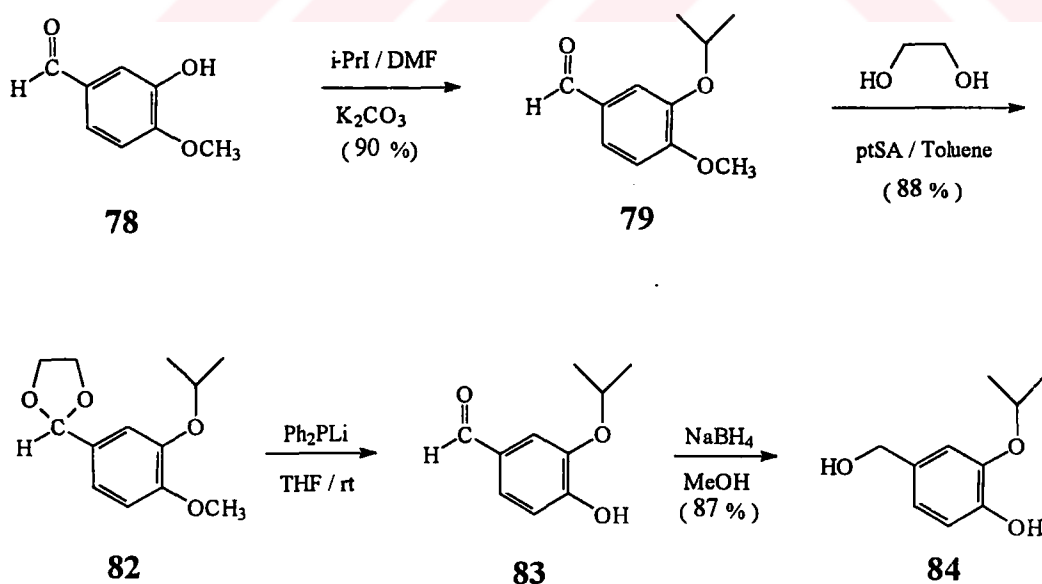
114.9, 119.7, 133.6, 147.1, 149.7; IR (film) 3410 br, 2980, 1605, 1515 cm^{-1} ; MS (EI) m/e (göreceli intensite) 196 (M^+ , 30), 154 (100), 137 (28).

3-İzopropoksi-4-metoksibenzilklörür (81) sentezi;

3-İzopropoksi-4-metoksibenzilalkol (80) (1.68 g, 8.6 mmol)'ün kuru tolüen (20 mL) deki çözeltisine, fosfor triklorür (0.75 mL, 8.6 mmol) eklenir. (Az miktarda çökelek oluşur fakat 5 dakika içinde çözeltinin tekrar berrak olduğu görülür). Reaksiyon karışımı 45 dakika karıştırılır ve su eklenir. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz, doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücünün uçurulması, renksiz bir yağ verir. Bu madde, kolon kromatografisi ile saflandırılır (etil asetat-heksan 1:3) ve renksiz bir yağ ele geçer (1.23 g; 67%).

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) (δ): 1.35 (d, 6H, $J = 5.9$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.52 (septet, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.89-6.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) (δ): 21.8, 46.4, 55.7, 71.2, 111.5, 115.9, 121.3, 129.7, 147.1, 150.3; IR (film) 2980, 2840, 1610, 1590, 1515, 1470, 1445, 1430, 1385 cm^{-1} ; MS (EI) m/e (göreceli intensite) 216 (5), 214 (M^+ , 15), 179 (9), 174 (9), 173 (3), 172 (28), 137 (100).

3.3.4. 4-Hidroksi-3-izopropoksibenzilalkol (84) sentezi



Şekil 3.2. 4-Hidroksi-3-izopropoksibenzilalkol (84) sentezi

3-İzopropoksi-4-metoksibenzaldehit etilen asetal (82) sentezi;

3-İzopropoksi-4-metoksibenzaldehit (79) (18.8 g, 0.1 mol)' in toluen (350 mL) içindeki çözeltisine etilen glikol (100 mL, 1.8 mol) ve *p*-toluene sulphonic acid (300 mg) eklenir. Karışım, Dean-Stark düzeneği ile 4.5 saat geri soğutucu altında tutulur, daha sonra soğutulur. Reaksiyon karışımı, 10% sulu potasyum karbonat (700 mL) içine dökülür ve toluen fazı ayrılır ve iki kez 250 şer ml %10 luk K₂CO₃ ile ve bir kez de tuzlu su (250 ml) ile yıkanır. Organik fazın kurutulması ve çözücünün uçurulması, katı ürün (21.25 g, 92%) verir. Ürün, toluen-heksan karışımından kristallendirilebilir. E.n= 49-51 °C

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) (δ): 1.37 (dd, 6H, J = 6.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.91-4.15 (m, 4 H), 4.57 (septet, 1H, J = 6.1 Hz), 5.74 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.02-7.04 (m, 2H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) (δ): 21.9, 55.9, 59.7, 65.1, 71.4, 103.7, 111.6, 113.7, 119.5, 130.3, 147.4, 151.2; IR (nujol) 1605, 1520, 1450, 1130 cm⁻¹; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 238 (M⁺, 26), 196 (21), 195 (54), 151 (22), 124 (31), 73 (100). Hesaplanan C₁₃H₁₈O₄: C, 65.54; H, 7.61. Bulunan C, 65.62; H, 7.54%.

4-Hidroksi-3-izopropoksibenzaldehit (83) sentezi ;

Klorodifenilfosfin (9.88 g, 44 mmol)' in kuru THF (50 mL) içindeki çözeltisine (azot atmosferi altında)küçük parçalar halinde Lityum tel (0.77 g, 0.11 mol) ilave edilir. (5 dakika sonra toz halinde çökelekler oluşur, 15 dakika sonra koyu kırmızı bir renk oluşur). Bu karışım 1 saat karıştırılır ve daha sonra, 3-izopropoksi-4-metoksibenzaldehit etilen asetal (82) (7.65 g, 32 mmol)' in kuru THF (20 mL) deki çözeltisi, reaksiyon karışımına ilave edilir ve 2 saat daha karıştırılır. Reaksiyona girmemiş Lityumu tutabilmek maksadıyla, reaksiyon karışımı cam pamuğundan süzülür ve daha sonra suya (300 mL) dökülür. 15 ml 10% NaOH ilave edilir. Karışım, eter ile ekstrakte edilir ve birleştirilen organik fazlar, 10% NaOH ile ekstrakte edilir, sulu fazlar birleştirilir ve buzla soğutarak, yavaş yavaş konsantre HCl ilavesi ile asitlendirilir. Daha sonra eter ile iki kez ekstrakte edilir, birleştirilen organik fazlar suyla ve doymuş NaCl çözeltisiyle yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Filtrasyon ve çözücünün uçurulması, renksiz bir yağ olarak ürünü verir (5.1 g, 88%).

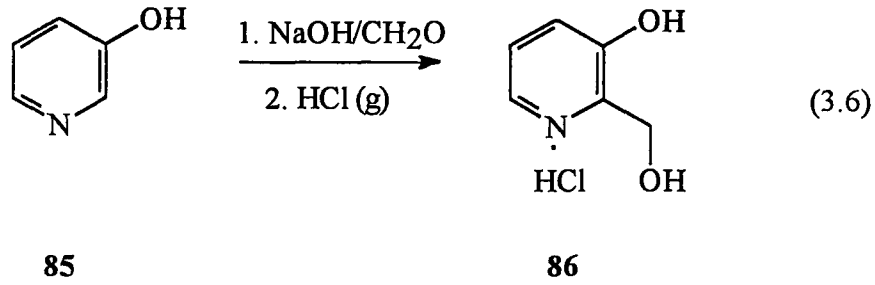
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) (δ): 1.40 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz), 4.72 (septet, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.38-7.42 (m, 2H), 9.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) (δ): 21.7, 71.7, 111.1, 114.6, 127.1, 129.7, 145.4, 152.7, 191.2; IR (nujol) 3400 (br), 1690, 1590 cm^{-1} ; MS (EI) m/e (göreceli intensite) 180 (M^+ , 34), 138 (90), 137 (100); Hesaplanan $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 66.65; H, 6.71. Bulunan C, 66.50; H, 6.77%.

4-Hidroksi-3-izopropoksibenzilalkol (84) sentezi;

3-İzopropoksi-4-hidroksibenzaldehit (5.1 g, 28 mmol)' in metanol (75 mL) içindeki çözeltisine, dışarıdan buzla soğutarak 10 dakikalık bir periyotta yavaşça sodyum borhidrür (1 g, 28 mmol) katılır. Ekleme bittikten sonra, buz banyosu çıkarılır ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Daha sonra 2M HCl (2 mL) eklenir ve metanol vakumda uçurulur. Kalıntıya biraz su eklenir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ve doygun NaCl ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücünün uçurulması, kahverengi bir yağ verir. Kolon kromatografisi ile saflandırma (silikajel üzerinde, 1:1 EtOAc-Hexane), renksiz saf ürünü verir (3.8 g, 75%).

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) (δ): 1.36 (d, 6H, $J = 5.9$ Hz), 1.65 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.60 (septet, 1H, $J = 5.9$ Hz), 5.73 (s, 1H), 6.8-6.9 (m, 3H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) (δ): 22.0, 65.0, 71.6, 112.6, 114.3, 120.1, 132.7, 144.6, 146.0; IR (nujol) 3400 (br), 1690, 1590 cm^{-1} ; MS (EI) m/e (göreceli intensite) 182 (M^+ , 53), 141 (9), 140 (100), 139 (31); Hesaplanan $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.93; H, 7.69. Bulunan C, 65.54; H, 7.91%.

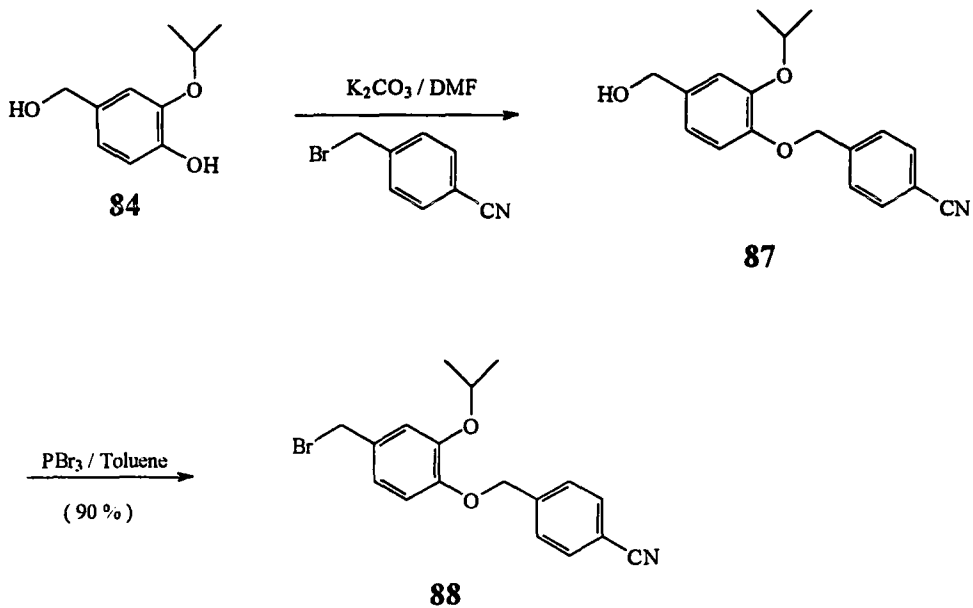
3.3.5. 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür (86) sentezi



3-hidroksipiridin (15.0 g, 0.156 mole)' in sulu sodyum hidroksit (6.3 g, 0.16 mol / 63 ml H₂O) çözeltisine 38% lik formaldehit (12.6 mL, 0.156 mole) çözeltisi eklenir. Reaksiyon karışımı 90-100°C de 3 saat ısıtılır, daha sonra oda sıcaklığına soğuması beklenir. Reaksiyon karışımına asetik asit (9.47 mL, 0.156 mole) eklenir ve su, vakumda uçurulur. Ele geçen katı, aseton (200 mL) ile karıştırılır ve çöken sodyum asetat süzülerek ayrılır ve asetonla yıkanır. Birleştirilen organik fazların içinden HCl gazı geçirilir ve çöken katılar önce aseton ile, sonra da HCl ile doyurulmuş etanol ile yıkanır. Bu katıların süzülmesi ve vakumda kurutulması, beyaz bir katı olan ürünü verir (5.3 g, 23%). E.n= 180 °C. **86** Bileşiğinin H¹-NMR ve C¹³-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 169, 170) verilmiştir.

IR (nujol) 3490 br, 1590, 1520 cm⁻¹; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 125 (M⁺100).

3.3.6. 3-İzopropoksi-4-(p-siyanobenziloksi)benzilbromür (88) sentezi



Şekil 3.3. 3-İzopropoksi-4-(p-siyanobenziloksi)benzilbromür (88) sentezi

3-İzopropoksi-4-(*p*-siyanobenziloksi)benzil alkol (87) sentezi;

3-İzopropoksi-4-hidroksibenzil alkol (2.16 g, 11.8 mmol)' ün susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında potasyum karbonat (3.27 g, 24 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, 4-siyanobenzil bromür (2.32 g, 11.8 mmol) ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar suyla ve doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır. Sodyum sülfat üzerinde kurutma ve çözücünün uçurulması beyaz bir katı verir (3.05 g, 87%). mp 72-73 °C.

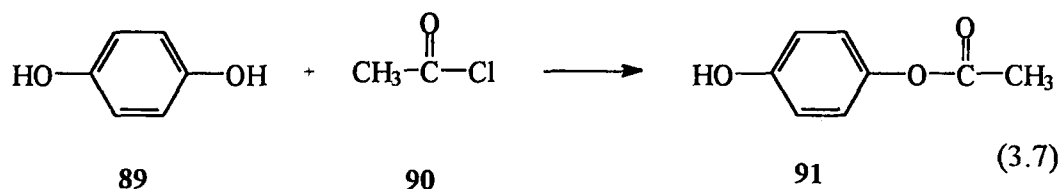
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ): 1.37 (d, 6H, J = 6.1 Hz), 2.10 (s, 1H), 4.59 (septet, 1H, J = 6.1 Hz), 5.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.0 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (δ): 22.0, 64.8, 70.4, 71.7, 111.4, 115.6, 118.6, 119.9, 127.5, 132.3, 135.3, 143.1, 148.3, 148.5; IR (nujol) 3300, 2220, 1615, 1590, 1515 cm⁻¹; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 297 (M⁺ 4), 255 (1), 197 (6); Hesaplanan C₁₈H₁₉NO₃: C, 72.70; H, 6.44; N, 4.71. Bulunan C, 72.57; H, 6.35; N, 4.71%.

3-İzopropoksi-4-(*p*-siyanobenziloksi)benzil bromür (88) sentezi;

3-İzopropoksi-4-(*p*-siyanobenziloksi)benzil alkol (1.18 g, 4 mmol) ün toluen (40 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında yavaşça PBr₃ (0.38 mL, 4 mmol) eklenir. Reaksiyon karışımının 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından çözelti etil asetat ile seyreltilir ve su ile, doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ve doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır. Organik fazın sodyum sülfat üzerinde kurutulması ve çözücülerin uçurulması, sarı-beyaz bir katı verir (1.30 g, 90%). E.n= 101-103 °C.

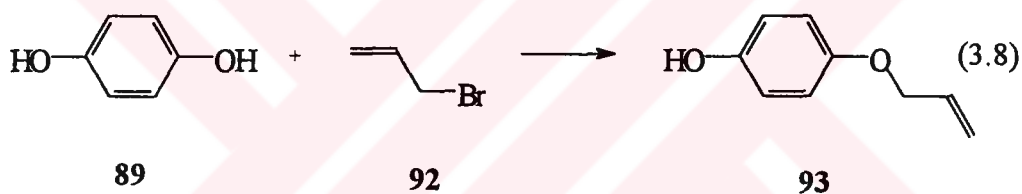
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ): 1.37 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.56 (septet, 1H, J = 6.0 Hz), 5.16 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 8.3 ve 2.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (δ): 22.0, 33.8, 70.2, 71.8, 111.5, 115.2, 117.4, 118.7, 122.0, 127.4, 131.7, 132.3, 141.8, 148.3, 149.3; IR (nujol) 2210, 1610, 1595, 1520 cm⁻¹; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 361 (M⁺ 6), 359 (M⁺ 7), 281 (7), 280 (26), 238 (16), 203 (16), 201 (18); Hesaplanan C₁₈H₁₈BrNO₂: C, 60.03; H, 5.00; N, 3.89. Bulunan C, 60.27; H, 4.96; N, 3.80%.

3.3.7. Hidrokinon monoasetat (91) Sentezi.



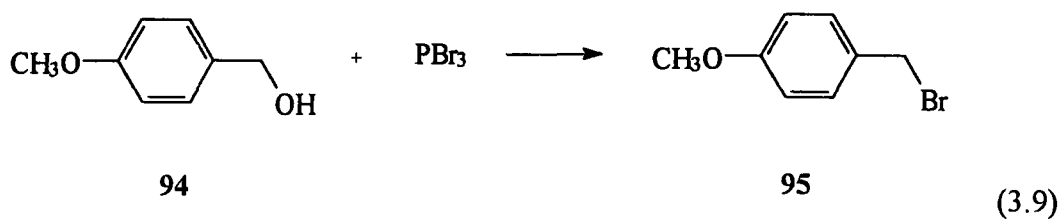
Hidrokinon (20 g) teknik piridin (80 ml) içinde çözülür ve oldukça hızlı bir şekilde asetilklorür (16 ml) ile karıştırılır.(bu sırada reaksiyon balonu dışarıdan tuz-buz karışımı ile soğutulmalıdır). İki saat daha karıştırmanın ardından piridin, vakum altında uzaklaştırılır. Çok miktarda su eklenir ve kristal haldeki hidrokinon diasetat süzülerek karışımdan ayrılır. Çözelti benzen ile ekstrakte edilir. Organik ekstrakt sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve benzen vakumda uçurulur. Kalıntı petrol eterinden kristallendirilerek saflandırılır (14 %). E.n= 62-63 °C.

3.3.8. 4-Alliloksifenol (93) sentezi



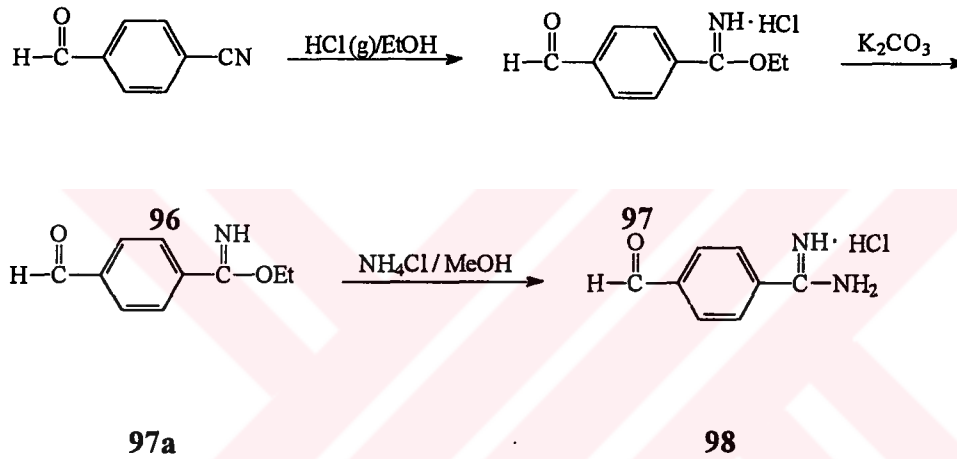
Hidrokinon (11 g, 100 mmol)' un DMF (100 ml) içindeki çözeltisine, azot atmosferi altında susuz potasyum karbonat (13.8 g, 100 mmol) eklenir. Daha sonra damla damla allil bromür (12.1 g, 100 mmol) eklenir ve reaksiyon karışımı 55-60° lik bir banyoda 2-3 saat ısıtılır. Daha sonra, reaksiyon karışımı suya dökülür ve etil asetat ile iki kez ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar suyla ve doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur.Ürün kolon kromatografisi ile saflandırılır (Heksan/Etil asetat= 5/1).

3.3.9. p-metoksibenzilbromür (95) sentezi



p-Metoksibenzilalkol (5.76 g, 41.7 mmol) ün toluen (150 ml) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında damla damla PBr_3 (3.92 ml, 41.7 mmol) ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırmanın ardından (TLC de çıkış bileşiğinin bittiği görülür) reaksiyon karışımı etil asetat (100 ml) ile seyreltilir ve su (250 ml) içine dökülür. Organik faz su ile, doymuş $NaHCO_3$ çözeltisiyle ve doymuş $NaCl$ çözeltisiyle yıkanır. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulur. Çözücünün uçurulmasıyla ürün saf halde elde edilir (7.04 g ,85%). (Heksan/ Etil asetat= 1/1, $R_f=0.87$)

3.3.10. p-amidino benzaldehit.HCl (98) sentezi

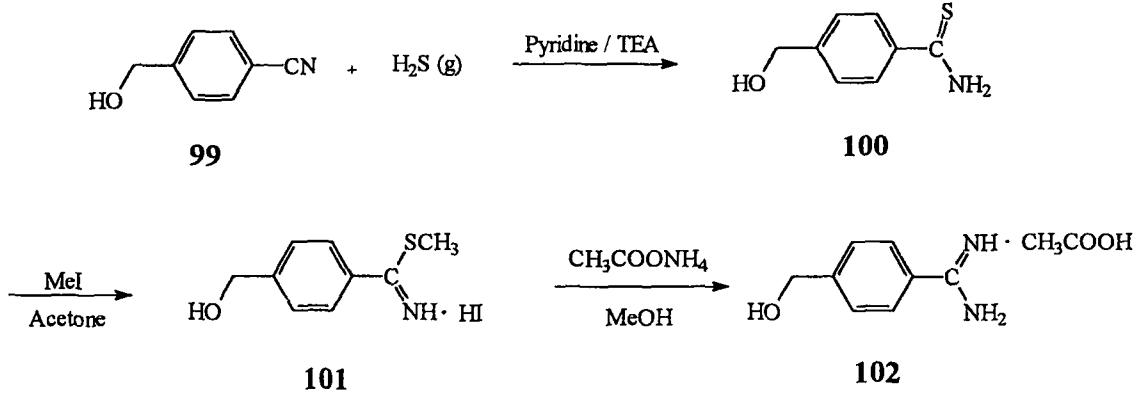


Şekil 3.4. p-amidino benzaldehit.HCl (98) sentezi

4-Siyano benzaldehit (96) (10.38 g) kuru kloroform (200 ml) içinde çözülür ve saf etil alkol (5.56 ml, 1.2 eq) eklenir. Bu karışım, $0^\circ C$ de kuru HCl ile doyurulur (HCl (g), amonyum klorür üzerine derişik sülfürik asit eklenmesiyle elde edilir.) ve $0^\circ C$ de 24 saat bekletilir. Çözücü vakum altında uçurulur ve karışıma eter (250 ml) eklenir. Çöken beyaz kristal yapı (97) süzülür. Bu kristaller soğuk suda çözülür ve 10% luk potasyum karbonat (200 ml) eklenir ve 5 dakika karıştırılır. Daha sonra sulu faz etil asetat ile ekstrakte edilir ve organik faz sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücü vakumda uçurulur ve yağimsı bir halde (97a) bileşiği ele geçer. Ele geçen (97a) bileşiği 5 saat amonyum klorür ile (97a nın 1.1 ekivalenti) metanol / su (150 ml/20 ml) içinde geri soğutucu altında ısıtılır. Çözücülerin çoğu vakum altında uçurulup, aseton (200 ml) eklenir. Çökenler süzülerek ürün (98) ele geçirilir (2.92 g, 20 %).

98 Bileşiminin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 171, 172) verilmiştir.

3.3.11. p-Hidroksimetil benzamidin asetik asit tuzu (102) sentezi



Şekil 3.5. p-hidroksimetil benzamidin asetik asit tuzu (102) sentezi

p-hidroksimetil benztiyoamide (100) sentezi;

Benzonitrile (99) (1.12 g)' in piridin-trietilamin (20 ml-2 ml) içindeki çözeltisinden 15 dakika oda sıcaklığında H₂S (g) geçirilir. Oda sıcaklığında 24 saat beklemenin ardından azot gazı üflenerek reaksiyon karışımının konsantrasyonu artırılır. Kalıntı etil asetat ile seyreltilir ve önce KHSO₄ çözeltisi, ardından doymuş tuz çözeltisi ile yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücünün uçurulması, kantitatif verimle tiyoamid (137)' i verir.

p-hidroksimetil benzo metil karboksiimidotiyonat hidroiodür (101) sentezi;

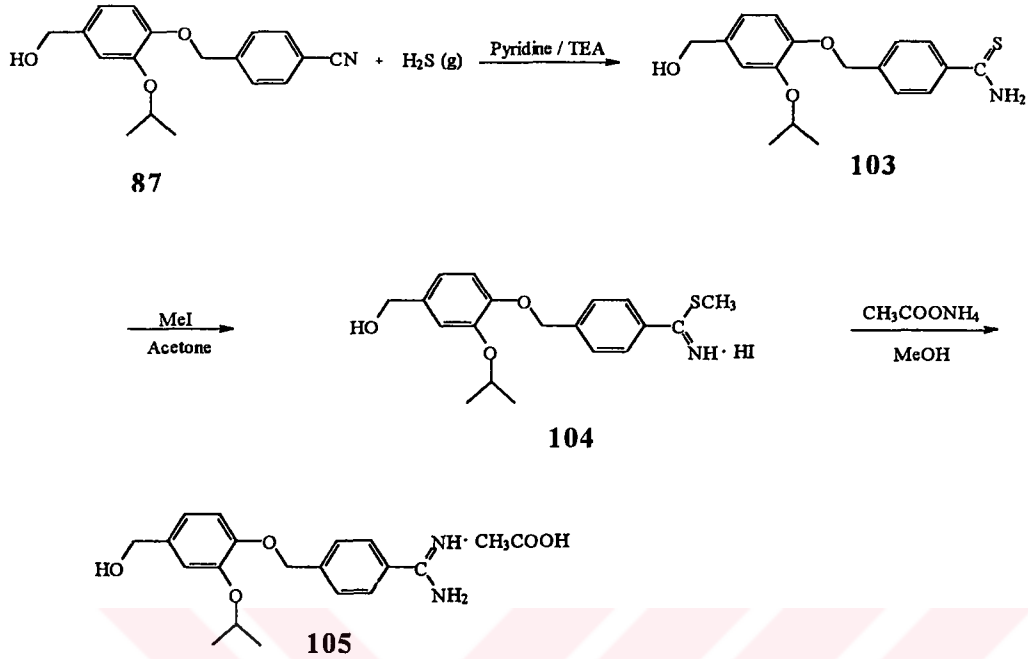
Tiyoamid (100) (bir önceki reaksiyondan), aseton-iodometan (30 ml-2 ml) karışımında çözülür. Karışım 5 saat geri soğutucu altında 60 °C lik bir banyoda ısıtılır. Vakum altında çözücünün uçurulması, tiyoimidat.HI (101) bileşimini verir.

p-hidroksimetil benzamidin asetik asit tuzu (102) sentezi;

Tiyoimidat (101) (bir önceki reaksiyondan) ve amonyum asetat'ın (2 g) metanol (150 ml) içindeki çözeltisi 8 saat geri soğutucu altında 70 °C lik bir banyoda ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutmanın ardından reaksiyon karışımı, azot gazı ile konsantre edilir. Daha sonra aseton (200 ml) eklenerek çöken ürün süzülür (0.9 g, 45% (99→100→101→102)).

102 Bileşiminin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 173) verilmiştir.

**3.3.12. p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidin asetik asit tuzu
(105) Sentezi.**



**Şekil 3.6. p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidin asetik asit tuzu
(105) Sentezi.**

p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi) fenoksi metil benztiyoamid (103) sentezi;

Benzonitril (87) (1.02 g)' in piridin-trietilamin (20 ml-2 ml) içindeki çözeltisi içinden, 20 dakika için H₂S (g) geçirilir. Oda sıcaklığında 24 saat beklemenin ardından azot gazı üflenerek reaksiyon karışımının konsantrasyonu artırılır. Kalıntı etil asetat ile seyreltilir ve önce KHSO₄ çözeltisi, ardından doymuş tuz çözeltisi ile yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücünün uçurulması, kantitatif verimle tiyoamid (103)' i verir. (Heksan/etil asetat = 1/1, R_f=0.3)

p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benzo metil karboksiiimidotiyonat hidroiodür (104) sentezi;

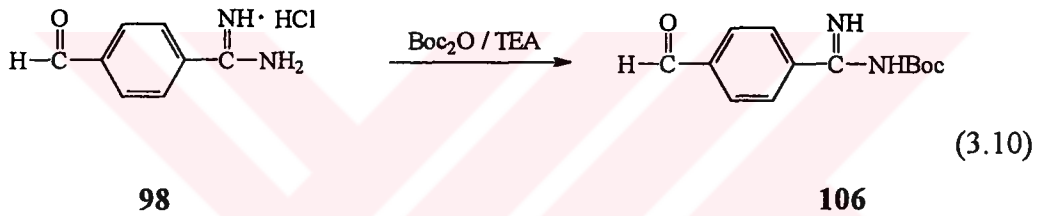
Tiyoamid (103) (bir önceki reaksiyondan), aseton-iodometan (30 ml-2 ml) karışımında çözülür. Karışım 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Vakum altında çözücünün uçurulması, tiyoimidat.HI (104) bileşiğini verir.

p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benamidin asetik asit tuzu (105) sentezi;
 Tiyoimidat (104) (bir önceki reaksiyondan) ve amonyum asetat'ın (2 g) metanol
 (150 ml) içindeki çözeltisi 8 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Oda sıcaklığına
 soğutmanın ardından reaksiyon karışımı, azot gazı ile konsantre edilir. Daha sonra
 aseton (200 ml) eklenir ve çöken ürün süzülür. (0.9 g, 45%, (87→103→104→
 105)).

105 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 174) verilmiştir.

MS (EI) m/e (göreceli intensite) 311 (9), 297 (28), 139 (58), 116 (100), 93 (40), 43
 (35).

3.3.13. N-t-butoksikarbonil-4-karbaldehid benamidin (106) Sentezi

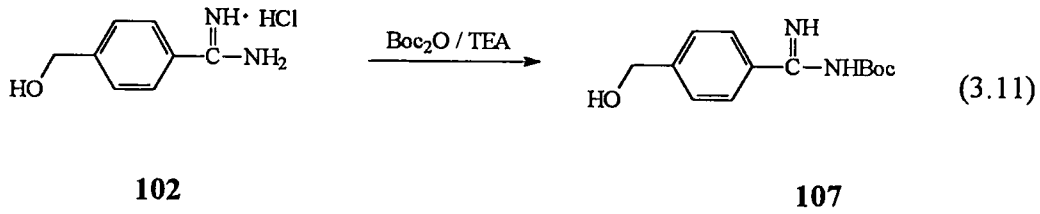


98 bileşiği (0.7 g) metanol (40 ml) içinde çözülür ve 2 ml trietilamin eklenir.
 Sonra Boc_2O (3.3 eq) eklenir ve reaksiyon karışımı 5 saat geri soğutucu altında
 ısıtılır. Bu sürenin sonucunda solvent vakum altında uçurulur ve oluşan ürün (106)
 kolon kromatografisi ile saflandırılır.(%70)

106 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 175) verilmiştir.

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) (δ): 27.8, 28.0, 80.0, 127.8, 128.3, 129.5, 138.2,
 140.3, 162.4, 165.9, 191.4. MS (EI) m/e (göreceli intensite) 248 (M^+ , 8), 193 (100),
 175 (59), 148 (36), 132 (50), 57 (65). Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ C, 62.90; H, 6.45;
 N, 11.29; Bulunan C, 61.14; H, 6.33; N, 10.59.

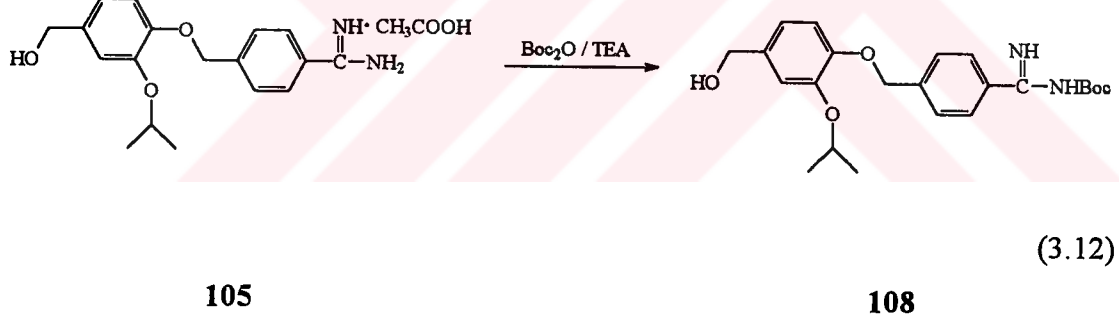
3.3.14. N-t-butoksikarbonil-4-hidroksimetil benzamidin (107) Sentezi



102 bileşiği (0.53 g) 40 ml metanol içinde çözülür ve 2 ml trietilamin eklenir. Sonra Boc_2O (5 eq) eklenir ve karışım 5 saat geri soğutucu altında 80°C lik bir banyoda ısıtılır. Çözücü düşük basınç altında uçurulur ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır. (%60). Aynı deney oda sıcaklığında tekrarlandığında da aynı ürünün (107) ele geçtiği gözlenmiştir (%58).

107 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 176) verilmiştir.

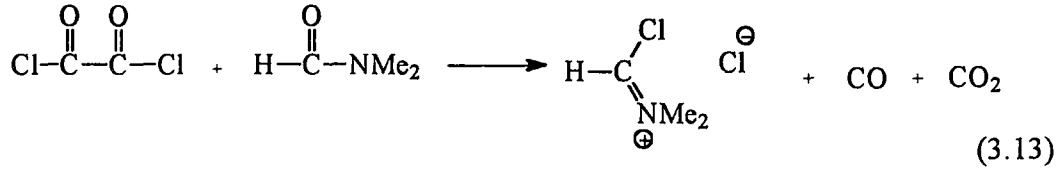
3.3.15. N-t-butoksikarbonil-p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benzamidin (108) Sentezi.



105 (0.54 g) bileşiği 40 ml metanol içinde çözülür ve 2 ml trietilamin eklenir. Sonra Boc_2O (3.3 eq) eklenir ve karışım 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Çözücü vakum altında uçurulur ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır. (Pet.et./etil asetat= 1/2 $R_f=0.45$) (0.4 g, 65%). Aynı deney oda sıcaklığında tekrarlandığında da aynı ürünün (108) ele geçtiği gözlenmiştir (60).

108 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 177) verilmiştir.

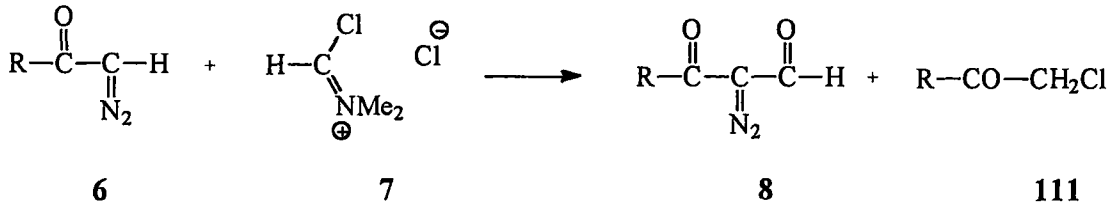
3.4. Diazometil Keton Türevlerinin Formilasyon Reaksiyonu [24,55]



109

110

7



6

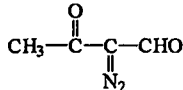
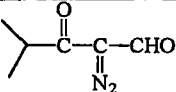
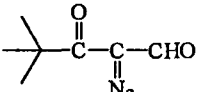
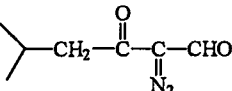
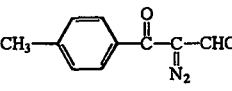
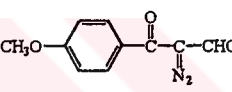
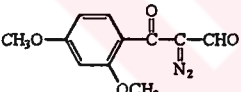
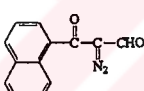
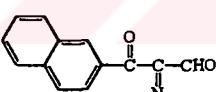
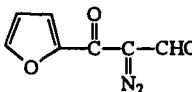
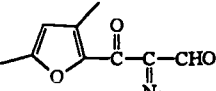
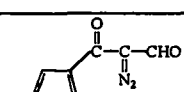
7

8

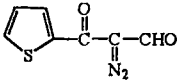
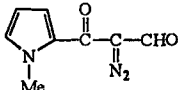
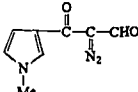
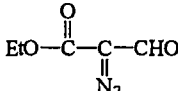
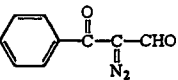
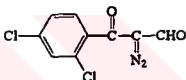
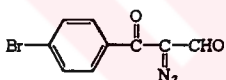
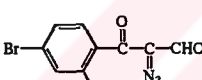
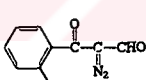
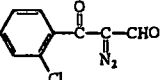
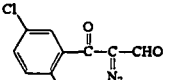
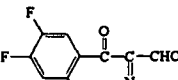
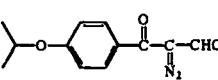
111

Üç boyunlu çok kuru bir balon, geri soğutucu, damlatma hunisi ve bir kapak ile donatılır. Balona DMF'in CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi (5,5 g, 75 mmol/ 40 ml) konur. Dışarıdan buzla soğutulan çözeltiye, karıştırma yapılırken, 9.4 g okzaliklorür yavaşça damlatılır. Şiddetli CO ve CO₂ çıkışı tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 10 dakika 40°C ye çıkarılır. Daha sonra -10°C ye soğutulur ve diazometil keton'un (100 mmol) CH₂Cl₂ içindeki çok konsantre çözeltisi balona yavaşça damlatılır (bu sırada sıcaklığın 10°C'yi geçmemesine özen gösterilir). N₂ çıkışı tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücünün çoğu uçurulup 250 ml eter veya THF eklenir ve karıştırılır. Oluşan kristal veya yağimsı yapı çözeltiden ayrılır ve iki kez daha 150'şer ml eter ile yıkanır. Daha sonra bu kristallere (veya yağimsı yapı) %10'luk asetik asit eklenir ve yarım saat karıştırılır. Sulu faz CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilir ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur. Çözücü rotary evaporatörde uçurulur. Ürün sıvı ise vakumda damıtma ile, katı ise CCl₄/heksan karışımından kristallendirme ile saflandırılır. Tablo 3.3. de sentezlenen bileşikler gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Sentezlenen α -diaz- β -oksoaldehitler

	Bileşik	Verim (%)	Referans
8.1		14	[24,45]
8.2		27	[24,45]
8.3		44	[24,45]
8.4		21	[24,45]
8.5		66	[24,45]
8.6		49	[24,45]
8.7		20	[24,45]
8.8		41	[24,45]
8.9		35	[24,45]
8.10		30	[24]
8.11		19	[24,45]
8.12		17	[24]

Tablo 3.3. (Devam) Sentezlenen α -diazo- β -oksoaldehitler

	Bileşik	Verim (%)	Referans
8.13		21	[24]
8.14		12	[24]
8.15		15	[24]
8.16		50	[55,56]
8.17		45	[55]
8.18		35	[45]
8.19		30	[45]
8.20		48	[45]
8.21		40	[57]
8.22		38	[57]
8.23		41	[57]
8.24		28	[57]
8.25		23	[*]

(*) Bu bileşik literatürde bulunmamaktadır.

Sentezlenen bazı α -diaz- β -oksoaldehit bileşiklerinin spektral verileri aşağıda özetlenmiştir. Bu veriler literatür ile de uyum içindedir.

2-Diazo-3-oksobutanal (8.1): 14% verim. Kn. 42°/0.3 Torr, En. -9/-6°C. IR (cm^{-1}): 2162, 2135, 1674, 1643. ^1H NMR (δ): 9.74 (s, CHO), 2.42 (s, Me). ^{13}C NMR (δ): 29.26 (Me), 49.48 (CN_2), 178.1 (CHO), 187.0 (CO). CI MS: Probe temp. <150°: 113 (M+1, 25), 85.6 (25), 58.3 (100). Probe temp. >200°: 371.4 (17), 267 (18), 195 (16), 153 (26), 141 (18), 129 (23), 113 (M+1, 100), 85.6 (90), 58 (58).

2-Diazo-4-metil-3-oksoptental (8.2): 27% verim. Kn. 54°/0.3 Torr. IR (cm^{-1}): 2168, 2138, 1666, 1630. ^1H NMR (δ): 9.79 (s, CHO), 2.99 (m, Me_2CH), 1.22 (d, $J=6.68$, 2 Me). ^{13}C NMR (δ): 18.44 (Me), 29.71 (Me_2C), 37.47 (CN_2), 180.0 (geniş, 2 CO). CI MS (Probe temp. >200°): 321 (39), 215 (36), 201 (20), 189 (87), 161 (100), 145 (28), 133 (73), 119 (92), 103 (24), 91.5 (35); İntensiteleri 10-20% arasında olan pikler: 295, 279, 265, 251, 235; Moleküler kütle (140, veya 141 M+1) sinyali gözlenmedi. EI MS: 165 (28), 141 (M+1, 7), 140 (M, 7), 113 (24), 97 (25), 85 (40), 83 (28), 71 (100), 57.2 (67); İntensiteleri 10-20% arasında olan pikler: 224, 208, 198, 196, 181, 157, 155, 153, 149, 137.

2-Diazo-4,4-dimetil-3-oksoptental (8.3): 44% verim. Prep. TLC ile saflandırıldı. $R_F=0.27$ (Heksan- Et_2O , 5:1). IR (cm^{-1}): 2157, 2116, 1672, 1652. ^1H NMR (δ): 9.99 (s, CHO), 1.30 (s, 3 Me). ^{13}C NMR (δ): 26.52 (3 Me), 41.73 (Me_3C), 44.49 (CN_2), 182.84 (CHO), 195.24 (CO). CI MS: Probe temp. <100°: 155 (M+1, 5), 127 (21), 72 (33), 58.3 (100). Probe temp. >200°: 155 (M+1, 63), 127 (100), 72 (64), 57.3 (75). İntensiteleri 20% veya daha küçük olan pikler: 321, 263, 253, 237, 225, 213, 199, 111, 101, 85.6, 81.7. EI MS: 295 (7), 281 (24), 251 (100), 236 (30), 221 (18), 207 (10), 197 (19), 167 (27), 141 (22), 115 (10), 85 (16), 74 (37), 62 (27).

2-Diazo-5-metil-3-oksoheksanal (8.4): 21% verim. Kn. 67°/0.3 Torr. IR (cm^{-1}): 2158 (omuz), 2133, 1675, 1645. ^1H NMR (δ): 9.78 (s, CHO), 2.55 (d, $J=6.91$, CH_2), 2.24 (m, CH), 1.01 (d, $J=6.59$, 2 Me). ^{13}C NMR (δ): 22.50 (2 Me), 25.42 (CH_2), 29.69 (Me_2C), 48.25 (CN_2), 179.90 (geniş, 2 CO). CI MS: Probe teEn <100°: 156 (M+2, 32), 155 (M+1, 96), 127 (100), 109 (31), 81.7 (84), 57.3 (84). Probe temp. >200°: 321 (32), 253 (66), 237 (32), 225 (47), 155 (M+1, 86), 127 (100), 85.6 (83), 57.3 (74); İntensiteleri 7-20% arasında olan pikler: 295, 283, 271, 213, 206, 197,

185, 172. EI MS: 155 (M+1, 24), 127 (46), 112 (75), 111 (76), 97 (47), 85 (70), 84 (100), 75 (22), 69 (55), 57.2 (95).

2-Diazo-3-(4'-metilfenil)-3-oksopropanal (8.5): 66% verim. En. 68-9°. IR (cm⁻¹): 2164, 2133, 1662, 1627. ¹H NMR (δ): 2.44 (s, Me), 7.32 (d, J=8.0, H-C(3') ve H-C(5')), 7.58 (d, J=8.0, H-C(2') ve H-(6')), 9.78 (s, CHO). ¹³C NMR (δ): 21.54 (Me), 85.65 (CN₂), 127.97, 129.58, 133.58, 143.95, 181.69 (CHO), 184.58 (CO).

2-Diazo-3-(4'-metoksifenil)-3-oksopropanal (8.6): 49% verim. En. 74-5°. IR (cm⁻¹): 2162, 2137, 1655, 1600. ¹H NMR (δ): 3.89 (s, MeO), 7.00 (d, J=8.79, H-C(3') ve H-C(5')), 7.68 (d, J=8.79, H-C(2') ve H-C(5')), 9.81 (s, CHO). CI MS: 263 (11), 205 (M+1, 68), 179 (100), 177 (94), 161 (91), 151 (80), 135 (25), 80 (65).

2-Diazo-3-(2',4'-dimetoksifenil)-3-oksopropanal (8.7): 20% verim. R_F=0.78 (Heksane-AcOEt, 1:1). En. 113-4° (bozunma). IR (cm⁻¹): 2139, 1656, 1603. ¹H NMR (δ): 9.67 (s, CHO), 7.50 (d, J=8.39, H-C(6')), 6.60 (dd, J=2.15 8.71, H-C(5')), 6.48 (d, J=2.11), 3.87 (s, Me), 3.86 (s, Me). ¹³C NMR (δ): 55.66, 98.52, 105.92, 132.15, 182.74; CN₂ sinyali gözlenmedi.

2-Diazo-3-(naftalen-1'-il)-3-oksopropanal (8.8): (Saf değil) 41% verim. R_F=0.37. IR (cm⁻¹): 2159, 2140, 1672, 1625. ¹H NMR (δ): 9.53 (CHO). ¹³C NMR (δ): 81.90 (CN₂), 181.40 (CHO).

2-Diazo-3-(naftalen-2'-il)-3-oksopropanal (8.9): 35% verim. En. 100-101°. IR (cm⁻¹): 2164, 2129, 1654, 1612. ¹H NMR (δ): 9.83 (s, CHO), 7.5-8.0 (m, arom.). ¹³C NMR (δ): 86.66 (CN₂), 123.81, 126.40, 127.40, 127.98, 128.44, 128.76, 129.19, 132.35, 133.63, 135.38, 181.59 (CHO); CO sinyali gözlenmedi. CI MS: 241 (3), 239 (4), 225 (M+1, 6), 224 (M, 5), 223 (M-1, 20), 209 (4), 197 (9), 183 (32), 171 (100), 155 (5), 113 (9), 107 (6), 97 (11), 86 (37), 82 (29), 70 (61).

2-Diazo-3-(furan-2'-il)-3-oksopropanal (8.10): 30% verim. En. 81-82.5°. IR (cm⁻¹): 2137, 2100 (omuz), 1656, 1615. ¹H NMR (δ): 6.67 (triplet-benzeri dd, J=1.66 ve J=1.86, H-C(4')), 7.37 (d, J=3.4, H-C(3')), 7.66 (s, H-C(5')), 10.10 (s, CHO). ¹³C NMR (δ): 82.41 (CN₂), 112.97, 118.07, 145.99 (C(5')), 151.06 (C(1')), 170.07 (CO), 182.15 (CHO). CI MS: 166 (M+2, 34), 165 (M+1, 100), 139 (31), 137 (100).

2-Diazo-3-(3',5'-dimetilfuran-2'-il)-3-oksopropanal (8.11): 19% verim. En. 75-7°. IR (cm⁻¹): 2155, 2130, 2110, 1676, 1656, 1643. ¹H NMR (δ): 10.12 (s, CHO), 6.12

(s, H-C(4')), 2.39 (s, Me), 2.34 (s, Me). ^{13}C NMR (δ): 11.85 (Me), 13.95 (Me), 81.6 (CN₂), 134.88, 145.13, 155.55, 170.70 (CO), 183.23 (CHO). CI MS: 193 (M+1, 72), 183 (21), 165 (100), 139 (88), 123 (17), 85.7 (5).

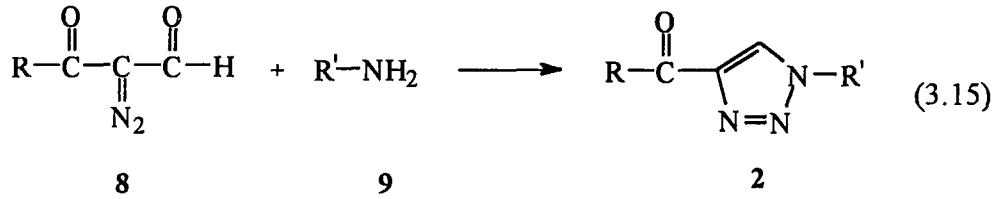
2-Diazo-3-(2',5'-dimetilfuran-3'-il)-3-oksopropanal (8.12): 17% verim. En. 58-60°. IR (cm⁻¹): 2139, 2110 (omuz), 1653, 1634. ^1H NMR (δ): 2.29 (s, Me), 2.51 (s, Me), 6.09 (s, H-C(4')), 9.86 (s, CHO). ^{13}C NMR (δ): 13.23 (Me), 13.86 (Me), 81.27 (CN₂), 104.63, 119.43, 151.13, 157.34, 181.95 (CHO); CO sinyali gözlenmedi.

2-Diazo-3-okso-3-(tiyofen-2'-il)propanal (8.13): 21% verim. En. 66-7°. IR (cm⁻¹): 2157, 2125, 1662, 1624. ^1H NMR (δ): 7.20 (t, J=4.4, H-C(4')), 7.67 (d, J=3.86, H-C(3')), 7.76 (d, J=4.66, H-C(5')), 9.98 (s, CHO). ^{13}C NMR (δ): 84.41 (CN₂), 129.20, 131.51, 133.92, 140.76 (C(2')), 175.13 (CO), 181.37 (CHO). CI MS: 181 (M+1, 100), 155 (35), 153 (98), 137 (9), 127 (31), 111 (13).

2-Diazo-3-(1'-metilpirol-2'-il)-3-oksopropanal (8.14): 12% verim. En. 48-50°. IR (cm⁻¹): 2137, 1629. ^1H NMR (δ): 3.93 (s, Me), 6.21 (dd, J=2.40 ve J=2.38, H-C(4')), 6.77 (dd, J=1.32 ve J=1.58, H-C(3')), 6.91 (d, J=1.61, H-C(5')), 9.94 (s, CHO). ^{13}C NMR (δ): 36.95 (Me), 83.90 (CN₂), 108.81, 118.46, 131.45, 128.0 (C(2')), 173.4 (CO), 182.58 (CHO). CI MS: 178 (M+1, 100), 152 (72), 134 (31), 122 (73), 108 (13).

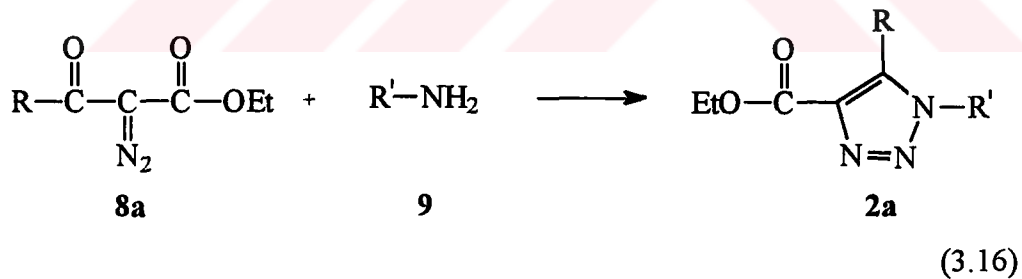
2-Diazo-3-(1'-metilpirol-3'-il)-3-oksopropanal (8.15): 15% verim. En. 70-2°. IR (cm⁻¹): 2139, 1664, 1641. ^1H NMR (δ): 3.73 (s, Me), 6.51 (dd, J=1.7 ve J=1.1, H-C(4')), 6.65 (t, J=2.45, H-C(5')), 7.27 (d, J=2.2, H-C(2')), 9.99 (s, CHO). ^{13}C NMR (δ): 36.81 (Me), 83.75 (CN₂), 100.17, 123.62, 126.45, 177.25 (CO), 182.77 (CHO). CI MS: 236 (5), 198 (10), 196 (29), 178 (M+1, 30), 162 (17), 152 (97), 150 (100), 134 (30), 132 (31), 124 (93), 108 (40), 82.7 (6).

3.5. 1-Substitue-4-Açıl-1H-1,2,3 Triazollerin (2) Sentezi



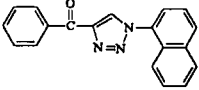
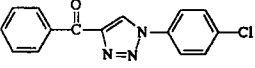
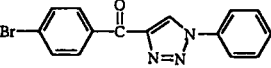
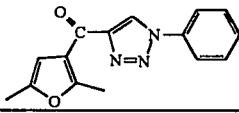
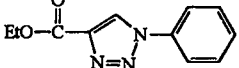
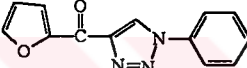
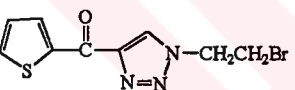
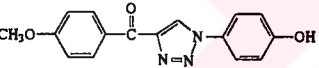
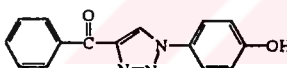
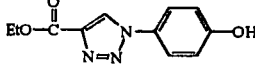
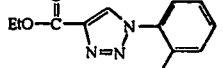
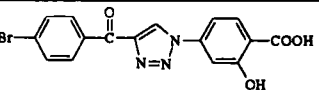
10 mmol diazo bileşiği (8), 10 ml etanolde çözülür ve bu çözeltiye 15 mmol amin bileşiği (9) + 15 mmol asetik asit karışımı eklenir. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırmanın ardından oluşan çökelek süzülür ve bu katılar alkolden kristallendirilerek saflandırılır. Amin bileşiği olarak p-aminofenol kullanıldığında, oluşan ürünün kristallendirme aşamasında ürün ve p-aminofenolün ayrılmasında zorluk yaşandığı için, bu reaksiyonlar için, 4 saatlik karıştırmanın ardından oluşan çökelekler süzülür, etil asetatta çözülür ve %10 luk HCl ile birkaç kez ekstrakte edilir. Böylece p-aminofenol bileşiğinden ayrılan ürün, etilasetatın uçurulmasının ardından etil alkolden kristallendirilerek saflandırılır. Tablo 3.4. de sentezlenen bileşikler, bazı verileriyle özetlenmiştir.

3.6. 1,5-Disubstitue-4-Açıl-1H-1,2,3 Triazollerin (2a) Sentezi



30 mmol amin bileşiği (9) minimum miktarda metanolde çözülür ve 60 mmol asetik asit eklenir. Bu karışım, 10 mmol diazo bileşiğine (8a) eklenir. Kaynar su banyosunda 12 saat karıştırmanın ardından alkol, rotaryde uzaklaştırılır. Ele geçen karışım, etil asetatta çözülür ve %10 luk HCl ile birkaç kez ekstrakte edilir. Böylece aşırı p-aminofenol bileşiğinden ayrılan ürün, etilasetatın uçurulmasının ardından aktif könür varlığında sudan kristallendirilerek saflandırılır. Tablo 3.4. de sentezlenen bileşikler, bazı verileriyle özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Sentezlenen 1,2,3 Triazoller

	Formül	Verim (%)	e.n. (°C)	Referans
2.18		60	141-142	[58]
2.19		85	215-220	[59]
2.20		90	177-178	*
2.21		78	120-123	*
2.22		85	84-86	[60]
2.23		76	141-142	*
2.24		65	134-6	*
2.25		60	216-221	*
2.26		83	231-233	*
2.27		67	206-208	*
2.28		80	211-213	*
2.29		60	307-308 (Bozunma)	*

(*) Bu bileşikler literatürde bulunmamaktadır.

Tablo 3.4. (Devam) Sentezlenen 1,2,3 Triazoller

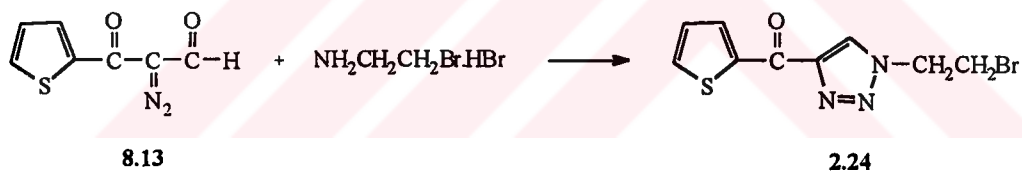
	Formül	Verim (%)	e.n. (°C)	Referans
2.30		65	185-188	*
2.31		78	170 (Bozunma)	*
2.32		70	209 (yumuş.) 278 (bozun.)	*
2.33		65	124-6	*
2.34		68	178-9	*

(*) Bu bileşikler literatürde bulunmamaktadır.

Sentezlenen triazol bileşiklerinin spektrumları EK-A da (sayfa 119-169) verilmiştir.

2.24 bileşiğinin sentezi için ise aşağıdaki reaksiyon koşulları uygulanmıştır.

[1-(2-bromoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](2-tiyofenil)metanon (**2.24**) sentezi;



(3.17)

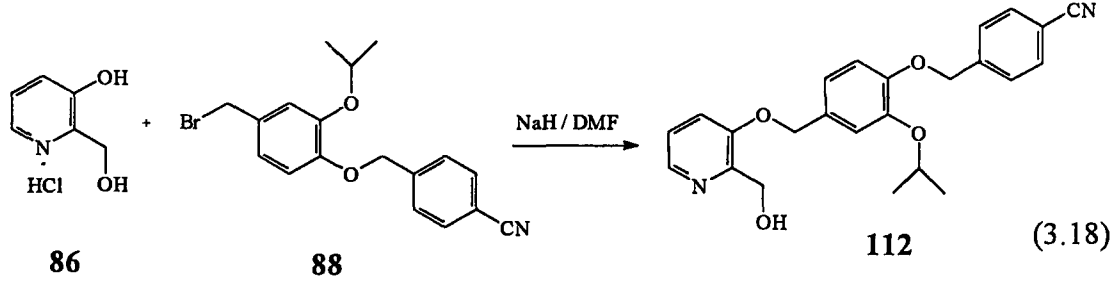
4,62 g (22,53 mmol) 2-aminoetilbromür hidrobromür tuzu, 25 ml etil alkolde çözülür, bu çözeltiye 2,208 g (22,53 mmol) potasyum asetat'ın 25 ml etil alkoldeki çözeltisi eklenir. Çöken potasyum bromür süzülerek ayrılır. Bu çözeltinin üzerine 2,704 g (15 mmol) diazo bileşiği (**8.13**) eklenir ve 4 saat karıştırılır. Çökelekler süzülerek alkolden kristallendirilir. (verim %65).

Sentezlenen triazol bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 127-129) verilmiştir.

3.7. Çekirdek Ünitenin Piridin Olduğu Yapılar.

3.7.1. 2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (112)

Sentezi.

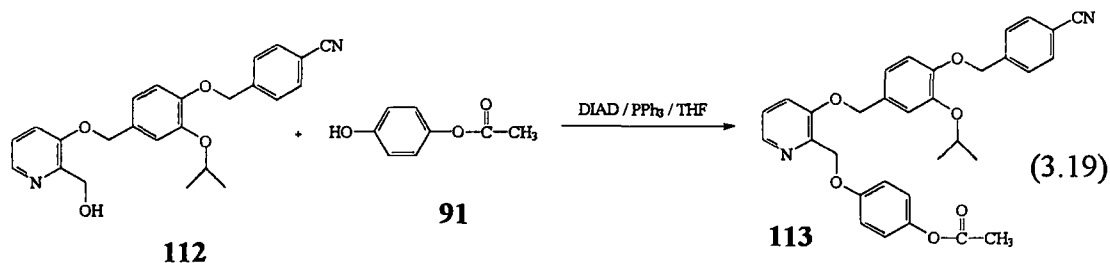


2-hidroksimetil-3-hidroksipiridin.HCl (0.64 g, 4 mmol)' in susuz DMF (20 mL) içindeki süspansiyonuna azot atmosferi altında, küçük porsiyonlar halinde sodyum hidrür eklenir. Karışım 45 dakika oda sıcaklığında karıştırılır ve benzil bromür (30)' ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi eklenir. Reaksiyon karışımı 4 saat daha karıştırılır ve soğuk suya dökülür (200 mL). Bu çözelti etil asetat ile ekstrakte edilir (2 x 100 mL). Birleştirilen organik fazlar önce suyla (2 x 100 mL) ve sonra doymuş NaCl çözeltisi (2 x 100 mL) ile yıkanır. Sodyum sülfat ile kurutma ve çözücünün uçurulması, koyu renkli bir katı verir. Bu madde silika jel üzerinde kolon kromatografisi (1:1 EtOAc - Heksan) ile saflandırılır. Ürün beyaz katıdır (0.917 g, 63 %). E.n= 114-116 °C.

112 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 178) verilmiştir.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.9, 59.9, 69.7, 70.4, 71.8, 111.5, 115.5, 115.9, 118.1, 118.7, 120.3, 122.6, 127.4, 130.0, 132.3, 139.8, 142.9, 148.7, 149.1, 151.3; MS (EI) *m/e* (göreceli intensite) 404 (M⁺ 4); Hesaplanan C₂₄H₂₇N₂O₄: C, 71.27; H, 5.98; N, 6.92. Bulunan C, 71.50; H, 5.98; N, 6.70%.

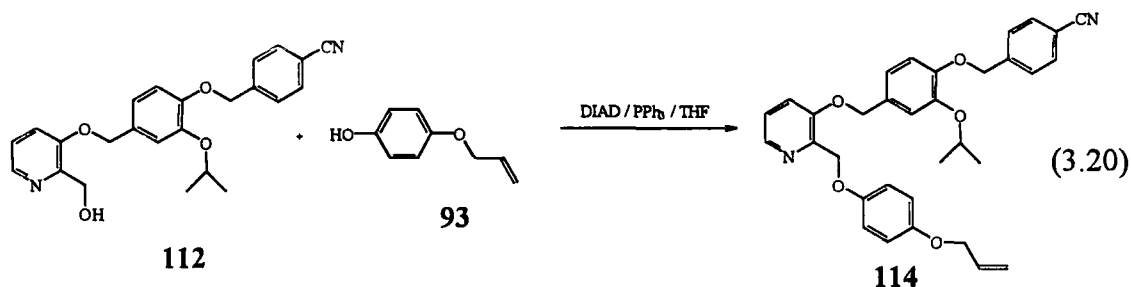
3.7.2. 2-[(*p*-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (113) Sentezi.



2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oxy] piridin (1.66 g, 4.10 mmol) ve trifenil fosphine (1.07g, 4.10mmol)' in kuru THF (100 mL) içindeki çözeltisine diizopropil azodikarboksilat (0.84 ml, 4.27 mmol) eklenir. (Bu sırada sarı bir renk oluşur). 10 dakika karıştırmanın ardından 4-asetoksifenol (0.623 g, 4.10 mmol) eklenir ve reaksiyon karışımı azot atmosferi altında 16 saat karıştırılır. THF vakumda uçurulur ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır. (EtOAc-hekzan =2/1 R_f= 0.5) Ürün beyaz bir katıdır (1.21 g, 54%).

113 Bileşiğinin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 179-180) verilmiştir.

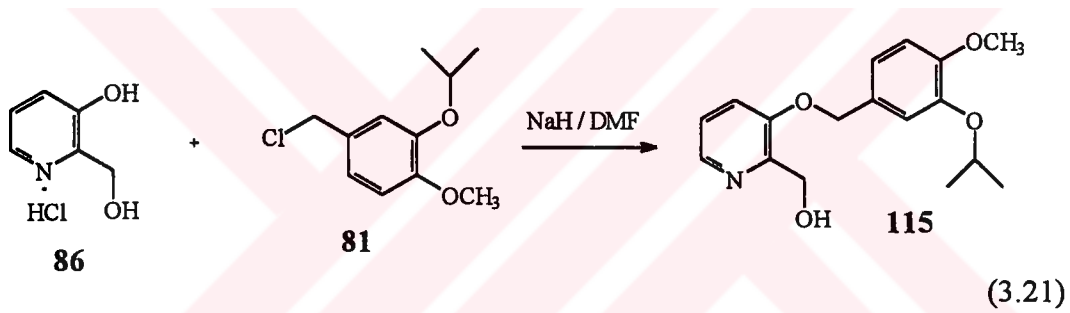
3.7.3. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (114) Sentezi.



2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (170 mg, 0.42 mmol) ve trifenil fosfine (132 mg, 0.50 mmol) ' in kuru THF (10 ml) içindeki çözeltisine diizopropil azodikarboksilat (0.1 mL, 0.5 mmol) eklenir.(Bu sırada sarı bir renk oluşur). 10 dakika karıştırmanın ardından 4-alliloksifenol (63 mg, 0.42 mmol) eklenir ve reaksiyon karışımı azot atmosferi altında 16 saat karıştırılır. THF vakumda uçurulur ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır.(EtOAc-hekzan) Ürün beyaz bir katıdır (65 mg, 29%). E.n= 73-75°C. 114 Bileşiğinin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 181-182) verilmiştir.

MS (EI) *m/e* (göreceli intensite)536 (M^+ 1), 281 (4), 280 (10), 257 (9), 239 (2), 238 (5).

3.7.4. 2-Hidroksimetil-3-[(3'izopropoksi-4'metoksi)benziloksi]piridin (115) Sentezi.

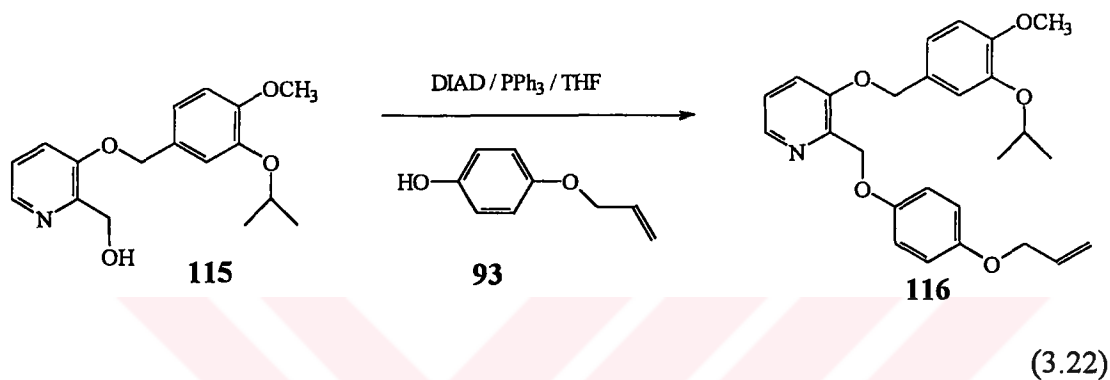


3-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin.HCl (0.78 g, 4.6 mmol)' in susuz DMF (15 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi ve buz banyosu koşullarında sodyum hidrür (% 60'lık, 0.365 g, 9.14 mmol) küçük porsiyonlar halinde eklenir.10 dakika karıştırmanın ardından 3-izopropoksi-4-metoksibenzil klorür (**81**) (1.09 g, 4.6 mmol)' ün DMF (15 mL) içindeki çözeltisi eklenir.Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır, daha sonra 2 saat 50-60 °C de ısıtılır. Reaksiyon karışımı suya dökülür ve iki kez etil asetat ile ekstrakte edilir ve birleştirilen organik fazlar önce suyla, ardından doymuş NaCl çözeltisiyle yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur.Kolon kromatografisi ile saflandırma sonucunda (1:1 EtOAc-Heksan) ürün, beyaz kristal olarak ele geçer (0.77 g, 56%). E.n= 111-113 °C.

115 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 183) verilmiştir.

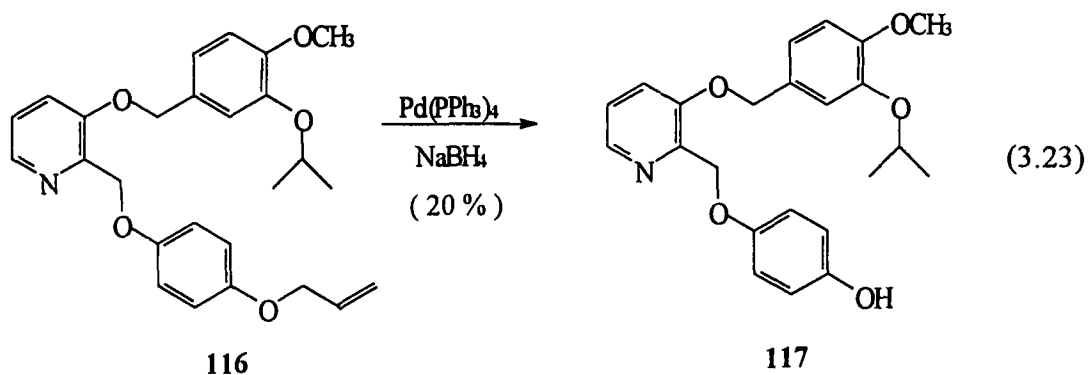
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) (δ): 21.9, 55.9, 60.1, 69.9, 71.5, 111.9, 115.2, 118.1, 120.4, 122.6, 128.4, 139.8, 147.6, 148.8, 150.6, 151.5 ; IR (nujol) 3150, 2910, 1595, 1598, 1515 cm^{-1} ; MS (EI) m/e (göreceli intensite) 303 (M^+ 5), 273 (2), 196 (21), 180 (13), 179 (100); Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 67.39; H, 7.98; N, 4.62. Bulunan C, 67.39; H, 7.06; N, 4.50%.

3.7.5. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi)benzil oksil] piridin (116) Sentezi.



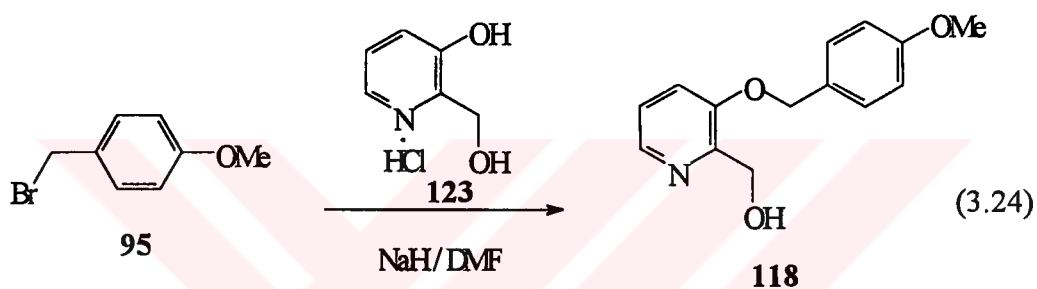
2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi) benzil oksil] piridin (1.5 g, 5 mmol) ve trifenil fosfin (1.29g, 5 mmol)' in kuru THF (50 mL) içindeki çözeltisine diizopropil azodikarboksilat (1.01 ml, 5.2 mmol) eklenir. 10 dakika karıştırmanın ardından 4-allil oksil fenol (5 mmol) eklenir ve azot atmosferi altında 20 saat karıştırılır. THF vakum altında uçurulur ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır. (EtOAc-heksan = 1/2 R_f = 0.57) Ürün beyaz katı formdadır (1.18g, 55%). 116 Bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları EK-A da (sayfa 184, 185) verilmiştir.

3.7.6. 2-(*p*-hidroksi) metoksi)metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi)benzil oksil] piridin (117) Sentezi



116 bileşiğinin (0.3 g, 0.69 mmol) 50 ml THF deki çözeltisine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.6 mg, 0.02 eq) eklenir. Sarı çözelti 5 dakika karıştırılır ve NaBH_4 (0.038 g, 1 mmol) ilave edilir. (Reaksiyon karışımı bir süre sonra siyah renk alır.) 1 saat sonunda NaBH_4 'ün fazlası, 1 N HCl ilavesi ile imha edilir. Çözücü uçurulur ve sulu faz etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü vakum altında uçurulur. Kalıntı kolon kromatografisi ile saflandırılır (Heksan / etil asetat= 1/1 $R_f=0.42$) ve ürün yağ formunda ele geçer. (20%). 117 Bileşiğinin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 186, 187) verilmiştir.

3.7.7. 2-Hidroksimetil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (118) Sentezi.

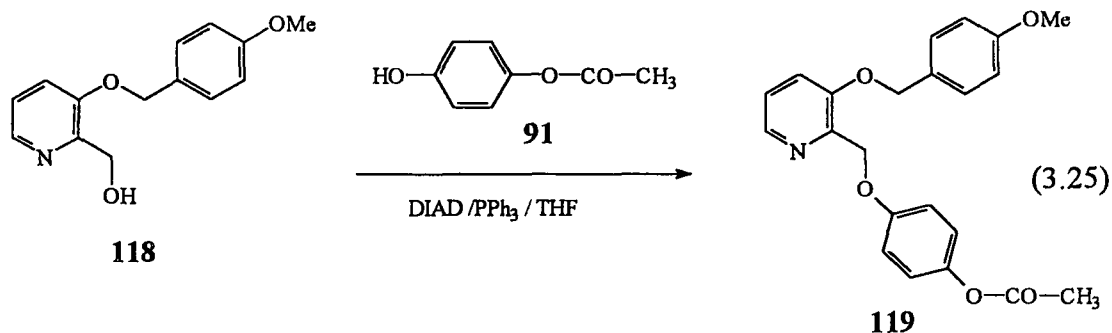


2-hidroksimetil-3-hidroksi piridin hidroklorür (6.21 g, 38.5 mmol)'in DMF (70 ml) içindeki süspansiyonuna azot atmosferi altında (dışarıdan tuz-buz ile soğutma ile) yavaşça NaH (77 mmol) katılır. NaH eklemesi bittikten sonra oda sıcaklığında 45 dakika karıştırılır. Daha sonra 4-metoksibenzilbromür (7.04 g, 35 mmol)' ün 50 ml DMF içindeki çözeltisi reaksiyon karışımına eklenir ve 4 saat daha karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımı buzla soğutulmuş suya (500 ml) dökülür ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz önce suyla, sonra doymuş NaCl çözeltisiyle yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücünün uçurulmasıyla ele geçen koyu renkli katı, kolon kromatografisi ile saflandırılır. (Heksan/Etil asetat=1/1, silika jel) (2.59 g, 70%).

118 Bileşiğinin H1-NMR spektrumu EK-A da (sayfa 188) verilmiştir.

3.7.8. 2-((p-Asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119)

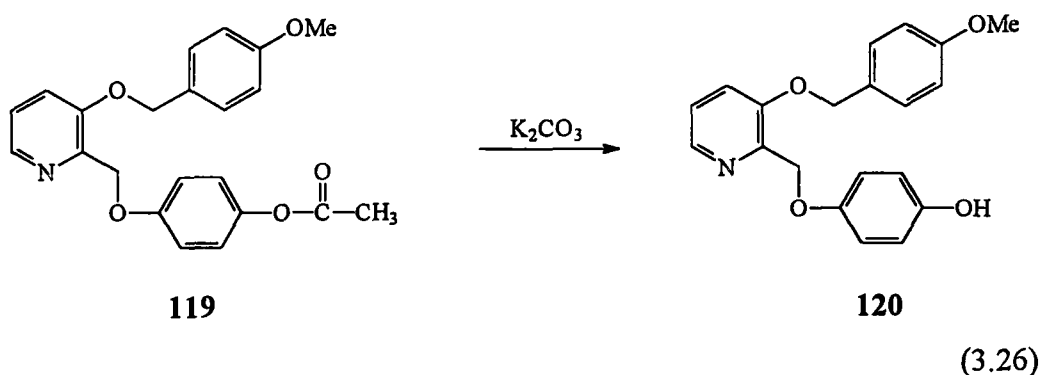
Sentezi.



Hidrokinon monoasetat (6.12 mmol)' ın THF (50 ml) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında PPh₃ (6.12 mmol) eklenir. Hemen ardından diizopropilazodikarboksilat (6.37 mmol) eklenir. 5 dakikalık bir karıştırmanın ardından, bu karışıma 2-hidroksimetil-3-(p-metoksi) benziloksi piridin (6.12 mmol)' in THF (30 ml) içindeki çözeltisi eklenir ve oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır. Daha sonra solvent vakumda uçurulur ve bakiye kolon kromatografisi ile saflandırılır. (Heksan/Etil asetat= 1/3 R_f=0.6, silika jel). 119 Bileşiğinin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 189, 190) verilmiştir.

3.7.9. 2-((p-hidroksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (120)

Sentezi.

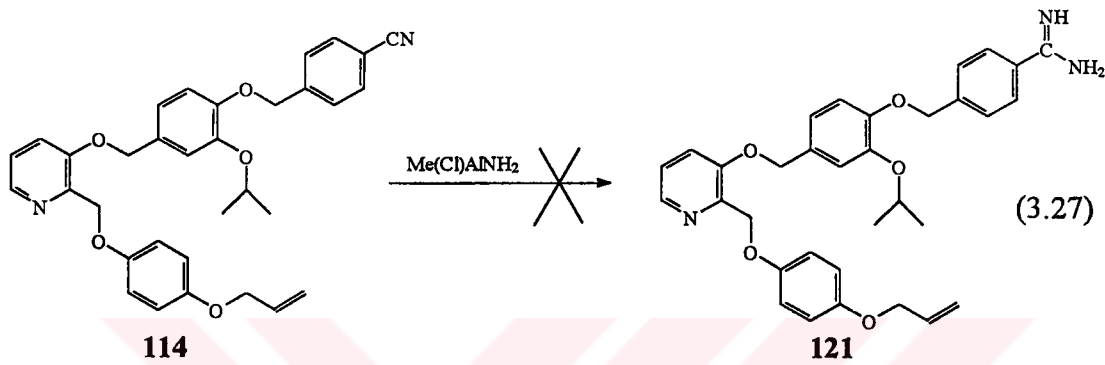


2-((p-asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119) (0.5 g, 1.31 mmol)' in metanol (15 ml) içindeki çözeltisine K₂CO₃ (1.05 g, 7.64 mmol) / su (10 ml) çözeltisi eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırılan çözelti, bu süre sonunda

10%'lük HCl ile nötral oluncaya kadar asitlendirilir ve etilasetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Bu işlemler sonucunda ürün saf olarak ele geçer. (0.35 g, 80%). (Hekzan/Etil asetat=1/3, $R_f=0.55$).

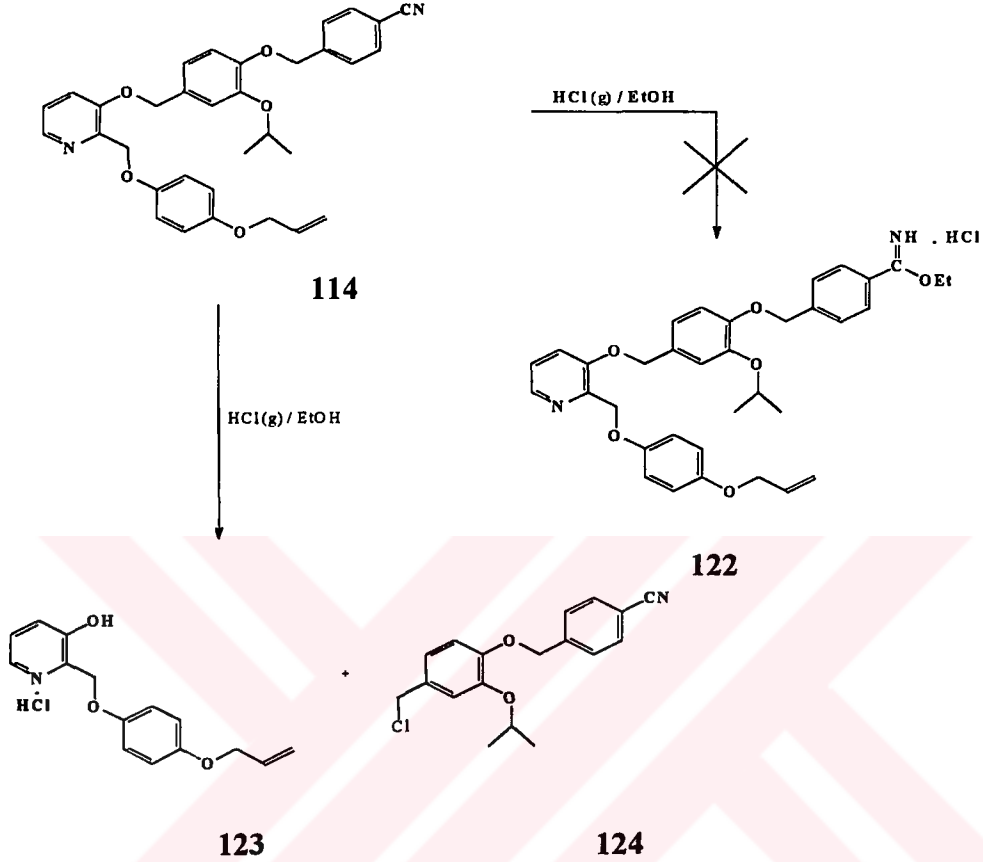
120 Bileşiğinin H1-NMR ve C13-NMR spektrumları EK-A da (sayfa 191, 192) verilmiştir.

3.7.10. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (114) Bileşiğinin Garagipati Reaktifi ile Reaksiyonu.



NH₄Cl (1.44 g, 26.86 mmol)' ün kuru benzen (50 ml)'deki karışımına 50°C'de, yavaşça 2M (13.43 ml, 26.86 mmol) trimetilaluminyum' un toluene içindeki çözeltisi ilave edilir. İlave tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi beklenir ve gaz çıkışı tamamlanana kadar 1-2 saat karıştırmaya devam edilir. Daha sonra nitril (114) (1.44 g, 2.68 mmol) bileşiğinin kuru toluen (100 ml) içindeki çözeltisi hazırlanan bu reaktife eklenir. Bu çözelti, argon atmosferi altında 80°C'de 18 saat tutulur. Sonra reaksiyon karışımı soğutulur ve aluminyum kompleksi, reaksiyon karışımının dikkatli bir şekilde silika jel (20g) / kloroform (200 ml) karışımına dökülür. Karışım 5 dakika karıştırılır ve süzülür. Kalıntı metanol (250 ml) ile yıkanır. Çözücülerin uçurulması, beklenen bileşiği (121) değil, sadece reaksiyona girmemiş NH₄Cl verir. Kalıntı bir kez de aseton ile yıkanmasına rağmen süzüntüye hiçbir madde geçmemiştir. Kalıntı suyla yıkanarak sulu faz etil asetat ile ekstrakte edilmiş fakat organik faza hiçbir maddenin geçmediği görülmüştür. Kalıntının analizi yapılmamış ancak, aluminyum reaktifi ile piridin azotu ve yapıdaki oksijenlerin kuvvetli bir kompleks yaptığı için çözücülerde hiçbir organik yapıya rastlanmadığı tahmin edilerek, bu metod terkedilmiştir.

3.7.11. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (114) Bileşiğinin Nitril Grubunun İminoeter Ara Yapısı Üzerinden Amidine Dönüştürülme Reaksiyonu.



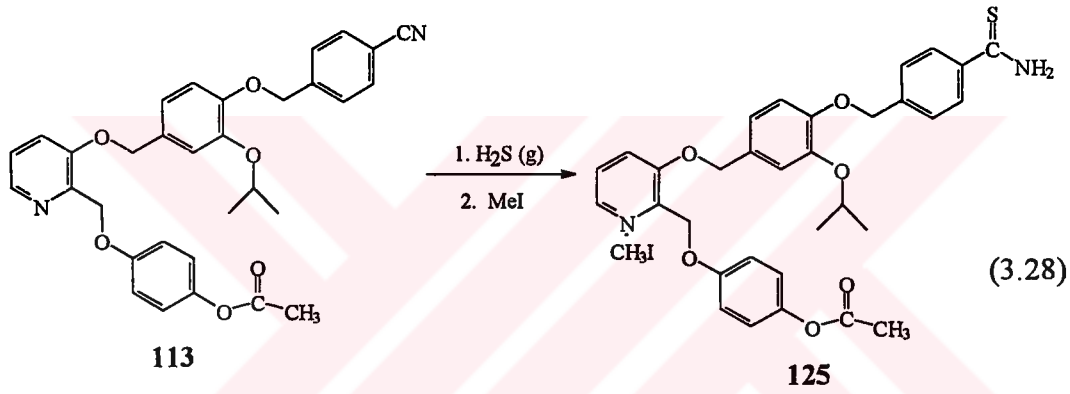
Şekil 3.7. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi] piridin (114) Bileşiğinin Nitril Grubunun İminoeter Ara Yapısı Üzerinden Amidine Dönüştürülme Reaksiyonu.

114 (0.56 g) bileşiği kuru kloroformda (25 ml) çözülür ve saf etil alkol (5 ml) ilave edilir. Bu karışım, 0° C de kuru HCl ile doyurulur ve 24 saat 0° C de bekletilir. Bu sürenin sonunda çözücü vakumda uçurulur ve 50 ml dietil eter eklenir. Çöken beyaz kristallerin NMR ve Kütle spektrumlarından, yapının beklenildiği gibi 122 yapısı değil, 123 yapısı olduğu anlaşılmıştır. Eterli çözeltide kalan maddenin yapısı tam olarak incelenmemiş ancak ¹H-NMR 'da 124 yapısına benzediği görülmüştür.

(123)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) (δ): 2.49 (geniş HCl), 4.49 (dd, 2H, $J=6$ Hz ve 1.4 Hz), 5.22 (s, 2H), 5.25 (dd, 2H, $J=6$ Hz ve 1.4 Hz), 5.35 (dd, 2H, $J=17.5$ Hz ve 1.7 Hz), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.95 (dd, 2H, $J=22$ Hz ve 9.5Hz), 7.73 (m, 1H), 7.90 (dd, 2H, $J=4.3$ Hz ve 1.8 Hz), 8.27 (d, 1H, $J=4$ Hz), MS (EI) m/e (göreceli intensite) 257 (M^+ , 10), 150 (59), 109 (52), 36 (100).

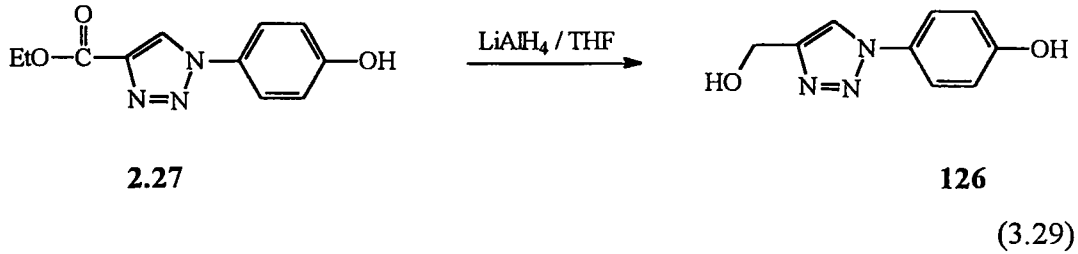
3.7.12. 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (113) bileşiğinin nitril grubunun tiyoimidat ara yapısı üzerinden amidine dönüştürülme reaksiyonu.



Demir(II) sülfür'ün seyreltik HCl ile reaksiyonu ile elde edilen H_2S gazı, benzonitrile (113) (1.17 g)' in piridin-trietilamin (20 ml-2 ml) içindeki çözeltisinden oda sıcaklığında 15 dakika boyunca geçirilir. Bu karışım 24 saat, oda sıcaklığında kapalı bir kap içinde tutulur, daha sonra azot gazı üflenerek, reaksiyon karışımı konsantre hale getirilir. Kalıntı etil asetat ile seyreltilir ve önce KHSO_4 ve sonra doymuş tuz çözeltileriyle yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücünün uçurulması, kantitatif olarak tiyoamid' i verir (TLC ile). Tiyoamid, aseton-iodometan (30 ml-2 ml) çözeltisinde çözülür ve 30 dakika için reflaks altında tutulur. Bu işlemler sonucunda, metil iyodür'ün piridin yapısı ile bir tuz oluşturduğu ^1H -NMR'dan anlaşılabilir, bu metod, bu bileşik için terkedilmiştir.

3.8. Çekirdek Ünitenin 1,2,3-Triazol Olduğu Yapılar

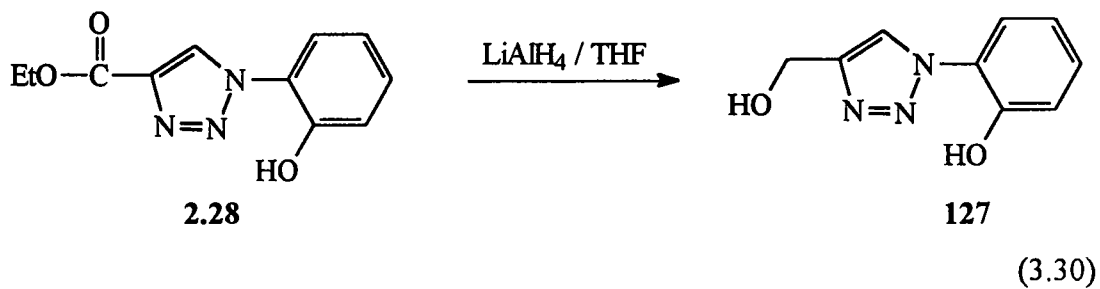
3.8.1. 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazole-1-il]fenol (126) Sentezi



İki boyunlu bir balon, bir geri soğutucu ve bir manyetik karıştırma sistemi ile donatılır. Balona LiAlH_4 (137.3 mmol) ve çok kuru THF (75 ml) konur. Etil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazole-4-karboksilat (**2.27**) (34,33 mmol) bileşiğinin çok kuru THF (100 ml) içindeki çözeltisi, reaksiyon kabı dışarıdan buzla soğutulurken yavaş yavaş reaksiyon kabına damlatılır. Damlatma bittikten sonra buz banyosu çıkarılır ve ısıtıcı konarak, reaksiyon karışımı 8 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılır. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı dışarıdan buz ile soğutulup, çok yavaş bir şekilde su eklenerek LiAlH_4 fazlası imha edilir. Daha sonra reaksiyon karışımına 20 ml %10 luk H_2SO_4 eklenir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz suyla yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücünün uçurulması ve ele geçen kahverengi kristallerin alkolden kristallendirilmesiyle beyaz toz halde katı ürün ele geçer. (%61). E.n: 211-213.

126 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 193-195) verilmiştir.

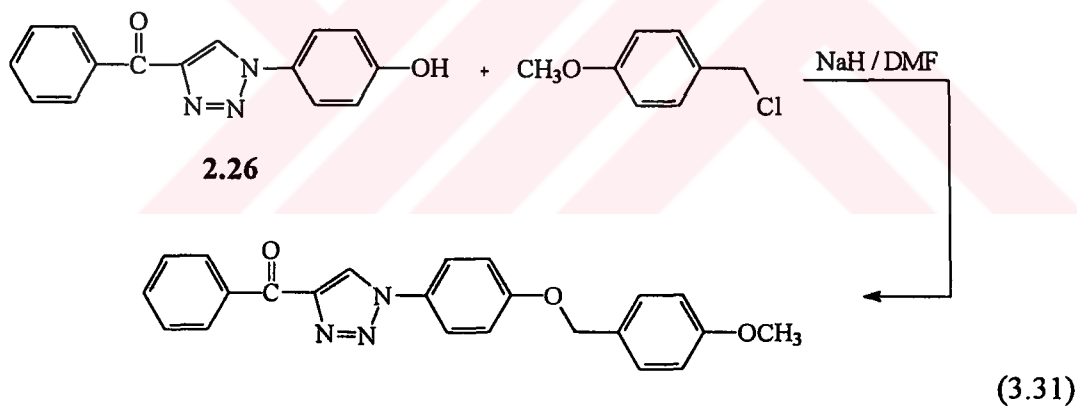
3.8.2. 2-[4-(Hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Sentezi.



İki boyunlu bir balon, bir geri soğutucu ve bir manyetik karıştırma sistemi ile donatılır. Balona LiAlH_4 (137.3 mmol) ve çok kuru THF (75 ml) konur. Etil-1-(2-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**2.28**) (34,33 mmol) bileşiğinin çok kuru THF (100 ml) içindeki çözeltisi, reaksiyon kabı dışarıdan buzla soğutulurken yavaş yavaş reaksiyon kabına damlatılır. Damlatma bittikten sonra buz banyosu çıkarılır ve ısıtıcı konarak, reaksiyon karışımı 8 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılır. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı dışarıdan buz ile soğutulup, çok yavaş bir şekilde su eklenerek LiAlH_4 fazlası imha edilir. Daha sonra reaksiyon karışımına 20 ml %10 luk H_2SO_4 eklenir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz suyla yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücünün uçurulması ve ele geçen kahverengi kristallerin alkolden kristallendirilmesiyle beyaz toz halde katı ürün ele geçer. (%85). E.n: 167-168.

127 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 196-198) verilmiştir.

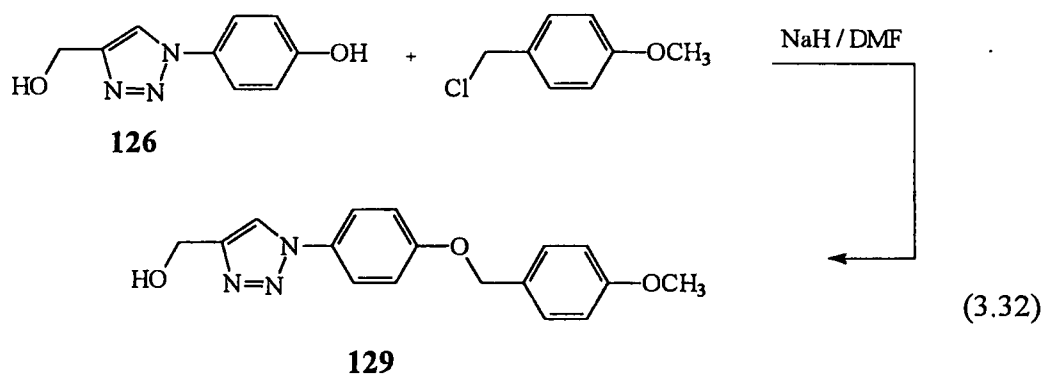
3.8.3. (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (**128**) Sentezi.



[1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](fenil) metanon (**2.26**) (11.8 mmol)' ün susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında NaH (11.8 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, p-metoksi benzilchlorür (2.32 g, 11.8 mmol)' ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve çöken ürün süzülerek ayrılır. Alkolden kristallendirme, beyaz bir katı verir (75%). E.n. 196-198 °C.

128 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 199-201) verilmiştir.

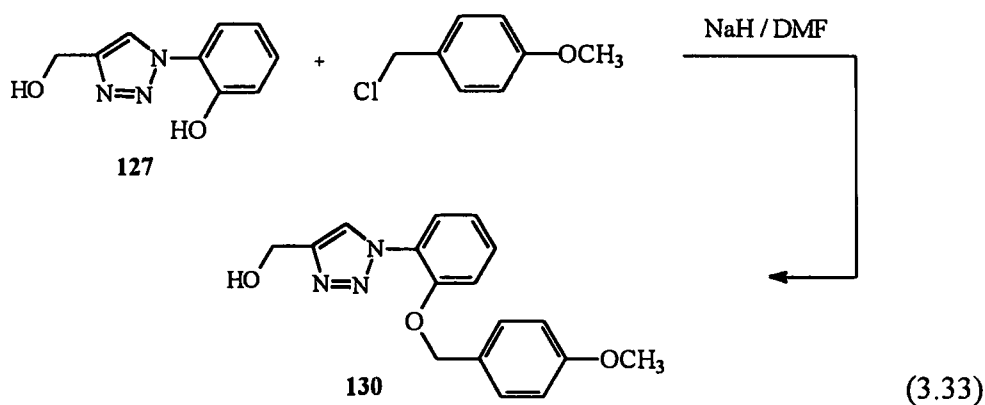
3.8.4. {1-[4-([4-(metiloksi)fenil]metil)oksi]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Sentezi.



4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenol (126) (11.8 mmol)' ün susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında NaH (11.8 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, p-metoksi benzilklorür (2.32 g, 11.8 mmol)' ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve çöken ürün süzülerek ayrılır. Alkolden kristallendirme, beyaz bir katı verir (72%). E.n. 153-157 °C.

129 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 202-204) verilmiştir.

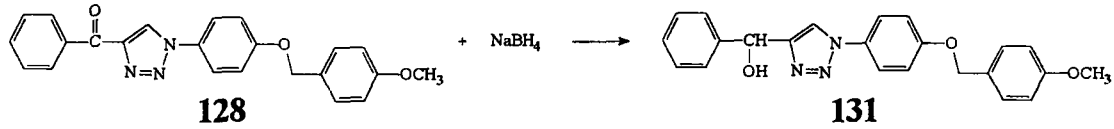
3.8.5. (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (130) Sentezi.



2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenol (127) (11.8 mmol)' ün susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında NaH (11.8 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, p-metoksi benzilklorür (2.32 g, 11.8 mmol)' ün DMF

(10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve çöken ürün süzülerek ayrılır. Alkolden kristallendirme, beyaz bir katı verir (70%). E.n. 136-137 °C. 130 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 205-207) verilmiştir.

3.8.6. {1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}(fenil) metanol (131) Sentezi.

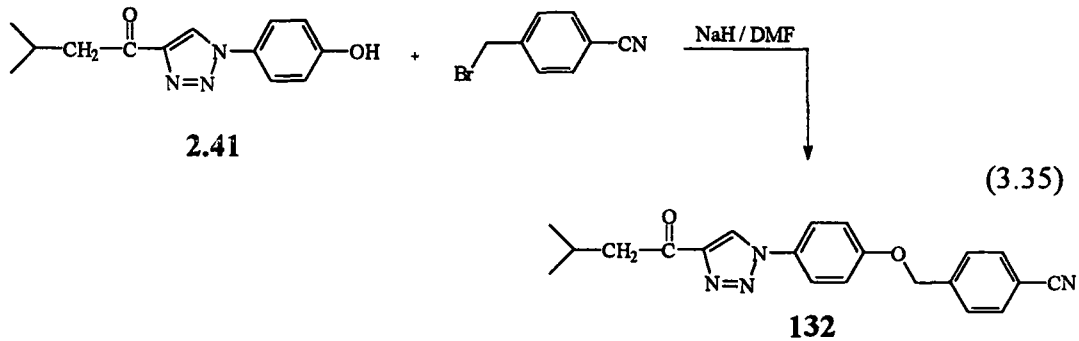


(3.34)

0,707 g (1,84 mmol) (128) bileşiği, 75 ml kuru THF içinde çözülür. Oda sıcaklığında magnetik karıştırma yapılırken, 0,069 g (3,8 mmol) NaBH₄ eklenir. Bir gece karıştırmanın ardından, %10 luk HCl çözeltisi eklenince, oluşmuş olan yeşil renk kaybolarak, homojen, berrak bir çözelti ele geçirilir. THF rotaryde uçurulunca, beyaz katı lar, sudan ayrılır. Bu katıların süzülerek, suyla yıkanması, saf halde, açık sarı kristaller olarak (131) bileşiğini verir. (% 94).

131 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 208-210) verilmiştir.

3.8.7. 4-[(4-[4-(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil]oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (132) Sentezi.



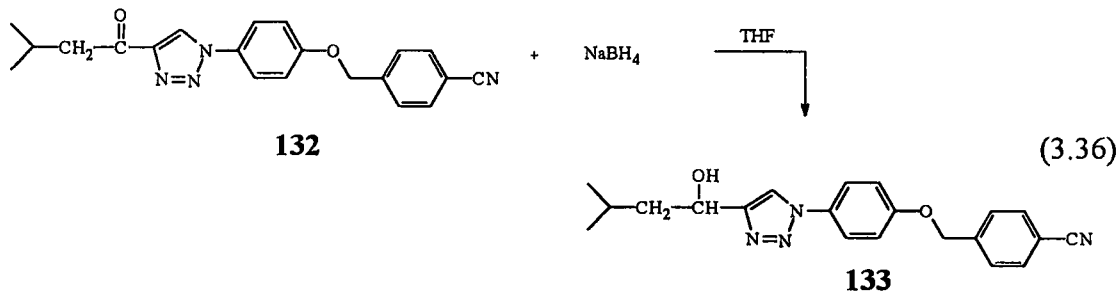
(3.35)

[1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](fenil) metanon (2.41) (1.158g, 4.73 mmol)' ün susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında NaH (4.73 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, p-siyano benzilbromür (0.926 g,

4.73 mmol)' ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve çöken ürün süzülerek ayrılır. Alkolden kristallendirme, beyaz bir katı verir (81%).

132 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 211-213) verilmiştir.

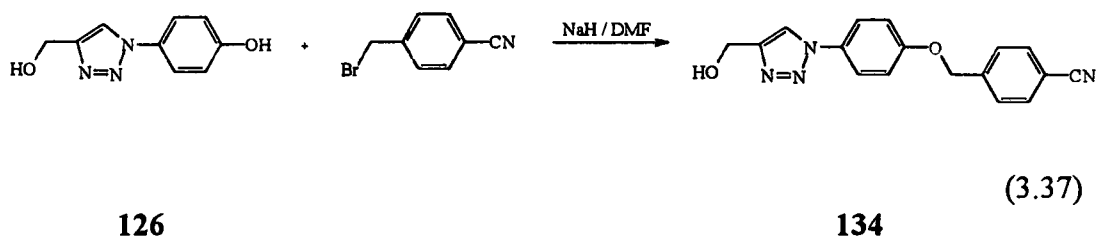
3.8.8. 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (133) Sentezi.



1.375 g (3.82 mmol) (132) bileşiği, 75 ml kuru THF içinde çözülür. Oda sıcaklığında magnetik karıştırma yapılırken, 0,16 g (4.20 mmol) NaBH₄ eklenir. Bir gece karıştırmanın ardından, %10 luk HCl çözeltisi eklenince, oluşmuş olan yeşil renk kaybolarak, homojen, berrak bir çözelti ele geçirilir. THF rotaryde uçurulunca, beyaz katılar, sudan ayrılır. Bu katıların süzülerek, suyla yıkanması, saf halde, açık sarı kristaller olarak (133) bileşiğini verir. (% 96).

133 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 214-216) verilmiştir.

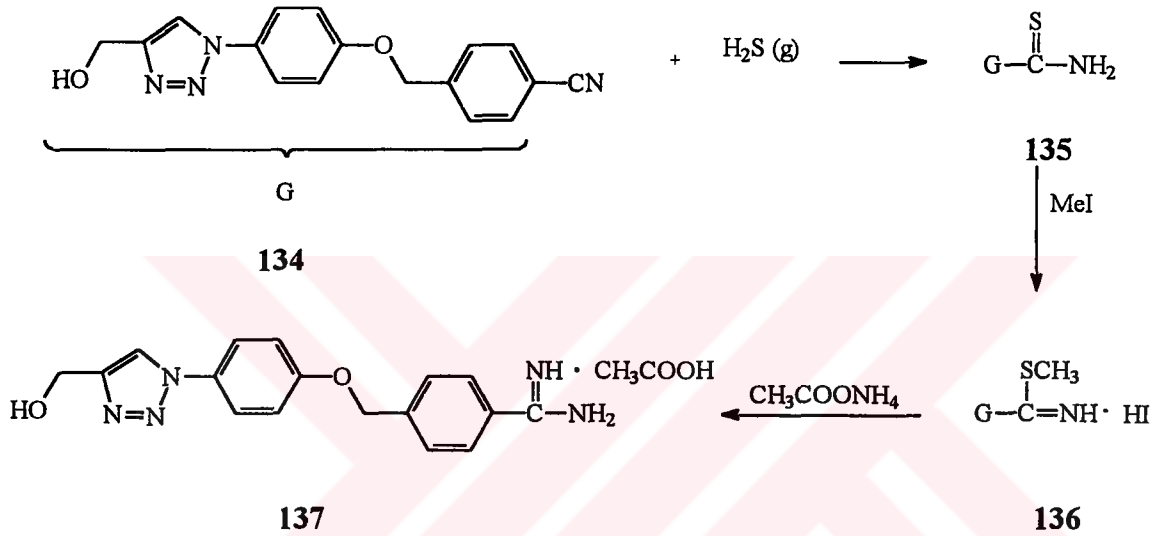
3.8.9. 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenil}oksi)metil]-1-benzen karbonitril (134) Sentezi.



126 (4 mmol)' nın susuz DMF (20 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında NaH (4 mmol) eklenir ve 10 dakika karıştırmanın ardından, p-siyano benzilbromür (4 mmol)' ün DMF (10 mL) içindeki çözeltisi, eklenir ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Bu karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına su (200 mL) eklenir ve çöken ürün süzülerek ayrılır. Alkolden kristallendirme, beyaz bir katı verir (80%).

134 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 217-219) verilmiştir.

3.8.10. 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1yl]fenil]oksi)metil]-1-benzen karboksimidamid asetik asit tuzu (137) Sentezi.



Şekil 3.8. (137) Bileşiğinin Sentezi.

(135) Sentezi.

Nitril bileşiği (134) (3 mmol) 'nin piridin-trietilamin (20 ml-2 ml) içindeki çözeltisi içinden, 20 dakika için $H_2S (g)$ geçirilir. Oda sıcaklığında 24 saat beklemenin ardından azot gazı üflenerek reaksiyon karışımının konsantrasyonu artırılır. Kalıntı etil asetat ile seyreltilir ve önce $KHSO_4$ çözeltisi, ardından doymuş tuz çözeltisi ile yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücünün uçurulması, kantitatif verimle tiyoamid bileşiği (135)' ni verir. (224-225° C bozunma.)

(136) Sentezi;

Tiyoamid (135) (bir önceki reaksiyondan), aseton-iodometan (30 ml-2 ml) karışımında çözülür. Karışım 5 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Vakum altında çözücünün uçurulması, tiyoimidat.HI (136) bileşiğini verir. (167-169 ° C bozunma.)

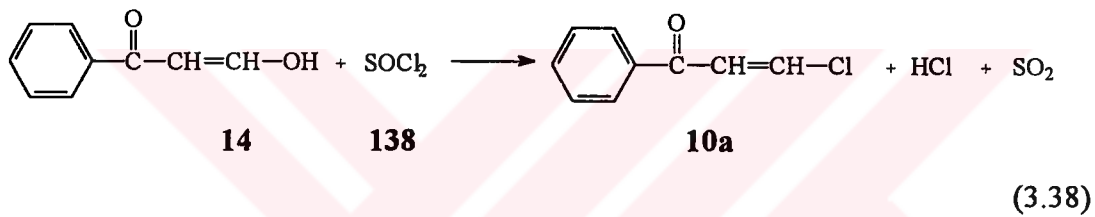
(137) Sentezi.

Tiyoimidat.HI (136) (bir önceki reaksiyondan) ve amonyum asetat'ın (9 mmol) metanol (150 ml) içindeki çözeltisi 8 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutmanın ardından reaksiyon karışımı, azot gazı ile konsantre edilir. Daha sonra aseton (200 ml) eklenir ve çöken ürün süzülür. (e.n.=233 ° C) (verim= 55 %, (134→135→136→137)).

137 Bileşiğinin spektrumları EK-A da (sayfa 220-222) verilmiştir.

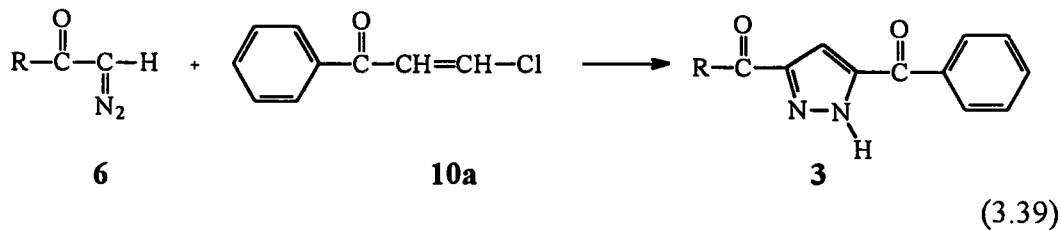
3.9. Çekirdek Ünitenin Pirazol Olduğu Yapılar ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri.

3.9.1. β-Benzoil Vinil Klorür (10a) Sentezi;



14.8 g (0.1 mmol) benzoil asetaldehit, 100 ml benzen ve 13 g (0.11 mmol) tiyoniklorür karışımını, HCl çıkışı bitene dek geri soğutucu altında ısıtılır. (1.5-2 saat). Benzenin uzaklaştırılmasının ardından bakiye vakumda damıtılır. Ürün uçuk sarı, karakteristik kokulu bir sıvı olarak 125-127 °C/15 mm de elde edilir. Buzdolabında donan madde, 17.5-20 °C de erir. Verim 10.8 g (%65).

3.9.2. 3-açıl, 4-benzoil pirazol (3) Sentezi.

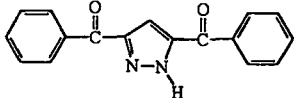
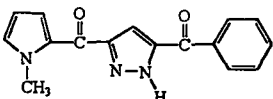
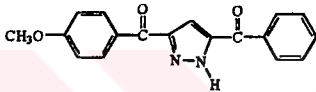


9.76 mmol diazo bileşiği (6) ve 1.3 g (7.80 mmol) β-Benzoil vinil klorür (10a), 3.5-4 ml benzen içinde 125 °C banyoda 4 saat ısıtılır. Oda sıcaklığında ürünün kısmen

çökmesiyle hamur halini alan karışım, iki katı hacim metanolle ısıtıp çözülür. Soğutup, çöken kristaller süzerek alınır. Ürün, aktif kömür varlığında yeniden metanol veya etanolden kristallendirilir.

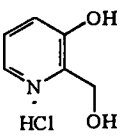
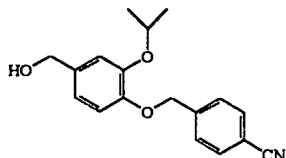
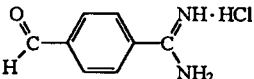
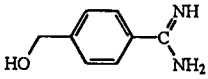
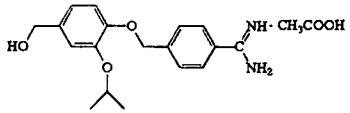
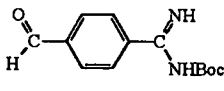
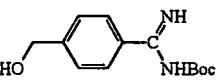
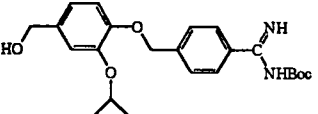
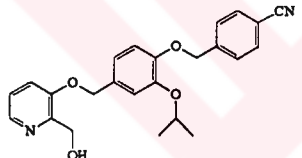
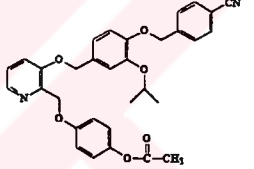
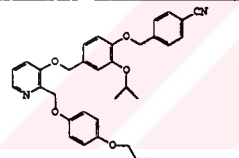
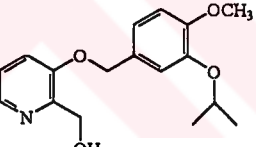
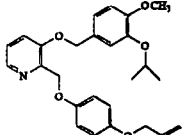
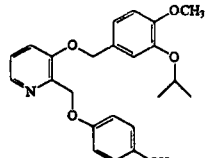
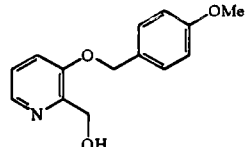
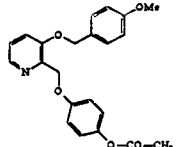
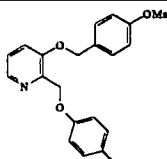
Sentezlenen pirazoller, Tablo 3.5' de gösterilmektedir, spektrumları EK-A da (sayfa 160-168) verilmiştir.

Tablo 3.5. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

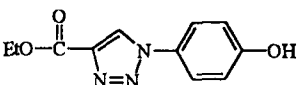
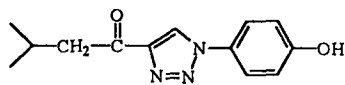
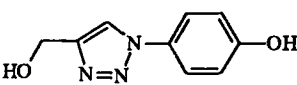
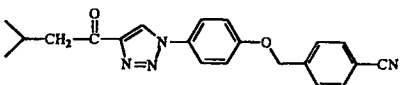
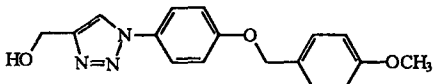
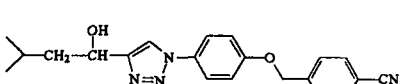
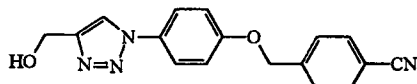
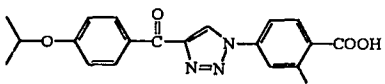
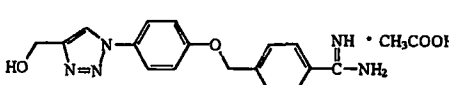
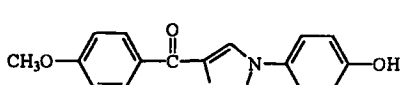
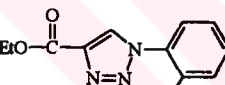
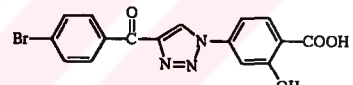
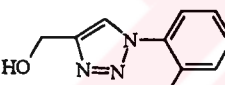
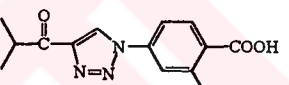
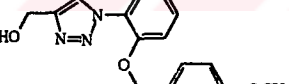
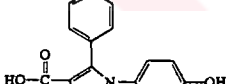
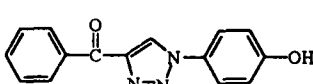
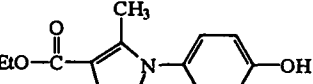
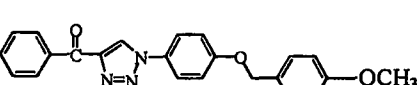
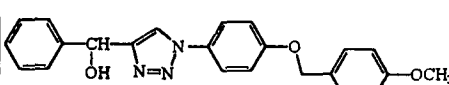
		Verim (%)	e.n.(⁰ C)	Referans
3.1		75	153-154	62
3.2		77	180-183	*
3.3		70	153-157	*

Tablo 3.6, Tablo 3.7, Tablo 3.8 sentezlenen bileşikler özetlenmiştir.

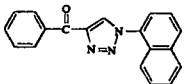
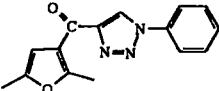
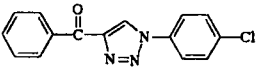
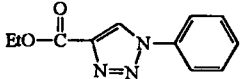
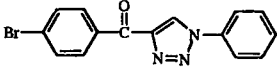
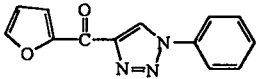
Tablo 3.6. Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler ve Çıkış Bileşikleri.

86		87	
98		102	
105		106	
107		108	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120			

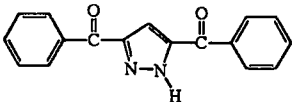
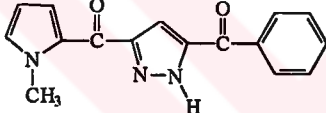
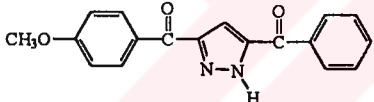
Tablo 3.7. 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

2.27		2.30	
126		132	
129		133	
134		2.32	
137		2.25	
2.28		2.29	
127		2.31	
130		2.33	
2.26		2.34	
128		131	

Tablo 3.7. (Devam) 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

2.18		2.21	
2.19		2.22	
2.20		2.23	

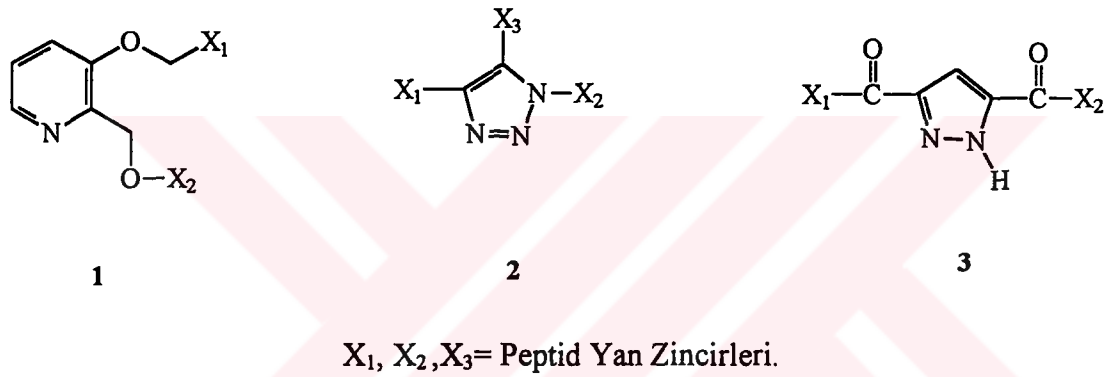
Tablo 3.8. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

3.1	
3.2	
3.3	

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni peptidomimetiklerin sentezleri planlanmıştır ve çok aşamalı reaksiyonlar kullanılarak orijinal organik moleküllerin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Üç farklı template seçilerek, bunlardan türeyen çeşitli peptidomimetiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunlar piridin (1), 1,2,3-triazol (2) ve pirazol (3) yapıları içeren peptid mimetikleridir (Şekil 4.1).



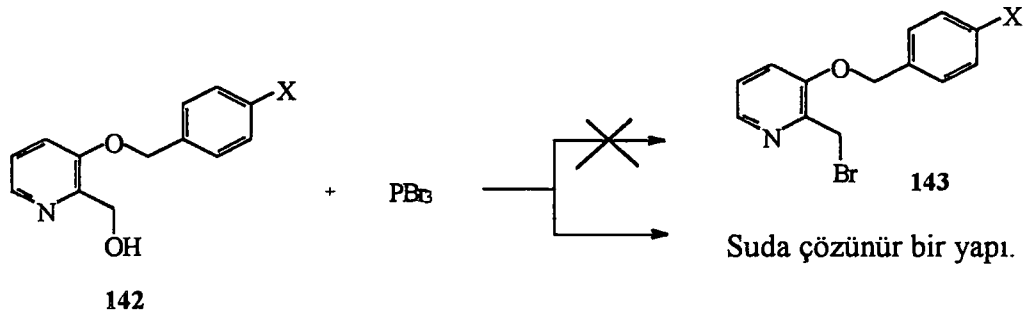
Şekil 4.1. Piridin, 1,2,3-Triazol ve Pirazol Yapıları İçeren Peptid Mimetikleri.

Asidik (-COOH, -C₆H₄OH, -CH₂OH), bazik (-C(NH₂)=NH) ve lipofilik (-CH (CH₃)₂, -CH₃, -C₆H₅) gruplar yukarıda bahsedilen templateler üzerine değişik kombinasyonlarla bağlanmıştır. Tirosin yan zinciri *para*-substitüe fenol ile, leusin isopropyl grubu ile, arginin *para*- benzamidino grubu ile, fenil alanin ve alanin, fenil ve metil grupları ile ve glutamik asit ve aspartik asit *para*-substitüe benzoik asit ile mimiklenmiştir.

4.1. Çekirdek Ünitenin Piridin Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri.

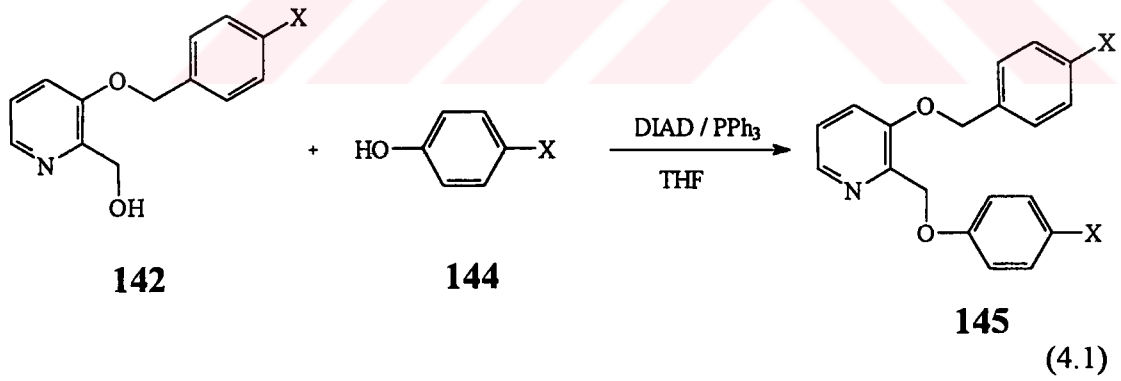
Çalışmamızda benzil-fenil eter türevleri sentezi için fenol+benzil halojenür metodu sıkça kullanılmıştır. Ancak eter sentezi için kullanılan bu metodun uygun olmadığı durumlar da mevcuttur (Şekil 4.2). 2-Hidroksimetil piridin türevlerinin halojenürü

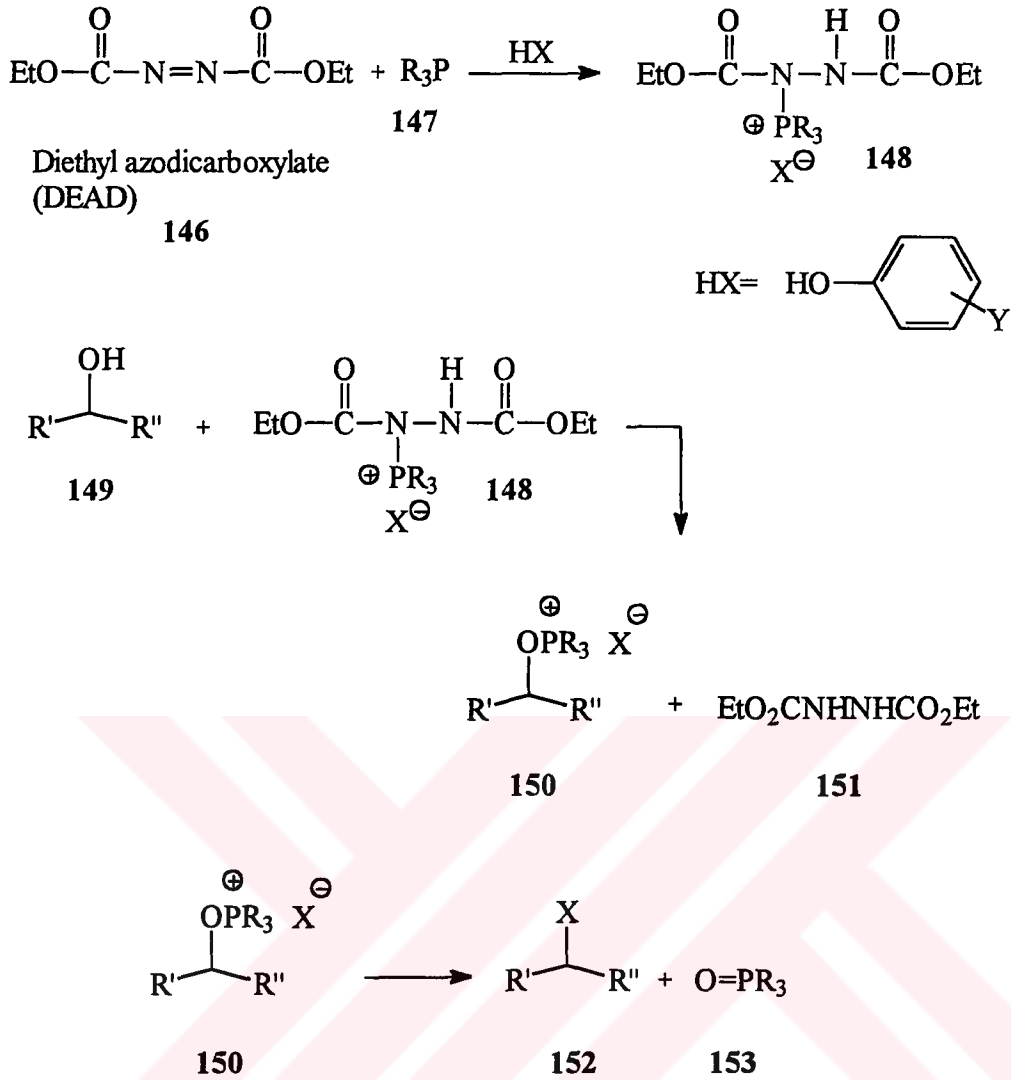
türevine çevrilmesi reaksiyonu suda çözünür, yapısı tam olarak aydınlatılmayan bir ürün vermiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 2-Hidroksimetil piridin türevlerinin halojenürü türevine çevrilmesi reaksiyonu.

Benzil-fenil eter sentezi için bu metodun uygun olmadığı durumlarda Mitsunobu reaksiyonu [74-75] kullanılmıştır (Denklem 4.1). Şekil 4.3’ de Mitsunobu reaksiyonunun mekanizması gösterilmiştir.

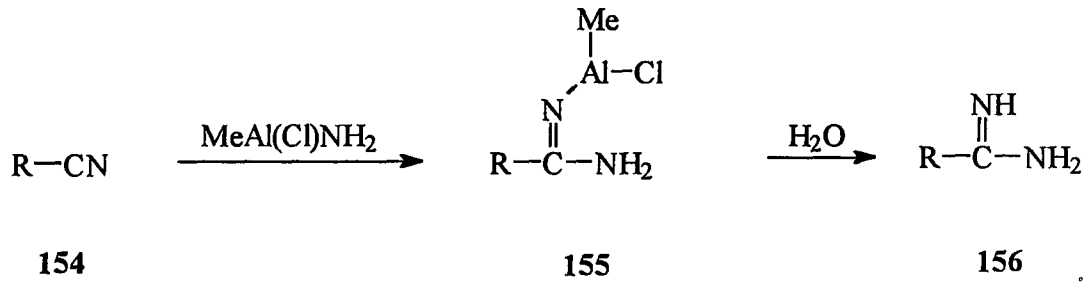




Şekil 4.3. Mitsunobu Reaksiyonu Mekanizması.

113 ve 114 bileşiklerinin sentezi ile, hedef moleküle oldukça yaklaşılmıştır ancak bazı problemler mevcuttur. Literatürde amidin grubu sentezi için bazı veriler mevcuttur. Bu metodların en önemlileri, 113 ve 114 bileşikleri üzerinde denenmiştir.

Nitril bileşiklerinin doğrudan benzamidin bileşiklerine çevrilmesi reaksiyonu, Garagipati tarafından [64-65] birçok nitril bileşiği üzerinde, yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.4). Tablo 4.1' de Garagipati tarafından bu reaksiyonla gerçekleştirilmiş bazı bileşiklere ait örnekler mevcuttur.

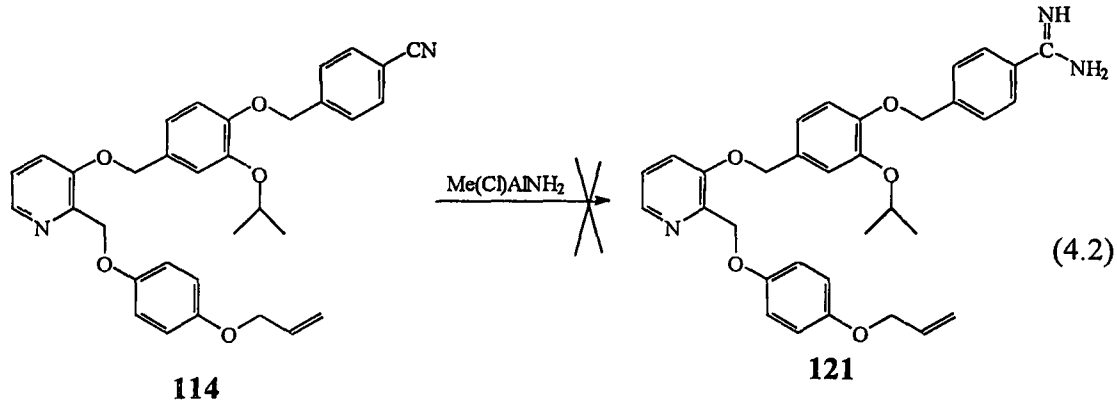


Şekil 4.4. Nitril Bileşiklerinin Garagipati Reaksiyonu ile Amidin Bileşiklerine Çevrilmesi Reaksiyonu.

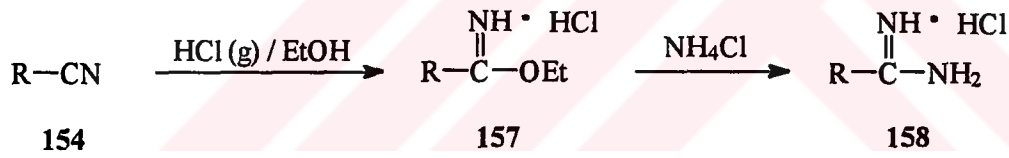
Tablo 4.1. Garagipati Reaksiyonuyla Elde Edilen Bazı Bileşikler.

	Nitril		Amidin	Verim (%)	Ref.
154a		156a		96	[64-65]
154b		156b		80	[64-65]
154c		156c		93	[64-65]

Bu reaksiyon, 113 ve 114 bileşikleri üzerinde denenmiş, fakat muhtemelen fenoksi oksijenleri ve piridin yapısında bulunan azot ile bu reaktifin etkileşmesi sonucu alüminyum amid reaktifinin nitril bileşiğine (114) göre molce 1/1, 7/1 ve 10/1 oranlarında kullanılmasına rağmen gerçekleştirilememiştir (Denklem 4.2).

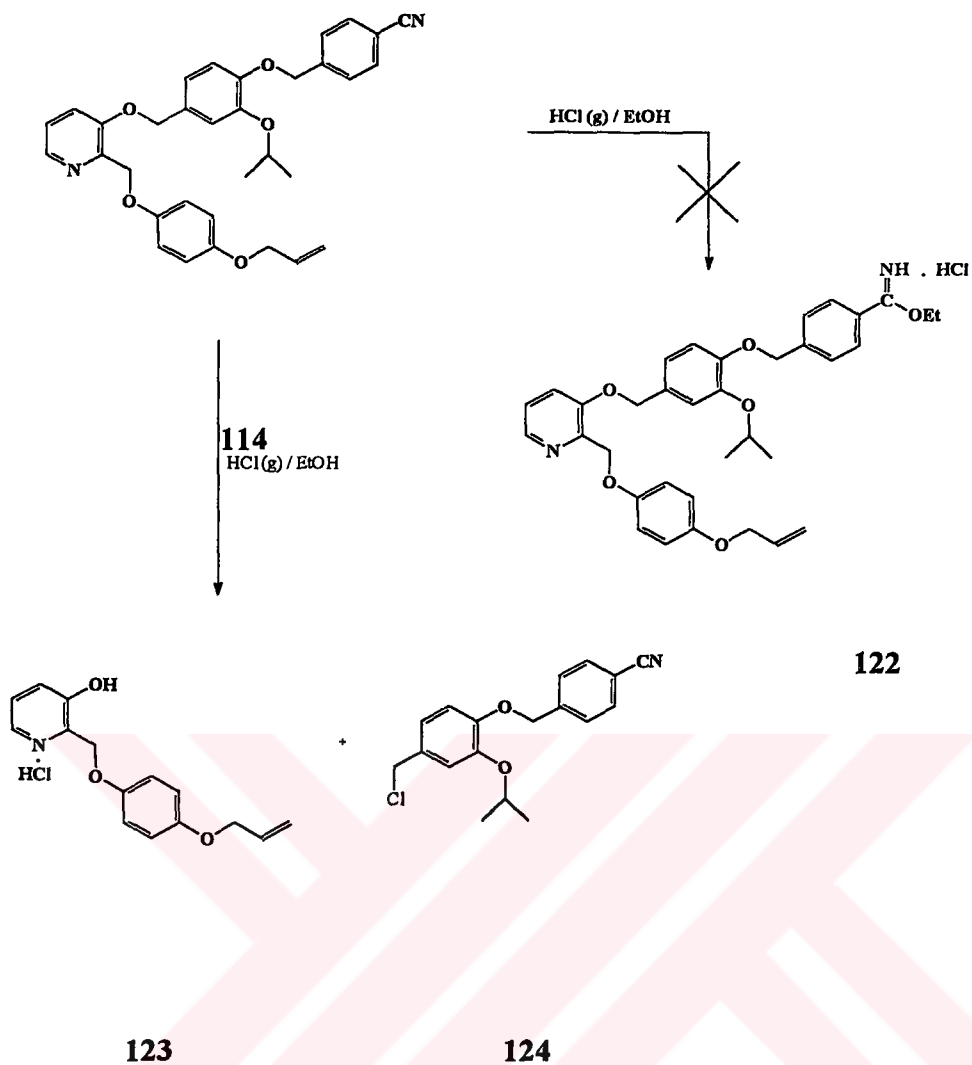


Nitril grubunun amidin grubuna dönüştürülmesi için kullanılabilecek başka bir metod ise, HCl (g) ve EtOH kullanılarak, ilk olarak nitril grubunun iminoeter yapısına dönüştürülmesi, daha sonra bu yapının NH_4Cl ile amidin grubuna HCl tuzu olarak dönüştürülmesi reaksiyonlarıdır (Şekil 4.5). Literatürde bu reaksiyonla sentezlenmiş bir çok amidin bileşiği bulunabilir [50].



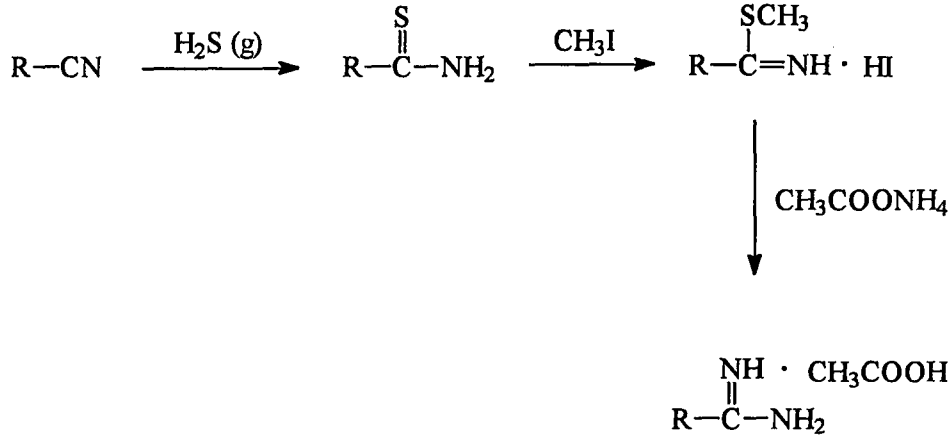
Şekil 4.5. Nitril Bileşiğinin İminoeter Metoduyla Amidin Bileşiğine Çevrilmesi Reaksiyonu.

Bu reaksiyon, 114 bileşiği üzerinde denenmiş, ancak 122 yapısı yerine, 123 bileşiği ve yapısı tam olarak aydınlatılmayan, ancak $\text{H}^1\text{-NMR}$ 'ı 124 yapısına benzeyen bir başka bileşik ele geçmiştir (Şekil 4.6).



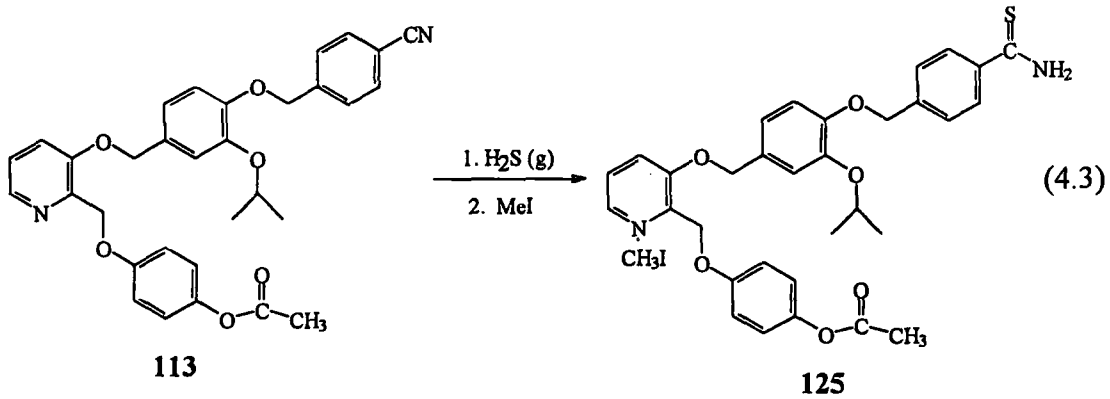
Şekil 4.6. (114) Bileşiğinin HCl(g) / EtOH ile Reaksiyonu.

Yukarıda denenen reaksiyonların başarısızlıkla sonuçlanmasından sonra, bu reaksiyonlara alternatif olarak, tiyoimidatlar yolu ile amidin sentezi reaksiyonları incelenmiştir (Şekil 4.7).



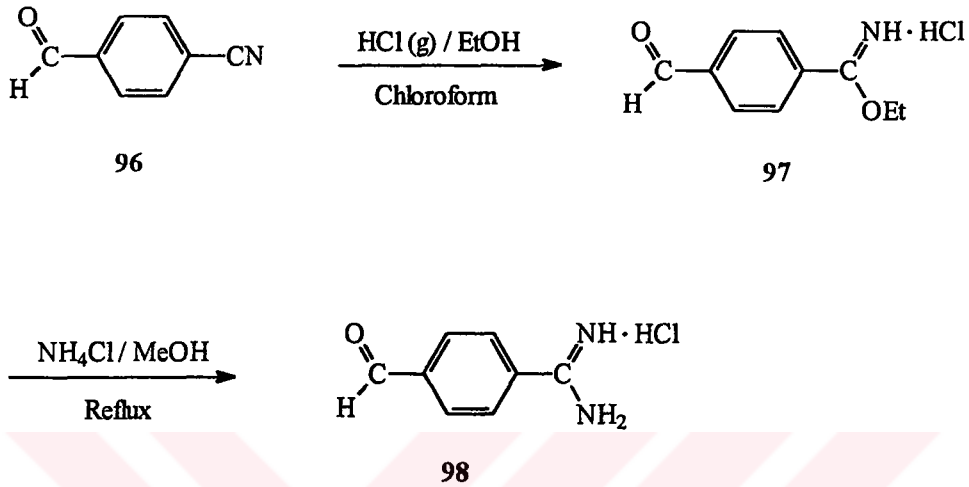
Şekil 4.7. Nitril Bileşiğinin Tiyoimidat Metoduyla Amidin Bileşiğine Çevrilmesi Reaksiyonu.

Ancak bu reaksiyonun ikinci adımında kullanılacak olan MeI, 113 bileşiği ile piridinyum tuzu verdiği ve bu tuzun geri dönüşümünün zor olduğu görülmüştür. Bahsedilen bu reaksiyonlarda ele geçen ürünlerin yapıları aydınlatılmamış, fakat istenen yönde ilerlemediği gözlenerek bu reaksiyonun 113 bileşiği ile denenmesi metodu terkedilmiştir (Denklem 4.3).



Yukarıda bahsedilen reaksiyonların dışında, amidin sentezi için kullanılabilecek başka bir metod ise, nitril bileşiğinin potasyum amid veya amonyum klorür ile ısı ve basınç altında doğrudan amidin grubuna dönüştürülmesi reaksiyonudur. Literatürde bu reaksiyonlara ait çeşitli örnekler bulunabilir [68]. Ancak, bizim laboratuvar imkanlarımızda basınç altında çalışan reaktör kullanmamız mümkün olmamıştır.

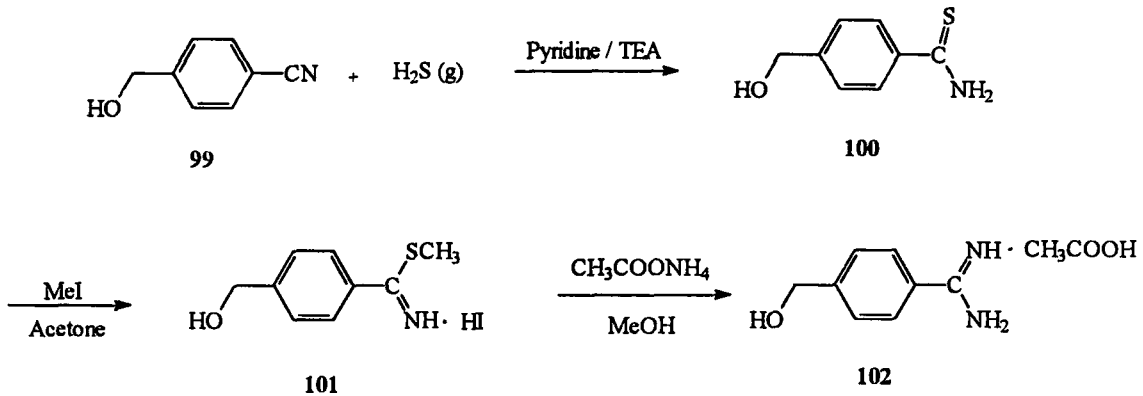
113 ve 114 bileşikleri üzerinde çalışmanın zor olduğu anlaşılarak; öncelikle, korunmuş amidino benzilhalojenür sentezlenmesi ve bu bileşiğin çekirdek üniteye bağlanması planlanmıştır. Bu amaçla, EtOH / HCl (g) metodu 96 bileşiği üzerinde denenmiştir (Şekil 4.8).



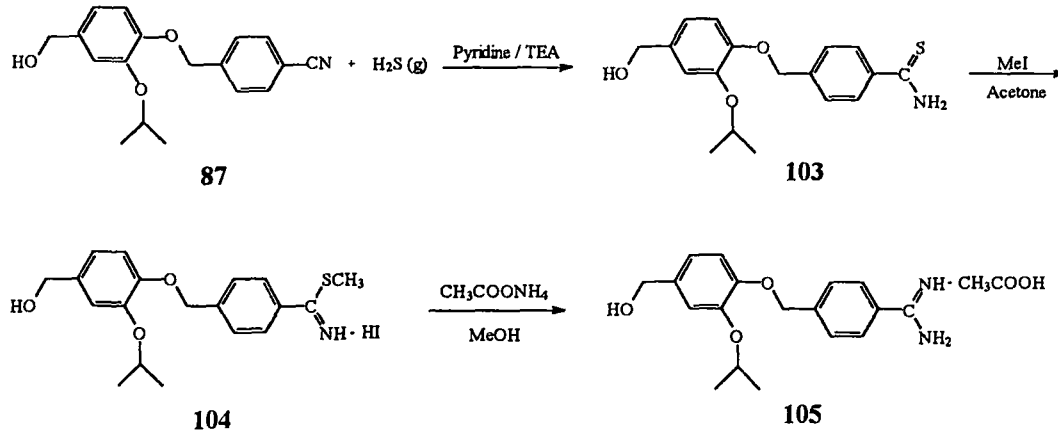
Şekil 4.8. (96) Bileşiğinin HCl(g)/ EtOH ile Reaksiyonu.

Bu reaksiyon yüksek verimli bir reaksiyon olmadığı için başka bir metod düşünülmüş ve tiyoamidat yoluyla nitril grubunun amidin yapısına dönüşümü reaksiyonu denenmiştir. Bu reaksiyon, 99 ve 87 bileşikleri üzerinde uygulanmıştır (Şekil 4.9) ve (Şekil 4.10).

Bu reaksiyonlar sonucunda amidin bileşikleri, asetik asit tuzu formunda elde edilmiştir.



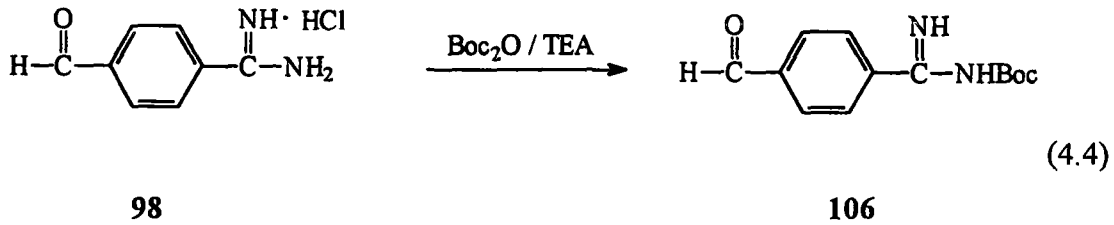
Şekil 4.9. (99) Bileşiğinin Amidin Yapısına Dönüştürülme Reaksiyonu.

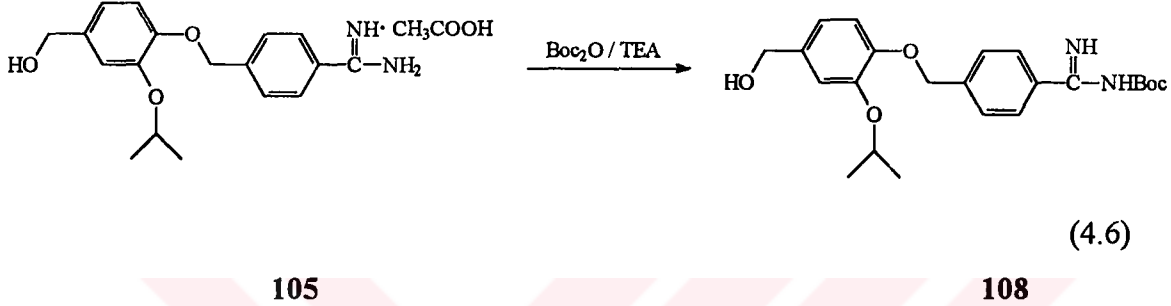
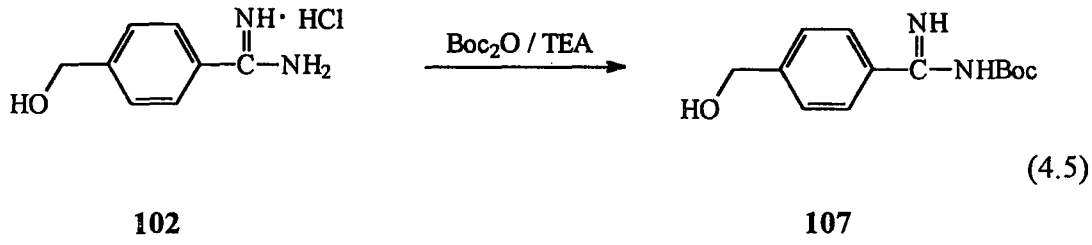


Şekil 4.10. (87) Bileşiğinin Amidin Yapısına Dönüştürülme Reaksiyonu.

Nitril grubundan amidin grubunun sentezi reaksiyonlarında uygulanan bu iki metottan, tiyoimidat metodu, iminoeter metoduna göre, gerek verim yönünden, gerekse iminoeter metodunda gaz HCl kullanılması getireceği molekül açısından zararlı olabilecek durumlarda avantajlıdır.

Amidin gruplarını içeren istenen bileşikler (98, 102 ve 105) sentezlendikten sonra, bu amidin gruplarının korunması denenmiştir. Bu koruma için, Boc koruma grubu seçilmiştir (denklem 4.4, 4.5, 4.6) fakat bu reaksiyon sonucu amidin grubu üzerindeki iki azot atomu değil de, sadece bir azot atomunun Boc ile korunmuş ürünü ele geçirilebilmiştir.

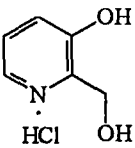
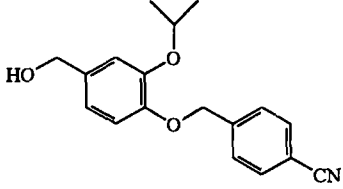
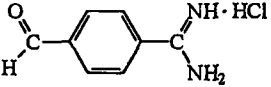
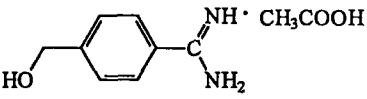
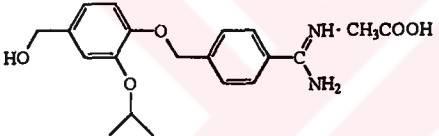
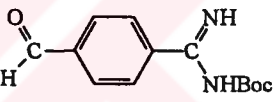
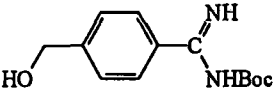
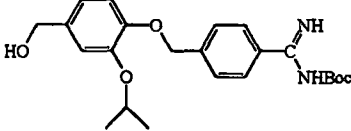




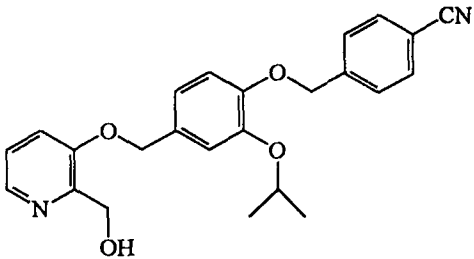
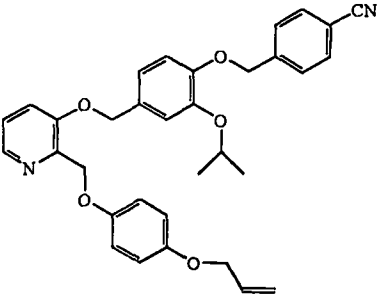
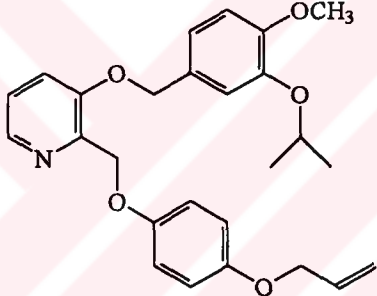
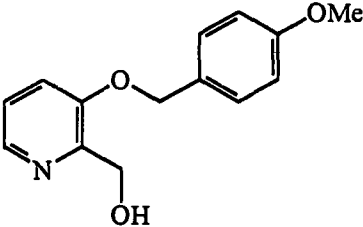
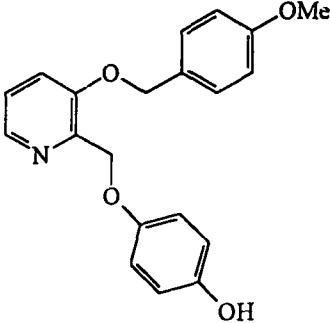
Boc koruması için çeşitli şartlar denenmesine rağmen amidin grubu üzerinde sadece bir azot grubunun korunması sağlanabildiği için, diğer azot grubunun oluşturulacak bir benzil halojenür grubu ile de reaksiyon vermeyebileceği ihtimali düşünülerek, bu korunmuş hidroksimetil benzamidin yapısının, PBr_3 kullanılarak benzilbromür türevine dönüştürülmesi denenmiş fakat 107 bileşiğinin fosfor tribromür ile reaksiyona girerek, suda çözünür, yapısı tam olarak aydınlatılamayan amaç dışı bir yapı olduğu gözlenmiştir.

Bu deneysel sonuçlardan, piridin yapısı içeren merkezi çekirdek yapı üzerine amaçlanan yapılar olan leusin ve tirosin yapılarının bağlanmasının kolaylıkla gerçekleştirilebileceği fakat arginin aminoasit yapısını taklit edecek olan amidin grubunun bağlanmasında ciddi sıkıntıların yaşandığı gözlenmiştir. Ancak, SNX-111 molekülünün piridin template'li peptidomimetiklerinin sentezlerinde önemli gelişmeler sağlanmış ve de seçilecek başka peptidlerin mimiklenmesi için bu çekirdek üzerinde değişik fonksiyonel grupların bağlanabileceği aktif merkezlerin oluşturulması ile de ileriki çalışmalar için de önemli adımlar atılmıştır.

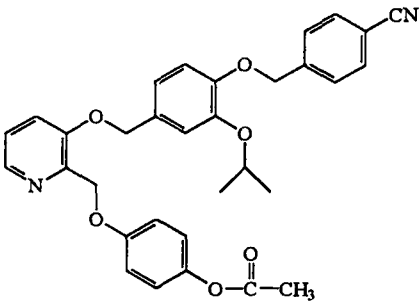
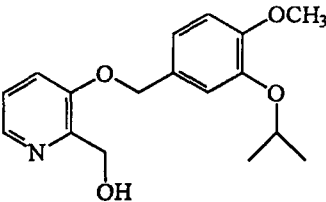
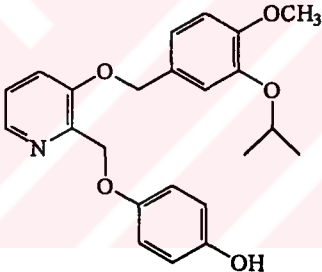
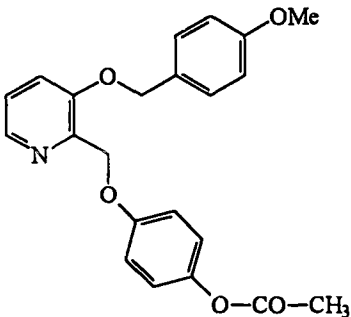
Tablo 4.2. Piridin Çekirdekli Peptidomimetiklerin Çıkış Bileşikleri.

86		87	
98		102	
105		106	
107		108	

Tablo 4.3. Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler.

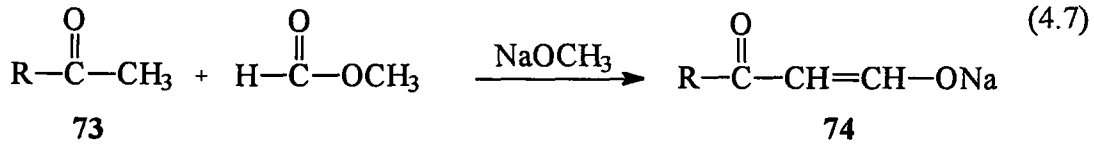
112	
114	
116	
118	
120	

Tablo 4.3. (Devam) Piridin Çekirdekli Peptidomimetikler.

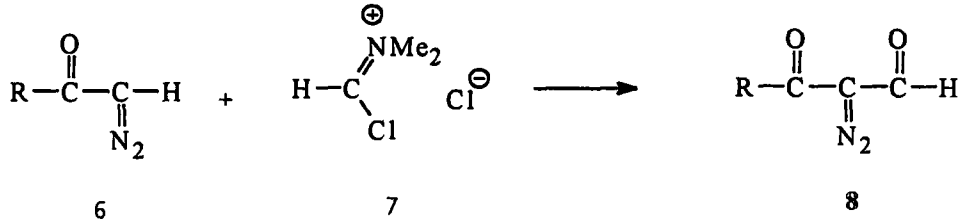
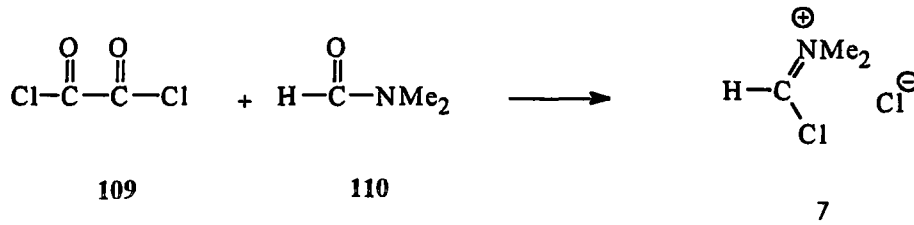
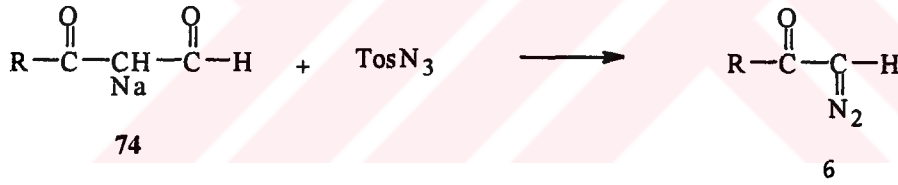
113	 <chem>CC(=O)Oc1ccc(OCC2=CC=C(C=C2)COc3ccccc3n3ccccc32)cc1</chem>
115	 <chem>CC(C)Oc1ccc(OCC2=CC=C(C=C2)COc3ccccc3n3ccccc32)cc1OC</chem>
117	 <chem>CC(C)Oc1ccc(OCC2=CC=C(C=C2)COc3ccccc3n3ccccc32)cc1OC</chem>
119	 <chem>CC(=O)Oc1ccc(OCC2=CC=C(C=C2)COc3ccccc3n3ccccc32)cc1OC</chem>

4. 2. Çekirdek Ünitenin 1,2,3-Triazol Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri.

Bu çalışmada kullanılan diazo metil keton bileşiklerinin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan β -oksoaldehit sodyum tuzu bileşikleri (74), Claisen kondenzasyonu ile yüksek verimle elde edilmişlerdir (Şema 4.23). Kullanılan ketonlar ve verimleri, Tablo 3.1’de verilmiştir.

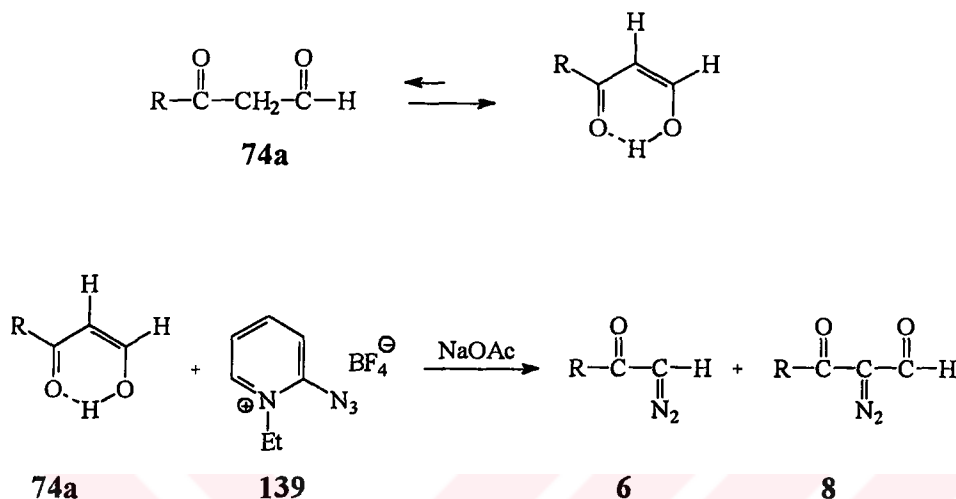


Triazollerin sentezinde kullanılan α -diazo- β -oksoaldehit bileşikleri (8), β -oksoaldehitlere (74) Tosilazid ile diazo transferi ve ardından, ele geçen diazometil ketonların (6) Vilsmeier formilasyonu sonucunda elde edilmişlerdir (Şekil 4.11). Sentezlenen diazometil ketonlara (6) ait bazı veriler Tablo 3.2. de, α -diazo- β -oksoaldehitlere ait bazı veriler ise Tablo 3.3. de verilmiştir.



Şema 4.11. Diazo Bileşiklerinin Sentezi.

1994 yılına kadar literatürde yalnızca üç örneği bilinmekte [72] olan α -diazob- β -okso aldehitler (8) Sezer ve Anaç tarafından geniş uygulama alanı bulabilen bir yöntemle başarıyla sentezlenmiştir [45] (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. α -Diazo- β -oksoaldehitlerin Sentezi.

α -Diazo- β -oksoaldehitlerin sentezi için kullanılabilecek bu reaksiyonun, β -oksoaldehitlerden tek aşamalı bir reaksiyon ile kolayca sentezlenebilmesi gibi bir avantajının bulunması yanında, bu reaksiyon sonucunda α -Diazo- β -oksoaldehit (8) bileşikleriyle beraber, deformilasyon sonucunda diazometil keton (6) bileşiklerinin de yan ürün olarak oluşması ve bu yan ürünün, esas ürün olan α -Diazo- β -oksoaldehitlerden ayrılmasında ciddi problemlerin yaşanması, ayrıca R gruplarının elektron verici gruplar olması durumunda α -Diazo- β -oksoaldehit (8) oluşumunun önemli ölçüde azalması gibi dezavantajları mevcuttur.

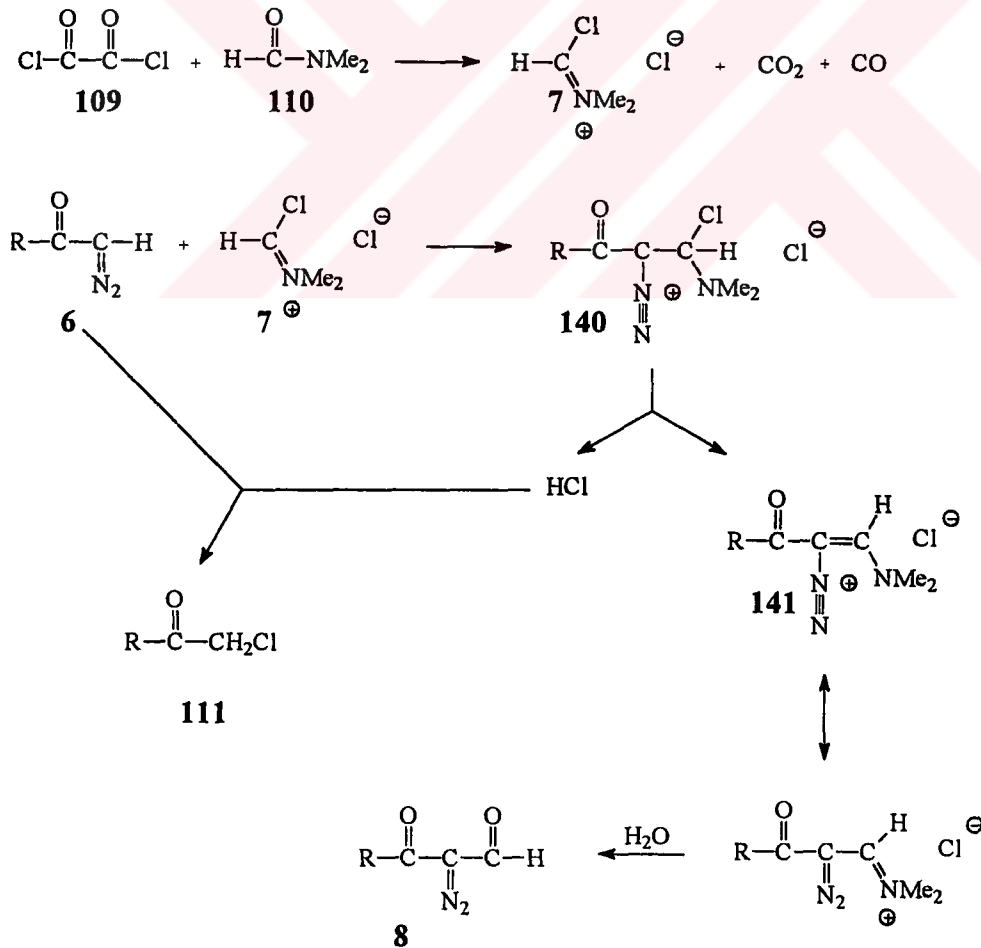
α -Diazo- β -oksoaldehitlerin sentezi için kullanılan bu reaksiyonda yaşanan problemler, β -oksoaldehitlere (74) Tosilazid ile diazo transferi ve ardından, ele geçen diazometil ketonların (6) Vilsmeier formilasyonu ile formillenmesi ile aşılmaktadır (denklem 4.26). Sentezlenen diazometil ketonlara ait bazı veriler Tablo 3.2. de, α -diazob- β -oksoaldehitlere ait bazı veriler ise Tablo 3.3.' de verilmiştir.

1959 yılında, Bosshard ve Zollinger, Vilsmeier formilleme reaksiyonlarının; dimetilformamid'in tiyonil klorür ile reaksiyonu sonucunda oluşan (klorometiliden)-dimetilamonyumklorür (6) reaktifiyle gerçekleştiğini göstermişlerdir [73].

α -Diazo- β -oksoaldehitlerin Vilsmeier formilasyonu ile sentezleri için ilk rapor, Stojanovic ve Arnold tarafından 1967'de sunulmuştur [72]. Arnold'un raporunda, etil- α -diazo- α -formilasetat ve 2-diazo-3-okso-3-fenilpropanal bileşiklerinin başarılabildiği gösterilmiştir.

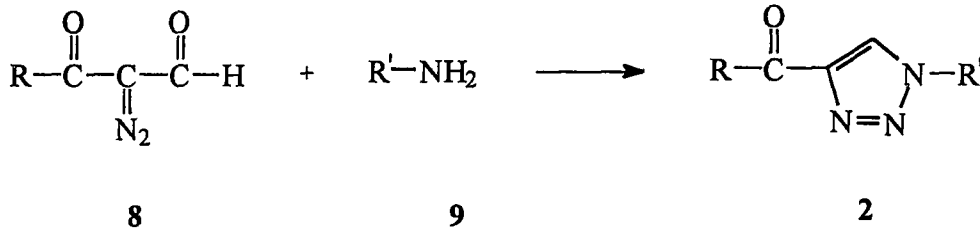
Bu çalışmada, dimetil formamid ve okzalil klorür ile oluşturulan Vilsmeier formilasyon reaktifi ile diazometil ketonların (6) formillenmesi ile de çok çeşitli α -Diazo- β -oksoaldehit türevleri (8) sentezlenmiştir [24].

Vilsmeier formilasyonu ile diazometil ketonların formillenmesi reaksiyonunda, yan ürün olarak oluşan $R-CO-CH_2-Cl$ bileşiği ve reaksiyon sonucunda reaksiyona girmeden kalmış olması muhtemel diazometil keton, reaksiyon sonunda reaksiyon karışımına eklenen eterde çözünür ve bir iminyum tuzu formunda olan istenen ürün çökerek reaksiyon karışımından ayrılır. Ayrılan bu tuz, sulu ortamda hidroliz edilerek, amaç bileşik olan α -Diazo- β -oksoaldehitler (8) ele geçirilir (Şekil 4.13).



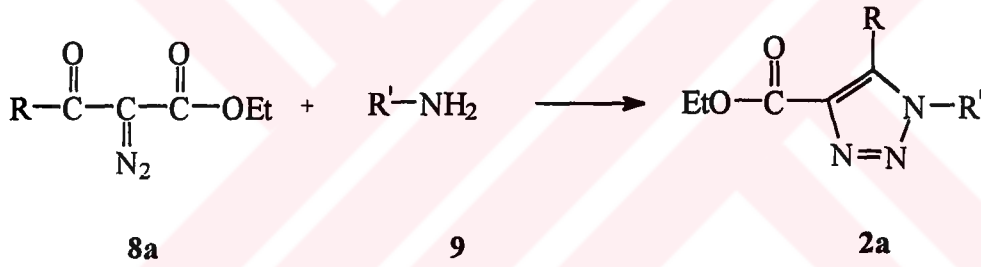
Şema 4.13. α -Diazo- β -oksoaldehitlerin (8) Vilsmeier Formilasyonu ile Eldesi Reaksiyon Mekanizması.

1H-1,2,3-Triazol bileşikleri sentezinde 26 farklı α -diaz- β -oksoaldehit (**8**) bileşiği; anilin, p-kloroanilin, p-aminofenol, o-aminofenol, p-aminosalisilik asit, 1-naftilamin ve 2-bromoetilamin bileşikleri ile değişik kombinasyonlarla, ayrıca etildiazobenzoilasetat ve etil diazoasetoasetat, p-aminofenol ile kondanse edilmiştir (Şekil 4.14).



R= Çeşitli alifatik, aromatik ve heterosiklik gruplar,

R'= anilin, p-kloroanilin, p-aminofenol, o-aminofenol, p-aminosalisilik asit, 1-naftilamin ve 2-bromoetilamin



R= Metil, Fenil.

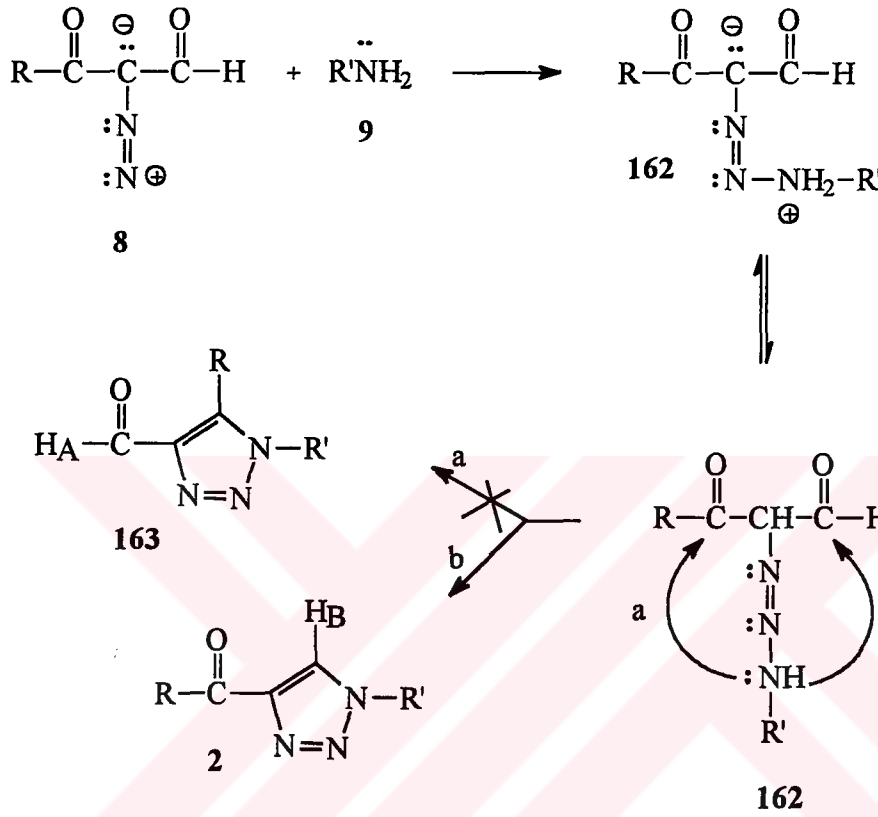
R'= p-aminofenol.

Şema 4.14. 1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi.

Tablo 3.4'te sentezlenen triazol ürünlerine ait verimler ve erime noktaları verilmiştir. Spektrumlar EK-A'da görülmektedir. Sentezlenen triazol çekirdekli peptid mimetikleri, Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

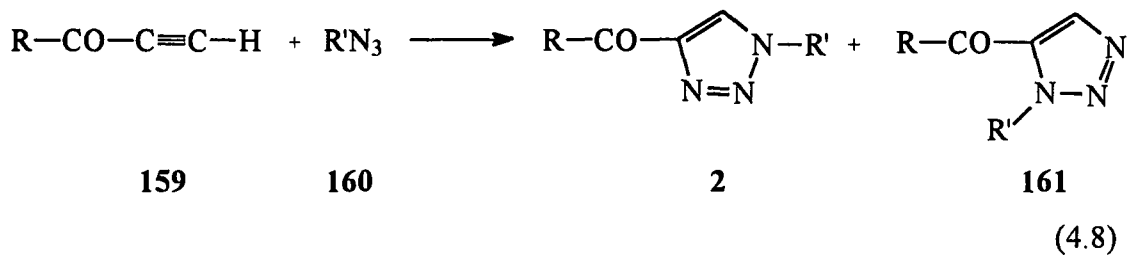
Uygulanan α -diaz- β -oksoaldehit'in aminlerle olan reaksiyonu ile triazol halkası sentezi, reaksiyonda olası iki regioizomerden yalnızca birisinin oluşması (regiospesifik) nedeni ile avantajlı bir yöntemdir. Reaksiyonda kondenzasyon sterik etkiye sahip olan açil grubuyla değil (Şekil 4.15: a yolu), sadece, kuvvetli elektrofilik grup olan ve daha az sterik etkiye maruz kalan formil grubu ile gerçekleşmektedir (Şekil 4.15: b yolu).

Kondenzasyonun açıl grubuyla değil de, kuvvetli elektrofilik grup olan formil grubuyla gerçekleştiğinin en önemli kanıtlarından birisi, $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında $\delta=10$ ppm civarında gözlenmesi gereken aldehit protonunun (H_A) bulunmayıp, $\delta=8-9$ ppm civarında görülen H_B protonunun gözlenmesidir.

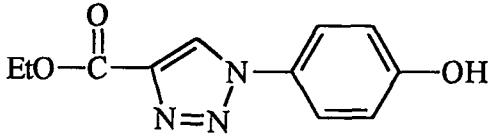
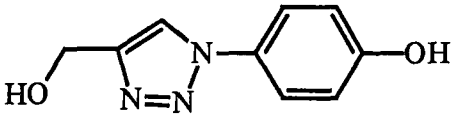
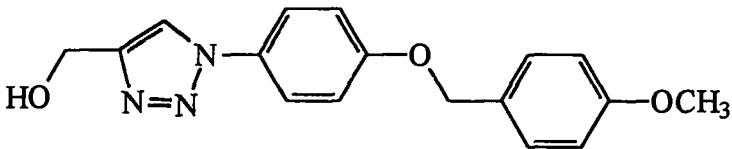
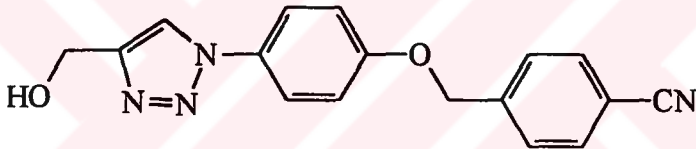
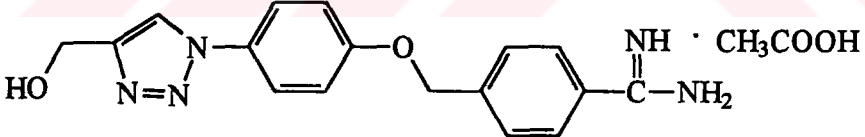
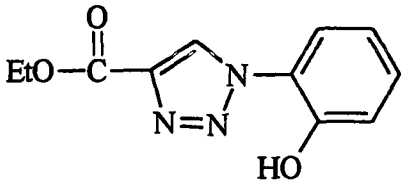
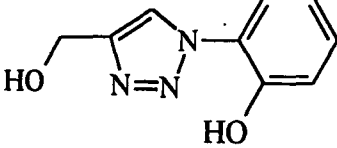


Şekil 4.15. α -Diazo- β -oksoaldehitlerin aminlerle olan regiospesifik reaksiyonu.

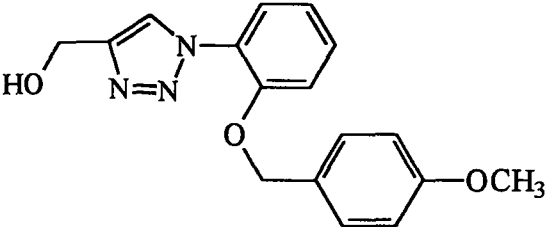
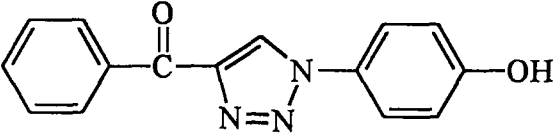
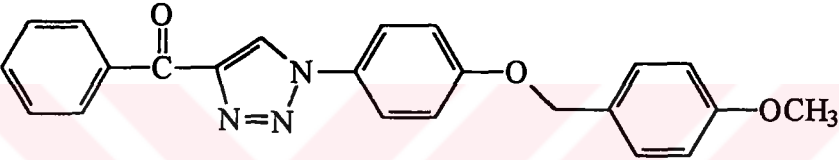
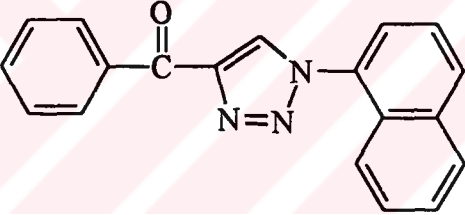
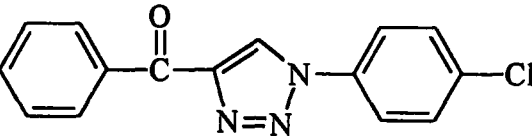
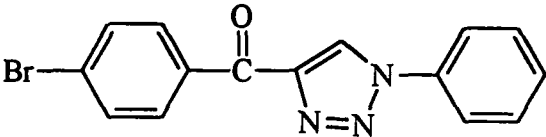
1,2,3-Triazol sentezi için sıklıkla kullanılan azid+asetilen metodu ise regioselektiftir, regiospesifik değildir. Asetilen üçlü bağının polarizasyonu sonucu beklenen esas ürün 2 dışında, ters yönden katılma sonucu 161 oluşumu da zaman zaman gözlenmektedir [69-71] (Denklem 4.8).



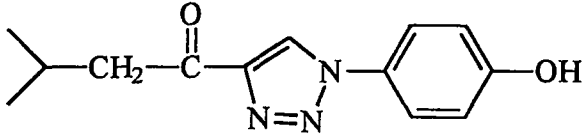
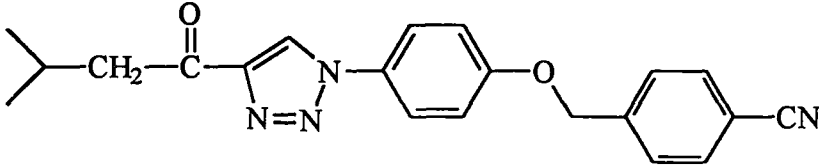
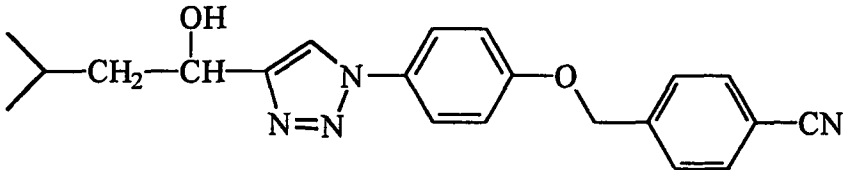
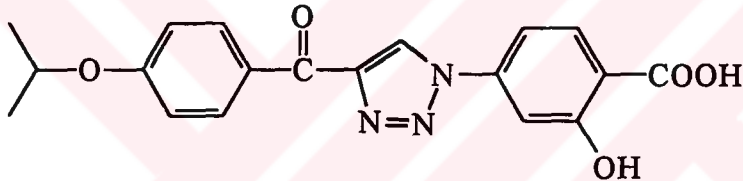
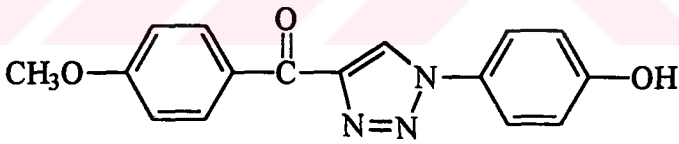
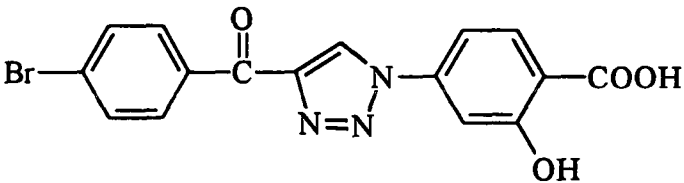
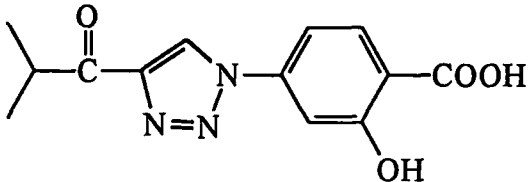
Tablo 4.4. 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

2.27	
126	
129	
134	
137	
2.28	
127	

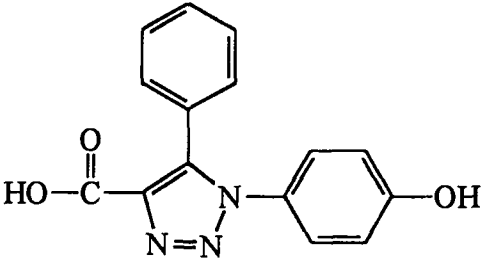
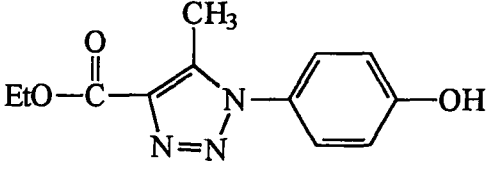
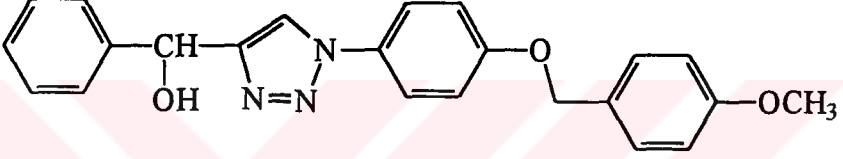
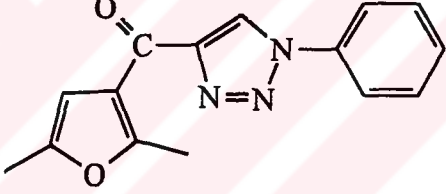
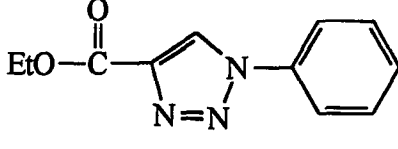
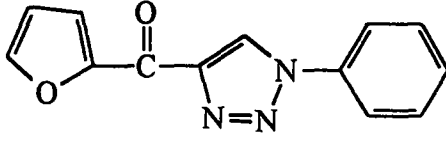
Tablo 4.4. (Devam) 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

130	
2.26	
128	
2.18	
2.19	
2.20	

Tablo 4.4. (Devam) 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

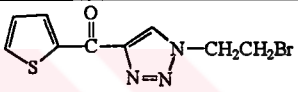
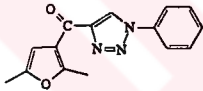
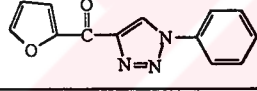
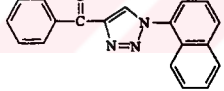
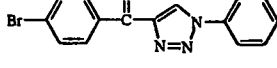
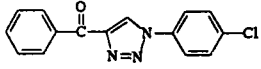
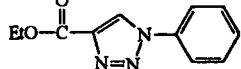
2.30	
132	
133	
2.32	
2.25	
2.29	
2.31	

Tablo 4.4. (Devam) 1,2,3-Triazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

2.33	
2.34	
131	
2.21	
2.22	
2.23	

Daha önce sentezlenen bazı 1,2,3-Triazol türevleri [22] üzerinde, "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (Colorado State University)" tarafından yapılan Tüberküloz inhibisyon test sonuçlarında oldukça umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda sentezlenen triazol bileşiklerinden bazıları üzerinde de aynı kuruluşça tüberküloz inhibisyon testleri yapılmış ve bunlardan 2.24 numaralı bileşiğin aktivasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4.5). Bu bileşiğin daha ileri biyolojik testleri üzerinde de yine aynı kuruluşça çalışılmaktadır. Diğer triazol bileşikleri de daha sonra aynı kuruluşa test edilmek üzere gönderilecektir.

Tablo 4.5. Tüberküloz İnhibisyon Test Sonuçları.

	Bileşik	MIC ^a (µg/ml)	% İnhibisyon	Aktivasyon ^b
2.24		<12.5	94	+
2.21		>12.5	82	-
2.23		>12.5	42	-
2.18		>12.5	22	-
2.20		>12.5	19	-
2.19		>12.5	0	-
2.22		>12.5	0	-

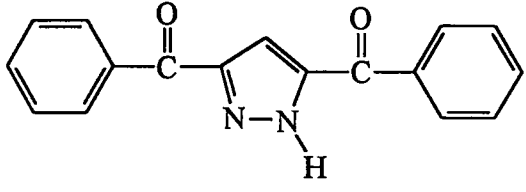
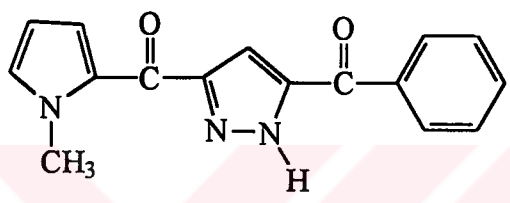
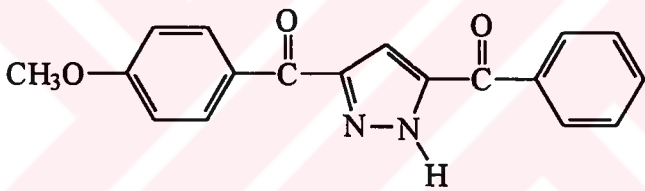
^a) MIC (Minimum Inhibitory Concentration) değeri, Microplate Alamar Blue Assay (MABA) kullanılarak BACTEC 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) karşısında bulunan değerdir [23].

^b) Tüberküloz ilaçlarında kullanılabilmeleri için gereken daha ileri testlere geçilmesi için, bu bileşiklerin minimum %90 inhibisyon göstermeleri halinde bu bileşikler adı geçen kuruluşça "aktif" olarak nitelendirilmektedir.

4.3. Çekirdek Ünitenin Pirazol Olduğu Yapıların ve Çıkış Bileşiklerinin Sentezleri.

Sentezlenen Pirazol çekirdekli peptid mimetikleri, Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Pirazol Çekirdekli Peptidomimetikler.

3.1	
3.2	
3.3	

Bu çalışmanın sonuçlarına kısa bir göz atmak gerekirse; Piridin, 1,2,3-triazol ve pirazol çekirdeklerindeki çeşitli merkezlerin bazı amino asit yan zincirlerini içerecek şekilde dallandırılmalarının incelenmesi ile, gelecek çalışmalarda, bilinen bir peptidin mimiklenmesi için kullanılabilecek üç değişik çekirdek, peptid mimetikleri uygulamalarına kazandırılmıştır.

Literatürde özellikle son yıllarda önemli bir ağırlık kazanmaya başlayan "peptid mimetikleri" konusunda gelecek araştırmalara da ışık tutacağını umduğumuz çalışmamızda, sadece orijinal organik sentezlerle yetinilmemiş, potansiyel biyolojik aktif maddeler olarak tasarlanan bu maddelerin bazılarını biyolojik testler de yapılarak kullanım alanlarıyla da ilgilenilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] **Giannis, A., Kolter, T.**, 1993. Peptidomimetics for Receptor Ligands-Discovery, Development, and Medical Perspectives, *Angew. Chem. Int.Ed. Eng.*, **32**, 1244-1267.
- [2] **Gante, J.**, 1994. Peptidomimetics-Tailored Enzyme Inhibitors, *Angew. Chem. Int.Ed. Eng.*, **33**, 1699-1720.
- [3] **Li, Y.L., Luthman, K., Hacksell, U.**, 1992. Novel L-Phe-Gly Mimetics, *Tetrahedron Lett.*, **33** (31), 4487-4490.
- [4] **Joanne, V.A., Horwell, D.C., Lainton, J.A.H., O'Neil, J.A., Ratcliffe, G.S.**, 1997. Dendroids: a building block for the synthesis of polymodal dendritic structures, *Chem. Commun.*, **21**, 2121-2122.
- [5] **Menzler, S., Bikker, J.A., Horwell, D.C.**, 1998. Synthesis of a Non-Peptide Analogue of omega-Conotoxin MVIIA, *Tetrahedron Letters*, **39**, 7619-7622.
- [6] **Borg, S., Estenne-Bouhtou, G., Luthman, K., Csoeregh, I., Hesselink, W., Hacksell, U.**, 1995. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole- Derived Dipeptidomimetics, *J.Org.Chem.*, **60** (10), 3112-3120.
- [7] **Hong, F., Pang, Y.P., Cusack, B., Richelson, E.**, 1997. Design, synthesis and pharmacological test of a quinoline based, nonpeptidic analogue of neurotensin (8-13), *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2083-2088.
- [8] **Kozikowski, A.P., Dodd, D.S., Zaidi, J., Pang, Y.P., Cusack, B., Richelson, E.**, 1995. Synthesis of partial nonpeptidic peptide mimetics as potential neurotensin agonists and antagonists, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1615-1621.
- [9] **Mutter, M., Dumy, P., Garrouste, C.L., Mathieu, M., Peggion, C., Peluso, S., Razazame, A., Tuchscherer, G.**, 1996. Template Assembled Synthetic Proteins (TASP) as Functional Mimetics of Proteins, *Angew. Chem. Int.Ed. Eng.*, **35** (13-14), 1482-1485.
- [10] **Tuchscherer, G., Doerner, B., Sila, U., Kamber, B., Mutter, M.**, 1993. The Tasp Concept: Mimetics of Peptide Ligands, Protein Surfaces and Folding Units, *Tetrahedron*, **49**, 17, 3559-3576.
- [11] **Law, C.N., Brose, W.**, 1997. Novel Analgesics, *Chemistry and Industry*, **8**, 306-309.

- [12] Basus, V.J., Nadashi, L., Ramachandran, J., Miljanich, G.P., 1995. Solution Structure of ω -Conotoxin MVIIA Using 2D NMR-Spectroscopy, *FEBS Lett.*, **370** (3), 163-169.
- [13] Olivera, B., Rivier, J., Clarck, C., 1990. Science digests the secrets of voracious killer snails, *Science*, July, 257-263.
- [14] Bowersox, S.S., Valentino, K.L., Luther, R.R., 1994. *Drug News and Perspectives*, **7**, 261-268.
- [15] Malmberg, A.B., Yaksh, T.L., 1995. *Pain*, **60**, 83-90.
- [16] Cruz, L., Johnson, D., Olivera, B., 1987. *Biochem.*, **26**, 820-824.
- [17] Nadashi, L., Yamashiro, D., Chung, D., Hornoch, K.T., Adriaenssens, P., Ramachandran, J., 1995. Structure-Activity Analysis of a Conus Peptide Blocker of N-Type Neuronal Calcium Channels, *Biochemistry*, **34**, 8076-8081.
- [18] Tucker, J. A., Allwine, D. A., Grega, K. C., Barbachyn, M. R., Klock, J. L., Adamski, J. L., Brickner, S. J., Hutchinson, D. K., Ford, C. W., Zurenko, G. E., Conradi, R. A., Burton, P. S., Jensen, R. M., 1998. Piperazinyl Oxazolidinone Antibacterial Agents Containing a Pyridine, Diazene, or Triazene Heteroaromatic Ring, *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**(19); 3727-3735.
- [19] Wachter, G. A., Davis, M. C., Martin, A. R., Franzblau, S. G., 1998. Antimycobacterial Activity of Substituted Isosteres of Pyridine- and Pyrazinecarboxylic Acids, *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**(13), 2436-2438.
- [20] Genin, M. J., Poel, T. J., Yagi, Y., Biles, C., Althaus, I., Keiser, B. J., Kopta, L. A., Friis, J. M., Reusser, F., Adams, W. J., Olmstead, R. A., Voorman, R. L., Thomas, R. C., Romero, D. L., 1996. Synthesis and Bioactivity of Novel Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) Reverse Transcriptase Inhibitors: Structure-Activity Relationships and Increased Metabolic Stability of Novel Substituted Pyridine Analogs, *Journal of Medicinal Chemistry*, **39** (26), 5267-5275.
- [21] Van Rhee, A. M., Jiang, J.-L., Melman, N., Olah, M. E., Stiles, G. L., Jacobson, K. A., 1996. Interaction of 1,4-Dihydropyridine and Pyridine Derivatives with Adenosine Receptors: Selectivity for A3 Receptors, *Journal of Medicinal Chemistry*, **39** (15); 2980-2989.
- [22] Sezer, Ö., Dabak, K., Anaç, O., Akar, A., 1996. Diazo aldehyde chemistry. Part 3. Synthesis of 4-acyl-1H-1,2,3-triazole derivatives, *Helv. Chim. Acta*, **79** (2), 449-53.

- [23] Collins, L. And Franzblau, S.G., 1997. Microplate Alamar Blue Assay versus BACTEC 460 System for High Throughput Screening of Compounds Against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*, *Antimicrob Agents Chemother*, **40**, 2809-2812.
- [24] Sezer, Ö., Dabak, K., Anaç, O., Akar, A., 1997. Diazo aldehyde chemistry. Part 4. Vilsmeier-Haack formylation of diazo compounds. A-re investigation, *Helv. Chim. Acta*, **80**, 960.
- [25] Lan, R., Liu, Q., Fan, P., Lin, S., Fernando, S. R., McCallion, D., Pertwee, R., Makriyannis, A., 1999. Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, **42** (4), 769-776.
- [26] Papageorgiou, C., Albert, R., Floersheim, P., Lemaire, M., Bitch, F., Weber, H.-P., Andersen, E., Hungerford, V., Schreier, M. H., 1998. Pyrazole Bioisosteres of Leflunomide as B-Cell Immunosuppressants for Xenotransplantation and Chronic Rejection: Scope and Limitations, *Journal of Medicinal Chemistry*, **41** (18); 3530-3538.
- [27] Han, Q., Chang, C.-H., Li, R., Ru, Y., Jadhav, P. K., Lam, P. Y. S., 1998. Cyclic HIV Protease Inhibitors: Design and Synthesis of Orally Bioavailable, Pyrazole P2/P2' Cyclic Ureas with Improved Potency, *Journal of Medicinal Chemistry*, **41** (12), 2019-2028.
- [28] Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., Anderson, G. D., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Gregory, S. 1997. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib), *Journal of Medicinal Chemistry*, **40** (9), 1347-1365.
- [29] Almansa, C., Gomez, L. A., Cavalcanti, F. L., De Arriba, A. F., Garcia-Rafanall, J., Forn, J., 1997. Synthesis and Structure-Activity Relationship of a New Series of Potent AT1 Selective Angiotensin II Receptor Antagonists: 5-(Biphenyl-4-ylmethyl)pyrazoles, *Journal of Medicinal Chemistry*, **40** (4), 547-558.
- [30] Kees, K. L., Fitzgerald, J. J., Jr., Steiner, K. E., Mattes, J. F., Mihan, B., Tosi, T., Mondoro, D., McCaleb, M. L., 1996. New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, *Journal of Medicinal Chemistry*, **39** (20), 3920-3928.

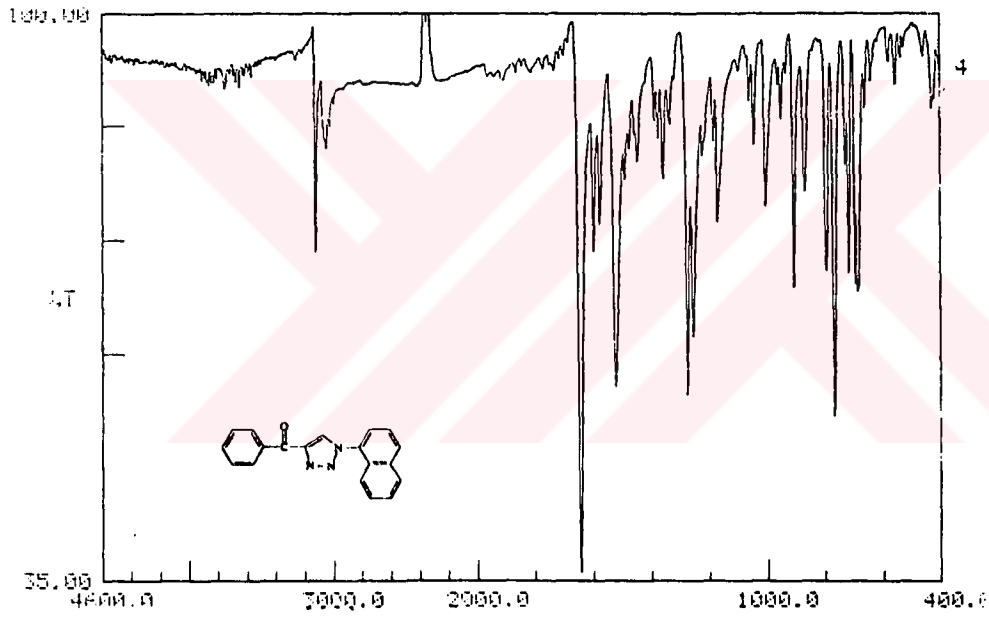
- [31] **Kohno, T., Kim, J., Kobayashi, K., Kodera, Y., Maeda, T., Sato, K., 1995.** Three-Dimensional Structure in Solution of the Calcium Channel Blocker ω -Conotoxin MVIIA, *Biochemistry*, **34**, 10256-10265.
- [32] **Gringauz, A., 1996.** Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why, *VCH Publishers*.
- [33] **Mariella, R.P., 1963.** Synthesis and substitution reactions of 3,5-di-tertbutyl phenol, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. **4**, 210-212.
- [34] **Dahm, D., Johnson, R., Rathmann, F. H., 1958.** Preparation and Characterization of acetoacetaldehyde (3-butanon-1-al), *Proc. N. Dakota Acad. Sci.*, **12**, 19-23., [*Chem. Abstr.*, **53**, 2084 (1959)].
- [35] **Hauser, C.R., Swamer, F.W., Adams, J.T., 1954.** The Acylation of Ketones to form β -Diketones or β -Ketoaldehydes, *Organic Reactions*, Vol. **8**, 59-196, *John Wiley & Sons*.
- [36] **Benary, E., Meyer, H., Charisius, K., 1926.** Zur Kenntnis der Oxymethylenketone, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **59B**, 108-112.
- [37] **Nesterov, V.N., Rodinovskaya, L.A., 1988.** Condensed Pyridines. 7. Synthesis and Interconversions of 6-Aryl-3-cyano-2-(1H)-Pyridinethiones, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 140-145. [*Chem. Abstr.*, **109**, 92727n (1988)].
- [38] **Rudorf, W.D., Koeditz, J., Tersakian, A., Chatterjee, S.K., 1992.** Ambidoselective dithiocarboxylation and thiocarbamoylation of β -keto enolates, *Liebigs Ann. Chem.*, **4**, 387-394.
- [39] **Kelber, C., Schwarz, A., 1912.** Mercaptals of Benzoyl- and Thienoyl acetaldehydes, *Chem. Ber.*, **45**, 2484-9.
- [40] **Lienhard, U., Fahrni, H.P., 1978.** "Push-Pull"-Acetylene für die Peptid-Synthese, *Helv. Chim. Acta.*, **61**, 1609-1621.
- [41] **Rudorf, W.D., Köditz, J., 1992.** Eine Einfache Synthese von 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyden, *Synthesis*, 667-668.
- [42] **Benary, E., 1928.** Some aromatic hydroxymethylene ketones and their derivatives, *Ber.*, **61B**, 2252-2255.
- [43] **Escale, R., Petrus, F., Verducci, J., 1974.** Synthesis and characterization of 5-hydroxy-2-isoxazolines, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 725-733.
- [44] **Regitz, M., Menz, F., 1968.** Entformylierende Diazogruppen-Übertragung. Ein neuer Weg zu α -Diazo-ketonen, -aldehyden und -carbonsäureestern, *Chem. Ber.*, **101** (8), 2622-2632.

- [45] **Sezer, Ö., Anaç, O.**, 1994. Diazoaldehyde Chemistry. Part 1. Transdiazotization of acylacetaldehydes in neutral-to-acidic medium. A direct approach to the synthesis of α -diazo- β -oxoaldehydes, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 2323-2334.
- [46] **Regitz, M., Liedhegener, A.**, 1966. Synthese von Diacyldiazomethanen durch Diazogruppenübertragung, *Chem. Ber.*, **99**, 3128-3147.
- [47] **Wolff, L.** 1912. Über Diazoanhydride (1,2,3 Oxydiazole oder Diazooxyde) und Diazoketone, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, **38**, 394, 23-59.
- [48] **Tarbell, D.S., Price, J.A.**, 1957. Use of Mixed Carboxylic-Carbonic Anhydrides for Acylation on Carbon and Oxygen, *J.Org.Chem.*, **22**, 245-250.
- [49] **Hauptmann, S., Wilde, H.**, 1969. Monohydrazones of 1,2-dicarbonyl compounds from α -halo ketones and their dehydrogenation to α -diazo ketones, *J. Prakt. Chem.*, **311** (4), 604-613.
- [50] **Kirmse, W., Horner, L.**, 1959. Quantenausbeuten der Photolyse Aliphatischer Diazoverbindungen, *Liebigs Ann. Chem.*, **625**, 34-43.
- [51] **Burger, A., Harnest, G.H.**, 1943. Tetrahydrofuryl amino alcohols, *J.Amer.Chem.Soc.*, **65**, 2382-3.
- [52] **Blicke, F.F., Zienty, M.F.**, 1941. 5-Ethyl-5-(2-thienyl) barbituric acid, *J.Amer.Chem.Soc.*, **63**, 2945-6.
- [53] **Nugent, R.A., Murphy, M., Schlachter, S.T., Dunn, C.J., Smith, R.J.**, 1993. Pyrazoline biphosphonate esters as novel antiinflammatory and antiarthritic agents, *J.Med.Chem.*, **36** (1), 134-139.
- [54] **Cambie, R.C., Coulson, S.A.**, 1991. Reactions of cationic (η^6 -chloroarene) complexes of iron and ruthenium with some O-silyl compounds. *J.Organomet.Chem.*, **409** (3), 385-409.
- [55] **Stojanovic, F. M., Arnold, Z.**, 1967. Synthetic reactions of dimethylformamide XXIII. Formylation of some aliphatic diazo compounds, *Collect. Czech. Chem.Comm.*, **32** (6), 2155-60.
- [56] **Connell, R.D., Tebbe, M., Gangloff, A.R., Helquist, P., Akermark, B.**, 1993. Rhodium-catalyzed heterocycloaddition route to 1,3-oxazoles as building blocks in natural products synthesis, *Tetrahedron*, **49** (25), 5445-5460.
- [57] **Sezer, Ö., Dabak, K., Anaç, O., Akar, A.**, 1999. Synthesis of Triazolylbenzoxazole Derivatives, *Heterocyclic Communications*, **5** (1), 83-88.

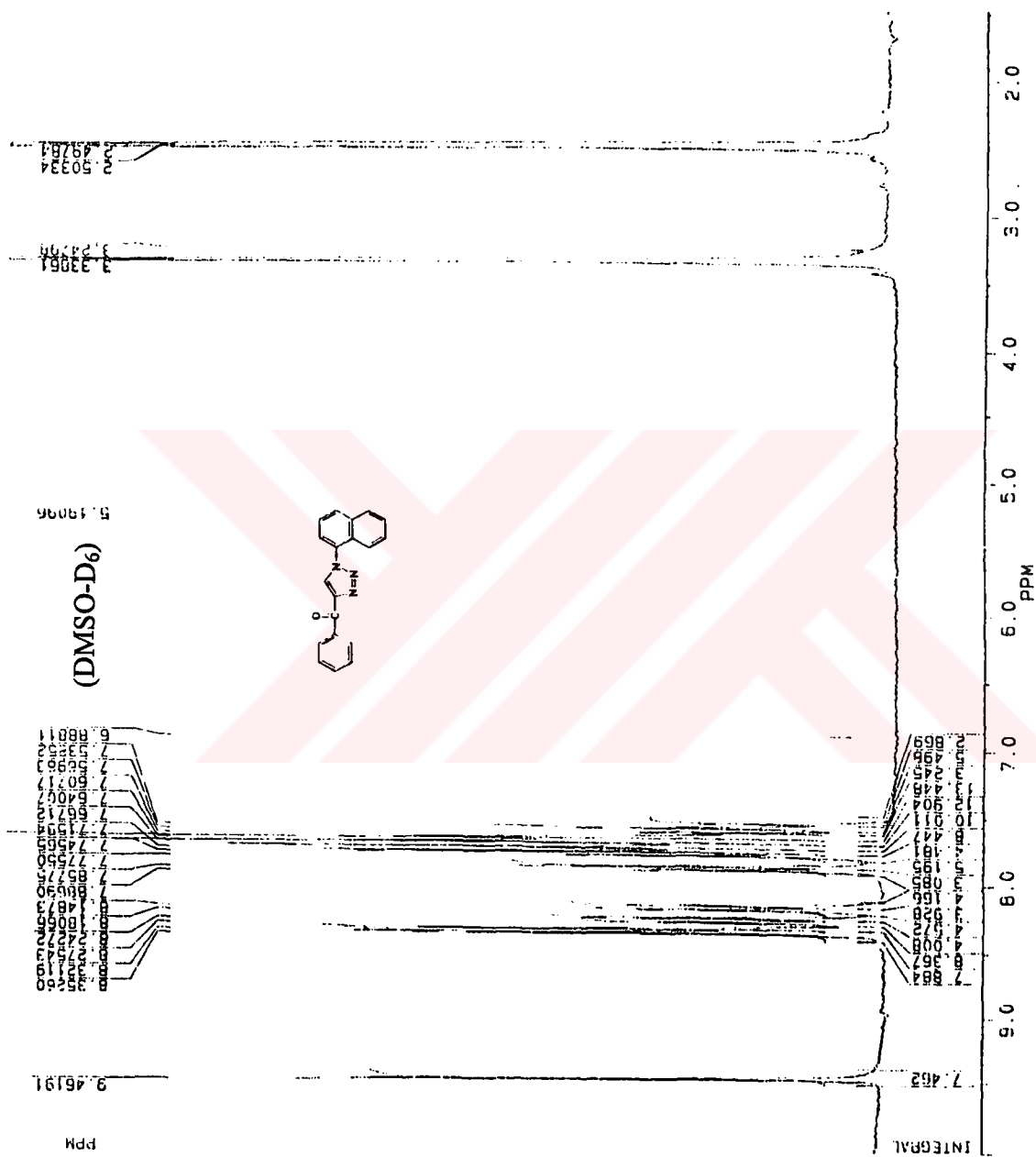
- [58] Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Lucacchini, A., Martini, C., Scartoni, V., 1993. Studies on specific inhibition of benzodiazepine receptor binding by some C-benzoyl-1,2,3-triazole derivatives, *J.Pharm.Sci.*, **82** (9), 893-896.
- [59] L'abbe, G., Verbeke, M., Dehaen, W., Toppet, S., 1993. Thermal rearrangement of 4-iminomethyl-1,2,3-thiadiazoles, *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I*, **15**, 1719-1725.
- [60] Abu-Orabi, Sultan T., Atfah, M. A., Jibril, I., Mari'i, F.M., Ali, A. Al-S., 1989. Dipolar cycloaddition reactions of organic azides with some acetylenic compounds, *J.Heterocycl.Chem.*, **26** (5), 1461-1468.
- [61] L'abbe, G., Bruynseels, M., Delbeke, P., Toppet, S., 1990. Molecular rearrangements of 4-(iminomethyl)-1,2,3-triazoles. Replacement of 1-aryl substituents in 1H-1,2,3-triazole-4-carboxaldehyde, *J.Heterocycl.Chem.*, **27** (7), 2021-2027.
- [62] Kotschekow, 1959. *Zh.Obshch.Khim*, **29**, 2964-2968. Chem. Abstr. **54**, 12117 (1960).
- [63] Beugelmans, R., Bourdet, S., Bigot, A., Zhu, J., 1994. Reductive deprotection of aryl allyl ethers with Pd(Ph₃)₄/NaBH₄, *Tetrahedron Letters*, **35** (25), 4349-4350.
- [64] Garigipati, R., S., 1990. An efficient conversion of nitriles to amidines, *Tetrahedron Letters*, **31** (14), 1969-1972.
- [65] Levin, J.I., Turos, E., Weinreb, S.M., 1982. *Synth.Comm.*, **12**, 989-993.
- [66] Barber, H.J., Slack, R., 1944. *J. Amer. Chem. Soc.*, **66**, 1607.
- [67] Schaefer, F.C., Peters, G.A., 1961. Base-catalyzed reaction of nitriles with alcohols A convenient route to imidates and amidine salts, *J. Org. Chem.*, **26**, 412-18.
- [68] Schaefer, F.C., Krapcho, A.P., 1962. *J. Org. Chem.*, **27**, 1255.
- [69] Vereshchagin, L.I., Tikhonova, L.G., Maksikova, A.V., Serebryakova, E.S., Proidakov, A.G., Filippova, T.M., 1980. Cycloaddition of Organic Azides to α -Acetylenic Ketones and Acids; *J. Org. Chem. U.S.S.R.*, **16**, 641-648.
- [70] Tsypin, G.I., Timofeeva, T.N., Mel'nikov, V.V., Gidasov, B.V., 1977. Structure and reactivity of aliphatic azido compounds. VIII. Study of the isomeric Composition of Products of the Cycloaddition of Aliphatic Azides to Acetylene Derivatives; *J. Org. Chem. U.S.S.R.*, **13**, 2120-2125.

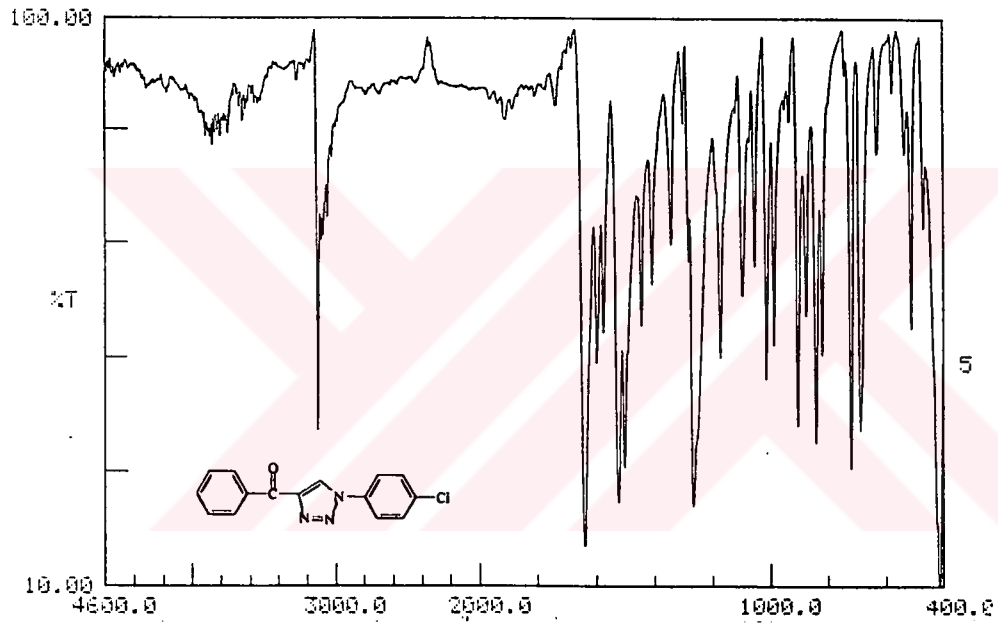
- [71] **L'abbe, G., Galle, J.E., Hassner, A.**, 1970. Cycloaddition Reactions of Vinyl Azides and β -Iodoazides with Acetylenic Esters; *Tetrahedron Lett.*, (4), 303-306.
- [72] **Stojanovic, F. M., Arnold, Z.**, 1967. Synthetic reactions of dimethyl formamide. XXIII. Formylation of some aliphatic diazo compounds, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **32** (6), 2155-2160.
- [73] **Arnold, Z., Sauliova, J.**, 1973. Synthetic reactions of dimethylformamide. XXVIII. Diazomalonaldehyde, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38** (9), 2641-7.
- [74] **Desai, R.C.; Farrell, R.P.**, 1995. A Convenient Synthesis of Phenoxy Carboxamides From Phenoles Using The Mitsunobu Reaction, *Synthetic Communications*, **25** (14), 2099-2104.
- [75] **Mitsunobu, O.**, 1981. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products, *Synthesis*, **1**, 1-28.

EK A. SENTEZLENEN BAZI BİLEŞİKLERİN SPEKTRUMLARI

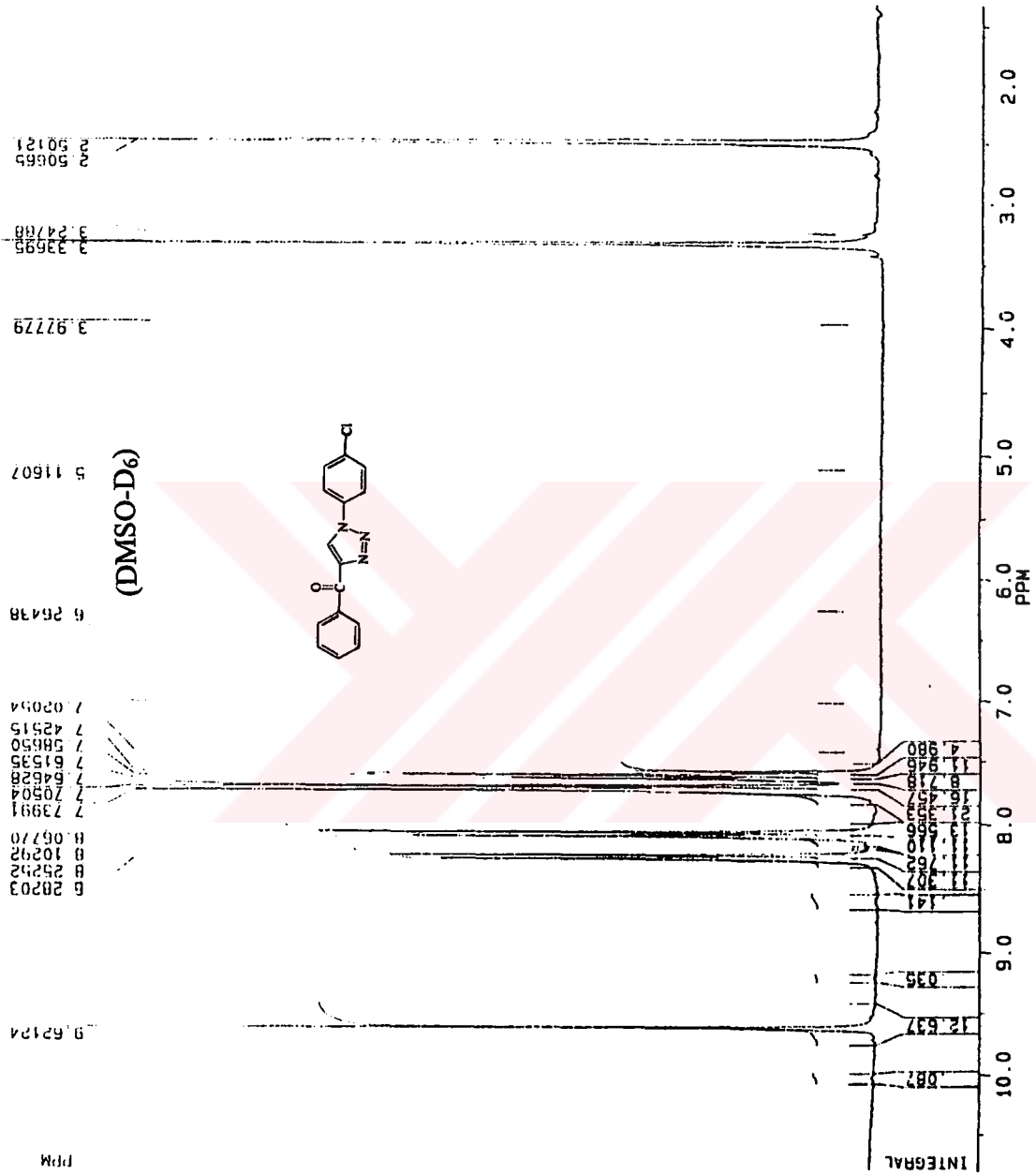


Şekil A.1.1 : 4-(Benzoil)-1-naftil-1H-1,2,3-triazol (2.18) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

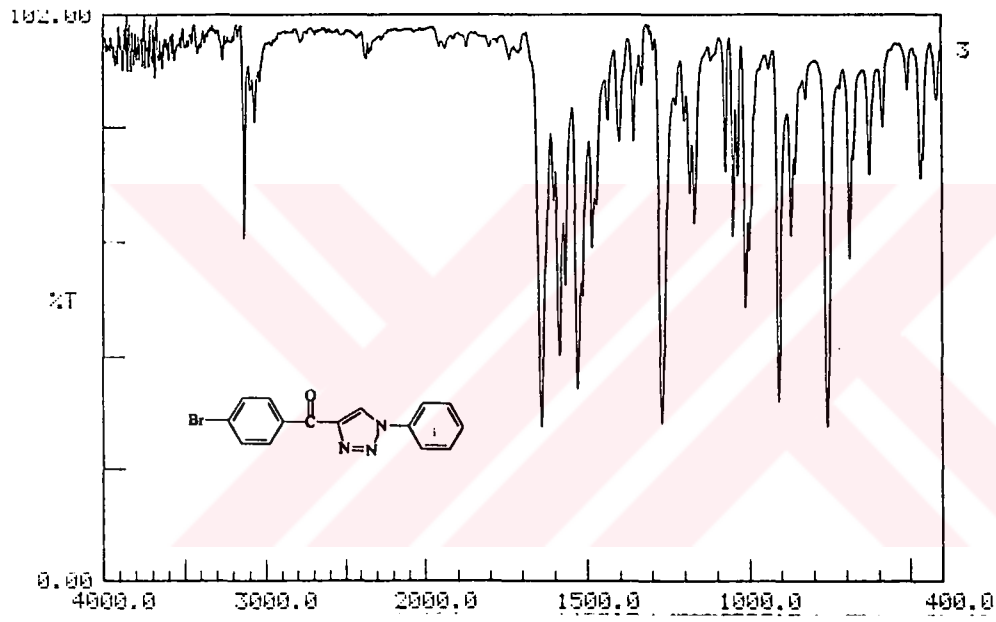




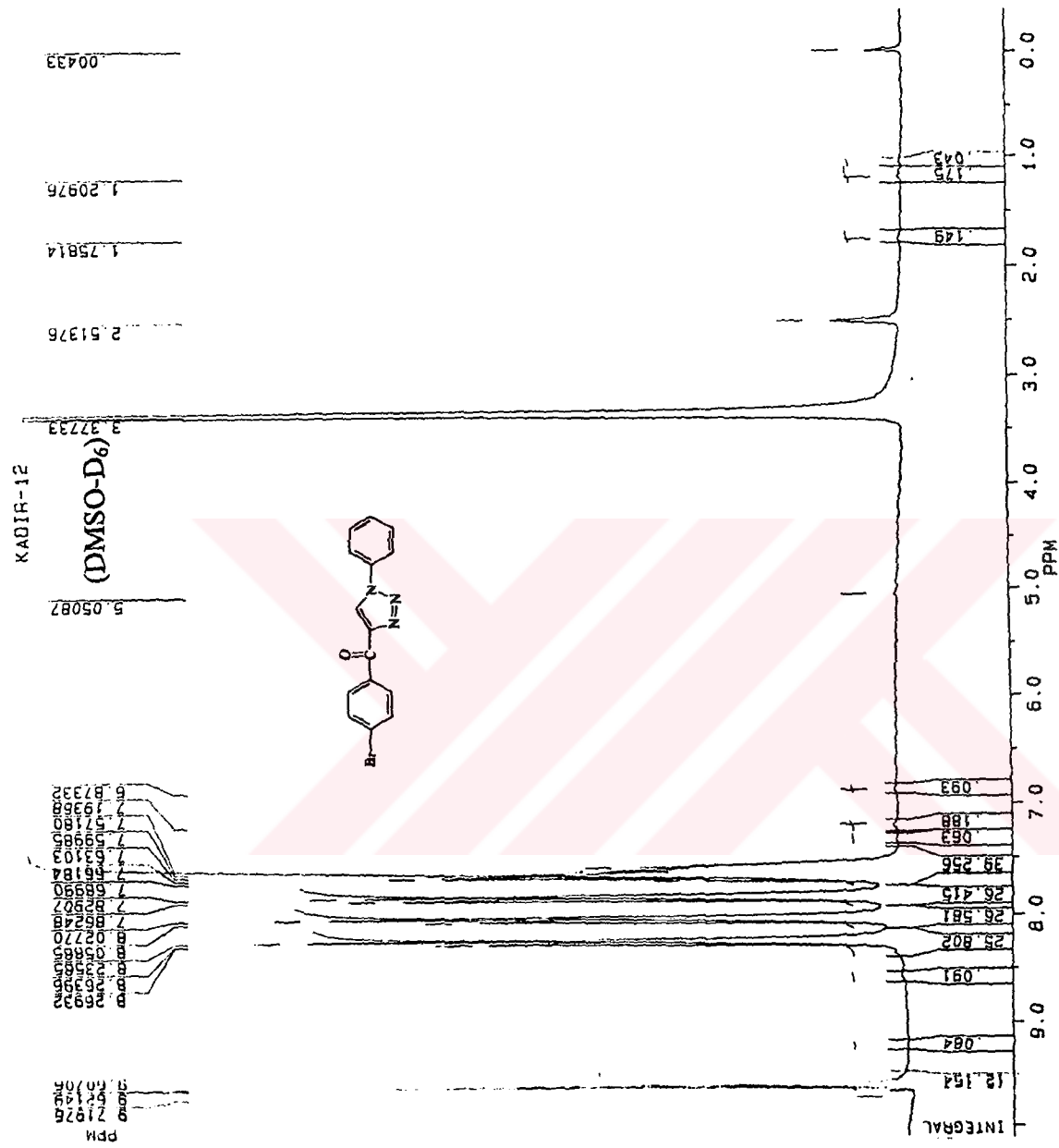
Şekil A.2.1 : 4-(Benzoyl)-1-(p-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2.19) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



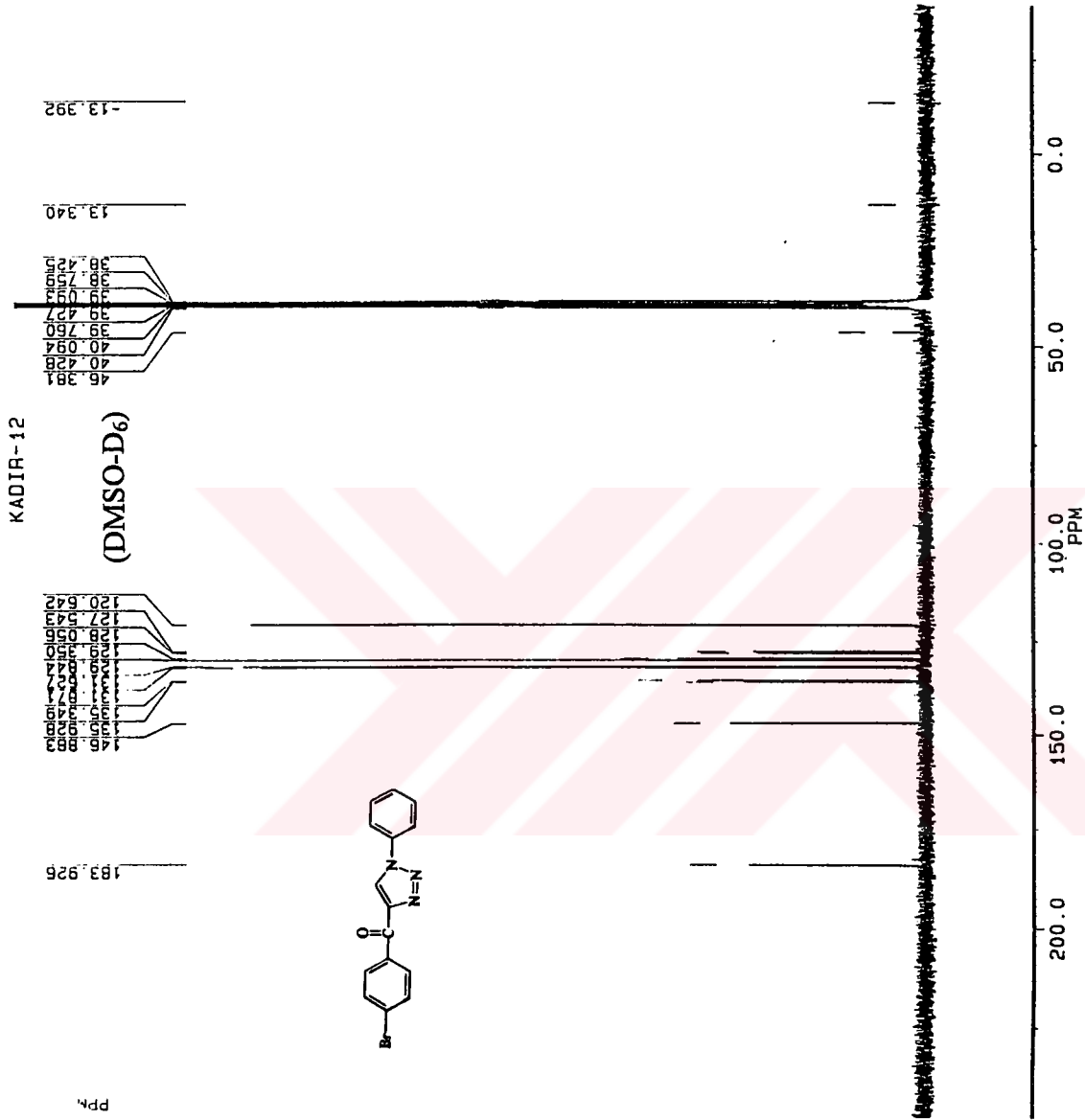
Şekil A.2.2 : 4-(Benzoil)-1-(p-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (2.19) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



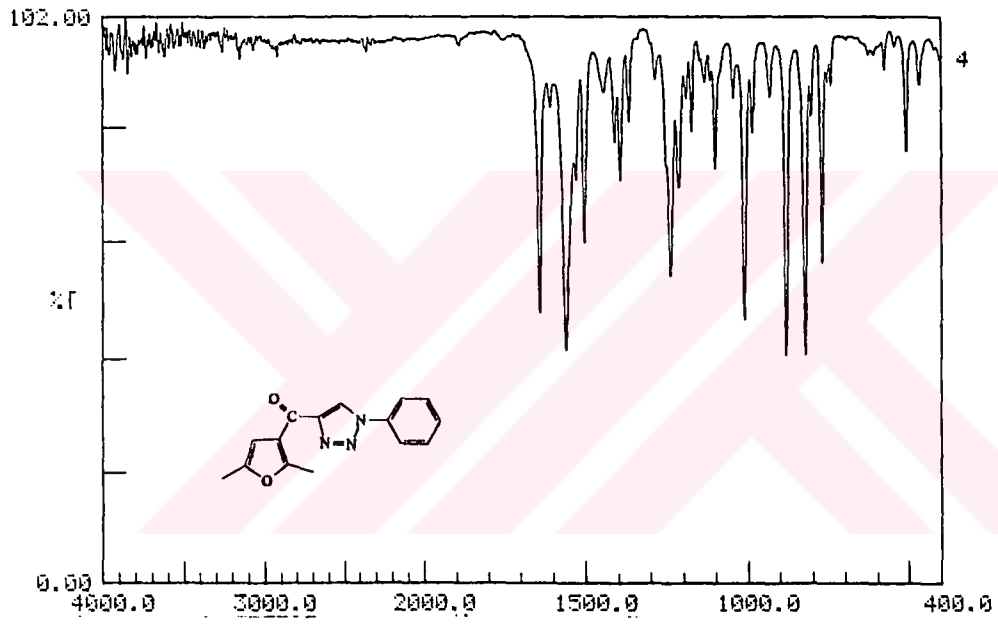
Şekil A.3.1 : 4-(4'-Bromobenzoil)-1-fenil-/H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



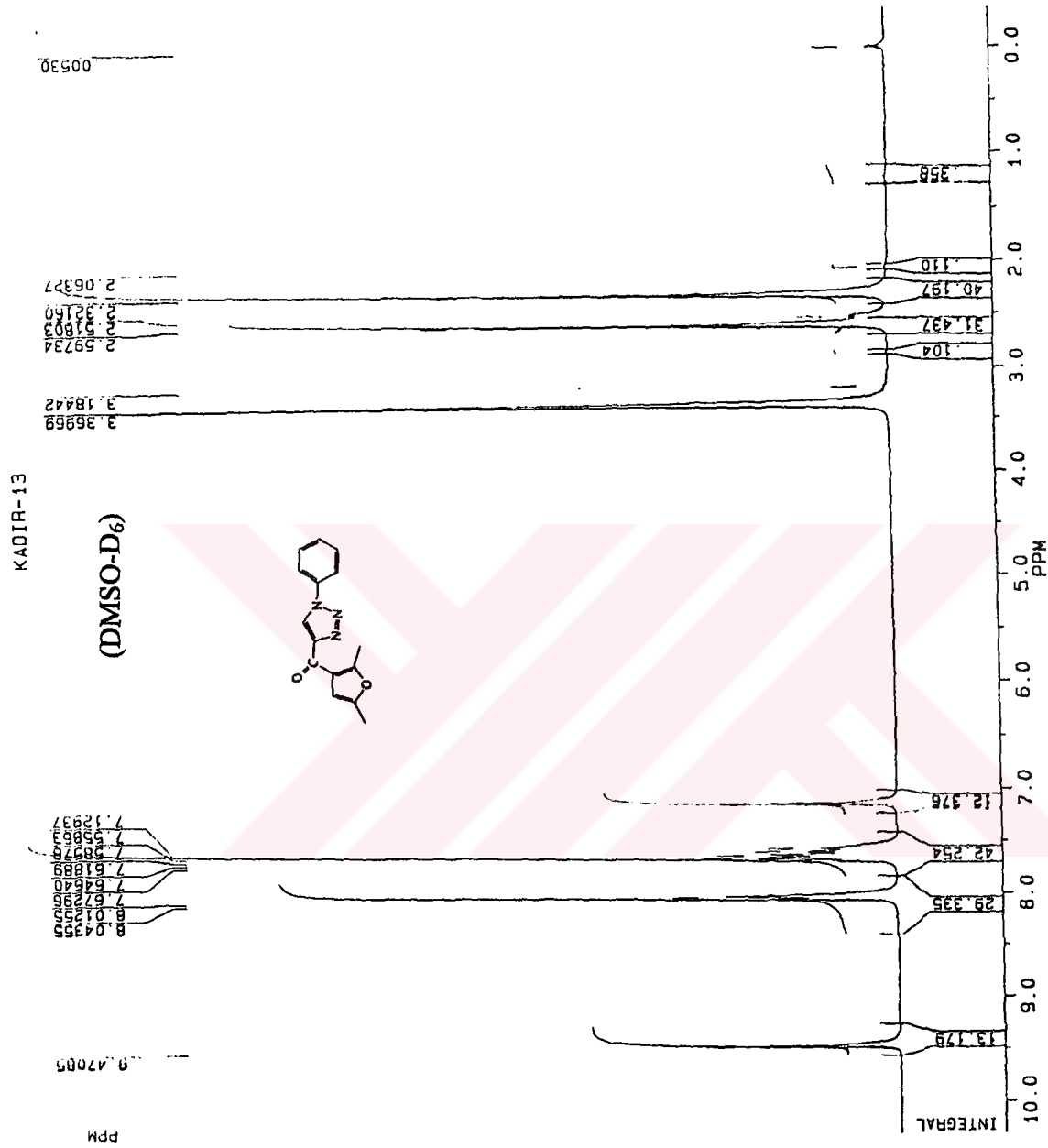
Şekil A.3.2 : 4-(4'-Bromobenzoyl)-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu.



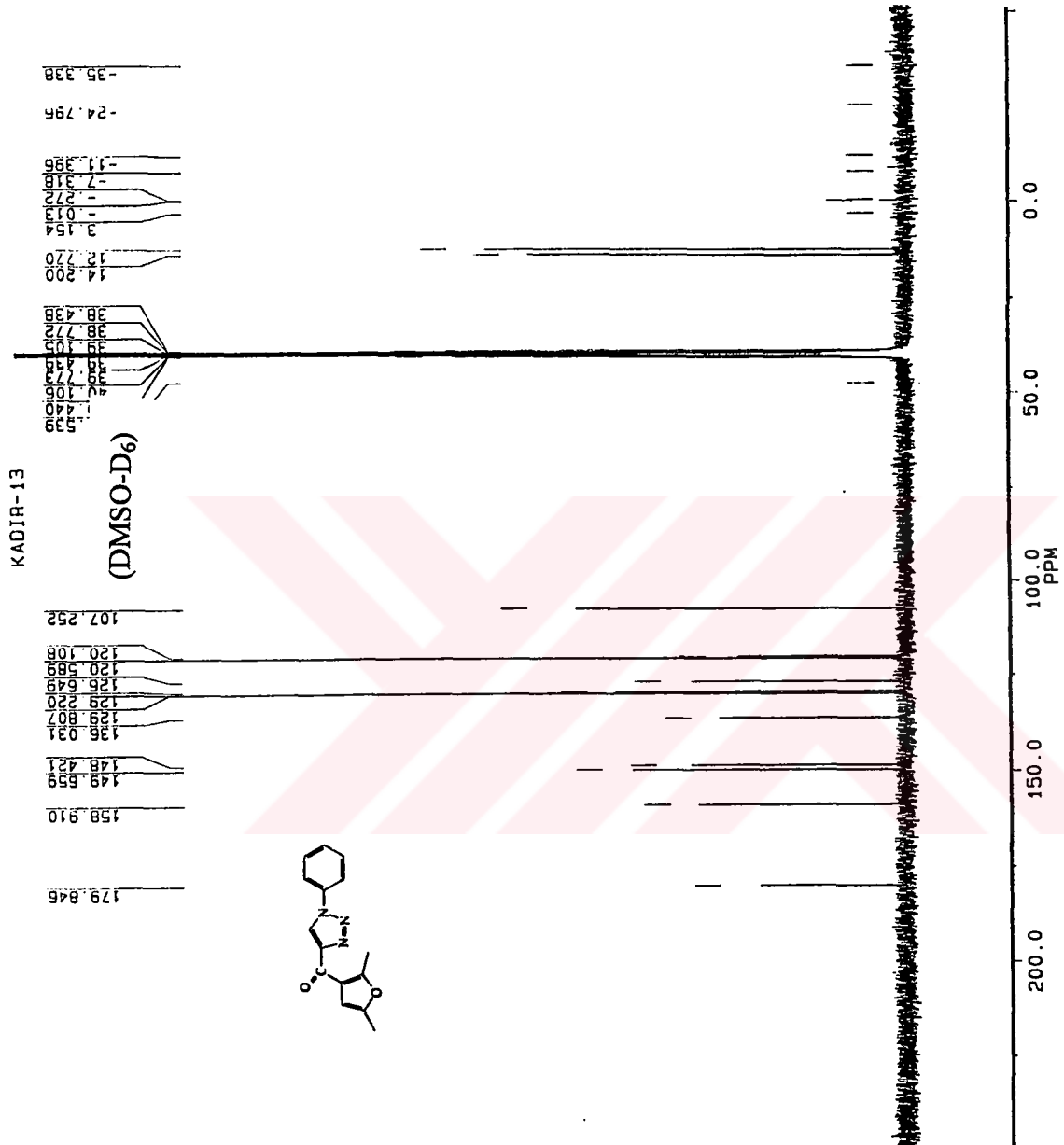
Şekil A.3.3 : 4-(4'-Bromobenzoyl)-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol (2.20) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



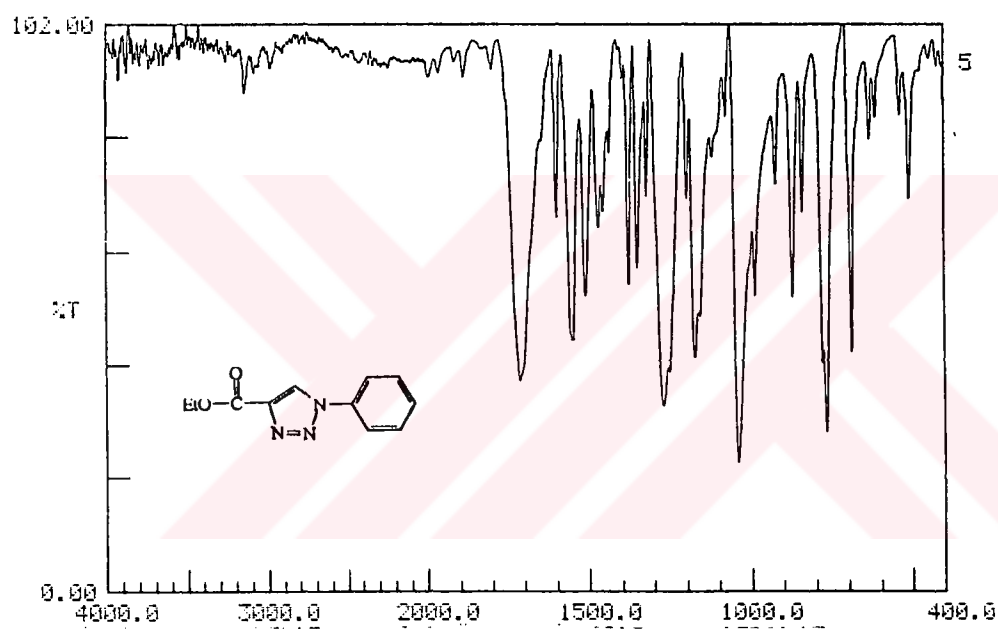
Şekil A.4.1 : 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)-1-fenil-/H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



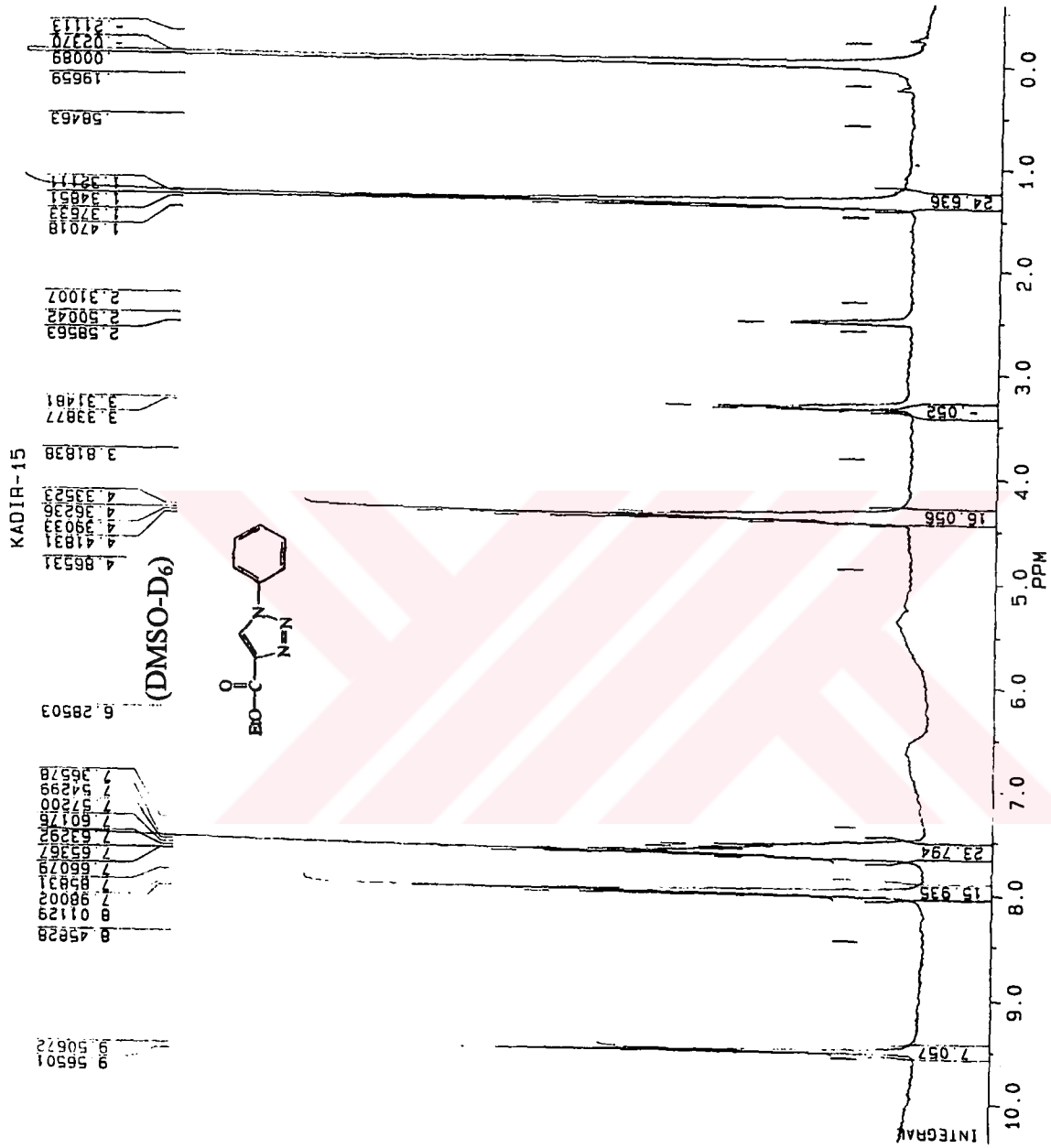
Şekil A.4.2 : 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)-1-fenil -/H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



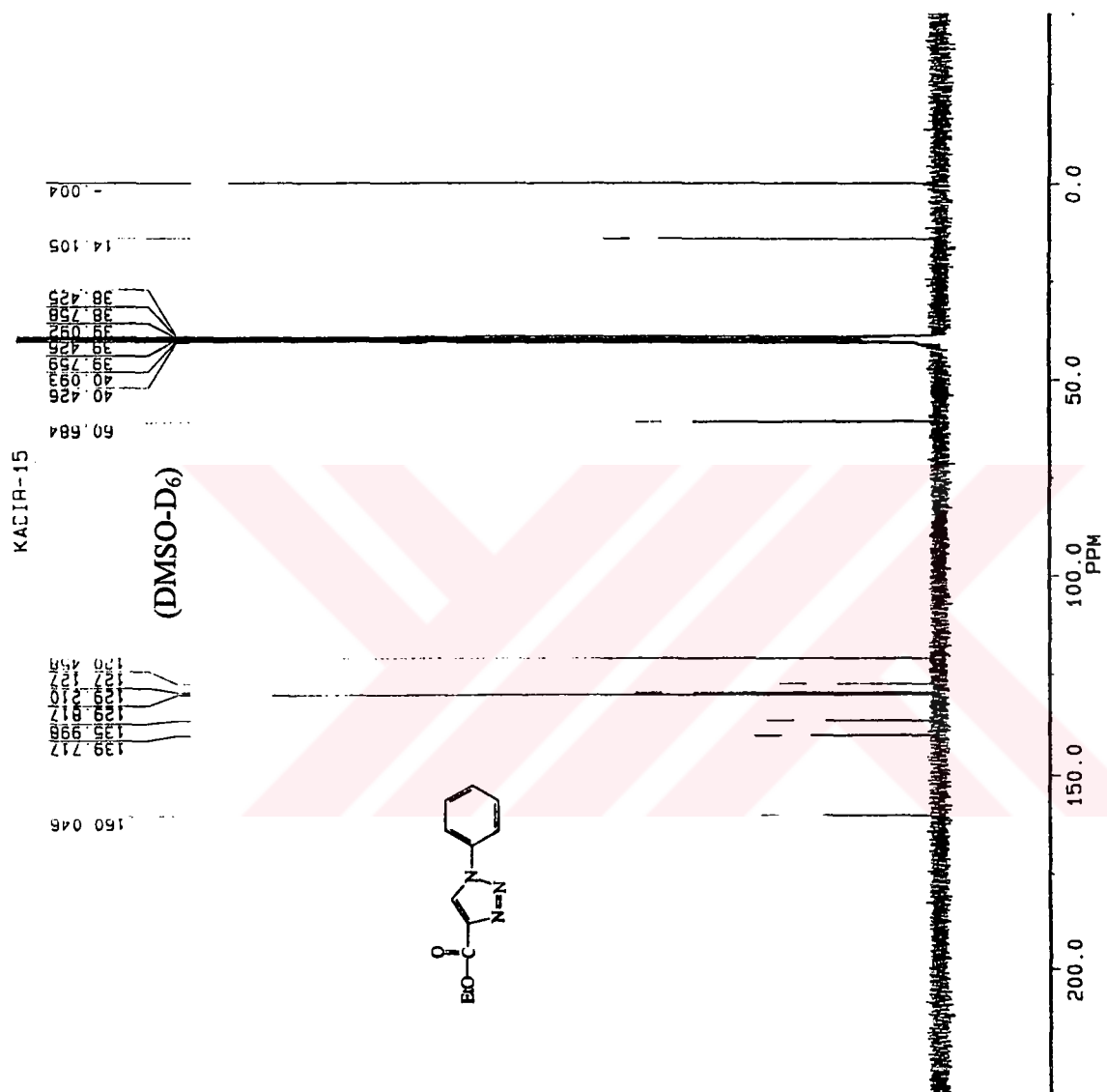
Şekil A.4.3 : 4-(2,5-Dimetil-3-furankarbonil)- 1-fenil -/H-1,2,3-triazol (2.21) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.

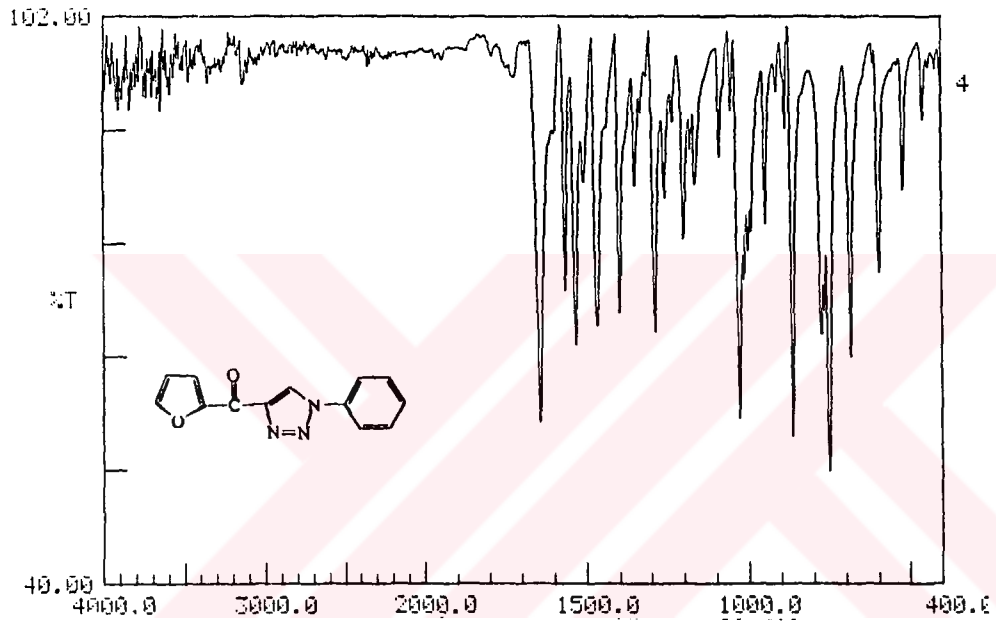


Şekil A.5.1 : 4-(Etilkarboksilat)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.22) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

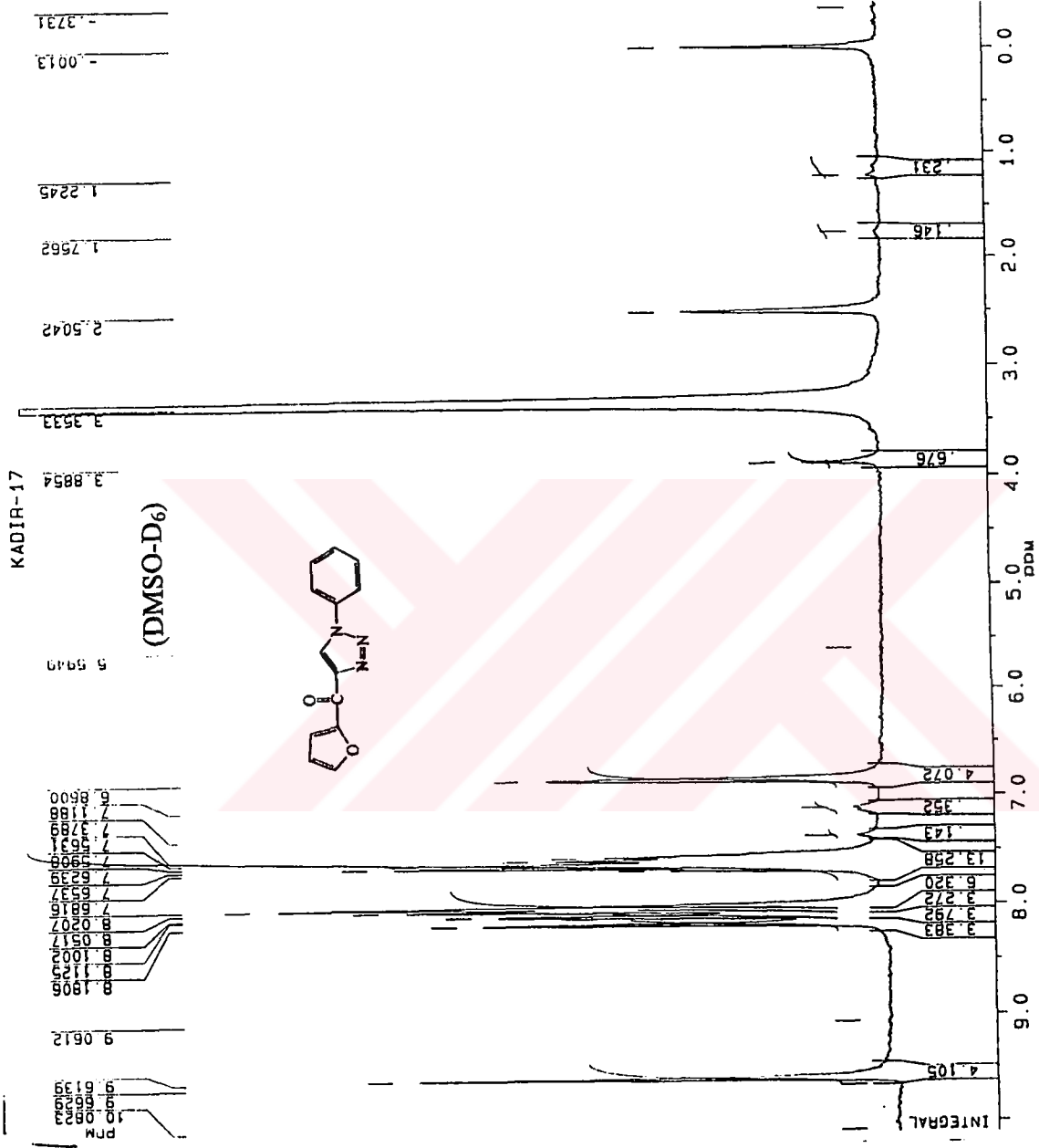


Şekil A.5.2 : 4-(Etilkarboksilat)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.22) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu.

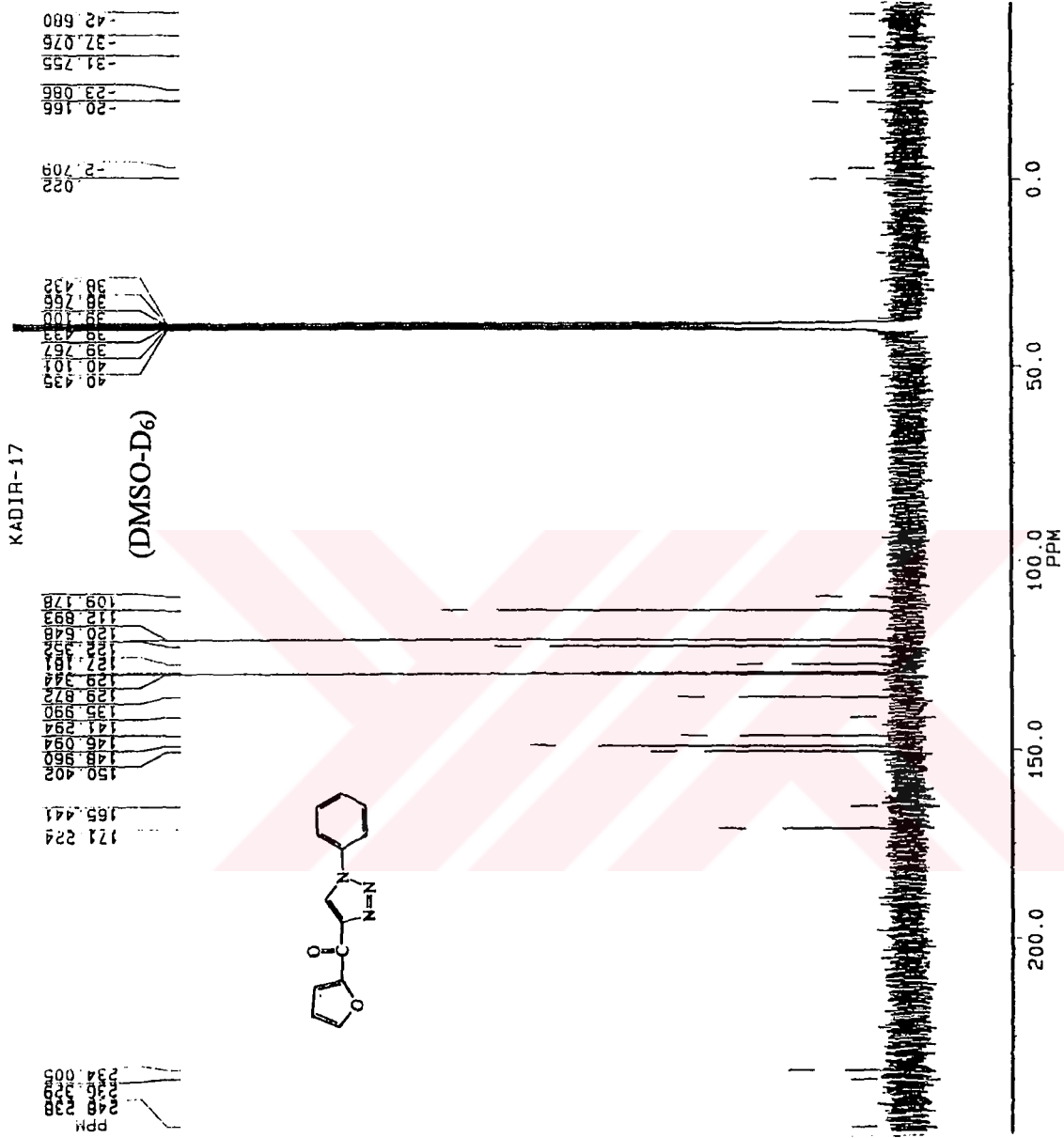




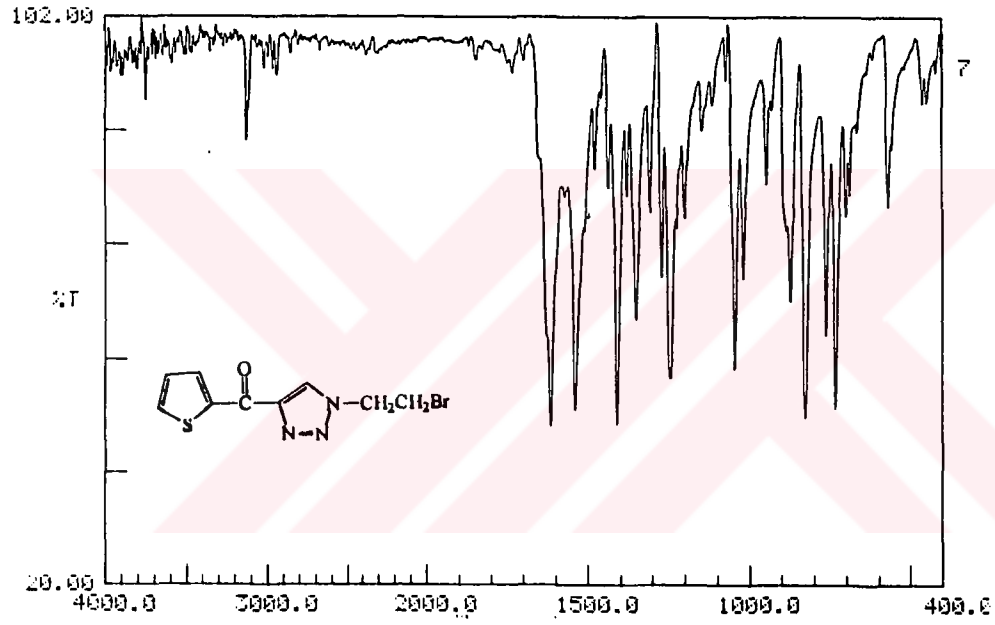
Şekil A.6.1 : 4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



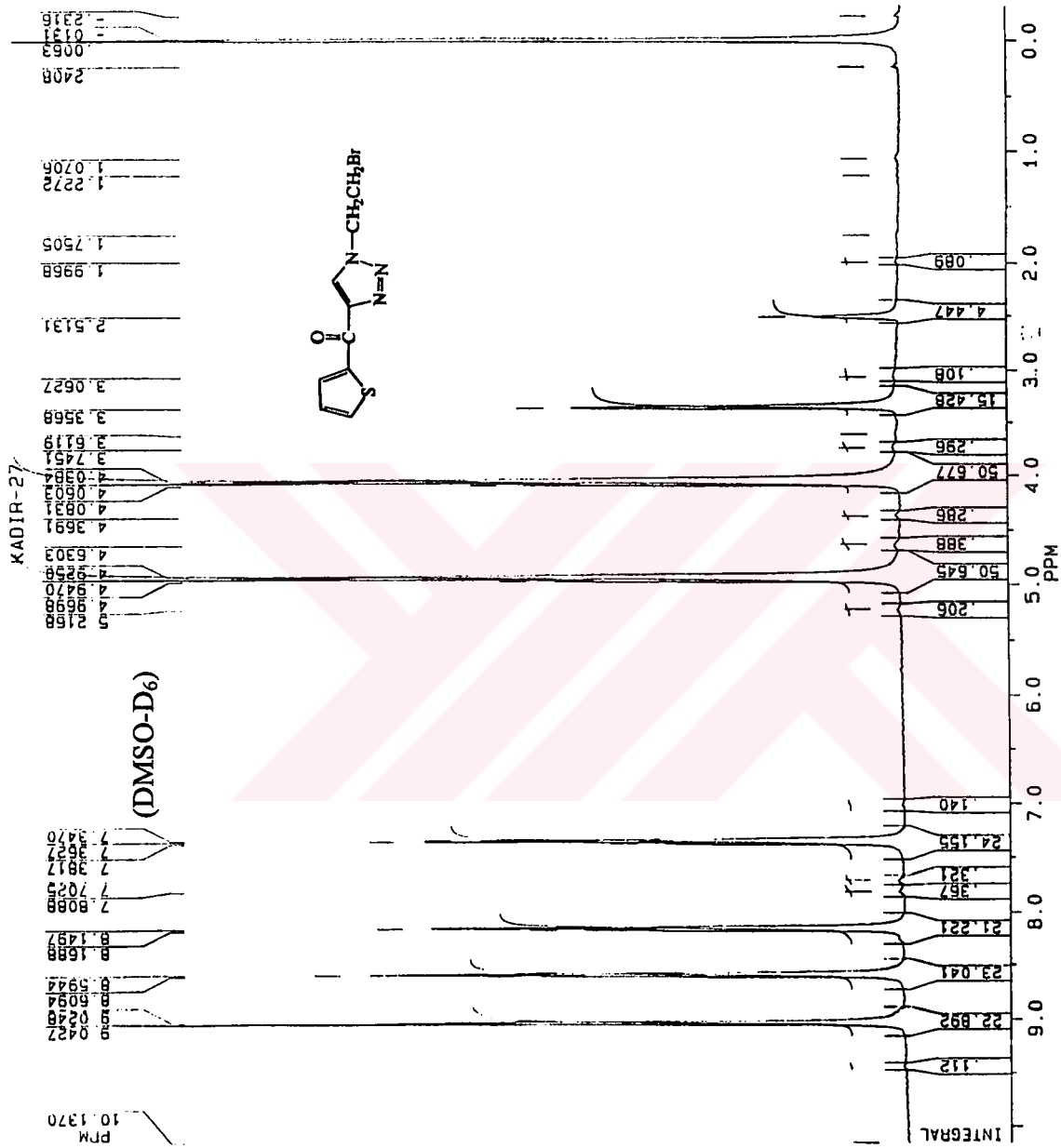
Şekil A.6.2 : 4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin 1H-NMR Spektrumu.



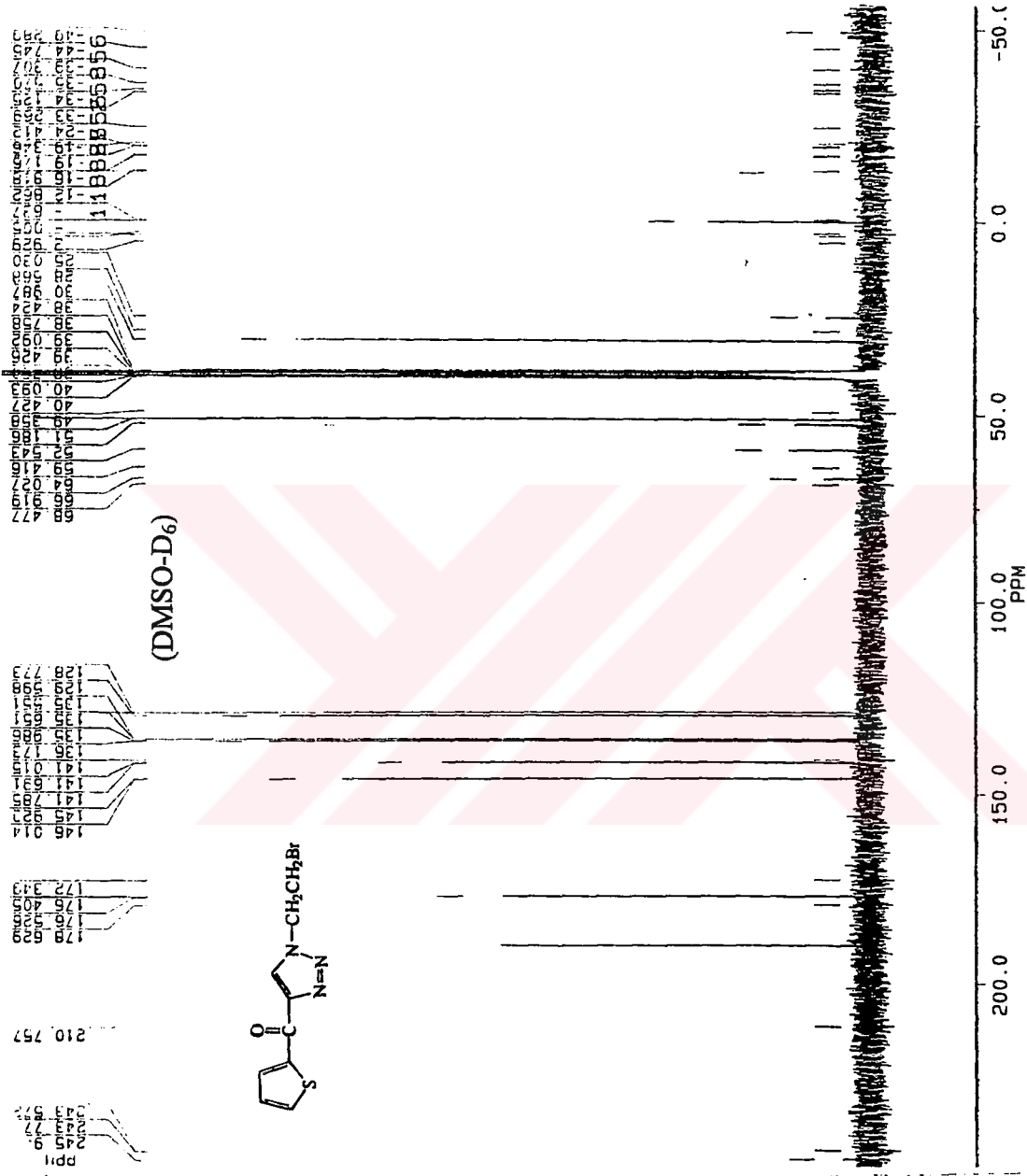
Şekil A.6.3 : 4-(2-furankarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (2.23) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.

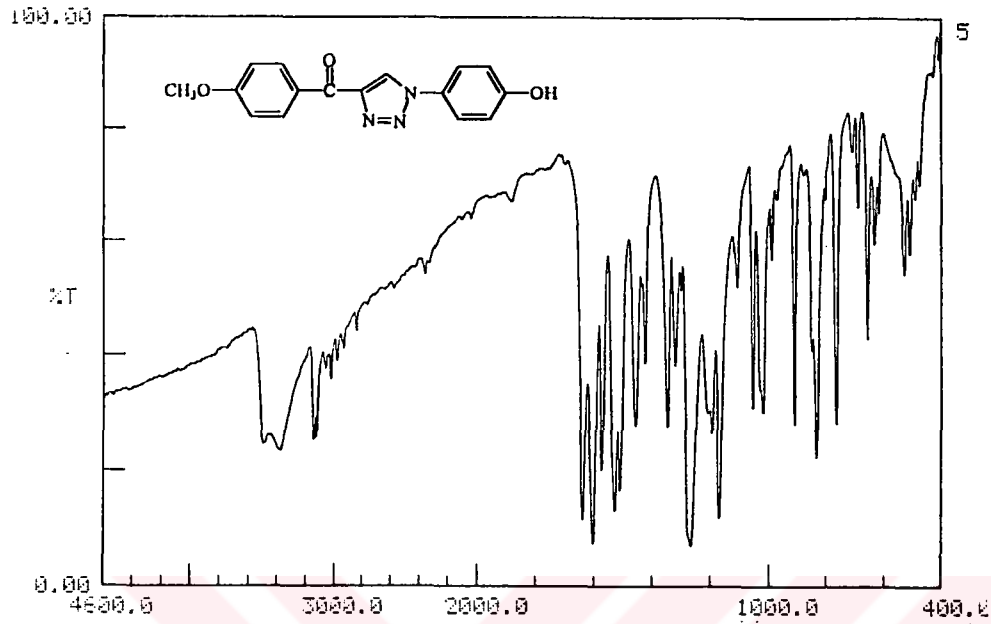


Şekil A.7.1 : 4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazol (2.24) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

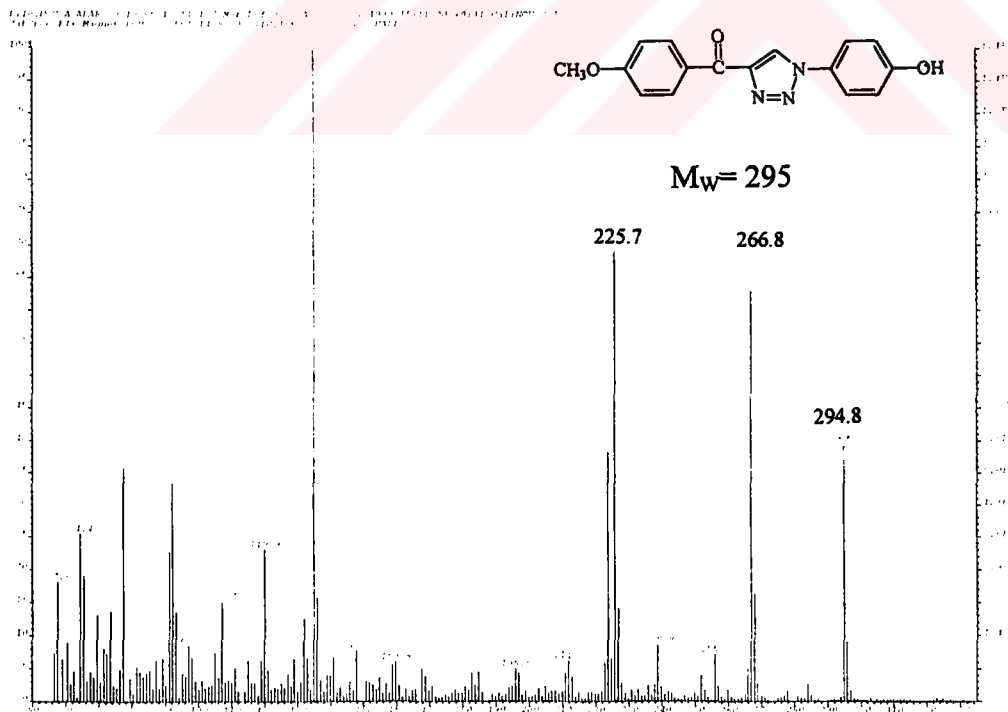


Şekil A.7.2 : 4-(2-tiyofenkarbonil)-1-(bromoetil)-1H-1,2,3-triazol (2.24)
Bileşiğinin 1H-NMR Spektrumu.

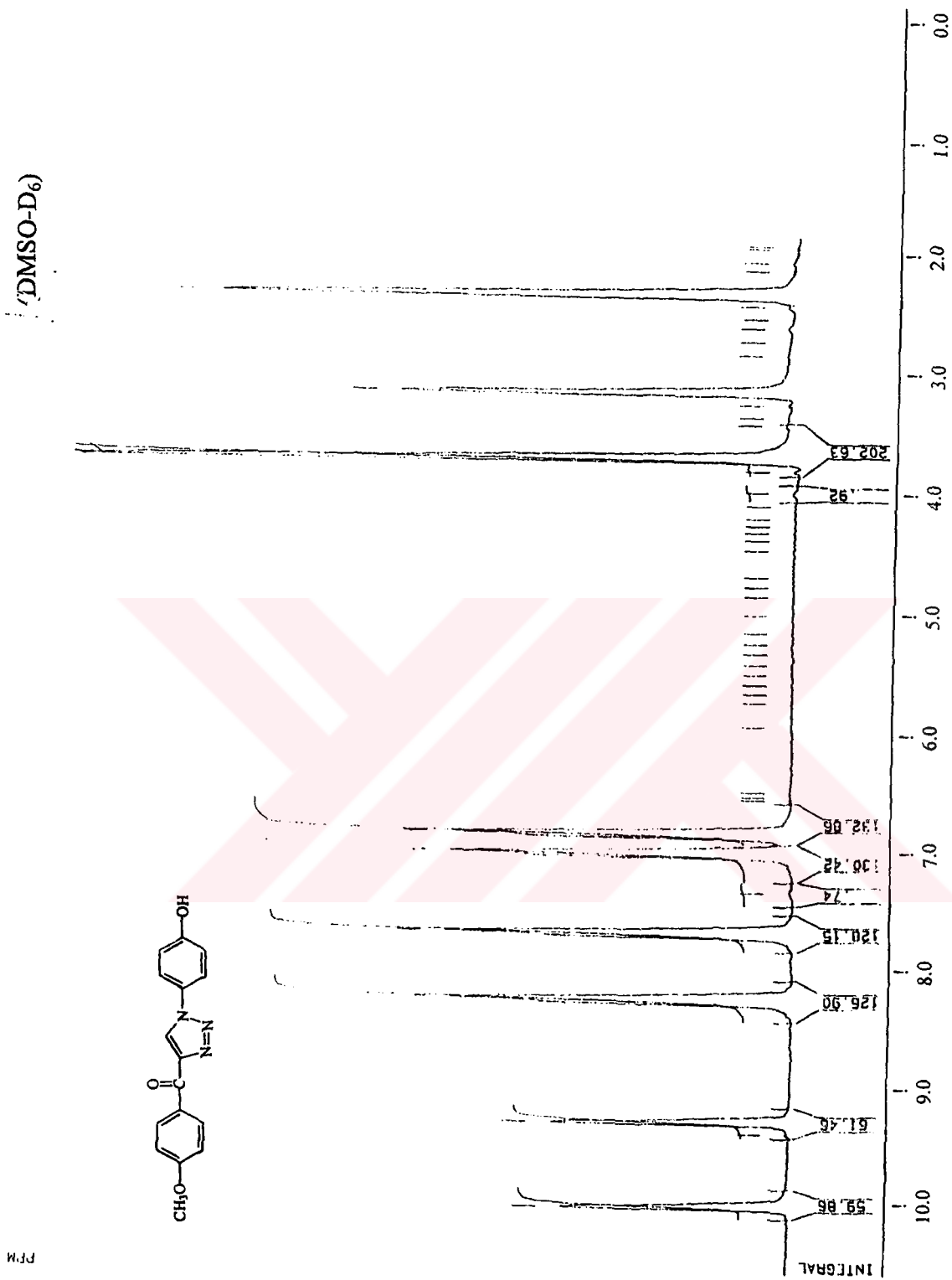




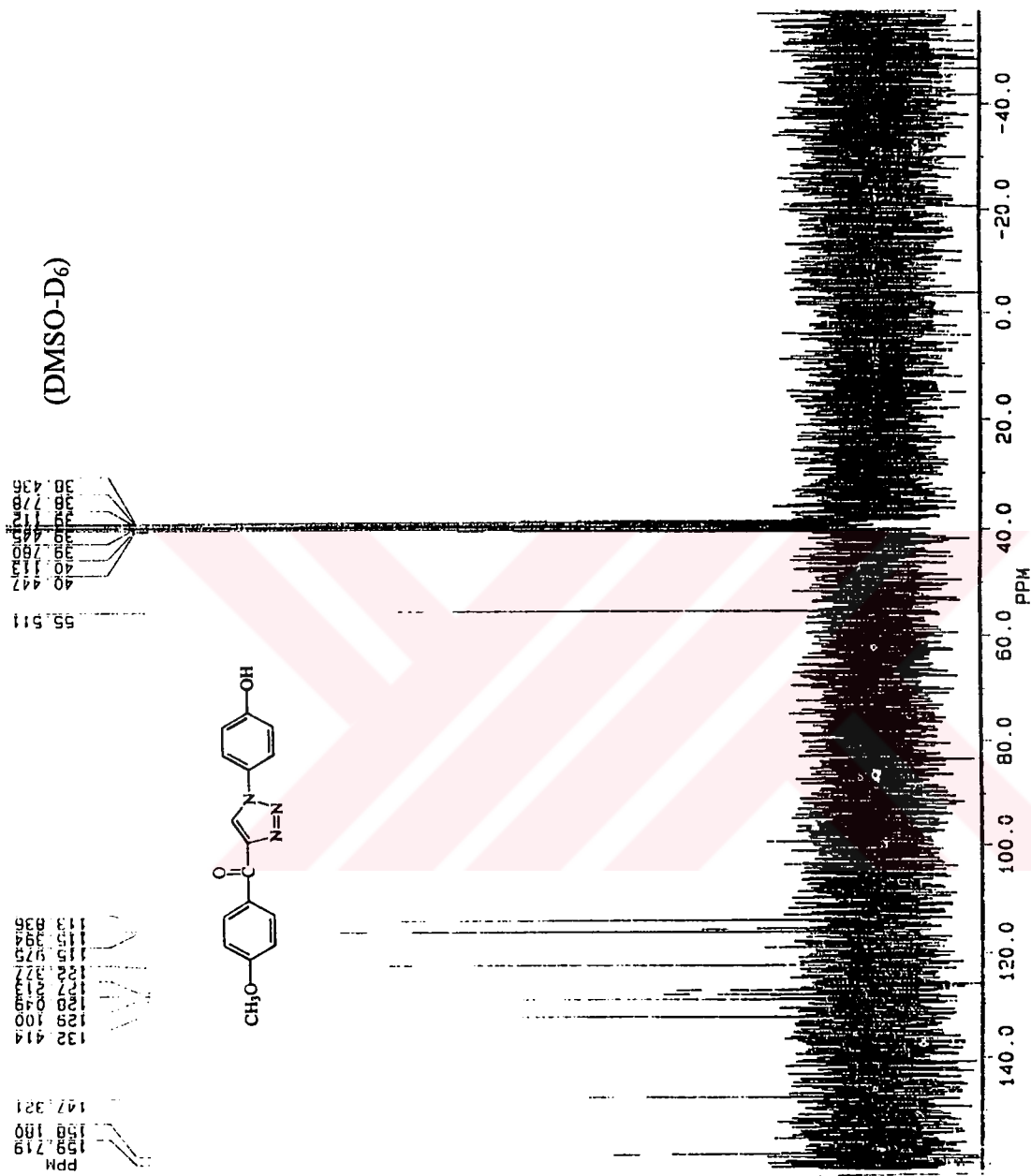
Şekil A.8.1 : 4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

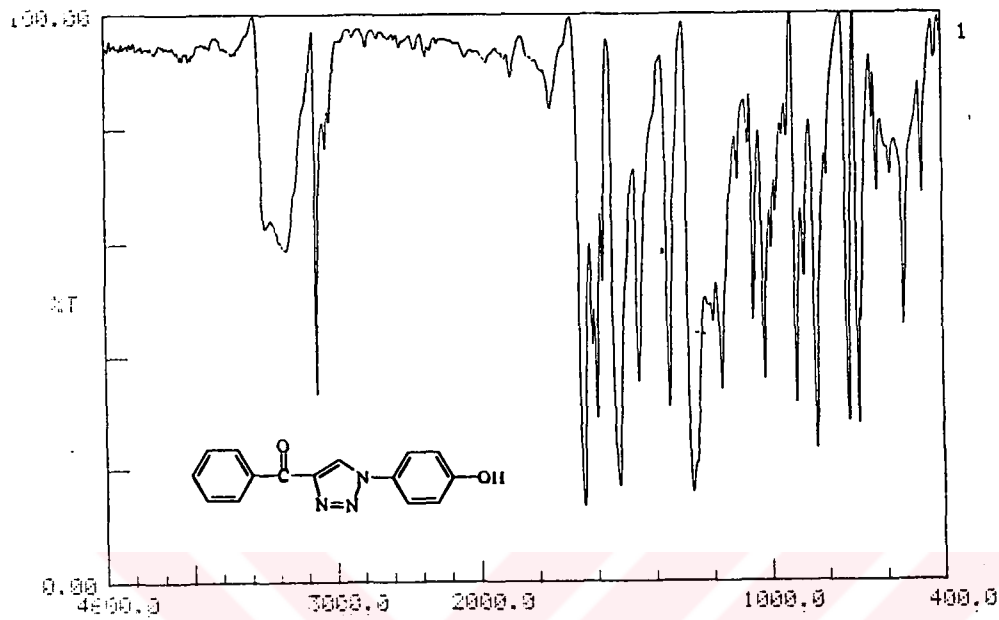


Şekil A.8.2 : 4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.

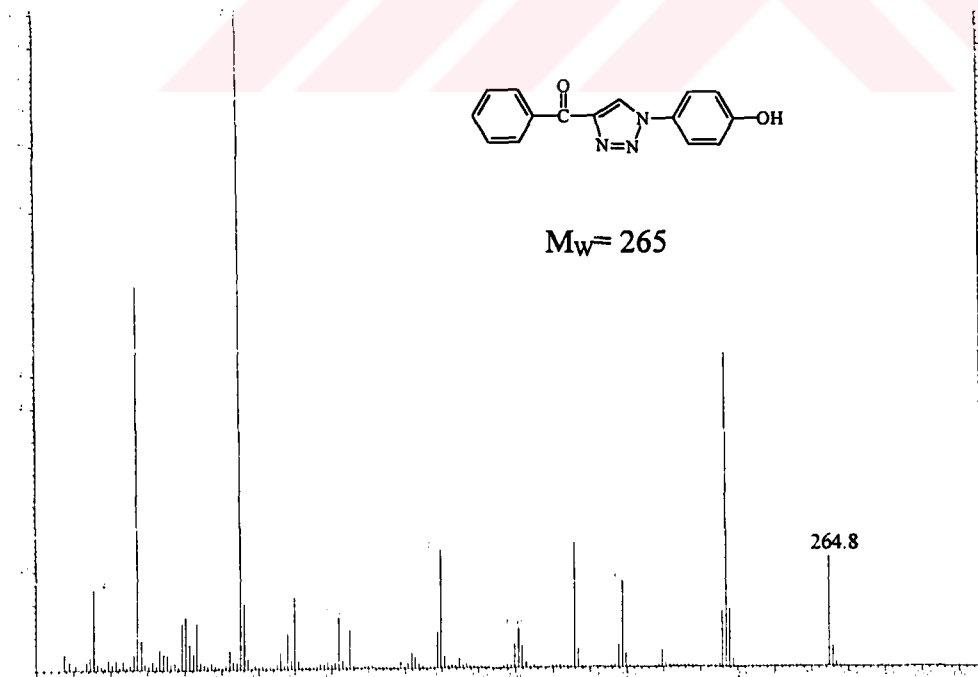


Şekil A.8.3 : 4-(4'-Metoksibenzoil)-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.25) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.

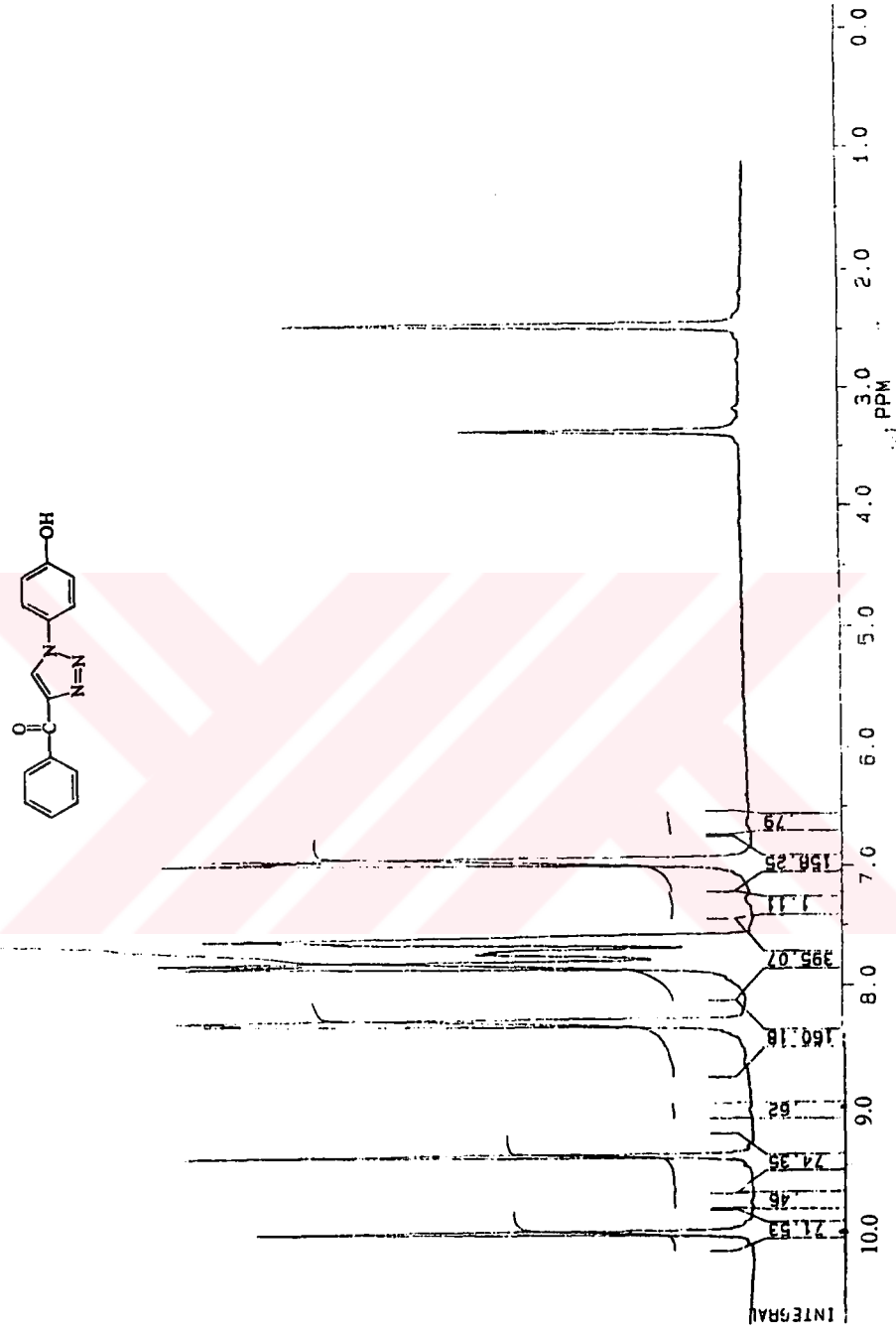




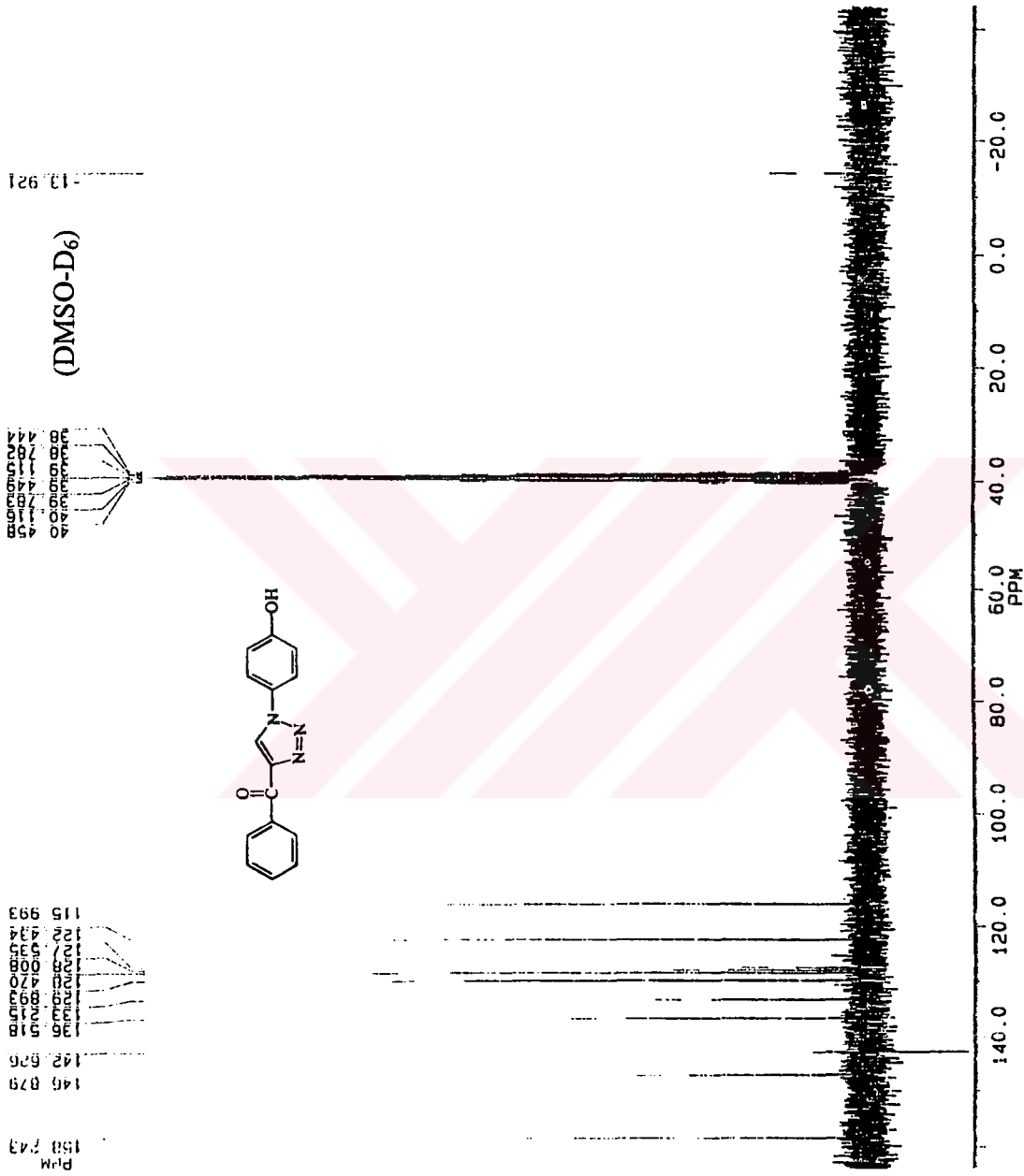
Şekil A.9.1 : 4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



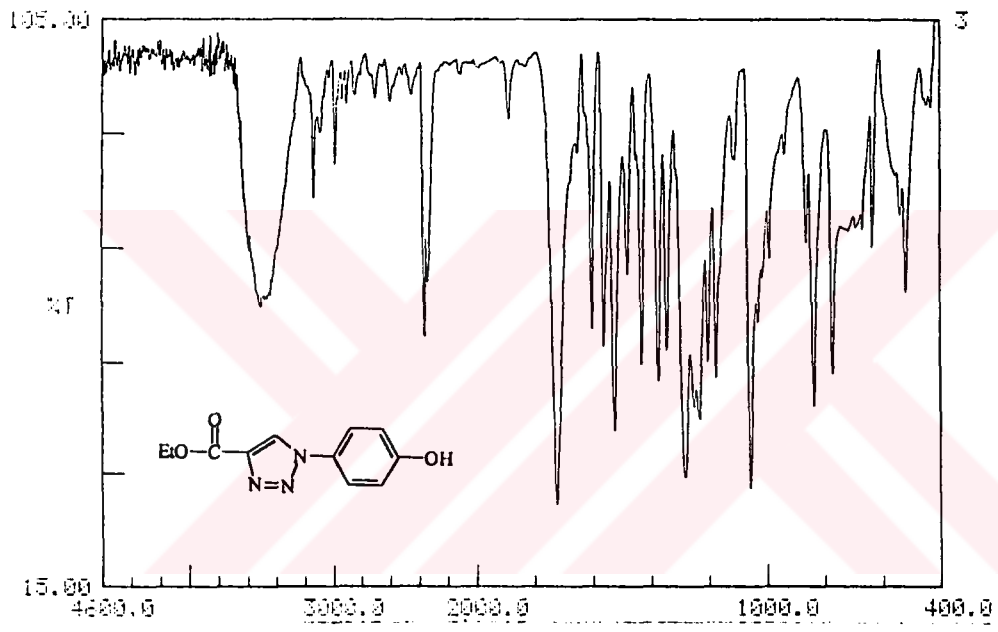
Şekil A.9.2 : 4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



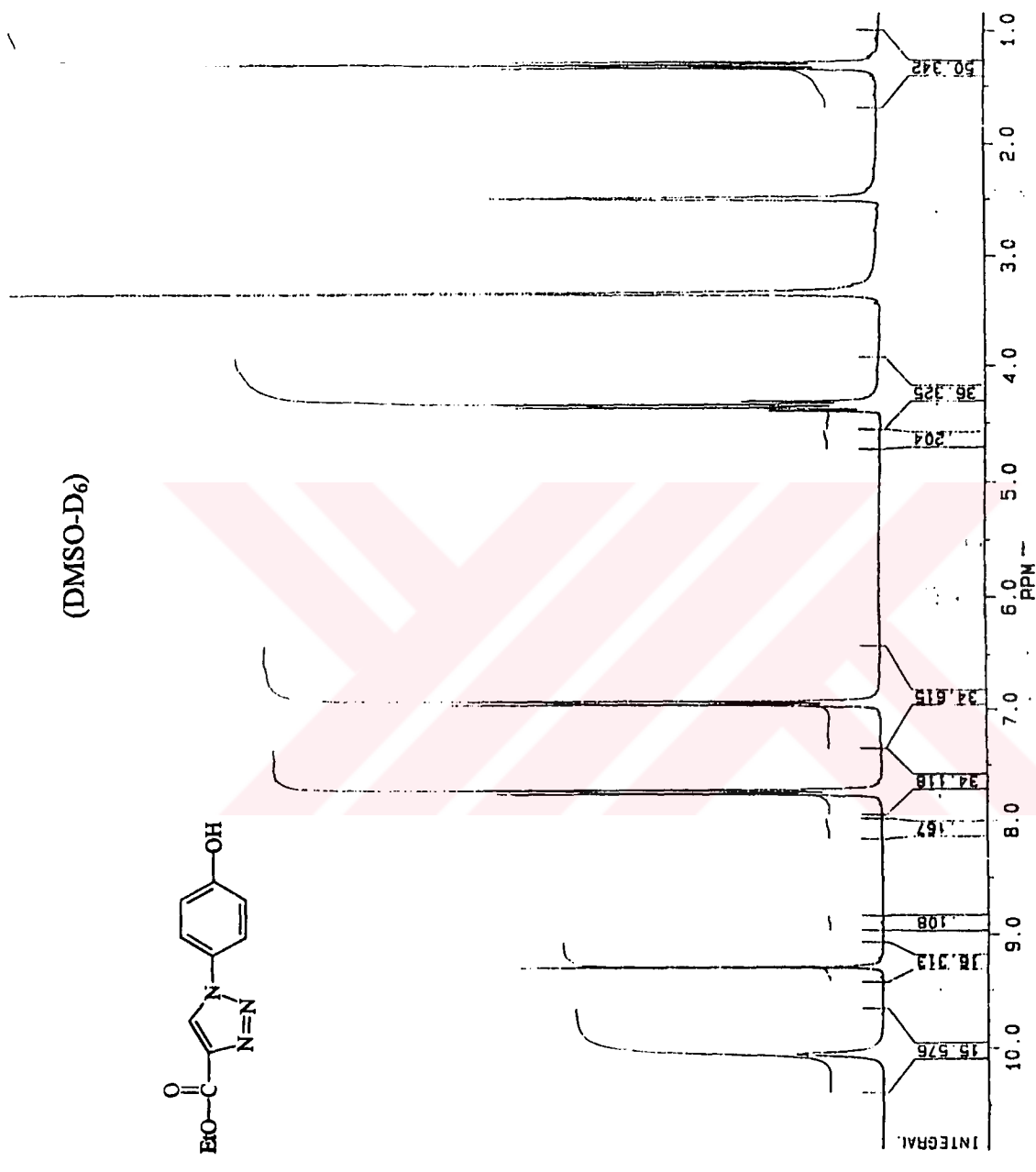
Şekil A.9.3 : 4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu.



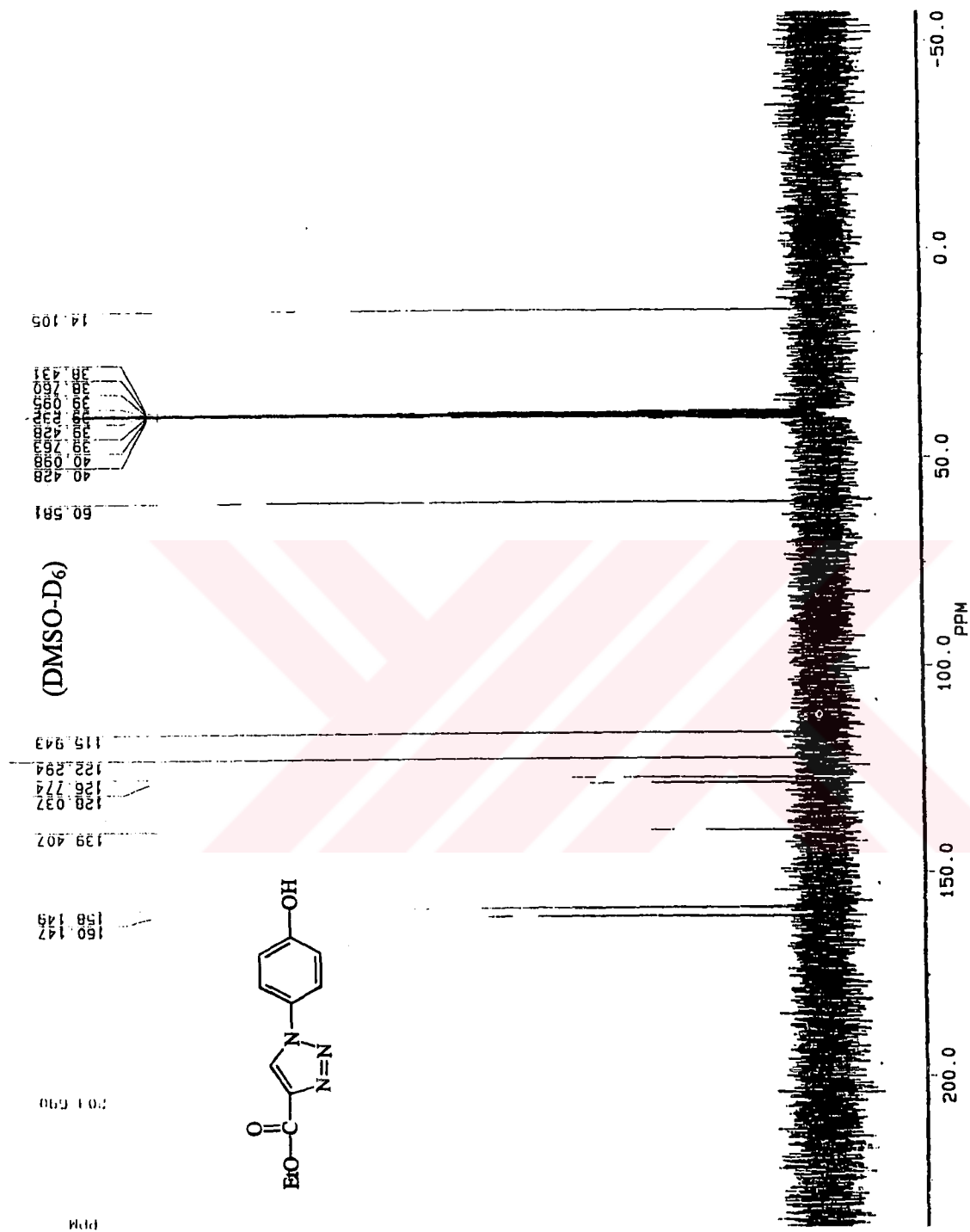
Şekil A.9.4 : 4-Benzoil-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.26) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



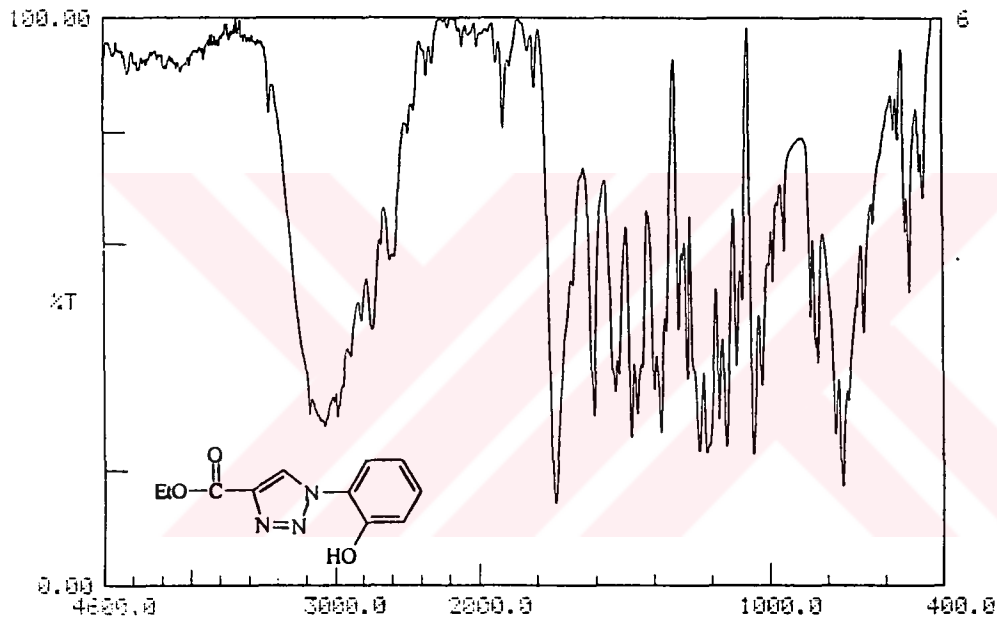
Şekil A.10.1 : 4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27)
Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



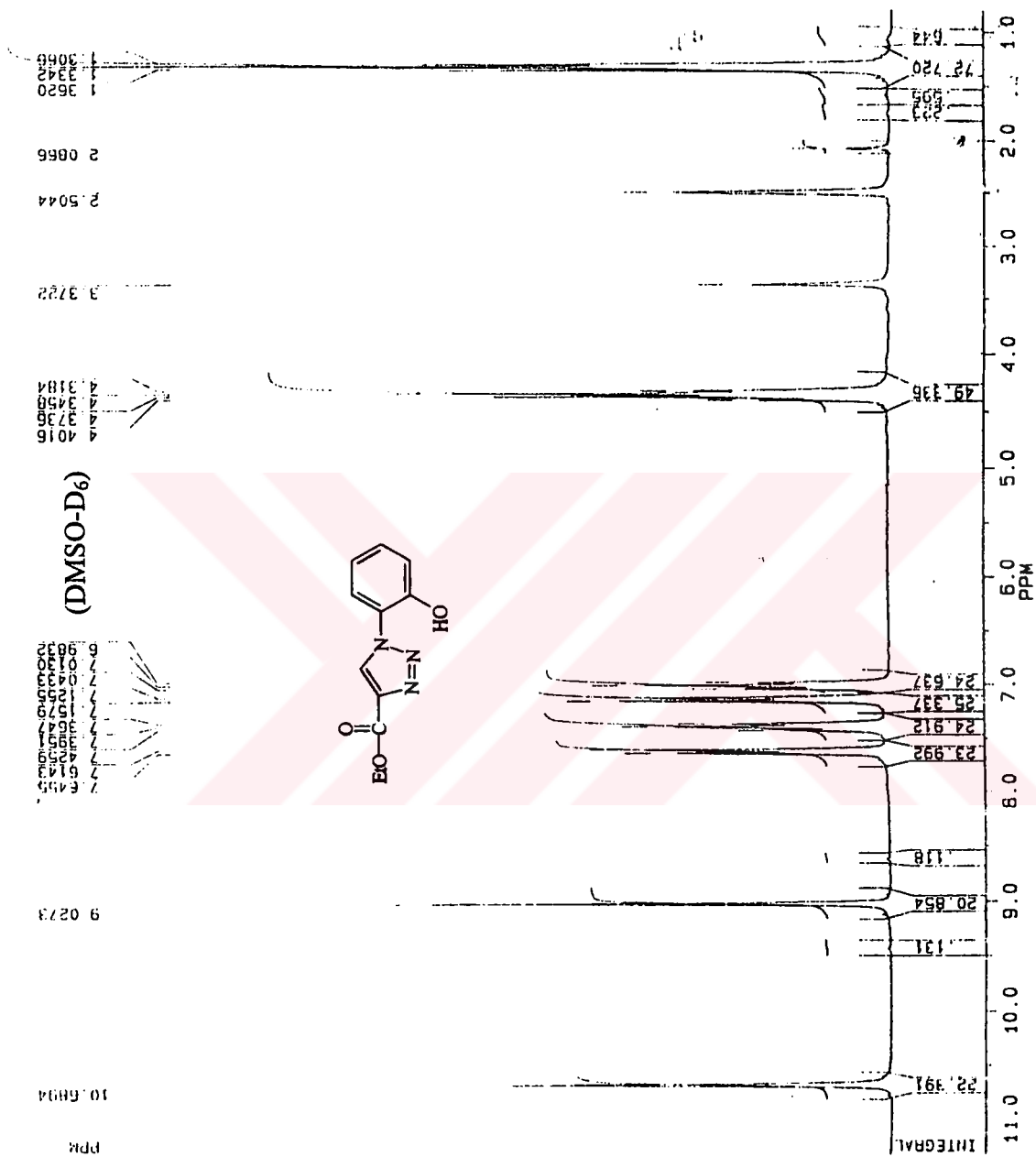
Şekil A.10.2 : 4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27)
Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



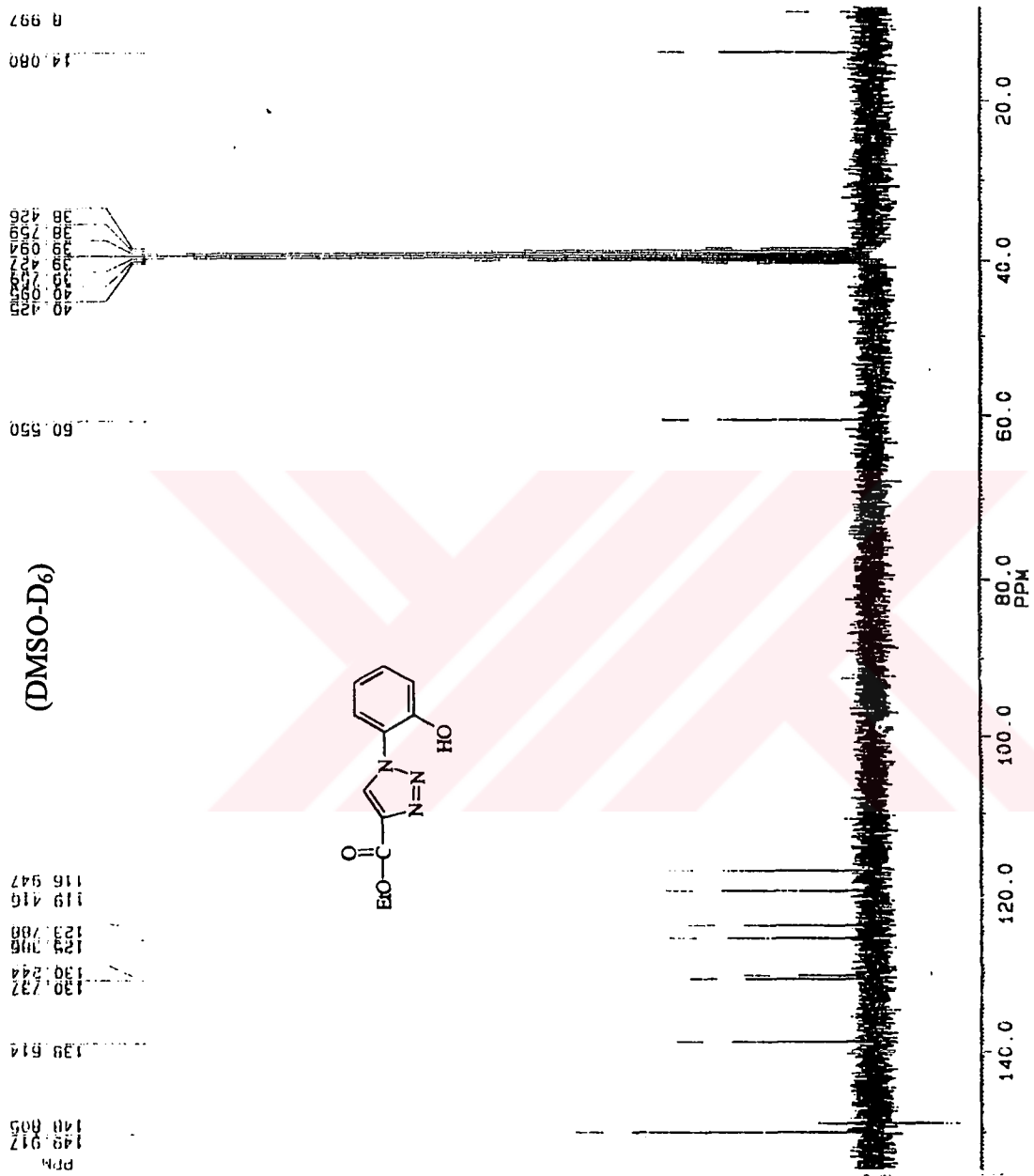
Şekil A.10. 3 : 4-Etilkarboksilat-1-(p-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.27) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



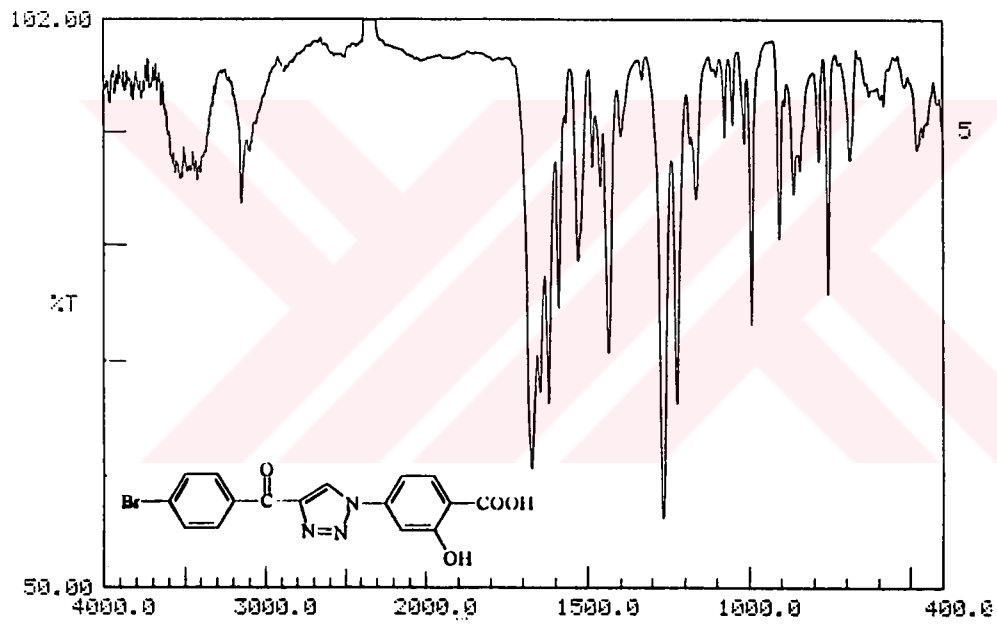
Şekil A.11.1 : 4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28)
Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



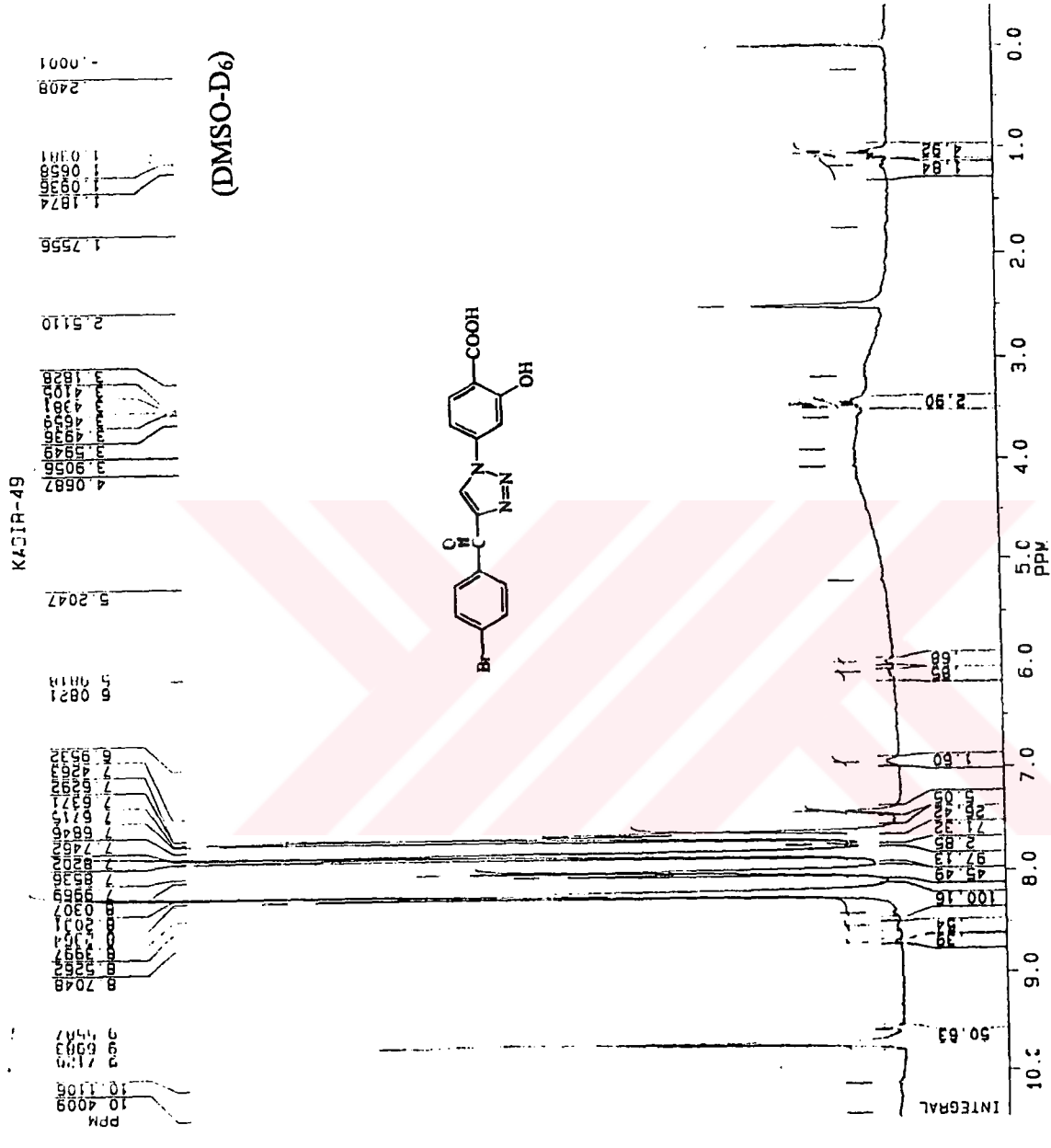
Şekil A.11.2 : 4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28)
Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



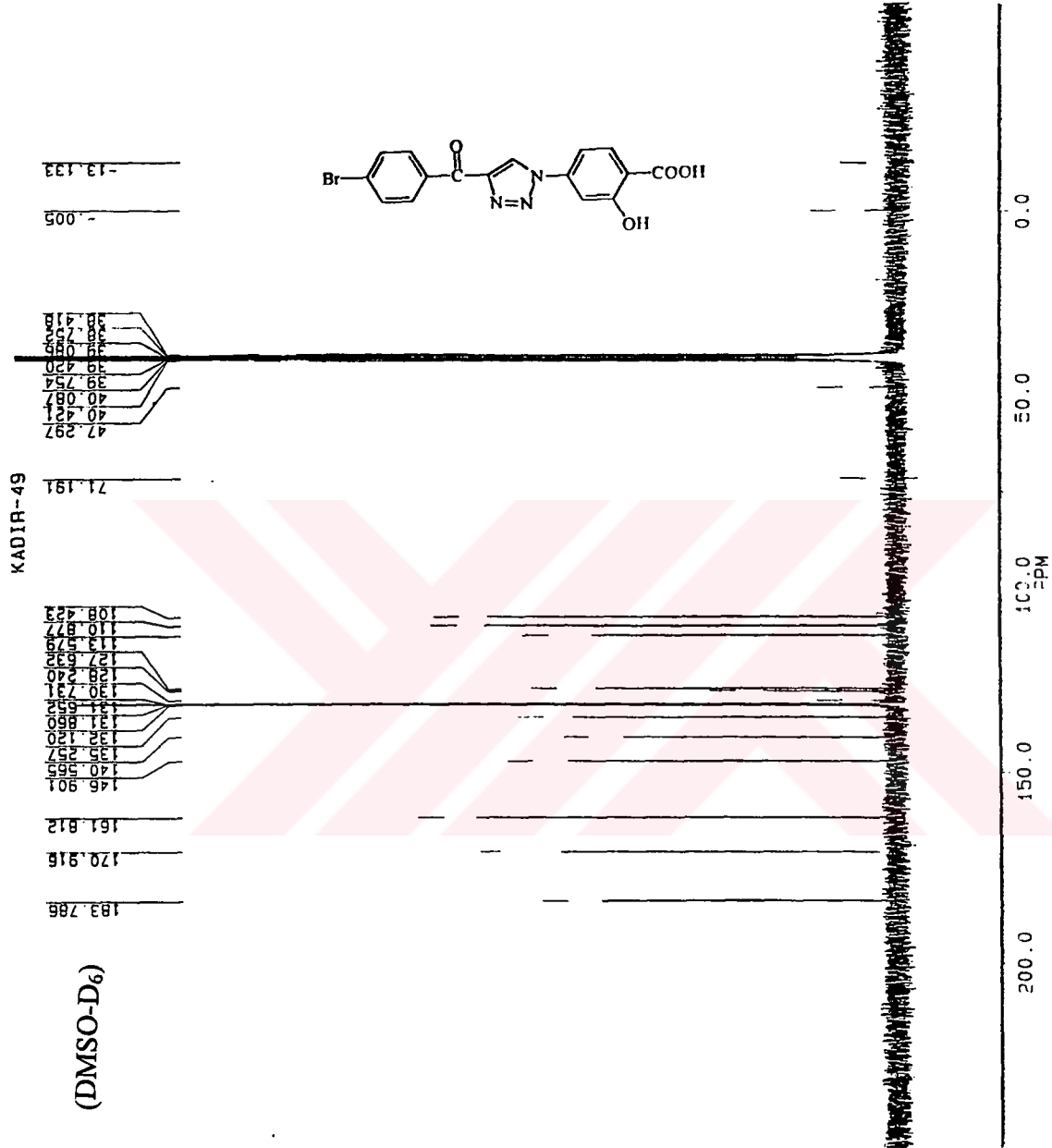
Şekil A.11.3 : 4-Etilkarboksilat-1-(o-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.28)
Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



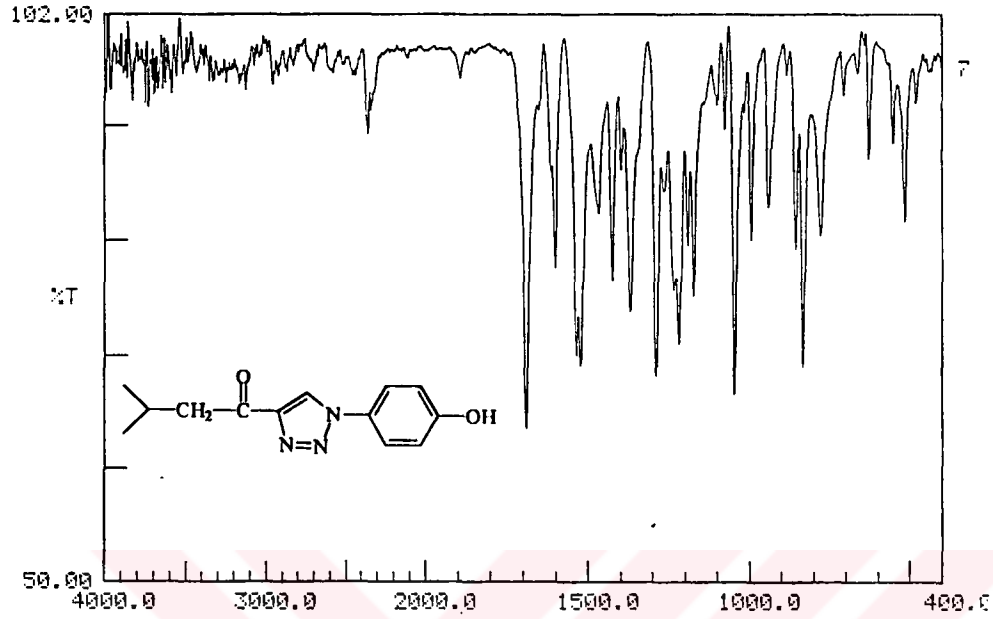
Şekil A.12.1 : 4-(4'-Bromobenzoyl)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



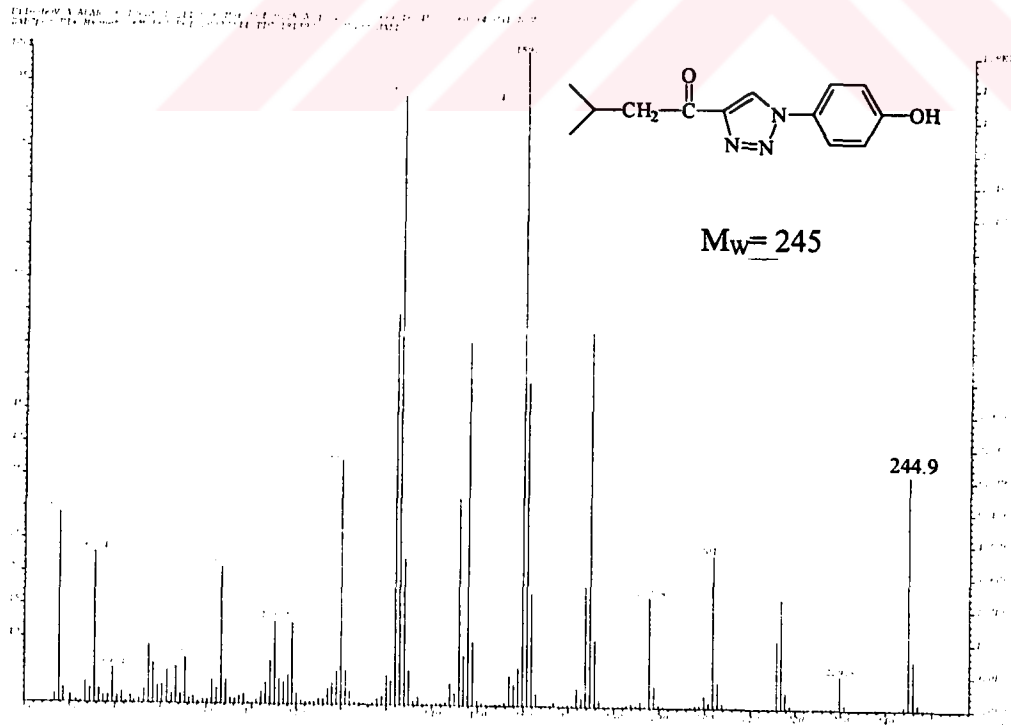
Şekil A.12.2 : 4-(4'-Bromobenzoyl)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



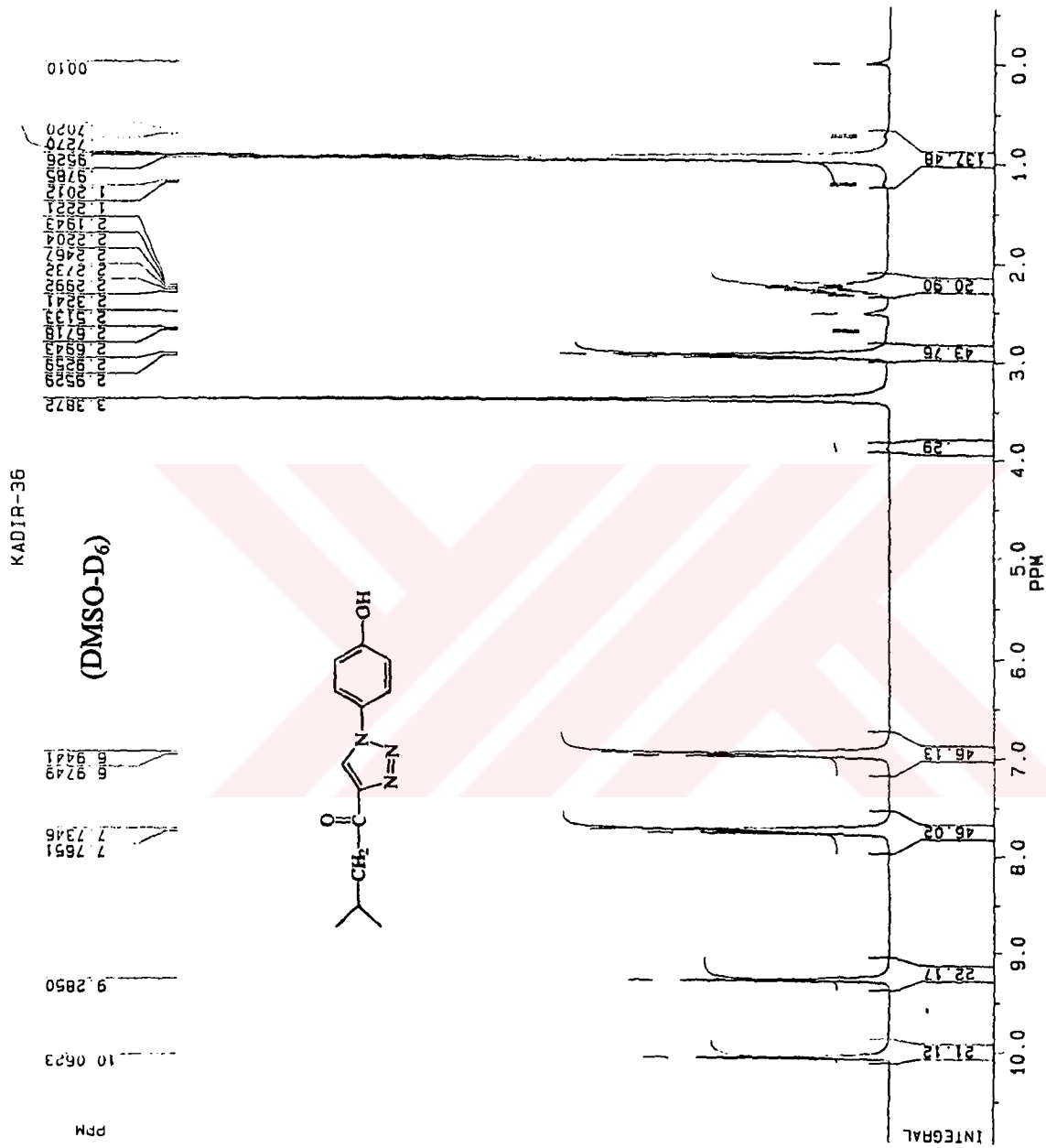
Şekil A.12.3 : 4-(4'-Bromobenzoyl)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit-fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.29) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



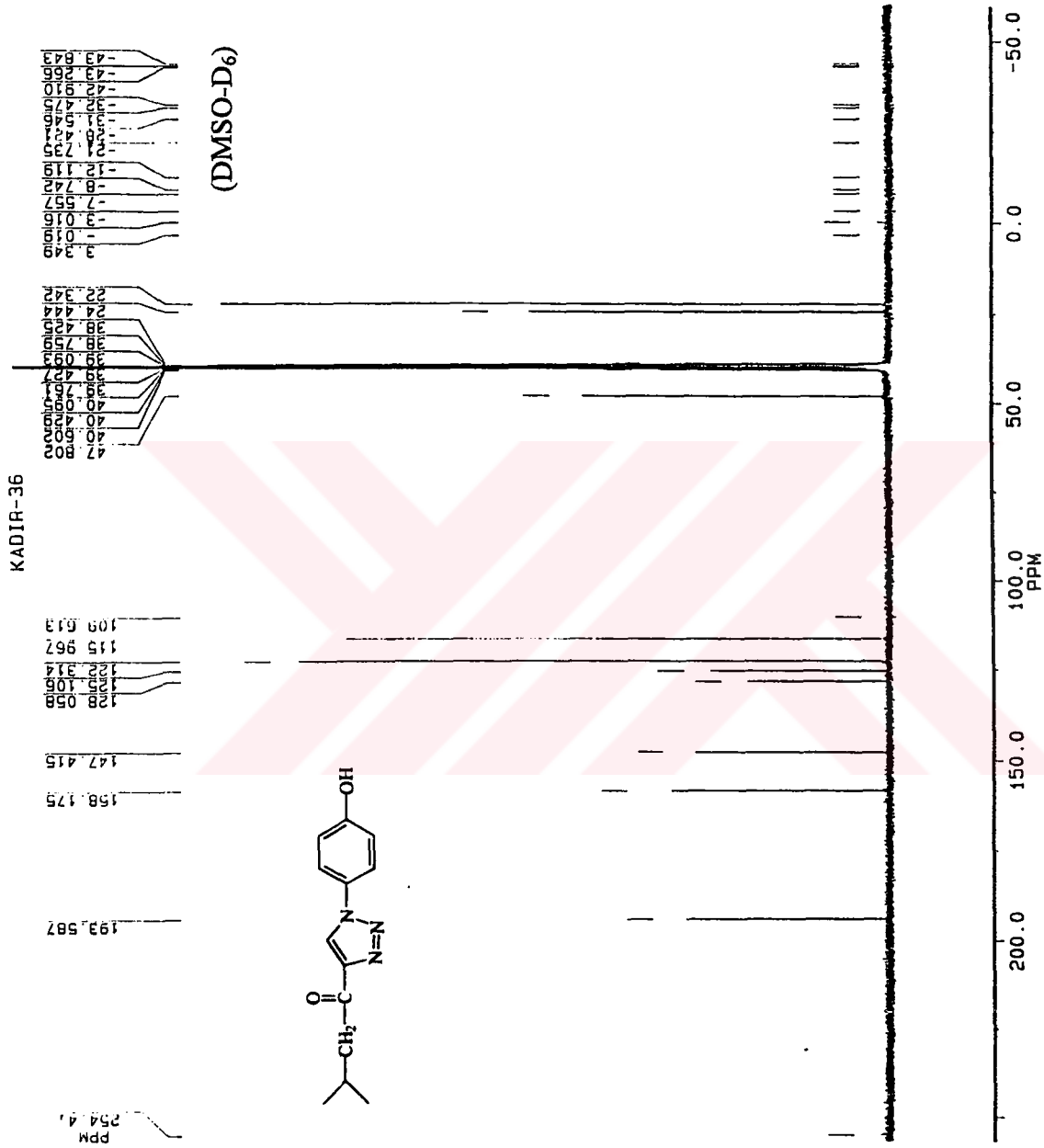
Şekil A.13.1 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30)
Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



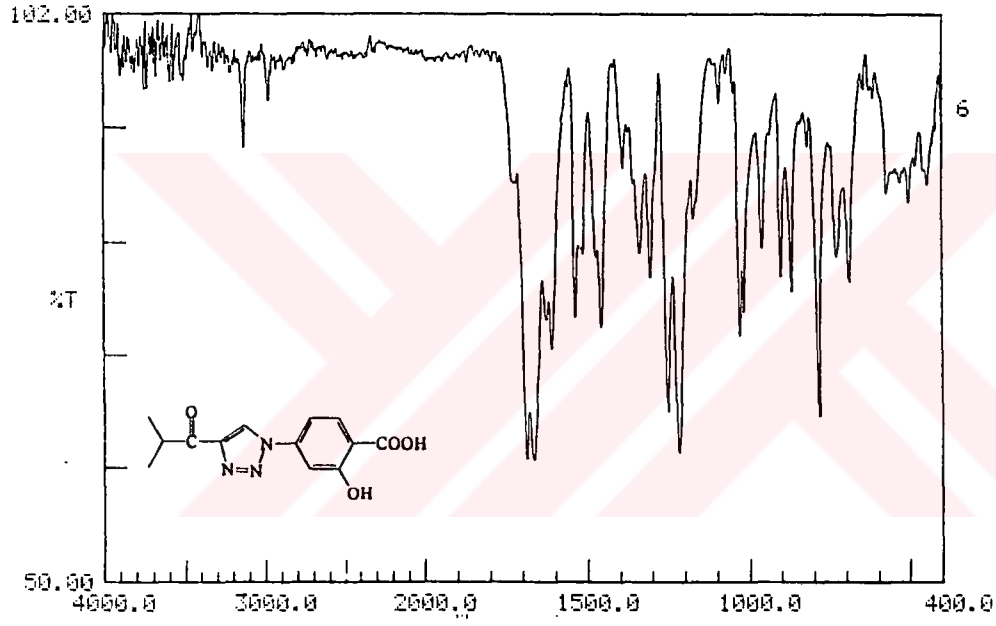
Şekil A.13.2 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.30)
Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



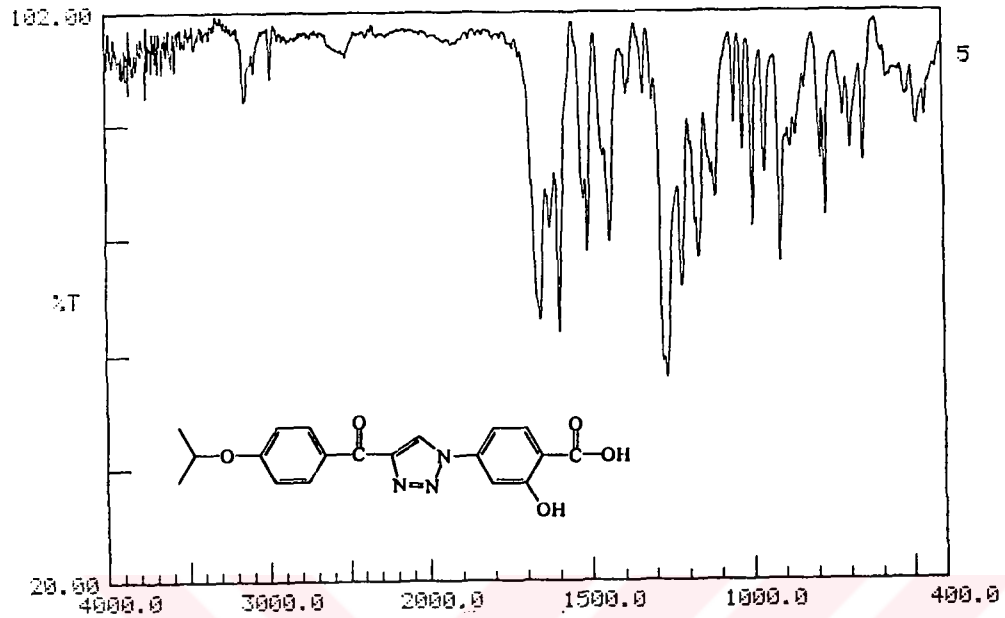
Şekil A.13.3 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil-1H-1,2,3-triazol (2.30)
Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



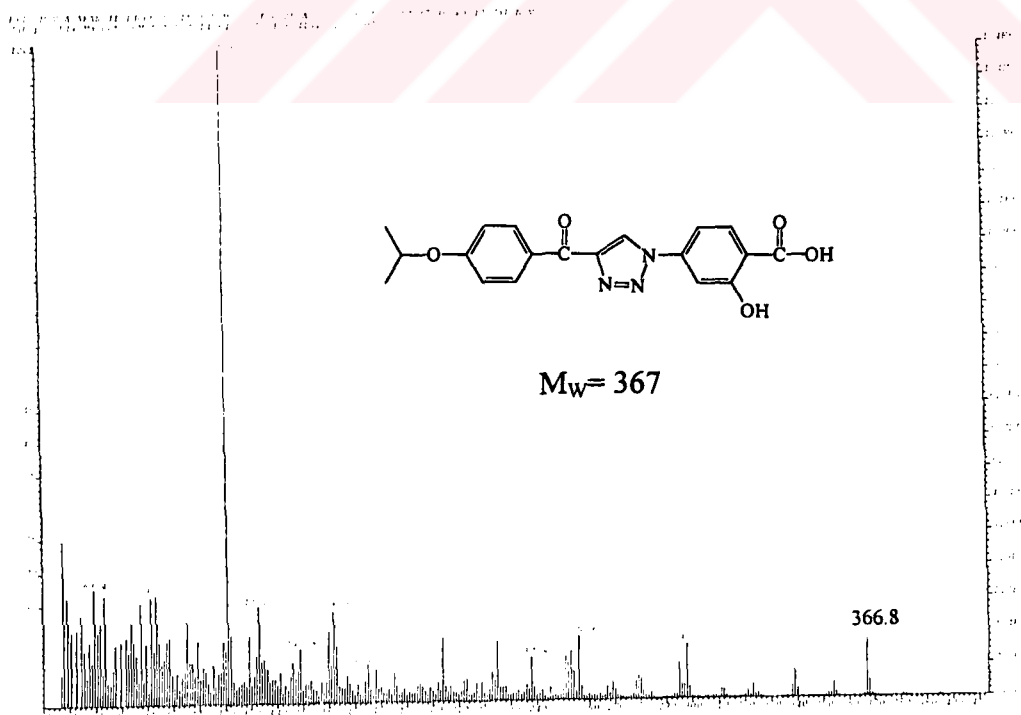
Şekil A.13.4 : 4-(3-metil butirol)-1-(p-hidroksi fenil-1H-1,2,3-triazol (2.30)
Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



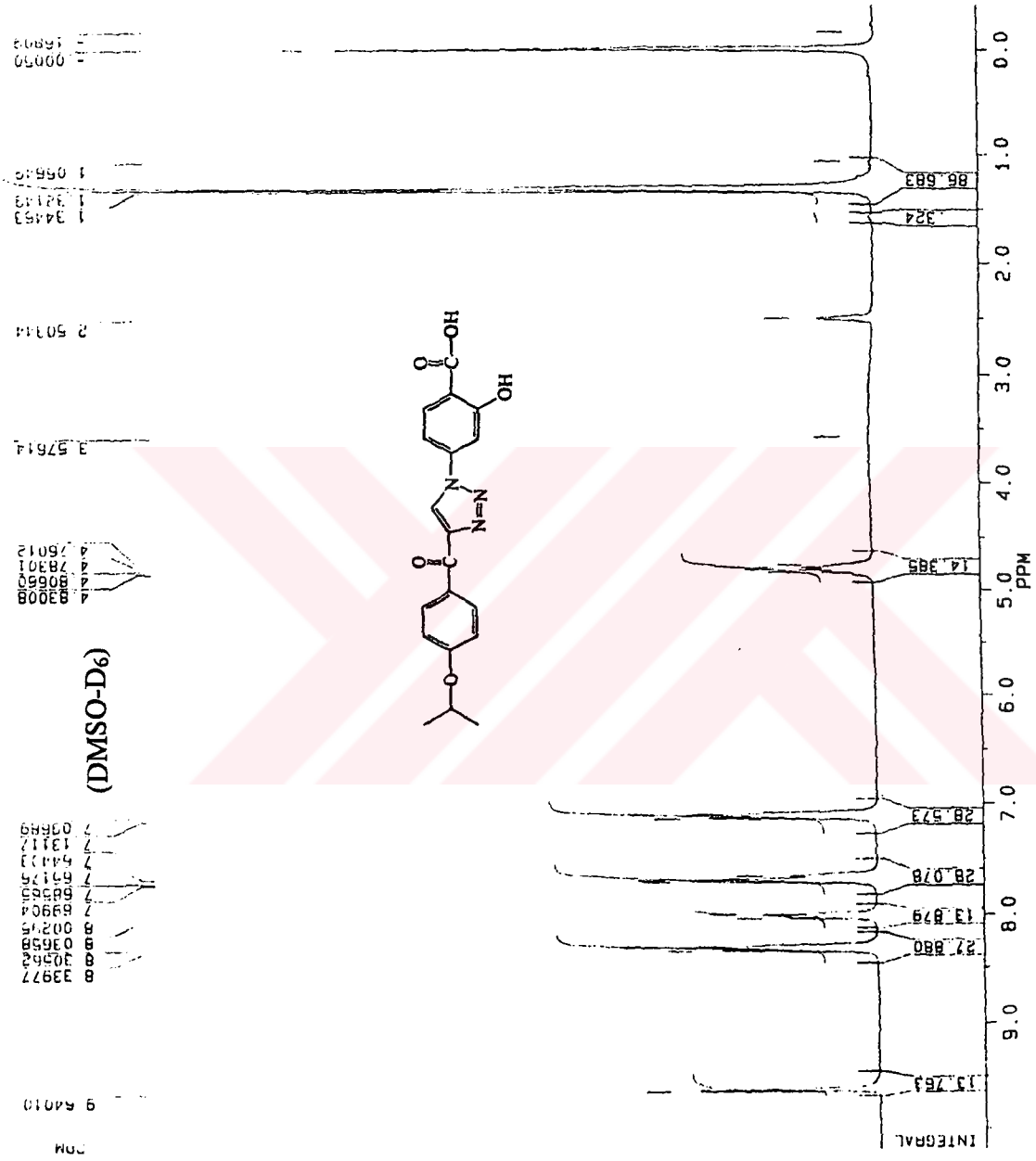
Şekil A.14.1 : 4-(2-Metilpropanoil)-1-(3-hidroksi, 4-karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.31) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



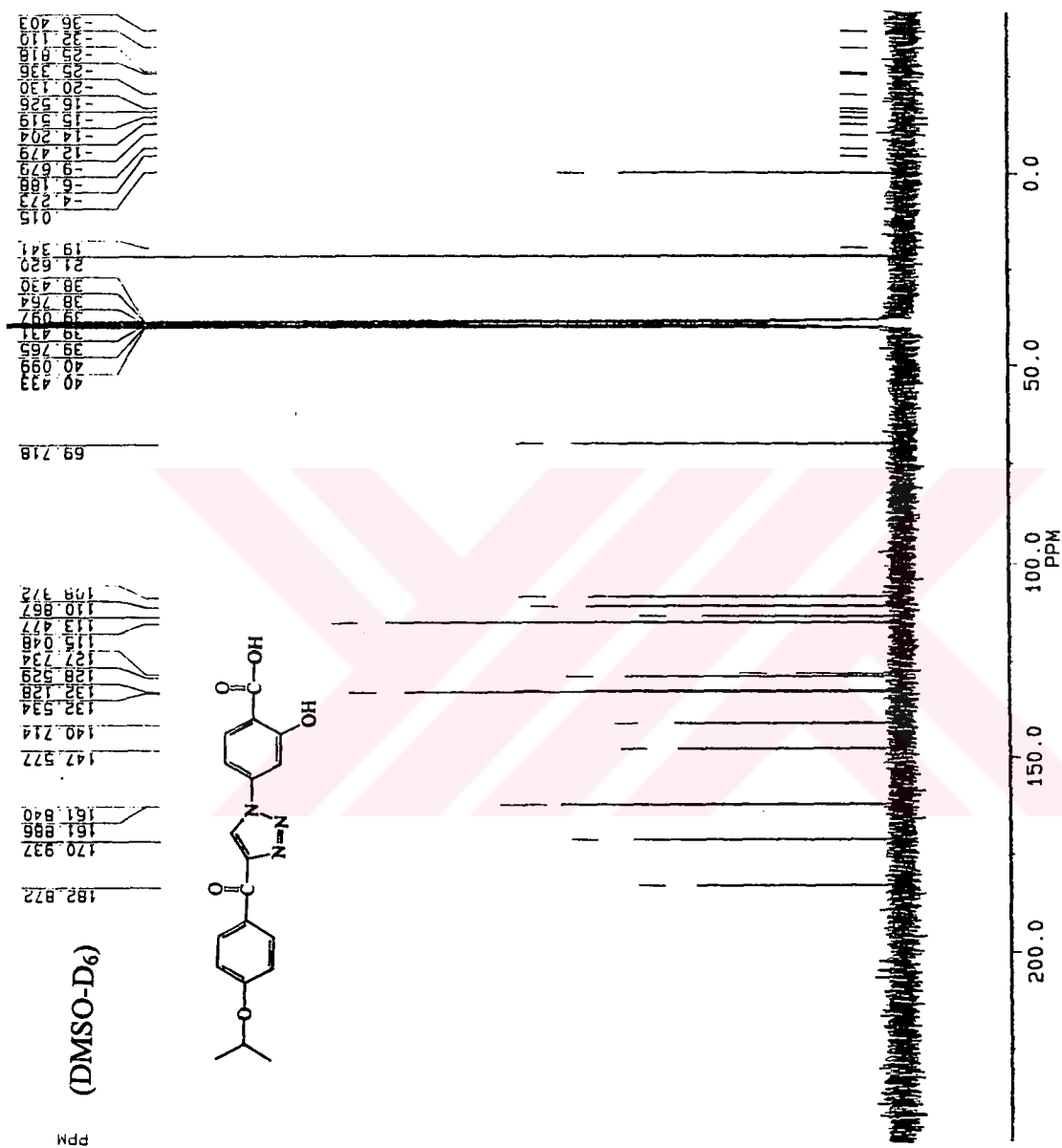
Şekil A.15.1 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



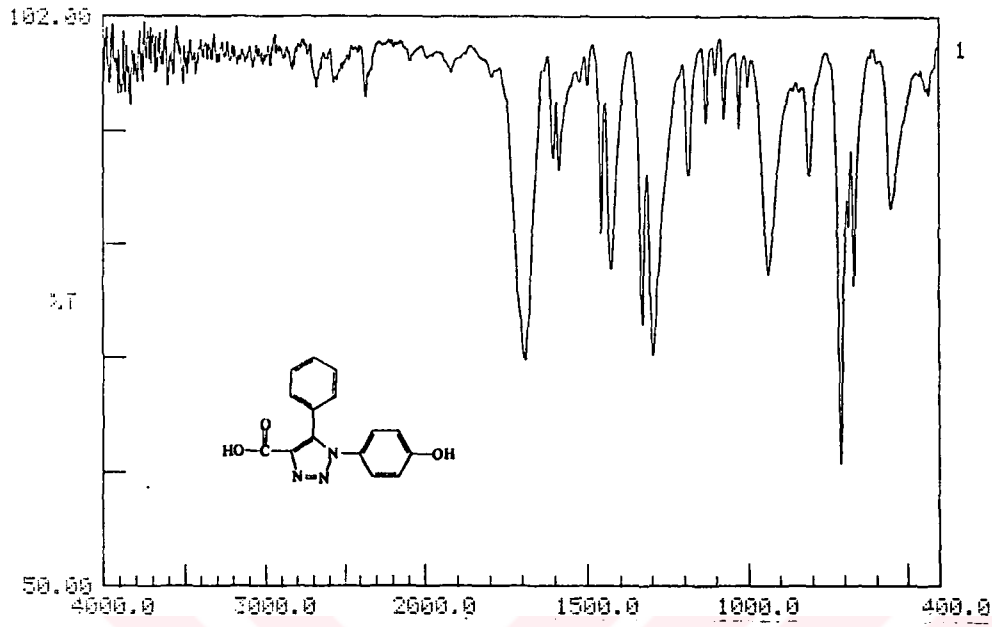
Şekil A.15.2 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



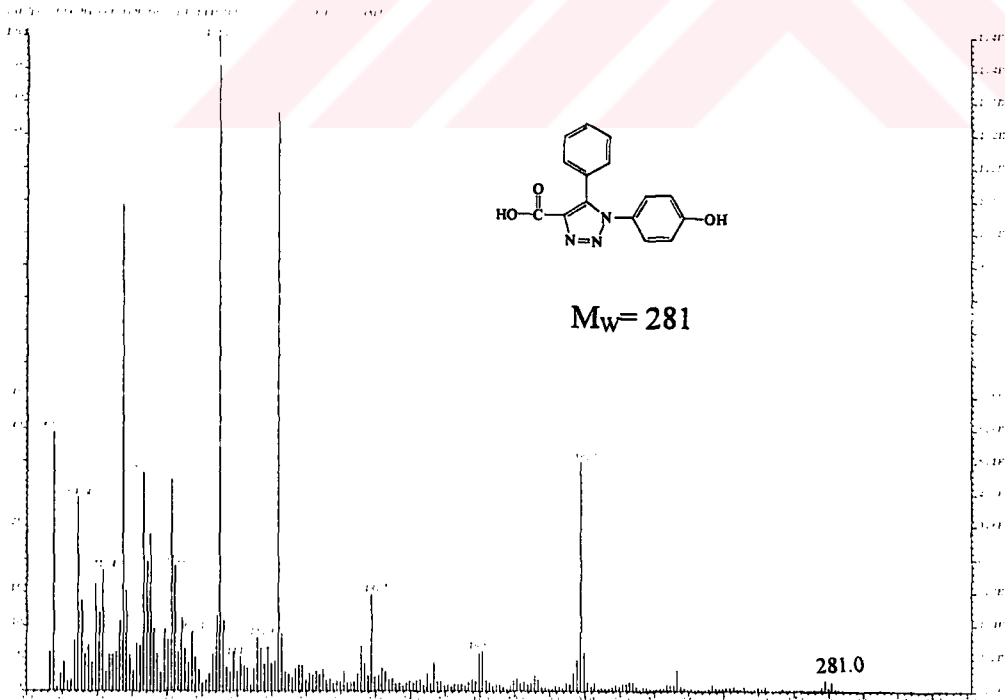
Şekil A.15.3 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



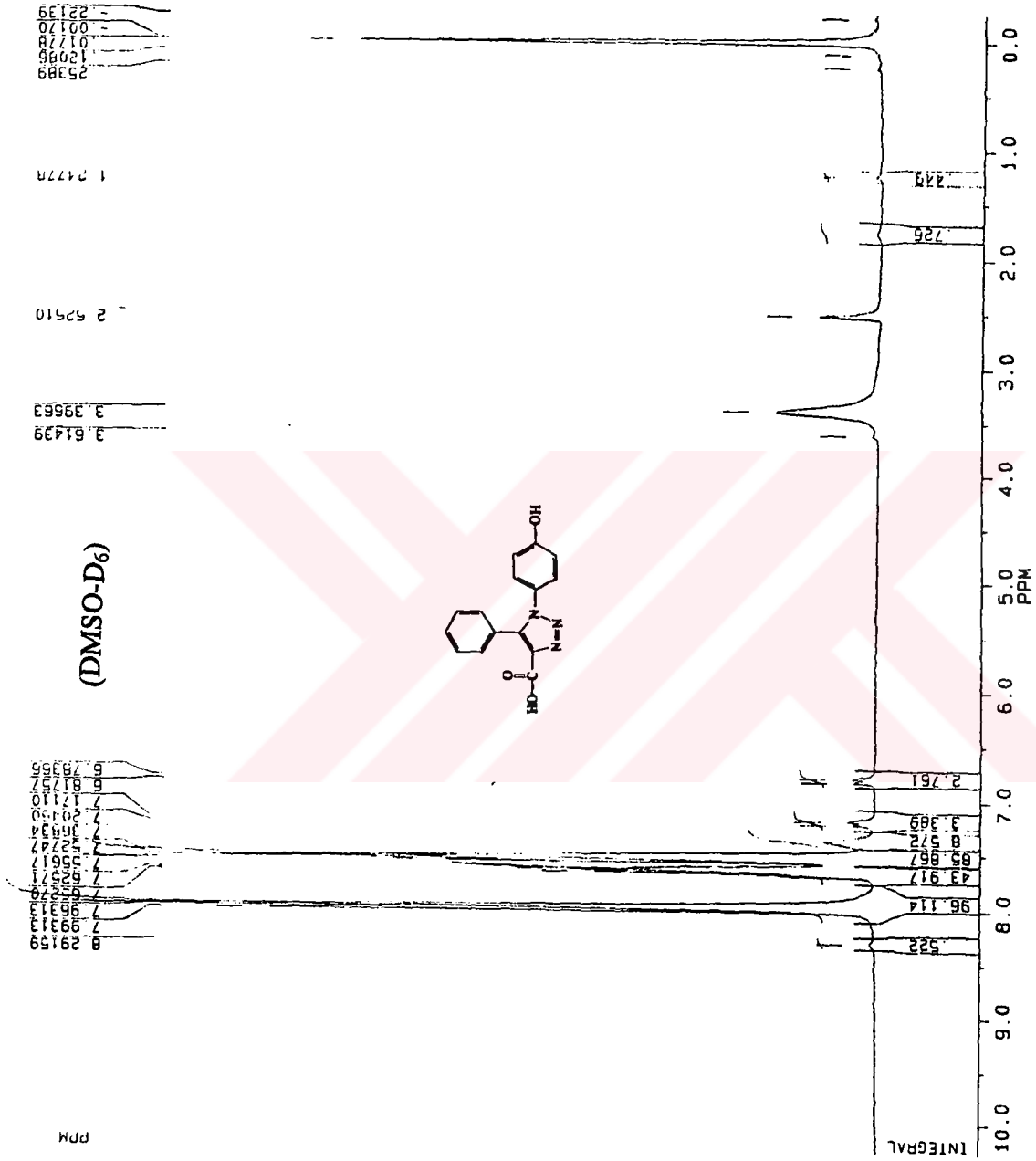
Şekil A.15.4 : 4-(4'-i-Propoksibenzoil)-1-(3-hidroksi, 4 karboksilik asit- fenil)-1H-1,2,3-triazol (2.32) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



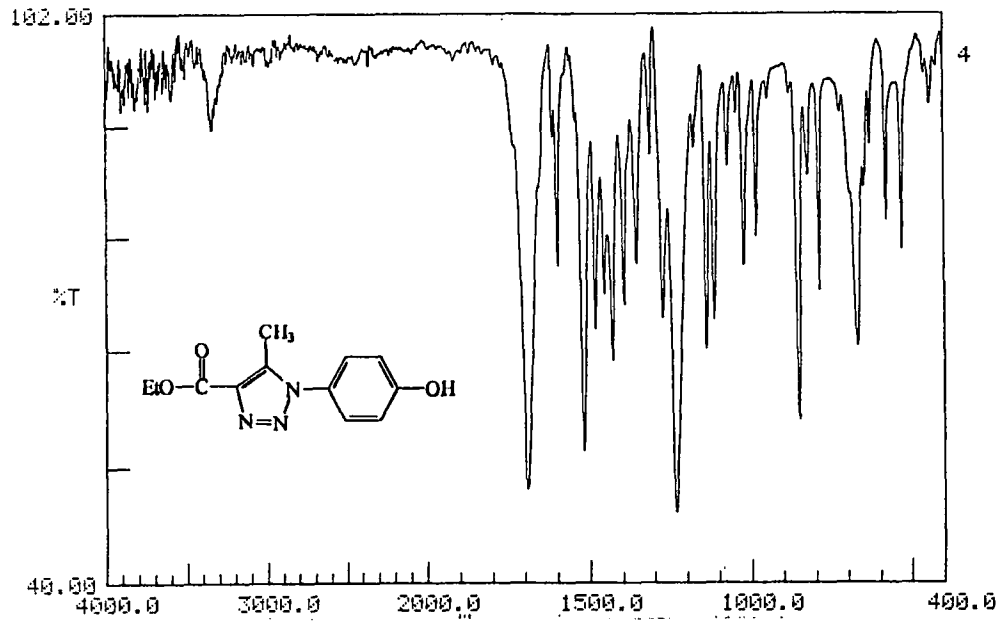
Şekil A.16.1 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



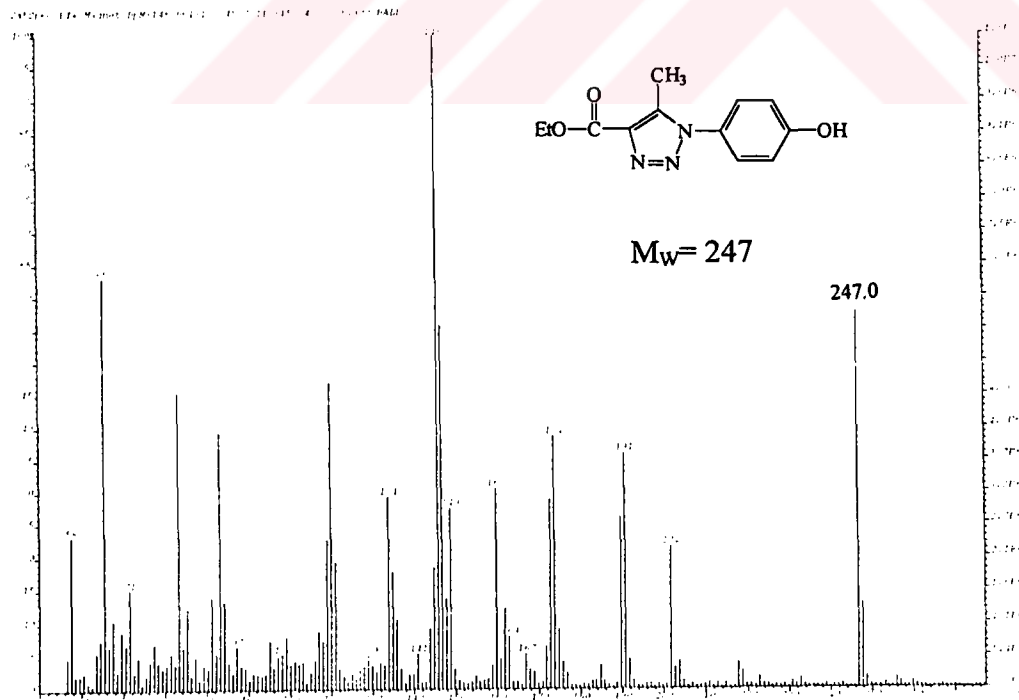
Şekil A.16.2 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



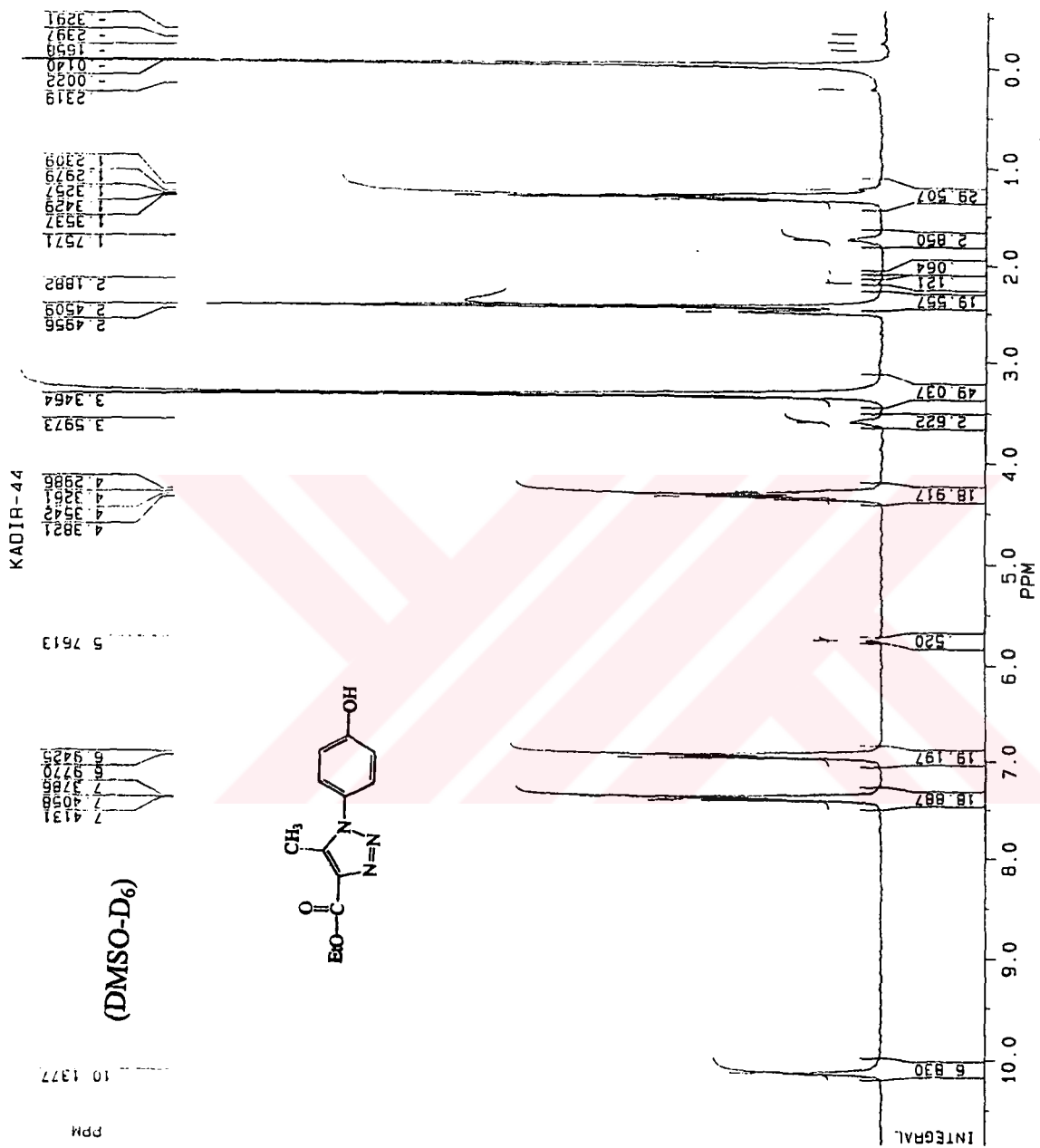
Şekil A.16.3 : 4-(Karboksilik asit)-5-fenil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.33) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



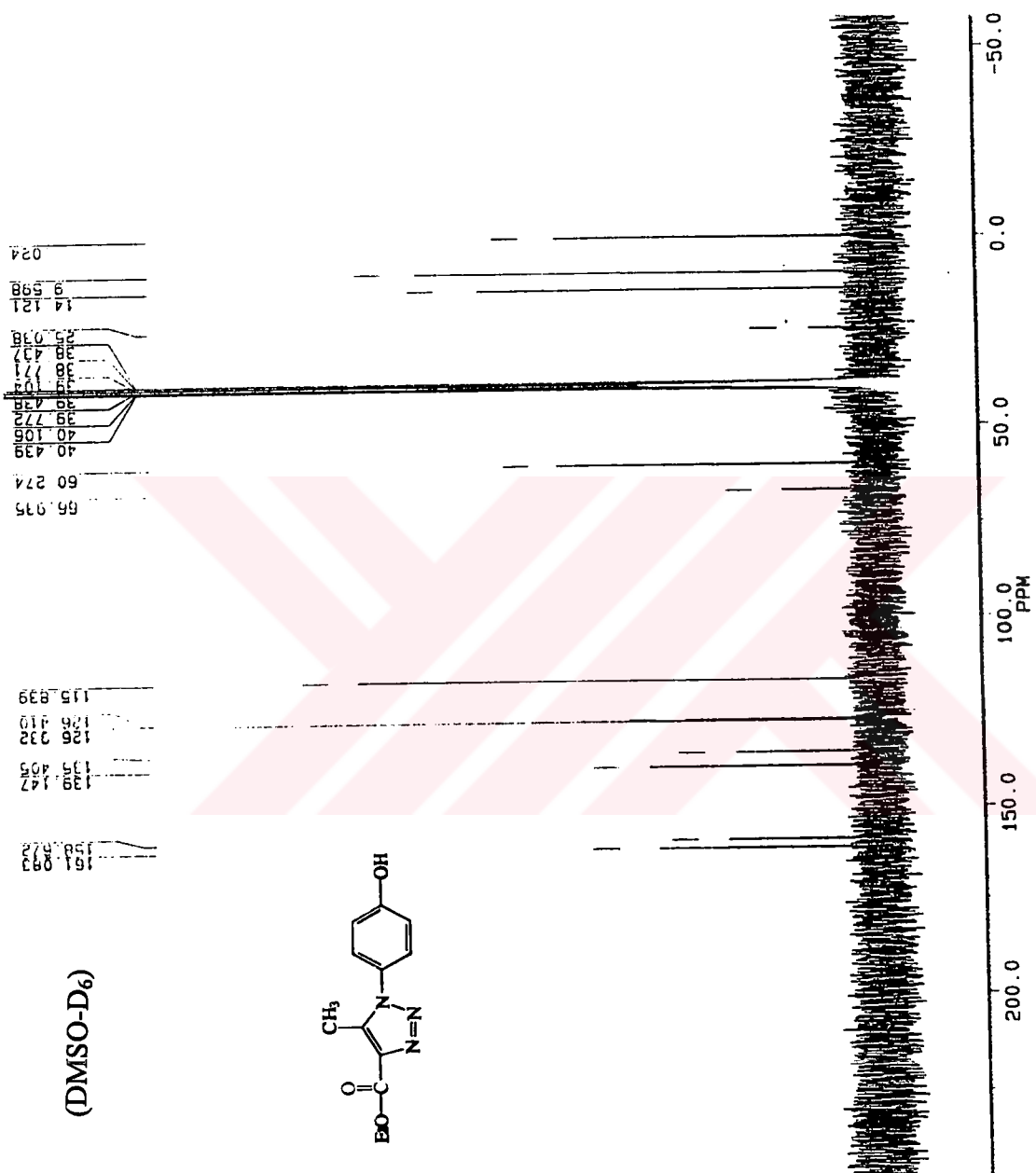
Şekil A.17.1 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



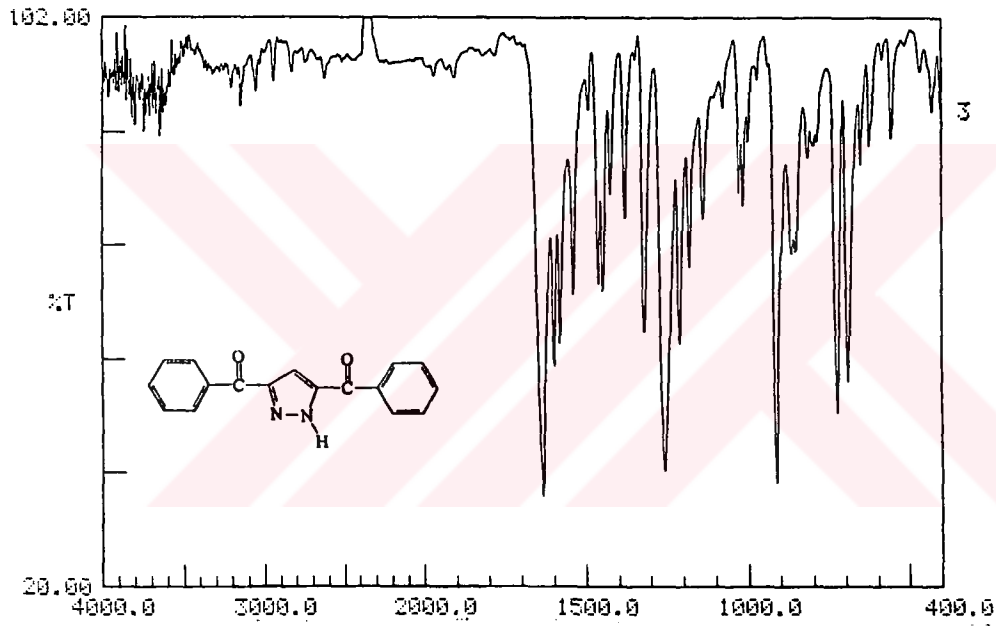
Şekil A.17.2 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



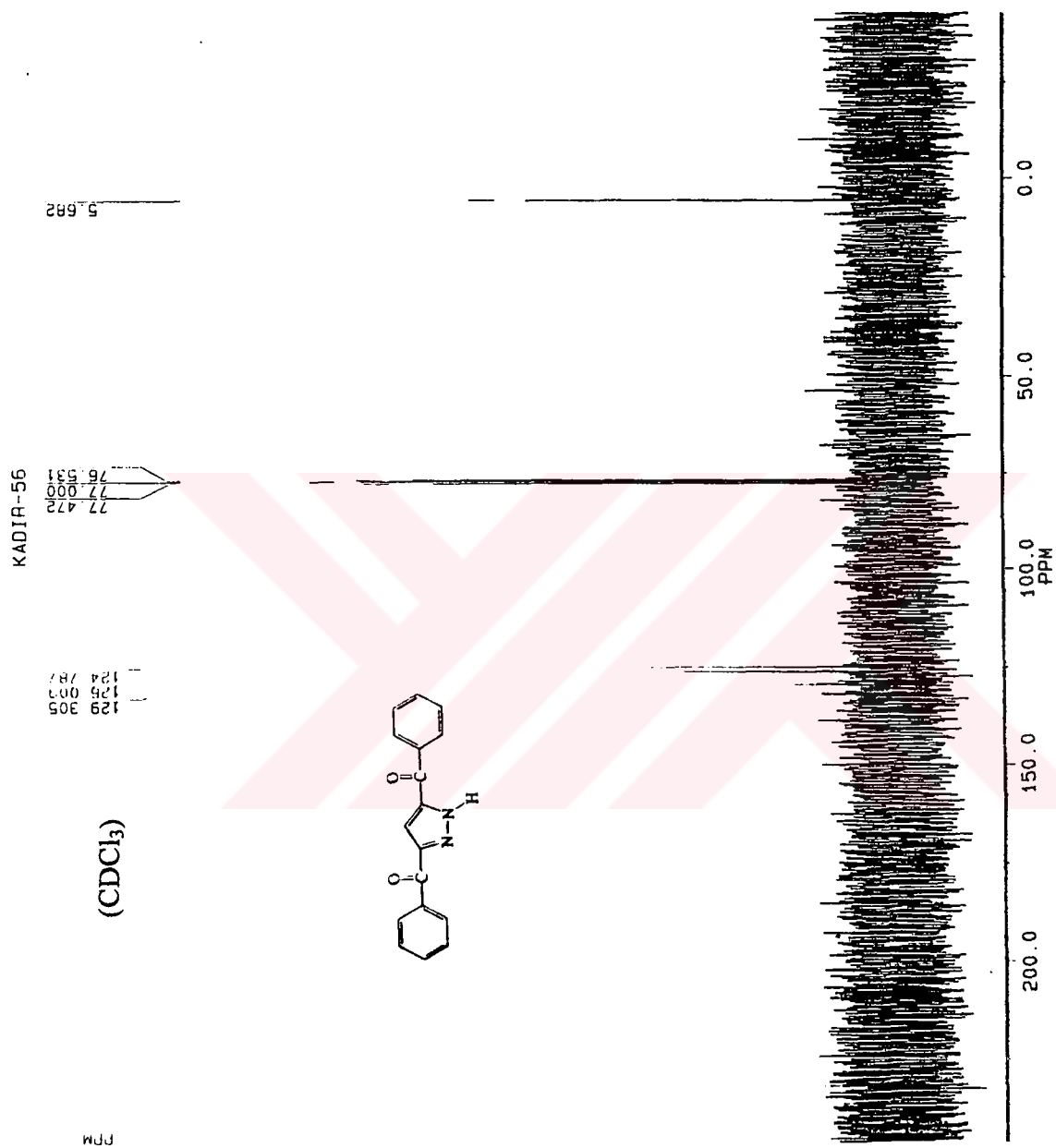
Şekil A.17.3 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol
(2.34) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



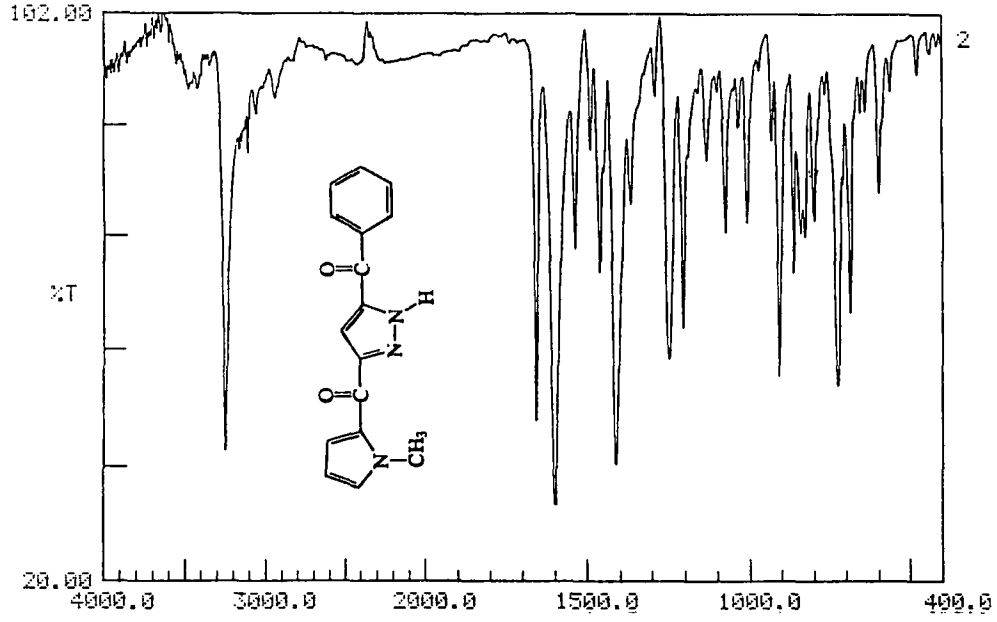
Şekil A.17.4 : 4-(Etilkarboksilat)-5-metil-1-(4-hidroksifenil)-1H-1,2,3-triazol (2.34) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



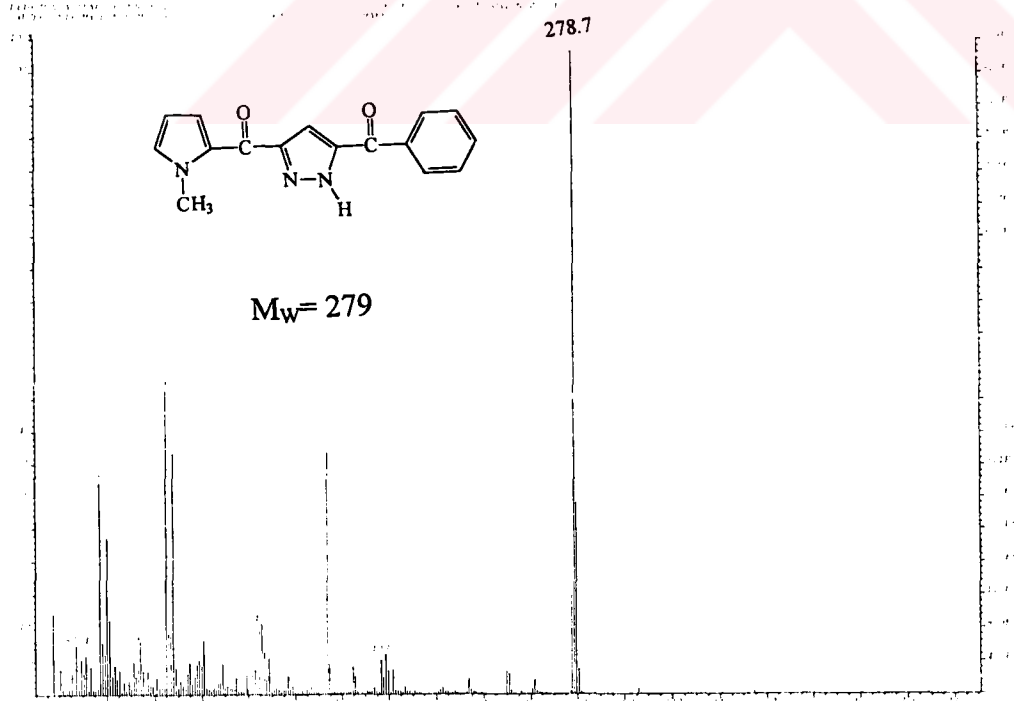
Şekil A.18.1 : 3,5-dibenzoil-pirazol (3.1) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



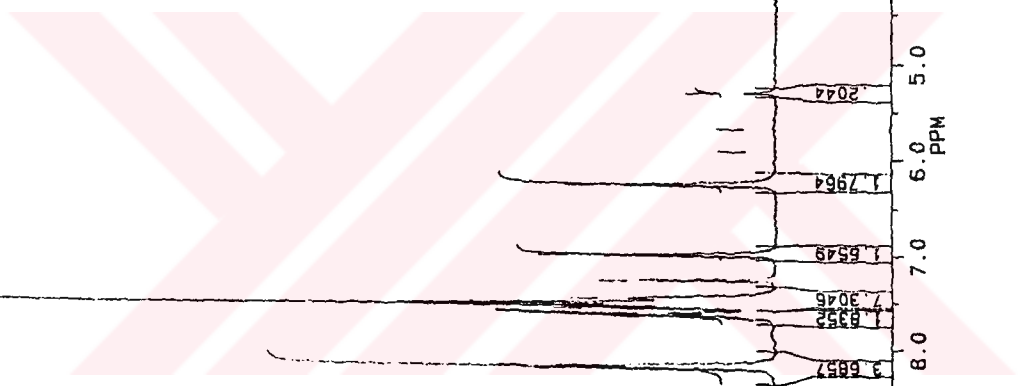
Şekil A.18.3 : 3,5-dibenzoil-pirazol (3.1) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



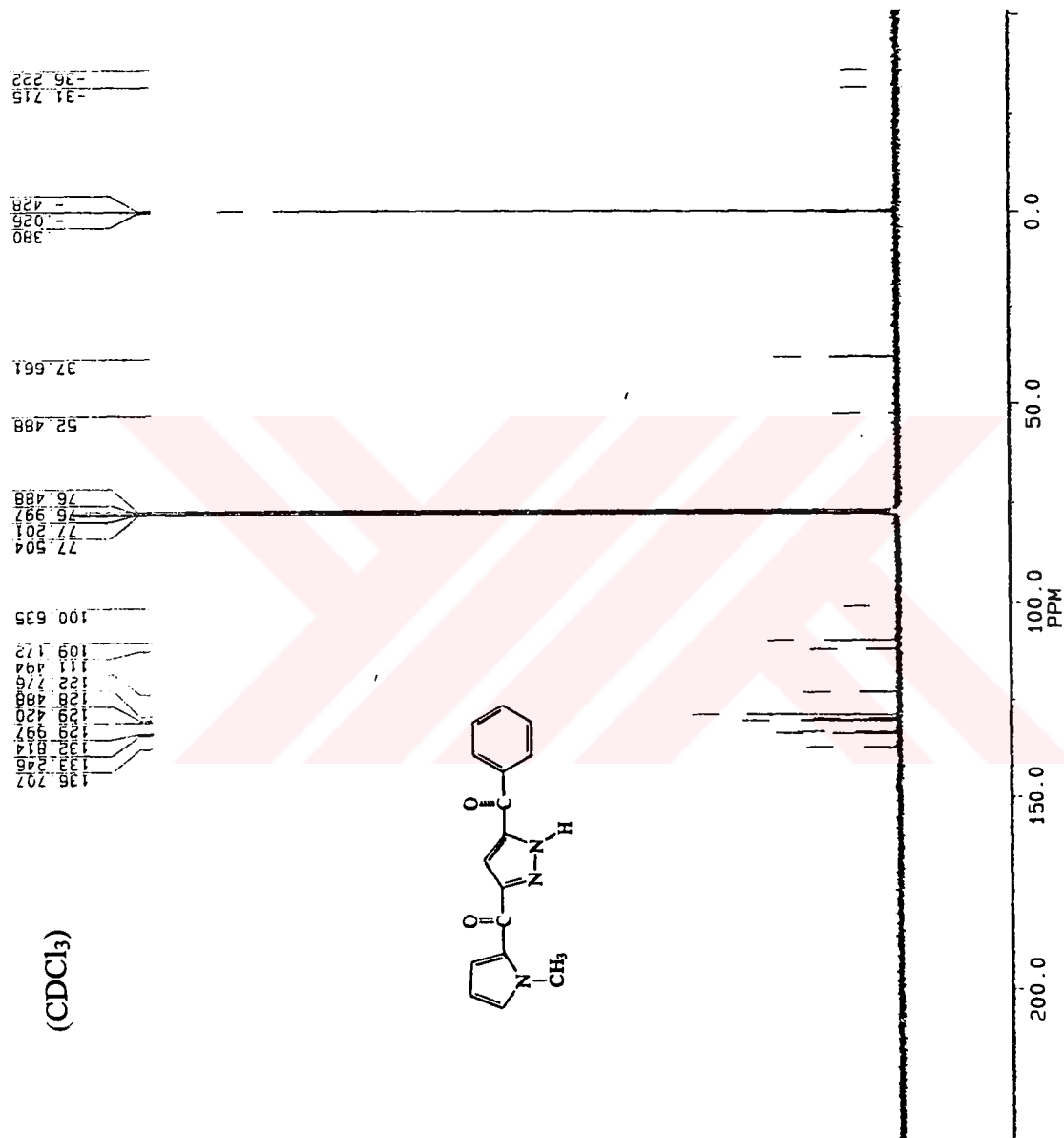
Şekil A.19.1 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



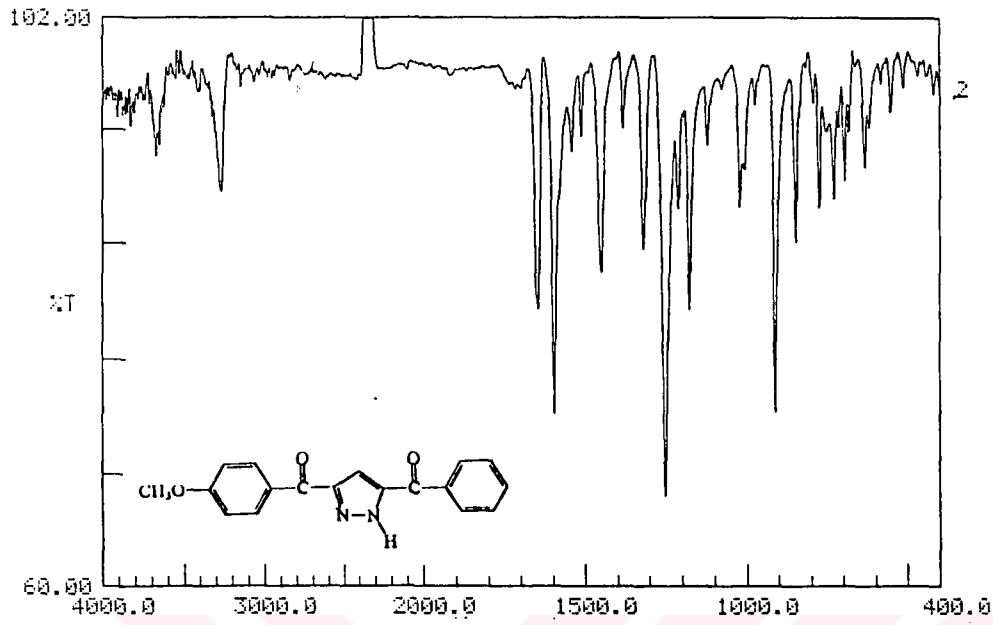
Şekil A.19.2 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon (3.2) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.



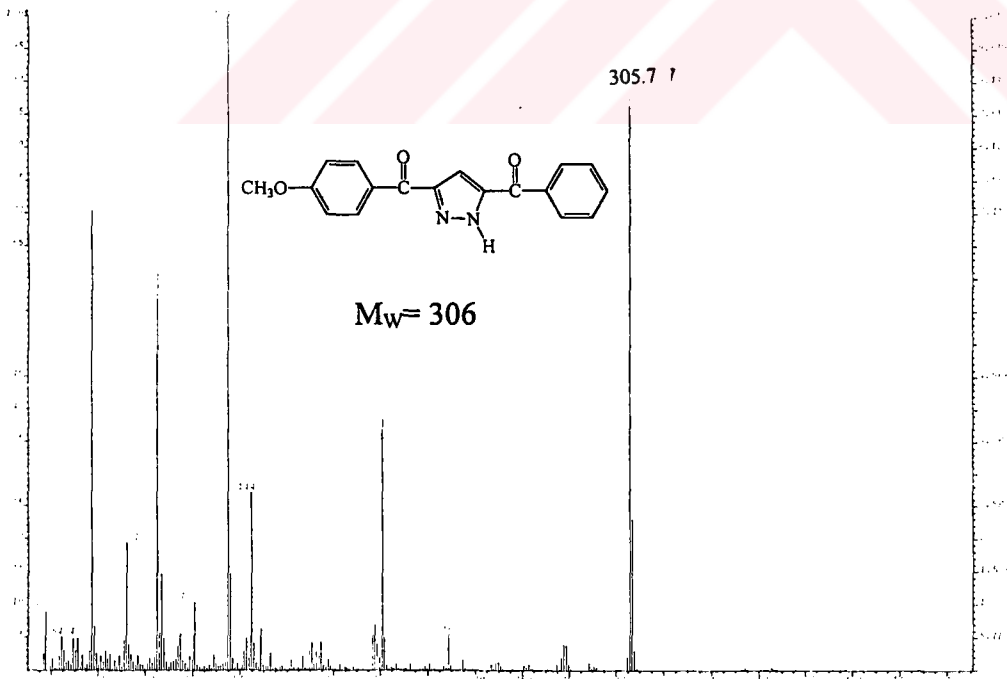
(3.2) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



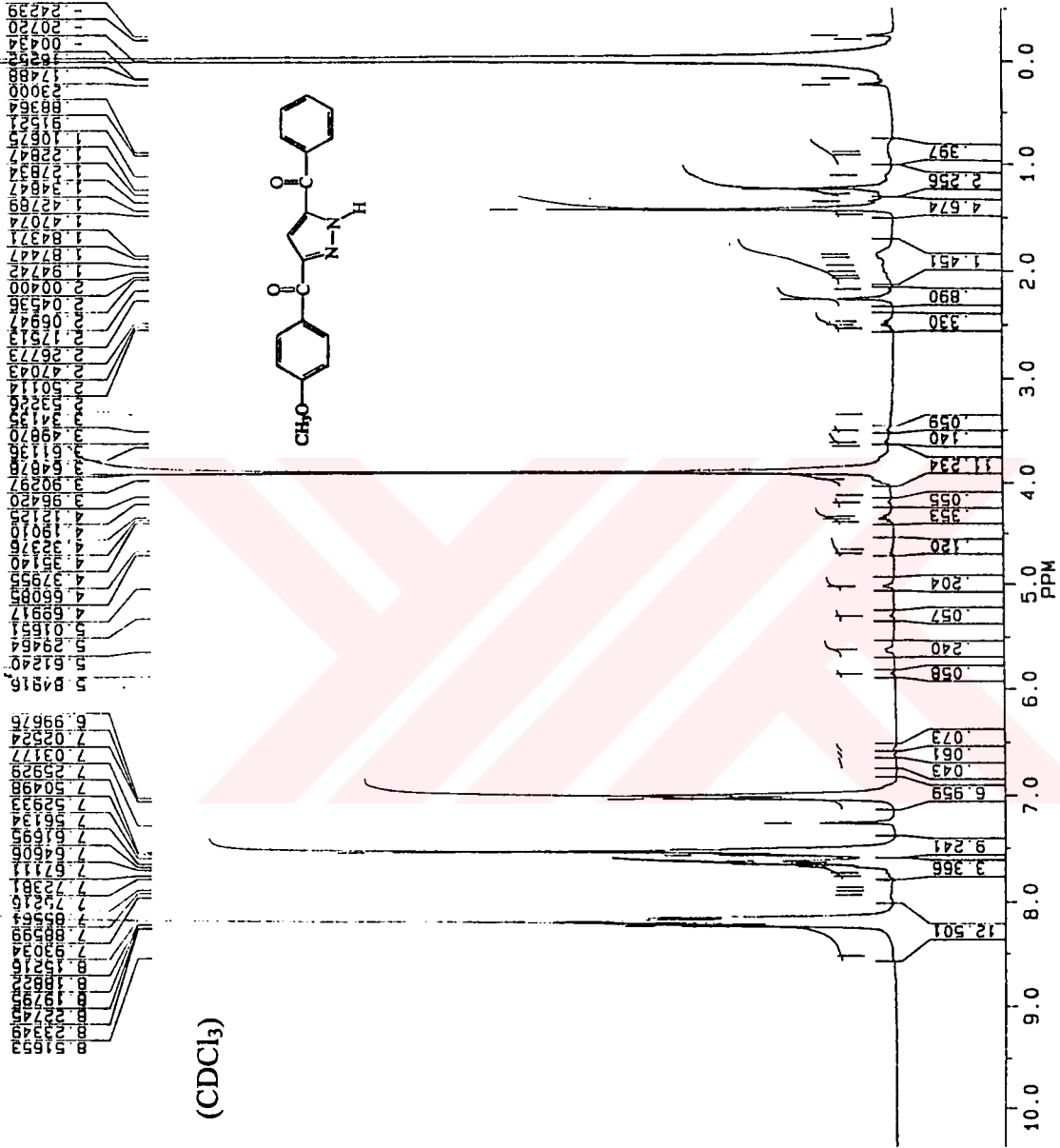
Şekil A.19.4 : (1-Metil-1H-2-pirolil)[5-(fenilkarbonil)-1H-3-pirazolil]metanon
(3.2) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



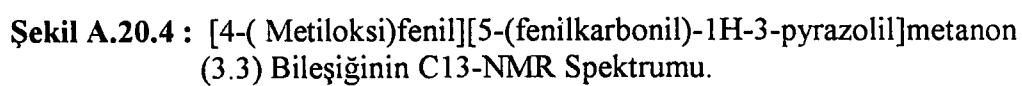
Şekil A.20.1 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pyrazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

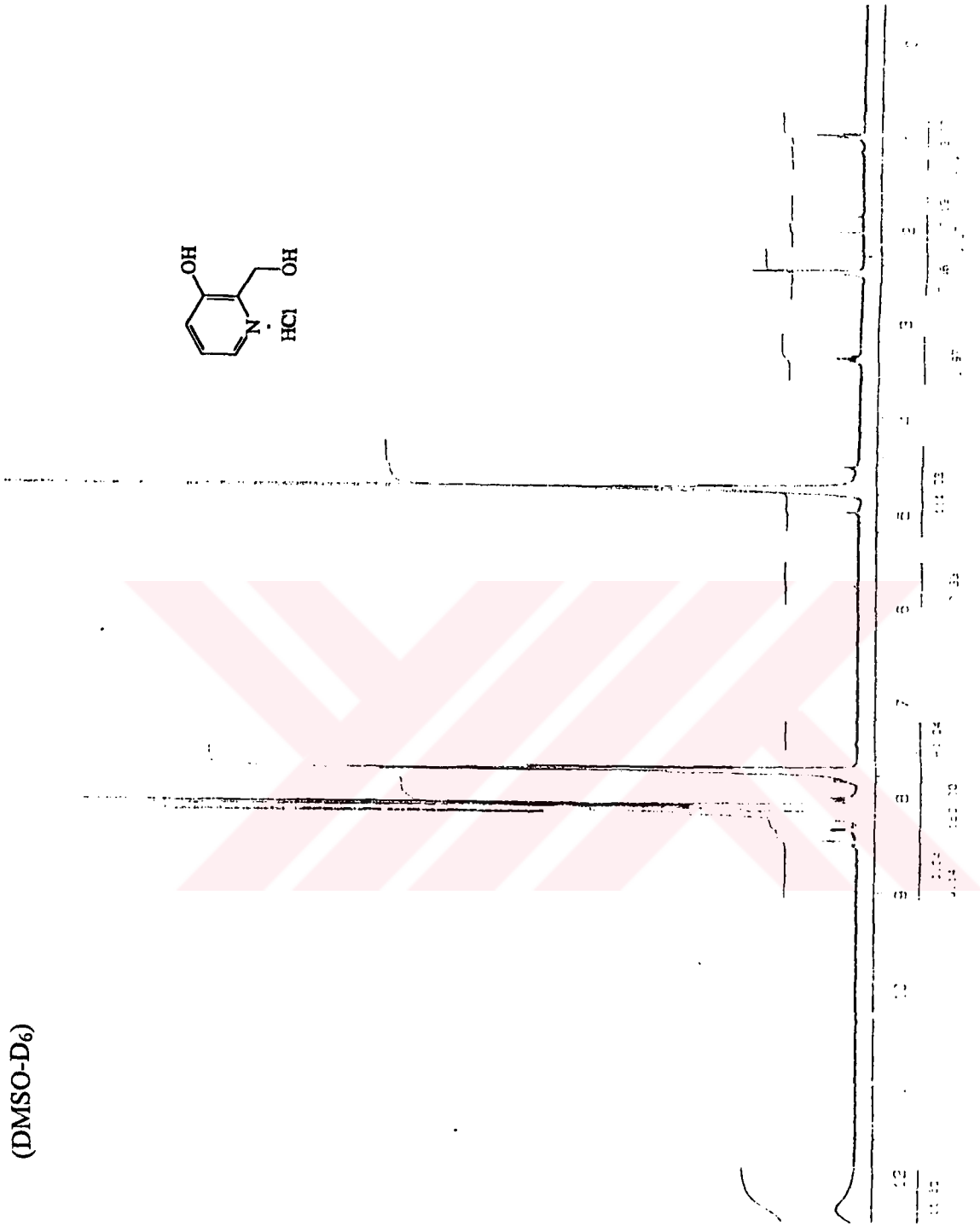


Şekil A.20.2 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pyrazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu.

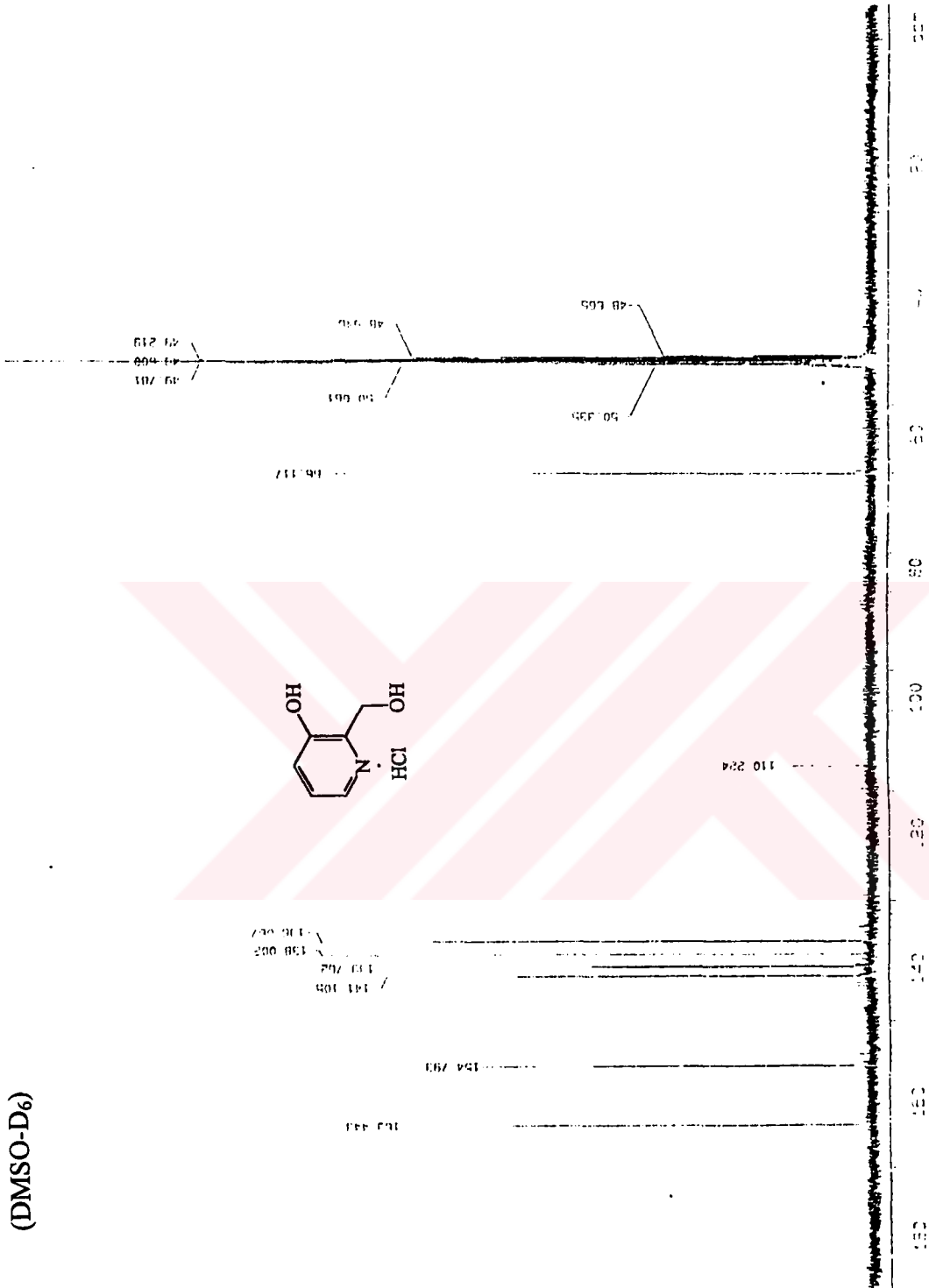


Şekil A.20.3 : [4-(Metiloksi)fenil][5-(fenilkarbonil)-1H-3-pyrazolil]metanon (3.3) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.

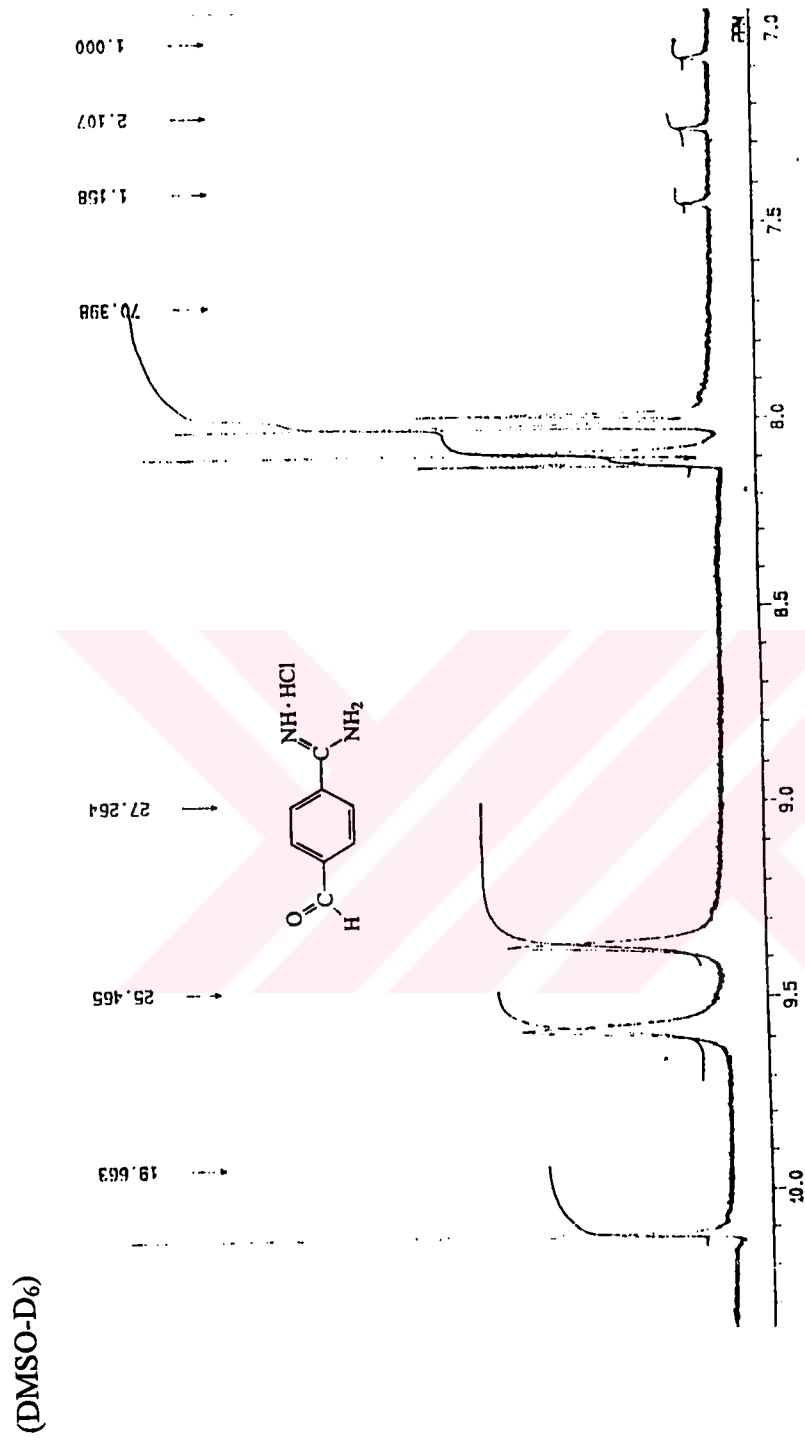




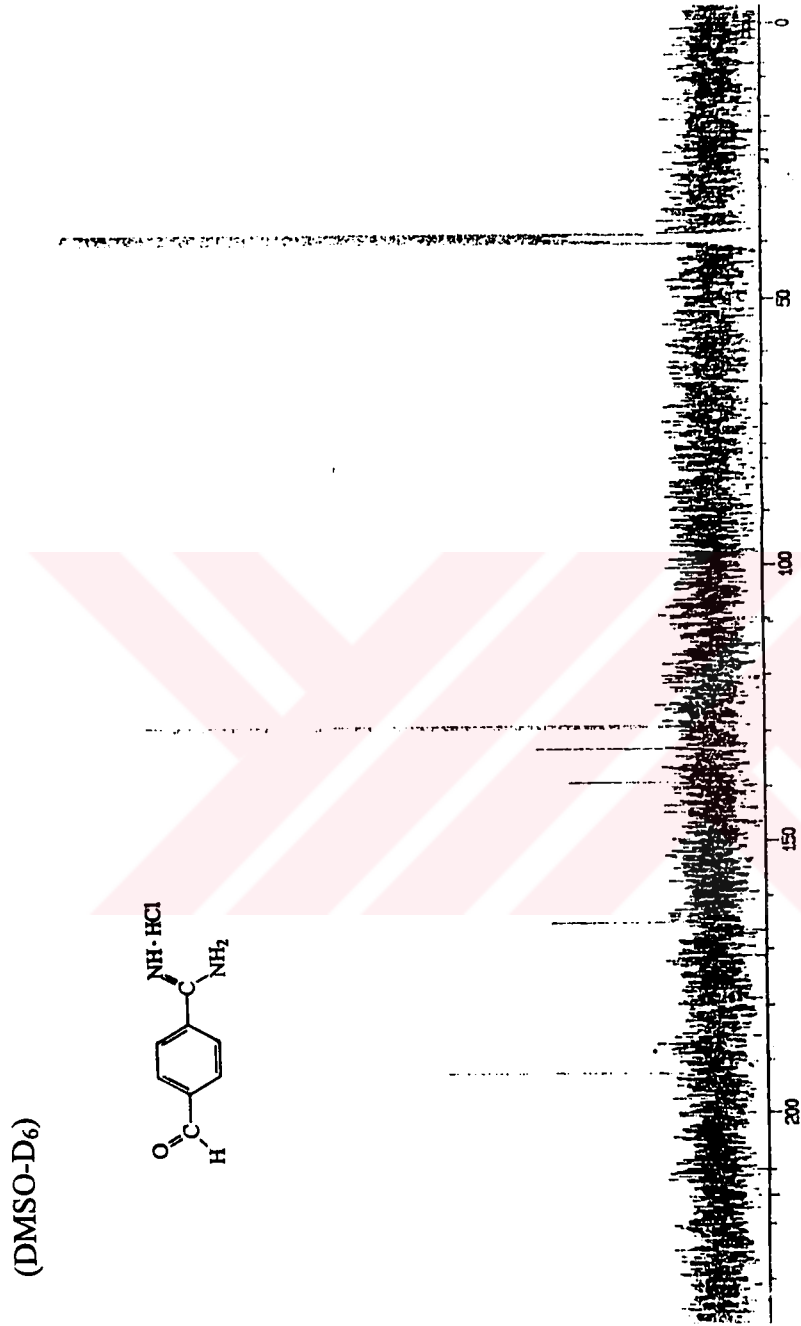
Şekil A.21.1 : 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür (86) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.



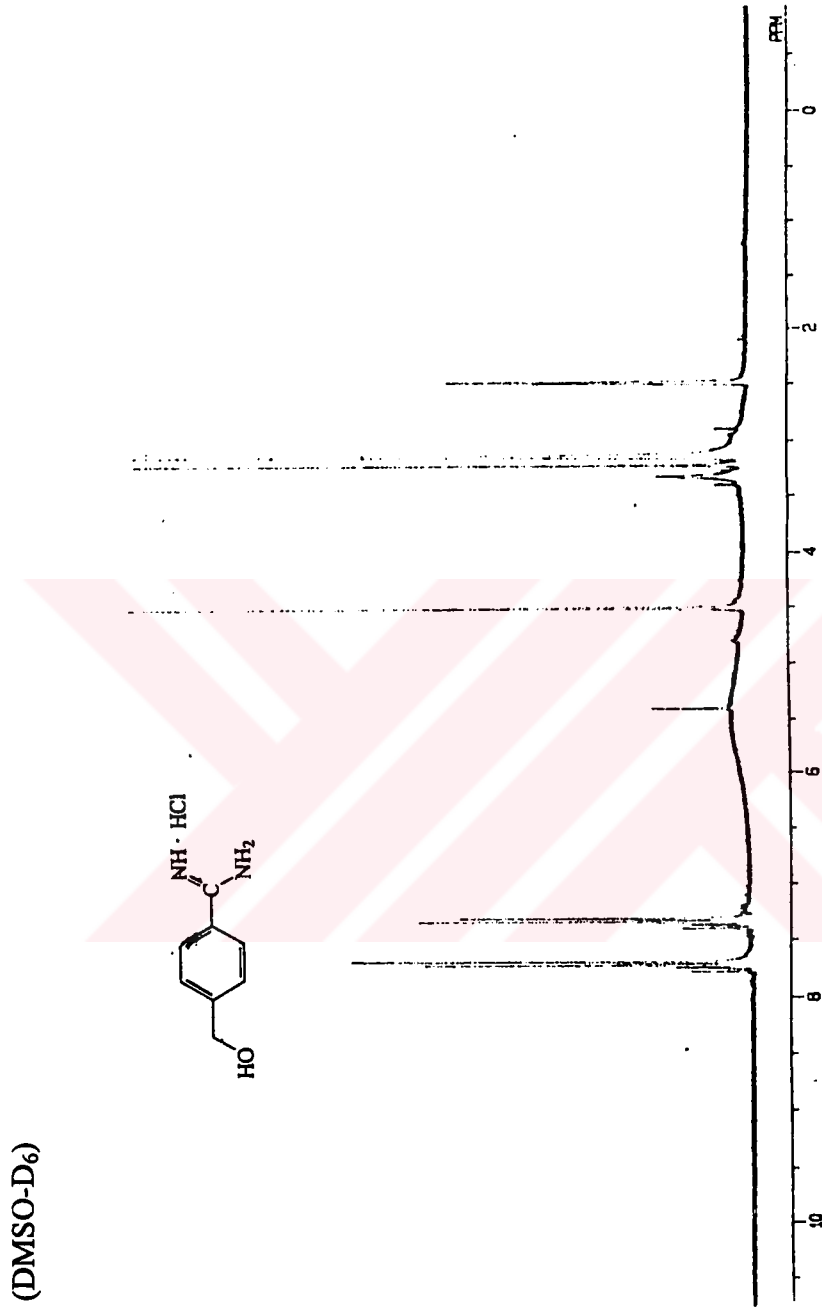
Şekil A.21.2 : 2-Hidroksimetil-3-hidroksipiridin Hidroklorür (86) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu.



Şekil A.22.1 : p-amidino benzaldehit.HCl (98) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu.

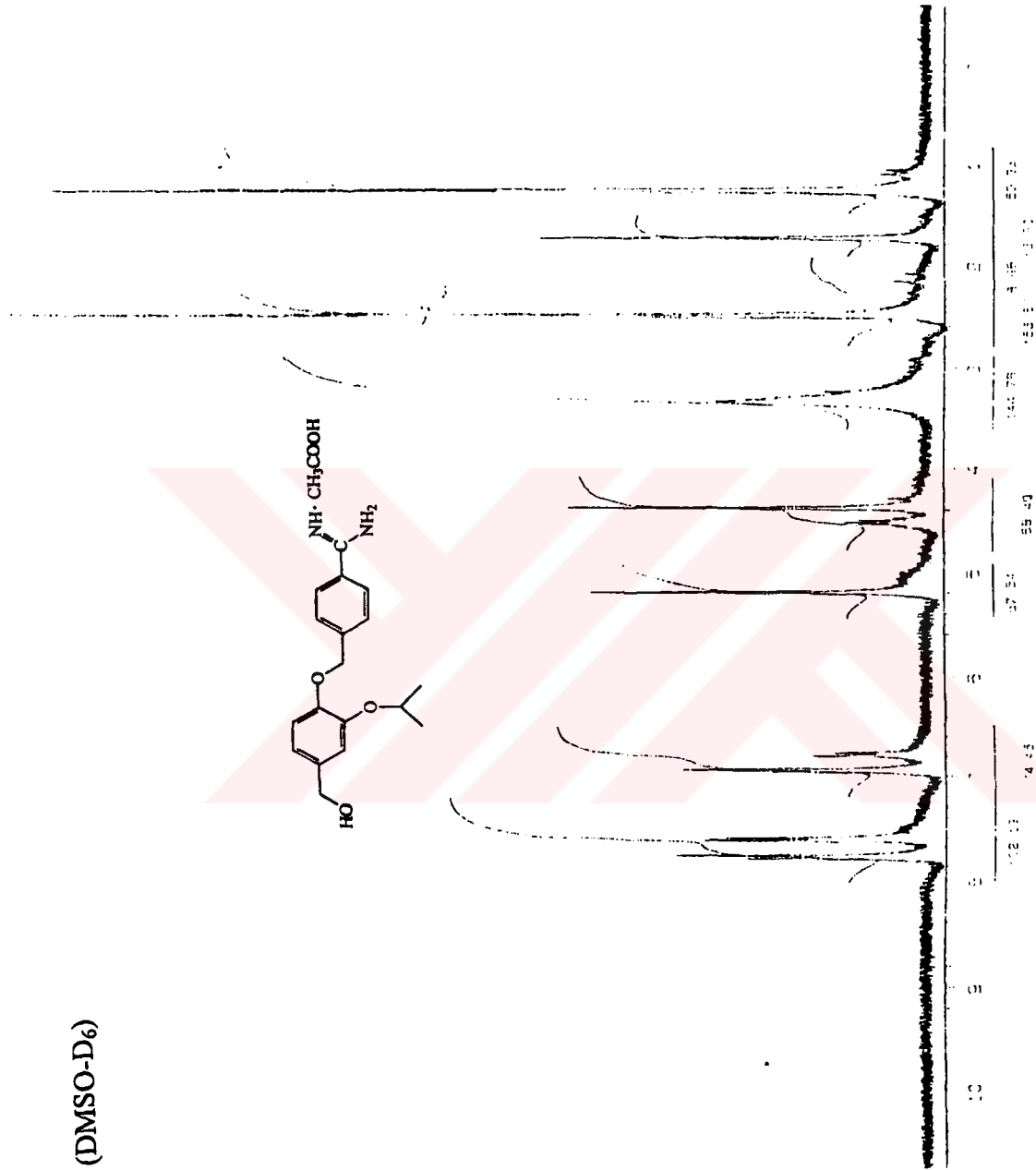


Şekil A.22.2 : p-amidino benzaldehit.HCl (98) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu

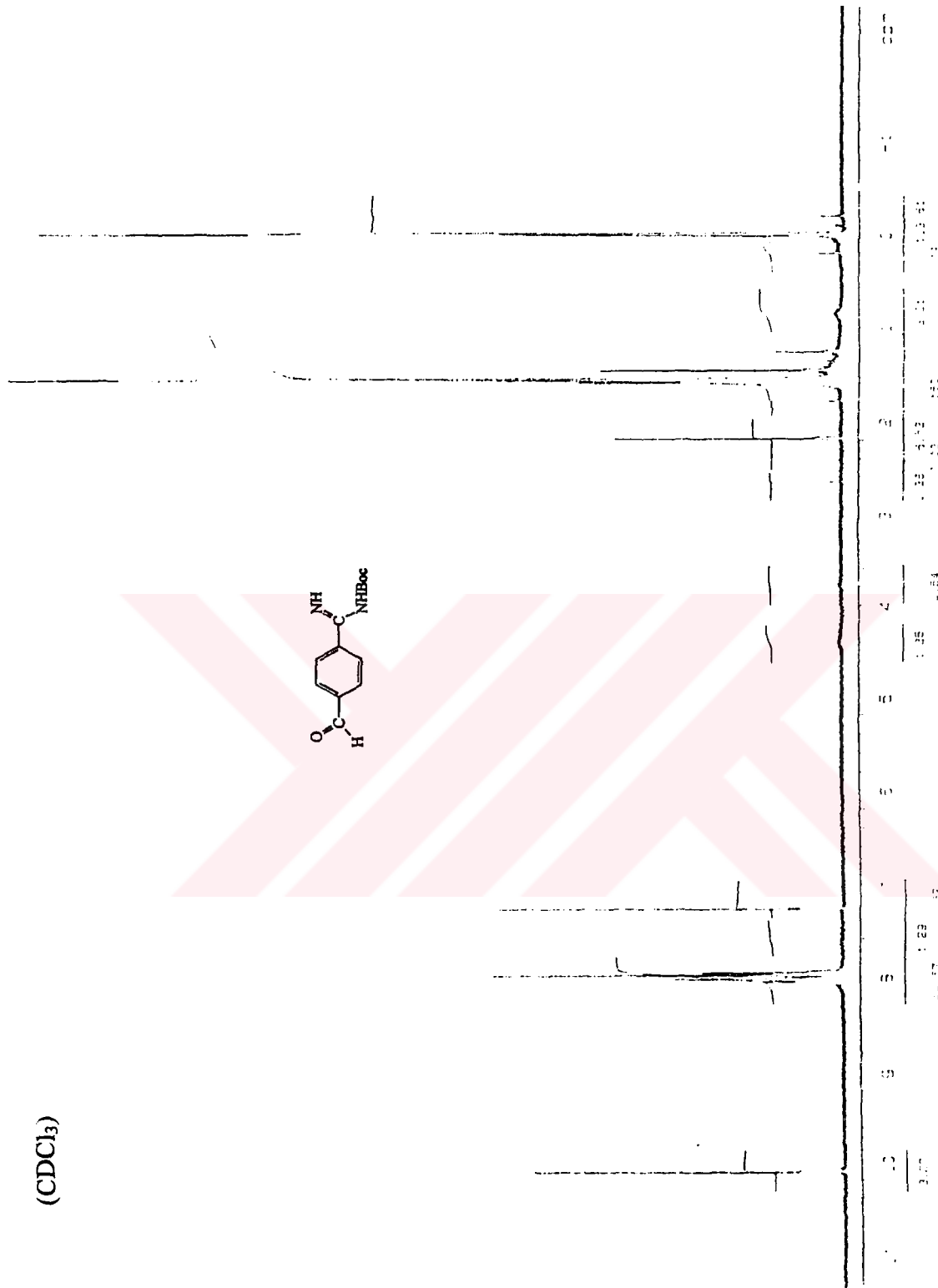


Şekil A.23.1 : p-hidroksimetil benzamidin asetik asit tuzu (102) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu

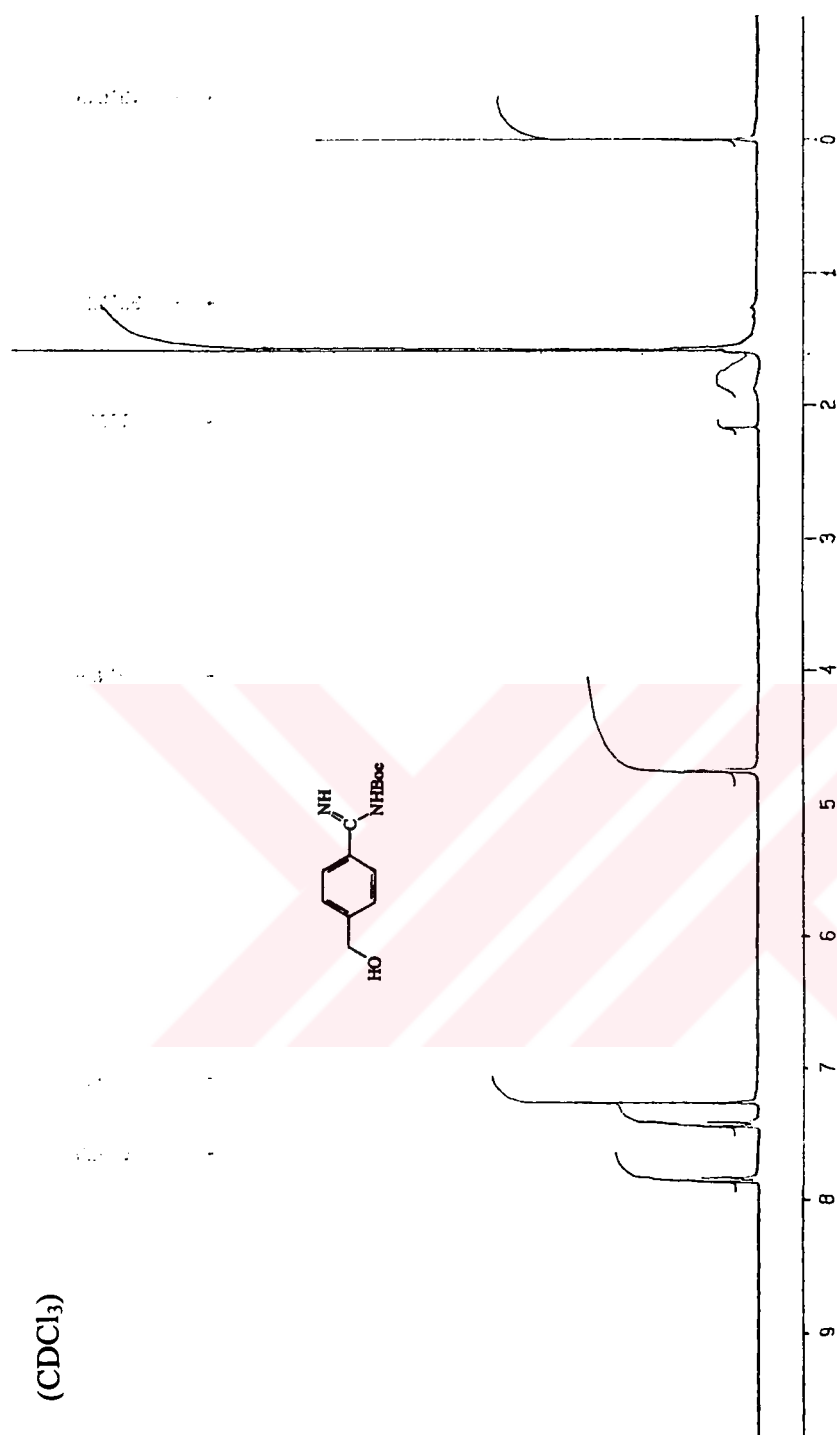
(DMSO-D₆)



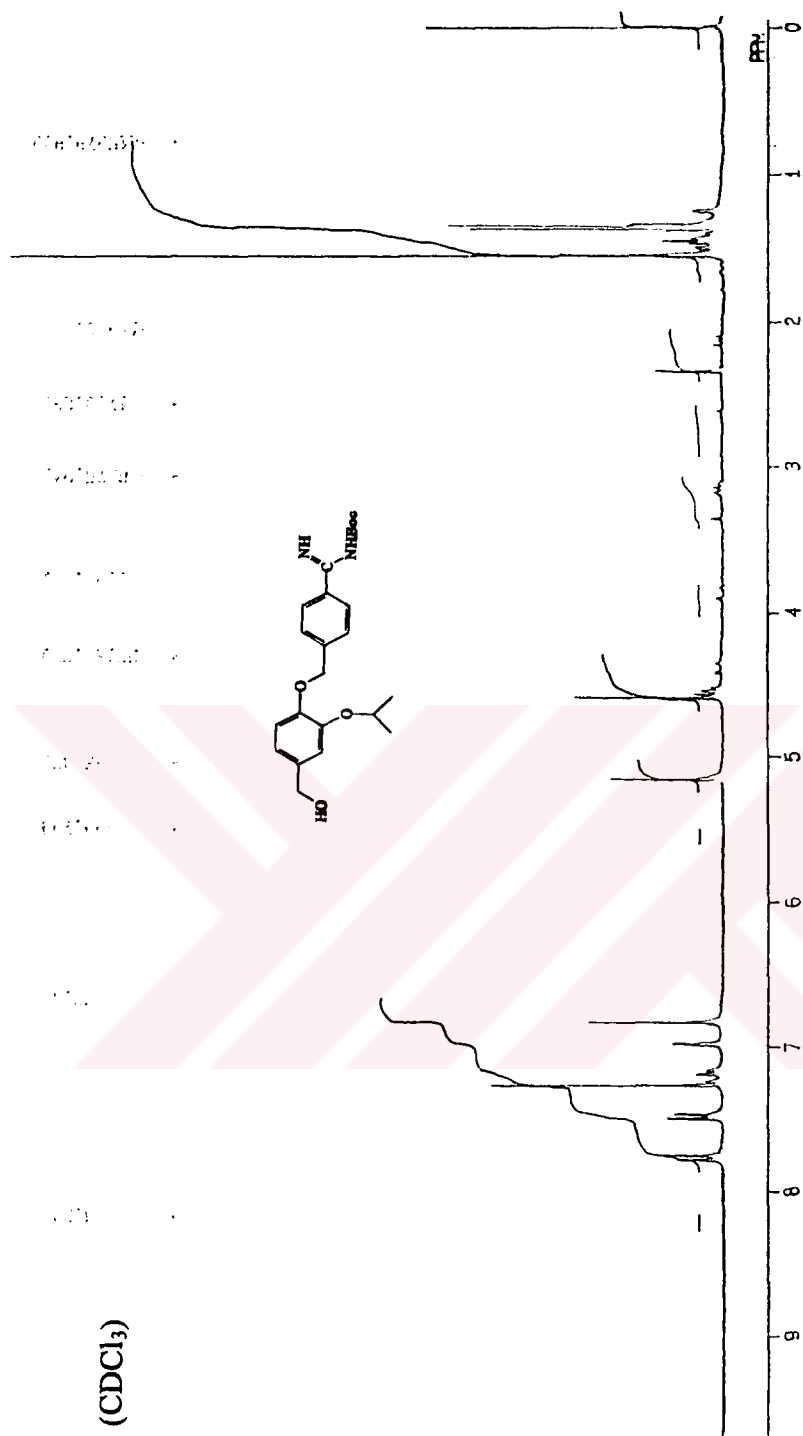
Şekil A.24.1 : p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benzamidin asetik asit tuzu (105) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



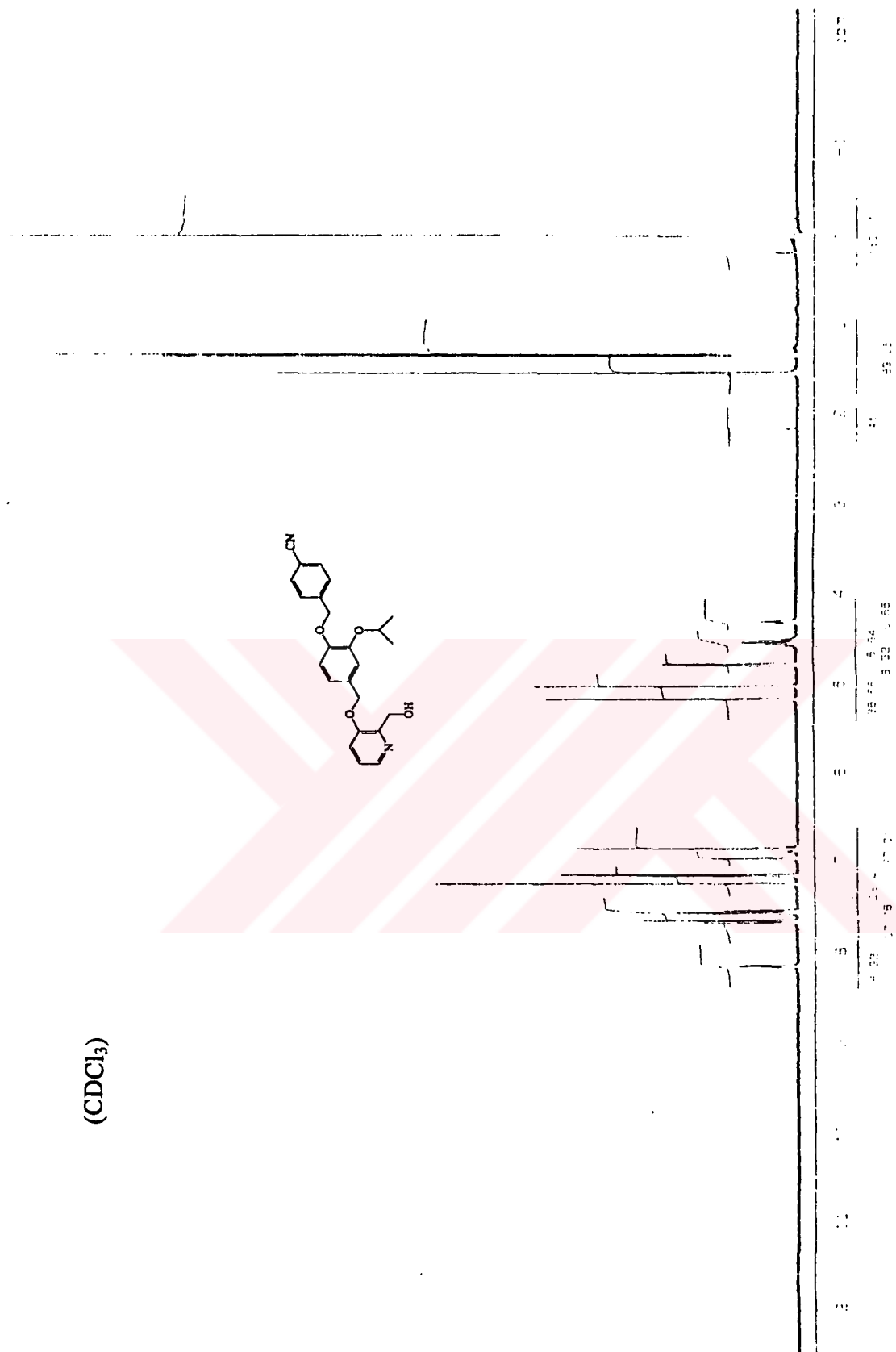
Şekil A.25 : N-t-butoksikarbonil-4-karbaldehit benzamidin (106) Bileşiminin H1-NMR Spektrumu



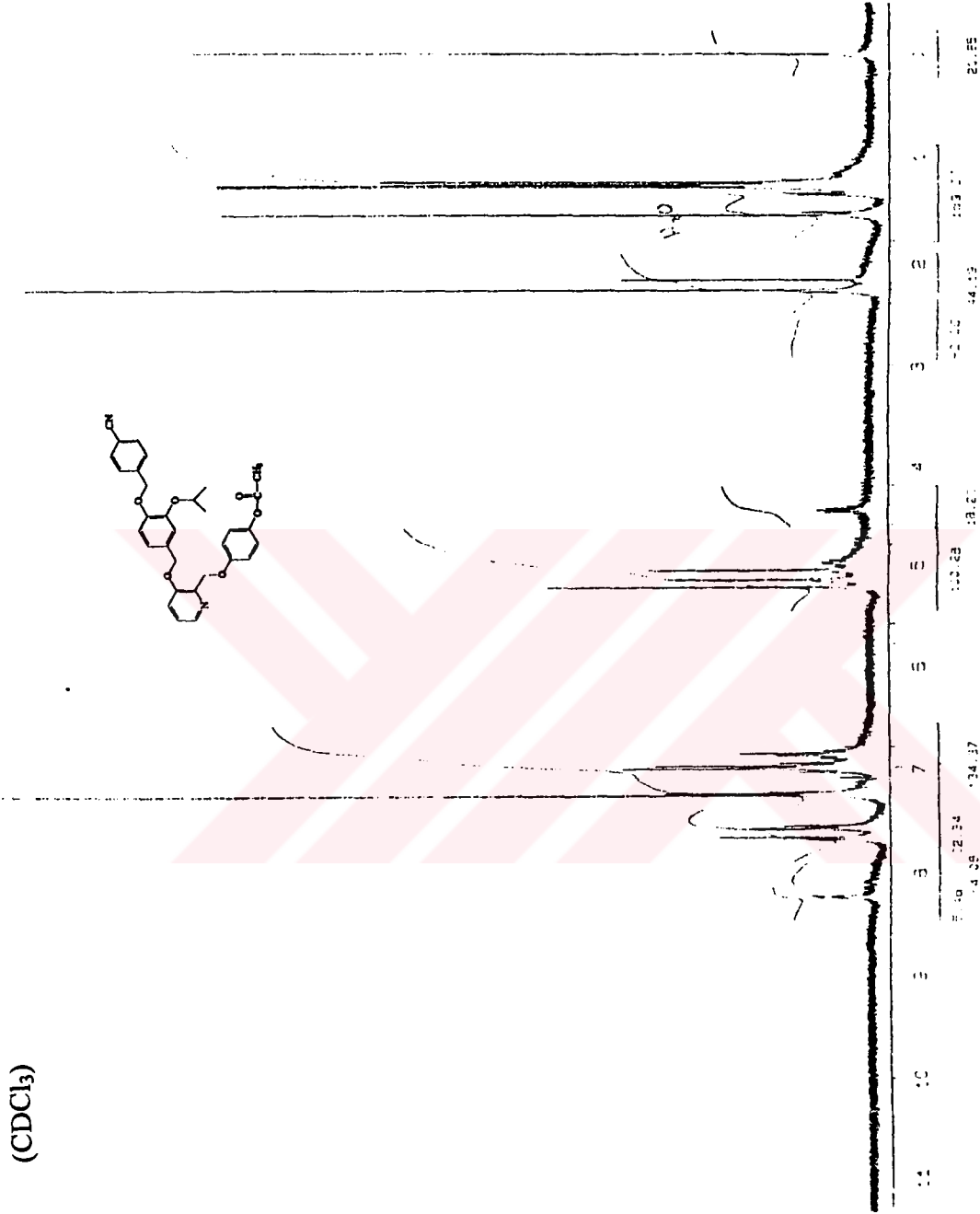
Şekil A.26 : N-t-butoksikarbonil-4-hidroksimetil benzamidin (107) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



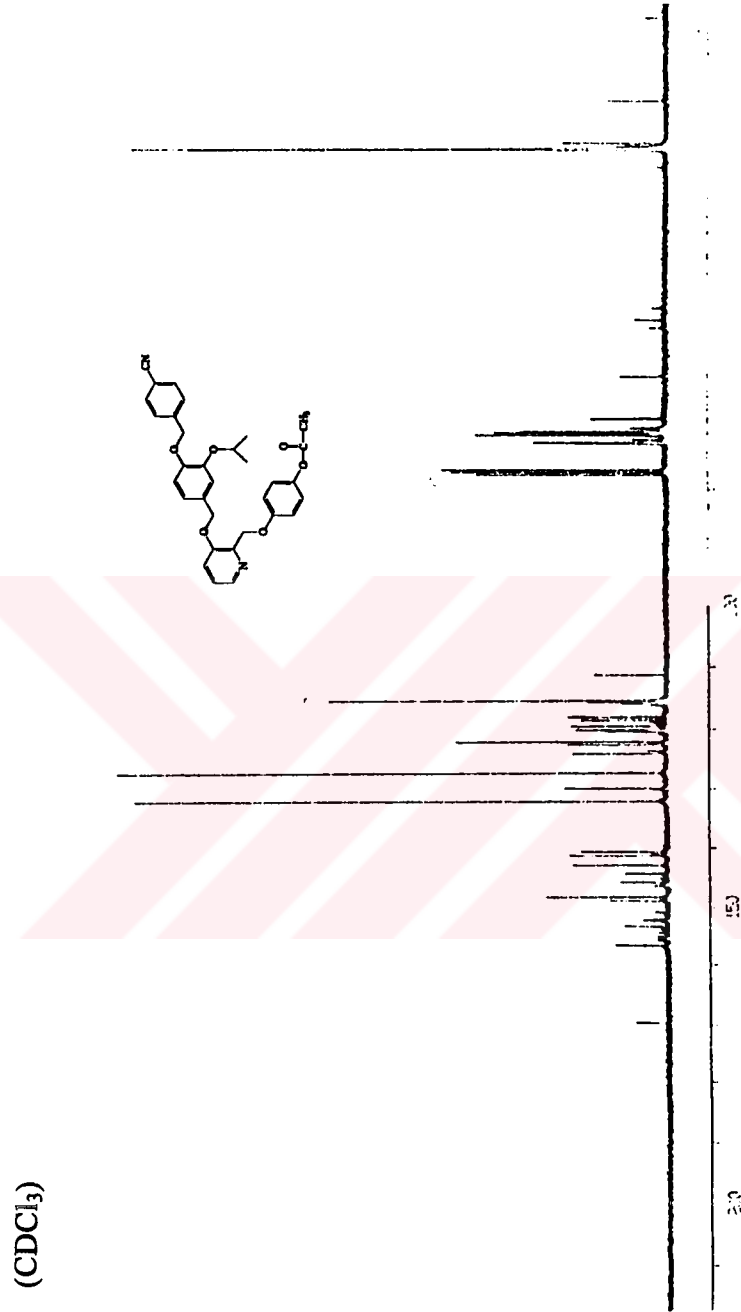
Şekil A.27 : N-t-butoksikarbonil-p-(4-hidroksimetil-3-izopropoksi)fenoksi benzamidine (108) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



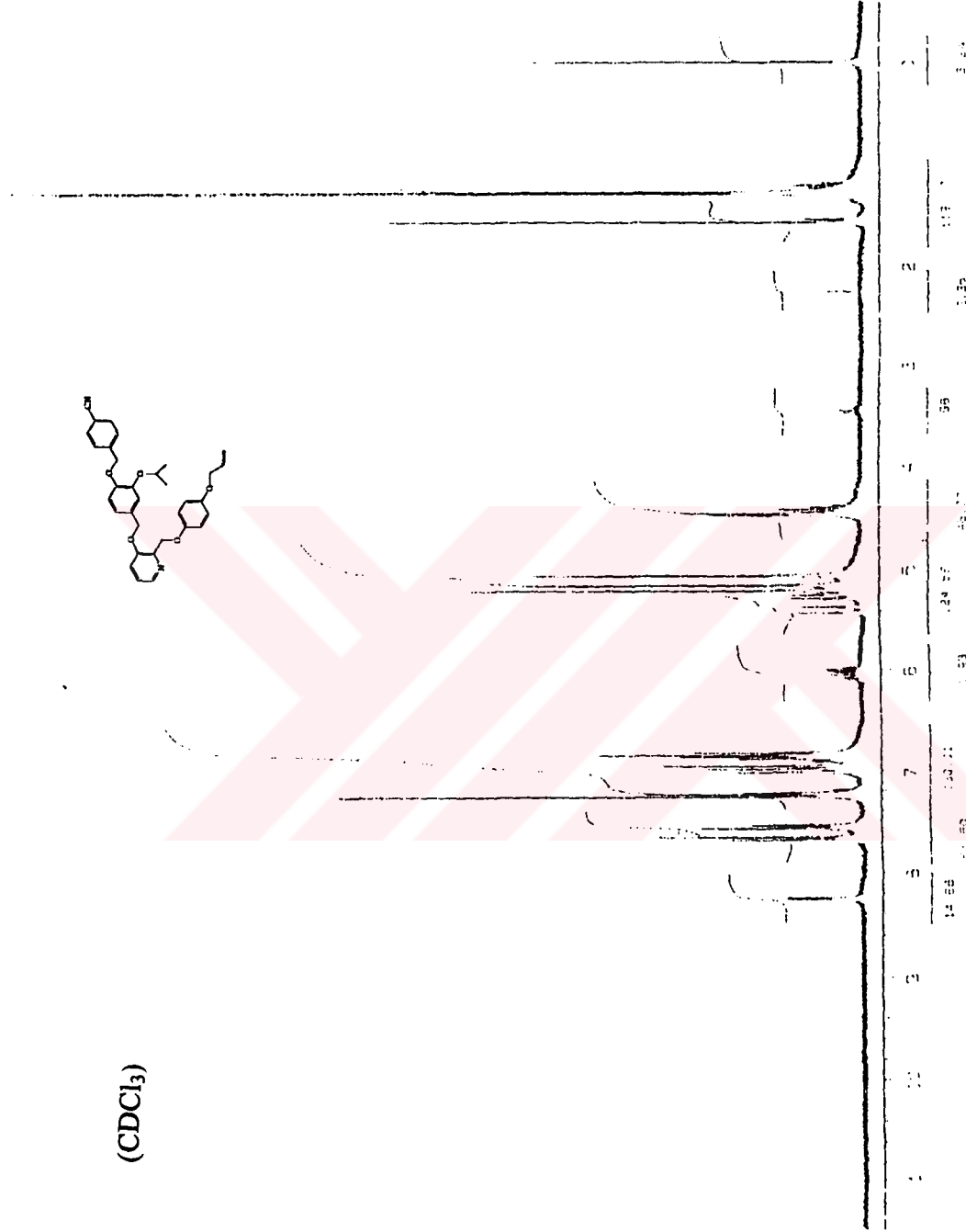
Şekil A.28 : 2-Hidroksimetil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (112) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



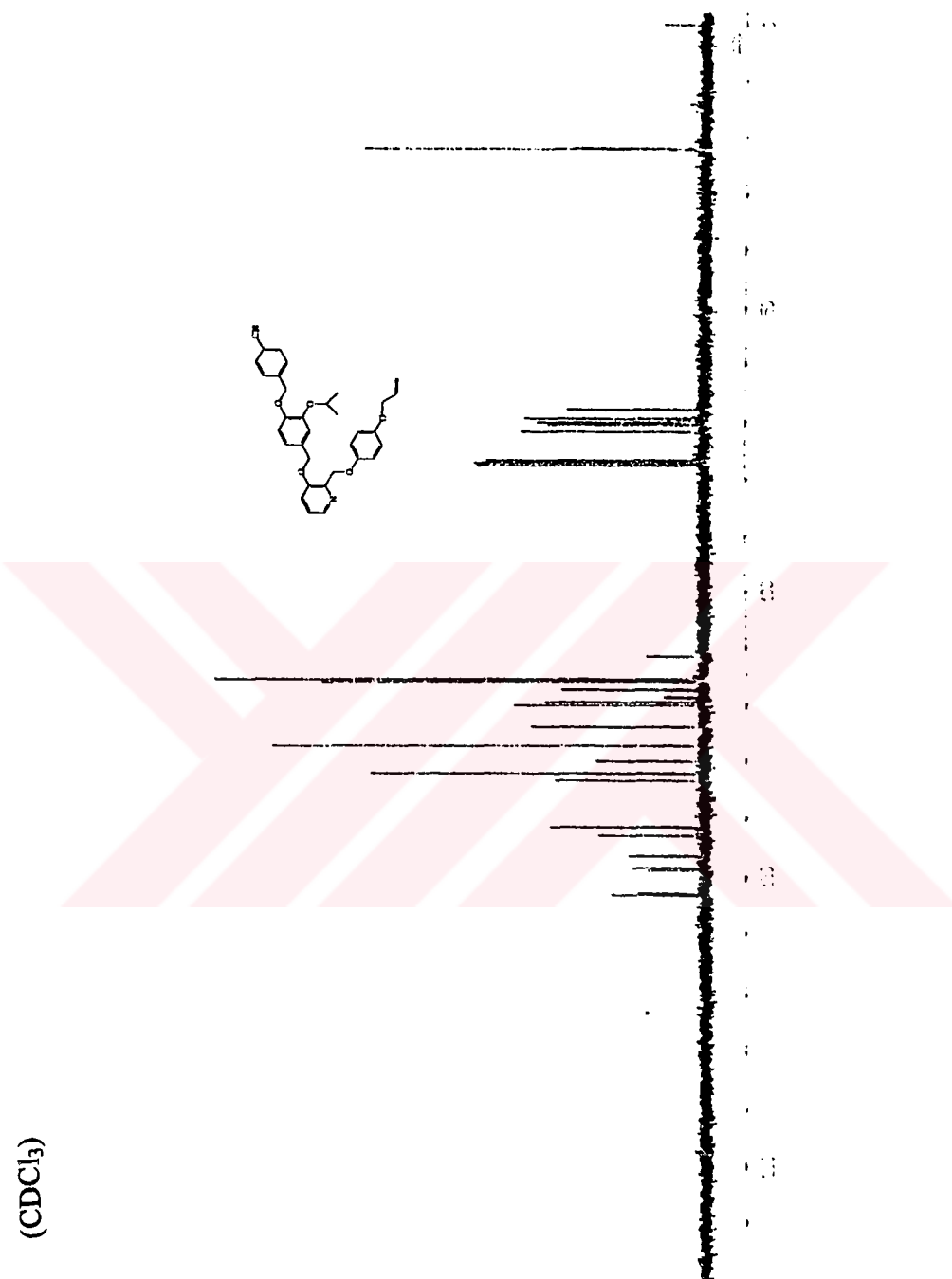
Şekil A.29.1 : 2-[(*p*-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (113) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



Şekil A.29.2 : 2-[(*p*-asetoksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (113) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



Şekil A.30.1 : 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (114) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu

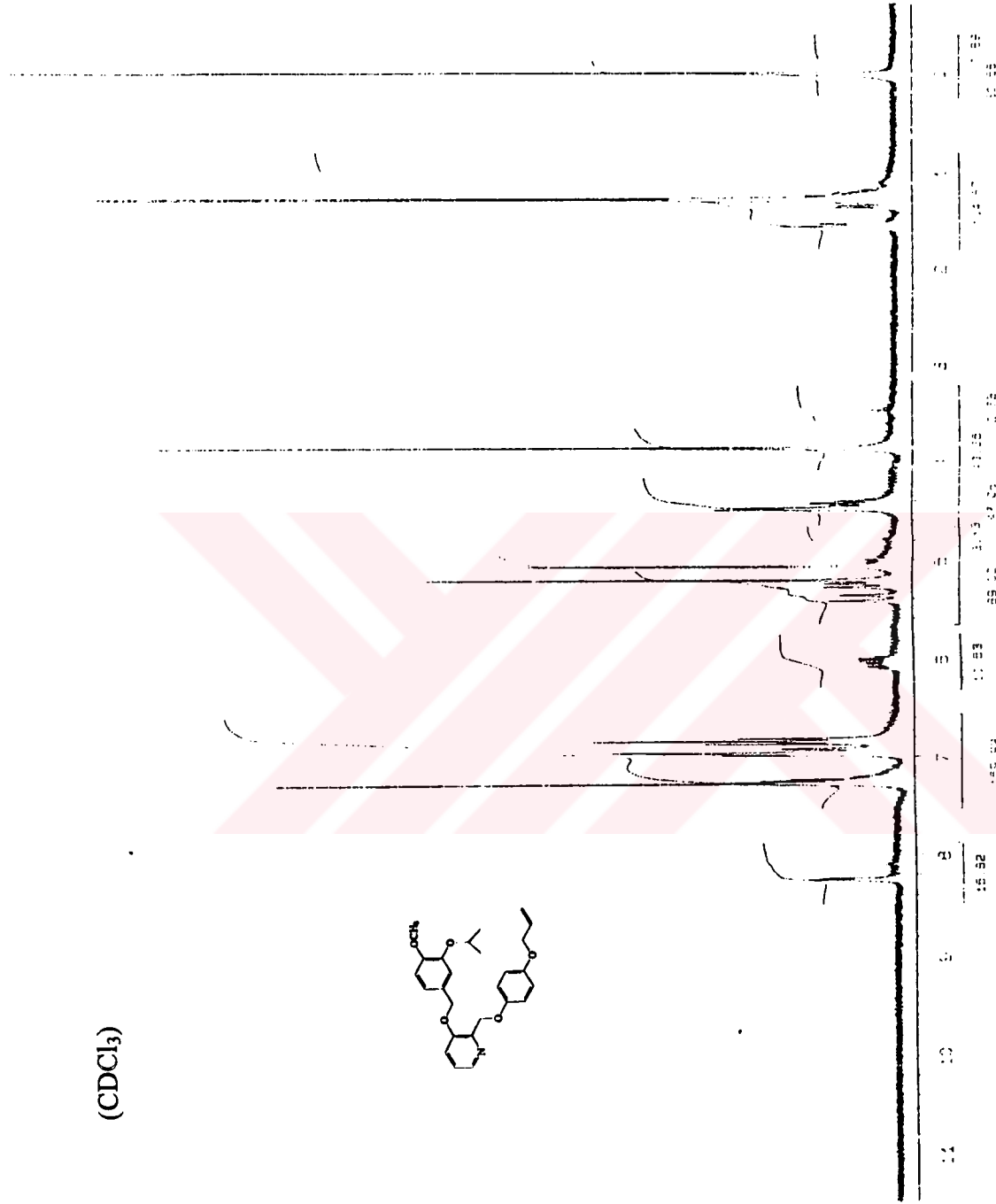
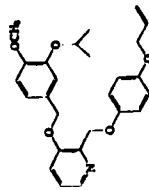


Şekil A.30.2 : 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-*p*-siyanobenzil)oksi]piridin (114) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu

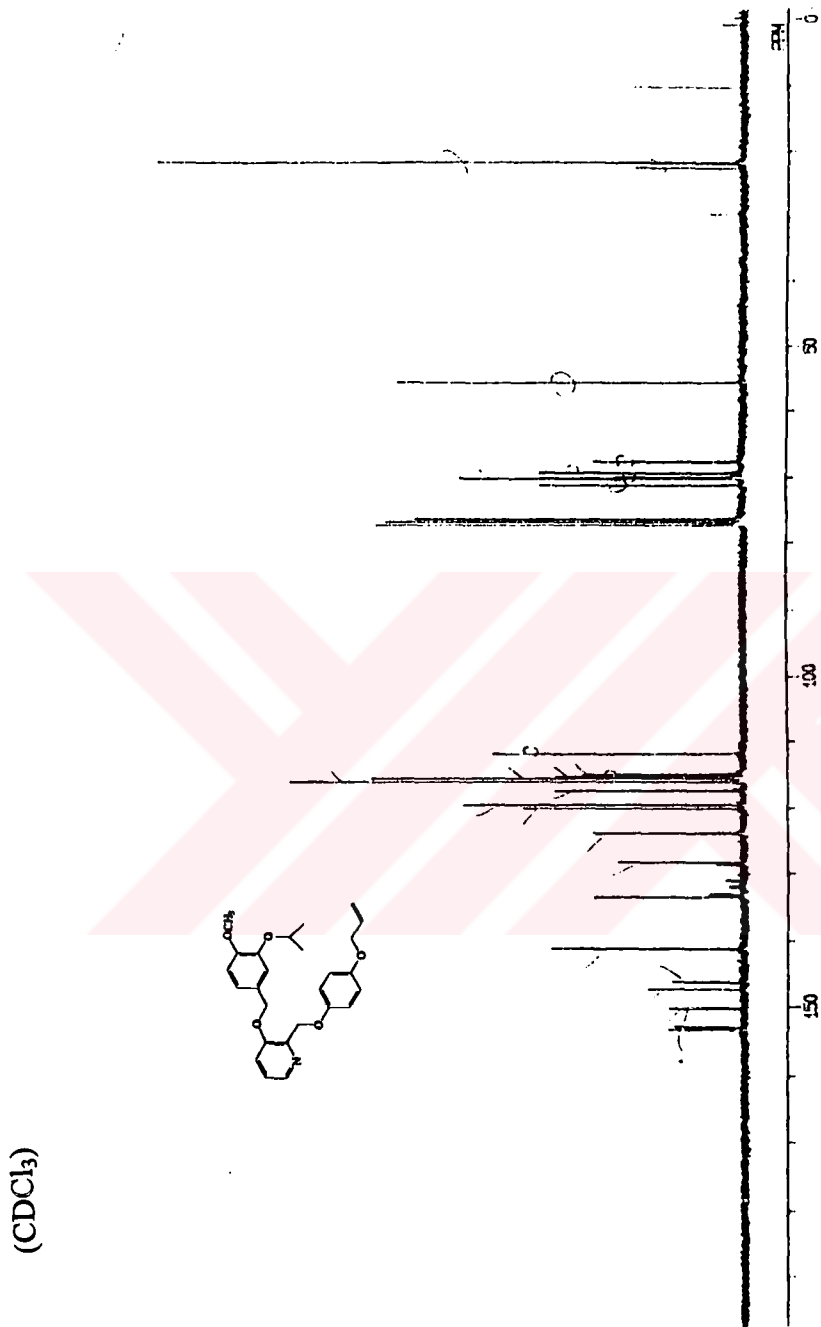


Şekil A.31 : 2-Hidroksimetil-3-[(3'izopropoksi-4'metoksi)benziloksi]piridin (115) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu

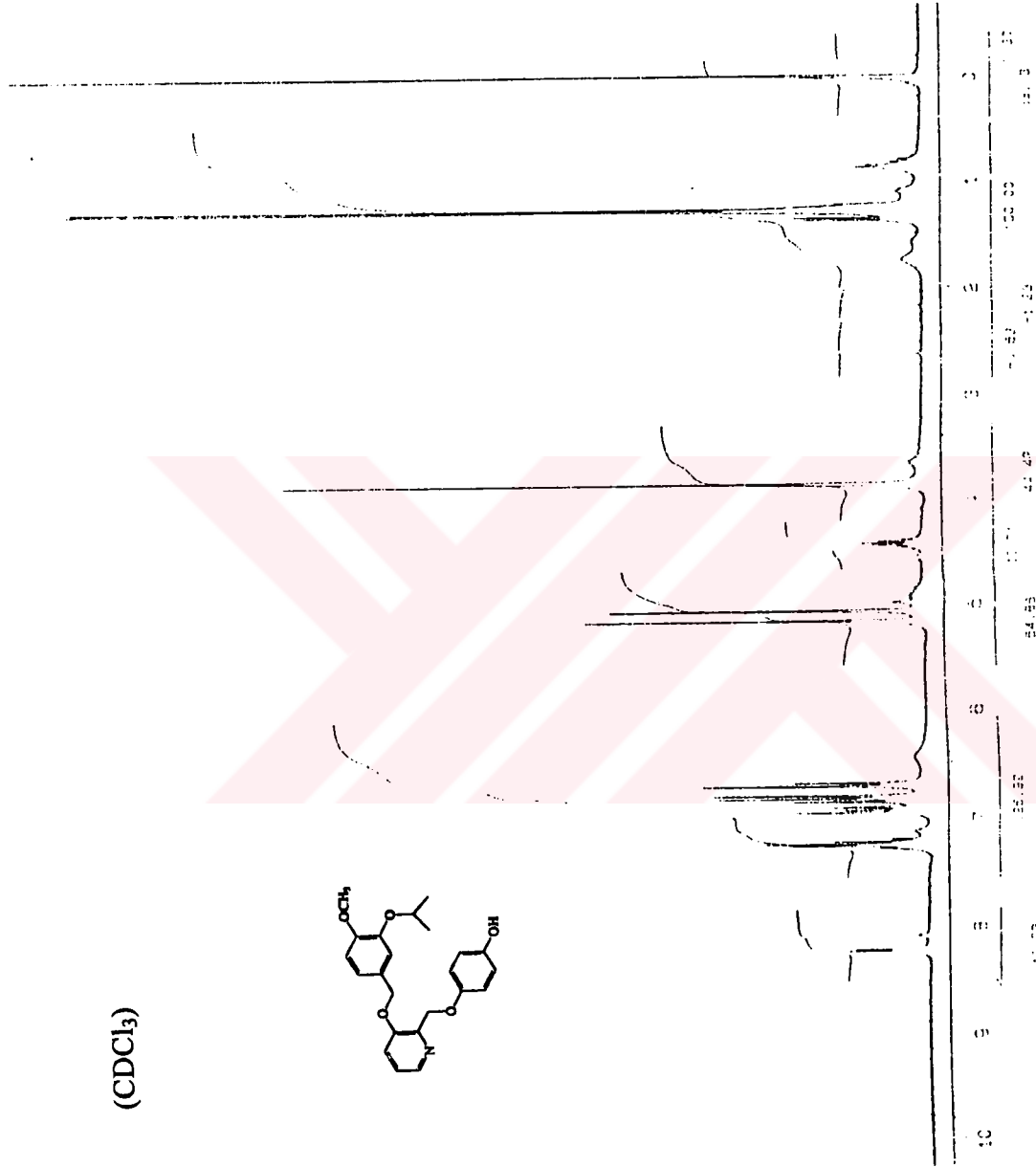
(CDCl₃)



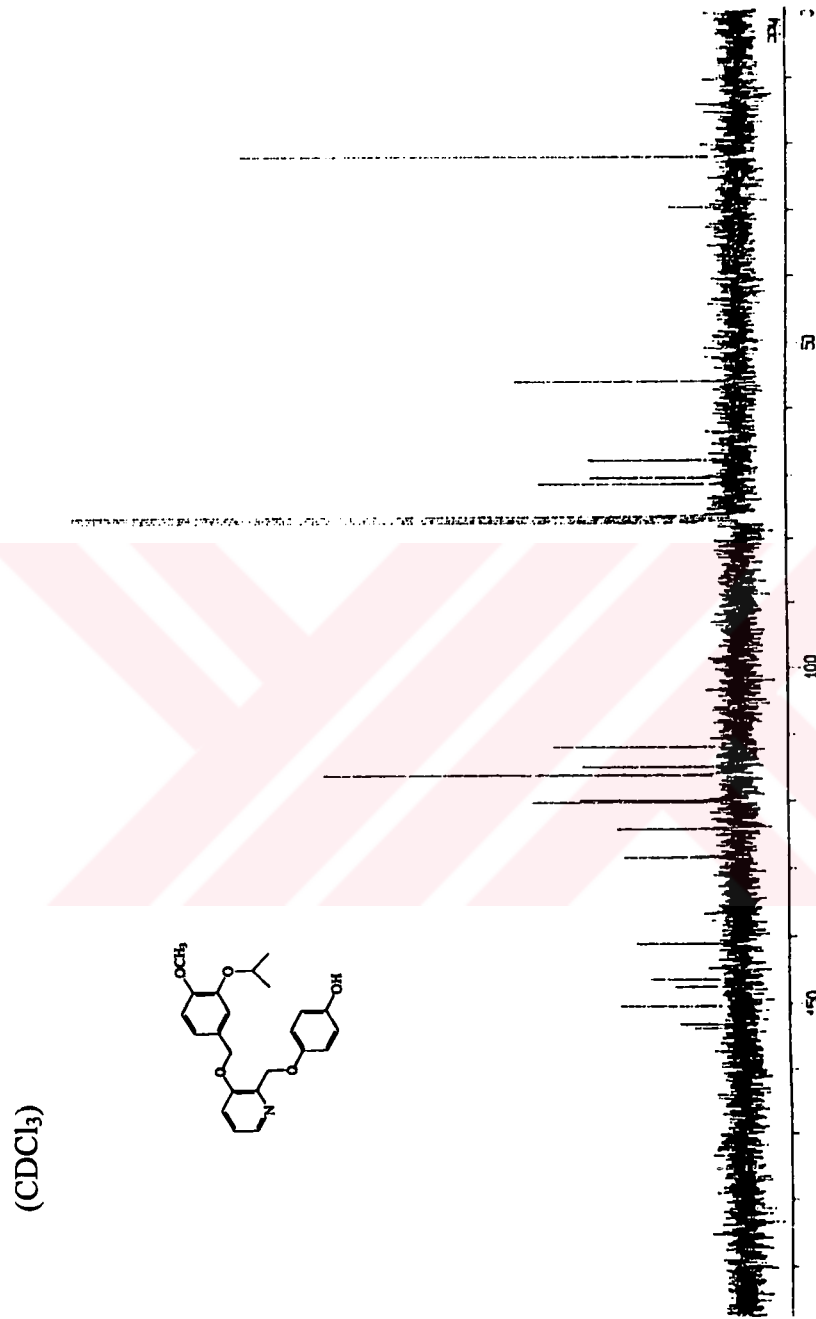
Şekil A.32.1 : 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi)benziloksi] piridin (116) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



Şekil A.32.2 : 2-[(*p*-alliloksi)fenoksi]metil-3-[(3'-izopropoksi-4'-metoksi) benziloksi] piridin (116) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu

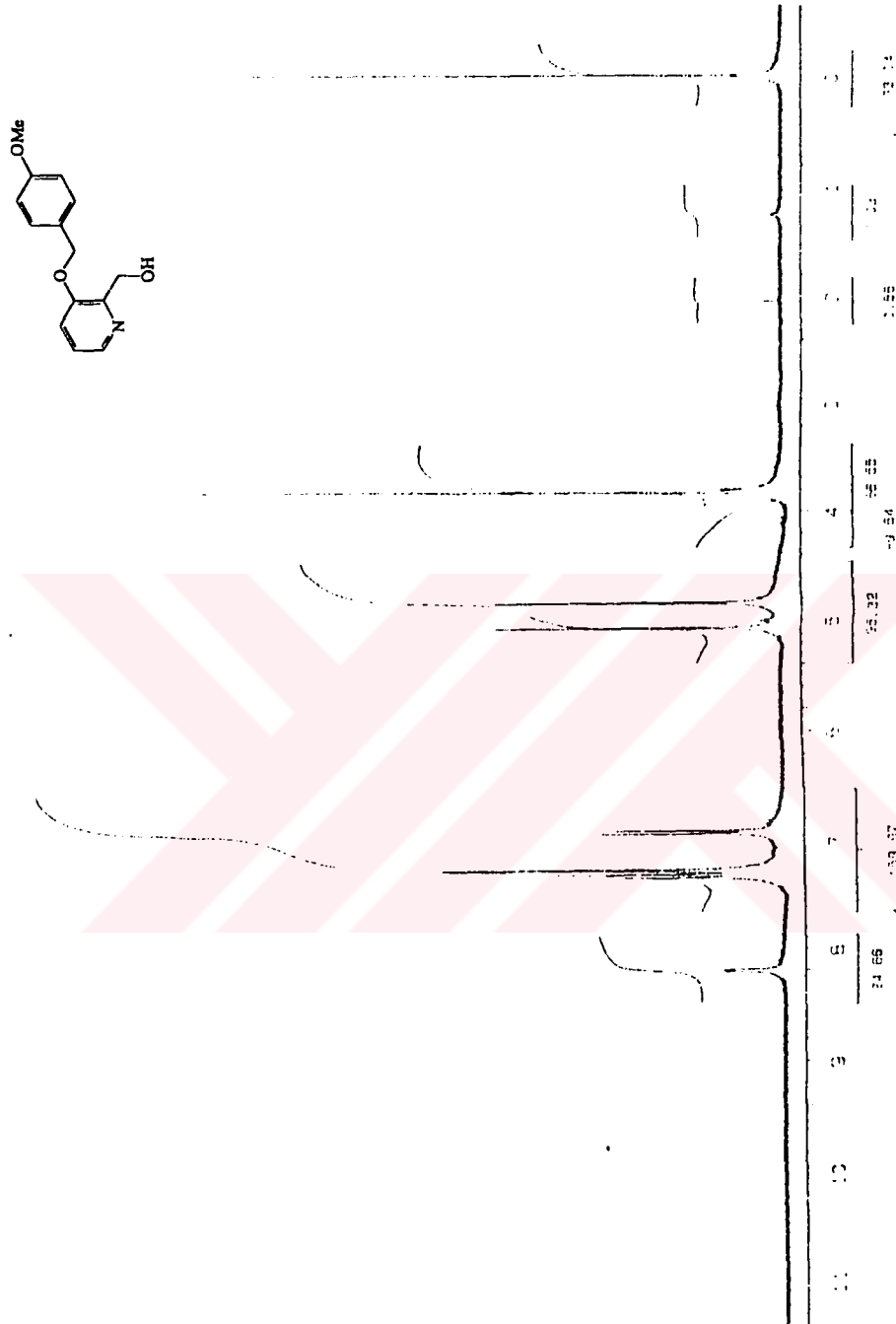


Şekil A.33.1 : 2-((p-hidroksi) metoksi)metil-3-((3^I-izopropoksi-4^I-metoksi benzil) oksi) piridin (117) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu

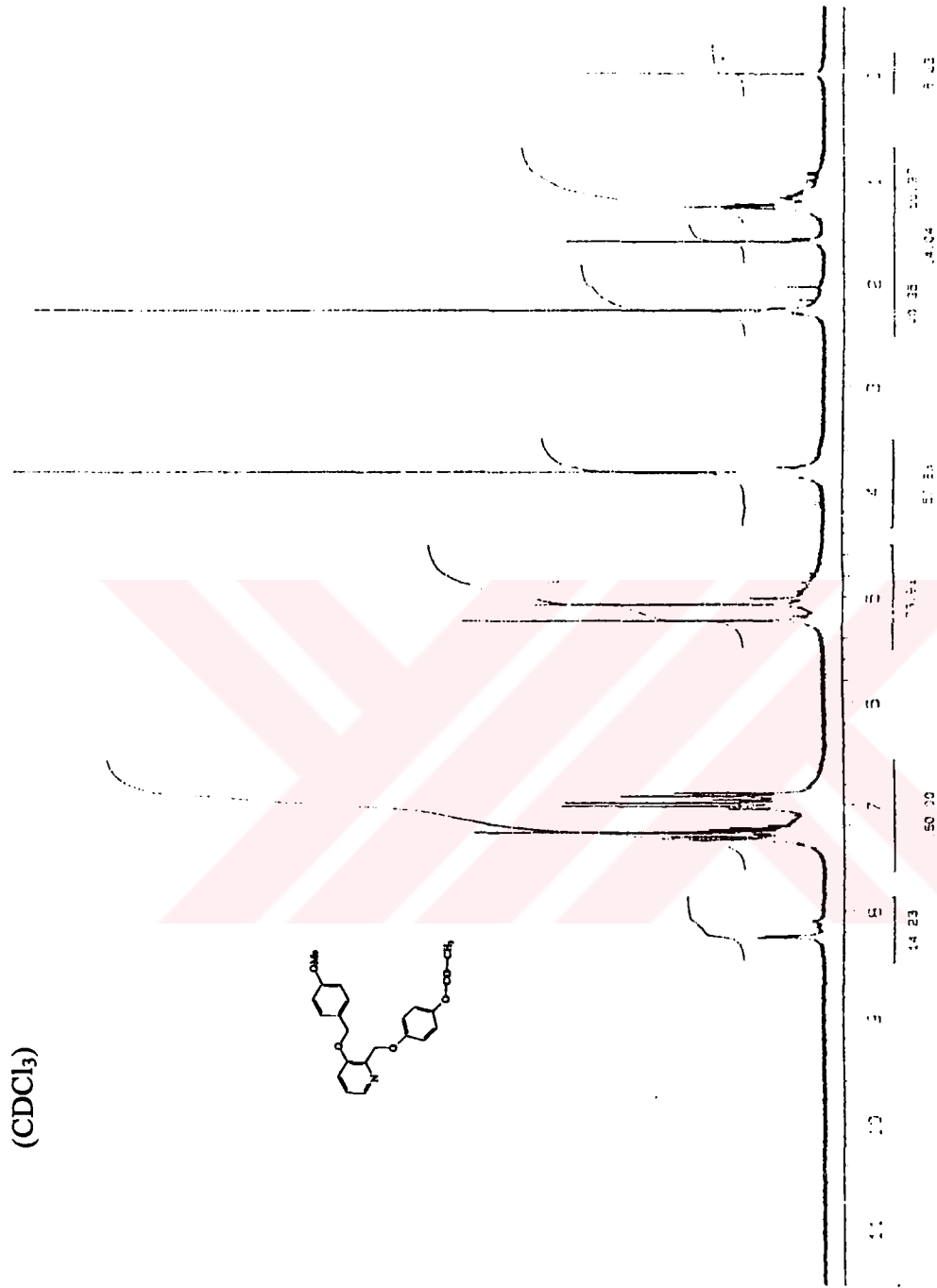


Şekil A.33.2 : 2-((p-hidroksi) metoksi)metil-3-((3¹-izopropoksi-4¹-metoksi benzil) oksi) piridin (117) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu

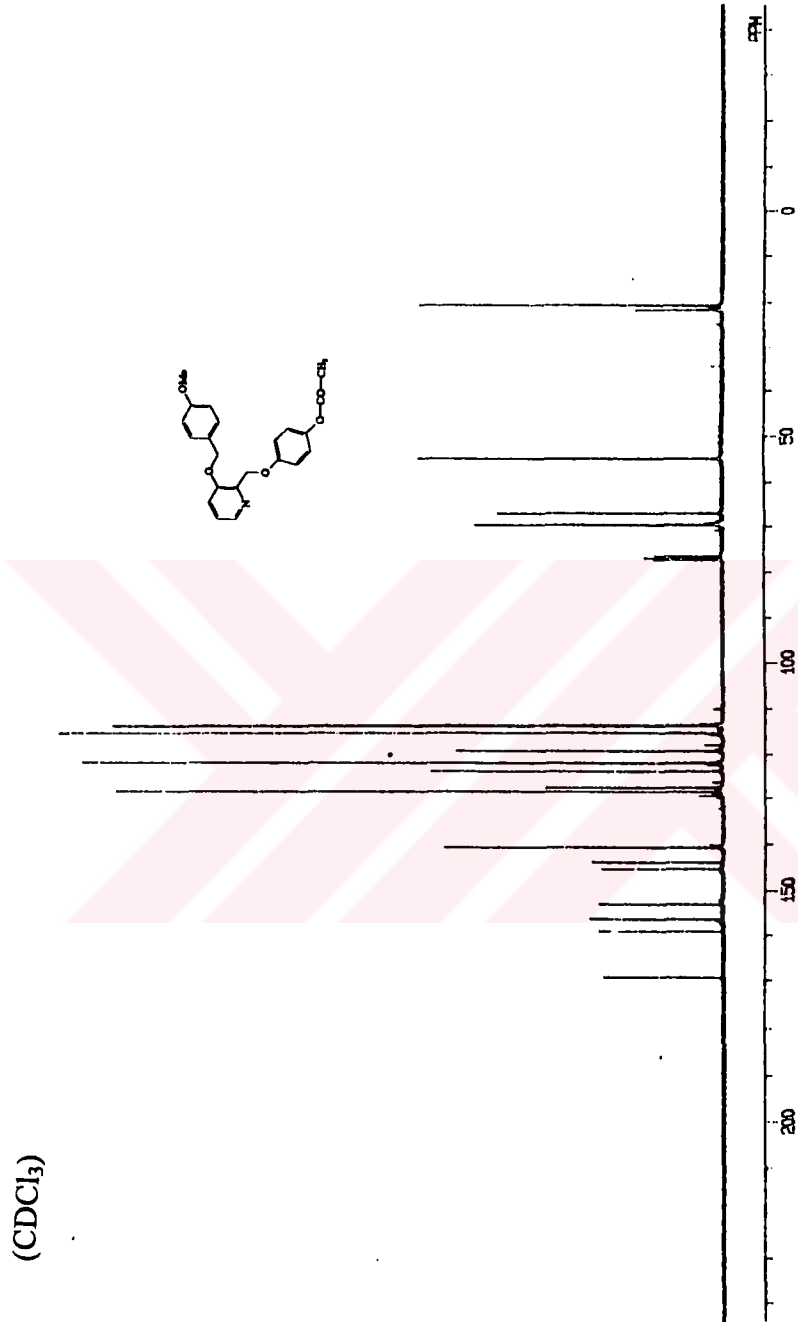
(CDCl₃)



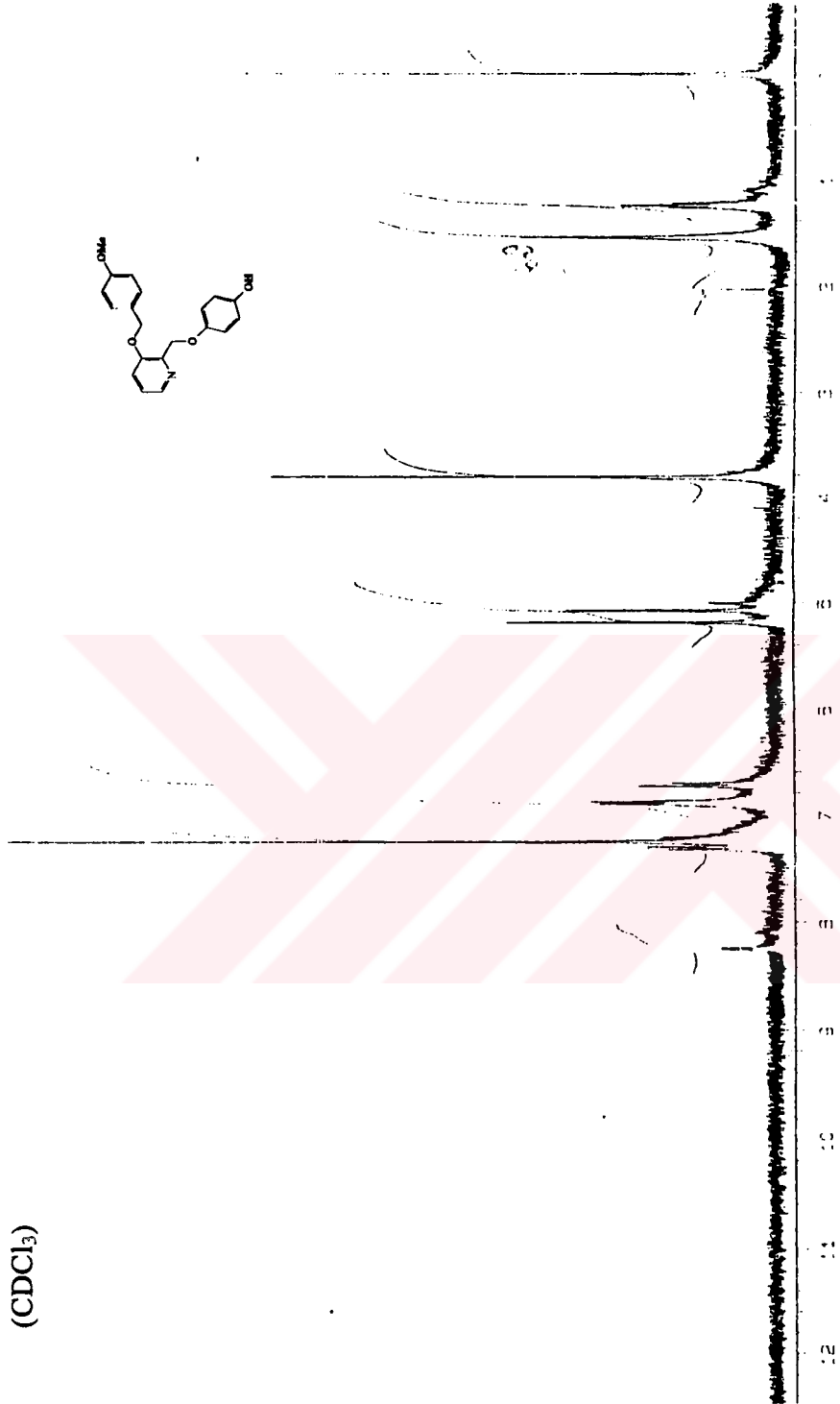
Şekil A.34 : 2-Hidroksimetil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (118) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



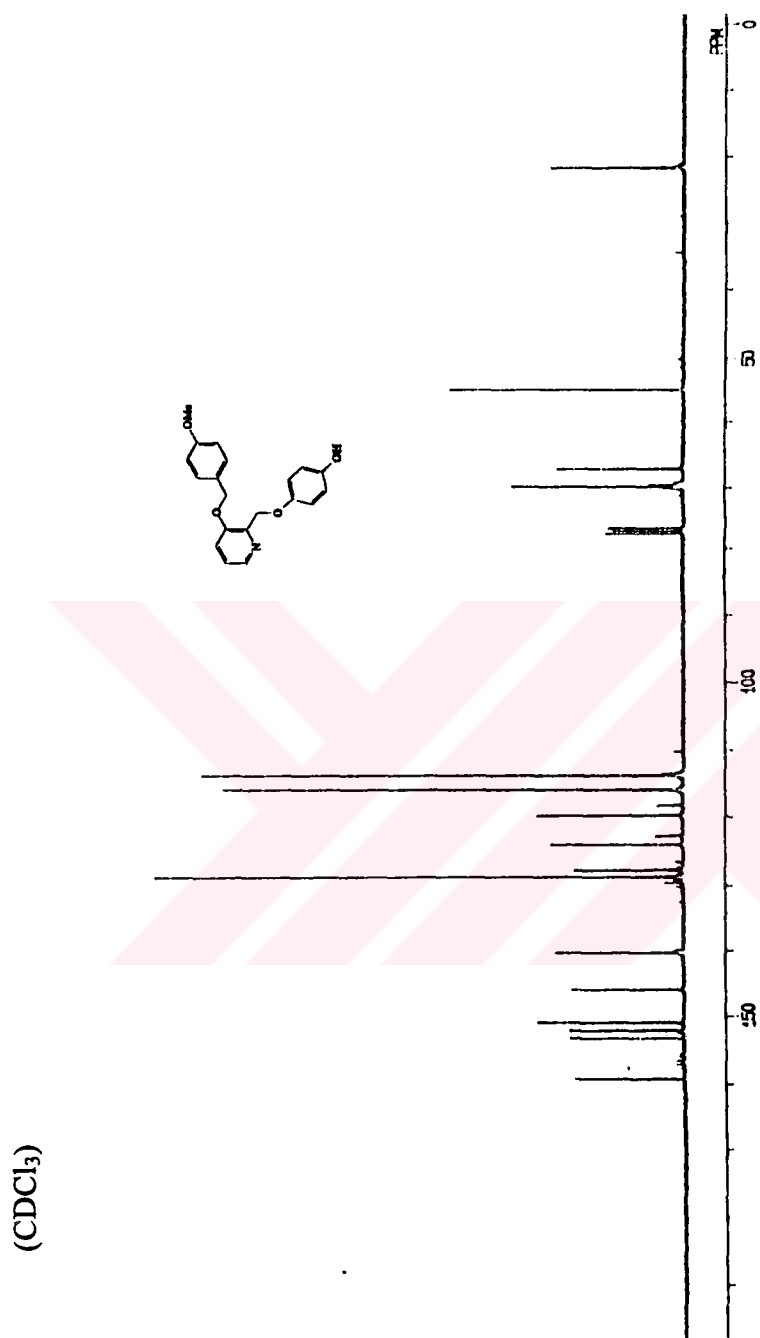
Şekil A.35.1 : 2-(p-asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



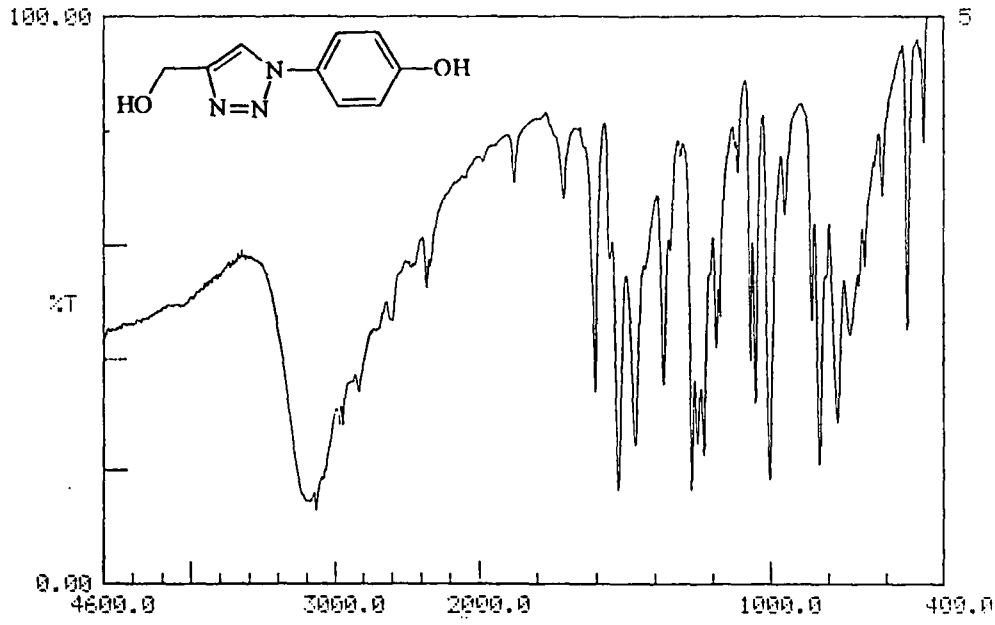
Şekil A.35.2 : 2-(p-asetoksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin (119) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



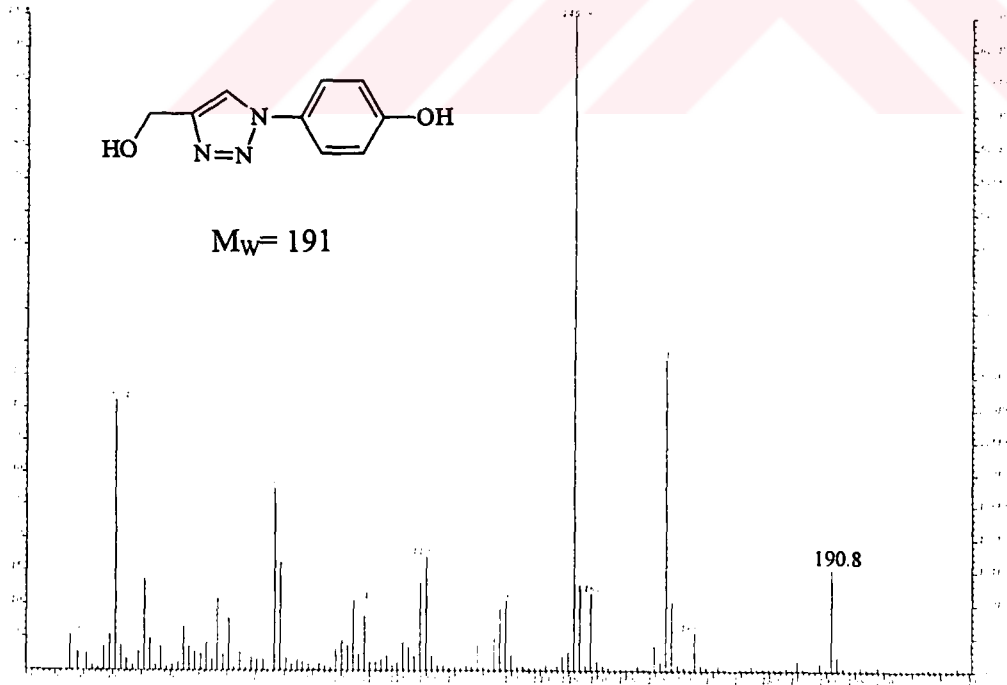
Şekil A.36.1 : 2-((p-hidroksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin
(120) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



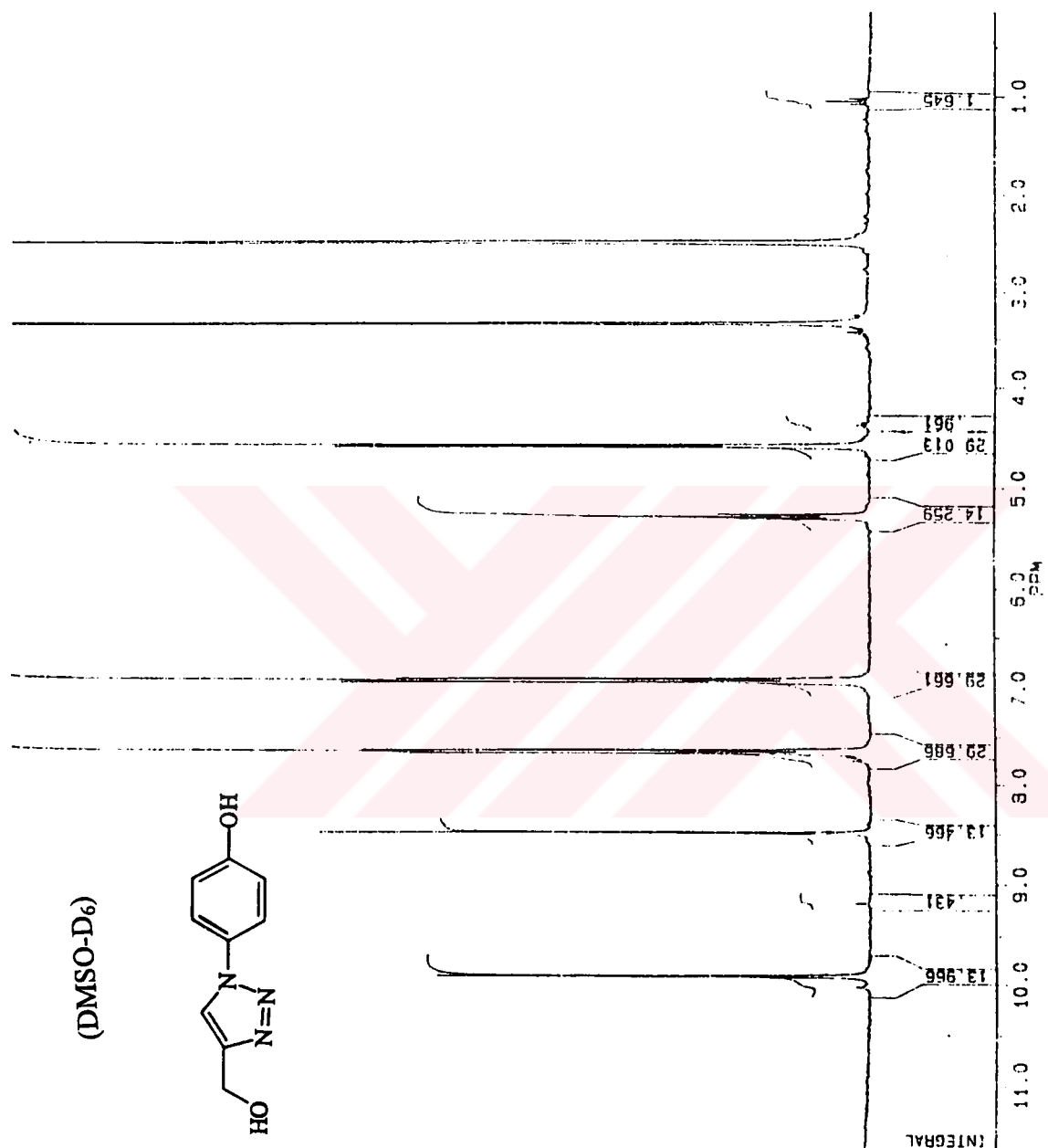
Şekil A.36.2 : 2-((p-hidroksi) fenoksi) metil-3-(p-metoksibenziloksi) piridin
(120) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



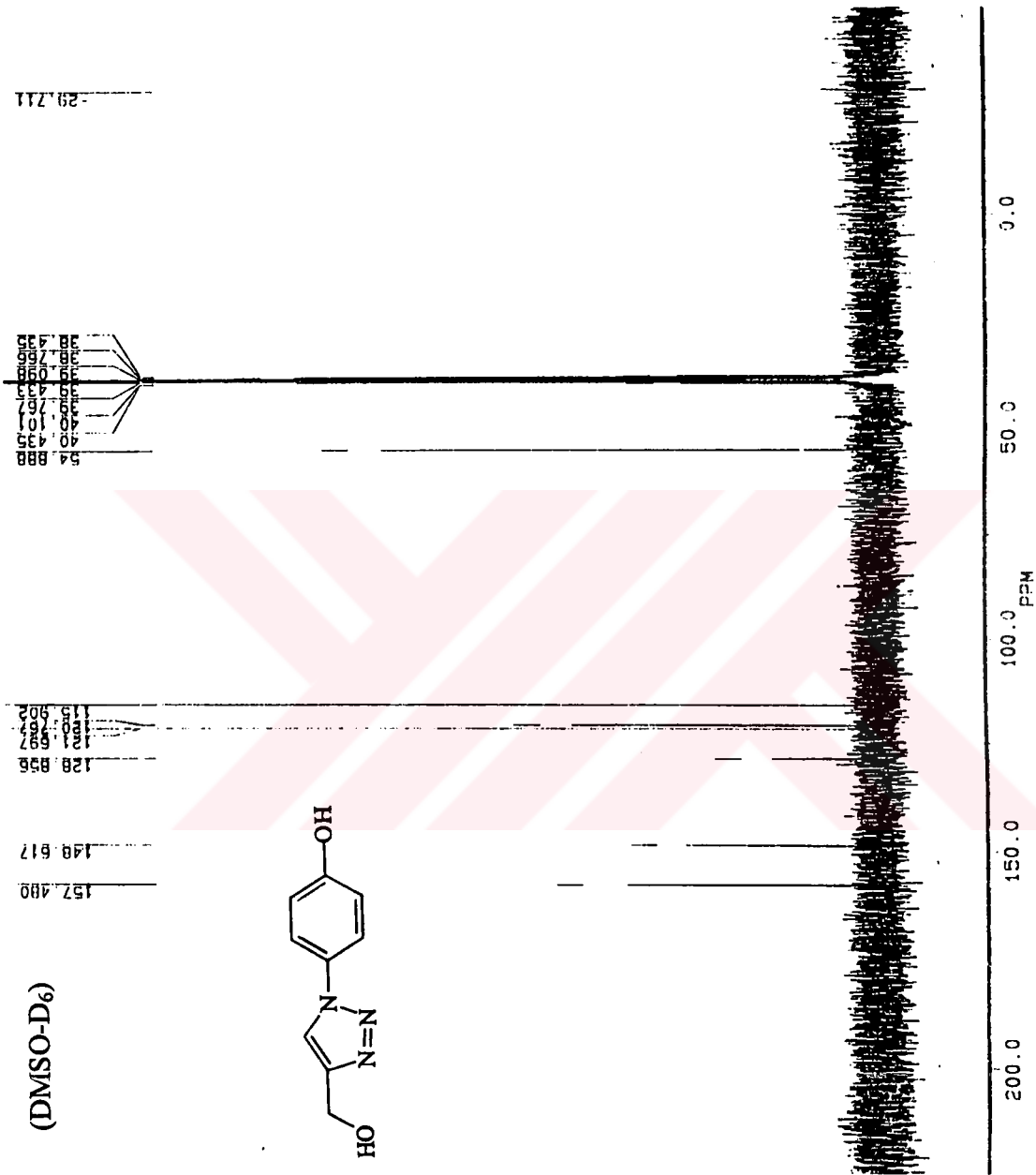
Şekil A.37.1 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



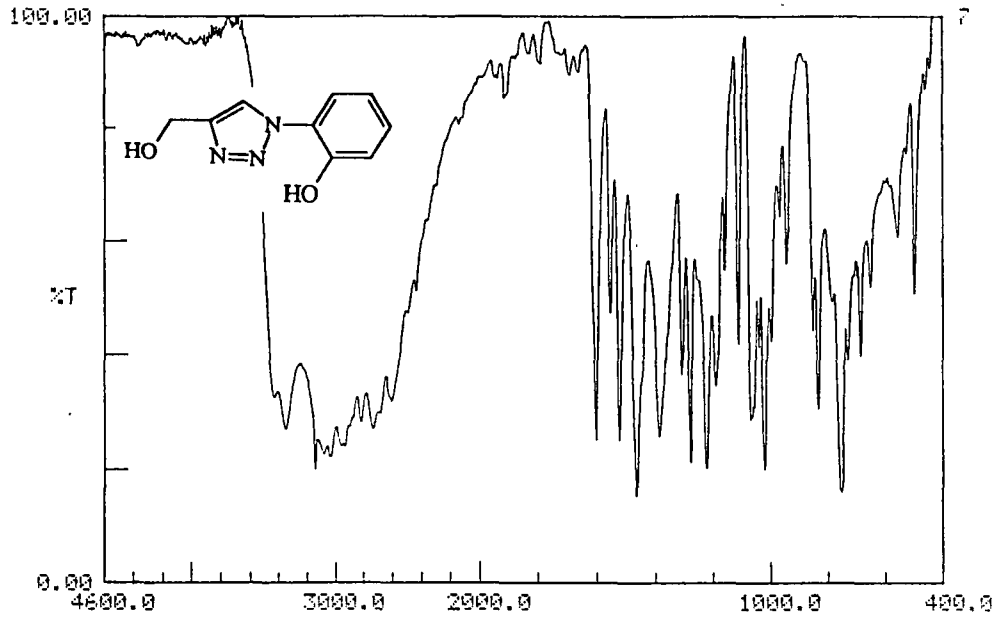
Şekil A.37.2 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



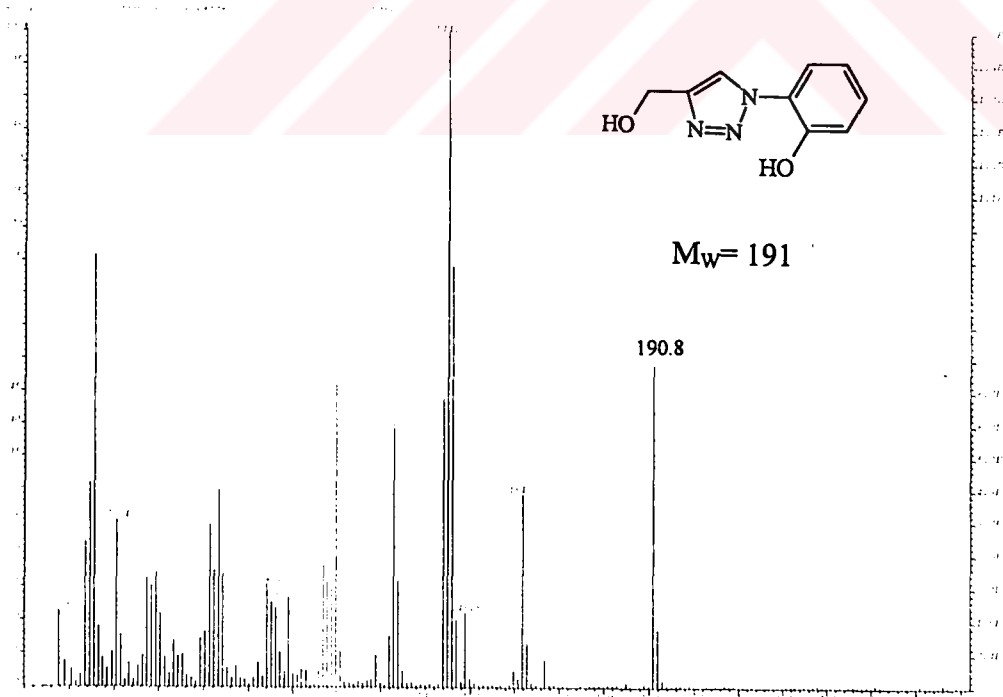
Şekil A.37.3 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin
1H-NMR Spektrumu



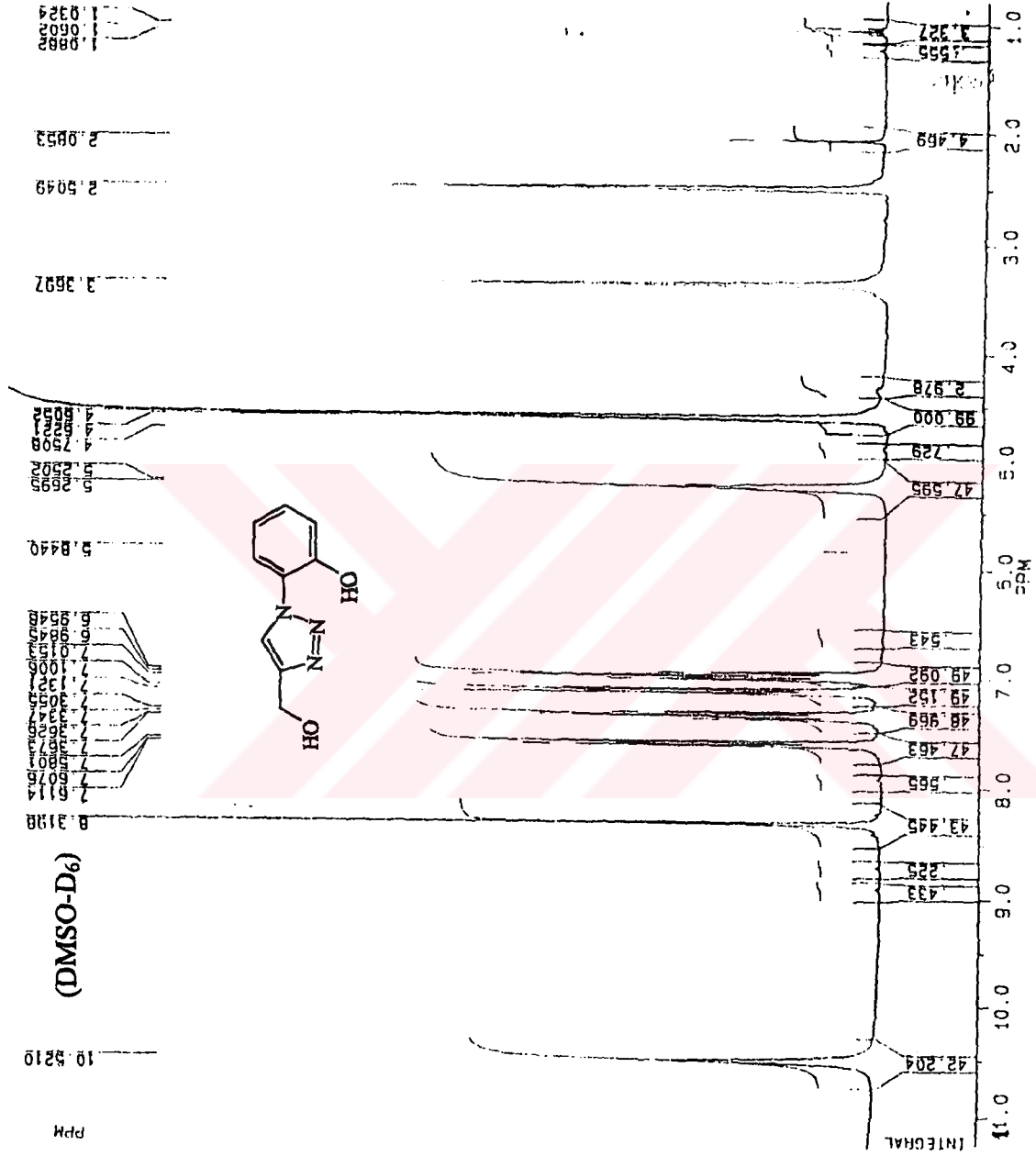
Şekil A.37.4 : 4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (126) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



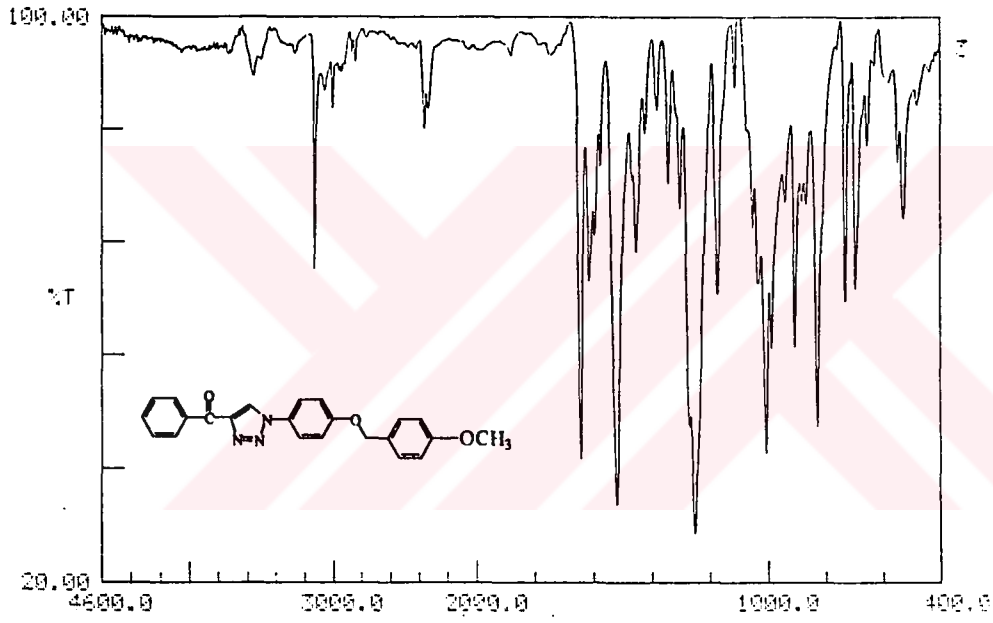
Şekil A.38.1 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



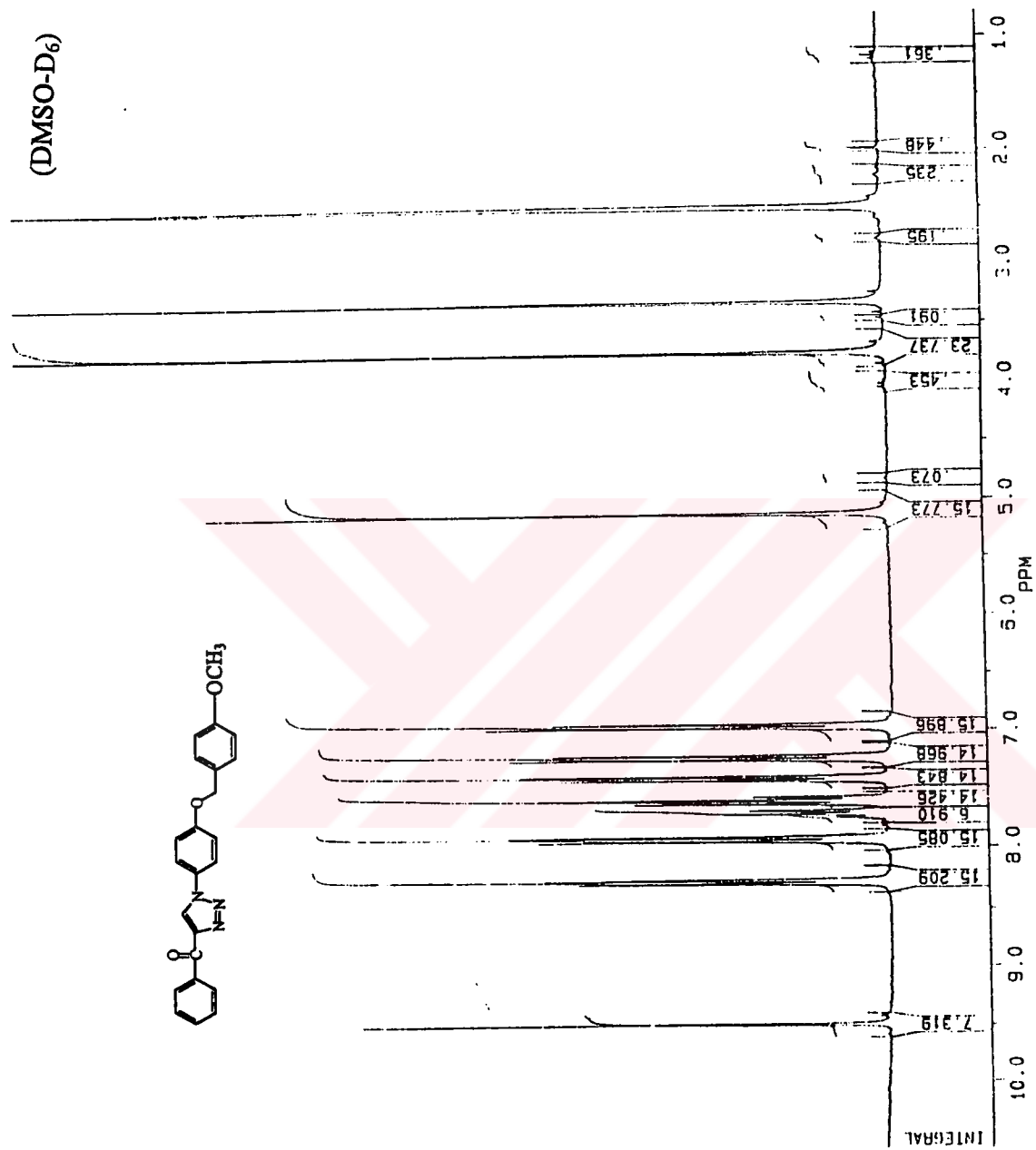
Şekil A.38.2 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



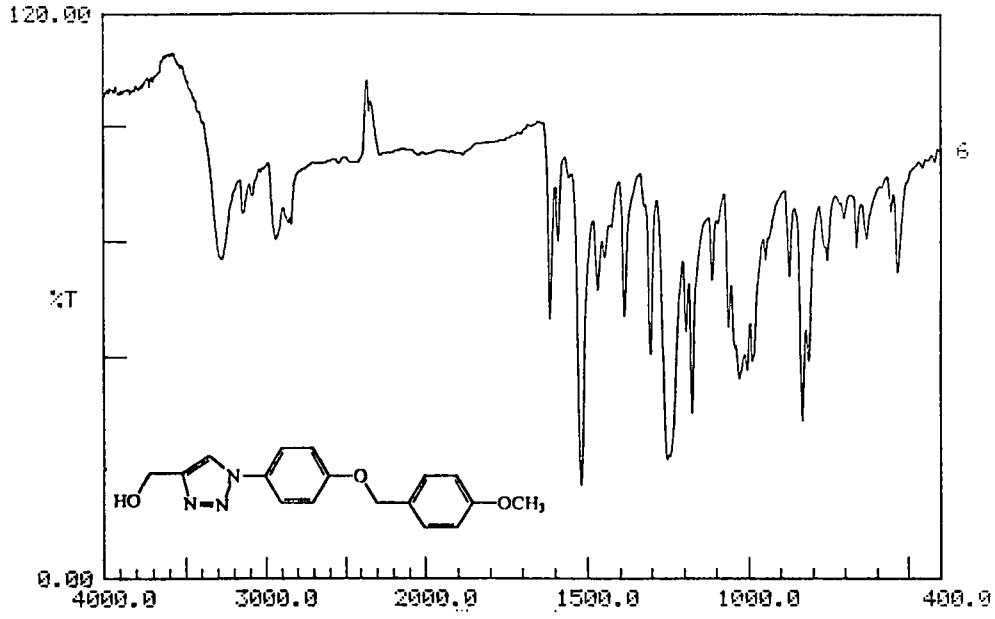
Şekil A.38.3 : 2-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenol (127) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



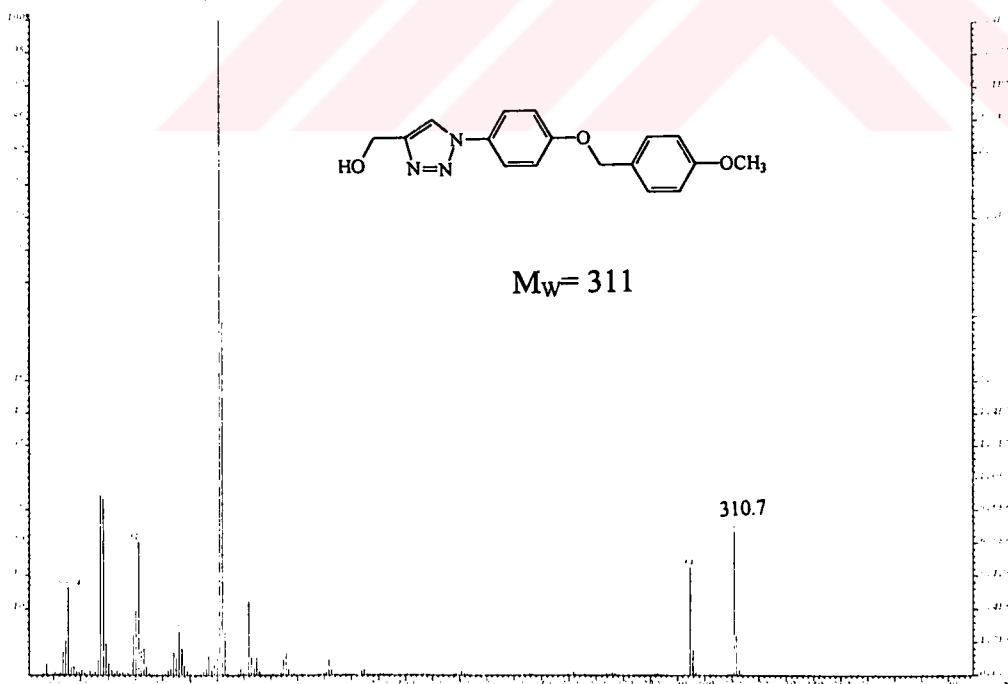
Şekil A.39.1 : (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (128) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



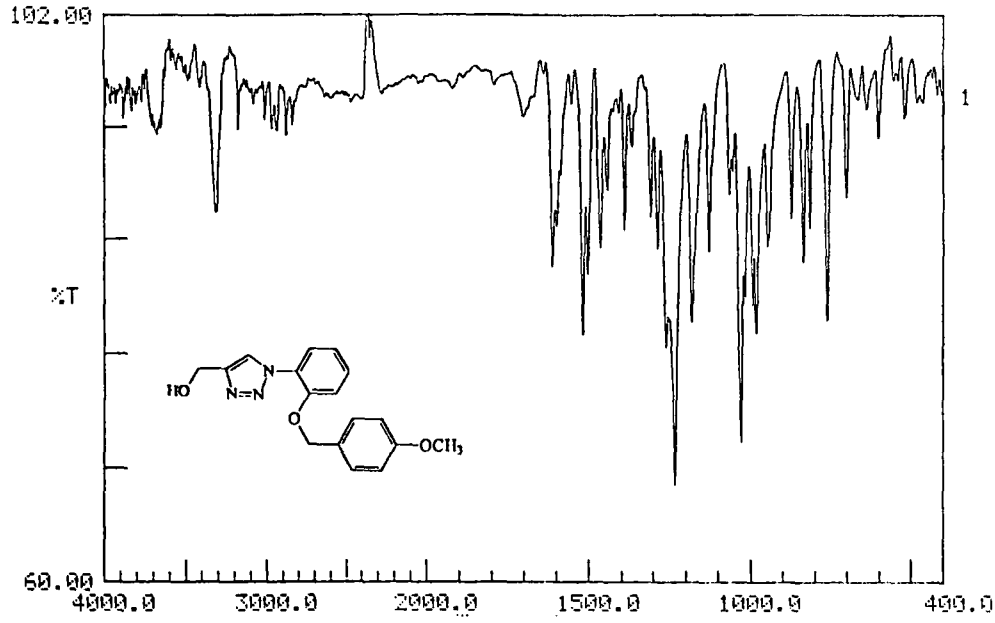
Şekil A.39.2 : (1-{4-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)(fenil) metanon (128) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



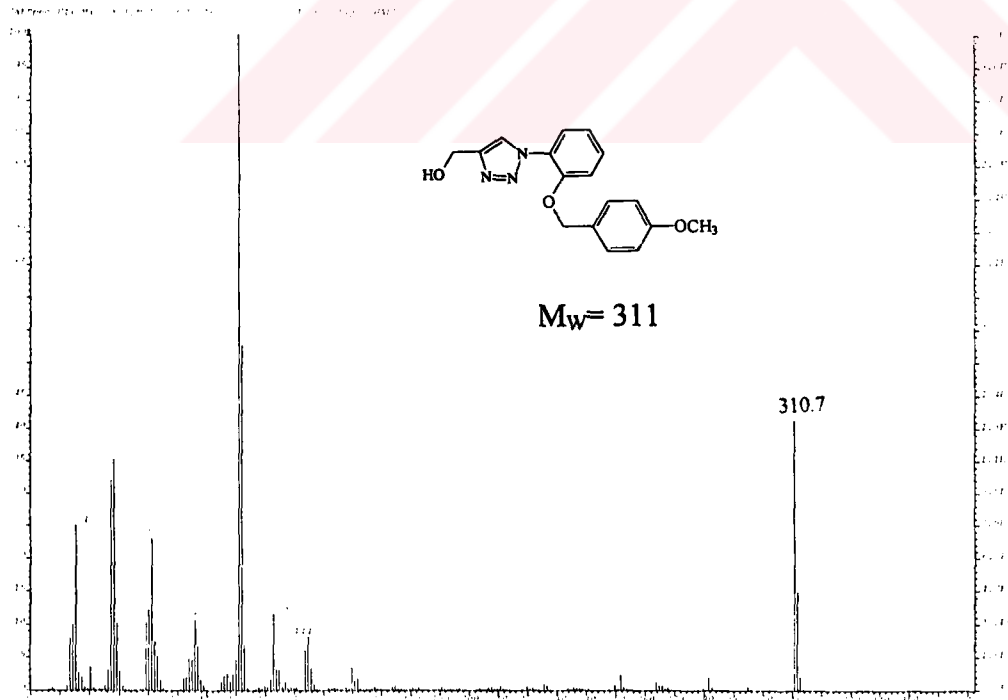
Şekil A.40.1 : { 1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



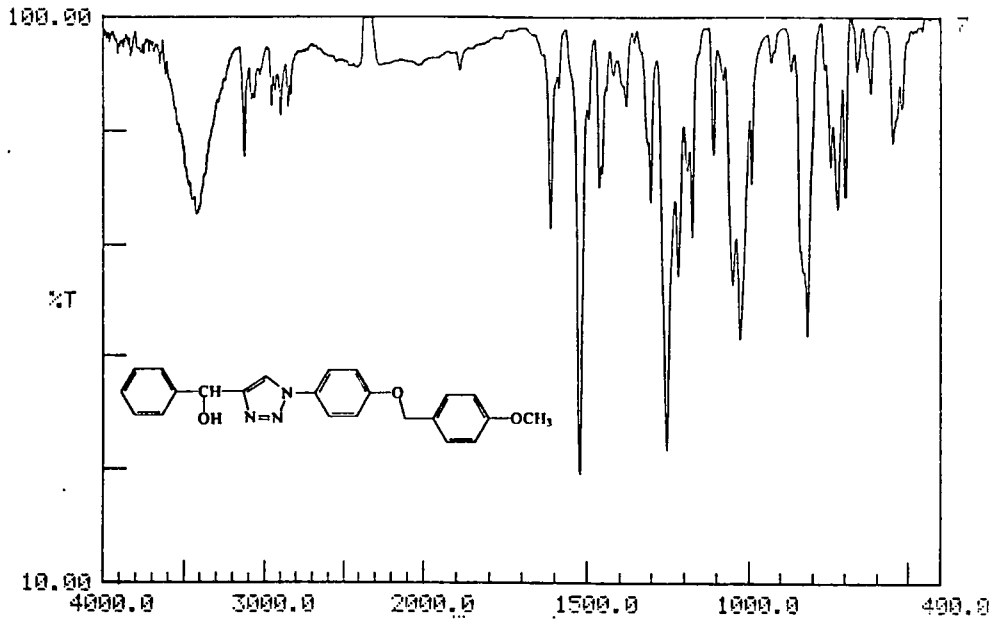
Şekil A.40.2 : { 1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol (129) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



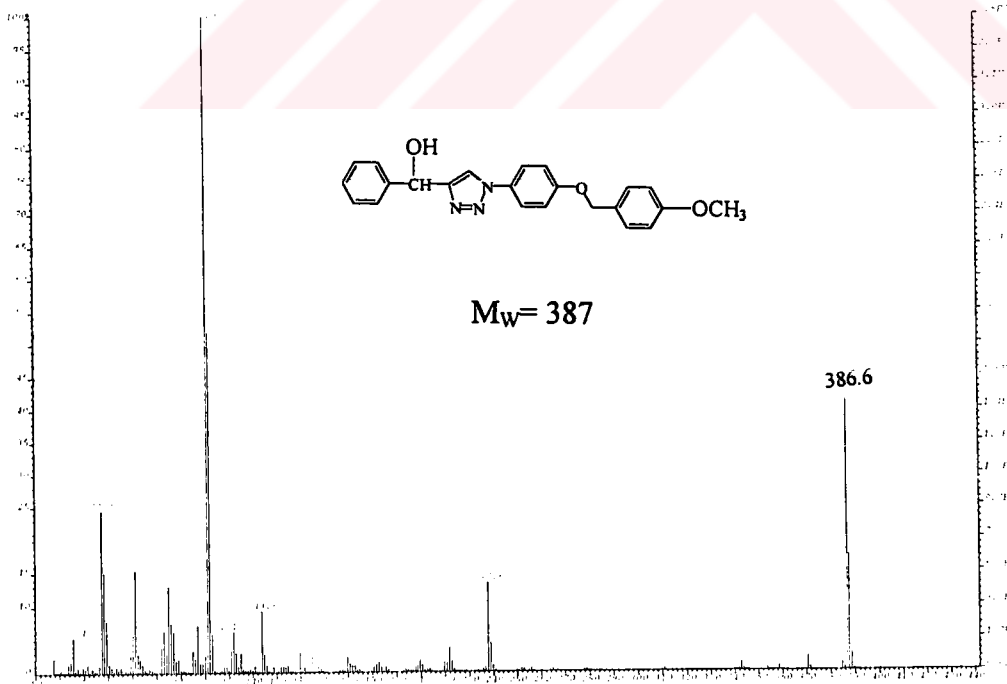
Şekil A.41.1 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol
(130) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Şekil A.41.2 : (1-{2-[(4-metoksibenzil)oksi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol
(130) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



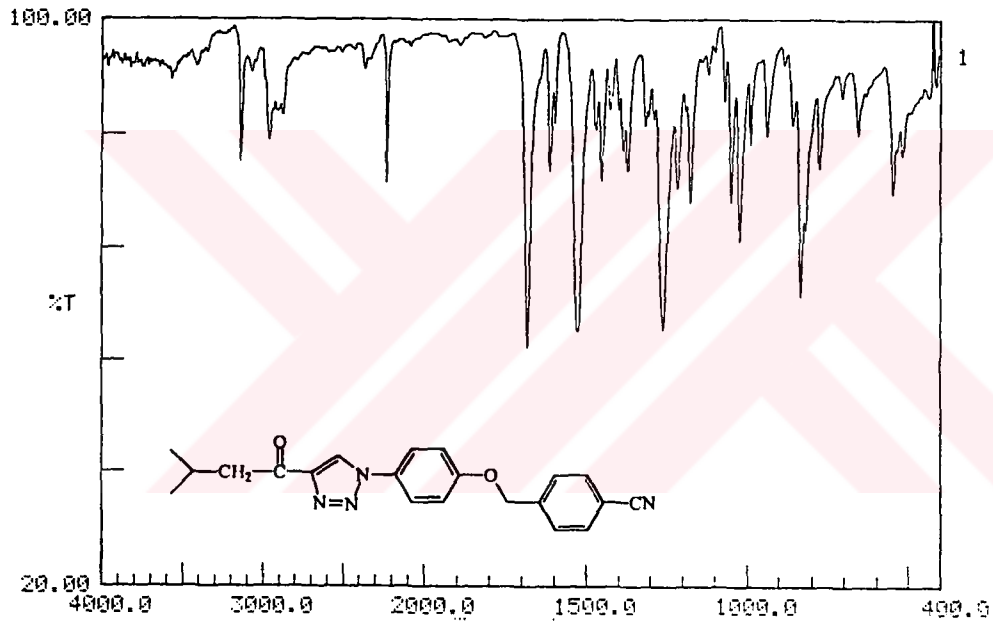
Şekil A.42.1 : {1-[4-([4-(metiloksi)fenil]metil)oksi]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



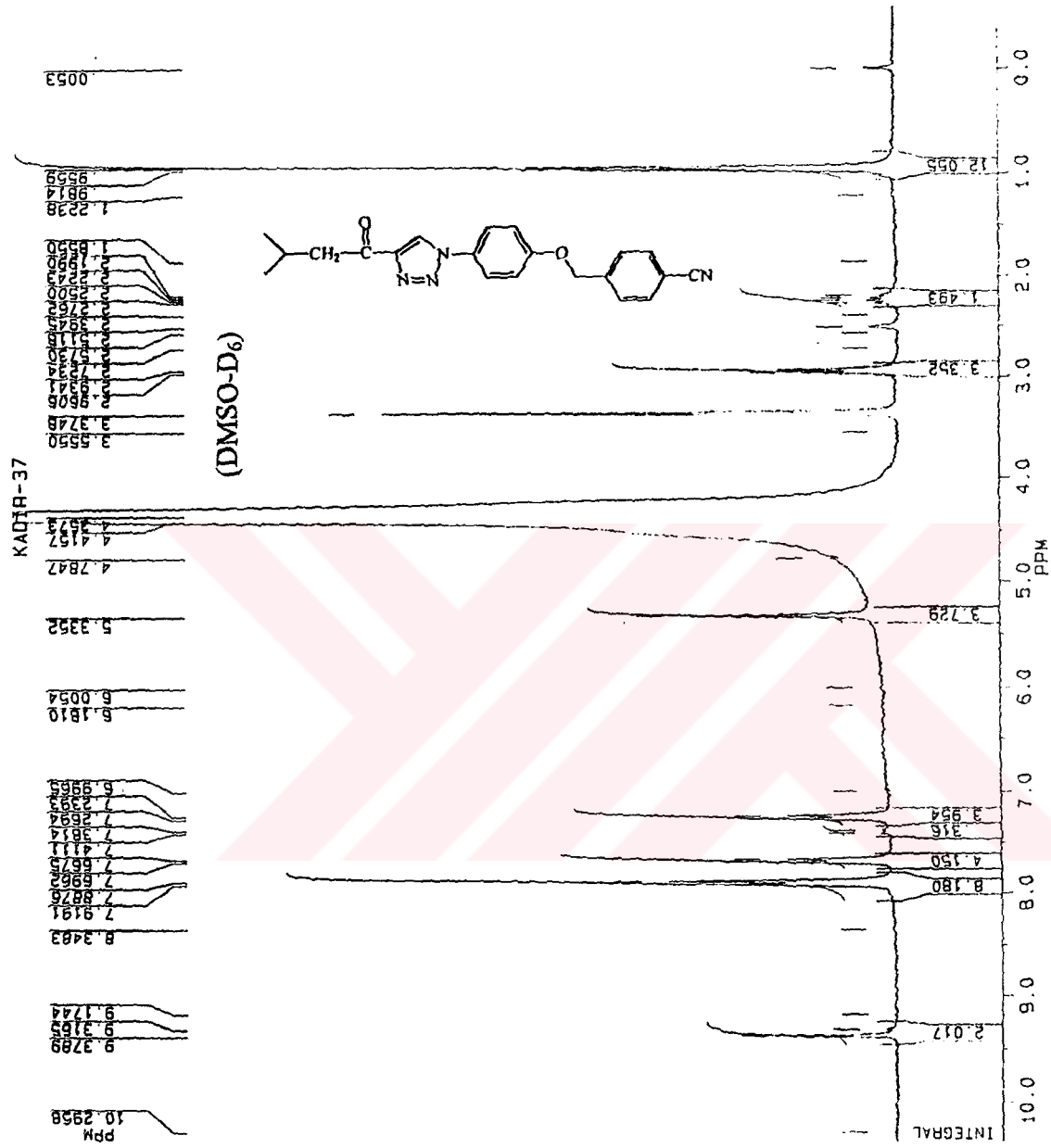
Şekil A.42.2 : {1-[4-([4-(metiloksi)fenil]metil)oksi]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}(fenil) metanol (131) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



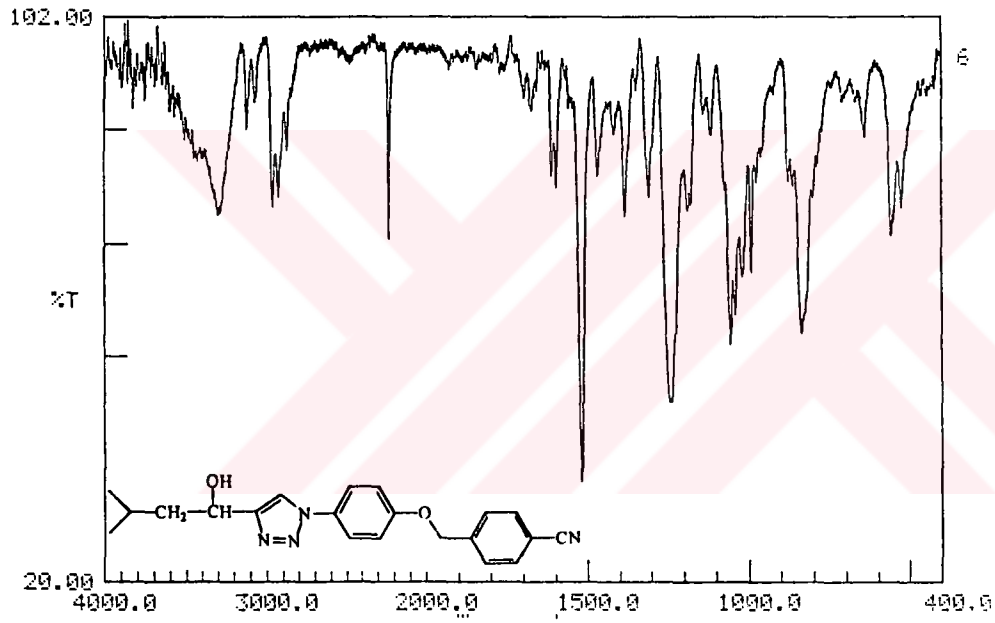
Şekil A.42.3 : { 1-[4-({[4-(metiloksi)fenil]metil}oksi)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}{fenil} metanol (131) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



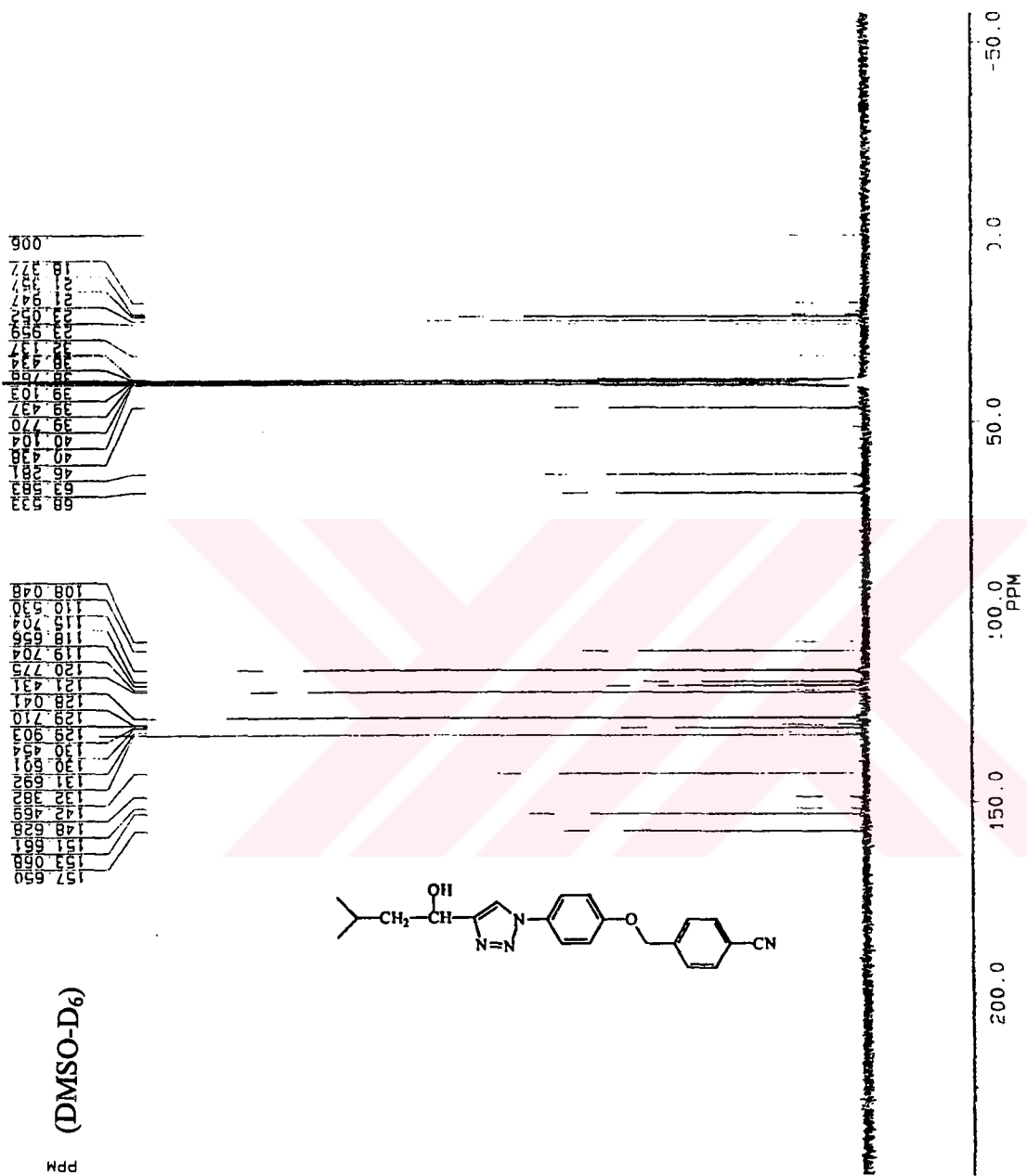
Şekil A.43.1 : 4-[(4-[(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1il]fenil}oksi)metil]
-1-benzen karbonitril (132) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



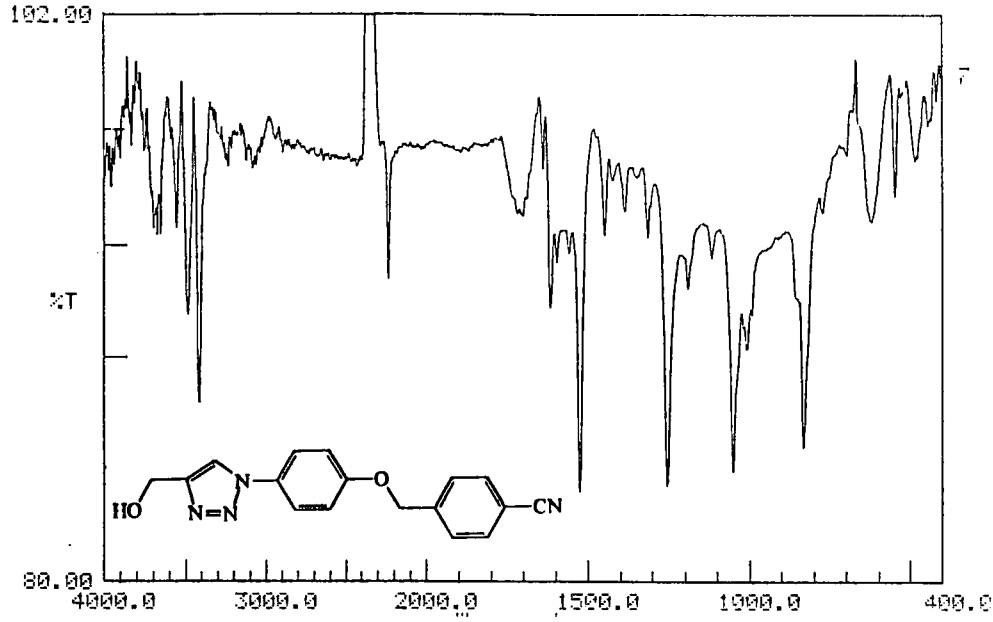
Şekil A.43.2 : 4-[(4-{4-(3-metilbutanoil)-1H-1,2,3-triazol-1il}fenil}oksi)metil]
-1-benzen karbonitril (132) Bileşiğinin H1-NMR Spektrumu



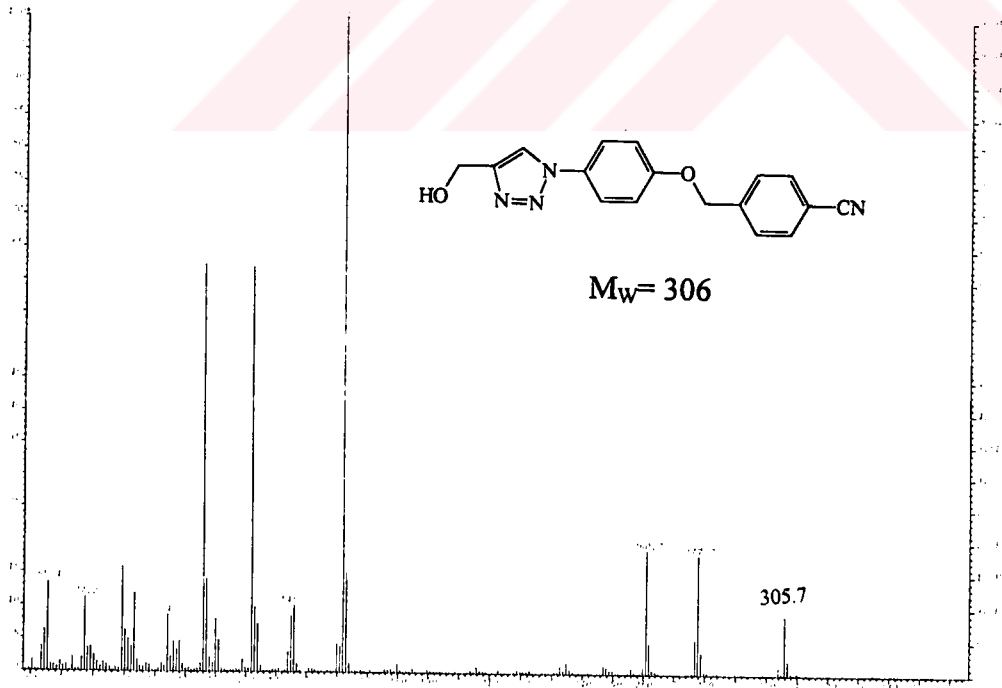
Şekil A.44.1 : 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1benzen karbonitril (133) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



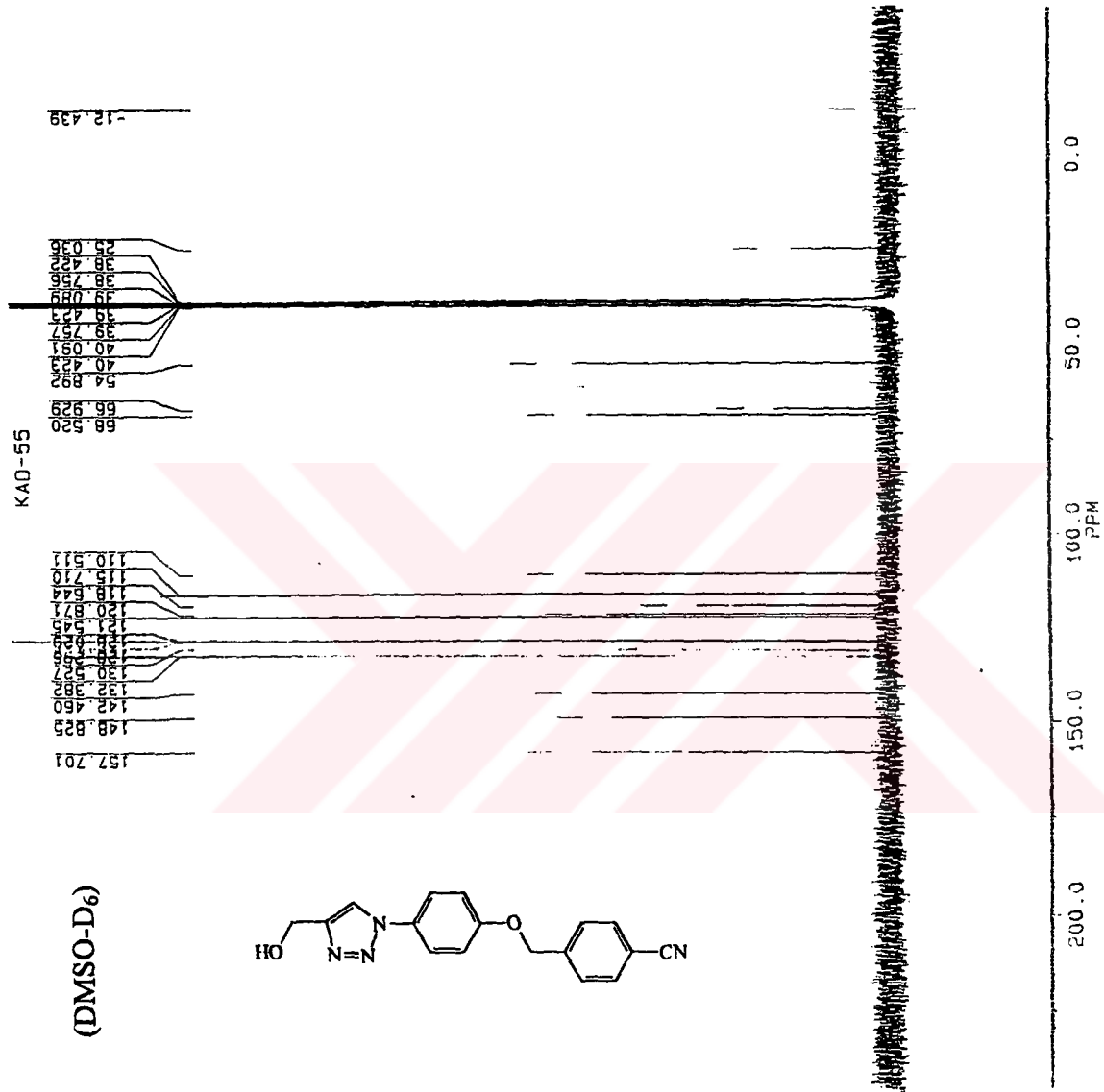
Şekil A.44.3 : 4-[(4-[4-(1-hidroksi-3metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi) metil]-1benzen karbonitril (133) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



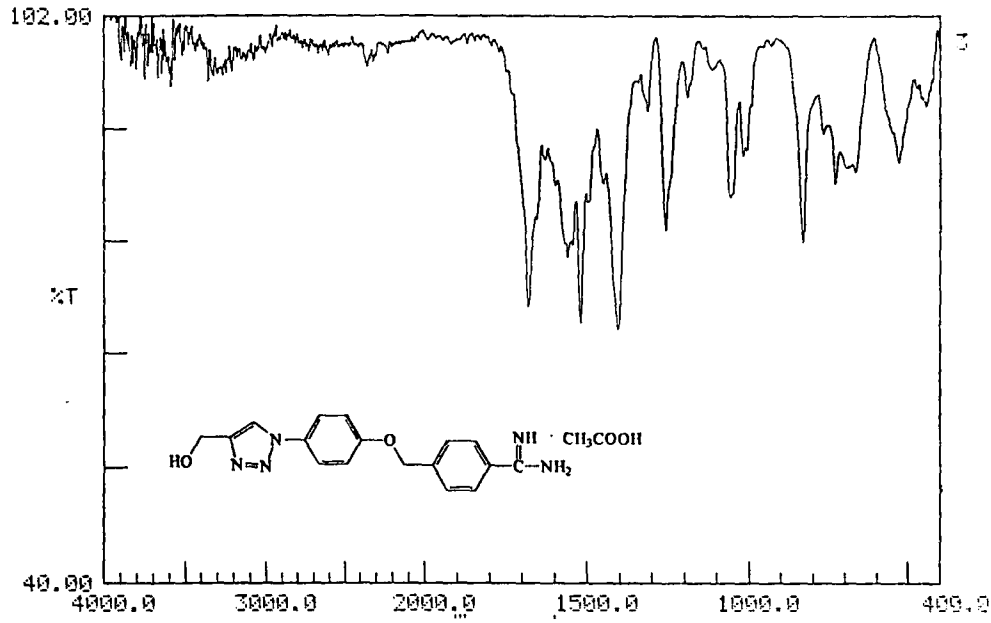
Şekil A.45.1 : 4-[(4-{4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1il}fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



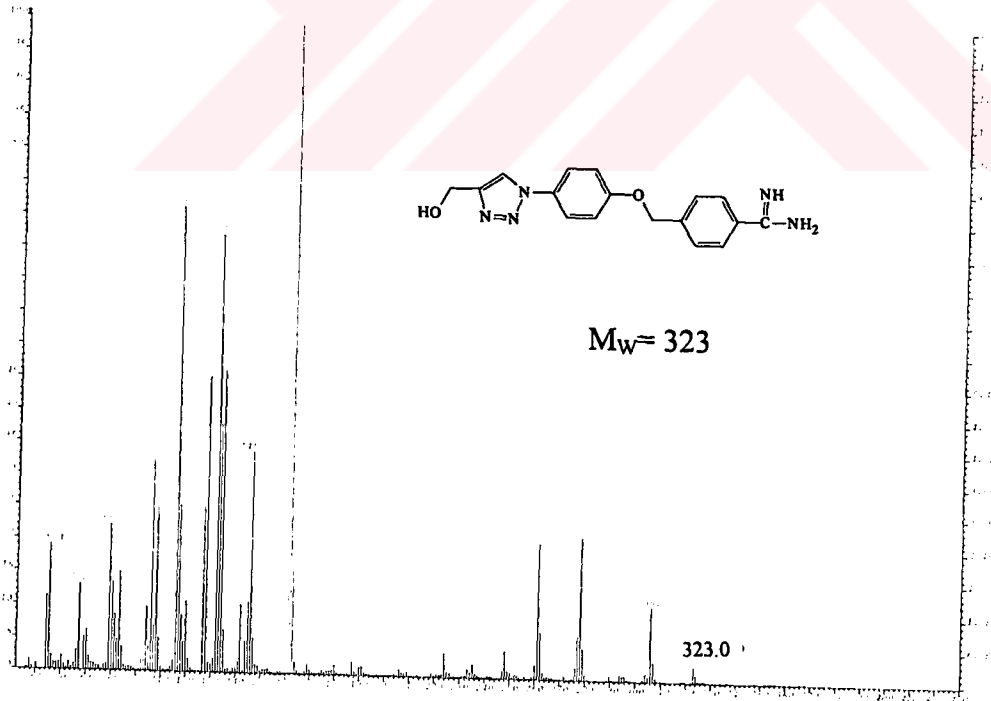
Şekil A.45.2 : 4-[(4-{4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1il}fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



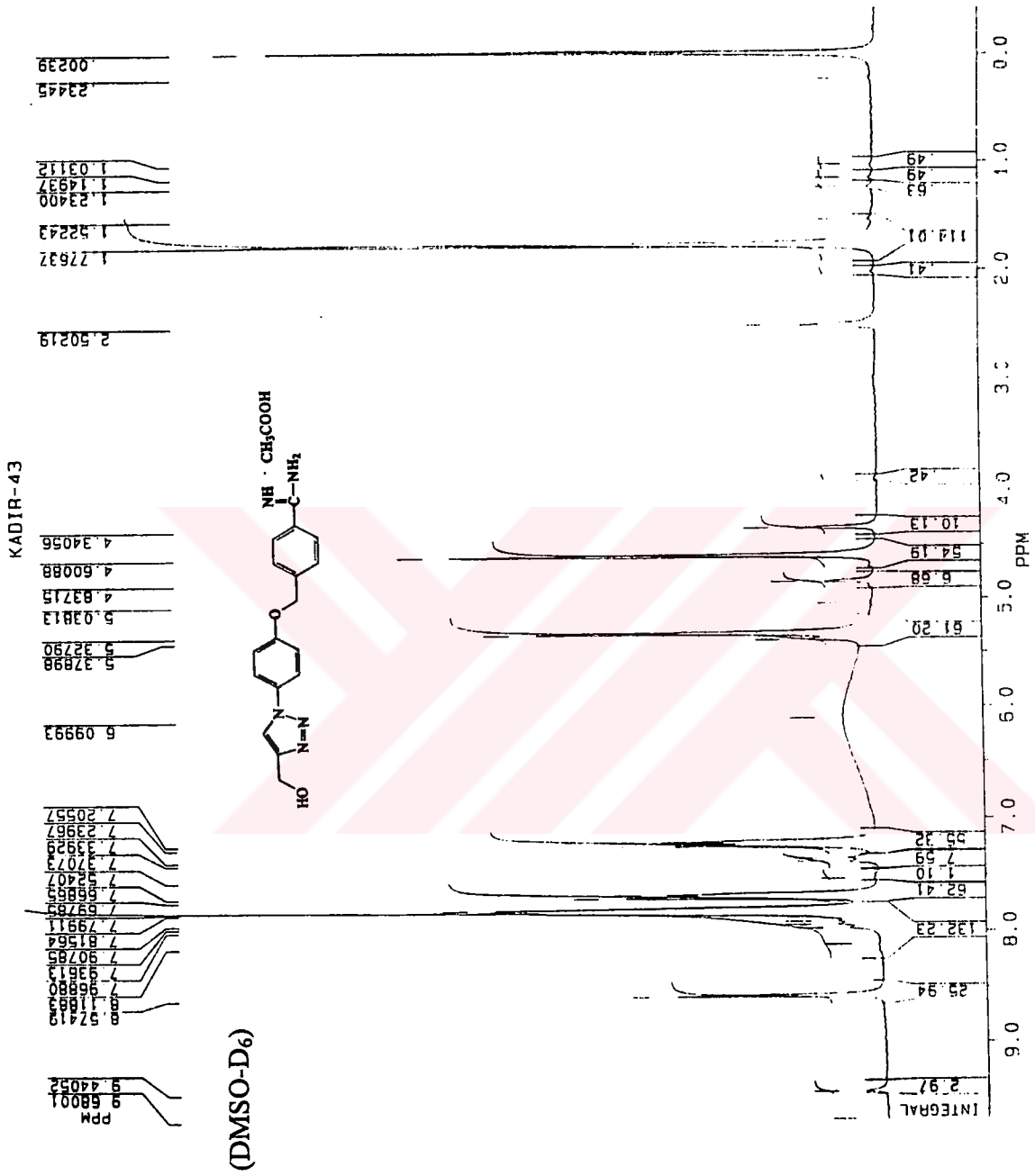
Şekil A.45.4 : 4-[(4-{4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1il}fenil}oksi)metil]-1-benzenkarbonitril (134) Bileşiğinin C13-NMR Spektrumu



Şekil A.46.1 : 4-[(4-{4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Şekil A.46.2 : 4-[(4-{4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin EI-MS Spektrumu



Şekil A.46.3 : 4-[(4-[4-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}oksi)metil]-1-benzenkarboksimidamid asetik asit tuzu (137) Bileşiğinin 1H-NMR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

4 Kasım 1972'de İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamlayarak 1989'da İ.T.Ü Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne girdi. 1993 yılında lisans eğitimini tamamladıktan sonra, İ.T.Ü'de 1 yıl Yüksek Lisans İngilizce hazırlık öğrenimi gördü. 1994 yılında İ.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimyagerlik Programı'nda yüksek lisans öğrenimine ve Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı. 1996 yaz döneminde Doktora çalışmalarına başladı. 1997 yılında 8 ay süreli olarak İngiltere'de University of East Anglia'da Prof. A. McKillop ile doktora konusuyla ilgili çalışmalar yaptı. 1999 Kasım ayında Araştırma Görevlisi olarak çalıştığı İ.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi'nden ayrılarak, kimya sanayiinde çalışmaya başladı.

