

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

**GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK BAZI BİLEŞİKLERİN
SENTEZLENMESİ**

SENEM AKKUŞ ÇEVİKKALP

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2016

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK BAZI BİLEŞİKLERİN
SENTEZLENMESİ**

Senem AKKUŞ ÇEVİKKALP tarafından hazırlanan tez çalışması 21.07.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN
Yıldız Teknik Üniversitesi



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2013-01-02-KAP05 nolu projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında desteğini eksik etmeyen, en zor ve en kısıtlı zamanlarında bile bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a güveni ve emekleri için tüm kalbimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma, paha biçilmez emeği ve tüm yardımları için Arş. Gör. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya, laboratuvar çalışmam esnasında ve tez yazım aşamasında bana yardımcı olan arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bu zorlu tez sürecinde benden desteğini bir an için bile esirgemeyen sevgili eşim Erman ÇEVİKKALP'e, en büyük fedakarlığı yapan oğlum Anıl Mert'e ve tüm hayatım boyunca beni maddi ve manevi destekleyen, her zaman yanımda olan sevgili anneme ve babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Temmuz, 2016

Senem AKKUŞ ÇEVİKKALP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMA LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xvi
ÖZET	xvii
ABSTRACT.....	xix
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	5
1.3 Hipotez.....	5
BÖLÜM 2	
OKSAZOLONLARIN SENTEZİ	7
2.1 2-(3H)-Oksazolon Sentezi	7
2.1.1 N-Substitüe-oksazol-2-on Sentezi	8
2.1.2 Benzoksazol-2-(3H)-on Sentezi.....	9
2.1.3 3-Nosiloksi-2-ketoesterler ile 2-(3H)-oksazolon Sentezi	10
2.1.4 Oksiran Kullanılarak 2-(3H)-oksazolon Sentezlenmesi	10
2.2 5-(2H)-Oksazolon Sentezi	11
2.3 5-(4H)-Oksazolon Sentezi	11
2.3.1 Enantiyoselektif Açılma	12
2.3.2 2-(4-Hidroksibenziliden)-2-substitüe-oksazol-5-on Sentezi	13
2.3.3 Karbazol-oksazolonların Sentezi.....	13
2.3.4 4-Etoksi-5-oksazolon Sentezi.....	14
2.3.5 Tiyonil klorürle 2,4-disubstitüe-fenoksimetil-4-oksazol-5-on Sentezi	14
2.3.6 D-allo ve L-treonin Kullanılarak Oksazolon Sentezlenmesi	15
2.3.7 Boc-valin ile Oksazolon Sentezi	15
2.3.8 DL- α -alkil- α -amino asit Kullanılarak Oksazolon Sentezlenmesi	16
2.3.9 2-Feniloksazol-5-(4H)-on Sentezi.....	16
2.3.10 4-Ariliden-2-(4-metoksifenil)oksazol-5-on sentezi.....	19
2.3.11 2-Aril-4-arilazo-2-oksazolin-5-on sentezi	19

2.3.12	2-Aril-4-ftalidiliden-1,3-oksazolin-5-on Sentezi.....	20
2.3.13	(1,3-Difenil-4-pirazolin)-4-metilen-2-oksazolin-5-on sentezi	20
2.3.14	4-Benziliden-2-metiloksazol-5-on sentezi	20
2.3.15	4-(Arilmetiliden)-2-fenil (veya metil)-5-(4H)-oksazolon türevleri sentezi.....	21
2.3.16	4-Fosfaniliden-5-(4H)-oksazolon Sentezi.....	21
2.3.17	4,4'-Bis-(5-(4H)-oksazolon) Sentezi	22
2.3.18	4,5-Dihidrooksazol-5-on (2-oksazolin-5-on) Sentezi	22
2.3.19	2-Stiril-4-(α -hidroksietiliden)-2-oksazolin-5-on Sentezi	23
2.3.20	4-Etoksimetilen-2-(1-naftil)-5-(4H)-oksazolon Sentezi.....	23
2.3.21	Karbodiimitler ile 5-(4H)-oksazolon sentezi	24
2.3.22	Etil kloroformat varlığında doymuş oksazolon sentezi	24

BÖLÜM 3

OKSAZOLONLARIN REAKSİYONLARI	25
3.1 Oksazolonların Halka Açılma Reaksiyonları	26
3.2 Amino Asitler	27
3.2.1 Enantiyoselektif Alkilasyon	27
3.2.2 Arilasyon	29
3.2.3 En Reaksiyonları.....	30
3.3 Oksazollar	31
3.4 β -Laktamlar.....	32
3.5 Piroller	33
3.6 İmidazol	34
3.7 Pirolinler	35
3.8 İmidazolinler	35

BÖLÜM 4

AMİT VE AMİTLERİN SENTEZİ.....	36
4.1 Amitlerin Yapısal Özellikleri	36
4.2 Amitlerin Bazlığı.....	37
4.3 Amitlerin Çözünürlüğü.....	37
4.4 Amit Sentez Yöntemleri.....	38
4.4.1 Açıl Klorürlerden Amit Sentezi.....	38
4.4.2 Esterlerden Amitlerin Sentezi.....	41
4.4.3 Karboksilik asitlerden amit sentezi:.....	42
4.4.4 Nitrillerden Amitlerin Sentezi	43

BÖLÜM 5

AMİTLERİN REAKSİYONLARI	47
5.1 Amitlerin Hidrolizi.....	47
5.1.1 Asidik Hidroliz	47
5.1.2 Bazik Hidroliz	47
5.2 Nitriller.....	48
5.3 Aminler	48
5.3.1 Amitlerin indirgenmesi ile Amin oluşumu	48

5.3.2	Amitlerin Bazik Ortamda Brom ile Tepkimesinden Amin Oluşumu ...	48
5.4	İmit Oluşumu	49
5.4.1	Amitlerin Asetaller ile Reaksiyonu.....	49
5.4.2	Amitlerin Esterler ile Reaksiyonu	49
5.4.3	Amitlerin Asit Anhidritler ile Reaksiyonu	50
5.4.4	Amitler ile Açıl Klorürlerin Reaksiyonu	50

BÖLÜM 6

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR	51
6.1 Materyal ve Yöntem	51
6.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	51
6.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	52
6.1.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması	53
6.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 3-metil-2-(3-(triflorometil)benzamido) pentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, $C_{14}H_{16}F_3NO_3$)	53
6.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	54
6.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 3-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)-2-(3-(triflorometil)benzamido) propanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 2, $C_{19}H_{15}F_3N_2O_3$)	58
6.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	58
6.4 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-(4-(<i>ter</i> -Butil)benzamido)-3-metilpentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 3, $C_{17}H_{25}NO_3$)	63
6.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	63
6.5 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-(Furan-2-karboksamido)-3-metilpentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, $C_{11}H_{15}NO_4$)	69
6.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	69
6.6 4-(<i>sec</i> -Butil)-2-(3-(triflorometil)fenil)oksazol-5-(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, $C_{14}H_{14}F_3NO_2$)	75
6.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
6.7 4-((1 <i>H</i> -İndol-3-il)metil)-2-(3-(triflorometil)fenil)oksazol-5-(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$).....	81
6.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	81
6.8 4-(<i>sec</i> -Butil)-2-(4-(<i>ter</i> -butil)fenil)oksazol-5-(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, $C_{17}H_{23}NO_2$).....	87
6.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	87
6.9 4-(<i>sec</i> -Butil)-2-(furan-2-il)oksazol-5-(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, $C_{11}H_{13}NO_3$)	93
6.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	93
6.10 <i>N</i> -(1-((4-Klorofenil)amino)-3-metil-1-okso-2-pentan-2-il)-3-(trifluorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$)	99
6.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	99

6.11	<i>N</i> -(1-((4-Klorofenil)amino)-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, C ₂₅ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O ₂)	105
6.11.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	105
6.12	<i>N</i> -(1-((2,4-Dimetilfenil)amino)-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 11, C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂)	111
6.12.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	111
6.13	<i>N</i> -(1-((3-Kloro-4-florofenil)amino)-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C ₂₅ H ₁₈ ClF ₄ N ₃ O ₂).....	117
6.13.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	117
6.14	4-(<i>ter</i> -Butil)- <i>N</i> -(1-((4-klorofenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 13, C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₂)	123
6.14.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	123
6.15	<i>N</i> -(1-((4-Klorofenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)furan-2-karboksamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 14, C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃)..	130
6.15.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	130
6.16	<i>N</i> -(1-((4-(<i>N</i> -asetilsulfamoil)fenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)-4-(<i>ter</i> -butil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 15, C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₅ S)	136
6.16.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	136
6.17	<i>N</i> -(1-((4-(<i>N</i> -asetilsulfamoil)fenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)furan-2-karboksamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 16, C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ S)	142
6.17.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	142
BÖLÜM 7		
SONUÇ VE ÖNERİLER		147
KAYNAKLAR		153
ÖZGEÇMİŞ		161

SİMGE LİSTESİ

δ	Kimyasal Kayma Değeri (Chemical shift scale)
J	Etkileşme Sabiti (Spin-spin coupling constant)
ν	Rezonans Frekansı (Resonance frequency)

KISALTMA LİSTESİ

APT	Ekli Proton Test (Attached Proton Test)
DCC	<i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimit
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
EDC	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -3-dimetilaminopropilkarbodiimit
ESI	Elektrosprey İyonlaşma (Electrospray Ionization)
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
GC	Gaz Kromatografisi (Gas Chromatography)
LC	Sıvı Kromatografisi (Liquid Chromatography)
MS	Kütle Spektroskopisi (Mass Spectrometry)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans (Nuclear Magnetic Resonance)
PFP	Pentaflorofenil
PPY	4-(pirolidino)piridin
QTOF	Dört kutuplu-uçuş zamanlı (Quadrupole-time-of-flight)
scCO ₂	Süperkritik karbon dioksit (Supercritical Carbon dioxide)
TFA	Trifloroasetik asit
TfOH	Triflorometansulfonik Asit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin-layer Chromatography)

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1	Doymuş ve doymamış azlakton yapıları 1
Şekil 1.2	Oksazolon ve β -laktam yapıları 2
Şekil 1.3	Oksazolonlardan sentezlenen bileşik grupları 3
Şekil 1.4	Penisilin, atorvastatin, parasetamol ve lidokain yapıları 4
Şekil 1.5	Genel sülfamit ve prontosil yapıları 4
Şekil 2.1	Diazokarbonil ve fenilkarbamatlardan oksazolon sentezi 7
Şekil 2.2	Açıl bileşiklerinden 4-(4-klorofenil)oksazolon sentezi 8
Şekil 2.3	α -Diketonlardan <i>N</i> -substitüe-oksazol-2-on sentezi 9
Şekil 2.4	Karbon dioksit kullanılarak 4-metiloksazol-2-on sentezi 9
Şekil 2.5	1-(2-Hidroksifenil)üreler ile benzoksazol-2-(3 <i>H</i>)-on sentezi 9
Şekil 2.6	2-Aminofenollerden benzoksazol-2-(3 <i>H</i>)-on sentezi 10
Şekil 2.7	Piridin analogları kullanılarak benzoksazolon sentezi 10
Şekil 2.8	3-Nosiloksi-2-ketoesterlerden oksazolon sentezi 10
Şekil 2.9	Oksiranlar ile oksazolon sentezi 11
Şekil 2.10	Guaninden 5-(2 <i>H</i>)-oksazolon sentezi 11
Şekil 2.11	β -Substitüe α -(1-tetrazolil) akrilik asitlerin dekarboksilasyonu ile 4 <i>H</i> -5-oksazolon sentezi 12
Şekil 2.12	Steglich reaksiyonu 12
Şekil 2.13	PPY katalizli Steglich reaksiyonu 13
Şekil 2.14	4-(4-Hidroksibenziliden)-2-substitüe-oksazol-5-on sentezi 13
Şekil 2.15	Karbazollerden karbazol-oksazolon sentezi 14
Şekil 2.16	Aromatik karboksilik asitlerden 4-etoksi-5-oksazolon sentezi 14
Şekil 2.17	Tiyonil klorürle 2,4-disubstitüe-fenoksimetil-4-oksazol-5-on sentezi 15
Şekil 2.18	D-allo ve L-treonin kullanılarak oksazolon sentezi 15
Şekil 2.19	Oksazolonların Boc-valin'lerden sentezi 16
Şekil 2.20	DL- α -alkil- α -aminoasit ile oksazolon sentezi 16
Şekil 2.21	K ₃ PO ₄ katalizörü eşliğinde oksazolon sentezi 16
Şekil 2.22	Dodeka tungstosforik asit, samaryum ve rutenyum (III) klorür katalizörlüğünde 2-fenil-5-(4 <i>H</i>)-oksazolon sentezi 17
Şekil 2.23	4-Benziliden-2-feniloksazol-5-(4 <i>H</i>)-on sentezi 18
Şekil 2.24	Substitüe benzaldehitten 4-Benziliden-2-feniloksazol-5-(4 <i>H</i>)-on sentezi ... 18
Şekil 2.25	4-(4-benziliden)-2-fenil-5-(4 <i>H</i>)-oksazolon sentezi 19
Şekil 2.26	4-Metoksibenzoilglisinden 4-ariliden-2-(4-metoksifenil)oksazol-5-on sentezi 19

Şekil 2.27	2-Aril-4-arilazo-2-oksazolin-5-on sentezi	20
Şekil 2.28	2-Aril-4-ftalidiliden-1,3-oksazolin-5-on sentezi	20
Şekil 2.29	(1,3-Difenil-4-pirazolin)-4-metilen-2-oksazolin-5-on sentezi	20
Şekil 2.30	4-Benziliden-2-metiloksazol-5-on sentezi.....	21
Şekil 2.31	4-(Arilmetiliden)-2-fenil (veya metil)-5-(4H)-oksazolon türevleri sentezi ...	21
Şekil 2.32	ZnO katalizörlüğünde 4-arilmetiliden-2-aril-5-(4H)-oksazolon sentezi	21
Şekil 2.33	4-Fosfaniliden-5-(4H)-oksazolon sentezi	22
Şekil 2.34	4,4'-Bis-(5-(4H)-oksazolon) sentezi	22
Şekil 2.35	4,5-Dihidrooksazol-5-on (2-oksazolin-5-on) sentezi	23
Şekil 2.36	2-Stiril-4-(α -hidroksietiliden)-2-oksazolin-5-on sentezi.....	23
Şekil 2.37	4-Etoksimetilen-2-(1-naftil)-5-(4H)-oksazolon sentezi.....	23
Şekil 2.38	Karbodiimitle ile 5-(4H)-oksazolon sentezi.....	24
Şekil 2.39	Etil kloroformat varlığında 5-(4H)-oksazolon sentezi	24
Şekil 3.1	Oksazolonun reaksiyonları	25
Şekil 3.2	Oksazolon halkasının rezonans yapısı	26
Şekil 3.3	Oksazolon halka yapısı	27
Şekil 3.4	Allen kullanıldığında gözlenen alkilasyon mekanizması	28
Şekil 3.5	Allenlerin kullanılması ile oksazolonların alkilasyonu	29
Şekil 3.6	Oksazolonların arilasyonu	29
Şekil 3.7	Çeşitli oksazolonlar eşliğinde En reaksiyonları	30
Şekil 3.8	Enol eterlerle gerçekleştirilen intramoleküler En reaksiyonları	31
Şekil 3.9	Substitüe enol esterler ile oksazolonların En reaksiyonu	31
Şekil 3.10	Oksazol oluşum mekanizması	32
Şekil 3.11	β -Laktam sentezi	32
Şekil 3.12	β -Laktam oluşumu	33
Şekil 3.13	Reaksiyonun diastereoselektivitesi.....	33
Şekil 3.14	1,3-Dipolar siklokatalizma reaksiyonu.....	34
Şekil 3.15	Her atomunda farklı substitüentler bulunduran pirollerin sentezi	34
Şekil 4.1	Amitlerin genel yapısı.....	36
Şekil 4.2	N-Protonlanmış amit ve amitin rezonans yapısı	37
Şekil 4.3	O-Protonlanmış amit.....	37
Şekil 4.4	Diizobutil(amino)alüminyum kullanılarak amit sentezi	39
Şekil 4.5	Benzoil klorür ile amit sentezi.....	40
Şekil 4.6	Genel N-açılasyon tepkimesi.....	40
Şekil 4.7	Esterlerden amitlerin sentezi.....	41
Şekil 4.8	Karboksilik asit tuzlarından amit sentezi	42
Şekil 4.9	Staudinger bağlanma reaksiyonu	42
Şekil 4.10	Fosfin katalizli Staudinger bağlanma reaksiyonu	43
Şekil 4.11	Metal katalizli nitril hidrasyonu	43
Şekil 4.12	Nitril ve aminlerin rutheniyum katalizli reaksiyonu.....	44
Şekil 4.13	Nitril ve aminlerin Cu-katalizli bağlanma reaksiyonu	44
Şekil 4.14	Amit sentezi için önerilen katalitik yöntemler	45
Şekil 4.15	N-Süstitüe amitlerin bakır katalizli sentezi için önerilen mekanizma	45
Şekil 4.16	Nitrillerin bazik ortamda hidrolizi	46
Şekil 4.17	Nitrillerin asidik ortamda hidrolizi	46
Şekil 5.1	Amitlerin asidik ortamda hidrolizi.....	47

Şekil 5.2	Amitlerin bazik ortamda hidrolizi	47
Şekil 5.3	Primer amitlerin dehidrasyonu ile nitrillerin oluşumu	48
Şekil 5.4	Amitlerin indirgenmesiyle amin oluşumu	48
Şekil 5.5	Hofmann düzenlenmesi ile primer amin oluşumu	48
Şekil 5.6	Amitlerin DMF dimetilasetal ile reaksiyonundan imit oluşumu	49
Şekil 5.7	Amitlerin bazik ortamda PFP esteri ile reaksiyonu	50
Şekil 6.1	Bileşik 1'in hazırlanması	53
Şekil 6.2	Bileşik 1 ($C_{14}H_{16}F_3NO_3$)	54
Şekil 6.3	Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	55
Şekil 6.4	Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)	56
Şekil 6.5	Bileşik 1'in APT spektrumu (CD_3OD)	57
Şekil 6.6	Bileşik 2'nin hazırlanması	58
Şekil 6.7	Bileşik 2 ($C_{19}H_{15}F_3N_2O_3$)	58
Şekil 6.8	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)	60
Şekil 6.9	Bileşik 2'nin ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)	61
Şekil 6.10	Bileşik 2'nin APT spektrumu (CD_3OD)	62
Şekil 6.11	Bileşik 3'ün hazırlanması	63
Şekil 6.12	Bileşik 3 ($C_{17}H_{25}NO_3$)	63
Şekil 6.13	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)	65
Şekil 6.14	Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu ($CDCl_3$)	66
Şekil 6.15	Bileşik 3'ün APT spektrumu ($CDCl_3$)	67
Şekil 6.16	Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu	68
Şekil 6.17	Bileşik 4'ün hazırlanması	69
Şekil 6.18	Bileşik 4 ($C_{11}H_{15}NO_4$)	69
Şekil 6.19	Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)	71
Şekil 6.20	Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu ($CDCl_3$)	72
Şekil 6.21	Bileşik 4'ün APT spektrumu ($CDCl_3$)	73
Şekil 6.22	Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu	74
Şekil 6.23	Bileşik 5'in hazırlanması	75
Şekil 6.24	Bileşik 5 ($C_{14}H_{14}F_3NO_2$)	75
Şekil 6.25	Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)	77
Şekil 6.26	Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu ($CDCl_3$)	78
Şekil 6.27	Bileşik 5'in APT spektrumu ($CDCl_3$)	79
Şekil 6.28	Bileşik 5'in LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	80
Şekil 6.29	Bileşik 6'nın hazırlanması	81
Şekil 6.30	Bileşik 6 ($C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$)	81
Şekil 6.31	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)	83
Şekil 6.32	Bileşik 6'nın ^1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$)	84
Şekil 6.33	Bileşik 6'nın APT spektrumu ($CDCl_3$)	85
Şekil 6.34	Bileşik 6'nın LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	86
Şekil 6.35	Bileşik 7'nin hazırlanması	87
Şekil 6.36	Bileşik 7 ($C_{17}H_{23}NO_2$)	87
Şekil 6.37	Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)	89
Şekil 6.38	Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu ($CDCl_3$)	90
Şekil 6.39	Bileşik 7'nin APT spektrumu ($CDCl_3$)	91
Şekil 6.40	Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu	92

Şekil 6.41	Bileşik 8 'in hazırlanması	93
Şekil 6.42	Bileşik 8 ($C_{11}H_{13}NO_3$)	93
Şekil 6.43	Bileşik 8 'in FTIR spektrumu (ATR)	95
Şekil 6.44	Bileşik 8 'in ^1H -NMR spektrumu ($CDCl_3$)	96
Şekil 6.45	Bileşik 8 'in APT spektrumu ($CDCl_3$)	97
Şekil 6.46	Bileşik 8 'in GC-MS spektrumu	98
Şekil 6.47	Bileşik 9 'un hazırlanması	99
Şekil 6.48	Bileşik 9 ($C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$)	99
Şekil 6.49	Bileşik 9 'un FTIR spektrumu (ATR)	101
Şekil 6.50	Bileşik 9 'un ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	102
Şekil 6.51	Bileşik 9 'un APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	103
Şekil 6.52	Bileşik 9 'un LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	104
Şekil 6.53	Bileşik 10 'un hazırlanması	105
Şekil 6.54	Bileşik 10 ($C_{25}H_{19}ClF_3N_3O_2$)	105
Şekil 6.55	Bileşik 10 'un FTIR spektrumu (ATR)	107
Şekil 6.56	Bileşik 10 'un ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	108
Şekil 6.57	Bileşik 10 'un APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	109
Şekil 6.58	Bileşik 10 'un LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	110
Şekil 6.59	Bileşik 11 'in hazırlanması	111
Şekil 6.60	Bileşik 11 ($C_{30}H_{33}N_3O_2$)	111
Şekil 6.61	Bileşik 11 'in FTIR spektrumu (ATR)	113
Şekil 6.62	Bileşik 11 'in ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	114
Şekil 6.63	Bileşik 11 'in APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	115
Şekil 6.64	Bileşik 11 'in LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	116
Şekil 6.65	Bileşik 12 'nin hazırlanması	117
Şekil 6.66	Bileşik 12 ($C_{25}H_{18}ClF_4N_3O_2$)	117
Şekil 6.67	Bileşik 12 'nin FTIR spektrumu (ATR)	119
Şekil 6.68	Bileşik 12 'nin ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	120
Şekil 6.69	Bileşik 12 'nin APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	121
Şekil 6.70	Bileşik 12 'nin LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	122
Şekil 6.71	Bileşik 13 'ün hazırlanması	123
Şekil 6.72	Bileşik 13 ($C_{23}H_{29}ClN_2O_2$)	123
Şekil 6.73	Bileşik 13 'ün FTIR spektrumu (ATR)	126
Şekil 6.74	Bileşik 13 'ün ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	127
Şekil 6.75	Bileşik 13 'ün APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	128
Şekil 6.76	Bileşik 13 'ün LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	129
Şekil 6.77	Bileşik 14 'ün hazırlanması	130
Şekil 6.78	Bileşik 14 ($C_{17}H_{19}ClN_2O_3$)	130
Şekil 6.79	Bileşik 14 'ün FTIR spektrumu (ATR)	132
Şekil 6.80	Bileşik 14 'ün ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	133
Şekil 6.81	Bileşik 14 'ün APT spektrumu ($DMSO-d_6$)	134
Şekil 6.82	Bileşik 14 'ün LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	135
Şekil 6.83	Bileşik 15 'in hazırlanması	136
Şekil 6.84	Bileşik 15 ($C_{25}H_{33}N_3O_5S$)	136
Şekil 6.85	Bileşik 15 'in FTIR spektrumu (ATR)	138
Şekil 6.86	Bileşik 15 'in ^1H -NMR spektrumu ($DMSO-d_6$)	139

Şekil 6.87	Bileşik 15 'in APT spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	140
Şekil 6.88	Bileşik 15 'in LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	141
Şekil 6.89	Bileşik 16 'nın hazırlanması	142
Şekil 6.90	Bileşik 16 (C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ S)	142
Şekil 6.91	Bileşik 16 'nın FTIR spektrumu (ATR)	144
Şekil 6.92	Bileşik 16 'nın ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	145
Şekil 6.93	Bileşik 16 'nın LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu	146
Şekil 7.1	Bileşik 1-4 'ün sentezi	147
Şekil 7.2	Oksazolon-5-onların sentezi	148
Şekil 7.3	Bileşik 9-14 'ün sentezi	149
Şekil 7.4	Bileşik 13 'ün X-Ray sonucu	150
Şekil 7.5	Halka açılması reaksiyonunun mekanizması.....	150
Şekil 7.6	Bileşik 15 'in sentezi	151
Şekil 7.7	Bileşik 16 'nın sentezi	151



ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 6.1 Kullanılan kimyasal maddeler	51
Çizelge 6.2 Bileşik 13 'e ait kristalografik veriler (X-Ray verileri)	124



GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ

Senem AKKUŞ ÇEVİKKALP

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Günümüzde; yapı iskeletlerinde karakteristik olarak N-C-O grubu bulunması nedeniyle farmakolojik, pestisid, antimikrobiyal gibi özellikler gösterebilen biyolojik aktif heterohalkalı bileşikler, ilaç endüstrisinde büyük bir öneme sahiptir.

Oksazolonlar, heteroatom olarak azot ve oksijen içeren 5 üyeli heterohalkalı bileşiklerdir ve sahip oldukları çeşitli reaktif gruplar sayesinde modifikasyonlar gerçekleştirerek amino asitler, amitler, peptidler, tiamin, amino alkoller gibi biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesine öncülük ederler.

Proteinler ve peptitler gibi çok sayıda biyoorganik doğal ürünün ve birçok ilaç molekülünün yapısında bulunan amitler ise antifungal, antitümör, antipsikotik, antiinflamatuvar ve aneljezik aktivite gibi çeşitli farmakolojik özelliklerinden dolayı, ilaç endüstrisinin yanı sıra tarım, plastik ve kauçuk endüstrisi gibi farklı alanlarda da büyük bir öneme sahiptir.

Oksazolonlar ve amitlerin bu özelliklerinden dolayı, son yıllarda araştırma gruplarının bu bileşiklere olan ilgisi artmıştır. 5-Oksazolon türevlerinin nükleofilik reaksiyonlar sonucunda halka açılması ile benzamit bileşiklerini oluşturduğu literatürde verilmektedir.

Bu iki bileşik sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla gerçekleşen çalışma, başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada başlangıç maddesi olarak kullanılacak özgün *N*-substitue amino asitlerin Schotten Baumann reaksiyonu ile sentezleri gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada, sentezlenen *N*-substitue amino asitlerin *N,N'*-disikloheksilkarbodiimit (DCC) ile halka kapanması reaksiyonları çalışılarak yeni

substitue 5-oksazolonların sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında ise yeni 5-oksazolon türevlerinin iki ayrı reaksiyon sistemi ile reaktivitelerinin incelenmesi amaçlanmış ve yeni benzamit türevleri sentezlenmiştir. Tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), GC-MS ve LC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amino asitler, oksazolonlar, biyolojik aktivite, halka açılma reaksiyonları, benzamitler



SYNTHESIS OF SOME COMPOUNDS FOR THE FOOD INDUSTRY

Senem AKKUŞ ÇEVİKKALP

Department of Chemistry

PhD. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Nowadays, biologically active heterocyclic compounds which can show pharmaceutical, pesticides, antimicrobial properties due to having characteristic N -C-O groups in their scaffold, have a great importance in the pharmaceutical industry.

Oxazolones are five-membered heterocyclic compounds containing nitrogen and oxygen as hetero atoms and can lead to many modifications to form new biologically active compounds such as amino acids, amides, peptides, thiamine and amino alcohols

Amides, as a part of many drug molecules and bioorganic products such as proteins and peptides, due to their antifungal, antitumor, antipsychotics, anti-inflammatory and analgesic activity, have a great importance not only in pharmaceutical industry, but also in agriculture, plastics and rubber industry.

Recently, considering these properties, research groups are focused on oxazolones and amides. It is shown that 5-oxazolone analogs can easily leads to form benzamide compounds via ring opening reactions by nucleophilic attack.

Our study has been done in order to contribute to these two classes of compounds consists of three main stages. On the first step, the synthesis of novel *N*-substituted amino acids as starting materials was carried out by Schotten Baumann reaction. Second step was including ring closure reactions of *N*-substituted amino acids with *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) to form new substituted 5-oxazolones. On the third step of the study, it was aimed to investigate reactivity of new 5-oxazolone derivatives by two separate reaction systems and new benzamide derivatives were

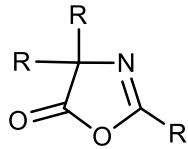
synthesized. The structures of all new compounds were confirmed by using spectroscopic methods such as FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR (APT), GC-MS and LC-MS.

Keywords: Amino acids, oxazolones, biological activity, ring opening reactions, benzamides

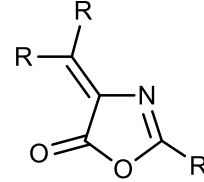


1.1 Literatür Özeti

Oksazolonlar ilk defa 1883 yılında Plöchl tarafından asetik anhidrit varlığında benzaldehit ve hippürik asidin kondenzasyonu üzerinden sentezlenmiştir [1]. Ancak ilk doğru oksazolon yapısı 1893 yılında asetik anhidrit ve sodyum asetat varlığında benzaldehit ve *N*-asetilglisininin reaksiyonu sonucu Friedrich Gustav Emil Erlenmeyer tarafından ortaya konmuştur. Reaksiyon, Perkin kondenzasyonunu takiben *N*-asetilglisininin halkalanması sonucu Erlenmeyer'in "azlaktonlar" olarak isimlendirdiği yapı ile sonuçlanmaktadır [2], [3].



Doymus Azlakton

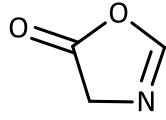


Doymamis Azlakton

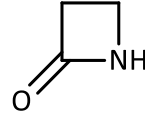
Şekil 1.1 Doymuş ve doymamış azlakton yapıları

Oksazolon kimyası, penisilin yapısının hatalı bir şekilde bir oksazolon olduğunun düşünüldüğü 1940 yılına kadar keşfedilmeden kalmıştır [4]. O yıllarda, penisilin üzerindeki yoğun ilgi nedeniyle birçok araştırmacı oksazolonların reaktifliği üzerine yoğunlaşmıştır.

Sonunda penisilin yapısının aslında oksazolon halkası yerine β -laktam halkası içerdiği belirlenmiş olsa da, bu araştırmalardan elde edilen bilgi, oksazolon yapısını kullanan yeni sentez çalışmalarına öncülük etmiştir [5].



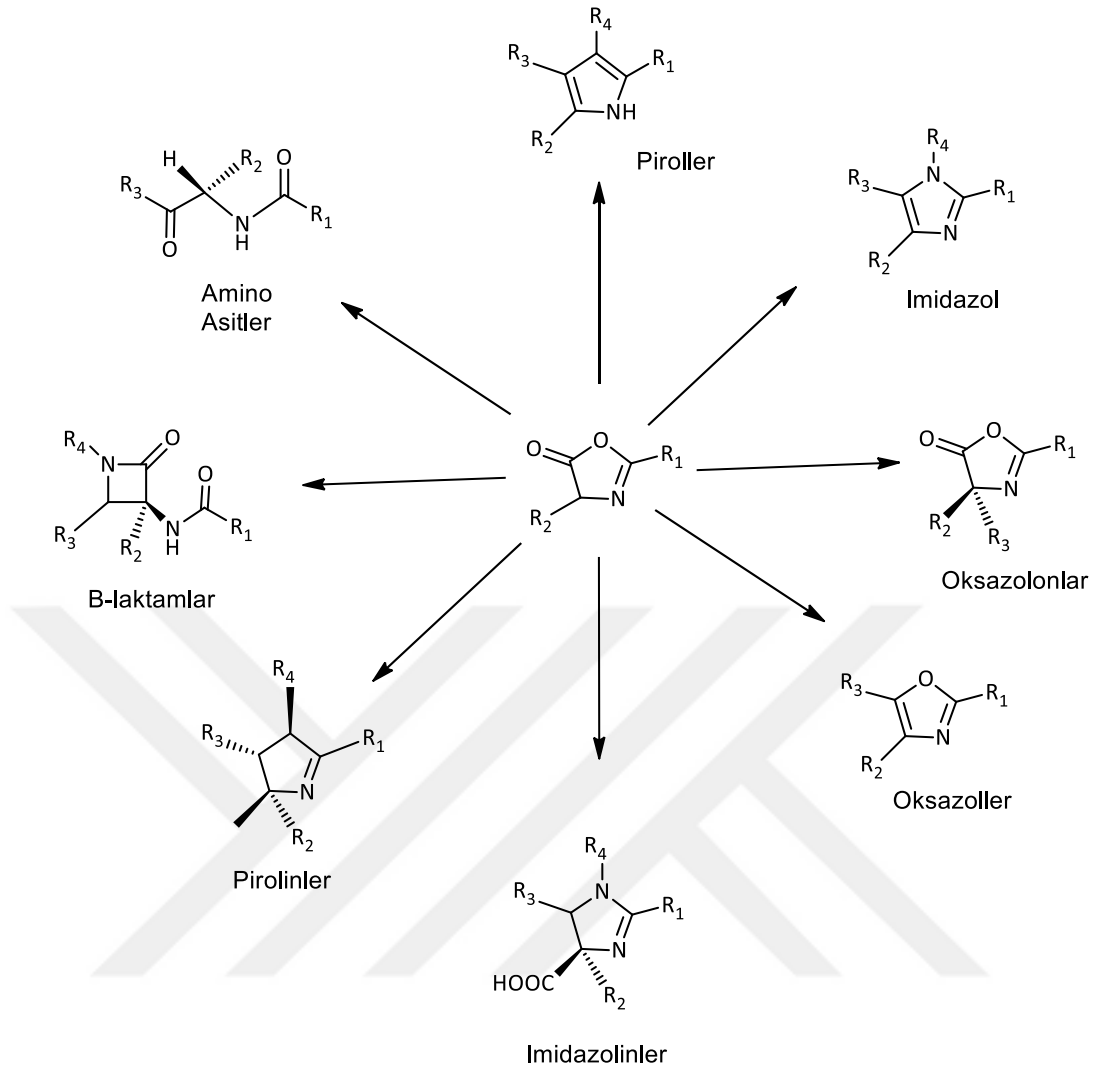
Oksazolon



β - laktam

Şekil 1.2 Oksazolon ve β -laktam yapıları

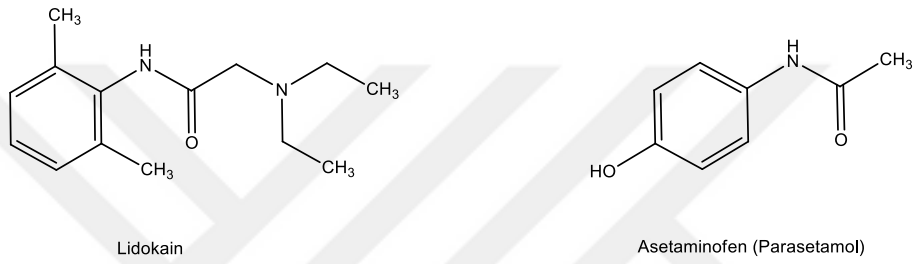
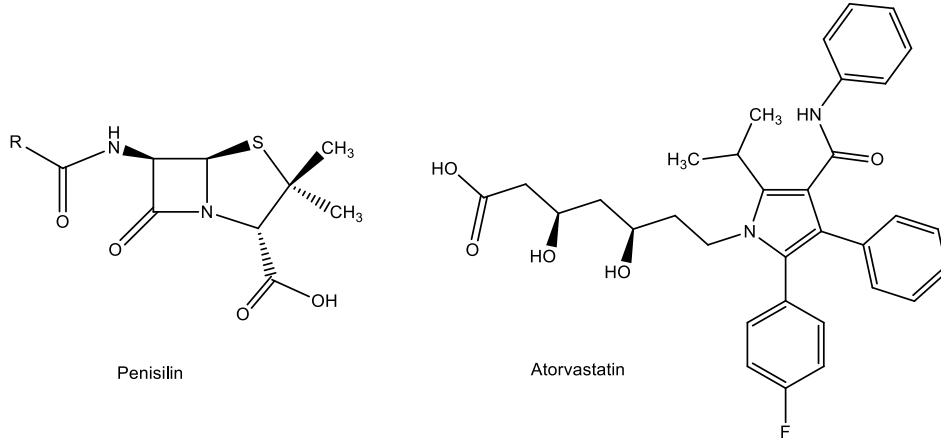
Oksazolonlar, oksijen ve azot içeren 5 üyeli heterohalkalı yapılar olup anti-mikrobiyal, anti-fungal, anti-HIV, anti-anjiyojenik, anti-tümör, sakinleştirici, anti-diabetik, anti-kanser ve anti-inflamatuar aktivite gibi önemli farmakolojik özelliklere sahiptirler [5]. Bunun yanısıra sahip oldukları çeşitli reaktif gruplar sayesinde birçok modifikasyon gerçekleştirilebilmektedir. Bu reaktivite ile oksazolonlar, önemli sentezler için iyi birer substrat özelliği taşımaktadır. Çok substituentli heterohalkalı yapılara oksazolon üzerinden stereoselektif olarak kolayca geçiş yapılabilmekte [6] ve amino alkoller, amitler [7], amino asitler [8], tiamin [9] ve peptidler [10], [11], [12] gibi fonksiyonel bileşikler sentezlenebilmektedir.



Şekil 1.3 Oksazolonlardan sentezlenen bileşik grupları

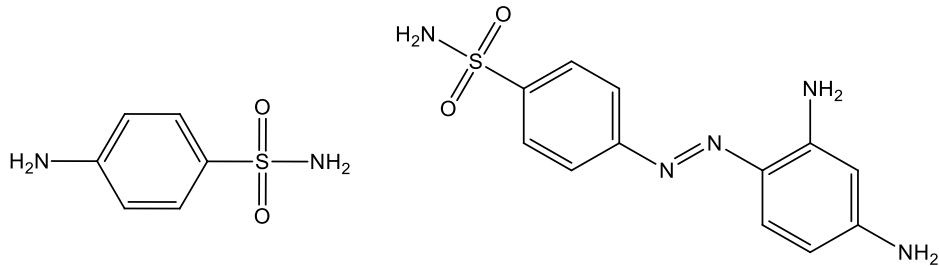
Amitler, proteinler ve peptitler gibi çok sayıda organik ve biyoorganik doğal ürünün yapısında bulunmakla birlikte birçok ilaç molekülünün de yapısına girmiştir [13]. Alifatik, aromatik ve heterohalkalı yapılar bulunduran amitler, anti-fungal, anti-tümör, anti-psikotik, anti-inflamatuar ve aneljezik aktivite gibi çeşitli farmakolojik özellikleri, konformasyonel çeşitlilik ve ilaç endüstrisinin yanısıra tarım, plastik ve kauçuk endüstrisi gibi farklı alanlarda da kullanıma sahip olması nedeniyle son yıllarda araştırma gruplarının ilgi odağı haline gelmiştir [14], [15], [16].

Amitler, birçok önemli ilaç molekülünün yapısında yer almaktadır. Bu ilaç molekülleri arasında etkili bir antibiyotik olan penisilin, lokal anestetik olarak kullanılan lidokain, popüler bir ağrı kesici ve ateş düşürücü olan parasetamol (asetaminofen) ve kolesterol ilacı olarak kullanılan atorvastatin de bulunmaktadır [17], [18].



Şekil 1.4 Penisilin, atorvastatin, parasetamol ve lidokain yapıları

Amit bağı içeren bir başka önemli ilaç sınıfı da sülfamitlerdir ve yapılarında bulunan ana bileşen sülfanil amittir [18], [19]. Sülfanil amitler, antimetabolit olarak çalışarak bakteri enzimini etkisiz hale getirirler. Gerhard Domagk tarafından keşfedilen ve ilk ticari antibiyotik olarak da bilinen prontosil (4-[(2,4-diaminofenil)azo]benzensulfonamid) bir sülfanil amittir. Domagk, bu çalışması ile 1939 yılında Nobel Tıp ödülünü almaya hak kazanmıştır [20].



Şekil 1.5 Genel sülfamit ve prontosil yapıları

N-Arilamit ve benzamit yapıları ise farmasötik bileşikler arasında yaygın bir yere sahiptir [21], [22]. Son yıllarda, anti-konvulsant [22], anti-kanser [23], anti-androjenik, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar [24], [25], anti-fungal [25] ve anti-bakteriyel [26]

aktivite gösteren çok sayıda benzamit türevi sentezlenmiştir. Sahip oldukları tüm bu biyolojik aktivite özellikleri nedeniyle benzamit türevlerine duyulan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

1.2 Tezin Amacı

Literatür çalışması sonucunda edinilen bilgiler doğrultusunda kurgulanan çalışmamızın amacı; ilaç endüstrisi başta olmak üzere tıp, tarım, gıda ve canlı sistem araştırmaları gibi alanlarda kullanılabilecek biyolojik aktivite özelliklerine sahip yeni birçok heterohalkalı bileşiğin çeşitli reaksiyonlarla elde edilmeleri ve reaktivitelerinin araştırılmasıdır.

Tezin ilk aşamasında başlangıç maddelerimizi oluşturacak *N*-substitue amino asitler; çeşitli aril açıl klorürler ve L-amino asitlerin Schotten Baumann reaksiyonuyla yeni bileşikler olarak sentezlenmiştir (Bileşik **1-4**). Bu türevlerin DCC ile halka kapanması reaksiyonları çalışılmıştır. Bu yöntemle elde edilen ve yeni modifikasyonlara imkan sağlayabilecek reaktiviteye sahip yeni substitue 5-oksazolonların (Bileşik **5-8**) yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında yeni 5-oksazolonların reaktiviteleri incelenmiştir. Bu kapsamda, trimetilsilil klorür katalizörlüğünde çeşitli aromatik primer aminler ve sülfasetamitle halka açılma reaksiyonları denenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek yeni benzamit türevleri (Bileşik **9-16**) yüksek verimle elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

1.3 Hipotez

Önemli biyolojik aktivite gösterebilecek yeni 5-oksazolon türevlerinin sentezlenmesi amacıyla yapılan çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan ve yüksek verimle kolayca sentezlenen *N*-substitue amino asitlerin DCC ile halka kapama reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek 5-oksazolon türevleri sentezlenmiştir. Azot ve oksijen içeren iskelet yapısına sahip bu bileşiklerin yüksek reaktiviteye sahip olmasından faydalanılarak primer aromatik aminlerle ve

sülfasetamitle halka açılma reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktif olabilecek yeni benzamit türevlerinin yüksek verimle sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen ürünlerin biyolojik aktivite çalışmalarının yapılarak canlı sistemler üzerindeki etkisinin ortaya konması durumunda, ilaç hammaddesi olarak kullanılabilecek biyolojik aktif bileşikler sınıfında değerlendirilebileceği öngörülmüştür. Bunun yanısıra, söz konusu moleküllerin yeni sentezler için substrat olarak kullanılabilecek olması nedeniyle farklı kullanım alanlarının ortaya çıkması da mümkün görülmektedir.

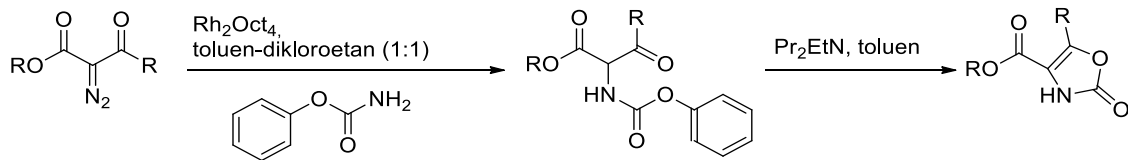


OKSAZOLONLARIN SENTEZİ

Son yıllarda oksazolonlar, normal şartlar altında *N*-açıl amino asit türevlerinin genellikle aktif anhidritlerden veya karbodiimitlerden oluşan dehidrasyon ajanları ile reaksiyona girmesi sonucu sentezlenmektedir.

2.1 2-(3*H*)-Oksazolon Sentezi

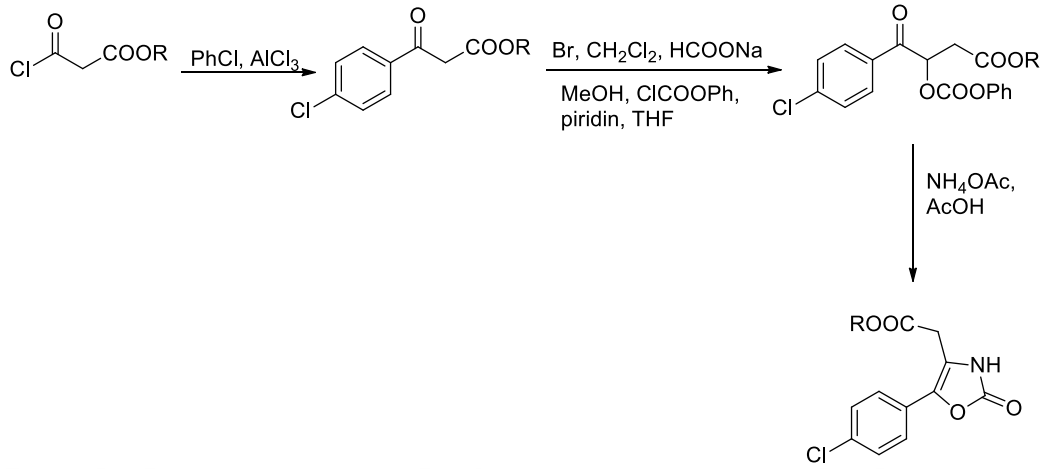
Çeşitli heterohalkalı yapıların hazırlanmasında kullanılan yöntemlerden biri solid-faz yöntemidir. Bu yöntemde, fenilkarbamatin diazokarbonil ile rodym oktanoat katalizörlüğünde reaksiyonu sonucunda N-H katılması ile bir ara ürün oluşur. Bu ara ürün zayıf baz özelliği gösteren Pr_2EtN ile muamele edildiğinde halka kapama reaksiyonu gerçekleşerek oksazolon yapısı elde edilir [27].



Şekil 2.1 Diazokarbonil ve fenilkarbamatlardan oksazolon sentezi

Literatürde açıklanan bir başka yöntem ise; açıl klorürlerin, klorobenzen ile verdiği Friedel-Crafts reaksiyonu sonucu ω -(4-klorobenzoil) alkanolik asit esterlerin oluşumu ile başlamaktadır. Bu bileşikler bromlandıktan sonra, metanol içindeki sodyum format çözeltisi ile reaksiyona girerek α -hidroksiketon yapısını oluşturur. Yapıdaki hidroksil grupları, piridin ve THF varlığında, fenoksikarbonil grupları ile reaksiyona girdiğinde ise α -fenoksikarboniloksiketonlar oluşur. Son basamakta ise asetik asit içerisindeki

amonyum asetat çözeltisi ile α -fenoksikarbonil oksiketonların halka kapanma reaksiyonu sonucunda 4-(4-klorofenil)oksazolon sentezlenir [28].

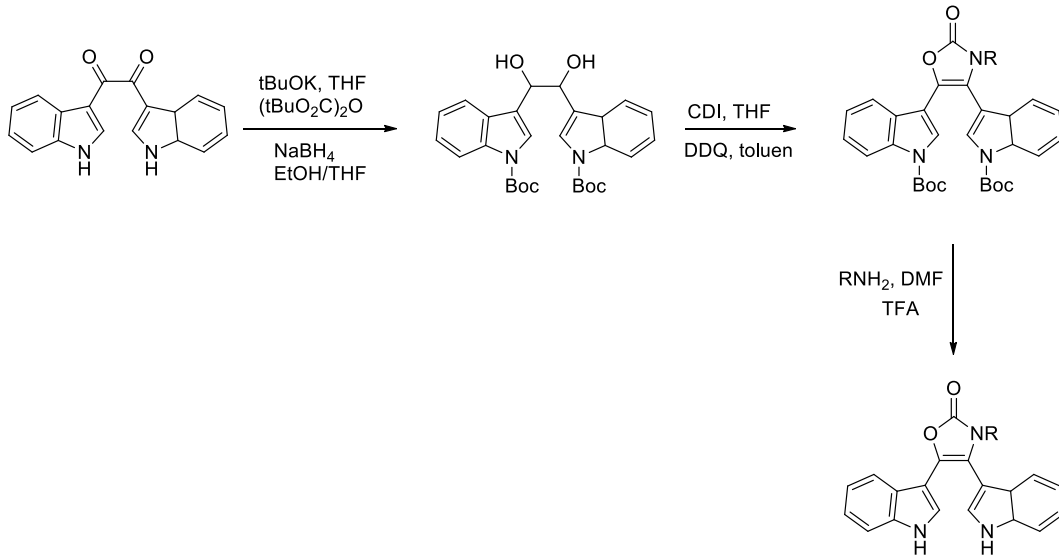


Şekil 2.2 Açıl bileşiklerinden 4-(4-klorofenil)oksazolon sentezi

2.1.1 N-Substitüe-oksazol-2-on Sentezi

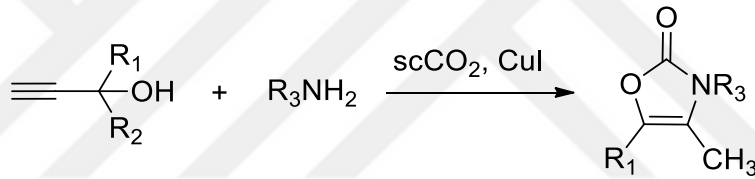
Primer aminlerle halkalı karbonatların reaksiyonu ile *N*-substitüe oksazol-2-on bileşikleri sentezlenebilmektedir. α -Diketonun indol yapısında bulunan azot, Boc (*ter*-butiloksikarbonil) ile korunur. Aynı zamanda *t*-BuOK ve THF bir saat süre ile kaynatılır. α -Diol, sodyum borohidrat varlığında etanol ve THF'nin oda sıcaklığında 5 saat süre ile kaynatılması sonucu indirgenir. Sodyum borohidrat, stereoizomer karışımının oluşmasında birincil göreve sahiptir [29].

Oluşan izomerik karışımın *cis*- ve *trans*- karbonatlara dönüşümü karbonildiimidazol (CDI) ve THF kullanılarak gerçekleşir. *cis*-izomer üzerinden karbonat bileşiğine oksidasyon gerçekleşir ve bu bileşiğin, primer aminlerle DMF ve TFA varlığında reaksiyonu *N*-substitüe-oksazol-2-on yapısı ile sonuçlanır [30].



Şekil 2.3 α -Diketonlardan *N*-substitüe-oksazol-2-on sentezi

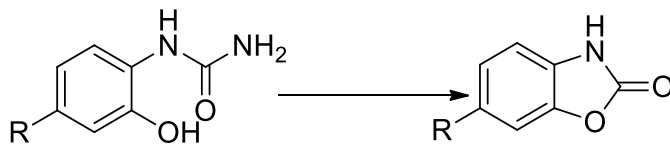
N-Substitüe oksazolonlar, propargilik alkoller ve aminlerin, karbon dioksit varlığında, siklokatalizma reaksiyonu ile de sentezlenebilir [31].



Şekil 2.4 Karbon dioksit kullanılarak 4-metiloksazol-2-on sentezi

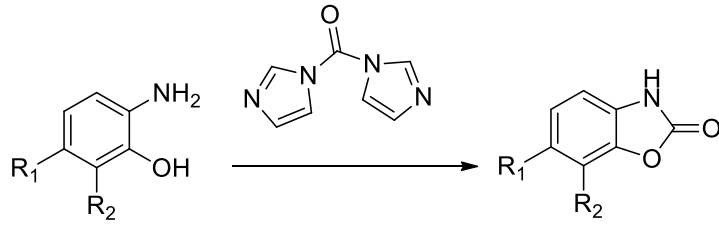
2.1.2 Benzoksazol-2-(3*H*)-on Sentezi

Benzoksazol-2-(3*H*)-on, 1-(2-hidroksifenil)üreler ile sentezlenebilir [30].



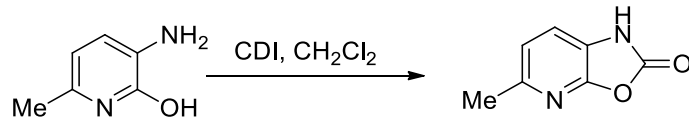
Şekil 2.5 1-(2-Hidroksifenil)üreler ile benzoksazol-2-(3*H*)-on sentezi

Benzoksazol-2-(3*H*)-on bileşiği için bir başka sentez yöntemi ise 1,1-karbonildiimidazol ve 2-aminofenolün, kuru THF varlığında 4 saat boyunca kaynatılarak reaksiyona sokulmasıdır [32].



Şekil 2.6 2-Aminofenollerden benzoksazol-2-(3H)-on sentezi

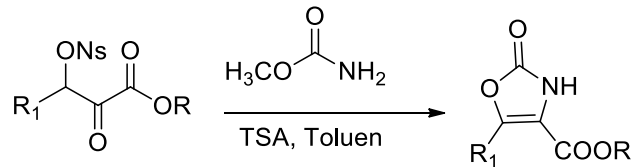
Benzoksazolon bileşiği, karbonildiimidazol (CDI) varlığında piridin analoglarından da hazırlanır ve ürün yüksek verimle elde edilir [33].



Şekil 2.7 Piridin analogları kullanılarak benzoksazolon sentezi

2.1.3 3-Nosiloksi-2-ketoesterler ile 2-(3H)-oksazolon Sentezi

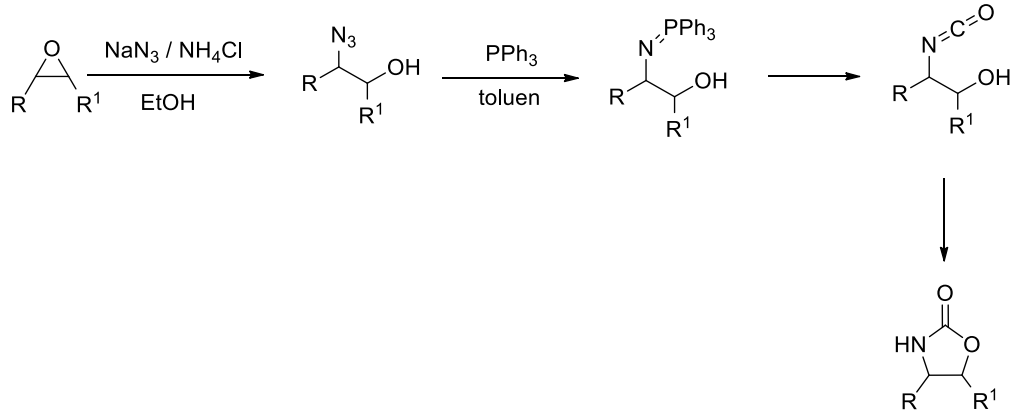
3-Nosiloksi-2-ketoester'in karbonil grubuna, metil karbamatın azot atomunun katılması sonucunda 4-karboetoksi-4-oksazolin-2-on sentezlenebilir [34]. Reaksiyon metil karbamat ve % 10'luk TSA'nın toluendeki çözeltisi ile gerçekleşen asit katalizli bir reaksiyondur.



Şekil 2.8 3-Nosiloksi-2-ketoesterlerden oksazolon sentezi

2.1.4 Oksiran Kullanılarak 2-(3H)-oksazolon Sentezlenmesi

Basit şekilde gerçekleşen bu yöntemde NaN₃ ve NH₄Cl varlığında oksiranların halka açılma reaksiyonu sonucunda oluşan 1,2-azido alkollerin, PPh₃ ile 0°C'de, düşük basınçta karıştırılması ile istenilen yapı elde edilmiş olur [35].

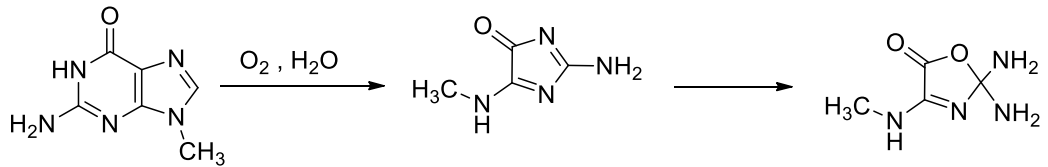


Şekil 2.9 Oksiranlar ile oksazolon sentezi

2.2 5-(2H)-Oksazolon Sentezi

5-(2H)-Oksazolonlar, 2'-deoksiguanozin hidrolizi üzerinden sentezlenir.

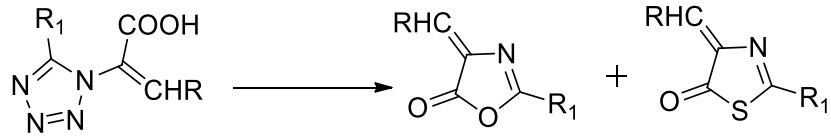
DNA yapısı üzerinde, OH radikalleri, singlet oksijen, peroksinitrit ve bir elektron oksitleyici aracılığıyla çok çeşitli oksidasyon reaksiyonları gerçekleşir. Literatürden elde edilen bilgiye göre, 2'-deoksiguanozin bileşiğinin pürin grubundaki C-4 (~%60) karbonuna, oksidasyon ile OH eklenmesi sonucunda 2-amino-5-[(2-deoksi-β-D-eritropento-furanosil)-amino]-4H-imidazol-4-on ara ürününün oluşumu üzerinden 2,2-diamino-4-[(2-deoksi-β-D-eritropentofuranosil)amino]-5-(2H)-oksazolon elde edilir [36].



Şekil 2.10 Guaninden 5-(2H)-oksazolon sentezi

2.3 5-(4H)-Oksazolon Sentezi

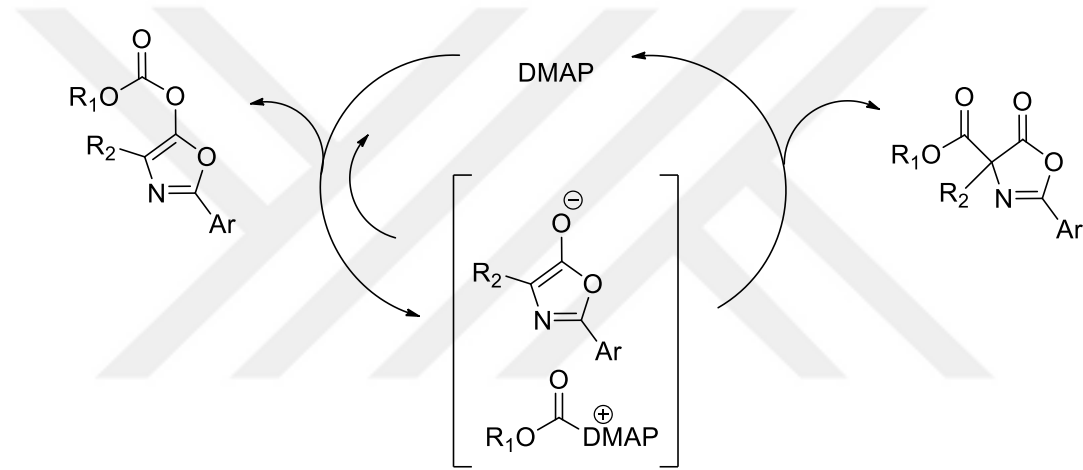
β-Substitüe α-(1-tetrazolil) akrilik asitlerin dekarboksilasyonu sonucu doymamış 5-oksazolon yapısı sentezlenebilir. 5-Oksazolon ve tiyazolon reaksiyon sonucunda aynı anda elde edilen ürünlerdir [37].



Şekil 2.11 β -Substitüe α -(1-tetrazolil) akrilik asitlerin dekarboksilasyonu ile 4H-5-oksazolon sentezi

2.3.1 Enantiyoselektif Açılma

Dört substitüentli amino asit türevleri, yine dört substitüentli oksazolonların Steglich reaksiyonları olarak bilinen nükleofilik halka açılması reaksiyonu ile doğrudan elde edilebilirler. Bu reaksiyonlar, O-açillenmiş oksazolların katalizlenmesi ile buradan C-4 açillenmiş oksazolonların sentezlenmesidir.



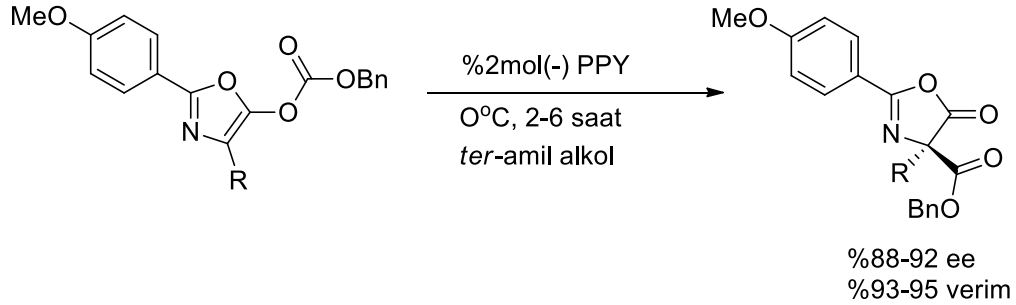
Şekil 2.12 Steglich reaksiyonu

Nükleofilik bir baz olan DMAP'ın O-açillenmiş oksazolon ile reaksiyonunun ilk basamağının çift yönlü olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon sonucu oluşan ürünün reaksiyonları ise oksazolonların kararlılığı nedeniyle tek yönlüdür. Bu durumun tespiti sonrası kiral nükleofilik moleküller, enantiyomerik olarak zengin yeni oksazolon yapılarının sentezinde kullanılmaya başlamıştır.

Bu sistemlerde kullanılan katalizörlerden çok daha kuvvetli bir katalizör olan PPY bir DMAP türevidir ve oksazolonların ilk asimetric açıl gruplarının göçünün gerçekleştiği reaksiyonlarda kullanılır.

2-Pozisyonunda bulunan alkil gruplarının bulunduğu oksazolonlar, aynı pozisyonunda aril ve heteroaril gruplarının bulunduğu yapılardan daha düşük enantiyoselektivite

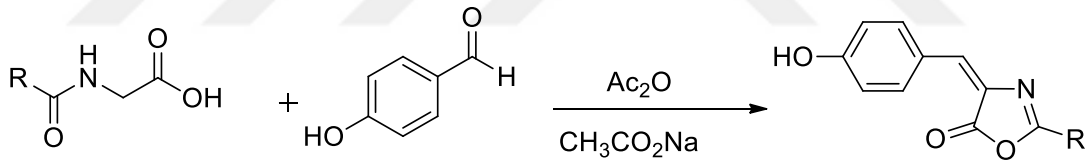
özelliğine sahiptir. Şekil 2.13, C-4 pozisyonunda çeşitli substitüentler bulunması nedeniyle yüksek enantiyoselektivite özelliğine sahip oksazolonların sentezini göstermektedir [6].



Şekil 2.13 PPY katalizli Steglich reaksiyonu

2.3.2 2-(4-Hidroksibenziliden)-2-substitüe-oksazol-5-on Sentezi

Erlenmeyer-Plöchl reaksiyonu ile 5-oksazolon sentezi, uygun aldehit ve hippürik asidin asetik anhidrit çözeltisi içerisinde ve asetat anyonu katalizörlüğünde gerçekleşen, siklodehidrasyon kondenzasyon reaksiyonudur [38]. Aşağıdaki şekilde gösterilen oksazol-5-on, asetilglisin ve *p*-hidroksibenzaldehitin reaksiyonu sonucu elde edilir [39].

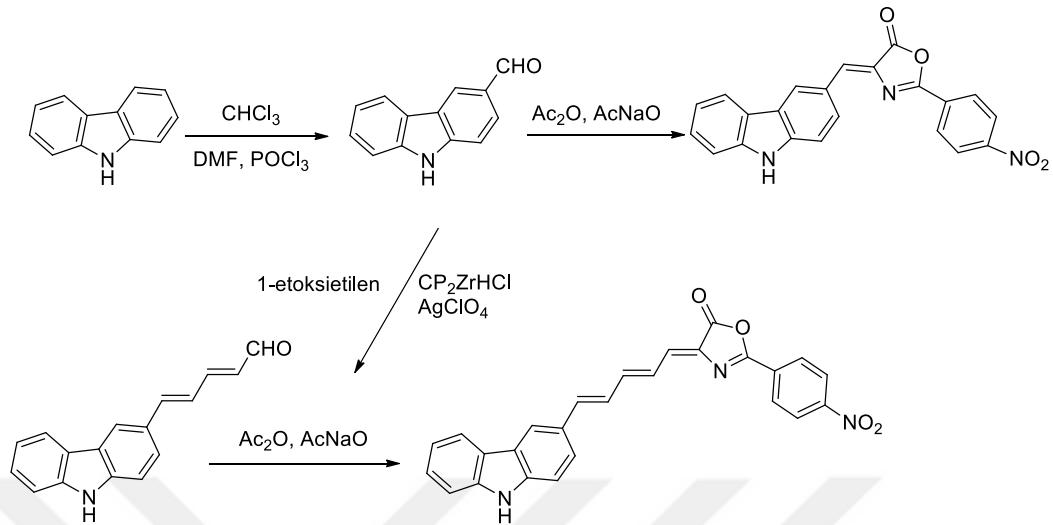


Şekil 2.14 4-(4-Hidroksibenziliden)-2-substitüe-oksazol-5-on sentezi

2.3.3 Karbazol-oksazolonların Sentezi

Karbazol-oksazolon (Cz-OXA) kromoforları, 9-metil-9*H*-3-karbazolkarbaldehit ara ürünü üzerinden elde edilir. Ara ürün olan 9-metil-9*H*-3-karbazolkarbaldehit, 2-(4-nitrofenilkarboksamido)-asetik asit ve sodyum asetat varlığında oksazolonu ve 4-[5-(9-metil)-9*H*-3-karbazolil]-2,4-pentadieniliden]-2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oksazol-5-onu oluşturur. AgClO₄ katalizörlüğünde ZrHCl eklenmesiyle ise 9-metil-9*H*-3-karbazolkarbaldehitin 2-C homologasyon reaksiyonunun hidrozirkonasyonu gerçekleşir ve sonucunda 5-(9-metil)-9*H*-3-karbazolil]-2,4-pentadienal oluşur. Erlenmeyer reaksiyonu sonucunda aynı zamanda % 60 verimle 4-[5-(9-metil)-9*H*-3-karbazolil]-2,4-pentadieniliden]-2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oksazol-5-on da oluşur.

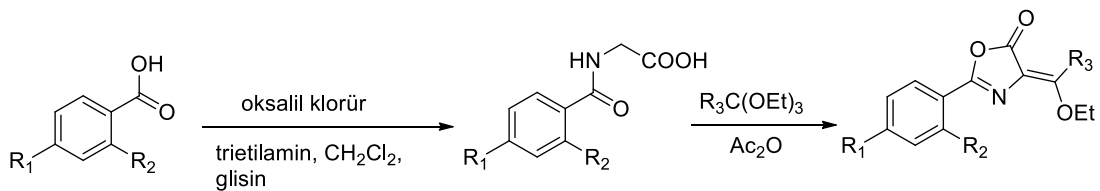
Oksazolon kromoforu iki boyutludur ve reaksiyon sırasında oksazolon halkasındaki karbonil grubu ve nitrofenil grubu elektron çekici özellik gösterir [40].



Şekil 2.15 Karbazollerden karbazol-oksazolon sentezi

2.3.4 4-Etoksi-5-oksazolon Sentezi

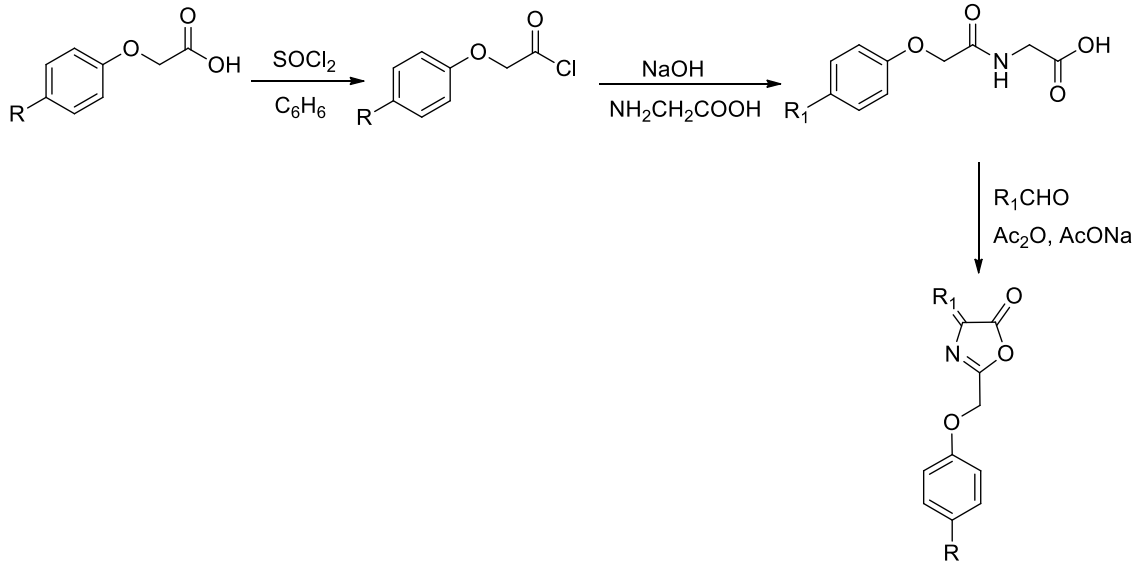
Aromatik karboksilik asitlerin, glisin ile reaksiyonu sonucu glisin amitler oluşur. Glisin amitin asetik anhidrit çözeltisinde bulunan 3 substitüentli ortoformat ile yüksek sıcaklıkta gerçekleştirdiği halka kapanma reaksiyonu sonucunda ise 4-etoksi-5-oksazolon sentezlenir [41].



Şekil 2.16 Aromatik karboksilik asitlerden 4-etoksi-5-oksazolon sentezi

2.3.5 Tiyonil klorürle 2,4-disubstitüe-fenoksimetil-4-oksazol-5-on Sentezi

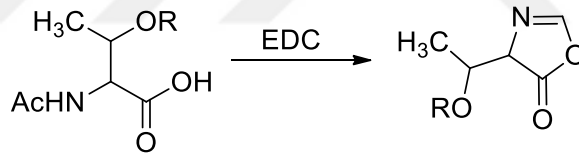
Üç basamakta gerçekleşen yöntemde, ilk basamak fenoksiasetik asidin, tiyonil klorür ve benzen ile kaynatılması ile asit klorüre çevrilmesidir. İkinci basamak, fenoksiasetil klorürün ve glisinin fenoksi-asetilamino asetik asit oluşumu ile sonuçlanan reaksiyondur. Son basamakta ise, fenoksi-asetilamino asetik asitin asetik anhidrit ve sodyum asetat varlığında aldehitlerle reaksiyonundan 2,4-disubstitüefeniloksimetil-4-oksazol-5-on elde edilir [42].



Şekil 2.17 Tiyonil klorürle 2,4-disubstitüe-fenoksimetil-4-oksazol-5-on sentezi

2.3.6 D-allo ve L-treonin Kullanılarak Oksazolon Sentezlenmesi

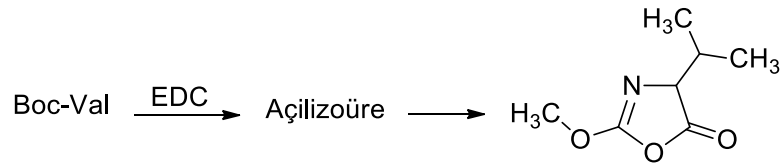
N-Etil-*N'*-3-dimetilaminopropilkarbodiimit (EDC) varlığında D-allo ve L-treonin, peptidlerin oluşumunda öncülük edebilecek oksazolon yapısının sentezinde kullanılır [43].



Şekil 2.18 D-allo ve L-treonin kullanılarak oksazolon sentezi

2.3.7 Boc-valin ile Oksazolon Sentezi

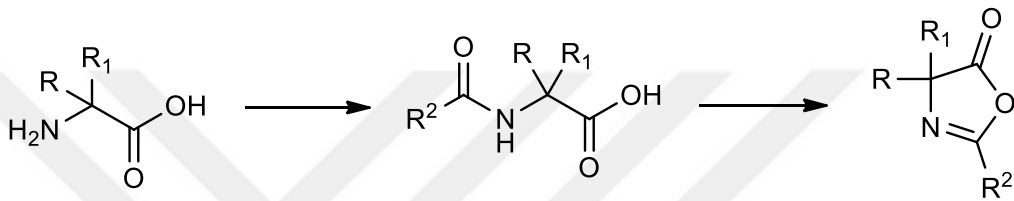
EDC (*N*-Etil-*N'*-3-dimetilaminopropilkarbodiimit) ve *N*-alkoksikarbonilamino asidin (Boc-valin) 0°C'de 30 dakika karıştırılması ile oluşan açilizoüre bileşiğinin halka kapanma reaksiyonu sonucu 2-alkoksi-5-(4*H*)-oksazolon bileşiği oluşur. Bu bileşiğin tuz ve tersiyer aminler varlığında amino asit esterler ile reaksiyonundan optikçe saf peptidler meydana gelir. 2-Alkoksi substitüentinin elektronik etkileri nedeniyle, molekülün C-2 karbonunda bulunan hidrojenin asitliği düşüktür [44].



Şekil 2.19 Oksazolonların Boc-valin'lerden sentezi

2.3.8 DL- α -alkil- α -amino asit Kullanılarak Oksazolon Sentezlenmesi

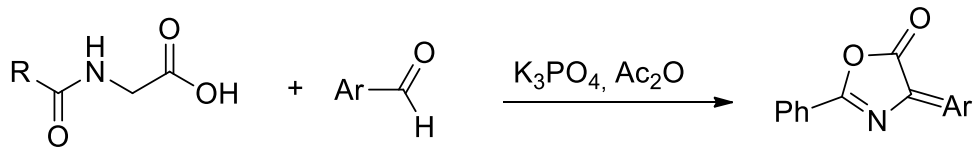
DL- α -alkil- α -amino asit molekülünün açılmasıyla oluşan ara ürün dehidrasyona uğrayarak halka kapanma reaksiyonu verir ve halka kapanmasını takiben H_2O molekülünün uzaklaştırılması sonucu oksazolon yapısı oluşur [45].



Şekil 2.20 DL- α -alkil- α -aminoasit ile oksazolon sentezi

2.3.9 2-Feniloksazol-5-(4H)-on Sentezi

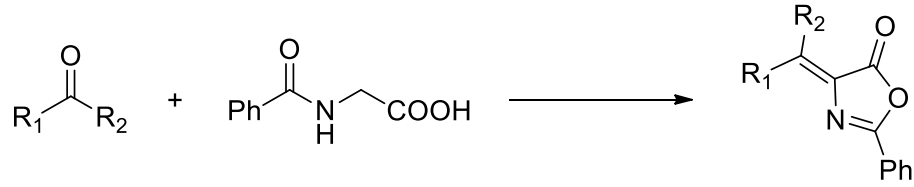
Bu bileşik grubunu sentezlemek için uygulanan sentez yöntemlerinden biri katalizör olarak sodyum asetat yerine potasyum fosfatın kullanıldığı ve karboksilik asit ile benzaldehidin etkileşimi sonucu oksazolon yapısının olduğu Erlenmeyer reaksiyonudur. Asetik anhidrit gibi bir dehidrasyon ajanı kullanılarak aromatik aldehidin kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilir. Reaksiyonda kullanılan aromatik aldehidin substitüentleri elektron alıcı gruplar ise reaksiyon hızlı gerçekleşir ve bu ürünün halka açılması reaksiyonu ile Z- α -amido-akrilik asit metil esterler hazırlanabilir [46].



Şekil 2.21 K_3PO_4 katalizörü eşliğinde oksazolon sentezi

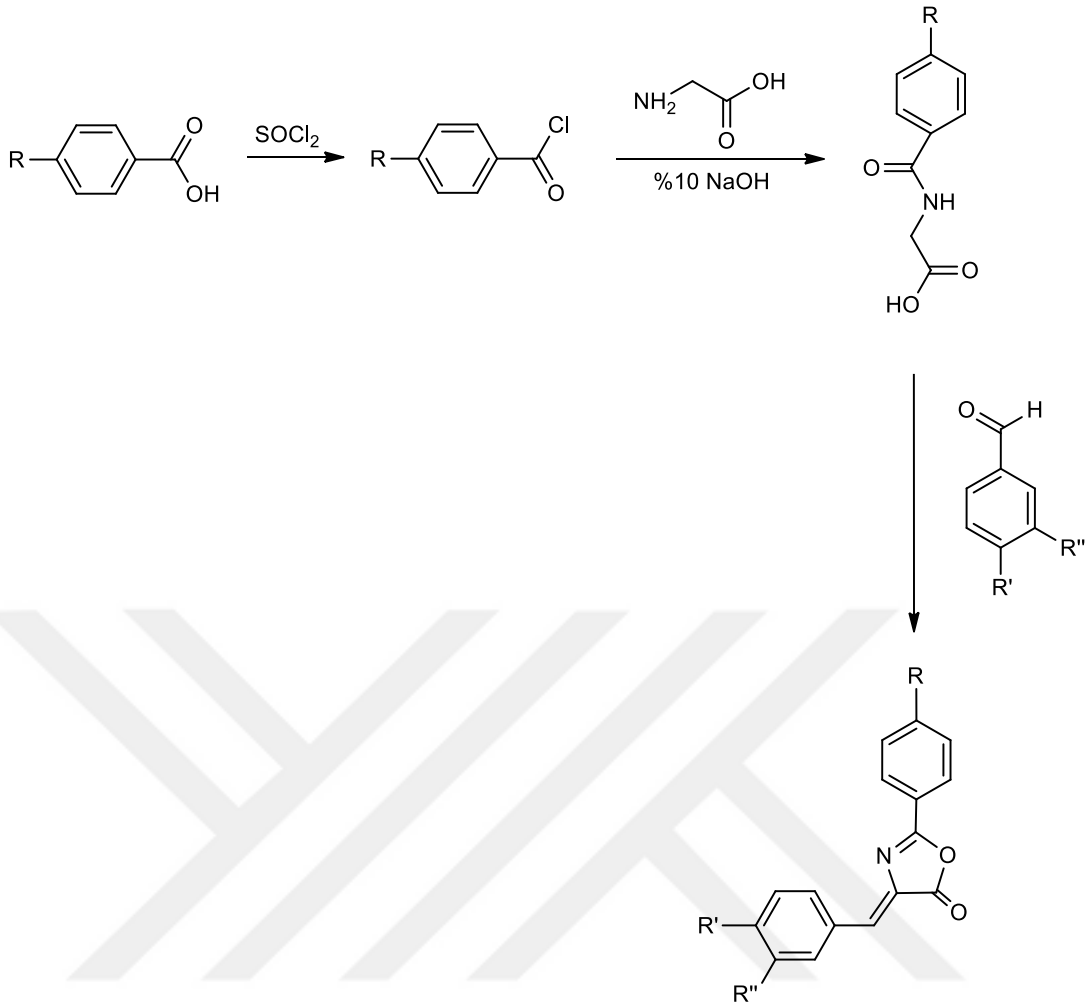
2-Feniloksazol-5-(4H)-onlar, mikrodalga ısıması kullanılarak da sentezlenebilmektedir. Bu yöntemde, hippürik asit ve aldehit veya ketonlar asetik anhidrit ve dodeka tungstofosforik asit, samaryum ve rutenyum (III) klorür gibi katalizörler varlığında

mikrodalga ışınlarına maruz bırakılarak 2-fenil-5-(4*H*)-oksazolon elde edilir. Reaksiyon çok hızlı bir şekilde yüksek verimle gerçekleşir [47].



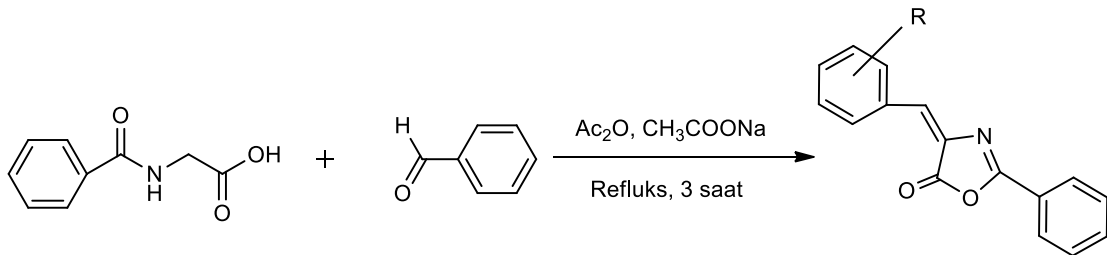
Şekil 2.22 Dodeka tungstofosforik asit, samaryum ve rutenyum (III) klorür katalizörlüğünde 2-fenil-5-(4*H*)-oksazolon sentezi

4-Benzilidin-2-feniloksazol-5-(4*H*)-on yapısı için Tandel ve çalışma grubu tarafından verilen sentezin ilk aşamasında başlangıç maddesi olan 4-substitüe benzoik asit, tiyonil klorür ve glisin ile reaksiyona sokularak 4-substitüe benzoilglisin elde edilir. Sonraki aşamada ise uygun aldehit, asetik anhidrit ve sodyum asetat eklenmesi sonucu oksazolon türevi elde edilir [48].



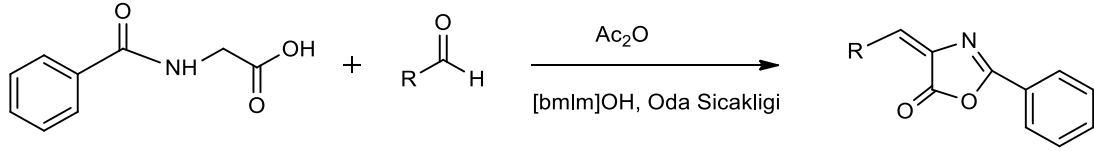
Şekil 2.23 4-Benziliden-2-feniloksazol-5-(4H)-on sentezi

4-Benziliden-2-feniloksazol-5-(4H)-on yapısı için bir başka sentez yöntemi de Jat R. L. ve çalışma grubu tarafından önerilmiştir [49]. Yöntemde, substitüe benzaldehit, hippürik asit, asetik anhidrit ve susuz sodyum asetat karışımı 3 saat kaynatıldıktan sonra soğumaya bırakılır ve yavaşça etanol eklenerek gece boyu karışmaya bırakılır. Oluşan çökelti metanol ve su ile yıkandıktan sonra etanol ile kristallendirilerek 4-benziliden-2-feniloksazol-5-(4H)-on türevi elde edilir [49].



Şekil 2.24 Substitüe benzaldehitten 4-Benziliden-2-feniloksazol-5-(4H)-on sentezi

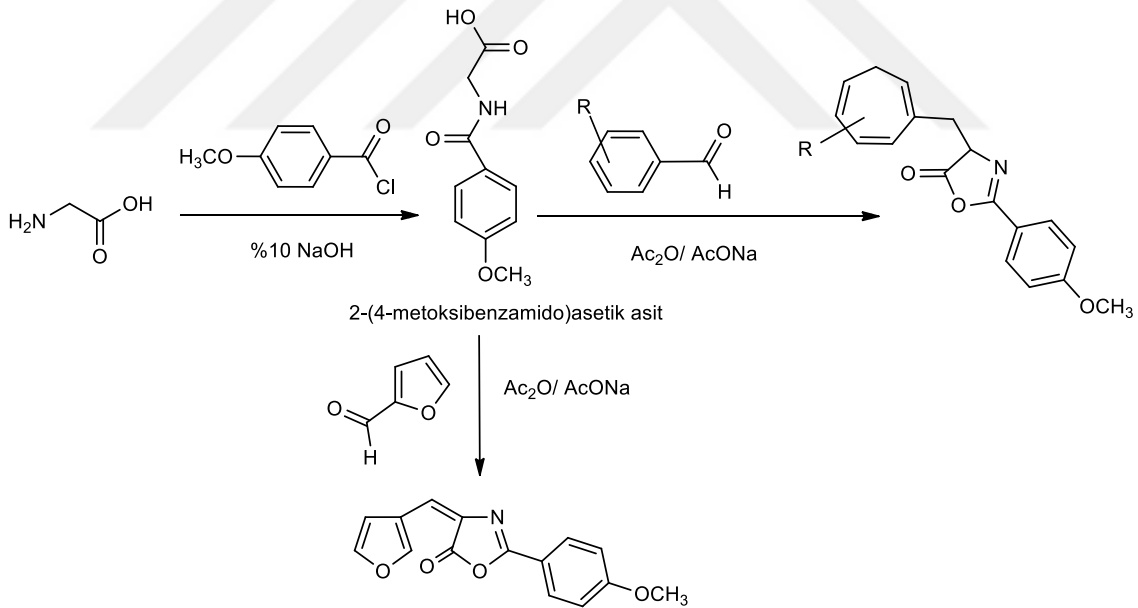
Çözücü içermeyen koşullarda oda sıcaklığında hippürik asit, benzaldehit ve asetik anhidrit ile 4-(4-benziliden)-2-fenil-5-(4*H*)-oksazolon sentezlenmektedir. Reaksiyonda katalizör olarak bazik iyonik sıvı 1-*n*-butil-3-metilimidazolyum hidroksit [bmIm] kullanılmaktadır [50].



Şekil 2.25 4-(4-benziliden)-2-fenil-5-(4*H*)-oksazolon sentezi

2.3.10 4-Ariliden-2-(4-metoksifenil)oksazol-5-on sentezi

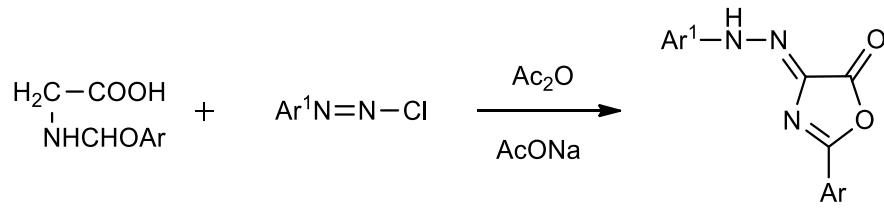
Sodyum hidroksit varlığında glisin ve 4-metoksibenzoil klorürün reaksiyonundan başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-metoksibenzoilglisin hazırlandıktan sonra asetik anhidrit ve glasiyel asetik asit varlığında substitüe aromatik heteroaldehit ile reaksiyona sokularak oksazolon yapısı elde edilir [51].



Şekil 2.26 4-Metoksibenzoilglisinden 4-ariliden-2-(4-metoksifenil)oksazol-5-on sentezi

2.3.11 2-Aril-4-arilazo-2-oksazolin-5-on sentezi

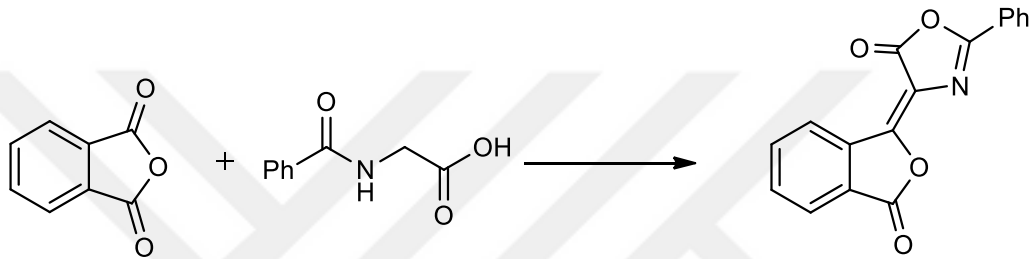
Aroilglisinler uygun arildiazonyum tuzları ile asetik anhidrit içeren sodyum asetat çözeltisi içinde 0°C’de 2-aril-4-arilazo-2-oksazolin-5-onları verir [2].



Şekil 2.27 2-Aril-4-arilazo-2-oksazolin-5-on sentezi

2.3.12 2-Aril-4-ftalidiliden-1,3-oksazolin-5-on Sentezi

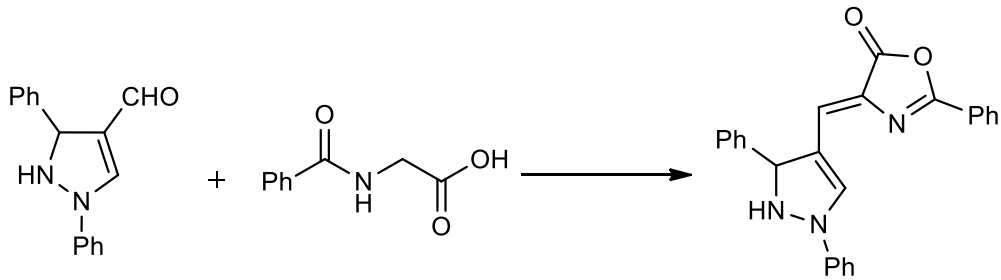
Ftalik anhidritin hippürük asit ile kondenzasyonundan 2-Aril-4-ftalidiliden-1,3-oksazolin-5-on yapısının elde edilir [52].



Şekil 2.28 2-Aril-4-ftalidiliden-1,3-oksazolin-5-on sentezi

2.3.13 (1,3-Difenil-4-pirazolin)-4-metilen-2-oksazolin-5-on sentezi

(1,3-Difenil-4-pirazolin)-4-metilen-2-oksazolin-5-on, 2,3-dihidro-1,3-difenil-1H-pirazol-4- karbaldehitin hippürük asit ile reaksiyonundan sentezlenmektedir [2].

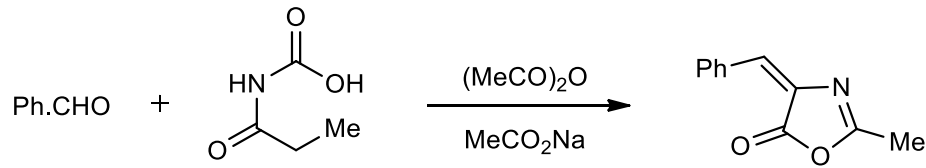


Şekil 2.29 (1,3-Difenil-4-pirazolin)-4-metilen-2-oksazolin-5-on sentezi

2.3.14 4-Benziliden-2-metiloksazol-5-on sentezi

Asetilglisin, benzaldehit, susuz sodyum asetat ve asetik anhidrit karışımı bir su banyosunda ısıtılarak 1 saat boyunca kaynatılır ve karışım gece boyunca buzdolabında bırakılarak soğutulur. Oluşan katı, soğuk su ile yıkanır ve karbon tetraklorür veya etil

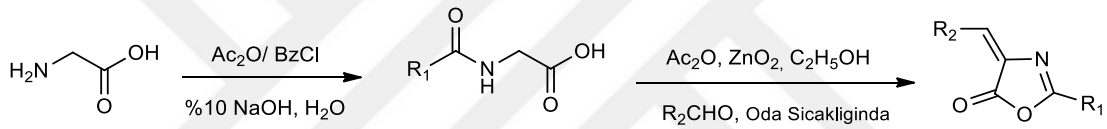
asetat hafif petrolü ile tekrar kristallendirilerek 4-benziliden-2-metiloksazol-5-on sentezlenir [53].



Şekil 2.30 4-Benziliden-2-metiloksazol-5-on sentezi

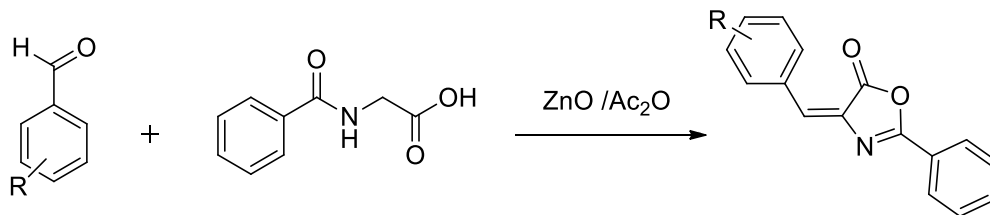
2.3.15 4-(Arilmetiliden)-2-fenil (veya metil)-5-(4H)-oksazolon türevleri sentezi

Oda sıcaklığında etanol içerisinde, asetik anhidrit varlığında ve çinko oksit katalizörlüğünde *N*-benzoil / *N*-asetilglisin ile aldehytlerin kondenzasyonu sonucu bir seri 4-(Arilmetiliden)-2-fenil (veya metil)-5-(4H)-oksazolon türevi sentezlenebilmektedir [54].



Şekil 2.31 4-(Arilmetiliden)-2-fenil (veya metil)-5-(4H)-oksazolon türevleri sentezi

4-Arilmetiliden-2-aril-5-(4H)-oksazolonların sentezi için önerilen reaksiyon ise, oda sıcaklığında benzaldehit süspansiyonu, hippürük asit ve asetik anhidritin ZnO katalizörlüğünde hızlı bir şekilde ve yüksek verimle 4-arilmetiliden-2-aril-5-(4H)-oksazolon oluşumu ile sonuçlanır.

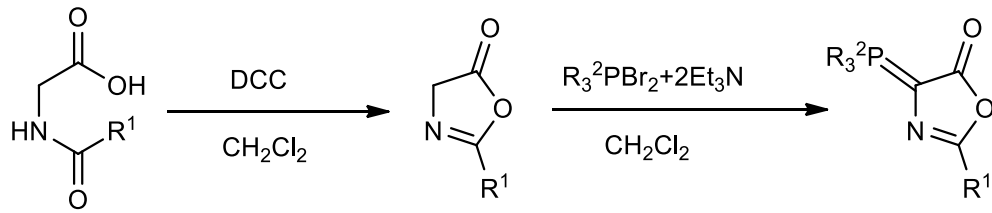


Şekil 2.32 ZnO katalizörlüğünde 4-arilmetiliden-2-aril-5-(4H)-oksazolon sentezi

2.3.16 4-Fosfaniliden-5-(4H)-oksazolon Sentezi

Önerilen yöntem ile basit ve etkin bir şekilde *N*-asetilglisinden 4-fosfaniliden-5-(4H)-oksazolon sentezlenebilmektedir. Yöntem, *N*-asetilglisinin 5-(4H)-oksazolon yapısına

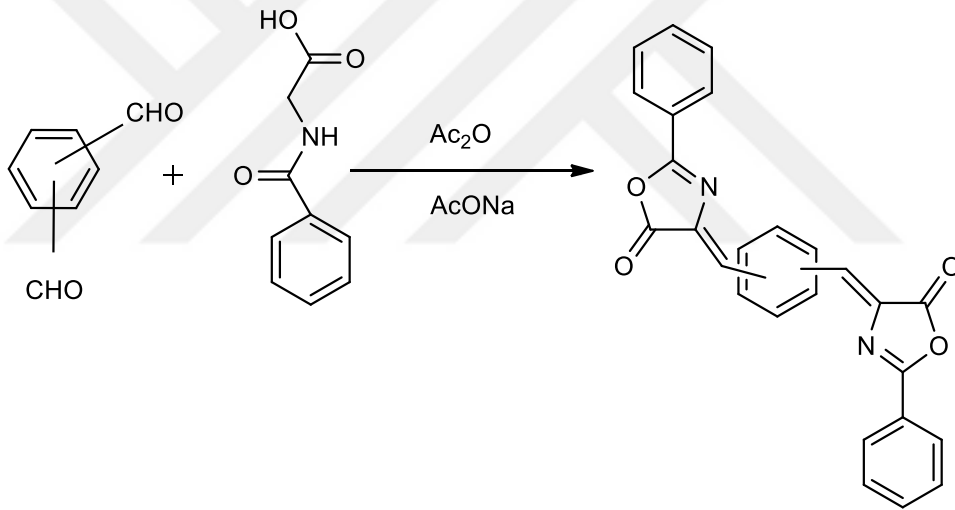
dönüşümünü takiben trietilamin varlığında yapının dibromotrifenilfosforan veya dibromotributilfosforan ile fosforlanmasıyla sonuçlanır [55].



Şekil 2.33 4-Fosfaniliden-5-(4H)-oksazolon sentezi

2.3.17 4,4'-Bis-(5-(4H)-oksazolon) Sentezi

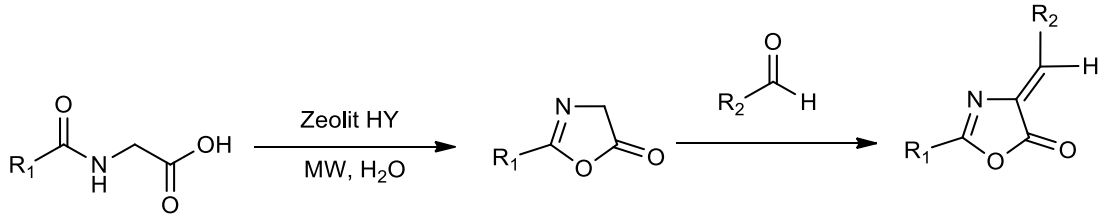
Benzen-1,2-dikarboksaldehit, *N*-benzoilglisin, susuz sodyum asetat ve asetik anhidrit karışımının ısıtılması sonucu elde edilen çökelti etanol ile yıkanır ve aynı çözücü ile tekrar kristallendirilerek doymamış 4,4'-bis-(5-(4H)-oksazolon) yapısı elde edilir [56].



Şekil 2.34 4,4'-Bis-(5-(4H)-oksazolon) sentezi

2.3.18 4,5-Dihidrooksazol-5-on (2-oksazolin-5-on) Sentezi

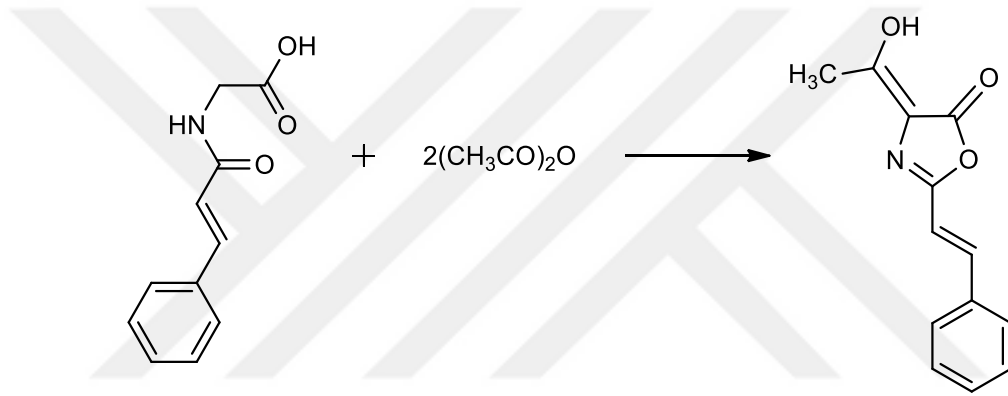
Mikrodalga ışıması ve zeolit kullanılarak 4,5-Dihidrooksazol-5-on (2-oksazolin-5-on) yapısının oluşturulduğu yöntem, siklodehidrasyon üzerinden azlakton oluşumu için önerilen etkili bir yöntemdir [57].



Şekil 2.35 4,5-Dihidrooksazol-5-on (2-oksazolin-5-on) sentezi

2.3.19 2-Stiril-4-(α -hidroksietiliden)-2-oksazolin-5-on Sentezi

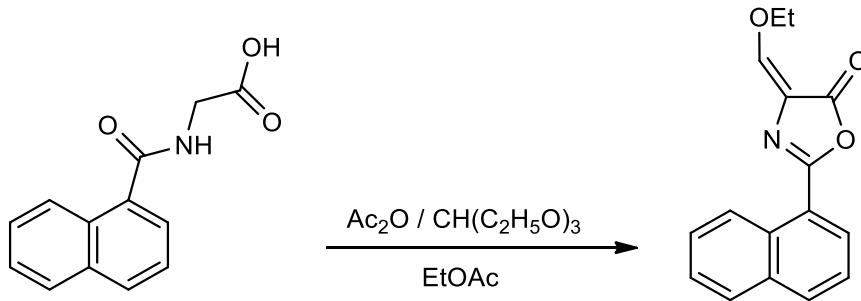
Önerilen yöntemde sinamoilglisininin asetik anhidrit ve sodyum asetat ile kondenzasyonuyla 2-Stiril-4-(α -hidroksietiliden)-2-oksazolin-5-on sentezlenmektedir. Ancak reaksiyon düşük verimle gerçekleşmektedir [4].



Şekil 2.36 2-Stiril-4-(α -hidroksietiliden)-2-oksazolin-5-on sentezi

2.3.20 4-Etoksimetilen-2-(1-naftil)-5-(4H)-oksazolon Sentezi

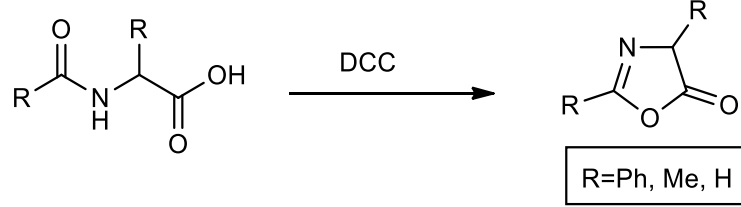
1-Naftoilglisininin asetik anhidrit ve trietilortoformat ile etil asetat içerisinde kaynatılmasından 4-Etoksimetilen-2-(1-naftil)-5-(4H)-oksazolon sentezlenir [58].



Şekil 2.37 4-Etoksimetilen-2-(1-naftil)-5-(4H)-oksazolon sentezi

2.3.21 Karbodiimitler ile 5-(4H)-oksazolon sentezi

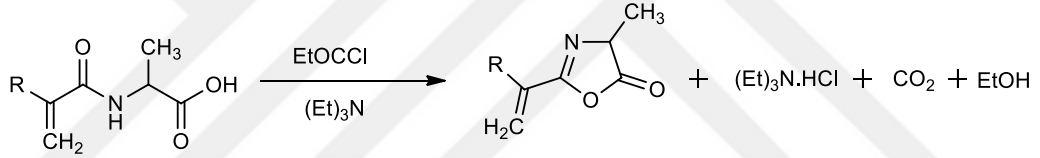
Aşağıda gösterilen reaksiyonda doymuş oksazolonlar karbodiimitler kullanılarak sentezlenmektedir. Oda sıcaklığında kolayca gerçekleşen halka kapanması sonucu oluşan üre çalışmalarında sorun oluşturabilmektedir [59].



Şekil 2.38 Karbodiimitler ile 5-(4H)-oksazolon sentezi

2.3.22 Etil kloroformat varlığında doymuş oksazolon sentezi

Etil kloroformat ve trietilaminin *N*-açilamino asitlerle 30°C sıcaklıkta uygun çözücü ortamında tepkime vermesi ile 5-(4H)-oksazolon yapısı elde edilebilir [60], [61].

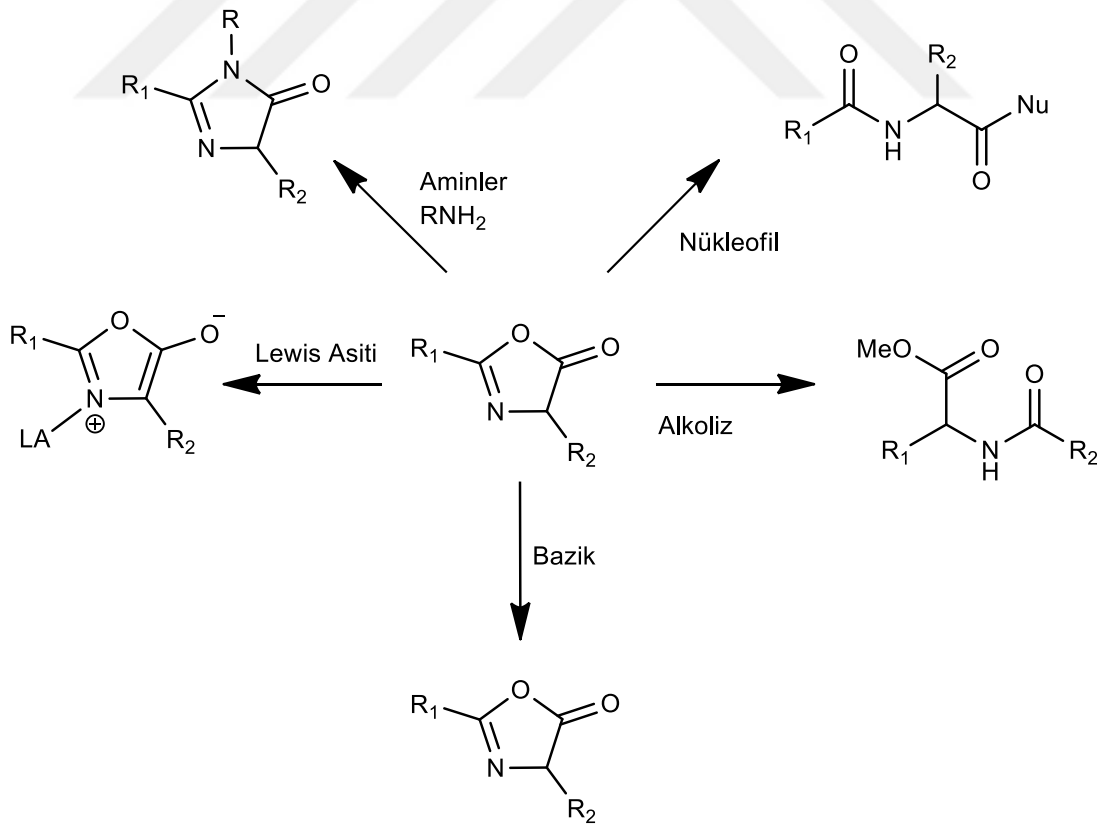


Şekil 2.39 Etil kloroformat varlığında 5-(4H)-oksazolon sentezi

OKSAZOLONLARIN REAKSİYONLARI

Oksazolon halkası birçok yeni senteze imkan sağlayan çok sayıda reaktif grup içerir [6].

C-2 ve C-4 karbonlarında substituent bulunduran oksazolonlar çok çeşitli aktivite gösterirler [54]. Oksazolon yapısının C-4 karbonunda sinamoil substitüenti bulundurması veya C-4 karbonunda yer alan alifatik çift bağ ve C-2 karbonunda substituent olarak fenil halkası bulunması durumunda oluşan konjugasyon tirozinaz inhibasyonunda önemli bir etkiye sahiptir [62].

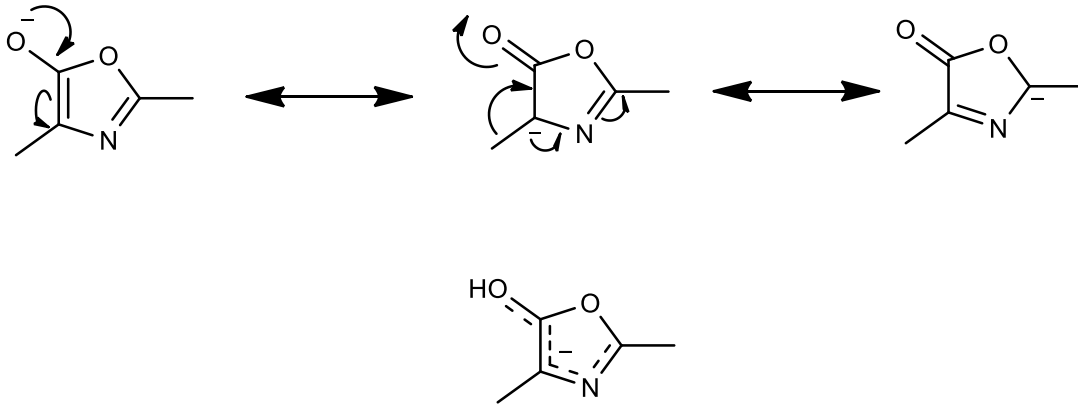


Şekil 3.1 Oksazolonun reaksiyonları

Oksazolon halkasında bulunan α -karbonunun proton vermesi (deprotonasyonu) negative yükün oksazolon halkası boyunca dolaştığı konjuge bir yapının oluşmasına sebep olur [63]. Oksazolon molekülünün C-4 pozisyonundaki protonun asitliği (pKa # 9) [64], elektrofillerle reaksiyon verebilecek bir oksazol enolat yapısının kolayca oluşmasını sağlar. Oksazolonlar ile birlikte Lewis asitlerinin kullanılması ise 1,3-dipol (münchnone) yapısının veya reaktif keten ara ürününün oluşumu ile sonuçlanır. Bu yapılar siklokatılma reaksiyonları üzerinden yeni heterohalkalı bileşikler verebilirler. Oksazolon halkasındaki karbonil grubuna nükleofilik saldırı olması durumunda halka açılması reaksiyonu ile çok çeşitli amino asitler oluşabilir [6].

3.1 Oksazolonların Halka Açılma Reaksiyonları

2-Fenil-5-(4H)-oksazolon, nükleofil olarak su ya da basit alkollerin kullanılması ile ester oluşumu ile sonuçlanan enzim katalizli halka açılma reaksiyonları gerçekleştirir. Oksazolonun halka açılma reaksiyonu nükleofilik alkol ve C-2 ve C-4 pozisyonundaki substitüentlere bağlıdır [65]. C-2 pozisyonunda bulunan fenil halkasına bağlı elektron verici grup bulunması durumunda oksazolonun halka açılma reaksiyonu daha zor gerçekleşir [66].

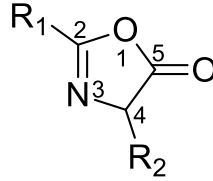


Şekil 3.2 Oksazolon halkasının rezonans yapısı

Oksazolon kimyasındaki en önemli reaksiyon nükleofilik heterosiklik halka açılmasıdır. Oksazolonların hidrolizi ve alkolizi yeni sentetik amino asitlerin hazırlanmasında kullanılabilecek amino asit ve esterleri verir [67].

3.2 Amino Asitler

Oksazolonların, amino asitlerin sentezi için mükemmel substratlar olduğu kanıtlanmıştır. Oksazolonların α -protonlarının asitliği, amino asitlerin kendi içlerinde türevlendirme reaksiyonlarından farklı olarak, farklı geçişlerin gerçekleşmesini sağlar [6].



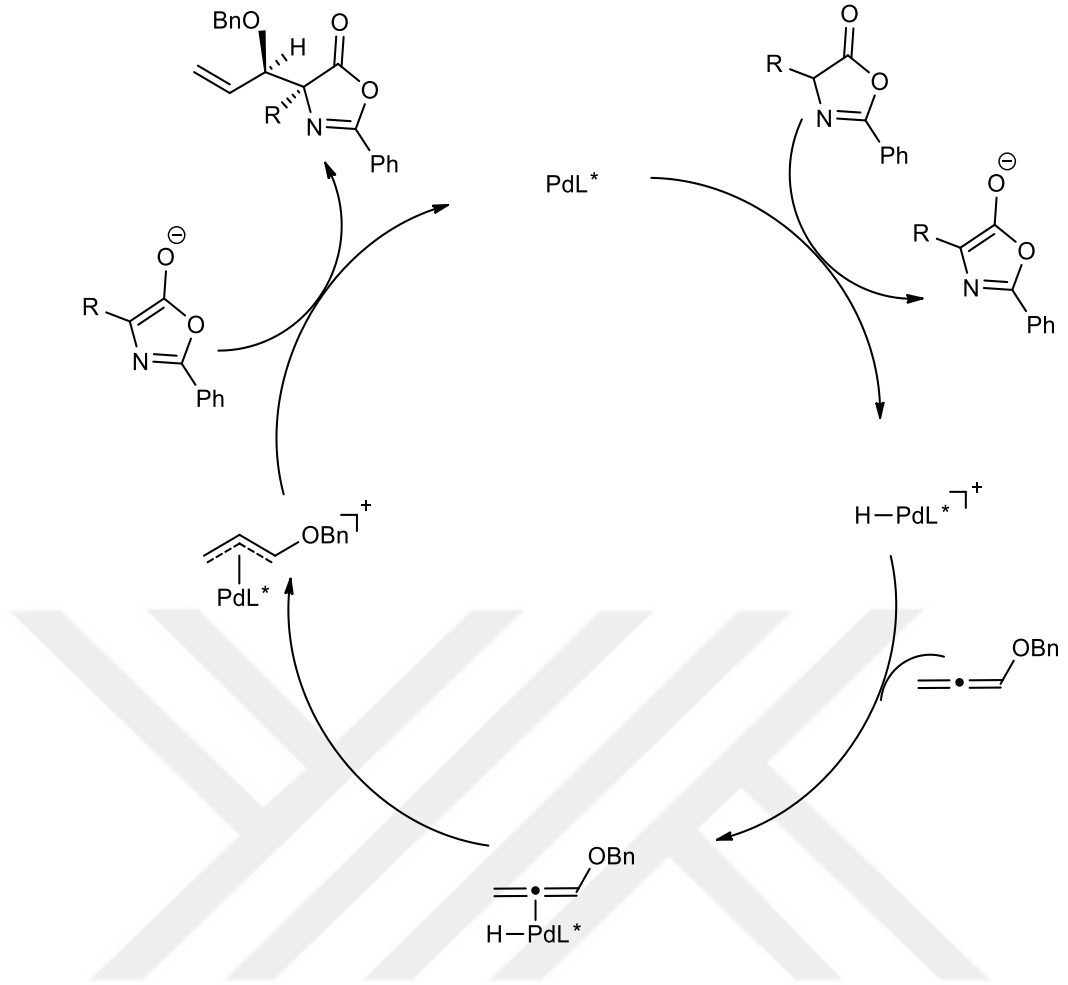
Şekil 3.3 Oksazolon halka yapısı

Enantiyomerik olarak saf amino asitlerin hazırlanması [68] ve dörtlü substitüe oksazolonların nükleofilik halka açılma reaksiyonu Steglich reaksiyonunda açıklandığı şekilde dörtlü substitüe amino asitlerin oluşumuna imkan sağlar [69]. Oksazolonun C-4 pozisyonunda meydana gelen arilasyon ve alkilasyon yeni amino asitlerin oluşumu ile sonuçlanır [70], [71] ve yine C-4 pozisyonunda gerçekleşen moleküllerarası en reaksiyonları da amino asit türevlerini oluşturmaktadır [6].

3.2.1 Enantiyoselektif Alkilasyon

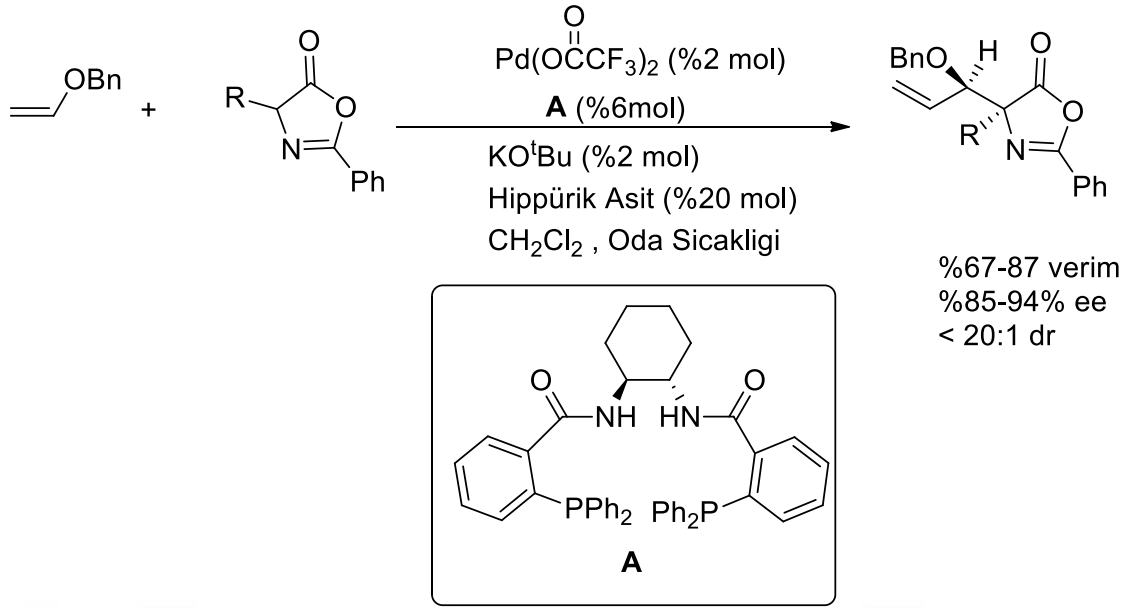
Oksazolonların C-4 pozisyonunda gerçekleşen alkilasyon, dört substitüentli oksazolonların sentezinde kullanılan asimetrik bir dönüşüm reaksiyonudur [70].

Elektronca zengin allen yapılarına paladyum katalizörlüğünde oksazolon katılması, oksazolonların en yeni alkilasyon reaksiyonlarından biridir [72] ve C-4 pozisyonunda dörtlü substitüent bulunduran oksazolon halkası oluşur.



Şekil 3.4 Allen kullanıldığında gözlenen alkilasyon mekanizması

Reaksiyonun % 67-87 gibi yüksek bir verim ve % 90-94 oranla enantiyomerik fazlalık ile sonuçlanmasını sağladıklarından bu reaksiyonlar için en uygun bileşikler, C-4 pozisyonunda alifatik substitüent bulunduran oksazolonlardır.

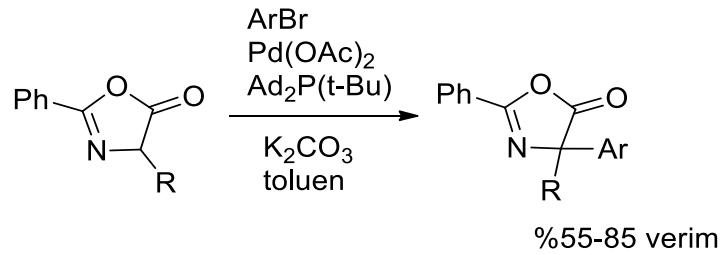


Şekil 3.5 Allenlerin kullanılması ile oksazolonların alkilasyonu

Reaksiyonun yeteri kadar tamponlanması için potasyum *ter*-butoksit ve hippürük asit kombinasyonu gerekli olmakla birlikte katalizin de gerçekleşmesini sağlar [6].

3.2.2 Arilasyon

Oksazolonların C-4 pozisyonunda gerçekleşen arilasyon reaksiyonları, ilk defa 2003 yılında, dörtlü amino asit yapısının sentezi için paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir [71].



Şekil 3.6 Oksazolonların arilasyonu

Oksazolonlar, yüksek asidik özellikleri ve sterik olarak halkalaşmaya yatkınlıkları nedeniyle transformasyon reaksiyonlarında reaktif olarak kullanılırlar. Reaksiyon, katalizör sistemi olarak $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile birlikte sterik olarak engellenmiş ve elektronca zengin $\text{Ad}_2\text{P}(t\text{-Bu})$ ligandının kullanılması ile oluşur ve oksazolonların enolatlarına arenlerin sp^2 karbonunun bağlanmasıdır.

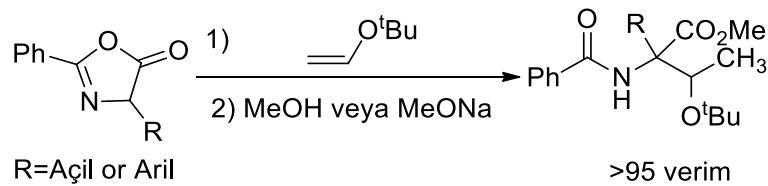
K_2CO_3 varlığında gerçekleşen reaksiyonlardan elde edilen verim THF, DMF veya CH_3CN kullanıldığında elde edilen verimden çok daha yüksek olması nedeniyle bu reaksiyonlarda kullanılabilecek en uygun baz, K_2CO_3 'tır.

Reaksiyonda, elektronca zengin veya nötral aril bromatların kullanıldığında yüksek verimle (% 75-85), elektronca fakir aril bromatların kullanıldığında ise çok düşük verimle ürün elde edilir. Heck reaksiyonlarında da kullanılan 4-bromostiren gibi aril grupları, yüksek verimle ürün oluştururken, Vinil bromür (1-bromo-2-metilpropen) ile % 60'lara kadar verim elde edilebilir. Yapısında hem aromatik hem alifatik substitüentler bulunan oksazolonlar, reaksiyonun yüksek verimle sonuçlanmasını sağlar.

3.2.3 En Reaksiyonları

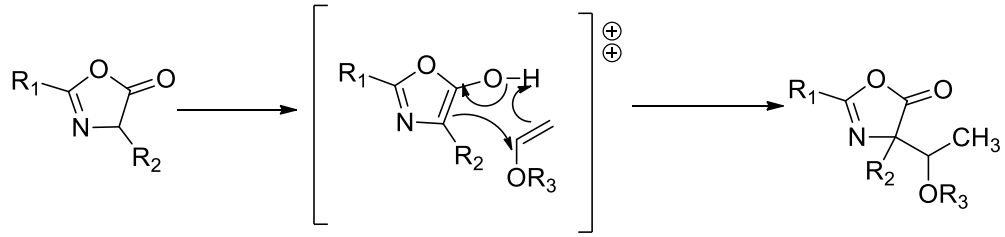
Oksazolon halkasının kuvvetli enol karaktere sahip olması sebebiyle reaksiyon normal en reaksiyonlarından daha kolay gerçekleşir.

Eğer oksazolon halkasında bulunan substitüentler substratın enol tautomerini stabilize edebiliyorsa reaksiyon, bu gruplar kullanılmadığında gerçekleşen reaksiyondan çok daha kolay ilerler. C-4 pozisyonunda aril substitüenti taşıyan oksazolonlar, genellikle yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyarken, açıl grupları bulunduran oksazolonlar oda sıcaklığında bir dakika içinde ürünü oluştururlar. Oluşan ürünün metanol veya su kullanılarak gerçekleştirilen halka açılma reaksiyonu sonucunda ise dört substitüentli amino ester veya asitler meydana gelir.



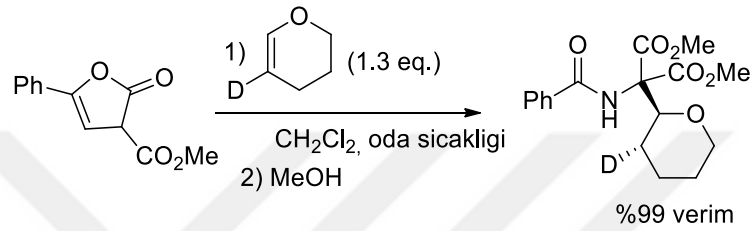
Şekil 3.7 Çeşitli oksazolonlar eşliğinde En reaksiyonları

C-4 pozisyonunda alkil substitüentler taşıyan oksazolonlar, düzenli bir mekanizma üzerinden ilerlemesine rağmen enol eter substratının protonlanması için yeterli olmadığından bu reaksiyonu vermezler.



Şekil 3.8 Enol eterlerle gerçekleştirilen intramoleküler En reaksiyonları

1,2-Substitüentli enol eterler en yüksek verimle ürünün sentezlenmesini sağlamalarına rağmen reaksiyon 10 saate kadar sürdüğü için en yavaş gerçekleşen reaksiyondur.



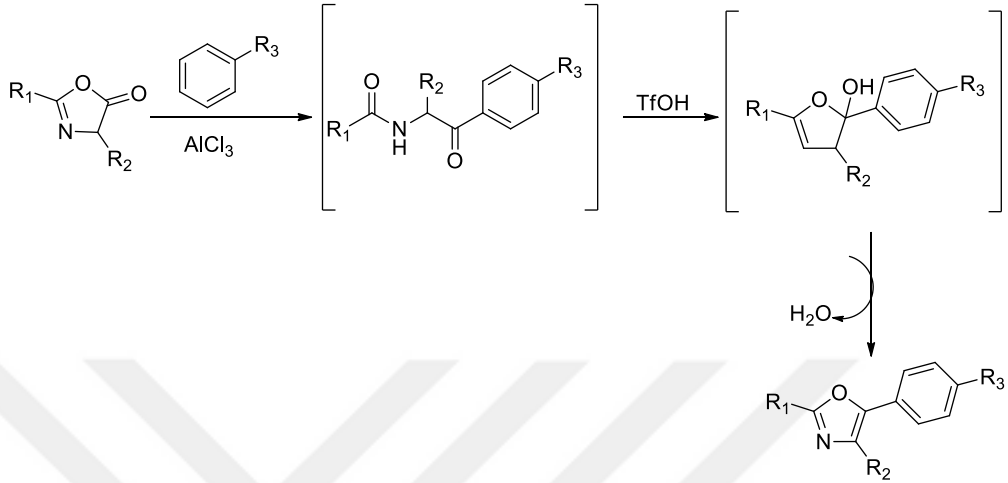
Şekil 3.9 Substitüe enol esterler ile oksazolonların En reaksiyonu

Çok fazla sayıda substitüent bulunduran enol eterler de CH_2Cl_2 içinde 24 saat boyunca kaynatma sonucu yüksek verimli ürünler oluşturabilir. Enol eter substratlarının sahip olduğu oksijen koruyucu gruplar reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar. Enol eterlerdeki elektron yoğunluğunun azaltılması reaksiyonu olumsuz yönde etkiler ve bir süre sonra başlangıç maddesinin izole edilmiş olarak kalmasına neden olur. Çözücü seçiminin reaksiyonun ilerleyişi ve verimi üzerinde etkisi yoktur. Reaksiyonda THF ve tolüen gibi benzer çözücülerin kullanılması da oda sıcaklığında yaklaşık aynı sonuçları verir [71].

3.3 Oksazollar

Oksazollar, çok sayıda biyolojik aktif molekülün yapısında yer alırlar. Literatürde oksazolonlardan oksazol sentezlemek için çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Tek-kap Friedel-Crafts/Robinson-Gabriel sentezi çok substitüentli oksazol oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Friedel-Crafts reaksiyonu ile oksazolonlardan 2-açilamino ketonlar hazırlanabilir ve Robinson-Gabriel siklodehidrasyonu ile oksazol yapıları elde edilebilir [73]. Reaksiyon, elektronca zengin veya nötral arenler varlığında en yüksek verimle sonuçlanırken elektronca fakir arenlerle ya hiç ürün oluşmaz ya da çok az miktarda ürün oluşumu ile sonuçlanır.

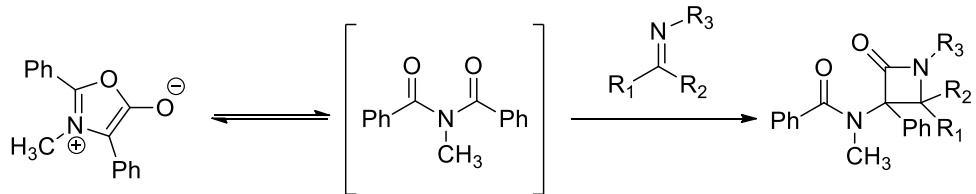
Yöntemde oksazolonun, alüminyum klorür ile aktivasyonunu takiben oksazolonun aromatik kısmına nükleofilik katılma sonucunda 2-açilamino keton oluşur. Ketonun karbonil grubu substratı aktifleştirmek üzere triflorometilsülfonik asit ile protonlanır ve halka kapanma reaksiyonu sonrasında dehidrasyon ile oksazol oluşur [74].



Şekil 3.10 Oksazol oluşum mekanizması

3.4 β -Laktamlar

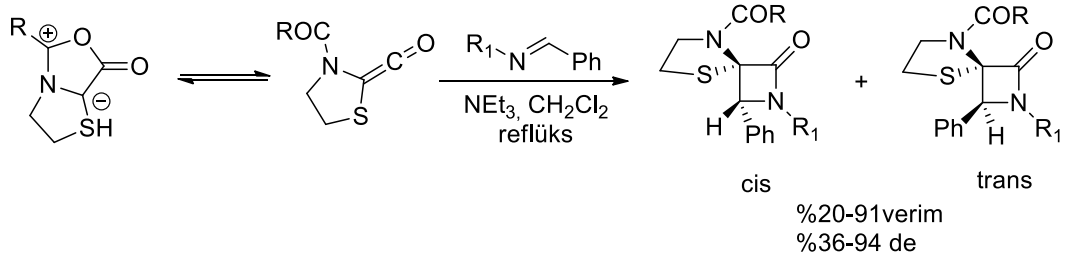
Oksazolonların iminlerle reaksiyonu sonucunda β -laktam yapısı elde edilir [75]. Keten oluşumu, iminlerin varlığında [2+2] siklokatılma reaksiyonu ile gerçekleşir.



Şekil 3.11 β -Laktam sentezi

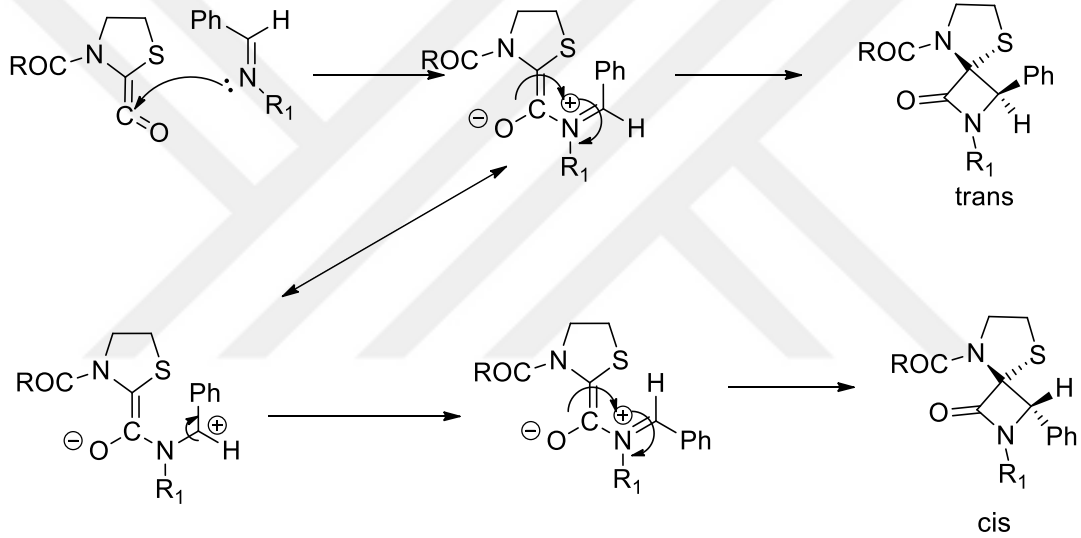
Literatürde bu reaksiyon için alkil ve fenil substitüe yapılar (R_3) ve imin karbonunda bir veya iki aril substitüenti içeren (R_1 ve R_2) yapılar denenmiştir.

β -Laktam sentezi için, bisiklik oksazolonlar ile iminlerin bazik ortamda reaksiyonu da kullanılabilir.



Şekil 3.12 β -Laktam oluşumu

Elektron alıcı grup taşıyan iminler kullanıldığında cis- β -laktamlar oluşurken elektron verici grup taşıyan iminler kullanıldığında da yüksek verimle trans- β -laktamlar elde edilir [75]. Her iki durumda da ürün, keten yapısındaki en aktif kısma iminin saldırması ile oluşur.



Şekil 3.13 Reaksiyonun diastereoselektivitesi

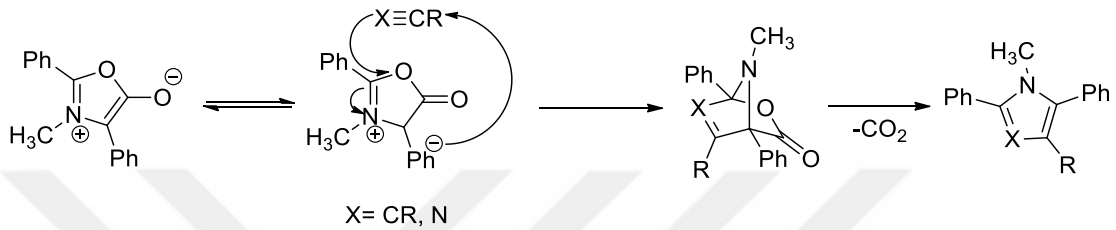
R_1 grubunun elektron verici olması durumunda, ilk iminyum ara ürünü trans ürün oluşturmak üzere stabilize edilir ve [2+2] siklokatılma reaksiyonu gerçekleşir. R_1 grubunun elektron çekici bir grup olduğu durumda ise iminyum iyonu stabilize edilemediğinden çift bağ izomerizasyonu sonucu termodinamik olarak kuvvetli cis-ürün elde edilir [76].

3.5 Piroller

Oksazolonların 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile elde edilen ürünler arasında piroller ve imidazoller geniş yer kaplamaktadır. Oksazolonlar münchnone

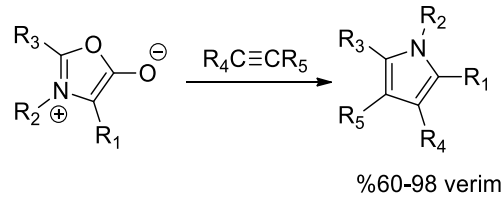
formundayken dipol özellik gösterirler ve alkinler/nitriller gibi dipolarofillerle etkileşerek 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını verirler. Vinil fosfonyum tuzlarının münchnone yapıları, siklokatılma reaksiyonlarında alken yerine kullanılabilir [77].

Siklokatılma THF-DMF çözücü karışımının kaynatma veya sonikasyon işlemi ile gerçekleşir ve PPh_3 dekarboksilasyondan sonra eliminasyona uğrayarak ürünün normal verim ile oluşumunu sağlar.



Şekil 3.14 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu

Pirol yapılarının çoğu oksazolonlar ile alkenler ve alkinlerin reaksiyonu sonucunda elde edilir [76]. Daha önceleri, oksazolonlardan piroller, münchnone yapılarının alkinlerle dekarboksilatif siklokatılma reaksiyonu sonucunda genellikle yüksek verimle elde edilmiştir [78].



Şekil 3.15 Her atomunda farklı substitüentler bulunduran pirollerin sentezi

Benzer şekilde piroller yine münchnone yapıları üzerinden oksazolonların alkenlerle reaksiyon sonucunda sentezlenebilir.

3.6 İmidazol

İmidazol yapısı oksazolonlar ve uygun nitrillerin reaksiyonu ile elde edilirler. Huisgen ve ekibi [79], Consonni ve ekibi [80], Bilodeau ve Cunningham [81] oksazolon yapısından imidazol sentezini gerçekleştirmiştir.

3.7 Pirolinler

Oksazolonlar, alkenlerle siklokatalma reaksiyonu üzerinden pirolin yapısını oluşturmaktadır. Maryanoff ve ekibi [82] ise oksazolonları D1-pirolinin diastereoseçici olarak sentezlenmesinde kullanmışlardır.

3.8 İmidazolinler

Dört substitüentli imidazolinler, oksazolonlar ve iminlerin silikon aracılığıyla 1,3-dipolar siklokatalma reaksiyonu vermesi sonucu diastereoseçici olarak sentezlenebilirler [83].



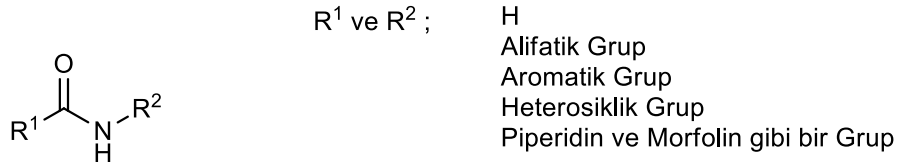
BÖLÜM 4

AMİT VE AMİTLERİN SENTEZİ

Kimyada en geniş kullanım alanına sahip fonksiyonel gruplardan biri olan amitler, doğal ürünlerin, biyomoleküllerin, farmasötiklerin ve tarım kimyasallarının yapısında önemli bir yere sahiptir.

4.1 Amitlerin Yapısal Özellikleri

Amitlerin yapısında bulunan azot sayesinde çeşitli radikallerin bağlanmasıyla birçok bileşik elde edilebilir [16], [84], [85].



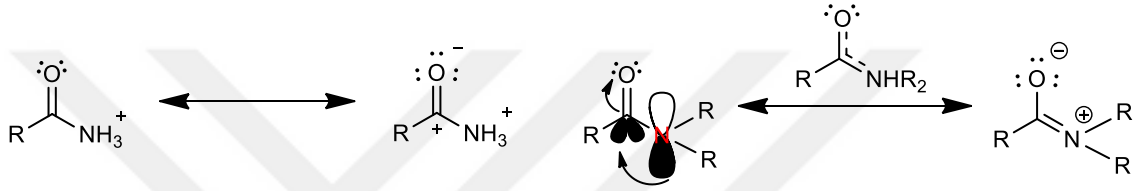
Amit Fonksiyonel Grubu

Şekil 4.1 Amitlerin genel yapısı

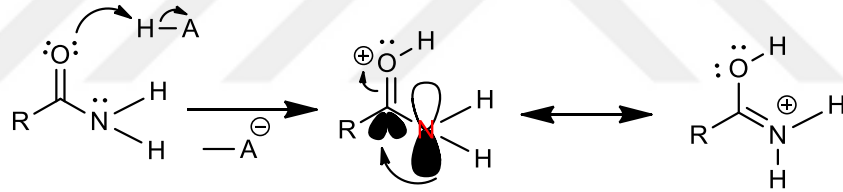
Amitler, azot atomu üzerindeki karbonun süstitüsyon derecesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılabilir [16], [85] gibi alifatik, aromatik (anilitler, benzamitler gibi) ve halkalı amitler olarak da bir alt sınıflandırma yapılabilir [86].

4.2 Amitlerin Bazlığı

Amitler görünüşte aminlere benzerler ancak amitlerin bazlığı aminlerden çok daha azdır. Amit yapısındaki azotun üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti rezonansa girerek amiti kararlı hale getirirken azot üzerinden protonlanan bir amit böyle bir rezonansa giremez. Rezonans nedeniyle amit yapısının kararlı hale gelmesi azot atomunun protonlanmasını zorlaştırdığından protonlanma oksijen atomu üzerinden gerçekleşir. Ayrıca amit yapısında bulunan karbonil grubu kuvvetli elektron çekici bir gruptur. Dolayısıyla amitlerin bazlığının çok daha az olması, rezonans ve indüktif etki ile açıklanabilir [87] (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 N-Protonlanmış amit ve amitin rezonans yapısı



Şekil 4.3 O-Protonlanmış amit

4.3 Amitlerin Çözünürlüğü

Amitlerin suda çözünürlükleri esterlerin çözünürlüğü ile benzerlik gösterir. Amitler, karbonil (C=O) ve (N-C) dipollerine sahiptir ve bu dipoller elektronegatif oksijen ve azot atomları ile elektro-nötral karbon atomları arasındaki kovalent bağlanmadan meydana gelir. Karbonil (C=O) dipolü, n-bağlanma düzeni ve oksijenin daha yüksek elektronegatifliği nedeniyle N-C dipolünden daha güçlüdür. Amitlerin H-bağı alıcısı olmasının nedeni, C-O dipolünün varlığı ve N-C dipolünün daha düşük oranda katkısıdır. Amitler, H-bağı alıcısı oldukları için su ve diğer protik çözücülerle hidrojen bağı kurabilir. Oksijen ve azot atomları sudan hidrojen bağı aldıkları ve N-H hidrojen atomları da H-bağları verdikleri için amitlerin suda çözünürlükleri benzer

hidrokarbonlardan daha yüksektir [84], [86]. Buna rağmen apolar hidrokarbon kısımlarına sahip olmaları, tersiyer amitlerin su ile hidrojen bağı yapmaması ve iyonlaşmamaları nedeniyle tipik olarak amitlerin suda çözünürlüğü alkol ve asitlerle karşılaştırıldığında az sayılır.

4.4 Amit Sentez Yöntemleri

Amitler genellikle karboksilik asitlerin ya da anhidritler, açıl halojenürler, aldehitler ve esterler gibi karboksilik asit türevlerinin uygun aminle reaksiyonundan sentezlenirler.

Bu yöntemler açıl karbonuna aminin nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonlarını içerirler [87].

Amitlerin sentezi için kullanılan diğer yöntemler ise, aminlerin aldehit veya alkollerle açılasyonu, formamitlerin organohalojenürlerle çapraz bağlanma reaksiyonu, nitrillerin hidrasyonu, modifiye Staudinger reaksiyonu, oksimlerin çevrilmesi, transamidasyon, izotiyosiyana nükleofilik katılma ve aminlerle azlakton halkasının açılması reaksiyonlarıdır [88], [89].

4.4.1 Açıl Klorürlerden Amit Sentezi

Açıl klorürler ile amonyak veya aminlerin açılasyonu amit sentezinde geniş bir uygulama alanına sahiptir.

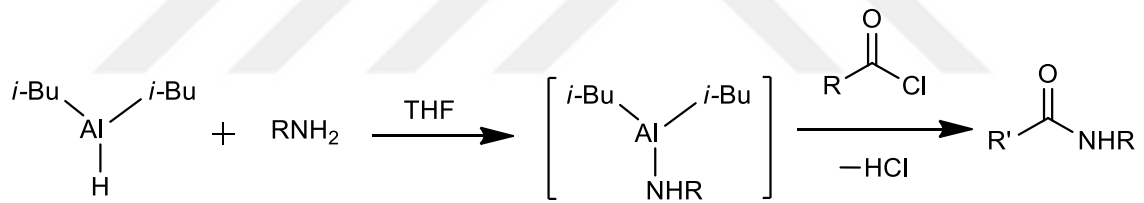
Amonyak, primer aminler ve sekonder aminler, açıl klorür ile reaksiyona girerek amitleri oluşturur.

Bunun için kullanılan Schotten-Baumann yöntemi sulu NaOH çözeltisi içinde süspanse olmuş ya da çözünmüş amin kuvvetlice karıştırılarak bunun üzerine yavaş yavaş açıl klörürün ilave edilmesi şeklinde uygulanır. Yöntem, amino asit ve peptitlerin arilasyonu için de kullanılabilir.

Bu yöntem literatürde L. Zhang ve çalışma grubu [90] tarafından uygulanmıştır. L. Zhang ve çalışma grubu araştırmalarına fenilasetil klorür ile L-fenilalaninin birbirine bağlanmasıyla başlamışlardır.

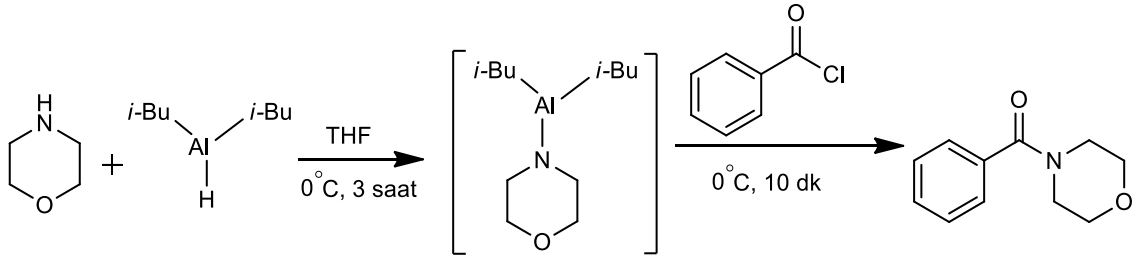
Açıl klorür kullanımına ilişkin, kullanılan organik bazda α -protonu bulunması durumunda keten oluşumu ve sulu inorganik bazlar kullanıldığında da aminin çok reaktif olmaması nedeniyle su ile hidrolize olması gibi sınırlamaları ortadan kaldırmak amacıyla çalışmada amit bağı oluşturmak için susuz, bazik olmayan koşullar sağlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmayla L. Zhang ve çalışma grubu [90] amit oluşumu için susuz ortamda asit bağlayıcı zayıf inorganik baz kullanarak bilinen bir yöntemi geliştirerek basit, ölçülebilir, yüksek verimli ve etkili bir yöntem önermişlerdir. Ayrıca çalışmada farklı inorganik bazlar kullanılarak elde edilen sonuçlar literatür değerleri ile karşılaştırılmıştır. Yapısında α -protonu bulunmayan açıl klorür ve baz olarak da trietilamin kullanıldığında yüksek verim gözlenmiştir [90].

Açıl klorürlerin nükleofilik olmayan tersiyer aminlerle reaksiyonu da amitlerin sentezinde kullanılan yöntemlerden biridir. Ancak tersiyer amin yerine çinko, indiyum ve sarnaryum gibi metaller kullanılarak da amitler sentezlenebilir. Bu yöntemde diizobutil(amino)aluminyum kullanılarak 10 dk. gibi kısa bir sürede yüksek bir verimle istenilen amitler sentezlenmiştir [91].



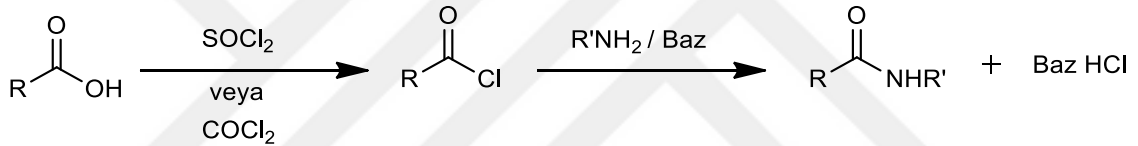
Şekil 4.4 Diizobutil(amino)aluminyum kullanılarak amit sentezi

Bunun yanı sıra yine J .K., Park ve çalışma grubu [91] tarafından farklı reaksiyon koşulları altında benzoil klorürden tersiyer amitler ilk kez sentezlenmiştir. Halkalı ve halkalı olmayan primer aminlerle sekonder amitler, sekonder aminlerle de tersiyer amitler sentezlenmiştir.



Şekil 4.5 Benzoil klorür ile amit sentezi

Bir başka çalışmada ise Schotten-Baumann reaksiyonu ile karboksilik asit ile tiyonil klorür ve fosgen gibi aktive edici bir reaktif varlığında sulu ve susuz ortamda *N*-açılayon gerçekleştirilerek amitler elde edilmiştir [92]. Tipik bir *N*-açılayon reaksiyonunun ilk basamağında da karboksilik asit, asit klorüre dönüştürülerek aktive edilir. İkinci basamakta ise neme duyarlı olan açıl klorürler, daha kararlı bileşiklere dönüştürülmek üzere aminle reaksiyona sokulur.



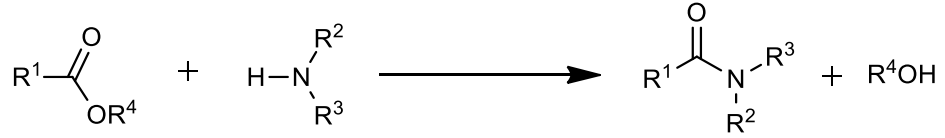
Şekil 4.6 Genel *N*-açılayon tepkimesi

Aril klorürün aminokarbonilasyon reaksiyonunda kullanılmasına ait ilk örnek çalışma Milstein ve çalışma grubu [93] tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada paladyum katalizörünün reaktivitesini arttırmak için elektronca zengin fosfinler kullanılmıştır [93].

Bir başka çalışmada ise daha zorlayıcı şartlar gerektiren ancak diğer aril halojenürlerden daha ucuz olan aril klorürlerin kullanıldığı metal katalizli aminokarbonilasyon reaksiyonu ile amit oluşumu gerçekleştirilmiştir. Mekanizma, fenil ester ara ürünü üzerinden ilerlemektedir ve aminlerden daha iyi nükleofilik özellik gösteren paladyum-açıl kompleksi sodyum fenoksit ile reaksiyona girmektedir. Reaksiyon, aril klorürlerin sekonder ve tersiyer amidlere dönüştürülmesi için kullanılır [94].

4.4.2 Esterlerden Amitlerin Sentezi

Esterler açıl karbon atomları üzerinden amonyak ile veya primer/sekonder aminlerle açıl klorürlere ve anhidritlere oranla yavaş bir şekilde nükleofilik katılma-ayrılma tepkimeleri verirler [19], [84].



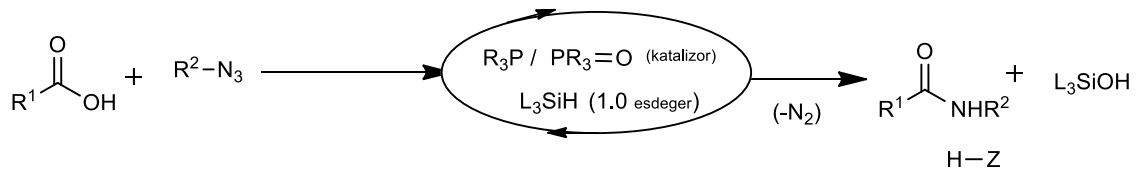
R² ve/veya R³H olabilir

Şekil 4.7 Esterlerden amitlerin sentezi

Esterlerden katalitik olarak amit oluşumu, karboksilik asitlerden amit oluşumuna alternatif bir reaksiyondur. Literatürde önerilen yöntemde katalitik miktarda indiyum triiyodür ve aminin fazlası kullanılmaktadır. Uygulama kolaylığı ve zehirli kimyasal içermemesi bu yöntemi şimdiye kadar bilinenler için iyi bir alternatif haline getirmektedir [95]. Aynı reaksiyon koşullarında çok iyi verimlerle amit grubunu içeren birçok fonksiyonel bileşik sentezlenmiş olsa da, reaksiyon sekonder aminlerle başarılı bir şekilde gerçekleşmediğinden tersiyer amitlerin sentezi için uygun değildir.

Aynı dönüşüm başka araştırmacılar tarafından da çalışılmıştır. Çalışmada, aromatik esterlerden ve aminlerden mikrodalga veya geleneksel ısıtma yöntemleri kullanılarak çinko tozu katalizörlüğünde bir dizi amit sentezlenmiştir ancak bunlar arasında tersiyer amitler yer almamaktadır. Bu yöntemin avantajlarından biri çinko tozunun seyreltik hidroklorik asitle yıkandıktan sonra 6 defaya kadar tekrar kullanılabilmesi diğeri ise mikrodalga ısıtma kullanıldığında 2-8 dk. gibi kısa bir sürede gerçekleşebilmesidir [96].

Amino asit esterlerinden de amit türevleri elde edilebilir. Yöntemin ilk aşaması, amino asitlerin esterifikasyonu, ikinci aşama ise süstitüe anilinlerden amitlerin hazırlanmasıdır.



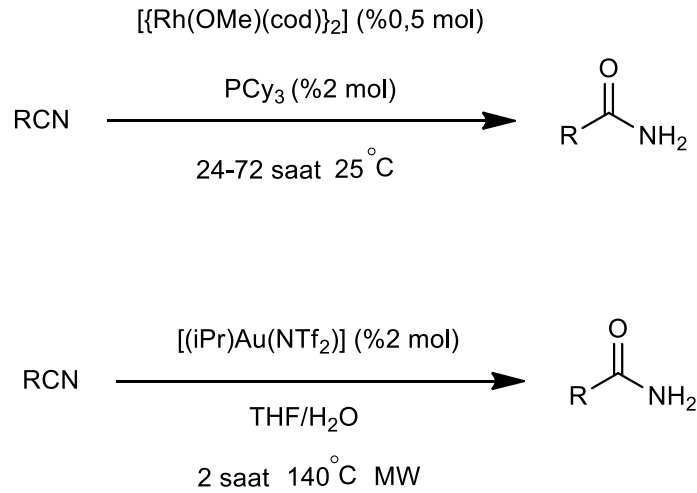
Şekil 4.10 Fosfin katalizli Staudinger bağlanma reaksiyonu

4.4.4 Nitrillerden Amitlerin Sentezi

Nitriller, organik kimyada iyi bilinen substratlardandır ve kimyasal yatkınlıklarına bağlı olarak C=N üçlü bağı üzerinden yeni C-N, C-C and C-O bağları oluşturabilecek nükleofilik veya elektrofilik katılma reaksiyonları gerçekleştirebilirler. Bununla birlikte, amit sentezindeki kullanımları üç reaksiyonla sınırlıdır.

4.4.4.1 Nitrillerin Hidrasyonu

Bu reaksiyonlardan biri primer amit sentezi için basit ve etkili bir yöntem olan nitrillerin primer amirlere hidrasyonudur. Bu reaksiyonu kolaylaştıracak birçok metal katalizör, literatürde özetlenmiştir [99]. Son zamanlarda oda koşullarında veya mikrodalga ışıması ile 2 saat gibi bir sürede organonitrillerin amirlere hidrasyonunu sağlayan katalizörlerin kullanımı da literatürde verilmektedir [100].

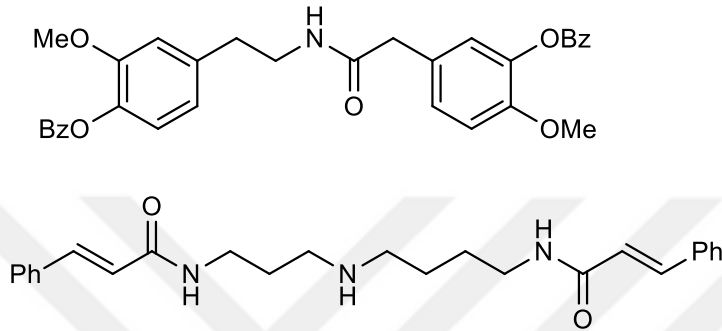
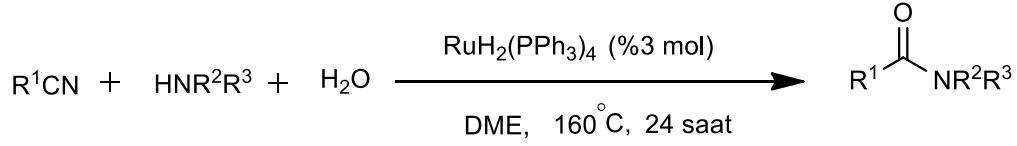


Şekil 4.11 Metal katalizli nitril hidrasyonu

4.4.4.2 Nitriller ile Aminlerin Reaksiyonu

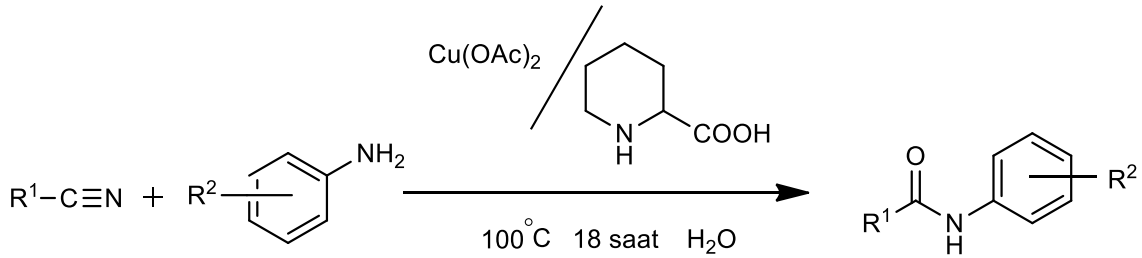
Nitrillerden amitlerin sentezi için kullanılan bir diğer yöntem ise nitrillerin aminlerle hidrolitik aminasyonudur. Bu reaksiyon ilk olarak 1986 yılında Murahashi ve çalışma

grubu [101] tarafından $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile molekül içi reaksiyondan laktamlar ve sinamonitrille triaminden diamit gibi ilaç moleküllerinin sentezine öncülük edebilecek birçok reaksiyon gerçekleştirilmiştir [101].



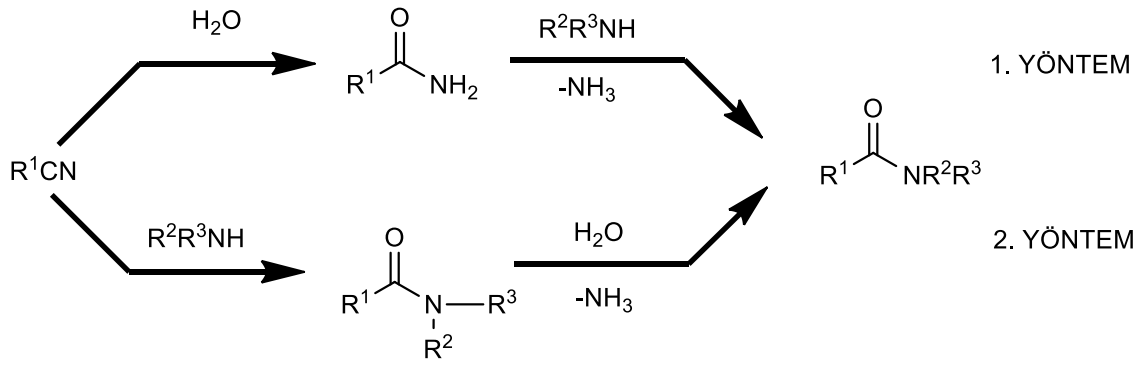
Şekil 4.12 Nitril ve aminlerin ruthenyum katalizli reaksiyonu

Literatürde nitrillerle aminlerin bakır katalizli reaksiyonlarından amit eldesine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışma kapsamında elde edilen çeşitli substitüe amit türevlerinin verimleri % 90'nın üstündedir [102].



Şekil 4.13 Nitril ve aminlerin Cu-katalizli bağlanma reaksiyonu

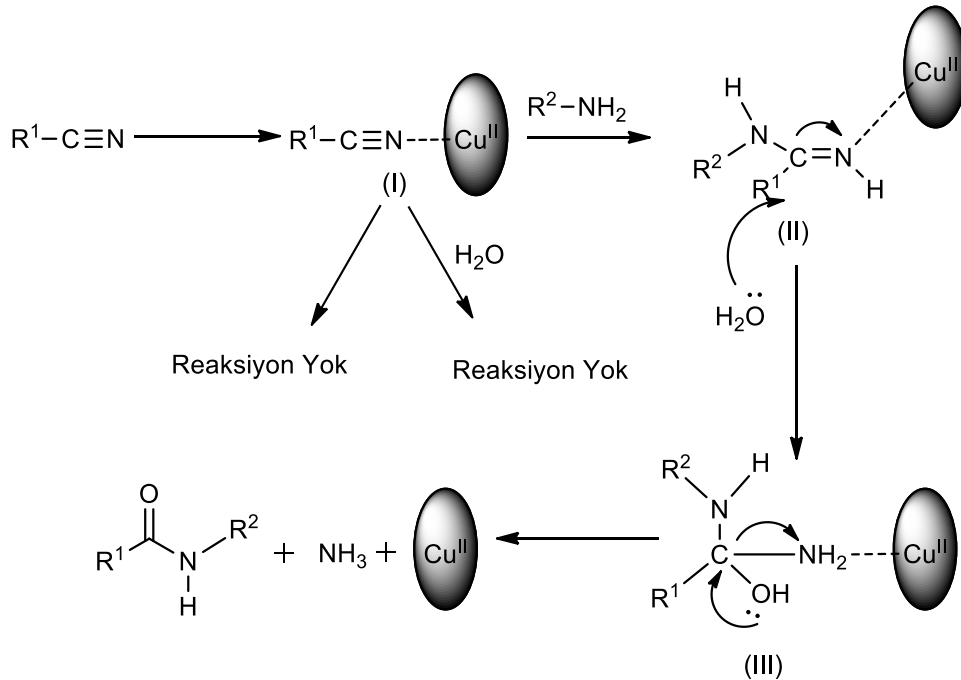
Aynı çalışma kapsamında uygulanan iki farklı katalitik yöntemin birincisinde, nitril hidroliz edilmesiyle oluşan primer amit, aminle reaksiyona girerek amit elde edilir. İkinci yöntemde ise, nitrilin amin ile reaksiyonundan oluşan kararsız amit ara ürünü amonyağa ve karşılık gelen amit yapısına hidroliz olabilir [102].



Şekil 4.14 Amit sentezi için önerilen katalitik yöntemler

Birinci yöntemin düşük verimli olmasından dolayı kullanışlı olmadığı ve ikinci yöntemin de elde edilen ürünün suda kararsızlığı nedeni ile başarısız bir yöntem olduğu çalışma kapsamında gerçekleştirilen kontrol deneyleri ile bulunmuştur.

Bakır katalizli başka bir yöntemde de *N*-substitüe amitler elde edilmiştir. Bu çalışmada *N,N',N'',N'''*-tetrametiltetra-2,3-piridinoporfirazinat bakır(II)metilsülfat ([Cu(2,3-tmtppa)](MeSO₄)₄) katalizörü varlığında en yüksek verimle ürün elde etmek için gerekli en kısa reaksiyon süresi ve en düşük reaksiyon sıcaklığı gibi reaksiyon koşullarının optimizasyonu araştırılmıştır. Cu(2,3-tmtppa)](MeSO₄)₄ katalizörü çalışmada karbonil ve hidroksil gruplarının korunmasında kullanılmıştır [103].

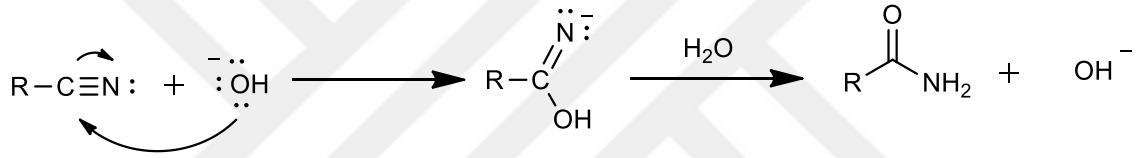


Şekil 4.15 *N*-Süstitüe amitlerin bakır katalizli sentezi için önerilen mekanizma

Reaksiyon mekanizması, primer aminin nükleofilik olarak nitrile saldırmasıyla oluşan ara ürünün hidrolizi sonucu oluşan bakır kompleksinin amonyak kaybederek amit oluşturması üzerinden ilerlemektedir. Yöntem; ürün veriminin yüksek olması, çeşitli *N*-substitüe amitlerin seçici olarak elde edilmesi, katalizörün tersinir ve kararlı olması, kolay elde edilebilmesi ve basit çalışma koşullarında kullanılabilmesi gibi unsurlar nedeniyle diğer yöntemlere oranla daha avantajlıdır [103].

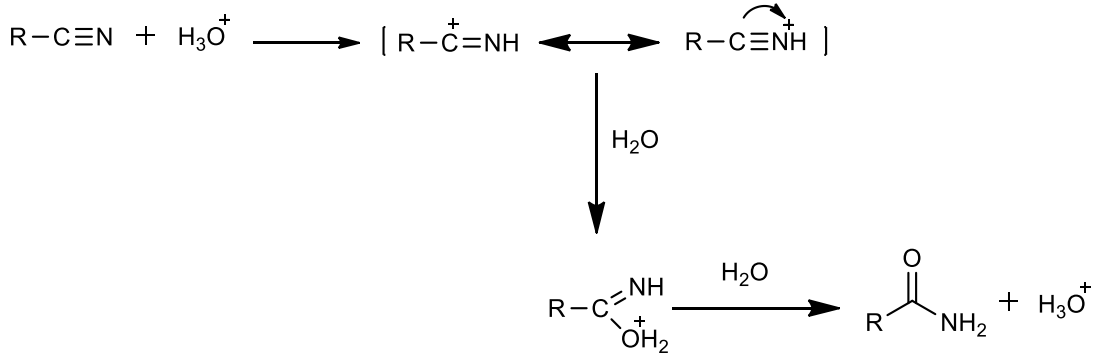
4.4.4.3 Nitrillerin Hidrolizi

Nitrillerin kısmi asidik veya bazik hidrolizi sonucu amitler oluşur. Bazik hidroliz, imin tautomerisi üzerinden amit oluşumu ile sonlanır [19].



Şekil 4.16 Nitrillerin bazik ortamda hidrolizi

Nitrillerin asidik ortamdaki hidrolizi ise protonlanmış nitril üzerinden yürür ve amit eldesi için kullanılan önemli bir yöntemdir [19].



Şekil 4.17 Nitrillerin asidik ortamda hidrolizi

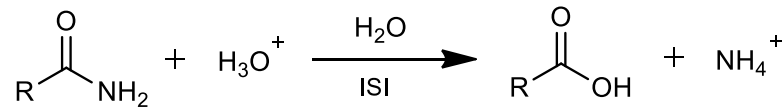
AMİTLERİN REAKSİYONLARI

5.1 Amitlerin Hidrolizi

Amitler, *N*-substitüe amitler ve *N,N*-disubstitüe amitler, sulu asit veya sulu baz çözeltisiyle karboksilik asitlere hidroliz olurlar. Amitlerin hidrolizleri, karşılık gelen esterlere oranla daha yavaştır [19], [85].

5.1.1 Asidik Hidroliz

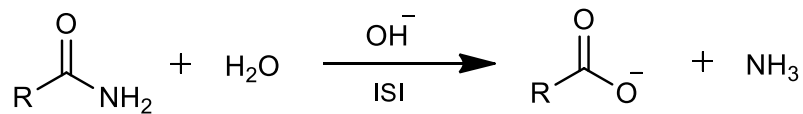
Amitler sulu asit çözeltisi içinde ısıtıldıklarında hidroliz olurlar. Hidroliz sonunda karboksilik asit ve amonyak oluşur [104]. Sekonder ve tersiyer amitler ise asidik hidroliz sonucu karboksilli asit ve aminleri verirler.



Şekil 5.1 Amitlerin asidik ortamda hidrolizi

5.1.2 Bazik Hidroliz

Amitler, kuvvetli bazik ortamda ısıtıldıklarında hidroliz olurlar. Hidroksit iyonu hem nükleofil hem de baz olarak davranır [19], [104]. Hidroliz sonucunda asidin karboksilat tuzu ile amin ya da amonyak oluşmaktadır [85].

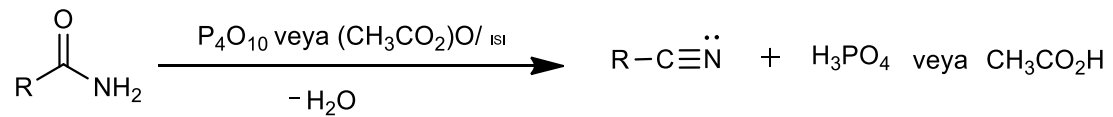


Şekil 5.2 Amitlerin bazik ortamda hidrolizi

Reaksiyonda nitroz asidi kullanıldığında primer amitlerden karboksilli asit oluşmakta ve amin yerine azot gazı ortaya çıkmaktadır.

5.2 Nitriller

Nitriller, siyano grubu içeren karboksilik asit türevleridir. Primer amitlerin fosfor pentaoksit (P₄O₁₀) veya kaynayan asidik anhidritle reaksiyonundan nitriller oluşurlar [3].

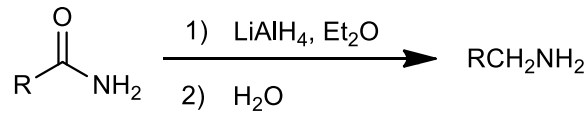


Şekil 5.3 Primer amitlerin dehidrasyonu ile nitrillerin oluşumu

5.3 Aminler

5.3.1 Amitlerin indirgenmesi ile Amin oluşumu

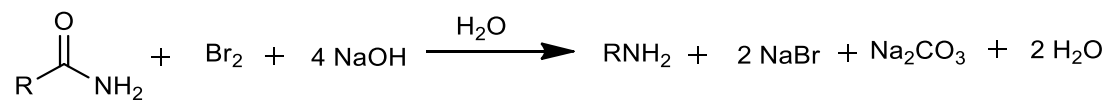
Amitler lityum alüminyum hidrür (LiAlH₄) katalizörlüğünde aminleri oluştururlar. Reaksiyon karbonil grubunun metilen grubuna indirgenmesidir. Amit azotuna bağlı substitüentin sayısına bağlı olarak primer, sekonder veya tersiyer aminler meydana gelebilir [105].



Şekil 5.4 Amitlerin indirgenmesiyle amin oluşumu

5.3.2 Amitlerin Bazik Ortamda Brom ile Tepkimesinden Amin Oluşumu

Yapısında bulunan azot üzerinde substituent taşımayan amitler, sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde klor ya da bromla reaksiyona girerler. Bu reaksiyon Hofmann çevrilmesi olarak bilinir ve primer aminler elde edilir [106].



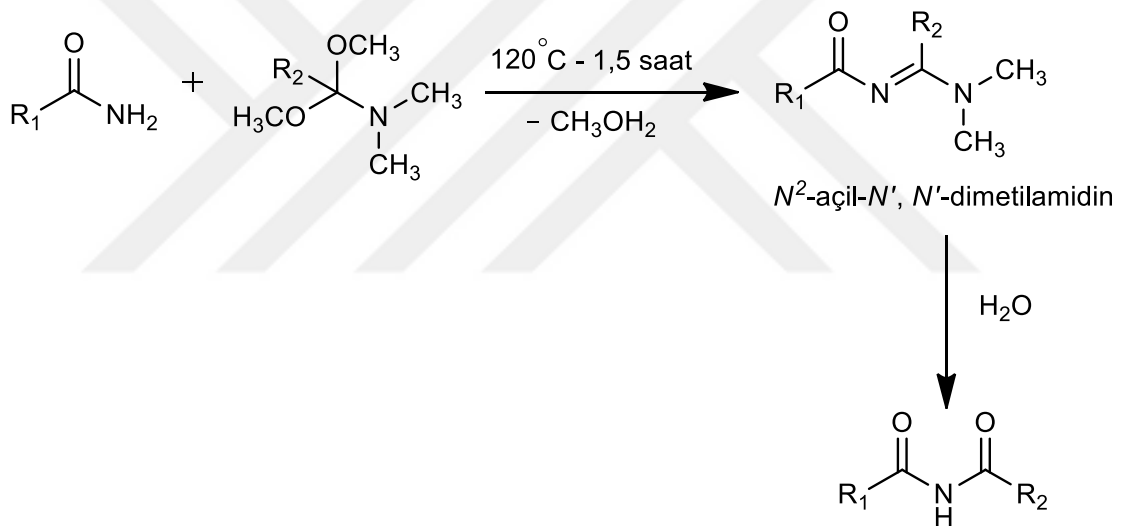
Şekil 5.5 Hofmann düzenlenmesi ile primer amin oluşumu

Reaksiyon mekanizmasının ilk basamağında, aminin bromlanması ile *N*-bromo amit yapısı oluşur. Bu yapı ikinci basamakta hidroksit iyonu ile reaksiyona girerek bir anyon oluşturur. Bu anyonun bromür iyonu kaybederek oluşturduğu izosiyanat hidroliz ile karbamat iyonuna dönüşür ve karbon dioksit çıkışı ile birlikte primer amin oluşumu gerçekleşir [19].

5.4 İmit Oluşumu

5.4.1 Amitlerin Asetaller ile Reaksiyonu

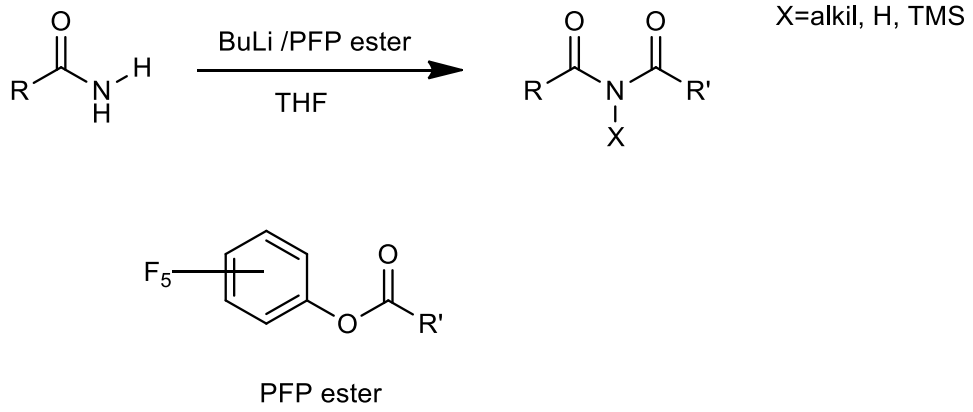
Reaksiyon, ilk aşamada amitlerin *N,N*-dimetilformamit dimetilasetal ile veya *N,N*-dimetilasetamit dimetilasetal ile reaksiyonundan oluşan *N*²-açıl-*N'*,*N'*-dimetilamidinlerin sulu asetik asitle hidrolizi sonucu imitlerin oluşumu ile sonuçlanır.



Şekil 5.6 Amitlerin DMF dimetilasetal ile reaksiyonundan imit oluşumu

5.4.2 Amitlerin Esterler ile Reaksiyonu

Amitler aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi *n*-bütilityum veya sodyum hekzametildisilazid ile düşük sıcaklıkta THF içinde amit anyonlarına dönüşürler. Amitlerin düşük sıcaklıkta *n*-bütilityum veya sodyum hekzametildisilazid ile reaksiyonundan oluşan amit anyonları ile PFP esteri reaksiyona girerek imitleri oluştururlar [107].



Şekil 5.7 Amitlerin bazik ortamda PFP esteri ile reaksiyonu

5.4.3 Amitlerin Asit Anhidritler ile Reaksiyonu

Genelde amitler ile anhidritlerin reaksiyonundan imit oluşmasına rağmen reaksiyonun yüksek sıcaklık gerektirmesi, yan ürünlerin oluşumu ve imit verimini arttıran hidroklorik asit, asetil klorür, sülfürik asit vb. asitler gibi katalizörlerin aside duyarlı anhidrit ve amitlerde kullanılamaması gibi unsurlar reaksiyonu sınırlandırmaktadır.

5.4.4 Amitler ile Açıl Klorürlerin Reaksiyonu

Amitlerin açıl klorürler ile reaksiyonundan başlangıç maddelerinin yapısına, miktarına, reaksiyon sıcaklığı ve süresine bağlı olarak imit dışında çeşitli yan ürünler oluşabilmektedir. Buna rağmen bu reaksiyon imit eldesinde öncelikli olarak kullanılan reaksiyonlardan biridir.

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR**6.1 Materyal ve Yöntem****6.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çizelge 6.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
2-Furoil klorür	Merck	820169
2,4-Dimetilanilin	Sigma Aldrich	240915
3-Kloro-4-floroanilin	Sigma Aldrich	228583
3-(Triflorometil)benzoil klorür	Alfa Aesar	I5582A
4-Kloroanilin	Sigma Aldrich	C22415
4- <i>ter</i> -Butilbenzoil klorür	Merck	841040
Diklorometan	Merck	106049
Etanol	Sigma Aldrich	24102
Etil asetat	Sigma Aldrich	437549
Hidroklorik asit	Merck	100314
Kalsiyum klorür	Merck	102391
Kalsiyum sülfat	Sigma Aldrich	2555548

Çizelge 6.2 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

L-İzolösin	Merck	105362
L-Triptofan	Sigma Aldrich	T0254
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	106007
Moleküler sieve	Merck	105708
<i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimit (DCC)	Merck	82954
<i>n</i> -Hekzan	Sigma Aldrich	439177
Silika gel 5554 (F254)	Merck	105735
Silika gel 60	Merck	107739
Sodyum hidroksit	Merck	106498
Sodyum sülfat	Merck	106639
Sülfasetamit	Sigma Aldrich	S8627
Trimetilsilil klorür (Klorotrimetilsilan)	Sigma Aldrich	C72854

6.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, “Buchi” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı 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” (70-230 mesh), floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile “Camag 254 / 366 nm” UV lamba kullanıldı.

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

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H -NMR ve ^{13}C -NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi'nde " Bruker Avance III-500 MHz NMR " cihazıyla alındı.

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

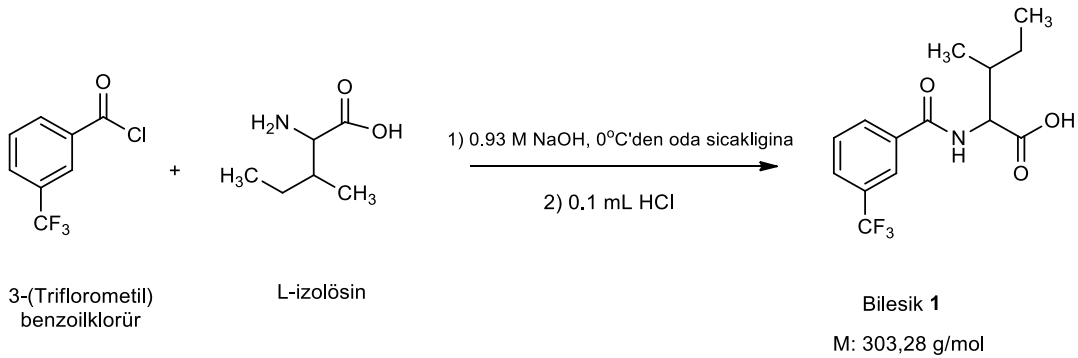
LC-MS spektrumları Agilent 6460-A LC-Triple Quadrupole MS/MS sistem cihazı ile İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı'nda alındı.

X-Ray analizi, İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü Laboratuvarında Arş. Gör. Kerem Kaya tarafından yapıldı.

6.1.3 Susuz Diklorometan Hazırlanması

Kalsiyum klorür (CaCl_2) ile bir gece kurutma yapıldıktan sonra kalsiyum sülfat (CaSO_4) ile kaynatılarak destillendi. Çözücü, her reaksiyon öncesi taze hazırlanarak kullanıldı.

6.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 3-metil-2-(3-(triflorometil)benzamido) pentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$)



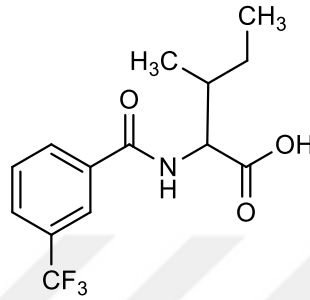
Şekil 6.1 Bileşik 1'in hazırlanması

L-İzolösin (131.8 mg—1 mmol), 2.5 mL NaOH çözeltisine (0.93 M) eklendi. Buz banyosunda 0°C olana kadar karıştırıldı. 3-(Triflorometil)benzoil klorür (0.1 mL—1 mmol) enjektörle yarım saatte reaksiyon ortamına eklendi. Bir süre sonra buz banyosu çekildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karışması sağlandı.

2 mL HCl (% 36'lık) çözeltisi ilave edilerek pH yaklaşık olarak 2'ye düşürüldü. CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildikten sonra organik faz MgSO₄ üzerinden kurutularak vakum altında uçuruldu. Beyaz renkli katı madde elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 120.3-121 °C; R_f : 0.72 (metanol); verim: % 93.

6.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

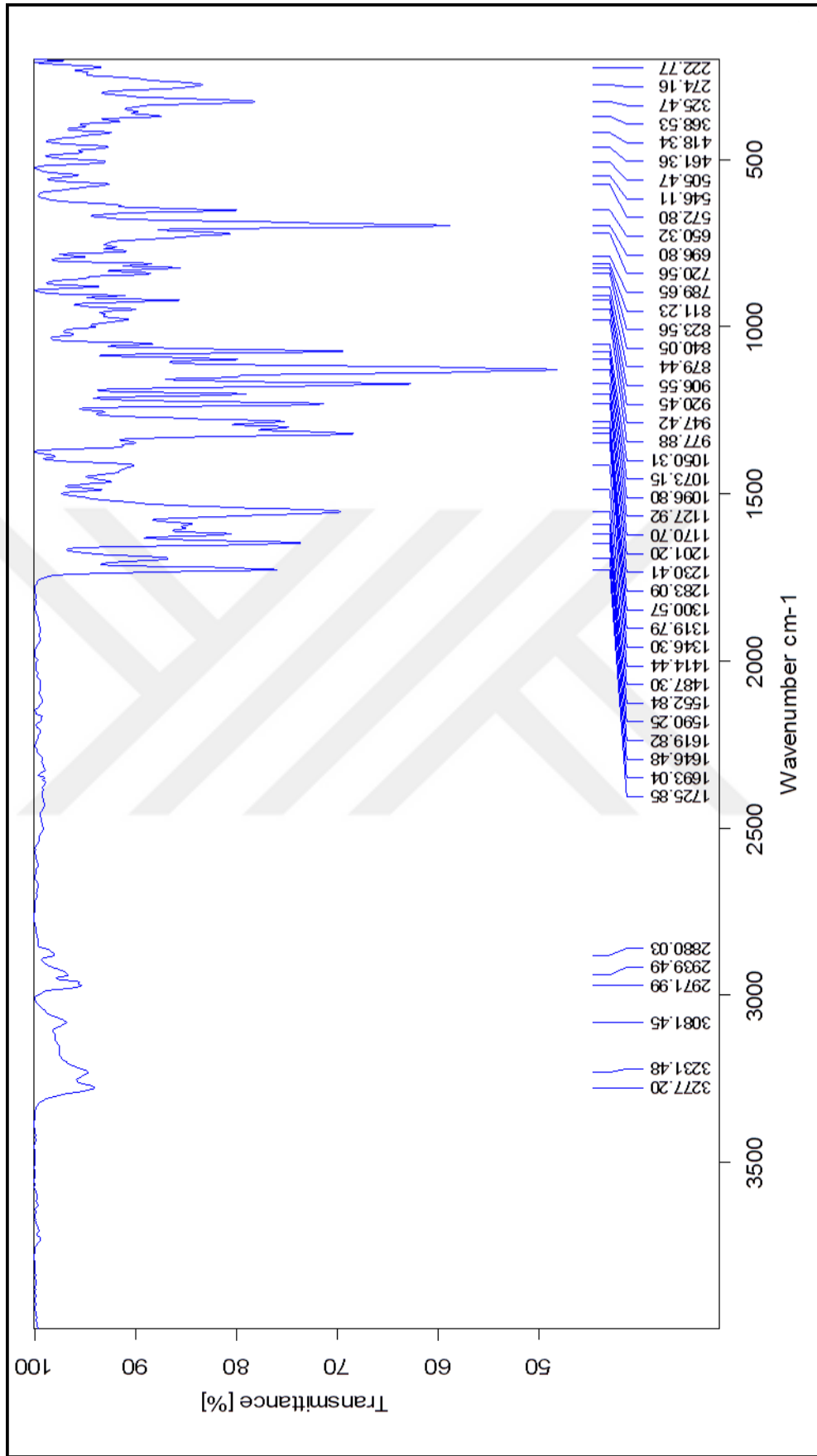


Şekil 6.2 Bileşik 1 (C₁₄H₁₆F₃NO₃)

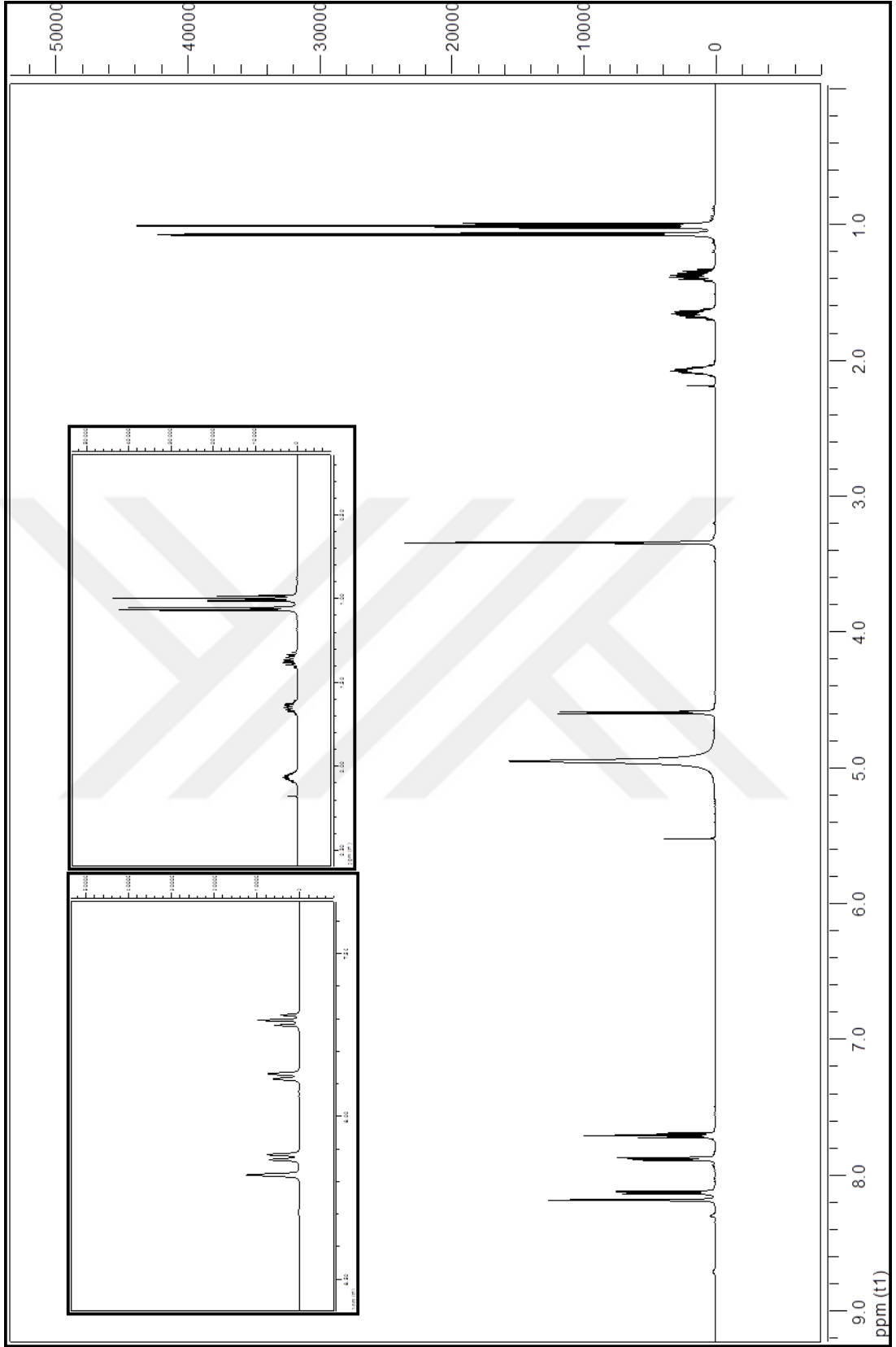
FTIR (ATR): ν = 3277 (O-H gerilimi), 3231 (N-H gerilimi), 3081 (aromatik, =CH gerilimi), 2971, 2939 ve 2880 (alifatik, C-H gerilimleri), 1725 ve 1693 (C=O gerilimleri), 1646, 1619 ve 1590 (aromatik, C=C gerilimleri), 1552, 1487 ve 1414 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1346 (CH₃ gerilimi), 1283 ve 1230 (C-O gerilimleri), 1096 (C-N salınımı), 720 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ = 0.99 (t, J = 7.56 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (d, J = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.40 (m, 1H, CH₂), 1.61-1.68 (m, 1H, CH₂), 2.03-2.09 (m, 1H, CH), 4.58 (d, J = 6.62 Hz, 1H, CH), 7.70 (t, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH). 8.12 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.29 (brs, 1H, NH) ppm.

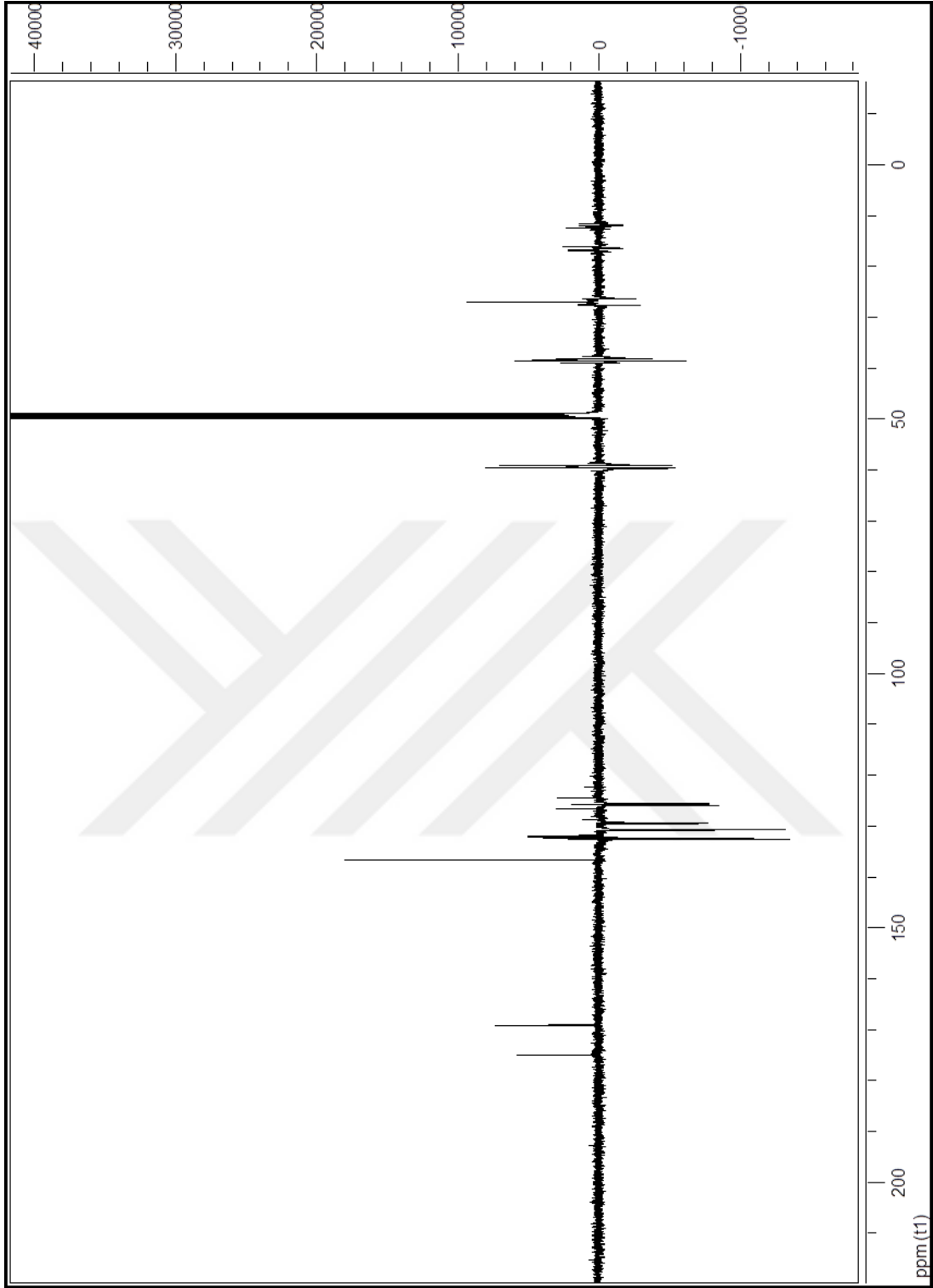
APT (CD₃OD, 125 MHz): δ = 11.30 (CH₃), 15.74 (CH₃), 26.67 (CH₂), 38.22 (CH), 58.86 (CH), 124.29 (Cq), 125.67 (CAr), 126.45 (Cq), 129.34 (CAr), 130.56 (CAr), 132.20 (CAr), 136.52 (Cq), 169.00 (C=O), 174.91 (C=O) ppm.



Şekil 6.3 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)

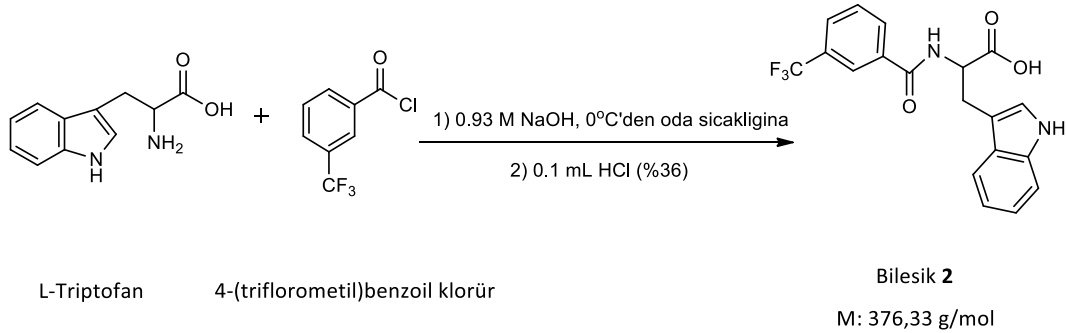


Şekil 6.4 Bileşik **1**'in ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 6.5 Bileşik 1'in APT spektrumu (CD₃OD)

6.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 3-(1*H*-İndol-3-il)-2-(3-(triflorometil)benzamido) propanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 2, C₁₉H₁₅F₃N₂O₃)



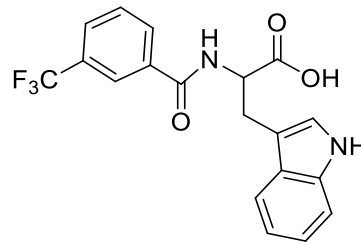
Şekil 6.6 Bileşik 2'nin hazırlanması

L-Triptofan (204.23 mg–1 mmol), 2.5 mL NaOH çözeltisine (0.93 M) eklendi. Buz banyosunda 0°C olana kadar karıştırıldı. 4-(Triflorometil)benzoil klorür (208.57 mg–1 mmol) enjektörle yarım saatte reaksiyon ortamına eklendi. Bir süre sonra buz banyosu çekilerek bir gece boyunca oda sıcaklığında karışması sağlandı.

0.1 mL HCl (%36'lık) çözeltisi ilave edilerek pH yaklaşık olarak 2'ye düşürüldü. Ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik fazdaki su MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz vakum altında uçurulduktan sonra krem renkli katı madde elde edildi.

Krem renkli kristaller, e.n: 221-224 °C; R_f : 0.40 (3:1; Etil asetat:Metanol); verim: %82.

6.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri



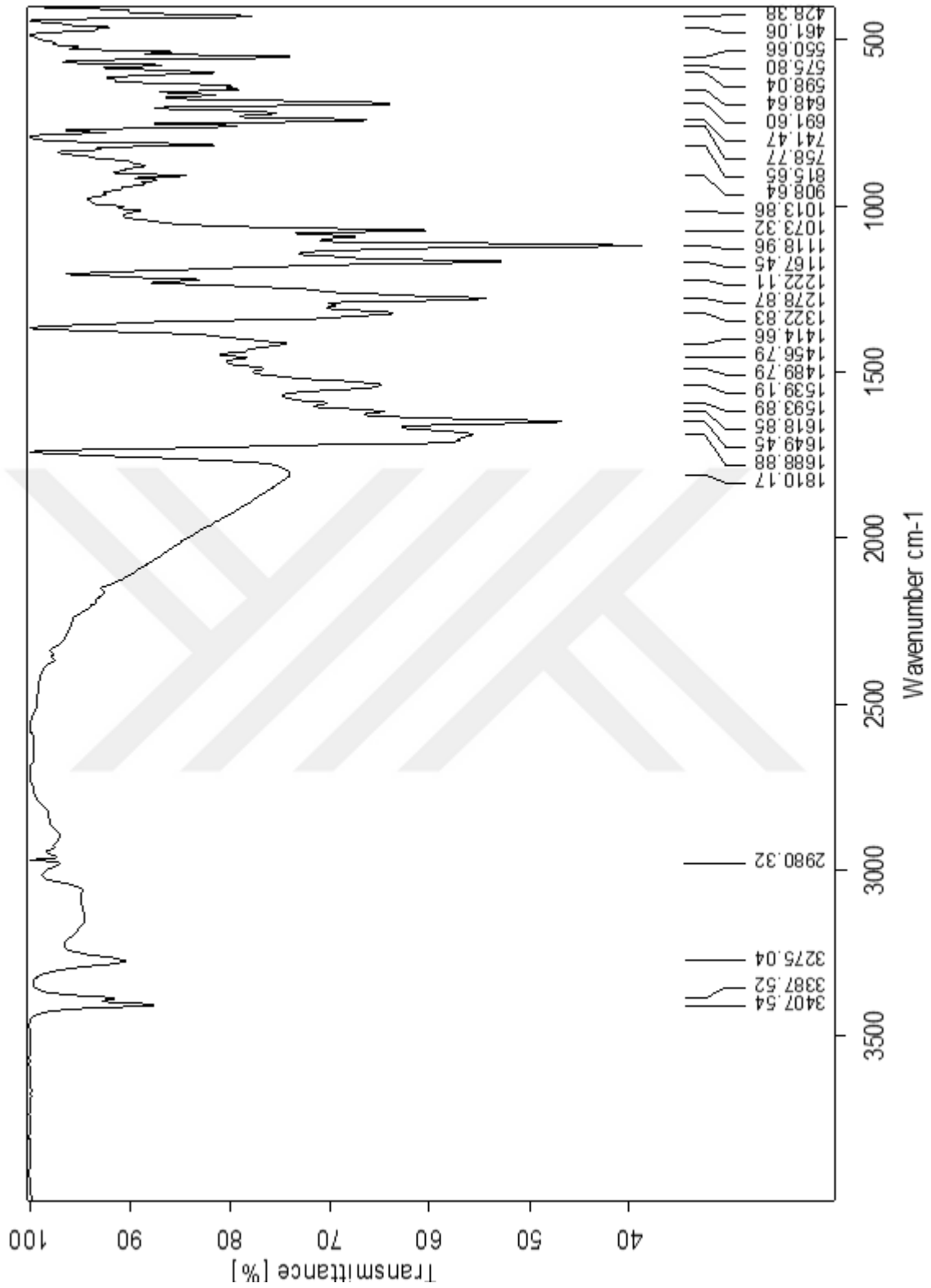
Şekil 6.7 Bileşik 2 (C₁₉H₁₅F₃N₂O₃)

FTIR (ATR): ν = 3407-3387 (OH gerilimi), 3275 (N-H gerilimi), 3141 (aromatik, =CH gerilimi), 2980 (alifatik, C-H gerilimi), 1810 (NH deformasyonu), 1688 ve 1646 (C=O gerilimleri), 1593 (aromatik, C=C gerilimi), 1480 ve 1456 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1222 ve 1167 (C-O gerilimleri), 1073 (C-N salınımı) cm⁻¹.

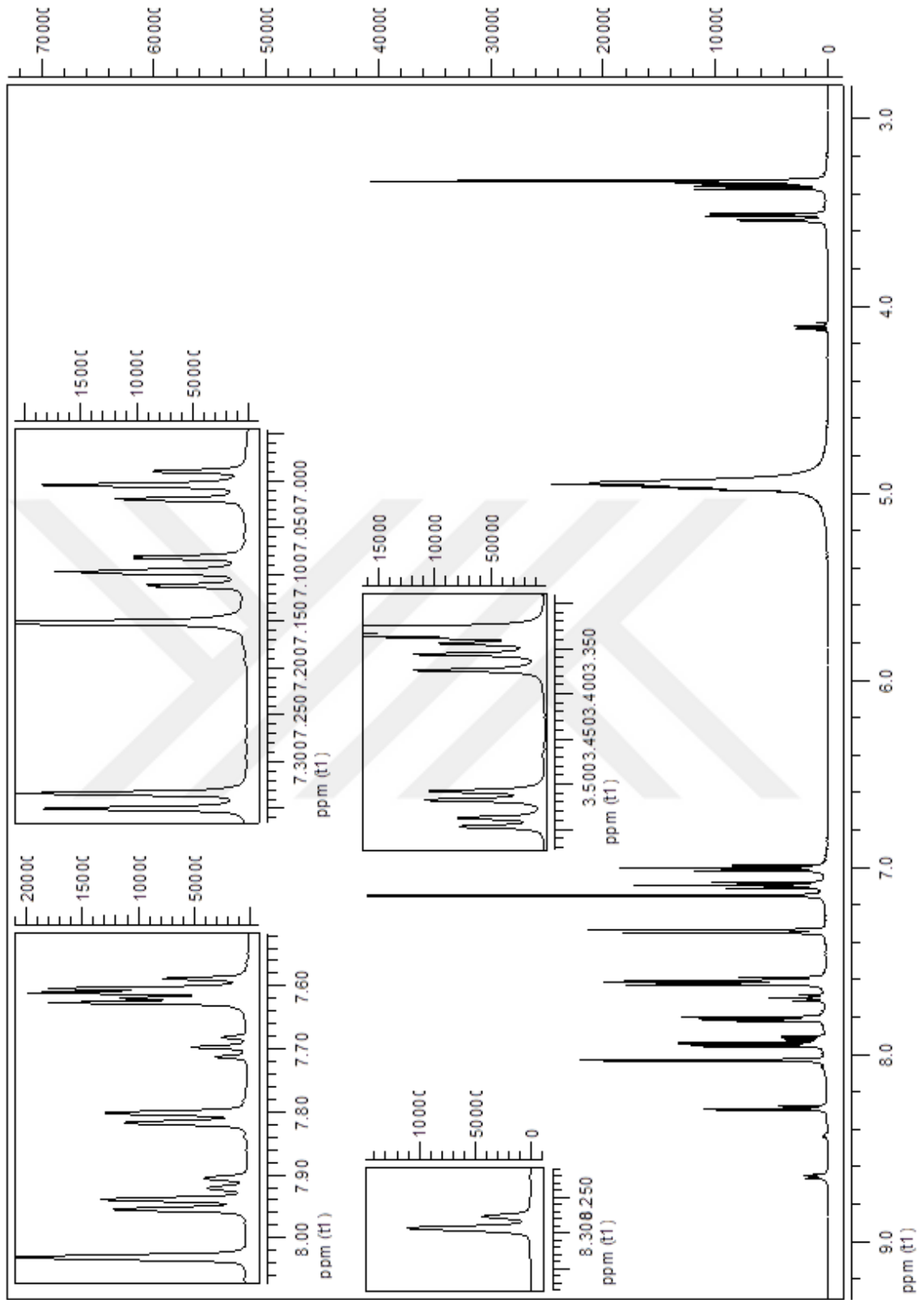
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ = 3.35 (dd, J = 8.82;14.81 Hz, 2H, CH_2), 3.52 (dd, J = 4.73;14.81 Hz, 1H, CH), 7.00 (t, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 7.09 (t, J = 6.93 Hz, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 8.19 Hz, 1H, ArH), 7.62 (dd, J = 3.46; 7.88 Hz, 2H, ArH), 7.80 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, ArH), 8.29 (brs, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, NH) ppm.

APT (CD_3OD , 125 MHz): δ = 28.28 (CH_2), 55.43-55.65 (CH), 111.31 (Cq), 112.28-112.42 (CAr), 119.20 (CAr), 122.34 (CAr), 124.19 (CAr), 125.53 (CAr), 126.40 (Cq), 128.83 (Cq), 129.08 (CAr), 130.45 (CAr), 132.00 (CAr), 131.70 (Cq), 134.43 (CAr), 136.43 (Cq), 138.07 (Cq), 168.62 (C=O), 175.19 (C=O) ppm.

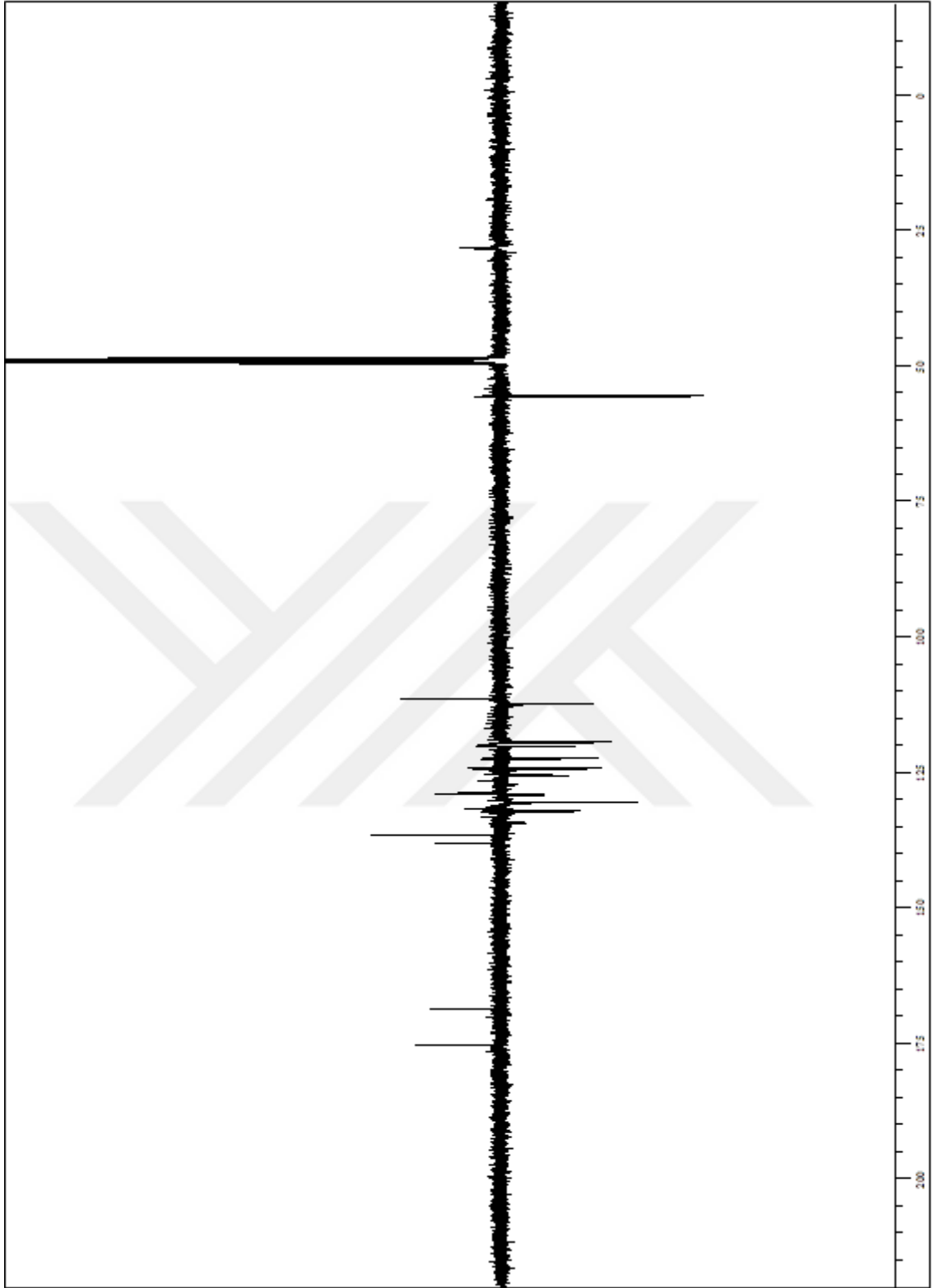




Şekil 6.8 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)

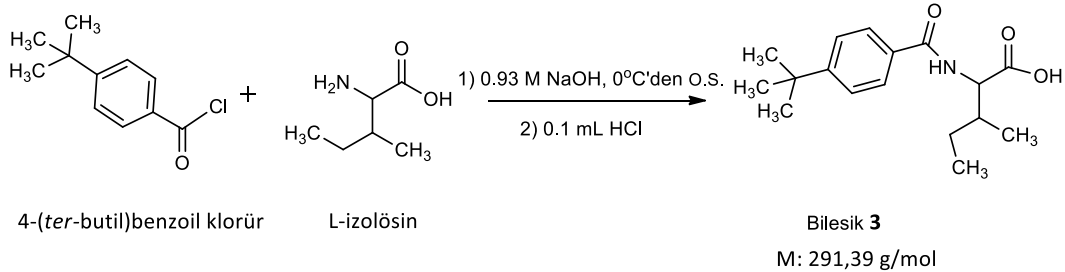


Şekil 6.9 Bileşik **2**'nin ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)



Şekil 6.10 Bileşik 2'nin APT spektrumu (CD₃OD)

6.4 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-(4-(*ter*-Butil)benzamido)-3-metilpentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 3, C₁₇H₂₅NO₃)

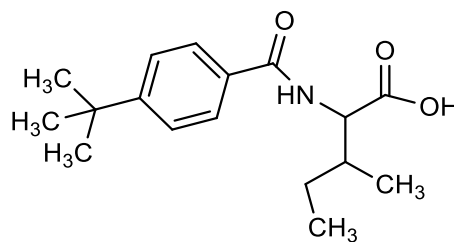


Şekil 6.11 Bileşik 3'ün hazırlanması

L-izolösin (131.8 mg – 1 mmol), 2.5 mL NaOH çözeltisine (0.93 M) eklendi. Buz banyosunda 0°C olana kadar karıştırıldı. 4-*ter*-Butilbenzoil klorür (1 mmol) enjektörle yarım saatte reaksiyon ortamına eklendi. Bir süre sonra buz banyosu çekildi ve bir gece boyunca oda sıcaklığında karışması sağlandı. 2 mL HCl (%36 lık) çözeltisi ilave edilerek pH yaklaşık olarak 2'ye düşürüldü ve beyaz çökelti oluştu. Ekstraksiyon uygulandıktan sonra organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve organik faz vakum altında uzaklaştırıldı. Beyaz renkli katı madde elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 154-157°C, R_f: 0.70 (metanol), verim: % 75.

6.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.12 Bileşik 3 (C₁₇H₂₅NO₃)

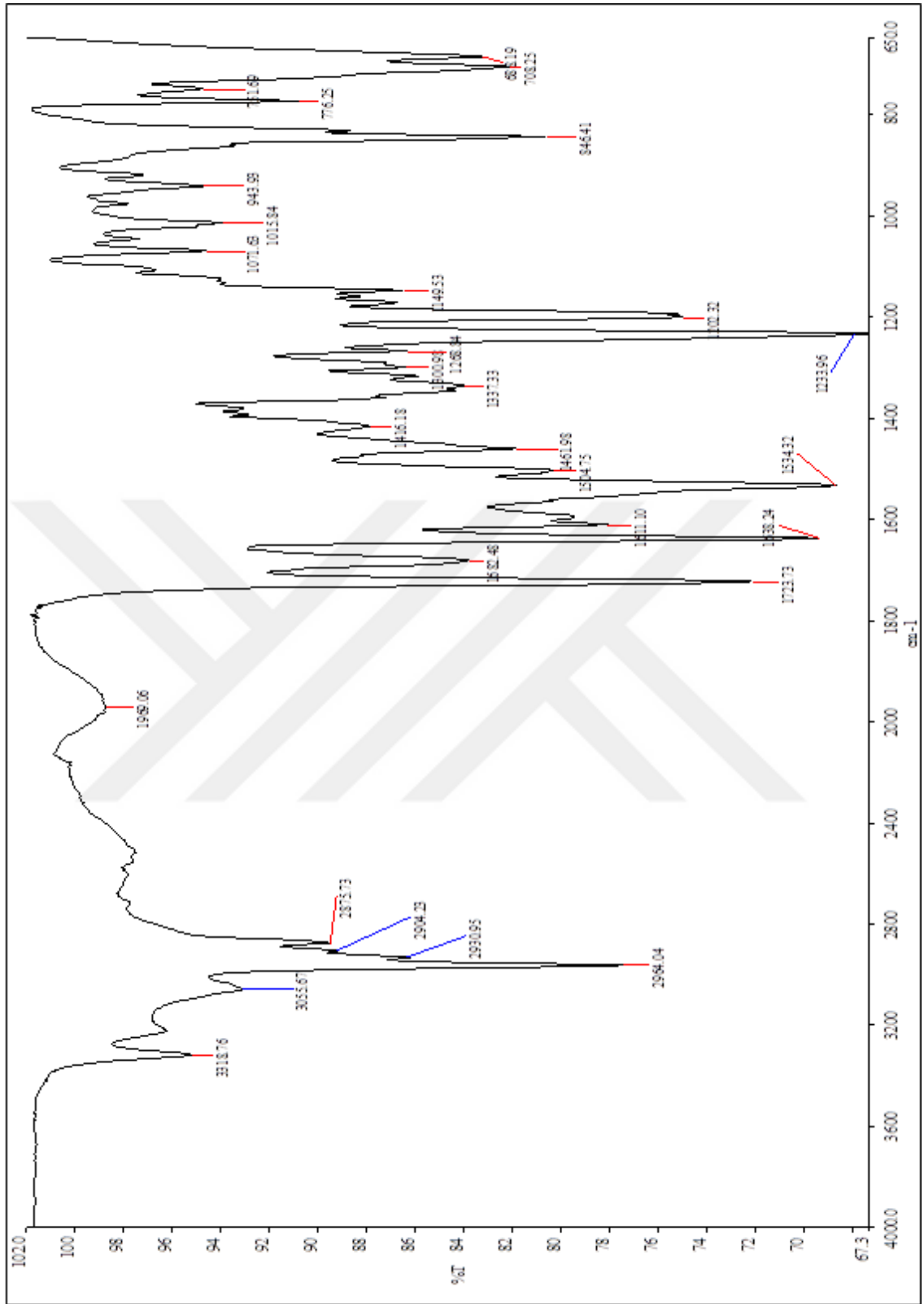
FTIR (ATR): ν = 3318 (O-H gerilimi), 3220 (N-H gerilimi), 3055 (aromatik, =CH gerilimi), 2964, 2930, 2899 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1723 ve 1682 (C=O gerilimleri), 1534 ve 1504 (aromatik, C=C gerilimleri), 1461 ve 1416 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1233 ve 1202 (C-O gerilimleri), 1071 (C-N salınımı), 846 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.97 (t, J = 7.56 Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.29 (m, 1H, CH_2), 1.32 (s, 9H, CH_3 , major), 1.34 (s, 9H, CH_3 , minor), 1.55-1.61 (m, 1H, CH_2), 2.05-2.10 (m, 1H, CH), 4.83 (dd, J = 5.04;8.51 Hz, 1H, CH), 6.74 (d, J = 8.19 Hz, 1H, NH), 7.46 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.74 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH) ppm.

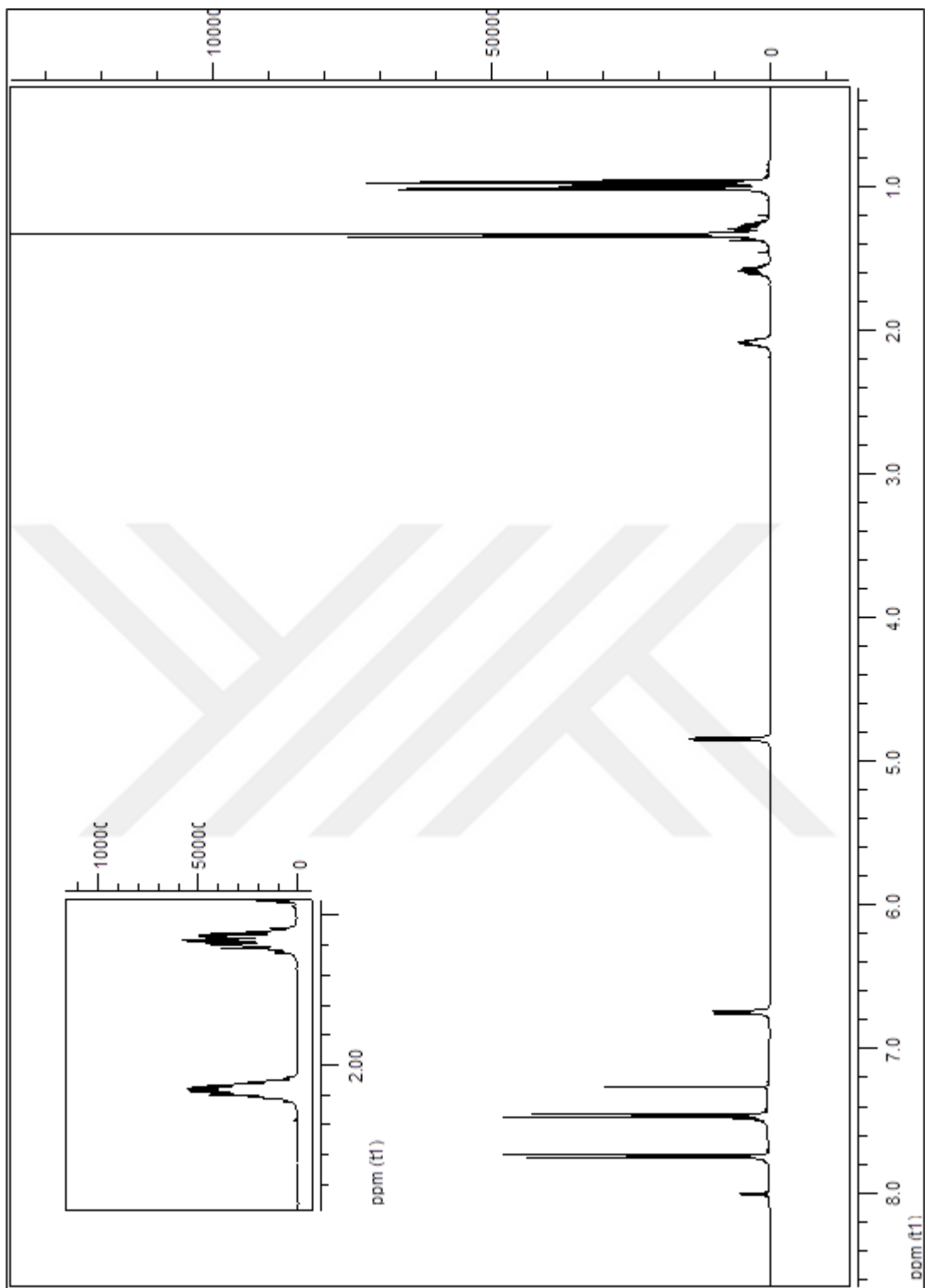
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ =11.65 (CH_3), 15.51 (CH_3), 25.21 (CH_2), 31.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.98 (Cq), 37.92 (CH), 56.90 (CH), 125.64 (CAr), 126.99 (CAr), 130.89 (Cq), 155.53 (Cq), 167.70 (Cq), 176.15 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 291 (M^+), 246 (M^+-COOH), 234 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 132 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}$), 160 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 76 (C_6H_4).

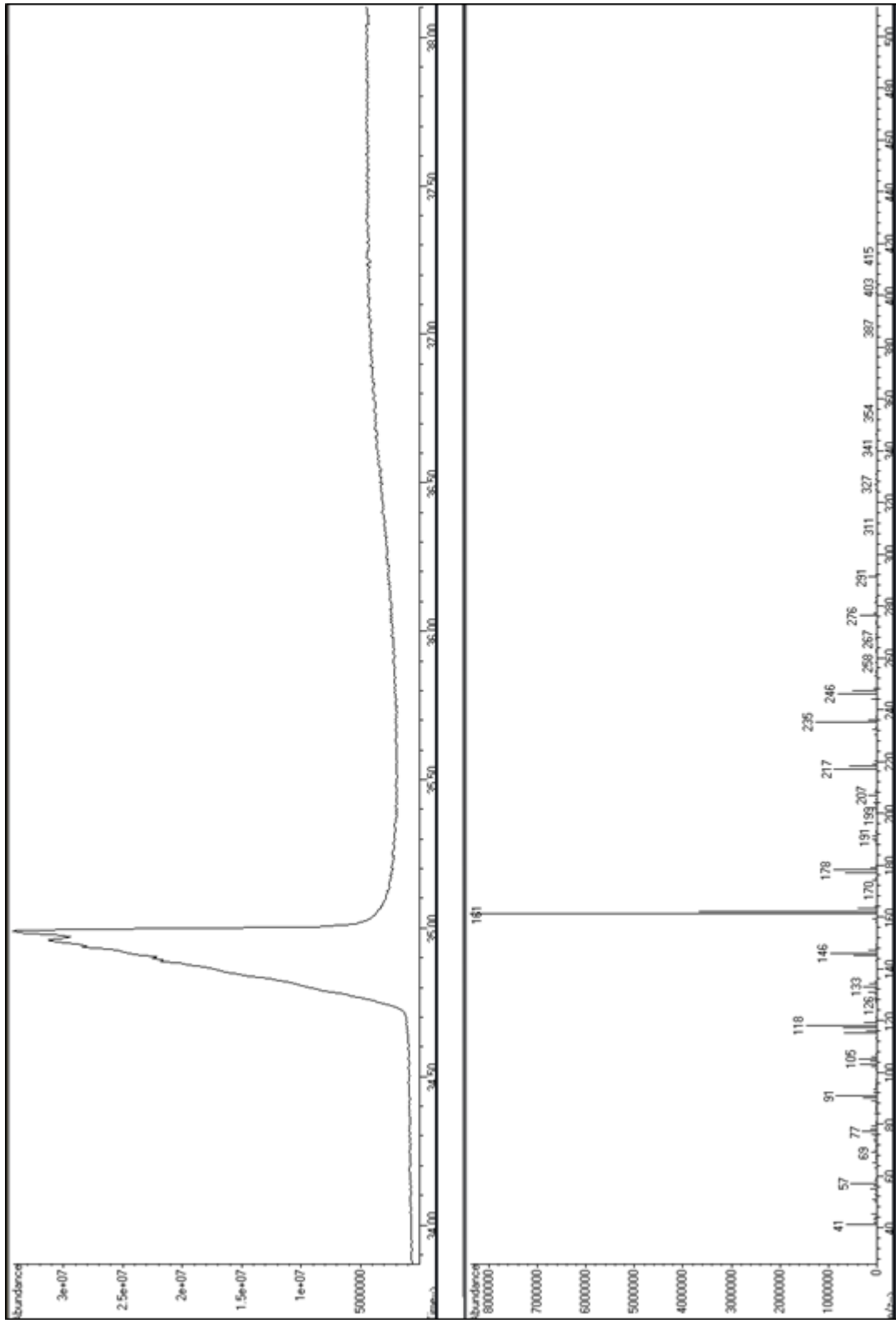




Şekil 6.13 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)

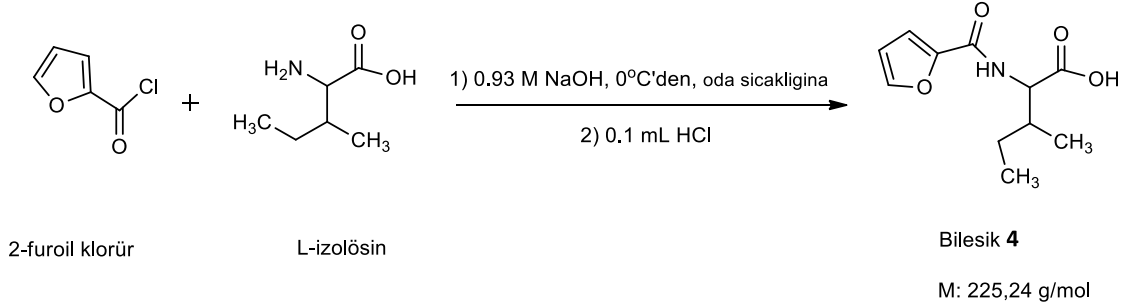


Şekil 6.14 Bileşik **3**'ün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.16 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu

6.5 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-(Furan-2-karboksamido)-3-metilpentanoik asit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, C₁₁H₁₅NO₄)



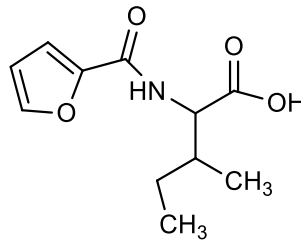
Şekil 6.17 Bileşik 4'ün hazırlanması

L-İzolösin (131.8 mg–1 mmol), 2.5 mL NaOH çözeltisine (0.93 M) eklendi. Buz banyosunda 0°C olana kadar karıştırıldı. 2-Furoil klorür (0.1 mL–1 mmol) enjektörle yarım saatte reaksiyon ortamına eklendi. Bir süre sonra buz banyosu çekildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karışması sağlandı.

2mL HCl (%36'lık) çözeltisi ilave edildi. pH yaklaşık olarak 2'ye düşürüldü. Ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz vakum altında uçuruldu. Krem renkli katı madde elde edildi.

Krem renkli kristaller, e.n: 80-81°C, R_f: 0.66 (metanol), verim: % 89.

6.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.18 Bileşik 4 (C₁₁H₁₅NO₄)

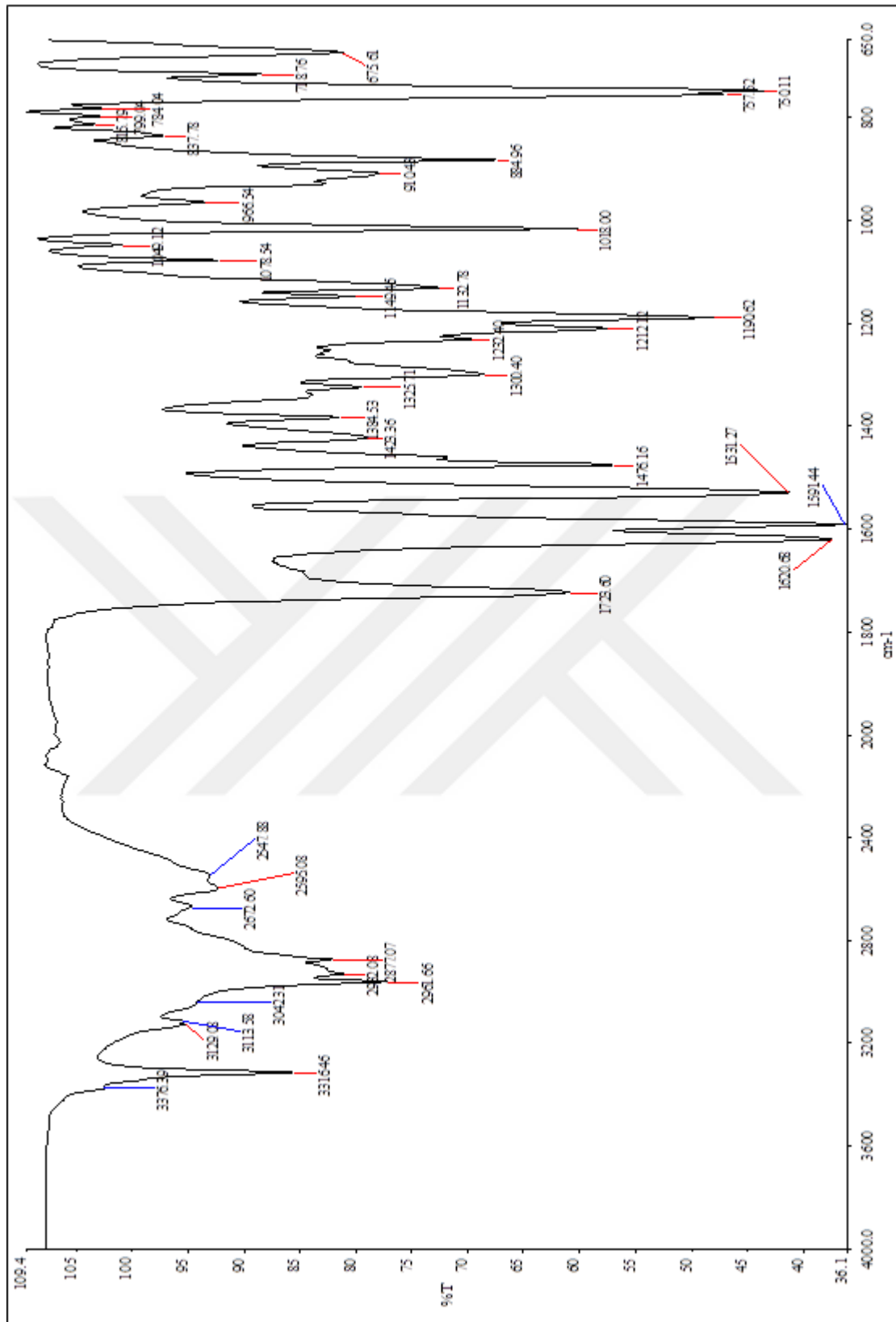
FTIR (ATR): ν = 3316 (O-H gerilimi), 3129 (N-H gerilimi), 3042 (aromatik, =CH gerilimi), 2961, 2932 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1723 ve 1620 (C=O gerilimleri), 1591 ve 1531 (aromatik, C=C gerilimleri), 1476, 1423 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),

1212 ve 1190 (C-O gerilimleri), 1018 (C-N salınımı), 737 ve 675 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

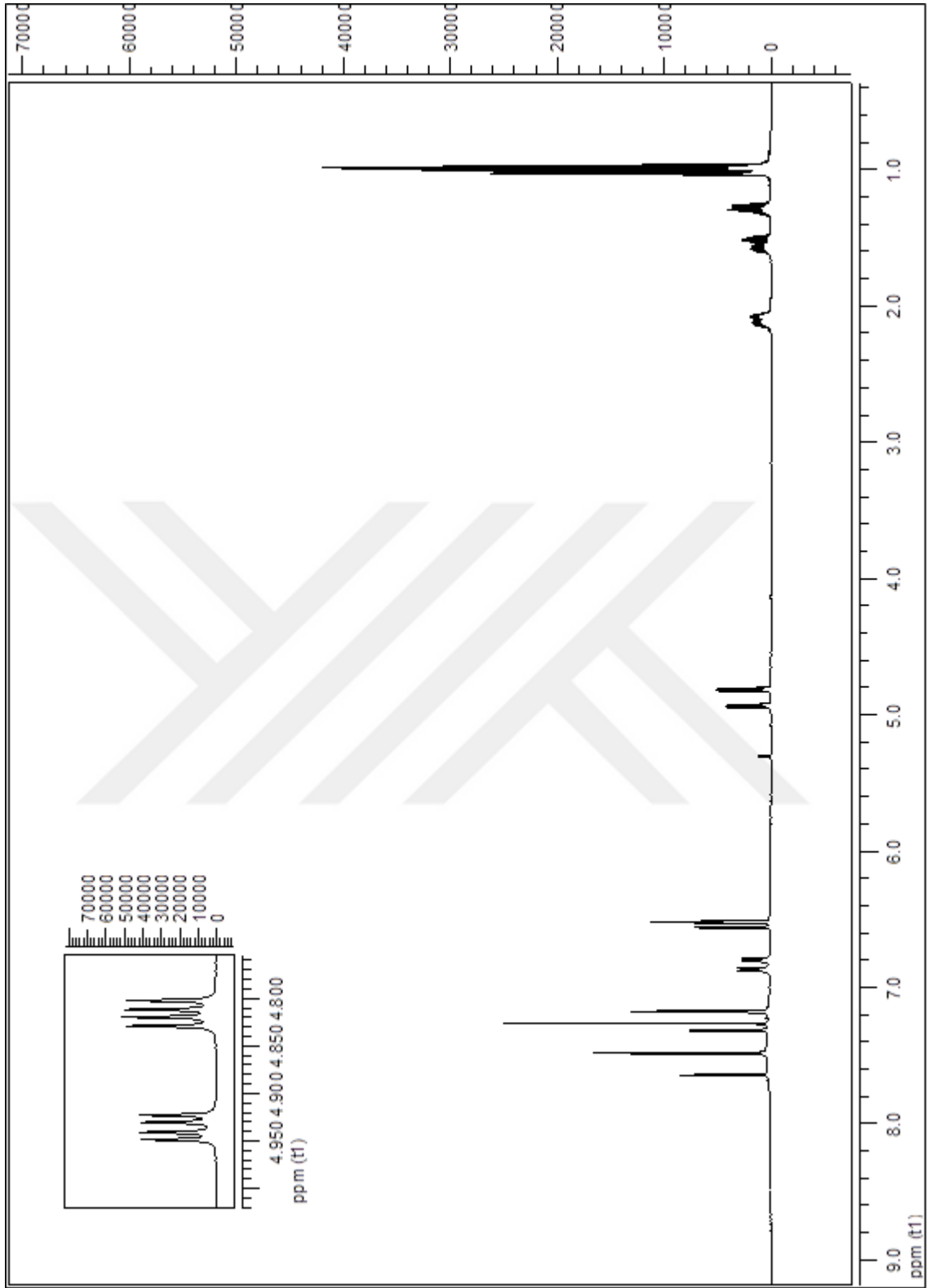
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.98 (t, J = 6.93 Hz, 3H, CH_3), 1.02 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH_3), 1.29 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH_2 , majör), 1.51 (p, J = 7.25 Hz, 1H, CH_2 , majör), 1.58 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH_2 , minör), 2.05-2.15 (m, 1H, CH, majör ve minör), 4.81 (dd, J = 4.72;8.51 Hz, 1H, CH, majör), 4.92 (dd, J = 4.72;8.51 Hz, 1H, CH, minör), 6.52 (dd, J = 1.57;3.15 Hz, 1H, ArH, majör), 6.56 (dd, J = 1.57;3.15 Hz, 1H, ArH, minör), 6.79 (d, J = 8.51 Hz, 1H, NH_2 , minör), 6.87 (d, J = 8.51 Hz, 1H, NH_2 , majör), 7.18 (dt, J = 0.96;1.89 Hz, 1H, ArH, majör), 7.31 (dt, J = 0.96;1.89 Hz, 1H, ArH, minör), 7.48 (dd, J = 0.96;1.89 Hz, 1H, ArH, majör), 7.64 (dd, J = 0.96;1.89 Hz, 1H, ArH, minör) ppm.

APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 11.60, 11.75 (CH_3), 14.59, 15.52 (CH_3), 25.04, 26.33 (CH_2), 37.75, 37.90 (CH), 54.84, 56.13 (CH), 112,25, 112,34 (CAr), 115,19, 119,64 (CAr), 144.35, 147.34 (CAr), 147.24 (Cq), 158.50 (Cq), 176.25 (C=O) ppm.

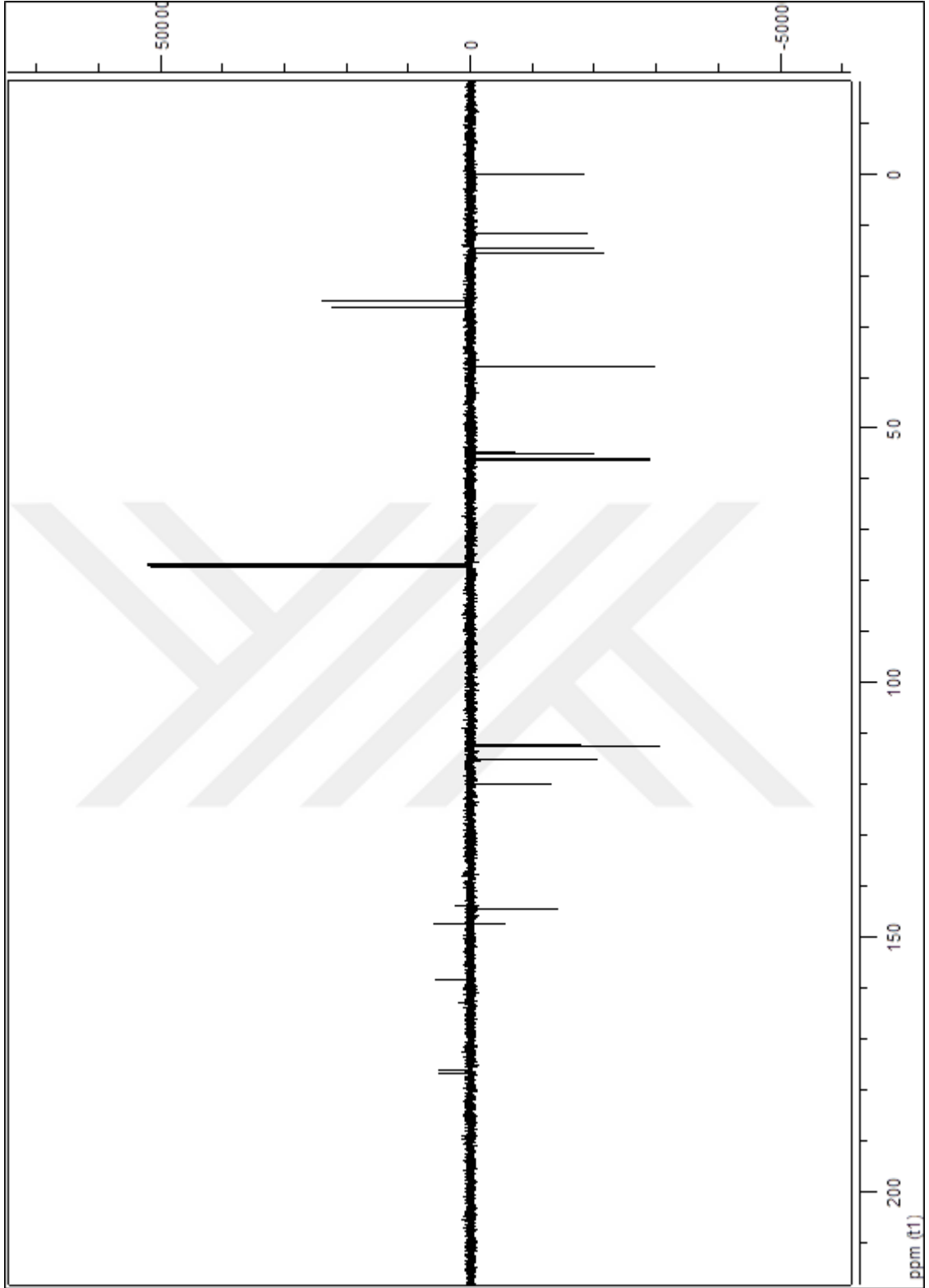
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 224 (M^+), 179 (M^+-COOH), 168 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 114 ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}_2$), 95 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2$), 45 (COOH).



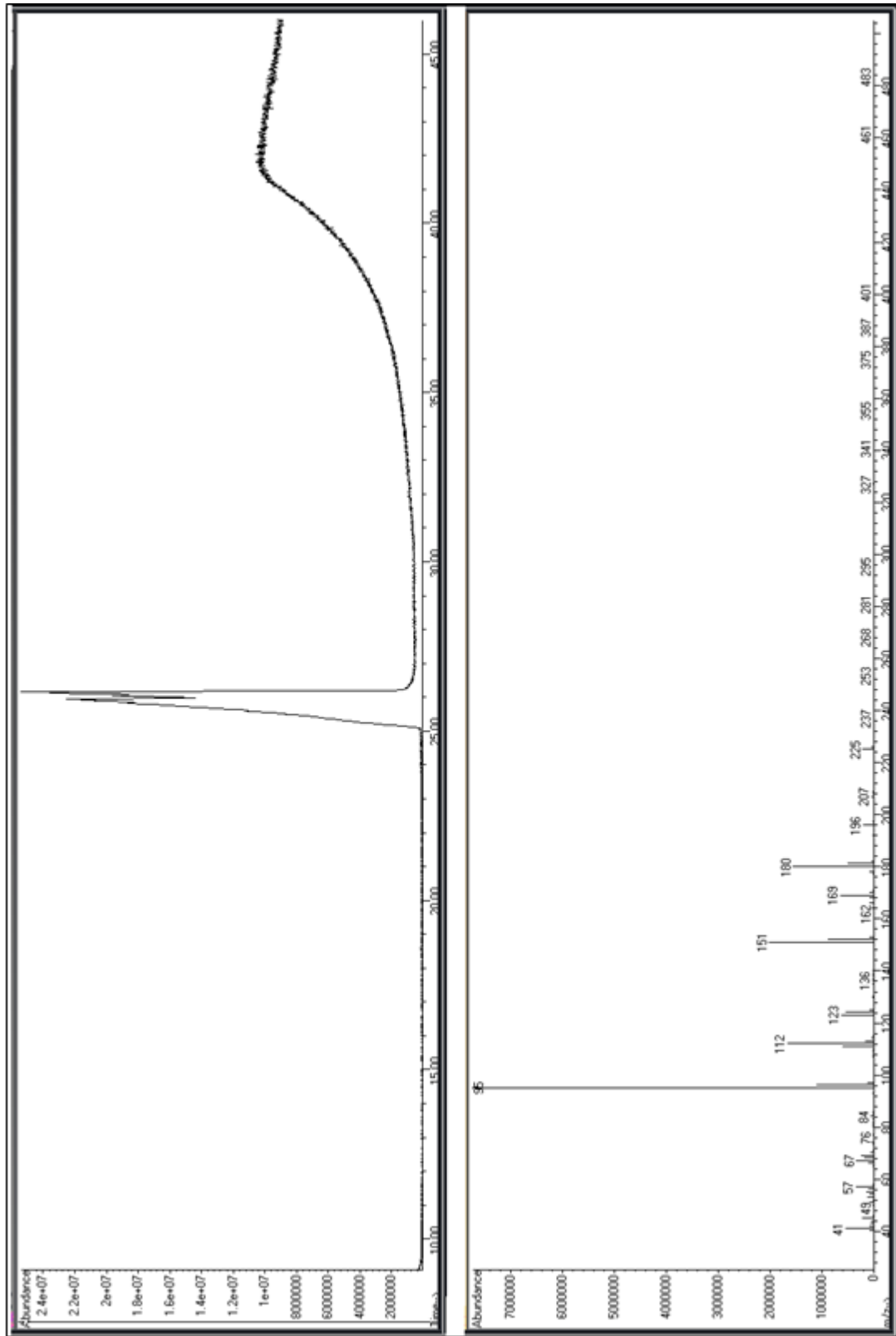
Şekil 6.19 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.20 Bileşik **4**'ün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



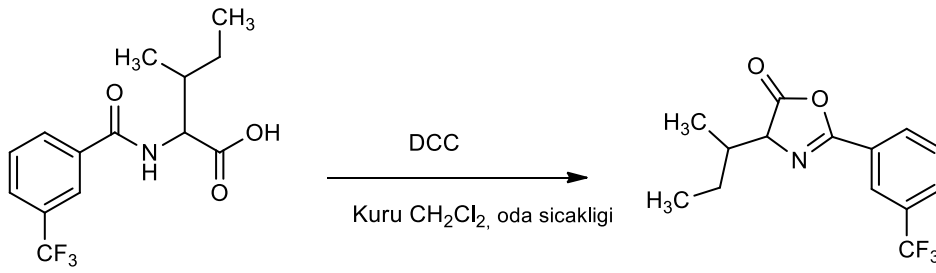
Şekil 6.21 Bileşik 4'ün APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.22 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu

6.6 4-(*sec*-Butil)-2-(3-(triflorometil)fenil)oksazol-5-(4*H*)-on
Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, C₁₄H₁₄F₃NO₂)

Bileşiğinin



Bileşik 1

Bileşik 5

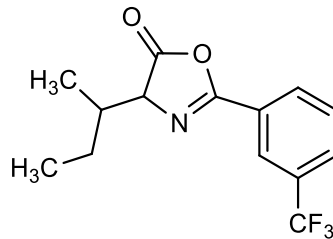
M: 285,26 g/mol

Şekil 6.23 Bileşik 5'in hazırlanması

N,N'-disikloheksilkarbodiimitt (DCC, 1 mmol) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi şırınga ile yavaşça, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 1'e eklendi. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında ve N₂ gazı altında karıştırıldı. Elde edilen süspansiyon süzüldü ve katı madde CH₂Cl₂ (10 mL x 2 mL) ile yıkandı. Organik faz vakum altında uçuruldu, beyaz katı elde edildi. Elde edilen ürün 1:1; etil asetat: *n*-hekzan çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en: 184.9–185.4 °C, R_f: 0.62 (1:1; Etil asetat: *n*-Hekzan); verim: % 91.

6.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri



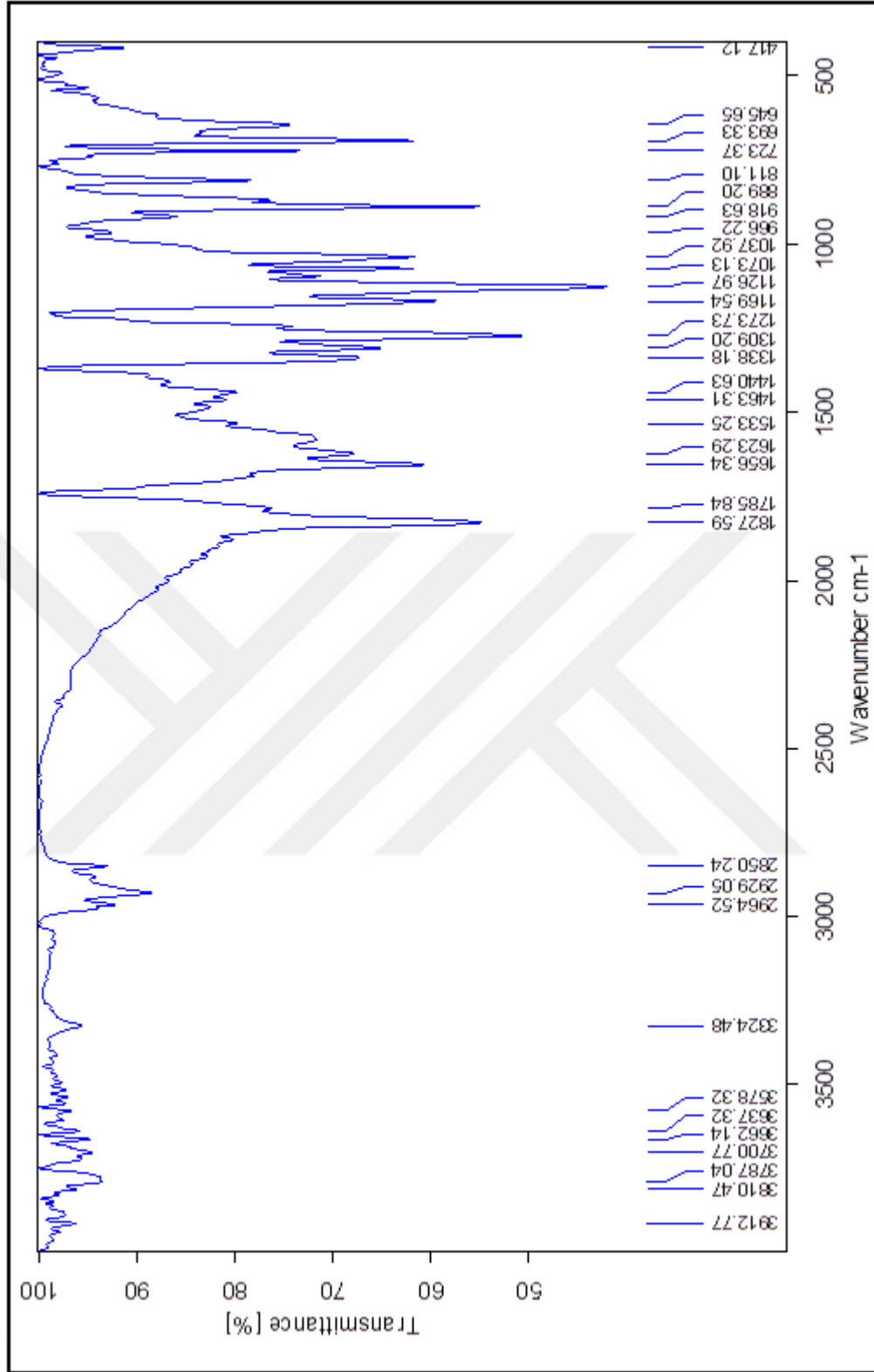
Şekil 6.24 Bileşik 5 (C₁₄H₁₄F₃NO₂)

FTIR (ATR): ν = 3040 (aromatik, =CH gerilimi), 2964, 2929 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1785 (C=O gerilimi), 1656, 1623 ve 1533 (aromatik, C=C gerilimleri), 1463, 1440 ve 1338 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1126 (C-O gerilimleri), 1073 (C-N salınımı), 889 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

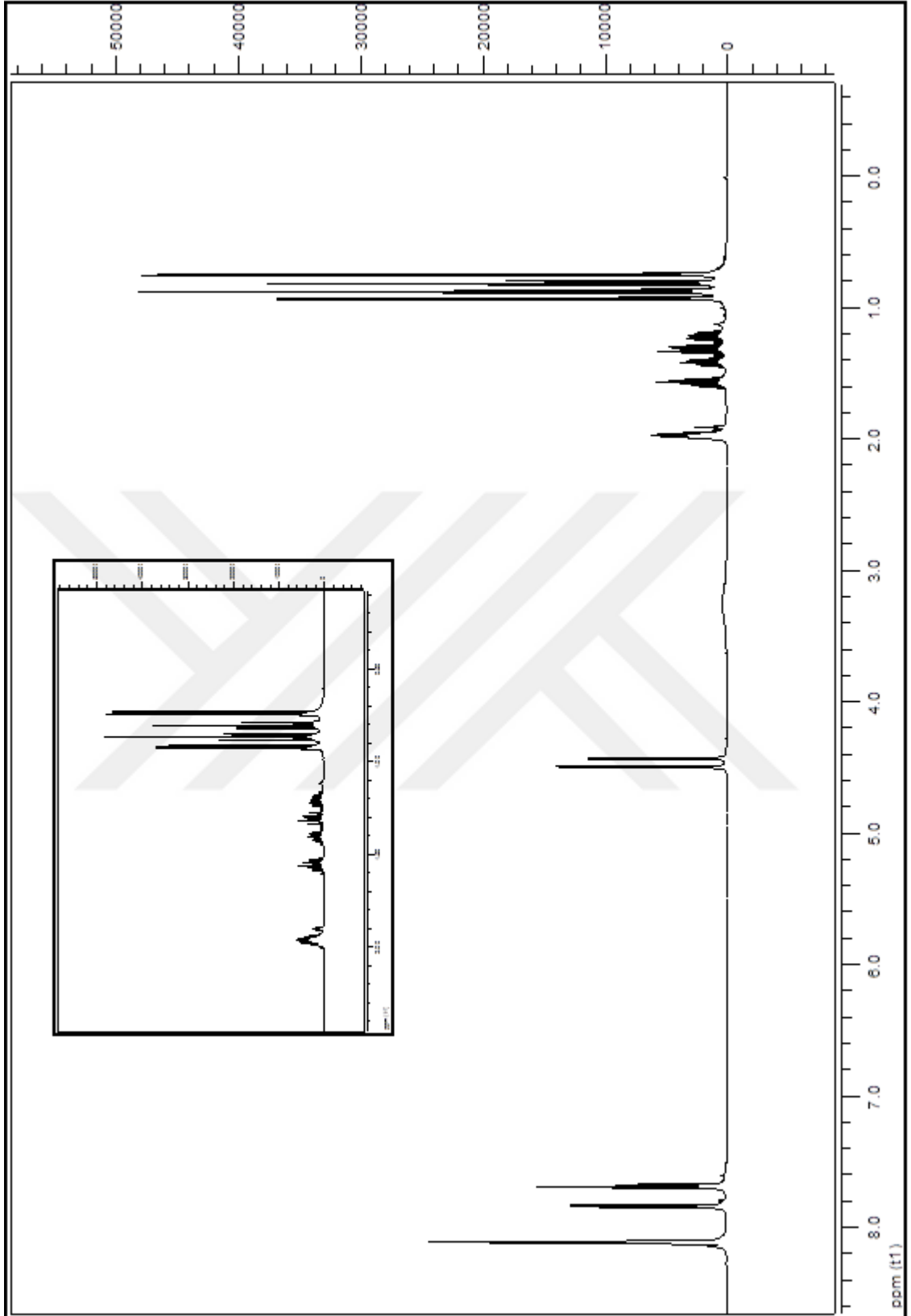
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 0.74 (d, *J* = 6.93 Hz, 3H, CH₃, major), 0.80 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H, CH₃, minor), 0.86 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H, CH₃, major), 0.91 (d, *J* = 6.93 Hz, 3H, CH₃, minor), 1.16-1.23 (m, 1H, CH₂, minor), 1.30 (hept, *J* = 7.25 Hz, 1H, CH₂, minor), 1.38-1.43 (m, 1H, CH₂, major), 1.56 (hept, *J* = 7.25 Hz, 1H, CH₂, major), 1.89-1.91 (m, 1H, CH), 4.42 (d, *J* = 4.73 Hz, 1H, CH, minor), 4.48 (d, *J* = 4.09 Hz, 1H, CH, major), 7.68 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J* = 7.88 Hz, 2H, ArH), 8.10 (s, 1H, ArH) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ=11.75 (CH₃), 14.57, 15.77 (CH₃), 25.77, 26.99 (CH₂), 38.47 (CH), 69.56, 70.05 (CH), 121.52 (Cq), 123.68 (Cq), 124.86-125.02 (CAr), 125.84 (Cq), 129.84-130.08 (CAr), 131.04 (CAr), 132.04 (CAr), 161.00 (Cq), 177.81-178.43 (C=O) ppm.

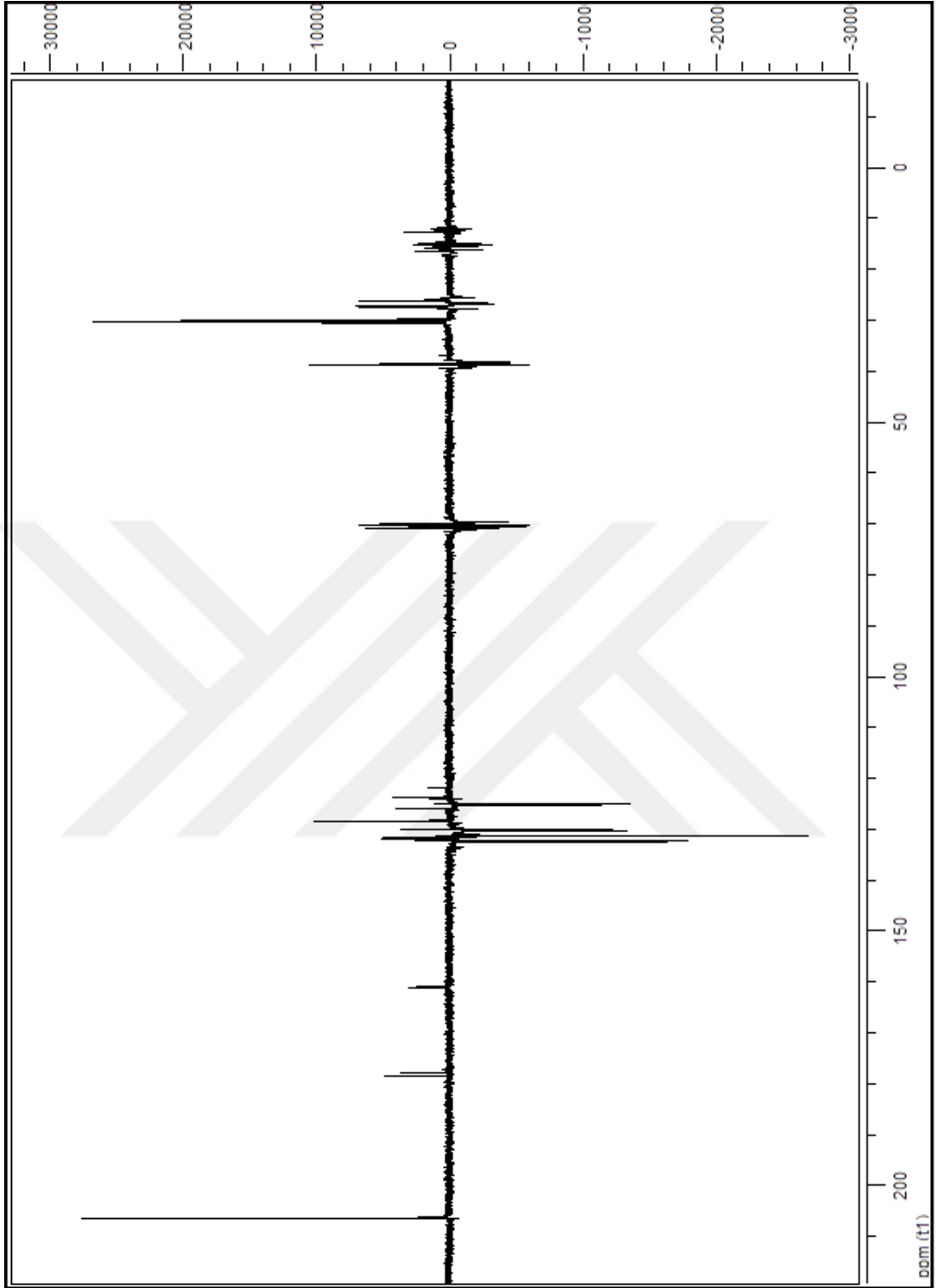
LC-MS (ESI): *m/z*= 284.2 [M⁺].



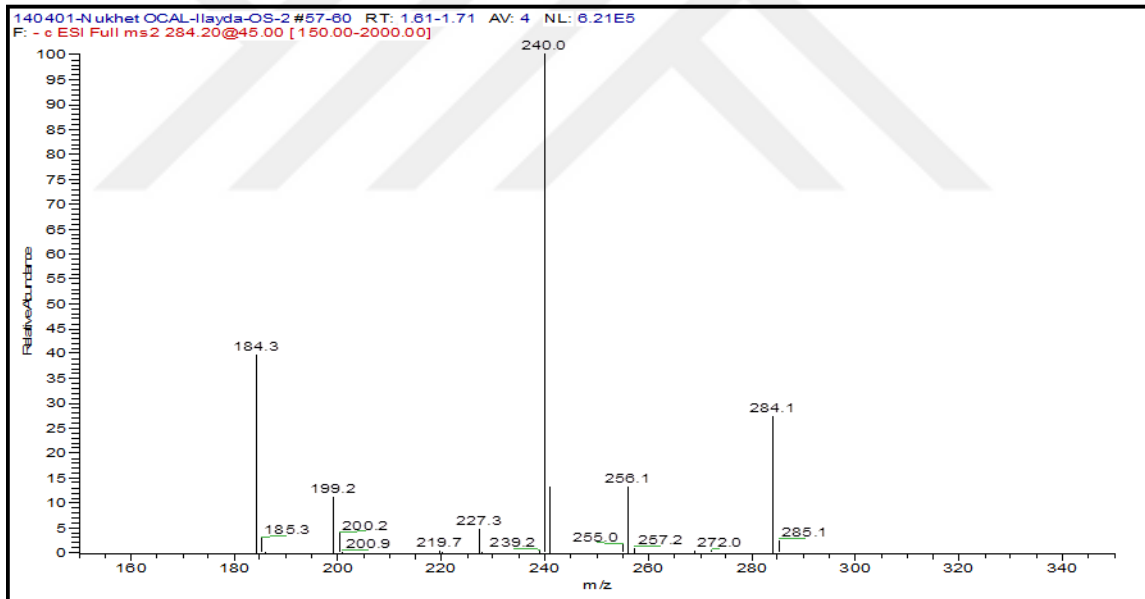
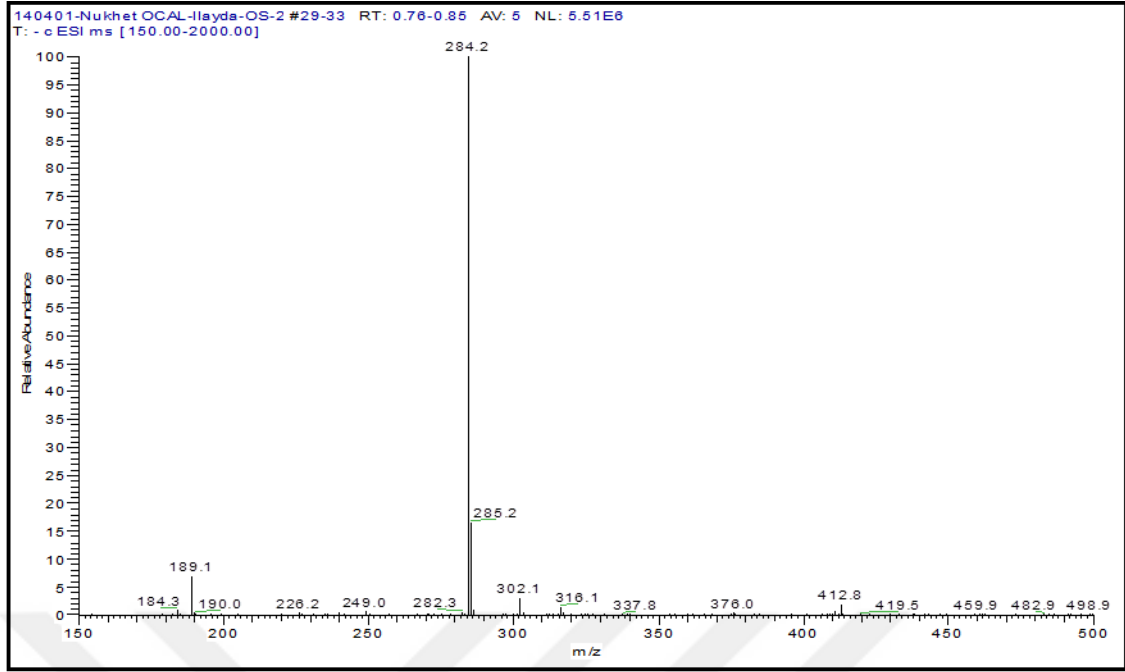
Şekil 6.25 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.26 Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

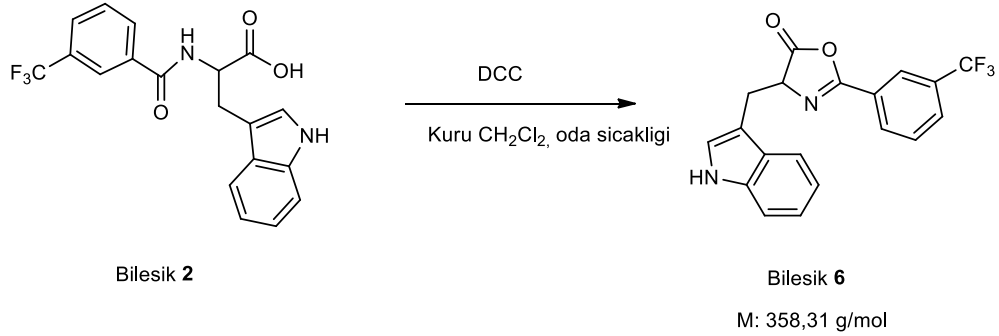


Şekil 6.27 Bileşik 5'in APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.28 Bileşik 5'in LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.7 4-((1*H*-İndol-3-il)metil)-2-(3-(triflorometil)fenil)oksazol-5-(4*H*)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, C₁₉H₁₃F₃N₂O₂)

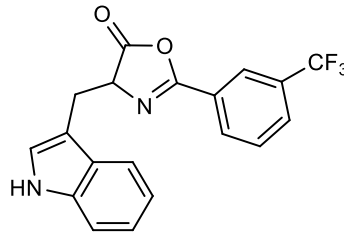


Şekil 6.29 Bileşik 6'nın hazırlanması

N,N'-Disikloheksilkarbodiimit (DCC, 1 mmol) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi şırınga ile yavaşça, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 2'ye eklendi. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında ve N₂ gazı altında karıştırıldı. Elde edilen süspansiyon süzüldü ve katı madde kuru CH₂Cl₂ (10 mL x 2 mL) ile yıkandı. Organik faz vakum altında uçuruldu, sarı renkli katı madde elde edildi. Elde edilen ürün 1:1; etil asetat: *n*-hekzan çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı renkli kristaller, e.n: 172.1-174.3 °C; R_f: 0.68 (1:1; Etil asetat: *n*-Hekzan); verim: % 70.

6.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri



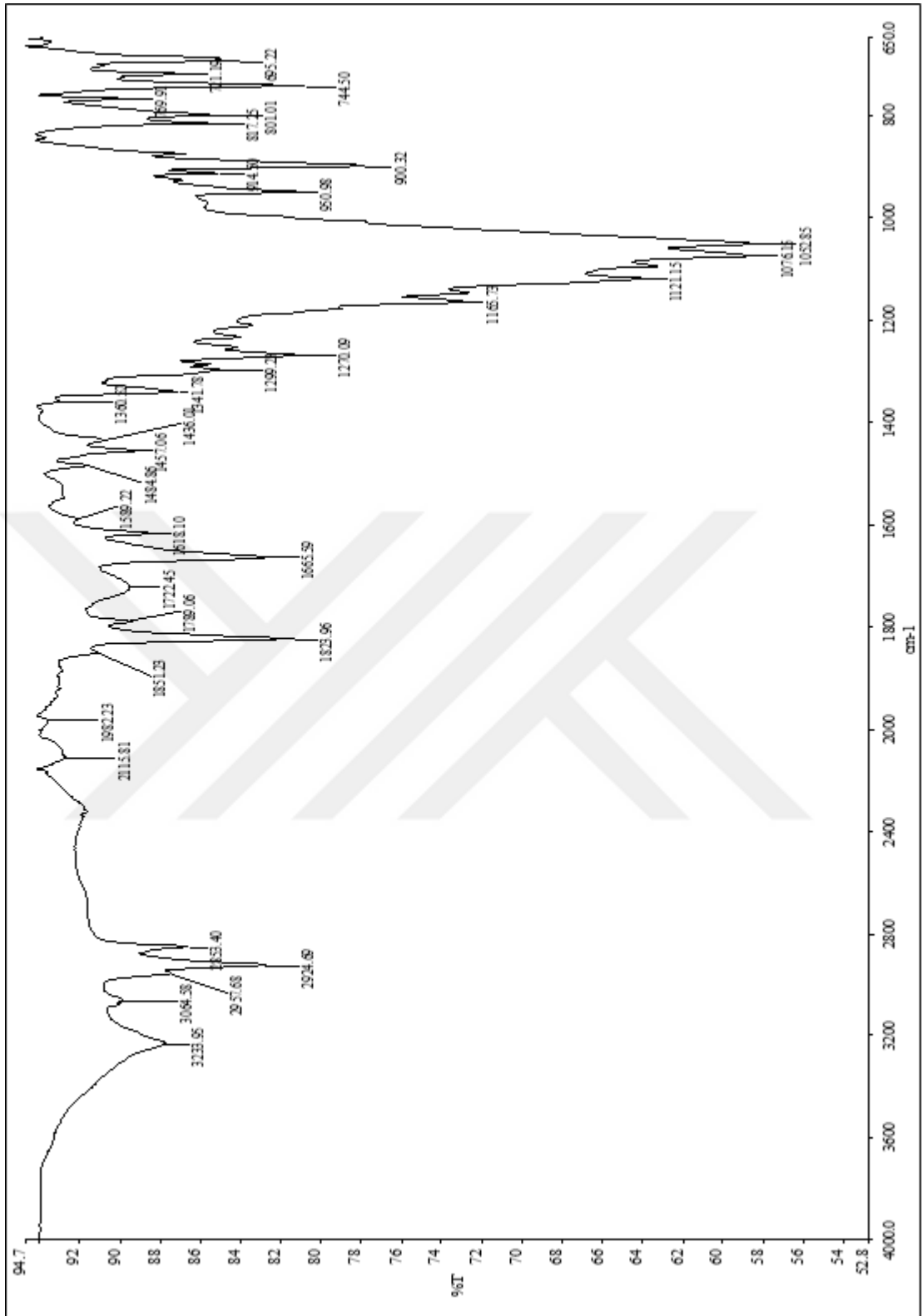
Şekil 6.30 Bileşik 6 (C₁₉H₁₃F₃N₂O₂)

FTIR (ATR): ν = 3233 (N-H gerilimi), 3064 (aromatik, =CH gerilimi), 2957, 2924 ve 2853 (alifatik, C-H gerilimleri), 1823 (NH deformasyonu), 1780 (C=O gerilimi), 1668 ve 1618 (aromatik, C=C gerilimleri), 1484 ve 1457 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1270 (C-O gerilimi), 1076 (C-N salınımı) cm⁻¹.

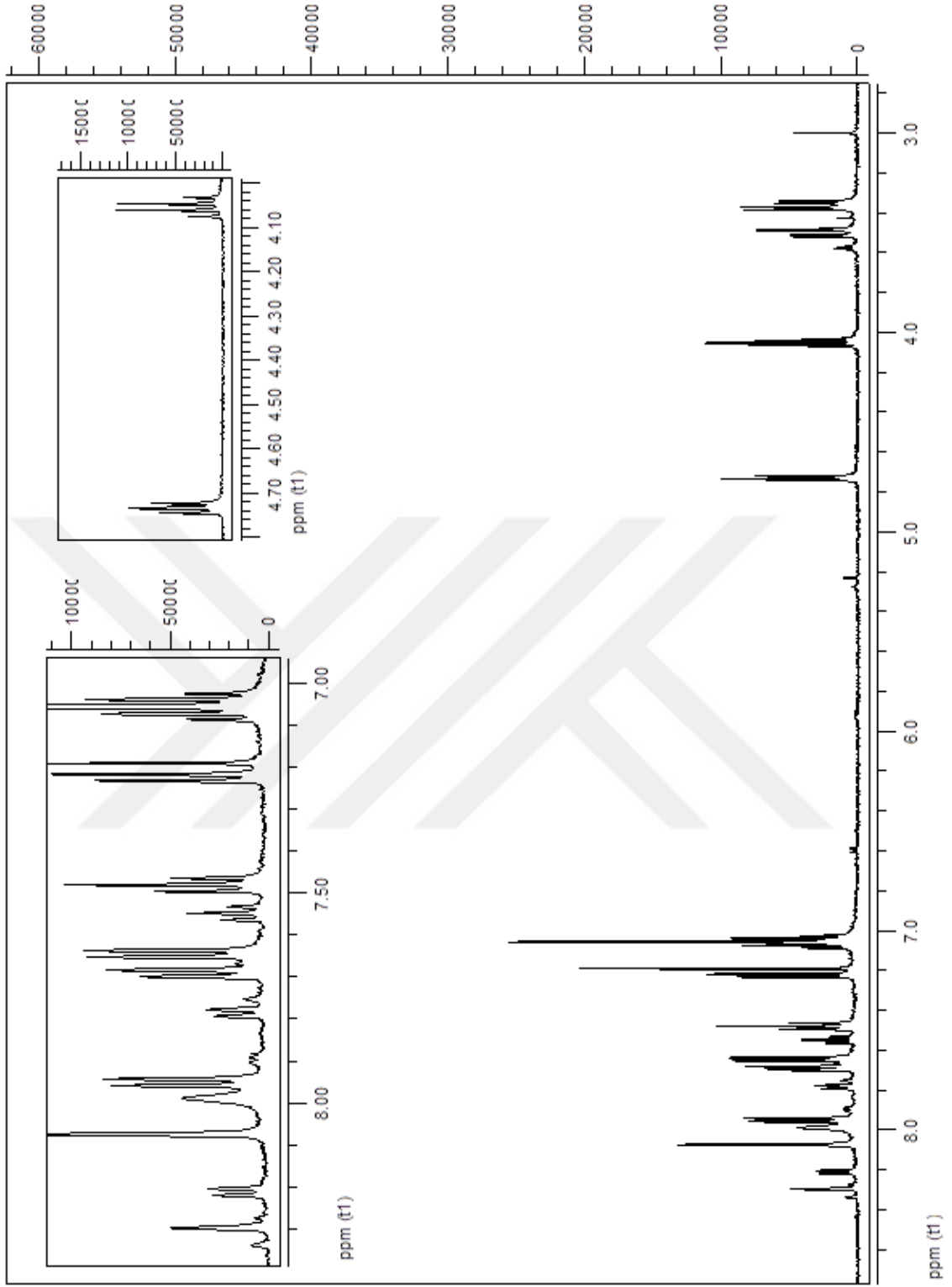
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 3.36 (dd, *J* = 5.99;14.81 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (dd, *J* = 5.04;14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.73 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H, CH), 7.02-7.09 (m, 3H, ArH), 7.22 (d, *J* = 7.56 Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, *J* = 7.56 Hz, 1H, ArH), 7.64 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, *J* = 7.56 Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.99 (brs, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, ArH) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 29.70 (CH₂), 67.05-66.64 (CH), 109.39 (Cq), 110.89-111.22 (CAr), 119.28 (CAr), 119.85 (Cq), 121.98 (CAr), 122.41 (Cq), 123.14 (CAr), 123.61 (Cq), 124.77-125.02 (CAr), 126.72 (Cq), 127.34 (Cq), 129.08 (CAr), 129.27 (CAr), 130.83 (CAr), 131.05 (CAr), 135.91 (Cq), 177.46 (C=O) ppm.

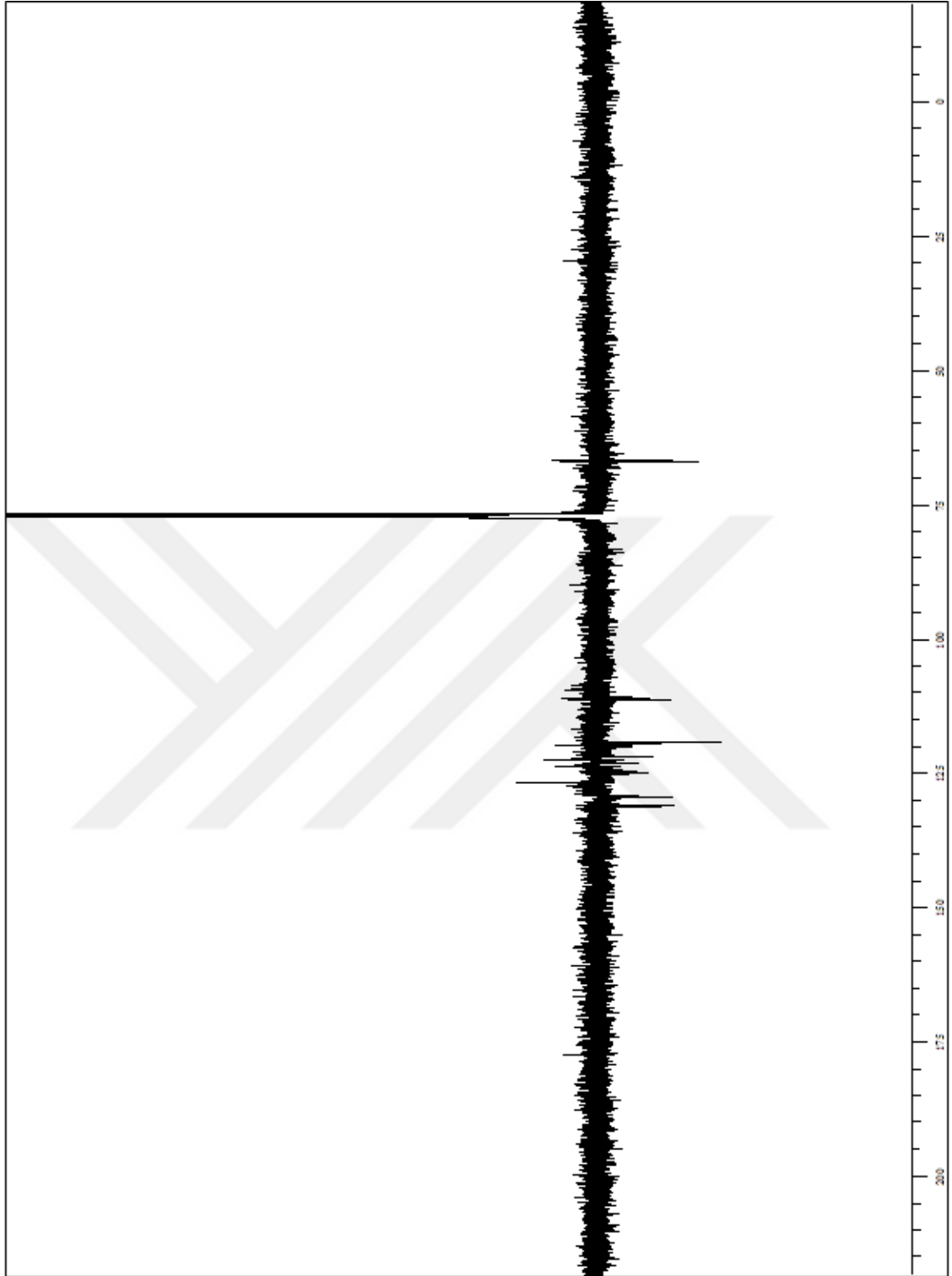
LC-MS (ESI): (m/z)= 358 [M⁺].



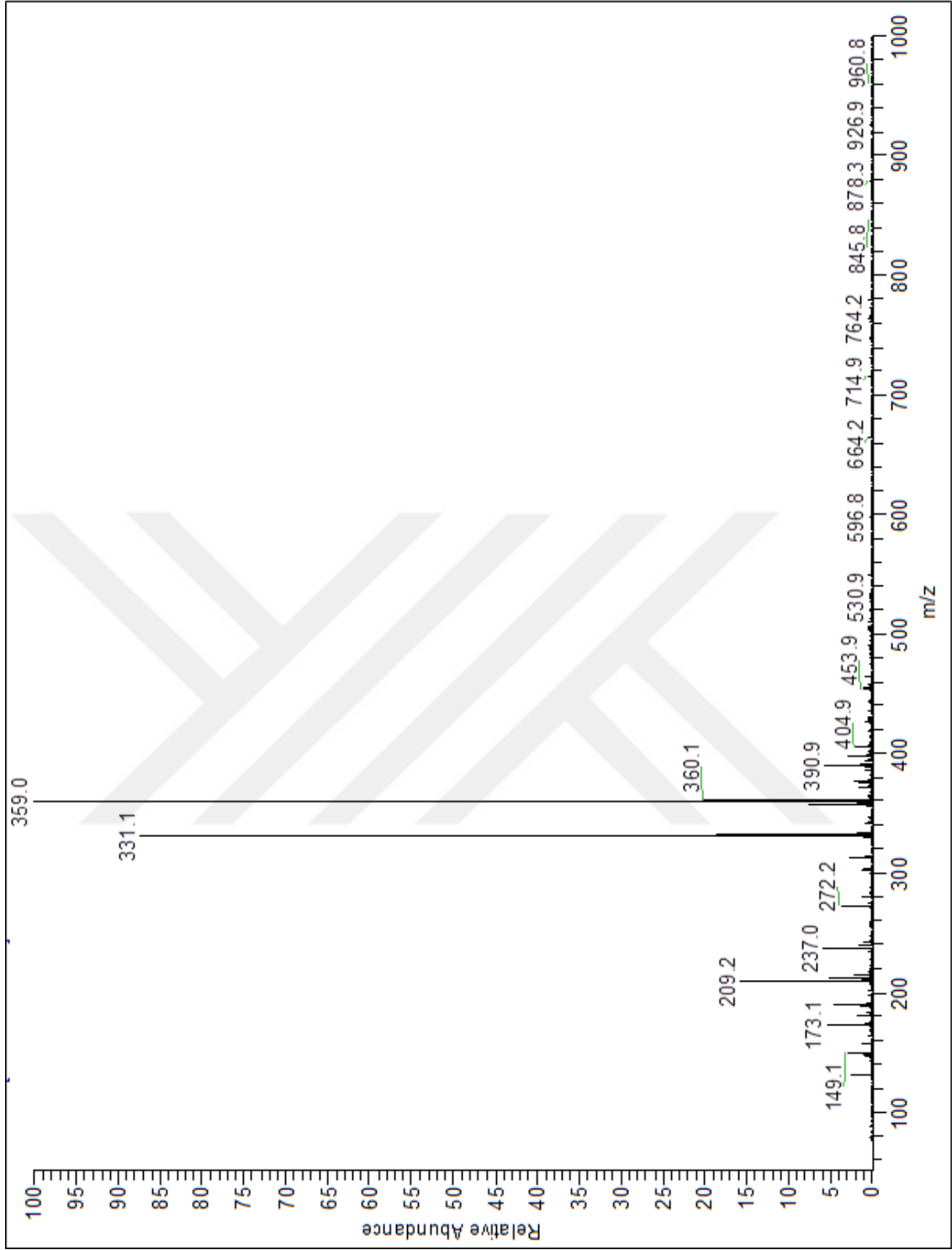
Şekil 6.31 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.32 Bileşik **6'**'nin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

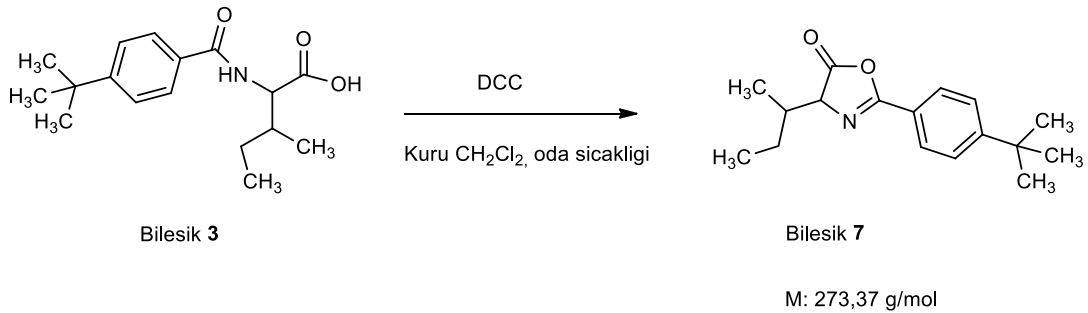


Şekil 6.33 Bileşik 6'nın APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.34 Bileşik 6'nın LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.8 4-(*sec*-Butil)-2-(4-(*ter*-butil)fenil)oksazol-5-(4*H*)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C₁₇H₂₃NO₂)

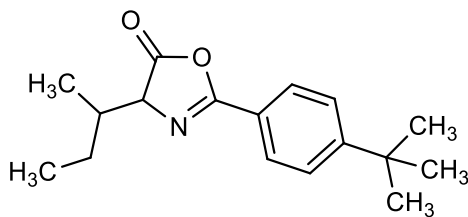


Şekil 6.35 Bileşik 7'nin hazırlanması

N,N'-Disikloheksilkarbodiimit (DCC, 1 mmol) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi şırınga ile yavaşça, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 3'e eklendi. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında ve N₂ gazı altında karıştırıldı. Elde edilen süspansiyon süzüldü ve katı madde CH₂Cl₂ (10 mL x 2) ile yıkandı. Organik faz vakum altında uçuruldu, yağimsı madde elde edildi. 1:1; Etil asetat: *n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Madde yüksek vakum altında kurutuldu ve yağimsı ürün elde edildi.

Renksiz yağimsı madde, R_f: 0.89 (1:1; Etil asetat: *n*-Hekzan), Verim: % 67.

6.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri



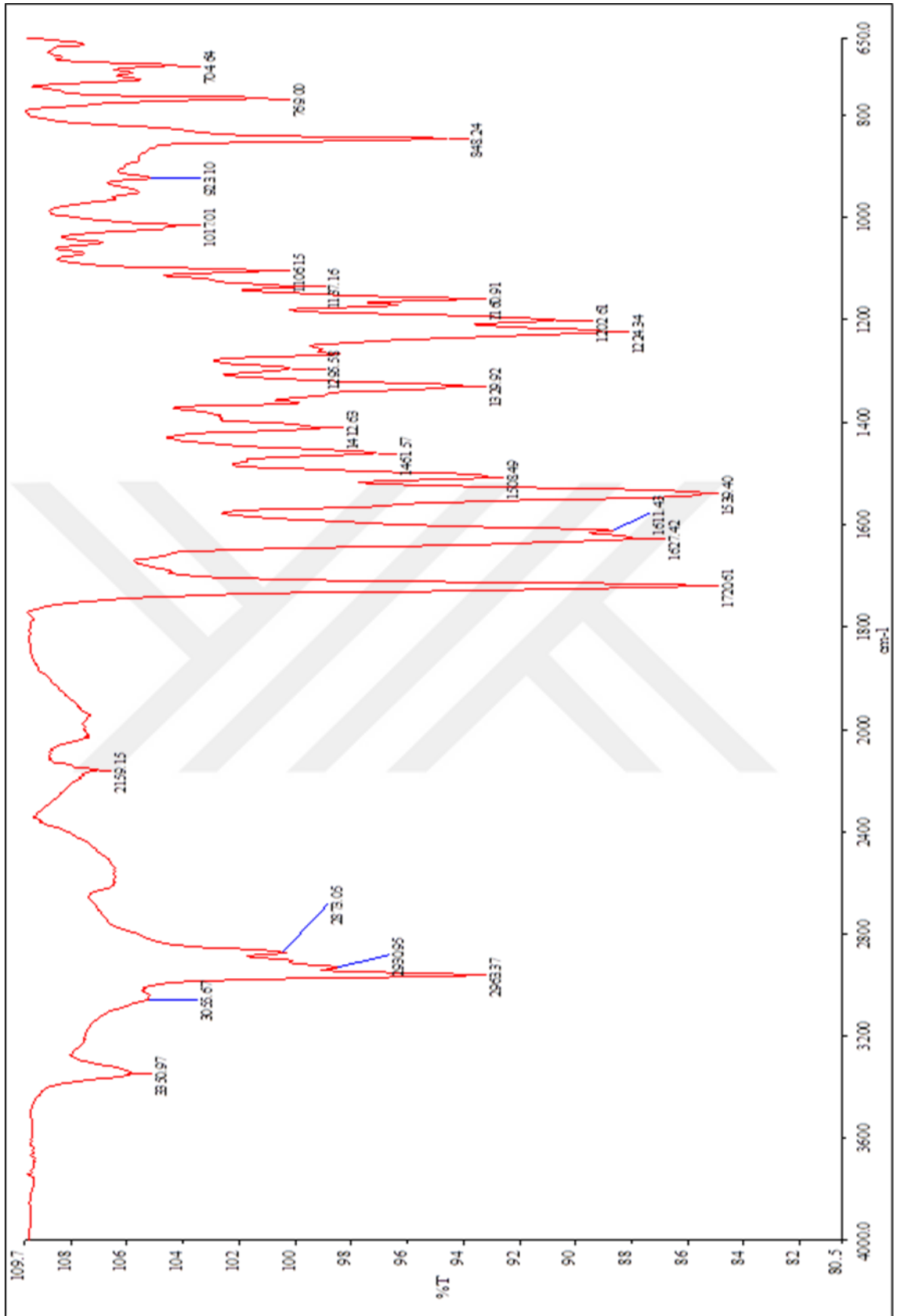
Şekil 6.36 Bileşik 7 (C₁₇H₂₃NO₂)

FTIR (ATR): ν = 3055 (aromatik, =CH gerilimi), 2963, 2930 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1539 ve 1508 (aromatik, C=C gerilimleri), 1461 ve 1412 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1224 ve 1202 (C-O gerilimleri), 1160 (C-N salınımı), 848 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

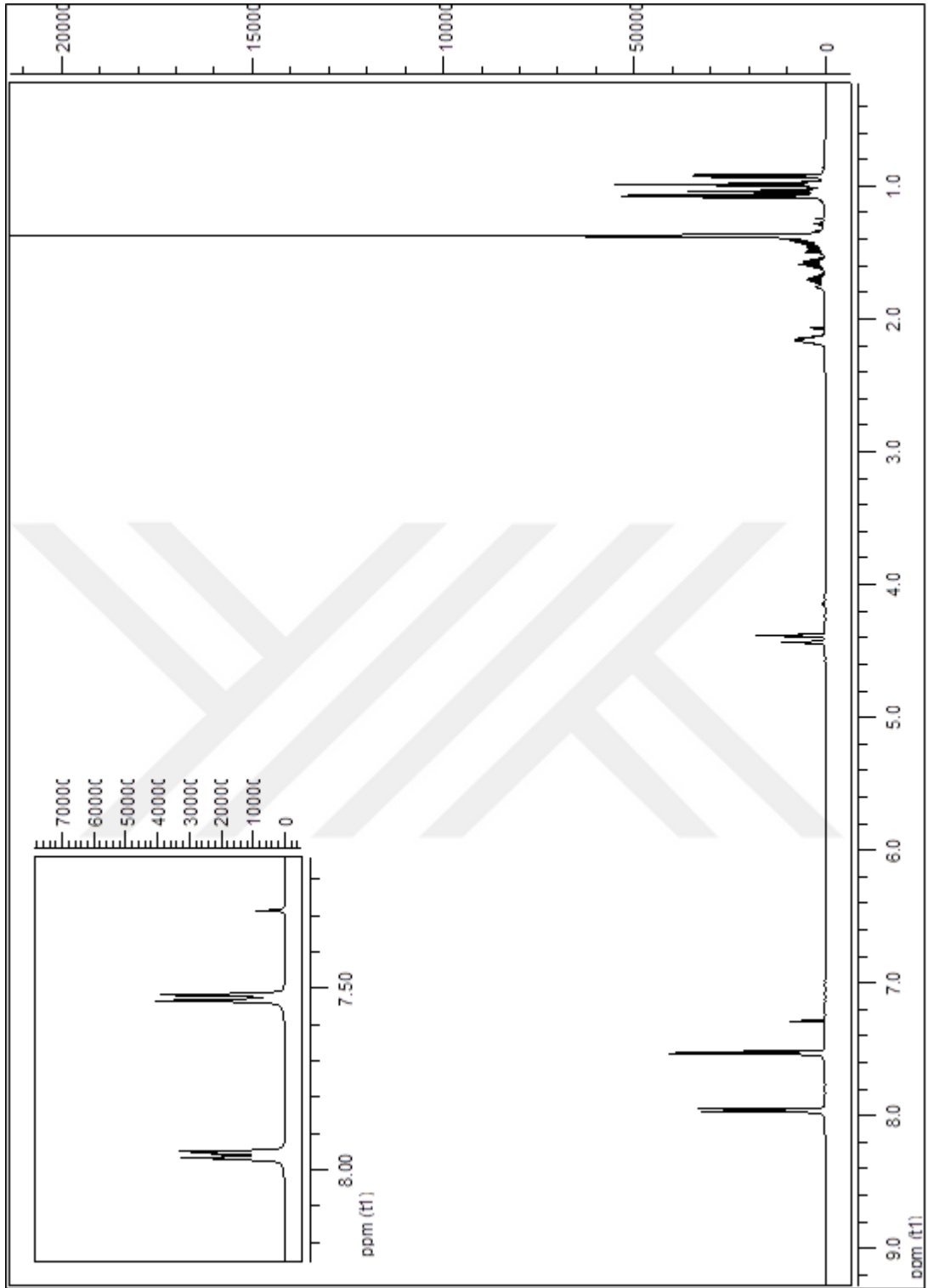
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.92 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃, minor), 0.98 (t, J = 7.25 Hz, 3H, CH₃, major), 1.03 (t, J = 7.25 Hz, 3H, CH₃, minor), 1.08 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃, major), 1.37 (s, 9H, CH₃), 1.39-1.49 (m, 1H, CH₂, major ve minor), 1.58 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, major), 1.70 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, minor), 2.12-2.19 (m, 1H, CH), 4.38 (d, J = 4.09 Hz, 1H, CH, major), 4.43 (d, J = 4.09 Hz, 1H, CH, minor), 7.52 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.96 (dd, J = 2.52;8.51 Hz, 2H, ArH) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.75, 11.86 (CH₃), 14.46, 15.44 (CH₃), 24.99, 26.22 (CH₂), 31.11 (C(CH₃)₃), 35.15 (Cq), 37.78 (CH), 69.15, 69.67 (CH), 123.10 (Cq), 125.80 (CAr), 127.73-127.77 (CAr), 156.41 (Cq), 161.62 (Cq), 177.96 (C=O) ppm.

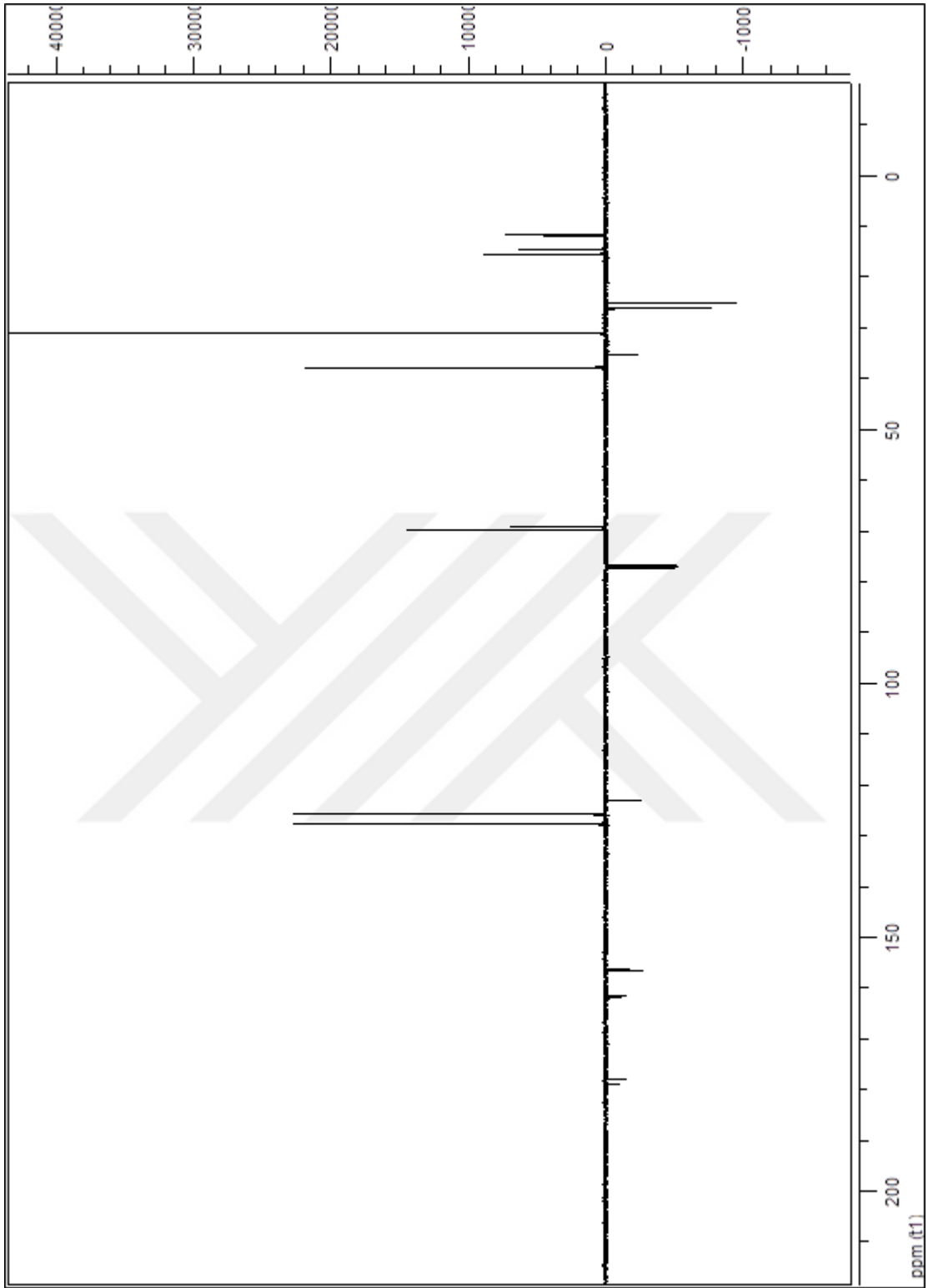
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 273 (M⁺), 217 (M⁺-C₄H₉), 202 (C₁₂H₁₂NO₂), 160 (M⁺-C₈H₁₈), 145 (C₈H₃NO₂), 57 (C₄H₉).



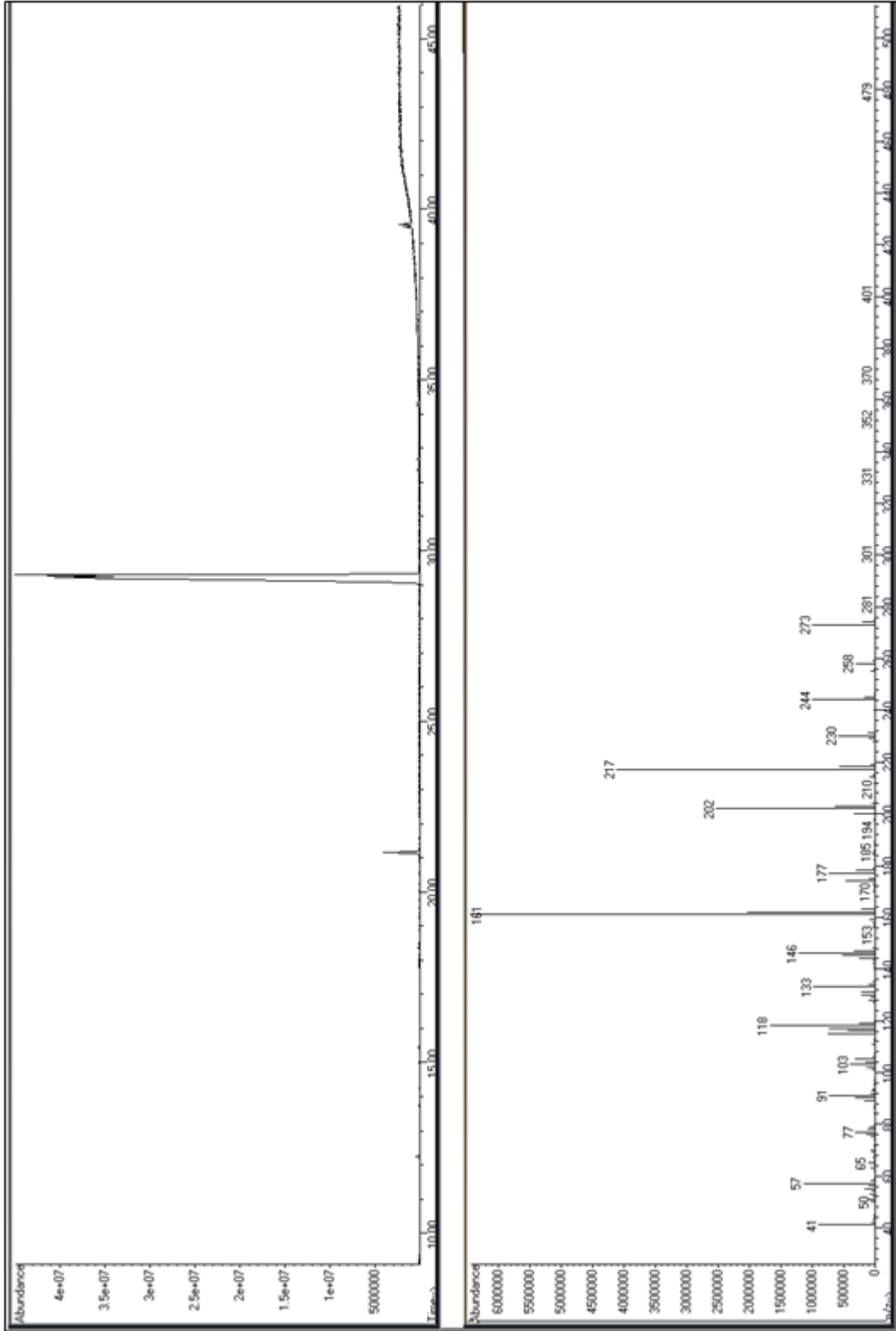
Şekil 6.37 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.38 Bileşik **7**'nin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

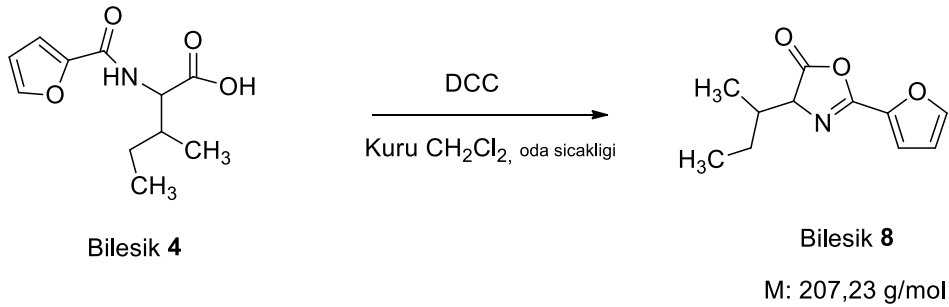


Şekil 6.39 Bileşik 7'nin APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.40 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu

6.9 4-(*sec*-Butil)-2-(furan-2-il)oksazol-5-(4*H*)-on Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C₁₁H₁₃NO₃)

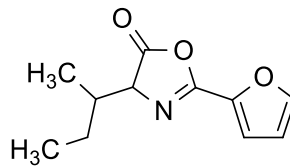


Şekil 6.41 Bileşik 8'in hazırlanması

N,N'-Disikloheksilkarbodiimit (DCC, 1 mmol) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi şırınga ile yavaşça, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 4'e eklendi. Reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında N₂ gazı altında karıştırıldı. Elde edilen süspansiyon süzüldü ve katı madde CH₂Cl₂ (10 mL x 2 mL) ile yıkandı. Organik faz vakum altında uçuruldu ve elde edilen yağimsı madde 1:1; etil asetat: *n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı. Madde yüksek vakum altında kurutuldu ve sarı renkli kristaller elde edildi.

Sarı renkli kristaller, e.n: 172.1-174.3 °C, R_f: 0.68 (1:1; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 70.

6.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri



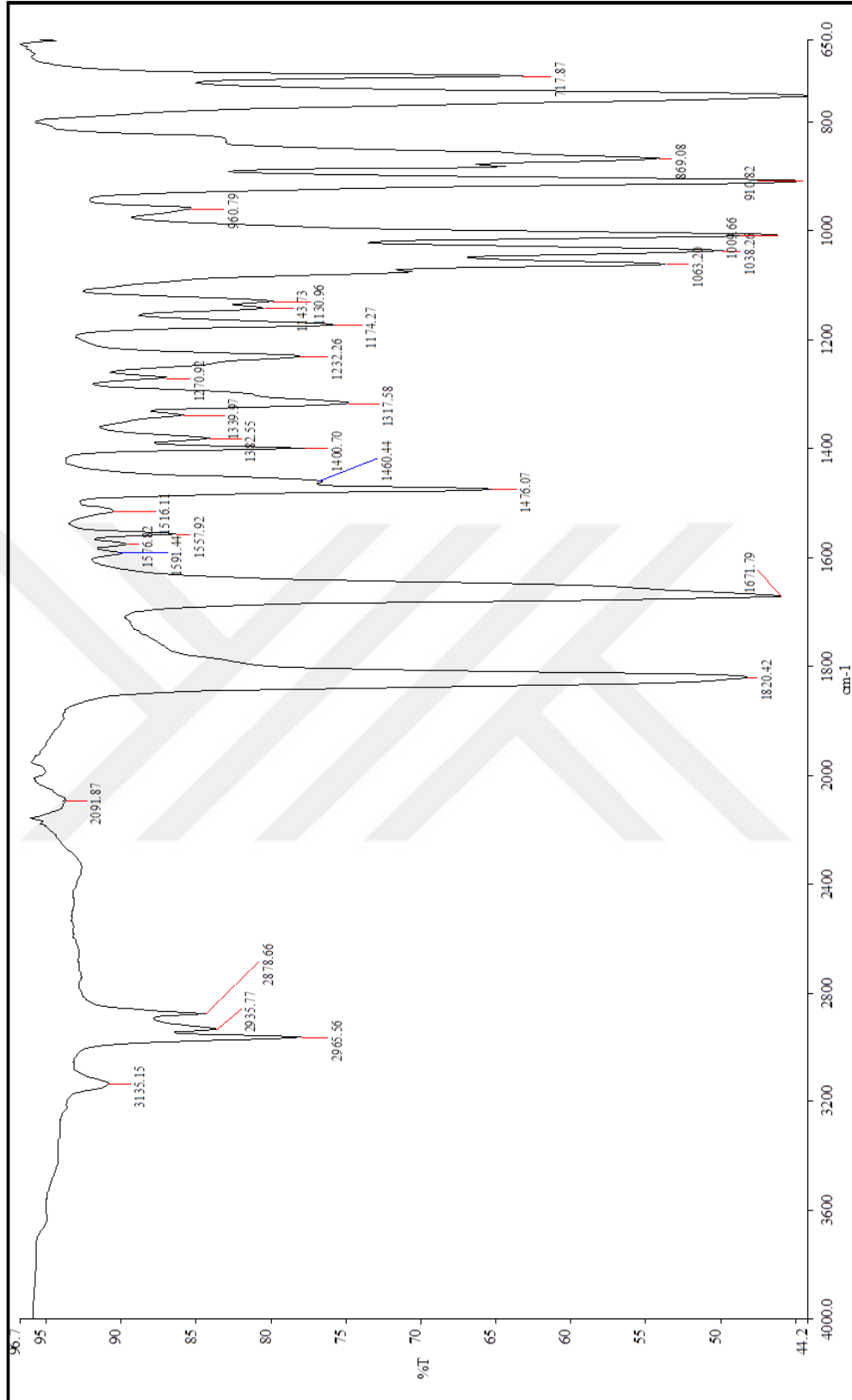
Şekil 6.42 Bileşik 8 (C₁₁H₁₃NO₃)

FTIR (ATR): ν = 3135 (aromatik, =CH gerilimi), 2965, 2935 ve 2878 (alifatik, C-H gerilimleri), 1820 ve 1671 (C=O gerilimleri), 1476, 1400 ve 1317 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1174 ve 1143 (C-O gerilimleri), 1063 (C-N salınımı), 712 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

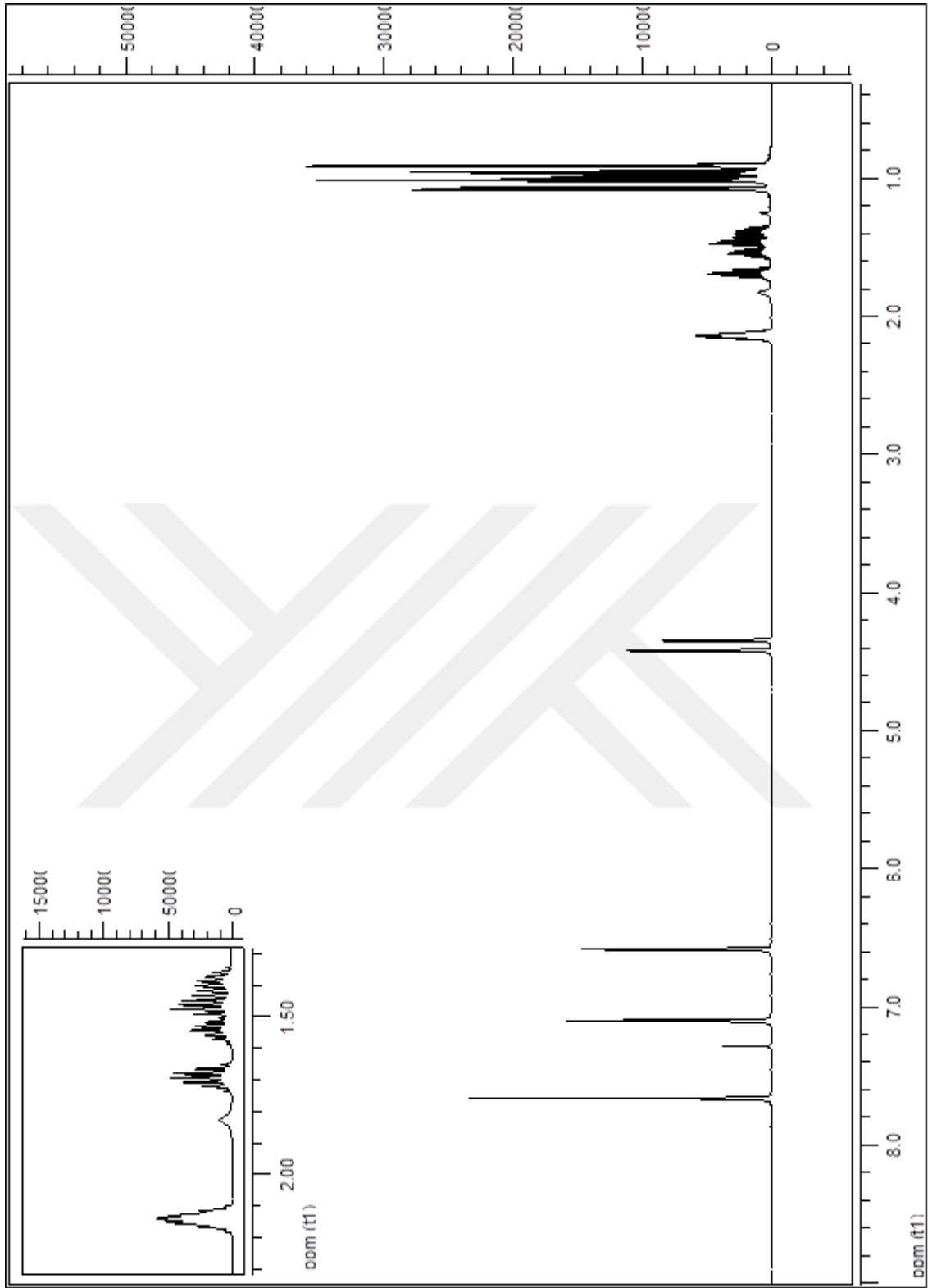
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.91 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃, major), 0.96 (t, J = 7.56 Hz, 3H, CH₃, minor), 1.01 (t, J = 7.25 Hz, 3H, CH₃, major), 1.08 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃, minor), 1.38 (p, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, major), 1.46 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, major), 1.54 (p, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, minor), 1.69 (hept, J = 7.25 Hz, 1H, CH₂, minor), 2.10-2.18 (m, 1H, CH), 4.34 (d, J = 4.41 Hz, 1H, CH, minor), 4.41 (d, J = 3.78 Hz, 1H, CH, major), 6.58 (dd, J = 1.89; 3.46 Hz, 1H, ArH), 7.10 (dt, J = 2.20; 3.15 Hz, 1H, ArH), 7.66 (brs, 1H, ArH) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.66, 11.81 (CH₃), 14.47, 15.44 (CH₃), 24.90, 26.14 (CH₂), 37.71, 37.73 (CH), 68.34, 69.09 (CH), 112.04 (CAr), 116.78 (CAr), 140.81 (Cq), 146.81 (CAr), 153.81 (CAr), 177.38 (C=O) ppm.

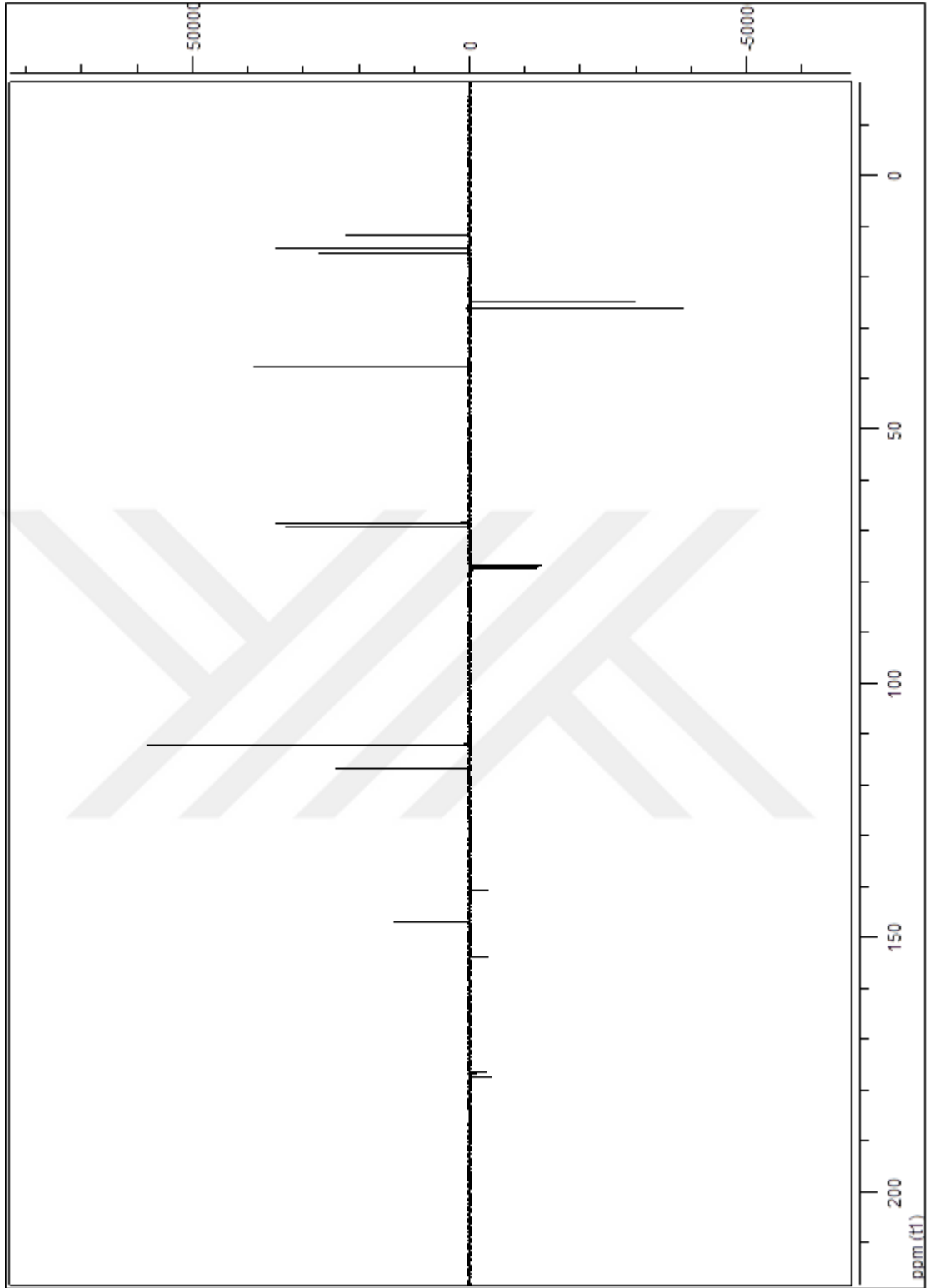
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 207 (M⁺), 177 (M⁺-C₂H₆), 151 (M⁺-C₄H₉), 109 (C₅H₃NO₂), 95 (C₅H₃O₂), 57 (C₄H₉).



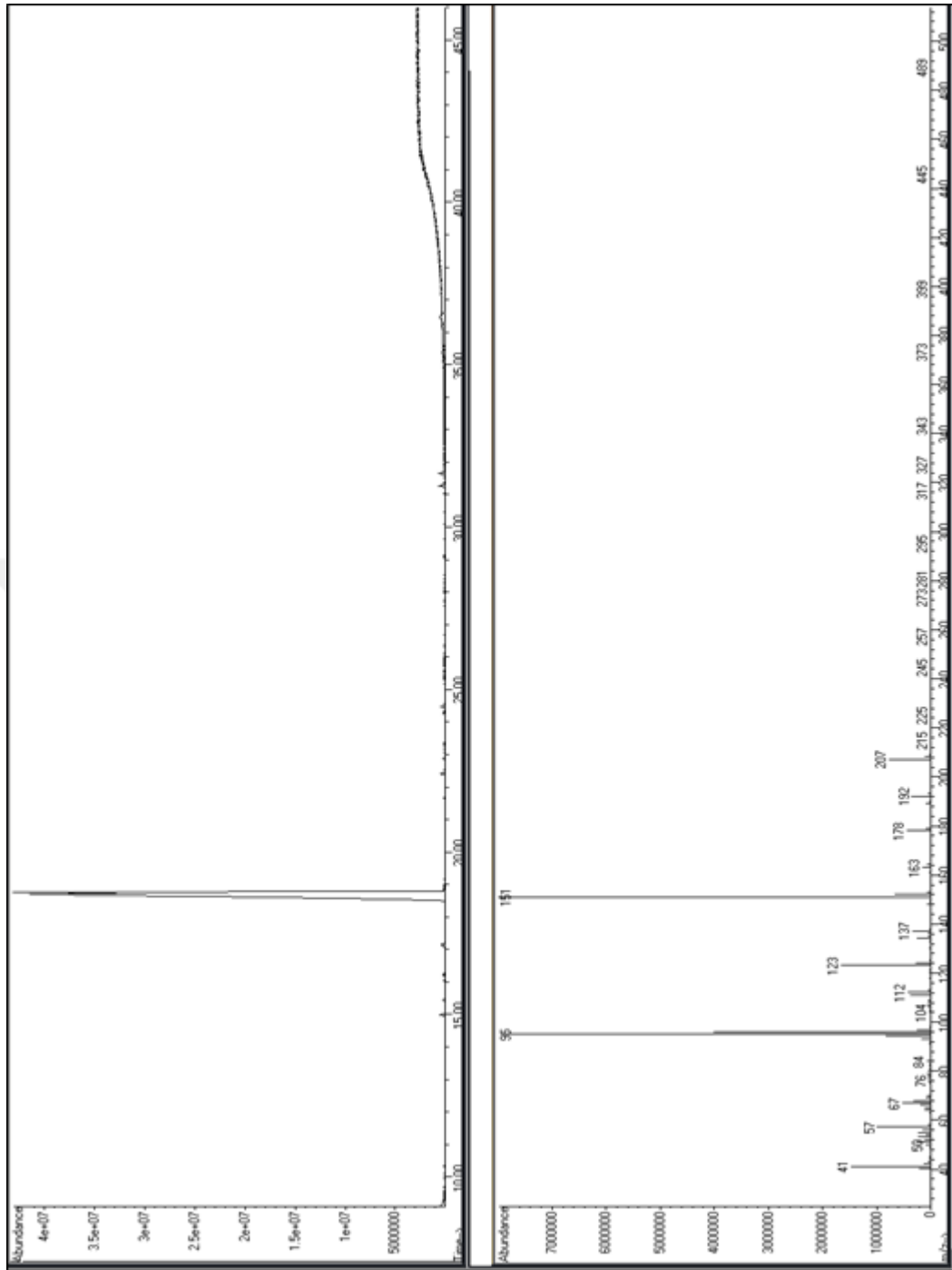
Şekil 6.43 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.44 Bileşik **8**'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

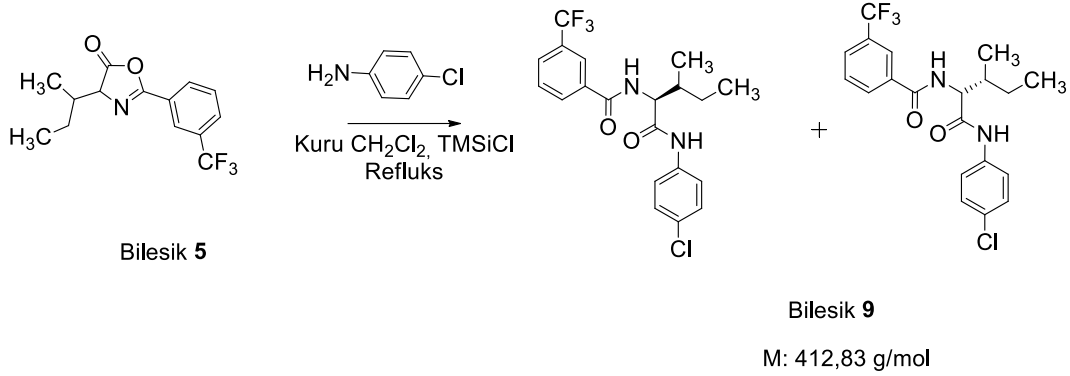


Şekil 6.45 Bileşik 8'in APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.46 Bileşik 8'in GC-MS spektrumu

6.10 N-(1-((4-Klorofenil)amino)-3-metil-1-okso-2-il)-3-(trifluorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$)

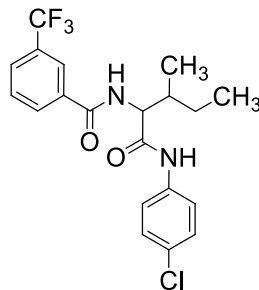


Şekil 6.47 Bileşik 9'un hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH_2Cl_2 (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH_2Cl_2 (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 5 ve 4-kloroanilin (1 mmol, 127 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N_2 gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH_2Cl_2 ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH_2Cl_2 : *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller; e.n: 185-186.3°C, R_f : 0.60 (1:2; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 70.

6.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.48 Bileşik 9 ($C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$)

FTIR (ATR): ν = 3303 ve 3255 (N-H gerilimi), 3130 ve 3083 (aromatik, =CH gerilimleri), 2963, 2932 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1661 ve 1637 (C=O gerilimleri), 1611 ve 1593 (aromatik, C=C gerilimleri), 1491 ve 1446 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1332, 1117 (C-N salınımı), 816 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

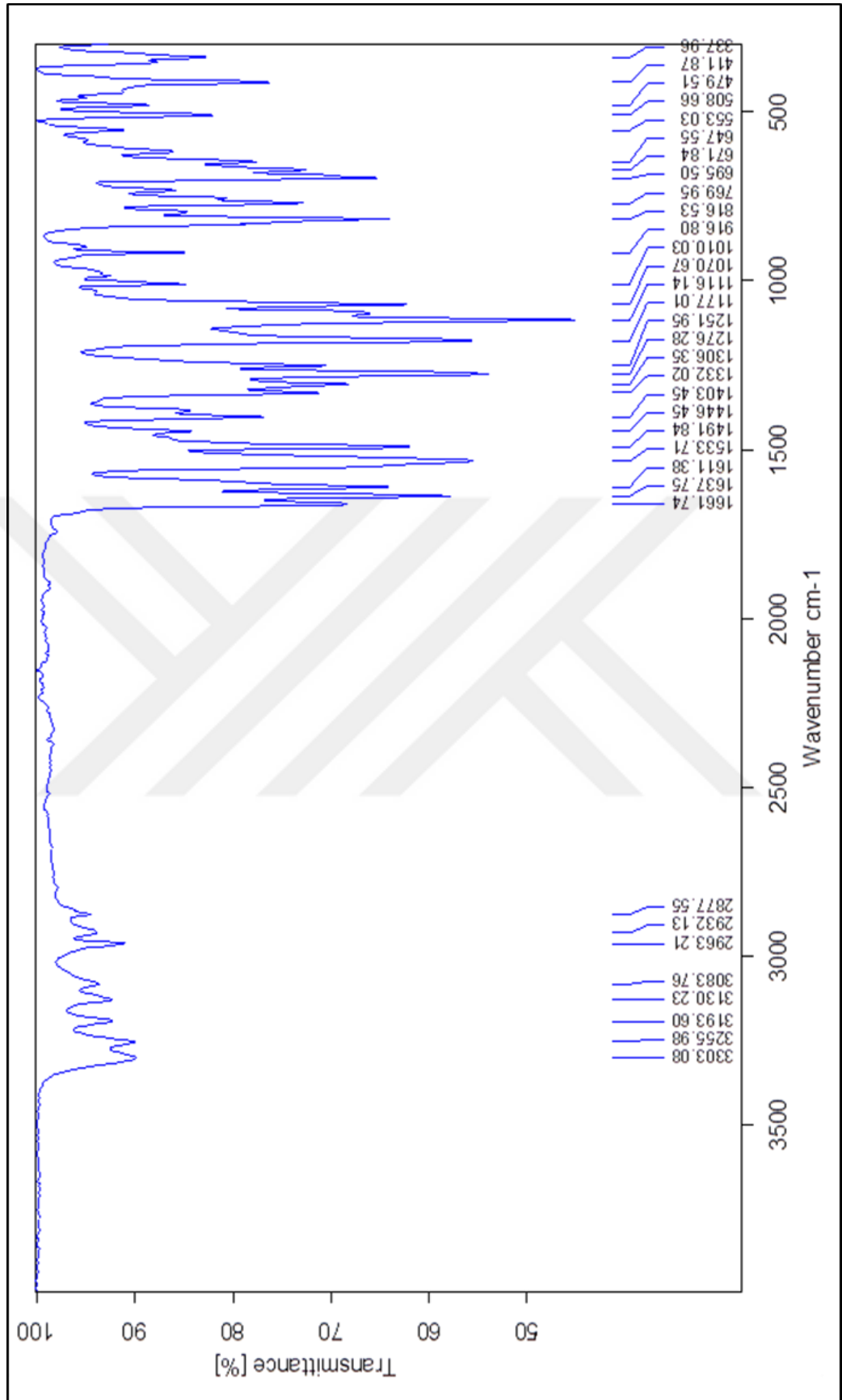
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ =0.87 (t, J = 7.33 Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, J = 6.35 Hz, 3H, CH_3), 1.23 (p, J = 7.33 Hz, 1H, CH_2), 1.56-1.61 (m, 1H, CH_2), 2.00-2.05 (m, 1H, CH), 4.59 (t, J = 7.82 Hz, 1H, CH), 7.35 (d, J = 9.29 Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, J = 2.93;8.80 Hz, 2H, ArH), 7.71 (t, J = 7.82 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, J = 7.33 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d, J = 7.82 Hz, 1H, ArH), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.79 (d, J = 8.31 Hz, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ =16.64 (CH_3), 20.47 (CH_3), 63.92 (CH), 126.06 (CAr), 126.09 (CAr), 132.20 (CF_3), 133.16 (CAr), 133.88 (CAr), 134.72 (CAr), 137.14 (CAr), 137.07 (CAr), 140.01 (Cq), 140.13 (Cq), 142.91 (Cq), 142.96 (Cq), 170.71 (C=O), 175.67 (C=O) ppm.

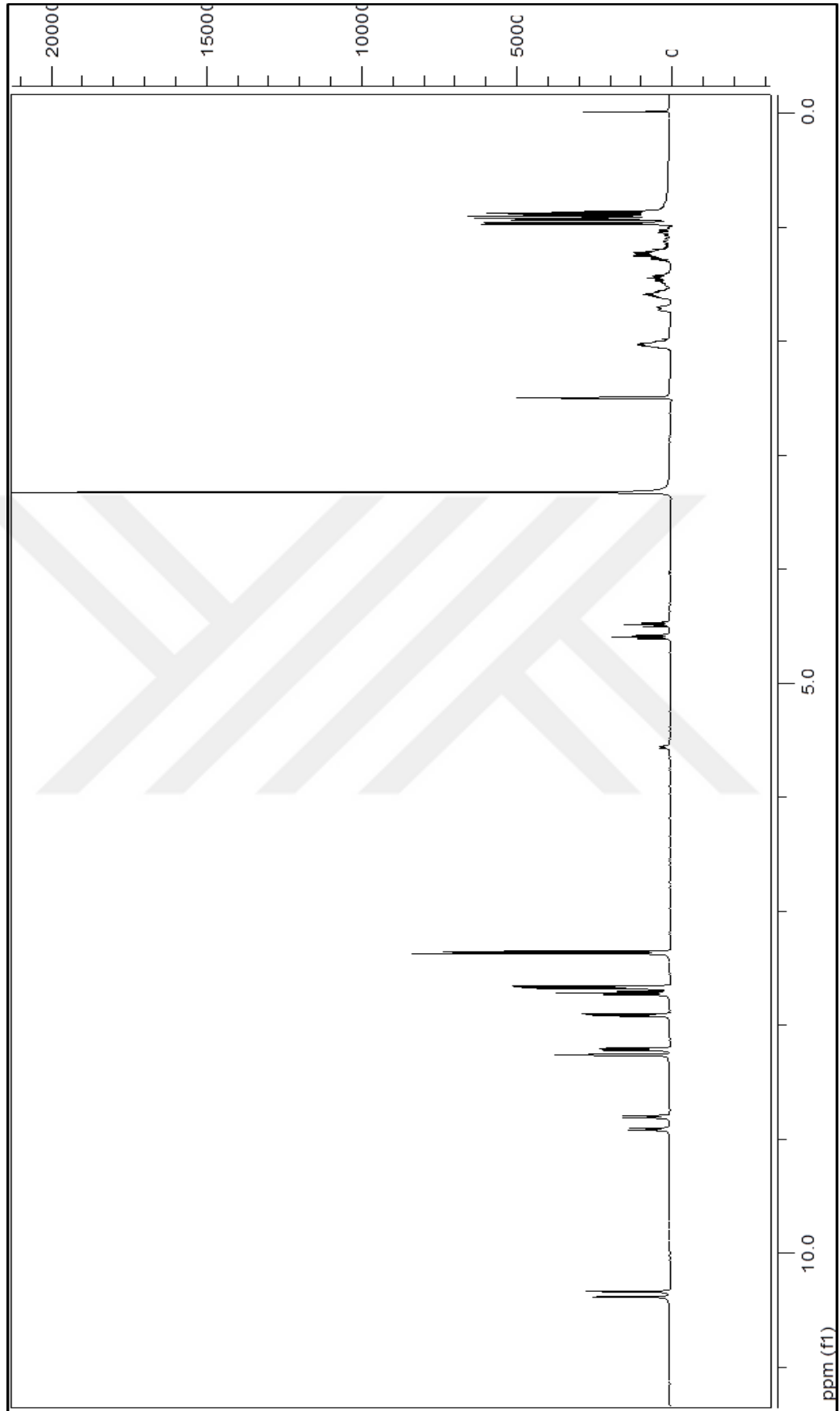
LCMSMS (ESI-QTOF): [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$] ($[\text{M}]^+$): m/z = Hesaplanan: 412.1162

Bulunan: 413.1235 [$\text{M}+\text{H}]^+$

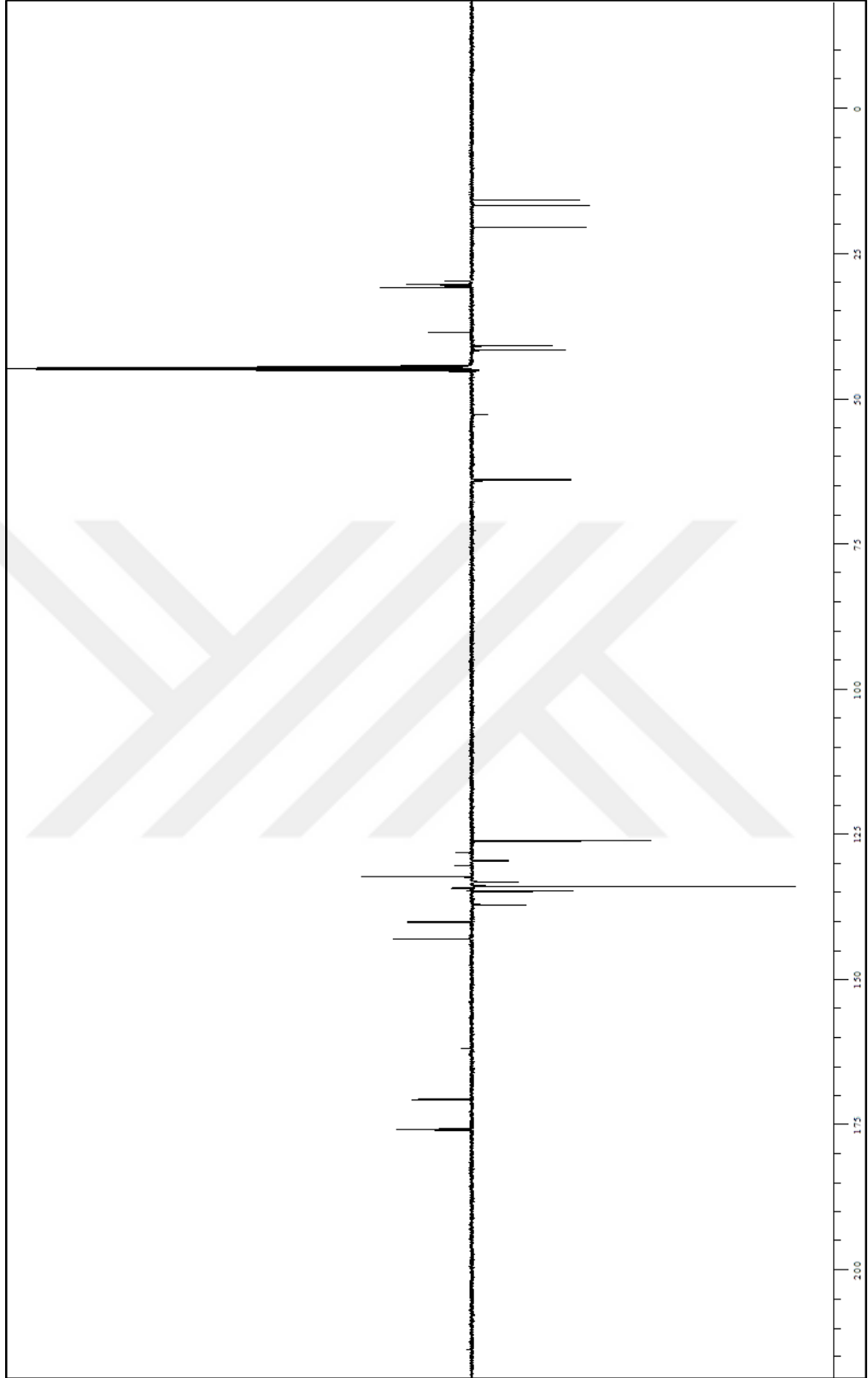
435.1047 [$\text{M}+\text{Na}]^+$



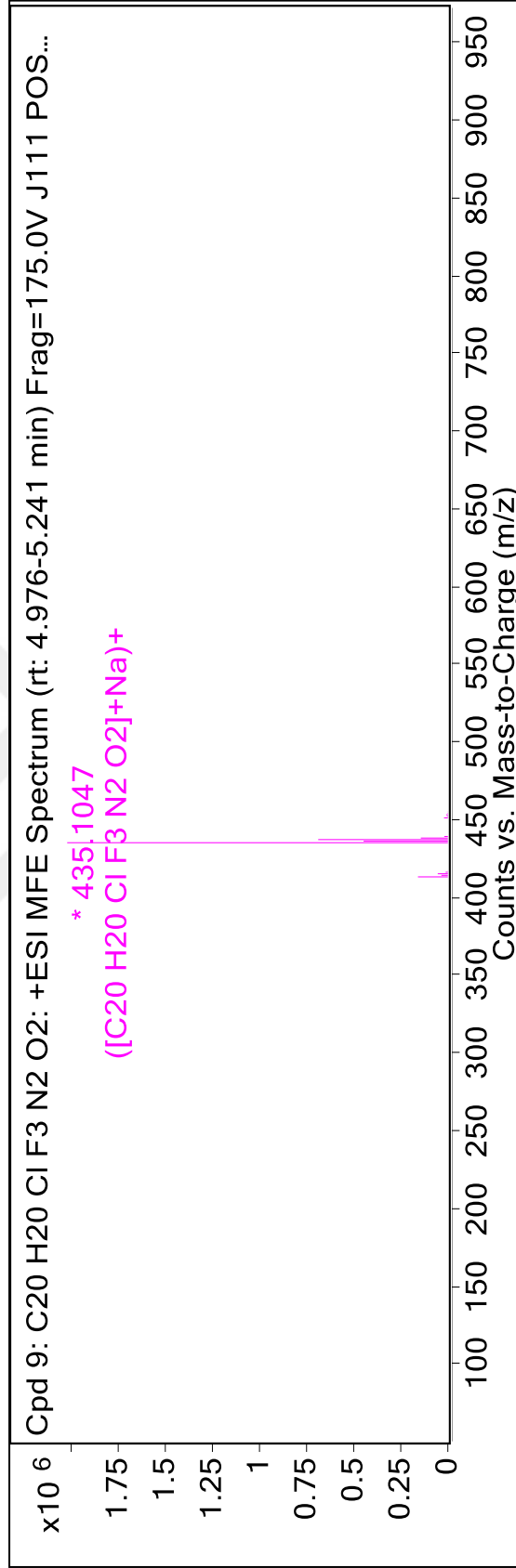
Şekil 6.49 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.50 Bileşik **9'**un ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

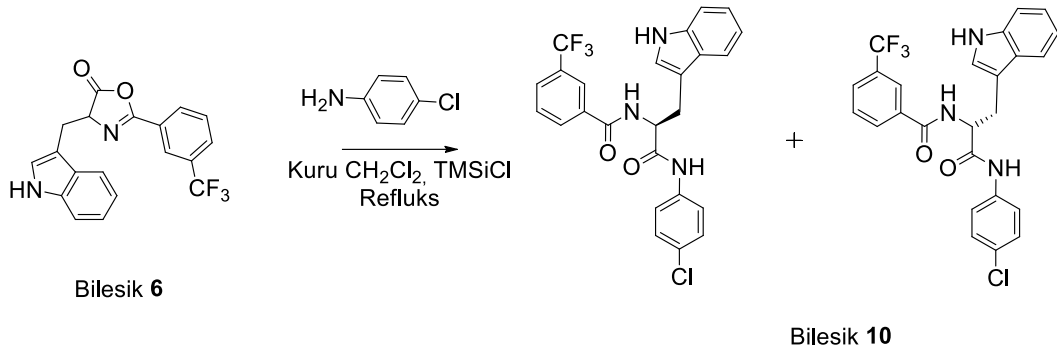


Şekil 6.51 Bileşik 9'un APT spektrumu (DMSO-*d*₆)



Şekil 6.52 Bileşik 9'un LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.11 N-(1-((4-Klorofenil)amino)-3-(1*H*-indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₂)

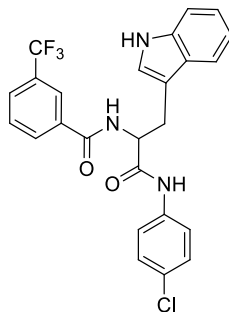


Şekil 6.53 Bileşik 10'un hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 6 ve 4-kloroanilin (1 mmol, 127 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N₂ gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH₂Cl₂ ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH₂Cl₂: *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristalleri; e.n: 214-216 °C, R_f: 0.50 (1:2; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 65.

6.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.54 Bileşik 10 (C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₂)

FTIR (ATR): 3406 ve 3276 (N-H gerilimi), 2814 (alifatik, C-H gerilimi), 1645 (C=O gerilimi), 1618 ve 1593 (aromatik, C=C gerilimleri), 1488 ve 1438 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1114 (C-N salınımı), 820 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

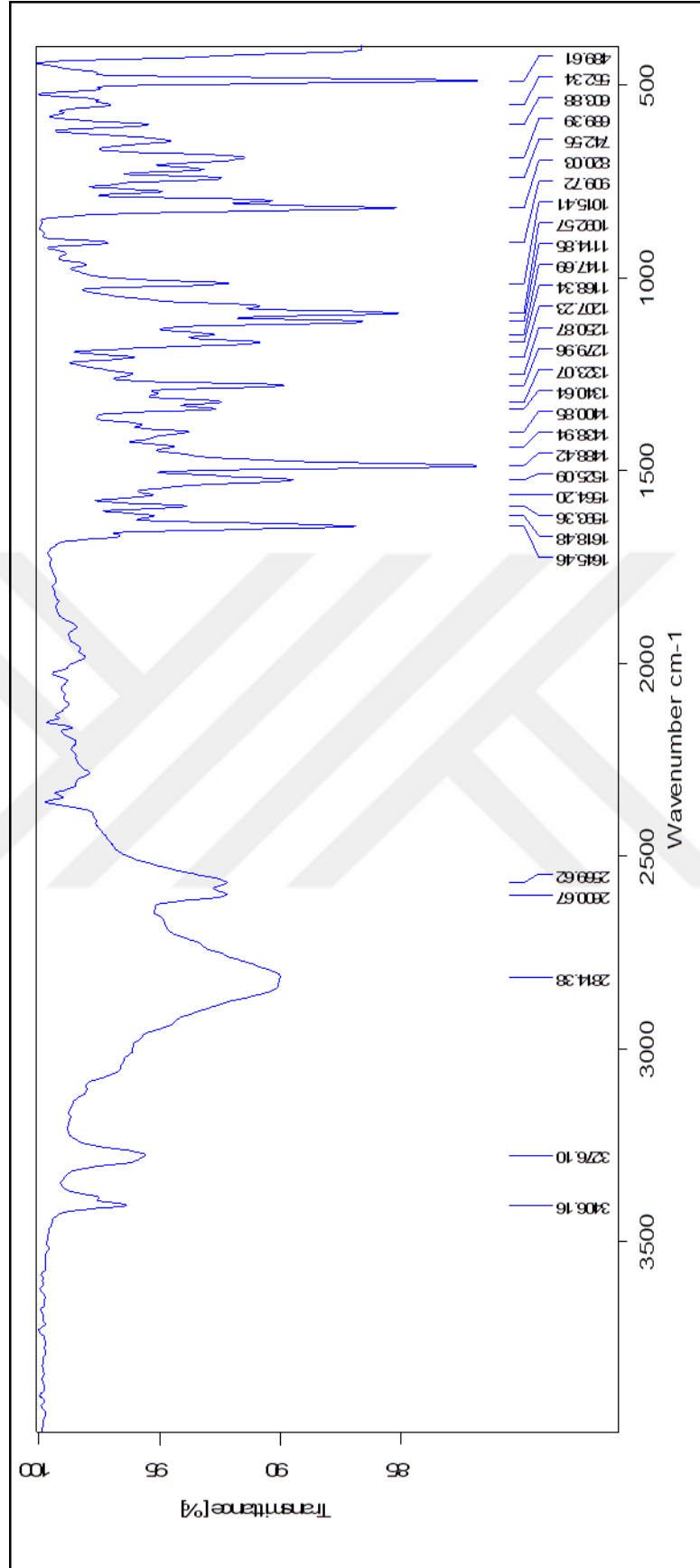
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 4.89 (dd, J = 2.20;7.78 Hz, 1H, CH), 6.96 (t, J = 7.88 Hz, 1H, CH), 7.26 (d, J = 2.20 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, J = 9.14 Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.15 (d, J = 7.88 Hz, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, NH), 10.86 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ =27.44 (CH), 55.54 (CH_2), 110.05 (Cq), 111.29 (CAr), 118.19 (CAr), 118.62 (CAr), 120.89 (CAr), 120.99 (CAr), 124.18(CAr x 2), 126.91 (Cq), 127.18 (Cq), 127.93 (CAr), 128.55 (CAr), 129.54 (CAr x 2), 131.10 (Cq), 131.65 (CAr), 132.62 (CF_3), 134.62 (Cq), 135.98 (Cq), 137.89 (Cq), 164.92 (C=O), 170.81 (C=O) ppm.

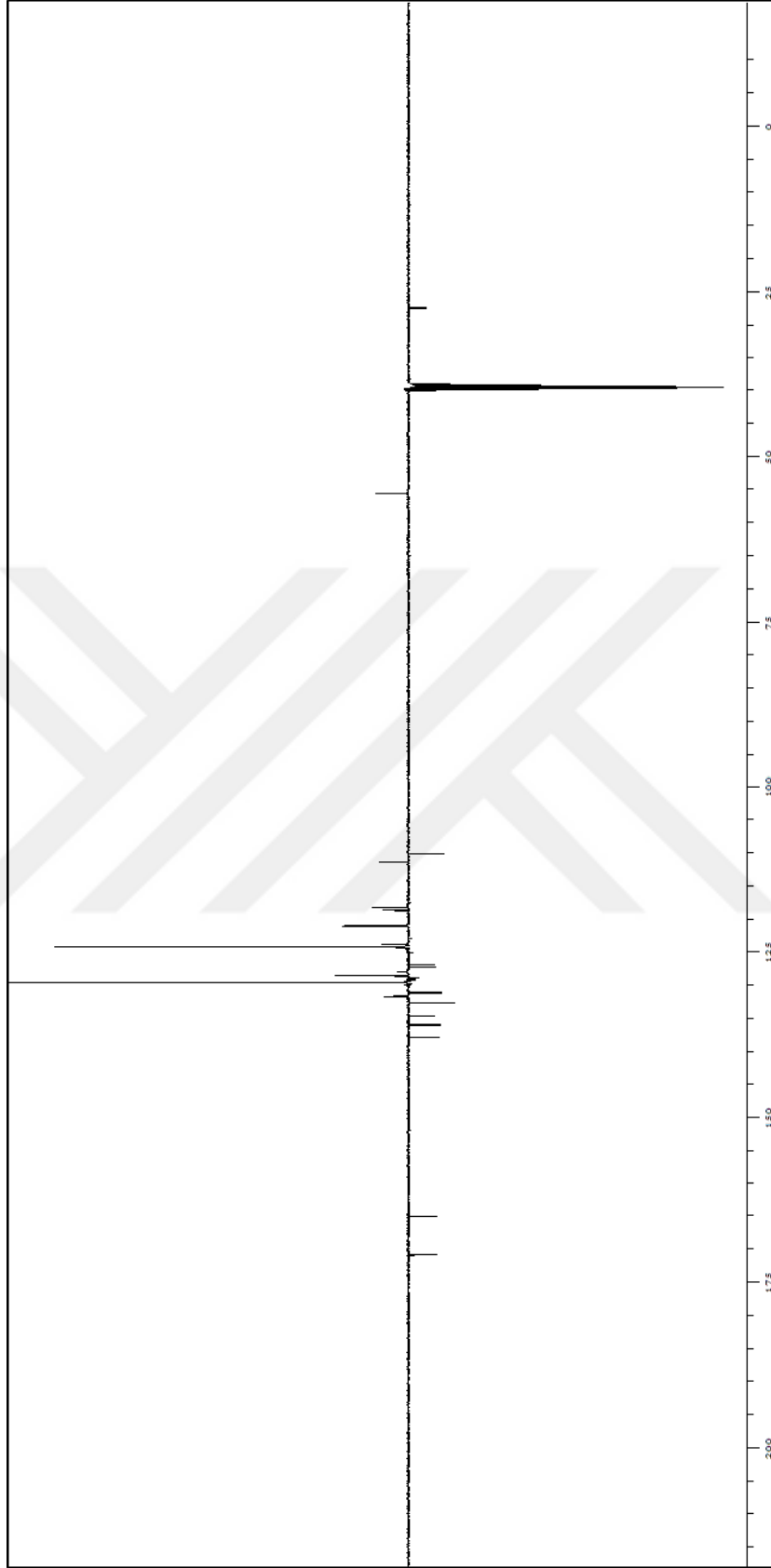
LCMSMS (ESI-QTOF): $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2]$ ($[\text{M}]^+$): m/z = Hesaplanan: 485.1119

Bulunan: 486.1191 $[\text{M}+\text{H}]^+$

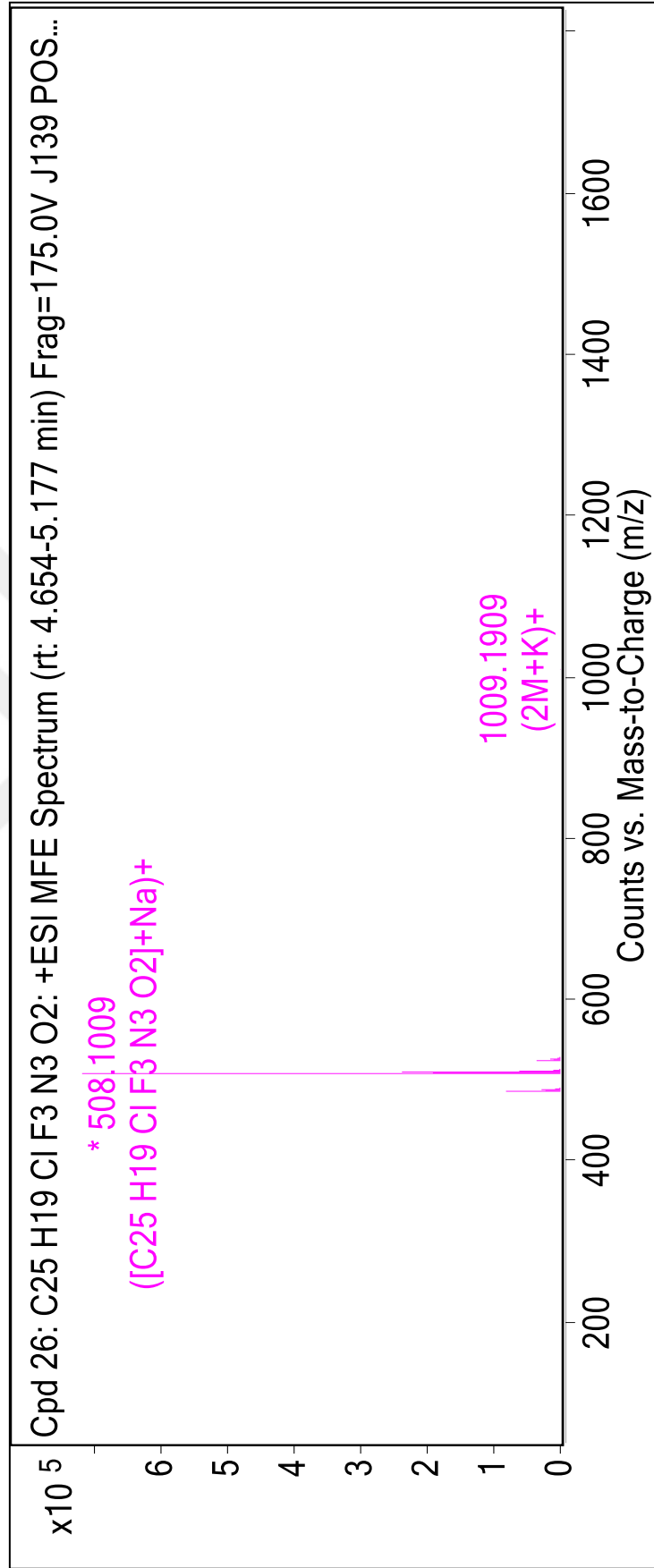
508.1017 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



Şekil 6.55 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR)

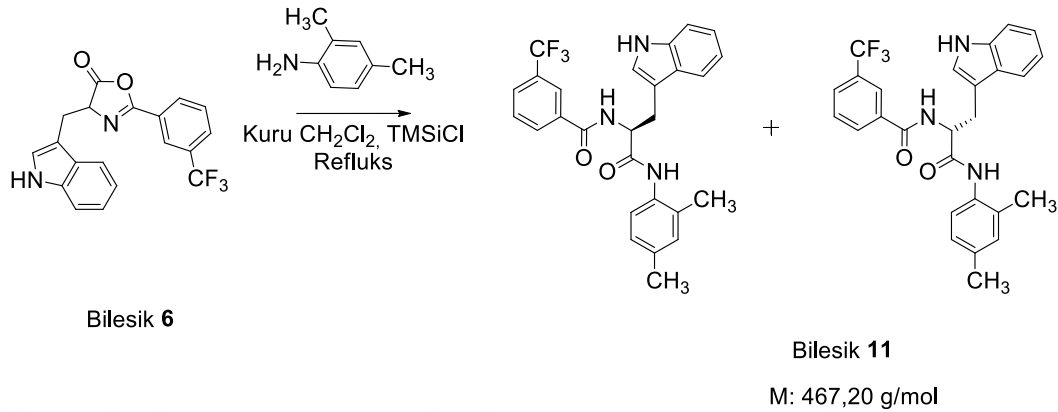


Şekil 6.57 Bileşik **10**'un APT spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 6.58 Bileşik **10**'un LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.12 N-(1-((2,4-Dimetilfenil)amino)-3-(1*H*-indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri (Bileşik 11, C₃₀H₃₃N₃O₂)

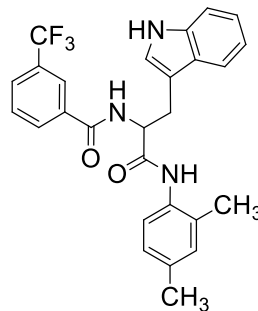


Şekil 6.59 Bileşik 11'in hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 6 ve 2,4-dimetilanilin (1 mmol, 121.18 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N₂ gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH₂Cl₂ ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH₂Cl₂: *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 189-192 °C, R_f: 0.56 (1:2; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 66

6.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.60 Bileşik 11 (C₃₀H₃₃N₃O₂)

FTIR (ATR): ν = 3426, 3385 ve 3278 (N-H gerilimleri), 2820 ve 2652 (alifatik, C-H gerilimleri), 1632 (C=O gerilimi), 1585 ve 1531 (aromatik, C=C gerilimleri), 1502, 1453 ve 1337 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1172 (C-N salınımı) cm^{-1} .

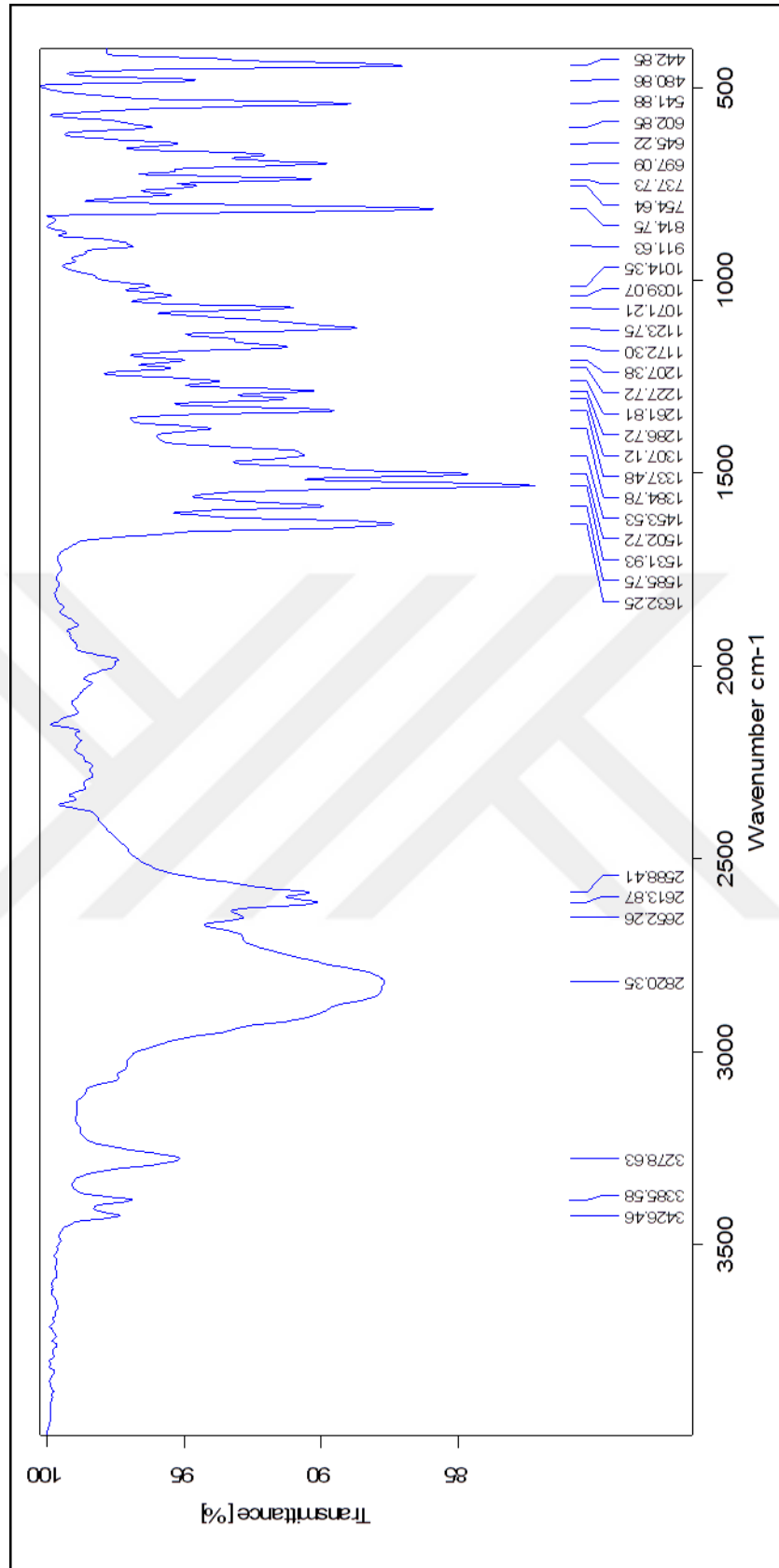
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ =2.27 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.26-3.36 (m, 2H, CH_2), 4.95 (dd, J = 2.52;7.88 Hz, 1H, CH), 6.97 (t, J = 7.88 Hz, 1H, CH), 7.09 (d, J = 8.19 Hz, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.28 (d, J = 2.20 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, J = 7.88 Hz, 2H, ArH), 7.71 (t, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.23 (s, 1H, ArH), 9.09 (d, J = 7.88 Hz, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 10.89 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ =16.93 (CH_3), 20.39 (CH_3), 27.53 (CH_2), 55.06 (CH), 110.27 (Cq), 111.29 (CAr), 118.19 (CAr), 118.58 (CAr), 120.87 (CAr), 123.03 (CAr), 123.76 (CAr), 125.44 (CAr), 126.34 (CAr), 127.33 (CAr), 128.06 (Cq), 129.51 (CAr), 130.75 (CAr), 131.55 (CF_3), 131.78 (CAr), 132.22 (Cq), 133.38 (Cq), 134.48 (Cq), 134.82 (Cq), 136.03 (Cq), 137.46 (Cq), 164.92 (C=O), 170.44 (C=O) ppm.

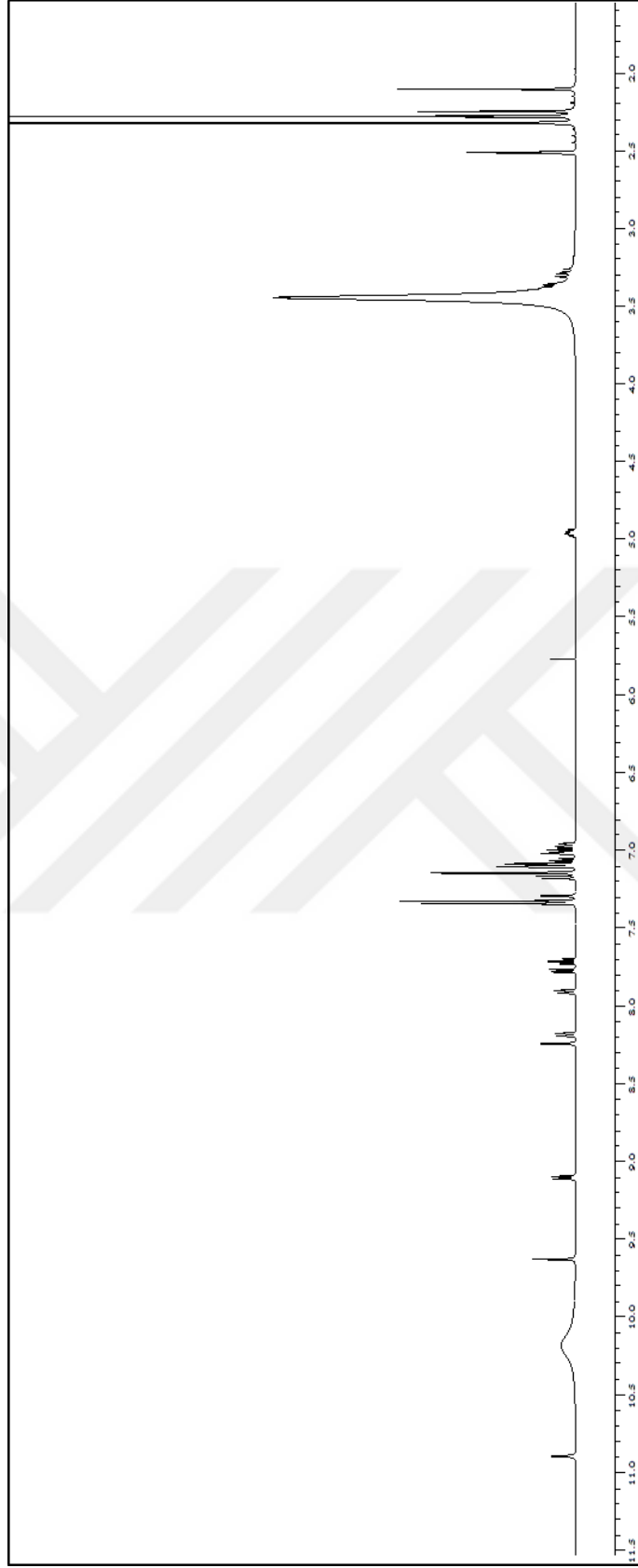
LCMSMS (ESI-QTOF): $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2]$ ($[\text{M}]^+$): m/z = Hesaplanan: 479.1819

Bulunan: 480.1895 $[\text{M}+\text{H}]^+$

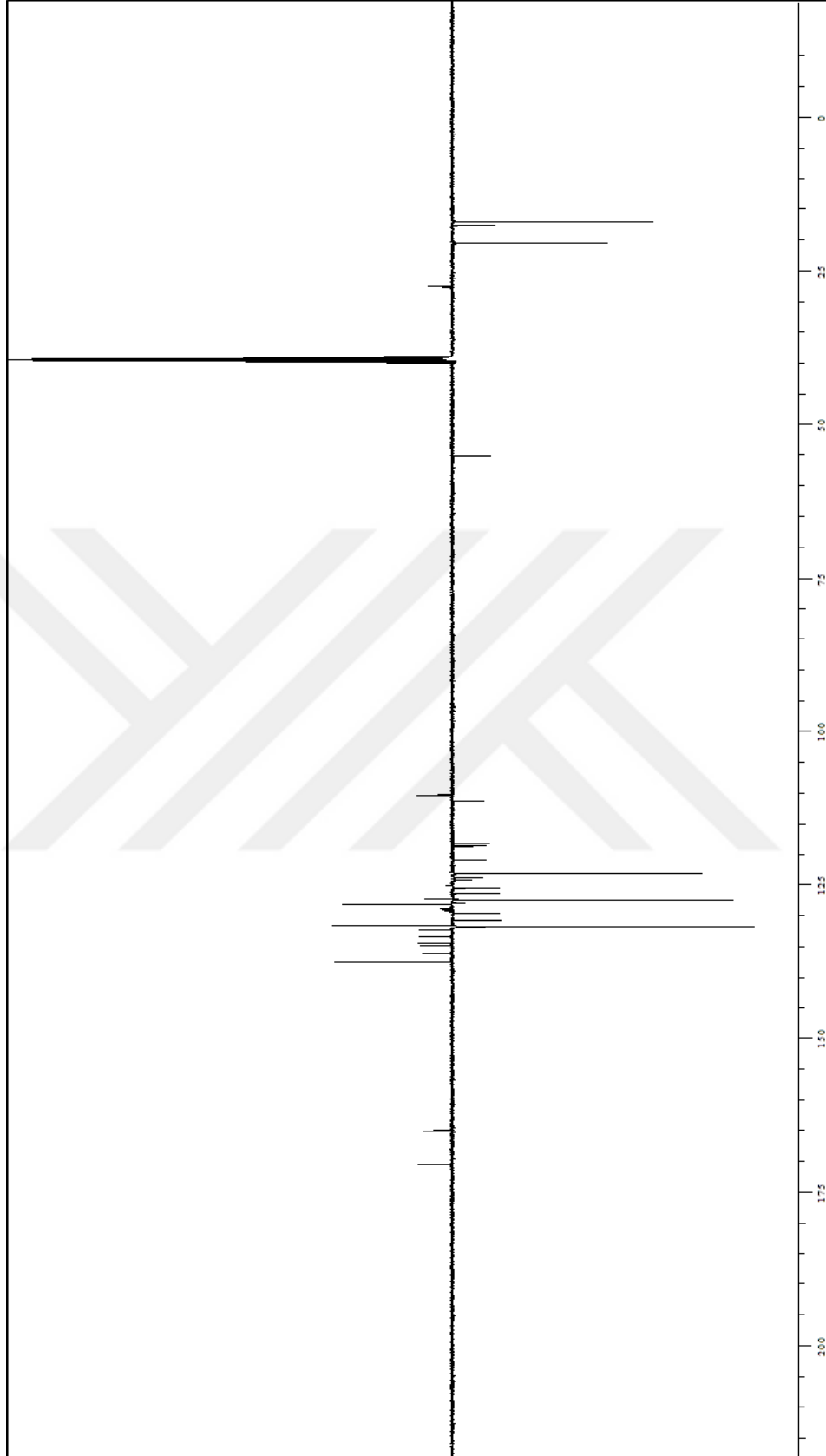
502.1723 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



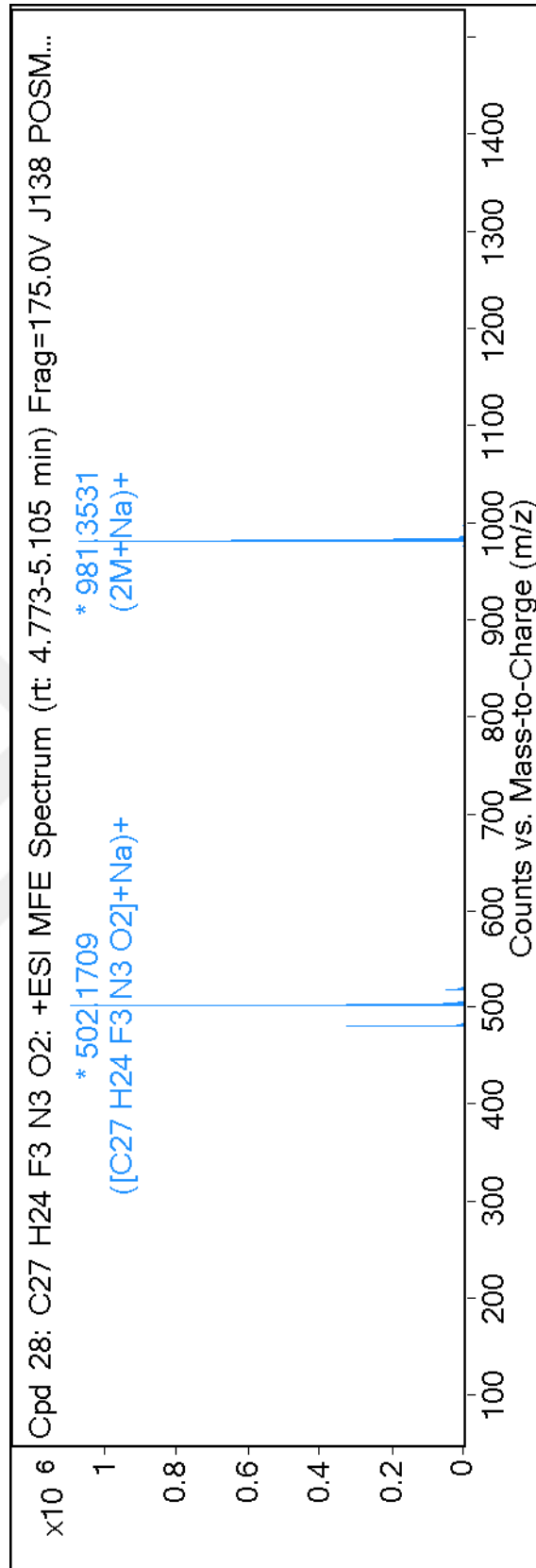
Şekil 6.61 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.62 Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

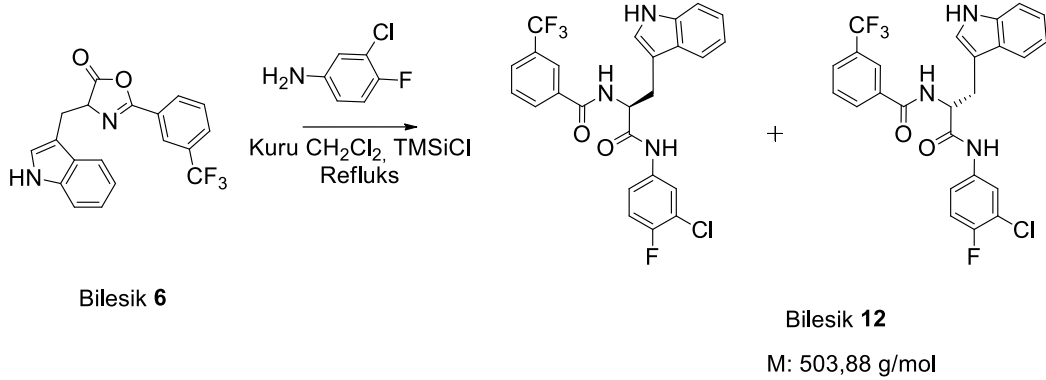


Şekil 6.63 Bileşik **11**'in APT spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 6.64 Bileşik **11**'in LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.13 N-(1-((3-Kloro-4-florofenil)amino)-3-(1H-indol-2-il)-1-oksopropan-2-il)-3-(triflorometil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C₂₅H₁₈ClF₄N₃O₂)

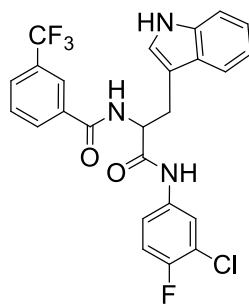


Şekil 6.65 Bileşik 12'nin hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 6 ve 3-kloro-4-floroanilin (1 mmol, 145.56 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N₂ gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH₂Cl₂ ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH₂Cl₂: *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 203.5-206 °C, R_f: 0.54 (1:1; Etil asetat: *n*-Hekzan); verim: % 55.

6.13.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.66 Bileşik 12 (C₂₅H₁₈ClF₄N₃O₂)

FTIR (ATR): ν = 3407 ve 3274 (N-H gerilimleri), 3028 (aromatik, =CH gerilimi), 2962 ve 2824 (alifatik, C-H gerilimleri), 1644 (C=O gerilimi), 1582 ve 1533 (aromatik, C=C gerilimleri), 1500 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1115 (C-N salınımı) cm^{-1} .

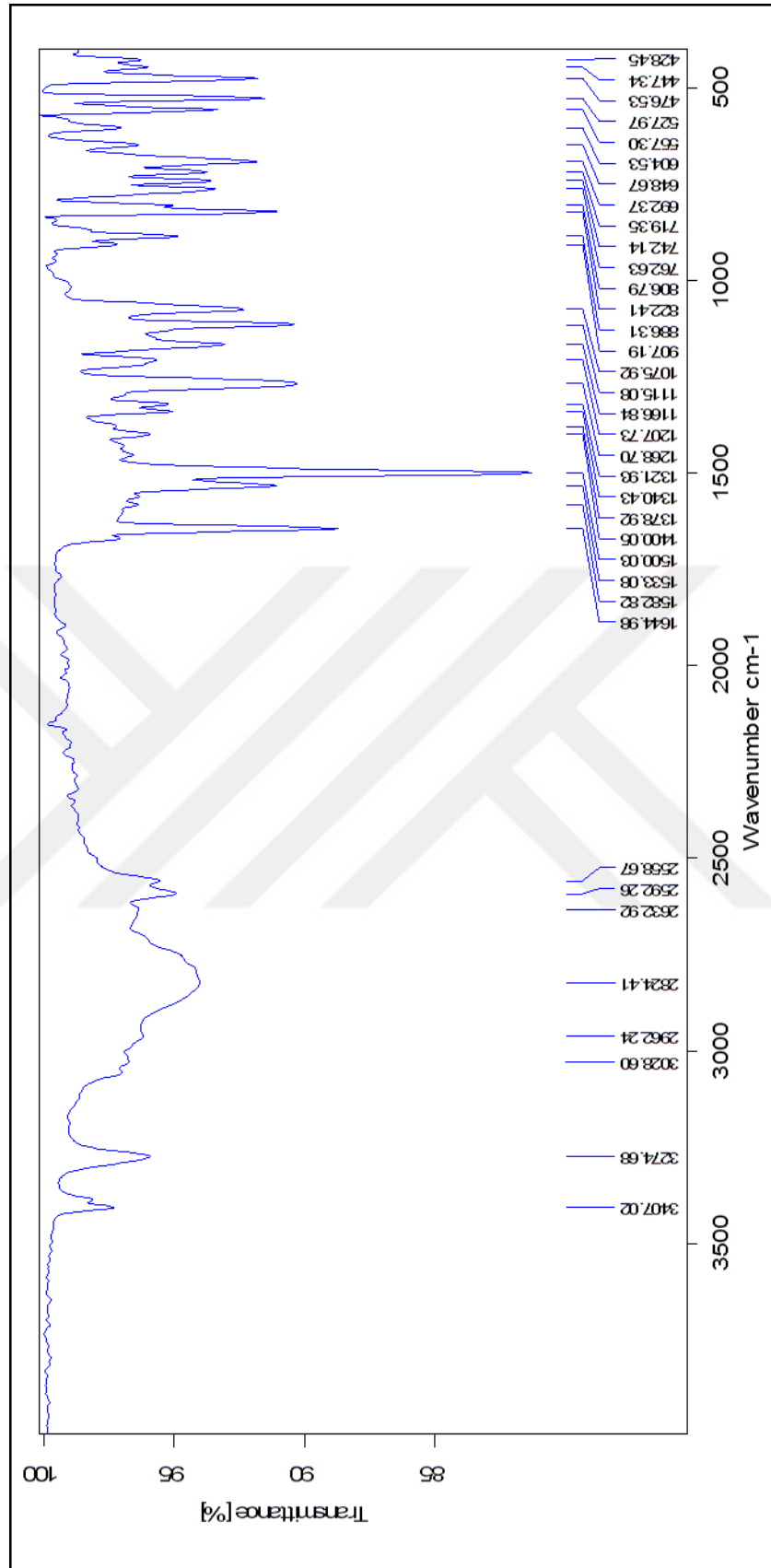
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ =3.24-3.25 (m, 2H, CH_2), 4.88 (dd, J = 5.67;7.88 Hz, 1H, CH), 6.97 (t, J = 7.88 Hz, 1H, CH), 7.28-7.32 (m, 2H, ArH), 7.37 (t, J = 9.14 Hz, 1H, ArH), 7.47 (d, J = 9.14 Hz, 2H, ArH), 7.70 (t, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.77 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, J = 2.20;6.62 Hz, 1H, ArH), 8.17 (d, J = 7.88 Hz, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH), 9.17 (d, J = 7.88 Hz, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH), 10.89 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 27.36 (CH_2), 55.60 (CH), 109.96 (Cq), 111.30 (CAr), 116.75 (CAr), 117.69 (CAr), 117.87 (CAr), 118.20 (CAr), 118.57 (CAr), 120.81 (CAr), 122.49 (CAr), 122.55 (CAr), 123.61 (CAr), 127.16 (Cq), 129.54 (CAr), 131.65 (CAr), 131.96 (CF_3), 134.58 (Cq), 135.98 (Cq), 154.31 (Cq), 156.26 (Cq), 164.97 (C=O), 170.89 (C=O) ppm.

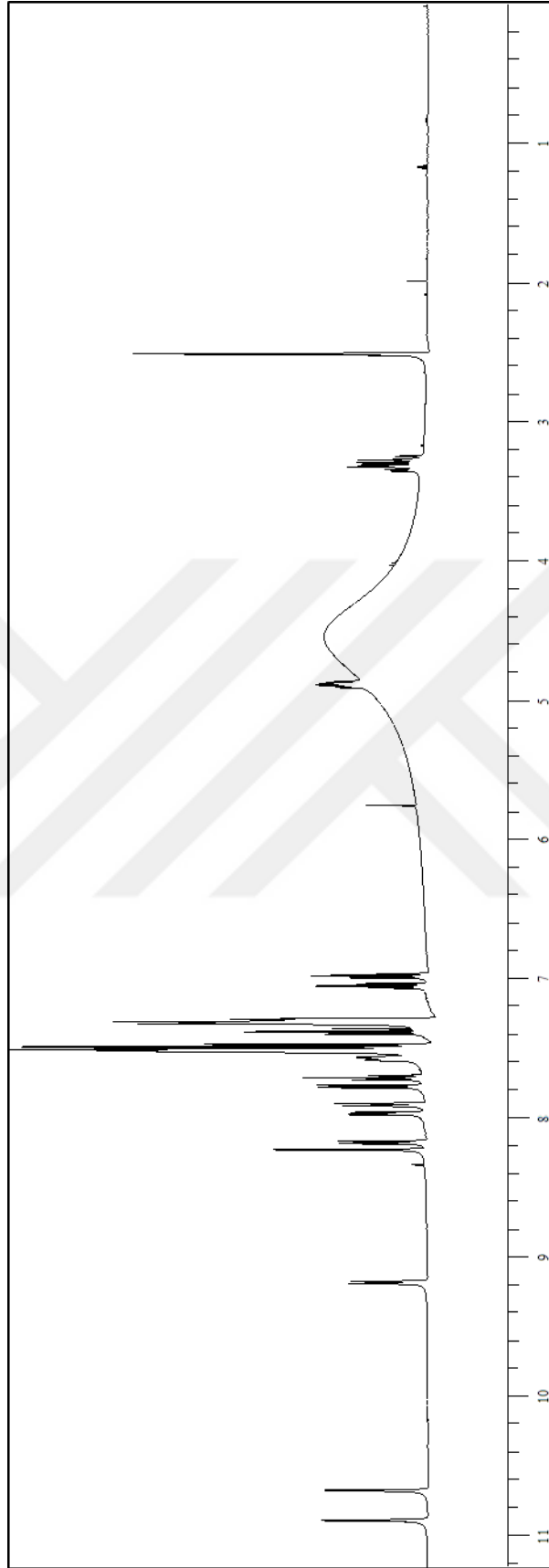
LCMSMS (ESI-QTOF): $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_2]$ ($[\text{M}]^+$): m/z = Hesaplanan: 503.1024

Bulunan: 526.0916 $[\text{M}+\text{H}]^+$

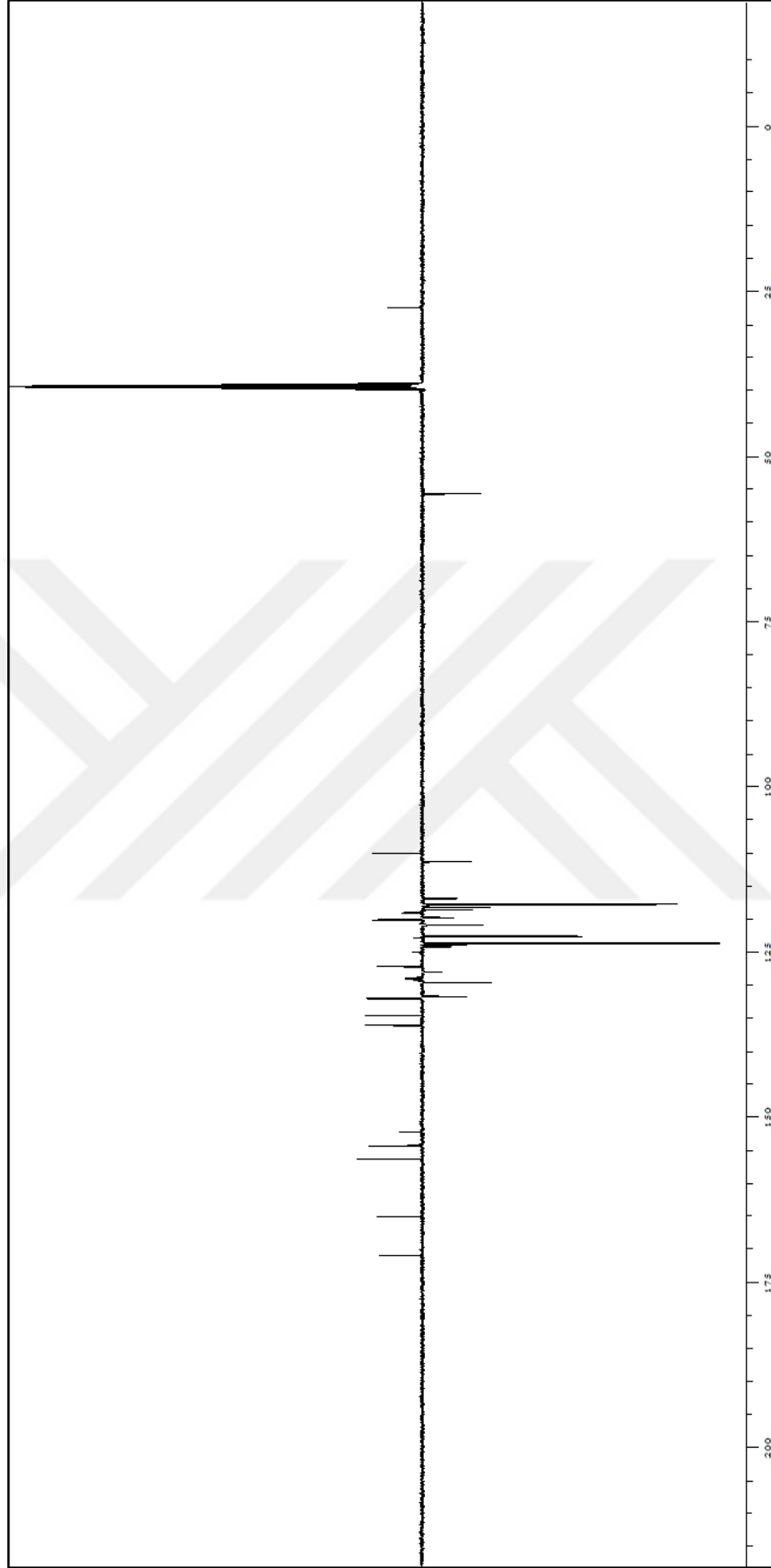
1029.1935 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$



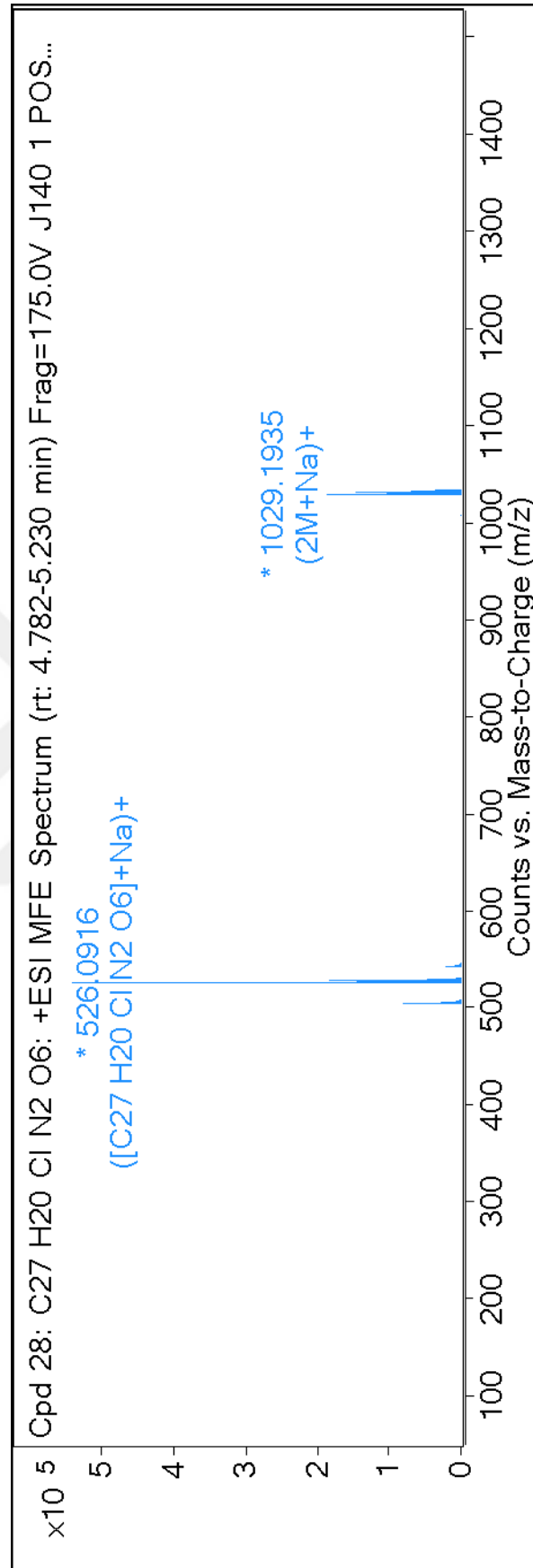
Şekil 6.67 Bileşik **12**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.68 Bileşik **12**'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



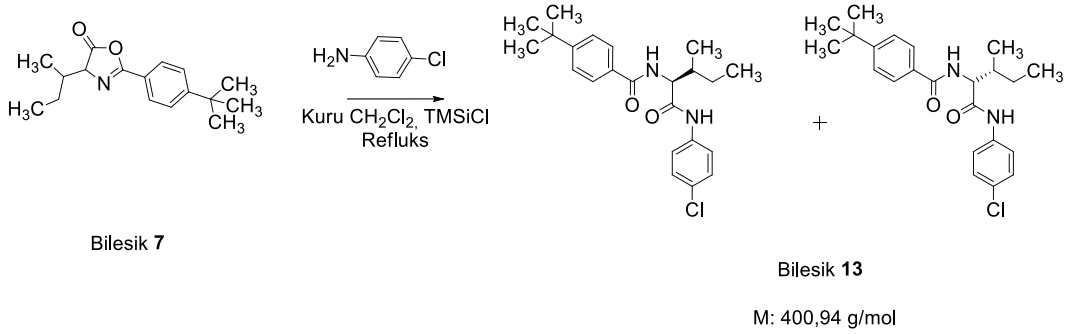
Şekil 6.69 Bileşik **12**'nin APT spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 6.70 Bileşik **12'**nin LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.14 4-(*ter*-Butil)-*N*-(1-((4-klorofenil)amino)-3-metil-1-okso-5-pentanol-2-il)benzamid

Bileşik 13'in Hazırlanması ve Spektrel Verileri (Bileşik 13, C₂₃H₂₉ClN₂O₂)

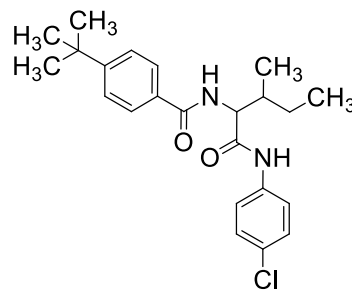


Şekil 6.71 Bileşik 13'ün hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 7 ve 4-kloroanilin (1 mmol, 127 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N₂ gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH₂Cl₂ ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH₂Cl₂: *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 246.5-248 °C, R_f: 0.64 (1:2; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 83.

6.14.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.72 Bileşik 13 (C₂₃H₂₉ClN₂O₂)

FTIR (ATR): ν = 3294 ve 3257 (N-H gerilimleri), 3128 ve 3069 (aromatik, =CH gerilimleri), 2962, 2932 ve 2870 (alifatik, C-H gerilimleri), 1673 ve 1630 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1538 (aromatik, C=C gerilimleri), 1490 ve 1402 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1092 (C-N salınımı), 854 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ =0.90 (t, *J* = 6.84 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.84 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (s, 9H, CH₃), 1.40-1.45 (m, 1H, CH₂), 1.53-1.58 (m, 1H, CH₂), 2.00-2.05 (m, 1H, CH), 4.55 (t, *J* = 8.80 Hz, 1H, CH), 7.35 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H, ArH), 7.46 (dd, *J* = 1.46;8.31 Hz, 2H, ArH), 7.67 (dd, *J* = 2.93;8.80 Hz, 2H, ArH), 7.85 (dd, *J* = 1.46;8.31 Hz, 2H, ArH), 8.42 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H, NH), 10.26 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ =15.73 (CH₃), 20.39 (CH₃), 30.92 (CH₂), 36.16 (CH₃ x 3), 39.82 (Cq), 40.93 (CH), 63.58 (CH), 126.02 (CAr x 2), 130.15 (CAr x 2), 132.13 (Cq), 132.72 (CAr x 2), 133.86 (CAr x 2), 136.50 (Cq), 136.60 (Cq), 142.98 (Cq), 159.37 (Cq), 171.72 (C=O), 175.85 (C=O) ppm.

LCMSMS (ESI-QTOF): [C₂₃H₂₉ClN₂O₂] ([M]⁺): *m/z*= Hesaplanan: 400.1902

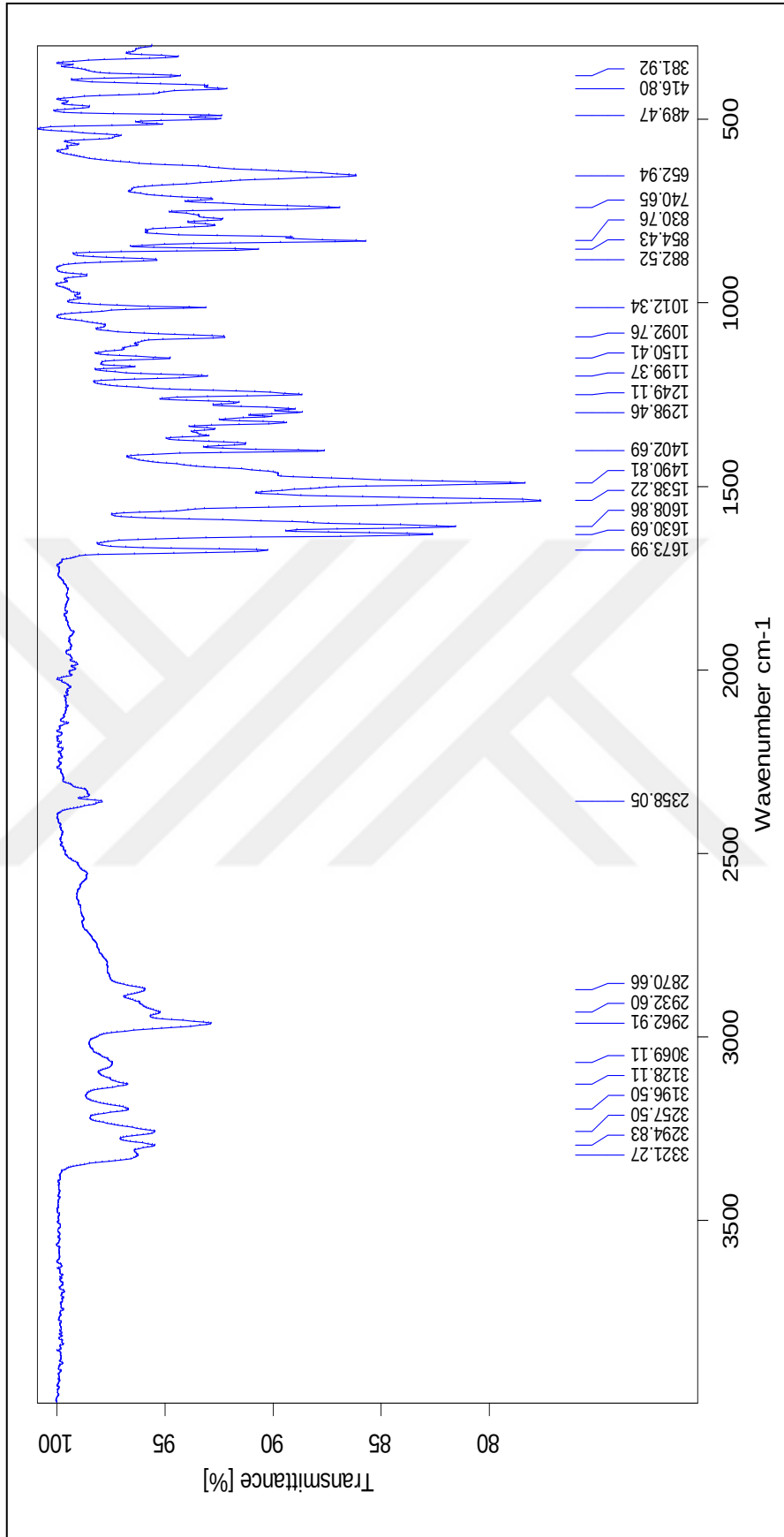
Bulunan: 401.1973 [M+H]⁺

Çizelge 6.3 Bileşik **13**'e ait kristalografik veriler (X-Ray verileri)

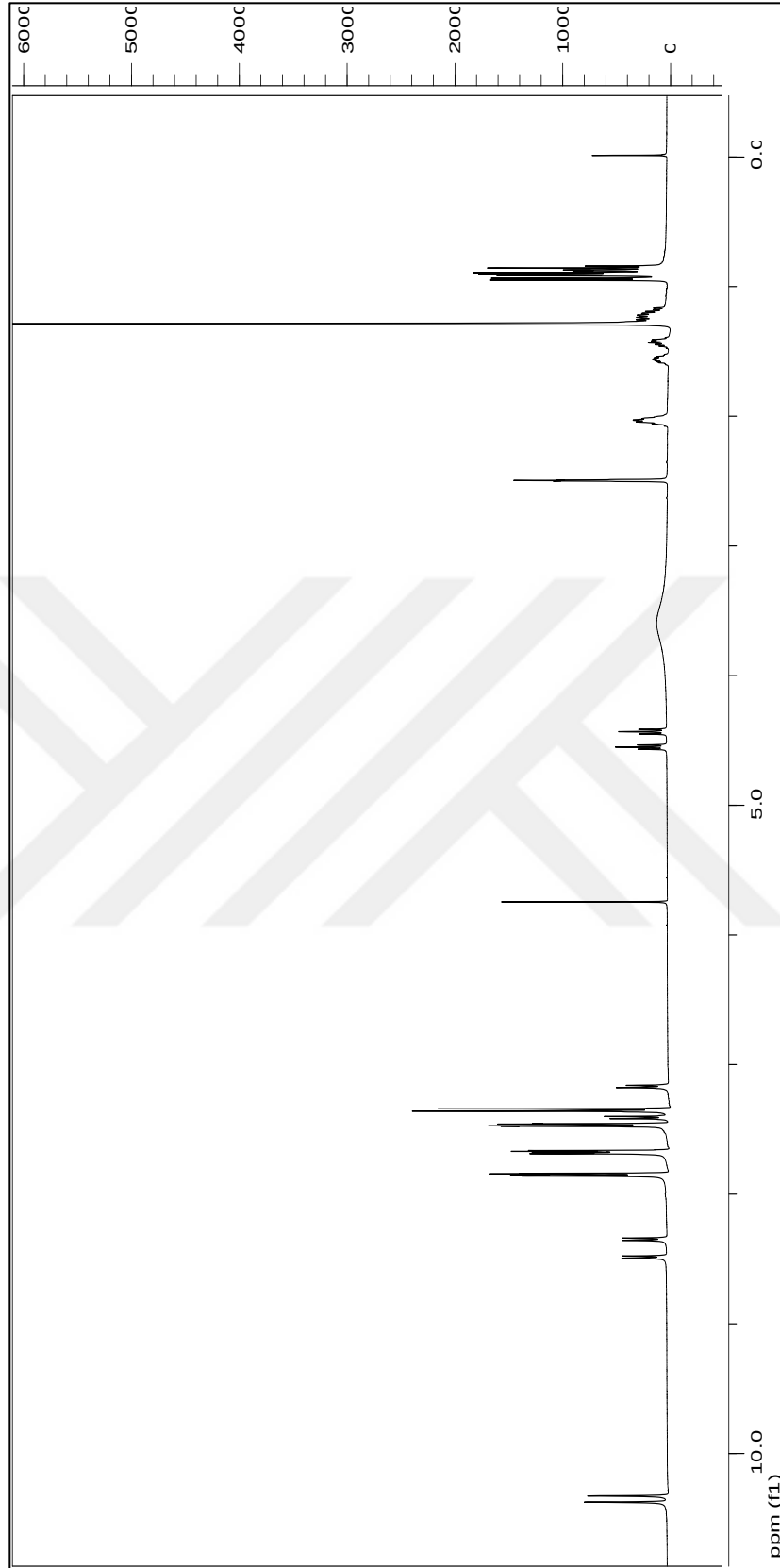
Kimyasal Formülü	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₂
Formül Ağırlığı (g/mol)	400.93
Sıcaklık T(K)	303
$\lambda(\text{\AA})$	0.71073
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	P1
Birim Hücre Boyutları ($\text{\AA}$, °)	
a	9.4723(4)
b	11.8303(4)
c	11.8310(5)
α	69.521(2)
β	67.685(2)
γ	81.861(2)

Çizelge 6.4 Bileşik **13**'e ait kristalografik veriler (X-Ray verileri) (devamı)

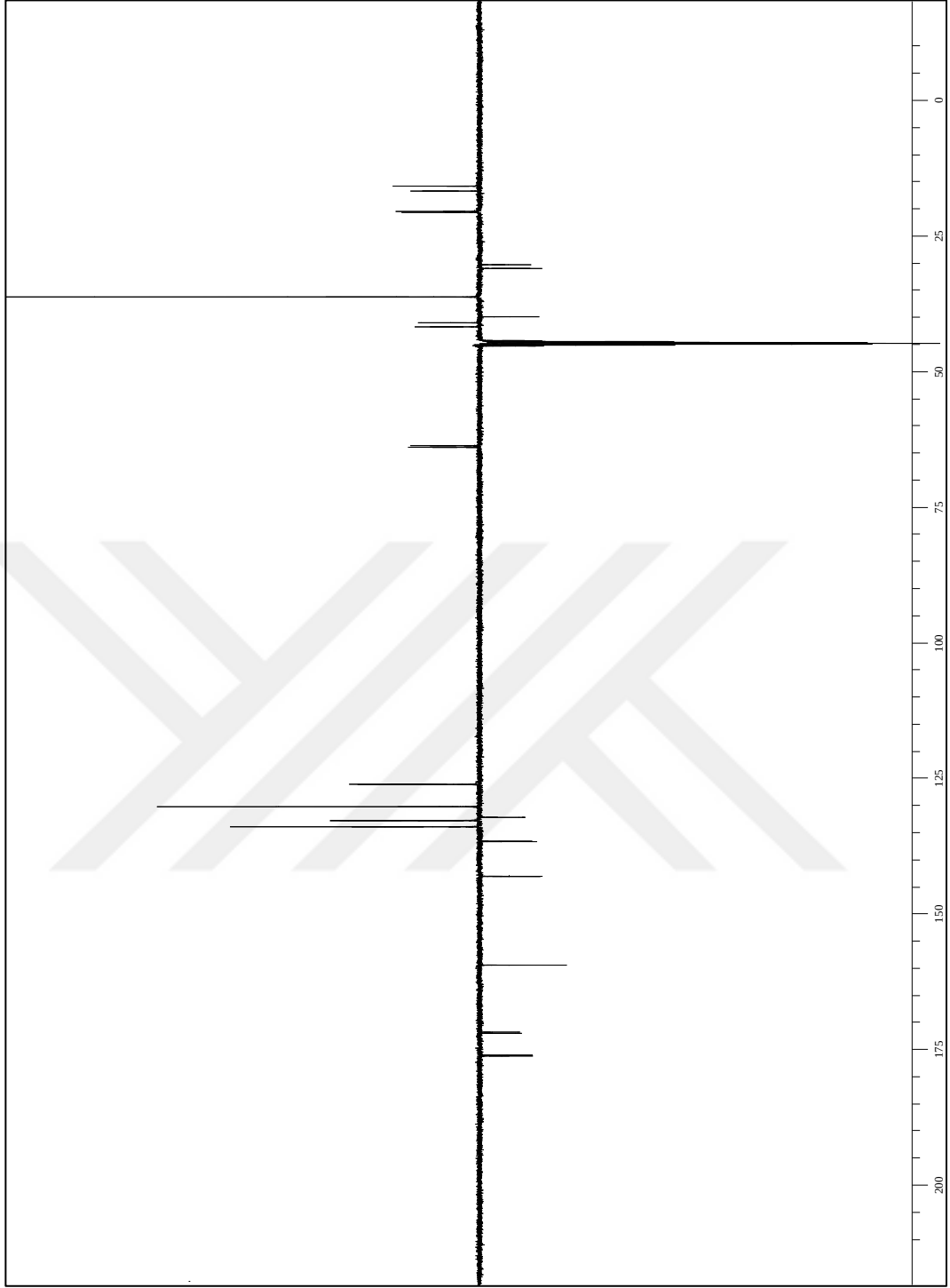
Birim Hücre Hacmi V ($\text{\AA}^3$)	1148.92(8)
Z	2
μ (mm^{-1})	0.185
ρ (g cm^{-3})	1.159
F(000)	992
Kristal Rengi	Renksiz
Kristal Boyutları (mm)	0.100x0.200x0.300
Kristal Şekli	Çubuk şeklinde (rod-like)
$\theta_{\min} / \theta_{\max}$ ($^\circ$)	2.21- 25.00°
İndeks Aralığı	$-11 \leq h \leq 11$
	$-14 \leq k \leq 14$
	$-14 \leq l \leq 14$
Toplam Yansımaya Sayısı	30447
Bağımsız Yansımaya Sayısı	8069 [R(int) = 0.0281]
Yansımaya/Sınırlama/Parametre Sayıları	8069 / 641 / 515
GooF (F^2)	1.029
R_1, wR_2 [$I \geq 2\sigma(I)$]	0.1173
	0.0479



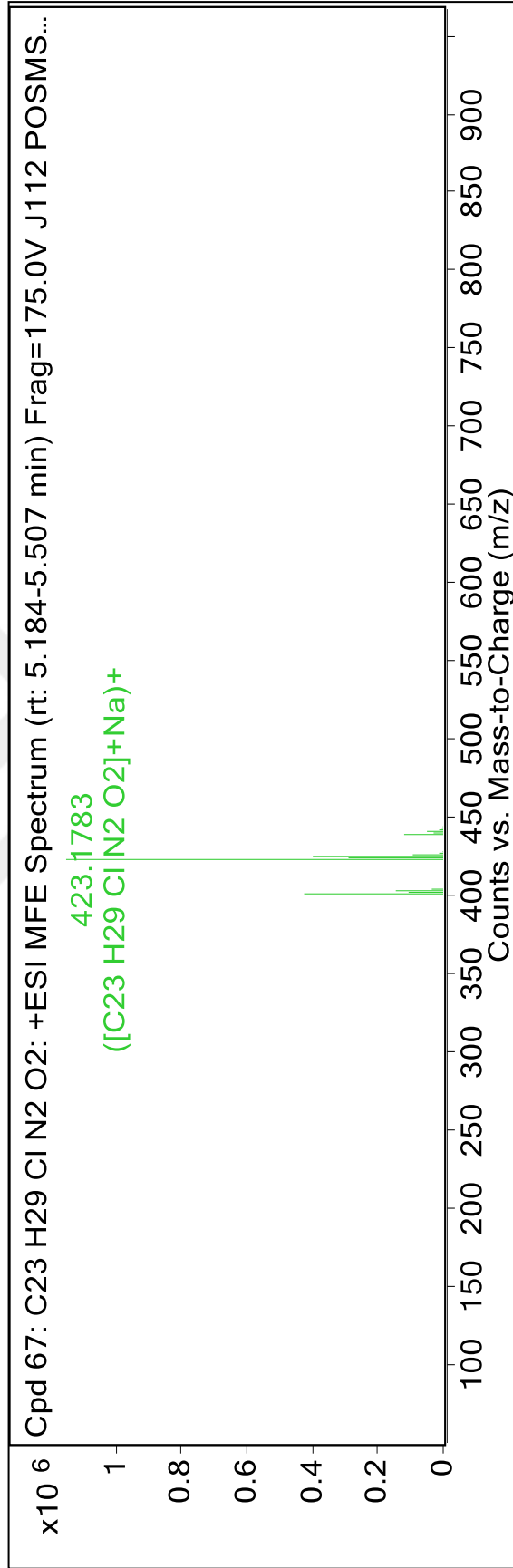
Şekil 6.73 Bileşik **13**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.74 Bileşik **13**'ün ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



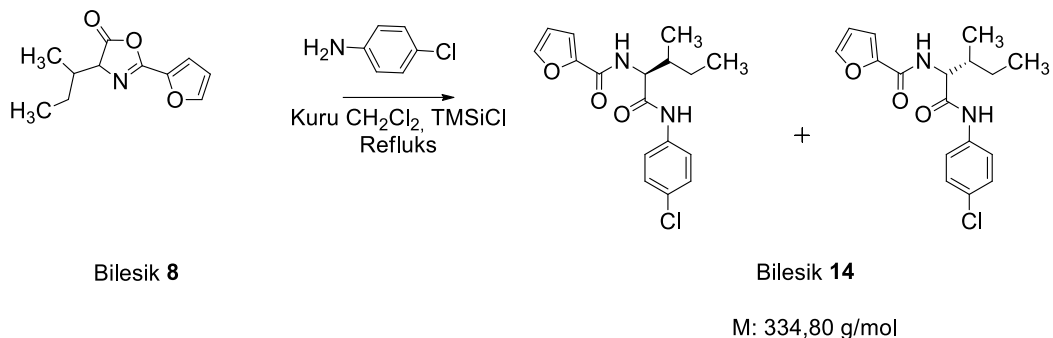
Şekil 6.75 Bileşik **13**'ün APT spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 6.76 Bileşik **13'**ün LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.15 *N*-(1-((4-Klorofenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)furan-2-karboksamit

Bileşğin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 14, C₁₇H₁₉ClN₂O₃)

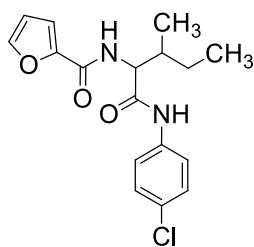


Şekil 6.77 Bileşik 14'ün hazırlanması

Trimetilsilil klorür (TMSiCl, 1.3 mmol, 141 mg) maddesinin kuru CH₂Cl₂ (5 mL) içerisindeki çözeltisi, kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde bulunan Bileşik 8 ve 4-kloroanilin (1 mmol, 127 mg) karışımına eklendi. Reaksiyon 6 saat boyunca N₂ gazı altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra süzülerek CH₂Cl₂ ile birkaç kez yıkandı. Vakum altında kurutulan madde, CH₂Cl₂: *n*-hekzan çözücü sistemi ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 179.3-181 °C, R_f: 0.42 (1:2; Etil asetat: *n*-Hekzan), verim: % 75.

6.15.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.78 Bileşik 14 (C₁₇H₁₉ClN₂O₃)

FTIR (ATR): ν = 3290 ve 3195 (N-H gerilimleri), 3129 ve 3065 (aromatik, =CH gerilimleri), 2962, 2928 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1740 ve 1637 (C=O gerilimleri), 1606 ve 1567 (aromatik, C=C gerilimleri), 1533, 1491 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1147 (C-N salınımı) cm⁻¹.

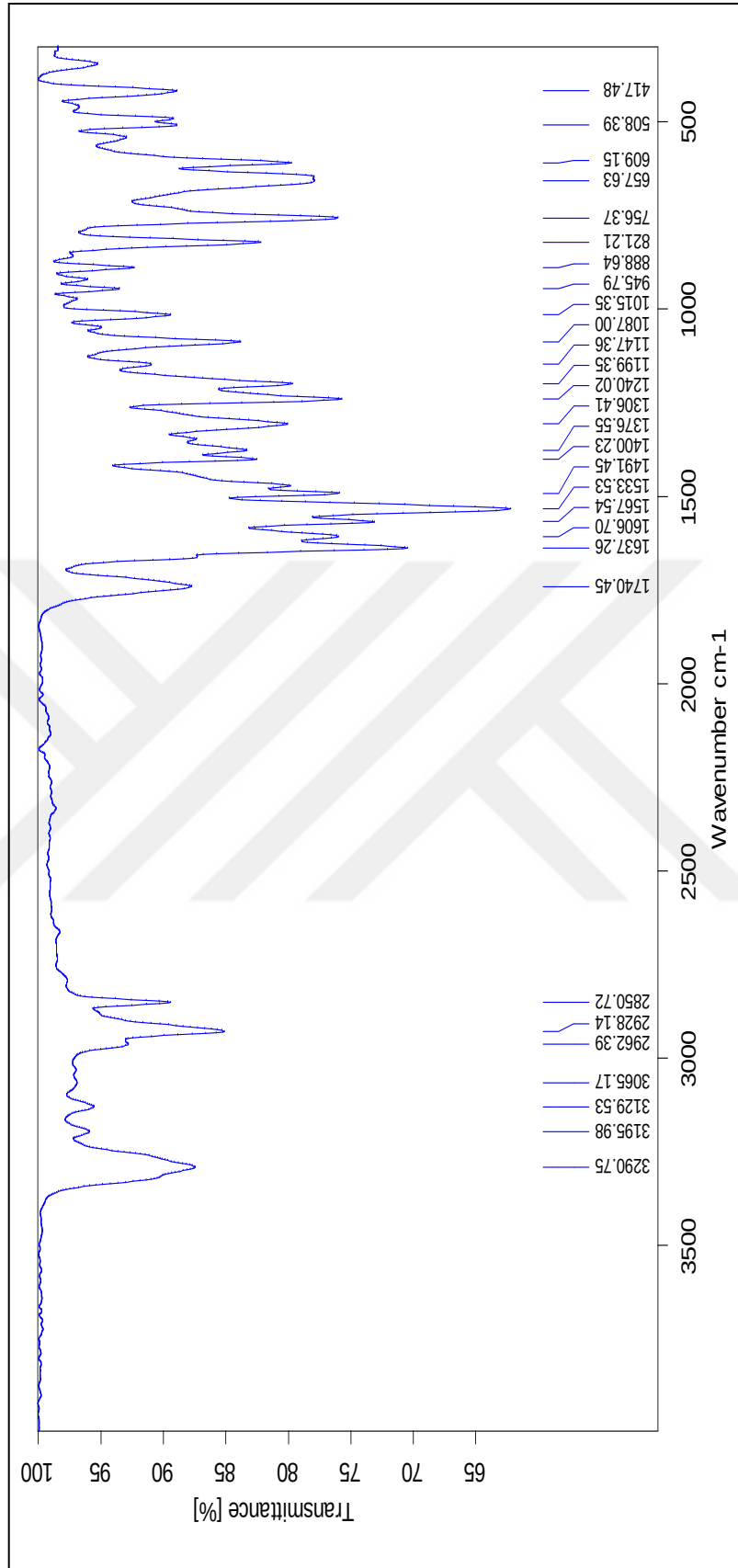
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ= 0.84 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.84 Hz, 3H, CH₃), 1.38-1.43 (m, 1H, CH₂), 1.50-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.95-2.00 (m, 1H, CH), 4.54 (t, *J* = 8.80 Hz, 1H, CH), 6.61-6.63 (m, 1H, ArH), 7.25 (dd, *J* = 3.91;7.33 Hz, 1H, ArH), 7.35 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 2.44;8.80 Hz, 2H, ArH), 7.84-7.85 (m, 1H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH) ppm.

APT (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ=16.60 (CH₃), 20.19 (CH₃), 30.90 (CH₂), 41.86 (CH), 62.65 (CH), 117.10 (CAr), 119.23 (CAr), 119.30 (CAr), 126.05 (CAr x 2), 132.27 (Cq), 133.88 (CAr x 2), 142.87 (Cq), 152.45 (Cq), 163.06 (C=O), 175.53 (C=O) ppm.

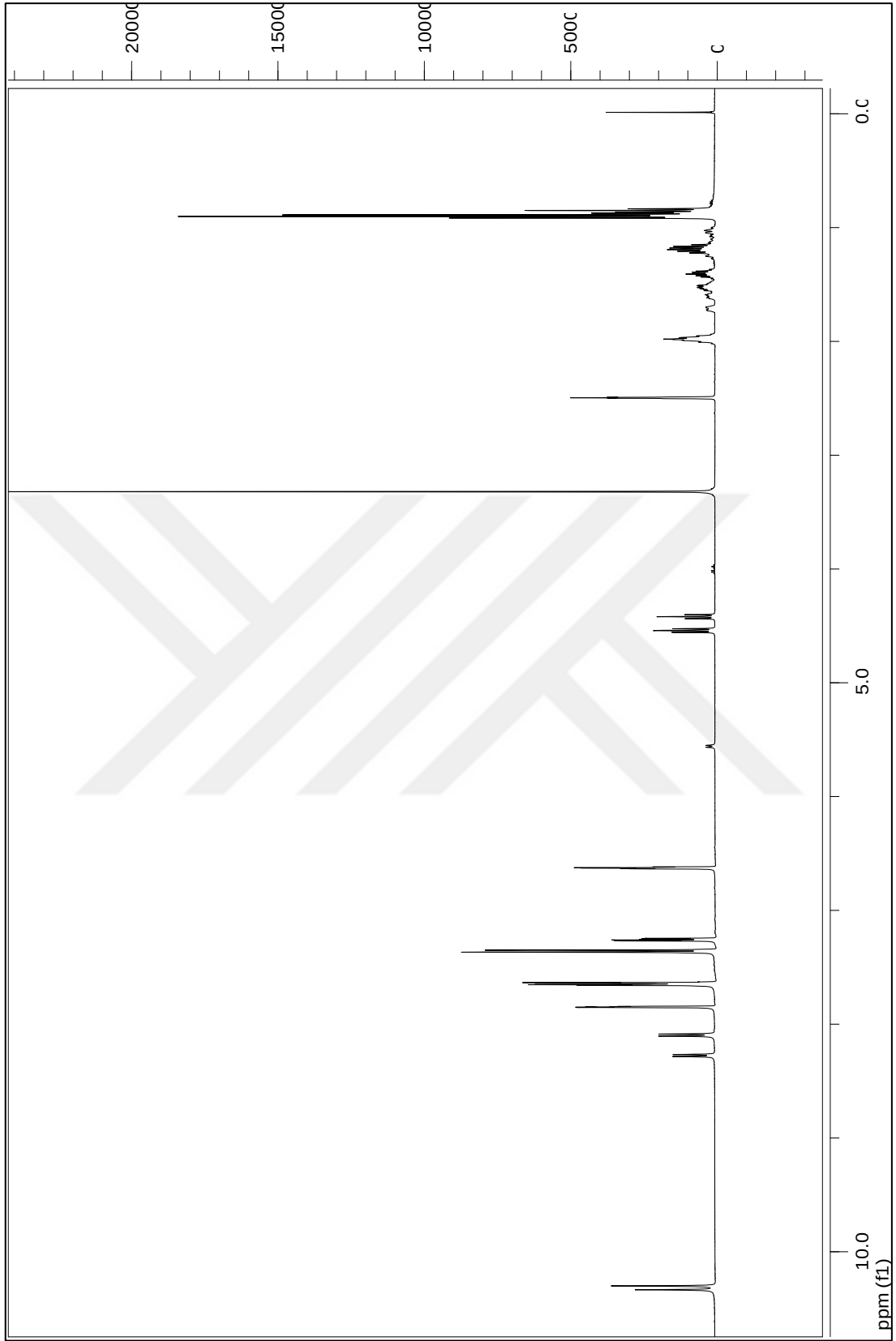
LCMSMS (ESI-QTOF): [C₁₇H₁₉ClN₂O₃] ([M]⁺): *m/z*= Hesaplanan: 334.1080

Bulunan: 335.1151 [M+H]⁺

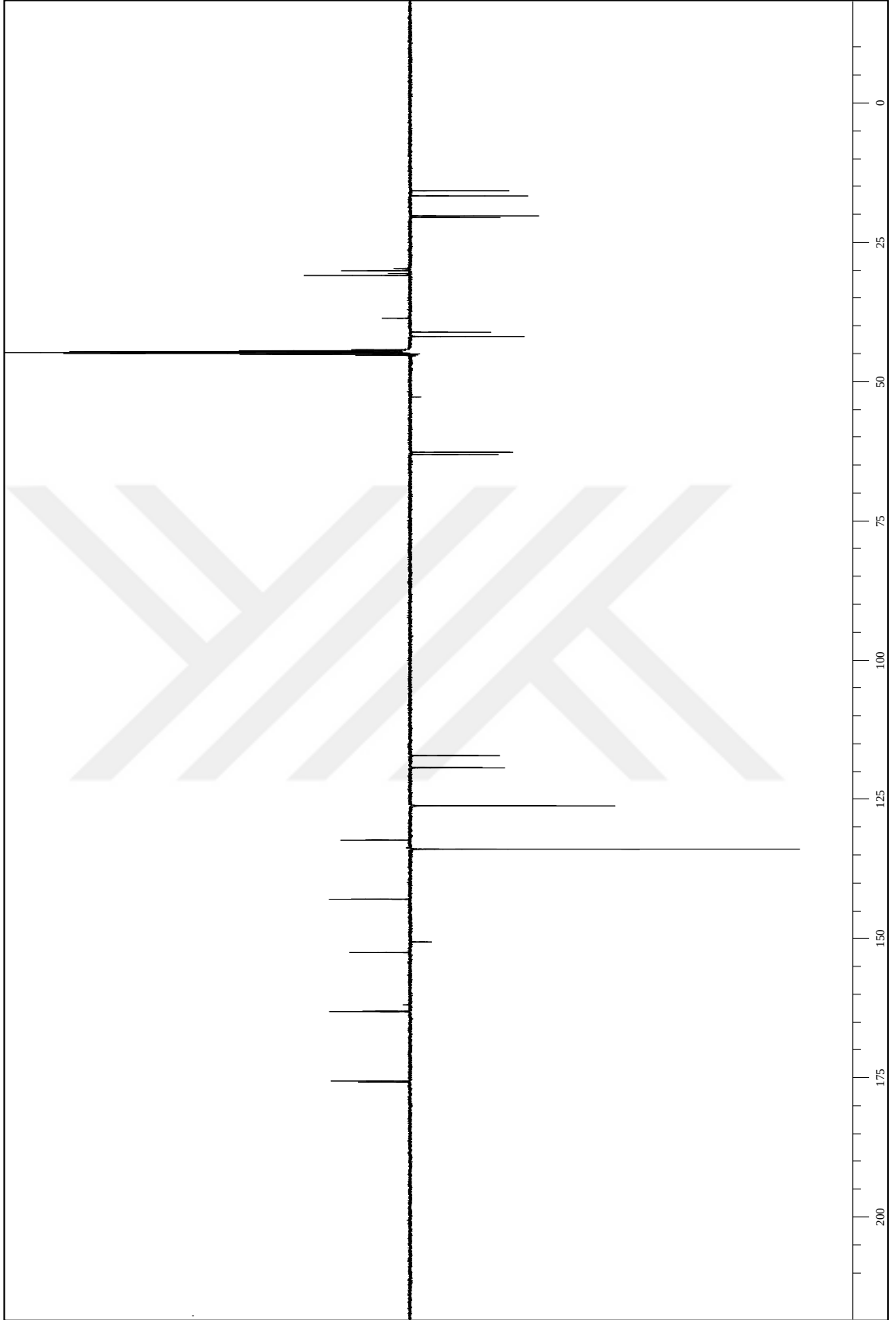
357.0965 [M+Na]⁺



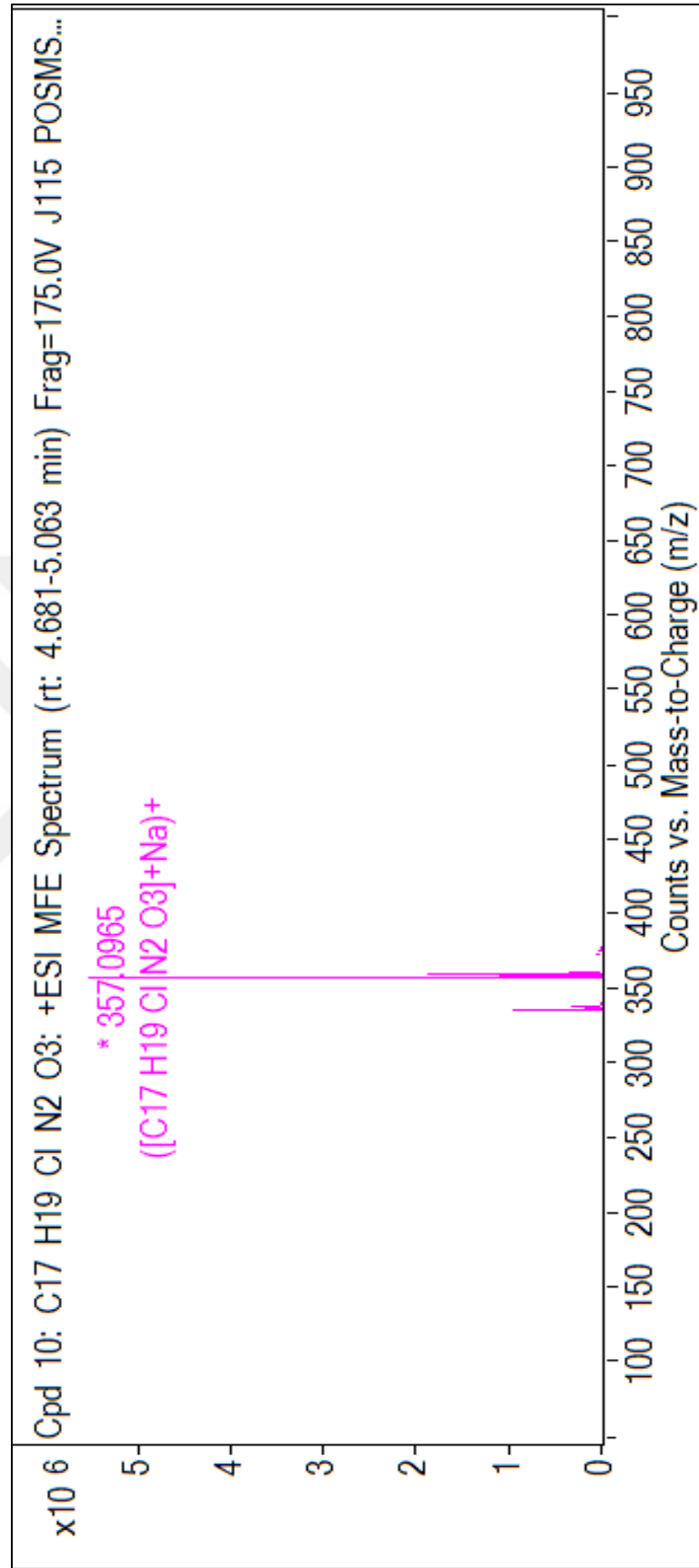
Şekil 6.79 Bileşik **14**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.80 Bileşik **14'**ün ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

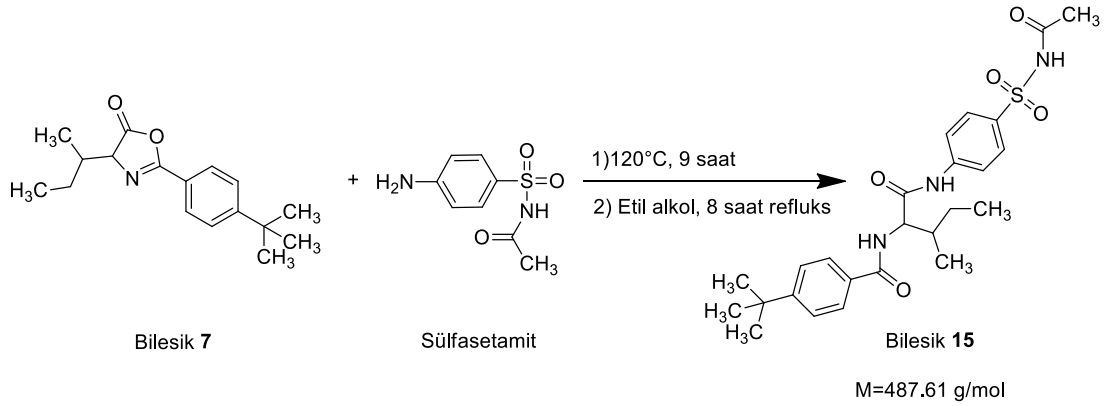


Şekil 6.81 Bileşik 14'ün APT spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 6.82 Bileşik **14'**ün LC-MS (ESI-QTOF) spektrumu

6.16 N-(1-((4-(N-asetilsulfamoil)fenil)amino)-3-metil-1-okso-2-pentil)-4-(ter-butil)benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 15, C₂₅H₃₃N₃O₅S)

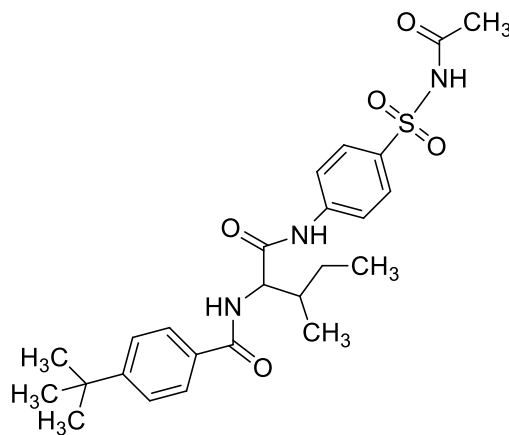


Şekil 6.83 Bileşik 15'in hazırlanması

Bileşik 7 (1.37 g, 5 mmol) ve sülfasetamit (1.07 g, 5 mmol) 120°C yağ banyosunda 9 saat boyunca ısıtıldı. Oluşan jelimsi renksiz madde etil alkol ile alındı ve 8 saat boyunca geri soğutucu ve N₂ gazı altında reaksiyon ortamındaki fazla su uzaklaştırılarak kaynatıldı. Fazla çözücü vakum altında uçuruldu ve beyaz katı madde 3:1; etil asetat: diklorometan çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 132 °C, R_f: 0.60 (3:1; Etil asetat: Diklorometan) , verim: % 85.

6.16.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 6.84 Bileşik 15 (C₂₅H₃₃N₃O₅S)

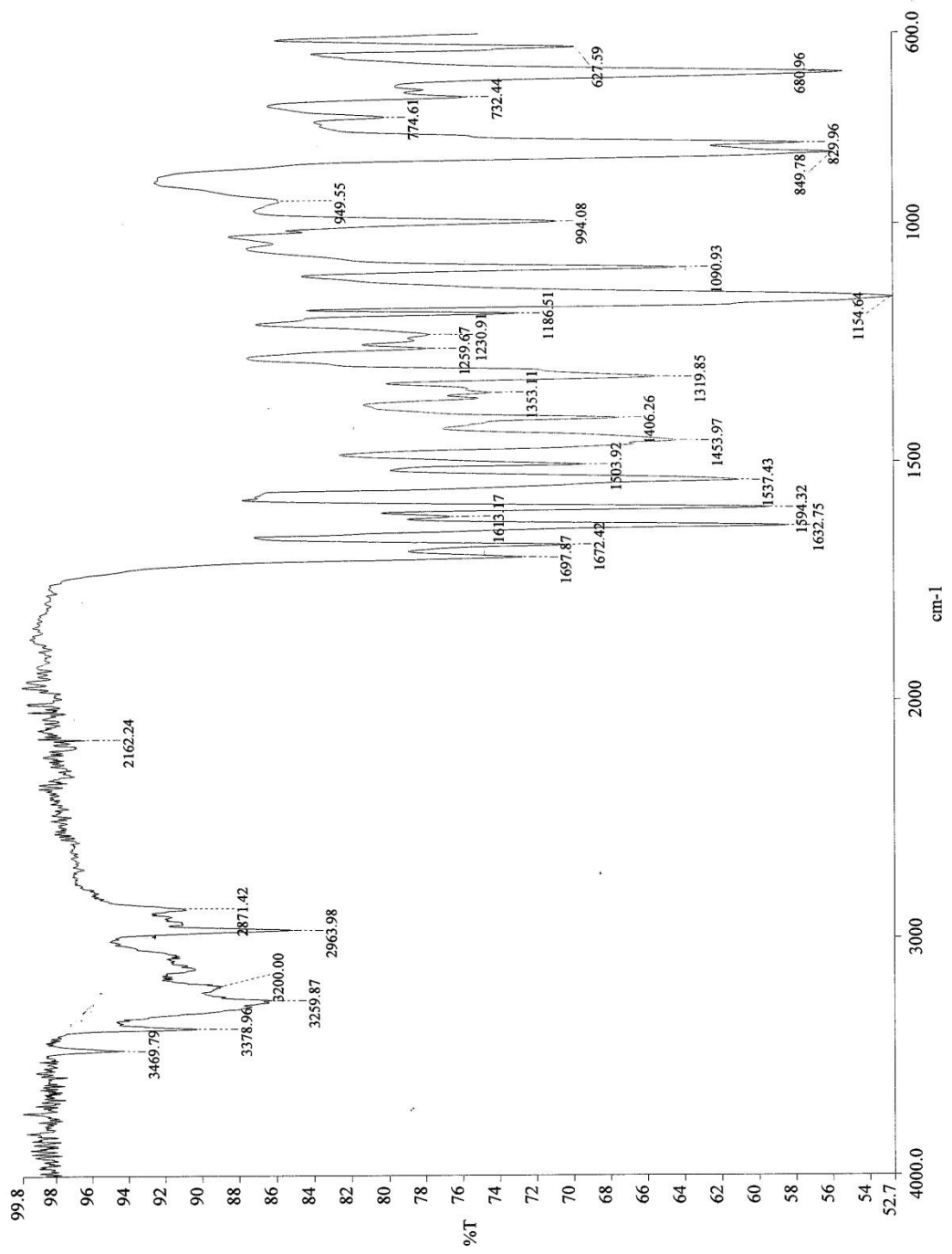
FTIR (ATR): ν = 3259 ve 3200 (N-H gerilimleri), 3040 (aromatik, =CH gerilimi), 2963 ve 2871 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 ve 1632 (C=O gerilimleri), 1613, 1594 ve 1537 (aromatik, C=C gerilimleri), 1406 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1154 (C-N salınımı) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 0.93 (t, J = 7.56 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, J = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.26 (m, 1H, CH₂), 1.30 (s, 9H, CH₃), 1.43-1.48 (m, 1H, CH₂), 1.91 (s, 3H, CH₃), 2.03-2.07 (m, 1H, CH), 4.58 (t, J = 7.88 Hz, 1H, CH), 6.60 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.48 (dd, J = 1.57; 8.51 Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.84-7.86 (m, 3H, ArH), 8.36 (d, J = 8.19 Hz, 1H, NH), 10.60 (s, 1H, NH), 11.64 (s, 1H, NH) ppm.

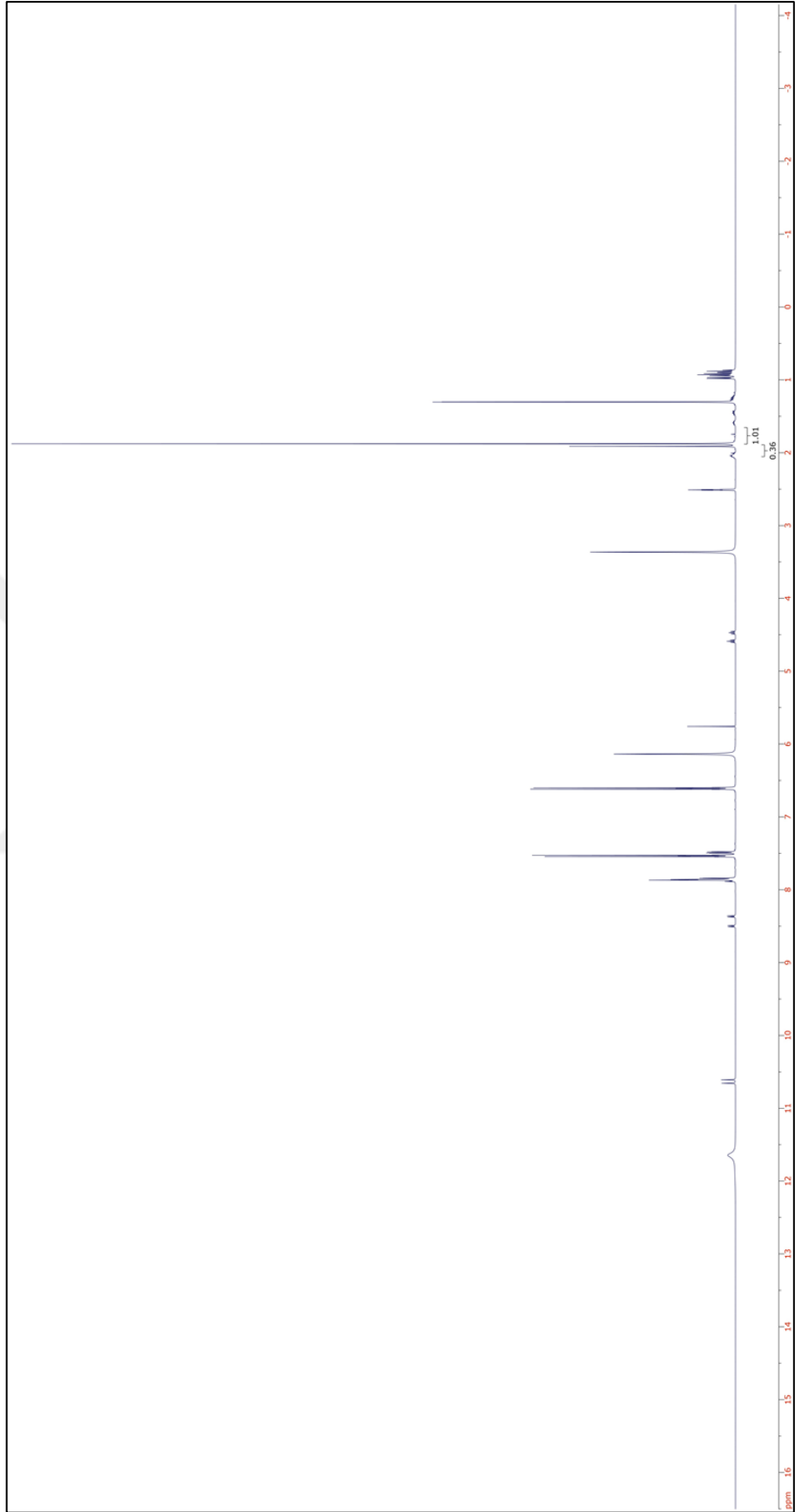
APT (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ =11.37 (CH₃), 15.28 (CH₃), 23.12 (3xCH₃), 30.90 (CH₃), 34.59 (CH₂), 35.57 (CH), 58.78 (CH), 112.21 (2xC_{Ar}), 118.75 (C_{Ar}), 123.78 (C_q), 124.91 (C_{Ar}), 127.50 (C_{Ar}), 128.86 (C_{Ar}), 129.70 (2xC_{Ar}), 153.58 (2xC_q), 154.16 (C_q), 168.27 (C=O), 171.40 (C=O), 171.61 (C=O) ppm.

LCMSMS (ESI-QTOF): [C₂₅H₃₃N₃O₅S] ([M]⁺): m/z = Hesaplanan: 487.2145

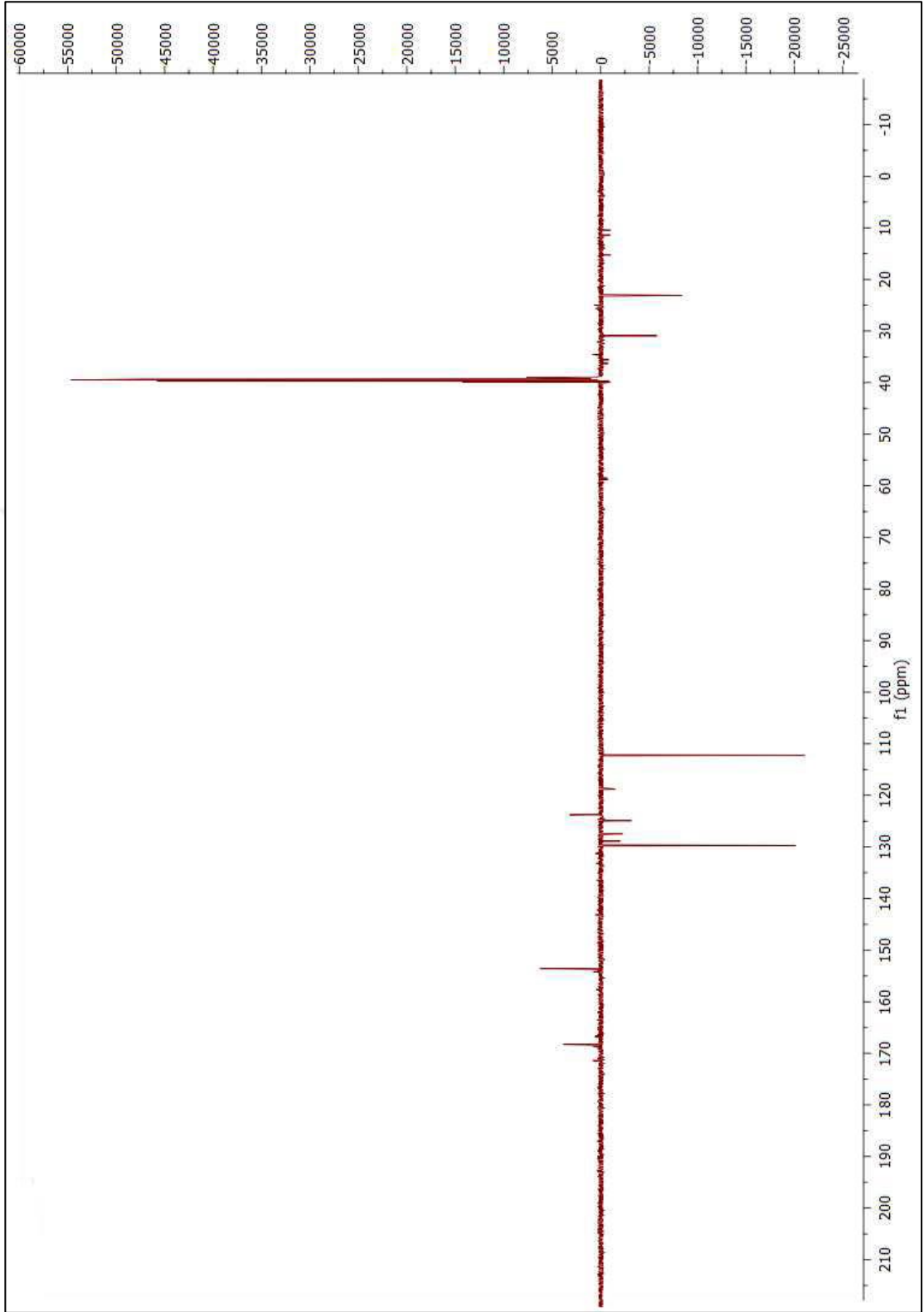
Bulunan: 488.2218 [M+H]⁺



Şekil 6.85 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.86 Bileşik **15**'in ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 6.87 Bileşik **15**'in APT spektrumu (DMSO- d_6)

C₁₉H₂₃N₃O₆S)

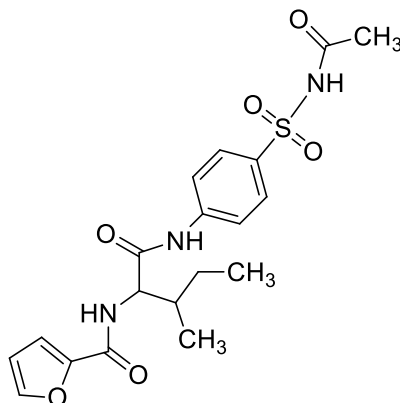


Şekil 6.89 Bileşik **16**'nın hazırlanması

Bileşik **8** (1.04 g, 5 mmol) ve sülfasetamit (1.07 g, 5 mmol) 120°C yağ banyosunda 9 saat boyunca ısıtıldı. Oluşan jelimsi renksiz madde etil alkol ile alındı ve 8 saat boyunca geri soğutucu ve N₂ gazı altında reaksiyon ortamındaki fazla su uzaklaştırılarak kaynatıldı. Fazla çözücü vakum altında uçuruldu ve beyaz katı madde 3:1; etil asetat: diklorometan çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, e.n: 251.8-252.6°C, R_f: 0.40 (3:1; Etil asetat: Diklorometan), verim: % 82.

6.17.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri



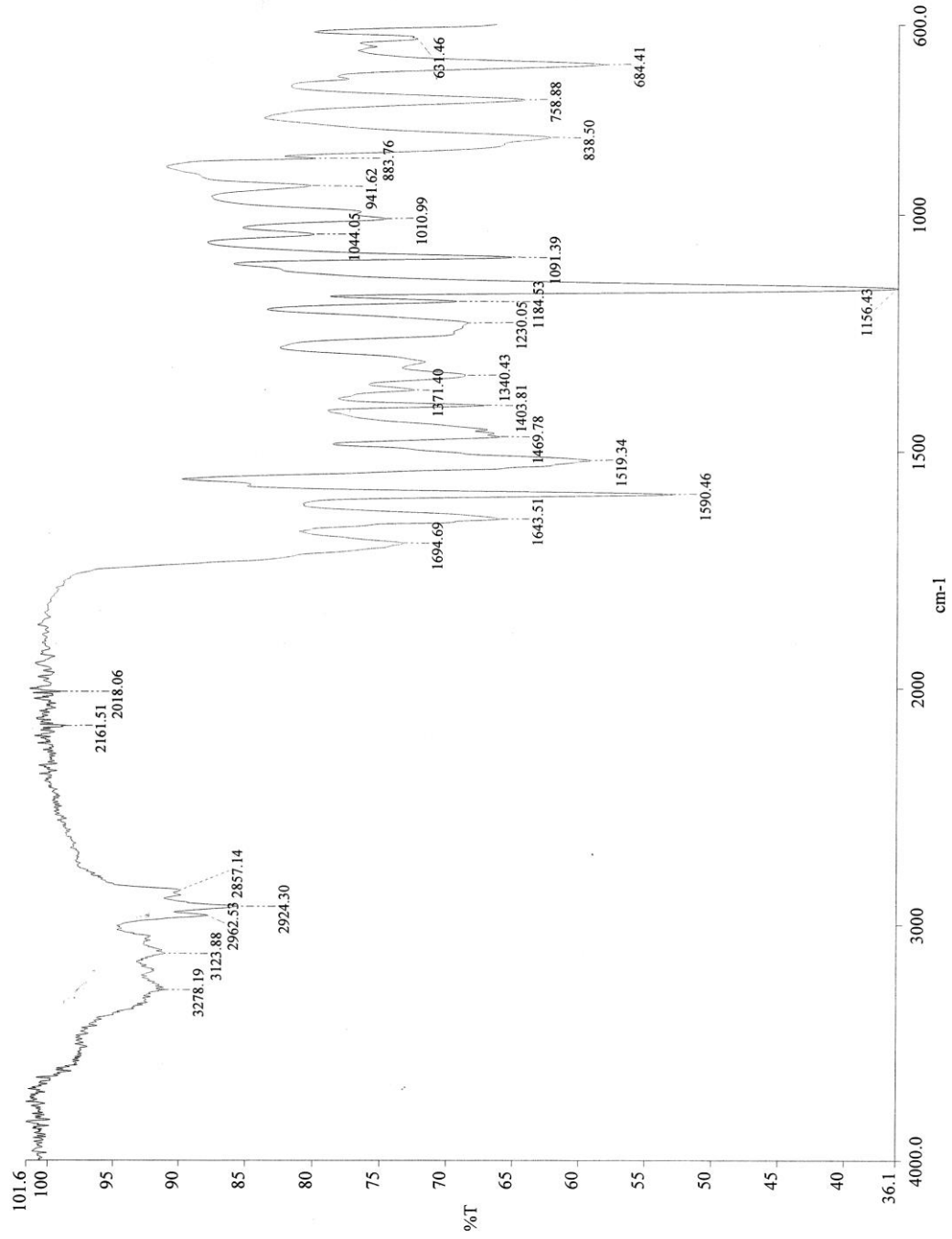
Şekil 6.90 Bileşik **16** (C₁₉H₂₃N₃O₆S)

FTIR (ATR): ν = 3278 ve 3123 (N-H gerilimi), 2924 ve 2857 (alifatik, C-H gerilimleri), 1694 ve 1643 (C=O gerilimleri), 1590 ve 1519 (aromatik, C=C gerilimleri), 1403 ve 1340 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1156 (C-N salınımı), 838 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

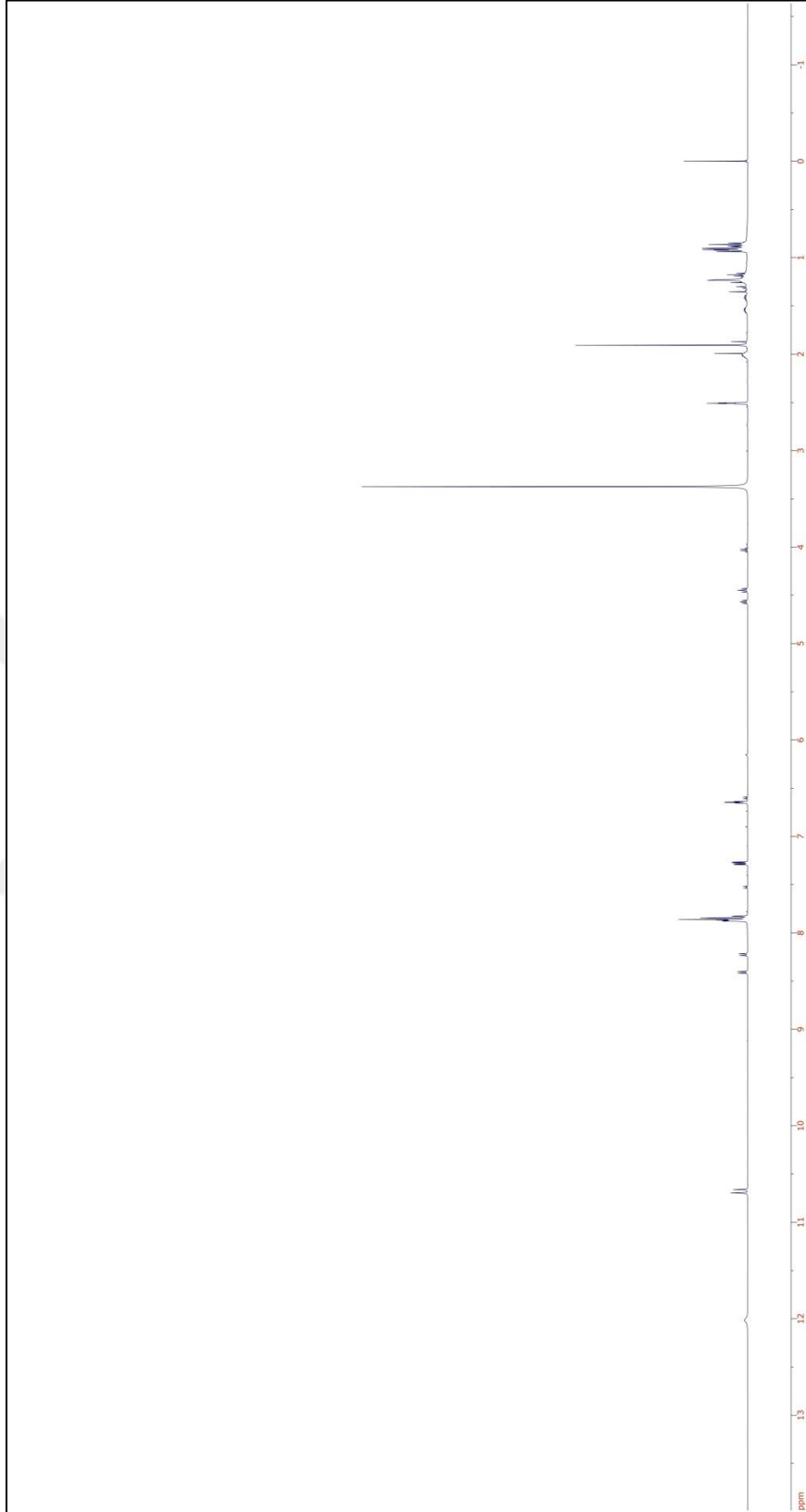
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ =0.86 (t, J = 7.25 Hz, 3H, CH_3), 0.92(d, J = 6.93 Hz, 3H, CH_3), 1.39-1.44 (m, 1H, CH_2), 1.52-1.57 (m, 1H, CH_2), 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.00-2.03 (m, 1H, CH), 4.44 (t, J = 8.82 Hz, 1H, CH), 6.64 (dd, J = 1.57; 3.15 Hz, 1H, ArH), 7.27 (dd, J = 3.46; 9.77 Hz, 1H, ArH), 7.82-7.87 (m, 5H, ArH), 8.23 (d, J = 8.19Hz, 1H, NH), 10.69 (s, 1H, NH), 12.01 (s, 1H, NH) ppm.

LCMSMS (ESI-QTOF): $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}]$ ($[\text{M}]^+$): m/z = Hesaplanan: 421.1307

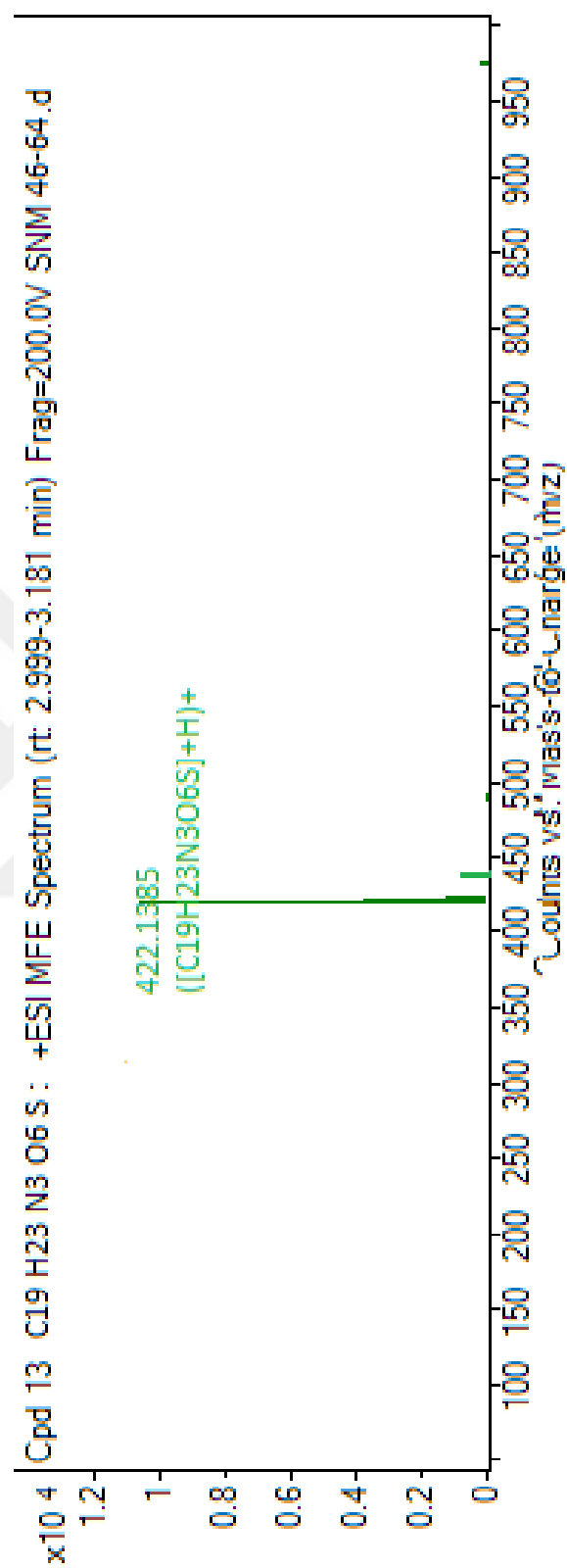
Bulunan: 422.1385 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Şekil 6.91 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR)

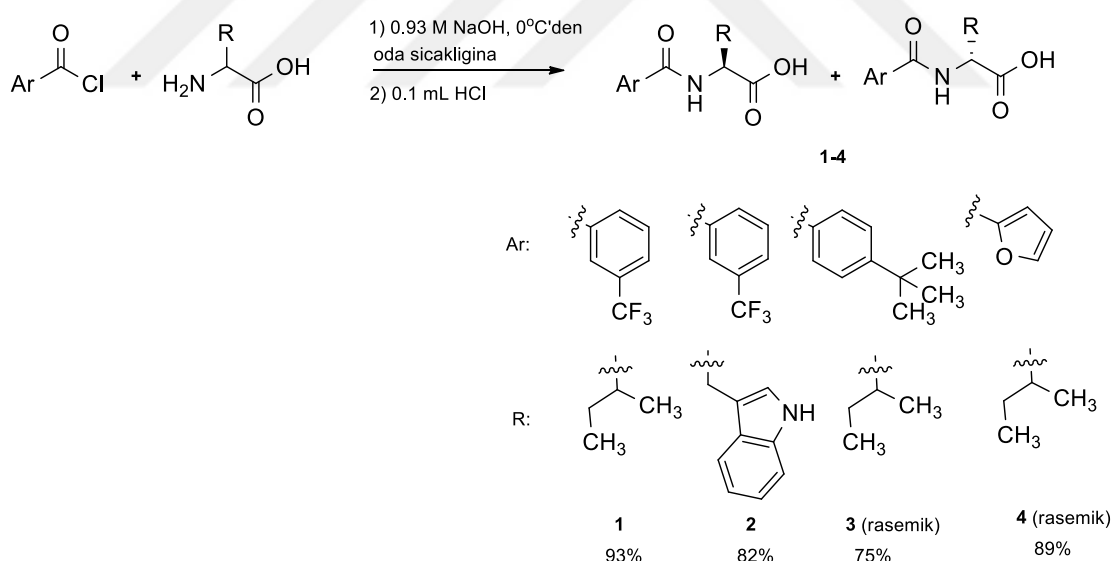


Şekil 6.92 Bileşik **16**'nın ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışması üç farklı kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda, L-izolösin ve L-triptofan vücudumuz için de gerekli olan amino asitler olduğu için başlangıç maddeleri olarak seçilmiştir. Bu amino asitlerin bazik ortamda açillendirilmeleri (Schotten-Baumann reaksiyonu) 4-*ter*-butilbenzoil klorür, 3-(triflorometil)benzoil klorür ve 2-furoil klorür ile yapılmıştır:

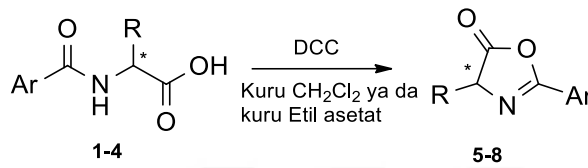


Şekil 7.1 Bileşik 1-4'ün sentezi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik data ile aydınlatılmıştır. *N*-Substitüe amino asit türevlerinin (Bileşik 1-4) FTIR spektrumları incelendiğinde amit gruplarındaki N-H, C=O metilen ve alkenik yapılardaki C-H bağlarının simetrik ve asimetrik gerilimlerine ait absorpsiyon bantlarının bulunması ve ¹H-NMR spektrumları

incelendiğinde Bileşik **1** ve Bileşik **2**'nin 8.29 ppm, Bileşik **3**'ün 6.74 ppm ve Bileşik **4**'ün 6.87 ppm'de N-H pikinin gözükmesi yapıları desteklemektedir. Ayrıca tüm yapıların kütle spektroskopik analiz sonuçları moleküllerin beklenen molekül ağırlıklarını vermektedir.

Tezin ikinci aşamasında; Bileşik **1-4**, kuru CH₂Cl₂ içerisinde *N,N'*-disikloheksilkarbodiimit (DCC) ile muamele edilerek halka kapanması reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve sırasıyla Bileşik **5-8**, yeni 5-oksazolon türevleri olarak sentezlenmiştir.



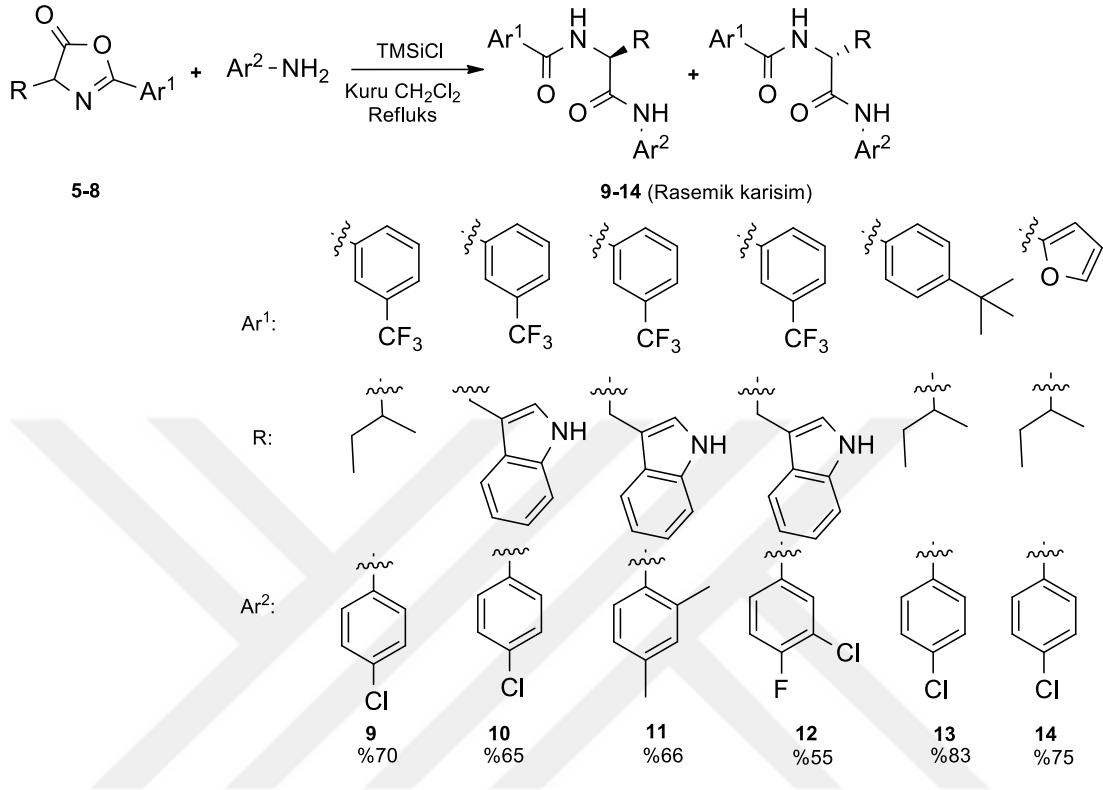
Şekil 7.2 Oksazolon-5-onların sentezi

Bu bileşiklerin yapıları da FTIR, NMR ve kütle spektrumları alınarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen yeni 5-oksazolon türevlerinin FTIR spektrumlarında N-H bandının olmaması ve NH-C=O bandı yerine azalakton yapısında bulunan C=O bağına ait bantlarının beklenen yerde bulunması reaksiyonların gerçekleştiğini göstermektedir. APT spektrumları incelendiğinde sırasıyla 177.81-178.43 ppm'de, 177.46 ppm de, 177.96 ve 177.38 ppm de C=O piklerinin görülmesi azalakton halkasının varlığını desteklemektedir. GC-MS ve LC-MS analiz sonuçları incelendiğinde ise m/z oranlarında yeni sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıkları gözlenmekte ve kütle bölünmeleri de yapıları desteklemektedir.

Oksazolon halkasının çeşitli reaktif gruplar içermesi sayesinde sahip olduğu ve yeni biyolojik aktif bileşik gruplarının sentezlenmesini sağlayan mükemmel substrat özelliğini göz önünde bulundurarak iki farklı reaksiyon sistemi ile yeni sentezlenen 5-oksazolon türevlerinin reaktivitesi de tez çalışmamız kapsamında incelenmiştir.

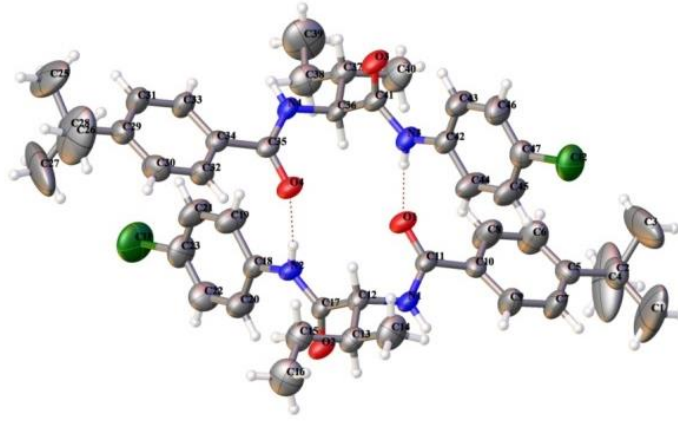
Bu amaçla, tezin üçüncü aşamasında sentezlenen 5-oksazolonların (Bileşik **5-8**) trimetilsillil klorür katalizörü varlığında primer aril aminlerle halka açılma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda yeni benzamit türevleri rasemik karışımlar şeklinde elde edilmiştir.

Elde edilen tüm yeni benzamit türevlerinin spektroskopik çalışmaları FTIR, NMR ve kütle spektrumları ile yapılmış olup bunlara ilaveten Bileşik **13**'ün tek kristali elde edilerek X-Ray analizi gerçekleştirilmiştir.



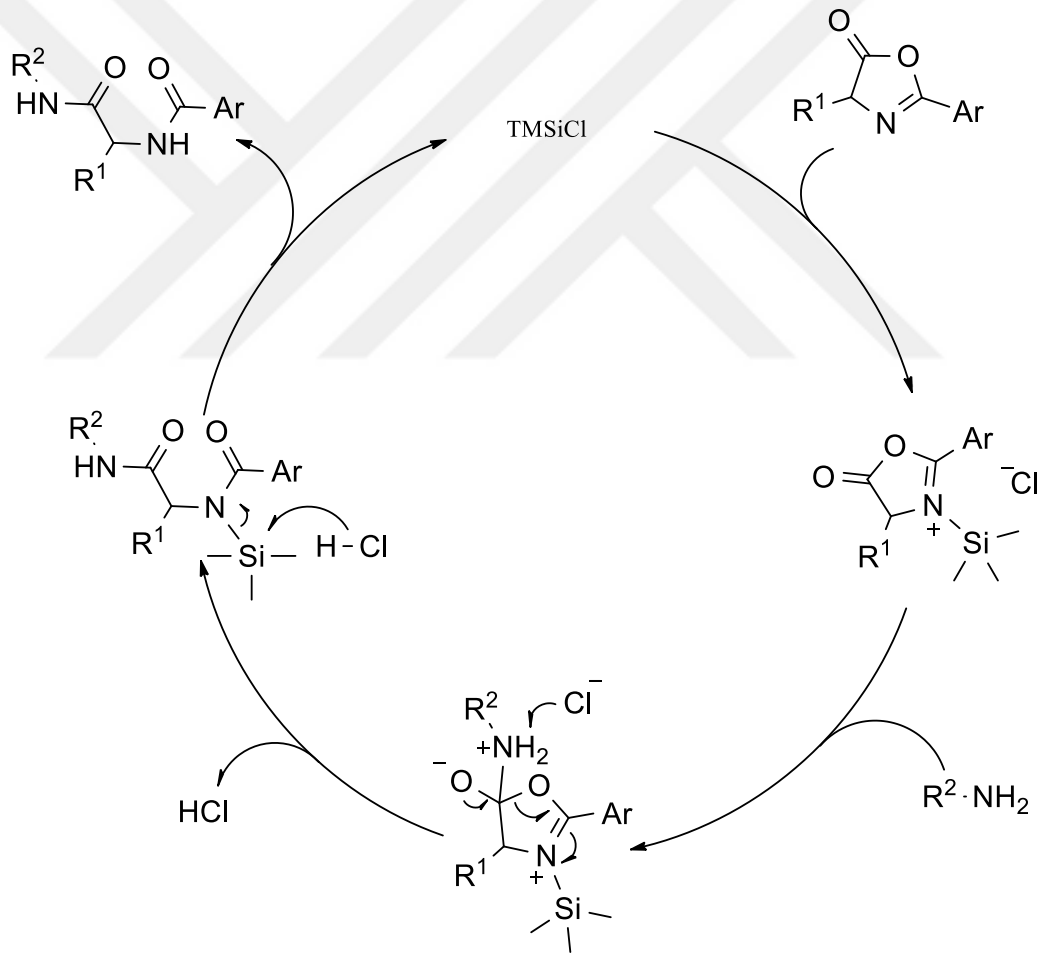
Şekil 7.3 Bileşik **9-14**'ün sentezi

Halka açılması reaksiyonu sonucu elde edilen benzamit türevlerinin FTIR spektrumlarında NH ve NH-C=O yapılarının bulunması azalakton halkasının açıldığını göstermektedir. Bunlara ilaveten ¹H-NMR spektrumlarında iki NH pikinin farklı kimyasal kaymalarla yer alması yapıları desteklemektedir. Yapılan QTOF analizleri, molekül ağırlıklarının yanı sıra elemental analizlerini de vermektedir.



Şekil 7.4 Bileşik **13'**ün X-Ray sonucu

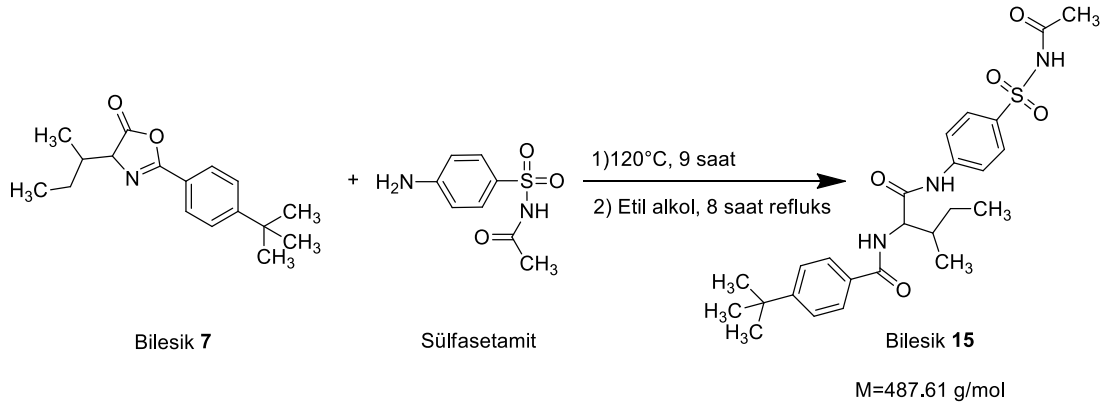
Aşağıda halka açılması reaksiyonunun mekanizması bulunmaktadır:



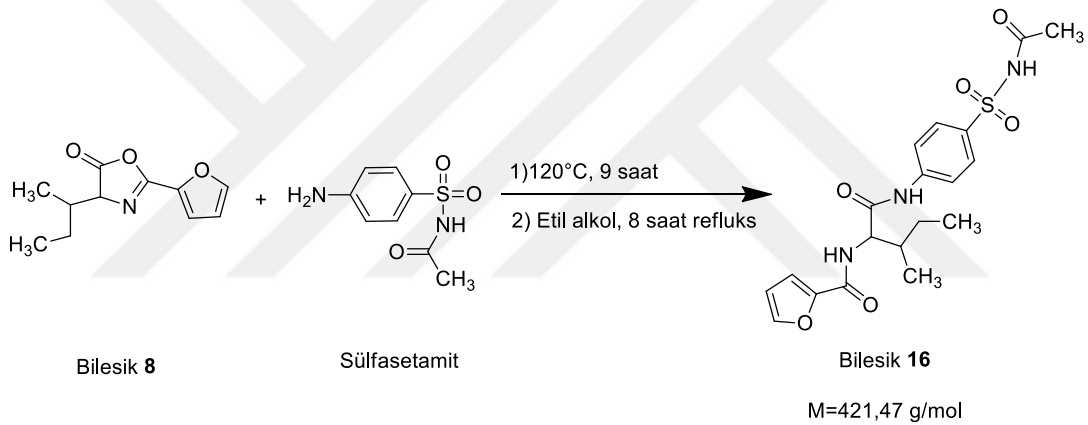
Şekil 7.5 Halka açılması reaksiyonunun mekanizması

5-Oksazolonlar ile halka açılması reaksiyonlarını çalışırken elde edilen benzamit türevlerinin anti-kanser çalışmalarında çok incelendiğini görmemiz üzerine

aktivitelerini daha da arttırmak üzere bu sefer amin olarak birçok biyolojik aktif bileşiğin molekülünde bulunan sülfasetamit seçildi ve bu aminle iki reaksiyon gerçekleştirilerek Bileşik 15 ve 16 elde edildi.



Şekil 7.6 Bileşik 15'in sentezi



Şekil 7.7 Bileşik 16'nın sentezi

Bu yeni bileşiklerinde iyi verimlerle elde edildiği gözlemlendikten sonra spektroskopik çalışmaları başlatıldı.

Sonuç olarak; teorik kısımda da bahsedildiği üzere üç farklı bileşik sınıfı incelenmiş ve bu sınıfların ayrı ayrı sahip olabilecekleri biyolojik aktiviteler ya da bu bileşikleri kullanarak yapılabilecek ileri reaksiyonlar detaylı olarak verilmiştir. Bu çalışma sonucunda bilime 16 yeni madde kazandırılmıştır. Bunlardan dördü açıl substitüe amino asit, dördü 5-oksazolon ve son olarak 8 tanesi benzamit türevidir. Her birinin ayrı ayrı canlı sistemlerde etkisi incelenebilir. Benzamit türevleri, Bilgi Üniversitesi Moleküler Biyoloji bölümüne anti-kanser etkilerinin incelemesi amacıyla yollanmıştır. Tezin de başlığını içeren 5-Oksazolonlar son yıllarda gıda alanında koruyucu olarak

kullanılmaya başlanmıştır. Bu etkileri de TÜBİTAK MAM Gıda Enstitüsü'nde incelenecektir.



- [1] Plöchl, J., (1883). "Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure)", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16: 2815-2825.
- [2] El-Mekabaty, A., (2013). "Erlenmeyer Azlactones: Synthesis, Reactions and Biological Activity", *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 2: 40-66.
- [3] Habib, O. Hassan, H. Moawad, E. ve El-Mekabaty, A., (2013). "Reactivity of Oxazolone Derivative Towards Nitrogen and Carbon Nucleophilic Reagents: Applications to the Synthesis of New Heterocycles", *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 2: 11-25.
- [4] Clarke, H. Johnson, J. ve Robinson, R., (1949). "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, Princeton, NJ.
- [5] Sharma, N. Banerjee, J. Shrestha, N. ve Chaudhury, D., (2015). "A Review on Oxazolone, It's Method of Synthesis and Biological Activity", *ejbps*, 2: 964-987.
- [6] Fisk, J.S. Mosey, R.A. ve Tepe, J.J., (2007). "The Diverse Chemistry of Oxazol-5-(4 H)-Ones", *Chemical Society Reviews*, 36: 1432-1440.
- [7] Park, B.S. Oh, C.M. Chun, K.H. ve Lee, J.O., (1998). "Photoinduced One Pot Transformation of 2-Phenyl-4-Ethylidene-5 (4h)-Oxazolone and Allylic Alcohols to Γ , Δ -Unsaturated N-Benzoyl Amides", *Tetrahedron Letters*, 39: 9711-9714.
- [8] Lamb, J. ve Robson, W., (1931). "The Erlenmeyer Synthesis of Amino-Acids", *Biochemical Journal*, 25: 1231.
- [9] Ismail, M., (1991). "Physical Characteristics and Polarographic Reduction Mechanism of Some Oxazolones", *Canadian Journal of Chemistry*, 69: 1886-1892.
- [10] Palcut, M., (2009). "Spectral Properties of Novel 1, 3-Oxazol-5 (4h)-Ones with Substituted Benzylidene and Phenyl Rings", *Acta Chimica Slovenica*, 56: 362-368.
- [11] Seebach, D. Jaeschke, G. Gottwald, K. Matsuda, K. Formisano, R. Chaplin, D.A. Breuning, M. ve Bringmann, G., (1997). "Resolution of Racemic Carboxylic Acid Derivatives by Ti-Taddolate Mediated Esterification Reactions—a General Method for the Preparation of Enantiopure Compounds", *Tetrahedron Letters*, 53: 7539-7556.

- [12] Gottwald, K. ve Seebach, D., (1999). "Ring Opening with Kinetic Resolution of Azlactones by Ti-Taddolates", *Tetrahedron Letters*, 55: 723-738.
- [13] Pattabiraman, V.R. ve Bode, J.W., (2011). "Rethinking Amide Bond Synthesis", *Nature*, 480: 471-479.
- [14] Lin, R. Lu, Y. Wetter, S.K. Connolly, P.J. Turchi, I.J. Murray, W.V. Emanuel, S.L. Gruninger, R.H. Fuentes-Pesquera, A.R. ve Adams, M., (2005). "3-Acyl-2, 6-Diaminopyridines as Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis and Biological Evaluation", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 2221-2224.
- [15] Kushwaha, N. Saini, R.K. ve Kushwaha, S.K., (2011). "Synthesis of Some Amide Derivatives and Their Biological Activity", *Synthesis*, 3: 203-209.
- [16] Kanişkan, N. Kökten, Ş. ve Çelik, İ., (2012). "A New Protocol for the Synthesis of Primary, Secondary and Tertiary Anthranilamides Utilizing N-(2-Aminoarylacyl) Benzotriazoles", *Arkivoc*, 8: 198-213.
- [17] Valeur, E. ve Bradley, M., (2009). "Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents", *Chemical Society Reviews*, 38: 606-631.
- [18] Seager, S.L. ve Slabaugh, M.R., (2010). *Organic and Biochemistry for Today*: Angelo State University.
- [19] Solomons, T.W.G., (2002). *Organik Kimya*, İstanbul: Literatür Yay. Dağ. ve Paz., San. ve Tic. Ltd Şti.
- [20] Otten, H., (1986). "Domagk and the Development of the Sulphonamides", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 17: 689-690.
- [21] Terentjeva, S. Muceniece, D. Petushkova, J. ve Lūsis, V., (2016). "Synthesis of Novel 3-Substituted Benzamides Related to Imatinib", *Journal of Chemical Research*, 40: 224-227.
- [22] Nikalje, A.P.G. Shaikh, A.N. Shaikh, S.I. Khan, F.A.K. Sangshetti, J.N. ve Shinde, D.B., (2014). "Microwave Assisted Synthesis and Docking Study of N-(2-Oxo-2-(4-Oxo-2-Substituted Thiazolidin-3-ylamino) Ethyl) Benzamide Derivatives as Anticonvulsant Agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24: 5558-5562.
- [23] Wang, X.-M. Xu, J. Xin, M.-H. Lu, S.-M. ve Zhang, S.-Q., (2015). "Design, Synthesis and Antiproliferative Activity Evaluation of M-(4-Morpholinyl-1, 3, 5-Triazin-2-yl) Benzamides in Vitro", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25: 1730-1735.
- [24] Hussain, A.A. Abdulla, M.M. Amr, A.E.-G.E. Al-Omar, M.A. ve Shalaby, A.F., (2015). "Anti-Inflammatory Activities of Some Newly Synthesized Pyridinyl-and Indazolyl Benzamide Derivatives", *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 41: 87-96.
- [25] Chen, M. Jin, H. Tao, K. ve Hou, T., (2014). "Synthesis and Bioactivity Evaluation of Novel Benzamide Derivatives Containing a Diphenyl Ether Moiety", *Journal of Pesticide Science*, 39: 187-192.

- [26] Devarasetty, K. Tharikoppula, G. Sridhar, T. Eppakayala, L. Kyasani, M. Arumugam, P. ve Pusuluri, S., (2016). "Synthesis of 6-Oxopyrimidin-1 (6h)-Yl Benzamide Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial and Cytotoxic Activity", *Synthetic Communications*, 46: 263-274.
- [27] Yamashita, M. Lee, S.-H. Koch, G. Zimmermann, J. Clapham, B. ve Janda, K.D., (2005). "Solid-Phase Synthesis of Oxazolones and Other Heterocycles Via Wang Resin-Bound Diazocarbonyls", *Tetrahedron Letters*, 46: 5495-5498.
- [28] Maekawa, T. Sakai, N. Tawada, H. Murase, K. Hazama, M. Sugiyama, Y. ve Momose, Y., (2003). "Synthesis and Biological Activity of Novel 5-(ω -Aryloxyalkyl) Oxazole Derivatives as Brain-Derived Neurotrophic Factor Inducers", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 51: 565-573.
- [29] Pereira, E.R. Sancelme, M. Voldoire, A. ve Prudhomme, M., (1997). "Synthesis and Antimicrobial Activities of 3-N-Substituted-4, 5-Bis (3-Indolyl) Oxazol-2-Ones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7: 2503-2506.
- [30] Nachman, R.J., (1983). "O-Hydroxyphenylureas. Intermediates in the Urea Fusion Synthesis of 2-Benzoxazolinones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20: 1423-1425.
- [31] Jiang, H. Zhao, J. ve Wang, A., (2008). "An Efficient and Eco-Friendly Process for the Conversion of Carbon Dioxide into Oxazolones and Oxazolidinones under Supercritical Conditions", *Synthesis*, 2008: 763-769.
- [32] Nachman, R.J., (1982). "Convenient Preparation of 2-Benzoxazolinones with 1, 1-Carbonyldiimidazole", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19: 1545-1547.
- [33] Shankaran, K. Donnelly, K.L. Shah, S.K. Humes, J.L. Pacholok, S.G. Grant, S.K. Green, B.G. ve MacCoss, M., (1997). "Inhibition of Nitric Oxide Synthase by Benzoxazolones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7: 2887-2892.
- [34] Hoffman, R.V. Johnson, M.C. ve Okonya, J.F., (1998). "Synthesis of 4-Carboethoxy-4-Oxazolin-2-Ones from 3-Nosyloxy-2-Ketoesters", *Tetrahedron Letters*, 39: 1283-1286.
- [35] Madhusudhan, G. Srinivasa Reddy, M. Narayana Reddy, Y. Vijayalakshmi, V. Suribabu, M. ve Balraju, V., (2010). "A Facile $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Co}_2$ Mediated, One-Pot Synthesis of 2-Oxazolidinones from 1, 2-Azido Alcohols Via Phosphazene and Isocyanate Intermediates", *Indian Journal of Chemistry - Section B, Organic including Medicinal*, 49: 978.
- [36] Kelly, M.C. Whitaker, G. White, B. ve Smyth, M.R., (2007). "Nickel (II)-Catalysed Oxidative Guanine and DNA Damage Beyond 8-Oxoguanine", *Free Radical Biology and Medicine*, 42: 1680-1689.
- [37] Lykkeberg, J., (1972). "Zolyl) Acrylic Acids. 1. Formation of Some Imidazolones", *Acta Chemica Scandinavica*, 26: 2687-2694.
- [38] Shahnawaaz, M. Naqvi, A. Rao, A. ve Seth, D., (2009). "Design and Synthesis of Substituted Oxazolones and Their Anti-Bacterial Activity".

- [39] Taile, V. Hatzade, K. Gaidhane, P. ve Ingle, V., (2009). "Synthesis and Biological Activity of 4-(4-Hydroxybenzylidene)-2-(Substituted Styryl) Oxazol-5-Ones and Their O-Glucosides", Turkish Journal of Chemistry, 33: 295-305.
- [40] Díaz, J.L. Villacampa, B. López-Calahorra, F. ve Velasco, D., (2002). "Synthesis of Polyconjugated Carbazolyl–Oxazolones by a Tandem Hydrozirconation–Erlenmeyer Reaction. Study of Their Hyperpolarizability Values", Tetrahedron Letters, 43: 4333-4337.
- [41] Tandon, M. Coffen, D.L. Gallant, P. Keith, D. ve Ashwell, M.A., (2004). "Potent and Selective Inhibitors of Bacterial Methionyl Trna Synthetase Derived from an Oxazolone–Dipeptide Scaffold", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14: 1909-1911.
- [42] Aaglawe, M. PS, W. ve DB, S., (2003). "Synthesis and Antibacterial Activity of Some Oxazolone Derivatives", Journal of the Korean Chemical Society, 47: 133-136.
- [43] Lloyd-Williams, P. Sánchez, A. Carulla, N. Ochoa, T. ve Giralt, E., (1997). "Synthetic Studies on Threonines. The Preparation of Protected Derivatives of D-Allo- and L-Allo-Threonine for Peptide Synthesis", Tetrahedron Letters, 53: 3369-3382.
- [44] Benoiton, N.L. ve Chen, F.M., (1981). "2-Alkoxy-5 (4 H)-Oxazolones from N-Alkoxy-carbonylamino Acids and Their Implication in Carbodiimide-Mediated Reactions in Peptide Synthesis", Canadian Journal of Chemistry, 59: 384-389.
- [45] Achiwa, K. Iwaki, A. Terashima, S. ve Yamada, S., (1969). "DI-Alpha-Alkyl-Alpha-Amino Acid and Intermediates Therefore", Google Patents.
- [46] Cleary, T. Brice, J. Kennedy, N. ve Chavez, F., (2010). "One-Pot Process to Z-A-Benzoylamino-Acrylic Acid Methyl Esters Via Potassium Phosphate-Catalyzed Erlenmeyer Reaction", Tetrahedron Letters, 51: 625-628.
- [47] Tikdari, A.M. Fozooni, S. ve Hamidian, H., (2008). "Dodecatungstophosphoric Acid (H₃PW₁₂O₄₀), Samarium and Ruthenium (Iii) Chloride Catalyzed Synthesis of Unsaturated 2-Phenyl-5 (4h)-Oxazolone Derivatives under Solvent-Free Conditions", Molecules, 13: 3246-3252.
- [48] Tandel, R. ve Mammen, D., (2008). "Synthesis and Study of Some Compounds Containing Oxazolone Ring, Showing Biological Activity", Indian Journal of Chemistry - Section B, Organic including Medicinal, 47: 932.
- [49] Jat, L. Mishra, R. ve Pathak, D., (2012). "Synthesis and Anticancer Activity of 4-Benzylidene-2-Phenyloxazol-5 (4h)-One Derivatives", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4: 378-380.
- [50] Patil, S. Bagul, R. Kamble, V. ve Navale, V., (2011). "A Green Protocol for Erlenmeyer Plöchl Reaction by Using [Bmim] Oh", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 3: 285-290.
- [51] Mariappan, G. Saha, B. Datta, S. Kumar, D. ve Haldar, P., (2011). "Design, Synthesis and Antidiabetic Evaluation of Oxazolone Derivatives", Journal of Chemical Sciences, 123: 335-341.

- [52] Islam, M. Khalil, A. ve EL-GAWAD, I., (1974). "Synthesis of 2-Aryl-4-Phthalidyliden-L53-Oxazolin-5-Ones", Chemical Papers - Chemicke Zvesti, 28: 666-667.
- [53] Furniss Stanley, B. ve Vogel, A.I., (1989). Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Harlow; New York: Longman Scientific & Technical [etc.] ; John Wiley & Sons.
- [54] Fareed, G. Afza, N. Versiani, M.A. Fareed, N. Mughal, U.R. Kalhor, M.A. Iqbal, L. ve Lateef, M., (2013). "Synthesis, Spectroscopic Characterization and Pharmacological Evaluation of Oxazolone Derivatives", Journal of the Serbian Chemical Society, 78: 1127-1134.
- [55] Mazurkiewicz, R. Kuźnik, A. Grymel, M. ve Październiak-Holewa, A., (2007). "A-Amino Acid Derivatives with a C α -P Bond in Organic Synthesis", Arkivoc, 6: 193-216.
- [56] Roiban, G.-D. Soler, T. Grosu, I. Cativiela, C. ve Urriolabeitia, E.P., (2011). "Unsaturated 4, 4'-Bis-[5 (4h)-Oxazolones]: Synthesis and Evaluation of Their Ortho-Palladation through C-H Bond Activation", Inorganica Chimica Acta, 368: 247-251.
- [57] Boruah, A. Baruah, P. ve Sandhu, J., (1998). The Journal of Chemical Research: 614.
- [58] Kóczán, G. Csík, G. Csámpai, A. Balog, E. Bősze, S. Sohár, P. ve Hudecz, F., (2001). "Synthesis and Characterization of 4-Ethoxymethylene-2-[1]-Naphthyl-5 (4h)-Oxazolone and Its Fluorescent Amino Acid Derivatives", Tetrahedron Letters, 57: 4589-4598.
- [59] Hübner, V.K. Kollinsky, F. Markert, G. ve Pennewiss, H., (1970). "Synthese Und Reaktionen Von 2-Alkenyloxazolonen", APMC Die Angewandte Makromolekulare Chemie, 11: 109-124.
- [60] Taylor, L.D. ve Platt, T.E., (1969). "The Synthesis of Vinyl Peptide Monomers", Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters, 7: 597-603.
- [61] Taylor, L.D. Chiklis, C.K. ve Platt, T.E., (1971). "Synthesis and Polymerization of 2-Vinyl-4, 4-Dimethyl-5-Oxazolone", Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters, 9: 187-190.
- [62] Khan, K.M. Mughal, U.R. Khan, M.T.H. Perveen, S. ve Choudhary, M.I., (2006). "Oxazolones: New Tyrosinase Inhibitors; Synthesis and Their Structure-Activity Relationships", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14: 6027-6033.
- [63] Grzetic, J. ve Oomens, J., (2012). "Spectroscopic Evidence for an Oxazolone Structure in Anionic B-Type Peptide Fragments", Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 23: 290-300.
- [64] Wookey, A. Turner, P. Greenhalgh, J. Eastwood, M. Clarke, J. ve Sefton, C., (2004). "Azd2563, a Novel Oxazolidinone: Definition of Antibacterial Spectrum, Assessment of Bactericidal Potential and the Impact of Miscellaneous Factors on Activity in Vitro", Clinical Microbiology and Infection, 10: 247-254.

- [65] Turner, N.J., (1997). *Current Organic Chemistry*, 1.
- [66] Bala, S. Saini, M. ve Kamboj, S., (2011). "Methods for Synthesis of Oxazolones: A Review", *International Journal of ChemTech Research*, 3: 1102-1118.
- [67] Roiban, G.-D. Soler, T. Contel, M. Grosu, I. Cativiela, C. ve Urriolabeitia, E.P., (2012). "Reactivity of Unsaturated 5 (4 H)-Oxazolones with Hg (II) Acetate: Synthesis of Methyl N-Benzoylamino-3-Arylacrylates", *Synthetic Communications*, 42: 195-203.
- [68] Pellissier, H., (2003). "Dynamic Kinetic Resolution", *Tetrahedron Letters*, 59: 8291-8327.
- [69] Steglich, W. ve Hofle, G., (1970). "Simple Synthesis of Acyl-Oxazolin-5-Ones from 5-Acyloxy-Oxazoles. 2. Information on Hypernucleophilic Acylation Catalysts", *Tetrahedron Letters*: 4727-&.
- [70] Trost, B.M. ve Ariza, X., (1999). "Enantioselective Allylations of Azlactones with Unsymmetrical Acyclic Allyl Esters", *Journal of the American Chemical Society*, 121: 10727-10737.
- [71] Liu, X. ve Hartwig, J.F., (2003). "Palladium-Catalyzed A-Arylation of Azlactones to Form Quaternary Amino Acid Derivatives", *Organic Letters*, 5: 1915-1918.
- [72] Trost, B.M. Jäkel, C. ve Plietker, B., (2003). "Palladium-Catalyzed Asymmetric Addition of Pronucleophiles to Allenes", *Journal of the American Chemical Society*, 125: 4438-4439.
- [73] Keni, M. ve Tepe, J.J., (2005). "One-Pot Friedel-Crafts/Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles Using Oxazolone Templates", *The Journal of Organic Chemistry*, 70: 4211-4213.
- [74] Funke, E. ve Huisgen, R., (1971). "Ketenoide Reaktionsweise Eines Mesoionischen Oxazolons-(5)", *Chemische Berichte*, 104: 3222-3228.
- [75] Cremonesi, G. Dalla Croce, P. ve La Rosa, C., (2005). "[2+ 2] Cycloaddition Reactions of Imines with Cyclic Ketenes: Synthesis of 1, 3-Thiazolidine Derived Spiro-B-Lactams and Their Transformations", *Helvetica Chimica Acta*, 88: 1580-1588.
- [76] Padwa, A. ve Pearson, W.H., (2003). *Synthetic Applications of 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*: John Wiley & Sons.
- [77] Clerici, F. Gelmi, M.L. ve Trimarco, P., (1998). "5 (4h)-Oxazolones. Part XI. Cycloaddition Reaction of Oxazolones and Münchnones to Triphenylvinylphosphonium Salts as Synthetic Equivalents of Alkynes", *Tetrahedron Letters*, 54: 5763-5774.
- [78] Huisgen, R. Gotthardt, H. Bayer, H.O. ve Schaefer, F.C., (1970). "1.3-Dipolare Cycloadditionen, Lvi. Eine Bequeme Synthese Von N-Substituierten Pyrrolen Aus Mesoionischen Oxazolonen Und Alkinen", *Chemische Berichte*, 103: 2611-2624.

- [79] Brunn, E. Funke, E. Gotthardt, H. ve Huisgen, R., (1971). "1,3-Dipolare Cycloadditionen, 61. Cycloadditionen Von N-Substituierten Oxazolium-5-Olaten an Nitrile, Nitro-, Nitroso-Und Azoverbindungen", *Chemische Berichte*, 104: 1562-1572.
- [80] Consonni, R. Dalla Croce, P. Ferraccioli, R. ve La Rosa, C., (1991). "A New Approach to Imidazole Derivatives", *Journal of Chemical Research, Synopses*: 188-189.
- [81] Bilodeau, M.T. ve Cunningham, A.M., (1998). "Solid-Supported Synthesis of Imidazoles: A Strategy for Direct Resin-Attachment to the Imidazole Core", *The Journal of Organic Chemistry*, 63: 2800-2801.
- [82] Maryanoff, C.A. Karash, C.B. Turchi, I.J. Corey, E.R. ve Maryanoff, B.E., (1989). "Characterization of a Stable Carboxylic Acid Intermediate from 1, 3-Dipolar Cycloaddition of a Munchnone with 1, 2-Dicyanocyclobutene", *The Journal of Organic Chemistry*, 54: 3790-3792.
- [83] Peddibhotla, S. ve Tepe, J., (2003). "Multicomponent Synthesis of Highly Substituted Imidazolines Via a Silicon Mediated 1, 3-Dipolar Cycloaddition", *Synthesis*, 2003: 1433-1440.
- [84] Zabicky, J., (1970). *The Chemistry of Amides*, London, New York,: Interscience Publishers.
- [85] Fessenden, R.J. ve Fessenden, J.S., (1998). *Organic Chemistry*, Pacific Grove, Calif.: Brooks/Cole.
- [86] DeRuiter, J., (2005). "Amides and Related Functional Groups", *Principles of Drug Action*, 1: 1-16.
- [87] Cho, J.R. ve Pride, S.J., (1993). "Embedding Semigroups into Groups, and the Asphericity of Semigroups", *International Journal of Algebra and Computation*, 3: 1-13.
- [88] Feng, J.-B. Wei, D. Gong, J.-L. Qi, X. ve Wu, X.-F., (2014). "Oxidative Synthesis of Benzamides from Toluenes and Dmf", *Tetrahedron Letters*, 55: 5082-5084.
- [89] Samani Ghaleh Taki, B. Rostami, M. Mirkhani, V. Moghadam, M. Mohammadpoor-Baltork, I. Tangestaninejad, S. Jamali Moghadam, A. ve Kia, R., (2015). "Catalyst-Free and Green Synthesis of Some Novel Benzamide Derivatives", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52: 1848-1857.
- [90] Zhang, L. Wang, X.-j. Wang, J. Grinberg, N. Krishnamurthy, D. ve Senanayake, C.H., (2009). "An Improved Method of Amide Synthesis Using Acyl Chlorides", *Tetrahedron Letters*, 50: 2964-2966.
- [91] Park, J.K. Shin, W.K. ve An, D.K., (2013). "New and Efficient Synthesis of Amides from Acid Chlorides Using Diisobutyl (Amino) Aluminum", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 34: 1592-1594.
- [92] Rajput, A.P. ve Gore Rambhau, P., (2011). "N-Acylation in Non-Aqueous and Aqueous Medium-Method of Amide Synthesis in Non-Peptide Compounds", *Der Pharma Chemica*.

- [93] Ben-David, Y. Portnoy, M. ve Milstein, D., (1989). "Chelate-Assisted, Palladium-Catalyzed Efficient Carbonylation of Aryl Chlorides", *Journal of the American Chemical Society*, 111: 8742-8744.
- [94] Martinelli, J.R. Clark, T.P. Watson, D.A. Munday, R.H. ve Buchwald, S.L., (2007). "Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Chlorides at Atmospheric Pressure: The Dual Role of Sodium Phenoxide", *Angewandte Chemie International Edition*, 46: 8460-8463.
- [95] Ranu, B.C. ve Dutta, P., (2003). "A Simple and Convenient Procedure for the Conversion of Esters to Secondary Amides", *Synthetic Communications*, 33: 297-301.
- [96] Arora, R. Paul, S. ve Gupta, R., (2005). "A Mild and Efficient Procedure for the Conversion of Aromatic Carboxylic Esters to Secondary Amides", *Canadian Journal of Chemistry*, 83: 1137-1140.
- [97] Allen, C.L. ve Williams, J.M., (2011). "Metal-Catalysed Approaches to Amide Bond Formation", *Chemical Society Reviews*, 40: 3405-3415.
- [98] Kosal, A.D. Wilson, E.E. ve Ashfeld, B.L., (2012). "Phosphine-Based Redox Catalysis in the Direct Traceless Staudinger Ligation of Carboxylic Acids and Azides", *Angewandte Chemie International Edition*, 51: 12036-12040.
- [99] Kukushkin, V.Y. ve Pombeiro, A.J., (2005). "Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Hydrolysis of Nitriles", *Inorganica Chimica Acta*, 358: 1-21.
- [100] Ramon, R.S. Marion, N. ve Nolan, S.P., (2009). "Gold Activation of Nitriles: Catalytic Hydration to Amides", *Chemistry—A European Journal*, 15: 8695-8697.
- [101] Murahashi, S. Naota, T. ve Saito, E., (1986). "Ruthenium-Catalyzed Amidation of Nitriles with Amines. A Novel, Facile Route to Amides and Polyamides", *Journal of the American Chemical Society*, 108: 7846-7847.
- [102] Li, X. Li, Z. Deng, H. ve Zhou, X., (2013). "An Efficient Protocol for the Preparation of Amides by Copper-Catalyzed Reactions between Nitriles and Amines in Water", *Tetrahedron Letters*, 54: 2212-2216.
- [103] Ghodsinia, S.S. Akhlaghinia, B. Safaei, E. ve Eshghi, H., (2013). "Green and Selective Synthesis of N-Substituted Amides Using Water Soluble Porphyrizinato Copper (II) Catalyst", *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 24: 895-903.
- [104] Bruice, P.Y., (2014). *Organic Chemistry*.
- [105] Okay, G. ve Yıldırım, Y., (2002). *Organik Kimya: Literatür Yayıncılık*.
- [106] Clayden, J. Greeves, N. ve Warren, S.G., (2012). *Organic Chemistry*, Oxford ; New York: Oxford University Press.
- [107] Andrus, M.B. Li, W. ve Keyes, R.F., (1998). "Synthesis of Mixed Acyclic Imides Using Pentafluorophenyl Esters", *Tetrahedron Letters*, 39: 5465-5468.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Senem AKKUŞ ÇEVİKKALP
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.12.1982
Yabancı Dili :İngilizce, Almanca
E-posta :senemakkus@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2006
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2004
Lise	Fen Bilimleri	Habire Yahşi Lisesi	2000

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2009	TÜBİTAK MAM	Araştırmacı
2006	Bilim İlaç Sanayi A.Ş.	Kalite Kontrol Analisti

YAYINLARI

Makale

1. Günkara, Ö.T. Güleli, M. Çevikkalp, S.A Kaya, K. ve Öcal, N., (2016). "Synthesis of New 5-Oxazolones: Their Ring Opening Reactions Using Primary Aryl Amines", Current Organic Synthesis
2. Çevikkalp, S.A. Löker, G.B. Yaman, M. ve Amoutzopoulos, B., (2016). "A Simplified HPLC Method for Determination of Tryptophan in Some Cereals and Legumes", Food Chemistry, 193: 26-29.
3. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Samur, G. Çevikkalp, S.A. Yaman, M. Köse, T. ve Pelvan, E., (2013). "Effects of a Traditional Fermented Grape-Based Drink 'Hardaliye' on Antioxidant Status of Healthy Adults: A Randomized Controlled Clinical Trial", Journal of the Science of Food and Agriculture, 93: 3604-3610.
4. Çevikkalp, S.A. Löker, G.B. Yaman, M. ve Amoutzopoulos, B., (2012). "A systematic and comprehensive study of traditional foods in the Turkish food composition database project", BaSeFood Newsletter, ISBN: 978-88-902152-6-1, Issue 7, P: 19.
5. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Samur, G. Çevikkalp, S.A. ve Yaman, M., (2012). "Contents comparision of a natural antioxidant, trans-resveratrol, in a traditional grape-based beverage "hardaliye" and other grape-derived products", BaSeFood Newsletter, ISBN: 978-88-902152-6-1, Issue 7, P: 44.
6. Löker, G.B. Budaklier, A. Amoutzopoulos, B. Yaman ve M. Çevikkalp, S.A., (2012). "Geleneksel Gıdalarımız Ancak Yasalarla Korunabilir", Türktarım, Mayıs-Haziran, Sayı, 205, ISSN:1303-2364, pp:27-29.
7. Biringen Loker, G. Ozkoc, S. Amoutzopoulos, B. Yaman, M. Akkus, S. Sanli, F. ve Kucuk, F., (2011). "Establishing a Food Composition Database for Turkey Based on European Standards", Nutrition Bulletin, 36: 254-258.
8. Bağdatli, E. Akkus, S. Yolacan, C. ve Öcal, N., (2007). "Sulfur-Nitrogen

Heterocycles from the Condensation of Pyrazolones and 2-Iminothiazolidin-4-Ones with Phenyl Isothiocyanate", Journal of Chemical Research, 2007: 302-304.

Bildiri

1. Eroglu, N. Kaplan, M. Olgun, E.Ö. Çevikkalp, S.A. ve Yaman, M., (2014). "Chemical Composition of Anatolian Propolis Collected by Caucasian and Anatolian Honey Bee Ecotypes", 2014 Annual Conference&Exhibition Functional Foods, Nutraceuticals, Natural Health Products and Dietary Supplements, January 2014, İstanbul.
2. Çevikkalp, S.A. Günkara, Ö.T. Öcal, N., (2013). "Gıda Endüstrisinde Kullanılabilecek Bazı Bileşiklerin Sentezlenmesi", 1. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 25-29 Ekim 2013, Sakarya.
3. Çevikkalp, S.A. Löker, G.B. Yaman, M. ve Amoutzopoulos B., (2013). "A Simplified Determination Method for Tryptophan and Its Importance in Nutrition", (O41 Oral presentation), 10th International Food Data Conference (Joining Nutrition, Agriculture and Food Safety Through Food Composition), 12-14th September 2013, Granada.
4. Yaman, M. Löker, G.B. Çevikkalp, S.A. Amoutzopoulos, B. ve Karadeniz B., (2013). "Application of an HPLC Assay for the Determination of 5'-methyltetrahydrofolate in Vegetables and Fruits Commonly Consumed in Turkey", (P044 Poster presentation), 10th International Food Data Conference (Joining Nutrition, Agriculture and Food Safety Through Food Composition), 12-14th September 2013, Granada.
5. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Yaman, M. Çevikkalp, S.A. ve Küçük, F., (2013). "Use of Turkish Food Composition Database (TürKomp) in Nutrition Studies", (P045 Poster presentation), 10th International Food Data Conference (Joining Nutrition, Agriculture and Food Safety Through Food Composition), 12-14th September 2013, Granada.

6. Yaman, M. Löker, G.B. Çevikkalp, S.A. Amoutzopoulos, B. ve Karadeniz, B., (2012). "Gıdalardaki B6 Vitaminin Piridoksal, Piridoksin ve Piridoksamin Formlarının HPLC ile Belirlenmesi", Türkiye 11. Gıda Kongresi, 10-12 Ekim 2012, Hatay, 547.
7. Yaman, M. Karadeniz, B. Löker, G.B. Çevikkalp, S.A. ve Amoutzopoulos, B., (2012). "B12 Vitamini Tayin Yöntemlerinin Analitik Açından Karşılaştırılması", Türkiye 11. Gıda Kongresi, 10-12 Ekim 2012, Hatay, 548.
8. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Samur, G. Yaman, M. ve Çevikkalp, S.A., (2012). "Content Comparison of a Natural Antioxidant, Trans-Resveratrol, in a Traditional Grape-Based Beverage "Hardaliye" and Other Grape Derived Products", Traditional Food International 2012 (TFI-2012), 4-5 October 2012, Cesena, Abstract Book, page: 100, ISBN 978-88-902152-1-6.
9. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Yaman, M. ve Çevikkalp, S.A., (2012). "Systematic and Comprehensive Study of Traditional Foods in the Turkish Food Composition Database Project", Traditional Food International 2012 (TFI-2012), 4-5 October 2012, Cesena, Abstract Book, page: 72, ISBN 978-88-902152-1-6.
10. Bakan, A. Aslan, Ö. Öncü, N.A. Bahar, B. Pelvan, E. Alaşalvar, C. Özcan, N. Doğan, C. Demirtaş, İ. Ertaş, E. Çevikkalp, S.A. Yaman, M. Ağel, E. Oktay, İ. Özer, H. Sunay, A.E. Samancı, T. ve Daştan, T., (2012). "Royal Jelly: Quality, Safety and Authenticity", II.International Symposium on Bee Products, 9-12 September 2012, Bragança, Abstract Book, page:43.
11. Amoutzopoulos, B. Löker, G.B. Yaman, M. ve Çevikkalp, S.A., (2012). "The Importance and Use of Food Composition Data in Dietary Practice in Turkey", 12th International Nutrition & Diagnostics Conference, 27-30 August 2012, Prague.
12. Çevikkalp, S.A. Löker, G.B. Yaman, M. ve Amoutzopoulos, B., (2012). "A Simple

Approach to Determine the Amino Acid Composition of Some Selected Cereals and Nuts”, 12th International Nutrition & Diagnostics Conference, 27-30 August 2012, Prague.

Proje

1. Yeni 5-Oksazolonların Sentezlenmesi ve Reaktivitelerinin İncelenmesi, YTÜ BAP 2013-01-02-KAP05, Araştırmacı-(2013-2016)
2. EuroFIR-NEXUS (http://www.eurofir.eu/content/eurofir_nexus), Project submanager of Turkey, Internaional (EU-FP7 CA Project)- Researcher -(2012-2013)
3. Geleneksel Fermente Bir İçecek Olan Hardaliyenin Karakterizasyonu ve Klinik Uygulama (Kırklareli Ticaret Odası)-Researcher-(2012)
4. Developing European Standards for Bee Pollen and Royal Jelly: Quality, Safety and Authenticity (APIFRESH) (EU-FP7 Project) International- Researcher - (07/2010-2013)
5. Yöresel Ürünlerin Değerlendirilmesi ve Katma Değerli Ürünler Haline Getirilmesi- Researcher -(09.2010-09.2012)
6. Ulusal Gıda Kompozisyonunun Belirlenmesi ve Yaygın-Sürekli Paylaşım Sisteminin Oluşturulması (TÜBİTAK KAMAG TARAL 1007 Projesi) (www.turkomp.gov.tr)- Researcher -(2008-2013)
7. Çekirdeksiz Kuru Üzüm ve Kuru İncirin Besin Öğelerinin Belirlenmesi ve Sağlıklı Beslenme Açısından Değerlendirilmesi-Klinik araştırma- Researcher -(2008-2009)
8. European Food Information Resource Network (<http://www.eurofir.eu>) (EU-FP6, NoE Project) International-Researcher-(2005-2010)

ÖDÜLLERİ

1. TÜBİTAK MAM 2010 Category B, 2011, KOCAELİ

