

1. GİRİŞ

Amitler, çok sayıda doğal ürünün (proteinler ve peptitler gibi) ve bir çok önemli ilaç molekülünün formülüne giren önemli yapılarıdır (V.R. Pattabiraman ve J.W. Bode, 2011; E.Valeur ve M. Bradley, 2009; N. Kanışkan ve ark., 2012). Organik ve biyoorganik kimyadaki reaksiyonların büyük bir kısmı amit bağı oluşumu üzerinedir (Ghodsini ve ark., 2013). Amit bağı, biyolojik sistemlerin hazırlanmasında protein vermek üzere bir araya gelen amino asit yapıtaşlarını birleştiren önemli bir kimyasal bağıdır. Oldukça kararlı olan bu bağ, sadece biyolojik sistemlerle sınırlı kalmaz, aynı zamanda çok sayıda sentetik maddenin yapısında da bulunur (E. Valeur ve M. Bradley, 2009; N. Kanışkan ve ark., 2012).

Amitler, aynı zamanda plastik, kauçuk ve kağıt endüstrisi gibi farklı endüstri alanlarında da geniş kullanım alanına sahiptirler (N. Kanışkan ve ark., 2012).

Son zamanlarda ilaç keşfinde amit bileşiklerinin önemi Corey ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır. Farmasötik endüstri ve medikal kimya laboratuvarlarında gerçekleştirilen arilasyon reaksiyonlarının %66'sının amit bileşiklerinin hazırlanmasına yönelik olduğu bilinmektedir. Bunun yanısıra sadece 2003 yılında, amit grubuna sahip 53 ilahtan en az 9'unun satışı bir milyon doları aşmıştır (R.M. Srivastava ve ark., 2009).

Amitler, alifatik, aromatik ve heterosiklik halkalarla konjuge olduklarında çeşitli şekilde biyolojik aktivite gösterirler (Neelottaman Kushwaha ve ark., 2011).

Amit bileşikleri, özellikle önemli biyolojik fonksiyonlara sahip makrosiklik bileşiklerde ve sentetik anyon alıcılarında bulunurlar (Liu ve ark., 2013).

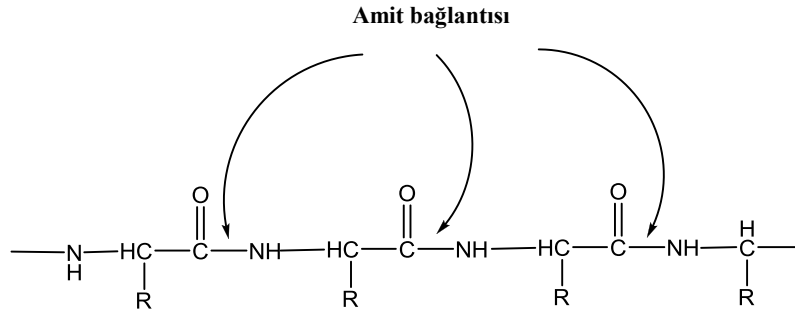
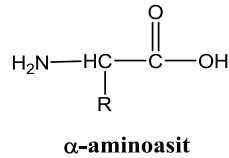
Son yıllarda, amitlerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmış ve geniş bir ilgi alanı haline gelmiştir. Farklı stratejilere sahip makrosiklik ve makrosiklik olmayan amit bileşiklerinin biyolojik fonksiyonları geliştirilmiştir. Amit türevlerinin yapısal analoglarının sentezi, benzer farmakolojik aktiviteleri ile biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli bir odak noktası olmuştur (Liu ve ark., 2013). Amit türevleri, antifungal, antitümör, insektisidal, antiinflamatuvar ve analjezik özellik içeren geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahiptirler. Aynı

zamanda terapötik ajanların sentezinde ara ürün olarak da kullanılırlar (Neelottama Kushwaha ve ark., 2011).

Ayrıca, amitlerin avantajlı özellikleri mesela, yüksek polarite, stabilite ve konformasyonel çeşitlilikleri onları organik kimyadaki tüm fonksiyonel gruplar arasında en popüler olanlarından biri yapar (V.R. Pattabiraman ve J.W. Bode, 2011). Amit bağı, çok sayıda farmasötik ürünün imalatında kullanılan sentetik araürün, polimer, deterjanlar, ilaç stabilizatörleri ayrıca çok sayıda doğal ürünün yapısal modifikasyonlarında anahtar işlevi gördüğünden büyük bir öneme sahiptir.

Tıpta, endüstride ve tarım alanı gibi daha birçok kullanım alanına sahip olmaları amitlere olan ilgiyi arttırmıştır. Bu nedenle yeni amit bileşiklerinin hazırlanması üzerine yapılan çalışmalar artan bir popüleriteye sahip olmaya devam etmektedir (Liu ve ark., 2013; N. Kanışkan ve ark., 2012).

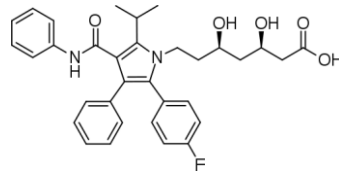
Amit grubuna son dönemlerde ilginin çok olması, şüphesiz ki biyolojik olarak önemli polipeptit makromoleküllerinin içinde tekrarlanan birim olmaları gerçeği ile ilgilidir (Zabicky, 1970; Li ve ark., 2006). Doğada yaygın olarak bulunan amitlerin en önemlileri proteinlerdir (Liu ve ark., 2012, Alberico, 2004; Cheng ve ark., 2001). Proteinler, birbirine amit (ya da peptit) bağı ile bağlanmış amino asit birimlerinden oluşmuş doğal polimerlerdir. Proteinler bu nedenle poliamittirler (Ding ve ark., 1995).



Amitler, çok sayıda ilaç molekülünün yapısında yer alan önemli bileşiklerdir (Ecz. Ali Çakmak, J. De Rruiter, 2005). Potansiyel ilaç bileşikleri amit bağı içermelerinden dolayı farmakolojik kimyada giderek artan bir öneme sahiptirler (Ghodsinia ve ark., 2013; Gowda ve ark., 2002).

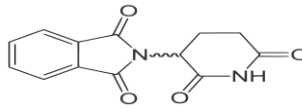
Lokal anestetikler, antiarilhistaminikler ve analjezik olmak üzere çok sayıda amit bağı içeren ilaç mevcuttur (Kanışkan ve ark., 2012, Stauffer ve ark., 2000).

Amit bağı içeren popüler ilaç örnekleri:



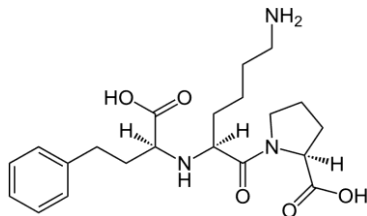
Atorvastatin

Atorvastatin 2003 yılından beri dünyada en çok satan kolesterol ilacıdır (Valeur ve ark., 2009).

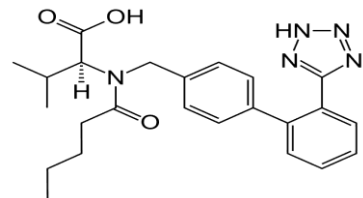


Talidomidin

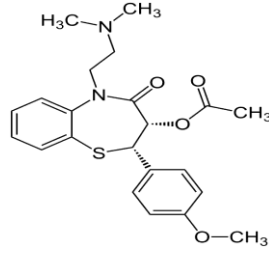
1963'ten önce uzun yıllar talidomid, hamile kadınlarda sabah bulantısı belirtilerini yatıştırmak için kullanıldı. 1963'te bu ilacın kullanımını takiben doğan pek çok çocukta talidomidin korkunç doğum kusurlarına neden olduğu keşfedildi ve Avrupada'da yasaklandı (Seager and Slabaugh, 1983; Solomons 2002).



Lisinopril
(Anjiotensin enzim inhibitörü)



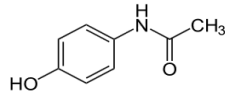
Valsartan
(Anjiotensin II reseptör)



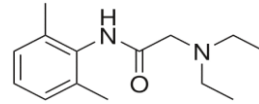
Diltiazem

Diltiazem, kalsiyum kanal blokörleri grubu ilaçlardan biridir. Anjin, hipertansiyon ve belirli kalp ritim bozukluklarının tedavisinde kullanılır (Valeur ve ark., 2009).

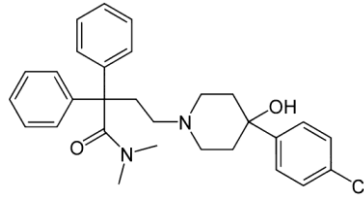
Bunlara ilaveten, çok yaygın olarak kullanılan asetaminofen (parasetamol) (ağrı kesici ve ateş düşürücü), lidokain(lokal anestetik) ve loperamid (ishal giderici) gibi amit bağı içeren potansiyel ilaç bileşikleride mevcuttur (Kanışkan ve ark., 2012).



Asetaminofen

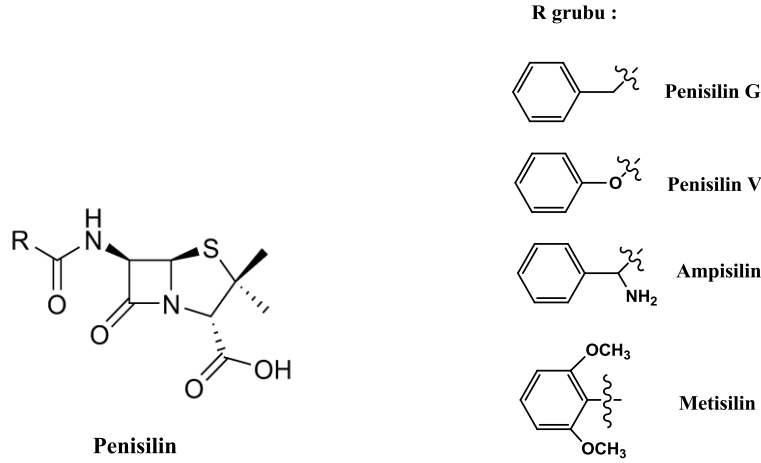


Lidokain



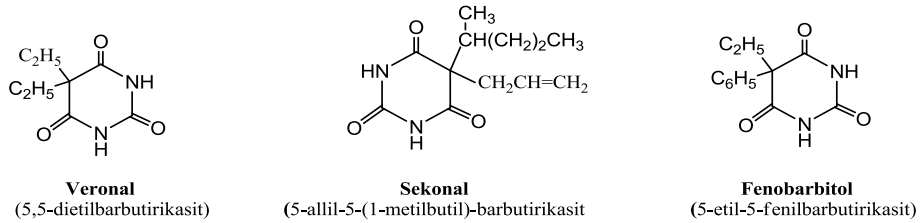
**Loperamid
(Imodyum AD)**

1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilen bir antibiyotik olan penisilin'de amit fonksiyonel grubu içeren geniş spektrumlu bir ilaçtır. Penisilin G , Penisilin V, Ampisilin ve Metisilin olmak üzere birkaç çeşidi vardır(Seager and Slabaugh, 1983). Streptokok grubu bakterilerin yol açtığı hastalıklarda, özellikle pnömoni, menenjit ve tonsillit gibi önemli hastalıklarda ilk seçilmesi gereken antibiyotik penisilin olmalıdır. Eklem romatizması, romatizmal kalp hastalıkları ve nefrit türü böbrek hastalıklarına yol açabilen streptokok türü bakterilere penisilin kadar etkili başka bir antibiyotik henüz bulunamamıştır.

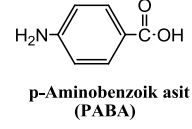
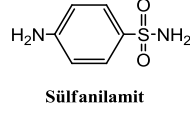


Penisilin, çok önemli bir ilaç olmakla birlikte, her ilaçta olduğu gibi bazı istenmeyen etkilere de yol açabilir. Bunlardan en korkulunu penisilin alerjisidir. İlaç alerjisi her türlü ilaç ve her türlü dozda gelişebilir. Alerjik reaksiyonlar hariç tutulacak olursa, yine de penisilinler antibiyotik ilaçların en az zararlı olanlarıdır.

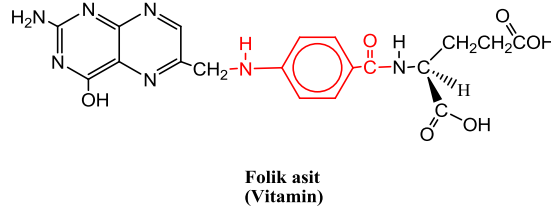
Barbitüratlar 1903'ten beri tıpta uyku verici maddeler olarak kullanılırlar. Tıbbi amaçlı ilk önce kullanılan barbitüratlardan biri olan veronal (5,5-dietilbarbitürik asit) bileşiğidir. Diğer barbitüratlar sekonal (5-allil-5-(metilbutil)barbutirikasit ve fenobarbitürat(5-etil-5-(fenilbarbutirik asit)'lardır (Solomons, 2002; Seager ve Slabaugh, 1983).



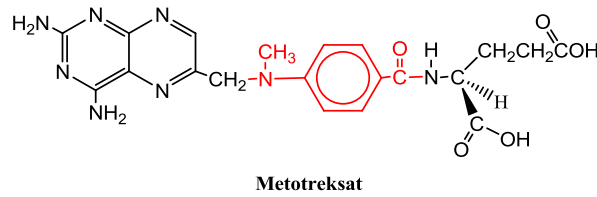
Bir diğer amit bağı içeren ilaç sınıfı sülfü ilaçlarıdır. Sülfü ilaçları, ilk antibiyotiklerdir. Bunlar II. Dünya savaşı sırasında geliştirilmiş ve binlerce yaralı enfeksiyonlardan koruyarak, hayatta kalmalarını sağlamıştır. Bunlar günümüzde de kullanılmalarına karşın, yerlerini büyük ölçüde daha etkin ve daha güvenilir antibiyotiklere bırakmışlardır. Sülfü ilaçların ana bileşeni sülfanilamittir (Fessenden, 1992; Uyar,1998; Solomons, 2002).



Sulfanilamid, Gerhard Damagk (1939 tıp Nobel ödülü) tarafından keşfedilen ilk antibiyotiktir (Seager ve Slabaugh, 1983). Aromatik p-aminobenzoik asit (PABA) sulfanilamid terapisine duyarlı olan bakteriler için temel bir gıdadır. Bu bakterilerdeki enzimler folik asit olarak adlandırılan diğer bir temel bileşiği sentezlemek için p-aminobenzoik asiti kullanırlar. Mikropların çoğalmasını önleyen kimyasallara antimetabolitler denir. Sulfanilamidler, p-aminobenzoik asite ihtiyaç duyan bakterilerin antimetabolitleridir. Sulfanilamidler folik asit sentezi yapan bakterilerin enzimatik basamaklarını durdururlar. Bakteri enzimleri, bir sulfanilamid molekülü ile bir p-aminobenzoik asit molekülünü ayırt edemezler. Böylece, sulfanilamid, bakteri enzimini iş göremez hale getirir. Ortamda sulfanilamid varsa mikroorganizma folik asit sentezleyemez ve ölür. İnsanlar folik asiti p-aminobenzoik asitten sentezlemeyip gıdalarla dışarıdan aldığından (folik asit bir vitamindir), sulfanilamid tedavisi insanları etkilemez (Solomons, 2002).

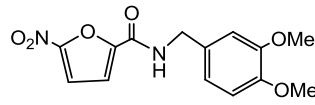


Sulfanilamidlerin etki mekanizmasının keşfi, bir çok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesini sağladı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan metotreksat bunlara bir örnektir. Metotreksat folik asite benzediğinden folik asitin girdiği aynı tepkimelere girebilir, ama özellikle hücre bölünmesi gibi önemli tepkimelerde folik asitin görevini yerine getiremez.



Metotreksat bütün canlı hücrelere karşı zehirli olmakla birlikte çok hızlı bölünen hücreler (kanser hücreleri) bu bileşiğin etkisine daha fazla maruz kalır (Solomons, 2002).

Son zamanlarda güçlü antitüberkiloz aktiviteye sahip nitrofuronil amitler tanımlanmıştır (Tangallapally ve ark.,2005). Nitroaromatik antibiyotiklerin bu sınıfı yeni antitüberkiloz ajanı olarak yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Bu bileşikler arasında en önemlisi 5-nitrofuran-2-karboksilikasit-3,4-dimetoksi benzamit bileşiğidir. Tüberkiloz enfeksiyonlu bir fare deneğinde önemli oral etkinliği kanıtlanmıştır (Tangallapally ve ark.,2005).

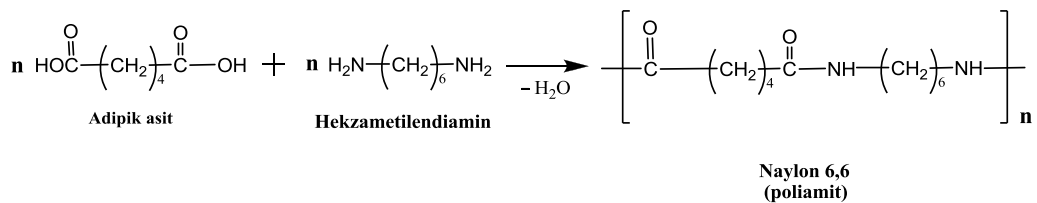


5-Nitrofuran-2-karboksilikasit-3,4-dimetoksi benzamit

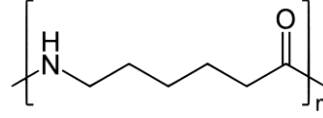
Bunun dışında yaygın olarak kullanılan antitüberkiloz ilaç molekülleri isonizazid ve pirazinamid bileşikleridir (Chikhalia ve ark., 2005; Hazarika ve ark., 2009).

Sentetik organik kimyada büyük öneme sahip olan amitler, kağıt, plastik ve kauçuk gibi farklı endüstri alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Kanışkan ve ark., 2012; Burg ve Kleiman, 1991; Colombo ve ark., 2010; Katoono ve ark., 2006).

Sentetik maddeler üzerinde yapılan araştırmalarda ipek özelliklerini gösteren ve naylon olarak adlandırılan sentetik poliamitler bulunmuştur. Bütün sentetik amitlerden belkide en iyi bilineni naylon lifidir (Shi ve Cui, 2005). 1934 yılında Amerikalı kimyager W.H. Carothers tarafından sentezlenmiş ve beş yıl sonra ticari üretimine geçilmiştir (Solomons, 2002; Fessenden, 1992). En önemli naylonlardan biri olan Naylon 66(Naylon 6,6) altı karbonlu dikarboksilik asit(adipikasit) ve altı karbonlu diaminden (hekzametilendiamin) elde edilmiştir (Fessenden, 1992; Uyar, 1998; Solomons, 2002).



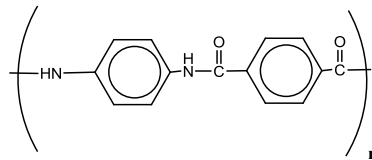
Daha sonraki tarihlerde naylonların diğ er türleri de geliştirilmiştir. Başka bir naylon tipi de naylon 6'dır ve kaprolaktamın (bir halkalı amit) halka açılma polimerleşmesi sonucu elde edilebilir.



Naylon 6

Naylonlar çok yönlü polimerlerdir. İnce şeffaf kumaşlar üretilebilecek kadar nazık, halı üretilebilecek kadar uzun kullanımlı ve döküm otomobil aksamı üretilebilecek kadar sert ürünler vermek üzere işlenebilirler.

En son bulunan poliamitler Aramitler'dir. Aramitler denilen aromatik amitler ısıyı iletmemeye, düşük tutuşabilirlik ve çok dayanıklılık gibi üstün özelliklerinden dolayı gittikçe artan bir hızla üretilmeye başlanmıştır. Aramitlere en iyi örnek *p*-Aramid (Kevlar)'dır (Shi ve Cui, 2005). Bu tip poliamitler, aromatik halkadan dolayı naylondan daha sert bir yapıya sahiptirler ve radyal lastiklerde çeliğin yerine, lastik kordu yapmakta kullanılır. Kevlar, orduda kurşun geçirmez koruyucu yelek ve miğfer yapımında geniş çapta kullanılmaktadır (Uyar,1998).



Kevlar

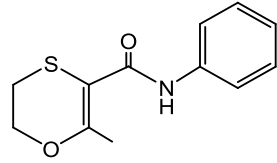
Bir diğ er aramit Nomeks'dir. Nomeks yapı olarak Kevlar'a benzer ve itfaiyeci giysilerinde yarışçı giysilerine kadar geniş kullanım alanına sahiptir (Uyar,1998).

Amit türevleri, antifungal, insektisidal, analjezik-antiflamatuar, antikonvulsant, antitüberkuloz ve antitümör (Lin ve ark., 2005), antioksidan (Milkova ve ark., 2007) özellik gösteren geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahiptirler (Aytemir ve ark., 2003; Concellon ve ark., 2007; Gowda ve diğ ., 2003; Katritzky ve ark., 2005). Morfolin türevlerinin geniş spektrumlu antimikrobiyal , antihelmitik, bakteriyal ve insektisidal aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Liu ve ark., 2013, Kushwaha ve ark.,

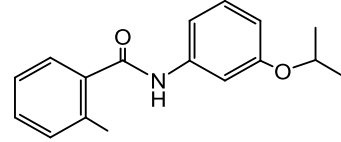
2011). Amit türevleri aynı zamanda anti-platelet (antitrombotik) aktivite de gösterirler (Rajput ve ark., 2011; Kushwaha ve ark., 2011).

Tarımsal üretimde bitki mantar ve bakterileri ile baş etmek oldukça zordur (Tang ve ark., 2013). Amit türevleri, antifungal (mantar öldürücü), insektisidal (böcek öldürücü) ve herbisidal (bitki öldürücü) gibi geniş spektrumlu biyoaktiviteleri ve yüksek-etkili aktif özellikleri nedeniyle pestisitlerin gelişiminde etkin bir araştırma noktası haline gelmiştir (Zhang ve ark., 2009).

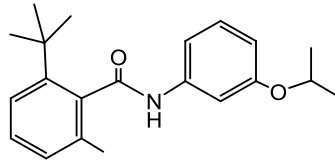
Şu anda pestisit olarak bazı amit türevleri geliştirildi ve ticari olarak sunuldu. Amit bağı taşıyan karboksın molekülünün sentezi ilk olarak 1966'da Kulkain ve Schmeling tarafından sentezlendiğinden beri kırk yılı aşkın bir süredir bitki hastalıklarını kontrol etmede amit fungusitleri kullanılmıştır. Bazı bitkileri ciddi ve zararlı hastalıklardan korunmada etkili olan Mepronil, Flutolanil ve Tiadinil gibi amit fungusitleri de bilinmektedir (Tang ve ark.,2013).



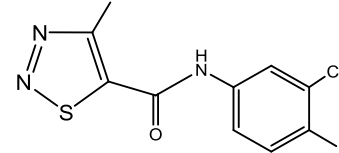
Karboksın



Mepronil



Flutolanil



Tiadinil

Son yıllarda hidrazon grubu ihtiva eden bazı pirazol amit türevlerinin antifungal aktiviteleri test edilmiştir (Tang ve ark.,2013).

Şu anda ilaç tedavilerine yönelik patojenlerin gösterdiği direnç dünya çapında hızla büyüyen bir problem haline gelmiştir. Bu nedenle, bu güne kadar yapılan antibakteriyel araştırma alanları içerisinde, bakteri ve mantarlara dirençli yeni bileşiklerin tasarımı en önemlilerinden biri haline gelmiştir.

Bitki mantar (örneğin, *P. sasakii*, *G. azeae*, *F. oxysporum*, *C. mandshurica* ve *P. infestans* ve bakterilerinin (örneğin, *R.solanacearum*) tarımsal ürünlerde kontrolü

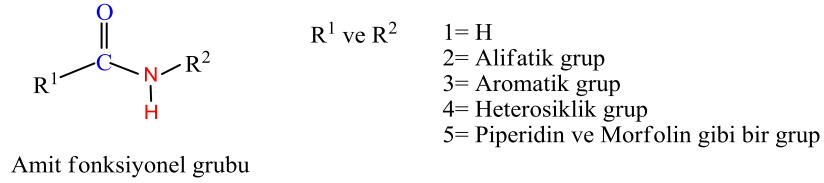
son derece zordur. Patojenik mantar ve bakteriler her yıl dünya çapında milyonlarca dolar ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Buna ilaveten, geleneksel pestisit uygulaması yüksek kalıntı seviyesi ve çevre üzerinde olumsuz etkisi nedeniyle etkili değildir. Bu nedenle yeni antifungal ve antibakteriyal ajan arayışı zor bir görev olmaya devam etmektedir (Tang ve ark.,2013).

2. GENEL BİLGİLER

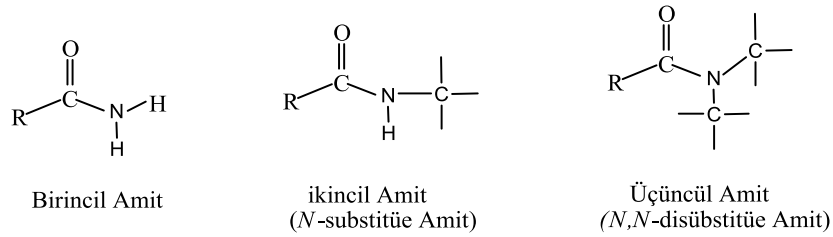
2.1. Amitlerin Yapısal Özellikleri

Amitler, yapılarında üç değerlikli azot >C(=O)-N< işlevsel grubunu taşıyan bileşiklerdir. Bu işlevsel grubun üç serbest değerliğine çeşitli radikaller bağlanmak üzere bir bileşiğin bir çok sınıfı elde edilebilir (Zabicky, 1970; Fessenden, 1992; Solomons, 2002).

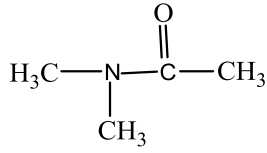
Bir amidin genel yapısı aşağıda verildiği gibidir (Neelottaman Kushwaha ve ark., 2011; Seager and Slabaugh, 1983).



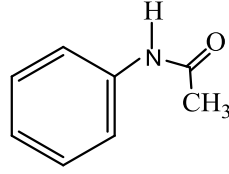
Amitler, azot atomu üzerindeki karbonun süstitüsyon derecesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılabilirler (Fessenden, 1992; Solomons, 2002).



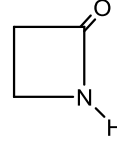
Ayrıca, alifatik, aromatik (anilitler, benzamitler gibi) ve halkalı (siklik) amitler olarak da bir alt sınıflandırma yapılabilir (DeRuiter, 2005).



Tersiyer Alifatik Amit

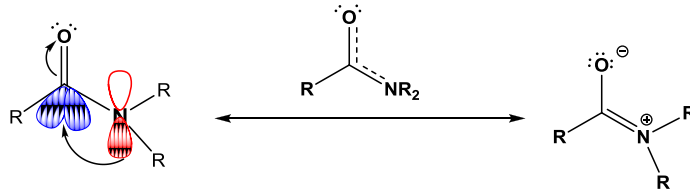


Sekonder Anilit
(Benzamit)



Laktam (Siklik Amit)

Amitler düzlemsel bir yapıya sahiptirler. Her ne kadar karbon-azot bağı normalde tek bağı şeklinde yazılırsa da, bu bağı etrafında dönme sınırlıdır. Çünkü amitlerde rezonans çok önemlidir (**Şekil 2.1**) (Kemnitz and Loewen, 2007; Zabıcky, 1970; Uyar, 1998).

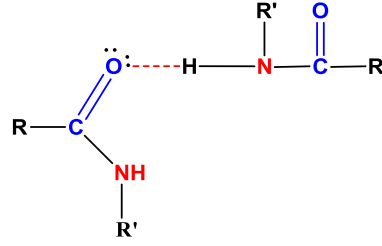


Şekil 2.1. Amit fonksiyonel grubunun rezonans yapısı.

Şekil 2.1'de görülen dipolar yapının gerçek yapıya katkısı çok fazladır ve bu nedenle, C-N bağı çift bağı karakteri taşır ve bu bağı eksen kabul eden dönme sınırlıdır. Bu yüzden, karbonil karbonu, azot atomu ve bunlara bağlı atomlar bir düzlem içinde bulunur. Amitlerde C-N bağı, normal karbon-azot tek bağından çok kısadır. (Amidin C-N bağı 1,32 Å, normal C-N bağı 1,47 Å dur.) Bu da bağı çift bağına yakın olduğuna bir kanıttır (Clayden, 2001; Kemnitz ve Loewen, 2007; Zabıcky, 1970; Uyar, 1998).

Amitlerin farklı fiziksel ve kimyasal özellik göstermeleri yapılarındaki karbonil π -bağları ve azot üzerindeki tek elektron çiftleri arasındaki konjugasyon nedeniyledir (Gowde ve ark. 2003).

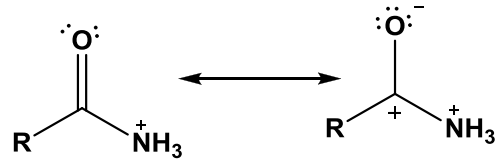
Azot atomu üzerinde bir sübstitüenti olan (veya olmayan) amit molekülleri birbiriyle kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. *N,N*-Disübstitüe amit molekülleri ise birbiri ile kuvvetli hidrojen bağı oluşturamazlar; bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler (**Şekil 2.2**) (Solomons, 2002; Seager and Slabaugh, 1983).



Şekil 2.2. Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağı.

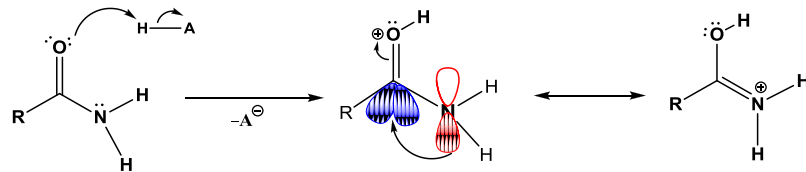
2.2. Amitlerin Bazlığı

Amitler görünüşte aminlere benzerlerse de çok daha az baziktirler. Amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmaları rezonans ve indüktif etki ile açıklanabilir. Azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti rezonansa girer ve amidi kararlı kılar. Oysaki azot üzerinden protonlanan bir amidin böyle bir rezonansa girme şansı yoktur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. N-Protonlanmış amit.

Amitlerin rezonansla kararlı kılınması azot atomunun protonlanmasını güçleştirmekte ve Şekil 2.4'de görüldüğü gibi oksijen atomu üzerinden protonlanma gerçekleşmektedir. Bu nedenlerden dolayı amitler aminlere göre daha zayıf baz özelliği gösterirler (Clayden, 2001).

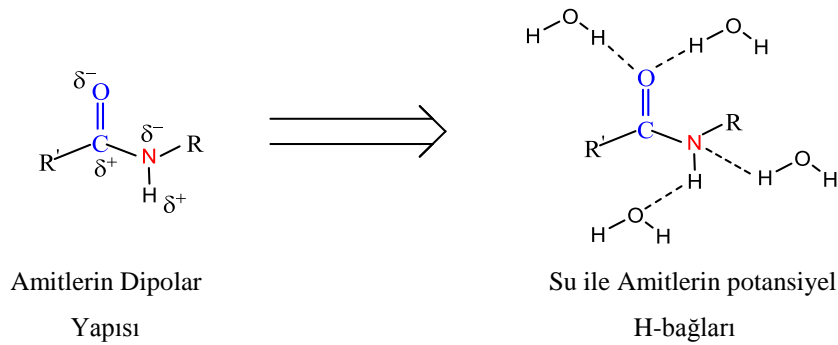


Şekil 2.4. O-Protonlanmış amit.

Bunun yanında, amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmalarının daha önemli bir nedeni, amitteki karbonil grubunun şiddetle elektron çekmesidir.

2.3. Amitlerin Çözünürlüğü

Amitler, elektronegatif oksijen ve azot atomları ile elektro-nötral karbon atomları arasındaki kovalent bağlanmadan meydana gelen karbonil (C=O) ve eter (N-C) dipollerine sahiptir. Primer ve sekonder amitler de, sırasıyla iki ve bir N-H dipole sahiptirler. Karbonil grubunun π -bağlanma düzeninden ve oksijenin daha yüksek elektronegatifliği nedeniyle, karbonil (C=O) dipolü N-C dipolünden daha güçlüdür. C-O dipolünün varlığı ve N-C dipolünün daha düşük oranda katkısı, amitlerin H-bağı alıcısı olmalarını sağlar. Dolayısıyla amitler su ve diğer protik çözücülerle hidrojen bağı kurabilir. Oksijen ve azot atomları sudan hidrojen bağları alırlar. N-H hidrojen atomları da H-bağı verirler. Bu etkileşme sayesinde amitlerin suda çözünürlükleri benzer hidrokarbonlardan daha yüksektir (DeRruiter, 2005; Zabicky, 1970).



Hidrojen bağları hidrokarbonlara kıyasla amitleri suda daha çok çözünür yapsa da, tipik olarak amitlerin suda çözünürlüğü az sayılır. Alkol ve asitlere kıyasla daha az çözünmelerinin nedeni i) iyonlaşmazlar ii) polar olmayan hidrokarbon kısımları vardır ve iii) tersiyer amitler su ile hidrojen bağı yapmazlar. Bu yüzden amitlerin sudaki çözünürlükleri esterlerinkine benzer. Genelde amitler benzer amin ve karboksilli asitlerden daha az çözünürler, çünkü bu bileşikler hem hidrojen bağı vericisi hem de alıcısıdır ve uygun pH'lerde iyonlaşarak çözünürlüklerini daha da arttırabilirler (DeRruiter, 2005; Zabicky, 1970).

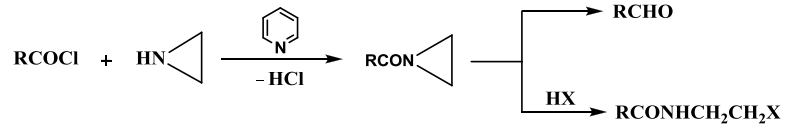
3. AMİT SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.1. Açıl Halojenürlerden Amit Sentezi

Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyak açıl klorür ile hızlı tepkime vererek amitleri oluşturur. Açıl tetrafloroboratlar, hekzafloroantimonatlar ve benzer oksokarbonyum tuzları çok etkili *N*-açılayon reaktifleridir.

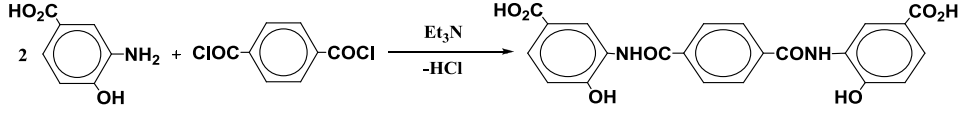
Son dönemlerde amit sentezinde açıl klorür ve açıl bromürlerin hazırlanmasında bu reaktiflerin kullanılması ılımlı koşullar altında çalışılarak gerçekleştirilmektedir. Bu proseste, arilasyon boyunca hidrojen halojenür ile reaksiyonu sonucu oluşan HCl'i nötürleştirmek için aminin fazlası kullanılır (Zabicky, 1970).

Schotten-Baumann metodunda yaygın olarak sulu NaOH ve KOH bazları kullanılır. Bu metod teknik olarak basittir. Bu metod tipik olarak sulu NaOH çözeltisi içinde süspanse olmuş ya da çözülmüş amin kuvvetlice karıştırılarak bunun üzerine yavaş yavaş açıl klörürün ilave edilmesidir. Bu metod ayrıca aromatik amitlerin, anilitlerin hazırlanmasında çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle amino asit ve peptitlerin arilasyonu için uygundur. Açıl halojenürler ile amonyak veya aminlerin açılasyonu amit sentezinde geniş bir uygulama alanına sahiptir. Normal olarak doymamış aminler açıl halojenürler ile reaksiyona girerler ve doğada bulunan kararsız poliasetilenik amitleri kolayca oluşturabilirler (Şekil 3.1) (Zabicky, 1970).



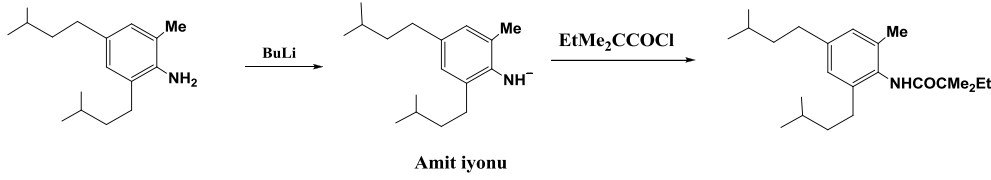
Şekil 3.1. Aziridinin açılasyonu.

Polifonksiyonel aminler ve açıl halojenürler genellikle beklenen durumda reaksiyona girerler. Adipamitin hazırlanması buna örnek verilebilir (Şekil 3.2) (Beckwith, 1970).



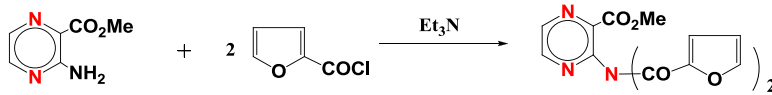
Şekil 3.2. Adipamidin hazırlanması.

Diaçilhalojenürlerin aminlerle reaksiyonu polimerlerin hazırlanmasında teknik olarak büyük bir öneme sahiptir. Çok zayıf bazik aminlerden bile amitler hazırlanabilir ancak çok nadir durumda düşük verimle ürün elde edilebilir. Açılasyon sterik engellede duyarlıdır. Bu durumda yüksek sterik engelli amin ile 2,2-dimetilbütanoil klorür bileşiğinin doğrudan reaksiyonu mümkün gözükmez. Bununla beraber, amin üzerine butillityumun damla damla ilavesiyle amit iyonu ara ürünü üzerinden açılasyon başarılı bir şekilde yapılmıştır (Şekil 3.3) (Zabicky, 1970).



Şekil 3.3. Amit iyonu ara ürünü üzerinden açılasyon.

Bir aminin açılasyonu açıl halojenürün aşırısı ile yapıldığında di- veya triaçilaminler oluşabilir (Şekil 3.4) (Zabicky, 1970).



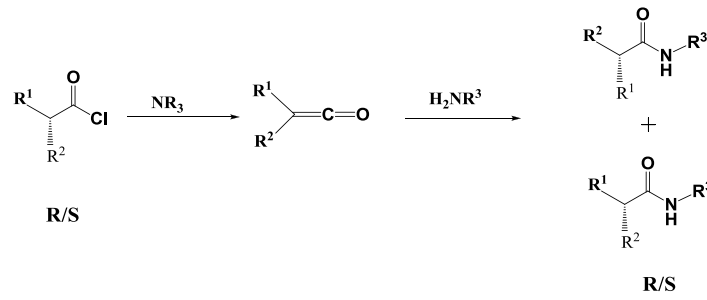
Şekil 3.4. Amin açılasyonundan di- veya triaçilaminlerin oluşumu.

3.1.1. Açıl klorürler kullanılarak amit sentezi için geliştirilmiş bir metod

L. Zhang ve arkadaşları çeşitli amit sentez yöntemleri arasından kullanımı en kolay ve en ekonomik olan hidroliz, rasemizasyon ve diğer yan etkileri en aza indirmesi bakımından açıl klorürü kullanmışlardır. Ancak literatürde açıl klorür kullanılması ilişkin önemli sınırlamalar mevcuttur. Sulu inorganik bazlar kullanıldığında amin çok reaktif değilse büyük bir kısmı su ile hidrolize olabilir. Organik bazlar kullanıldığı zaman bir α -protonu varsa sıklıkla keten oluşumu görülmektedir. Bu keten araürünü

diğer yan ürünlerin ve kiralitenin kaybına yol açacaktır (**Şekil 3.5**). Eğer amit bağı oluşturmak için susuz, bazik olmayan koşullar sağlanırsa açıl klorür kullanımındaki bu sınırlamaların üstesinden gelinabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda L. Zhang ve arkadaşları susuz ortamda asit bağlayıcı zayıf inorganik baz kullanarak amit formasyonu için bilinen bir yöntemi önemli oranda geliştirerek basit, ölçülebilir, yüksek verimli ve etkili bir metot rapor etmişlerdir.

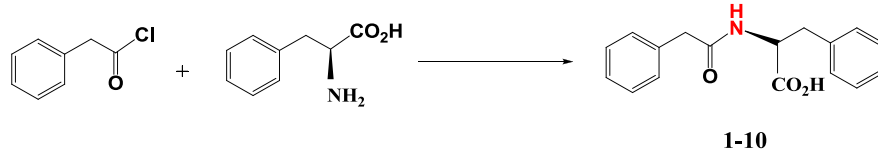
Bu metot amit sentezinde, açıl klorürlerin kullanımının arttırıcı ve pahalı bağlayıcı reaktiflerin yerine basit organik bazların kullanılabilceği son derece ekonomik bir metottur (**Şekil 3.5**).



Şekil 3.5. Kirallik kaybı için mekanizma.

L. Zhang ve arkadaşları araştırmalarına fenilasetil klorür ile L-fenilalaninin birbirine bağlanmasıyla başlamışlardır (**Çizelge 3.1**).

Çizelge 3.1. Farklı bazların bağlanma sonuçları ve temel reaksiyonlar.



Bileşik	Baz (ek.)	Çözücü	Verim (%)
1	TEA (2,0)	THF	20
2	Sulu NaOH (2,0)	THF	84
3	K ₃ PO ₄ (2,0)	THF	81
4	K ₃ PO ₄ (2,5)	THF	87
5	K ₃ PO ₄ (5,0)	THF	85
6	Na ₂ HPO ₄ (2,5)	THF	83
7	K ₂ SO ₃ (2,5)	THF	87

Çizelge 3.1 (devam). Farklı bazların bağlanma sonuçları ve temel reaksiyonlar.			
Bileşik	Baz (ek.)	Çözücü	Verim (%)
8	K ₂ CO ₃ (2,5)	THF	73
9	Cs ₂ CO ₃ (2,5)	THF	79
10	KOAc (2,5)	THF	46

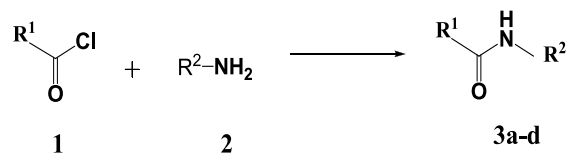
Farklı inorganik bazlar kullanarak elde edilen sonuçları literatür değerleri ile kıyaslamışlardır (L. Zhang ve ark.,2009). Trietilamin kullanıldığında bağlanma çok sayıda farklı ürünlere yol açmıştır ve ürün düşük verimle izole edilebilmiştir. Bu yöntemde K₃PO₄ kullanılmış ve yüksek verimle reaksiyon gerçekleştirilmiş olduğundan K₂SO₃ yerine tercih edilmesine neden olmuştur. Daha sonra K₃PO₄'ün **Çizelge 3.2** de verilen farklı çözücüler ile etkileşmesi araştırılmıştır.

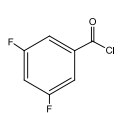
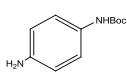
Çizelge 3.2. Farklı çözücüler ile bağlanma sonuçları.

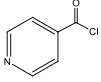
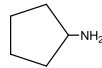
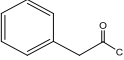
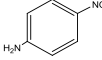
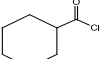
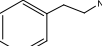
Bileşik	Baz (2,5 ek.)	Çözücü	Verim (%)
1	K ₃ PO ₄	THF	87
2	K ₃ PO ₄	MeCN	57
3	K ₃ PO ₄	DMF	30
4	K ₃ PO ₄	Dioksan	75
5	K ₃ PO ₄	Toluen	46

Bu reaksiyon şartları bir sonraki uygulama olan çeşitli amit eldesi tepkimelerine uyarlanarak literatür değerleri ile kıyaslanmıştır (**Çizelge 3.3**).

Çizelge 3.3. Açıl klorürler ile primer aminlerin bağlanması.



Bileşik	1	2	Baz	Verim (%)
3a			Et ₃ N	88
			NaOH	81
			K ₃ PO ₄	94

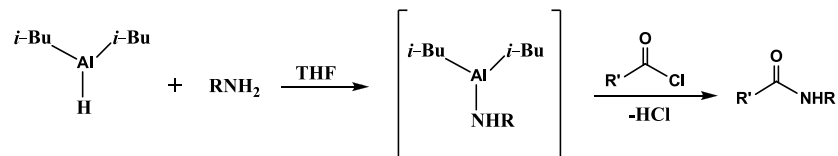
Çizelge 3.3 (devam). Açıl klorürler ile primer aminlerin bağlanması.				
Bileşik	1	2	Baz	Verim (%)
3b			Et ₃ N	84
			NaOH	92
			K ₃ PO ₄	99
3c			Et ₃ N	30
			NaOH	5
			K ₃ PO ₄	95
3d			Et ₃ N	42
			NaOH	84
			K ₃ PO ₄	96

Yapılan çalışmalarda bütün reaksiyonlar 30 dakikadan daha az sürede tamamlanmıştır. Açıl klorürde α -protonu yokken baz olarak trietilamin kullanıldığında yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 3.3' de 3a ve 3b). Açıl klorür α -protonu içerdiği zaman izole ürünün verimi önemli oranda azalmıştır (Çizelge 3.3' de 3c ve 3d) (Zhang ve ark., 2009).

3.1.2. Diizobutil(amino)aluminyum kullanarak asit klorürlerden amitlerin sentezi

Çeşitli karboksilik asit türevlerinden amit bileşiğinin hazırlanması için çok sayıda sentez yöntemi rapor edilmiştir. Bunlar arasında nükleofilik olmayan tersiyer aminlerin varlığında asit klorürlerin aminolizi genel olarak tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Amitler, tersiyer aminler yerine çinko, indiyum ve samaryum gibi metaller kullanılarak asit klorürlerden de hazırlanabilir (Park ve ark., 2013).

J.K., Park ve arkadaşları asit klorürlerden ikincil ve üçüncül amitleri (morfolin amitler de dahil olmak üzere) hazırlamak için alternatif bir metot geliştirmişlerdir. Bu metod da ılımlı koşullar altında diizobutil(amino)aluminyum kullanarak kısa sürede yüksek bir verimle karşılık gelen amitleri hazırlamışlardır (Şekil 3.6).



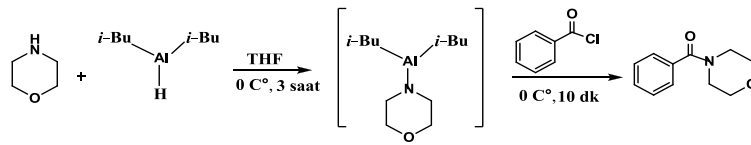
Şekil 3.6. Asit klorürlerden amit oluşumu için yeni sentez yöntemi.

Bu yöntemin avantajı, yüksek ürün verimi, basit deneysel yöntem, kısa reaksiyon süresi (10 dk) ve aşırı miktarda amin kullanmaksızın gerçekleşmesidir (Park ve ark., 2013).

Çeşitli reaksiyon koşulları altında benzoil klorürden üçüncül amitlerin sentezi ilk kez J.K., Park ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Diizobutilalüminyum hidrit (DIBALH) ve morfolinden optimize reaksiyon koşulları altında benzoil klorür ile reaksiyonundan karşılık gelen morfolin amitleri % 99 verimle elde edilmiştir. Bu sonuçlar (Çizelge 3.4)'de özetlenmiştir.

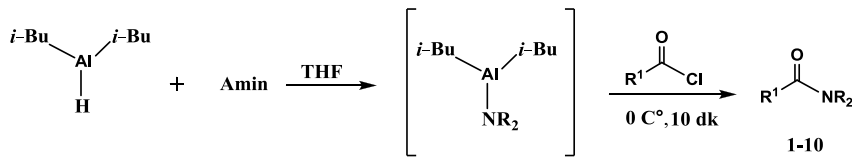
Aynı grup çeşitli halkalı veya halkalı olmayan birincil aminlerle % 90-99 verimde Çizelge 3.5 (1-5) 'de gösterilen ikincil amitleri hazırlamıştır. Ayrıca ikincil aminler benzer koşullar altında % 75-99 verimle karşılık gelen üçüncül amitleri vermişlerdir (Çizelge 3.5 (6-10)) (Park ve diğ, 2013).

Çizelge 3.4. Asit klorürlerden çeşitli amitlerin sentezi.



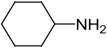
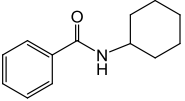

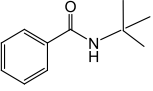
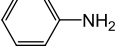
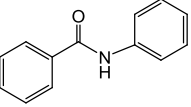
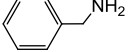
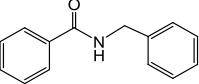

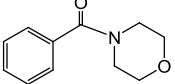

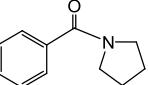
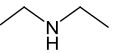
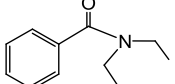

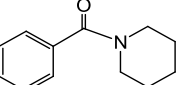
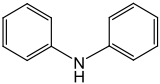
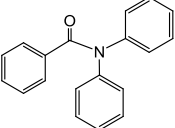
Asit Klorür	Morfolin (ek.)	DIBALH(ek.)	Verim (%)
Benzoil klorür	1,05	1,0	73
	1,25	1,2	99
	1,45	1,4	96

Çizelge 3.5. Benzoil klorürden çeşitli amitlerin sentezi.



Amin	Ürün	Sıcaklık, Saat	% Verim
		0 °C 3	98

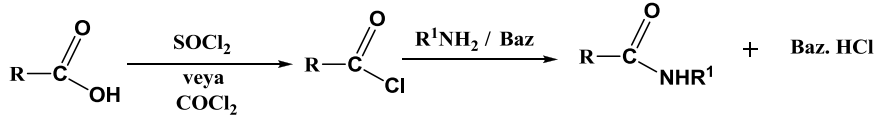
Çizelge 3.5 (devam). Benzoil klorürden çeşitli amitlerin sentezi.

Amin	Ürün	Sıcaklık, Saat	% Verim
	 2	0 °C 3	90
	 3	0 °C 3	97
	 4	0 °C 3	99
	 5	0 °C 3	94
	 6	0 °C 3	99
	 7	0 °C 3	97
	 8	0 °C 3	97
	 9	20-24 °C 6	84
	 10	20-24 °C 6	75

3.1.3. Peptit olmayan bileşiklerde sulu ve susuz ortamda amit sentezinin *N*-Açılasyon yöntemi

Rambhau P. Gore ve arkadaşları sulu ve susuz ortamda *N*-açılasyon Schotten-Baumann yöntemi ile karboksilik asit ile tiyonil klorür ve fosfinhalojen gibi aktive edici bir reaktif varlığında karşılık gelen amitleri hazırlamışlardır.

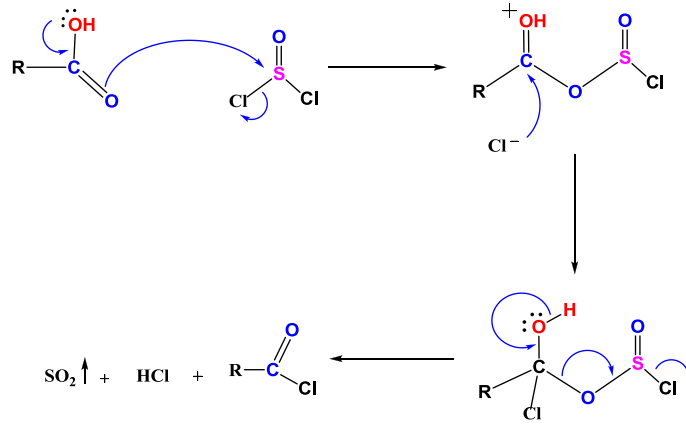
Tipik bir *N*-açılasyon reaksiyonunda, karboksilik asit öncelikle asit klorüre dönüştürülerek aktive edilir. Asit klorürler neme duyarlı oldukları için hemen daha kararlı organik bileşiklere dönüştürülmek üzere amin ile reaksiyona sokulur (**Şekil 3.7**) (Rajput ve diğ, 2011).



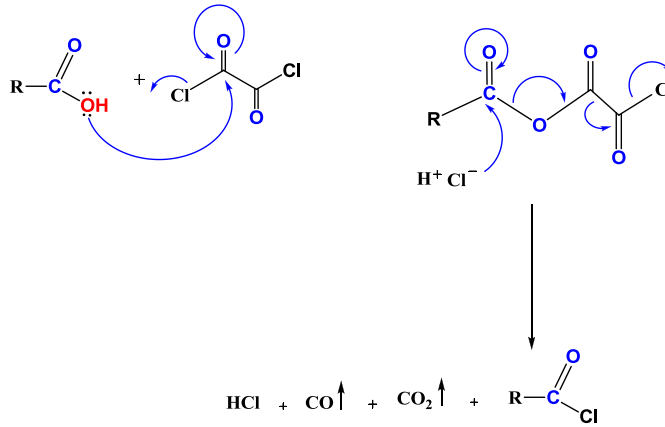
Şekil 3.7. Genel *N*-Açılasyon tepkimesi.

Ara ürün asit halojenürlerin hazırlanması:

a) Tiyonil Klorürden



b) Oksalil Klorürden



Asit klorürlerin hazırlanmasında kullanılan tiyonil klorürün (SOCl₂) bazı avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen en çok tercih edilen reaktif olarak kullanımı devam etmektedir. Tiyonil klorür uçucudur ve reaksiyon sonucunda aşırısı destilasyon ile geri kazanılabilir. Gaz olan yan ürünler dışarı verilirken asit klorürlerin saflaştırılması hiçbir sıkı tetkik gerektirmez. Sterik engelli asit ile de reaksiyon verebilir ve geniş uygulama alanına sahip olan ucuz bir reaktiftir. Tiyonil klorürün en belirgin dezavantajlarından biri HCl yan ürününü oluşturmasıdır (Rajput ve ark., 2011).

3.1.3.1. Susuz ortamda N-Açilasyon Schotten-Baumann metodu

Asit klorürler ile NH₃ veya aminlerin etkileştirilmesi reaksiyonu sonucu amitlerin oluşumu çok genel bir yöntemdir.

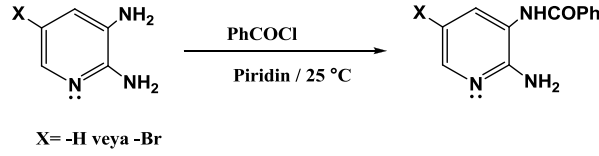
1853 yılından beri aminlerin açilasyonu bilinmektedir. Daha öncesinde 1845'te anilinin açilasyonu Gerhardt tarafından rapor edilmiştir ve Fownes amonyak ile furfurool adlı yağın reaksiyonundan amiti sentezleyerek kristallendirmiştir. Reaksiyon aşırı ekzotermiktir ve reaksiyon karışımı soğutularak kontrollü bir şekilde çok seyreltik çözeltide gerçekleştirilmiştir.

Tipik bir açilasyon reaksiyonu nükleofilik olmayan tersiyer organik bir bazın (piridin, TEA (trietylamin), DMAP (dimetilamino piridin) gibi) varlığında asit klorür çözeltisine uygun çözücüde çözülmüş bir aminin damla damla eklenmesiyle gerçekleşir (**Şekil 3.7**) (Rajput ve ark, 2011).

Açilasyon reaksiyonlarının çoğunluğu benzen, toluen, dietileter, asetonitril, aseton, DMF, THF, TEA, piridin gibi aprotik çözücüler içinde gerçekleştirilmektedir.

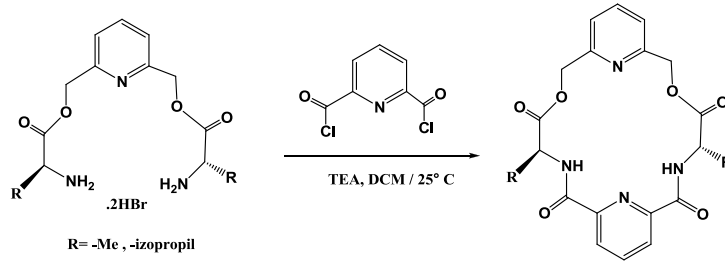
1954 yılında H.R. Snyder ve grubu kuru benzen içinde krotonil klorür açilasyonunu gerçekleştirip 0 °C'de dietil amin ilavesiyle birkaç saat içinde karşılık gelen *N,N*-dietil krotonamit bileşiğini elde etmişlerdir. Ardışık olarak amitlerin sentez yöntemi sürekli olarak incelenmiş substratlar, çeşitli uygun reaksiyon şartları yeni sorular ve çözümlerin arayışı içine girilmiştir.

Dubey ve çalışma arkadaşları 2000 yılında piridin varlığında oda sıcaklığında benzoil klorür ile 2,3-diaminopiridin'in açilasyonu ile karşılık gelen monoasetil türevi elde etmişlerdir (**Şekil 3.8**) (Rajput ve ark, 2011).



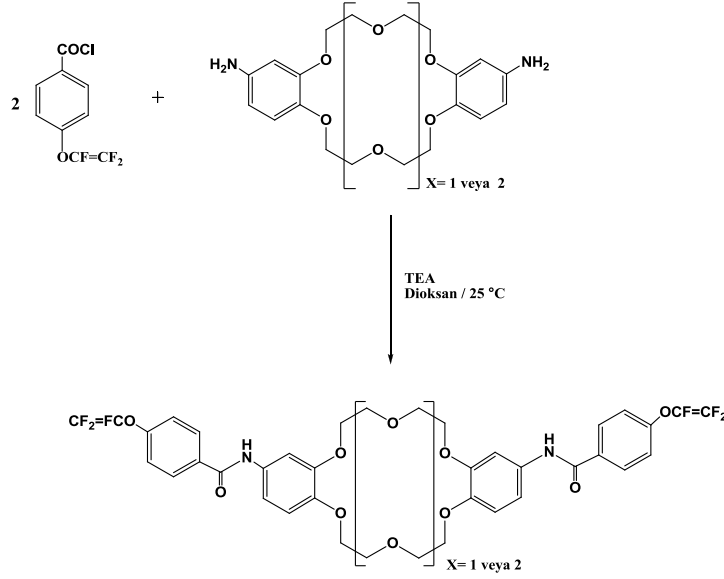
Şekil 3.8. 2,3-Diaminopiridin'in açilasyonu.

2000 yılında, Hongwu Zhao ve grubu makrosiklik molekülü TEA kullanarak DCM (diklorometan) içerisinde 2,6-piridindikarbonil diklorür varlığında oda sıcaklığında kiral diamin dihidrobromür'ün açilasyonu ile hazırlamışlardır (**Şekil 3.9**).



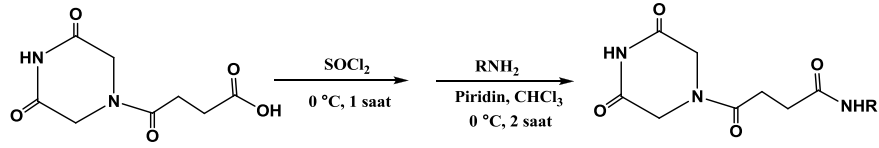
Şekil 3.9. Kiral diamin dihidrobromür'ün açilasyonu.

Benzer şekilde S.C. Ligon ve grubu tarafından 2004 yılında çift atomlu makro molekül oda sıcaklığında TEA(trietilamin) varlığında dioksan içinde açilasyon ile sentezlenmiştir (**Şekil 3.10**).



Şekil 3.10. Açılasyon ile çift atomlu makro molekülün hazırlanması.

2007 yılında Irena Svedaite 0 °C'de kloroform içerisinde 4-(3,5-dioksopiperazin-1-il)-4-oksobutanoik asit'in açılasyonunu incelemiştir (Şekil 3.11).

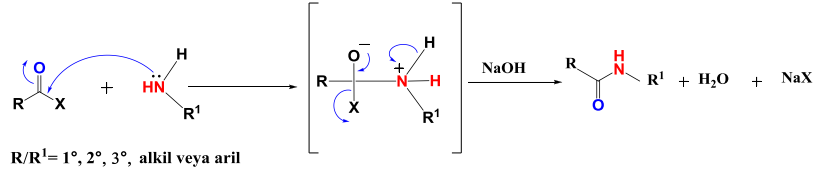


Şekil 3.11. 4-(3,5-Dioksopiperazin-1-il)-4-oksobutanoik asit'in açılasyonu.

3.1.3.2. Sulu ortamda *N*-Açılasyon Schotten-Baumann metodu

1884 yılında C. Schotten sulu ortamda sodyum hidroksit varlığında benzoil klorür ve piperidinden *N*-benzoil piperidinin sentezi için bir metot ortaya koymuştur. Daha sonra 1886 yılında E. Baumann aynı koşullar altında benzoil klorür ve etanolden etil benzoatın oluşumunu göstermiştir.

Sulu baz varlığında asit anhidrit veya asit halojenürün reaksiyonu ile alkolden ester ve aminlerden amit sentez metodu Schotten-Baumann metodu olarak bilinir. Bu reaksiyonun sulu ortamda basit amitlerin sentezinde geniş bir uygulanabilirliği vardır ve iki fazlı su sisteminde zararsız bir çözücü kullanılarak çevre dostu amitin sentezlenmesi olarak tanımlanabilir. Bu reaksiyon asit halojenürlerin sulu alkali ile hidrolizinden çok daha hızlı gerçekleşen amin ile asit klorürün reaksiyonunu temel alır. Reaksiyonun mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir (Şekil 3.12).

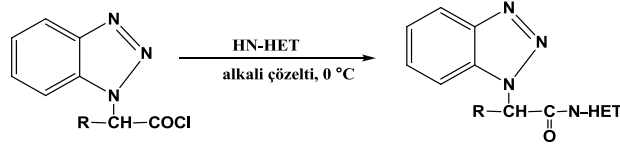


Şekil 3.12. Schotten-Baumann *N*-Açilasyon mekanizması.

Tipik bir Schotten-Baumann açilasyonunda amin veya onun tuzu hafif alkali % 8-15 NaOH çözeltisinde çözündürülür. Organik bir çözücü içerisinde asit klorürün biraz fazlası eklendikten sonra karışım oda sıcaklığında kuvvetlice karıştırılır. Alternatif olarak sulu çözelti içinde amin hidroklorür tuzları asit klorür veya asit anhidritler ile Na₂CO₃ varlığında etkileştirilir. Sulu ortamda sodyum-karboksilatı serbest karboksilik aside dönüştürür ve asit aktive edilmiş türev ile serbest amini vermek üzere reaksiyona girdiği belirtilmiştir (Rajput ve ark., 2011).

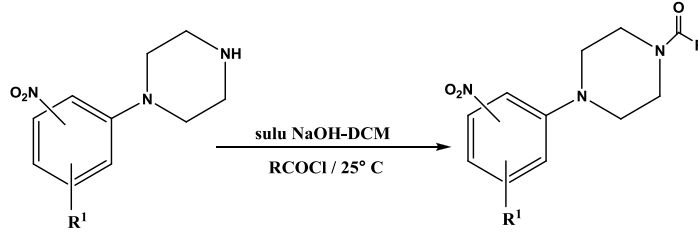
3.1.3.3. Amit sentezinde Schotten-Baumann reaksiyonu

1995 yılında S. K. Shrivastava ve arkadaşları imidazol ile çeşitli sübtitüe 1H-benzotriazol-1-il asit klorürü alkali çözelti içerisinde soğutulmuş NH-Het. *N*-arilasyon sistemini ortaya koymuşlardır (Şekil 3.13).



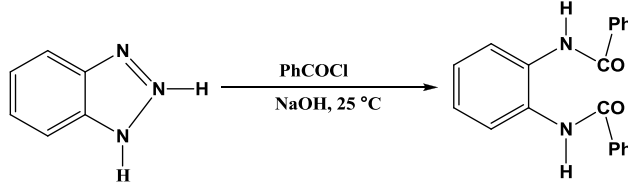
Şekil 3.13. NH-Het. *N*-arilasyon

1997 yılında Luc Neuville'nin grubu NaOH-DCM (sodyum hidroksit-diklorometan) çözeltisi içerisinde bifazlı sistemde oda sıcaklığında çeşitli asit klorürler ile *N*-sübtitüe aril piperazinlerin Schotten-Baumann Reaksiyonunu incelemişlerdir (Şekil 3.14) (Rajput ve diğ, 2011).



Şekil 3.14. *N*-Süstitüe aril piperazinlerin Schotten-Baumann reaksiyonu.

1999 yılında K. Ramaiah ve çalışma arkadaşları oda sıcaklığında, alkali çözelti içerisinde benzoil klorür ile benzimidazol'ün kondenzasyonunda halka açılması gözlemişlerdir (Şekil 3.15).

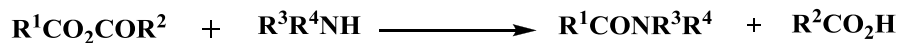


Şekil 3.15. Benzoil klorür ile benzimidazol'ün kondenzasyonu.

Peptit olmayan bileşiklerde amit sentez yöntemleri karboksilik asitin aktivasyonu için yeni bir reaktif ile (birleştirici reaktif ile) çalışılmaktadır. Karboksilik asitlerin aktivasyonunda fosfin-halojen reaktifler, DMAC (dimetilasetamit), CuO ve trikloroizosiyanurik asit'ler gibi katalizörler *N*-açılamada dikkate değerdir. Birleştirici reaktif *N*-açılbenzotriazol basit amitlerin sentezinde ve açılılamada çeşitli reaksiyon koşullarında çeşitli sübstratlarda ve sulu ortamda basit monosüstitüe amitlerin sentezinde kullanışlıdır (Rajput ve ark., 2011).

3.2. Anhidritlerden Amitlerin Sentezi

Genel olarak, karboksilik asit anhidritler açıl klorürlerden daha az reaktif olmalarına rağmen amin ve amitlerin açılılaması için kullanışlı bileşiklerdir.



Açılılaması oranı üzerine reaktantların yapısının etkisi vardır. (RCO)₂O anhidrit'teki R grubunun elektron çekici gücü arttığında ayrılan grubun (RCO₂⁻)

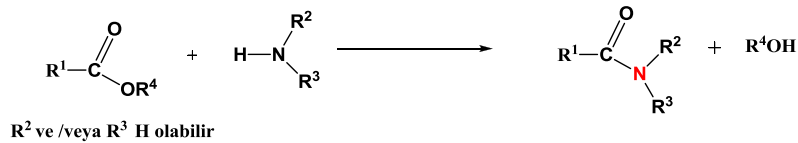
kararlılığı ile ve karbonil karbonunun elektrofilik karakterinin artmasıyla reaksiyon oranı artacaktır. Bu bağlamda anhidritler güçlü elektronegatif sübstituentler içerirler. Mesela trifloroasetik anhidrit çok etkili açılasyon reaktifidir. Diğer taraftan amindeki R³ ve R⁴ gruplarının elektron çekici gücü arttığında nükleofilik etkinin düşmesi ile açılasyon oranı düşecektir. Örneğin p-metoksianilin, m-kloranilin'den elli kez daha hızlıdır.

Nitronilinler ve diarilaminler gibi çok zayıf bazik aminler çoğu anhidritlerle çok yavaş reaksiyon verirler. Deneysel prosedürlerin pek çoğunda anhidritler ile aminlerin açılasyonu geniş bir yelpazede kullanılır.

Chattaway tarafından buzlu-soğuk sulu NaOH içerisindeki amin süspansiyonuna veya çözeltisine asetik anhidritin ilavesiyle amino fenollerin ve aromatik amino asitlerin asetilasyonu için faydalı bir yöntem geliştirilmiştir (Zabicky, 1970).

3.3. Esterlerden Amitlerin Sentezi

Amitlerin hazırlanmasında esterlerin aminolizi, açıl halojenürlerin ya da anhidritlerin aminleri ile açılasyonundan muhtemelen daha az sıklıkta kullanılmıştır. Esterler açıl karbon atomları üzerinden amonyak ile veya birincil yada ikincil aminlerle etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayrılma tepkimeleri verirler. Bu tepkimeler açıl klorürlerin ve anhidritlerin tepkimelerine göre daha yavaş gerçekleşir, fakat sentetik olarak oldukça yararlıdır (Şekil 3.16) (Zabicky, 1970 ; Solomons, 2002).

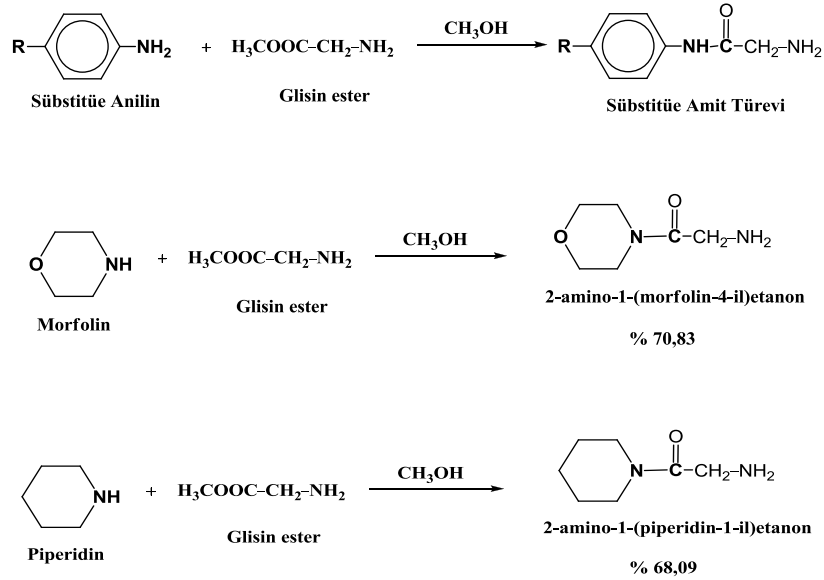


Şekil 3.16. Esterlerden amitlerin sentezi.

3.3.1. Aminoasitlerin esterlerinden ve farklı sübstitüe arilanilinlerden amit türevlerinin sentezi

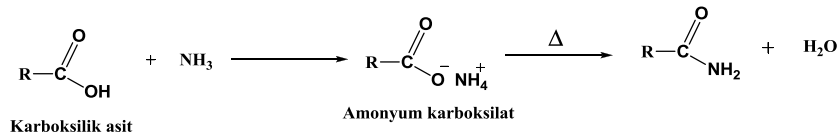
Bu sentez yöntemi iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama aminoasitlerin esterifikasyon aşamasıdır. İkinci aşama ise sübstitüe anilinlerden amitlerin hazırlanması basamağıdır.

Aminoasitlerin esterifikasyonu aşamasında, organik asit ve metanol karışımı, kuru hidrojen gazı buharı geçirilirken geri soğutucu altında kaynatılarak yüksek verimle ester elde edilir. İkinci aşama olan süstitüe anilinlerden amitlerin hazırlanma aşamasında ise farklı süstitüe anilinler ile aminoasit esterleri metanol içerisinde çözündürülür. Ardından reaksiyon karışımı üç saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra karşılık gelen amitler sentezlenmiş olur.

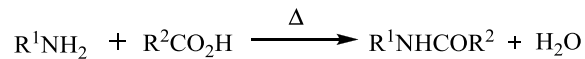


3.4. Karboksilik Asitlerden ve Amonyum Karboksilattan Amit Sentezi

Karboksilli asitlerin NH_3 ile muamelesinden ve amonyum tuzu oluşumu üzerinden amitler elde edilebildiği gibi, doğrudan doğruya karboksilli asitlerin amonyum tuzlarının pirolizinden de amitler oluşabilir. Bu reaksiyonda birincil amin kullanıldığında ikincil amit, ikincil amin kullanıldığında üçüncül amit oluşur.



Amitlerin sentezi için genel basit bir örnek, amonyum asetatın güçlü bir şekilde ısıtılmasıyla asetamitin hazırlanması standart bir prosedürdür.



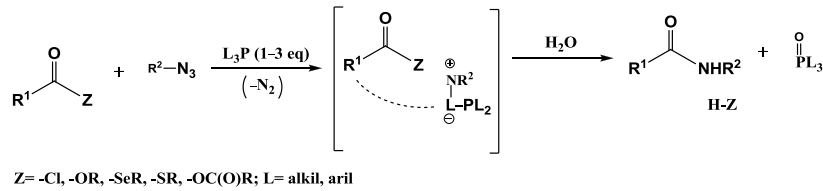
Reaksiyonun mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Ancak serbest amin ve asidin tuz ile dengesini içerir.

Bu yöntem amit elde edilmesinde iyi bir yöntem değildir. Daha iyi bir yöntem, asidin açıl klorüre dönüştürülmesi ve daha sonra açıl klorürün amonyak veya aminle etkileştirilmesidir (Zabicky, 1970 ; Solomons, 2002).

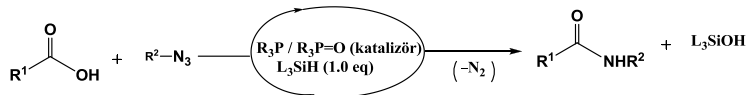
3.4.1. Karboksilik asitlerin doğrudan amite dönüştürülmesinde Staudinger Bağlanması yaklaşımı

Nükleofilik açıl süstitüsyon yoluyla amit C-N bağı sentezi kimyasal sentezlerde en temel dönüşümlerden birini oluşturur. Son zamanlarda, karboksilik asit türevleri (asit klorürler, anhidritler, açıl selenitler ve tiyoesterler) ve azitlerin Staudinger tipi bağlanması amit C-N bağı oluşumu için üstün bir yöntem haline gelmiştir (Şekil 3.17).

a) Staudinger Bağlanma



b) Fosfin-katalizli Staudinger Bağlanma



Şekil 3.17. Amit sentezine Staudinger bağlanma yaklaşımı.

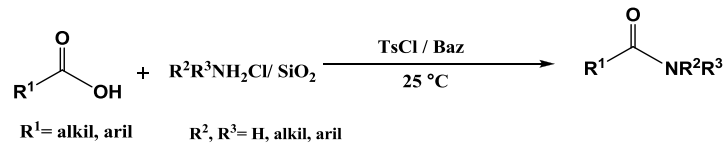
Burada fosfin- katalizli Staudinger bağlanmasına ilişkin yeni bir yaklaşım ile karboksilik asidin doğrudan amite dönüşümü rapor edilmiştir. Son zamanlarda Staudinger bağlanması peptit fragmentlerine yönelik doğal kimyasal bağlanmaya güçlü bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Kosal ve ark., 2012).

3.4.2. Karboksilik asitlerden çözücüsüz ortamda tosil klorür kullanarak amitlerin doğrudan hazırlanması

Karboksilik asitlerden amitlerin hazırlanması organik sentezde önemli ve iyi bilinen bir dönüşümdür. Genellikle karboksilik asitlerden karboksamitlerin sentezi karboksil grubunun aktivasyonunu gerektirir. Karboksilik asitlerin aktivasyonu ya açıl halojenür, anhidrit ve açıl azit gibi çok reaktif fonksiyonel gruplar veya *N,N*-disikloheksilkarbodiimit (DDC), $TiCl_4$, aktive fosfatlar, $Sn[N(TMS)_2]_2$, *N*-halosüksinimit/ Ph_3P , Cl_3CCN/Ph_3P , $ArB(OH)_2$, klorosülfonil izosiyanat ve 2-merkaptopiridin-1-oksit bazlı uranyum tuzu gibi bağlanma reaktifleri kullanılarak dönüşüm gerçekleştirilebilir.

Organik kimyada çözücü içermeyen reaksiyonların (katı-faz) uygulaması son on yıl içinde kapsamlı bir şekilde genişletilmiştir. Çözücüsüz koşullar dikkate değer bir şekilde reaksiyon süresinin kısılmasına, verimin artmasına ve aynı zamanda çevreci kimya protokolüne de uygun çalışmaya yol açmıştır. Daha yakın zamanlarda çözücüsüz şartlarda ikincil ve üçüncül amitlerin hazırlandığı birkaç rapor mevcuttur.

A. Khalafi-Nezhad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk kez 1°, 2°, 3° ve aromatik amitler çözücüsüz ortamda tosil klorür (TsCl) varlığında çeşitli aminlerin amonyum tuzları ile karboksilli asitlerin doğrudan etkileştirilmesi sonucu hazırlanmıştır (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Tosil klorür varlığında, çözücüsüz ortamda amit sentezi.

Bu reaksiyonda TsCl seçmelerinin nedeni, anhidrit, ester ve amitlerin sentezi için çok etkili bir kondenzasyon reaktifi olmasıdır.

Bu metotta amin yerine bir kaç avantaja sahip olan amonyum tuzları kullanılmıştır:

i) Amonyak, metilamin ve dimetilamin gibi uçucu aminlerin amonyum tuzlarının kolayca kullanılabilir olması,

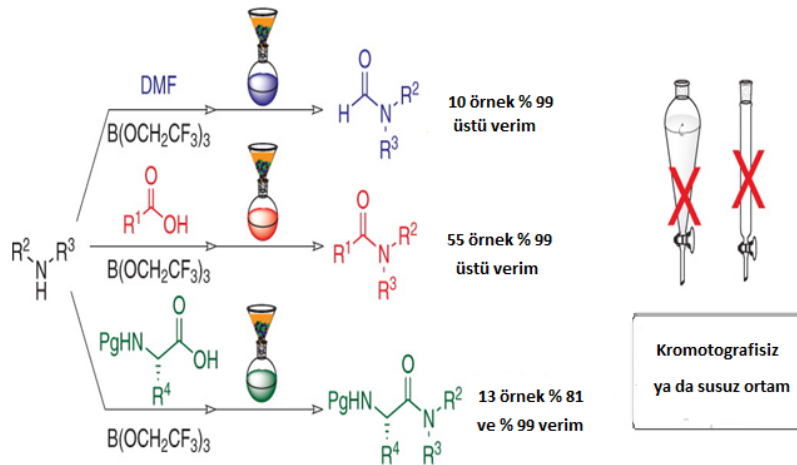
ii) Aminlerin tehlikeli bileşik olmaları nedeniyle onların amonyum tuzlarının kullanılarak çevre kirliliğinin azaltılabileceği ve,

iii) Aminlerin güçlü nükleofil olmaları nedeniyle TsCl ile doğrudan reaksiyona girerek yan ürünlerin oluşmasına yol açabileceğinden amonyum tuzları kullanılmıştır (Khalafi-Nezhad ve ark., 2005).

3.4.3. Amin ve karboksilik asitlerden $B(OCH_2CF_3)_3$ kullanarak amitlerin doğrudan hazırlanması

Amit bağı oluşumu için uygun stratejiler ve geniş yelpazede kullanılan reaktifler olmasına karşın bunlardan bir kaç ideal olarak düşünülebilir.

R. M. Lanigon ve arkadaşları basit borat esterleri kullanarak primer amit veya karboksilik asitlerden amit sentezi için etkili reaktifleri son dönemlerde geliştirmişlerdir. Amidasyon için bazı durumlarda $B(OMe)_3$ yaygın olarak kullanılmasına rağmen 2,2,2-trifloroetanolden türemiş olan ester $B(OCH_2CF_3)_3$ yüksek dönüşüm ve çok daha geniş substrat aralığında uygulanabilmektedir. Amidasyon için reaktif olarak $B(OCH_2CF_3)_3$ kullanımı işlevsel olarak basit olmakla beraber açık havada eşit mol miktarlarda asit ve aminin kolayca çözünebileceği çözücü (MeCN) içerisinde reaksiyonu yapılabilir (Şekil 3.19).

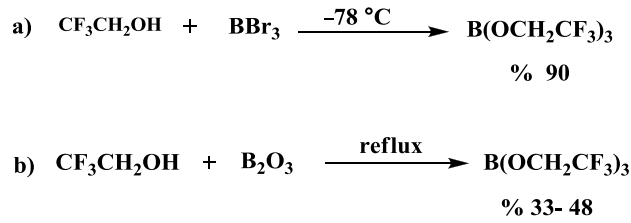


Şekil 3.19. Amin ve karboksilik asitlerden $B(OCH_2CF_3)_3$ kullanarak amitlerin hazırlanması.

Bu grup tarafından aynı zamanda DMF'nin transamidasyonu ile aminlerin formülasyonu ve uygulaması da tanımlanmıştır. Önemli bir şekilde amit ürünlerini elde etmede katı fazlı saflaştırma prosedürünü geliştirmişlerdir. Çoğu durumda amit

ürünleri ticari olarak kullanılan basit bir filtre işlemi ile saflaştırılmış sulu çalışmaya yada kromatografiye gerek duyulmamıştır (**Şekil 3.19**).

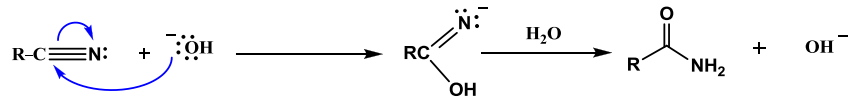
Çalışmalarında öncelikle 2,2,2-trifloroetanol ile BBr_3 'ün düşük sıcaklıkta etkileştirilmesi ile $\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$ mükemmel bir verimle hazırlamışlardır. Ancak BBr_3 'ün biraz pahalı olması ve nemli ortamda kolayca hidroliz olması nedeniyle alternatif bir amidasyon reaktifi hazırlamışlardır. Borik asit ve B_2O_3 'ten % 33-48 verimle borat estreler($\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$)'i sentezlemişlerdir. Bu prosedür orijinal prosedür ile karşılaştırıldığında daha düşük verimli olmasına rağmen B_2O_3 'ün daha ucuz ve neme duyarlı olmaması nedeniyle üstün özelliklere sahiptir (**Şekil 3.20**) (Lanigan ve ark., 2013).



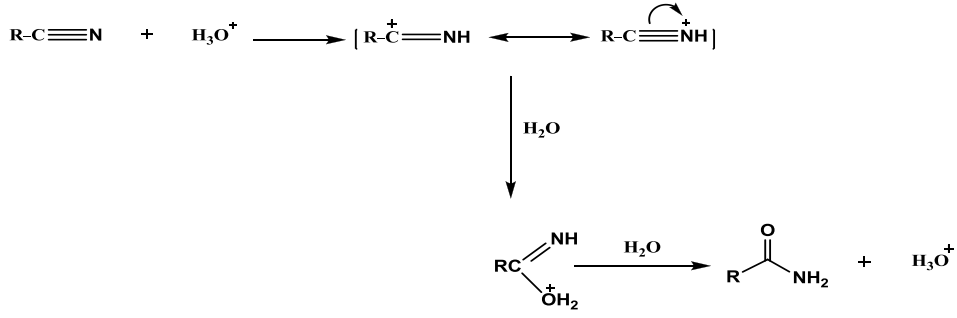
Şekil 3.20. (a) BBr_3 ve (b) B_2O_3 'ten $\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$ 'ün sentezi.

3.5. Nitrillerden Amitlerin Sentezi

Nitrillerin tam hidrolizinden karboksilli asitler olduğu halde kısmi hidrolizinden çoğu kez amitler elde edilebilir. Hidroliz asit veya baz etkisiyle yapılabilir. Baz katalizli reaksiyonda hidroksil iyonunun pozitif polarlanmış karbon atomuna bağlanmasıyla oluşan anyon araürün, sudan bir proton kopararak imin bileşiğine dönüşür. Sonra bu imin bileşiği tautomeri yoluyla amit bileşiği oluşturur (Zabicky, 1970 ; Solomons, 2002).



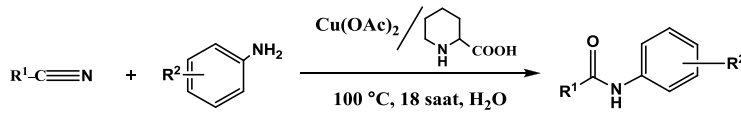
Asit katalizli reaksiyonda protonlanmış nitril üzerinden yürür.



Bu yöntem, nitrillerden amit eldesi için önemli bir yöntemdir (Beckwith, 1970; Solomons, 2002; İkizler, 1993; Sandler 1983).

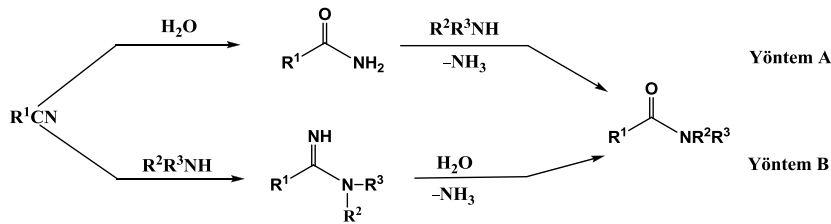
3.5.1. Aminler ve nitrillerin arasındaki bakır-katalizli reaksiyonla amit sentezi

X. Li ve arkadaşları tarafından amin ve nitriller arasında gerçekleştirilen bakır-katalizli reaksiyon ile karşılık gelen çeşitli sübstitüe amit türevleri % 90'nın üzerinde bir verimle elde edilmiştir (Şekil 3.21).



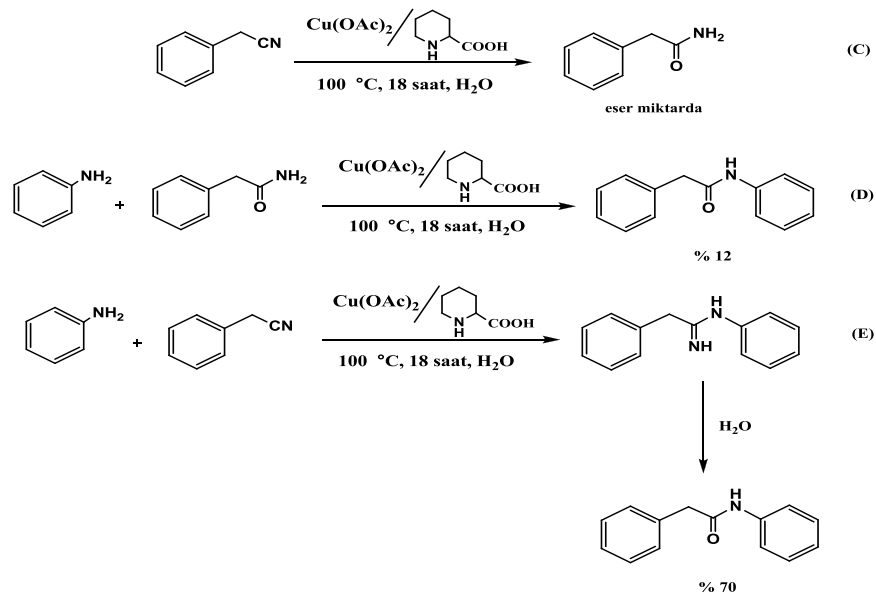
Şekil 3.21. Farklı nitril ve aminler arasındaki Cu-katalizli bağlanma.

Daha sonra amit sentezi için iki farklı katalitik yöntem çalışıldı. Şekil 3.22 'de gösterilen iki muhtemel yöntem oluştu. **A** yönteminde, nitril öncelikle hidroliz edilir ve oluşan 1° amit, aminle reaksiyona sokulduktan sonra karşılık gelen amit ürünü elde edilir. **B** yönteminde ise, nitrilin ilk amin ile reaksiyonundan amit araürünü oluşur. Bu ürün kararsızdır ve karşılık gelen amit ve amonyağa kolayca hidroliz olabilir (Li ve ark., 2013).



Şekil 3.22. Amit sentezi için önerilen yöntemler.

Kontrol deneyleri (Şekil 3.23) A yönteminin katalitik koşullar altında düşük verimli amit ürünü verdiğiinden temel yöntem olamayacağını göstermiştir (Şekil 3.23 (C) ve (D)). B yöntemi ise doğru reaksiyon yöntemi olmasına rağmen amitin doğrudan izolasyonu ile elde edilen ürünün suda kararsızlığı nedeni ile başarısızdır. Aslında amit DMF içerisinde anilin ve fenilasetonitril arasındaki reaksiyonda amidin'e ayrışır ve suyun ilavesinden sonra amit ürününe hidroliz olur (Şekil 3.23 (E)) (Li ve ark., 2013).



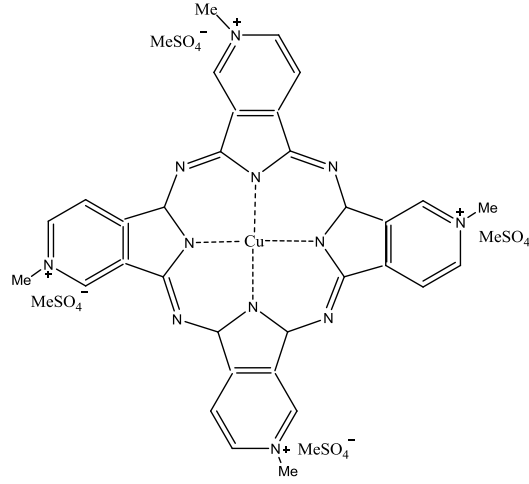
Şekil 3.23. Anilin ile fenilasetamidin transamidasyonu ve fenilasetonitril hidroliz kontrol deneyleri.

Nitril ve aminlerden bakır-katalizli amit sentez metodu birkaç avantaj ortaya koymuştur: Pahalı metaller yerine katalizör olarak bakır ve organik çözücüler yerine reaksiyon ortamı olarak su kullanılması ile başka hiçbir ilave olmaksızın nötral reaksiyon koşullarında reaksiyon kolayca olmaktadır. Bu yaklaşım, endüstride potansiyel olarak kullanılan süstitüe amitlerin sentezinde önemli yer teşkil eder (Li ve ark., 2013).

3.5.2. Suda çözünebilen porfirazinat bakır(II) katalizörü kullanılarak *N*-süstitüe amitlerin sentezi

Ghodsinia ve arkadaşları son dönemlerde, *N*-süstitüe amitlerin hazırlanmasında güvenli, çevre dostu ve etkili *N,N',N'',N'''*-tetrametil tetra-2,3-piridinoporfirazinat

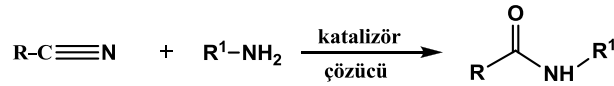
bakır(II)metilsülfat ([Cu(2,3-tmtppa)](MeSO₄)₄) katalizörünü karbonil ve hidroksil gruplarını korumak için kullanmışlardır (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. [Cu(2,3-tmtppa)](MeSO₄)₄'ün yapısı.

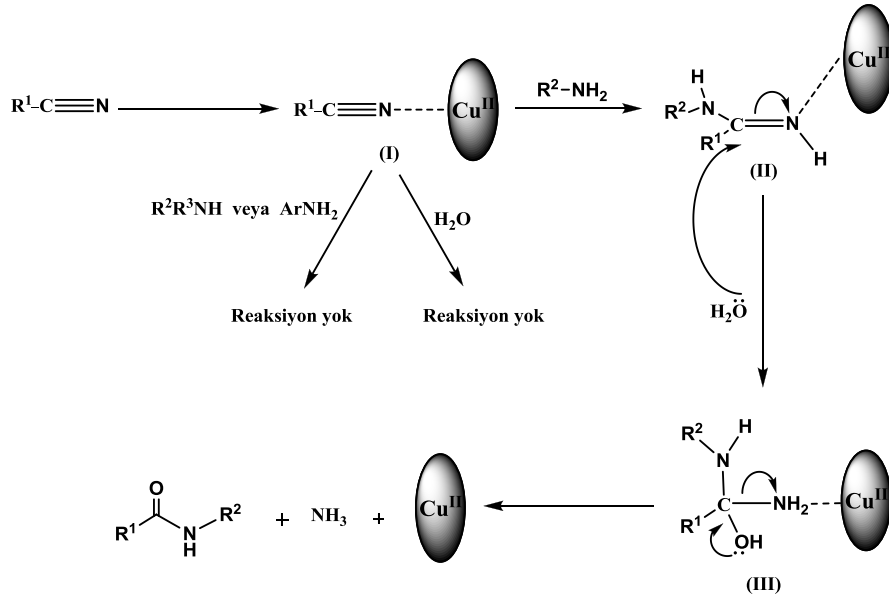
Fenilasetonitril ve benzilaminin [Cu(2,3-tmtppa)](MeSO₄)₄ katalizörü varlığında reaksiyon koşullarının optimizasyonu çalışıldı. En kısa reaksiyon süresi ve en düşük reaksiyon sıcaklığı gibi reaksiyon parametrelerindeki maksimum verim eldesi araştırıldı (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. *N*-Süstitüe amitlerin sentezi.



R	R ¹
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂
4-Cl- C ₆ H ₅ CH ₂	4-OMe- C ₆ H ₅ CH ₂
C ₆ H ₅	4-Cl- C ₆ H ₅ CH ₂
2-Piridin	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂
3-Piridin	CH ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₃
4-Piridin	2- Furan-CH
2-Tiyofen	CH(CH ₂) ₅
(CH ₃)CHCH ₂	
CH ₃ CH	

N-Süstitüe amitlerin sentez mekanizması Şekil 3.25’de verildiği gibi önerilmiştir.



Şekil 3.25. *N*-Süstitüe amitlerin sentezi için önerilen mekanizma.

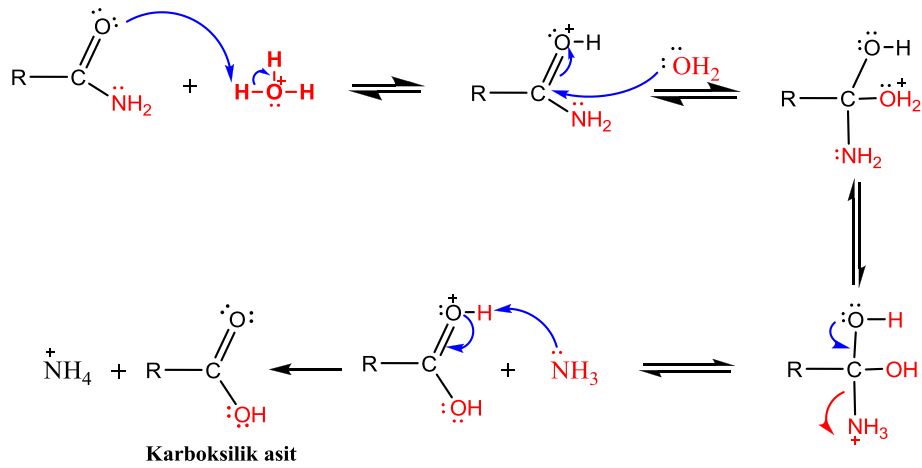
Mekanizma incelendiğinde, birincil amin nükleofilik olarak I’e saldırarak II ile gösterilen araürünü oluşturur. Ardından H_2O ile etkileştirildiğinde III numaralı ürünü vermek üzere hidrolize olur. Oluşan bakır kompleks III ürünü ise bir amonyak (NH_3) molekülünü kaybederek karşılık gelen *N*-süstitüe amit bileşiğini verir. Bu metod diğer metotlarla karşılaştırıldığında bir kaç avantaj ile öne çıkmaktadır: (i) Reaksiyon geniş yelpazede *N*-süstitüe amitleri (alifatik, aromatik *N*-süstitüe amitler) vermek üzere seçici ve yavaş ilerler; (ii) kullanılan katalizör kolay elde edilebilme, basit çalışma koşullarına izin verici, tersinir ve kararlıdır. (iii) Bu metotla çeşitli amitler yüksek verimle elde edilmiştir; (iv) ve diğer metotla karşılaştırıldığında nitriller daha az korozif ve daha kararlı bileşiklerdir (Ghodsinia ve ark., 2013).

4. AMİTLERİN REAKSİYONLARI

4.1. Amitlerin Hidrolizi

Amitler sulu asit veya sulu baz içerisinde hidroliz olurlar ve karşılık gelen karboksilik asitleri oluştururlar. Asitler yardımıyla hidroliz mekanizması aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi önerilmiştir (Şekil 4.1) (Solomons, 2002; İkizler, 1993; Fessenden, 1992).

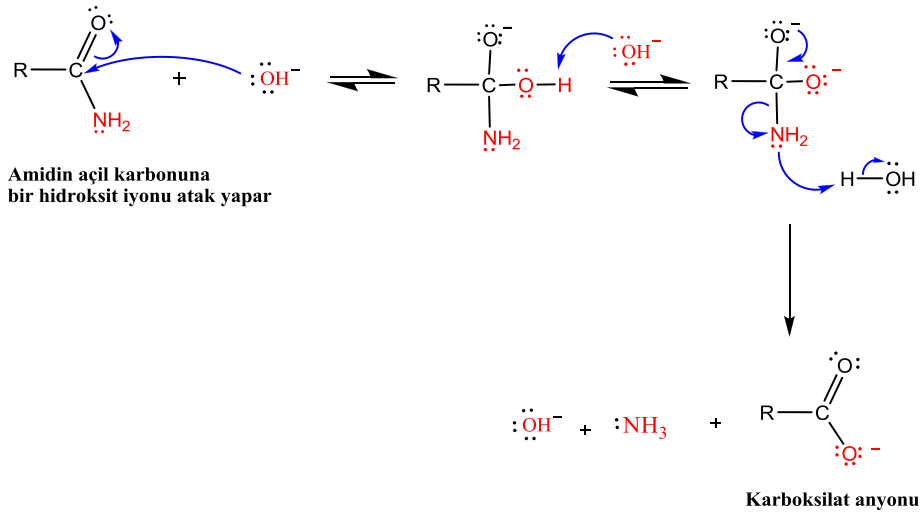
Asidik Hidroliz:



Şekil 4.1. Bir amidin asidik hidrolizi.

Amidin bazik hidrolizi ester sabunlaşmasına benzer, hidroliz ürünleri, asidin karboksilat tuzu ve serbest amin ya da amonyaktır (Fessenden, 1992). Amitlerin bazik hidrolizlerinde, hidroksit iyonunun hem nükleofil ve hem de baz olarak davrandığı yönünde kanıtlar vardır (Şekil 4.2) (Solomons, 2002).

Bazik Hidroliz:

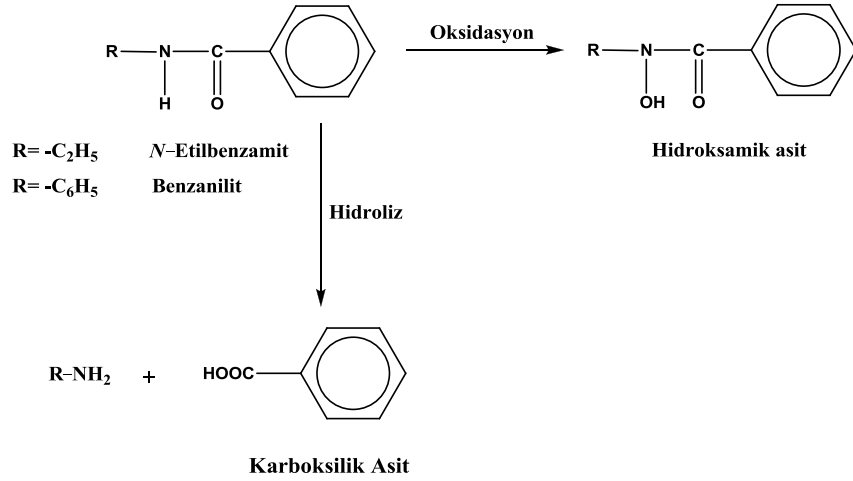


Şekil 4.2. Bir amidin bazik hidrolizi.

N-Substitüe amitler ve *N,N*-disüsbsitüe amitler de sulu asit veya baz çözeltileriyle hidrolizlenirler. Amitlerin hidrolizleri, her iki yöntemde de, ona karşılık gelen ester hidrolizlerinden daha yavaştır. Bu yüzden, amitlerin hidrolizleri genellikle daha fazla zorlayıcı deney şartları gerektirir (Solomons, 2002).

Amitlerin en önemli metabolik yolu hidroliz reaksiyonu (Şekil 4.3) olup, hidroliz olma oranları yapılarındaki karbon molekülünün alifatik veya aromatik olmasına, ayrıca taşıdıkları süstitüente göre değişim göstermektedir. Birçok ilacın yapısında bulunan esterler ve amidler kan, karaciğer, böbrekler ve diğer dokulardaki enzimler tarafından hidrolize uğrayarak karboksilli asitler, alkoller, fenoller ve amin türevi metabolitlere dönüşürler (Çakmak, 2007).

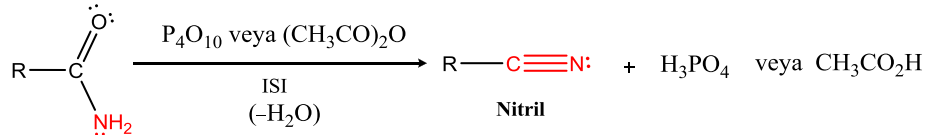
Amit metabolitlerinin ikincil bir yolu da azot atomunun oksidasyonu ile oluşan toksik hidroksamik asitlerdir. Ancak, hidroksamik asit oluşumu azot atomuna komşu karbonun alifatik veya aromatik olmasına bağlı olarak değişim gösterir. Alifatik azot taşıyan amitlerin, hidroksamik asit metabolitlerini oluşturma ihtimali azot molekülünün daha bazik olmasından dolayı daha fazladır (Şekil 4.3)(Çakmak, 2007).



Şekil 4.3. Amitlerin potansiyel *in vitro* metabolit ürünleri.

4.2. Amitlerin Dehidrasyonu

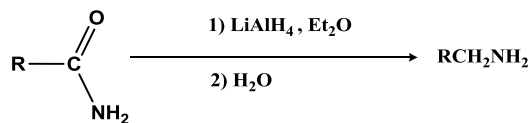
Amitler, fosfor pentaoksit (P₄O₁₀) veya kaynayan asidik anhidritlerle tepkimeye girerek nitrilleri oluştururlar. Bu dehidrasyon (amitlerden su çıkarılması) için P₄O₁₀ gibi çok kuvvetli su çekici bir reaktife gereksinim vardır (Şekil 4.4) (Solomons, 2002; İvizler,1993).



Şekil 4.4. Amitlerin dehidrasyonu ile nitrillerin oluşumu.

4.3. Amitlerin Aminlere İndirgenmesi

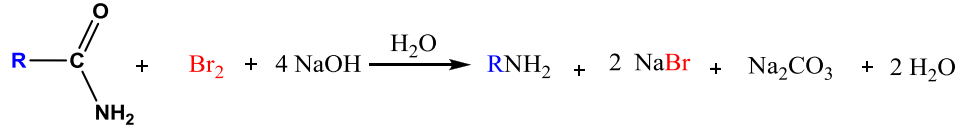
Amitler, lityum alüminyum hidrür (LiAlH₄) ile indirgenerek aminleri oluştururlar. Amitlerin indirgenmesi, amidin yapısına göre ikincil veya üçüncül aminleri verebilir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Amitlerin indirgenmesi ile amin oluşumu.

4.4. Amit Çevrilmesi ile Amin Oluşumu

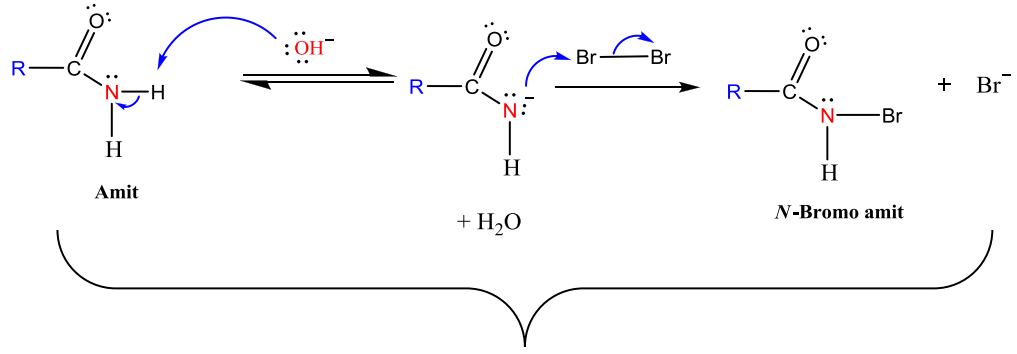
Süstitüe olmamış amitler (RCONH₂), sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi içerisinde klor yada bromla tepkimeye girerek, Hofmann çevrilmesi ya da Hofmann küçülmesi olarak bilinen bir tepkime üzerinden aminleri verirler (Şekil 4.6)(Solomons, 2002 ; Fessenden, 1992).



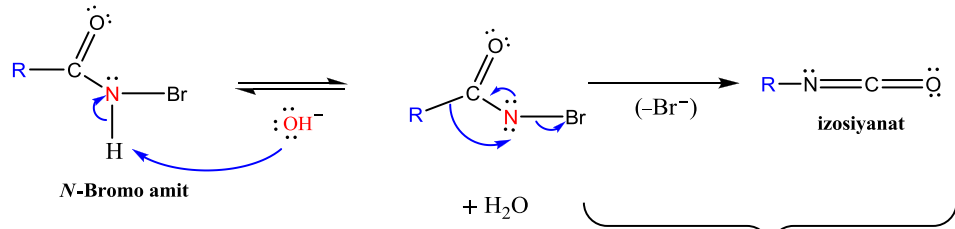
Şekil 4.6. Amit çevrilmesi ile amin oluşumu.

Bu tepkime incelendiğinde amidin karbonil karbon atomunu (CO₃²⁻ olarak) yitirdiğini ve bu nedenle amin başlangıçtaki amitten bir karbon atomu daha az karbon zinciri içerdiği görülür. Bu yol ile elde edilen aminler 2° ve 3° amin safsızlıklarını içermezler.

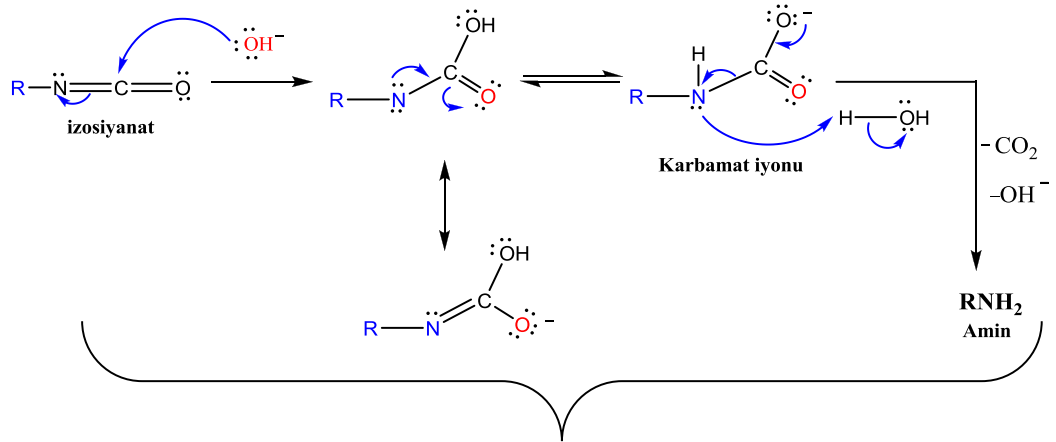
Molekülden bir karbonil grubunun uzaklaşmış gibi olduğu Hofmann çevrilmesi çeşitli basamaklar halinde yürür. İlk basamak, amidin bromlanması basamağıdır. Sonra oluşan *N*-Bromo amit hidroksit iyonu ile tepkimeye girer ve bir anyon oluşturur. Bu anyon da bir bromür iyonu kaybederek bir izosiyanata çevrilir. Çevrilme ürünü izosiyanat, sulu baz çözeltisi tarafından hemen karbamat iyonuna hidroliz olur. Karbamat iyonunda kendiliğinden karbondioksit kaybeder ve amini verir (Şekil 4.7) (Solomons, 2002).



Amidin baz destekli N-Bromlanması meydana gelir



R grubu azot üzerine göçer ve izosiyanat meydana gelir



izosiyanat hidroliz olur ve karbondioksit kaybederek amini verir

Şekil 4.7. Amit çevrilmesi ile amin oluşumu mekanizması.

5. MATERYAL VE DENEYSEL İŞLEMLER

5.1. Materyal

5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Süstitüe ikincil amitlerin sentezinde:

- Anilin ve türevleri: Anilin (Merck, % 99), 2-metilanilin (*o*-toluidin)(Merck, % 99,5), 3-metilanilin (*m*-toluidin) (ABCR, % 99), 4-metilanilin (*p*-toluidin) (ABCR, % 99), 2-metoksianilin (*o*-anisidin) (ABCR, % 99), 3-metoksianilin (*m*-anisidin) (ABCR, % 98), 4-metoksianilin (*p*-anisidin) (ABCR, % 99) kullanıldı.
- Benzoik asit türevleri: 2,3-Dimetoksibenzoik asit (ABCR, % 99), 3-asetoksi-2-metil benzoikasit (ABCR, % 99) kullanıldı.
- Baz kaynağı olarak: NaOH (Merck, \geq % 98), trietil amin (Et₃N) (Merck, \geq % 99) kullanıldı.
- Reaksiyon çözücüsü olarak: Destile su, tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich, % 99,8) ve
- Halojenürleştirici reaktif olarak da tiyonil klorür (SOCl₂)(Merck, \geq % 99) kullanılmıştır.
- Sentezi gerçekleştirilen sekonder amit bileşiklerinin saflaştırılmasında etanol (Merck, \geq % 99.8), metanol (Merck, \geq % 99.9) ve asetonitril (Carlo Erba, \geq % 99.5) kullanılmıştır.
- IR spektrumlarının alınmasında spektroskopik saflıkta KBr (Merck, $>$ % 99.9) kullanılmıştır.

5.1.2. Aletler ve cihazlar

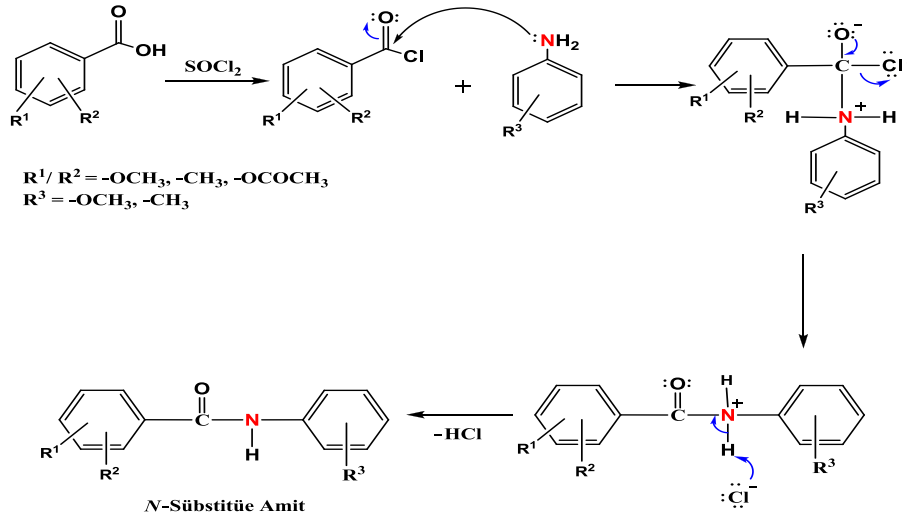
- Saflaştırılan maddelerin erime noktasını belirlemek için Stuart SMP 30 marka elektrotermal dijital göstergeli erime noktası tayini cihazı kullanıldı.

- IR spektrumları Bruker Vertex 80v marka infrared spektrofotometresinde kaydedildi.
- NMR spektrumları 300 MHz'lik Bruker/Ultraschilt- NMR marka spektrometresi ile alındı.
- Kristal yapıların çözümlerinde ise STOE IPDS II difraktometresi kullanıldı.

5.2. Yöntem

Bu çalışmada ilk olarak süstitüe benzoil klorür türevleri sentez edildi. Daha sonra bazı süstitüe anilin türevleri ile etkileştirilerek süstitüe ikincil amit türevleri elde edildi. Bunların sentezi için literatürde bulunan yöntemlerden yararlandı (Mazik ve diğ., 1999; Karabulut, 2006).

Amit sentezine ilişkin literatürde çok sayıda yöntem olmasına rağmen basit, kullanışlı ve uygulanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle aminlerle açil klorürlerin etkileştirilmesi ile amit sentez yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle, **Şekil 5.1**'de gösterilen mekanizma üzerinden karşılık gelen ikincil amitler sentezlenmiştir.



Şekil 5.1. 1-14 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.

İlgili yöntemde, öncelikle karboksilik asit türevleri tiyonil klorür ($SOCl_2$) gibi aktive edici bir reaktifin varlığında açil klorüre dönüştürülerek aktive edildi. Ardından anilin ve türevleri THF'de çözümlenerek hafif alkali ortamda benzoil klorür türevleri ile etkileştirilip, oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldıktan sonra süzüldü. İlk

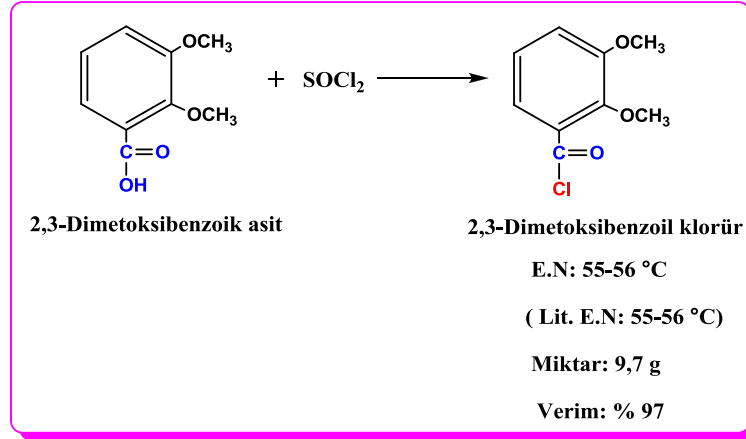
çökelek olan kuarternler amonyum tuzu süzülerek ayrıldı. Geride kalan süzüntüye (THF çözültisi) damla damla saf su ilave edilerek amit bileşiğinin çökmesi sağlandı.

Sentezlenen süstitüe ikincil amitler (**1-14**) X-ışınları kırınımı çalışmaları ile IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

5.2.1. 2,3-Dimetoksibenzoil klorür kullanılarak sentezlenen ikincil amitler

5.2.1.1. 2,3-Dimetoksibenzoil klorür bileşiğinin hazırlanması

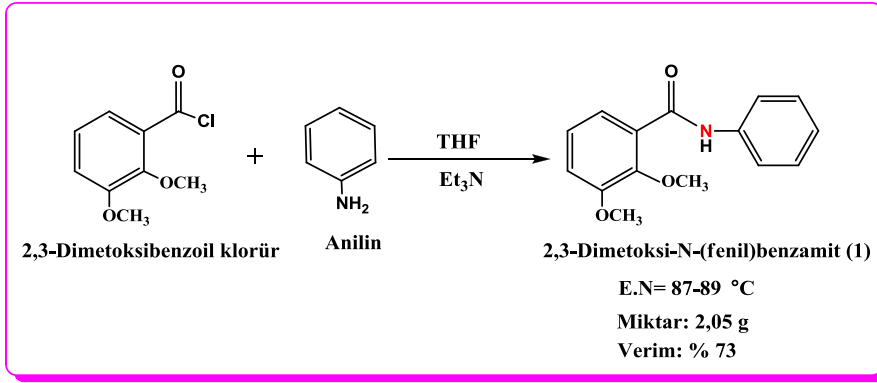
Bu çalışmada ilk olarak daha önce literatürde sentezlenmiş olan 2,3-dimetoksibenzoil klorür bileşiği, 2,3-dimetoksibenzoik asit'in tiyonil klorür (SOCl₂) ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu hazırlandı (Şekil 5.2) (Jung, E.M ve Abrecht, S., 1988).



Şekil 5.2. 2,3-Dimetoksibenzoil klorür bileşiğinin sentez reaksiyonu

Daha sonra sentezi gerçekleştirilen 2,3-dimetoksibenzoil klorür bileşiği (Şekil 5.2) elektron verici gruplar taşıyan anilin türevleri ile etkileştirilerek (Çizelge 5.1)' de verilen süstitüe ikincil amitler sentezlenmiştir.

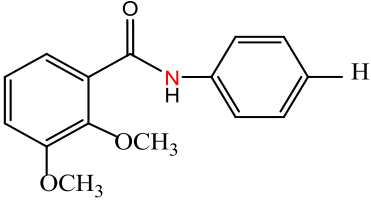
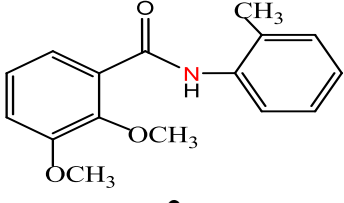
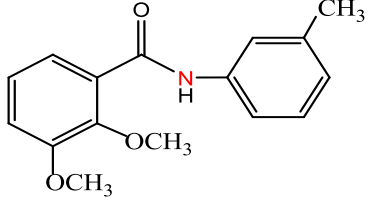
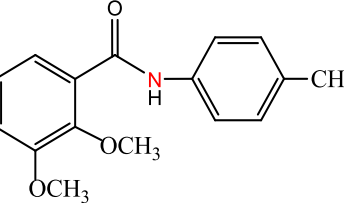
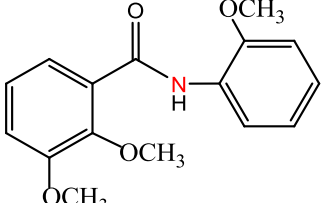
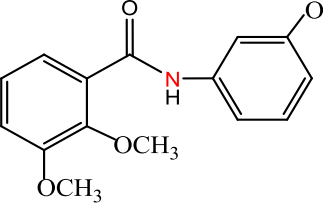
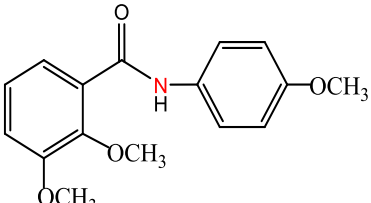
5.2.1.2. 2,3-Dimetoksi-N-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin sentezi



10 mmol (0,9 ml) anilin 5 ml tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözüldü ve üzerine 10 mmol (1,4 ml) trietilamin (Et_3N) damla damla ilave edildi. 10 ml THF de çözülmüş 11 mmol (2,2 g) 2,3-dimetoksibenzoil klorür yavaşça eklendi ve karışmaya bırakıldı. 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan beyaz tuz çökeleği süzüldü. Süzüntüye damla damla saf su eklendi. Su eklenince oluşan katı ürün süzüldü ve etanolde kristallendirildi. Verim: % 73, elde edilen madde miktarı 2,05 g ve E.N: 87-89 °C' dir(Karabulut, 2006; Mazik, ve ark.,1999).

Çizelge 5.1' de gösterilen diğer ikincil amit bileşiklerinin sentezi de benzer şekilde yapılmıştır.

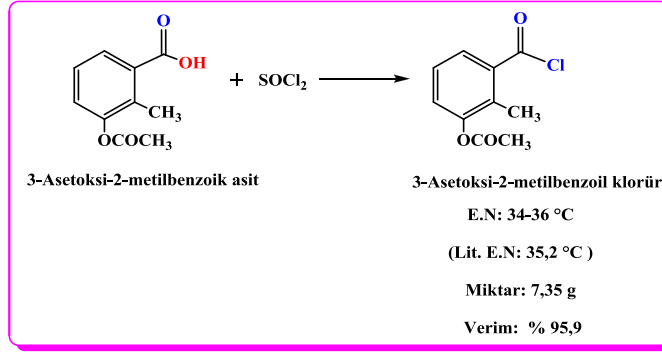
Çizelge 5.1. 2,3-Dimetoksibenzoil klorür kullanılarak sentezlenen bazı süstitüe ikincil amit bileşikleri.

 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(fenil)benzamid Verim= % 73 Erime Noktası=87-89 °C</p>	 <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(2- metilfenil) benzamid Verim= % 64 Erime Noktası=63-65 °C</p>
 <p style="text-align: center;">3</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(3- metilfenil)benzamid Verim= % 50,5 Erime Noktası=71-73 °C</p>	 <p style="text-align: center;">4</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(4-metilfenil) benzamid Verim= % 68 Erime Noktası=67-69 °C</p>
 <p style="text-align: center;">5</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(2-metoksifenil)benzamid Verim= % 67 Erime Noktası=125-127 °C</p>	 <p style="text-align: center;">6</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(3-metoksifenil)benzamid Verim= % 56 Erime Noktası=58-60 °C</p>
 <p style="text-align: center;">7</p> <p style="text-align: center;">2,3-Dimetoksi-<i>N</i>-(4-metoksifenil)benzamid Verim= % 57 Erime Noktası=59-62 °C</p>	

5.2.2. 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür kullanılarak sentezlenen ikincil amitler

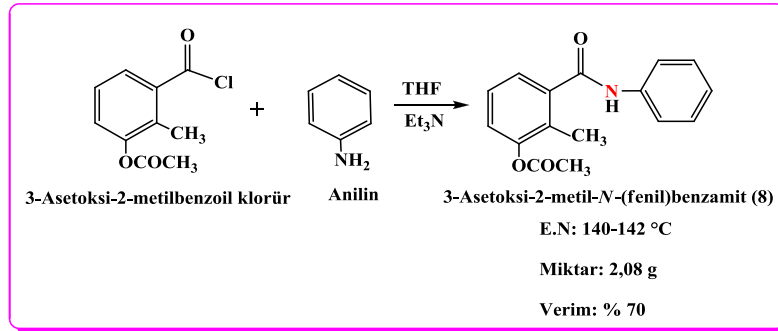
5.2.2.1. 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür bileşiğinin hazırlanması

3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür bileşiği, 2,3-dimetoksibenzoil klorür bileşiğinin hazırlandığı gibi 3-Asetoksi-2-metilbenzoik asit'ten çıkılarak hazırlandı (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür bileşiğinin sentez reaksiyonu

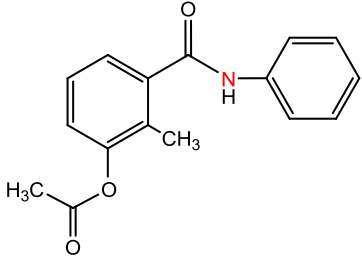
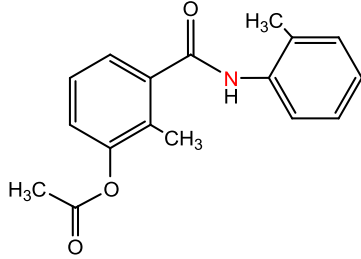
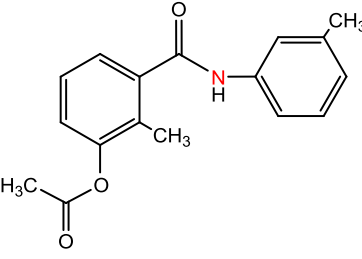
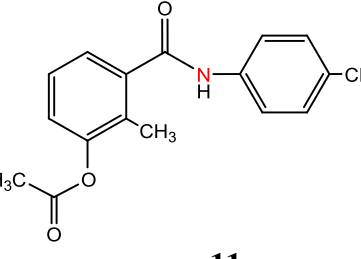
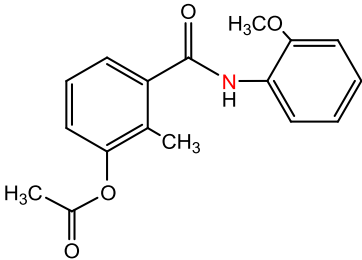
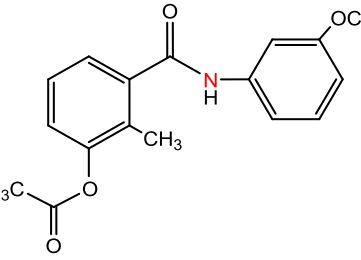
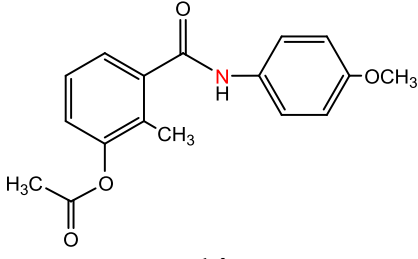
5.2.2.2. 3-Asetoksi-2-metil-N-(fenil)benzamid (8) bileşiğinin sentezi



10 mmol (0,9 ml) anilin 5 ml tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözüldü ve üzerine 10 mmol (1,4 ml) trietilamin (Et₃N) damla damla ilave edildi. 10 ml THF de çözülmüş 11 mmol (2,34 g) 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür yavaşça eklendi ve karışmaya bırakıldı. 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan beyaz tuz çökeleği süzüldü. Süzüntüye damla damla saf su eklenerak çökmesi sağlandı. Oluşan katı ürün süzüldü ve asetonitrilde kristallendirildi. Verim: % 70, elde edilen madde miktarı 2,08 g ve E.N: 140-142 °C'dir (Karabulut, 2006; Mazik, ve ark.,1999).

Diğer ikincil amit bileşikleri de benzer şekilde sentezlenmiş olup sentezlenen bileşikler Çizelge 5.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.2. 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür kullanılarak sentezlenen bazı sübstitüe ikincil amit bileşikleri.

 <p style="text-align: center;">8</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(fenil)benzamid Verim= % 70 Erime Noktası=140-142 °C</p>	 <p style="text-align: center;">9</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(2- metilfenil) benzamid Verim= % 58 Erime Noktası=162-165 °C</p>
 <p style="text-align: center;">10</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(3- metilfenil) benzamid Verim= % 60 Erime Noktası=142-145 °C</p>	 <p style="text-align: center;">11</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(4- metilfenil)benzamid Verim= % 67 Erime Noktası=165-167 °C</p>
 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(2- metoksifenil)benzamid Verim= % 70 Erime Noktası=128-130 °C</p>	 <p style="text-align: center;">13</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(3- metoksifenil)benzamid Verim= % 61 Erime Noktası=115-118 °C</p>
 <p style="text-align: center;">14</p> <p style="text-align: center;">3-Asetoksi-2-metil-<i>N</i>-(4- metoksifenil)benzamid Verim= % 64 Erime Noktası=158-160 °C</p>	

6. BULGULAR ve TARTIŞMA

6.1. 2,3-Dimetoksibenzoil klorürden Elde Edilen Süstitüe İkincil Amit Bileşiklerinin X-ışınları Kırınımı Sonuçları

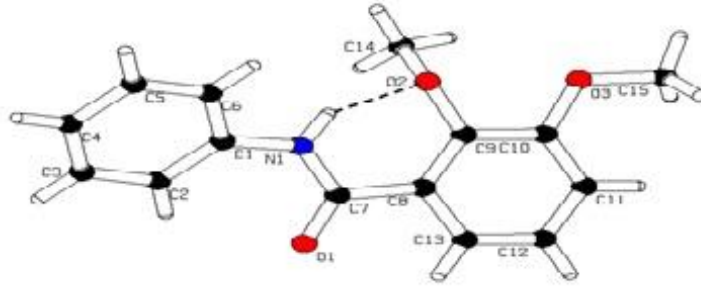
6.1.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin molekül içi hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.

2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid(1) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.1'de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.1'de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.2'de verilmiştir.

Çizelge 6.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	$C_{15}H_{15}NO_3$	
Molekül Ağırlığı	257,28	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Monoklinik	
Uzay grubu	P21/c	
	$a = 8,6773(4)$	$\beta = 94,752(3)$
Birim Hücre Boyutları ($\text{Å}, ^\circ$)	$b = 20,2815(8)$	
	$c = 7,4690(3)$	
Birim Hücre Hacmi (Å^3)	1309,94(10)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4	
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm^3)	1,30	



Şekil 6.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°).

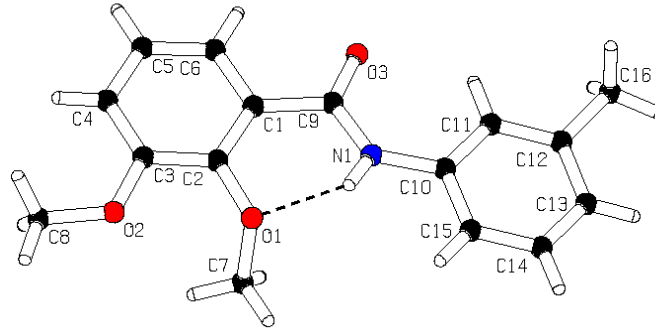
D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O2	0,86	1,97	2,6930(16)	142

6.1.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin de molekül içi hidrojen bağı yaptığı görülmektedir (Şekil 6.2). 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.2’de, X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.3, hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.4’de verimiştir.

Çizelge 6.3. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	
Molekül Ağırlığı	271,31	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Ortorombik	
Uzay grubu	Pbca	
	a= 9,6273(7)	β= 90,00
Birim Hücre Boyutları (Å,°)	b= 17,6336(15)	
	c= 16,7504(11)	
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	2843,6(4)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	8	
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1,27	



Şekil 6.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.4. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å, °).

D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O1	0,86	1,99	2,707(2)	141
C15-H15...O3	0,93	2,51	3,350(3)	150
C11-H11...O3	0,93	2,28	2,877(3)	122

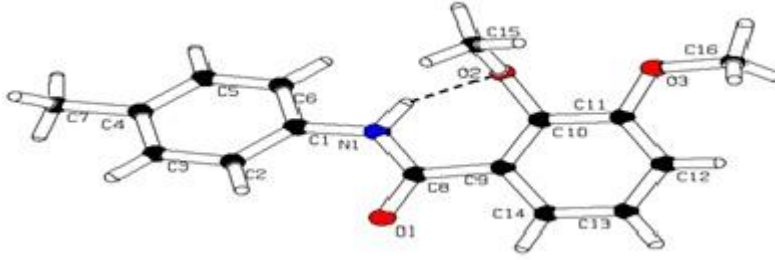
6.1.3. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil) benzamid (4) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil) benzamid (4) bileşiğinin X-ışınları için uygun kristali asetonitril çözeltisinin oda sıcaklığında yavaş bir şekilde buharlaştırılmasıyla elde edilmiştir.

2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil) benzamid (4) moleküler yapısı Şekil 6.3'de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.5'de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.6'de verilmiştir.

Çizelge 6.5. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil) benzamit (**4**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	$C_{16}H_{17}NO_3$
Molekül Ağırlığı	271,31
Sıcaklık (K)	293(2)
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P21/c
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	a= 8,2158(6) β= 106,860(6) b= 14,6518(8) c= 12,7469(10)
Birim Hücre Hacmi	1468,47(18)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1,23



Şekil 6.3. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4- metilfenil) benzamit (**4**) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.6. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil) benzamit (**4**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å, °).

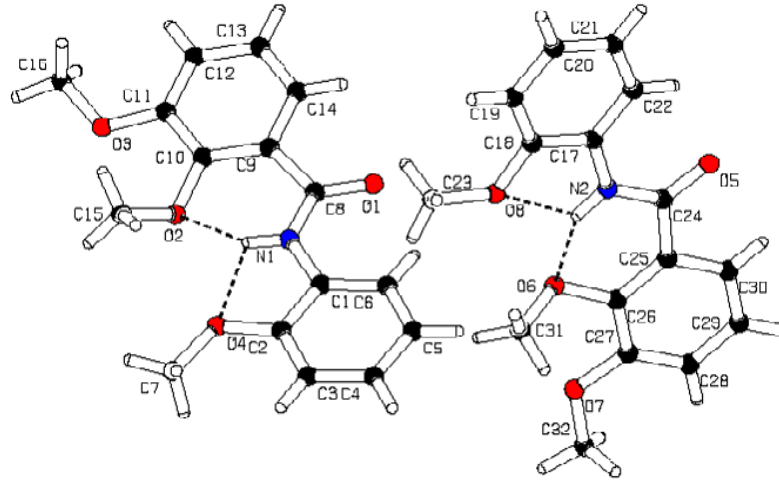
D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O2	0,86	1,96	2,682(2)	141

6.1.4. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamit (**5**) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamit (**5**) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin molekül içi hidrojen bağı yaptığı ve asimetri biriminde iki tane molekülün yer aldığı görülmektedir (Şekil 6.4). 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamit (**5**) moleküler yapısı Şekil 6.4’de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.7’de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 6.7. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**5**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	$C_{16}H_{17}NO_4$	
Molekül Ağırlığı	287,31	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Monoklinik	
Uzay grubu	P21/c	
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	a= 16,7162(8)	β = 114,950(3)
	b= 9,5718(3)	
	c= 20,0522(10)	
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	2909,0(2)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4	
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1,31	



Şekil 6.4. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**5**) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.8. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**5**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å, °).

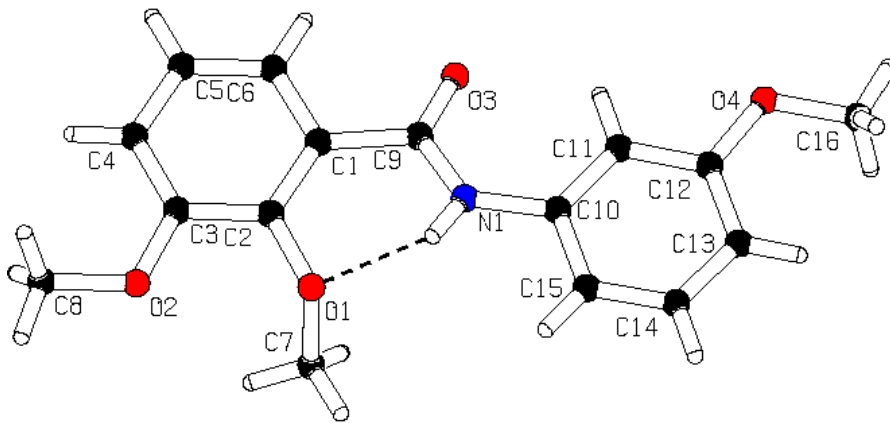
D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O2	0,86	2,02	2,711(2)	137
N2-H2...O6	0,86	1,98	2,702	140

6.1.5. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin de molekül içi hidrojen bağı yaptığı görülmektedir (Şekil 6.5). 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) moleküler yapısı Şekil 6.5’de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.9’da hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.10’da verilmiştir.

Çizelge 6.9. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	$C_{16}H_{17}NO_4$
Molekül Ağırlığı	287,31
Sıcaklık (K)	293(2)
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P21/c
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	$a= 8,4530(5)$ $\beta= 113,303(4)$ $b= 2,5270(8)$ $c= 14,8950(8)$
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	1448,58 (15)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1,32



Şekil 6.5. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin moleküler yapısı

Çizelge 6.10. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (**6**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°).

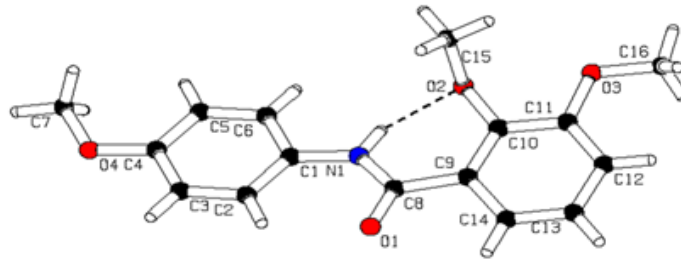
D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O1	0,86	1,98	2,6986	140
C11-H11...O3	0,93	2,28	2,8672	121

6.1.6. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (**7**) bileşiğinin kristal yapısı

2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (**7**) bileşiğinin kristal yapısı (Şekil 6.6) incelendiğinde bu bileşiğin molekül içi hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (**7**) moleküler yapısı Şekil 6.6'da X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.11'de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.12'de verilmiştir.

Çizelge 6.11. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (**7**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄	
Molekül Ağırlığı	287,31	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Monoklinik	
Uzay grubu	P21/c	
	a= 7,9970(4)	β= 100,247(4)
Birim Hücre Boyutları (Å,°)	b= 14,2788(6)	
	c= 13,0605(5)	
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	1467,56(11)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4	
Yoğunluk (Hesaplanan) (g/cm ³)	1,30	



Şekil 6.6. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (**7**) bileşiğinin molekül yapısı.

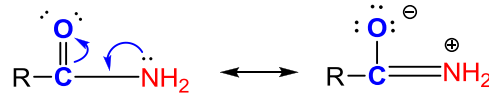
Çizelge 6.12. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (7) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°).

D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O2	0,86	1,98	2,6954(15)	139

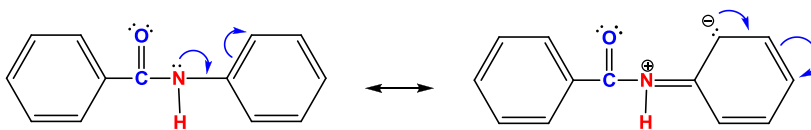
6.2. 1-7 Nolu Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen süstitüe sekonder amit türevlerinin IR spektrumları KBr ile disk haline getirilerek kaydedildi. Sekonder amitler, IR spektrumlarında karakteristik iki önemli bant verirler. Bunlar N-H gerilme bandı ile karbonil gerilme bandıdır. Sekonder amitlerde, katı fazda alınan spektrumlarda N-H gerilme bantları $3460-3060\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenirken, karbonil gerilme titreşimleri ise, katı fazda $1715-1650\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmektedir (Erdik, 1998; Odabaşoğlu, 2002).

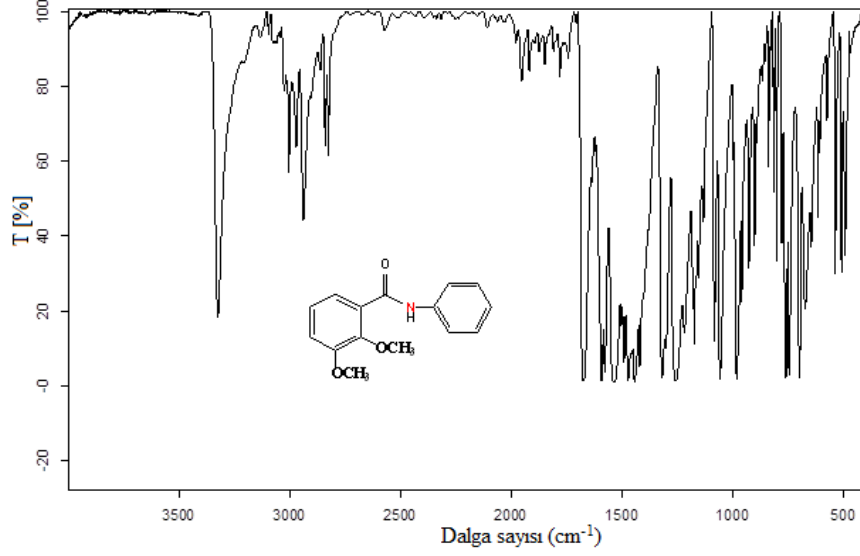
Bütün amitler Amit I bandı olarak bilinen bir karbonil absorpsiyonu gösterirler. Bu bandın yeri hidrojen bağının derecesine ve bileşiğin fiziksel haline göre değişir. Azot atomu üzerindeki serbest elektronların amit karbonili ile rezonansından dolayı amitlere ait karbonil absorpsiyonu, normal karbonil absorpsiyonuna göre daha düşük frekansta gelir (Odabaşoğlu, 2002).



İkincil amitlerin seyreltik çözeltilerindeki Amit I bandı 1680 cm^{-1} 'e, hatta anilitlerde 1700 cm^{-1} 'e kadar yükselebilir. Anilitlerde azot üzerindeki serbest elektronların rezonansla kullanılması için C=O grubu ve halka arasında bir yarıç vardır. Serbest elektronların halka tarafından kullanılması C=O bağıni kuvvetlendireceğinden absorpsiyon normal amit karbonilinden daha yüksek frekansta gelecektir (Odabaşoğlu, 2002).



2,3-Dimetoksibenzoil klorür kullanılarak sentezlenen ikincil amit bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde benzer karakteristik absorpsiyonlar göstermektedir. Bu bileşiklerde 3307-3210 cm^{-1} aralığındaki singlet N-H gerilme titreşiminden, 1682-1649 cm^{-1} aralığındaki pik ise amit karbonilinden (NH-C=O) ileri gelmektedir. Bu IR bulguları, çalışmamızda arzu edilen amit işlevsel grubunun oluştuğunu teyit etmiştir.



Şekil 6.7. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin IR spektrumu.

2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1)'in IR Spektrumu (Şekil 6.7) incelendiğinde bu bileşiğe ait 3324 cm^{-1} 'deki singlet N-H gerilme titreşimini göstermektedir. Bu bileşiğe ait C=O absorpsiyonu 1678 cm^{-1} 'de gözlenmiş olup, bu veriler literatürdeki benzer amit bileşiklerinin verileri ile uyumludur.

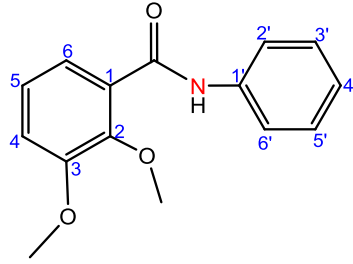
Diğer bileşiklerin IR Spektrumları (Bkz. Ek 9) da benzer olup bu bileşiklere ait karakteristik absorpsiyonlar Çizelge 6.13' de verilmiştir.

Çizelge 6.13. 2,3-Dimetoksibenzoil klorürden elde edilen sübstitüe ikincil amitler (1-7)'in karakteristik IR absorpsiyonları

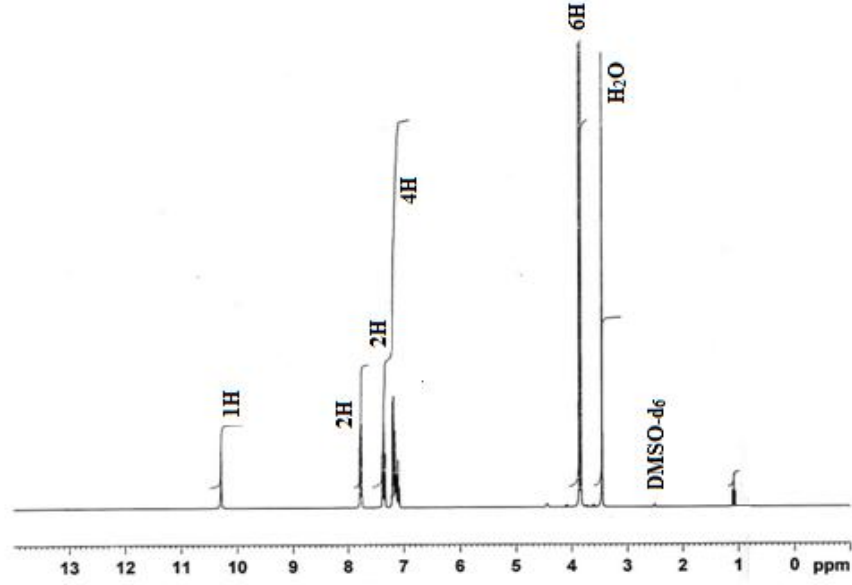
Temel Fonksiyonel Gruplar	Bileşikler						
	1	2	3	4	5	6	7
ν N-H cm^{-1}	3324	3328	3299	3328	3321	3307	3323
ν NH-C=O cm^{-1}	1678	1663	1662	1667	1662	1682	1658

6.3. 1-7 Nolu Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen sübstitüe sekonder amit bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO ve CDCl_3 içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.

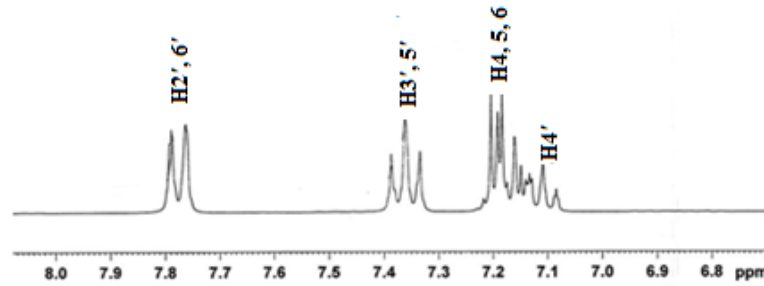


2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu DMSO içerisinde kaydedilmiştir ve bu bileşikte metoksi gruplarına ait metil protonları (2-OCH₃) 3,86 ppm ve 3,83 ppm'de rezonansa gelmektedir. Amit grubuna ait proton (-NH-) 10,29 ppm'de rezonansa gelirken diğer aromatik protonlar (8H) 7,08-7,79 ppm'de rezonans olmaktadır. **Şekil 6.8'**de 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu verilmiştir.



Şekil 6.8. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).

2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.9) incelendiğinde aromatik halkalara ait hidrojenler birbirlerinden etkilenerek yarıldıkları görülmektedir. H2', H3' ve H5, H6 ile orto etkileşimle birbirlerini dublete yarmaktadırlar. H2', H3' hidrojenleri sırasıyla 7,78 ppm ve 7,37 ppm'de rezonansa gelirken, H5, H6 hidrojenleri de 7,14 ppm ve 7,21 ppm'de rezonansa gelir. Diğer taraftan H5 hidrojeni H4 ve H6 hidrojenleri ile etkileşerek triplete yarıp ($J_{456} = 24,3$ Hz) 7,14 ppm'de rezonansa gelmektedir. H3' hidrojeni ise H2', H4' hidrojenlerinden etkilenerek triplet olarak ($J_{2'3'4'} = 15,9$ Hz) 7,37 ppm'de ortaya çıkarken, H5' hidrojeni, H4', H6' hidrojenlerinden etkileşerek triplete yarıp ($J_{4'5'6'} = 15,9$ Hz) ve 7,38 ppm'de rezonansa gelir. H4' hidrojeni de 7,12 ppm'de rezonansa gelirken, H3' ve H5' hidrojenleriyle etkileşir ve $J_{3'4'5'} = 8,4$ Hz'lik etkileşme sabitiyle triplete yarıp.



Şekil 6.9. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Sentezlenmiş olan diğer bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları (**Bkz. Ek 9**) da benzer olup bu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri **Çizelge 6.14**'de verilmiştir.

Çizelge 6.14. 1-7 Nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri

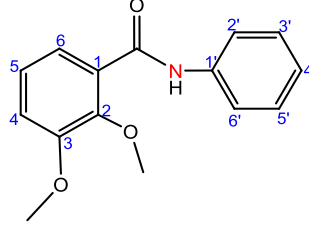
(300 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6).

H	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz)						
	1 ^a	2 ^a	3	4	5	6	7
H4	7,15 (d)	7,30 (d)	7,12 (d)	7,17 (d)	7,07 (d)	7,15 (d)	7,10 (d)
H5	7,14 (t) J = 24,3	7,23 (t) J = 30,6	7,27 (t) J = 29,4	7,16 (t) J = 32,7	7,21 (t) J = 27,9	7,14 (t) J = 32,4	7,18 (t) J = 30,3
H6	7,21 (d)	7,84 (d)	7,82 (d)	7,61 (d)	7,84 (d)	7,80 (d)	7,80 (d)
H2'	7,78 (d)	-	7,59 (s)	7,64 (d)	-	7,12 (s)	7,60 (d)
H3'	7,37 (t) J = 15,9	7,11 (d)	-	7,21 (d)	7,03 (d)	-	7,08 (d)
H4'	7,12 (t) J = 8,4	7,14 (t) J = 14,7	6,97 (d)	-	7,06 (t) J = 9,6	6,72 (d)	-
H5'	7,38 (t) J = 15,9	7,25 (t) J = 30,6	7,21 (t) J = 29,4	7,19 (d)	7,09 (t) J = 5,4	7,14 (t) J = 18,3	6,91 (d)
H6'	7,79 (d)	7,84 (d)	7,49 (d)	7,64 (d)	8,64 (d)	7,55 (d)	7,63 (d)
-OCH₃	3,83 (s)	3,94 (s)	3,95 (s)	3,83 (s)	3,95 (s)	3,93 (s)	3,99 (s)
-OCH₃	3,86 (s)	3,96 (s)	4,00 (s)	3,86 (s)	3,94 (s)	3,86 (s)	3,93 (s)
-NH-	10,29 (s)	10,00 (s)	9,99 (s)	10,17 (s)	10,82 (s)	10,05 (s)	9,90 (s)
R	-	2,40 (s)	2,40 (s)	2,28 (s)	4,03 (s)	3,86 (s)	3,82 (s)

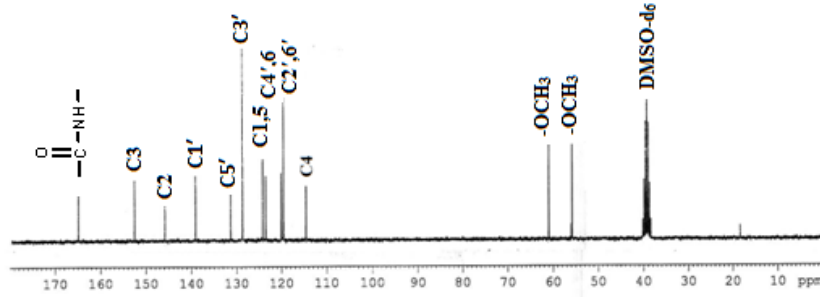
^a Spektrumlar DMSO-d_6 içerisinde kaydedildi.

6.4. 1-7 Nolu Bileşiklerin ^{13}C - NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

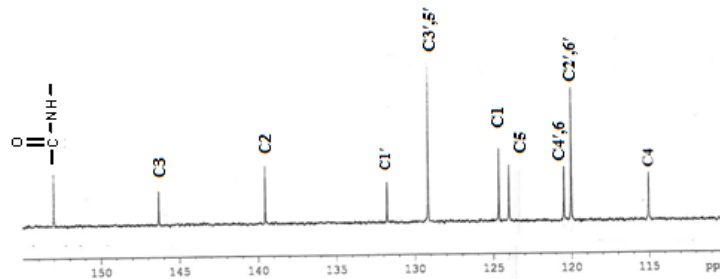
Bu çalışmada sentezlenen sekonder amit bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumları DMSO içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip karbonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.



2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (**1**) bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumunda 13 farklı çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonu ve aromatik karbonlar 115-165 ppm arasında çıkmıştır. **1** Nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumları Şekil 6.10 ve Şekil 6.11’de gösterilmektedir.



Şekil 6.10. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (**1**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).



Şekil 6.11. 2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (**1**) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).

2,3-Dimetoksi-*N*-(fenil)benzamid (1) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda amit karbonil grubuna ait karbon ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) 165,29 ppm'de sinyal verirken, metoksi grubuna ($-\text{OCH}_3$) ait metil karbonları sırasıyla 60,57 ppm ve 57,34 ppm'de rezonansa gelirler. Diğer taraftan oksijen atomunun bağlı olduğu C2 ve C3 *ipso* karbonları sırasıyla 153,02 ve 146,28 ppm'de rezonans olurken, aromatik halkaya ait diğer karbonlar 116,09-139,70 ppm'de ortaya çıkmaktadır. C2 ve C3 *ipso* karbonlarının halka karbonlarından daha düşük alanda (daha yüksek ppm'de solda) sinyal vermesi bu karbon atomları etrafındaki düşük elektron yoğunluğu nedeniyle, manyetik alana karşı daha zayıf perdelendiklerinden bu pikler aşağı alan bölgesinde ortaya çıkarken, metoksi grubunun halkaya elektron sağlamasından dolayı orto ve para konumunda bulunan karbon atomlarının rezonansı yukarı alanda gözlenirken meta karbon atomu fazla etkilenmez (Balcı, 2000) (Şekil 6.11).

Sentezlenmiş olan diğer bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları (Bkz. Ek 9)' da benzer olup bu bileşiklere ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma (δ)değerleri (ppm) Çizelge 6.15'de verilmiştir.

Çizelge 6.15. 1-7 Nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR kimyasal kayma (δ)değerleri (ppm), (300 MHz, CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$).

C	Bileşikler (δ_c :ppm)						
	1 ^a	2 ^a	3	4	5	6	7
C1	128,07	126,99	126,97	131,84	124,54	126,83	126,95
C2	146,28	147,17	147,20	146,30	148,52	147,19	152,58
C3	153,02	152,53	152,61	153,01	152,69	152,61	156,33
C4	116,09	115,65	115,67	115,04	115,54	110,17	114,20
C5	125,12	126,88	125,06	129,55	123,66	124,79	124,72
C6	121,15	124,40	122,97	120,56	121,13	115,75	121,72

Çizelge 6.15 (devam). 1-7 Nolu bileşiklerin ¹³C-NMR kimyasal kayma (δ) değerleri (ppm), (300 MHz, CDCl₃ ve DMSO-d₆).							
C	Bileşikler (δ_C:ppm)						
	1^a	2^a	3	4	5	6	7
C1'	139,70	136,75	138,31	137,06	147,42	139,64	147,15
C2'	122,96	123,18	120,79	120,05	120,37	112,25	115,57
C3'	131,77	127,66	128,88	132,97	127,00	129,70	131,60
C4'	130,31	124,77	124,77	124,66	123,01	122,88	122,89
C5'	131,83	130,39	128,88	131,97	128,39	129,70	131,60
C6'	123,62	121,96	117,23	120,55	118,16	112,25	126,95
-OCH₃	57,34	56,15	56,15	56,41	56,14	56,14	56,23
-OCH₃	60,57	61,79	61,69	61,51	61,61	61,70	61,63
-NH-C=O	165,29	162,97	162,95	165,02	162,72	163,03	162,79
R	-	18,05	21,58	20,94	55,76	55,34	55,51

^a Spektrumlar DMSO-d₆ içerisinde kaydedildi.

6.5. 1-7 Nolu Bileşiklerin X-ışınları Kırınımı Sonuçları

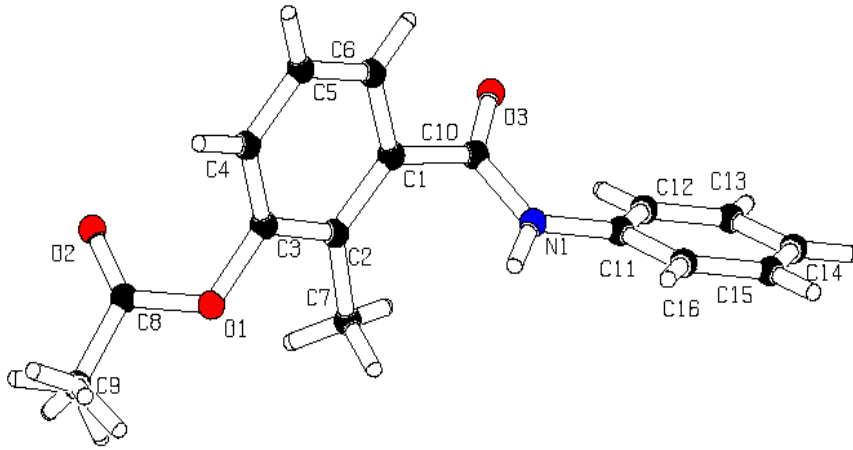
6.5.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (8) bileşiğinin kristal yapısı

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (8) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin moleküller arası hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (8) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.12'de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.16'da hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.17'de verilmiştir.

Çizelge 6.16. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
Molekül Ağırlığı	269,29
Sıcaklık (K)	293(2)
Kristal sistemi	Ortorombik
Uzay grubu	Pbca
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	a= 7,971 b= 9,506 c= 37,176 β= 90,00
Birim Hücre Hacmi	2817,00(19)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	8
Yoğunluk	1,27

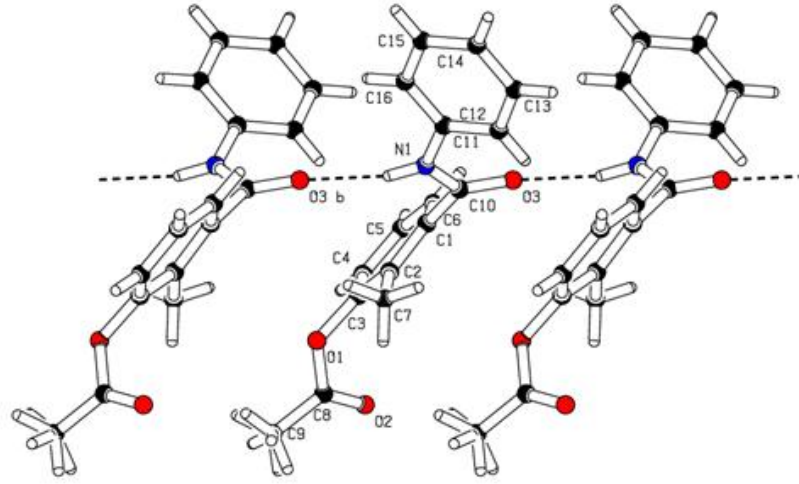


Şekil 6.12. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.17. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å, °).

D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O3	0,86	2,02	2,8586	165

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin kristal yapıdaki yerleşimi **Şekil 6.13**'de verilmiş olup, yapı incelendiğinde moleküllerarası hidrojen bağları ile tek boyutlu polimerik zincirin sağlandığı görülmektedir.



Şekil 6.13. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (8) bileşiğinin polimerik yapısı.

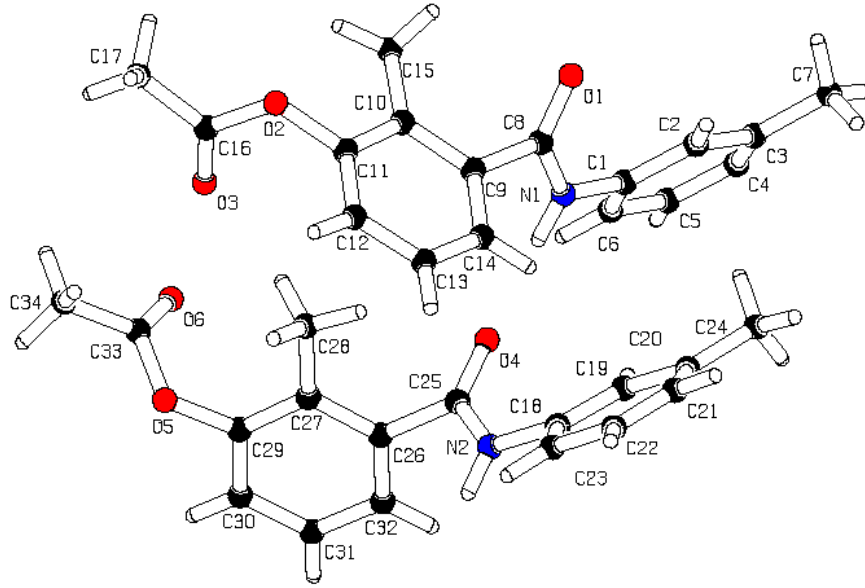
6.5.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (10) bileşiğinin kristal yapısı

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (10) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin molekül içi hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (10) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.14’de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.18’de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.19’da verilmiştir.

Çizelge 6.18. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (10) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	
Molekül Ağırlığı	283,32	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Triklinik	
Uzay grubu	P-1	
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	a= 7,5579(8)	α= 97,011(9)
	b= 8,8601(8)	β= 96,932(9)
	c= 23,363(3)	γ= 90,051(8)
Birim Hücre Hacmi	1541,2(3)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4	
Yoğunluk	1,22	

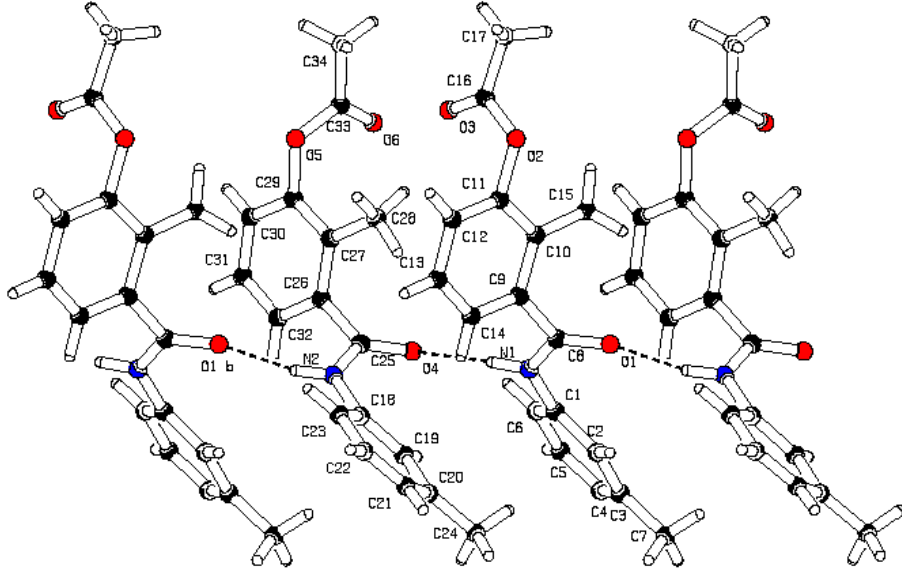


Şekil 6.14. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.19. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°).

D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O4	0,86	2,05	2,866(5)	158
N2-H2A...O1	0,86	2,05	2,848(5)	154
C12-H12...O6	0,93	2,47	3,379 (7)	167
C28-H28C...O4	0,93	2,58	3,214(6)	125

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin kristal yapıdaki yerleşimi Şekil 6.15’de verilmiş olup, bu yapı analiz edildiğinde hidrojen bağları nedeniyle polimerik yapı oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 6.15. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin polimerik yapısı.

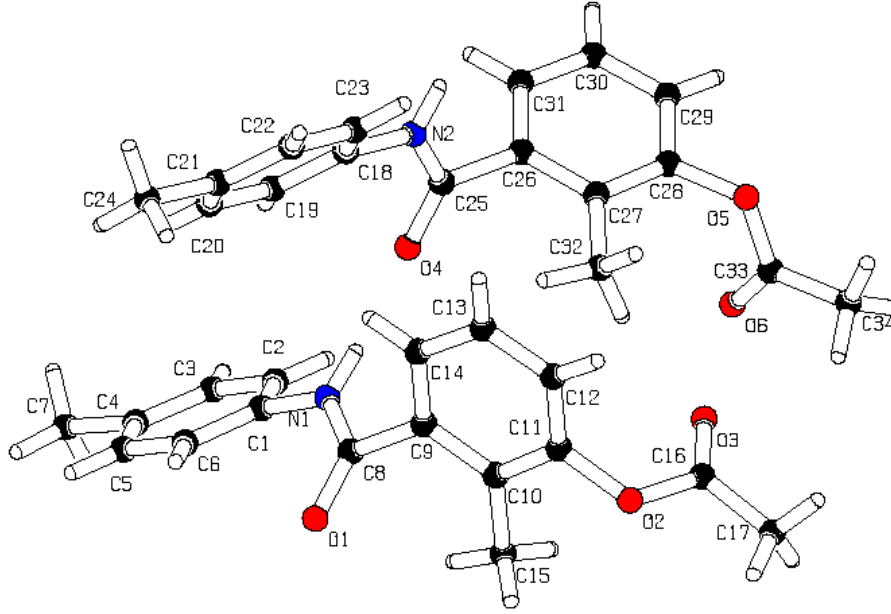
6.5.3. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin kristal yapısı

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin moleküller arası hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.16' de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.20' de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.21' de verilmiştir.

Çizelge 6.20. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	$C_{17}H_{17}NO_3$	
Molekül Ağırlığı	283,32	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Triklinik	
Uzay grubu	P-1	
Birim Hücre Boyutları (Å, °)	$a = 7,5579(8)$	$\alpha = 97,011(9)$
	$b = 8,8601(8)$	$\beta = 96,932(9)$
	$c = 23,363(3)$	$\gamma = 90,051(8)$
Birim Hücre Hacmi	1541,2(3)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	4	
Yoğunluk	1,22	

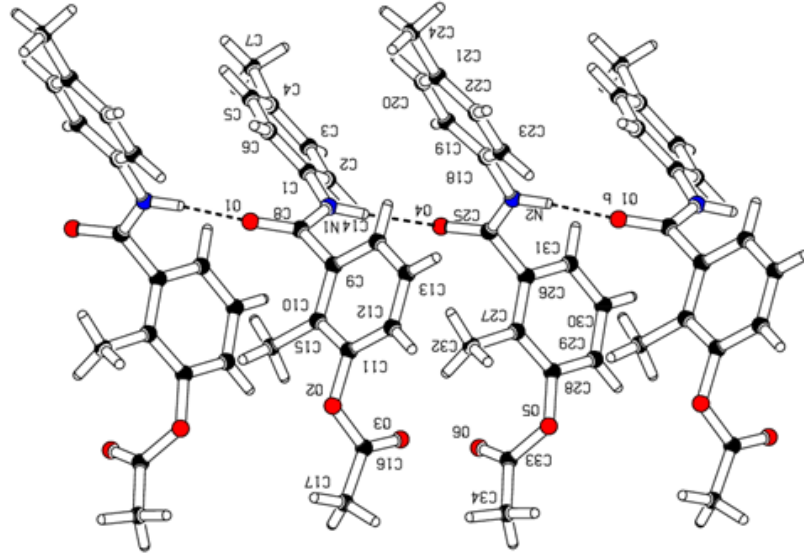


Şekil 6.16. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin molekül yapısı.

Çizelge 6.21. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°).

D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O4	0,86	2,03	2,851(3)	160
N2-H2A...O1	0,86	2,02	2,836(3)	158
C12-H12...O6	0,93	2,44	3,348(3)	167
C17-H17C...O3	0,96	2,51	3,387	152
C34-H34B...O6	0,96	2,58	3,268(4)	128
C32-H32A...O4	0,96	2,57	3,223(4)	125
C15-H15A...O1	0,96	2,40	3,058(4)	125

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin kristal yapıdaki yerleşimi Şekil 6.17’de verilmiş olup, molekülün polimerik yapı oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 6.17. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**11**) bileşiğinin polimerik yapısı.

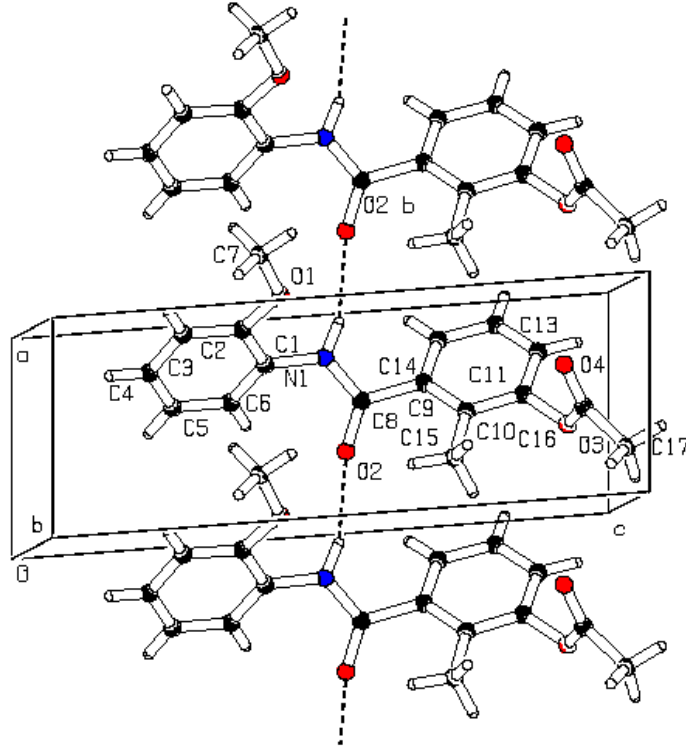
6.5.4. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin kristal yapısı

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin kristal yapısı incelendiğinde bu bileşiğin moleküller aras hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin moleküler yapısı Şekil 6.18' de X-ışınları kristal verileri Çizelge 6.22'de hidrojen bağı uzunlukları Çizelge 6.23'de verilmiştir.

Çizelge 6.22. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin X-ışını kırınımı verileri.

Kapalı Formül	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	
Molekül Ağırlığı	299,32	
Sıcaklık (K)	293(2)	
Kristal sistemi	Triklinik	
Uzay grubu	P-1	
Birim Hücre Boyutları (Å,°)	a= 5,0970(14)	α= 77,117(16)
	b= 10,907(2)	β= 85,60(2)
	c= 13,974(3)	γ= 87,39(2)
Birim Hücre Hacmi	754,8(3)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	2	
Yoğunluk	1,32	



Şekil 6.18. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin molekül yapısı

Çizelge 6.23. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin hidrojen bağı uzunlukları (Å,°)

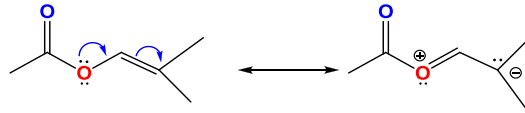
D-H...A	D-A	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O2	0,86	2,18	3,001(2)	159
C15-H15A...O2	0,96	2,37	3,036 (3)	126

6.6. 8-14 Nolu Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

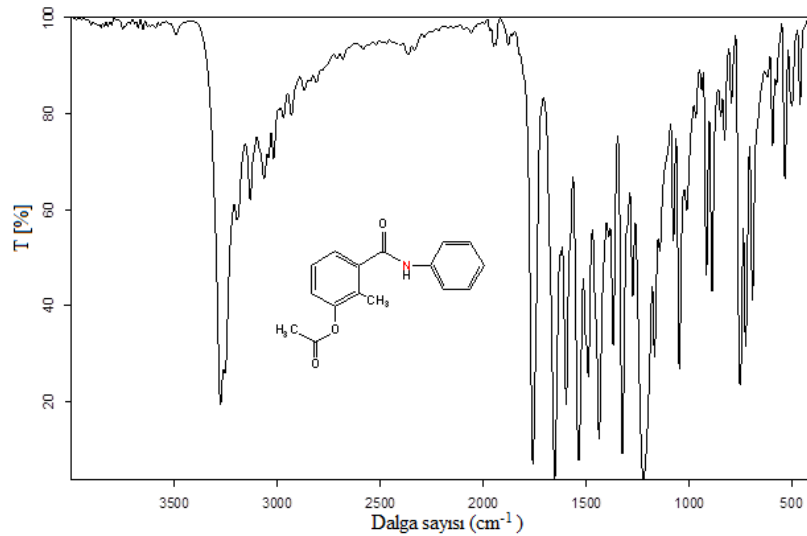
Sentezlenen sübtitüe ikincil amit türevlerinin IR spektrumları KBr disk haline getirilerek kaydedildi. İkincil amitler, IR spektrumlarında karakteristik iki önemli bant verirler. Bunlar N-H gerilme bandı ile karbonil gerilme bandıdır. İkincil amitlerde, katı fazda alınan spektrumlarda N-H gerilme bantları $3460-3060\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenirken, karbonil gerilme titreşimleri ise, katı fazda $1715-1650\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmektedir (Erdik, 1998; Odabaşoğlu, 2002).

3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür kullanılarak elde edilen ikincil amit bileşiklerinin IR spektrumları da benzer karakteristik absorpsiyonlar göstermektedir.

Bu bileşiklerde $3306-3210\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki singlet N-H gerilme titreşiminden, $1666-1649\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pik ise amit karbonilinden (NH-C=O) ileri gelmektedir. Ester karboniline ait şiddetli C=O gerilme titreşimi, fenil grubunun oksijenle rezonansından dolayı, normal ester gerilme titreşiminden ($\sim 1740\text{ cm}^{-1}$) daha büyüktür ve aril yada başka doymamış bir grupla C=O grubunun rezonansı absorpsiyon frekansını düşürür (benzoat esterleri $\sim 1765\text{ cm}^{-1}$ 'de karbonil absorpsiyonu verir) (Odabaşoğlu, 2002).



3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorür kullanılarak elde edilen ikincil amit bileşiklerinin sentezlenen diğer amit bileşiklerinden farklı olarak bu bileşiklerde bulunan ester karbonil grubuna (Ar-OCOR)' a ait C=O gerilme titreşimi $1750-1735\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir.



Şekil 6.19. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin IR spektrumu.

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**)'in IR Spektrumu (Şekil 6.19) incelendiğinde bu bileşiğe ait 3278 cm^{-1} 'deki singlet N-H gerilme titreşimini göstermektedir. Bu bileşiğin amit karboniline ait C=O absorpsiyonu 1653 cm^{-1} 'de gözlenirken, ester karboniline ait absorpsiyon ise 1759 cm^{-1} 'de ortaya çıkmaktadır. Elde edilen bu veriler de literatürdeki değerlerle uyum içindedir.

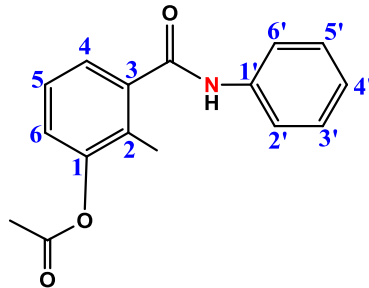
Diğer bileşiklerin IR Spektrumları (Bkz. Ek 9) da benzer olup bu bileşiklere ait karakteristik absorpsiyonlar Çizelge 6.24' te gösterilmiştir.

Çizelge 6.24. 3-Asetoksi-2-metilbenzoil klorürden elde edilen süstitüe ikincil amitlerin (8-14) karakteristik IR absorpsiyonları.

Temel Fonksiyonel Gruplar	Bileşikler						
	8	9	10	11	12	13	14
ν (N-H) cm^{-1}	3273	3210	3234	3230	3323	3297	3306
ν (NH-C=O) cm^{-1}	1653	1651	1651	1651	1660	1656	1649
ν (-OCOCH ₃) cm^{-1}	1759	1761	1761	1762	1750	1742	1764

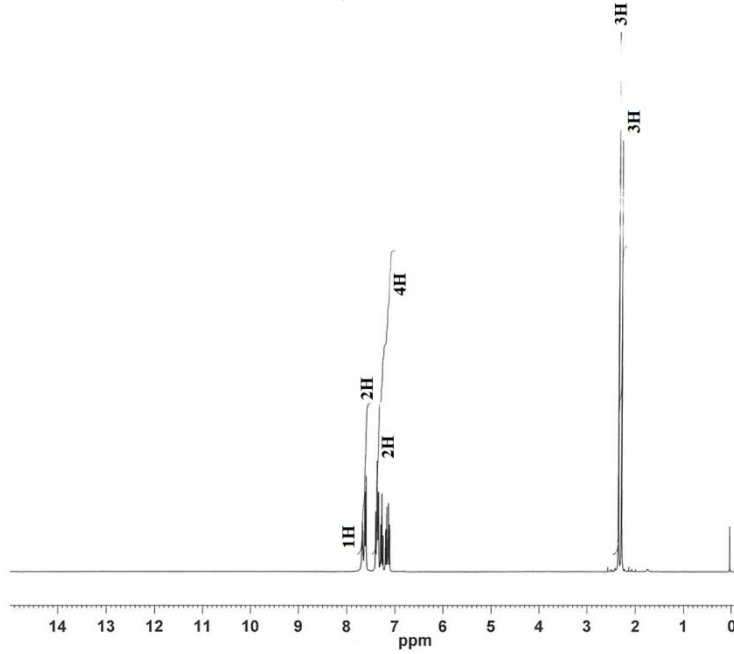
6.7. 8-14 Nolu Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen süstitüe ikincil amit bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları CDCl₃ içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.



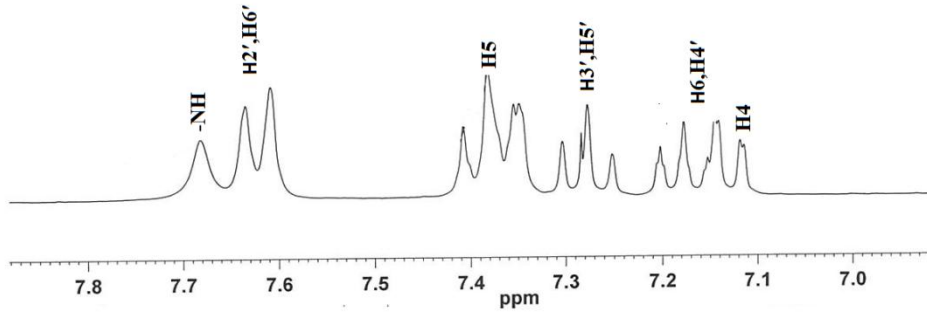
3-Asetoksi-2-metil-N-(fenil)benzamid (8)'in bileşiğinin aromatik halkaya bağlı metil protonları (-CH₃) 2,29 ppm'de rezonansa gelirken, ester karboniline bağlı metil protonları 2,36 ppm'de ortaya çıkmıştır. Amit grubuna ait proton ise 2,3-dimetoksibenzoil klorürden sentezlenen amit türevlerinden farklı olarak daha yukarı

alana kayarak aromatik proton sinyallerinin yakınında (NH-C=O) 7,68 ppm'de geniş singlet olarak görülmüştür. **Şekil 6.20**'de 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu verilmiştir.



Şekil 6.20. 3- Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃,300 MHz).

3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkalara ait protonlar (8H) 7,11-7,63 ppm arasında rezonansa gelmektedir. H2', H3' ve H5', H6' ile orto etkileşimle birbirlerini dublete yarmaktadırlar. H2', H3' hidrojenleri sırasıyla 7,63 ppm ve 7,30 ppm rezonansa gelirken, H5', H6' hidrojenleri de 7,30 ppm ve 7,63 ppm'de rezonansa gelir. Diğer taraftan H5 hidrojeni H4 ve H6 hidrojenleri ile etkileşerek triplete yarıp ($J_{456} = 15,9$ Hz) 7,38 ppm'de rezonansa gelmektedir. H3' hidrojeni ise H2',H4' hidrojenlerinden etkilenerek triplet olarak ($J_{2'3'4'} = 21,6$ Hz) 7,30 ppm'de ortaya çıkarken, H5' hidrojeni, H4', H6' hidrojenleriyle etkileşerek triplete yarıp ($J_{4'5'6'} = 21,6$ Hz) ve 7,30 ppm'de rezonansa gelir. H4' hidrojeni de 7,15 ppm'de rezonansa gelirken, H3' ve H5' hidrojenleriyle etkileşir ve $J_{3'4'5'} = 11,4$ Hz'lik etkileşme sabitiyle triplete yarıp (**Şekil 6.21**).



Şekil 6.21. 3- Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).

Diğer bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları da benzer olup değerler Çizelge 6.25’de verilmiştir.

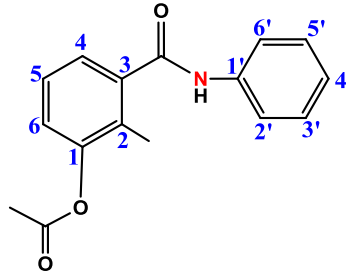
Çizelge 6.25. 8-14 Nolu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri, CDCl_3 , 300 MHz.

H	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz)						
	8	9	10	11	12	13	14
H4	7,11 (d)	7,15 (d)	7,10 (d)	7,11 (d)	6,92 (d)	7,08 (d)	7,10 (d)
H5	7,38 (t) J = 15,9	7,32 (t) J = 22,8	7,36 (t) J = 17,4	7,28 (t) J = 15,3	7,32 (t) J = 21,0	7,30 (t) J = 17,4	7,28 (t) J = 15,6
H6	7,15(d)	7,42(d)	7,13(d)	7,37(d)	7,42(d)	7,24(d)	7,33(d)
H2'	7,63(d)	-	7,50(s)	7,50(d)	-	7,38(s)	7,50(d)

Çizelge 6.25 (devam). 8-14 Nolu bileşiklere ait ¹ H-NMR verileri, CDCl ₃ , 300 MHz.							
H	Bileşikler (δ _H : ppm, J : Hz)						
	8	9	10	11	12	13	14
H3'	7,30 (t) J = 21,6	7,37(d)	-	7,16(d)	7,06(d)	-	6,89(d)
H4'	7,15 (t) J = 11,4	7,15 (t) J = 14,1	6,99(d)	-	7,12 (t) J = 22,2	6,70(d)	-
H5'	7,30 (t) J = 21,6	7,27 (t) J = 15,0	7,27 (t) J = 19,2	7,16(d)	6,95 (t) J = 23,4	7,10 (t) J = 14,4	6,89(d)
H6'	7,63(d)	7,96(d)	7,29(d)	7,50(d)	8,56(d)	7,30(d)	7,50(d)
-NH-	7,68 (s)	7,99 (s)	7,64 (s)	7,57 (s)	8,15 (s)	7,78 (s)	7,60 (s)
-CH ₃	2,29 (s)	2,35 (s)	2,34 (s)	2,30 (s)	2,35 (s)	2,27 (s)	2,29 (s)
-OCOCH ₃	2,36 (s)	2,38 (s)	2,38 (s)	2,36 (s)	2,38 (s)	2,39 (s)	2,35 (s)
R	-	2,32 (s)	2,30 (s)	2,38 (s)	3,89 (s)	3,82 (s)	3,82 (s)

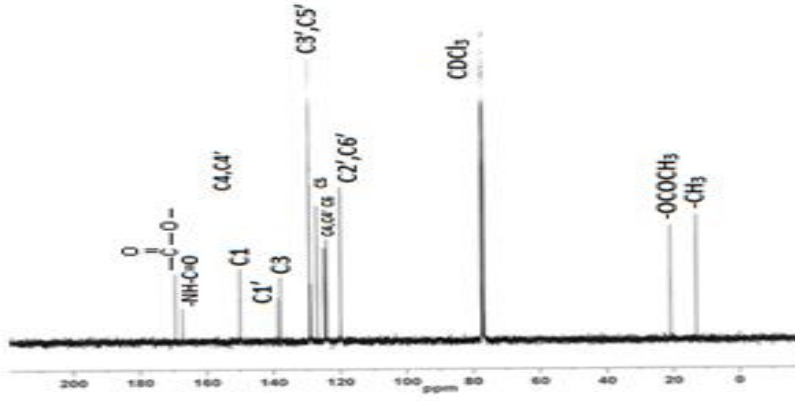
6.8. 8-14 Nolu Bileşiklerin ¹³C- NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen sekonder amit bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumları CDCl₃ içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip karbonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.

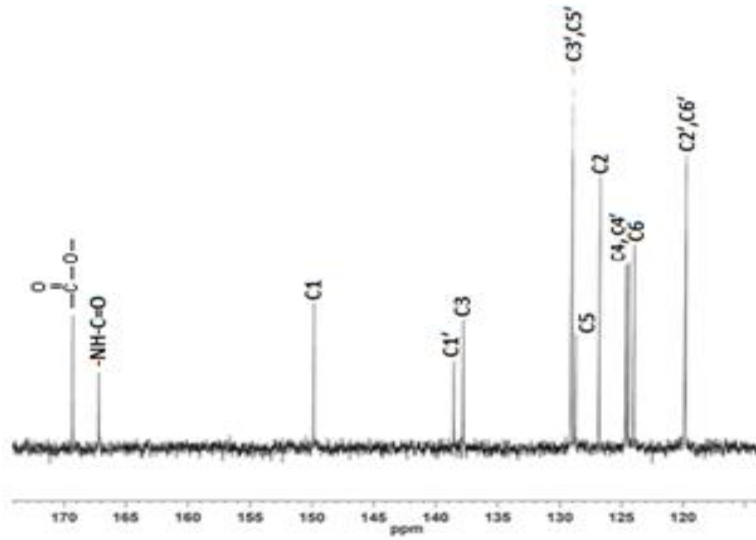


3-Asetoksi-2-metil-N-(fenil)benzamid (**8**) ¹³C-NMR spektrumunda 14 farklı çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonil karbonu 167,22 ppm'de rezonans olurken, ester karbonili karbonu daha aşağı alanda 169,35 ppm'de sinyal verir. C1 karbonu elektronegatif bir atom olan oksijen atomuna bağlı olduğu için

aşağı alanda 149,91 ppm'de rezonansa gelirken, diğer aromatik halka karbonları 119-138 ppm arasında ortaya çıkmıştır. **8** Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumları **Şekil 6.22** ve **Şekil 6.23**'de verilmiştir.



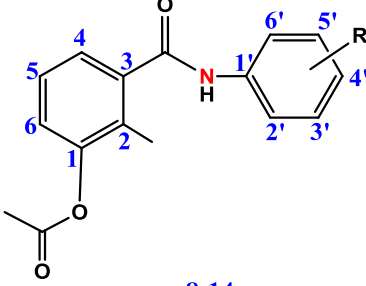
Şekil 6.22. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu, (CDCl₃, 300 MHz).



Şekil 6.23. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(fenil)benzamid (**8**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu, (CDCl₃, 300 MHz)


Sentezlenmiş olan diğer bileşiklerin ^{13}C - NMR spektrumları (**Bkz. Ek 9**)' da benzer olup bu bileşiklere ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma (δ)değerleri (ppm) **Çizelge 6.26**'da verilmiştir.

Çizelge 6.26. 8-14 Nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR kimyasal kayma (δ)değerleri (ppm) (300 MHz, CDCl_3).



8 : R= -H
9 : R= -2CH₃
10: R= -3CH₃
11: R= -4CH₃
12: R= -2OCH₃
13: R= -3OCH₃
14: R= -4OCH₃

8-14

C	Bileşikler (δ_c : ppm)						
	8	9	10	11	12	13	14
C1	149,91	150,00	149,90	149,90	149,91	149,88	149,89
C2	126,87	126,92	126,85	126,85	127,63	126,83	126,82
C3	137,84	138,62	137,79	138,72	138,94	138,58	138,68
C4	124,70	124,51	125,50	124,47	126,87	124,50	124,49
C5	128,82	129,01	128,93	128,80	128,91	128,76	128,79
C6	124,05	123,06	123,99	123,97	124,19	124,02	123,92
C1'	138,59	138,62	138,69	135,27	124,71	139,12	130,96
C2'	119,90	129,27	120,52	119,95	148,09	105,62	121,73
C3'	129,13	130,67	139,09	129,61	119,82	160,18	114,23
C4'	124,48	124,51	124,47	134,39	126,87	110,51	156,65
C5'	129,13	125,62	128,80	129,61	124,02	129,79	114,28
C6'	119,90	124,13	116,97	119,95	121,10	112,07	121,73
-NH-C=O	167,22	167,27	167,19	167,10	166,95	167,06	167,08
	169,35	169,31	169,34	169,34	169,35	169,38	169,34
-OCOCH₃	20,28	20,82	20,78	20,93	20,83	20,77	20,80
-CH₃	12,98	13,06	12,97	12,99	13,02	12,97	12,99
R	-	18,01	21,53	20,80	55,65	55,36	55,53

6.9. Elementel Analiz Sonuçları

Elde edilen süstitüe ikincil amit bileşiklerinin elementel analizleri İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Merkez Araştırma Laboratuvarında yaptırılmış olup, elde edilen sonuçlar hesaplanan sonuçlarla uyum halinde olduğu gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları **Çizelge 6.27'**de verilmiştir.

Çizelge 6.27. Bazı ikincil amit bileşiklerinin elementel analiz sonuçları.

Bileşik	% C		% H		% N	
	Bulunan	Hesaplanan	Bulunan	Hesaplanan	Bulunan	Hesaplanan
1	69,92	70,10	6,04	5,88	5,40	5,45
4	70,30	70,91	6,27	6,32	5,23	5,17
7	66,35	66,96	5,84	5,97	4,93	4,88
8	70,52	71,44	5,32	5,62	5,18	5,20
11	72,27	72,15	5,90	6,05	5,02	4,95
14	67,35	68,29	5,49	5,39	4,68	4,68

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Amitler, çok sayıda doğal ürünün, tarımsal ve farmasötik bileşiklerin yapısal modifikasyonlarında anahtar işlevi gördüğünden organik kimyada ve biyokimyada büyük öneme sahip bileşiklerdir. Sentezlerine ilişkin literatürde çok sayıda yöntem olmasına rağmen bunların arasında en kullanışlı ve en ekonomik olanı açıl klorürlerden amit sentez yöntemidir. Açıl klorürler ile aminler arasındaki bu tepkimenin genellikle oda sıcaklığında (veya daha düşük sıcaklıkta) gerçekleşmesi, yüksek verimle, basit deneysel prosedür ve aşırı amin kullanmaksızın oluşması bu yöntemi avantajlı hale getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı, aminlerin açıl klorürlerle tepkimesinden amit eldesi tercih edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada, öncelikle karboksilik asit türevleri tanyonil klorür (SOCl_2) gibi aktive edici bir reaktifin varlığında açıl klorüre dönüştürülerek aktive edilmiştir. Ardından amin türevleri ile etkileştirilerek karşılık gelen ikincil amitler sentezlenmiştir.

Bu sentez yöntemini cazip kılan, ürünün su ile çöktürülüp ortamdaki kolayca ayrılmasına imkan vermesidir. Aminler ve açıl klorürler de suda çözüldükleri için reaksiyona girmeyen çıkış maddelerinden ürünü ayırmak bu yöntemle çok kolay olmaktadır. Bu yöntemle göre süstitüe aromatik aminin THF'deki çözeltisine yine THF'de çözülmüş olan açilklorür türevi damla damla ilave edilir ve reaksiyon sonunda açığa çıkacak HCl'i nötrleştirecek kadar baz ortama ilave edilerek oda sıcaklığında 15 saat karıştırılır. Oluşan birinci çökelek (kvarterner amonyum tuzu) THF'de çözünmediğinden süzülerek ayrılır. Geride kalan organik kısmın (THF'de çözünen) üzerine saf su eklenerek ikinci çökelek olan amit bileşiği elde edilir. Amitler suda çözünmedikleri için süzülerek ayrılır ve saflaştırılır.

Ortam çözücüsü olarak THF'nin seçilmesi nedeni, bu çözücü içerisinde amitlerin çok iyi çözünmesi ve tuz gibi polar maddelerinde çözünmediği bir çözücü olduğundan ilk oluşan kvarterner amonyum tuzunun kendiliğinden çökmesine ve üründen ayrılmasına imkan vermesidir.

Ayrıca THF'nin nükleofil ve bazlığının da çok düşük olması nedeniyle reaksiyonu kinetik anlamda yavaşlatması söz konusu değildir.

Reaksiyonda baz olarak, bazlığı yüksek nükleofilliği düşük olan trietil amin (Et_3N) kullanılmıştır. Böylece sulu baz kullanılması durumunda oluşabilecek açıl klorürlerin karboksilli asit türevlerine dönüşmesinin önüne de geçilmiş oldu.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları X-Işınları kırınımı, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopik ve elementel analiz teknikleriyle incelenmiş olup, bu bileşiklerden 10 tanesinin moleküler yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır.

Yapılan literatür taramaları sonucunda, amit yapılarında azot ve oksijen gibi donör atomların yanı sıra elektronca zengin grupların bulunması bu bileşiklerin metal kompleksi oluşturabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır. Ayrıca sentezlenen sekonder amit bileşiklerinin yapıları itibariyle birbiri ile H bağı yaparak kristal yapı oluşturmaya uygun olmaları nedeniyle farklı ligantlarla kolay kompleks oluşturabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca literatürde bazı halkalı amitlerin çok kuvvetli biyolojik aktivite gösterdiği hatta kanser tedavisinde kullanılabileceği de vurgulanmıştır. Bu bağlamda sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri anti-bakteriyal, anti-mantar özellik gösterip göstermedikleri incelenebilir, hatta tıp fakültelerinde, kanser hücreleri üzerinde araştırma yapan bir grup tarafından anti-kanser aktivitelerine de bakılabilir, farmakolojik özellikleri araştırılabilir.

Farklı süstitüe amin ve açıl klorür türevleri kullanılarak tekrarlanabilirliği yüksek olan bu model reaksiyon üzerinden ürün yelpazesi çeşitlendirilerek tıbbi, zirai ilaçların etkin maddesini oluşturacak ve formülüne girecek yeni yapılar tasarlanabilir.

Ayrıca bu bileşiklerin polarografik çalışmaları da yapılabilir.

8. KAYNAKLAR

- Albericio F., 2004.** Development in peptide and amide synthesis, *Current Opinion in Chemical Biology*, 8, 211-221.
- Aytemir M. D., Hider R. C., Erol D. D., Özalp M., Ekizoğlu M., 2003.** Synthesis of New Antimicrobial Agents; Amide Derivatives of Pyranones and Pyridinones, *Turk J Chem*, 27, 445-452.
- Balcı M., 2000.** Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.-METU PRESS- Ankara.
- Biagi G., Giorgi I, Livi O., Nardi A., Calderone V., Martelli A., Martinotti E., Salerno O. L., 2004.** Synthesis and biological activity of novel substituted benzanilides as potassium channel activators.V., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 491-498.
- Burg D. A., Kleiman R., 1991.** Meadowfoam Fatty Amides: Preparation , Purification ,and Use in Enrichment of 5,13-Docosadienoic Acid and 5-Eicosenoic Acid, *JAOCs*, 68 (3), 190-192.
- Carrara V. da S., Cunha-Júnior E.F., Torres-Santos E. C., Corrêa A. G., Monteiro J. L., Demarchi I. G., Lonardon M. V. C., Cortez D. A. G , 2013.** Antileishmanial activity of amides from Piper amalago and synthetic analogs, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 34-41.
- Cheng R. P., Gellman S. H., DeGrado W. F., 2001.** β - Peptides: From Structure to Function, *Chem. Rev.*, 101, 3219-3232.
- Choi S. Y., Hwang J. S., Kim S., Kim S. Y., 2006.** Synthesis, discovery and mechanism of 2,6-dimethoxy-N-(4-methoxyphenyl) benzamide as potent depigmenting agent in the skin, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 349, 39-49.
- Clayden J., Greews N., 2001.** Organic Chemistry, Oxford University Press, New York.
- Colombo S., Coluccini C., Caricato M., Gargiulli C., Gattuso G., Pasini D., 2010.** Shape selectivity in the synthesis of chiral macrocyclic amides, *Tetrahedron*, 66 (2010), 4206-4211.
- Concellón J. M., Rodríguez- Solla H., Díaz P., 2007.** Sequential Reactions Promoted by Manganese: Completely Stereoselective Synthesis of (E)- α,β - Unsaturated

Amides, Ketones, Aldehydes, and Carboxylic Acids, *J. Org. Chem.*, 72, 7974-7979.

Çakmak A., 2007. Bazı Substitüe Alifatik- Aromatik Amidlerin ve Hidroksamik Asitlerin *İn vitro* Mikrozomal Metabolizmaları, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

DeRuiter J., 2005. Amides and Related Functional Groups.

Desai A. D., Chikhaliya K. H., 2005. Synthesis and Studies of 1-[2-(Aryl Amino-2-Oxo Ethyl) Amino]-4-(N-Methyl Piperazino)-Benzene Derivatives, *E-Journal of Chemistry*, 2 (1), 15-20.

Ding Y., Bernardo D. N., Krogh-Jerpersen K., Levy R. M., 1995. Solvation Free Energies Of Small Amides and Amines from Molecular Dynamics/Free Energy Perturbation Simulations Using Pairwise Additive and Many-Body Polarizable Potentials, *J. Phys. Chem.*, 99, 11575-11583.

Erdik E., 1993. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, Ankara.

Fessenden R. J., 1992. Organik Kimya, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara.

Ghodsinna S. S. E., Akhlaghinnia B., Safaei E., Eshghi H.; 2013; Green and Selective Synthesis of N-Substituted Amides using Water Soluble Porphyrazinoto Copper(II)Catalyst; *J. Braz. Chem. Soc.*; 00; 1-9.

Gowda B. T., Jyothi K., Souza J. D., 2002. Infrared and NMR Spectra of Arylsulphonamides, 4-X-C₆H₄SO₂NH₂ and *i*-X, *j*-YC₆H₃SO₂NH₂ (X=H; CH₃; C₂H₅; F; Cl; Br; I or NO₂ and *i*-X, *j*-Y= 2,3-(CH₃)₂; 2,4-(CH₃)₂; 2,5- (CH₃)₂; 2-CH₃, 4-Cl, 2-CH₃, 5-Cl; 3-CH₃, 4-Cl; 2,4-Cl₂ or 3,4-Cl₂), *Z. Naturforsch.*, 57a, 967- 973.

Gowda B. T., Jyothi K., Paulus E., Fuess H., 2003. ³⁵Cl NQR and Structural Studies on Substituted Amides, X_yC₆H_{5-y}NHCOR (X=H or Cl; y=0,1 or 2 and R= C(CH₃)₃, CHClCH₃, C₆H₅ or 2-ClC₆H₄), *Z. Naturforsch.*, 58a; 225-230.

Hazarika K. K., Baruah N. C., Deka R. C., 2009. Molecular structure and reactivity of antituberculosis drug molecules isoniazid, pyrazinamide, and 2-methylheptylisonicotinate: a density functional approach, *Struct. Chem.*, 20, 1079-1085.

İkizler A., 1993. Organik Kimyaya Giriş, 3, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, Trabzon.

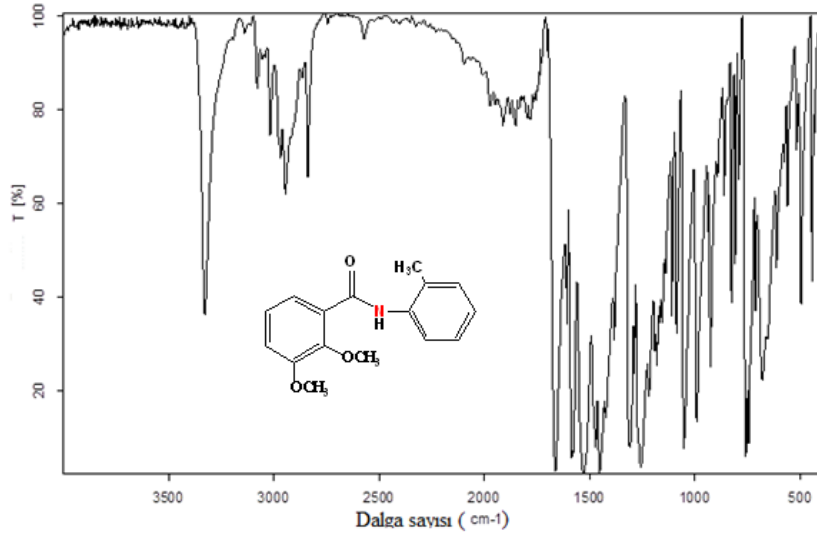
Jung M. E., Abrecht S., 1988. Improved Synthesis of 3- Substituted 7-Methoxybenzofurans, Useful Intermediates for Preparation of Morphine Analogues, *J. Org. Chem.*, 53, 423-425.

- Kanışkan N., Kökten Ş., Çelik İ.; 2012;** A new protocol for the synthesis of primary, secondary and tertiary anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylyl) benzotriazoles; *ARKIVOC(viii)*, 198-213.
- Katoono R., Kawai H., Fujiwara K., Suzuki T., 2006.** Change in conformation upon complexation of double-armed terephthalamide hosts: dynamic molecular recognition of ditopic guests with strong CD signalling, *Tetrahedron Letters*, 47, 1513-1518.
- Karabulut S., 2006.** Aminlerle Açıklorürlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Kemnitz C.R., Loewen M.J., 2007.** "Amide Resonance" Correlates with a Breadth of C-N Rotation Barriers, *J.Am.Chem.Soc.*, 129, 2521-2528.
- Khalafi-Nezhad A., Parhami A., Navid Soltani Rad M., Zarea A., 2005.** Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions, *Tetrahedron Letters*, 46, 6879-6882.
- Kosal A. D., Wilson E. E., Ashfeld B. L., 2012.** Phosphine-Based Redox Catalysis in the Direct Traceless Staudinger Ligation of Carboxylic Acids and Azides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 12036-12040.
- Kushwaha N., Saini R. K., Kushwaha S. K. S.; 2011;** Synthesis of some Amide derivatives and their Biological activity; *Int J. Chem Tech Res.*; 3, 203-209.
- Lanigan R. M., Starkov P., Sheppard T. D., 2013.** Direct Synthesis Of Amides from Carboxylic Acids And Amines Using B(OCH₂CF₃)₃, *The Journal of Organic Chemistry*, 78, 4512-4523.
- Li X., Li Z., Deng H., 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.
- Li Y., Wang Y., Wang J.; 2006.** Microwave-Assisted Synthesis of Amides from Various Amines and Benzoyl Chloride under Solvent-Free Conditions: A Rapid and Efficient Method for Selective Protection of Diverse Amines, *Russian Journal Of Organic Chemistry*, 44, 358-361.
- 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., Adams M., Pandey N., Moreno-Mazza S., Middleton S. A., Jolliffe L. K., 2005.** 3-Acyl-2,6-diaminopyridines as cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis and biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 2221-2224.
- Liu Y., Zhang G.-Y., Li Y., Zhang Y.-N., Zheng S.-Z., Zhou Z.-X., An S.-J., Jin Y.-H.; 2013.** Synthesis of Novel Amide Derivatives with *In Vitro* Antiproliferative and Cytotoxic Activity, *Heteroatom chemistry*, 24, 9-17.

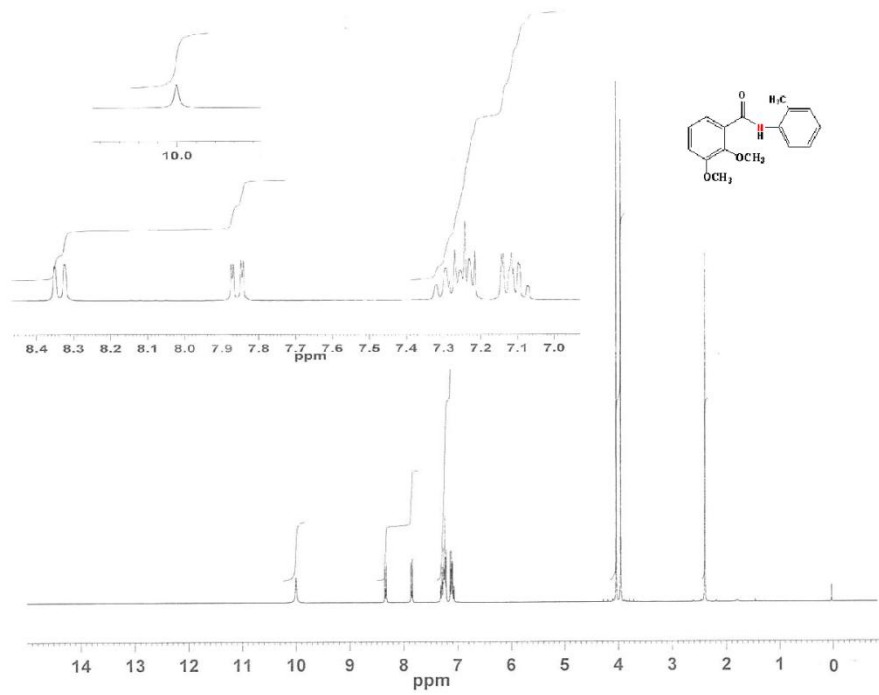
- Masu H.**, Okamoto T., Kato T., Katagiri K., Tominaga M., Goda H., Takayanagi H., Azumaya I., **2006**. Construction of macrocyclic structure using conformational properties of secondary and tertiary aromatic amides, *Tetrahedron Letters*, 47, 803-807.
- Mazik M.**, Bläser D., Boese R., **1999**. Hydrogen-Bonding Motifs in the Crystals of Secondary Diamides with 2-Amino-6-methyl- and 2,6-Diaminopyridine Subunits, *Tetrahedron*, 55, 12771-12782.
- Milkova T.**, Spasova M., Ivanova G., Philipov S., Nikolaeva-Glomb L., Radeva G., **2007**. Synthesis and Biological Activity of Cinnamic Acids Amides, *Faculty of Mathematics & Natural Sciences*, 5-10.
- Odabaşoğlu M.**, **2002**. Moleküler Spektroskopi, Samsun.
- Park J.K.**, Shin W. K., An D. K.; **2013**. New and Efficient Synthesis of Amides from Acid Chlorides Using Diisobutyl (amino)aluminum, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 34, 1592-1594.
- Pattabiraman V. R.**, Bode J. W., **2011**. Rethinking amide bond synthesis, *Nature*, 480, 471-479.
- Pettit G.R.**, Blonda D.S., Harrington E.C., **1963**. Antineoplastic Agents: IX. N-Benzyl-N-Bis(2-Haloethyl) Amines, *Canadian Journal of Chemistry*, 41, 2962-2968
- Rajput A.P.**, Gore R. P.; **2011**. N-Acylation in non-aqueous medium-method of amide synthesis in non-peptide compounds, *Der Pharma Chemica*, 3(3), 409-421.
- Sandler S. R.**, **1983**. Organic Functional Group Preparations, second edition vol. 1, chapter 1, Academic Press, New York, London.
- Seager S. L.**, Slabaugh M. R., **2010**. Organic and Biochemistry for Today, 4th ed., Chapter 6, Angelo State University.
- Shi M.**, Cui S-C., **2005**. Transamidasyon Catalyzed by a Recoverable and Reusable Poly DMAP-Based Hafnium Chloride and Montmorillonite KSF, *Synthetic Communications*, 35, 2847-2858.
- Skepu Z. G.**, **2000**, Characterization of Amide Bond Hydrolysis in Novel Hydantoinase-Producing Bacteria, Master of Science, Rhodes University.
- Sivaraman B.**, Manjunath BN., Senthilmurugan A., Harikrishna K & Singh AI., **2009**. Weinreb amide based building block for convenient access to various synthetic targets, *Indian Journal of Chemistry*, 48B, 1749-1756.
- Srivastava R. M.**, Neves Filho R. A. W., da Silva C. A., Bortoluzzi A. J.; **2009**. First ultrasound-mediated one-pot synthesis of N-substituted amides, *Ultrasonics sonochemistry*, 16, 737-742.

- Stauffer S. R.**, Sun J., Katzenellenbogen B. S., Katzenellenbogen J. A., **2000**. Acyclic Amides as Estrogen Receptor Ligands: Synthesis, Binding, Activity and Receptor Interaction, *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 1293-1316.
- Solomons Graham T. W.**, **2002**. Organik Kimya, Literatür Yay. Dağ. ve Paz., San. ve Tic. Ltd Şti., 7. Basımdan çeviri, İstanbul.
- Tang R.**, Jin L., Mou C., Yin J., Bai S., Hu D., Wu J., yang S., Song B., **2013**. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety, *Chemistry Central Journal*, 30, 1-7.
- Tangallapally R. P.**, Yendapally R., Lee R. E., Lenaerts A. J. M., Lee R. E., **2005**. Synthesis and Evaluation of Cyclic Secondary Amine Substituted Phenyl and Benzyl Nitrofuranyl Amides as Novel Antituberculosis Agents, *J. Med. Chem.*, 48, 8261-8269.
- Theodorou V.**, Karkatsoulis A., Kinigopoulou M., Ragoussis V., Skobridis K., **2009**. Tritylamine as an ammonia synthetic equivalent: preparation of primary amides, *Arkivoc*, xi, 277-287.
- Trupina S.**, **2010**, Synthesis of Metalloporphyrins with Oligothiophenes as Probes for Amyloid Diseases, Final Thesis, Linköping University Institute of Technology, Linköping, 58183.
- Uyar T.**, **1998**. Organik Kimya, Palme Yay., Ankara.
- Valeur E.**, and Bradley M., **2009**. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents, *Chemical Society Reviews*, 38, 606-631.
- Zabicky J.**, **1970**. The Chemistry of Amides, Wiley: New York, USA.
- Zhang L.**, Wang X-J., Wang J., Grinberg N., Krishnamurthy D., Senanayake C. H., **2009**. An improved method of amide synthesis using acyl chlorides, *Tetrahedron Letters*, 50, 2964-2966.

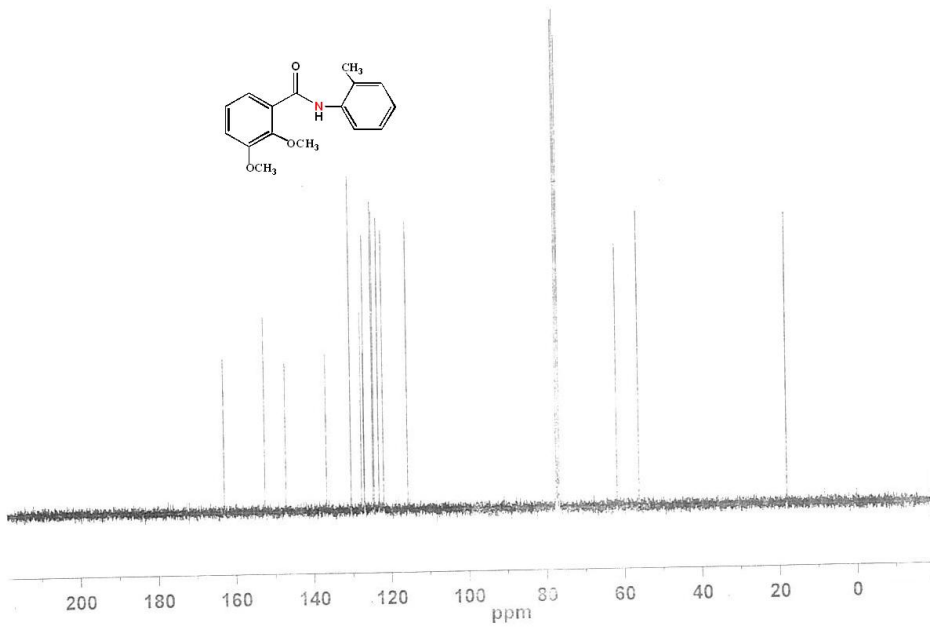
9. EKLER



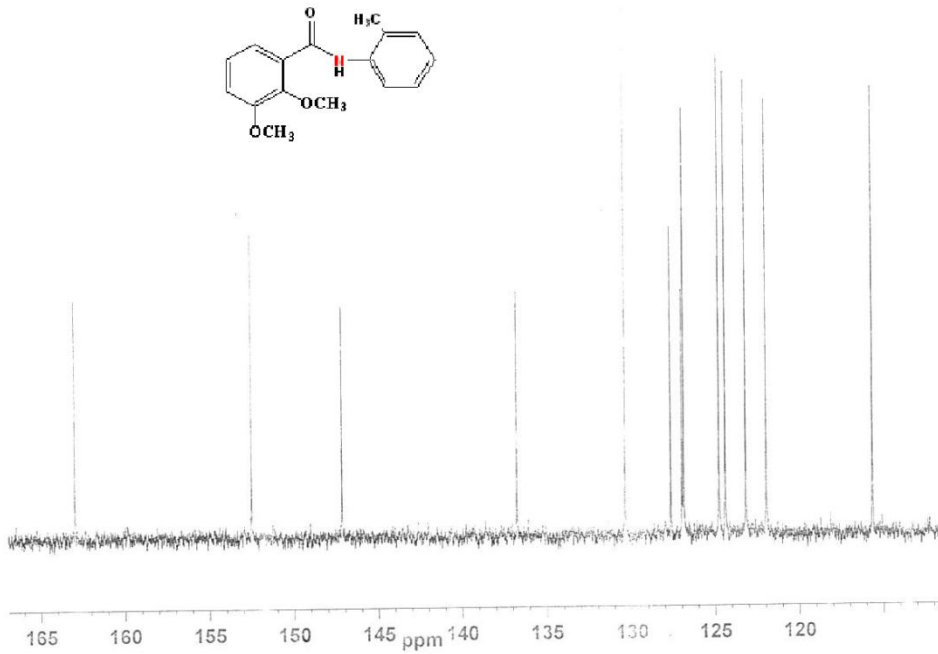
Ek Şekil 1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metilfenil)benzamid (2) bileşğinin IR spektrumu.



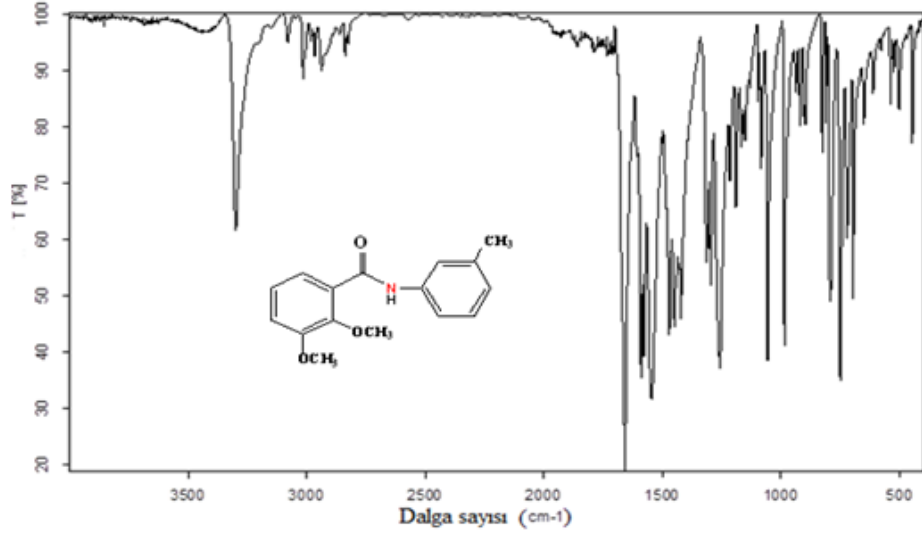
Ek Şekil 2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metilfenil)benzamid (2) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆, 300 MHz).



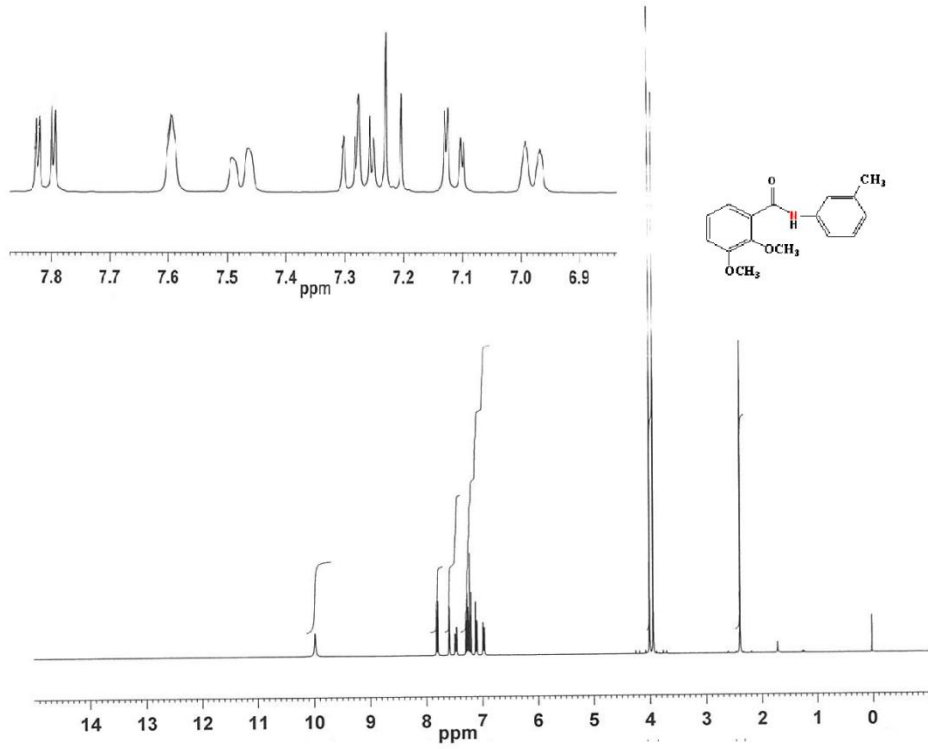
Ek Şekil 3.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metilfenil)benzamid (**2**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).



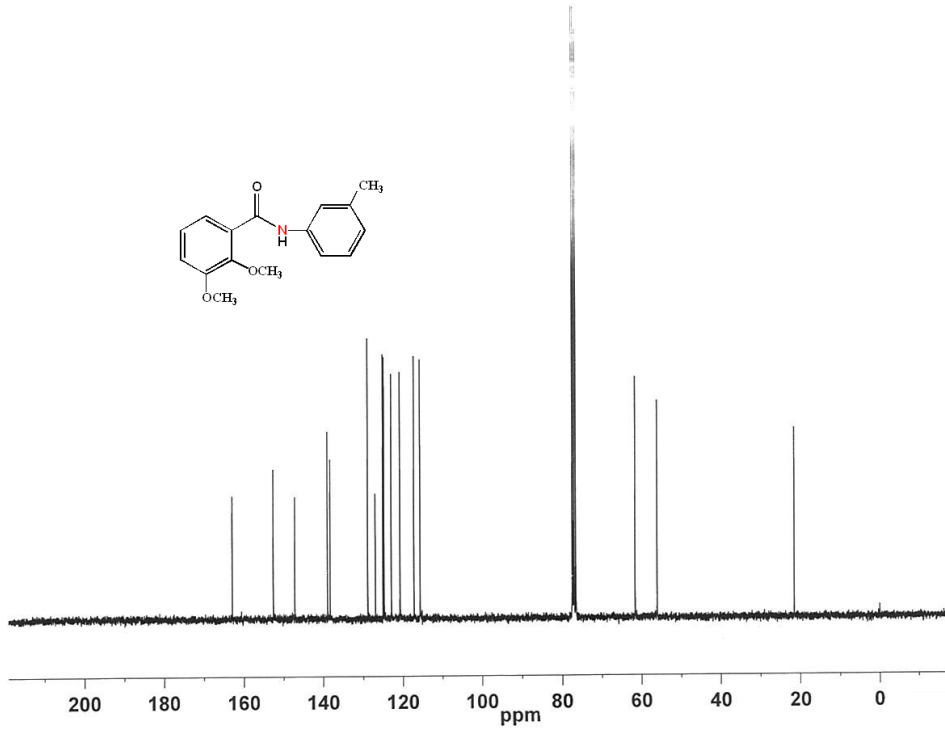
Ek Şekil 3.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metilfenil)benzamid (**2**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz).



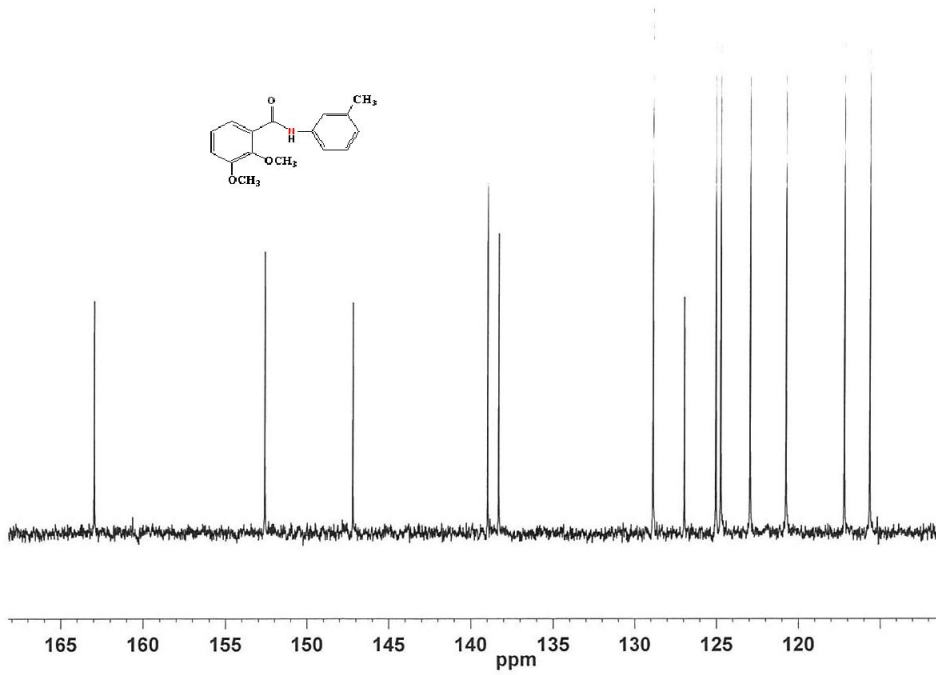
Ek Şekil 4. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin IR spektrumu.



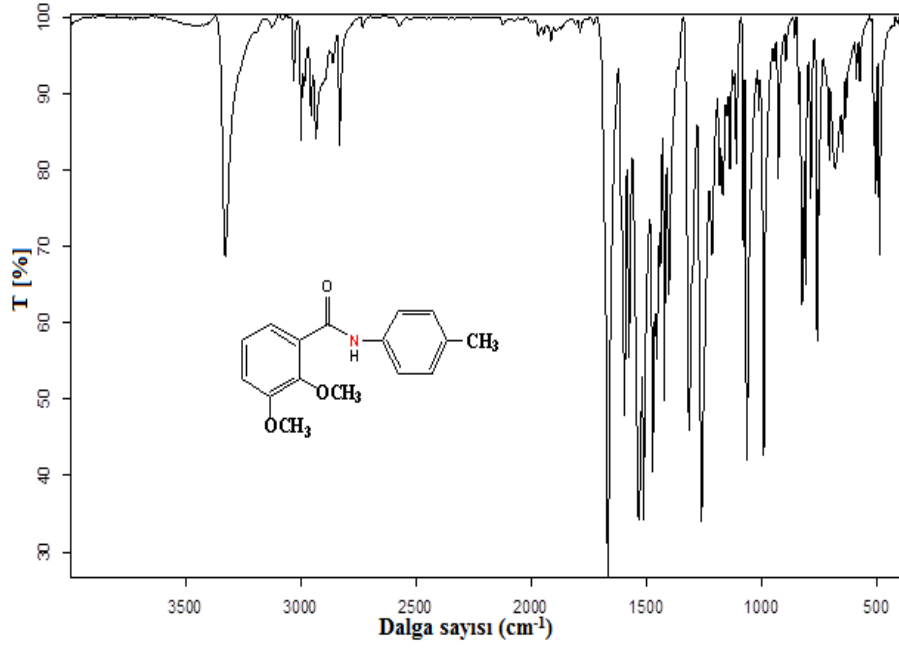
Ek Şekil 5. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (3) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



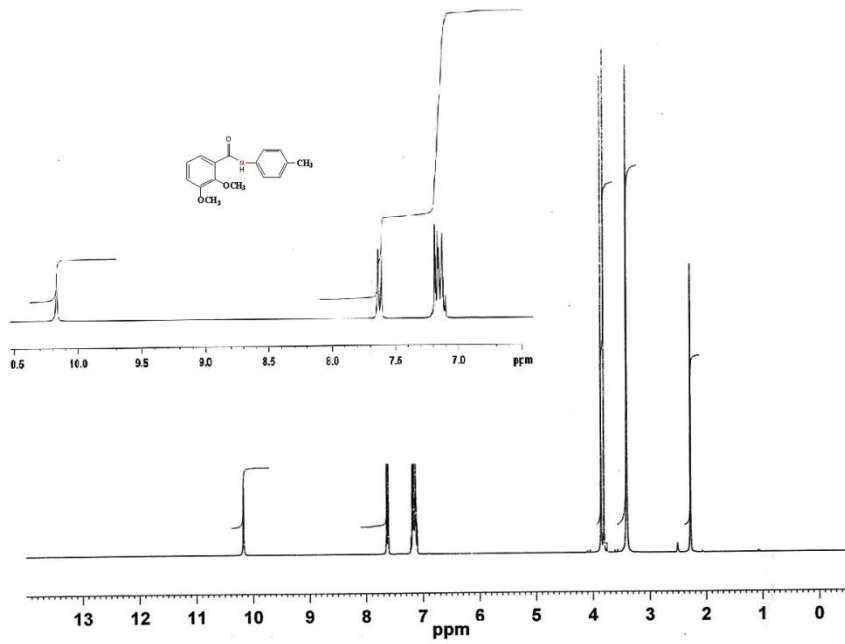
Ek Şekil 6.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**3**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



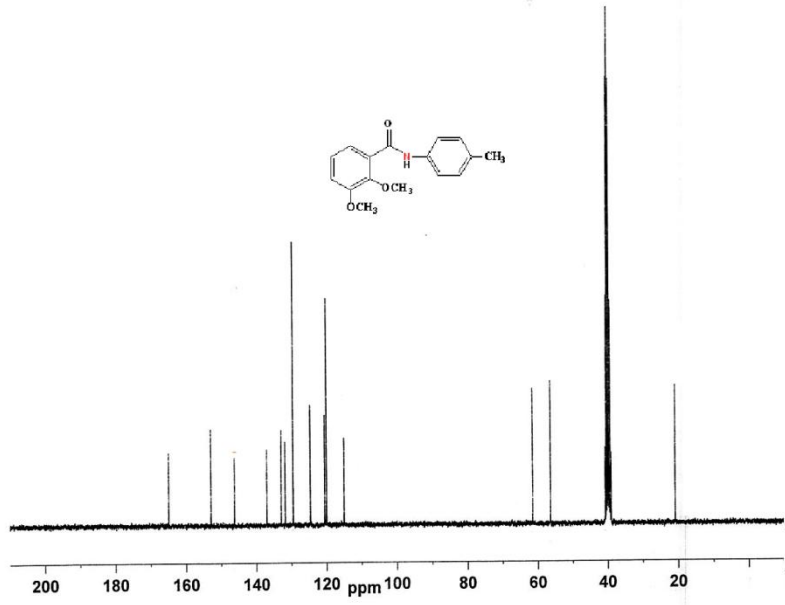
Ek Şekil 6.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metilfenil)benzamid (**3**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



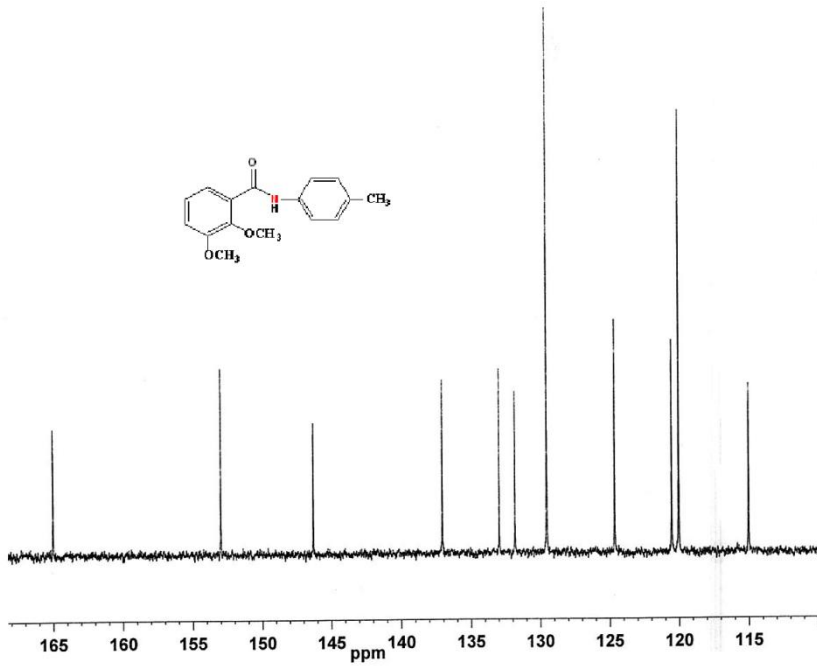
Ek Şekil 7. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil)benzamid (4) bileşiğinin IR spektrumu.



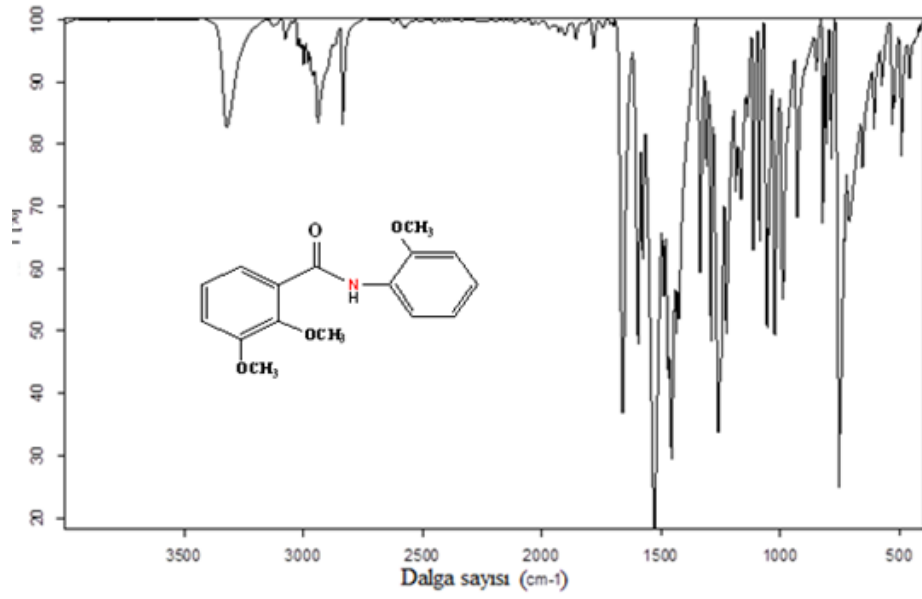
Ek Şekil 8. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil)benzamid (4) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



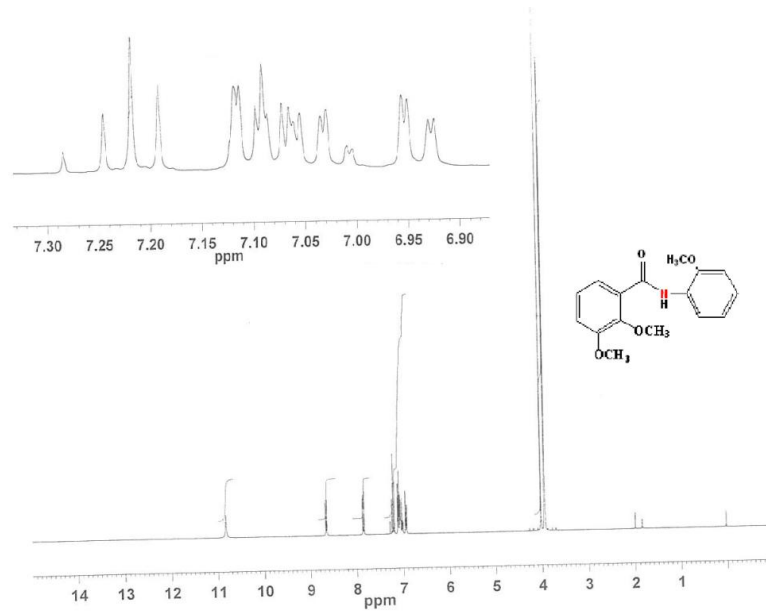
Ek Şekil 9.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**4**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



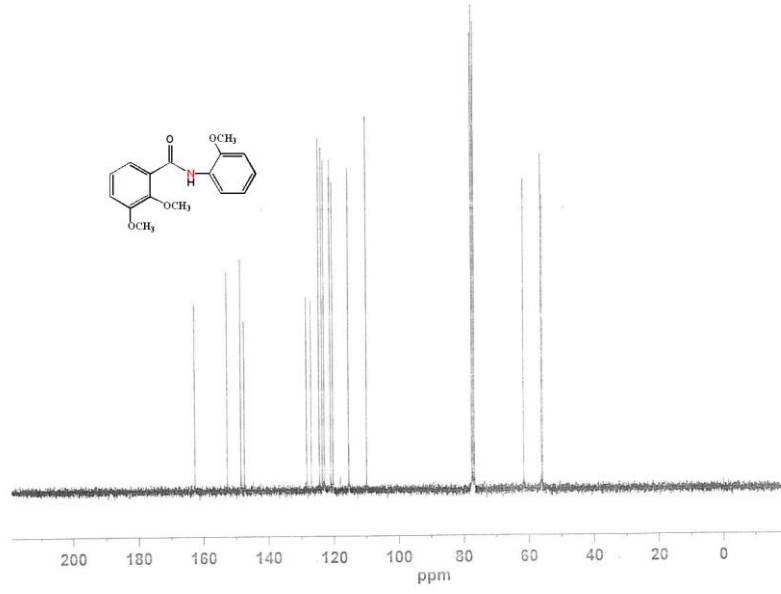
Ek Şekil 9.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metilfenil)benzamid (**4**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



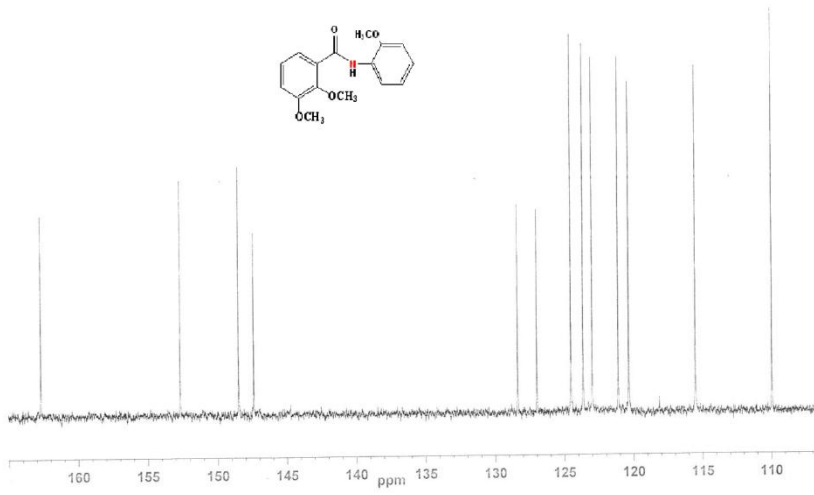
Ek Şekil 10. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (5) bileşiğinin IR spektrumu.



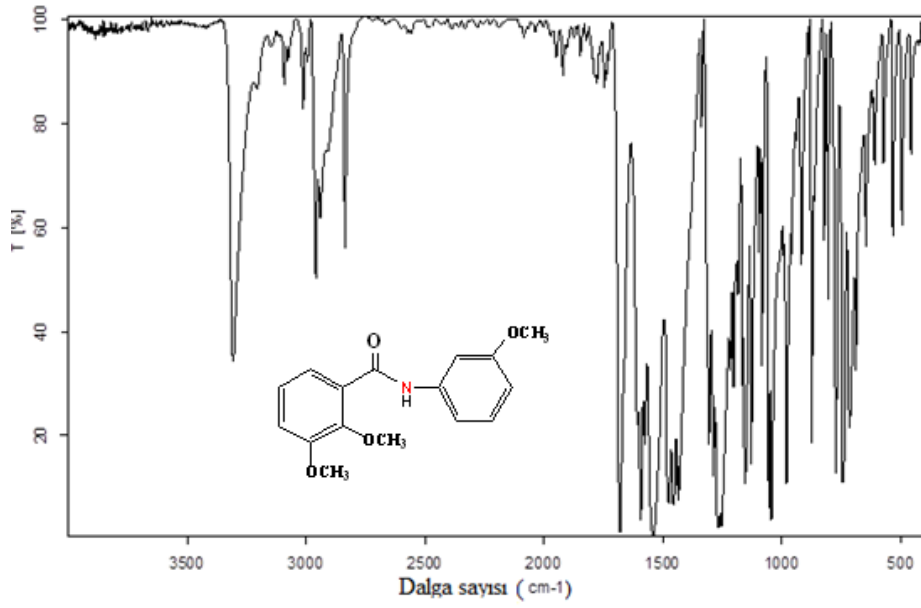
Ek Şekil 11. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (5) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



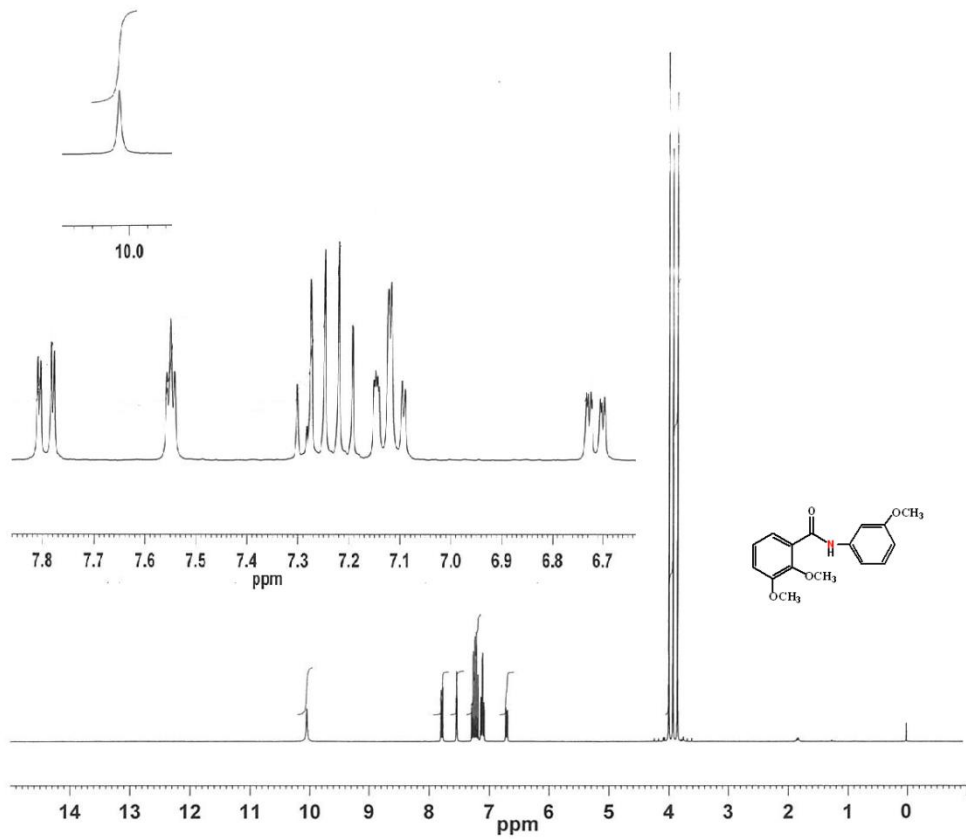
Ek Şekil 12.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (5) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



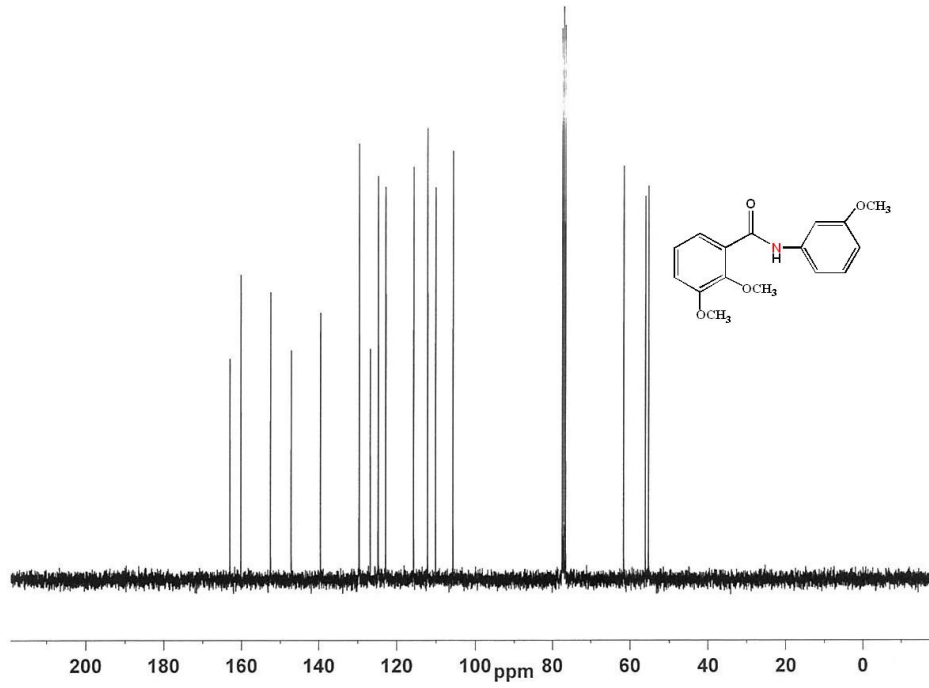
Ek Şekil 12.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(2-metoksifenil)benzamid (5) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



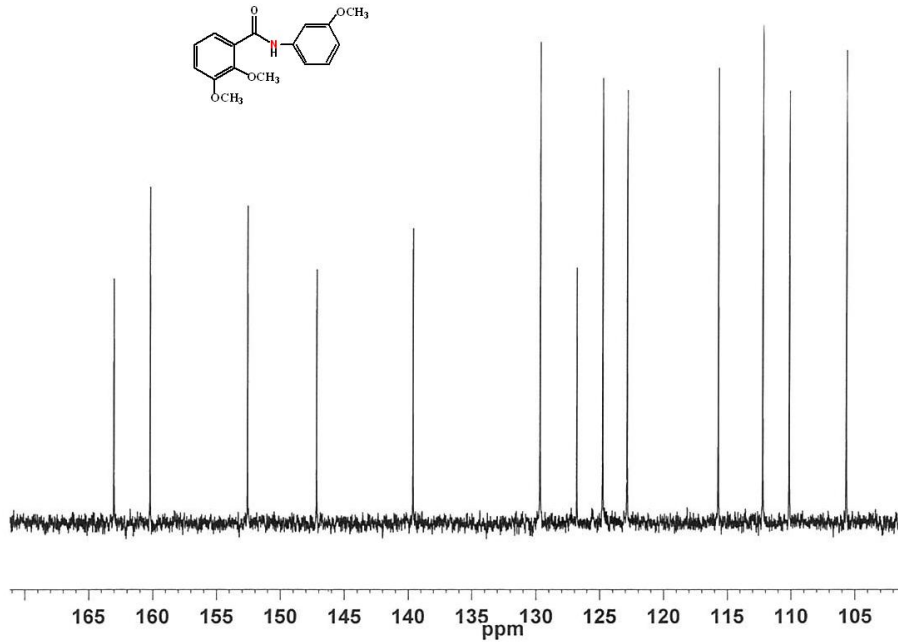
Ek Şekil 13. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin IR spektrumu.



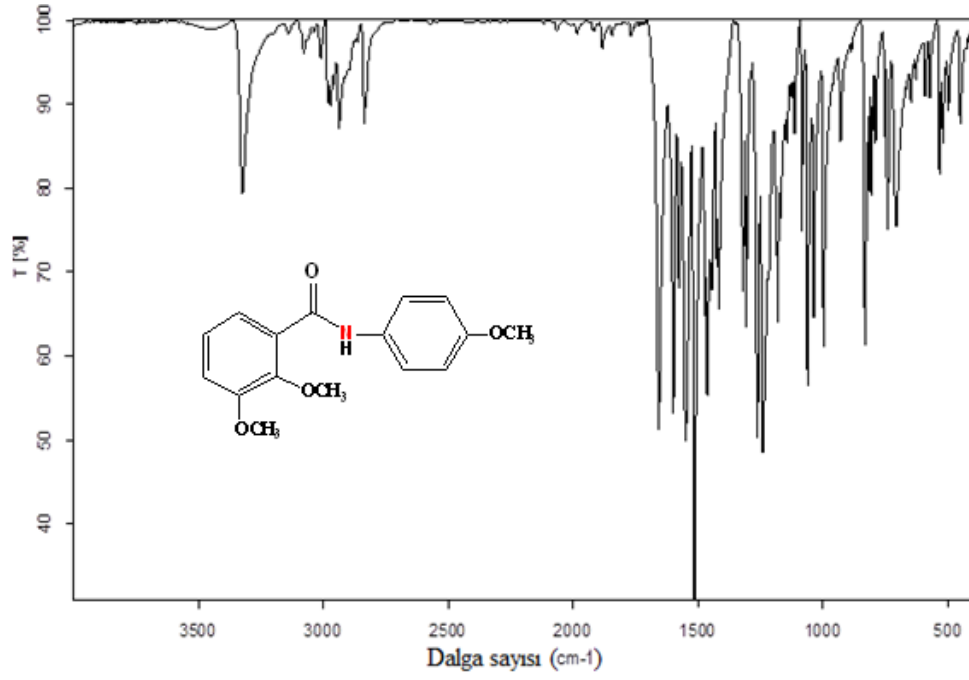
Ek Şekil 14. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



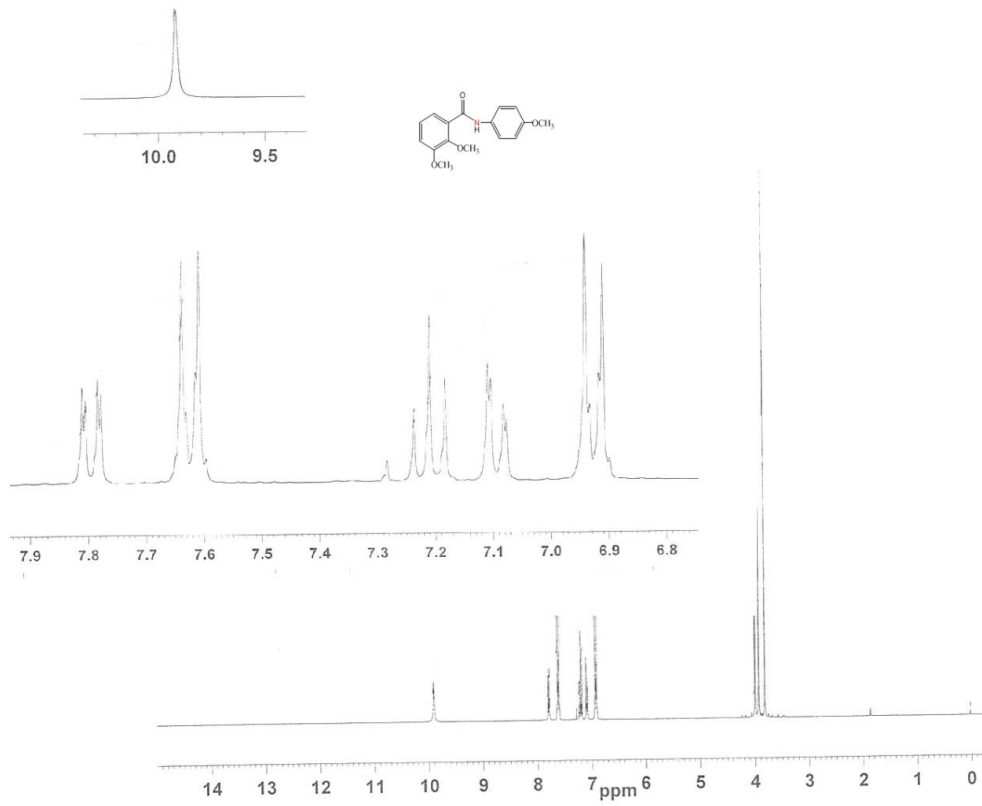
Ek Şekil 15.1. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



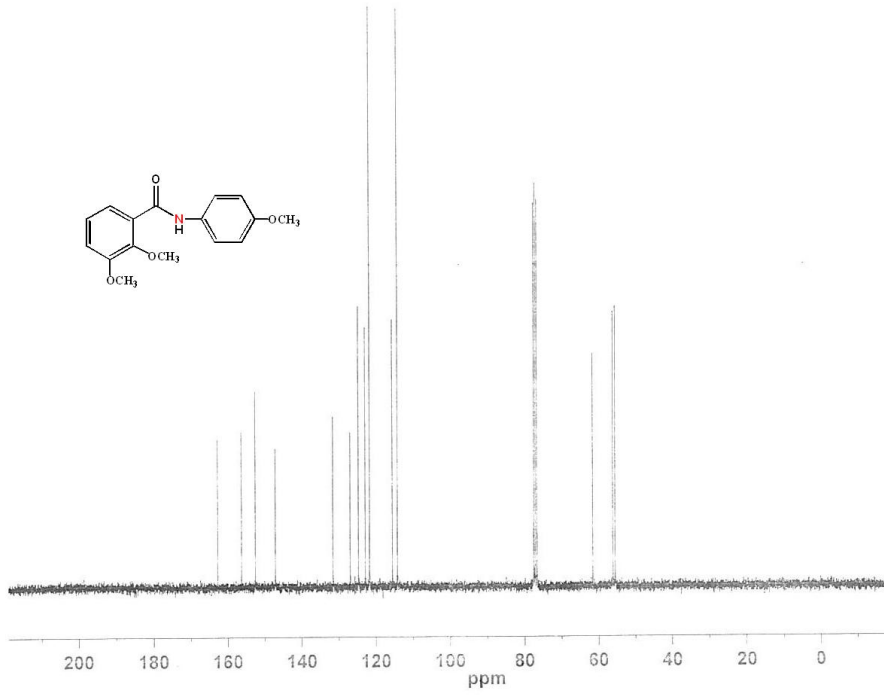
Ek Şekil 15.2. 2,3-Dimetoksi-*N*-(3-metoksifenil)benzamid (6) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



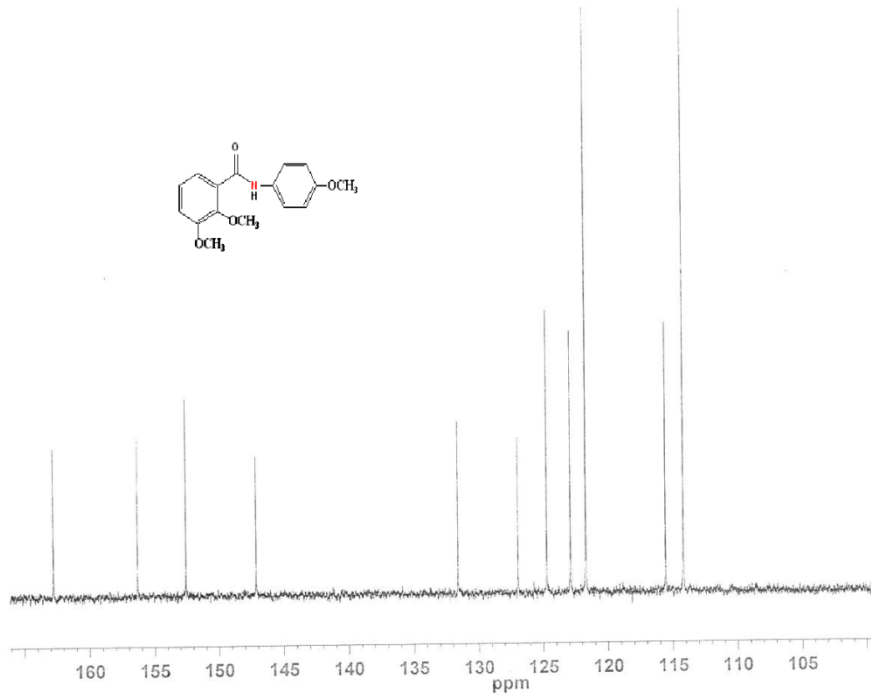
Ek Şekil 16. 2,3-Dimetoksi-*N*-(4-metoksifenil)benzamid (7) bileşiğinin IR spektrumu.



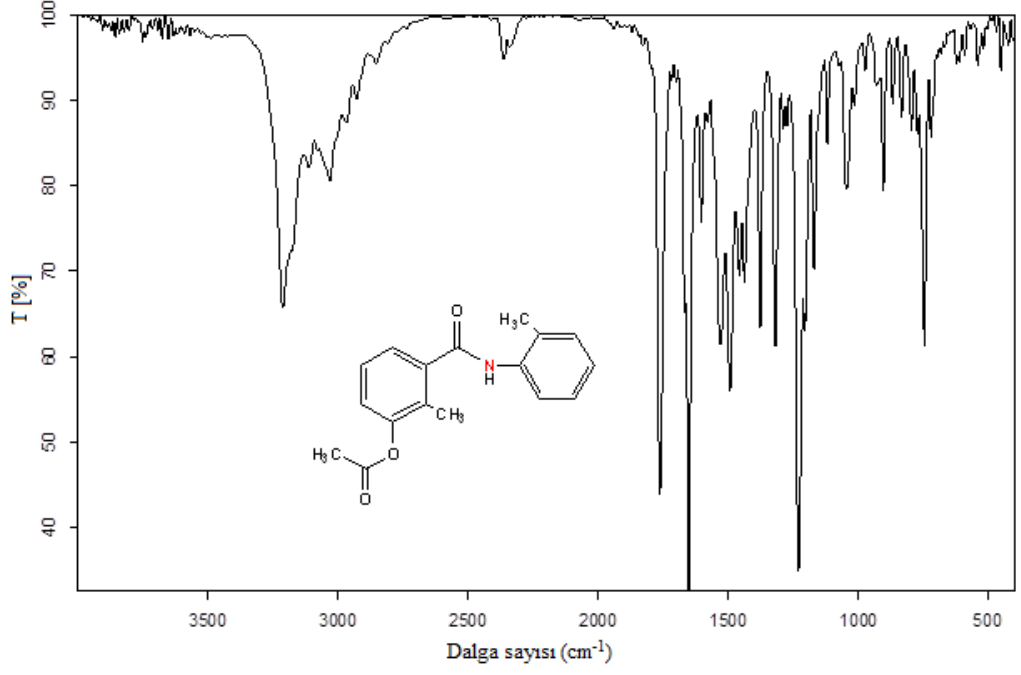
Ek Şekil 17. 2,3-dimetoksi-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (7) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



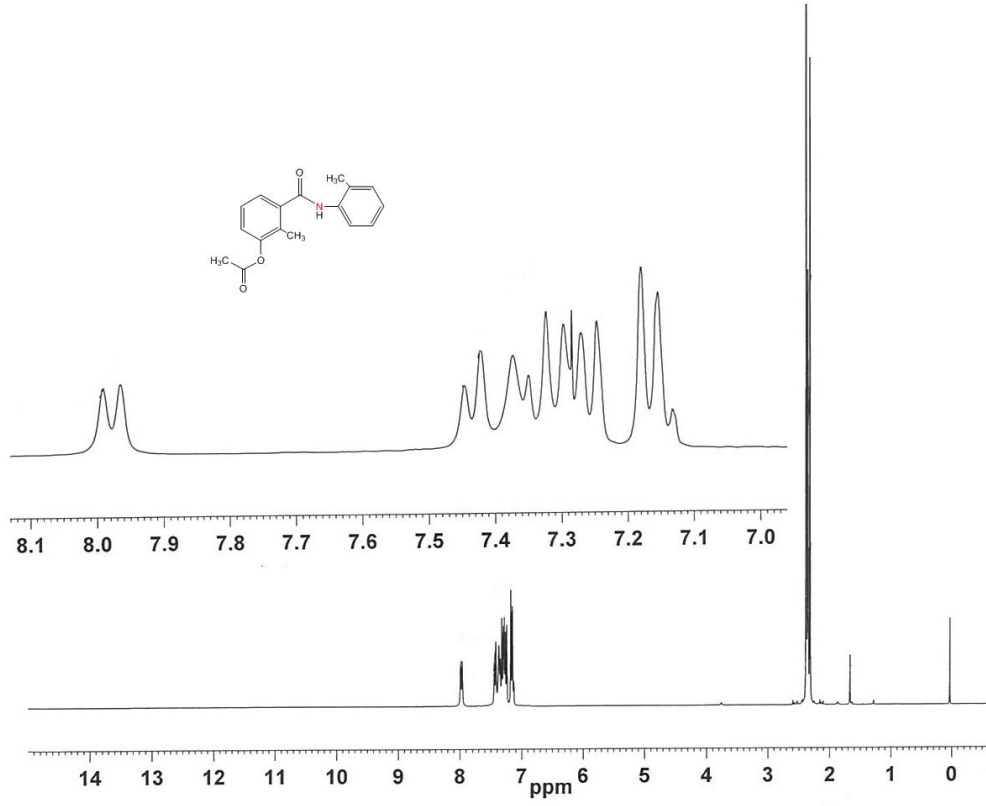
Ek Şekil 18.1. 2,3-dimetoksi-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (7) bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



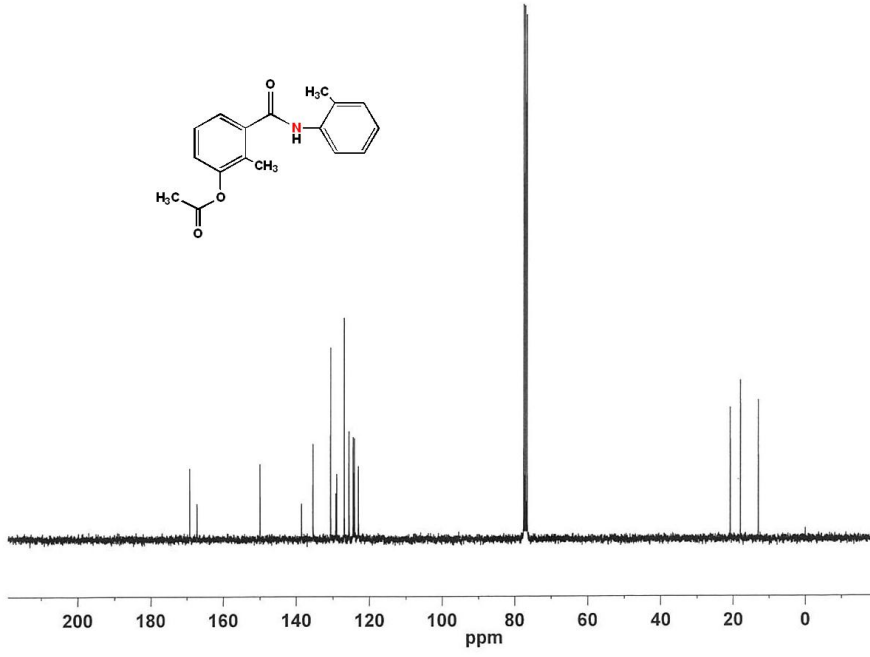
Ek Şekil 18.2. 2,3-dimetoksi-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (7) bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



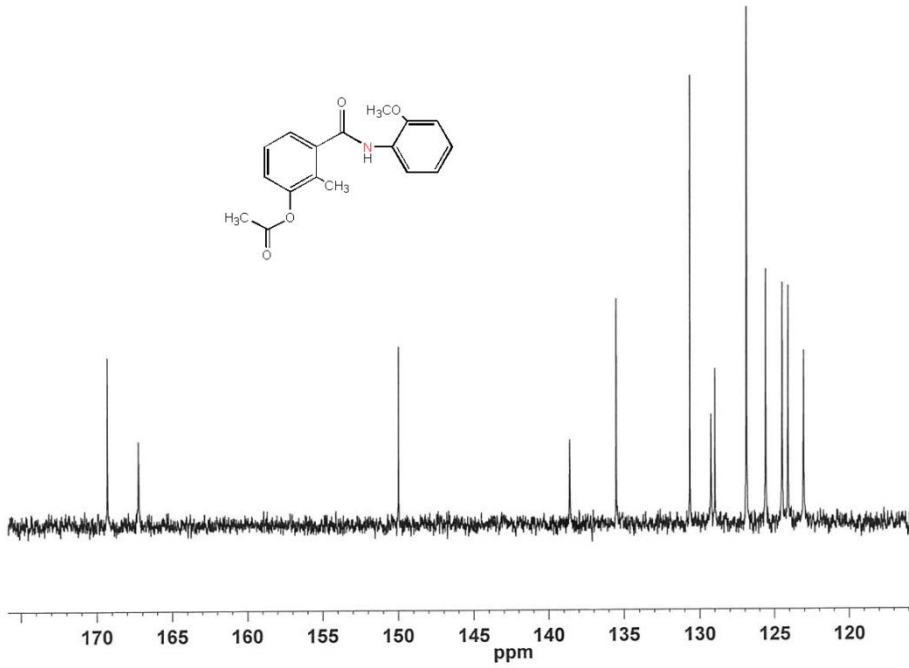
Ek Şekil 19. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metilfenil)benzamid (**9**) bileşiğinin IR spektrumu.



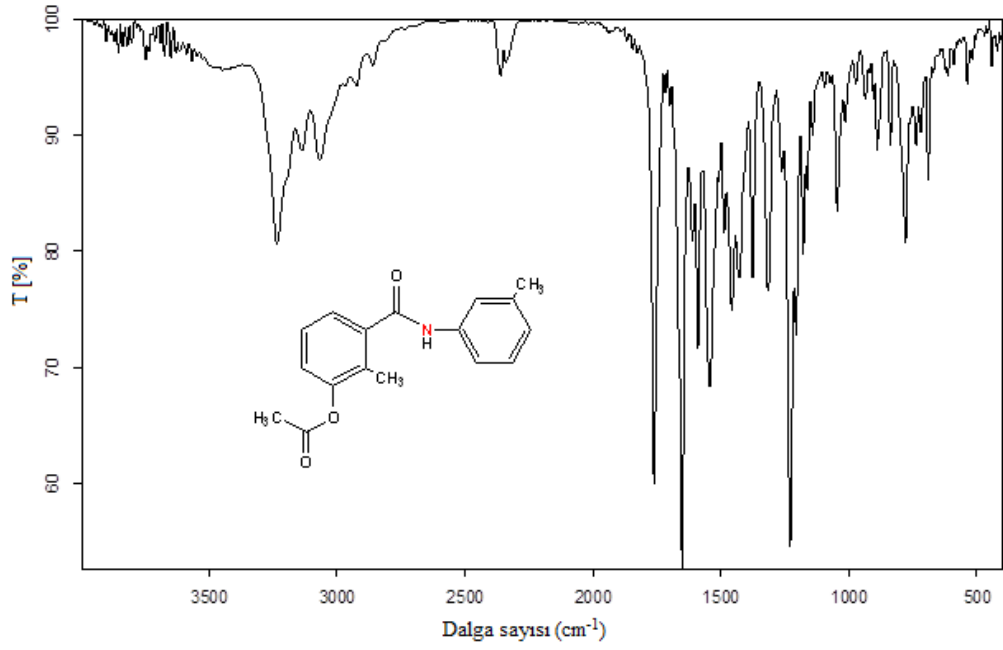
Ek Şekil 20. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metilfenil) benzamid (**9**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



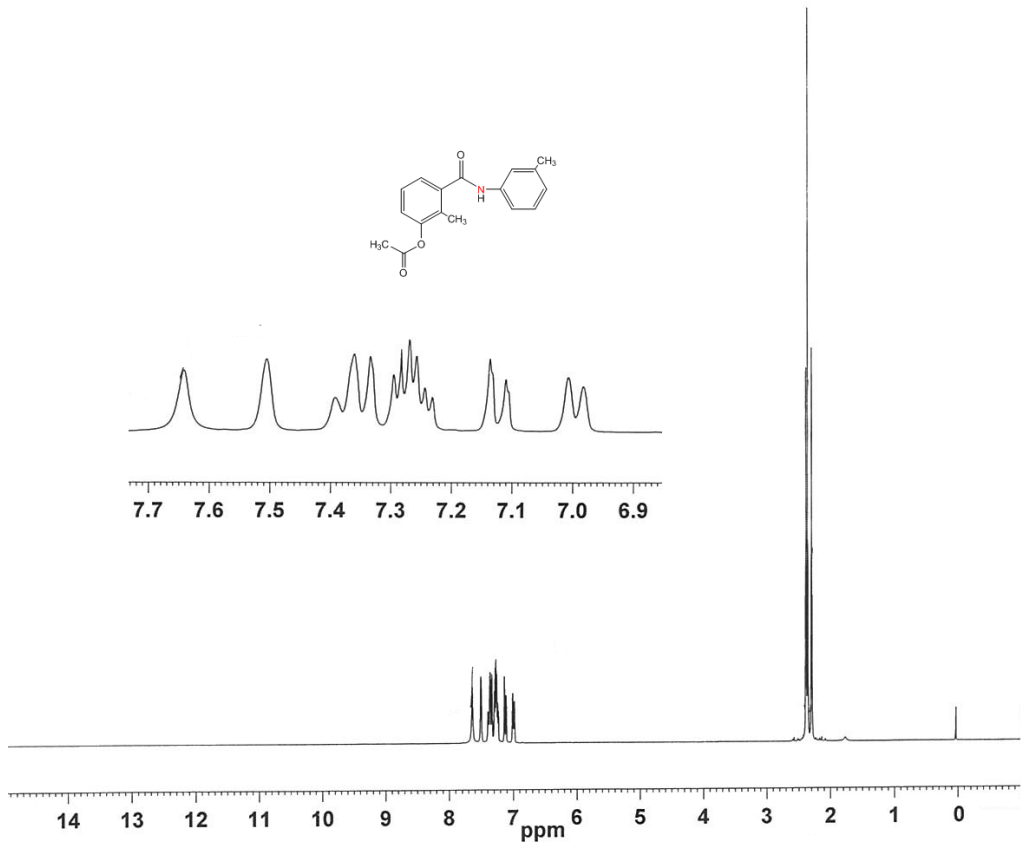
Ek Şekil 21.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metilfenil) benzamit (**9**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



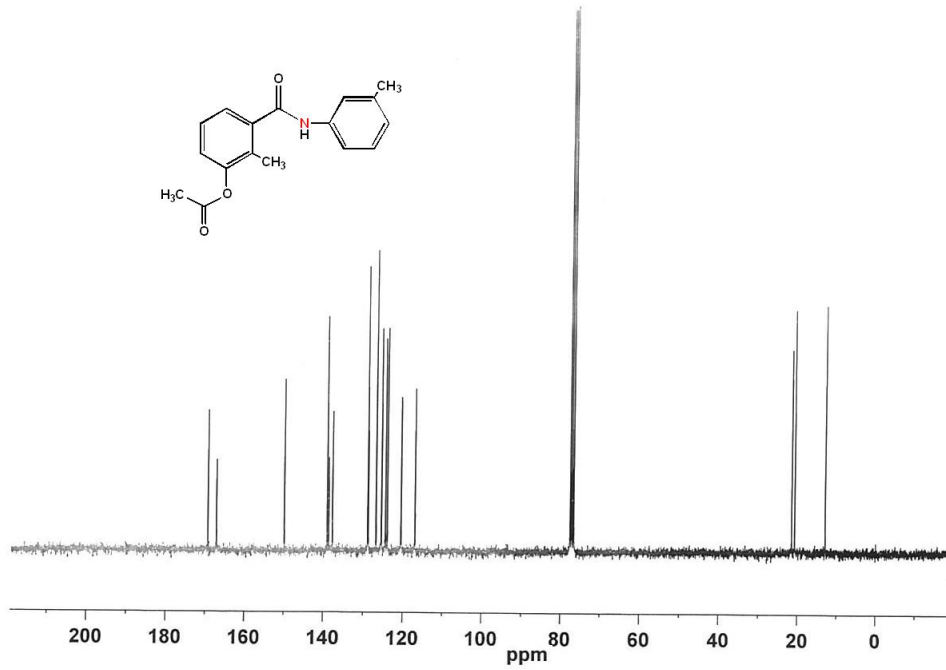
Ek Şekil 21.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metilfenil) benzamit (**9**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



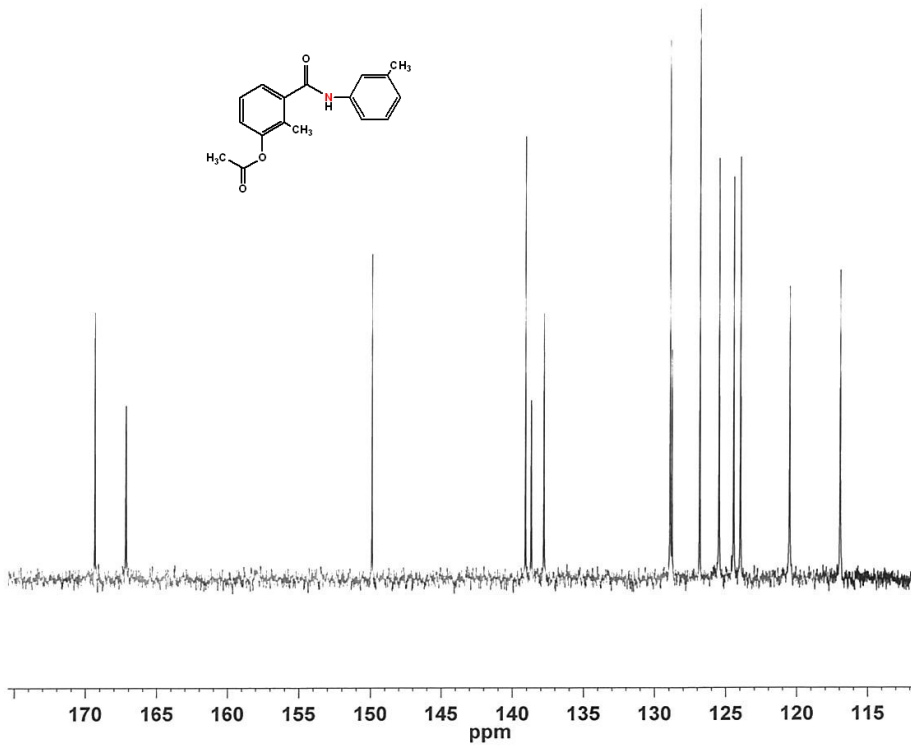
Ek Şekil 22. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin IR spektrumu.



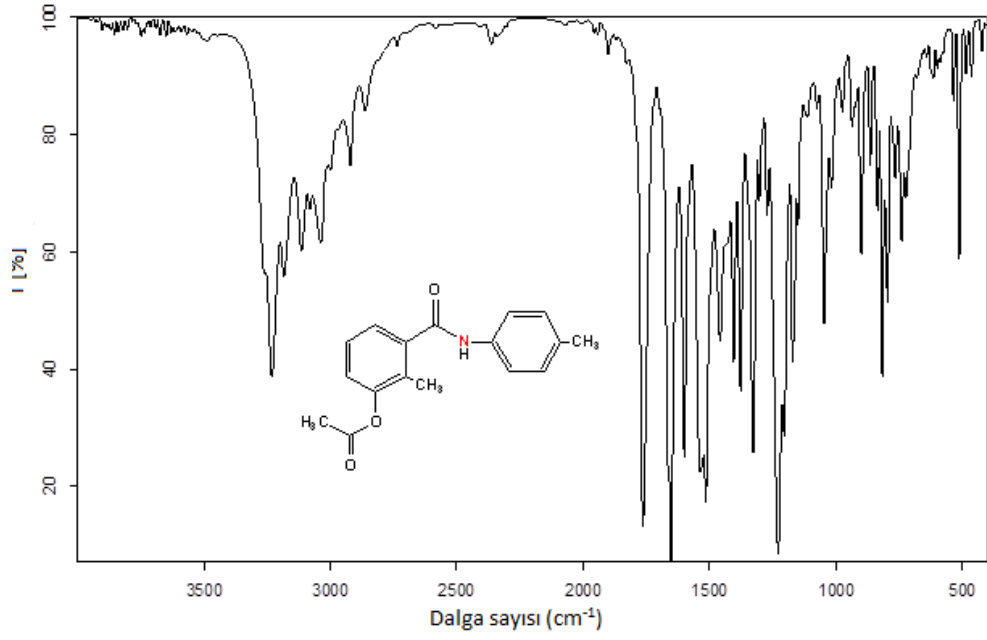
Ek Şekil 23. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



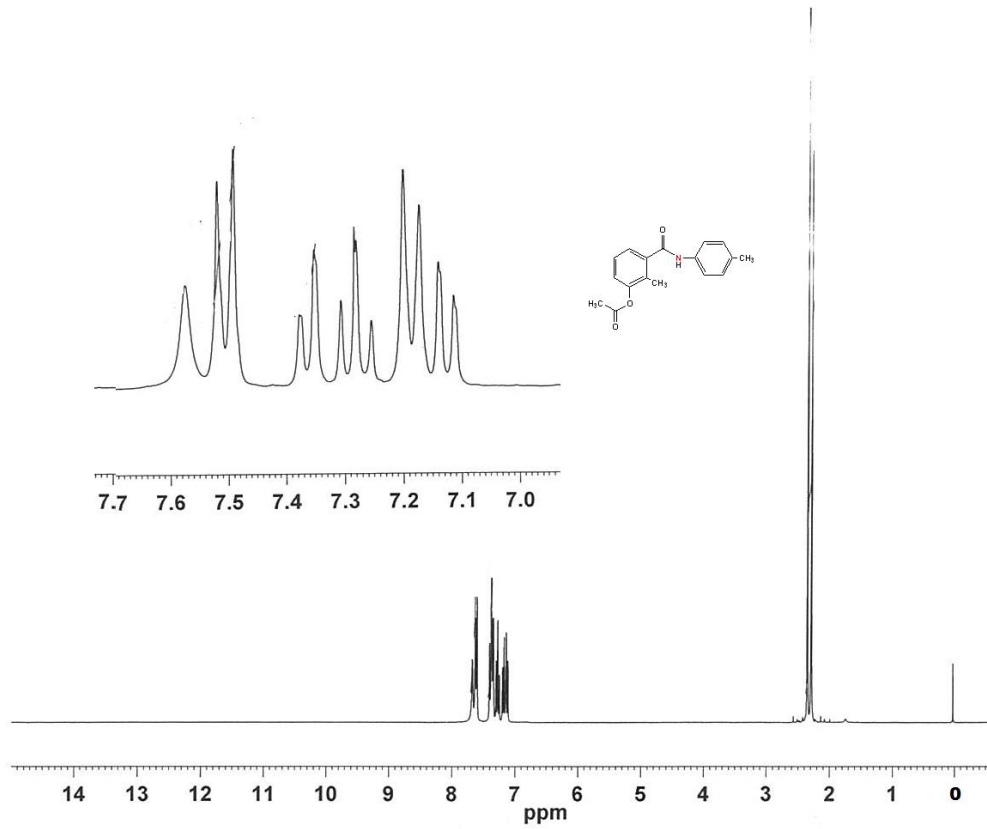
Ek Şekil 24.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



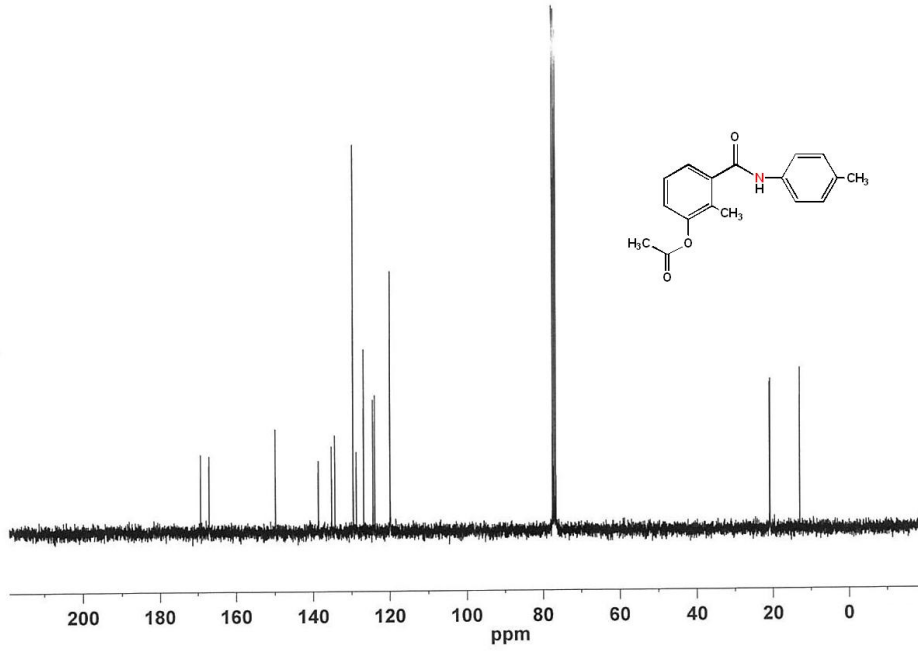
Ek Şekil 24.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metilfenil)benzamid (**10**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



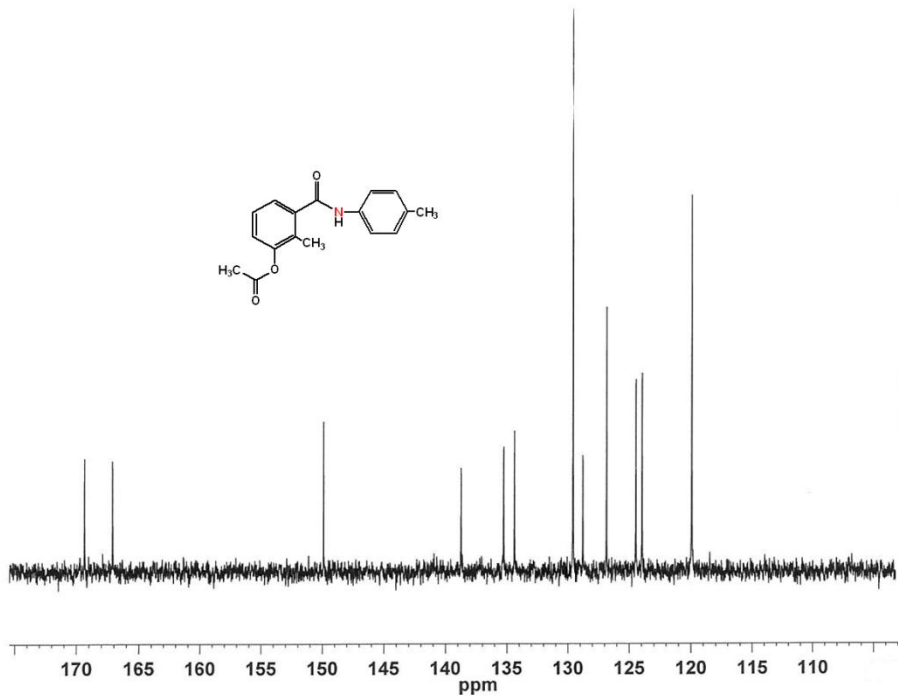
Ek Şekil 25. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metilfenil) benzamit (**11**) bileşğinin IR spektrumu.



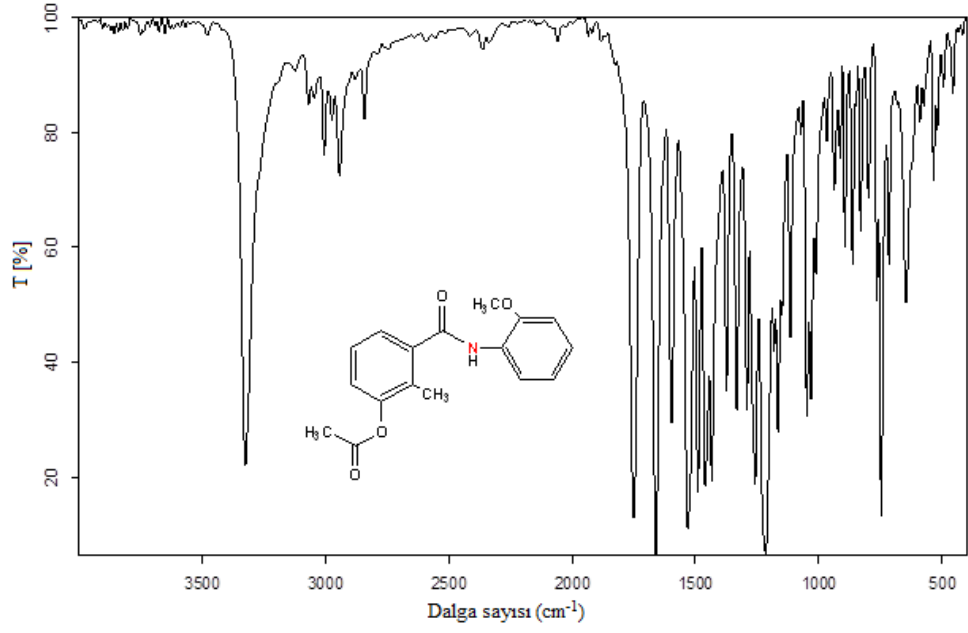
Ek Şekil 26. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metilfenil) benzamit (**11**) bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



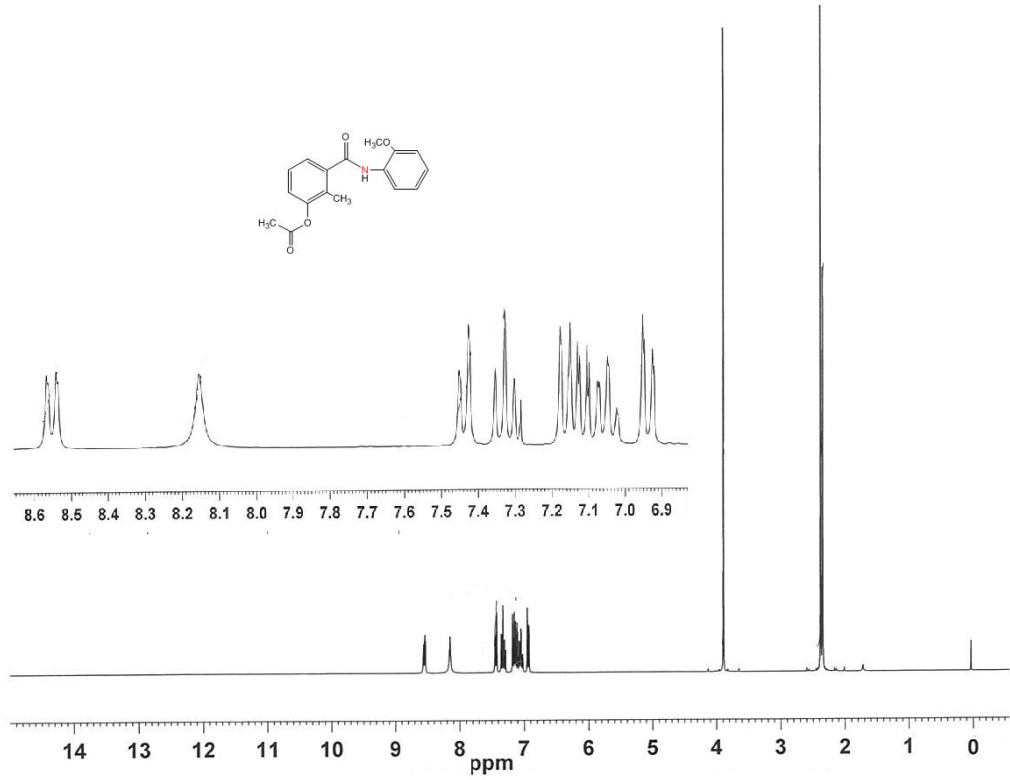
Ek Şekil 27.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metilfenil) benzamit (**11**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



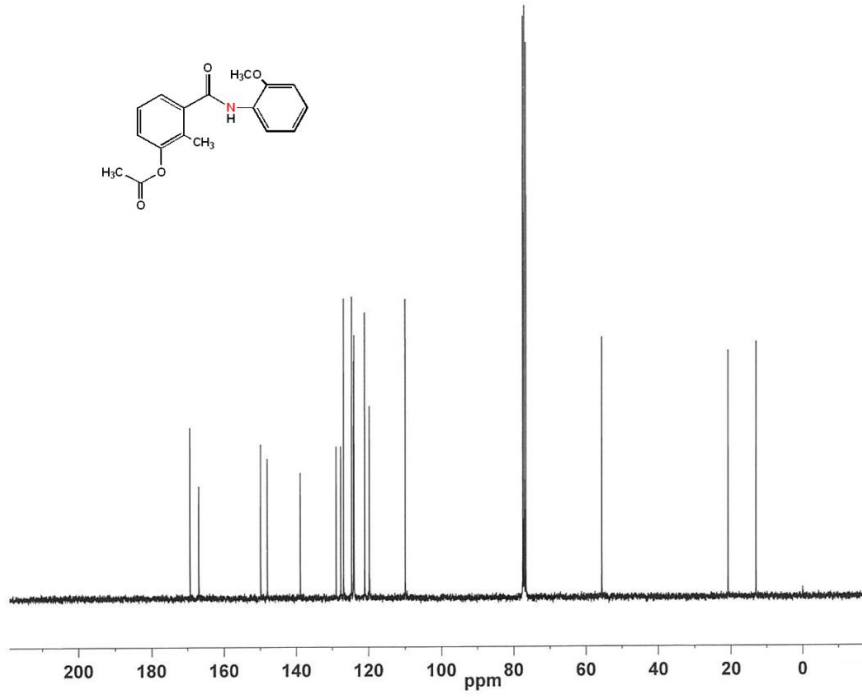
Ek Şekil 27.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metilfenil) benzamit (**11**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



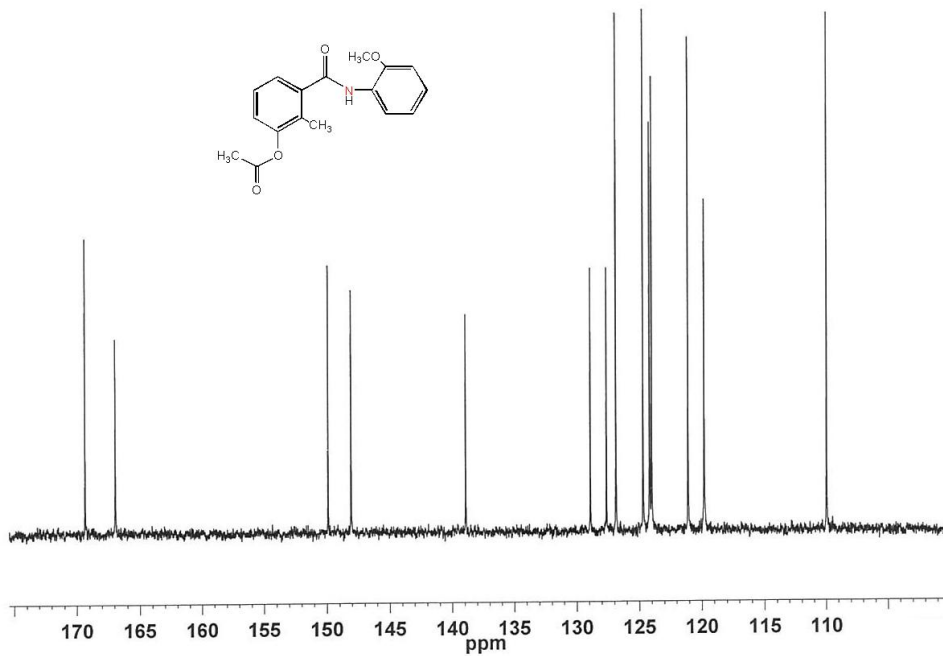
Ek Şekil 28. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metoksifenil)benzamid (**12**) bileşiğinin IR spektrumu.



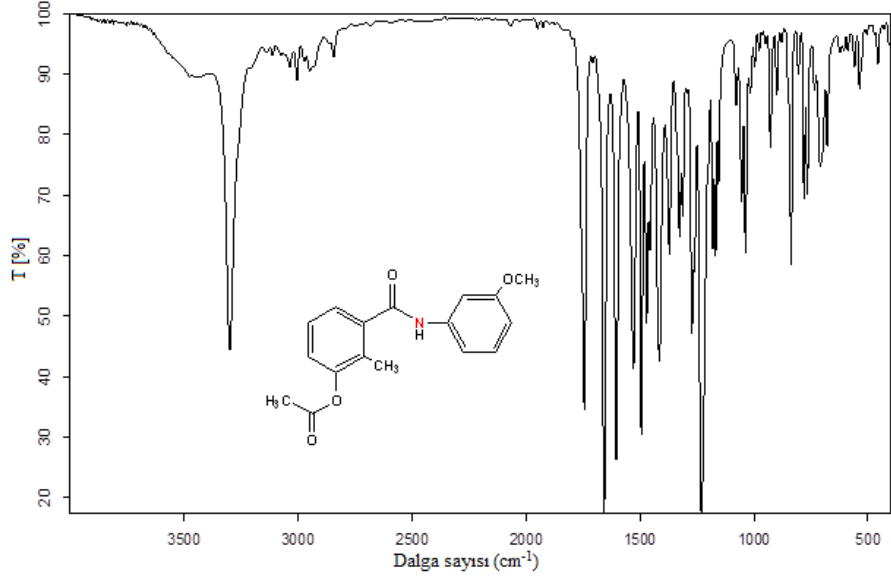
Ek Şekil 29. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metoksifenil) benzamid (**12**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



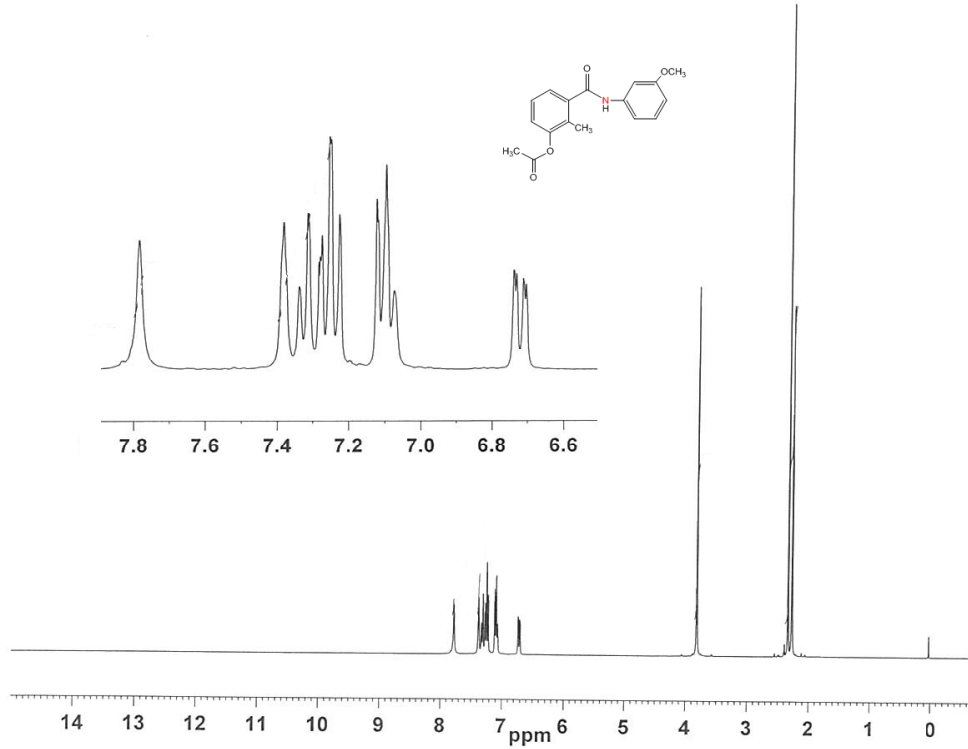
Ek Şekil 30.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metoksifenil) benzamit (**12**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



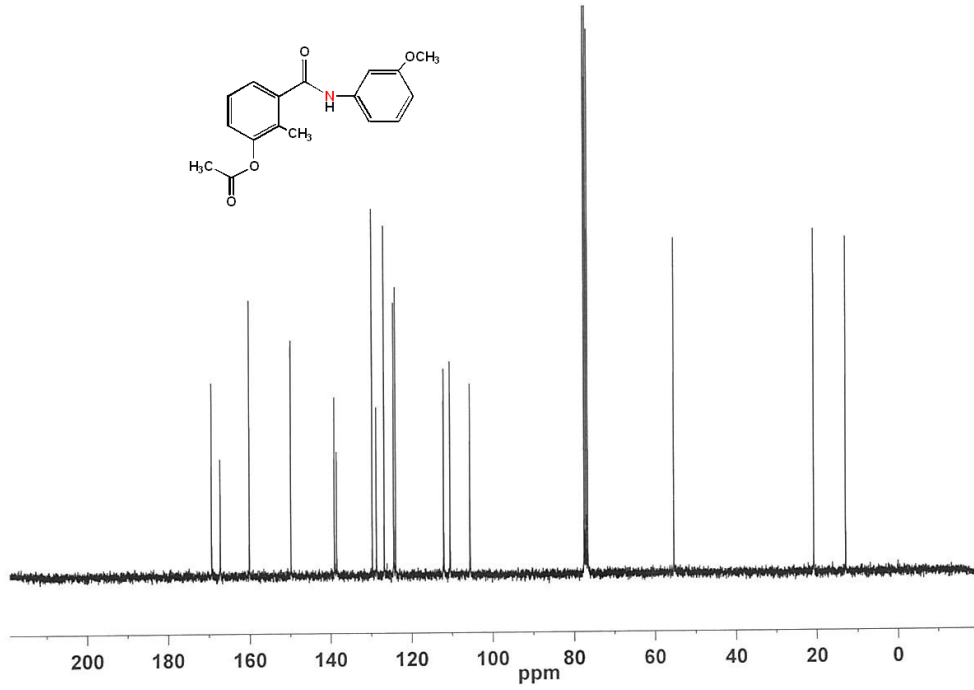
Ek Şekil 30.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(2- metoksifenil) benzamit (**12**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



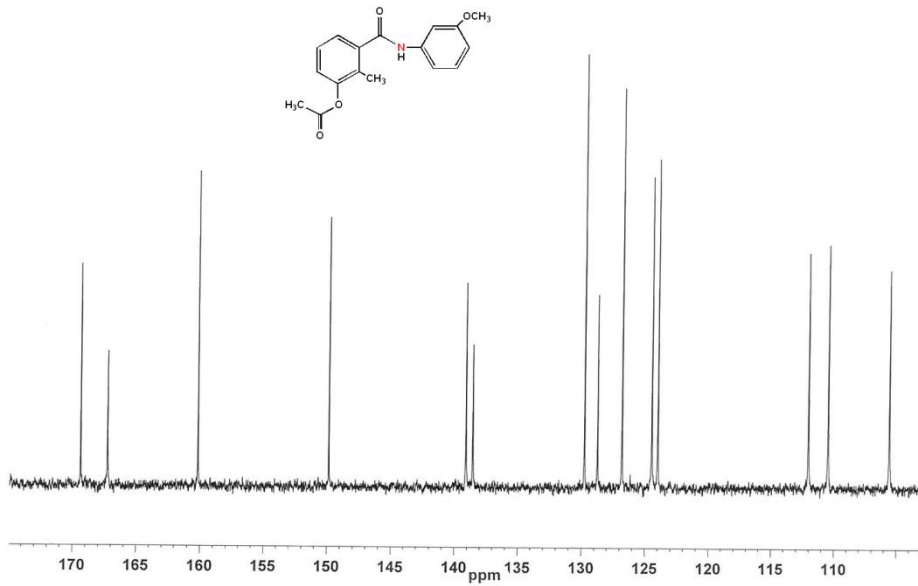
Ek Şekil 31. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metoksifenil)benzamid (**13**) bileşiğinin IR spektrumu.



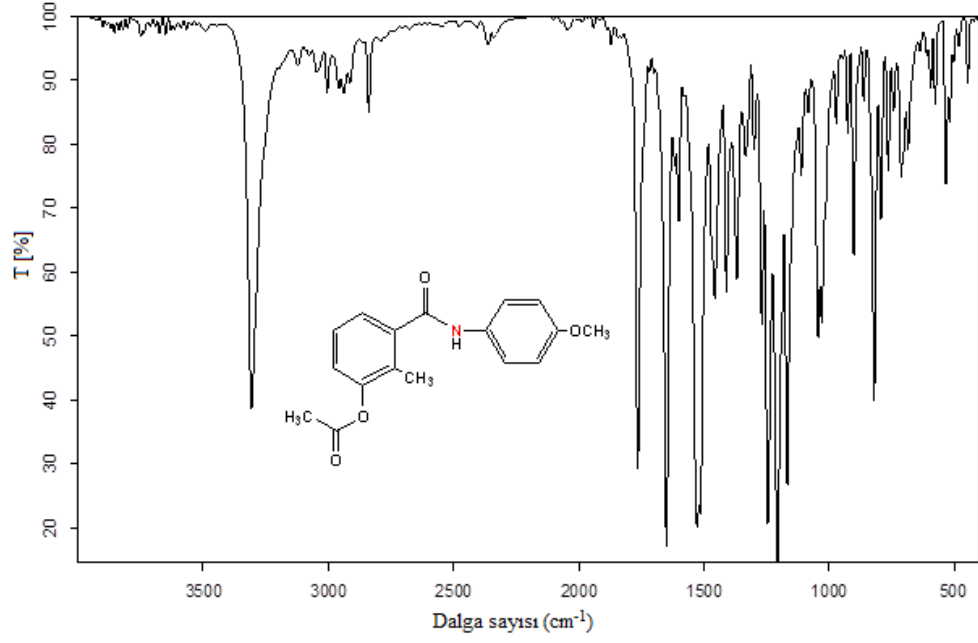
Ek Şekil 32. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metoksifenil)benzamid (**13**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



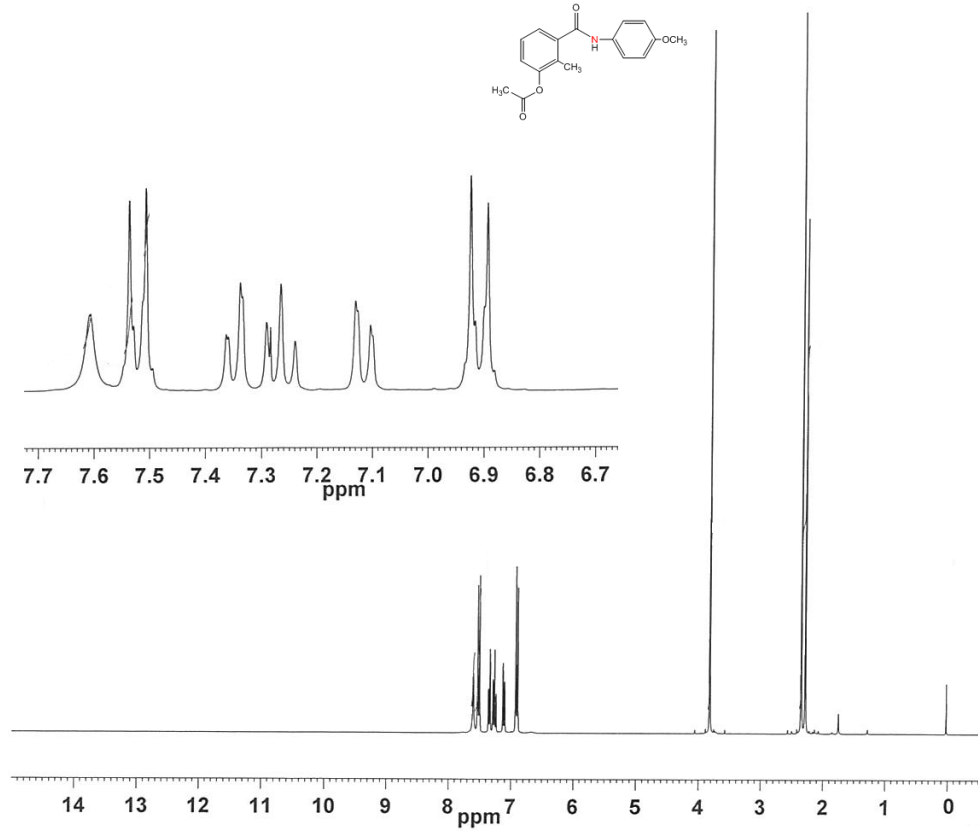
Ek Şekil 33.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metoksifenil)benzamid (**13**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



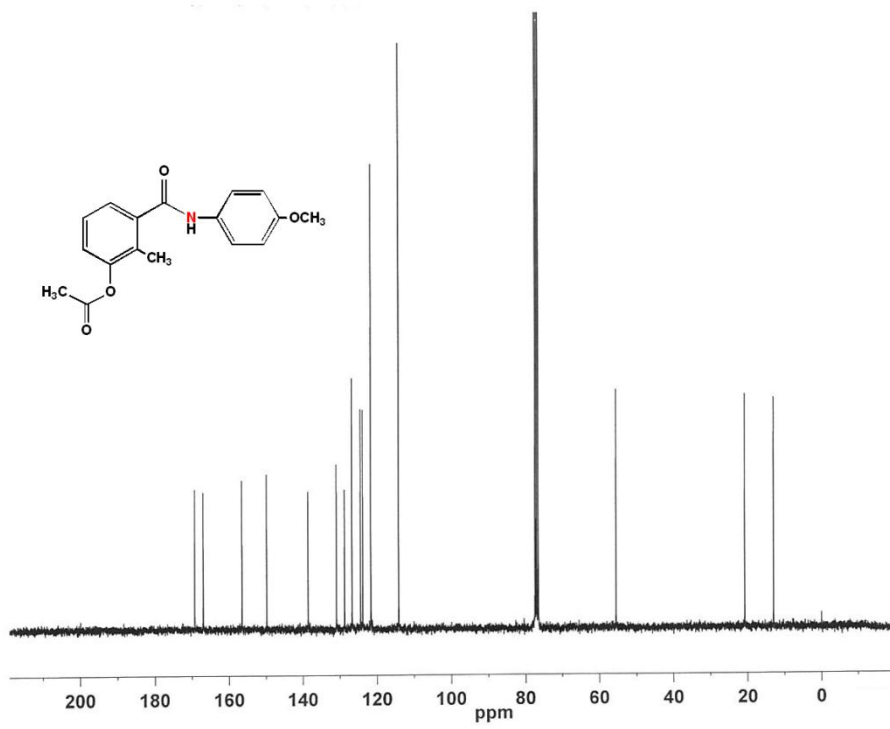
Ek Şekil 33.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(3- metoksifenil)benzamid (**13**) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



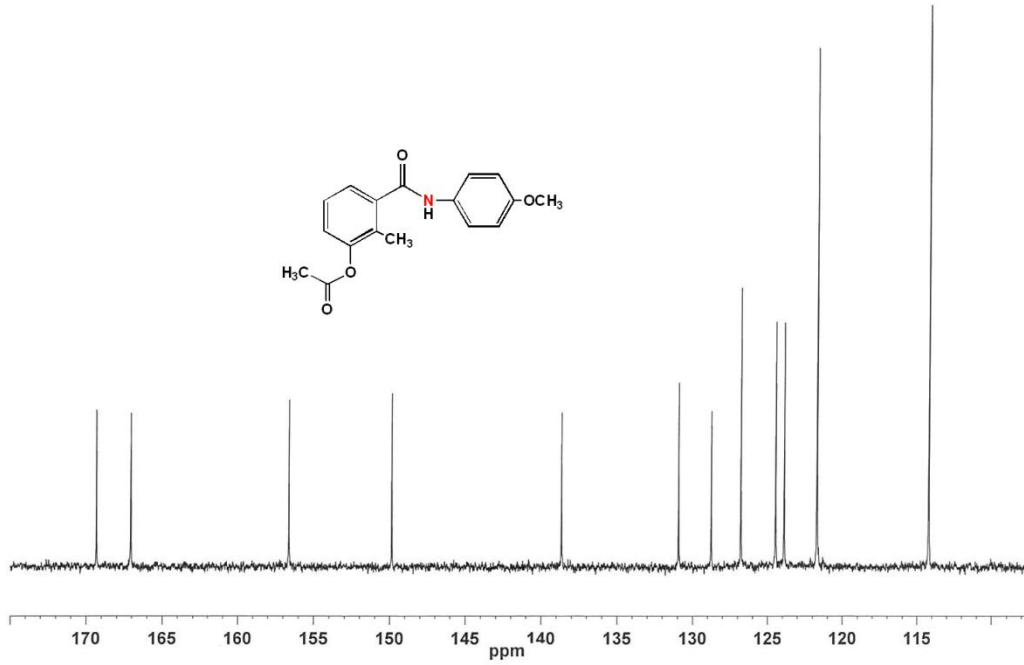
Ek Şekil 34. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (**14**) bileşiğinin IR spektrumu.



Ek Şekil 35. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (**14**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz).



Ek Şekil 36.1. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (**14**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).



Ek Şekil 36.2. 3-Asetoksi-2-metil-*N*-(4- metoksifenil)benzamid (**14**) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Şükriye ÇAKMAK

Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,
1994- 1998.

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1999- 2002.

Doktora: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2002-...

Mesleki Deneyim: Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Samsun, 2005-2010.