

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**4-(SÜBSTİTÜE-FENİL)-6-METİL-3-FENİL-4H-1,2,4-OKSADİAZİN-
5(6H)-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ¹³C NMR KİMYASAL
KAYMA DEĞERLERİ ÜZERİNDE SÜBSTİTÜENT ETKİNİN
ÇALIŞMASI**

BERNA YILDIZ

KOCAELİ 2023

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**4-(SÜBSTİTÜE-FENİL)-6-METİL-3-FENİL-4H-1,2,4-OKSADİAZİN-
5(6H)-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ¹³C NMR KİMYASAL
KAYMA DEĞERLERİ ÜZERİNDE SÜBSTİTÜENT ETKİNİN
ÇALIŞMASI**

BERNA YILDIZ

Doç. Dr. Yeşim SANİYE KARA

Danışman, Kocaeli Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Cavit UYANIK

Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Zehra BOZKURT

Jüri Üyesi, Düzce Üniversitesi

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 23.01.2023

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez/proje çalışmada,

- Bu tezin/projenin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu,
- Çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı,
- Bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi,
- Bu çalışmanın Kocaeli Üniversitesi'nin abone olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun olduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Tezin/Projenin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez/proje çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

Bu tez/proje çalışmasının herhangi bir aşaması hiçbir kurum/kuruluş tarafından maddi/alt yapı desteği ile desteklenmemiştir.

Bu tez/proje çalışması kapsamında üretilen veri ve bilgiler Kocaeli Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından 2021 / 2387 no'lu proje kapsamında maddi/alt yapı desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....
Berna YILDIZ

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/projemin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda belirtilen koşullarla kullanıma açma izninin Kocaeli Üniversitesi'ne verdiğimi beyan ederim. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin/projemin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanımı bana ait olacaktır. Tezin/projenin kendi özgün çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin/projenin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/ Kocaeli Üniversitesi Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü yönetim kurulu kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- Enstitü yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir.
- Tezim/projem ile ilgili gizlilik kararı verilmemiştir.

.....
Berna YILDIZ

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada; sentezlenen 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşikleri olup her birinde kullanılan amin değiştirilerek 12 farklı bileşikten oluşan bir seri yeni madde elde ettik. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları ATR-FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve LC-TOF/MS kütle spektroskopisi ile aydınlatılmış ve ¹³C NMR kimyasal kayma değerlerine süstitüentlerin etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızın fikir aşamasında, planlanmasında ve yürütülmesinde değerli bilgilerini, vaktini, deneyimlerini ve manevi desteğini paylaşan çok kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Yeşim SANİYE KARA'ya desteklerinden dolayı minnet ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda yardımlarından ve özverisinden dolayı öncelikle laboratuvar arkadaşım Doęan DİRAN'a ve tüm laboratuvar arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı 2021 / 2387 numaralı proje ile destekleyen Kocaeli Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Eđitim hayatım boyunca maddi-manevi desteklerini esirgemeyen babam İbrahim Hakkı, annem Hatice, kardeşim Berrin YILDIZ'a, aileme, dostlarıma sabır ve anlayış göstererek her daim yanımda oldukları için minnet ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mart -2023

Berna YILDIZ

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Oksimler.....	2
2.1.1. Oksimlerin Eldesi	3
2.1.2. Oksimlerin Reaksiyonları	4
2.1.3. Oksimlerin Biyolojik Aktiviteleri	6
2.2. Amidoksimler	6
2.2.1. Amidoksimlerin Elde Edilmesi.....	7
2.2.2. Amidoksimlerin Reaksiyonları	8
2.2.3. Amidoksimlerin Biyolojik Aktivitesi	11
2.3. N-Süstitüe ve N,N'-Disüstitüe Amidoksimler.....	12
2.3.1. N-süstitüe ve N,N'-Disüstitüe Amidoksimlerin Eldesi	12
2.3.2. N-Süstitüe Amidoksimlerin Reaksiyonları	14
2.4. Hammett Denklemi ve Süstitüent Sabitleri	20
3. MALZEME VE YÖNTEM	33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.2. Kullanılan Çözücüler	33
3.3. Kullanılan Cihazlar	33
3.3.1. Erime Noktası	33
3.3.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (ATR-FTIR).....	33
3.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)	33
3.3.4. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC/TOF-MS)	33
3.4. Yöntem.....	34
3.4.1. Benzaldehytoksimin Elde Edilmesi	34
3.4.2. N-(Süstitüe-Fenil)-Benzamidoksim Sentezi Elde Edilişi	35
3.4.3. Süstitüe Oksadiazin Bileşiklerinin Sentezi	42
4. TARTIŞMA VE BULGULAR.....	53
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	64
EKLER	72
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	104
ÖZGEÇMİŞ.....	106

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	N-sübstitüe amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyonu	1
Şekil 2.1	Oksimlerin genel sentez reaksiyonu	2
Şekil 2.2	Bis-[dimetilglioksimato]Ni(II) bileşik kompleksi sentezi.....	2
Şekil 2.3.	Vic-Dioksimlerde geometrik izomeri.....	3
Şekil 2.4.	α –Ketoksimlerin sentezi ve hidroksilamin ile reaksiyonu	3
Şekil 2.5.	Primer aminlerin yükseltgenme reaksiyonu	4
Şekil 2.6.	Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi reaksiyonu	4
Şekil 2.7.	Anti-benzaldoksimin benzamit ve benzoik asite dönüşüm reaksiyonu	4
Şekil 2.8.	α -Hidrojenine sahip oksimlerin alkol ve nitrile dönüşüm reaksiyonu	5
Şekil 2.9.	Benzaldoksimin izomerik dönüşümü	5
Şekil 2.10.	Aldoksim ve vic-dioksimlerin yükseltgenme reaksiyonları.....	5
Şekil 2.11.	Amidoksimlerin şematik gösterimi	6
Şekil 2.12.	Amidoksimin tautomerik gösterimi	7
Şekil 2.13.	Nitrillere hidroksilamin etkisi	7
Şekil 2.14.	Nitrosolik ve nitrolik asitlerin indirgenme reaksiyonları	7
Şekil 2.15.	Hidroksamik asit klorürlerin amonyak ile reaksiyonundan amidoksim eldesi.....	8
Şekil 2.16.	Mikrodalga destekli yöntemle sentezlenen amidoksim reaksiyonu	8
Şekil 2.17.	Amidoksimlerin raney nikeli ile indirgenme reaksiyonu	9
Şekil 2.18.	Benzamidoksimlerin indirgenme reaksiyonu	9
Şekil 2.19.	Amidoksimlerin karbon disülfid ile reaksiyonu.....	9
Şekil 2.20.	Amidoksimlerin metal katalizörlüğünde nitriller ile reaksiyonu	10
Şekil 2.21.	Amidoksimlerden elde edilen bazı heterosiklik yapılar (A:1,2,4- oksadiazol, B:1,2,4-thiadiazol-5-amin, C:1,2,4-triazole, D:imidazole, E:1,2,5-oksadiazol-3-amin)	10
Şekil 2.22.	Formamidoksim, asetamidoksim ve 2-aminoasetamidoksim yapıları	11
Şekil 2.23.	HIV-1 integras-raltegravir intibitörü.....	11
Şekil 2.24.	N-Sübstitüe amidoksim bileşiği sentez şeması	12
Şekil 2.25.	Tiyoamidlerin hidroksil amin ile reaksiyonundan N-sübstitüe amidoksim eldesi	12
Şekil 2.26.	Anilinin amidoksimler üzerindeki etkisi	13
Şekil 2.27.	Aminlerin glioksim peroksitler üzerindeki etkisi	13
Şekil 2.28.	Sekonder aminlerden N-sübstitüe amidoksimlerin sentezi	13
Şekil 2.29.	N-Sübstitüe amidoksim (X: H, OCH ₃ , CH ₃ , Br, NO ₂).....	13
Şekil 2.30.	N,N'-disübstitüe amidoksimlerin sentezi (R: alkil, aril)	14
Şekil 2.31.	N-Sübstitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile reaksiyonu	14
Şekil 2.32.	N-Sübstitüe amisoksimlerin tiyofosgen ile reaksiyonu.....	15
Şekil 2.33.	N-Sübstitüe amidoksimlerin CDI ile reaksiyonu	15
Şekil 2.34.	N-Sübstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile reaksiyonu.....	15
Şekil 2.35.	N-Sübstitüe amidoksimlerin oksidatif halkalaşma reaksiyonu	16
Şekil 2.36.	Amidoksimlerin karboksilik asitlerin türevleri ile reaksiyonu.....	16
Şekil 2.37.	N-Sübstitüe amidoksimlerin halka kapama reaksiyonlarından ve 1,2,4,5-oksadiazafosfor sentezi	17
Şekil 2.38.	N-Sübstitüe amidoksimlerin halka kapama reaksiyonu ile 1,2,3,5- oksatiyadiazol sentezi	17
Şekil 2.39.	Benzamidoksimden 1,2,4-oksadiazin-5-on bileşiğinin sentezi	18

Şekil 2.40.	Amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazinlerin hazırlanması.....	18
Şekil 2.41.	3,4-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-on (3), 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-tiyon (4) ve 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-6-on (5) bileşiklerinin sentezi.....	19
Şekil 2.42.	[3 + 3] Siklokatalıma ile 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin sentezi.....	20
Şekil 2.43.	Benzoik asit denge reaksiyonu.....	20
Şekil 2.44.	Aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropenil)benzen bileşiklerinin sentezi.....	22
Şekil 2.45.	N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldimin ve N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldimin bileşikleri.....	25
Şekil 2.46.	4-Sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (1) ve 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon (2) bileşikleri.....	28
Şekil 4.1.	Sentezlenen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Türevleri ve Sübstitüentleri.....	53
Şekil 4.2.	1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on Türevlerinde Sübstitüent Etki motifi.....	60
Şekil A.1	Benzaldehitoksim ve N-(Sübstitüe-Fenil)-Benzamidoksim Bileşiklerinin Şekilleri.....	73
Şekil A.2.	N-(Sübstitüe-Fenil)-Benzamidoksim ve 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on Bileşiklerinin Şekilleri.....	74
Şekil A.3.	6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on Bileşiklerinin Şekilleri.....	75
Şekil B.1.	ATR-FTIR Grafikleri.....	76
Şekil B.2.	ATR-FTIR Grafikleri.....	77
Şekil B.3.	ATR-FTIR Grafikleri.....	78
Şekil B.4.	ATR-FTIR Grafikleri.....	79
Şekil B.5.	ATR-FTIR Grafikleri.....	80
Şekil B.6.	ATR-FTIR Grafikleri.....	81
Şekil B.7.	ATR-FTIR Grafikleri.....	82
Şekil B.8.	ATR-FTIR Grafikleri.....	83
Şekil B.9.	ATR-FTIR Grafikleri.....	84
Şekil B.10.	ATR-FTIR Grafikleri.....	85
Şekil B.11.	ATR-FTIR Grafikleri.....	86
Şekil B.12.	ATR-FTIR Grafikleri.....	87
Şekil B.13.	ATR-FTIR Grafikleri.....	88
Şekil C.1.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	89
Şekil C.2.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	90
Şekil C.3.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	91
Şekil C.4.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	92
Şekil C.5.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	93
Şekil C.6.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	94
Şekil C.7.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	95
Şekil C.8.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	96
Şekil C.9.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	97
Şekil C.10.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	98
Şekil C.11.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	99
Şekil C.12.	¹ H NMR ve ¹³ C NMR Grafikleri.....	100

Şekil D.1.	LC/TOF-MS Grafikleri.....	101
Şekil D.2.	LC/TOF-MS Grafikleri.....	102
Şekil D.3.	LC/TOF-MS Grafikleri.....	103



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Siklopropan halkasındaki ve üçlü bağdaki karbonları ¹³ C kimyasal kayma değerleri karşılaştırılması.....	23
Tablo 2.2	1-Aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropenil)benzen bileşiklerindeki C1, C2, C3, C4, C5 karbonlarına ait SCS değerleri.....	23
Tablo 2.3.	N-(Fenil-süstitüe)-piridin-3-aldiminlerinin azometin karbon atomlarının ¹³ C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	25
Tablo 2.4.	N-(Fenil-süstitüe)-piridin-2-aldiminlerinin azometin karbon atomlarının ¹³ C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	26
Tablo 2.5.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm).....	29
Tablo 2.6.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm).....	29
Tablo 2.7.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin SSP korelasyon analiz sonuçları	30
Tablo 2.8.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin SSP korelasyon analiz sonuçları.....	30
Tablo 2.9.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin DSP korelasyon analiz sonuçları	31
Tablo 2.10.	4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin DSP korelasyon analiz sonuçları	31
Tablo 4.1.	4-(Süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4h-1,2,4-oksadiazin-(6H)-on bileşiklerine ait ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm) 4a-1)	54
Tablo 4.2.	4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri için SSP korelasyon analiz sonuçları.....	55
Tablo 4.3.	(4a-1) için p-Br süstitüentinin ¹³ C NMR değerleri kullanılarak elde edilen denklemlerin karşılaştırma sonuçları.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

F	: Swain-Lupton Alan Sabiti
g	: Gram
h	: Kesim Noktası
I	: İndüktif Etki Sabiti
m-	: Meta Sübstitüe
ml	: Mililitre
n	: Veri Sayısı
o-	: Orto Sübstitüe
p-	: Para Sübstitüe
r	: Korelasyon Katsayısı
R	: Swain-Lupton Rezonans Sabiti
X	: Sübstitüent
δ	: Kimyasal Kayma (ppm)
σ	: Hammett Sübstitüent Sabiti
ν	: Dalga Sayısı (cm^{-1})

Kısaltmalar

ATR-FTIR	: Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
^1H NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
^{13}C NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
DSP	: Dual Substituent Parameter (İkili Sübstitüent Parametresi)
LC/TOF-MS	: Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
LFER	: Linear Free Energy Relationships (Lineer Serbest Enerji İlişkileri)
SCS	: Substituent Chemical Shifts (Sübstitüent Kimyasal Kayması)
SSP	: Single Substituent Parameter (Tekli Sübstitüent Parametresi)
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

4-(SÜBSTİTÜE FENİL)-6-METİL-3-FENİL-4H-1,2,4-OKSADİAZİN-5(6H)-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ¹³C NMR KİMYASAL KAYMA DEĞERLERİ ÜZERİNDE SÜBSTİTÜENT ETKİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada; N-sübstütie-fenil-benzamidoksim ve 2-bromopropiyonil klorürün reaksiyonu ile 12 yeni 4-(sübstütie fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-5(6H)-on oksadiazin türevleri sentezlendi. Elde edilen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri, fiziksel özellikleri ve ATR-FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi), ¹H NMR (Nükleer Manyetik Rezonans), ¹³C NMR ve LC/TOF-MS (Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi) analiz verileri ile karakterize edildi. Sentezlenen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerinin C=O, C=N, CH ve CH₃ karbonlarının deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri SSP (tek sübstütient parametresi) ve DSP (çift sübstütient parametresi) regrasyon analizleri kullanılarak çeşitli Hammett sübstütient sabitleri ve Swan Lupton parametreleri ile ilişkilendirildi. Korelasyon sonucunda C=O, C=N ve CH₃ karbonlarına ait negatif ρ_I ve ρ_R değeri (ters sübstütient etkisi) bulundu. İncelenen CH karbonunda ise pozitif ρ_I (normal sübstütient etkisi) ve negatif ρ_R (ters sübstütient etkisi) değerleri hesaplandı. DSP regrasyon analizinin bir sonucu olarak oksadiazin halkasının C=O, C=N ve CH karbonlarının ¹³C NMR kimyasal kaymaları tatmin edici bir korelasyon gösterirken, CH₃ karbonunun da $r \cong 0.99$ mükemmel korelasyonu gözlemlendi. p-Br sübstütientli 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevinin C=O, C=N, CH ve CH₃ karbonlarının deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri DSP regrasyon analizinden elde edilen denklemlerin sağlamasında kullanıldı. Regrasyon analizi sonucunda türetilen denklemlerin 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerinin deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerlerini tahmin etmede başarılı bir şekilde kullanılabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizleri, Hammett Sübstütient Sabitleri, Oksadiazin, Tekli Regresyon Analizleri, Ters ve Normal Sübstütient Etki.

SYNTHESIS OF 4-(SUBSTITUTED PHENYL)-6-METHYL-3-PHENYL-4H-1,2,4-OXADIAZINE-5(6H)-ON COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF SUBSTITUTIONAL EFFECT ON ^{13}C NMR CHEMICAL SHIFT VALUES

ABSTRACT

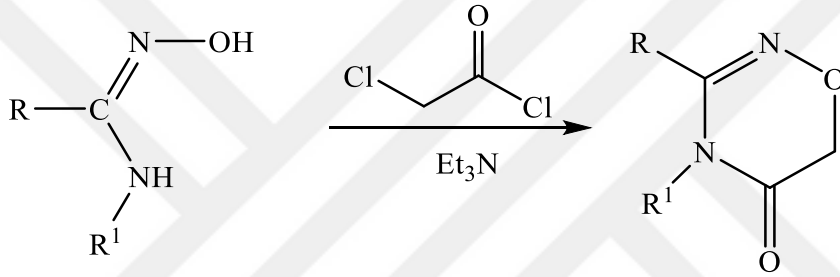
In this study; by the reaction of N-substituted-phenyl-benzamidoxime and 2-bromopropionyl chloride, 12 new 4-(substituted phenyl)-6-methyl-3-phenyl-4H-1,2,4-oxadiazine derivatives were synthesized. The obtained 1,2,4-oxadiazine-5-one derivatives, their physical properties and ATR-FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrometer), ^1H NMR (Nuclear Magnetic Resonance), ^{13}C NMR and LC/TOF-MS (Liquid Chromatography-Time of Flight Mass Spectrometer) was characterized by analysis data. Experimental ^{13}C NMR chemical shift values of C=O, C=N, CH and CH_3 carbons of synthesized 1,2,4-oxadiazine-5-one derivatives using SSP (single substituent parameter) and DSP (double substituent parameter) regression analyzes for various Hammett substituents constants and Swan Lupton parameters. As a result of the correlation, negative ρ_I and ρ_R values (reverse substituent effect) of carbons C=O, C=N and CH_3 were found. On the other hand, positive ρ_I (normal substituent effect) and negative ρ_R (reverse substituent effect) values were calculated for the investigated CH carbon. As a result of the DSP regression analysis, the ^{13}C NMR chemical shifts of the C=O, C=N and CH carbons of the oxadiazine ring showed satisfactory correlation, while the excellent $r \cong 0.99$ correlation of the CH_3 carbon was observed. The experimental ^{13}C NMR chemical shift values of the C=O, C=N, CH and CH_3 carbons of the 1,2,4-oxadiazine-5-one derivative with the p-Br substituted were used to provide the equations obtained from the DSP regression analysis. As a result of the regression analysis, it was seen that the derived equations could be used successfully to predict the experimental ^{13}C NMR chemical shift values of 1,2,4-oxadiazine-5(6H)-one derivatives.

Keywords: Multi-Linear Regression Analyses, Hammett Substituent Constants, Oxadiazine, Single Regression Analyses, Reverse and Normal Substituent Effect.

1. GİRİŞ

Amidoksimler; kimyasal özellikleri, biyolojik aktiviteleri ve heterohalkalı bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaları sebebiyle biyokimya, farmasötik kimya ve organik kimya gibi alanlarda oldukça tercih edilen bileşiklerdir.

N-Süstitüe amidoksimler, çok yönlü olmalarından dolayı çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. N-Süstitüe amidoksimlerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı, klorasetil klorür ile halkalaşma reaksiyonu sonucunda 3,4-disüstitüe-(4H)-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevi bileşiklerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 1.1.) (Dürüst ve ark., 2007; Arıkan ve ark., 2008; Dürüst ve ark., 2014).



Şekil 1.1. N-süstitüe amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyonu

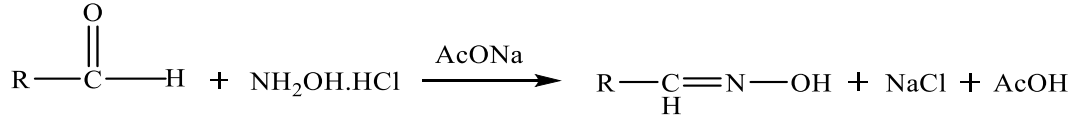
Oksadiazinler; C₃H₄N₂O genel formülüne sahip, özellikle 1,2,4 ve 1,3,4 konumlarında taşıdıkları heteroatomlar ile sergiledikleri zengin biyolojik aktiviteler sebebiyle önem arz eden heterohalkalı bileşikler sınıfıdır.

Literatür taramamızda N-süstitüe amidoksimin 2-bromo propiyonil klorür ile halkalaşma reaksiyonuna rastlanılmadı. Bu sebeple bu çalışmanın amacı; N-süstitüe amidoksim ile 2-bromo propiyonil klorürün reaksiyonu sonucu oluşan bir seri 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin sentezi ve deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri üzerinde süstitüent etki çalışmasının yapılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

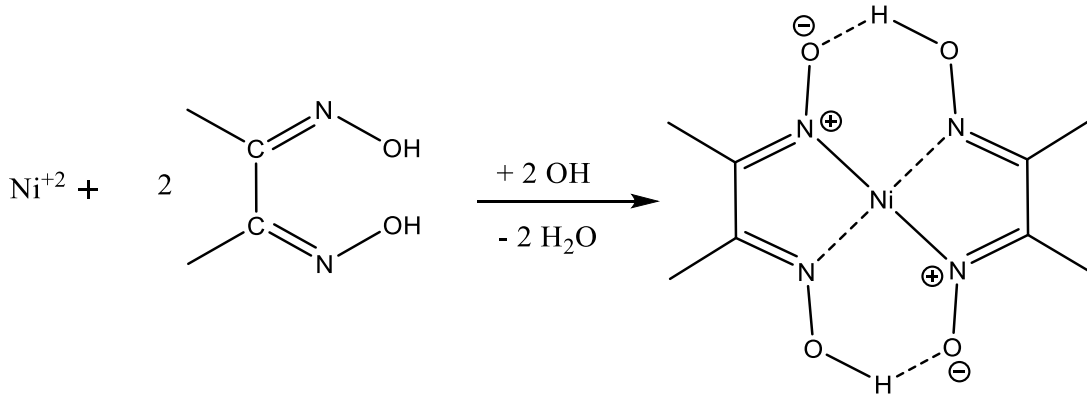
2.1. Oksimler

Yapısında (R¹,R²)-C=NOH grubu taşıyan, renksiz, suda çözünürlüğü düşük, katı kristal organik moleküllere oksim denir. En eski yöntem olarak bilinen aldehit ve ketonların hidroksil amin ile reaksiyonlarından sentezlenen oksimler nitrozo bileşiklerinin de yapı izomeridir (Şekil 2.1.) (Sevindir, 1994).



Şekil 2. 1 Oksimlerin genel sentez reaksiyonu

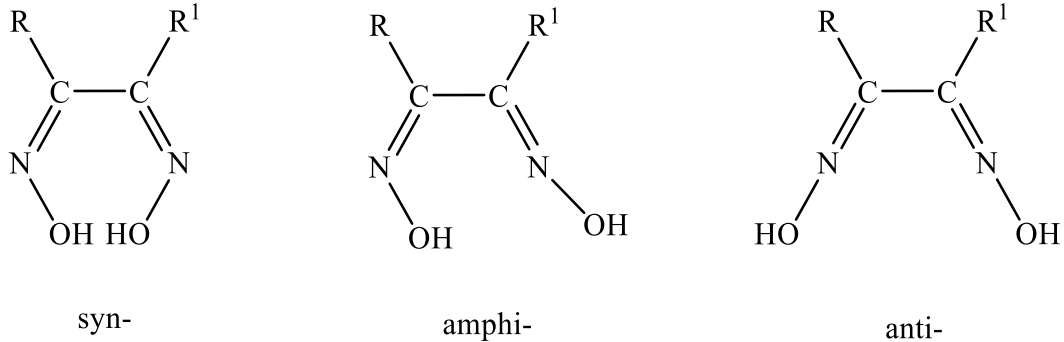
Oksimlerin bir türevi olan aldoksimlerin Z ve E olmak üzere iki geometrik izomeri bulunmaktadır. Genellikle farklı fiziksel özelliklere ve biyolojik aktivitelere sahip olan bu izomerler sentezleri esnasında bir karışım olarak elde edilir (Z:E oranı 85:15 ila 1:1) (Shargi ve ark., 2002). Oksimler üzerine ilk çalışmalar L.Tshugaeft'in (1905) bis-[dimetilglioksimate]Ni(II) metal kompleksinin sentez çalışması ile başlamıştır (Şekil 2.2.).



Şekil 2. 2 Bis-[dimetilglioksimate]Ni(II) bileşik kompleksi sentezi

Yapılan diğer çalışmalar doğrultusunda dimetilglioksim ve vic-dioksim gibi çok kullanılan oksimler, kantitatif nikel tayinlerinde, B₁₂ koenzim komplekslerinin model açıklanmasında kullanılmış ve zamanla artan bir öneme sahip olmuştur (Nesmeyanov, 1976). Ayrıca, vic-dioksim komplekslerinin biyolojik aktivite ve yarı iletkenlik özelliklerinin C=N bağına farklı iki R (alkil, aril vb.) grubunun bağlı olduğu dioksimlerde

geometrik izomeri olasıdır (Serin ve ark. 1983). Çoğunlukla syn-, amphi- ve anti- (Şekil 2.3.) ön ekleriyle gösterilir.



Şekil 2. 3. Vic-Dioksimlerde geometrik izomeri

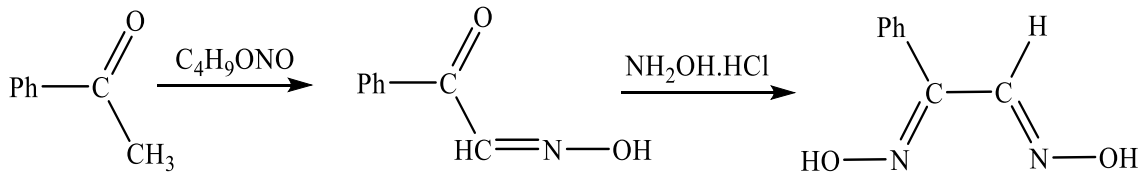
Oksimler, C=N- grubundaki azot atomunun üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti barındırmasından dolayı zayıf bazik, hidroksil grubuları (-OH) üzerindeki elektrofilik protonlardan dolayı ise zayıf asidik özellik gösterirler. Hem zayıf asidik hem de zayıf bazik özellik göstermelerinden dolayı amfoter maddelerdir. Amfoterik özelliklerinden dolayı seyreltik asit ve baz çözeltilerinde çözünebilirler (Smith, 1966; Burakevich ve ark. 1971).

2.1.1. Oksimlerin Eldesi

Oksimlerin en bilinen sentez yöntemi aldehit ve ketonların hidroksil amin ile olan reaksiyonudur (Şekil 2.1.). Diğer sentez yöntemleri aşağıda sıralanmıştır.

a) Nitrosolama yöntemi ile oksim eldesi

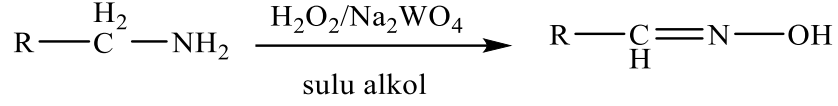
İncelenen çalışmalarda ise aktif metilen gruplu bileşiklerden yararlanıldığı α -ketoksimlerin hidroksilamin ile reaksiyonu sonucunda 1,2-vic-dioksimler elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.4.) (Uçan ve ark. 1990; Ponzio ve ark. 1930).



Şekil 2.4. α -Ketoksimlerin sentezi ve hidroksilamin ile reaksiyonu

b) Primer aminlerin yükseltgenmesi ile oksim eldesi

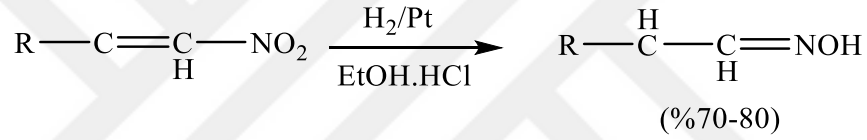
Sodyum Tungstat içeren hidrojen peroksit çözeltisi ile primer aminlerin yükseltgenme reaksiyonununun oksimler elde edilmiştir (Şekil 2.5.) (Ponzio ve ark. 1930).



Şekil 2.5. Primer aminlerin yükseltgenme reaksiyonu

c) Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile oksim eldesi

H₂/Pt nin katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonda alifatik nitro bileşikleri etanol ve HCl varlığında indirgenmiş ve oksim eldesi gerçekleşmiştir (Şekil 2.6.) (Purtaş 2006).

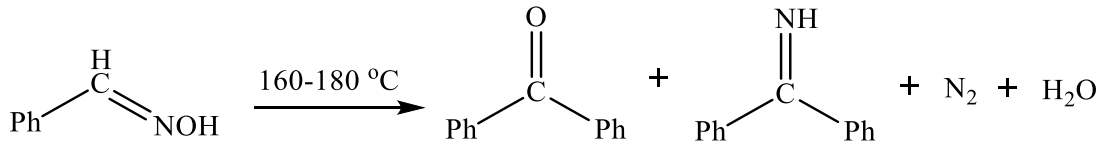


Şekil 2.6. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi reaksiyonu

2.1.2.Oksimlerin Reaksiyonları

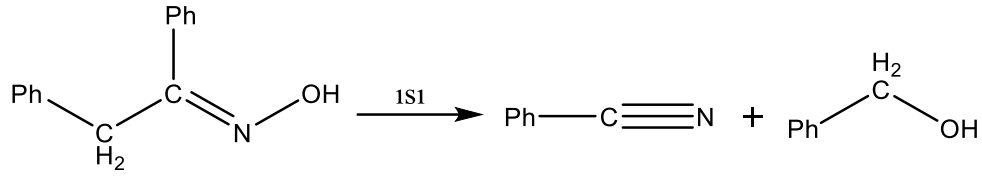
a) Isı ve ışık etkisi

Kararlı maddeler olarak nitelendirilen oksimler yapılarında bulunan hetero atomlar (N, O) sebebiyle uzun süre ısı, ışık ve havadaki oksijene maruz kaldığında ana karbonil bileşiği ile bazı azotlu bileşikler bozunma ürünleri olarak meydana getirirler (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Anti-benzaldoksimin benzamit ve benzoik asite dönüşüm reaksiyonu

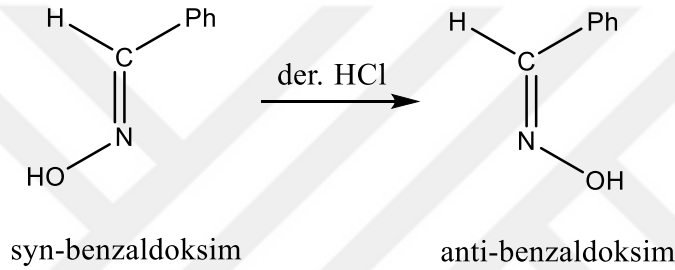
Yapısında α-hidrojeni bulunduran oksimler ise bozunma sonucunda alkol ve nitrile ayrışırlar (Şekil 2.8.) (Constantionos ve ark.,2005; Eloy ve ark. 1961).



Şekil 2.8. α -Hidrojenine sahip oksimlerin alkol ve nitrile dönüşüm reaksiyonu

b) Asitlerin oksimlere etkisi

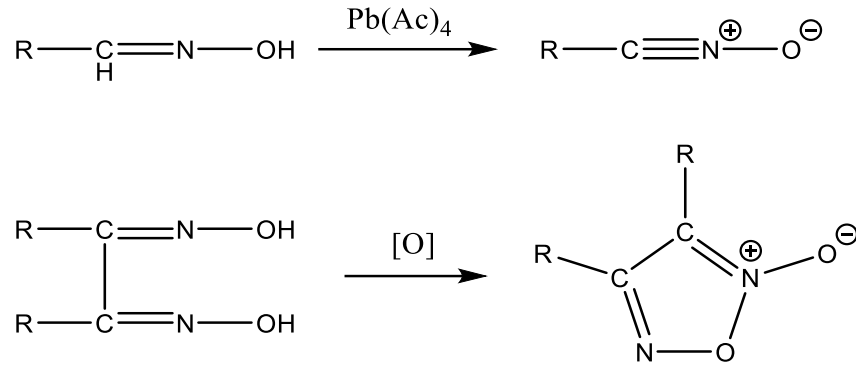
Oksimler kuvvetli asitlerle reaksiyona girerek izomerik dönüşüm gösterebilirler. Aşağıdaki reaksiyonda syn- izomerleri kuvvetli bir asit olan HCl ile anti- izomerlerine dönüşmüştür (Şekil 2.9.) (Purtaş 2006).



Şekil 2.9. Benzaldoksimin izomerik dönüşümü

c) Oksimlerin yükseltgenmesi

Aldoksimlerde, C-H bağının oksitlenmeye karşı kararsızlığı sebebiyle farklı ürünler oluşabilmektedir. Aşağıdaki reaksiyonda aldoksimlerin -78°C de oksitlenmesi durumunda nitril oksitleri, vic-dioksimlerin ise furoksanları meydana getirdiği bildirilmiştir (Şekil 2.10.) (Chakravorty 1974).



Şekil 2.10. Aldoksim ve vic-dioksimlerin yükseltgenme reaksiyonları

2.1.3.Oksimlerin Biyolojik Aktiviteleri

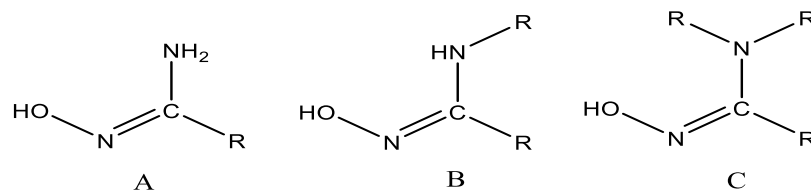
Bazı bilim insanları oksimlerin antibakteriyel ve antifungal özellikleri üzerine çalışmış ve güçlü biyolojik aktiviteler tespit etmişlerdir (Mixich ve ark., 1979; Cozzi ve ark., 1994; Godofroi ve ark., 1969; Mixich ve ark., 1975). Oksimlerin *Aspergillus flavus* ve *Fusarium solani*ye karşı antifungal etkileri kanıtlanmış fakat penisilin ve türevleri üzerinde antibakteriyel etkileri zayıf bulunmuştur. Bunun sebebini oksimlerin E konfigürasyonunun biyolojik aktivitesinin güçlü, Z konfigürasyonunun ise zayıf olduğu şeklinde açıklamışlardır (Balsamo ve ark. 1990).

2.2. Amidoksimler

Aynı karbon atomunda hem bir hidroksiimino hem de bir amino işlevi taşıyan önemli bileşikler sınıfıdır ve bu özellikleri ile çeşitli bileşiklerin sentezinde kullanılmışlardır. IUPAC terminolojisine göre, amidoksimler karboksamidlerin türevidir. Bu nitelikleri sebebiyle karbonil türevi olan oksimlerden farklı bir bileşik sınıfında yer alırlar. Amidoksimler amfoterik bileşikler olup bu özelliklerinden dolayı asidik ve bazik ortamda reaksiyon göstermektedirler.

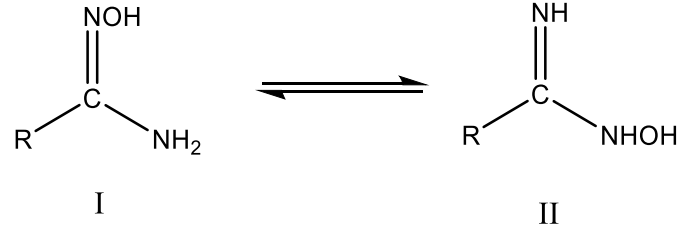
Aromatik-alifatik olarak iki grupta incelenmiş ve aromatik yapıli amidoksimlerin alifatik olanlara göre daha kararlı olduğu ifade edilmiştir. Aromatik amidoksimler alkoller ve organik çözücülerde, alifatik olanlar ise suda çözümler (Smith 1966; Eloy ve ark. 1961).

Amidoksimlerin karakteristik özellikleri tautomeri, konformasyon ve konfigürasyon ile ilişkilidir. 1960 senesinden beri formamidoksim, benzamidoksim ve N,N'-dimetilasetamid gibi basit amidoksimlerin bu özelliklerinin belirlenmesinde önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar; amidoksim (A) ve türevleri olan N-alkil amidoksim (B) ve N,N'-dialkil amidoksim (C) arasında büyük konfigürasyon farkı olduğunu ifade etmektedir (Şekil 2.11.) (Bolotin ve ark. 2016).



Şekil 2.11. Amidoksimlerin şematik gösterimi

Tiemann' a göre amidoksimler iki formdadır (I ve II). II formundaki gösterimi daha kararlıdır (Şekil 2.12.) (Tiemann 1884).

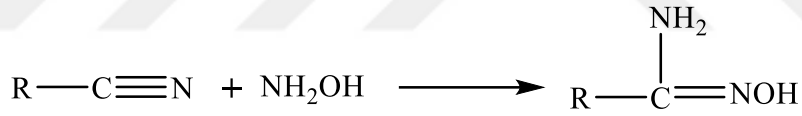


Şekil 2.12. Amidoksimin tautomerik gösterimi

2.2.1. Amidoksimlerin Elde Edilmesi

a) Nitrillere hidroksilamin etkisi

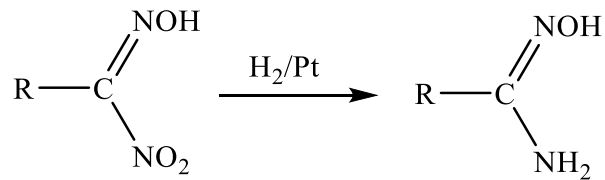
Amidoksimler Tieman ve Krüger (1884) tarafından ilk olarak hidroksilamin ile nitrillerin reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu yöntem, amidoksimlerin yüksek verimli ve nitrillerin kolay elde edilebilmesi sebebiyle en çok tercih edilen sentez yöntemidir(Şekil 2.13.) (Fylaktakidou ve ark. 2008).



Şekil 2.13. Nitrillere hidroksilamin etkisi

b) Nitrosolik ve nitrolik asitlerin etkisi

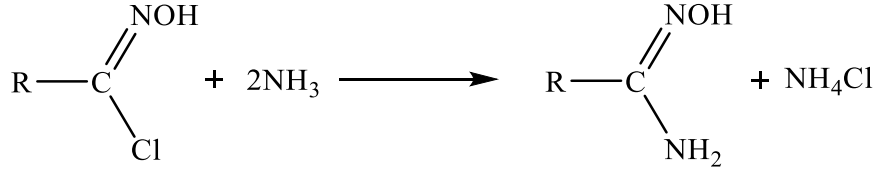
Nitrosolik ve nitrolik asitlerin hidrojen sülfid ya da platin varlığında hidrojen gazı ile indirgenmesiyle amidoksimler meydana gelmektedir (Şekil 2.14.) (Wieland ve ark. 1906; Arslantaş 2013).



Şekil 2.14. Nitrosolik ve nitrolik asitlerin indirgenme reaksiyonları

c) Hidroksamik asit klorürlerin amonyak ile reaksiyonu

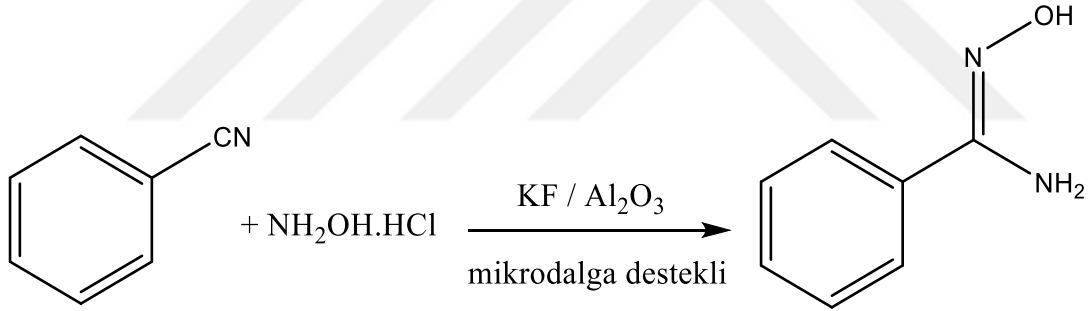
Hidroksamik asit klorürlerin amonyak ile reaksiyonundan amidoksimler elde edilmektedir (Şekil 2.15.) (Sahyoun ve ark. 2009).



Şekil 2.15. Hidroksamik asit klorürlerin amonyak ile reaksiyonundan amidoksim eldesi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, amidoksimlerin daha hızlı ve pratik yollardan sentezlenmesi için mikrodalga veya ultrasonik destekli yöntemlerin geliştirildiği rapor edilmiştir (Katritzky ve ark. 2006; Barros ve ark. 2011).

Çözücüsüz ortamda $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde mikrodalga kullanılarak yüksek verimle amidoksim sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.16.) (Dard ve ark 2015).

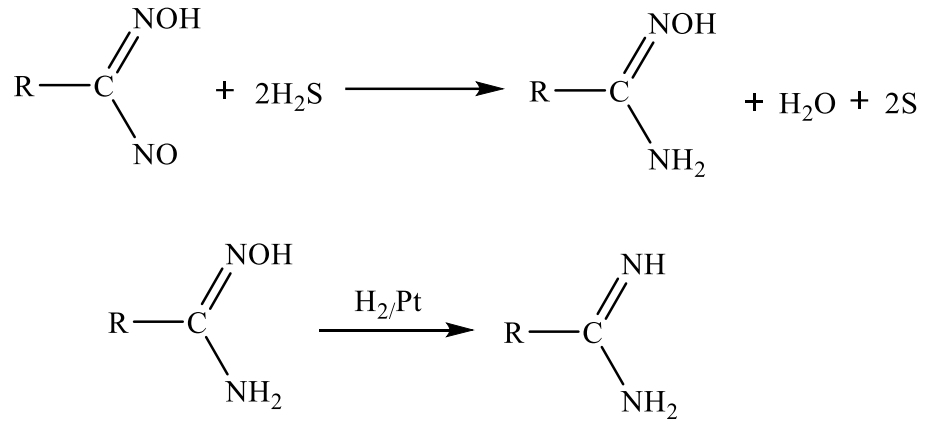


Şekil 2.16. Mikrodalga destekli yöntemle sentezlenen amidoksim reaksiyonu

2.2.2. Amidoksimlerin Reaksiyonları

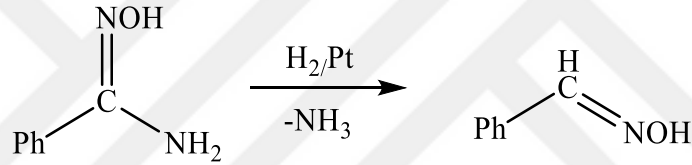
a) İndirgenme reaksiyonu

Amidoksimler Raney Nikeli varlığında indirgenerek amidleri meydana getirmektedirler (Şekil 2.17.).



Şekil 2.17. Amidoksimlerin raney nikeli ile indirgenme reaksiyonu

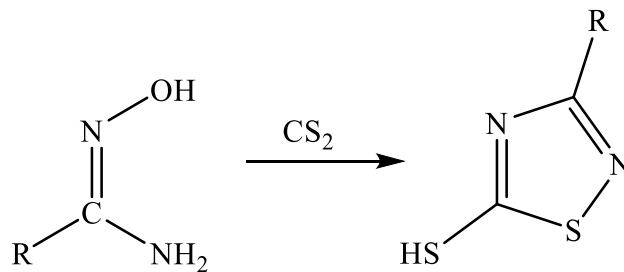
Benzamidoksimlerin sodyum amalgam ile indirgenme reaksiyonu sonucu düşük verim (%10-12) ile benzaldehit oksim bileşiği verdiği bildirilmiştir (Şekil 2.18.) (Uçan ve ark. 1990).



Şekil 2.18. Benzamidoksimlerin indirgenme reaksiyonu

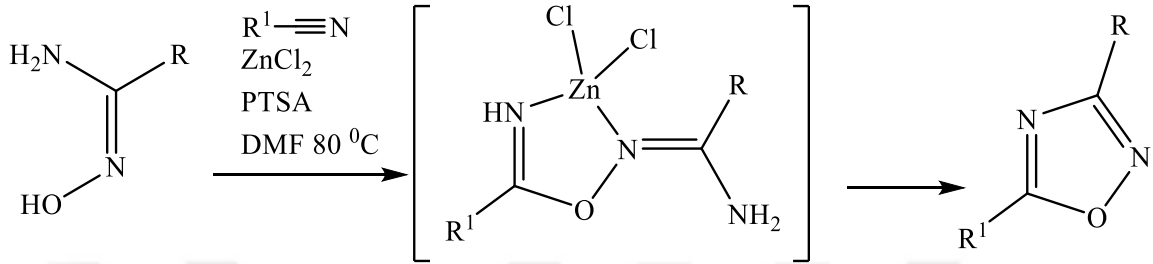
b) Halka kapama reaksiyonları

Amidoksimlerin en önemli özelliği ise her iki ucundan da halkalaşma verebilen çok yönlü bileşikler olmasıdır. Bu özelliği nedeniyle organik sentezlerde ara ürün olarak oldukça kullanılmaktadır. Amidoksimler, karbon disülfid (CS_2) varlığında 1,2,4-tiyadiazollerini vermektedirler (Şekil 2.19.) (Ağırbaş ve ark. 1992; Ağırbaş ve ark. 1996).



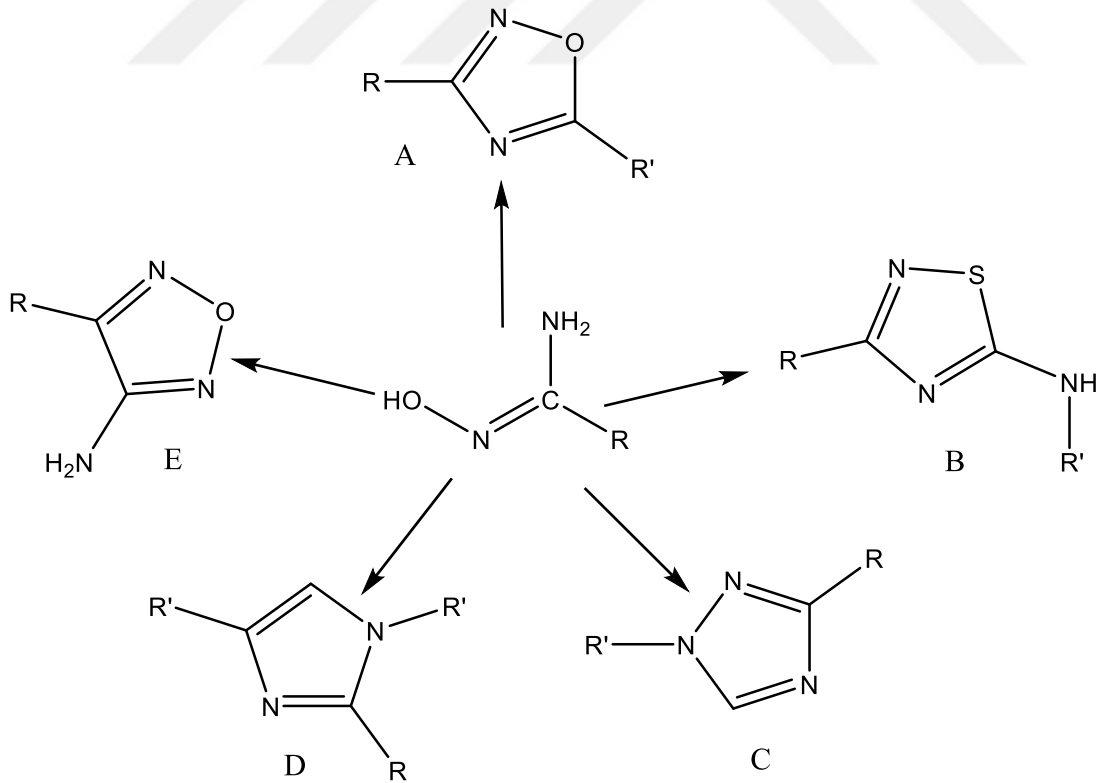
Şekil 2.19. Amidoksimlerin karbon disülfid ile reaksiyonu

Amidoksimlerden elde edilen heterosiklik yapıların sentezinde en çok 1,2,4-oksadiazollerden bahsedilir. Amidoksimlerin p-toluen sülfonik asit (PTSA), dimetilformamid (DMF) ve çinkoklorür ($ZnCl_2$) varlığında nitriller ile reaksiyonu sonucunda 1,2,4-oksadiazol bileşikleri meydana gelmektedir (Şekil 2.20.) (Bolotin ve ark. 2012; Bolotin ve ark. 2017; Tsyshesky ve ark. 2017).



Şekil 2.20. Amidoksimlerin metal katalizörlüğünde nitriller ile reaksiyonu

Sergey ve ark. (2020) 1,2,4-oksadiazollerin yanı sıra imidazoller ve imidazolinler, benzoksazoller, pirimidinler, 1,2,4-oksadiazinler ve diğer heterosiklik bileşiklerin sentezinde de amidoksimlerin kullanıldığını belirtmişlerdir (Şekil 2.21.).

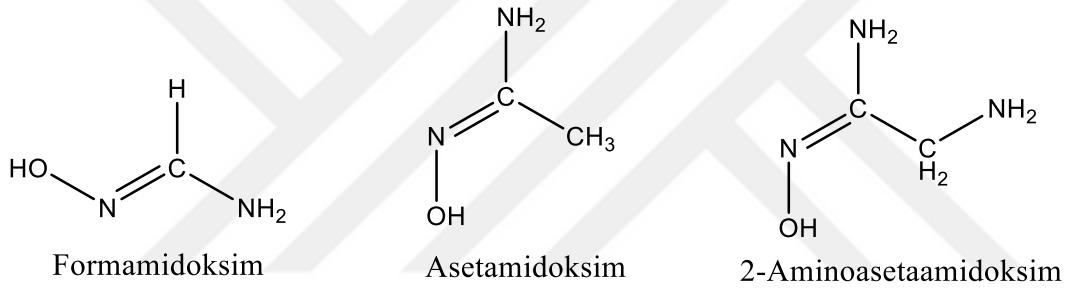


Şekil 2.21. Amidoksimlerden elde edilen bazı heterosiklik yapılar (A:1,2,4-oksadiazol, B:1,2,4-thiadiazol-5-amin, C:1,2,4-triazole, D:imidazole, E:1,2,5-oksadiazol-3-amin)

2.2.3. Amidoksimlerin Biyolojik Aktivitesi

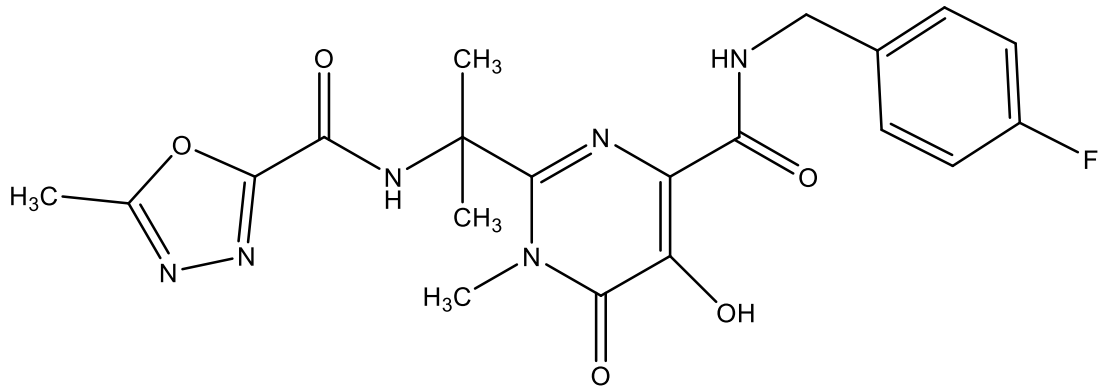
Amidoksimler antitüberküloz, antimikrobiyal, anksiyolitik, antidepresan, antihipertansif, anti-inflamatuar, antiparazit ve antitümör gibi önemli biyolojik aktiviteler gösterdikleri bildirilmiştir (Fylaktakidou ve ark. 2008; Ningaiah ve ark. 2013; Buu-Hoi ve ark. 1954; Bouhlel ve ark. 2010; Flora ve ark. 1978). Bu özellikleri ile biyokimyacılar, tıbbi kimyagerler ve biyologlar için oldukça önem arz etmektedirler.

K. Flora ve ark. (1978) tarafından hazırlanan bir çalışmada; bir seri amidoksimin L1210 lösemiye karşı antitümör aktivitesi incelenmiş, L1210 lösemisindeki aktivitesi en yüksek üç bileşiğin (formamidoksim, asetamidoksim ve 2-aminoasetamidoksim) HCl de P388 lösemiye karşı da aktif olduğu ifade edilmiştir (Şekil 2.22.).



Şekil 2.22. Formamidoksim, asetamidoksim ve 2-aminoasetamidoksim yapıları

Amidoksimler kullanılarak elde edilen pirimidinon yapı iskelesi taşıyan bileşiklerin büyük kısmı klinik olarak doğrulanmış olup HIV-1 integraz-raltegravir inhibitörlerinin (Şekil 2.23.) sentezine örnek olduğu rapor edilmiştir (Lacbay ve ark. 2018; Ranjbar-Karimi ve ark. 2018; Stathakis ve ark. 2017).

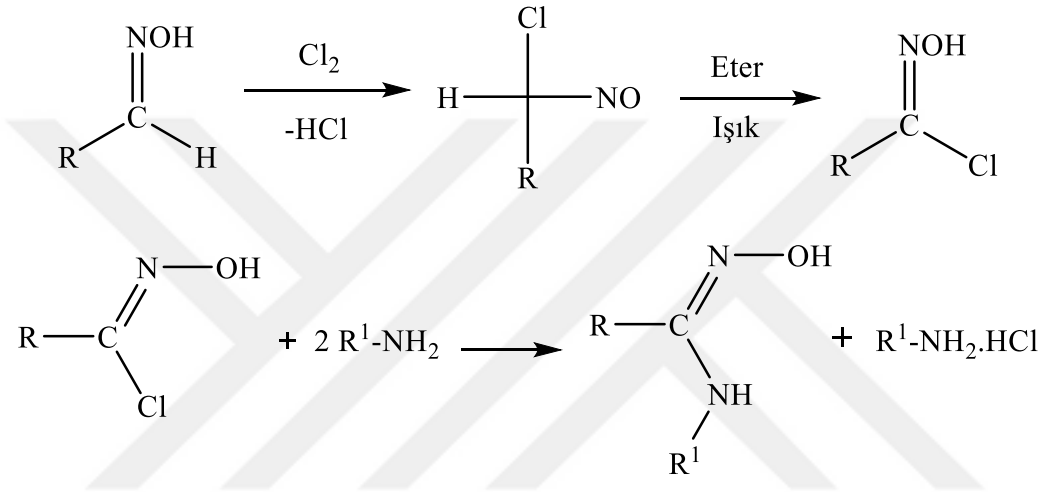


Şekil 2.23. HIV-1 integraz-raltegravir inhibitörü

2.3. N-Süstitüe ve N,N'-Disüstitüe Amidoksimler

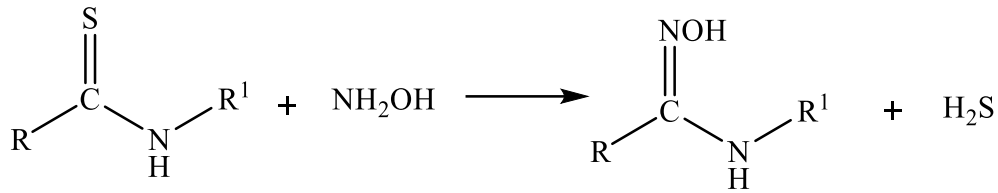
2.3.1. N-süstitüe ve N,N'-Disüstitüe Amidoksimlerin Eldesi

Aldoksimlerin %5 lik HCl içinde klorlanması ile elde edilen kloronitrozo bileşiğinden eter ve ışık varlığında hidroksamik asit klorürlerinin sentezlendiği bildirilmiştir. Alifatik hidroksamik asit klorür bileşiğinin alifatik primer aminler ile reaksiyonu sonucunda N-süstitüe amidoksim bileşiğinin sentezi rapor edilmiştir (Şekil 2.24.) (Wieland 1907; Piloty ve ark. 1902; Houben ve ark. 1913).



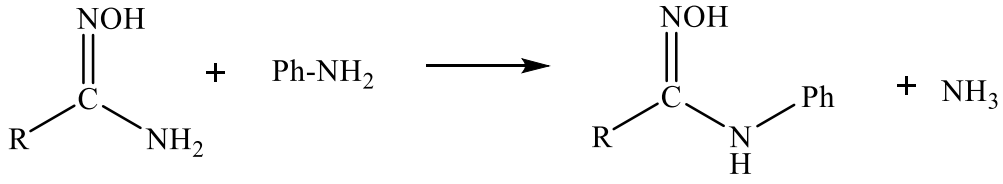
Şekil 2.24. N-Süstitüe amidoksim bileşiği sentez şeması

G.Muller ve ark. (1886, 1889) tiyoamidlerin hidroksilamin ile reaksiyonundan N-süstitüe amidoksimleri düşük verimle elde ettiklerini ifade etmişlerdir (Şekil 2.25.) (Stieglitz 1889).



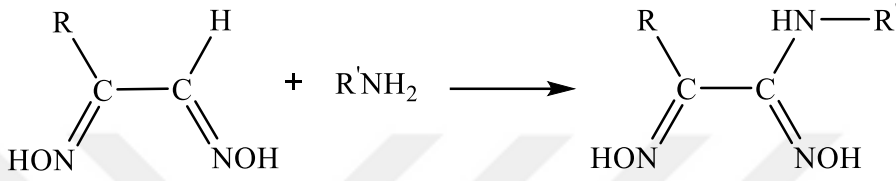
Şekil 2.25. Tiyoamidlerin hidroksil amin ile reaksiyonundan N-süstitüe amidoksim eldesi

J.Neff (1891) ve E.Nordmann (1884) yaptıkları çalışmada süstitüentsiz amidoksimlerin anilin ile reaksiyonu sonucunda N-süstitüe amidoksim ve amonyak meydana geldiğini ifade etmişlerdir (Şekil 2.26.).



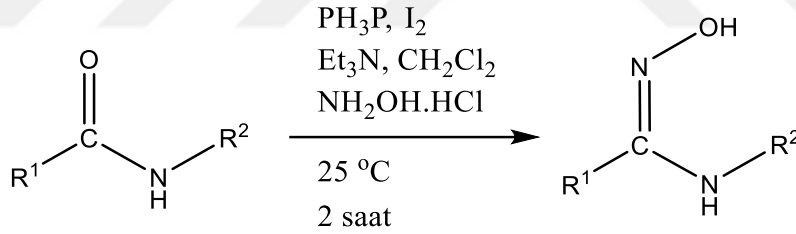
Şekil 2.26. Anilinın amidoksimler üzerindeki etkisi

Aminler ile glioksim peroksitlerin reaksiyonu sonucunda N-sübstitüe aminoglioksim elde edilmiştir (Şekil 2.27.) (Longo 1936; Ponzio 1923; Ponzio 1927).



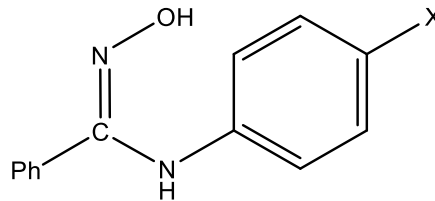
Şekil 2. 27. Aminlerin glioksim peroksitler üzerindeki etkisi

Bir başka çalışmada N-sübstitüe asetamidin difenil fosfin ve iyot varlığında hidroksil amin ile reaksiyonundan tek basamakta N-sübstitüe amidoksimlerin sentezini farklı bir yöntem ile gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.28.).



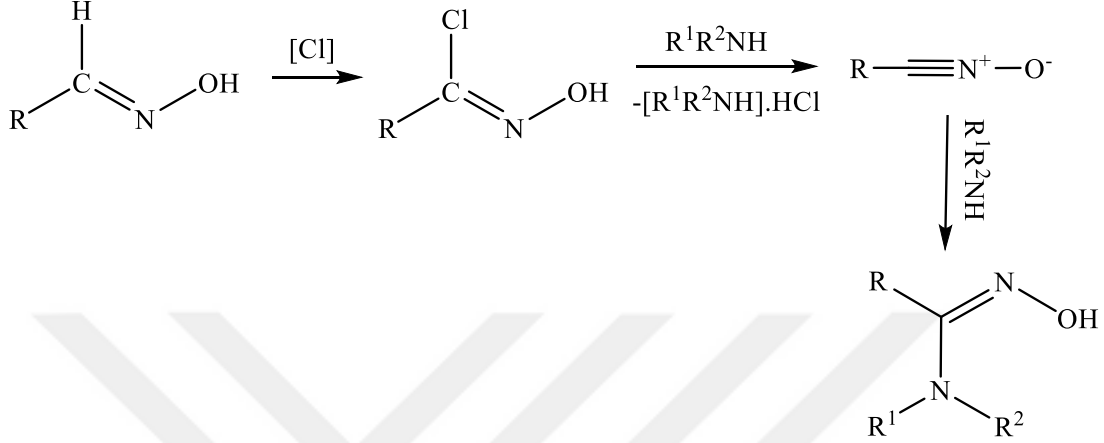
Şekil 2.28. Sekonder aminlerden N-sübstitüe amidoksimlerin sentezi

Elde edilen N-sübstitüe amidoksimlerin fenil halkasında para (p-) konumunda metil (%76) , metoksi (%75) gibi elektron salıcı ve brom (%77), nitro (%80) gibi elektron çekici süstitüent taşıyan türevlerinin yüksek verimle elde edildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.29.) (Wong ve ark. 2018).



Şekil 2.29. N-Sübstitüe amidoksim (X: H, OCH₃, CH₃, Br, NO₂)

İncelenen çalışmalarda hidroksamik asit klorür ve sekonder amini amonyak katalizörlüğünde reaksiyona sokarak nitril oksit ara ürünü üzerinden N,N'-Disübtitüe amidoksimleri elde ettiklerini bildirilmişlerdir (Şekil 2.30.) (Eloy ve ark. 1961; Baker ve ark. 2004).

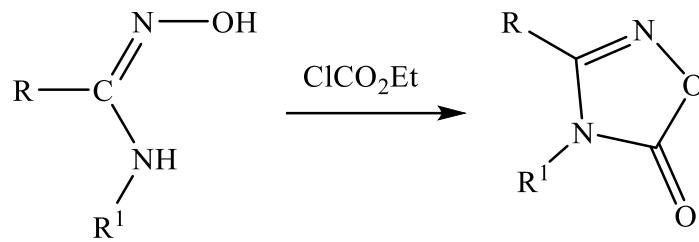


Şekil 2.30. N,N'-disübtitüe amidoksimlerin sentezi (R: alkil, aril)

2.3.2. N-Sübtitüe Amidoksimlerin Reaksiyonları

a) N-Sübtitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile reaksiyonu

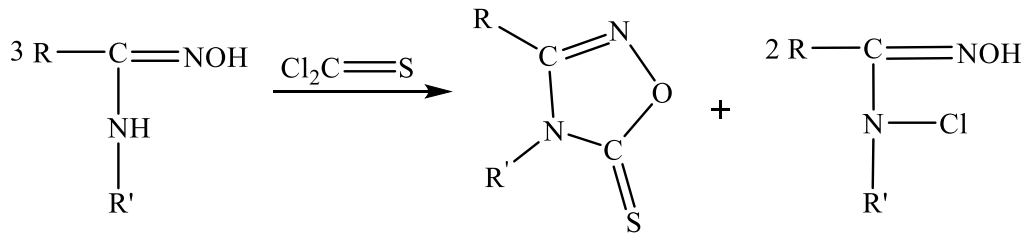
N-Sübtitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile tepkimeye girmesi neticesinde 3,4-disübtitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on bileşiği sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.31.) (Kahraman 1997; Filho ve ark. 2009).



Şekil 2.31. N-Sübtitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile reaksiyonu

b) N-Sübtitüe amisoksimlerin tiyofosgen ile reaksiyonu

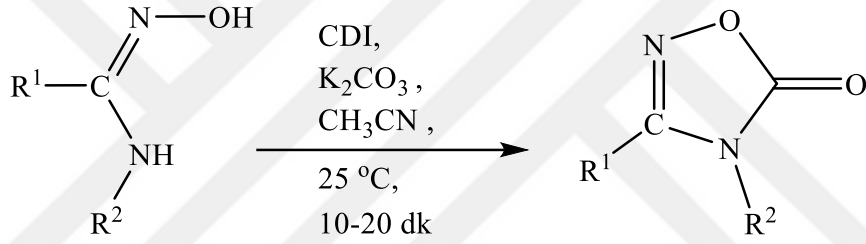
N-sübtitüe amidoksimlerin tiyofosgen ile reaksiyonu sonucunda 3,4-disübtitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiğini verdiği incelenen makalelerde rapor edilmiştir (Şekil 2.32.) (Ağırbaş ve ark. 1992; Sümengen ve ark. 1983).



Şekil 2. 32. N-Süstitüe amisoksimlerin tiyofosgen ile reaksiyonu

c) N-Süstitüe amidoksimlerin 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) ile reaksiyonu

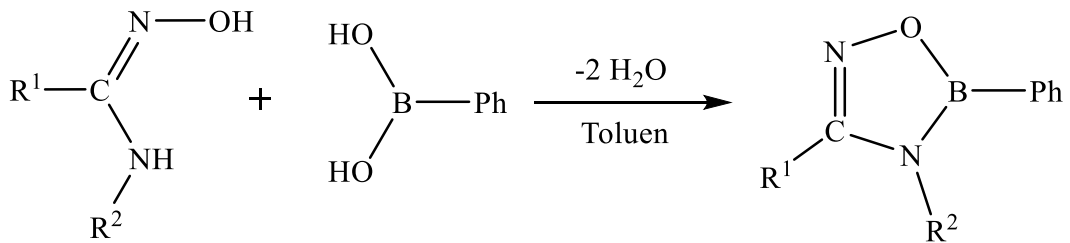
Wong ve ark. (2018) yapmış oldukları çalışmada amidoksimlerin 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) ile potasyum karbonat varlığında halka kapama reaksiyonu sonucunda hızlı ve yüksek verimle 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on türevi bileşiği elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.33.).



Şekil 2. 33. N-Süstitüe amidoksimlerin CDI ile reaksiyonu

d) N-Süstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile reaksiyonu

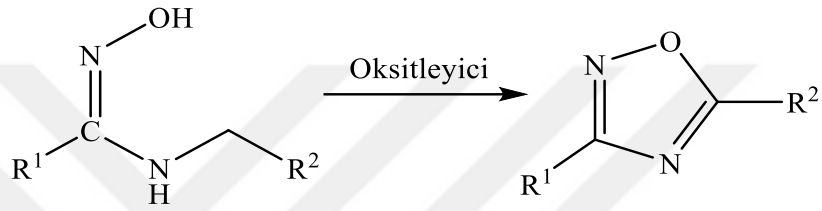
N-süstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile gerçekleşen halka kapama reaksiyonları sonucunda 3,4,5-trisüstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.34.) (Akcan ve ark. 2006).



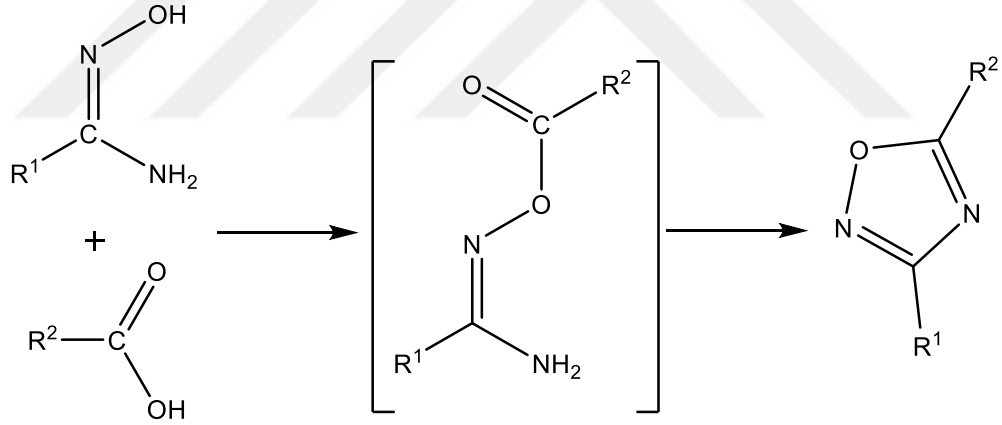
Şekil 2. 34. N-Süstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile reaksiyonu

e) N-Sübstitüe amidoksimlerin yükseltgenmesi

Amidoksimlerden elde edilen 1,2,4-oksadiazollerin sentezine dair yapılan literatür çalışmalarının en kapsamlıları 2019 yılında yayınlanmıştır (Piccionello ve ark. 2017; Pace ve ark. 2015; Biernacki ve ark. 2020; Vaidya ve ark. 2016; Pace ve ark. 2009). Sergey ve ark. (2020) yayınladığı çalışmada ise başlangıç maddesi olarak amidoksimlerin kullanıldığı 1,2,4-oksadiazol halkasına giden iki ana yol: i) N-sübstitüe amidoksimlerin oksidatif halkalaşma reaksiyonu (Şekil 2.35.) ve ii) amidoksimlerin karboksilik asitler veya türevleri ile reaksiyonu (Şekil 2.36.) olduğunu rapor etmişlerdir.



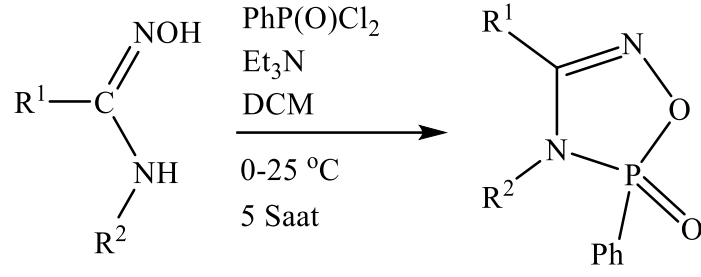
Şekil 2.35. N-Sübstitüe amidoksimlerin oksidatif halkalaşma reaksiyonu



Şekil 2.36. Amidoksimlerin karboksilik asitlerin türevleri ile reaksiyonu

f) N-Sübstitüe amidoksimlerin fenilfosfodiklorür ile reaksiyonu

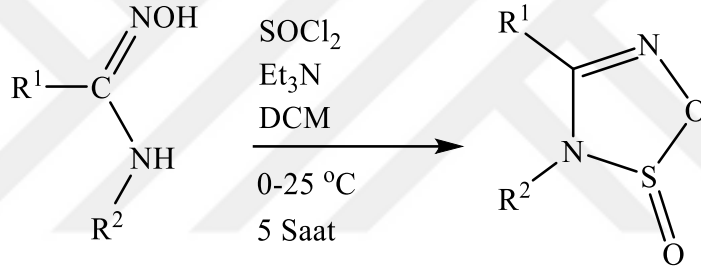
N-sübstitüe amidoksimlerin fenilfosfodiklorür ile trietil amin varlığında halka kapama reaksiyonu vererek 3,4-disübstitüe-5-fenil-4H-1,2,4,5-oksadiazafosfor-5-oksit bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.37.) (Ağırbaş ve ark. 1998).



Şekil 2.37. N-Süstitüe amidoksimlerin halka kapama reaksiyonlarından ve 1,2,4,5-oksadiazafosfor sentezi

g) N-Süstitüe amidoksimlerin tiyonil klorür ile reaksiyonu

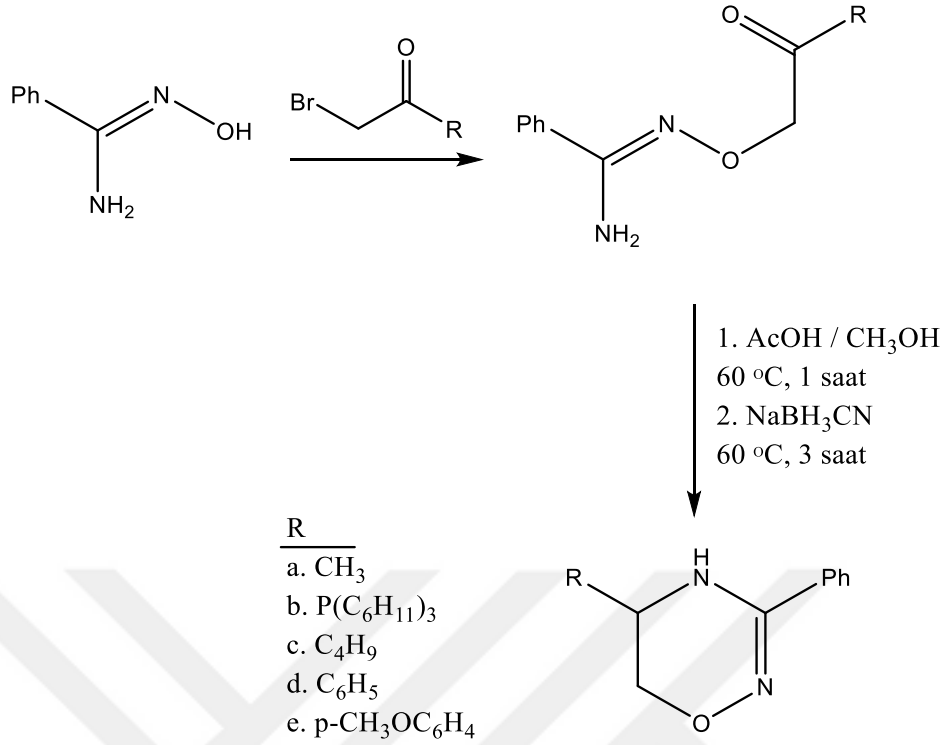
Trietil amin varlığında N-süstitüe amidoksimlerin tiyonil klorür ile halka kapama reaksiyonundan 3,4-disüstitüe-3H-1,2,3,5-oksatiyadiazol-2-oksit bileşiklerinin sentezlendiği rapor edilmiştir. (Şekil 2.38.) (Dürüst ve ark. 2007).



Şekil 2.38. N-Süstitüe amidoksimlerin halka kapama reaksiyonu ile 1,2,3,5-oksatiyadiazol sentezi

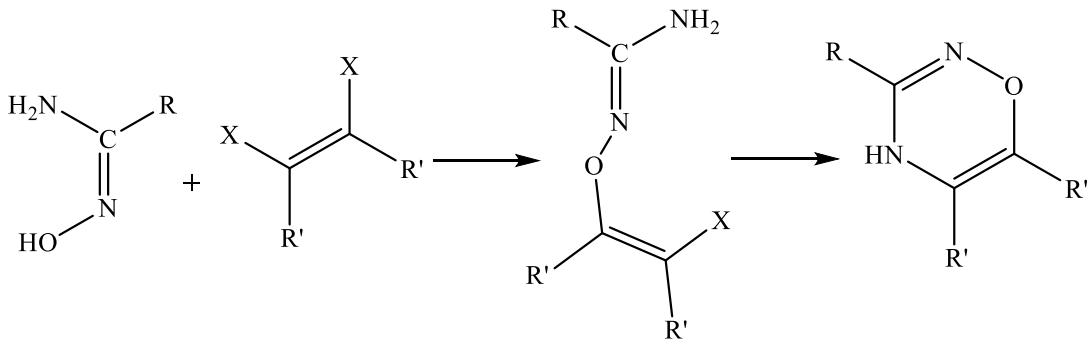
f) N-Süstitüe amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazin bileşiklerinin sentezleri

Yapılan bir çalışmada benzamidoksimin reaktif bromürlerle alkilasyonu ile halkalaşma reaksiyonu sonucu 1,2,4-oksadiazin-5-on bileşiğinin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.39.).



Şekil 2.39. Benamidoksimden 1,2,4-oksadiazin-5-on bileşiğinin sentezi

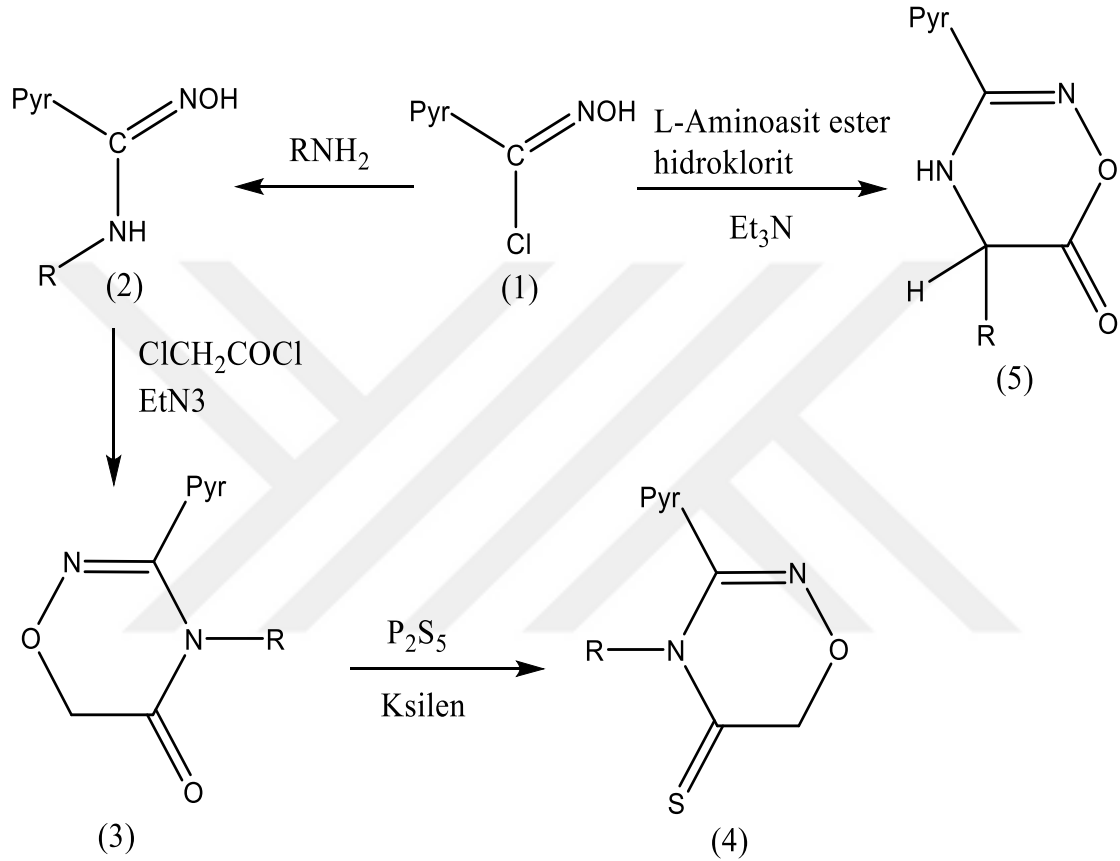
Amidoksimlerin her iki ucundan da halkalaşma verebilme özelliğinden yola çıkarak yapılan çalışma da 1,2,4-oksadiazin sentezlerinde iki yakın elektrofilik merkeze sahip bir reaktif kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Şekil 2.40.) (Sergey ve ark. 2020).



Şekil 2.40. Amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazinlerin hazırlanması

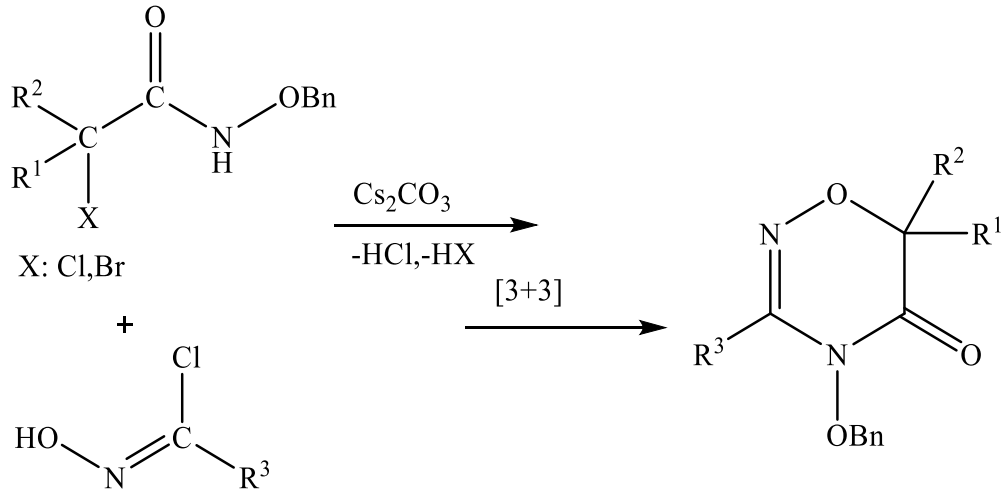
Bir başka çalışmada piridin hidroksamik hidroklorür (1) bileşiğinden 1,2,4-oksadiazin türevleri sentezlediğini bildirmiştir. Yapılan çalışmada piridin hidroksamik hidroklorür (1) bileşiğinin primer aminler ile reaksiyonundan N-sübstitüe piridin karboksiamidoksim (2) elde edilmiş, trietilamin (Et_3N) varlığında karboksiamidoksimlerin kloroasetil klorür ile reaksiyonu sonucunda 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-on (3) bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen ürün ksilen varlığında

P_2S_5 ile reaksiyona sokulmuş 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-tiyon (4) bileşimini meydana geldiği bildirilmiştir. Öte yandan piridin hidroksamik hidroklorür (1) bileşiği Et_3N varlığında L-aminoasit ester hidroklorit ile reaksiyona sokulmuş ve 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-6-on (5) bileşiğinin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.41.) (Arıkan ve ark. 2008).



Şekil 2.41. 3,4-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-on (3), 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-5-tiyon (4) ve 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazin-6-on (5) bileşiklerinin sentezi

Önemli biyolojik aktiviteler sergileyen heterosiklik bir yapı olan 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin hazırlanmasında [3 + 3] siklo katılma reaksiyon yöntemini kullandıkları bildirilmiştir (Dong ve ark.2009; Sun ve ark. 2010; Weller ve ark. 1993; Hussein 1987; Attanasi ve ark. 2009; Berkowitz ve ark. 1977; Sun ve ark. 2016; Meng ve ark. 2015). Bu reaksiyonda sezyum karbonat (Cs_2CO_3) varlığında sentezlenen bileşiklerin mükemmel bölgesel seçiciliği (regioselektivitesi) elektronik ve sterik etkiler ile açıklanmıştır (Şekil 2.42.) (Wang ve ark. 2018).

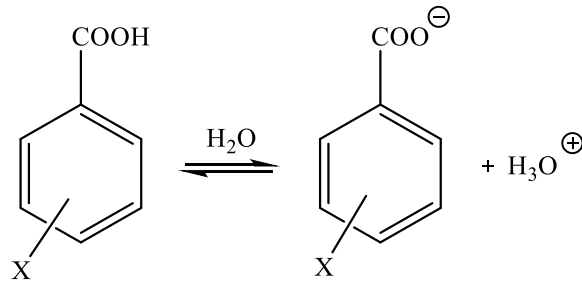


Şekil 2.42. [3 + 3] Siklokatılma ile 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin sentezi

2.4. Hammett Denklemi ve Sübstitüent Sabitleri

Louis Plack Hammett tarafından bir dizi gözlem sonucunda 1937 yılında Hammett Denklemi yayınlanmıştır. 1940 yılına gelindiğinde ise 52 reaksiyon serisi üzerinde düşük bir hata payı ile tüm deney sonuçlarının olumlu olduğu ifade edilmiştir.

Organik kimya için oldukça önemli olan Hammett denklemi, reaksiyon hızlarına ve denge sabitlerine bağlı serbest enerjiyi ifade eder. Meta (m-) ve para (p-) konumlarında bulunan benzoik asit türevlerinin bulunduğu birçok reaksiyon için Hammett denklemi kullanılmaktadır (Şekil 2.43.). Orto (o-) konumlarında sterik, rezonans ve indüktif etki ön planda olduğu için Hammett denklemi kullanılmamaktadır.



Şekil 2.43. Benzoik asit denge reaksiyonu

Hammett sübstitüent sabiti (σ) bir sübstitüentin elektron salıcı veya elektron çekici niteliğinin ölçütüdür. Şekil 2.43. deki denge reaksiyonu ile bir sübstitüentin Hammett sübstitüent sabiti (σ_x) hesaplanabilir (Eşitlik 2.1) (Keenan ve ark., 2008; Hammett 1940):

$$\sigma_x = \log K_x / K_H = \log K_x - \log K_H = \sigma \cdot \rho \quad (2.1)$$

- K_x , sübstitüen içeren (R) bir reaksiyonun denge sabitini,
- K_H , sübstitüentin (R) H olduğu referans denge sabitini,
- σ , Sadece R sübstitüentine bağlı sabiti,
- ρ , Sadece reaksiyon türüne bağlı sabiti.

Hidrojen atomu için Hammett sübstitüent sabiti sıfır iken, elektron çekici sübstitüentler için (Br, I, F, Cl, CN vb.) pozitif, elektron salıcı sübstitüentler için (OCH_3 , CH_3 vb.) negatif σ değeri alırlar (Hansch ve ark., 1991).

NMR spektroskopisi elektron yoğunluğu dağılımlarının hassas bir göstergesidir ve organik moleküllerdeki elektronik etkilerin iletiminin incelenmesi için faydalıdır. Literatürde sübstitüent etkinin incelenmesi amacıyla SSP ve DSP korelasyon analizleri kullanılarak Hammett tipi uygulamalara rastlanmaktadır (Ranganathan ve ark., 2019; Thirunarayanan 2016).

Hammett yaklaşımının DSP analiz yöntemi ile daha tutarlı sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır (Kara ve ark., 2019; Marinkovic ve ark., 2009). ^{13}C NMR sübstitüent kimyasal kaymalarının (SCS) analizi, lineer serbest enerji ilişkileri (LFER) ilkelerine dayalı SSP korelasyon analizi yöntemi ile Hammett (σ), Brown Okamoto (σ^+ ve σ^-), indüktif (σ_I) ve rezonans (σ_R) kullanıldığı Eşitlik 2.2 ile gerçekleştirilir (Hammett 1935; Hansch ve ark., 1991; Okamoto ve ark., 1957; Stock ve ark., 1963).

$$\text{SCS} = \rho \sigma (\sigma^+, \sigma^-, \sigma_I, \sigma_R) + h \quad (2.2)$$

SCS; araştırılan karbonların ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, ρ ; sübstitüent etkinin hassasiyetini yansıtan orantı sabiti, σ (σ^+ , σ^- , σ_I , σ_R); sübstitüent sabiti ve h ; kesişme noktasıdır. SSP korelasyon analizinde, σ değerleri olarak verilen sübstitüent sabitleri sübstitüente ait indüktif ve rezonans etkilerinin karışımını ifade etmesine rağmen oldukça başarılı sonuçlar vermektedir.

DSP korelasyon analizinde ise bir sübstitüentin toplam elektronik etkisinin indüktif ve rezonans katkıları ayrı ayrı hesaplanabilen, yani ikili sübstitüent sabiti kullanılan aşağıdaki eşitlikler vasıtasıyla yapılabilmektedir.

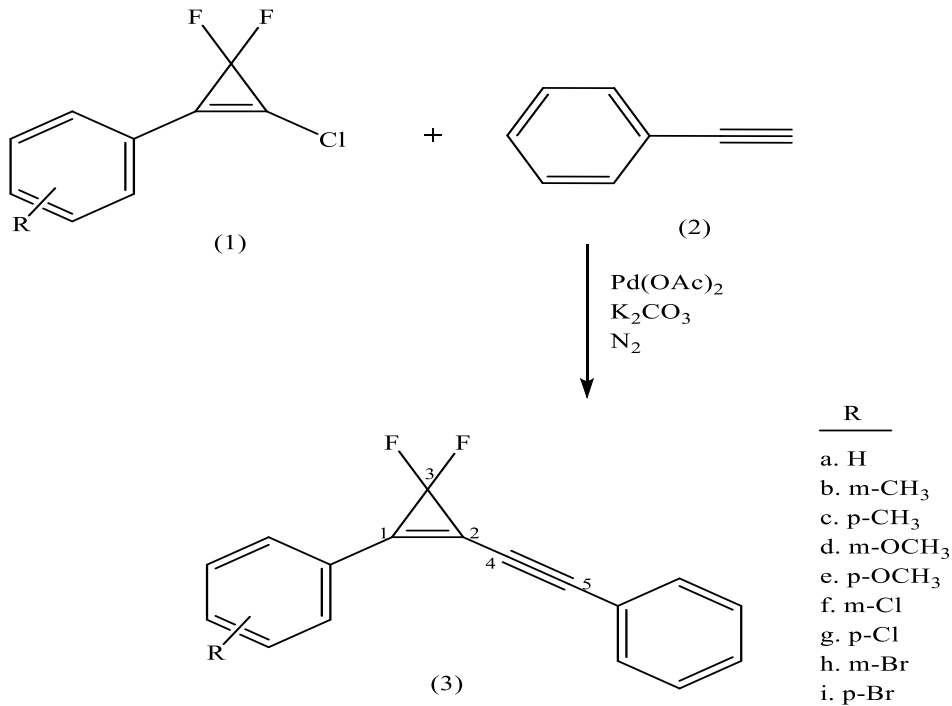
Çift süstitüent sabitli Eşitlikler: 2.3 ve 2.4:

$$SCS = \rho_F F + \rho_R R + h \quad (2.3)$$

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + h \quad (2.4)$$

SCS; ^{13}C NMR kimyasal kaymalarını, h kesim noktasını, F ve R; alan ve rezonans süstitüent sabitlerini (Swain Lupton sabitleri), ρ_F ve ρ_R , ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinde alan ve rezonans etkilere olan duyarlılıklarını ifade etmektedir. 1.3. nolu eşitlikteki σ_I ve σ_R ; indüktif ve rezonans süstitüent sabitleri olup; ρ_I ve ρ_R ; ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri üzerindeki süstitüent etkinin hassasiyetinin ölçüsüdür (Thirunarayanan ve ark., 2007; Marinkovic ve ark., 2013; Thirunarayanan ve ark., 2011).

Shaw-Tao Lin ve ark. rezonans etkileşimi yüksek bir molekül serisi planlamışlar ve bu amaçla, 1-aril-3,3-difloro-2-klorosiklopropen ve fenilasetilenin, katalizör olarak $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve CuI kullanıldığı K_2CO_3 varlığında gerçekleşen reaksiyon ile yüksek verimle 1-aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropenil)benzen bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Tablo 2.1. de başlangıç maddelerine ve ürünlere ait ^{13}C kimyasal kayma değerleri karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 2.44. Aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropenil)benzen bileşiklerinin sentezi

Tablo 2.1. Siklopropan halkasındaki ve üçlü bağdaki karbonları ^{13}C kimyasal kayma değerleri karşılaştırılması

Bileşik	C1 (ppm)	C2 (ppm)	C3 (ppm)	C4 (ppm)	C5 (ppm)
3,3-difloro-2-feniletinilsiklopropan (3a)	130,1	108,8	100,9	73,3	105,3
1-fenil-2-feniletinilsiklopropan	132,8	108,3	25,6	79,7	104,3
3,3-difloro-2-klorosiklopropan (1a)	128,2	113,7	100,7		
Fenilasetilen (2)	-	-	-	77,9	84,0

İncelenen 3 nolu seride C5 karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerinin 105 ppm olması, sentezde kullanılan fenilasetilendeki üçlü bağın ^{13}C NMR kimyasal kayma değerinden (84 ppm) önemli ölçüde farklıdır, aynı zamanda siklopropan halkasındaki C2 karbonu için de beklenenden daha düşük ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri bulduklarını bildirmişlerdir.

C2 için yukarı-alan kayması ve C5 için aşağı-alan kayması kombinasyonunu, siklopropan halkası ile üçlü bağ arasındaki güçlü rezonans etkileşiminin sonucu olduğunu ve bunun sonucu C5 karbonunda sp karakterinin kısmen kaybının söz konusu olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Hammett sabitleri ve 1-aril-(3,3-difloro-2(feniletinil) siklopropanil) benzen bileşiklerindeki C1, C2, C3, C4, C5 karbonlarına ait SCS Değerleri Tablo 2.2. de verilmiştir.

Tablo 2.2. 1-Aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropanil)benzen bileşiklerindeki C1, C2, C3, C4, C5 karbonlarına ait SCS değerleri

R	σ	C1	C2	C3	C4	C5
4-OCH ₃	-0,27	-0,40	-3,62	0,17	0,33	-1,37
4-CH ₃	-0,17	-0,04	-1,4	0,09	0,20	-0,54
3-CH ₃	-0,07	0,07	-0,37	0,05	0,03	-0,18
H	0	(130,06)	(108,79)	(100,94)	(73,30)	(105,34)

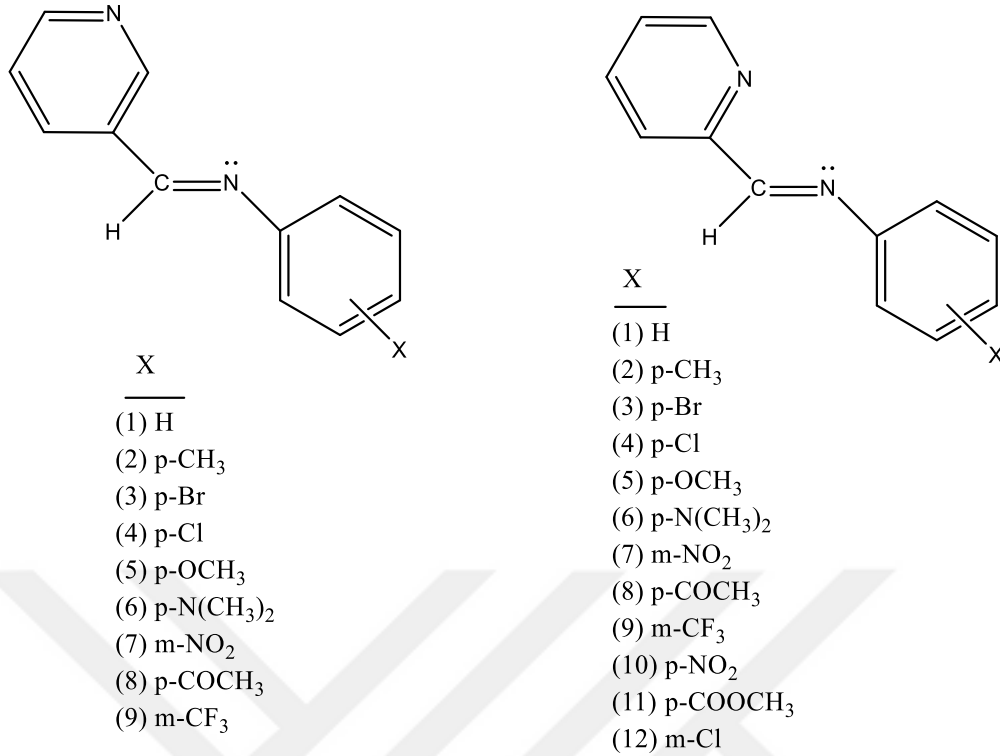
Tablo 2.2. (Devam) 1-Aril-(3,3-difloro-2-(feniletinil)siklopropenil)benzen bileşiklerindeki C1, C2, C3, C4, C5 karbonlarına ait SCS değerleri

3-OCH ₃	0,12	-0,01	0,30	-0,01	-0,01	0,16
4-Cl	0,23	-1,24	0,70	-0,32	-0,14	0,61
4-Br	0,23	-1,08	0,94	-0,31	-0,07	0,74
3-Cl	0,38	-1,49	1,86	-0,42	-0,26	1,09
3-Br	0,39	-1,64	1,88	-0,44	0,34	1,11
slope	-	-	6,89	-0,97	-	3,37
r	-	-	0,894	0,926	-	0,959

Tablo 2.2. incelenmiş ve C1, C2, C3, C4, C5 karbonlarına ait ¹³C kimyasal kayma değerlerinin süstitüentlere bağlı olduğunu bildirilmiştir. C1 ve C4 düzensiz değişim gösterirken, C2 ve C5 aromatik halkalar üzerindeki elektron salıcı gruplarla ¹³C NMR’da yukarı alana kayma etkisi gösterir, elektron çekici süstitüentlerde ise aşağı alan etkisi gözlemlenmiştir. C3 da ise durum tam tersidir. Elektron çekici süstitüentlerle ¹³C NMR’da aşağı alana kayma görüldüğü ifade edilmiştir.

SCS = $\sigma.p + h$ eşitliğine göre yapılan korelasyon çalışması sonucunda C2 karbonu için $r = 0,8941$, C4 karbonu için $r = 0,9584$ ve C5 karbonu için $r = 0,9258$ korelasyon katsayısı değerlerine ulaşıldığı, bunlara ilave olarak C1 ve C4 karbonlarında ise düzensiz ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri nedeniyle herhangi bir korelasyon bulunamadığı bildirilmiştir (Shaw-Tao Lin ve ark., 2008).

Farmakolojik olarak aktif triazolin ve triazol bileşiklerinin sentezi için ara ürün olarak kullanılan bir seri N-(fenil süstitüe)-piridin-3-aldimin ve N-(fenil süstitüe)-piridin-2-aldimin bileşikleri sentezlenmiştir (Kabada ve ark., 1975; Kabada 1998; Bahner ve ark., 1957; Matsubayashi ve ark., 1973). Sentezlenen seride süstitüent etkideki rezonans ve indüktif etkilerin katkısının tartışıldığı bildirilmiştir.



Şekil 2.45. N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldimin ve N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldimin bileşikleri

Elde edilen bileşiklerin azometin karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri (δ_c), iminin anilin halkasındaki sübstitüentlerine ait sübstitüent sabitleri (σ , σ^+) Tablo 2.3. ve 2.4. de gösterilmiştir.

Tablo 2. 3. N-(Fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldiminlerinin azometin karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

Bileşik	X	δ_c	$\Delta\delta_c$	σ	σ^+
(1)	H	156,799	0	0	0
(2)	p-CH ₃	156,071	-0,728	-0,17	-0,13
(3)	p-Br	157,400	0,601	0,23	0,15
(4)	p-Cl	157,509	0,701	0,23	0,11
(5)	p-OCH ₃	154,778	-2,021	-0,27	-0,78
(6)	p-N(CH ₃) ₂	151,884	-4,915	-0,83	-1,70
(7)	m-NO ₂	159,640	2,841	0,71	0,73
(8)	p-COCH ₃	158,656	1,857	0,50	0,50
(9)	m-CF ₃	158,347	1,548	0,43	0,57

Tablo 2. 4. N-(Fenil-sübstitüe)-piridin-2-alđiminlerinin azometin karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

Bileşik	X	δ_C	$\Delta\delta_C$	σ	σ^+
(1)	H	160,331	0	0	0
(2)	p-CH ₃	159,640	-0,691	-0,17	-0,31
(3)	p-Br	160,950	0,619	0,23	0,15
(4)	p-Cl	160,823	0,492	0,23	0,11
(5)	p-OCH ₃	158,092	-2,239	-0,27	-0,78
(6)	p-N(CH ₃) ₂	155,234	-5,097	-0,83	-1,70
(7)	m-NO ₂	163,062	2,731	0,71	0,67
(8)	p-COCH ₃	162,188	1,857	0,50	0,50
(9)	m-CF ₃	161,452	1,621	0,43	0,52
(10)	p-NO ₂	163,354	3,023	0,78	0,79
(11)	p-COOCH ₃	162,188	1,857	0,45	0,49
(12)	m-Cl	161,278	0,947	0,37	0,39

Aşağıda verilen Eşitlik 2.5 kullanılarak elde edilen $\Delta\delta_C$ değerleri; N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-alđimin ve N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-alđimin bileşiklerinin sübstitüentli ve sübstitüentsiz bileşikleri arasındaki ¹³C NMR kimyasal kayma değerlerinin farkını ifade etmektedir.

$$\Delta\delta_C = \Delta\delta_{CX} - \Delta\delta_{CH} \quad (2.5)$$

Tablo 2.3. ve 2.4. den elde edilen veriler doğrultusunda iminin, anilin halkası üzerindeki sübstitüentlerinin elektronik etki yoluyla azometin karbon atomunun ¹³C NMR kimyasal kayma değerlerini etkilediği bildirilmiştir. Elektron salıcı sübstitüentlerin NMR spektrumunda yukarı alana, elektron çekici sübstitüentlerin ise aşağı alana kayma gösterdiği ifade edilmiştir.

¹³C NMR kimyasal kayma değerlerinin nicel değerlendirmesi için Hammett denklemi (Eşitlik 2.6) kullanılmış, ρ ; sübstitüent etkilere duyarlılığını (reaksiyon sabiti) ifade etmektedir.

$$\Delta\delta_C = \rho \cdot \sigma \quad (2.6)$$

$\Delta\delta_C$ ile σ parametreleri kullanılarak yapılan değerlendirmede korelasyon sabiti (r) N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldeimin için $r = 0,991$, N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldeimin için $r = 0,987$ olarak hesaplanmış ve $r > 0,9$ olduğundan iyi bir korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.

$\Delta\delta_C$ ve σ^+ parametresi ile yapılan değerlendirme de ise (N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldeimin için $r = 0,998$, N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldeimin için $r = 0,997$ olarak hesaplanmış ve $r > 0,99$ olduğundan σ ile yapılan değerlendirmeye göre daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bunun sebebini; iminlerin anilin halkasındaki elektron salıcı sübtitüentlerin imino grubunun bağlı olduğu karbon ile önemli rezonans etki gösterdiği şeklinde açıklamışlardır.

σ^+ ile yapılan korelasyon sonucunun daha iyi olması sebebiyle DSP analizinde σ_R^+ parametresi kullanılmış ve korelasyon çalışması aşağıdaki Eşitlik 2.7. dan yararlanılarak yapıldığı bildirilmiştir.

Korelasyon sonuçları Eşitlik 2.8 ve 2.9 ile verildiği bildirilmiştir.

$$\Delta\delta_C = \rho_I \cdot \sigma_I + \rho_R^+ \cdot \sigma_R^+ + h \quad (2.7)$$

N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldeimin serisi için;

$$\Delta\delta_C = 2,81 \cdot \sigma_I + 3,05 \cdot \sigma_R^+ + 0,088 \quad (r = 0,990) \quad (2.8)$$

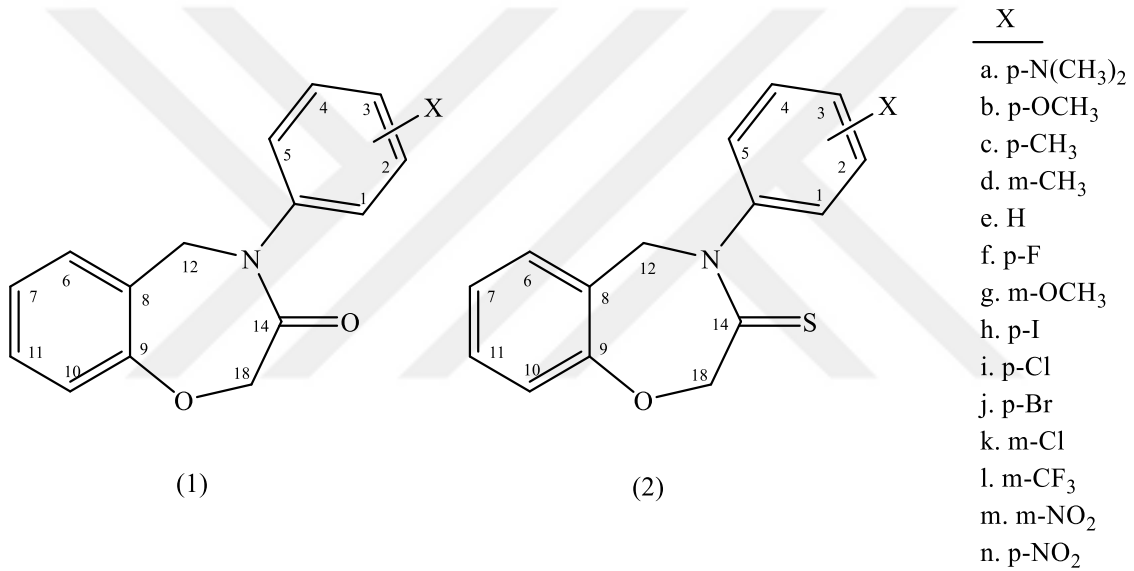
N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldeimin serisi için;

$$\Delta\delta_C = 3,35 \cdot \sigma_I + 2,95 \cdot \sigma_R^+ - 0,069 \quad (r = 0,999) \quad (2.9)$$

Yapılan değerlendirmede N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldeimin için $r = 0,990$, N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldeimin için ise $r = 0,999$ olarak bulunmuştur. SSP korelasyon analiz sonucu ile kıyasladığımızda N-(fenil-sübstitüe)-piridin-2-aldeimin bileşiği için elde edilen korelasyon katsayısı değerinde bir gelişme gözlenmez iken N-(fenil-sübstitüe)-piridin-3-aldeimin bileşiğinde mükemmel korelasyon elde edildiği bildirilmiştir ($r \geq 0,999$).

Eşitlik 2.7 ve 2.8 incelendiği N-(fenil-süstitüe)-piridin-2-alidin serisinde rezonans etkinin, N-(fenil-süstitüe)-piridin-3-alidin serisinde ise indüktif etkinin daha baskın olduğu rapor edilmiştir (Jovaovic ve ark., 2002).

Diğer bir çalışmada bir seri 4-süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-on ve 4-süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tanyon bileşikleri (Şekil 2.46.) sentezlenmiş, ¹³C NMR kimyasal kayma değerlerine doğrusal serbest enerji ilişkileri (LFER) uygulamışlardır. Süstitüent parametreleri (σ, F ve R) ile çalışılan karbonlara ait kimyasal kaymaların (SCS) korelasyon analizleri için, SSP ve DSP korelasyon yöntemleri kullanılmıştır.



Şekil 2. 46. 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-on (1) ve 4-süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tanyon (2) bileşikleri

Tablo 2.5. ve 2.6. da 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-on ve 4-süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tanyon bileşiklerinin ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri verilmiştir.

Tablo 2. 5. 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm)

X	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C14	C18
p-OCH ₃	130,320	123,826	128,366	157,453	120,208	128,752	53,198	168,897	72,471
p-CH ₃	130,320	123,826	128,351	157,461	120,201	128,767	53,019	168,755	72,478
p-N(CH ₃) ₂	130,179	123,727	128,586	157,480	120,148	128,646	53,336	168,192	72,536
H	130,366	123,837	128,160	157,423	120,197	128,782	52,935	168,721	72,425
p-F	130,446	123,895	127,912	157,373	120,235	128,714	53,038	168,847	72,349
m-OCH ₃	130,347	123,838	128,161	157,408	120,179	128,772	52,939	168,626	72,430
m-CH ₃	130,317	123,830	128,153	157,446	120,183	128,783	52,932	168,702	72,456
p-Cl	130,511	123,922	127,840	157,381	120,263	128,737	52,905	168,729	72,357
p-Br	130,485	123,887	127,730	157,316	120,217	128,722	52,813	168,645	72,288
p-I	130,492	123,895	127,749	157,331	120,228	128,729	52,779	168,599	72,311
m-Cl	130,511	123,948	127,753	157,358	120,228	128,775	52,817	168,687	72,228
m-CF ₃	130,610	123,967	127,722	157,400	120,301	128,764	52,798	168,824	72,365
m-NO ₂	130,743	124,116	127,283	157,319	120,319	128,790	52,702	168,892	72,253
p-NO ₂	130,805	123,998	126,761	157,286	120,312	128,810	52,703	168,687	72,197
r	0,028	0,950	0,905	0,273	0,666	0,554	0,854	0,154	0,591

Tablo 2.6. 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm)

X	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C14	C18
p-OCH ₃	130,503	122,872	128,992	157,068	119,865	126,871	57,895	199,727	76,626
p-CH ₃	130,553	122,921	128,969	157,083	119,865	125,486	57,662	199,502	76,626
p-N(CH ₃) ₂	130,351	122,754	129,030	157,064	119,770	126,150	58,121	199,269	76,623
H	130,545	122,952	128,977	157,106	119,896	128,271	57,540	199,586	76,622
p-F	130,640	122,935	128,958	157,052	119,934	127,866	57,678	200,127	76,626
m-OCH ₃	130,537	122,943	128,984	157,110	119,892	124,016	57,533	199,433	76,626
m-CH ₃	130,496	122,945	128,993	157,114	119,866	126,188	57,548	199,422	76,627
p-Cl	130,701	123,021	128,946	157,064	119,979	127,470	57,548	200,051	76,626
p-Br	130,671	122,975	128,935	157,014	119,934	127,775	57,476	199,941	76,626
p-I	130,690	123,006	128,935	157,037	119,961	127,989	57,441	199,891	76,626
m-Cl	130,686	123,052	128,977	157,075	119,949	128,553	57,433	200,101	76,626
m-CF ₃	130,780	123,137	128,943	157,105	120,025	125,246	57,433	200,456	76,626
m-NO ₂	130,889	123,120	128,947	157,072	120,052	128,935	57,350	200,868	76,627
p-NO ₂	130,923	123,220	128,916	157,033	120,067	127,622	57,247	200,585	76,626
r	0,584	0,892	0,850	0,268	0,796	0,473	0,922	0,903	0,430

İlginç bir şekilde ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri arasındaki fark düşük olmasına rağmen iyi korelasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu durumu tüm molekülü kapsayan elektronik etkinin sonucu olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Yapılan analizler doğrultusunda DSP korelasyon analizi SSP korelasyon analizinden daha iyi sonuçlar vermiş ve DSP korelasyon analiz sonuçları Tablo 2.7.-2.10. da rapor edilmiştir.

Tablo 2. 7. 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin SSP korelasyon analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C6	0,944	0,400	130,410	14
C7	0,919	0,214	123,867	14
C8	-0,916	-1,057	128,028	14
C9	-0,846	-0,126	157,404	14
C10	0,865	0,110	120,216	14
C11	0,697	0,071	128,744	14
C12	-0,938	-0,417	52,975	14
C14	-	-	-	14
C18	-0,886	-0,224	72,396	14

Tablo 2. 8. 4-Süstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin SSP korelasyon analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C6	0,952	0,367	130,594	14
C7	0,961	0,277	122,955	14
C8	-0,836	-0,062	128,972	14
C9	-	-	-	14
C10	0,982	0,188	119,915	14
C11	-	-	-	14
C12	-0,942	-0,516	57,630	14
C14	0,855	0,999	199,799	14
C18	-	-	-	14

Tablo 2. 9. 4-Sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiklerinin DSP korelasyon analiz sonuçları

C	r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
C6	0,981	0,516	0,314	130,365	1.640	9
C7	0,989	0,214	0,145	123,843	1.474	9
C8	-0,958	-1,641	-0,866	128,204	1.895	9
C9	0,940	-0,228	-0,093	157,434	2.445	9
C10	0,947	0,132	0,078	120,205	1.683	9
C11	0,882	-0,024	0,130	128,786	0.847	9
C12	-0,940	-0,321	-0,492	52,927	0.654	9
C14	-0,806	-0,008	-0,264	168,920	0.031	9
C18	0,975	-0,345	-0,169	72,439	2.041	9

Tablo 2.10. 4-Sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin DSP korelasyon analiz sonuçları

C	r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
C6	0,989	0,441	0,310	130,571	1,423	9
C7	0,973	0,270	0,283	122,959	0,954	9
C8	-0,959	-0,082	-0,072	128,967	1,138	9
C9	-	-	-	-	-	9
C10	0,989	0,229	0,166	119,895	1,381	9
C11	-	-	-	-	-	9
C12	-0,976	-0,358	-0,676	57,539	0,529	9
C14	0,975	1,369	0,502	199,568	2,728	9
C18	-	-	-	-	-	9

(1a-n) ve (2a-n) bileşiklerinin karbon atomlarının ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının σ ile korelasyonlarının istatistiksel sonuçları (Tablo 2.7.-2.10.), sübstitüentler ve moleküllerdeki karbon atomları arasında araya giren bir nitrojen atomu olmasına rağmen önemli bir etkileşim olduğunu göstermektedir.

Elde edilen negatif ρ değerleri, bir ters sübstitüent etki (RSE) olarak ifade edilir ve bu durum sözde π -polarizasyon mekanizması ile açıklanmıştır. Her bir π -biriminin (çift bağ, üçlü bağ veya aromatik halka sistemi olabilir) ayrı ayrı polarize olduğu düşünülmüştür. Polarizasyon, molekülün başka bir kısmındaki sübstitüent dipolü

tarafından indüklendiği ve bu etkileşimin moleküler çerçeve yoluyla iletilebildiği ifade edilmiştir. π birimi ayrı olarak polarize edildiğinden etkileşime lokalize polarizasyon denir. Gözlemlenen polarizasyon, iki farklı katkıda bulunan mekanizmanın toplamı; rezonans yapılarına atfedilebilen lokalize π polarizasyonu ve konjuge (genişletilmiş) π polarizasyonu olarak ifade edilmektedir (Mcweeny 1962).

Elde edilen veriler doğrultusunda 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4] oksazepin-3(2H)-on bileşiğinin C8, C9, C12, C18 karbon atomlarında ters, C6, C7, C10, C11 ve C14 karbon atomlarında ise normal sübstitüent etki görmüşlerdir. 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiğinin C8 ile C12 karbon atomlarında ters, C6, C7, C10, C14 karbon atomlarında normal, C9, C10, C11 karbon atomlarında ise hiçbir etki görülmediği rapor edilmiştir.

Sonuç olarak 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-on ve 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin türevleri için LFER analizi uygulanarak bu analizin Hammett sübstitüent sabitleri ile SCS değerlerinin korelasyonu için doğrudan bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Elde edilen korelasyon verilerinden ise aril gruplarından gelen sübstitüent etkilerin bileşiklerin incelenen karbon atomlarına etkin bir şekilde iletildiği bildirilmiştir. Elde edilen bir başka veri ise moleküllerin karbon atomlarında görülen polar ve rezonans etkilerinin farklı katkılarda bulunduğu, ρ_F/ρ_R değerlerine bakılarak polar etkinin 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-on bileşiğinin C6, C8, C10 ve C14 karbonlarında, 4-sübstitüe-fenil-4,5-dihidrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2H)-tiyon bileşiklerinin ise C6, C10 ve C18 karbonlarında en belirgin olduğu rapor edilmiştir. Bu etkinin indükif yolla ve uzay alanı etkisi ile iletildiği ifade edilmiştir (Ağırbaş ve ark., 2013).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sodyum karbonat (Na_2CO_3), hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), kalsiyum klorür (CaCl_2) benzaldehit, N-klorosüksinimid (NCS), trietilamin (Et_3N), piridin, p-toluidine, p-etil anilin, p-N,N-dimetil anilin, p-floro anilin, p-kloro anilin, p-bromo anilin, p-iyodo anilin, m-toluidine, m-metoksi anilin, m-floro anilin, m-kloro anilin, 2-kloropropionil klorit, Silika Jel HF_{254} tabaka, Silika jel sentez işlemlerinde kullanıldı.

3.2. Kullanılan Çözücüler

Kloroform, etil asetat, petrol eteri, metil alkol, dietil eter çözücüleri sentez işlemlerinde ve saflaştırma yöntemlerinde kullanıldı.

3.3. Kullanılan Cihazlar

3.3.1. Erime Noktası

Stuart SMP30 Erime Noktası Tayin Cihazı sentezlenen N-süstitüe amidoksim ve 1,2,4-oksadiazin türevi bileşiklerin erime noktalarının tayininde kullanıldı.

3.3.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (ATR-FTIR)

ATR-FTIR spektrumları Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Bruker Alpha II spektrometresi kullanılarak ve $4500-400\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

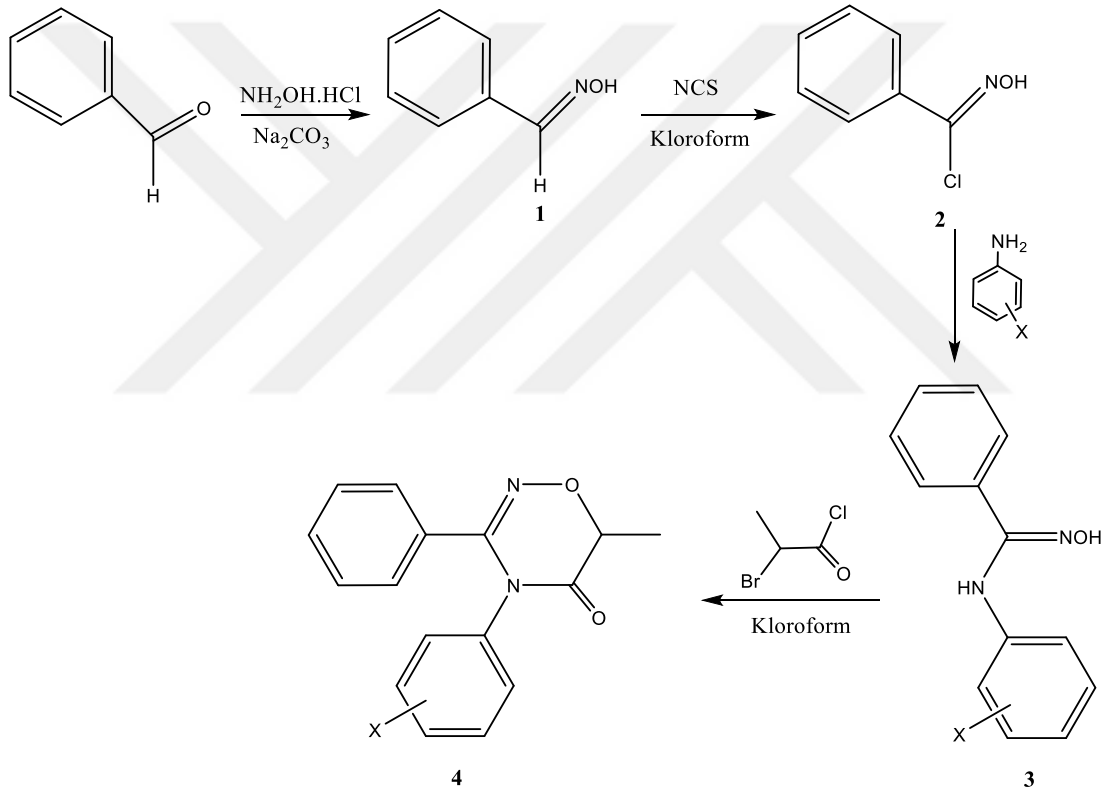
Sentezi yapılan 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevi bileşiklerinin yapı analizi ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile yapıldı. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Bruker Avance III 400 MHz cihazı ile analiz edildi.

3.3.4. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC/TOF-MS)

Çalışmada sentezlenen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (HPLC) cihazı ile analizi gerçekleştirildi.

3.4. Yöntem

1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerini sentezleyebilmek için benzaldehitten başlanarak N-(süstitüe-fenil)-benzamidoksim bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen N-(süstitüe-fenil)-benzamidoksim bileşiklerinin erime noktası tayini ve ATR-FTIR analizleri yapıldı. Saflaştırılan N-(süstitüe-fenil)-benzamidoksim bileşiklerinin 2-kloropropionil klorür ile reaksiyonu sonucunda 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşikleri sentezlendi. 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşikleri için gerçekleştirilen sentez yöntemi Şekil 3.1. da gösterilmektedir.



Şekil 3.1. 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on sentez

3.4.1. Benzaldehitoksimin Elde Edilmesi

Hidroksilamin hidroklorürün ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (377 mmol, 26,2 g) ve sodyum karbonatın (Na_2CO_3) (188 mmol, 20 g) sulu çözeltileri oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine benzaldehitin (377 mmol, 40 g) 60 ml kloroformdaki çözeltisi damlalık yardımıyla eklendi. Karışım 35-40 °C su banyosunda 48 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla

karıştırıldı. Reaksiyon İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Sonlanan reaksiyondaki kloroform fazı ekstraksiyon işlemi ile ayrıldı. Su fazı 30 ml kloroform ile 3 kez ekstrakte edildi. Toplanılan kloroform fazı kalsiyum klorür (CaCl₂) ile bir gece bekletilerek kurutuldu. Süzme işleminden sonra kloroform vakum altında uçuruldu. Kalan madde vakum altında 121-122 °C de (Dürüst 1990) damıtılarak benzaldehitoksim (1) elde edildi.

Madde Miktarı: 33,4 g

Verim: % 72,7

Erime Noktası: 32,5-35 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3307 (N-H), 3062-2878 (O-H), 1594 (C=N)

3.4.2. N-(Süstitüe-Fenil)-Benzamidoksim Sentezi Elde Edilişi

3.4.2.1. N-(Fenil)-Benzamidoksim Sentezi

Süstitüentsiz oksimin (16,5 mmol, 2 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de N-klorosüksinimid (NCS) (17 mmol, 2,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda anilin (16,5 mmol, 1,54 g) ve trietilamin (Et₃N) (33 mmol, 3,34 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(fenil)-benzamidoksim (3a) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,4 g

Verim: % 68

Erime Noktası: 122-125 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3394 (N-H), 3209-2894 (O-H), 1641 (C=N)

3.4.2.2. N-(p-tolil)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (16,5 mmol, 2 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (17 mmol, 2,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-toluidin anilin (16,5 mmol, 1,8 g) ve trietilamin (Et₃N) (33 mmol, 3,34 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-tolil)-benzamidoksim (3b) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 1,6 g

Verim: % 32,4

Erime Noktası: 156-158 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3365 (N-H), 3060-2725 (O-H), 1630 (C=N)

3.4.2.3. N-(p-etil-fenil)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25,2 mmol, 3,4 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-etil anilin (24,7 mmol, 3,3 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-etil-fenil)-benzamidoksim (3c) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,8 g

Verim: % 47,2

Erime Noktası: 155-158 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3334 (N-H), 3252-2772 (O-H), 1630 (C=N)

3.4.2.4. N-(p-dimetilamino-fenil)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (20 mmol, 2,5 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (21 mmol, 2,8 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-dimetil amino anilin (20 mmol, 5,2 g) ve trietilamin (Et₃N) (40 mmol, 4 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-dimetilamino -fenil)-benzamidoksim (3d) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 1,78 g

Verim: % 33,7

Erime Noktası: 101-104 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3365 (N-H), 3114-2736 (O-H), 1637 (C=N)

3.4.2.5. N-(p-floro)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (26 mmol, 3,5 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-floro anilin (24,7 mmol, 2,7 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-

hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-floro-fenil)-benzamidoksim (3e) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,3 g

Verim: % 40,5

Erime Noktası: 116-120 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3362 (N-H), 3214-2813 (O-H), 1644 (C=N)

3.4.2.6. N-(p-kloro)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25 mmol, 3,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru kloroformda p-kloro anilin (24,7 mmol, 3,16 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-kloro)-benzamidoksim (3f) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 1,9 g

Verim: % 31,3

Erime Noktası: 183-186 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3402 (N-H), 3199-2857 (O-H), 1645 (C=N)

3.4.2.7. N-(p-bromo)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25 mmol, 3,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-bromo anilin (24,7 mmol, 4,2 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-bromo)-benzamidoksim (3g) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,6 g

Verim: % 36,1

Erime Noktası: 201-204 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3401 (N-H), 3327-2848 (O-H), 1645 (C=N)

3.4.2.8. N-(p-iyodo)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (20 mmol, 2,5 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (21 mmol, 2,8 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda p-iyodo anilin (20 mmol, 4,4 g) ve trietilamin (Et₃N) (240 mmol, 4 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil

asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(p-iyodo)-benzamidoksim (3h) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,25 g

Verim: % 33,3

Erime Noktası: 193-195 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3399 (N-H), 3212-2851 (O-H), 1644 (C=N)

3.4.2.9. N-(m-tolil)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltilisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25 mmol, 3,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda m-toluidin anilin (24,7 mmol, 2,6 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuzbuz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(m-tolil)-benzamidoksim (3i) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,3 g

Verim: % 41,2

Erime Noktası: 110-113 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3338 (N-H), 3235-2618 (O-H), 1630 (C=N)

3.4.2.10.N-(m-metoksi)-Senzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltilisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25 mmol, 3,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş

eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda m-metoksi anilin (24,7 mmol, 3 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(m-metoksi)-benzamidoksim (3j) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 2,1 g

Verim: % 35,9

Erime Noktası: 191-195 °C

ATR-FTIR ν (cm⁻¹) : 3389 (N-H), 3253-2765 (O-H), 1619 (C=N)

3.4.2.11. N-(m-floro)-Benzamidoksim Sentezi

Süstitüentsiz oksimin (24,7 mmol, 3 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (25 mmol, 3,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda m-floro anilin (24,7 mmol, 2,7 g) ve trietilamin (Et₃N) (49,4 mmol, 5 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(m-floro)-benzamidoksim (3k) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 1,8 g

Verim: % 31,6

Erime Noktası: 139-142 °C

ATR-FTIR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3399 (N-H), 3169-2728 (O-H), 1636 (C=N)

3.4.2.12. N-(m-kloro)-Benzamidoksim Sentezi

Sübstitüentsiz oksimin (16,5 mmol, 2 g) 15 ml kuru kloroformdaki çözeltisine 1-2 damla piridin ilave edildi ve 40 °C de NCS (17 mmol, 2,3 g) 30 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edilerek N-hidroksibenzimidoil klorür (2) bileşiği elde edildi. 20 ml kuru klorofomda m-kloro anilin (17 mmol, 2,2 g) ve trietilamin (Et_3N) (33 mmol, 3,34 g) ile anilin çözeltisi hazırlandı. Reaksiyonu sonlanan N-hidroksibenzimidoil klorür hazırlanan anilin çözeltisine 15-20 dakika içerisinde tuz-buz banyosunda yavaş yavaş ilave edildi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sentezlenen ham ürün yürütücü olarak etil asetat/ petrol eterinin (1:3) kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinden elde edilen ürün etil asetat/petrol eteri ile kristallendirilerek N-(m-kloro)-benzamidoksim (31) bileşiği sentezlendi.

Madde Miktarı: 1,6 g

Verim: % 39,1

Erime Noktası: 108-112 °C

ATR-FTIR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3373 (N-H), 3159-2728 (O-H), 1633 (C=N)

3.4.3. Sübstitüe Oksadiazin Bileşiklerinin Sentezi

3.4.3.1. 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(fenil)-benzamidoksimin (3a) (6 mmol, 1,27 g) ve trietilaminin (Et_3N) (12 mmol, 1,2 g) kuru kloroformdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (6 mmol, 1,3 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak

etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4a) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,67 g

Verim: % 42

Erime Noktası: 134-137 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 267,1134 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 267,1274 g/mol

ATR-FTIR ν (cm⁻¹): 3051 (CH), 2995 (CH), 2931 (CH), 2894 (CH), 1709 (C=O), 1590 (C=N)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,39-7,37 (d, J= 7,2, aromatik, 2H), 7,31-7,22 (m, aromatik, 6H), 7,14-7,12 (d, J= 7,6, aromatik, 2H), 4,62-4,57 (q, J= 6,8, J= 13,4, CH, H), 1,68-1,67 (d, J=6,4, CH₃, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 166,62 (C=O), 155,25 (C=N), 135,53-128,03 (aromatik C), 73,82 (alifatik CH) ,13,65 (alifatik CH₃)

3.4.3.2. 6-metil-3-fenil-4-(p-metil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(p-tolil)-benzamidoksimin (3b) (5,7 mmol, 1,3 g) ve trietilaminin (Et₃N) (11,4 mmol, 1,2 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5,7 mmol, 0,9 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-metil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4b) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,72 g

Verim: % 45

Erime Noktası: 142-144 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 281,1290 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 281,1673 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3042 (CH), 2991 (CH), 2937 (CH), 2871 (CH), 1715 (C=O), 1599 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,40-7,39 (d, $J=6,8$, aromatik, 2H), 7,31-7,22 (m, aromatik, 3H), 7,17-7,13 (t, $J=7,6$, aromatik, H), 7,03-6,90 (m, aromatik, 3H), 4,60-4,55 (q, $J=6,8$, $J=20$, CH, H), 2,27 (s, CH_3 , 3H), 1,67-1,66 (d, $J=6,8$, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,62 (C=O), 155,23 (C=N), 138,98-125,10 (aromatik C), 73,78 (alifatik CH), 21,22 (alifatik CH_3), 13,65 (alifatik CH_3)

3.4.3.3. 6-metil-3-fenil-4-(p-etil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(p-etil)-benzamidoksimin (3c) (6 mmol, 1,5 g) ve trietilaminin (Et_3N) (12 mmol, 1,2 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (6 mmol, 1,3 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-etil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4c) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 1,03 g

Verim: %55,4

Erime Noktası: 124-127,5 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 295,1447 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 295,1443 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 2996 (CH), 2880 (CH), 1711 (C=O), 1594 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 7,40-7,39 (d, J= 6,8, aromatik, 2H), 7,29-7,21 (m, aromatik, 3H), 7,11-7,09 (d, J= 8,4, aromatik, H), 7,04-7,02 (d, J= 8, aromatik, 3H), 4,60-4,55 (q, J= 6,8, J= 13,2, CH, H), 2,60-2,55 (q, J= 7,6, J= 15, CH_2 , 2H), 1,67-1,66 (d, J=6,8, CH_3 , 3H), 1,19-1,15 (t, J=7,6, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 166,72 (C=O), 155,27 (C=N), 144,137-127,78 (aromatik C), 73,79 (alifatik CH) , 28,35 (alifatik CH_2), 15,16 (alifatik CH_3), 13,67 (alifatik CH_3)

3.4.3.4. 6-metil-3-fenil-4-(p-N,N-dimetil amino)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşğinin Sentezi

N-(p-N,N-dimetil amino)-benzamidoksimin (3d) (5 mmol, 1,28 g) ve trietilaminin (Et_3N) (10 mmol, 1 g) kuru klorofomdaki çözeltilisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5 mmol, 0,63 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-dimetil amino)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4d) bileşğii elde edildi.

Madde Miktarı: 0,65 g

Verim: % 42

Erime Noktası: 111-113 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 310,1556 g/mol $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hesaplanan M_A : 310,1577 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3008 (CH), 2938 (CH), 2887 (CH), 2835 (CH), 1715 (C=O), 1590 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,42-7,39 (d, J= 6,8, aromatik, 2H), 7,27-7,24 (m, aromatik, 3H), 6,96-6,94 (d, J= 8,4, aromatik, 2H), 6,56-6,54 (d, J= 8,8, aromatik, 2H), 4,60-4,55 (q, J= 6,8, J= 13,4, CH, H), 2,90 (s, CH_3 , 6H), 1,66-1,65 (d, J=6,4, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 167 (C=O), 155,52 (C=N), 149,66-112,02 (aromatik C), 73,79 (alifatik CH) , 40,29 (alifatik CH_3), 13,70 (alifatik CH_3)

3.4.3.5. 6-metil-3-fenil-4-(p-floro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşığının Sentezi

N-(p-floro)-benzamidoksimin (3e) (5 mmol, 1,2 g) ve trietilaminin (Et_3N) (10 mmol, 1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5 mmol, 0,63 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-floro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4e) bileşığı elde edildi.

Madde Miktarı: 0,61 g

Verim: % 45,7

Erime Noktası: 129,5-130,5 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 285,1039 g/mol $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hesaplanan M_A : 285,1048 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3062 (CH), 2997 (CH), 2938 (CH), 2878 (CH), 1725 (C=O), 1591 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,37-7,23 (m, aromatik, 5H), 7,13-7,09 (m, aromatik, 2H), 6,99-6,95 (t, $J=8,4$, aromatik, 2H), 4,60-4,55 (q, $J=6,8$, $J=13,2$, CH, H), 1,67-1,65 (d, $J=6,8$, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,67 (C=O), 155,01 (C=N), 162,85-115,90 (aromatik C), 73,80 (alifatik CH), 13,60 (alifatik CH_3).

3.4.3.6. 6-metil-3-fenil-4-(p-kloro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşığının Sentezi

N-(p-kloro)-benzamidoksimin (3f) (7 mmol, 1,6 g) ve trietilaminin (Et_3N) (14 mmol, 1,4 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (7 mmol, 0,89 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil

asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-kloro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4f) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,96 g

Verim: % 48

Erime Noktası: 122-124 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 301,0744 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 301,0863 g/mol

ATR-FTIR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3065 (CH), 2997 (CH), 2935 (CH), 2868 (CH), 1716 (C=O), 1600 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,38-7,24 (m, aromatik, 7H), 7,09-7,07 (d, $J=8,4$, aromatik, 2H), 4,59-4,54 (q, $J=6,8$, $J=13,2$, CH, H), 1,67-1,66 (d, $J=6,8$, CH_3 , 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,54 (C=O), 154,87 (C=N), 134,07-128,55 (aromatik C), 73,82 (alifatik CH), 13,61 (alifatik CH_3)

3.4.3.7. 6-metil-3-fenil-4-(p-bromo)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(p-bromo)-benzamidoksimin (3g) (5,5 mmol, 1,6 g) ve trietilaminin (Et_3N) (11 mmol, 1,1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5,5 mmol, 0,7 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-bromo)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4g) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,78 g

Verim: % 41

Erime Noktası: 135-137 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 345,0239 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 345,0321 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3063 (CH), 2996 (CH), 2937 (CH), 2871 (CH), 1719 (C=O), 1600 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,42-7,24 (m, aromatik, 7H), 7,02-7,00 (d, $J=8,4$, aromatik, 2H), 4,59-4,53 (q, $J=6,8$, $J=13,6$, CH, H), 1,67-1,65 (d, $J=6,4$, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,47 (C=O), 154,82 (C=N), 134,62-121,85 (aromatic C), 73,82 (alifatik CH), 13,60 (alifatik CH_3)

3.4.3.8. 6-metil-3-fenil-4-(p-iyodo)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(p-iyodo)-benzamidoksimin (3h) (5,5 mmol, 1,8 g) ve trietilaminin (Et_3N) (11 mmol, 1,1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5,5 mmol, 0,7 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(p-iyodo)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4h) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,91 g

Verim: % 42

Erime Noktası: 146,5-149 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 393,0100 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 393,0107 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3053 (CH), 2998 (CH), 2943 (CH), 2879 (CH), 1720 (C=O), 1596 (C=N)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,61-7,59 (d, J= 8,4, 2h), 7,38-7,24 (m, aromatik, 5H), 6,89-6,87 (d, J= 8, aromatik, 2H), 4,58-4,53 (q, J= 6,8, J= 13,2, CH, H), 1,66-1,65 (d, J=6,8, CH₃, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 166,42 (C=O), 154,78 (C=N), 138,13-128,38 (aromatik C), 73,82 (alifatik CH), 13,60 (alifatik CH₃)

3.4.3.9. 6-metil-3-fenil-4-(m-metil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiminin Sentezi

N-(m-tolil)-benzamidoksimin (3i) (5 mmol, 1,2 g) ve trietilaminin (Et₃N) (10 mmol, 1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5 mmol, 0,63 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi) yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(m-metil)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4i) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,57 g

Verim: % 38,4

Erime Noktası: 127-129 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A: 281,1290 g/mol [M+H]⁺

Hesaplanan M_A: 281,1286 g/mol

ATR-FTIR ν (cm⁻¹): 3069 (CH), 2997 (CH), 2945 (CH), 2883(CH), 1716 (C=O), 1599 (C=N)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 7,40-7,39 (d, J= 6,8, 2H), 7,31-7,13 (m, aromatik, 4H), 7,03-6,90 (m, aromatik, 3H), 4,60-4,55 (q, J= 6,8, J= 13,2, CH, H), 2,27 (s, CH₃, 3H)1,67-1,66 (d, J=6.8, CH₃, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 166,62 (C=O), 155,23 (C=N), 138,98-125,10 (aromatik C), 73,78 (alifatik CH), 13,65 (alifatik CH₃)

3.4.3.10. 6-metil-3-fenil-4-(m-metoksi)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiminin Sentezi

N-(m-metoksi)-benzamidoksim (3j) (5 mmol, 1,2 g) ve trietilaminin (Et₃N) (10 mmol, 1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5 mmol, 0,63 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(m-metoksi)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4j) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,47 g

Verim: % 32

Erime Noktası: 192-193 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A: 297,1239 g/mol [M+H]⁺

Hesaplanan M_A: 297,1234 g/mol

ATR-FTIR ν (cm⁻¹): 2282 (CH), 2801 (CH), 1710 (C=O), 1606 (C=N)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 7,42-7,40 (d, J= 7,2, 2H), 7,32-7,15 (m, aromatik, 4H), 6,76-6,69 (m, aromatik, 3H), 4,59-4,54 (q, J= 6,8, J= 13,6, CH, H), 3,70 (s, OCH₃, 3H), 1,67-1,65 (d, J=6,8, CH₃, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 166,51 (C=O), 155,17 (C=N), 159,86-113,86 (aromatik C), 55,40 (alifatik OCH₃), 73,82 (alifatik CH), 13,64 (alifatik, CH₃)

3.4.3.11. 6-metil-3-fenil-4-(m-floro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiminin Sentezi

N-(m-floro)-benzamidoksimin (3k) (5 mmol, 1,2 g) ve trietilaminin (Et₃N) (10 mmol, 1 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5 mmol, 0,63 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile

saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(m-metoksi)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4k) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,96 g

Verim: % 67,6

Erime Noktası: 100,5-102 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 285,1039 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 285,1036 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3062 (CH), 2997 (CH), 2938 (CH), 2878 (CH), 1725 (C=O), 1591 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,40-7,38 (d, $J=7,2$, 2H), 7,33-7,24 (m, aromatik, 4H), 6,96-6,91 (m, aromatik, 3H), 4,59-4,54 (q, $J=6,8$, $J=13,2$, CH, H), 1,68-1,66 (d, $J=6,4$, CH_3 , 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,47 (C=O), 154,90 (C=N), 163,62-115,12 (aromatik C), 73,84 (alifatik CH), 13,59 (alifatik CH_3)

3.4.3.12. 6-metil-3-fenil-4-(m-kloro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiğinin Sentezi

N-(m-kloro)-benzamidoksimin (3l) (5,7 mmol, 1,4 g) ve trietilaminin (Et_3N) (11,4 mmol, 1,2 g) kuru klorofomdaki çözeltisine tuz buz banyosunda 2-kloropropiyonil klorür (5,7 mmol, 0,72 g) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon etil asetat/petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC yöntemi ile takip edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından kloroform uçuruldu. Ham ürün yürütücü faz olarak etil asetat/petrol eteri (1:3) sisteminin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kalıntı etil asetat/petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek 6-metil-3-fenil-4-(m-kloro)-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on (4l) bileşiği elde edildi.

Madde Miktarı: 0,84 g

Verim: % 46,6

Erime Noktası: 101-102,5 °C

LC/TOF-MS Deneysel M_A : 301,0744 g/mol $[M+H]^+$

Hesaplanan M_A : 301,0749 g/mol

ATR-FTIR ν (cm^{-1}): 3069 (CH), 2998 (CH), 2891 (CH), 1719 (C=O), 1582 (C=N)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,40-7,19 (m, aromatik, 8H), 6,99 (s, aromatik, H), 4,59-4,54 (q, $J=6,4$, $J=13,4$, CH, H), 1,67-1,66 (d, $J=6,4$, CH_3 , 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 166,45 (C=O), 154,83 (C=N), 136,61-126,22 (aromatik C), 73,83 (alifatik CH), 13,60 (alifatik CH_3)

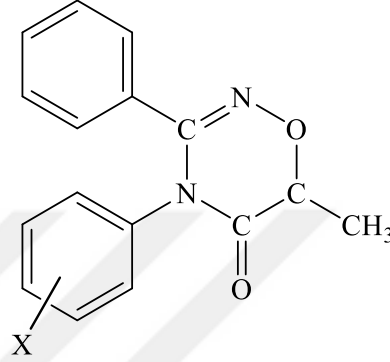


4. TARTIŞMA VE BULGULAR

Bu çalışmada on iki yeni 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5 (6H)-on bileşiği sentezlendi ve karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerdeki değişen süstitüentler Şekil 4.1. de gösterildi.

X

- a.H
- b.p-CH₃
- c.p-C₂H₅
- d.p-N(CH₃)₂
- e.p-F
- f.p-Cl
- g.p-Br
- h.p-I
- i.m-CH₃
- j.m-OCH₃
- k.m-F
- l.m-Cl



Şekil 4.1. Sentezlenen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri ve süstitüentleri

Bu çalışmada da NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinin incelenmesinde (SCS), doğrusal serbest enerji ile ilişkili tekli süstitüent parametre (SSP) ve çiftli süstitüent parametre (DSP) analiz yöntemleri kullanılmaktadır (Eşitlik 4.1 -4.3) (Assaleh ve ark., 2007).

$$SCS = \rho \sigma (\sigma^+, \sigma^-, \sigma_I, \sigma_R) + h \quad (4.1)$$

$$SCS = \rho_F F + \rho_R R + h \quad (4.2)$$

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + h \quad (4.3)$$

Bu eşitliklerde ρ_F , ρ_R ve ρ_I ; eğimleri, σ ; Hammett süstitüent sabitlerini, σ_I ; indüktif etki sabitini, σ_R rezonans etki sabitini, F; alan etki sabitini, R; rezonans etki sabitini ve h; kesim noktasını ifade etmektedir (Marinkovic ve ark., 2009).

Sentezlenen 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerinin ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri üzerindeki süstitüent etkiyi incelemek için on bir bileşik kullanıldı. On ikinci bileşik

olarak p-Br sübstitüentli 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevi korelasyon analizinin sonucunu ifade eden denklemleri doğrulamak için kullanıldı. Doğrulama bileşiğinin p-Br sübstitüentli seçilmesinin sebebi p-Cl ile aynı sübstitüent sabiti (σ) değerine sahip olmasıdır. Aynı değere sahip (σ) sübstitüentlerden biri korelasyonda (p-Cl) kullanılmış, diğeri ise doğrulama işleminde kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerde ilgilenilen karbonlar C=O, C=N, CH ve CH₃ şeklindedir (Şekil 4.1.). Bileşik (4a-l) 'in karşılık gelen karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kaymaları Tablo 4.1. de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. 4-(Sübstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerine ait ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm) (4a-l)

Sübstitüent (X)	δ (C=O) ppm	δ (C=N) ppm	δ (CH) ppm	δ (CH ₃) ppm
a (H)	166,548	155,183	73,747	13,582
b (p-CH ₃)	166,634	155,205	73,735	13,615
c (p-C ₂ H ₅)	166,668	155,223	73,738	13,615
d (p-N(CH ₃) ₂)	166,959	155,483	73,756	13,664
e (p-F)	166,636	154,985	73,773	13,570
f (p-Cl)	166,488	154,836	73,766	13,557
g (p-Br)	166,437	154,783	73,783	13,563
h (p-I)	166,390	154,745	73,786	13,571
i (m-CH ₃)	166,556	155,169	73,716	13,589
j (m-OCH ₃)	166,444	155,106	73,757	13,573
k (m-F)	166,424	154,855	73,756	13,548
l (m-Cl)	166,406	154,782	73,784	13,554

Ölçümler düşük ve sabit bir numune konsantrasyonu (0,1 M) ile yapıldı. Tablo 4.1. deki sonuçlara göre, C=O, C=N ve CH₃ karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri, 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on halkasındaki sübstitüentlere bağlı olarak değişir. Tablo 4.1. deki değerler, fenil halkası üzerindeki sübstitüentin, CH karbonuna ait SCS değerlerini nispeten az etkilediğini göstermektedir.

4-(sübstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerindeki C=O karbonu için kimyasal kayma aralığı 0,569 ppm (166,959-166,390) iken, C=N için 0,738 ppm (155,483-154,745), CH için 0,07 ppm (73,786-73,716) ve CH₃ için 0,116 ppm (13,664-13,548) olarak ölçüldü. CH karbonu için ölçülen aralık çok küçük olduğundan

bu sonuç CH karbonunun fenil halkasındaki sübstitüentten çok etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir. C=N karbonu için ölçülen aralık ise 0,738 ppm olarak hesaplanmış olup, bu değer bize fenil halkasındaki sübstitüentten C=N karbonunun diğer karbonlardan çok daha fazla etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1. deki sonuçlar, fenil halkasındaki elektron çekici sübstitüentlerin C=O, C=N ve CH₃ karbonlarında elektron yoğunluğunu arttırdığını (C=O karbonu için p-F sübstitüenti hariç), elektron salıcı sübstitüentlerin ise azalmaya (C=N karbonu için m-CH₃ hariç) neden olduğunu ifade etmektedir. Bu durum elektron çeken sübstitüentlerin elektron yoğunluğunda azalmaya, elektron salıcı sübstitüentlerin ise elektron yoğunluğunda artmaya neden olması gereken genel prensiplerine ters düşmektedir. CH karbon atomunda ise sübstitüentlerin etkileri (p-N(CH₃)₂) hariç genel prensiplere uyum sağlamaktadır.

Bu sonuçları açıklamak için Eşitlik 4.2. e göre SSP analizi (LFER) uygulandı, elde edilen sonuçlar Tablo 4.2. de verildi.

Tablo 4.2. 4-(sübstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri için SSP korelasyon analiz sonuçları

ATOM	SİGMA	r ^c	ρ ^d	h ^e	n ^f
C=O	σ	-0,9493	-1,909±0,211	318,008±35,119	11
C=O	σ ^a	-0,6998	-1,092±0,499	182,027±83,003	7
C=O	σ ^b	-0,9879	-1,969±0,179	327,921±29,788	5
C=O	σ ⁺	-0,9393	-3,355±0,543	558,746±91,331	7
C=O	σ ⁻	-0,7327	-0,725±0,301	120,732±50,159	7
C=O	σ _I	-0,4469	-0,636±0,569	106,094±94,814	7
C=O	σ _R	-0,7953	-0,818±0,279	136,038±46,442	7
C=N	σ	-0,9001	-1,298±0,209	201,246±32,467	11
C=N	σ ^a	-0,7737	-0,637±0,233	98,919±36,162	7
C=N	σ ^b	-0,9904	-2,540±0,205	394,047±31,757	5

Tablo 4.2. (devamı) 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri için SSP korelasyon analiz sonuçları

C=N	σ^+	-0,8211	-2,068±0,643	320,470±99,719	7
C=N	σ^-	-0,8491	-0,592±0,165	91,835±25,555	7
C=N	σ_I	-0,7751	-0,777±0,283	120,765±43,951	7
C=N	σ_R	-0,4598	-0,333±0,288	51,501±44,653	7
CH	σ	0,5135	6,995±3,896	-515,918±287,378	11
CH	σ^a	0,7767	6,295±2,283	-464,177±168,409	7
CH	σ^b	-0,6189	-13,823±10,128	1019,042±746,812	5
CH	σ^+	0,2639	8,952±14,633	-660,589±1079,284	7
CH	σ^-	0,8322	7,817±2,329	-576,557±171,769	7
CH	σ_I	0,8822	11,916±2,844	-878,727±209,7733	7
CH	σ_R	-0,1845	-1,801±4,292	132,630±316,534	7
CH ₃	σ	-0,9748	-9,436±0,719	128,202±9,770	11
CH ₃	σ^a	-0,9278	-10,529±1,894	143,015±25,688	7
CH ₃	σ^b	-0,9586	-9,959±1,709	135,328±23,260	5
CH ₃	σ^+	-0,9233	-15,849±2,949	215,182±40,101	7
CH ₃	σ^-	-0,7136	-3,392±1,489	46,107±20,247	7
CH ₃	σ_I	-0,6930	-4,737±2,204	64,595±29,963	7
CH ₃	σ_R	-0,6000	-2,964±1,768	40,099±24,036	7

^a Sadece elektron çekici süstitüentler

^b Sadece elektron salıcı süstitüentler

^c Korelasyon katsayısı

^d Eğim-ağırlık katsayı oranı

^e Kesim noktası

^f Bileşik sayısı

1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerindeki C=O karbonuna ait kimyasal kayma değerleri sp^2 hibritleşmiş oksijen atomuna komşu karbon atomu için (C=O) çok karakteristiktir (yaklaşık 166 ppm). N. Arıkan ve ark. (2008) 3-(2-piridin)-4-benzil-4H-1,2,4-

oksadiazin-5(6H)-on bileşik için ^{13}C NMR' da C=O karbonuna ait kimyasal kayma değerini 164.5 ppm olarak bildirmişlerdir. Karbonil karbonunun ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının Eşitlik 4.1. e göre σ süstitüent sabitleri ile korelasyonundan tatmin edici sayısal değer ($r: -0,9493$) bulundu. σ ile korelasyonun σ^+ ve σ^- ile olan korelasyondan daha iyi sonuçlar verdiği ve bunun da süstitüent ile karbonil grubu arasında önemli bir rezonans etkileşiminin olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Karbonil karbonu için sadece elektron salıcı süstitüentler (p-CH₃, p-C₂H₅, p-N(CH₃)₂ ve m-CH₃) σ değerleri kullanılarak yapılan korelasyon hesaplamalarında ($r: -0,9879$) çok iyi sonuçlar elde edildi, bu sonuç mükemmel korelasyon olarak tanımlanmaktadır.

Aynı zamanda sadece elektron çekici süstitüentlerle yapılan korelasyon hesaplamasında çok düşük sayısal değer ($r: -0,6998$) elde edildi. Bu sonuç, elektron çeken süstitüentlerin karbonil karbonu ile etkileşiminin olmadığını göstermektedir. 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on halkasının C=O karbonunda σ^- , σ_I ve σ_R süstitüent sabitleri kullanılarak yapılan korelasyon analizinden elde edilen korelasyon katsayılarının da düşük olduğu bulundu ($r: -0,7327$, $r: -0,4469$, $r: -0,7352$ sırasıyla). Korelasyon analizinde bulunan korelasyon katsayısı 0,800'den küçük olduğunda ($r < 0,800$) korelasyon bulunamadı şeklinde yorumlanmaktadır.

En iyi korelasyon C=N karbonu için sadece elektron salıcı süstitüentlerin (p-CH₃, p-C₂H₅, p-N(CH₃)₂ ve m-CH₃) ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ arasında yapılan korelasyonda ($r: -0,9904$) elde edildi ve bu mükemmel korelasyon ($r \geq 0,99$) şeklinde yorumlanmaktadır. Bu sonuç elektron salıcı süstitüentlerin C=N karbonuna önemli bir elektron delokalizasyonu olduğunu göstermektedir. C=N karbonu için tüm süstitüentlerin ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ arasında tatmin edici ($r: -0,9001$) korelasyon gözlemlendi.

Aynı karbon için σ^+ ve σ^- ile yapılan SSP korelasyon analizinde zayıf korelasyon ($r < 0,9$) (sırasıyla $r: -0,8211$, $r: -0,8491$) bulundu. C=N karbonunun ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının σ_I ve σ_R arasında yapılan korelasyon sonucunda çok düşük değerler bulundu ($r: -0,7751$, $r: -0,4598$, sırasıyla). Bu sonuçlar C=N karbonunun ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin σ_I ve σ_R ile ilişkili olmadığını ifadesidir.

İncelenen moleküldeki CH karbonu sp^3 hibritleştirilmiş metil karbonu olmasına rağmen, kimyasal kayma değeri (yaklaşık 74 ppm) literatürden biraz farklıdır. Bunu CH karbonun elektron çekici karbonil grubuna (C=O) komşu olması şeklinde açıklayabiliriz. 3-(süstitüe-fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-1,3-dioksepino-[5,6-d][1,2]izoksazol türevlerinde iki tane CH karbonu bulunmaktadır. Bunlardan birisi oksijen atomuna bitişik olup kimyasal kayması yaklaşık 83 ppm, diğer CH karbonu ise C=N grubuna bitişik olmakta ve kimyasal kayması yaklaşık 52 ppm olarak bildirilmiştir (Kara ve ark., 2019).

CH karbonunun tüm süstitüentler için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ , σ^+ ve σ_R arasında yapılan korelasyonlar sonucunda korelasyon katsayıları sırasıyla 0,5135, 0,2639 ve -0,1845 olarak bulundu ve korelasyon bulunamadı olarak tanımlandı. CH karbonun elektron çekici ve elektron salıcı süstitüentlerin ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin ayrı ayrı σ ile yapılan korelasyonundan elde edilen korelasyon katsayılarının işareti ve büyüklüğü birbirinden farklıdır.

Korelasyon katsayıları elektron çekici süstitüentler için r : 0,7767 iken elektron salıcı süstitüentler için r : -0,6189'dur. CH karbonu için tüm süstitüentlerin ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile σ^- ve σ_I arasında yapılan korelasyondan zayıf korelasyonlar ($r < 0,90$) (sırasıyla r : 0,8322, r : 0,8822) olduğu görüldü. Özetle, çalışılan 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on serisindeki CH karbonunun kimyasal kayma değerleri SSP analizi yani Eşitlik 4.1. e göre yapılan korelasyonda kullanılan σ , süstitüentin indüktif ve rezonans etkilerinin sabit bir oranını içerdiği için zayıf korelasyon bulunmuştur yorumu yapılabilir.

σ süstitüent sabitleri ile CH_3 karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymaları için korelasyon analizi yapıldı ve korelasyon katsayısı r : -0,9748 olarak bulundu, bu tatmin edici bir korelasyon değeridir. Sadece elektron çekici ve sadece elektron salıcı süstitüentler için yapılan hesaplamalarda ise korelasyon katsayıları r : -0,9278, r : -0,9586 olarak bulunmuştur.

CH_3 karbonunun sadece para süstitüentlerinin ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile σ^+ ve σ^- arasındaki korelasyonun sonucu olarak, korelasyon katsayıları sırasıyla 0,9683 ve -0,9233 olarak bulunmuştur. Aynı karbon için Eşitlik 4.1' e göre σ_I ve σ_R sabitleri ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (SCS) arasında korelasyon analizi yapıldı, korelasyon

katsayıları $r < 0,70$ olarak bulundu. Bu sonuç korelasyon bulunamamıştır şeklinde yorumlanabilir.

DSP korelasyon analizinde Eşitlik 4.2. (Swain–Lupton) ve Eşitlik 4.11. (Genişletilmiş Hammett) kullanılarak alan veya indüktif ile rezonans etkinin katkılarını ayrı ayrı ölçmek mümkündür. İncelenen karbonlar için DSP korelasyon analizi yapıldı ve sonuçlar Eşitlikler 4.4. - 4.11. şeklinde aşağıda verildi. DSP korelasyon analizi CH karbonu dışında SSP korelasyon analizine kıyasla önemli bir gelişme sağlamadı.

$$\text{SCS}(\text{C}=\text{O}) = -0,4472(\pm 0,1360) F - 0,4853(\pm 0,0895) R + 166,5644(\pm 0,0452) \quad (4.4)$$

$$(r = 0,9487, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{C}=\text{O}) = -0,4007(\pm 0,0786) \sigma_I - 0,8515(\pm 0,1088) \sigma_R + 166,5209(\pm 0,0311) \quad (4.5)$$

$$(r = 0,9752, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{C}=\text{N}) = -1,0116(\pm 0,0992) F - 0,4892(\pm 0,0992) R + 155,1593(\pm 0,0500) \quad (4.6)$$

$$(r = 0,9690, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{C}=\text{N}) = -0,8542(\pm 0,1323) \sigma_I - 0,8004(\pm 0,1831) \sigma_R + 155,0955(\pm 0,0523) \quad (4.7)$$

$$(r = 0,9648, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{CH}) = 0,0832(\pm 0,0161) F - 0,0030(\pm 0,0106) R + 73,7389(\pm 0,0053) \quad (4.8)$$

$$(r = 0,9349, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{CH}) = 0,0647(\pm 0,0175) \sigma_I - 0,0063 (\pm 0,0241) \sigma_R + 73,7437(\pm 0,0069) \quad (4.9)$$

$$(r = 0,8843, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{CH}_3) = -0,1278 (\pm 0,0145) F - 0,0909 (\pm 0,0096) R + 13,5957(\pm 0,0048) \quad (4.10)$$

$$(r = 0,9868, n = 7)$$

$$\text{SCS}(\text{CH}_3) = -0,1160 (\pm 0,0114) \sigma_I - 0,1440(\pm 0,0157) \sigma_R + 13,5892(\pm 0,0045) \quad (4.11)$$

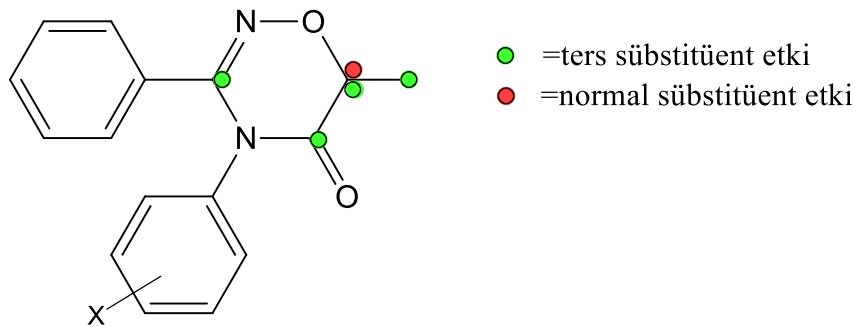
$$(r = 0,9881, n = 7)$$

Yukarıda verilen eşitliklerden C=N ve CH karbonlarının SCS değerlerinin Eşitlik 4.2. ve 4.3. e göre Swain-Lupton sabitleri olan F ve R ile yapılan korelasyonları, σ_I ve σ_R sabitleri

ile olan korelasyonlarından daha iyi sonuçlar verdiği görüldü. Ayrıca C=O ve CH₃ karbonları içinse en iyi sonuç σ_I ve σ_R sabitleri ile yapılan korelasyondan elde edildi. Tüm DSP korelasyonlarının C=O, C=N ve CH karbonlarında sübstitüent etkilerin iletiminde tatmin edici sayısal değerler ($r \geq 0,90$) elde edildi.

CH₃ karbonunun ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile sübstitüent sabitleri arasında Eşitlik 4.2 ve 4.3. e göre yapılan DSP korelasyon analiz sonuçlarında şaşırtıcı bir şekilde mükemmel bir korelasyon bulundu. Her iki korelasyonda $r \cong 0,99$ elde edildi. F sübstitüent sabiti ile olan korelasyonlardan σ_I sübstitüent sabiti ile olan korelasyonlara oranla daha yüksek ρ (ρ_F) değerleri gözlemlendi. σ_I ve σ_R sübstitüent sabitleri kullanıldığında yapılan korelasyon analizinde elde edilen ρ (ρ_R) değerleri, F ve R sübstitüent sabitleri kullanılmasına oranla daha yüksek olarak bulundu. CH₃ karbonunun sübstitüentten uzak olması nedeniyle, bu karbondaki alan etkisinin iletiminde sübstitüent ve karbonil grubunda oluşan indüklenmiş dipolün uzay yoluyla iletiminin katkısının önemli olabileceğini ifade edebiliriz.

Eşitlik 4.4. – 4.7. ve 4.10., 4.11. de, C=O, C=N ve CH₃ atomları için negatif ρ_F ve ρ_R değerleri elde edildi. Bu durum fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin etkisinin aynı yönde olduğu, bu karbonlarda ters sübstitüent etkinin etkin olduğu sonucuna varılabilir. CH karbondaki ise pozitif ρ_I değeri ve negatif ρ_R değeri elde edilmiştir. Bu normal ve ters sübstitüent etkilerin Şekil 4.1. de gösterildiği gibi bileşik (4a-1)'nin farklı karbon atomlarında çalıştığı şeklinde yorumlanabilir. CH karbondaki, indüktif olarak normal sübstitüent etki, ancak rezonans yolla ise ters sübstitüent etkiye sahip olduğu anlamına gelir. Tablo 4.2. deki CH karbon için en düşük korelasyon katsayısı değerleri bu ters etkileşimin sonucu olmalıdır.



Şekil 4.1. 1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on türevlerinde sübstitüent etki motifi

CH karbonu için, korelasyon parametresi ρ_I , ρ_R' ye göre oldukça büyük ve pozitif, korelasyon parametresi ρ_R ise küçük ve negatif olarak hesaplandı. Başka bir deyişle, bu karbonda indüktif etki baskındır. Diğer tüm karbonlarda, hem indüktif hem de rezonans parametreleri negatiftir ve indüktif etkilerin rezonans etkilere göre baskınlığının azaldığı görüldü.

Korelasyon parametrelerinin pozitif işareti, normal süstitüent etkiyi gösterir, elektron çekici süstitüentler, NMR spektrumlarında perdelememeye neden olurken, elektron salıcı süstitüentler perdelemeye neden olur. Korelasyon parametrelerinin negatif işareti, ters süstitüent etkiyi ifade eder; elektron salıcı süstitüentler, araştırılan karbonlarda elektron yoğunluğunda bir azalmaya neden oldu ve bu ters süstitüent etkiyi ifade eder (Fadhil ve ark., 2002).

Bileşik 4-(4-bromofenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiği DSP korelasyon analiz sonuçlarını ifade eden 4.4-4.11 nolu eşitliklerin geçerliliğinin sağlamasını yapmak için kullanıldı. Yeni bir süstitüent taşıyan bileşiğin laboratuvar sentezi bazen aylar sürebilir. Ancak, DSP korelasyon analiz sonuçlarının verildiği Eşitlikler 4.4-4.11 kullanılarak, yeni süstitüenti taşıyan 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevi bileşiğin süstitüent sabitleri kullanılarak ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri dakikalar içinde hesaplanabilir.

Tablo 4.3. (4a-1) için p-Br süstitüentinin ^{13}C NMR değerleri kullanılarak elde edilen denklemlerin karşılaştırma sonuçları

Seri	Atom	SCS ^a ppm	SCS ^b ppm	SCS ^a -SCS ^b ppm	% Hata ^c
(F, R)	C=O	166,470	166,437	0,033	0,020
($\sigma_I\sigma_R$)	C=O	166,477	166,437	0,040	0,024
(F, R)	C=N	154,812	154,783	0,029	0,019
($\sigma_I\sigma_R$)	C=N	154,839	154,783	0,056	0,036
(F, R)	CH	73,777	73,783	0,006	0,08
($\sigma_I\sigma_R$)	CH	73,774	73,783	0,008	0,012
(F, R)	CH ₃	13,558	13,563	0,005	0,037
($\sigma_I\sigma_R$)	CH ₃	13,560	13,563	0,003	0,022

^a Eşitlikler kullanılarak hesaplanan kimyasal kayma değerleri

^b Deneysel kimyasal kayma değerleri

^c % Hata = $[(\text{SCS}^a - \text{SCS}^b) / \text{SCS}^b] \times 100$

p-Br Sübstitüentinin F, R, σ_I ve σ_R sabitleri sırasıyla 0,45, -0,22, 0,45 ve -0,16 olarak kullanıldı (Hansch ve ark.,1991). Yukarıdaki türetilmiş denklemler kullanılarak hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri deneysel ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleriyle karşılaştırıldı ve % hata hesaplandı, sonuçlar Tablo 4.3. te verildi. Türetilmiş denklemlerin (4.4-4.11) ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerini hesaplamada başarılı bir şekilde kullanılabileceği görüldü.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 1,2,4,-oksadiazin-5(6H)-on türevlerindeki C=O, C=N, CH ve CH₃ karbon atomlarının deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri sübstitüent etki çalışması için kullanıldı. Korelasyon analizi ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri ile çeşitli Hammett sübstitüent ve Swain-Lupton sabitleri arasında SSP ve DSP yöntemleriyle yapıldı ve CH karbon atomu hariç benzer sonuçlar elde edildi. DSP korelasyon sonuçları denklemler şeklinde verildi ve bu denklemler p-Br sübstitüenti taşıyan 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevine ait deneysel ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri kullanılarak doğrulaması yapıldı. Doğrulama sonucunda çok iyi sonuçlar elde edildi. Buna ek olarak elektron çekici sübstitüentler 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on türevindeki C=O, C=N ve CH₃ karbonlarının elektron yoğunluğunu artırarak NMR spektrumunda bu karbonlara ait kimyasal kayma değerlerinin perdelemesini arttırdığı tespit edildi. Diğer yandan, CH karbonunda elektron çekici indüktif (polar) yolla elektron yoğunluğunu azalttığı ve rezonans etkisi ile elektron yoğunluğunu arttırdığı sonucuna varıldı.

Korelasyon analiz sonuçlarına göre 1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on halkarındaki C=O, C=N, CH karbon atomlarının ¹³C NMR kimyasal kaymaları tatmin edici bir korelasyon gösterdi. CH₃ karbon atomunda ise mükemmel korelasyon hesaplandı.

KAYNAKLAR

- Ağırbaş H., Dürüst Y., Sümengen D., (1992), Synthesis and methylation of some 1, 2, 4-thiadiazole-5-thiones, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, (66), 110.
- Ağırbaş H., Dürüst Y., Karahasanoğlu A., (1996). Synthesis of 3,5-Disubstituted-5,6-Dihydro-4h-1,2,5-Oxadiazine-6-Thiones I And 3,5-Disubstituted-1,2,4Thiadiazoles, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, (114), 173–178.
- Ağırbaş H., Kaya A., Aydoğdu, M., (1998). ‘Reaction of Substituted Benzamide Oximes with Chloroacetyl Chloride and Thiophosgene’ , *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, (149), 39-48.
- Ağırbaş H., Kemal B., (2013). Linear Free Energy Relationships of ¹³C NMR Chemical Shifts in 4-Substituted Phenyl-4,5-Dihydrobenzo[*f*][1,4]Oxazepin-3(2H)-ones(Thiones), *Journal of Molecular Structure*, (1053), 61–65.
- Akcan M., Dürüst Y., (2006). Bazı Amidoksimlerin Fenilboronik Asit ile Halka Kapanma Reaksiyonları, XX. *Ulusal Kimya Kongresi*, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Okp-17.
- Arıkan N., Sümengen D., Dülger B., (2008). Synthesis and Antimicrobial Activities of 1,2,4-Oxadiazin-5-one, 6-one and 5-Thiones *Turk. J. Chem.*, (32), 147–155.
- Assaleh F. H., Marinkovic’ A. D., Jovanovic’ B. Z., Csanadi J., (2007). Carbon-13 Substituent Chemical Shifts in N-1-p-substituted phenyl-5-methyl-4-carboxy uracils, *Journal of Molecular Structure*, (833), 53–57.
- Attanasi O.A., Cotarca L., Favi G., Filippone P., Perrulli F.R., Santeusano S., Efficient, High-Yield, (2009). One-Pot Protocol for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazine Derivatives, *Synlett.*, (10), 1583.
- Bahner C.T., Neely R., (1957). 4-[4-(p-Dimethylaminophenyl)-1,3-butadienyI] quinoline, *J. Org. Chem.*, (22), 1109.
- Baker Kenneth W.J., Horner Katherine S., Moggach Stephen A., Paton R. Michael, (2004). Synthesis of Pyranosyl Amidoximes by Addition of Amines to Pyranosyl Nitrile Oxides, *Tetrahedron Letters*, (48), 8913-8916.
- Barros, C.J.P., De Freitas, J.J.R., De Oliveira, R.N., De Freitas Filho, J.R., (2011). Synthesis Of Amidoximes Using An Efficient And Rapid Ultrasound Method, *J. Chil. Chem. Soc.*, 56, (2), 721-722.
- Berkowitz Pt., Long Ra., Dea P., Robins Rk., Mathews Tr., (1977). Synthesis and Antimicrobial Activity of Certain 6/i-1,2,4-Oxadiazin-3(2if)-ones, *J Med Chem.*, (20), 134.

- Biernacki K., Das'Ko M., Ciupak O., Kubin' Ski K., Rachon J., Demkowicz S., (2020). Novel 1,2,4-Oxadiazole Derivatives in Drug Discovery, *Pharmaceuticals*, (13), 111.
- Balsamo, A., Macchia, B., Martinelli, A., Orlandini, E., Rossello, A., Macchia, F., Broccoli, G., Domiano, P., (1990). Synthesis And Antimicrobial Properties of Substituted 3-Aminoxy-(E)-2-Rnethoxyimino Propionyl Penicillins And Cephalosporins, *Eur. J. Med Chem.* 25, (3), 227-233.
- Bolotin D.S., Bokach N.A., Haukka M., Kukushkin V.Y, (2012). Platinum(IV)-Mediated Nitrile-Amidoxime Coupling Reactions: Insights into the Mechanism for the Generation of 1,2,4-Oxadiazoles, *Chempluschem*, (77), 31-40.
- Bolotin D.S., Il'in M.V., Novikov A.S., Bokach N.A., Suslonov V.V., Kukushkin V., (2017). Trinuclear (Aminonitrone)Zn^{II} Complexes as Key Intermediates in Zinc(II)-Mediated Generation of 1,2,4-Oxadiazoles From Amidoximes And Nitriles, *New J. Chem.*, (41), 1940-1952.
- Bolotin, D.S., Bokach, N.A., Kukushkin, V.Y., (2016). Coordination Chemistry And Metal-Involving Reactions Of Amidoximes: Relevance To The Chemistry Of Oximes And Oxime Ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, (313), 62–93.
- Buu-Hoi N., Welsch M., Xuong N., Thang K., (1954). Une Nouvelle Famille De Composés Tuberculostatiques: *Les Amidoximes*, *Esperientia*, (10), 169.
- Bouhleb, A., Curti, C., Dumètre, A., Laget, M., Crozet, M.D., Azas, N., Vanelle, P., (2010). Synthesis And Evaluation Of Original Amidoximes As Antileishmanial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (18), 7310–7320.
- Burakevich, J.V., A.M. Lore ve G.V. Volpp. (1971). Phenylglyoxime Separation, Characterization And Structure Of Three Isomers, *J.Org.Chem.*, 36, (1), 5- 8.
- Chakravorty A., (1974). Structural Chemistry of Transition Metal Complexes of Oximes Coordination, *Chemistry Reviews*, (13), 1.
- Constantinos Jm, Stamatatos Tc, Perlepes Sp, (2005). The Coordination Chemistry Of Pyridly Oximes, *Polyhedron*, (25), 134-194.
- Cozzi, P., Giordani, A., Menichincheri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Pular, D., Salvati, P., (1994). Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism With Thromboxane Synthase Inhibition: [[2-(Lh-Imidazol-1-yl)Ethylidene] Amino] Oxy]Alkanoic Acids, *J. Med. Chem.*, 37, (21) , 3588-3604.
- Dard B.A., Zaheer Z., Fatemaa S., (2015). KF-Al₂O₃ Catalyzed Domino One-Pot, Three-Component Synthesis of 3,5-Disubstituted-1, 2, 4-Oxadiazoles Under Microwave-Assisted Solvent Free Conditions And Their Biological Activity, *International Journal Of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, Page 93-99.

- Dürüst Y., Altuğ C., Kılıç F., (2007). Thiophene-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles and Oxadiazines, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, (182), 299-313.
- Dürüst Y., Gözlükaya O., İvgen H. (2014). Synthesis of Some 1,3,5,2- oxadiazaphosphol-2-oxides, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxides, and 1,3,2-oxazaphospholidin-2-Oxides (Sulfides), *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, (189), 215-225.
- Dürüst Y., (1990). Bazı 3,4-Disubstitue-2-1,2,4-Oksadiazolin-5- Tiyon, Tiyadiazolin -5-on ve Tiyadiazolin -5- Tiyon Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 9510.
- Eloy F., Lenaers, R., (1961). The Chemistry Of Amidoximes And Related Compounds, *Chemical Reviews*, (62), 155.
- Fadhil G. F., Radhy H. A., Perjessy A., Samalíkova M., Kolehmainen E., Fabian W. M. F., Laihia K., Sustekova Z., (2002). Dual Substituent Parameter Modeling of Theoretical, NMR and IR Spectral Data of 5-Substituted Indole-2,3-diones, *Molecules*, (7), 833 – 839.
- Filho, R.A.W. Da Silva N., Da Silva C.A., Brustein C.S.B., Amaral Ferraz Navarro, D.M., Dos Santos, F.A.B., Alves, L.C., (2009). Dos Santos Cavalcanti, M.G., Srivastava, R.M., Carneiro-Da-Cunha, M.D.G., Improved Microwavemediated Synthesis Of 3-(3-Aryl-1,2,4-Oxadiazol-5-Yl)Propionic Acids And Their Larvicidal And Fungal Growth Inhibitory Properties., *Chem. Pharm. Bull.*, 57, (8), 819-825.
- Flora K.P., Van't Riet B., Wampler G.L., (1978). Antitumor Activity of Amidoximes (Hydroxyurea Analogs) in Murine Tumor Systems, *Cancer Res.*, (38), 1291-1295.
- Fylaktakidou K.C.; Hadjipavlou-Litina, D.J.; Litinas, K.E.; Varella, E.A.; Nicolaidis, (2008). D.N. Recent Developments in The Chemistry And in The Biological Applications of Amidoximes. *Curr. Pharm. Des.*, (14), 1001–1047.
- Gangqiang Wang, Rongxing Chen, Sen Zhao, Liangfeng Yang, Haibing Guo, Shaofa Sun, Jian Wang, Justin Domena, Yalan Xing, (2018). Efficient Synthesis of 1,2,4-oxadiazine-5-ones Via [3+3] Cycloaddition of in Situ Generated Aza-Oxyallylic Cations With Nitrile Oxides, *Tetrahedron Letters*, (59), 23.
- Godefroi E. F., Heeres, J., Cutsem, J. V., Janssen, P. A. J., (1969). Preparation And Antimycotic Properties Of Derivatives of 1-Phenethylimidazole, *J.Med. Chem.*, 12, (5), 784-791.
- Gülçin Arslantaş, (2013). Bazı 3, 5-disubstitue -1, 2, 4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi ve sitotoksik aktivitelerinin incelenmesi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 341916.
- Hammett LP., (1940). Physical Organic Chemistry, *McGraw-Hill Book Company*, 184-228.
- Hammett Louis P., (1937). The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, (1), 96–103

- Hammett L. P., (1935). Some Relations Between Reaction Rates And Equilibrium Constants, *Chem. Rev.*, (17), 125 – 136.
- Hansch C., Leo A., Taft R. W., (1991). A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters, *Chem. Rev.*, (91), 165 – 195.
- Houben J., Schmidt E., (1913). Hydroximsäure-ester und Halogenyl-imino-äther der Fettreihe, *Ber.*, (46), 3619.
- Hussein Aq., (1987). Reaction of Amidoximes with α -Chloroacid Chlorides: Novel Synthesis of 1, 2, 4-Oxadiazin-5-ones, *Heterocycles*, (26), 163.
- Jovanovic B.Z., Misic Vukovic M., Marinkovic A.D., Vajs V., (2002). Effect of Substituents on The ^{13}C Chemical Shifts Of The Azomethine Carbon Atom of N-(Phenyl Substituted)Pyridine-3- And -2-Aldimines, *Journal of Molecular Structure*, (642), 113–118.
- Kabada P.K., Lin Zhaiwei, (1975). Triazolines 30. Nonregiospecific 1,3-Cycloaddition of Aryl Azides To Vinylpyridines: A Unique Route To Pyridyl Substituted Aziridines, *J. Heterocyclic Chem.*, (12), 143.
- Kabada P.K., (1998). 1,2,3-Triazolines and Triazoles, a New Class of Anticonvulsants. Drug Design and Structure-Activity Relationships, *J. Med. Chem.*, (31), 196.
- Kahraman K., (1997). 1,2,4-Oksadizol ve 1,2,4-tiyadiazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 67053.
- Kara Y. S., Yalduz S., (2019). Substituent Effect Study On The Experimental ^{13}C NMR Chemical Shifts of 3-(Substituted Phenyl)-3a,4,8,8a-Tetrahydro-1,3-Dioxepino[5,6-D] [1,2] Isoxazoles, *J. Mol. Struct.*, (1193), 158 – 165.
- Katritzky A.R., Khashab N.M., Kirichenko N., Singh A., (2006). Microwaveassisted Preparations Of Amidrazones And Amidoximes, *J. Org. Chem.*, (71), 9051-9056.
- Keenan Sheue L, Peterson Karl P., Peterson, Kelly, Jacobson Kyle, (2008). Determination of Hammett Equation Rho Constant for the Hydrolysis of p-Nitrophenyl Benzoate Esters, *J. Chem. Educ.*, 85, (4), 558.
- Lacbay C.M., Menni M., Bernatchez J.A., Gotte M., Tsantrizos Y.S., (2018). Pharmacophore Requirements For HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors That Selectively “Freeze” The Pre-Translocated Complex During The Polymerization Catalytic Cycle, *Bioorg. Med. Chem.*, (26), 1713–1726.
- Longo G., Randone G., (1936). *Gazz. Chim. Ital.*, (66), 145.
- Marinkovic A.D., Jovanovic B.Z., Todorovic N., Juranic I.O., (2009). Linear Free Energy Relationships of The ^1H and ^{13}C NMR Chemical Shifts in 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1H)pyridones, *J. Mol. Struct.*, (920), 90 – 96.

- Marinkovic A.D., Brkic D., Martinovic J.S, Mijin D.Z., Milcic M., Petrovic S.D., (2013). Substituent Effect On IR, ^1H And ^{13}C NMR Spectral Data in /N-(Substituted Phenyl)-2-Cyanoacetamides: A Correlation Study, *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.*, (19), 67 – 78.
- Matsubayashi G.E., Okunaka M., Tanaka T., (1973). PMR And Thermodynamic Studies of Dimethyltin Dichloride/Picolinaldimine Adducts, *J. Organometal. Chem.*, (56), 215.
- Mcweeny R., (1962). Perturbation Theory For The Fock-Dirac Density Matrix, *Phys. Rev.*, (126), 1028.
- Meng T, Chen R, Liu L, (2015). Facile Synthesis of 1, 3, 5-Oxadiazin-2-one Derivatives Through Three-Component One-Pot Cyclization of Molecular Iodine, Ynamides And Nitriles, *Et Al. Chin J Org Chem.*, (35), 2108.
- Mixich, G. V., Thiele, K., (1979). Ein Beitrag zur Stereospezifischen Synthese von Antimykotisch Wirksamen Imidazolyloximathern, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 29, (10), 1510-1513.
- Mixich, G., Thiele, K., Fischer, (1975). Verfahren Zur Herstellung Von Imidazolylmethylcarbonyl Oximathern, *Swiss. Pat.*, 75, (16), 768.
- Muller G., (1886). Ueber Benzenylanilidoxim, *Ber.*, (19), 1669.
- Muller H., (1889). Ueber einige im Ammoniakrest substituirte Amidoxime, *Ber.*, (22), 2401.
- Nef J.U., (1891). Ueber die Constitution der Salze der Nitroparaffine , *Ann.*, (280), 294.
- Nesmeyanov A.N., Nesmeyanov N.A., (1976). *Fundamental of Organic Chemistry*, Moscow: Mir, vol. (2), p. 166.
- Ningaiyah, S., Bhadraiah, U.K., Keshavamurthy, S., Javarasetty, C., (2013). Novel Pyrazoline Amidoxime And Their 1,2,4-Oxadiazole Analogues: Synthesis And Pharmacological Screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (23), 4532–4539.
- Nordmann E., (1884). Ueber das Aethenylamidoxim und Abkömmlinge desselben, *Ber.*, (17), 2746.
- Okamoto Y., Brown H. C., (1957). A Quantitative Treatment for Electrophilic Reactions of Aromatic Derivatives¹, *J. Org. Chem.*, 22 (5), 485 – 494.
- Pace A., Pierro P., (2009). The New Era of 1,2,4-oxadiazoles, *Org. Biomol. Chem.*, (7), 4337.
- Pace A., Buscemi S., Piccionello A.P., Pibiri I., (2015). Chapter Three - Recent Advances in the Chemistry of 1,2,4-Oxadiazoles, *Heterocycl. Chem.*, (116), 85–136.

- Piloty O., Steinbock H., (1902). Ueber Halogennitrosoverbindungen des Diketo-Cyclohexamethylens und eine secundäre Nitrosoverbindung, *Chem. Ber.*, (35), 3101.
- Piccionello A.P., Pace A., Buscemi S., (2017). Rearrangements of 1,2,4-Oxadiazole: “One Ring to Rule Them All”, *Chem. Heterocycl. Compd.*, (53), 936–947.
- Ponzio, G., Baldrocco F.. Ricerche Sulle Diossime, (1930). *Gazz.Chim.Ital.*, (60), 415-419.
- Ponzio G., Avogadro L., (1923). *Gazz. Chim. Ital.*, (53), 305.
- Ponzio G., Avogadro L., (1927). *Gazz. Chim. Ital.*, (57), 124.
- Purtaş F, (2006). Suda Çözülebilir Yeni Vic-Dioksim Ligandı ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Ranjbar-Karimi R., Davodian T., Mehrabi H., (2018). Survey Reactivity of Some Substituted Quinazolinones with Pentafluoro (Chloro) Pyridine, *J. Heterocycl. Chem.*, (55), 475–480.
- Ranganathan K., Kamalakkannan D., Suresh, S R., Sakthinnathan P., Arulkumaran R., Sundarajan R., Manikandan V., Thirunarayanan G., (2019). Synthesis, Hammett spectral correlation and evaluation of antimicrobial activities of some substituted styryl 4'-piperidinophenyl ketones, *Indian J. Chem.*, (58B), 1131 – 1143.
- Sahyoun T., Arrault A., Schneider R., (2009). Amidoximes and Oximes, Synthesis, Structure, and Their Key Role as NO Donors, *Molecules*, 24, (13), 2470.
- Serin, S. ve Bekaroğlu Ö. (1983). Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-Diphenyl-2-Thioxa-4,5-bis(Hydroxyimino)Imidazoline. *Z.Anorg.Allg.Chem.*, (496), 192.
- Sergey Baykov, Artem Semenov , Marina Tarasenko , Boyarskiy Vadim P., (2020). Application Of Amidoximes For The Heterocycles Synthesis, *Tetrahedron Letters*, (61), 152403.
- Sevindir C.H., (1994). The Synthesis Of Tree New Bis(Amino-R-Glyoximes) And Their Polymeric Metal Complexes, *Synth.React.Inorg.Met.-Org.Chem.*, 24(9), 1461-1469.
- Sharghi H., Hosseini M., (2002). Solvent-Free and One-Step Beckmann Rearrangement of Ketones and Aldehydes by Zinc Oxide, *Synthesis*, (55), 1057–1060.
- Shaw-Tao Lin, Chuan-Chen Lee, En-Chien Wu, (2008). Preparation And ¹³C NMR Study On 1-Aryl-3,3-Difluoro-2-(Phenylethynyl)-Cyclopropenes: Long Distance Hammett Substituent Effect, *Tetrahedron*, (64), 5103–5106.

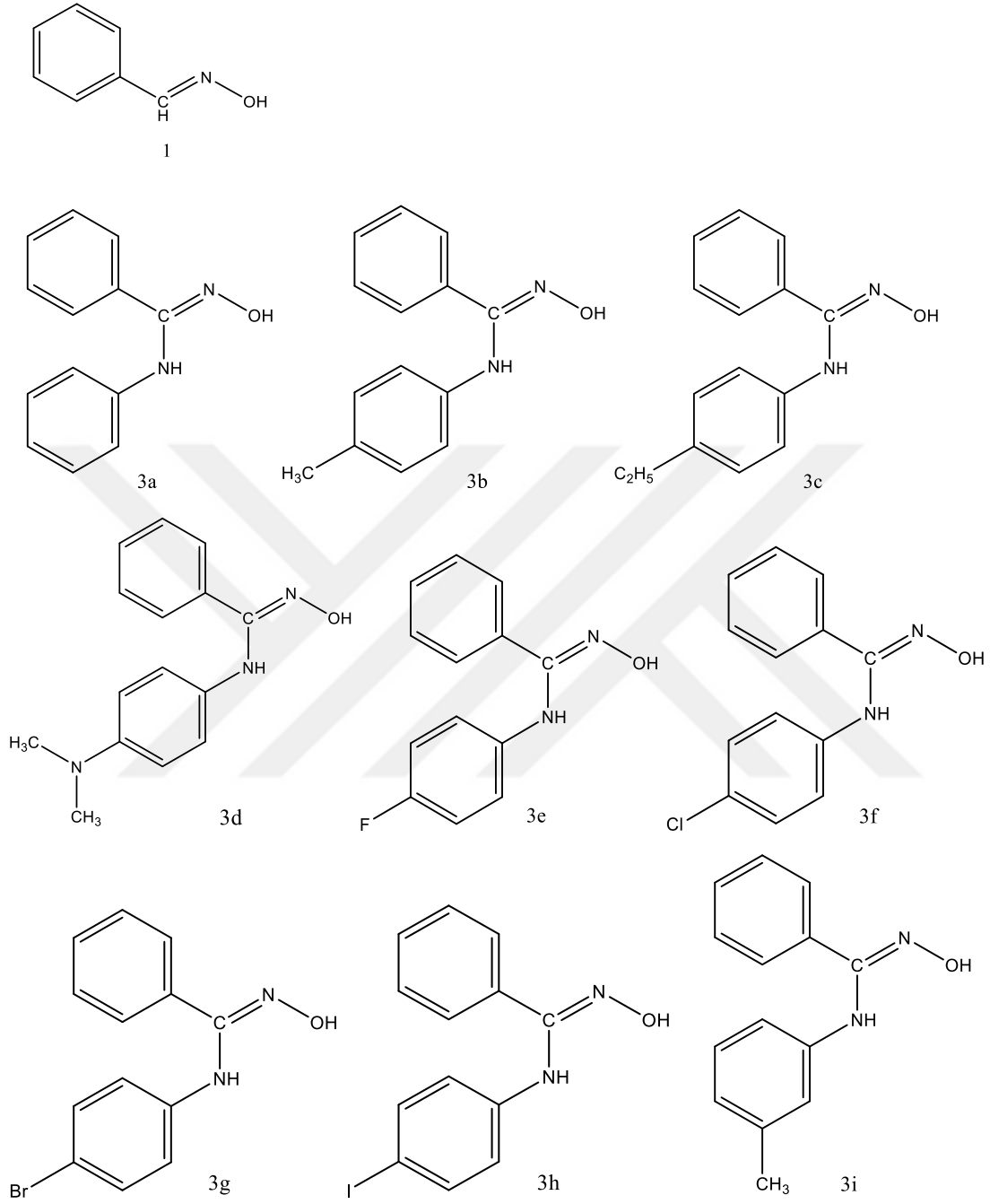
- Smith P.A.S., (1966). The Chemistry Of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds., *Benjamin-New York.*, (2), 29-68.
- Stathakis C.I., Gkizis P.L., Alexandraki E.S., Trakossas S., Terzidis M., Neokosmidis E., Zacharis C.K., Vasiliadou C., Vastardi E., Andreou T., Zitrou A., Varvogli A.-A., Koftis T.V., (2017). (Chloromethyl)dimethylchlorosilane-KF a two-step solution to the selectivity problem in the methylation of a pyrimidone intermediate en route to raltegravir, *Org. Process Res. Dev.*, (21), 1413–1418.
- Stieglitz J., (1889). Uber das Verhalten der Amidoxime gegen Diazobenzol Verbindungen *Ber.*, (22), 3148.
- Stock L. M., Brown H. C., A (1963). Quantitative Treatment of Directive Effects in Aromatic Substitution, *Adv. Phys. Org. Chem.*, (1), 35 – 154.
- Sümengen D., Pelter A., (1983). The Preparation And Rearrangements Of 3,4-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoline-5-Thions, *J Chem Soc* ,(4), 687–691.
- Sun L., Cao J., Chen L., (2010). Synthesis and Crystal Structure of a Novel 1,3,4-Oxadiazin-one Compound, *Chin J Pest Sci.*, (12), 221.
- Sun H, Wang J, Tan W, Yang Haidong, Li Yulong ,Shen Linjiang, Guo Cheng, (2016). Synthesis and Crystal Structure of a Novel 1,3,4-Oxadiazin-one Compound, *Chin J Org Chem.*, (36), 622.
- Thirunarayanan G., (2016). Application Of Hammett Equation On IR And NMR Spectral Data Of (5-Bromothiophen-2-yl)(3-(4-Methoxyphenyl)Bicyclo [2.2.1]Hept-5-en-2-yl)Methanones, *World Sci. News*, (53), 138 – 156.
- Thirunarayanan G., Gopalakrishnan M., Vanangamudi G., (2007). IR And NMR Spectral Studies Of 4-Bromo-1-Naphthyl Chalcones-Assessment Of Substituent Effects, *Spectrochim. Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, (67), 1106 – 1112.
- Thirunarayanan G., Vanangamudi G., (2011). Synthesis, Spectral Studies, Antimicrobial, Antioxidant And Insect Antifeedant Activities of Some 9H-Fluorene-2-Yl Keto-Oxiranes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, (81), 390 – 396.
- Tiemann F., (1884). Effect Of Hydroxylamine On Nitriles. *Chem. Ber.* (17), 126-129.
- Tiemann F., Kruger P., (1884). Ueber Amidoxime und Azoxime, *Ber.*, (17), 1685.
- Tschugaeff L., (1905). Ueber Ein Neues, Empfindliches Reagens Auf Nickel, *Ber.*, (38), 2520.
- Tsyshevsky R., Pagoria P., Zhang M., Racoveanu A., Parrish D.A., Smirnov A.S., Kuklja M.M., (2017). Comprehensive End-to-End Design of Novel High Energy Density Materials: I. Synthesis and Characterization of Oxadiazole based Heterocycles, *J. Phys. Chem. C*, (121), 23853-23864.

- Uçan, H.I., Mirzaoğlu R., (1990). Synthesis And Complex Formation of Six New Unsymmetrical Vic-Dioximes, *Synth.React.Inorg.Met.-Org.Chem.*, (20), 437-449.
- Vaidya A., Jain S., Jain P., Jain P., Tiwari N., Jain R., Jain R.K., Jain A.K, Agrawal R., (2016). Synthesis and Biological Activities of Oxadiazole Derivatives: A Review, *Mini-Rev. Med. Chem.*, (16), 825–845.
- Weller H.N., Miller A.V., Dickinson K. E. J., Hedberg S. A., Delaney C. L., Serafino R. P., Moreland S., (1993). *Heterocycles*, (36), 1027.
- Wieland H., Bauer H., (1906). Ueber Benznitrosoller, *Ber.*, (39), 1480.
- Wieland H., (1907). Zur Kenntnis der Nitriloxye, *Chem. Ber.*, (40), 1676.
- Wong P., Chuthamat D., Nitaya W.A, Mookda P., (2018). A Convenient One-Pot Synthesis of N-substituted Amidoximes And Their Application Toward 1,2,4-oxadiazol-5-ones, (8), 38281- 38288.

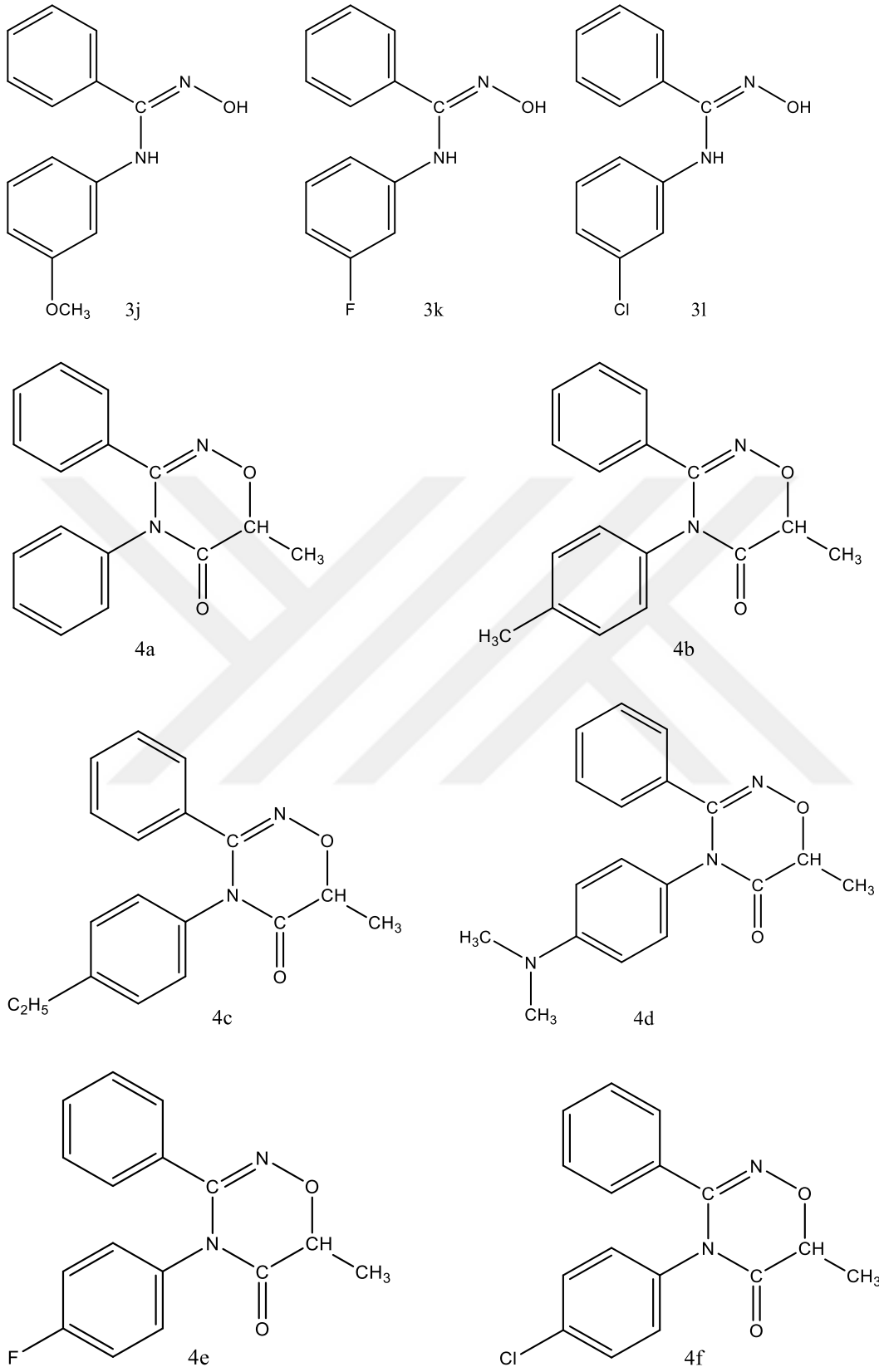


EKLER

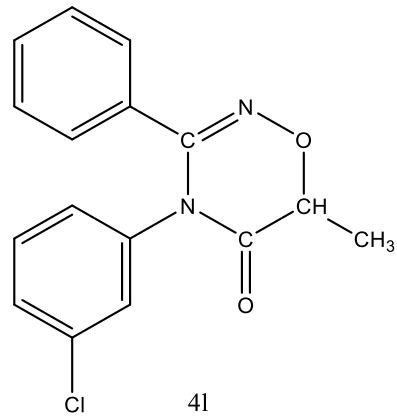
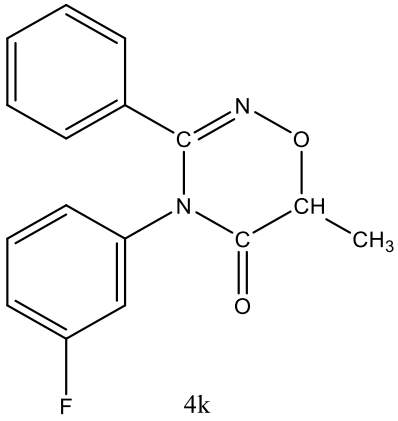
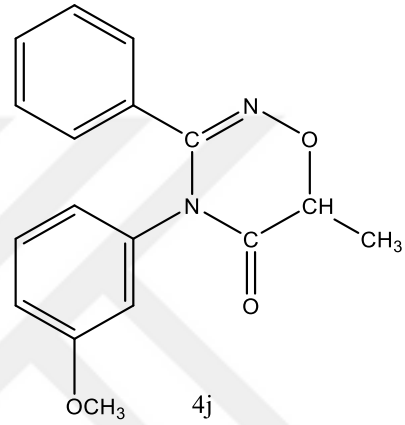
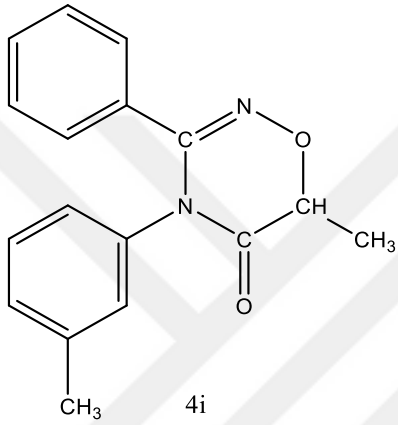
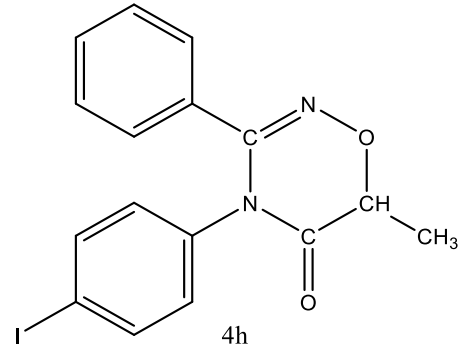
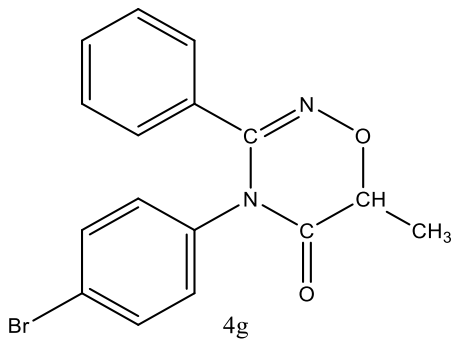
Ek-A



Şekil A.1. Benzaldehitoksım ve N-(Sübstitüe-Fenil)-Benzamidoksım Bileşiklerinin Şekilleri

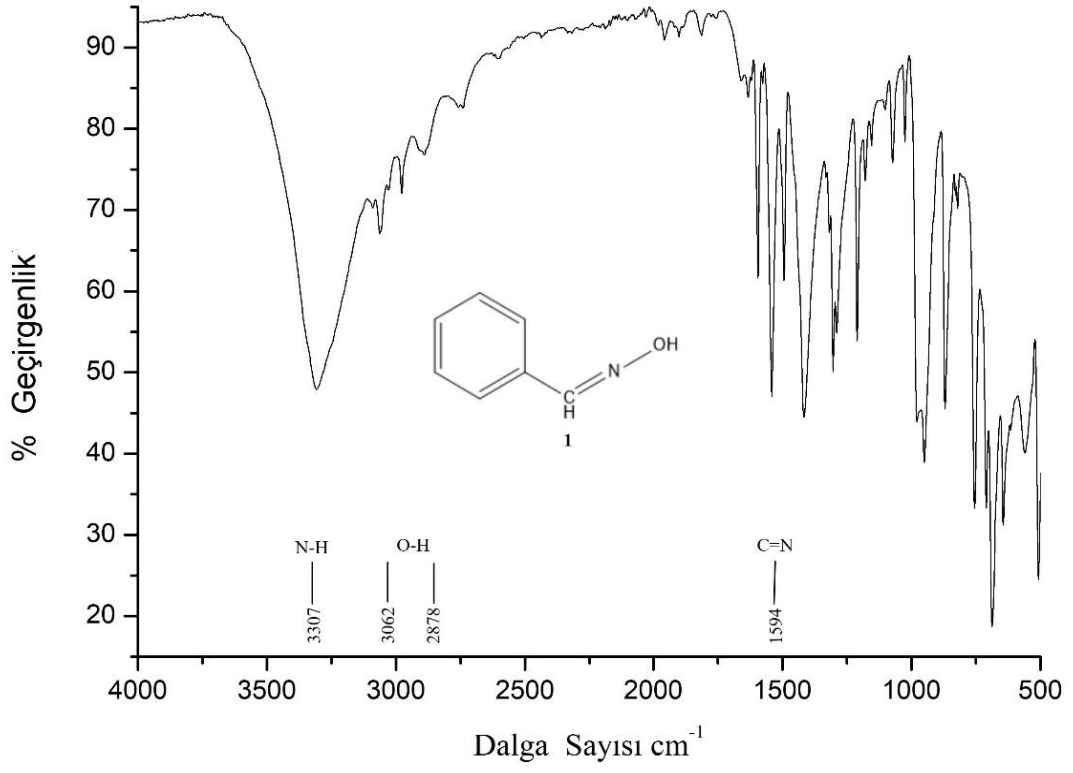


Şekil A.2. N-(Sübstitüe-Fenil)-Benzamidoksım ve 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on Bileşiklerinin Şekilleri

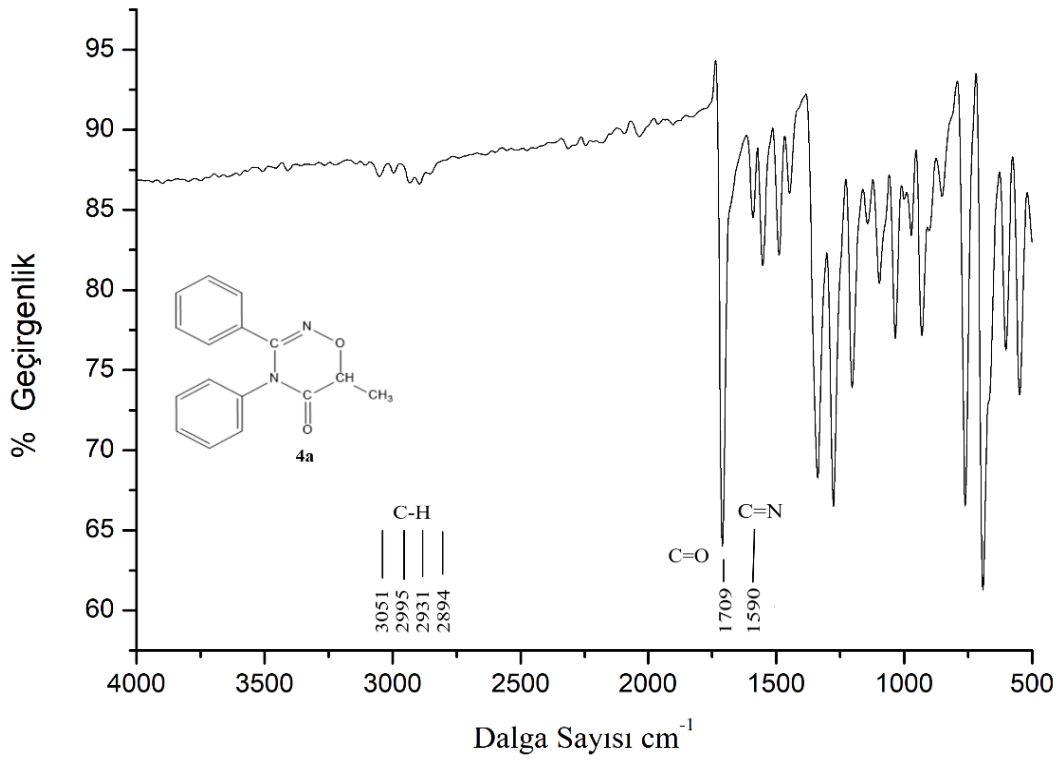
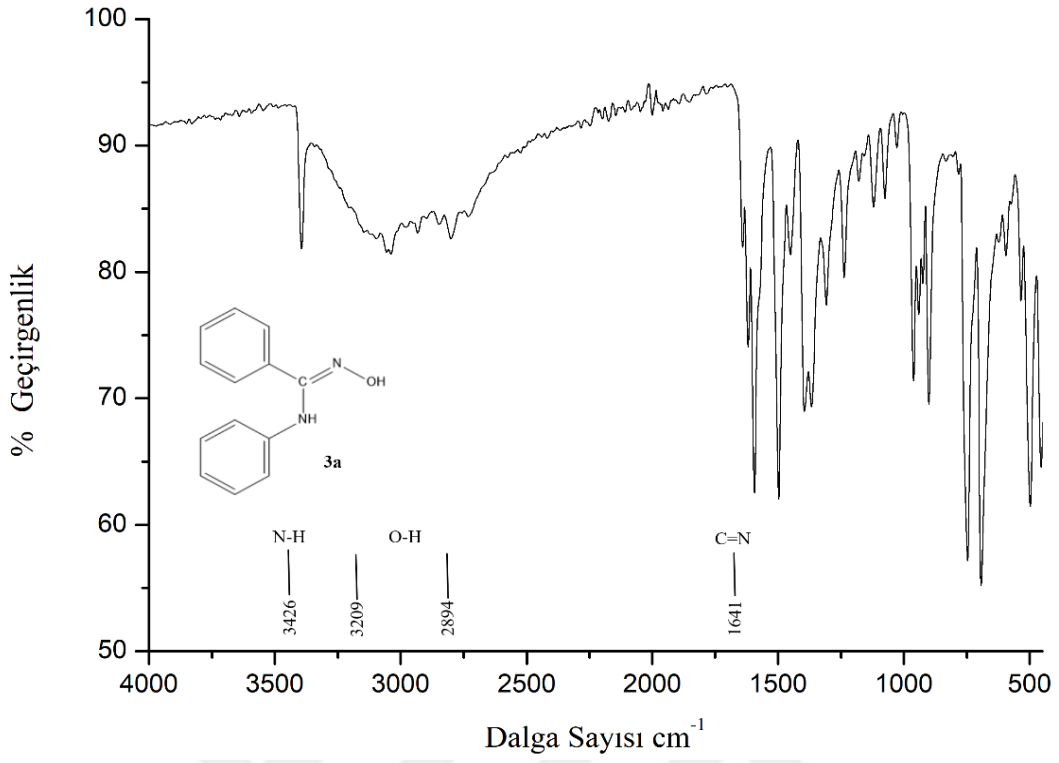


Şekil A.3. 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on Bileşiklerinin Şekilleri

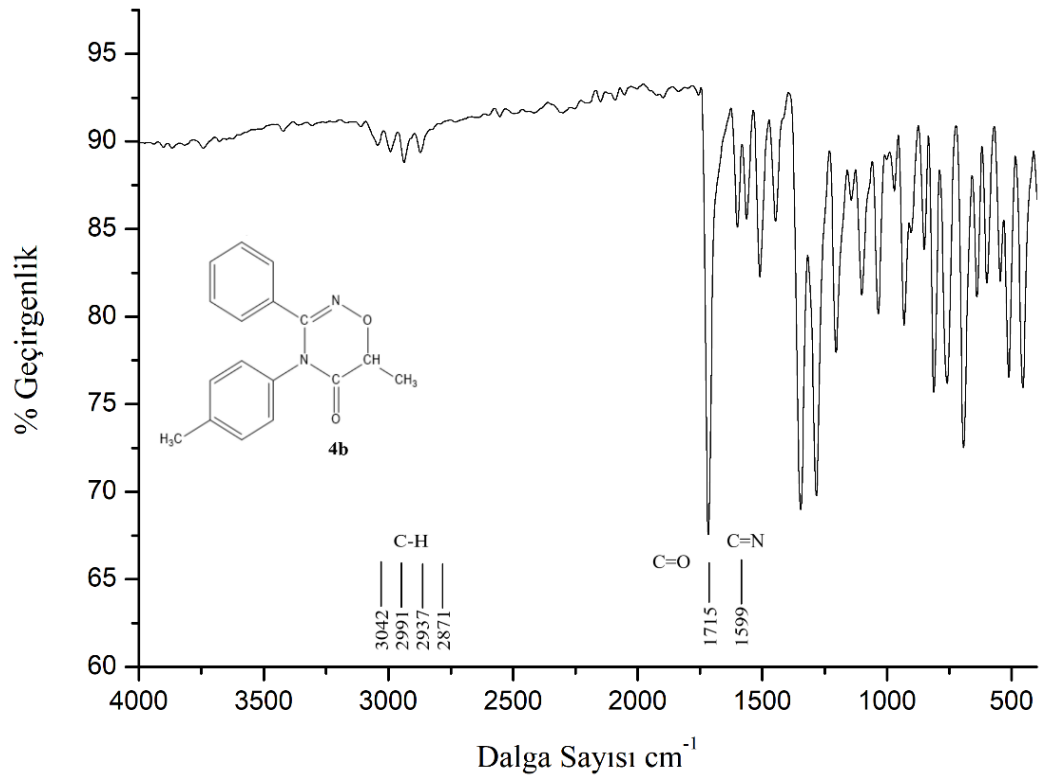
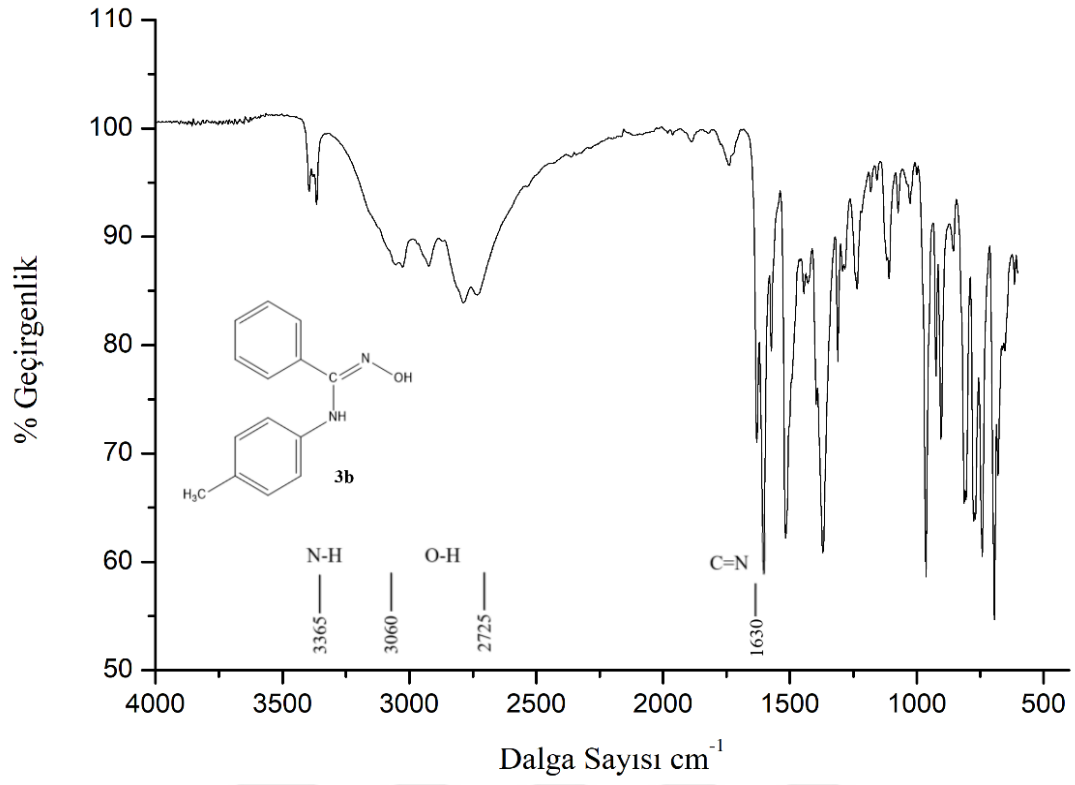
Ek-B



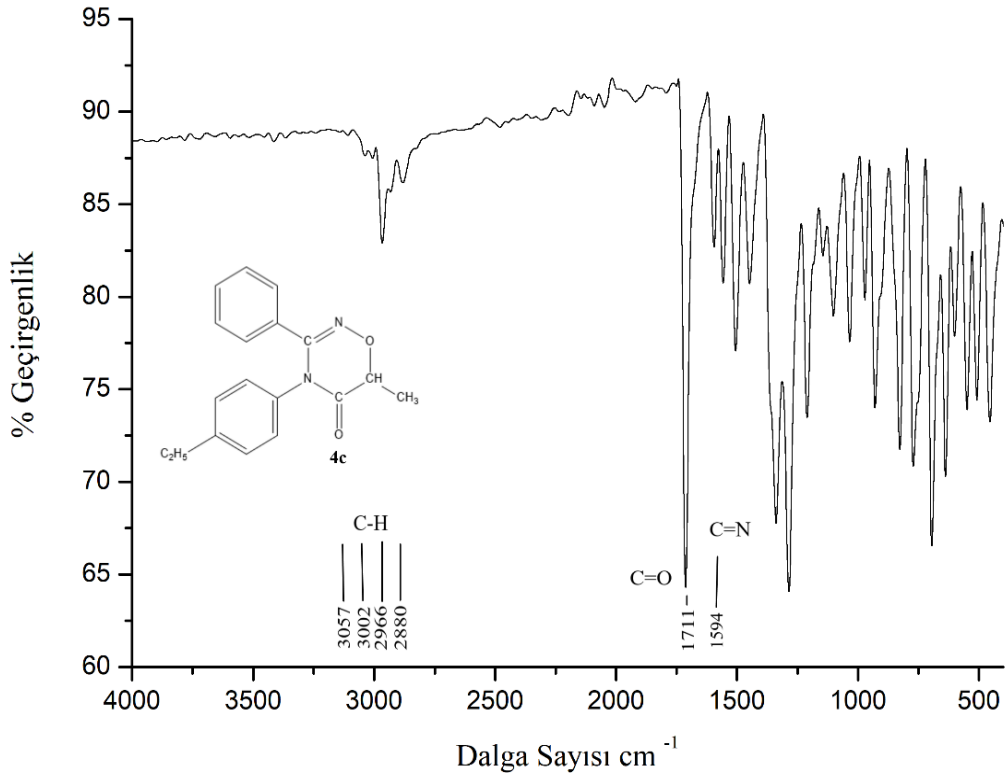
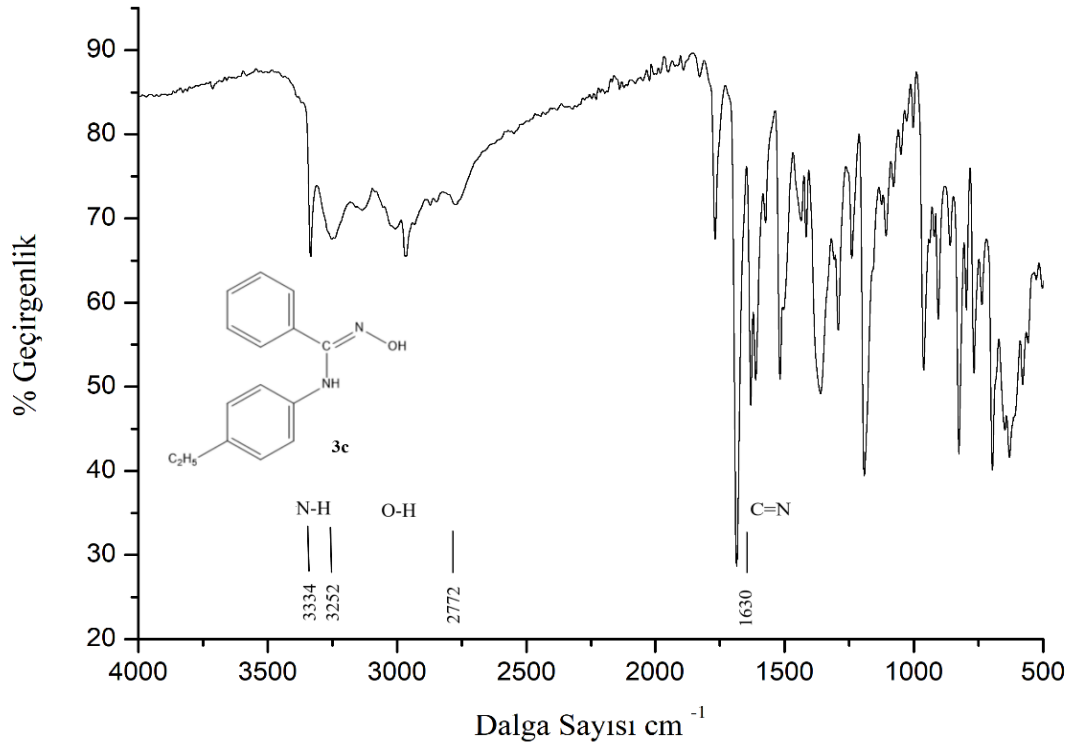
Şekil B.1. ATR-FTIR Grafikleri



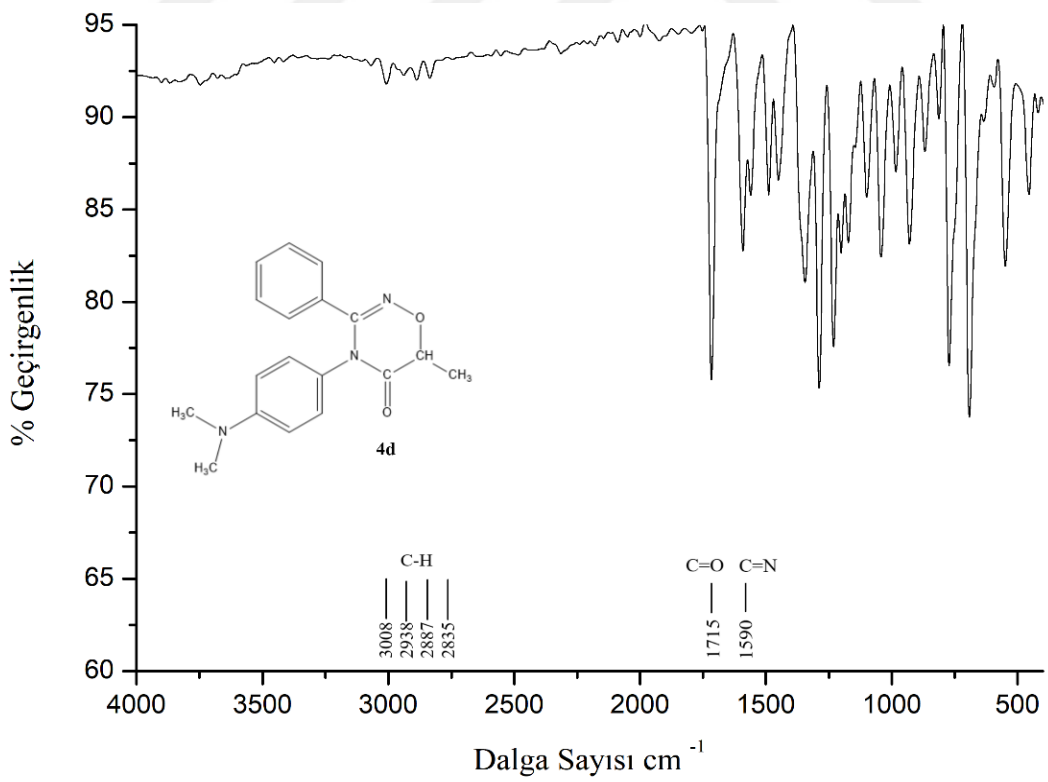
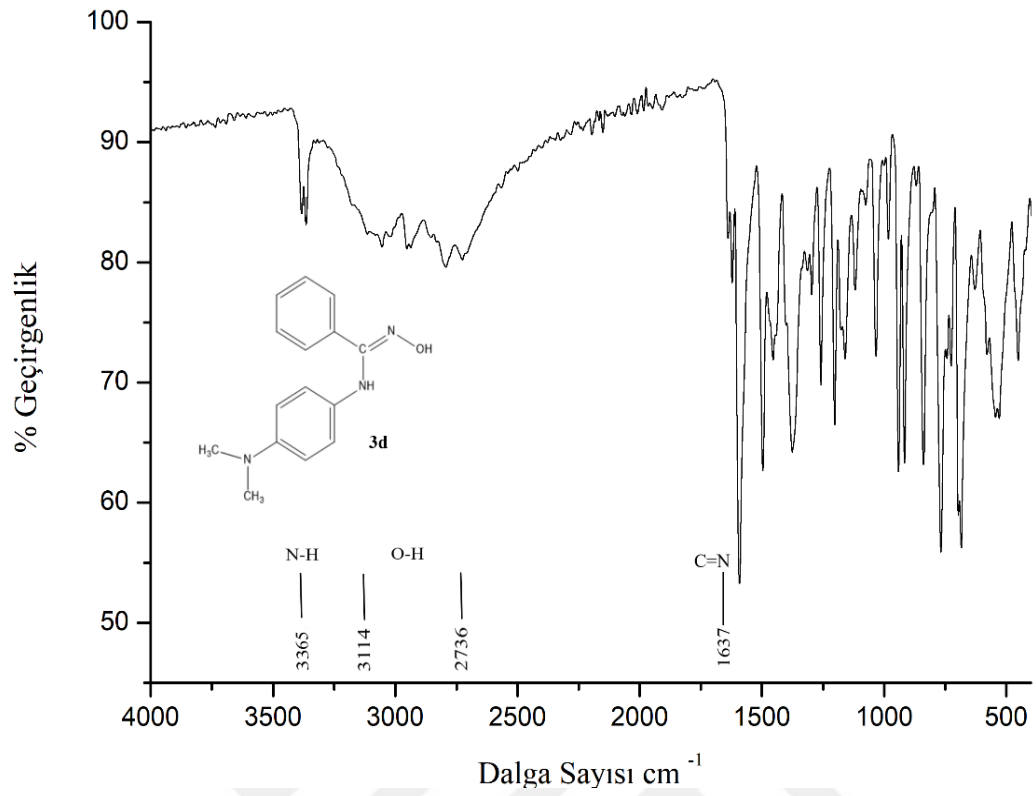
Şekil B.2. ATR-FTIR Grafikleri



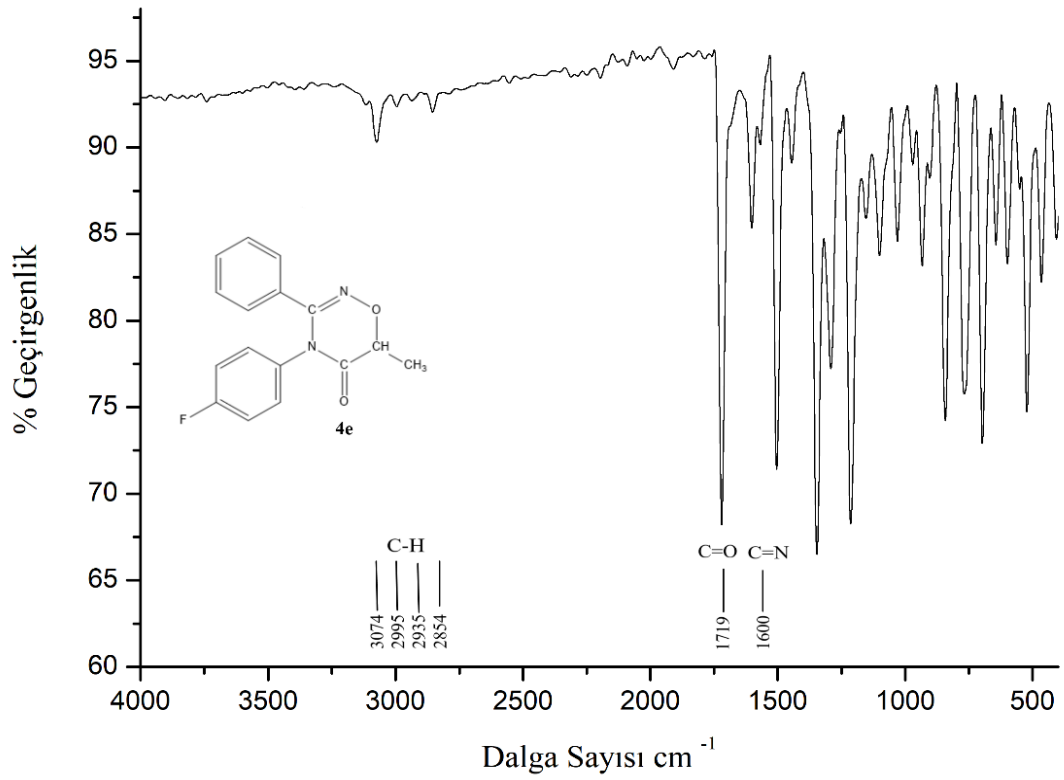
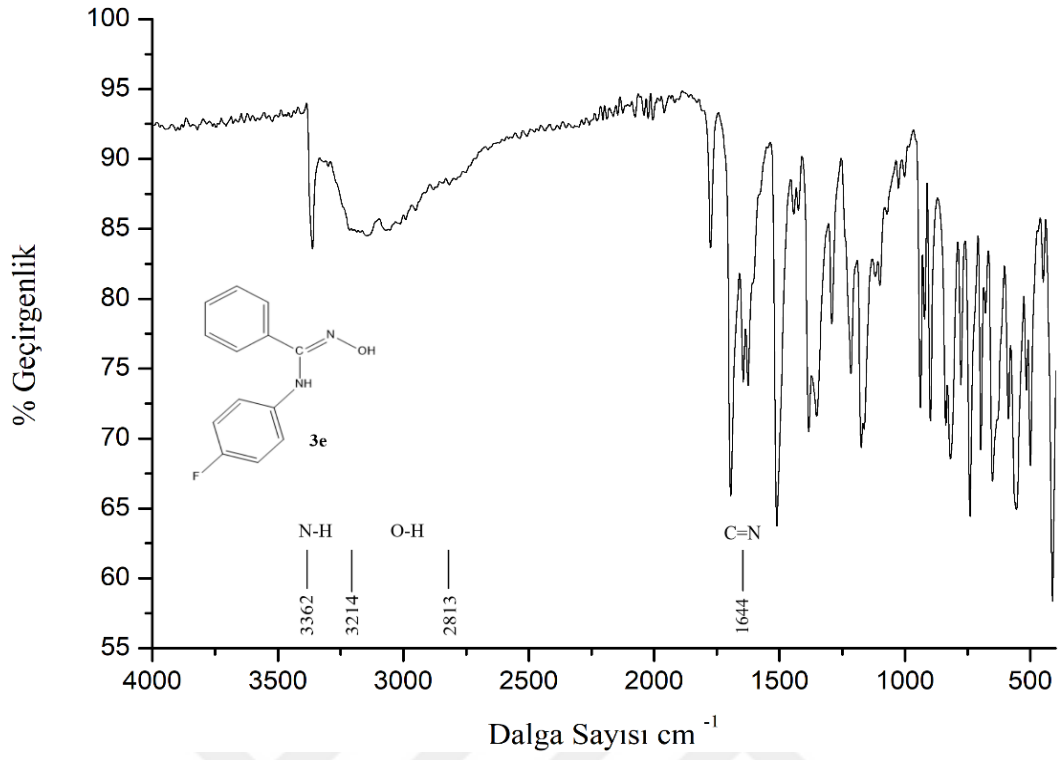
Şekil B.3. ATR-FTIR Grafikleri



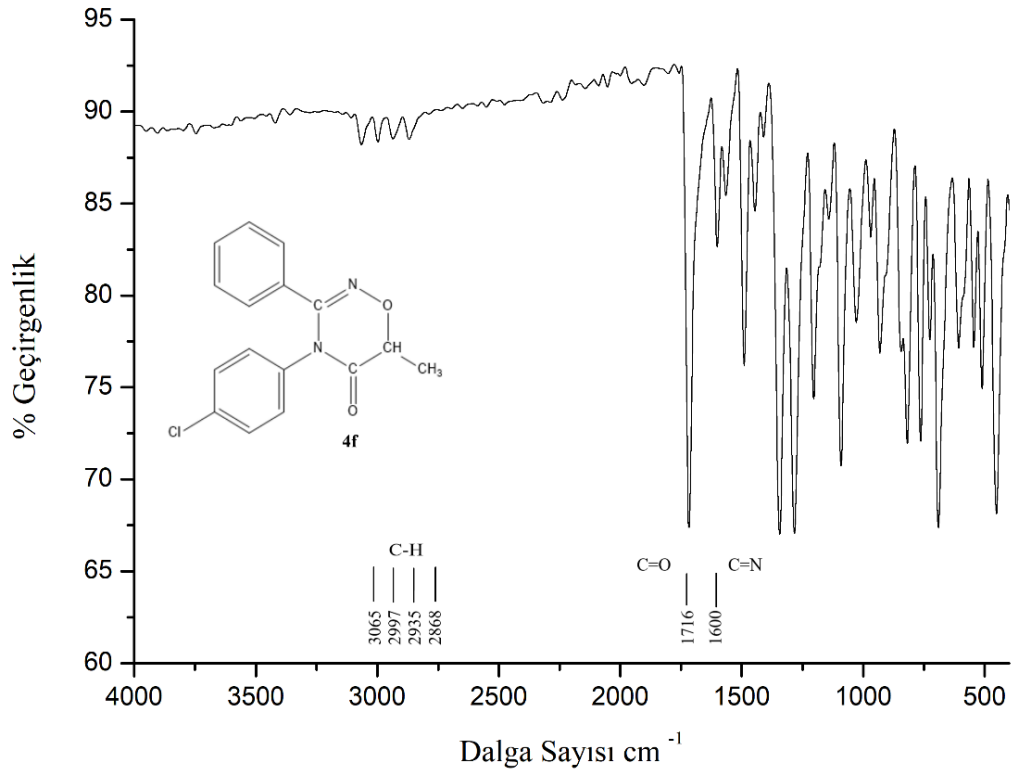
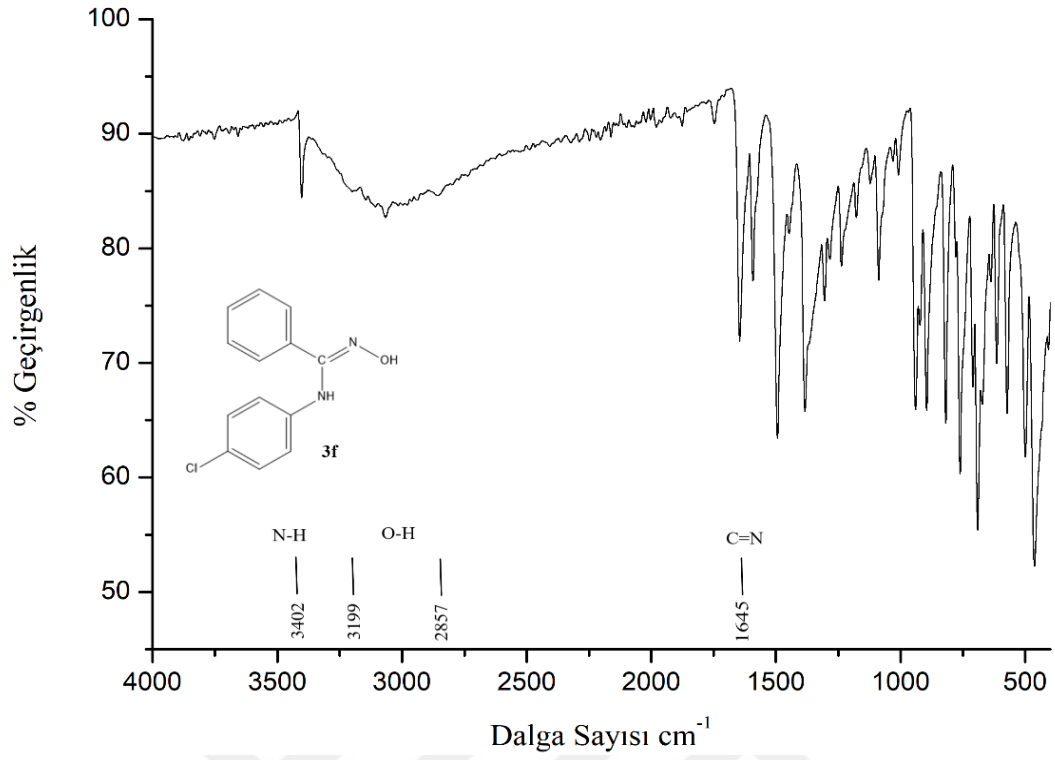
Şekil B.4. ATR-FTIR Grafikleri



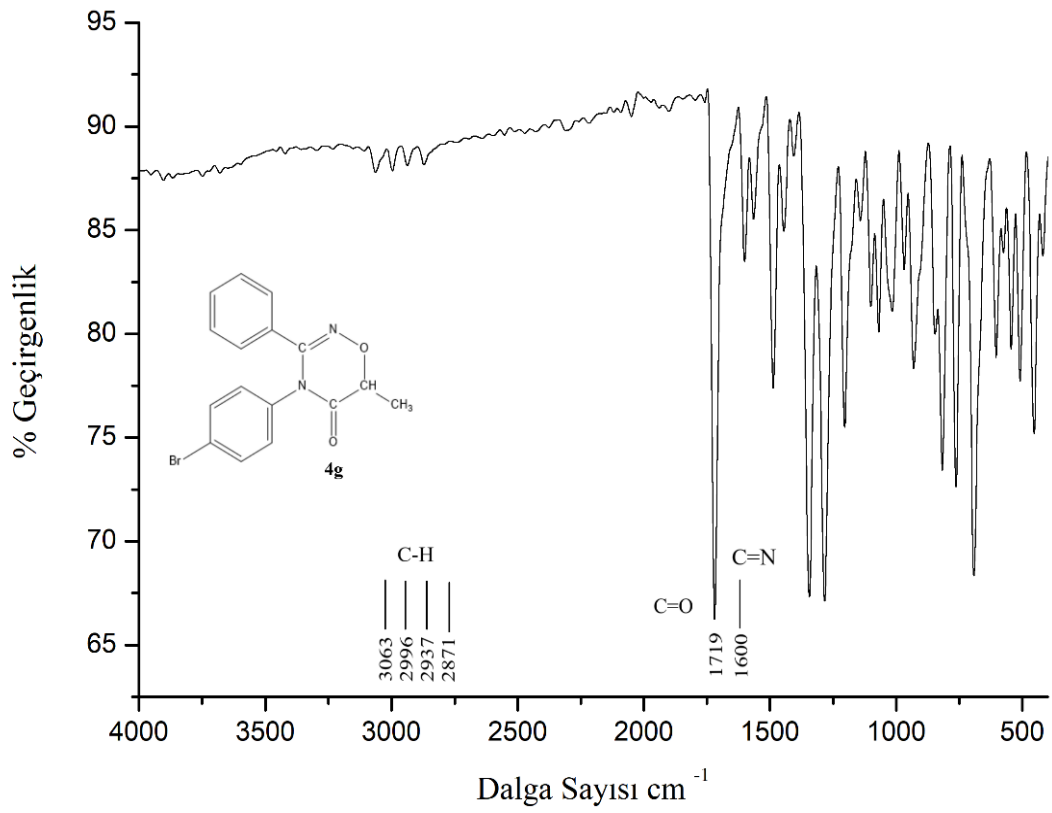
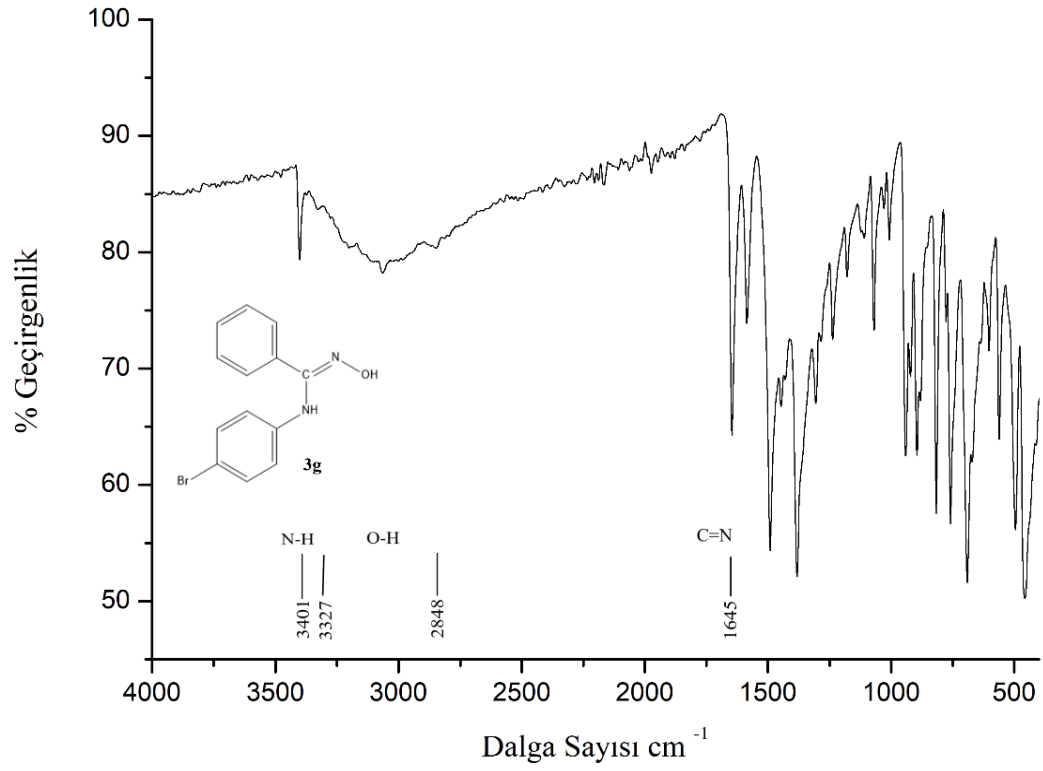
Şekil B.5. ATR-FTIR Grafikleri



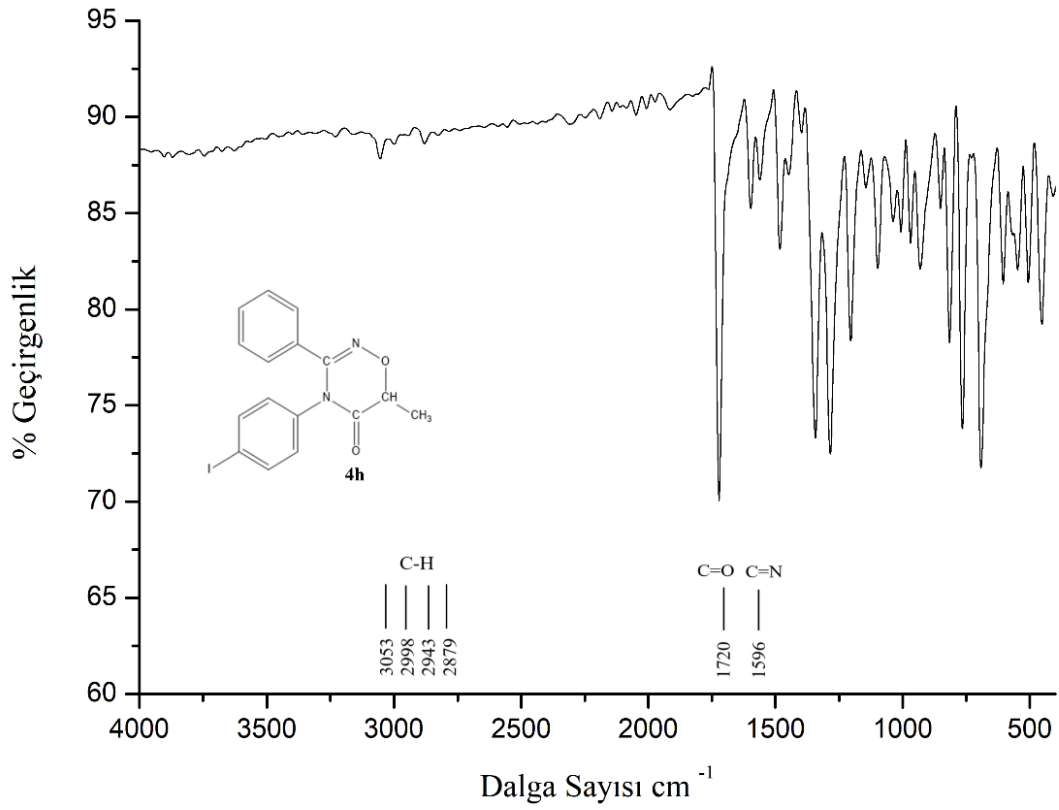
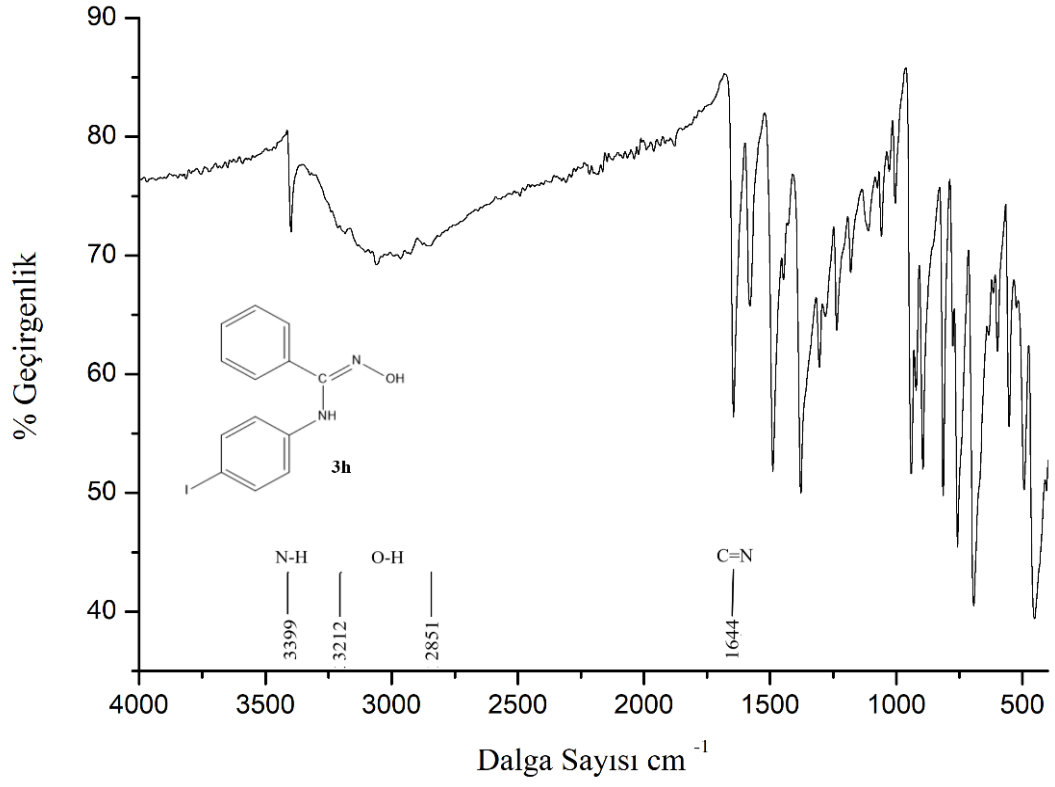
Şekil B.6. ATR-FTIR Grafikleri



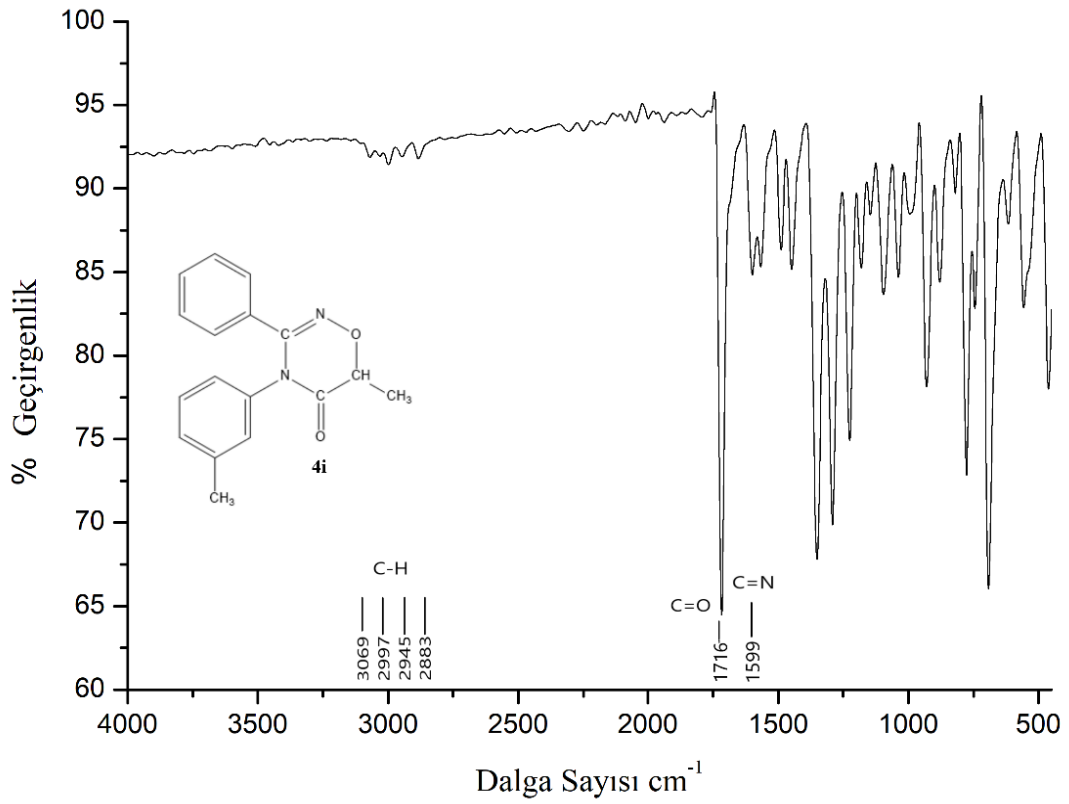
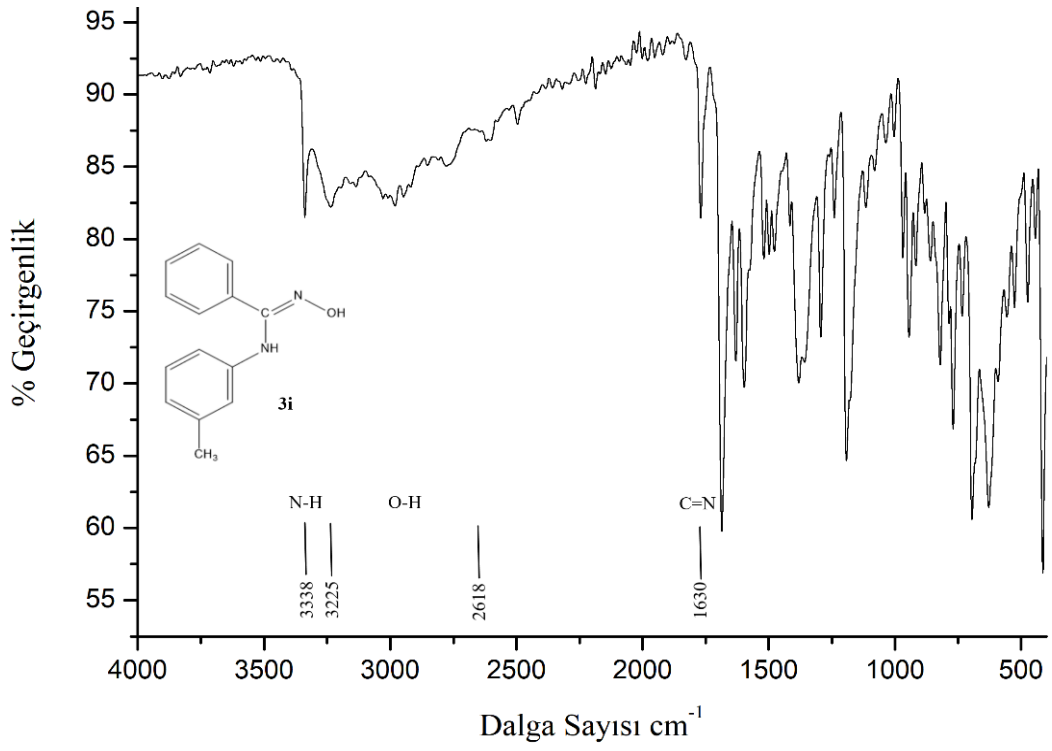
Şekil B.7. ATR-FTIR Grafikleri



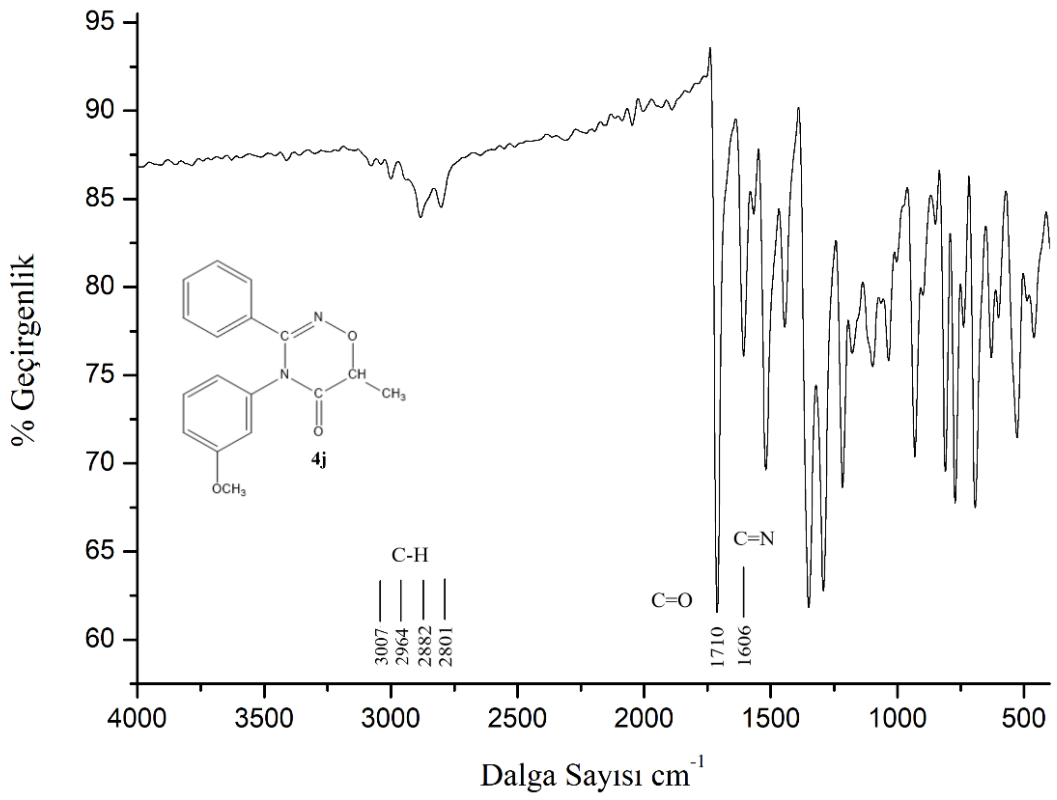
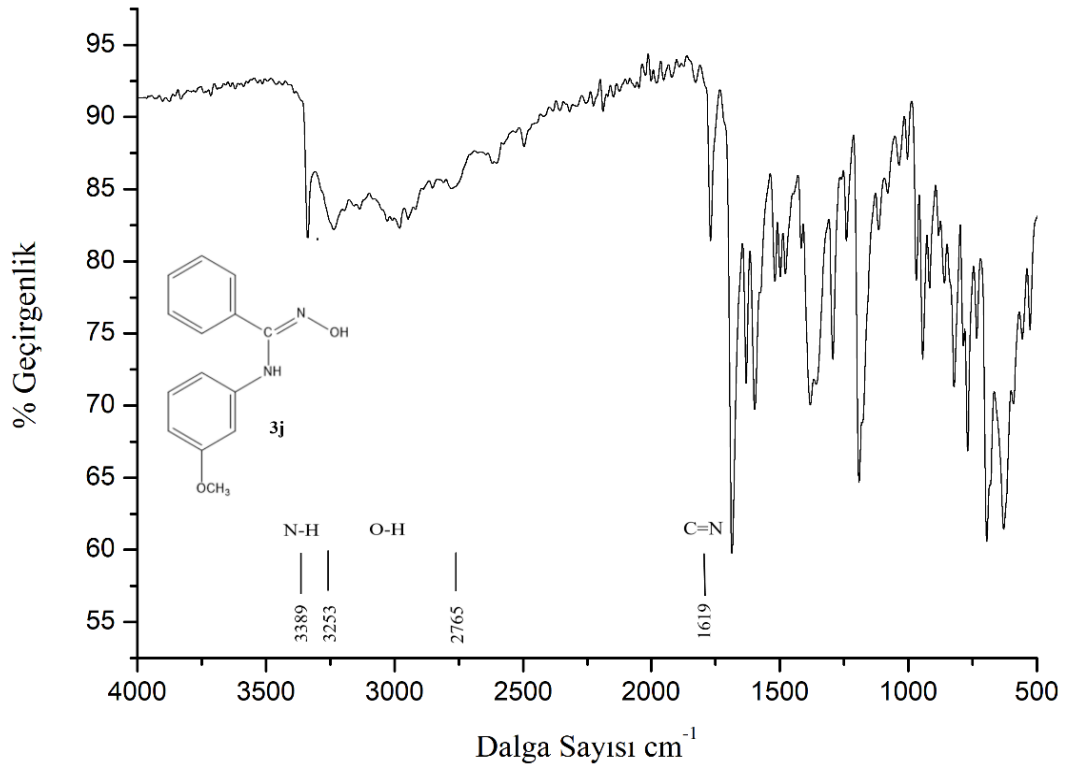
Şekil B.8. ATR-FTIR Grafikleri



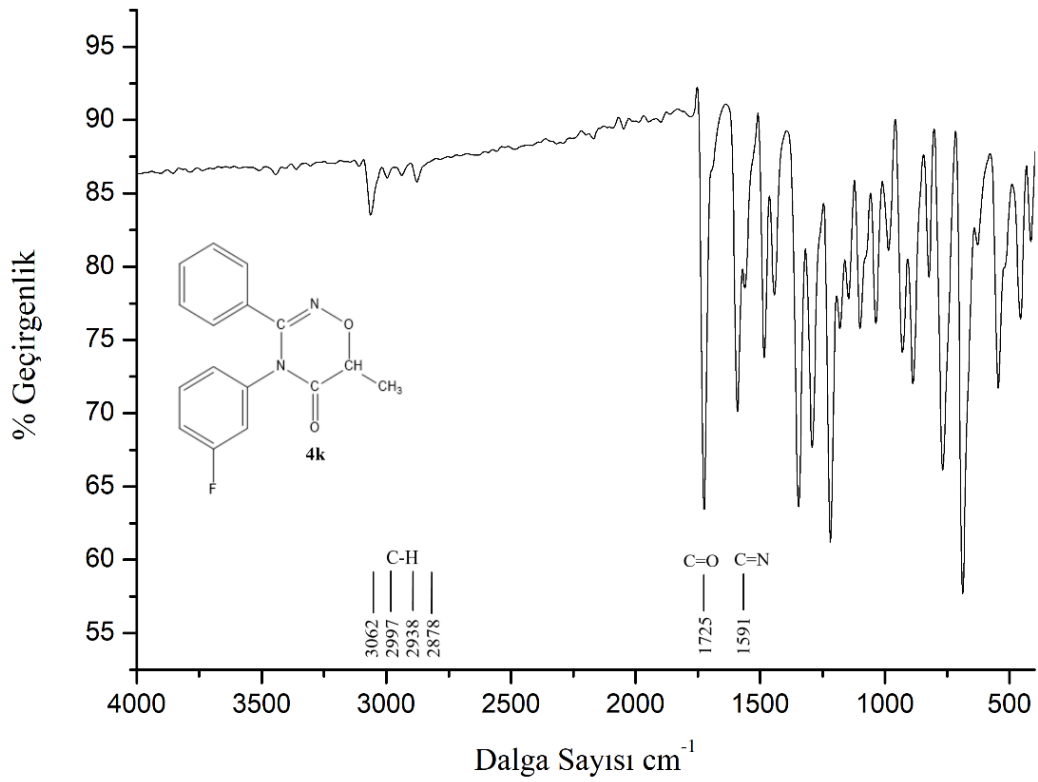
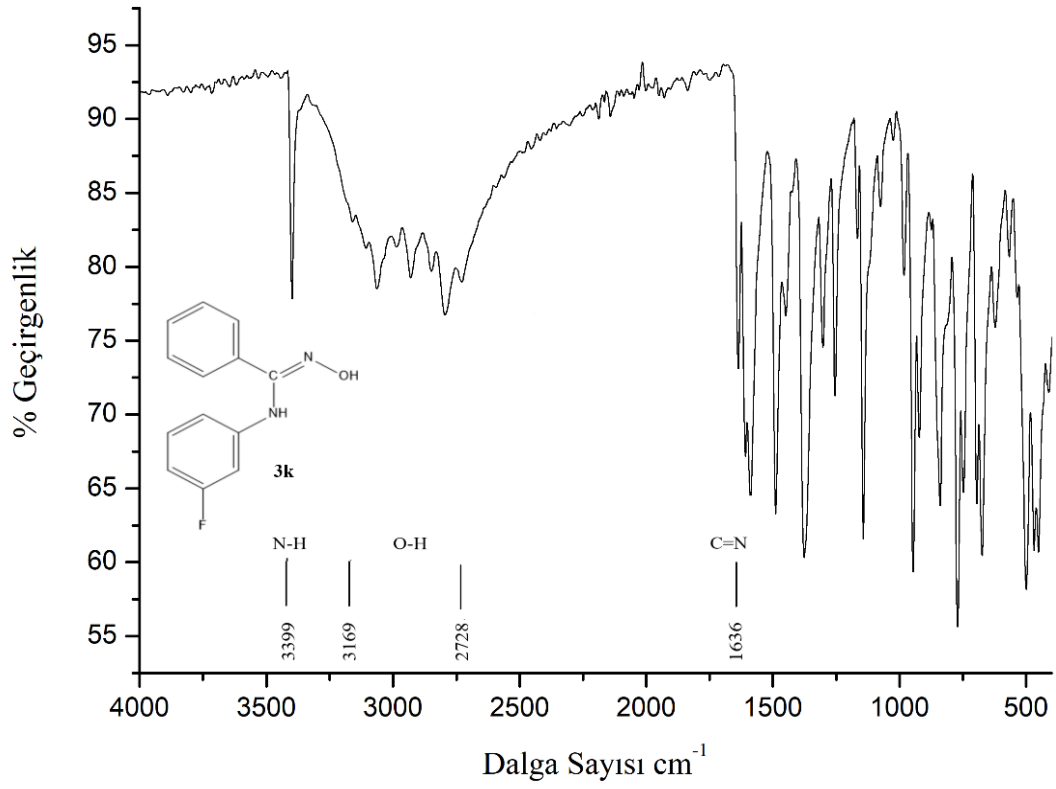
Şekil B.9. ATR-FTIR Grafikleri



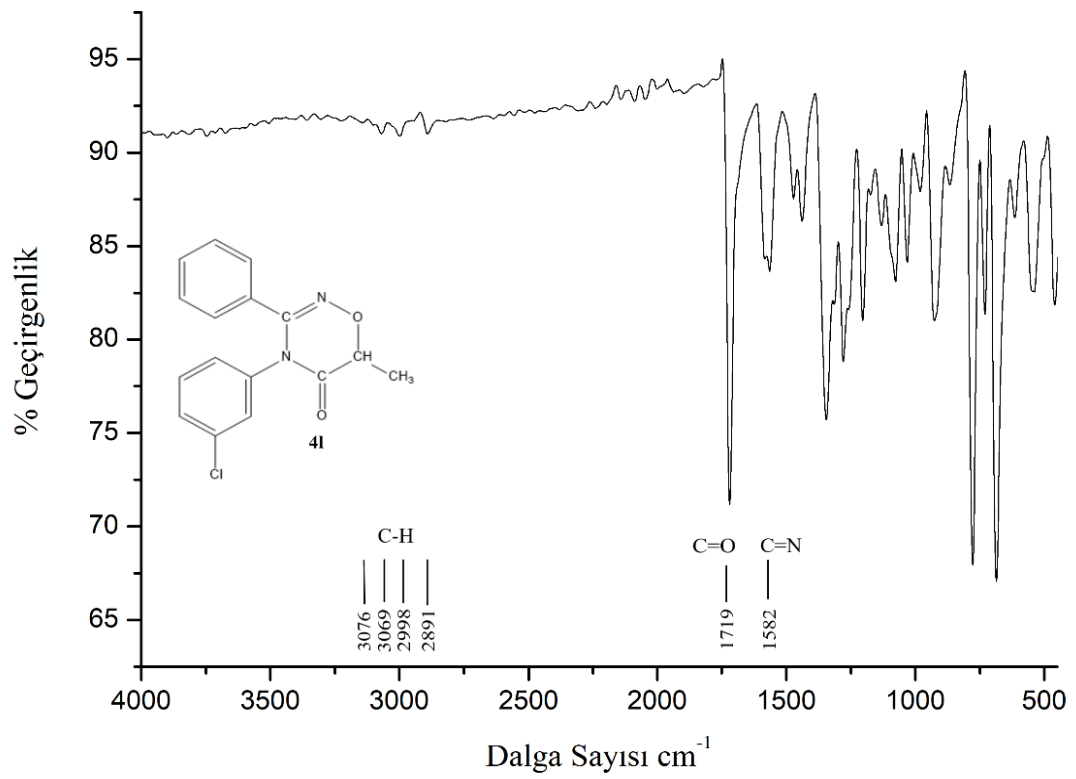
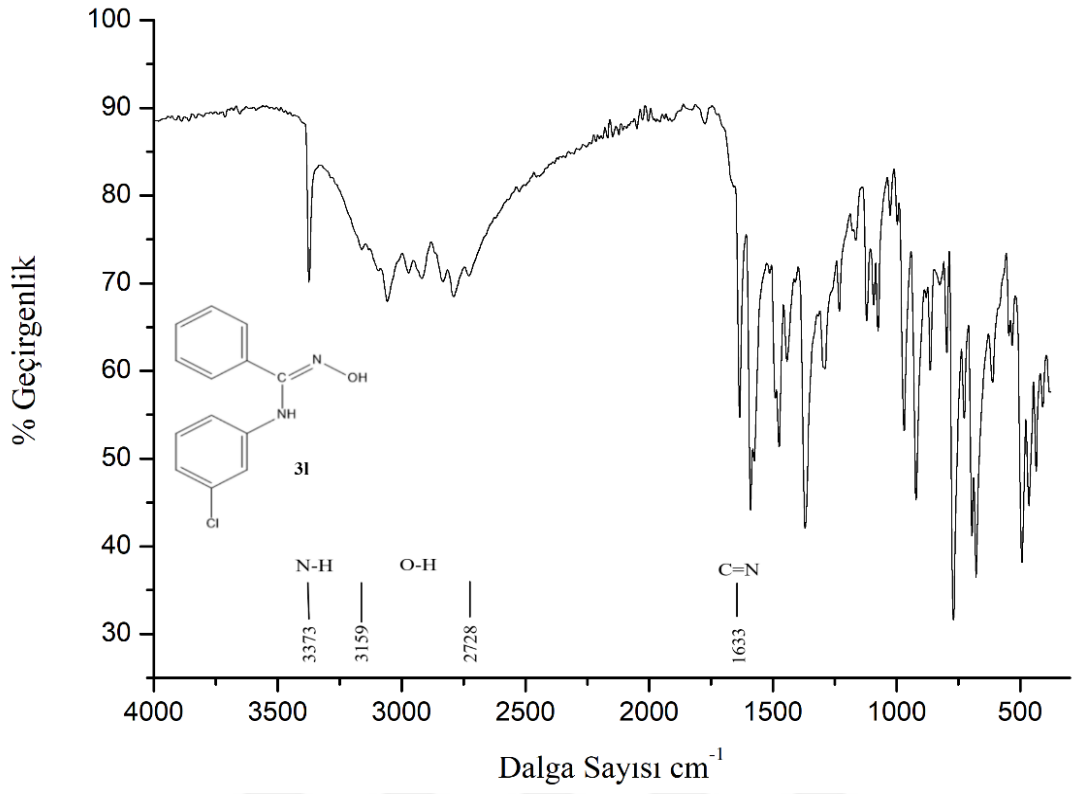
Şekil B.10. ATR-FTIR Grafikleri



Şekil B.11. ATR-FTIR Grafikleri

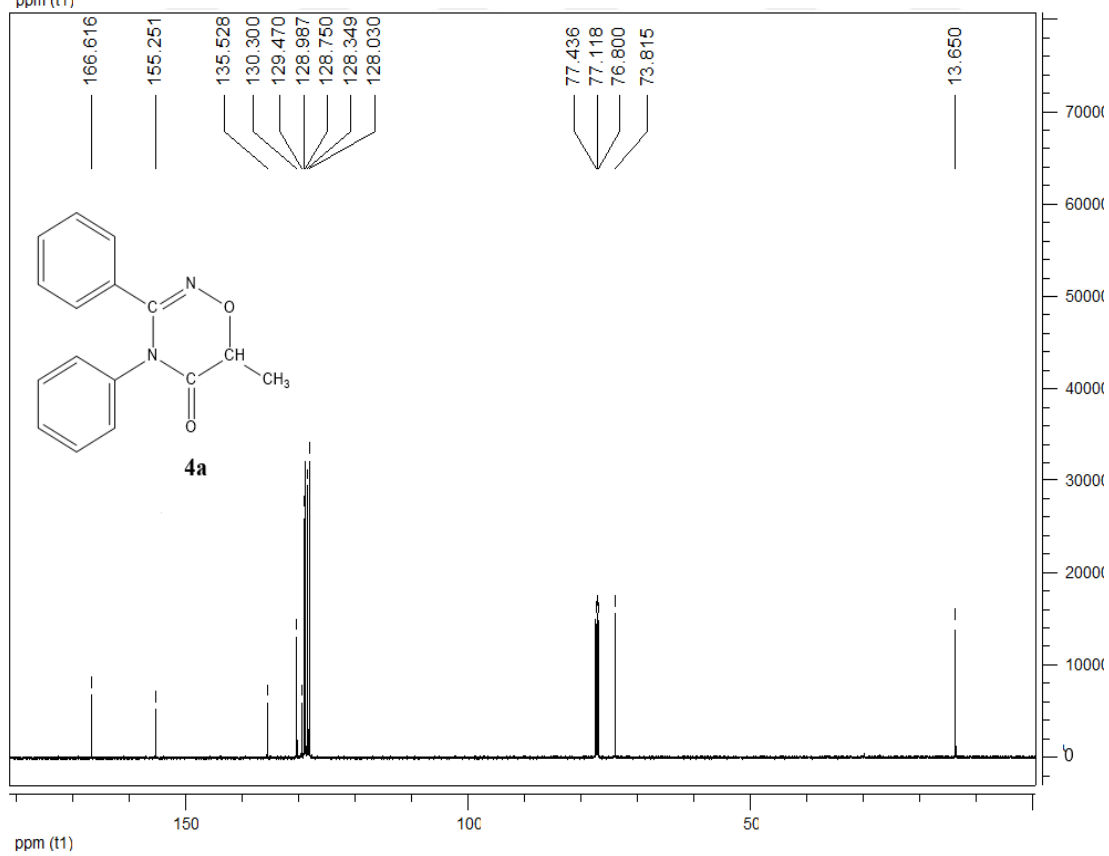
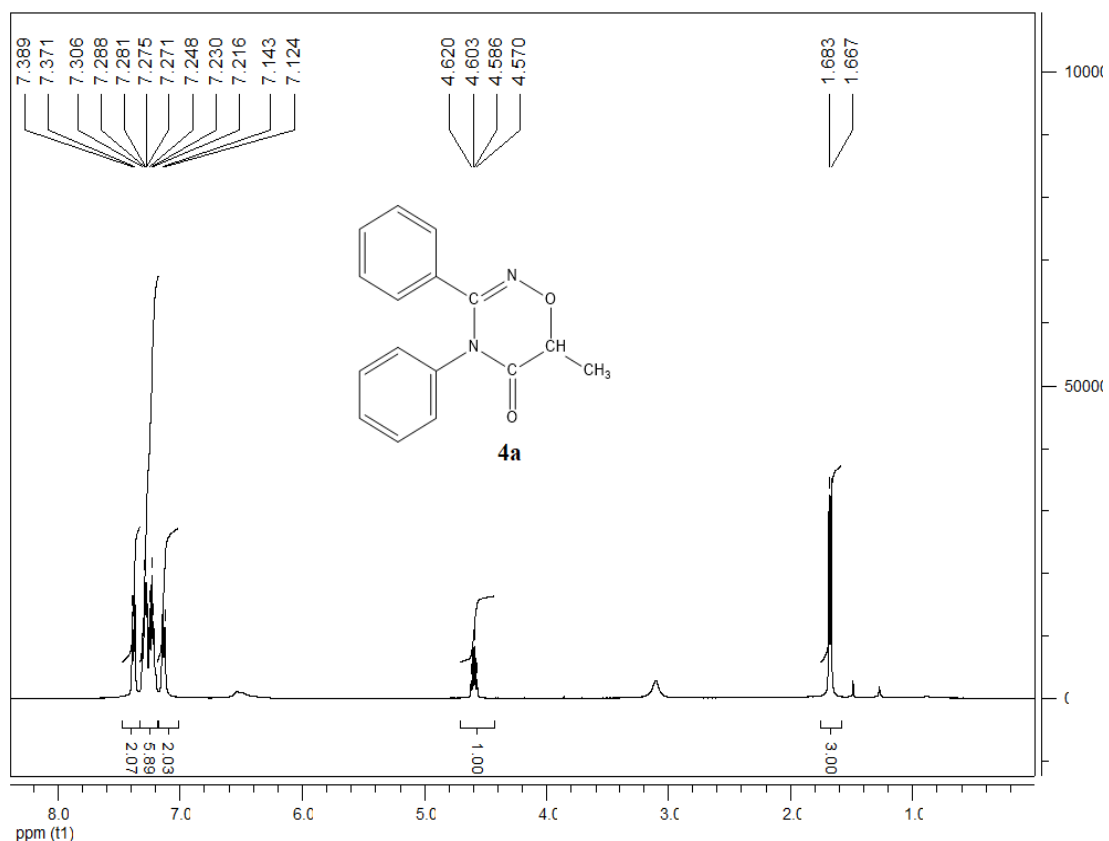


Şekil B.12. ATR-FTIR Grafikleri



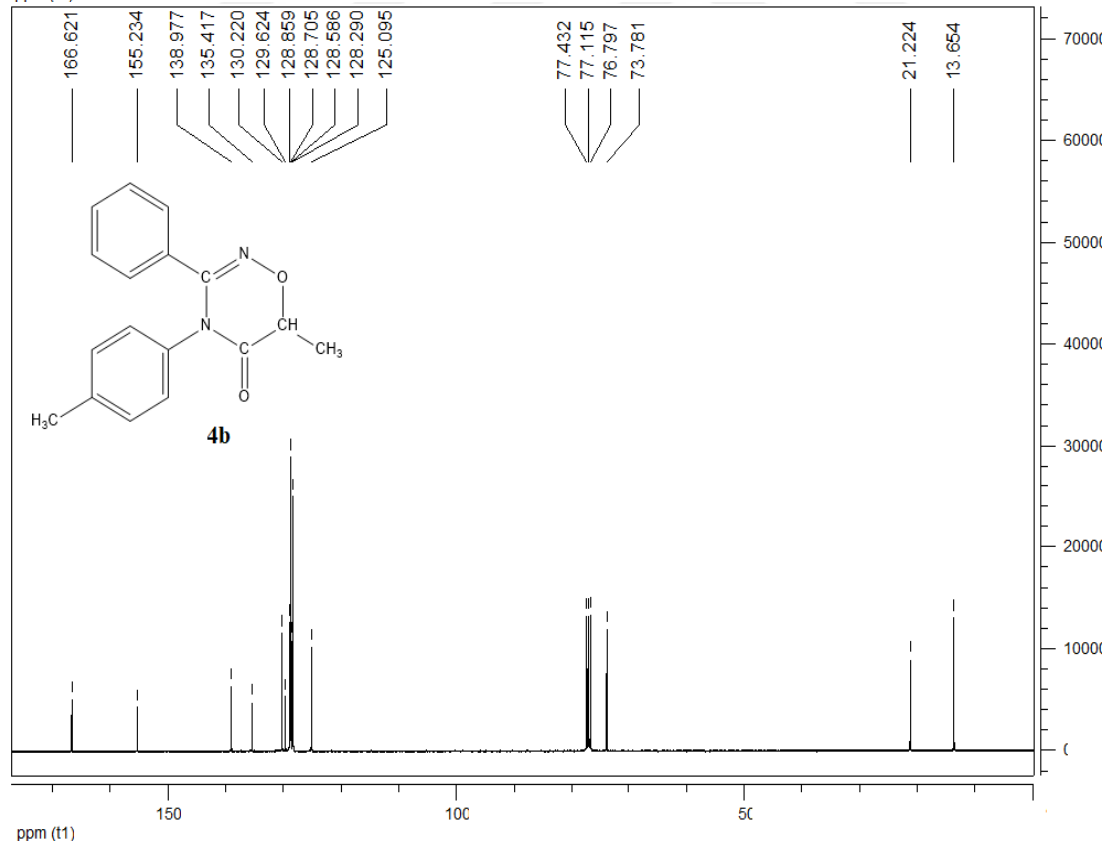
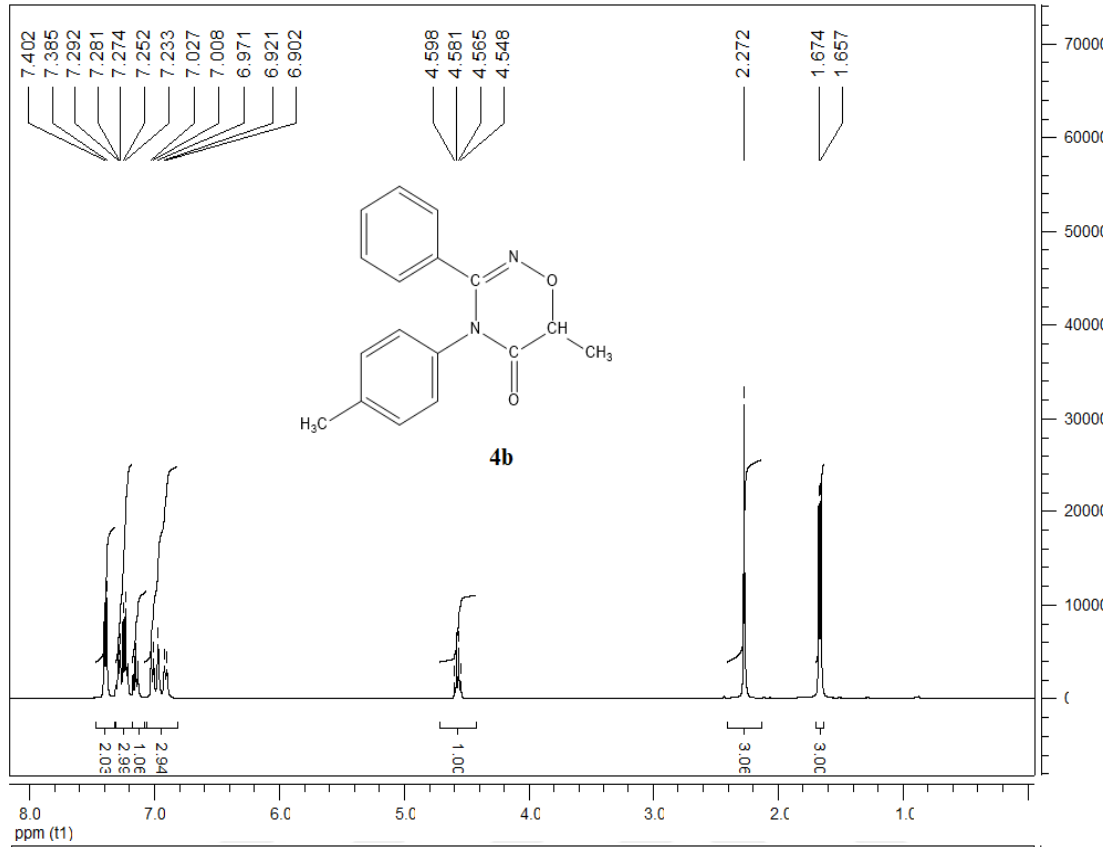
Şekil B.13. ATR-FTIR Grafikleri

Ek-C

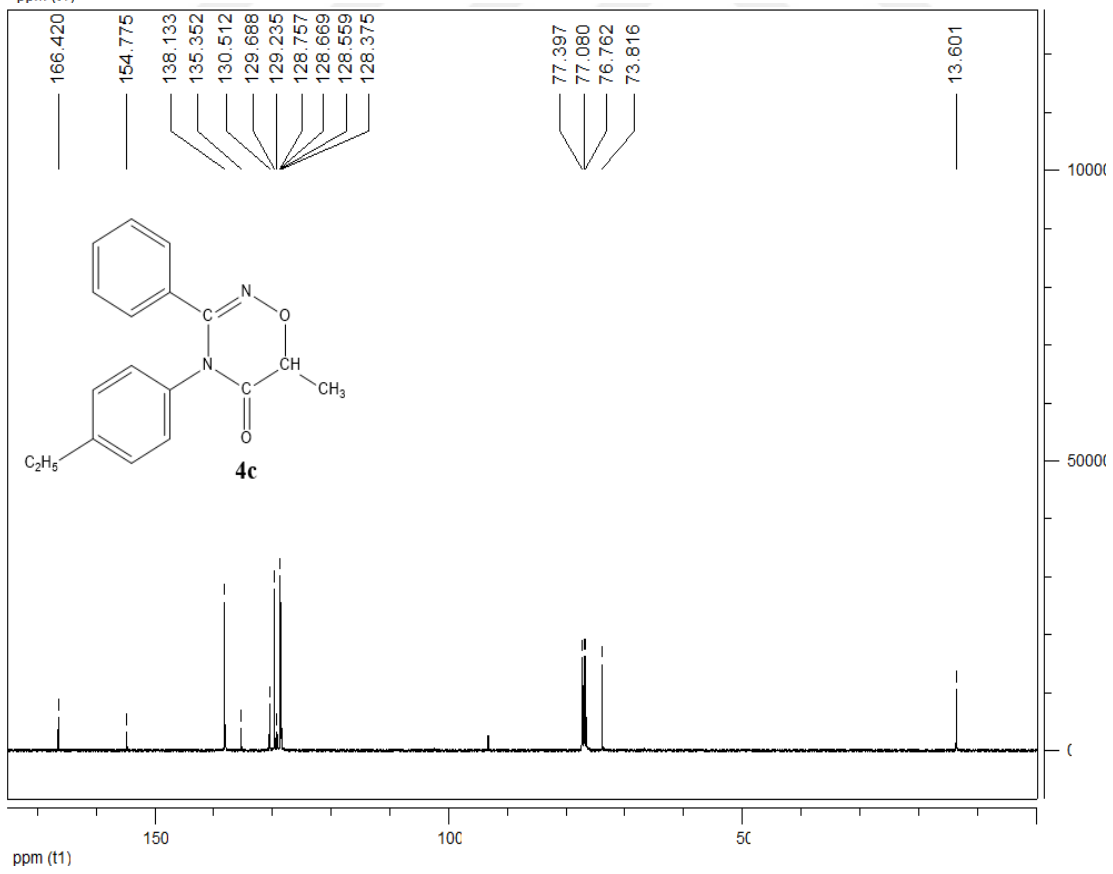
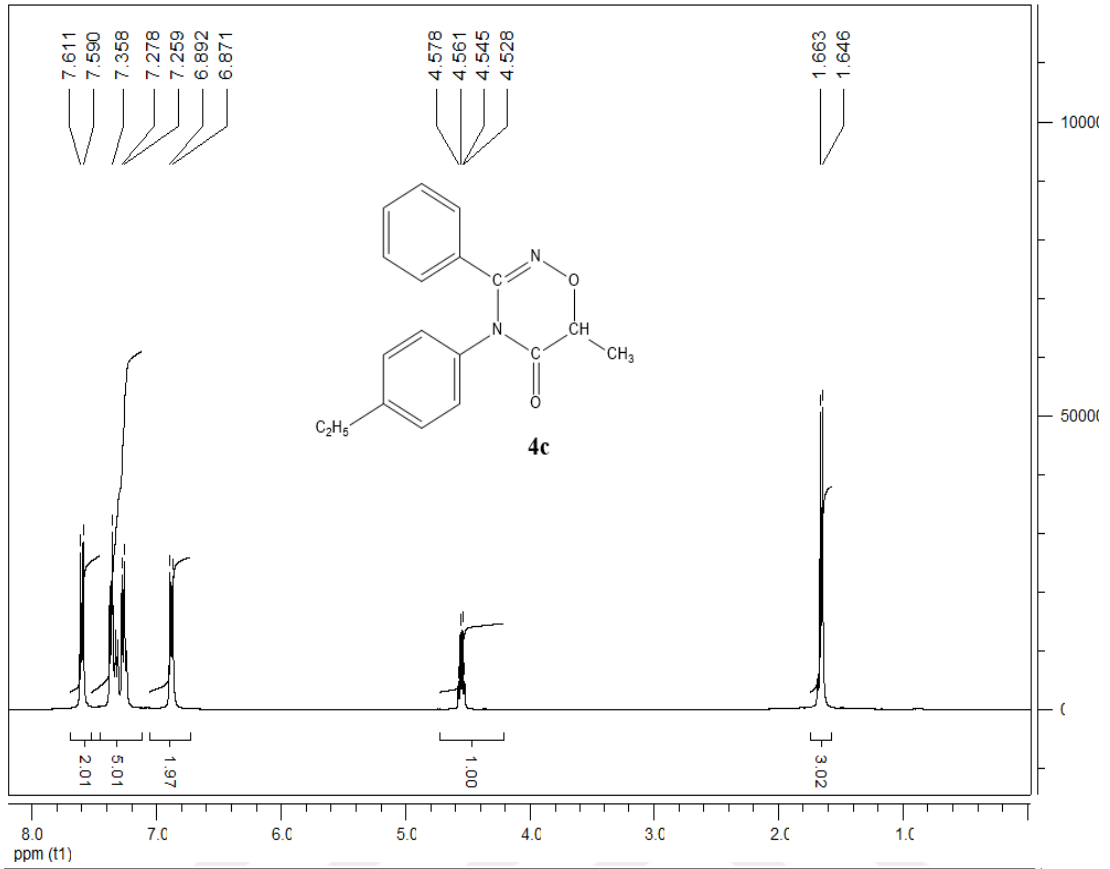


Şekil C.1. ^1H NMR ve ^{13}C NMR Grafikleri

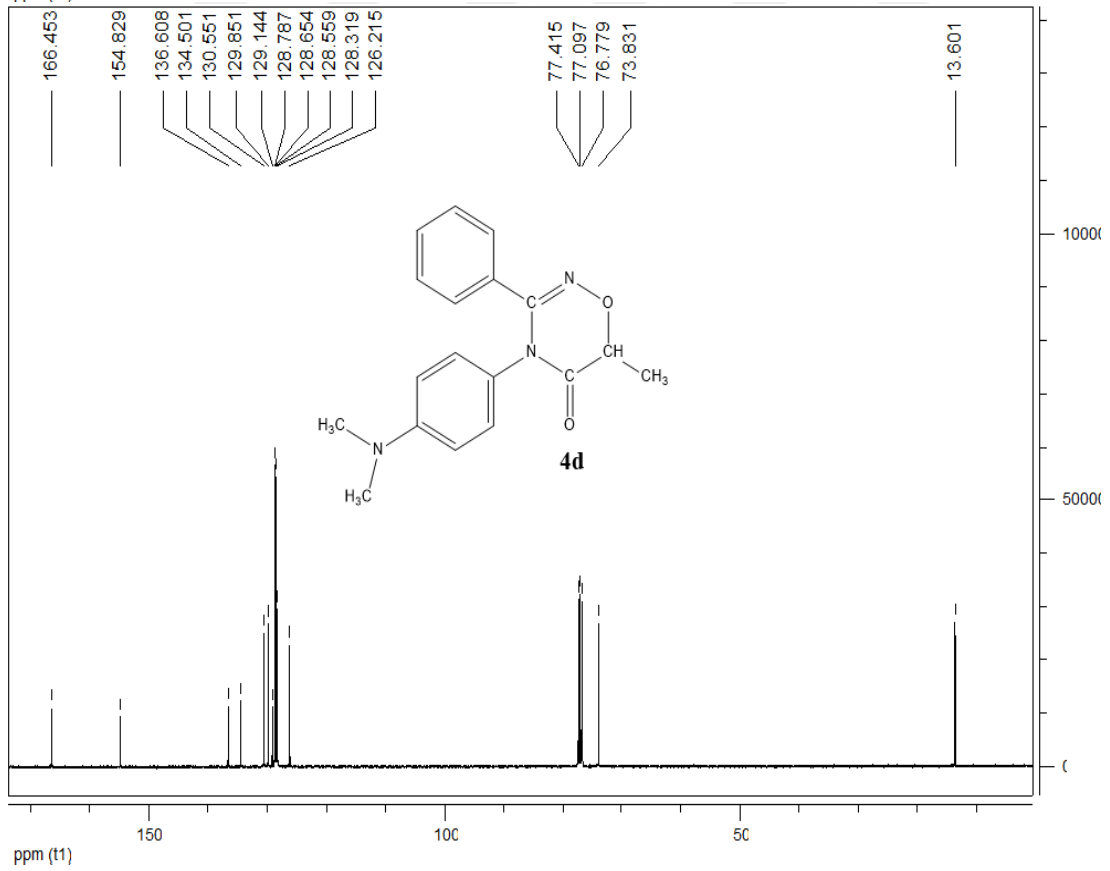
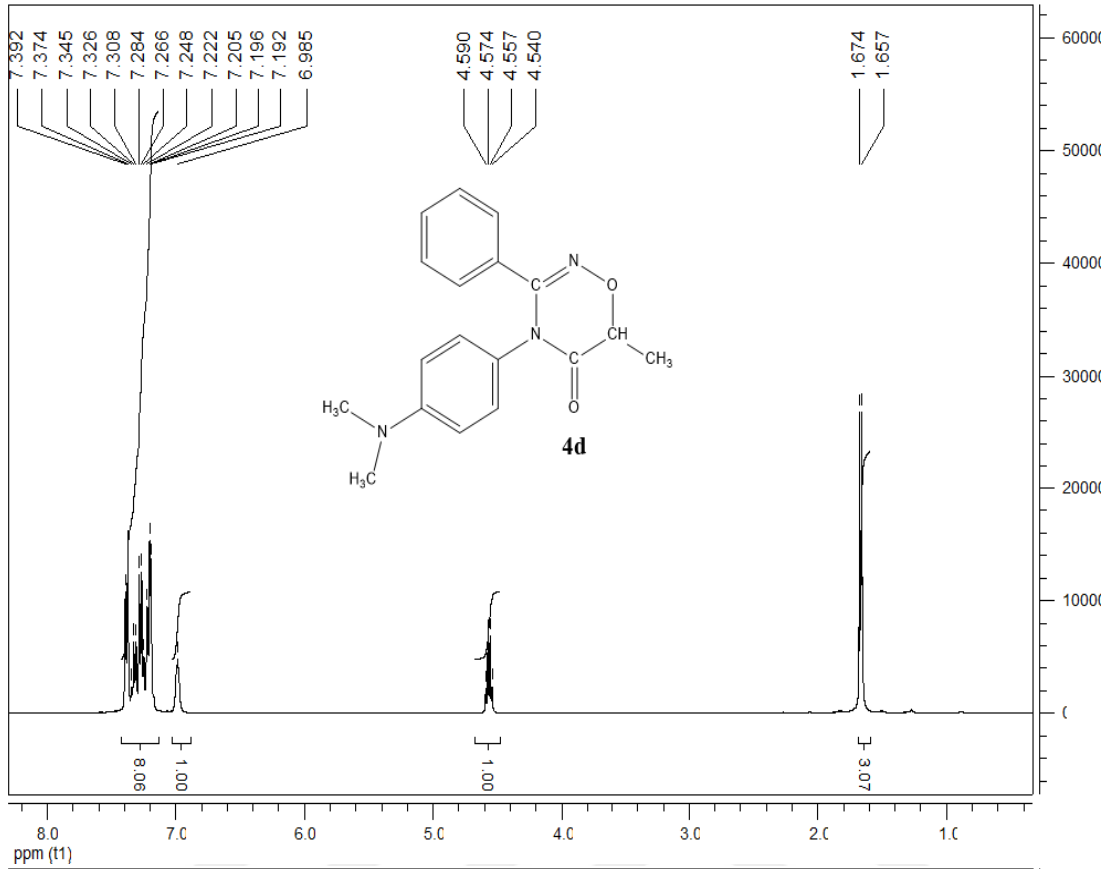




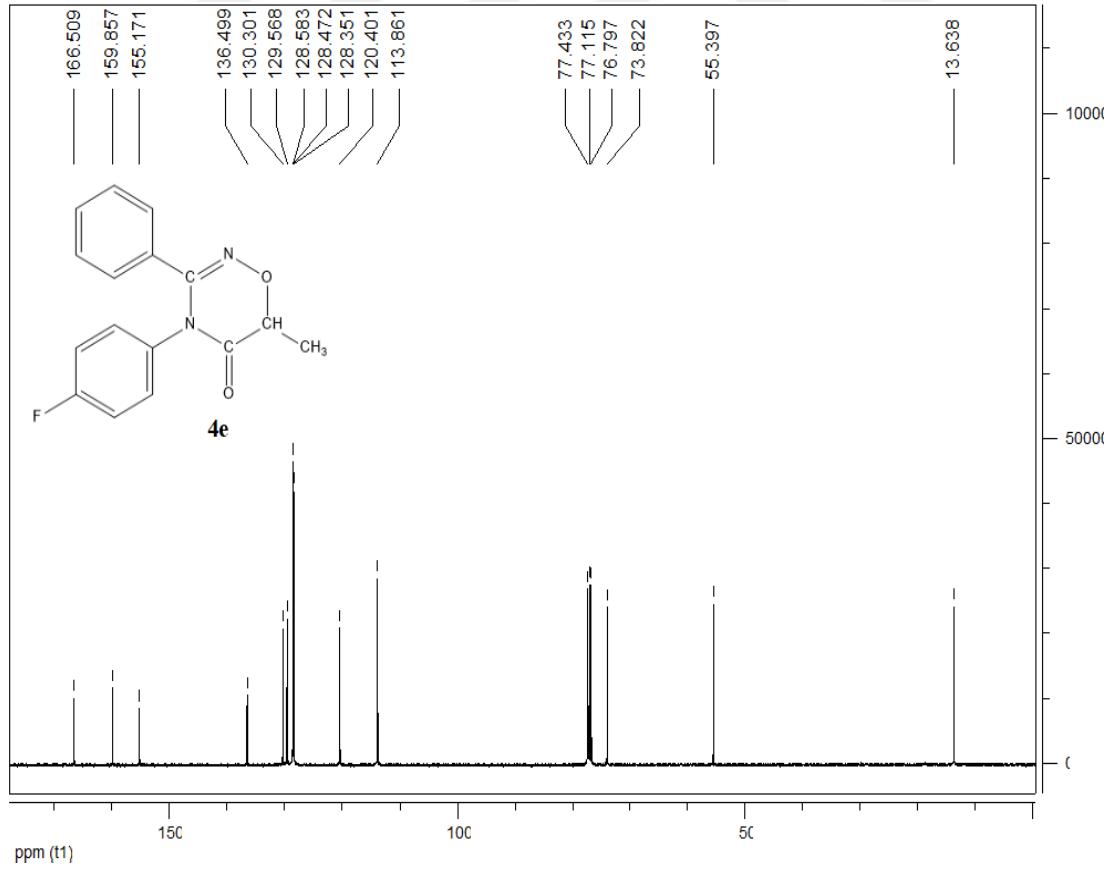
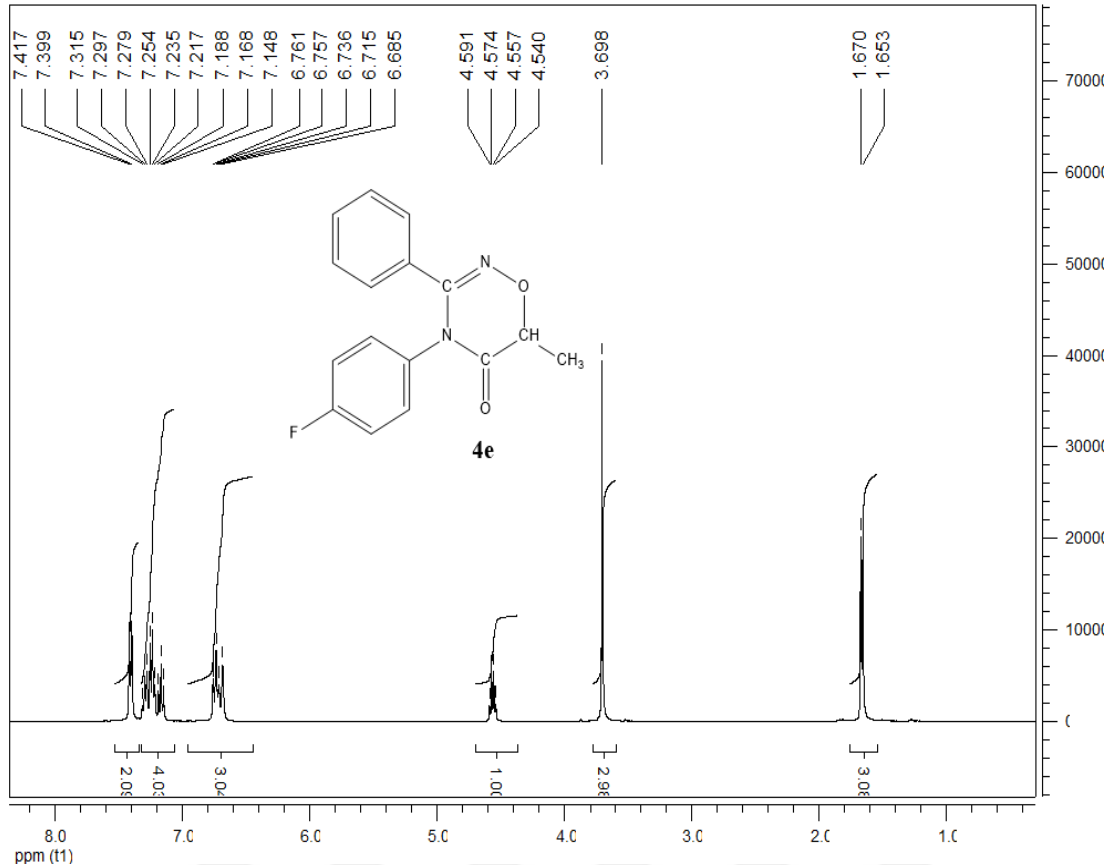
Şekil C.2. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



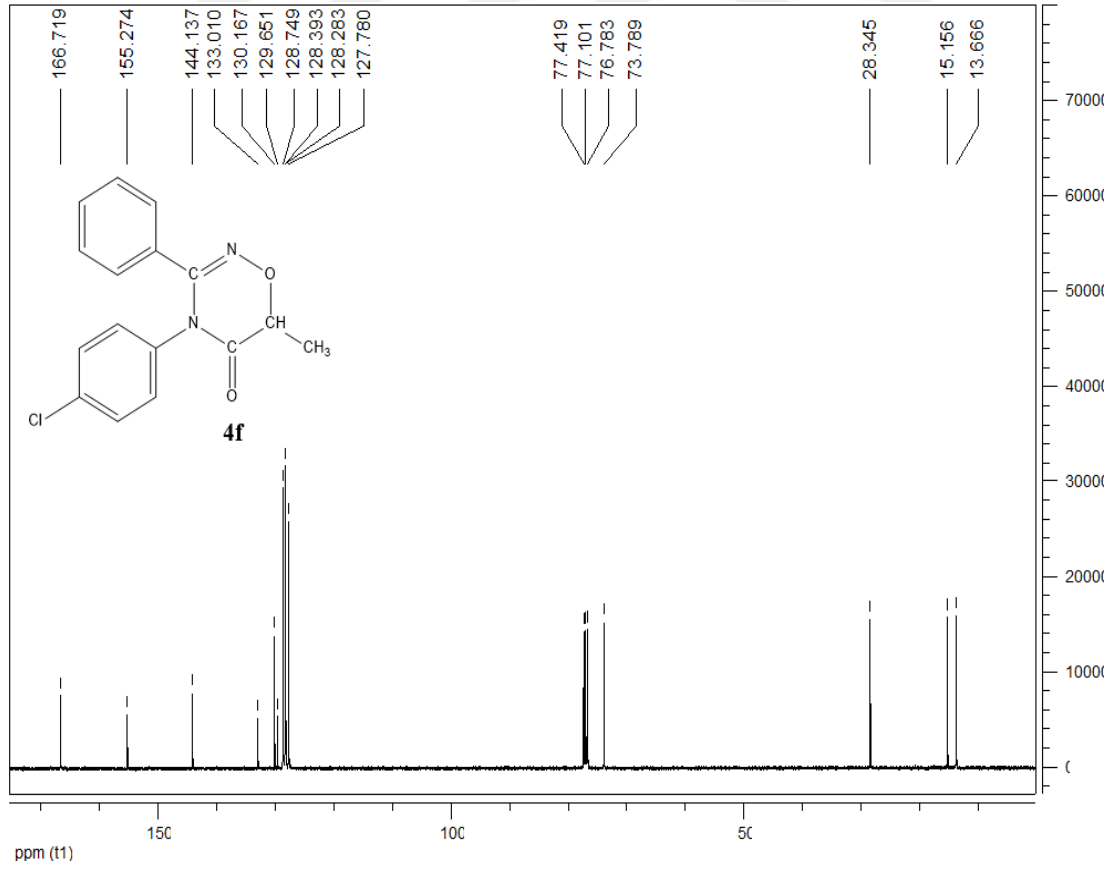
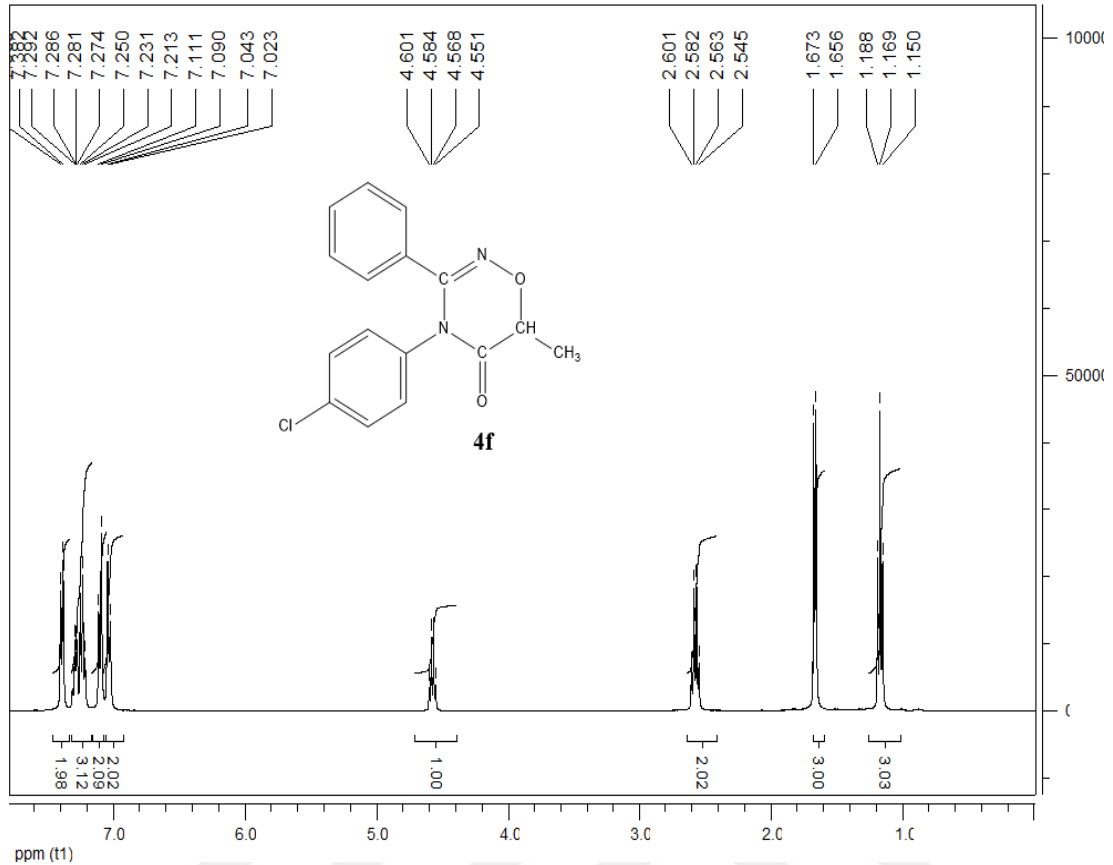
Şekil C.3. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



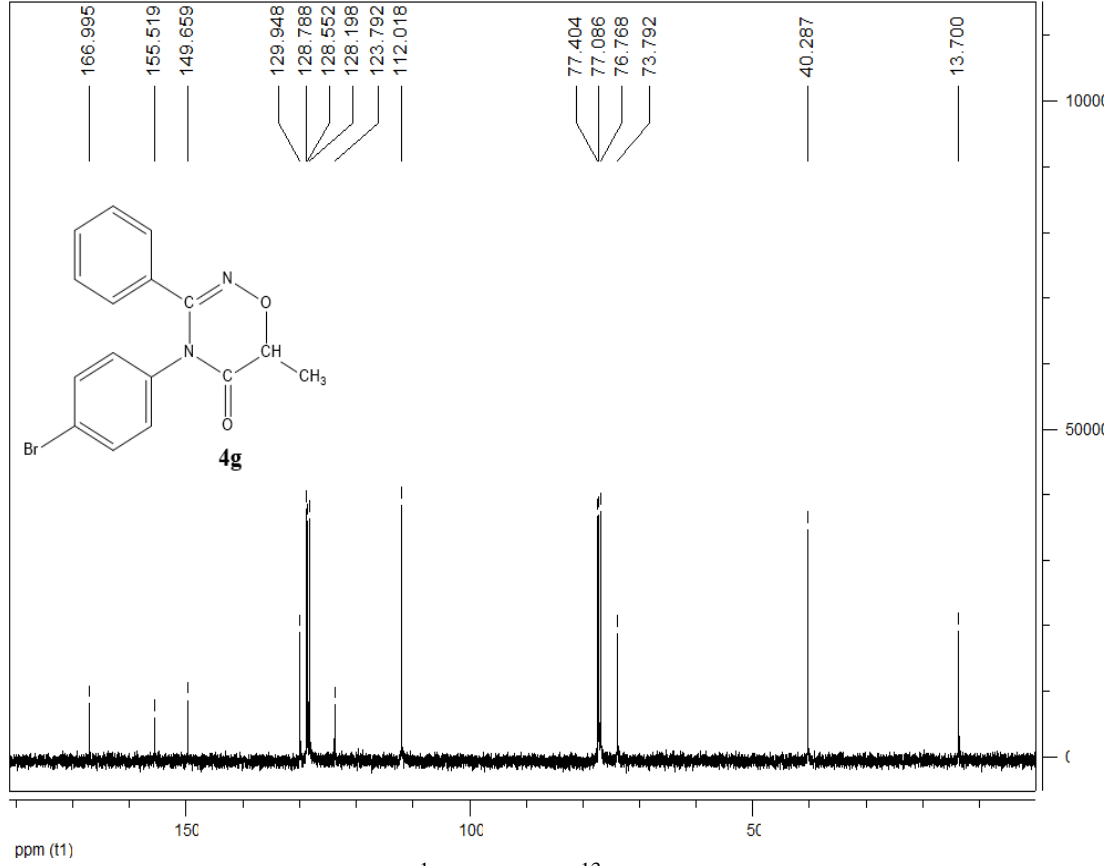
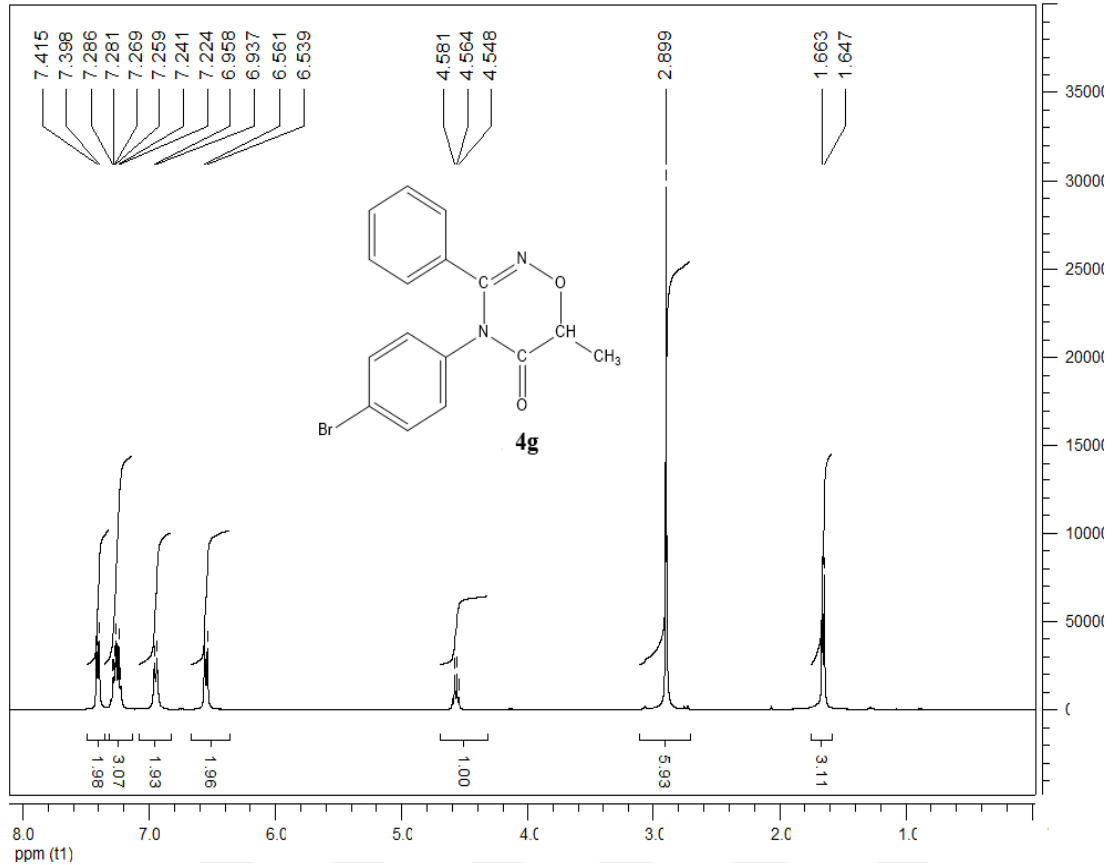
Şekil C.4. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



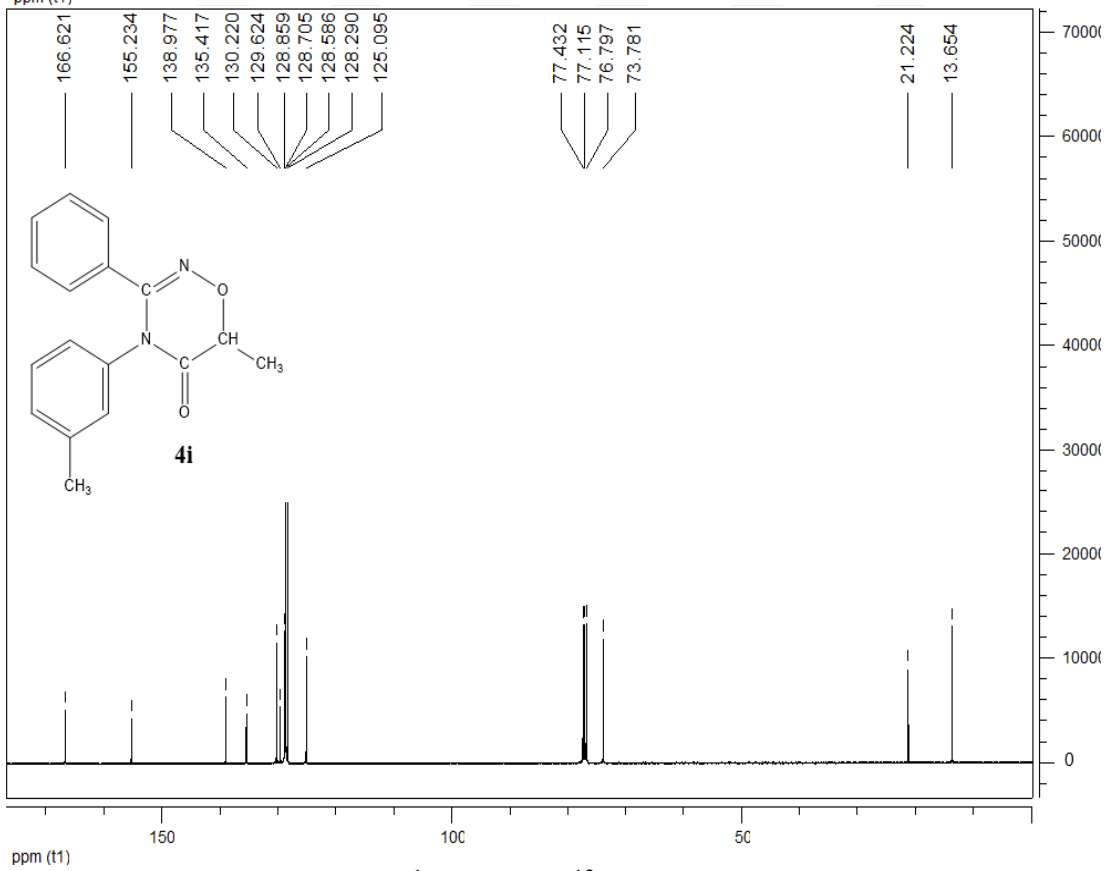
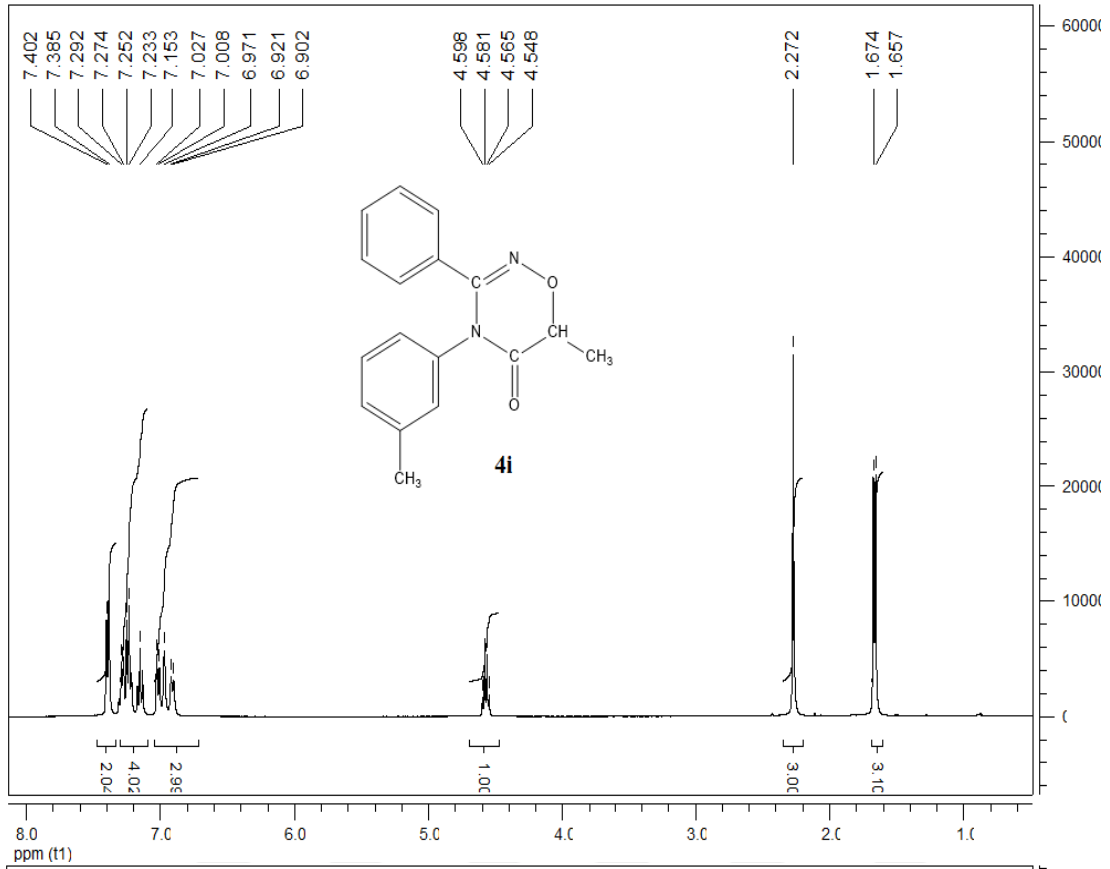
Şekil C.5. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



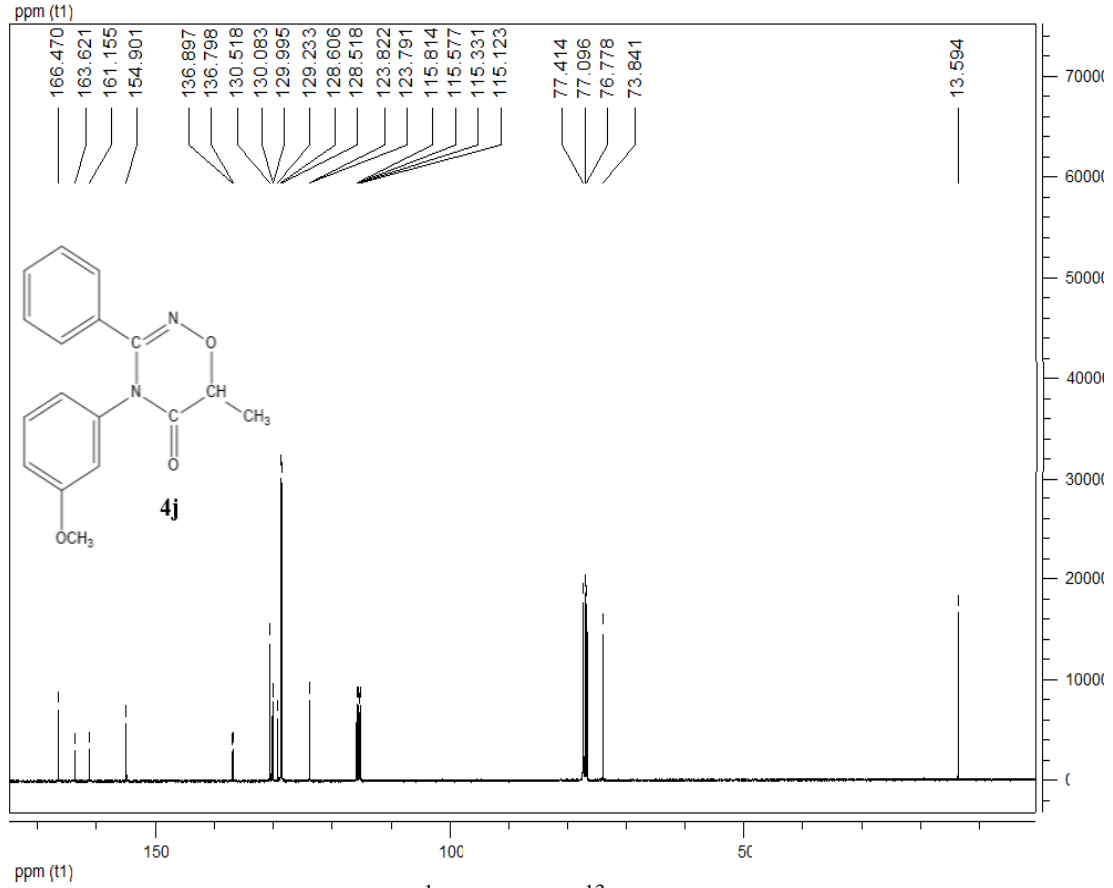
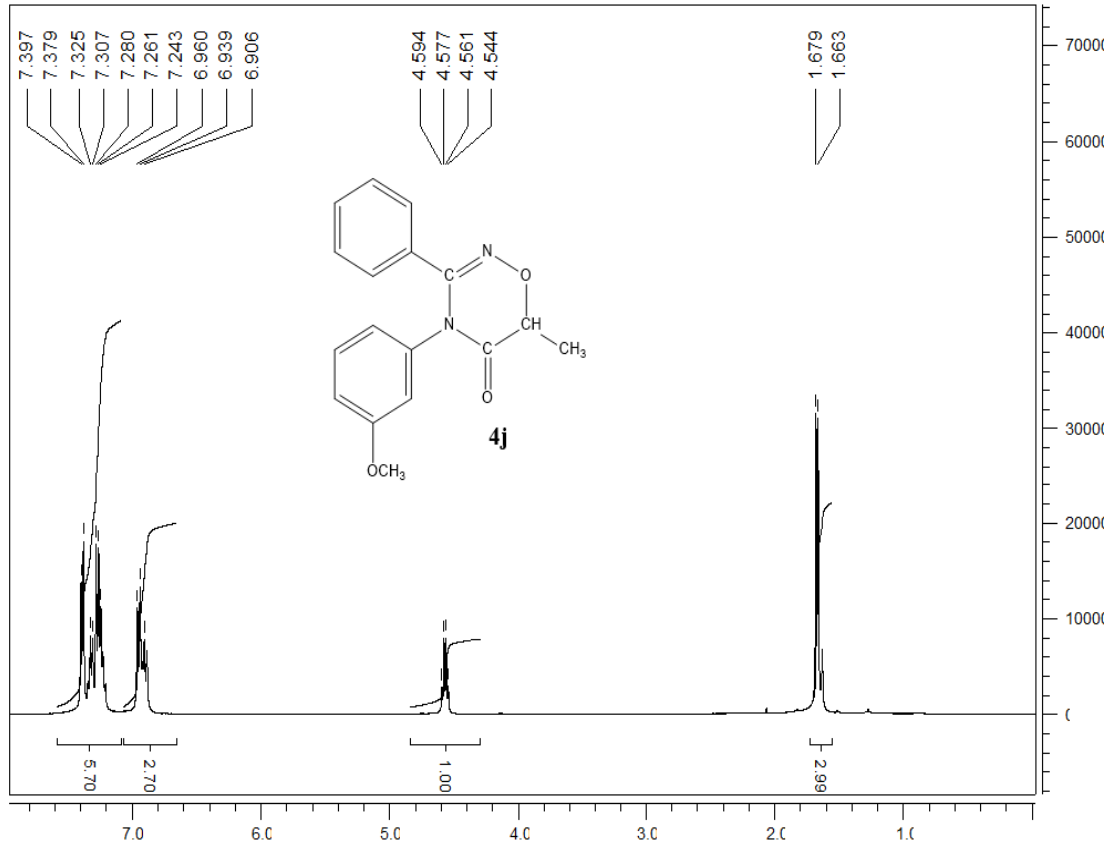
Şekil C.6. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



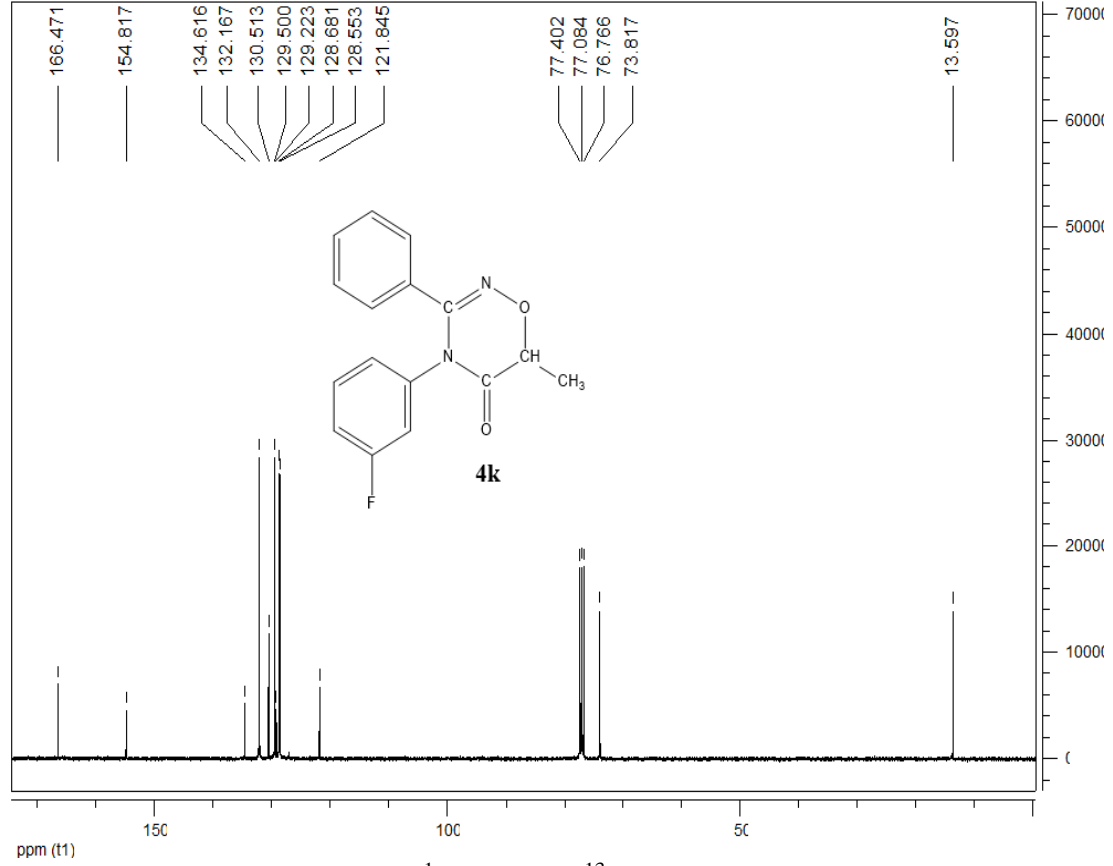
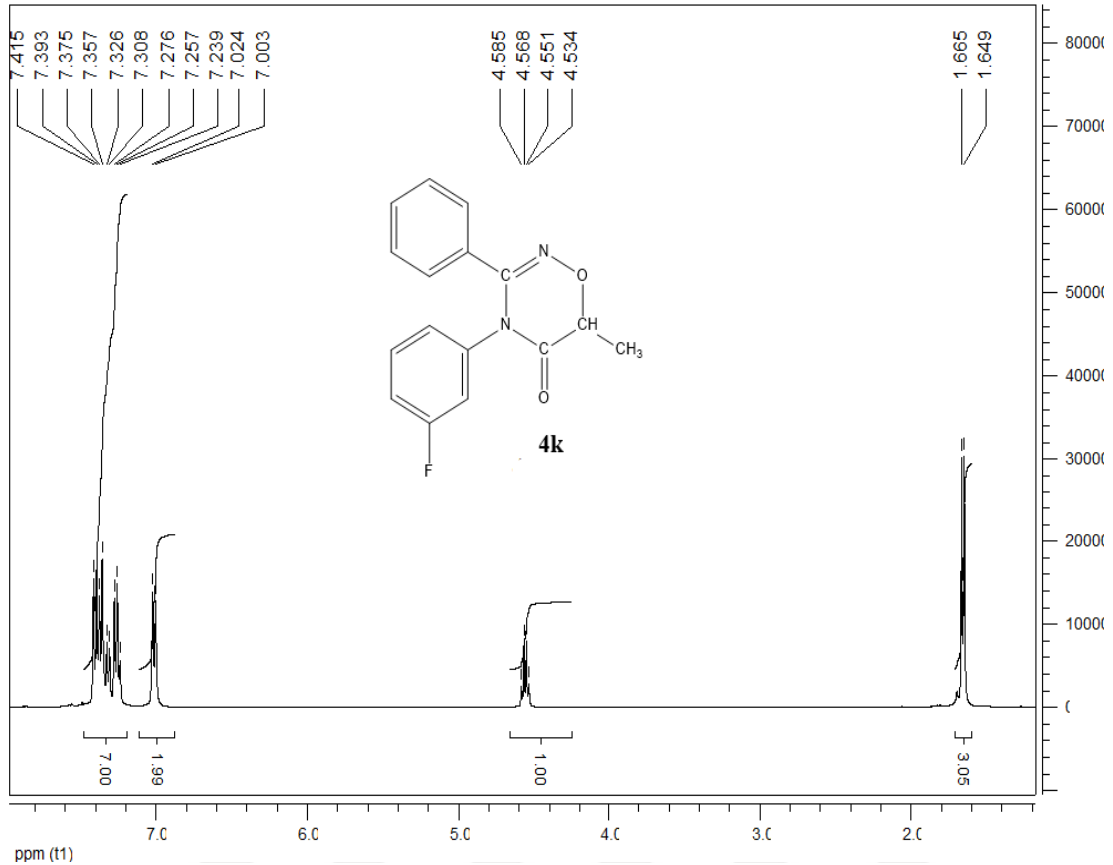
Şekil C.7. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



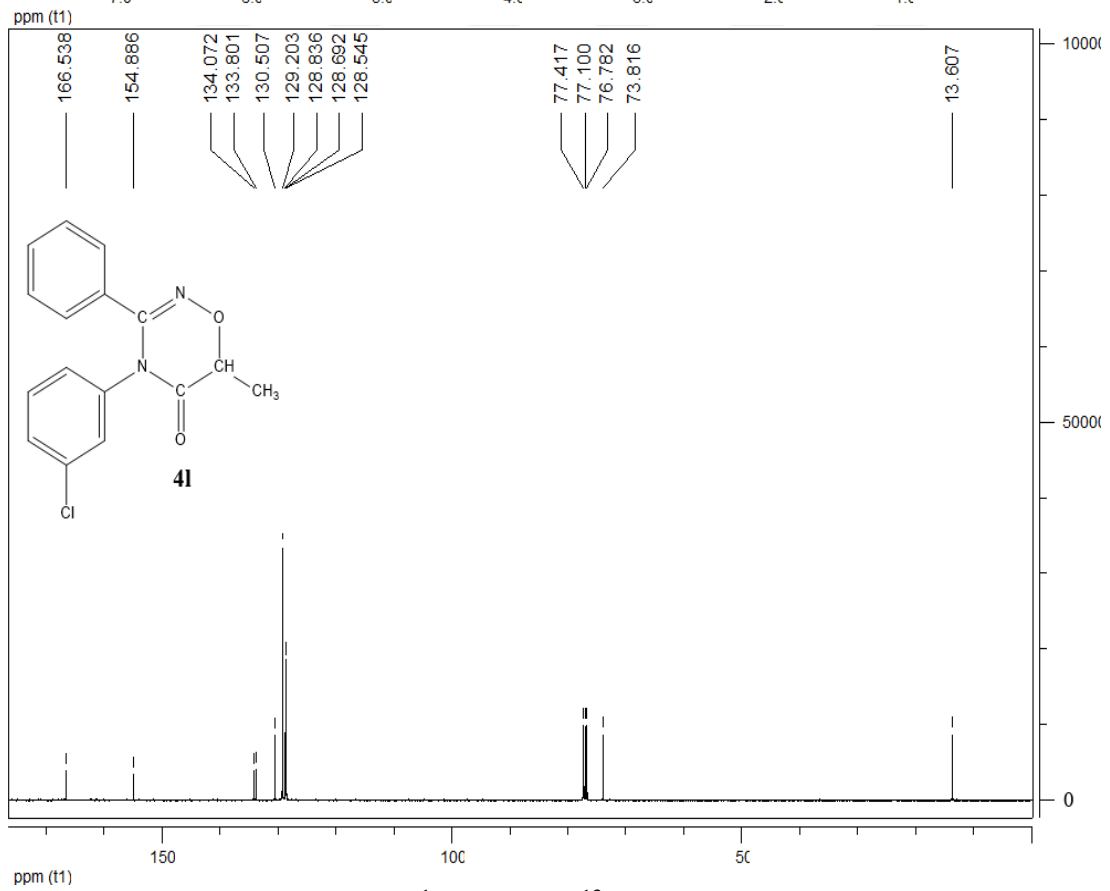
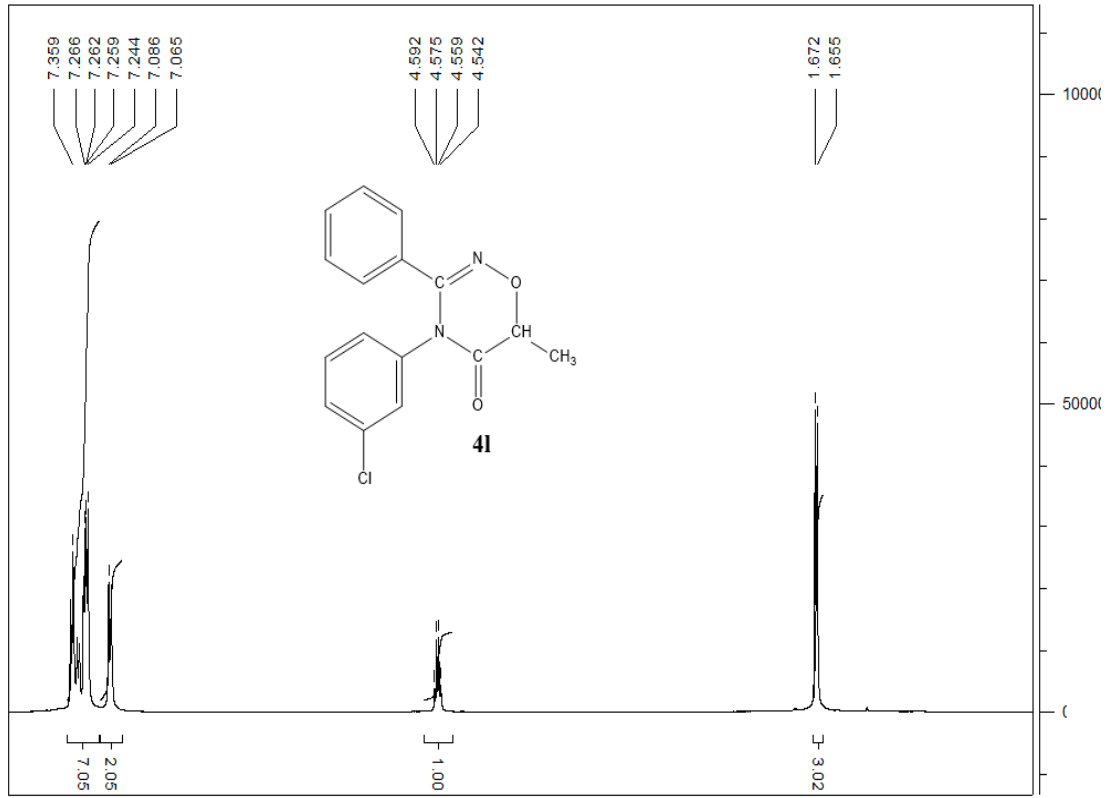
Şekil C.9. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri



Şekil C.10. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri

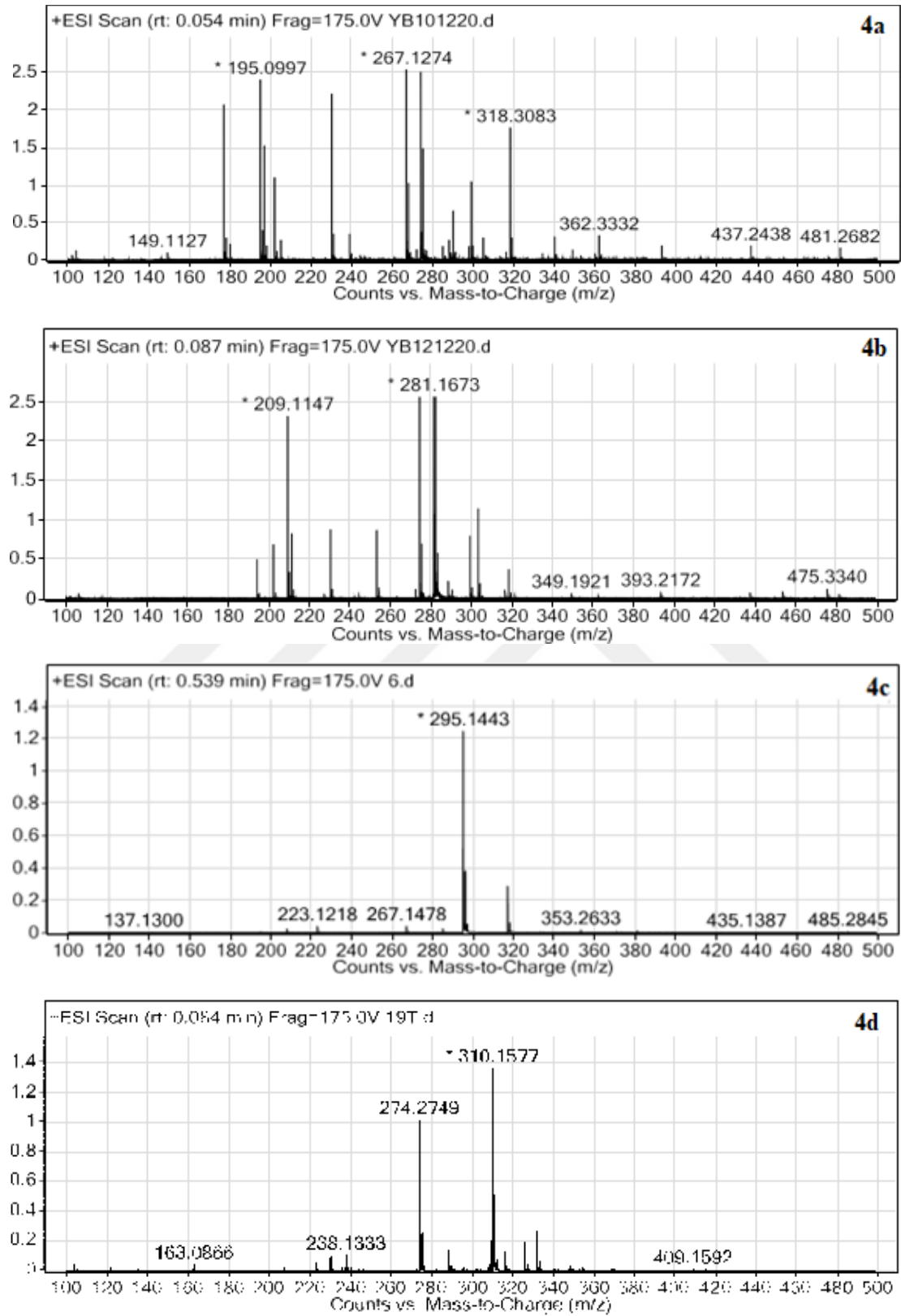


Şekil C.11. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri

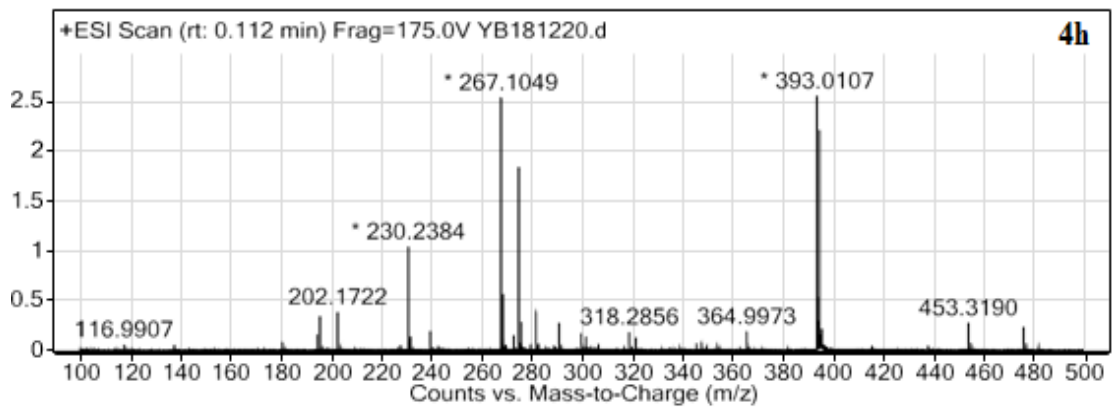
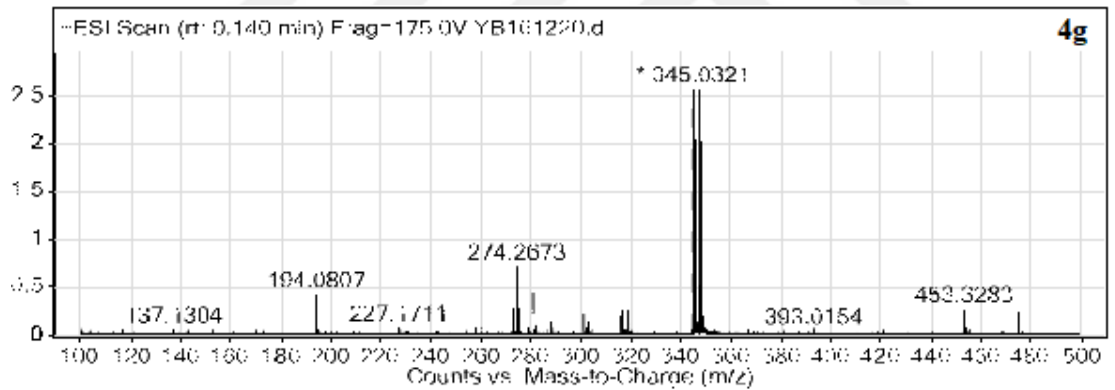
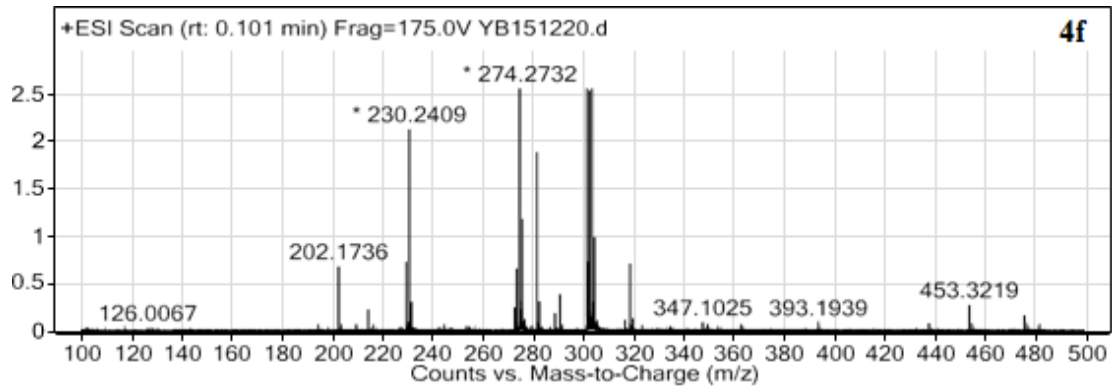
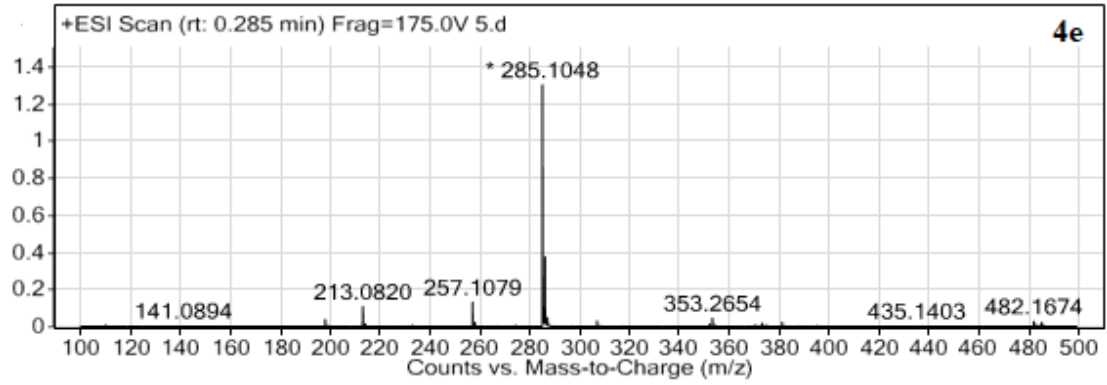


Şekil C.12. ¹H NMR ve ¹³C NMR Grafikleri

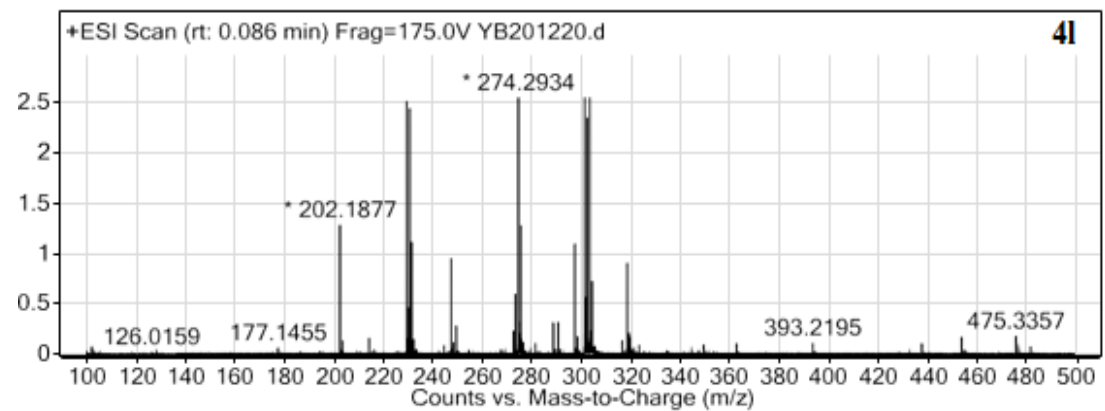
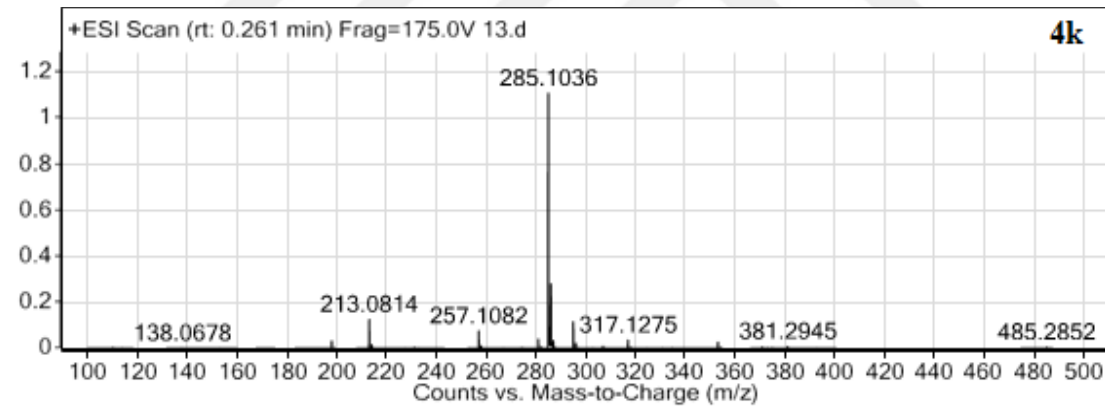
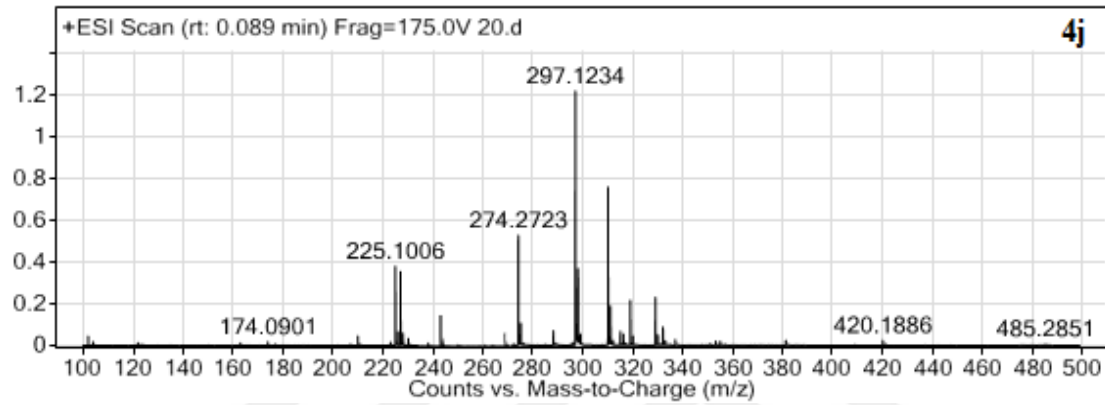
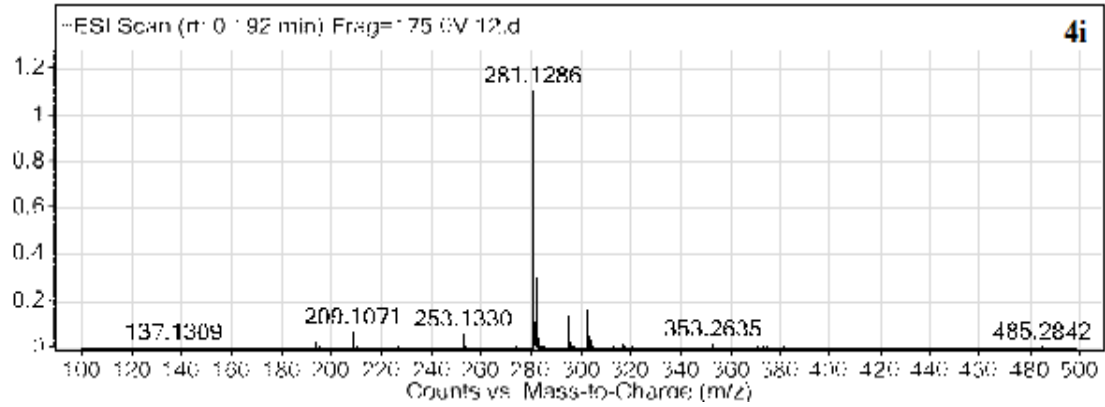
Ek-D



Şekil D.1. LC/TOF-MS Grafikleri



Şekil D.2. LC/TOF-MS Grafikleri



Şekil D.3. LC/TOF-MS Grafikleri

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Yıldız B., Kara S. Y., 6-metil-3,4-difenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on Bileşiminin Sentezi ve Yapısını Aydınlatılması, *International Antalya Scientific Research and Innovative Studies Congress*, Antalya Turkey, 18-21 December 2021.

Kara S. Y., **Yıldız B.,** 4-(süstitüe-fenil)-6-metil-3-fenil-4H-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin ¹³C NMR Kimyasal Kayma Değerleri Üzerinde Süstitüent Etki Çalışması, *International Antalya Scientific Research and Innovative Studies Congress*, Antalya Turkey, 18-21 December 2021.

Kara S. Y., **Yıldız B.,** Synthesis and Substituent Effect Study on ¹³C NMR Chemical Shifts of 4-(substitutue-phenyl)-6-methyl-3-phenyl-4H-1,2,4-oxadiazin-5(6H)-one, *Journal of Molecular Structure* cilt (1250), (2022), 131787, Part 2, 15.



ÖZGEÇMİŞ

Berna YILDIZ, İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da, lise öğrenimini ise Kocaeli'de tamamladı. 2011 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden Şubat 2017' de Kimyager olarak mezun oldu. 2019 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

