

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AZOT İÇEREN REAKTİFLERLE YENİ HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

BİLGESU ONUR SUCU

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

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2015

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZOT İÇEREN REAKTİFLERLE YENİ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Bilgesu Onur SUCU tarafından hazırlanan tez çalışması 24.11.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Safiye ERDEM
Marmara Üniversitesi

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

ÖNSÖZ

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

Yapı ve mekanizmaların açıklanmasında desteğini bizden esirgemeyen San Francisco State Üniversitesinden Prof. Dr. İhsan Erden'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım sırasında bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım sevgili hocam Dr. Gökçe Göksu'ya ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan değerli arkadaşlarım Sevgi Nuray'a, İlayda Koser'e, Necla Mor'a ve Açelya Aker'e teşekkür ederim.

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

2211-Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında sağladığı destekten ötürü TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı birimine teşekkür ederim.

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

Kasım, 2015

Bilgesu Onur SUCU

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| KISALTMA LİSTESİ..... | x |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | xi |
| ÇİZELGE LİSTESİ..... | xv |
| ÖZET..... | xvi |
| ABSTRACT..... | xviii |
| BÖLÜM 1 | |
| GİRİŞ | 1 |
| 1.1 Literatür Özeti | 1 |
| 1.2 Tezin Amacı | 1 |
| 1.3 Hipotez | 2 |
| BÖLÜM 2 | |
| SCHIFF BAZLARI | 3 |
| 2.1 Giriş | 3 |
| 2.2 Adlandırma | 3 |
| 2.3 Özellikler..... | 6 |
| 2.3.1 Fiziksel Özellikler | 6 |
| 2.3.2 Geometrik Özellikler..... | 6 |
| 2.3.3 Tautomerlik | 7 |
| 2.4 Elde Edilme Reaksiyonları..... | 8 |
| 2.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu..... | 8 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.4.2 | Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları | 9 |
| 2.4.3 | Yükseltgenme Reaksiyonları | 9 |
| 2.5 | Reaksiyonları | 10 |
| 2.5.1 | Tuz Oluşumu..... | 10 |
| 2.5.2 | Kompleks Oluşumu..... | 10 |
| 2.5.3 | α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi | 11 |
| 2.5.4 | β -Laktamların (Azetidin-2-on) Elde Edilmesi | 11 |
| 2.5.5 | Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi..... | 12 |
| 2.5.6 | β -Amino Asidlerin Oluşumu..... | 13 |
| 2.5.7 | 4-Tiyazolidinonlar | 13 |
| 2.6 | Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatalıma Çalışmalarından Örnekler ... | 14 |
| 2.6.1 | Asimetrik α -Diazo- β -Ketonların İmin Reaksiyonları: 4H-1,3-oksazin-4-on Sentezi | 14 |
| 2.6.2 | Schiff Bazları ve Elektron Eksiği Olan Alkenlerin α -Amino Asit Katalizörlüğünde 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu | 14 |
| 2.6.3 | N-İyodosakkarin (NISac): İmin ve Enonların Formal [4+2] Siklokatalıma Reaksiyonları İçin Geri Dönüşümlü Olarak Kullanılabilen Katalizör | 15 |
| 2.6.4 | İterbiyum Triflat Katalizörlüğünde Alkoksi-Substitue Elektron Alıcı Siklobütan Sentezi ve Bu Bileşiklerin İminlerle [4+2] Siklokatalıma Reaksiyonları: Piperidinlerin Stereoselektif Sentezi | 16 |
| 2.6.5 | Kobalt(III) Porfirin Katalizörlüğünde Gerçekleşen Aza-Diels-Alder Reaksiyonları | 17 |
| 2.6.6 | İminlerin Substitue Süksinik Anhidritlerle Gerçekleştirdiği Formal Siklokatalıma Reaksiyonu Yolu ile γ -Laktam Sentezi | 17 |

BÖLÜM 3

| | |
|--|----|
| İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ..... | 19 |
| 3.1 Giriş | 19 |
| 3.2 Elde Edilme Reaksiyonları..... | 20 |
| 3.2.1 Karbonil Bileşikleri ile Aminoasetamidlerin Kondenzasyonu..... | 20 |
| 3.2.2 Azot İlavesi İle Siklizasyon..... | 23 |

| | | |
|---|---|----|
| 3.2.3 | Halka Genişlemesi ve Daralması ile İmidazolidin-4-on Sentezi | 24 |
| 3.2.4 | İmidazolidin-4-on Sentezindeki Diğer Yöntemler | 27 |
| 3.3 | İmidazolidin-4-on'un Reaksiyonları | 29 |
| 3.4 | İlaç Kimyasında İmidazolidin-4-onlar | 31 |
| BÖLÜM 4 | | |
| DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR | | |
| 4.1 | Materyal ve Yöntem | 33 |
| 4.1.1 | Kullanılan Kimyasal Maddeler | 33 |
| 4.1.2 | Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler | 34 |
| 4.1.3 | Susuz Etil asetat Hazırlanması | 35 |
| 4.1.4 | Susuz Asetonitril Hazırlanması | 35 |
| 4.1.5 | Renk Reaktifinin Hazırlanması | 35 |
| 4.2 | Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4-benziloksazolidin-2,5-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C ₁₀ H ₉ NO ₃)..... | 36 |
| 4.2.1 | Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri | 36 |
| 4.3 | Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Schiff Bazlarının Sentezi | 39 |
| 4.3.1 | 4-((Benzilimin)metil)benzonitril (Bileşik 2, C ₁₅ H ₁₂ N ₂) | 39 |
| 4.3.2 | 1-Fenil-N-(tiyofen-2-ilmtilen)metanamin (Bileşik 3, C ₁₂ H ₁₁ NS) | 40 |
| 4.3.3 | N-(2-klorobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 4, C ₁₄ H ₁₂ ClN)..... | 40 |
| 4.3.4 | N-(4-klorobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 5, C ₁₄ H ₁₂ ClN)..... | 40 |
| 4.3.5 | N-(4-nitrobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 6, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂) | 41 |
| 4.3.6 | N-(2,4-Diklorobenziliden)-2,4-Dimetilanilin (Bileşik 7, C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N) | 41 |
| 4.4 | N-Benzil-2-((4-siyanobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 8, C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O) | 42 |
| 4.4.1 | Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri | 42 |
| 4.5 | N-Benzil-3-fenil-2-((tiyofen-2-ilmtilen)amino)propanamid (Bileşik 9, C ₂₁ H ₂₀ N ₂ OS) | 49 |
| 4.5.1 | Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri..... | 49 |
| 4.6 | N-Benzil-2-((2-klorobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 10, C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O) | 55 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.6.1 | Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri..... | 55 |
| 4.7 | <i>N</i> -Benzil-2-(4-klorobenzilidenamino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 11, C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O) | 61 |
| 4.7.1 | Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri | 61 |
| 4.8 | <i>N</i> -Benzil-2-((4-nitrobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 12, C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃)..... | 67 |
| 4.8.1 | Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri..... | 67 |
| 4.9 | 2-((2,4-Diklorobenziliden)amino)- <i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-3-fenilpropanamid (Bileşik 13, C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O)..... | 73 |
| 4.9.1 | Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri..... | 73 |
| 4.10 | <i>N</i> -benzil-2-(2-((4-siyanobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid)-3- fenilpropanamid (Bileşik 14, C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂)..... | 79 |
| 4.10.1 | Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri..... | 79 |
| 4.11 | <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-(3-fenil-2-((tiyofen-2-ilmtilen)amino)propanamido) propanamid (Bileşik 15, C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ S) | 86 |
| 4.11.1 | Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri | 86 |
| 4.12 | <i>N</i> -benzil-2-(2-((2-klorobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid)-3- fenilpropanamid (Bileşik 16, C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃ O ₂)..... | 92 |
| 4.12.1 | Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri..... | 92 |
| 4.13 | Bileşik 8'in indirgenme ürünü <i>N</i> -benzil-2-((4-siyanobenzil)amino)-3- fenilpropanamid (Bileşik 17, C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O) | 98 |
| 4.13.1 | Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri..... | 98 |
| 4.14 | Bileşik 9'un indirgenme ürünü <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-((tiyofen-2- ilmtilen)amino)propanamid (Bileşik 18, C ₂₁ H ₂₂ N ₂ OS)..... | 104 |
| 4.14.1 | Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri | 104 |
| 4.15 | Bileşik 11'in indirgenme ürünü <i>N</i> -benzil-2-((4-klorobenzil)amino)-3- fenilpropanamid (Bileşik 19, C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O) | 110 |
| 4.15.1 | Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri..... | 110 |
| 4.16 | Bileşik 10'un halka kapama ürünü 3,5-dibenzil-2-(2-klorofenil)imidazolidin-4- on hidroklorür (Bileşik 20, C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O)..... | 117 |
| 4.16.1 | Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri..... | 117 |

| | | |
|-------------------------|--|-----|
| 4.17 | Bileşik 11'in halka kapama ürünü 3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on hidroklorür (Bileşik 21, C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O) | 123 |
| 4.17.1 | Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri | 123 |
| 4.18 | (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-dibenzil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on (Bileşik 22, C ₂₁ H ₂₀ N ₂ OS) ve (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dibenzil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on (Bileşik 23, C ₂₁ H ₂₀ N ₂ OS) | 129 |
| 4.18.1 | Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri | 129 |
| 4.18.2 | Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri | 135 |
| 4.19 | (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on (Bileşik 24, C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O) ve (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on (Bileşik 25, C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O) | 140 |
| 4.19.1 | Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri | 140 |
| 4.19.2 | Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri | 147 |
| | | |
| BÖLÜM 5 | | |
| | | |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | | 152 |
| KAYNAKLAR | | 159 |
| ÖZGEÇMİŞ | | 163 |

KISALTMA LİSTESİ

| | |
|-------|---|
| APT | Attached Proton Test |
| FTIR | Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi |
| GC | Gaz Kromatografisi |
| HRMS | Yüksek Ayırmımlı Kütlev Spektrometre |
| LC | Likid Kromatografisi |
| MS | Kütlev Spektroskopisi |
| NMR | Nükleer Magnetik Rezonans |
| Q-TOF | Quadrupole Uçuş Zamanlı Kütlev Spektrometresi |
| TLC | İnce Tabaka Kromatografisi |

ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa |
|------------|---|
| Şekil 2.1 | Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi3 |
| Şekil 2.2 | 4-Kloro- <i>N</i> -(4-klorobenziliden)anilin bileşiğinin yapısı4 |
| Şekil 2.3 | 4-İmino-2,5-sikloheksadien-1-on bileşiğinin yapısı4 |
| Şekil 2.4 | <i>N,N</i> ¹ -Dimetil-1,4-naftokinondiimin bileşiğinin yapısı.....5 |
| Şekil 2.5 | Geometrik izomerliğin genel gösterimi.....7 |
| Şekil 2.6 | Tautomerliğin genel gösterimi7 |
| Şekil 2.7 | Schiff bazının enamin-imin dönüşümü7 |
| Şekil 2.8 | Asetoasetik esterin, benzilamin ve α -feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları [5]8 |
| Şekil 2.9 | Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı.....8 |
| Şekil 2.10 | α -Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu9 |
| Şekil 2.11 | Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları.....9 |
| Şekil 2.12 | <i>N</i> -Kloroanilin ve <i>C</i> -kloro- <i>N</i> -benzilidenanilin Grignard belirteciyle reaksiyonu9 |
| Şekil 2.13 | İminlerin tuz oluşumu10 |
| Şekil 2.14 | İminlerin kompleks oluşumu10 |
| Şekil 2.15 | α -Laktamların elde edilmesi11 |
| Şekil 2.16 | β -Laktamların elde edilmesi.....11 |
| Şekil 2.17 | Trirazin türevleri ve azetidionların elde edilmesi12 |
| Şekil 2.18 | Karboksilli asit türevlerinden ve iminlerden β -amino asitlerin sentezi13 |
| Şekil 2.19 | 4-Tiyazolidon reaksiyonu13 |
| Şekil 2.20 | 4 <i>H</i> -1,3-oksazin-4-on sentezi14 |
| Şekil 2.21 | Schiff bazlarının ve elektron eksikliği olan alkenlerin α -amino asit katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu.....15 |
| Şekil 2.22 | 1,3-Oksazinlerin [4+2] siklokatalizasyon reaksiyonu ile elde edilmesi16 |
| Şekil 2.23 | Piperidinlerin stereoselektif sentezi17 |
| Şekil 2.24 | Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi17 |
| Şekil 2.25 | 2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi18 |
| Şekil 3.1 | Fenitoin analogu 5,5-difeniltiyohidantoin'in amil alkollü ortamda sodyum ile reaksiyonundan 5,5-difenilimidazolidin-4-on eldesi19 |

| | |
|------------|---|
| Şekil 3.2 | 2-(Benzilamino)-asetamid kullanılarak 1-benzilimidazolidin-4-on eldesi ..20 |
| Şekil 3.3 | 2-(metilamino)propanamid kullanarak 1,5-dimetilimidazolidin-4-on istenilen ürünü ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on yan ürünü sentezi20 |
| Şekil 3.4 | Glisin hidroksamik asit ile 3-hidroksiimidazolidin-4-on sentezi21 |
| Şekil 3.5 | Aminoasetamidin reaksiyonu sonucunda yeniden düzenlenme ile imidazolidin-4-on sentezi21 |
| Şekil 3.6 | 1,4-Diazaspiro[4.5]dekan-2-on sentezi21 |
| Şekil 3.7 | 2-Aminoasetamid analoglarının karbonil bileşikleriyle p-toluensülfonik asit katalizörlüğündeki imidazolidin-4-on sentezi.....22 |
| Şekil 3.8 | Polimere bağlı aminoasetamitten, çeşitli grup içeren imidazolidin-4-on moleküllerinin sentezi22 |
| Şekil 3.9 | Amino asit esterinin Schiff bazları ile imidazolidin-4-on sentezi.....23 |
| Şekil 3.10 | Amino asit ester ile benzilidenmetilamin reaksiyonu23 |
| Şekil 3.11 | 2,2,5,5-Tetrametilimidazolidin-4-on sentezi.....23 |
| Şekil 3.12 | α -Haloasetamidobenzofenon ile imidazolidin-4-on sentezi24 |
| Şekil 3.13 | β -Laktam öncülerinin halka genişlemesi ile sentezi.....24 |
| Şekil 3.14 | β -Laktam'ın I ₂ kullanılarak imidazolidin-4-on'a dönüşümünü25 |
| Şekil 3.15 | Oksaziridin ve N-arilketenimin reaksiyonu ile imidazolidin-4-on eldesi25 |
| Şekil 3.16 | Nitronlar ve izosiyanatlardan imidazolidin-4-on bileşiğinin sentezi25 |
| Şekil 3.17 | 2-Siyanoaziridin'in molekülüçi dönüşümü ve fenilisosiyanatla reaksiyon sonucu imidazolidin-4-on sentezi26 |
| Şekil 3.18 | Substitue 2-(alkoksikarbonil)aziridinlerin halka açılması ve vinil isosiyanatlar ile reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi26 |
| Şekil 3.19 | 3-Aril-1-metilaziridin-2-karboksamid ve 1-aril-2-bromoeten reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi.....26 |
| Şekil 3.20 | 1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetid-3-on'a LDA eklenmesi ile imidazolidin-4-on eldesi27 |
| Şekil 3.21 | 1,2-Dialkilaziridinlerle aril ketenlerin reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on eldesi27 |
| Şekil 3.22 | İndirgen alüminyumla oksim eldesi ve imidazolidin-4-on dönüşümü27 |
| Şekil 3.23 | Amid, potasyum heksametildisilazid ve siklopentil bromür reaksiyonu ile substitute imidazolidin-4-on sentezi28 |
| Şekil 3.24 | α -Amino allenilamid ile 2-vinilimidazolidin-4-on sentezi.....28 |
| Şekil 3.25 | Aza-Micheal katılma reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi29 |
| Şekil 3.26 | (S)-1-Benzoil-2-(<i>ter</i> -butil)-3-metil-4-imidazolidinon, antibiyotik (+)-obafluorinin ara moleküldür29 |
| Şekil 3.27 | 4+4 Siklo katılma reaksiyonu vererek trisiklik kompleks sistemi oluşumu 30 |
| Şekil 3.28 | 1-Aminoimidazolidin-4-on eldesi30 |
| Şekil 3.29 | Asimetrik olarak etkili (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on.....30 |
| Şekil 3.30 | İmidazolidin-4-on katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ..31 |
| Şekil 3.31 | İlaç olarak kullanılan bazı imidazolidin-4-on'lar.....32 |
| Şekil 4.1 | Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)37 |
| Şekil 4.2 | Bileşik 1'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)38 |
| Şekil 4.3 | Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)44 |
| Şekil 4.4 | Bileşik 8'in LC-MS Spektrumu.....45 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Şekil 4.5 | Bileşik 8'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)..... | 46 |
| Şekil 4.6 | Bileşik 8'in D ₂ O değişimi spektrumu (CDCl ₃) | 47 |
| Şekil 4.7 | Bileşik 8'in APT Spektrumu (CDCl ₃) | 48 |
| Şekil 4.8 | Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR) | 51 |
| Şekil 4.9 | Bileşik 9'un LC-MS Spektrumu..... | 52 |
| Şekil 4.10 | Bileşik 9'un ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 53 |
| Şekil 4.11 | Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 54 |
| Şekil 4.12 | Bileşik 10'nun FTIR spektrumu (ATR) | 57 |
| Şekil 4.13 | Bileşik 10'nun LC-MS Spektrumu | 58 |
| Şekil 4.14 | Bileşik 10'nun ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 59 |
| Şekil 4.15 | Bileşik 10'nun APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 60 |
| Şekil 4.16 | Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR) | 63 |
| Şekil 4.17 | Bileşik 11'in LC-MS Spektrumu | 64 |
| Şekil 4.18 | Bileşik 11'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 65 |
| Şekil 4.19 | Bileşik 11'in APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 66 |
| Şekil 4.20 | Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR) | 69 |
| Şekil 4.21 | Bileşik 12'nin LC-MS Spektrumu | 70 |
| Şekil 4.22 | Bileşik 12'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 71 |
| Şekil 4.23 | Bileşik 12'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 72 |
| Şekil 4.24 | Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR) | 75 |
| Şekil 4.25 | Bileşik 13'ün LC-MS Spektrumu | 76 |
| Şekil 4.26 | Bileşik 13'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 77 |
| Şekil 4.27 | Bileşik 13'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 78 |
| Şekil 4.28 | Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR) | 81 |
| Şekil 4.29 | Bileşik 14'ün LC-MS Spektrumu | 82 |
| Şekil 4.30 | Bileşik 14'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 83 |
| Şekil 4.31 | Bileşik 14'ün H-H COSY Spektrumu (CDCl ₃) | 84 |
| Şekil 4.32 | Bileşik 14'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 85 |
| Şekil 4.33 | Bileşik 15'in FTIR spektrumu (ATR) | 88 |
| Şekil 4.34 | Bileşik 15'in LC-MS Spektrumu | 89 |
| Şekil 4.35 | Bileşik 15'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 90 |
| Şekil 4.36 | Bileşik 15'in APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 91 |
| Şekil 4.37 | Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR) | 94 |
| Şekil 4.38 | Bileşik 16'nın LC-MS Spektrumu | 95 |
| Şekil 4.39 | Bileşik 16'nın ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 96 |
| Şekil 4.40 | Bileşik 16'nın APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 97 |
| Şekil 4.41 | Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (ATR) | 100 |
| Şekil 4.42 | Bileşik 17'nin LC-MS Spektrumu | 101 |
| Şekil 4.43 | Bileşik 17'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 102 |
| Şekil 4.44 | Bileşik 17'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 103 |
| Şekil 4.45 | Bileşik 18'in FTIR spektrumu (ATR) | 106 |
| Şekil 4.46 | Bileşik 18'in LC-MS Spektrumu | 107 |
| Şekil 4.47 | Bileşik 18'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 108 |
| Şekil 4.48 | Bileşik 18'in APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 109 |
| Şekil 4.49 | Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR) | 112 |
| Şekil 4.50 | Bileşik 19'un LC-MS Spektrumu | 113 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Şekil 4.51 | Bileşik 19'un ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 114 |
| Şekil 4.52 | Bileşik 19'Un H-H COSY Spektrumu (CDCl ₃)..... | 115 |
| Şekil 4.53 | Bileşik 19'un APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 116 |
| Şekil 4.54 | Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (ATR) | 119 |
| Şekil 4.55 | Bileşik 20'nin LC-MS Spektrumu | 120 |
| Şekil 4.56 | Bileşik 20'nin ¹ H NMR Spektrumu (CD ₃ OD) | 121 |
| Şekil 4.57 | Bileşik 20'nin APT Spektrumu (CD ₃ OD)..... | 122 |
| Şekil 4.58 | Bileşik 21'in FTIR spektrumu (ATR) | 125 |
| Şekil 4.59 | Bileşik 21'in LC-MS Spektrumu | 126 |
| Şekil 4.60 | Bileşik 21'in ¹ H NMR Spektrumu (CD ₃ OD) | 127 |
| Şekil 4.61 | Bileşik 21'in APT Spektrumu (CD ₃ OD)..... | 128 |
| Şekil 4.63 | Bileşik 22'nin LC-MS Spektrumu | 132 |
| Şekil 4.64 | Bileşik 22'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 133 |
| Şekil 4.65 | Bileşik 22'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 134 |
| Şekil 4.67 | Bileşik 23'ün LC-MS Spektrumu | 137 |
| Şekil 4.68 | Bileşik 23'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 138 |
| Şekil 4.69 | Bileşik 23'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 139 |
| Şekil 4.70 | Bileşik 24'ün FTIR spektrumu (ATR) | 142 |
| Şekil 4.71 | Bileşik 24'ün LC-MS Spektrumu | 143 |
| Şekil 4.72 | Bileşik 24'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 144 |
| Şekil 4.74 | Bileşik 24'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 146 |
| Şekil 4.75 | Bileşik 25'in FTIR spektrumu (ATR) | 148 |
| Şekil 4.76 | Bileşik 25'in LC-MS Spektrumu | 149 |
| Şekil 4.77 | Bileşik 25'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) | 150 |
| Şekil 4.78 | Bileşik 25'in APT Spektrumu (CDCl ₃)..... | 151 |
| Şekil 5.1 | NCA anhidritlerin Schiff bazlarıyla önerilen reaksiyon mekanizması | 152 |
| Şekil 5.2 | NCA anhidrit ve Schiff bazı reaksiyonunun aminal aşamada kalmadığını gösteren mekanizma | 154 |

ÇİZELGE LİSTESİ

| | Sayfa |
|--|-------|
| Çizelge 2.1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri | 5 |
| Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler | 33 |
| Çizelge 4.2 Başlangıç maddesi olarak sentezlenen Schiff bazları | 39 |
| Çizelge 5.1 Çözücü, katalizör, baz ve sıcaklık değişimleriyle reaksiyon denemeleri | 153 |

AZOT İÇEREN REAKTİFLERLE YENİ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Bilgesu Onur SUCU

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

N-Karboksi- α -amino asid anhidritler (4-alkil-oksazolidin-2,5-dion), Leuchs' anhidritler olarak da bilinir. Leuchs' anhidritler (NCA), peptidleri, polipeptidleri, siklik peptidleri, block kopolimerleri, ilaç ve ilaç taşıyıcıları hazırlamak için önemli ara bileşiklerdir.

Leuchs' anhidritler üzerine yaptığımız araştırmada, iminlerle hiçbir reaksiyonuna rastlanılmamıştır. Çalışmamızda, Leuchs' anhidrit ve imin bileşikleri ile imidazolidin-4-on ve α -amino asid amid-Schiff bazlarını elde etmeyi amaçladık.

Imidazolidin-4-on türevleri, geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermektedir. Anti-sıtma, CCR1 antagonisti olarak, diyabette ve Alzheimer hastalığında kullanılabilir oldukları rapor edilmiştir. Doğal ürünlerin toplam sentezinde önemli bir kiral yapı taşı, amino asit sentezi için kiral yardımcı madde ve çeşitli asimetrik reaksiyonlar için ise başarılı organokatalizör olarak kullanılmaktadır [1].

α -Amino asid amid-Schiff Bazları ile ilgili kaynak araştırmalarında sentezinin çok aşamalı olduğunu ve bu tür bileşiklerin kiral visinal diaminler, α -aminoketonlar ve α -amino alkollerin hazırlanmasında önemli rol oynadığını gördük [2].

α -Amino asid amid-Schiff Bazlarını, kısa, basit ve tek aşamalı bir yöntemle sentezledik ve reaksiyon koşulları üzerine sayısız deneme yaptık. Ayrıca, bu bileşikleri sodyum borhidrür ile indirgeyerek aminlerini de hazırladık. Buna önemli ek olarak, tek aşamada (one-pot) imidazolidin-4-on'ları sentezledik.

Son aşamada ise, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT) ve LC-MS (Q-TOF, HRMS) teknikleri kullanarak sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapılarını karakterize ettik.

Anahtar Kelimeler: Leuchs anhidrit, Schiff bazı, imidazolidin-4-on, α -Amino asid amid-Schiff bazı

SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH NITROGEN-CONTAINING REAGENTS

Bilgesu Onur SUCU

Department of Chemistry

PhD. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

N-carboxy- α -amino acid anhydrides (4-alkyl-oxazolidin-2,5-dione) are also known as Leuchs' anhydrides. Leuchs' anhydrides (NCA), peptides, polypeptides, cyclic peptides, block copolymers, are important intermediates for the preparation of drugs and drug carriers.

In literature research about Leuchs' anhydride, no reactions were seen with imines. In our study, we aimed to react Leuchs' anhydrides with Schiff base to obtain imidazolidin-4-one and α -amino acid amides-Schiff base.

Imidazolidin-4-one derivatives show a broad spectrum of biological activity. It is reported to be used in Anti-malaria, diabetes and Alzheimer's disease. They are used as important chiral building total synthesis of natural products, chiral auxiliary for the synthesis of amino acids and also as organocatalyst for the synthesis of various asymmetric reactions [1].

In literature research, we found that the synthesis of α -amino acid amide-Schiff base is multistep syntheses and this compound play an important role in the preparation of chiral vicinal diamines, α -amino alcohols and α -aminoketones [2].

We have made numerous experiments on reaction conditions and synthesized α -Amino acid amide Schiff base by a short, simple and one-step method. In addition, we also prepared compounds of the amine by reduction with sodium borohydride. In important addition, we synthesized imidazolidin-4-ones by one-pot reaction.

In the last step, we characterized structures of all new compounds by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT) and LC-MS techniques.

Keywords: Leuchs' anhydride, Schiff base, imidazolidin-4-one, α -amino acid amide-Schiff base

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

N-Karboksi- α -amino asid anhidritler (4-alkil-oksazolidin-2,5-dion), Leuchs' anhidritler olarak da bilinir. Leuchs' anhidritler (NCA), peptidlerin, polipeptidlerin, siklik peptidlerin, block kopolimerlerin hazırlanmasından ilaç dizaynına kadar birçok farmasötik alanda uygulamaları olan önemli bir bileşik sınıfıdır.

Imidazolidin-4-on türevleri, geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermektedir. Anti-sıtma, CCR1 antagonisti olarak, diyabette ve Alzheimer hastalığında kullanılabilir oldukları rapor edilmiştir. Doğal ürünlerin toplam sentezinde önemli bir kiral yapı taşı, amino asit sentezi için kiral yardımcı madde ve çeşitli asimetrik reaksiyonlar için ise başarılı organokatalizör olarak kullanılmaktadır [1].

α -Amino asid amid-Schiff Bazları ile ilgili kaynak araştırmalarında sentezinin çok aşamalı olduğunu ve bu tür bileşiklerin kiral visinal diaminler, α -aminoketonlar ve α -amino alkollerin hazırlanmasında önemli rol oynadığını gördük [2].

1.2 Tezin Amacı

Yaptığımız çok çeşitli katalizörlerle ya da katalizörsüz çalışmalar sonucunda asetonitril ile gerçekleştirdiğimiz reaksiyonun sonuç ürününün aminal aşamada kalmayıp yeni bir Schiff bazında kaldığı ve hatta anhidridin bu Schiff bazıyla da bir kez daha reaksiyon verdiğini gördük. Devamında yaptığımız çalışmalar neticesinde, metanolde *N*-metilmorfolin varlığında imidazolidin-4-on bileşiklerini sentezledik.

Yapılan literatür çalışması sonucu elde edilen bilgilerle, çalışmamızın ilk bölümünde, farmasötik öneme sahip Leuchs' anhidrit olan 4-benziloksazolidin-2,5-dion bileşiği sentezlenmiştir. Ardından çeşitli aldehit ve amin türevleri kullanılarak Schiff bazları elde edilmiştir.

Çalışmamızın son bölümünde, sentezlenen Leuchs' anhidrit ile Schiff bazlarının reaksiyonları gerçekleştirilerek biyolojik aktif olabilecek yeni imidazolidin-4-on ve α -Amino asid amid-Schiff Bazı türevleri hazırlanmıştır.

1.3 Hipotez

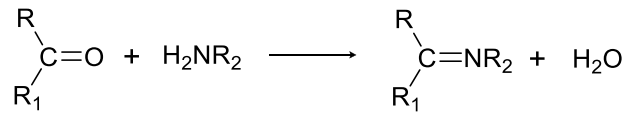
NCA anhidritlerin bugüne kadar Schiff bazlarıyla hiçbir çalışmasına rastlanmamıştır. İlk defa bizim tarafımızdan bu reaksiyon gerçekleştirilerek imidazolidin-4-on bileşikleri ve α -Amino asid amid-Schiff Bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bu moleküllerin yüksek biyolojik aktif özellik göstermeleri beklenmektedir. Ve ayrıca tüm sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanlarının bulunabileceği düşünülmektedir.

SCHIFF BAZLARI

2.1 Giriş

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

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



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

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

Şekil 2.1 Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi

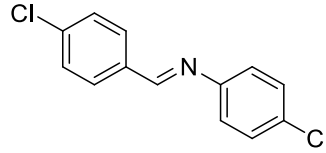
2.2 Adlandırma

Bu bileşikler, genel bir sınıflandırma ile iminler olarak ya da daha spesifik olarak aldiminler ve ketiminler, RCH=NR¹ ve R₂C=NR¹ olarak da adlandırılırlar [4].

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

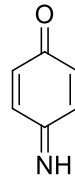
Aminler, anilinden türedikleri zaman genellikle “anil” ismi de kullanılır. Örneğin: $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NPh}$, benzofenon anil olarak adlandırılır.

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



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

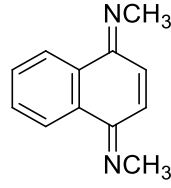
Tam tersine, imin kısmı substituent olarak alındığında örneğin; 4-imino-2,5-sikloheksadien-1-on olarak adlandırılması yapılır.



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

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

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



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

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

Çizelge 2.1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri

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

2.3 Özellikler

2.3.1 Fiziksel Özellikler

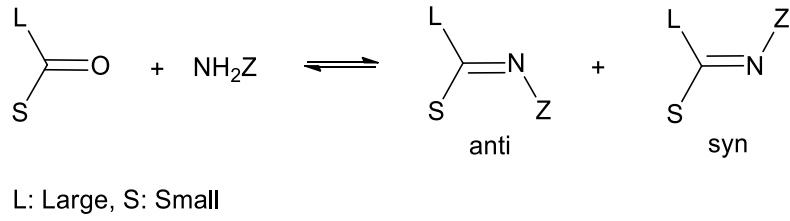
Azot üzerinde substituent bulundurmayan küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Örneğin, formaldimin $\text{CH}_2=\text{NH}$ elde etmek için yapılan tüm reaksiyonlarda beklenen ürünün yerine bir gem-diamin türü olan heksametilentetramin, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$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

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

($\text{C}=\text{N}$) Sistemi zayıf bir kromofordur. Ultraviyole alanda absorpsiyon gösterir. Fenil grubuyla konjugasyon, absorpsiyonu görünür bölgeye kaydırır. Benzofenonimin ve onun *N*-metil türevi renksiz iken, aromatik aldehid ve ketonların anilleri genellikle sarıdır. Bu sistemde infrared gerilme bandları genellikle $1665\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ 'de, ($\text{C}=\text{N}$) olduğu durumda ise $1665\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir [4].

2.3.2 Geometrik Özellikler

Karbonil belirteçleriyle oluşturulan kondenzasyon ürünlerinde farklı geometrik izomerler görülebilir. Bu izomerler, genellikle, çifte bağa komşu grupların pozisyonlarına göre *syn*- ve *anti*- olarak ifade edilirler [5].

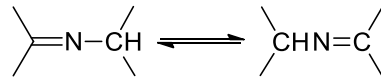


Şekil 2.5 Geometrik izomerliğin genel gösterimi

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

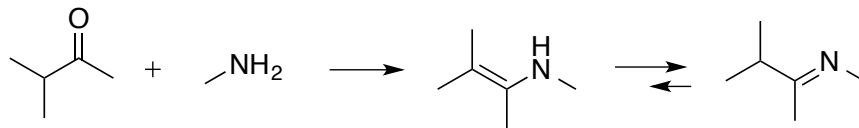
2.3.3 Tautomerlik

α -Hidrojenine sahip alifatik aminler, kondenzasyonu iki tautomer iminin elde edilmesi şeklinde yürütür [5].

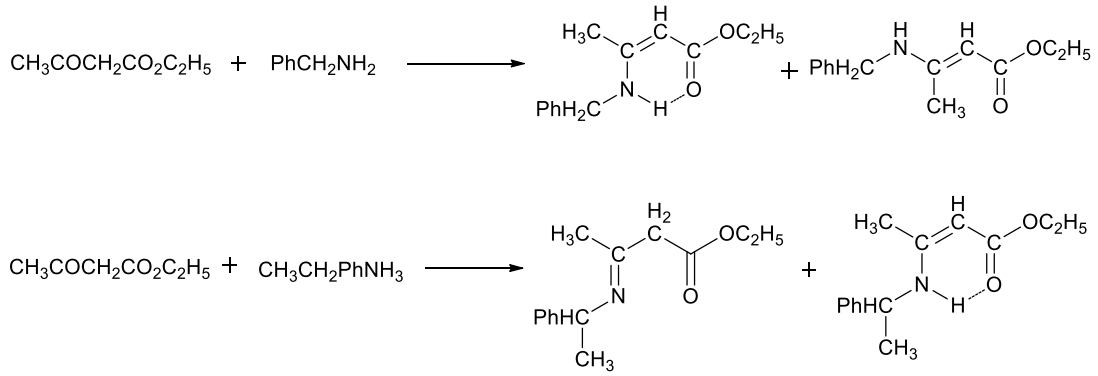


Şekil 2.6 Tautomerliğin genel gösterimi

Buna ek olarak, aktif metilen gruplarına sahip karbonil bileşikleriyle yapılan kondenzasyon sonucu, enamin tautomerleri oluşabilir [6].



Şekil 2.7 Schiff bazının enamin-imin dönüşümü



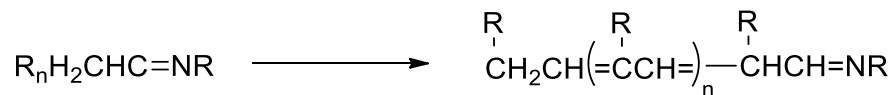
Şekil 2.8 Asetoasetik esterin, benzilamin ve α -feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları [5]

2.4 Elde Edilme Reaksiyonları

2.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu

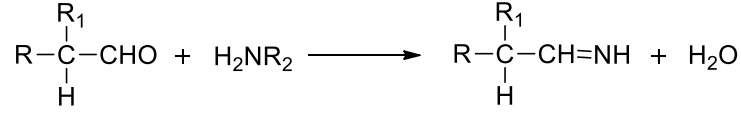
Aldehid ve ketonların aminlerle ile olan kondenzasyon reaksiyonları genellikle azeotropik destilasyonla ve ortamda oluşan suyun uzaklaşabileceği çözücülerde başarılı olmaktadır.

α -Pozisyonunda substituent içermeyen alifatik aldehidlerin, aminler ile olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında imin oluşsa da bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle dimerik ya da polimerik maddeleri verirler [6].



Şekil 2.9 Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı

α -Pozisyonunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olur ve iyi bir verimle iminleri oluştururlar. Tek bir α -hidrojene sahip olan iminler daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar [6].

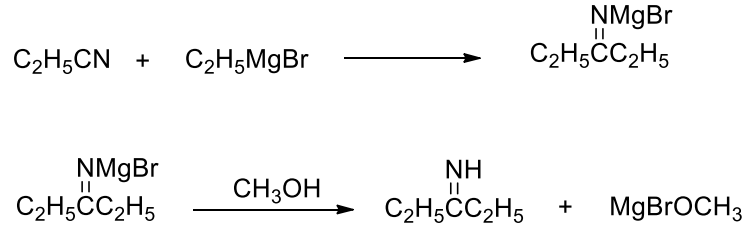


Şekil 2.10 α -Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu

Ayrıca, tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondense olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirirler [6].

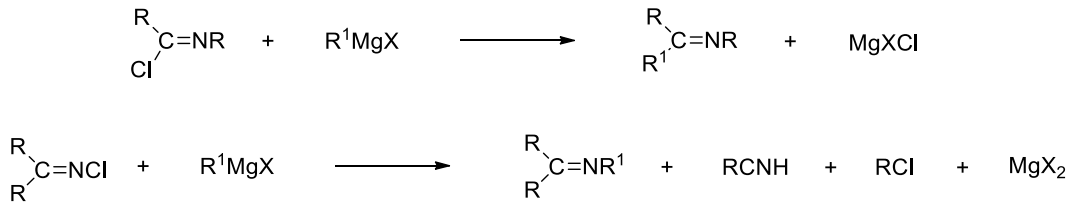
2.4.2 Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları

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



Şekil 2.11 Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları

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



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

2.4.3 Yükseltgenme Reaksiyonları

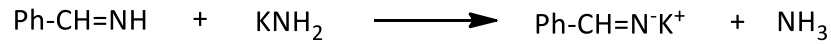
Primer ve sekonder alifatik aminler, hidroperoksit ve peroksitlerle yükseltgenerek iminleri oluştururlar. Nitekim 4-metil-2-pentilamin, *t*-butilhidroperoksit ile

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

2.5 Reaksiyonları

2.5.1 Tuz Oluşumu

İminler, normal olarak mineral asitlerle tuzlarını oluştururlar, ancak asit katalizli hidrolizden dolayı sulu çözeltilerde tuzları hazırlamak ya da elde etmek zordur. Hatta alkol içerisinde bile güçlükler olabilir, bazı aldimin hidroklorürlerin alkolize uğradığı gözlemlenmiştir. Hidroksilik çözücülerin bulunmadığı ortamda imin tuzları çok daha kararlı olmaktadır. Benzofenon imin hidroklorür 230-250 °C'de bozunmaya uğramaksızın süblimleşir. Substitue olmamış iminler, zayıf asidik =NH içerdiklerinden, bazlarla tuz oluşturmaya yatkındırlar. Magnezyum ve lityum tuzları çok bilinmektedir, bunlar organometalik belirteçlerin eklenmesiyle nitrilleri oluştururlar. Benzaldiminin potasyum amid ile muamelesi bir iminin potasyum tuzunu vermektedir [4].

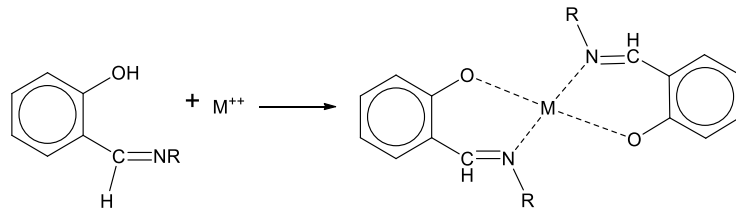


Şekil 2.13 İminlerin tuz oluşumu

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

2.5.2 Kompleks Oluşumu

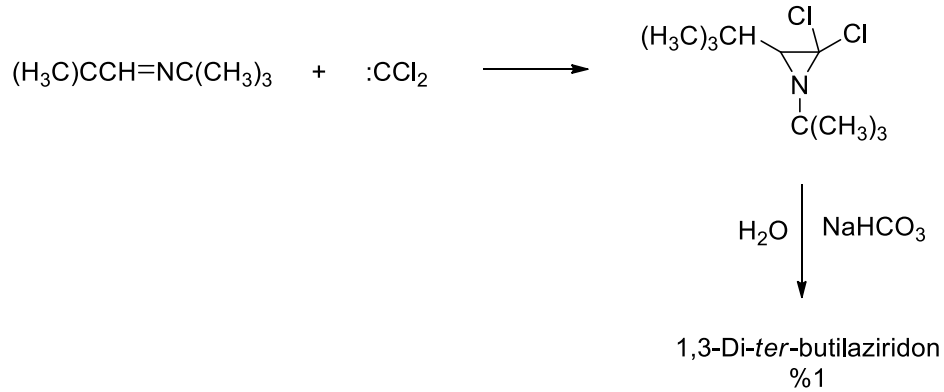
İminler, birçok ağır metal iyonuyla kompleks oluştururlar. Örneğin; salisilaldehitten meydana getirilen Schiff bazları, iki-dişli bazende üç dişli ligandların eldesini sağlamaktadırlar [4].



Şekil 2.14 İminlerin kompleks oluşumu

2.5.3 α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi

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



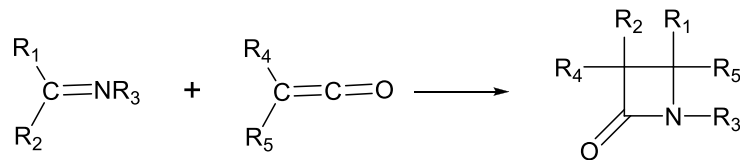
Şekil 2.15 α -Laktamların elde edilmesi

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

Ayrıca, Schiff bazlarının (C=N) başına diklorokarben katılarak dikloroaziridonlar hazırlanabilmektedir [7].

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

Substitue iminler, difenil- ve dimetilketen ile muamele edildikleri zaman β -laktamları meydana getirmektedirler [8].



a: $\text{R}_1 = \text{C}_4\text{H}_8\text{NO-}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Ph}$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{Me}$ ve Ph

b: $\text{R}_1 = \text{Ph}$, $\text{R}_2 = \text{MeS-}$, $\text{R}_3 = \text{Ph}$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{Me}$ ve Ph

c: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{-OMe}$, $\text{R}_3 = \text{R}_4 = t\text{-but-}$, $\text{R}_5 = \text{CN}$

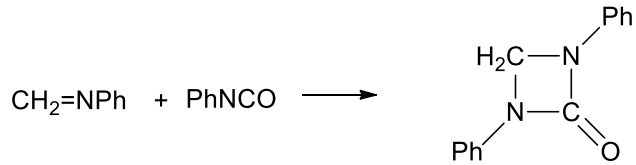
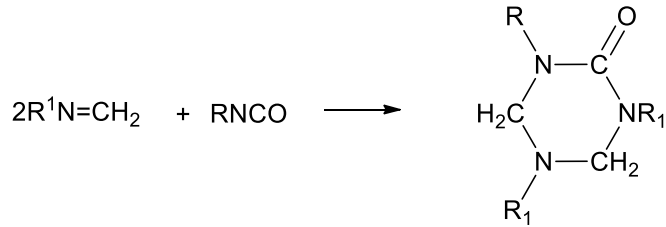
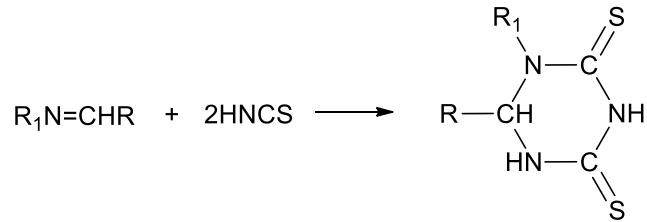
Şekil 2.16 β -Laktamların elde edilmesi

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

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

2.5.5 Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi

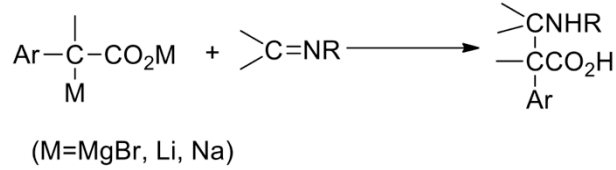
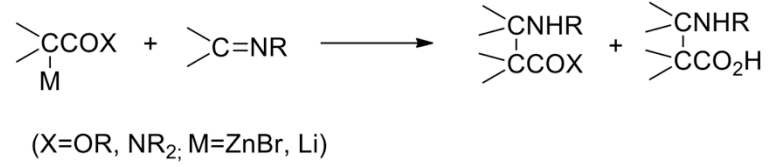
Schiff bazlarına ketenlerin katılmasında olduğu gibi benzer reaksiyonlar izosiyanatlar ve izotiyosiyanatlarla da meydana gelmekte ve sonuçta triazin türevleri ya da azetidonlar oluşmaktadır [4].



Şekil 2.17 Triazin türevleri ve azetidonların elde edilmesi

2.5.6 β -Amino Asidlerin Oluşumu

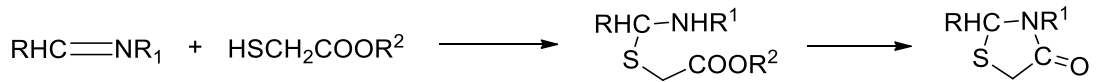
α -Bromo asidlerin tuzları, tetrahidrofuran içerisinde ve çinko varlığında iminlerle reaksiyona girer; asid hidrolizinden sonra β -amino asidler meydana gelir [9].



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

2.5.7 4-Tiyazolidinonlar

Schiff bazlarıyla, merkaptasetik esterlerin reaksiyonunda ilk basamakta yeni bir C-S bağı oluşmakta ve daha sonra halka kapanmasıyla 2,3-disubstitue 4-tiyazolidinonlar meydana gelmektedir [10].



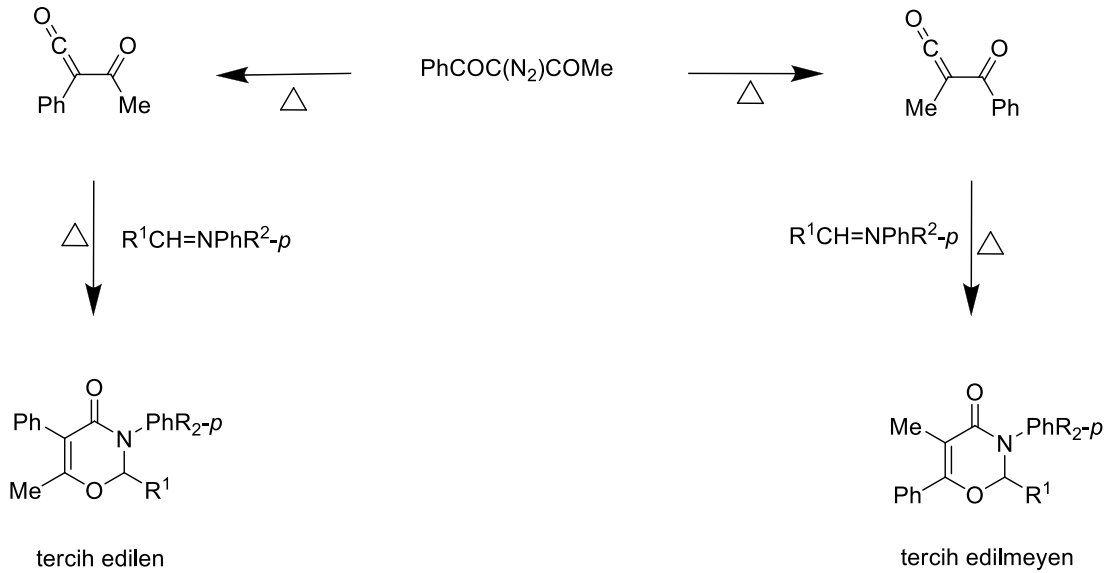
Şekil 2.19 4-Tiyazolidon reaksiyonu

4-Tiyazolidinonların; antibiyotik, diüretik, organoleptik, tüberkulozistik, antileukemik, antibakteriyal ve antiparasitikal gibi birçok biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur ve bu nedenle çeşitli substitue gruplar içeren 4-tiyazolidinonlar incelenmiştir [11], [12], [13], [14].

2.6 Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatalıma Çalışmalarından Örnekler

2.6.1 Asimetrik α -Diazo- β -Ketonların İmin Reaksiyonları: 4*H*-1,3-oksazin-4-on Sentezi

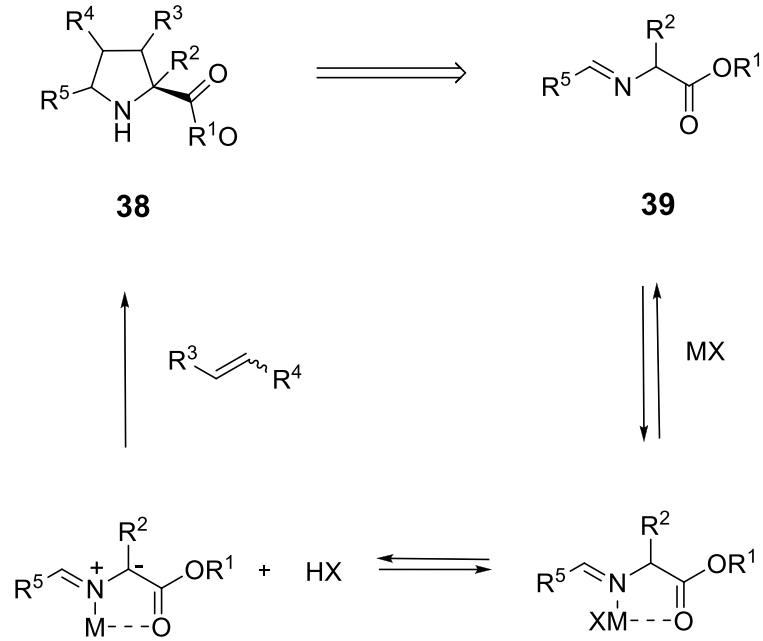
2001 yılında Jiayi Xu ve Liangbi Chen tarafından yapılan bu çalışma, asimetrik α -diazo- β -ketonların (2-diazo-1-fenil-1,3-bütandion), çeşitli substitue grup taşıyan iminlerle yaptığı siklokatalıma reaksiyonlarını içermektedir. Yeni bileşikler, 2-diazo-1-fenil-1,3-bütandionun fenil grubu göçü ile gerçekleşen Wolff reaksiyonu ile elde edilen asetilfenilketenler ve iminlerin siklo katılması sonucu sentezlenmiştir [15].



Şekil 2.20 4*H*-1,3-oksazin-4-on sentezi

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

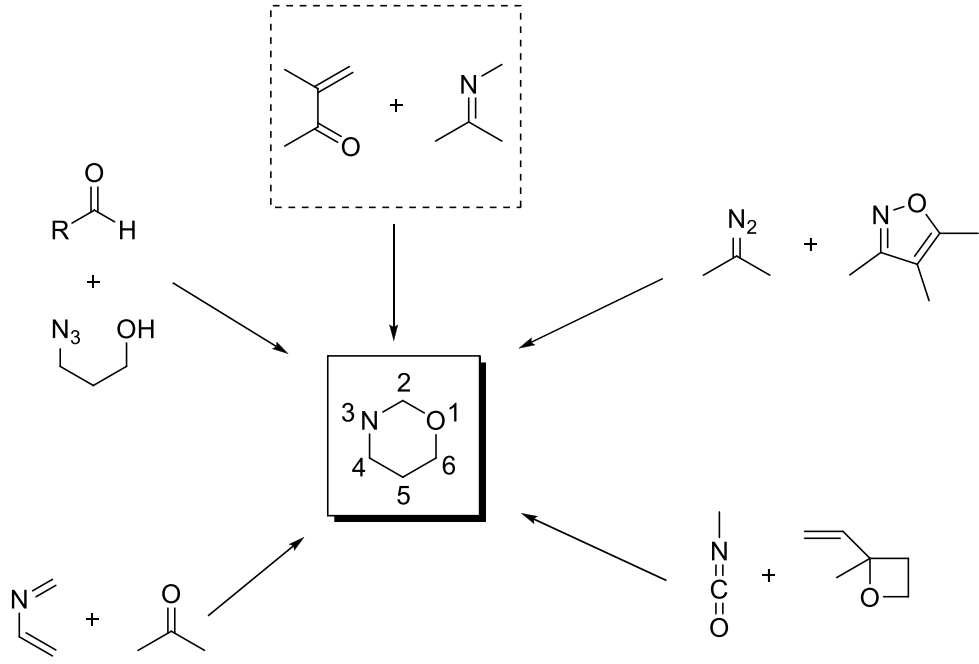
K. V. Kudryavtsev ve A. A. Zagulyaeva'nın yapmış olduğu 2008 yılına ait bu çalışma; [3+2] siklokatalıma reaksiyonlarını içermektedir. [3+2] Siklokatalıma reaksiyonları, biyolojik aktif sınıf oluşturan prolin ve türevlerinin (**38**) sentezi için oldukça etkili ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Schiff bazlarıyla (**39**) gerçekleştirilen bu siklokatalıma reaksiyonu pirolin ve türevlerini vermektedir. Bu Schiff bazları, (**39**) aldehytler ve primer amino grubu içeren amino asit esterlerinden kolaylıkla hazırlanabilir [16].



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

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

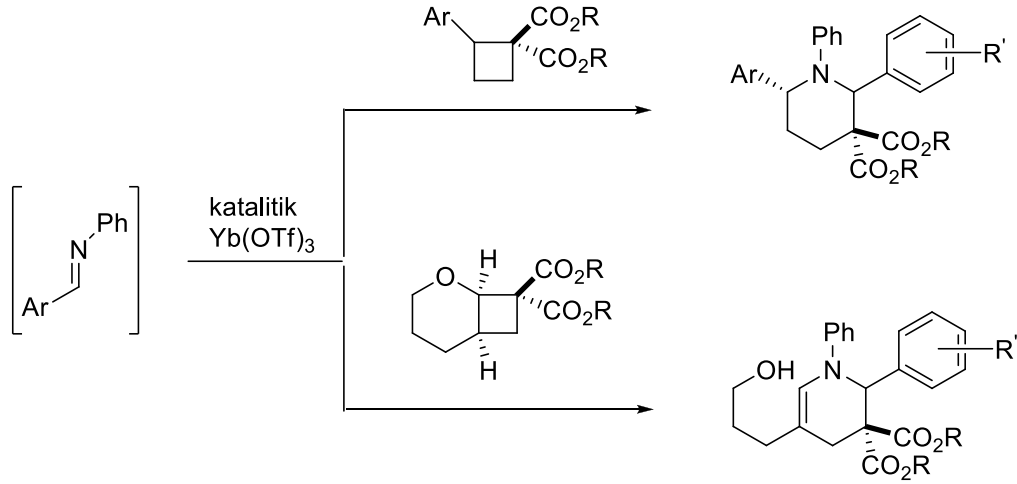
Yadav ve Rai tarafından yapılan 2010 yılına ait bu çalışma, 1,3-oksazinleri içermektedir. 1,3-Oksazinler, hem doğal bileşiklerde hem de diğer biyoaktif moleküllerde bulunan önemli bileşiklerdir. Antibiyotik, antitümör ajan, analjezik ve antikonvülzan potansiyellerinden dolayı da büyük önem taşımaktadırlar. 1,3-Oksazinler, antipsikoz ajan, serotonin ve dopamin reseptörlerinin olası tetikleyicileri olmaları nedeniyle de ilgi odağı haline gelmişlerdir. 1,3-Oksazin grubunu bitişik halka olarak içeren Efavirenz (Sustiva), FDA tarafından onaylanmış ilaç olup ve halen AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal açıdan 1,3-oksazinler; 1,3-amino alkol, *o*-nitroanilin, β -laktam, piridin, pirimidin ve kinolin gibi biyolojik ve tıbbi önem taşıyan moleküllerin sentezinde kullanılan etkin başlangıç maddeleridir. Ayrıca, 1,3-oksazin türevleri, birçok doğal ürünlerin sentezinde etkin ara ürün olarak kullanılmakta ve asimetrik sentezlerde kiral kataliz özellikleri ile de tanınmaktadır [17].



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

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

Pagenkopf ve çalışma arkadaşlarının 2010 yılına ait olan bu çalışmasında; iminler, Lewis asit katalizörlüğünde ve siklopropanlarla ile yürütülen [3+2] siklokatılma reaksiyonlarında, stereoselektif piperidin türevlerini elde etmek üzere dipolarofil olarak kullanılmıştır. Aşağıda; Yb(OTf)₃ katalizörlüğünde uygun süstitüe siklobütan ve iminlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonları aracılığıyla piperidin elde edilmesi görülmektedir [18].

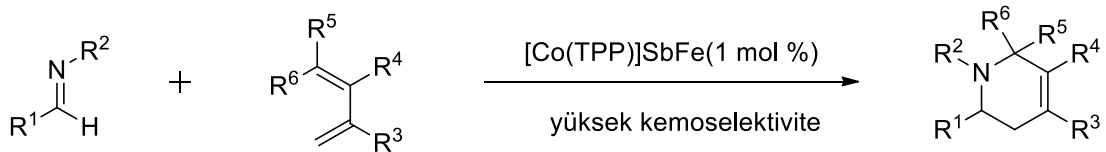


Şekil 2.23 Piperidinlerin stereoselektif sentezi

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

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

Basit 1,3-Dienlerin (Danishefsky dienlerinden daha az reaktif moleküller) iminlerle katyonik kobalt(III)porfirin katalizörlüğünde aza-Diels-Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşikleri elde edilmiştir [19].



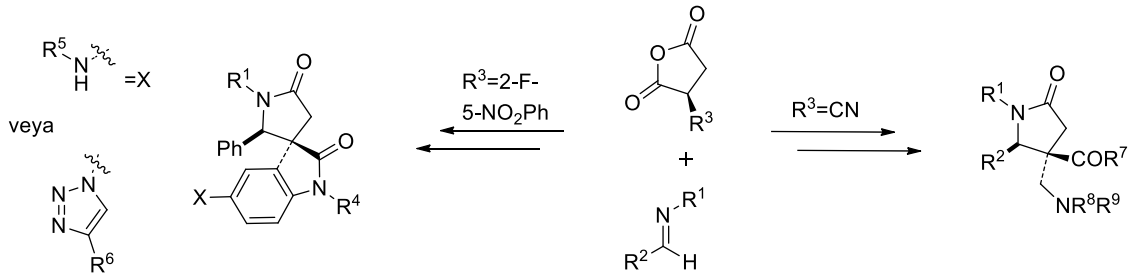
Şekil 2.24 Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi

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

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

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

İminler ve siklik anhidritler arasında gerçekleşen formal siklokatılma reaksiyonları, birçok küçük molekülün sentezi için başlangıç reaksiyonları olarak kullanılmaktadırlar. Elektron çekici grup içeren süksinik anhidritler, aril-substitüe asetil esterlerin etil bromoasetat ile alkilleme reaksiyonundan elde edilir. Bu hazırlanan anhidritler, iminlerle formal siklo katılma reaksiyonlarına uğratarak γ -laktamları verirler. D. Q. Tan ve çalışma grubunun 2012 yılında yaptığı çalışmada, 2-floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği yüksek verimli reaksiyonlar sonucu ise çeşitli γ -laktam türevleri elde edilmiştir [20].

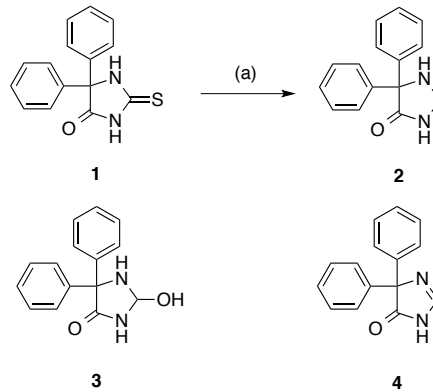


Şekil 2.25 2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi

İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ

3.1 Giriş

İmidazolidin-4-on, 1908 yılında Difenilhidantoin sentez çalışmaları sırasında Heinrich Biltz tarafından tanıtılmış ve daha sonra antiepileptik etkilere sahip olduğu bulunmuştur [21]. Fenitoin analogu olan 5,5-difeniltiyohidantoin (**1**)'in amil alkollü ortamda sodyum ile reaksiyonundan 5,5-difenilimidazolidin-4-on (**2**) elde edilmiştir. Bu reaksiyon imidazolidin-4-on sentezinde rapor edilen ilk yöntemdir (Şekil 3.1). Carrington vd., tiyokarbonil ara maddesindeki azalmayı aynı şekilde Raney nikel kullanarak da elde ettiklerini belirtmişlerdir [22]. Whalley ve diğerleri, desülfürizasyon aşamasında çeşitli ara ürünler veya 5,5-difenil-2-hidroksi-4-imidazolin (**3**) ve 4,4-difenil-5-okso-2-imidazolidin (**4**) gibi yan ürünlerinde oluşabileceğini bulmuşlardır. Bu karmaşıklık İmidazolidin-4-on'un bu yöntemle sentezlenmesini sınırlamaktadır [23].

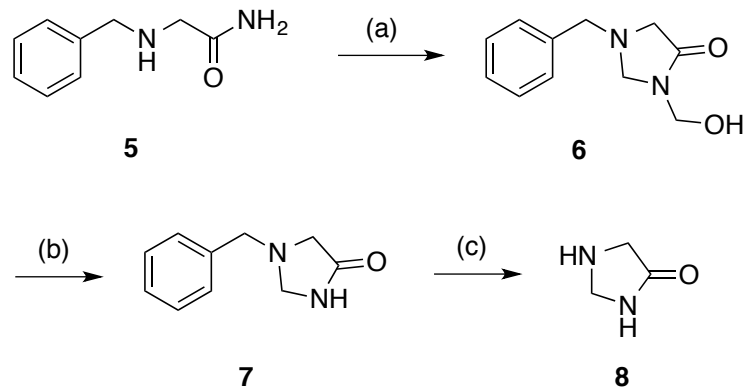


Şekil 3.1 Fenitoin analogu 5,5-difeniltiyohidantoin'in amil alkollü ortamda sodyum ile reaksiyonundan 5,5-difenilimidazolidin-4-on eldesi

3.2 Elde Edilme Reaksiyonları

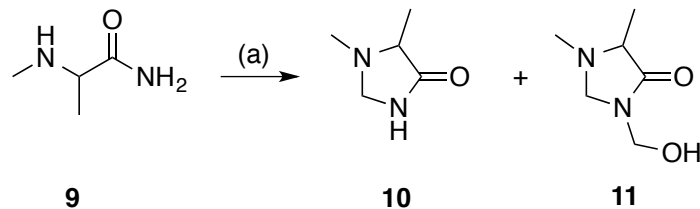
3.2.1 Karbonil Bileşikleri ile Aminoasetamidlerin Kondenzasyonu

İmidazolidin-4-on sentez yöntemlerinden biri, aldehit veya ketonun aminoasetamid ile reaksiyonudur (Şekil 3.2). 2-(Benzilamino)-asetamid (**5**) ve formaldehitin reaksiyonu sonucunda 1-benzil-3-(hidroksimetil)imidazolidin-4-on (**6**) molekülü sentezlenir. Düşük basınç altında destilasyonla hidroksimetil grubu ayrılıp 1-benzilimidazolidin-4-on (**7**) elde edilir. Daha sonra hidrojenasyonla benzil grubu sübstitüentsiz imidazolidin-4-on (**8**) molekülünü verir [21].



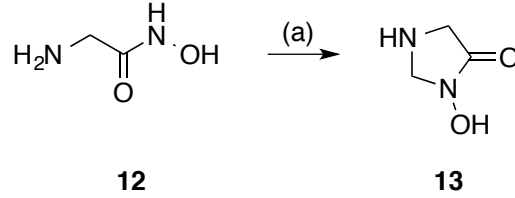
Şekil 3.2 2-(Benzilamino)-asetamid kullanılarak 1-benzilimidazolidin-4-on eldesi

Pascal ve arkadaşları, imidazolidin-4-on siklizasyonu çalışmaları sonucunda, 2-(metilamino)propanamid (**9**) ve formaldehid kullanarak 1,5-dimetilimidazolidin-4-on (**10**) istenilen ürününü ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on (**11**) yan ürününü elde etmişlerdir (Şekil 3.3) [24].



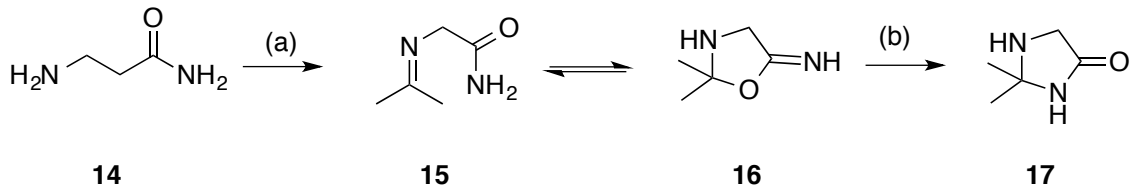
Şekil 3.3 2-(metilamino)propanamid kullanarak 1,5-dimetilimidazolidin-4-on istenilen ürününü ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on yan ürünü sentezi

Harmon ve grubu, 3-hidroksiimidazolidin-4-on bileşiğini α -amino hidroksamik asitlerin aldehitlerle kondenzasyonu ile sentezlemiştir. Glisin hidroksamik asit (**12**) ve formaldehidin kondenzasyonu ile 3-hidroksiimidazolidin-4-on (**13**) sentezi örnek olarak gösterilebilir (Şekil 3.4) [25].



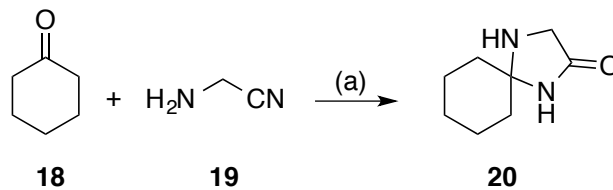
Şekil 3.4 Glisin hidroksamik asit ile 3-hidroksiimidazolidin-4-on sentezi

1951 yılında Davis ve arkadaşları tarafından 2,2-dimetilimidazolidin-4-on sentezi rapor edilmiştir (Şekil 3.5). Aminoasetamid (**14**) ve asetonun reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı (**15**) ile imino-oksazolidin (**16**) denge içerisinde. Yeniden düzenlenme ile daha kararlı imidazolidin-4-on (**17**) ürününü verir. Oluşan bu ürün hala kararsızdır ve amino asetamide (**14**) hidroliz olur [26].



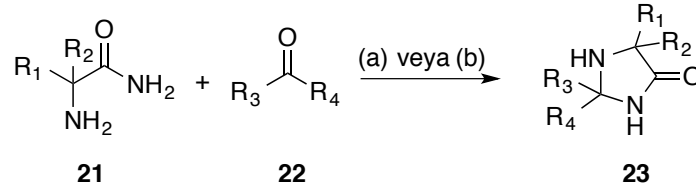
Şekil 3.5 Aminoasetamidin reaksiyonu sonucunda yeniden düzenlenme ile imidazolidin-4-on sentezi

Spiroimidazolidin-4-on molekülleri ketonların siklizasyonu ile hazırlanabilir (Şekil 3.6). Sikloheksanon (**18**) ve aminoasetonitril (**19**)'in sodyum metoksitle reaksiyonu 1,4-diazaspiro[4.5]dekan-2-on (**20**) ürününü verir. Bu ürün, dimetilimidazolidin-4-on (**17**)'a göre daha karardır [21].



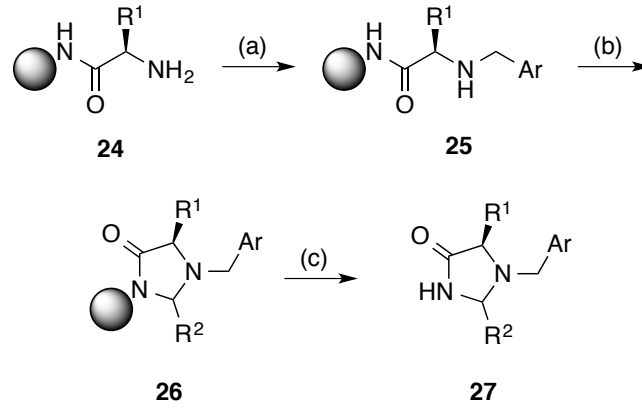
Şekil 3.6 1,4-Diazaspiro[4.5]dekan-2-on sentezi

Khalaj ve arkadaşları, anti-inflamatory ve ağrı kesici etki gösteren imidazolidin-4-on bileşiklerini, 2-aminoasetamid analoglarının karbonil bileşikleriyle p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde ve metanol varlığında kaynatarak elde ettiklerini rapor etmişler. H-Y zeolitin katalizör olarak kullanılması, heterojen olması ve reaksiyondan süzülerek kolay ayrılabilir olması nedeniyle daha uygun olduğu belirtilmiştir [27].



Şekil 3.7 2-Aminoasetamid analoglarının karbonil bileşikleriyle p-toluensülfonik asit katalizörlüğündeki imidazolidin-4-on sentezi

Polimere bağlı aminoasetamitten, çeşitli grup içeren imidzolidin-4-on moleküllerinin sentez yöntemleri vardır. [21].

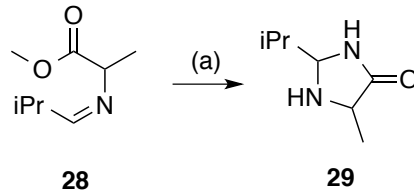


Şekil 3.8 Polimere bağlı aminoasetamitten, çeşitli grup içeren imidzolidin-4-on moleküllerinin sentezi

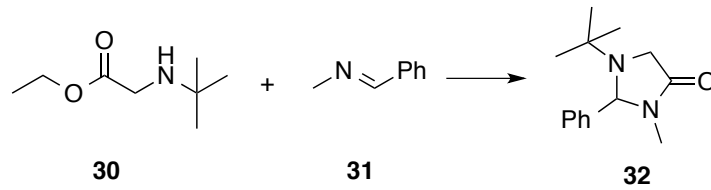
Rinnová ve arkadaşları, katı faz reaksiyonu ile 1,2,5-trisubstitue imidazolidin-4-on (27) bileşiklerini ve birçok analoglarını sentezlemişlerdir. Şekil 3.8'deki sentezin ilk aşaması, polimere bağlı aminoasetamidin indirgen aminasyonudur. Oluşan molekülün (24) benzaldehit ile reaksiyonu 25 bileşiğini verir, başka bir aldehitle bu molekül halkalaştırılabilir (26) [28].

3.2.2 Azot İlavesi İle Siklizasyon

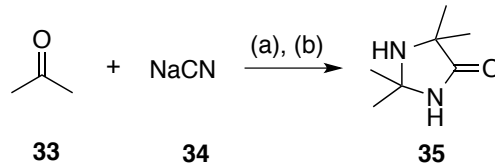
Amino asit esterin Schiff bazları ile aldehitler siklizasyon reaksiyonu sonucunda 2,5-di-substitue imidazolidin-4-on moleküllerini verir. Bu reaksiyon ılımlı koşullarda ve yüksek verimle gerçekleştirilir (Şekil 3.9). Amino asit esterler, benzilidenmetilamin (**31**) ile reaksiyona girerek tri-substitue imidazolidin-4-on bileşiklerini verir (Şekil 3.10). İki aseton molekülü, sodyum siyanür ve amonyum klorürlü ortamda, 2,2,5,5-tetrametilimidazolidin-4-on oluşturabilir (Şekil 3.11) [21].



Şekil 3.9 Amino asit esterin Schiff bazları ile imidazolidin-4-on sentezi

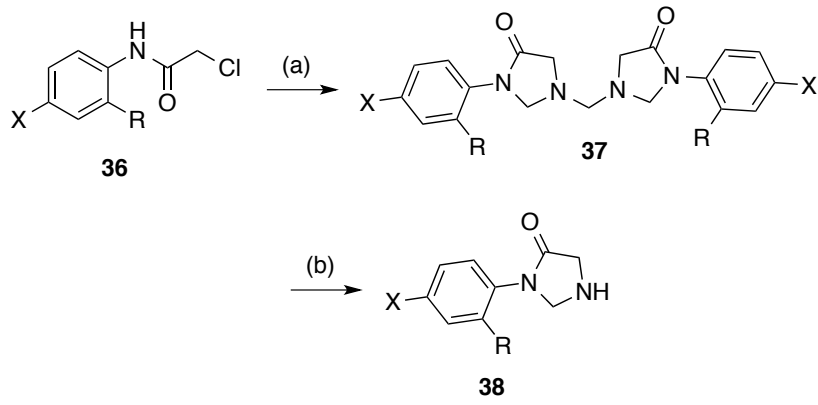


Şekil 3.10 Amino asit ester ile benzilidenmetilamin reaksiyonu



Şekil 3.11 2,2,5,5-Tetrametilimidazolidin-4-on sentezi

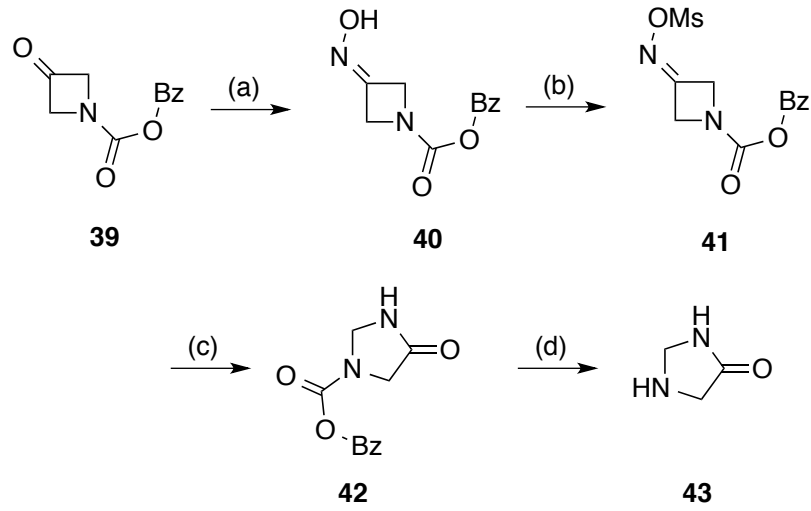
α -Haloasetamidobenzofenonlar (**36**)'ın heksamin ile reaksiyonundan 1,1'-metilenbis(3-(4-halofenil)imidazolidin-4-on) (**37**) bileşikleri oluşur ve asidik hidrolizleri imidazolidin-4-onları (**38**) verirler [21].



Şekil 3.12 α -Haloasetamidobenzofenon ile imidazolidin-4-on sentezi

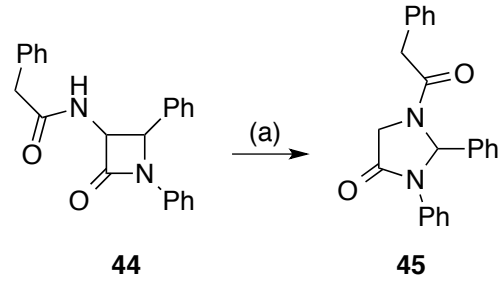
3.2.3 Halka Genişlemesi ve Daralması ile İmidazolidin-4-on Sentezi

İmidazolidin-4-on bileşiklerinin, β -laktam öncülerinin halka genişlemesi ile elde edildiği bildirilmiştir. Diğer bir yöntemde, azetid-3-on (39) oksime dönüştürüldükten sonra mesillenecek 41 bileşiğini verir. Beckmann düzenlenmesi ile karbamat verir (43) [21].



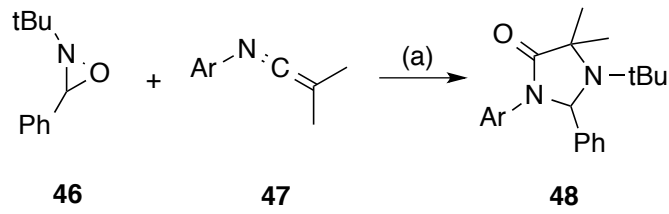
Şekil 3.13 β -Laktam öncülerinin halka genişlemesi ile sentezi

Bird ve arkadaşları, β -laktam (44)'ın imidazolidin-4-on (45)'a dönüşümünü Şekil 3.14'deki gibi gösterdiler [29].

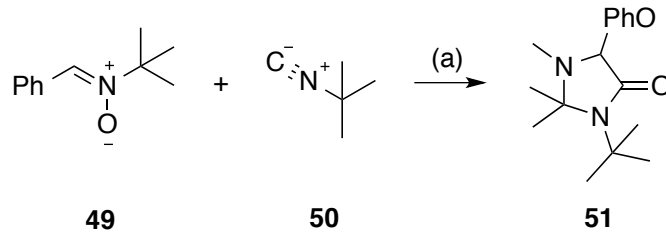


Şekil 3.14 β -Laktam'ın I_2 kullanılarak imidazolidin-4-on'a dönüşümünü

Oksaziridin (**46**)'nin *N*-arilketenimin (**47**) ile reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on (**48**) karışımı oluşur (Şekil 3.15). Asidik hidroliz ile anilid ve benzaldehit oluşur. Lityum alüminyum hidrür ile muammele edilerek, asit ile sonlandırıldığında asiklik diamin ve benzaldehit, baz ile sonlandırıldığında 1,3-diazolidin oluşur. Benzer şekilde nitronlar ve izosiyanatlardan imidazolidin-4-on bileşikleri sentezlenir (Şekil 3.16) [21].



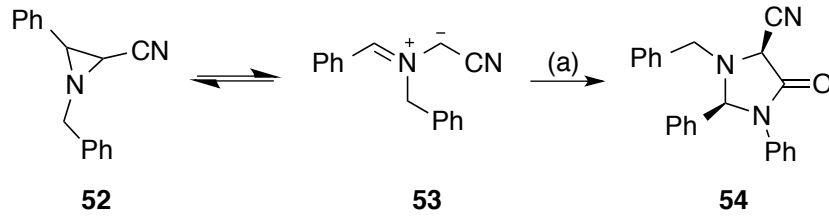
Şekil 3.15 Oksaziridin ve *N*-arilketenimin reaksiyonu ile imidazolidin-4-on eldesi



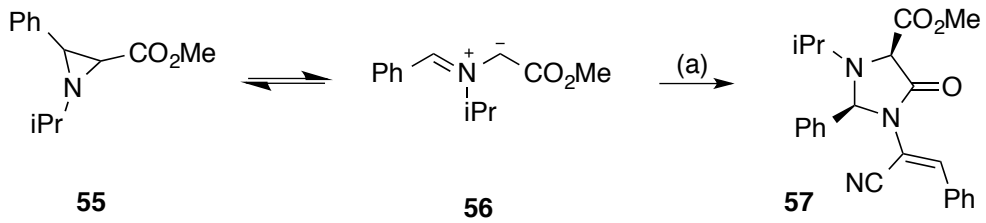
Şekil 3.16 Nitronlar ve izosiyanatlardan imidazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

2-Siyanoaziridin (**52**)'in moleküliçi dönüşümü ile bileşik **53** elde edilir, bu bileşiğin fenilisosiyanatla reaksiyon sonucu imidazolidin-4-on (**54**) oluşur (Şekil 3.17). Substitue 2-(alkoksikarbonil)aziridinlerin (**55**) halka açılması ile azometin yilidler (**56**) meydana gelir. Yilidlerin vinil isosiyanatlar ile reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on bileşikleri oluşur (**57**). Bileşik **58**'in dönüşümü ile oluşan 3-aril-1-metilaziridin-2-karboksamid (**59**),

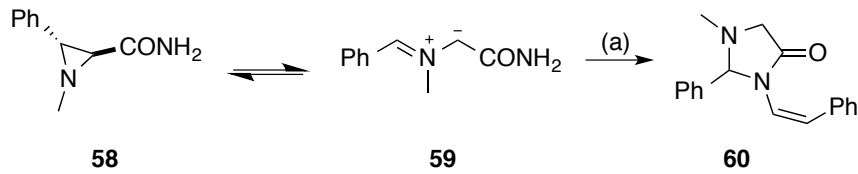
1-aril-2-bromoetenler ile reaksiyona girerek imidazolidin-4-on türevlerini oluşturur (Şekil 3.19) [21].



Şekil 3.17 2-Siyanoaziridin'in moleküliçi dönüşümü ve fenilisosiyanatla reaksiyon sonucu imidazolidin-4-on sentezi

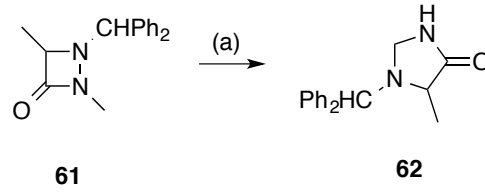


Şekil 3.18 Substitue 2-(alkoksikarbonil)aziridinlerin halka açılması ve vinil isosiyanatlar ile reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi



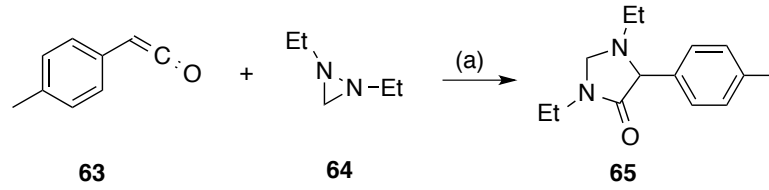
Şekil 3.19 3-Aril-1-metilaziridin-2-karboksamid ve 1-aril-2-bromoeten reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi

1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetididin-3-on (**61**)'a LDA eklenerek imidazolidin-4-on (**62**) elde edilir (Şekil 3.20).



Şekil 3.20 1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetid-3-on'a LDA eklenmesi ile imidazolidin-4-on eldesi

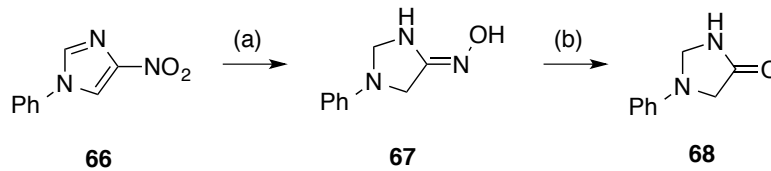
Shevtsov ve arkadaşları, Şekil 3.21'deki sentez yöntemini geliştirmişlerdir [30].



Şekil 3.21 1,2-Dialkilaziridinlerle aril ketenlerin reaksiyonu sonucunda imidazolidin-4-on eldesi

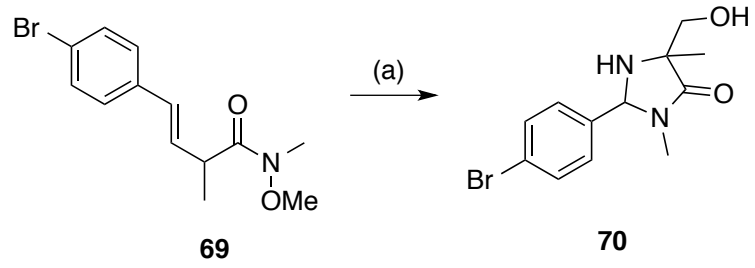
3.2.4 İmidazolidin-4-on Sentezindeki Diğer Yöntemler

İmidazolidin-4-on sentezi için birçok yöntem verilmiştir. Bunlardan ilki, 4-nitro-1-fenilazol (66)'ün indirgen alüminyumla oksim (67) oluşturduktan sonra iyi verimle imidazolidin-4-on (68)'a dönüşümüdür (Şekil 3.24). [21].



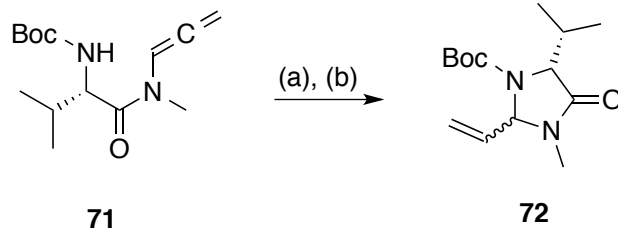
Şekil 3.22 İndirgen alüminyumla oksim eldesi ve imidazolidin-4-on dönüşümü

Weinreb amid (69), potasyum heksametildisilazid ve siklopentil bromür ile reaksiyona girerek substitute imidazolidin-4-on (70) bileşiğini verir (Şekil 3.23) [21].



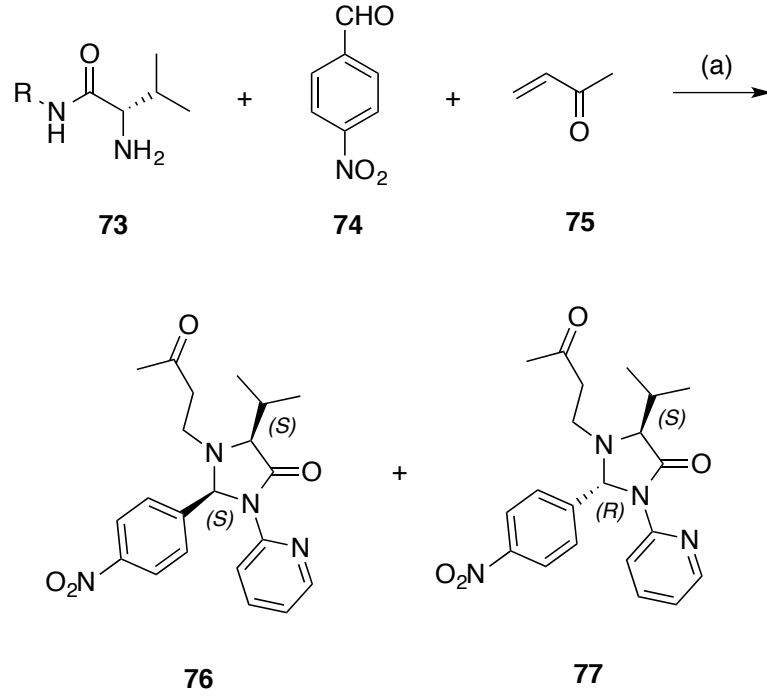
Şekil 3.23 Amid, potasyum heksametildisilazid ve siklopentil bromür reaksiyonu ile substitute imidazolidin-4-on sentezi

2-Vinylimidazolidin-4-on (**72**) Şekil 3.24'de gösterildiği gibi α -amino allenilamid (**71**)'den hazırlanabilir.



Şekil 3.24 α -Amino allenilamid ile 2-vinylimidazolidin-4-on sentezi

Diğer yöntemlerden birisi de, aza-Micheal katılma reaksiyonudur (Şekil 3.25). Örneğin; (S)-2-amino-N-alkil-3-metilbutanamid (**73**), 4-nitrobenzaldehit (**74**) ve but-3-en-2-on (**75**) bileşikleri kullanarak yüksek stereoselektivite ile imidazolidin-4-on (**76**) sentezlebilir [21].

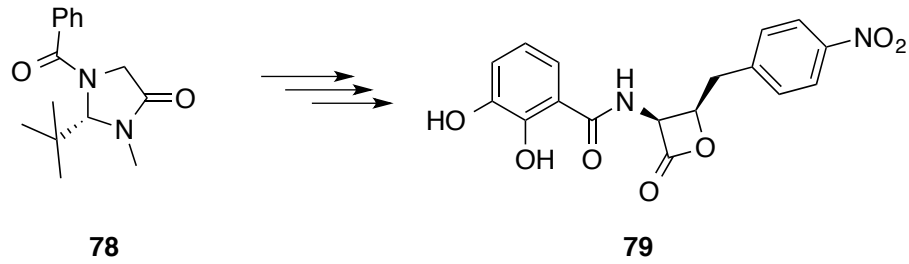


Şekil 3.25 Aza-Micheal katılma reaksiyonu ile imidazolidin-4-on sentezi

3.3 İmidazolidin-4-on'un Reaksiyonları

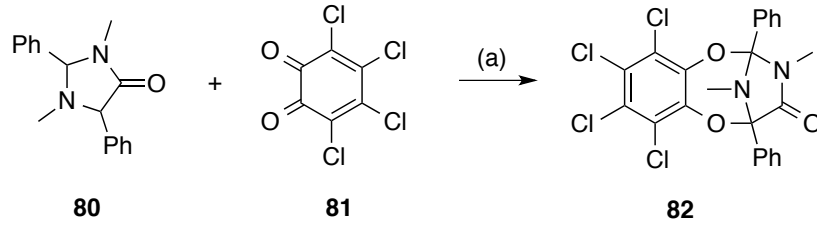
Literatürde, imidazolidin-4-on ile ilgili az sayıda reaksiyon rapor edilmiştir.

(*S*)-1-benzoil-2-(*ter*-butil)-3-metil-4-imidazolidinon (**78**), antibiyotik (+)-obafluorinin (**79**) stereospesifik sentezindeki ara moleküldür [21].



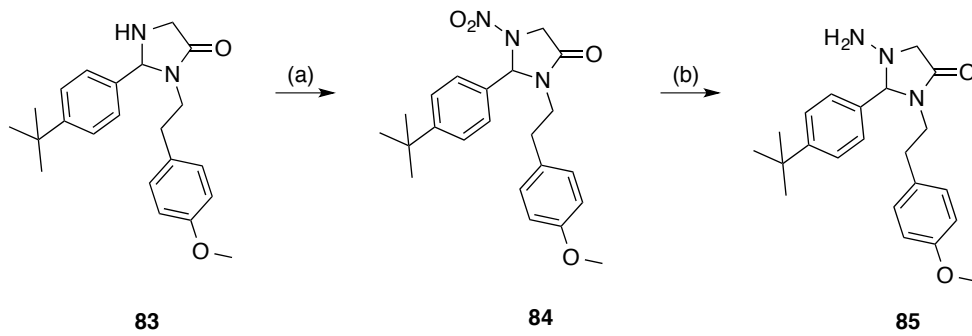
Şekil 3.26 (*S*)-1-Benzoil-2-(*ter*-butil)-3-metil-4-imidazolidinon, antibiyotik (+)-obafluorinin ara moleküldür

Substitute imidazolidin-4-on (**80**), tetrakloro-*o*-benzokinon (**81**) ile 4+4 siklo katılma reaksiyonu vererek trisiklik kompleks sistemi (**82**) verir (Şekil 3.27).



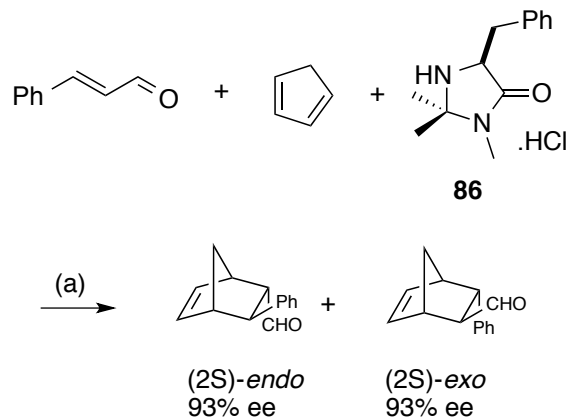
Şekil 3.27 4+4 Siklo katılma reaksiyonu vererek trisiklik kompleks sistemi oluşumu

Blass ve grubu, imidazolidin-4-on türevinden (**83**) Şekil 3.28’de gösterildiği gibi 1-aminoimidazolidin-4-on (**85**) elde etmişlerdir [31].



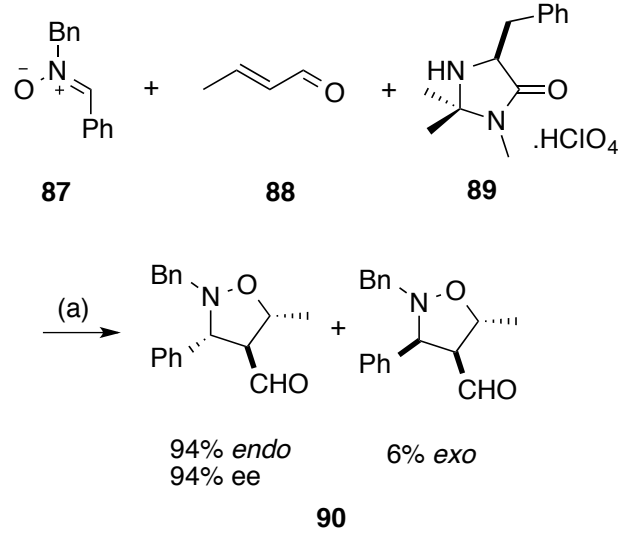
Şekil 3.28 1-Aminoimidazolidin-4-on eldesi

İmidazolidin-4-on organik katalizör olarak da kullanılır. İlk olarak MacMillan ve arkadaşları, yüksek enantioselektivite ile Diels-Alder reaksiyonu verdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 3.29). Lewis asit tipi katalizörler yerine, asimetric olarak etkili (*S*)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (**86**) kullanılabilindiğini rapor etmişlerdir [32].



Şekil 3.29 Asimetrik olarak etkili (*S*)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on

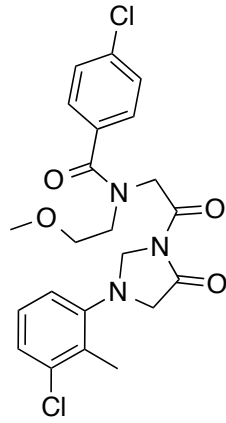
α,β -Doymamış aldehit (**87**) ve nitron (**88**)'nun 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda yüksek ee ile **90** molekülü oluşur (Şekil 3.30). Bu reaksiyonda metal katalizör yerine organik katalizör **89** kullanılmıştır [21].



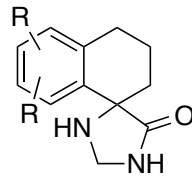
Şekil 3.30 İmidazolidin-4-on katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

3.4 İlaç Kimyasında İmidazolidin-4-onlar

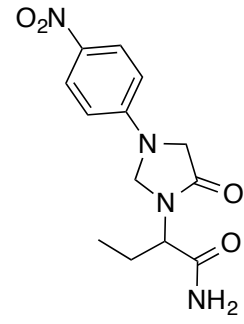
İlaç alanında imidazolidin-4-on kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Birçok hastalık için kullanılabilir olduğu rapor edilmiştir. CCR1 atagonisti olarak kullanılabilir (91). Diyabetle ilişkili bulunan bir seri spiroimidazolidin-4-on (92) bileşiğinin patenti Pfizer tarafından almıştır. Bir patentte, bir seri analogun CNS ajanı olduğu rapor edilmiştir (93). Başka bir seri analogları ise Alzheimer hastalığında β -sekretas inhibitörü olarak patentlendi (94). Spiperone (95) analogları 1975 yılında patentlenmiş ve dopamin reseptör alt tiplerinin görüntülenmesinde kullanılmıştır [21].



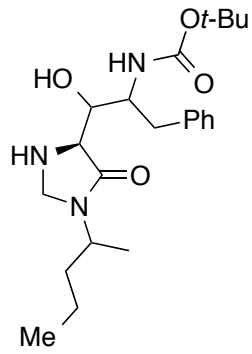
91



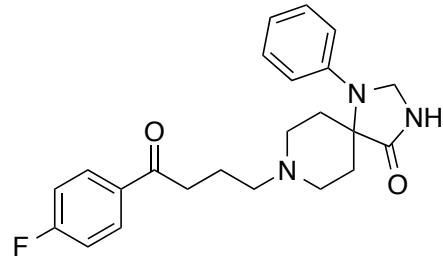
92



93



94



95

Şekil 3.31 İlaç olarak kullanılan bazı imidazolidin-4-on'lar

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

4.1 Materyal ve Yöntem

4.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler

| MADDE ADI | FİRMA ADI | KATALOG NO |
|------------------------|---------------|------------|
| 2,4-Diklorobenzaldehit | Merck | 820433 |
| 2,4-Dimetianilin | Merck | 821223 |
| 2-Klorobenzaldehit | Merck | 845095 |
| 4-Klorobenzaldehit | Merck | 802453 |
| 4-Nitrobenzaldehyt | Merck | 806766 |
| 4-Siyanobenzaldehit | Merck | 818530 |
| Asetilklorit | Merck | 822252 |
| Asetonitril | Merck | 113358 |
| Benzilamin | Merck | 801812 |
| Diklorometan | Merck | 106049 |
| Etil alkol | Merck | 818760 |
| Etil asetat | Merck | 100864 |
| iyot | Merck | 104761 |
| L-Fenilalanin | Sigma Aldrich | P2126 |
| Magnezyum sülfat | Merck | 106067 |
| Metanol | Merck | 822283 |

Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

| | | |
|----------------------------------|---------------|--------|
| <i>N</i> -Metilmorfolin | Merck | 805894 |
| <i>n</i> -Hekzan | Merck | 101782 |
| P-toluensülfonik asit monohidrat | Merck | 814725 |
| Potasyum permanganat | Teknik | - |
| Sea sand | Merck | 107711 |
| Silikajel 60 | Merck | 107739 |
| Sodyum bikarbonat | Teknik | - |
| Sodyum borhidrür | Merck | 806373 |
| Sodyum klorür | Merck | 106404 |
| Tiyofen-2-karbaldehit | Merck | 808161 |
| Trifosgen | Sigma Aldrich | 330752 |

4.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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

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

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh) ile "Camag 254 / 366 nm" UV lamba kullanıldı.

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

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında "Varian-INOVA-500 MHz NMR" cihazı, Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarında Bruker-500 MHz NMR cihazı ile, çözücü olarak CDCl_3 , CD_3OD ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

LC-MS spektrumları Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS cihazı ile İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında, QTOF spektrumları Agilent 6530 cihazı ile Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez laboratuvarında, HRMS spektrumları Bruker micrOTOF-Q 55 cihazı ile TÜBİTAK'da alındı.

4.1.3 Susuz Etil asetat Hazırlanması

Bir litre etil asetat, 100 mL asetik anhidrit ve 10 damla derişik sülfürik asit karışımı dört saat kaynatıldıktan sonra etil asetat destile edilir. Destilat 30 g susuz potasyum karbonat ile çalkalanarak süzülür ve tekrar destile edilir.

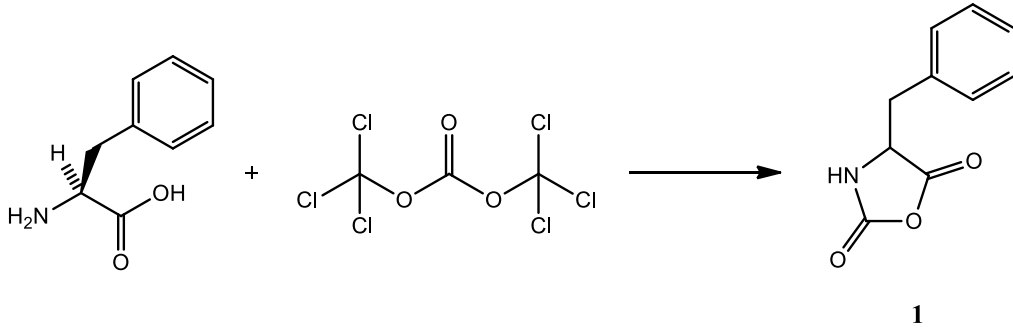
4.1.4 Susuz Asetonitril Hazırlanması

Kalsiyum hidrürle destilledikten sonra 4 Å moleküler sieve ile bekletilebilir.

4.1.5 Renk Reaktifinin Hazırlanması

Sodyum karbonat (3.75 g) ve potasyum permanganat (0.75 g) 150 mL suda çözülerek kullanıldı.

4.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4-benziloksazolidin-2,5-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C₁₀H₉NO₃)



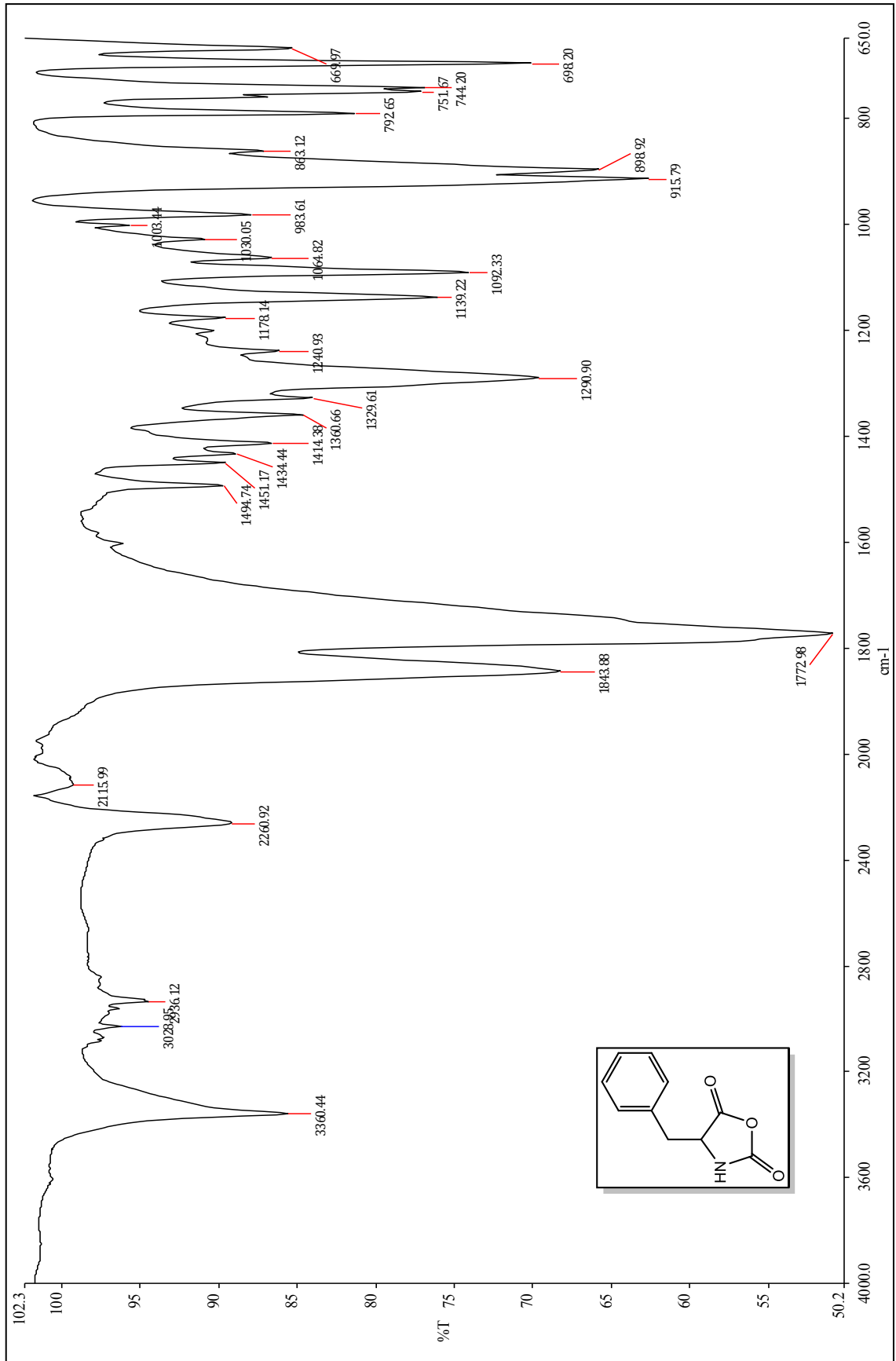
1 mmol L-Fenilalanin balona tartıldı. Kuru etil asetat (10 mL) içinde 70-80 °C'de geri soğutucu ve azot atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 1 mmol trifosgen ilave edildi. 4-5 Saat sonra reaksiyon karışımı berrak oldu. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildi ve buzdolabında bir süre soğutuldu. Önce destile su ile ekstraksiyon yapıldı, 0° C'ye getirildi. Ardından organik faz, % 0,5'lik NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı, 0° C'ye getirildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsünün 2/3'si vakumda uzaklaştırıldı. Aynı miktarda *n*-hekzan ilave edilerek kristallendirme yapıldı [33].

Beyaz katı; R_f: 0.48 (1:1, etil asetat/ *n*-hekzan); verim: % 70.

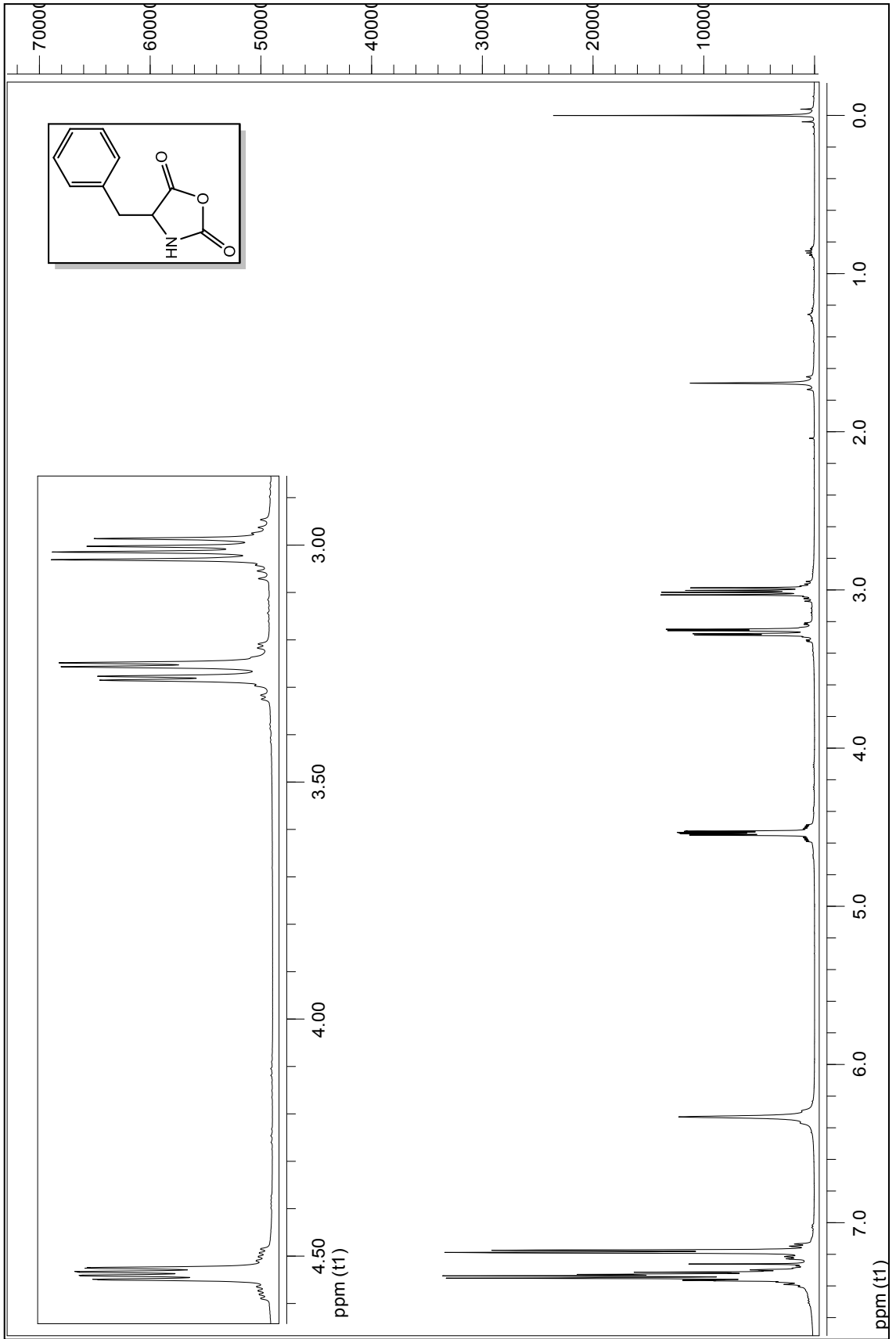
4.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3360 (N-H gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2936 (alifatik, C-H gerilimi), 1843 ve 1772 (C=O gerilimleri), 1494, 1414 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1290 (C-O gergin halka gerilimi), 1092 (C-N salınımı), 751 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.01 (dd, J= 8.19; 14.18 Hz, 1H, CH₂), 3.26 (dd, J= 4.09; 14.18 Hz, 1H, CH₂), 4.54 (dd, J= 4.09; 8.19 Hz, 1H, CH), 6.33 (brs, 1H, NH), 7.18 (d, J= 6.62 Hz, 2H, Ar), 7.29-7.36 (m, 3H, Ar) ppm.



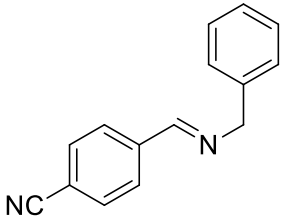
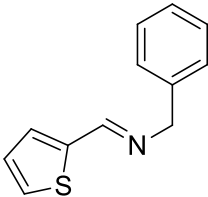
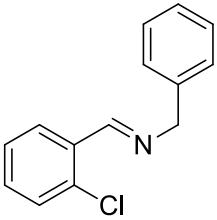
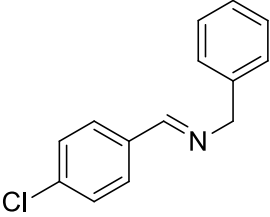
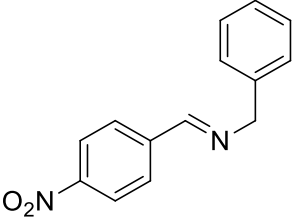
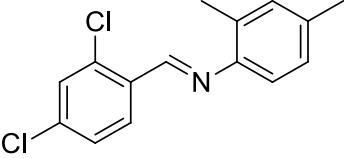
Şekil 4.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)



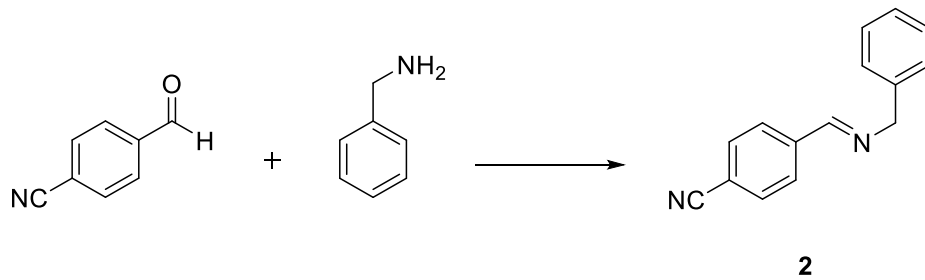
Şekil 4.2 Bileşik 1'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

4.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Schiff Bazlarının Sentezi

Çizelge 4.2 Başlangıç maddesi olarak sentezlenen Schiff bazları

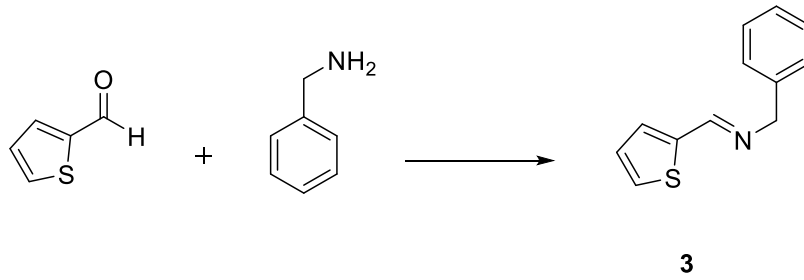
| Başlangıç Maddesi Olarak Sentezlenen Schiff Bazları | | |
|--|---|---|
|  <p>4-((benzilimin)metil)benzonitril</p> |  <p>1-Fenil-N-(tiyofen-2-ilmtilen)metanamin</p> |  <p>N-(2-klorbenziliden)-1-fenilmetanamin</p> |
|  <p>N-(4-klorobenziliden)-1-fenilmetanamin</p> |  <p>N-(4-nitrobenziliden)-1-fenilmetanamin</p> |  <p>N-(2,4-Diklorobenziliden)-2,4-dimetilanilin</p> |

4.3.1 4-((Benzilimin)metil)benzonitril (Bileşik 2, C₁₅H₁₂N₂)



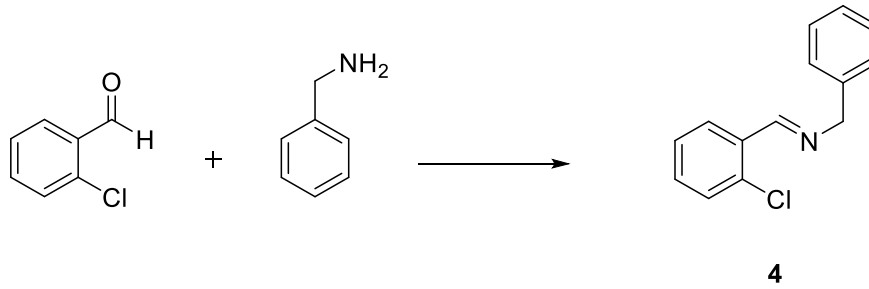
Tek boyunlu balon içerisine 4-siyanobenzaldehit (1 mmol, 131.13 mg) ve benzilamin (1 mmol, 107.15 mg) konuldu. Ultrasonik banyoda 5 dk tutulduktan sonra tlc kontrolleri ile ürün oluşumu gözlendi. MgSO₄ ve asetonitril ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı [34].

4.3.2 1-Fenil-*N*-(tiyofen-2-ilmetlen)metanamin (Bileşik 3, C₁₂H₁₁NS)



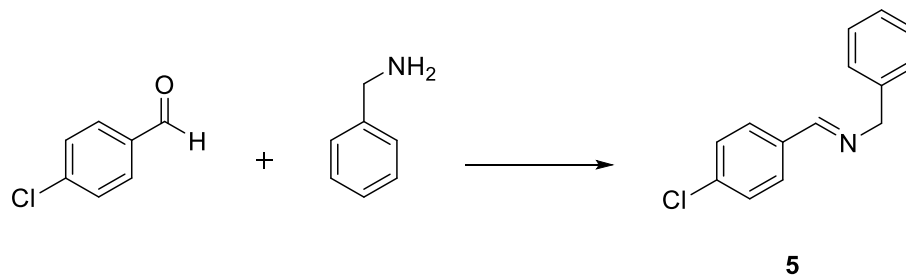
Tek boyunlu balon içerisine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 112.15 mg) ve benzilamin (1 mmol, 107.15 mg) konuldu. Ultrasonik banyoda 5 dk tutulduktan sonra tlc kontrolleri ile ürün oluşumu gözlendi. MgSO₄ ve asetonitril ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı [35].

4.3.3 *N*-(2-klorobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 4, C₁₄H₁₂ClN)



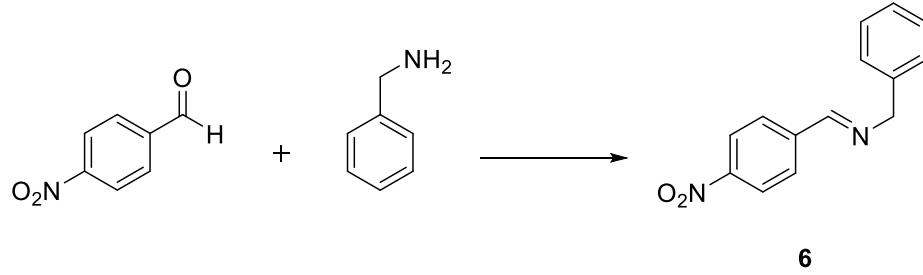
Tek boyunlu balon içerisine 2-klorobenzaldehit (1 mmol, 140.57 mg) ve benzilamin (1 mmol, 107.15 mg) konuldu. Ultrasonik banyoda 5 dk tutulduktan sonra tlc kontrolleri ile ürün oluşumu gözlendi. MgSO₄ ve asetonitril ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı [36].

4.3.4 *N*-(4-klorobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 5, C₁₄H₁₂ClN)



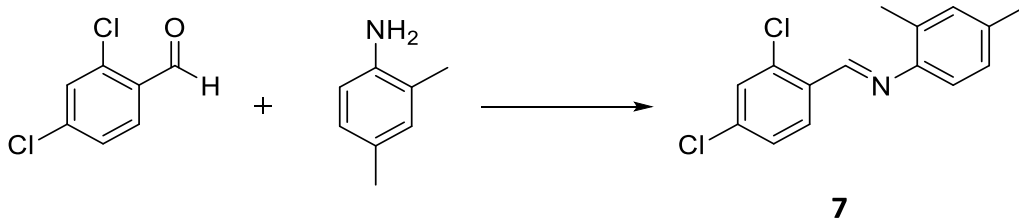
Tek boyunlu balon içerisine kuru diklorometan içerisinde çözünmüş 4-klorobenzaldehit (1 mmol, 140.57 mg) ve benzilamin (1.05 mmol, 112.35 mg) konuldu. Üzerine MgSO₄ (1.5 mmol, 180.46 mg) ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi ve geri soğutucu altında 40 °C'ye ayarlı yağ banyosunda gerçekleştirildi [35].

4.3.5 N-(4-nitrobenziliden)-1-fenilmetanamin (Bileşik 6, C₁₄H₁₂N₂O₂)



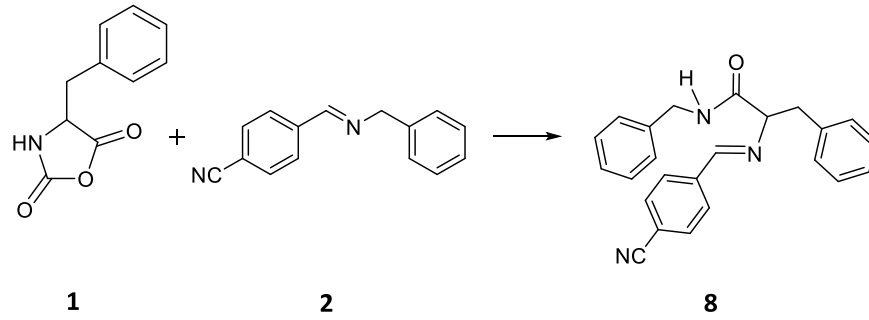
Tek boyunlu balon içerisine 4-nitrobenzaldehit (1 mmol, 151.12 mg) ve benzilamin (1 mmol, 107.15 mg) konuldu. Ultrasonik banyoda 5 dk tutulduktan sonra tlc kontrolleri ile ürün oluşumu gözlemlendi. MgSO₄ ve asetonitril ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı [37].

4.3.6 N-(2,4-Diklorobenziliden)-2,4-Dimetilanilin (Bileşik 7, C₁₅H₁₃Cl₂N)



Behere 2,4-diklorobenzaldehit (1 mmol) ve 2,4-dimetilanilin (1 mmol) konuldu. Üzerine çözecek miktarda diklorometan eklendi. Silikajel (2.5 mmol) tartılıp behere konuldu. Beherdeki karışımın üzerine etanol damlatılması ile ürün oluşumu gerçekleştirildi. Çöken kısım çözüldü, silikajel mavi bantlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücüsü vakum altında uçuruldu [38].

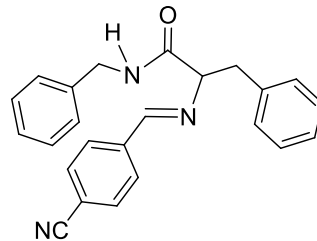
4.4 *N*-Benzil-2-((4-siyanobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 8, C₂₄H₂₁N₃O)



Tek boyunlu balonda, Bileşik **1** (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik **2** (1 mmol, 220.27 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Beyaz katı; en. 97-99 °C; R_f = 0.58 (3:2, etil asetat/*n*-hekzan); % 56.

4.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri



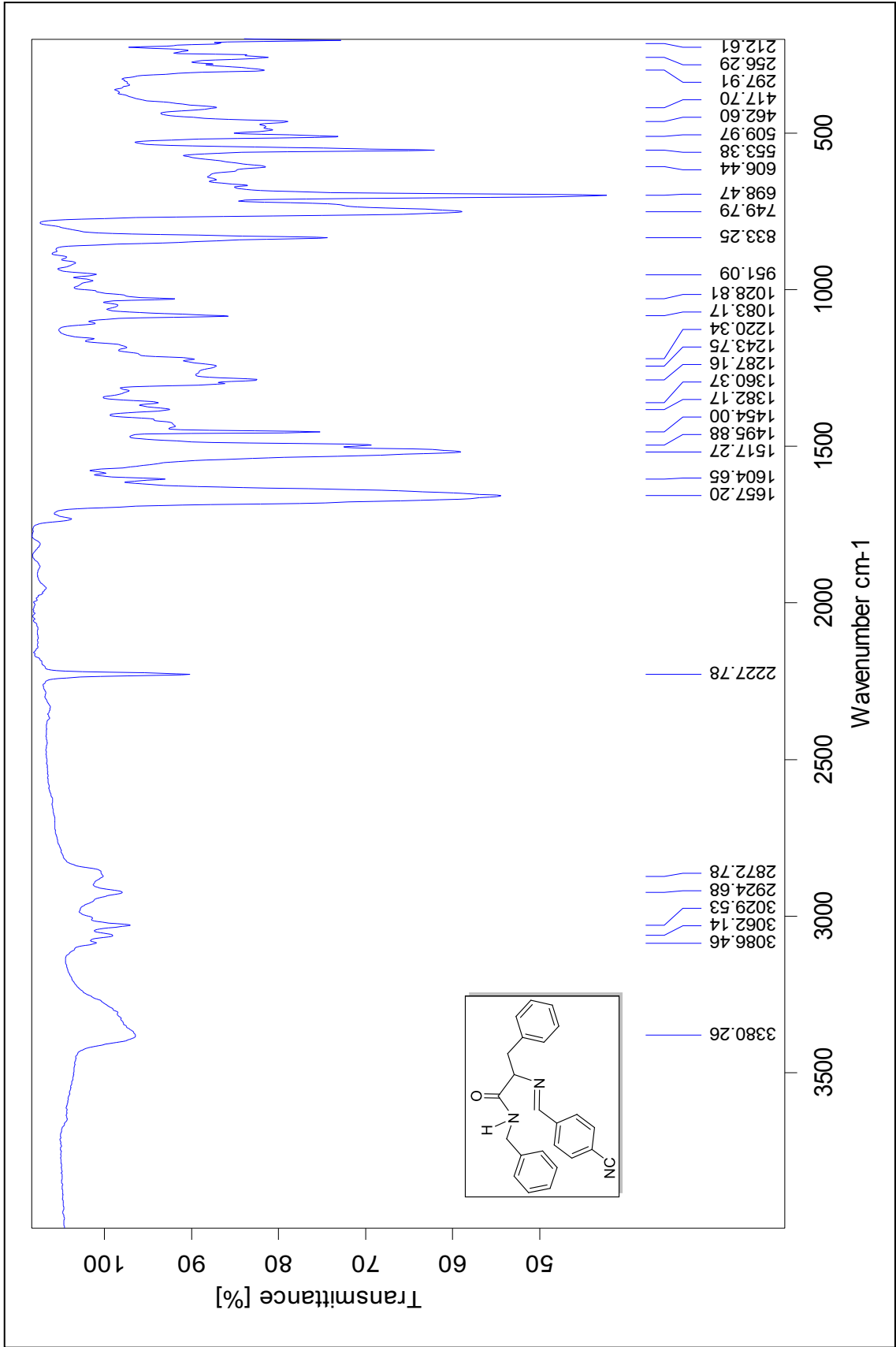
FTIR (ATR): ν = 3380 (N-H gerilimi), 3086 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2924 ve 2872 (alifatik, C-H gerilimleri), 2227 (C≡N gerilimi), 1657 (C=O ve C=N gerilimleri), 1604 ve 1517 (C=C gerilimleri), 1454 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1220 (C-O gerilimi), 1083 ve 1028 (C-N salınımları), 833 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 749 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

LC-MS (ESI): m/z = 368.1754 (M⁺).

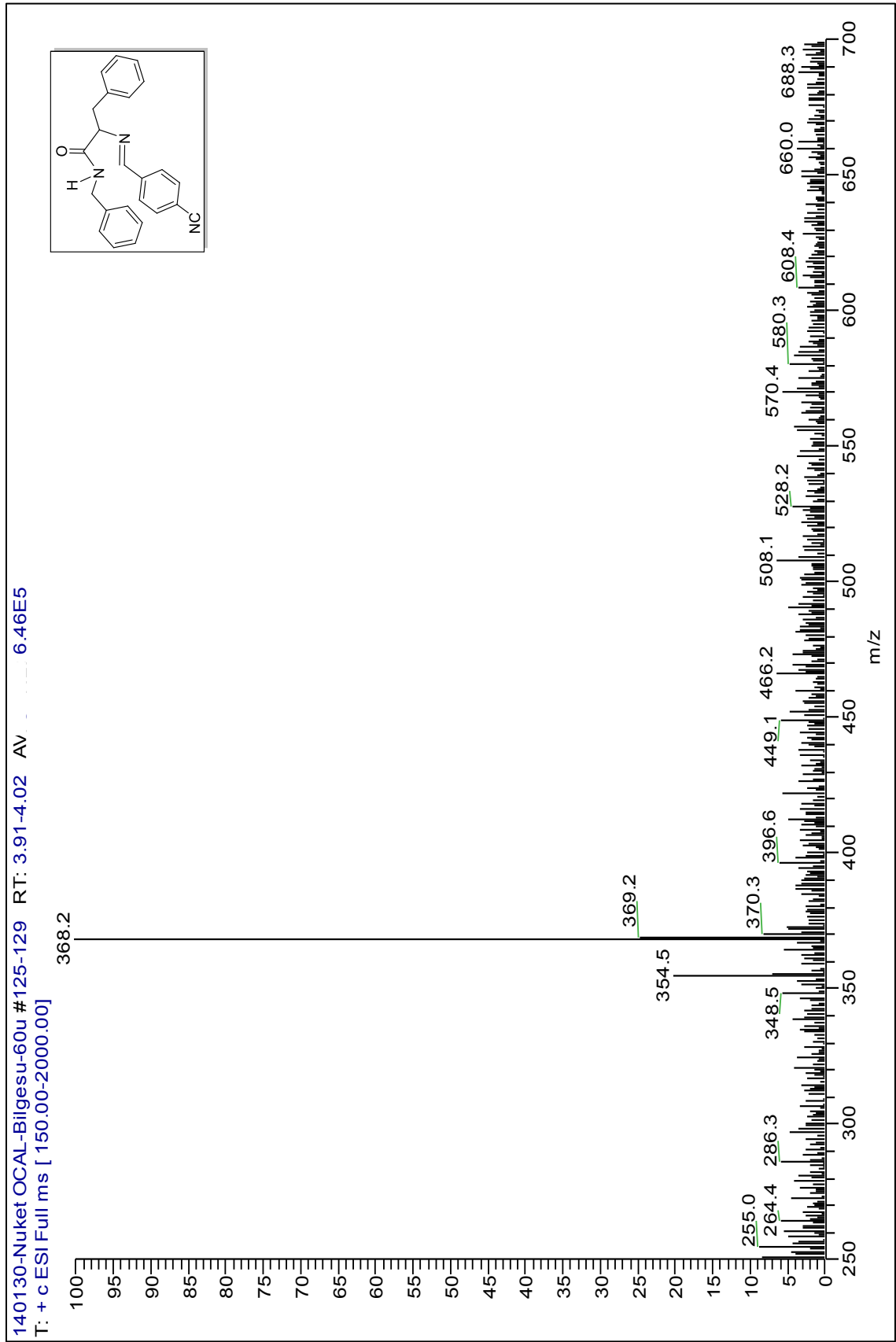
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.91 (dd, J = 9.77; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 3.41 (dd, J = 3.15; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 4.00 (dd, J = 3.15; 9.77 Hz, 1H, CH), 4.39 (d, J = 14.81 Hz, 1H, CH₂),

4.54 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 7.00 (dd, J= 1.89; 7.88 Hz, 2H, ArH), 7.09-7.28 (m, 12H, ArH), 7.49 (s, 1H, NH), 7.59 (s, 1H, CH) ppm.

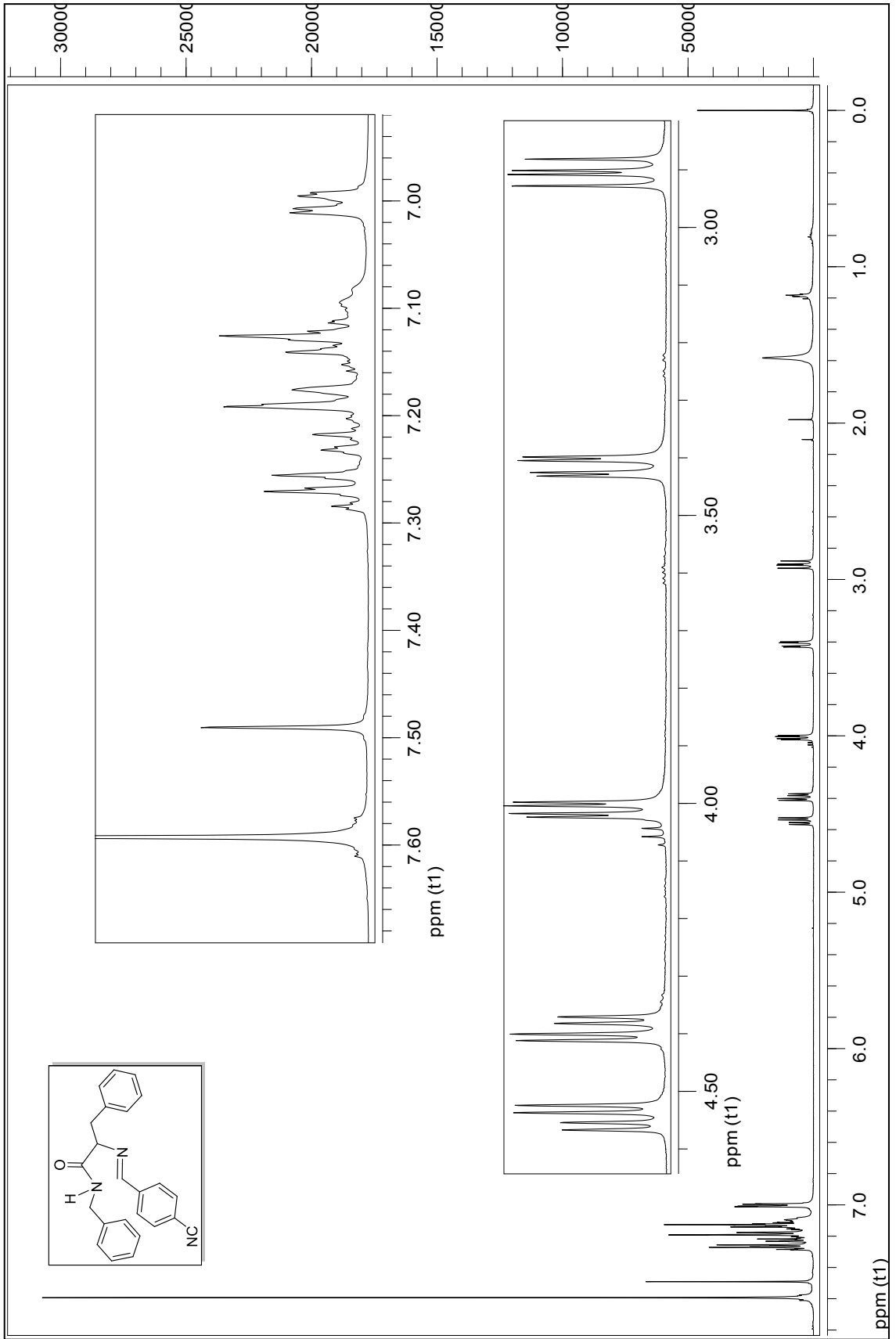
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 43.07 (CH₂), 43.20 (CH₂), 74.87 (CH), 118.31 (Cq), 126.52 (CAr), 127.03 (CAr), 127.34 (CAr), 127.70 (CAr), 127.82 (CAr), 128.11 (CAr), 128.58 (2xCAr), 128.92 (CAr), 130.38 (CAr), 132.51 (2xCAr), 137.00 (Cq), 138.15 (Cq), 138.86 (2xCq), 160.87 (CH), 171.69 (C=O) ppm.



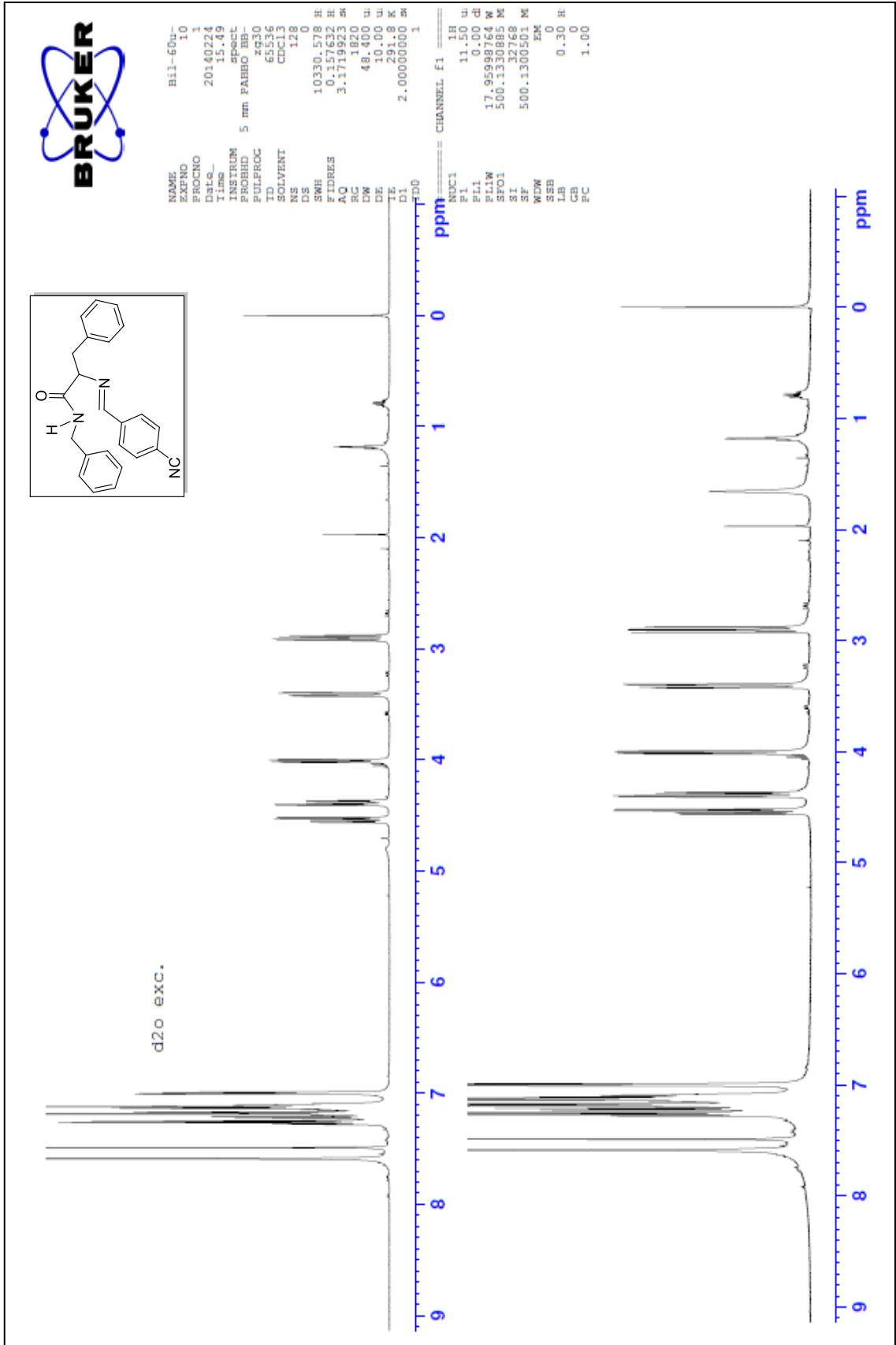
Şekil 4.3 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)



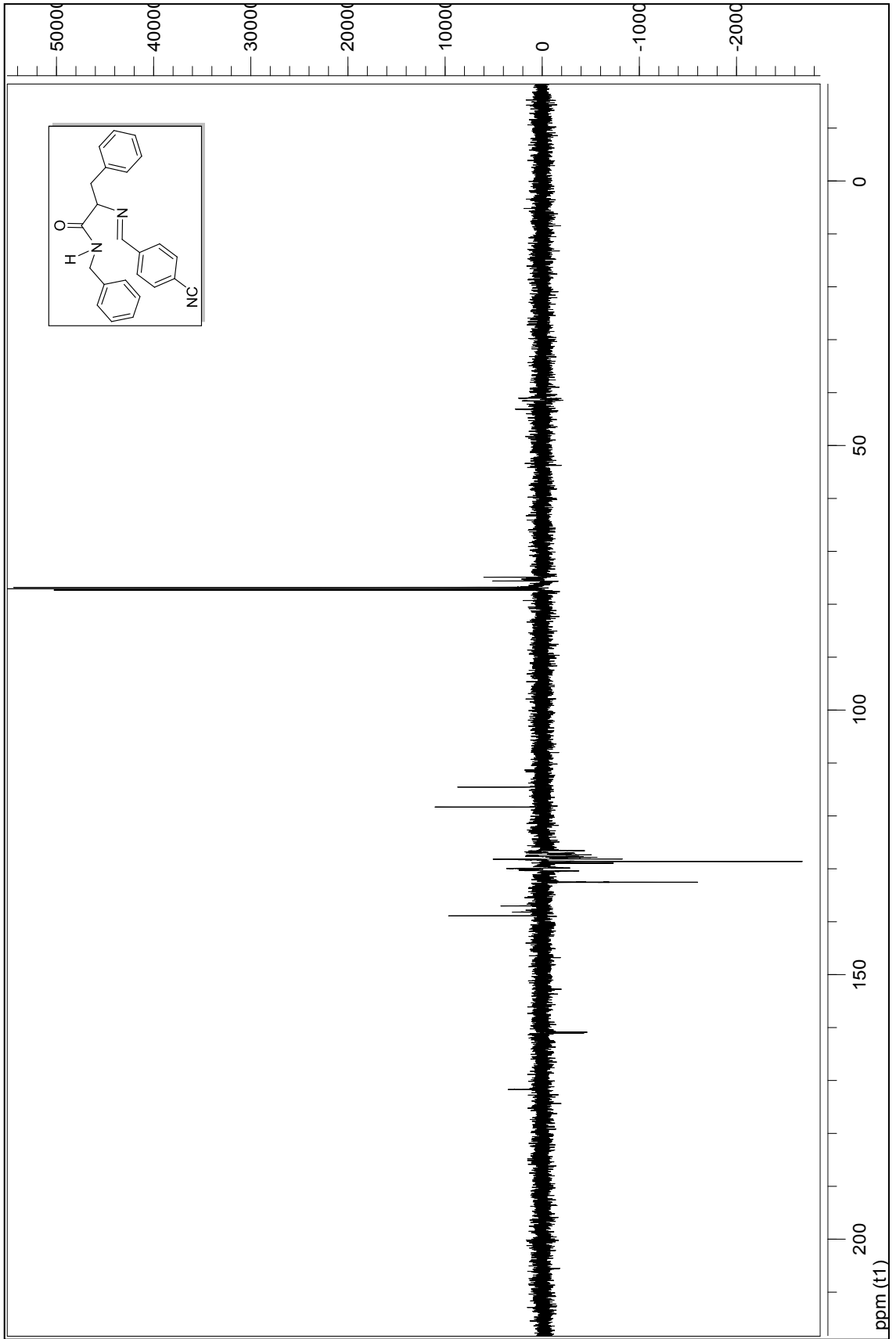
Şekil 4.4 Bileşik 8'in LC-MS Spektrumu



Şekil 4.5 Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



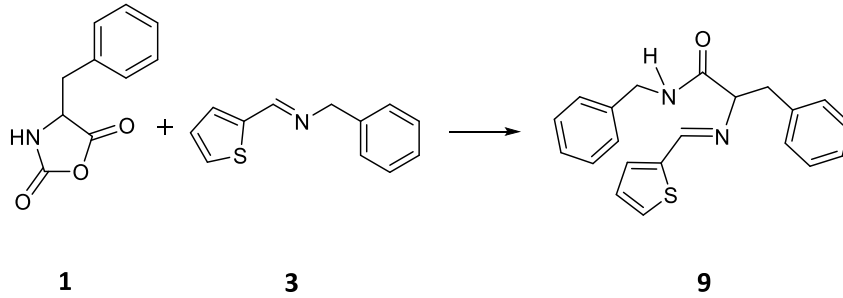
Şekil 4.6 Bileşik 8'in D₂O değişimi spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.7 Bileşik 8'in APT Spektrumu (CDCl₃)

4.5 *N*-Benzil-3-fenil-2-((tiyofen-2-ilmetlen)amino)propanamid

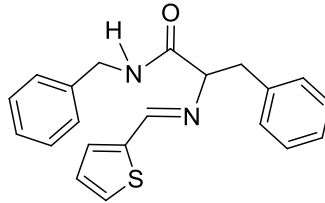
(Bileşik 9, C₂₁H₂₀N₂OS)



Tek boyunlu balonda, Bileşik **1** (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik **3** (1 mmol, 201.29 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Krem katı; en. 84-86 °C; R_f = 0.46 (3:2, etil asetat/*n*-hekzan); % 48.

4.5.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



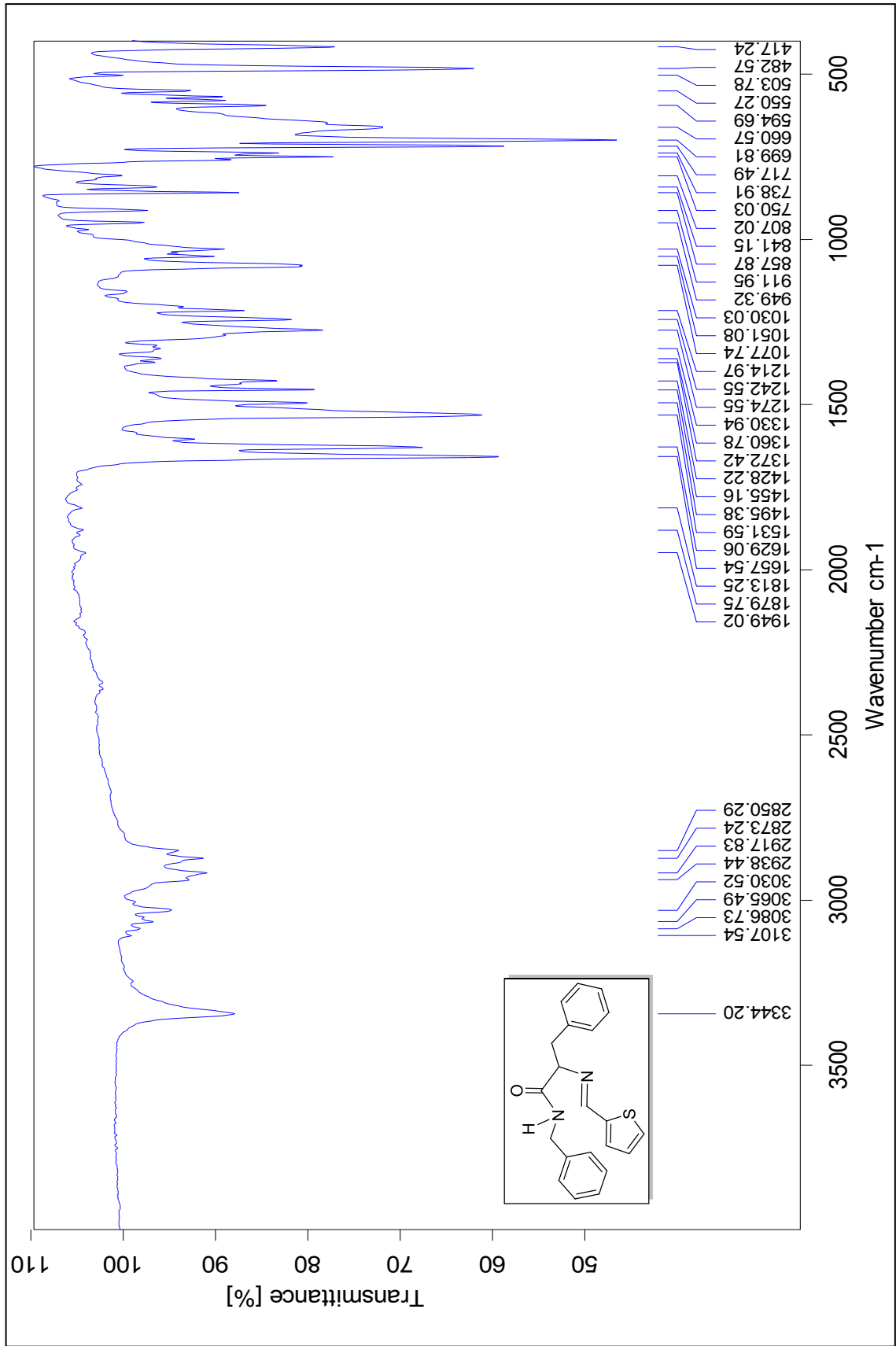
FTIR (ATR): ν = 3344 (N-H gerilimi), 3107, 3065 ve 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2938 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1657 (C=O gerilimi), 1629 (C=N gerilimi), 1531 (C=C gerilimi), 1455 ve 1372 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1242 (C-O gerilimi), 1077 (C-N salınımı), 750 ve 699 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 349.1367 (M⁺).

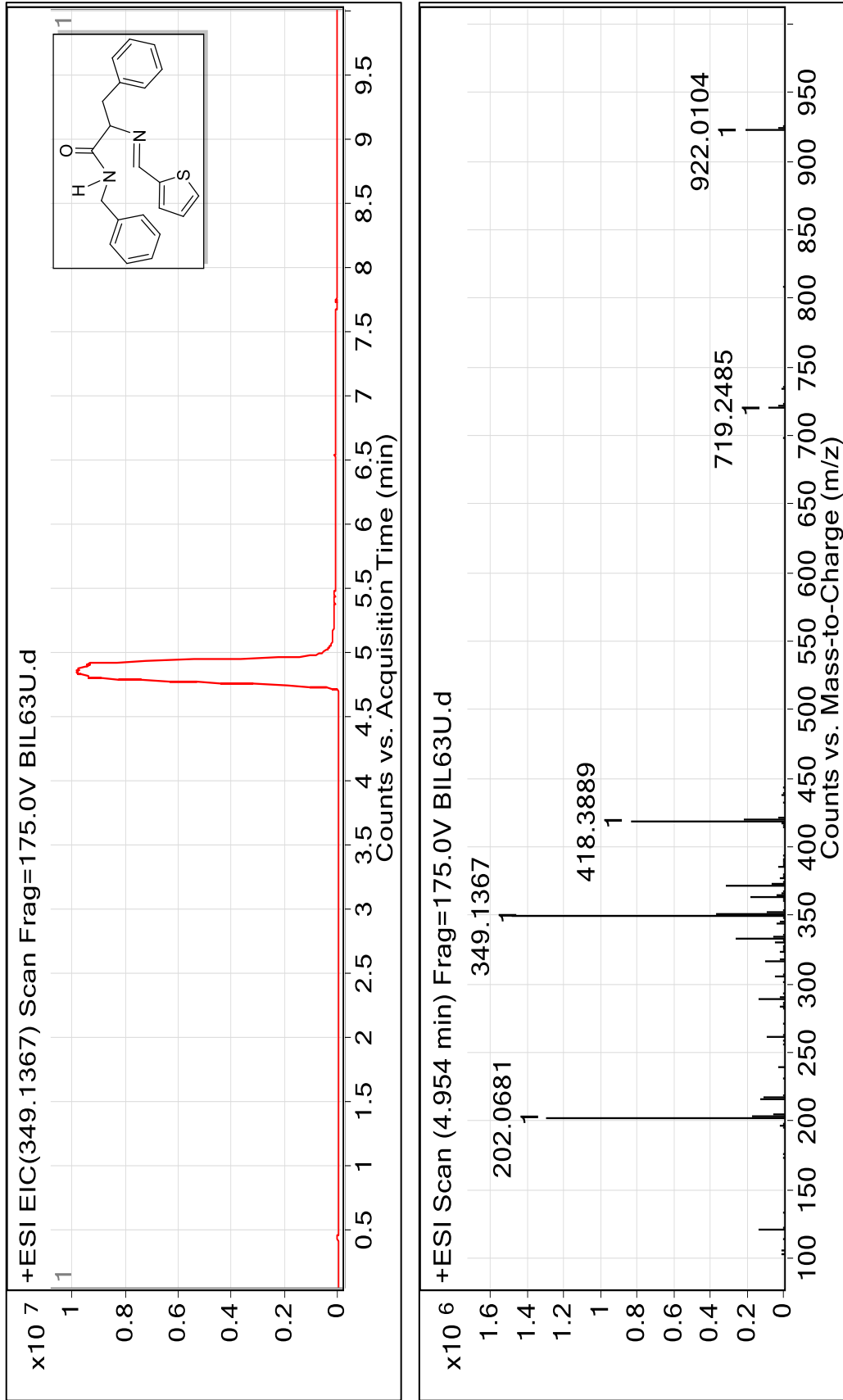
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.89 (dd, J = 9.77; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.36 (dd, J = 3.15; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.91 (dd, J = 2.83; 9.77 Hz, 1H, CH), 4.38 (d, J = 14.81 Hz, 1H, CH₂),

4.50 (d, J= 14.81 Hz, 1H, CH₂), 6.95 (dd, J= 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.04-7.06 (m, 3H, ArH), 7.09- 7.25 (m, 9H, ArH ve NH), 7.32 (d, J= 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, CH) ppm.

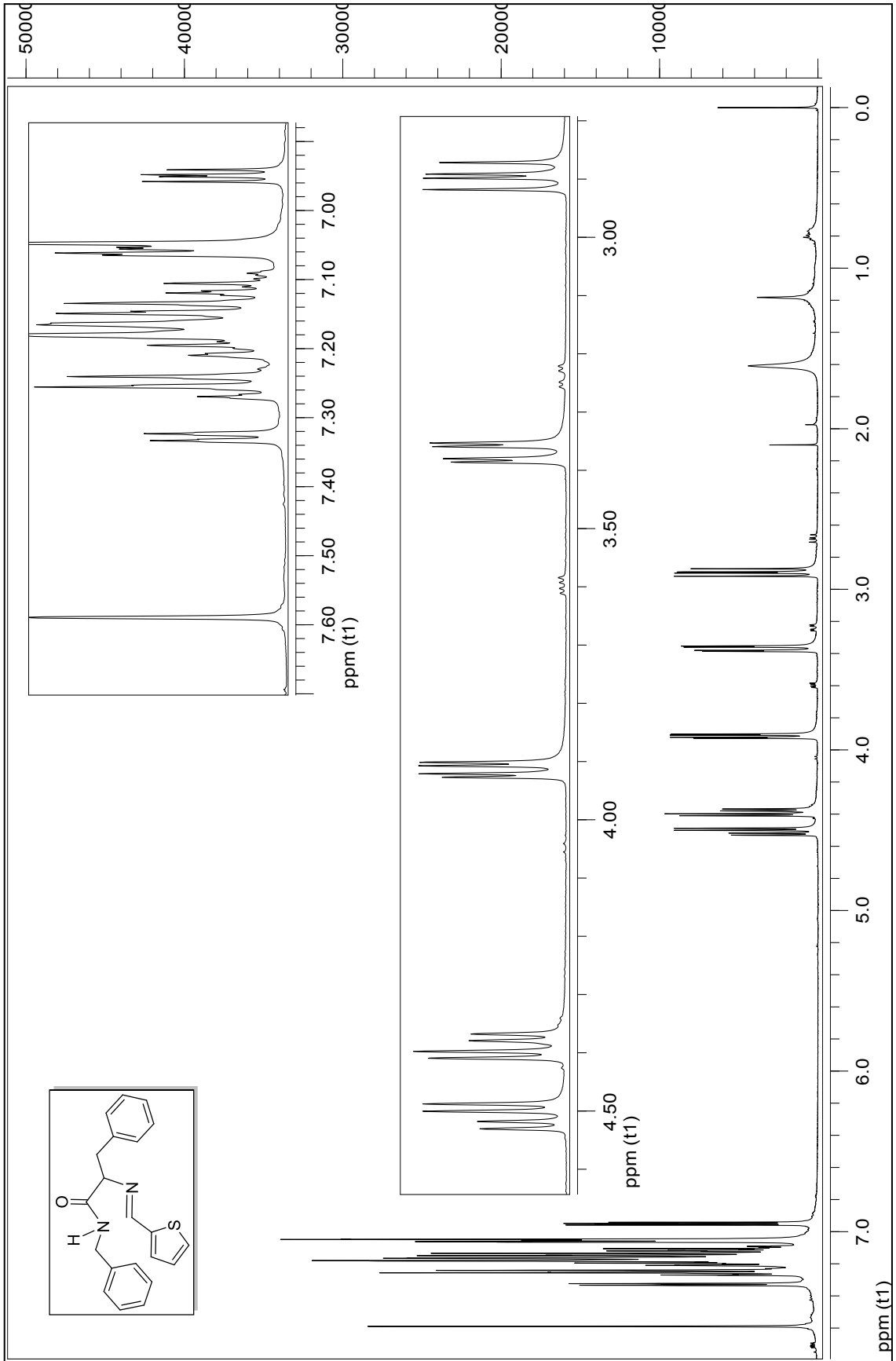
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 40.94 (CH₂), 43.08 (CH₂), 74.24 (CH), 126.32 (CAr), 126.79 (CAr), 127.15 (CAr), 127.28 (CAr), 127.69 (CAr), 128.06 (2xCAr), 128.51 (CAr), 128.84 (CAr), 129.57 (CAr), 130.44 (CAr), 131.26 (CAr), 131.78 (CAr), 137.45 (Cq), 138.30 (Cq), 141.59 (Cq), 155.75 (CH), 172.23 (C=O) ppm.



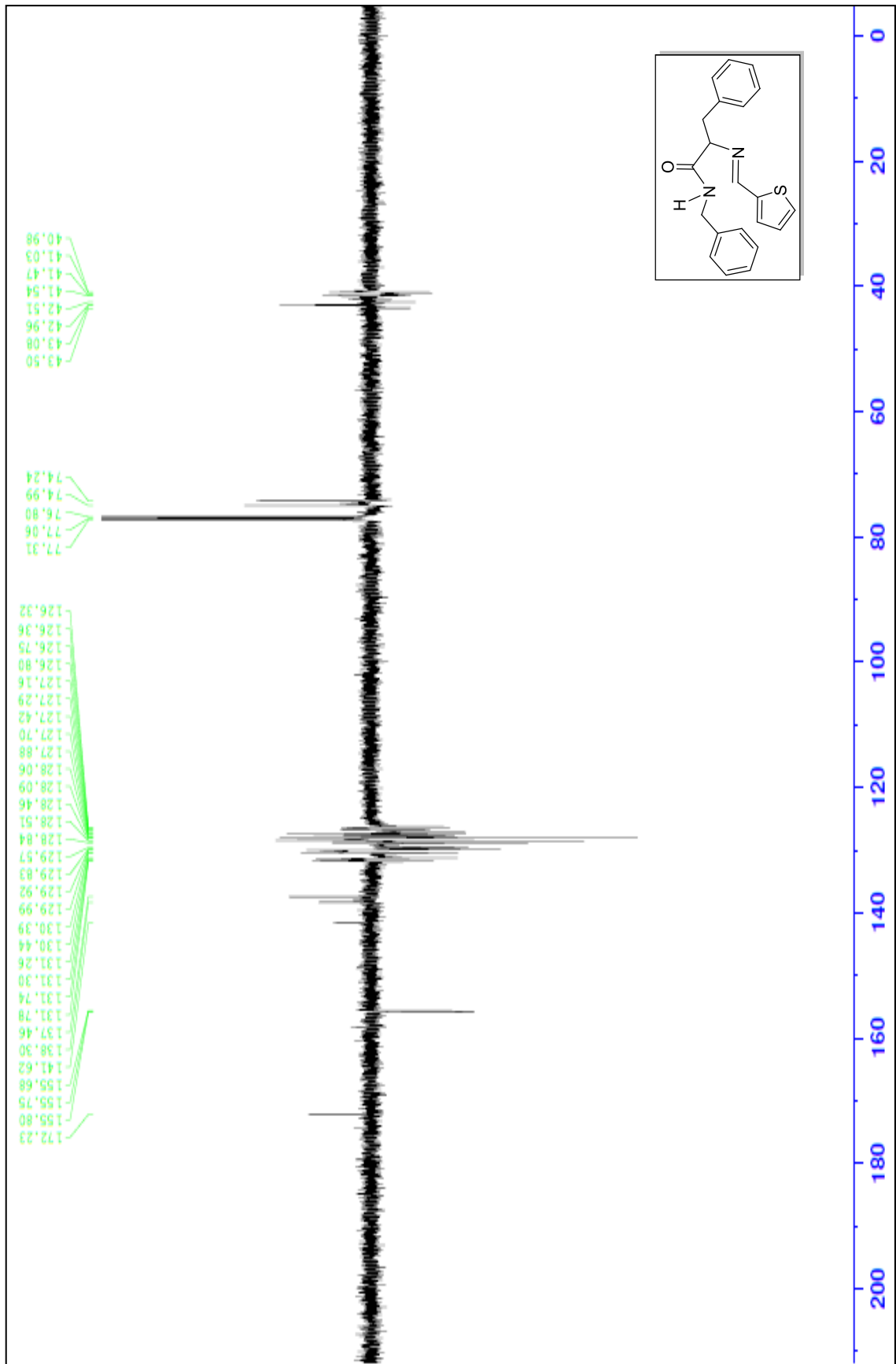
Şekil 4.8 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.9 Bileşik 9'un LC-MS Spektrumu



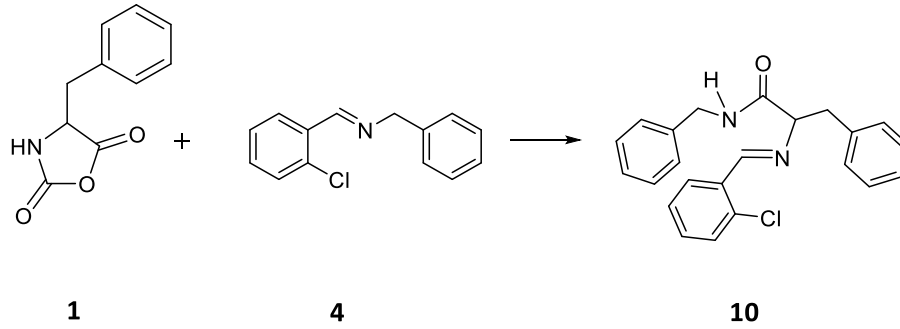
Şekil 4.10 Bileşik 9'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.11 Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl₃)

4.6 *N*-Benzil-2-((2-klorbenziliden)amino)-3-fenilpropanamid

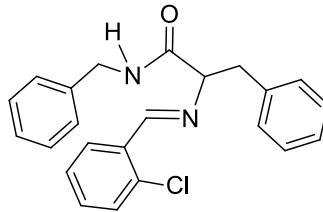
(Bileşik 10, C₂₃H₂₁ClN₂O)



Tek boyunlu balonda, Bileşik 1 (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik 4 (1 mmol, 229.70 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (1:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Beyaz yağmsı; R_f = 0.44 (1:2, etil asetat/*n*-hekzan); % 52.

4.6.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

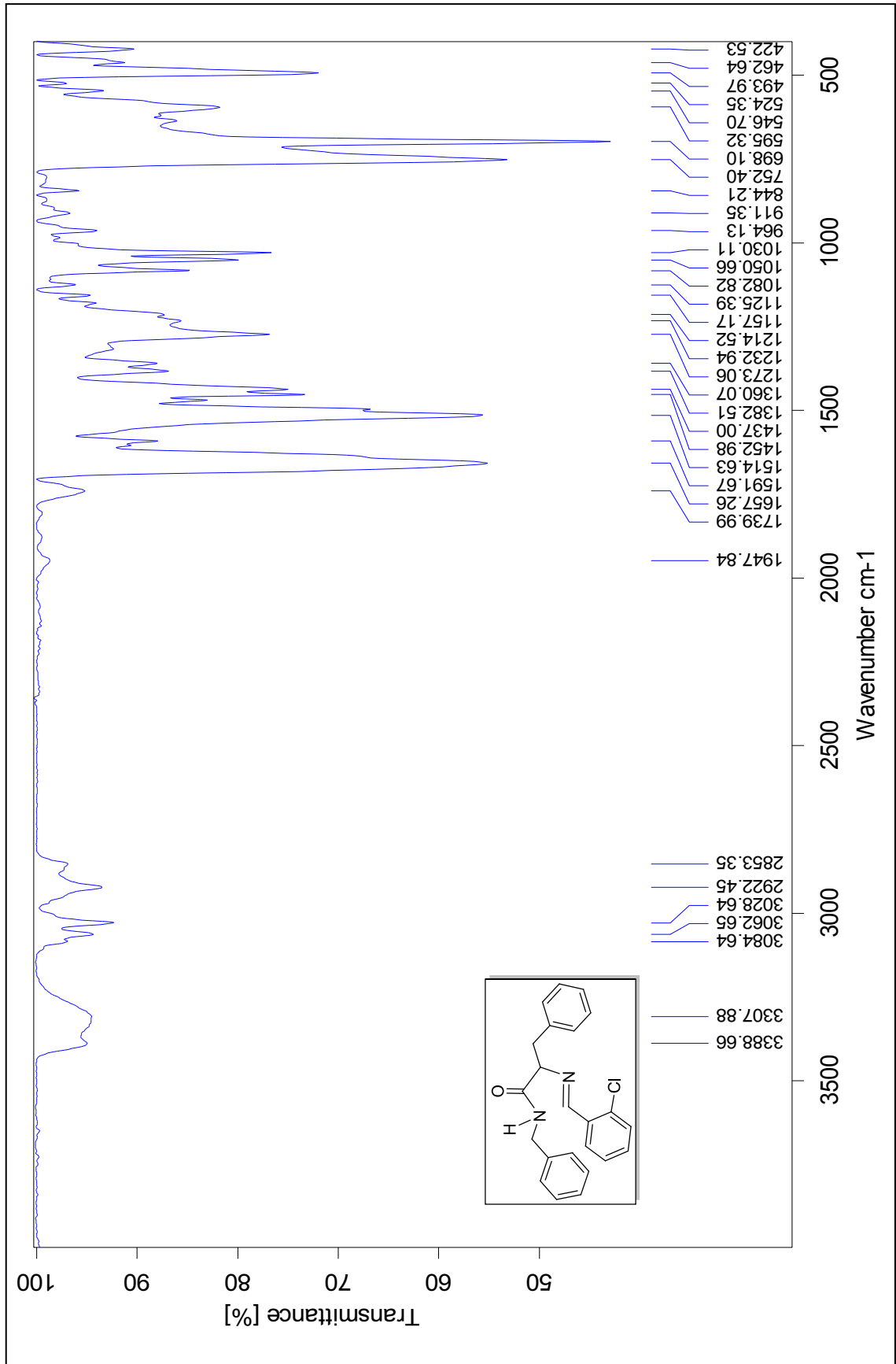


FTIR (ATR): ν = 3388 (N-H gerilimi), 3062 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2922 ve 2853 (alifatik, C-H gerilimleri), 1657 (C=O ve C=N gerilimleri), 1591 ve 1514 (C=C gerilimleri), 1452 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 (C-O gerilimi), 1082 ve 1030 (C-N salınımları), 752 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

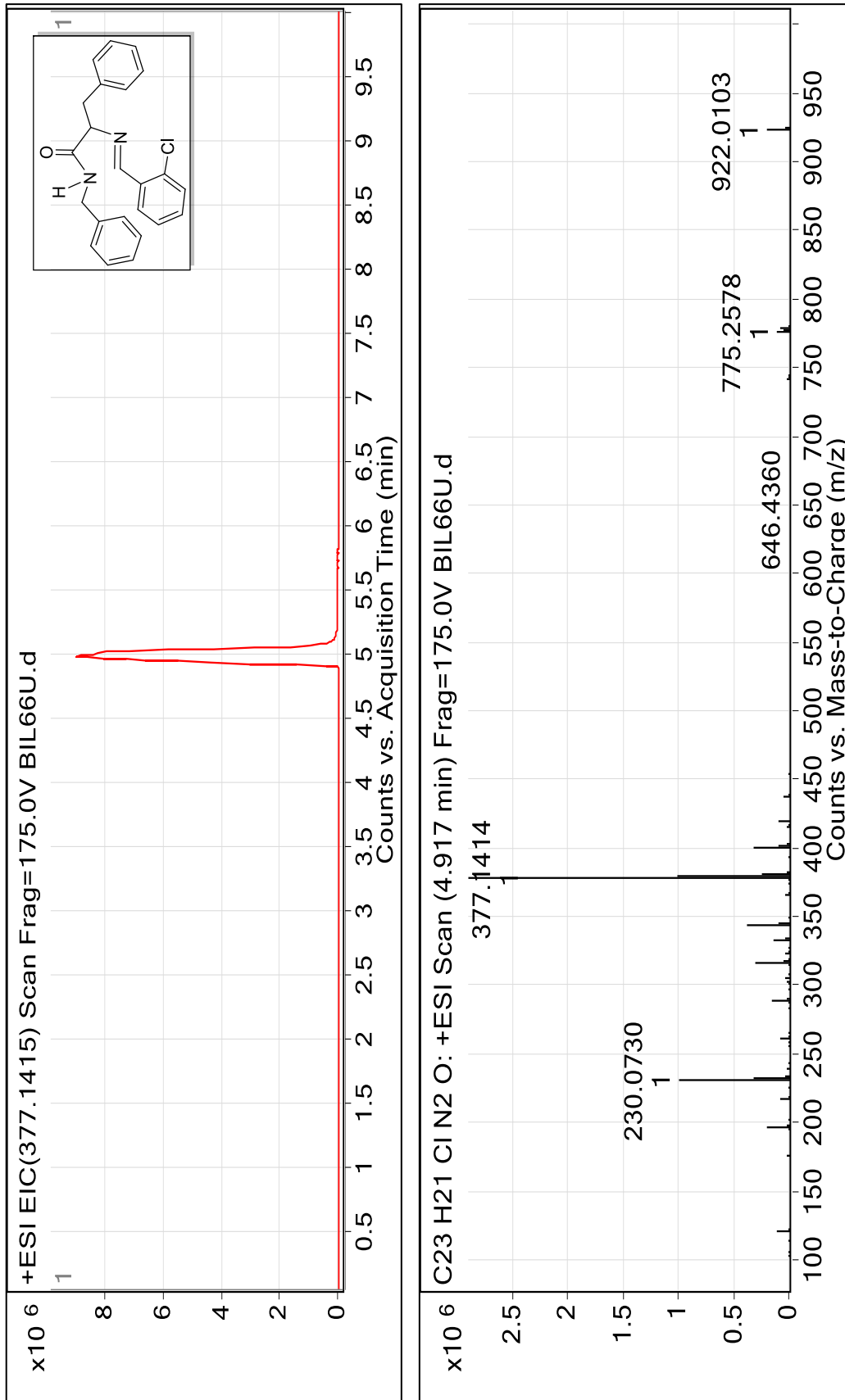
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1414 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 3.02 (dd, J= 9.45; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 3.45 (dd, J= 3.15; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 4.13 (dd, J= 3.15; 9.45 Hz, 1H, CH), 4.44 (d, J= 14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.60 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 7.11 (d, J= 6.93 Hz, 2H, ArH), 7.16-7.28 (m, 8H, ArH ve NH), 7.31-7.34 (m, 4H, ArH), 7.89 (d, J= 7.56 Hz, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, CH) ppm.

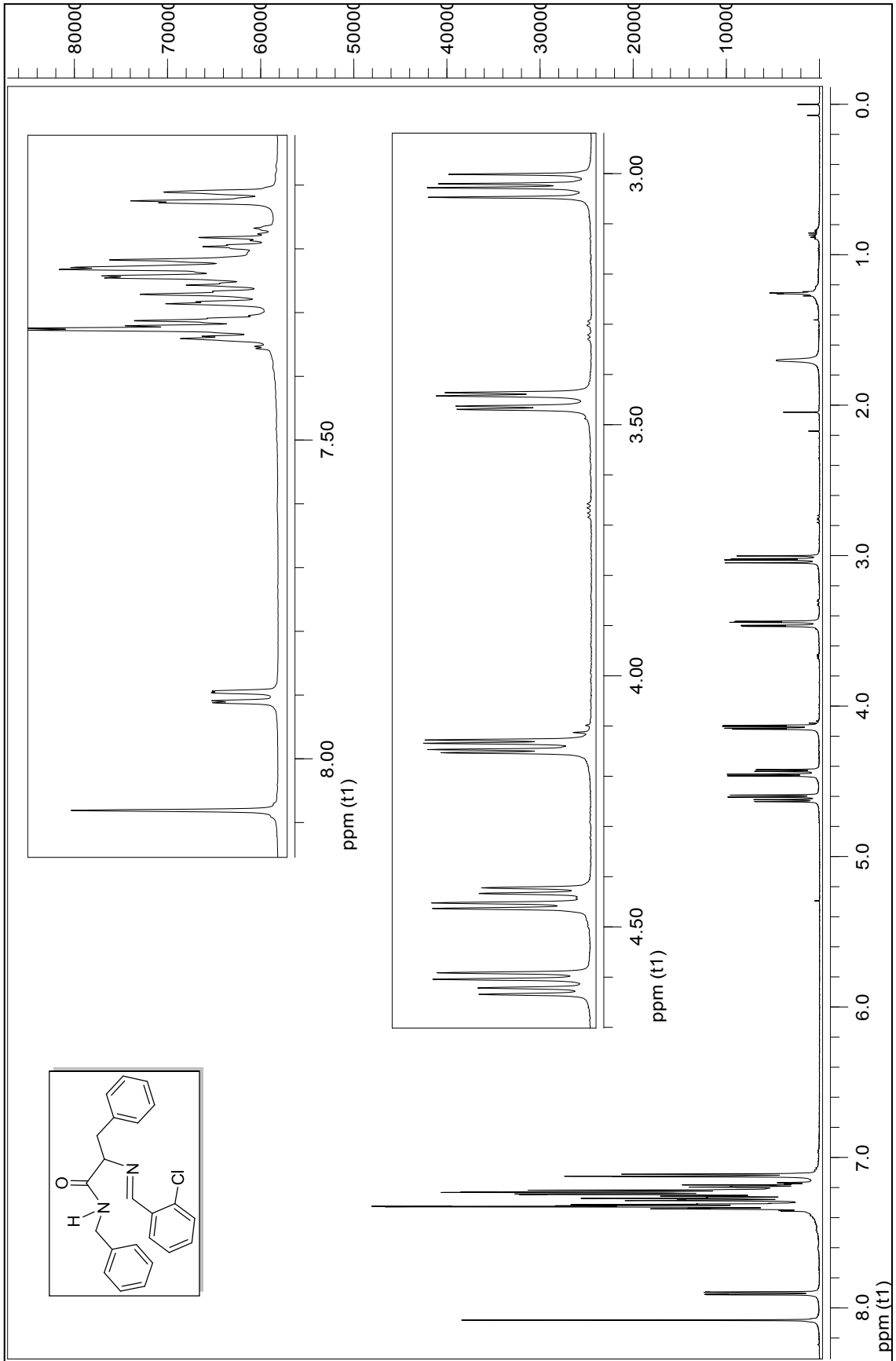
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 42.99 (CH₂), 43.16 (CH₂), 74.71 (CH), 126.45 (CAr), 126.77 (CAr), 127.14 (CAr), 127.78 (CAr), 128.13 (2xCAr), 128.35 (CAr), 128.58 (CAr), 128.86 (CAr), 129.81 (CAr), 130.14 (CAr), 130.31 (CAr), 131.91 (CAr), 132.22 (CAr), 132.37 (Cq), 135.52 (Cq), 137.06 (Cq), 138.27 (Cq), 159.84 (CH), 172.08 (C=O) ppm.



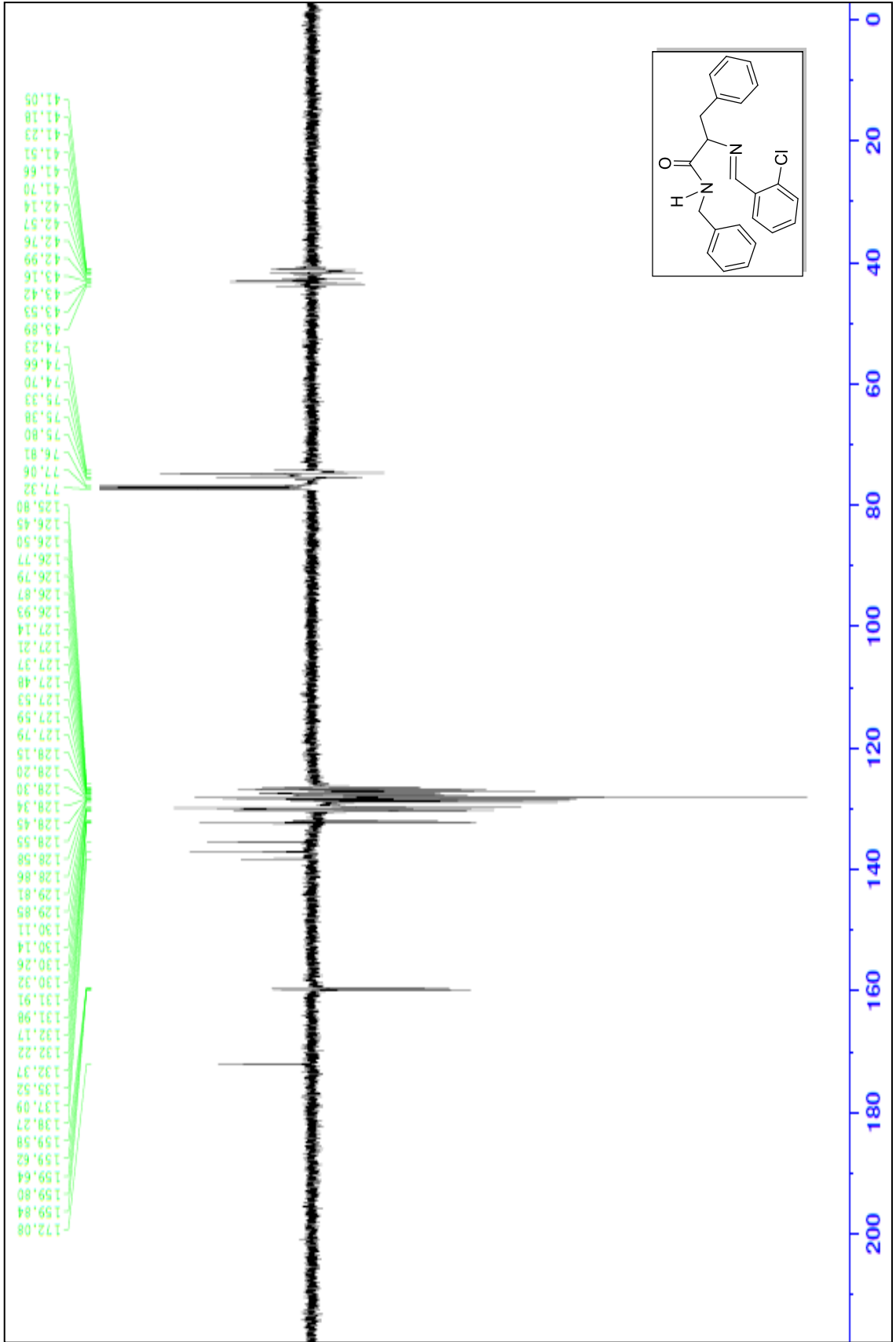
Şekil 4.12 Bileşik 10'nun FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.13 Bileşik 10'nun LC-MS Spektrumu



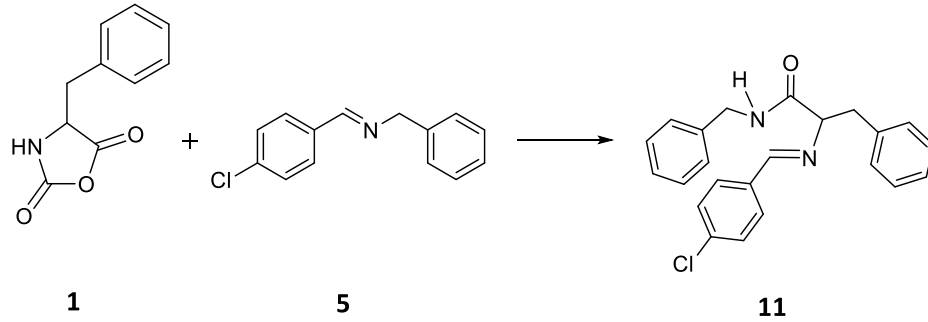
Şekil 4.14 Bileşik 10'nun ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.15 Bileşik 10'nun APT Spektrumu (CDCl₃)

4.7 *N*-Benzil-2-(4-klorobenzilidenamino)-3-fenilpropanamid

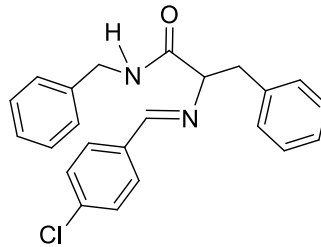
(Bileşik 11, C₂₃H₂₁ClN₂O)



Tek boyunlu balonda Bileşik 1 (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik 5 (1 mmol, 229.70 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürün oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Sarı yağmsı; R_f: 0.65 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 56.

4.7.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

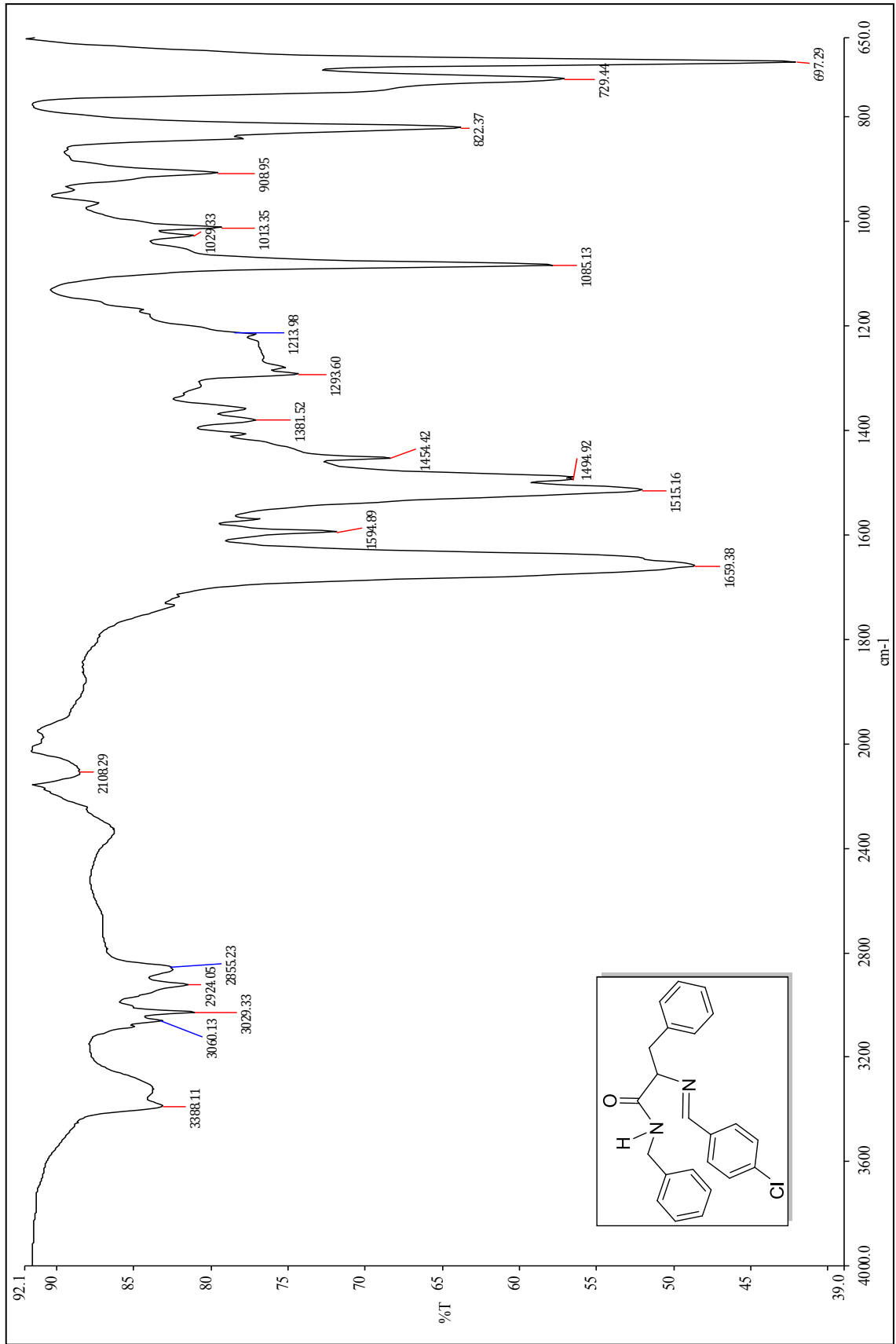


FTIR (ATR): ν = 3380 (N-H gerilimi), 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2924 (alifatik, C-H gerilimi), 1659 (C=O ve C=N gerilimleri), 1594 ve 1515 (C=C gerilimleri), 1454 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1293 (C-O gerilimi), 1085 (C-N salınımı), 822 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 729 ve 697 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

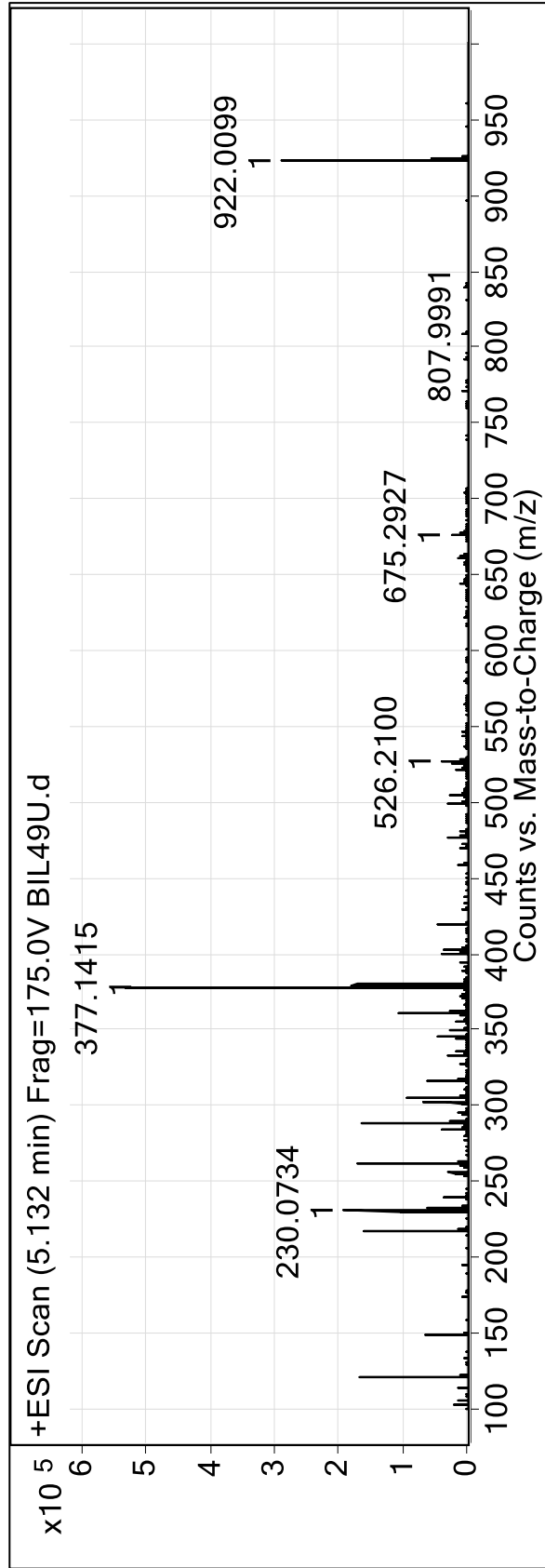
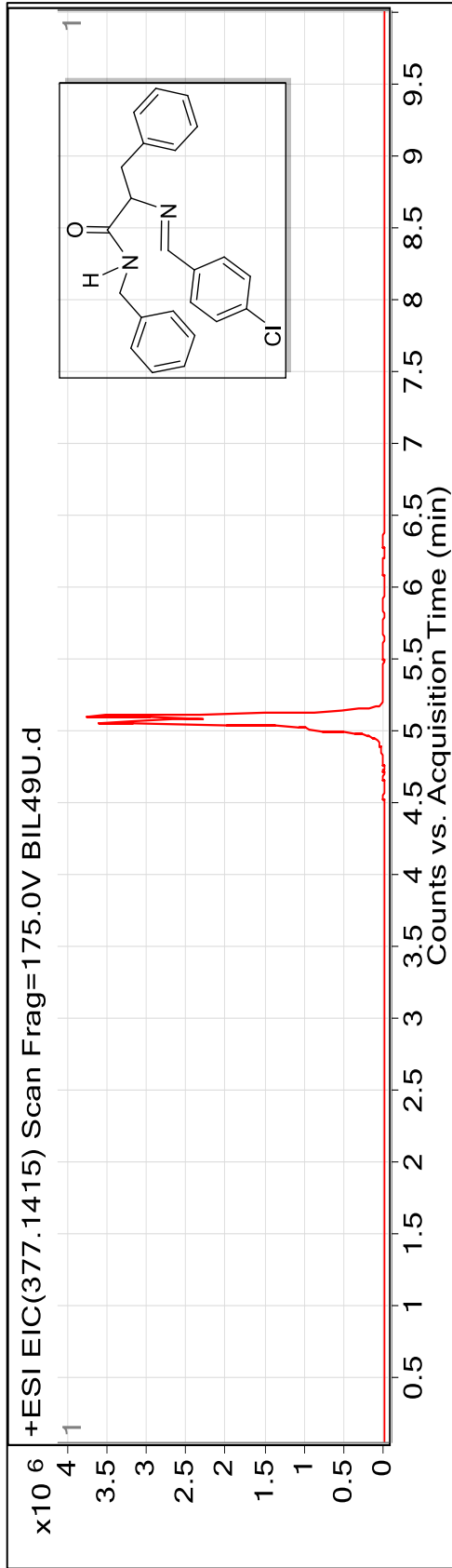
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1415 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 2.98 (dd, J= 9.77; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 3.44 (dd, J= 2.83; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 4.03 (dd, J= 3.15; 9.77 Hz, 1H, CH), 4.44 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 4.60 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 7.08 (d, J= 6.30 Hz, 2H, ArH), 7.17-7.34 (m, 11H, ArH ve NH), 7.50 (d, J= 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.53 (s, 1H, CH) ppm.

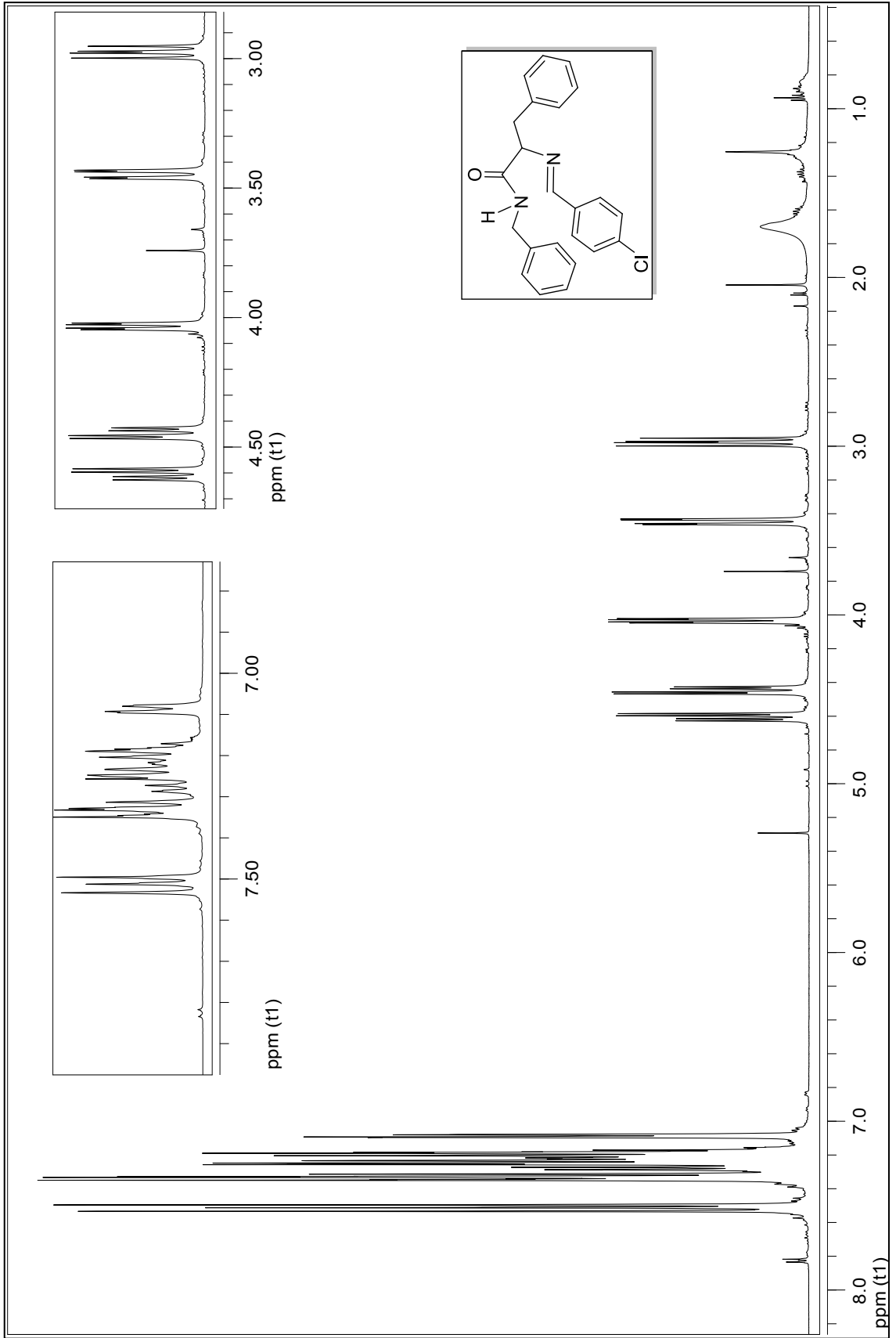
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 41.32 (CH₂), 43.06 (CH₂), 75.00 (CH), 126.61 (CAr), 127.41 (CAr), 127.56 (CAr), 128.26 (2xCAr), 128.66 (CAr), 128.71 (CAr), 128.98 (2xCAr), 129.41 (CAr), 130.15 (2xCAr), 133.75 (Cq), 137.30 (2xCq), 138.29 (Cq), 161.45 (CH), 172.13 (C=O) ppm.



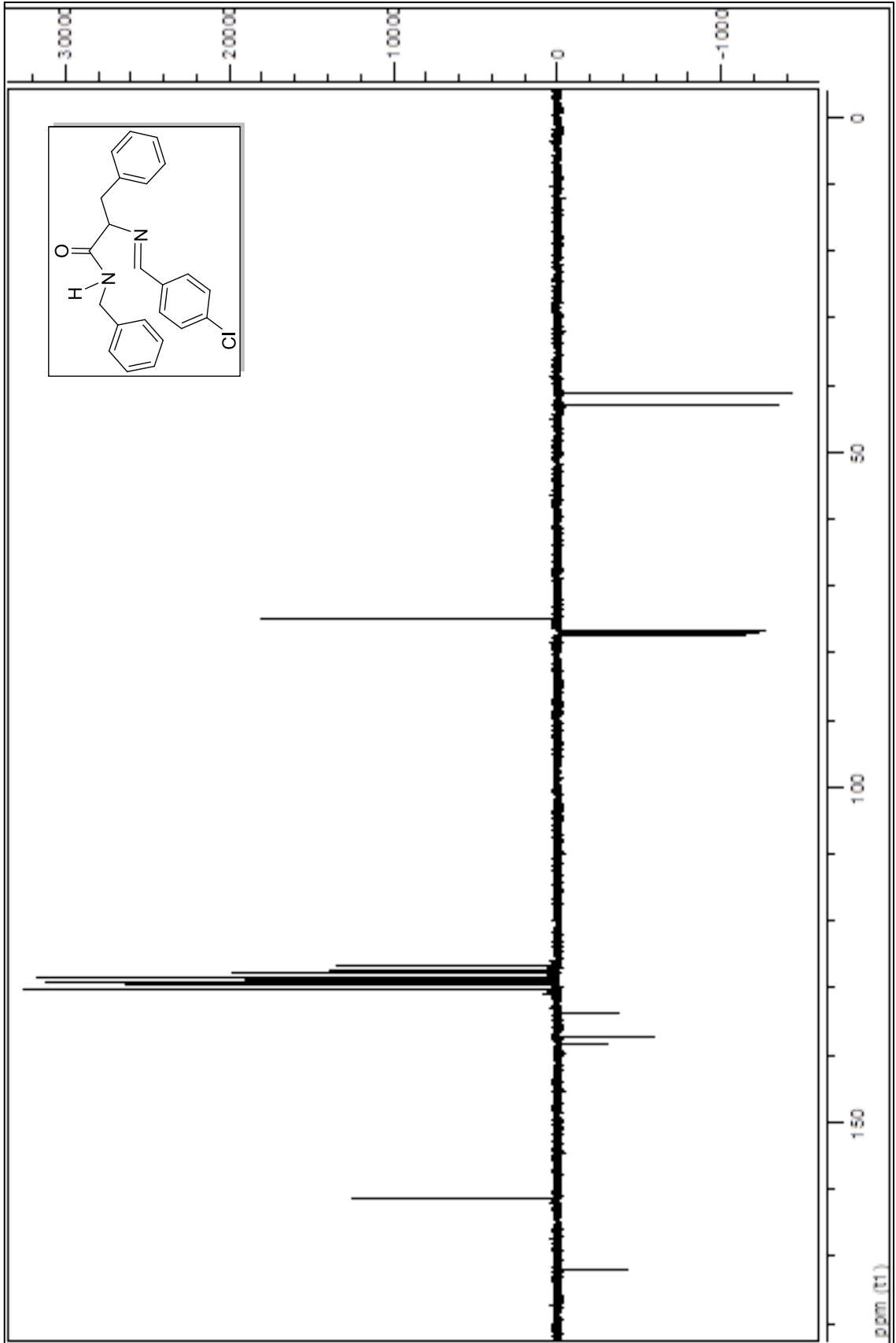
Şekil 4.16 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.17 Bileşik 11'in LC-MS Spektrumu



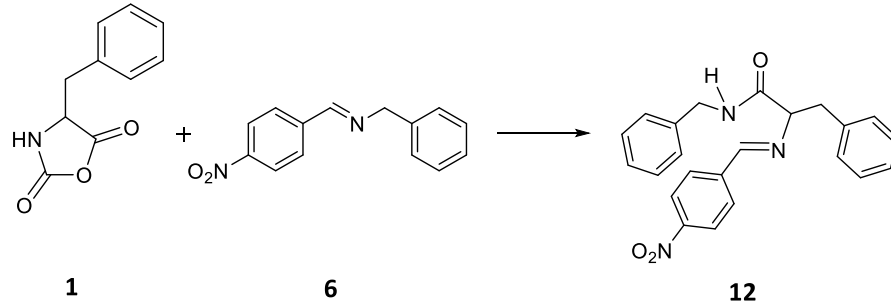
Şekil 4.18 Bileşik 11'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.19 Bileşik 11'in APT Spektrumu (CDCl₃)

4.8 *N*-Benzil-2-((4-nitrobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid

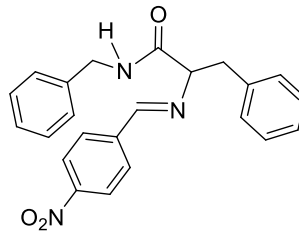
(Bileşik 12, C₂₃H₂₁N₃O₃)



Tek boyunlu balonda Bileşik 1 (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik 6 (1 mmol, 240.26 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürün oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Sarı yağimsı; R_f: 0.44 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 67.

4.8.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

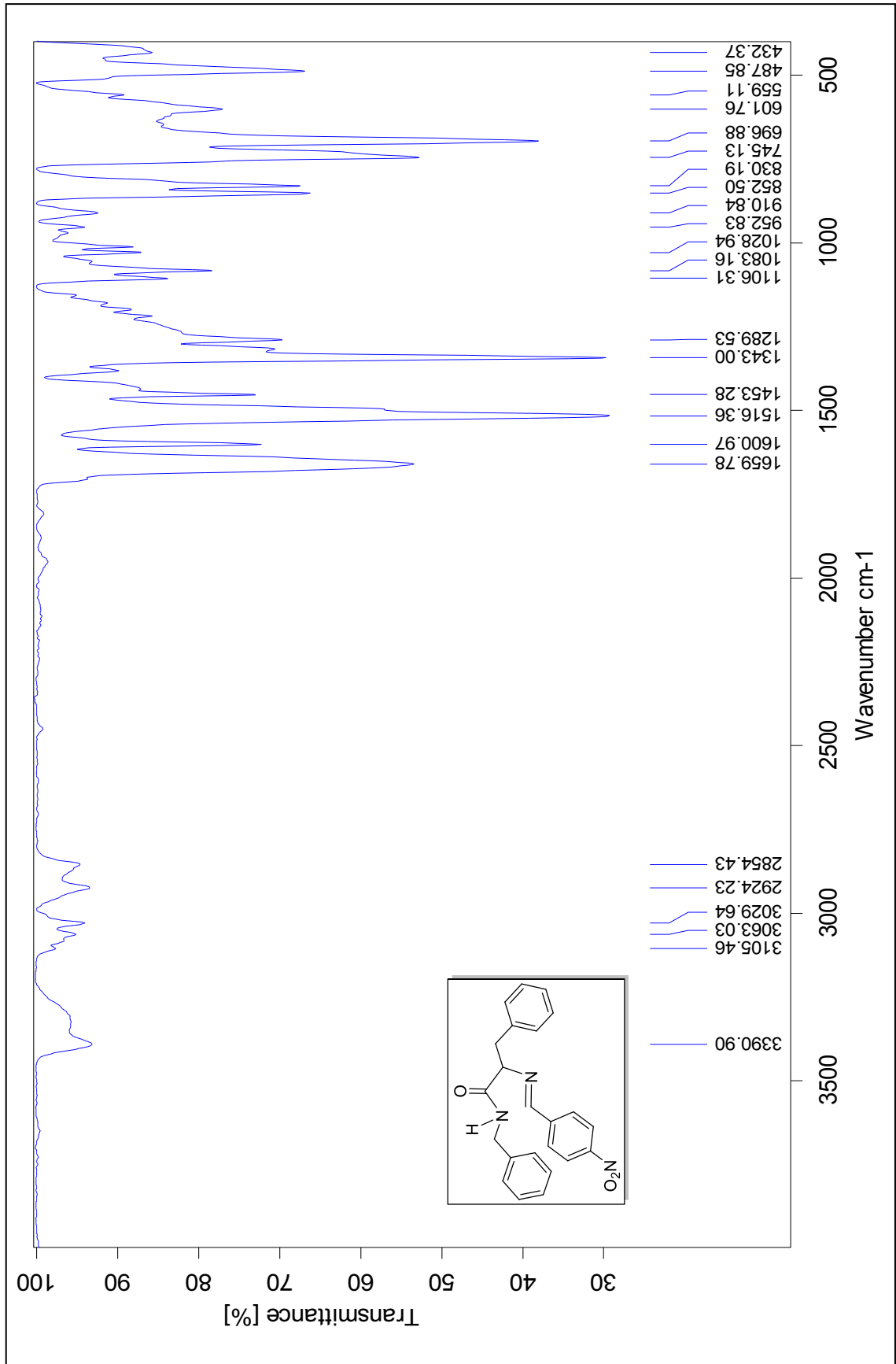


FTIR (ATR): ν = 3390 (N-H gerilimi), 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2924 (alifatik, C-H gerilimi), 1659 (C=O gerilimi), 1600 (C=N gerilimi), 1516 (C=C gerilimi), 1453 ve 1343 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1289 (C-O gerilimi), 1106 ve 1083 (C-N salınımları), 852 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 745 ve 696 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

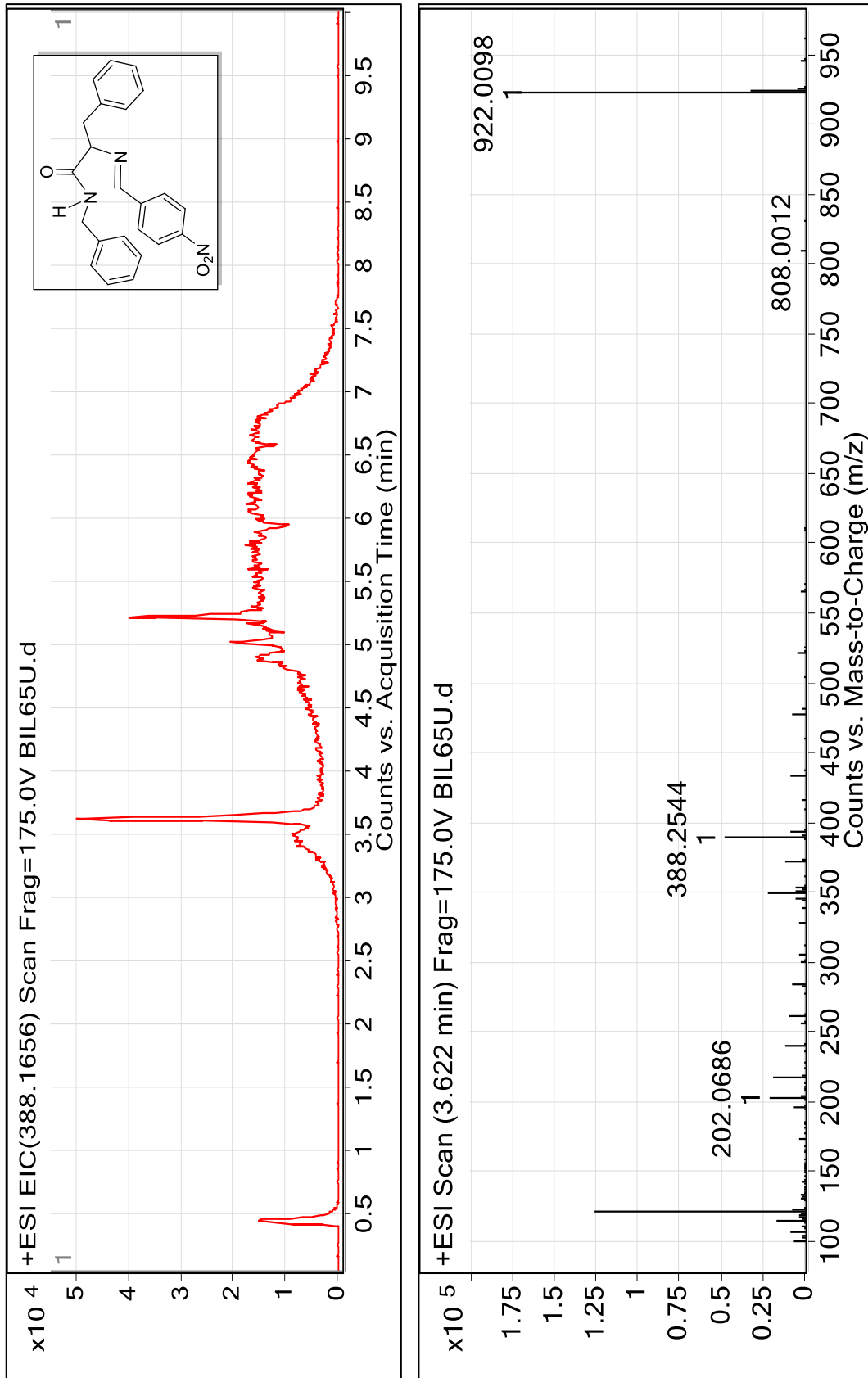
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 388.2544 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 2.90 (dd, J= 9.77; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 3.43 (dd, J= 3.15; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 4.03 (dd, J= 3.15; 9.77 Hz, 1H, CH), 4.40 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 4.54 (d, J= 15.13 Hz, 1H, CH₂), 7.00 (dd, J= 1.57; 7.25 Hz, 2H, ArH), 7.09-7.28 (m, 9H, ArH ve NH), 7.53 (s, 1H, CH), 7.65 (d, J= 8.82 Hz, 2H, ArH), 8.15 (d, J= 8.82 Hz, 2H; ArH) ppm.

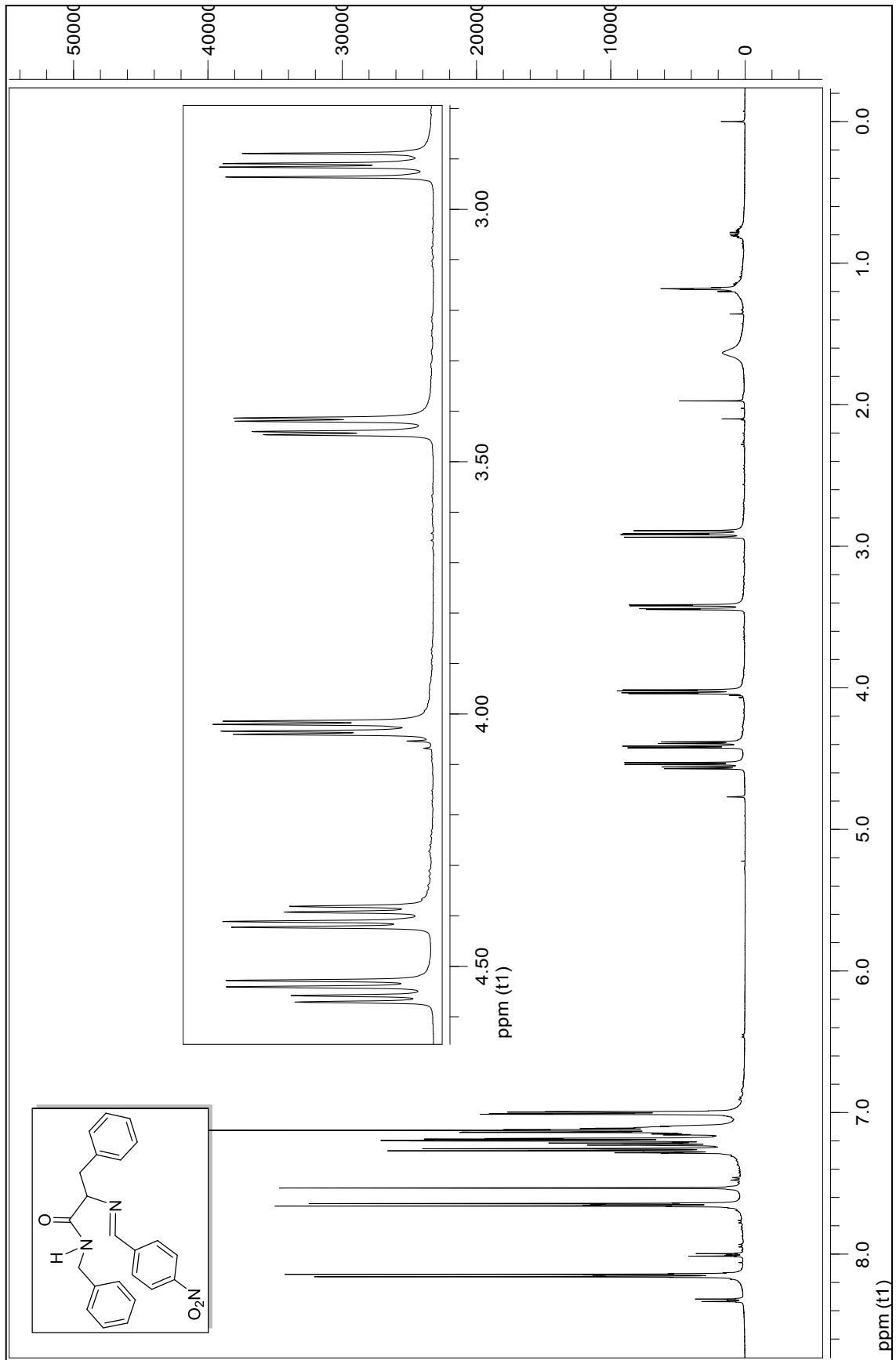
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 41.05 (CH₂), 43.22 (CH₂), 75.70 (CH), 123.88 (CAr), 124.06 (2xCAr), 126.59 (CAr), 127.12 (CAr), 127.41 (CAr), 128.81 (CAr), 128.16 (CAr), 128.61 (CAr), 128.95 (2xCAr), 129.10 (CAr), 129.84 (CAr), 130.42 (CAr), 136.95 (Cq), 138.15 (Cq), 140.46 (Cq), 149.33 (Cq), 160.60 (CH), 171.59 (C=O) ppm.



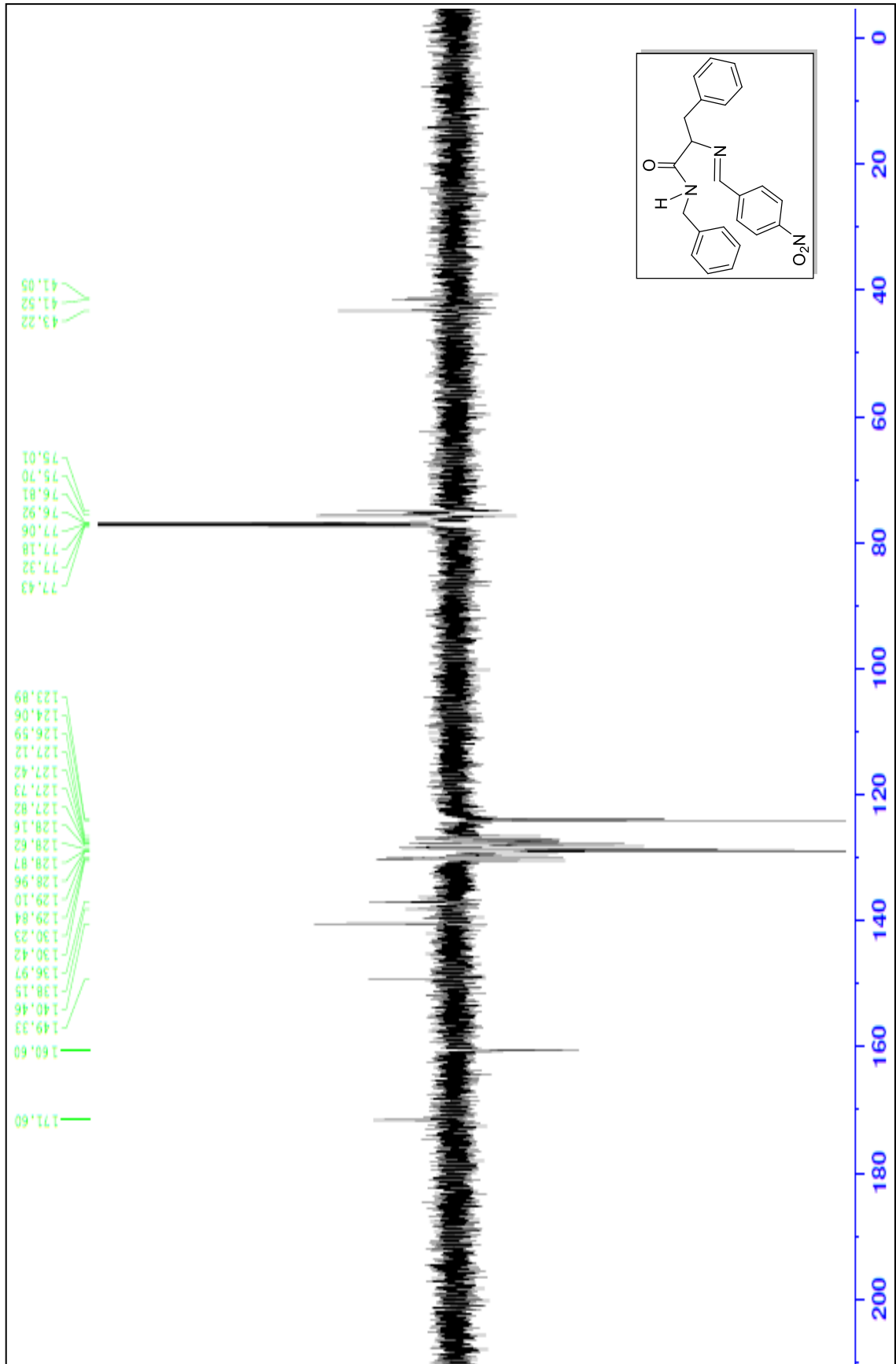
Şekil 4.20 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.21 Bileşik 12'nin LC-MS Spektrumu



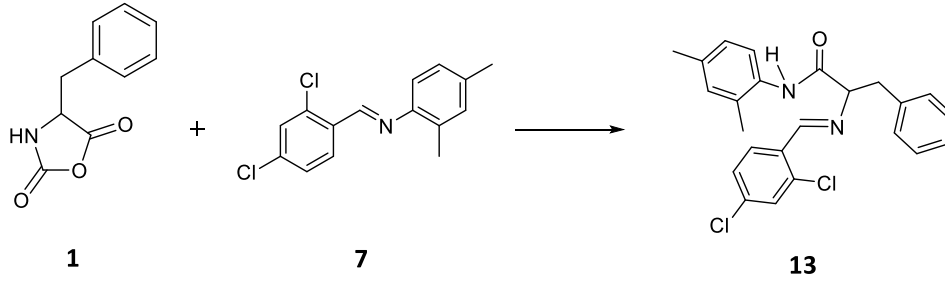
Şekil 4.22 Bileşik 12'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.23 Bileşik 12'nin APT Spektrumu (CDCl₃)

4.9 2-((2,4-Diklorobenziliden)amino)-*N*-(2,4-dimetilfenil)-3-fenilpropanamid

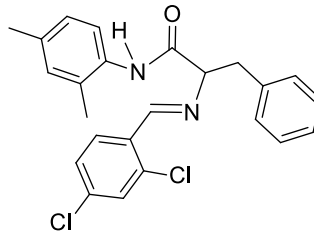
(Bileşik 13, C₂₄H₂₂Cl₂N₂O)



Tek boyunlu balonda, Bileşik 1 (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik 7 (1 mmol, 278.18 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürün oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (2:3) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Krem katı; en. 107-109 °C; R_f = 0.34 (2:3, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 67.

4.9.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri



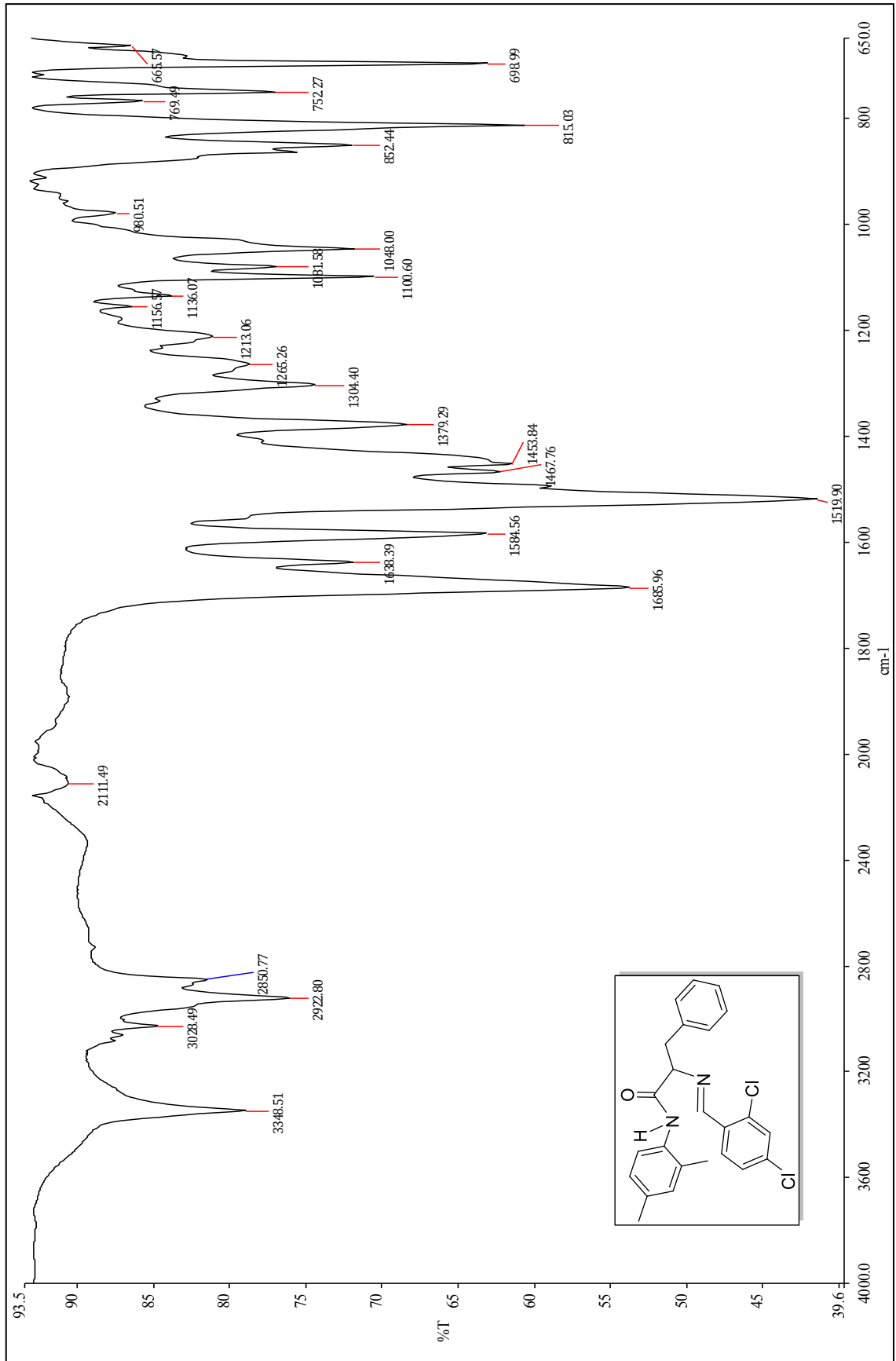
FTIR (ATR): ν = 3348 (N-H gerilimi), 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1685 (C=O gerilimi), 1638 (C=N gerilimi), 1584 ve 1519 (C=C gerilimleri), 1453 ve 1379 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1213 (C-O gerilimi), 1100 ve 1048 (C-N salınımları), 852 ve 815 (trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 752 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 425.1180 (M⁺).

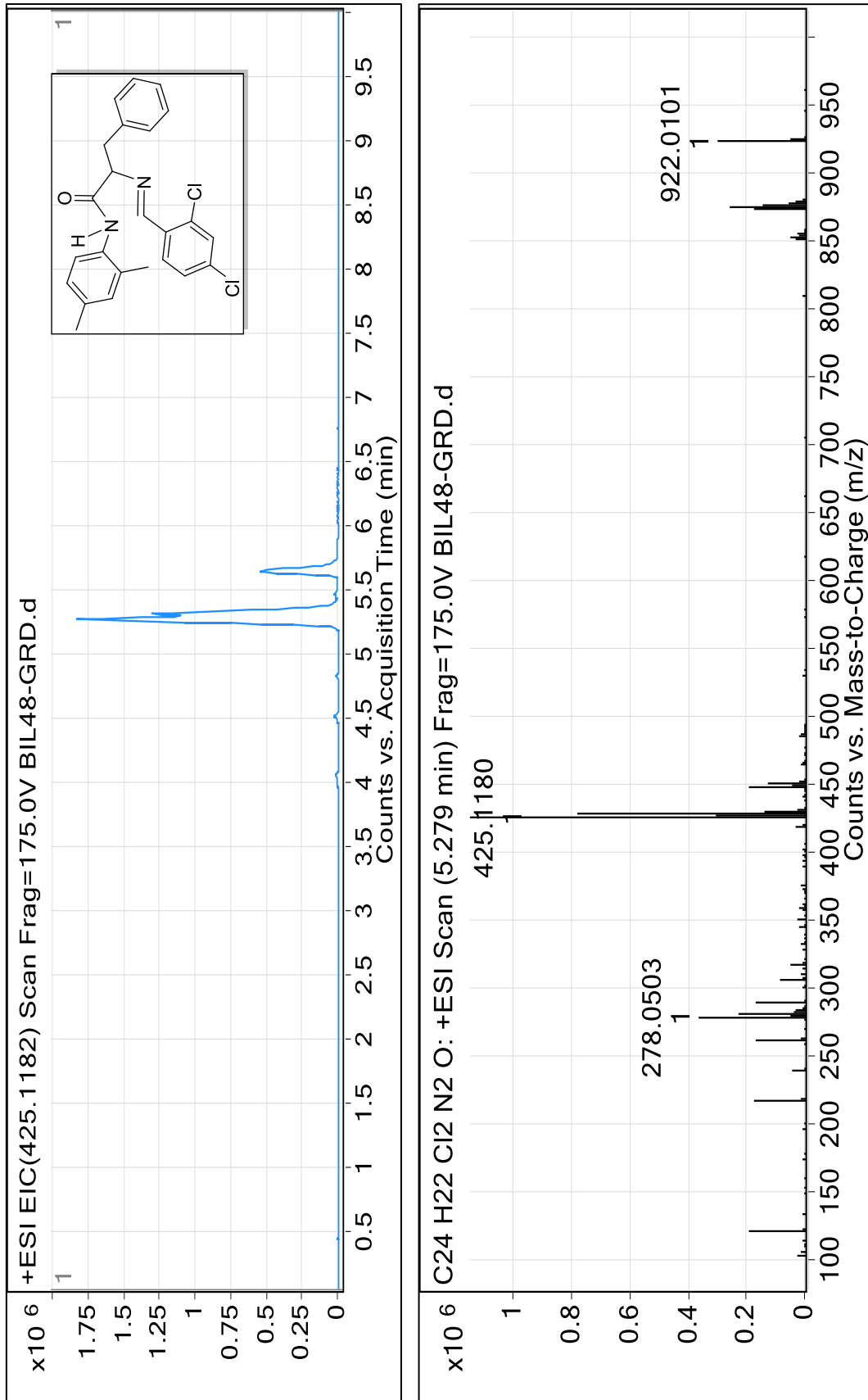
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.16 (d, J = 4.73 Hz, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.06 (dd, J = 9.77; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (dd, J = 3.15; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 4.20 (dd, J = 3.15; 9.45

Hz, 1H, CH), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.04 (d, J= 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, J= 7.25 Hz, 2H, ArH), 7.17-7.24 (m, 4H, ArH ve NH), 7.32 (d, J= 8.51 Hz, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, J= 8.19 Hz, 1H, ArH), 7.99 (d, J= 8.19 Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, CH) ppm.

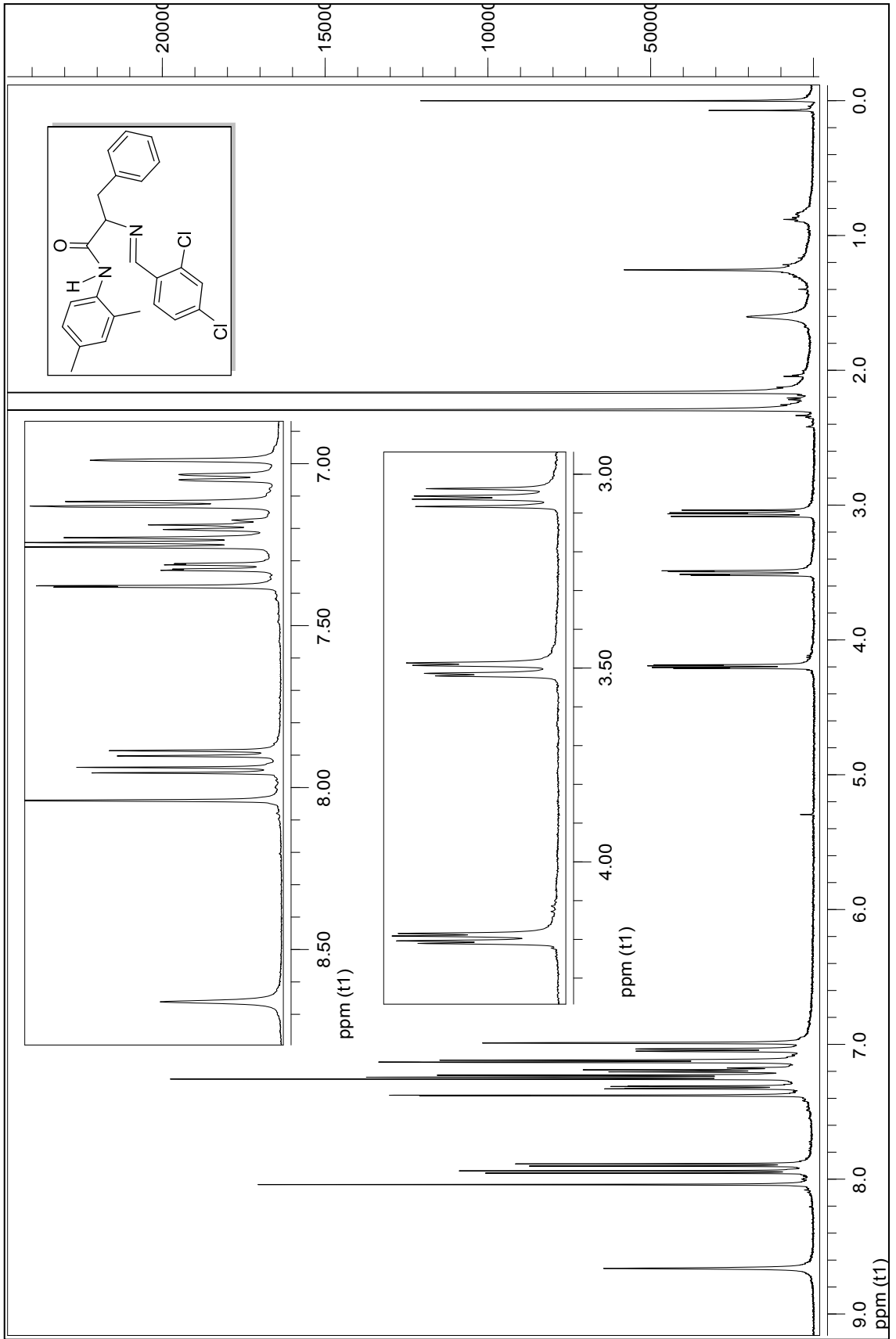
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 17.33 (CH₃), 20.73 (CH₃), 41.14 (CH₂), 74.53 (CH), 121.79 (CAr), 126.61 (CAr), 127.08 (CAr), 127.52 (CAr), 127.83 (CAr), 128.23 (2xCAr), 128.61 (Cq), 128.74 (CAr), 130.80 (Cq), 132.93 (Cq), 134.45 (Cq), 136.25 (Cq), 136.81 (Cq), 137.78 (Cq), 158.62 (CH), 169.76 (C=O) ppm.



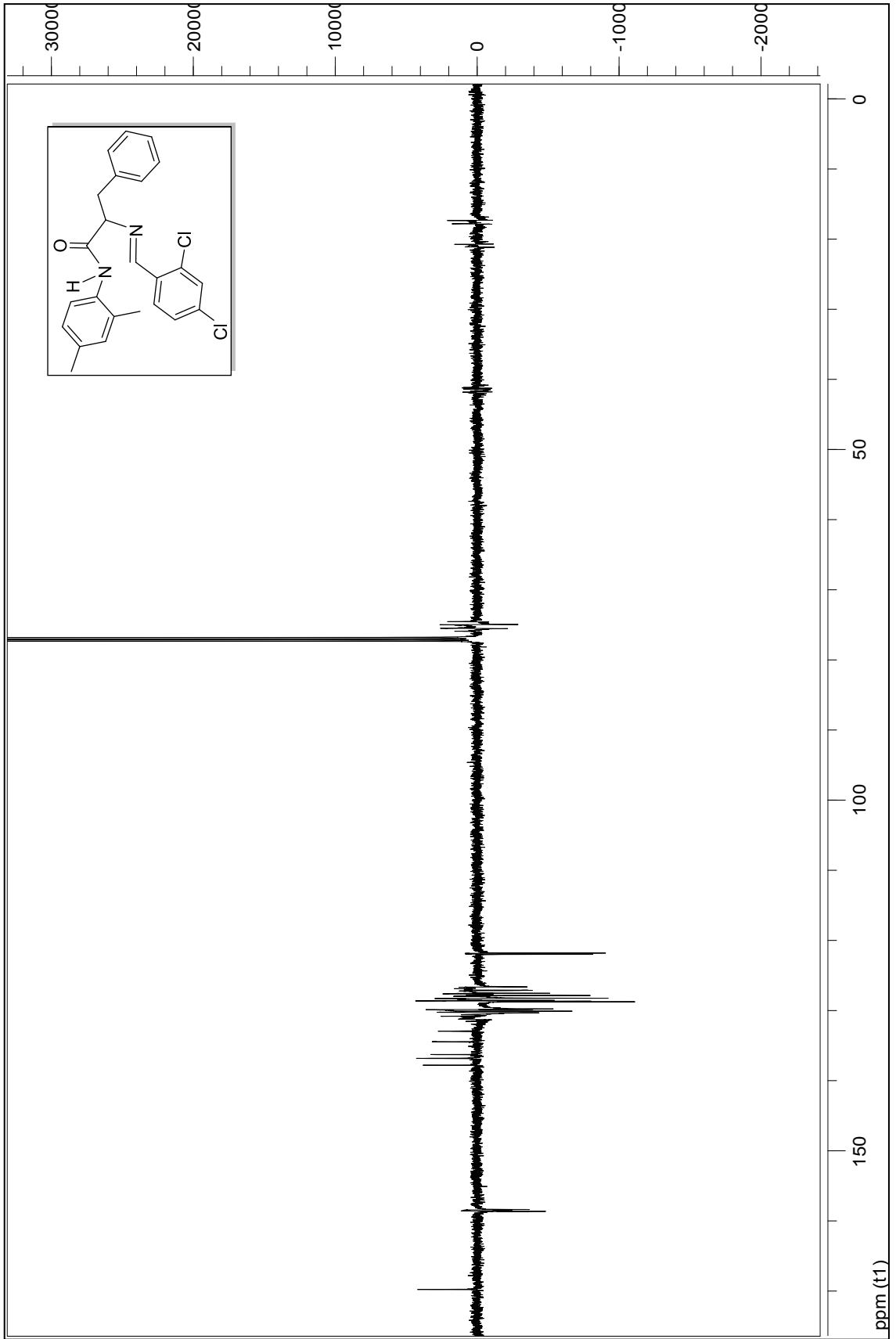
Şekil 4.24 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.25 Bileşik 13'ün LC-MS Spektrumu

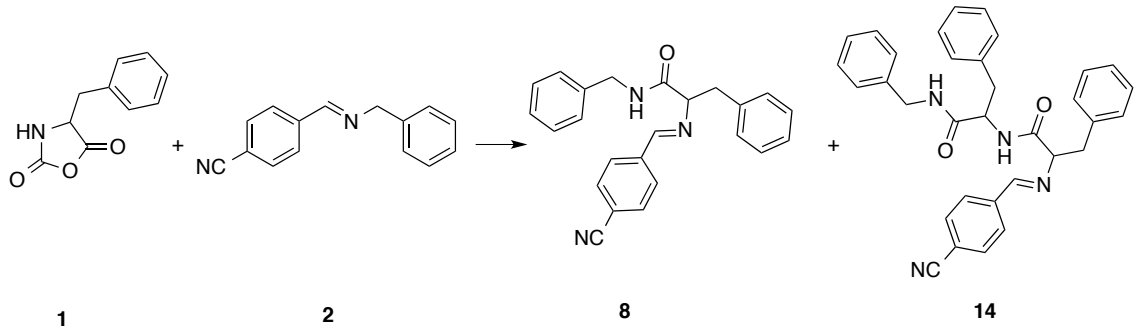


Şekil 4.26 Bileşik 13'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.27 Bileşik 13'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

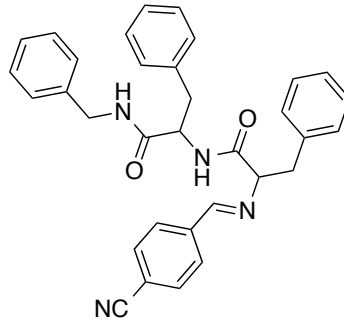
4.10 N-benzil-2-(2-((4-siyanobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid)-3-fenilpropanamid (Bileşik 14, C₃₃H₃₀N₄O₂)



Tek boyunlu balonda, Bileşik **1** (2 mmol, 382.36 mg) ve Bileşik **2** (1 mmol, 220.27 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Beyaz katı; en. 139-141 °C; R_f = 0.34 (3:2, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 42.

4.10.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

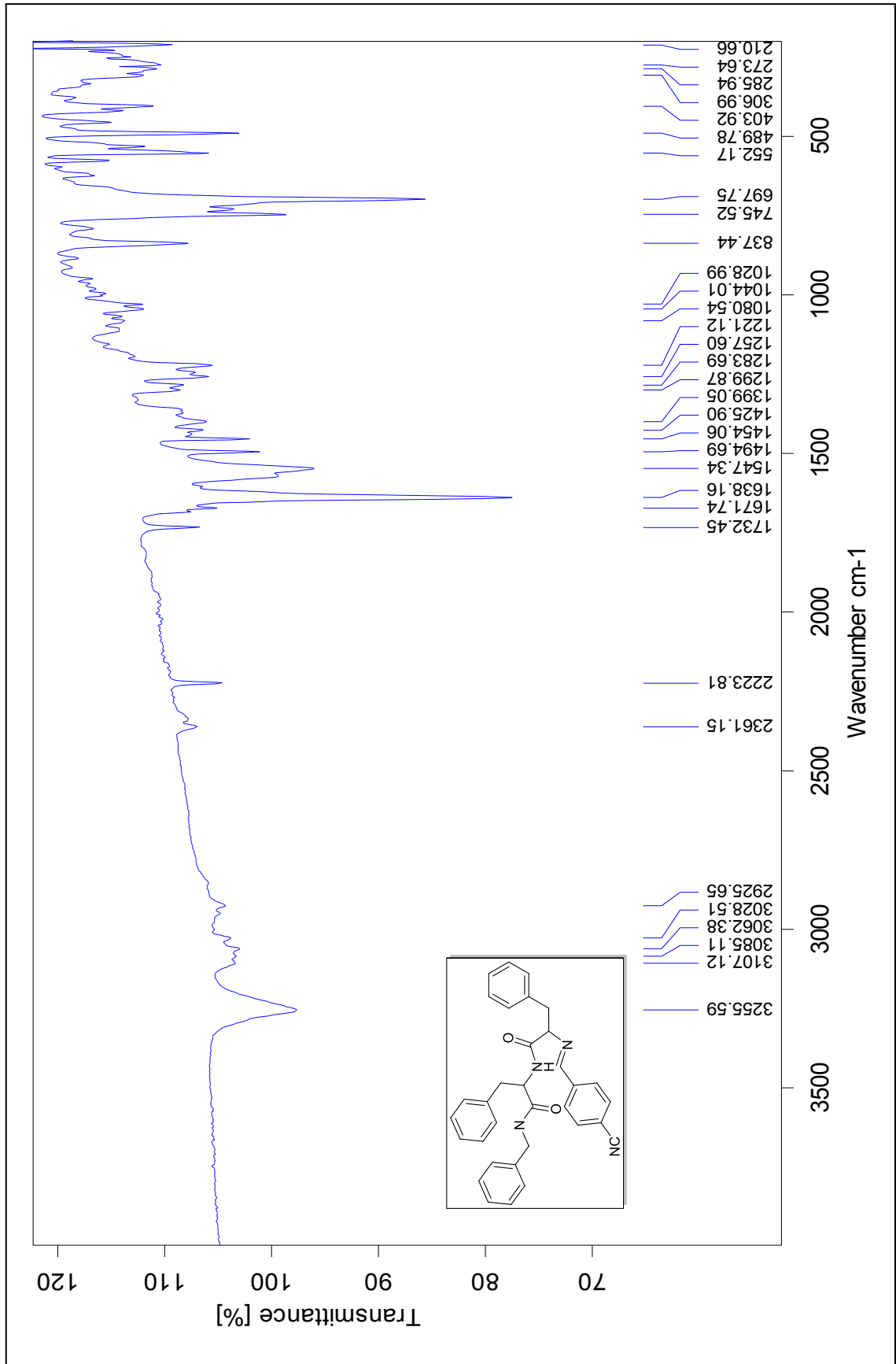


FTIR (ATR): ν = 3255 (N-H gerilimi), 3085 ve 3022 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2925 (alifatik, C-H gerilimi), 2222 (C≡N gerilimi), 1671 (C=O gerilimi), 1638 (C=N gerilimi), 1547 ve 1494 (C=C gerilimleri), 1454 ve 1399 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1283 ve 1257 (C-O gerilimleri), 1080 ve 1044 (C-N salınımı), 837 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 745 ve 697 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

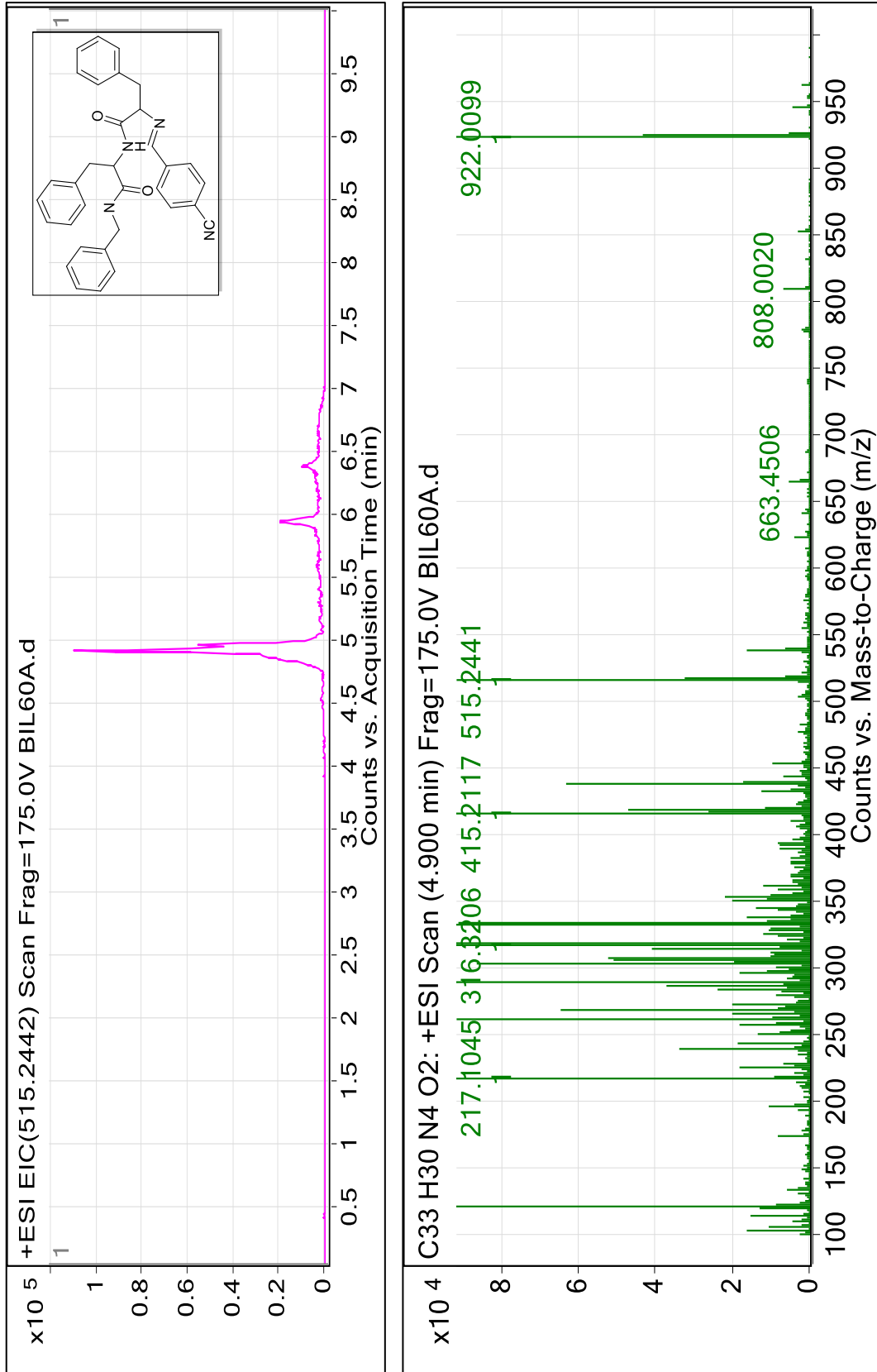
LC-MS (ESI-QTOF): $m/z = 515.2411$ (M^+).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2.72$ (dd, $J = 9.45; 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 2.95 (dd, $J = 7.88; 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.12 (dd, $J = 5.99; 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.19 (dd, $J = 3.15; 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.86 (dd, $J = 3.15; 9.77$ Hz, 1H, CH), 4.19 (dd, $J = 5.67; 14.81$ Hz, 1H, CH_2), 4.28 (dd, $J = 5.99; 14.81$ Hz, 1H, CH_2), 4.65 (dd, $J = 8.19; 14.81$ Hz, 1H, CH), 6.04 (brs, 1H, NH), 6.93 - 6.96 (m, 4H, ArH), 7.12 - 7.24 (m, 11H, ArH ve NH), 7.39 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, CH), 7.56 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H, ArH), 7.61 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H, ArH) ppm.

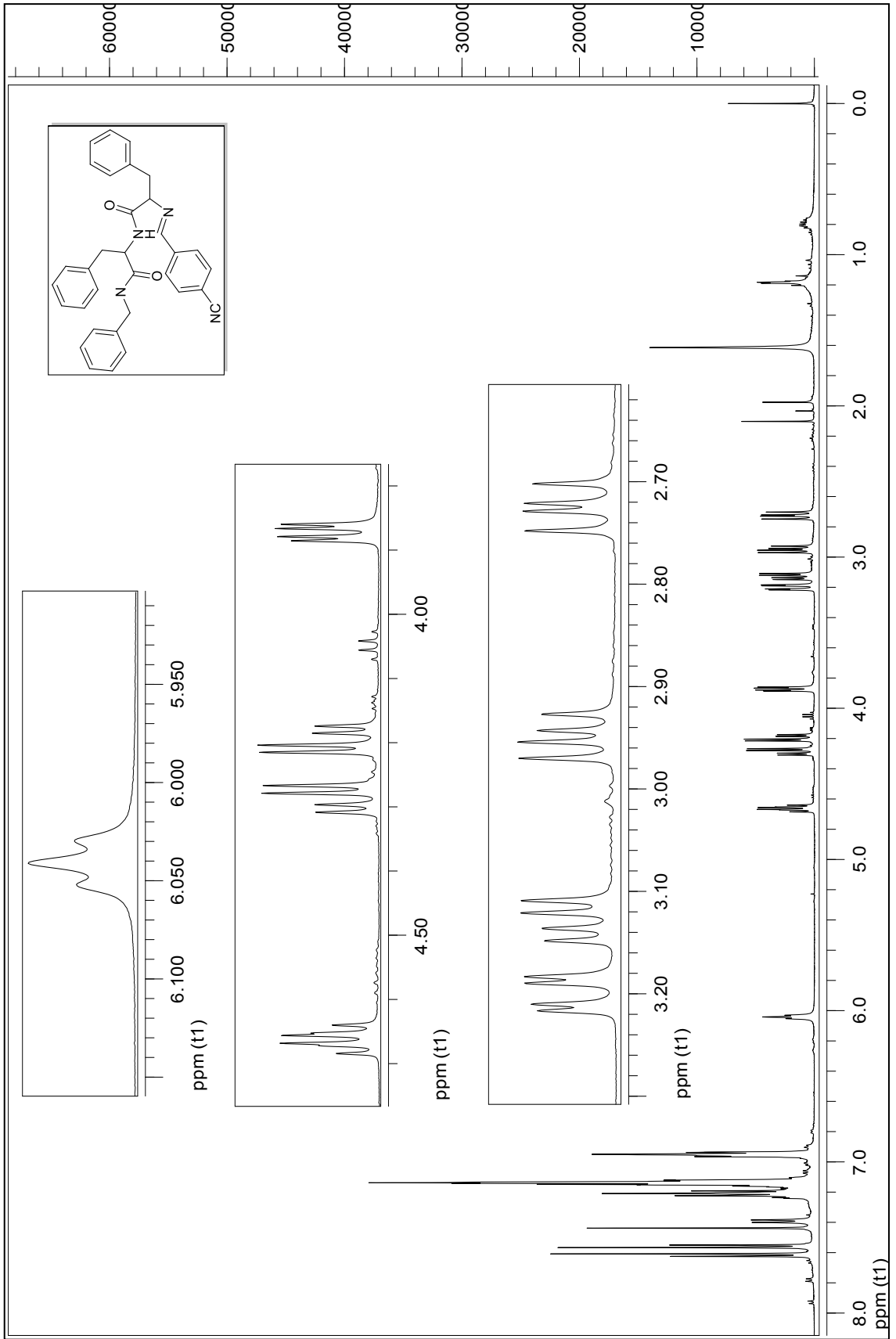
APT (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 41.32$ (CH_2), 43.06 (CH_2), 54.02 (CH_2), 54.55 (CH), 74.16 (CH), 114.60 (Cq), 126.67 (CAr), 126.90 (CAr), 127.30 (CAr), 128.15 (2xCAr), 128.41 (CAr), 128.61 (2xCAr), 128.65 (CAr), 128.84 (CAr), 128.96 (CAr), 129.29 (CAr), 129.77 (CAr), 132.53 (2xCAr), 136.47 (Cq), 136.67 (Cq), 137.42 (Cq), 138.79 (2xCq), 160.99 (CH), 170.27 (C=O), 171.80 (C=O) ppm.



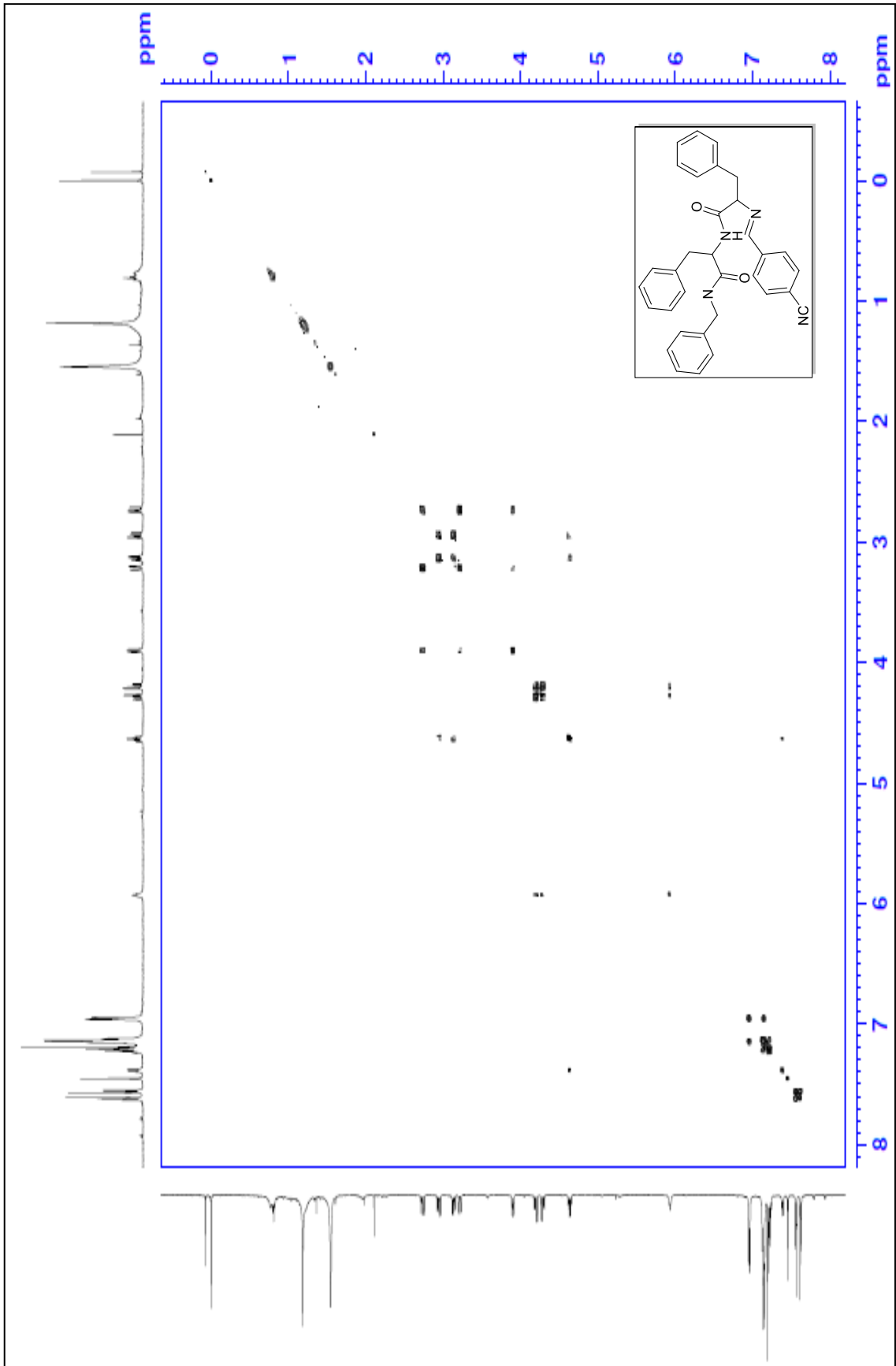
Şekil 4.28 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR)



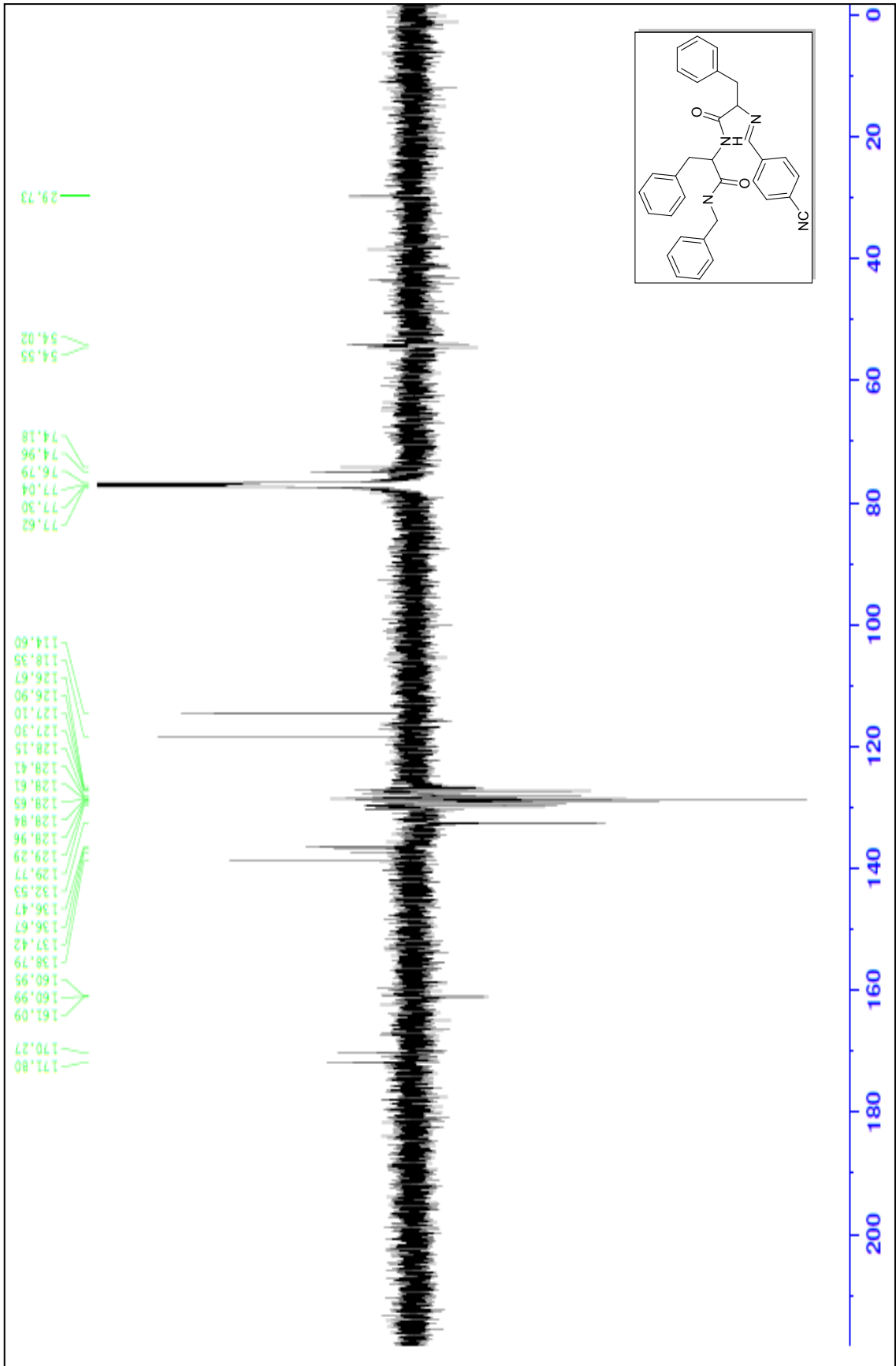
Şekil 4.29 Bileşik 14'ün LC-MS Spektrumu



Şekil 4.30 Bileşik 14'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

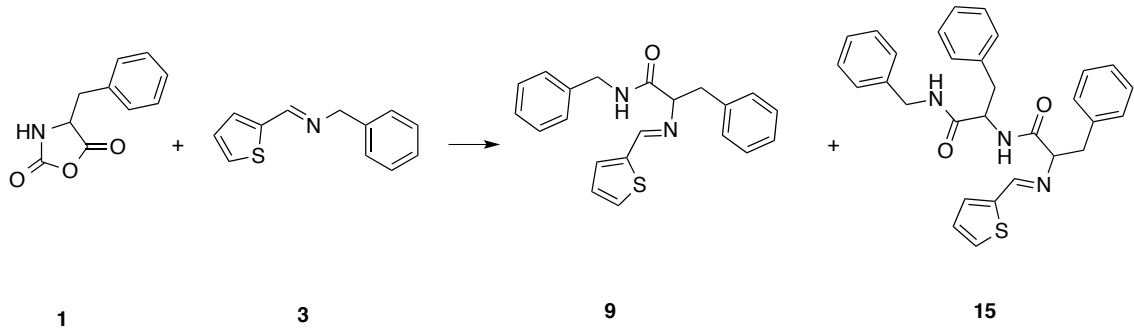


Şekil 4.31 Bileşik 14'ün H-H COSY Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.32 Bileşik 14'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

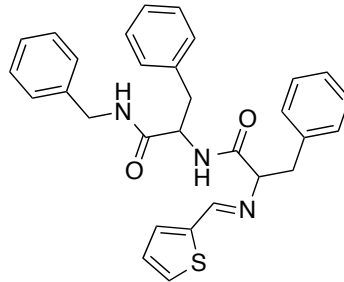
4.11 N-benzil-3-fenil-2-(3-fenil-2-((tiyofen-2-ilmetlen)amino)propanamido)propanamid (Bileşik 15, C₃₀H₂₉N₃O₂S)



Tek boyunlu balonda, Bileşik **1** (2 mmol, 382.36 mg) ve Bileşik **3** (1 mmol, 201.29 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Krem katı; en. 148-150 °C; R_f= 0.22 (3:2, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 32.

4.11.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

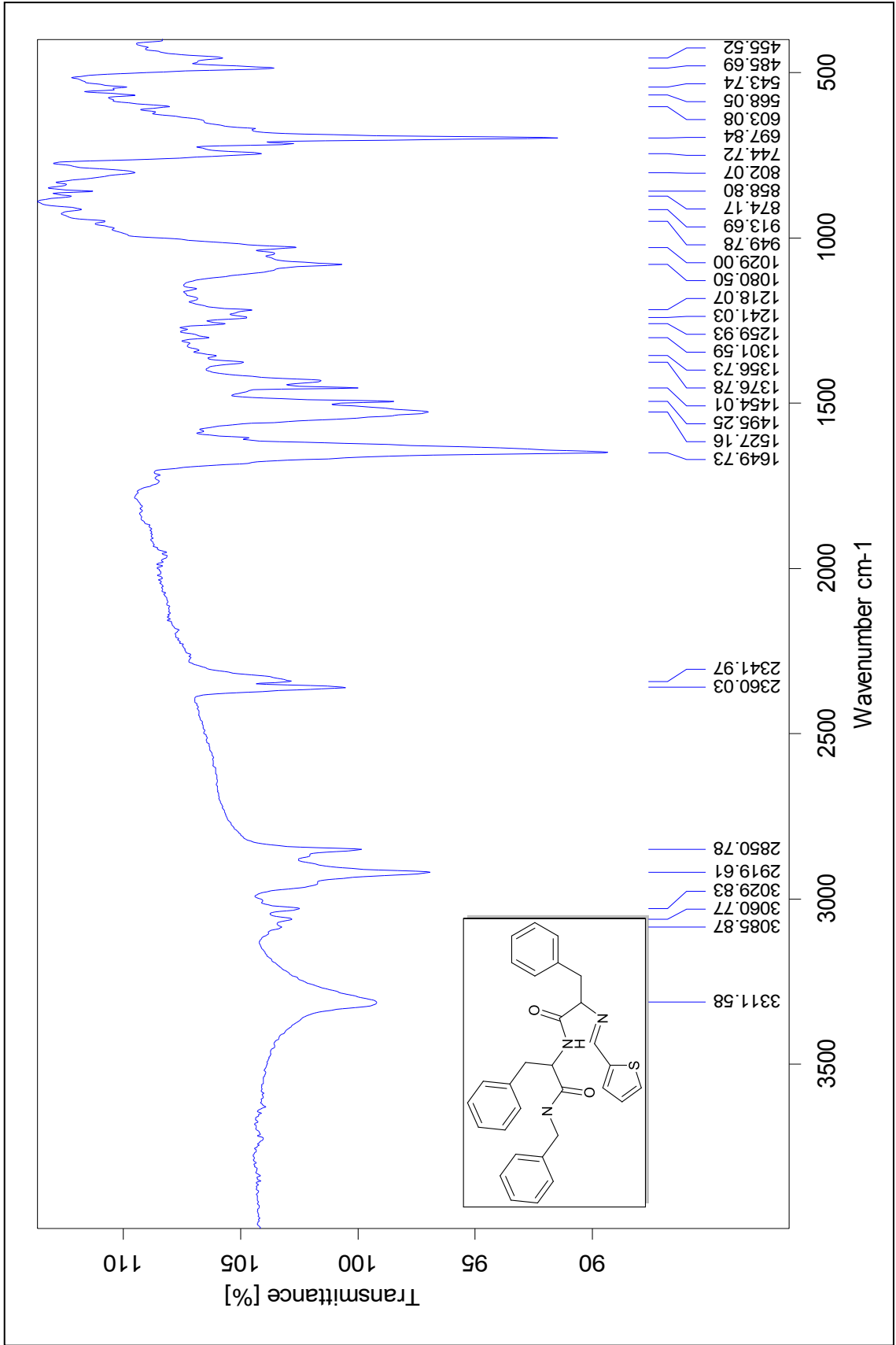


FTIR (ATR): ν = 3311 (N-H gerilimi), 3085 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2919 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1649 (C=O ve C=N gerilimleri), 1527 (C=C gerilimi), 1495, 1454 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1259 ve 1241 (C-O gerilimleri), 1080 ve 1029 (C-N salınımları), 744 ve 697 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

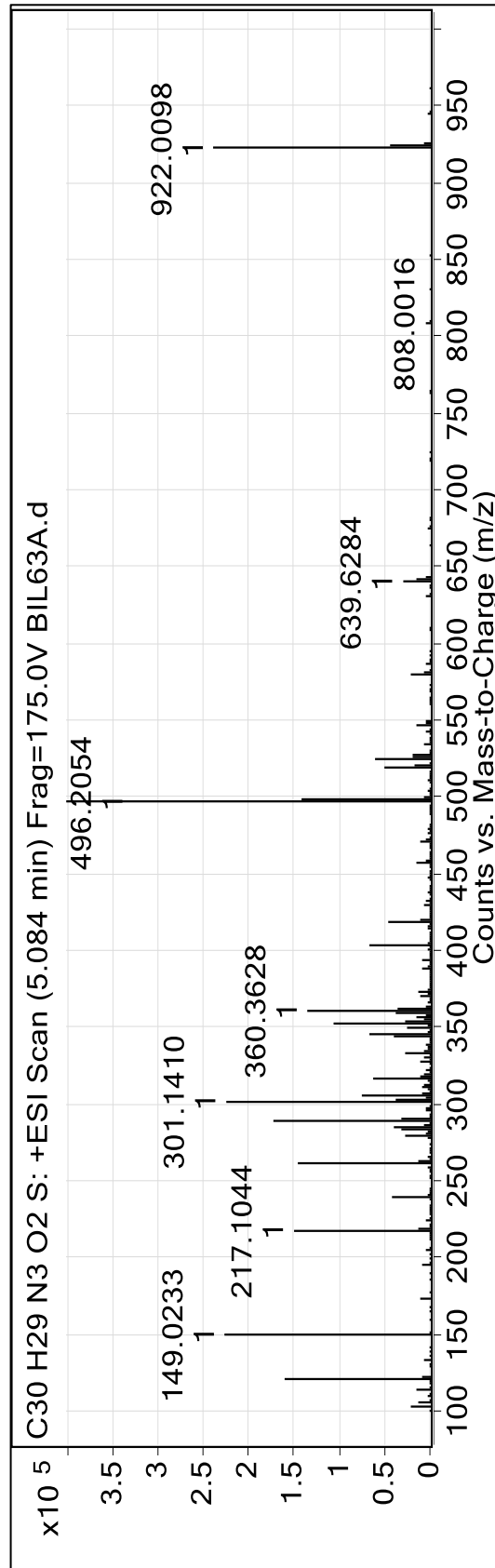
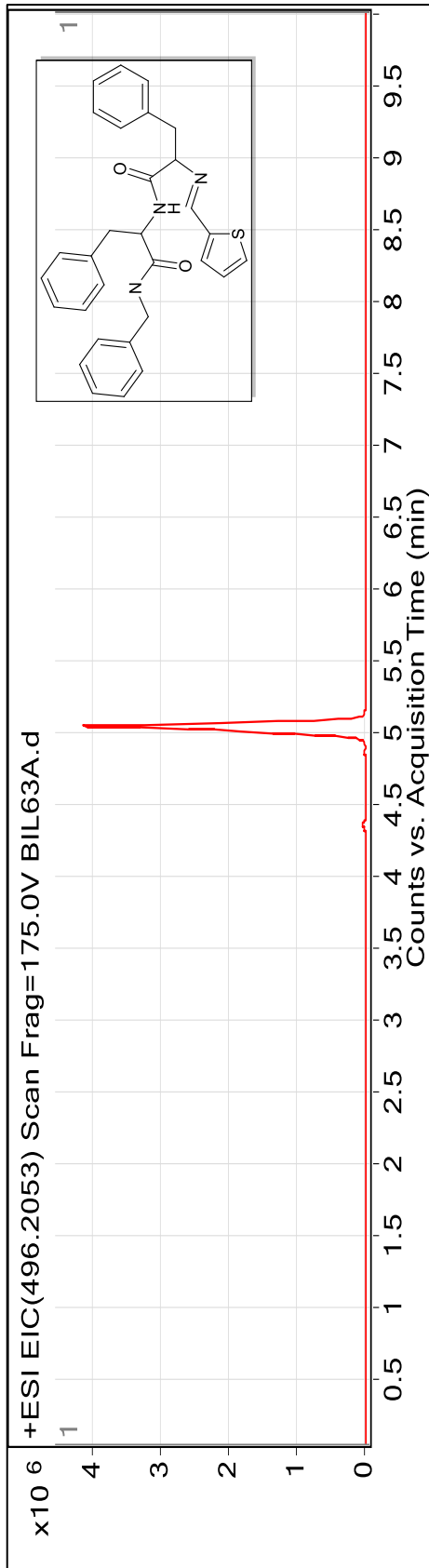
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 496.2054 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 2.65 (dd, J= 9.45; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (dd, J= 7.25; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.06 (dd, J= 6.62; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.13 (dd, J= 3.15; 13.24 Hz, 1H, CH₂), 3.80 (dd, J= 3.15; 9.45 Hz, 1H, CH), 4.21 (dd, J= 5.35; 14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (dd, J= 5.35; 14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.60 (dd, J= 7.25; 14.81 Hz, 1H, CH), 6.14 (brs, 1H, NH), 6.95-6.99 (m, 4H, ArH), 7.05-7.24 (m, 13H, ArH ve NH), 7.34-7.38 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 1H, CH) ppm.

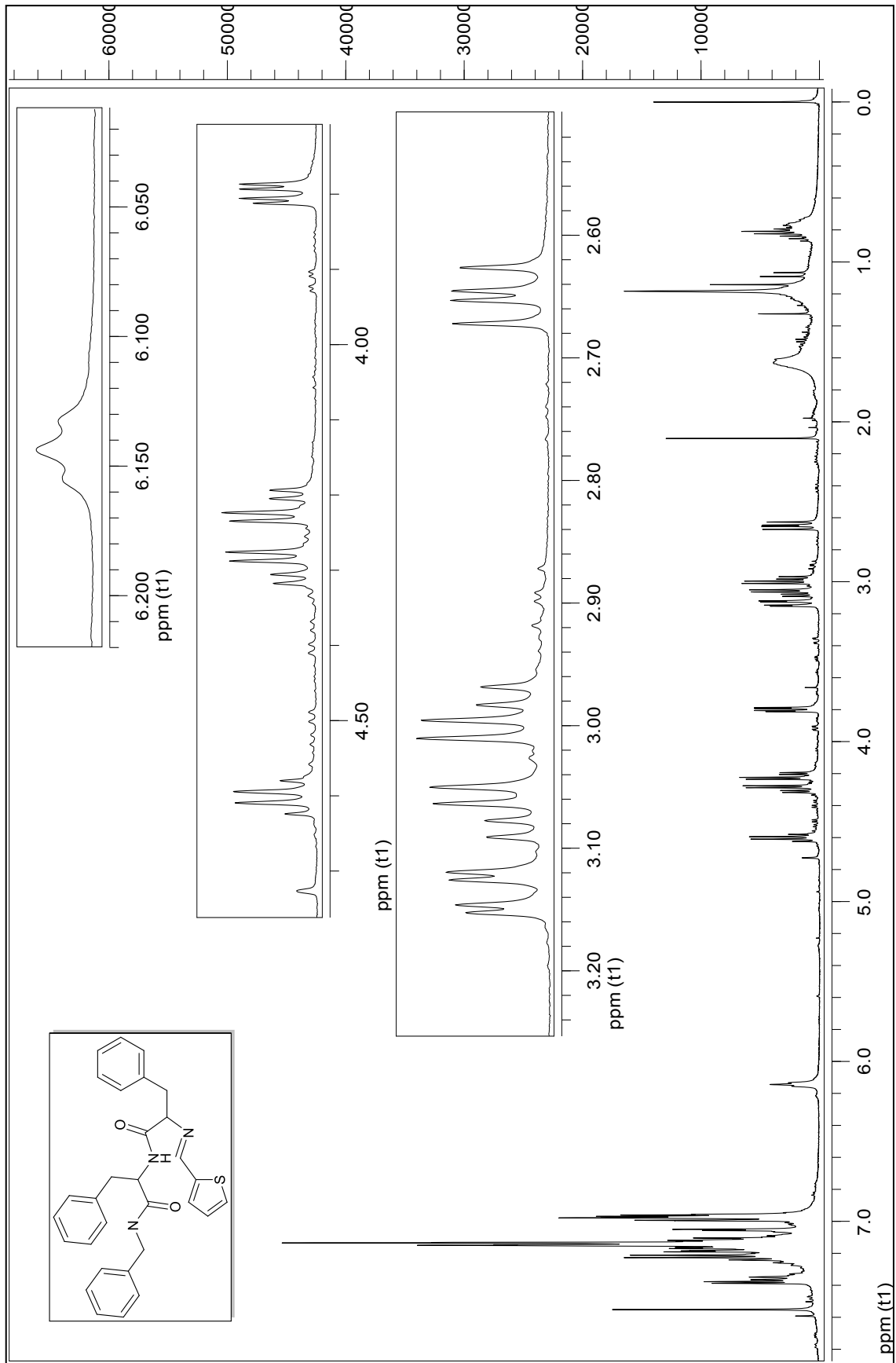
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 37.79 (CH₂), 43.06 (CH₂), 54.22 (CH₂), 54.74 (CH), 73.52 (CH), 126.44 (CAr), 126.78 (CAr), 127.14 (CAr), 128.04 (2xCAr), 128.36 (CAr), 128.45 (CAr), 128.61 (CAr), 128.77 (CAr), 128.96 (CAr), 129.27 (2xCAr), 129.73 (CAr), 129.89 (CAr), 130.39 (2xCAr), 130.39 (Cq), 130.44 (CAr), 136.63 (2xCq), 137.06 (Cq), 137.64 (Cq), 155.87 (CH), 170.39 (C=O), 172.61 (C=O) ppm.



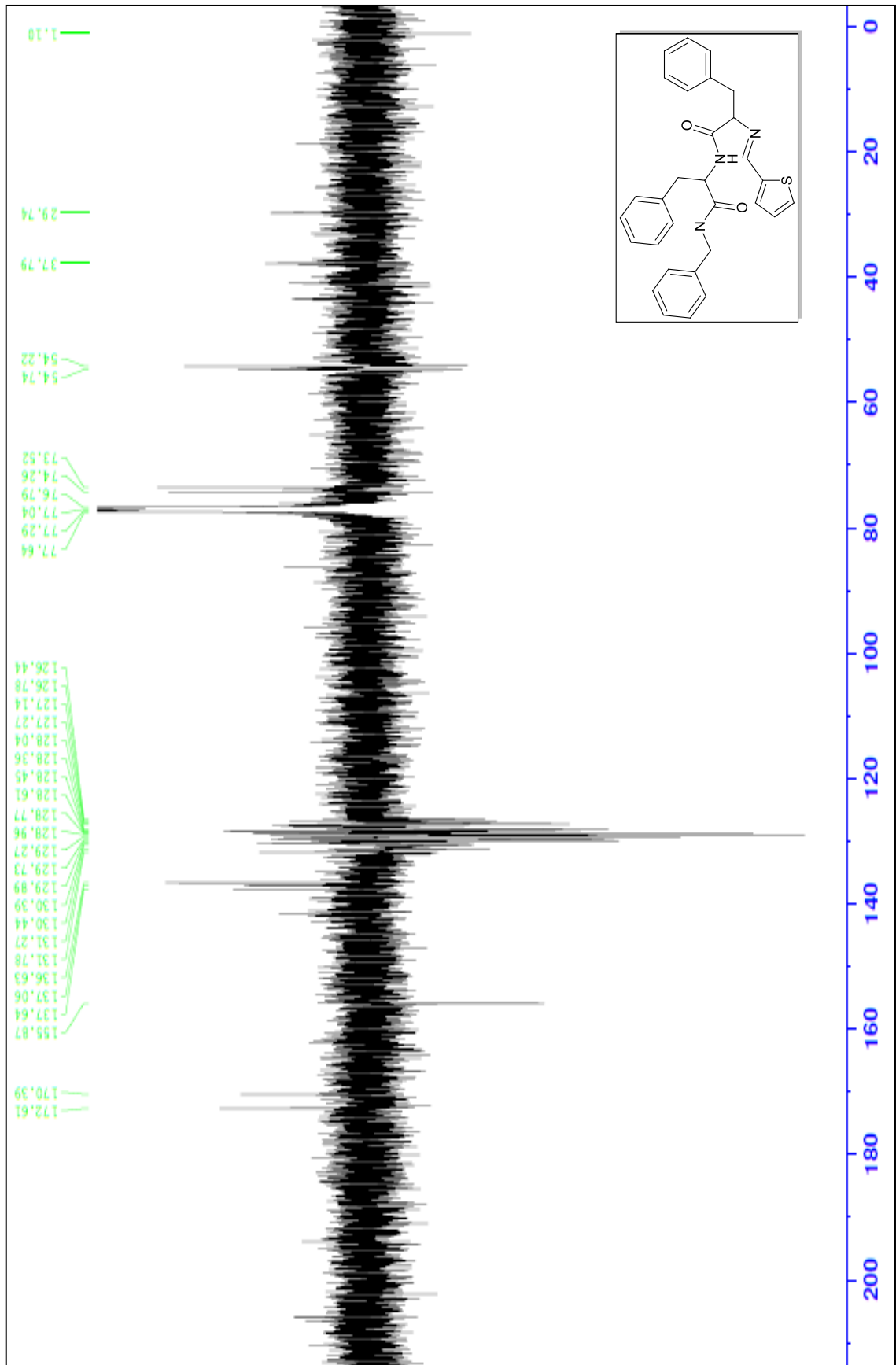
Şekil 4.33 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.34 Bileşik 15'in LC-MS Spektrumu

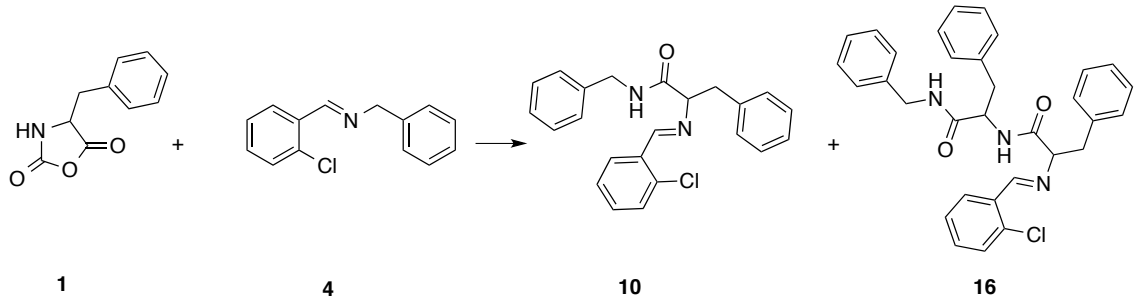


Şekil 4.35 Bileşik 15'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.36 Bileşik 15'in APT Spektrumu (CDCl₃)

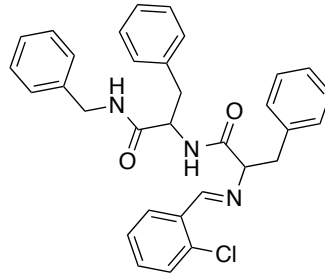
4.12 N-benzil-2-(2-((2-klorobenziliden)amino)-3-fenilpropanamid)-3-fenilpropanamid (Bileşik 16, C₃₂H₃₀ClN₃O₂)



Tek boyunlu balonda, Bileşik 1 (2 mmol, 382.36 mg) ve Bileşik 4 (1 mmol, 229.7 mg), 2 mL kuru asetonitril ile çözüldü. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Tlc kontrolleri ile yarım saatte ürünlerin oluşumu gözlemlendi. Oluşan ürünler, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (1:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Krem katı; en. 136-138 °C; R_f= 0.18 (1:2, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 33.

4.12.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

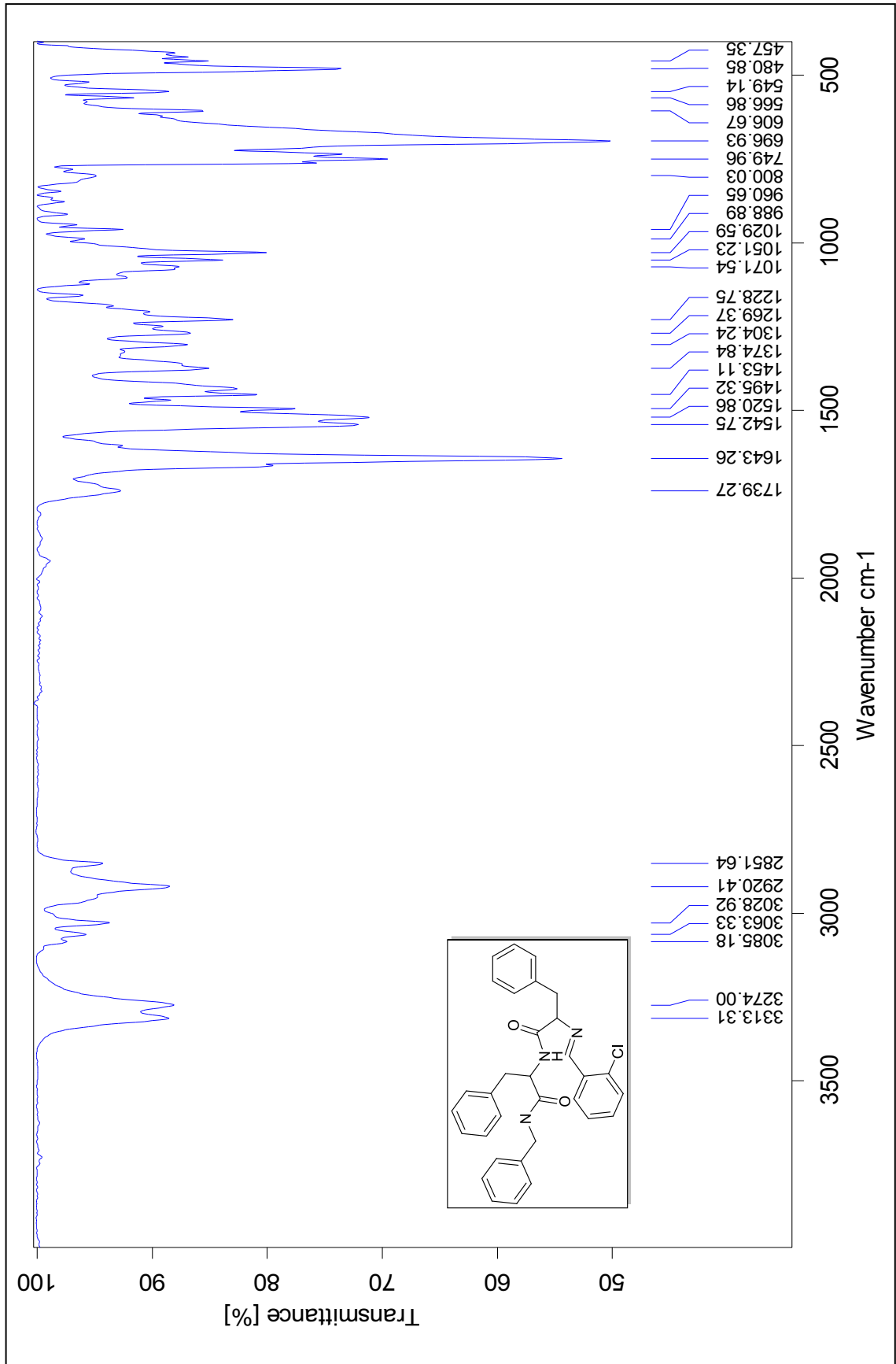


FTIR (ATR): ν = 3313 ve 3274 (N-H gerilimleri), 3063 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2920 (alifatik, C-H gerilimi), 1643 (C=O ve C=N gerilimleri), 1542 (C=C gerilimi), 1453, 1374 ve 1304 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1269 ve 1228 (C-O gerilimi), 1071 ve 1029 (C-N salınımları), 749 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

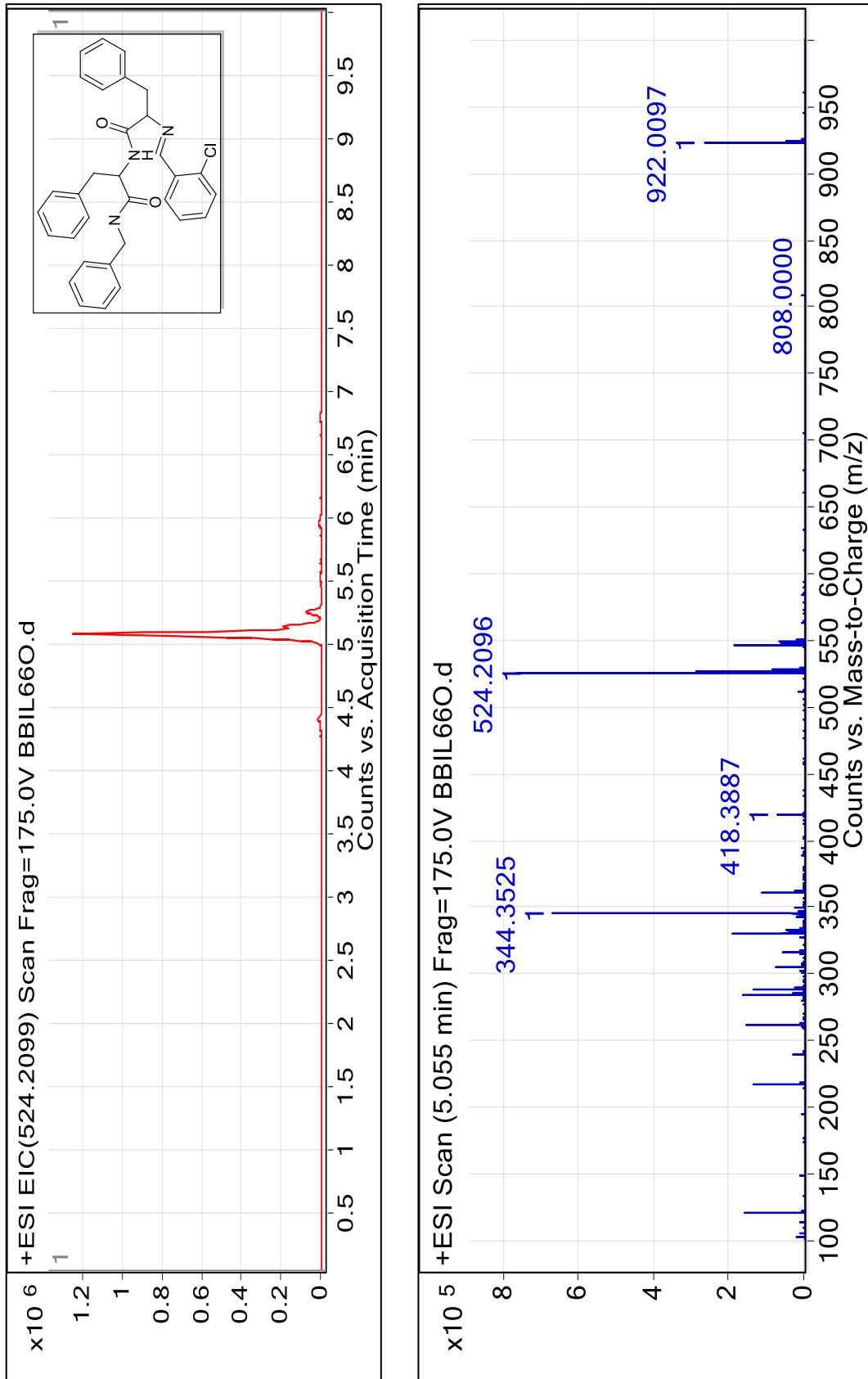
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 524.2096 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 2.76 (dd, J= 9.14; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 2.92 (dd, J= 7.56; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.12 (dd, J= 5.99; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.16 (dd, J= 3.15; 13.55 Hz, 1H, CH₂), 3.95 (dd, J= 3.15; 9.14 Hz, 1H, CH), 4.22 (dd, J= 5.67; 14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.27 (dd, J= 5.99; 14.81 Hz, 1H, CH₂), 4.64 (dd, J= 7.88; 13.55 Hz, 1H, CH), 6.04 (brs, 1H, NH), 6.94-6.99 (m, 4H, ArH), 7.09-7.30 (m, 14H, ArH ve NH), 7.38 (d, J= 7.88 Hz, 1H, ArH), 7.79 (d, J= 7.56 Hz, 1H, ArH), 7.98 (s, 1H, CH) ppm.

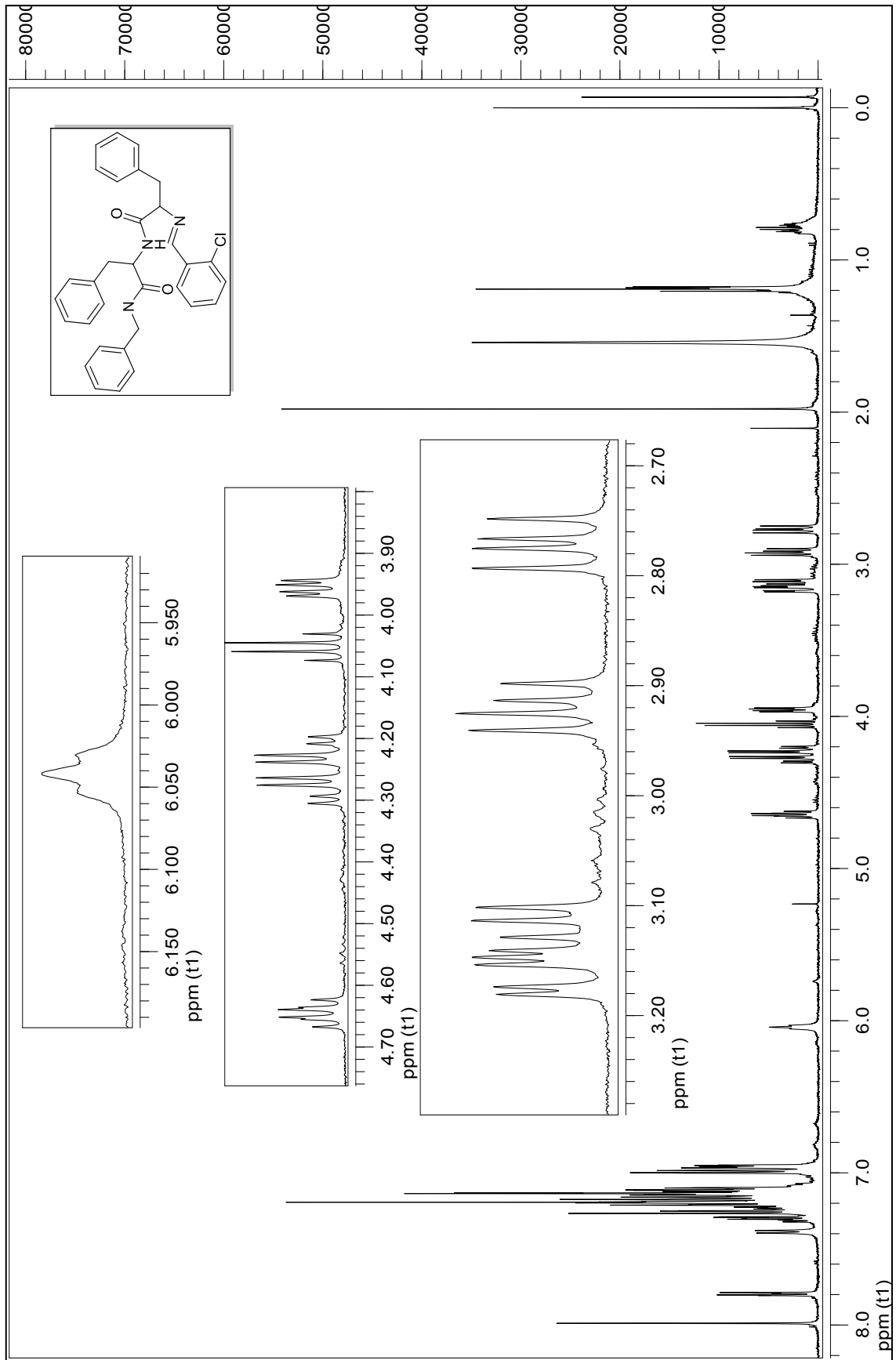
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 38.10 (CH₂), 43.45 (CH₂), 53.98 (CH₂), 54.45 (CH), 74.66 (CH), 126.61 (CAr), 126.79 (CAr), 126.90 (CAr), 127.22 (CAr), 128.15 (CAr), 128.26 (CAr), 128.41 (CAr), 128.55 (2xCAr), 128.75 (CAr), 128.92 (2xCAr), 129.31 (CAr), 129.78 (2xCAr), 130.09 (CAr), 130.35 (CAr), 132.04 (CAr), 132.17 (Cq), 132.34 (CAr), 135.57 (Cq), 136.55 (Cq), 136.67 (Cq), 137.55 (Cq), 159.57 (CH), 170.41 (C=O), 172.35 (C=O) ppm.



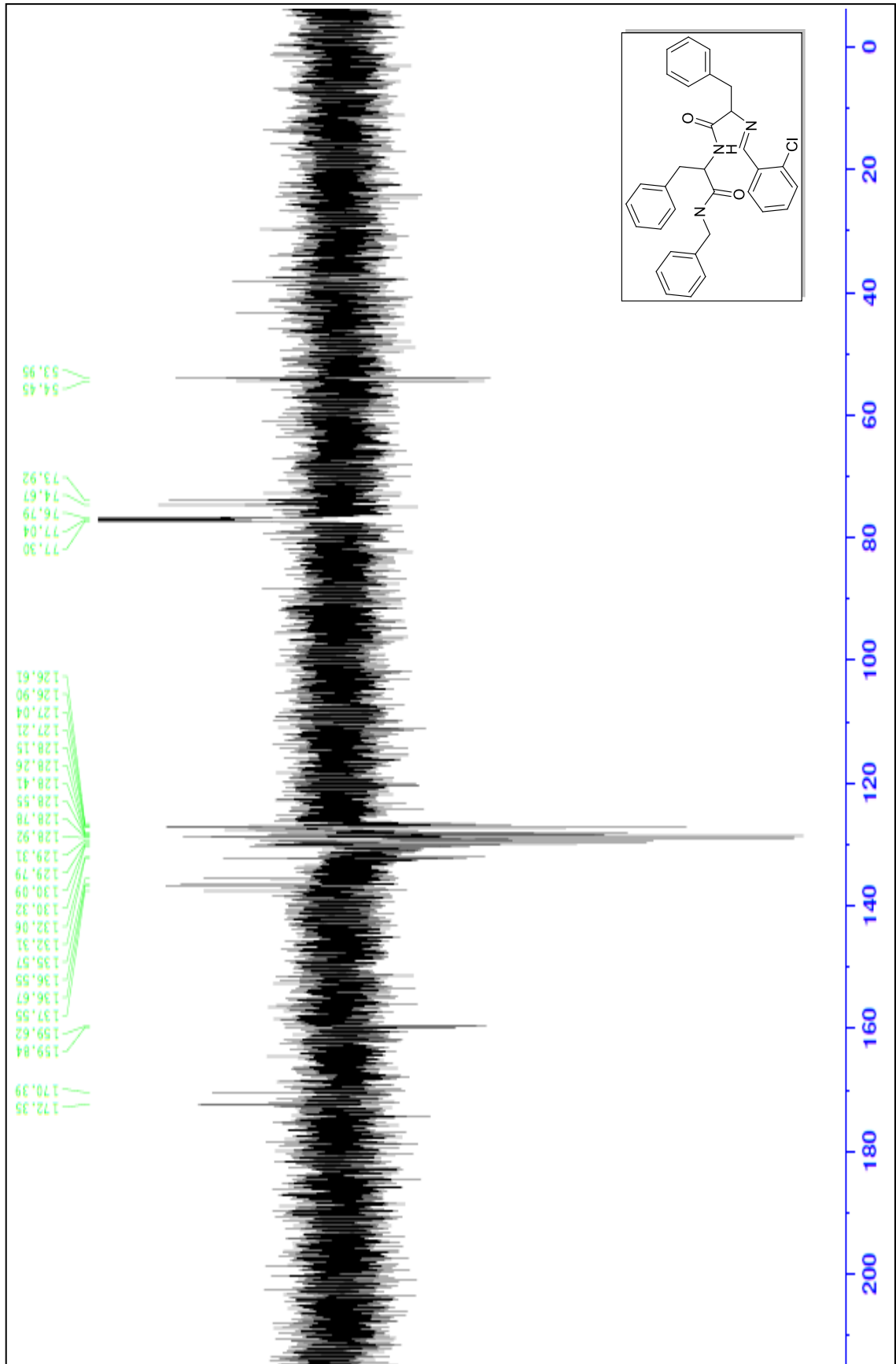
Şekil 4.37 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.38 Bileşik 16'nın LC-MS Spektrumu

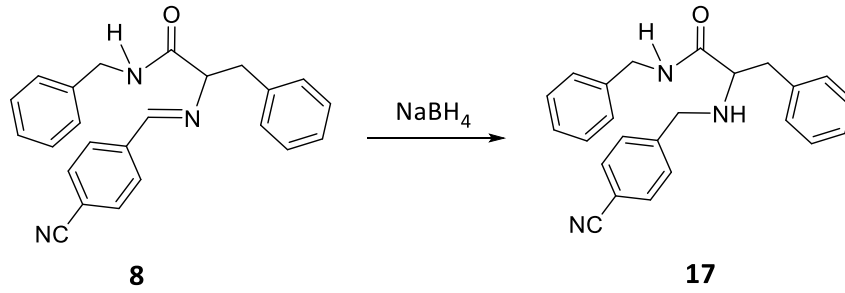


Şekil 4.39 Bileşik 16'nın ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.40 Bileşik 16'nın APT Spektrumu (CDCl₃)

4.13 Bileşik 8'in indirgenme ürünü *N*-benzil-2-((4-siyanobenzil)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 17, C₂₄H₂₃N₃O)

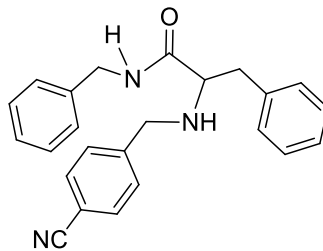


Bileşik **8** (1 mmol, 367.44 mg), sodyum borhidrür (1 mmol, 37.83 mg) ve *p*-toluensülfonik asit monohidrat (1 mmol, 190.22 mg) reaksiyon balonuna alındı. Birkaç damla metanol ilave edildi, oda sıcaklığında karıştırıldı. Yapılan tlc kontrolleri sonucu reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. NaHCO₃ ilave edilip diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [39].

Yapılan tlc kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen etil asetat/*n*-hekzan (3:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; en. 64-66 °C; R_f = 0.24 (3:2, etil asetat/*n*-hekzan), verim: % 86.

4.13.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

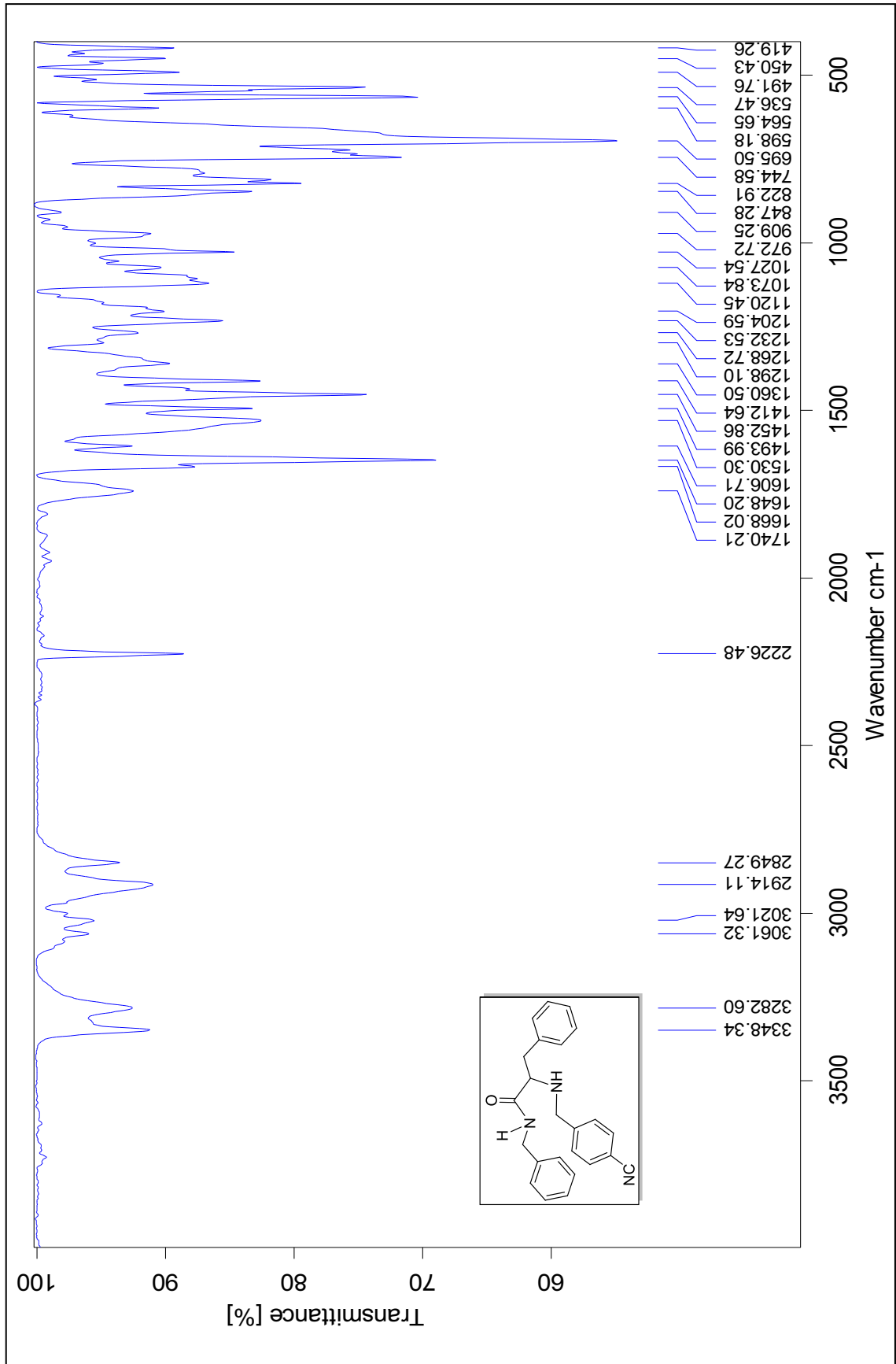


FTIR (ATR): ν = 3348 ve 3282 (N-H gerilimi), 3061 ve 3021 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2914 ve 2849 (alifatik, C-H gerilimleri), 2228 (C≡N gerilimi), 1648 (C=O gerilimi), 1530 ve 1493 (C=C gerilimi), 1412 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 (C-O gerilimi), 1120 ve 1027 (C-N salınımı), 847 ve 822 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 744 ve 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

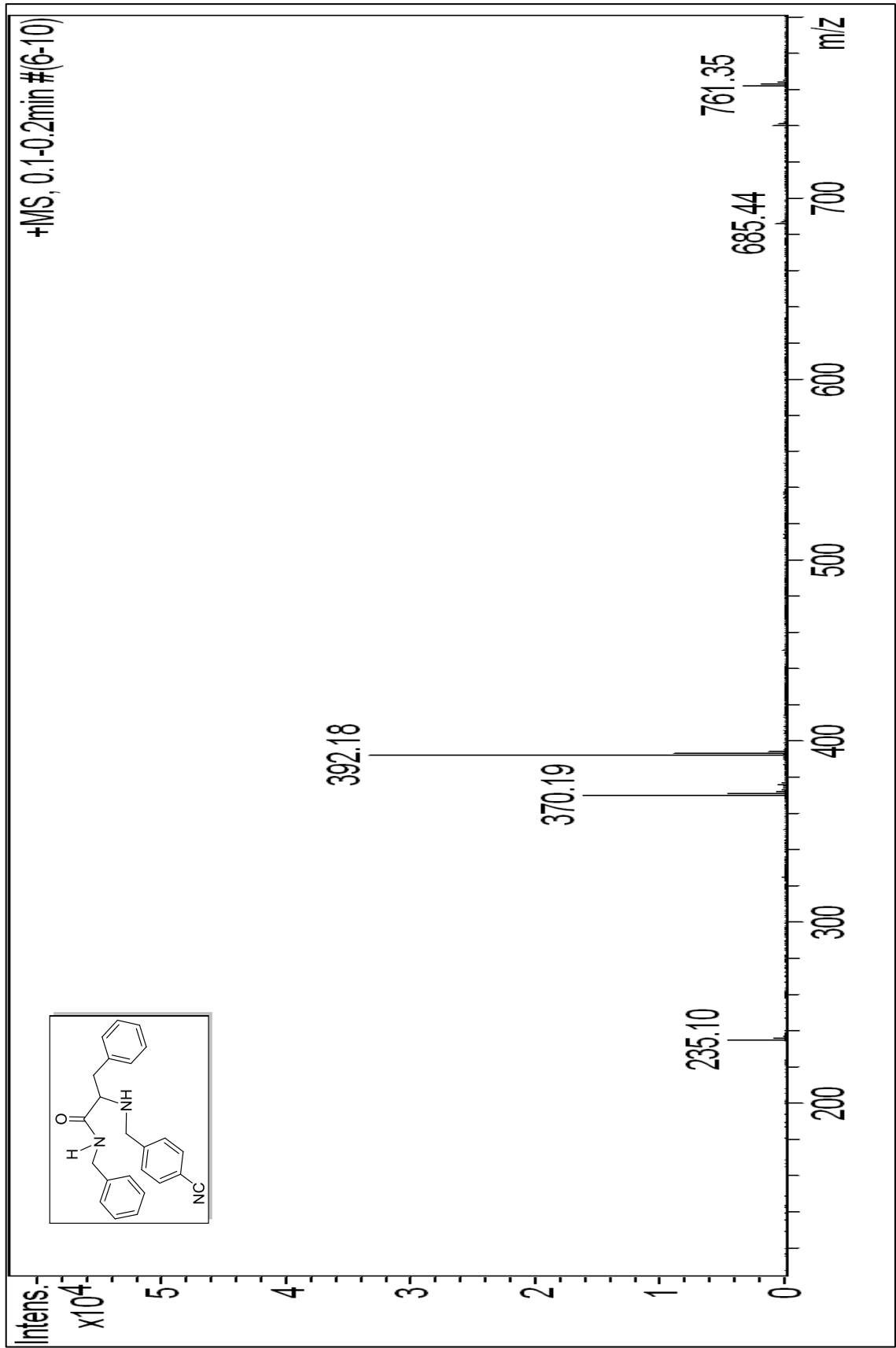
LC-MS (ESI-HRMS): $m/z = 370.1913$ (M^+).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2.69$ (dd, $J = 9.45; 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.17 (dd, $J = 4.41; 13.87$ Hz, 1H, CH_2), 3.28 (dd, $J = 4.41; 9.45$ Hz, 1H, CH), 3.52 (d, $J = 14.18$ Hz, 1H, CH_2), 3.66 (d, $J = 14.18$ Hz, 1H, CH_2), 4.38 (d, $J = 5.99$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H, ArH), 7.07-7.09 (m, 2H, ArH), 7.13 (d, $J = 6.62$ Hz, 2H, ArH), 7.19-7.27 (m, 8H, ArH ve 2xNH), 7.439 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H, ArH) ppm.

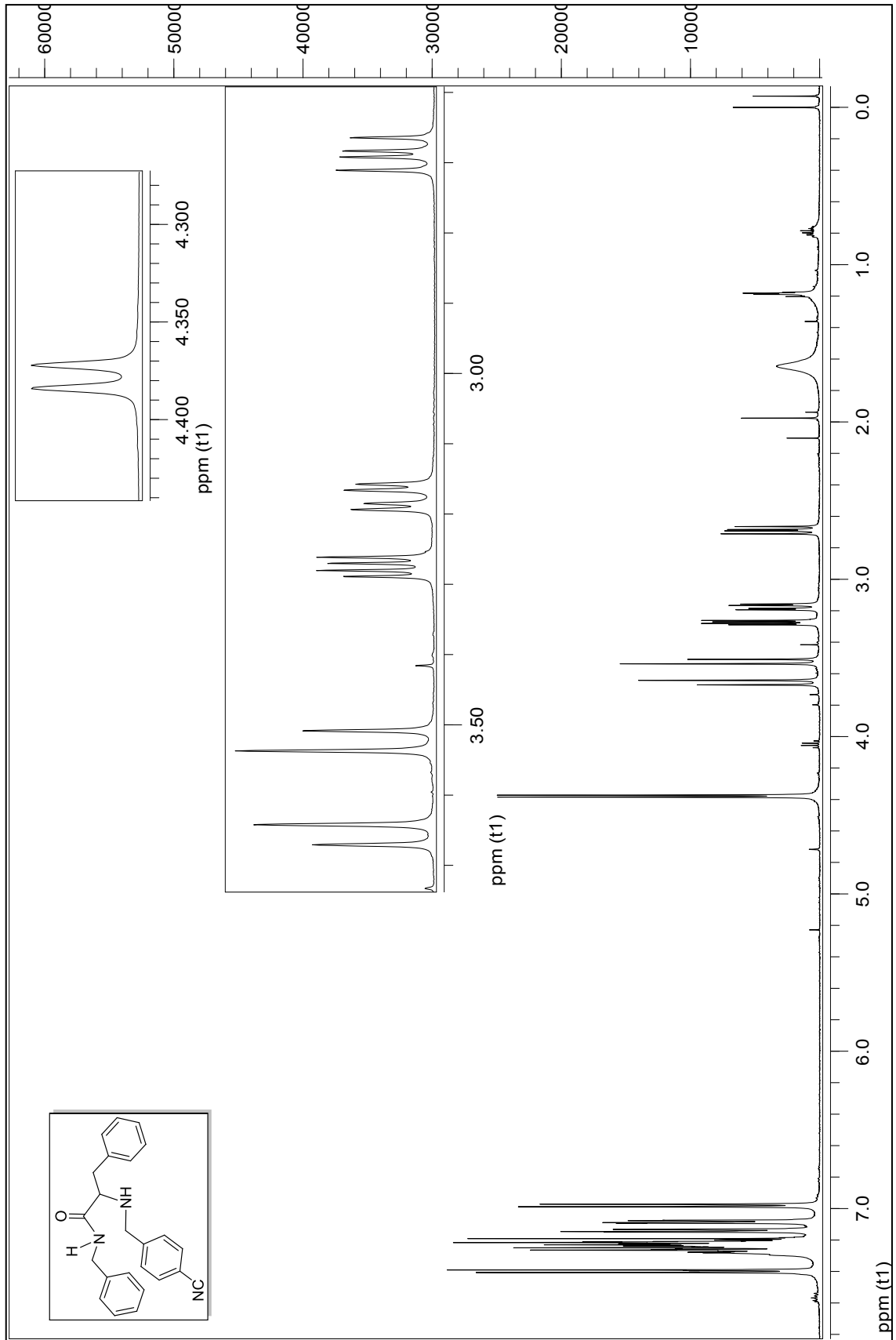
APT (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 42.78$ (CH_2), 43.58 (CH), 62.94 (CH_2), 63.57 (CH_2), 11.04 (Cq), 126.94 (CAr), 127.33 (CAr), 127.43 (CAr), 127.58 (CAr), 127.94 (CAr), 128.35 (2xCAr), 128.68 (CAr), 128.80 (Cq), 128.94 (CAr), 129.02 (2xCAr), 129.03 (CAr), 137.15 (Cq), 138.19 (Cq), 144.51 (2xCq), 173.00 (C=O) ppm.



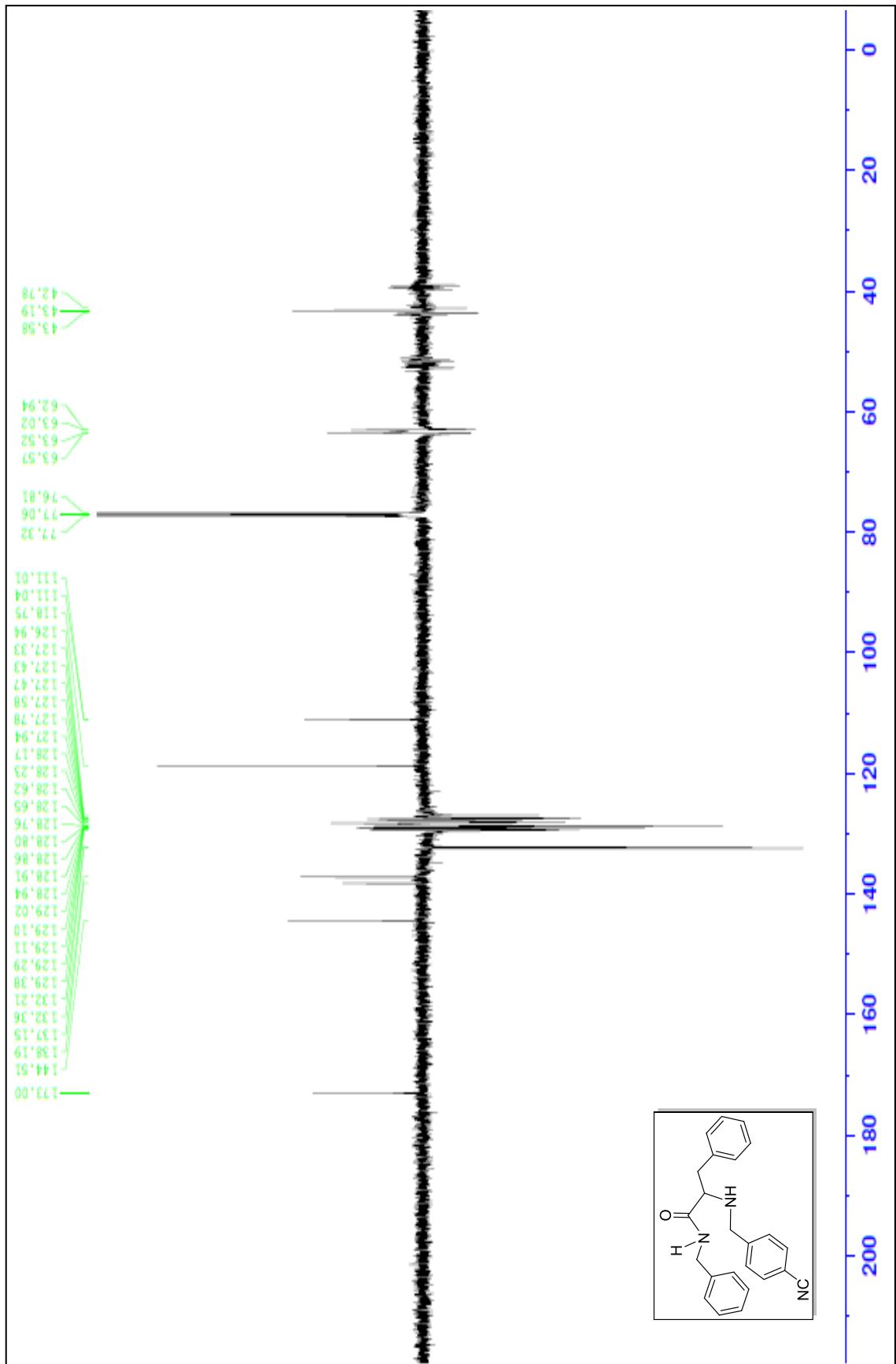
Şekil 4.41 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.42 Bileşik 17'nin LC-MS Spektrumu

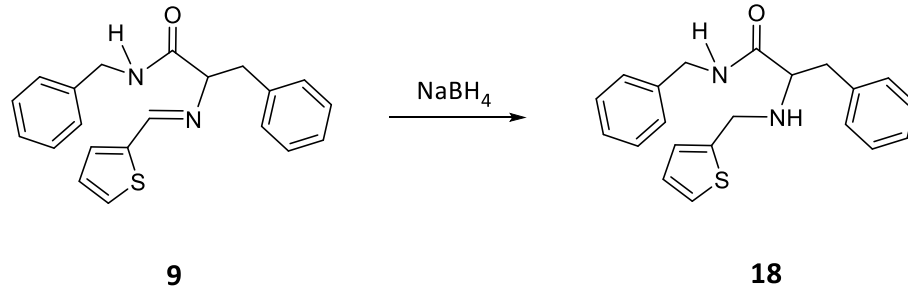


Şekil 4.43 Bileşik 17'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.44 Bileşik 17'nin APT Spektrumu (CDCl₃)

4.14 Bileşik 9'un indirgenme ürünü N-benzil-3-fenil-2-((tiyofen-2-ilmetil)amino)propanamid (Bileşik 18, C₂₁H₂₂N₂OS)

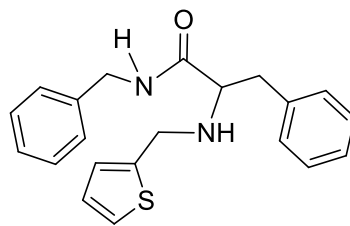


Bileşik **9** (1 mmol, 348.46 mg), sodyum borhidrür (1 mmol, 37.83 mg) ve p-toluensülfonik asit monohidrat (1 mmol, 190.22 mg) reaksiyon balonuna alındı. Birkaç damla metanol ilave edildi, oda sıcaklığında karıştırıldı. Yapılan tlc kontrolleri sonucu reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. NaHCO₃ ilave edilip diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [39].

Yapılan tlc kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen etil asetat/*n*-hekzan (2:3) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; en. 63-65 °C; R_f = 0.47 (2:3, etil asetat/*n*-hekzan), verim: % 77.

4.14.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

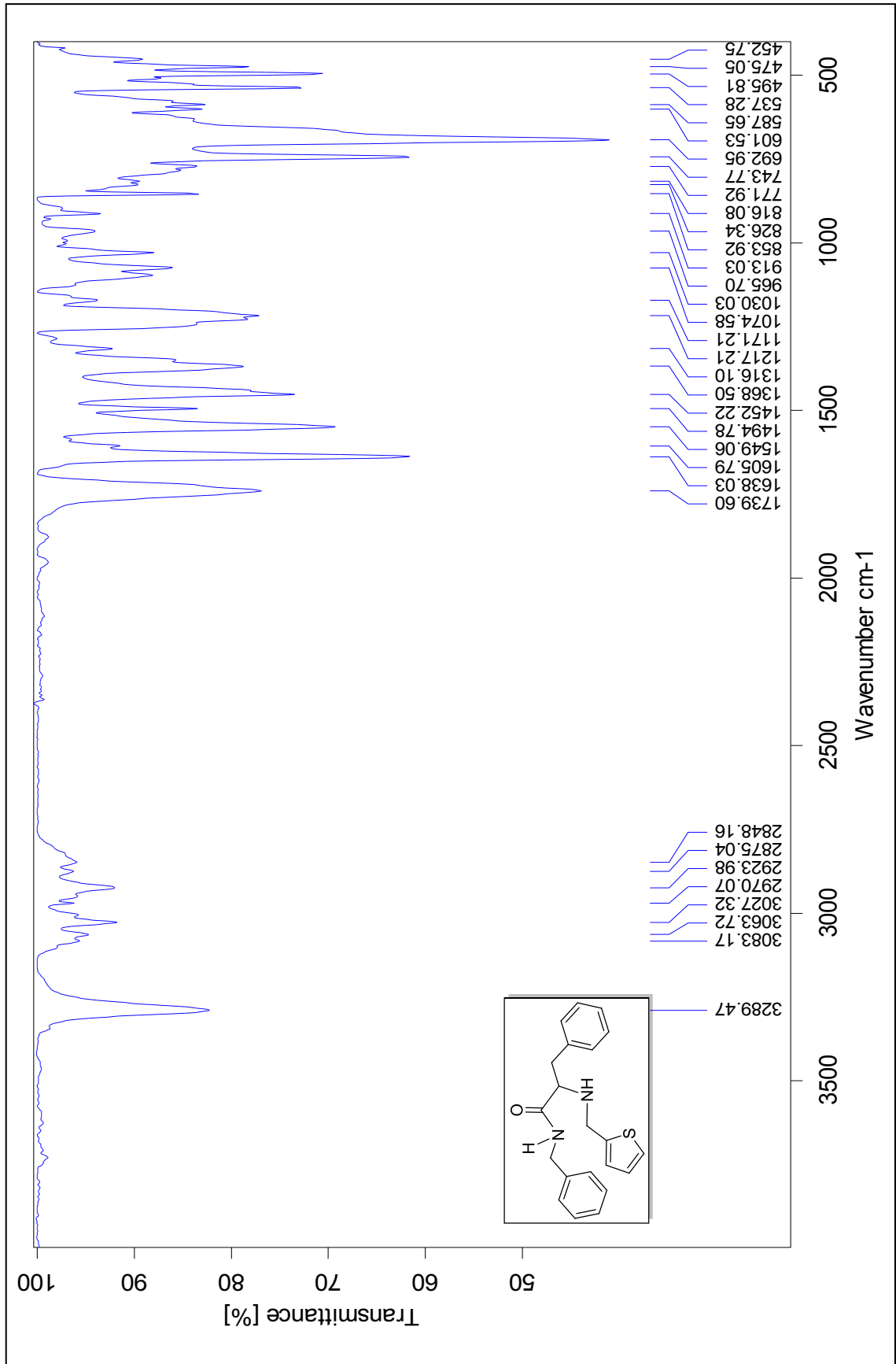


FTIR (ATR): ν = 3289 (N-H gerilimi), 3063 ve 3027 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2923 ve 2848 (alifatik, C-H gerilimleri), 1638 (C=O gerilimi), 1494, 1452 ve 1316 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1217 (C-O gerilimi), 1074 ve 1030 (C-N salınımları), 743 ve 692 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

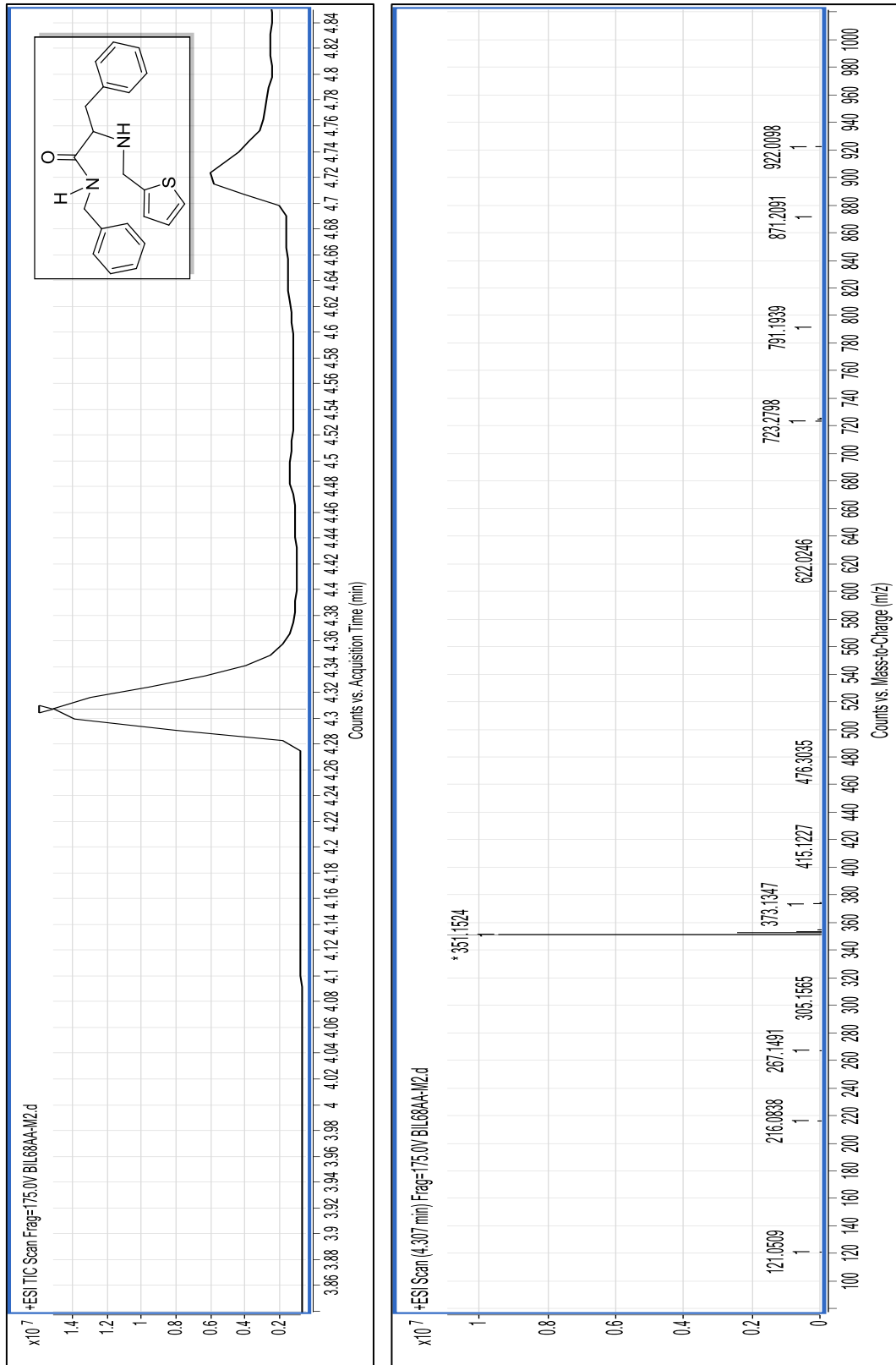
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 351.1524 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 2.81 (dd, J= 9.14; 13.87 Hz, 1H, CH₂), 3.23 (dd, J= 4.41; 13.87 Hz, 1H, CH₂), 3.48 (dd, J= 4.09; 8.82 Hz, 1H, CH), 3.81 (d, J= 4.72 Hz, 2H, CH₂), 4.43 (d, J= 5.99 Hz, 1H, CH₂), 4.46 (d, J= 5.99 Hz, 1H, CH₂), 6.71 (dd, J= 0.94; 3.46 Hz, 1H, ArH), 6.87 (dd, J= 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.14-7.17 (m, 3H, ArH), 7.21-7.33 (m, 9H, ArH ve NH), 7.54 (brs, 1H, NH) ppm.

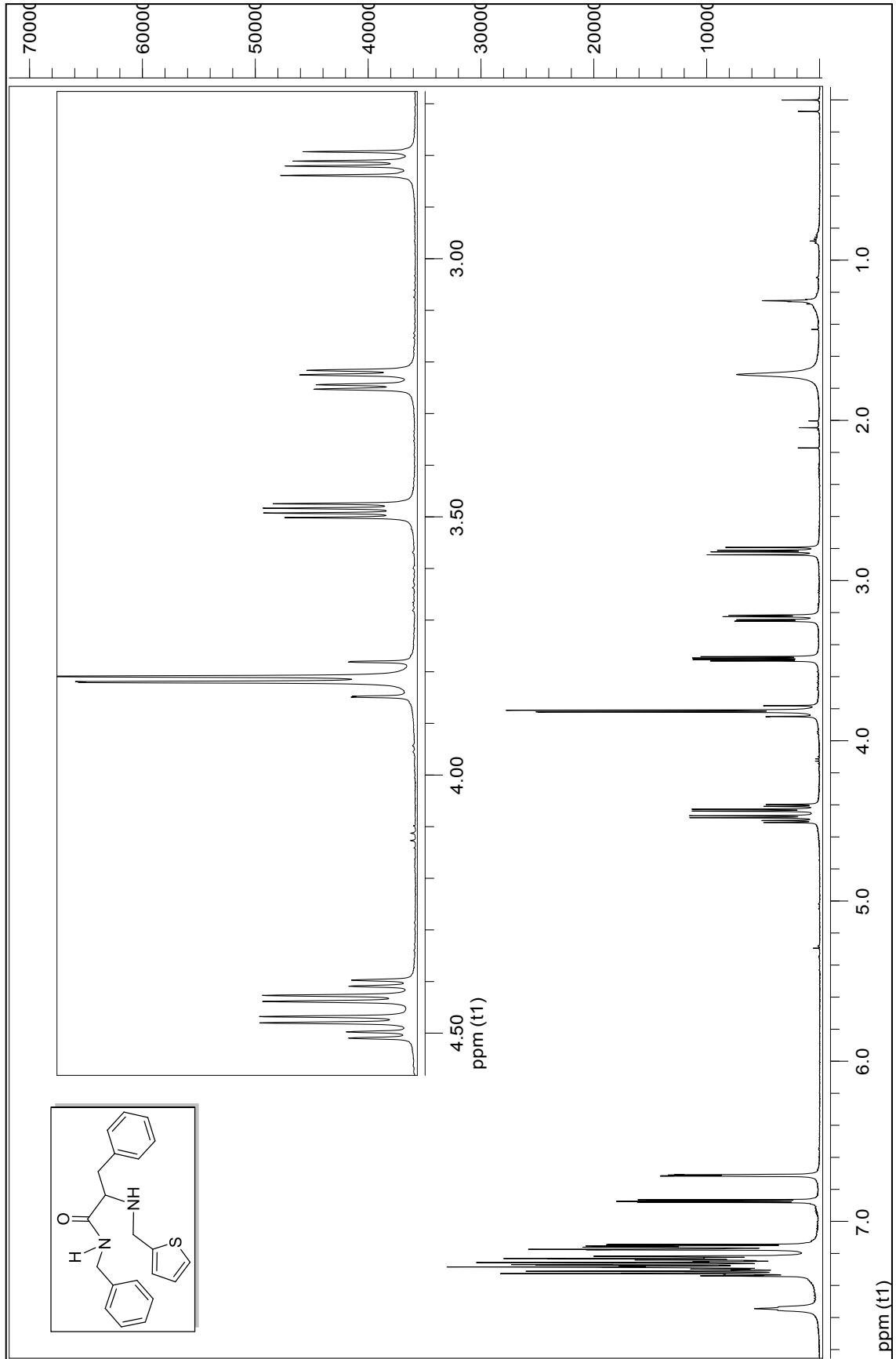
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ= 39.34 (CH₂), 43.02 (CH₂), 47.11 (CH₂), 63.68 (CH), 124.47 (CAr), 126.77 (CAr), 127.18 (CAr), 127.27 (CAr), 127.46 (CAr), 127.90 (CAr), 128.54 (CAr), 128.65 (2xCAr), 128.94 (CAr), 129.33 (2xCAr), 129.43 (CAr), 137.19 (Cq), 138.30 (Cq), 142.65 (Cq), 173.22 (C=O) ppm.



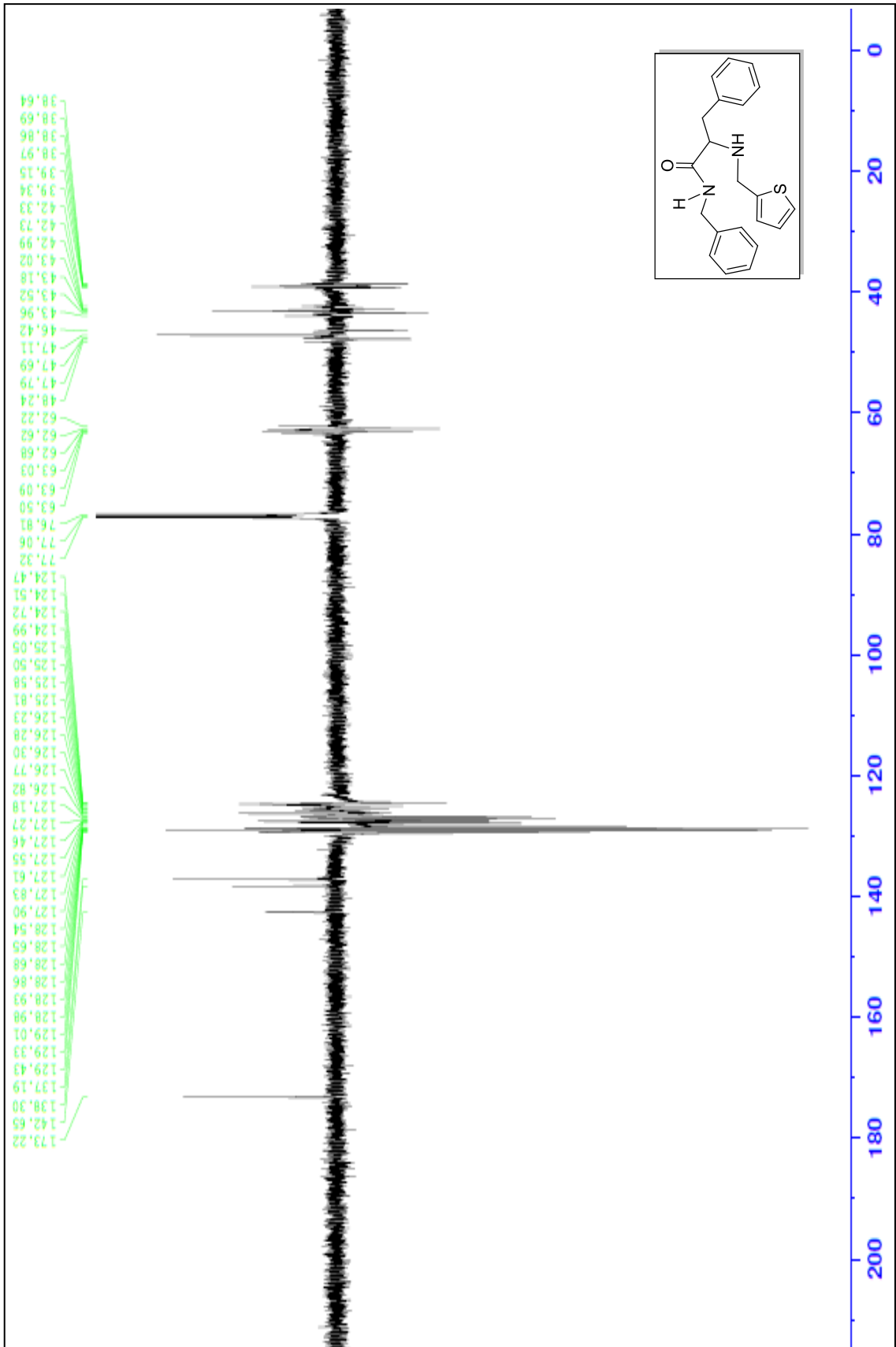
Şekil 4.45 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.46 Bileşik 18'in LC-MS Spektrumu

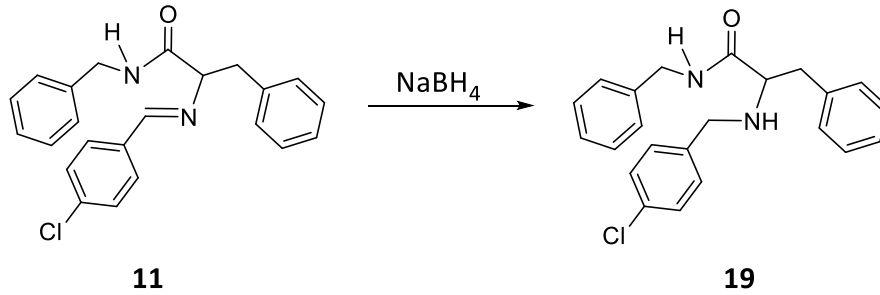


Şekil 4.47 Bileşik 18'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.48 Bileşik 18'in APT Spektrumu (CDCl₃)

4.15 Bileşik 11'in indirgenme ürünü *N*-benzil-2-((4-klorobenzil)amino)-3-fenilpropanamid (Bileşik 19, C₂₃H₂₃ClN₂O)

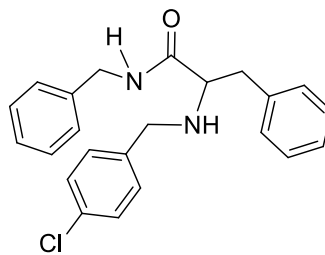


Bileşik **11** (1 mmol, 376.88 mg), sodyum borhidrür (1 mmol, 37.83 mg) ve *p*-toluensülfonik asit monohidrat (1 mmol, 190.22 mg) reaksiyon balonuna alındı. Birkaç damla metanol ilave edildi, oda sıcaklığında karıştırıldı. Yapılan tlc kontrolleri sonucu reaksiyon 4 saatte sonlandırıldı. NaHCO₃ ilave edilip diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [39].

Yapılan tlc kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen etil asetat/*n*-hekzan (1:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli katı; en. 74-76 °C; R_f = 0.61 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan), verim: % 76.

4.15.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

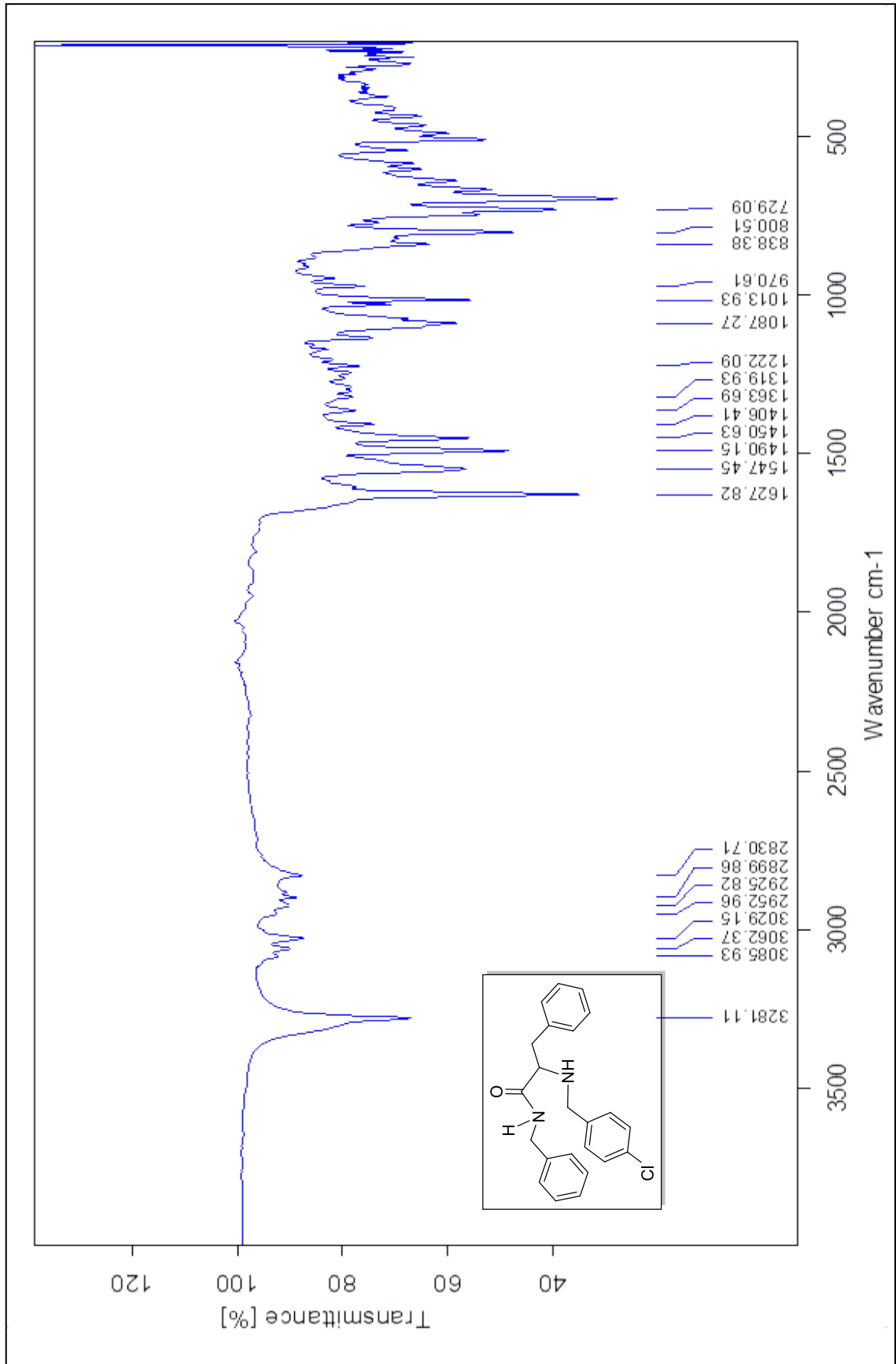


FTIR (ATR): ν = 3281 (N-H gerilimi), 3085, 3062 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2952 ve 2925 (alifatik, C-H gerilimleri), 1627 (C=O gerilimi), 1547 (C=C gerilimi), 1490, 1450 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1222 (C-O gerilimi), 1087 ve 1013 (C-N salınımları), 838 ve 800 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 729 ve 697 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

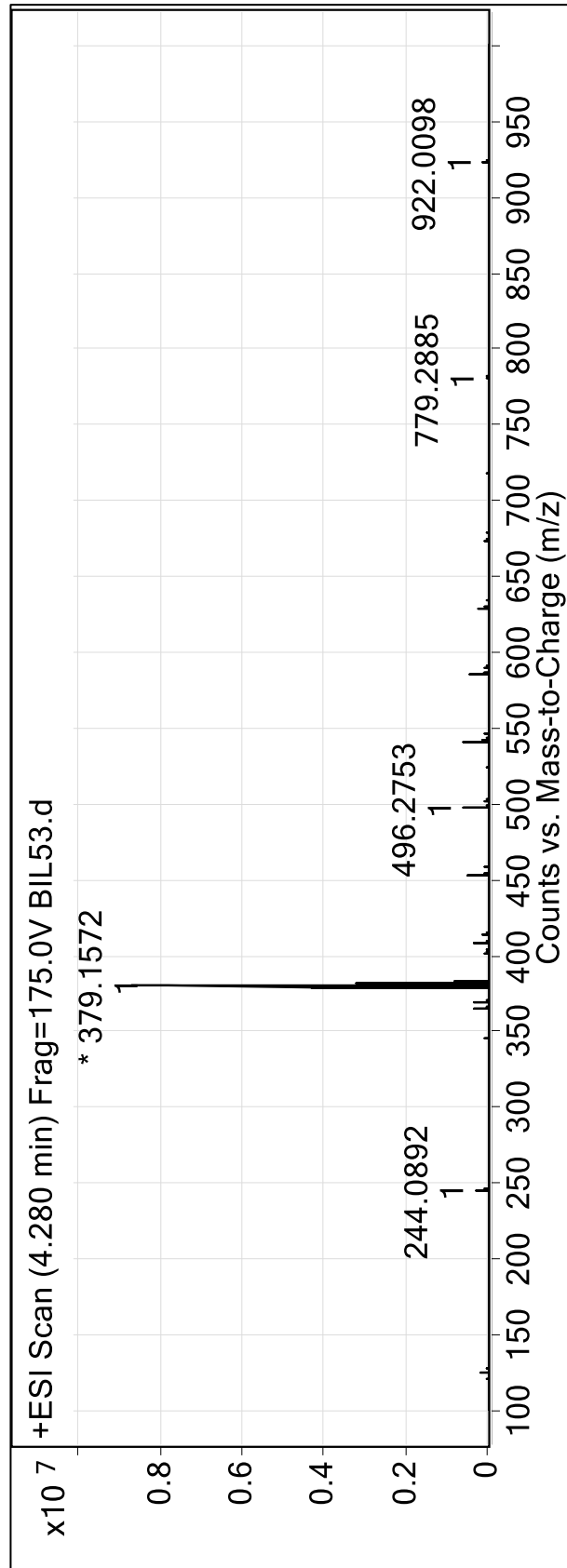
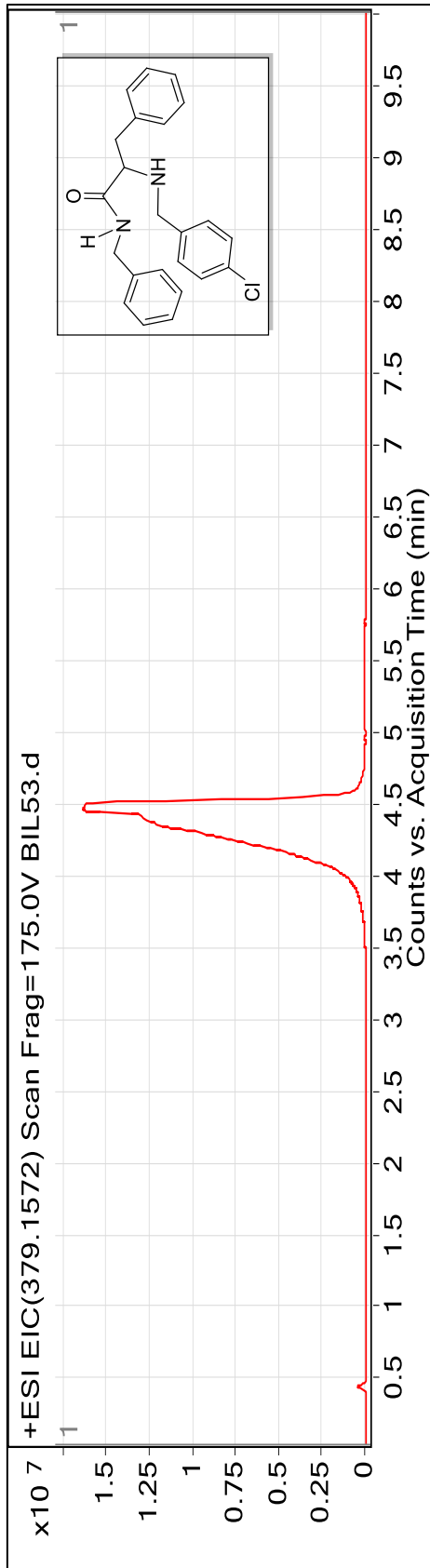
LC-MS (ESI-QTOF): $m/z= 379.1572$ (M^+).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2.66$ (dd, $J= 9.45; 13.87$ Hz, 1H, CH_2), 3.16 (dd, $J= 4.41; 13.87$ Hz, 1H, CH_2), 3.30 (dd, $J= 4.09; 9.45$ Hz, 1H, CH), 3.42 (d, $J= 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.55 (d, $J= 13.55$ Hz, 1H, CH_2), 3.70 (d, $J= 8.51$ Hz, 1H, CH_2), 4.36 (d, $J= 5.67$ Hz, 1H, CH_2), 6.81 (d, $J= 8.19$ Hz, 2H, ArH), 7.06-7.09 (m, 4H, ArH), 7.13 (d, $J= 6.93$ Hz, 2H, ArH), 7.17-7.27 (m, 7H, ArH ve NH), 7.42 (brs, 1H, NH) ppm.

APT (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta= 43.13$ (CH_2), 43.93 (CH), 62.83 (CH_2), 63.35 (CH_2), 126.82 (CAr), 127.33 (CAr), 127.46 (CAr), 127.73 (CAr), 127.91 (CAr), 128.35 (2xCAr), 128.68 (CAr), 128.89 (2xCAr), 129.03 (CAr), 129.38 (CAr), 132.94 (Cq), 137.25 (Cq), 137.51 (Cq), 138.29 (Cq), 173.29 (C=O) ppm.

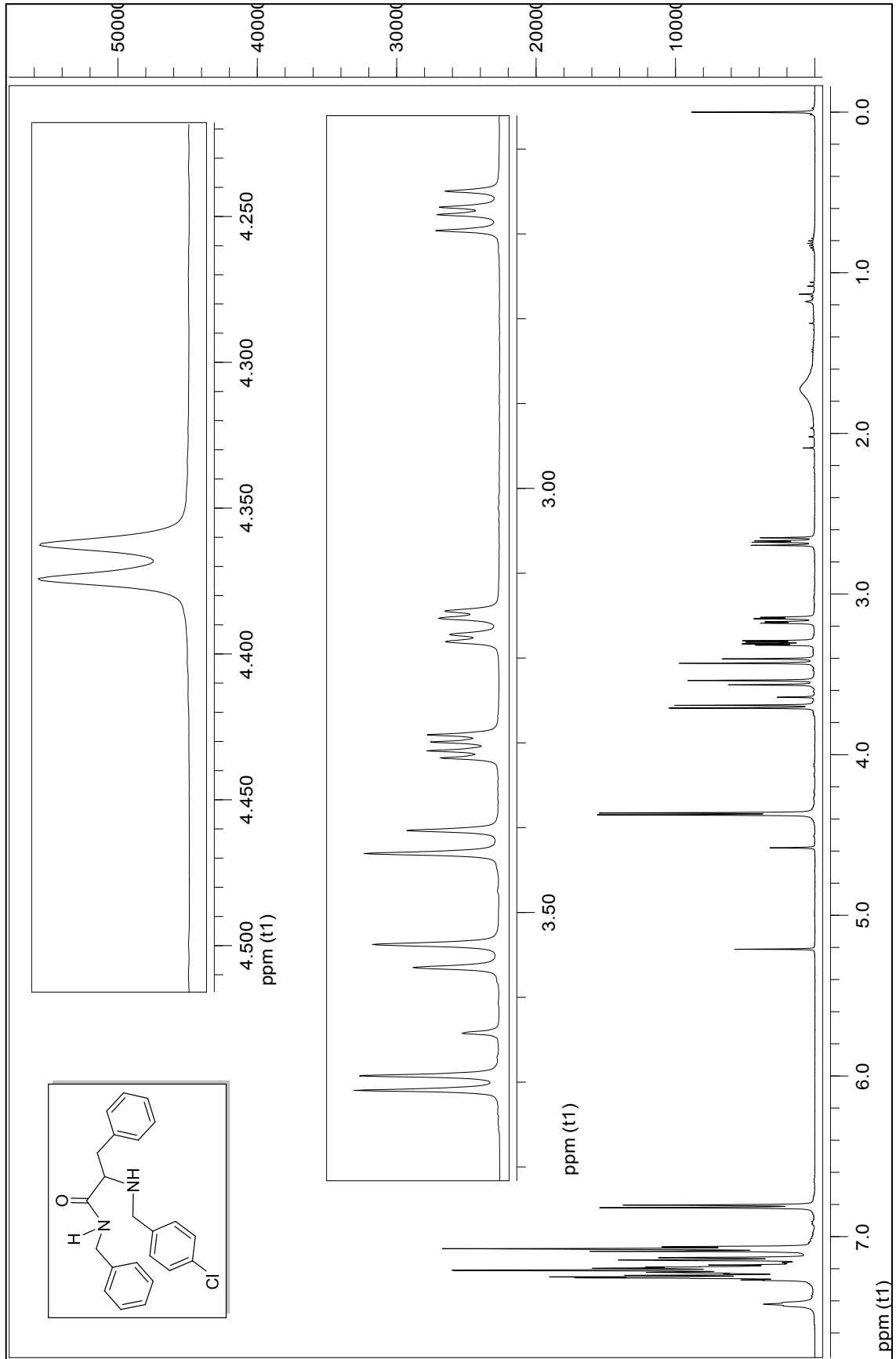


Şekil 4.49 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR)

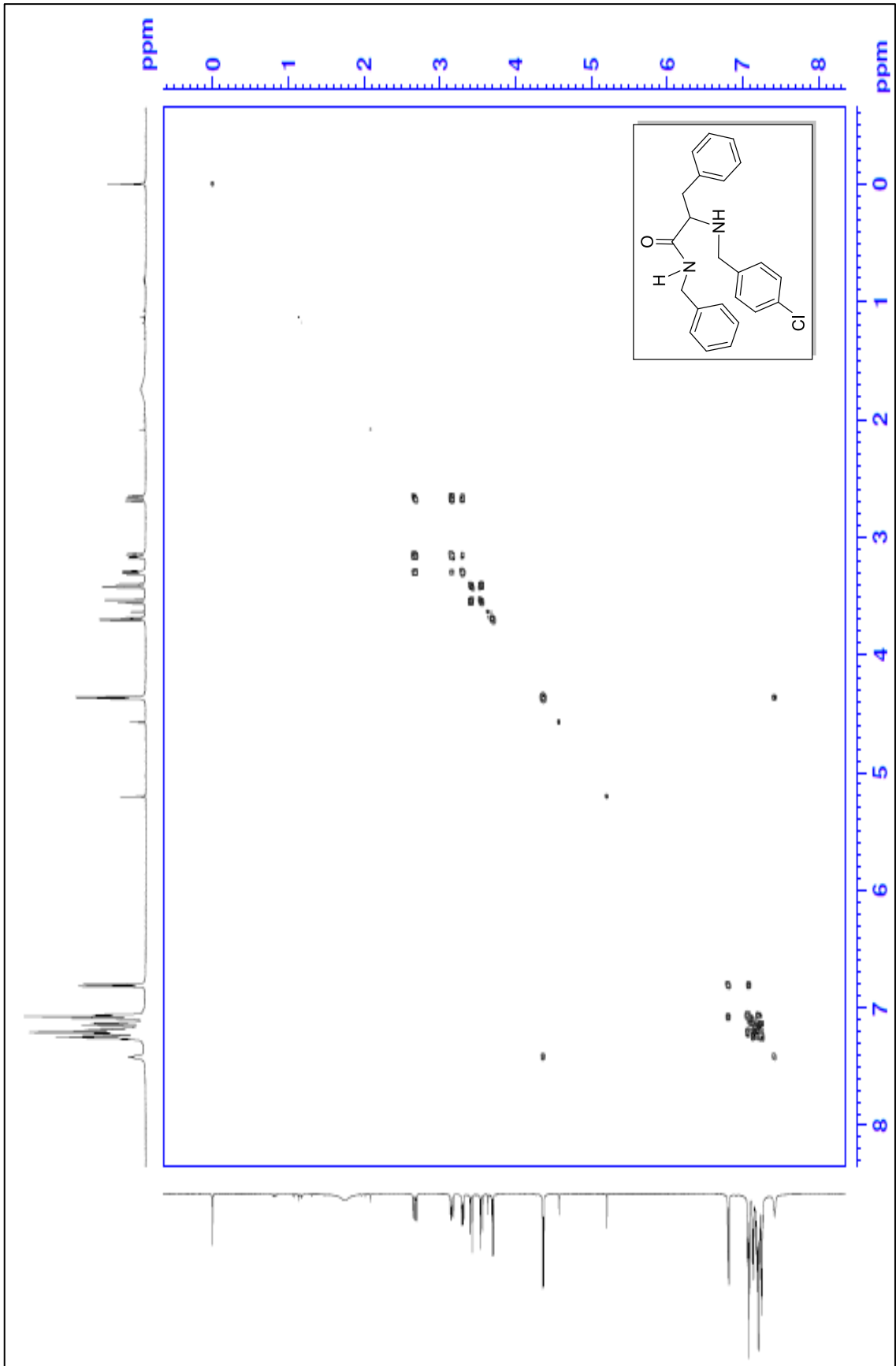


Şekil 4.50

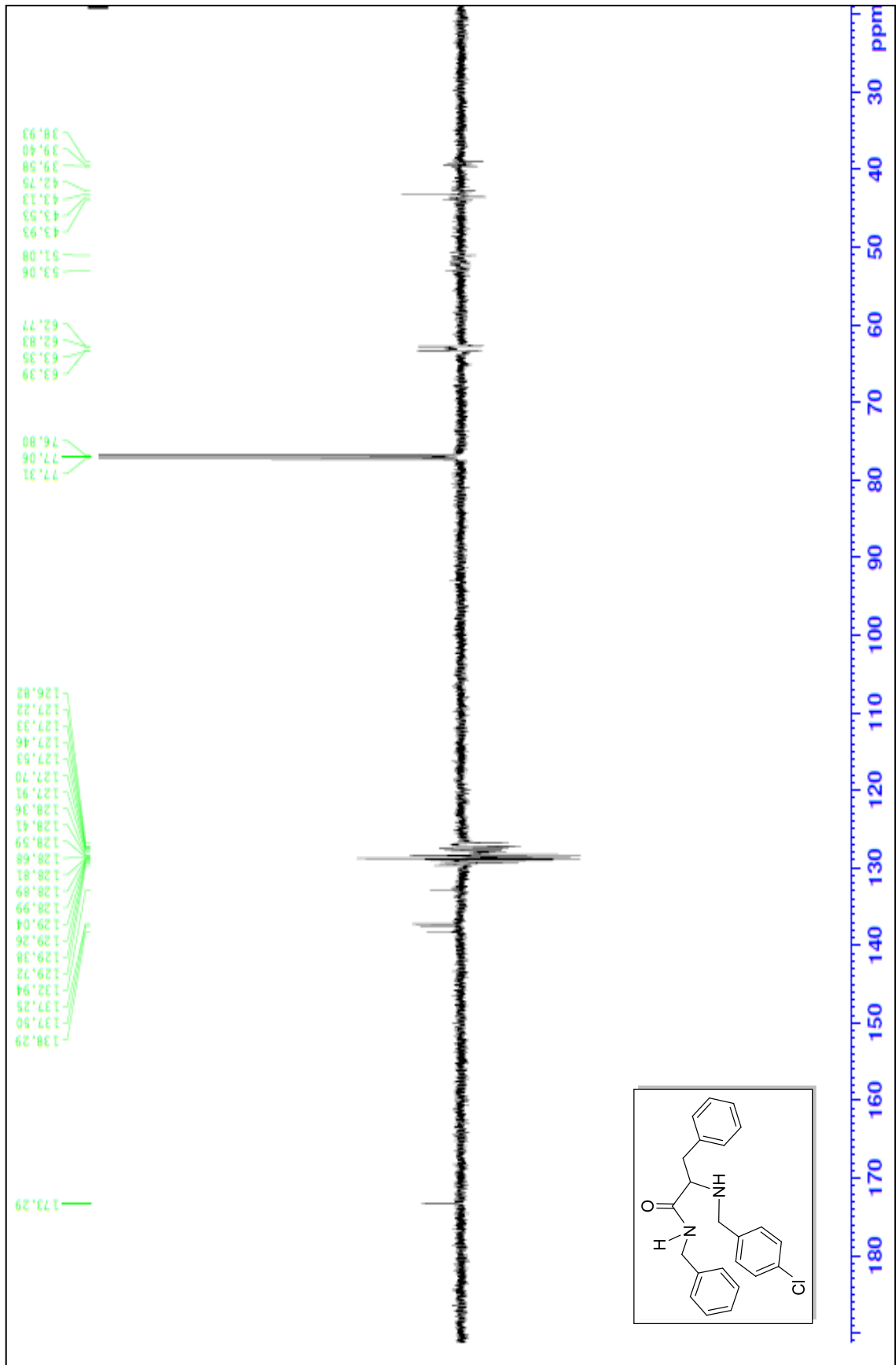
Bileşik 19'un LC-MS Spektrumu



Şekil 4.51 Bileşik 19'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

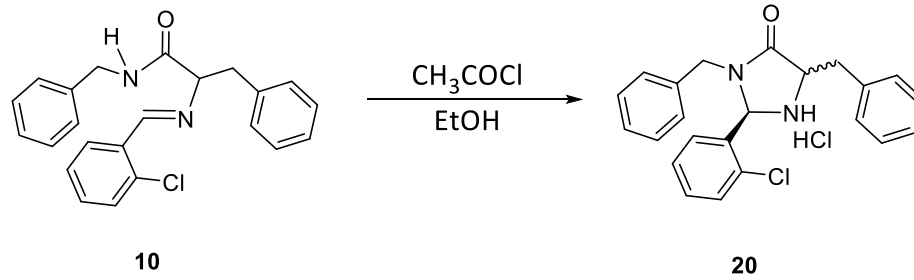


Şekil 4.52 Bileşik 19'Un H-H COSY Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.53 Bileşik 19'un APT Spektrumu (CDCl₃)

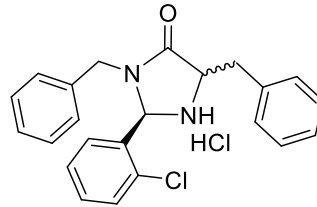
4.16 Bileşik 10'un halka kapama ürünü 3,5-dibenzil-2-(2-klorofenil)imidazolidin-4-on hidroklorür (Bileşik 20, C₂₃H₂₁ClN₂O)



İki boyunlu balondaki etanol buz banyosuna yerleştirildi. Üzerine damla damla asetil klorür eklendi. Bileşik **10** (1 mmol, 377.14) etanolde çözülüp reaksiyon karışımına ilave edildi. 10 dk sonra buz banyosundan alınıp oda sıcaklığına getirildi. Yağ banyosuna alındı. 70 °C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirildi [40].

Sarı yağimsı; R_f: 0.02 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 88.

4.16.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri



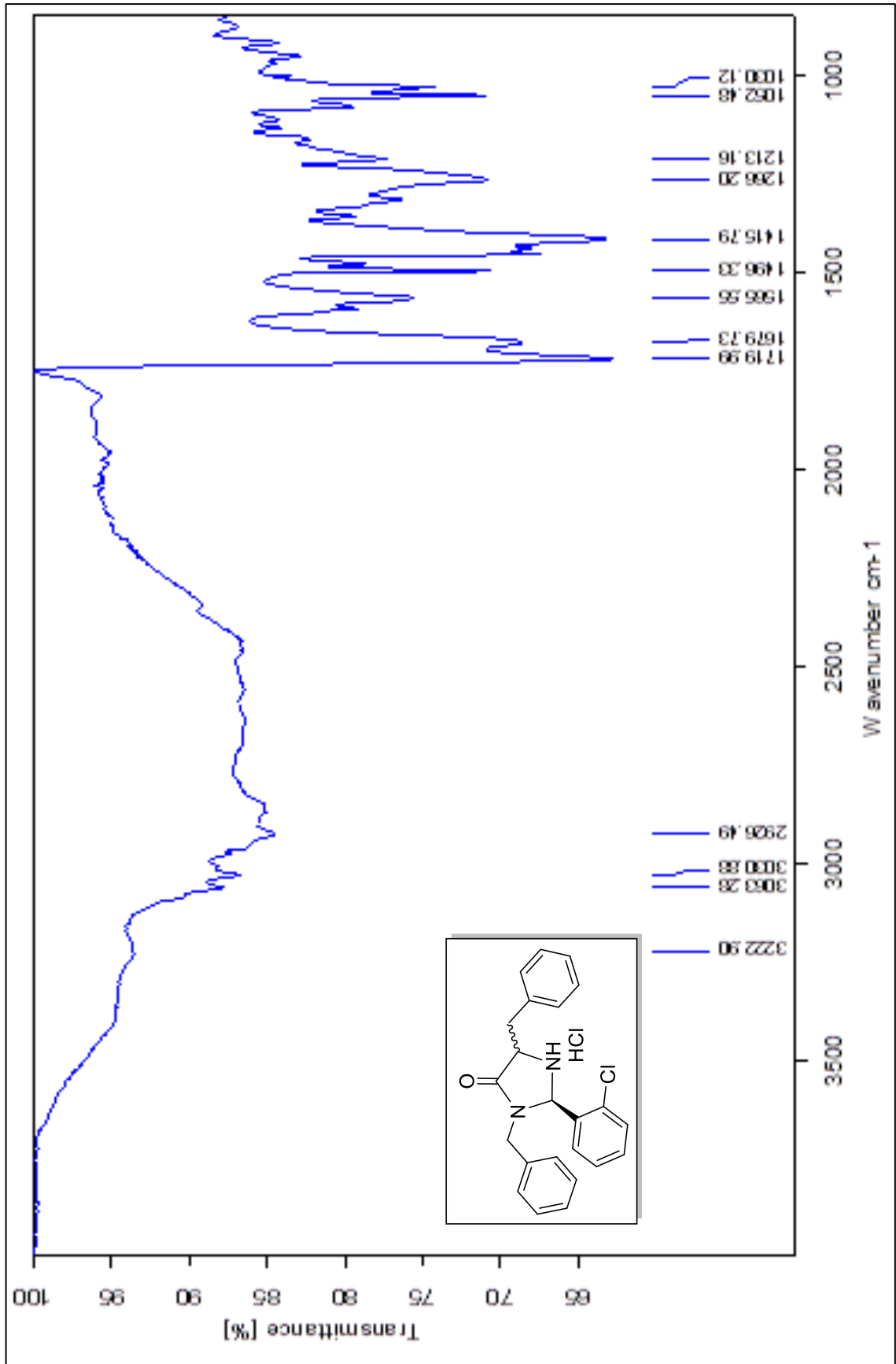
FTIR (ATR): ν = 3222 (N-H gerilimi), 3063, 3030 ve 2926 (aromatik, =C-H gerilimleri), 1719, 1679 (C=O gerilimleri), 1565 (C=C gerilimi), 1496, 1415 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1266, 1213, 1052 ve 1030 (C-N salınımları) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1406 (M⁺).

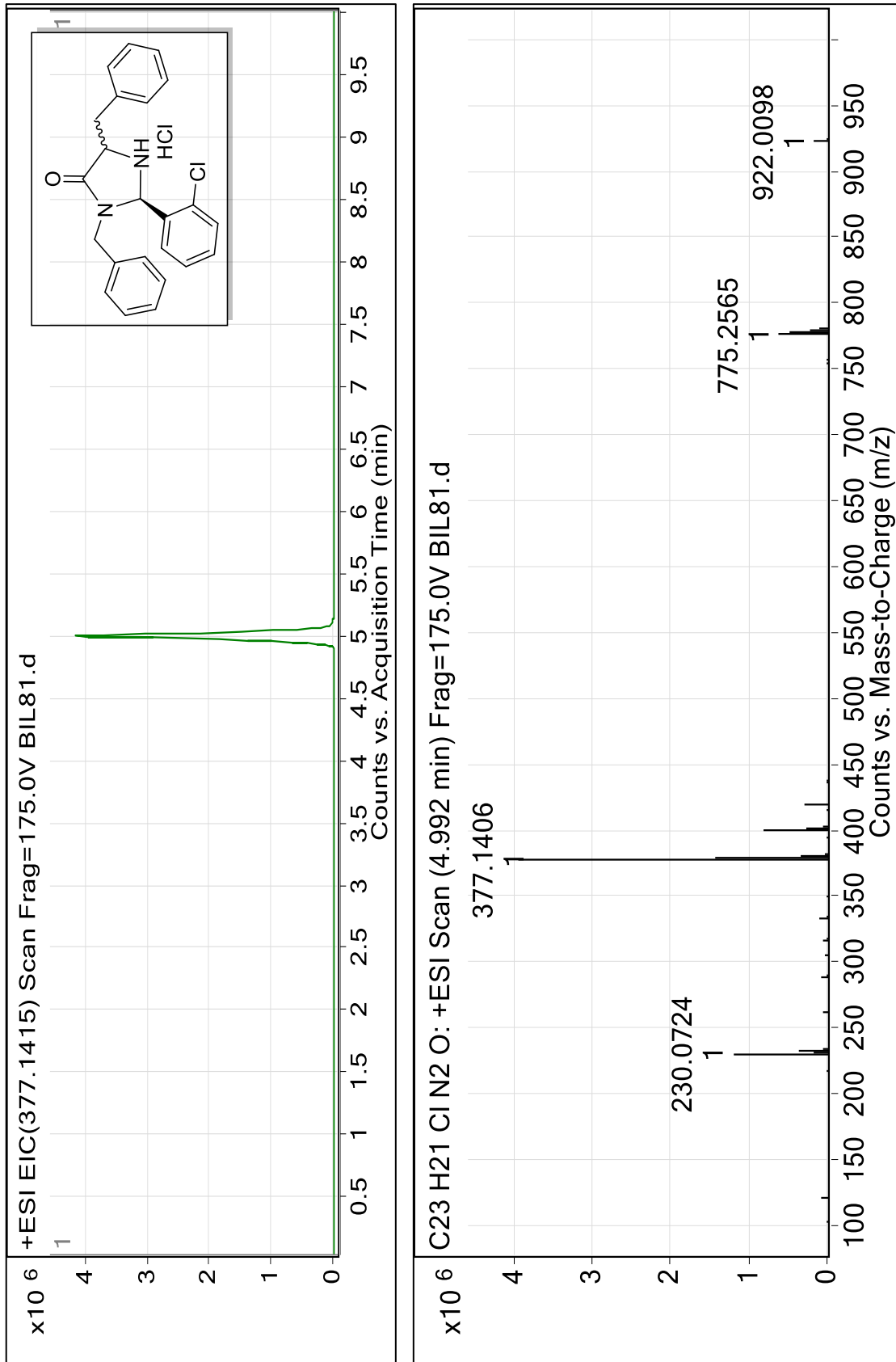
¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ = 3.01 (1H, dd, *J* 6.93; 13.55 Hz, CH₂), 3.07 (1H, dd, *J* 6.93; 13.55 Hz, CH₂), 3.49-3.52 (1H, m, CH), 4.16 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 4.29 (1H, d, *J* 14.81

Hz, CH₂), 6.00 (1H, s, CH), 7.01-7.04 (3H, m, ArH), 7.16-7.25 (5H, m, ArH), 7.32-7.42 (6H, m, ArH) ppm.

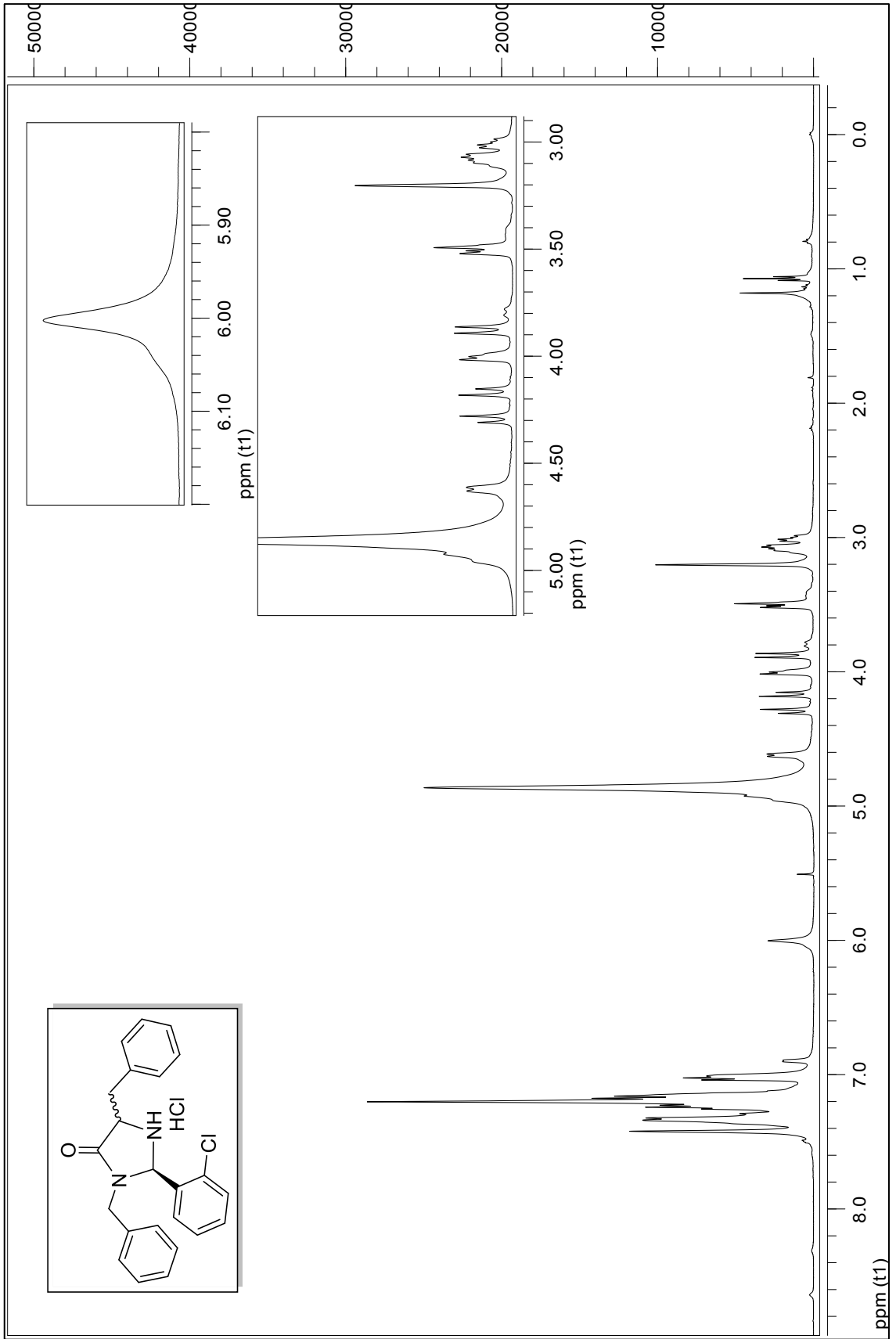
APT (CD₃OD, 125 MHz): δ = 38.7 (CH₂), 46.4 (CH₂), 55.9 (2xCH), 128.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 134.8 (C_q), 135.6 (C_q), 135.8 (C_q), 138.9 (C_q), 168.6 (C=O) ppm.



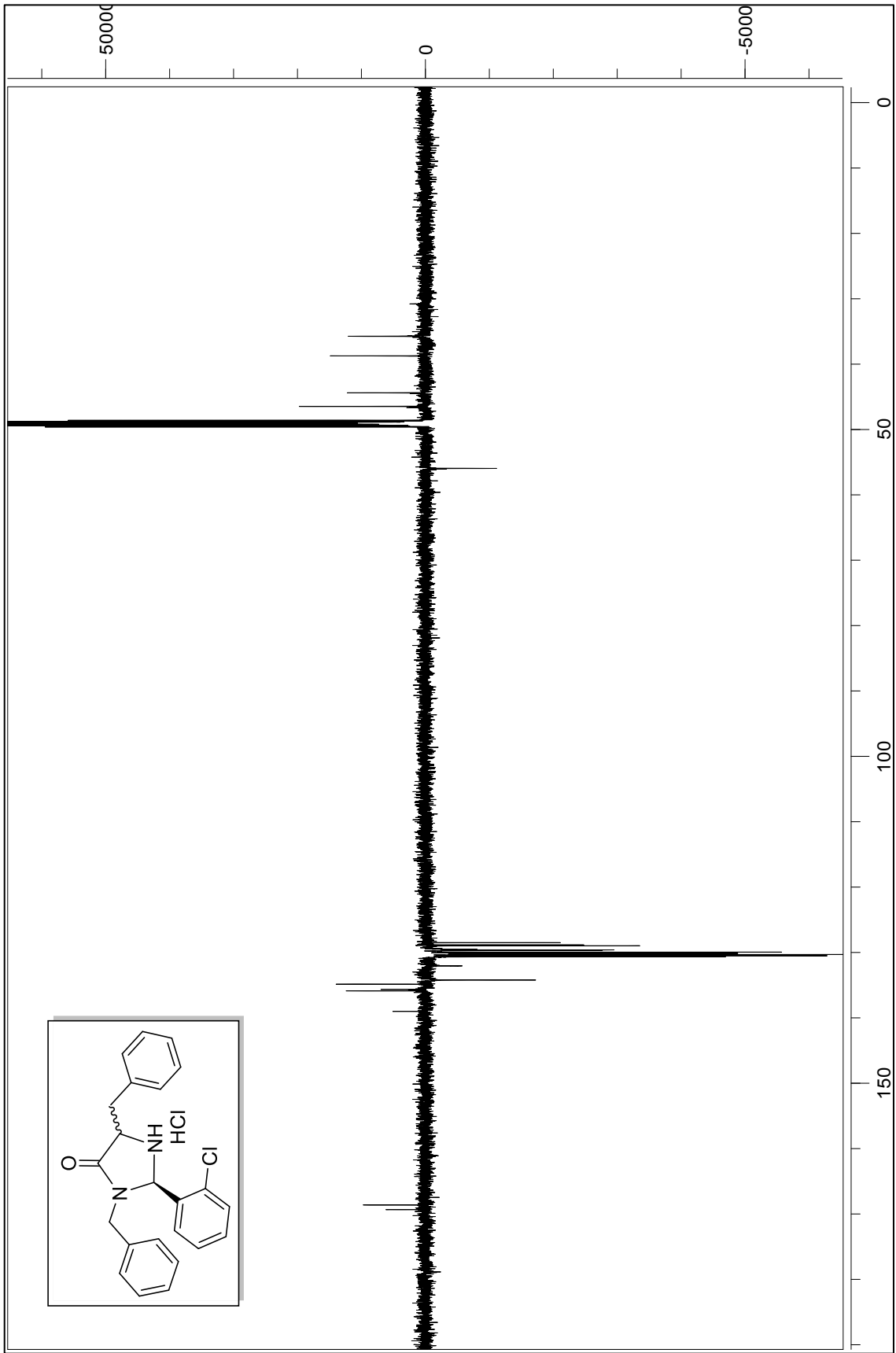
Şekil 4.54 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.55 Bileşik 20'nin LC-MS Spektrumu

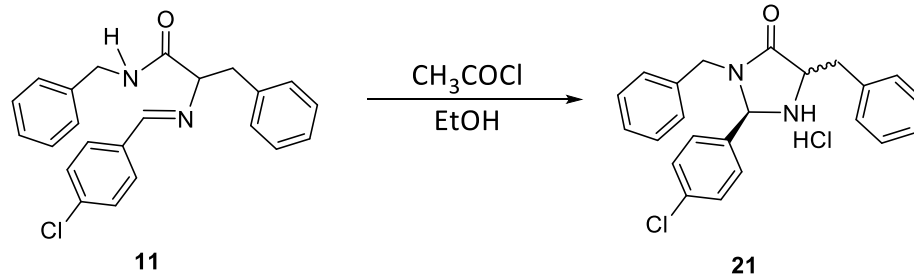


Şekil 4.56 Bileşik 20'nin ^1H NMR Spektrumu (CD_3OD)



Şekil 4.57 Bileşik 20'nin APT Spektrumu (CD₃OD)

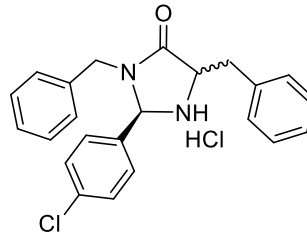
4.17 Bileşik 11'in halka kapama ürünü 3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on hidroklorür (Bileşik 21, C₂₃H₂₂Cl₂N₂O)



İki boyunlu balondaki etanol buz banyosuna yerleştirildi. Üzerine damla damla asetil klorür eklendi. Bileşik **11** (1 mmol, 376.88) etanolde çözülüp reaksiyon karışımına ilave edildi. 10 dk sonra buz banyosundan alınıp oda sıcaklığına getirildi. Yağ banyosuna alındı. 70 °C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirildi [40].

Sarı yağmsı; R_f: 0.02 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 92.

4.17.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri

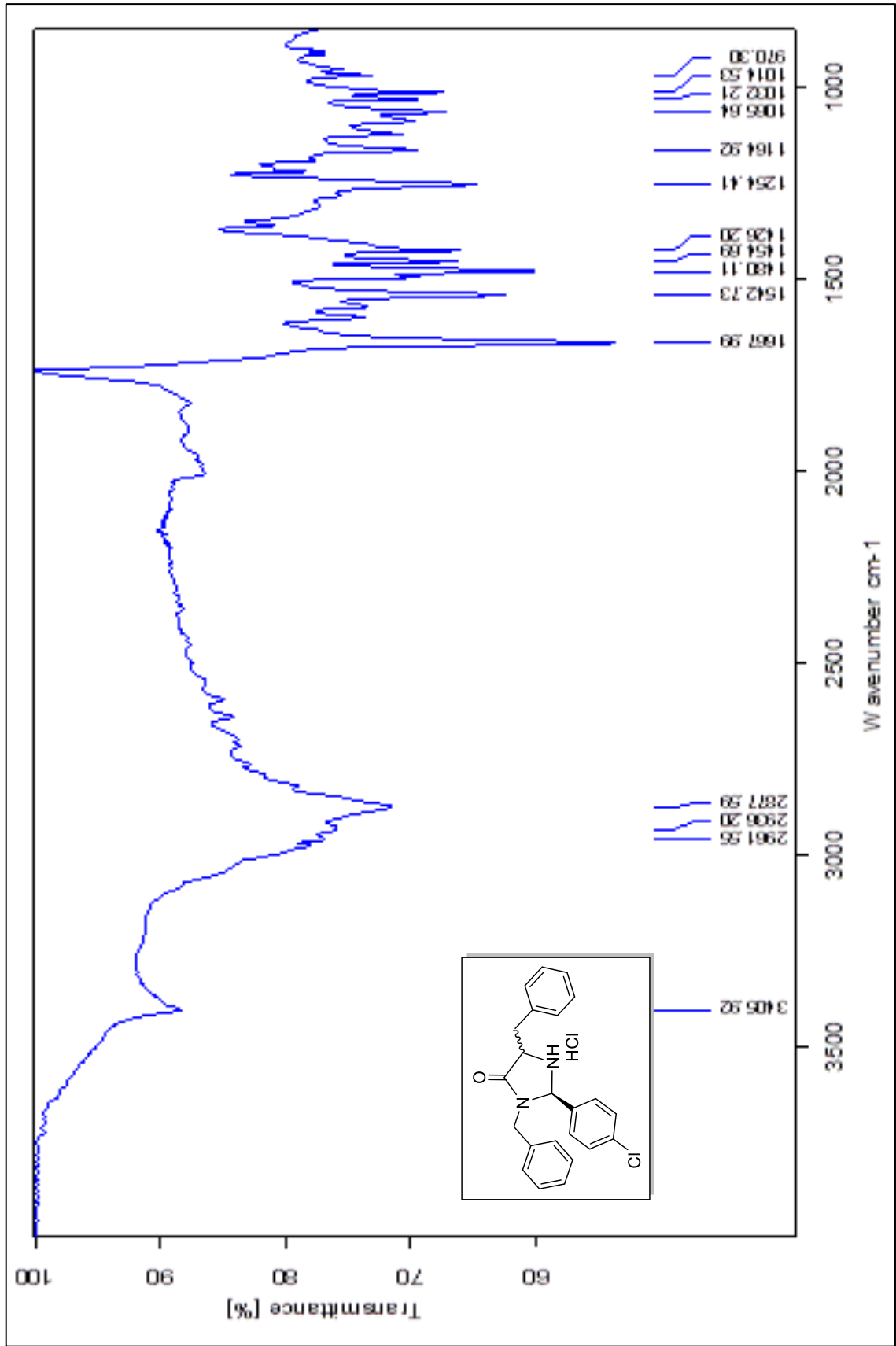


FTIR (ATR): ν = 3405 (N-H gerilimi), 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2961, 2936 ve 2877 (alifatik, =C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilimi), 1542 (C=C gerilimi), 1480, 1454, 1426 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1065 ve 1032 (C-N salınımları) cm⁻¹.

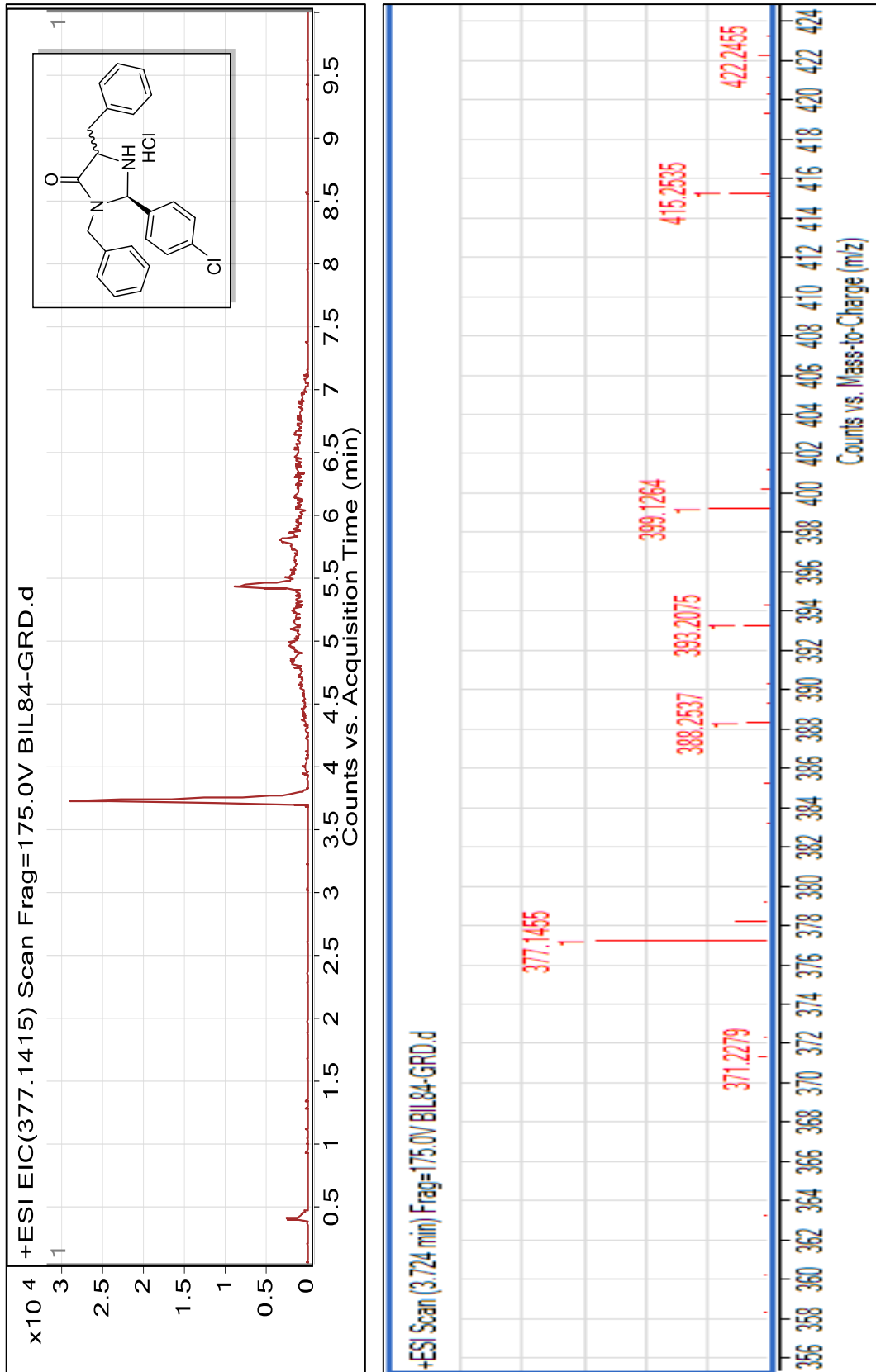
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1455 (M⁺).

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ = 3.10-3.21 (2H, m, CH₂), 4.04-4.11 (1H, m, CH), 4.28 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 4.41 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 5.76 (1H, s, CH), 7.15 (2H, d, *J* 6.93 Hz, ArH), 7.26-7.32 (9H, m, ArH), 7.37-7.47 (3H, m, ArH)ppm.

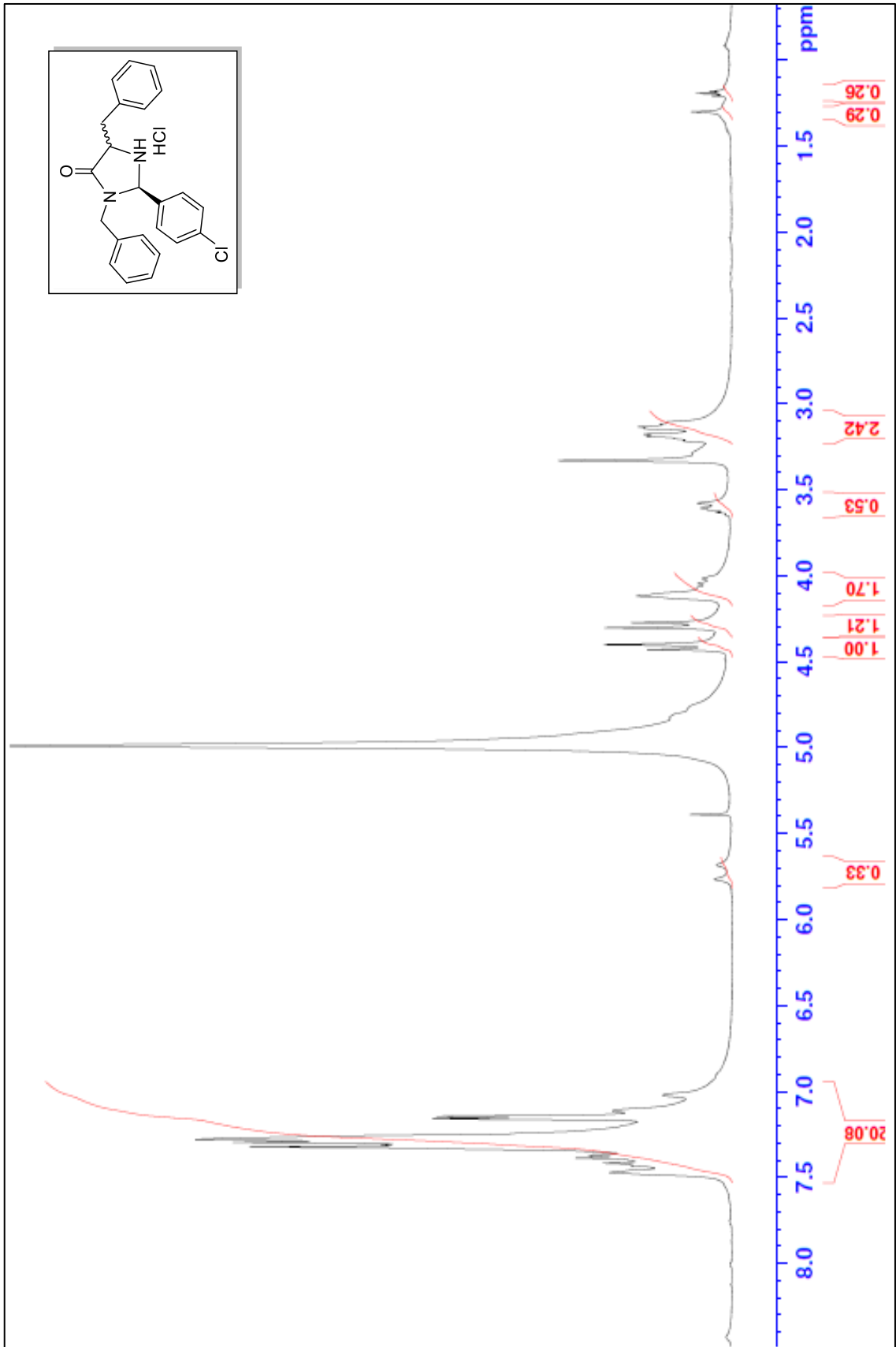
APT (CD₃OD, 125 MHz): δ = 36.0 (CH₂), 41.6 (CH₂), 53.2 (2xCH), 125.7 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 132.8 (C_q), 133.1 (C_q), 136.2 (C_q), 166.5 (C=O) ppm.



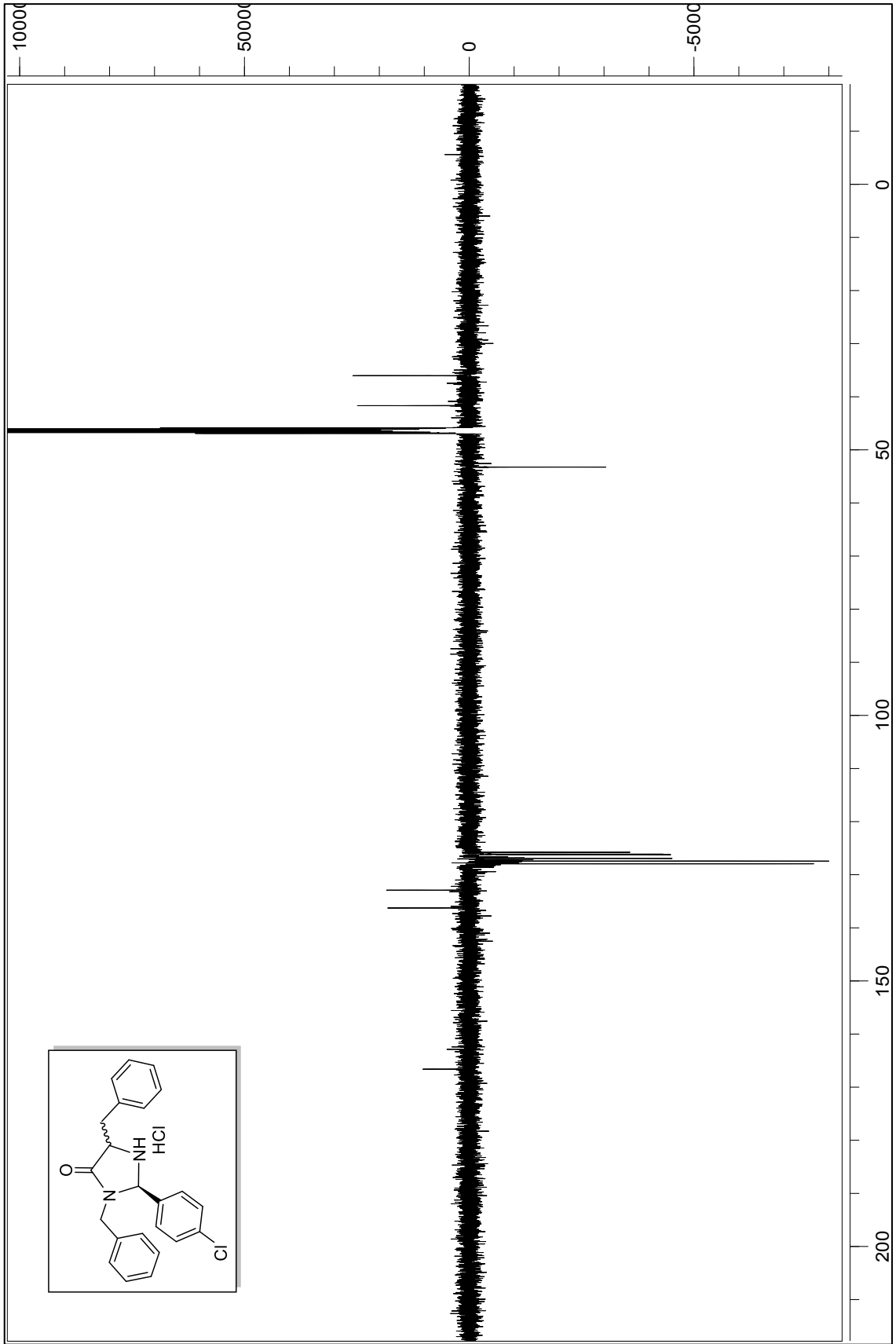
Şekil 4.58 Bileşik 21'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.59 Bileşik 21'in LC-MS Spektrumu

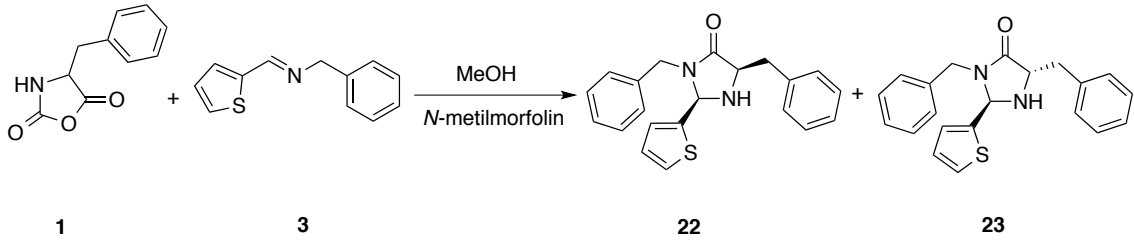


Şekil 4.60 Bileşik 21'in ^1H NMR Spektrumu (CD_3OD)



Şekil 4.61 Bileşik 21'in APT Spektrumu (CD₃OD)

4.18 (2R,5R)-3,5-dibenzil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on (Bileşik 22, C₂₁H₂₀N₂OS)
ve (2R,5S)-3,5-dibenzil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on (Bileşik 23, C₂₁H₂₀N₂OS)

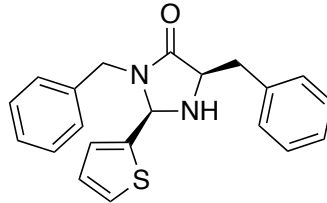


Tek boyunlu balonda Bileşik **1** (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik **3** (1 mmol, 201.29 mg), 5 mL metanol ile çözüldü. *N*-Metilmorfolin (5 mmol, 505.75 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 gün boyunca 50 °C'de karıştırıldı. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (2:3) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Bileşik **22**: Sarı yağmsı; R_f: 0.59 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 35.

Bileşik **23**: Sarı yağmsı; R_f: 0.69 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 59.

4.18.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri



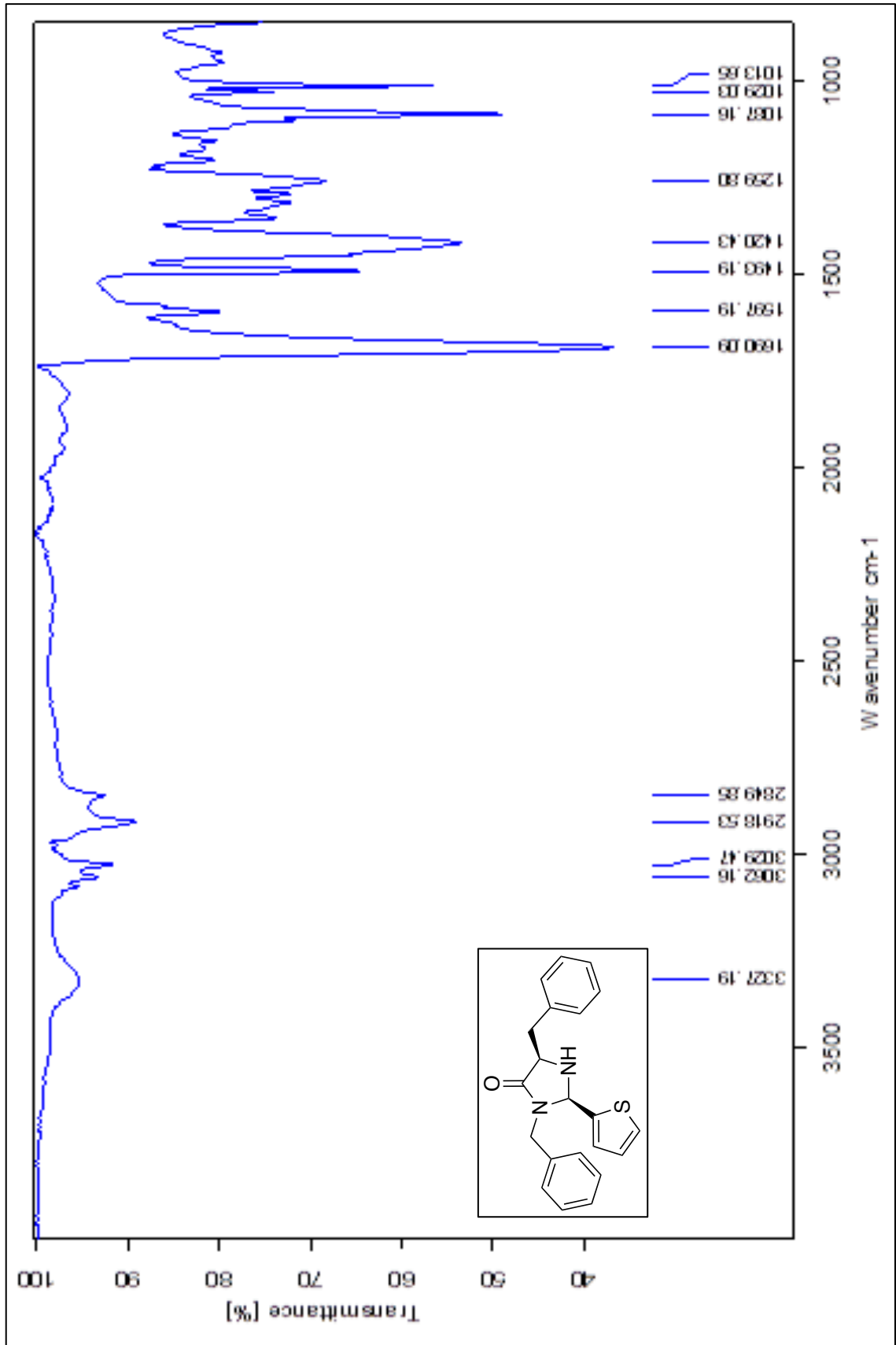
FTIR (ATR): ν = 3328 (N-H gerilimi), 3085 ve 3028 (alifatik, =C-H gerilimleri), 2918 ve 2848 (aromatik, =C-H gerilimleri), 1691 (C=O gerilimi), 1495 (C=C gerilimi), 1435, 1418 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1029 (C-N salınımları) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 349.1369 (M⁺).

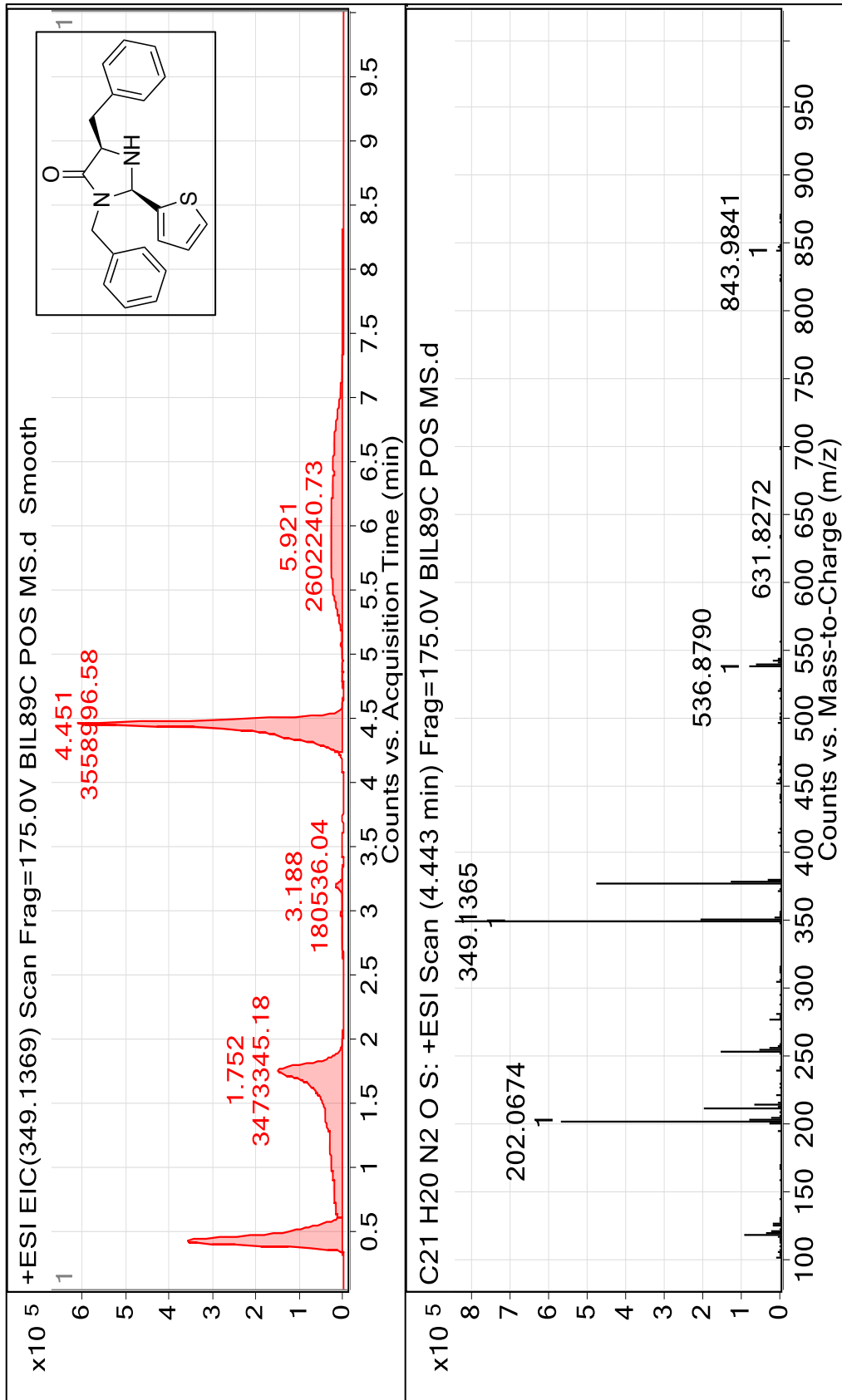
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.05 (1H, brs, NH), 3.07 (1H, dd, *J* 7.25; 13.87 Hz, CH₂), 3.16 (1H, dd, *J* 4.09; 13.87 Hz, CH₂), 3.55 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 3.81 (1H, t, *J* 4.09 Hz, CH), 4.85 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 5.34 (1H, s, CH), 6.68 (1H, dd, *J* 1.26; 3.46 Hz, ArH),

6.83 (1H, dd, J 3.46; 5.04 Hz, ArH), 7.01 (2H, dd, J 1.89; 7.25 Hz, ArH), 7.16-7.24 (9H, m, ArH) ppm.

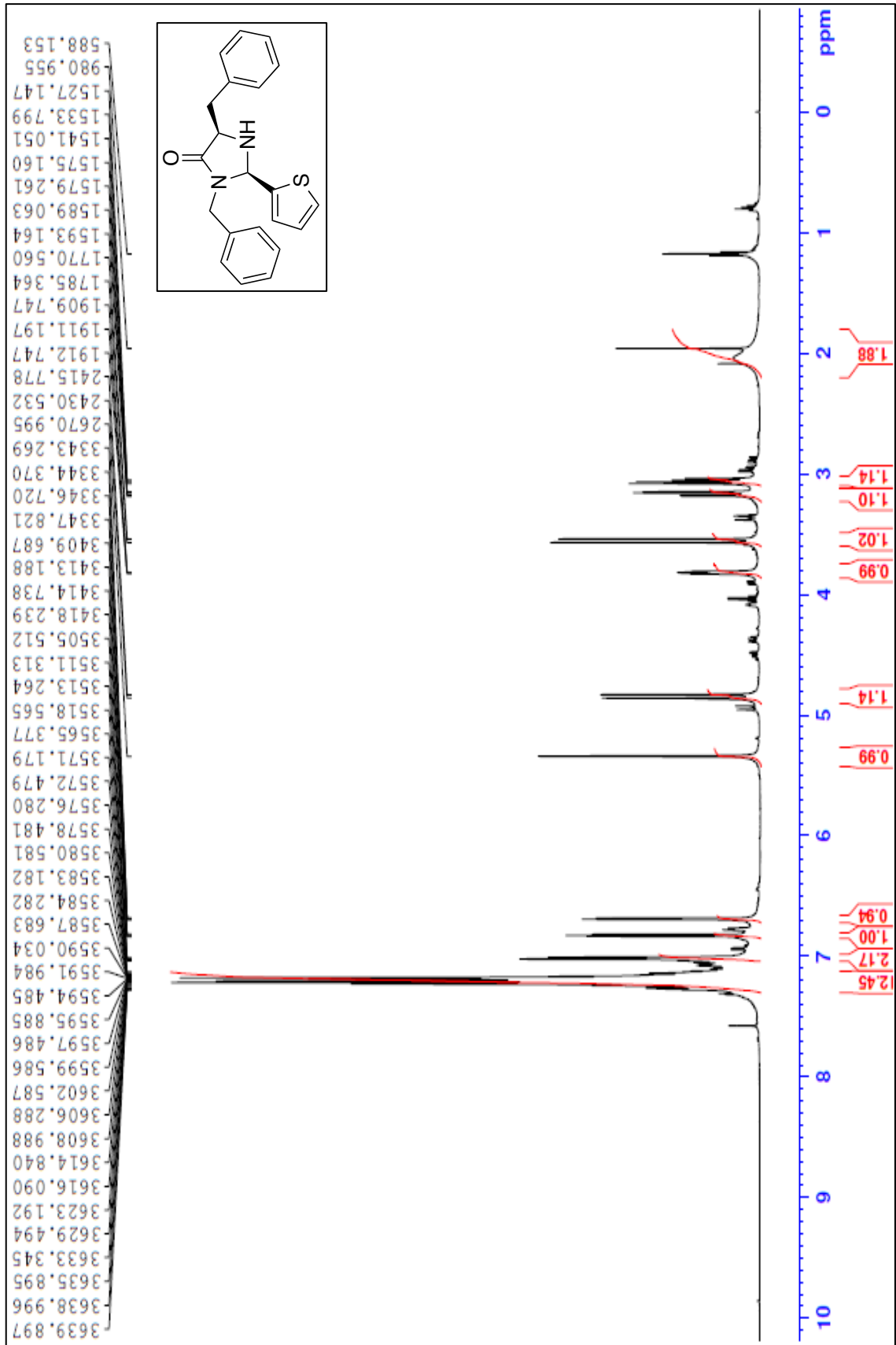
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 37.9 (CH₂), 44.1 (CH₂), 60.1 (CH), 70.1 (CH), 126.7 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 135.9 (C_q), 137.2 (C_q), 143.4 (C_q), 173.2 (C=O) ppm.



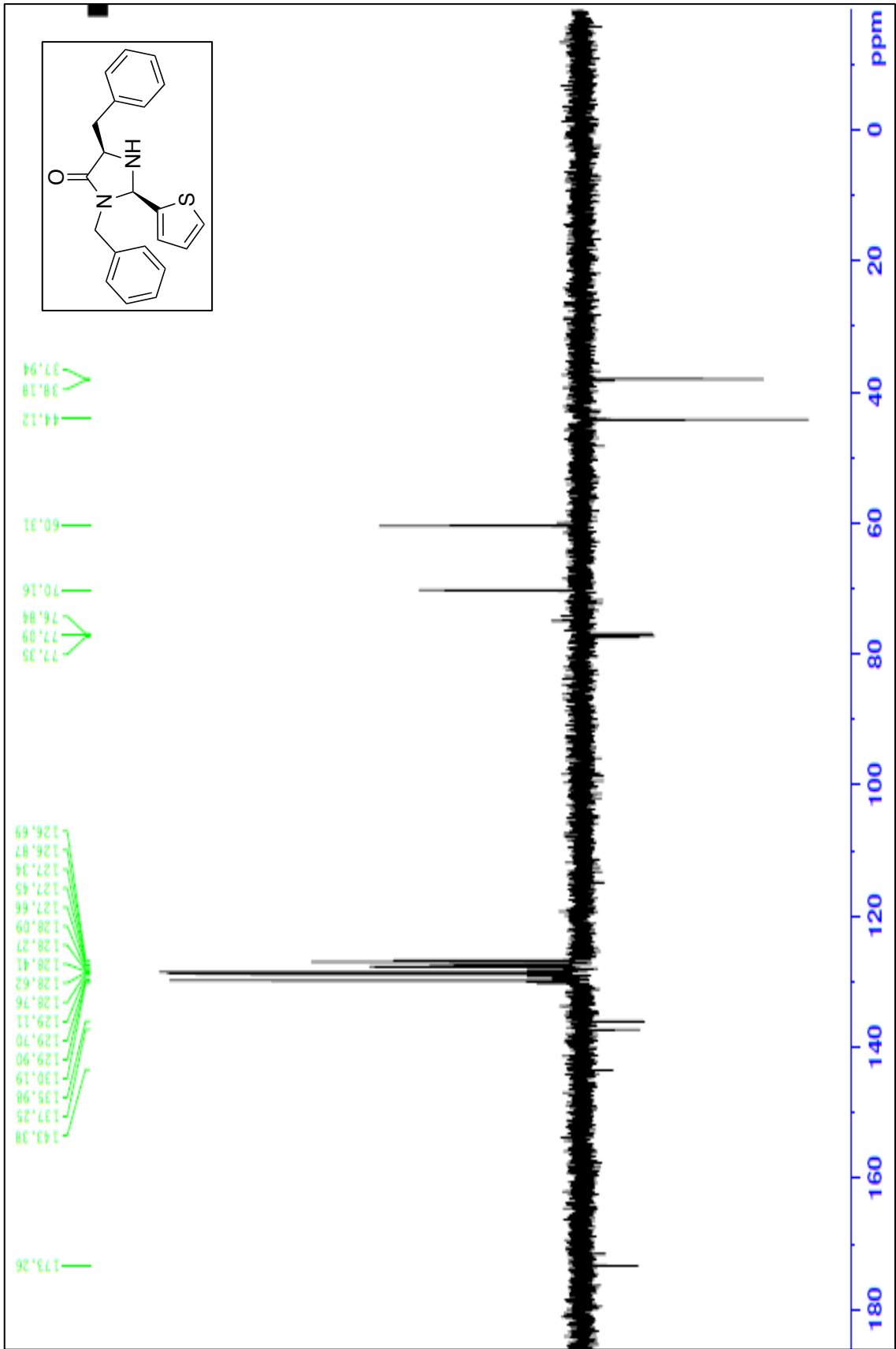
Şekil 4.62 Bileşik 22'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.63 Bileşik 22'nin LC-MS Spektrumu

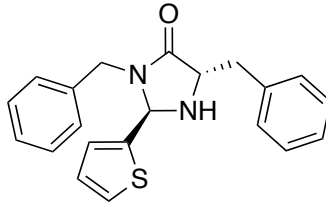


Şekil 4.64 Bileşik 22'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.65 Bileşik 22'nin APT Spektrumu (CDCl₃)

4.18.2 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri

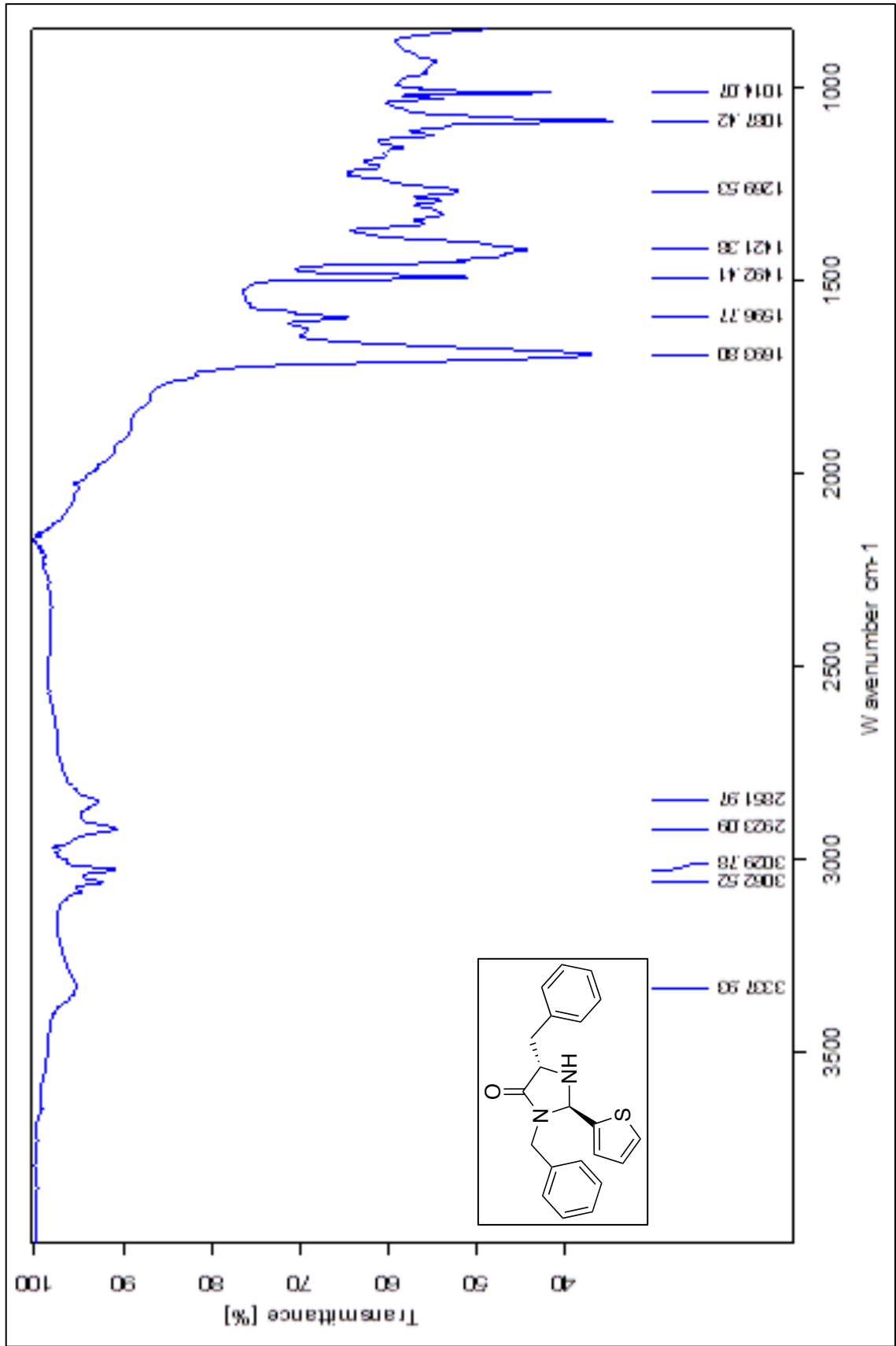


FTIR (ATR): ν = 3326 (N-H gerilimi), 3084 ve 3061 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2919 ve 2848 (alifatik, =C-H gerilimleri), 1689 (C=O gerilimi), 1538 (C=C gerilimi), 1495 ve 1419 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1028 (C-N salınımı) cm^{-1} .

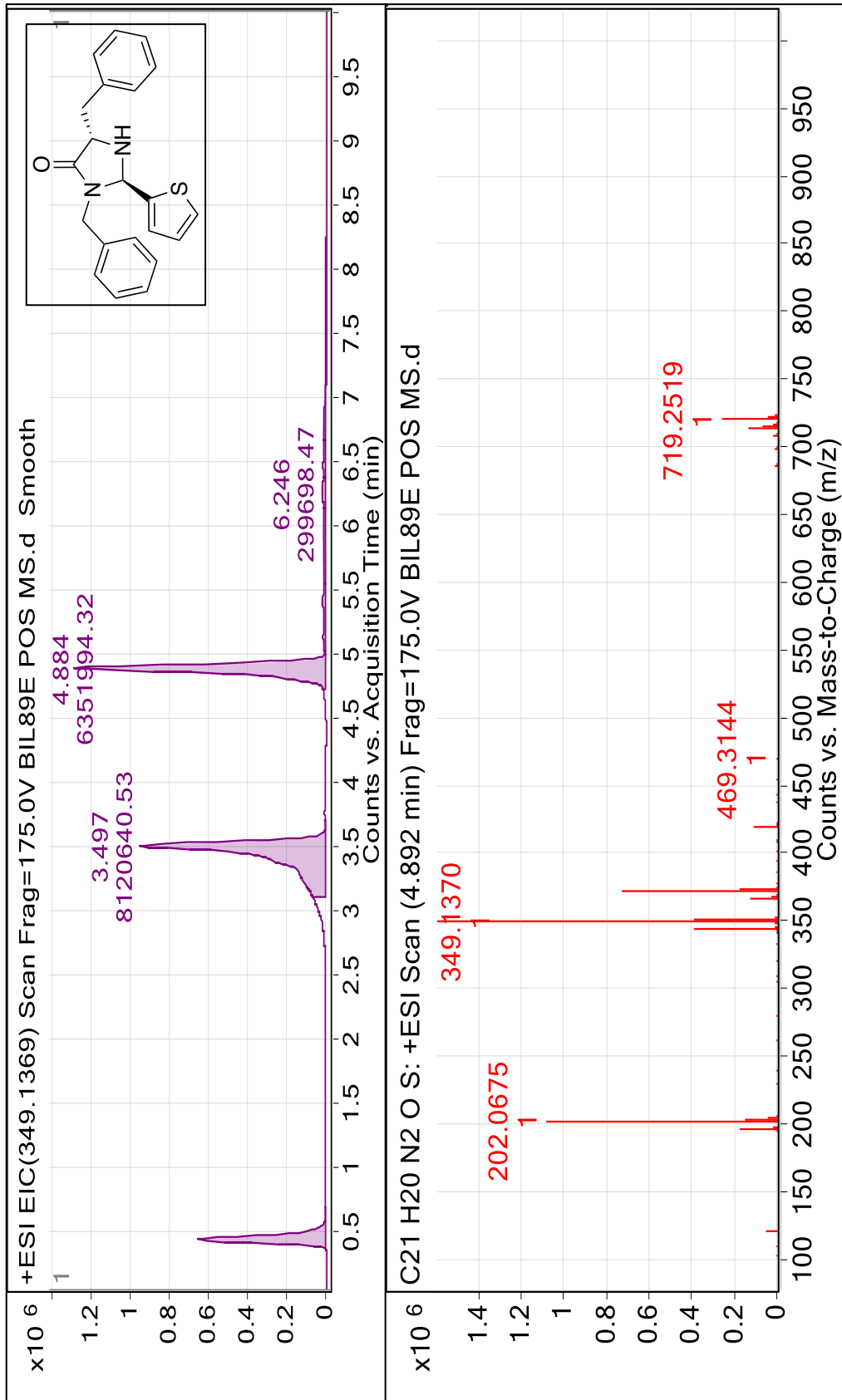
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 349.1369 (M^+).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.21 (1H, brs, NH), 2.91 (1H, dd, J 6.93; 13.87 Hz, CH_2), 3.07 (1H, dd, J 4.41; 13.87 Hz, CH_2), 3.50 (1H, d, J 15.13 Hz, CH_2), 4.09 (1H, t, J 5.35, CH), 4.95 (1H, d, J 15.13 Hz, CH_2), 5.19 (1H, s, CH), 6.81 (2H, dd, J 0.94; 3.46 Hz, ArH), 6.83 (1H, dd, J 3.46; 7.25 Hz, ArH), 6.86 (2H, dd, J 3.46; 4.41 Hz, ArH), 7.16-7.24 (9H, m, ArH) ppm.

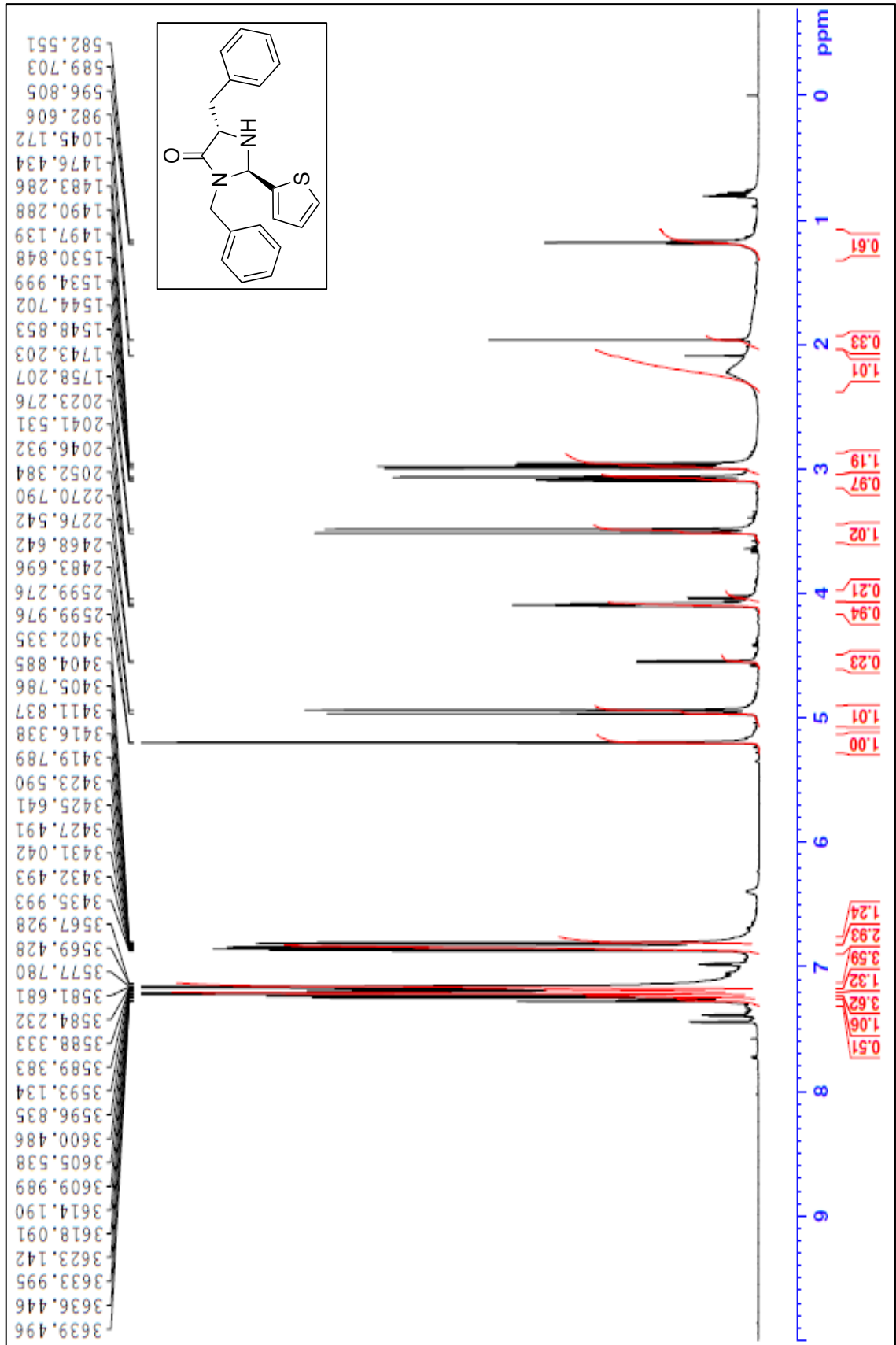
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 37.9 (CH_2), 43.8 (CH_2), 59.3 (CH), 70.0 (CH), 126.6 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{q}), 137.0 (C_{q}), 144.0 (C_{q}), 172.8 (C=O) ppm.



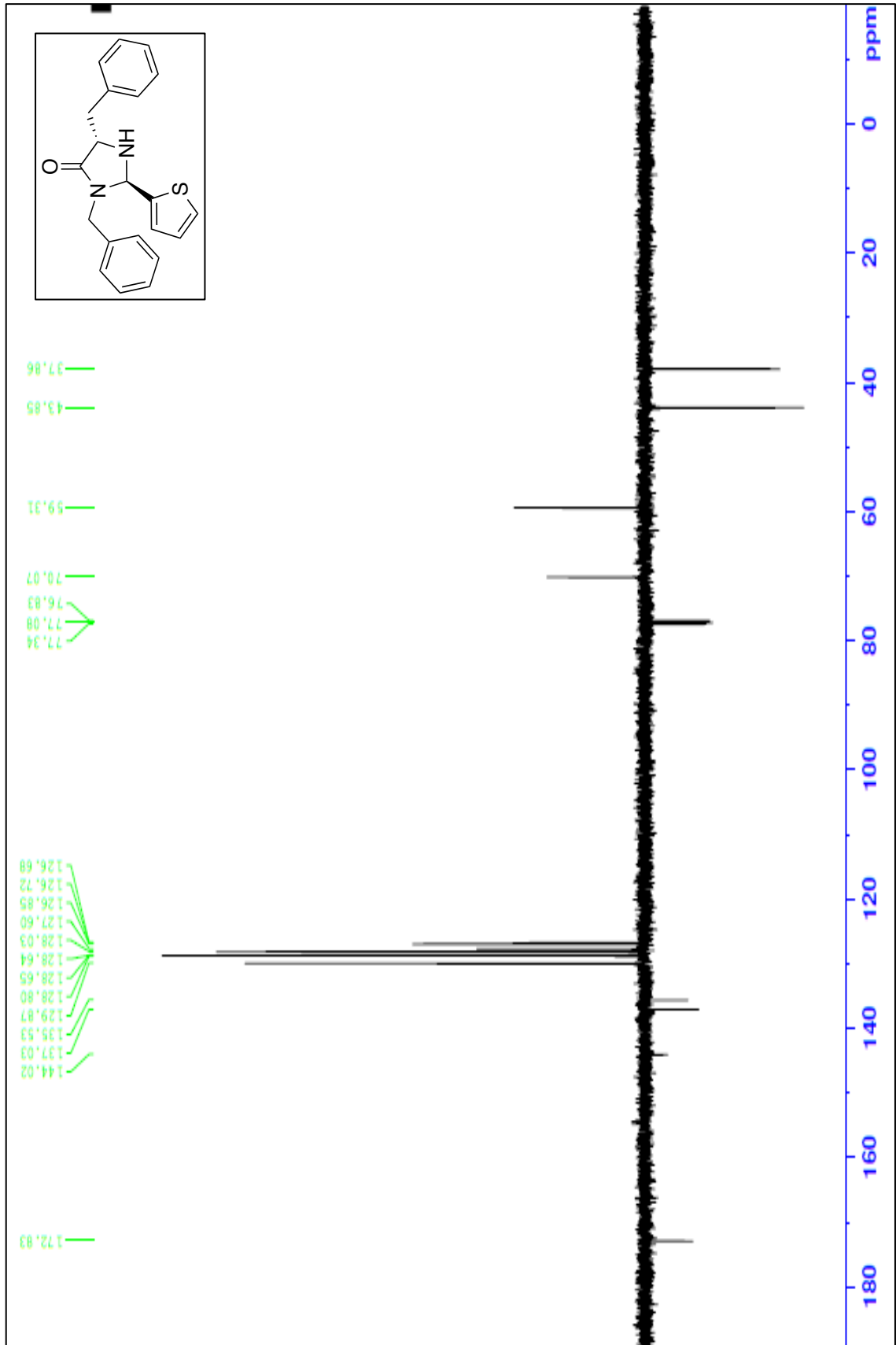
Şekil 4.66 Bileşik 23'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.67 Bileşik 23'ün LC-MS Spektrumu

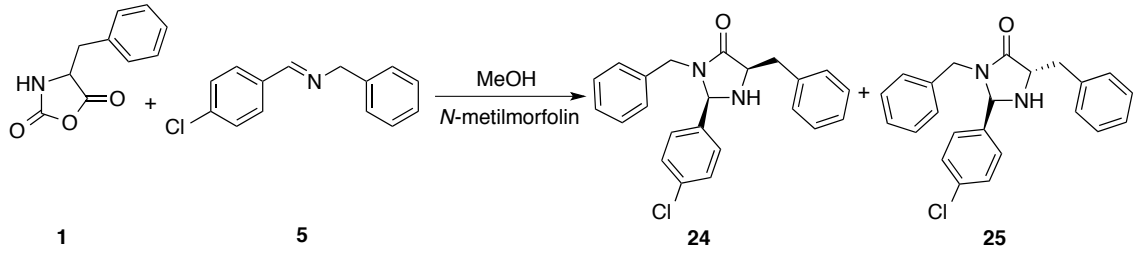


Şekil 4.68 Bileşik 23'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.69 Bileşik 23'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

4.19 (2R,5R)-3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on (Bileşik 24, C₂₃H₂₁ClN₂O)
ve (2R,5S)-3,5-dibenzil-2-(4-klorofenil)imidazolidin-4-on (Bileşik 25, C₂₃H₂₁ClN₂O)

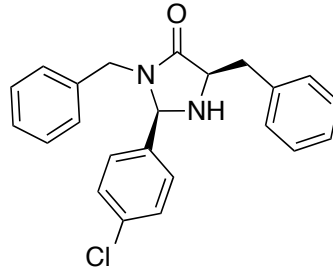


Tek boyunlu balonda Bileşik 1 (1 mmol, 191.18 mg) ve Bileşik 5 (1 mmol, 229.70 mg), 5 mL metanol ile çözüldü. *N*-Metilmorfolin (5 mmol, 505.75 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 gün boyunca 50 °C'de karıştırıldı. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından etil asetat/*n*-hekzan (2:3) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Bileşik 24: Sarı yağimsı; R_f: 0.42 (2:3, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 61.

Bileşik 25: Sarı yağimsı; R_f: 0.28 (2:3, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 32.

4.19.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri



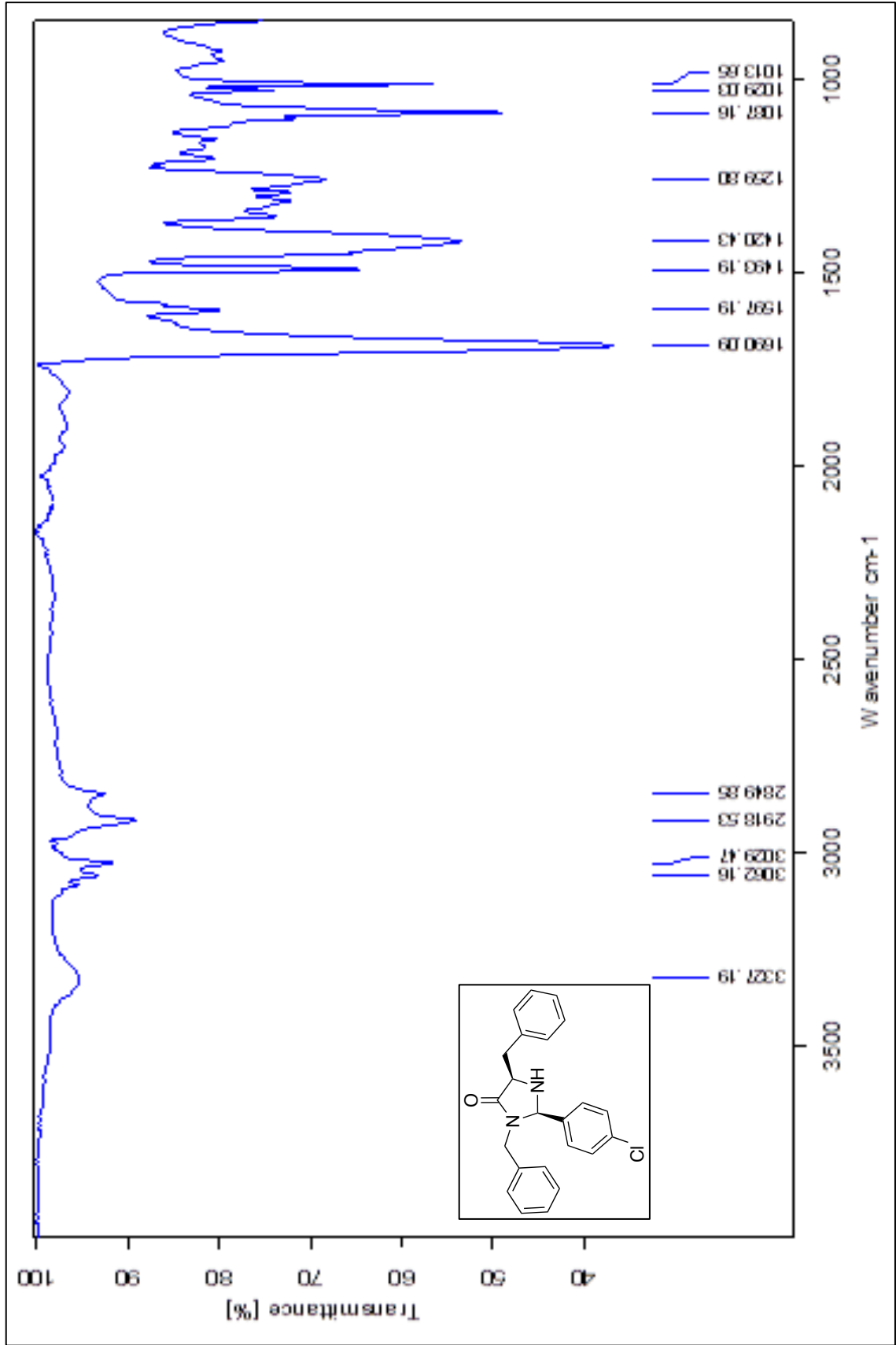
FTIR (ATR): ν = 3327 (N-H gerilimi), 3062 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2918 ve 2849 (alifatik, =C-H gerilimleri), 1690 (C=O gerilimi), 1597 (C=C gerilimi), 1493, 1420 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1029 (C-N salınımı) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1406 (M⁺).

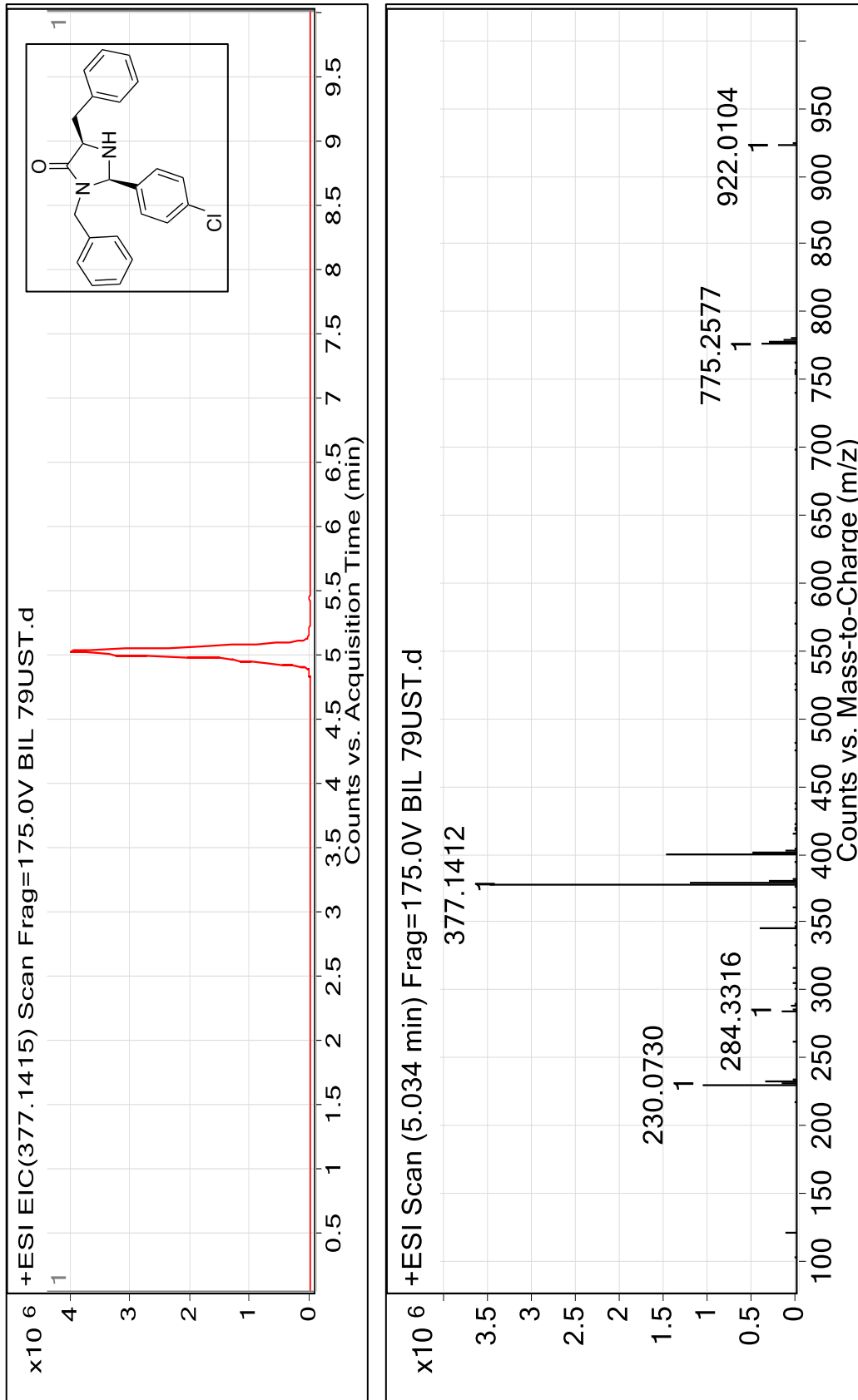
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.89 (1H, brs, NH), 3.15 (1H, dd, *J* 4.41;13.87 Hz, CH₂), 3.35 (1H, dd, *J* 5.35;13.87 Hz, CH₂), 3.52 (1H, d, *J* 14.50 Hz, CH₂), 3.94 (1H, t, *J* 4.72, CH), 4.84 (1H, d, *J* 14.81 Hz, CH₂), 5.04 (1H, s, CH), 6.59 (2H, d, *J* 8.51 Hz, ArH), 6.99-7.00

(2H, m, ArH), 7.17 (2H, d, J 8.51 Hz, ArH), 7.25-7.28 (5H, m, ArH), 7.32-7.34 (5H, m, ArH) ppm.

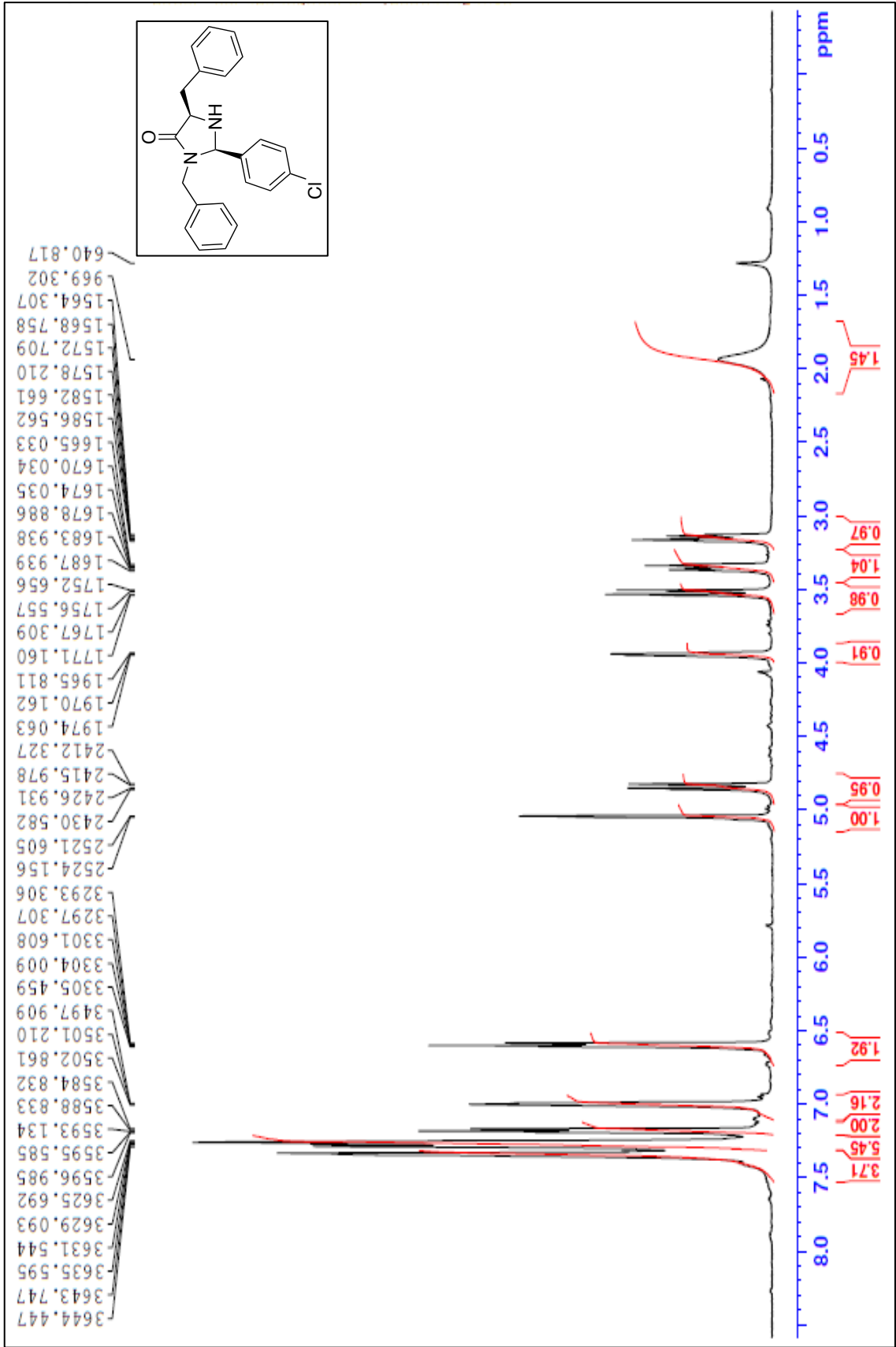
APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 36.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 60.2 (CH), 74.4 (CH), 127.0 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 135.2 (C_q), 135.6 (C_q), 136.6 (C_q), 136.8 (C_q), 173.9 (C=O) ppm.



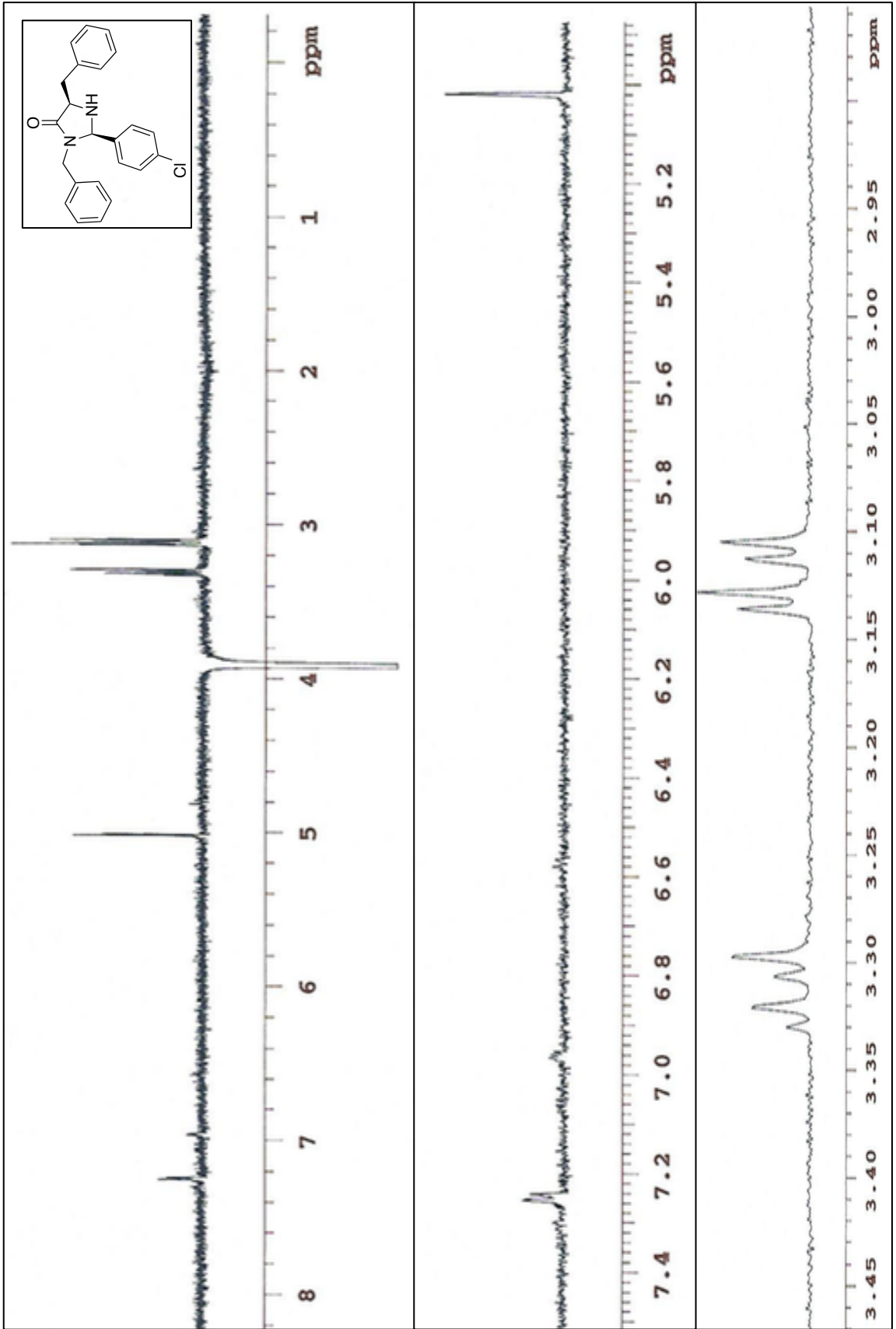
Şekil 4.70 Bileşik 24'ün FTIR spektrumu (ATR)



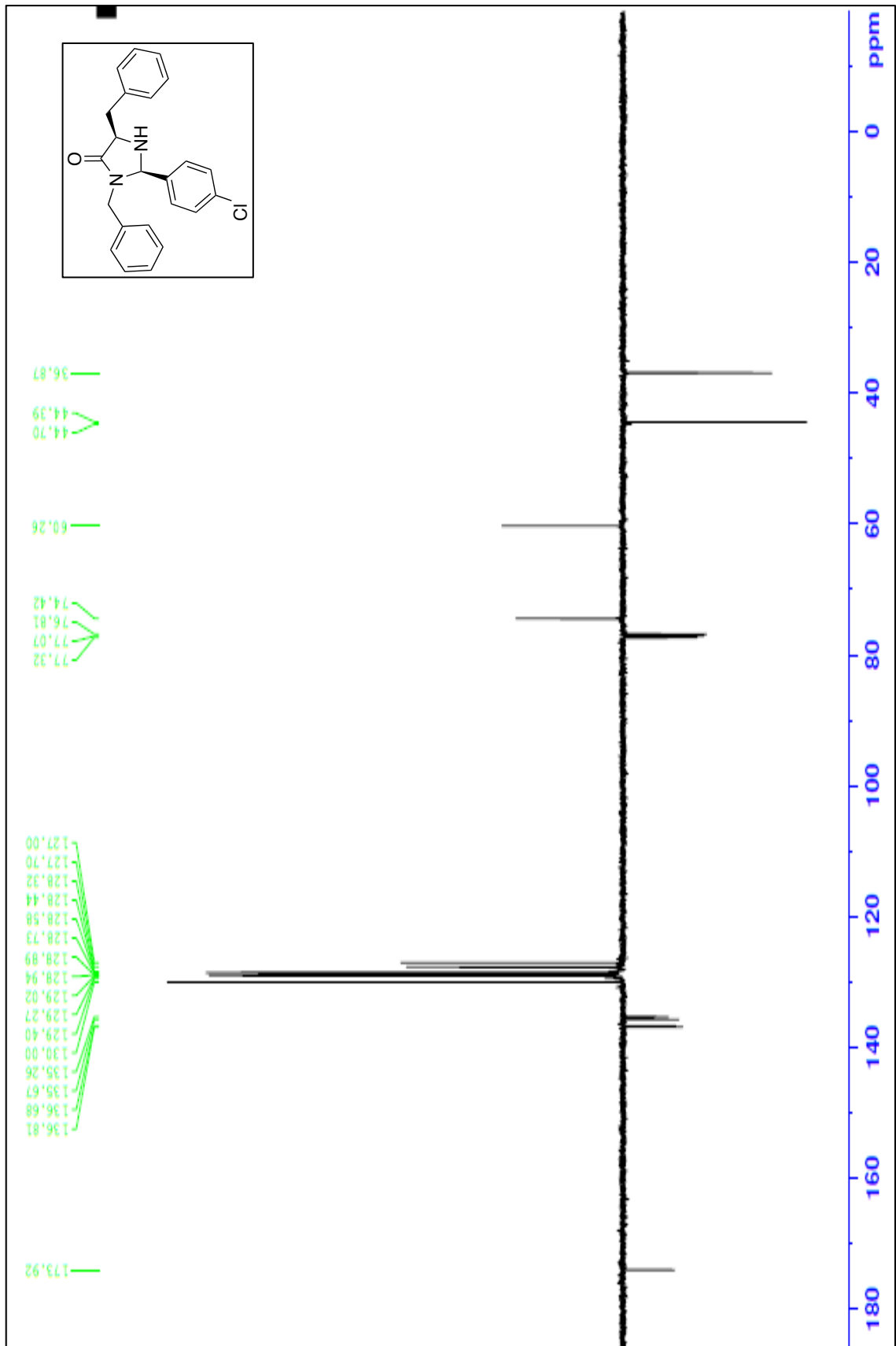
Şekil 4.71 Bileşik 24'ün LC-MS Spektrumu



Şekil 4.72 Bileşik 24'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

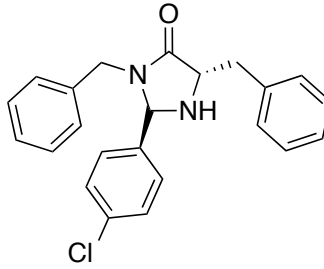


Şekil 4.73 Bileşik 24'ün 1-D NOESY Spekturumu



Şekil 4.74 Bileşik 24'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

4.19.2 Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri

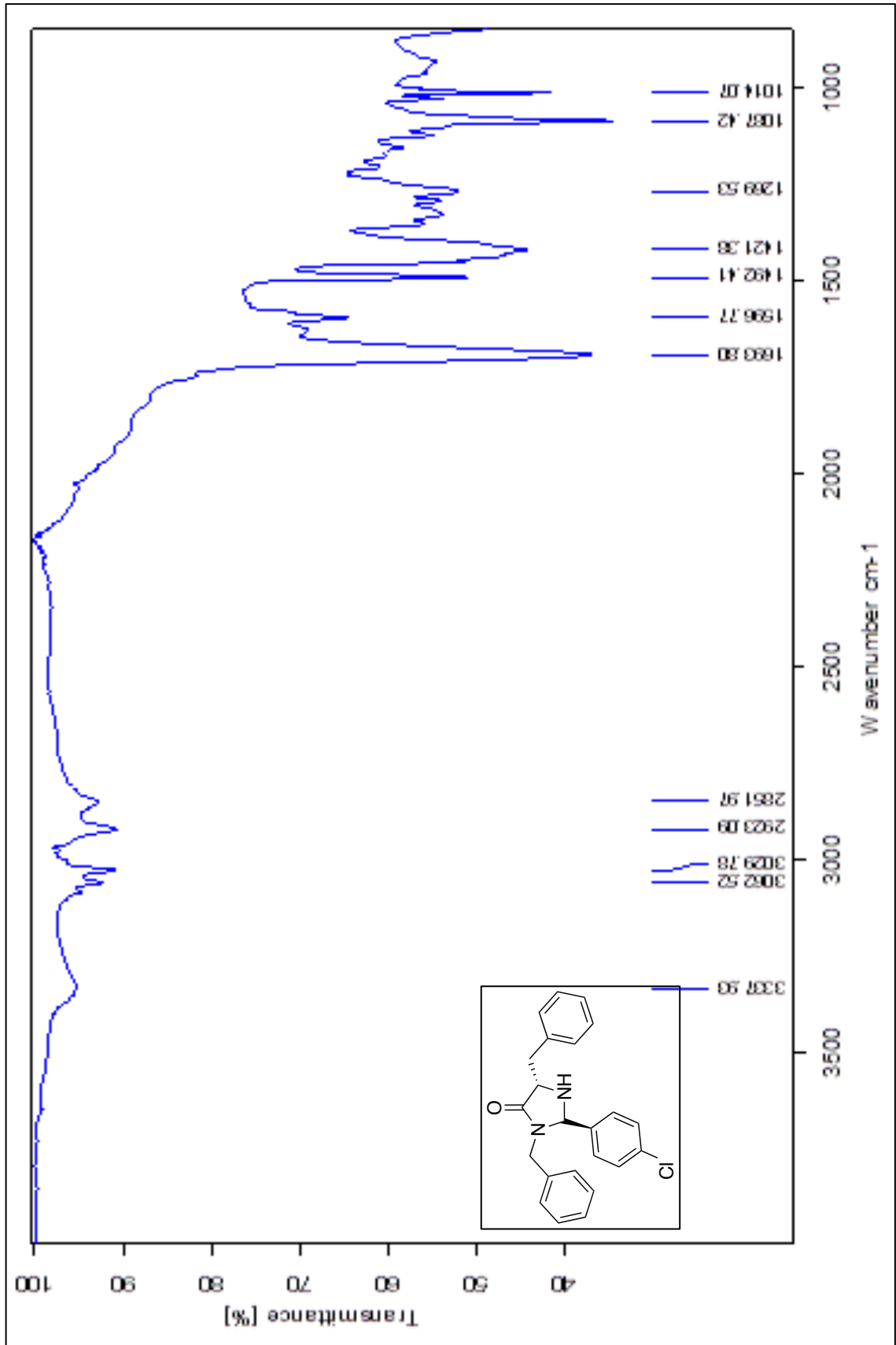


FTIR (ATR): ν = 3327 (N-H gerilimi), 3062 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2923 ve 2851 (alifatik, =C-H gerilimleri), 1693 (C=O gerilimi), 1596 (C=C gerilimi), 1492, 1421 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1014 (C-N salınımı) cm^{-1} .

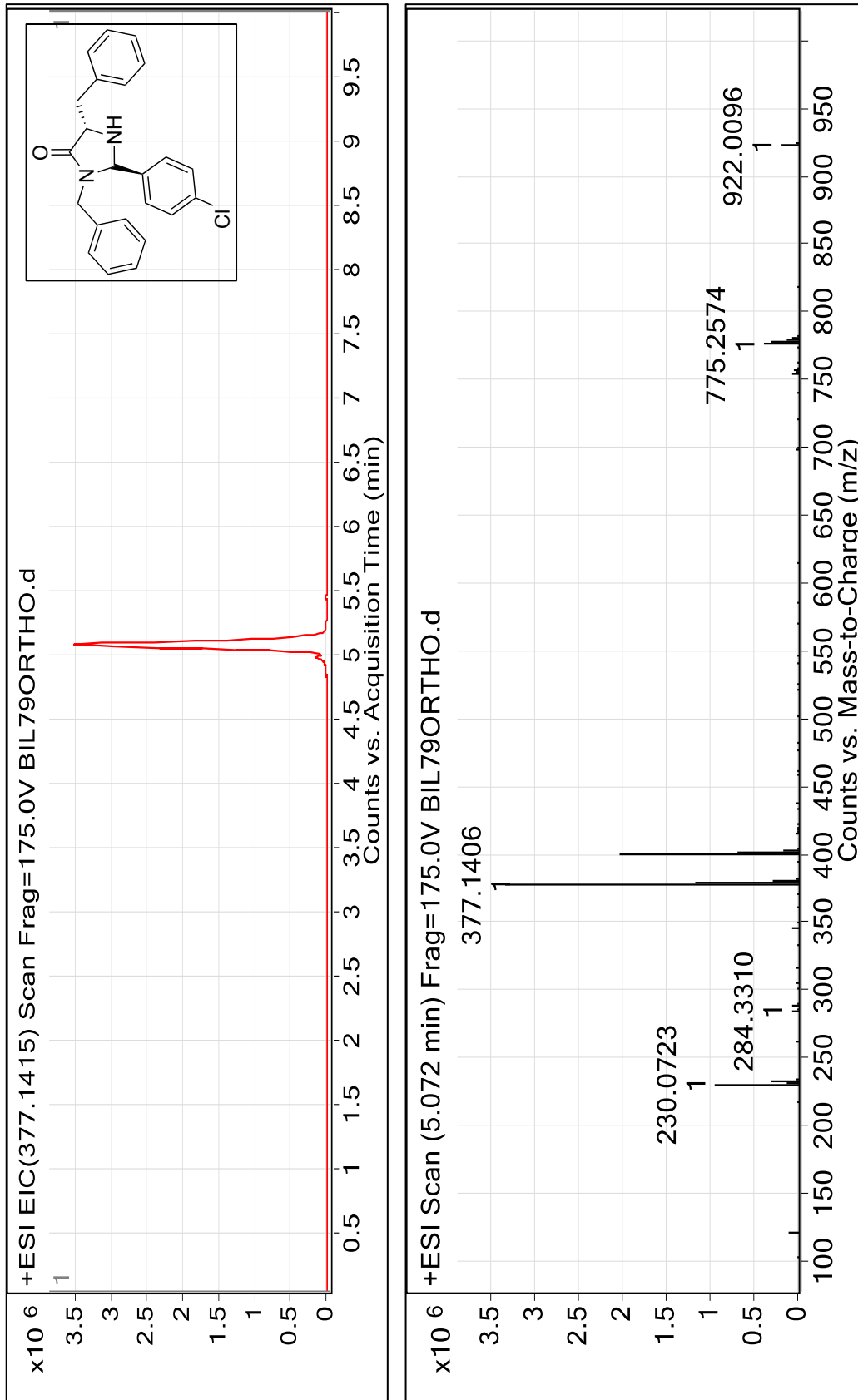
LC-MS (ESI-QTOF): m/z = 377.1412 (M^+).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.12 (1H, brs, NH), 3.08 (1H, dd, J 6.62; 13.87 Hz, CH_2), 3.17 (1H, dd, J 4.09;13.55 Hz, CH_2), 3.46 (1H, d, J 14.81 Hz, CH_2), 4.17 (1H, t, J 4.09 Hz, CH), 4.93 (1H, s, CH), 5.03 (1H, d, J 15.13 Hz, CH_2), 6.85 (2H, d, J 7.56 Hz, ArH), 7.11 (2H, d, J 8.19 Hz, ArH), 7.22-7.32 (6H, m, ArH), 7.35 (2H, d, J 8.51 Hz, ArH) ppm.

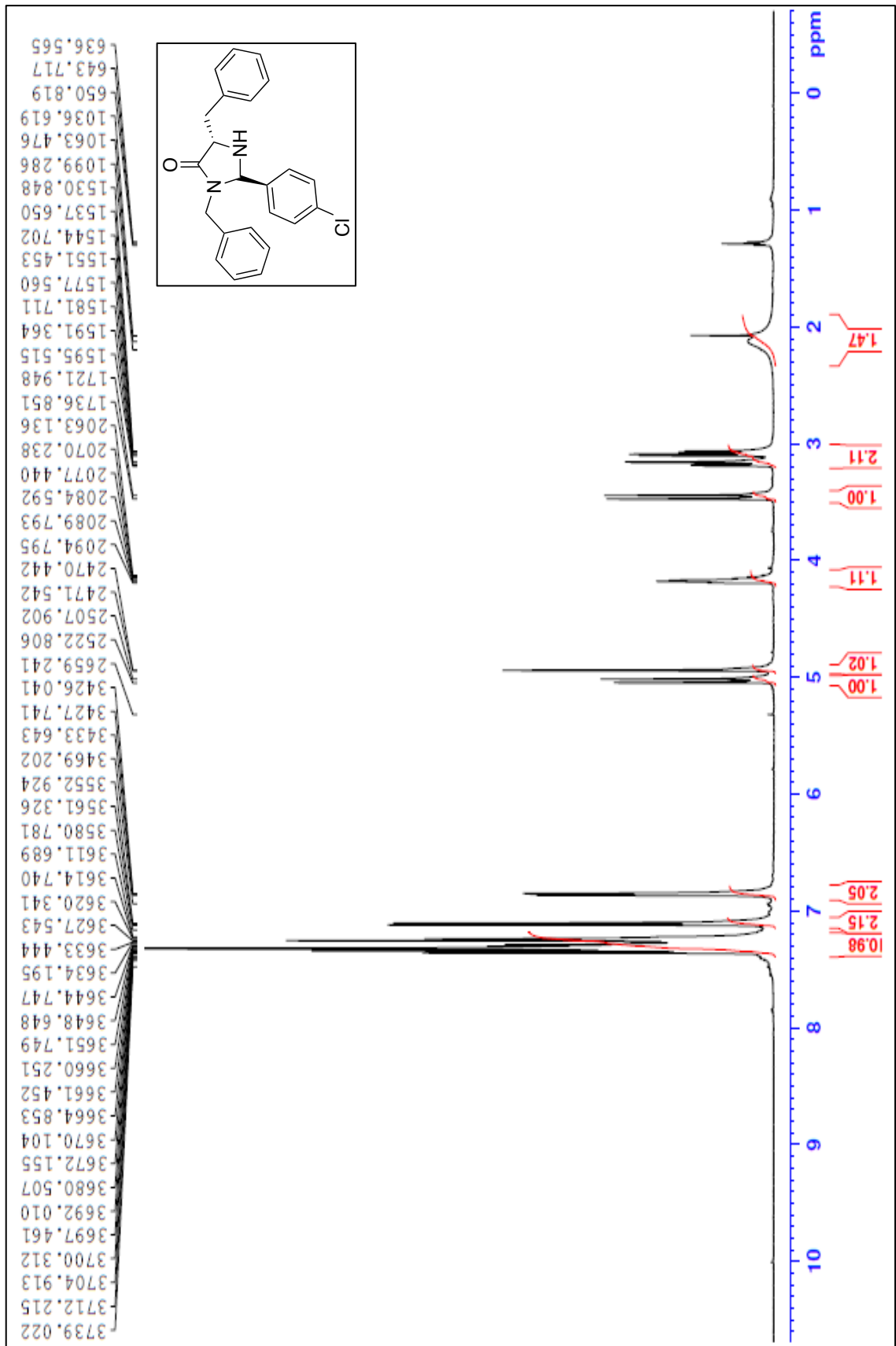
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 38.0 (CH_2), 44.0 (CH_2), 59.7 (CH), 74.1 (CH), 126.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 135.0 (C_{q}), 135.2 (C_{q}), 137.0 (C_{q}), 137.9 (C_{q}), 173.5 (C=O) ppm.



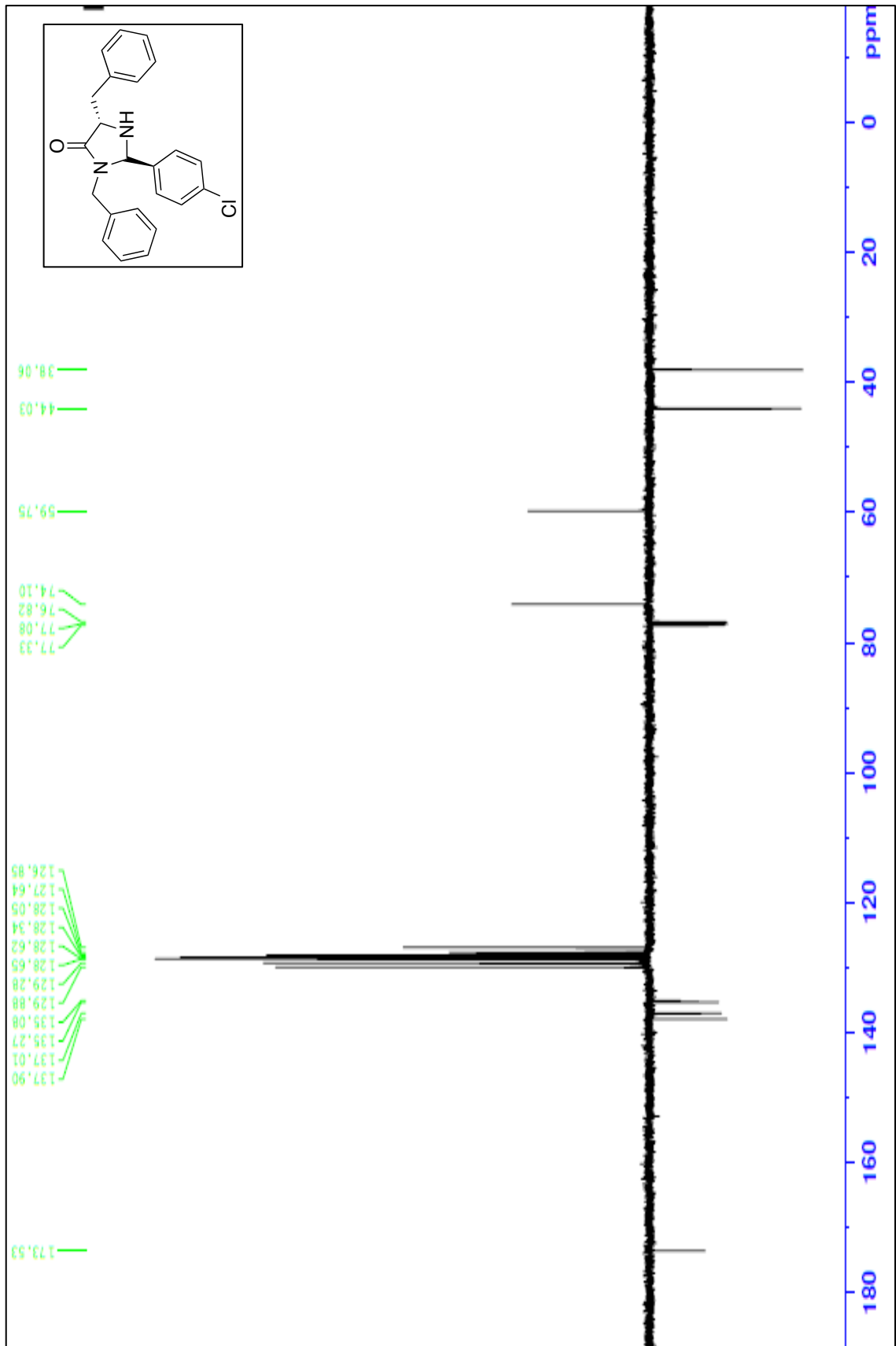
Şekil 4.75 Bileşik 25'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.76 Bileşik 25'in LC-MS Spektrumu



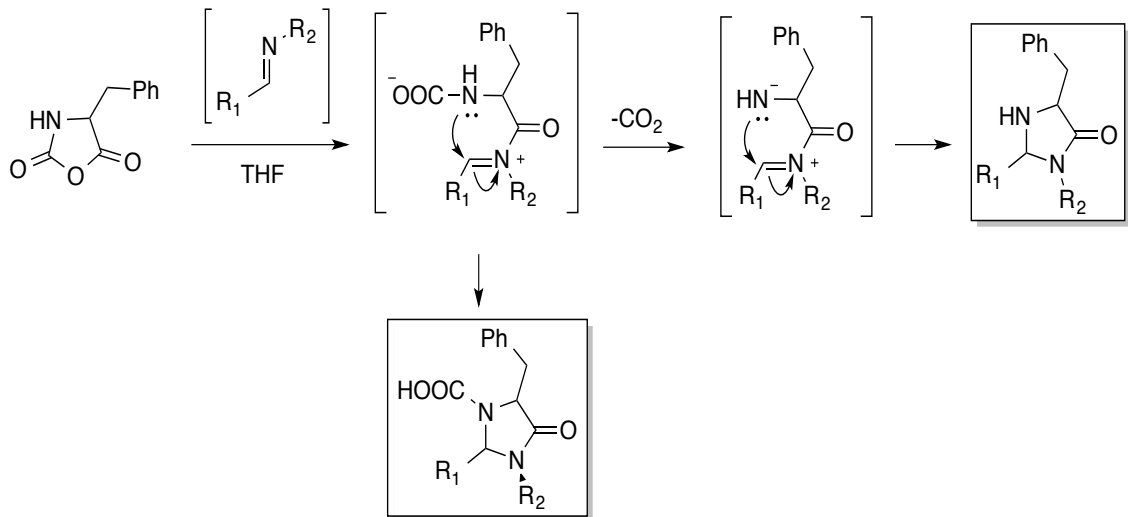
Şekil 4.77 Bileşik 25'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.78 Bileşik 25'in APT Spektrumu (CDCl_3)

SONUÇ VE ÖNERİLER

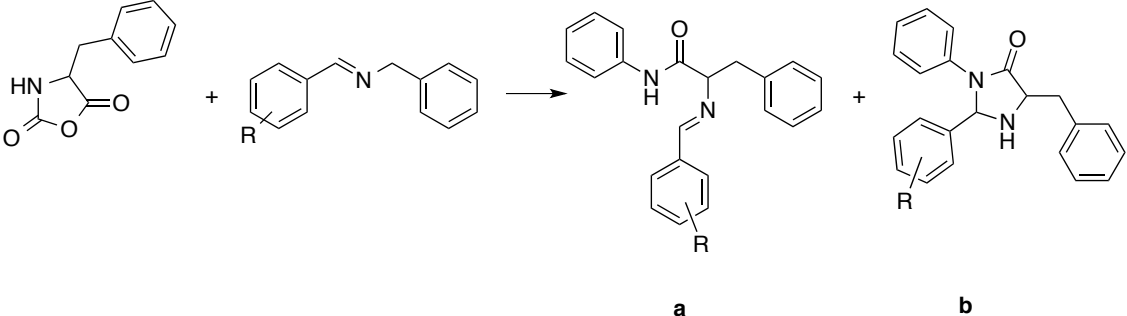
NCA anhidritlerin bugüne kadar Schiff bazlarıyla hiçbir çalışmasına rastlanmamıştır. İlk defa bizim tarafımızdan önerilen bu çalışma ile ilgili sunduğumuz mekanizma aşağıdaki gösterildiği gibiydi.



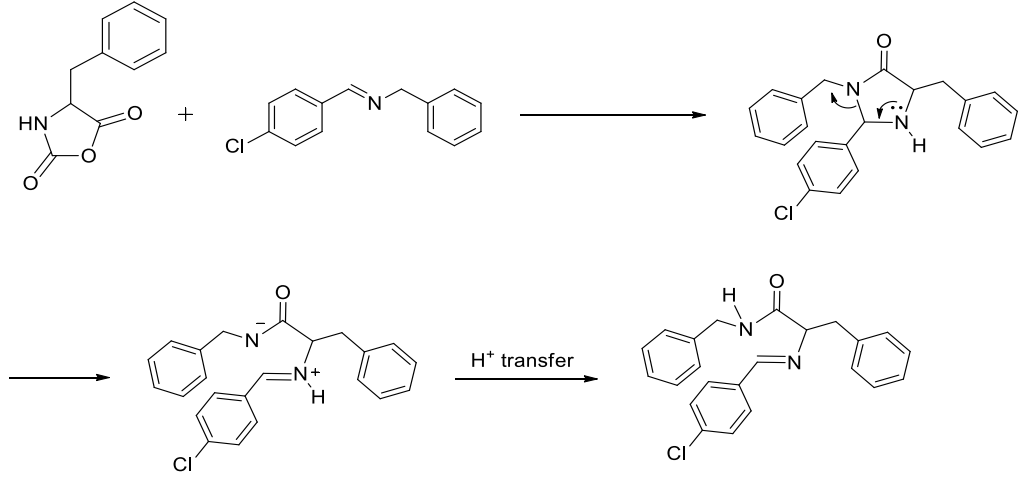
Şekil 5.1 NCA anhidritlerin Schiff bazlarıyla önerilen reaksiyon mekanizması

Çok çeşitli katalizörlerle ya da katalizörsüz çalışmalar sonucunda, yaptığımız denemelerin tablo halindeki örneği aşağıdaki Çizelge 5.1’de bulunmaktadır.

Çizelge 5.1 Çözücü, katalizör, baz ve sıcaklık değişimleriyle reaksiyon denemeleri

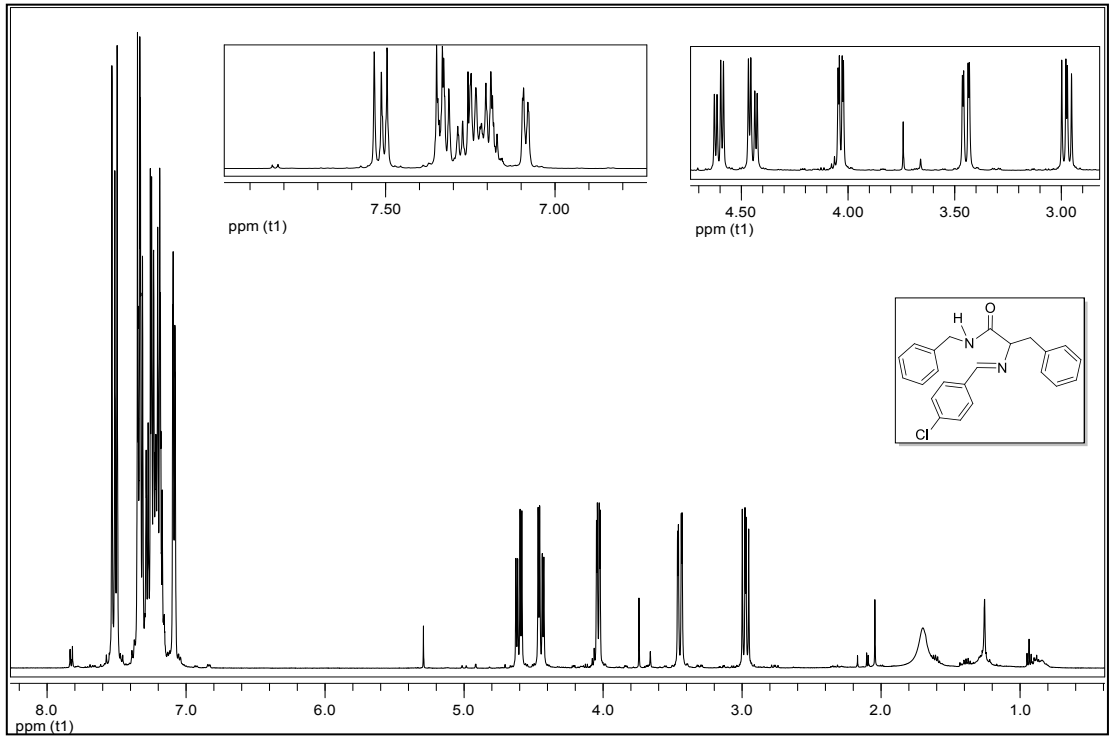
|  | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|---------------|-------|----------|
| Çözücü | Katalizör | Baz | T °C | Sonuç | |
| | | | | a | b |
| Etil asetat | - | Et ₃ N | 50 | - | - |
| Etil asetat | I ₂ | Et ₃ N | 80 | - | - |
| Diklorometan | - | - | 40 | - | - |
| Etilasetat | Bakır(ii)triflat (%10) | - | 80 | - | - |
| Asetonitril | Bakır(ii)triflat (%5) | - | Oda sıcaklığı | + | - |
| Asetonitril | - | - | Oda sıcaklığı | + | - |
| Asetonitril | - | - | 80 | + | - |
| Toluen | - | - | 110 | + | - |
| Metanol | | <i>N</i> -Metilmorfolin | 50 | - | + |
| | | | | | (30 gün) |

Yaptığımız çalışmalar sonucunda, asetonitril varlığında Leuchs' anhidritlerle schiff bazlarının reaksiyonun aminal aşamasında kalmayıp yeni bir Schiff bazında kaldığı ve hatta anhidridin bu Schiff bazıyla da bir kez daha reaksiyon verdiğini gördük. Aşağıdaki mekanizmayı önermekteyiz (Şekil 5.2).



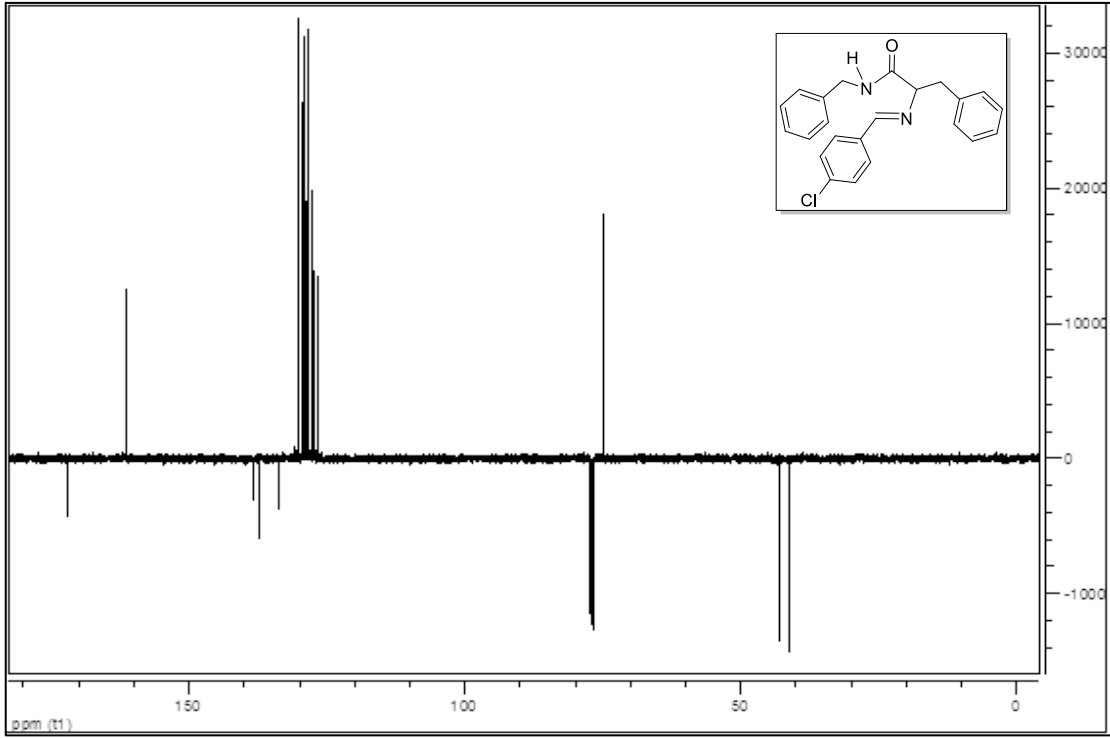
Şekil 5.2 NCA anhidrit ve Schiff bazı reaksiyonunun aminal aşamada kalmadığını gösteren mekanizma

Reaksiyonun aminal aşamada kalmadığını, elde ettiğimiz bileşiklerin α -amino asid amid-Schiff Bazları olduklarını spektroskopik analizlerle aydınlattık. ¹H NMR analizleri ele alındığında ise imin protonuna ait piki 7-8 ppm arasında gözlemledik. Bileşik **11**'in NMR spektrumları örnek olarak verilmiştir.



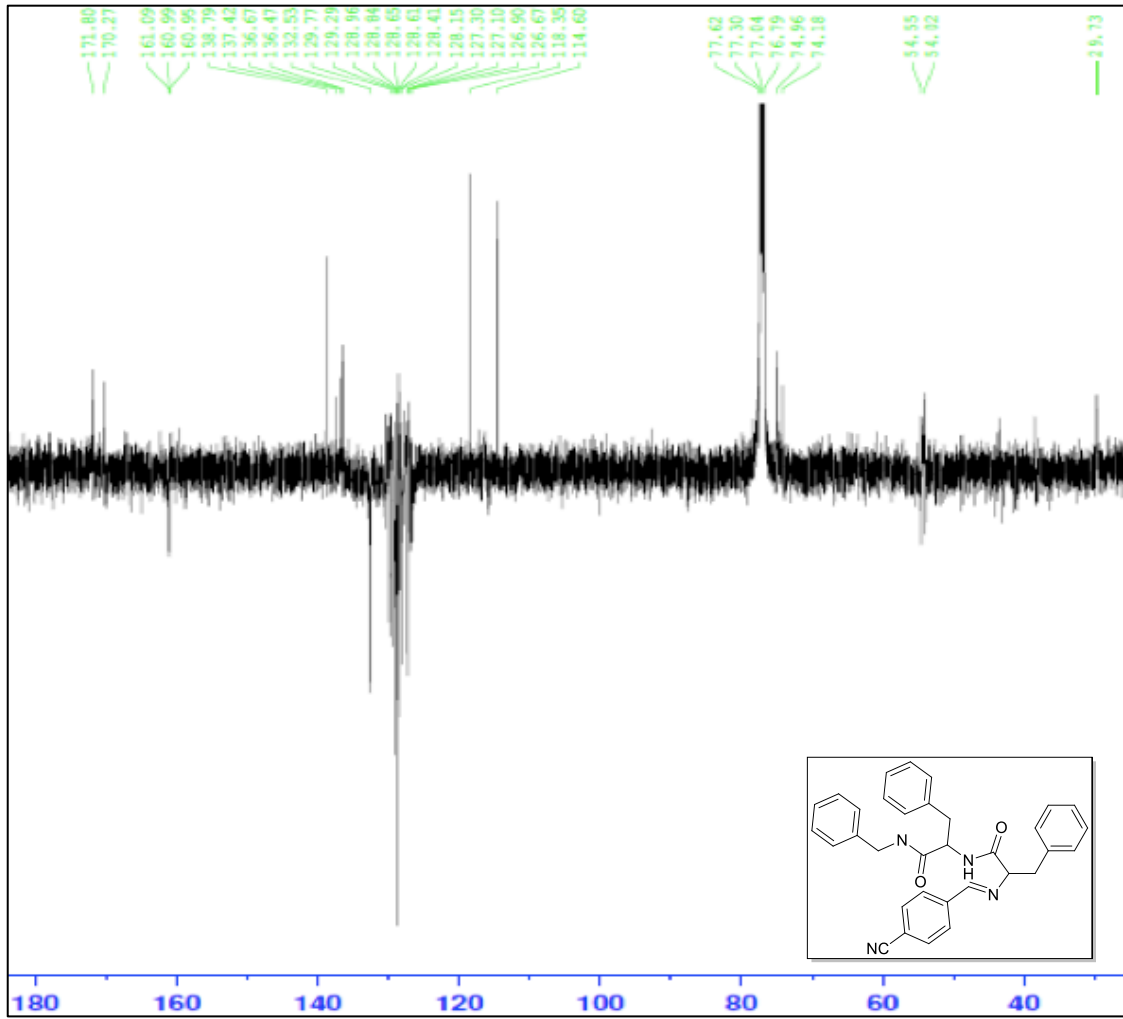
Şekil 5.3 Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu

^{13}C NMR (APT) spektrumları incelendiğinde ise imin karbonuna ait sinyali beklenen yerde (160 ppm) gözlemledik.



Şekil 5.4 Bileşik 11'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu

Bu bileşiklerin alınan HRMS sonuçları yapıların doğruluğunu ispatlamaktadır. Reaksiyona anhidritin fazlası konulduğunda, oluşan α -amino asid amid-Schiff Bazı ile anhidrit tekrardan reaksiyon vermektedir. Oluşan ürünlerin LC-MS, ^1H NMR ve ^{13}C NMR (APT) spektrumları alınarak yapıları aydınlatılmıştır. ^{13}C NMR (APT) spektrumlarında imin karbonlarına ait 2 pik beklenen yerlerde izlenmektedir. Bileşik **14'**ün ^{13}C NMR'ı örnek verilmiştir.

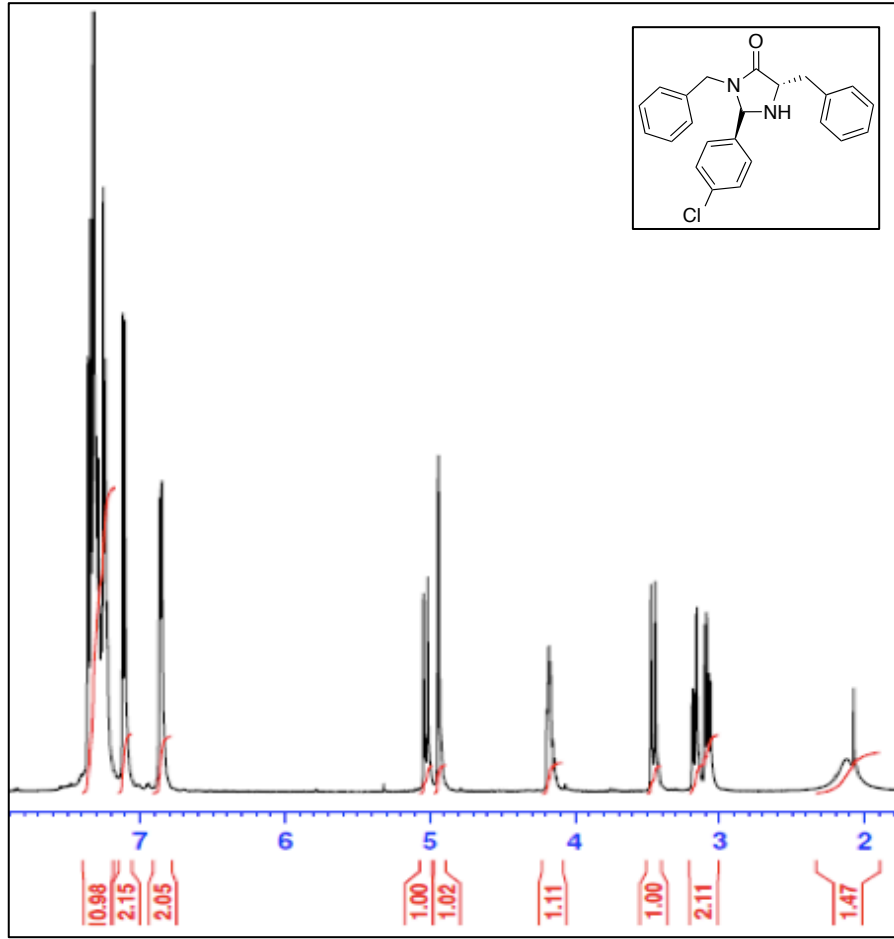


Şekil 5.5 Bileşik 14'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu

Yapılan çeşitli denemeler sonucunda, metanolde *N*-metilmorfolin ile 30 gün boyunca gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda imidazolidin-4-on bileşikleri one-pot olarak elde edilmiştir.

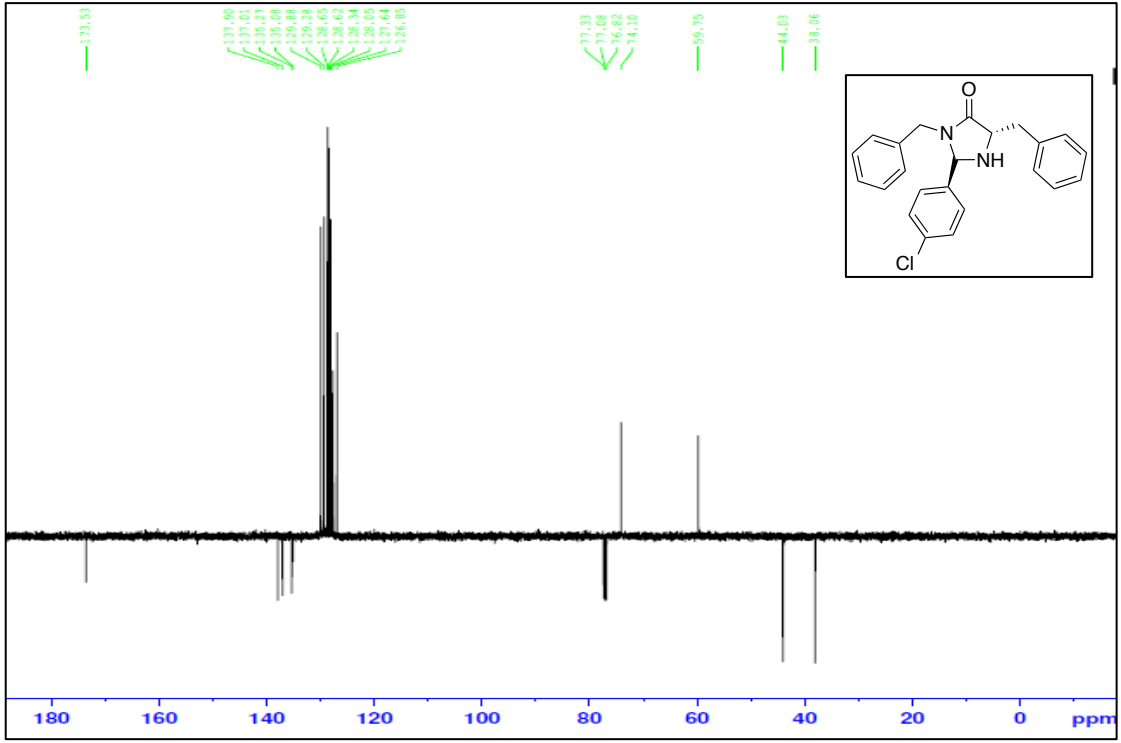
Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen imidazolidin-4-on ürünlerinin, α -Amino asid amid-Schiff Bazları ile aynı molekül ağırlığına sahip olması nedeniyle LC-MS sonuçları aynı çıkmaktadır. Yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, α -Amino asid amid-Schiff Bazının, ^1H NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen, singlet olarak belirlenen imin bağına özgü sinyalin çıkmaması ve buna ilaveten 5-6 ppm arasında halkalaşma sonucunda oluşan CH

protonuna ait singlet kimyasal kaymanın çıkması imidazolidin-4-on ürününün oluştuğunu göstermektedir.



şekil 5.6 Bileşik 25'in ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (APT) spektrumları incelendiğinde, imin karbonuna ait pikin olmadığı ve alifatik bölgede halkalaşma sonucunda oluşan CH karbonuna ait pikin oluştuğu gözlenmiştir.



Şekil 5.7 Bileşik 25'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu

Bunun yanısıra kaynaklardan [40] yararlanılarak Bileşik **20** ve Bileşik **21**, α -amino asid amid-Schiff Bazlarının asetil klorür ile halka kapatılması sonucu hidroklorür tuzları şeklinde elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları da spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmıştır.

Sonuç olarak, ilaç endüstrisinde yer alabilecek, ilaç etken maddeler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada on yedi adet yeni molekül elde edilmiştir. Bu ürünlerin dokuzunu α -amino asid amid-Schiff Bazları, beşini imidazolidin-4-on bileşikleri ve üçünü ise α -amino asid amid-Schiff Bazlarının indirgenmesi sonucu oluşan amin molekülleri oluşturmaktadır. Bu çalışmamız Tetrahedron Letters'da basılmıştır [41]. Ayrıca sentezlenen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılması hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Pitchumani, K. ve Namitharan, K., (2011). "Copper(I)-Catalyzed Three Component Reaction of Sulfonyl Azide, Alkyne, and Nitrene Cycloaddition/Rearrangement Cascades: A Novel One-Step Synthesis Of imidazolidin-4-Ones", *Organic Letters*, 13(21):5728-5731.
- [2] Ooi, T., Takeuchi, M., Kato, D., Uematsu, Y., Tayama, E., Sakai, D. ve Maruoka, K., (2005). "Highly Enantioselective Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation of Protected α -Amino Acid Amides toward Practical Asymmetric Synthesis of Vicinal Diamines, α -Amino Ketones, and α -Amino Alcohols", *Journal of the American Chemical Society*, 127(14):5073-5083.
- [3] Sandler, S. R. ve Karo, W. (1986). *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, San Diego.
- [4] Smith, P. A. S., (1965). *Open-Chain Nitrogen Compounds*, W. A. Benjamin Inc., New York.
- [5] Reeves, R. L., (1966). *The Chemistry of The Carbonyl Group*, Interscience Publishers, London.
- [6] Layer, R. W., (1963). "The Chemistry of Imines", *Chemical Reviews*, 63(5):489-510.
- [7] Cook, A. G. ve Fields, E. K., (1962). "Reaction of Dichlorocarbene with Imines", *Journal of Organic Chemistry*, 27(10):3686-3687.
- [8] Sammes, P. G., (1976). "Recent Chemistry of the β -lactam Antibiotics", *Chemical Reviews*, 76(1):113-155.
- [9] Bellassoued, M., Arous-Chtara, R. ve Gaudemar, M., (1982). "The Use of the Reformatsky Reaction for the Synthesis of β -amino Acids", *Journal of Organometallic Chemistry*, 231(3):185-189.
- [10] Hilgetag, G. ve Martini, A., (1972). *Preparative Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York.
- [11] Kouznetsov, V., Öcal, N., Turgut, Z., Zubkov, F., Kaban, Ş. ve Varlamov, A. V., (1998). "Allylation and Heterocycloaddition Reactions of Aldimines: Furan- and Quinolinecarboxaldehydes", *Monatshefte für Chemie*, 129:671-77.

- [12] Öcal, N., Yolaçan, Ç., Kaban, S., Leonor, Y., Vargas, M. ve Kouznetsov, V., (2001). "Transformations of Schiff Bases Derived from the Quinoline-8-carbaldehyde. Synthesis of C-8 Substituted Quinolines", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38:233-238.
- [13] Mendez, L. V. Y., Kouznetsov, V., Poveda, J. C., Yolaçan, Ç., Öcal, N. ve Aydoğan, F., (2001). "Transformations of 4-*N*-Arylamino-4-(8-quinolinyl)-1-butenes and 3-aryl-2-(8-quinolinyl)-4-thiazolidinones", *Heterocyclic Communications*, 7(2): 129-134.
- [14] Aydoğan, F., Öcal, N., Turgut, Z. ve Yolaçan, Ç., (2001). "Transformations of Aldimines Derived from Pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of Thiazolidino-Fused Compounds", *Bulletin of Korean Chemical Society*, 22(5):476-479.
- [15] Xu, J. ve Chen, L., (2002). "Reactions of Unsymmetrical α -Diazo- β -Diketones with Imines: Syntheses of 4*H*-1,3-Oxazin-4-ones", *Heteroatom Chemistry*, 13(2):165-166.
- [16] Kudryavtsev, K. V. ve Zagulyaeva, A. A., (2008). "1,3-Dipolar Cycloaddition of Schiff Bases and Elektron-Deficient Alkenes, Catalyzed by α -Amino Acids", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(3):378.
- [17] Yadav, L. D. S. ve Rai, A., (2010). "*N*-Iodosaccharin (NISac): A New Reusable Catalyst for Formal [2+4] Cycloaddition of Imines and Enones", *Tetrahedron Letters*, 51:4045.
- [18] Pagenkopf, B. L. ve Abd Rabo Moustafa, M. M., (2010). "Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of Alkoxy-Substituted Donor-Acceptor Cyclobutanes and Their Formal [4+2] Cycloaddition with Imines: Stereoselective Synthesis of Piperidines", *Organic Letters*, 12(21): 4732-4733.
- [19] Matsubara, S., Kurahashi, T. ve Wakabayashi, R., (2012). "Cobalt(III) Porphyrin Catalyzed Aza-Diels-Alder Reaction", *Organic Letters*, 14(18):4794.
- [20] Shaw, J. T., Tan, D. Q., Atherton, A. L., Smith, A. J., Soldi, C., Hurley, K. A. ve Fettinges, J. C., (2012). "Synthesis of a γ -Lactam Library via Formal Cycloaddition of Imines and Substituted Succinic Anhydrides", *ACS Combinatorial Science*, 14:218.
- [21] Blackmore, T.R. ve Thompson, P. E., (2011). "Imidazolidin-4-Ones: Their Syntheses and Applications", *Heterocycles*, Vol. 83, No. 9, 1953-1975.
- [22] Carrington, H. C., Vasey, C. H. ve Waring, W. S., (1953). "Thiohydantoins. Part IV. The action of Raney Nickel on Some Monothiohydantoins", *Journal of the Chemical Society*, 3105-3111.
- [23] Whalley, W. B., Anderson, E. L., Dugan, F. J., Wilson, W. ve Ulliyot, G. E., (1955). "Reductive Desulfurization of Thiohydantoins and Thiobarbituric Acids with Raney Nickel", *Journal of the American Chemical Society*, 77(3):745-749.
- [24] Pascal, R., Taillades, J. ve Commeyras, A., (1978). "Strecker And Related Systems. X, Decomposition and Hydration of Secondary α -Aminonitriles In

- Aqueous Basic Media. Autocatalytic Hydration Process and Catalysis by Acetone”, *Tetrahedron*, 34(15):2275-2281.
- [25] Harmon, R. E., Rizzo, V. L. ve Gupta, S. K., (1970). “Synthesis of 3-hydroxy-4-Imidazolidinones”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(2):439-442.
- [26] Davis, A. C. ve Levy, A. L., (1951). “The Interaction of α -amino-nitriles and Aldehydes and Ketones”, *Journal of the Chemical Society*, 3479-3489.
- [27] Khalaj, A., Bazaz, R. D. ve Shekarchi, M., (1997). “Synthesis of Novel Imidazolidinones”, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 128:395-398.
- [28] Rinnova, M., Vidal, A., Nefzi, A. ve Houghten, R., (2002). “Solid-Phase Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 4-Imidazolidinones”, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 4(3):209-213.
- [29] Bird, C. W., (1964). “New Examples of the Penicillin-Penillonic Acid Rearrangement”, *Tetrahedron Letters*, 609-612.
- [30] Shevtsov, A. V., Petukhova, V. Y., Strelenko, Y. A., Lyssenko, K. A., Fedyanin, I. V. ve Makhova, N. N., (2003). “A New Direction of Ring Expansion of 1,2-Dialkyldiaziridines in the Reactions With Arylketenes”, *Mendeleev Communications*, 13:221-223.
- [31] Blass, B. E., Coburn, K., Fairweather, N., Fluxe, A., Hodson, S., Jackson, C., Janusz, J., Lee, W., Ridgeway, J., White, R. ve Wu, S., (2006). “Synthesis of 1-aminoimidazolidin-4-one and 1-aminoimidazolidin-2-one Based Compounds: an Interesting Divergence in Methodology”, *Tetrahedron Letter*, 47(42):7497-7499.
- [32] Ahrendt, K. A., Borths, C. J. ve Macmillan, D. W. C., (2000). “New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction”, *Journal of the American Chemical Society*, 122(17):4243-4244.
- [33] Poche, D.S., Moore, M.J. ve Bowles, J.L., (1999). “An Unconventional Method for Purifying the N-carboxyanhydride Derivatives of γ -alkyl-L-glutamates”, *Synthetic Communications*, 29(5):843-854.
- [34] Gaeta, C., Talotta, C. ve Neri, P., (2014). “Pseudorotaxane Orientational Stereoisomerism Driven by π -electron Density”, *Chemical Communications*, 50:9917-9920.
- [35] Kulchat, S., Meguellati, K. ve Lehn, J., (2014). “Organocatalyzed and Uncatalyzed C=C/C=C and C=C/C=N Exchange Processes between Knoevenagel and Imine Compounds in Dynamic Covalent Chemistry”, *Helvetica Chimica Acta*, 97(9): 1219-1236.
- [36] Albert, J., Cadena, J. M., Granell, J., Solans, X. ve Font-Bardia, M., (2004). “Regioselective Cyclomanganation of Schiff bases. An Unexpected Effect of Chloro Substituents”, *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(26):4889-4896.

- [37] Xia, J., Xu, J., Fan, Y., Song, T., Wang, Li. ve Zheng, J., (2014). "Indium Metal-Organic Frameworks as High-Performance Heterogeneous Catalysts for the Synthesis of Amino Acid Derivatives", *Inorganic Chemistry*, 53(19):10024-10026
- [38] Devries, V. G., Largis, E. E. ve Conrow, R. B., (1983). "Substituted Urea and Thiourea Compounds with Antiatherosclerotic Action", Patent DE 3247581 A1.
- [39] Cho, B. T. ve Kang, S. K., (2005). "Direct and Indirect Reductive Amination of Aldehydes and Ketones With Solid Acid-Activated Sodium Borohydride Under Solvent-Free Conditions", *Tetrahedron Letter*, 61(24):5725-5734.
- [40] Horning, T.H., ve MacMillan, D.W.C., (2011). "The Preparation of (2*R*,5*S*)-2-*t*-butyl-3,5- dimethylimidazolidin-4-one", *Organic Syntheses*, 88:42-53.
- [41] Sucu, B.O., Ocal, N. and Erden, İ., (2015). "Direct Synthesis of Imidazolidin-4-Ones via Cycloadditions of Imines with a Leuchs' Anhydride", *Tetrahedron Letters*, 56:2590-2592.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Bilgesu Onur SUCU
Doğum Tarihi ve Yeri : 11/12/1988 - Malatya
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : bilgesu_88@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

| Derece | Alan | Okul/Üniversite | Mezuniyet Yılı |
|---------------|--------------------|----------------------------|----------------|
| Yüksek Lisans | Organik Kimya | Yıldız Teknik Üniversitesi | 2013 |
| Lisans | Kimya | Yıldız Teknik Üniversitesi | 2011 |
| | Kimya Mühendisliği | Yıldız Teknik Üniversitesi | 2012 |
| Lise | | Edirne Lisesi | 2006 |

İŞ DURUMU

| Yıl | Firma/Kurum | Görevi |
|------|-------------------------------|-------------------|
| 2015 | İstanbul Medipol Üniversitesi | Öğretim Görevlisi |

YAYINLARI

Makale

1. Sucu, B., Ocal, N. ve Erden, I., (2015). "Direct Synthesis of Imidazolidin-4-ones via Cycloadditions of Imines with a Leuchs' Anhydride", *Tetrahedron Letters*, 56(20):2590-2592.
2. Gunkara, O., Sucu, B., Guleli, M. ve Ocal, N., (2014). "Synthesis of New Tandospirone Analogues Carrying 1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazine", *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 44(11):1619-1628.
3. Gunkara, O., Sucu, B., Ocal, N. ve Kaufmann, D., (2013). "Synthesis of New Aryl(Hetaryl)-Substituted Tandospirone Analogues Under Reductive Heck Type Hydroarylations with Expected Anxiolytic Activity", *Chemical Papers*, 67(6):643-649.
4. Kulu, I., Goksu, G., Sucu, B., Kopruceli, A., Ocal, N. ve Kaufmann, D., (2013). "Synthesis of New Aryl Substituted Tandospirone and Epiboxidine Analogues and Isoxazoline Derivatives", *Organic Preparation And Procedures International*, 45(1):44-56.

Bildiri

1. Sucu, B., Ocal, N. ve Erden, İ., (2015). "One Pot α -Amino Asid Amid-Schiff Bazları ve İmidazolidin-4-on Sentezleri", 3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 20-22 Mart 2015, Antalya (poster).
2. Sucu, B., Ocal, N. ve Erden, İ., (2014). " α -Amino Asid Amid-Schiff Bazlarının Basit ve Tek Aşamalı Sentezleri", II.Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Eylül 2014, Ankara (poster).
3. Sucu, B., Gunkara, O. ve Ocal, N., (2014). "Antidepresan İlaç Olan Tandospironun Daha Aktif Analoglarının Sentezlenmesi", 2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 24-26 Mart 2014, Antalya (poster).
4. Sucu, B., Gunkara, O. ve Ocal, N., (2013). "Yeni Aril(Hetaril)-Substitue Tandospiron Analoglarının Sentezlenmesi", I.Ulusal Organik Kimya Kongresi, 25-29 Ekim 2013, Sakarya (poster).