



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HALKA-ZİNCİR-HALKA TAUTOMERİK DİNAMİK KOMBİNATORİYAL  
KÜTÜPHANE SENTEZLERİNDE  
LİNEER SERBEST ENERJİ İLİŞKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

ÇAĞDAŞ AKSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİMDALI

BURSA-2008

KİTAPÇIKLAR

T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sayfa No

ÖZET

ABSTRACT

ŞEKİLLER DİZİNİ

ÇİZELER DİZİNİ

KISALTMALAR DİZİNİ

**HALKA-ZİNCİR-HALKA TAUTOMERİK DİNAMİK KOMBİNATORİYAL**

**KÜTÜPHANE SENTEZLERİNDE**

**LİNEER SERBEST ENERJİ İLİŞKİLERİNİN**

**ARAŞTIRILMASI**

2. TAYYİN ARASTIRMASI

2.1. LİNEER SERBEST ENERJİ İLİŞKİLERİ

2.1.1. Lineer Serbest Enerji İlişkilerine Temel

2.1.2. Hammett Etkisi

2.1.2.1. Hammett sabitleri

2.1.2.2. Reaktiflik

2.1.3. Taft Etkisi

2.1.4. Hammett Etkisi

2.2. DİNAMİK KOMBİNATORİYAL KÜTÜPHANE

2.2.1. Dinamik Kombinatoryal Kütüphanelerin Tanıtılması

2.2.2. Dinamik Kombinatoryal Kütüphanenin Tanıtılması

2.2.3. Dinamik Kombinatoryal Kütüphanenin Öncelikleri

Bu tez...18/11/2003.....tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

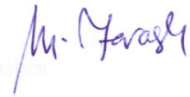
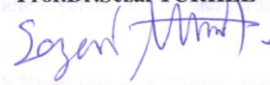
Kütüphane Üyeleri Arasındaki Etkileşimler

2.2.4.1. Kütüphane üyelerinin toplanma çeşitleri

2.2.4.2. Kütüphane üyelerinin etileşim türleri

Prof. Dr. Necdet COŞKUN Prof. Dr. Sezai TÜRKEL Doç. Dr. Mustafa TAVASLI

(Danışman)



# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
FORMÜLLER TABLOSU	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI</b>	<b>2</b>
2.1 LİNEER SERBEST ENERJİ İLİŞKİLERİ	2
2.1.1 Lineer Serbest Enerji İlişkilerinin Tanımı	2
2.1.2 Hammett Eşitliği	6
2.1.2.1 Hammett sabitleri	8
2.1.2.2 Reaksiyon sabitleri	9
2.1.3 Taft Eşitliği	11
2.1.4 Hansson Eşitliği	12
2.2 DİNAMİK KOMBİNATORİYAL KÜTÜPHANE	13
2.2.1 Dinamik Kombinatoriyal Kütüphane Nedir?	13
2.2.2 Dinamik Kombinatoriyal Kütüphanenin Tarihçesi	14
2.2.3 Dinamik Kombinatoriyal Kütüphaneyi Oluşturan Şartlar	16
2.2.4 Kütüphane Üyeleri Arasındaki Etkileşimler	17
2.2.4.1 Kütüphane üyelerinin toplanma çeşitleri	17
2.2.4.2 Kütüphane üyelerinin etkileşim türleri	19
2.2.5 Kütüphane Üyeleri ile Metaller Arasındaki Etkileşimler	21
2.2.6 Dinamik Kombinatoriyal Kütüphanenin Başlıca	22
Uygulama Alanları	

	<b>Sayfa No</b>
2.2.6.1 Sentetik reseptörler	22
2.2.6.2 Dinamik Kombinatorial Kütüphanelerden katalizörler	25
2.2.6.3 Biomoleküllerden ligandlar	26
2.2.6.4 Sensörler	26
2.3 NİTRONLAR	27
2.3.1 Nitronların Tanımı	27
2.3.2 Halkalı Nitronların Sentezleri	28
2.4 SÜPER ASİTLER	30
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR</b>	<b>31</b>
3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZLAR	31
3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASALLAR	31
3.2.1 Analitik Saflıktaki Kimyasallar	31
3.2.2 Sentezlenen Bileşikler ve Sentezleri	32
3.2.2.1 Nitron sentezi	32
3.2.2.2 INO [İmidazolidin-1-ol, nitron ve oksadiazinan] sentezi	33
3.2.2.3 AHA [N-(2-(hidroksiamino)-2-feniletıl)-4-metoksibenzenamin] sentezi	34
3.2.2.4 AHA ile bazı aldehitlerin etkileşimleri	35
3.2.2.5 INO'nun CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H beraberinde aldehitlerle etkileşimi	37
3.2.2.6 Gaz Kromatografisi analizlerinde kullanılan metot	38
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>39</b>
4.1 INO BİLEŞİKLERİNİN ELDE EDİLME REAKSİYONU	39
4.2 AHA BİLEŞİĞİNİN ELDE EDİLME REAKSİYONU	40
4.3 INO VE ALDEHİT ETKİLEŞİMİNİN İNCELENMESİ	40
4.3.1 INO Temelindeki DKK ile Aldehitlerin Dengesi	40

	<b>Sayfa No</b>
4.3.2 Denge Halindeki DKK'ye Zn <sup>2+</sup> Etkisi	46
4.3.3 INO Temelindeki DKK'nin F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H beraberinde aldehitlerle olan dengesi	49
4.4 SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52
EKLER	54
TEŞEKKÜR	58
ÖZGEÇMİŞ	59

**ÖZET****Halka-Zincir-Halka Tautomerik Dinamik Kombinatorial Kütüphane  
Sentezlerinde Lineer Serbest Enerji İlişkilerinin Araştırılması**

İmidazolidin-1-ol, nitron ve oksadiazinan (INO) halka-zincir-halka tautomerik karışımının (INOAr-X(Y)) hidroksilamin hidroklorür ile muamelesinden hidroksiaminoamin hidroklorür ve buna karşılık gelen oksim oluşur. 5 farklı sübtitüe aldehitin (her biri kütüphanedeki amin ile eşdeğer mol oranında olmak üzere) eklenmesiyle Dinamik Kombinatorial Kütüphane (DKK) oluşturulmuştur. Aldehitlerin konsantrasyonları 25°C’de 20 saatlik dengeye ulaşma süresinden sonra GC/MS ile kromatografik olarak ölçülmüştür. DKK’deki ana denge INOAr-X ile INOAr-Y’nin birbirlerine dönüşümleri olarak tanımlanmıştır. (Burada X ve Y aldehitin aromatik halkasına bağlı sübtitüentleri ifade eder). Böylece  $K_{XY} = \frac{[\text{INOAr-Y}][\text{X-ArCHO}]}{[\text{INOAr-X}][\text{Y-ArCHO}]}$  denge sabitleri hesaplanmış ve Hammett sabitleri ve kombinasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Aldehitlerin kütüphane içindeki reaksiyona yatkınlıkları şu şekilde belirlenmiştir:  $p\text{-NO}_2 > m\text{-NO}_2 > p\text{-Cl} > p\text{-H} > p\text{-MeO}$ . Aynı şekilde,  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$  beraberindeki INO ve aldehit karışımında, benziliden değişimine dayanan ikinci bir kütüphane oluşturulmuştur. Zn(II) nin kütüphaneye kalıp olarak eklenmesi sübtitüent etkisinde değişime neden olmuş ve  $\sigma_1$  ile kurulan Hammett korelasyonları daha iyi sonuçlar vermiştir. Halka-zincir-halka tautomerik karışımlarında (INOAr-X(Y)) asit beraberinde gerçekleşen benziliden değişimleri, kullanılan aldehitlerin çeşitliliği (m) ve INO bileşiklerinin çeşitliliği (n) yanında tautomerik karışımın sahip olduğu denge (l) sayesinde “m x n x l” üyeli daha zengin ve hassas bir kütüphane oluşturulmasını sağlamıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** INO, Nitronlar, İmidazolin-1-ol, İmidazolin-3-oksitler, Oksadiazinanlar, Halka-zincir-halka tautomerleri, Dinamik Kombinatorial Kütüphane, Lineer Serbest Enerji İlişkileri, Hammett Korelasyonları.

**ABSTRACT****An Investigation of Linear Free Energy Relationships in the Synthesis of Ring-Chain-Ring Tautomeric Dynamic Combinatorial Library**

The treatment of the ring-chain-ring tautomeric mixture of imidazolidine-1-ole, nitron and oxadiazinane (INO) with hydroxylamine hydrochloride gives hydroxylaminoamine hydrochloride and the corresponding oxime. The addition of 5 different substituted aldehydes (each equivalent with the amine in the library) provides Dynamic Combinatorial Library (DCL). The concentration of the aldehydes in the equilibrated at 25°C for 20 hours were measured chromatographically using GC/MS. The mean equilibria in DCL were defined as the interconversions of INOAr-X and INOAr-Y (X and Y represent the substituents on the aromatic ring). Thus  $K_{XY} = \frac{[\text{INOAr-Y}][\text{X-ArCHO}]}{[\text{INOAr-X}][\text{INO-ArCHO}]}$  equilibrium constants were calculated and correlated with Hammett constants and their combinations. The reactivity order of the aldehydes in the DCL was determined as follows: p-NO<sub>2</sub> > m-NO<sub>2</sub> > p-Cl > p-H > p-MeO. Analogously, a second library was created based on the benzylidene exchange reaction of INO and aldehyde mixture in the presence of F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>H. Addition of Zinc(II) as a template to the library caused a substituent effect change over and the Hammett correlations produced better results with the corresponding  $\sigma_1$  constants. Thus the benzylidene exchange reactions of ring-chain-ring tautomeric mixtures (INOAr-X(Y)) in the presence of acids allow to construct a more rich and sensitive to amplification DCLs since the recognition fragment undergo reaction with the modifier group to give *l* component tautomeric mixture then an *mxn* DCL matrix produce *mxnxl* ligands.

**Keywords:** INO, Nitrones, Imidazolidine-1-ole, Imidazoline-3-oxides, Oxadiazinanes, Ring-Chain-Ring Tautomers, Dynamic Combinatorial Library, Linear Free Energy Relationships, Hammett Correlations.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
<b>Şekil 2.1.2.1</b> Farklı süstitüentlere sahip reaksiyonların $\log k/\sigma$ eğrisi	7
<b>Şekil 2.1.2.2</b> Farklı mekanizmalara sahip süstitüentlerin $\log k/\sigma$ eğrisi	8
<b>Şekil 2.1.2.3</b> Benzoik asitin 25°C de su içindeki iyonlaşması	9
<b>Şekil 2.2.1.1</b> Dinamik Kombinatorial Kütüphanenin denge hali ve eklenen bir X maddesi etrafında yeni yapılar tasarlaması	14
<b>Şekil 2.2.2.1</b> DNA'nın çift sarmal yapısı	15
<b>Şekil 2.2.2.2</b> Reaksiyon karışımına eklenen Nikel(II) ve oluşan yeni yapı	15
<b>Şekil 2.2.4.1</b> Kütüphane üyelerinin kovalent olmayan bağlarla birbiri ile etkileşmesi (Sanders ve ark. 2006)	17
<b>Şekil 2.2.4.2</b> Kütüphane üyelerinin kovalent olmayan bağlarla birbiri ile etkileşmesi ve tekrar kendi içinde toplanması (Sanders ve ark. 2006).	17
<b>Şekil 2.2.4.3</b> Kütüphaneye eklenen bir misafir molekül yardımıyla evsahibi yapının oluşması (Sanders ve ark. 2006).	17
<b>Şekil 2.2.4.4</b> Kütüphaneye eklenen bir evsahibi molekül yardımıyla misafir yapının oluşması (Sanders ve ark. 2006).	18
<b>Şekil 2.2.4.5</b> Dinamik Kombinatorial Kütüphaneye eklenen çeşitli moleküller ve yapıcı moleküllerin kendini düzenlemesi. (Burada; M = Cu(I) or Pd(II); A= H-bağ alıcı acceptor; D = H-bağ verici)	18
<b>Şekil 2.2.4.6</b> Asimetrik yapılar ve aralarındaki etkileşim (Sanders ve ark. 2006)	19
<b>Şekil 2.2.4.7</b> Asimetrik yapılar ve aralarındaki etkileşime örnek	19
<b>Şekil 2.2.4.8</b> Simetrik yapılar ve aralarındaki etkileşim (Sanders ve ark. 2006)	20
<b>Şekil 2.2.4.9</b> Simetrik yapılar ve aralarındaki etkileşime örnek (Siedel ve Dick 1927, Bamberger 1927).	20
<b>Şekil 2.2.4.10</b> Asimetrik yapılar ve yapıcı molekül dâhilinde aralarındaki etkileşim	21
<b>Şekil 2.2.5.1</b> 25°C'de metallerin su ile olan yer değiştirmelerindeki hız sabitleri (k) ve ilk koordinasyon küresindeki ortalama süre ( $\tau$ ). (Sanders ve ark. 2006)	22



	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.2.6.1</b> Kloroform çözeltilisi içindeki D-Pro-L-Val-D-Val tripeptitini hedef alan yapıcı moleküller (Hioki ve Stil 1998)	23
<b>Şekil 2.2.6.2</b> Termodinamik kontrol altında klorür anyonu etrafında oluşan siklik yapı (Lehn ve ark. 1999)	24
<b>Şekil 2.2.6.3</b> Di(8-hidroksi quinolin) ve Ga(III) iyonlarının kendilerini düzenlenmesi ile oluşan kapsül benzeri ligand molekülleri ve bunların metal iyonu ile etkileşimi (Albrecht ve ark. 1999)	25
<b>Şekil 2.2.6.4</b> Bağlanma yönteminin temsili gösterimi.	26
<b>Şekil 2.3.1.1</b> Nitronların kanonik şekilleri (Lamchen 1968)	27
<b>Şekil 2.3.1.2</b> Aldonitronların izomerleri (Ali ve ark. 2000).	27
<b>Şekil 2.3.1.3</b> N-İzopropil-X-benziliden-N-oksit bileşiklerinin <b>E</b> ve <b>Z</b> izomerleri (Ali ark. 2000)	28
<b>Şekil 2.3.2.1</b> 3,4-Dihidroizokinolin N-oksit sentezi (Petrini ve ark. 1995)	28
<b>Şekil 2.3.2.2</b> 1,4-Diaril 1,2,4-triaril imidazolin 3-oksit sentezi (Coşkun ve Asutay 1999)	29
<b>Şekil 2.3.2.3</b> İndol 3- ve 2-ilmetil süstitüe 1-pirolin-1-oksitlerin sentezi (Black ve ark. 1979)	29
<b>Şekil 3.2.2.3</b> INO'dan hidroksilamin hidroklorür ile AHA eldesi ve aynı çözelti içinde 25 C'de aldehitlerle olan etkileşimi	34
<b>Şekil 3.2.2.5</b> Denge halindeki aldehit çözeltilisine enzim ve Zn <sup>2+</sup> eklenmesinden sonra meydana gelen etkileşimler ve seçici yapıların belirlenmesi	37
<b>Şekil 3.2.2.6</b> INO'nun triflorometansülfonikası ile yükseltgenmesi ve aynı çözelti içinde aldehitlerle olan etkileşimi	37
<b>Şekil 4.1.1</b> Nitrondan INO temelinde DKK eldesi	39
<b>Şekil 4.2.1</b> INO yapısının hidroksilamin hidroklorür ile olan reaksiyonu	40
<b>Şekil 4.3.1.1</b> INO tautomerleri arasındaki karşılıklı aldehit değişimi	41
<b>Şekil 4.3.1.2</b> INO temelindeki Dinamik Kombinatorial Kütüphane içindeki mümkün olan aldehit değişim mekanizmalarının gösterildiği denge yıldızı	42
<b>Şekil 4.3.1.3</b> LogK <sub>XY</sub> değerlerinin $\sigma_Y$ , $\sigma_{X-Y}$ ve $\sigma_{X+Y}$ değerlerine karşılık korelasyonu.	45

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 4.3.1.4</b> INO temelindeki DKK'de aldehit değişim reaksiyonlarının muhtemel mekanizması.	46
<b>Şekil 4.3.2.1</b> INO temelindeki DKK'ye Zn <sup>+2</sup> eklenmesinden sonra LogK <sub>XY(X=H)</sub> ye karşılık $\sigma_1$ değerlerinin korelasyonu	48
<b>Şekil 4.3.2.2</b> INO ile Zn <sup>2+</sup> kompleksinin muhtemel etkileşim yapısı	48
<b>Şekil 4.3.3.1</b> INO temelindeki DKK'nin F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H beraberinde ayrı ayrı aldehitlerle etkileşimi öncesi ve sonrasındaki konsantrasyon değerleri	50
<b>Şekil 4.3.3.2</b> INO temelindeki DKK'nin F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H beraberinde aldehit karışımı ile etkileşimi öncesi ve sonrasındaki konsantrasyon değerleri	51

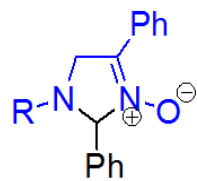
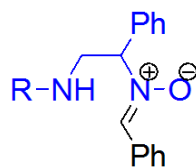
## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
<b>Çizelge 2.1.1.1</b> Lineer Serbest Enerji İlişkilerinin farklı eşitliklerdeki değişkenlerin gösterimi	5
<b>Çizelge 2.1.2.1</b> Hammett sabitleri	9
<b>Çizelge 2.2.1.1</b> Tersinir reaksiyonlarda kullanılan üç ana bağlanma türünün termodinamik kararlılıkları	13
<b>Çizelge 2.3.1.1</b> E ve Z nitronların CDCl <sub>3</sub> içinde -10 °C sıcaklıkta kimyasal kayma değerleri (Ali ve ark. 2000)	28
<b>Çizelge 3.2.2.4</b> Stok aldehit çözeltisi ve kalibrasyonda kullanılan aldehit çözeltileri	35
<b>Çizelge 3.2.2.6</b> Gaz Kromatografisi Cihazının Fırın Sıcaklık Metodu	38
<b>Çizelge 4.3.1.1</b> 25 °C’de THF-MeOH çözeltisi içindeki INO temelindeki DCL’ye Aldehitlerin eklenmesinden, dengeye ulaşma süresi olan 4 saat sonra GC-MS ile ölçülen konsantrasyon değerleri.	41
<b>Çizelge 4.3.1.2</b> INO temelindeki Dinamik Kombinatoryal Kütüphane içindeki denge serileri ve bunların Hammett korelasyonları.	43
<b>Çizelge 4.3.1.3</b> INO temelindeki Dinamik Kombinatoryal Kütüphanede Lineer Serbest Enerji Bağlantıları	45
<b>Çizelge 4.3.2.1</b> 25 °C’de THF-MeOH çözeltisi içinde 1X5 INO temelindeki DCL’ye Zn <sup>2+</sup> eklenmesinden, dengeye ulaşma süresi olan 20 saat sonra GC-MS ile ölçülen konsantrasyon değerleri	47
<b>Çizelge 4.3.2.2</b> INO temelindeki DKK’de çinko (II) beraberinde denge serileri	47
<b>Çizelge 4.3.3.1</b> INO temelindeki DKK’nin F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H beraberinde ayrı ayrı aldehitlerle etkileşimi sonrasındaki konsantrasyon ve K <sub>XY</sub> değerleri	49
<b>Çizelge 4.3.3.2</b> INO temelindeki DKK’nin F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H beraberinde aldehit karışımı (p-Cl, p-MeO, p-NO <sub>2</sub> , m-NO <sub>2</sub> ) ile etkileşimi sonrasındaki konsantrasyon değerleri	50

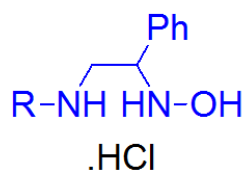
**KISALTMALAR DİZİNİ**

IR	Infrared (Kızılötesi) Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
THF	Tetrahidrofur
GC	Gaz Kromatografisi
GC/MS	Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
DKKmy	Dinamik Kombinatoriyal Kimya
DKK	Dinamik Kombinatoriyal Kütüphane
TFMSA	Triflorometansülfonik asit
INO	İmidazolidin-1-ol, nitron ve oksadiazinan tautomerik karışımı
AHA	N-(2-(hidroksiamino)-2-feniletıl)-4-metoksibenzenamin [aminohidroksilamin]

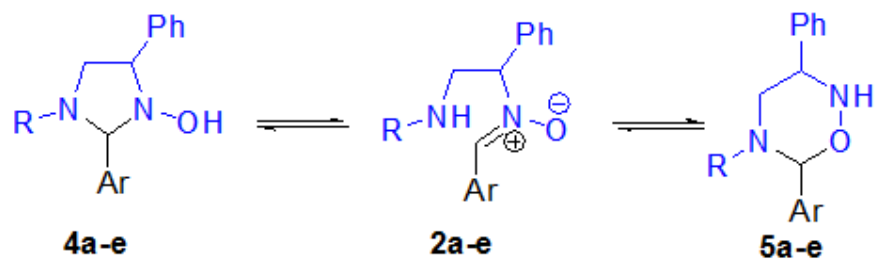
## FORMÜLLER TABLOSU

1a (R = p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

2a



3



## 1. GİRİŞ

Dinamik Kombinatoryal Kimya (DKKmy), kombinatoryal kimyanın yapabileceklerine, termodinamik kontrol altında tersinir kovalent kimyayı kullanarak türettiği kombinatoryal kütüphanelerle yeni bir boyut kazandırmıştır. Kütüphane üyelerinin birbiriyle denge halinde olması nedeniyle herhangi bir üyenin kararlılığı o kütüphanenin toplam dengesinin termodinamik ifadesi ile mümkündür.

İminler bir dinamik kombinatoryal çalışmada ilk kez 1997 yılında Huc ve Lehn tarafından kullanılmışlardır. Huc ve Lehn, karbonik anhidraz varlığında derişimleri değişen bir imin sanal kombinatoryal kütüphanesi tanımlamışlardır.

Oksim ve hidrazon halindeki kararlı iminler, inert ürünler oluşturmaları ve ortamdaki diğer maddelerin miktarlarını, geometrilerini ve elektron yapılarını değiştirmediği için Dinamik Kombinatoryal Kimyada önemli bir ilgi alanı olmaya devam etmektedirler. Eliseev ve arkadaşları, DKK oluşturmada O-aril ve O-alkil oksimlerin kullanılabilirliğini keşfetmişlerdir.

Dinamik Kovalent Kimyanın ilerlemesi için gerekli en önemli iki çalışma alanı şunlardır:

- 1) Yeni dinamik kovalent bağların tanımlanması ve
- 2) Kovalent bağların hızlı değişmesini sağlayan katalizörler geliştirilmesi.

İşte bu çalışmada, yukarıda bahsedilen şekilde bir kütüphane oluşturmak için ilk olarak anisidin çıkışlı bir nitron elde edilmiş (*Coşkun ve Asutay 1997*), devamında NaBH<sub>4</sub> (Sodyumborhidrür) kullanılarak nitron INO halka-zincir-halka tautomerik karışımına dönüştürülmüştür. INO Halka-zincir-halka tautomerik karışimleri aldehitlerle etkileşebilecek şekilde indirgenmiş, indirgeme yöntemi olarak ise hidroksilamin-hidroklorürün kullanıldığı reaksiyondan yararlanılmıştır. (*Coşkun ve Asutay 2007*).

Daha sonra çözeltiye aldehit eklenerek aldehitlerin INO tautomerik yapısına olan katılma yatkınlıkları incelenmiş ve bu doğrultuda denge ifadeleri türetilmiştir. Ayrıca Zn(II) nin aldehitlerin INO tautomerik yapısına katılmasındaki dengeye olan etkisi ile kuvvetli asit beraberinde INO-Aldehit dengesi de bu çalışma kapsamında incelenmiştir.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Lineer Serbest Enerji İlişkilerinin Tanımı

#### 2.1.1 Lineer Serbest Enerjinin Tanımı

Kimyanın en önemli amaçlarından biri, substrat yapısı, reaksiyona giren maddenin yapısı ve reaksiyon ortamı gibi birçok değişken içerisinde, reaktivitenin nelere bağlı olduğunu anlayabilmektir. Bu nedenle reaksiyonun bir veya birkaç değişkeni değiştirilip diğerleri sabit tutulmak suretiyle bir takım bağıntılar kurulmaya çalışılmıştır. Bu aynı zamanda çok karmaşık reaksiyon verilerini bizim için öngörülebilir bir hale getirmeyi amaçlamaktadır.

Bu bağıntıların en genel şekli, (A) ile sembolize edilen bir reaksiyonun hızı veya denge sabitlerinin logaritmaları ile aynı reaksiyon şartlarında ve aynı temel yapıda reaktan içeren (B) ile sembolize edilen diğer bir reaksiyonun hızı veya denge sabitlerinin logaritmalarının lineer olarak ilişkilendirilmesidir. Doğrusallığı sağlayabilmek için her bir reaksiyon türü için reaksiyona giren bir madde serisi ile çalışılmaktadır. Genel bağıntı aşağıda gösterildiği şekildedir (*Bkz. 2.1.1a*):

$$\log k_B = m \cdot \log k_A + c \quad (2.1.1a)$$

Burada  $k_A$  ve  $k_B$ , Reaksiyonların hız sabitleri veya denge sabitlerini,  
 $m$ , Eğimi,  
 $c$ , Doğrunun eksenini kestiği yeri, ifade eder.

Denge sabitinin (K) logaritması, standart serbest enerji değişimi ( $\Delta F^\circ$ ) ile doğru orantılı olduğundan,

$$\log K = - (\Delta F^\circ / 2.3RT) \quad (2.1.1b)$$

Ayrıca hız sabitinin (k) logaritması da aktivasyonun standart serbest enerjisi ( $\Delta F^*$ ) ile doğru orantılı olduğundan,

$$\log k = \log (RT / Nh) - (\Delta F^* / 2.3RT) \quad (2.1.1c)$$

olarak gösterilir. Eşitlik-2.1.1a, standart serbest enerji değişimleri arasındaki lineer bağıntılara denk olduğundan aşağıdaki şekilde de gösterilebilir.

$$F_B = m' \Delta F_A + c' \quad (2.1.1d)$$

Reaktivite üzerine etki eden faktörlerin tanımlanmasında, A reaksiyonunun standart serbest enerji değişimi ( $\Delta F^A$ ) x, y, vb. bağımsız değişkenlerin fonksiyonu olarak gösterilebilir. Sabit sıcaklıktaki standart serbest enerji değişimi aşağıdaki şekilde gösterilebilir.

$$d \Delta F^A = (\delta \Delta F^A / \delta x)_T \delta x + (\delta \Delta F^A / \delta y)_T \delta y + \dots \quad (2.1.1e)$$

X değişkeninin değerinin  $x_0$  ile  $x_i$  arasında değiştiği varsayıldığında, serbest enerji değişimi aşağıdaki şeklini alır.

$$\Delta F_i^A - \Delta F_0^A = (\delta \Delta F^A / \delta x)_T (x_i - x_0) \quad (2.1.1f)$$

Eşitlik-2.1.1f  $\Delta F_A$  ile  $x$  arasındaki lineer ilişkiyi gösterirken, Eşitlik-2.1.1b ve Eşitlik-2.1.1c'nin tekrar yorumlanmasıyla birlikte  $\log k$  ve  $x$  arasındaki lineer ilişkiyi de ortaya çıkarır.

$$\log (k_i / k_0)_A = g_z^A (x_0 - x_i) / 2.303RT_A \quad (2.1.1g)$$

$$\log (k_i / k_0)_B = g_z^B (x_0 - x_i) / 2.303RT_B \quad (2.1.1h)$$

Burada k, Hız veya denge sabitini,  
g, Aktivasyonun standart serbest enerjisini veya standart serbest enerji değişimini, ifade eder.



Eşitlik-2.1.1b ve Eşitlik-2.1.1c'nin birbirleri ile ilişkilendirilmesi sonucunda A ve B reaksiyonları arasında bir lineer serbest enerji bağıntısı türetilmiş olur.

$$\log(k_i / k_0)_B = (g_x^B T_A / g_x^A T_B) \cdot \log(k_i / k_0)_A \quad (2.1.1i)$$

Reaksiyonlardan biri standart olarak alınır, Eşitlik-2.1.1i iki parça halinde yazılabilir. Bunlardan ilki,

$$\log(k_i / k_0)_A \equiv X_i \quad (2.1.1j)$$

olup, sadece x değişkenindeki değişime bağlıdır. İkincisi ise,

$$(g_x^B T_A / g_x^A T_B) = G_x^{AB} \quad (2.1.1k)$$

olup, sadece reaksiyonun doğasından ve şartlarından kaynaklanan değişime bağlıdır. Son iki eşitliğin, Eşitlik-2.1.1i'de yerine koyulması ile de,

$$\log(k_i / k_0)_B = X_i \cdot G_x^{AB} \quad (2.1.1l)$$

ifadesi elde edilmiş olur ki bu ifade Hammett eşitliğinin temelini oluşturan lineer serbest enerji bağıntısının gösterimidir. Lineer Serbest Enerji İlişkilerinin farklı eşitliklerdeki gösterimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (*Bkz. Çizelge 2.1.1.1*).

**Çizelge 2.1.1.1** *Linear Serbest Enerji İlişkilerinin farklı eşitliklerdeki değişkenlerin gösterimi*

Eşitlik	Bağlı reaktivitenin korelasyonu	$X_i$	$G_x^{AB}$	$Y_i$	$G_y^{AB}$	Düzeltilme faktörü
Hammett		$\sigma$	$\rho$	---	---	---
Modifiye edilmiş Hammett		$\sigma^+$ veya $\sigma^-$	$\rho$	---	---	---
Taft		$\sigma^*$	$\rho^*$	---	---	---
Modifiye edilmiş Taft		$\sigma^*$	$\rho^*$	---	---	$\psi$
		$\sigma^*$	$\rho^*$	$E_s$	$\delta$	---
Hansson		$s_1 + s_2$	$\tau$	---	---	$t$
Grunwald-Winstein		$Y$	$m$	---	---	---
Modifiye Grunwald-Winstein		$Y$	$m$	$N$	$l$	---
Bronsted		$\log K_a$	$\alpha$	---	---	---
Swain-Scott		$e$	$s$	$n$	$s'$	---
Swain-Mosely-Bown		$d_1$	$c_1$	$d_2$	$c_2$	---
Edwards		$P$	$A$	$H$	$B$	---

#### Değişkenlerin Tanımlamaları

$\sigma$	$\equiv$	-H yerine gelen süstitüentin elektrostatik ve elektronik etkisi
$\sigma^*$	$\equiv$	-CH <sub>3</sub> yerine gelen süstitüentin elektrostatik ve elektronik etkisi
$E_s$	$\equiv$	-CH <sub>3</sub> yerine gelen süstitüentin sterik etkisi
$s_1, s_2$	$\equiv$	Süstratın yapısal parametresi
$Y$	$\equiv$	%80 etanol çözeltisi yerine kullanılan çözücünün iyonlaştırma gücü
$N$	$\equiv$	%80 etanol çözeltisi yerine kullanılan çözücünün nükleofilliği
$e, d_1$	$\equiv$	Su yerine kullanılan çözücünün elektrofilliği
$n, d_2$	$\equiv$	Su yerine kullanılan çözücünün elektrofilliği
$P$	$\equiv$	Su yerine kullanılan çözücünün polarlanabilirliği
$H$	$\equiv$	Su yerine kullanılan çözücünün bazikliği
$\psi$	$\equiv$	Rezonans düzeltme faktörü
$t$	$\equiv$	Sterik düzeltme faktörü

### 2.1.2. Hammett Eşitliği

Organik Kimya için çok önemli bir yer tutan Hammett eşitliği, reaksiyon hızları ve denge sabitlerine bağlı bir serbest enerji ilişkisini ifade eder. Bu eşitlik, birbirlerine göre -meta ve -para konumunda bulunan benzoik asit türevlerinin bulunduğu birçok reaksiyon için geçerli olup, sübstitüent sabiti ve reaksiyon sabiti olmak üzere iki sabit içerir.

Bu eşitlik Louis Plack Hammett adlı bir kimyacının 1935 yılındaki bir yayınında belirttiği gözlemlere dayanarak 1937 yılında geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. 1940 yılına gelindiğinde Hammett bu çalışmasını 52 reaksiyon serisi üzerinde yapmış ve tüm deney sonuçlarının en fazla %15 hata ile birbiri ile uyumlu olduğunu belirlemiştir (*Hammett, L. P. 1940*). Jaffe ise 1953 yılına kadar 204 ayrı reaksiyon üzerinde Hammett eşitliğini denemiş ve benzer sonuçlara ulaşmıştır.

Bu eşitliğin doğmasındaki temel fikri Hammett şöyle açıklamaktadır: “Her ikisi de aromatik reaktan ihtiva eden herhangi iki reaksiyonda, sübstitüentin değişimiyle birlikte meydana gelen Serbest Aktivasyon Enerjisindeki değişim Gibbs Serbest Enerjisi ile doğru orantılıdır.”

Hammett eşitliğinin basit hali şu şekildedir:

$$\text{Log (K/K}_0\text{)} = \sigma \cdot \rho \quad (2.1.2a)$$

Burada **K**, R sübstitüentli bir reaksiyonun denge sabitini,  
**K<sub>0</sub>**, R sübstitüentinin H olduğu referans denge sabitini,  
**σ**, Sadece R sübstitüentine bağlı sabiti,  
**ρ**, Sadece reaksiyon türüne bağlı sabiti, ifade eder.

Bu eşitlik aynı zamanda sübstitüe benzen türevleri ihtiva eden bir dizi reaksiyonun hızları (k) için de geçerlidir.

$$\text{Log (k/k}_0\text{)} = \sigma \cdot \rho \quad (2.1.2b)$$

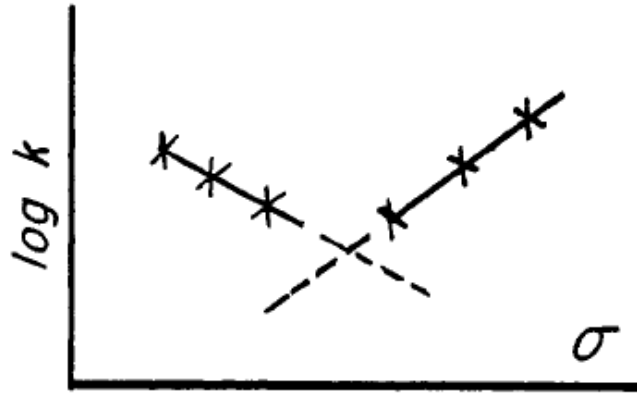
Burada **k<sub>0</sub>**, Sübstitüe olmayan reaktan içeren referans reaksiyonun hızını,

**k**, Sübstitüe reaktan içeren reaksiyonun hızını, ifade eder.

Bu iki eşitlik birbirine eşitlendiği zaman görülecektir ki, herhangi bir denge reaksiyonunda sübstitüentleri değiştirdiğimiz zaman  $\log(K/K_0)$ 'a karşılık çizilecek  $\log(k/k_0)$  grafiği bir doğru şeklinde olmaktadır.

Benzen sistemleri sahip olduğu sertlik ve diğer geometrik özellikler nedeniyle meta- ve para- konumlarında iken sterik etkiden uzaktırlar. Bu durum diğer aromatik ve heterosiklik sistemler ile bazı asiklik sistemlerde de mevcuttur. Deneysel gözlemler sonucunda meta- ve para- sübstitüent etkilerinden hesaplanan sigma değerleri ile aynı doğru üzerinde bir ilişki gözlenmiştir. Aslında Hammett ile yapılan kayıt edilmiş veriler kullanılarak yeni verilerin tahmin edilmesinin sağlanmasıdır. Bunun için her bir sübstitüent için bir sigma değeri gerekmektedir. Bu değerlerle de bilinmeyen hız sabitleri hesaplanabilmektedir.

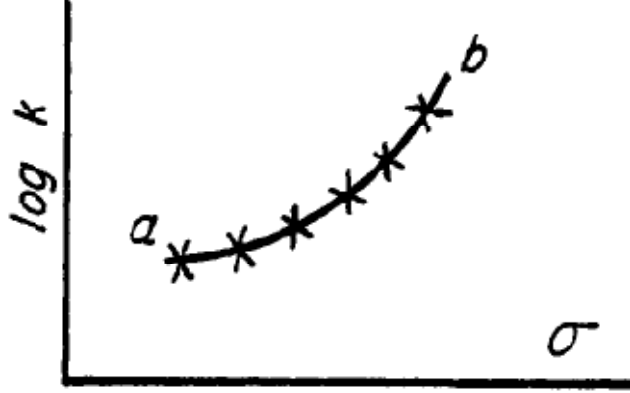
Lineer Serbest Enerji ilişkilerinin temel gereksinimlerinden biri reaksiyon serilerinin mekanizmalarının değişmemesidir. Mekanizmalardaki değişiklik, sübstitüentün  $\log(k)$  ile olan etkisinde farklılığa ve bu da Hammett lineer eğrisinde keskin bir devamsızlığa yol açar (Bkz. Şekil 2.1.2.1).



**Şekil 2.1.2.1** Farklı sübstitüentlere sahip reaksiyonların  $\log k/\sigma$  eğrisi

Aslında bu değişim mekanistik değişimlerin tanınmasında Hammettin sağladığı önemli bir uygulama alanıdır. Daha sık görülen bir durum olarak  $\log(k)$  ya karşılık çizilen  $\sigma$  değerleri bir eğri şeklinde olmaktadır (Bkz. Şekil 2.1.2.2). a ve b değerlerinin doğrudan bariz bir şekilde saptığı bu şekildeki bir eğri ise reaksiyon mekanizmalarının

farklı oldukları şeklinde yorumlanmaktadır. Fakat orantılı bir eğri, reaksiyonlar arasında devam eden bir mekanizma değişiminin göstergesi olabilir.



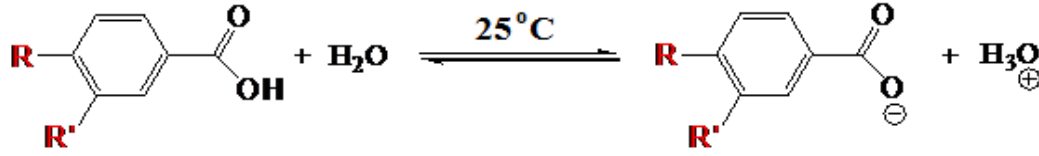
Şekil 2.1.2.2 Farklı mekanizmalara sahip süstitüentlerin  $\log k/\sigma$  eğrisi

Hammett'in türettiği eşitliğin modifiye edilmemiş basit hali, süstitüent'in polar etkisi, sterik etki ve doğrudan rezonans etkileşimlerini hesaba katmamaktadır. Entalpi ve entropi değişimleri nedeniyle Hammett eşitliği sadece izoentropik reaksiyon serileri arasında geçerlidir. Fakat reaksiyon serilerinin çoğunda entropinin değiştiği bilinen bir gerçektir. Bu durum Leffler tarafından araştırılmış ve Leffler denediği birçok reaksiyonda entalpi ve entropi ya da aktivasyon enerjisi ve eksponansiyel faktörler arasında lineer bir ilişki olduğunu saptamıştır (*Leffler 1957*). Taft ise entropi değişimlerini dikkate alan yine Hammett temelindeki bir eşitlik tanımlamıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda Hammett eşitliğinin lineerlikten sapma gösterdiği bazı durumlar şöyle tanımlanmıştır. Özellikle anilinlerin, fenollerin ve çekirdek yer değiştirmenin olduğu reaksiyonlarda, reaksiyon merkezi ile süstitüent arasında meydana gelen doğrudan bir konjugasyon sapmanın nedenlerinden biridir.

### 2.1.2.1 Hammett Sabitleri

Hammett sabitlerinin (Süstitüent sabitlerinin) atanmasında, benzoik asitin 25°C de su içindeki iyonlaşması baz alınmış ve bu doğrultuda denge halindeki süstitüent sabiti ve reaksiyon sabiti 1 olarak kabul edilmiştir.



**Şekil 2.1.2.3** Benzoik asitin 25°C de su içindeki iyonlaşması

Süstitüent sabiti ve reaksiyon sabitinin 1 olduğu durumda, R ve R<sup>1</sup> değerlerinin hidrojen (-H) olduğu yani süstitüe olmadığı durumdur. K<sub>O</sub> için bir değer olduğuna göre artık aynı yöntemle R'yi değiştirerek -para süstitüent sabitlerini, R<sup>1</sup>'yi değiştirerek ise -meta süstitüent sabitlerini hesaplamak mümkündür. Hammett'in 1937 yılında deneysel verilere dayanarak hesapladığı sabitler aşağıdaki tabloda verilmiştir (*Bkz. Çizelge 2.1.2.1*).

**Çizelge 2.1.2.1** Hammett sabitleri

Süstitüent	-para etkisi	-meta etkisi
Amin (NH <sub>2</sub> )	-0.660	-0.161
Metoksi (OCH <sub>3</sub> )	-0.268	+0.115
Etoksi (OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	-0.250	+0.150
Dimetilamino (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N)	-0.205	-0.211
Metil (CH <sub>3</sub> )	-0.170	-0.069
(H)	0	0
Flor (F)	+0.062	+0.337
Klor (Cl)	+0.227	+0.373
Brom (Br)	+0.232	+0.393
İyot (I)	+0.276	+0.353
Nitro (NO <sub>2</sub> )	+0.778	+0.710
Siyano (CN)	+1.000	+0.678

### 2.1.2.2 Reaksiyon Sabitleri

Reaksiyon sabitleri, standart olarak kabul edilen bir reaksiyona göre diğer reaksiyonların süstitüent değişimlerine verdiği tepkilerin oranlanmasıyla hesaplanırlar. Bekkum, Verkade ve Wepster (*Van Bekkum H. ve ark. 1959*) ile Taft ve Lewis birçok reaksiyon serisi üzerinde çalışarak bunların reaksiyon sabitlerini ayrı ayrı hesaplamışlardır. Bu reaksiyon serilerinden bazıları sıcaklık ve çözücü şartlarını da içermektedir.

Sübstitüentlerin polar etkilerini ölçerek hesaplanan sigma değerleri sayesinde, belirli reaksiyon serileri için elektrostatik ve elektronik etkileri barındıran reaksiyon sabiti (Rho) değerlerinin tanımlanması da mümkün olmaktadır. Sigma değerlerinin atanmasındaki tanımdan yararlanarak da şu iki genelleme yapılabilir:

- Elektron çekici unsurlarca yürütülen reaksiyonlar pozitif Rho değeri alırlar,
- Elektriksel etkilere benzoik asitin su içindeki ayrışmasından yünden bağımsız olarak daha fazla etkilenen reaksiyonlar mutlak değer olarak daha büyük Rho değeri alırlar. (*Bu genellemelerin bazı sınırlamaları vardır*)

Herhangi bir reaksiyon serisi için reaksiyon sabitinin gösterimi şu şekildedir:

$$\rho_A = G_x^A = T_0 / T_A \times (\delta\Delta F^A / \delta x)_T / (\delta\Delta F^0 / \delta x)_T \quad (2.1.2.2)$$

x yerine deneysel olarak hesaplanan sigma değerinin konulmasıyla eşitliğimiz,

$$\rho_A = T_0 / T_A \times (\delta\Delta F^A / \delta \sigma)_T / (\delta\Delta F^0 / \delta \sigma)_T = G_0 / T_A \times (\delta\Delta F^A / \delta \sigma)_T \quad (2.1.2.3)$$

şeklini alır.  $G_0$  değerinin seçilen standart reaksiyona bağlı bir sabit olduğu ve  $(\delta\Delta F^A / \delta \sigma)_T$  değerinin sıcaklıktan bağımsız olduğu düşünülürse,

$$\rho_{A1} / \rho_{A2} = T_2 / T_1 \quad (2.1.2.4)$$

şeklinde reaksiyon sabitleri ile sıcaklık arasındaki doğru orantı tanımlanmış olur (*Taft R. W. 1956*).

Reaksiyon serilerinde genel olarak görülen 3 tip davranış vardır:

- Izoentropik seriler  $(\delta\Delta S / \delta \sigma)_T = 0$ : Bu davranış tipi için en göze çarpan örnek, sübstitüe benzoat esterlerinin sabunlaşmasıdır ve Eşitlik 2.1.2.4 bu tür reaksiyonlarda çok yüksek öngörü ile çalışır.
- Izokinetik seriler: Bu reaksiyonlarda  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  birbiriyle doğrusal olarak orantılıdır.

- c)  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  değerlerinin bağımsız olduğu seriler: Bu davranışı gösteren iki reaksiyon tipi vardır. Bunlardan biri standart bir reaksiyon olan ve elektron çekici grup içeren benzoik asitin ayrışmasıdır.

Reaksiyon sabitlerinin çözücüye göre değişimi için ise Kilpatrick tarafından şu eşitlik ileri sürülmüştür:

$$\log (K/K_0) = \log (K/K_0)_{D-\infty} + L/D \quad (2.1.2.5)$$

Burada L, Sübtitüentin özelliğini,  
D, Çözücünün dielektrik sabitini, ifade eder.

Reaksiyon sabitlerinin çözücüler için karşılaştırılması ile de,

$$\rho_A = \rho_0 + (L'/D_A) \quad (2.1.2.6)$$

şeklindeki eşitlik elde edilir. Reaksiyon ortamına etki eden değişkenlerin sayısı fazla olsa da bazı basit reaksiyonlar için Eşitlik 2.1.2.6 reaksiyon sabitlerinin hesaplanmasında doğru sonuç vermektedir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı yan zincirlerin reaksiyon merkezine olan etkilerini moleküler orbital teorisi kullanarak açıklamak (*Jaffe H.H. 1953*) ve bu sayede Rho değerlerini hesaplamak için ortaya atılan teoriler ise deneysel sonuçlarla tam bir uyum sergileyememektedir.

### 2.1.3 Taft Eşitliği

Hammett Eşitliği birçok reaksiyonda para- ve meta- sübtitüe bileşikleri için doğru sonuç verirken, orto- yapılarıdaki sterik etki dolayısıyla çoğunlukla yanılmaktadır. Taft eşitliği ise reaksiyon türlerinin esterleşme ve ester hidrolizi ile sınırlandırılması şartı ile alifatik ve orto- sübtitüe yapılar için de doğrusal sonuç vermektedir.

$$\log (k/k_0) = f.A \quad (2.1.3.1)$$

Burada k, Reaksiyon serisindeki esterin hız sabitini,



- $k_o$ , Reaksiyon serisindeki estere karşılık gelen asetatın hız sabitini,  
 $f$ , Taft sabitini,  
 $A$ , Sübstitüent sabitini, ifade eder.

Ingold'un önerisine göre, asit-baz katalizli reaksiyonların hız sabitlerinin oranları ( $k_A/k_B$ ) prensip olarak sübstitüentin polar etkisi ile orantılı olmalıydı (*Ingold 1930*). Taft bu öneriyi geliştirerek şu eşitliği türetti:

$$\log (k/k_o)_B - \log (k/k_o)_A = 2.48\sigma^* \quad (2.1.3.2)$$

Taft burada  $\sigma^*$  ile alifatik ve orto-sübstitüe aromatik yapıların sübstitüent polar etkisini hesaba katan bir bağıntı kurmaktaydı. Bağıntıda asit katalizli esterleşme veya hidroliz reaksiyonlarının bağıl hız sabitlerinin çoğunlukla sterik etki ve rezonans etkisi altında gerçekleştiği ve bu etkilerin aynı reaksiyonun baz katalizli karşılığı içinde aynı olduğu öngörülmekteydi. Hammettin  $\rho$  değerleri, asit katalizli reaksiyonların polar etkiden neredeyse bağımsız yürüdüğü tezini destekliyordu.

#### 2.1.4 Hansson Eşitliği

$$\log (k/k_o) = \tau.(S_a+S_o) + t \quad (2.1.4.1)$$

- Burada  $k$ , Reaksiyon serisindeki esterin hız sabitini,  
 $k_o$ , Reaksiyon serisindeki herhangi bir amin ve epoksitin hız sabitini,  
 $\tau$ , Reaksiyona dayalı sabiti (Aminlerin 20°C deki su içerisinde epoksitlerle olan reaksiyonu için 1 alınır),  
 $S_a$ , Aminin ve epoksitin yapısına dayalı sabiti (Amonyak için 0 alınır),  
 $S_o$ , Aminin ve epoksitin yapısına dayalı sabiti (Etilenoksit için 0 alınır),  
 $t$ , Trimetilamin ve trietilamin reaksiyonlarındaki sterik etkinin dikkate alındığı düzeltme faktörünü, ifade eder.

## 2.2 DİNAMİK KOMBİNATORİYAL KÜTÜPHANE

### 2.2.1 Dinamik Kombinatoriyal Kütüphane Nedir?

“**Kuvvetli bağ yapanlar hayatta kalır, zayıf bağ yapanlar ise ölürlür.**” Bu söz Dinamik Kombinatorial Kimyanın temelini oluşturur diyebiliriz. Dinamik Kombinatorial Kütüphanelerde (DKK), tüm kütüphane üyeleri tersinir reaksiyon verebilecek şekilde bir denge halindedirler. Denge halindeki kütüphaneye eklenecek bir kalıp, kütüphane elemanlarının kuvvetli bağ verecek yönde artmasına neden olacaktır.

Tersinir reaksiyonlarda kullanılan üç ana bağlanma türünün termodinamik kararlılıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir (*Bkz. Çizelge 2.2.1.1*).

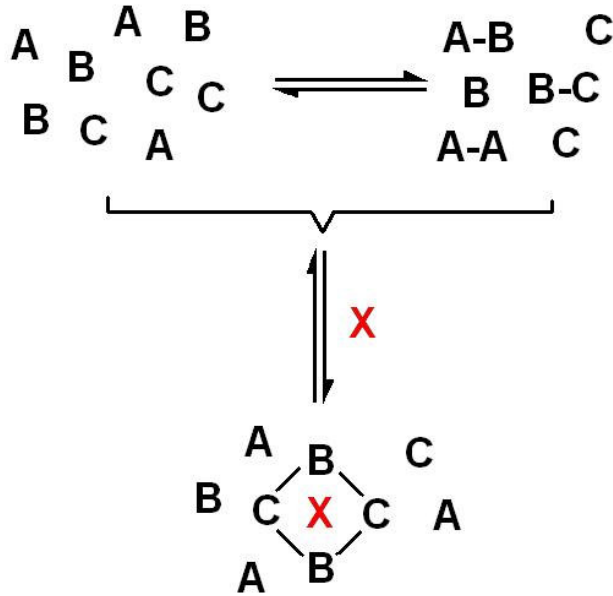
**Çizelge 2.2.1.1** *Tersinir reaksiyonlarda kullanılan üç ana bağlanma türünün termodinamik kararlılıkları*

Etkileşim		Enerji (kJ/mol)	Yatkınlık
Kovalent bağlar		150-800	Düşük
Koordine kovalent bağlar	1. sıra <sup>a</sup>	80-350	Yüksek
	2. sıra <sup>a</sup>	80-350	Orta
	3. sıra <sup>a</sup>	80-350	Düşük
Hidrojen bağları		0-20	Yüksek

<sup>a</sup> Periyodik cetvelin d bloğundaki metallerin yeri (3d-5d)

Bir molekül veya anyon üzerinde seçici bir ligand veya molekül tasarlamaya çalışıldığı ve yoğun uğraşlar sonunda bunun başarıldığı düşünülün. Fakat tüm çalışmalara rağmen beklenenin aksine sentezlenen bu ev sahibinin o molekül için seçici olmadığı fark edildiğinde aynı çalışmaların hedeflenen amaca ulaşılmasını sağlayacak başka yapılar için tekrarlanması gerekecektir.

İşte bu alternatifin baştan ele alınmasını sağlayan yöntem dinamik kombinatorial kütüphane metodudur. Bu metotta molekülü araştırmacı değil misafir veya ev sahibi molekülün kendi tasarlar (*Bkz. Şekil 2.2.1.1*).



**Şekil 2.2.1.1** *Dinamik Kombinatoryal Kütüphanenin denge hali ve eklenen bir X maddesi etrafında yeni yapılar tasarlaması*

Dinamik Kombinatoryal Kütüphanedeki üyeler bir dizi reaksiyon ile birbirlerine bağlıdır, dolayısıyla birinin kararlılığı diğer üyelerinde kararlılığını etkiler. Kütüphanenin net dengesi, tüm üyelerin termodinamik kararlılıklarının toplamı olarak gösterilir.

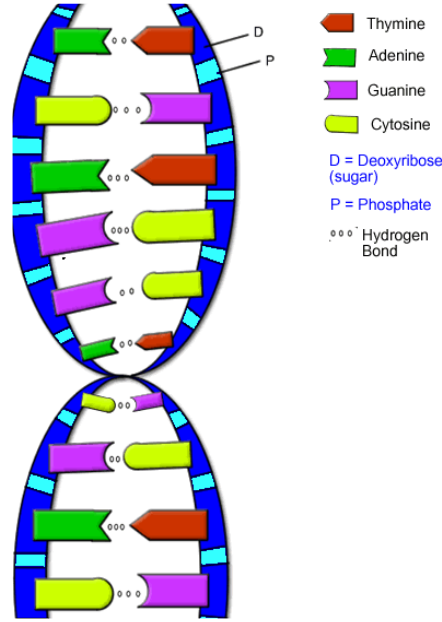
DKKmy'nın geleneksel kombinatoryal kimyaya karşı olan avantajı kovalent olmayan etkileşimlerin çok kuvvetli olmaması sayesinde sağlanan etkin molekül düzenlemesidir. Yani reaksiyon dengesi üzerinde araştırmacının eklediği bileşiklerin veya reaksiyon şartlarında yaptığı değişikliklerin etkisi yüksek olacaktır.

## 2.2.2 Dinamik Kombinatoryal Kütüphanenin Tarihçesi

Bu yöntemin temelleri ilk defa 19. yüzyılda Emil Fischer'in karbonhidratlar üzerindeki çalışmaları ve Werner'in koordinasyon kompleksleri üzerindeki çalışmaları ile atılmıştır.

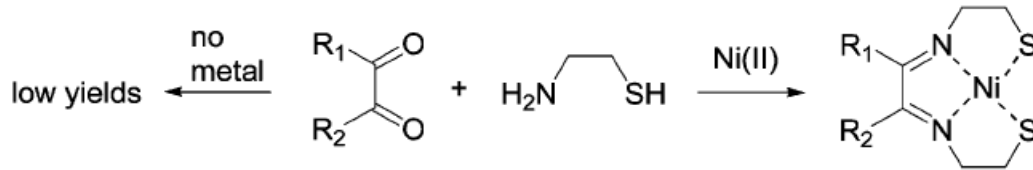
Dinamik Kombinatorial Kimyanın uygulamalarındaki dönüm noktası olarak adlandırabilecek gelişme Watson ve Crick'in 1953 yılında DNA sarmalının sentezi sırasındaki etkileşimi keşfetmeleridir. DNA'nın kendini eşlemesi sırasındaki

moleküllerin karşılıklı uyumu araştırmacılara bunun sentetik reaksiyonlarda da uygulanabileceği fikrini vermiştir.



Şekil 2.2.2.1 DNA'nın çift sarmal yapısı

Her ne kadar 1932 yılında phythalocyaninlerin metal-iyon kalıp etkisi ile sentezi gözlemlenmiş olsa da, bu etkinin tam olarak açıklanması 1960lı yıllarda Busch'un yaptığı çalışma ile olmuştur. Busch'un çalışması template etki ile Nikel kullanılarak bir makrosiklik yapı elde etme mantığına dayanıyordu. Burada kullanılan nikel ( $Ni^{+2}$ ) denge halindeki karışımın sağa doğru kaymasını ve kararlı bir ürün elde edilmesini sağlıyordu.



Şekil 2.2.2.2 Reaksiyon karışımına eklenen Nikel(II) ve oluşan yeni yapı

1995 yılında Hamilton, bir metal iyonu etrafındaki tersinir koordinasyondan yararlanarak sentetik reseptörlere kombinatorial yaklaşıma ilk örneklerden birini vermiştir.

Aynı yıl Harding, metal-makrosiklik yapıları konuk ilişkisi çerçevesinde detaylı bir şekilde açıklamıştır. Daha sonraları bu çalışmadan bağımsız olarak yapılan benzer çalışmalar ile de bugün kullanılan Dinamik Kombinatorial Kimya (Dynamic Combinatorial Chemistry) adı ortaya çıkmıştır.

1992 yılında yayınlanan bir makalede yeni kemosensörler sentezlemek için daha etkili ve verimli yöntemler geliştirilmesi gerektiği öne sürülmüştü. Bunun içinde denge halindeki bir karışıma bir misafir molekül eklenerek dengenin bu misafirle en iyi etkileşimi veren ev sahibi molekül elde edecek yönde kayması sağlanacaktı.

Bu öneri ışığında geliştirilen ve Dinamik Kombinatorial Kimyanın genel düşüncesini yansıtan en uygun çalışmalar 1996 yılında yapılan trans-esterleşme ve disülfür değişimi reaksiyonlarıdır.

1990'lı yıllarda yapılan 120'den fazla biyolojik kütüphane çalışmalarının %79'u 500 ve altı eleman sayılı kütüphane ile gerçekleştirilirken, %6'sı 500-1000 eleman sayılı, %15'i ise 1000'den fazla eleman sayılı kütüphanelerle gerçekleştirilmiştir. 2000'li yıllarda ise eleman sayısı 1000'den fazla olan kütüphanelerin uygulanma oranında bir artış gözlenmiştir.

Dinamik Kombinatorial Kütüphane Yönteminin kullanılması son yıllarda özellikle tıp alanında araştırmacıların çok hızlı sonuca ulaşmasını sağlamıştır.

### **2.2.3 Dinamik Kombinatorial Kütüphaneyi Oluşturan Şartlar**

Dinamik kombinatorial kimyanın ana unsuru kütüphane elemanları ile etkileşime giren gruplar arasındaki tersinir reaksiyondur. Bu reaksiyonların belli şartları vardır:

1-Makul bir zaman aralığında tersinir olmalıdır.

2-Reaksiyon dengesi, çözücünün türü, pH, reaksiyonda etkili olan fonksiyonel gruplar gibi seçilen prosesin deneysel koşulları ile uyumlu olmalıdır.

3-Reaksiyon şartları kesin olmalı ve molekül düzenlenmesinde belirleyici olan kovalent olmayan hassas etkileşimleri engellememelidir.

4-Tüm kütüphane elemanları reaksiyon çözücüsü içinde çözünebilir olmalıdır.

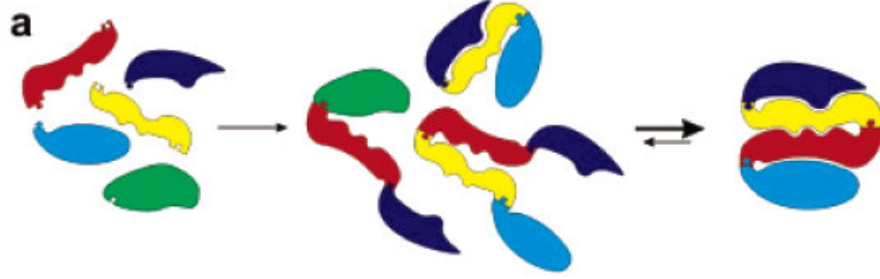
5-Reaksiyon kinetik olarak sonlandırılabilirmeli, denge anındaki ürünler izole edilebilmelidir.

6-Son olarak kütüphane üyelerinin enerjileri birbirine yakın olmalı, diğerlerinden çok daha kararlı bir ürün verme eğiliminde olmamalıdır.

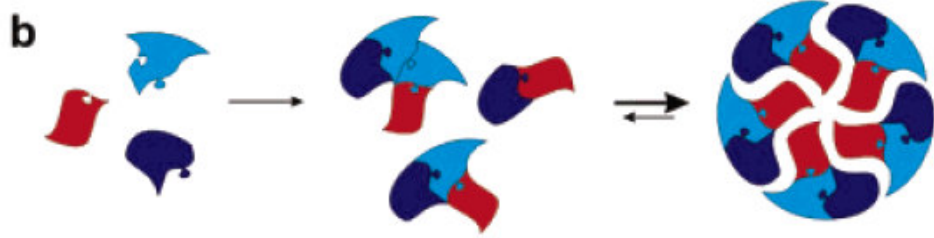
## 2.2.4 Kütüphane Üyeleri Arasındaki Etkileşimler

### 2.2.4.1 Kütüphane üyelerinin toplanma çeşitleri

Dinamik Kombinatoryal Kütüphane içerisinde bulunan kütüphane üyeleri, birbirleri ile temel olarak dört ayrı şekilde etkileşerek yeni yapılar içeren bir denge oluştururlar (Sanders ve ark. 2006). Kütüphaneyi oluşturmak için gerekli olan bu dört temel etkileşimden bir veya birkaçını sağlayacak kütüphane üyelerinin seçilmesidir.



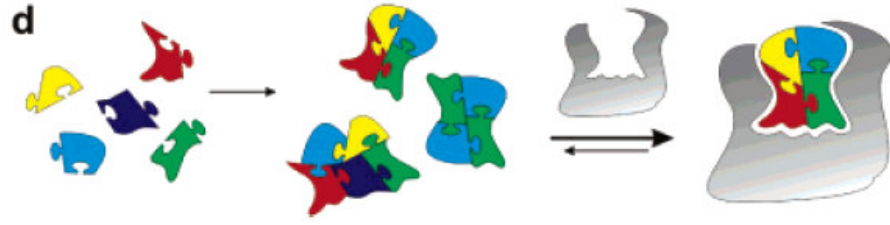
Şekil 2.2.4.1 Kütüphane üyelerinin kovalent olmayan bağlarla birbiri ile etkileşmesi (Sanders ve ark. 2006)



Şekil 2.2.4.2 Kütüphane üyelerinin kovalent olmayan bağlarla birbiri ile etkileşmesi ve tekrar kendi içinde toplanması (Sanders ve ark. 2006).

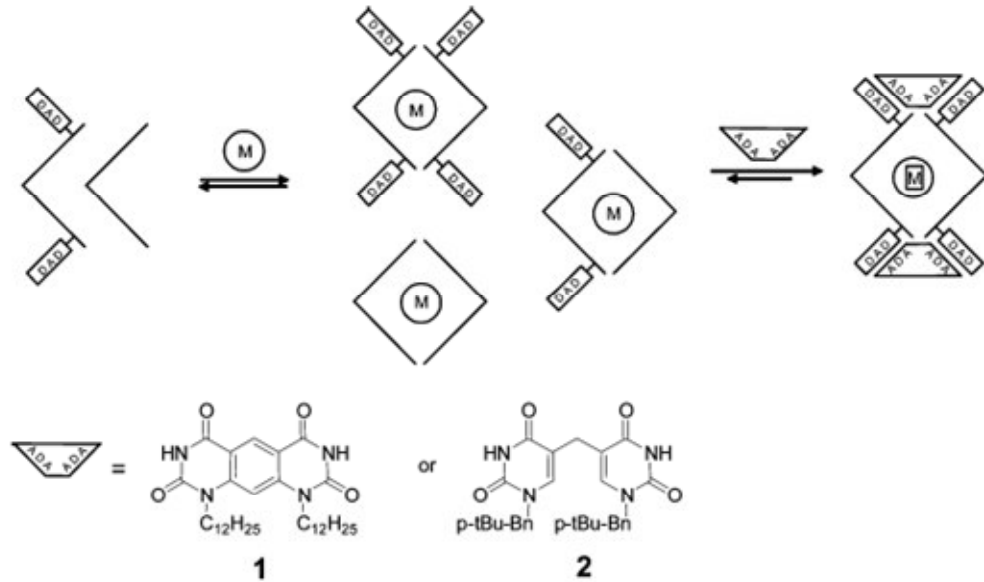


Şekil 2.2.4.3 Kütüphaneye eklenen bir misafir molekül yardımıyla evsahibi yapının oluşması (Sanders ve ark. 2006).



**Şekil 2.2.4.4** Kütüphaneye eklenen bir evsahibi molekül yardımıyla misafir yapının oluşması (Sanders ve ark. 2006).

Şekil 2.2.4.3’de verilen ve bir misafir molekül yardımı ile kütüphane üyelerinin ev sahibi şeklinde yeniden yapılanmasını sağlayan yapıya örnek olarak iki üyeli bir kütüphaneden oluşan bir dengeye eklenen iki farklı misafir molekül ile sağlanan halkalı yapılar gösterilebilir (Bkz. Şekil 2.2.4.5). Burada kütüphaneye eklenen metal anyonu  $M$  sonrasında, kütüphane üyelerinin bu bileşik etrafında kendini yapılandırdığı ve 3 farklı türde halkalı yapılar oluştuğu görülmektedir. Daha karmaşık bir şekilde, kütüphane içinde metal anyonu etrafında dengede bulunan türler üzerinde  $\nabla_{ADA}$  ile gösterilen misafirin eklenmesiyle de dengenin seçici tek bir yapıya kaydığı Lehn ve arkadaşları (1999) tarafından gösterilmektedir.



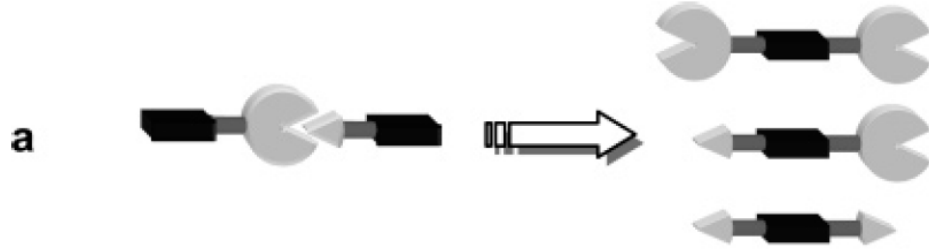
**Şekil 2.2.4.5** Dinamik Kombinatorial Kütüphaneye eklenen çeşitli moleküller ve yapıcı moleküllerin kendini düzenlemesi. (Burada;  $M = Cu(I)$  or  $Pd(II)$ ;  $A = H$ -bağ alıcı acceptor;  $D = H$ -bağ verici)

### 2.2.4.2 Kütüphane üyelerinin etkileşim türleri

Kütüphane üyeleri arasındaki simetrik ve asimetric tersinir bağların oluşturduğu yapılar ve bunların birbirleriyle olan etkileşimleri aşağıdaki şekilde sembolize edilebilir.

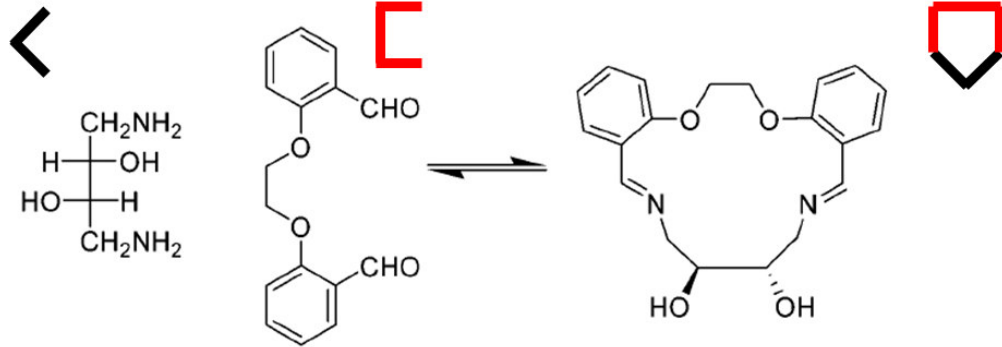
#### a) Asimetrik etkileşimler

Şekil 2.2.4.6’da gösterildiği gibi, kütüphane üyelerinin farklı uçları ile olan etkileşim asimetric etkileşim olarak adlandırılmıştır.



Şekil 2.2.4.6 Asimetrik yapılar ve aralarındaki etkileşim (Sanders ve ark. 2006)

Asimetrik etkileşim türüne örnek olarak Şekil 2.2.4.7’deki bileşiklerinin denge içinde birbirleri ile etkileşerek oluşturacakları halkalı yapı örnek gösterilebilir.



Şekil 2.2.4.7 Asimetrik yapılar ve aralarındaki etkileşime örnek



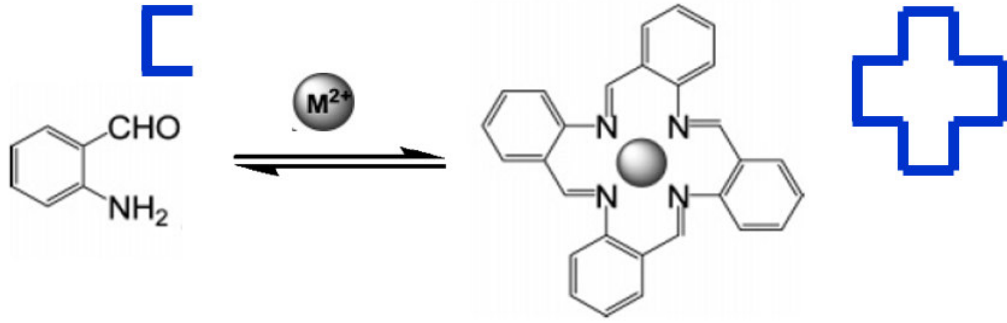
### b) Simetrik etkileşimler

Şekil 2.2.4.8'de gösterildiği gibi, kütüphane üyelerinin eş uçları ile olan etkileşim simetrik etkileşim olarak adlandırılmıştır.



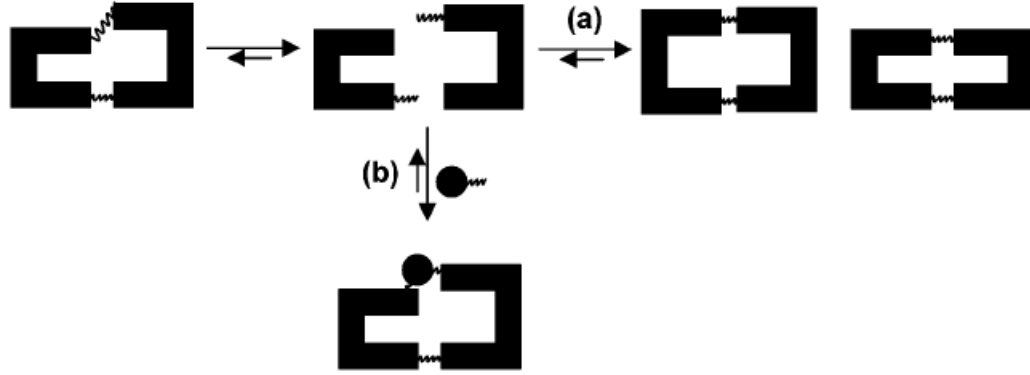
Şekil 2.2.4.8 Simetrik yapılar ve aralarındaki etkileşim (Sanders ve ark. 2006)

Şekil 2.2.4.9'de 2-aminobenzaldehitin amin ucu ile aldehit ucu metal iyonu etrafında simetrik olarak etkileşmekte ve halkalı yapılar oluşturmaktadır (Siedel ve Dick 1927, Bamberger 1927).



Şekil 2.2.4.9 Simetrik yapılar ve aralarındaki etkileşime örnek (Siedel ve Dick 1927, Bamberger 1927).

### c) Simetrik-asimetrik etkileşim tercihi



**Şekil 2.2.4.10** Asimetrik yapılar ve yapıcı molekül dâhilinde aralarındaki etkileşim

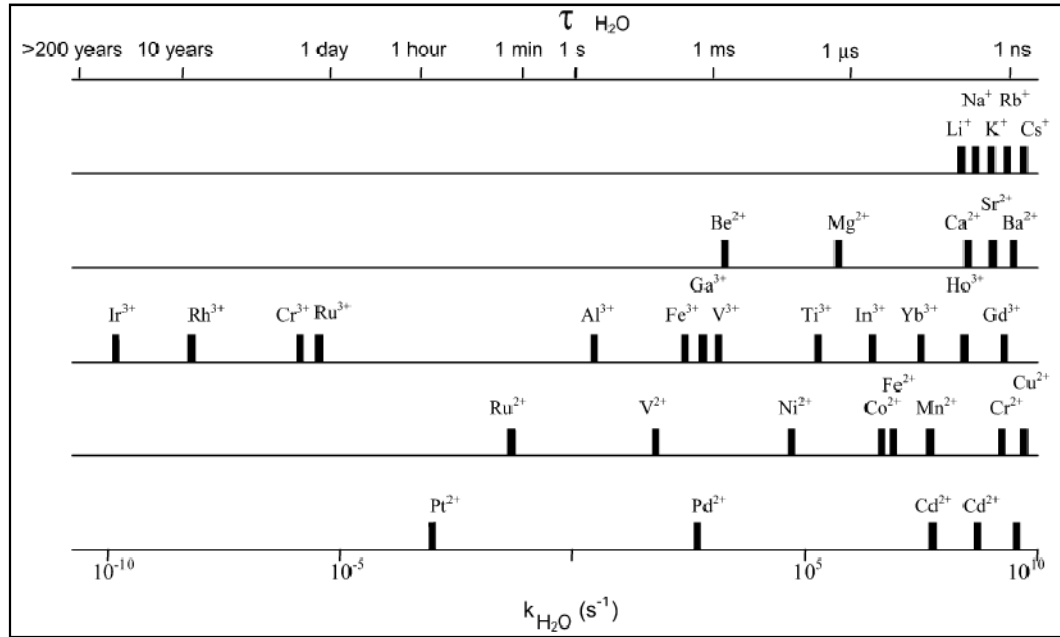
Genel olarak;

- Sert moleküller, yani eğilme özelliği çok az olan moleküller, simetrik etkileşimle kendi aralarında düzenlenmek isteyeceklerdir.
- Eklenecek esnek veya küçük bir yapıcı molekül ise karışık yapıcı moleküllerin kullanıldığı yapıların oluşmasına imkan tanıyacaktır.

### 2.2.5 Kütüphane Üyeleri ile Metaller Arasındaki Etkileşimler

Metal-ligand ilişkilerinin Dinamik Kombinatorial Kütüphanelerde kullanılabilmesi için metallerle kütüphane üyeleri arasında hızlı bir etkileşim olması şarttır. Metalin türü ve yükü, ligandın sterik ve elektronik etkisi ve ortamdaki diğer bileşikler etkileşim hızını etkileyen en önemli etkenlerdir. Helm ve Merbach, metal ve ligandlar arasındaki yer değiştirme reaksiyonlarının hızı için metal iyonlarının su ile olan yer değiştirme hızlarının o metalin davranışı için bilgi sahibi olmamızı sağlayacağı yönünde önemli bir önermede bulunmuşlardır (*Helm ve Merbach 1999*).

Buna göre metal iyonlarının su ile olan yer değiştirme hızları aşağıdaki tabloda verilmiştir.



**Şekil 2.2.5.1** 25°C'de metallerin su ile olan yer değiştirmelerindeki hız sabitleri ( $k$ ) ve ilk koordinasyon küresindeki ortalama süre ( $\tau$ ). (Sanders ve ark. 2006)

## 2.2.6 Dinamik Kombinatorial Kütüphanenin Başlıca Uygulama Alanları

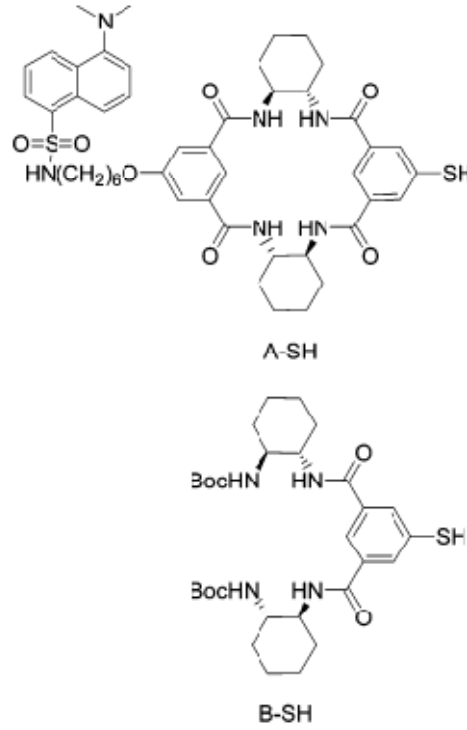
Dinamik Kombinatorial Kütüphane ev sahibi-misafir ilişkileri çerçevesinde araştırmacıya büyük avantajlar sağlamaktadır. Bu nedenle de kimya araştırmalarındaki kullanımı hızla artmaktadır. Uygulama alanlarından bazıları şunlardır:

### 2.2.6.1 Sentetik reseptörler

Sentetik reseptörler Dinamik Kombinatorial Kütüphane temelinde 3 farklı şekilde kullanılmaktadır.

#### a) Lineer reseptörler

Tek etken uçlu yapıcı moleküller kullanılarak elde edilen bu tür reseptörlere 1998 yılında Hioki ve Still tarafından bildirilen yapı örnek olarak verilebilir. D-Pro-L-Val-D-Val tripeptinin kloroform içinde tanımlanmasını sağlayan bu çalışmada iki üyeli basit bir kütüphane kullanılmış ve ortamda tripeptit varlığı halinde A-S-S-A homodimerinin söz konusu yapıya bağlandığı belirlenmiştir (Bkz. Şekil 2.2.6.1)



**Şekil 2.2.6.1** Kloroform çözeltisi içindeki D-Pro-L-Val-D-Val tripeptidini hedef alan yapıcı moleküller (Hioki ve Stil 1998)

### b) Makrosiklik reseptörler

Taç eterlerin<sup>1</sup> Pedersen tarafından keşfedilmesinden bu yana makrosiklik yapıların sentetik reseptörler içinde en yaygın olarak kullanıldığı söylenebilir. Literatürde, hidrojen bağları, metal-ligand etkileşimleri, imin değişimi, ester değişimi, alil ester değişimi, hidrazon değişimi<sup>2</sup>, disülfid değişimi, alken metatesi<sup>3</sup> ve asetal değişimi kullanılan birçok makrosiklik reseptör örneği bulunmaktadır (Sanders ve ark. 2006).

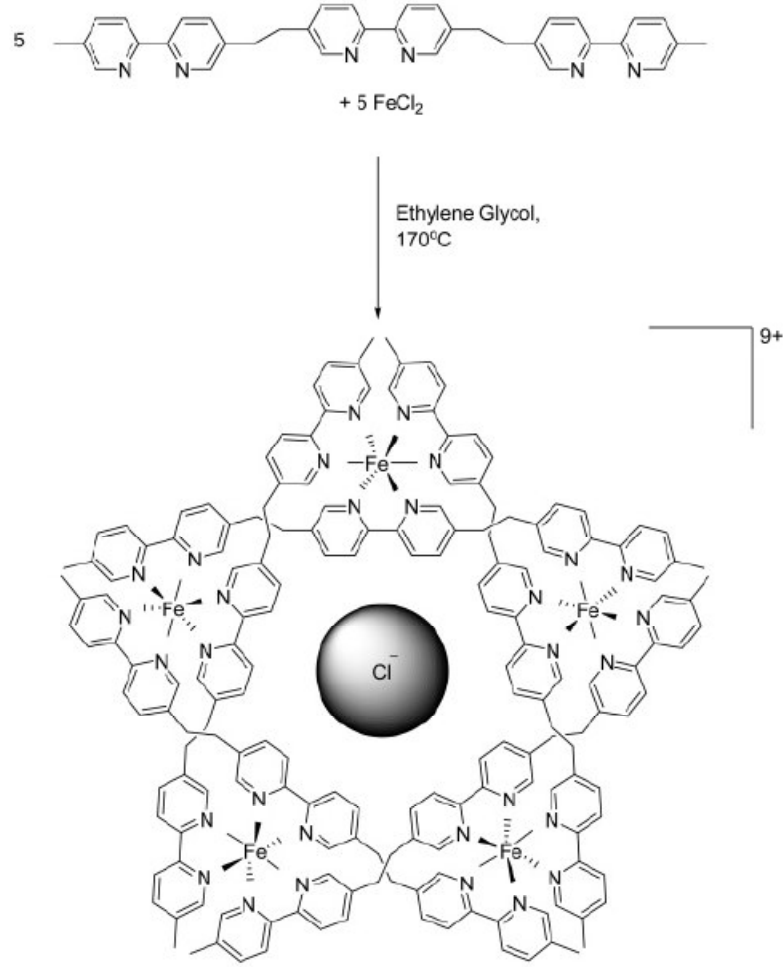
Makrosiklik reseptörlerin kullanıldığı çalışmalara en güzel örneklerden biri Lehn ve arkadaşlarının (1999) yaptığı ve onların dinamik kombinatoriyal kimyaya girmelerini sağlayan geçiş metal iyonları üzerine olan çalışmalarıdır. Bipiridin ve terpiridin ligandları kullanılarak yaptıkları çalışmalar sonucunda geçiş metalleri etrafında

<sup>1</sup> Crown ethers

<sup>2</sup> Hydrazone Exchange

<sup>3</sup> Alkene Metathesis

meydana gelen siklik ligand moleküllerine ek olarak, demir II klorür kullanıldığında metal iyonu etrafında oluşan ligand moleküllerinin de bir araya gelerek klorür iyonu etrafında ikinci bir siklik halka şeklinde toplandığı bildirilmiş ve bu durum X-ışını kristal yapısının alınması ile gözlenmiştir (Bkz. Şekil 2.2.6.2).

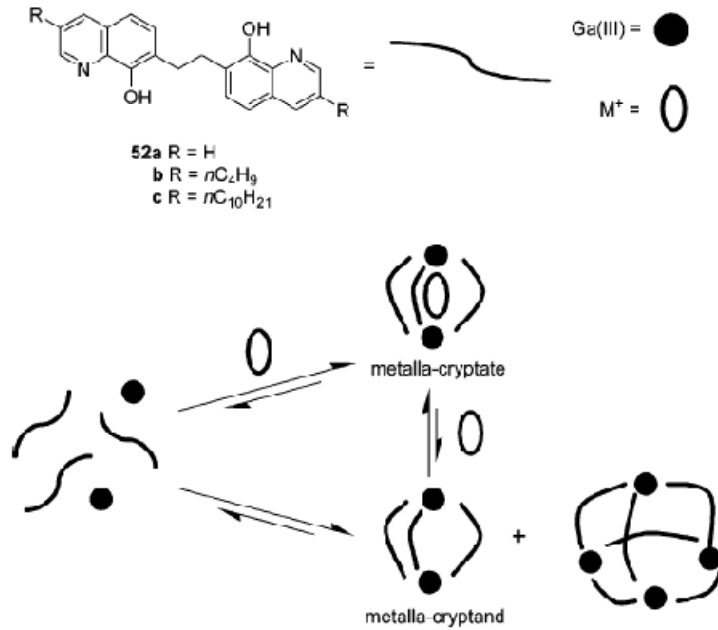


**Şekil 2.2.6.2** Termodinamik kontrol altında klorür anyonu etrafında oluşan siklik yapı (Lehn ve ark. 1999)

### c) Moleküler kapsüller ve benzerleri

Kapsül benzeri yapılar ilk olarak 1980li yıllarda Cram tarafından tasarlanmış daha sonraki uygulamalarla da bu yapıların yarı küresel boşlukları üzerine seçici maddelerle çalışılmıştır. Başlangıç niteliğindeki bu çalışmadan sonra birçok araştırmacı 3 boyutlu kafes şeklindeki yapılar üzerinde çalışmalara imza atmışlardır.

Moleküler kapsüller tasarlanırken hidrojen bağları, metal-ligand etkileşimleri ve tersinir kovalent kimyadan yararlanılmıştır. Örneğin Albrecht ve arkadaşlarının çalışmasında (1999) etilen köprülü di(8-hydroxyquinoline) ligandları ile Ga(III) iyonlarının metal-ligand etkileşimlerinden yararlanılarak kapsül benzeri yapılar elde edilmiştir. Bu kapsül benzeri yapılar ise uygun kasyonlarla muamele edilerek seçici olarak etkileştiği görülmüştür (Bkz. Şekil 2.2.6.3).



**Şekil 2.2.6.3** Di(8-hidroksiquinolin) ve Ga(III) iyonlarının kendilerini düzenlenmesi ile oluşan kapsül benzeri ligand molekülleri ve bunların metal iyonu ile etkileşimi (Albrecht ve ark. 1999)

### 2.2.6.2 Dinamik Kombinatorial Kütüphanelerden katalizörler

Enzimlerin sahip olduğu belirgin verim ve seçicilik araştırmacıların çok fazla ilgisini çekse de tüm özellikleri henüz tam anlamıyla ortaya koyulabilmiş değildir. Fakat Dinamik Kombinatorial Kütüphane kullanılarak birçok seçenek içerisinde en verimli ve en seçicinin tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Aynı şekilde katalizörler için

de Dinamik Kombinatoryal Kütüphanelerin hazırlandığı çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>4</sup>.

### 2.2.6.3 Biomoleküller için ligandlar

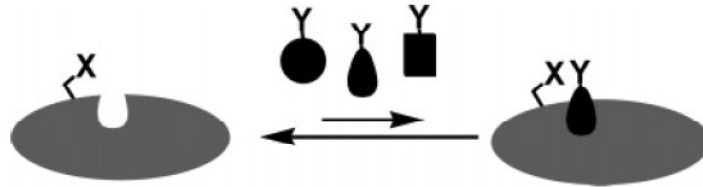
Dinamik Kombinatoryal Kütüphanelerin şu ana kadar sağladığı faydaların yanında gelecekte de önemli bulgular elde edilmesini sağlayacağı alanlardan biri de biomoleküllerdir. Modellemesi tam olarak yapılamamış ve kesin özellikleri bilinmeyen protein veya nükleik asitlerin en iyi etkileştiği yapılar bu yolla ortaya koyulabilmektedir.

Biomoleküller üzerinde genel olarak iki yöntemle çalışılmaktadır:

1-Dinamik Kombinatoryal Kütüphane çözeltisi içerisinde kendi seçici ligandları ile kovalent olmayan bağlarla etkileşmesi,

2-Biomolekülün Dinamik Kombinatoryal Kütüphane çözeltisi içindeki seçici bir molekül tarafından bağlanması<sup>5</sup>.

Seçici molekül tarafından bağlanma metodu biomoleküller için yeni ligandlar geliştirilmesi sırasında, biomolekülün bağlanma noktalarının tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu yaklaşım ilk olarak Erlanson ve Hansen tarafından ortaya atılmış ve görsel olarak şekil 2.2.6.4’de verilmiştir.



Şekil 2.2.6.4 Bağlanma yönteminin temsili gösterimi.

### 2.2.6.4 Sensörler

Sensörlerin geliştirilmesinde Dinamik Kombinatoryal Kütüphanenin kullanılması henüz yeni olmakla birlikte ilk örnek Buryak ve Severin’in çalışmalarıdır (2005). Çalışmada boyaların metallerle etkileşimleri UV spektrumdaki toplam değişimle gözlenmiştir.

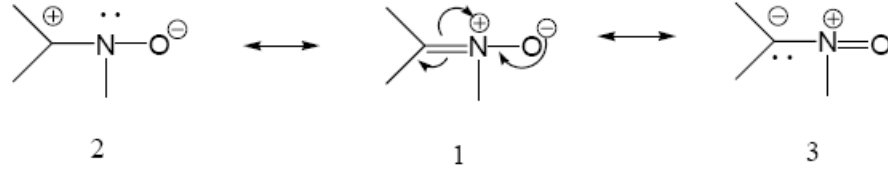
<sup>4</sup> (A) Brady, P. A.; Sanders, J. K. M. *Chem. Soc. Rev.* 1997, 26, 327. (B) Sanders, J. K. M. *Chem.sEur. J.* 1998, 4, 1378. (C) Motherwell, W. B.; Bingham, M. J.; Six, Y. *Tetrahedron* 2001, 57, 4663.

<sup>5</sup> The tethering technique

## 2.3 NİTRONLAR

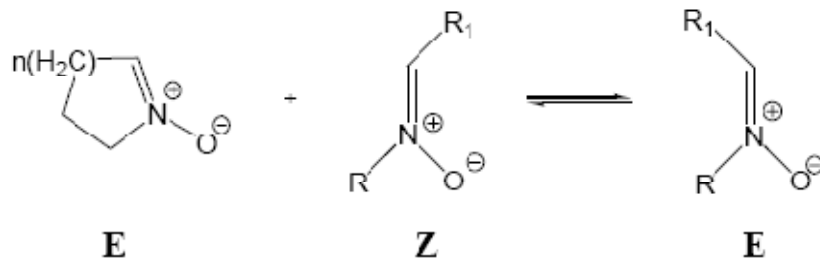
### 2.3.1 Nitronların Tanımı

Nitronlar ilk kez 1890 yılında Beckmann tarafından hazırlanmıştır. 1916 yılında Pfeifer tarafından azot-ketonun kısaltması olarak adlandırılmış olup azometin N-oksit içeren bileşikleri ifade etmek için kullanılır.



Şekil 2.3.1.1 Nitronların kanonik şekilleri (Lamchen 1968)

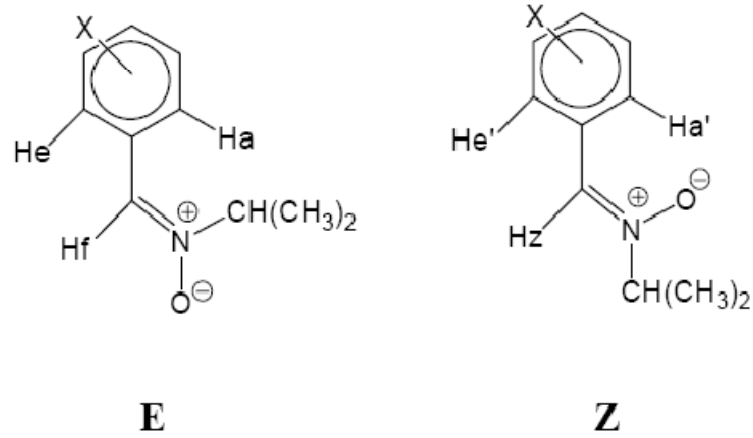
Nitronlar Şekil 2.3.1.1.'de verilen kanonik şekilleriyle gösterilebilir. 1,3-Dipolar yapı içerisinde pozitif yük azot atomu ile  $\alpha$ -karbonu arasında delokalize olmaktadır (Sivasubramanion ve ark. 1998). **1** kanonik yapısında görüldüğü gibi C=N bağının düzlemsel olması nedeniyle nitronların **E** ve **Z** izomerlerinden bahsedilebilir (Bian ve ark. 2004). Siklik nitronlar **E** izomerinde bulunurken, asiklik nitronlar yüksek sıcaklıklarda **E**↔**Z** izomerizasyonu göstermektedir. **Z** izomeri daha kararlı iken **E** ise daha reaktif olan izomerdur (Ali ve ark. 2000).



Şekil 2.3.1.2 Aldonitronların izomerleri (Ali ve ark. 2000).

**E** ve **Z** izomerlerine ait protonların H-NMR spektrumunda farklı kimyasal kayma değerleri vardır. **E** izomerlerinin azometin protonları komşu N-O bağının anizotropik etkisi nedeniyle daha düşük alanda bulunmaktadır (Ali ve ark. 2000).





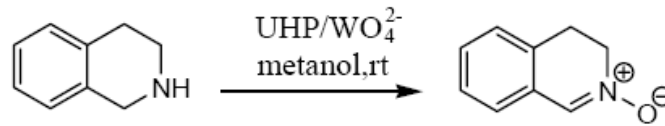
**Şekil 2.3.1.3** *N*-İzopropil-*X*-benziliden-*N*-oksit bileşiklerinin *E* ve *Z* izomerleri (Ali ark. 2000)

**Çizelge 2.3.1.1** *E* ve *Z* nitronların  $CDCl_3$  içinde  $-10$  °C sıcaklıkta kimyasal kayma değerleri (Ali ve ark. 2000)

Nitron		E (ppm)		Z (ppm)	
X		Aromatik protonlar	Hf	Aromatik protonlar	H <sub>z</sub>
a	H	7.34 (a,e)	7.87	8.26 (a',e')	7.40
b	p-NO <sub>2</sub>	7.51 (a,e)	7.90	8.44 (a',e')	7.67
c	p-OMe	7.24 (a,e)	7.84	8.24 (a',e')	7.36
d	m-NO <sub>2</sub>	-	7.90	8.64 (a',e')	7.65

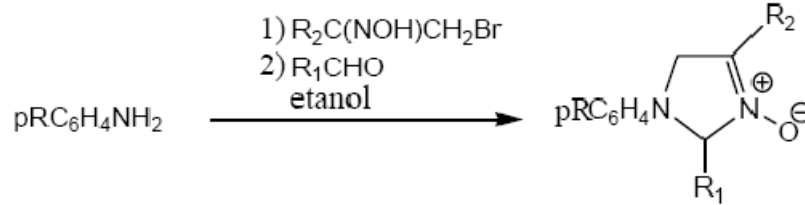
### 2.3.2 Halkalı Nitronların Sentezleri

Halkalı nitronların sentezleri için en çok kullanılan yöntemler hidroksilamin yada sekonder aminlerin yükseltgenmesi ve oksimlerin alkillenmesidir. 1,2,3,4-Tetrahidroizokinolinin metal katalizli bir ortamda ( $Na_2WO_4$ ), üre-hidrojenperoksit ile yükseltgenmesi sonucu karşılık gelen halkalı nitronlar meydana gelir. (Petrini ve ark. 1995).



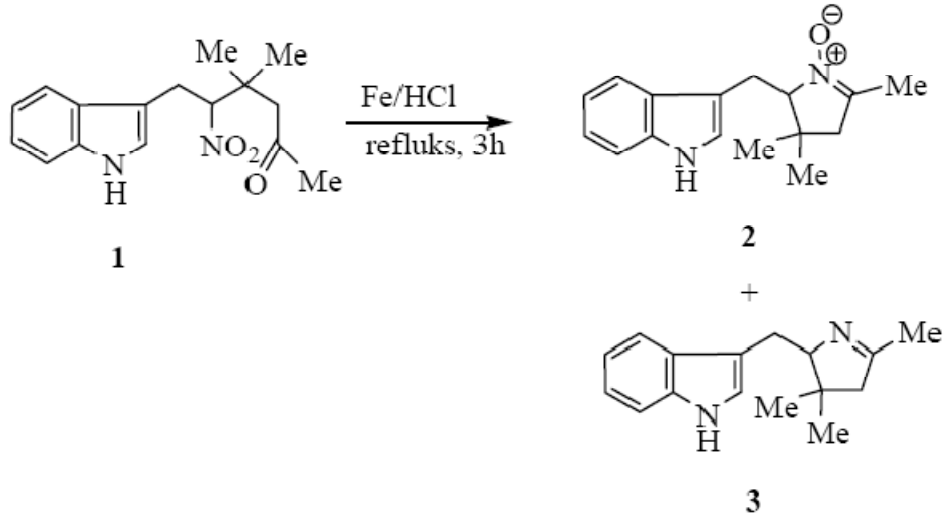
**Şekil 2.3.2.1** 3,4-Dihidroizokinolin *N*-oksit sentezi (Petrini ve ark. 1995)

1,4-Diaril ve 1,2,4-triaril imidazolin 3-oksitlerin sentezi oksimler üzerinden gerçekleşmektedir. Anilin türevine  $\alpha$ -bromasetofenonoksim katılması ve ardından benzaldehit yada formaldehit kondenzasyonu sonucu elde edilen iminyum iyonunun halkalaşması imidazolin 3-oksiti oluşturur (Coşkun ve Asutay 1999).



**Şekil 2.3.2.2** 1,4-Diaril 1,2,4-triaril imidazolin 3-oksit sentezi (Coşkun ve Asutay 1999)

İndol 3- ve 2-ilmetil süstitüe 1-pirolin-1-oksitlerin sentezleri nitroketonun Fe ve HCl ile indirgenerek halkalaşması üzerinden gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonunda %40 verimle **2** nolu saf nitron elde edilmiştir (Black ve ark. 1979).



**Şekil 2.3.2.3** İndol 3- ve 2-ilmetil süstitüe 1-pirolin-1-oksitlerin sentezi (Black ve ark. 1979)

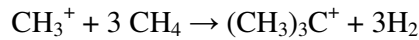
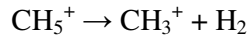
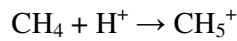
## 2.5 SÜPER ASİTLER

En genel tanımıyla Hammett asitlik fonksiyonu -12 olan sülfürik asitten daha kuvvetli olan asitler süper asitler olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak sülfürik asitten bin kat daha kuvvetli olan triflorometansülfonik asit (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) veya florosülfonik asit (FSO<sub>3</sub>H) verilebilir. En kuvvetli süper asitler kuvvetli bir Lewis asidi ile kuvvetli bir Bronsted asidinin kombinasyonu ile elde edilmektedir.

Süper asit terimi ilk olarak 1927 yılında James Bryant Conant tarafından hidroklorik asit veya sülfürik asit gibi geleneksel mineral asitlerden daha kuvvetli asitleri tanımlamak için kullanılmıştır (*Hall N.F. 1927*). Bir başka tanım olarak ise pH değeri sıfırdan küçük olan asitler bu isimle adlandırılmıştır (*Cotton ve ark. 1987*). George A. Olah ise (1994) süper asitler ve bunların karbokasyonların doğrudan gözlemlerinde kullanılması alanındaki araştırmalarından dolayı 1994 yılında Kimya dalında Nobel ödülünü almaya hak kazanmıştır. Olah'ın hidrokarbonlara saldırma yeteneğinden dolayı sihirli asit olarak adlandırdığı asit, antimon pentaflorür (SbF<sub>5</sub>) ve florosülfürik asitin karışımı ile elde edilmekteydi.

En kuvvetli süper asit sistemlerinden biri floroantimonik asit olarak adlandırılan hidrojen florür ve antimon pentaflorür birleşimidir. Burada hidrojen florür, protonunu antimon pentaflorür ile F etkileşimine aktarır. Böylece ortamda SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> şeklinde zayıf bir nükleofil ve zayıf bir baz oluşurken, diğer taraftan proton tamamen çıplaklaşır ve ortamdaki süper asitliği meydana getirir. Floroantimonik sistem %100 derişimli sülfürik asitten 2x10<sup>9</sup> kat daha kuvvetlidir ve Hammett asitlik fonksiyonları (H<sub>0</sub>) -25 in altına kadar düşen çözeltiler meydana getirebilmektedir.

Olah 140°C de FSO<sub>3</sub>H-SbF<sub>5</sub> sisteminin metanı ter-bütil karbokatyona çevirdiğini göstermiş ve metanın protonlanmasını şu şekilde öngörmüştür.



### 3 DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin:

Erime noktaları; Electro Thermal Digital erime noktası Cihazında,

IR spektrumları; Bursa Kriminal Polis Laboratuvarı Müdürlüğünde bulunan, Shimadzu marka, 1000 model FTIR Cihazında ve Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde bulunan Thermo-Nicolet 6700 model FTIR Cihazında,

NMR spektrumları; Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan, Varian Mercury Plus 400 MHz Cihazında,

Gaz Kromatogramları ve Kütle Spektrumları; Bursa Kriminal Polis Laboratuvarı Müdürlüğünde bulunan, Hewlett Packard marka, 6530 model Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi Cihazında, alınmıştır.

Elementel analizler Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, EuroEA 3000 CHNS Cihazında yapılmıştır.

#### 3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

##### 3.2.1 Analitik Safılıktaki Kimyasallar

-Riedel De Haen 16212	THF
-Carlo Erba Reagenti 447522	Dietil eter
-Merck 1.02431	Kloroform
-Merck 1.13351	Metanol
-Merck 1.13351	Etanol
-Riedel De Haen 24515	Benzen
-Merck 1.01775	Petrol eteri
-Aldrich D13.020-6	2,3-Dimetoksibenzaldehit
-Merck 808525	3,4-Dimetoksibenzaldehit
-Merck 802453	4-Klorbenzaldehit
-Merck 806765	3-Nitrobenzaldehit
-Merck 806765	4-Nitrobenzaldehit
-Merck 801756	Benzaldehit
-Merck 801756	Anisidin

-Merck 1.06643	Sodyum Sülfat
-Aldrich D18,985-5	2,3-Dimetoksibenzilamin
-Merck 801812	Benzilamin
-Merck 803010	Dietilamin
-Merck 808352	Trietilamin
-Merck S22682.723	Propilamin
-Aldrich D13,840-1	DMAD
-Koch-Light Laboratories Ltd.	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> .6H <sub>2</sub> O
-Merck 1.08600	Hidrojen peroksit
-Merck 1.07739	Silika jel
-Merck 801452	Anisol
-General Purpose Reagenti B15632	ZnBr <sub>2</sub>
-Aldrich MFCD00007514	Trifluoromethanesulfonic acid

### 3.2.2 Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları

#### 3.2.2.1 Nitron sentezi

Çalışmamızda kullandığımız nitron literatürde bilinen yöntemle sentezlendi. (Coşkun ve Asutay 1997)

Prosedür: 10 mmol Anisidin (4-methoxybenzenamine) 40 ml etanol içerisinde çözülür. Karışmakta olan çözeltiliye anisidin yarı oranında (5 mmol) Fenasilbromüroksim eklenir. Oksimin eklenmesinden 20 dakika sonra Anisidinle aynı oranda (10 mmol) Benzaldehit karışmakta olan çözeltiliye ilave edilir. 3 saat sonra çöken madde olduğu gözlenir ve reaksiyon sonlandırılır. Etanol çözeltilisinden beyaz katı şeklinde çökelek oluştuğu gözlenir. Katı madde süzülerek çözeltiliden alınır, tekrar sıcak etanolde çözülür ve kristallenmeye bırakılır. Saf nitron kristalleri süzülerek alınır.

Nitronun açık adı: 1-(4-metoksifenil)-2,4-difenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit.

Molekül ağırlığı: 344,41 g/mol

Verim: % 50

IR (KBr)  $\nu_{C=N}$  1517 cm<sup>-1</sup>.

### 3.2.2.2 INO (İmidazolidin-1-ol, nitron ve oksadiazinan) sentezi

Çalışmamızda kullandığımız INO literatürde bilinen yöntemle sentezlendi. (Coşkun ve Asutay 2007)

Prosedür: 1 mmol nitron (12-a) 40 ml THF içerisinde çözülür. Karışmakta olan çözeltiye nitronun 10 katı oranında (10 mmol) Sodyumborhidrür ( $\text{NaBH}_4$ ) eklenir. Reaksiyon geri soğutucu altında ısıtarak 20 saat sürdürülür. Çözücü uçurularak açık sarı çökelek elde edilir. Çökelek 15 ml saf suda çözülür. Daha sonra su fazı iki kere 15 ml kloroformla ekstrakte edilir. Kloroform ekstraktları birleştirilir (30 ml) ve tekrar iki kere 10 ml saf suyla ekstrakte edilir. Kloroform çözeltisi Sodyumsülfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ile sudan uzaklaştırılır ve çözücüsü uçurularak sarı çökelek elde edilir. Sarı çökelek tekrar sıcak etanolde çözülerek kristallenmeye bırakılır.

INO'nun açık adı: 3-(4-metoksifenil)-2,5-difenilimidazolidin-1-ol / (Z)-N-benziliden-2-(4-metoksifenilamino)-1-feniletanamin oksit / 5-(4-metoksifenil)-3,6-difenil-1,2,5-oxadiazinan tautomerik karışımı

Molekül ağırlığı: 346,42 g/mol

Erime noktası: 150-150.3 °C

Verim: % 90

IR (KBr)  $\nu_{\text{N-H}}$  3255  $\text{cm}^{-1}$

INO tautomerik karışımının  $\text{CDCl}_3$  içinde çözüldükten hemen sonraki analiz sonuçları: **2a** (9%), **4a** (12%) ve **5a** (78%) (Bkz. Şekil 4.1.1)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.75 (3H, s), 3.85-3.93 (1H, m), 4.04 (1H, brs), 4.51 (1H, dd,  $J = 12.0; 6.4$  Hz), 5.61 (1H, s), 6.49 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.25-7.38 (10H, m).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  (346.42) için yapılan Elementel Analiz hesapları: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09; Cihazla ölçülen Elemental Analiz değerleri: C, 76.32; H, 6.43; N, 8.15.

INO tautomerik karışımının  $\text{CDCl}_3$  içinde çözüldükten sonra dengeye ulaştıktan sonraki analiz sonuçları: **2a** (69%), **4a** (18%) and **5a** (12%) (Bkz. Şekil 4.1.1)

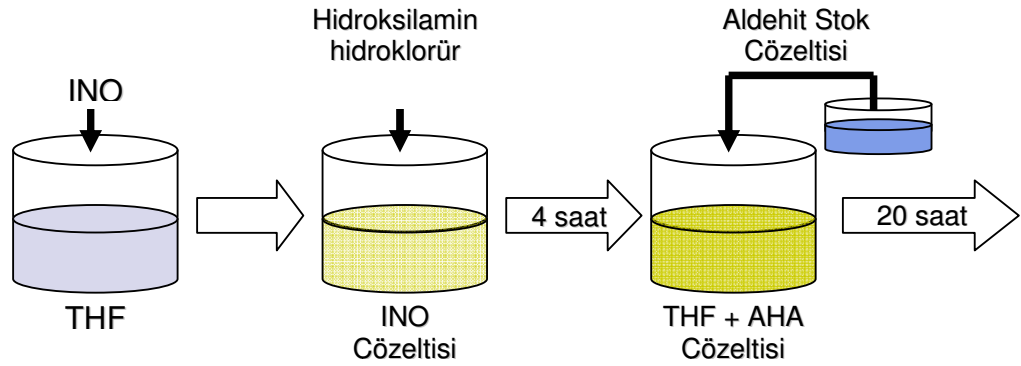
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.61 (1H, dd,  $J = 14.4; 4.0$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.04 (1H, brs), 4.30 (1H, dd,  $J = 14.4; 10.0$  Hz), 5.20 (1H, dd,  $J = 10.0; 4.0$ ), 6.62 (2H,

d,  $J = 9.2$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 9.2$ ), 7.36-7.41 (8H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 8.19-8.22 (2H, m).

### 3.2.2.3 AHA (N-(2-(hidroksiamino)-2-feniletıl)-4-metoksibenzenaminin) sentezi

0.2 mmol (69.344 mg) INO tartılarak 4.8 ml THF içerisinde çözüldü. Daha sonra 0.2 ml metanol içerisinde çözülmüş 0.2 mmol (13.494 mg) hidroksilaminhidroklorür ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) karışmakta olan çözeltiliye eklendi. Reaksiyon  $25^\circ\text{C}$  de 4 saat boyunca devam ettirildi. İnce tabaka kromatografisi ve NMR kullanarak kullanılarak bu süre sonunda INO'nun tamamının tükendiği ve AHA.HCl ye dönüştüğü gözlemlendi.

Oluşan ürünler içinde benzaldoksim de olduğundan spektrumu toplam madde için okunmuştur.



**Şekil 3.2.2.3** INO'dan hidroksilamin hidroklorür ile AHA eldesi ve aynı çözelti içinde  $25^\circ\text{C}$ 'de aldehitlerle olan etkileşimi

N-(2-(hidroksiamino)-2-feniletıl)-4-metilbenzenaminin (AHA) karakteristik  $^1\text{H}$  NMR pikleri, benzaldoksim ihtiva eden karışım halindeki çözelti içinden ayıklanarak elde edilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 3.42 (1H, dd,  $J = 13.2; 3.6$ ), 4.08 (1H, dd,  $J = 13.2; 10.8$ ), 4.67 (1H, dd,  $J = 10.8; 3.6$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 9.6$ ), 7.13 (2H, d,  $J = 9.6$ ). Diğer 5 proton rezonansı ise oksim pikleri ile çakışmıştır.

### 3.2.2.4 AHA ile bazı aldehitlerin etkileşimleri

#### a) Stok aldehit çözeltilerinin oluşturulması

Reaksiyon ortamına aldehit eklenmesi ve bu aldehitlerin miktarsal analiz için standart olarak kullanılması sırasında meydana gelebilecek hataları en aza indirmek için 20 ml lik bir aldehit stok çözeltisi hazırlandı. Reaksiyon ortamına eklenecek aldehit derişiminin INO temelindeki kütüphanedeki madde derişimiyle aynı olması gerektiği düşünülerek stok çözelti derişimi her bir aldehit için 0.04 M olacak şekilde ayarlandı. Bunun için de her bir aldehitten 0.8 mmol alınarak 20 ml THF içinde çözüldü. Miktarsal analizlerde ise stok çözeltinin derişimi ile aynı bir çözelti, stok çözeltilerden 1/2 oranında seyreltilen bir çözelti ve stok çözeltilerden 1/4 oranında seyreltilen bir çözelti olmak üzere 3 farklı aldehit çözeltisi kullanıldı (*Bkz. Çizelge 3.2.2.4*).

**Çizelge 3.2.2.4** Stok aldehit çözeltisi ve kalibrasyonda kullanılan aldehit çözeltileri

Aldehitler	Molekül Ağırlığı (mg/mmol)	Stok çözelti (20 ml)		Kalibrasyonda kullanılan aldehit derişimleri		
		Mol (mmol)	Derişim (M)	[1]	[2]	[3]
H	106.1	0.8	0.04	0.04	0.02	0.01
p-Cl	140.6	0.8				
p-MeO	136.1	0.8				
m-NO <sub>2</sub>	151.1	0.8				
p-NO <sub>2</sub>	151.1	0.8				

Kalibrasyonda kullanılan aldehitlerin ayrı ayrı ölçümlerinin yerine reaksiyon ortamı ile benzer şekilde tek bir çözelti içinde ölçümleri ile hem zamandan tasarruf sağlamak hem de aldehitlerin bir arada bulduklarında Gaz Kromatografisi Cihazındaki piklerini önceden gözlemek amaçlanmıştır. Ayrıca reaksiyon çözücümüz THF olduğundan, aldehit stok çözeltilerimiz de THF içinde hazırlanmıştır. Aldehit stok çözeltileri analiz günü taze olarak hazırlanmış, hazırlanmaları ve seyreltilmeleri esnasında çözücü ile tam olarak karışmaları için ise 5 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir.



### b) Aldehitlerin miktarsal tayini

Çizelge 3.2.2.4'de belirtilen değerlere göre hazırlanan üç farklı standart aldehit çözeltisi birbiri ardınca Gaz Kromatografisi Cihazı ile analiz edildi. Aldehit piklerinin integral alan değerleri program yardımıyla hesaplandı. Cihazda enjeksiyon sırasında meydana gelebilecek hatalara karşı THF içindeki bütildihidroksitoluen<sup>6</sup> ve tetrakosan olmak üzere iki farklı iç standart olarak kullanıldı. Her bir aldehit alan değeri o enjeksiyon için okunan iç standardın alan değerine bölünerek hata payı en aza indirildi (*Bkz. Eşitlik 3.2.2.4a*).

$$\text{(Düzeltilmiş alan değeri)}_x = \text{(Alan değeri)}_x / \text{(İç standart alan değeri)} \quad (3.2.2.4a)$$

Burada eşitlikteki x, her bir aldehiti ifade eder.

### c) AHA Çözeltisine aldehit çözeltisinin eklenmesi

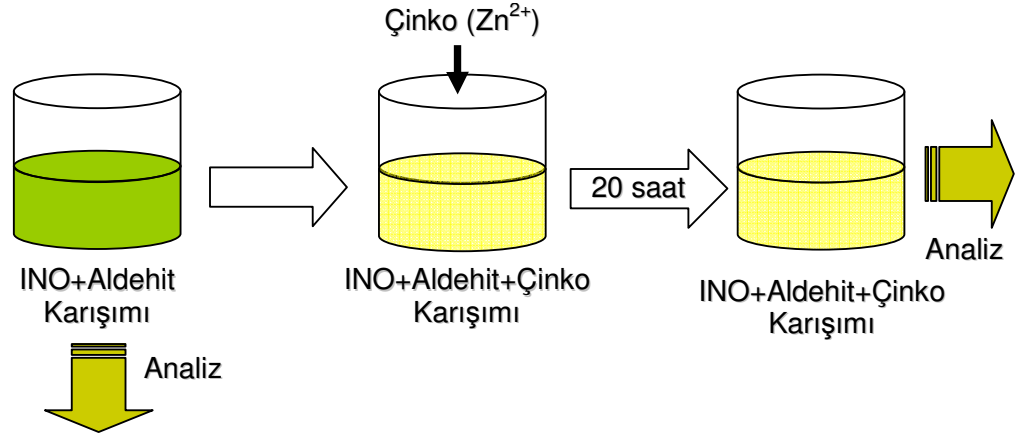
Daha önceden hazırlanan aldehit çözeltileri, oda sıcaklığında dengeye ulaşan AHA çözeltisi içine eşdeğer mol oranda eklendi (*Bkz. Şekil 3.2.2.3*). Çözeltinin dengeye ulaşıp ulaşmadığı Gaz Kromatografi cihazında yapılan analizlerle kontrol edildi. 20 saat sonunda aldehit miktarlarındaki değişimin hata payına düzeyine inmesiyle çözeltinin dengeye ulaştığı kabul edildi.

AHA ile aldehitlerin etkileşimleri sonucunda yeni aldehit derişimleri hesaplanarak tükenen yani etkileşime giren aldehit miktarları belirlendi.

### 3.2.2.5 İNO-Aldehit dengesinin Zn<sup>2+</sup> ile etkileşimi

Denge halindeki çözelti karışımına Zn<sup>2+</sup> iyonu ilave edilerek dengenin ne yönde ve nasıl etkileneceği, dengedeki yapıların Zn<sup>2+</sup> ile ne şekilde bir etkileşime gireceği gözlenmeye çalışıldı (*Bkz. Şekil 3.2.2.5*). Bunun için eşdeğer mol oranında ZnBr<sub>2</sub> kullanıldı. ZnBr<sub>2</sub> eklendikten sonra çözeltinin dengeye ulaşması için 25°C de 20 saat beklendi. Etkileşen aldehit miktarları mevcut aldehit miktarlarının kromatografik olarak belirlenmesiyle hesaplandı.

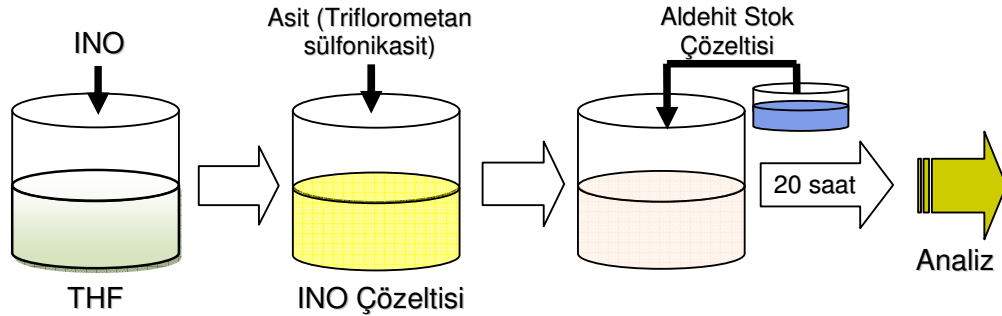
<sup>6</sup> BHT (butylhydroxytoluene): THF depolama koşulları içinde hava ile temas ettiğinde peroksitleri oluşturur. Dolayısıyla tamamen uçtuğunda geride yüksek patlayıcı özellikli peroksit kalıntıları bırakabilir. Bu nedenle ticari olarak satılan THF'in içine antioksidant özellikli butylhydroxytoluene eklenir.



**Şekil 3.2.2.5** Denge halindeki aldehit çözeltilisine  $Zn^{2+}$  eklenmesinden sonra meydana gelen etkileşimler ve seçici yapıların belirlenmesi

### 3.2.2.6 INO'nun $CF_3SO_3H$ beraberinde aldehitlerle etkileşimi

a) INO'nun  $CF_3SO_3H$  ile yükseltgenmesi sonucunda aldehitlerle olan dengesi



**Şekil 3.2.2.6** INO'nun triflorometansülfonikası ile yükseltgenmesi ve aynı çözelti içinde aldehitlerle olan etkileşimi

0.02 mol (0.0069 g) INO bileşiği 1 ml THF içerisinde çözüldü. Çözeltiye eşdeğer mol oranında triflorometansülfonikası (0.02 mmol, 0.003 g) eklendi. Daha sonra yine eşdeğer mol oranında (0.02 mmol) aldehit stok çözeltisinden eklendi. Dengeye ulaşması için 20 saat beklendikten sonra Gaz Kromatografisi Cihazında analizleri yapıldı ve aldehit derişimleri hesaplandı (Bkz. Şekil 3.2.2.6). Hesaplamalarda kullanılacak kalibrasyon eğrisi için 0.02, 0.01 ve 0.005 M olmak üzere 3 farklı aldehit çözeltisi kullanıldı.

### b) INO-Aldehit dengesinin $Zn^{2+}$ ile etkileşimi

Aldehitlerin eklenmesinden 20 saat sonra dengeye ulaşan çözelti üzerine eşdeğer mol oranda (0.02 mmol)  $ZnBr_2$  ilave edildi (*Bkz. Şekil 3.2.2.5*). Aynı şekilde 20 saat dengeye ulaşması beklendikten sonra aldehit derişimleri hesaplandı.

### 3.2.2.6 Gaz Kromatografisi analizlerinde kullanılan metot

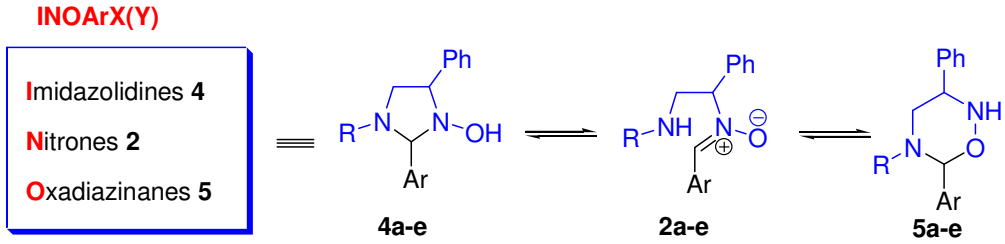
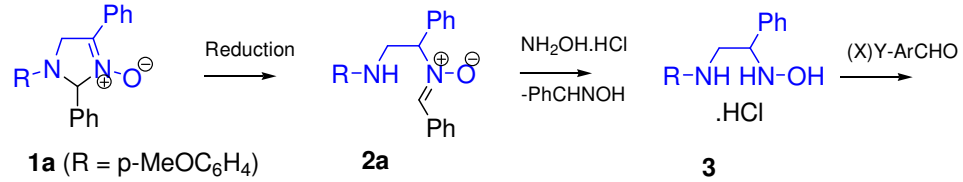
Enjeksiyon sıcaklığı	: 280 °C
Enjeksiyon miktarı	: 1µL
Enjeksiyon oranı	: 1/40 split
Aux sıcaklığı	: 280 °C

### Çizelge 3.2.2.6 Gaz Kromatografisi Cihazının Fırın Sıcaklık Metodu

	Sıcaklık artışı	Sıcaklık	Süre
<b>Başlangıç</b>	---	100 °C	3 dakika
<b>Isıtma</b>	10 °C/dakika	280 °C	18 dakika
<b>Bitiş</b>	---	280 °C	19 dakika
<b>Toplam</b>			40 dakika

## 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

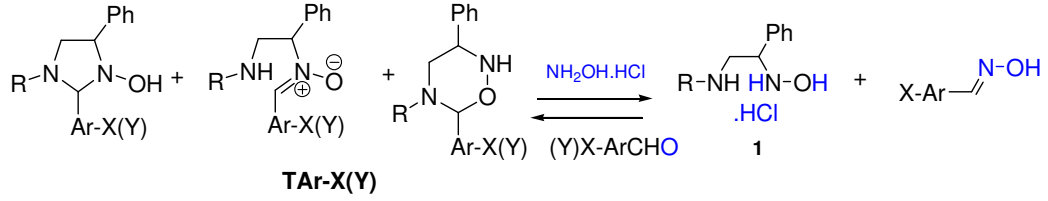
### 4.1 INO Bileşiklerinin Elde Edilme Reaksiyonu



**Şekil 4.1.1** Nitrondan INO temelinde DKK eldesi

INO bileşikleri literatürdeki yöntemle göre yaklaşık %90 verimle sentezlenmişlerdir (Coşkun ve Asutay 2007). Ancak INO bileşiklerinin kristal halinde elde edilmesi sırasında ortamdaki tuzun uzaklaştırılması için kloroform ve su ile yapılan ekstraksiyon net verimi önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Reaksiyon sırasında izlenen yol Şekil 4.1.1’de verilmiştir. INO tautomerik karışımının analizleri sırasında, NMR analizleri için kullanılan CDCl<sub>3</sub> çözeltisi içerisinde çözüldüğü andaki imidazolin/nitron/oksadiazinan oranları ile denge anındaki oranlarının değişim gösterdiği gözlemlenmiştir. Öyleki çözülür çözülmez yapılan analiz sonucunda imidazolin/nitron/oksadiazinan oranları sırasıyla 12/9/78 iken, çözeltinin dengeye ulaşması için beklendikten sonra yapılan analiz sonucunda bu oranlar 18/69/12 şeklinde elde edilmiştir.

## 4.2 AHA Bileşiğinin Elde Edilme Reaksiyonu



**Şekil 4.2.1** INO yapısının hidrosilamin hidroklorür ile olan reaksiyonu

INO tautomerik karışımının tamamen tükenerek AHA ve buna karşılık gelen aldoksime dönüştüğü çözeltinin <sup>1</sup>H NMR Cihazı ile yapılan analizleri ile belirlenmiştir. AHA bileşiği, saf haldeki özelliklerinin tespit edilebilmesi ve analizlerinin yapılabilmesi için saf olarak elde edilmeye çalışılmış ancak bu işlemler esnasında dönüşüm geçirdiği için başarılı olunamamıştır. Bu nedenle madde özellikleri reaksiyon çözeltisi içinde belirlenmiş ve bir sonraki aşama için reaksiyon çözeltisinden devam edilmiştir.

### 4.3 INO ve Aldehit Etkileşiminin İncelenmesi

25°C'de THF içindeki INO çözeltisinin, metanol içerisinde çözülmüş eşdeğer mol oranında hidrosilamin hidroklorür ile olan reaksiyonu sonucunda; **1** ile kodlandırılan ve ana amin yapısı olan hidrosilaminoamin hidroklorür ile aldehite karşılık gelen aldoksim oluşur (Bkz. Şekil 4.2.1). Bu reaksiyonun sonuçlanması için gereken süre yaklaşık 4 saattir. INO yapısının tamamen tükendiği <sup>1</sup>H NMR cihazı ile gözlenmiştir.

#### 4.3.1 INO Temelindeki DKK ile Aldehitlerin Dengesi

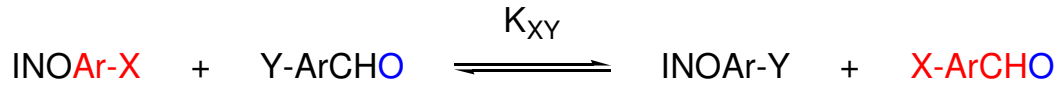
Hidrosilaminoamin hidroklorür ile aldehite karşılık gelen aldoksim ihtiva eden çözeltiye stok aldehit çözeltisinden eklenmiş ve aldehitlerin tükenmesi Gaz Kromatografisi Cihazı ile takip edilmiş ayrıca standart aldehit çözeltileri kullanılarak miktarları hesaplanmıştır (Bkz. Çizelge 4.3.1.1). Reaksiyonun dengeye ulaşma süresi yaklaşık 20 saattir. Bu süre sonunda toplam tükenen aldehit miktarının başlangıçtaki INO tautomerik yapısının molüne eşit olması kabul edilmiştir. Analiz sonuçlarında elde edilen mol değerlerinin ortalaması (yak. 0.77) ise bunu doğrulamaktadır.

**Çizelge 4.3.1.1** 25 °C’de THF-MeOH çözeltisi içindeki INO temelindeki DKK’ye Aldehitlerin eklenmesini müteakip dengeye ulaştıktan sonra GC-MS ile ölçülen konsantrasyon değerleri.

	X(Y)	(Y)X-ArCHO (mmol)			[(Y)X-ArCHO]	mmol INOAr-X(Y)	[INOAr-X(Y)]
		Exp 1	Exp 2	Ortalama			
a	H	0.182	0.19	0.186	0.01860	0.014	0.0014
b	p-Cl	0.174	0.166	0.17	0.01700	0.03	0.003
c	p-MeO	0.194	0.196	0.195	0.01950	0.005	0.0005
d	p-NO <sub>2</sub>	0.084	0.107	0.0955	0.00955	0.1045	0.0105
e	m-NO <sub>2</sub>	0.113	0.131	0.122	0.01220	0.078	0.0078
				ca 0.77		ca 0.2	ca 0.02

Gaz Kromatografisi Cihazı ile hesaplanan ve çizelge 4.3.1.1’de verilen aldehit derişimlerinden çıkan açık bir sonuç vardır. Denge anında en çok tükenen, yani INO tautomerik yapısına en çok katılan aldehit p-nitrobenzaldehyttir.

Aldehitler eklendikten ve karışım dengeye ulaştıktan sonra <sup>1</sup>H NMR Cihazı ile yapılan analizler neticesinde, 1 ile kodlandırılan ana amin yapısının tükendiği görülmüş, bu bilgiden de yararlanarak dengenin Şekil 4.3.1.1’de gösterildiği şekilde olduğu kabul edilmiştir.



**Şekil 4.3.1.1** INO tautomerleri arasındaki karşılıklı aldehit değişimi

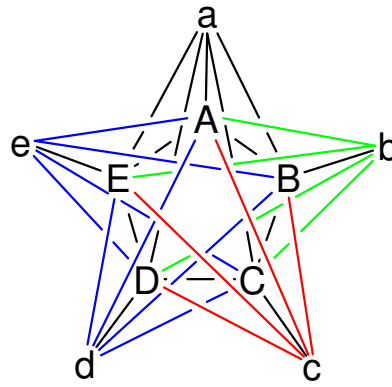
Dinamik Kombinatoryal Kütüphanemizin 5 üyeli bir aldehit karışımı ihtiva etmesi nedeniyle reaksiyon bağıntılarımızda her bir aldehitin diğeri ile olan dengesi için şu şekilde yazılmıştır:

$$K_{XY} = \frac{[\text{INOAr-Y}] \cdot [\text{X-ArCHO}]}{[\text{INOAr-X}] \cdot [\text{Y-ArCHO}]} \quad (4.3.1.1)$$

Burada [INOAr-Y], Y aldehitinin katıldığı INO tautomerik karışımının derişimini,  
[INOAr-X], X aldehitinin katıldığı INO tautomerik karışımının derişimini,

[X-ArCHO], X aldehitinin derişimini,  
 [Y-ArCHO], Y aldehitinin derişimini, ifade eder.

Her bir aldehitin kendi de dahil olmak üzere denge içindeki aldehitlerle olan eşitliklerini yazmak istediğimizde, karşımıza çıkacak eşitlik sayısı  $5 \times 5 = 25$  olacaktır ki bunun en güzel gösterimi Şekil 4.3.1.2'deki denge yıldızıdır. Bu 25 eşitlikten 5 tanesi çözelti içindeki aldehit derişimi (X-ArCHO) ile aynı aldehitin katıldığı INO tautomerik karışımının (INOAr-X) derişimi arasında olduğundan kullanılabilir değildir. Dolayısıyla reaksiyon denge sabiti ifadesi için net 20 bağıntımız olmaktadır.



**Şekil 4.3.1.2** INO temelindeki Dinamik Kombinatoryal Kütüphane içindeki mümkün olan aldehit değişim mekanizmalarının gösterildiği denge yıldızı.

Eşitlik 4.3.1.1'de kurulan reaksiyon denge sabiti ifadesine göre, çizelge 4.3.1.1'deki verilerin hesaplanması ile çizelge 4.3.1.2'deki veriler elde edilmiştir. Çizelgede; A serisinde benzaldehitin, B serisinde p-klorbenzaldehytin, C serisinde p-metoksibenzaldehytin, D serisinde p-nitrobenzaldehytin ve E serisinde ise m-nitrobenzaldehytin diğer aldehitlerle olan denge sabitleri ayrı ayrı hesaplanmıştır.

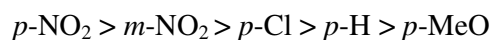
**Çizelge 4.3.1.2** INO temelindeki Dinamik Kombinatoryal Kütüphane içindeki denge serileri ve bunların Hammett korelasyonları.

A denge	X	Y	$K_{XY} = \frac{[\text{INOAr-Y}]}{[\text{X-ArCHO}]}$	$\text{Log}K_{XY}$	$\sigma_y^a$	$\sigma_x - \sigma_y^a$	$\sigma_x + \sigma_y^a$
---------	---	---	--	--------------------	--------------	-------------------------	-------------------------

serisi			[NOAr-X] . [Y-ArCHO]				
Kaa	H	H	1	0	0	0	0
Kab	H	Cl	2.34	0.37	0.24	-0.24	0.24
Kac	H	p-MeO	0.34	-0.47	-0.28	0.28	-0.28
Kad	H	p-NO <sub>2</sub>	14.61	1.16	0.81	-0.81	0.81
Kae	H	m-NO <sub>2</sub>	8.49	0.91	0.71	-0.71	0.71
B denge serisi							
Kbb	Cl	Cl	1	0	0.24	0	0.48
Kba	Cl	H	0.43	-0.369	0	0.24	0.24
Kbc	Cl	p-MeO	0.15	-0.824	-0.28	0.52	-0.04
Kbd	Cl	p-NO <sub>2</sub>	6.23	0.7945	0.81	-0.57	1.05
Kbe	Cl	m-NO <sub>2</sub>	3.62	0.5587	0.71	-0.47	0.95
C denge serisi							
Kcc	p-MeO	p-MeO	1	0	-0.28	0	-0.56
Kca	p-MeO	H	2.94	0.4685	0	-0.28	-0.28
Kcb	p-MeO	Cl	6.67	0.8239	0.24	-0.52	-0.04
Kcd	p-MeO	p-NO <sub>2</sub>	42.88	1.6323	0.81	-1.09	0.53
Kce	p-MeO	m-NO <sub>2</sub>	24.93	1.3967	0.71	-0.99	0.43
D denge serisi							
Kdd	p-NO <sub>2</sub>	p-NO <sub>2</sub>	1	0	0.81	0	1.62
Kda	p-NO <sub>2</sub>	H	0.068	-1.165	0	0.81	0.81
Kdb	p-NO <sub>2</sub>	Cl	0.16	-0.794	0.24	0.57	1.05
Kdc	p-NO <sub>2</sub>	p-MeO	0.023	-1.632	-0.28	1.09	0.53
Kde	p-NO <sub>2</sub>	m-NO <sub>2</sub>	0.58	-0.237	0.71	0.1	1.52
E denge serisi							
Kee	m-NO <sub>2</sub>	m-NO <sub>2</sub>	1	0	0.71	0	1.42
Kea	m-NO <sub>2</sub>	H	0.12	-0.9289	0	0.71	0.71
Keb	m-NO <sub>2</sub>	Cl	0.28	-0.5587	0.24	0.47	0.95
Kec	m-NO <sub>2</sub>	p-MeO	0.04	-1.3967	-0.28	0.99	0.43
Ked	m-NO <sub>2</sub>	p-NO <sub>2</sub>	1.72	0.237	0.81	-0.1	1.52

<sup>a</sup> Sübtitüent sabitleri ve kombinasyonları

Denge serilerinin karşılaştırılması ile aldehitlerin DKK içerisindeki reaksiyon yetkinlikleri açık bir şekilde belirlenmektedir.



Buna göre, en reaktif aldehit p-nitrobenzaldehit en az reaktif aldehit ise p-metoksibenzaldehittir.



LogK<sub>XY</sub> değerlerinin aldehitlerin sübstitüentleri ile ilintili  $\sigma_Y$  sabitlerine karşılık korelasyonları bizim Hammett türünde bir bağıntı elde etmemizi sağlamıştır (*Bkz. Eşitlik 4.3.1.2*).

$$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_Y + \text{sabit} \quad (4.3.1.2)$$

Burada  $\rho$  değeri tüm reaksiyon serileri için sabittir ve değeri 1.44 tür. Sübstitüentin benzaldehit olduğu durumlarda grafiğin sıfır noktasından geçmesi gereken doğru ise sadece 0.025 lik bir sapma değeri ile bunu sağlamıştır.

LogK<sub>XY</sub> değerlerinin  $\sigma_{\text{dif}} = \sigma_X - \sigma_Y$  değerleri ile korelasyonu ise denge sabitlerinin INOAr-X and INOAr-Y sabitlerine doğru orantılı olarak bağlı olduğunu göstermektedir (*Bkz. Eşitlik 4.3.1.3*). Reaksiyon sabiti  $\rho$  diğer korelasyonlarla aynı değer olup sadece negatif işaretlidir.

$$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_{\text{dif}} + \text{sabit} \quad (4.3.1.3)$$

Son olarak da LogK<sub>XY</sub> değerlerinin  $\sigma_{\text{sum}} = \sigma_X + \sigma_Y$  değerleri ile korelasyonu ile Eşitlik 4.3.1.4'deki ifade elde edilmiştir.

$$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_{\text{sum}} + \text{sabit} \quad (4.3.1.4)$$

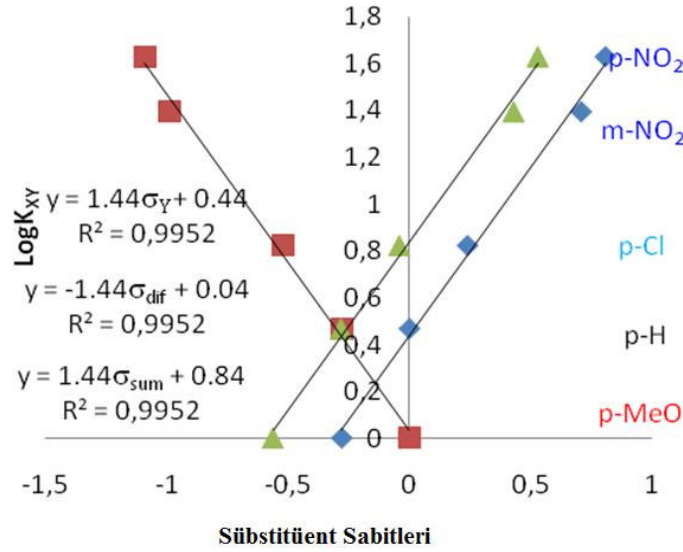
Her üç korelasyon kullanılarak elde edilen eşitlikler çizelge 4.3.1.3'de verilmiştir.

**Çizelge 4.3.1.3** *INO temelindeki Dinamik Kombinatoryal Kütüphanede Lineer Serbest Enerji Bağlıları*

	$\sigma_Y$	$\sigma_X - \sigma_Y = \sigma_{dif}$	$\sigma_X + \sigma_Y = \sigma_{sum}$
Denge serisi A	$\text{LogK}_{ay} = 1.436\sigma_Y - 0.0257$	$\text{LogKay} = -1.436\sigma_{dif} - 0.0257$	$\text{LogKay} = 1.436\sigma_{sum} - 0.0257$
Denge serisi B	$\text{LogK}_{by} = 1.426\sigma_Y - 0.39$	$\text{LogKby} = -1.426\sigma_{dif} - 0.0478$	$\text{LogKby} = 1.426\sigma_{sum} - 0.7322$
Denge serisi C	$\text{LogK}_{cy} = 1.436\sigma_Y + 0.4392$	$\text{LogKcy} = -1.436\sigma_{dif} + 0.037$	$\text{LogKcy} = 1.436\sigma_{sum} + 0.8413$
Denge serisi D	$\text{LogK}_{dy} = 1.436\sigma_Y - 1.19$	$\text{LogKdy} = -1.436\sigma_{dif} - 0.0281$	$\text{LogKdy} = 1.436\sigma_{sum} - 2.3525$
Denge serisi E	$\text{LogK}_{ey} = 1.436\sigma_Y - 0.9546$	$\text{LogKey} = -1.436\sigma_{dif} + 0.0652$	$\text{LogKey} = 1.436\sigma_{sum} - 1.9744$
Genel eşitlikler	$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_Y + \text{LogK}_{XY(Y=H)}$	$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_{dif}$	$\text{LogK}_{XY} = \rho\sigma_{sum} + 2\text{LogK}_{XY(Y=H)}$

<sup>a</sup>  $\sigma_Y$ ,  $\sigma_{dif}$  and  $\sigma_{sum}$  ile elde edilen korelasyon katsayıları yaklaşık 0.995 dir.

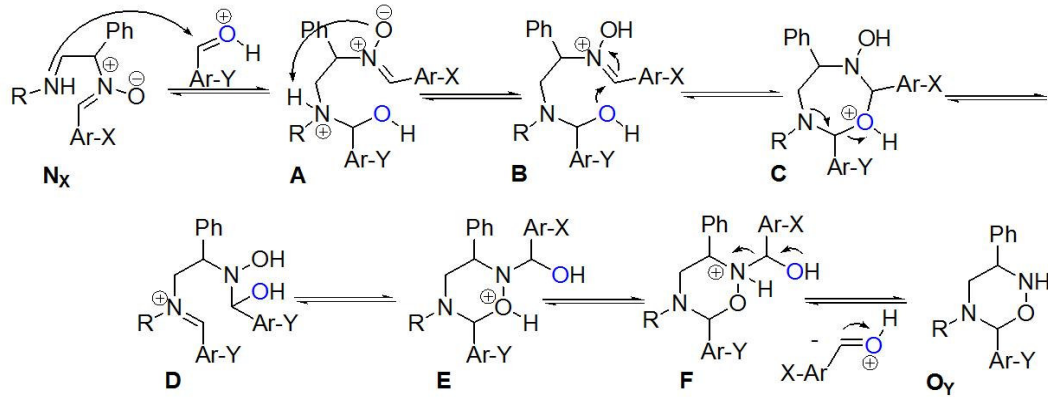
Çizelge 4.3.1.3'de belirtilen eşitliklerden denge serisi C için olanı Şekil 4.3.1.2'de görsel olarak grafiğe geçirilmiştir. Burada  $\sigma_X - \sigma_Y$  için eşitlikteki sabitin ortalama değeri 0.04 iken,  $\sigma_X + \sigma_Y$  için bu değer 0.84 tür.  $\sigma_X + \sigma_Y$  için hesaplanan ortalama sabit değerinin  $\sigma_Y$  için hesaplanan sabit değerinin iki katı olması beklenmekte ve buda yine 0.04 lük bir sapma ile gerçekleşmektedir.



**Şekil 4.3.1.3**  $\text{LogK}_{XY}$  değerlerinin  $\sigma_Y$ ,  $\sigma_{X-Y}$  ve  $\sigma_{X+Y}$  değerlerine karşılık korelasyonu.

0.995 olarak hesaplanan korelasyon katsayısı Hammett katsayıları kullanılarak kurulan eşitliklerle oldukça tutarlıdır. Bu tutarlılığının en önemli kaynağı DKK

içerisindeki ana dengenin INO yapıları arasındaki benziliden değişimi olduğunu kabul edilerek dengenin buna göre kurulmasıdır. Bu değişim için muhtemel mekanizma Şekil 4.3.1.4'de verilmiştir. Benziliden değişimini gerçekleştirebilecek INO bileşikleri oksidiazinan ( $O_X$ ) ve nitrondur ( $N_X$ ). Protonlanmış aldehite nitronun nükleofilik saldırısı muhtemelen **B** ile denge halindeki bir ara **A** yapısının oluşmasına neden olmaktadır. **B** yapısının halkalaşması ise yedi üyeli bir oksadiazepin olan **C** yapısını oluşturmaktadır. **C** halkalı yapısının açılması her iki halkalı INO yapısına da gidebilecek iminyum tuzu **D** yi meydana getirmektedir. Benzilidin değişimi muhtemelen, bir oksidiazinan türevi olan **E** yapısı üzerinden proton göçü sonucu **F** yapısının oluşması ve bunun neticesinde de protonlanmış aldehitin serbest kalması ile sonuçlanmaktadır. Ortaya çıkan yapı  $N_X$ 'e karşılık gelen  $O_Y$  oksidiazinan yapısıdır.



**Şekil 4.3.1.4** INO temelindeki DKK'de aldehit değişim reaksiyonlarının muhtemel mekanizması.

### 4.3.2 Denge Halindeki DKK'ye $Zn^{2+}$ Etkisi

Kütüphanedeki dengeye  $Zn^{2+}$  etkisini gözlemleyebilmek için, denge halindeki yapı ile eşit mol oranında  $ZnBr_2$  çözeltiye eklenerek 20 saat boyunca  $25^\circ C$ 'de sürekli karıştırıldı ve yeniden dengeye ulaşması sağlandı. Denge anındaki konsantrasyon değerleri aynı yöntemle okundu (Bkz. Çizelge 4.3.2.1) ve bu değerler  $K_{XY}$  denge sabitlerinin hesaplanmasında kullanıldı.

**Çizelge 4.3.2.1** 25 °C'de THF-MeOH çözeltisi içinde 1X5 INO temelindeki DKK'ye Zn<sup>2+</sup> eklenmesinden, dengeye ulaşma süresi olan 20 saat sonra GC-MS ile ölçülen konsantrasyon değerleri.

	X(Y)	(Y)X-ArCHO (mmol)			[(Y)X-ArCHO]	mmol INOAr-X(Y)	[INOAr-X(Y)]
		Exp 1	Exp 2	Ortalama			
a	H	0.182	0.204	0.193	0.0193	0.007	0.0007
b	p-Cl	0.153	0.167	0.16	0.016	0.04	0.004
c	p-MeO	0.151	0.17	0.1605	0.01605	0.0395	0.00395
d	p-NO <sub>2</sub>	0.079	0.101	0.09	0.009	0.11	0.011
e	m-NO <sub>2</sub>	0.104	0.121	0.1125	0.01125	0.0875	0.00875
				ca 0.716	0.0716	ca 0.2	ca 0.02

Çinko (II) beraberindeki reaksiyon dengesine örnek olarak A ve C denge serileri ile yapılan hesaplamalar Çizelge 4.3.2.2'de verilmiştir.

**Çizelge 4.3.2.2** INO temelindeki DKK'de çinko (II) beraberinde denge serileri

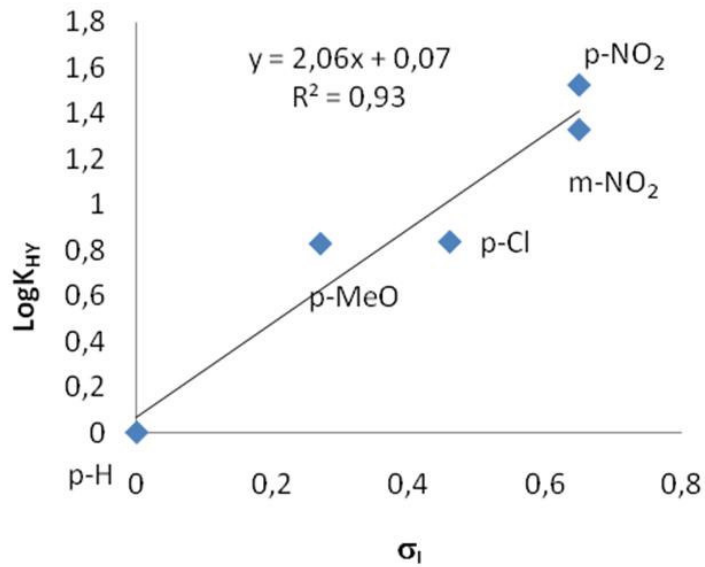
	X	Y	K <sub>XY</sub> - çinko	K <sub>XY</sub> <sup>a</sup>	K <sub>XY</sub> - çinko / K <sub>XY</sub>
A denge serisi					
Kaa	H	H	1	1	1
Kab	H	Cl	6.89	2.34	2.95
Kac	H	p-MeO	6.76	0.34	19.96
Kad	H	p-NO <sub>2</sub>	33.70	14.61	2.31
Kae	H	m-NO <sub>2</sub>	21.44	8.49	2.53
C denge serisi					K <sub>XY</sub> / K <sub>XY</sub> - çinko
Kcc	p-MeO	p-MeO	1	1	1
Kca	p-MeO	H	0.147	2.94	20
Kcb	p-MeO	Cl	0.984	6.67	6.78
Kcd	p-MeO	p-NO <sub>2</sub>	4.97	42.88	8.62
Kce	p-MeO	m-NO <sub>2</sub>	3.16	24.93	7.89

Çinko (II) eklendikten sonra LogK<sub>XY</sub> değerlerini Hammett sabitleri ile doğrusal olarak ilişkilendirmek mümkün olamamıştır. Doğrusallıktan en fazla sapan değerlerin metoksi- süstitüe yapılar olduğu görülmüştür. Çinko eklenmeden önceki LogK<sub>XY</sub> değerleri ile karşılaştırıldığında ise INOAr-p-OMe yapısının INOAr-p-NO<sub>2</sub> yapısına göre yaklaşık 9 kat daha fazla oluştuğu belirlenmiştir. INOAr-p-OMe ve INOAr-H yapıları için bu fark 20 katına kadar çıkmaktadır (Bkz. Çizelge 4.3.2.2).

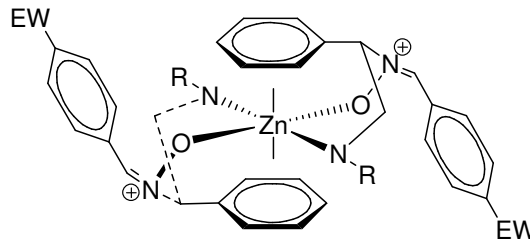
Genel bir değerlendirme yapıldığında süstitüe olmayan INO türevlerinin çinko (II) eklendikten sonra daha reaktif olduğu ve  $\text{INO-Ar-H} + \text{MeO-ArCHO}$  dengesinin sağa doğru kaydığı görülmektedir. Bu durum muhtemelen süstitüent etkisinin çinko (II) kompleksinin kararlılığı üzerine yaptığı etki ile ilintilidir. Her ne kadar tüm reaksiyon serileri için  $\sigma$  ve  $\sigma^+$  ile yapılan korelasyonlar yetersiz kalsa da  $\sigma_1$  (Bkz. Ekler Tablo A.1) ile yapılan korelasyonlar (Bkz. Eşitlik 4.3.2.1) bu varsayımı doğrular şekilde doğrusala yakın sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Tüm reaksiyonların  $\rho$  değeri 2.06,  $R^2$  değeri ise 0.93 tür.

$$\text{Log}K_{XY} = \rho\sigma_1$$

4.3.2.1



**Şekil 4.3.2.1** INO temelindeki DKK'ye  $\text{Zn}^{2+}$  eklenmesinden sonra  $\text{Log}K_{XY(X=H)}$  ye karşılık  $\sigma_1$  değerlerinin korelasyonu



**Şekil 4.3.2.2** INO ile  $\text{Zn}^{2+}$  kompleksinin muhtemel etkileşim yapısı

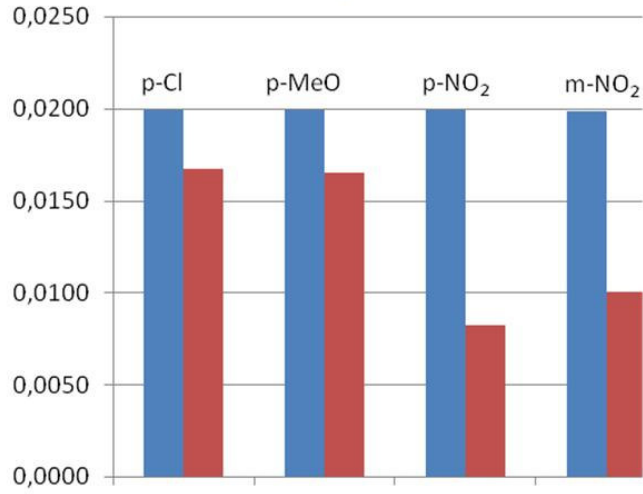
Denge halindeki çözeltiliye eklenen  $Zn^{2+}$ , INO içinde nitronu tercih etmektedir. Bunun kanıtı INO içindeki toplam nitron oranının,  $CDCl_3$  çözeltilisi içinde  $ZnBr_2$  eklendikten sonra %7'den %84 çıkmasıdır. Daha önceki çalışmalarda  $Zn^{2+}$  ve asiklik C-arilnitron komplekslerinin sentez ve halka katılma reaksiyonlarının kararlılıkları için elektron salıcı grup içerenlerin daha kararlı olduğu belirtilmekteydi (Coşkun ve Öztürk 2007). Oysa bizim çalışmamızda bu durum tam tersi şekilde gözlenmiştir. Nitronun metal ile etkileşebileceği tek yer nitron ucuna bağlı oksijendi ve bu oksijenin bazlığı elektron çekici grupların varlığı ile belirgin şekilde düşmekteydi. Şekil 4.3.2.2'de önerdiğimiz yapıya göre, elektron çekici gruplar halen oksijenin bazlığını düşürmekte ise de, aynı zamanda benzil aromatik halkalardaki elektron yoğunluğunu da düşürmekte ve metal merkezi ile olan etkileşim eğilimini artırmaktadır.

### 4.3.3 INO Temelindeki DKK'nin $F_3CSO_3H$ beraberinde aldehitlerle olan dengesi

INOAr-H bileşikleri 25 °C'de THF içerisinde,  $F_3CSO_3H$  (triflorometan-sülfonikası) beraberinde, ayrı ayrı aldehitlerle ve aldehit karışımı ile tek seferde (p-Cl, p-MeO, p-NO<sub>2</sub>, m-NO<sub>2</sub>) olmak üzere iki farklı şekilde muamele edilmiştir. Dengeye ulaşmaları için 20 saat beklenmiştir. Ayrı ayrı aldehitlerle yürütülen reaksiyonlar için hesaplanan konsantrasyon değerleri çizelge 4.3.3.1'de, tükenen aldehit miktarlarının grafiksel gösterimi ise şekil 4.3.3.1'de verilmiştir.

**Çizelge 4.3.3.1** INO temelindeki DKK'nin  $F_3CSO_3H$  beraberinde ayrı ayrı aldehitlerle etkileşimi sonrasındaki konsantrasyon ve  $K_{XY}$  değerleri

	[Y-ArCHO] başlangıç	[Y- ArCHO]	[H- ArCHO]	[INOAr-Y]	[INOAr-H]	$K_{XY}$
p-Cl	0.02	0.017	0.0033	0.0033	0.0167	3.90E-02
p-MeO	0.02	0.0165	0.0035	0.0035	0.0165	4.50E-02
p-NO <sub>2</sub>	0.02	0.0082	0.0118	0.0118	0.0082	2.07E+00
m-NO <sub>2</sub>	0.02	0.01	0.01	0.0100	0.0100	1.00E+00

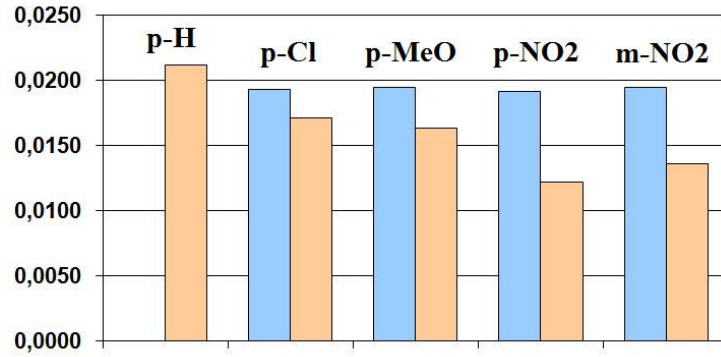


**Şekil 4.3.3.1** *INO temelindeki DKK'nin  $F_3CSO_3H$  beraberinde ayrı ayrı aldehitlerle etkileşimi öncesi ve sonrasındaki konsantrasyon değerleri*

Aldehit karışımı ile  $F_3CSO_3H$  beraberinde yapılan deneyler göstermiştir ki sübstitüe aldehitlerin hepsi benzaldehitten daha reaktiftir (*Bkz. Şekil 4.3.3.2*). Ancak p-metoksibenzaldehit INO yapısı ile etkileşimde p-klorobenzaldehitten daha reaktiftir. Bunun muhtemel nedeni ortamdaki kuvvetli asitin metoksi grubunu protonlaması ve reaktivliğini artırmasıdır.  $\sigma$  değerleri kullanılarak yapılan korelasyonlar başarısız olurken,  $\sigma_I$  değerlerinin kullanıldığı ve p-klorobenzaldehitin çıkarıldığı korelasyonlar hemen hemen doğrusal çıkmaktadır ( $R^2$  yaklaşık 0.97).

**Çizelge 4.3.3.2** *INO temelindeki DKK'nin  $F_3CSO_3H$  beraberinde aldehit karışımı (p-Cl, p-MeO, p-NO<sub>2</sub>, m-NO<sub>2</sub>) ile etkileşimi sonrasındaki konsantrasyon değerleri*

	[(Y)X-ArCHO] başlangıç	[(Y)X-ArCHO]	[INOAr-X(Y)]
p-H	0	0.0212	-0.0012
p-Cl	0.02	0.017	0.003
p-MeO	0.02	0.0162	0.0038
p-NO <sub>2</sub>	0.02	0.0122	0.0078
m-NO <sub>2</sub>	0.02	0.0133	0.0067



**Şekil 4.3.3.2** *INO temelindeki DKK'nin  $F_3CSO_3H$  beraberinde aldehit karışımı ile etkileşimi öncesi ve sonrasındaki konsantrasyon değerleri*

#### 4.4 SONUÇ

İmidazolidin-1-ol, nitron ve oksadiazinan (INO) halka-zincir-halka tautomerik karışımının, bir asit katalizörlüğünde veya hidroksilamin hidroklorürle doğrudan aldehitlerle muamelesi sonucunda, daha zengin ve hassas bir kütüphane dengesi kurulmaktadır. Bu hassas denge içinde ligandlar birbirlerine dönüşmektedirler. Dinamik Kombinatorial Kütüphanedeki denge serileri INOAr-X ile INOAr-Y arasındaki dönüşümler olarak tanımlanmış ve Hammett sabitleri ve kombinasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Çinko(II) ise süstitüent etkisinde bir geçişe neden olmuş yeni kurulan denge  $\text{Log}K_{XY} = \rho\sigma_{I(Y)} + \text{Log}K_{XY(Y=H)}$  ifadesine bağlı olarak Hammett  $\sigma_1$  sabitleri ile ilişkilendirilmiştir. Yaptığımız çalışmanın; 3 üyeli INO tautomerik karışımı (I) ile hazırlanan kütüphane kombinasyon sayısı, DKK'de kullanılan aldehitlerin çeşitlendirilmesi (a) ve anisidinden farklı bileşiklerle elde edilen INO bileşikleri kullanılması (b) ile "a x b x l" kadar artırılabilir, ayrıca enzim ve benzeri türlere seçiciliği araştırılarak güncel alanda kullanılabilirliği sağlanabilecektir.



**KAYNAKLAR**

**ALBRECHT, M., O. BLAU, R. FROHLICH. 1999.** Chem.s Eur. J., 5, 48.

**ALI, SK. A., A. HASSAN, M.I.M WAZEER, M.T. SAEED, M.N. SIDDIQUI. 2000.** Regio and Mechanism of Oxidation of N-Benzil-N-Alkil Hydroxylamines to Nitron. J. Phys. Org. Chem., 13, p. 443-451.

**BAMBERGER, E. 1927.** Chem. Ber., 60, 314.

**BIAN, W., M. WANG, P. LIU, X. SUN, D. FENG, Z. CAI. 2004.** The Density Functional Theory Study on the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbon-Methyl Nitron with Acrlonitrile. Journal of Molecular Structure (Thechem), 679, p. 73-87.

**BLACK, C. D., F.R. CROZIER and C. V. DAVIS. 1975.** 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones. Synthesis, pp. 205-221.

**BURYAK, A., K. SEVERIN. 2005.** Angew. Chem., Int. Ed., 44, 7935.

**COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1997.** A Novel Synthesis of 1,4-Diaryl- and 1,2,4-Triaryl- $\Delta^3$ -Imidazoline 3-Oxides. Chim. Acta Turc, 25, p. 69-72.

**COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1999.** A Convenient Synthesis of 1,4-Diaryl- and 1,2,4-Triaryl- $\Delta^3$ -Imidazoline 3-Oxides. Chim. Acta Turc.,27, p. 17-23.

**COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 2007.** Imidazolidin-1-oles, N-2-aminoethyl nitrones and 1,2,5-oxadiazinanes. A novel ring-chain tautomerism

**COŞKUN, N., A. ÖZTÜRK, 2007.** *Tetrahedron*, 63, 1402-1410.

**COŞKUN, N., A. PARLAR 2005.** *Synth. Commun.* 35, 2445-2451.

**COTTON, WILKINSON & GAUS 1987:** 221

**HALL N. F.,** Conant JB (1927). "A Study of Superacid Solutions". *Journal of the American Chemical Society* **49**: 3062-70.

**HAMMETT, L. P. 1940.** Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Company Inc. p.186-194

**HELM, L., A. E. MERBACH. 1999** Coord. Chem. ReV., 187, 151.

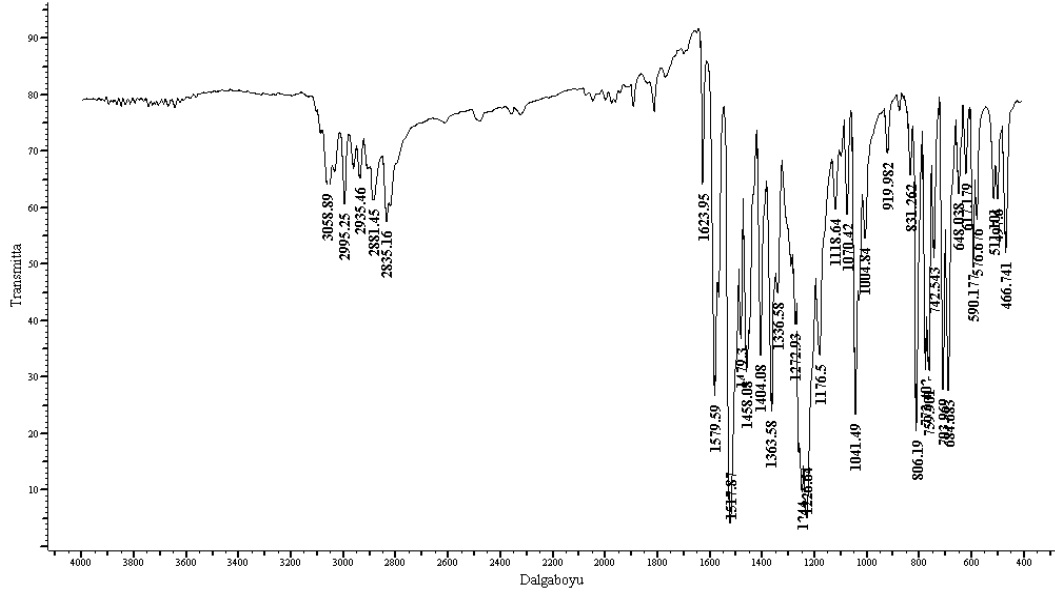
**HIOKI, H., W. C. J. STILL. 1998.** Org. Chem., 63, 904.

**HUC, I., J.-M. LEHN. 1997,** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2106-2110.

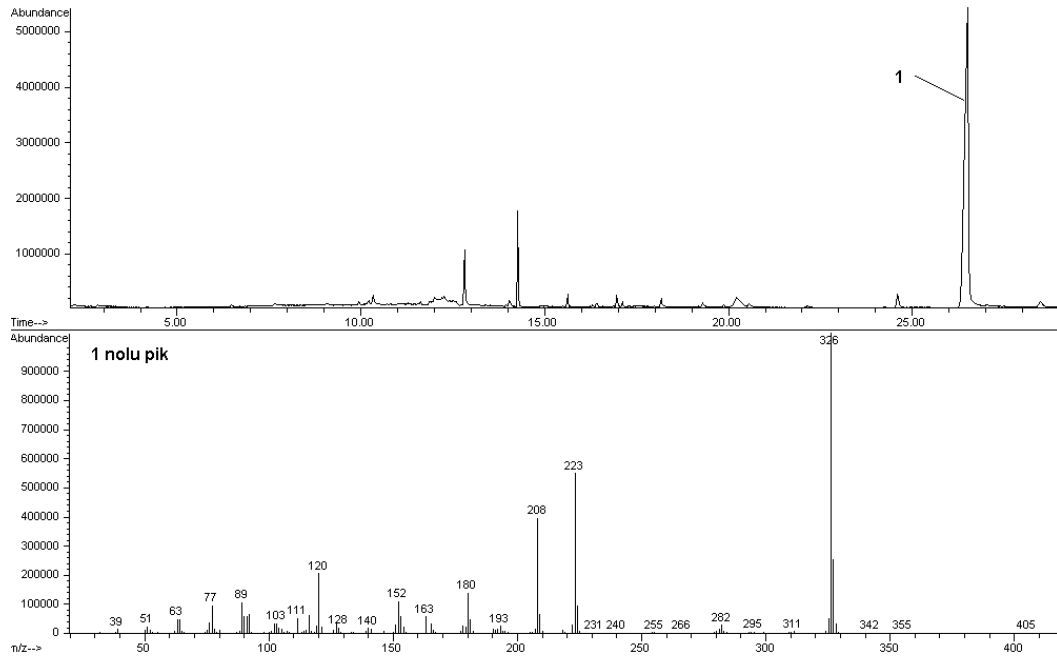
**INGOLD, C. K. 1930.** Jr. Chem. Soc., 1032

- LAMCHEN, M. 1968.** Mechanism of Molecular Migration, Vol. 1, Ed., B. S. Thyagorajan, p. 54.
- LEFFLER, J. E. 1957.** Organic Chemistry, 20, 1202
- LEHN, J.M.; B. HASENKNOFF, B.O. KNEISEL, G. BAUM, D. FENSKE. 1996.** Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 35, 1838.
- LEHN J.M.; I.HUC, M.J. KRISCHE; D.P. FUNERIU. 1999.** M. Eur. J. Inorg. Chem., 1415.
- JAFFE, H. H. 1953.** Chem. Review, p.191
- JAFFE, H. H. 1953.** Chem. Phys., 21, 415
- OLAH G.A. Dec.8, 1994.** Nobel Lecture, My Search for Carbocations and Their Role in Chemistry
- OTTO S., P.T. CORBETT, J.K.M. SANDERS. 2005** Jr. Competition between Receptors in Dynamic Combinatorial Libraries: Amplification of the Fittest?
- ÖZTÜRK A. 2006.** Asiklik Nitronların Bazı Dipolsevenlerle 1,3-dipolar Halkakatlılma Reaksiyonlarının İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Uludağ Üniversitesi, Bursa, 147 s.
- PETRINI M., E. MARCANTONI, O. POLIMANTI. 1995.** Oxidation of Secondary Amines to Nitrones Using Urea-Hydrogen Peroxide Complex (UHP) and Metal Catalysts. Tetrahedron Letters, 36, 3561-3562.
- ROWAN, S. J., J.K.M. SANDERS. 1997** Chem. Commun. 1407.
- ROWAN, S.J., P.S. LUKEMAN, D.J. REYNOLDS, J.K.M. SANDERS. 1998** New J. Chem. 22, 1015.
- SANDERS J.K.M., S. OTTO, T. CORBETT, J. LECLAIRE, L. VIAL, K.R. WEST, J.WIETOR. 2006** Dynamic Combinatorial Chemistry, (Review)
- SEIDEL, F., W. DICK. 1927.** Chem. Ber., 60, 2018.
- SIVASUBRAMANIAN, S., P. MOHAN, M. THIRUMALAIKUMAR, S. MUTHUSUBRAMANIAN. 1994.** Synthesis and Separation of the E and Z Isomers of Simple Aldonitrones. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, p. 3353-3354.
- TAFT, R. W. 1956.** Jr. Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, Chapter 13
- VAN BEKKUM H., P.E. VERKADE, B.M. WEPSTER. 1959.** Rec. Trav. Chim. 78, 815

## EKLER

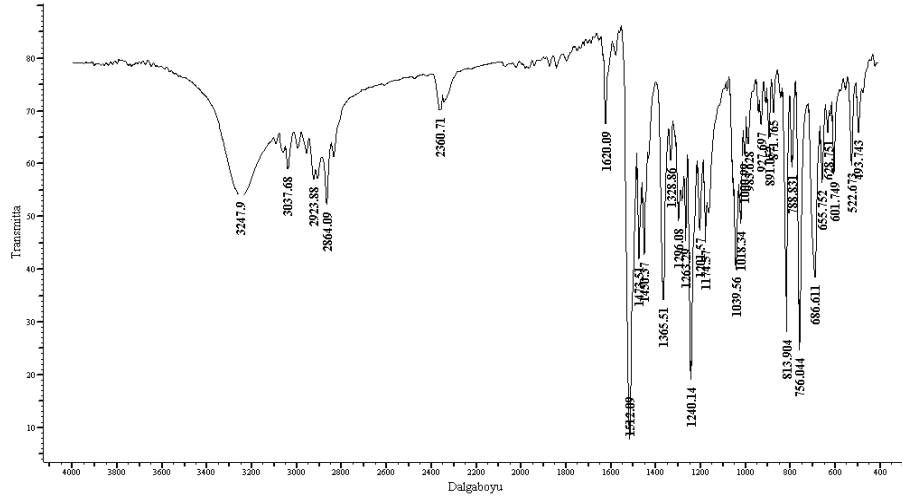


Şekil A.1 Benzaldehit çıkışlı nitronun FTIR spektrumu

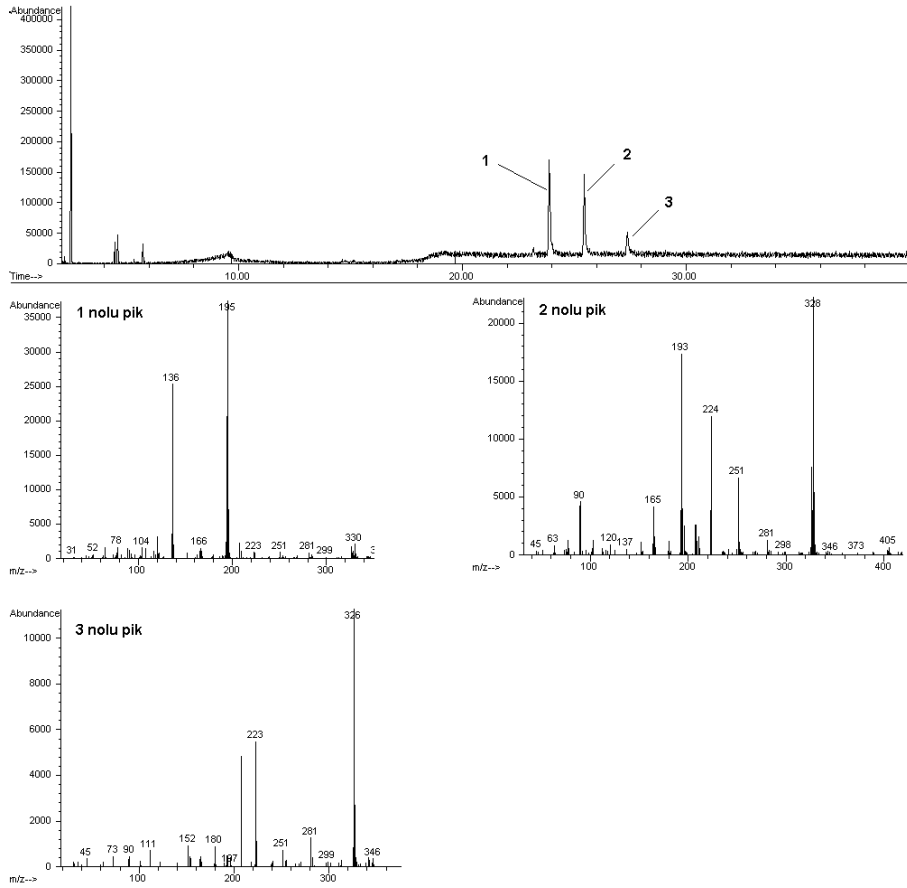


Şekil A.2 Benzaldehit çıkışlı nitronun gaz kromatografisi ve kütle spektrumu

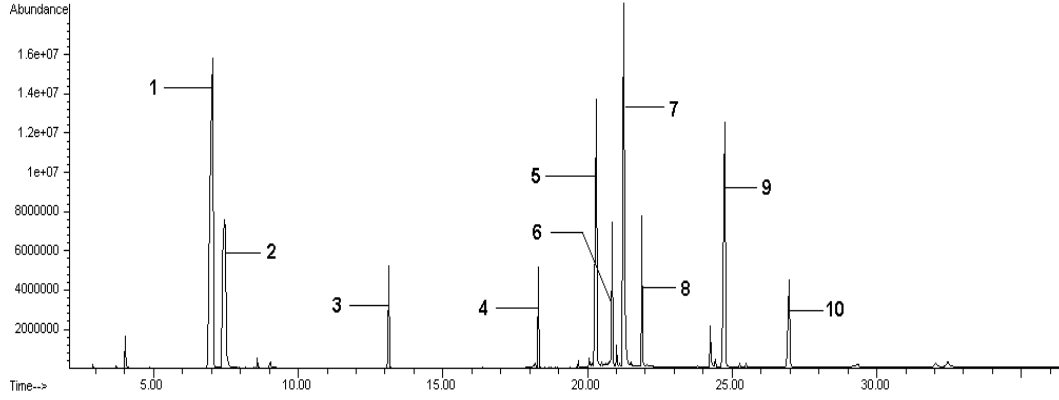
(Ekler bölümünün devamı)



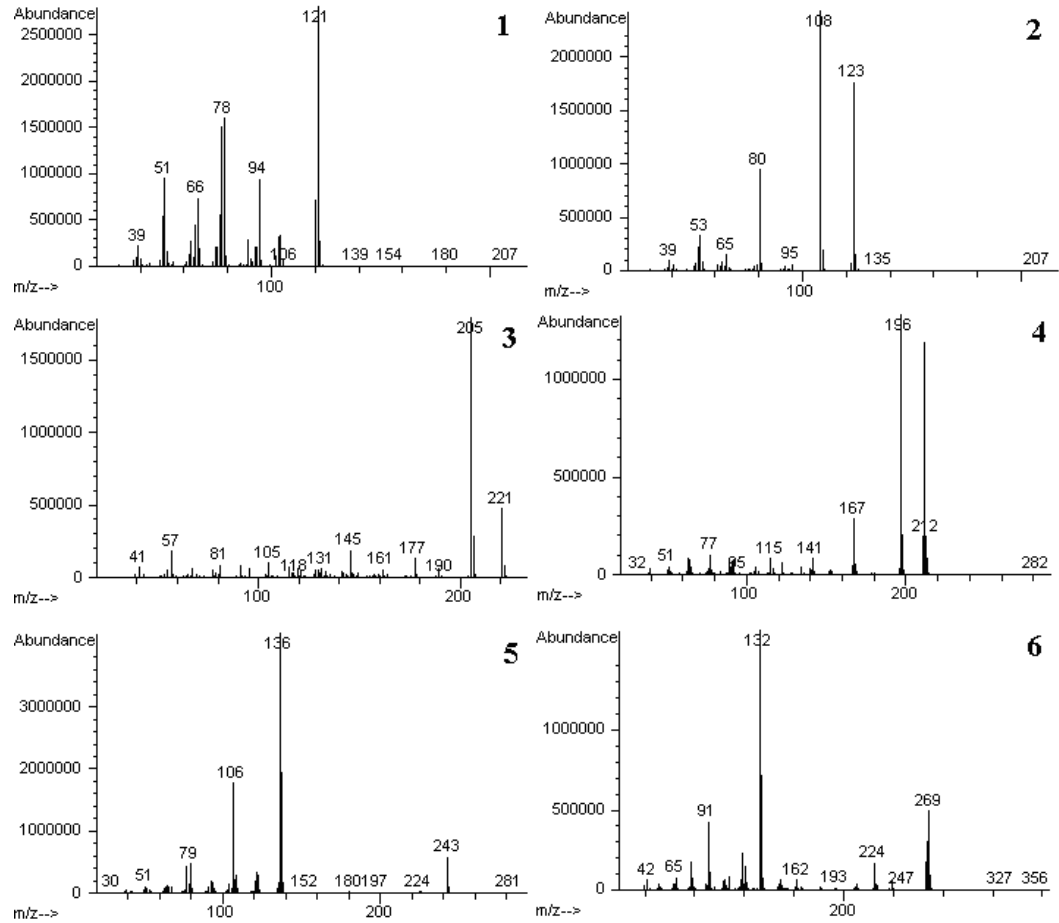
**Şekil B.1** Benzaldehit çıkışlı INO'nun FTIR spektrumu



**Şekil B.2** Benzaldehit çıkışlı INO'nun gaz kromatografisi ve kütle spektrumu  
(Eklr bölümünün devamı)

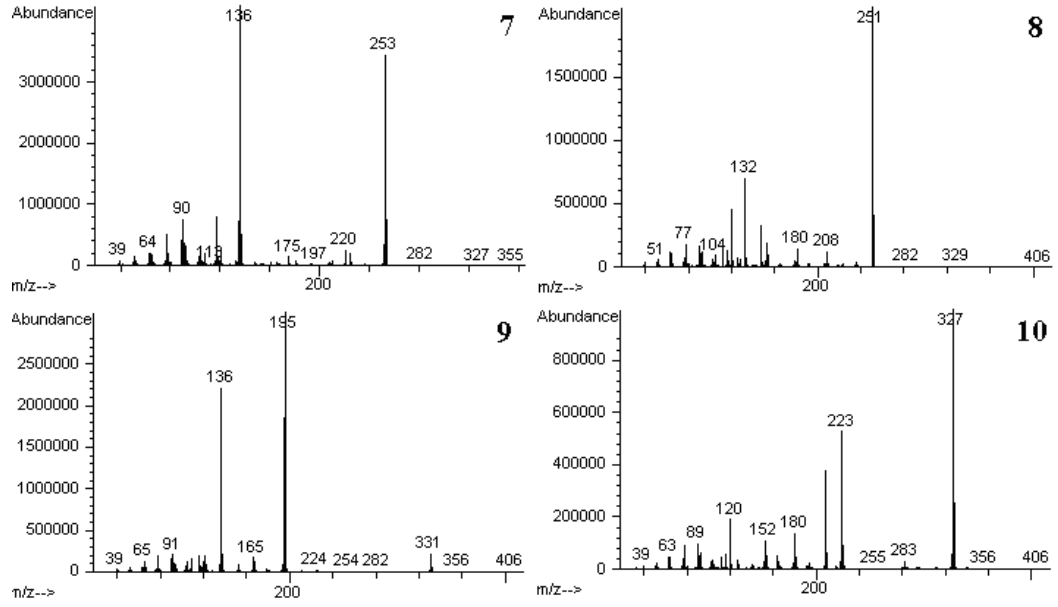


**Şekil C.1** Benzaldehit çıkışlı INO'dan AHA eldesinden sonra reaksiyon çözeltisinin gaz kromatografisi spektrumu



**Şekil C.2** Benzaldehit çıkışlı INO'dan AHA eldesinden sonra reaksiyon çözeltisinin kütle spektrumları

(Ekler bölümünün devamı)



**Şekil C.2** Benzaldehit çıkışlı *INO*'dan *AHA* eldesinden sonra reaksiyon çözeltisinin kütle spektrumları (devamı)

**Tablo A.1** Hesaplamalarda kullanılan Hammett Sabitleri

Grup	$\sigma_{\text{meta}}$	$\sigma_{\text{para}}$	$\sigma_1$	$\sigma_V$
-H	0	0	0	0
-OCH <sub>3</sub>	0.12	-0.27	0.27	0.36
-Cl	0.37	0.23	0.47	0.55
-NO <sub>2</sub>	0.71	0.78	0.76	1.39

## TEŞEKKÜR

Bu tezin danışmanlığını üstlenen ve araştırma boyunca yardımlarından ve yorumlarından yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Necdet Coşkun'a; çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nevin Arıkan, Arş. Gör. Mustafa Er, Arş. Gör. Meliha etin, Arş. Gör. Yeliz Faturacı ile birlikte çalıştığım tüm laboratuvar arkadaşlarıma; yüksek lisans çalışmamı destekleyen ve teşvik eden Bursa Kriminal Polis Laboratuvarı Müdürlüğüne; dertlerimizi paylaştığımız Aslı, ığdem ve Tuna başta olmak üzere tüm Yüksek Lisans arkadaşlarıma ve nihayet sürekli yanımda olan eşim ve aileme bu çalışmanın tamamlanabilmesindeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Bursa'da doğdu. Sırasıyla Bursa Hocailyas İlköğretim Okulu, Tunceli Cumhuriyet İlköğretim Okulu, Zonguldak Kocatepe İlköğretim Okulu ve Zonguldak Atatürk Anadolu Lisesi İlköğretim bölümünü bitirdikten sonra liseyi Ankara Polis Kolejinde okudu. 1999 yılında Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Kimya Mühendisliği bölümünde lisans öğrenimine başladı ve 2003 yılında mezun oldu. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve bu yıldan beri bu tez kapsamındaki araştırmalarına devam etti.