

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**POTANSİYEL ANTI-BİYOFİLM ÖZELLİKLİ
MOLEKÜLLERİN DİAZO REAKSİYONLARI İLE
SENTEZİ**

Yüksek Lisans Tezi

Funda CİVELEK

Çorum 2020

**POTANSİYEL ANTI-BİYOFİLM ÖZELLİKLİ MOLEKÜLLERİN
DİAZO REAKSİYONLARI İLE SENTEZİ**

Funda CİVELEK

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

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

Çorum 2020

Funda CİVELEK tarafından hazırlanan “Anti-Biyofilm Özellikli Maddelerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 06/08/2020 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hümevra MERT BALABAN

Doç. Dr. Gökçe MEREY GÜNDOĞDU

Doç. Dr. Abdullah AYDOĞAN

Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarihli ve sayılı kararı ile Funda CİVELEK’in Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

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

Funda CİVELEK

POTANSİYEL ANTI-BİYOFİLM ÖZELLİKLİ MOLEKÜLLERİN DIAZO REAKSİYONLARI İLE SENTEZİ

Funda CİVELEK

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2020

ÖZET

Biyofilm, bakterilerin canlı ve cansız yüzeylerde oluşturduğu polisakkarit matriks yapı olup bakteri hücrelerinin dış etmenlere karşı kendini korumasını, böylelikle çeşitli dezenfektanlara karşı direnç göstererek çoğalmaya devam etmesini sağlayan bir tabakadır. Hastane enfeksiyonları, vücutta bulunan yapay materyallerin enfeksiyonu, gıda güvenliğini tehdit eden pek çok enfeksiyonun sebebi olarak görülen biyofilm oluşumu bakteri hücrelerinde bulunan halkalı dimerik guanosin 3',5'-monofosfat (c-di-GMP) nükleotidi tarafından kontrol edilmektedir. c-di-GMP'nin en önemli özelliği farklı konformasyonlarda bulunarak farklı moleküllere farklı şekillerde bağlanabilmesidir. DNA ve RNA yapısı gibi içerdiği guanin bazı sayesinde c-di-GMP molekülü de G-kuadrupleks adı verilen dörtlü kafes yapısı oluşturabilir. Bu kafes yapı içerisinde de çeşitli küçük moleküller tutunarak c-di-GMP aktivitesini inhibe ederler. Çoklu aromatik halkalar içeren proflavin, akriflavin, akridin, antrasen gibi yapılar genellikle G-kuadrupleks yapının arasına girebilmekte ve böylelikle c-di-GMP tarafından kontrol edilen bakteriyel fonksiyonların durdurulması sağlanmaktadır. Benzer şekilde aromatik halka içeren bazı heterosiklik bileşiklerin de böyle bir özellik gösterme potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Organik kimyada heterosiklik bileşikler çok geniş bir ailedir ve büyük öneme sahiptirler. Literatür araştırmalarına göre doğada oluşan pek çok bileşiğin ve ilaç etken maddelerinin önemli bir kısmını heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Bu tür

bileşiklerin sentezi için çok farklı yöntemler bulunmaktadır. En etkili ve avantajlı yöntemlerden birisi diazo bileşiklerinin metal katalizörler varlığında karben transfer reaksiyonlarıdır. Kullanılan katalizör cinsi ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak konjuge karbonil bileşiklerinin substrat olarak kullanılması ile farklı heterosiklik bileşiklerin sentezi mümkün olmaktadır.

Bu tez çalışmasında farklı fonksiyonel gruplar içeren ve uygun konformasyonlara sahip α,β -konjuge amidlerin etil diazoasetat ile rodyum asetat ve bakır asetil asetonat katalizörler varlığında reaksiyonları incelenerek, reaksiyon ürünleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı sentezlenen amid bileşiğindeki farklı fonksiyonel gruplara ve farklı koşullara bağlı olarak hangi bileşiğin tercih edildiğini anlamak, oluşan ürünleri karakterize etmek ve daha önce literatürde yer almayan reaktivitesi yüksek bileşikler elde etmektir.

Anahtar Kelimeler: Anti-biyofilm, konjuge amid, diazo, karbenoid, metal katalizör

SYNTHESIS OF THE MOLECULES HAVING POTENTIAL ANTI-BIOFILM PROPERTY VIA DIAZO REACTIONS

Funda CIVELEK

HITIT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2020

ABSTRACT

Biofilm is a polysaccharide matrix structure formed by bacteria on biotic and abiotic surfaces, and it is a layer that allows the bacterial cell to protect itself against external factors, thereby continuing to reproduce itself by resisting various disinfectants. Hospital infections, infection of artificial materials found in the body, biofilm formation, which is seen as the cause of many infections threatening food safety, are controlled by the 3',5'-monophosphate (c-di-GMP) nucleotide in the bacterial cell. The most important feature of c-di-GMP is that it can be attached to different molecules in different ways by having different conformations. Thanks to its guanine base, such as DNA and RNA structure, the c-di-GMP molecule can also form a quad lattice structure called G-quadruplex. Various small molecules attach to this cage structure and inhibit c-di-GMP activity. Structures such as proflavin, acriflavin, acridine, and anthracene, which contain multiple aromatic rings, can usually enter the G-quadruplex structure, thereby stopping bacterial functions controlled by c-di-GMP. Similarly, some heterocyclic compounds containing aromatic rings are thought to have the potential to exhibit such a property.

In organic chemistry, heterocyclic compounds are a very large family and of great importance. According to the literature, a significant part of many compounds and drug active substances occurring in nature are heterocyclic compounds. There are many different methods for the synthesis of such compounds. One of the most

effective and advantageous methods is carben transfer reactions of diazo compounds in the presence of metal catalysts. Depending on the type of catalyst used and reaction conditions, the synthesis of different heterocyclic compounds is possible by using conjugated carbonyl compounds as the substrate.

In this thesis study, rhodium acetate or copper acetyl acetonate catalyzed reactions of ethyl diazoacetate with different α,β -conjugated amides having different functional groups and suitable conformations were examined and reaction products were evaluated. The aim of the study is to understand which compound is preferred depending on different functional groups and different conditions in the synthesized amide compound, to characterize the products formed and to obtain compounds with high reactivity, which were not previously included in the literature.

Keywords: Anti-biofilm, conjugated amide, diazo, carbenoid, metal catalyst

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Gökçe MEREY GÜNDOĞDU'ya, her konuda sağladığı yardım ve katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Hitit Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üye ve yardımcılarına, Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, NMR analizlerimi gerçekleştirmem için laboratuvarını kullanmama müsaade eden İTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, her konuda ve her zaman yanımda olan sevgili aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
KISALTMALAR	xviii
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM.....	3
2.1. Biyofilm Oluşumu	4
2.1.1. Biyofilm oluşum mekanizmaları	5
2.1.1.1. Yapışma.....	6
2.1.1.2. Mikrokoloni oluşumu	6
2.1.1.3. Biyofilm olgunlaşması	7
2.1.1.4. Ayrılma.....	7
2.1.2. Antibiyofilm özellikli heterosiklik bileşikler.....	8
2.1.2.1. Dihidrofuranlar	9
2.1.2.2. Laktonlar	11
2.1.2.3. Siklopropanlar	12
2.2. Heterosiklik Bileşikler.....	14
2.2.1. Diazo yapısı üzerinden heterosiklik bileşikler.....	14
2.2.1.1. Diazo yapısı.....	17

Sayfa

2.2.1.2. Karben oluşumu	19
2.2.1.3. Elektrosiklik halka kapanması	20
2.2.1.4. C-H Araya girme reaksiyonları	22
2.2.1.5. Siklopropanlaşma reaksiyonu	24
2.2.2. İlaç aktif bileşeni olarak heterosiklik yapılar.....	27
3. DENEYSEL KISIM.....	28
3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler	28
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	28
3.3. Konjuge Amid Bileşiklerin Sentezi.....	29
3.4. Metal Katalizör Varlığında Etildiazoasetat Reaksiyonları.....	29
3.4.1. Etildiazoasetat ve <i>N,N</i> -dietilsinnamamid (7) reaksiyonu	30
3.4.2. Etildiazoasetat ve (<i>E</i>)-3-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonu.....	31
3.4.3. Etildiazoasetat ve <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonu	31
3.4.4. Etildiazoasetat ve (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) reaksiyonu.....	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	33
4.1. Çıkış Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular	33
4.1.1. <i>N,N</i> -Dietilsinnamamid (7) sentez reaksiyonunun incelenmesi.....	34
4.1.2. (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentez reaksiyonunun incelenmesi.....	35
4.1.3. <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) sentez reaksiyonunun incelenmesi	37
4.1.4. (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) sentez reaksiyonunun incelenmesi ...	38
4.2. Etildiazoasetat ile Konjuge Amidlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi.....	40
4.2.1. Etildiazoasetat ve <i>N,N</i> -dietilsinnamamid (7) reaksiyonunun incelenmesi	41

Sayfa

4.2.3. Etildiazoasetat ve (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonunun incelenmesi.....	49
4.2.2. Etildiazoasetat ve <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonunun incelenmesi	55
4.2.4. Etildiazoasetat ve (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) reaksiyonunun incelenmesi	63
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Biyofilm oluşum aşamaları	5
Şekil 2.2. c-di-GMP molekülünün yapısı.....	8
Şekil 2.3. Biyolojik olarak aktif dihidrofuran türevleri.....	9
Şekil 2.4. Konjuge karbonil bileşiklerinin katalitik reaksiyonları	10
Şekil 2.5. Nitrokarbonil bileşikleri ile 2,3-dihidrofuran sentezi	10
Şekil 2.6. Baeyer-Villiger mekanizması	11
Şekil 2.7. 1,5-Elektrosiklik halka kapanması yoluyla γ -lakton oluşumu.....	12
Şekil 2.8. Siklopropilamin ve siklopropanol örnekleri	12
Şekil 2.9. Würtz reaksiyonu ile gerçekleştirilen siklopropan sentezi	13
Şekil 2.10. Perkin tarafından sentezlenen sübstitüe siklopropan	13
Şekil 2.11. Diazo bileşikleri üzerinden siklopropan sentezi	13
Şekil 2.12. Heterosiklik bileşik örnekleri.....	14
Şekil 2.13. Diazometanın açılması ile α -diazokarbonil bileşiklerinin sentezi	15
Şekil 2.14. Asetilenlerin diazo bileşikleri ile reaksiyonu.....	16
Şekil 2.15. Oksonyum ilid oluşumuyla siklopentenon sentezi	16
Şekil 2.16. CuI katalizörlüğünde substitüe furan sentezi.....	16
Şekil 2.17. Etil diazoasetat doğrusal yapısı için deneysel kanıtlar	17
Şekil 2.18. Diazo bileşiğinin yapısı	17
Şekil 2.19. Karben yapısı	18
Şekil 2.20. Singlet-Triplet karben yapıları.....	18
Şekil 2.21. Karbenler ve oluşturdukları yapılar	19
Şekil 2.22. Diazo yapısı ile karben oluşumu.....	20

Şekil	Sayfa
Şekil 2.23. Diazo bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar.....	20
Şekil 2.24. α -Alkoksimetilen keton ile etil diazoasetatın 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonu	21
Şekil 2.25. Metal katalizörlüğünde konjuge esterlerin reaksiyonu	22
Şekil 2.26. Diazokarbonil bileşiklerinden dioksol türevlerinin oluşumu.....	22
Şekil 2.27. Karben oluşumu ve C-H araya girme şematik gösterimi.....	23
Şekil 2.28. Molekülüçi C-H araya girme reaksiyon seçiciliği	23
Şekil 2.29. Farklı heteroatomlarla C-H araya girme reaksiyonu genel gösterimi.....	24
Şekil 2.30. Çift bağa bağlı grupların siklopropanlaşma mekanizması.....	25
Şekil 2.31. Paladyum (II) katalizörlüğünde siklopropanlaşma reaksiyonu.....	25
Şekil 2.32. İlid üzerinden siklopropanlaşma reaksiyon mekanizması	26
Şekil 3.1. Konjuge amid bileşiklerinin sentezi.....	29
Şekil 3.2. Etildiazoasetat ve <i>N,N</i> -dietilsinnamamid ve reaksiyonu	30
Şekil 3.3. (<i>E</i>)-3-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonu	31
Şekil 3.4. Etildiazoasetat ve <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonu.....	32
Şekil 3.5. Etildiazoasetat ve (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (10) ve reaksiyonu	32
Şekil 4.1. Konjuge amid bileşiklerinin konformasyonları	33
Şekil 4.2. <i>N,N</i> -Dietilsinnamamid (7) sentezi	34
Şekil 4.3. <i>N,N</i> -Dietilsinnamamid (7) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	34
Şekil 4.4. <i>N,N</i> -Dietilsinnamamid (7) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	35
Şekil 4.5. (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezi.....	35
Şekil 4.6. (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	36
Şekil 4.7. (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	36

Şekil	Sayfa
Şekil 4.8. <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) sentezi	37
Şekil 4.9. <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 4.10. <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 4.11. (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) sentezi.....	38
Şekil 4.12. (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 4.13. (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 4.14. Konjuge amid bileşiklerinden oluşabilecek ürünler	40
Şekil 4.15. 2-Êtoksi-2-oksoetil sinnamat oluşumu.....	42
Şekil 4.16. Diklorometanda Rh ₂ (OAc) ₄ ile gerçekleştirilen <i>N,N</i> -dietilsinnamamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	42
Şekil 4.17. Benzende Rh ₂ (OAc) ₄ ile gerçekleştirilen <i>N,N</i> -dietilsinnamamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı	42
Şekil 4.18. Benzende Cu(acac) ₂ ile gerçekleştirilen <i>N,N</i> -dietilsinnamamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı	43
Şekil 4.19. Alıkonma zamanı 11,85 dk'da gelen ürünün kütle spektrumu	43
Şekil 4.20. 2-Etoksi-2-oksoetil sinnamat ve beklenen lakton türevine ait kütle parçalanma modelleri	44
Şekil 4.21. 2-Etoksi-2-oksoetil sinnamatın ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 4.22. Benzen-Cu(acac) ₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün GC kromatogramı	46
Şekil 4.22. Benzen-Cu(acac) ₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün kütle spektrumu .	47
Şekil 4.23. Benzen-Cu(acac) ₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 4.23. Benzen-Cu(acac) ₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün ¹ H-NMR spektrumu (0-5 ppm arası)	48
Şekil 4.24. Diklorometanda Rh ₂ (OAc) ₄ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna aitham karışımın GC kromatogramı.....	49

Şekil	Sayfa
Şekil 4.25. Benzende $Rh_2(OAc)_4$ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı ...	50
Şekil 4.24. Benzende $Cu(acac)_2$ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı ...	50
Şekil 4.25. Alıkonma zamanı 13,25 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	51
Şekil 4.26. Alıkonma zamanı 17,20 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	52
Şekil 4.27. Alıkonma zamanı 16,17 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	52
Şekil 4.28. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonun GC kromatogramı	53
Şekil 4.29. Alıkonma zamanı 17,53 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	54
Şekil 4.30. Alıkonma zamanı 17,53 dk olan bileşiği içeren fraksiyonun 1H -NMR spektrumu	54
Şekil 4.31. Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ ile <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı	55
Şekil 4.32. Benzende $Rh_2(OAc)_4$ ile <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı	56
Şekil 4.33. Benzende $Cu(acac)_2$ ile gerçekleştirilen <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	56
Şekil 4.34. Alıkonma zamanı 13,44 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	57
Şekil 4.35. Alıkonma zamanı 16,24 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı	58
Şekil 4.36. Alıkonma zamanı 16,24 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	58
Şekil 4.37. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı	59
Şekil 4.38. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	59
Şekil 4.39. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan bileşiğin 1H -NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.40. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı	61
Şekil 4.41. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	61

Şekil	Sayfa
Şekil 4.42. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan bileşiğin ¹ H-NMRspektrumu.....	62
Şekil 4.43. Alıkonma zamanı 14,50 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	63
Şekil 4.44. Diklorometanda Rh ₂ (OAc) ₄ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	65
Şekil 4.45. Benzende Rh ₂ (OAc) ₄ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	66
Şekil 4.46. Benzende Cu(acac) ₂ ile gerçekleştirilen (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	66
Şekil 4.47. Alıkonma zamanı 15,72 dk olan ürünün kütle spektrumu.....	67
Şekil 4.48. Alıkonma zamanı 11,90 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı	68
Şekil 4.49. Alıkonma zamanı 11,90 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	69
Şekil 4.50. Alıkonma zamanı 11,90 dk olan bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.51. Alıkonma zamanı 14,76 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	70
Şekil 4.52. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiği içeren fraksiyonun GC kromatogramı	71
Şekil 4.53. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiğin kütle spektrumu	72
Şekil 4.54. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	72

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Woodward-Hoffmann kurallarına göre elektrosiklik reaksiyonların stereokimyası.....	21
Çizelge 4.1. Sentezlenen konjuge amid bileşikleri ve sentez verimleri.....	33
Çizelge 4.2. 2-Etoksi-2-oksoetil sinnamat verimi.....	41



KISALTMALAR

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

Kısaltmalar

EDA	Etil diazoasetat
$Rh_2(OAc)_4$	Dirodyum tetraasetat
$Cu(acac)_2$	Bakır (II) asetilasetonat
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
GC	Gaz Kromatografisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi–Kütle Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared
1H -NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C -NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
QS	Quorum Sensing
KTLM	Konfokal Tarama Lazer Mikroskobu

1. GİRİŞ

Tek başlarına planktonik olarak yaşadığı bilinen bakterilerin, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde planktonik form yerine topluluk olarak bir yüzeye tutunarak yaşadıkları anlaşılmıştır. Abiyotik (cansız) veya biyotik (canlı) bir yüzeye tutunan bakteriler, ürettikleri polimerik bir madde matrisine gömülü, sesil (uzantısız) kompleks bir topluluk şeklinde bulunmaktadır. Mikrobik olarak oluşturdukları bu polimerik yapıya 'biyofilm' denmektedir. Biyofilm yapısının kompleks olması nedeniyle bakteriler, farklı koşullara rahatlıkla uyum sağlayabilir ve dış etkenlere karşı direnç gösterebilirler. Bu polimikrobiyal topluluk, fiziksel olarak planktonik mikroorganizmalardan farklı, değiştirilmiş fenotipe sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar insan enfeksiyonlarının %60'tan fazlasının biyofilm ile ilgili olduğunu belirtirken, Ulusal Sağlık Enstitüsü'ne (USE) göre, tüm mikrobiyal enfeksiyonların yaklaşık %65'i ve tüm kronik enfeksiyonların %80'i biyofilmlerle ilişkilidir.

Bir biyofilimde büyüyen mikroorganizmalar, konakçının bağışıklık sistemine ve antimikrobiyal ajanlara karşı oldukça dirençli olduğundan, biyofilm oluşumunun önlenmesi veya kontrolü için etkili yöntemler kullanılması gerekmektedir. Planktonik yapıdaki bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç göstermekte olup bu direnci sağlayan yapı oluşturdukları biyofilm tabakasıdır. Bu nedenle bu tabaka, enfeksiyon durumunda tedaviyi zorlaştırmaktadır. Biyofilm oluşumu ve kalıcılığı, biyofilm özelliklerinin daha iyi anlaşılması nedeniyle yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlayacak karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Biyofilm tabakasının oluşumu ve antibiyotiklere karşı direnci, pek çok farklı mekanizmanın eş zamanlı etki ederek ortaya çıkardığı multifaktoriyel bir olgudur.

Hastane enfeksiyonları, vücutta bulunan yapay materyallerin enfeksiyonu, gıda güvenliğini tehdit eden pek çok enfeksiyonun sebebi olarak görülen biyofilm oluşumu, bakteri hücrelerinde bulunan halkalı dimerik guanosisin 3',5'-monofosfat (c-di-GMP) nükleotidi tarafından kontrol edilmektedir. c-di-GMP'nin en önemli özelliği farklı konformasyonlarda bulunarak farklı moleküllere farklı şekillerde bağlanabilmesidir. DNA ve RNA yapısı gibi içerdiği guanin bazı sayesinde c-di-

GMP molekülü de G-kuadrupteks adı verilen dörtlü kafes yapısı oluşturabilir. Bu kafes yapı içerisinde de çeşitli küçük moleküller tutunarak c-di-GMP aktivitesini inhibe ederler.

Çoklu aromatik halkalar içeren proflavin, akriflavin, akridin, antrasen gibi yapılar genellikle G-kuadrupteks yapının arasına girebilmekte ve böylelikle c-di-GMP tarafından kontrol edilen bakteriyel fonksiyonların durdurulması sağlanmaktadır. Sonuç olarak bu seçiciliği sağlayacak moleküllerin keşfedilmesi için pek çok deneme yapılması gerekmektedir. Literatür verilerinin ışığında hedefli olarak gerçekleştirilecek çalışmalarla uygun yapıların bulunması söz konusu olabilecektir.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen çalışma, öncelikle farklı fonksiyonel gruplara sahip heterosiklik bileşiklerin sentezi üzerinedir. Akridin türevlerinin etki mekanizması benzeri bir mekanizma ile etki edecek yapıların sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel özellik gösterme potansiyeli taşımalarının yanısıra her biri daha önce literatürde yer almayan türevler olup bu türevlerin sentezine yönelik etki mekanizmaları da irdelenmiştir.

2. TEORİK KISIM

Hastane enfeksiyonlarının pek çoğundan sorumlu olduğu bilinen biyofilm tabakası, biyotik (canlı) veya abiyotik (cansız) bir yüzeye tersinmez şekilde tutunan ekzopolimerik yapılar, proteinler, polisakkaritler ve nükleik asitlerden (DNA ve RNA) oluşan ekstraselüler bir matris tarafından korunan çok hücreli topluluklar olarak tanımlanabilmektedir. Bu yapı opak, kaygan, yapışkan, jelsi, pürüzsüz nitelikte olup “hücre dışı polimerik yapı”, “ekzopolisakkarit (EPS)” ya da “ekzopolimer” gibi farklı isimlerle de anılmaktadır (Carpentier ve ark., 1993; O'Toole ve ark., 2000; Kaya,2012). Hücre dışı matrisin birleşimi organizmalar arasında farklılık gösterebilir, ancak yapısında DNA ve RNA (%1'den az), polisakkaritler (%1-2), su (%97'den fazla), proteinler (%1-2'den az, enzimler dahil) ve nükleik asitler (%1'den az) yaygın olarak bulunur (Lu ve Collins, 2007).

Bakteriler zorlu çevre koşullarına toleransını arttırmak için, besinsizlikten, kuraklıktan, antimikrobiyal ajanlardan ve dezenfektanlardan korunmak için biyofilm tabakası oluştururlar (Jefferson, 2004; Rabin ve ark., 2015). Bu şekilde dış etkenlere; örneğin oksijen radikallerine, dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı tek hücreli yapılardan daha dirençli hale gelirler (Jefferson, 2004). Ayrıca, biyofilm bakteriyel motiliteyi (hareketi) geciktirir ve bakteri yoğunluğunu konjügasyon prosesi ile bakteri toplulukları arasında plazmid değişimi için uygun bir ortam sağlayarak artırır. Bu plazmidlerin bazıları antibiyotik direncini kodlar (Hausner ve Wuertz, 1999; Rabin ve ark., 2015). Aynı zamanda farklı çevresel streslerin üstesinden gelmelerini sağlar (Chadha, 2014).

Biyofilmler, katı-sıvı ve ayrıca sıvı-gaz arayüzeyinde çeşitli malzemelere bağlanan etkileşimli mikrobiyal toplulukların karmaşık bir bileşimidir (Davey ve O'Toole, 2000; Branda ve ark., 2005). Dikkat çekici bir şekilde, biyofilmler, süspansiyon muadillerine kıyasla çözücülere ve toksinlere karşı gelişmiş dirence sahip olabilirler (O'Toole ve ark., 2000; Hall-Stoodley ve ark., 2004; Anderson ve O'Toole, 2008). Bu durum, mikrobiyal biyofilmler oluşturan patojenik mikroorganizmalar,

antimikrobiyal ajanlara karşı gelişmiş direnç gösterdiğinde, kronik enfeksiyonlara ve kalıcı hastalığa neden olduğu gözlenir (Costerton ve ark., 1999; O'Toole ve ark., 2000; Hall-Stoodley ve ark., 2005; Fux ve ark., 2005; Brady ve ark., 2008; Bryers, 2008; Spormann, 2008).

Biyofilmler, yaygın olarak buldukları doğal ortamlarının yanı sıra, bir immobilizasyon yöntemi olarak biyoteknolojik olarak da uygulama alanı bulmuşlardır. Günümüzde endüstriyel bir uygulama olarak bakterilerin doğal immobilizasyonu, atık su arıtımı, gazın kükürtsüzleştirilmesi ve gıda üretimi için tarımsal olarak türetilmiş malzemelerin asetik asit, etanol, bütanol gibi alkollere ve organik asitlere dönüştürülmesi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Crueger ve Crueger, 1990; Demirci ve ark., 1997; Ho ve ark., 1997; Qureshi ve ark., 2004.2005; El-Mansi ve Ward, 2007; Wang ve Chen, 2009). Biyofilm oluşumu, sıvı taşıma sistemlerinde mekanik tıkanmaya, ısı transferinin iç direncine ve metal yüzeylerde korozyona neden olabilir (Sandu ve ark., 1991; Bryers, 1987).

Biyofilm yapıları aynı zamanda insan vücudunda; özellikle kateterler, kalp kapakçıkları, kalp pilleri, kontakt lensler, protezler, rahim içi araçlar, böbrek taşı ve akciğer dokusu gibi canlı ve cansız birçok yüzeyde bulunabilir. Nazokomiyal (hastane) enfeksiyonların yaklaşık %65'inin mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm tabakalarından kaynaklandığı bilinmektedir (Doğanlı, 2005).

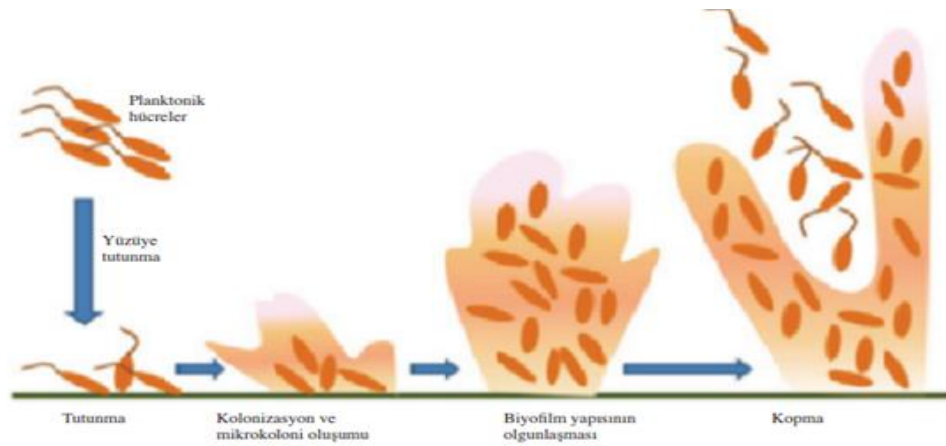
2.1. Biyofilm Oluşumu

Biyofilm oluşumu, mikrobiyal toplulukların yapısında ve bileşiminde sürekli değişiklikler içeren dinamik bir süreçtir (Jefferson, 2004). Bir biyofilmdeki bakteriler, Quorum Sensing (QS) çekirdek algılama olarak bilinen, kimyasal iletişimi kullanarak varlıklarını birbirlerine iletebilen ve bakterilerin hücre yoğunluğuna tepki olarak kolektif davranışları düzenledikleri bir mekanizmadır (Lyon ve Muir, 2003; West ve ark., 2012). Biyofilm hücreleri tarafından salgılanan küçük moleküllere karşılık gelen QS moleküllerini (veya otomatik indüktör sinyalleri) içeren hücreler arası sinyalleşme yoluyla kendi aralarında etkileşime giren hücrelerin bağlanması ve

ayrılması yoluyla oluşur (O'Toole ve ark., 2000; Parsek ve Greenberg, 2005). Bu QS faktörleri, biyofilm oluşumunun başlangıcından itibaren bakteriler tarafından yapısal olarak salınır ve kritik bir konsantrasyona ulaştığında, EPS'nin motilitesini (hareketini), virülansını ve üretimini düzenleyen belirli genlerin ekspresyonunu indükler ve biyofilm oluşumuna yönelik ardışık işlemleri başlatmış olur (Lynch ve ark., 2002; Jefferson, 2004; Rutherford ve Bassler, 2012). Bir algılama sisteminin mikrobiyal hücrelerin katı bir yüzeye etkileşmesinden hemen sonra QS sinyalini tetiklediği ve biyofilm oluşumu için gerekli olan erken gen ekspresyonuna yol açtığına dair kanıtlar vardır (Kuchma ve O'Toole, 2000; Jefferson, 2004; O'Toole ve ark., 2000).

2.1.1. Biyofilm oluşum mekanizmaları

Biyofilm oluşum mekanizması, bakteriler arası QS iletişimi sağlandıktan sonra ilk olarak bağlanma, mikrokoloni oluşumu, olgunlaşma ve ardından kopma aşamalarından oluşur (Şekil 2.1) (Davey ve O'Toole, 2000). Planktonik durumdan uzantsız duruma bakteriyel geçiş, çevresel sinyaller tarafından tetiklenir. Genellikle doğal ekosistemlerde mevcut besin miktarı düşüktür ve biyofilm oluşumu bu koşullar altında hayatta kalmak için önemli bir rol oynamaktadır (Mittelman, 1998). Bu nedenle, doğal ekosistem gözlemlerinden elde edilen biyofilm oluşum ilkeleri besin açısından zengin gıda endüstrisi ortamları için geçerli olmayabilir.



Şekil 2.1. Biyofilm oluşum aşamaları (Temel ve Eraç, 2018)

2.1.1.1. Yapışma

Olgun bir biyofilm oluşturmak için bakteriyel yapışma, biyofilm oluşum mekanizmasının ilk aşamasını oluşturmaktadır. Planktonik bakterilerin bir yüzeye geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak bağlanmasını içerir (Hoiby ve ark., 2011). Genellikle abiyotik veya biyotik katı bir yüzeyin katı-sıvı arayüzünde görülür (Donlan, 2002).

Geri Dönüşümlü (Tersinir) Bağlanma: Substratum ile bakterinin ilk zayıf etkileşimidir. Van der Waals, elektostatik kuvvet ve hidrofobil etkileşim içerir. Tersinir bağlanma süresince, bakteri Brownian hareketi sergiler ve hafif kesme kuvvetleri uygulayarak kolaylıkla taşınır (Sutherland, 1983).

Geri Dönüşümsüz (Tersinmez) Bağlanma: Mikroorganizmalar, hücre üzerinde ve/veya agregalar ve yüzey arasındaki bağlantıları güçlendirerek, mikrokoloniler oluşturan yüzeyde bulunan malzemelerle, kompleks yapı oluşturabilen EPS'yi üretmeye başlamaktadır (Stoodley ve ark., 2002; Hoiby ve ark., 2011). Bu aşamada hareketlilik yoktur ve hücreler QS sinyalleri aracılığıyla iletişim kurmaya başlar (Kuchma ve O'Toole, 2000). Geri dönüşümsüz yapışan hücrelerin uzaklaştırılması zordur. Uzaklaştırmak için enzimler, deterjanlar, yüzey aktif maddeleri, dezenfektanlar, ısının uygulanması veya güçlü kesme kuvveti ya da kimyasal olarak kırılmayı gerektirir (Bower ve ark., 1996; Gelinas ve ark., 1994; Oh ve Marshall 1995; Richards, 1999; Sinde ve Carbolla, 2000).

2.1.1.2. Mikrokoloni oluşumu

Konfokal tarama lazer mikroskobu (KTLM) biyofilm gelişimini gözlemlemek için etkili bir şekilde kullanılmış olup biyofilmde farklı mikrobiyal hücre türlerinden (hacimce %15) ve matris malzemeden (%85) mikrokoloni oluştuğunu ortaya koymuştur (Kokare ve ark., 2009). Bu mikrokoloniler biyofilmin temel yapısını oluşturur (Costerton, 1999). Biyofilm mikrokolonilerindeki bakteri hücreleri, her ikisi de EPS olarak kısaltılan 'hücre dışı polimerik maddeler' veya 'hücre dışı polisakkaritler' olarak adlandırılan balçık benzeri bir matris ile bir arada tutulur

(Stoodley ve ark., 2002). Bakteriler inert yüzeye / canlı dokuya yapıştıktan sonra, mikrokoloni oluşumu için uygun hale gelir. Bakteriler, bakteriyel hücreler arasında haberleşme (QS) yapan kimyasal sinyaller yayarken çoğalmaya başlar. Sinyal yoğunluğu belirli bir eşik seviyesini aştığında, ekzopolisakkarit üretiminin altında yatan genetik mekanizmalar aktive edilir (Costerton ve ark., 1999). Bu şekilde, bakteriler gömülü ekzopolisakkarit matrisi içinde çoğalırlar ve böylece mikrokoloni oluşumuna yol açarlar (McKenney ve ark., 1998).

2.1.1.3. Biyofilm olgunlaşması

Biyofilm olgunlaşması, artan popülasyon yoğunluğuna, biyofilm kalınlığına ve koloninin stabilitesini arttıran yüksek EPS üretimine yanıt olarak gerçekleşir. Popülasyon artışı, hem hücre bölünmesi hem de yeni planktonik hücrelerin yapışması ile gerçekleşir (Stoodley ve ark., 2002). Olgun biyofilm oluşturulduktan sonra biyofilmin hücreleri veya küçük bölümleri, besinsel tükenme, QS sinyalleri veya biyofilm agregatlarının akış etkileri sonucu ayrılabilir ve dağılabilir (Donlan, 2002; Hoiby ve ark., 2011). Bu süreç, aşırı kolonize bölgelerden büyümeye daha fazla destek veren habitatlara hücre göçü mekanizması sağlar (Donlan, 2002; Hall-Stoodley ve Stoodley, 2005; Trentin ve ark., 2013a). Ayrıca, ayrılan hücreler hızla planktonik aşamaya dönebilir (Donlan, 2002).

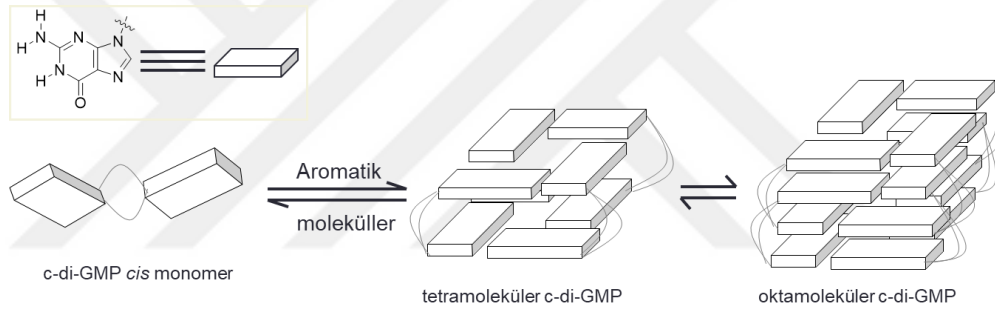
2.1.1.4. Ayrılma

Bazen, tamamen mekanik nedenlerden dolayı, bazı bakteriler koloniden ayrılır. Bazı bakteriler EPS üretmeyi durdurur ve böylece çevre ortama salınır. Biyofilm hücrelerinde, aktif olarak büyüyen hücrelerden yavru hücrelerin ayrılması, besin seviyelerinin azalması, QS nedeniyle ayrılması veya akış etkileri nedeniyle biyofilm agregatlarının kesilmesi yoluyla dağıtılabilir (Baselga ve ark., 1994). EPS'nin kalınlığı arttıkça, biyofilm içinde anaerobik bakterilerden oluşan biyofilm lokusları ile anaerobik koşullar gelişir. Film kalınlığı ve anaerobik türlerin aktivitesi nedeniyle, film substratın yüzeyinden ayrılır ve kaybolur (Howell ve Atkinson, 1976). Farklı organizmaların EPS'sine özgü polisakkaridaz enzimleri de ayrılmaya

sebeup olarak görülebilir (Boyd ve Chakrabarty, 1994; Donlan, 2002; Lequette ve ark., 2010).

2.1.2. Antibiyofilm özellikli heterosiklik bileşikler

Biyofilm oluşumu, bakteri hücresinde bulunan halkalı dimerik guanosin 3',5'-monofosfat (c-di-GMP) nükleotidi tarafından kontrol edilmektedir. c-di-GMP, dimerik formda iki guanosin halkasının cis konformasyonunda olduğu bir yapıdır ve yapı ile etkileşebilecek uygun moleküller varlığında tetramoleküler (quadruplex) hatta oktamoleküler kompleks yapılar oluşturabilmektedirler(Şekil 2.2) (Qi ve ark., 2009; Wan ve ark., 2009; Pratt ve ark., 2007).



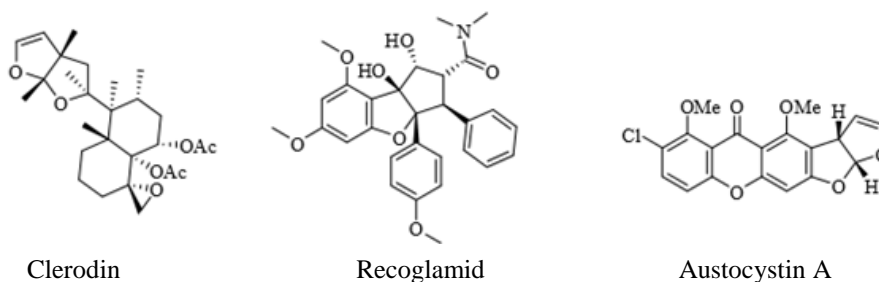
Şekil 2.2. c-di-GMP molekülünün yapısı

Doğal olarak bulunduğu dimerik form yerine tetramoleküler veya oktamoleküler c-di-GMP o formlarda yerine getirdiği bakteriyel aktiviteleri (biyofilm oluşumu, QS, motilite vb.) yerine getirememektedir. Dolayısıyla c-di-GMP ile etkileşime girerek dimerik formu bozabilecek moleküller bakterinin biyofilm oluşturmasını engelleyebilir. Bu yapıların başında akridin türevleri gelmektedir. Literatürde akridin türevleri ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. (Nakayama ve ark., 2011a; Nakayama ve ark., 2011b; Kelsey ve ark., 2012). Akridin aromatik yapısı ve özellikle heteroatom (azot, N) içeriği bu etkileşimi sağlamaktadır. Benzer şekilde aromatik halka ve azot içeren dihidrofuran türevleri de bu etkiyi sağlayarak dördü veya sekizli kompleks oluşumuna destek olup c-di-GMP aktivitesini inhibe edebilirler.

Dihidrofuranların yanısıra, onların sentez koşullarında oluşabilecek laktonlar, siklopropanlar ve olası diğer heterosiklik bileşiklerin de benzer bir reaktivite gösterme potansiyelleri bulunmaktadır.

2.1.2.1. Dihidrofuranlar

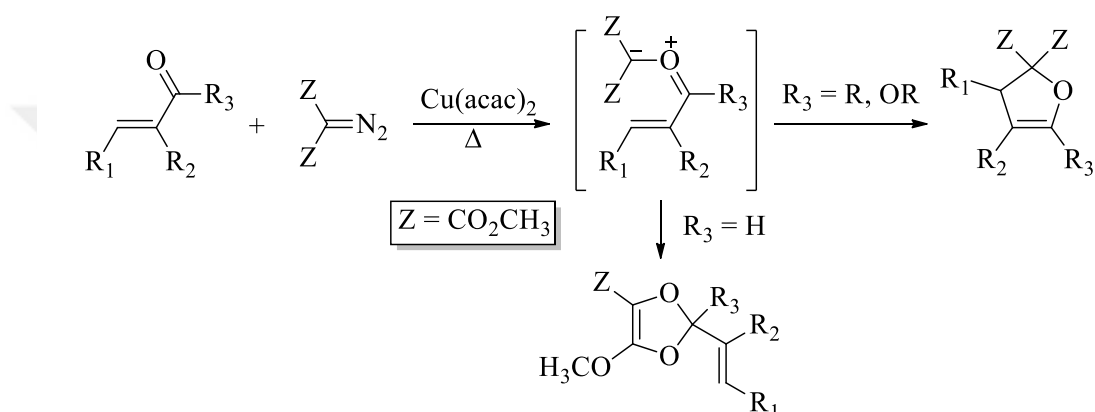
Dihidrofuranlar, tıbbi açıdan önemli birçok yapının heterosiklik bileşen kısmını oluştururlar (Lipshutz, 1986). Genellikle bitkilerden ve deniz canlılarından kaynaklanan birçok doğal üründe bulunurlar (Lee ve ark., 1992). Doğada yaygın olarak bulunan clerodin, rokaglamid ve austocystin A gibi biyolojik olarak önemli doğal ürünlerin yapısında da dihidrofuranlara rastlamak mümkündür (Şekil2.3) (Vernin, 1982; Matsuya ve ark., 2010).



Şekil 2.3. Biyolojik olarak aktif dihidrofuran türevleri

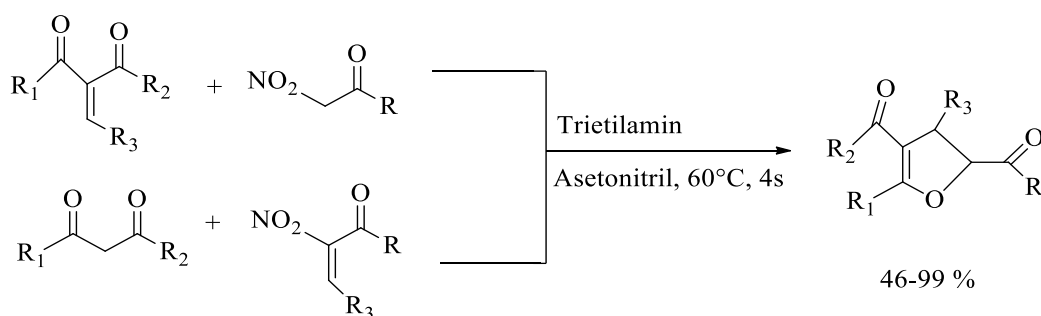
2,3-Dihidrofuran, dört karbon atomlu ve bir oksijenli toplam beş üyeli, aromatik olmayan halkadan oluşan heterosiklik bir organik bileşiktir. Bu tür halkaları içeren bileşik sınıflarına genel olarak dihidrofuranlar denir. Alkol, eter ve aseton gibi yaygın organik çözücülerde çözünürler, ancak aşırı hidrofilik grup içermediği sürece suda çözünmezler (Nakanishi, 1974). Dihidrofuran içeren doğal ürünlerin; böcek öldürücü, antifungal, antienflamatuar, sıtma, katarakt, tüberküloz ve anti-kanser gibi hastalıklara karşı kullanıldığı belirtilmiştir (King ve ark., 1992). 2,3-Dihidrofuranlar, γ -hidroksi aldehydler, γ -hidroksi ketonlar, γ -laktonlar, furanlar, siklopropil aldehydler ve ketonlar ile hidroksil aminoasitler dahil olmak üzere çeşitli maddelerin sentezinde potansiyel olarak faydalı ara maddelerdir (Gaudry, 1951).

Literatürde farklı şekilde birçok dihidrofuran ve türevleri sentezine rastlamak mümkündür. Konu, Anaç ve grubu tarafından ele alınarak, bu türevlerin karbon kimyası üzerinden farklı konjuge karbonil bileşikleri (aldehit, keton ve ester) ile metal katalizör varlığında reaksiyonları incelenmiştir. Stereokimyasal olarak uygun yapıdaki keton ve esterler katalitik ortamda 1,5-elektrosiklik halka kapanması reaksiyonları üzerinden dihidrofuran türevlerini oluşturmuşlardır (Şekil 2.4) (Anaç ve ark., 2006).



Şekil 2.4. Konjuge karbonil bileşiklerinin katalitik reaksiyonları

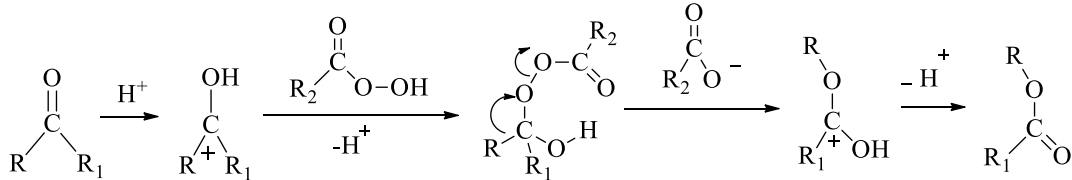
C. P. Chuang ve ark. (2008) nitro karbonil bileşiklerinden 2,3-dihidrofuran sentezi için yeni bir reaksiyon geliştirmişlerdir. Bu yöntem, 2,3-dihidrofuranların stereoselektif bir şekilde hazırlanması için uygun bir yöntemdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Nitrokarbonil bileşikleri ile 2,3-dihidrofuran sentezi

2.1.2.2. Laktonlar

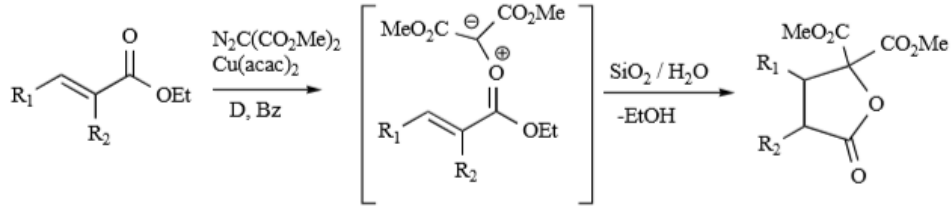
Laktonlar, doğada ve bitkilerde, özellikle biyolojik olarak aktif bileşikler şeklinde bulunan bir ester sınıfıdır. Laktonlar, 1-oksasikloalkan-2-on yapı içeren siklik karboksilik esterler veya halkanın bir ya da daha fazla karbon atomunun yerini alan doymamış heteroatomlara sahip analoglardır. Laktonlarda oluşan halka beş veya altı üyeli olduğunda, hidroksi yağ asitlerinin moleküller arası reaksiyonları yoluyla kendiliğinden oluşabilen siklik esterler olarak bilinir. Alternatif olarak laktonlar, bir peroksiasit varlığında Baeyer-Villiger oksidasyonu yoluyla uygun siklik ketonlardan kolayca sentezlenebilir (Şekil 2.6) (Baeyer ve Villiger, 1899).



Şekil 2.6. Baeyer-Villiger mekanizması

Üç veya dört üyeli halkalara sahip laktonlar (α -laktonlar ve β -laktonlar) çok reaktiftir. Normalde, küçük halkalı laktonların ve altı üyeden daha büyük halka içeren laktonların laboratuvar sentezi için özel yöntemler gereklidir (Carey ve ark., 2011). Lakton halkaları yaygın olarak doğada, askorbik asit, antibiyotikler (eritromisin B gibi amrolidler); antikanser ilaçları (vernolepin, eptilonlar), fitoöstrojenler (resorsiklik laktonlar, kardiyak glikozitler) için yapı taşları olarak ortaya çıkar. Laktonlar, çeşitli gıda ve meyvelerin aromasına katkıda bulunmalarından dolayı gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (örneğin, γ -dekalakton şeftali aromasıdır) (Berger, 2007).

Konjuge esterlerden ve diazo bis (karbonil) bileşiklerinden karbonil ilidlerin 1,5-elektrosiklik halka kapama reaksiyonu, çok fonksiyonlu γ -laktonların hazırlanması için kolay ve yüksek verimli bir yöntemdir (Şekil 2.7) (Anaç ve ark., 2006).

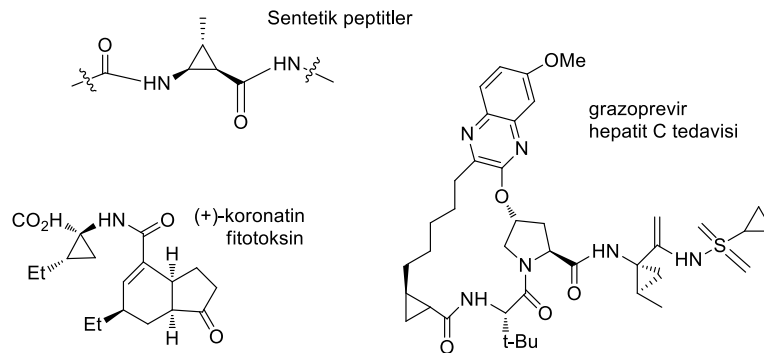


Şekil 2.7. 1,5-Elektrosiklik halka kapanması yoluyla γ -lakton oluşumu

Tüm laktonlar, kapalı halkanın zorlanması ve siklik ester bağının daha kararlı, doğrusal moleküller oluşturmak üzere kırılmaya meyilli olması nedeniyle reaktiflerdir (Hernandez ve ark., 2013).

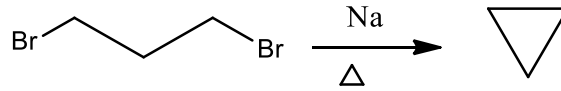
2.1.2.3. Siklopropanlar

Siklopropan halkası biyoaktif bileşiklerde ve organik sentezde önemli bir yapı taşıdır (Wong ve ark., 1989; Chen ve ark.,2012). Birçok doğal üründe ve biyosentetik ara maddelerde görülen heteroatom (azot, oksijen veya kükürt) merkezli siklopropanların daha önemli olduğu bilinmektedir (Geng ve ark., 2014; Van de Poel ve Van Der Straeten,2014). Farmasötiklerde, siklopropilaminlerin reaksiyona sokulması fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri önemli ölçüde geliştirmektedir (Talele, 2016). Örneğin, simeprevir ve grazoprevir, siklopropilamin yapısında olup hepatit C virüsü proteaz inhibitörleri olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.8) (Rosenquist ve ark., 2014; Harper ve ark., 2012).



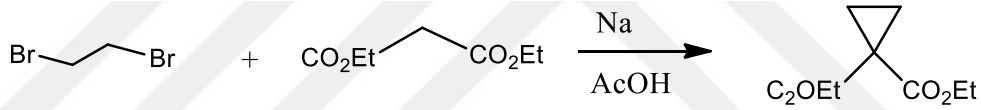
Şekil 2.8. Siklopropilamin ve siklopropanol örnekleri

Siklopropan yapısı, benzersiz reaktivite ve yapısal özellik kombinasyonu sayesinde kompleks moleküllerin sentezinde kullanılmaktadır (Wong, 1989). İlk siklopropan sentezini Freund gerçekleştirmiştir. Siklopropanların sentezine yönelik yöntemler, yapıları hakkındaki bilgilerimiz kadar eskidir. En eski siklopropanların sentezi molekül içi bir Wurtz reaksiyonu ile 1,3-dibromopropan ve sodyum kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Şekil 2.9) (Freund, 1882).



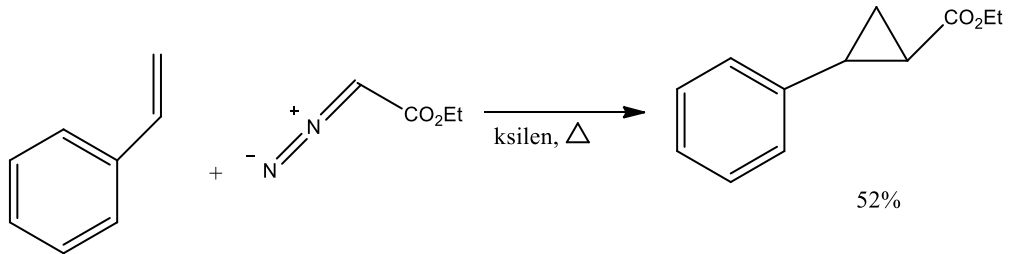
Şekil 2.9. Würtz reaksiyonu ile gerçekleştirilen siklopropan sentezi

Birkaç yıl içinde, moleküller arası reaksiyon ile Perkin tarafından süstitüe edilmiş siklopropan sentezlemiştir (Şekil 2.10) (Perkin, 1885; Bone ve Perkin, 1895).



Şekil 2.10. Perkin tarafından sentezlenen siklopropan

Ayrıca siklopropanlar yaygın olarak ya doğrudan diazo bileşikleri üzerinden ya da rodyum, bakır veya rutenyum gibi bir metal ile katalize edildiğinde de sentezlenebilmektedir (Şekil 2.11) (Walborsky ve Plonsker, 1961; Kaiser ve ark.,1970; Paulissen ve ark.,1973; Salomon ve ark.,1975; Maas, 2004).

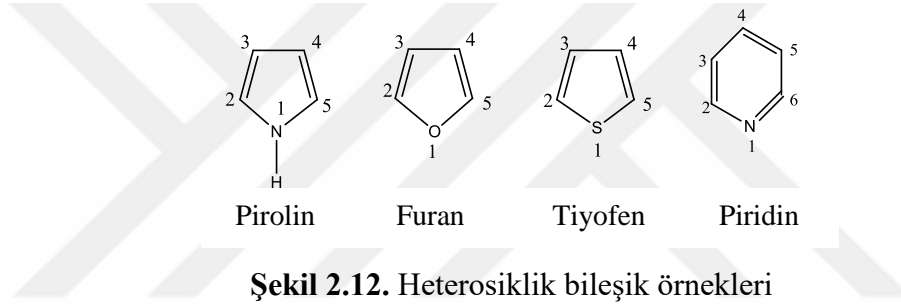


Şekil 2.11. Diazo bileşikleri üzerinden siklopropan sentezi

2.2. Heterosiklik Bileşikler

Heterosiklik kimyanın tarihi, 1800'lü yıllarda organik kimyanın gelişmesiyle birlikte başlamıştır (Gilchrist, 1992). Organik kimya literatürünün yaklaşık %65'i heterosiklik bileşiklerle ilgilidir (Gupta ve Kumar, 1996).

En az iki farklı atom türüne sahip halka yapısına heterosiklik bileşikler denir. En yaygın heterosiklik bileşik türleri, azot, karbon, oksijen ve sülfür gibi elementleri içerir (Bansal ve Caroline, 2005). Heterosiklik bileşiklerin en iyi bilinenleri piridin, pirol, furan ve tiyofendir (Şekil 2.12) (Kunied ve Mustanga, 2002).



Heterosiklik bileşikler çeşitli ilaçlarda, vitaminlerin çoğunda, birçok doğal üründe, ve antitümör, antibiyotik, antidepresan, anti-HIV, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antidiyabetik gibi biyomoleküllerde biyolojik olarak aktif bileşiklerde bulunur (Katritzky, 1985).

Heterosiklik bileşikler, doğada yaygın olarak dağılmış, tüm canlı hücrelerin metabolizmasında hayati bir rol oynamaktadır. Hem sentetik hem de doğal olan çok sayıda heterosiklik bileşik, farmakolojik olarak aktiftir ve klinik kullanımdadır (Czarnik, 1996).

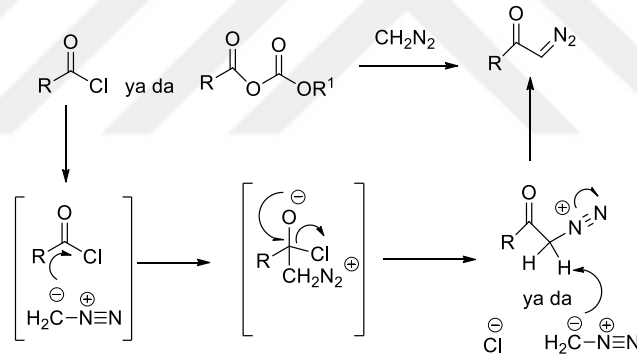
2.2.1. Diazo yapısı üzerinden heterosiklik bileşikler

Heterosiklik bileşiklerin az aşamada sentezlenmelerini sağlamak amacıyla diazo bileşiklerinin heteroatom içeren yapılarla metal katalizör varlığında reaksiyonları

kullanılabilir. Bu reaksiyonlarda ilid oluşumu söz konusudur. Öncelikle diazo bileşikleri geçiş metali katalizörleri ile metalokarben (karbenoid) arayapılarını oluşturur ve bu arayapı koşullara uygun reaksiyonlarla farklı heterosiklik yapılara dönüşmektedir (Mendal ve Tornøe, 2008).

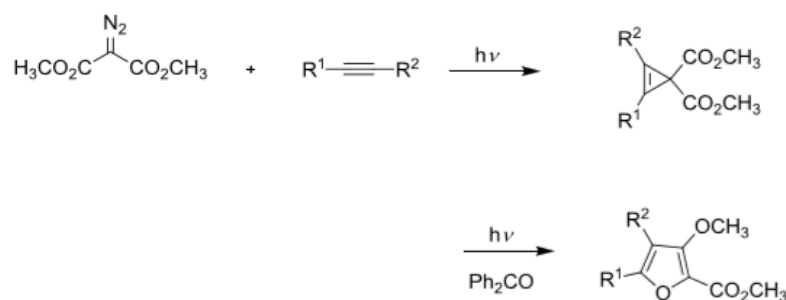
Bir metalin diazo karbonil bileşikleri üzerinden katalizli reaksiyonları son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Siklopropanlaşma, karben dimerizasyonu ve C-H arayagirme reaksiyonu gibi artan sayıda sentezde kullanılmıştır (Doyle, 1986). Literatürde diazo yapısı üzerinden çok fazla sentez bulunmaktadır.

α -Diazokarbonil bileşikleri ilk olarak Arndt-Eistert (1927) tarafından hazırlanmıştır. Bu yöntem, eterik diazometan çözeltisine açıl klorür ilavesi ile uygulanmaktadır (Şekil 2.13).



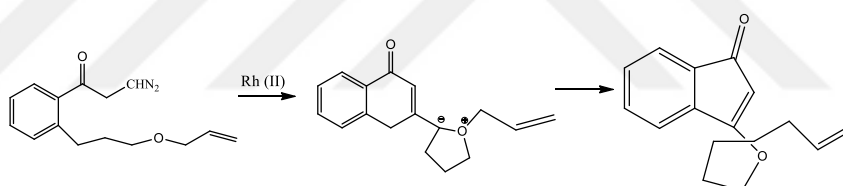
Şekil 2.13. Diazometanın açılması ile α -diazokarbonil bileşiklerinin sentezi

Asetilen bileşiklerinin diazo bileşikleri ile reaksiyonunun incelendiği 1971 yılında yapılan bir çalışmada, siklopropan ve furan türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.14).



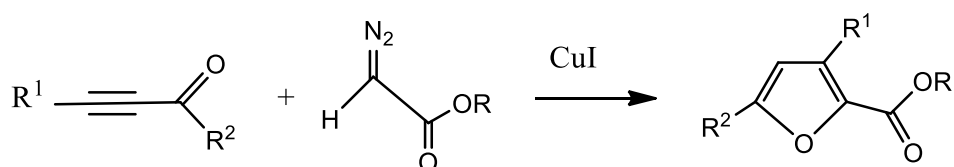
Şekil 2.14. Asetilenlerin diazo bileşikleri ile reaksiyonu

Rodyum (II) katalizörü diazo yapısı ile etkileşerek kararlı karbenoid arayapısını oluşturmaktadır. Diazoketon bileşikleriyle rodyum (II) katalizör varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda siklopentenon bileşikleri elde edilmiştir. Reaksiyon, ilk olarak karbenin üçlü bağa katılması ile başlayıp aynı moleküldeki oksijen ile etkileşerek oksonyum ilid oluşturması ile devam etmiştir ve [2,3]-sigmatropik göç sonrası ürün oluşmuştur. (Şekil 2.15) (Padwa, 2010).



Şekil 2.15. Oksonyum ilid oluşumu ile siklopentenon sentezi

Liang ve grubu, diazoasetat kullanarak α,β -asetilenik keton bileşiklerinden CuI katalizör varlığında substitüye furan bileşikleri elde etmişlerdir (Şekil 2.16) (Guan ve ark., 2007).

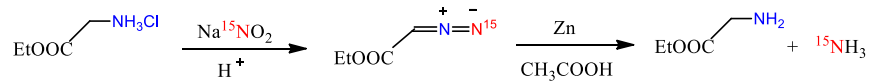


Şekil 2.16. CuI katalizörlüğünde substitüye furan sentezi

Geçiş metali kompleksleri, aktif çeşidin katalitik olarak izole edilmiş olmasına rağmen, geçici metal-karbenler üretmek için diazo bileşikleri ile reaksiyona girdiği genel olarak kabul edilmektedir (Nishiyama ve ark.,1994; Schwab ve ark., 1997). Katalizörün elektronik ve sterik özelliklerine bağlı olarak ürün dağılımı güçlü bir şekilde etkilenmektedir (Padwa ve Austin,1994; Doyle ve ark., 1997).

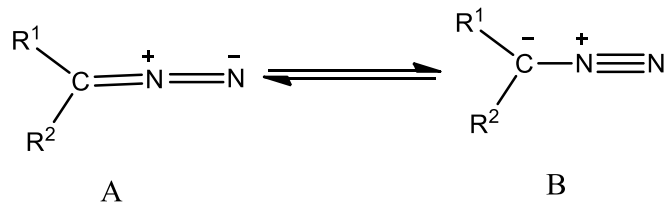
2.2.1.1. Diazo yapısı

Diazo kimyasında diazo bileşikleri çok yönlü yapı taşlarıdır. Sentetik kimya ve kimyasal biyolojide yaygın olarak kullanılmaktadır (Maas,2009; Ford ve ark., 2015). Etil diazoasetat (EDA), 1883 yılında Curtius tarafından hazırlanan ilk sentetik diazo bileşiktir. Diazo grubunun yapısının doğrusal bir formda olduğu izotopik etiketli deney ile doğrulanmıştır (Şekil 2.17) (Clusius ve Lüthi, 1957). ^{15}N etiketli EDA, etil glisinat diazotizasyonundan elde edilmiştir. Etiketli diazo bileşiğinin, ^{15}N 'nin hidrojenasyonundan sonra, $^{15}\text{NH}_3$ formunda salınan etiketlenmemiş azot, glisin ester içinde kalmıştır (Bu deneyde bir siklik diazir izomeri olasılığı hariç tutulmuştur).



Şekil 2.17. Etil diazoasetat doğrusal yapısı için deneysel kanıtlar

Diazo bileşiklerinin genel formu R_2N_2 olup azota bitişik karbon atomu üzerinde yüksek negatif polarite gösterir (Şekil 2.18) (Saalfrank, 1987).



Şekil 2.18. Diazo bileşiğinin yapısı

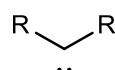
Diazoetan ve diazopropan gibi alkil diazo bileşikleri çok kararsızdır; bu nedenle bunların organik sentezdeki uygulamaları oldukça sınırlıdır, çünkü bu yapılar

reaksiyon karışımına uygulanmadan önce ayrışma eğilimindedirler. Elektron çekici gruplara sahip diazo bileşikleri daha karardır, çünkü negatif yük aromatik, karbonil, fosforil ve sülfonil gibi gruplarla yer değiştirebilir. Diazo bileşikleri arasında, diazoasetatlar ve diazoketonlar, kolay erişilebilir olmaları nedeniyle modern organik kimyada en yaygın olarak uygulanan diazo türleridir (Ford ve ark., 2015).

Diazo bileşiklerinin asitlere karşı kararsızlığı, Lewis asidik geçiş metali katalizörleri ile reaktivitelerini de modellemektedir. Diazo bileşikleri katalizör varlığında diazo bileşiği metalokarben (karbenoid) araürünü vermektedir. Oluşan metalokarben araürü heteroatomlarla reaksiyon sonrasında ilide yol açmaktadır (Wong ve ark., 2007; Zhu ve Zhou, 2012).

2.2.2.2. Karben oluşumu

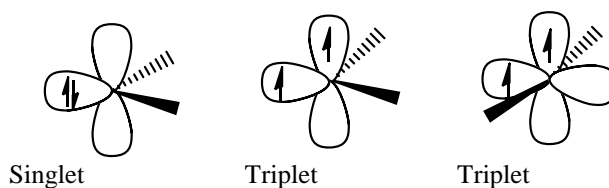
Karben oluşumu, ilk olarak 1903 yılında Eduard Buchner tarafından incelenen toluen ve etil diazoasetatin siklopropanlaşması reaksiyonunda göze çarpmıştır (Singh, 2012). Karbenler, değerlik kabuğunda altı elektron bulunan nötr, iki değerlikli, kararsız karbon türevleridir (şekil 2.19) (Kirmse, 1971).



Serbest Karben

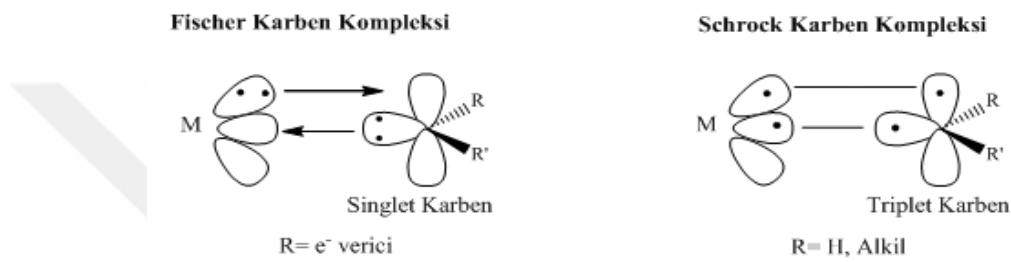
şekil 2.19. Karben yapısı

Bağlanmamış iki elektron ve mevcut iki atom orbitali olduğundan karbenler singlet (tekli) veya triplet (üçlü) durumda bulunabilir (şekil 2.20) (Freeman ve Swenson, 1982).



şekil 2.20. Singlet-Triplet karben yapıları

Elektronlar aynı yörüngede birbirine zıt yönde yerleştirildiyse, singlet karben anlamına gelmektedir. Singlet karbenler geçiş metallere bağlandıklarında Fischer tipi karben komplekslerini oluştururlar (Fischer ve Maasböl, 1964). Elektronlar aynı spinde de olabilirler. Bu durumda, elektronların ayrı yörüngelerde olmaları gerekir. Bu tür karbenler triplet karben olarak bilinir (Bamford ve Stevens,1952). Tripletkarbenler, geçiş metallere bağlandıklarında Schrock tipi karben komplekslerini oluştururlar (Şekil 2.21) (Schrock, 1974).

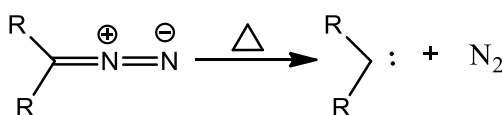


Şekil 2.21. Karbenler ve oluşturdukları yapılar

Fischer karben kompleksleri, elektrofilik metal koordineli bir sp^2 karbon atomuna sahiptir ve singlet karben karbon atomundan türetilen nötr 2-elektron ligandı olarak belirlenmiştir (Baron ve ark., 1973; Hoffman, 1968).

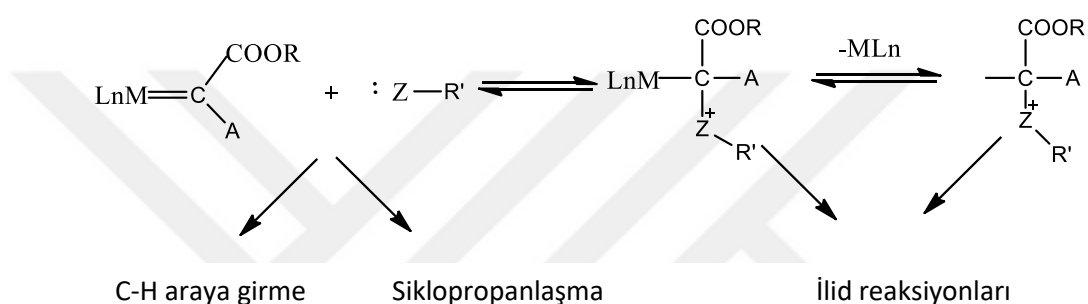
Schrock karben kompleksleri, karben karbon atomu üzerinde bulunan kısmi negatif yük nedeniyle paylaşılan elektronların bir elektropozitif metal ve daha elektronegatif bir karben karbonu arasındaki polarizasyonu sonucu nükleofil olarak davranır (Closs ve ark., 1964).

Karben üretimi için kullanılan yaygın yöntemlerden birisi, diazo bileşiklerinin fotoliz, termoliz veya metal iyonu katalizi altında ayrışmasını içerir (Şekil 2.22) (Baron ve ark., 1973).



Şekil 2.22. Diazo yapısı ile karben oluşumu

Diazo bileşiklerinden oluşan karben ve karben yapıları, geçiş metal katalizörleri varlığında karbenoid ara ürünleri üzerinden siklopropanlaşma, araya girme ve ilid oluşumu reaksiyonlarını vermektedir (Şekil 2.23) (Doyle ve ark., 2010).



Şekil 2.23. Diazo bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar

Reaksiyon sırasında hangi tip karben yapısının oluşacağı substratın cinsine ve katalizöre göre değişkenlik göstermektedir. Karbenlerin daha kararlı olması elektron verici gruplardan elektron eksikliğini tamamlamasına bağlıdır. Böylece elektron çekici grupların bağlı olduğu karbenlerle gerçekleştirilen reaksiyonlar daha seçici ve kontrol edilebilir olmaktadır (Wanzlick ve Kleiner, 1961).

2.2.1.3. Elektrosiklik halka kapanması

“Elektrosiklik Reaksiyon” terimi ilk olarak Woodward ve Hoffman tarafından kullanılmıştır (Anaç ve ark., 2004). Elektrosiklik reaksiyonlar, perisiklik reaksiyonlar sınıfında yer alırlar. Reaksiyonlardaki temel amaç, çift bağ üzerinden elektron göçü ile σ -bağlarının π -bağlarına dönüşmesi ve elektronik açıdan uygun orbitallerin örtüşmesi esasına dayanmaktadır. Orbitallerin örtüşmesinin mümkün olup olmadığı ise Frontier Moleküler Orbital (FMO) Teori’ye göre belirlenmektedir (March ve Huisgen, 1982).

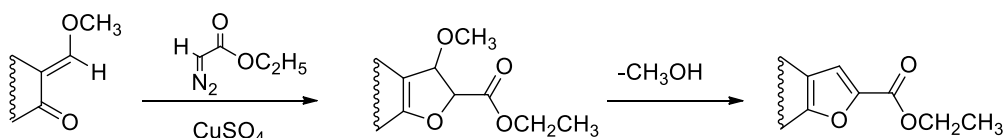
Tekli veya çoklu çift bağ içeren sistemlerin ısısal veya fotokimyasal olarak gerçekleştirdikleri elektrosiklik halka açılması veya kapanması Woodward-Hoffmann Kuralları'na göre olur ve bu sayede oluşacak ürünlerin stereokimyası önceden tahmin edilebilir (Woodward ve Hoffmann, 1965). Reaksiyon koşulları da elektrosiklik reaksiyonları etkileyen parametrelerdendir. Bu kurallara göre reaksiyon sırasında halka açılması veya kapanmasının hangi yöne dönüşle gerçekleşeceği Çizelge 2.1'de verilmektedir (Anaç ve Talınlı, 2008);

Çizelge 2.1. Woodward-Hoffmann kurallarına göre elektrosiklik reaksiyonların stereokimyası

Geçişhali π -elektron sayısı	Temelhal (ısısal)	Uyarılmış Hal (Fotokimyasal)
4n	Konrotatorik (koşut) dönüş	Disrotatorik (karşıt) dönüş
4n+2	Disrotatorik (karşıt) dönüş	Konrotatorik (koşut) dönüş

Yukarıdaki kurallara uymayan reaksiyonların kesinlikle gerçekleşmeyeceğini söylemek doğru değildir. Bu tip reaksiyonların gerçekleşmesi için daha yüksek aktivasyon enerjisine ihtiyaç duyulmaktadır.

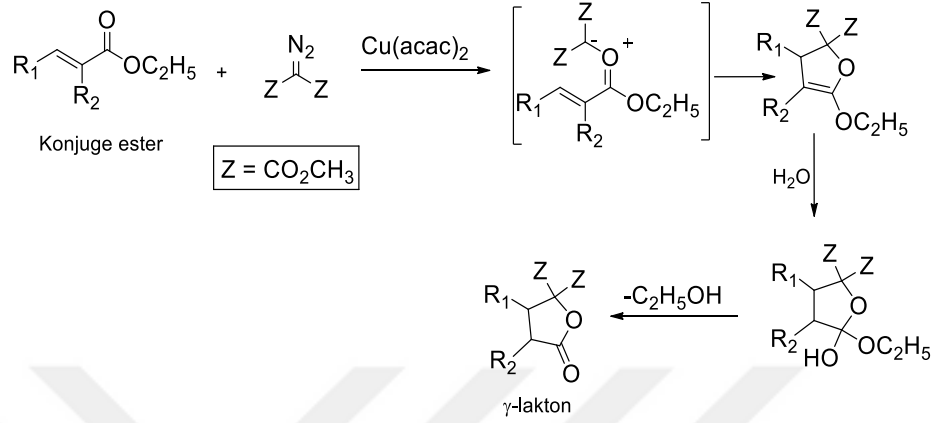
Literatürdeki ilk örnek Spencer ve grubu tarafından 1967'de yayınlanan, α,β -doymamış karbonlarının, diazo bileşikleri ile reaksiyonlarına ait α -alkoksümetilen ketonlar ve etil diazoasetat ile gerçekleştirilen 1,5-elektrosiklik kapanma sonucu elde edilen çalışmasıdır (Şekil 2.24) (Padwa, 2005). Bu yöntem furan bileşikleri ve türevlerinin sentezi için de kullanılmaktadır.



Şekil 2.24. α -Alkoksümetilen keton ile 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonu

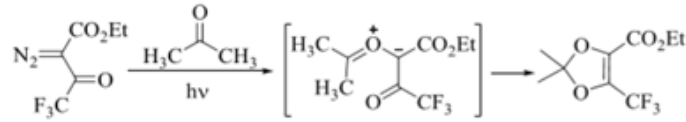
Konjuge ester bileşiklerinde [1,5] elektrosiklik halka kapanması sonucu dihidrofuran sentezleri gerçekleştirilmektedir. Oluşan yapıya su katılması ve alkol eliminasyonu

ile γ -lakton türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.25) (Weingarten ve ark., 1997; Anaç ve ark., 2004).



Şekil 2.25. Metal katalizörlüğünde konjuge esterlerin reaksiyonu

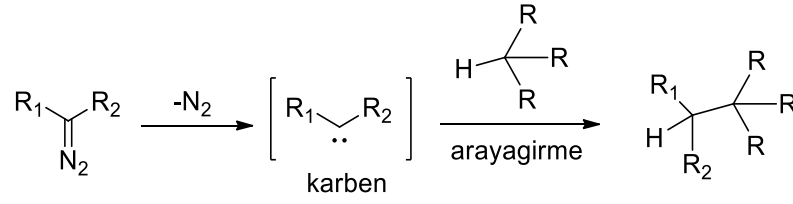
Diazokarbonil bileşiklerinin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonundan dioksol türevleri elde edilmiştir. Reaksiyonda önce karbonil ilid oluşumu daha sonra da halkalaşma söz konusudur (Şekil 2.26) (Dworschak ve Weygand, 1963).



Şekil 2.26. Diazokarbonil bileşiklerinden dioksol türevlerinin oluşumu

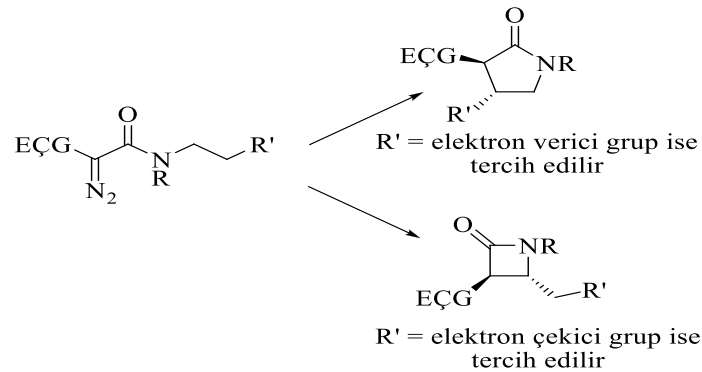
2.2.1.4. C-H Araya girme reaksiyonları

1956 yılında Doering ve arkadaşları tarafından keşfedilen C-H araya girme reaksiyonları, diazo bileşiklerinden elde edilen karbenin farklı bir karbon atomuna tutunması ile oluşan yeni C-C bağ oluşumudur (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Karben oluşumu ve C-H araya girme şematik gösterimi

Reaksiyonlarda karben oluşumu, geçiş metal katalizör varlığında ya da diazoalkanların fotokimyasal ve termal olarak bozunması ile oluşmaktadır (Greuter ve ark., 1958). Oluşan karbenin kararlılığını kontrol etmek ve karbenin reaktivitesini kaybetmesini engellemek gerekir (Doyle ve ark., 2010). C-H araya girme reaksiyonlarında katalizör olarak sahip oldukları yüksek seçicilikten dolayı bakır, rodyum ve rutenyum geçiş metalleri göze çarpmaktadır. Ancak bu geçiş metallerinden bakır ve rodyum daha kararlı olduğu için C-H araya girme reaksiyonlarında katalizör olarak tercih edilmektedir (Doyle ve ark., 1998). Bakır ve rodyum katalizörleri kıyaslandığında ise bakırın rodyuma nazaran daha zor reaksiyon verdiği bilinmektedir (Doyle ve ark., 2010). Literatürde pek çok intermoleküler (moleküllerarası) ve intramoleküler (moleküliçi) araya girme reaksiyon örneği bulunmaktadır (Şekil 2.28). İnamoleküler araya girme reaksiyonları daha çok esnek olmayan yapılar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu sebepten dolayı intramoleküler reaksiyonlarda, daha etkili olmaları sebebi ile rodyum katalizörler kullanılmaktadır (Padwa ve ark., 1993).

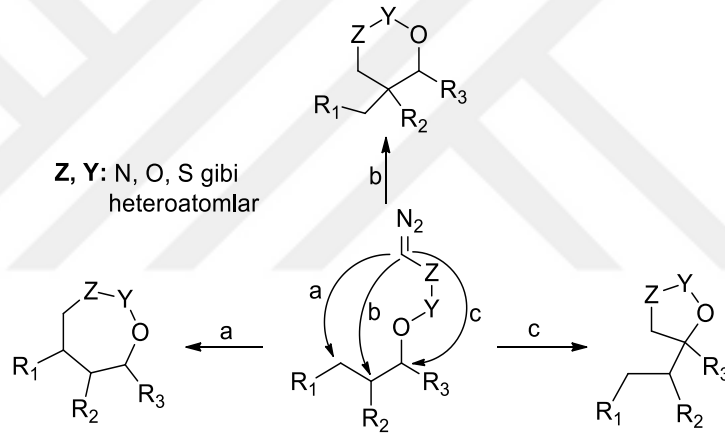


Şekil 2.28. Moleküliçi C-H araya girme reaksiyon seçiciliği

Oluşum kolaylığı ve kararlılığı sebebi ile diazo esterler ve diazo amidler katalitik C-H araya girme reaksiyonlarında tercih edilen substratlardır. Diazo bileşiklerinin diazo bozunma reaksiyonlarında (Lewis bazı) Lewis asitlerine karşı reaktiviteleri, diazo bileşiğinin bazlığı ile orantılıdır. Reaktivite sırası aşağıdaki şekilde verilebilir (Doyle ve ark., 1998).

Diazoalkan > Aril diazometan > Diazoketon > Diazoasetoasetat > Diazomalonat

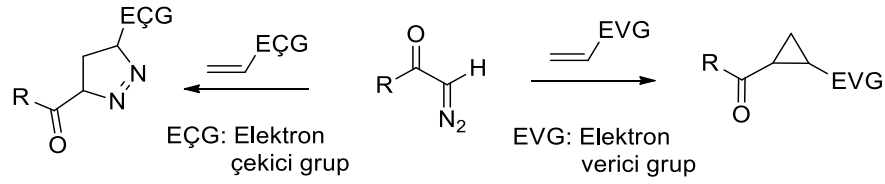
C-H arayagirme reaksiyonlarından oluşan yapılar farklı heteroatomlar içerebilir. Reaksiyonlarda arayagirmenin hangi atomlar üzerinden gerçekleşeceği elektronik etkilere bağlıdır (Şekil 2.29) (Wang ve ark., 2010).



Şekil 2.29. Farklı heteroatomlarla C-H araya girme reaksiyonu genel gösterimi

2.2.1.5. Siklopropanlaşma reaksiyonu

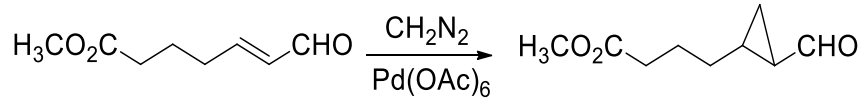
Siklopropanlaşma metal-karben reaksiyonlarının en bilinen örneklerindedir. Metal katalizör varlığında, diazo bileşiklerinin doymamış bir yapı ile [2+1] reaksiyonları sonucu siklopropanlaşma gerçekleşmektedir. Reaksiyondaki önemli parametrelerden birisi doymamış yapının elektron ilgisine bağlıdır. Yapının elektron yoğunluğu, siklopropan oluşum reaksiyonunun mekanizmasını etkilemektedir. Çift bağa bağlı elektron çekici gruplar reaksiyonu zorlaştırmakta, verici gruplar ise kolaylaştırmaktadır (Şekil 2.30) (Doyle ve ark., 1982).



Şekil 2.30. Çift bağa bağlı grupların siklopropanlaşma mekanizması

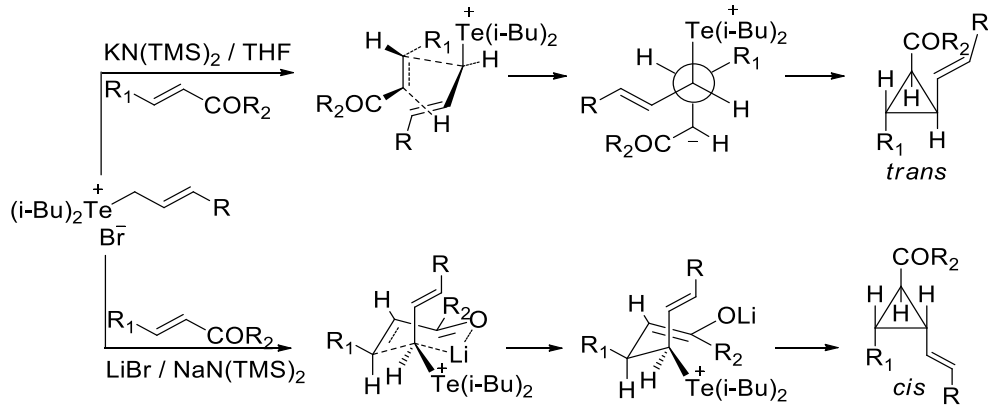
Yapısında karbonil fonksiyonu içeren diazo bileşikleri siklopropanlaşma reaksiyonlarında tercih edilmektedir. Bu reaksiyonlarda hızı belirleyen aşama, diazonun bozunma aşamasıdır ve diazonun bozunması, yapısındaki fonksiyonel gruplar ve kullanılan katalizörün ligandı ile ilişkilidir. Diazo yapısında karbonil bulunması kararlılığı artırır (Doyle, 1995).

Paladyum (II) katalizörler, özellikle elektron bakımından eksik alkenlerin siklopropanlaşma reaksiyonlarında tercih edilir. Bu katalizörler içinde trimerik yapıdaki paladyum (II) asetat etkili olması nedeniyle en fazla tercih edilenlerdendir (Şekil 2.31) (Defenov ve ark., 1993).



Şekil 2.31. Paladyum (II) katalizörlüğünde siklopropanlaşma reaksiyonu

Heteroatom üzerinde ortaklaşmamış elektron çifti bulunduran diazo bileşikleri, koşulların ısısal, fotokimyasal veya katalitik oluşu farketmeksizin, büyük oranda ilid oluştururlar (S, N, O, Te, Se, Sb... gibi). İlidler, ortaklaşmamış elektron çifti içeren karbon atomuna doğrudan bağlı, pozitif yüklü heteroatomlu bileşiklerdir. Şekil 2.32'de gösterilen siklopropanlaşma reaksiyonu da ilid üzerinden gerçekleşmektedir (Dai ve ark., 1999).



Şekil 2.32. İlid üzerinden siklopropanlaşma reaksiyon mekanizması

Oluşan ürünün stereokimyasını, reaksiyonda kullanılan LiBr etkilemektedir. Reaksiyonlar tellüroniyumilid üzerinden yürüdüğü için LiBr kullanıldığında lityum, oksijenle etkileşerek cis ürünün oluşması için yapıyı etkiler. LiBr kullanılmayan durumda ise trans ürün elde edilmektedir (Vedejs ve ark., 1981).

Siklopropanlaşma reaksiyonları, doğal ürünlerin, bazı aminoasitlerin ve nükleositlerin sentezinde sıklıkla kullanılmaktadır.

2.2.2. İlaç aktif bileşeni olarak heterosiklik yapılar

Heteroatomlar, bir takım aktif farmasötik bileşenlerin ve yardımcı maddelerin çok yaygın bir parçasını oluşturmaktadırlar. En sık olarak, beş veya altı üyeli halkalarda azot atomları, kükürt ve oksijenin çeşitli konumsal kombinasyonları bulunmaktadır. İlaçlarda çeşitli heterosiklik yapıların bulunmasının daha kolay olması, farklı fonksiyonel gruplara sahip heterosikliklerin, özellikle katalizör varlığında hızlı sonuçlanan reaksiyonlarla gerçekleştirilebilmesi ve sentez metodolojilerindeki ilerlemeye bağlıdır.

Günümüzde psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların arttığı bilinmektedir. Çoğu nörodejeneratif hastalık tedavi edilemez. Sadece semptomları hafifletilebilir, ilerlemesi engellenebilir. Osmaniye ve ark. (2019) yeni tiazolilhidrazon türevlerinin,

asetilkolinesteraz aktivitesinin önemli ölçüde seçici inhibisyonu ile Alzheimer hastalığını etkileyen potansiyel ajanlar olabileceğini bildirmişlerdir.

Bosco ve ark. (2018) tarafından sentezlenen 2,6-diamino-süstitüe edilmiş pürin türevlerinin ise göğüs ve kolorektal kanser hücrelerine karşı etkili olduğu belirtilmiştir.

Mikrobiyal patojenlerin mevcut ilaçlara karşı artan direnci küresel bir sorun olmaya devam etmektedir. Birkaç bileşik antibakteriyel ve antifungal aktivitelere karşı umut verici etkiler göstermiştir (Abu-Hashem, 2018). Malik ve ark. (2018) çeşitli mikobakteriyel suşlara karşı etkili bir dizi fenilkarbamik asit dibazik türevi yayınlamıştır. Bettencourt ve ark. (2018) antifungal ajanlar olarak 1-amino-2-ariliden-amin-1,2-eten yapısının mayalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Awad ve ark. (2018) tiroid hormon düzeylerini düşürmede anti-tiroid aktivite profilini gösteren yeni 6-n-propil-2-tiyourasil analoglarının tasarımına, sentezine, moleküler modellemesine ve biyolojik değerlendirmesine odaklanmışlardır. Pardo-Jiménez ve ark. (2019) tarafından tiazolil-kumarinlerden türetilen yeni histon deasetilaz inhibitörleri dizayn edilmiştir. Bileşikler antiproliferatif etkiler sergilemiştir. Hem α -düz kas aktinin hem de prokollajen I'nın ekspresyon seviyelerinde güçlü bir azalmayı tetiklediği; dolayısıyla, bu bileşiklerin kardiyak broblast üzerindeki profibrotik etkileri azalttığı gözlemlenmiştir.

İlaçların kullanım şekli için çeşitli modifikasyonlar da söz konusudur. Piperazin-2,5-dion türevinin sentezi sırasında teofilin kullanılarak transdermal aktivitesi artırılmış olup bu bileşikler hem yarı katı ilaç formülasyonlarında hem de transdermal terapötik sistemlerde potansiyel olarak kullanılabilir (Pokorna ve ark., 2019).

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Yapılan çalışma boyunca elde edilen ürünlerin infrared spektrumları, Perkin Elmer Spektrum One B cihazı ATR (Attenuated Total Reflection) kullanılarak kaydedilmiştir. Veriler dalga sayısı (cm^{-1}) türünden verilmiştir.

^1H -NMR analizleri 500 MHz, ^{13}C NMR analizleri 125 MHz Varian cihazda kaydedilmiştir. Kimyasal kaymalar tetrametilsilan (TMS) iç standardına göre ppm türünden, etkileşim sabiti J ise Hz cinsinden verilmiştir.

Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizleri, Hewlett-Packard 5680 model MS dedektör ve Hewlett-Packard 589a model GC, HP-1 (25m, cross-linked fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gaz kromatografisi için kullanılan sıcaklık programı 100 °C'de 5 dakika izotermal, 20 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'ye ısınma ve 290 °C'de 5 dakika izotermal olacak şekilde ayarlanmıştır.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0,2 mm kalınlığında silika jel plakalar kullanılmış olup, kolon kromatografisi 230-400 mesh silika jel ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

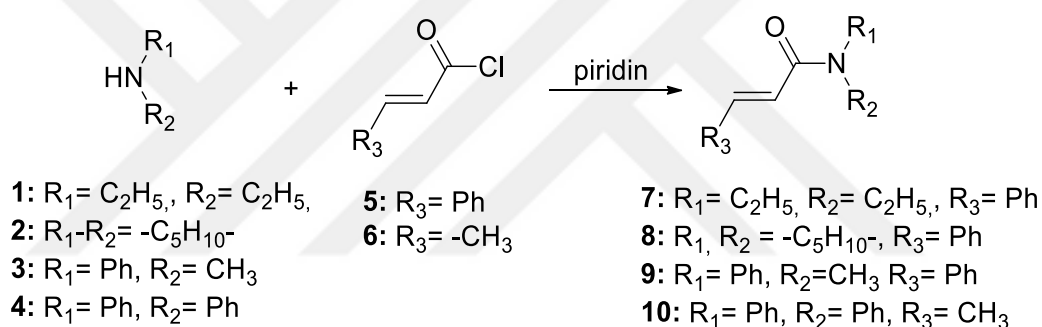
Deneyleerde kullanılan kimyasallar, SigmaAldrich ve Alfa-Aesar firmalarından temin edilmiştir.

Reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan diklorometan ve benzen, HPLC kalitesinde Carlo Erba ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Kromatografi için kullanılan hekzan ve etil asetat çözücüleri Tekkim firmasından satın alınmıştır. Kolon

kromatografisi için kullanılan silika jel 60, Merck firmasından satın alınmış 240-400 mesh boyutundadır.

3.3. Konjuge Amid Bileşiklerin Sentezi

Temiz ve kuru bir erlen içerisinde tartılan 0,05 mol amin bileşiği (1-4), 10 mL kloroform içinde çözülerek 0 °C'ye soğutulmuştur. Daha sonra üzerine 0,05 mol piridin ve 0,055 mol açıl klorür bileşiği (5,6) eklenmiştir. Karışım 2 saat karıştırıldıktan sonra %5 HCl, %5 NaOH ve doymuş tuz çözeltileri ile yıkanmıştır. Na₂SO₄ ile kurutulmuş ve ürün sabit faz olarak silika jel, hareketli faz olarak hekzan-etilasetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Konjuge amid bileşiklerinin sentezi

Kolon kromatografisi ile ayrılan konjugeamid bileşikleri (7-10) infrared, kütle, ¹H-ve ¹³C-NMR spektroskopileriyle karakterize edilmişlerdir.

3.4. Metal Katalizör Varlığında Etildiazoasetat Reaksiyonları

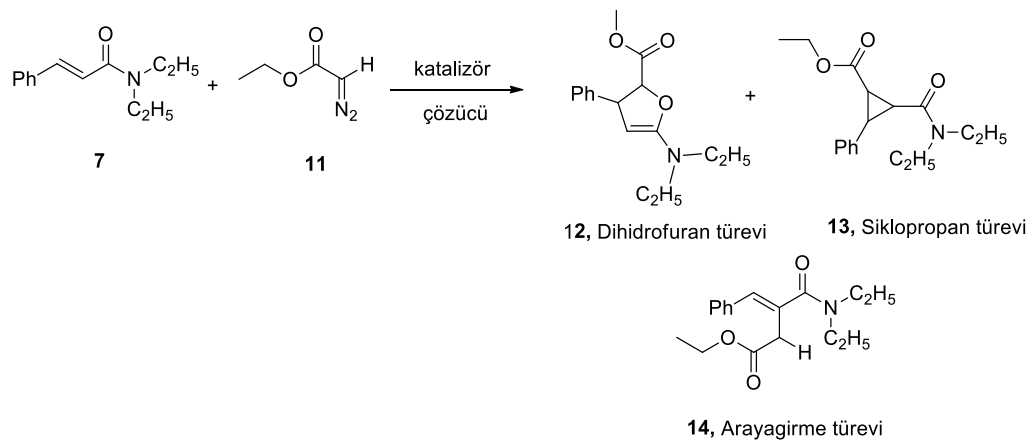
Bir önceki aşamada sentezlenmiş olan konjuge amid bileşiklerinden 5 mmol tartılarak kuru ve temiz, dibi yuvarlak balona alınmış ve 15 mL çözücüde (benzen veya diklorometan) çözülmüştür. Ardından üzerine katalitik miktarda Rh₂(OAc)₄ veya Cu(acac)₂ katalizörü eklenmiştir. Bir yandan 3 mmol etildiazoasetat (EDA) ayrı bir numune şişesine alınarak reaksiyonda kullanılan 10 mL çözücüde çözülmüş ve balon içeriğinin sıcaklığı çözücünün kaynama noktasına geldikten sonra enjektör ile damla damla balona aktarılmıştır. Bütün bu işlemler azot atmosferi altında ve geri

soğutucu ile gerçekleştirilmiştir. Karışım 12-24 saat arasında kaynatıldıktan sonra ürün oluşumu, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilmiş, reaksiyonun bitip bitmediği ise infrared (IR) spektrumunda gözlenen 2130 cm^{-1} civarı gelen bant ile anlaşılmıştır. Dönel buharlaştırıcıda çözücünün uzaklaştırılmasının ardından ürün, ham karışımdan hekzan-etil asetat çözücülerinin kademeli olarak kullanıldığı silika jel kolon kromatografisi ile ayrılmıştır.

Her bir konjuge amid bileşiği için 3 farklı reaksiyon koşulu denenmiş ve reaksiyon ürün dağılımları ile reaksiyon verimlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. İlk reaksiyonda katalizör olarak $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, çözücü olarak diklorometan; ikinci reaksiyonda katalizör olarak $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, çözücü olarak benzen; üçüncü reaksiyonda ise katalizör olarak $\text{Cu}(\text{acac})_2$, çözücü olarak benzen kullanılmıştır.

3.4.1. Etildiazoasetat ve *N,N*-dietilsinnamamid (7) reaksiyonu

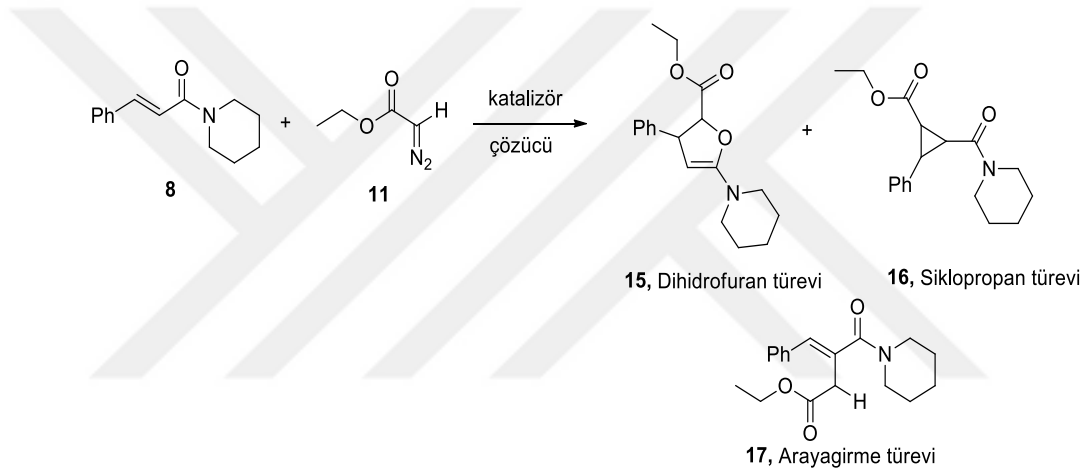
Etildiazoasetat ve *N,N*-dietilsinnamamid (7) arasında Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanarak 3 farklı reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2). Elde edilen ham karışımlara ayrı ayrı kolon kromatografisi uygulanarak oluşan ürünler ayrılmaya çalışılmış ve kolon sonrası elde edilen fraksiyonlar GC-MS ile analiz edilmiştir. Saflık yüzdesi fazla olan fraksiyonlar için ise ayrıca $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmıştır.



Şekil 3.2. Etildiazoasetat ve *N,N*-dietilsinnamamid (7) ve reaksiyonu

3.4.2. Etildiazoasetat ve E-3-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonu

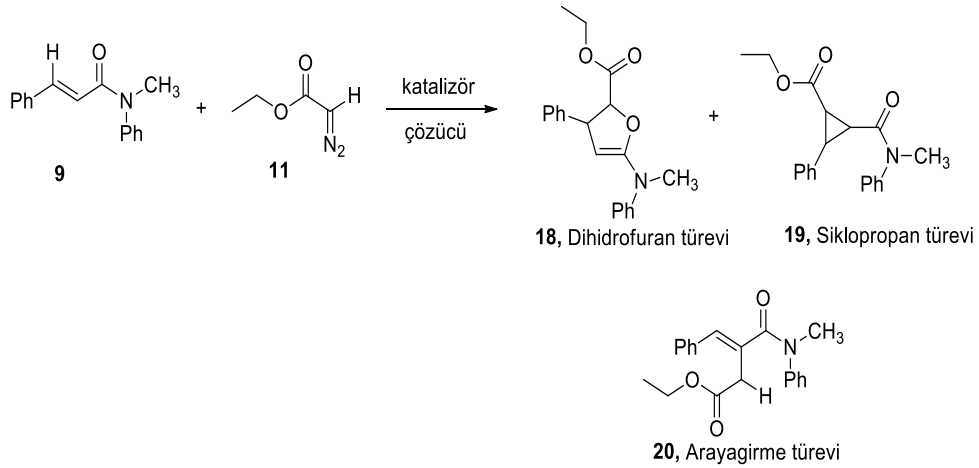
Etildiazoasetat ve E-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) arasında Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanarak 3 farklı reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3). Elde edilen ham karışımlara ayrı ayrı kolon kromatografisi uygulanarak oluşan ürünler ayrılmaya çalışılmış ve kolon sonrası elde edilen fraksiyonlar GC-MS ile analiz edilmiştir. Saflık yüzdesi fazla olan fraksiyonlar için ise ayrıca $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmıştır.



Şekil 3.3. (E)-3-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonu

3.4.3. Etildiazoasetat ve N-metil-N-fenilsinnamamid (9) reaksiyonu

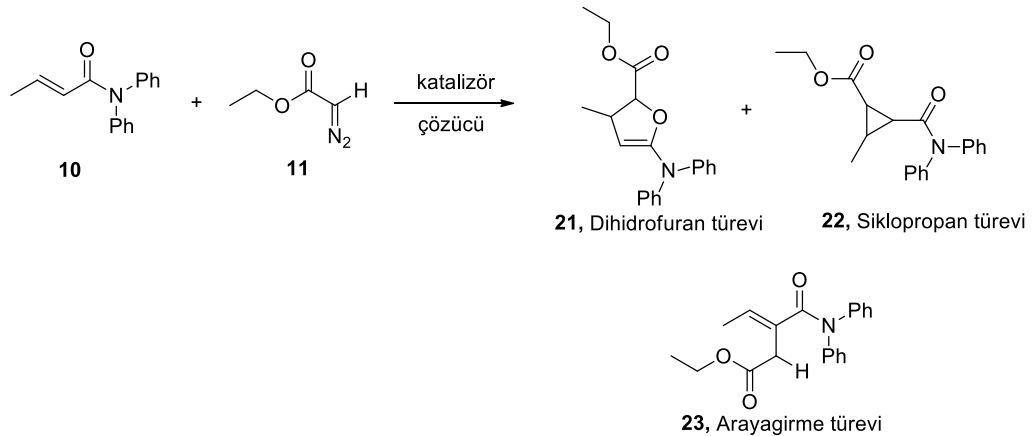
Etildiazoasetat ve N-metil-N-fenilsinnamamid (9) arasında Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanarak 3 farklı reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4). Elde edilen ham karışımlara ayrı ayrı kolon kromatografisi uygulanarak oluşan ürünler ayrılmaya çalışılmış ve kolon sonrası elde edilen fraksiyonlar GC-MS ile analiz edilmiştir. Saflık yüzdesi fazla olan fraksiyonlar için ise ayrıca $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmıştır.



Şekil 3.4. Etildiazoasetat ve *N*-metil-*N*-fenilsinnamamid (9) reaksiyonu

3.4.4. Etildiazoasetat ve (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) reaksiyonu

Etildiazoasetat ve (*E*)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (10) arasında Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanarak 3 farklı reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5). Elde edilen ham karışımlara ayrı ayrı kolon kromatografisi uygulanarak oluşan ürünler ayrılmaya çalışılmış ve kolon sonrası elde edilen fraksiyonlar GC-MS ile analiz edilmiştir. Saflık yüzdesi fazla olan fraksiyonlar için ise ayrıca $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmıştır.

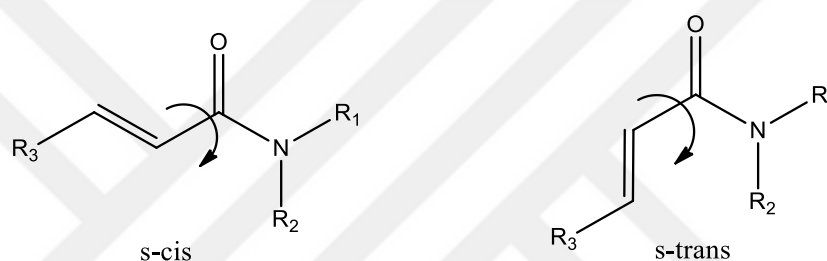


Şekil 3.5. Etildiazoasetat ve (*E*)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (10) ve reaksiyonu

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Çıkış Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular

Etildiazoasetat ile metal katalizör varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarda çıkış bileşiği olarak konjuge amid bileşikleri kullanılmıştır. Ancak kullanılan konjuge amid bileşiklerinin istenilen reaksiyonları verebilmesi için uygun konformasyonda bulunmaları gerekir. Bu konformasyon konjuge iki çift bağı aynı yöne baktığı s-cis (cisoid) yapıdır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Konjuge amid bileşiklerinin konformasyonları

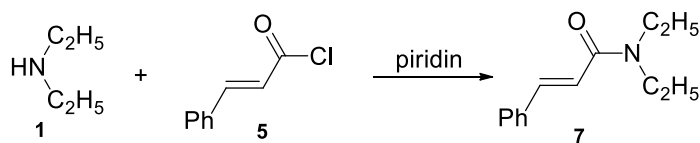
Reaksiyonlar gerçekleştirilmeden önce yapıların Molecular Modelling 2 (MM2) programı ile enerji hesapları yapılmış ve s-cis yapıda enerjisi düşük olan (kararlı olan) yapılar tercih edilmiştir.

Buna göre sentezlenen konjuge amid bileşikleri ve sentez sonrası izolasyon verimleri Çizelge 4.1’de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Sentezlenen konjuge amid bileşikleri ve sentez verimleri

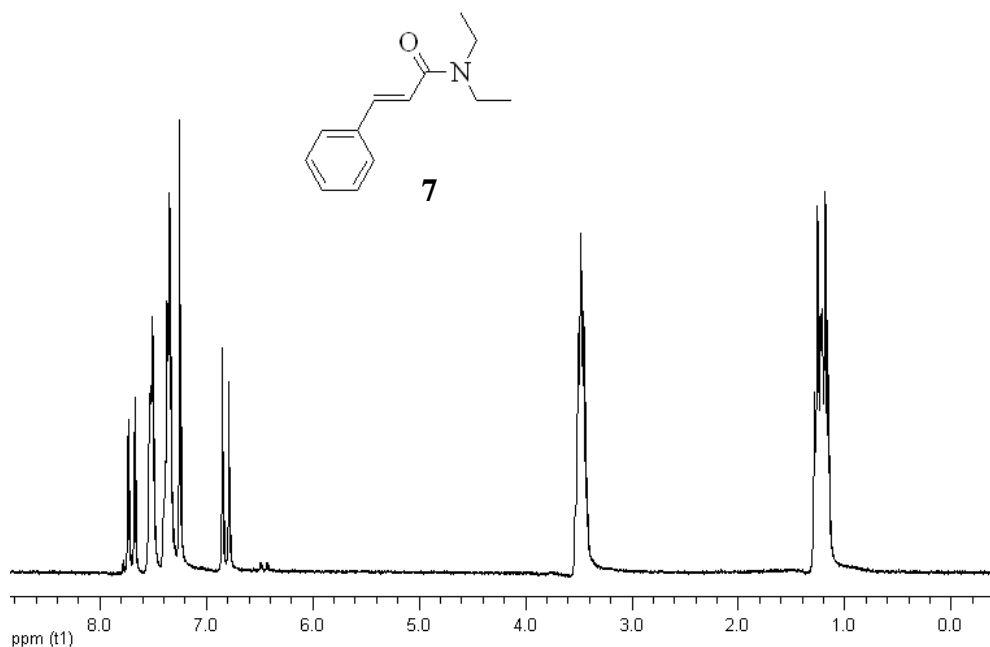
Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	Verim
7	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	Ph	%87
8	Ph	-CH ₃	Ph	%77
9	-C ₅ H ₁₀ -		Ph	%83
10	Ph	Ph	-CH ₃	%62

4.1.1. *N,N*-Dietilsinnamamid (7) sentez reaksiyonunun incelenmesi

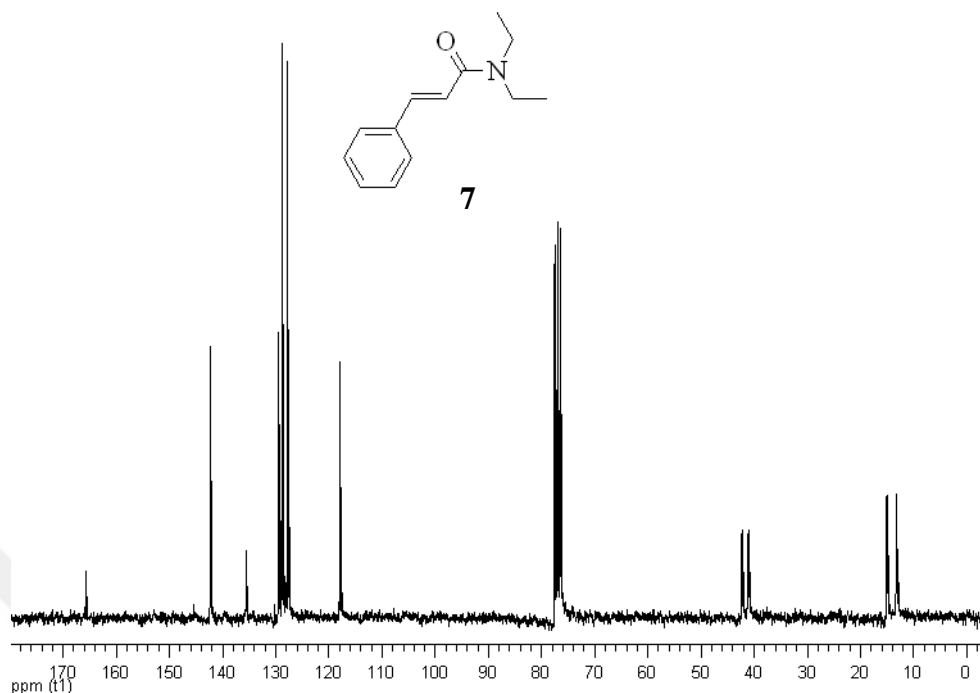


Şekil 4.2. *N,N*-Dietilsinnamamid (7) sentezi

Sarı renkli katı olarak %87 verimle elde edilmiştir. **FT-IR** ν 2964, 2350, 1646, 1593, 1458, 1219, 1145 cm^{-1} ; **Rt**: 16,48 dk; **EI-MS** (m/z) 203 (93, M^+), 188 (45), 174 (10), 131 (100), 126 (40), 103 (90), 77 (60); **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 7,69 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 7,34 – 7,39 (m, 3H); 7,21 – 7,52 (m, 2H); 6,79 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,43 – 3,53 (m, 4H); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm (Şekil 4.3); **$^{13}\text{C-NMR}$ (1000 MHz, CDCl_3)** δ 165,8; 142,4; 135,7; 129,5; 128,8; 128,2; 127,8; 118,0; 42,4; 41,2; 15,1; 13,3 ppm (Şekil 4.4).

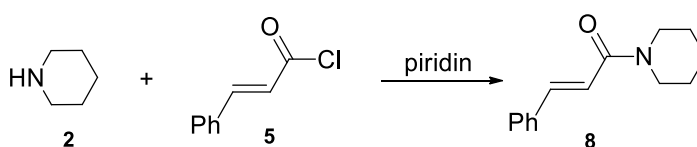


Şekil 4.3. *N,N*-Dietilsinnamamid (7) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



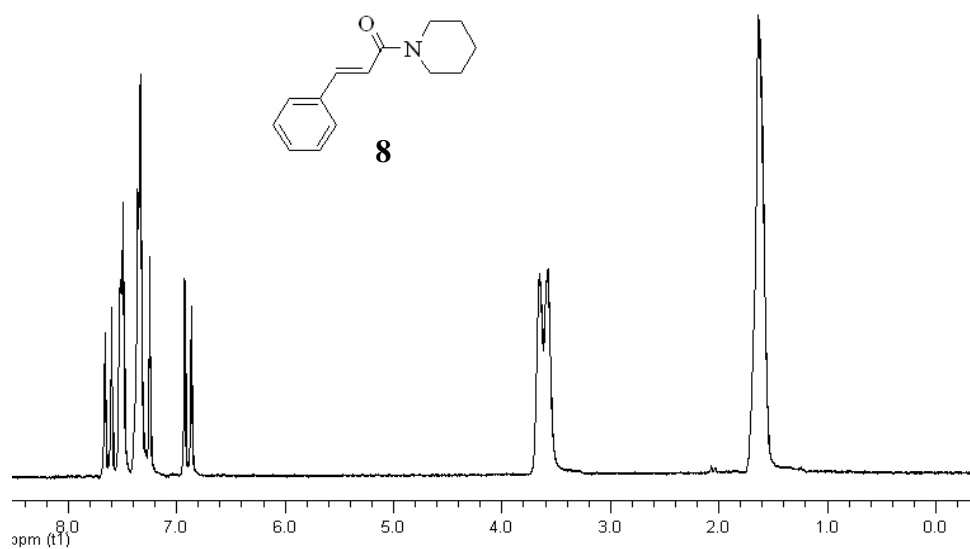
Şekil 4.4. *N,N*-Dietilsinnamamid (7) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.1.2. (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentez reaksiyonunun incelenmesi

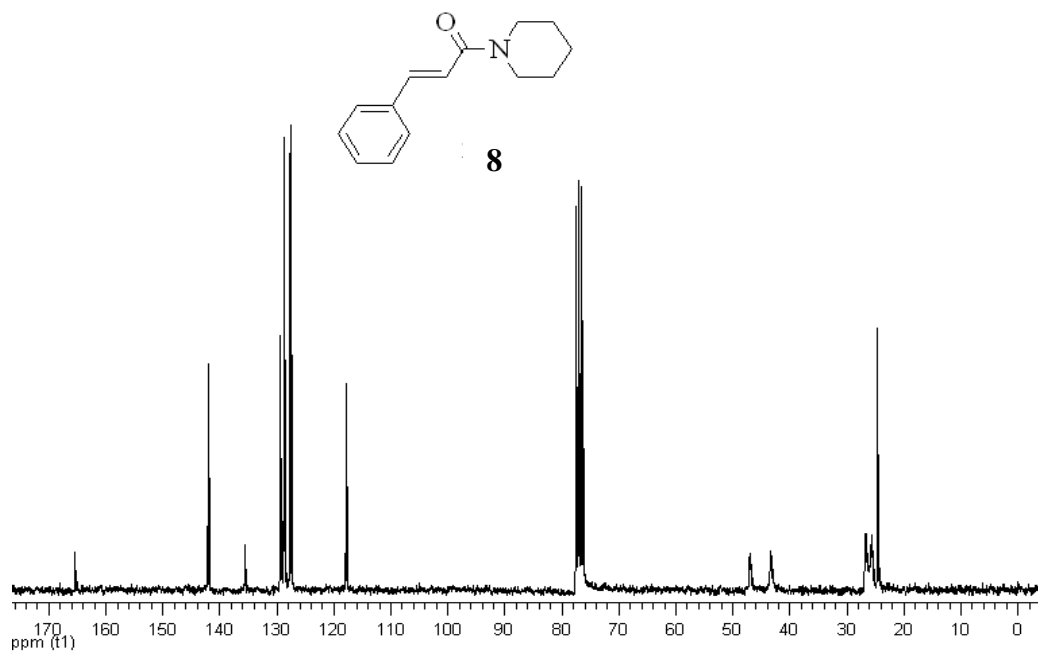


Şekil 4.5. (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezi

Beyaz renkli katı olarak %77 verimle elde edilmiştir. **FT-IR** ν 2932, 1640, 1587, 1439, 1248, 1020 cm^{-1} ; **Rt**: 13,40 dk; **EI-MS** (m/z) 215 (100, M^+), 214 (50), 138 (38), 131 (85), 103 (45), 84 (25), 77 (30); **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,49 – 7,53 (m, 2H); 7,34 – 7,36 (m, 3H); 6,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 3,64 – 3,60 (m, 4H); 1,50 – 1,71 (m, 6H), ppm (Şekil 4.6); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 165,4; 142,1; 135,5; 129,4; 128,8; 127,6; 118,0; 46,9; 43,3; 26,7; 25,6; 24,6 ppm (Şekil 4.7);

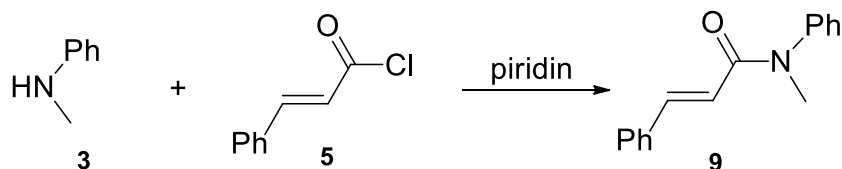


Şekil 4.6. (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



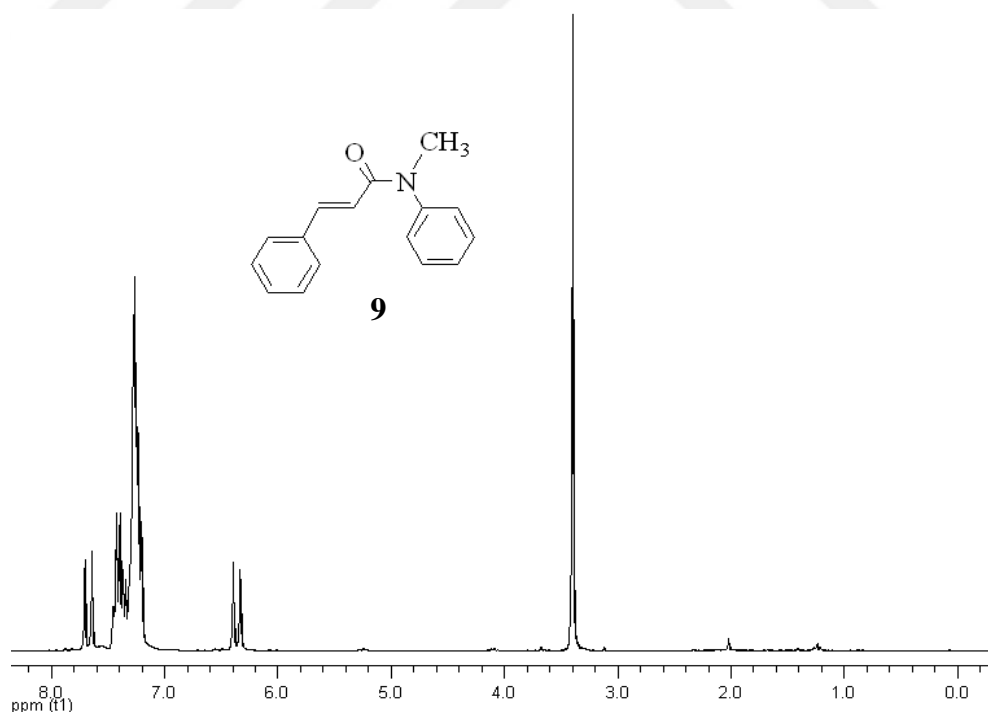
Şekil 4.7. (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrum

4.1.3. *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) sentez reaksiyonunun incelenmesi

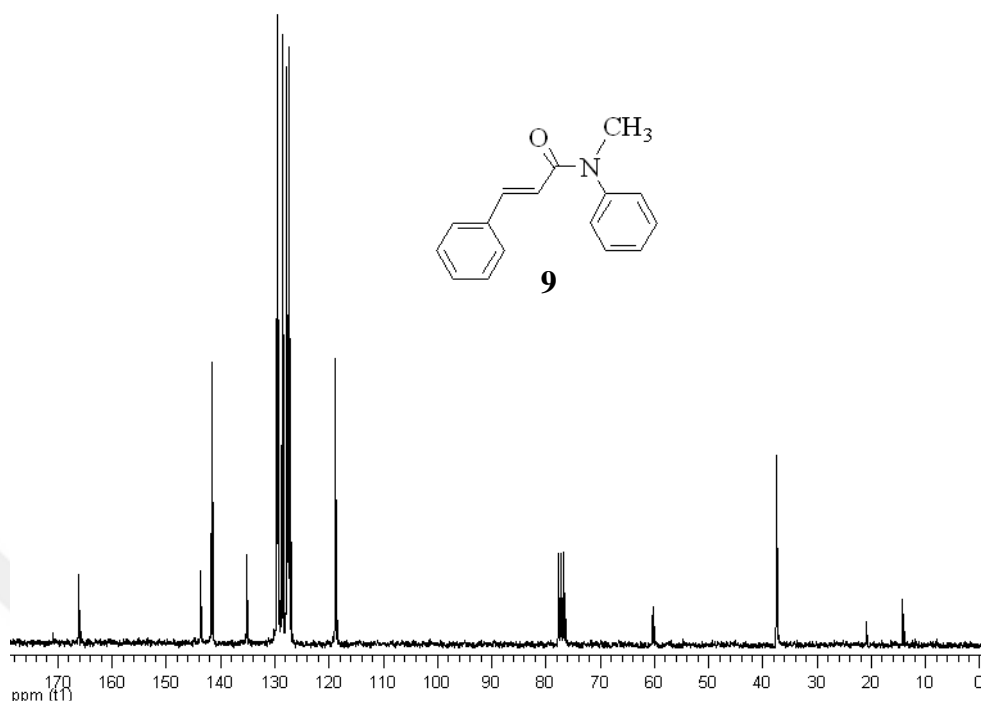


Şekil 4.8. *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) sentezi

Sarı renkli yağ olarak %83 verimle elde edilmiştir. **FT-IR** ν 3078, 3031, 2900, 2359, 1658, 1619, 1238 cm^{-1} ; **Rt**: 13,63 dk; **EI-MS** (m/z) 237 (50, M^+), 160 (20), 131 (100), 107 (48), 103 (45), 77 (37); **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)** δ 7,67 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,20-7,57 (m, 10H); 6,38 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 3,40 (s, 3H) ppm (Şekil 4.9); **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)** δ 166,1; 143,7; 141,7; 135,2; 129,6; 129,5; 128,7; 127,8; 127,6; 127,3; 118,8; 37,5 ppm (Şekil 4.10);

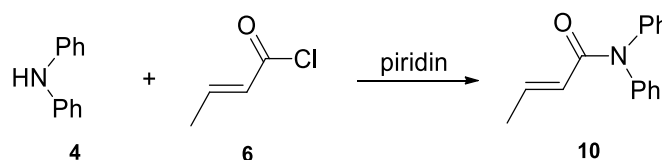


Şekil 4.9. *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



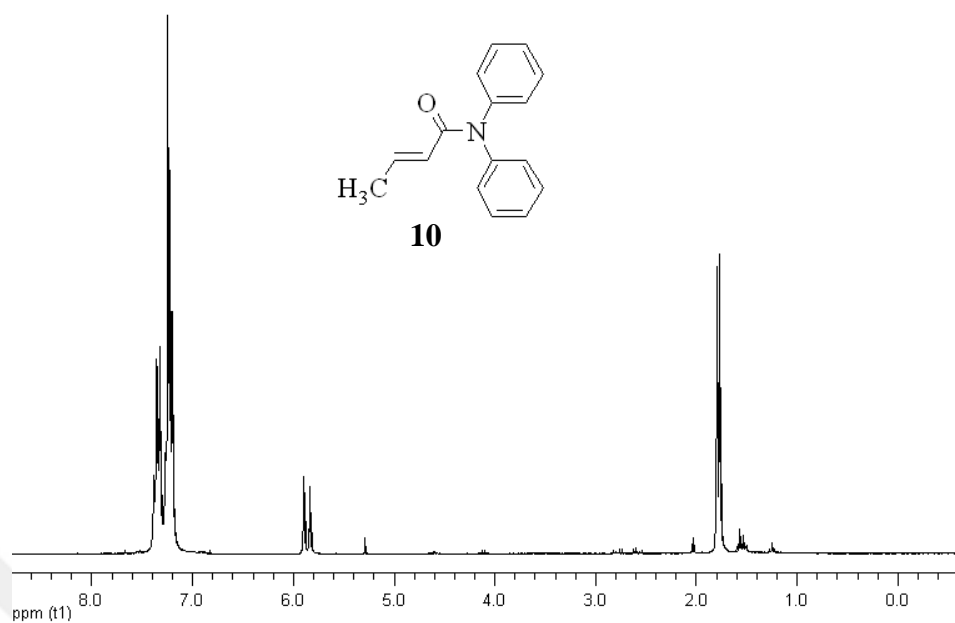
Şekil 4.10. *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.1.4. (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) sentez reaksiyonunun incelenmesi

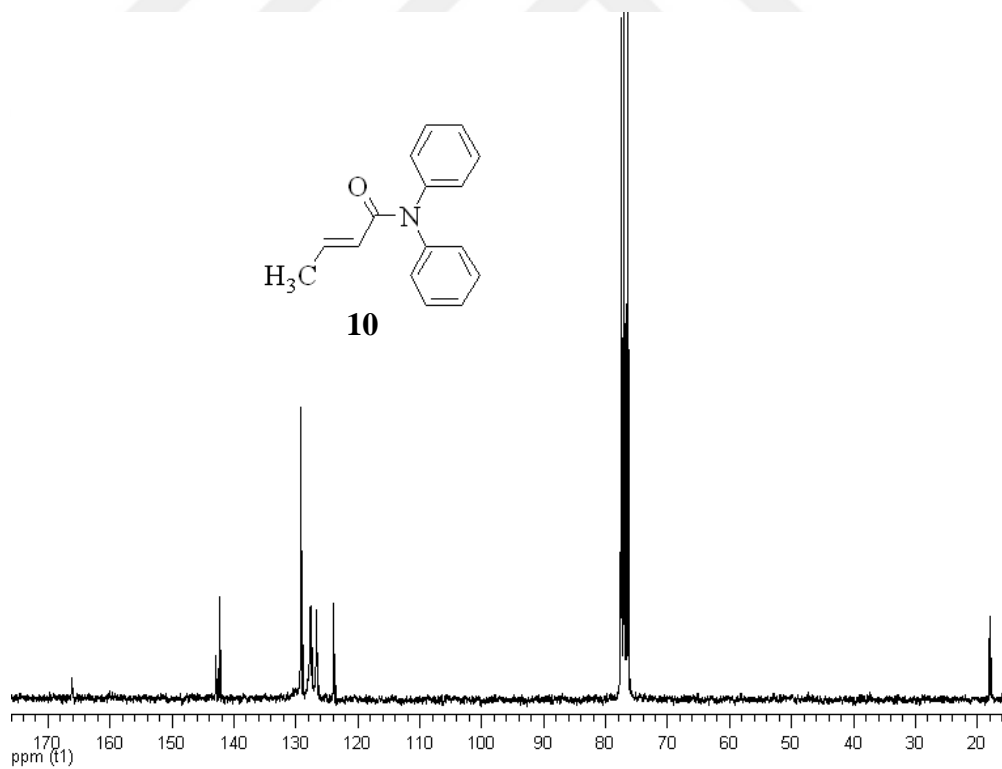


Şekil 4.11. (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) sentezi

Açık turuncu renkli olarak %62 verimle elde edilmiştir. **FT-IR** ν 3057, 2347, 1669, 1490, 1345, 1290, 1254 cm^{-1} ; **Rt**: 12,06 dk; **EI-MS** (m/z) 237 (70, M^+), 169 (100), 144 (10), 115 (10), 77 (15), 69 (75); **^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ , 7,20 - 7,38 (m, 10H); 7,02 (dq, $J = 15,0/7,0$ Hz, 1H); 5,86 (dq, $J = 15,1/1,7$ Hz, 1H); 1,77 (dd, $J = 7,0/1,7$ Hz, 3H) ppm (Şekil 4.12); **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 165,9; 143,0; 142,4; 129,4; 127,5; 126,8; 124,0; 18,2 ppm (Şekil 4.13)



Şekil 4.12. (E)-N,N-difenil-2-butenamid (10) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

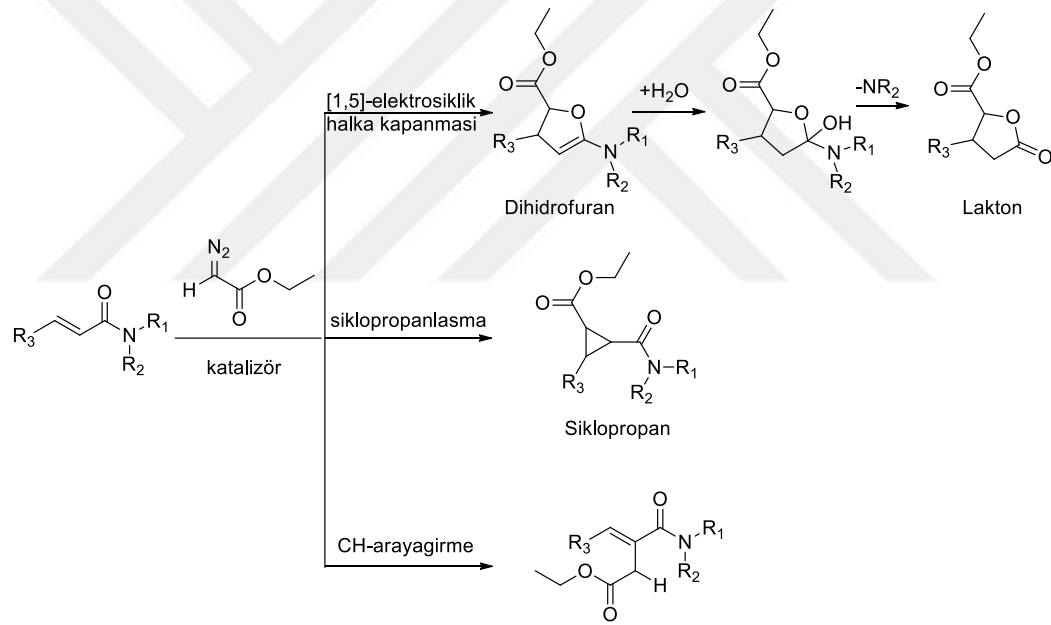


Şekil 4.13. (E)-N,N-difenil-2-butenamid (10) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.2. Etildiazoasetat ile Konjuge Amidlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi

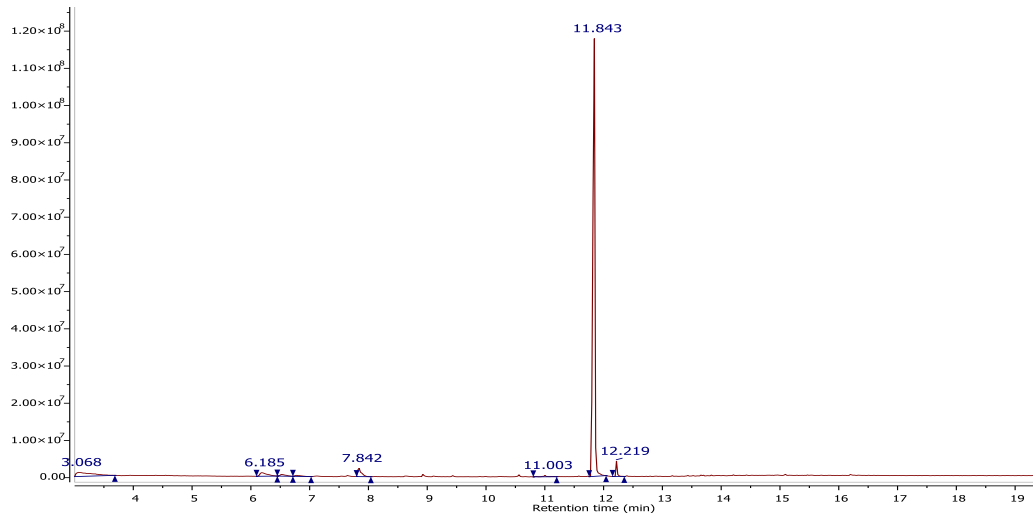
Diazo bileşikleri kullanılarak metal katalizör varlığında gerçekleştirilen ve metalokarben (karbenoid) ara ürünü üzerinden yürüyen reaksiyonlar, tek aşamada pek çok farklı fonksiyonel gruba sahip heterosiklik bileşiklerin sentezini sağlayabildikleri için organik kimya alanında önemli bir yere sahiptirler.

Bu şekilde beklenen reaksiyonlar 1,5-elektrosiklik halka kapanması, siklopropanlaşma ve C-H arayagirme reaksiyonları olabilir. Bu reaksiyonlar sonrası oluşabilecek olası ürün dağılımları Şekil 4.14'te verilmektedir.

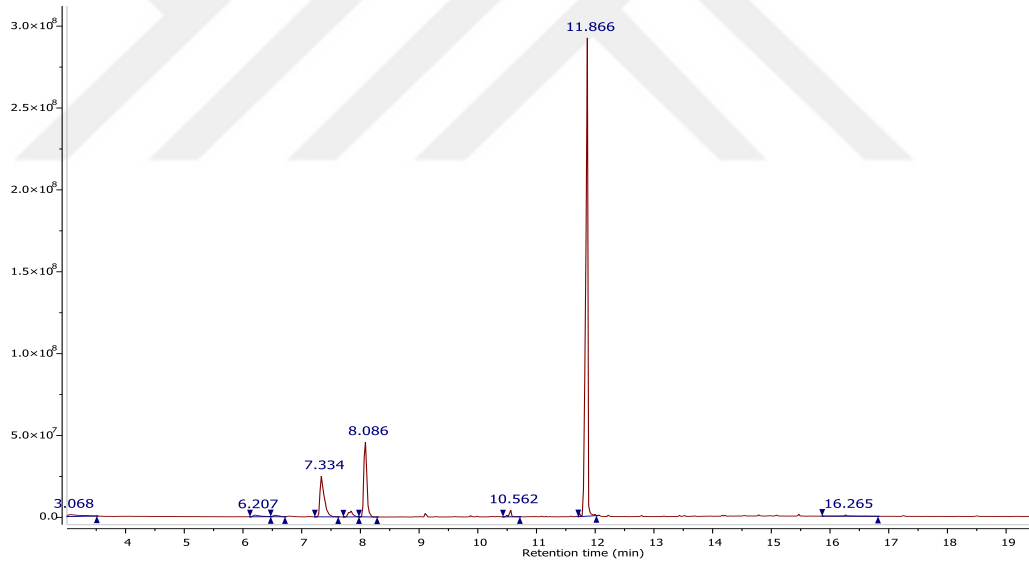


Şekil 4.14. Konjuge amid bileşiklerinden oluşabilecek ürünler

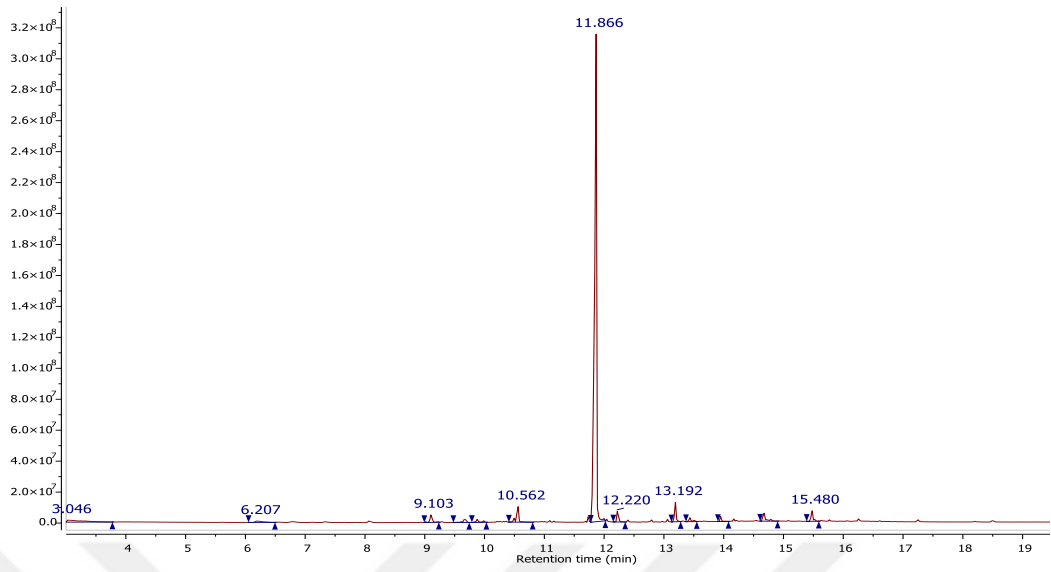
Gerçekleştirilen reaksiyonlarda hedef, kullanılan katalizör ve çözücü türüne göre ne tür ürünlerin oluşacağını belirlemek ve literatürde yer almayan, biyolojik aktivite potansiyeline sahip yeni ürünler elde etmektir. Gerçekleştirilen reaksiyonları, özellikle 1,5-elektrosiklik halka kapanmasına yönlendirerek biyolojik öneme sahip dihidrofuran türevlerinin elde edilmesini sağlamak amacıyla s-cis yapıdaki konjuge amid bileşikleri tercih edilmiştir.



Şekil 4.16. Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ ile gerçekleştirilen *N,N*-diethylsuccinamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

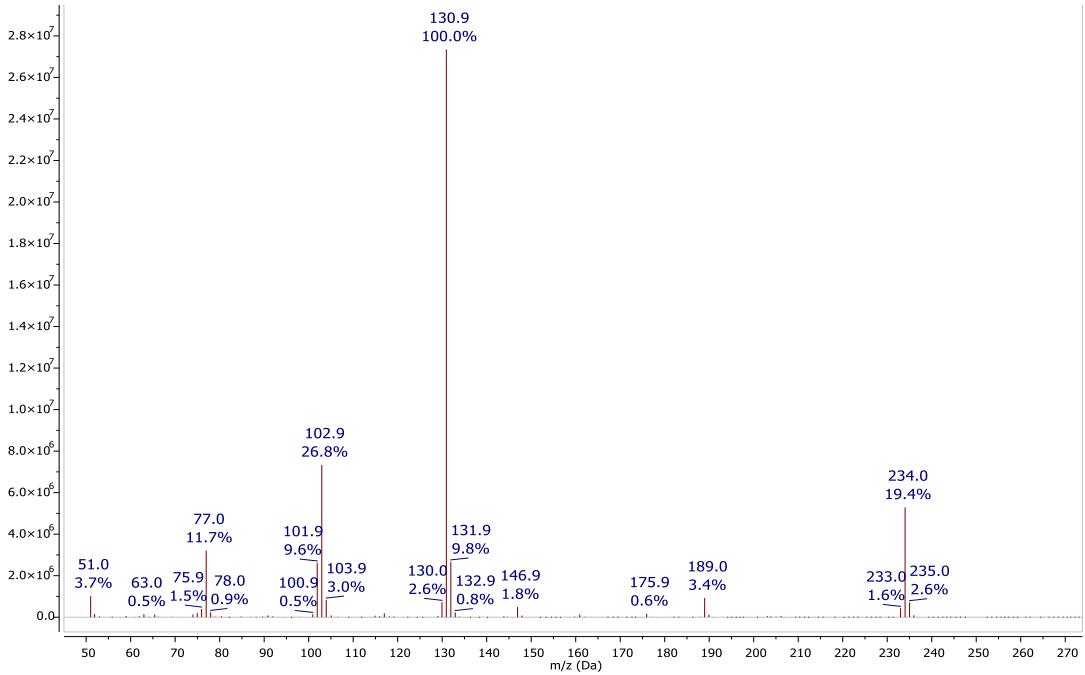


Şekil 4.17. Benzende $Rh_2(OAc)_4$ ile gerçekleştirilen *N,N*-diethylsuccinamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı



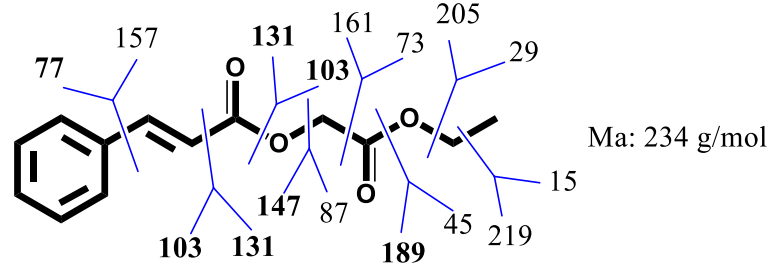
Şekil 4.18. Benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile gerçekleştirilen N,N -dietilsinnamamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Kromatogramlarda alıkonma zamanı (R_t =retention time) 11,85 dk civarı olan ürünün kütle spektrumu ise Şekil 4.19'da verilmektedir.

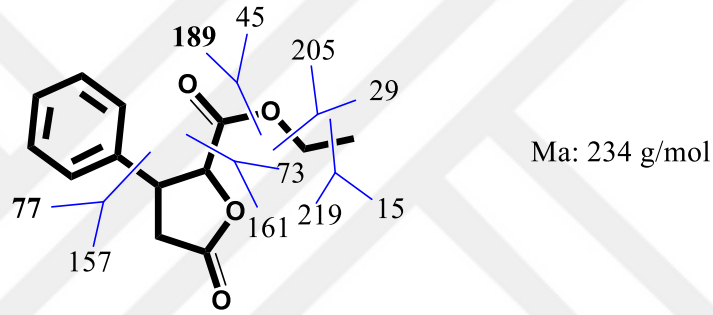


Şekil 4.19. Alıkonma zamanı 11,85 dk'da gelen ürünün kütle spektrumu

Bu ürün sadece kütle spektrumuna bakılarak önce olası lakton türevi olarak düşünülmüştür. Her iki üründen de beklenecek en yüksek m/z değeri 234 olup her iki bileşiğe ait kütle parçalanma modelleri Şekil 4.20’de verilmektedir.



2-Etoksi-2-oksoetil sinamat



Lakton türevi

Şekil 4.20. 2-Etoksi-2-oksoetil sinamat ve beklenen lakton türevine ait kütle parçalanma modelleri

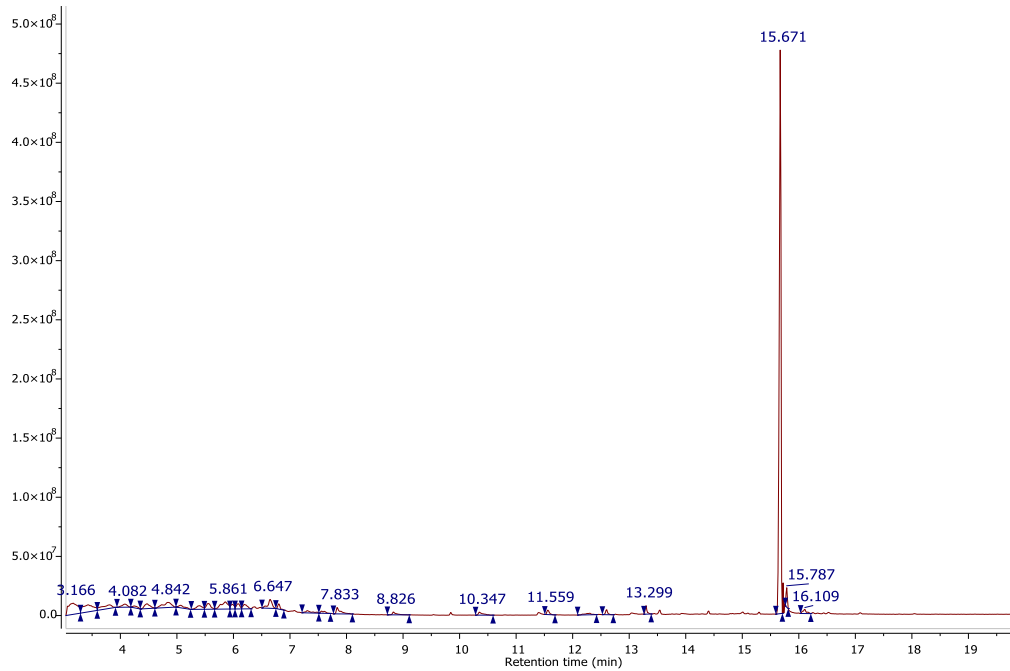
Ürüne yapılan $^1\text{H-NMR}$ analizinden elde edilen spektrum lakton yapısına uymamış, yapının 2-etoksi-2-oksoetil sinamat olduğu anlaşılmıştır. Ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.21’de verilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,60 – 7,51 (m, 2H); 7,46 – 7,37 (m, 3H); 6,54 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

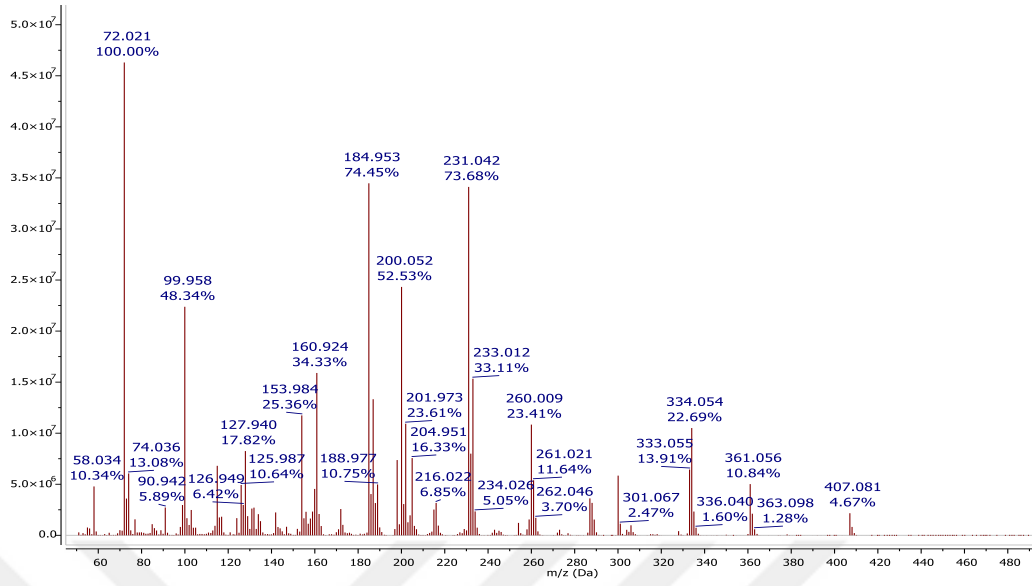
2-Etoksi-2-oksoetil sinamat, *N,N*-dietilsinamamid (7) ile gerçekleştirilen tüm reaksiyonlarda ana ürün olarak elde edilmiştir. Çözücü olarak benzen, katalizör olarak $Rh_2(OAc)_4$ kullanılan koşulda, yaklaşık %25 oranında etildiazoasetatın doymuş ve doymamış dimerleri de elde edilmiştir. Bu durumda $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü, yüksek sıcaklıkta istenmeyen dimer oluşumuna neden olmaktadır.

Bunlar dışında ham karışımlarda oldukça az miktarda da olsa oluştuğu gözlenen ve kütle spektrumları incelenerek reaksiyon ürünü olabileceği düşünülen bileşikler izole etmek amacıyla her üç ham karışıma da kolon kromatografisi uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC ile analiz edilmiş, saf olduğu gözlenenlerin kütle ve NMR analizleri gerçekleştirilmiştir.

Kolon kromatografisi sonrası yalnızca benzende $Cu(acac)_2$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonun ham karışımından bir bileşik yüksek saflıkta izole edilebilmiştir. Bu ürüne ait GC kromatogramı Şekil 4.22’de, kütle spektrumu Şekil 4.23’te verilmektedir.

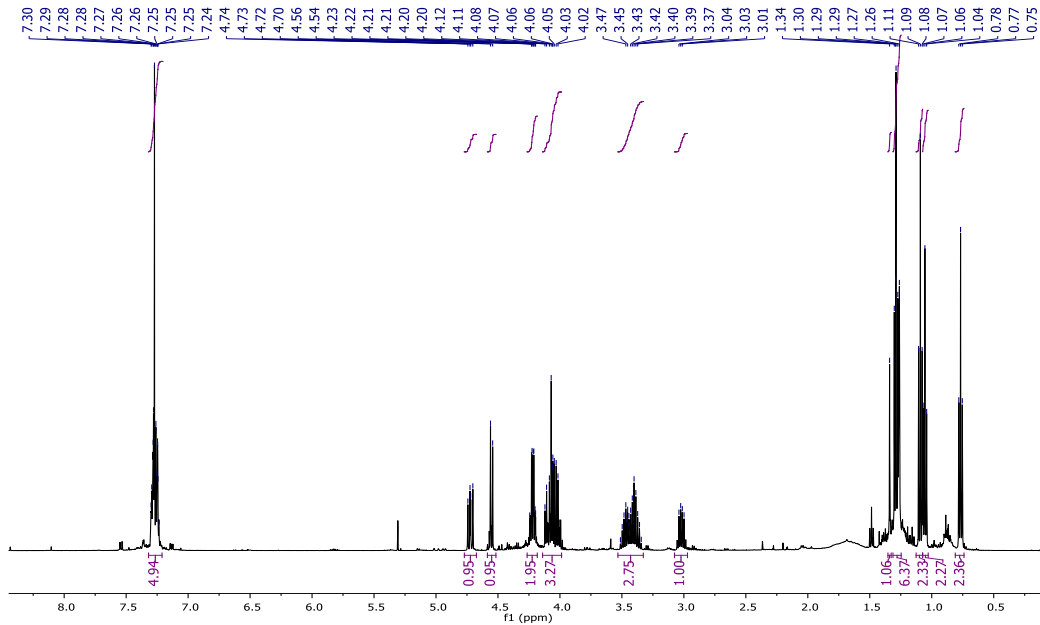


Şekil 4.22. Benzen- $Cu(acac)_2$ reaksiyonunda izole edilen ürünün GC kromatogramı

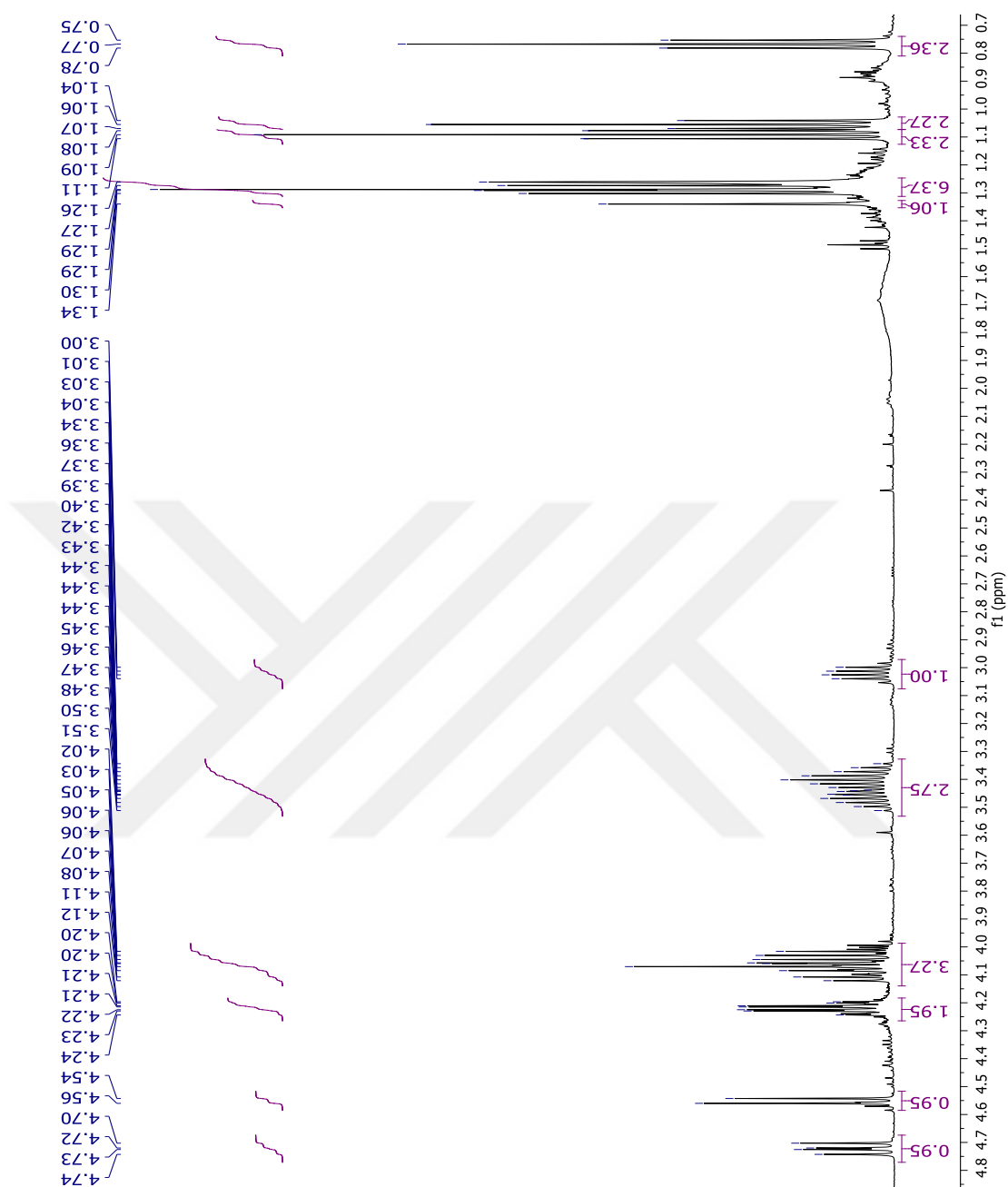


Şekil 4.22. Benzen-Cu(acac)₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün kütle spektrumu

Bu ürüne ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.23'te, bu spektrumun daha rahat anlaşılması için 0-5 ppm arası Şekil 4.24'te verilmektedir.



Şekil 4.23. Benzen-Cu(acac)₂ reaksiyonunda izole edilen ürünün ¹H-NMR spektrumu



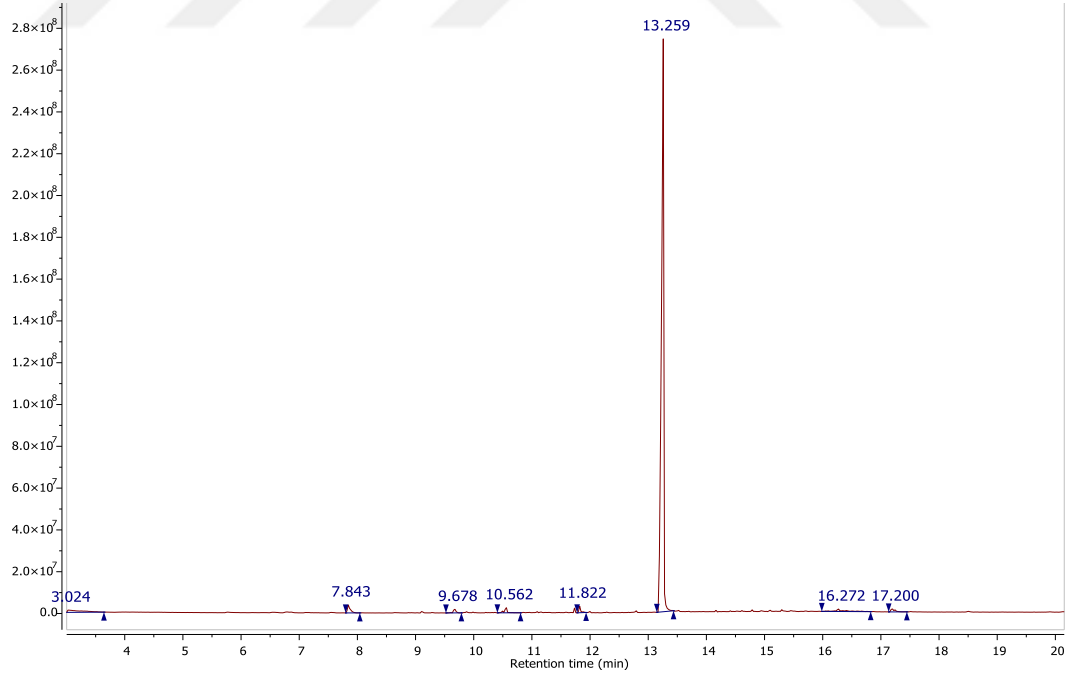
Şekil 4.23. Benzen- $\text{Cu}(\text{acac})_2$ reaksiyonunda izole edilen ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (0-5 ppm arası)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,21 (m, 5H); 4,72 (dd, $J = 11,4; 8,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 4,26 – 4,18 (m, 2H); 4,14 – 3,99 (m, 3H); 3,53 – 3,33 (m, 3H); 3,02 (dd, $J = 13,6; 7,0$ Hz, 1H); 1,34 (s, 1H); 1,31 – 1,25 (m, 6H); 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 0,77 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H) ppm.

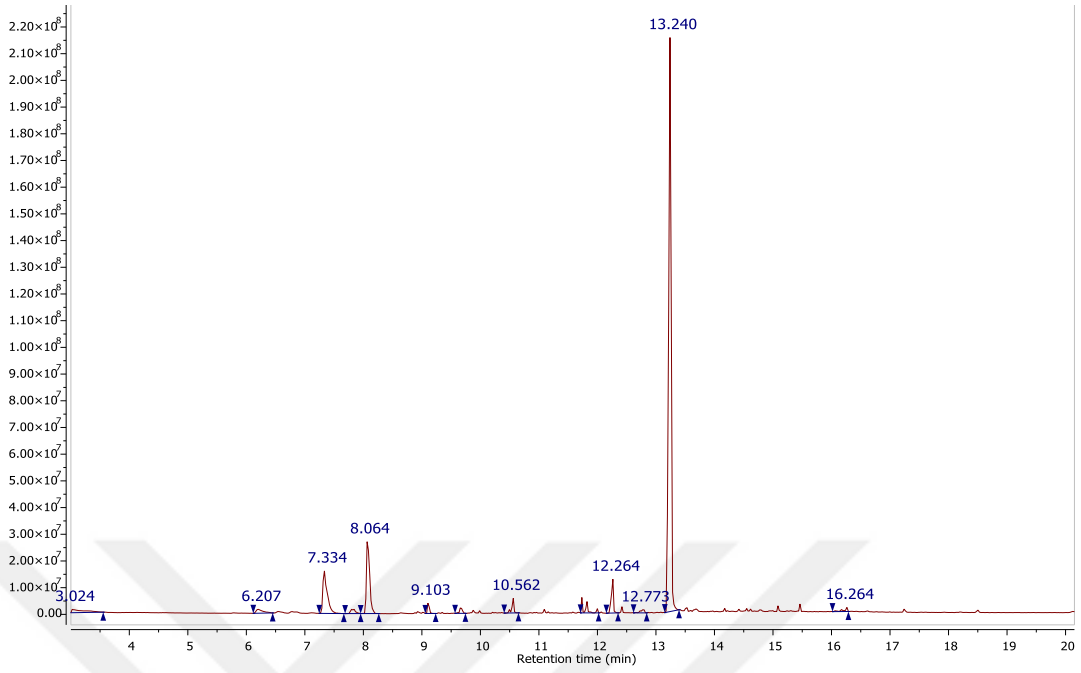
Bu ürün için kütle spektroskopisinde en yüksek m/z oranı olarak gözlenen 407, ana ürün olarak elde edilen 2-etoksi-2-oksoetil sinnamata 2 mol daha etildiazoasetattan oluşan karbenin katılmasıyla elde edilebilecek ürüne uymaktadır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu da bu şekilde oluşabilecek bir yapıya işaret etmektedir ancak katılmaların molekülün hangi atomları üzerinden olduğu anlaşılammıştır. Sadece reaksiyonun bir çeşit oligomer oluşumunu destekleyebileceği fikri oluşmuştur.

4.2.3. Etildiazoasetat ve (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonunun incelenmesi

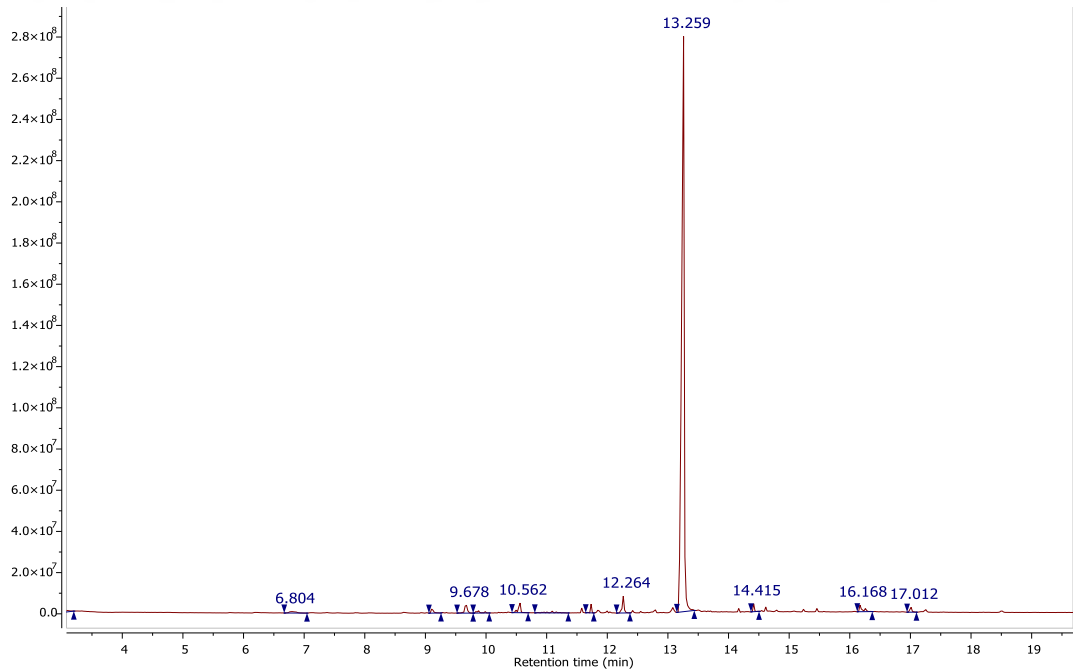
Reaksiyon, Bölüm 3.4'te belirtilen üç farklı koşulda gerçekleştirilmiş olup bütün reaksiyonlarda ürün oluşumu çok düşük verimlerle gözlenmiştir. Diklorometanda $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile yapılan reaksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.24'te, benzende $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile yapılan Şekil 4.25'te ve benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile Şekil 4.26'da verilmektedir.



Şekil 4.24. Diklorometanda $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

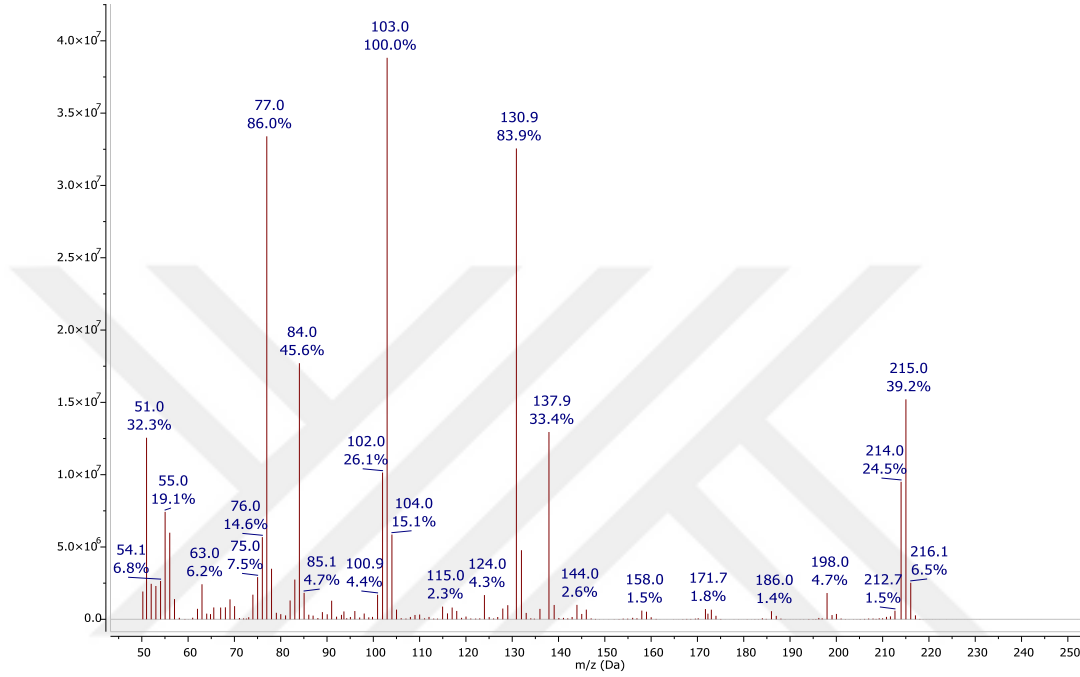


Şekil 4.25. Benzende $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı



Şekil 4.24. Benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile gerçekleştirilen (*E*)-3-Fenil-1-piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımı GC kromatogramı

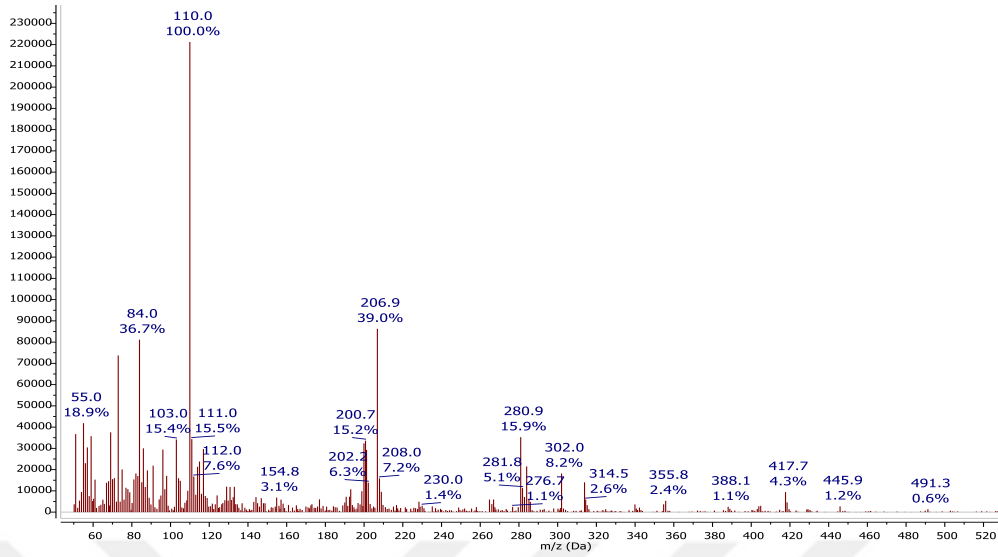
Kromatogramlarda alıkonma zamanı 13,25 dk civarı olan bileşiğin kütle spektrumu Şekil 4.25'te verilmekte olup bu bileşiğin reaksiyonda kullanılan çıkış bileşiği (*E*)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (8) olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4.25. Alıkonma zamanı 13,25 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda ham karışımın GC-MS sonucu incelendiğinde çok az da olsa bir önceki reaksiyonda da gözlenen 2-etoksi-2-oksoetil sinamat oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğe 3 mol daha EDA'dan oluşan karbenin katılmasıyla oluştuğu düşünülen katılma ürünü gözlenmiştir. Alıkonma zamanı 17,20 dk olan bu ürünün kütle spektrumu Şekil 4.26'da verilmektedir.

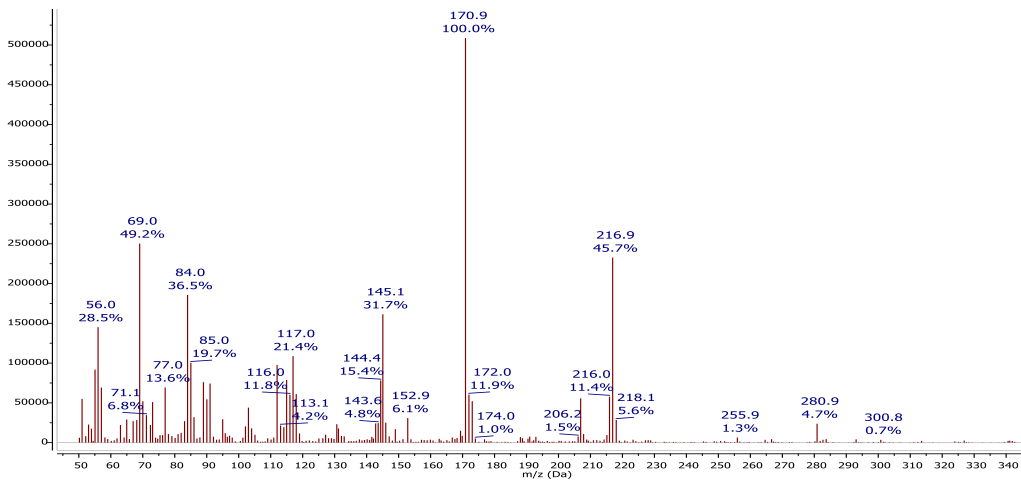
Çok az miktarda da olsa gözlenen ürünleri izole etmek amacıyla ham karışıma kolon kromatografisi uygulanmış fakat herhangi bir ürün izole edilememiştir.



Şekil 4.26. Alıkonma zamanı 17,20 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Benzende $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda ise herhangi bir ürün gözlenmemiş, etildiazoasetatın dimerleri oluşmuştur.

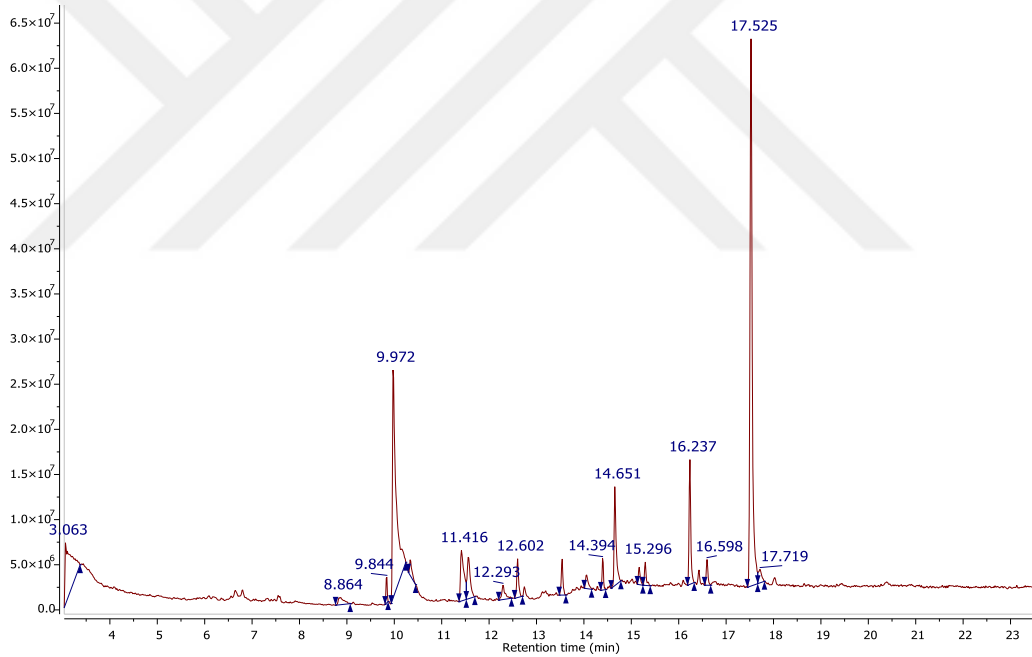
Benzende $Cu(acac)_2$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda çıkış bileşiği ile diazonun birebir reaksiyona girmesiyle oluşan bir ürüne rastlanmıştır. Bu ürünün alıkonma zamanı 16,17 dk olup kütle spektrumu Şekil 4.27’de verilmektedir.



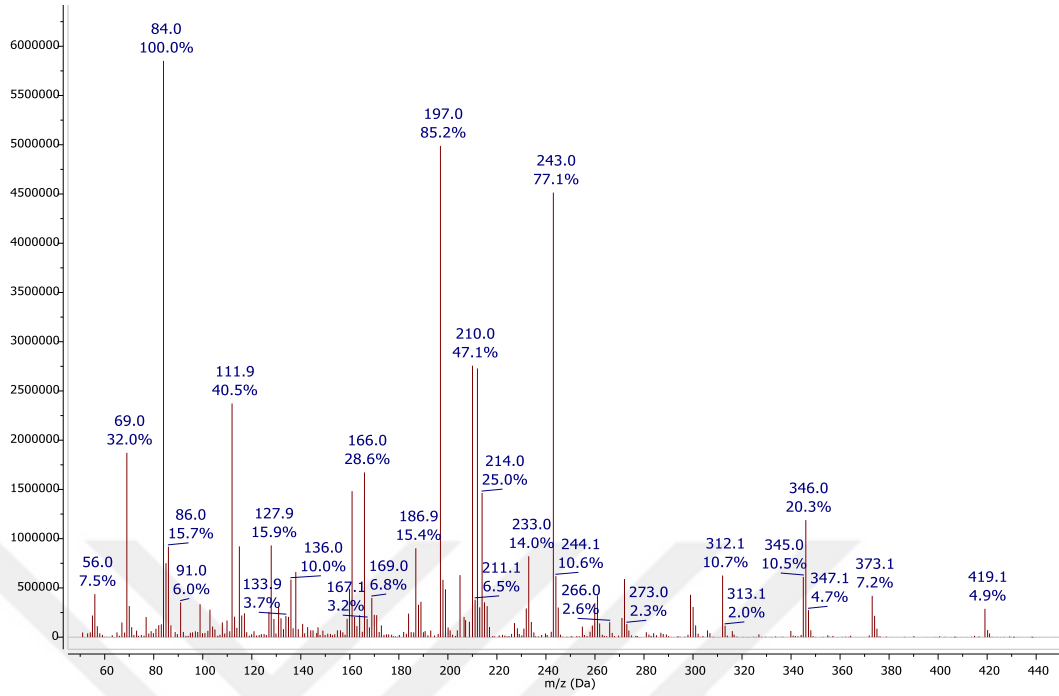
Şekil 4.27. Alıkonma zamanı 16,17 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Ancak bu ürünün izole edilmesi için yapılan kolon kromatografisi çalışmaları sonuçsuz kalmış ve dolayısıyla ürünün karakterizasyonu yapılamamıştır. Ancak birebir katılma ürününün kütlesi 301 g/mol olup kütle spektrumunda en yüksek m/z değeri 300,8'dir.

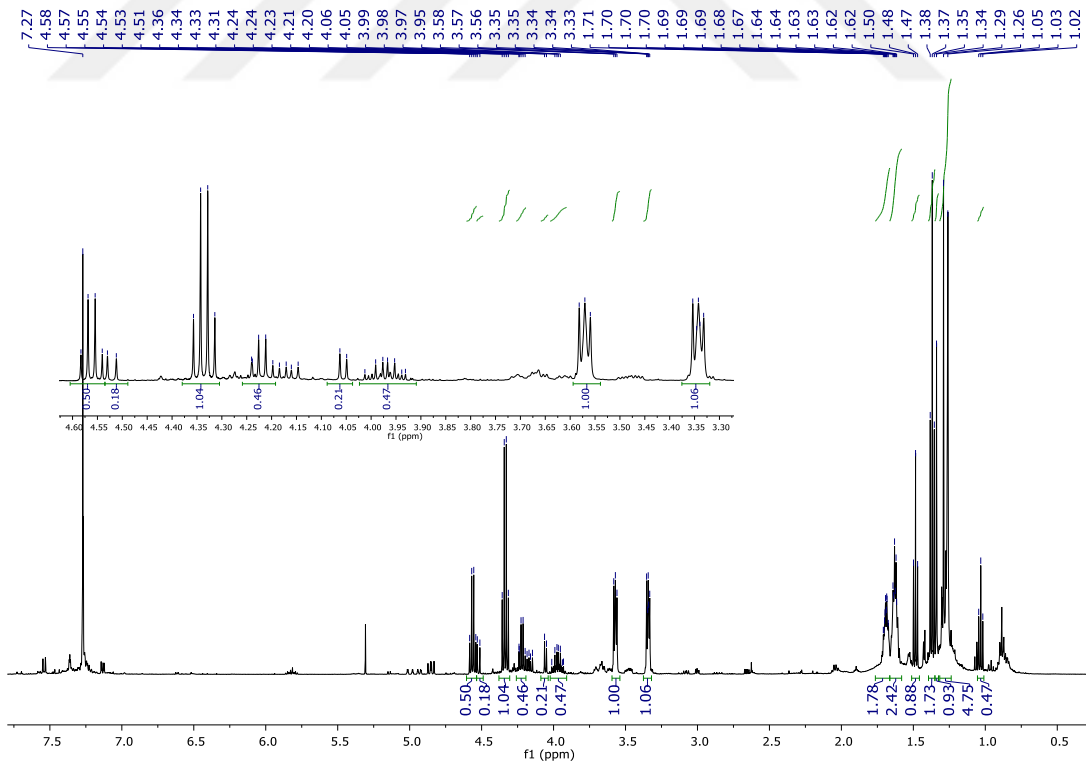
Bununla birlikte kolon kromatografisi sonucu alıkonma zamanı 17,53 dk olan ve en yüksek m/z değeri 419 olan bir ürün ağırlıklı olarak izole edilmiştir. Bu ürüne ait gaz kromatogramı Şekil 4.28'de, kütle spektrumu Şekil 4.29'da verilmektedir. Bir miktar safsızlık bulundurmakla birlikte bu ürünü içeren fraksiyonun ¹H-NMR analizi yapılmış ve spektrum Şekil 4.30'da verilmektedir.



Şekil 4.28. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonun GC kromatogramı



Şekil 4.29. Alınma zamanı 17,53 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

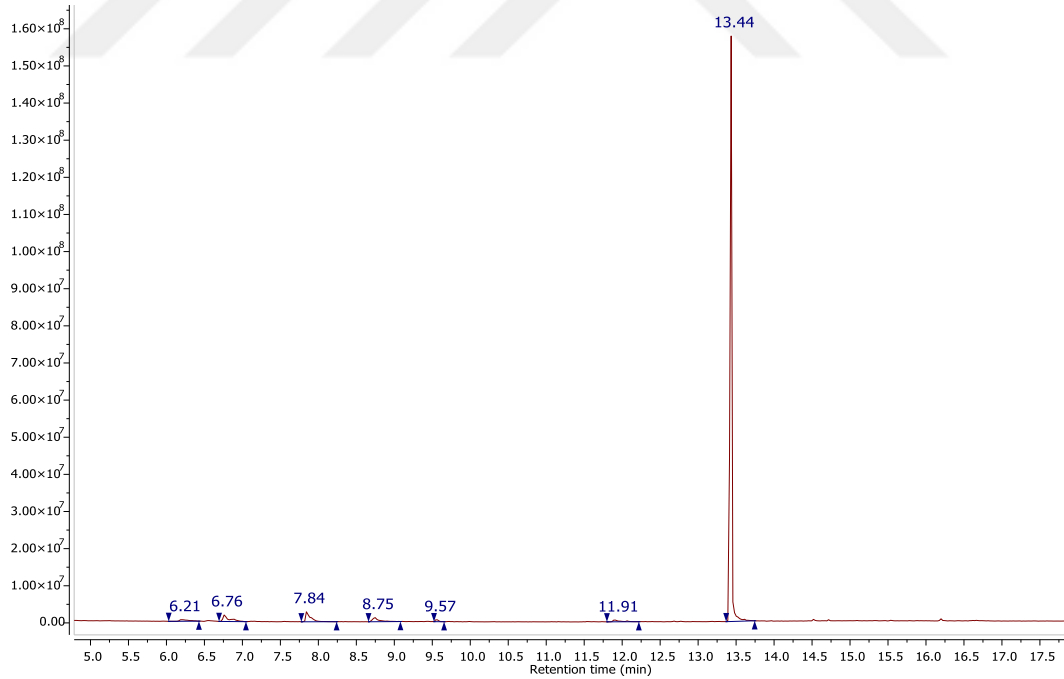


Şekil 4.30. Alınma zamanı 17,53 dk olan bileşiği içeren fraksiyonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

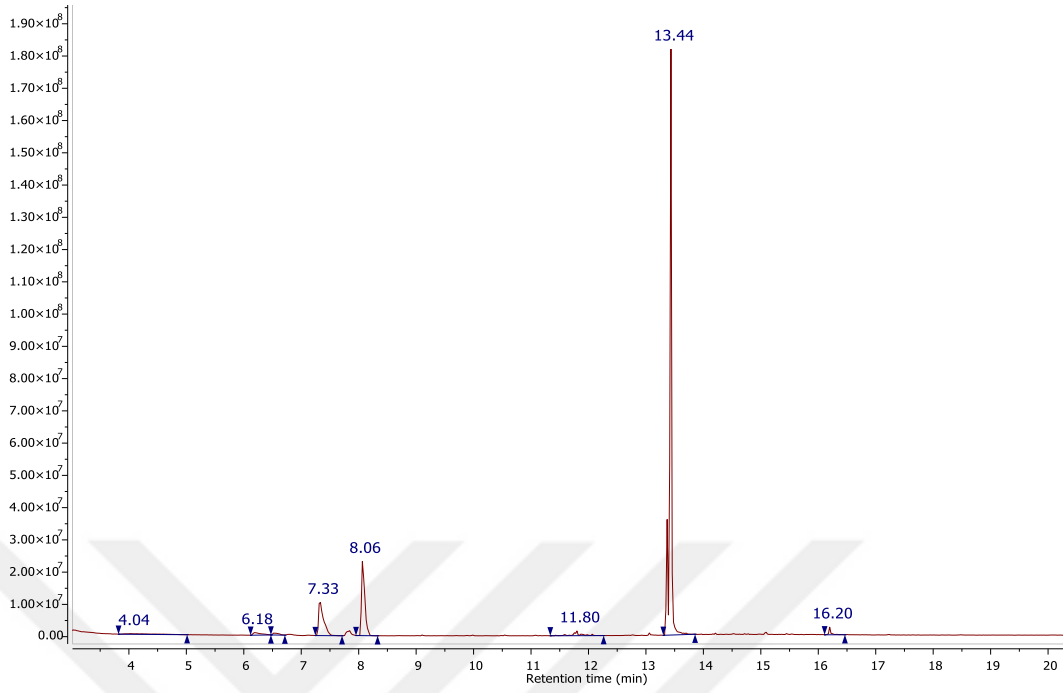
Elde edilen veriler ışığında ürünün yapısı ile ilgili herhangi bir yorum yapılamamıştır. Ancak elde edilen bu ürünün fenil protonlarını içermediği, dolayısıyla çıkış bileşiğinin parçalanmış olabileceği veya sadece diazo bileşiğinin kendi kendine reaksiyonlarıyla oluşmuş olabileceği düşünülmektedir.

4.2.2. Etil diazoasetat ve *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) reaksiyonunun incelenmesi

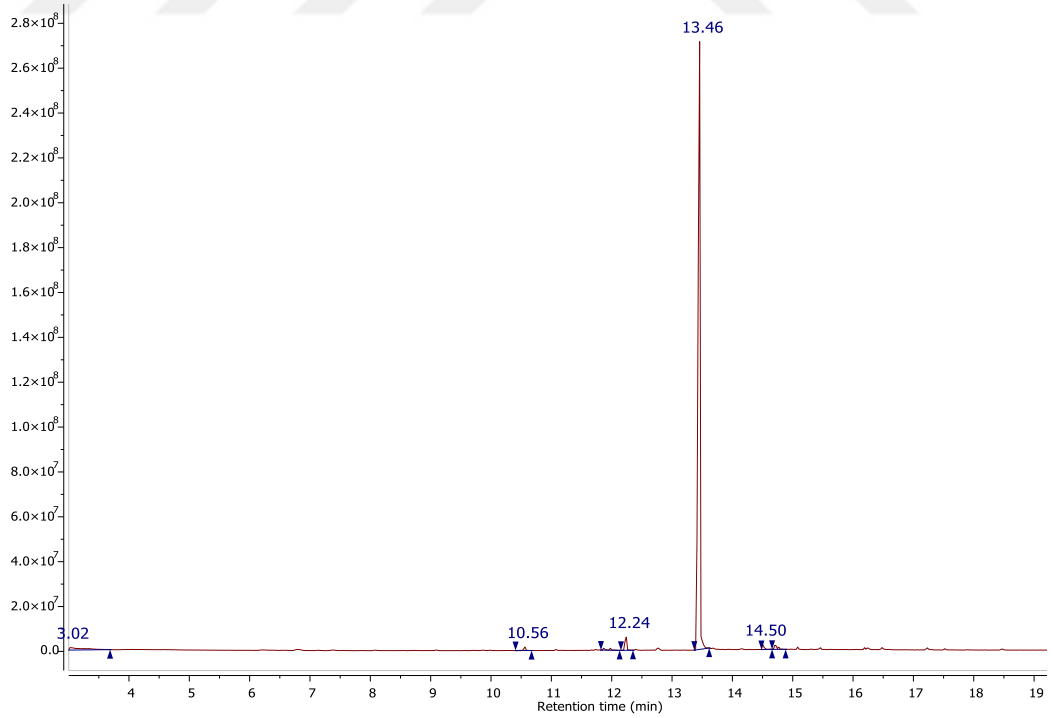
Reaksiyon, Bölüm 3.4'te belirtilen üç farklı koşulda gerçekleştirilmiş olup bütün reaksiyonlarda ürün oluşumu çok düşük verimlerle gözlenmiştir. Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ ile yapılan reaksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.31'de, benzende $Rh_2(OAc)_4$ ile yapılan Şekil 4.32'de ve benzende $Cu(acac)_2$ ile Şekil 4.33'de verilmektedir.



Şekil 4.31. Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ ile *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

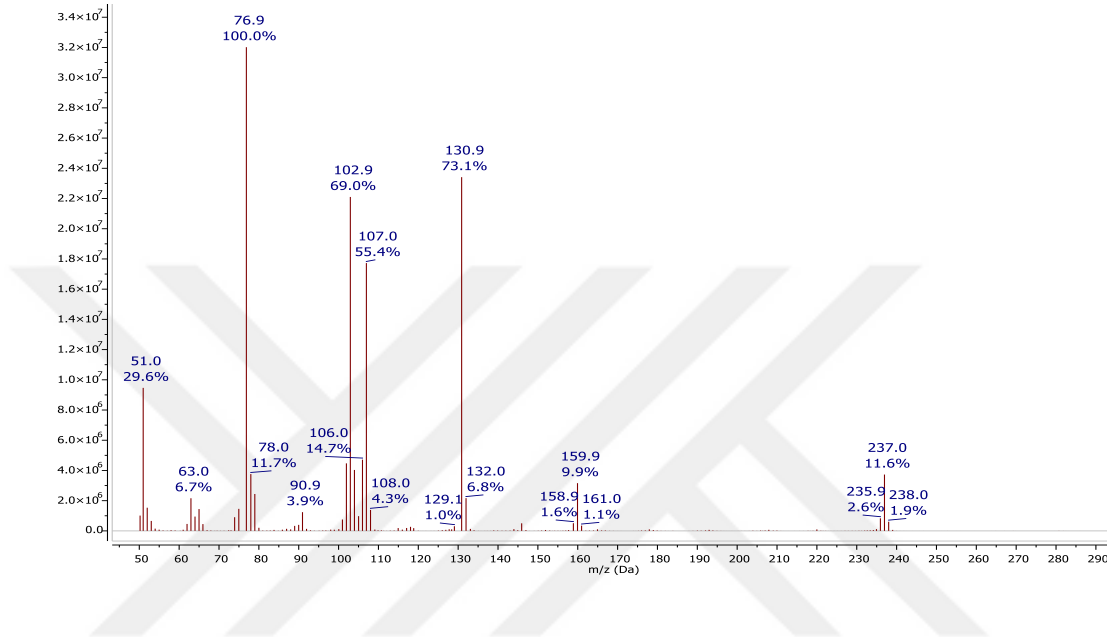


Şekil 4.32. Benzende $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı



Şekil 4.33. Benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile *N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Kromatogramlarda alıkonma zamanı 13,44 dk civarı olan bileşiğin kütle spektrumu Şekil 4.34'te verilmekte olup bu bileşiğin reaksiyonda kullanılan çıkış bileşiği (*N*-Metil-*N*-fenilsinnamamid (9) olduğu anlaşılmaktadır.

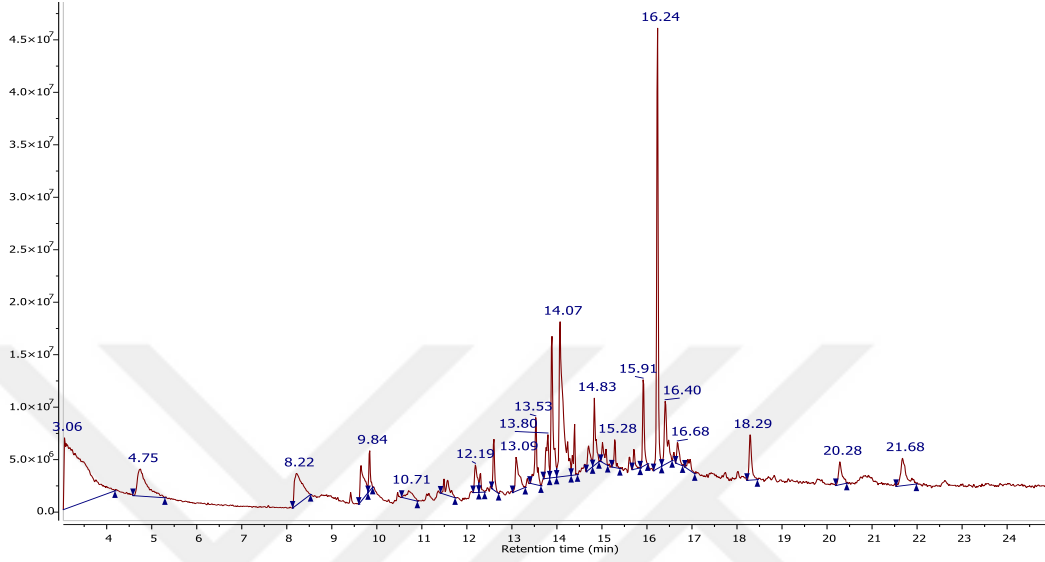


Şekil 4.34. Alıkonma zamanı 13,44 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

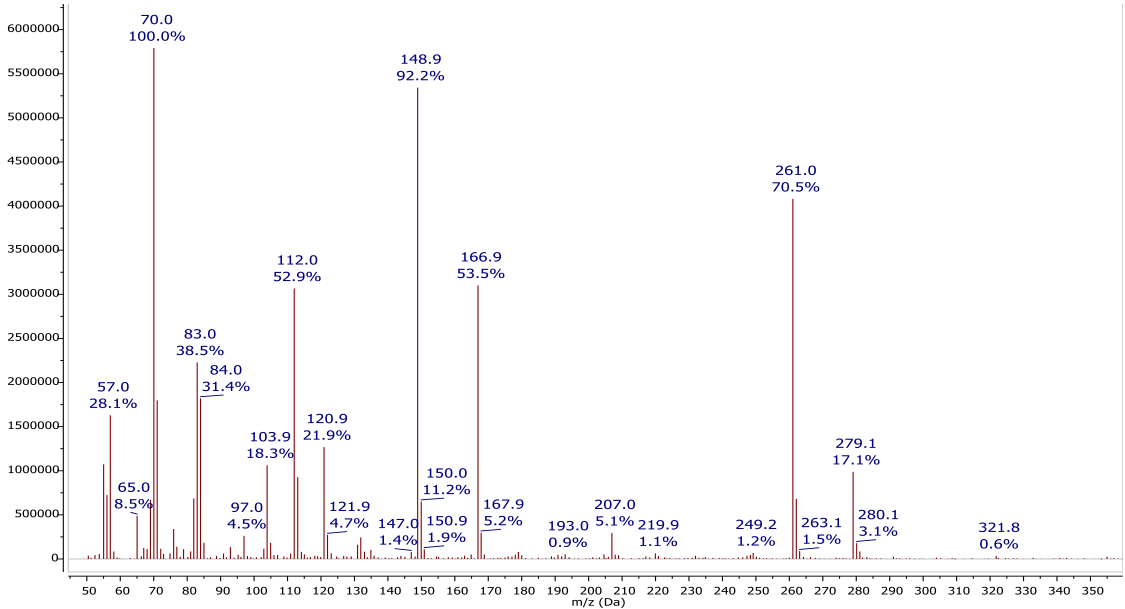
Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda ham karışımın GC-MS sonucu incelendiğinde çok az da olsa önceki reaksiyonlarda da gözlenen 2-etoksi-2-oksoetil sinamat oluşumu gözlenmiştir. Bunun dışında çok az miktarda da olsa oluşan ürünleri izole etmek amacıyla ham karışıma kolon kromatografisi uygulanmıştır.

Elde edilen fraksiyonlar incelendiğinde fraksiyonlardan birinde alıkonma zamanı 16,24 dk ve en yüksek m/z değeri 321,8 olan bir ürüne rastlanmıştır. Çıkış bileşiği ile diazonun birebir reaksiyona girdiğinde oluşturabilecekleri ürünün molekül ağırlığı da 323 olduğu ve kütle spektrumlarında en yüksek m/z değerlerinin ± 1 farkla gözlenebildiği için elde edilen bu fraksiyonun beklenen ürünlerden birini içerebileceği düşünülmektedir. Bu fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.35, alıkonma zamanı 16,24 dk olan ürüne ait kütle spektrumu Şekil 4.36'da

verilmektedir. Ancak fraksiyonda safsızlıkların çok olması NMR spektroskopisi ile analiz yapılamamasına neden olmuştur.

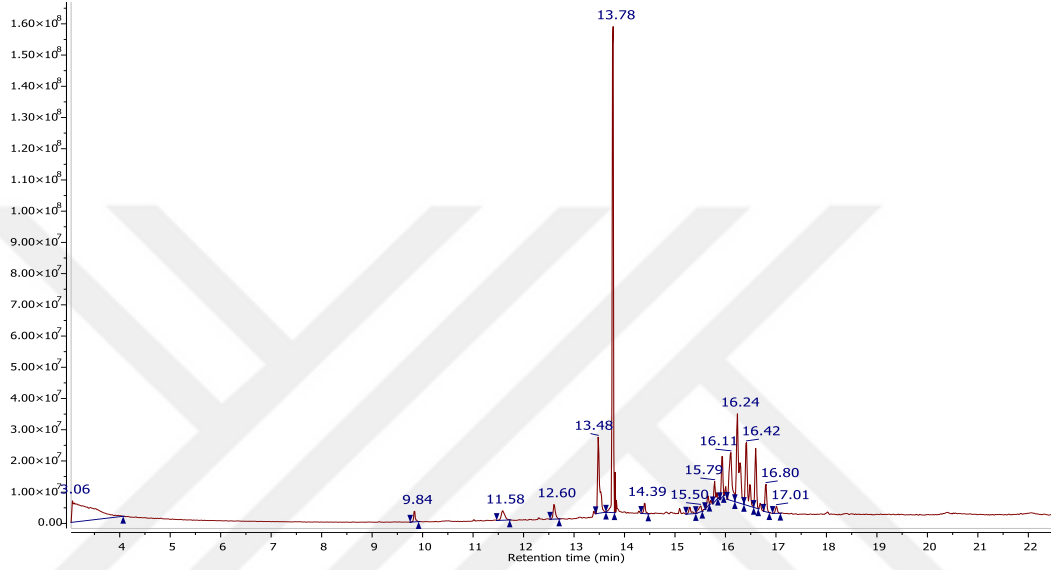


Şekil 4.35. Alıkonma zamanı 16,24 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GCkromatogramı

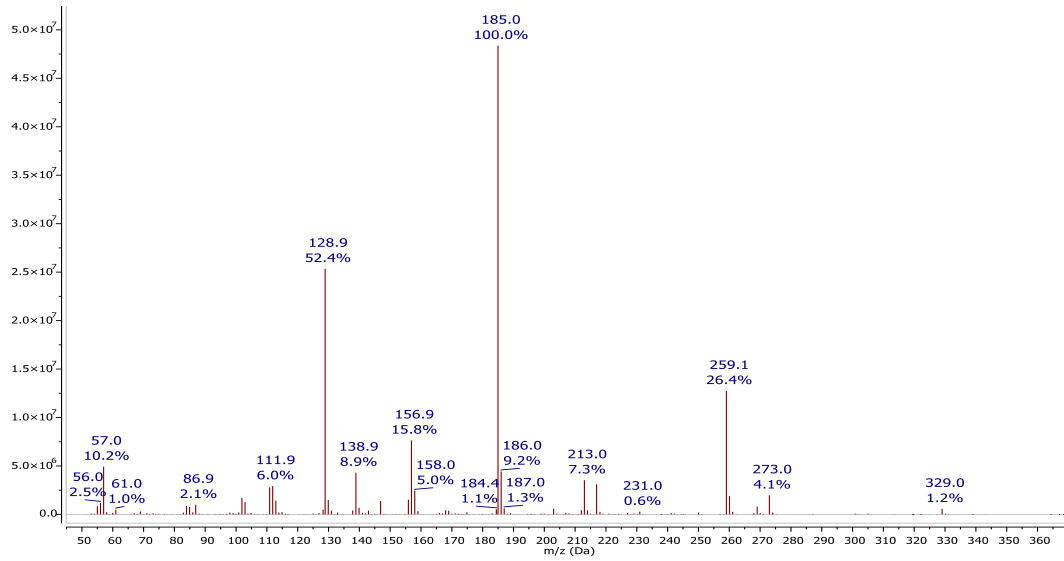


Şekil 4.36. Alıkonma zamanı 16,24 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Ayrıca alıkonma zamanı 13,78 dk olan bir ürün de kolon kromatografisi ile izole edilmiş olup bu ürünün kütle spektrumunda gözlenen en yüksek m/z değeri 329'dur. Bu fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.37, alıkonma zamanı 13,78 dk olan ürüne ait kütle spektrumu Şekil 4.38'de verilmektedir.

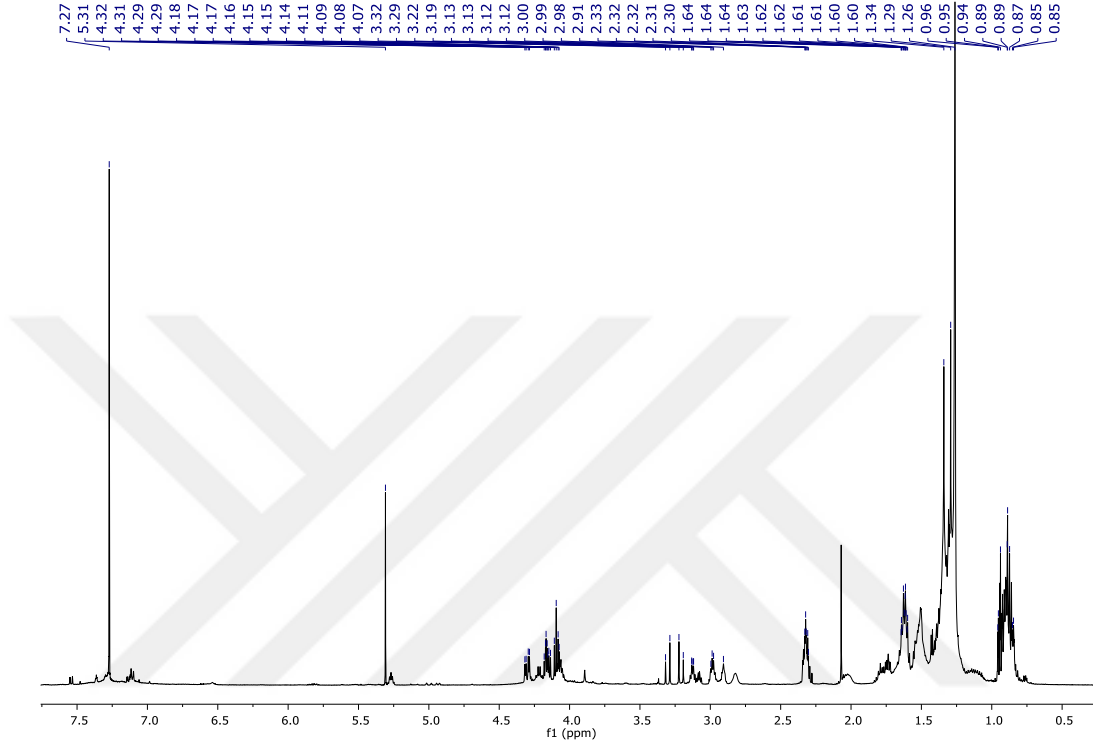


Şekil 4.37. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı



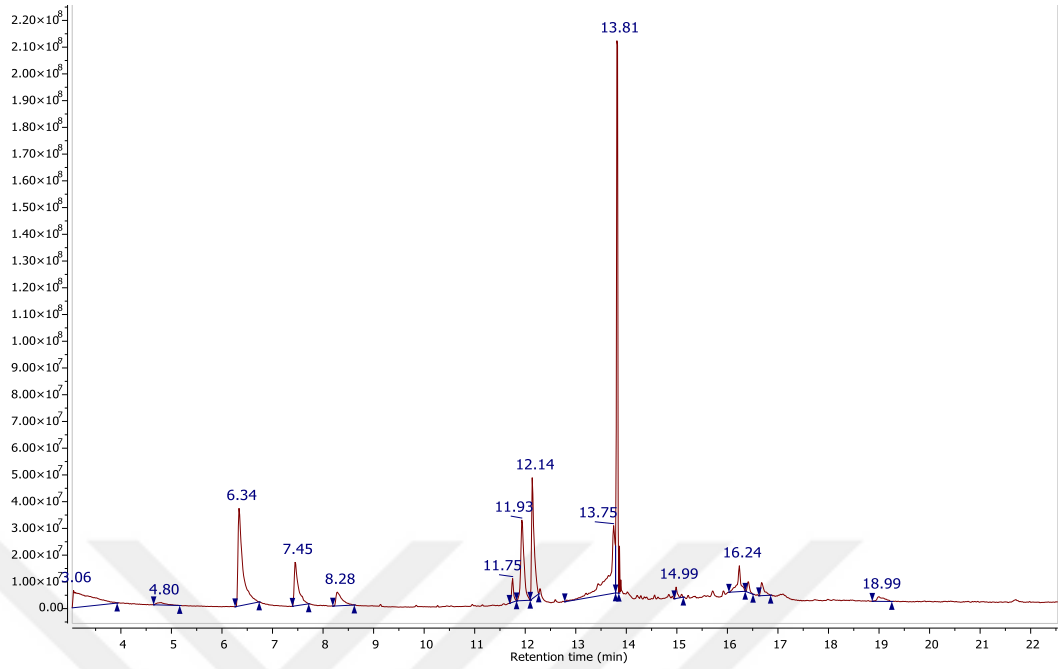
Şekil 4.38. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumunda gözlenen m/z değeri 329 beklenen herhangi bir bileşiğin kütlesiyle uyumlu değildir. Bu fraksiyona $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmış fakat ürünün karakterizasyonu gerçekleştirilememiştir (Şekil 4.39).

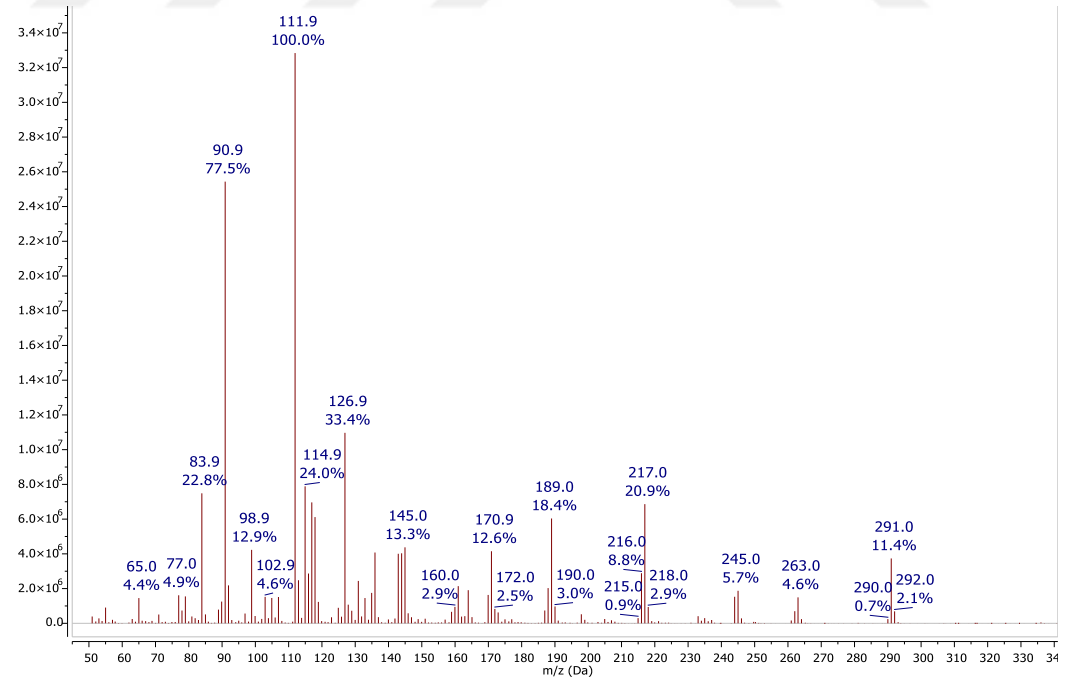


Şekil 4.39. Alıkonma zamanı 13,78 dk olan bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Çözücü olarak benzen, katalizör olarak $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ kullanıldığında yine etildiazoasetatın dimerlerine rastlanmıştır. Bununla birlikte kolon kromatografisi sonrası alıkonma zamanı 13,81 dk olan bir ürün izole edilmiştir. Bu fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.40, alıkonma zamanı 13,81 dk olan ürüne ait kütle spektrumu Şekil 4.41’de verilmektedir.

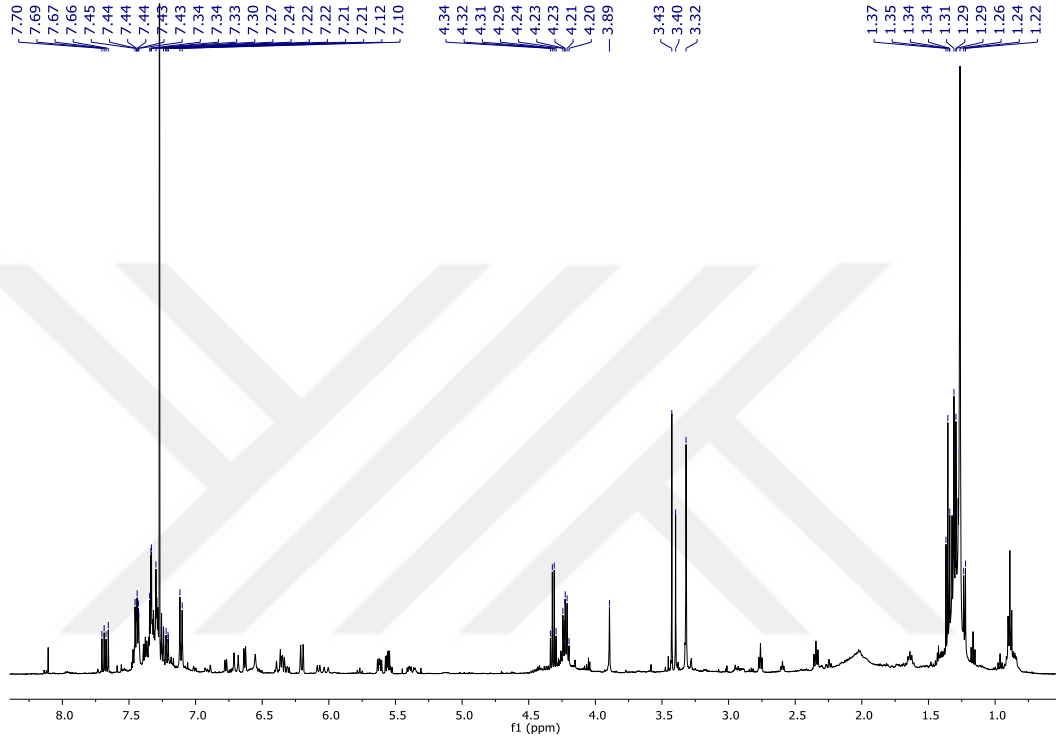


Şekil 4.40. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı



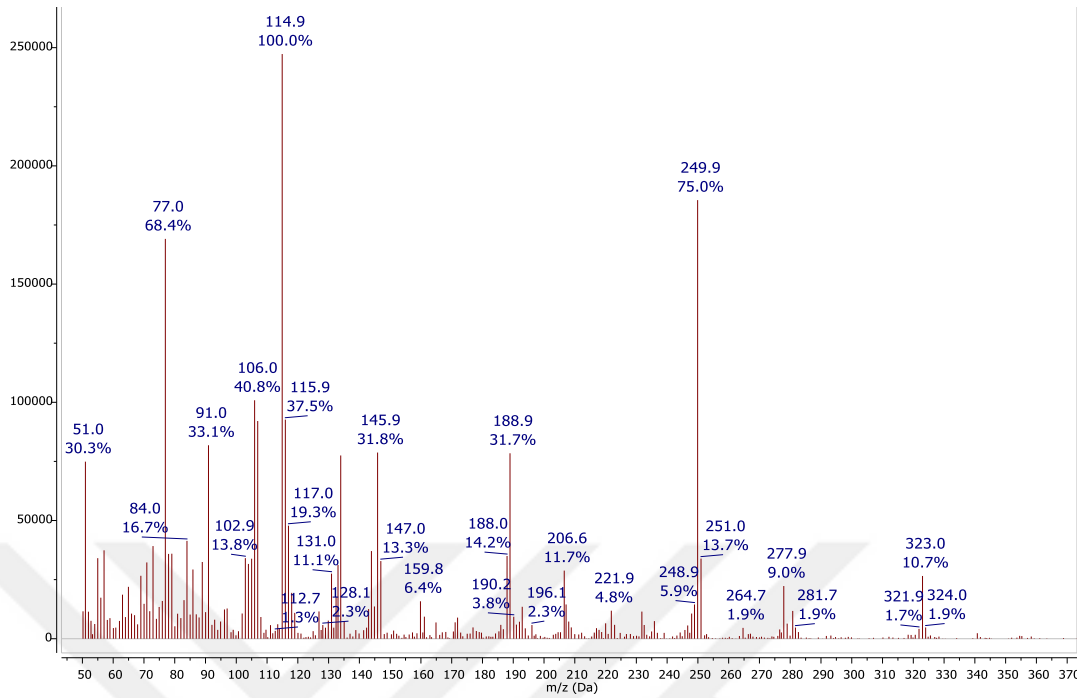
Şekil 4.41. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan bileşimin kütle spektrumu

Bu ürüne ait en yüksek m/z değeri 291 olup kütle spektrumu beklenen herhangi bir ürünün kütleline uymamaktadır. Bu fraksiyona $^1\text{H-NMR}$ analizi yapılmış fakat ürünün karakterizasyonu gerçekleştirilememiştir (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. Alıkonma zamanı 13,81 dk olan bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda çıkış bileşiği ile diazonun birebir reaksiyona girmesiyle oluşan bir ürüne rastlanmıştır. Bu ürünün alıkonma zamanı 14,50 dk olup kütle spektrumu Şekil 4.43'te verilmektedir.



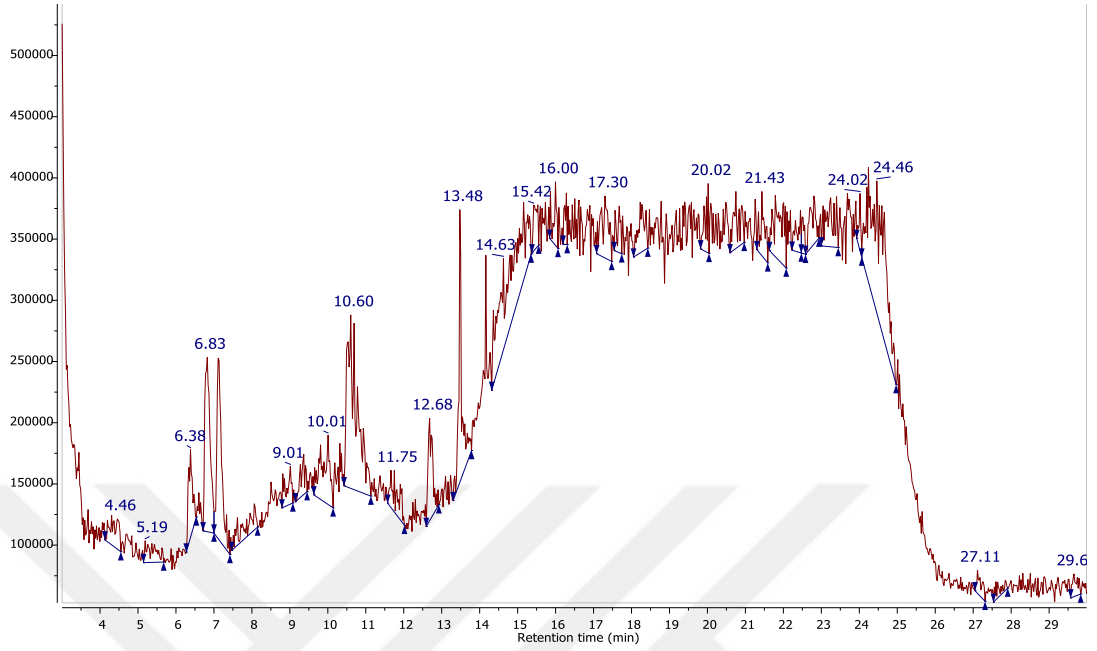
Şekil 4.43. Alıkonma zamanı 14,50 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Ancak bu ürünün izole edilmesi için yapılan kolon kromatografisi çalışmaları sonuçsuz kalmış ve dolayısıyla ürünün karakterizasyonu yapılamamıştır. Ancak birebir katılma ürününün kütlesi 323 g/mol olup kütle spektrumunda en yüksek m/z değeri 323'tür.

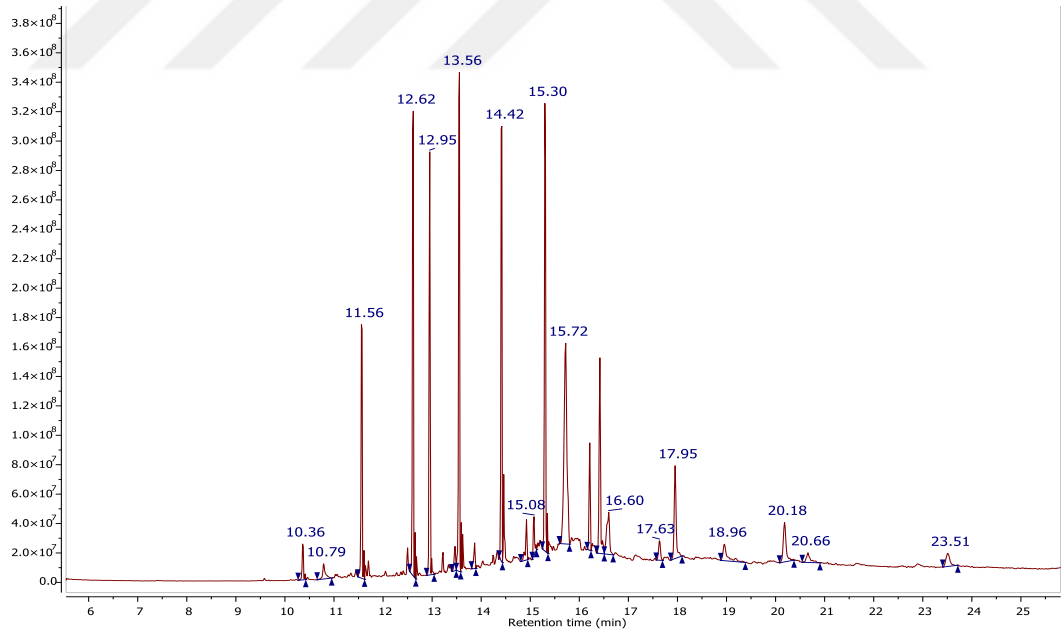
Ham karışımda gözlenen bu ürünü izole etmek için kolon kromatografisi uygulanmış fakat herhangi bir ürün saf veya ağırlıklı olarak elde edilememiştir.

4.2.4. Etildiazoasetat ve (E)-N,N-difenil-2-butenamid (10) reaksiyonunun incelenmesi

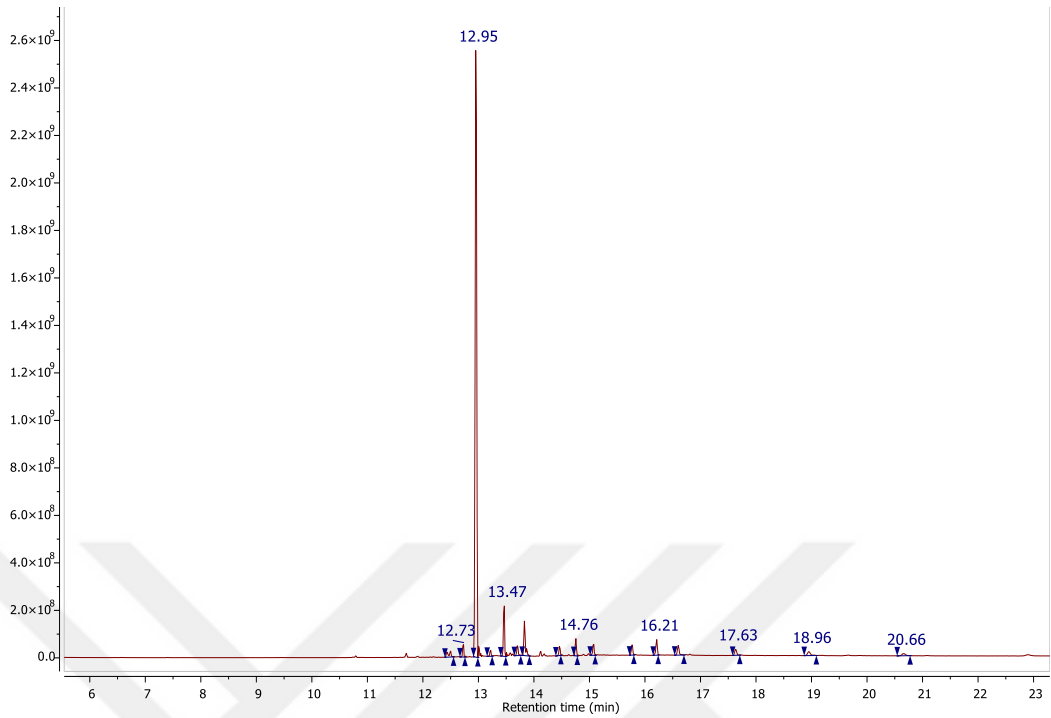
Reaksiyon, Bölüm 3.4'te belirtilen üç farklı koşulda gerçekleştirilmiş olup diğer reaksiyondan farklı olarak ham karışımlarda pek çok ürüne rastlanmıştır. Bu durum (E)-N,N-difenil-2-butenamid (10)'in oldukça reaktif olduğunu göstermektedir. Diklorometanda $Rh_2(OAc)_4$ ile yapılan reaksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.44'te, benzende $Rh_2(OAc)_4$ ile yapılan Şekil 4.45'te ve benzende $Cu(acac)_2$ ile Şekil 4.46'da verilmektedir.



Şekil 4.44. Diklorometanda $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile gerçekleştirilen (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı



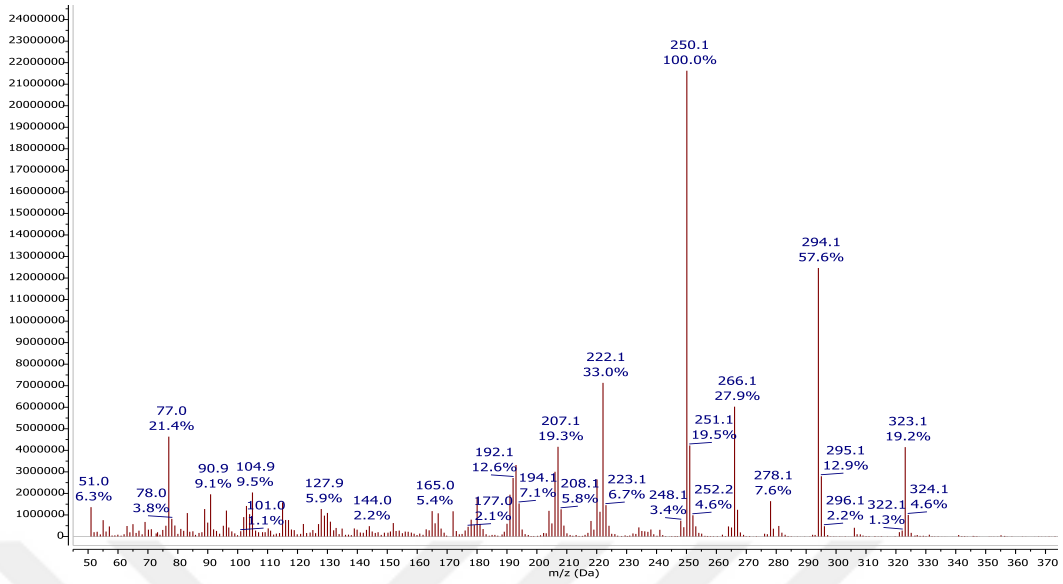
Şekil 4.45. Benzende $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile gerçekleştirilen (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı



Şekil 4.46. Benzende $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile gerçekleştirilen (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

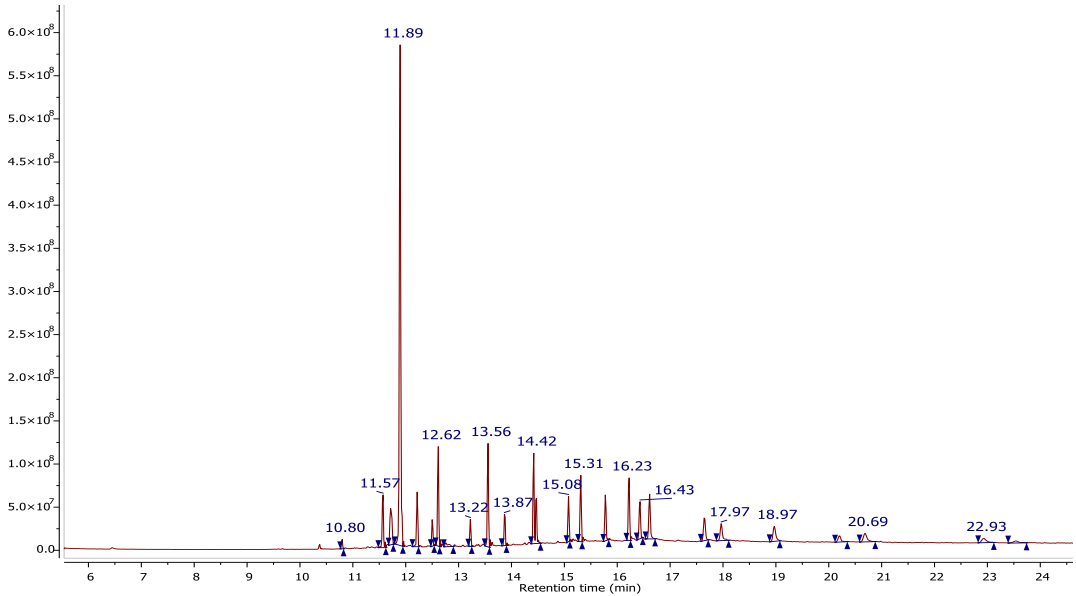
Çözücü olarak diklorometan, katalizör olarak $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ kullanıldığında oldukça karışık bir ham karışım elde edilmiştir ve oluşan ürünlerin kütle spektrumları incelendiğinde beklenen ürünlerle uyuşabilecek herhangi bir ürüne rastlanmamıştır. Karışıma kolon kromatografisi uygulanmış ancak herhangi bir ürün saf veya ağırlıklı olarak elde edilememiştir.

Benzende $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonda pek çok farklı ürünle birlikte kütlesi, çıkış ile diazonun birebir reaksiyona girmesiyle oluşabilecek ürünlerle uyumlu bir ürüne rastlanmıştır. Alıkonma zamanı 15,72 dk olan bu ürünün kütle spektrumu Şekil 4.47'de verilmektedir.



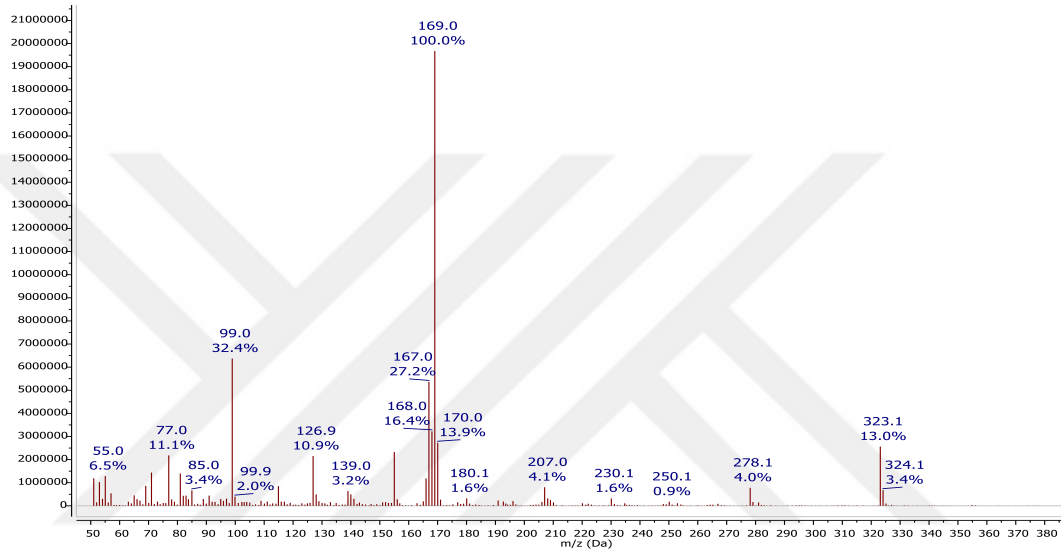
Şekil 4.47. Alıkonma zamanı 15,72 dk olan ürünün kütle spektrumu

Ancak yapılan kolon kromatografisinde bu ürünün izolasyonu mümkün olmamıştır. Kolon kromatografisi sonu alıkonma zamanı 11,90 dk olan bir ürün ağırlıklı olarak izole edilebilmiş, bu ürünü içeren fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.48’de, bu ürüne ait kütle spektrumu Şekil 4.49’da verilmektedir.



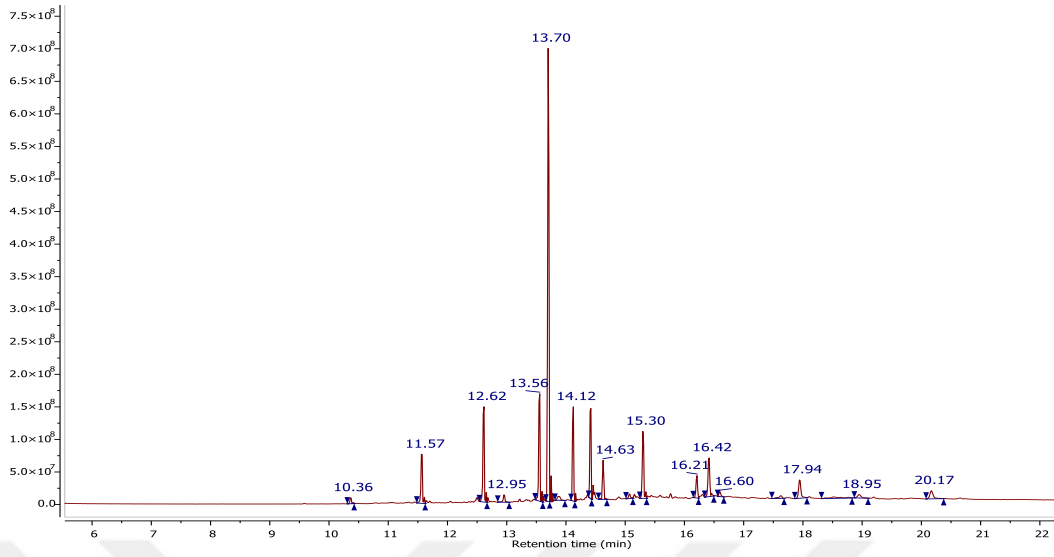
Şekil 4.48. Alıkonma zamanı 11,90 dk olan ürünü içeren fraksiyonunun GC kromatogramı

Çözücü olarak benzen, katalizör olarak $\text{Cu}(\text{acac})_2$ kullanıldığında ürün oluşumunun oldukça az olduğu gözlenmiştir. Ağırlıklı olarak reaksiyona girmeden kalan çıkış bileşiğinin gözlendiği bu reaksiyonda (*E*)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) ile etildiazoasetatın birebir reaksiyona girmesiyle oluşan bir ürün de gözlenmiştir. Alıkonma zamanı 14,76 dk olan bu ürünün kütle spektrumu Şekil 4.51’de verilmektedir.

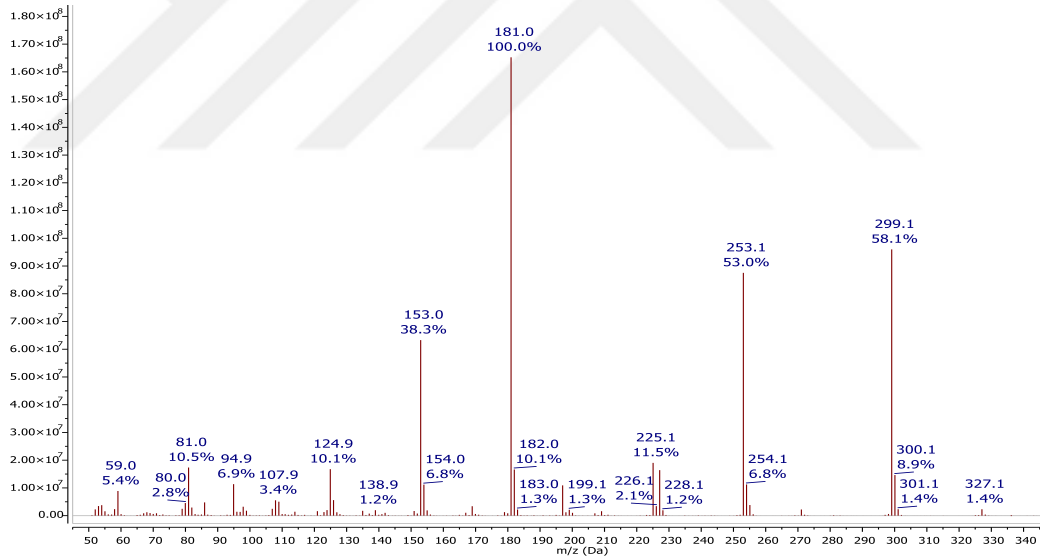


Şekil 4.51. Alıkonma zamanı 14,76 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Ham karışıma uygulanan kolon kromatografisi sonrası yalnızca bir bileşik ağırlıklı olarak izole edilebilmiştir. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bu bileşiği içeren fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.52’de, bileşiğin kütle spektrumu Şekil 4.53’te verilmektedir.

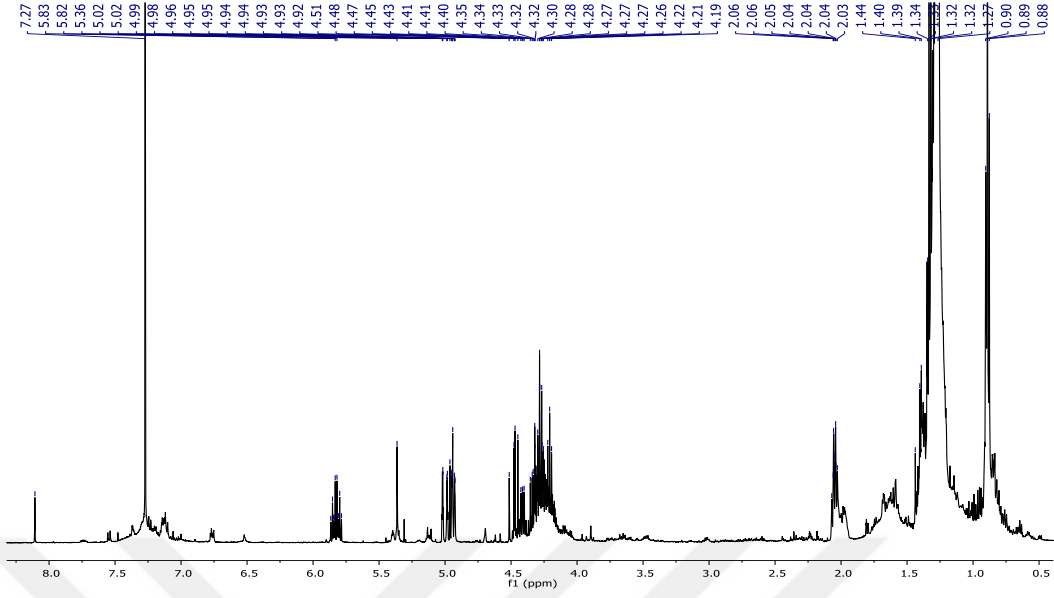


Şekil 4.52. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiği içeren fraksiyonun GC kromatogramı



Şekil 4.53. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiğin kütle spektrumu

Bu fraksiyon ¹H-NMR spektroskopisi ile de analiz edilmiş fakat ürünün karakterizasyonu mümkün olmamıştır (Şekil 4.54).



Şekil 4.54. Alıkonma zamanı 13,70 dk olan bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

Gerçekleştirilen reaksiyonlarda ürün oluşumunun oluşumunun az olması elde edilen kolon fraksiyonlarının saf olmamasına neden olmuştur. Bu nedenle de ürünlerin karakterizasyonu mümkün olmamıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gerçekleştirilen tez çalışmasında farklı metal katalizörler varlığında etildiazoasetat ile farklı konjuge amid bileşiklerinin reaksiyonlarının incelenmiştir. Çalışmada hedef biyolojik aktivite potansiyeli taşıyan heterosiklik yapıların sentezi olmakla birlikte gerçekleştirilen reaksiyonlarda beklenenden farklı yapılar da elde edilmiştir.

N,N-Dietilsinnamamid (7) ile gerçekleştirilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin hidrolizi ve diazodan oluşan karbenin OH-arayagirme reaksiyonu sonucu ağırlıklı ürün 2-etoksi-2-oksoetil sinamat olmuştur. Bu ürünün farklı türevleri endüstride kullanım alanına sahiptir. Ayrıca gerçekleştirilen reaksiyonların çoğunda etildiazoasetattan oluşan karbenin birkaç kez üstüste katıldığı ürünlere rastlanmıştır. Bu durum etildiazoasetatın oldukça reaktif olduğunu ve polimerleşme benzeri bir reaksiyona müsait olduğunu göstermektedir.

Diğer bir bulgu ise $Rh_2(OAc)_4$ katalizörünün, çözücü olarak benzen kullanıldığında diazonun dimerlerini oluşturmasıdır. Diklorometanda böyle bir etki gözlenmezken benzende gözlenmesi bu katalizör varlığında sıcaklığın yükselmesiyle dimer oluşumunun arttığını göstermektedir.

Çıkış bileşikleriyle etildiazoasetatın bir araya gelmesiyle oluşan ve çalışmanın asıl hedefi olan bileşiklere en çok çözücü olarak benzen, katalizör olarak $Cu(acac)_2$ kullanıldığında rastlanmıştır. Ancak izolasyon mümkün olmamıştır.

(E)-*N,N*-difenil-2-butenamid (10) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda çok fazla ürün oluşumu bu çıkış bileşiğinin diğerlerine göre daha reaktif olduğunu göstermektedir. Çift bağa bağlı fenil grubu yerine metal grubu olması bu şekilde bir reaktivite farkına neden olmuş olabilir.

Oluşan ürünlerin çoğunun kolon kromatografisi ile izolasyonu mümkün olmamış, kısmen izole edilebilen ürünlerin de NMR analizleri anlamlı bir sonuç vermemiştir. Bu durum, reaksiyon verimlerinin düşük olması ve yüksek verimli reaksiyonlarda

çok fazla ürün olması nedeniyle olabilir. Reaksiyon verimlerini arttırmak amacıyla farklı katalizörler kullanılabilir. Ayrıca kromatografik olarak daha iyi sonuç verecek farklı yöntemler (flash kolon kromatografisi veya preparatif ince tabaka kromatografisi) denenebilir. Bununla birlikte *N,N*-Dietilsinnamamid (7) deneyinde 2-etoksi-2-oksoetilsinnamat oluşumu çıkış bileşiğinin hidroliz olduğunu göstermektedir. Ortamda bulunan nem yüzünden böyle bir sonuç alınacağı için kurutma işlemlerine daha çok dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak biyolojik aktivite potansiyeli taşıyan heterosiklik bileşiklerin sentezini hedefleyen çalışma, bir organik sentez çalışmasıdır. Bu haliyle sentez basamaklarının gözden geçirilmesi, mekanizmaların irdelenmesi, analiz aşamalarının ve analizlerden elde edilen bulguların nasıl değerlendirileceğinin öğrenilmesi açısından önemlidir. Reaksiyonlarda birtakım ürünler elde edilmiş olup sentez ve kromatografik ayırma koşullarının ne şekilde modifiye edilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Reaksiyonlar sonucu elde edilebilecek ürünler pek çok ilaç etken maddesinin temel iskeletini oluşturmakta ve reaksiyona dair mekanistik bilgiler bundan sonra yapılacak reaksiyonlarla ilgili yol göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abu-Hashem, A.A., 2018. Synthesis of new furothiazolo pyrimido quinazolinones from visnagenone or khellinone and antimicrobial activity. *Molecules*, 23, 2793-2813.
- Anaç, O., Güngör, F. ğ., Meray, G., 2006. Synthesis of highly functionalized gamma-lactones via 1,5-electrocyclic ring closure, *Helvetica Chimica Acta*, 89, 1231-1240.
- Anaç, O., Güngör, F.S., Kahveci, Ç., Cansever, M.S., 2004. Reactions of α,β -enones with diazo compounds, reaction pathways from (z)-and (e)- α,β -enones with dimethyldiazomalonate. *Helvetica Chimica Acta*, 87, 408-415.
- Anaç, O., Talınlı, N., 2008. *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*. Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 432 s.
- Anaç, O., Güngör, F.S., Meray, G., 2006. Synthesis of highly functionlized lactones via 1,3-electrocyclic ring closure. *Helvetice Chimica Acta*, 89, 1231-1237.
- Anderson, G.G., O'toole, G.A., 2008. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Current Topics Microbiology Immunology*, 322, 85–105.
- Arndt, F., and Amende, J., 1928. Synthesen mit diazomethan, V.: Über die reaktion der säurechloride mit diazomethan. *Chemische Berichte*, 61, 1122-1124.
- Arndt, F., Eistert, B., and Amende, J., 1928. Nachträge zu den synthesen mit diazomethan. *Chemische Berichte*, 61, 1949-1953.
- Arndt, F., Eistert, B., and Partale, W., 1927. Diazomethan und O-nitroverbindungen, II.: N-oxyisatin aus O-nitro-benzoylchlorid. *Chemische Berichte*, 60, 1364-1370.
- Awad, S.M., Zohny, Y.M., Ali, S.A., Mahgoub, S., Said, A.M., 2018. Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of novel thiouracil derivatives as potential antithyroid agents. *Molecules*, 23, 2311-2913.
- Baeyer, A., Villiger, V., 1899. Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Chemische Berichte*, 32, 3625–3633.
- Bamford, W. R., Stevens, T.S., 1952. The Decomposition of Toluene-p-sulphonylhydrazones by Alkali. *Journal of the Chemical Society*, 924, 4735-4740.
- Bansal, R.K., and Caroline, B., 2005. *Heterocyclic Chemistry.*, 4th ed., New Age International, New Delhi, 10 p.

- Baron, W.J., De Camp, M.R., Hendrick, M.E., Jones, M.Jr., Levin, R.H., Sohn, M.B., 1973. Carbenes, Wiley Colege, New York, 32-40 p.
- Baselga, R., Albizu, I., Amorena, B., 1994. Staphylococcus aureus capsule and slime as virulence factors in ruminant mastitis. *Veterinary Microbiology*, 39, 195–204.
- Berger, R.G., 2007. Flavours and Fragrances Chemistry. Bioprocessing and Sustainability, Berlin, Germany, 691 p.
- Bettencourt, A., Castro, M., Silva, J., Fernandes, F., Coutinho, O., Sousa, M.J., Proenca, M.F., Areias, F., 2018. New nitrogen compounds coupled to phenolic units with antioxidant and antifungal activities: Synthesis and structure-activity relationship. *Molecules*, 23, 2530-2540.
- Bone, W.A., and Perkin, W.H., 1895. The condensation of ethylic trimethylenedicarboxylate with ethylic malonate. *Journal of the Chemical Society*, 67, 108-119.
- Bosco, B., Defant, A., Messina, A., Incitti, T., Sighel, D., Bozza, A., Ciribilli, Y., Inga, A., Casarosa, S., Mancini, I., 1895. Synthesis of 2,6-diamino-substituted purine derivatives and evaluation of cell cycle arrest in breast and colorectal cancer cells, 23, 1996-2011.
- Bower, C.K., McGuire J., Daeschel, M.A., 1996. The adhesion and detachment of bacteria and spores on foodcontact surfaces. *Trends in Food Science and Technology*, 7, 152-7.
- Boyd, A., Chakrabarty, A.M., 1994. Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and Environmental Microbiology*, 60, 2355–2359.
- Brady, R.A., Leid J.G., Calhoun J.H., et al., 2008. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 52, 13–22.
- Branda, S.S., Vik A., Friedman, L., et al., 2005. Biofilms: the matrix revisited. *Trends in Microbiology*, 13, 20–26.
- Bryers, J.D., 2008. Medical biofilms. *Biotechnology and Bioengineering*, 100, 1–18.
- Bryers, J.D., 1987. Biologically active surfaces. Processes governing the formation and persistence of biofilms, 3, 57-68.
- Carpentier, B., Cerf, O., 1993. Biofilm and their consequences with particular reference to hygiene in the food industry. *Journal of Applied Bacteriology*, 75, 499-511.

- Chadha, T., 2014. Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance. *Journal of Bacteriol Parasitol*, 13, 27–33.
- Chen, D., Pouwer, R.H., Richard, J.A., 2012. Recent advances in the total synthesis of cyclopropane containing natural products. *Chemical Society Review*, 41, 4631–4642.
- Chuang, C.P., Tsai, A.I., and Liu, S.T., 2008. α -Nitro carbonyl compounds in the synthesis of 2,3-dihydrofurans *Tetrahedron*, 64, 7511-7516.
- Closs, G.L., Moss, R.A.J., 1964. Carbenoid Formation of Arylcyclopropanes from Olefins, Benzal Bromides, and Organolithium Compounds and from Photolysis of Aryldiazomethanes, 86, 4042-4053.
- Clusius, K., and Lüthi, U., 1957. Reaktionen mit ^{15}N . XXIV. Zur Bildungsweise und Struktur des Diazoessigesters. *Helvetica Chimica Acta*, 40, 445-456.
- Costerton, J.W., Stewart, P.S., Greenberg, E.P., 1999. Bacterial biofilms. A common cause of persistent infections, 284, 1318–1322.
- Crueger, W., Crueger, A., 1990. Acetic acids. *Biotechnology a textbook of industrial microbiology*, Sunderland, 134 p.
- Curtius, T., 1883. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16, 2230-2231.
- Czarnik, A., 1996. Synthetic strategies in combinatorial chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 29, 112-113.
- Dai, L.X., Hou, X.L., Zhou, Y.G., 1999. Stereoselective Synthesis of Three Memberedring Compounds via Ylide Routes. *Pure and Applied Chemistry*, 71, 369–376.
- Davey, M.E., O'Toole G.A., 2000. Microbial biofilms. From ecology to molecular genetics, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64 (4), 847-67.
- Defenov, O.M., Dokichev, V.A., Dzihemilev, U.M., Tomilov, Y.V., 1993. Catalytic Decomposition of Diazomethane as a General Method for the Methylenation of Chemical Compounds, *Russ Chemical Reviews*, 62, 799-828.
- Demirci, A., Pometto A.L., Ho, K.L., 1997. Ethanol production by *Saccharomyces cerevisiae* in biofilm reactors. *Journal of Industrial Microbiol Biotechnol*, 19, 299–304.
- Doering, W.E., Buttery, R.G., Laughlin, R.G., Chaudhuri, N., 1956. Indiscriminate reaction of methylene with the carbon-hydrogen bond. *Journal of the American Chemical Society*, 78, 3224-3230.

- Doğanlı, G.A., 2015. Medikal İmplantlarda Biyofilm Oluşumu. Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi, 459-462.
- Donlan, R.M., & Costerton, J.W., 2002. Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Reviews of biofilms survival*, 2, 167–193.
- Donlan, R.M., 2002. Microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 8, 881–890.
- Doyle, M.P., 1995. Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis, Diazo decomposition-Insertion and Ylide Chemistry, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Editörler: L.S. Hegeus ve P. Press, New York, 421-468.
- Doyle, M.P., 1986. Catalytic methods for metal carbene transformations. *Chemical Reviews*, 86, 919-939.
- Doyle, M.P., Dorow, R.L., Tamblyn, W.H., 1982. Cyclopropanation of alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds and nitriles with diazo compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 47, 4059-4068.
- Doyle, M.P., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L., 2010. Catalytic carbene insertion into C α -H Bonds. *Chemical Reviews*, 2, 704-724.
- Doyle, C.S., Peterson, Q., Zhou, L., and Nishiyama, H., 1997. Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds. *Chemical Community*, 48, 211-212.
- Doyle, P. and McKervey, M.A., 1997. Recent Advances in Enantioselective Syntheses Involving Diazocarbonyl Intermediates. *Chemical Community*, 6, 983-989.
- Doyle, M.P., McKervey, M.A., Ye, T., 1998. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds. From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley-Interscience, New York, 552 p.
- Dworschak, H., Weygand, F., 1968. Reaktionen des Trifluoracetyläthoxycarbonyl-carbens, III. Heterocyclenbildung und Photodimerisierung bei der Umsetzung mit Aceton, *Chemische Bericht*, 101, 289-301.
- El-Mansi, E.M.T., Ward, F.B., 2007. *Microbiology of industrial fermentation. Fermentation, microbiology and biotechnology*. Editörler: E.M.T El-Mansi, Boca Raton, 11–46 p.
- Fischer, E.O., Maasböl, A., 1964. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition*, 3, 8, 580-581.
- Ford, A.H., Miel, A., Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire and M. A. McKervey, 2015. Modern organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chemical Review*, 115, 9981-10080.

- Francis, A., Carey, R., Giuliano, M., 2011. Organic Chemistry. McGraw-Hill Education, 798–799 p.
- Freeman, P.K., Swenson, K.E., 1982. The Chemistry of Selected Carbene and Radical Ion Intermediates. *Journal of Organic Chemistry*, 47, 2033-2039.
- Freund, A., 1882. Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften. *International Journal of Chemistry*, 3, 625-635.
- Fux, C.A., Costerton, J.W., Stewart, P.S., et al., 2005. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiology*, 13, 34-40.
- Gaudry, R., 1951. The synthesis of amino acids from 2,3-dihydrofuran DL-ornithine, DL-proline, and DL-alpha-amino-delta-hydroxyvaleric acid. *Canadian Journal of Chemistry*, 29, 51-544.
- Gelinas, P., Goulet, J., Tastayre, G.M., Picard, G.A., 1984. Effect of temperature and contact time on the activity of 8 disinfectants- a classification. *Journal of Food Prot* 47, 7-841
- Geng, X., Jin, L., Shimada, M., Kim, M.G., Mackey, D., 2014. The phytotoxin coronatine is a multifunctional component of the virulence armament of *Pseudomonas syringae*. *Planta*, 240, 1149–1165.
- Gilchrist, T.L., 1992. Heterocyclic Chemistry. Longman Scientific & Technical, Wiley Collage, New York, 2, 379-383.
- Greuter, F., Kalvoda, J., Jeger, O., 1958. Thermal decomposition of 20-diazo-5 α -pregnan-20-one. *Proceedings of the Chemical Society*, 6, 349-360.
- Guan, Z.H., Han, Y., He, S., Liang, Y.M., Xie, Y.X., Zhao, L.B., 2007. Copper-Catalyzed [4+1] Cycloadditions of Acetylenic Ketones with Diazoacetates to Form Trisubstituted Furans. *Journal Organic Chemistry*, 72, 10276-10278.
- Gupta, R., Kumar, M., 1996. *Heterocyclic Chemistry*, 1, 98-154.
- Hall-Stoodley, L., Costerton, J.W., Stoodley, P., 2004. Bacterial biofilms. From the natural environment to infectious diseases, *Nature Reviews Microbiology*, 2, 95-108.
- Hall-Stoodley, L., & Stoodley, P. 2005. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends in Microbiology*, 13, 7–10.

- Harper, S., McCauley, J. A., Rudd, M. T., Ferrara, M., DiFilippo, M., Crescenzi, B., Koch, U., Petrocchi, A., Holloway, M.K., Butcher, J.W., Romano, J.J., Bush, K. J., Gilbert, K.F., McIntyre, C.J., Nguyen, K.T., Nizi, E., Carroll, S.S., Ludmerer, S. W., Burlein, C., DiMuzio, J. M., Graham, D.J., McHale, C.M., Stahlhut, M. W., Olsen, D.B., Monteagudo, E., Cianetti, S., Giuliano, C., Pucci, V., Trainor, N., Fandozzi, C.M., Rowley, M., Coleman, P. J., Vacca, J.P., Summa, V., Liverton, N.J., 2012. Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 3, 332–336.
- Hausner, M., Wuertz, S., 1999. High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Appl Environment Microbiol*, 65, 3710–3713.
- Hendrich, M.E., 1971. Furan Formation in the Sensitized Photolysis of Methyl Diazomalonate in Acetylenes. *Journal of the American Chemical Society*, 93,23, 6337-6339.
- Hernandez, A.R., Contreras, O.C., Acevedo, J.C., Moreno, L.G.N., 2013. Poly(ϵ -Caprolactone) Degradation Under Acidic and Alkaline Conditions. *American Journal of Polymer Science*, 3, 70–75.
- Ho, K.G., Pometto A., Hinz, P.N., et al., 1997. Nutrient leaching and end product accumulation in plastic composite supports for L-(β)-lactic acid biofilm fermentation. *Applied and Environmental Microbiology*, 63, 2524–2532.
- Hoffmann, R.J., 1968. Trimethylene and the addition of methylene to ethylene. *Journal American Chemical Society*, 90, 1475-1485.
- Hoiby, N., Ciofu, O., Johansen, H.K., Song, Z.J., Moser, C., Jensen, P.O., Soren, M., Givskov, M., Tolker-Nielsen, T., & Bjarnsholt, T., 2011. The clinical impact of bacterial biofilms. *International Journal of Oral Science*, 3, 55–65.
- Howell, J.A., and Atkinson, B., 1976. Sloughing of microbial film in trickling filters. *Water Research*, 10, 307–315.
- Jefferson, K.K., 2004. What drives bacteria to produce a biofilm? *FEMS Microbiol Letters*, 236, 163–173.
- Kaiser, C., Parham, J.M.P., and Straub, T.S., 1970. *Organic synthesis*, 50, 94-96.
- Katritzky, A.R., 1985. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, New York, 731 p.
- Kaya, F.T., 2012. Adana ekşi hamurdan izole edilen ve biyofilm üreten bazı laktik asit bakterilerinin *Bacillus subtilis* üzerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

- Kelsey, I., Nakayama S., Sintim, H.O., 2012. Diamidinium and iminium aromatics as new aggregators of the bacterial signaling molecule, c-di-GMP. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 881-885.
- King, M. L., Chiang, C. C., Ling, H. C., Fujita, E., Ochiai, M., and McPhail, A.T., 1992. Enantioselective synthesis of cyclopenta[b]benzofurans via an organocatalytic intramolecular double cyclization. *Chemical Community*, 48, 1150-1151.
- Kirmse, W., 1971. *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, 2, 33-37.
- Kokare, C.R., Chakraborty, S., Khobade, A.N., and Mahadik, K.R. 2009. Biofilms. Importance and applications. *Indian Journal of Biotechnology*, 8, 159-168.
- Kuchma, S.L., & O'Toole, G.A. 2000. Surface-induced and biofilm-induced changes in gene expression. *Current Opinion in Biotechnology*, 11, 429-433.
- Kunied T., Mutsanga H., 2002. Heterocyclic compounds have one or more hetero atoms in their structure, 3, 175-180.
- Lequette, Y., Boels, G., Clarisse, M., et al., 2010. Using enzymes to remove biofilms of bacterial isolates sampled in the food-industry in biofoul, 26(4), 421-431.
- Lipshutz, B.H., 1986. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis, *Chemical Reviews*, 86, 795-819.
- Lu, T.K., Collins, J.J., 2007. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage, 104, 11197-11202.
- Lynch, M. J., Swift, S., Kirke, D. F., Keevil, W., Dodd, C.E.R., & Williams, P., 2002. The regulation of biofilm development by quorum sensing in *Aeromonashydrophila*. *Environmental Microbiology*, 4, 18-28.
- Lyon, G.J., Muir, T.W., 2003. Chemical signaling among bacteria and its inhibition. *Chemical Biology*, 10, 1007-1021.
- Maas, G., 2009. New syntheses of diazo compounds. *Angewandte Chemie*, 48, 8186-8195.
- Maas, G., 2004. Ruthenium-catalysed carbenoid cyclopropanation reactions with diazo compounds. *Chemical Society Reviews*, 33, 183-190.
- Malik, I., Csollei, J., Solovic, I., Pospisilova, S., Michnova, H., Jampilek, J., Cizek, A., Kapustikova, I., Curillova, J., Pechacova, M., et al., 2018. Dibasic derivatives of phenylcarbamic acid against mycobacterial strains. *Old drugs and new tricks*, 23, 2493-2498.

- March, P., Huisgen, R., 1982. Carbonyl Ylides from Aldehydes and Carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 104, 4952-4952.
- Matsuya, Y., Suzuki, N., Kobayashi, S.Y., Miyahara, T., Ochiai, H., and Nemoto, H., 2010. Synthesis and anti-influenza virus activity of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes with a benzyloxy-type side-chain. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 18, 1477-1481.
- McKenney, D., Hubner J., Muller, E., et al., 1998. The ica locus of *Staphylococcus epidermidis* encodes production of the capsular polysaccharide/adhesin. *Infect Immunology*, 66, 4711-4720.
- Mendal, W., Tornoøe, C.W., 2008. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews*, 108, 2952-3015.
- Mittelman, M.W., 1998. Structure and functional characteristics of bacterial biofilms in fluid processing operations. *Journal Dairy Science*, 81, 2760-2764.
- Nakanishi, K., 1974. *Natural Products Chemistry*, Kodansha, Tokyo, 429 – 433 p.
- Nakayama, S., Kelsey, I., Wang J.X., Sintim, H.O., 2011b. c-di-GMP can form remarkably stable G-quadruplexes at physiological conditions in the presence of some planar intercalators. *Chemical Communications*, 47, 4766-4768.
- Nakayama, S., Kelsey, I., Wang, J.X., Roelofs, K., Stefane, B., Luo, Y.L., Lee, V.T., Sintim, H.O., 2011a. Thiazole orange-induced c-di-GMP quadruplex formation facilitates a simple fluorescent detection of this ubiquitous biofilm regulating molecule. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 4856-4864.
- Oh, D.H., Marshall, D.L., 1995. Destruction of *Listeria monocytogenes* biofilms on stainless steel using monolaurin and heat. *Journal of Food Protection*, 57, 251-5.
- Osmaniye, D., Saglik, B.N., Acar Cevik, U., Levent, S., Kaya Cavusoglu, B., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Turan, G., 2019. Synthesis and AChE inhibitory activity of novel thiazolylyhy drazone derivatives, 24, 2392-2415.
- O'Toole, G.A., Kaplan, H.B., Kolter, R., 2000. Biofilm formation as microbial development. *Annual Review of Microbiology*, 54, 49-79.
- Padwa, A., and Austin, D.J., 1994. Ligand effects on the chemoselectivity of transition-metal-catalyzed reactions of alpha-diazo carbonyl-compounds. *Angewandte Chemical International Edition*, 33, 1797-1815.
- Padwa, A., 2000. Rhodium(II) mediated cyclization of diazo alkynyl ketones. *Journal of Organometallic Chemistry*, 610, 88-101.

- Padwa, A., 2005. Catalytic decomposition of diazo compounds as a method for generating carbonyl-ylide dipoles. *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1357-1374.
- Padwa, A., Austin, D.J., Price, A.T., Semones, M.A., Doyle, M.P., Protopopova, M.N., Winchester, W.R., Tran, A., 1993. Ligand effects on dirhodium (II) carbene reactivities. Highly effective switching between competitive carbenoid transformations, *Journal of the American Chemical Society*, 115, 8669-8680.
- Pardo-Jiménez, V., Navarrete-Encina, P., Diaz-Araya, G., 2019. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolyl-coumarin derivatives as potent histone deacetylase inhibitors with antifibrotic activity. *Molecules*, 24, 739-750.
- Parsek, M.R., & Greenberg, E.P., 2005. Sociomicrobiology. The mechanisms of clinically relevant microorganisms, *Clinical microbial development, Annual Review of Microbiology*, 54, 49-79.
- Paulissen, R., Reimlinger, H., Hayez, E., Hubert A.J., and Teyssié, P., 1973. Transition metal catalysed reactions of diazocompounds-II insertion in the hydroxylic bond. *Tetrahedron Letters*, 14, 2233-2236.
- Perkin, W.H., 1885. On the synthetical formation of closed carbon-chains. *Journal of Chemical Society Transactions*, 47, 801-855.
- Pokorna, A., Bobal, P., Oravec, M., Rarova, L., Bobalova, J., Jampilek, J., 2019. Investigation of permeation of theophylline through skin using selected piperazine-2,5-diones, 24, 566-568.
- Pratt, J.T., Tamayo, R., Tischler A.D., Camilli, A., 2007. PilZ domain proteins bind cyclic diguanylate and regulate diverse processes in *Vibrio cholerae*. *The Journal of Biological Chemistry*, 282, 12860-12870.
- Qi, Y., Rao, F., Luo Z., Liang, Z.X., 2009. A flavin cofactor-binding PAS domain regulates c-di-GMP synthesis in Ax DGC2 from *Acetobacter xylinum*. *Biochemistry*, 48, 10275-10285.
- Qureshi, N., Annous, B.A., Ezeji, T.C., et al., 2005. Biofilm reactors for industrial bioconversion processes. Employing potential of enhanced reaction rates, *Microbial Cell Factories*, 4, 1475-2859.
- Qureshi, N., Karcher, P., Cotta, M., et al., 2004. High-productivity continuous biofilm reactor for butanol production, Effect of acetate, butyrate, and corn steep liquor on bioreactor performance. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 114, 713-721.
- Schrock, R.R., 1974. Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular α -hydrogen abstraction. *Journal American Chemical Society*, 96, 6796-6797.

- Rabin, N., Zheng, Y., Opoku-Temeng, C., Du, Y., Bonsu, E., Sintim, H.O., 2015. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Medicinal Chemistry*, 7, 493–512.
- Richards, R., 1999. Efficacy of sanitizers on *Listeria monocytogenes* biofilms. *Journal of Food Science*, 12, 624-5.
- Rosenquist, A., Samuelsson, B., Johansson, P.O., Cummings, M.D., Lenz, O., Raboisson, P., Simmen, K., Vendeville, S., Kock, H., Nilsson, M., Horvath, A., Kalmeijer, R., de la Rosa, G., Beumont-Mauviel, M., 2014. Discovery and Development of Simeprevir. HCV NS3/4A Protease Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 1673–1693.
- Rutherford, S.T., & Bassler, B.L., 2012. Bacterial quorum sensing, its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6, 1-25.
- Saalfrank, R. W., Regitz, V.M., Mass, G., 1987. Diazo Compounds. Properties and Synthesis, *Angewandte Chemie*, 99, 1335-1335.
- Salomon, R.G., Salomon, M.F., and Heyne, T.R., 1975. Vinylcyclopropanation of olefins with vinyl diazomethane. *Journal of Organic Chemistry*, 40, 756-760.
- Sandu, C., Singh, R.K., 1991. Energy increase in operation and cleaning due to heat-exchanger fouling in milk pasteurization. *Food Technology*, 12, 84-91.
- Sinde, E., Carballo, J., 2000. Attachment of *Salmonella* spp. and *Listeria monocytogenes* to stainless steel, rubber and polytetrafluorethylene. The influence of free energy and the effect of commercial sanitizers. *Food Microbiology*, 17, 439-47.
- Singh, M.S., 2012. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry. Structure, Mechanism, and Reactions*, Wiley College, Newyork, 289 p.
- Spormann, A.M., 2008. Physiology of microbes in biofilms. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 322, 17-36.
- Stoodley, L.H., and Stoodley, P., 2002. Developmental regulation of microbial biofilms. *Current Opinion in Biotechnology*, 13, 228-233.
- Stoodley, P., Sauer, K., Davies, D. G., & Costerton, J.W., 2002. Biofilms as complex differentiated communities. *Annual Review of Microbiology*, 56, 187–209.
- Sutherland, I.W., 1983. Microbial exopolysaccharides and their role in microbial adhesion in aqueous systems. *Critical Reviews in Microbiology*, 2, 170-201.

- Talele, T.T., 2016. The “Cyclopropyl Fragment” is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 8712–8756.
- Temel, A., Eraç, B., 2018. Bakteriyeel Biyofilmle. Saptama Yöntemleri ve Antibiyotik Direncindeki Rolü, 48, 1-13.
- Trentin, D.S., Giordani, R.B., & Macedo, A.J., 2013a. Pathogenic bacterial biofilms. General aspects, clinical importance and combat strategies, *Revista Liberato*, 14, 113-238.
- Van de Poel, B., Van Der Straeten, D., 2014. 1-aminocyclopropane-1carboxylic acid (ACC) in plants. *Frontiers in Plant Science*, 5, 640-642.
- Vedejs, E., Meier, G.P., Snoble, K.A.J., 1981. Low-Temperature Characterization of the Intermediates in the Wittig Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 2823-2831.
- Vernin, G., 1982. *The Chemistry of Heterocyclic Flavoring and Aroma Compounds*. Ellis Horwood, Chichester, UK, 72 p.
- Walborsky, H.M., and Plonsker, L., 1961. Cyclopropanes. VIII.1 Rates of Ring Opening of Substituted Cyclopropyl Ketones and Carbinols². *Journal of the American Chemical Society*, 83, 2138-2144.
- Wan, X., Tuckerman, J.R., Saito, J.A., Freitas, T.A., Newhouse, J.S., Denery, J.R., Galperin, M.Y., Gonzalez, G., Gilles-Gonzalez M.A., Alam, M., 2009. Globins synthesize the second messenger bis-(3'-5')-cyclic diguanosine monophosphate in bacteria. *Journal of the American Chemical Society*, 131, 262-270.
- Wang, Z.W., Chen, S., 2009. Potential of biofilm-based biofuel production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 83, 1-18.
- Wong, F.M., Wang, J., Hengge, A.C., and Wu, W., 2007. Mechanism of rhodium-catalyzed carbene formation from diazo compounds. *Organic Letters*, 9, 1663-1665.
- Wang, J., Stefane, B., Jaber, D., Smith, J.A., Vickery, C., Diop, M., Sintim, H.O., 2010. Remote C-H functionalization. Using the N-O moiety as an atom-economical tether to obtain 1,5- and the rare 1,7-C-H insertions, *Angewandte Chemie, International Edition in English*, 49, 3964-3968.
- Wanzlick, H.W., Kleiner, H.J., 1961. Nucleophile Carben-Chemie Darstellung des bis[1.3-diphenyl-imidazolidinylden-(2)]. *Angewandte Chemie*, 14, 493-501.

- Weingarten, M.D., Prein, M., Price, A.T., Snyder, J. P., Padwa, A., 1997. Theoretical Insights Regarding the Cycloaddition Behavior of Push–Pull Stabilized Carbonyl Ylides. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 2001-2010.
- West, S.A., Winzer, K., Gardner, A., Diggle, S.P., 2012. Quorum sensing and the confusion about diffusion. *Trends Microbiology*, 20, 586-594.
- Wong, H.N.C., Hon, M.Y., Tse, C.W., Yip, Y.C., Tanko, J., Hudlicky, T., 1989. Use of cyclopropanes and their derivatives in organic synthesis. *Chemical Reviews*, 89, 165–198.
- Woodward, R.B., Hoffmann, R., 1965. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. *Journal American Chemistry Society*, 87, 395-397.
- Zhu, S.F., and Zhou, Q.L., 2012. Enantioselective transition-metal-catalyzed heteroatom-hydrogen bonds insertion reactions. *Accounts of Chemical Research*, 45, 1365-1377.
- Zimmer, R., Reissing, H.U., 2003. Donor-Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 103, 1151-1196.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

SOYADI, Adı : CİVELEK, Funda
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 30.08.1992 - Çorum
Medeni hali : Bekar
Telefon : +905070369019
e-posta : fundacvlk0@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Fırat Üniversitesi/ Kimya Mühendisliği Bölümü	2015
Lise	Fatih Lisesi	2009

Yabancı Dil

İngilizce