T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZOT VE OKSİJEN TAŞIYAN AKTİF MOLEKÜL SENTEZLERİ

ÖZNUR EYİLCİM

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL

İSTANBUL, 2017

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZOT VE OKSİJEN TAŞIYAN AKTİF MOLEKÜL SENTEZLERİ

Öznur EYİLCİM tarafından hazırlanan tez çalışması 30.05.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU

İstanbul Üniversitesi _____

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

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında bilgileriyle yol gösterip her konuda yardımcı olan, desteğini her zaman hissettiğim, çalışmam sırasında geçirebildiğimiz her anın bana çok şeyler kattığına inandığım hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a teşekkürü borç bilirim.

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

Laboratuvar çalışmam esnasında ve tez yazım aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Arş. Gör. Dr. Ömer Tahir Günkara dolayı çok teşekkür ederim.

Desteğini her zaman hissettiğim, en zor anımda dahi yardımlarını benden esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Feray Aydoğan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gösterdikleri özveri, anlayış ve destekleriye her an yanımda olduklarını hissettiren annem Fadime Eyilcim, babam Memed Eyilcim, ablalarım Özlem Tomruk ve Özgen Sabuncuoğlu'na ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ve hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

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

Mayıs, 2017

Öznur EYİLCİM

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

ÇİZELGE LİSTESİ xii

ÖZET xiii

ABSTRACT xv

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Hipotez 2

BÖLÜM 2

İMİNLER 3

2.1 Giriş 3
2.2 İsimlendirme 3
2.3 Özellikler 6
2.3.1 Geometrik Özellikler 6
2.3.2 Tautomerlik 6
2.3.3 Fiziksel Özellikler 7
2.4 İmin Bileşiklerinin Sentezlenme Tepkimeleri 8
2.4.1 Karbonil Bileşiklerinin Aminler ile Tepkimesi 8
2.4.2 Organometalik Bileşik Taşıyan Kondenzasyon Tepkimeleri 9
2.4.3 Oksidasyon Tepkimeleri 9
2.5 Tepkimeleri 10
2.5.1 Kompleks Oluşumu 10
2.5.2 Tuz Oluşumu 10
2.5.3 β-Laktamların Sentezi 11

2.5.4 Triazin ve Azetidonların Sentezi 11
2.5.5 4-Tiyazolidinonların Hazırlanması 13
2.5.6 α-Laktamların (Aziridonlar) Sentezi 14
2.6 İmin Bileşikleriyle Son Yıllarda Gerçekleştirilen Siklokatılmalar 15
2.6.1 4*H*-1,3-Oksazin-4-on Bileşiğinin Eldesi 15
2.6.2 İminler İle Leuchs' Anhidritlerin Reaksiyonu 15
2.6.3 C,N-Siklik Azometin İminlerin 3-Nitroindollerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Çalışmaları 16
2.6.4 Alkinlerin Azometin İminlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları 16

BÖLÜM 3

AZA-OKSİALLİL KATYONLAR 17

BÖLÜM 4

İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ 27

4.1 Giriş 27
4.2 Sentezlenme Reaksiyonları 28
4.2.1 Aldehit ve Ketonlarla Aminoasetamidlerin Reaksiyonu 28
4.2.2 β-Laktamlar Yoluyla İmidazolidin-4-onlar 31
4.2.3 Azotlu Bileşiklerde Halkalanma 34
4.3 İmidazolidin-4-on'un İle Yapılan Reaksiyonlar 36
4.4 Enantiyosaf İmidazolidin-4-onlar ile Asimetrik Sentez 38
4.5 Farmakolojik İmidazolidin-4-onlar 40

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR 42

5.1 Materyal ve Yöntem 42
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 42
5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 43
5.1.3 Susuz Trietilamin Reaktifinin Hazırlanması 44
5.1.4 Renk Reaktifinin Hazırlanması 44
5.1.5 Schlenk Sistemi 44
5.2 *N*-(4-Klorobenziliden)-1-fenilmetanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_{14}H_{12}ClN$) 45
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri 45
5.3 *N*-(Benziloksi)-2-kloro-2-fenilasetamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, $C_{15}H_{14}ClNO_2$) 47
5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri 47
5.4 1-Benzil-3-(benzoksi)-2-(4-klorofenil)-5-fenilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, $C_{29}H_{25}ClN_2O_2$) 50
5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri 50

5.5 1-Fenil-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)metanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, $C_{30}H_{26}N_2O_4$) 58
5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri 58
5.6 1-Benzil-3-(benzoksi)-5-fenil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, $C_{27}H_{24}N_2O_2S$) 60
5.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri 60
5.7 *N*-(Benziloksi)-2-kloropropanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, $C_{10}H_{10}ClNO_2$) 68
5.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri 68
5.8 *N*-(2,4-Diklorobenziliden)-4-floroanilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, $C_{13}H_8Cl_2FN$) 71
5.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri 71
5.9 3-(Benzoksi)-2-(2,4-diklorofenil)-1-(4-florofenil)-5-metilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, $C_{23}H_{19}Cl_2FN_2O_2$) 73
5.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri 73
5.10 *N*-(4-Bromobenziliden)-4-floroanilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, $C_{13}H_9BrFN$) 79
5.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri 79
5.11 3-(Benzoksi)-2-(4-bromofenil)-1-(4-florofenill)-5-metilimidazolidin-4-on (Bileşik 10, $C_{23}H_{20}BrFN_2O_2$) 81
5.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri 81
5.12 4-((2-Fenilhidrazono)metil)benzonitril Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, $C_{14}H_{11}N_3$) 87
5.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri 87
5.13 4-(1-(Benzoksi)-5-okso-4-fenil-3-(fenillamino)imidazolidin-2-il)benzonitril (Bileşik 12, $C_{29}H_{24}N_4O_2$) 89
5.13.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri 89

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER 95

KAYNAKLAR 99

ÖZGEÇMİŞ 104

KISALTMA LİSTESİ

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

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Kondenzasyon reaksiyonu sonucu imin bileşiklerinin sentezi 3
Şekil 2.2 N-Metilasetaldimin ve N-metildiizopropil ketimin yapısı 4
Şekil 2.3 4-Floro-N-(4-florobenziliden)anilin molekülü 4
Şekil 2.4 4-İminosiklohepta-2,5-dienon molekülü 4
Şekil 2.5 *p*-Benzokinondiimin molekülü 5
Şekil 2.6 İmin bileşiklerinde syn- ve anti- yapısı 6
Şekil 2.7 İmin bileşiklerinde tautomerlik 6
Şekil 2.8 Enamin-imin tautomerliği 6
Şekil 2.9 İmin bileşiklerinin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu sonucu meydana gelen polimerik molekül 8
Şekil 2.10 α-Konumunda sadece bir hidrojen bulunduran aldehitler ile kondenzasyo 8
Şekil 2.11 Grignard bileşiklerinden ketiminlerin eldesi 9
Şekil 2.12 Grignard reaktifleriyle imin bileşiklerinin eldesi 9
Şekil 2.13 Ağır metal iyonu ile kompleks yapı eldesi 10
Şekil 2.14 Benzaldiminin ve potasyum amid reaksiyonu sonucu potasyum tuzu elde 10
Şekil 2.15 Azetidin-2-on oluşum reaksiyonu 11
Şekil 2.16 Triazin ve α-laktamların oluşum reaksiyonları 12
Şekil 2.17 2-Amino-4-metil piridinden hazırlanan azometinlerle açilketenin 13
Şekil 2.18 2,3-Disubstitue 4-tiyazolidinon oluşumu 14
Şekil 2.19 İminlerden aziridon sentezi 14
Şekil 2.20 Asimetrik α-diazo-β-ketonların imin reaksiyonu 15
Şekil 2.21 İmidazolidin-4-onların direkt sentezi 15
Şekil 2.22 5-Halkalı tetrahidroizokinolin sentezi 16
Şekil 2.23 *N,N*-Bisiklik pirazolidinon sentezi 16
Şekil 3.1 Reaksiyon mekanizması 17
Şekil 3.2 Aza-oksiallil katyonlar ile dienlerin [3+2] siklokatılma reaksiyonu ve uygulaması 18
Şekil 3.3 Hekzahidropirolo[2,3-b]indol çekirdeği içeren bazı doğal ürünler 19
Şekil 3.4 C3-Substitue indollerle [3+2] siklokatılma reaksiyonu 19
Şekil 3.5 C3-Substitue indoller 21
Şekil 3.6 α-Halo anilidlerden oksindollere dönüşüm 22
Şekil 3.7 *N*-Hidroksi indol sentezi 22
Şekil 3.8 Reaksiyonun önerilen yolu 23

Şekil 3.9 Azaoksiallil katyon ara ürünlerinin sülfür ilidlerle [3+1]- ve [3+2]-siklokatılma reaksiyonu 23
Şekil 3.10 Azaoksiallil katyonlar ile sülfür ilidlerin [3+1]-siklokatılmaları 24
Şekil 3.11 Bileşik 12'nin oluşum mekanizması 24
Şekil 3.12 1,3-Dihidro-2H-pirol-2-on türevlerinin sentezi 25
Şekil 3.13 α-Haloamidin fenilasetilen ile [3+2]-siklokatılma reaksiyonu 25
Şekil 3.14 α-Haloamidin ve fenilasetilen bileşiğinin reaksiyon mekanizması 26
Şekil 4.1 5,5-Difenilimidazolidin-4-on bileşiği ve yan ürünlerinin sentezi 28
Şekil 4.2 Karbonil bileşikleri ile aminoasetamidlerin reaksiyonu 28
Şekil 4.3 1,5-Dimetilimidazolidin-4-on bileşiği ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on yan ürünün eldesi 29
Şekil 4.4 3-Hidroksiimidazolidin-4-on molekülünün sentezi 29
Şekil 4.5 2,2-Dimetilimidazolidin-4-on bileşinin sentezi 30
Şekil 4.6 1,4-Diazaspiro[4.5]dekan-2-on molekülü sentezi 30
Şekil 4.7 38 nolu bileşiğin eldesi 30
Şekil 4.8 1,2,5-Trisubstitue imidazolidin-4-on moleküllerinin eldesi 31
Şekil 4.9 Bileşik 58'in oluşum reaksiyonu 32
Şekil 4.10 β-Laktamın dönüşümü sonucu imidazolidin-4-on bileşiği eldesi 32
Şekil 4.11 Oksaziridin ve N-arilketenimin bileşiklerinden imidazolidin-4-on sentezi .. 33
Şekil 4.12 Bileşik 66'nın eldesi 33
Şekil 4.13 2-Siyanoaziridin bileşiğinden bileşik 69'un eldesi 33
Şekil 4.14 Bileşik 72'nin oluşum reaksiyonu 33
Şekil 4.15 Bileşik 75'in oluşum reaksiyonu 34
Şekil 4.16 1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetidin-3-ondan imidazolidin-4-on 34
Şekil 4.17 Ketenden yola çıkarak imidazolidin-4-on sentezi 34
Şekil 4.18 Bileşik 44'ün eldesi 35
Şekil 4.19 Bileşik 47'nin eldesi 35
Şekil 4.20 2,2,5,5-Tetrametilimidazolidin-4-on bileşiğinin sentezi 35
Şekil 4.21 Bileşik 53'ün oluşum reaksiyonu 35
Şekil 4.22 (+)-Obafluorinin molekülü 36
Şekil 4.23 İmidazolidin-4-on türevinden trisiklik bileşik oluşumu 36
Şekil 4.24 İmidazolidin-4-ondan 1-aminoimidazolidin-4-on sentezi 37
Şekil 4.25 Diels-Alder reaksiyonunda katalizör olarak imidazolidin-4-on 37
Şekil 4.26 Bileşik 93'ün oluşum reaksiyonu 38
Şekil 4.27 Katalizör olarak kullanılan imidazolidin-4-on bileşiği ve tautomerik yapısı 38
Şekil 4.28 Optikçe saf imidazolidin-4-on molekülleri 39
Şekil 4.29 Aldehitlerin α-karbonunda enantiyoseçici florlama 40
Şekil 4.30 Aldehitlerin α-karbonunda enantiyoseçici yükseltgenme 40
Şekil 4.31 İlaç etken maddesi olan imidazolidin-4-on moleküllerine örnekler 41
Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR) 46
Şekil 5.2 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR) 48
Şekil 5.3 Bileşik 2'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 49
Şekil 5.4 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR) 52
Şekil 5.5 Bileşik 3'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 53
Şekil 5.6 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 54

Şekil 5.7 Bileşik 3'ün 1D NOESY spektrumu 55
Şekil 5.8 Bileşik 3'ün COSY spektrumu 56
Şekil 5.9 Bileşik 3'ün LCMS/QTOF spektrumu 57
Şekil 5.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR) 59
Şekil 5.11 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR) 62
Şekil 5.12 Bileşik 5'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 63
Şekil 5.13 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 64
Şekil 5.14 Bileşik 5'in 1D NOESY spektrumu 65
Şekil 5.15 Bileşik 5'in COSY spektrumu 66
Şekil 5.16 Bileşik 5'in LCMS/QTOF spektrumu 67
Şekil 5.17 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR) 69
Şekil 5.18 Bileşik 6'nin GC-MS spektrumu 70
Şekil 5.19 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR) 72
Şekil 5.20 Bileşik 8' in FTIR spektrumu (ATR) 75
Şekil 5.21 Bileşik 8'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 76
Şekil 5.22 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 77
Şekil 5.23 Bileşik 8'in LCMS/QTOF spektrumu 78
Şekil 5.24 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR) 80
Şekil 5.25 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR) 83
Şekil 5.26 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 84
Şekil 5.27 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 85
Şekil 5.28 Bileşik 10'un LCMS/QTOF spektrumu 86
Şekil 5.29 Bileşik 11'in FTIR spekturumu (ATR) 88
Şekil 5.30 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR) 91
Şekil 5.31 Bileşik 12'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 92
Şekil 5.32 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 93
Şekil 5.33 Bileşik 12'nin LCMS/QTOF spektrumu 94
Şekil 6.1 Aza-oksiallil katyonunun oluşumu 96
Şekil 6.2 Sentezlenen Schiff bazları ve hidrazon bileşiği 96
Şekil 6.3 Sentezlenen imidazolidin-4-on bileşikleri 97
Şekil 6.4 Schiff bazları ile sentezlenen imidazolidin-4-on bileşiklerinin genel gösterim mekanizması 97

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 İmin bileşiklerinin isimlendirilmesi 5
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler 42

ÖZET

AZOT VE OKSİJEN TAŞIYAN AKTİF MOLEKÜL SENTEZLERİ

Öznur EYİLCİM

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

α-Haloamidler, o-substituehidroksilamin hidroklorürler ile α-substitue açil klorürlerin reaksiyonlarından elde edilirler. Aza-oksiallil katyonlar da α-haloamidlerin dehidrohalojenasyonu ile hazırlanırlar. Bu artı yükü üzerinde etkin taşıyan ara ürünler, çeşitli siklokatılma reaksiyonlarında kullanılarak özellikle yeni 4- ve 5- halkalı bileşiklerin meydana gelmesine yardımcı olur.

Yapılan literatür çalışmalarında, imidazolidin-4-on bileşiklerinin sentezinde Schiff bazları ve hidrazon bileşiklerinin kullanılmadığı görülmüştür. Hedefimiz aza-oksiallil katyonlar ile Schiff bazları ve hidrazon bileşiklerinin halka kapanma reaksiyonunu gerçekleştirmektir. Böylece heterohalkalı kimyasının önemli bölümüne sahip imidazolidin-4-on moleküllerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

İmidazolidin-4-on türevleri antisıtma, Alzheimera karşı, antidiyabetik ve CCR1 antagonisti gibi önemli biyolojik etkinliklere sahiptir.

Çalışmanın ilk adımında, başlangıç maddesi olarak seçtiğimiz imin bileşikleri daha önce grubumuz tarafından belirlenen kısa yolla hazırlandı. İkinci adımında ise fenil ve metil substitue α-haloamidlerin reaksiyonu için literatürden yararlanılmıştır. Sıcaklık, baz, çözücü gibi reaksiyon şartlarını belirlemek amacıyla birçok deney gerçekleştirildi. Daha sonra, Schiff bazı ve hidrazonların α-haloamidler ile tepkimeleri gerçekleştirildi ve çeşitli imidazolidin-4-on türevleri elde edildi.

Son adımda, bütün yeni moleküllerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi bu bileşiklerin iki tane stereojenik merkez içermesi nedeniyle yapı tayininde NOESY tekniğinden yararlanıldı.

Anahtar Kelimeler: 4-İmidazolidinon, α-haloamit, aza-oksiallil iyonu, Schiff bileşikleri, biyolojik aktivite

ABSTRACT

SYNTHESIS OF ACTIVE MOLECULES CONTAINING NITROGEN AND OXYGEN

Öznur EYİLCİM

Department of Chemistry

MSc Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

α-Haloamides are obtained from the reaction of α-substituted acyl chlorides with o-substituted hydroxylamine hydrochlorides. Aza-oxyallyl cations are also prepared by dehydrohalogenation of α-haloamides. Intermediates which efficiently carry this positive charge can be used in a variety of cycloaddition reactions to specifically synthesize new 4- and 5-ring compounds.

Literature studies have shown that Schiff bases and hydrazone compounds are not used in the synthesis of imidazolidin-4-one compounds. In this study, it was aimed to carry out the ring closing reaction of aza-oxyallyl cation with Schiff bases and hydrazones. Thus, the synthesis of imidazolidin-4-one molecules which constitute a significant class of heterocyclic chemistry have been planned.

The imidazolidin-4-one compounds have important biological efficiencies such as anti-malarial and Alzheimer's disease, antidiabetic and CCR1 antagonist.

In the first step of the study, the imine compounds which we have chosen as starting material, have been prepared in a short way, previously identified by our group. In the second step, phenyl and methyl substituted α-haloamides have been synthesized according to the literature. Various repetitions were made to determine the reaction conditions such as temperature, base and solvnet. Then, the reactions of Schiff bases

and hydrazones with α-haloamides were carried out and imidazolidin-4-one derivatives have been synthesized.

Lastly, the structure of all new compounds were determined by various spectroscopic methods. The NOESY technique was used for structure determination because the synthesized compounds contain two stereogenic centers.

Lastly, the characterization of all new compounds were determined by using FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR (APT) and LC-MS (Q-TOF).

Keywords: 4-Imidazolidinone, α-haloamide, aza-oxyallyl ion, Schiff bases, biological activity

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Organik kimya alanında önemli yere sahip olan ve çoğu katılma reaksiyonlarında başlangıç reaktifi olarak kullan iminler, karbonil bileşiklerinin primer amin, hidroksilamin, semikarbazid ve substitue hidrazin gibi bazik özelliğe sahip bileşiklerle kondenzasyon sonucu sentezlenirler. Aynı zamanda imin molekülleri, karbonil bileşiklerinin türevleri olup karbonil reaktifleri olarak da bilinirler [1].

1960'lı yıllarda Sheehan tarafından reaksiyon ara ürünü olarak önerilen aza-oksiallil katyon ile ilgili çalışmalar, 2011 yılında Jeffrey ve arkadaşlarının yedi-üyeli azasiklik yapıların elde edilmesinde aza-oksiallil katyonik ara ürünleri kullanmasından [2] sonra önem kazanmıştır. 2015'te Wu ve grubu da piroloindolin eldesinde 3-substitueindoller ile bu katyonları kullanarak reaksiyon gerçekleştirmişlerdir [3]. 2016 yılında Liu ve Chen; α-alkil grupları içeren α-halo hidroksamatlar ile sülfür ilidlerin reaksiyonlarından [3+1]-siklokatılma ara ürünlerini rapor etmişlerdir [4]. 2017 yılında ise Xing ve çalışma grubu, aza-oksiallik katyonların ve alkinlerin [3+2]-siklokatılma reaksiyonlarından 1,3-dihidro-2*H*-pirol-2-on bileşiklerinin yeni bir sentezini literatüre kazandırmışlardır [5].

1908'de Biltz'in başlattığı imidazolidin-4-on çalışmaları geniş biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle günümüze kadar uzanmıştır. Beş üyeli azot içeren bu bileşikler farmakolojik araştırmalar için de öncü olmuştur [6] [7].

1.2 Tezin Amacı

Çeşitli bazlar kullanılarak reaksiyon ortamında α-haloamidler aza-oksiallil katyonik ara ürünlere dönüştürüldükten sonra aynı anda imin reaktifleriyle [3+2] siklokatılma reaksiyonları çalışıldı ve beklenilen beş üyeli halkaların sentezi gerçekleştirildi.

Literatürden yararlanılarak birinci başlangıç maddeleri olarak fenil ve metil substitue haloamidlerin reaksiyonları gerçekleştirildi. Sonrasında ise ikinci başlangıç maddeleri olarak, farklı aldehit ve amin türevleri ile Schiff bazları ve hidrazon sentezlendi.

Başlangıç maddeleri hazırlanıp çoğaltıldıktan sonra, aza-oksiallil katyonlarla reaksiyonları yapıldı ve yeni imidazolidin-4-on molekülleri elde edildi. Beklenilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik çalışmalarla aydınlatıldı.

1.3 Hipotez

α-Haloamidler aracılığıyla hazırlanan aza-oksiallil katyonlarının Schiff bazları ve hidrazonla verdiği one-pot reaksiyonlar kaynaklarda bulunmamaktadır. Reaksiyonlar özgün olup farmakolojik açıdan önemli olacak heterohalkalar meydana getirilmiştir. Sentezlenen yapıların aktivitelerinin yüksek olması öngörülmektedir.

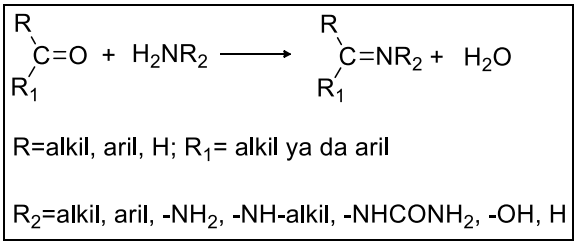
BÖLÜM 2

İMİNLER

2.1 Giriş

Genellikle karbonil bileşikleri ile yapılarında amin (NH_2) grubu içeren hidroksilamin, primer aromatik amin, semikarbazid ve substitue hidrazinler gibi bazik maddeler kondenzasyon reaksiyonları verirler ve organik kimya alanında ara ürünler olarak önemli yere sahiptirler. Bazik ve solid (katı) olan bu moleküller, karbonil bileşiklerinin saptanmasında kullanıldıklarından karbonil reaktifleri olarak isimlendirilirler.

Aldehit ve keton molekülleri primer amin molekülleri ile kondenzasyon reaksiyonu vererek Schiff bazlarını veya amin yapısı aromatikse azometinleri meydana getirirler ki bunlar aniller diye bilinirler (Şekil 2.1) [1].



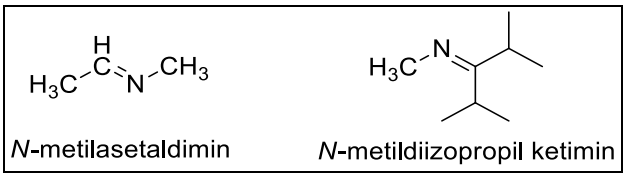
Şekil 2.1 Kondenzasyon reaksiyonu sonucu imin bileşiklerinin sentezi

2.2 İsimlendirme

Schiff bazları, çoğunlukla iminler şeklinde gruplandırılırlar. Ayrıca özel isimlendirilmeleri aldiminler ve ketiminler, $RCH=NR^1$ ve $R_2C=NR^1$ şeklindedir [8].

İmin bileşiklerinin adlandırılırken meydana geldikleri aldehid veya ketonun adına –imin takısı konularak isimlendirilir. Ayrıca –aldimin ve –ketimin takıları konularak da

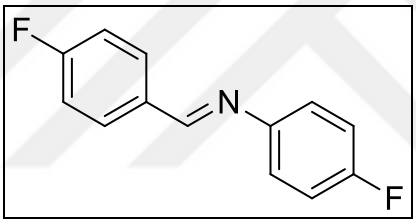
isimlendirilebilirler. Örneğin: *N*-metilasetaldimin yada diğer ismiyle asetaldehid metilimin ve *N*-metildiizopropil ketimin molekülleri aşağıdaki şekil 2.2'de gösterildiği yapıdadırlar.



Şekil 2.2 *N*-Metilasetaldimin ve *N*-metildiizopropil ketimin yapısı

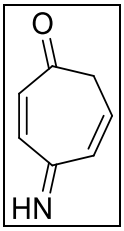
Anilinden elde edilen imin bileşiklerinde çoğunlukla "anil" ismi yer alır. Örneğin: $(CH_3)C=NPh$, aseton anil diye isimlendirilir.

Amindeki grupların belirtilmesi amacıyla imin bileşikleri karbonil tarafı substituent alınarak "iliden" eki ile adlandırılır. Örnek olarak Şekil 2.3'deki 4-floro-*N*-(4-florobenziliden)anilin bileşiği verilebilir.



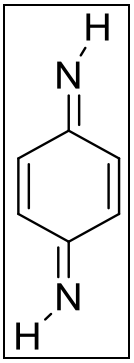
Şekil 2.3 4-Floro-*N*-(4-florobenziliden)anilin molekülü

Fakat amin bölümü substituent kabul edildiğinde Şekil 2.4'de gösterilen yapı 4-iminosiklohepta-2,5-dienon şeklinde isimlendirilir.



Şekil 2.4 4-İminosiklohepta-2,5-dienon molekülü

Substituent olarak amin grubunun sayısı arttıkça isimlendirmede di-, tri- gibi ön ekler verilir. Örnek olarak Şekil 2.5'deki *p*-benzokinondiimin bileşiği gösterilebilir.



Şekil 2.5 *p*-Benzokinondiimin molekülü

Çizelge 2.1'de imin moleküllerinin farklı isimlendirilmesi gösterilmiştir [1].

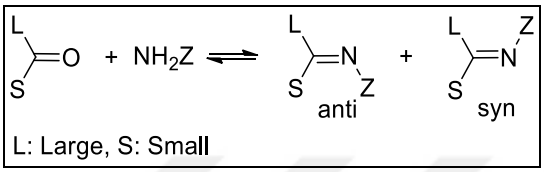
Çizelge 2.1 İmin bileşiklerinin isimlendirilmesi

$RR^1C=NR^2$	
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 Geometrik Özellikler

İmin bileşiklerinin farklı geometrik izomerler göstermesinin sebebi C=N bağının oluşmasından kaynaklanmaktadır. Bu bağda oluşan izomerler, *syn*- ve *anti*- şeklinde belirtilirken bunun nedeni çifte bağa komşu grupların birbirine göre pozisyonlarından kaynaklanmaktadır (Şekil 2.6) [9].

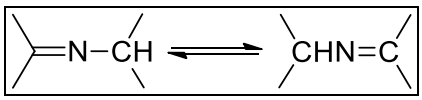


Şekil 2.6 İmin bileşiklerinde *syn*- ve *anti*- yapısı

Çoğu zaman schiff bazı izomerlerinin ayrılamamasının nedeni *syn*- ve *anti*- konumları arasındaki enerji farkının düşük olmasından kaynaklanır.

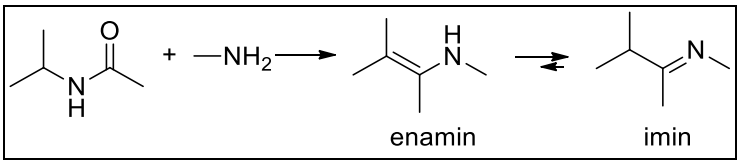
2.3.2 Tautomerlik

Şekil 2.7'de görüldüğü gibi; yapısında α-hidrojeni bulunduran alifatik aminlerin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda iki tautomer yapı oluşur [9].



Şekil 2.7 İmin bileşiklerinde tautomerlik

Bunun yanısıra, Şekil 2.8' de görülen ve yapısında aktif metilen grubu bulunan karbonil reaktifleri ile kondenzasyon reaksiyonundan, enamin tautomerleri meydana gelebilir [10].



Şekil 2.8 Enamin-imin tautomerliği

2.3.3 Fiziksel Özellikler

Substituenti olmayan azot atomu içeren ve molekül kütlesi düşük olan Schiff bazlarının az bilinmelerinin nedeni hızlı polimerize olmalarıdır. Formaldimin bileşiğini sentezlemek amacıyla gerçekleştirilen reaksiyonların hepsinde hedeflenen ürünün aksine hekzametilentetramin, $(CH_2)_6N_4$ oluşmaktadır. Dolayısıyla formaldimin ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamamaktadır. Asetaldiminin sıvı olduğu bildirilmişse de, çoğunlukla katı bir trimer olarak gözlemlenmektedir. Bu nedenle kaynama noktası belirtilememiştir. Benzaldimin bileşiği kararsız bir yağ olmasına karşın, benzofenonimin son derece kararlıdır. Azot atomundaki substituentler, kararlı bir sıvı olan *N*-etilpropiyonaldimin (kaynama noktası 48 ^{0}C) bileşiği örneğinde olduğu gibi, iminlerin stabilitesini arttırmaktadır.

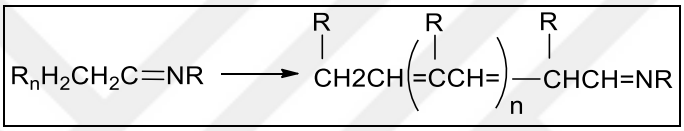
İminlerin, türedikleri aminlerden bazlıklarının daha düşük olmaları birtakım etkilere dayandırılabilir. Amin molekülünün, imin molekülüne değişimi sırasında bazlık özelliğinin azalmasının sebebi yapının sp^3 hibrit halinden sp^2 hibrit haline dönüşmesidir. Bunun yanısıra anilinin yapısındaki azot atomunda bulunan ortaklanmamış elektron çiftine sahip orbital benzen yapısında bulunan π orbitalleri ile üst üste çakışır. Fakat anil bileşiklerinde bu olay söz konusu değildir. Bunun haricinde, aromatik olmayan iminlerin bazlık değerinin belirlenememesinin nedeni, asid çözeltisinde hızlı bir şekilde hidrolize olmalarındandır. Bazlık değerlerindeki farklılıklara örnek olarak *p*-klorobenzaldehid anil'in pK_a değerinin 2.8, anilinin ise pK_a değerinin 4.6 olması gösterilebilir.

C=N bağı zayıf bir kromofor olmasına rağmen UV ışık altında absorpsiyon verir. Yapıya konjuge olarak aril gruplarının dahil olmasıyla absorpsiyon görünür bölgeye kayar. Yapıya fenil grubu konjuge olduğunda infrared spektrumunda C=N gerilme bandları genellikle 1665-1635 cm^{-1} arasında görülürken, yapı sadece C=N olduğunda 1665-1690 cm^{-1} arasındadır [8].

2.4 İmin Bileşiklerinin Sentezlenme Tepkimeleri

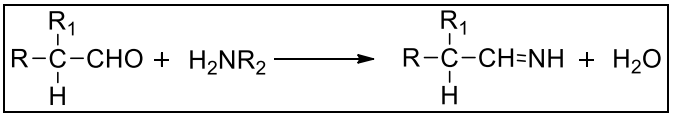
2.4.1 Karbonil Bileşiklerinin Aminler ile Tepkimesi

Aminlerin, karbonil bileşikleriyle gerçekleştirdiği kondenzasyon tepkimelerinin meydana gelen suyun azeotropik damıtma ile ortamdan alınabileceği solventlerde gerçekleştirilmektedir. α-Hidrojeni içeren aldehidlerin, aminler ile gerçekleştirdiği kondenzasyonun birinci basamağında Schiff bazı meydana gelir. Fakat bu aldehidler aldol reaksiyonu oluşturduklarından çoğunlukla dimerik veya polimerik yapıları meydana getirirler (Şekil 2.9) [10].



Şekil 2.9 İmin bileşiklerinin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu sonucu meydana gelen polimerik molekül

α-Konumunda dallanmış yapıya sahip olan alifatik aldehidler, aminlerle çok hızlı kondenzasyon reaksiyonu verirler. Aynı zamanda yüksek verimle iminleri meydana getirirler. α-Konumunda sadece bir hidrojen bulunduranlar ise daha ileri kondenzasyon reaksiyonu veremezler (Şekil 2.10) [10].

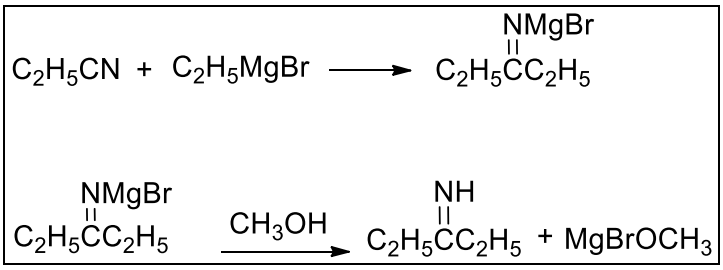


Şekil 2.10 α-Konumunda sadece bir hidrojen bulunduran aldehitler ile kondenzasyon

Bunun dışında, α-konumunda hidrojen atomu içermeyen (tersiyer) alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondenzasyon reaksiyonu verirler. Bunun yanı sıra yüksek verimlerle iminleri oluştururlar [10].

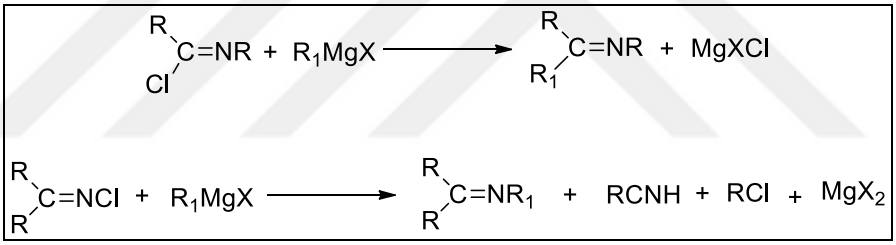
2.4.2 Organometalik Bileşik Taşıyan Kondenzasyon Tepkimeleri

Alifatik yapıdaki nitriller, yine alifatik yapıda olan Grignard reaktifleriyle tepkime vererek oldukça iyi bir verimle ketiminleri meydana getirirler [1]. Bu reaksiyonların genel gösterimi Şekil 2.11'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11 Grignard bileşiklerinden ketiminlerin eldesi

N-Kloroiminlerin ve C-kloro-*N*-benzilidenanilinlerin yapısındaki klor, Grignard reaktifleriyle benzeri olan iminleri yüksek verimlerle meydana getirirler [1]. Bu reaksiyon Şekil 2.12'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12 Grignard reaktifleriyle imin bileşiklerinin eldesi

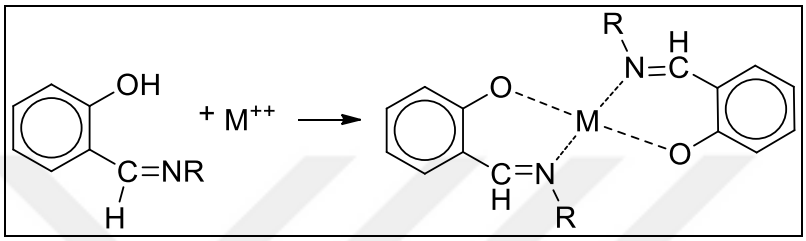
2.4.3 Oksidasyon Tepkimeleri

Birincil ve ikincil alifatik aminler, hidroperoksit ve peroksitlerle oksidasyon reaksiyonu vererek iminleri meydana getirirler. Örnek olarak 4-metil-2-pentilamin, *t*-butilhidroperoksit ile okside olarak %66 oranında 2-(4-metilpentiliden)-4-metil-2-pentilamini meydana getirmesi verilebilir [1].

2.5 Tepkimeleri

2.5.1 Kompleks Oluşumu

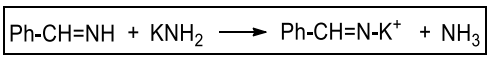
Salisilaldehitten oluşturulan iminler, metallerle reaksiyona girdiklerinde iki-dişli veya üç dişli ligandları meydana gelmesine neden olurlar. Aşağıdaki örnekten de anlaşıldığı gibi iminlerin, çoğu ağır metal iyonuyla kompleks meydana getirdiği kaynaklarda yaygın bir şekilde gözlenmektedir (Şekil 2.13) [8].



Şekil 2.13 Ağır metal iyonu ile kompleks yapı eldesi

2.5.2 Tuz Oluşumu

Bu bileşikler, mineral asidlerle tuz formlarını meydana getirirler. Fakat asid katalizörlü hidroliz nedeniyle sulu ortamda tuzları oluşturmak kolay değildir. Üstelik alkol çözeltilerinde dahi zorluklar oluşturabilmektedir. Belirli aldimin hidroklorürlerin alkolle tepkime verdiği belirlenmiştir. Hidroksi grupları çözücüleri içermeyen çözücülü koşullarda imin tuzlarının stabilitesi diğer çözücülere göre daha fazladır. Benzofenon imin hidroklorür 230-250 ^{0}C arasında bozunmaksızın süblimleşme gösterir. Substitue olmamış Schiff bazları, zayıf asidik =NH barındırdıklarından, bazlarla tuz meydana getirme eğilimi gösterirler. Genellikle magnezyum ve lityum tuzları çok kullanılmaktadır. Bu tuzlar organometalik belirteçlerin ilavesiyle nitrilleri meydana getirirler. Benzaldiminin ve potasyum amid reaksiyonu iminin potasyum tuzunu oluşturmaktadır (Şekil 2.14) [8].

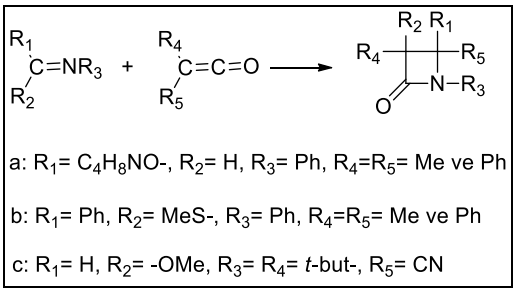


Şekil 2.14 Benzaldiminin ve potasyum amid reaksiyonu sonucu potasyum tuzu eldesi

Tuz halindeki iminler, su ile hidrolize uğratıldığında serbest duruma gelirler.

2.5.3 β-Laktamların Sentezi

β-Laktamlar, yani diğer bir adıyla azetidin-2-onlar, substitue iminlerin difenil- ve dimetilketenle reaksiyona girmesinden oluşmaktadır [12]. Şekil 2.15'da β-laktam oluşumu gözlenmektedir.



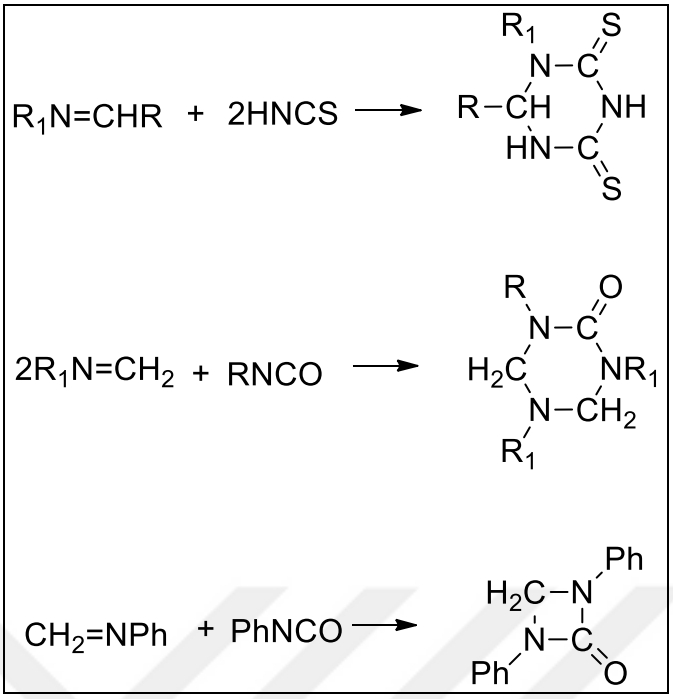
Şekil 2.15 Azetidin-2-on oluşum reaksiyonu

Farklı β-laktamlar, tersiyer baz eşliğinde substitue asetik asidlerin Schiff bazlarına katılmasıyla da sentezlenebilmektedir. Aynı zamanda, β-laktamlar iminlere katılan asid klorür ve anhidrid karışımları ile de elde edilmektedir.

β-Laktam halkası içeren penisilinler, insan sağlığı yönünden çok önemli olduğundan bu bileşik sınıfı da değer kazanmıştır. Bu nedenle farklı substitue gruplar bulunduran birçok β-laktamların elde edilmesi iminler üzerinden gerçekleştirilmiştir.

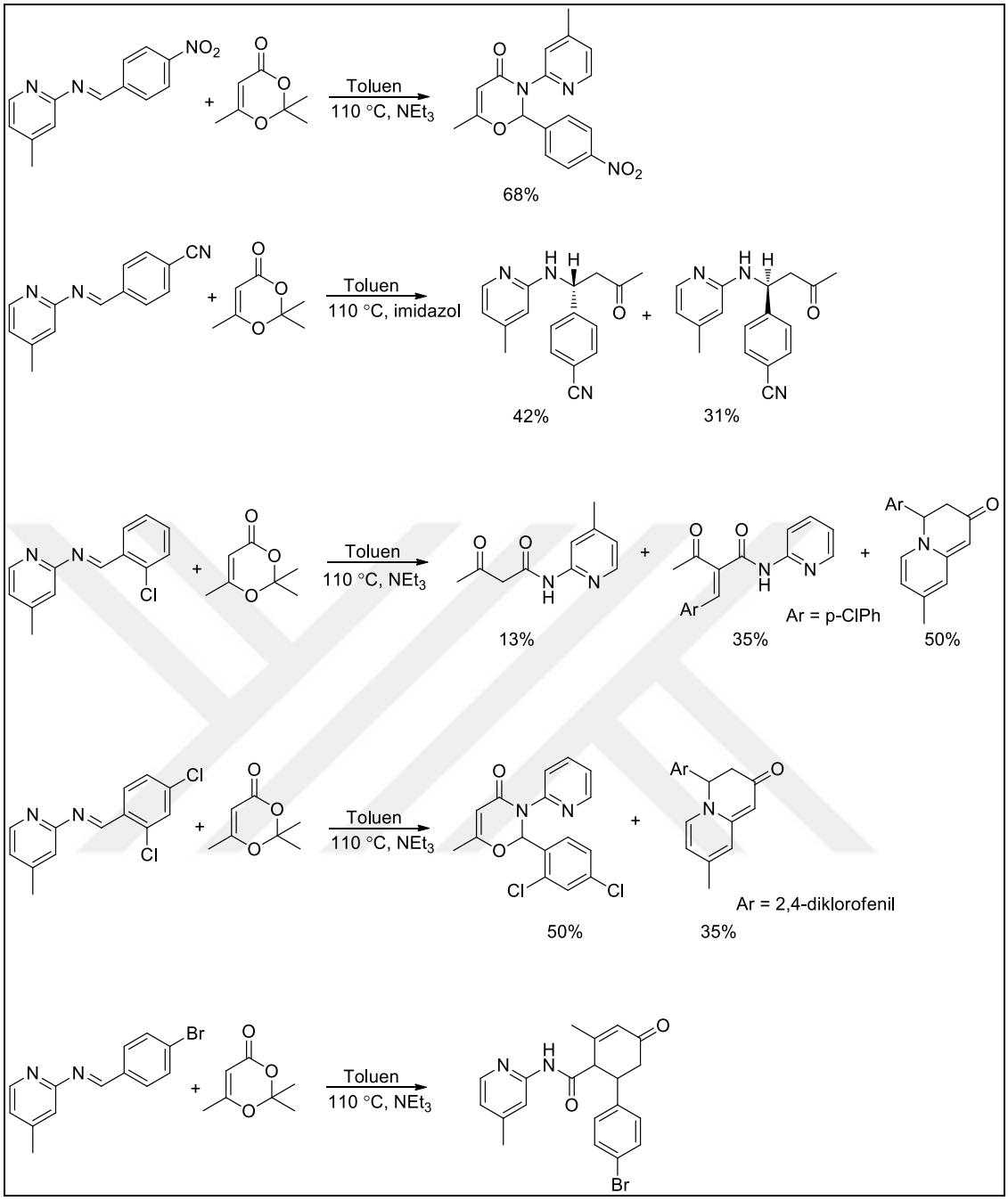
2.5.4 Triazin ve Azetidonların Sentezi

İmin bileşiklerine ketenlerin katılma reaksiyonu izosiyanatlar ile izotiyosiyanatlarla da görülmektedir. Bunun sonucunda triazin bileşikleri veya azetidonlar oluşmaktadır (Şekil 2.16) [8].



Şekil 2.16 Triazin ve α-laktamların oluşum reaksiyonları

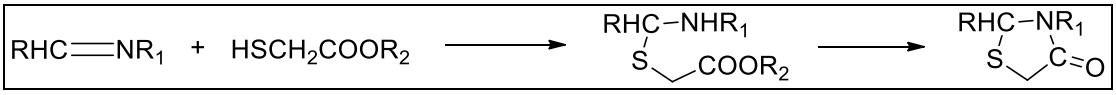
Ayrıca Öcal ve Erden grubu tarafından yapılan bir çalışmada iminlerin açilketen ile reaksiyonundan azot içeren heterohalkalı bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.17) [13].



Şekil 2.17 2-Amino-4-metil piridinden hazırlanan azometinlerle açilketenin reaksiyonları

2.5.5 4-Tiyazolidinonların Hazırlanması

Şekil 2.18'daki reaksiyonda görüldüğü gibi, Schiff bazları merkaptoasetik esterler ya da asit ile gerçekleştirdiği reaksiyonun ilk adımında yeni bir C-S bağı meydana gelirken; sonrasında halka kapanması ile 2,3-disubstitue 4-tiyazolidinonlar oluşmaktadır [14].

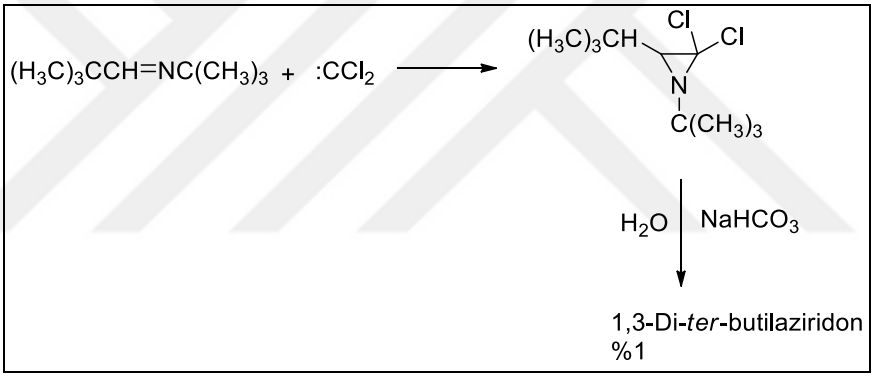


Şekil 2.18 2,3-Disubstitue 4-tiyazolidinon oluşumu

4-Tiyazolidinonlar; başta antibiyotik, diüretik, organoleptik, tüberkulostik, antileukemik, antibakteriyal ve antiparasitikal olmak üzere birçok farmakolojik etkinliğe sahiptir. Bundan dolayı farklı subtitue gruplara sahip 4-tiyazolidinonlar üzerine uzun yıllar incelemeler yapılmıştır, Ocal ve grubu da çeşitli imin bileşikleriyle 4-tiyazolidinon türevlerinin elde edilmesini rapor etmişlerdir [15], [16], [17], [18].

2.5.6 α-Laktamların (Aziridonlar) Sentezi

Şekil 2.19'te görüldüğü gibi diklorokarbenin *N*-neopentiliden-*ter*-butilamin'e katılmasıyla gerçekleşen reaksiyon 1,3-di-*ter*-butilaziridon ürünü verir:



Şekil 2.19 İminlerden aziridon sentezi

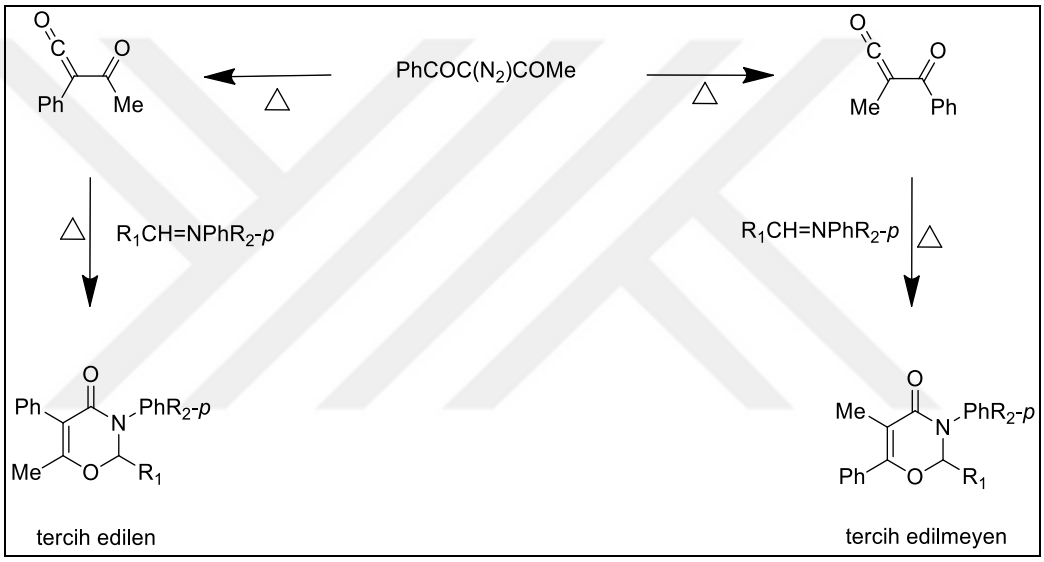
Şekil 2.19'teki reaksiyonda, üç üyeli heterosiklik moleküldeki CCl_2 yapısı halka açılması vermeksizin karbonil grubuyla yer değiştirme reaksiyonu göstermesi son derece dikkat çekicidir. Fakat sterik engelden dolayı verimin çok düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Bununla birlikte, diklorokarben Schiff bazlarına ait (C=N) yapısına eklendiğinde dikloroaziridonlar meydana gelebilmektedir [11].

2.6 İmin Bileşikleriyle Son Yıllarda Gerçekleştirilen Siklokatılmalar

2.6.1 4*H*-1,3-Oksazin-4-on Bileşiğinin Eldesi

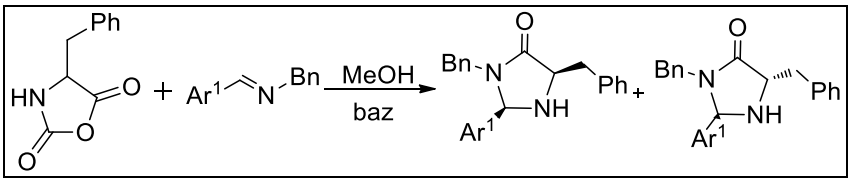
2001'de Jiaxi Xu ve Liangbi Chen, 4*H*-1,3-oksazin-4-on reaksiyonunun sentezini gerçekleştirmişlerdir. Gerçekleştirilen bu reaksiyonda asimetrik α-diazo-β-ketonlar, farklı substitue gruba sahip Schiff bazlarıyla siklokatılma vermektedir. Burada 2-diazo-1-fenil-1,3-bütandionun fenil göçü sonucunda asetilfenilketenler oluşmuştur. Bu asetilfenilketenler ile iminlerin siklokatılması sonucu ürünler elde edilmiştir (Şekil 2.20) [19].



Şekil 2.20 Asimetrik α-diazo-β-ketonların imin reaksiyonu

2.6.2 İminler İle Leuchs' Anhidritlerin Reaksiyonu

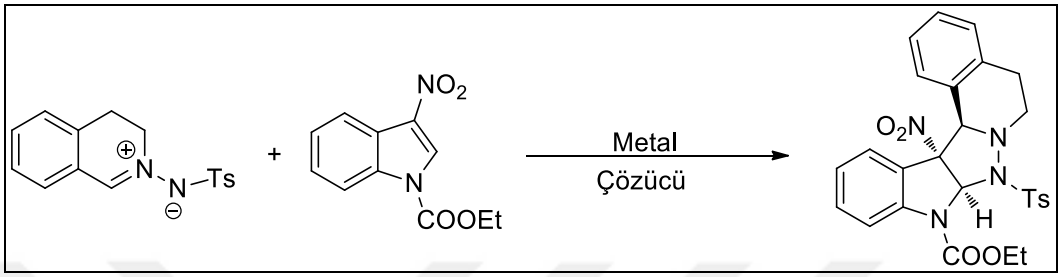
Öcal ve Erden grubu [20] tarafından gerçekleştirilen çalışmada Leuchs' anhidritler ilk kez iminlerle reaksiyona uğratılmış ve imidazolidin-4-onların sentezi tek aşamada gerçekleştirilmiştir (şekil 2.21).



Şekil 2.21 İmidazolidin-4-onların direkt sentezi

2.6.3 C,N-Siklik Azometin İminlerin 3-Nitroindollerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Çalışmaları

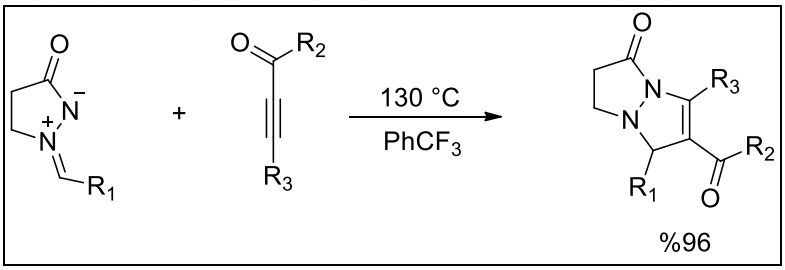
Wang ve grubu 2017 yılında yaptıkları çalışmada C,N-siklik azometin iminler ile 3-nitroindollerin reaksiyonunu gerçekleştirerek 5-halkalı bitişik tetrahidroizokinolinlerin yeşil kimya için önemli sentezlerini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.22) [21].



Şekil 2.22 5-Halkalı tetrahidroizokinolin sentezi

2.6.4 Alkinlerin Azometin İminlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları

Cui ve grubu 2016 yılında hazırladıkları azometin iminlerle iç alkinlerin reaksiyonlarını metal ve katalizör kullanmadan mikrodalgada gerçekleştirmişlerdir. Böylece kısa yoldan yüksek verimlerle *N,N*-bisiklik pirazolidinonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.23) [22].



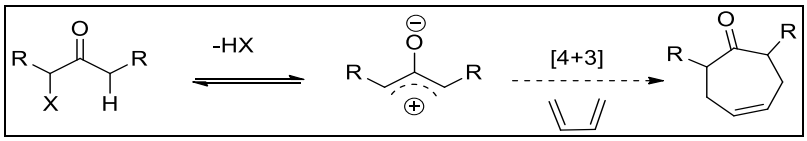
Şekil 2.23 *N,N*-Bisiklik pirazolidinon sentezi

BÖLÜM 3

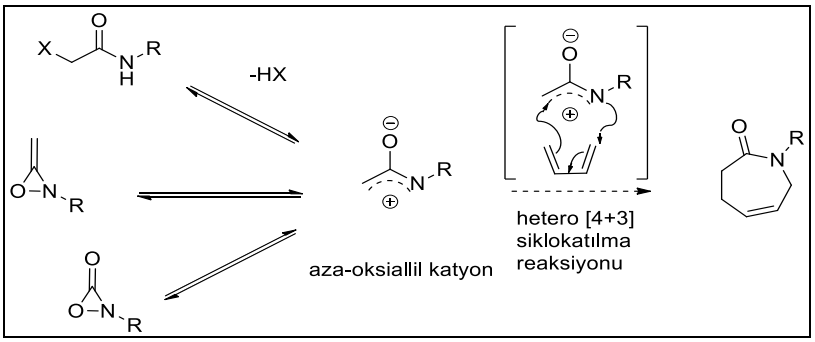
AZA-OKSİALLİL KATYONLAR

Son zamanlarda, aza-oksiallilik katyon benzersiz kimyasal özellikleri nedeniyle heterosiklik bileşiklerin yapımı için kullanışlı bir sentetik ara ürün haline gelmiştir. 1960'lı yıllarda aza-oksiallil katyon, Sheehan'ın α-laktam kimyası çalışırken reaksiyon ara ürünü olarak önerilmiştir [23]. 1993'de Sakamoto grubu, aza-oksialil katyon ara ürünlerin oluşumunu göstermiştir [24] ancak 2011 yılında Jeffrey ve çalışma arkadaşlarının yaptığı, aza-oksiallil katyonların dienlerle verdiği ilk pratik [4+3]-siklokatılma reaksiyonunu bildirene kadar pek ilerleme kaydedilmemiştir [2]. Daha sonra, Wu grubu ve Liao grubu, heterosikliklerin sentezi için aza-oksialilik katyonların ve alkenlerin [3+2]-siklokatılma reaksiyonlarını kullanmışlardır [25].

- **Bilinen metot:**



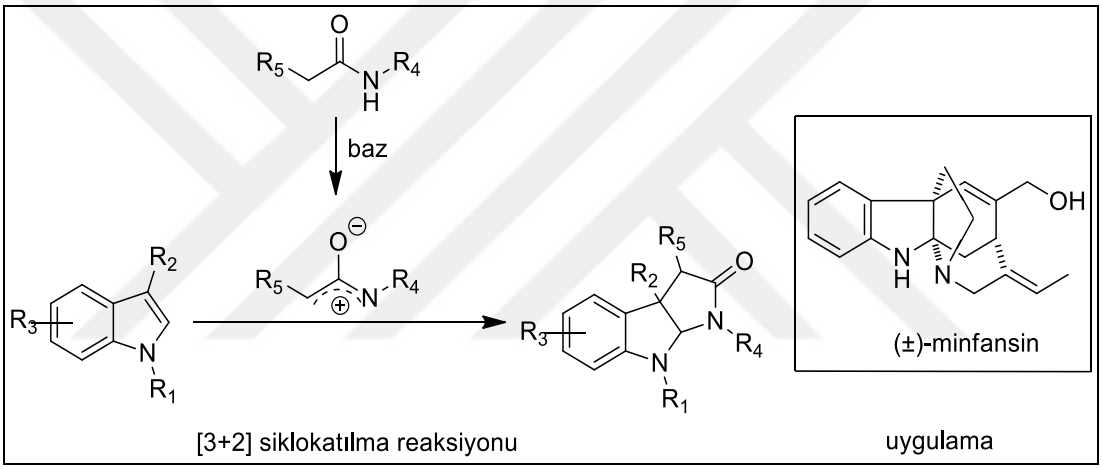
- **Çalışma:**



Şekil 3.1 Reaksiyon mekanizması [2]

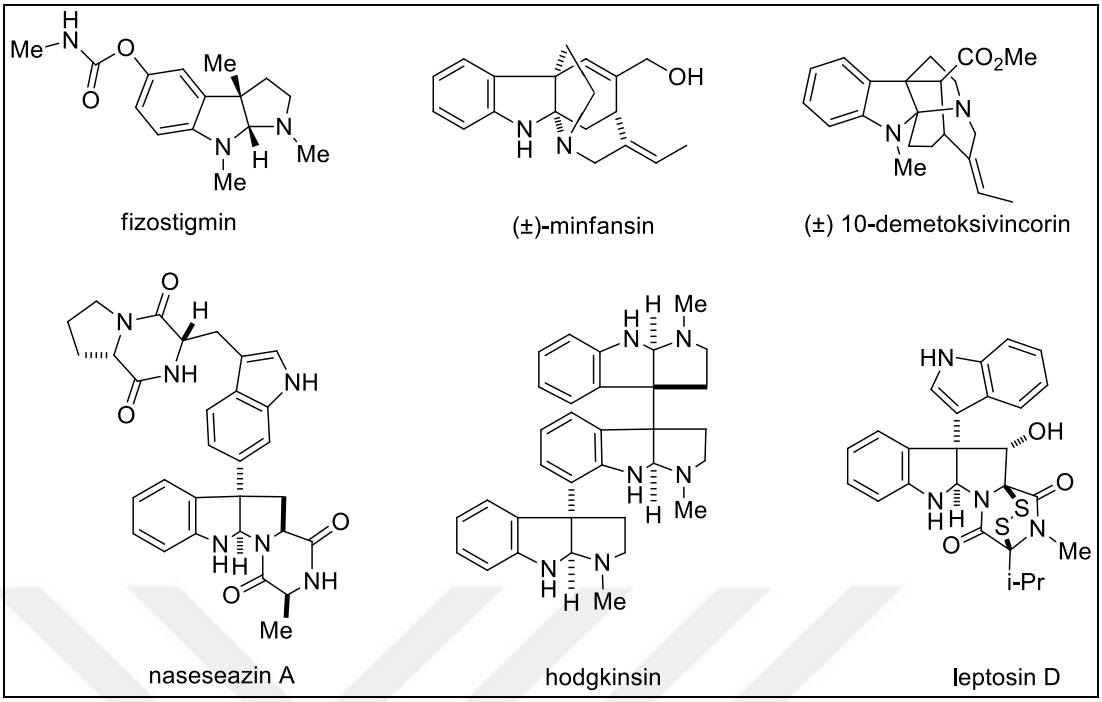
Liao ve grubu bu çalışmalardan sonra, ilgili indol alkoloidlerin sentezinde bu reaksiyonu uygularken, piroloindolini oluşturmak için C3-substitue indoller ile aza-oksiallil katyonları içeren [3+2] siklokatılma reaksiyonlarını incelemişlerdir [25].

Liao ve grubunun yaptığı çalışmada; piroloindololin çekirdeği oluşturmak için sentetik yol olarak aza-oksialil katyon kullanan özgün bir [3+2] siklokatılma reaksiyonu geliştirilmiştir. Bu yeni yöntemle, çeşitli C3-substitue indoller, karışık çözücüler içerisinde ve oda sıcaklığında uygun piroloindolin analoglarına kolayca dönüştürülmüştür. Bu yöntemin faydasını daha iyi göstermek için, (±)-minfansinin toplam sentezine sentetik bir yaklaşım oldukça basit bir şekilde geliştirilmiştir (Şekil 3.2) [25].



Şekil 3.2 Aza-oksiallil katyonlar ile dienlerin [3+2] siklokatılma reaksiyonu ve uygulaması [25]

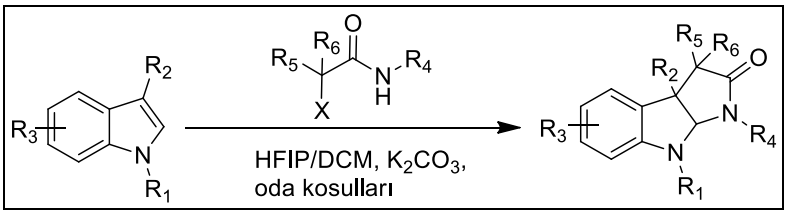
Piroloindolin şekli içeren indol alkoloidler çeşitli doğal ürünlerde bulunur (Şekil 3.3) [26].



Şekil 3.3 Hekzahidropirolo[2,3-*b*]indol çekirdeği içeren bazı doğal ürünler [26]

Benzersiz yapısal özellikleri ve çok yönlü biyolojik faaliyetleri, onları organik kimyagerler için çok özel sentetik hedefler haline getirir. Sonuç olarak, son on yılda piroloindolin iskeletinin yapımı için birçok yeni yöntem geliştirilmiştir. Özellikle, başlangıç maddeleri olarak triptamin veya türevlerini kullanan yöntemler yoğun şekilde araştırılmıştır [25].

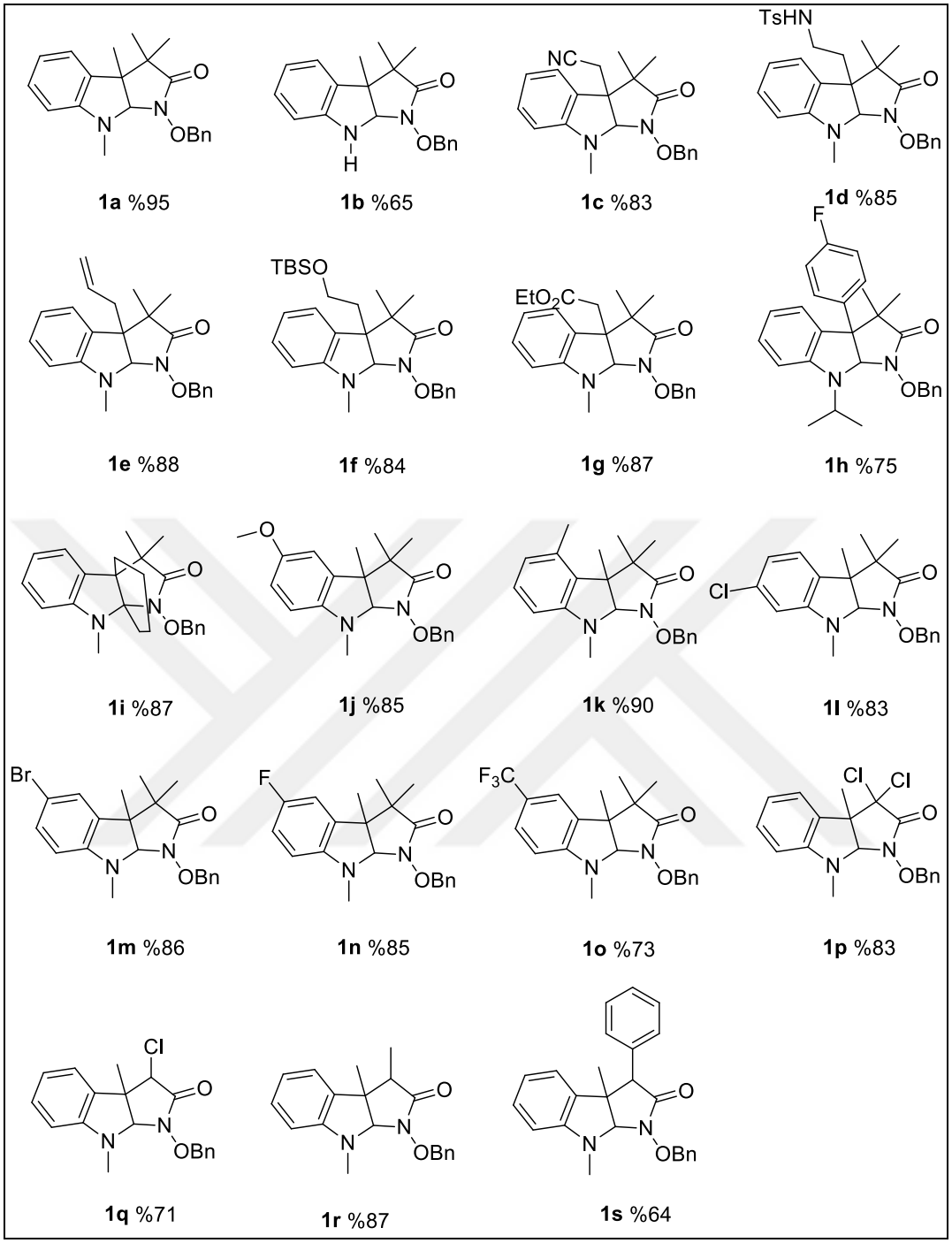
Liao ve grubu, başlangıç maddeleri olarak *N*-benzil-3-metilindol ve α-haloamidleri kullanarak yeni çalışmalar ortaya çıkarmışlardır. Çeşitli reaksiyon koşulları (baz ve sıcaklık gibi) deneyerek yeni heterohalkalar sentezlemişlerdir [25].



Şekil 3.4 C3-Substitue indollerle [3+2] siklokatılma reaksiyonu [25]

Ester, nitril, eter, olefin, korunmuş amin ve fluorofenil gibi farklı işlevsel grupların hepsi reaksiyon koşullarında incelenmiştir. Şekil 3.5'te görüldüğü gibi, **1a** ve **1c** ile **1g**

bileşiklerin sentezi sırasında yüksek verimler sağlanmıştır. R_1 bir hidrojen veya izopropil grubu olduğunda, reaksiyon uygun bir şekilde gerçekleşmiş ve karşılık gelen ürün iyi bir verimle elde edilmiştir (Şekil 3.5, **1b** veya **1h**). Bir substrat olarak 2,3-substitue *N*-metilindol kullanıldığında, istenen ürün % 87 verimle oluşturulmuştur (Şekil 3.5, **1i**). İndol halkası elektron veren veya elektron çeken bir grup içerdiğinde, 2-bromo-2-metil-*N*-(fenilmetoksi)-propanamid ile reaksiyon, iyi bir verimde gerçekleşmiştir (Şekil 3.5, **1j-o**). Aza-oksiallil katyonunun bir öncüsü olarak *N*-(benziloksi)-2,2,2-trikloroasetamid kullanıldığında, reaksiyon % 83 verimle oluşmuştur (Şekil 3.5, **1p**). Sonrasında *N*-(benziloksi)-2,2-dikloroasetamid reaksiyon koşullarına maruz bırakıldığında, reaksiyon, izomer bileşiklerin 1:1 diastereomerik oranını sağlamak üzere iyi verimlerde meydana gelmiştir (Şekil 3.5, **1q**). Beklendiği gibi, başlangıç maddesi olarak monometil substitue α-haloamidler kullanıldığında, 1:1 oranında diastereomerler karışımı orta ile iyi verimde elde edilmiştir (Şekil 3.5, **1r** ve **1s**) [25].



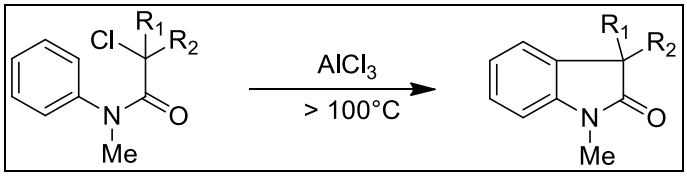
Şekil 3.5 C3-Substitue indoller [25]

Yine Liao ve grubunun 2016 yılında yaptığı bir çalışmada; bir aza-Nazarov tipi reaksiyonla *N*-hidroksi oksindollerin oluşturulması için aza-oksiallil katyon ara ürünleri kullanan ve yeni bir geçiş-metal-içermeyen yöntem anlatılmıştır. Zayıf bazik reaksiyon koşulları altında ve oda sıcaklığında çeşitli fonksiyonel gruplar çalışılmıştır. Reaksiyonu daha pratik bir şekilde yapmak için one-pot yöntemi de geliştirilmiştir. Bu yöntem

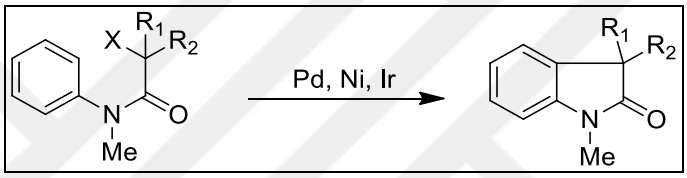
oksindollere ve bunların biyolojik olarak aktif türevlerine alternatif erişim sağlamaktadır [27].

Oksindol oluşturmak için en etkili sentezlerden biri, α-halo anilidlerin kullanımı ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.6) [27].

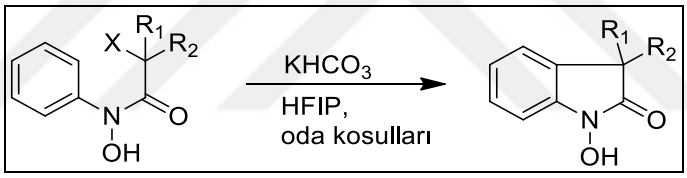
a. Lewis asit kullanımlı oksindol sentezi



b. Geçiş-metal içeren sentez

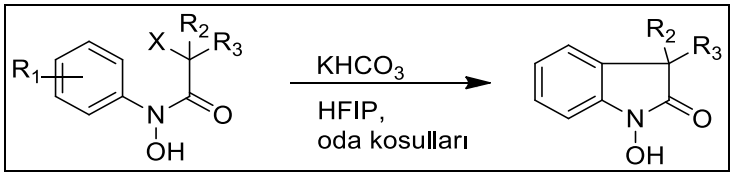


c. Geçiş-metal içermeyen



Şekil 3.6 α-Halo anilidlerden oksindollere dönüşüm [27]

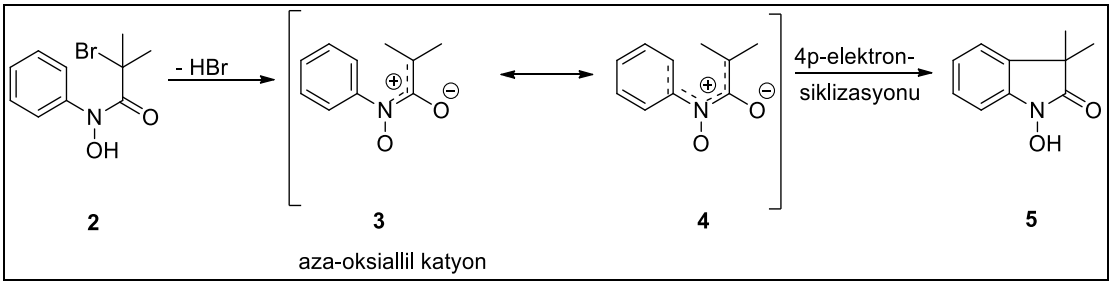
Şekil 3.7'deki reaksiyonda metil, metoksi, halojenler, ester, nitril veya hidroksi gibi işlevsel grupların sistemde iyi tolere edildiği bulunmuştur. Para, meta veya orto konumlarındaki substituentlerin pozisyonu reaksiyonu etkilememiştir.



Şekil 3.7 *N*-Hidroksi indol sentezi [27]

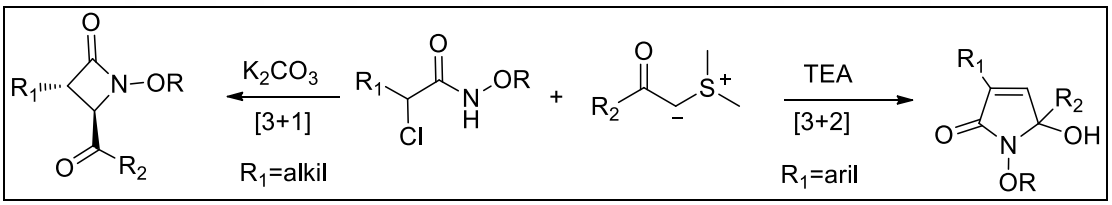
Liao ve grubu, aza-oksiallil katyonlar üzerine yaptıkları mekanistik çalışmalarına dayanarak, Şekil 3.8'de gösterilen olası bir yolu önermişlerdir. (**2**)'nın reaktivitesi doğrudan benzen halkasına bağlı azot atomuna yorulabilir. (**2**)'nın

dehidrohalojenasyonu sonucunda oluşan azaoksialil katyon (**3**), pozitif yükün delokalizasyonu ile daha kararlı form (**4**)'yi oluşturur. Sonra, 4π'lik bir elektrosiklizasyon meydana gelir ve sonuç ürün olan (**5**) elde edilir. Aza-oksiallil katyonunda, hidroksi üzerindeki elektron çifti, katyonu stabilize etmekte çok önemli bir rol oynar [27].



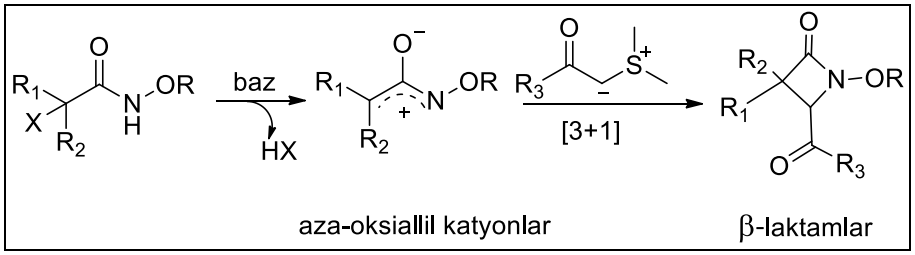
Şekil 3.8 Reaksiyonun önerilen yolu [27]

2016 yılında Liu ve Chen; α-halohidroksamatlardan hazırlanan aza-oksiallil katyon ara ürünleriyle sülfür ilidler arasında yeni [3+1] siklokatılma reaksiyonları çalışmış olup β-laktam halkaları iyi verimle elde edilmiştir. Buna ilaveten beklenmeyen [3+2] siklokatılma reaksiyonları da meydana gelmiş olup γ-laktam türevleri elde edilmiştir. (Şekil 3.9) [4].



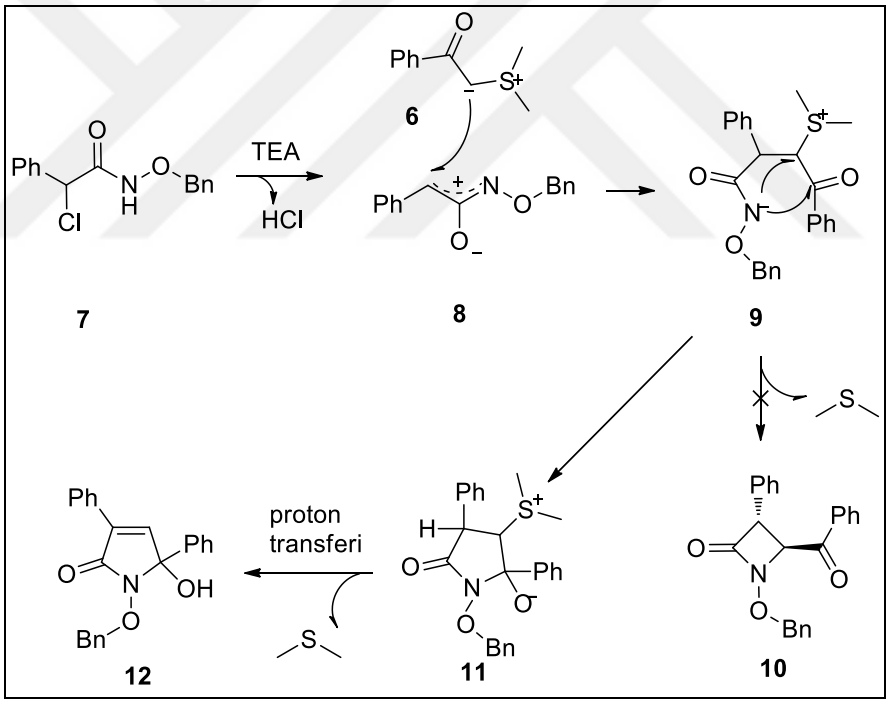
Şekil 3.9 Aza-oksiallil katyon ara ürünlerinin sülfür ilidlerle [3+1]- ve [3+2]-siklokatılma reaksiyonu [4]

Bazların varlığında α-halo hidroksamatlardan kolaylıkla hazırlanan azaoksiallil katyon ara ürünleri, elektronca zengin dienlerle [2] ve indollerle [3], [28] [3+4]- ve [3+2]-siklokatılma reaksiyonlarında çok yönlü olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak; azaoksialil katyonların benzeri görülmemiş bir [3+1] siklokatılma şeklinde sülfür ilidler ile birleşme potansiyeline sahip olabileceğini varsaymışlardır (Şekil 3.10) ve bu bakteriyel enfeksiyonlara ve antifungal, anti-kanser, antiviral gibi hastalık türlerine karşı kullanılan ve çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerin temel iskelet olan β-laktamların sentezine uygun bir yol sağlamaktadır [4].



Şekil 3.10 Aza-oksiallil katyonlar ile sülfür ilidlerin [3+1]-siklokatılmaları [4]

Şekil 3.11'de özetlenen, γ-laktam ürününü sentezlemek için olası bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir. Sülfür ilid **6** ile azaoksiallil katyon **8** tepkimeye girerek çift kutuplu ara ürün **9** verir. Azot anyonu muhtemelen sterik engel nedeniyle β-laktam vermek üzere sülfonyumun yerini tutmaz, ancak ara ürün **11**'i üretmek için karbonil grubuna saldırır. Sonuç olarak, dimetil sülfidin elimine edilmesiyle takip eden proton transferi, γ-laktam ürününü (**12**) verir [4].

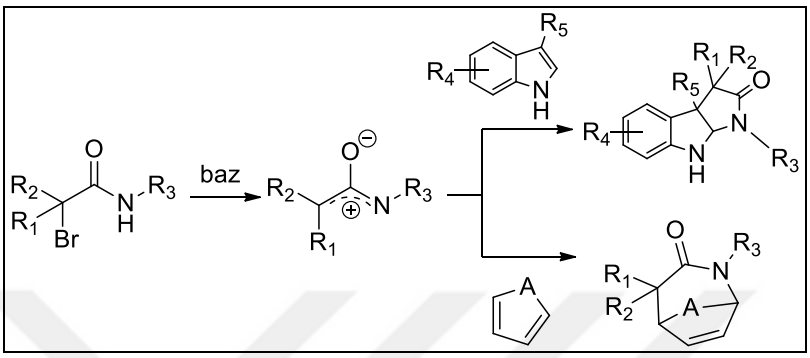


Şekil 3.11 Bileşik **12**'nin oluşum mekanizması [4]

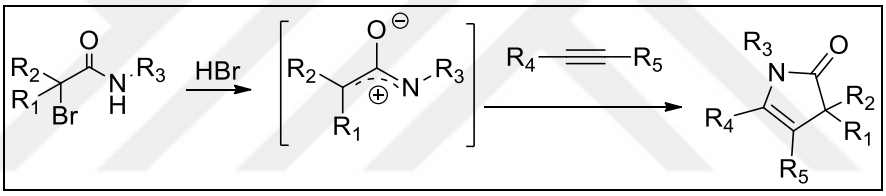
2017 yılında Xing ve çalışma grubu, fonksiyonelleştirilmiş 1,3-dihidro-2*H*-pirol-2-on'un etkili bir sentezini aza-oksiallik katyonların ve alkinlerin [3+2]-siklokatılma reaksiyonuna dayanılarak geliştirmişlerdir. Bu yeni yöntemle, çeşitli substitue alkinler, oda sıcaklığında, karşılık gelen pirolidinon analoglarına kolayca dönüştürülmüştür. Biyo-

aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi için verimli metodolojiler geliştirme çabalarının bir parçası olarak, pirrolidinon yapıları hazırlamak için aza-oksiallilik katyonların ve alkinlerin [3+2]-siklokatılma reaksiyonunu araştırmışlardır (Şekil 3.12) [5].

- Varolan yöntem: [3+2]-siklokatılma reaksiyonu [2], [3], [27], [28]

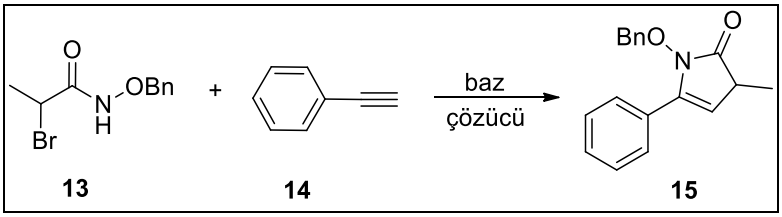


- **Çalışılan yöntem** [5]



Şekil 3.12 1,3-Dihidro-2*H*-pirol-2-on türevlerinin sentezi [5]

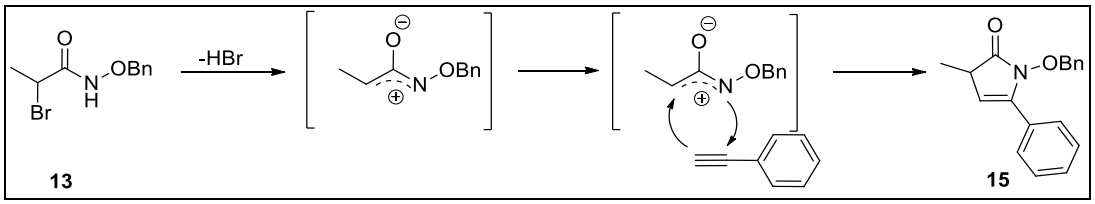
Xing ve grubunun yaptığı çalışmada ilk olarak, optimal koşulların araştırılması için fenilasetilen **14** ile reaksiyona girecek model madde olarak α-haloamid **13** seçilmiştir (Şekil 3.13) [5]. Reaksiyon için kullanılabilecek ve verimi arttıracak çeşitli çözücü sistemleri ve bazlar denenmiştir.



Şekil 3.13 α-Haloamidin fenilasetilen ile [3+2]-siklokatılma reaksiyonu

Bu reaksiyonun mekanizması şekil 3.14'te gösterilmiştir. α-Haloamid aza-oksiallilik katyonu oluşturmak için HBr ile muamele edilir. Elde edilen katyon ve dipolarofil

alkinin [3+2]-siklokatılma reaksiyonu sonucu ürün **15** oluşur. Bu reaksiyonun mükemmel regiokimyası, aza-oksiallilik katyon üzerindeki substitüsyonlar ve asimetrik alkin substratların sterik etkisiyle açıklanabilir [5].



Şekil 3.14 α-Haloamidin ve fenilasetilen bileşiğinin reaksiyon mekanizması [5]

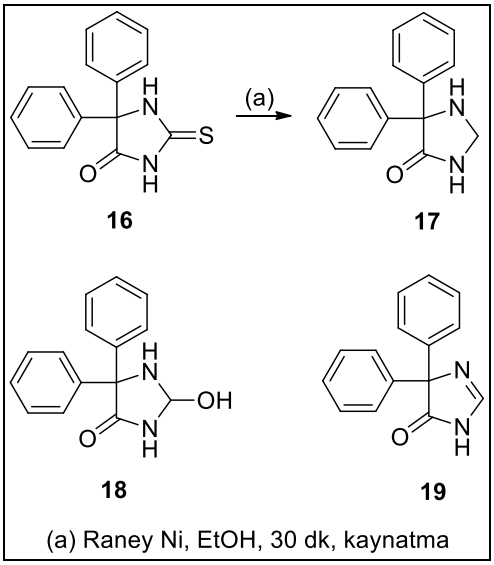
BÖLÜM 4

İMİDAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİ

4.1 Giriş

1908'de Difenilhidantoin bileşiğinin hazırlanması aşamasında, imidazolidin-4-on bileşiği Heinrich Biltz tarafından sentezlenmiştir. Daha sonra sentezlenen bu imidazolidin-4-on bileşiğinin antiepileptik etki gösterdiği de saptanmıştır [7]. 5,5-Difeniltiyohidantoin (**16**) bir fenitoin analoğudur. Bu reaktifin amil alkol varlığında sodyum ile tepkimesinden 5,5-difenilimidazolidin-4-on (**17**) bileşiği sentezlenmiştir. Gerçekleştirilen sentez işlemi imidazolidin-4-on bileşiği için literatüre geçen birinci metoddur (Şekil 4.1). Sonrasında Carrington vd., tiyokarbonil ara ürünü miktarındaki düşüşün Raney nikeli ile de olabileceğini bildirmişlerdir [29].

Whalley ve arkadaşları, kükürtün uzaklaştırılması sırasında değişik ara ürünlerin meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Bunun yanısıra 5,5-difenil-2-hidroksi-4-imidazolin (**18**) ve 4,4-difenil-5-okso-2-imidazolidin (**19**) benzeri yan ürünlerin de meydana gelebileceğini saptamışlardır. Bundan dolayı imidazolidin-4-on bileşiğinin bu metodla eldesi sınırlanmaktadır [30].

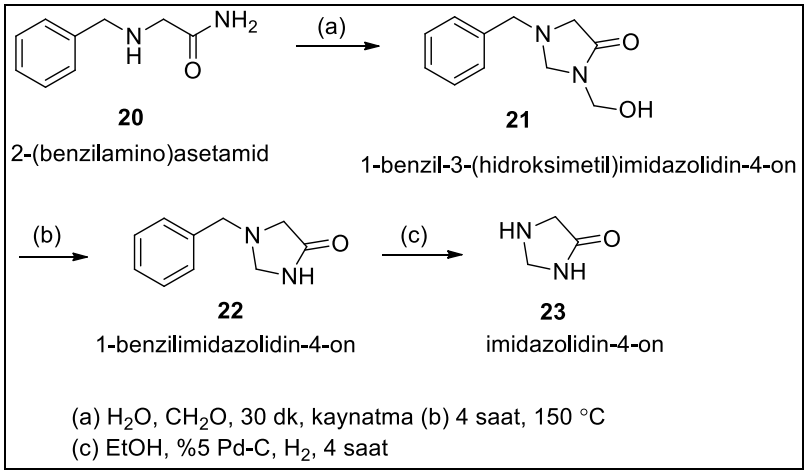


Şekil 4.1 5,5-Difenilimidazolidin-4-on bileşiği ve yan ürünlerinin sentezi

4.2 Sentezlenme Reaksiyonları

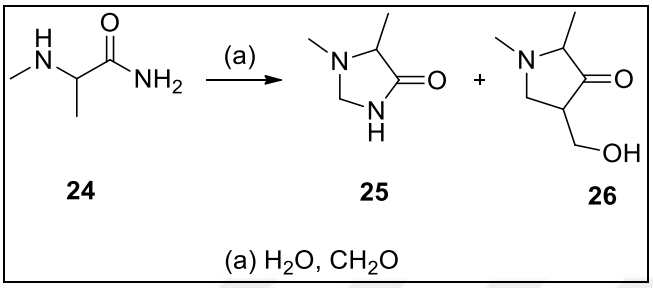
4.2.1 Aldehit ve Ketonlarla Aminoasetamidlerin Reaksiyonu

Karbonil bileşiklerinin aminoasetamidlerle reaksiyona girmesi sonucu imidazolidin-4-onlar sentezlenir (Şekil 4.2). Bileşik **20** ve formaldehitin reaksiyonundan bileşik **21** meydana gelir. Düşük basınçta destilasyon işlemi uygulanarak hidroksimetil grubunun ayrılması sonucu bileşik **22** oluşur, bunu takip eden hidrojenasyonla imidazolidin-4-on (**23**) bileşiği meydana gelir [7].



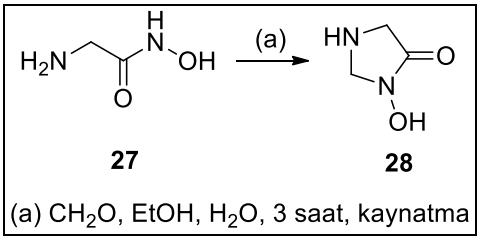
Şekil 4.2 Karbonil bileşikleri ile aminoasetamidlerin reaksiyonu

Pascal ile çalışma grubu, imidazolidin-4-on elde etmek için gerçekleştirdikleri siklokatılma reaksiyonlarında, 2-(metilamino)propanamid (**24**) ve formaldehidi reaksiyona sokarak istedikleri 1,5-dimetilimidazolidin-4-on (**25**) bileşiğini sentezlemişlerdir. Ayrıca reaksiyon sonucu 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on (**26**) yan ürün olarak saptanmıştır (Şekil 4.3) [31].



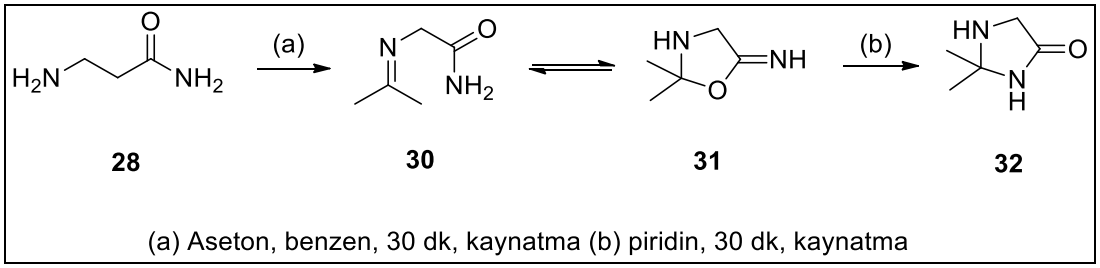
Şekil 4.3 1,5-Dimetilimidazolidin-4-on bileşiği ve 3-(hidroksimetil)-1,5-dimetil-imidazolidin-4-on yan ürünün eldesi

Harmon ile çalışma arkadaşları, α-aminohidroksamik asitler ve aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyon sonucunda ürün olarak 3-hidroksiimidazolidin-4-on (**28**) molekülünü sentezlemeyi başarmışlardır. (Şekil 4.4) [32].



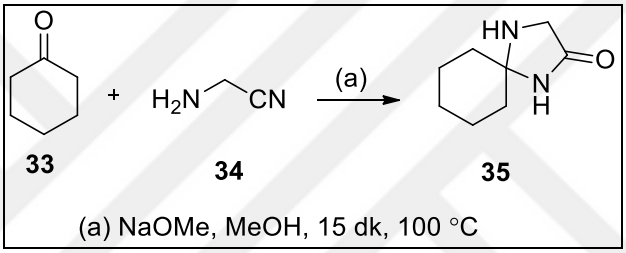
Şekil 4.4 3-Hidroksiimidazolidin-4-on molekülünün sentezi

1951'de Davis ve çalışma grubu; 2,2-dimetilimidazolidin-4-on bileşinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Şekil 4.5'te gösterildiği gibi aminoasetamid (**29**) ve asetondan meydana gelen imin (**30**) imino-oksazolidin (**31**) bileşiği ile dengededir. Bu denge karışımının piridin ile kaynatılması sonucu daha kararlı olan **32** bileşiği (imidazolidin-4-on) elde edilir. Ancak su çıkışı sonucu bu bileşik de başlangıç maddesi **29**'a dönüşebilir [33].



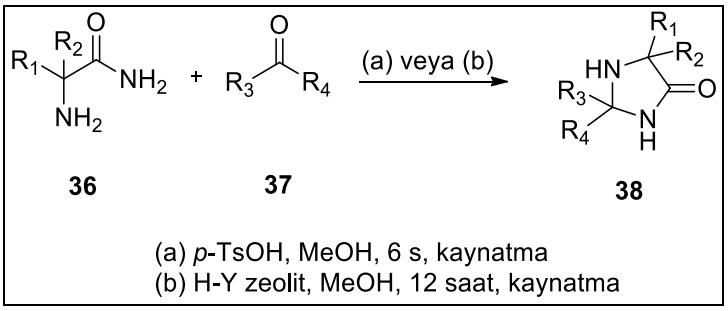
Şekil 4.5 2,2-Dimetilimidazolidin-4-on bileşinin sentezi

Ketonların halkalaşması ile spiroimidazolidin-4-on bileşikleri oluşturulabilir. Siklohekzanon (**33**) ile aminoasetonitril (**34**)'in sodyum metoksitle tepkimesi sonucu 1,4-diazaspiro[4.5]dekan-2-on (**35**) bileşiği elde edilir (Şekil 4.6). Oluşan bu bileşiğin, dimetilimidazolidin-4-on (**32**)'a kıyasla kararlılığı daha yüksektir [7].



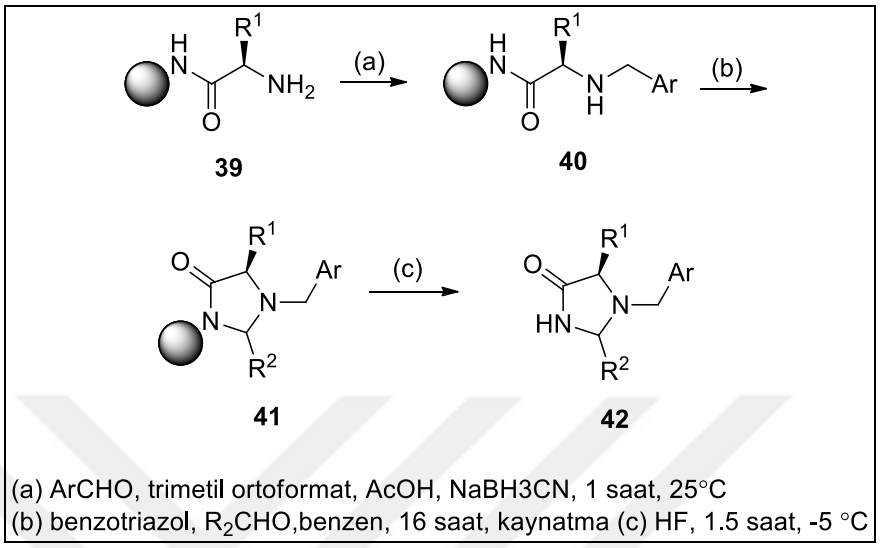
Şekil 4.6 1,4-Diazaspiro[4.5]dekan-2-on molekülü sentezi

Khalaj ve grubu, katalizör olarak *p*-toluensülfonik asit ve çözücü olarak metanol kullanarak 2-aminoasetamidler ve karbonil bileşikleriyle imidazolidin-4-on bileşiklerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bu bileşiklerin anti-inflammatori ve ağrı kesici etkiye sahip olduğu görülmüştür. H-Y zeolitin katalizör olarak kullanılmıştır. Heterojen ve reaksiyon ortamından süzülerek kolay ayrılabilmesi gibi özelliklerinden dolayı kullanılabilirliği saptanmıştır [34].



Şekil 4.7 **38** nolu bileşiğin eldesi

Katı hal şeklinde imidazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi için, polimere bağlanmış aminoasetamid molekülleri kullanılarak da oluşturulan metodlar kaynaklarda yer almaktadır (şekil 4.8) [7].

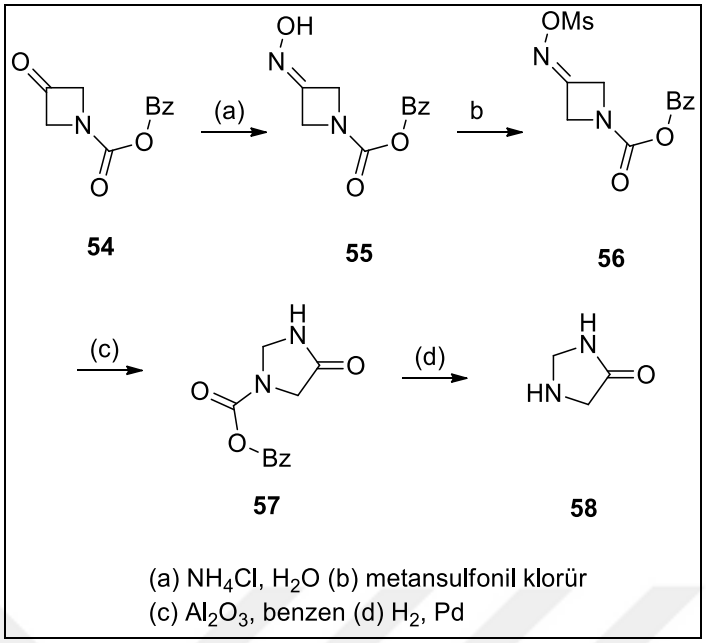


Şekil 4.8 1,2,5-Trisubstitue imidazolidin-4-on moleküllerinin eldesi

Rinnová ile çalışma grubu, katı faz tepkimesi yardımıyla 1,2,5-trisubstitue imidazolidin-4-on (**42**) moleküllerini elde etmişlerdir. Şekil 4.8'de gösterilen reaksiyonun birinci basamağı, polimere desteklenmiş aminoasetamidin reduktif aminlendirilmesidir. Meydana gelen bileşiğin (**40**) benzaldehitle verdiği tepkimesinden (**41**) molekülü oluşur. Bu bileşiğin (**41**) HF ile reaksiyonu **42** nolu imidazolidinon bileşiğiyle sonuçlanır [35].

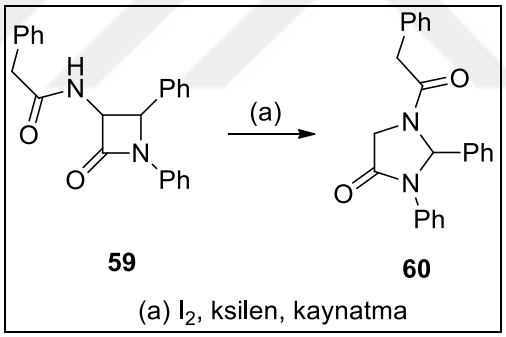
4.2.2 β-Laktamlar Yoluyla İmidazolidin-4-onlar

β-Laktamların halka büyümesi reaksiyonunu gerçekleştirerek, imidazolidin-4-on moleküllerini oluşturduğu saptanmıştır. Başka bir metot ise, azetidin-3-on (**54**) bileşiğinin oksim molekülü haline getirilmesi ve bunu takiben metillendirilerek **56** molekülü oluşturmasıdır. Bu molekülün Al_2O_3 ile reaksiyonu **57** molekülünü onun hidrojenasyonu ise **58** molekülünü verir (şekil 4.9) [7].



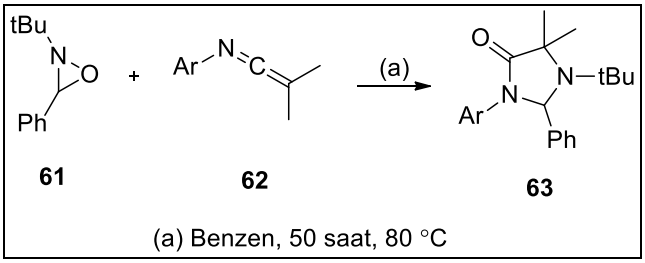
Şekil 4.9 Bileşik **58**'in oluşum reaksiyonu

Bird ve çalışma grubunun reaksiyonunu gerçekleştirdiği imidazolidin-4-on (**60**) bileşiği sentezi Şekil 4.10'de verildiği gibidir [36].

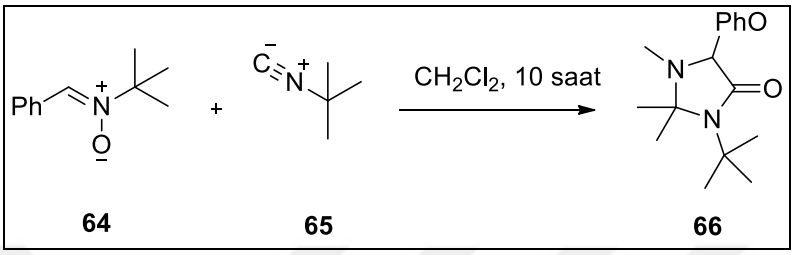


Şekil 4.10 β-Laktamın dönüşümü sonucu imidazolidin-4-on bileşiği eldesi

Oksaziridin (**61**) bileşiğinin *N*-arilketenimin (**62**) ile yaptığı tepkimede imidazolidin-4-on (**63**) izomer karışımı meydana gelir (Şekil 4.11). Nitronlar ve izosiyanatlardan da imidazolidin-4-on molekülleri elde edilir (Şekil 4.12) [7].

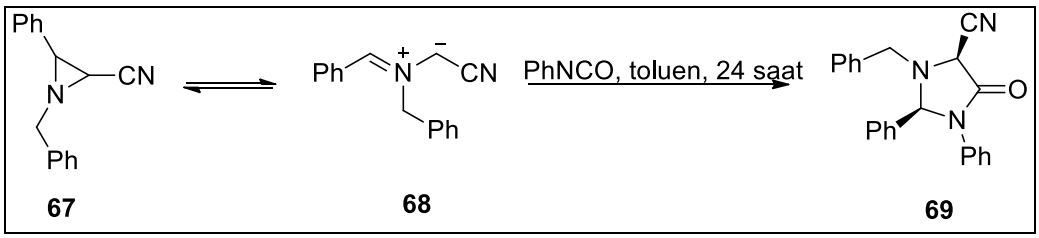


Şekil 4.11 Oksaziridin ve *N*-arilketenimin bileşiklerinden imidazolidin-4-on sentezi

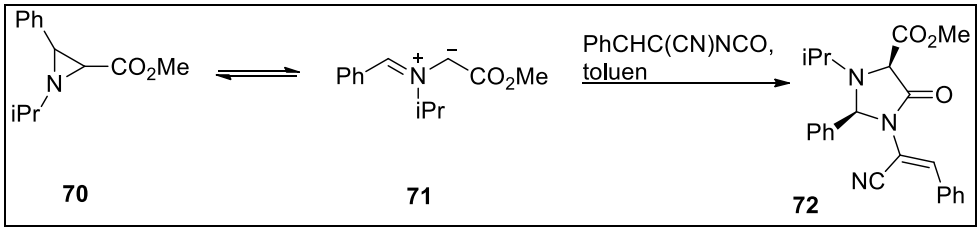


Şekil 4.12 Bileşik **66**'nın eldesi

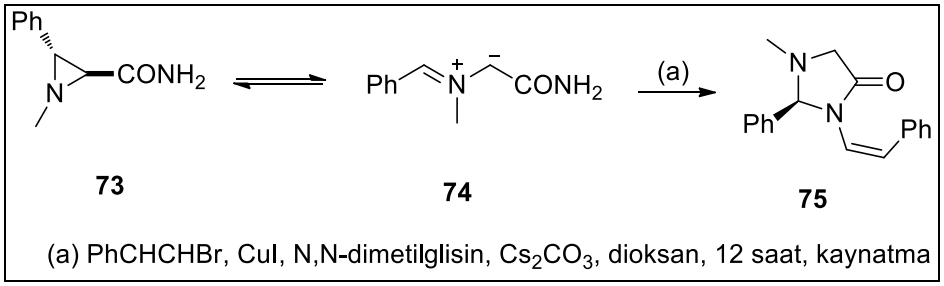
2-Siyanoaziridin (**67**) moleküliçi dönüşüm yaparak molekül (**68**)'u meydana getirir. Bu molekülün fenilizosiyanat ile reaksiyonundan siyano grubu substitueimidazolidin-4-on (**69**) meydana gelir (Şekil 4.13). Substitue 2-(alkoksikarbonil)aziridinlerin (**70**) halka açılması reaksiyonundan ise azometin ilidler (**71**) oluşur (şekil 4.14). İlidler, vinil isosiyanatlarla reaksiyona girerek imidazolidin-4-on moleküllerini verir (**72**). Şekil 4.15 incelendiğinde bileşik (**73**)'ten bileşik **74**'ün meydana geldiği görülmüştür. Bu bileşik 1-aril-2-bromoetenler ile imidazolidin-4-on bileşiklerinin elde edilmesini sağlar [7].



Şekil 4.13 2-Siyanoaziridin bileşiğinden bileşik **69**'un eldesi

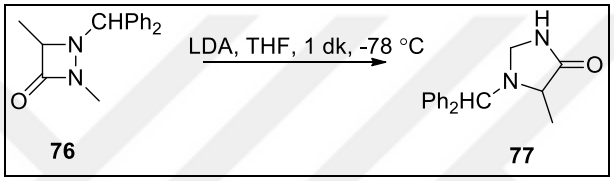


Şekil 4.14 Bileşik **72**'nin oluşum reaksiyonu



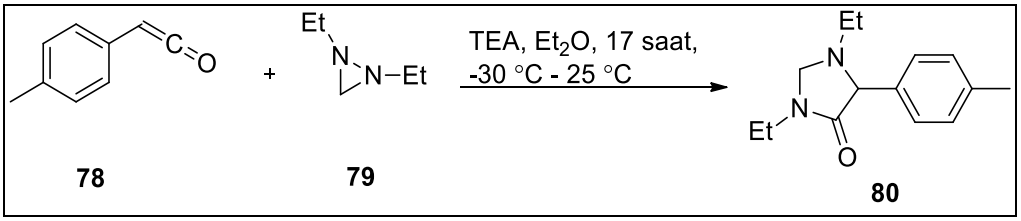
Şekil 4.15 Bileşik **75**'in oluşum reaksiyonu

1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetidin-3-on bileşiğine (**76**)'a lityum diizopropilamid ilavesiyle imidazolidin-4-on (**77**) oluşur . Şekil 4.16'de bileşik **77**'nin reaksiyonu gösterilmiştir.



Şekil 4.16 1-Benzhidril-2,4-dimetil-1,2-diazetidin-3-ondan imidazolidin-4-on

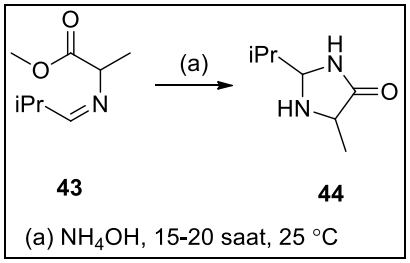
Shevtsov ve çalışma grubu, Şekil 4.17'de gösterilen reaksiyon üzerinden imidazolidin-4-onları verecek çalışmalar yapmışlardır [37].



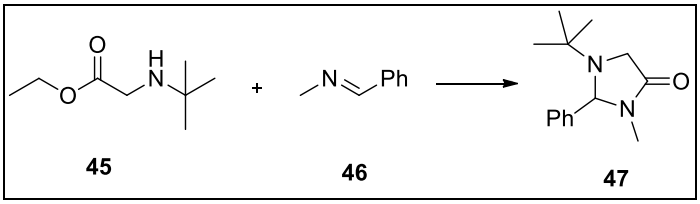
Şekil 4.17 Ketenden yola çıkarak imidazolidin-4-on sentezi

4.2.3 Azotlu Bileşiklerde Halkalanma

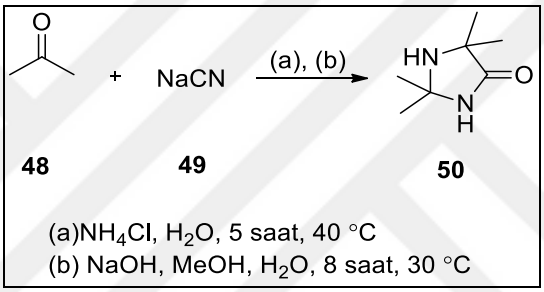
Aldehitler ve amino asit esterin iminleri siklizasyon reaksiyonu vererek 2,5-di substitueimidazolidin-4-on bileşiklerini meydana getirir. Gerçekleştirilen halkalanma reaksiyonu ılımlı şartlarda meydana gelir ve verim yüksektir (Şekil 4.18). Şekil 4.19'da gösterildiği gibi, amino asit esterler, benzilidenmetilamin (**46**) ile tri-substitueimidazolidin-4-on moleküllerini (**47**) meydana getirirler. İki aseton bileşiği, NaCN ve NH_4Cl'lü şartlarda, 2,2,5,5-tetrametilimidazolidin-4-on (**50**) meydana getirebilir [7]. Bu yapı Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



Şekil 4.18 Bileşik **44**'ün eldesi

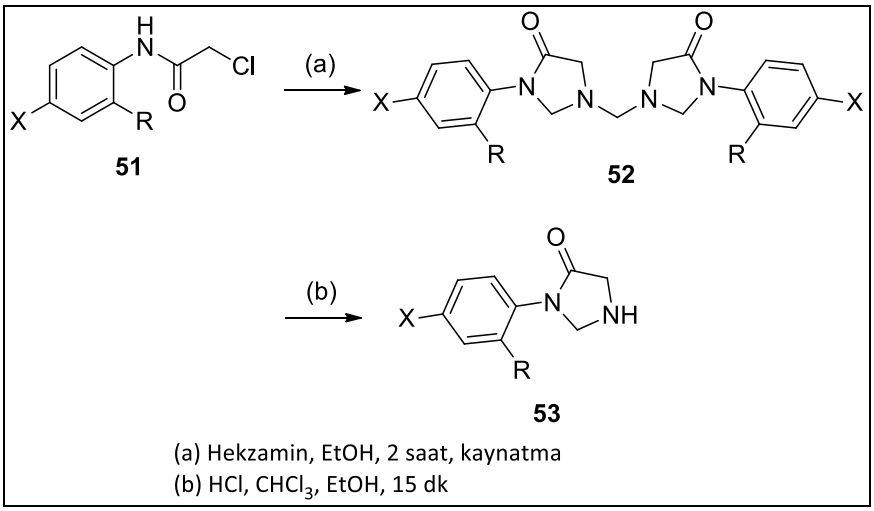


Şekil 4.19 Bileşik **47**'nin eldesi



Şekil 4.20 2,2,5,5-Tetrametilimidazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

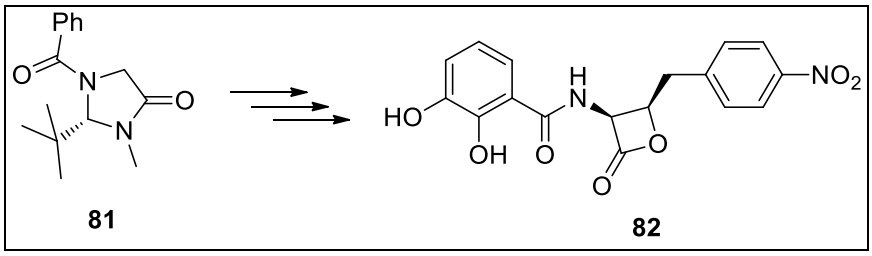
α-Haloasetamidobenzofenonlar (**51**) ve hekzamin reaksiyona girerek **52** molekülünü verir. Bu bileşikler sulu asidik ortamda imidazolidin-4-onları (**53**) meydana getirir (şekil 4.21) [7].



Şekil 4.21 Bileşik **53**'ün oluşum reaksiyonu

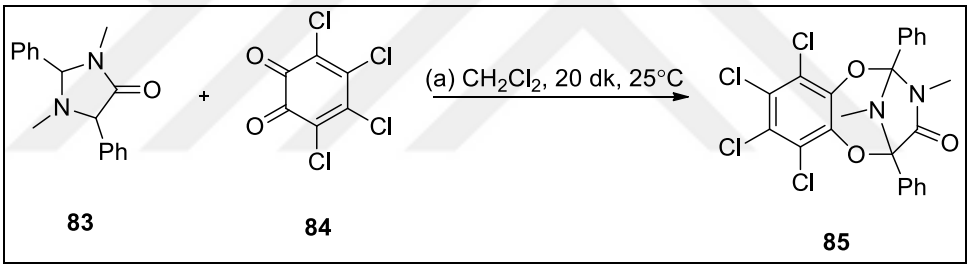
4.3 İmidazolidin-4-on'un İle Yapılan Reaksiyonlar

Şekil 4.22'da gösterilen (*S*)-1-benzoil-2-(*ter*-butil)-3-metil-4-imidazolidinon (**81**) bileşiği, antibiyotik olarak etiketlenen (+)-obafluorinin (**82**) stereospesifik üretiminde ara bileşiktir [7].



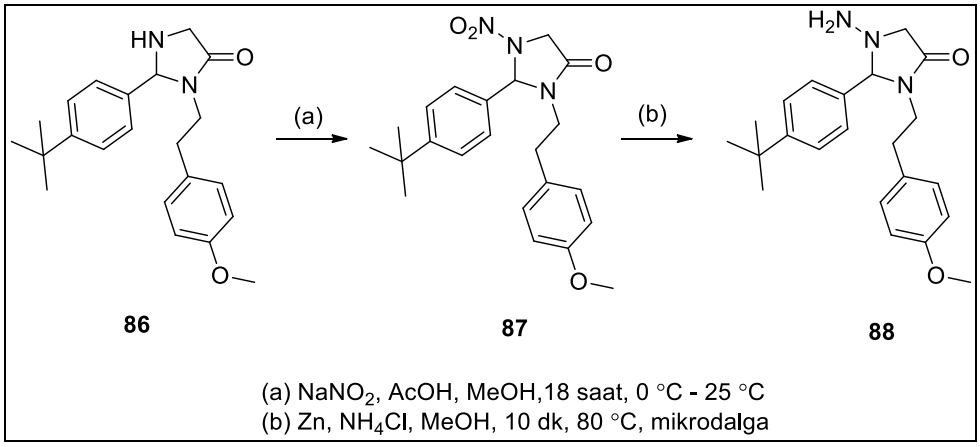
Şekil 4.22 (+)-Obafluorinin molekülü

Substitute imidazolidin-4-on (**83**) bileşiği ve tetrakloro-o-benzokinon (**84**) bileşiği, [4+4]-siklokatılma tepkimesi ile trisiklik kompleks molekülü (**85**) oluştururlar (Şekil 4.23).



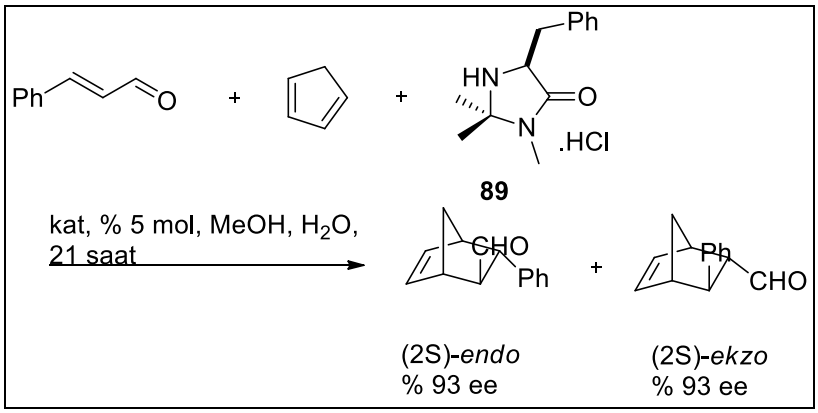
Şekil 4.23 İmidazolidin-4-on türevinden trisiklik bileşik oluşumu

Blass ile çalışma arkadaşları, imidazolidin-4-on bileşiklerinden (**86**), 1-aminoimidazolidin-4-on (**87**) molekülünü sentezlemişlerdir [38]. Bileşik **87**'nin reaksiyonu şekil 4.24'de verildiği gibidir.



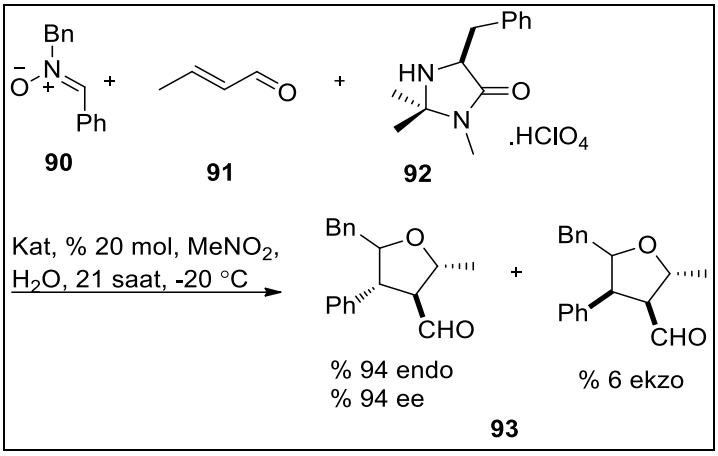
Şekil 4.24 İmidazolidin-4-ondan 1-aminoimidazolidin-4-on sentezi

İmidazolidin-4-onların katalizör görevi gördüğü birçok reaksiyon vardır. İlk defa MacMillan ile çalışma grubu, Şekil 4.25'da gösterildiği gibi, imidazolidin-4-on bileşiğini Diels-Alder reaksiyonunda katalizör olarak kullanmış ve yüksek enantioselektivite elde etmişlerdir. Reaksiyonda lewis asit tipi katalizörlerin yerine imidazolidin-4-on bileşiği kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Örnek olarak; optikçe aktif (*S*)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (**89**) bileşiğinin katalizör amaçlı reaksiyona sokulması verilebilir [39].



Şekil 4.25 Diels-Alder reaksiyonunda katalizör olarak imidazolidin-4-on

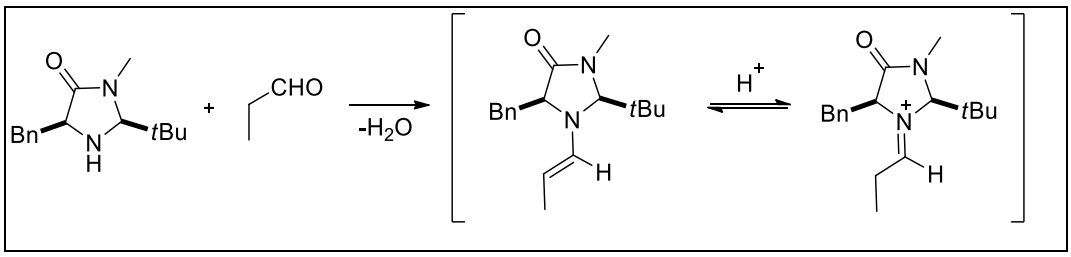
α,β-Doymamış aldehit (**91**) ile nitron (**90**) bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatılmasında yüksek ee'ye sahip *endo* (**93**) bileşiği meydana gelir (Şekil 4.26). Reaksiyon metal katalizör ile değil, imidazolidin-4-on (**92**) ile gerçekleşmiştir [7].



Şekil 4.26 Bileşik **93**'ün oluşum reaksiyonu

4.4 Enantiyosaf İmidazolidin-4-onlar ile Asimetrik Sentez

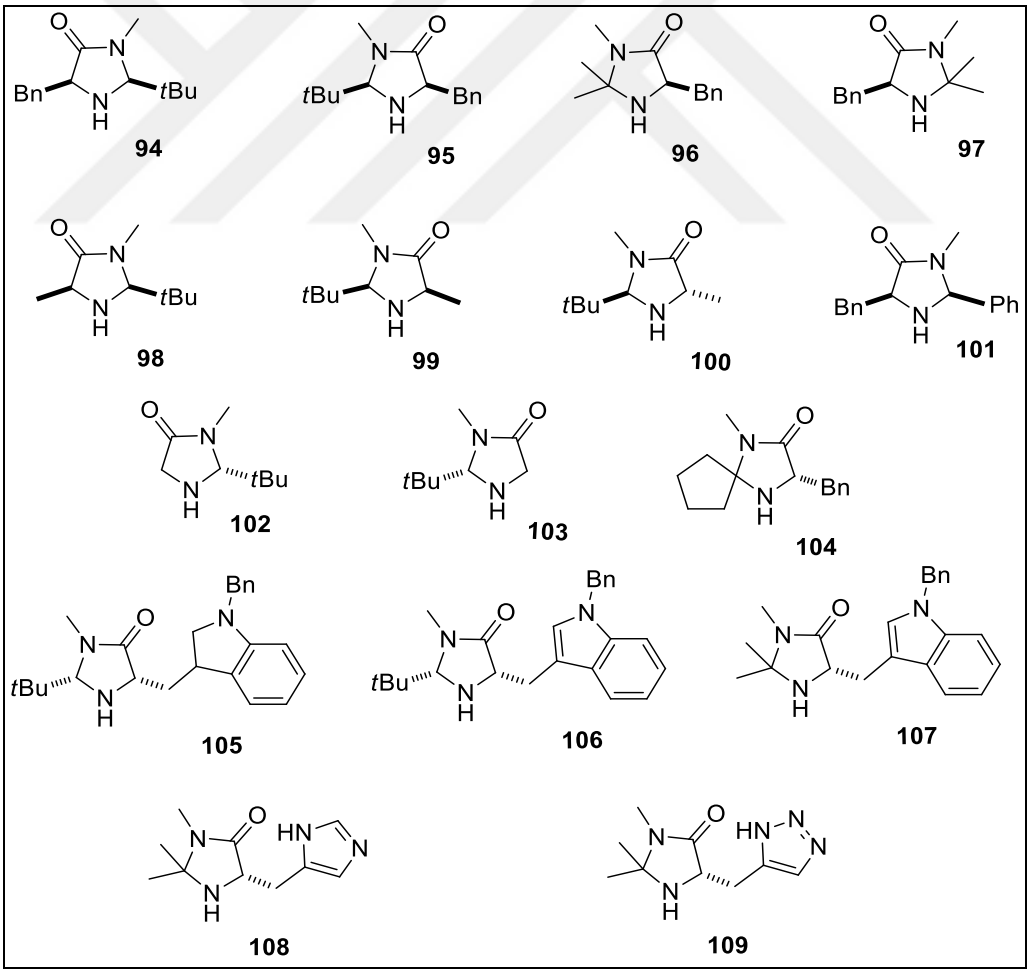
Enantiyosaf imidazolidin-4-on molekülleri, kiral sekonder aminler olarak da adlandırılırlar. Ayrıca asimetrik sentez reaksiyonlarında bu moleküllerden etkin bir şekilde yararlanılmaktaydı. Daha ileri çalışmalarda organokatalizör olarak kullanılmaya başlandılar. Kiral imidazolidin-4-on molekülleri; alkilasyon proseslerinin yanı sıra Michael katılmalarında ve aldol reaksiyonlarında kiral yardımcı katalizörler olarak reaksiyona sokulmuştur. İmidazolidin-4-on bileşikleri, enaminin meydana gelmesi ile karbonil bileşiklerini aktifleştirebilme gücüne sahiptir. Yine buna benzer olarak; iminyum katyonları üzerinden α,β–doymamış karbonil moleküllerinin etkin hale getirilmesi de mümkündür. Böylece, bu grup, aktivasyon mekanizmalarına göre enamin ya da iminyum katalizörleri şeklinde sınıflandırılabilir (Şekil 4.27). Katalizör olarak kullanılan imidazolidin-4-on bileşikleri, önemli enantiyoselektif C-C bağının meydana gelmesinde başarılı bir şekilde yer almışlardır [40].



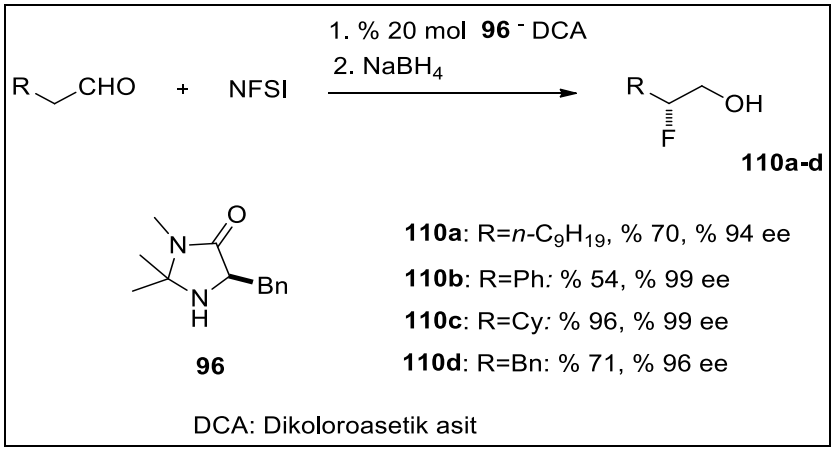
Şekil 4.27 Katalizör olarak kullanılan imidazolidin-4-on bileşiği ve tautomerik yapısı

Optikçe saf imidazolidin-4-onlar enamin yapısını oluştururlar. Bu moleküller aldehitlerin aktivasyonu için kiral sekonder aminler olarak kullanılırlar. İmidazolidin-4-onun ve hidrosinnamaldehitin enaminleri kararlıdır (Şekil 4.28) [40].

2004'te MacMillan ve grubu; imidazolidinonun katalitik oranda yer aldığı ilk enantiyoselektif α–klorizasyonunu belirtmişlerdir [41]. Belirgin olarak, flor substitue biyoaktif moleküllerin metabolik kararlı durumları ve hidrojen bağlama yeteneklerinden kaynaklı flor grubuyla ilgili reaksiyonlar araştırılmıştır. 2005'te MacMillan ve Beeson, elektrofilik flor kaynağı olarak *N*-florobenzensülfonimidi (NFSI) kullanmışlardır. Böylece aldehitlerin direkt asimetrik α–florlama reaksiyonlarını çalışmışlardır (Şekil 4.29) [42]. Ayrıca, MacMillan ve Beeson, pregnanedion ve cholestanonun florizasyonuna yönelik bu metottan başarı bir şekilde yararlanmışlardır [40].

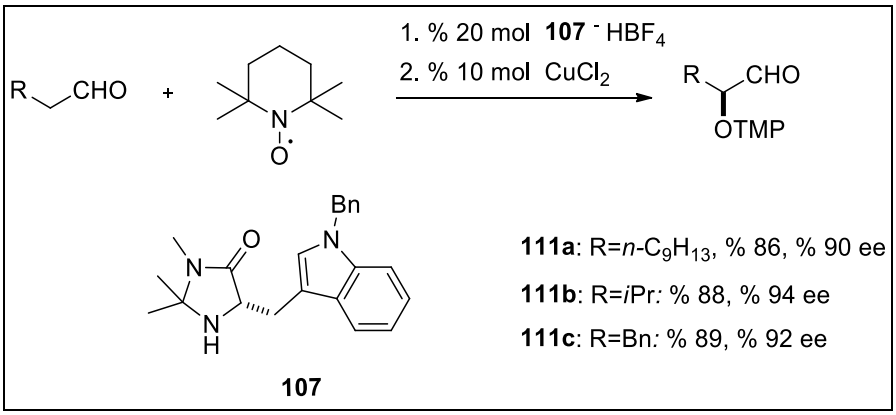


Şekil 4.28 Optikçe saf imidazolidin-4-on molekülleri



Şekil 4.29 Aldehitlerin α-karbonunda enantiyoseçici florlama

2007'de Sibi ile Hasegawa, optikçe saf imidazolidin-4-onların katalizör olduğu, TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinoksil) ile asimetrik radikal α–oksijenasyonunu incelemişlerdir [43]. Reaksiyonlar, $FeCl_3$ ve ko-oksidantın ($NaNO_2/O_2$) katalizör olarak yer aldığı koşullarda meydana getirilmiştirilmiştir. MacMillan ve çalışma arkadaşlarının yaptığı bu konudaki araştırmaları, reaksiyonlar esnasında enamin aktivasyonunun ve katalizörün bulunmasının önemli olduğunu göstermiştir. Metal kompleksleri ve TEMPO'nun etkinleştirilmesi, yardımcı oksidan ($NaNO_2/O_2$) olmadan meydana getirilebilir. Şekil 4.30'daki reaksiyon buna örnek verilmiştir [40] [44].

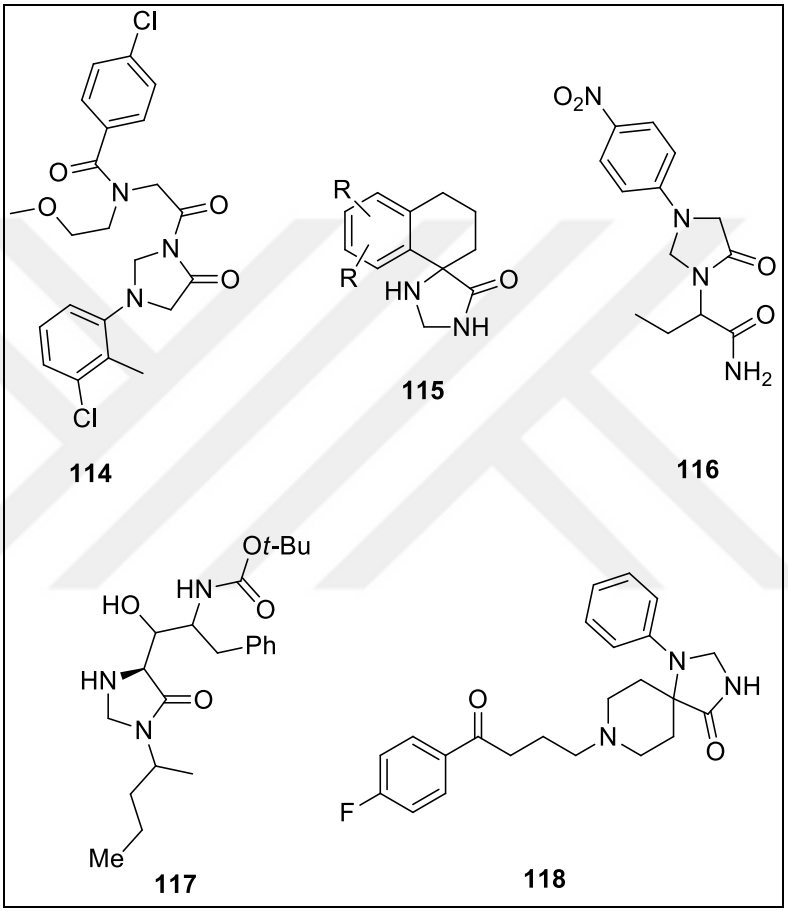


Şekil 4.30 Aldehitlerin α-karbonunda enantiyoseçici yükseltgenme

4.5 Farmakolojik İmidazolidin-4-onlar

İmidazolidin-4-on bileşiğinin ilaç sektöründeki yeri son zamanlarda büyük oranda önem kazanmıştır. Çoğu hastalığın tedavisindeki etkinliği belirtilmiştir ve bunun yanısıra CCR1 antagonisti gibi de kullanılabilirliği bilinmektedir (**114**) (şekil 4.31). Bir seri

spiroimidazolidin-4-on (**115**) moleküllerinin diyabetik özelliği saptanmıştır. Pfizer ise bu bileşiklerinin patentini elinde bulundurmaktadır. Yine patentlerden birinde, bu grubun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkinliği belirtilmiştir (**116**). Diğer benzeri grup da Alzheimer hastalığında β-sekretas inhibitörü şeklinde patent almıştır (**117**). Spiperone (**118**) benzerleri moleküller 1975'te patentlenmiştir. Bu moleküllerden dopamin reseptör alt türlerinin görüntülenmesinde yararlanılmıştır [7].



Şekil 4.31 İlaç etken maddesi olan imidazolidin-4-on moleküllerine örnekler

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzil amin	Merck	801812
O-Benzilhidroksilamin hidroklorür	Sigma-Aldrich	B22984
4-Bromobenzaldehit	Alfa Aesar	A14237
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106050
2,4-Diklorobenzaldehit	Merck	820433
Etil asetat	Teknik	
Fenil hidrazinyum hidroklorür	Merck	107253
4-Floroanilin	Alfa Aesar	A15597
1,1,1,3,3,3-Hekzafloro-2-propanol	Sigma-Aldrich	105228
n-Hekzan	Teknik	
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
α-Klorofenilasetil klorür	Merck	802699
2-Kloropropiyonil klorür	Sigma-Aldrich	157139
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	106007
Moleküler sieve	Sigma-Aldrich	334278
Ninhidrin	Merck	106762

Çizelge 5. 1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

Petrol eteri	Merck	100909
Sea sand	Merck	107711
Silika jel 60HF_{254}	Merck	107734
4-Siyanobenzaldehit	Merck	818530
Trietilamin	Merck	808352
2,2,2-Trifloroetanol	Sigma-Aldrich	T-63002
Tiyofen-2-karbaldehit	Merck	808161

5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin sentezlenmesi ve kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonrasında çözücülerin geri kazanılmasında, "Heidolph" marka "Laborota 4000" model evaporatör cihazı kullanıldı.

Bileşiklerin sentezi reaksiyon koşullarında gerekli olan düşük sıcaklıkların sağlanması amacıyla, "Julabo" marka "FP 50" model kriyostat ile gerçekleştirildi.

Çözme işlemleri için ve imin sentezlerinde "İntersonik" marka "MIN 4" model ultrasonik banyo kullanıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında belirlendi.

Kolon kromatografisinde "Merck Silika jel 60 HF_{254}" (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silika jel tabakalar ile "Camag 254 / 366 nm" UV lamba kullanıldı.

Flash kromatografisindeki ayırma işlemleri Isco CombiFlash Rf 200 UV/VIS kromatografi cihazı kullanılarak yapıldı. Kolon olarak Redisep Rf Silica Gel Gold kolon seçildi.

Bileşiklerin ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma işleminde fluoresans indikatörlü Merck 5550 "Alüminyum oksit 60 F_{254}" nötral tabakalardan yararlanıldı.

Infrared spektrumları ATR cihazı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde tayin edildi.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda, Agilent 6890N GC-System-5973 IMSD ile analiz edildi.

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

QTOF ölçümleri Yıldız Teknik Üniversitesi Analiz Laboratuvarı' nda, Agilient 6200 series TOF/6500 series Q-TOF B.05.01 cihazı ile yapıldı.

5.1.3 Susuz Trietilamin Reaktifinin Hazırlanması

200 mL Trietilamin içine susuz $CaSO_4$ (50 g) ilave edildi. Beş saat kaynaması beklendi ve basit destilasyon yardımıyla azot atmosferi altında destillenmesi sağlandı [45].

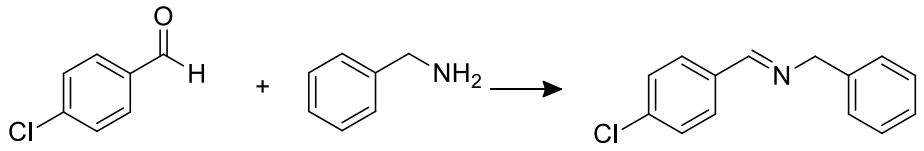
5.1.4 Renk Reaktifinin Hazırlanması

200 mg Ninhidrin bileşiğinin 50 mL suda çözünmesiyle hazırlandı.

5.1.5 Schlenk Sistemi

Tüm reaksiyonların kurulması ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk düzeneğininden yararlanılarak yapılmıştır.

5.2 *N*-(4-Klorobenziliden)-1-fenilmetanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_{14}H_{12}ClN$)



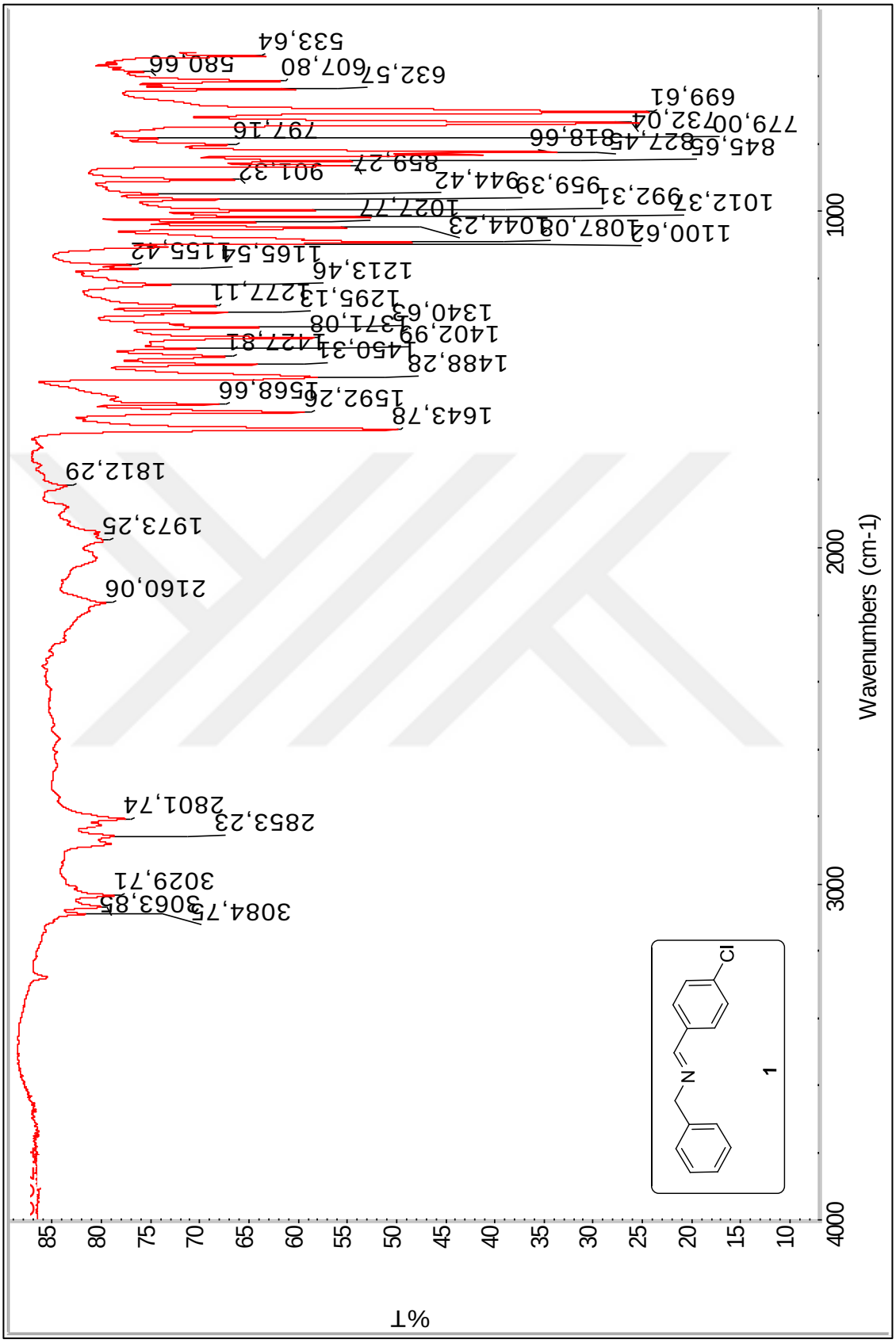
1

Bir balona 535.75 mg (5 mmol) benzil amin tartıldı. Üzerine 702.85 mg (5 mmol) 4-klorobenzaldehit ilave edilerek ultrasonik banyo yardımıyla çözülerek reaksiyona girmesi sağlandı. Krem renkli katı madde elde edildi.

Krem renkli madde; en. 37-42 °C; R_f=0.72 (1:6 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 97 [46].

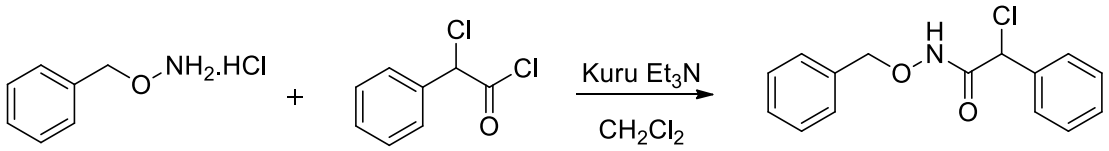
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3084, 3063 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2853 ve 2801 (alifatik, C-H gerilimleri), 1643, 1592 ve 1568 (C=C ve C=N gerilimleri), 1488 ve 1450 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1100 (C-N salınımı), 845 (*p*-disubstituearomatik halka, düzlem dışı eğilimi), 797 ve 699 (monosubstitıue halka, düzlem dışı eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 5.1 Bileşik **1**'in FTIR spektrumu (ATR)

5.3 *N*-(Benziloksi)-2-kloro-2-fenilasetamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, $C_{15}H_{14}ClNO_2$)



2

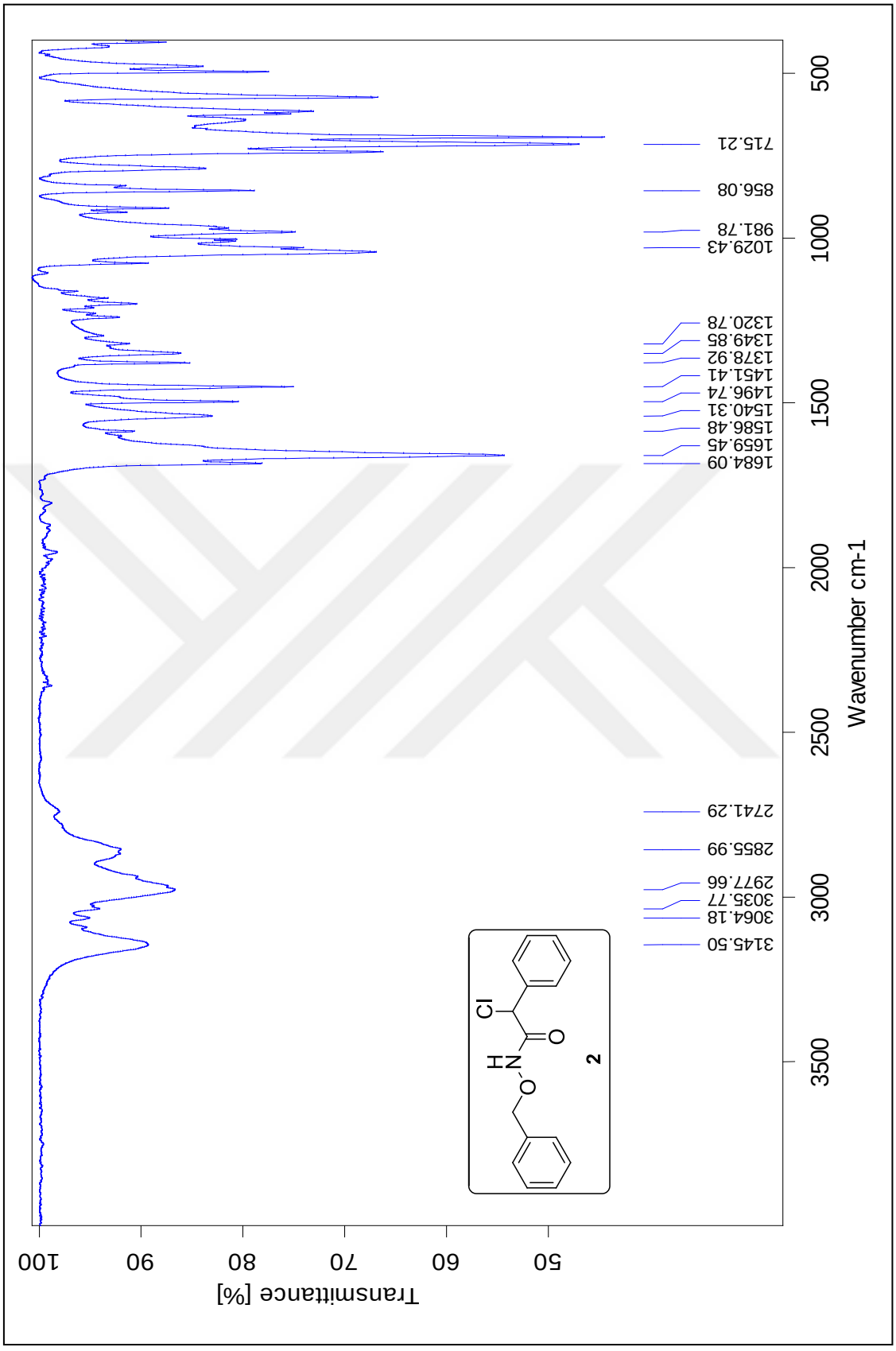
798.05 mg (5 mmol) *O*-benzilhidroksilamin hidroklorür iki boyunlu balona alındı. Üzerine 505.95 mg (5 mmol) kuru trietilamin ilave edildi ve çözecek kadar CH_2Cl_2 eklendikten sonra 0 °C'de magnetik karıştırıcı ile karışması sağlandı. Reaksiyon 0°C'ye geldikten sonra üzerine enjektör yardımıyla 0.7524 mL (5 mmol) α-klorofenilasetil klorür damla damla eklendi. Bir gece buz banyosunda karıştırıldıktan sonra CH_2Cl_2 ve su ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Kurutma için moleküler sieve kullanıldı ve çözücü uçuruldu. Oluşan yağımsı maddeye petrol eteri ve eter konularak ultrasonik banyoda çökmesi sağlandı ve beyaz renkli katı madde elde edildi. Reaksiyonun ilerleyişi (1:1) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminin kullanıldığı TLC ile takip edildi.

Beyaz katı; en. 88-91 °C; R_f=0.2 (1:3 etil asetat /*n*-hekzan); verim= % 80.4 [2].

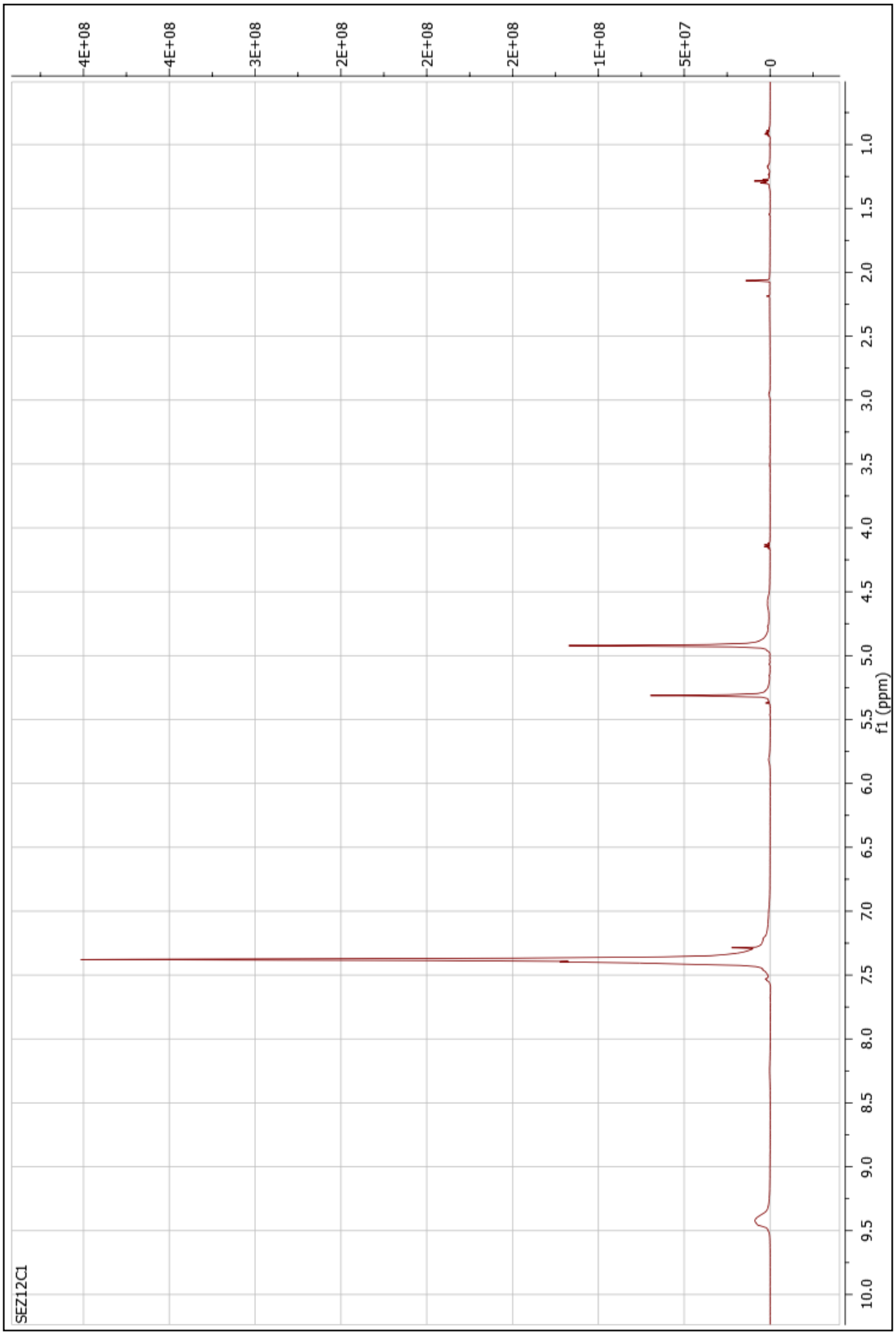
5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 4.92 (s, 2H, CH_2), 5.31 (s, 1H, CH), 7.37-7.39 (m, 10H, ArH), 9.42 (brs, 1H, NH) ppm.

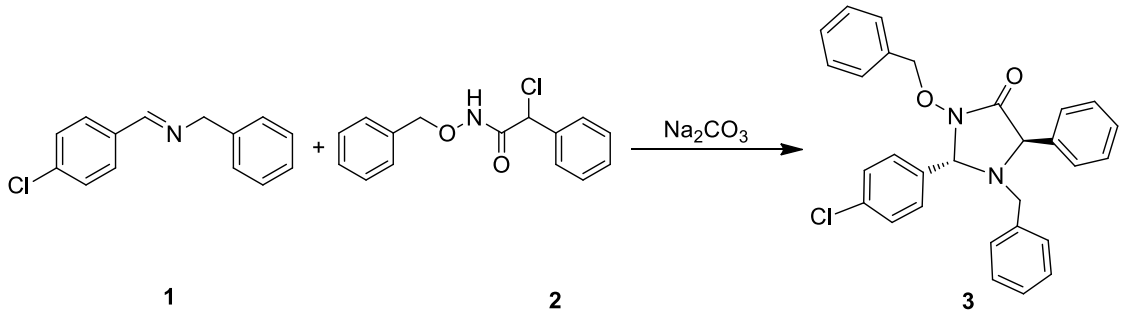


Şekil 5.2 Bileşik **2**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.3 Bileşik **2**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

5.4 1-Benzil-3-(benzoksi)-2-(4-klorofenil)-5-fenilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, $C_{29}H_{25}ClN_2O_2$)



1 2 3

57.375 mg (0.25 mmol) bileşik **1,** 137.75 mg (0.5 mmol) bileşik **2** ve 106 mg (1 mmol) Na_2CO_3 tartılarak Schlenk tüpüne alındı. Azot atmosferi altındaki Schlenk tüpü 100 ^oC'deki suyun içine yerleştirildi. Çözücü olarak 1,84 mL 2,2,2-trifloroetanol eklendi. Reaksiyon bir gece sıcak su içerisinde karıştırıldı. Daha sonra TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırılıp çözücüsü vakumla uçuruldu. Oluşan ürüne 8:1 petrol eteri / etil asetat (R_f : 0.35) çözücü karışımı ile alümina tabaka yapılarak saflaştırma işlemi yapıldı.

Beyaz katı; en. 103-108 °C; R_f = 0.35 (8:1 petrol eteri/ etil asetat); verim= % 46.

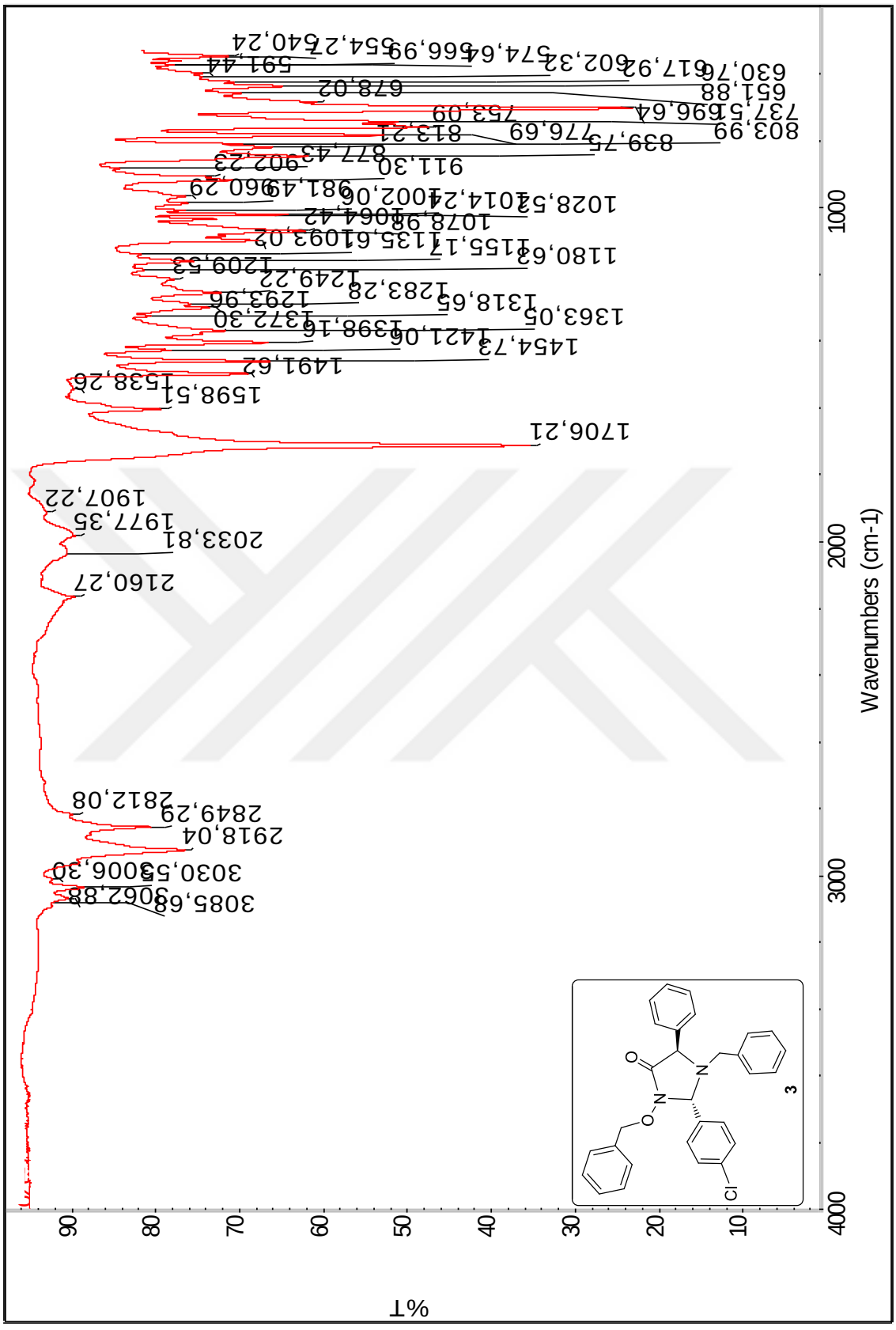
5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3085, 3062 ve 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2918 ve 2849 (alifatik, C-H gerilimleri), 1706 (C=O gerilimi), 1598 ve 1491 (aromatik, C=C gerilimleri), 1454 ve 1421 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1155 (C-O gerilimi), 1093 (C-N gerilimi), 737 ve 696 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı eğilimleri) cm^{-1}.

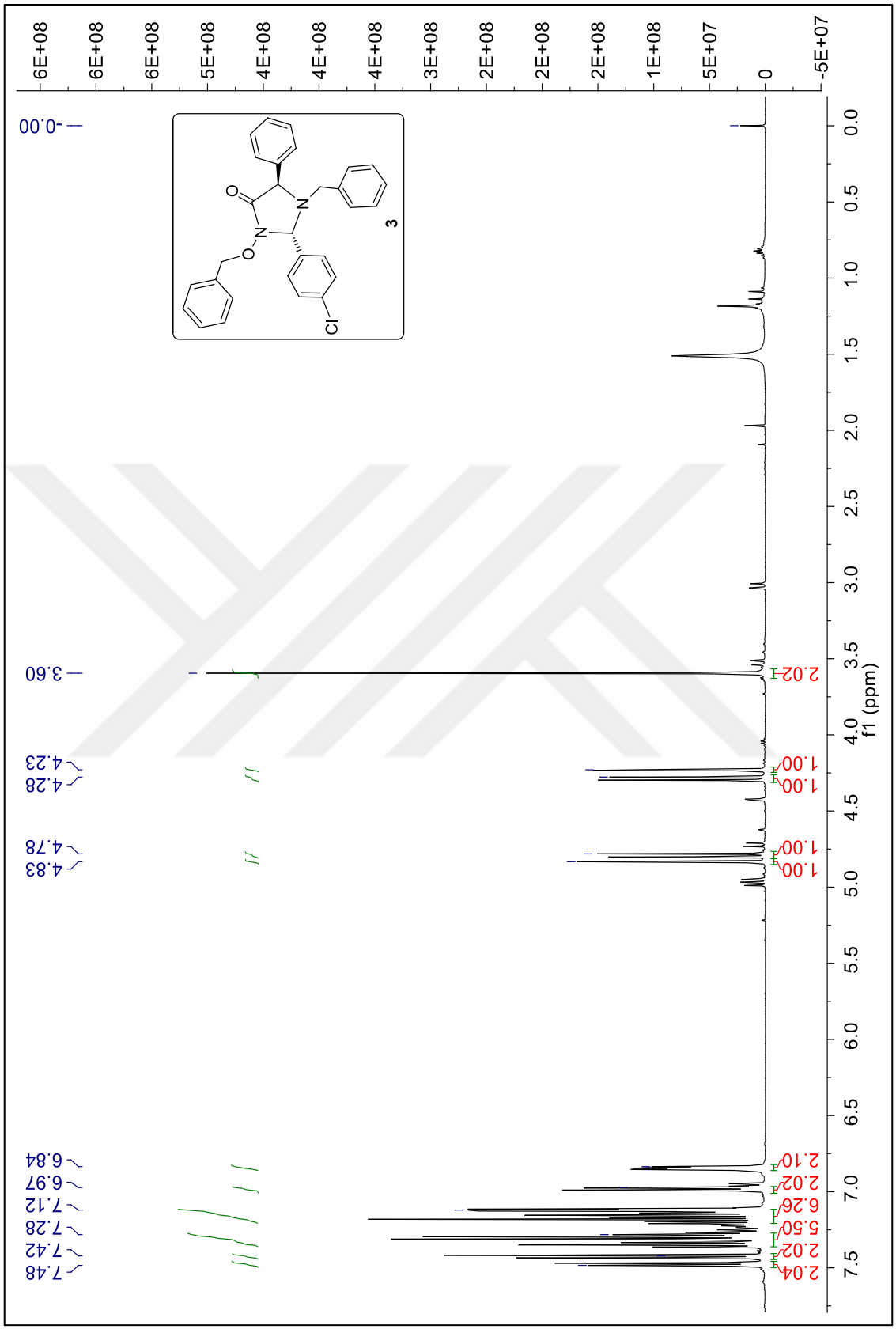
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 3.60 (s, 2H, CH_2), 4.23 (s, 1H, CH), 4.28 (d, J= 10.06 Hz, 1H, CH_2), 4.78 (d, J= 10.06 Hz, 1H, CH_2), 4.83 (s, 1H, CH), 6.84 (brs, 2H, ArH), 6.97 (d, J= 6.91 Hz, 2H, ArH), 7.12-7.20 (m, 6H, ArH), 7.28-7.36 (m, 5H, ArH), 7.42 (d, J= 7.54 Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, J= 6.91 Hz, 2H, ArH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 52.5 (CH), 64.8 (CH_2), 77.7 (CH_2), 78.3 (CH), 127.7 (CAr), 128.2 (2xCAr), 128.3 (4xCAr), 128.4 (CAr), 128.6 (CAr), 128.7 (2xCAr), 128.8 (CAr), 129.5 (2xCAr), 129.7 (CAr), 130.0 (2xCAr), 130.5 (2xCAr), 133.8 (Cq), 134.4 (Cq), 135.2 (Cq), 135.5 (Cq), 136.2 (Cq), 168.9 (C=O) ppm.

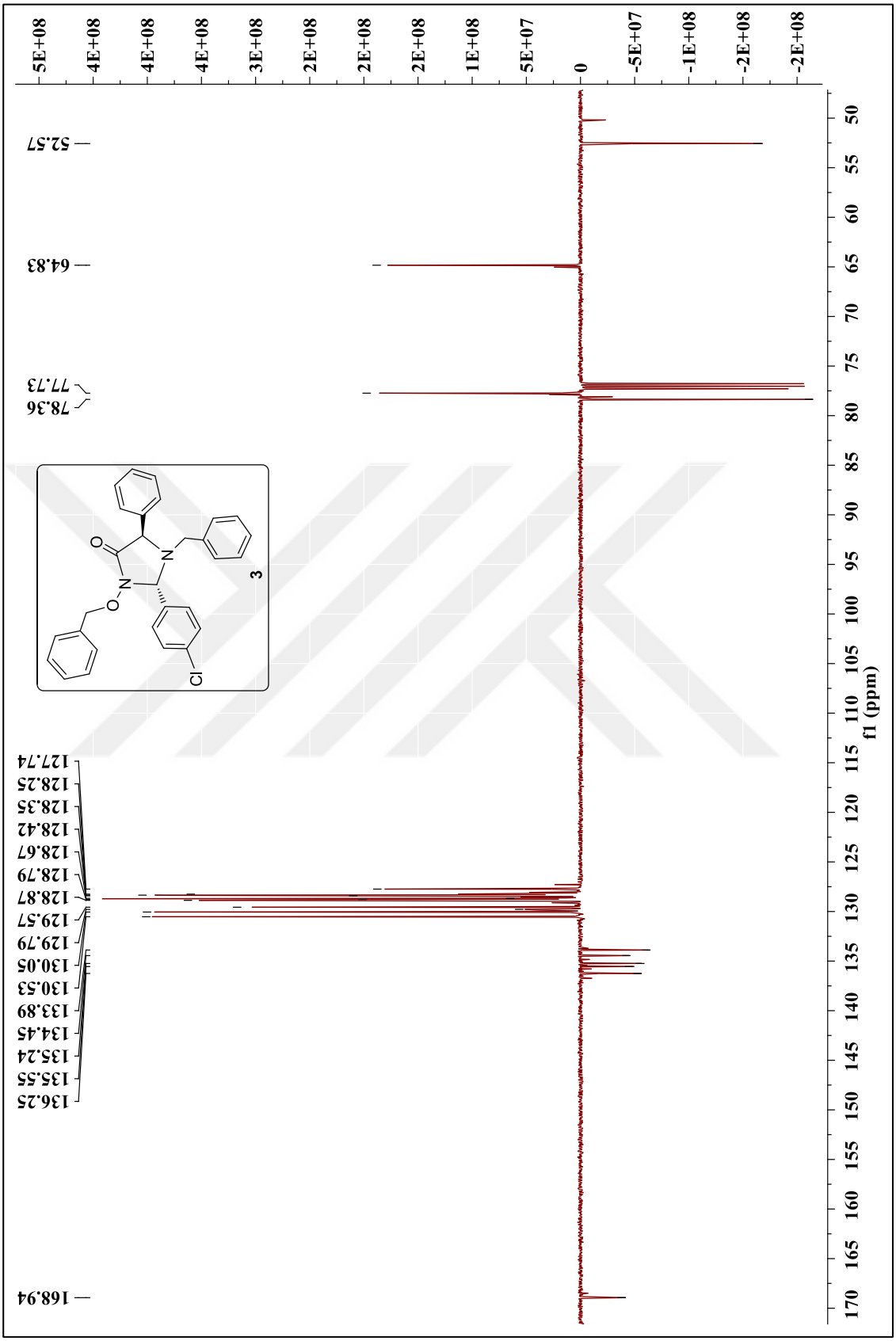
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: $C_{29}H_{25}ClN_2O_2$ 468.1570; bulunan: 469.1640 $[M+H]^+$.



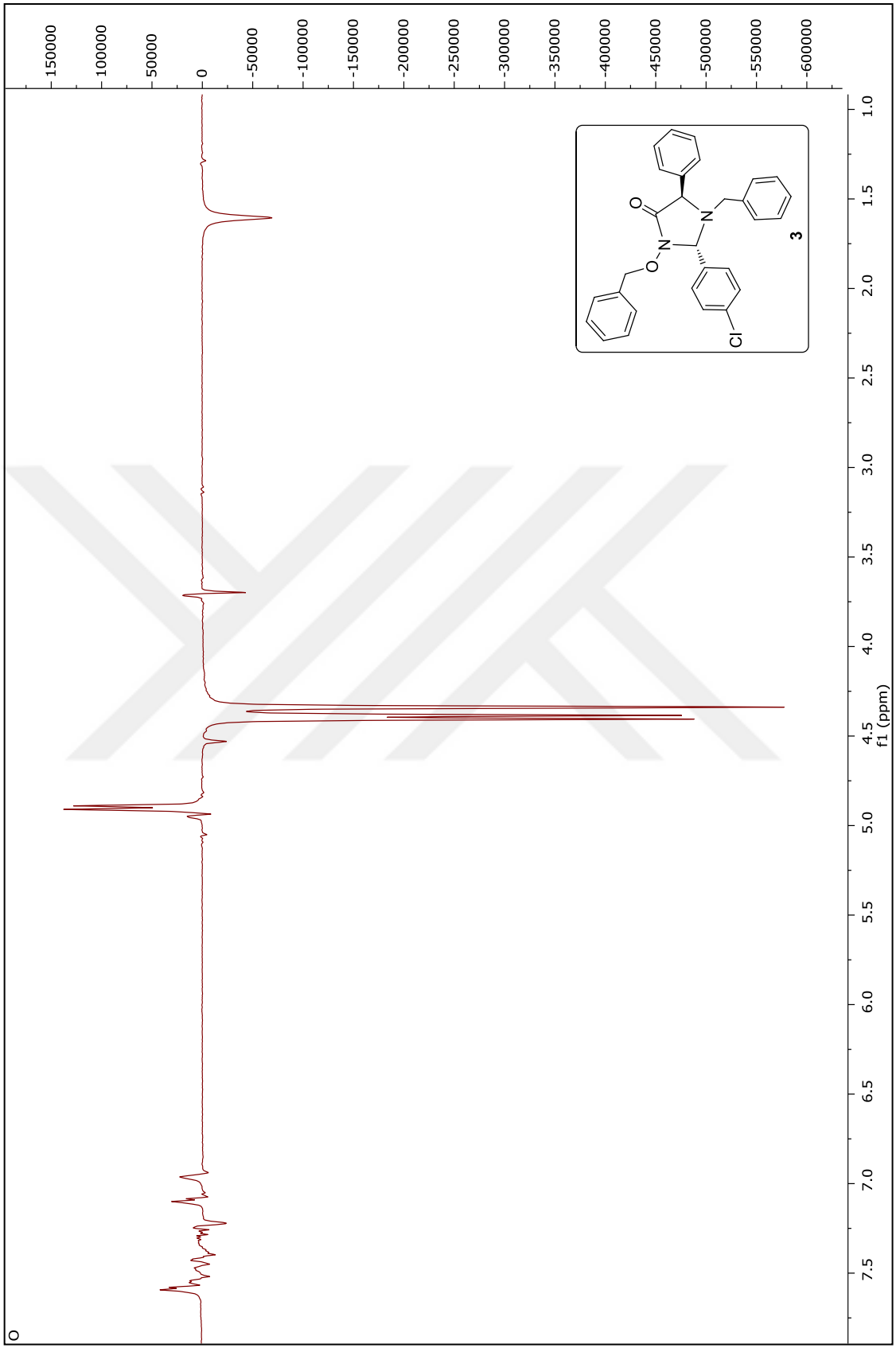
Şekil 5.4 Bileşik **3**'ün FTIR spektrumu (ATR)



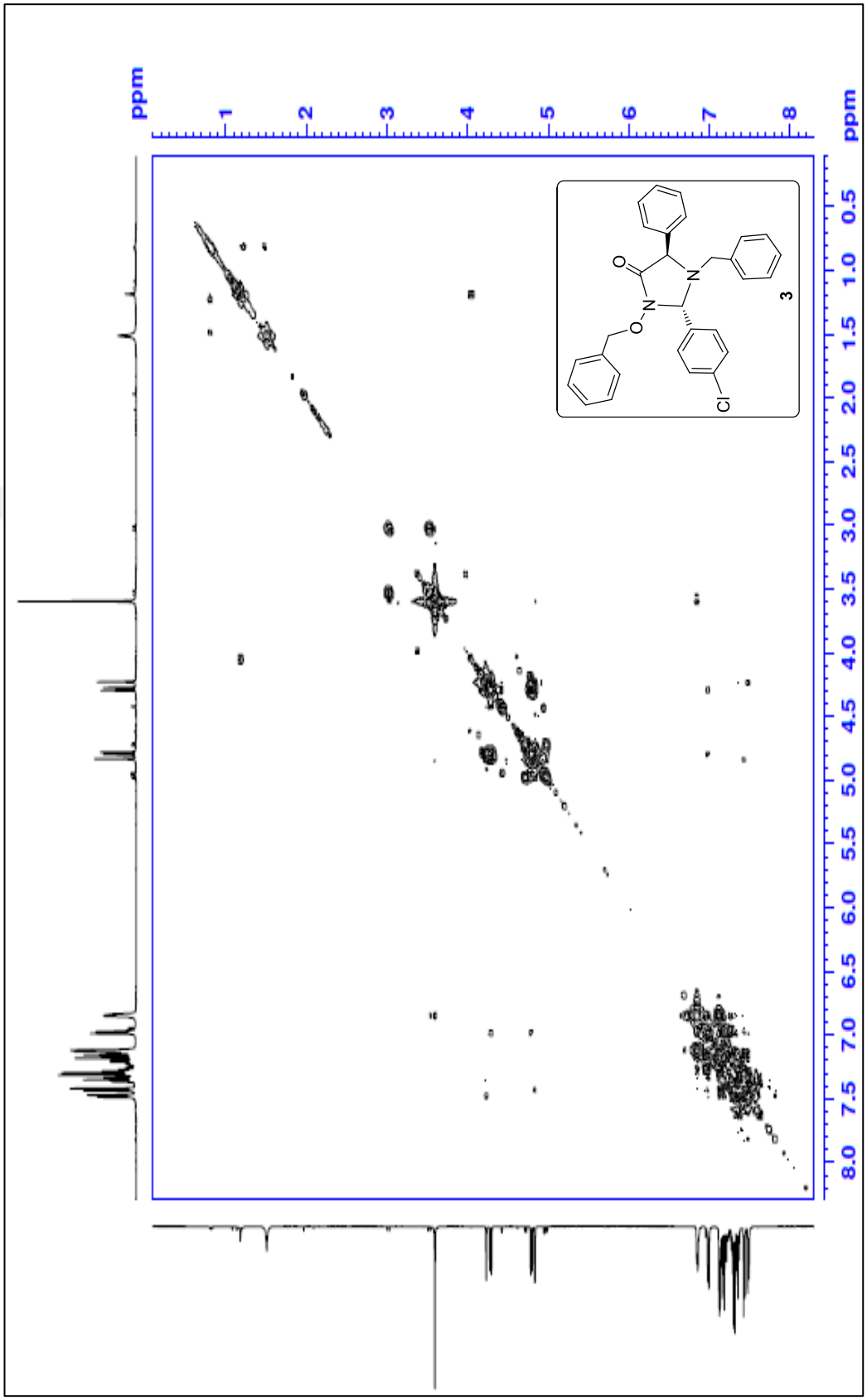
Şekil 5.5 Bileşik **3**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



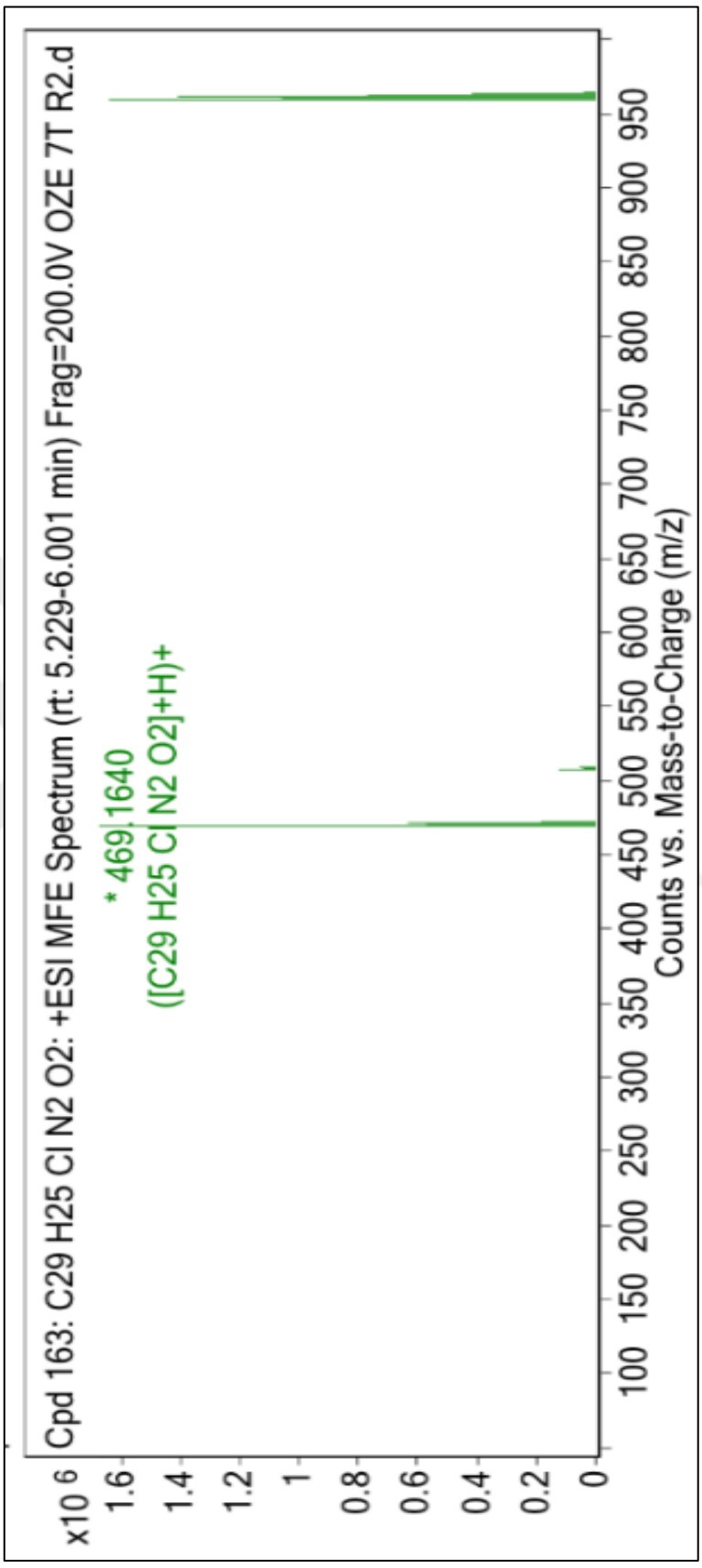
Şekil 5.6 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.7 Bileşik **3**'ün 1D NOESY spektrumu

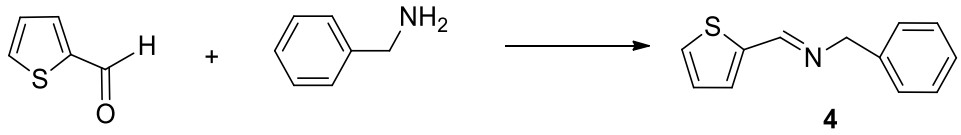


Şekil 5.8 Bileşik **3**'ün COSY spektrumu



Şekil 5.9 Bileşik **3**'ün LCMS/QTOF spektrumu

5.5 1-Fenil-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)metanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, $C_{30}H_{26}N_2O_4$)



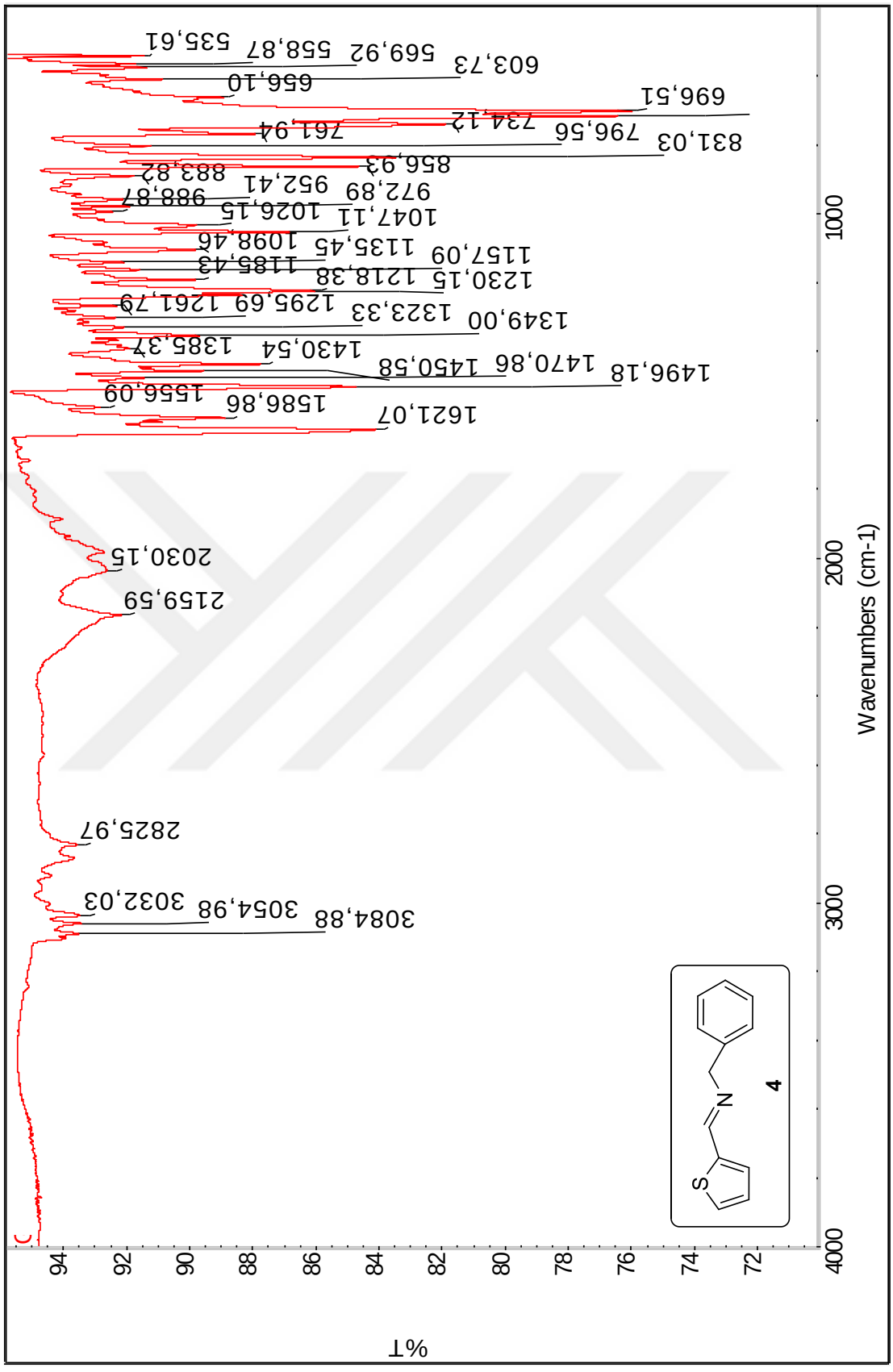
4

Bir balona 560 mg (5 mmol) tiyofen-2-karbaldehit tartıldı. Üzerine 535 mg (5 mmol) benzil amin ilave edilerek ultrasonik banyo yardımıyla çözülerek reaksiyona girmesi sağlandı. Krem renkli katı madde elde edildi.

Krem renkli madde; en. 40-43 °C; R_f = 0.55 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 96 [47].

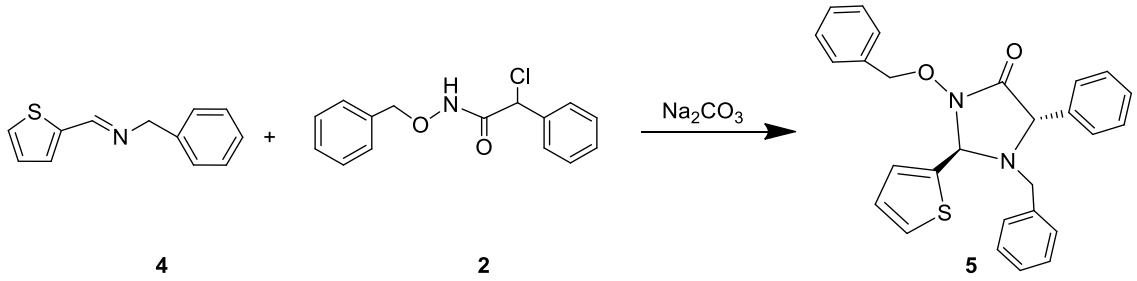
5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3084 ve 3054 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2960 ve 2825 (alifatik, C-H gerilimleri), 1621, 1586 ve 1556 (C=N ve C=C gerilimleri), 1496 ve 1470 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1100 (C-N salınımı), 796 ve 696 (monosubsutituearomatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 5.10 Bileşik **4**'ün FTIR spektrumu (ATR)

5.6 1-Benzil-3-(benzoksi)-5-fenil-2-(tiyofen-2-il)imidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, $C_{27}H_{24}N_2O_2S$)



4 2 5

50.32 mg (0.25 mmol) bileşik **4,** 137.75 mg (0.5 mmol) bileşik **2** ve 106 mg (1 mmol) Na_2CO_3 tartılarak Schlenk tüpüne alındı. Azot atmosferi altındaki Schlenk tüpü 100 ^oC'deki suyun içine yerleştirildi. Çözücü olarak 1.84 mL 2,2,2-trifloroetanol eklendi. Reaksiyon bir gece sıcak su içerisinde karıştırıldı. Daha sonra TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırılıp çözücüsü vakumla uçuruldu. Oluşan ürüne 8:1 petrol eteri / etil asetat (R_f : 0.2) çözücü karışımı ile alümina tabaka yapılarak madde saflaştırıldı.

Yağımsı madde; R_f = 0.60 (80:1 petrol eteri/ etil asetat); verim= % 64

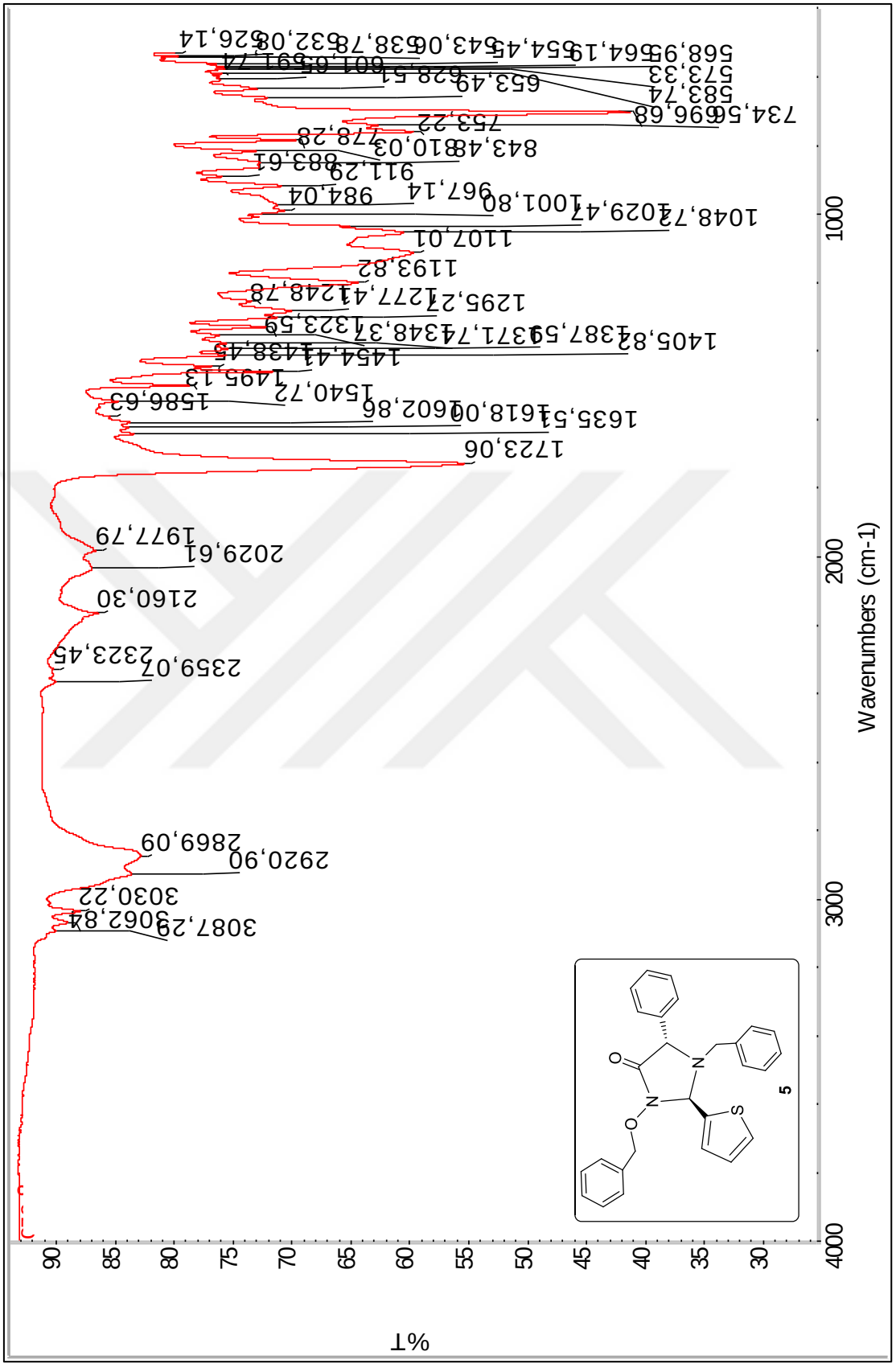
5.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3087, 3062, 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2920 ve 2869 (alifatik, C-H gerilimleri), 1723 (C=O gerilimi), 1586 ve 1495 (aromatik, C=C gerilimleri), 1454 ve 1438 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1193 (C-O gerilimi), 1048 (C-N gerilimi), 734 ve 696 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

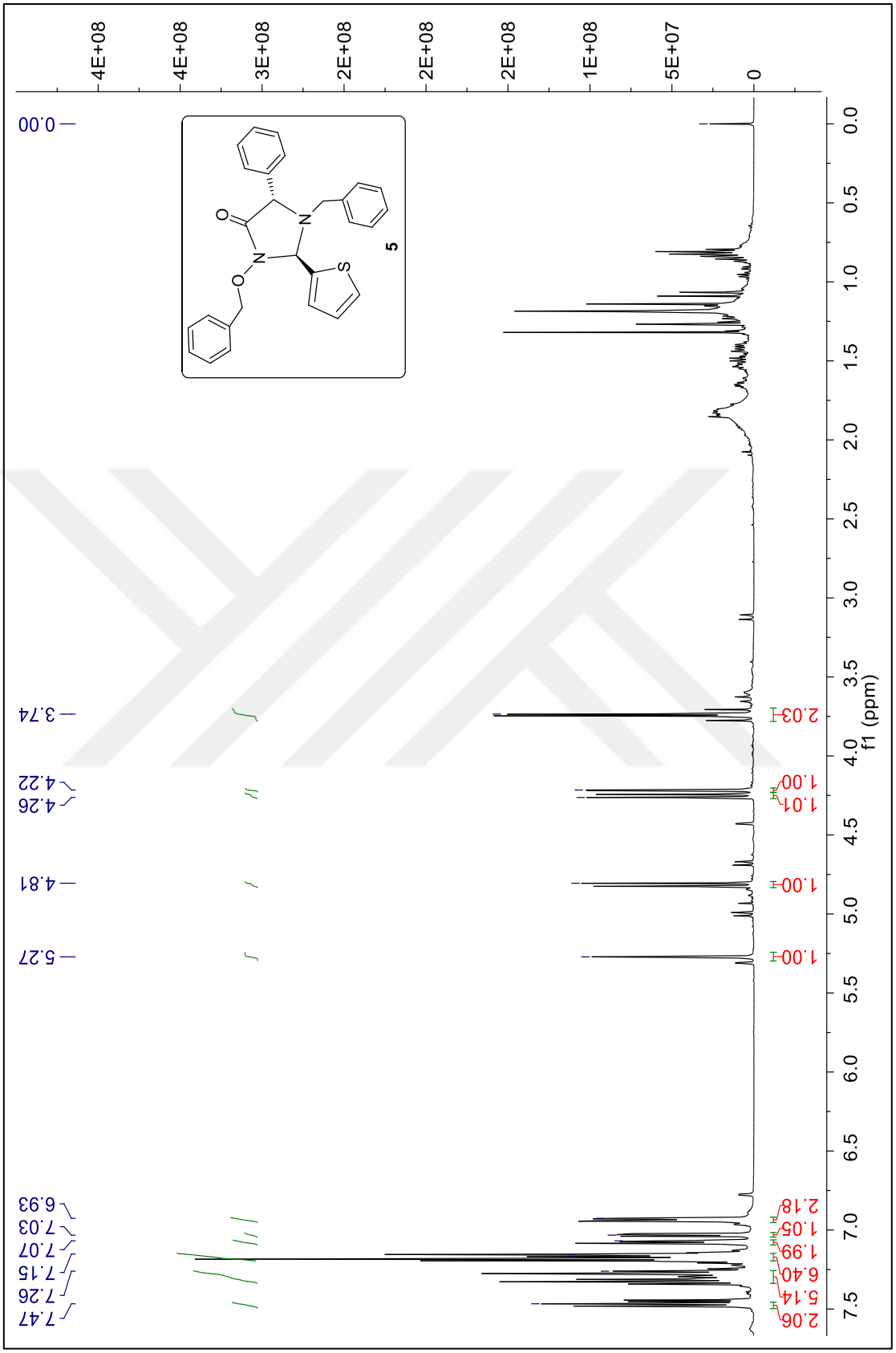
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 3.74 (d, J= 5.35 Hz, 2H, CH_2), 4.22 (s, 1H, CH), 4.26 (d, J= 9.77 Hz, 1H, CH_2), 4.81 (d, J= 9.77 Hz, 1H, CH_2), 5.27 (s, 1H, CH), 6.93 (d, J= 7.56 Hz, 2H, ArH), 7.03 (dt, J= 5.04; 8.51 Hz, 1H ArH), 7.07 (d, J= 6.93 Hz, 2H, ArH), 7.15-7.19 (m, 6H, ArH), 7.26-7.34 (m, 5H, ArH), 7.47 (d, J= 6.93 Hz, 2H, ArH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 51.9 (CH), 64.2 (CH_2), 73.6 (CH_2), 78.8 (CH), 126.8 (CAr), 127.8 (CAr), 128.2 (CAr), 128.2 (2xCAr), 128.3 (2xCAr), 128.4 (2xCAr), 128.6 (2xCAr), 128.7 (CAr), 129.3 (CAr), 129.5 (2xCAr), 129.8 (CAr), 130.1 (2xCAr), 133.6 (Cq), 134.4 (Cq), 136.2 (Cq), 142.2 (Cq), 168.1 (C=O) ppm.

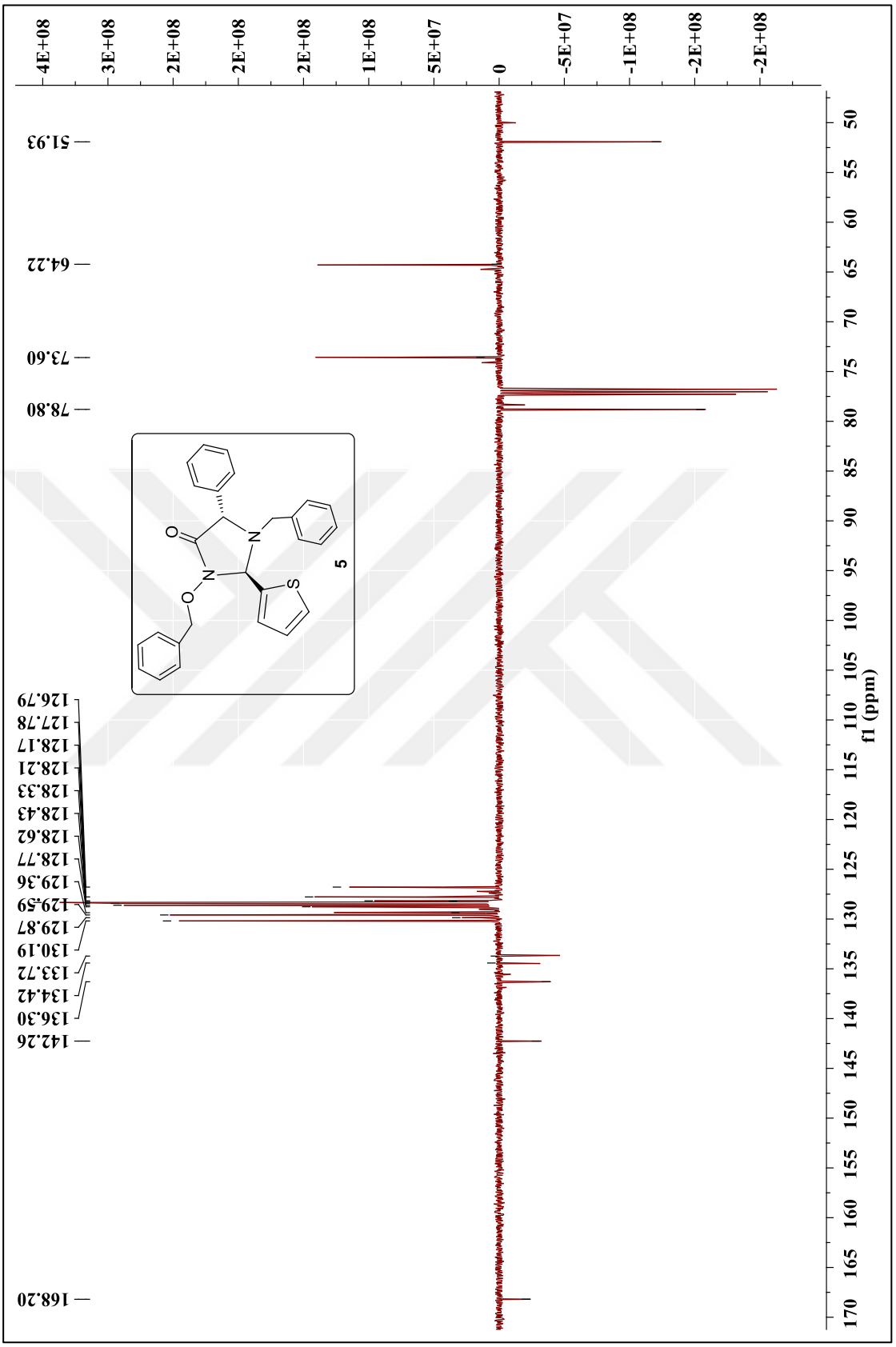
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: $C_{27}H_{24}N_2O_2S$ 440.1529; bulunan: 463.1421 $[M+Na]^+$.



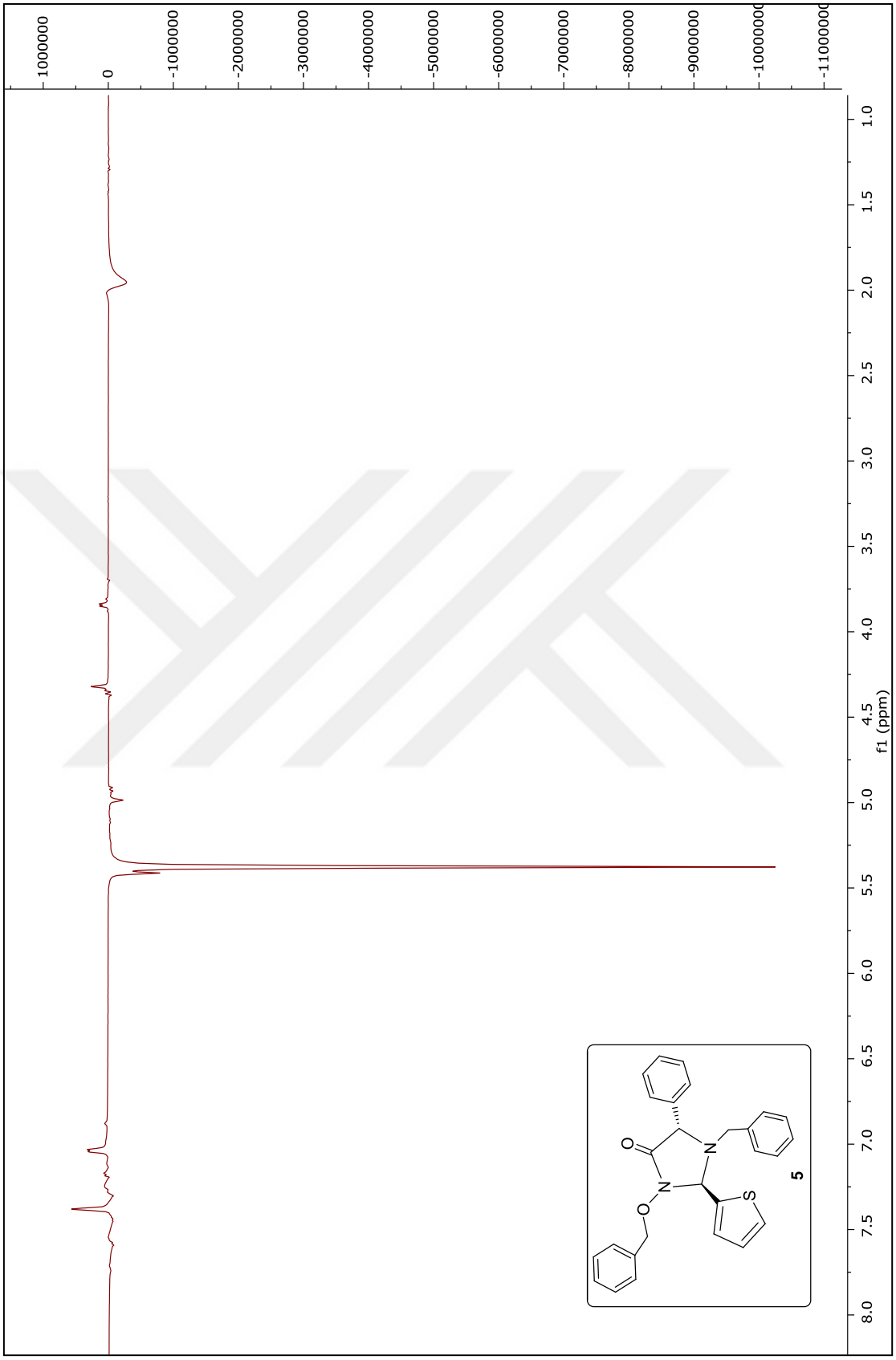
Şekil 5.11 Bileşik **5**'in FTIR spektrumu (ATR)



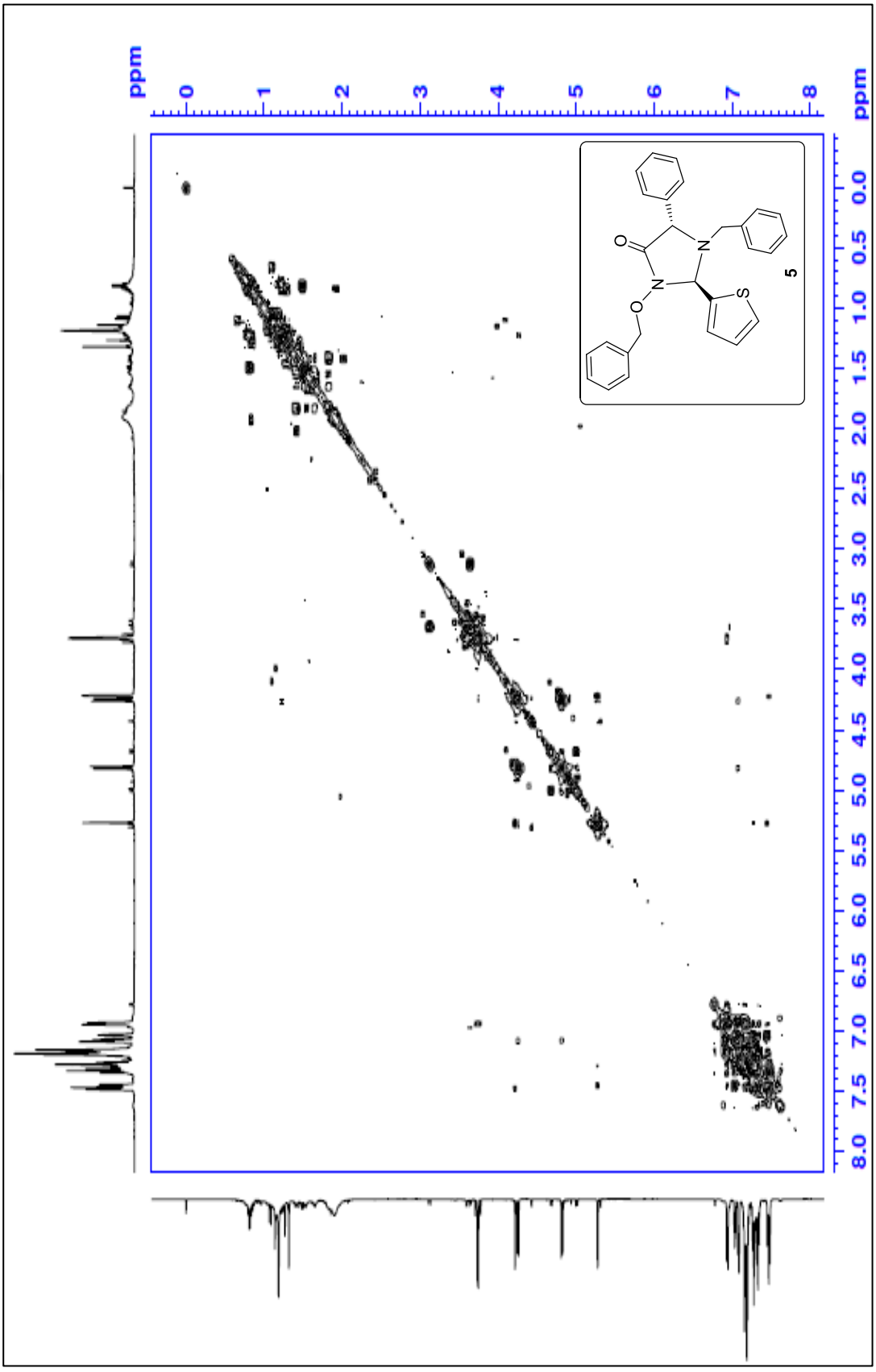
Şekil 5.12 Bileşik **5**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



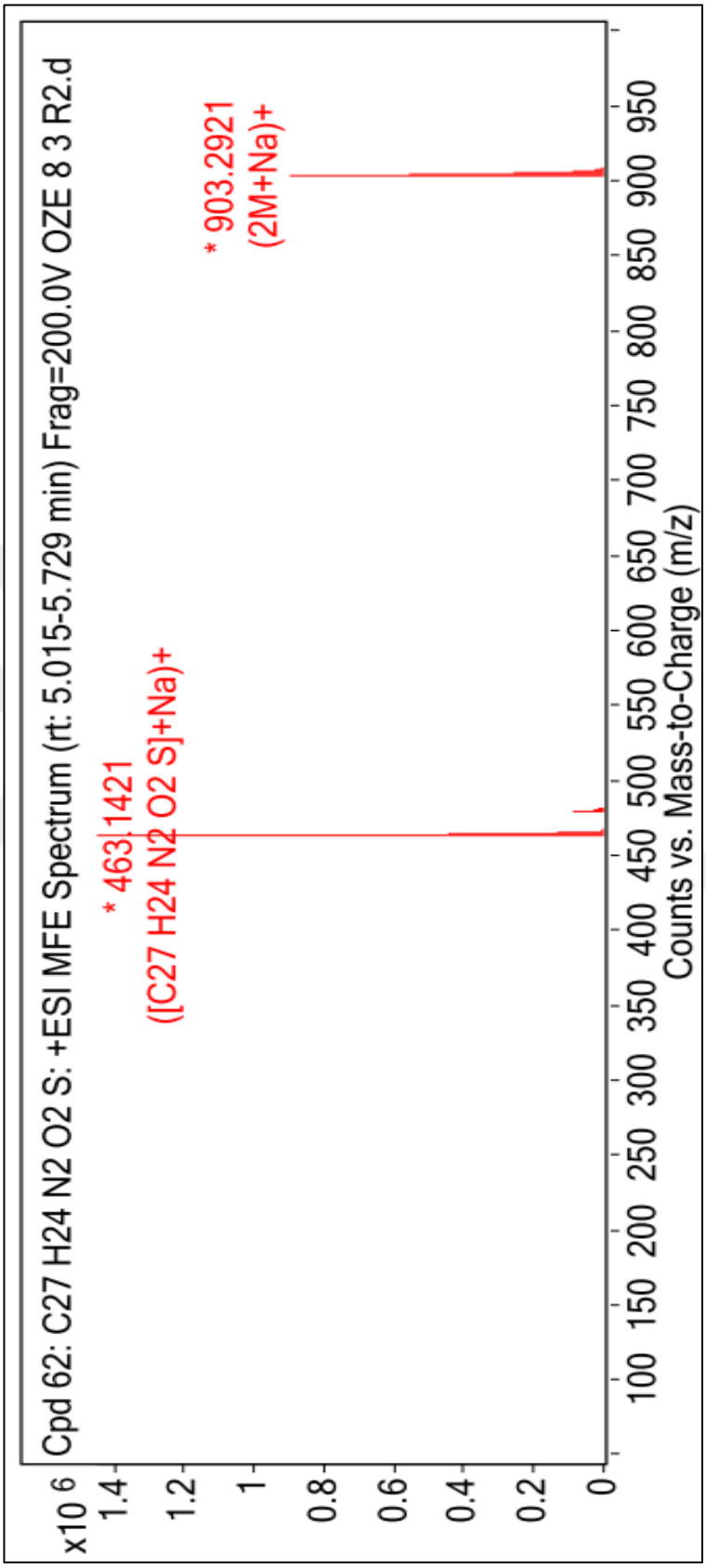
Şekil 5.13 Bileşik **5**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.14 Bileşik **5**'in 1D NOESY spektrumu

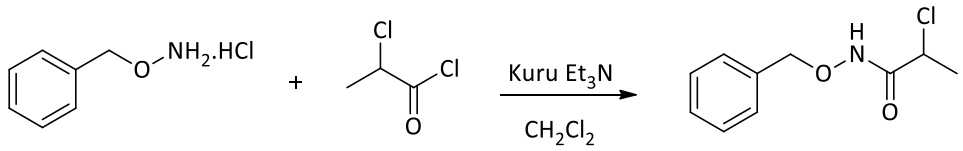


Şekil 5.15 Bileşik **5**'in COSY spektrumu



Şekil 5.16 Bileşik **5**'in LCMS/QTOF spektrumu

5.7 *N*-(Benziloksi)-2-kloropropanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, $C_{10}H_{10}ClNO_2$)



6

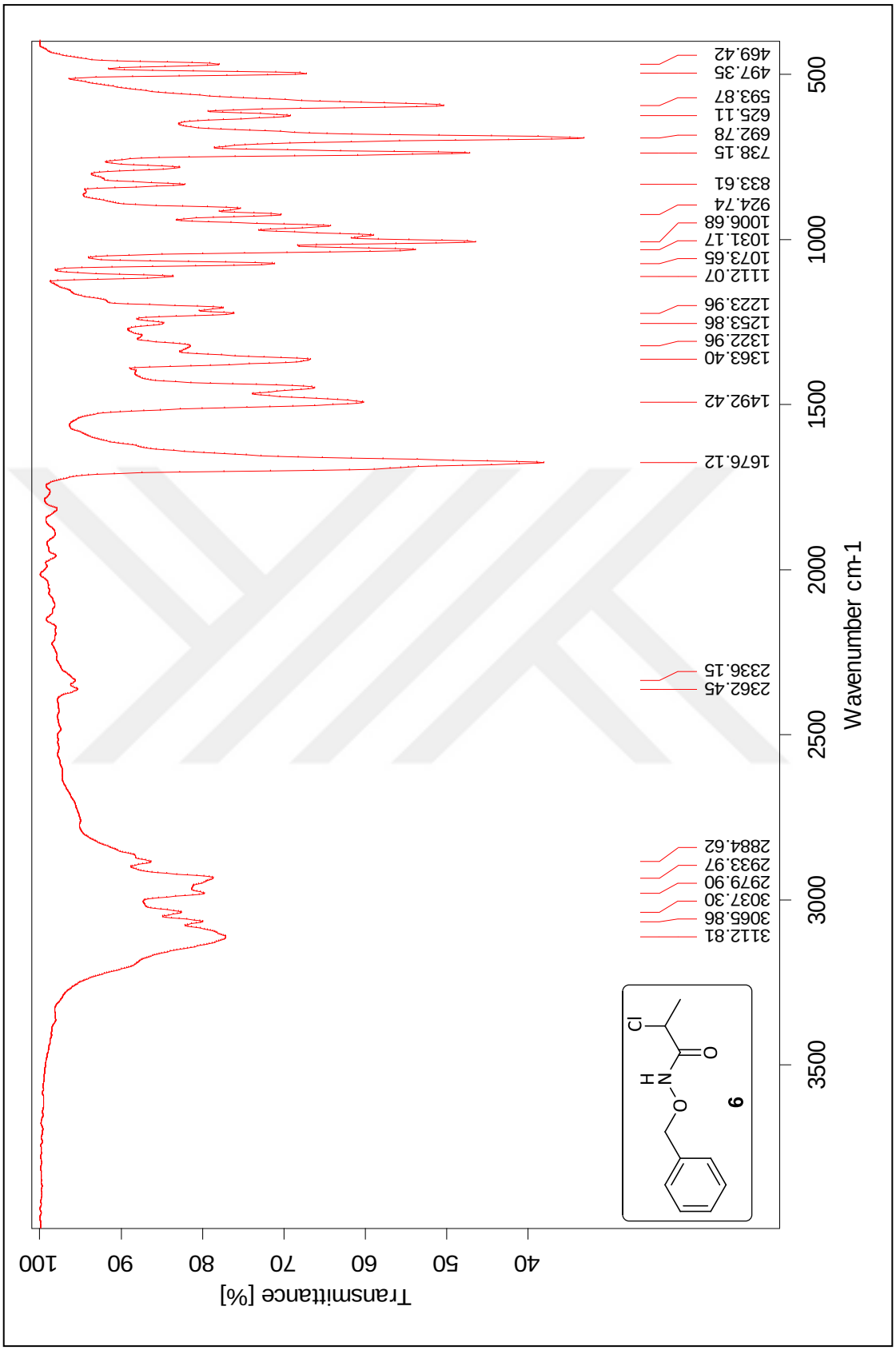
478.83 mg (3 mmol) *O*-benzilhidroksilamin hidroklorür iki boyunlu balona alındı. Üzerine 303.57 mg (3 mmol) kuru trietilamin ilave edildi ve çözülecek miktarda CH_2Cl_2 ilave edildikten sonra 0 °C de magnetik karıştırıcı ile karışması sağlandı. Reaksiyon 0 °C'ye geldikten sonra üzerine enjektör ile 380.91 mg (0.2925 mL; 3 mmol) 2-kloropropiyonil klorür yavaş yavaş eklendi. Bir gece buz banyosunda karıştırıldıktan sonra CH_2Cl_2 ve su ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Kurutma için sodyum sülfat kullanıldı ve çözücü uçuruldu. Oluşan maddeye 1:3 etil asetat / *n*-hekzan sisteminde kolon kromatografisi yapıldı. Madde saflaştırılarak beyaz katı ürün oluştu.

Beyaz katı; en. 60-65 °C; R_f=0.18 (4:1 diklorometan / petrol eteri); verim=% 93 [2].

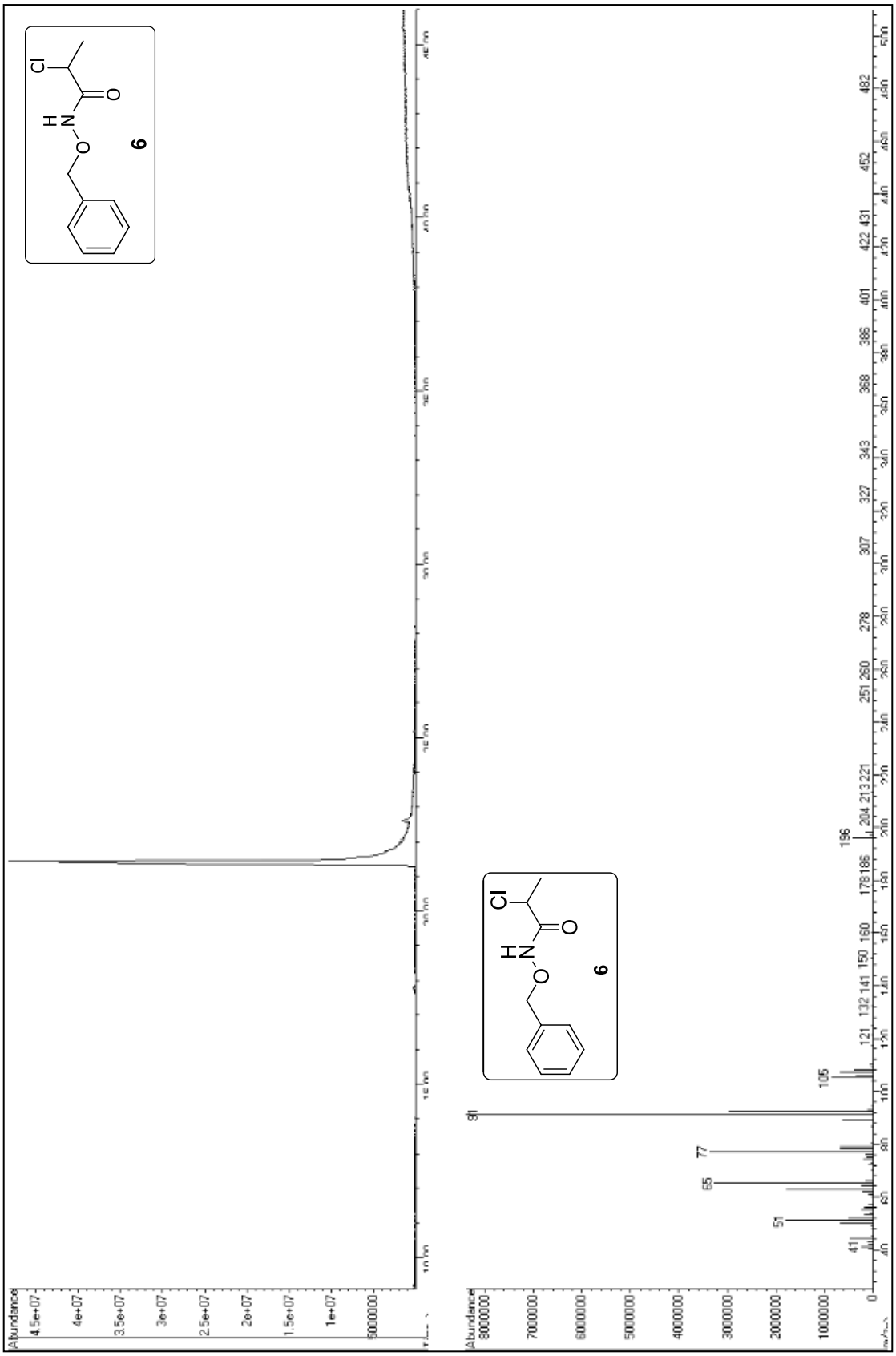
5.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

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

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

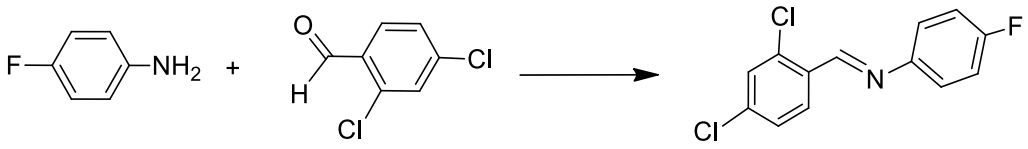


Şekil 5.17 Bileşik **6**'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.18 Bileşik **6**'nin GC-MS spektrumu

5.8 *N*-(2,4-Diklorobenziliden)-4-floroanilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, $C_{13}H_8Cl_2FN$)



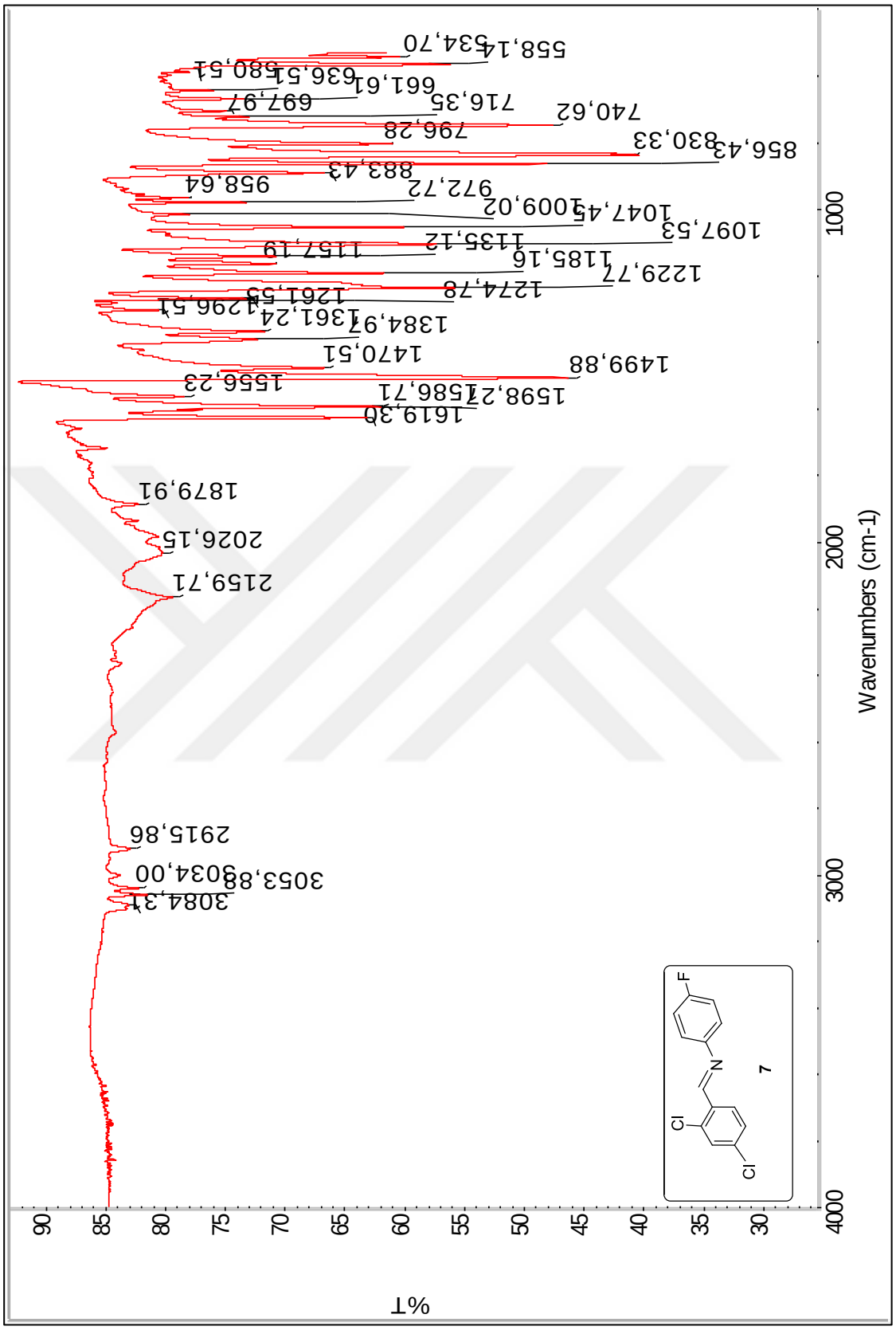
7

Bir balona 555.6 mg (5 mmol) 4-floroanilin tartıldı. Üzerine 875.05 mg (5 mmol) 2,4-diklorobenzaldehit ilave edilerek ultrasonik banyo yardımıyla çözülerek reaksiyona girmesi sağlandı. Beyaz renkli katı madde elde edildi.

Beyaz renkli madde; en. 108-110; R_f=0.76 (1:3 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 98 [48].

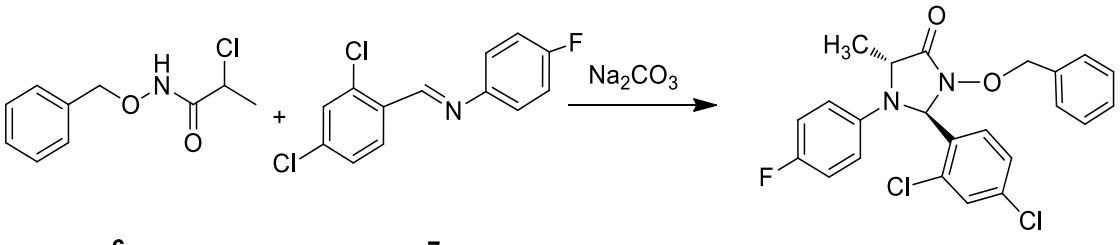
5.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3084, 3053 ve 3034 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2915 (alifatik, C-H gerillimi), 1619, 1598 ve 1556 (C=C ve C=N gerilimleri), 1499 ve 1470 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1185 (C-N salınımı), 830 (*p*-disubstituearomatik halka düzlem dışı eğilimi) cm^{-1}.



Şekil 5.19 Bileşik **7**'nin FTIR spektrumu (ATR)

5.9 3-(Benzoksi)-2-(2,4-diklorofenil)-1-(4-florofenil)-5-metilimidazolidin-4-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, $C_{23}H_{19}Cl_2FN_2O_2$)



6 **7** **8**

67.03 mg (0.25 mmol) bileşik **7,** 105.75 mg (0.5 mmol) bileşik **7** ve 106 mg (1 mmol) Na_2CO_3 tartılarak Schlenk tüpüne alındı. Azot atmosferi altındaki Schlenk tüpü 100 ^oC'deki suyun içine yerleştirildi. Çözücü olarak 1.84 mL 2,2,2-trifloroetanol eklendi. Reaksiyon bir gece sıcak su içerisinde karıştırıldı. Daha sonra TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırılıp çözücüsü vakumla uçuruldu. Oluşan ürüne 8:1 petrol eteri / etil asetat (R_f : 0.25) çözücü karışımı ile alümina tabaka yapılarak madde saflaştırıldı.

Yağımsı madde; R_f = 0.30 (4:1 petrol eteri/ etil asetat); verim= % 32.

5.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

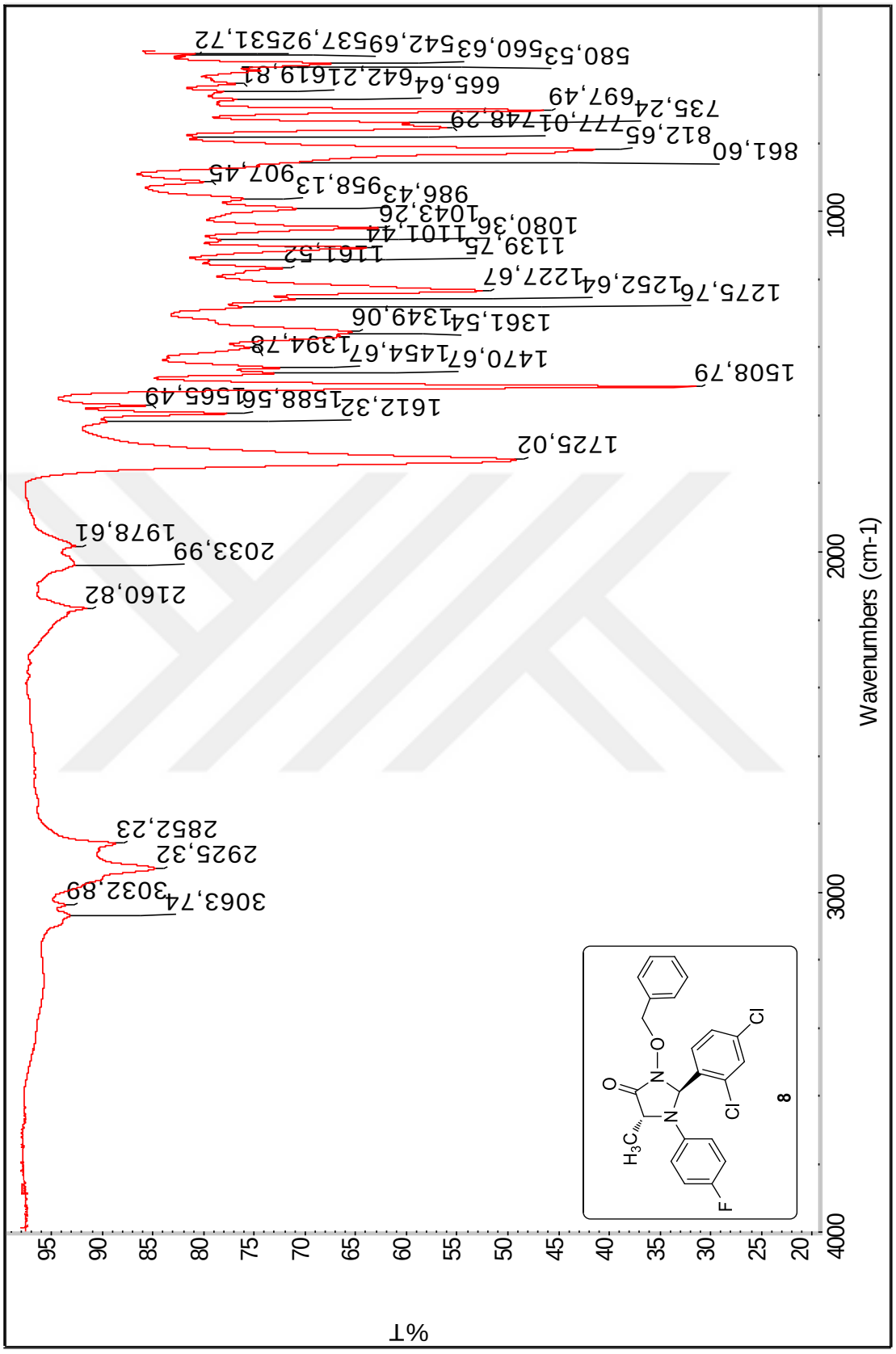
FTIR (ATR): ν= 3063 ve 3032 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2925 ve 2852 (alifatik, C-H gerilimleri), 1725 (C=O gerilimi), 1588, 1565, 1508 (aromatik, C=C gerilimleri), 1470, 1454, 1394 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1361 (CH_3 şemsiye bandı), 1161 (C-O gerilimi), 1080 (C-N gerilimi), 812 (*p*-substituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 735 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.65 (d, J= 6.62 Hz, 3H, CH_3), 4.08 (q, J= 6.93 Hz, 1H, CH), 4.69 (d, J= 10.08 Hz, 1H, CH_2), 4.97 (d, J= 10.40 Hz, 1H, CH_2), 6.16 (s, 1H, CH), 6.38 (dd, J= 4.09; 9.14 Hz, 1H, ArH), 6.84 (t, J= 9.14 Hz, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.22-7.35 (m, 7H, ArH), 7.38 (d, J= 8.51, 2H, ArH) ppm.

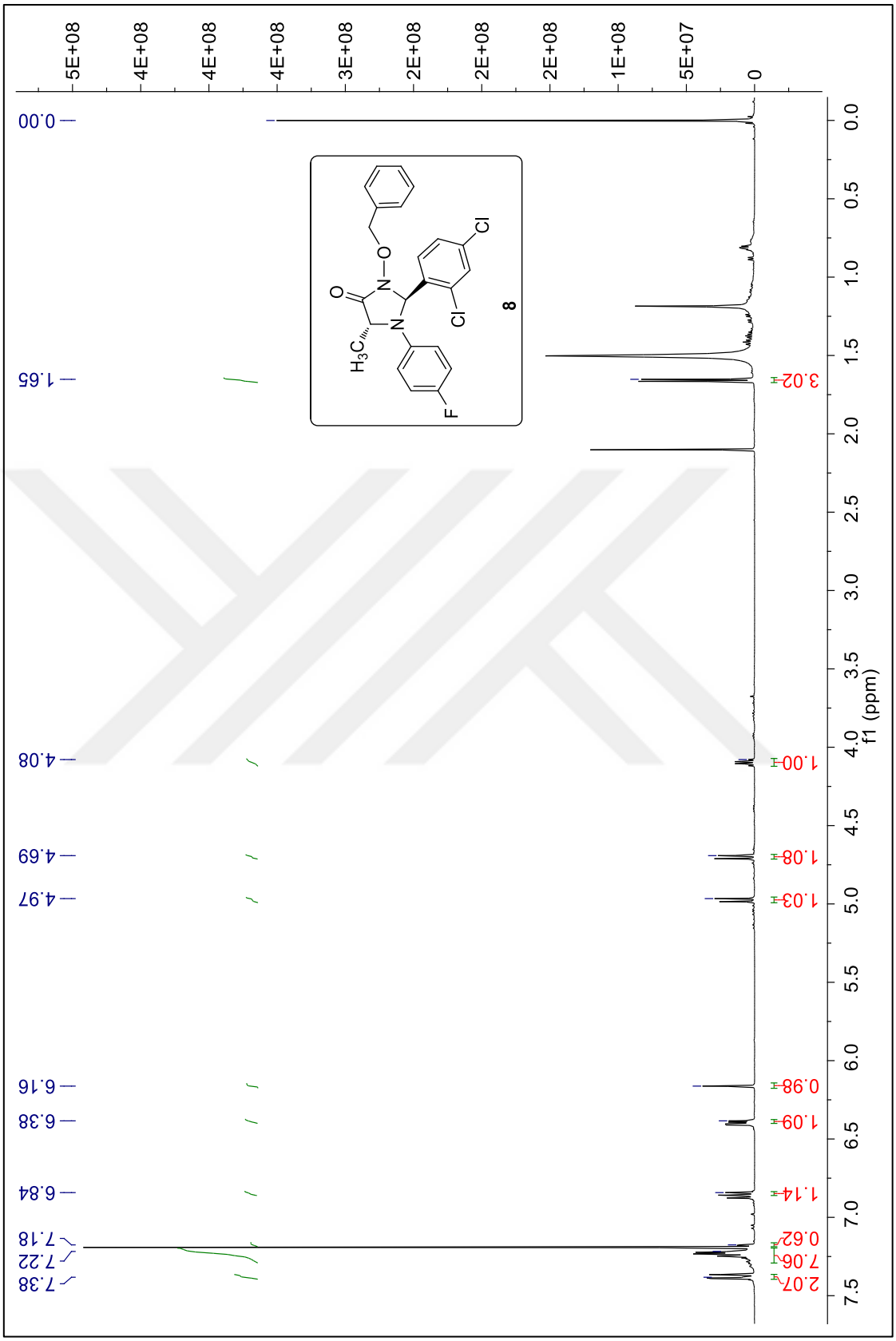
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 17.8 (CH_3), 54.4 (CH), 72.3 (CH), 77.2 (CH_2), 113.2 (CAr), 113.3 (CAr), 115.1 (CAr), 115.3 (CAr), 127.4 (2xCAr), 127.5 (CAr), 128.0 (CAr), 128.6

(2xCAr), 128.7 (CAr), 129.0 (CAr), 132.1 (Cq), 132.7 (Cq), 133.9 (Cq), 135.1 (Cq), 140.3 (Cq), 157.1 (Cq), 166.3 (C=O) ppm.

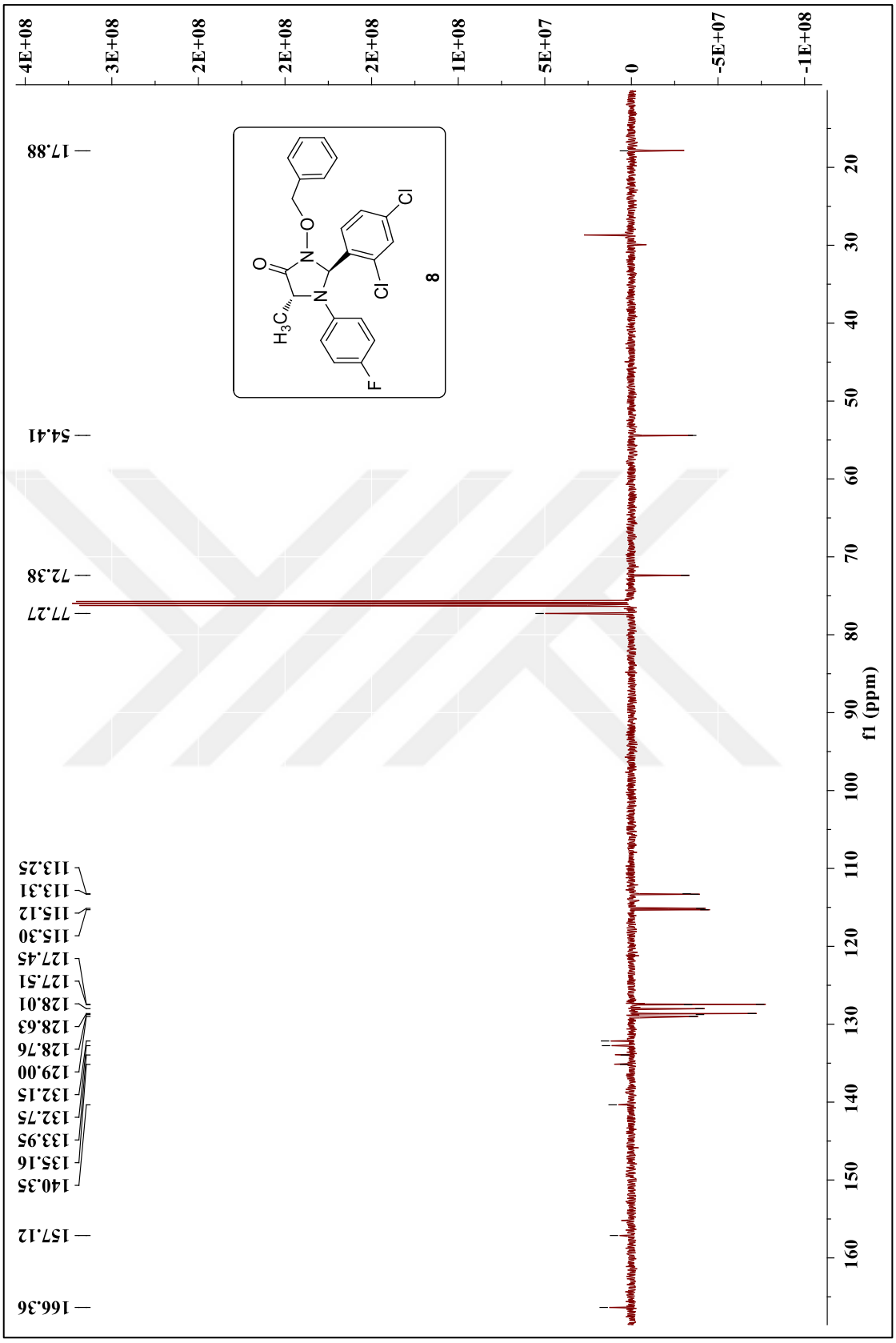
LCMS/QTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: $C_{23}H_{19}Cl_2FN_2O_2$ 444.0788; bulunan: 445.0864 $[M+H]^+$.



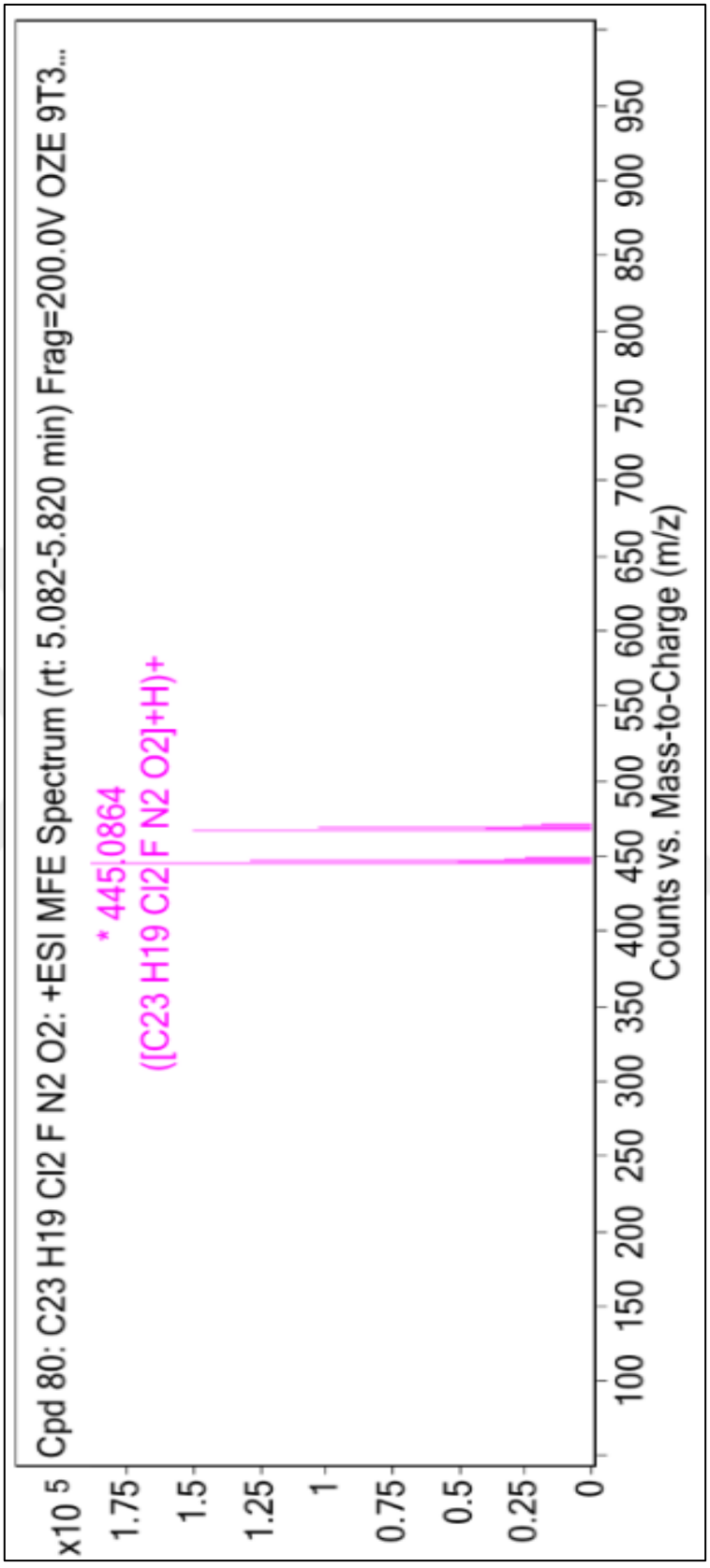
Şekil 5.20 Bileşik **8**' in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.21 Bileşik **8**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

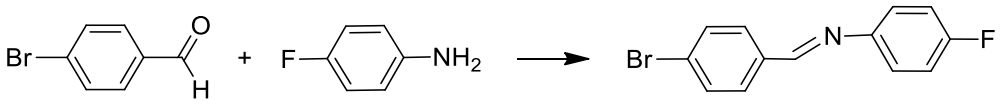


Şekil 5.22 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.23 Bileşik **8**'in LCMS/QTOF spektrumu

5.10 *N*-(4-Bromobenziliden)-4-floroanilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, $C_{13}H_9BrFN$)



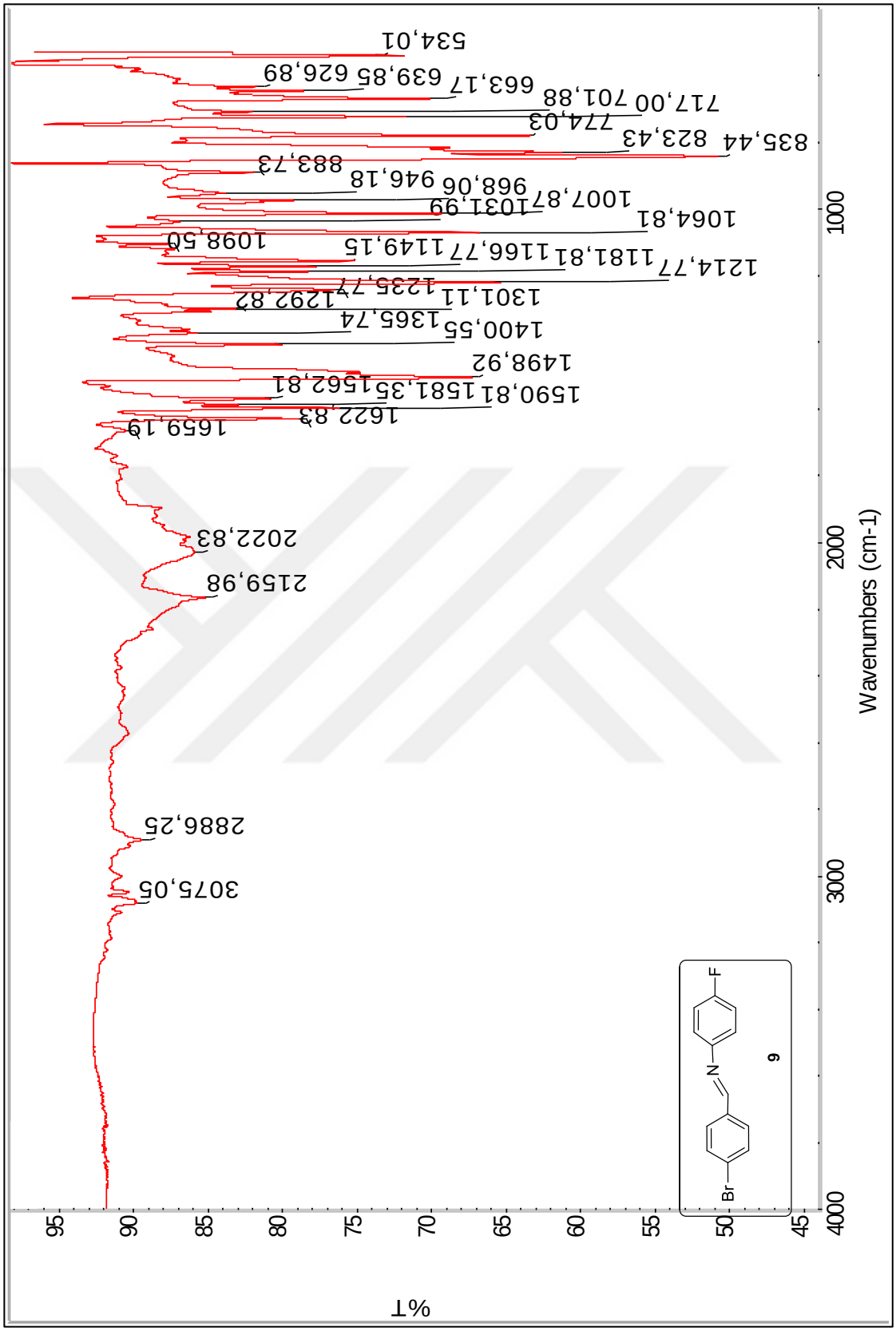
9

Bir balona 925.1 mg (5 mmol) 4-bromobenzaldehit tartıldı. Üzerine 555.6 mg (5 mmol) 4-floroanilin ilave edilerek ultrasonik banyo yardımıyla çözülerek reaksiyona girmesi sağlandı. Beyaz renkli katı madde elde edildi.

Beyaz renkli madde; en. 67-71 °C ; R_f=0.78 (1:3 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 97 [49].

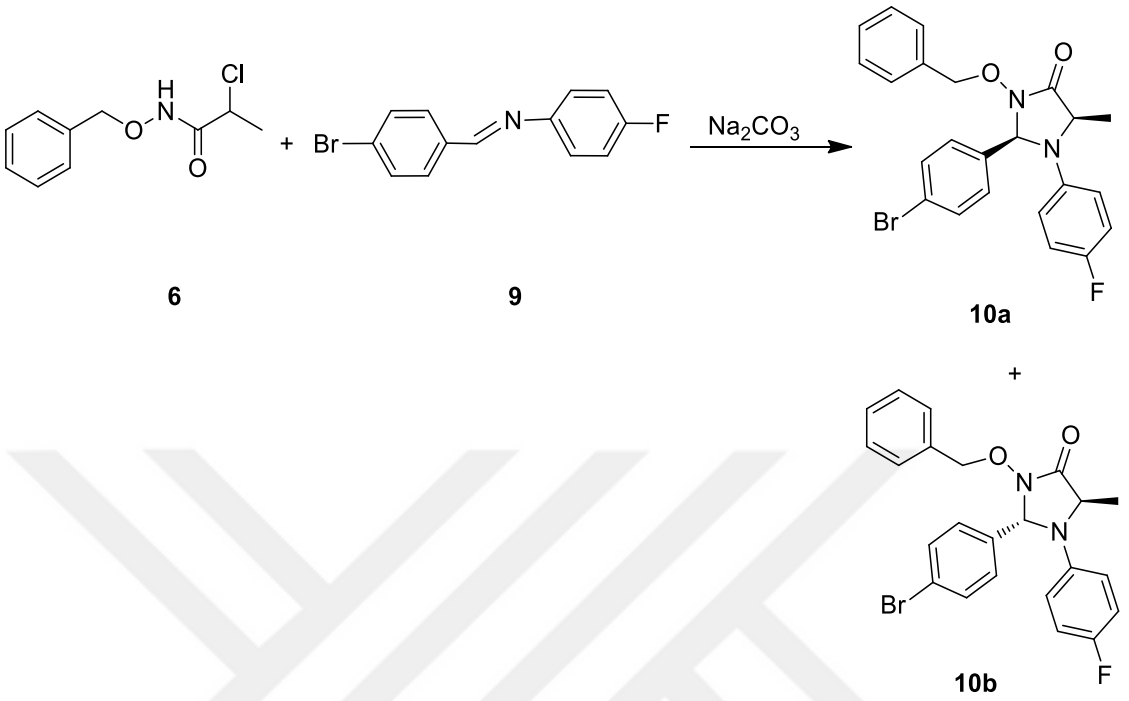
5.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3075 (aromatik, =C-H gerilimi), 2886 (alifatik, C-H gerillimi), 1622 (C=N gerilimi), 1590, 1581 ve 1562 (C=C gerilimleri) 1498 ve 1400 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1064 (C-N salınımı), 835 (*p*-disubstituearomatik halka düzlem dışı eğilimi), 717 ve 663 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 5.24 Bileşik **9**'un FTIR spektrumu (ATR)

5.11 3-(Benzoksi)-2-(4-bromofenil)-1-(4-florofenill)-5-metilimidazolidin-4-on (Bileşik 10, $C_{23}H_{20}BrFN_2O_2$)



69.50 mg (0.25 mmol) bileşik **9,** 105.75 mg (0.5 mmol) bileşik **6** ve 106 mg (1 mmol) Na_2CO_3 tartılarak Schlenk tüpüne alındı. Azot atmosferi altındaki Schlenk tüpü 100 ^oC'deki suyun içine yerleştirildi. Çözücü olarak 1,84 mL 2,2,2-trifloroetanol eklendi. Reaksiyon bir gece sıcak su içerisinde karıştırıldı. Daha sonra TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırılıp çözücüsü vakumla uçuruldu. Oluşan ürüne 80:1 diklorometan / etil asetat (R_f : 0.50) çözücü karışımı ile alümina tabaka yapılarak madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; en. 162-168 °C; R_f = 0.45 (4:1 diklorometan / petrol eteri); verim= % 38.

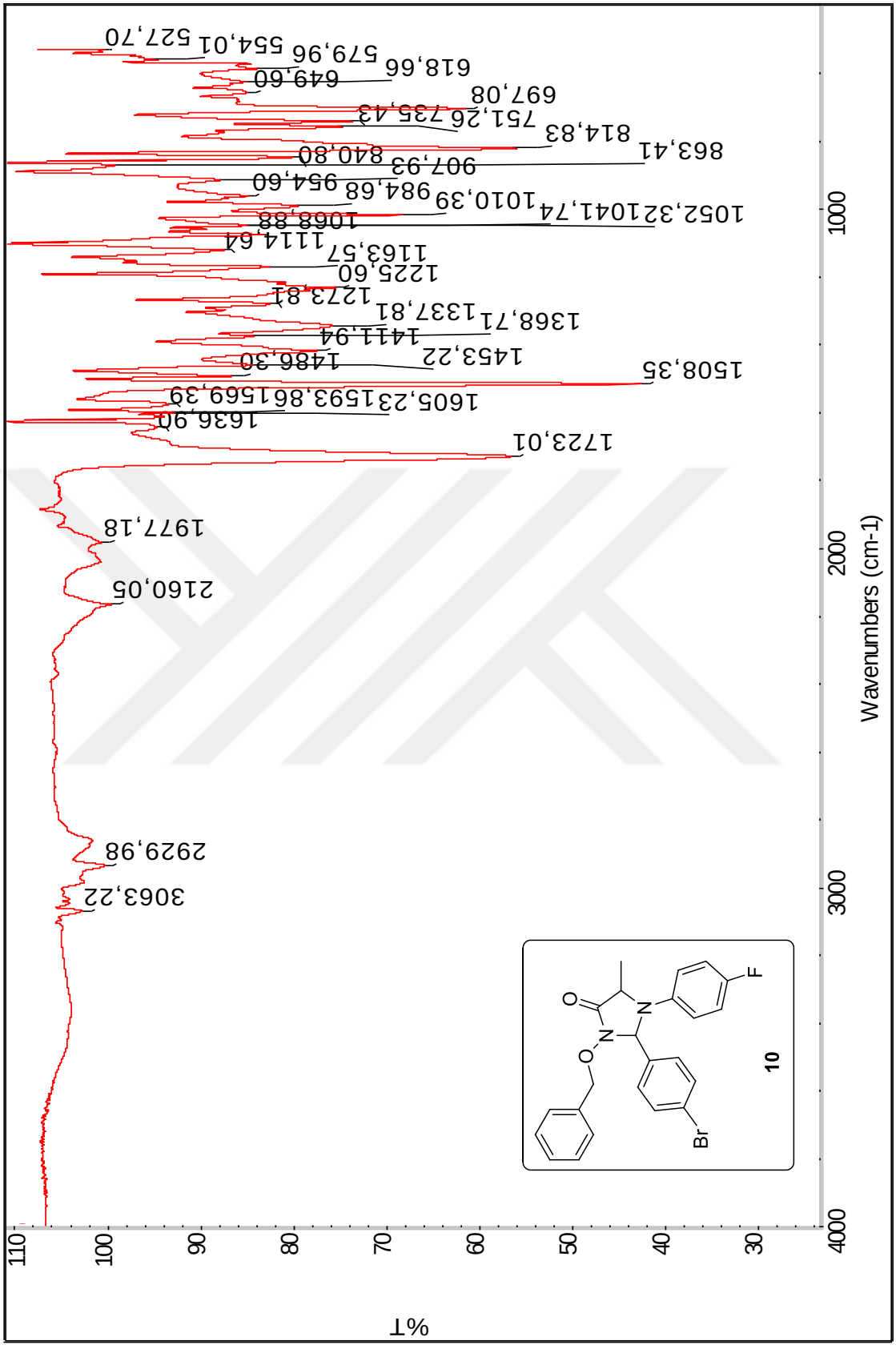
5.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2929 (alifatik, C-H gerilimi), 1723 (C=O gerilimi), 1636 ve 1593 (C=C gerilimleri), 1486 ve 1453 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1368 (CH_3, şemsiye bandı), 1114 (C-O gerilimi), 1068 (C-N gerilimi), 814 (*p*-substituearomatik halka, düzlem dışı eğilimi), 751 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

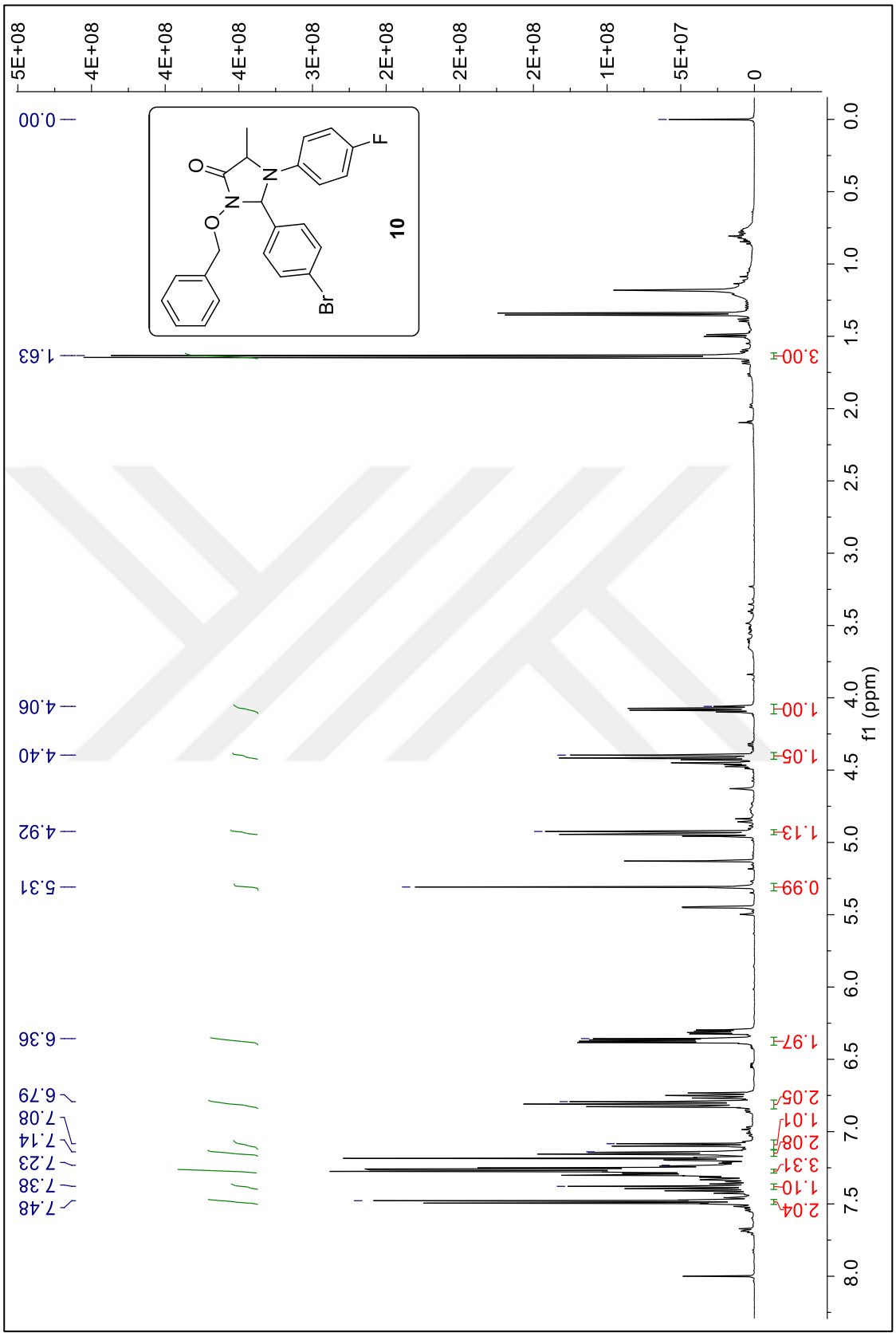
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 1.63 (d, J= 6.62 Hz, 3H, CH_3), 4.06 (q, J= 6.62 Hz, 1H, CH), 4.40 (d, J= 10.08 Hz, 1H, CH_2), 4.92 (d, J= 10.08 Hz, 1H, CH_2), 5.31 (s, 1H, CH), 6.36 (dd, J= 4.41; 9.14 Hz, 2H, ArH), 6.79 (t, J= 8.19 Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, J= 8.51 Hz, 1H, ArH), 7.14 (dd, J= 1.89; 7.88 Hz, 2H, ArH), 7.23-7.37 (m, 3H, ArH), 7.38 (d, J=8.19 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J= 8.51 Hz, 2H, ArH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 19.0 (CH_3), 55.6 (CH), 77.8 (CH), 78.3 (CH_2), 114.5 (CAr), 115.9 (CAr), 116.2 (CAr), 116.6 (CAr), 124.0 (Cq), 128.1 (CAr), 128.5 (CAr), 128.6 (CAr), 129.2 (CAr), 129.4 (CAr), 129.7 (CAr), 129.9 (CAr), 131.9 (CAr), 132.4 (CAr), 133.9 (Cq), 136.6 (Cq), 141.5 (Cq), 158.0 (Cq), 167.4 (C=O) ppm.

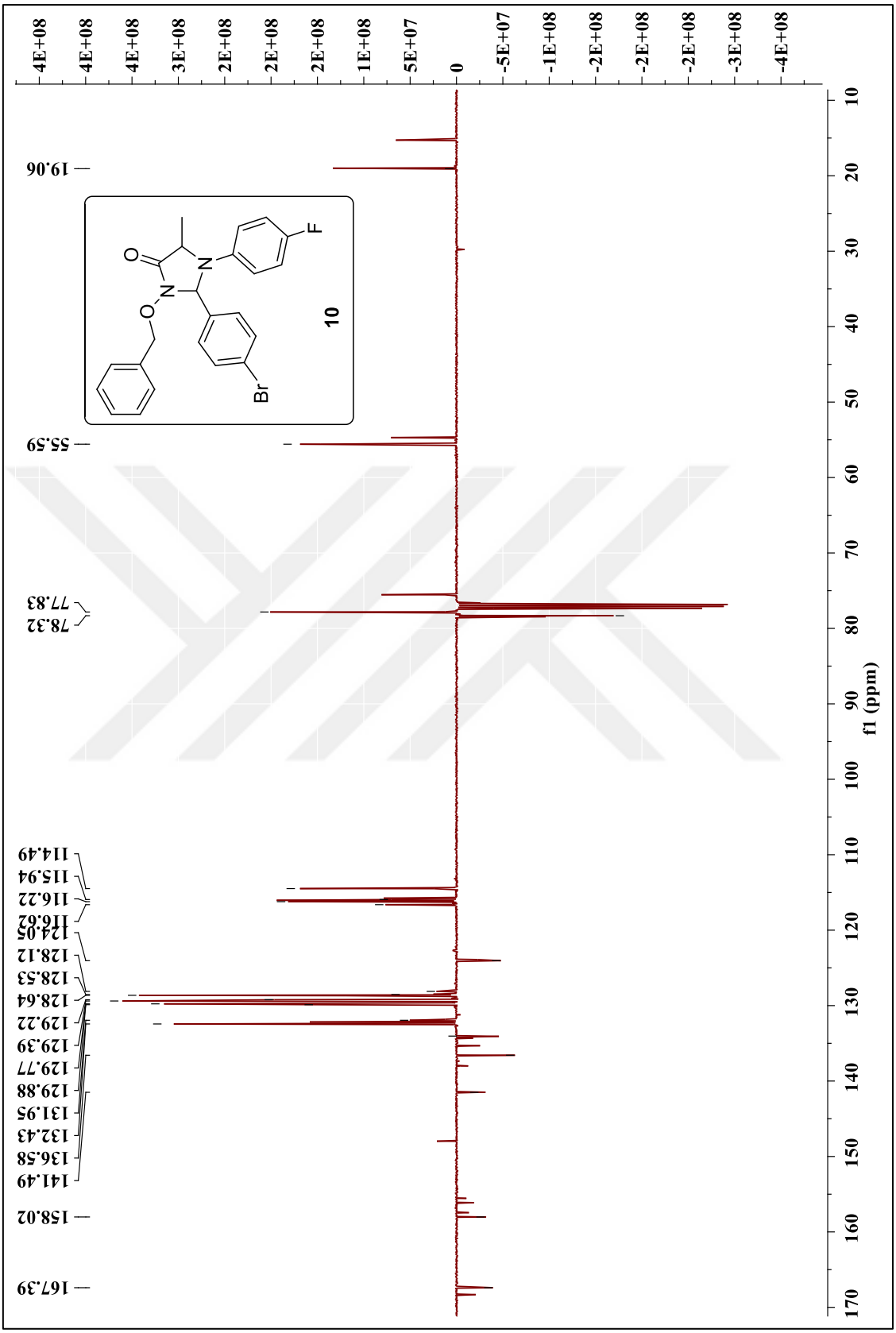
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: $C_{23}H_{20}BrFN_2O_2$ 454.0713; bulunan: 477.1649 $[M+Na]^+$.



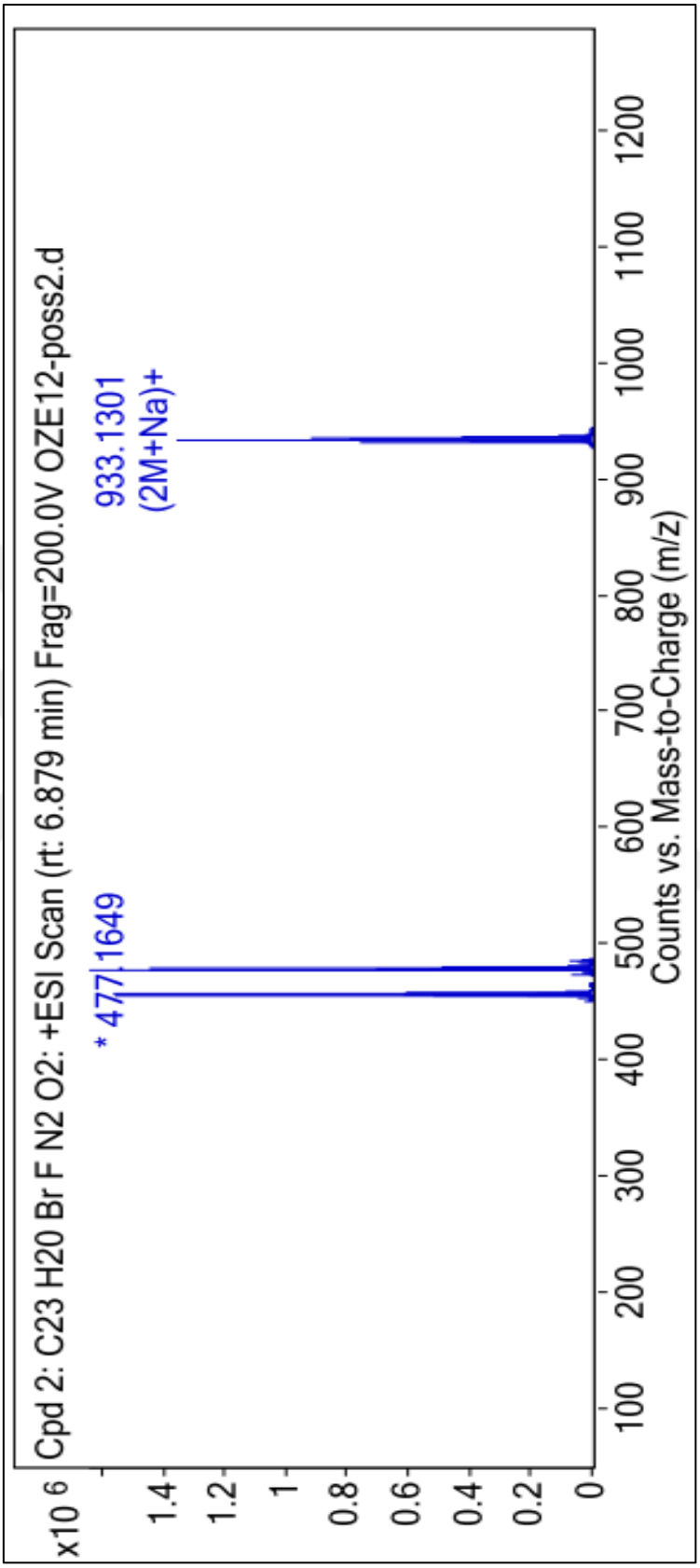
Şekil 5.25 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.26 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

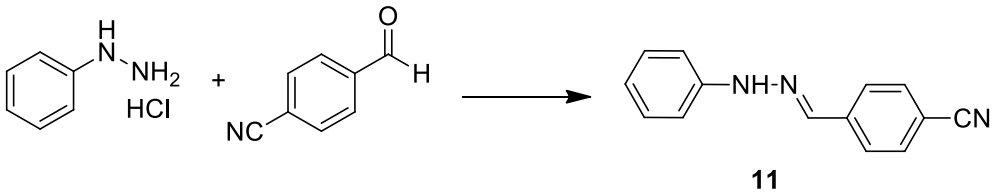


Şekil 5.27 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.28 Bileşik **10**'un LCMS/QTOF spektrumu

5.12 4-((2-Fenilhidrazono)metil)benzonitril Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, $C_{14}H_{11}N_3$)



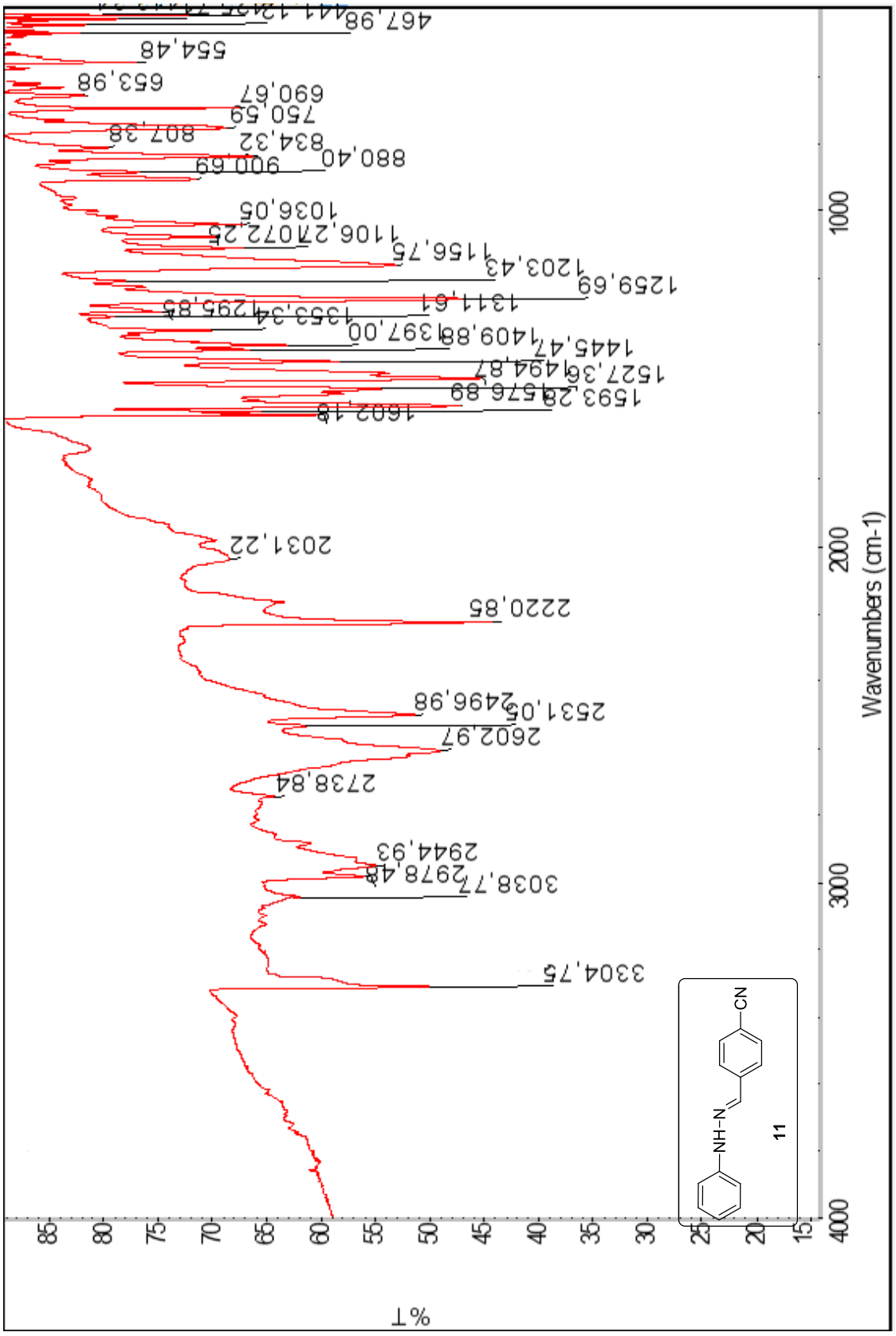
11

144.60 mg (1 mmol) fenilhidrazinyum hidroklorür ve 131.14 mg (1 mmol) 4-siyanobenzaldehit bir balona konuldu. Üzerine 0.14 mL (1 mmol) kuru trietilamin eklendi ve etanol ile çözülerek reaksiyona sokuldu. Oluşan tuz süzüldü ve madde magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu, sarı renkli katı ürün elde edildi. Elde edilen ürüne (1:5) etil asetat / *n*-hekzan çözücü sisteminde TLC bakıldı.

Sarı renkli katı, en. 109-113 °C; R_f= 0.25 (1:5 etil asetat / *n*-hekzan); verim= % 97 [50].

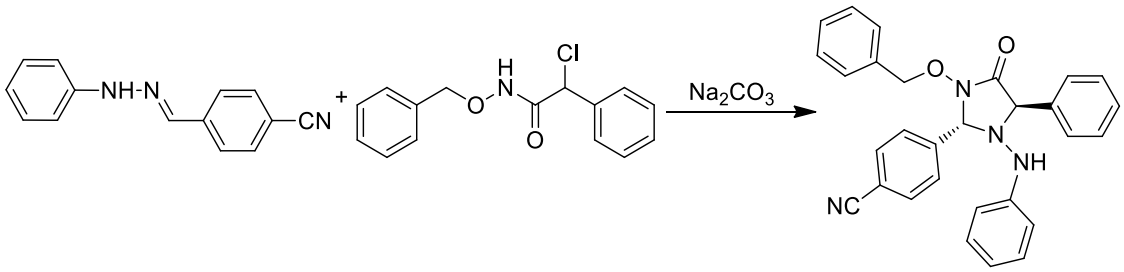
5.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3304 (N-H gerilimi), 3038 (aromatik, =C-H gerilimi), 2978 ve 2944 (alifatik, C-H gerilimi), 2220 (C≡N gerilimi), 1602 (C=N gerilimi), 1593, 1576 ,1527 ve 1494 (C=C gerilimleri), 1445 ve 1409 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1106 ve 1072 (C-N gerilimleri), 834 (*p*-substituearomatik halka, düzlem dışı eğilimi), 750 ve 690 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 5.29 Bileşik **11**'in FTIR spekturumu (ATR)

5.13 4-(1-(Benzoksi)-5-okso-4-fenil-3-(fenillamino)imidazolidin-2-il)benzonitril (Bileşik 12, $C_{29}H_{24}N_4O_2$)



11 2 12

Reaksiyonu azot atmosferi altında gerçekleştirmek amacıyla 55.25 mg (0.25 mmol) bileşik **11** ve 137.75 mg (0.5 mmol) bileşik **2** Schlenk tüpüne alındı ve -10 ^oC bulunan kriyostata konuldu. Çözücü olarak 1.84 mL 2,2,2-trifloroetanol eklenip karışması sağlandı. Bir süre sonra enjektör yardımıyla 0.104 mL kuru trietilamin yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon 1 gün boyunca karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakumla uçurulup oluşan ürün Flash kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yağımsı; R_f= 0.18; (80:1 diklorometan / etil asetat); verim= % 36.

5.13.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

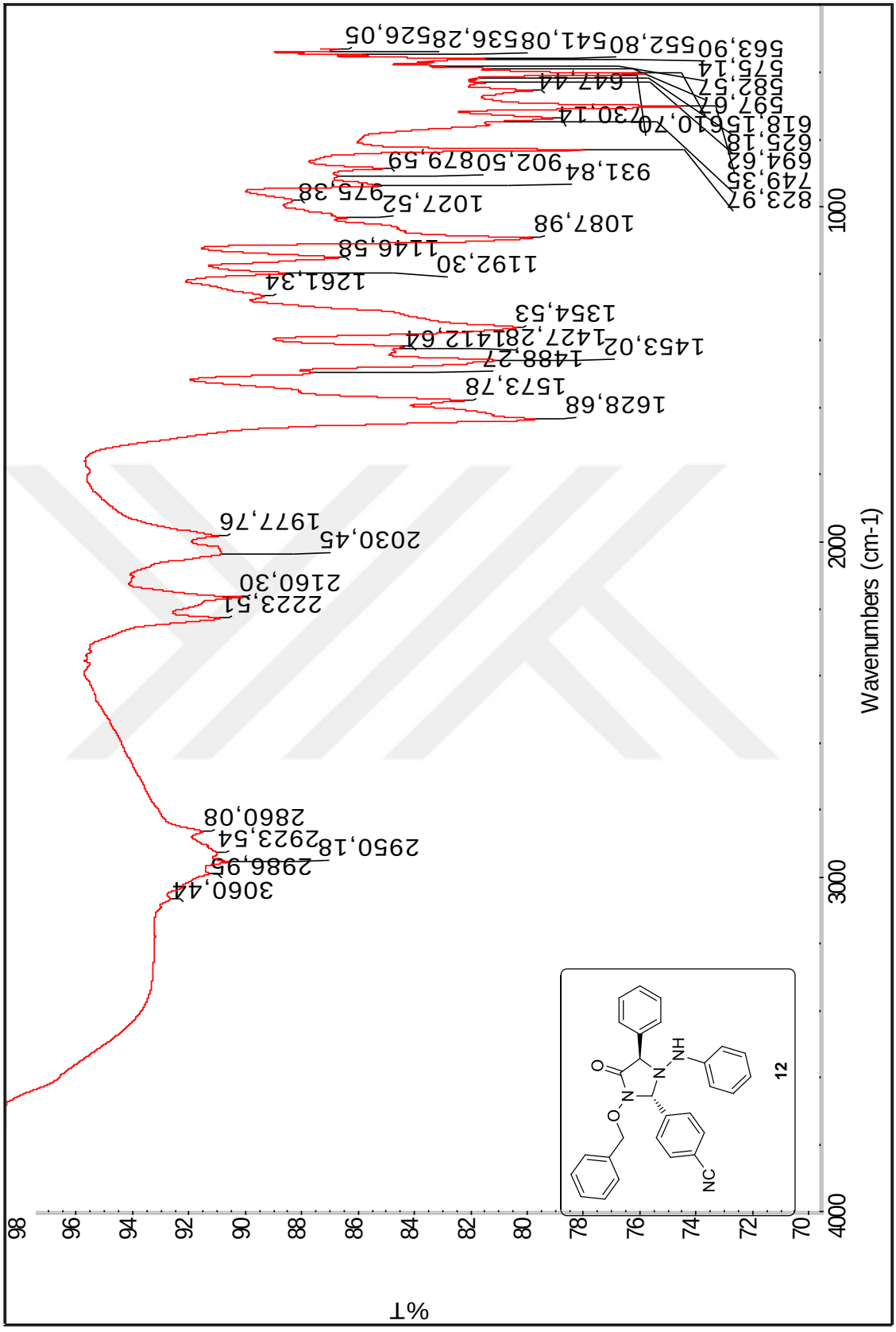
FTIR (ATR): ν= 3060 (aromatik, =C-H gerilimi), 2986, 2950, 2923 ve 2860 (alifatik, C-H gerilimleri), 2223 (C≡N gerilimi), 1628 (C=O gerilimi), 1573 ve 1488 (aromatik, C=C gerilimleri), 1453, 1427 ve 1412 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1146 (C-O gerilimi), 1087 (C-N gerilimi), 823 (*p*-substituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 749 ve 694 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ= 4.83-4.97 (m, 3H, CH_2 ve CH), 5.26 (s, 1H, CH), 6.99 (d, J= 7.88 Hz, 2H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 7.21-7.39 (m, 13H, ArH), 7.43 (d, J= 8.51 Hz, 2H, ArH), 9.10 (brs, 1H, NH) ppm.

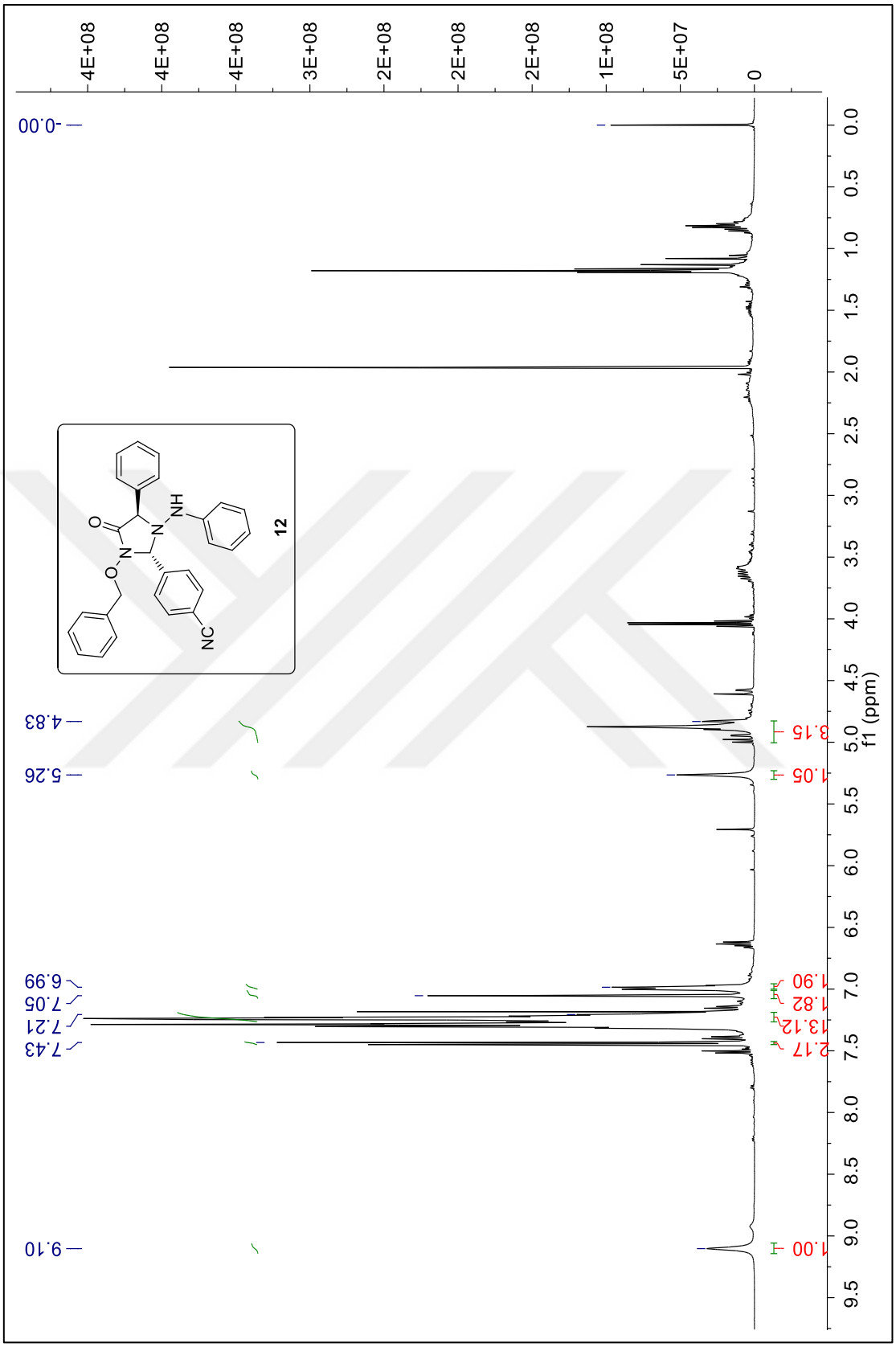
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ= 70.9 (CH), 77.2 (CH_2), 81.6 (CH), 118.0 (Cq), 123.5 (Cq), 125.5 (CAr), 125.9 (CAr), 126.7 (CAr), 127.4 (CAr), 127.5 (2xCAr), 127.6 (2xCAr), 127.7

(CAr), 127.8 (2xCAr), 127.9 (CAr), 128.2 (2xCAr), 128.3 (2xCAr), 128.4 (CAr), 128.5 (CAr), 131.3 (CAr), 133.7 (2xCq), 134.2 (Cq), 142.3 (Cq), 165.2 (C=O) ppm.

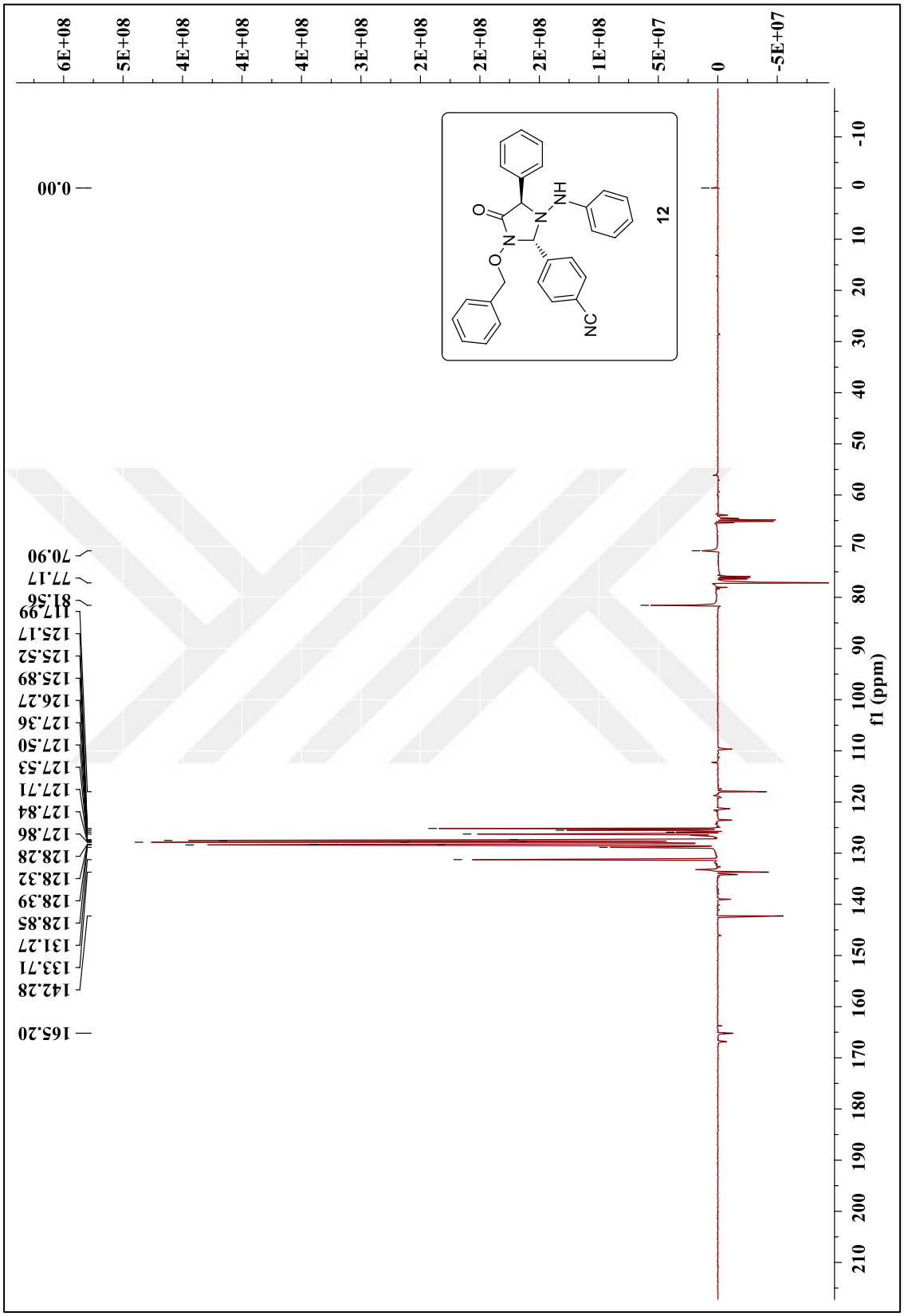
LCMS (QTOF) (ESI, 175.0 V): *m/z*= hesaplanan: $C_{29}H_{24}N_4O_2$ 460.1882; bulunan: 483.1761 $[M+Na]^+$.



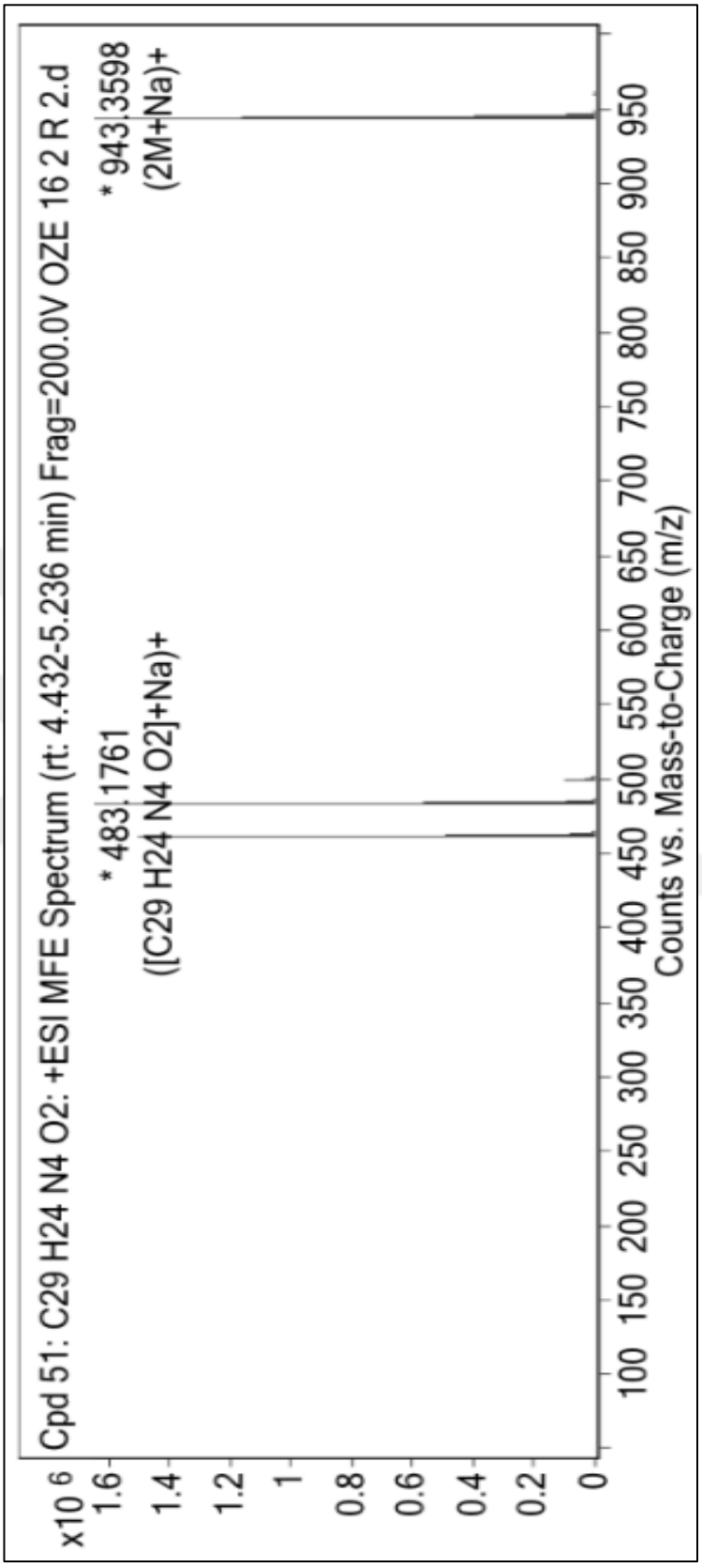
Şekil 5.30 Bileşik **12**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.31 Bileşik **12**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.32 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.33 Bileşik **12**'nin LCMS/QTOF spektrumu

BÖLÜM 6

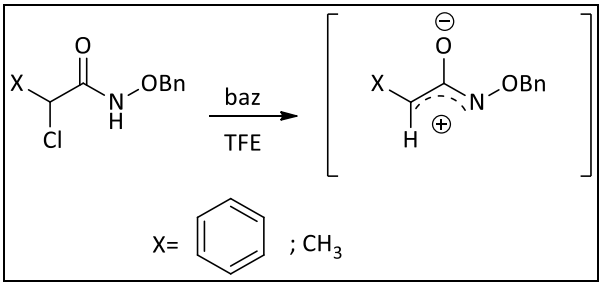
SONUÇ VE ÖNERİLER

Aza-oksiallil katyonların heterosiklik bileşiklerin eldesinde ara ürün olarak kullanılmaları benzersiz kimyasal özelliklere sahip olmasından kaynaklıdır. Reaksiyondaki aktivitesinin fazla olması dolayısıyla aza-oksiallil katyonlar üzerine gerçekleştirilen siklokatılma reaksiyonları vardır.

1960'lı yıllarda Sheehan [25] ve 1993 yılında Sakamoto grubu [26], aza-oksiallil katyon ara ürünlerin oluşumunu göstermişlerdir. Buna rağmen 2011 yılında Jeffrey ve grubunun gerçekleştirdiği, aza-oksiallil katyonların dienlerle verdiği [4+3] siklokatılma reaksiyonunu bildirene kadar pek ilerleme kaydedilememiştir [2]. Fakat daha sonra aza-oksiallil katyonlarıyla yapılan [3+2] ve [4+3] siklokatılma reaksiyonu çalışmaları hız kazanmıştır.

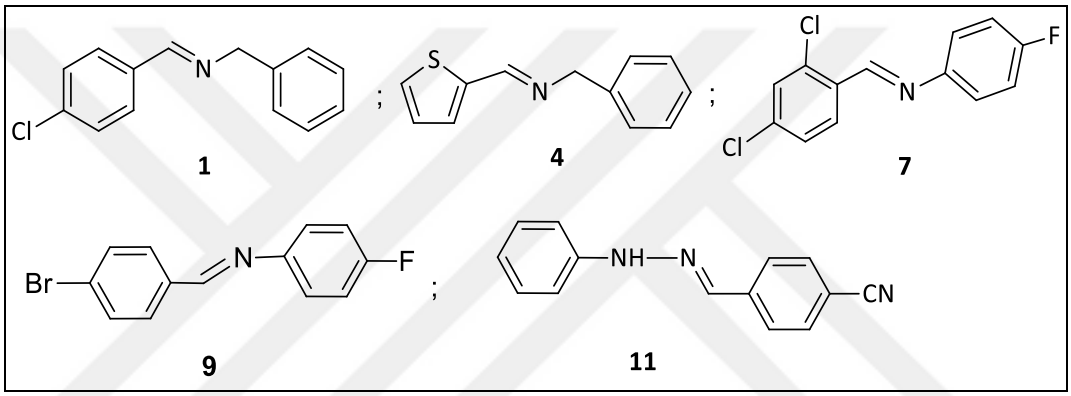
Literatür incelendiğinde aza-oksiallil katyonların Schiff bazları ve hidrazon bileşikleri ile verdiği reaksiyonlara ulaşılamamaktadır. Yapılan bu çalışmamızda, hedeflenen özgün imidazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi ilk defa grubumuzun yaptığı çalışma ile gerçekleştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır.

Aza-oksiallil katyonu, α-haloamidlerin bazik ortamdaki dehidrohalojenasyon reaksiyonu sonucu oluşturulur:



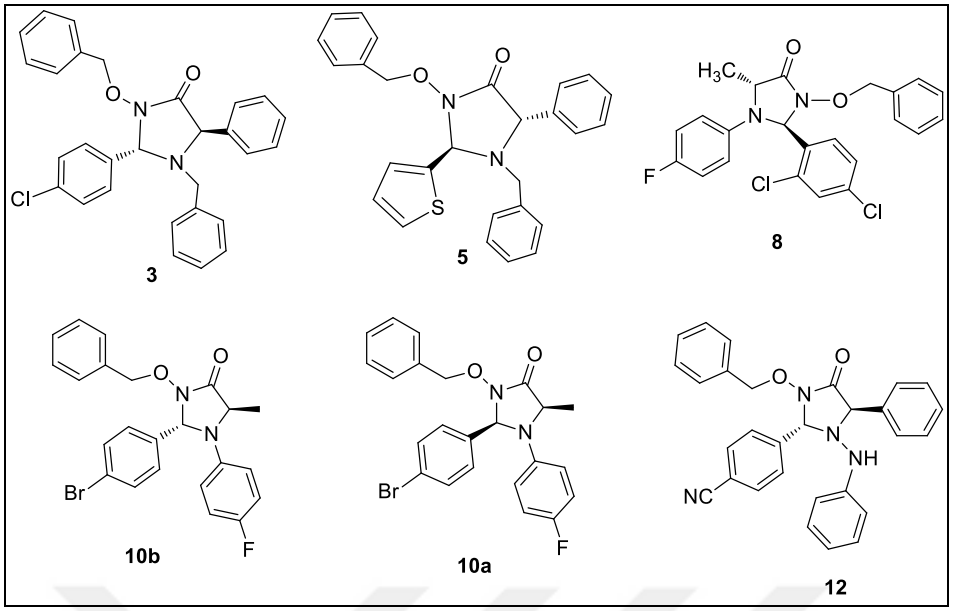
Şekil 6.1 Aza-oksiallil katyonunun oluşumu

Schiff bazları tarafımızca önerilen yöntemle [20] ve literatürde yer alan kaynaklara kıyasla daha kısa sürede daha yüksek verimle elde edilirken; hidrazon bileşiğinin eldesinde literatürden [50] yararlanılmıştır.

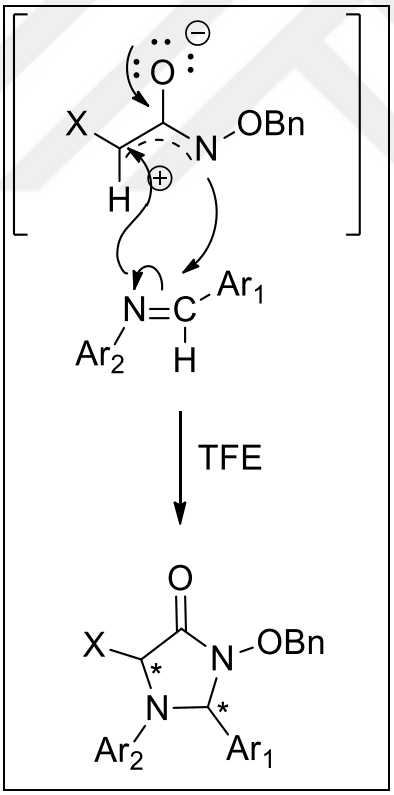


Şekil 6.2 Sentezlenen Schiff bazları ve hidrazon bileşiği

Bazik ortamda α-halomid bileşiğinden hazırlanan aza-oksiallil katyonu, Schiff bazları ve hidrazon bileşiği ile reaksiyona girerek imidazolidin-4-on bileşiklerini oluşturmuştur. Bu optikçe aktif (diastereomer) yapılar spektroskopik yöntemlerle kanıtlanmıştır.



Şekil 6.3 Sentezlenen imidazolidin-4-on bileşikleri



Şekil 6.4 Schiff bazları ile sentezlenen imidazolidin-4-on bileşiklerinin genel gösterim mekanizması

Sentezlenen imidazolidin-4-on bileşiklerinin FTIR spektrumları ile α-haloamidlere ait FTIR spektrumları kıyaslandığında amid bağı frekansında kayma görülmüştür. Ayrıca bunun yanısıra spektrumda NH bandının da bulunması yapılar hakkında ön bilgi edinmemizi sağlamıştır.

^{1}H NMR spektrumları göz önüne alındığında, kiral merkezlerde yer alan hidrojen atomları yapının doğrulanmasında belirleyici olmuştur. Tek diastreomer olarak elde edilen moleküllerin yanısıra diastreomer karışımı halinde moleküllerin de sentezlendiği gözlemlenmiştir. Sentezlenen moleküllerin sterokimyasının saptanmasında 1-D NOESY analizi gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bütün moleküller için yapılan ^{13}C NMR analizleri ile yapıların doğruluğu sağlanmıştır. Bunun yanında LC-MS (QTOF) kütle spektrumları ile moleküllerin sentezlendiği doğrulanmıştır.

İmidazolidin-4-on bileşikleri, geniş bir biyolojik aktivite gösterirler. Yaptığımız bu çalışma sonucu sentezini gerçekleştirdiğimiz yeni imidazolidin-4-on bileşiklerinin -N-O- bağını içermeleri sebebiyle biyolojik aktivitesini daha çok arttıracağını ön görmekteyiz. Sentezlediğimiz moleküllerinin sonraki aşamalarda biyolojik aktivite çalışmaları yaptırılarak, canlı sistemler üzerinde etkin olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Sandler, S. R. ve Karo, W. (1986). Organic Functional Group Preparations, Academic Press, San Diego.

[2] Jeffrey, C. S., Barnes, K. L., Eickhoff, J.A. ve Carson, C. R., (2011). "Generation and Reactivity of Aza-Oxyallyl Cationic Intermediates: Aza-[4+3] Cycloaddition Reactions for Heterocycle Synthesis", Journal of the American Chemical Society, 133: 7688-7691.

[3] DiPoto, M. C., Hughes, R. P. ve Wu, J., (2015). "Dearomative Indole (3+2) Reactions with Azaoxyallil Cations- New Method for the Synthesis of Pyrroloindolines", Journal of the American Chemical Society, 137: 14861-14864.

[4] Li, C., Jiang, K., Ouyang, Q., Liu, T. ve Chen, Y., (2016). "[3+1]- and [3+2]-Cycloadditions of Azaoxyallyl Cations and Sulfur Ylides", Organic Letters, 18 (11):2738–2741.

[5] Wang, G., Chen, R., Wu, M., Sun, S., Luo, X., Chen, Z., Guo, H., Carlos, C. ve Xing, Y., (2017). "Efficient One-pot Synthesis of 1,3-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one Derivatives via Aza-oxyallylic Cations", Tetrahedron Letters, 58(9):847-850.

[6] Pitchumani, K. ve Namitharan, K., (2011). "Copper(I)-catalyzed Three Component Reaction of Sulfonyl Azide, Alkyne, and Nitrone Cycloaddition/Rearrangement Cascades: A Novel One-Step Synthesis of Imidazolidin-4-ones", Organic Letters, 13(21):5728-5731.

[7] Blackmore, T.R. ve Thompson, P. E., (2011). "Imidazolidin-4-ones: Their Syntheses And Applıcatıons", Heterocycles, 83(9):1953-1975.

[8] Smith, P. A. S., (1965). Open-Chain Nitrojen Compounds, W. A. Benjamin Inc., New York.

[9] Reeves, R. L., (1966). The Chemistry of The Carbonyl Group, Interscience Publishers, London.

[10] Layer, R. W., (1963). "The Chemistry of Imines", Chemical Reviews, 63(5):489-510.

[11] Cook, A. G. ve Fields, E. K., (1962). “Reaction of Dichlorocarbene with Imines”, Journal of Organic Chemistry, 27(10):3686-3687.

[12] Sammes, P. G., (1976). “Recent Chemistry of the β-Lactam Antibiotics”, Chemical Reviews, 76(1):113-155.

[13] Ocal, N., Mor, N. ve Erden, İ., (2015). “Substrate- and Base-dependent reactivities of Acylketene Toward Aryl Aldimines Derived From 2-amino-4-Methylpyridine”, Tetrahedron Letters, 56(46):6468-6471.

[14] Hilgetag, G. ve Martini, A., (1972). Preparative Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York.

[15] 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.

[16] 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 Subsituted Quinolines”, Journal of Heterocyclic Chemistry, 38:233-238.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Sucu, B. O., Öcal, N. ve Erden, İ., (2015). “Direct Synthesis of Imidazolidin-4-ones via Cycloadditions of Imines with a Leuchs’ Anyhdride”, Tetrahedron Letters, 56:2590-2592.

[21] Liu, X., Yang, D., Wang, K., Zhang, J. Ve Wang, R. (2017). “A Catalyst-free 1,3-Dipolar Cycloaddition of C,N-Cyclic Azomethine Imines and 3-nitroindoles: An Easy Access to Five-ring-fused Tetrahydroisoquinolines”, Green Chemistry, 19: 82-87.

[22] Cui, H., Yang, Z., Wang, J., Peng, L., ve You, X., (2016). “Thermal 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imines with Alkynes Affording *N*,*N*-Bicyclic Pyrazolidinones Under Microwave Irradiation”, Tetrahedron Letters, 57(47):5219-5222.

[23] Lengyel, I. ve Seehan, J., (1968). “α-Lactams (Aziridinones)”, Angewandte Chemie International Edition in English, 7(1):25-36.

[24] Kikugawa, Y., Shimada, M., Kato, M. ve Sakamoto, T., (1993). "A New Synthesis of *N*-Alkoxy-2-ethoxyarylacetamides from N-Alkoxy-N-chloroarylacetamides with Triethylamine in Ethanol", Chemical&Pharmaceutical Bulletin, 41:2192-2194.

[25] Ji, W., Yao, L. ve Liao, X., (2016). "Access of the Pyrroloindoline Core via [3+2] Annulation as well as the Application in the Synthetic Approach to (±)-Minfiensine", Organic Letters, 18 (3):628–630.

[26] Anthoni, U., Christophersen, C. ve Nielsen, P. H., (1999). Naturally Occuring Cyclotryptophans and Cyclotryptamins. In Alkaloids: Chemical & Biological Perspective; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Oxford, 13:163.

[27] Ji, W., Liu, Y. ve Liao, X., (2016). "Transition-Metal-Free Synthesis of *N*-Hydroxy Oxindoles by an Aza-Nazarov-Type Reaction Involving Azaoxyallyl Cations", Heterocycle Synthesis, 53(42):13286-13289.

[28] Acharya, A., Anumandla, D. ve Jeffrey, C. S., (2015) "Dearomative Indole Cycloaddition Reactions of Aza-Oxyallyl Cationic Intermediates: Modular Access to Pyrroloindolines", Journal of the American Chemical Society, 137: 14858-14860.

[29] 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.

[30] Whalley, W. B., Anderson, E. L., Dugan, F. J., Wilson, W. ve Ullyot, G. E., (1955). "Reductive Desulfurization of Thiohydantoins and Thiobarbituric Acids with Raney Nickel", Journal of the American Chemical Society, 77(3):745-749.

[31] 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.

[32] 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.

[33] 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.

[34] Khalaj, A., Bazaz, R. D. ve Shekarchi, M., (1997). "Synthesis of Novel Imidazolidinones", Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly, 128:395-398.

[35] 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.

[36] Bird, C. W., (1964). "New Examples of the Penicillin-penillonic Acid Rearrangement", Tetrahedron Letters, 609-612.

[37] 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.

[38] Blass, B. E., Coburn, K., Fairweather, N., Fluxe, A., Hodson, S., Jackson, C., Janusz, J., Lee, W., Ridgeway, J., White, R. ve Wu, S., (2006). "Synthesis of 1-Aminoimidazolidin-4-one and 1-Aminoimidazolidin-2-one Based Compounds: An Interesting Divergence in Methodology", Tetrahedron Letters, 47(42):7497-7499.

[39] 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.

[40] Mahrwald, R., 2013. Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications, First Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

[41] Brochu, M. P., Brown, S. P. ve MacMillan. D. W. C., (2004). "Direct and Enantioselective Organocatalytic α-Chlorination of Aldehydes", Journal of the American Chemical Society, 126:4108-4109.

[42] Beeson, T. D. ve MacMillan. D. W. C., (2005). "Enantioselective Organocatalytic α-Fluorination of Aldehydes", Journal of the American Chemical Society, 127:8826-8828.

[43] Sibi, M. P. ve Hasegawa, M., (2007). "Organocatalysis in Radical Chemistry. Enantioselective α-Oxyamination of Aldehydes", Journal of the American Chemical Society, 129:4124-4125.

[44] Van Humbeck, J. F., Simonovich, S. P., Knowles, R. R. ve MacMillan. D. W. C., (2010). "Concerning the Mechanism of the $FeCl_3$-Catalyzed α-Oxyamination of Aldehydes: Evidence for a Non-SOMO Activation Pathway", Journal of the American Chemical Society, 132(29):10012-10014.

[45] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

[46] Aneja, B., Irfan, M., Hassan, I., Prakash, A., Yadava, U., Daniliuc, C.G., Zafaryab, M., Rizvi, M. M. A., Azam, A., Abid, M., (2016). "Monocyclic β-Lactam and Unexpected Oxazinone Formation: Synthesis, Crystal Structure, Docking Studies and Antibacterial Evaluation", Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 31(5), 834-852.

[47] 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.

[48] Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. ve Rawat, D. S., (2008) “Schiff Bases as Potential Fungicides and Nitrification Inhibitors”, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(18):8520-8525.

[49] Tuyen, T.N., Sin, KS., Kim, H.P., (2005). “Synthesis and Anti-inflammatory Activity of 1,5-Diarylimidazoles”, Haeil Archives of Pharmacal Research, 28(9), 1013-1018.

[50] Li, P., Wu, C., Zhao, J., Rogness, D. C., Shi, F., (2012). “Synthesis of Substituted 1H-Indazoles from Arynes and Hydrazones”, Journal of Organic Chemistry 77(7):3149-3158.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Öznur EYİLCİM

Doğum Tarihi ve Yeri : 27/08/1989 - İstanbul

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : oznureyilcim@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2004
Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Lise	Fen	İstanbul Atatürk Lisesi (YDA)	2007

YAYINLARI

Bildiri

1. Ö. Eyilcim, N. Öcal, “Farmakolojik Açıdan Önemli Azot-Oksijen Bağını İçeren İmidazolidin-4-on Bileşiklerinin Elde Edilmeleri”, 4üncü İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 17 Mart- 20 Mart 2016, Aydın (poster).

2. Ö. Eyilcim, N. Öcal, “İlaç Aday Moleküller Arasında Önemli Yer Tutan İmidazolidin-4-on Bileşiklerinin İncelenmesi”, 5inci İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 30 Mart- 2 Nisan 2017, Antalya (poster).

ÖDÜLLERİ

1. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Birinciliği (2013-2014).