

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK ORGANİK MOLEKÜLLERİN
SENTEZİ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2016

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK ORGANİK MOLEKÜLLERİN
SENTEZİ**

Sezin İŞSEVER tarafından hazırlanan tez çalışması tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr.
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr.
Yıldız Teknik Üniversitesi



Bu alışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 112T880 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasıyla özenle ilgilenen, değerli bilgileriyle beni yönlendirip her konuda yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, okul hayatımda ve çalışmam sırasında birlikte geçirebildiğimiz her anın bana çok şeyler kattığına inandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun belirlenmesinde desteğini bizden esirgemeyen San Francisco State Üniversitesinden Sayın Prof. Dr. İhsan Erden'e sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Laboratuar çalışmalarım sırasında bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım sevgili hocam Dr. Ömer Tahir Günkara'ya ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan değerli arkadaşım Müge Atbakar'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca her konuda gösterdikleri destekleriyle, hep yanımda olan aileme ayrıca emeği geçen tüm arkadaşlarım ve hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 112T880) sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

Nisan, 2016

Sezin İŞSEVER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	2
1.3 Hipotez.....	2
BÖLÜM 2	
SCHIFF BAZLARI.....	3
2.1 Giriş.....	3
2.2 Adlandırma.....	3
2.3 Özellikler.....	6
2.3.1 Fiziksel Özellikler.....	6
2.3.2 Geometrik Özellikler.....	6
2.3.3 Tautomerlik.....	7
2.4 Elde Edilme Reaksiyonları.....	8
2.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu.....	8
2.4.2 Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları.....	9
2.4.3 Yükseltgenme Reaksiyonları.....	9
2.5 Reaksiyonları.....	10
2.5.1 Tuz Oluşumu.....	10
2.5.2 Kompleks Oluşumu.....	10

2.5.3	α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi.....	11
2.5.4	β -Laktamların (Azetidin-2-on) Elde Edilmesi	11
2.5.5	Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi.....	12
2.5.6	β -Amino Asitlerin Oluşumu.....	13
2.5.7	4-Tiyazolidinonlar.....	13
2.6	Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatılma Çalışmalarından Örnekler	14
2.6.1	Asimetrik α -Diazo- β -ketonların İmin Reaksiyonları: 4 <i>H</i> -1,3-Oksazin-4-on Sentezi	14
2.6.2	Schiff Bazları ve Elektron Eksiği Olan Alkenlerin α -Amino Asit Katalizörlüğünde 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu	14
2.6.3	<i>N</i> -İyodosakkarin (NISac): İmin ve Enonların Formal [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları İçin Geri Dönüşümlü Olarak Kullanılabilen Katalizör.....	15
2.6.4	İterbiyum Triflat Katalizörlüğünde Alkoksi-Substitue Elektron Alıcı Siklobütan Sentezi ve Bu Bileşiklerin İminlerle [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları: Piperidinlerin Stereoselektif Sentezi	16
2.6.5	Kobalt(III) Porfirin Katalizörlüğünde Gerçekleşen Aza-Diels-Alder Reaksiyonları.....	17
2.6.6	İminlerin Substitue Süksinik Anhidritlerle Gerçekleştirdiği Formal Siklokatılma Reaksiyonu Yolu ile γ -Laktam Sentezi	17
BÖLÜM 3		
AZA-OKSİALLİL KATYONLARLA GÜNÜMÜZDE YAPILAN ÇALIŞMALAR		19
BÖLÜM 4		
İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ.....		25
4.1	Giriş	25
4.2	Elde Edilme Reaksiyonları	26
4.2.1	Karbonil Bileşikleri ile Aminoasetamidlerin Kondenzasyonu	26
4.2.2	Azot İlavesi İle Siklizasyon.....	29
4.2.3	Halka Genişlemesi ve Daralması ile İmidazolidin-4-on Sentezi	31
4.2.4	İmidazolidin-4-on Sentezindeki Diğer Yöntemler	34
4.3	İmidazolidin-4-on'un Reaksiyonları	36
4.4	Katalizör Olarak Kiral İmidazolidin-4-on Bileşikleri.....	38
4.5	İlaç Kimyasında İmidazolidin-4-onlar	42
BÖLÜM 5		
DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR		43
5.1	Materyal ve Yöntem	43
5.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
5.1.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	44
5.1.3	Susuz Trietilamin Hazırlanması	45
5.1.4	Renk Reaktifinin Hazırlanması	45
5.1.5	Schlenk Sistemi	45

5.2	4-Kloro- <i>N</i> -(2-klorobenziliden)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N).....	45
5.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	46
5.3	<i>N</i> -(Benziloksi)-2-kloro-2-fenilasetamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂).....	49
5.3.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	49
5.4	3-(Benziloksi)-2-(2-klorofenil)-1-(4-klorofenil)-5-fenilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₂₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂).....	52
5.4.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	52
5.5	1,4-Bis(benziloksi)-3,6-difenilpiperazin-2,5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₄)	59
5.5.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	59
5.6	4-Kloro- <i>N</i> -(tiyofen-2-ilmetlen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₁₁ H ₈ ClNS)	65
5.6.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	65
5.7	3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-5-fenil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S)	68
5.7.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	68
5.8	<i>N</i> -(Benziloksi)-2-kloropropanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₂).....	74
5.8.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	74
5.9	3-(Benziloksi)-2-(2-klorofenil)-1-(4-klorofenil)-5-metilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂).....	77
5.9.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	77
5.10	3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-5-metil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S)	84
5.10.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	84
5.11	1,4-Bis(benziloksi)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-dion (Bileşik 10, C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄)	91
5.11.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	91
5.12	4-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, C ₁₄ H ₁₂ ClNO)	97
5.12.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	97
5.13	3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-2-(4-metoksifenil)-5-metilimidazolidin-4-on (Bileşik 12, C ₂₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₃).....	101
5.13.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	101
BÖLÜM 6		
SONUÇ VE ÖNERİLER		108
KAYNAKLAR		111
ÖZGEÇMİŞ		116

KISALTMA LİSTESİ

1D NOESY	Nükleer Overhauser Enhancement Spektroskopisi
APT	Attached Proton Test
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
LC	Likid Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
Q-TOF	Quadrupole Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi 3
Şekil 2.2	4-Kloro- <i>N</i> -(4-klorobenziliden)anilin bileşiğinin yapısı 4
Şekil 2.3	4-İmino-2,5-sikloheksadien-1-on bileşiğinin yapısı 4
Şekil 2.4	<i>N,N</i> ¹ -Dimetil-1,4-naftokinondiimin bileşiğinin yapısı 5
Şekil 2.5	Geometrik izomerliğin genel gösterimi 7
Şekil 2.6	Tautomerliğin genel gösterimi 7
Şekil 2.7	Schiff bazının enamin-imin dönüşümü 7
Şekil 2.8	Asetoasetik esterin, benzilamin ve α -feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları [8] 8
Şekil 2.9	Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı 8
Şekil 2.10	α -Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu 9
Şekil 2.11	Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları 9
Şekil 2.12	<i>N</i> -kloroanilin ve <i>C</i> -kloro- <i>N</i> -benzilidenanilin Grignard belirteciyle reaksiyonu 9
Şekil 2.13	İminlerin tuz oluşumu 10
Şekil 2.14	İminlerin kompleks oluşumu 10
Şekil 2.15	α -Laktamların elde edilmesi 11
Şekil 2.16	β -Laktamların elde edilmesi 11
Şekil 2.17	Triazin türevleri ve azetidonların elde edilmesi 12
Şekil 2.18	Karboksilli asit türevlerinden ve iminlerden β -amino asitlerin sentezi 13
Şekil 2.19	4-Tiyazolidon reaksiyonu 13
Şekil 2.20	4 <i>H</i> -1,3-Oksazin-4-on sentezi 14
Şekil 2.21	Schiff bazlarının ve elektron eksiği olan alkenlerin α -amino asit katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu 15
Şekil 2.22	1,3-Oksazinlerin [4+2] siklokatalizasyon reaksiyonu ile elde edilmesi 16
Şekil 2.23	Piperidinlerin stereoselektif sentezi 17
Şekil 2.24	Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi 17
Şekil 2.25	2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi 18
Şekil 3.1	Aza-oksallil katyonlar ile dienlerin aza-[4+3] siklokatalizasyon reaksiyonu 20
Şekil 3.2	11 ve furanın aza-[4+3] reaksiyonu 21
Şekil 3.3	Pirolindollerin sentezi 22
Şekil 3.4	Pirolindollerin doğal ürünlerine örnekler 23

Şekil 3.5	α -Halohidroksamat ve 2-metilfuranın (3+2) siklokatalizasyonu	24
Şekil 4.1	Raney Ni, EtOH, 30 dk, kaynatma	26
Şekil 4.2	(a) H ₂ O, CH ₂ O, 30 dk, kaynatma (b) 4 saat, 150 °C (c) EtOH, %5 Pd-C, H ₂ , 4 saat, oda sıcaklığı	26
Şekil 4.3	(a) H ₂ O, CH ₂ O	27
Şekil 4.4	(a) CH ₂ O, EtOH, H ₂ O, 3 saat, kaynatma	27
Şekil 4.5	(a) Aseton, benzen, 30 dk, kaynatma (b) piridin, 30 dk, kaynatma	28
Şekil 4.6	NaOMe, MeOH, 15 dk, 100 °C	28
Şekil 4.7	(a) <i>p</i> -TsOH, MeOH, 6 s, kaynatma (b) H-Y zeolit, MeOH, 12 saat, kaynatma	28
Şekil 4.8	(a) ArCHO, trimetil ortoformat, AcOH, NaBH ₃ CN, 1 saat, oda sic. (b) benzotriazol, R ² CHO, benzen, 16 saat, kaynatma (c) HF, 1.5 saat, -5 °C	29
Şekil 4.9	(a) NH ₄ OH. 15-20 saat, oda sıcaklığı	30
Şekil 4.10	Amino asit ester ile benzilidenmetilamin reaksiyonu	30
Şekil 4.11	NH ₄ Cl, H ₂ O, 5 saat, 40 °C (b) NaOH, MeOH, H ₂ O, 8 saat, 30 °C	30
Şekil 4.12	(a) Hekzamin, EtOH, 2 saat, kaynatma (b) HCl, CHCl ₃ , EtOH, 15 dk, oda sıcaklığı	31
Şekil 4.13	(a) NH ₄ Cl, H ₂ O (b) metansulfonil klorür (c) Al ₂ O ₃ , benzen (d) H ₂ , Pd	31
Şekil 4.14	(a) I ₂ , ksilen, kaynatma	32
Şekil 4.15	(a) Benzen, 50 saat, 80 °C	32
Şekil 4.16	(a) CH ₂ Cl ₂ , 10 saat, oda sıcaklığı	32
Şekil 4.17	(a) PhNCO, toluen, 24 saat, oda sıcaklığı	33
Şekil 4.18	(a) PhCHC(CN)NCO, toluen	33
Şekil 4.19	PhCHCHBr, CuI, <i>N,N</i> -dimetilglisin, Cs ₂ CO ₃ , dioksan, 12 saat, kaynatma	33
Şekil 4.20	(a) LDA, THF, 1 dk, -78 °C	34
Şekil 4.21	a) TEA, Et ₂ O, 17 saat, -30 °C – oda sıcaklığı	34
Şekil 4.22	(a) Red-Al, MeOH (b) NaOH, H ₂ O ₂ , MeOH, H ₂ O	34
Şekil 4.23	(a) potasyum hekzametildisilazid, siklopentil bromür, 20 saat, -78 °C – oda sıcaklığı	35
Şekil 4.24	(a) <i>t</i> -BuOK, THF, 4 saat, oda sıcaklığı (b) AuCl ₃ , MeCN, 12 dk, kaynatma	35
Şekil 4.25	TFA, <i>i</i> -PrOH, 48 saat, oda sıcaklığı	36
Şekil 4.26	(<i>S</i>)-1-Benzoil-2-(<i>ter</i> -butil)-3-metil-4-imidazolidinon, antibiyotik (+)- obafluorinin ara moleküldür	36
Şekil 4.27	(a) CH ₂ Cl ₂ , 20 dk, oda sıcaklığı	37
Şekil 4.28	(a) NaNO ₂ , AcOH, MeOH, 18 saat, 0 °C – oda sıcaklığı (b) Zn, NH ₄ Cl, MeOH, 10 dk, 80 °C, mikrodalga	37
Şekil 4.29	kat, % 5 mol, MeOH, H ₂ O, oda sıcaklığı, 21 saat	38
Şekil 4.30	kat, % 20 mol, MeNO ₂ , H ₂ O, 21 saat, -20 °C	38
Şekil 4.31	Enamin ve imin katalizörü	39
Şekil 4.32	Kiral imidazolidinon bileşikleri	40
Şekil 4.33	Aldehitlerin asimetrik α -florlanması; DCA: dikloroasetik asit.	40
Şekil 4.34	Aldehitlerin enantiyoselektif α -oksidasyonu	41
Şekil 4.35	Aldehitlerin enantiyoselektif α -triflorometilasyonu	42
Şekil 4.36	ilaç olarak kullanılan bazı imidazolidin-4-on bileşikleri	42
Şekil 5.1	Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	47
Şekil 5.2	Bileşik 1'in GC-MS spektrumu	48
Şekil 5.3	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)	50

Şekil 5.4	Bileşik 2 'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	51
Şekil 5.5	Bileşik 3 'ün FTIR spektrumu (ATR).....	54
Şekil 5.6	Bileşik 3 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	55
Şekil 5.7	Bileşik 3 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	56
Şekil 5.8	Bileşik 3 'ün LCMS/QTOF spektrumu.....	57
Şekil 5.9	Bileşik 3 'ün 1D NOESY spektrumu	58
Şekil 5.10	Bileşik 4 'ün FTIR spektrumu (ATR).....	61
Şekil 5.11	Bileşik 4 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	62
Şekil 5.12	Bileşik 4 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	63
Şekil 5.13	Bileşik 4 'ün LCMS/QTOF spektrumu.....	64
Şekil 5.14	Bileşik 5 'in FTIR spektrumu (ATR).....	66
Şekil 5.15	Bileşik 5 'in GC-MS spektrumu.....	67
Şekil 5.16	Bileşik 6 'nın FTIR spektrumu (ATR).....	70
Şekil 5.17	Bileşik 6 'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	71
Şekil 5.18	Bileşik 6 'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	72
Şekil 5.19	Bileşik 6 'nın LCMS/QTOF spektrumu	73
Şekil 5.20	Bileşik 7 'nin FTIR spektrumu (ATR).....	75
Şekil 5.21	Bileşik 7 'nin GC-MS spektrumu.....	76
Şekil 5.22	Bileşik 8 ' in FTIR spektrumu (ATR)	79
Şekil 5.23	Bileşik 8 'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	80
Şekil 5.24	Bileşik 8 'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	81
Şekil 5.25	Bileşik 8 'in LCMS/QTOF spektrumu	82
Şekil 5.26	Bileşik 8 'in 1D NOESY spektrumu	83
Şekil 5.27	Bileşik 9 'un FTIR spektrumu (ATR).....	86
Şekil 5.28	Bileşik 9 'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	87
Şekil 5.29	Bileşik 9 'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	88
Şekil 5.30	Bileşik 9 'un LCMS/QTOF spektrumu.....	89
Şekil 5.31	Bileşik 9 'un 1D NOESY spektrumu	90
Şekil 5.32	Bileşik 10 'un FTIR spektrumu (ATR).....	93
Şekil 5.33	Bileşik 10 'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	94
Şekil 5.34	Bileşik 10 'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	95
Şekil 5.35	Bileşik 10 'un LCMS/QTOF spektrumu.....	96
Şekil 5.36	Bileşik 11 'in FTIR spektrumu (ATR).....	99
Şekil 5.37	Bileşik 11 'in GC-MS spektrumu.....	100
Şekil 5.38	Bileşik 12 'nin FTIR spektrumu (ATR).....	103
Şekil 5.39	Bileşik 12 'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	104
Şekil 5.40	Bileşik 12 'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	105
Şekil 5.41	Bileşik 12 'nin LCMS/QTOF spektrumu	106
Şekil 5.42	Bileşik 12 'nin 1D NOESY spektrumu	107
Şekil 6.1	Aza-oksialil katyonu hazırlanması	108
Şekil 6.2	Hazırlanan imin bileşikleri.....	109
Şekil 6.3	İmidazolidin-4-on bileşiklerinin hazırlanması	109

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri	5
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler	43

FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK ORGANİK MOLEKÜLLERİN

SENTEZİ

Sezin İŞSEVER

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Aza-oksiallil katyonlar; α -haloamidlerin dehidrohalojenasyonu ile hazırlanırlar. Bu reaksiyon, çeşitli α -haloamid bileşiklerinin hazırlanması için kullanılır ve diastereoselektiftir. Bu etkin ara ürünler, çeşitli siklokatılma reaksiyonlarında kullanılarak yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezlenmesini sağlarlar [1].

Aza-oksiallil katyonlar üzerine yaptığımız araştırmada, Schiff bazları ile hiçbir reaksiyonuna rastlanılmamıştır. Bu nedenle planlanan çalışmada, aza-oksiallilik katyonlar ve Schiff bazları ile heterohalkalı kimyasının önemli sınıfını oluşturan imidazolidin-4-on bileşiklerinin elde edilmesi amaçlanmıştır.

İmidazolidin-4-on türevleri, geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermektedir. Anti-sıtma, CCR1 antagonisti olarak, diyabette ve Alzheimer hastalığında kullanılabilir oldukları rapor edilmiştir. Doğal ürünlerin toplam sentezinde önemli bir kiral yapı taşı, amino asit sentezi için kiral yardımcı madde ve çeşitli asimetrik reaksiyonlar için ise başarılı organokatalizör olarak kullanılmaktadır [2].

Çalışmanın birinci aşamasında, seçtiğimiz imin bileşikleri bizim önerdiğimiz kısa yolla hazırlandı [54]. İkinci aşamasında ise α -haloamidler literatüre göre sentezlendi. Reaksiyon şartlarını ve kullanılacak çözücülerini optimize etmek için sayısız denemeler

yaıldı. Üçüncü aşamada iminlerle α -haloamidlerin one-spot reaksiyonları sonucu beklenen 4-imidazolidinon bileşikleri sentezlendi.

Son aşamada ise, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT), LC-MS (Q-TOF) ve 1D NOESY teknikleri kullanarak sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: İmidazolidin-4-on, α -haloamid, aza-oksiallil katyon, imin bileşikleri



**THE SYNTHESSES OF ORGANIC MOLECULES WHICH CAN BE
PHARMALOGICALLY ACTIVE**

Sezin İŞSEVER

Department of Chemistry

Master's Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Aza-oxyallyl cations are prepared with the dehydrohalogenation of α -haloamides. This reaction is used for various α -haloamides and are diastereoselective. These derivatives ensure the synthesis of new heterocyclic compounds when utilized in various cycloaddition reactions [1].

In research on aza-oxyallyl cations by us, no reaction was observed with the Schiff bases. As a result, our study has been structured with the aim of obtaining imidazolidin-4-one derivatives, which form a significant class of heterocyclic compounds, by means of aza-oxyallyl cations and Schiff bases.

The imidazolidin-4-one derivatives show a broad spectrum of biological activity. It is reported to have been used in anti-malaria, diabetes and Alzheimer's disease. It is an important chiral building block in the total synthesis of natural products; a chiral excipient in the synthesis of amino acids and an effective organocatalyst in the synthesis of various asymmetric reactions [2].

In the initial stage of our study, the imine compounds we selected were prepared with the short process that we suggested [54]. In the second stage, however, the α -haloamides were prepared in accordance with literature. Numerous experiments

were conducted in order to optimize the reaction conditions and the solvents to be used. In the third stage of our study, 4-imidazolidin compounds, which is the expected product from the one-spot reactions of the imines and the α -haloamides, were synthesized.

In the final stage of our study, all the new compound structures that were synthesized, were characterized by using FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT), LC-MS (Q-TOF) and 1D NOESY techniques.

Key words: Imidazolidin-4-one, α -haloamide, aza-oxyallyl cation, imine compounds.



1.1 Literatür Özeti

İmin bileşikleri genel olarak karbonil bileşiklerinin, primer aromatik amin, hidroksilamin, semikarbazid ve substitue hidrazin gibi azot içeren bazik maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları ile elde edilirler. Bunun dışında imin bileşiklerini organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonlarıyla veya yükseltgenme reaksiyonlarıyla da elde etmek mümkündür. Bu bileşikler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak da adlandırılırlar. İmin bileşikleri yapılarından dolayı birçok katılma reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanılabilirler, bu özellikleri sayesinde imin bileşikleri organik kimyanın önemli bir alanını oluştururlar [3].

Aza-oksiallil katyonlar ile ilgili 2011-2015 yılları arasında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak 2011 yılında Jeffrey ve grubu, yedi-üyelı azasikliklerin sentezi için aza-oksiallil katyonik ara ürünlerini kullanmayı düşünmüş ve bu konudaki çalışmalarını yayınlamışlardır [1]. 2015 yılında ise Wu ve çalışma arkadaşları, pirolindolin sentezi için 3-substıueindoller ve yüksek reaktif azaoksiallil katyonların [3+2] aromatik olmayan annulasyon reaksiyonları üzerine bir çalışma yayınlamışlardır [4]. Aynı yıl Jeffrey ve çalışma arkadaşları, substıueindoller ve α -halohidroksamatların regioselektif aromatik olmayan aza-[3+2] siklokatalıma reaksiyonlarını geliştirmişlerdir [5].

İmidazolidin-4-on, 1908 yılında difenilhidantoin sentez çalışmaları sırasında Heinrich Biltz tarafından bulunmuş ve daha sonra antiepileptik etkilere sahip olduğu

saptanmıştır [6]. Daha sonraki yıllarda imidazolidin-4-on bileşiklerinin sentez yöntemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu bileşikler geniş bir biyolojik aktivite spektrumu gösterirler. Bu sebeple ilaç alanında imidazolidin-4-on kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmış ve birçok hastalık için kullanılabilir olduğu rapor edilmiştir [2] [6].

1.2 Tezin Amacı

α -Haloamidleri trietilamin varlığında aza-oksiallil katyonik araürünleri haline çevirdikten sonra imin bileşikleri ile [3+2] siklokatılma reaksiyonlarını gerçekleştirmek ve bunun sonucunda beklenen imidazolidin-4-on bileşiklerini elde etmek planlandı.

Yapılan literatür çalışması sonucu elde edilen bilgilerle, çalışmanın ilk aşamasında α -haloamidler sentezlendi. Ardından çeşitli aldehit ve amin türevleri kullanarak Schiff bazları hazırlandı.

Çalışmanın son aşamasında, sentezlenen α -haloamid ve Schiff bazlarının reaksiyonları gerçekleştirilerek biyolojik aktif olabilecek yeni imidazolidin-4-on bileşikleri sentezlendi. Yapıları spektroskopik çalışmalarla aydınlatıldı.

1.3 Hipotez

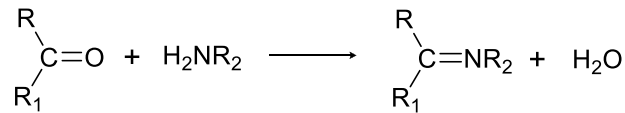
α -Haloamidlerden reaksiyon ortamında hazırlanan aza-oksiallil katyonlarından bugüne kadar Schiff bazlarıyla hiçbir çalışma yapılmadı. Bu reaksiyon ilk defa bizim tarafımızdan gerçekleştirildi ve biyolojik aktif olabilecek imidazolidin-4-on bileşikleri one-pot olarak sentezlendi. Bu nedenle bu çalışma özgün olup sentezlenen tüm moleküllerin yüksek aktivite göstermeleri beklenmektedir. Ayrıca, tüm sentezlenen bileşiklerin ileride biyolojik aktivite çalışmaları yaptırılarak canlı sistemler üzerinde etkili olabileceği umulmaktadır.

SCHIFF BAZLARI

2.1 Giriş

Genel olarak karbonil bileşiklerinin, primer aromatik amin, hidroksilamin, semikarbazid ve substitue hidrazin gibi azot içeren bazik maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu bazik maddeler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak adlandırılırlar.

Aldehidler ve ketonlar, primer aminlerle kondenzasyona girerek Schiff bazları olarak ya da eğer amin aromatik ise Aniller olarak bilinen azometinleri oluştururlar [3].



R=alkil, aril, H; R₁= alkil ya da aril

R₂=alkil, aril, -NH₂, -NH-alkil, -NHCONH₂, -OH, H

Şekil 2.1 Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi

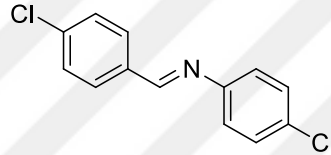
2.2 Adlandırma

Bu bileşikler, genel bir sınıflandırma ile iminler olarak ya da daha spesifik olarak aldiminler ve ketiminler, RCH=NR¹ ve R₂C=NR¹ olarak da adlandırılırlar [7].

İminler genellikle türetildikleri aldehid ya da ketonun ismine –imin kelimesi eklenerek veya –aldimin ve –ketimin son ekleri kullanılarak ifade edilirler. Örneğin: $\text{CH}_3\text{CH}=\text{NCH}_3$, asetaldehid metilimin ya da *N*-metilasetaldimin, $\text{CH}_3\text{N}=\text{C}(\text{CHMe}_2)_2$, ise *N*-metildiizopropil ketimin olarak adlandırılır.

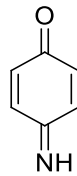
Aminler, anilinden türedikleri zaman genellikle “anil” ismi de kullanılır. Örneğin: $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NPh}$, benzofenon anil olarak adlandırılır.

Özellikle substitue bir aminden türeyen ya da amin üzerindeki bir fonksiyonel grubun vurgulanması için bu bileşikler, aldehid ve keton kısmı bir substituent olacak şekilde “iliden” son ekinin kullanılmasıyla örneğin; $\text{PhCH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$, *N*-benzilidensulfanilik asid ve 4-Kloro-*N*-(4-klorobenziliden)anilin olarak da isimlendirilirler.



Şekil 2.2 4-Kloro-*N*-(4-klorobenziliden)anilin bileşiğinin yapısı

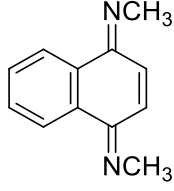
Tam tersine, amin kısmı substituent olarak alındığında örneğin; 4-imino-2,5-sikloheksadien-1-on olarak adlandırılması yapılır.



Şekil 2.3 4-İmino-2,5-sikloheksadien-1-on bileşiğinin yapısı

$\text{Ph}-\text{C}(=\text{NPh})-\text{COOH}$ için α -feniliminofenilasetik asid olarak adlandırılmasına da rastlanılmaktadır.

Birden fazla amin grubu var ise di-, tri- gibi ekler kullanılmaktadır. Örneğin: *N,N*¹-Dimetil-1,4-naftokinondiimin şeklinde adlandırılmaktadır.



Şekil 2.4 *N,N'*-Dimetil-1,4-naftokinondiimin bileşiğinin yapısı

Aşağıdaki çizelgede bu bileşiklerin kaynaklarda bulunan farklı adlandırma sistemleri özet şeklinde listelenmiştir [3].

Çizelge 2.1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri

$RR^1C=NR^2$	
İsim	Substituent
İmin	$R^2=H$
Amin (ilidenamin)	$R^2=$ alkil (R) ya da aril (Ar)
Aldimin	$R=R$ ya da Ar; $R^1=H$
Ketimin	$R, R^1=R$ ya da Ar
Schiff bazı	$R=Ar$; $R^1=H, R^2=R, Ar$
Aniller	$R, R^1=R, Ar, H$; $R^2=Ar$

2.3 Özellikler

2.3.1 Fiziksel Özellikler

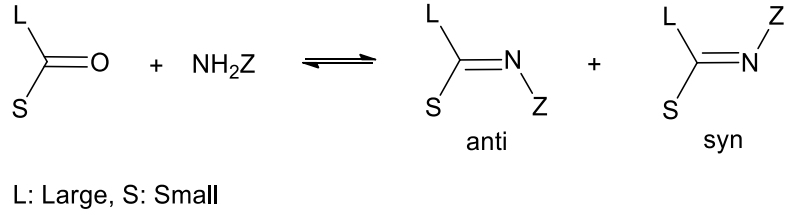
Azot üzerinde substituent bulundurmayan küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Örneğin, formaldimin $\text{CH}_2=\text{NH}$ elde etmek için yapılan tüm reaksiyonlarda beklenen ürünün yerine bir gem-diamin türü olan heksametilentetramin, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ vermektedir. Bu yüzden formaldimin hakkında fazla bilgi edinilememiştir. Asetaldimin bir likid olarak belirtilmişse de, kolaylıkla katı bir trimere dönüşmektedir. Dolayısıyla kaynama noktası kaydedilememiştir. Benzaldimin kararsız bir yağ iken, benzofenonimin oldukça kararlı bir maddedir. Azot atomu üzerindeki substituent iminlerin kararlılığını oldukça arttırmaktadır. Örneğin; *N*-etilpropiyonaldimin, $\text{Et-N}=\text{CHEt}$, kaynama noktası 48°C olan kararlı bir likiddir.

İminler, karşılıkları olan aminlerden daha az baziktirler. Örneğin; *p*-klorobenzaldehid anil için $\text{pK}_a=2.8$ iken, anilin için $\text{pK}_a= 4.6'$ dir. Bunun sebebi bazı etkilere dayandırılabilir. Amin yapısından, imin yapısının oluşumu sırasında, bazikliği büyük ölçüde azaltan sp^3 hibritleşmesinden sp^2 hibritleşmesine dönüşüm meydana gelir. Diğer taraftan anilin azotundaki ortaklanmamış elektron çiftini bulduran orbital benzen halkasının π orbitalleri ile üst üste çakışır, oysa bu durum aniler için geçerli değildir. Ayrıca, alifatik iminlerin bazikliği asid çözeltisinde çok hızlı hidrolize olduklarından ölçülememektedir.

($\text{C}=\text{N}$) Sistemi zayıf bir kromofordur. Ultraviyole alanda absorpsiyon gösterir. Fenil grubuyla konjugasyon, absorpsiyonu görünür bölgeye kaydırır. Benzofenonimin ve onun *N*-metil türevi renksiz iken, aromatik aldehid ve ketonların anilleri genellikle sarıdır. Bu sistemde infrared gerilme bandları genellikle $1665\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ de, ($\text{C}=\text{N}$) olduğu durumda ise $1665\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ de görülmektedir [7].

2.3.2 Geometrik Özellikler

Karbonil belirteçleriyle oluşturulan kondenzasyon ürünlerinde farklı geometrik izomerler görülebilir. Bu izomerler, genellikle, çifte bağa komşu grupların pozisyonlarına göre *syn*- ve *anti*- olarak ifade edilirler [8].



Şekil 2.5 Geometrik izomerliğin genel gösterimi

Schiff bazlarının syn- ve anti- izomerleri arasındaki enerji farkı oldukça düşüktür. Bu yüzden farklı izomerlerin birbirinden ayrılması genellikle mümkün değildir.

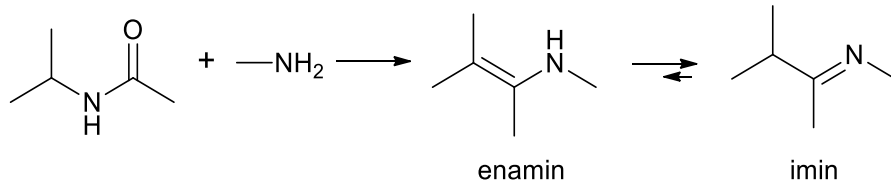
2.3.3 Tautomerlik

α -Hidrojenine sahip alifatik aminler, kondenzasyonu iki tautomer iminin elde edilmesi şeklinde yürütür [8].

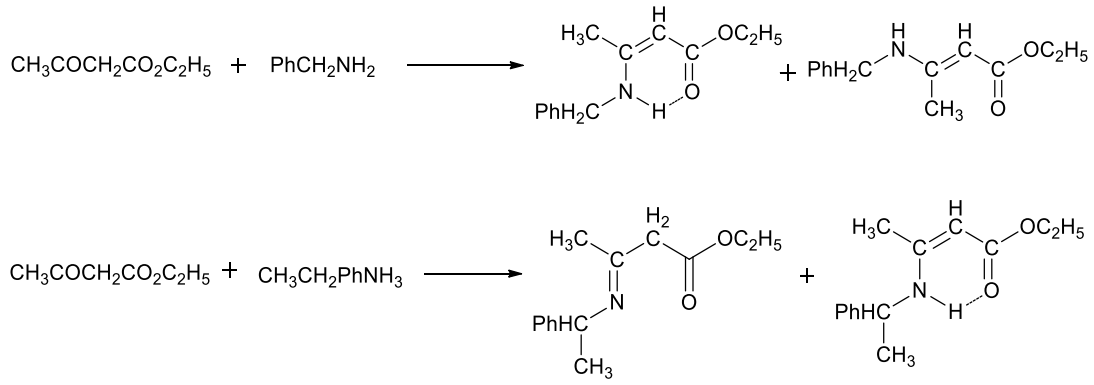


Şekil 2.6 Tautomerliğin genel gösterimi

Buna ek olarak, aktif metilen gruplarına sahip karbonil bileşikleriyle yapılan kondenzasyon sonucu, enamin tautomerleri oluşabilir [9].



Şekil 2.7 Schiff bazının enamin-imin dönüşümü



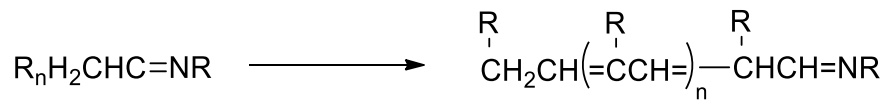
Şekil 2.8 Asetoasetik esterin, benzilamin ve α -feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları [8]

2.4 Elde Edilme Reaksiyonları

2.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu

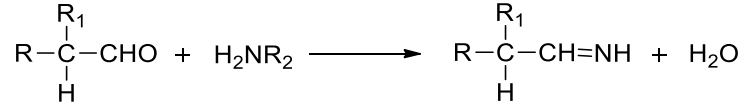
Aldehid ve ketonların aminlerle ile olan kondenzasyon reaksiyonları genellikle azeotropik destilasyonla ve ortamda oluşan suyun uzaklaşabileceği çözücülerde başarılı olmaktadır.

α -Pozisyonunda substituent içermeyen alifatik aldehidlerin, aminler ile olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında imin oluşsa da bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle dimerik ya da polimerik maddeleri verirler [9].



Şekil 2.9 Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı

α -Pozisyonunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olur ve iyi bir verimle iminleri oluştururlar. Tek bir α -hidrojene sahip olan iminler daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar [9].

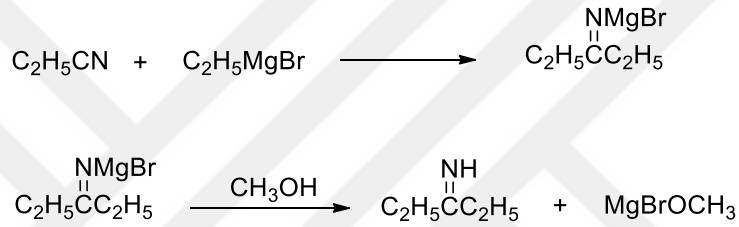


Şekil 2.10 α -Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu

Ayrıca, tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondense olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirirler [9].

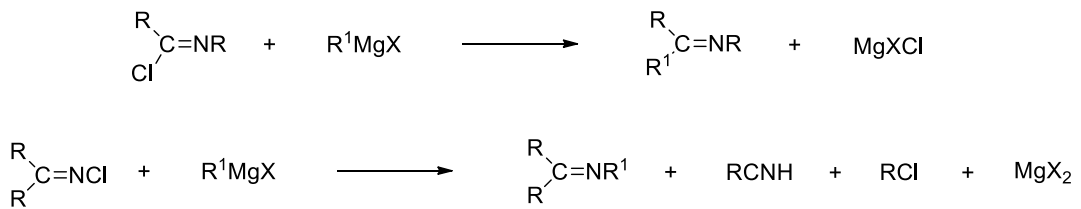
2.4.2 Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları

Alifatik nitriller, alifatik Grignard belirteçleriyle reaksiyona girerek yüksek bir verimle ketiminler verirler [3].



Şekil 2.11 Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları

N-kloroiminleri ve *C*-kloro-*N*-benzilidenanilinlerin, kloro grupları, Grignard belirteçleriyle reaksiyona girerek karşılıklı olan iminleri iyi bir verimde oluştururlar [3].



Şekil 2.12 *N*-kloroanilin ve *C*-kloro-*N*-benzilidenanilin Grignard belirteciyle reaksiyonu

2.4.3 Yükseltgenme Reaksiyonları

Primer ve sekonder alifatik aminler, hidroperoksit ve peroksitlerle yükseltgenerek iminleri oluştururlar. Nitekim 4-metil-2-pentilamin, *t*-butilhidroperoksit ile

yükseltgenerek % 66'lık bir verimle 2-(4-metilpentiliden)-4-metil-2-pentilamini oluşturur [3].

2.5 Reaksiyonları

2.5.1 Tuz Oluşumu

İminler, normal olarak mineral asitlerle tuzlarını oluştururlar, ancak asit katalizli hidrolizden dolayı sulu çözeltilerde tuzları hazırlamak ya da elde etmek zordur. Hatta alkol içerisinde bile güçlükler olabilir, bazı aldimin hidroklorürlerin alkolize uğradığı gözlemlenmiştir. Hidroksilik çözücülerin bulunmadığı ortamda imin tuzları çok daha kararlı olmaktadır. Benzofenon imin hidroklorür 230-250 °C'de bozunmaya uğramaksızın süblimleşir. Substitue olmamış iminler, zayıf asidik =NH içerdiklerinden, bazlarla tuz oluşturmaya yatkındırlar. Magnezyum ve lityum tuzları çok bilinmektedir, bunlar organometalik belirteçlerin eklenmesiyle nitrilleri oluştururlar. Benzaldiminin potasyum amid ile muamelesi bir iminin potasyum tuzunu vermektedir [7].

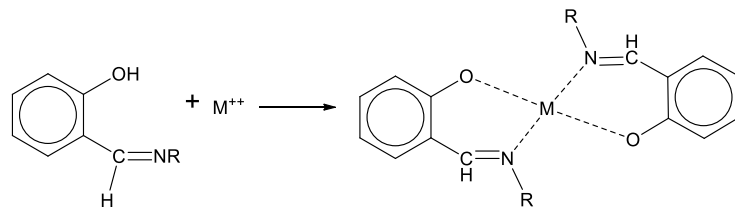


Şekil 2.13 İminlerin tuz oluşumu

Tuzlar, su ile hidroliz edildiğinde iminler tamamen serbest hale geçerler.

2.5.2 Kompleks Oluşumu

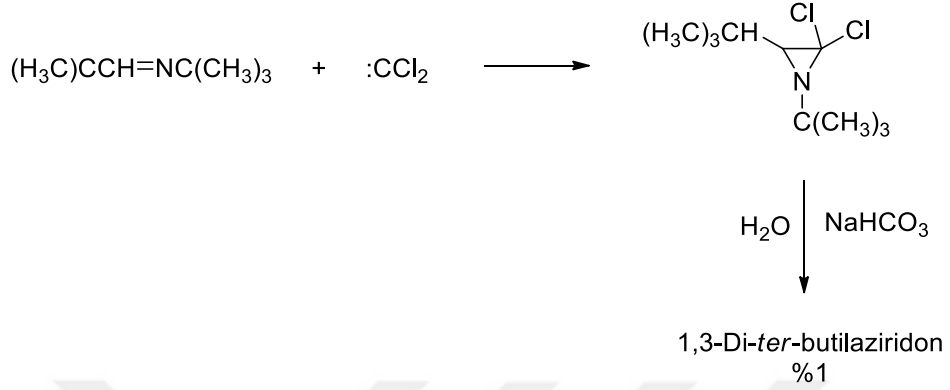
İminler, birçok ağır metal iyonuyla kompleks oluştururlar. Örneğin; salisilaldehitten meydana getirilen Schiff bazları, iki-dişli bazende üç dişli ligandların eldesini sağlamaktadırlar [7].



Şekil 2.14 İminlerin kompleks oluşumu

2.5.3 α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi

N-Neopentiliden-*ter*-butilamin'e, diklorokarben katılmasıyla 1,3-di-*ter*-butilaziridon elde edilmektedir:



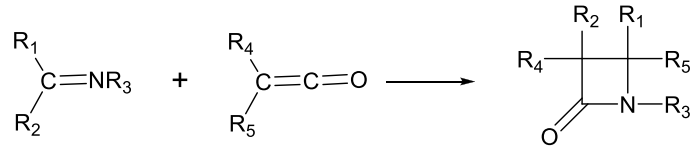
Şekil 2.15 α -Laktamların elde edilmesi

Bu reaksiyon, üç üyeli heterosiklik bileşikteki CCl_2 grubunun halka açılması olmaksızın karbonil grubuyla yer değiştirmesini sağladığı için oldukça ilginçtir. Ancak sterik engellemeler nedeniyle verim çok düşüktür.

Ayrıca, Schiff bazlarının (C=N) bağına diklorokarben katılarak dikloroaziridonlar hazırlanabilmektedir [10].

2.5.4 β -Laktamların (Azetid-2-on) Elde Edilmesi

Substitue iminler, difenil- ve dimetilketen ile muamele edildikleri zaman β -laktamları meydana getirmektedirler [11].



a: $R_1 = C_4H_8NO-$, $R_2 = H$, $R_3 = Ph$, $R_4 = R_5 = Me$ ve Ph

b: $R_1 = Ph$, $R_2 = MeS-$, $R_3 = Ph$, $R_4 = R_5 = Me$ ve Ph

c: $R_1 = H$, $R_2 = -OMe$, $R_3 = R_4 = t\text{-but-}$, $R_5 = CN$

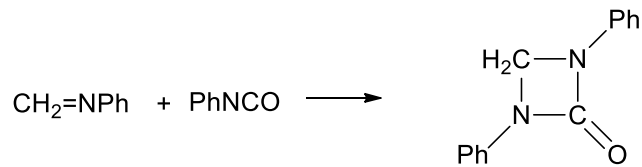
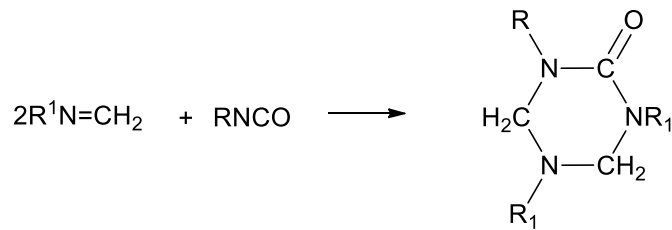
Şekil 2.16 β -Laktamların elde edilmesi

Bir tersiyer baz varlığında substitue asetik asid türevlerinin iminlere katılması ile de çeşitli β -laktamlar elde edilmiştir. Ayrıca, birçok asid klorür ve anhidrid karışımlarının uygun iminlere katılmasıyla da çeşitli β -laktamlar hazırlanmıştır.

İnsan sağlığı açısından son derece önemli olan β -laktam halkası içeren penisilinlerin bulunmasıyla bu bileşiklerin değeri artmış ve değişik substitue gruplar taşıyan çok çeşitli β -laktamlar sentezlenmiştir.

2.5.5 Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi

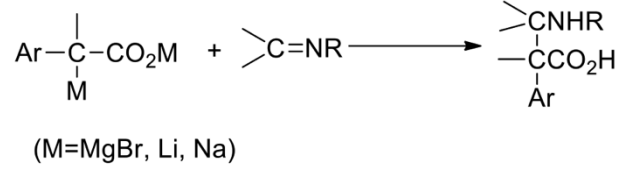
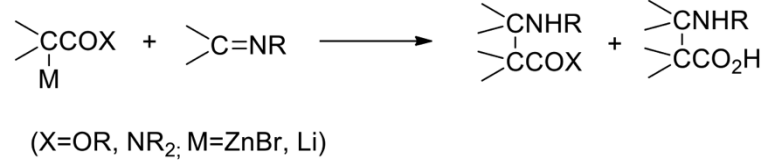
Schiff bazlarına ketenlerin katılmasında olduğu gibi benzer reaksiyonlar izosiyanatlar ve izotiyosiyanatlarla da meydana gelmekte ve sonuçta triazin türevleri ya da azetidonlar oluşmaktadır [7].



Şekil 2.17 Triazin türevleri ve azetidonların elde edilmesi

2.5.6 β -Amino Asidlerin Oluşumu

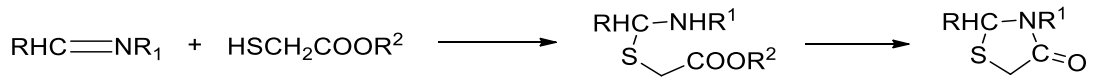
α -Bromoasidlerin tuzları, tetrahidrofuran içerisinde ve çinko varlığında iminlerle reaksiyona girer; asid hidrolizinden sonra β -amino asidler meydana gelir [12].



Şekil 2.18 Karboksilli asid türevlerinden ve iminlerden β -amino asidlerin sentezi

2.5.7 4-Tiyazolidinonlar

Schiff bazlarıyla, merkptoasetik esterlerin reaksiyonunda ilk basamakta yeni bir C-S bağı oluşmakta ve daha sonra halka kapanmasıyla 2,3-disubstitue 4-tiyazolidinonlar meydana gelmektedir [13].



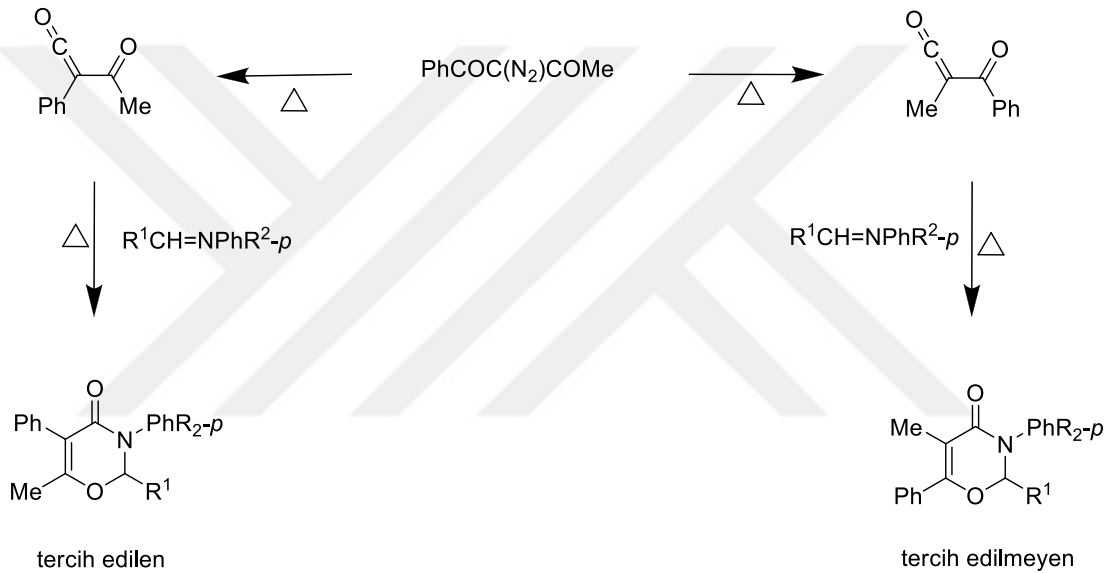
Şekil 2.19 4-Tiyazolidinon reaksiyonu

4-Tiyazolidinonların; antibiyotik, diüretik, organoleptik, tüberkulozistik, antileukemik, antibakteriyal ve antiparasitikal gibi birçok biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur ve bu nedenle çeşitli substitue gruplar içeren 4-tiyazolidinonlar incelenmiştir [14], [15], [16], [17].

2.6 Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatalıma Çalışmalarından Örnekler

2.6.1 Asimetrik α -Diazo- β -ketonların İmin Reaksiyonları: 4H-1,3-Oksazin-4-on Sentezi

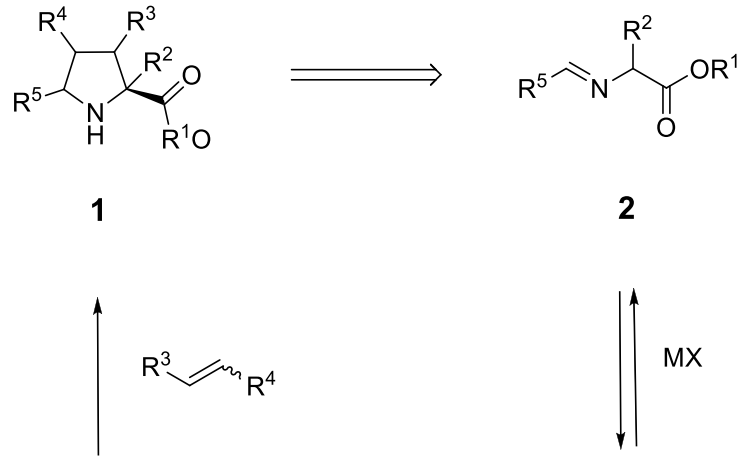
2001 yılında Jiaksi Xu ve Liangbi Chen tarafından yapılan bu çalışma, asimetrik α -diazo- β -ketonların (2-diazo-1-fenil-1,3-bütandion), çeşitli substitue grup taşıyan iminlerle yaptığı siklokatalıma reaksiyonlarını içermektedir. Yeni bileşikler, 2-diazo-1-fenil-1,3-bütandionun fenil grubu göçü ile gerçekleşen Wolff reaksiyonu ile elde edilen asetilfenilketenler ve iminlerin siklo katılması sonucu sentezlenmiştir [18].



Şekil 2.20 4H-1,3-Oksazin-4-on sentezi

2.6.2 Schiff Bazları ve Elektron Eksiği Olan Alkenlerin α -Amino Asit Katalizörlüğünde 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu

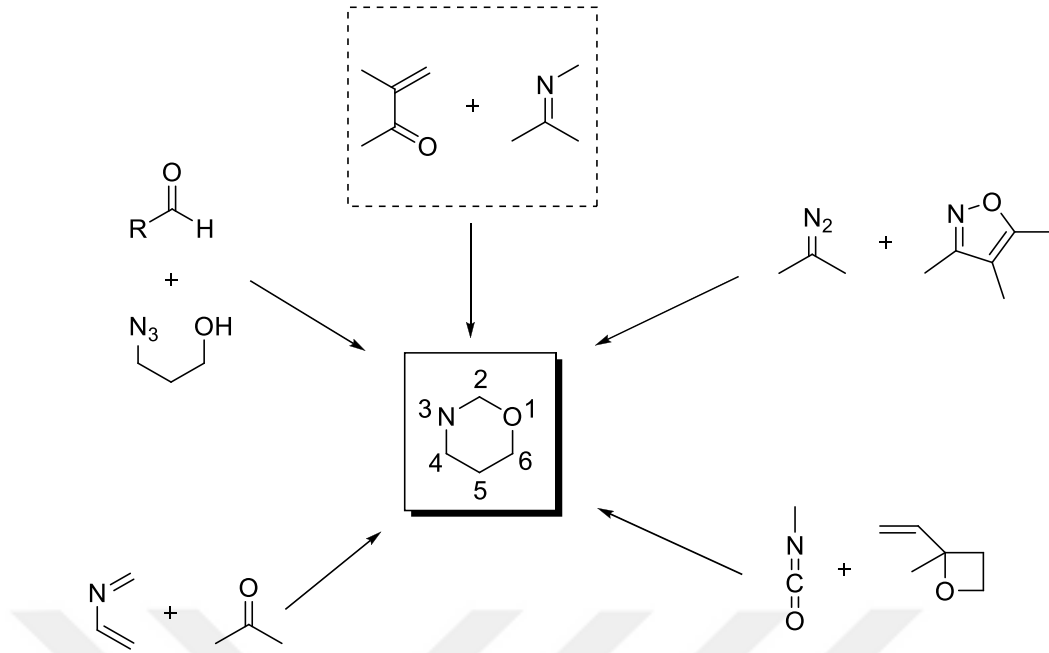
K. V. Kudryavtsev ve A. A. Zagulyaeva'nın yapmış olduğu 2008 yılına ait bu çalışma; [3+2] siklokatalıma reaksiyonlarını içermektedir. [3+2] Siklokatalıma reaksiyonları, biyolojik aktif sınıf oluşturan prolin ve türevlerinin (1) sentezi için oldukça etkili ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Schiff bazlarıyla (2) gerçekleştirilen bu siklokatalıma reaksiyonu pirolin ve türevlerini vermektedir. Bu Schiff bazları, (2) aldehitler ve primer amino grubu içeren amino asit esterlerinden kolaylıkla hazırlanabilir [19].



Şekil 2.21 Schiff bazlarının ve elektron eksikliği olan alkenlerin α -amino asit katalizörülüğünde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

2.6.3 *N*-iyodosakkarin (NISac): İmin ve Enonların Formal [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları İçin Geri Dönüşümlü Olarak Kullanılabilen Katalizör

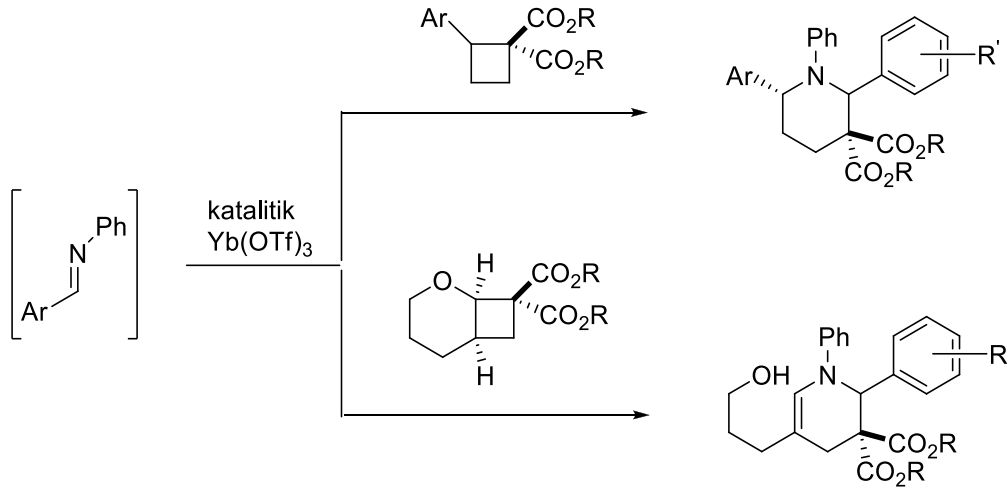
Yadav ve Rai tarafından yapılan 2010 yılına ait bu çalışma [20], 1,3-oksazinleri içermektedir. 1,3-Oksazinler, hem doğal bileşiklerde hem de diğer biyoaktif moleküllerde bulunan önemli bileşiklerdir. Antibiyotik, antitümör ajan, analjezik ve antikonvülzan potansiyellerinden dolayı da büyük önem taşımaktadırlar. 1,3-Oksazinler, antipsikoz ajan, serotonin ve dopamin reseptörlerinin olası tetikleyicileri olmaları nedeniyle de ilgi odağı haline gelmişlerdir. 1,3-Oksazin grubunu bitişik halka olarak içeren Efavirenz (Sustiva), FDA tarafından onaylanmış ilaç olup ve halen AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal açıdan 1,3-oksazinler; 1,3-amino alkol, *o*-nitroanilin, β -laktam, piridin, pirimidin ve kinolin gibi biyolojik ve tıbbi önem taşıyan moleküllerin sentezinde kullanılan etkin başlangıç maddeleridir. Ayrıca, 1,3-oksazin türevleri, birçok doğal ürünlerin sentezinde etkin ara ürün olarak kullanılmakta ve asimetrik sentezlerde kiral kataliz özellikleri ile de tanınmaktadırlar.



Şekil 2.22 1,3-Oksazinlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonu ile elde edilmesi

2.6.4 İterbiyum Triflat Katalizörlüğünde Alkoksi-Substitue Elektron Alıcı Siklobütan Sentezi ve Bu Bileşiklerin İminlerle [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları: Piperidinlerin Stereoselektif Sentezi

Pagenkopf ve çalışma arkadaşlarının 2010 yılına ait olan bu çalışmasında; iminler, Lewis asit katalizörlüğünde ve siklopropanlarla ile yürütülen [3+2] siklokatılma reaksiyonlarında, stereoselektif pirolidin türevlerini elde etmek üzere dipolarofil olarak kullanılmıştır. Aşağıda; Yb(OTf)₃ katalizörlüğünde uygun süstitüe siklobütan ve iminlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonları aracılığıyla piperidin elde edilmesi görülmektedir [21].

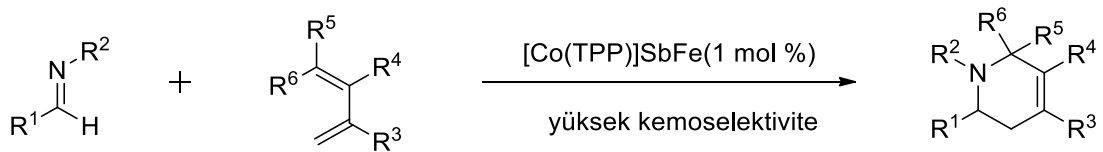


Şekil 2.23 Piperidinlerin stereoselektif sentezi

2.6.5 Kobalt(III) Porfirin Katalizörlüğünde Gerçekleşen Aza-Diels-Alder Reaksiyonları

Matsubara ve grubu 2012 yılında yaptıkları çalışmada, dienlerin iminlerle gerçekleştirdiği [4+2] siklokatılma reaksiyonlarını incelemiştir. Bu reaksiyonlar, doğal ürünler ve ilaç sentezinde kullanılmak üzere yüksek potansiyel aktivite gösteren piperidin gibi önemli yapılar oluşturması açısından çok kullanılan yöntemlerdir.

Basit 1,3-dienlerin (Danishefsky dienlerinden daha az reaktif moleküller) iminlerle katyonik kobalt(III)porfirin katalizörlüğünde aza-Diels-Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşikleri elde edilmiştir [22].



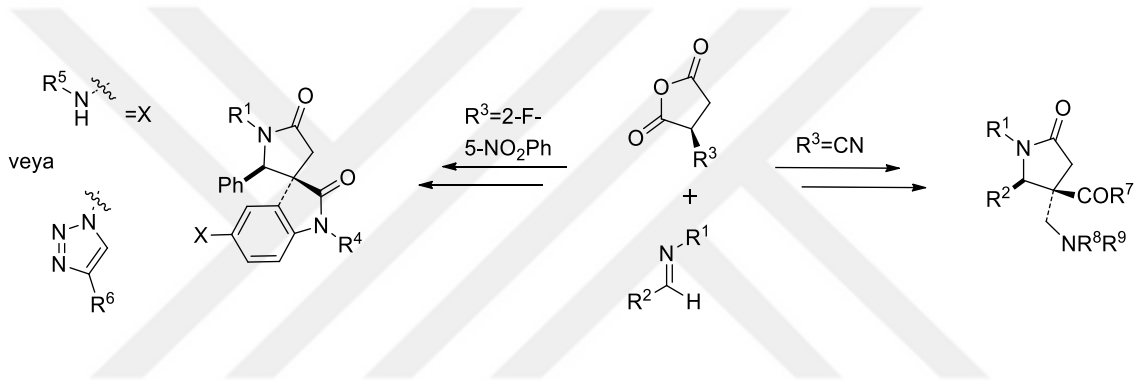
Şekil 2.24 Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi

2.6.6 İminlerin Substitue Süksinik Anhidritlerle Gerçekleştirdiği Formal Siklokatılma Reaksiyonu Yolu ile γ -Laktam Sentezi

γ -Laktamlar, ilaç sektöründe biyolojik olarak önem taşıyan maddelerin ve doğal ürünlerin sentezi için önemli altyapıları temsil etmektedirler. Ayrıca spirobisiklik

laktamlar, doğada biyolojik olarak aktif halde olan birçok maddede de bulunmaktadır.

İminler ve siklik anhidritler arasında gerçekleşen formal siklokatılma reaksiyonları, birçok küçük molekülün sentezi için başlangıç reaksiyonları olarak kullanılmaktadırlar. Elektron çekici grup içeren süksinik anhidritler, aril-substitüe asetil esterlerin etil bromoasetat ile alkilleme reaksiyonundan elde edilir. Bu hazırlanan anhidritler, iminlerle formal siklo katılma reaksiyonlarına uğratarak γ -laktamları verirler. D. Q. Tan ve çalışma grubunun 2012 yılında yaptığı çalışmada, 2-floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği yüksek verimli reaksiyonlar sonucu ise çeşitli γ -laktam türevleri elde edilmiştir [23].

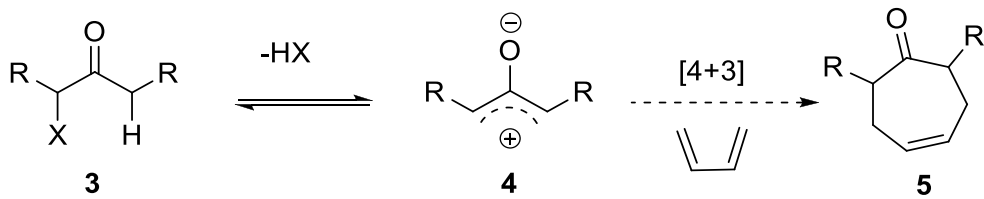


Şekil 2.25 2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi

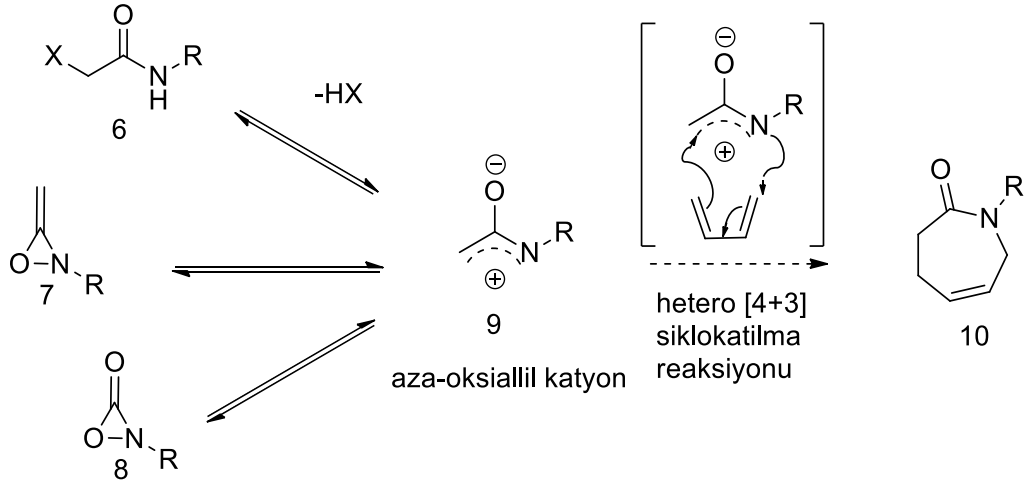
AZA-OKSİALLİL KATYONLARLA GÜNÜMÜZDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Oksiallil katyonik ara ürünler (**4**, Şekil 3.1) ve dienlerin [4+3] siklokatalıma reaksiyonu, yedi-üyelı karbosiklik bileşiklerin (**5**) sentezleri için ana yöntem olarak bulunmuştur. Jeffrey ve grubunu, elektrofilik azot türlerinin organik reaksiyonlara olan ilgisinden yararlanarak aza-oksiallil katyonik ürünleri hazırlayıp (**9**) doğal sentezlerde, farmasötiklerde, peptidomimetiklerde ve polimerizasyon için monomerlerde kullanılan yedi üyelı azasiklik (**10**) bileşikleri sentezlemişlerdir [1].

A. Varolan yöntem: Oksiallil katyonların [4+3] siklokatalıma reaksiyonu



B. Çalışma: aza-oksiallil katyonların aza-[4+3] siklokatalıma reaksiyonu

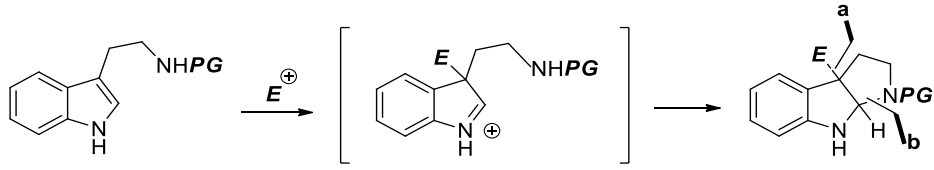


Şekil 3.1 Aza-oksiallil katyonlar ile dienlerin aza-[4+3] siklokatılma reaksiyonu

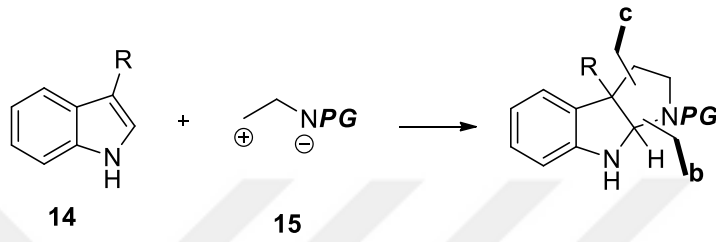
Aza-oksiallil katyon; α -laktamların (8) sentezi, reaksiyonları ve yeniden düzenlenmesi için çokça tartışılmıştır [1]. Sheehan ve Lengyl, aza-oksiallil katyonik ara ürünlerin (9), α -laktamların nükleofilik halka açılma reaksiyonlarının regioselektiveleri ile ilgili olduğunu önermiştir [24]. Stang ve Anderson, alkiliden oksazirinin (7) α -laktam (8) dönüşmesinin aza-oksiallil katyonlar (9) üzerinden gerçekleştiğini açıklamışlardır [25]. Tuscano ve çalışma arkadaşları, alkiliden oksazirinin (7) α -laktama (8) izomerizasyonu çalışmalarında bir aza-oksiallilik geçiş halini sayısal olarak tanımlamışlardır [26]. Kikgugawa, *N*-kloro-*N*-alkoksifenillasetamidlerin solvolizinde bir aza-oksiallil katyonik ara ürünü oluştuğunu önermiştir [27].

α -Haloketonların (3) baz ile dehidrohalojenasyonu, oksiallil katyonların (4) hazırlanmasında genel bir methoddur. Benzer olarak, bir α -haloamidin (6) dehidrohalojenasyonu istenen ara ürünü (9) sağlayabilir. 2-Bromo-*N*-benzilbütiramidin (11a) furan içersindeki dehidrohalojenasyonu çalışılmıştır. Bu reaksiyon bir çok koşul altında başlangıç maddelerine geri dönmüştür ve istenen siklokatılıma ürünü (12a) vermemiştir [1].

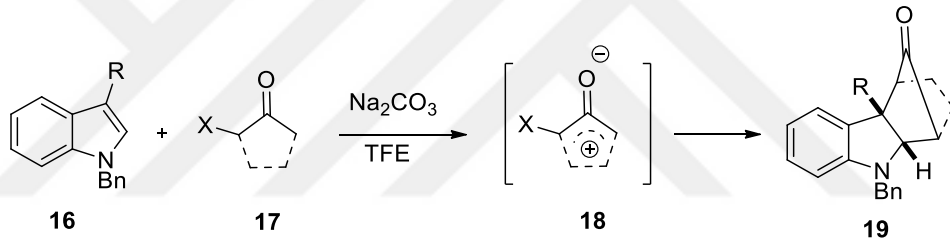
A. Biyomimetik sentez



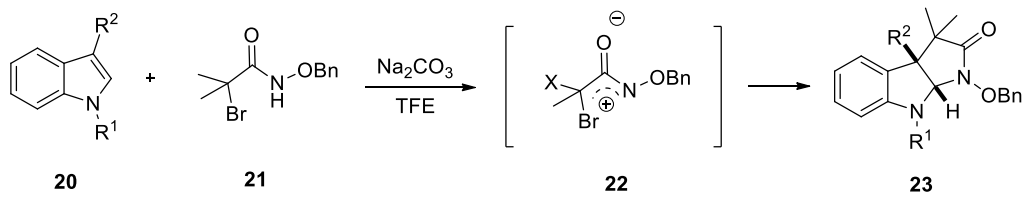
B. Aromatik olmayan (3+2) annulasyon reaksiyonu



C. Jeffrey ve grubunun 2013' de yaptığı çalışma [28]



D. Azaoksiallil katyonların (3+2) annulasyonu

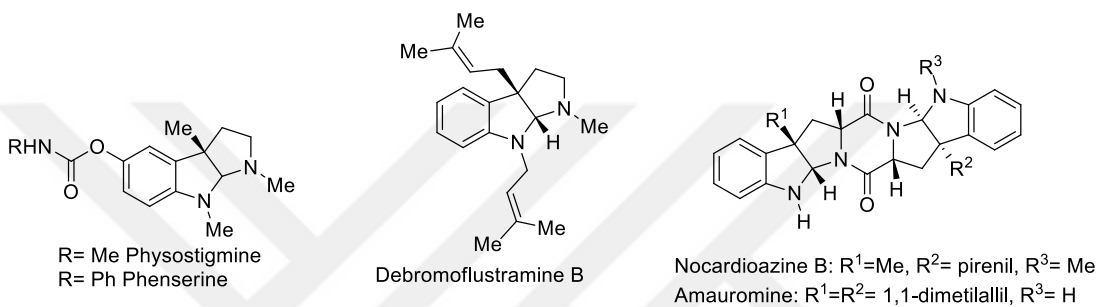


Şekil 3.3 Piroloindollerin sentezi

2015 yılında Jeffrey ve çalışma arkadaşları, substitueindoller ve α -halohidroksamatların regioselektif aromatik olmayan aza-(3+2) siklokatalıma reaksiyonlarını geliştirmişlerdir [5]. Bu dönüşüm, çok sayıda biyoaktif bileşikte bulunan yüksek fonksiyon grubuna

sahip pirolindollere hızlı erişim sağlar. Doğal ürün, physostigmine, kısaca bu yöntemden faydalanılarak sentezlenmiştir [5].

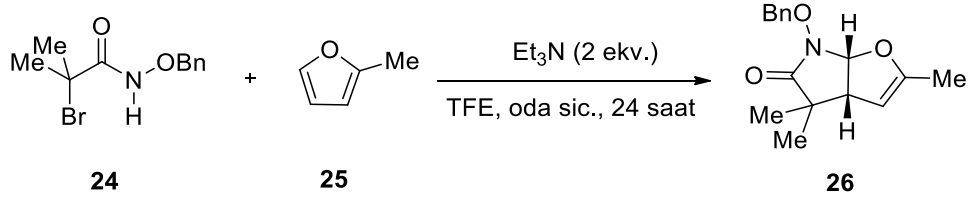
Heterohalkalı indoller bütün doğal ürünlerde bulunur ve geniş bir biyolojik aktivite alanı sağlar. Hekzahidropirol[2,3-*b*]indol yapısal birimli alkaloidler antikanser, antibakteriyel ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri gösterirler. Bu umut verici biyolojik aktivite; sentetik çevrenin bu heterosiklik birime ulaşmak için yöntemler geliştirmesine ön ayak olmuştur (Şekil 3.4) [5].



Şekil 3.4 Pirolindollerin doğal ürünlerine örnekler

Bu grup, yedi üyeli azot içeren heterohalkalı bileşiklerin hazırlanması için seçilen aza-ve diaza-oksiallil katyon ara ürünlerinin dienler ile aza-(4+3)-heterosiklik katılma reaksiyonlarını çalışmışlardır. Bu reaksiyonun substrat alanının keşfi, α -halohidroksamat ile 2-metilfuranın aza-(4+3)-siklokatalıma reaksiyonundan, bisiklik kaprolaktam yerine pirolidinonu (**26**) ana ürün olarak ortaya çıktığını göstermiştir (Şekil 3.5). Olası 5-5 birleşik heterosiklik bileşik; aza-oksiallil katyon ara ürünlerin genel (3+2)-annulasyonunun ürünüdür. Tüm karbon oksiallil katyonların ve alken reaktanlarının (3+2)-tipi reaktivliği tanımlanmışken; aza-oksiallil katyonların böyle reaksiyonları tanımlanmamıştır. Yüksek fonksiyonlandırılmış birleşik indolin bileşiklerini elde etmek için Wu ve ekibi, substitute indoller ve α -haloketonun diastereoselektif aromatik olmayan (3+2)-siklokatalıma reaksiyonunu kullanmışlardır [33], [28]. Bu reaktivlik modu üzerinde yaptıkları önceki gözlemler ile beraber Wu ve ekibinin öncelikli çalışması bu grubu; aza-oksiallil katyon ara ürünlerinin substitute indoller ile genel (3+2) siklokatalıma reaksiyonları sonucu oluşan pirol[2,3-*b*]indol iskeletlerine ulaşmak için modüler bir metod geliştirmeye itmiştir. Aza-oksiallil katyon ve substitute

indollerin genel (3+2)-siklokatılma reaksiyonlarının ilk örneklerini içeren bu çalışma Wu ile ekibinin yazdığı rapordan sonra yayınlanmıştır [4], [5].

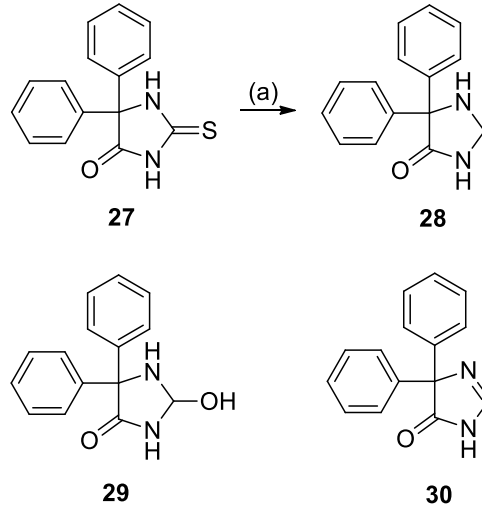


Şekil 3.5 α -Halohidroksamat ve 2-metilfuranın (3+2) siklokatılma reaksiyonu

İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ

4.1 Giriş

İmidazolidin-4-on, 1908 yılında Difenilhidantoin sentez çalışmaları sırasında Heinrich Biltz tarafından elde edilmiş ve daha sonra antiepileptik etkilere sahip olduğu bulunmuştur [6]. Fenitoin analogu olan 5,5-difeniltiyohidantoin (**27**)'nin amil alkollü ortamda sodyum ile reaksiyonundan 5,5-difenilimidazolidin-4-on (**28**) elde edilmiştir. Bu reaksiyon imidazolidin-4-on sentezinde rapor edilen ilk yöntemdir (Şekil 4.1). Carrington vd., tiyokarbonil ara maddesindeki azalmayı aynı şekilde Raney nikel kullanarak da elde ettiklerini belirtmişlerdir [34]. Whalley ve diğerleri, desülfürizasyon aşamasında çeşitli ara ürünler veya 5,5-difenil-2-hidroksi-4-imidazolin (**29**) ve 4,4-difenil-5-okso-2-imidazolidin (**30**) gibi yan ürünlerinde oluşabileceğini bulmuşlardır. Bu karmaşıklık İmidazolidin-4-on'un bu yöntemle sentezlenmesini sınırlamaktadır [35].

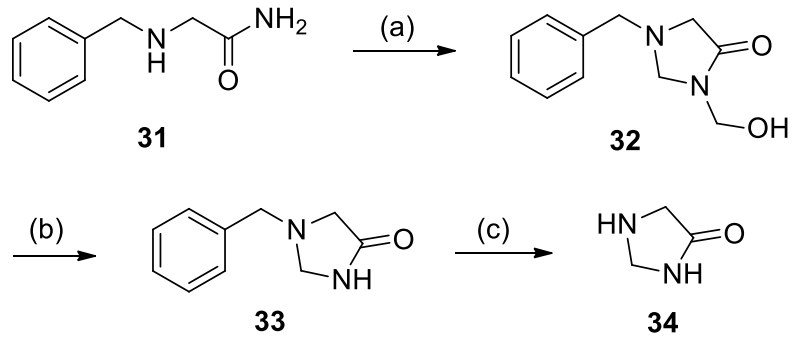


Şekil 4.1 Raney Ni, EtOH, 30 dk, kaynatma

4.2 Elde Edilme Reaksiyonları

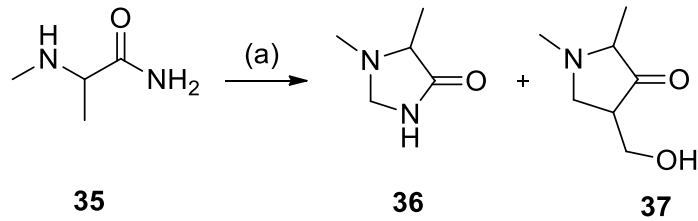
4.2.1 Karbonil Bileşikleri ile Aminoasetamidlerin Kondenzasyonu

İmidazolidin-4-on sentez yöntemlerinden biri, aldehit veya ketonun aminoasetamid ile reaksiyonudur (Şekil 4.2). 2-(Benzilamino)-asetamid (**31**) ve formaldehitin reaksiyonu sonucunda 1-benzil-3-(hidroksimetil)imidazolidin-4-on (**32**) molekülü sentezlenir. Düşük basınç altında destilasyonla hidroksimetil grubu ayrılıp 1-benzilimidazolidin-4-on (**33**) elde edilir. Daha sonra hidrojenasyonla benzil grubu sübstituentsiz imidazolidin-4-on (**34**) molekülünü verir [6].



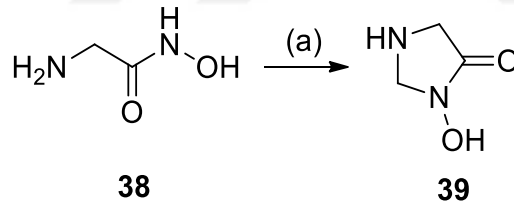
Şekil 4.2 (a) H₂O, CH₂O, 30 dk, kaynatma (b) 4 saat, 150 °C (c) EtOH, %5 Pd-C, H₂, 4 saat, oda sıcaklığı

Pascal ve arkadaşları, imidazolidin-4-on siklizasyonu çalışmaları sonucunda, 2-(metilamino)propanamid (**35**) ve formaldehid kullanarak 1,5-dimetilimidazolidin-4-on (**36**) istenilen ürününü ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on (**37**) yan ürününü elde etmişlerdir (Şekil 4.3) [36].



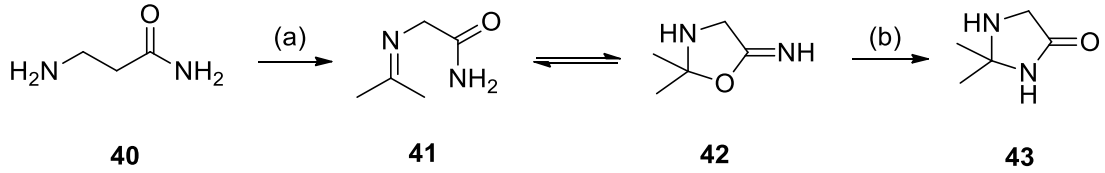
Şekil 4.3 (a) H₂O, CH₂O

Harmon ve grubu, 3-hidroksiimidazolidin-4-on bileşiğini α -amino hidroksamik asitlerin aldehitlerle kondenzasyonu ile sentezlemişlerdir. Glisin hidroksamik asit (**38**) ve formaldehidin kondenzasyonu ile 3-hidroksiimidazolidin-4-on (**39**) sentezi örnek olarak gösterilebilir (Şekil 4.4) [37].



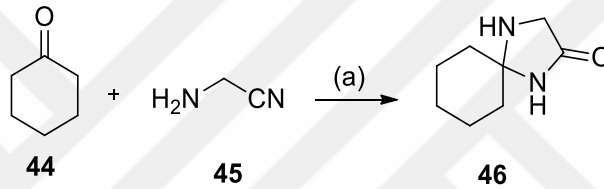
Şekil 4.4 (a) CH₂O, EtOH, H₂O, 3 saat, kaynatma

1951 yılında Davis ve arkadaşları tarafından 2,2-dimetilimidazolidin-4-on sentezi rapor edilmiştir (Şekil 4.5). Aminoasetamid (**40**) ve asetonun reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı (**41**) ile imino-oksazolidin (**42**) denge içerisinde. Yeniden düzenlenme ile daha kararlı imidazolidin-4-on (**43**) ürününü verir. Oluşan bu ürün hala kararsızdır ve amino asetamide (**40**) hidroliz olur [38].



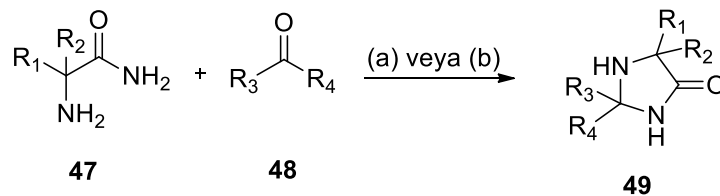
Şekil 4.5 (a) Aseton, benzen, 30 dk, kaynatma (b) piridin, 30 dk, kaynatma

Spiroimidazolidin-4-on molekülleri ketonların siklizasyonu ile hazırlanabilir (Şekil 4.6). Sikloheksanon (**44**) ve aminoasetonitril (**45**)'in sodyum metoksitle reaksiyonu 1,4-diazaspiro[4.5]dekan-2-on (**46**) ürününü verir. Bu ürün, dimetilimidazolidin-4-on (**43**)'e göre daha karardır [6].



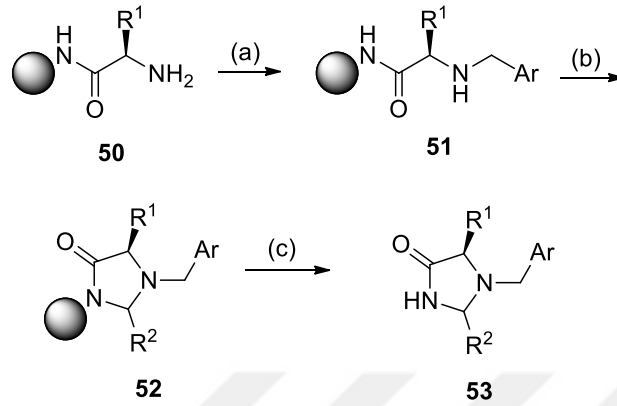
Şekil 4.6 NaOMe, MeOH, 15 dk, 100 °C

Khalaj ve çalışma arkadaşları, anti-inflamatory ve ağrı kesici etki gösteren imidazolidin-4-on bileşiklerini, 2-aminoasetamid analoglarının karbonil bileşikleriyle *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde ve metanol varlığında kaynatarak elde ettiklerini rapor etmişler. H-Y zeolitin katalizör olarak kullanılması, heterojen olması ve reaksiyondan süzülerek kolay ayrılabilir olması nedeniyle daha uygun olduğu belirtilmiştir [39].



Şekil 4.7 (a) *p*-TsOH, MeOH, 6 s, kaynatma (b) H-Y zeolit, MeOH, 12 saat, kaynatma

Polimere bağlı aminoasetamitten, çeşitli grup içeren imidazolidin-4-on moleküllerinin sentez yöntemleri vardır. [6].

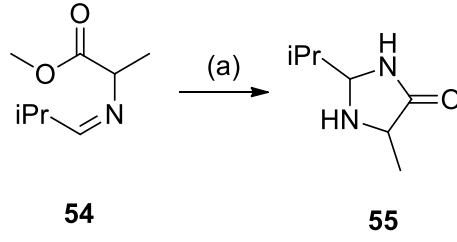


Şekil 4.8 (a) ArCHO, trimetil ortoformat, AcOH, NaBH₃CN, 1 saat, oda sıc. (b) benzotriazol, R²CHO,benzen, 16 saat, kaynatma (c) HF, 1.5 saat, -5 °C

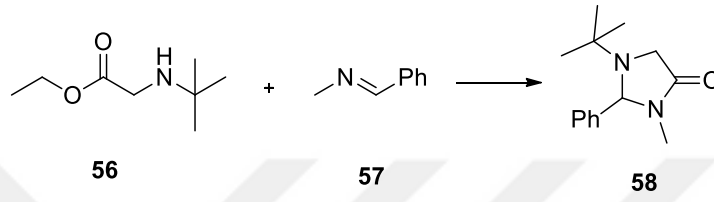
Rinnová ve arkadaşları, katı faz reaksiyonu ile 1,2,5-trisubstitue imidazolidin-4-on (**53**) bileşiklerini ve birçok analoglarını sentezlemişlerdir. Şekil 3.8'deki sentezin ilk aşaması, polimere bağlı aminoasetamidin indirgen aminasyonudur. Oluşan molekülün (**50**) benzaldehit ile reaksiyonu (**51**) bileşimini verir, başka bir aldehitle bu molekül halkalaştırılabilir (**52**) [40].

4.2.2 Azot İlavesi ile Siklizasyon

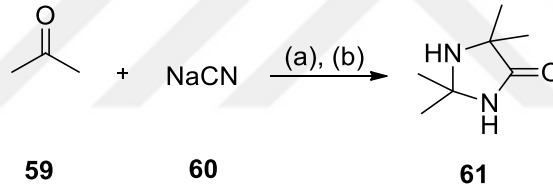
Amino asit esterin Schiff bazları ile aldehitler siklizasyon reaksiyonu sonucunda 2,5-di substitue imidazolidin-4-on moleküllerini verir. Bu reaksiyon ılımlı koşullarda ve yüksek verimle gerçekleştirilir (Şekil 4.9). Amino asit esterler, benzilidenmetilamin (**57**) ile reaksiyona girerek tri-substitue imidazolidin-4-on bileşiklerini verir (Şekil 4.10). İki aseton molekülü, sodyum siyanür ve amonyum klorürlü ortamda, 2,2,5,5-tetrametilimidazolidin-4-on oluşturabilir (Şekil 4.11) [6].



Şekil 4.9 (a) NH_4OH . 15-20 saat, oda sıcaklığı

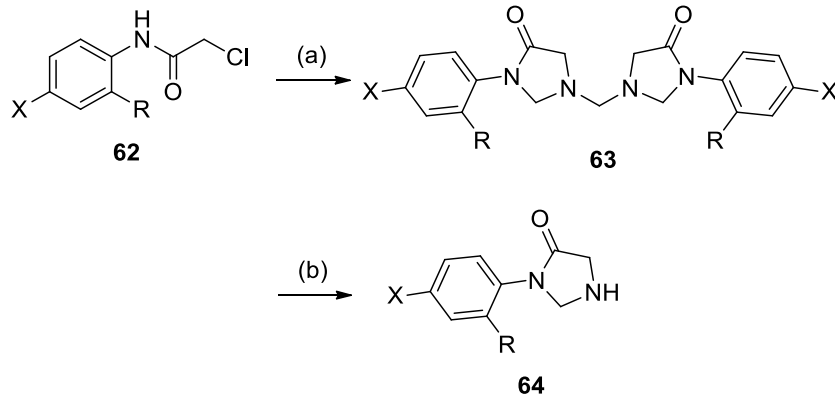


Şekil 4.10 Amino asit ester ile benzilidenmetilamin reaksiyonu



Şekil 4.11 NH_4Cl , H_2O , 5 saat, 40°C (b) NaOH , MeOH , H_2O , 8 saat, 30°C

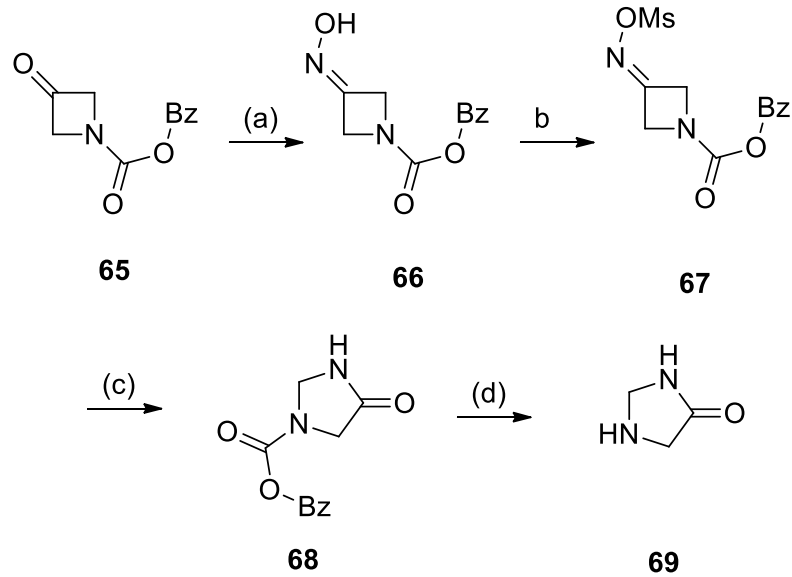
α -Haloasetamidobenzofenonlar (**62**)'nin hekzamin ile reaksiyonundan 1,1'-metilenbis(3-(4-halofenil)imidazolidin-4-on) (**63**) bileşikleri oluşur ve asidik hidrolizleri imidazolidin-4-onları (**64**) verirler [6].



Şekil 4.12 (a) Hekzamin, EtOH, 2 saat, kaynatma (b) HCl, CHCl₃, EtOH, 15 dk, oda sıcaklığı

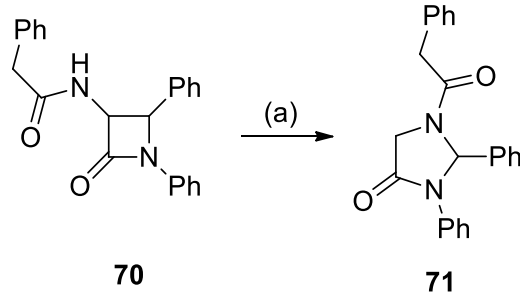
4.2.3 Halka Genişlemesi ve Daralması ile İmidazolidin-4-on Sentezi

İmidazolidin-4-on bileşiklerinin, β-laktam öncülerinin halka genişlemesi ile elde edildiği bildirilmiştir. Diğer bir yöntemde, azetid-3-on (**65**) oksime dönüştürüldükten sonra mesillenecek (**67**) bileşiğini verir. Beckmann düzenlenmesi ile karbamat verir (**69**) [6].



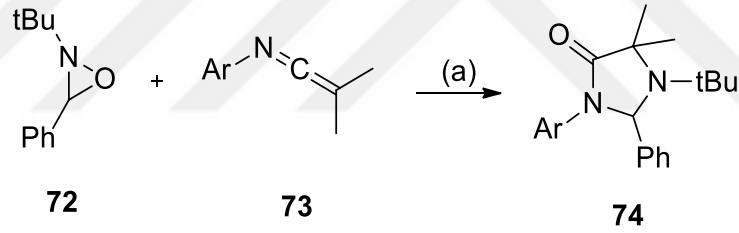
Şekil 4.13 (a) NH₄Cl, H₂O (b) metansulfonyl klorür (c) Al₂O₃, benzen (d) H₂, Pd

Bird ve arkadaşları, β-laktam (**70**)'in imidazolidin-4-on (**71**)'a dönüşümünü Şekil 4.14'deki gibi gösterdiler [41].

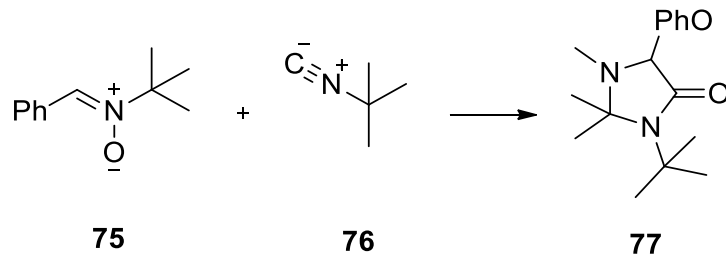


Şekil 4.14 (a) I₂, ksilen, kaynatma

Oksaziridin (**72**)'nin *N*-arilketenimin (**73**) ile reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on (**74**) karışımı oluşur (Şekil 4.15). Asidik hidroliz ile anilid ve benzaldehit oluşur. Lityum alüminyum hidrür ile muammele edilerek, asit ile sonlandırıldığında asiklik diamin ve benzaldehit, baz ile sonlandırıldığında 1,3-diazolidin oluşur. Benzer şekilde nitronlar ve izosiyanatlardan imidazolidin-4-on bileşikleri sentezlenir (Şekil 4.16) [6].



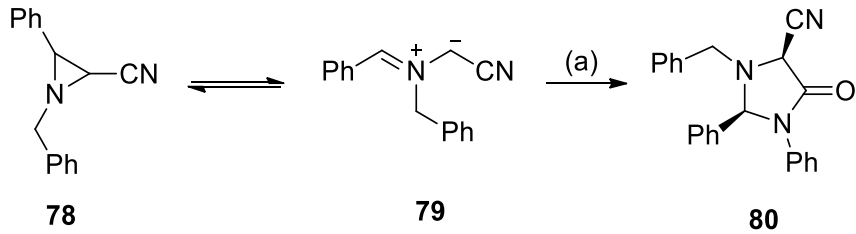
Şekil 4.15 (a) Benzen, 50 saat, 80 °C



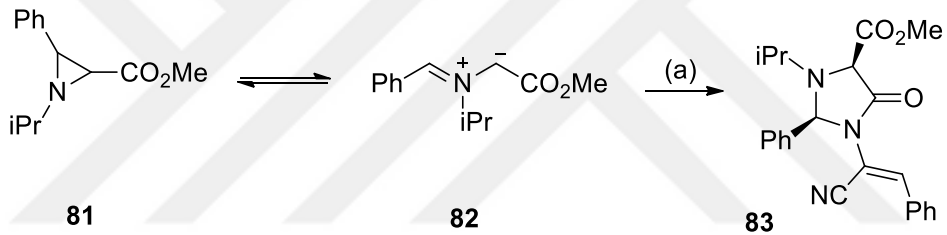
Şekil 4.16 (a) CH₂Cl₂, 10 saat, oda sıcaklığı

2-Siyanoaziridin (**78**)'in molekülüçi dönüşümü ile bileşik (**79**) elde edilir, bu bileşiğin fenilizosiyanatla reaksiyon sonucu imidazolidin-4-on (**80**) oluşur (Şekil 4.17). Substitue 2-(alkoksikarbonil)aziridinlerin (**81**) halka açılması ile azometin yilidler (**82**) meydana

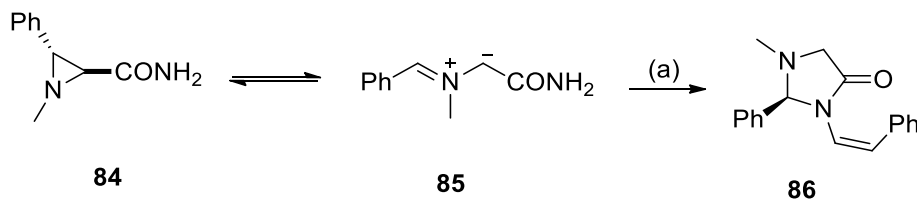
gelir. Yilidlerin vinil isosiyanatlar ile reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on bileşikleri oluşur (**83**). Bileşik (**84**)' ün dönüşümü ile oluşan 3-aril-1-metilaziridin-2-karboksamid (**85**), 1-aril-2-bromoetenler ile reaksiyona girerek imidazolidin-4-on türevlerini oluşturur (Şekil 4.19) [6].



Şekil 4.17 (a) PhNCO, toluen, 24 saat, oda sıcaklığı

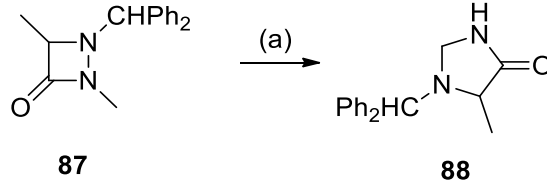


Şekil 4.18 (a) PhCHC(CN)NCO, toluen



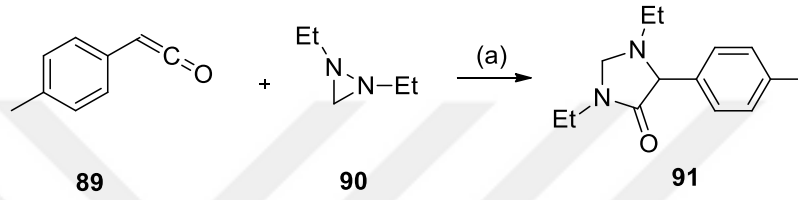
Şekil 4.19 PhCHCHBr, CuI, *N,N*-dimetilglisin, Cs₂CO₃, dioksan, 12 saat, kaynatma

1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetid-3-on (**87**)'a LDA eklenerek imidazolidin-4-on (**88**) elde edilir (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 (a) LDA, THF, 1 dk, -78 °C

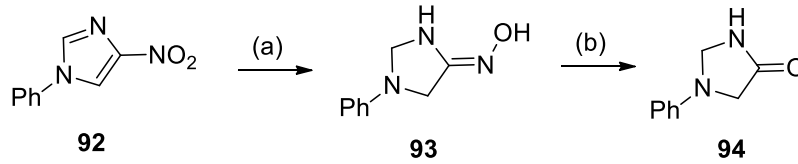
Shevtsov ve arkadaşları, Şekil 4.21'deki sentez yöntemini geliştirmişlerdir [42].



Şekil 4.21 a) TEA, Et₂O, 17 saat, -30 °C – oda sıcaklığı

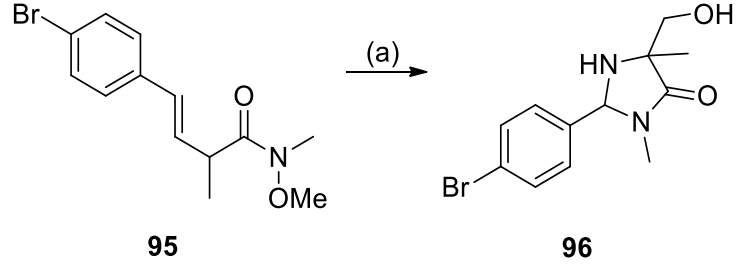
4.2.4 İmidazolidin-4-on Sentezindeki Diğer Yöntemler

İmidazolidin-4-on sentezi için birçok yöntem verilmiştir. Bunlardan ilki, 4-nitro-1-fenilazol (**92**)'nin indirgen alüminyumla oksim (**93**) oluşturduktan sonra iyi verimle imidazolidin-4-on (**94**)'e dönüşümüdür (Şekil 4.24) [6].



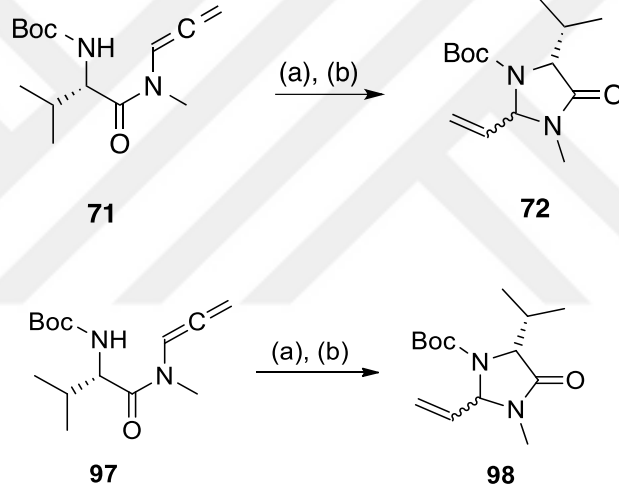
Şekil 4.22 (a) Red-Al, MeOH (b) NaOH, H₂O₂, MeOH, H₂O

Weinreb amid (**95**), potasyum heksametildisilazid ve siklopentil bromür ile reaksiyona girerek substitute imidazolidin-4-on (**96**) bileşimini verir (Şekil 4.23) [36].



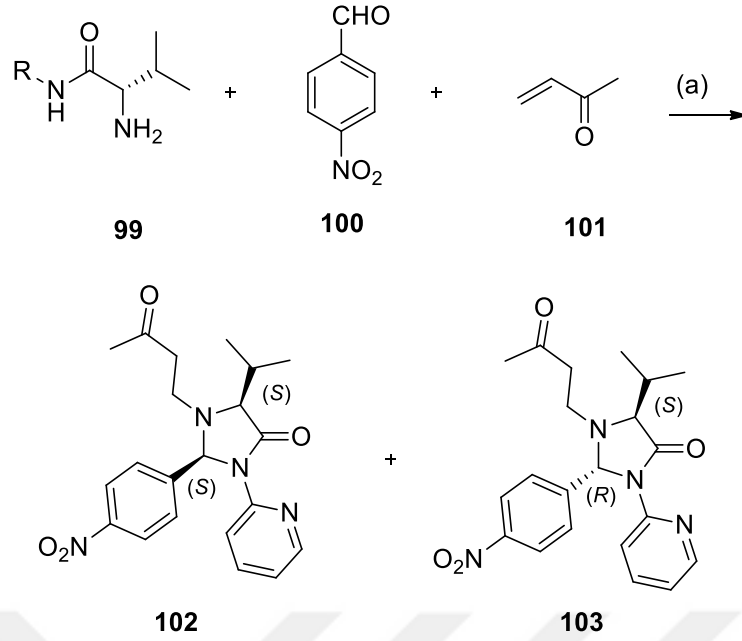
Şekil 4.23 (a) potasyum hekzametildisilazid, siklopentil bromür, 20 saat, -78 °C – oda sıcaklığı

2-Vinylimidazolidin-4-on (**98**) Şekil 4.24’de gösterildiği gibi α -aminoallenilamid (**97**)’den hazırlanabilir.



Şekil 4.24 (a) t-BuOK, THF, 4 saat, oda sıcaklığı (b) AuCl₃, MeCN, 12 dk, kaynatma

Diğer yöntemlerden birisi de, aza-Micheal katılma reaksiyonudur (Şekil 4.25). Örneğin; (S)-2-amino-N-alkil-3-metilbutanamid (**99**), 4-nitrobenzaldehit (**100**) ve but-3-en-2-on (**101**) bileşikleri kullanarak yüksek stereoselektivite ile imidazolidin-4-on (**102**) sentezlenebilir [6].

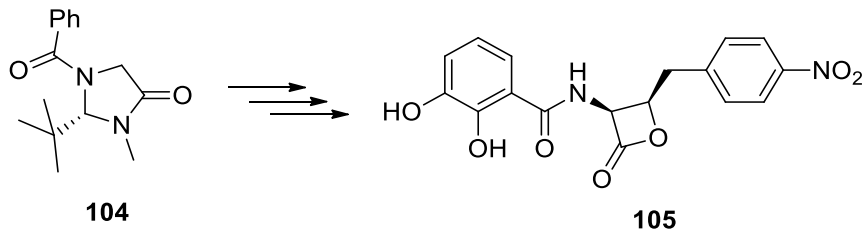


Şekil 4.25 TFA, *i*-PrOH, 48 saat, oda sıcaklığı

4.3 İmidazolidin-4-on'un Reaksiyonları

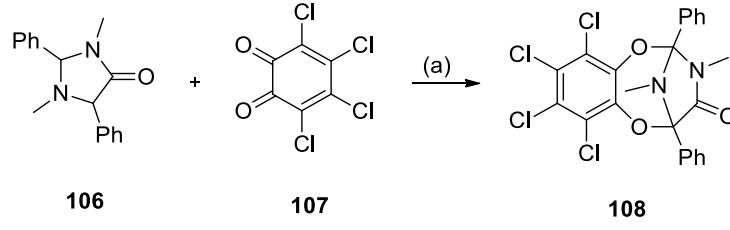
Literatürde, imidazolidin-4-on ile ilgili az sayıda reaksiyon rapor edilmiştir.

(*S*)-1-Benzoil-2-(*ter*-butil)-3-metil-4-imidazolidinon (**104**), antibiyotik (+)-obafluorinin (**105**) stereospesifik sentezindeki ara moleküldür [6].



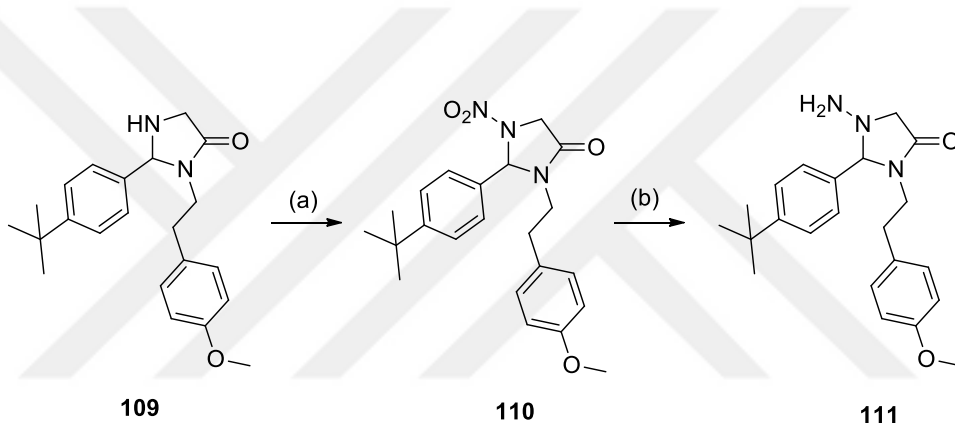
Şekil 4.26 (*S*)-1-Benzoil-2-(*ter*-butil)-3-metil-4-imidazolidinon, antibiyotik (+)-obafluorinin ara moleküldür

Substitute imidazolidin-4-on (**106**), tetrakloro-*o*-benzokinon (**107**) ile 4+4 siklo katılma reaksiyonu vererek trisiklik kompleks sistemi (**108**) verir (Şekil 4.27).



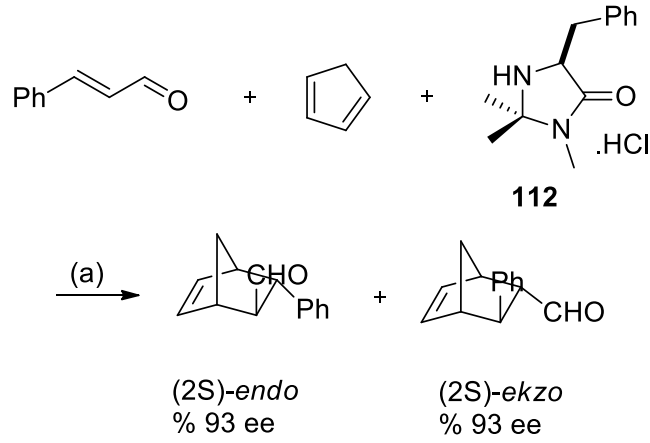
Şekil 4.27 (a) CH₂Cl₂, 20 dk, oda sıcaklığı

Blass ve grubu, imidazolidin-4-on türevinden (**109**) Şekil 4.28’de gösterildiği gibi 1-aminoimidazolidin-4-on (**111**) elde etmişlerdir [43].



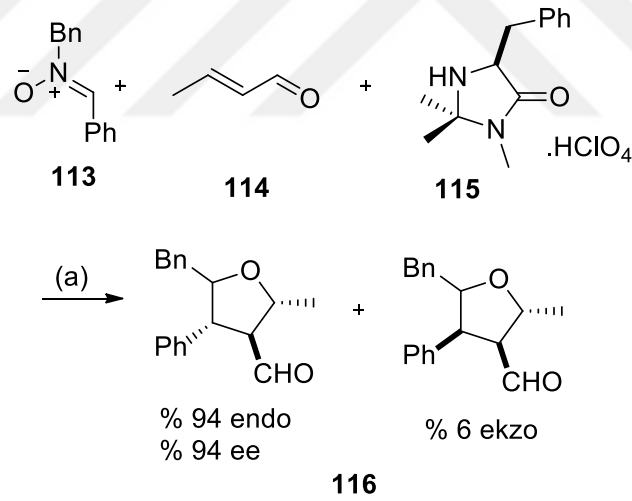
Şekil 4.28 (a) NaNO₂, AcOH, MeOH, 18 saat, 0 °C – oda sıcaklığı (b) Zn, NH₄Cl, MeOH, 10 dk, 80 °C, mikrodalga

İmidazolidin-4-on organik katalizör olarak da kullanılır. İlk olarak MacMillan ve arkadaşları, yüksek enantioselektivite ile Diels-Alder reaksiyonu verdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 4.29). Lewis asit tipi katalizörler yerine, asimetrik olarak etkili (*S*)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on’un (**112**) kullanılabilirliğini rapor etmişlerdir [44].



Şekil 4.29 kat, % 5 mol, MeOH, H₂O, oda sıcaklığı, 21 saat

α,β -Doymamış aldehit (**113**) ve nitron (**114**)' ün 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda yüksek ee ile (**116**) molekülü oluşur (Şekil 4.30). Bu reaksiyonda metal katalizör yerine organik katalizör (**115**) kullanılmıştır [6].

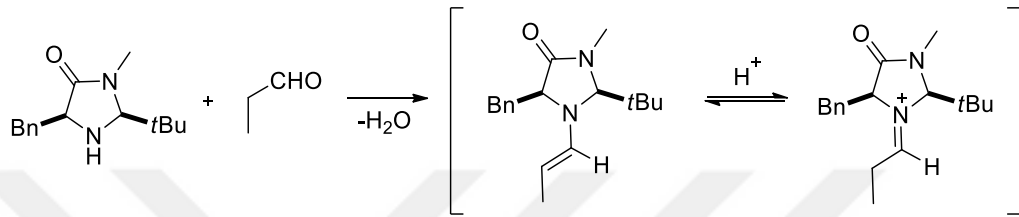


Şekil 4.30 kat, % 20 mol, MeNO₂, H₂O, 21 saat, -20 °C

4.4 Katalizör Olarak Kiral İmidazolidin-4-on Bileşikleri

Kiral imidazolidin-4-on bileşikleri (-kiral ikincil aminler-) asimetrik sentezlerde, kendi organokatalizör kariyerlerine başlamadan önce bile başarıyla kullanılmaktaydılar. Bu katalizörler alkilasyon proseslerinde, Michael katılmalarında ve aldol reaksiyonlarında

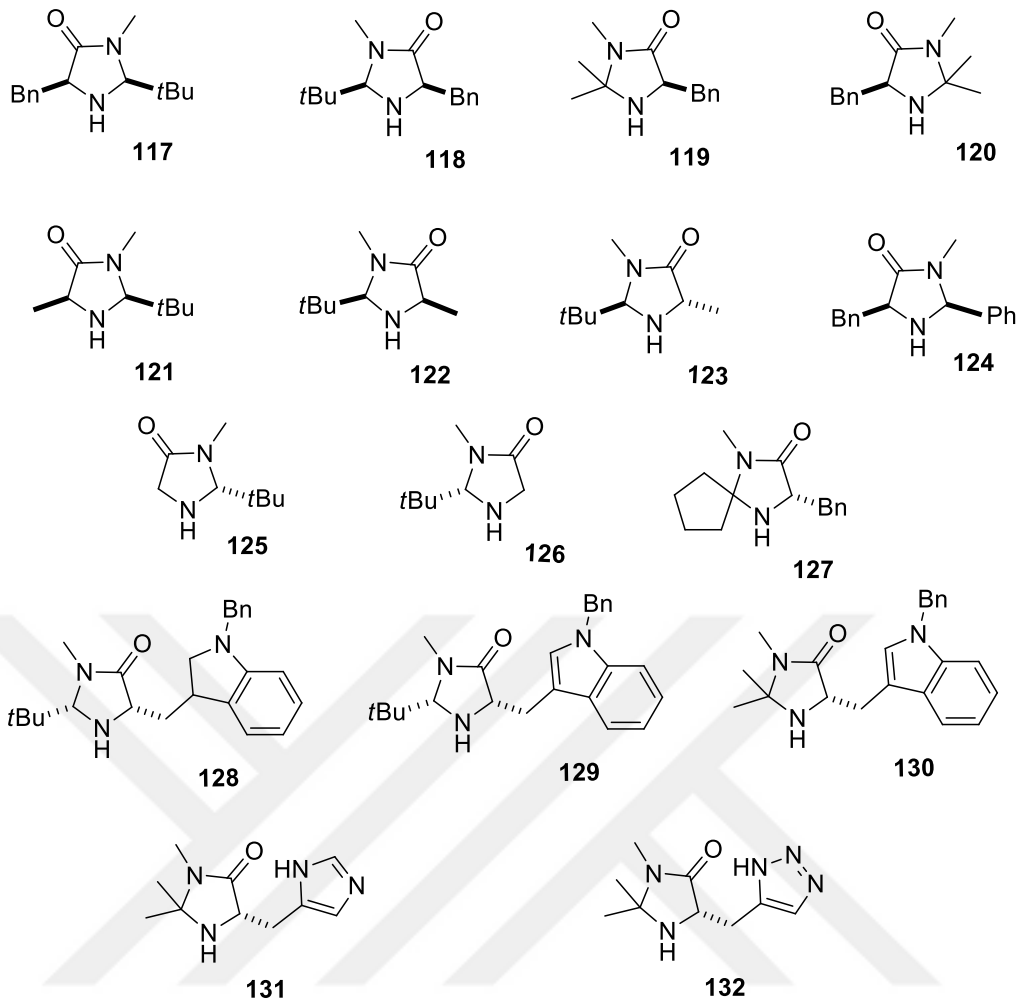
kiral yardımcıları olarak kullanılmışlardır. İmidazolidin-4-onlar, enamin oluşumu ile karbonil bileşiklerini ve iminyum iyonlarının araürün oluşumu ile α,β -doymamış karbonil bileşiklerini aktifleştirebilme yetisi ile organo katalizörler içinde önemli bir sınıfını oluşturur. Bundan dolayı, bu tip katalizörler aktivasyon mekanizmalarına göre enamin veya iminyum katalizörleri olarak ayrılabilir. (Şekil 4.31). Bu katalizörler, birçok önemli enantioselektif C-C bağı oluşumu ve fonksiyonlandırma prosesleri için başarıyla kullanılmışlardır [45].



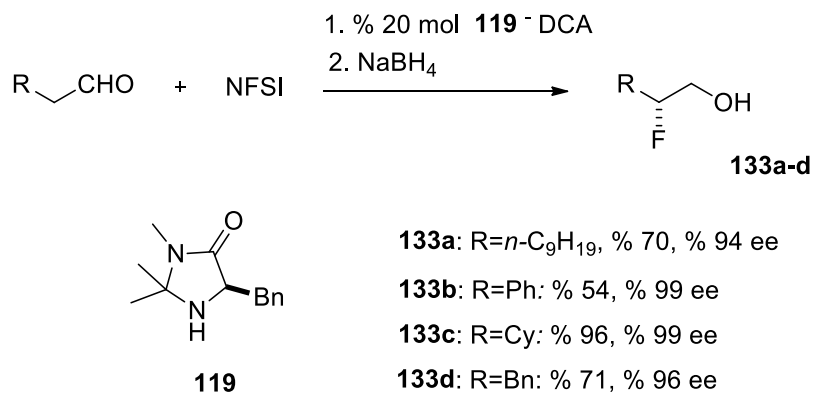
Şekil 4.31 Enamin ve imin katalizörü

Kiral imidazolidin-4-onlar enamin oluşumu ile aldehytlere aktifleştirmek için kiral ikincil aminler olarak görev yapar. İmidazolidin-4-onun ve hidrosinamaldehytin enaminleri karardır ve NMR çalışmaları ile saptanmıştır. Bu sonuç, birçok grubun aldehytlere α – pozisyonunda enantioselektif olarak fonksiyonlandırılmasıyla değerlendirilmiştir [45].

MacMillan ve grubu tarafından 2004 yılında İmidazolidinonun katalitik miktarlarda kullanıldığı ilk enantioselektif α -klorizasyon tanımlanmıştır [46]. Özellikle, flor substitute biyoaktif bileşiklerin metabolik olarak karardlı olmaları ve hidrojen bağlama kapasitelerinden dolayı flor grubu ile çalışmalar yapılmıştır. 2005 yılında MacMillan ve Beeson, *N*-florobenzensülfonimidi (NFSI) elektrofilik flor kaynağı olarak kullanıp aldehytlere direkt asimetric α -florlama çalışmalarını yapmışlardır [47]. Şekil 4.33 bu çalışmaların sonuçlarını göstermektedir. Buna ilave olarak, aynı araştırmacılar, pregnanedion ve kolesterolün florizasyonu için bu yöntemi başarı ile kullanmışlardır [45].

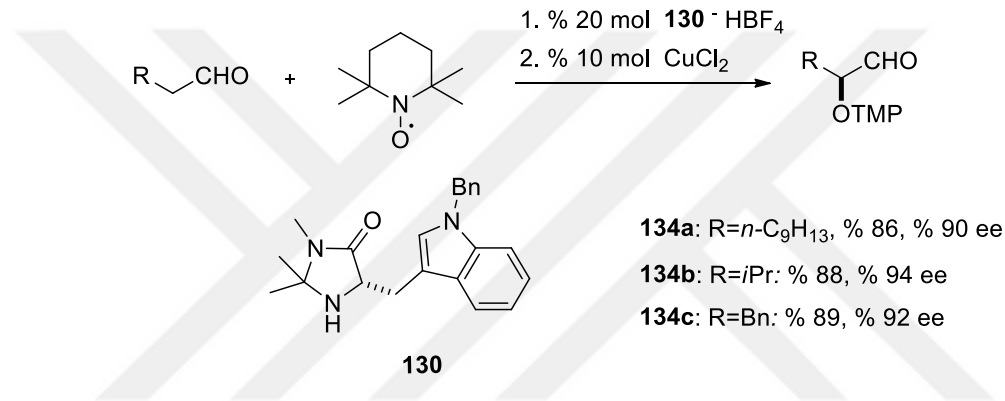


Şekil 4.32 Kiral imidazolidinon bileşikleri



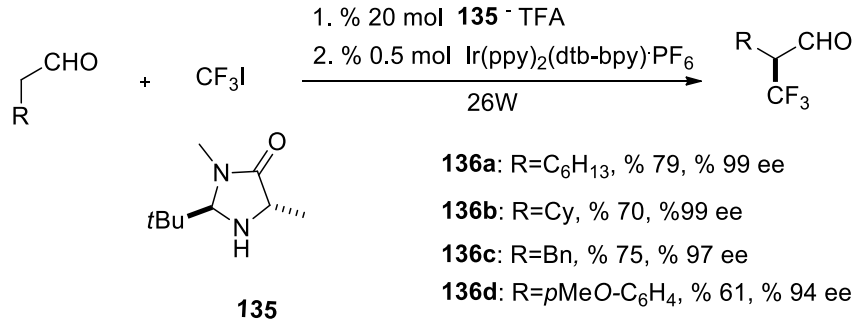
Şekil 4.33 Aldehitlerin asimetrik α -floranması; DCA: dikloroasetik asit.

2007 yılında Sibi ve Hasegawa, kiral imidazolidin-4-onları organokatalizör olarak kullanarak TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinoksil) ile asimetrik radikal α -oksijenasyon reaksiyonlarını çalışmışlardır [48]. Bu dönüşümler, FeCl_3 ve ko-oksiantın ($\text{NaNO}_2 / \text{O}_2$) katalitik miktarlarda bulunduğu ortamlarda gerçekleştirilmiştir. MacMillan grubu tarafından bu alanda daha sonra yapılan mekanistik çalışmalar, bu dönüşümler sırasında enamin aktivasyonunun ve katalizörün gerekliliğini ortaya koymuştur. Metal kompleksleri ile TEMPO nun aktivasyonu, yardımcı yükseltgen sisteme ($\text{NaNO}_2 / \text{O}_2$) ihtiyaç duyulmadan gerçekleştirilebilir (Şekil 4.34) [45] [49]



Şekil 4.34 Aldehitlerin enantioselektif α -oksidasyonu

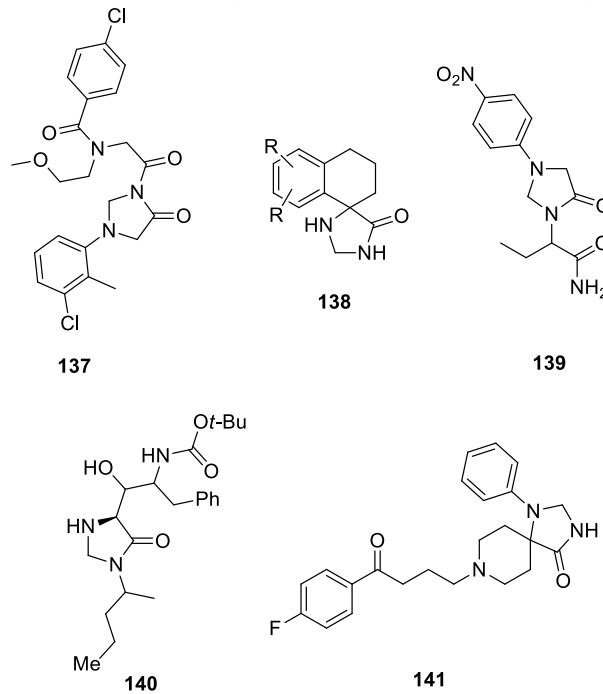
Bir α -alkilasyon reaksiyonu sırasında, alkilleme reaktiflerinin radikalleri de kiral imidazolidin-4-on ların enaminleri ve enolleşebilen aldehitler ile reaksiyona girebilirler. Uygun bromo ya da iyodo bileşiklerinin radikalleri photoredox katalizör yöntemi ile üretilebilirler. Bu radikaller, enolleşebilen aldehitler ile yüksek derecede enantioseçiciliğe sahip α -alkillenmiş aldehitleri oluşturmak için reaksiyona girerler. Rutenyum fotokatalizör ve floresans ışık varlığında aldehitlerin α -bromokarbonil bileşikleri ile doğrudan α -alkilasyonu gerçekleştirebilmiştir. Benzil bromür kullanıldığında ise bu reaksiyonlar, iridyum kompleksinin ve oda ışığının bulunduğu ortamda gerçekleşir. Şekil 4.35, iridyum komplekslerinin photoredox katalizörleri olarak bulunduğu ortamlarda triflorometil iyodür (**135**) ile olan reaksiyonlarının bazı sonuçlarını göstermektedir [45].



Şekil 4.35 Aldehitlerin enantiyoselektif α-triflorometilasyonu

4.5 İlaç Kimyasında İmidazolidin-4-onlar

İlaç alanında imidazolidin-4-on kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Birçok hastalık için kullanılabilir olduğu rapor edilmiştir. CCR1 atagonisti olarak kullanılabilir (137). Diyabetle ilişkili bulunan bir seri spiroimidazolidin-4-on (138) bileşiğinin patenti Pfizer tarafından almıştır. Bir patentte, bir seri analogun CNS ajanı olduğu rapor edilmiştir (139). Başka bir seri analogları ise Alzheimer hastalığında β-sekretas inhibitörü olarak patentlendi (140). Spiperone (141) analogları 1975 yılında patentlenmiş ve dopamin reseptör alt tiplerinin görüntülenmesinde kullanılmıştır [6].



Şekil 4.36 İlaç olarak kullanılan bazı imidazolidin-4-on bileşikleri

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR**5.1 Materyal ve Yöntem****5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
O-Benzilhidroksilamin hidroklorür	Sigma-Aldrich	B22984
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106050
Etil asetat	Teknik	
1,1,1,3,3,3-Hekzafloro-2-propanol	Sigma-Aldrich	105228
<i>n</i> -Hekzan	Teknik	
4-Kloroanilin	Merck	802613
2-Klorobenzaldehit	Merck	845095
α -Klorofenilasetil klorür	Merck	802699
2-Kloropropiyonil klorür	Sigma-Aldrich	157139
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	106007
4-Metoksibenzaldehit	Sigma-Aldrich	A-88107
Moleküler sieve	Sigma-Aldrich	334278
Ninhidrin	Merck	106762
Petrol eteri	Merck	100909
Sea sand	Merck	107711

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

Silika jel 60HF ₂₅₄	Merck	107734
Trietilamin	Merck	808352
2,2,2-Trifloroetanol	Sigma-Aldrich	T-63002
Tiyofen-2-karbaldehit	Merck	808161

5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, “Heidolph” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Bileşiklerin elde edilme reaksiyonlarında istenen düşük sıcaklıkların sağlanması için, “Julabo” marka “FP 50” model kriyostat kullanıldı.

Bileşiklerin elde edilme reaksiyonlarında “İntersonik” marka “MIN 4” model ultrasonik banyo kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60 HF₂₅₄” (70-230 mesh), floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile “Camag 254 / 366 nm” UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda “Perkin-Elmer, FT-IR” spektrofotometresinde, ve Yıldız Teknik Üniversitesi Fiziko Makromoleküler Laboratuvarı’nda “Thermo, FT-IR” spektrofotometresinde alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda, Agilent 6890N GC-System-5973 IMSD cihazı ile ölçüldü.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve 1D NOESY) Yıldız Teknik Üniversitesi'nde "Bruker-500 MHz NMR", İstanbul Teknik Üniversitesi'nde "Agilent VNMRS 500 MHz NMR" cihazlarıyla alındı.

LC-MS (QTOF) spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Agilent G6530B cihazı ile ölçüldü.

5.1.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz CaSO_4 (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (kaynama noktası $89.4\text{ }^\circ\text{C}$) [50].

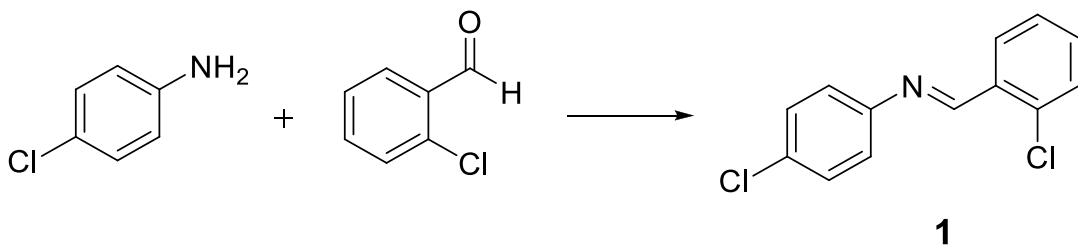
5.1.4 Renk Reaktifinin Hazırlanması

Ninhidrin (200 mg) 50 mL suda çözülerek kullanıldı.

5.1.5 Schlenk Sistemi

Reaksiyonların kurulması ve çözücülerin kurutulması azot altında Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

5.2 4-Kloro-N-(2-klorobenziliden)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$)

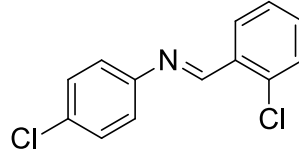


382.71 mg (3 mmol) 4-kloroanilin ve 421.71 mg (3 mmol) 2-klorobenzaldehit balona konuldu. Ultrasonik banyoda çözülerek reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda

maddemiz sarı-beyaz katı şeklinde oluştu. Elde edilen ürüne (1:3) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminde TLC bakıldı.

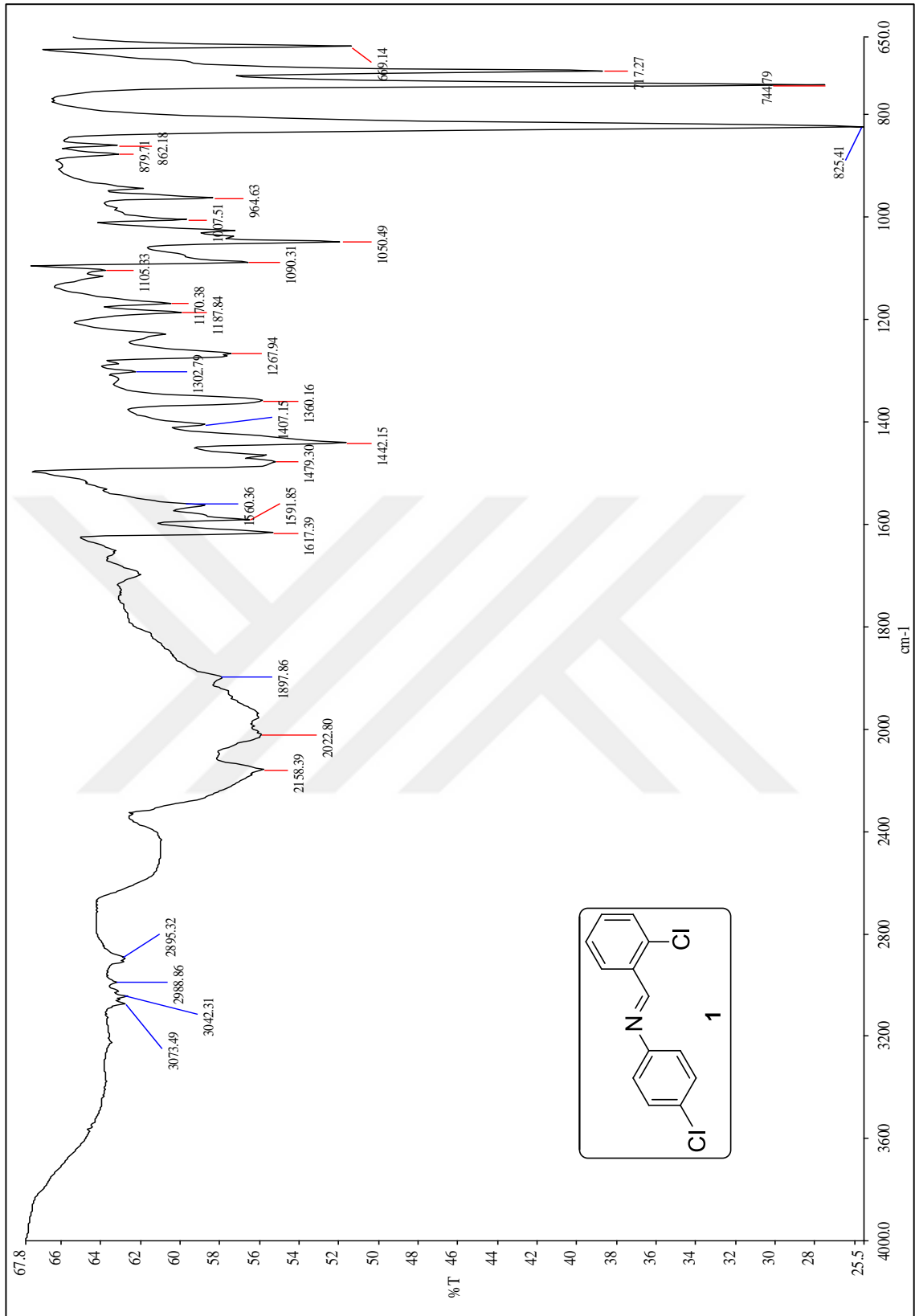
Sarı renkli katı; en. 64-67 °C; $R_f = 0.76$ (1:3 Etil asetat/*n*-hekzan); verim=% 98 [51; en. 163 °C].

5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

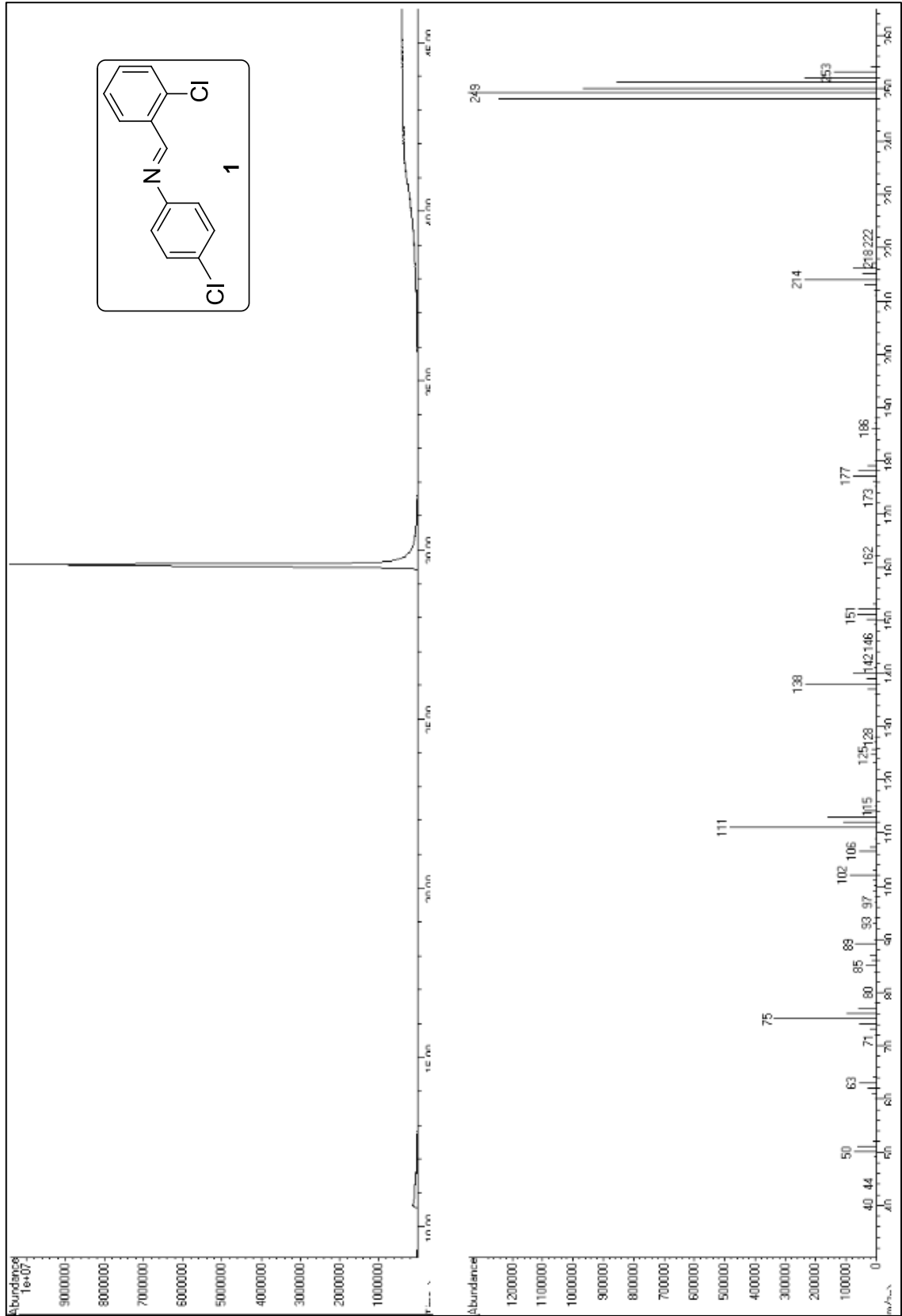


FTIR (ATR): $\nu = 3073$ ve 3042 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2988 ve 2895 (alifatik, C-H gerilimleri), 1617 , 1591 ve 1560 (aromatik, C=C ve C=N gerilimleri), 1479 ve 1442 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1105 (C-N salınımı), 825 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 744 (1,2-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

GC-MS (EI, 70 ev): $m/z = 249$ (M^+), 214 ($C_{13}H_9ClN$), 177 ($C_{13}H_9N$), 138 (C_7H_5ClN), 111 (C_6H_4Cl), 76 (C_6H_4).

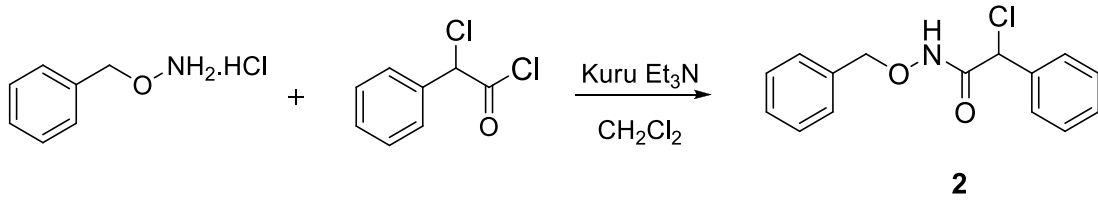


Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.2 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu

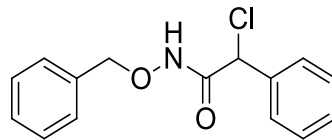
5.3 *N*-(Benziloksi)-2-kloro-2-fenilasetamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₁₅H₁₄ClNO₂)



159.61 mg (1 mmol) *O*-benzilhidroksilamin hidroklorür ve 101.19 mg (1 mmol) kuru trietilamin iki boyunlu balonda karıştırıldı ve üzerine çözecek kadar CH₂Cl₂ ilave edildi. Reaksiyon 0 °C de gerçekleştirildi ve karıştırıcı ile karıştırıldı. Üzerine enjektör ile 189.04 mg (1 mmol) α-klorofenilasetil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 gece buz banyosunda karıştırıldı. Daha sonra CH₂Cl₂ ve su ile ekstraksiyon yapıldı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu. Üzerine petrol eteri ve eter ilave edilerek çökme olana kadar ultrasonik banyoda tutuldu. Beyaz renkli bir katı elde edildi. Elde edilen ürüne (1:1) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminde TLC bakıldı.

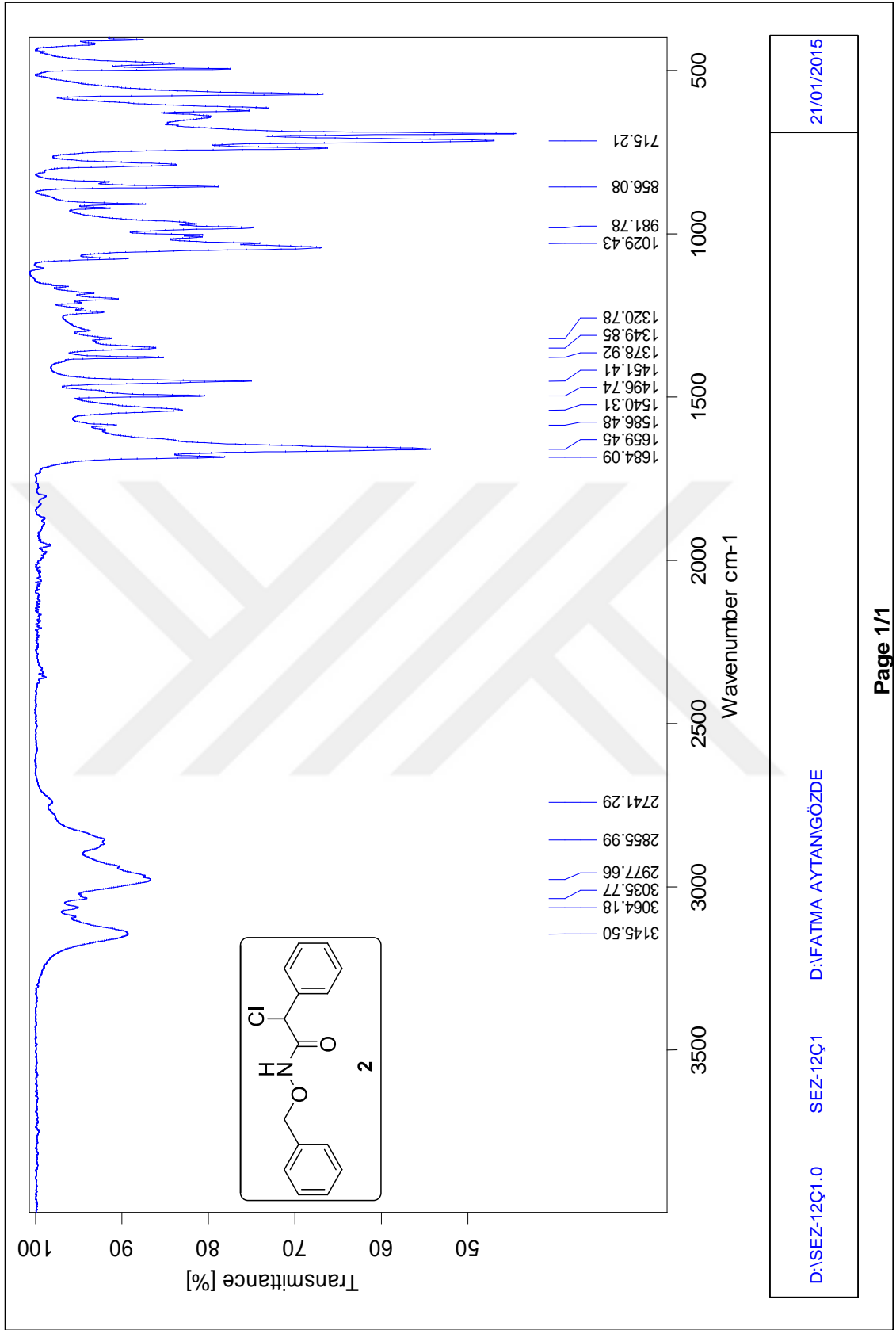
Beyaz katı; en. 88-91 °C; R_f=0.64 (1:1 Etil asetat /*n*-hekzan); verim=% 80.4 [1].

5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

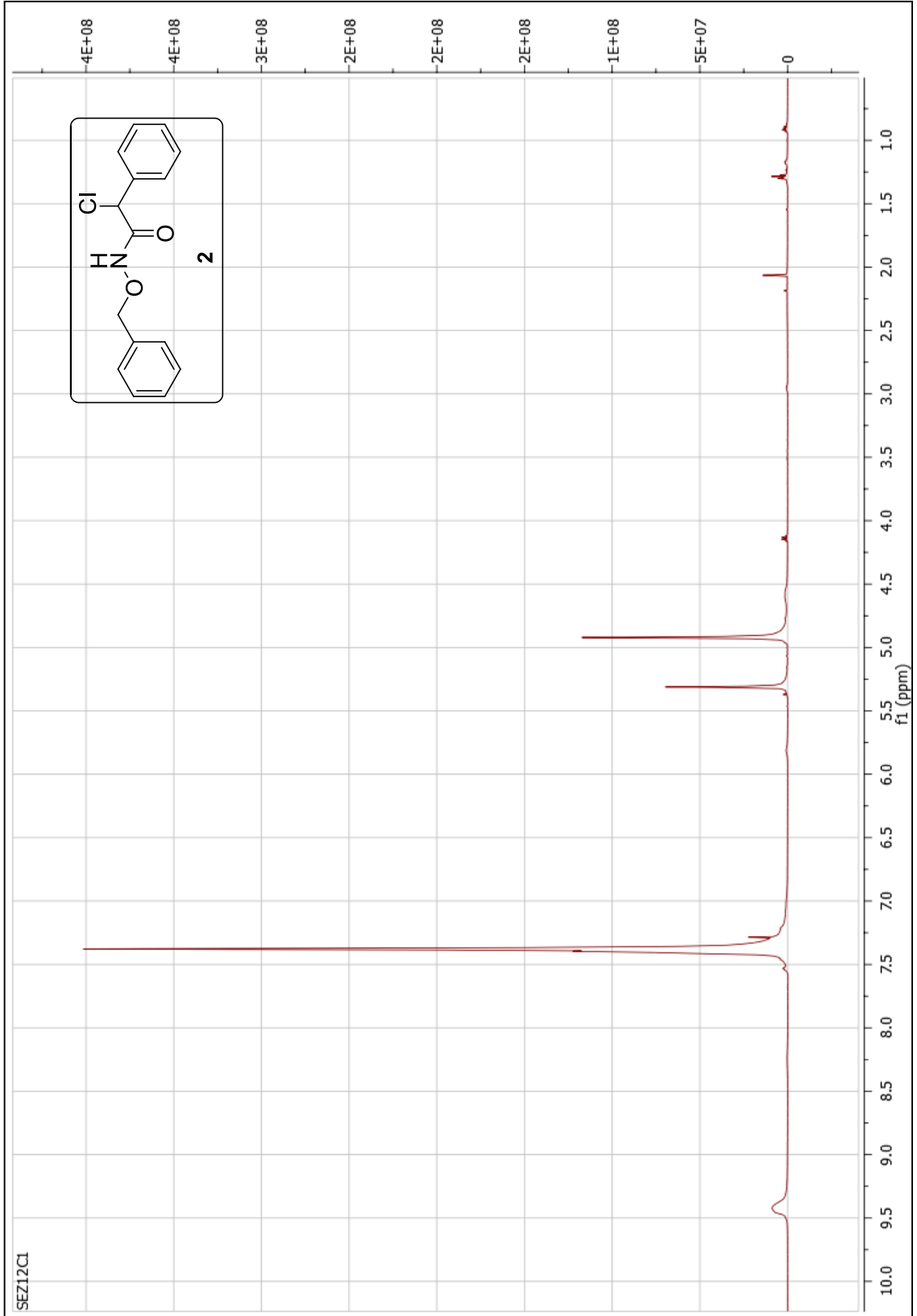


FTIR (ATR): ν = 3145 (N-H gerilimi), 3064 ve 3035 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2977 ve 2855 (alifatik, C-H gerilimleri), 1684 (C=O gerilimi), 1659 ve 1586 (C=C gerilimleri), 1496 ve 1451 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1029 (C-N salınımı), 715 ve 693 (monosubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4.92 (s, 2H, CH₂), 5.31 (s, 1H, CH), 7.37-7.39 (m, 10H, ArH), 9.42 (brs, 1H, NH) ppm.

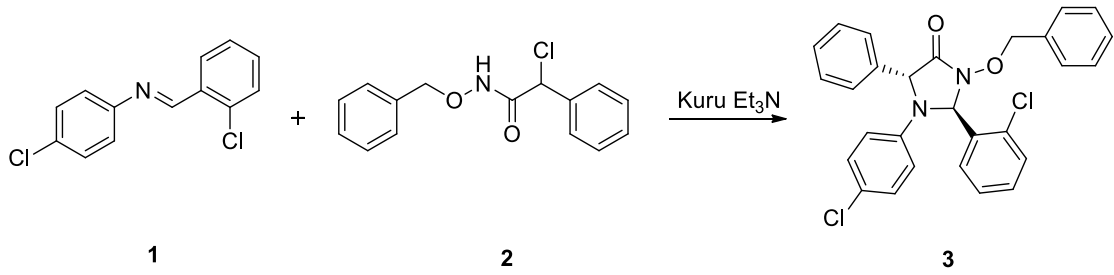


Şekil 5.3 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.4 Bileşik **2**'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

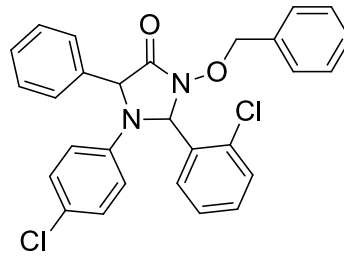
5.4 3-(Benziloksi)-2-(2-klorofenil)-1-(4-klorofenil)-5-fenilimidazolidin-4-on Bileşik 3, C₂₈H₂₂Cl₂N₂O₂)



125 mg (0.5 mmol) bileşik **1** ve 275.5 mg (1 mmol) bileşik **2** azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü -10 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Sonra 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 48 saat -10 °C de karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün önce 4:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri (R_f=0.32) çözücü karışımı, sonra 1:2 etil asetat / *n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz katı; en.212-216 °C; R_f= 0.47 (1:2 Etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 31.

5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri



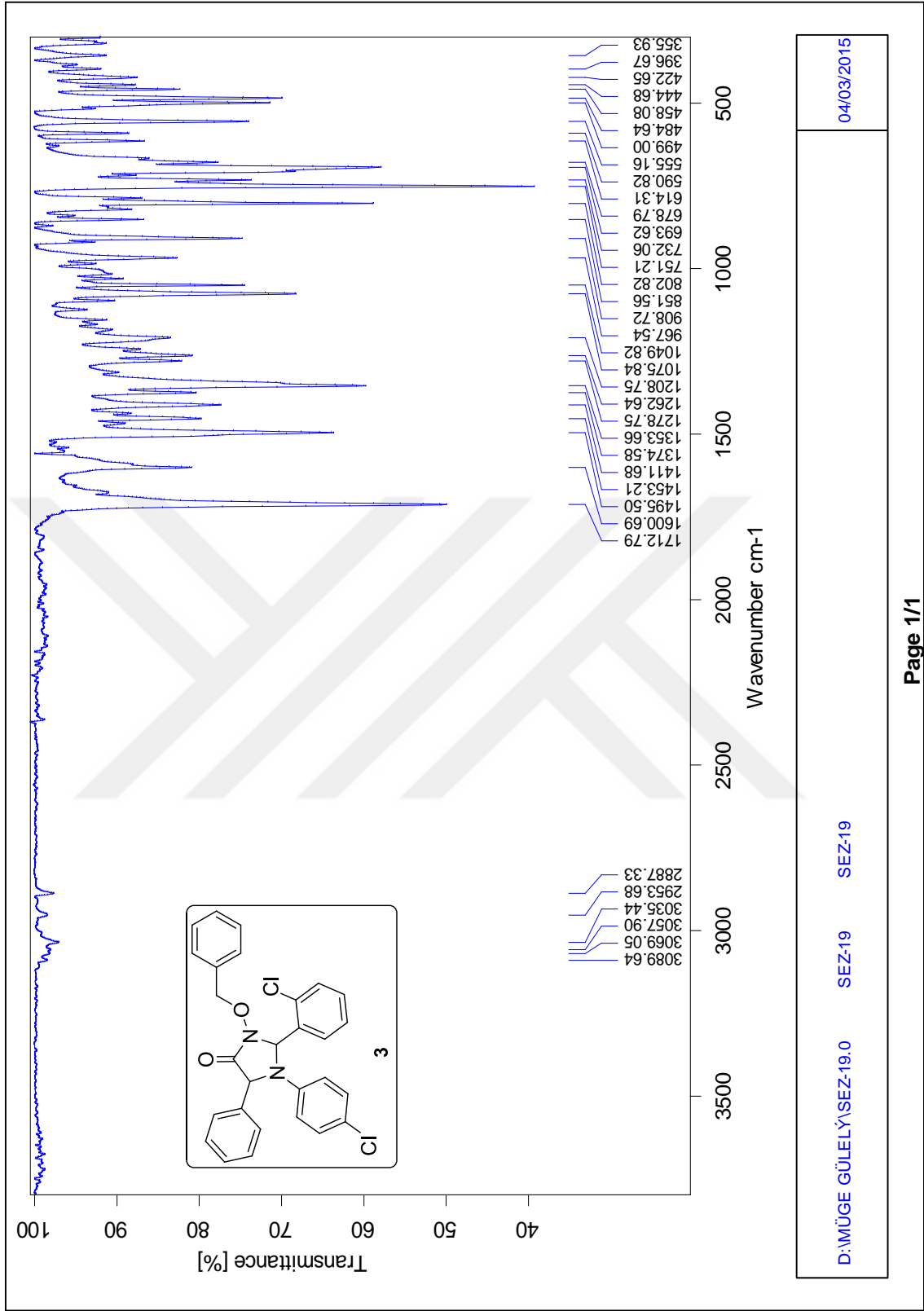
FTIR (ATR): ν = 3089, 3069, 3057 ve 3035 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2953 ve 2887 (alifatik, C-H gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1600 ve 1495 (C=C gerilimleri), 1453 ve 1374 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1278 (C-O gerilimi), 1075 (C-N salınımı), 851 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 751 (1,2-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 732 ve 693 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4.82 (d, J= 8.51 Hz, 1H, CH₂), 5.14 (d, J= 8.51 Hz, 1H, CH₂), 5.42 (s, 1H, CH), 6.27 (d, J= 6.62 Hz, 2H, ArH), 6.69 (s, 1H, CH), 6.97 (d, J= 6.62 Hz, 2H, ArH), 7.21-7.24 (m, 1H, ArH), 7.31-7.41 (m, 13H, ArH) ppm.

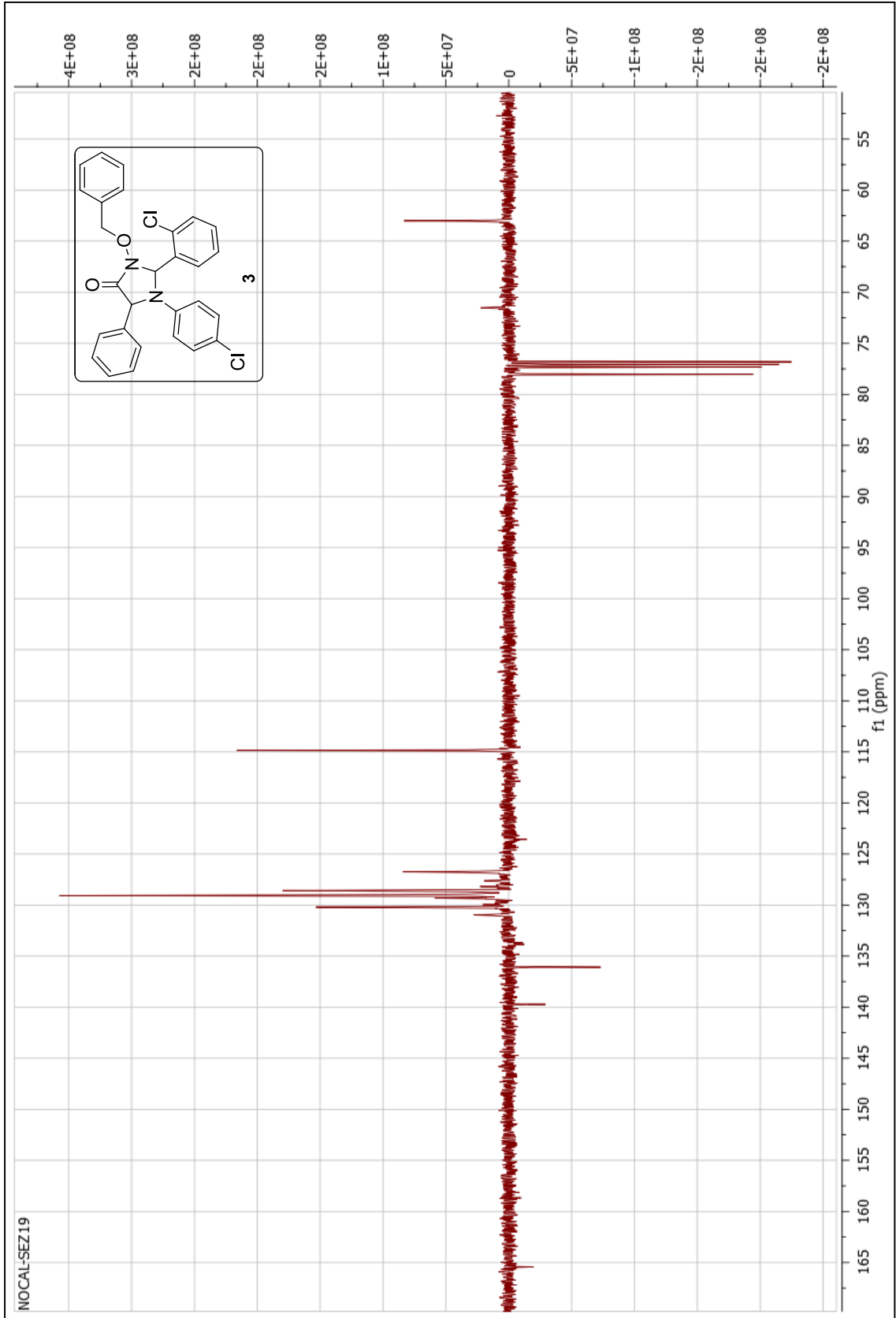
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 63.7 (CH), 71.6 (CH), 78.1 (CH₂), 114.8 (CAr), 123.5 (Cq), 126.74 (CAr), 127.6 (CAr), 128.1 (CAr), 128.6 (CAr), 128.7 (CAr), 128.9 (CAr), 129 (CAr), 129.3 (CAr), 130.2 (CAr), 130.9 (CAr), 133.6 (Cq), 133.8 (Cq), 136.0 (2×Cq), 139.7 (Cq), 165.4 (C=O) ppm.

LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: C₂₈H₂₂Cl₂N₂O₂ 488.1055; bulunan: 489.1109 [M+H]⁺.

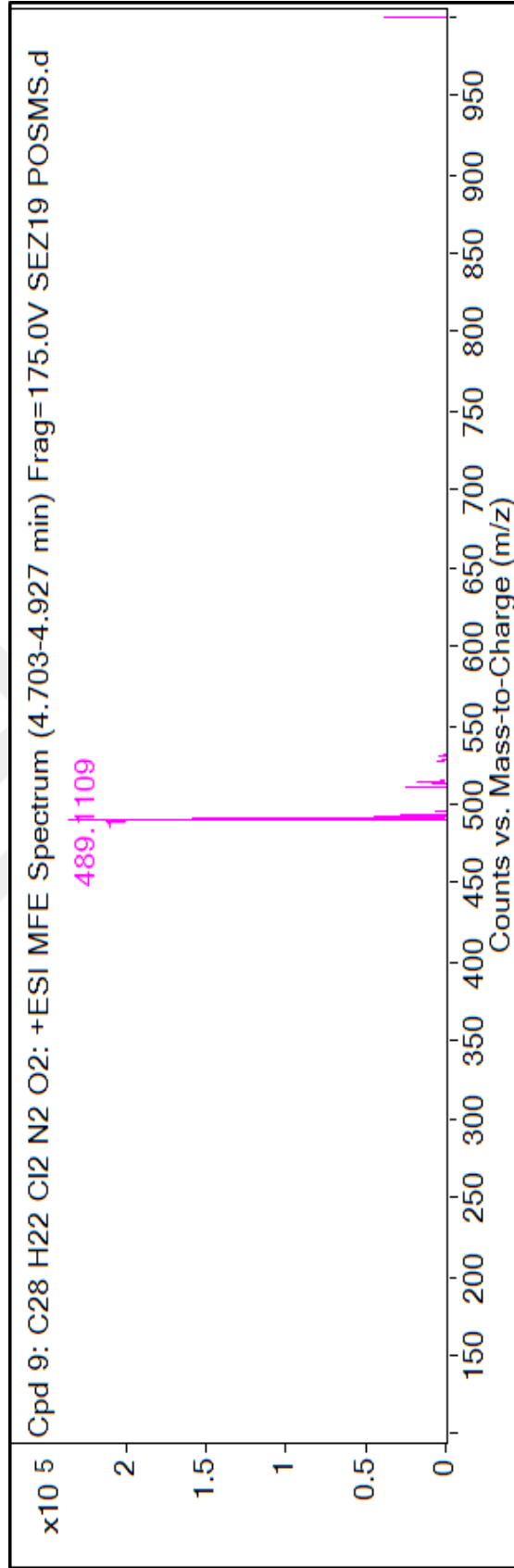




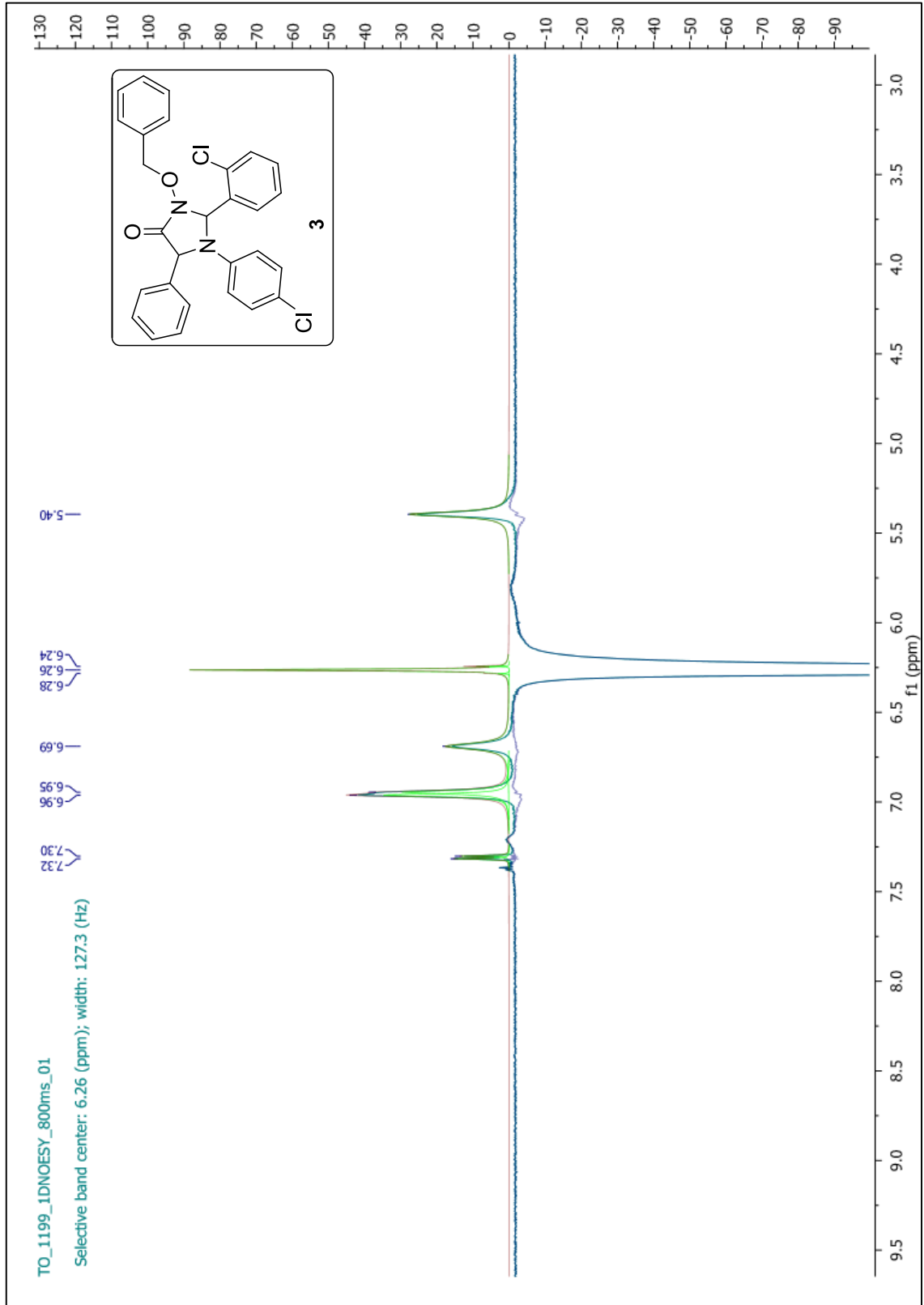
Şekil 5.5 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.7 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

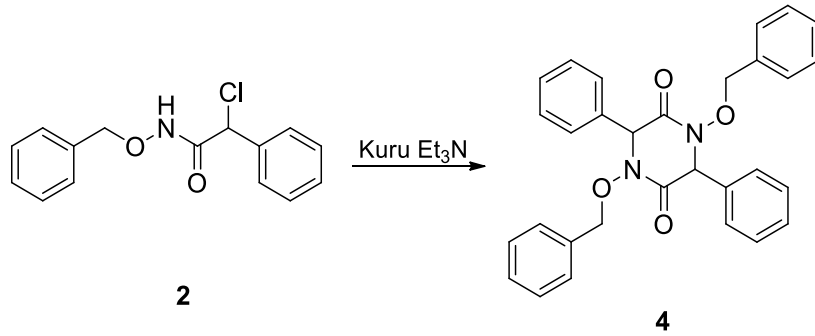


Şekil 5.8 Bileşik 3'ün LCMS/QTOF spektrumu



Şekil 5.9 Bileşik 3'ün 1D NOESY spektrumu

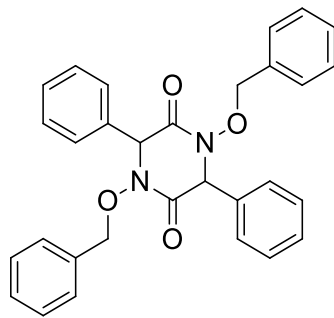
5.5 1,4-Bis(benziloksi)-3,6-difenilpiperazin-2,5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C₃₀H₂₆N₂O₄)



100 mg (0.363 mmol) bileşik **2** azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü -10 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Üzerine 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 48 saat -10 °C de karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, (10:1) CH₂Cl₂ / etil asetat (R_f=0.80) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi ve 40:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri çözücü karışımı kullanılarak kapiler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yağımsı; R_f= 0.40 (40:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri); verim= % 52.

5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri



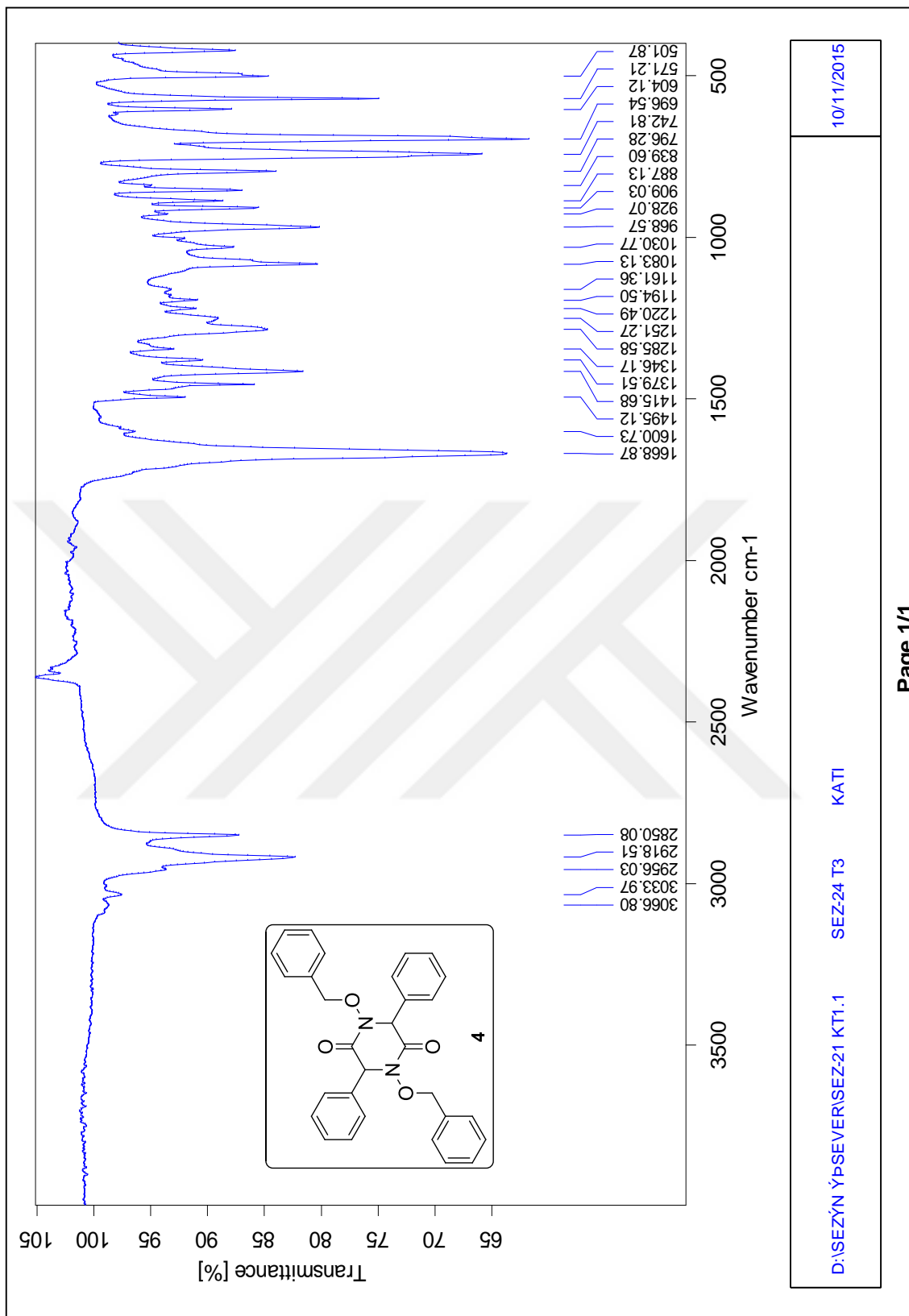
FTIR (ATR): ν = 3066 ve 3033 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2956, 2918 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1668 (C=O gerilimi), 1600 ve 1495 (C=C gerilimleri), 1415, 1379 ve 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1251 (C-O gerilimi), 1083 (C-N gerilimi), 742 ve 696 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4.87 (s, 2H, CH₂), 5.17 (s, 2H, CH₂), 5.67 (s, 1H, CH), 6.41 (s, 1H, CH), 7.19-7.21 (m, 8H, ArH), 7.22-7.29 (m, 9H, ArH), 7.43 (dd, J= 1.98; 8.19 Hz, 3H, ArH) ppm.

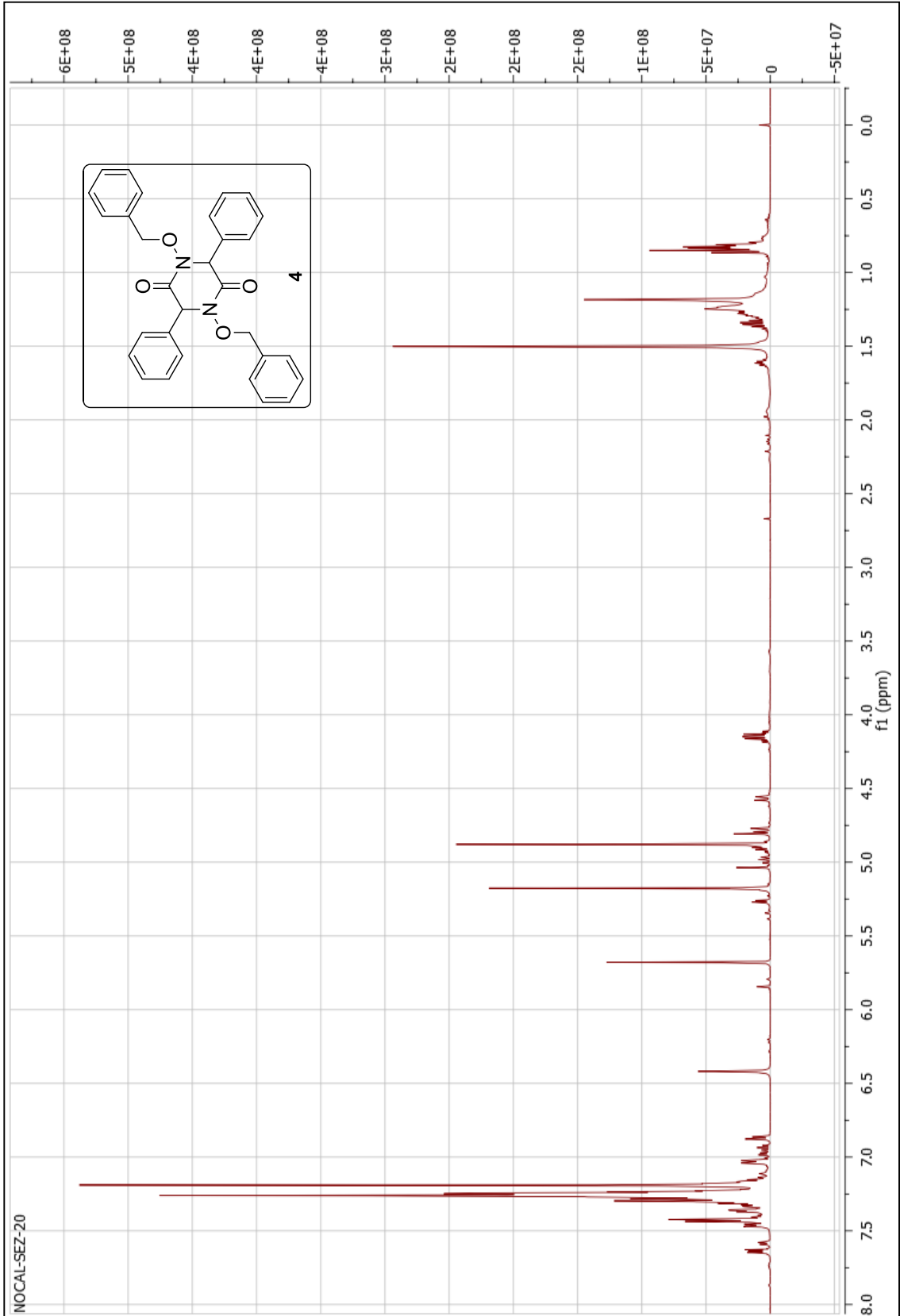
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.7 (2×CH), 67.12 (2×CH₂), 127.3 (4×CAr), 128.6 (4×CAr), 129.0 (4×CAr), 129.3 (4×CAr), 129.7 (4×CAr), 134.3 (4×Cq), 162.5 (2×C=O) ppm.

LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: C₃₀H₂₆N₂O₄ 478.1883; bulunan: 479.1955 [M+H]⁺.

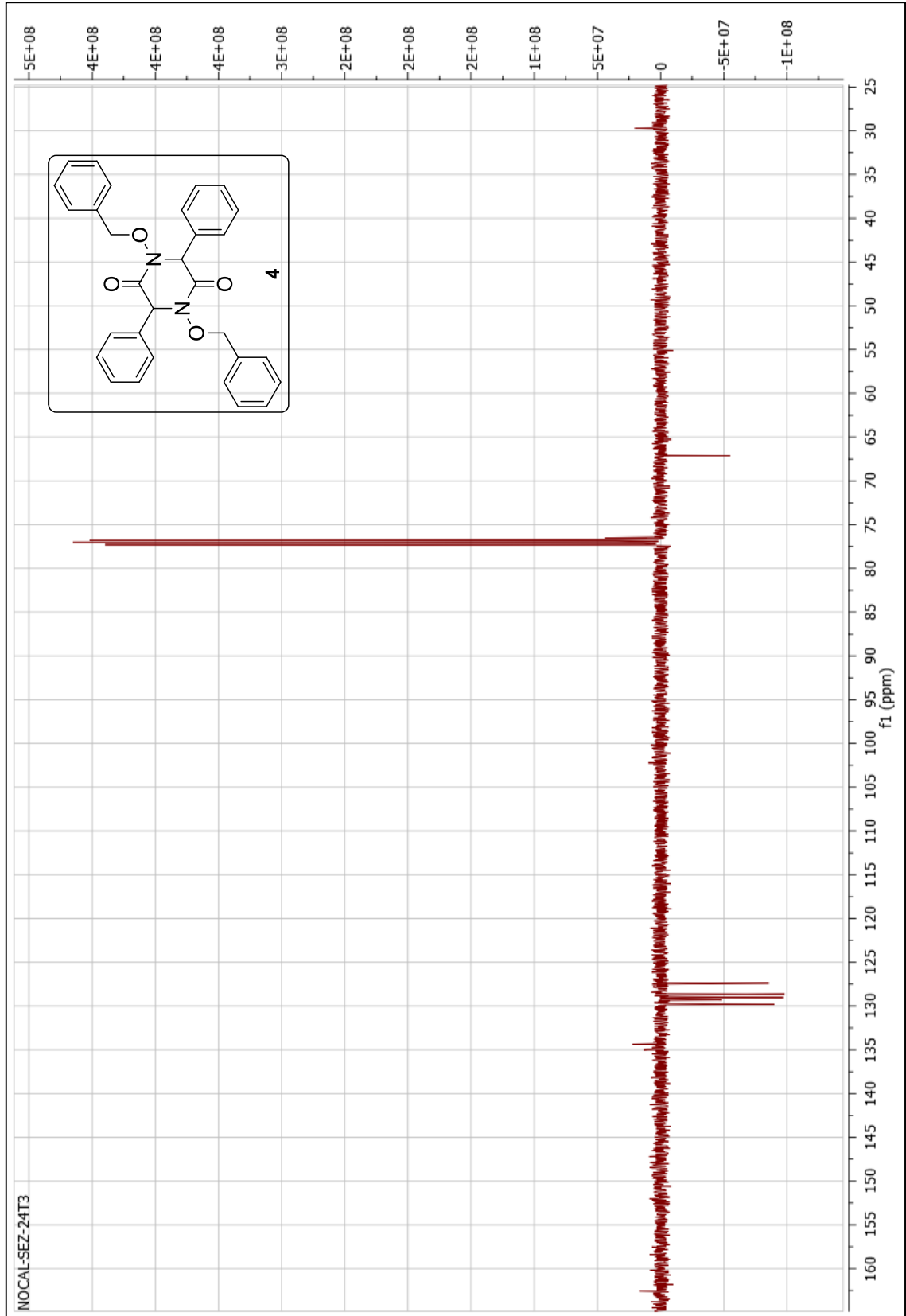




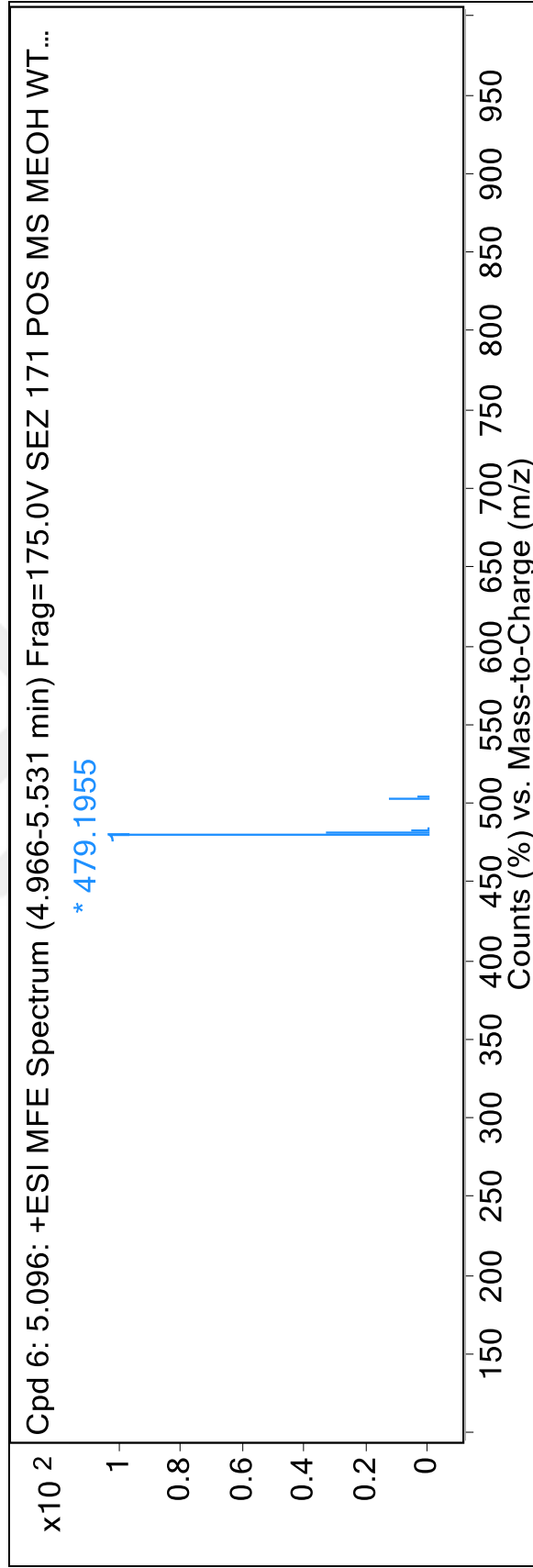
Şekil 5.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.11 Bileşik **4**'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

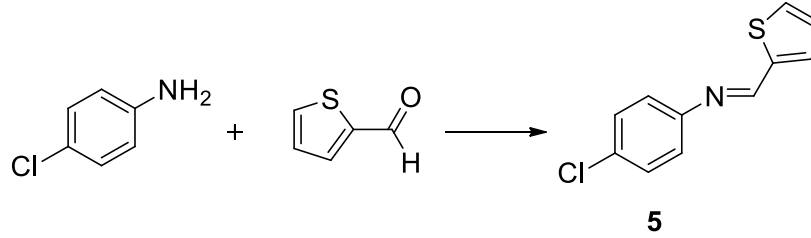


Şekil 5.12 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.13 Bileşik 4'ün LCMS/QTOF spektrumu

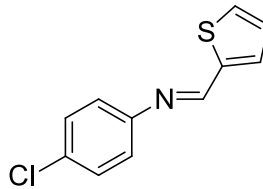
5.6 4-Kloro-*N*-(tiyofen-2-ilmetlen)anilin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C₁₁H₈ClNS)



382.71 mg (3 mmol) 4-kloroanilin ve 336 mg (3 mmol) tiyofen-2-karbaldehit balona konuldu. Ultrasonik banyoda çözümlenerek reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda madde sarı-beyaz katı şeklinde oluştu. Oluşan madde CH₂Cl₂ ile çözümlenerek magnezyum sülfat ile kurutuldu. Elde edilen ürüne (1:3) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminde TLC bakıldı.

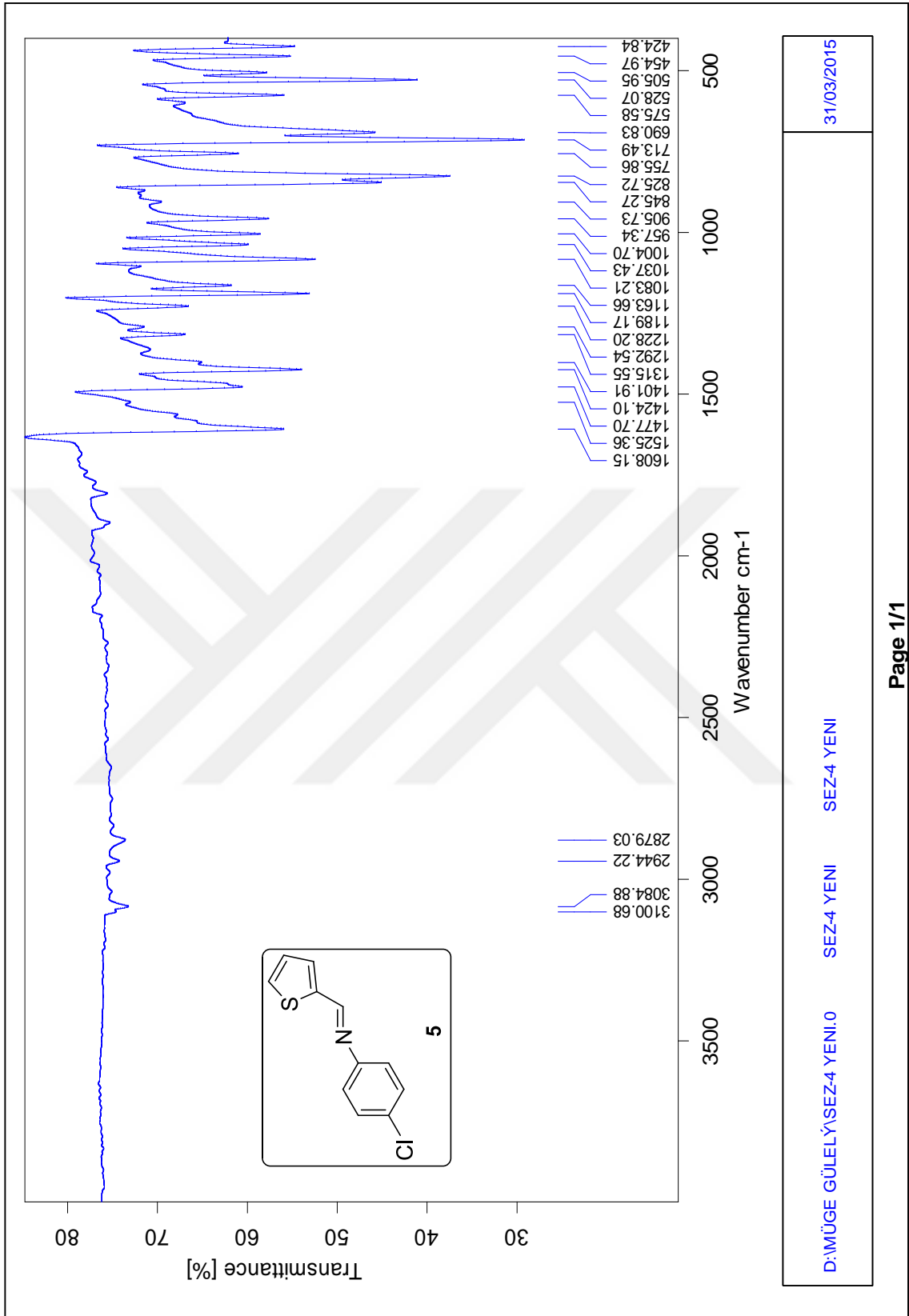
Sarı renkli katı; en.72-76 °C; R_f= 0.70 (1:3 Etil asetat/*n*-hekzan); verim=% 80.7 [52; en. 126-130 °C].

5.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

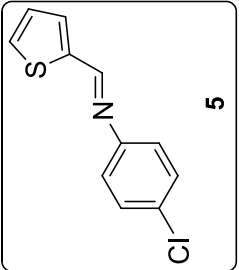
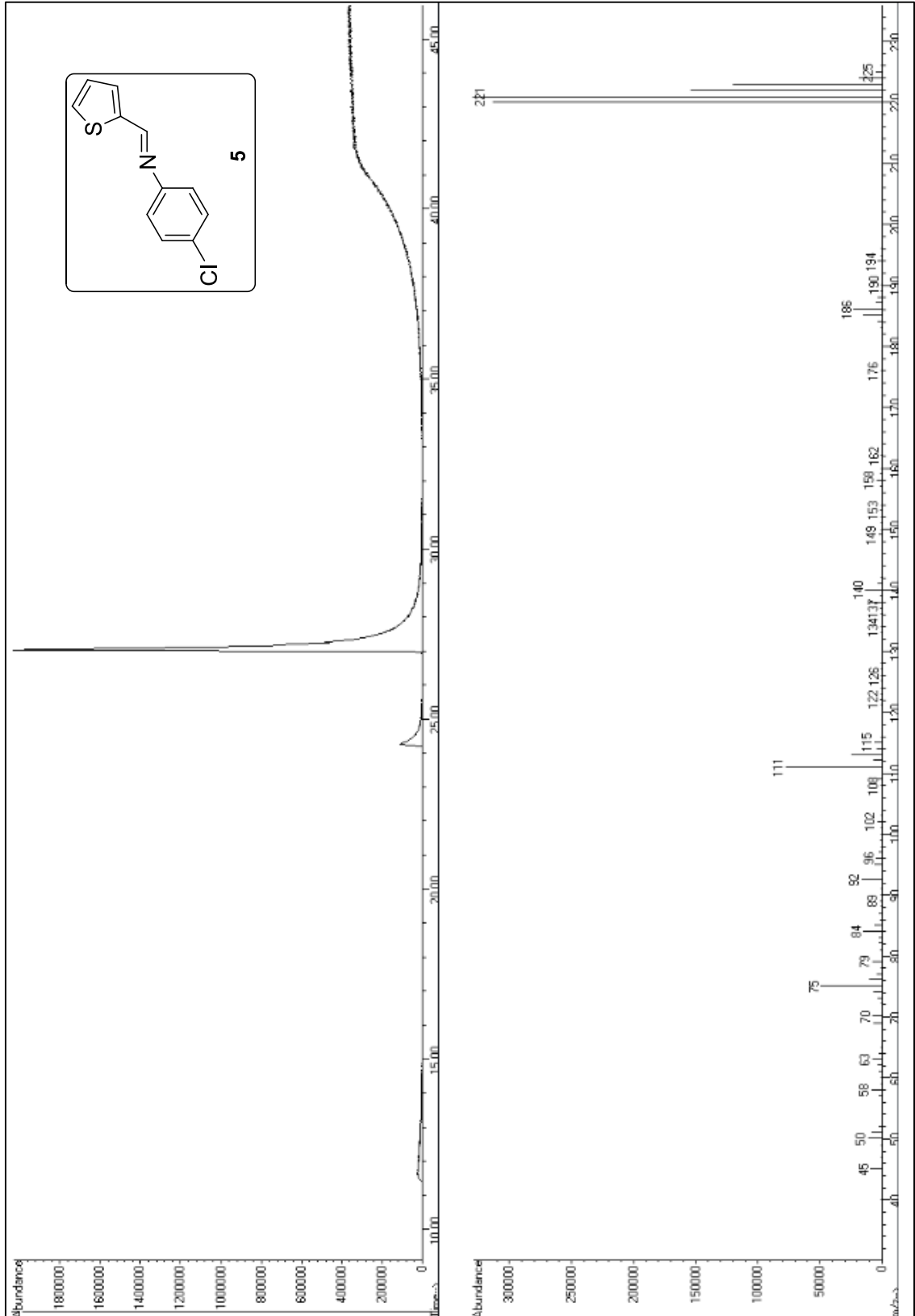


FTIR (ATR): ν = 3100 ve 3084 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2944 ve 2879 (alifatik, C-H gerilimleri), 1608 ve 1525 (C=C ve C=N gerilimleri), 1477 ve 1424 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1183 (C-N salınımı), 825 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 713 ve 690 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

GC-MS (EI, 70 ev): m/z = 221 (M⁺), 186 (C₁₁H₈NS), 110 (C₅H₄NS), 103 (C₇H₅N), 96 (C₅H₄S), 76 (C₆H₄).



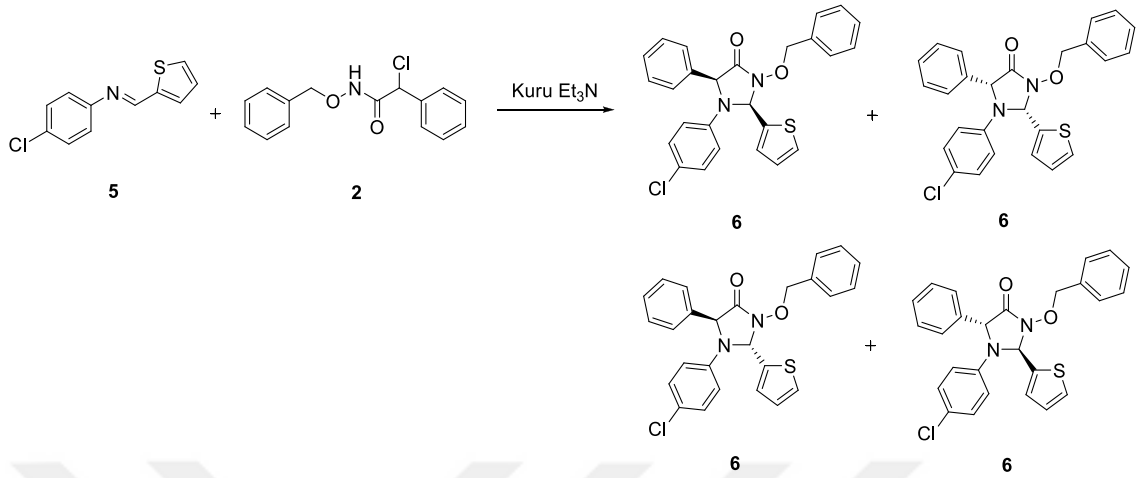
Şekil 5.14 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.15 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu

5.7 3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-5-fenil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on

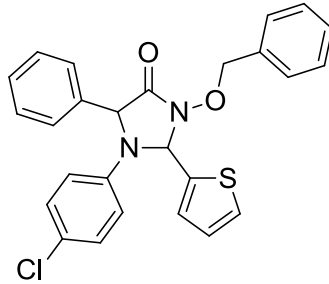
Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 6, C₂₆H₂₁ClN₂O₂S)



110.75 mg (0.5 mmol) bileşik 5 ve 275.5 mg (1 mmol) bileşik 2 azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü -10 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon ortamına 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 48 saat -10 °C de karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürüne önce 40:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra aynı çözücü karışımı kullanılarak kapiler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Krem katı; en.123-127/167-171 °C; R_f=0.38 (40:1 CH₂Cl₂ /petrol eteri); verim= % 40.

5.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

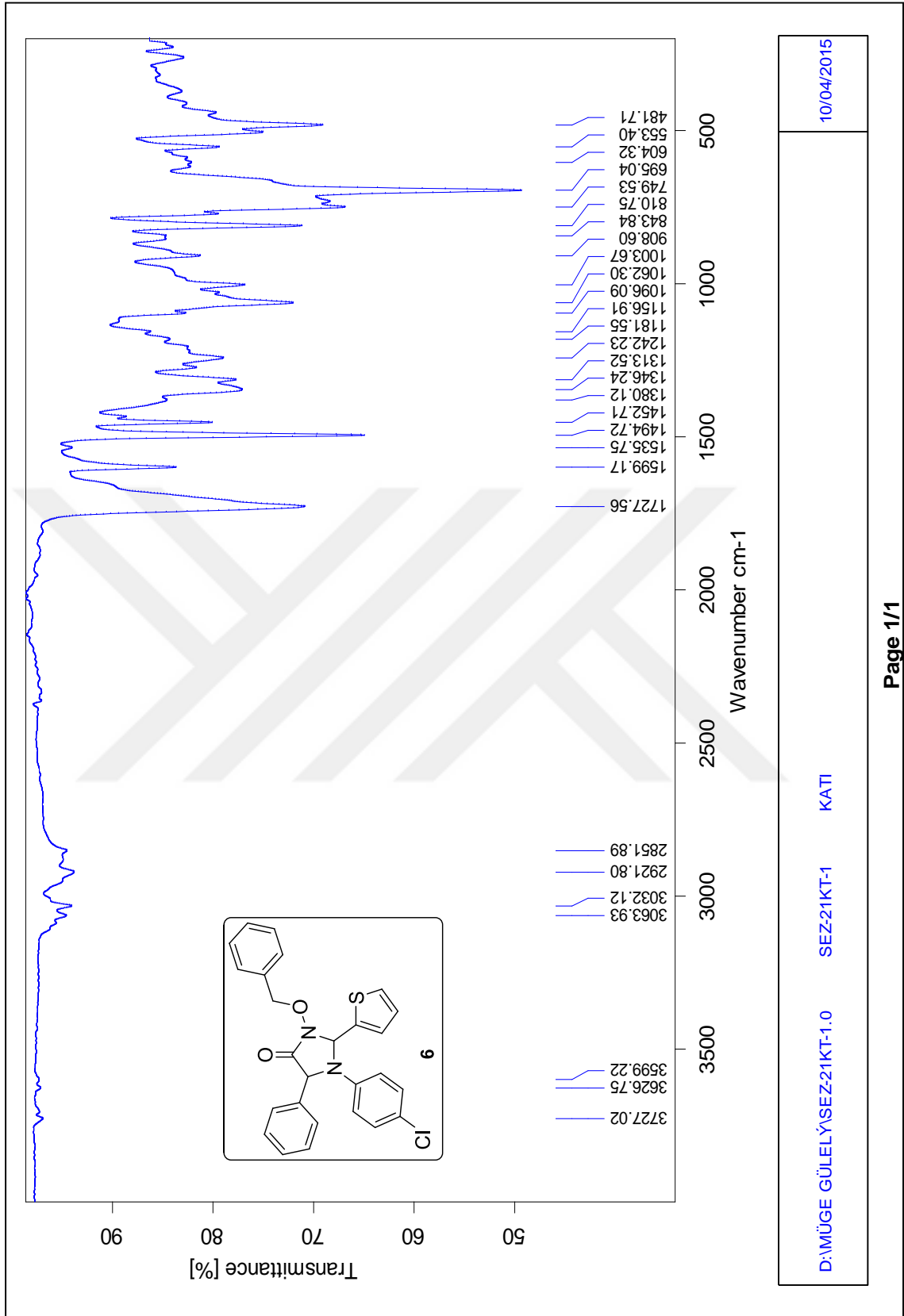


FTIR (ATR): ν = 3063 ve 3032 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2921 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1727 (C=O gerilimi), 1599 ve 1494 (C=C gerilimleri), 1452 ve 1380 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1242 (C-O gerilimi), 1096 (C-N salınımı), 843 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 749 ve 695 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

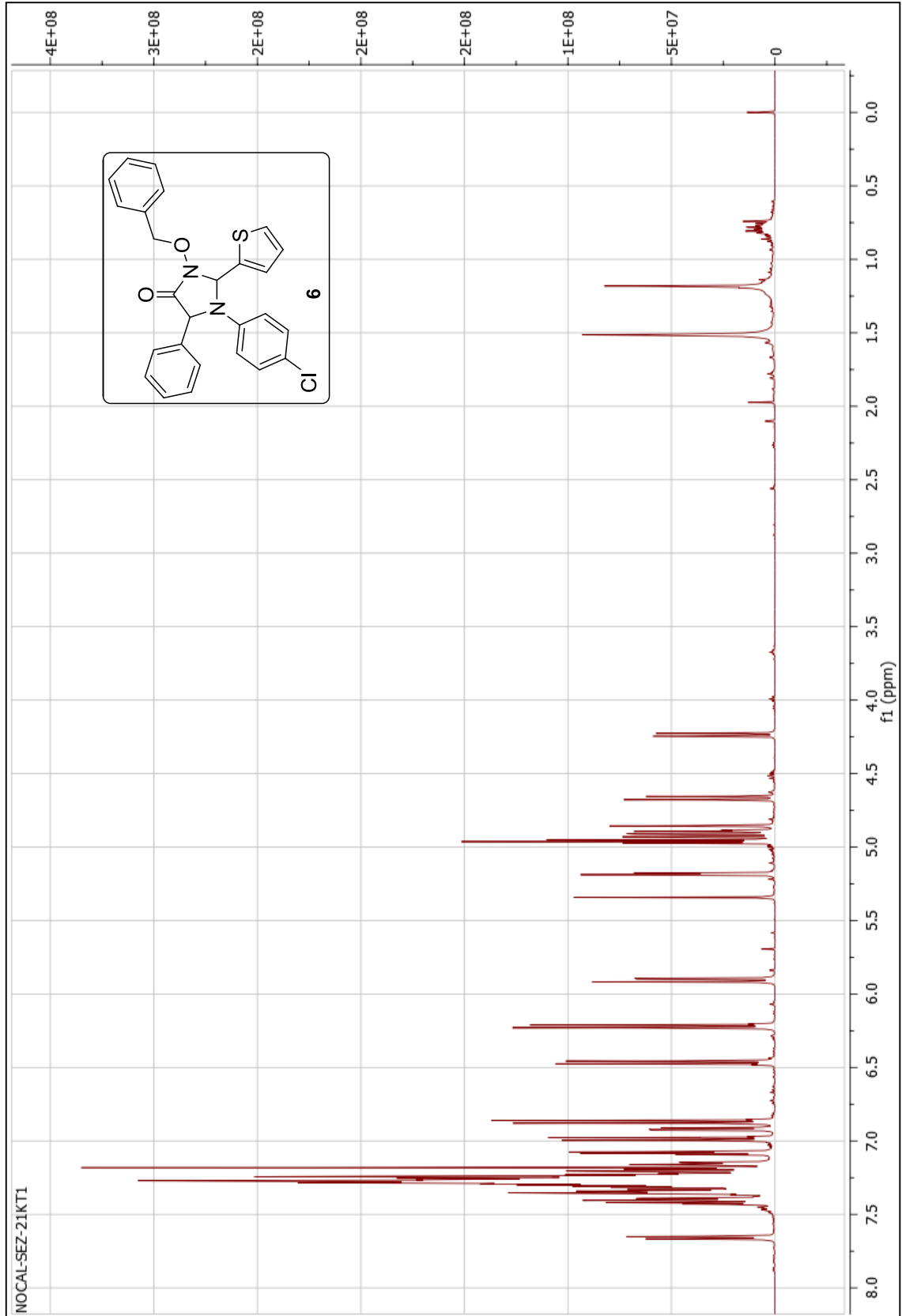
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 4.66 (d, J= 11.0 Hz, 1H, CH_2), 4.90 (d, J= 11.0 Hz, 1H, CH_2), 5.18 (s, 1H, CH), 5.91 (s, 1H, CH), 6.87 (d, J= 9.14 Hz, 2H, ArH), 6.92 (dd, J= 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, J= 9.14 Hz, 2H, ArH), 7.07 (dd, J= 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.14-7.42 (m, 10H, ArH), 7.65 (d, J= 7.56 Hz, 1H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 57.0 (CH_2), 71.1 (CH), 72.9 (CH), 110.4 (CAr), 120.2 (Cq), 121.2 (CAr), 121.6 (CAr), 122.3 (CAr), 122.9 (CAr), 123.0 (CAr), 123.2 (CAr), 123.4 (CAr), 123.5 (CAr), 123.6 (CAr), 123.8 (CAr), 123.9 (CAr), 124.2 (CAr), 124.5 (CAr), 124.9 (CAr), 128.7 (Cq), 130.6 (Cq), 134.8 (Cq), 138.9 (Cq), 160.0 (C=O) ppm.

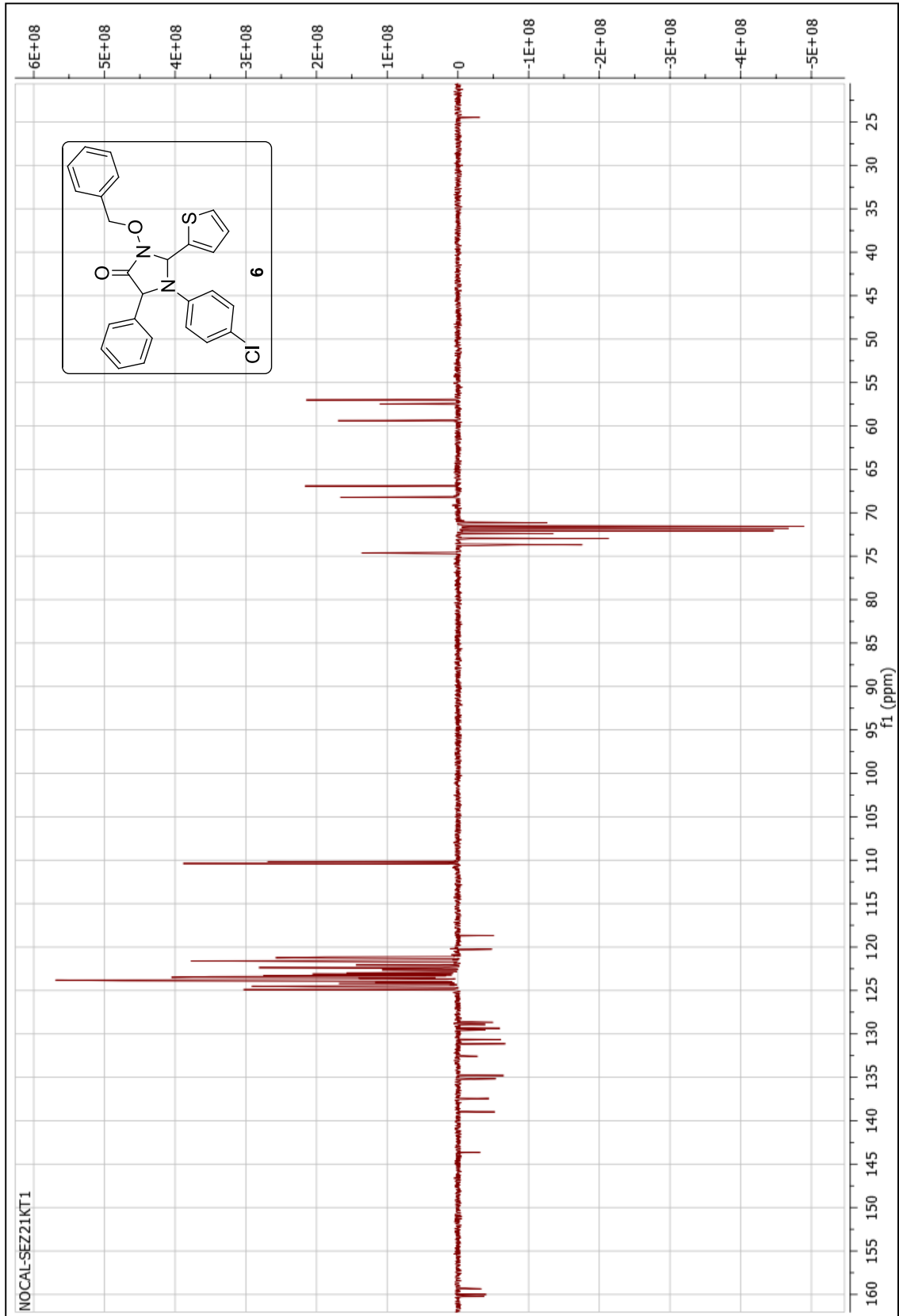
LCMS/QTOF (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 460.1012; bulunan: 469.2209 $[\text{M}+1/2\text{H}_2\text{O}]^+$



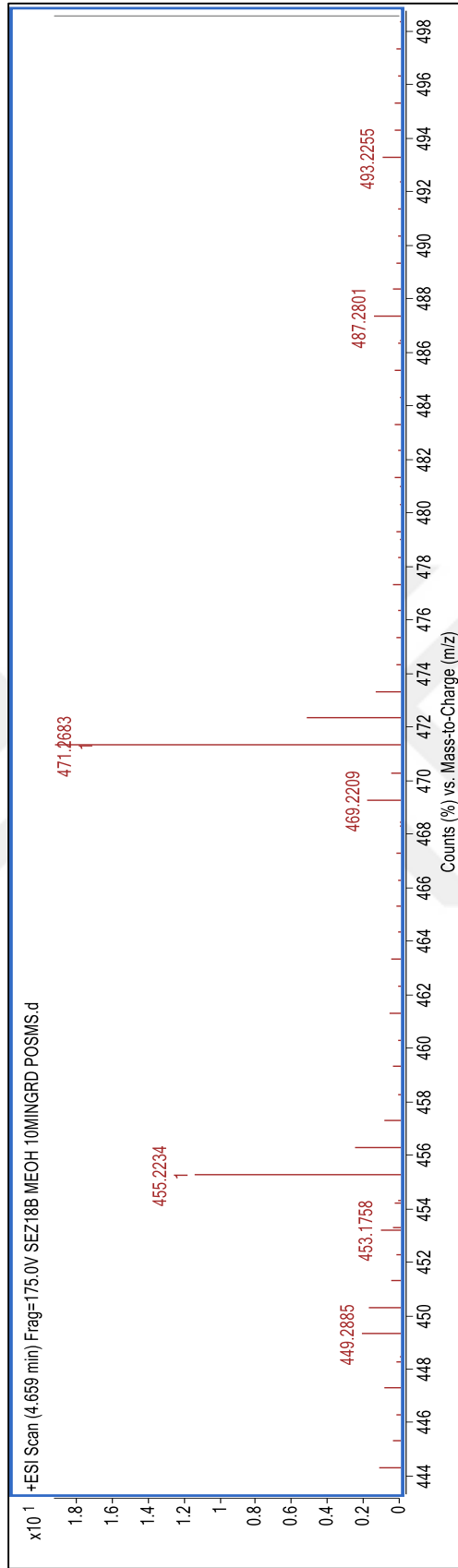
Şekil 5.16 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.17 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

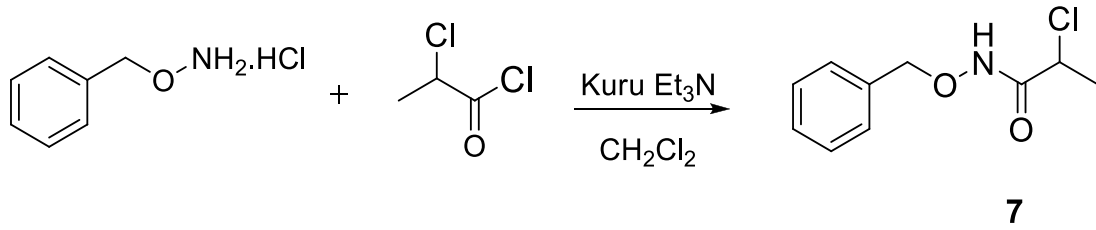


Şekil 5.18 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.19 Bileşik 6'nın LCMS/QTOF spektrumu

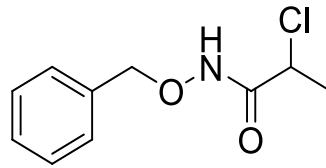
5.8 N-(Benziloksi)-2-kloropropanamid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 7, C₁₀H₁₀ClNO₂)



798.05 mg (5 mmol) *O*-benzilhidroksilamin hidroklorür ve 505.95 mg (5 mmol) trietilamin iki boyunlu balonda karıştırıldı ve üzerine çözecek kadar CH₂Cl₂ ilave edildi. Reaksiyon 0 °C de gerçekleştirildi ve karıştırıcı ile karıştırıldı. Üzerine enjektör ile 634.85 mg (0.4875 mL; 5 mmol) 2-kloropropiyonil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 gece buz banyosunda 2 gün boyunca da oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra CH₂Cl₂ ve su ile ekstraksiyon yapıldı ve magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu. Elde edilen ürün 1:3 etil asetat / *n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

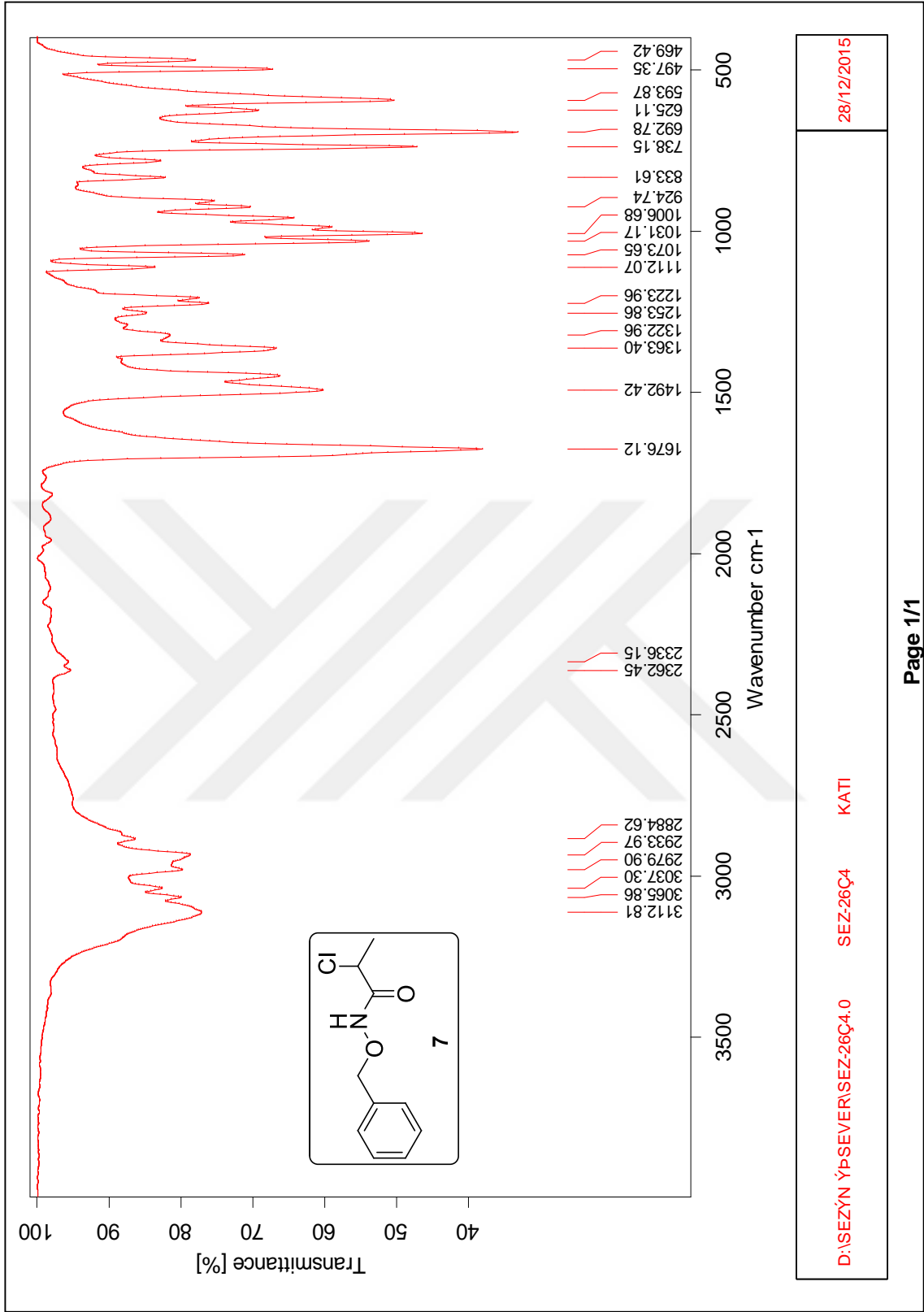
Beyaz katı; en. 60-65 °C; R_f=0.30 (1:3 Etil asetat /*n*-hekzan); verim=% 93 [1].

5.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

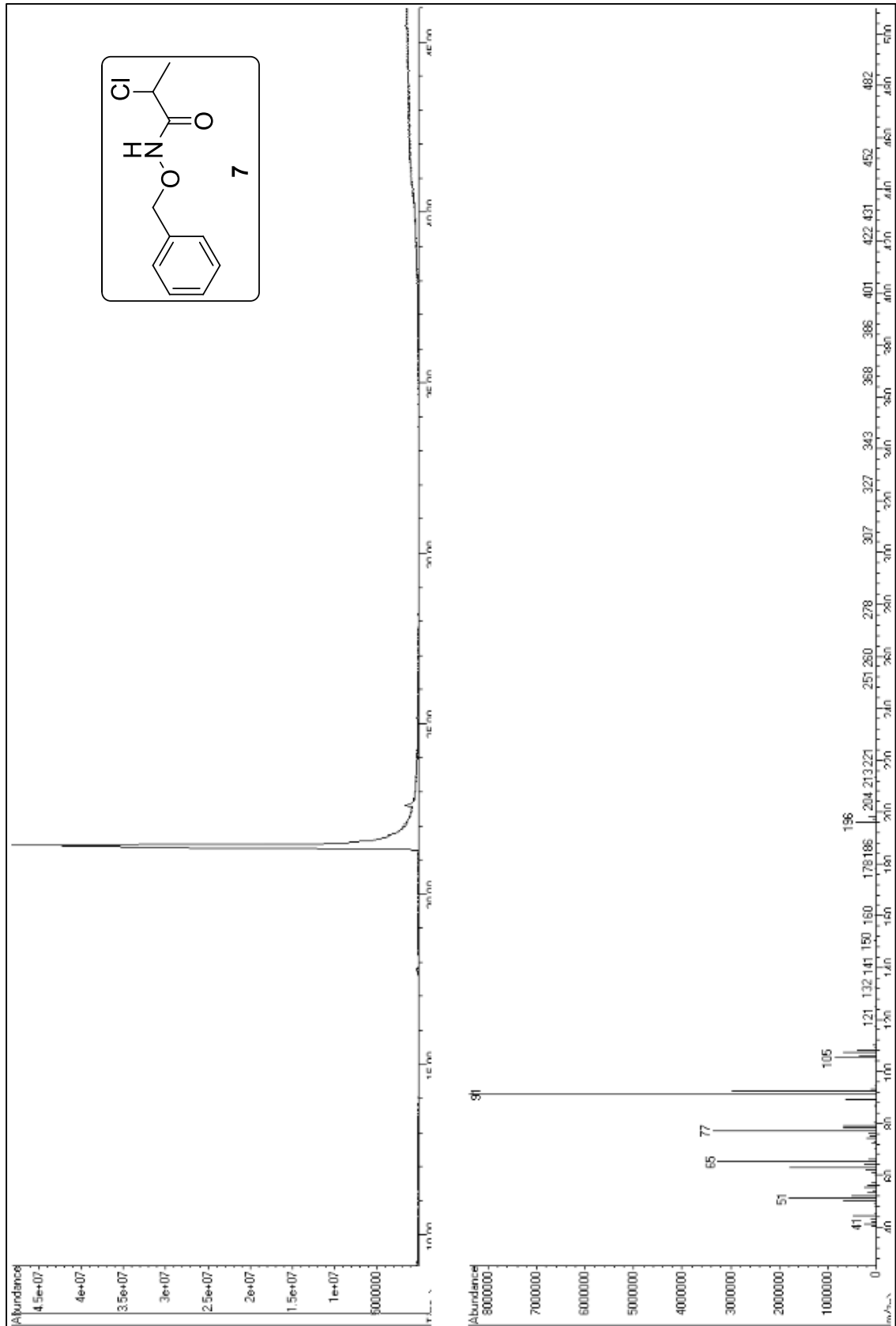


FTIR (ATR): ν = 3112 (NH gerilimi), 3065 ve 3037 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2979, 2933 ve 2884 (alifatik, C-H gerilimleri), 1676 (C=O gerilimi), 1492 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1223 (C-O gerilimi), 1031 (C-N gerilimi), 738 ve 692 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

GC-MS (EI, 70 ev): m/z = 196 (M⁺-Me), 105, 91, 77, 51.



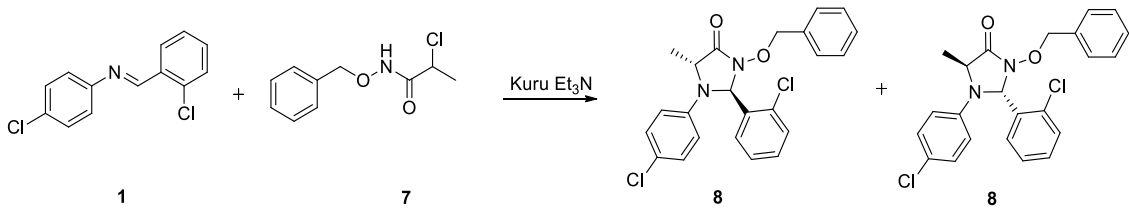
Şekil 5.20 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.21 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu

5.9 3-(Benziloksi)-2-(2-klorofenil)-1-(4-klorofenil)-5-metilimidazolidin-4-on

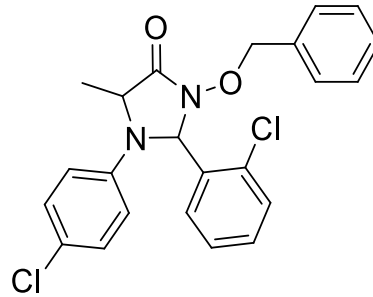
Bileşinin Hazırlanması (Bileşik 8, C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₂)



125 mg (0.5 mmol) bileşik **1** ve 211.5 mg (1 mmol) bileşik **7** azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü 0 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Sonra 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 24 saat 0 °C de ardından 96 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün önce 4:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri (R_f= 0.36) çözücü karışımı, daha sonra 1:2 etil asetat / *n*-hekzan (R_f= 0.60) çözücü karışımı, son olarak da CH₂Cl₂ kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yağımsı; R_f= 0.43 (CH₂Cl₂); verim= % 27.

5.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

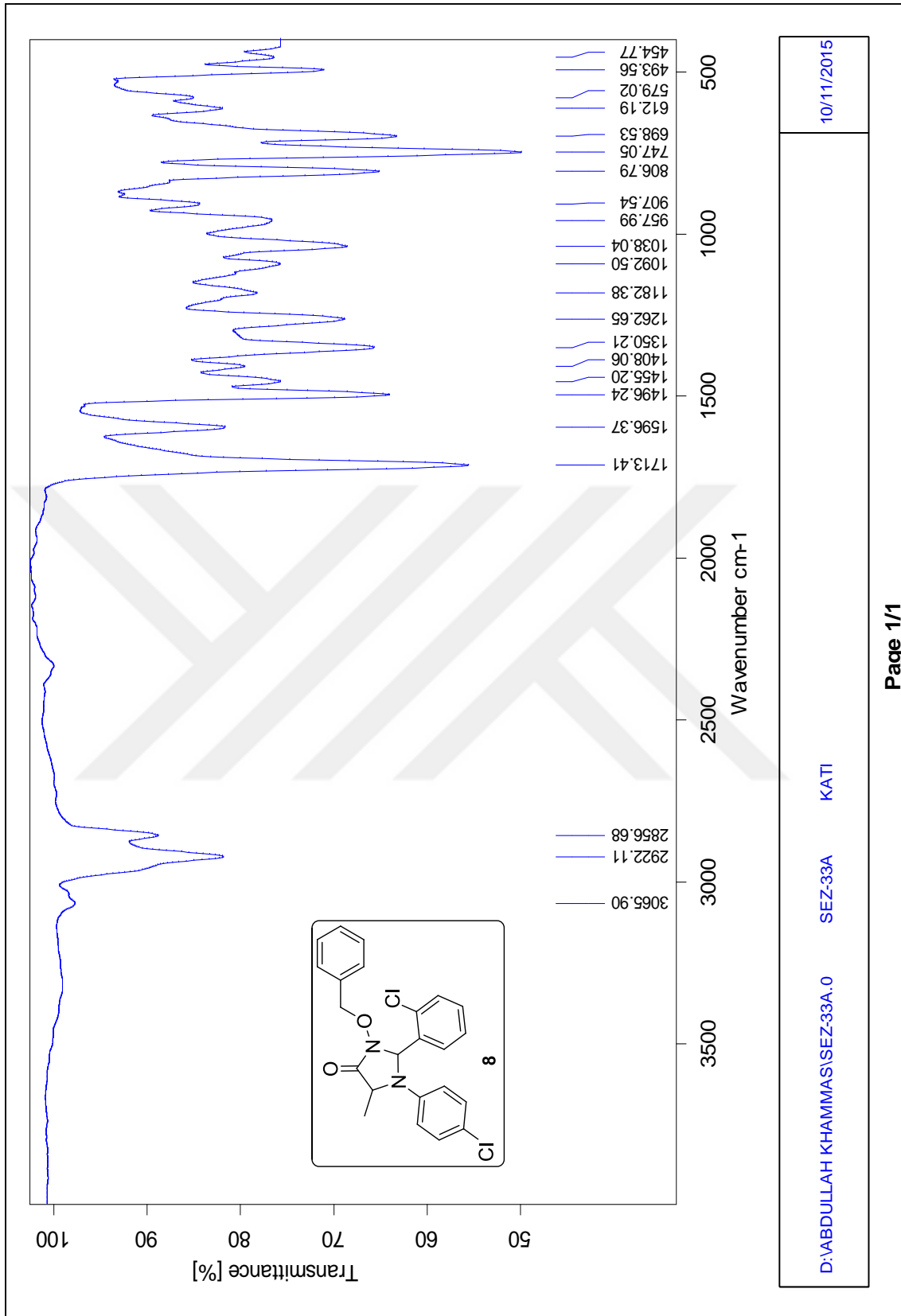


FTIR (ATR): ν = 3065 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2856 (alifatik, C-H gerilimleri), 1713 (C=O gerilimi), 1596 ve 1496 (C=C gerilimleri), 1455, 1408 ve 1350 (alifatik, C-H eğilimleri), 1262 (C-O gerilimi), 1038 (C-N gerilimi), 806 (1,4-disubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 747 ve 698 (monosubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

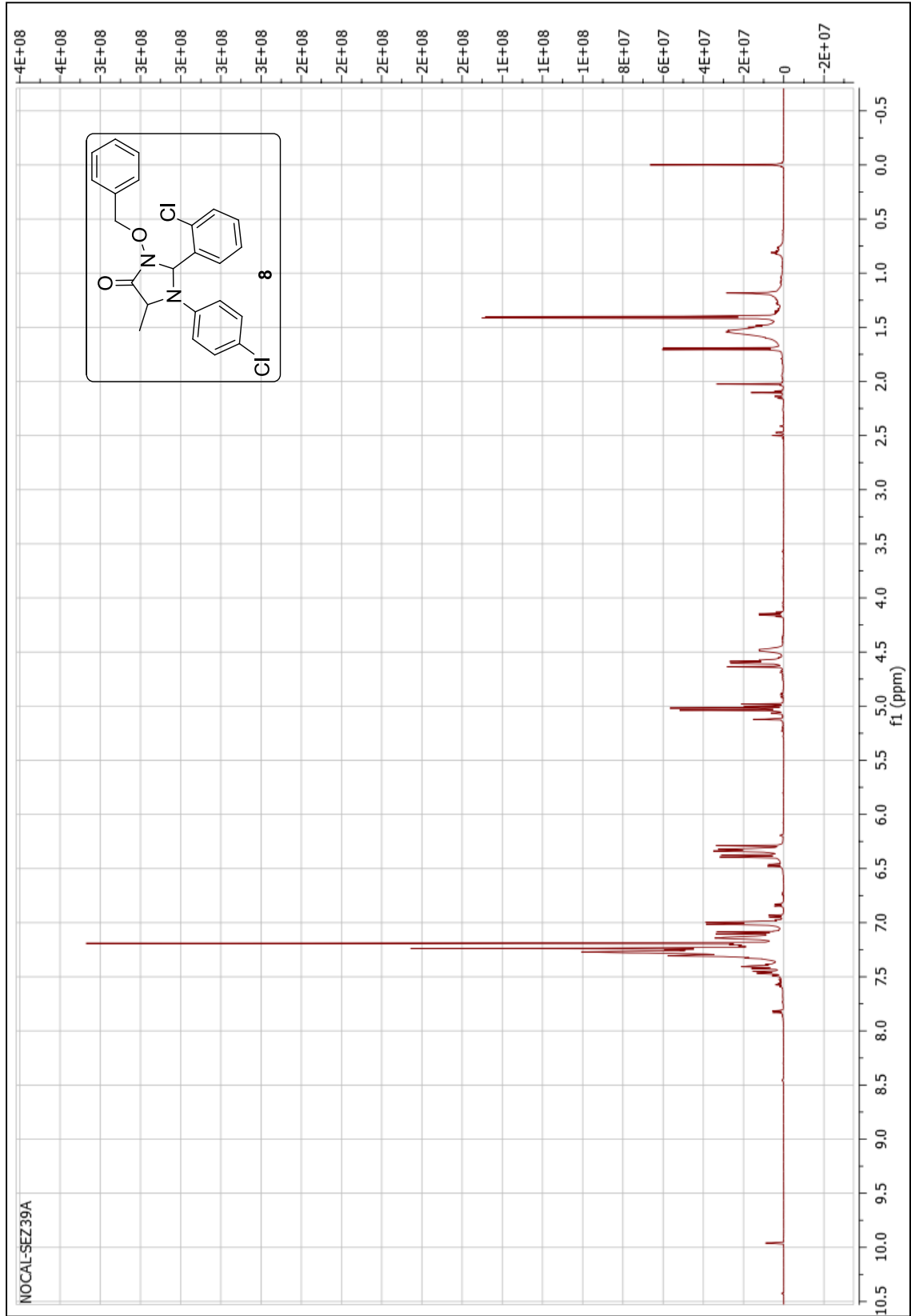
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 1.40 (d, J= 6.30 Hz, 3H, CH₃), 4.48 (brd, J= 5.05 Hz, 1H, CH), 4.59 (d, J= 9.45 Hz, 1H, CH₂), 5.02 (d, J= 9.45 Hz, 1H, CH₂), 6.28 (s, 1H, CH), 6.99 (d, J= 8.51 Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, J= 9.14 Hz, 1H, ArH), 7.12- 7.14 (m, 1H, ArH), 7.23-7.30 (m, 9H, ArH), 7.39-7.46 (m, 1H, ArH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 15.9 (CH₃), 54.9 (CH), 73.3 (CH), 78.2 (CH₂), 113.8 (CAr), 115.6 (CAr), 124.7 (Cq), 128.1 (CAr), 128.5 (2×CAr), 128.9 (CAr), 129.1 (CAr), 129.4 (CAr), 129.6 (CAr), 129.8 (2×CAr), 130.1 (CAr), 131.0 (CAr), 133.7 (Cq), 134.3 (Cq), 140.1 (Cq), 143.6 (Cq), 167.7 (C=O) ppm.

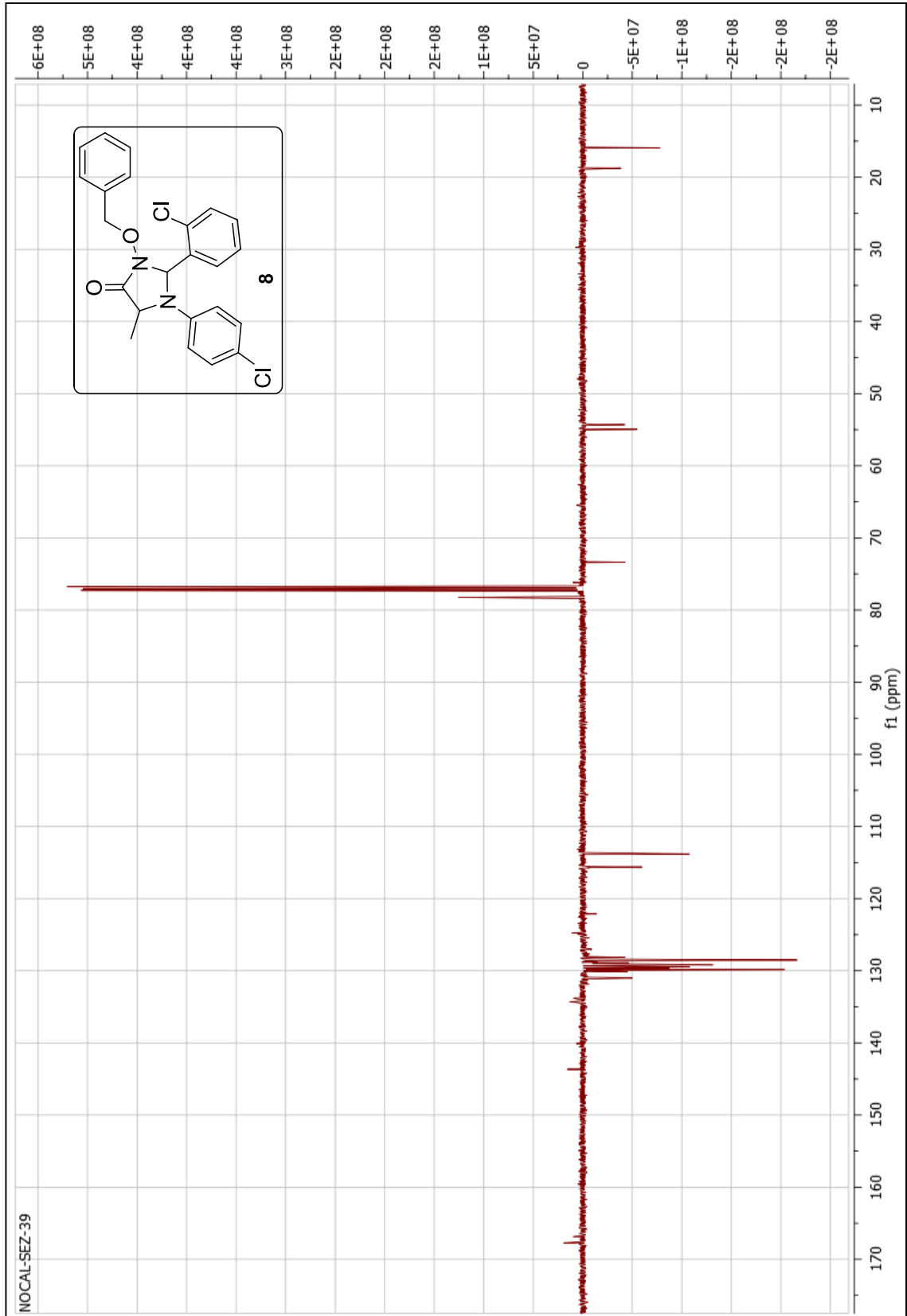
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₂ 426.0898; bulunan: 449.0783 [M+Na]⁺, 427.097 [M+H]⁺.



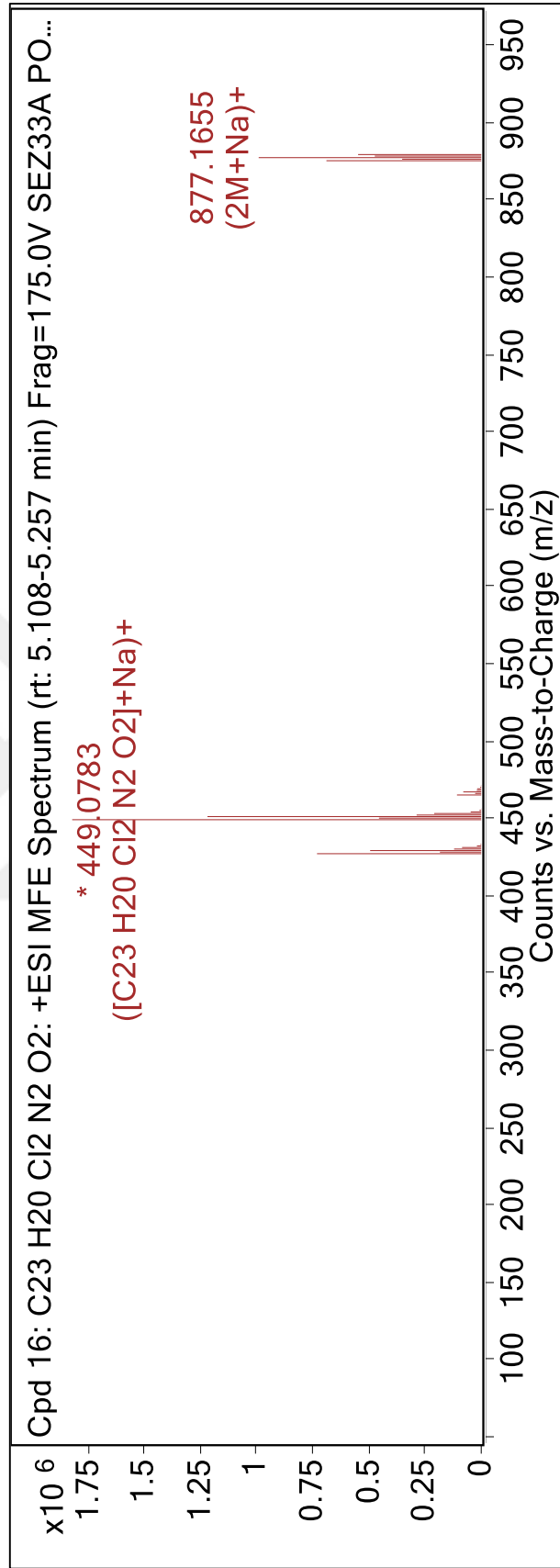
Şekil 5.22 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)



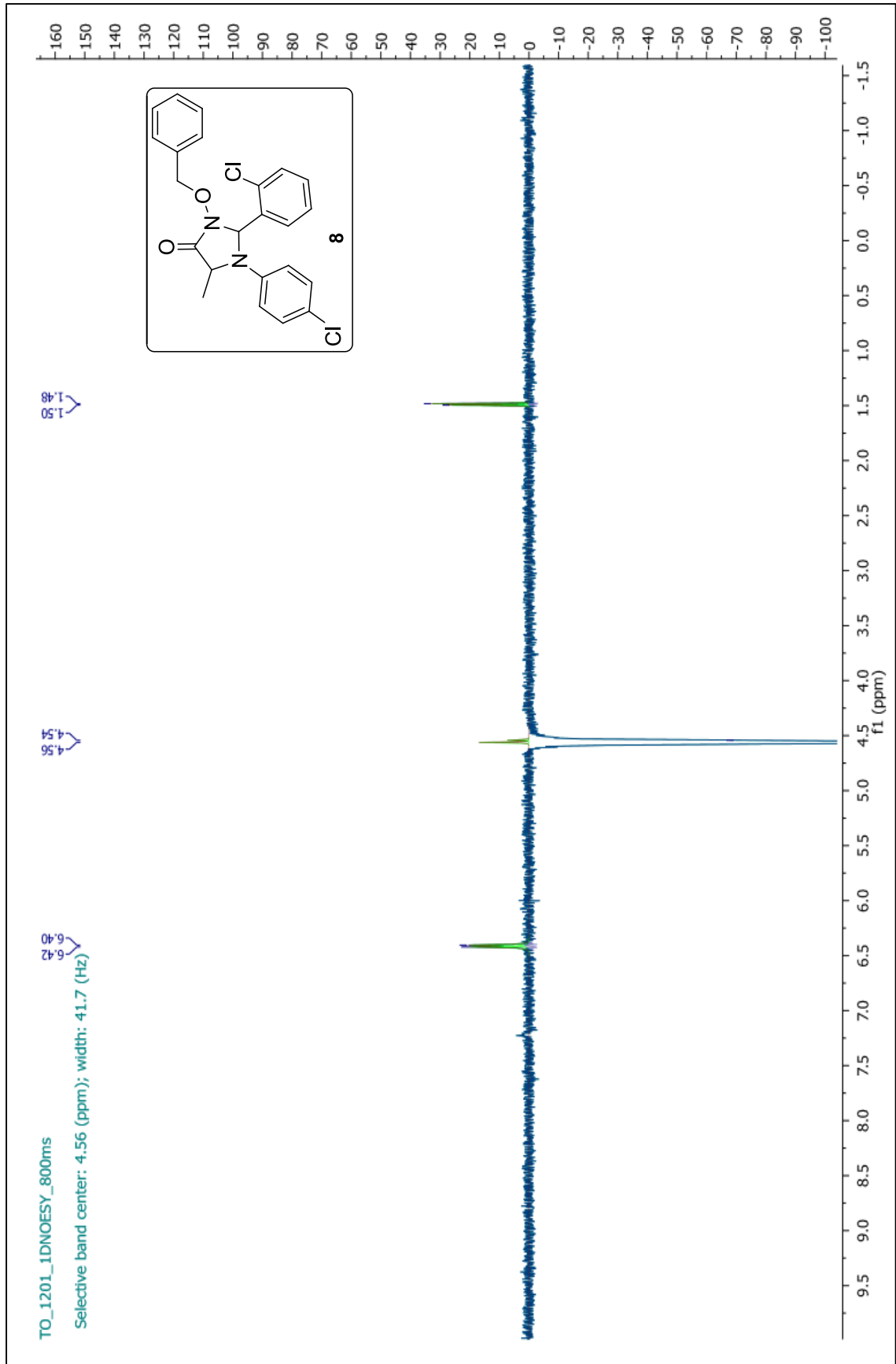
Şekil 5.23 Bileşik **8**'in ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.24 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

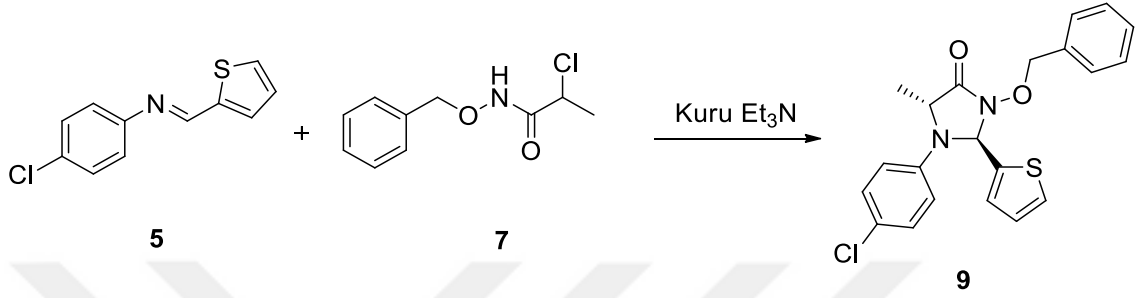


Şekil 5.25 Bileşik 8'in LCMS/QTOF spektrumu



Şekil 5.26 Bileşik **8**'in 1D NOESY spektrumu

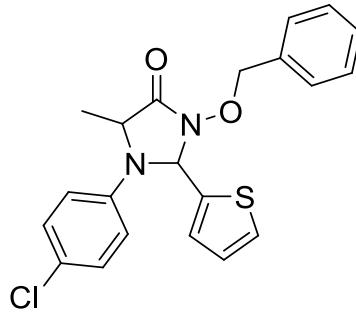
5.10 3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-5-metil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C₂₁H₁₉ClN₂O₂S)



110.75 mg (0.5 mmol) bileşik 5 ve 211.5 mg (1 mmol) bileşik 7 azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü 0 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Sonra 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 24 saat 0 °C de ardından 96 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün önce 4:1 CH₂Cl₂ / petrol eteri (R_f= 0.33) çözücü karışımı, daha sonra 1:2 etil asetat / *n*-hekzan (R_f= 0.56) çözücü karışımı, son olarak da CH₂Cl₂ kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yağımsı; R_f= 0.27 (CH₂Cl₂); verim= % 28.

5.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

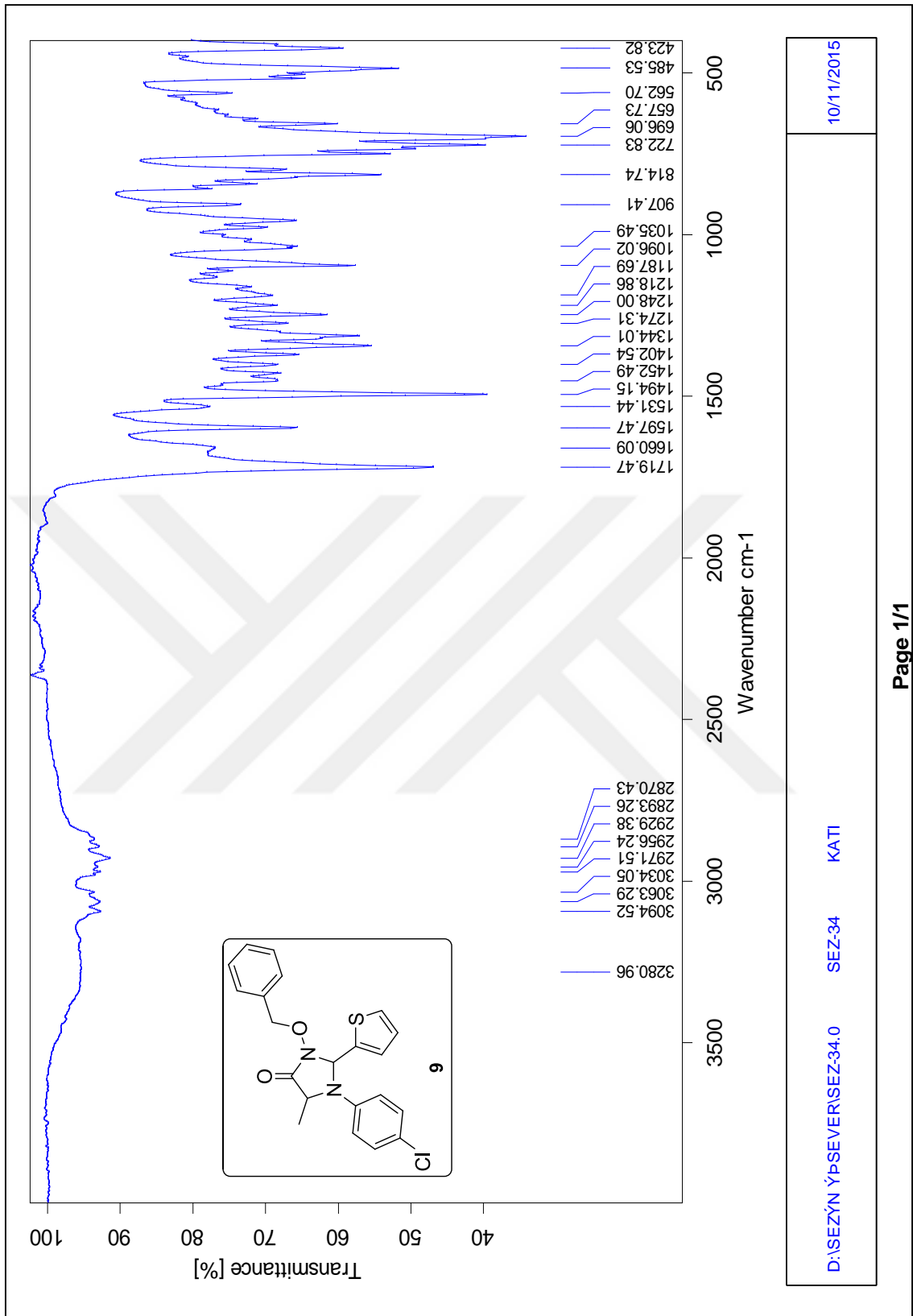


FTIR (ATR): ν = 3094, 3063 ve 3034 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2971, 2956, 2893 ve 2870 (alifatik, C-H gerilimleri), 1719 (C=O gerilimi), 1660, 1597 ve 1531 (C=C gerilimleri), 1494, 1452 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1248 (C-O gerilimi), 1096 (C-N gerilimi), 814 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 722 ve 696 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

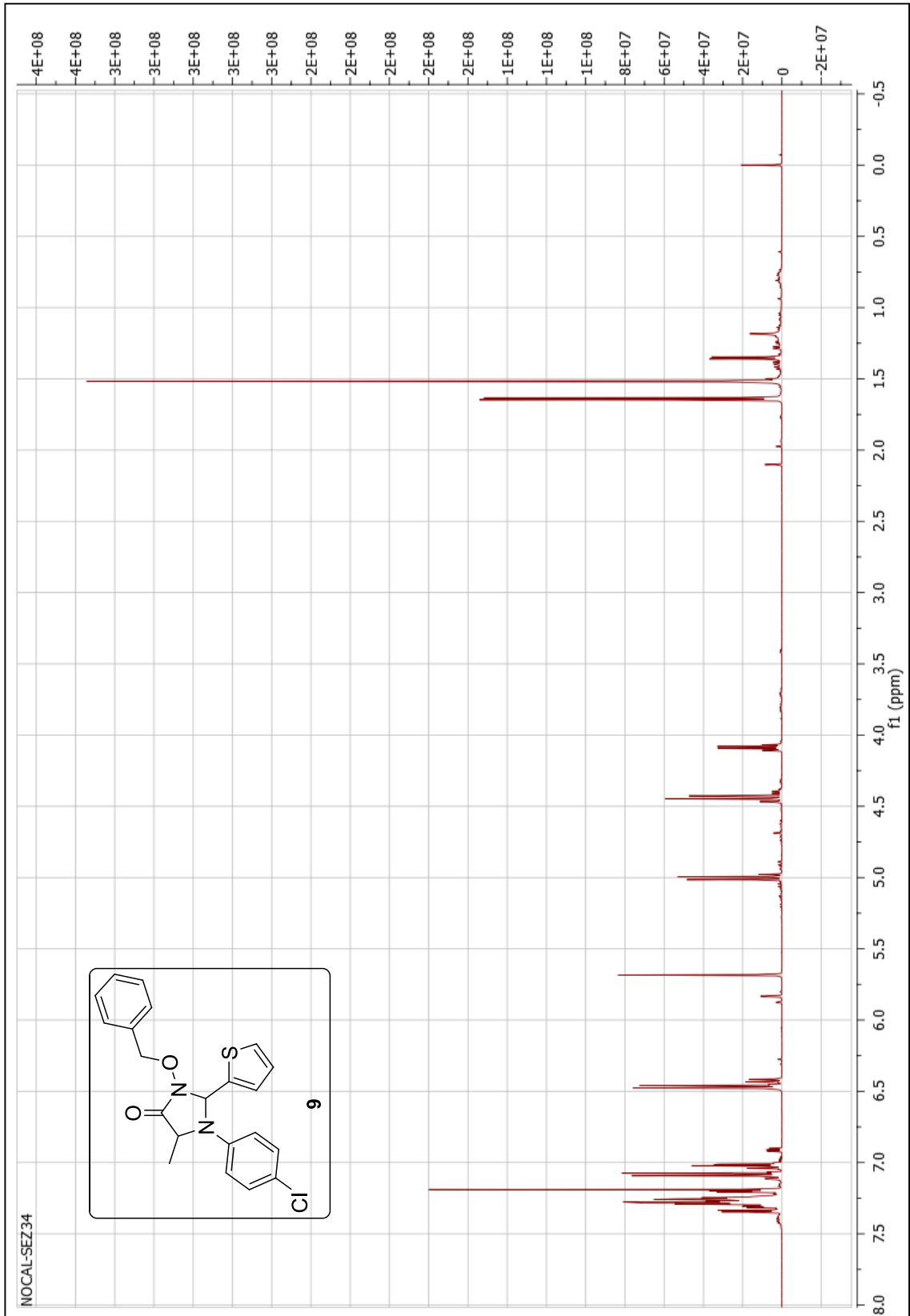
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.64 (d, J= 6.62 Hz, 3H, CH_3), 4.0 (q, J= 6.30; 12.92 Hz, 1H, CH), 4.43 (d, J= 10.0 Hz, 1H, CH_2), 4.99 (d, J= 10.0 Hz, 1H, CH_2), 5.68 (s, 1H, CH), 6.46 (d, J= 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.01 (dd, J= 3.78; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, J=8.82 Hz, 2H, ArH), 7.19 (dd, J= 0.94; 3.46 Hz, 1H, ArH), 7.24-7.31 (m, 5H, ArH), 7.34 (d, J=5.04 Hz 1H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 18.5 (CH_3), 55.0 (CH), 73.2 (CH), 78.4 (CH_2), 113.7 (CAr), 116.8 (CAr), 124.6 (Cq), 126.8 (CAr), 127.4 (CAr), 128.6 (CAr), 129.0 (CAr), 129.1 (CAr), 129.3 (2 \times CAr), 129.7 (CAr), 134.1 (Cq), 142.7 (Cq), 143.4 (Cq), 166.5 (C=O) ppm.

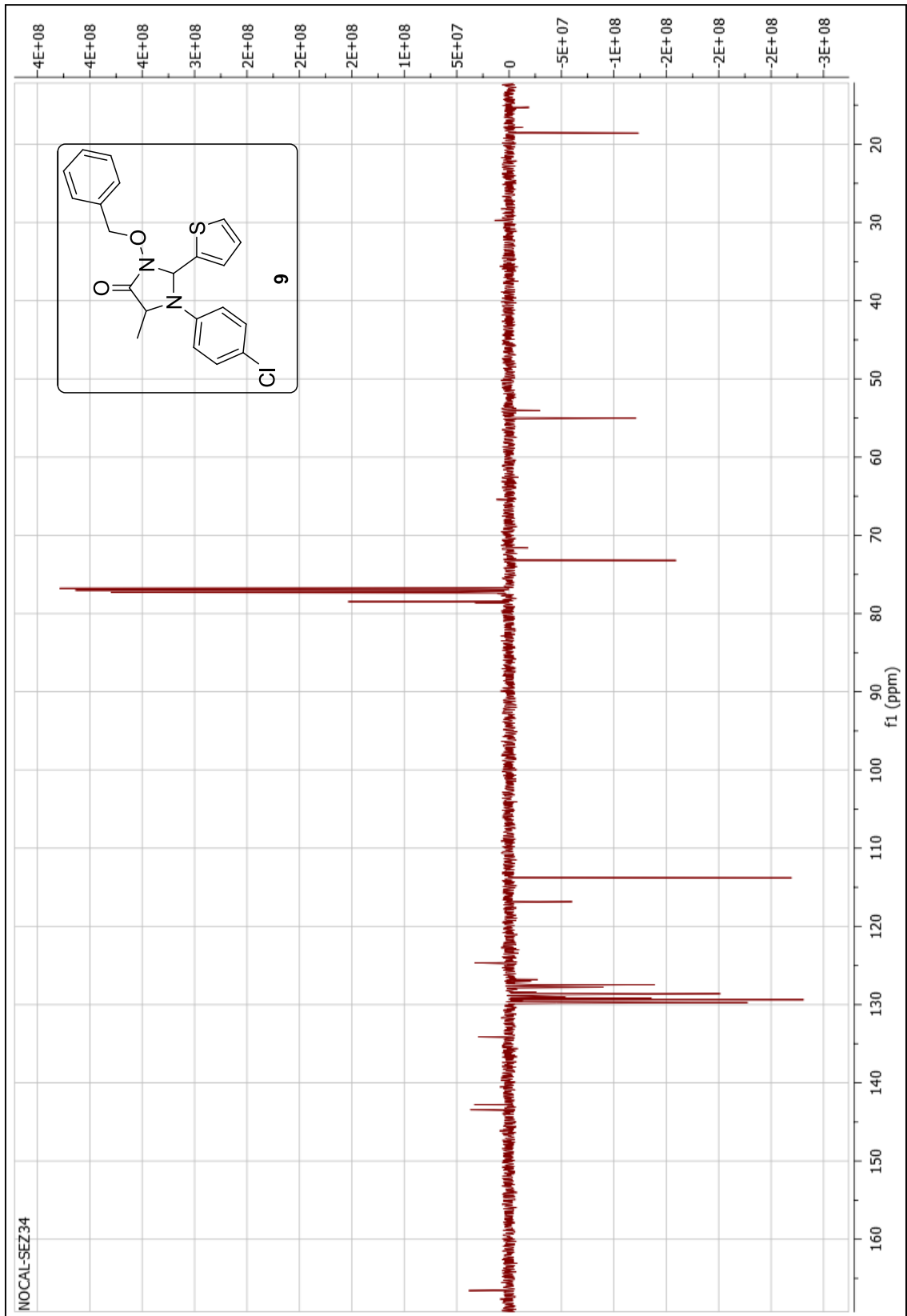
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 398.0859; bulunan: 399.0931 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



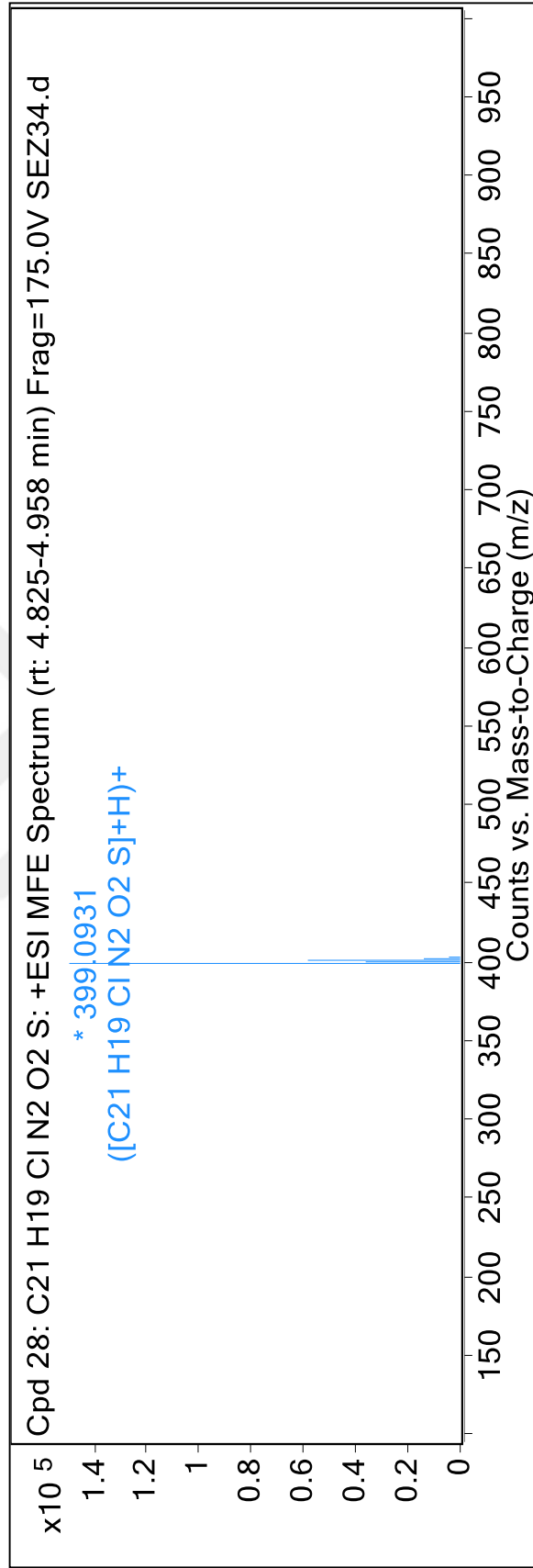
Şekil 5.27 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)



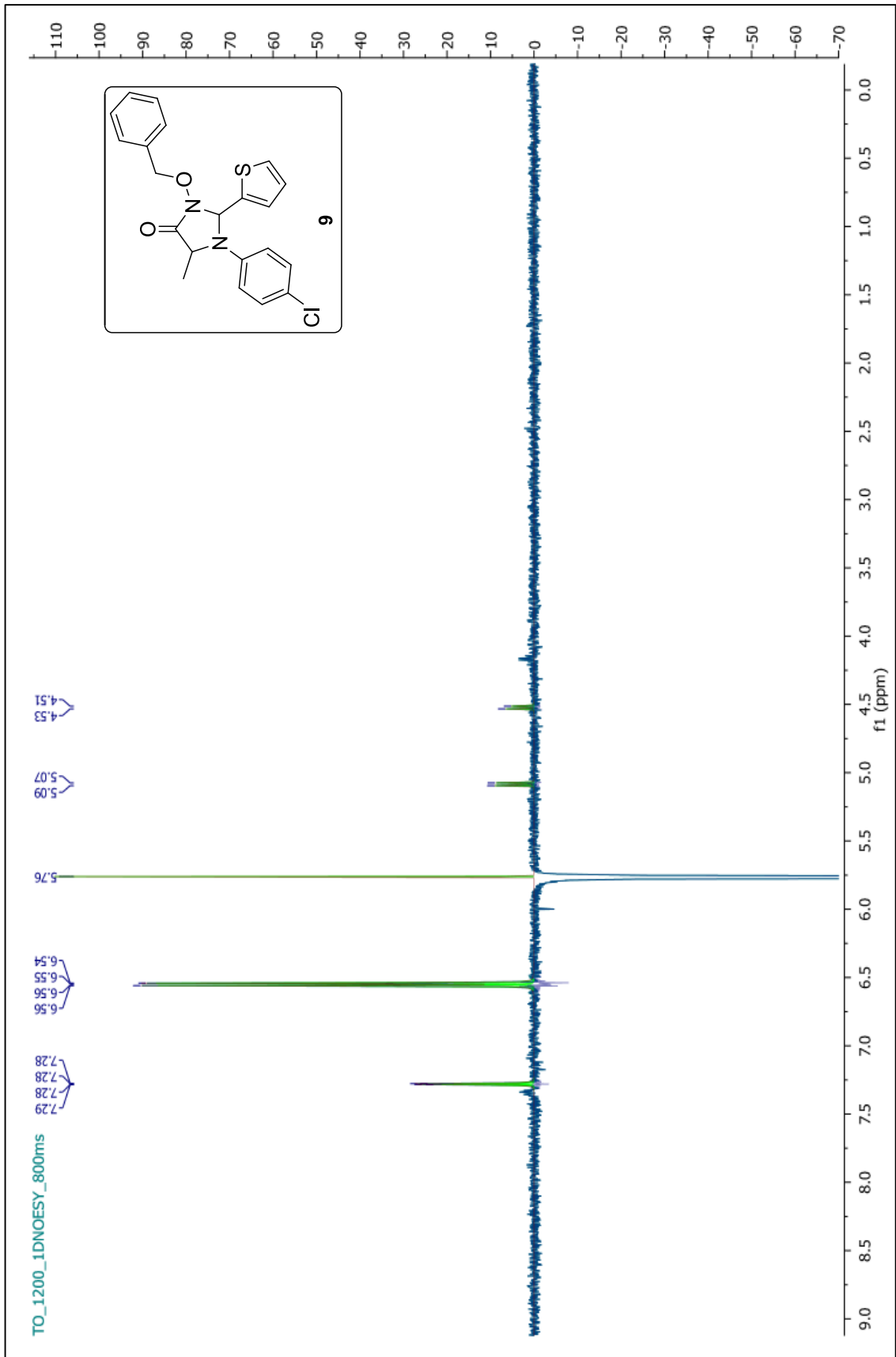
Şekil 5.28 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.29 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

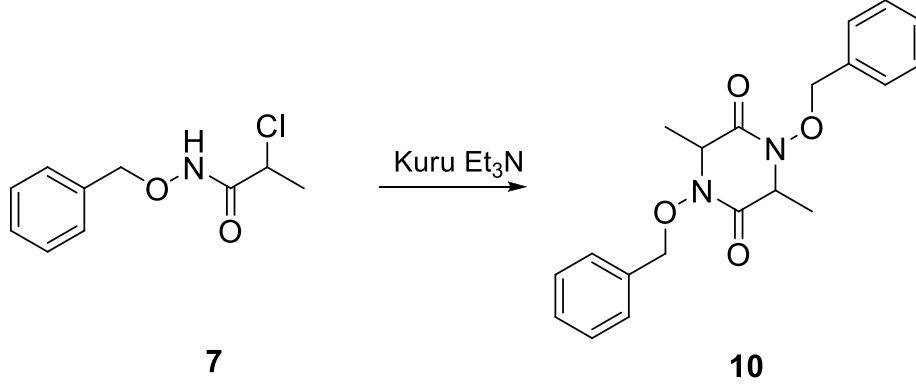


Şekil 5.30 Bileşik 9'un LCMS/QTOF spektrumu



Şekil 5.31 Bileşik 9'un 1D NOESY spektrumu

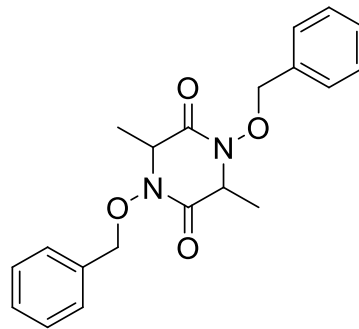
5.11 1,4-Bis(benziloksi)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-dion (Bileşik 10, C₂₀H₂₂N₂O₄)



211.5 mg (1 mmol) bileşik **7** azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü 0 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Sonra 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 5 saat 0 °C de ardından 144 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün 1:2 etil asetat / *n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yağimsı; R_f= 0.52 (1:2 Etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 23.

5.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri



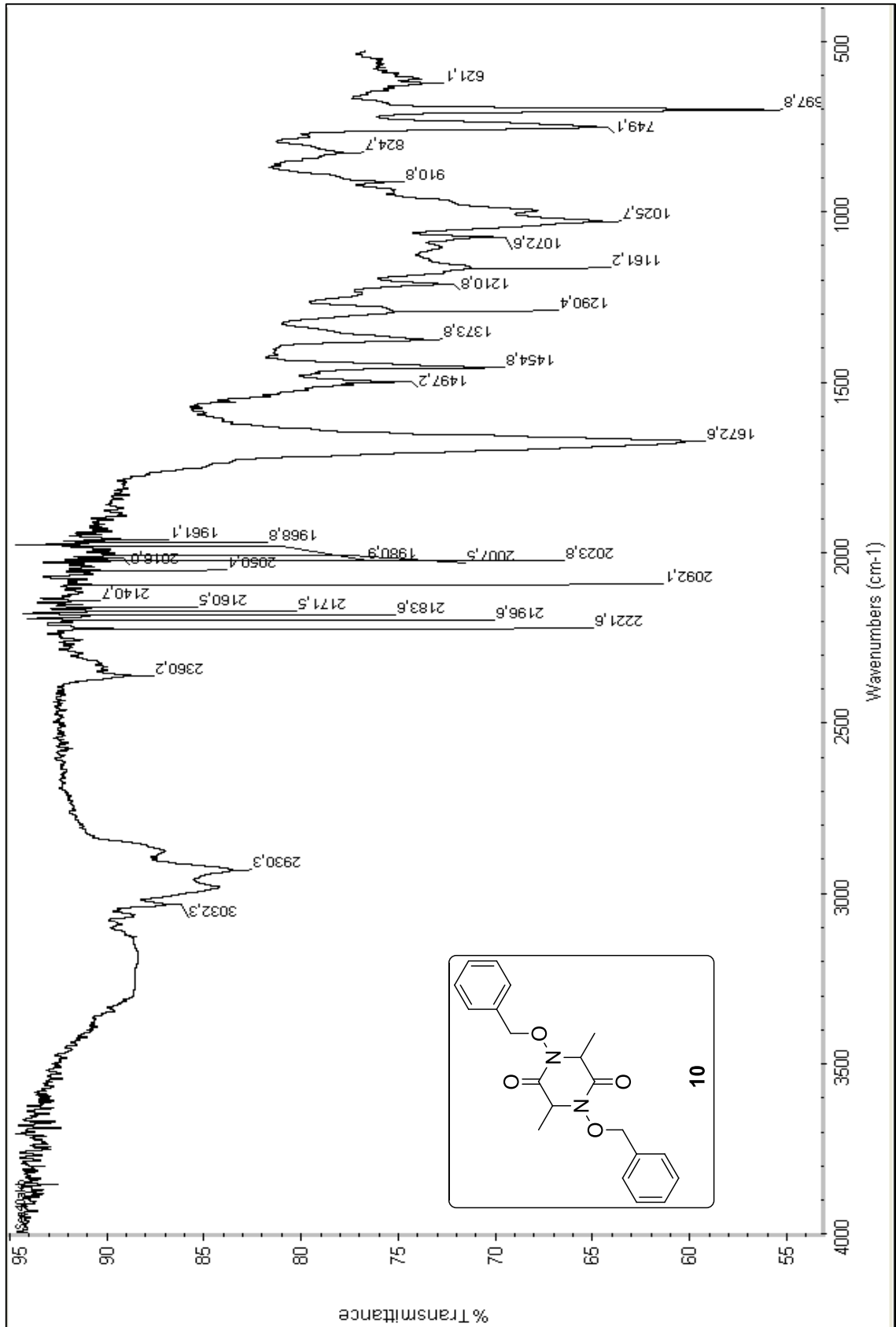
FTIR (ATR): ν = 3032 (aromatik, =C-H gerilimi), 2930 (alifatik, C-H gerilimi), 1672 (C=O gerilimi), 1497, 1454 ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1290 ve 1161 (C-O

gerilimleri), 1025 (C-N gerilimi), 749 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

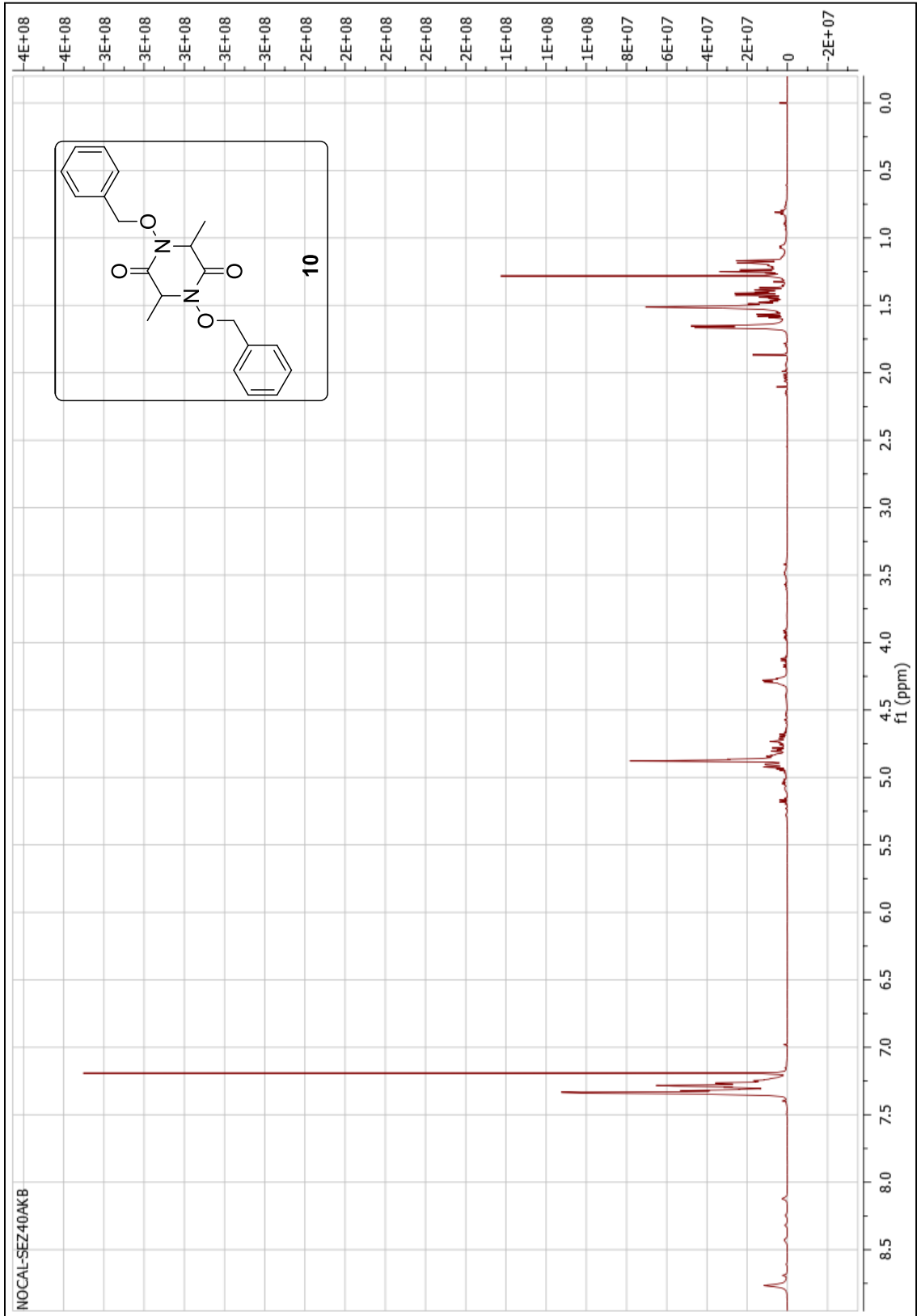
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.65 (d, J= 6.93 Hz, 6H, CH_3), 4.28 (q, J= 6.362 Hz, 2H, CH_2), 4.87 (d, J= 6.62 Hz, 2H, CH), 4.90 (dd, J= 1.57; 3.46 Hz, 2H, CH_2), 7.24-7.34 (m, 10H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 22.3 ($2\times\text{CH}_3$), 26.1 ($2\times\text{CH}$), 78.4 ($2\times\text{CH}_2$), 128.2 ($2\times\text{CAr}$), 128.3 ($2\times\text{CAr}$), 128.7 ($2\times\text{CAr}$), 129.0 ($2\times\text{CAr}$), 129.4 ($2\times\text{CAr}$), 131.1 ($2\times\text{Cq}$), 174.3 ($2\times\text{C=O}$) ppm.

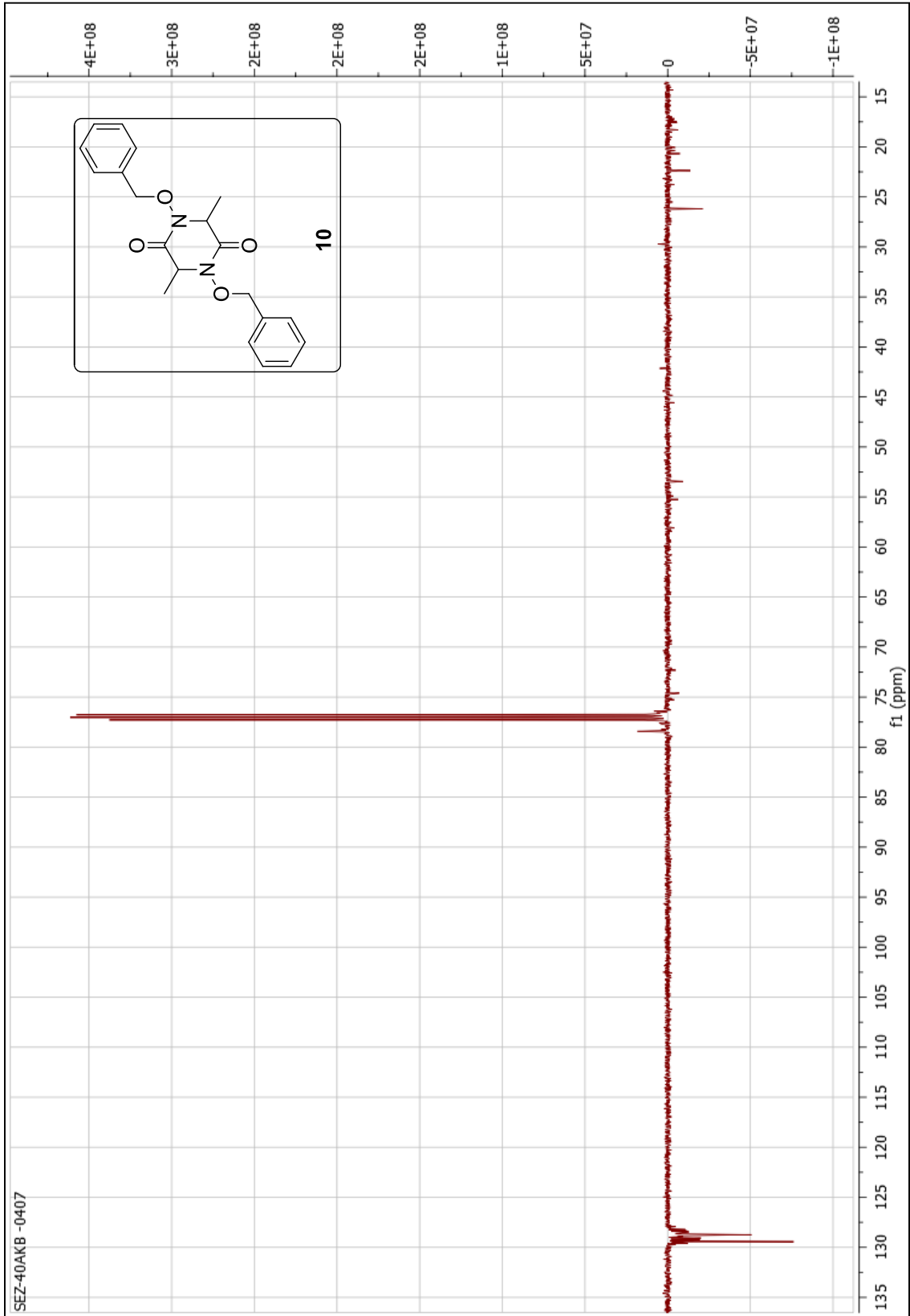
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 354.1580; bulunan: 377.1472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



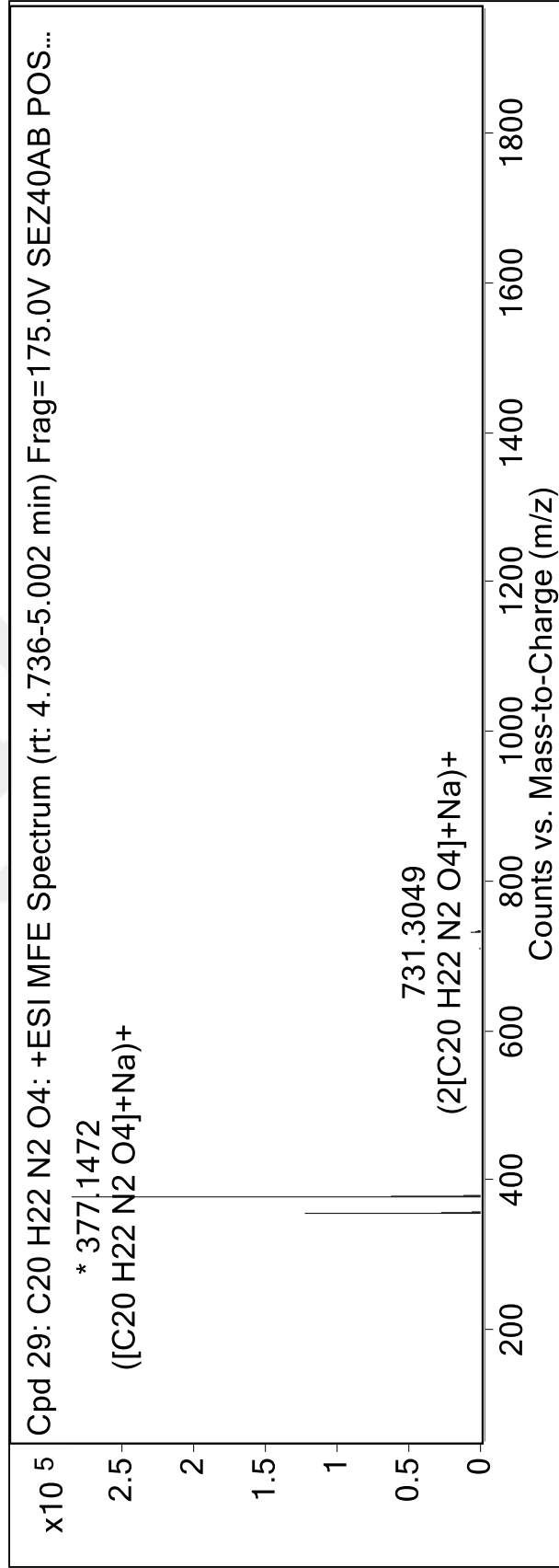
Şekil 5.32 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.33 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

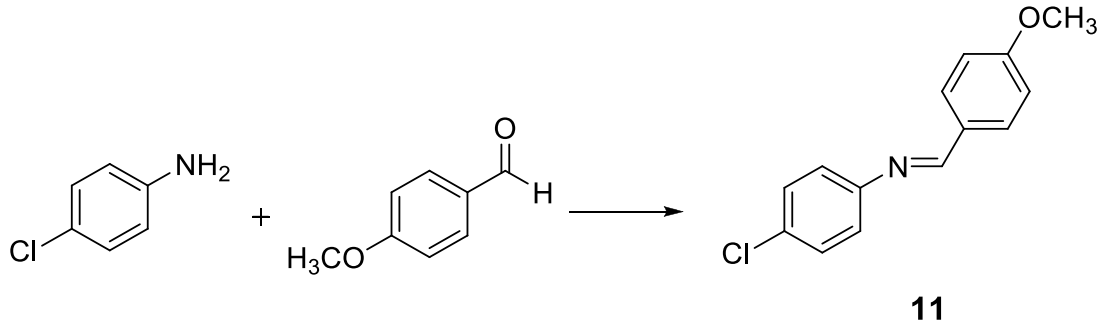


Şekil 5.34 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.35 Bileşik 10'un LCMS/QTOF spektrumu

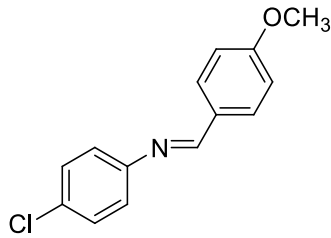
5.12 4-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)anilin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 11, C₁₄H₁₂ClNO)



382.71 mg (3 mmol) 4-kloroanilin ve 404.45 mg (3 mmol) 4-metoksibenzaldehit balona kondu. Ultrasonik banyoda çözümlenerek reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda madde sarı renkli katı şeklinde çöktü. CH₂Cl₂ ile çözümlenerek magnezyum sülfat ile kurutuldu. Elde edilen ürüne (1:3) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminde TLC bakıldı.

Sarı renkli katı, en. 93-96 °C; R_f= 0.60 (1:3) etil asetat / *n*-hekzan; verim= % 96 [53; en. 90-92 °C].

5.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

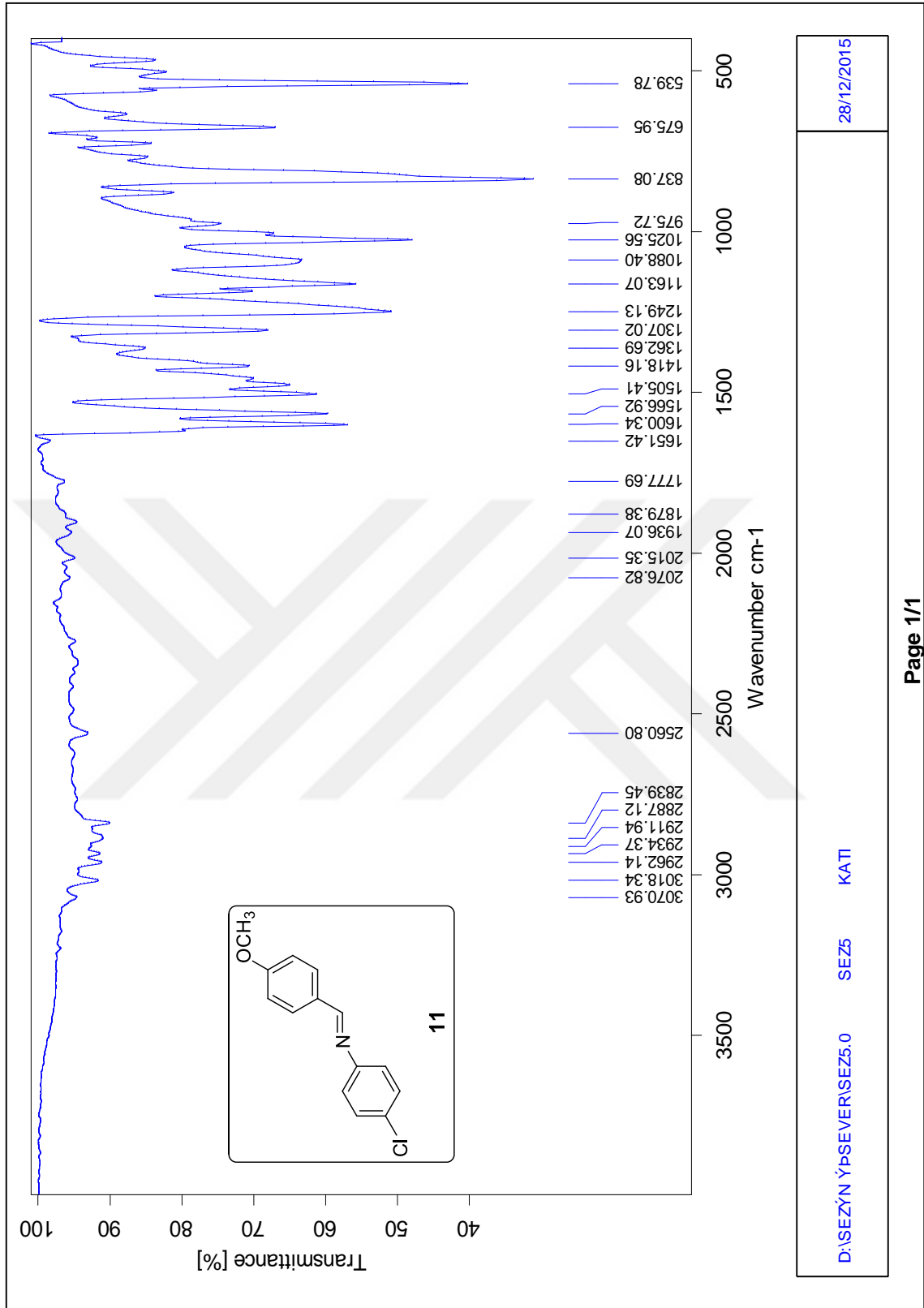


FTIR (ATR): ν = 3070 ve 3018 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2962, 2934, 2887 ve 2839 (alifatik, C-H gerilimleri), 1651 ve 1600 (C=C ve C=N gerilimleri), 1505, 1418 ve 1362

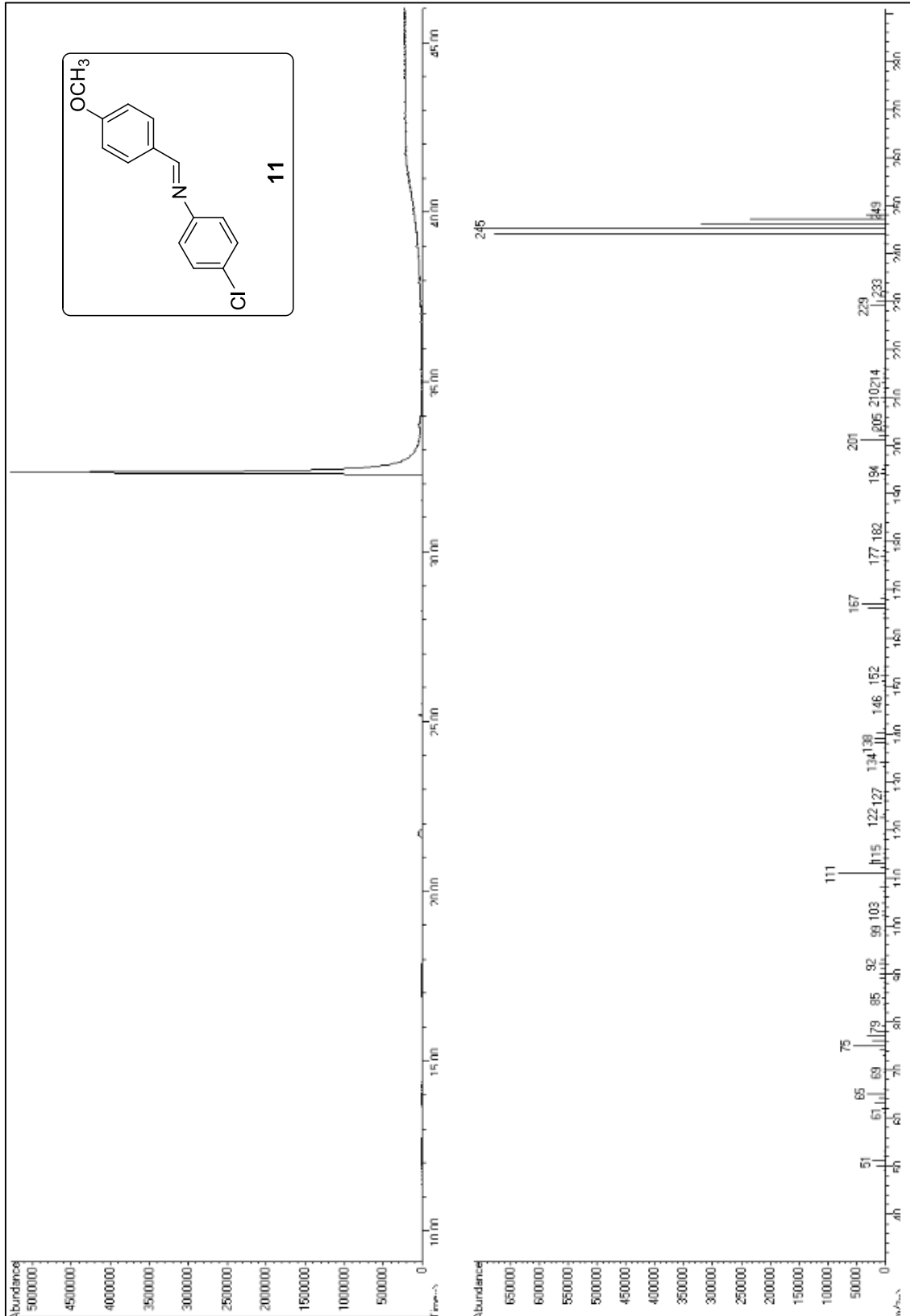
(alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 ve 1163 (C-O gerilimleri), 1025 (C-N gerilimi), 837 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

GC-MS (EI, 70 ev): $m/z=$ 245 (M^+), 186 ($C_{11}H_8NS$), 229, 201, 167, 111, 75.



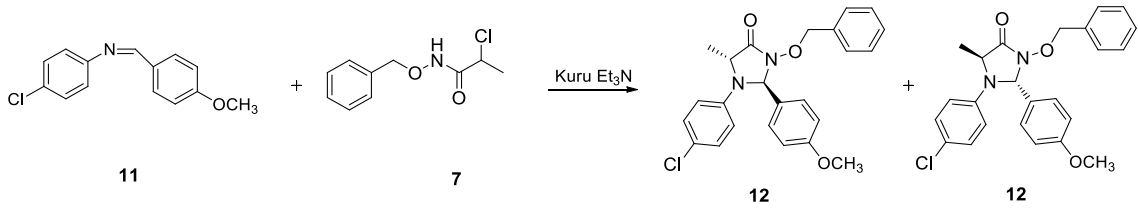


Şekil 5.36 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.37 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu

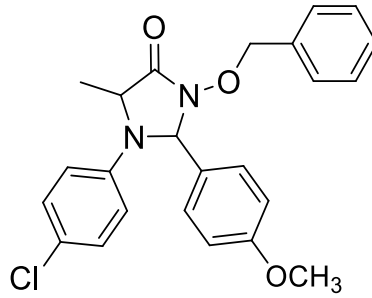
5.13 3-(Benziloksi)-1-(4-klorofenil)-2-(4-metoksifenil)-5-metilimidazolidin-4-on
(Bileşik 12, C₂₄H₂₃Cl₂N₂O₃)



122.75 mg (0.5 mmol) bileşik **11** ve 211.5 mg (1 mmol) bileşik **7** azot atmosferi altında Schlenk tüpüne konuldu. Schlenk tüpü 0 °C deki kriyostata yerleştirildi. Üzerine 3.83 mL 2,2,2-trifloroetanol ilave edildi ve karıştırılmaya başlandı. Sonra 0.2083 mL kuru trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon 24 saat 0 °C de ardından 120 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC kontrolü ile sonlandırılıp çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün CH₂Cl₂ kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

yağimsı; R_f= 0.36; 0.4 (1:2 etil asetat / *n*-heksan); verim= % 22.

5.13.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

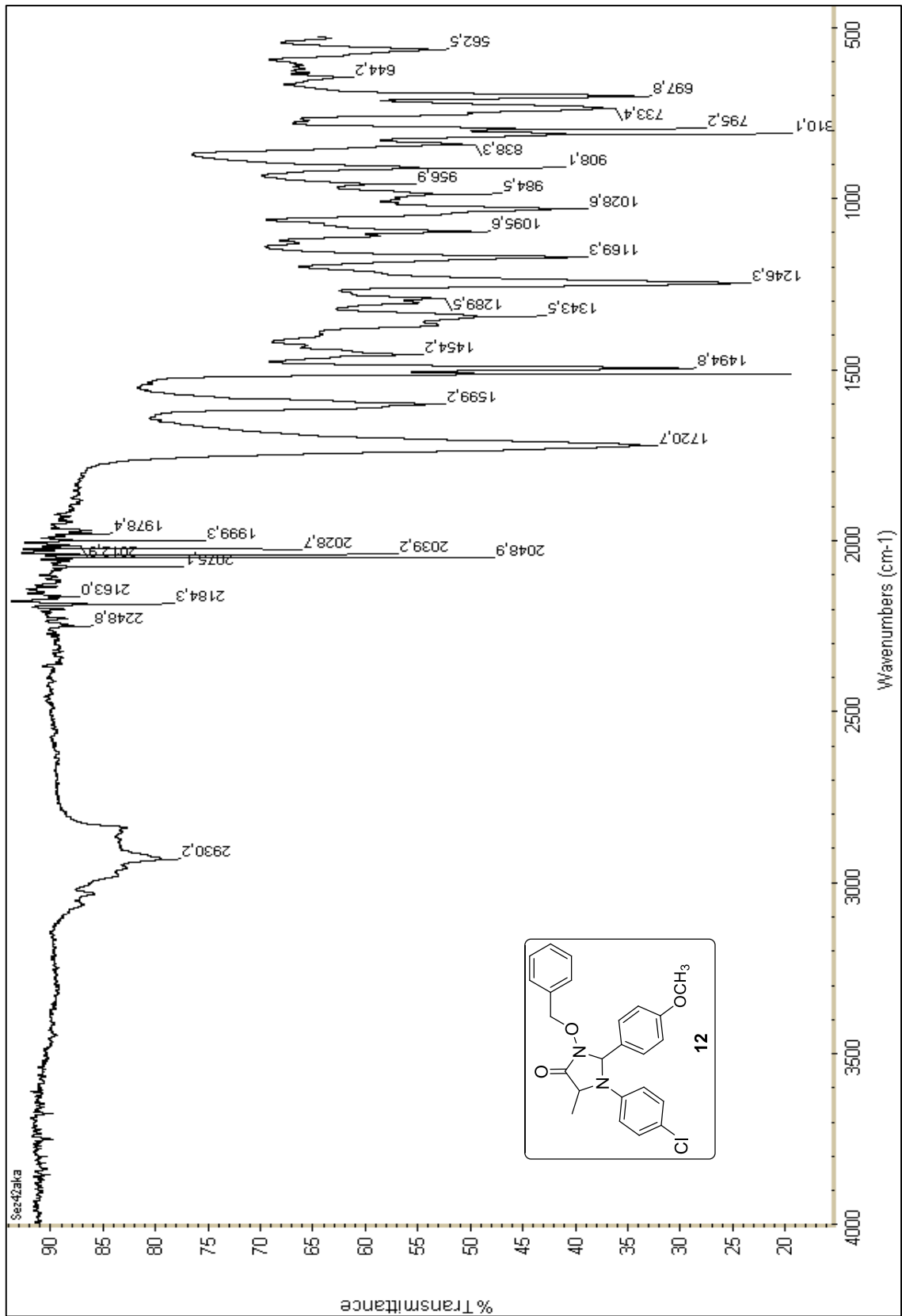


FTIR (ATR): ν = 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2930 (alifatik, C-H gerilimi), 1720 (C=O gerilimi), 1599 (C=C gerilimi), 1494, 1454 ve 1343 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-O gerilimi), 1095 (C-N gerilimi), 810 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 733 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

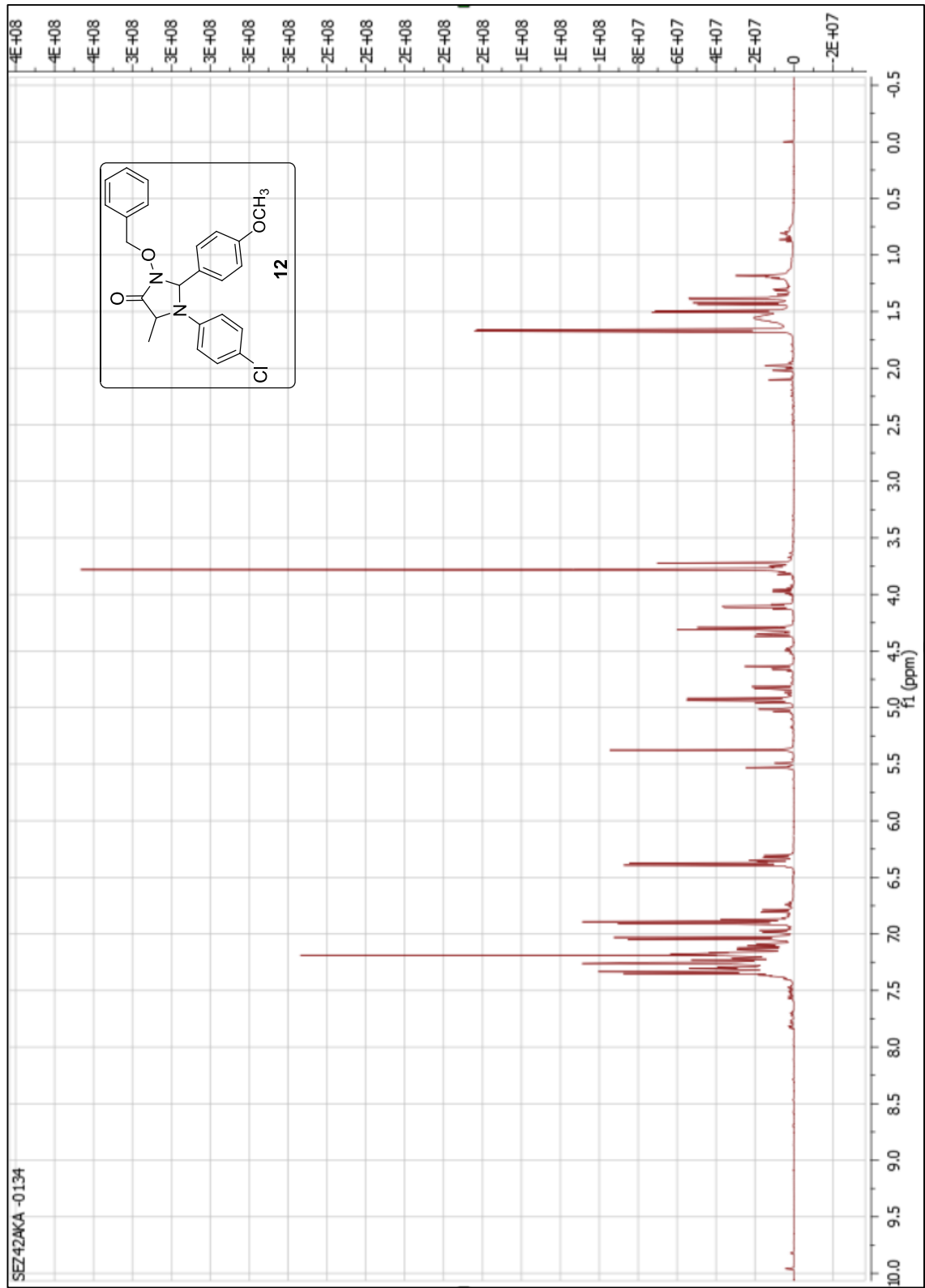
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.67 (d, J= 6.62 Hz, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (q, J= 6.62; 13.24 Hz, 1H, CH), 4.30 (d, J= 9.77 Hz, 1H, CH₂), 4.92 (d, J= 9.77 Hz, 1H, CH₂), 5.37 (s, 1H, CH), 6.39 (d, J= 9.14 Hz, 2H, ArH), 6.90 (d, J= 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, J=9.14 Hz, 2H, ArH), 7.08-7.14 (m, 1H, ArH), 7.16-7.19 (m, 2H, ArH), 7.23-7.30 (m, 2H, ArH), 7.34(d, J= 8.82 Hz, 2H, ArH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 18.9 (CH₃), 55.0 (CH₃), 55.4 (CH), 77.5 (CH), 78.2 (CH₂), 113.8 (CAr), 114.6 (CAr), 124.2 (Cq), 127.6 (Cq), 128.4 (CAr), 128.5 (CAr), 128.7 (CAr), 128.8 (CAr), 128.9 (CAr), 129.1 (CAr), 129.2 (CAr), 129.3 (CAr), 129.5 (CAr), 129.7 (CAr), 129.8 (CAr), 134.1 (Cq), 143.8 (Cq), 160.8 (Cq), 166.6 (C=O) ppm.

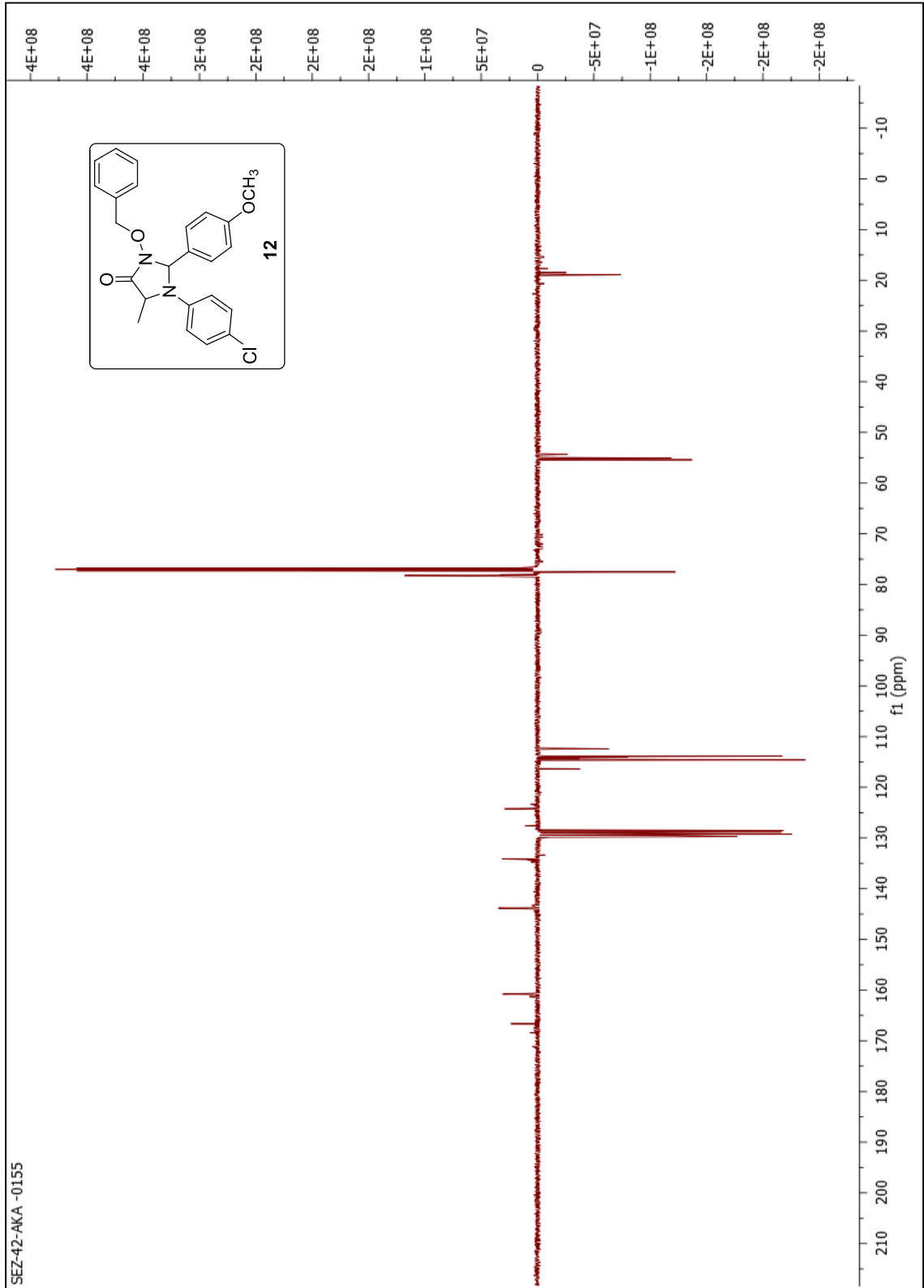
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): m/z = hesaplanan: C₂₄H₂₃Cl₂N₂O₃ 422.1397; bulunan: 445.1291 [M+Na]⁺.



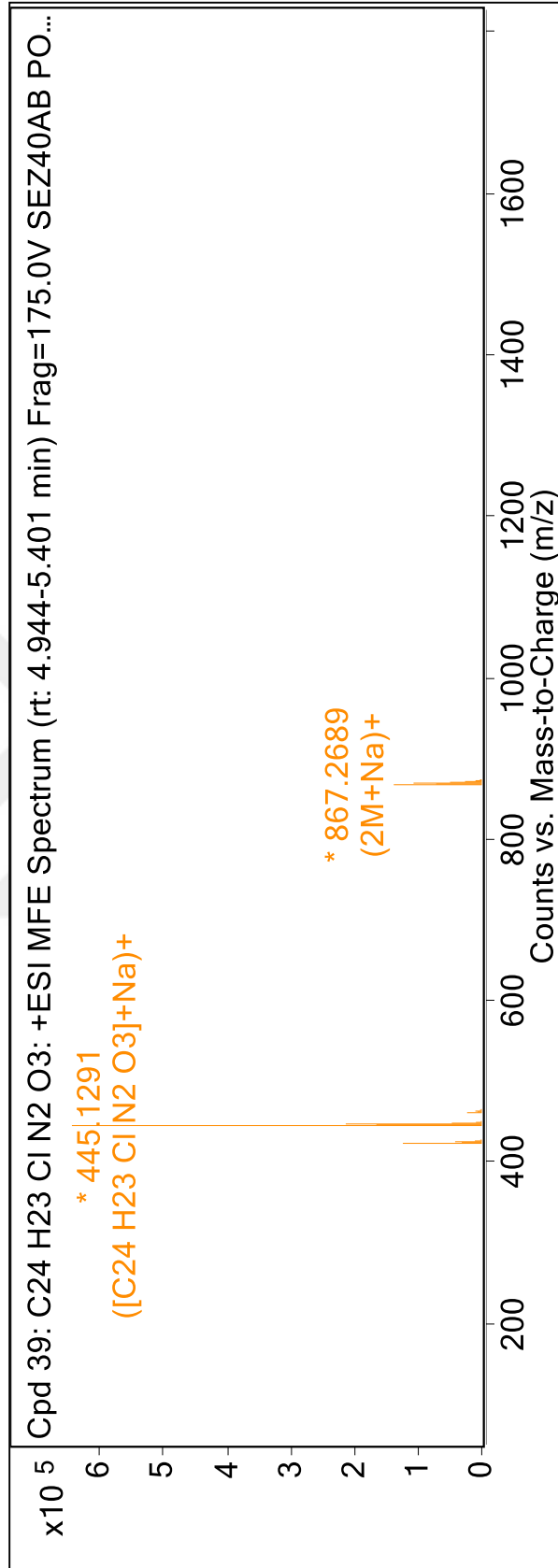
Şekil 5.38 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR)



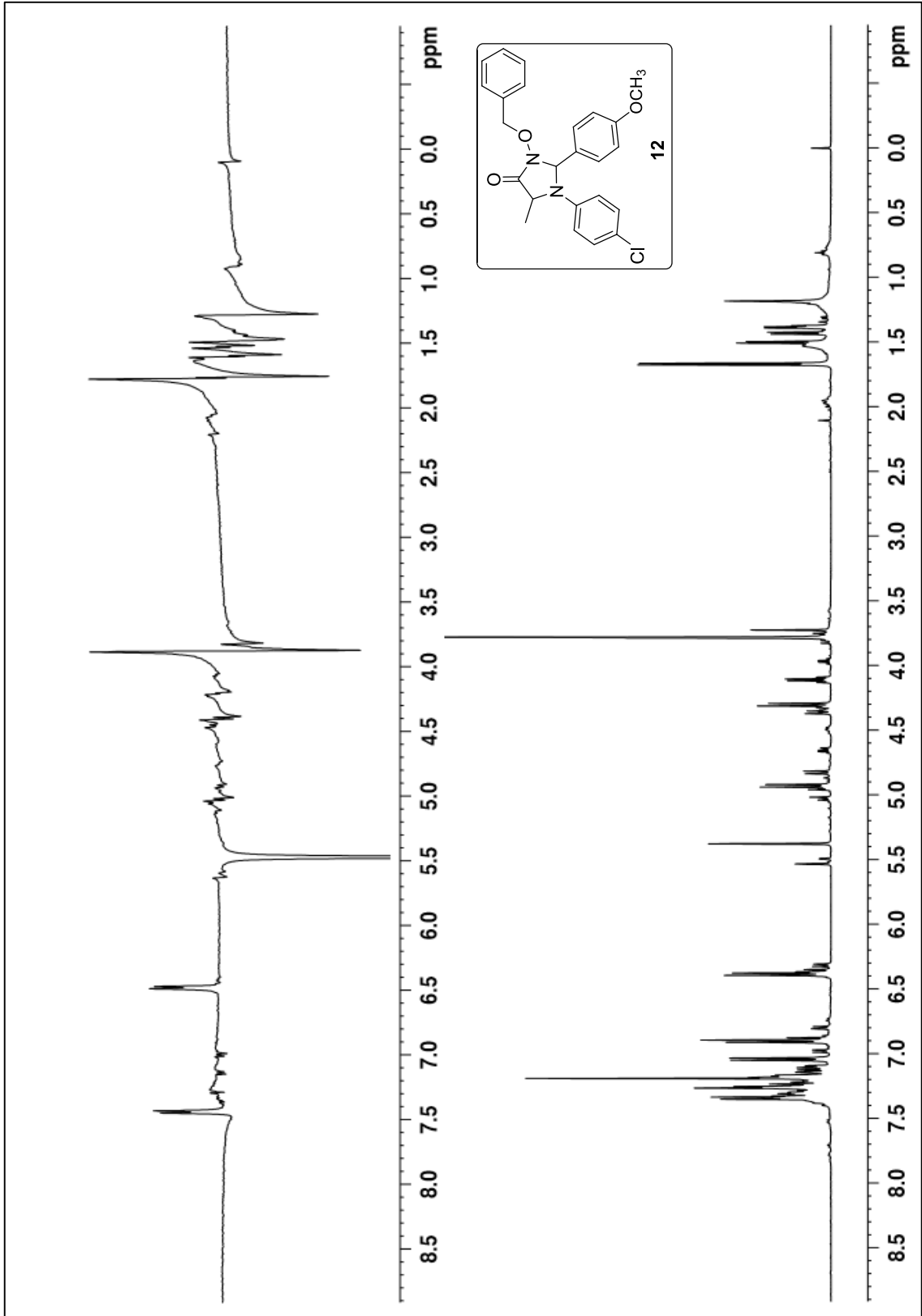
Şekil 5.39 Bileşik **12**'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.40 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.41 Bileşik **12**'nin LCMS/QTOF spektrumu



Şekil 5.42 Bileşik 12'nin 1D NOESY spektrumu

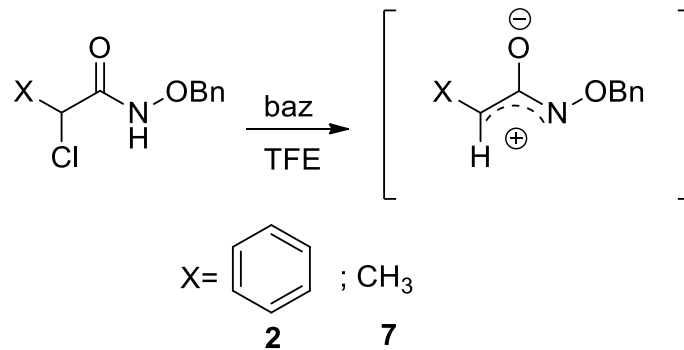
SONUÇ VE ÖNERİLER

Reaksiyonlara ilgisinin yüksek olmasına rağmen aza-oksiallil katyonlarıyla ilgili siklokatalizma çalışmaları, Jeffrey ve Wu' nun yaptığı çalışmalar ile sınırlıdır [1], [4], [5].

Jeffrey ve Wu, aza-oksiallil katyonlarıyla [4+3] ve [3+2] siklokatalizma reaksiyonları gerçekleştirerek piroloindolinler ve yedili halka içeren heterohalkalı bileşikler sentezlemişlerdir [1], [4], [5].

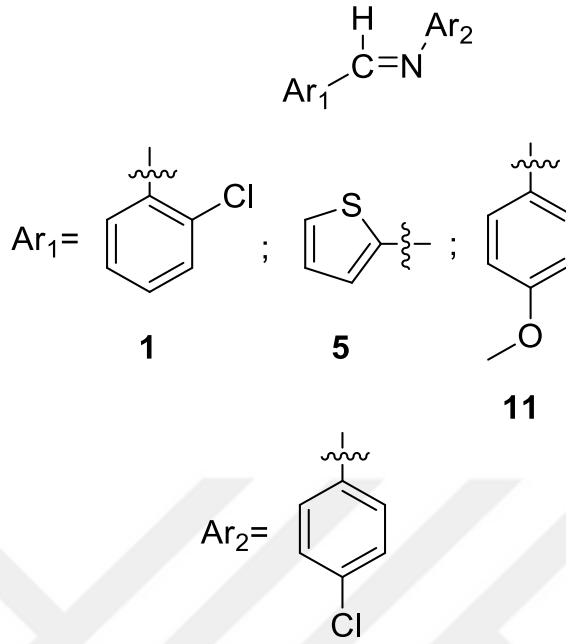
Aza-oksiallil katyonların imin bileşikleriyle ilgili reaksiyonları kaynaklarda bulunmamaktadır. Bu çalışma, ilk defa bizim tarafımızdan gerçekleştirilerek beklenen imidazolidin-4-on bileşikleriyle elde edilmiştir.

Aza-oksiallil katyonu, α -haloamidlerin bazik ortamda dehidrohalojenasyonu ile hazırlanır:

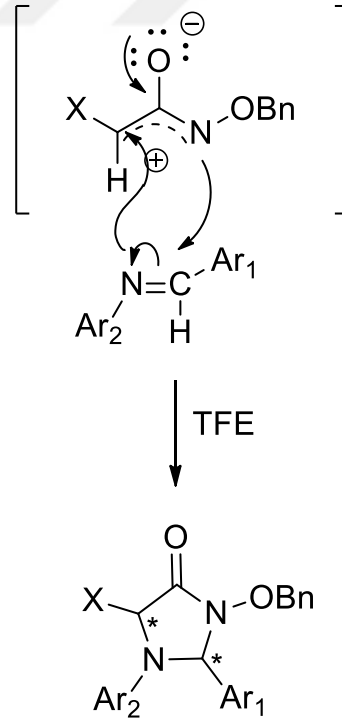


Şekil 6.1 Aza-oksiallil katyonu hazırlanması

İmin bileşikleri, bizim önerdiğimiz yolla [54] kaynaklara göre daha kısa zamanda ve daha yüksek verimle hazırlanmıştır.



Şekil 6.2 Hazırlanan imin bileşikleri



Şekil 6.3 İmidazolidin-4-on bileşiklerinin hazırlanması

Reaksiyon ortamında hazırlanan aza-oksiallil katyonların imin bileşikleri ile reaksiyonu sonucu optikçe aktif (diastreomer) imidazolidin-4-on bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapılarının doğruluğu spektroskopik çalışmalarla ispatlanmıştır.

Yeni bileşiklerin FTIR spektrumlarında α -haloamidlere göre frekansı biraz kayma gösteren amid bağının görülmesi ve NH bandının yer alması bize yapılar hakkında ön bilgi vermiştir.

^1H NMR spektrumları incelendiğinde ise belirleyici olan kiral merkezlerdeki hidrojenlerdir. Bazı bileşikler tek diastreomer bazı bileşikler diastreomer karışım şeklinde elde edilmiştir. Bileşiklerin sterokimyasının belirlenmesi için 1-D NOESY çalışması yapılmıştır.

Tüm bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları beklenen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca LCMS (QTOF) kütle spektrumları bileşiklerin saf şekilde elde edildiğini doğrulamaktadır.

İmidazolidin-4-on bileşikleri, geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bizimde sentezlediğimiz yeni imidazolidin-4-on bileşiklerinin -N-O- bağını içermeleri nedeniyle daha aktif olacağını düşünmekteyiz. Bu bileşiklerin ileride biyolojik aktivite çalışmaları yaptırılarak canlı sistemler üzerinde etkili olabileceği umulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Jeffrey, C. S., Barnes, K. L., Eickhoff, J.A. ve Carson, C. R., (2011). "Generation and Reactivity of Aza-Oxyallyl Cationic Intermediates: Aza-[4+3] Cycloaddition Reactions for Heterocycle Synthesis", *Journal of the American Chemical Society*, 133: 7688-7691.
- [2] Pitchumani, K. ve Namitharan, K., (2011). "Copper(I)-catalyzed Three Component Reaction of Sulfonyl Azide, Alkyne, and Nitrone Cycloaddition/Rearrangement Cascades: A Novel One-Step Synthesis of Imidazolidin-4-ones", *Organic Letters*, 13(21):5728-5731.
- [3] Sandler, S. R. ve Karo, W. (1986). "Organic Functional Group Preparations", Academic Press, San Diego.
- [4] DiPoto, M. C., Hughes, R. P. ve Wu, J., (2015). "Dearomative Indole (3+2) Reactions with Azaoxyallyl Cations- New Method for the Synthesis of Pyrroloindolines", *Journal of the American Chemical Society*, 137: 14861-14864.
- [5] Acharya, A., Anumandla, D. ve Jeffrey, C. S., (2015) "Dearomative Indole Cycloaddition Reactions of Aza-Oxyallyl Cationic Intermediates: Modular Access to Pyrroloindolines", *Journal of the American Chemical Society*, 137: 14858-14860.
- [6] Blackmore, T.R. ve Thompson, P. E., (2011). "Imidazolidin-4-Ones: Their Syntheses And Applications", *Heterocycles*, Vol. 83, No. 9, 1953-1975.
- [7] Smith, P. A. S., (1965). "Open-Chain Nitrogen Compounds", W. A. Benjamin Inc., New York.
- [8] Reeves, R. L., (1966). "The Chemistry of The Carbonyl Group", Interscience Publishers, London.
- [9] Layer, R. W., (1963). "The Chemistry of Imines", *Chemical Reviews*, 63(5):489-510.
- [10] Cook, A. G. ve Fields, E. K., (1962). "Reaction of Dichlorocarbene with Imines", *Journal of Organic Chemistry*, 27(10):3686-3687.

- [11] Sammes, P. G., (1976). "Recent chemistry of the β -lactam antibiotics", *Chemical Reviews*, 76(1):113-155.
- [12] Bellassoued, M., Arous-Chtara, R. ve Gaudemar, M., (1982). "The use of the reformatsky reaction for the synthesis of β -amino acids", *Journal of Organometallic Chemistry*, 231(3):185-189.
- [13] Hilgetag, G. ve Martini, A., (1972). *Preparative Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York.
- [14] Kouznetsov, V., Öcal, N., Turgut, Z., Zubkov, F., Kaban, Ş., ve Varlamov, A. V., (1998). "Allylation and Heterocycloaddition Reactions of Aldimines: Furan- and Quinolinecarboxaldehydes", *Monatshefte für Chemie*, 129:671-77.
- [15] Öcal, N., Yolaçan, Ç., Kaban, S., Leonor, Y., Vargas, M. ve Kouznetsov, V., (2001). "Transformations of Schiff Bases Derived from the Quinoline-8-carbaldehyde. Synthesis of C-8 Substituted Quinolines", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38:233-238.
- [16] Mendez, L. V. Y., Kouznetsov, V., Poveda, J. C., Yolaçan, Ç., Öcal, N., ve Aydoğın, F., (2001). "Transformations of 4-*N*-Arylamino-4-(8-quinolinyl)-1-butenes and 3-aryl-2-(8-quinolinyl)-4-thiazolidinones", *Heterocyclic Communications*, 7(2): 129-134.
- [17] Aydoğın, F., Öcal, N., Turgut, Z. ve Yolaçan, Ç., (2001). "Transformations of Aldimines Derived from Pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of Thiazolidino-Fused Compounds", *Bulletin of Korean Chemical Society*, 22(5):476-479.
- [18] Xu, J. ve Chen, L., (2002). "Reactions of Unsymmetrical α -Diazo- β -Diketones with Imines: Syntheses of 4*H*-1,3-Oxazin-4-ones", *Heteroatom Chemistry*, 13(2):165-166.
- [19] Kudryavtsev, K. V. ve Zagulyaeva, A. A., (2008). "1,3-Dipolar Cycloaddition of Schiff Bases and Elektron-Deficient Alkenes, Catalyzed by α -Amino Acids", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(3):378.
- [20] Yadav, L. D. S. ve Rai, A., (2010). "*N*-Iodosaccharin (NISac): A New Reusable Catalyst for Formal [2+4] Cycloaddition of Imines and Enones", *Tetrahedron Letters*, 51:4045.
- [21] Pagenkopf, B. L. ve Abd Rabo Moustafa, M. M., (2010). "Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of Alkoxy-Substituted Donor-Acceptor Cyclobutanes and Their Formal [4+2] Cycloaddition with Imines: Stereoselective Synthesis of Piperidines", *Organic Letters*, 12(21): 4732-4733.
- [22] Matsubara, S., Kurahashi, T. ve Wakabayashi, R., (2012). "Cobalt(III) Porphyrin Catalyzed Aza-Diels-Alder Reaction", *Organic Letters*, 14(18):4794.
- [23] Shaw, J. T., Tan, D. Q., Atherton, A. L., Smith, A. J., Soldi, C., Hurley, K. A. ve Fettinges, J. C., (2012). "Synthesis of a γ -Lactam Library via Formal Cycloaddition of Imines and Substituted Succinic Anhydrides", *ACS Combinatorial Science*, 14:218.

- [24] Lengyel, I. ve Seehan, J., (1968). " α -Lactams (Aziridinones)", *Angewandte Chemie International Edition in English* (1968), 7, (1), 25-36, 7:25-36.
- [25] Stang, P. J. ve Anderson, G. H., (1995). "Interaction of Alkylidene Carbenes with Nitroso Compounds", *Gazzetta Chimica Italiana*, 125:329-331.
- [26] Cohen, A. D., Showalter, B. M. ve Toscano, J. P., (2004). "Time-Resolved IR Detection and Study of an Iminooxirane Intermediate", *Organic Letters*, 6:401-403.
- [27] Kikugawa, Y., Shimada, M., Kato, M. ve Sakamoto, T., (1993). "A New Synthesis of N-alkoxy-2-ethoxyarylacetamides from N-alkoxy-N-chloroarylacetamides with Triethylamine in Ethanol", *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*, 41:2192-2194.
- [28] Li, H., Hughes, R. P. ve Wu, J., (2014). "Dearomative Indole (3 + 2) Cycloaddition Reactions", *Journal of the American Chemical Society*, 136(17):6288-6296.
- [29] Acharya, A., Eickhoff, J. A. ve Jeffrey C. S., (2013). "Intramolecular Aza-[4 + 3] Cycloaddition Reactions of α -Halohydroxamates", *Synthesis*, 45(13):1825-1836.
- [30] Barnes, K. L., Koster, A. K. ve Jeffrey, C. S. "Trapping the Elusive Aza-oxyallylic Cation: New Opportunities in Heterocycloaddition Chemistry", *Tetrahedron Letters*, 55(34):4690-4696.
- [31] Jeffrey C. S., Anumandla, D. ve Carson, C. R., (2012). "1,4-Diamination of Cyclic Dienes via a (4 + 3) Cycloaddition of Diaza-allyl Cationic Intermediates", *Organic Letters*, 14(22):5764-5767.
- [32] Anumandla, D., Littlefield, R. ve Jeffrey C. S., (2014). "Oxidative 1,4-Diamination of Dienes Using Simple Urea Derivatives", *Organic Letters*, 16(19):5112-5115.
- [33] Li, H. ve Wu, J., (2015). "(3+2)-Cycloaddition Reactions of Oxyallyl Cations", *Synthesis*, 47(1):22-33.
- [34] Carrington, H. C., Vasey, C. H. ve Waring, W. S., (1953). "Thiohydantoins. Part IV. The action of Raney nickel on some monothiohydantoins", *Journal of the Chemical Society*, 3105-3111.
- [35] Whalley, W. B., Anderson, E. L., Dugan, F. J., Wilson, W. ve Ulliot, G. E., (1955). "Reductive Desulfurization of Thiohydantoins and Thiobarbituric Acids with Raney Nickel", *Journal of the American Chemical Society*, 77(3):745-749.
- [36] Pascal, R., Taillades, J. ve Commeyras, A., (1978). "Strecker and related systems. X, Decomposition and hydration of secondary α -aminonitriles in aqueous basic media. Autocatalytic hydration process and catalysis by acetone", *Tetrahedron*, 34(15):2275-2281.
- [37] Harmon, R. E., Rizzo, V. L. ve Gupta, S. K., (1970). "Synthesis of 3-hydroxy-4-imidazolidinones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(2):439-442.
- [38] Davis, A. C. ve Levy, A. L., (1951). "The interaction of α -amino-nitriles and aldehydes and ketones", *Journal of the Chemical Society*, 3479-3489.

- [39] Khalaj, A., Bazaz, R. D. ve Shekarchi, M., (1997). "Synthesis of novel imidazolidinones", *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 128:395-398.
- [40] Rinnova, M., Vidal, A., Nefzi, A. ve Houghten, R., (2002). "Solid-Phase Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 4-Imidazolidinones", *Journal of Combinatorial Chemistry*, 4(3):209-213.
- [41] Bird, C. W., (1964). "New examples of the penicillin-penillonic acid rearrangement", *Tetrahedron Letters*, 609-612.
- [42] Shevtsov, A. V., Petukhova, V. Y., Strelenko, Y. A., Lyssenko, K. A., Fedyanin, I. V. ve Makhova, N. N., (2003). "A new direction of ring expansion of 1,2-dialkyldiaziridines in the reactions with arylketenes", *Mendeleev Communications*, 13:221-223.
- [43] Blass, B. E., Coburn, K., Fairweather, N., Fluxe, A., Hodson, S., Jackson, C., Janusz, J., Lee, W., Ridgeway, J., White, R. ve Wu, S., (2006). "Synthesis of 1-aminoimidazolidin-4-one and 1-aminoimidazolidin-2-one based compounds: an interesting divergence in methodology", *Tetrahedron Letters*, 47(42):7497-7499.
- [44] Ahrendt, K. A., Borths, C. J. ve Macmillan, D. W. C., (2000). "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction", *Journal of the American Chemical Society*, 122(17):4243-4244.
- [45] Mahrwald, R., 2013. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, First Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [46] Brochu, M. P., Brown, S. P. ve MacMillan, D. W. C., (2004). "Direct and Enantioselective Organocatalytic α -Chlorination of Aldehydes", *Journal of the American Chemical Society*, 126:4108-4109.
- [47] Beeson, T. D. ve MacMillan, D. W. C., (2005). "Enantioselective Organocatalytic α -Fluorination of Aldehydes", *Journal of the American Chemical Society*, 127:8826-8828.
- [48] Sibi, M. P. ve Hasegawa, M., (2007). "Organocatalysis in Radical Chemistry. Enantioselective α -Oxyamination of Aldehydes", *Journal of the American Chemical Society*, 129:4124-4125.
- [49] Van Humbeck, J. F., Simonovich, S. P., Knowles, R. R. ve MacMillan, D. W. C., (2010). "Concerning the Mechanism of the FeCl₃-Catalyzed α -Oxyamination of Aldehydes: Evidence for a Non-SOMO Activation Pathway", *Journal of the American Chemical Society*, 132(29):10012-10014.
- [50] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [51] Thomas, B., LS, A. ve Harindran, J., (2014). "Novel Mannich Bases of 4-Thiazolindolidinone Derivatives as Antitubercular Agents", *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 4(2):351-359.

- [52] Kouznetsov, V. V., Vargas M., Leonor, Y., Sortino, M., Vasquez Y., Gupta M. P., Freile, M., Enriz, R. D. ve Zacchino, S. A., (2008). "Antifungal and Cytotoxic Activities of Some N- substituted Aniline Derivatives Bearing a Hetaryl Fragment", *British Journal of Pharmacology*, 154(2):440-450.
- [53] Bekdemir, Y. ve Efil, K., (2014). "Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives", *Hindawi Publishing Corporation Organic Chemistry International*, ID: 816487.
- [54] Sucu, B. O., Öcal, N. ve Erden, İ., (2015). "Direct Synthesis of Imidazolidin-4-ones via Cycloadditions of Imines with a Leuchs' Anyhdride", *Tetrahedron Letters*, 56:2590-2592.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Sezin İŞSEVER
Doğum Tarihi ve Yeri : 05/03/1991 - Bursa
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : sezinissever@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lise		Turhan Tayan Anadolu Lisesi	2009

YAYINLARI

Bildiri

S. İşsever, N. Öcal, “Biyolojik Aktif Olabilecek Yeni İmidazolidin-4-on Bileşiklerinin Yeni Yolla Sentezleri”, 4üncü İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi , 17 Mart- 20 Mart 2016, Aydın (poster).

