



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI BENZOKSAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Yeşim KIRBAŞ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜRBÜZ**

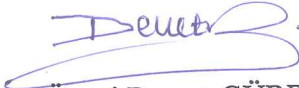
Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2019

Bu çalışma, 10.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜRBÜZ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Sevim KARATAŞ
Marmara Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi



Doç. Dr. Adem ÇINARLI
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşıp, her daim sabırla yardımcı olan çok kıymetli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Demet GÜRBÜZ'e

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgilerini daima güçlü bir şekilde bana hissettiren ve eğitim hayatım boyunca başarıma olan inançlarıyla, gücümü onlara borçlu olduğum babam Tuncay BATI'ya, annem Ramize BATI'ya ve kardeşim Yonca HATAY'a

Çalışmalarım süresince dualarını eksik etmeyen ve her sıkıntıda yardımına koşan ikinci annem Emine KIRBAŞ'a

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle bana nefes olan, birlikte pek çok başarılarımızın olacağına inandığım, mutluluk ve motivasyon kaynağım canım eşim Ömür Melik KIRBAŞ'a

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2019

Yeşim KIRBAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xiii
KISALTMA LİSTESİ	xv
ÖZET.....	xvi
SUMMARY.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	4
2.1 BENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON KİMYASI VE KATALİTİK KAPASİTESİ	33
2.2 BENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN MEDİKAL UYGULAMALARI	4
2.3 KATALİTİK PALLADYUM C-C OLUŞTURULAN REAKSİYONLARDA (HECK, SUZUKİ VB.) BENZOKSAZOL LİGANTLARI	8
2.4 KATALİTİK POLİMERİZASYON REAKSİYONLARINDA BENZOKSAZOL LİGANTLARI	11
2.5 KATALİTİK ASİMETRİK REAKSİYONLARDA BENZOKSAZOL LİGANTLARI	13
2.6 ÇEŞİTLİ KATALİTİK ASİMETRİK REAKSİYONLARDA LİGANT OLARAK KULLANILAN BENZOKSAZOLLER	15
2.7 4-HİDROKSİBENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON KİMYASI.....	16
2.8 BÖLÜM SONU ÖZETİ.....	20
2.9 BENZOKSAZOLLERİN SENTEZİ	21
2.9.1 Standart Metodlar	21
2.9.2 Diğer Yaklaşımlar.....	22
2.9.3 4-Hidroksibenzoksazollerin Sentezi	24
2.9.4 Benzoksazollerin Stereokimyasına Giriş	26
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	29
3.1 KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER.....	29
3.2 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	30

3.3	BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ.....	31
3.3.1	2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması.....	31
3.3.2	2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino } -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması.....	31
3.3.3	2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol Bileşiğinin Hazırlanması	32
3.3.4	2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol Bileşiğinin Hazırlanması.....	33
3.3.5	2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması	34
3.3.6	4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması.....	34
3.3.7	2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması	35
3.3.8	2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması	36
3.4	BENZOKSAZOLLERİN SENTEZİ.....	37
3.4.1	5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi	37
3.4.2	4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi.....	37
3.4.3	2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi.....	38
3.4.4	2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi.....	39
3.4.5	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol Bileşiğinin Sentezi.....	39
3.4.6	4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi.....	40
3.4.7	4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi	40
3.4.8	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi	41
4.	BULGULAR.....	42
4.1	BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZ VERİLERİ.....	42
4.1.1	2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol.....	42
4.1.2	2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol.....	46
4.1.3	2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol	50
4.1.4	2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol.....	54
4.1.5	2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol.....	58
4.1.6	4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol	62
4.1.7	2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	66

4.1.8	2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	70
4.2	BENZOKSAZOLLERİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZ VERİLERİ	74
4.2.1	5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	74
4.2.2	4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	78
4.2.3	2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	82
4.2.4	2-bromo-4-kloro-6-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	86
4.2.5	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol.....	90
4.2.6	4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	94
4.2.7	4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	98
4.2.8	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	102
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	106
6.	KAYNAKLAR	109
7.	ÖZGEÇMİŞ	115

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Benzoksazol molekülü ve iki izomeri ve yapısal benzeri olan iki pürin bazı [1].....	1
Şekil 1.2: Benzoksazol çekirdek yapısının eşlik ettiği önemli moleküller [6].....	2
Şekil 2.1.1: (a)Benzoksazol (1.3), (a)metilbenzoksazol (1.4) yapıları ve κ^1N tipi bağa ait (b)1.5 ve (c)1.6 örnekleri [31-34].	4
Şekil 2.2.1: 2-(1' ² '- hidroksinaftil) benzoksazol kompleksleri 1.7 ve 1.8 [M: Mg(II), Ni(II), Co(II), Fe(II), Zn(II) ve Cd(II)] [37].	5
Şekil 2.2.2: 2- Sübtitüe benzoksazol ligantları ile oluşan farklı koordinasyon kompleksleri (M=Pt/Pd) [30].	6
Şekil 2.2.3: Sülfonamid benzoksazollerin [ZnCl ₂] ile reaksiyonları [38].	7
Şekil 2.3.1: 2-arilnaftoksazollerden türetilen, fosfinsiz Heck (1.14 (R= H,CH ₃ , OCH ₃), 1.15) ve Suzuki (1.16, 1.17) katalizörleri olarak kullanılan kompleksler [41].	9
Şekil 2.3.2: 2-(2-Pridil)benzazole Pd(II) kompleksleri (X= NH, O, S, NMe) [42].	10
Şekil 2.3.3: 2-(2-Pridil)benzazole ligantlarının türevlendirilmesi ile sentezlenen Pd kompleksleri örnekleri [43].	11
Şekil 2.4.1: Etilen oligamerizasyonu reaksiyonlarında kullanılan nikel, demir ve kobaltın 2-benzoksazol-1, 10-fenantrolinil kompleksleri örneği (M= Ni, Fe, Co) [44].	12
Şekil 2.4.2: Etilen polimerizasyonunda kullanılan titanyum ve zirkonyum salisilbenzoksazol kompleksleri [45].	13
Şekil 2.5.1: Ferrosen temelli benzoksazol (1.23) ile Ag-katalizli asimetrik [3+2] siklokatalım reaksiyonu [46].	14
Şekil 2.5.2: Üçlü-sübtitüye alkenlerin (R = <i>t</i> Bu, <i>o</i> Tol, Ph, Cy) asimetrik hidrojenasyonda kullanılan ligantların (1.24) ve Ir-komplekslerinin (1.25) örnekleri [47].	14
Şekil 2.6.1: Ojwach'ın grubunun hidrojenasyon çalışmalarında kullanılan Ru kompleksleri örnekleri (X= S, NH, O) [48].	15
Şekil 2.6.2: Alkollerin aldehitlere katalitik yükseltgenmesinde kullanılan 1.28 kompleksinin sentezi [50].	16

Şekil 2.7.1: Numaralandırılmış 4- hidroksibenzoksazol molekülü [52,53].	17
Şekil 2.7.2: Özgün heterobimetalik 1.37 kompleksinin sentezi [58].	19
Şekil 2.7.3: 1.38 bileşiğinin Cu ve <i>N</i> -(3,5- di- <i>tert</i> -bütil-2-hidroksifenil) salisilaldiminlerden elektrokimyasal sentezi [61].	20
Şekil 2.9.1.1: Benzoksazollerin sentezi için standart yaklaşımlar (R= alkil, aril, H vb.; Y ayrılan grup).	21
Şekil 2.9.2.1: Benzoksazollerin 2-halo/fenolbenzanilitlerden sentezi (R= alkil, aril): a) (X= OH) Yüksek sıcaklık ve/ve ya dehidratlama ajanı kullanımı, b) (X= halojenür) Cu(I) katalizli halka kapanması [94].	22
Şekil 2.9.2.2: Benzoksazollerin katı faz sentezinin Mitsunonu reaksiyonu uygulaması ile siklohidrasyonu örneği [98].	23
Şekil 2.9.2.3: Benzoksazollerin sentezinin, tirfenilfosfin diklorür kullanarak <i>in situ</i> olarak oluşumunun örneği [100].	24
Şekil 2.9.3.1: Benzoksazollerin katı faz sentezinin Mitsunonu reaksiyonu uygulaması ile siklohidrasyonu örneği[53,54,105].	25
Şekil 2.9.3.2: 2,6-dihidroksiasetofenondan baz ile indüklenmiş 4-hidroksi-2-metilbenzoksazolün (1.44) oluşumu [110].	26
Şekil 2.9.4.1: Mitsunobu reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilen C ₂ -simetrik bisbenzoksazollerin (1.45) sentezindeki halka-kapanması basamağı [116].	26
Şekil 2.9.4.2: Tıbbi kimyada kullanılan bir benzoksazol türevi [115].	27
Şekil 2.9.4.3: İlk basamak olarak Pinner kondenzasyonu kullanılan, kiral HNE inhibitörü 1.48'in sentezi örneği. <i>Reagentler ve reaksiyon koşulları</i> : a) (i) HCl, EtOH, CHCl ₃ ; (ii) 2,6- dihidroksianilin, Et ₃ N, EtOH.[117].	27
Şekil 2.9.4.4: Kiral hidroksibenzoksazol 1.50 sentezinde Meerwein's reagenti kullanımı örneği [119].	28
Şekil 3.3.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	31
Şekil 3.3.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	32
Şekil 3.3.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol	33
Şekil 3.3.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol	33
Şekil 3.3.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	34
Şekil 3.3.6.1: 4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol	35
Şekil 3.3.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol	35

Şekil 3.3.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol.....	36
Şekil 3.4.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	37
Şekil 3.4.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	38
Şekil 3.4.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol.....	38
Şekil 3.4.4.1: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	39
Şekil 3.4.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol.....	40
Şekil 3.4.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	40
Şekil 3.4.7.1: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	41
Şekil 3.4.8.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol	41
Şekil 4.1.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu.....	43
Şekil 4.1.1.2: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu	44
Şekil 4.1.1.3: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] spektrumu.....	45
Şekil 4.1.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün IR Spektrumu.....	47
Şekil 4.1.2.2: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün ¹ H-NMR Spektrumu	48
Şekil 4.1.2.3: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün MS [+ESI] Spektrumu	49
Şekil 4.1.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün IR Spektrumu.....	51
Şekil 4.1.3.2: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu	52
Şekil 4.1.3.3: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu	53
Şekil 4.1.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün IR Spektrumu.....	55
Şekil 4.1.4.2: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	56

Şekil 4.1.4.3: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	57
Şekil 4.1.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu.....	59
Şekil 4.1.5.2: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	60
Şekil 4.1.5.3: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	61
Şekil 4.1.6.1: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün IR Spektrumu.....	63
Şekil 4.1.6.2: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	64
Şekil 4.1.6.3: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	65
Şekil 4.1.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu.....	67
Şekil 4.1.7.2: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	68
Şekil 4.1.7.3: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	69
Şekil 4.1.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu.....	71
Şekil 4.1.8.2: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	72
Şekil 4.1.8.3: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	73
Şekil 4.2.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	75
Şekil 4.2.1.2: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	76
Şekil 4.2.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	79
Şekil 4.2.2.2: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	80
Şekil 4.2.2.3: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	81
Şekil 4.2.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	83

Şekil 4.2.3.2: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	84
Şekil 4.2.3.3: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	85
Şekil 4.2.4.1: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	87
Şekil 4.2.4.2: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	88
Şekil 4.2.4.3: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu	89
Şekil 4.2.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol' ün IR Spektrumu	91
Şekil 4.2.5.2: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	92
Şekil 4.2.5.3: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	93
Şekil 4.2.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	95
Şekil 4.2.6.2: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	96
Şekil 4.2.6.3: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu	97
Şekil 4.2.7.1: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu.....	99
Şekil 4.2.7.2: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	100
Şekil 4.2.7.3: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu.....	101
Şekil 4.2.8.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün IR Spektrumu.....	103
Şekil 4.2.8.2: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün ¹ H-NMR Spektrumu	104
Şekil 4.2.8.3: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün MS [+ESI] Spektrumu.....	105

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.2.1: Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
Tablo 4.1.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	42
Tablo 4.1.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	46
Tablo 4.1.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	50
Tablo 4.1.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	54
Tablo 4.1.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	58
Tablo 4.1.6.1: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	62
Tablo 4.1.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	66
Tablo 4.1.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	70
Tablo 4.2.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	74
Tablo 4.2.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	78
Tablo 4.2.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	82
Tablo 4.2.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	86
Tablo 4.2.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	90
Tablo 4.2.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	94

Tablo 4.2.7.1: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri	98
Tablo 4.2.8.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri.....	102



KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
Zn	: Çinko
Mg	: Magnezyum
Ni	: Nikel
Co	: Kobalt
Fe	: Demir
Cd	: Kadmiyum
Pt	: Platin
Cu	: Bakır
PPA	: Polifosforik Asit
PPE	: Polifenilen Eter
EtOH	: Etanol
MeOH	: Metanol
IBD	: İyodobenzen diasetat

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI BENZOKSAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Yeşim KIRBAŞ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜRBÜZ

Bu çalışmada amino metoksi fenol bileşiği farklı aldehitlerle reaksiyona sokularak çeşitli schiff bazlar elde edildi. Sentezlenen bu schiff bazlar başlangıç maddesi olarak kullanılıp iyodobenzendiasetat (IBD) ile halka kapanma reaksiyonu gerçekleştirilerek çeşitli benzoksazol türevleri sentezlendi.

2-amino-4-metoksifenol bileşiği, 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi benzaldehit, 3,5 dikloro salisil aldehit, 3-bromo-5- kloro salisil aldehit, 3-metil salisil aldehit, 5-bromo-3-metoksi salisil aldehit, 5-floro-2-hidroksi benzaldehit ve salisil aldehit ile reaksiyona sokularak 8 adet yeni schiff bazı sentezlendi. Sentezlenen bu schiff bazları IBD ile reaksiyona sokularak 8 adet yeni benzoksazol bileşiği elde edildi.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H-NMR, Elementel analiz ve MS yöntemleri ile karakterize edildi.

Haziran 2019, 115 sayfa.

Anahtar kelimeler: Benzoksazol, İyodobenzen diasetat, Halka Kapanması, 2-amino-4-metoksi fenol, Aldehit

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME BENZOXAZOLE COMPOUNDS

Yeşim KIRBAŞ

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Demet GÜRBÜZ

In this study, Amino methoxy phenol compound was reacted with different aldehydes to obtain various schiff bases. These synthesized schiff bases were used as starting material and various benzoxazole derivatives were synthesized by iodobenzene diacetate ring closure reaction.

2-hydroxy-4-methoxy benzaldehyde, 5-bromo-2-hydroxy benzaldehyde, 3,5-dichloro-salicyl aldehyde, 3-bromo-5-chloro-salicyl aldehyde, 3-methyl salicyl aldehyde, 5-bromo-3-methoxy salicyl aldehyde, 5-fluoro-2-hydroxy benzaldehyde and salicyl aldehyde were reacted with 2-amino-4-methoxyphenol compound to synthesize 8 new schiff bases. These synthesized schiff bases were reacted with IBD and 8 new benzoxazole compounds were synthesized.

Structures of the synthesized compounds are characterized by FTIR, ¹H-NMR, Elemental Analysis, and MS.

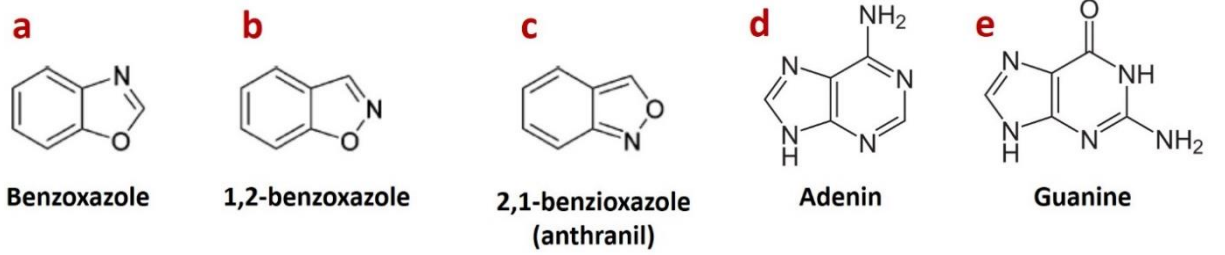
June 2019, 115 pages.

Keywords: Benzoxazole, iodobenzene diacetate, ring closure, 2-amino-4-methoxyphenol, aldehyde

1. GİRİŞ

Benzoksazol, pek çok doğal ürün / farmasötik hedef, polimer ve malzemenin yapı taşı olan [1], piridine benzer kokulu, benzen halkası ile birleşmiş, azot ve oksijen içeren beş üyeli halka yapısıdır (C_7H_5NO) ve türevleri heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Erime noktası 27-30 °C, kaynama noktası 182 °C olan aromatik kimyasal özelliklere sahip, düzlemsel bir moleküldür [2].

Benzoksazoller, izomerleri olan 1,2-benzioksazol ve 2,1-benzioksazolden azotun karbon/oksijen atomlarına göre bulunduğu konum ile ayrılır. Şekil 1.1'de (a) benzoksazol ve izomerleri olan (b) 1,2-benzioksazol ve (c) 2,1-benzioksazol molekülleri verilmiştir [1]. Ayrıca, benzoksazol (Şekil 1.1, a) halka sistemi, nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin (Şekil 1.1, d) ve guanin'in (Şekil 1.1, e) yapısal benzerleridir.



Şekil 1.1: Benzoksazol molekülü ve iki izomeri ve yapısal benzeri olan iki pürin bazı [1]

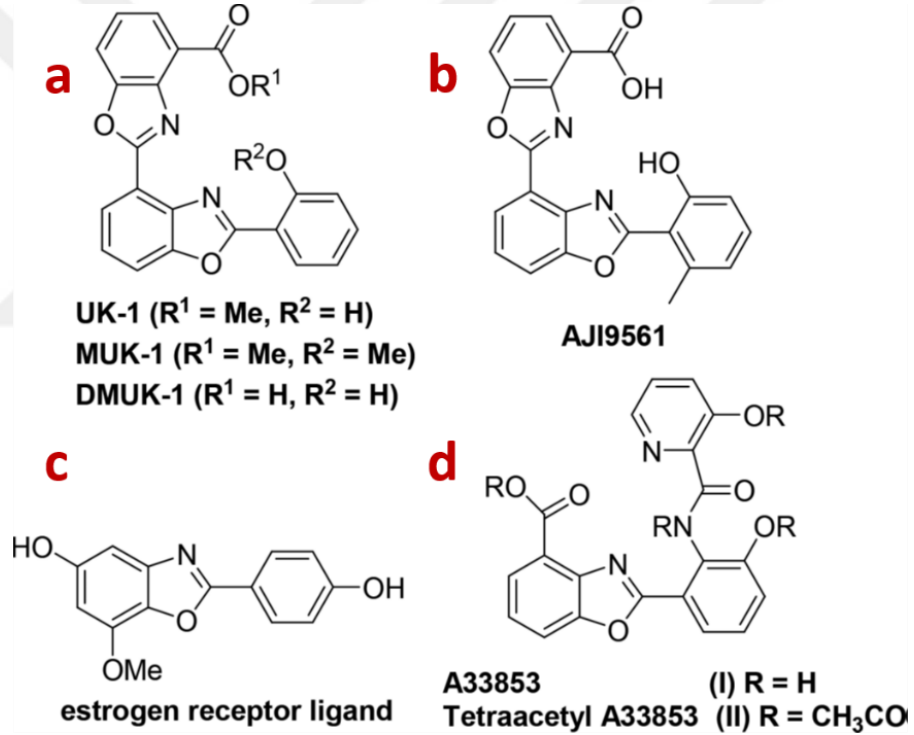
Kimya ve biyokimyada oldukça dikkat çeken bu beş üyeli heterosiklik halkanın, literatürde, anti-helmintik, anti-neoplastik, anti-parkinson, anti-enflamatuar, anti-fungal, antiplatelet, anti-konvülsan, analjezik ve anti tüberküloz ajanı aktiviteleri gibi kayda değer biyolojik ve terapötik aktiviteleri de rapor edilmiştir [2].

Kemoterapötik aktivite mekanizmalarından biri, nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Bu etkiyi sergileyen bileşikler DNA ile kompleks oluşturup deoksiguanozin kalıntılarına bağlanmaktadır. DNA-ilaç kompleksleri, mRNA oluşumunu, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe edip, bloke etmektedir [4]. Benzoksazol ve analoglarının halka sistemleri

nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, bu moleküllerin kemoterapötik aktivite etkilerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir [5].

UK-1 (anti-kanser ajanı), MUK-1, DMUK-1, AJI9561(sitotoksik), östrojen reseptör ligandı, A33853 ve tetraasetil A33853 gibi pek çok doğal ve fonksiyonel üründe bulunan benzoksazol türevleri, antimikrobiyal, antibakteriyel ve antitümör aktiviteler göstermektedirler [6]. Şekil 1.2’de (a) UK-1, MUK-1, DMUK-1, (b) AJI9561, (c) östrojen reseptör ligandı, (d) A33853 ve tetraasetil A33853 molekülleri verilmiştir.

Benzoaksoller lazer boyalar, ışık yayan organik diyotlar (OLED), asimetrik sentezlerde ligant olarak ve polimer sentezinde uygulama alanı bulmaktadır [3].



Şekil 1.2: Benzoksazol çekirdek yapısının eşlik ettiği önemli moleküller [6].

Aromatik poli (benzoksazoller) muhteşem termal kararlılığı [8, 9], çözücü direnci, hafiflik ve yüksek gerilim dayanımı göstermekte ve bu mükemmel mekanik özellikleri ile çok çeşitli uygulamalara yatkındırlar [10-15].

OLED’ler tam-rekli düz- oynatıcı panellerde geniş uygulama alanı bulmuş ve çalışılmıştır. Teknolojinin ticarileştirilebilmesi için OLED çalışmaları yaygın olarak sürmektedir. Tang ve

çalışma arkadaşları [16-21] lazer boya katkı maddesi olarak tris (8-hidroksikinolin) alüminyum (Al) kullanımının OLED etkinliği ve kararlılığını geliştirdiğini rapor etmişlerdir. Yük taşıyıcı tabakada luminesans boyaların katkı maddesi olarak kullanımının daha iyi performans ve renk ayarlaması için etkin bir yöntem olduğu belirtilmiştir [22-24]. Üç temel renk kırmızı, yeşil ve mavi için duyulan ihtiyaca yönelik pek çok yüksek floresans malzeme geliştirilmiştir. Bunlar arasında, etkin bir mavi emisyon sağlamak en çok rağbet gören çalışmalardır. Yüksek parlaklıkta mavi OLED'ler rapor edilmişse de [25-28], yeni mavi malzemeler hala oldukça yüksek ilgi çekmektedirler. Bu amaçla 2001'de Ko ve Toa tarafından yapılan çalışmada [29], 2-(Stilben-4-yl) benzoksazol türevlerinin emisyon mekanizmasında katkı maddesi olarak kullanıldığı ve çok katmanlı OLED üretiminde parlak mavi organik ışık yayan cihazlarda kullanabildiği rapor edilmiştir.

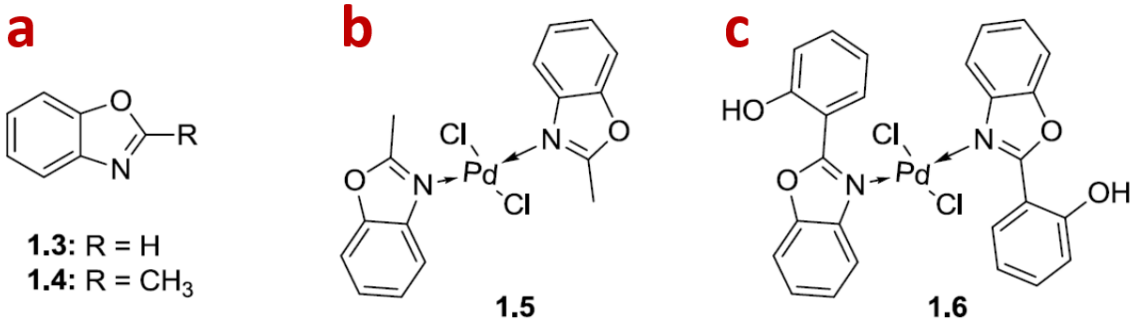
Benzoksazol türevlerinin bu denli geniş uygulama alanları bulması sebebiyle sentezi üzerinde çeşitli yöntemler denenmektedir. Bu çalışmada, 2-Amino-4-metoksi fenol bileşiği farklı aldehitlerle reaksiyona sokularak 8 adet yeni schiff baz sentezlenmiştir. Elde edilen bu schiff bazların IBD ile halka kapanması reaksiyonu sonucunda ise 8 adet yeni benzoksazol bileşiği sentezlenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1 BENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON KİMYASI VE KATALİTİK KAPASİTESİ

Benzoksazoller ve koordinasyon kimyasında ligant olarak uygulamaları hakkında geniş bir literatür mevcuttur. Bu konu bazı örneklerle bu bölüm altında özetlenecektir.

1960'ların sonunda Duff ve çalışma arkadaşları [31-34] tarafından, benzoksazol 1.3 (Şekil 2.1.1.a'da 1.3) ve metilbenzoksazol 1.4 (Şekil 2.1.1.a'da 1.4) 'ün koordinasyonu tek dişli ligant olarak, çeşitli geçiş metalleri ile önemli sayıdaki temel çalışmada incelenmiştir. IR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi, iletkenlik sonuçları ve indüktif etkilerin bir arada değerlendirilmesi ile benzoksazol 1.3' ün azot atomu (κ^1N), üzerinden koordine olurken metilbenzoksazol 1.4'ün oksijen atomu(κ^1O) yoluyla koordine olmayı tercih ettiği gözlemlenmiştir.



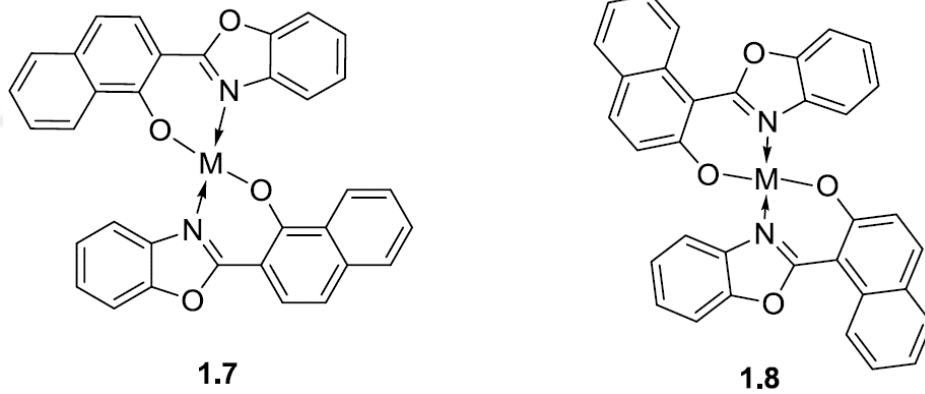
Şekil 2.1.1: (a)Benzoksazol (1.3), (a)metilbenzoksazol (1.4) yapıları ve κ^1N tipi bağa ait (b)1.5 ve (c)1.6 örnekleri [31-34].

Diğer taraftan, Peynorel ve çalışma arkadaşları [30] IR spektroskopisi sonuçlarının sadece κ^1N tipi bağı karakterize eden yöntem olduğunu da öne sürmüşlerdir. Daha sonraları Casu ve çalışma arkadaşları [30] tarafından yapılan, Pt(II) komplekslerinin NMR spektroskopisi ve kuantummekanik hesaplamaları ile elde edilen sonuçlar da bu argümana katkıda bulunmuştur. Bu soru sonunda Jones ve çalışma arkadaşları [35] tarafından, tek kristalli X-Ray kırınım sonuçları ve DFT hesaplamaları ile tartışmasız suretle çözülmüştür. Her iki bileşiğin de metallerle κ^1N tipi bağ yaparak koordine olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.1.1.b'de 1.5).

Benzoksazol türevlerinin tek dişli ligant olarak bağlanmasına bir diğer örnek de (Şekil 2.1.1.c'de 1.6) Ito ve çalışma arkadaşları [36] tarafından rapor edilmiştir. O zamana kadarki O-koordine bezoksazol bileşiklerinin yokluğu da κ^1N tipi bağ argümanını güçlendirmeyi sürdürmüştür.

2.2 BENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN MEDİKAL UYGULAMALARI

2007'de Kumar ve çalışma arkadaşları [37] 2-(1'/2'-hidroksinaftil) benzoksazol sentezi ve metallerle [Mg(II), Ni(II), Co(II), Fe(II), Zn(II) ve Cd(II)] koordinasyonlarını ligant-metal oranı (L:M) 2:1 tutarak rapor etmiştir (Şekil 2.2.1).

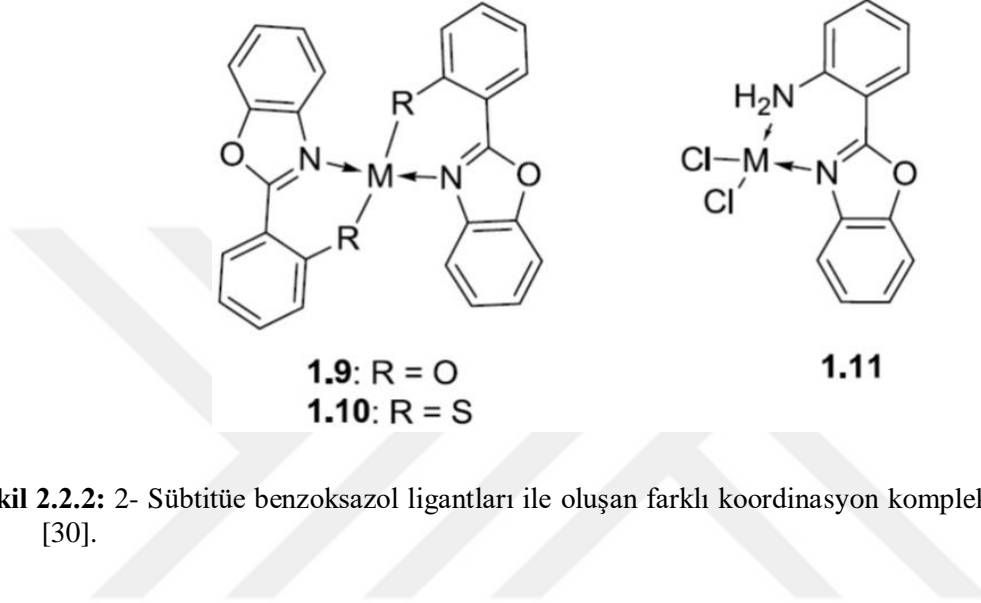


Şekil 2.2.1: 2-(1'/2'- hidroksinaftil) benzoksazol kompleksleri 1.7 ve 1.8 [M: Mg(II), Ni(II), Co(II), Fe(II), Zn(II) ve Cd(II)] [37].

Elemental analiz, IR ve kütle spektroskopisi kullanımı ile azot ve fenolün dahil olduğu bağlanma ile oluşan, kare düzlem, iki tane altı üyeli halka oluşturan kompleks olduğu ortaya konmuştur. Bu kompleksler iyi anti-mikrobiyal ve anti-fungal özellikler göstermiştir.

Samota ve Seth [30] elemental analiz, UV, IR, NMR ve kütle spektroskopisi kullanarak 2-(2') süstitüe benzoksazollerin fonksiyonel gruplarına göre Pd(II) ve Pt (II) tuzları ve benzoksazol ligantları ile reaksiyonlarında farklı koordinasyon modlarının mümkün olduğunu göstermiştir

(Şekil 2.2.2). 2(2'-hidroksfenil) 1.9 ve 2-(2'-merkaptofenil) 1.10 türevleri, Şekil 2.2.1'dekine benzer, metalle bağ yapan fenol ve merkaptofenol parçaları olan kompleksler oluşturmuştur. 2-(2'-aminofenil) türevi 1.11'de deprotonasyon olmaksızın koordinasyon gözlemlenmiştir, böylece çift dişli ligant olarak davranmıştır. Bütün bileşikler kare-düzlemdir ve bir miktar anti-mikrobiyal aktivite göstermiştir.



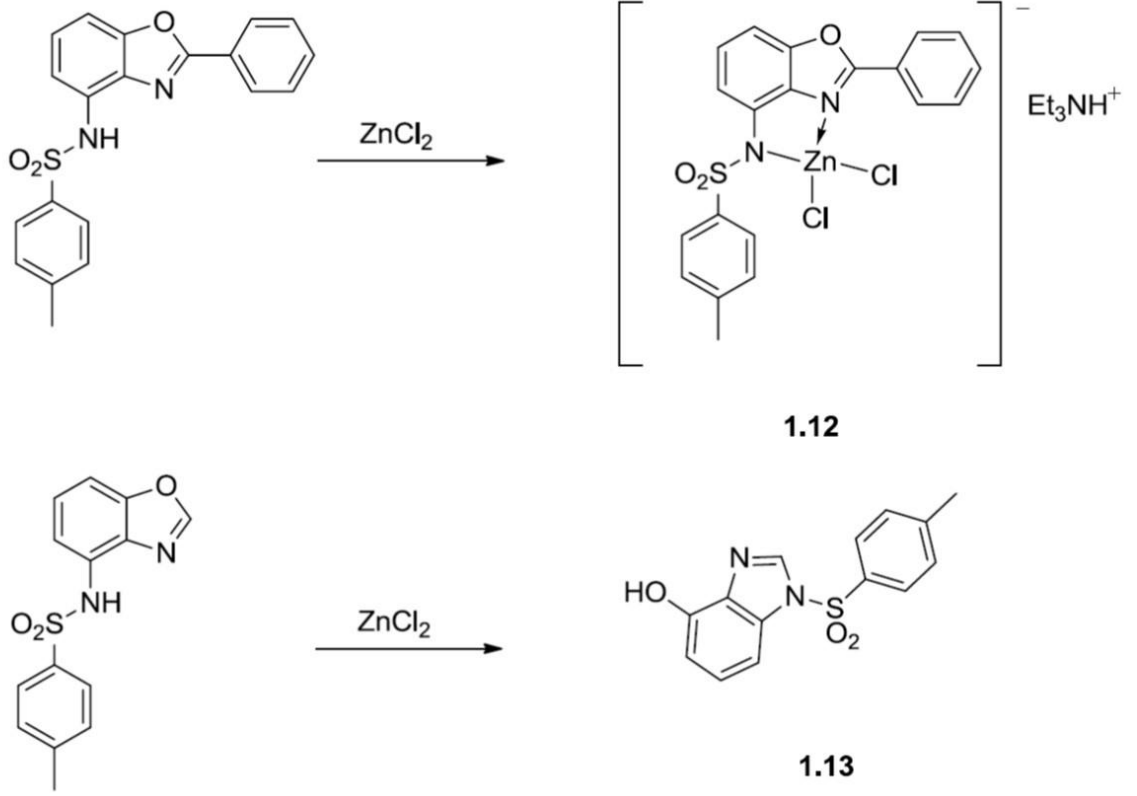
Şekil 2.2.2: 2- Sübtitüe benzoksazol ligantları ile oluşan farklı koordinasyon kompleksleri (M=Pt/Pd) [30].

Cohen ve çalışma arkadaşları [38] çalışmalarının bir parçası olarak, matriks metalloproteinaz inhibitörlerini bulmak için, sülfonamid bezoksazollerini sentezlemiş ve bunlarla metal komplekslerini oluşturmuşlardır. Kompleksler, koordinasyon kimyasının daha iyi anlaşılabilmesi için tek kristal X-ray kırınım metodu ile analiz edilmiştir.

Benzoksazol sülfonamid parçalarının metal tuzları [Zn(II), Ni(II), Co(II) ve Cu(II)] ile muamele edilmesi çok çeşitli sonuçlar vermiştir (Şekil 2.2.3). 2-fenil türevinin $ZnCl_2$ ile reaksiyonu, Zn(II) iyonunun iki klorür ve bir ligant molekülü ile yavaşça tetrahedral olarak burkularak koordine olmasıyla, anyonik tek çekirdekli kompleks 1.12 oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Ligant Zn'ya imin ve deprotone sülfonamid azot atomu yardımıyla koordine olmuştur. Protonlanmış trietilamin molekülü kristal örgü/latis içerisinde karşıt yüklü iyon görevi görmektedir. 2-fenil ligantı ile diğer metallerin komplekslerini oluşturma girişimleri ise başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Benzoksazol türevinin (R= H) muamelesi beklenen koordinasyon kompleksi eldesi ile sonuçlanmamıştır, ancak 3-tosil-7-hidoksibenzimidazol 1.13 oluşumu ligantın diğer Zn(II)

tuzları ile muamelesi ile gerçekleştirilebilmiştir. Benzoksazol halkasının Zn(II) iyonları varlığında kararsız olduğu, 1.13 oluşturmak üzere, kazara Zn(II) tuzları daha iyi koordine olması ile $[Zn_4Cl_2L_6]$ kümeleri oluşturarak, yeniden düzenlendiği tartışılmıştır. Kompleksler metallerle reaksiyona sokulduğunda da kolayca oluşmuşlardır.

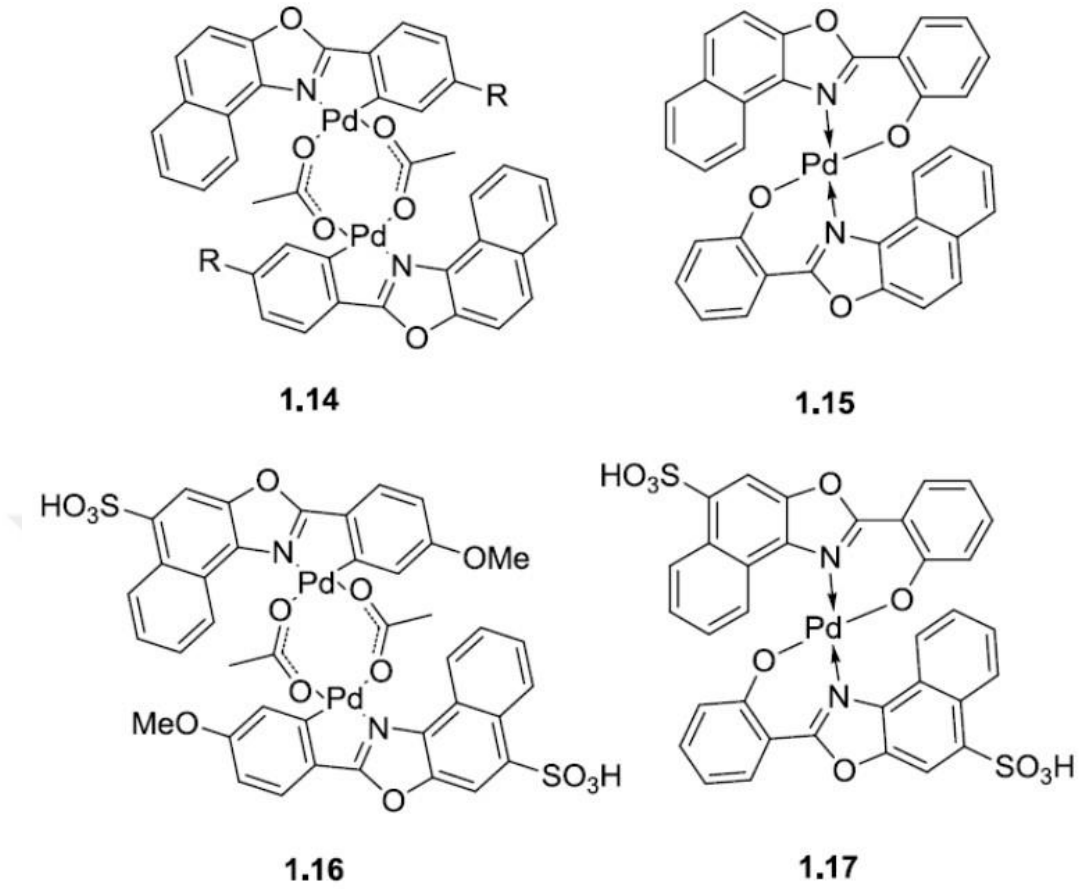


Şekil 2.2.3: Sülfonamid benzoksazollerin $[ZnCl_2]$ ile reaksiyonları [38].

Bütün durumlarda, ligant sadece imin azot atomu ve deprotona sülfonamid grubu yoluyla bağlanmıştır. Co(II) ve Ni(II) kompleksleri burkulan oktahedral geometride tek çekirdekli kompleksler oluşturmuştur. Ekvatorial düzlem iki şelatlaştıran asetilasetonat ligantından oluşurken, aksiyal pozisyonlar iki tek dişili benzoksazol molekülü ile dolmuştur. $Cu_2(OAc)_4$ ile, aksiyal pozisyonda iki bezoksazol ligantıyla çift çekirdekli kompleks oluşturulmuştur [39].

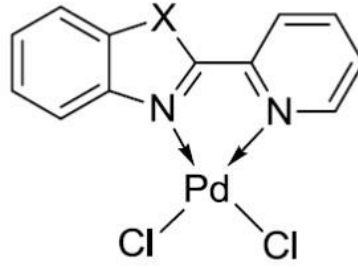
2.3 KATALİTİK PALLADYUM C-C OLUŞTURULAN REAKSİYONLARDA (HECK, SUZUKİ VB.) BENZOKSAZOL LİGANTLARI

Fosfinsiz Heck kataliz sistemlerin incelemek için, Li ve çalışma arkadaşları Pd 'li 2-arilnaftoxazol kompleksleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.3.1) 2- arilnaftoxazollerin asetik asitteki Pd(OAc)₂ ile reaksiyonu makul verimlerdeki siklopalladyumlanmış 1.14 türevlerini oluşturmuş ve yapı, tek kristal X ray kırınımı kullanılarak doğrulanmıştır. Bu bileşikler koordinasyon bileşiği 1.15 ile Heck kenetlenmesi reaksiyonu için katalizör olarak, çeşitli aril halojenürler ve etil akrilat ile denenmiştir. Hepsinin de iyi katalizör aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir. 1.14'deki Palladyumlu halka (R= OCH₃) optimize edilmiş koşullarda (K₂CO₃, DMF, *n*-Bu₄NBr, 140 °C'de) % 0,01 mol kullanımında katalizör olarak en iyi özellikleri göstermiştir ve aril klorürler için bile iyi bir reaktivite göstermiştir [40]. Çalışma 2-arilnaftoksazollerin suda çözünen türevlerinin sentezi ile sürdürülmüştür (Şekil 2.3.1, 1.16 ve 1.17) [41]. Optimum koşullarda (K₃PO₄, H₂O, 100 °C de hava ortamında), % 0,1 mol kullanımında, bu kompleksler fenil boronik asit ile çeşitli aril halojenürlerin Suzuki kenetlenme reaksiyonlarında katalizör olarak iyi bir reaktivite göstermişlerdir.



Şekil 2.3.1: 2-arilnaftoksazollerden türetilen, fosfinsiz Heck (1.14 (R= H,CH₃, OCH₃), 1.15) ve Suzuki (1.16, 1.17) katalizörleri olarak kullanılan kompleksler [41].

2-(2-piridil)benzazol'den türevlerinden oluşturulmuş kompleksler iki farklı araştırma grubu tarafından daha ligant olarak Heck kenetlenme reaksiyonlarında çalışılmıştır. Hayashi ve çalışma arkadaşları, X-ray kristalografik yapılarından, ¹H NMR spektroskopisi ve Mizoroki-Heck kenetlenme reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerinden faydalanarak, çeşitli basit 2-(2-piridil)benzazol Pd(II) kompleksleri 1.18'in ligant etkilerini çalışmıştır (Şekil 2.3.2) [42].

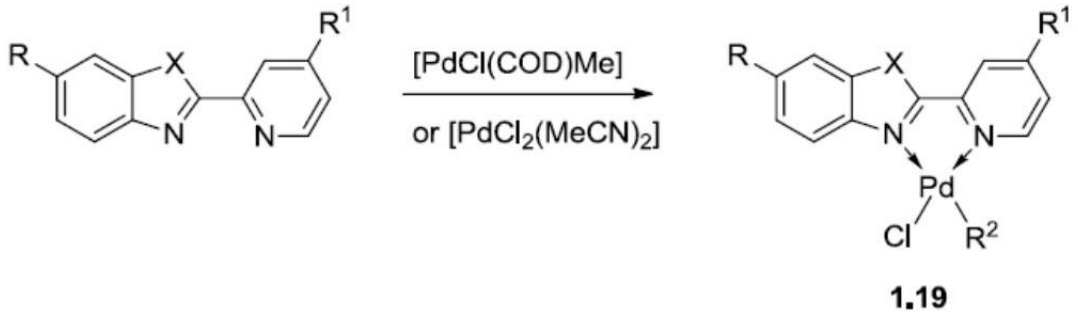


1.18

Şekil 2.3.2: 2-(2-Pridil)benzazole Pd(II) kompleksleri (X= NH, O, S, NMe) [42].

4-bromotoluen ve *tert*-bütil akrilatın Mizoroki-Heck kenetlenme reaksiyonunun model sistem olarak alınmasından faydalanılarak, benzimidazolden türetilmiş bileşiğin en aktif (X= NH) bileşik olduğu ve devamında sırasıyla benzoksazol (X= O), benzotiazol (X= S) ve son olarak N-metillenmiş benzimidazolün (X= NH) iyi aktivite gösteren bileşikler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, başlangıç çalışmaları, 4-iyodotoluen ve etinilbenzenle Sonogashira kenetlenmesinde benzimidazol türevi kompleksin (X= NH) potansiyel katalizör olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Ojwach ve çalışma arkadaşları [43] Heck reaksiyonunda C-C dönüşümü katalizinde azot hetero halkalarının ligant olarak kullanımında türetilen tek çekirdekli 2-(2-piridil) benzazol Pd komplekslerinden de (Şekil 2.3.3, 1.19) faydalanmışlardır. Model reaksiyon olarak iyodobenzen ve bütilakrilatın kenetlenme reaksiyonu kullanılarak bütün komplekslerin katalitik aktiviteleri test edilmiştir. Bu katalizör yüksek sıcaklık ve düşük miktarda kullanımda oldukça iyi sonuç vermiştir. 80 °C’de ve % 0,4’lük kullanımda hala oldukça iyi derecede aktif olduğu gösterilmiştir. Sonraki deneysel çalışmalar da bunları “*yaşayan*” Heck kenetlenme sistemi olarak işaret etmiştir.



1.19a (R = R¹ = H, X = NH, R² = Me)

1.19b (R = R¹ = H, X = S, R² = Me)

1.19c (R = H, R¹ = ^tBu, X = O, R² = Cl)

1.19d (R = H, R¹ = ^tBu, X = O, R² = Me)

1.19e (R = H, R¹ = ^tBu, X = S, R² = Cl)

1.19f (R = H, R¹ = ^tBu, X = S, R² = Me)

1.19g (R = ^tBu, R¹ = ^tBu, X = S, R² = Me)

Şekil 2.3.3: 2-(2-Pridil)benzazole ligantlarının türevlendirilmesi ile sentezlenen Pd kompleksleri örnekleri [43].

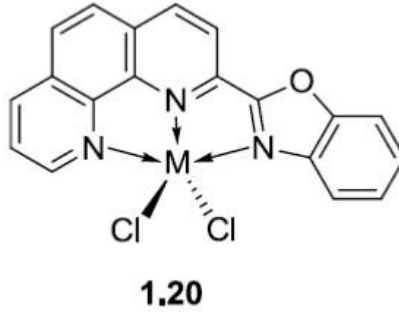
Katalitik sistemin stabilitesi baz ve substratın bir saatlik zaman aralıkları ile reaksiyona eş miktarlarda eklenmesi ile test edilmiş ve reaksiyonun belirli bir zaman süresince gerçekleşmesi ve substratın ürüne dönüşümüne ulaşması sağlanmıştır. Dördüncü ekleme döngüsü sonrası dönüşüm aynı kalmış ve kompleksin deaktivasyonu gözlemlenmemiştir. Yazarlar bu durumu “yaşayan” katalitik sistem olarak ifade etmişlerdir.

2.4 KATALİTİK POLİMERİZASYON REAKSİYONLARINDA BENZOKSAZOL LİGANTLARI

Zhang ve çalışma arkadaşları [44] nikel, kobalt ve demir kullanarak üç dişli 2-oxazolin/benzoksazol-1, 10-fenantrolinil komplekslerinin etilen oligamerizasyonunu çalışmışlardır (Şekil 2.4.1, 1.20).

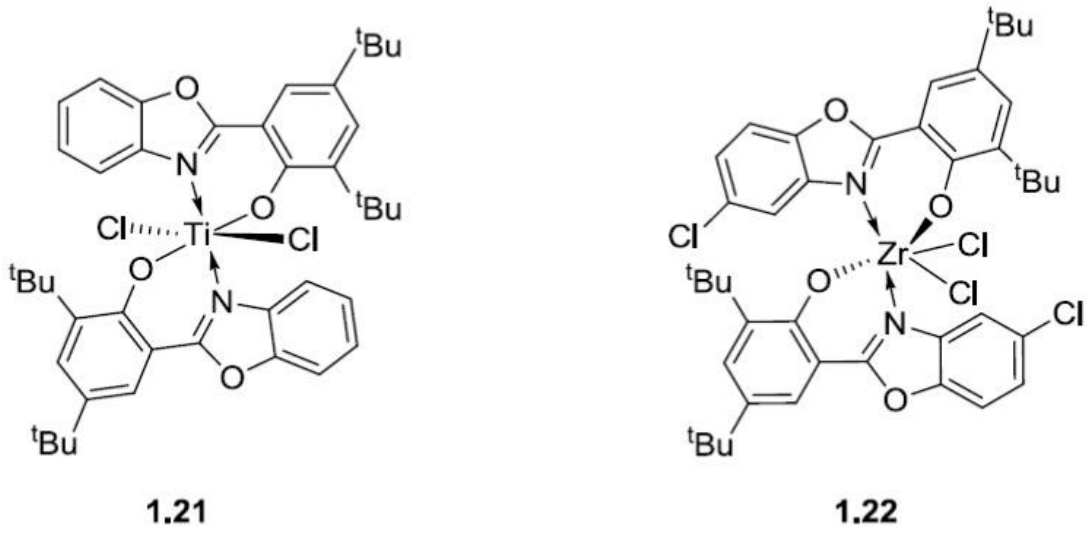
[AlClEt₂]'ün ko-katalizörlüğünde nikel kompleksleri etilen oligamerizasyonu için yüksek aktivite sergilemiştir. Bunun aksine, kobalt ve demir kompleksleri, MAO ko-katalizörlüğünde, aynı reaksiyon için makul seviyede aktivite göstermiştir. Bütün durumlarda, ligant üzerindeki

ligant ve sübtitüentlerin, katalizörün aktivite ve seçiciliğinde büyük bir rol oynadığı farkedilmiştir.



Şekil 2.4.1: Etilen oligamerizasyonu reaksiyonlarında kullanılan nikel, demir ve kobaltın 2-benzoksazol-1, 10-fenantrolinil kompleksleri örneği (M= Ni, Fe, Co) [44].

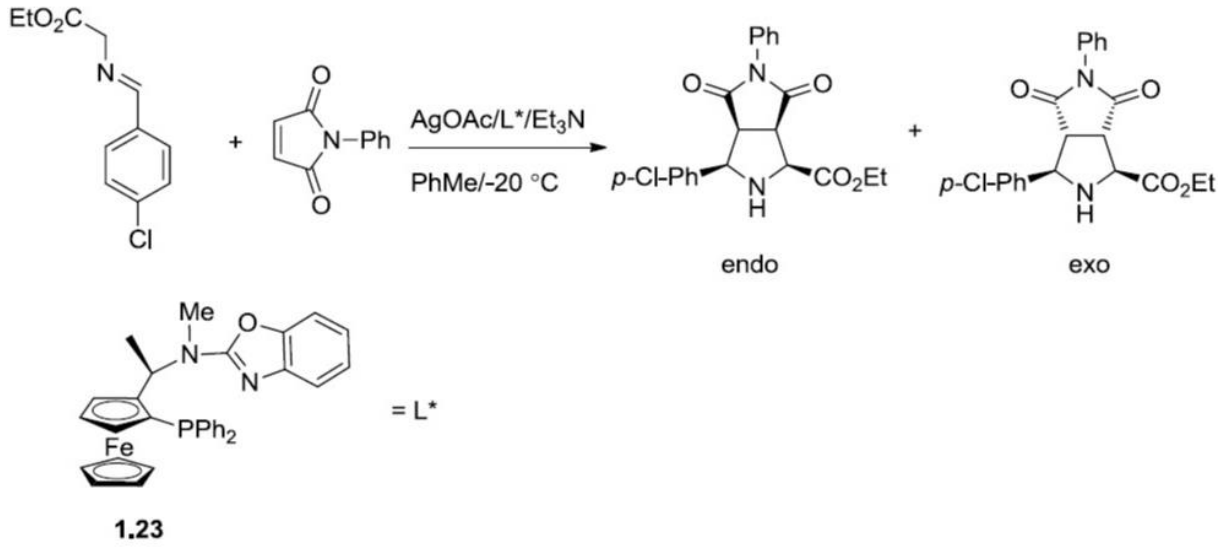
Jin ve Shi, titanyum (Şekil 2.4.2, 1.21) ve zirkonyumun (Şekil 2.4.2, 1.22) salisilbezoksazol ligantları ile komplekslerinin, etilen polimerizasyonunda, yapısal ve katalitik özelliklerini çalışmışlardır [45]. Ko-katalizör olarak MAO kullanımında titanyum komplekslerinin neredeyse hiç aktivite sergilemediği gözlemlenmiştir. Bunun aksine, zirkonyum kompleksleri etilen polimerizasyonunda çok iyi aktivite sergilemiştir. 1-heksen oligamerizasyonunda da biraz aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışma ayrıca ligantların sterik engel ve elektronik etkilerinin katalizörün katalitik aktivitesini önemli derecede etkilediğini göstermiştir. Fenole orto konumdaki kalabalık sübtitüentlerin yüksek aktiviteyi sağladığı görülmüştür. Ayrıca, en iyi sonucu sergileyeni 1.22 olmak üzere $[29.54 \times 10^6 \text{ g PE (Zr'ye göre molce)}^{-1} \text{ h}^{-1} (\text{mol/L etilen})^{-1}, 5\text{dk üzerinde}]$, benzoksazol kısmındaki sübtitüentlerin bileşiğe aktivite kazandırdığı belirlenmiştir.



Şekil 2.4.2: Etilen polimerizasyonunda kullanılan titanyum ve zirkonyum salisilbenzoksazol kompleksleri [45].

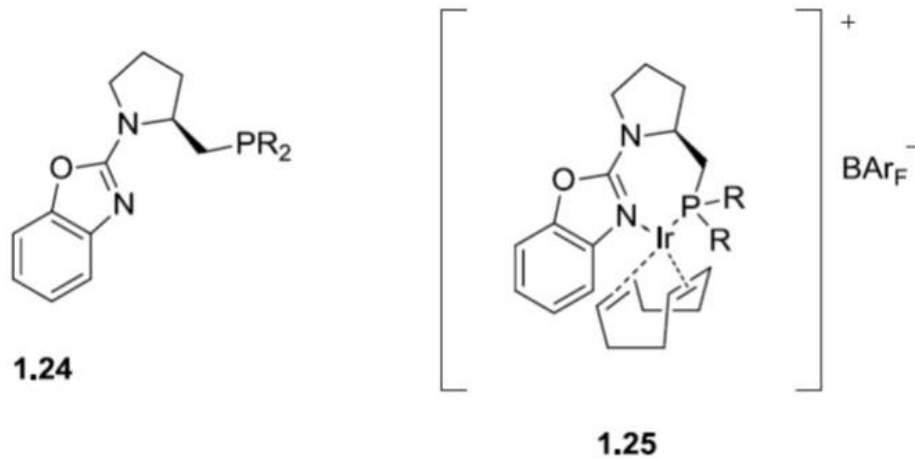
2.5 KATALİTİK ASİMETRİK REAKSİYONLARDA BENZOKSAZOL LİGANTLARI

Yan ve çalışma arkadaşları [46], 1-ferroseniletılamin omurgasını kiral yapı taşı olarak kullanarak benzoksazollerı yapıya entegre etmeyi ligantların esnek olmamasını arttırmak için bir yöntem olarak düşünmüşlerdir. Bir seri kiral ferrosenil fosfin-benzoksazol ligantı sentezlenmiş ve etkinliği azometinlerin ve *N*-fenilmaleimidin Ag(I)-katalizli asimetrik [3+2] katılması ile test edilmiştir. Şekil 2.5.1’de ligantların ve reaksiyonun bir örneği görölmektedir. Bu ligantlar, endo-ürün için çok iyi enantiyo-seçicilik sergilemişlerdir (endo: ekzo için diastereo-seçicilik >95:5). Devamındaki asimetrik reaksiyon uygulamaları için bu ligantlar incelenmiştir.



Şekil 2.5.1: Ferrosen temelli benzoksazol (1.23) ile Ag-katalizli asimetrik [3+2] siklokattılım reaksiyonu [46].

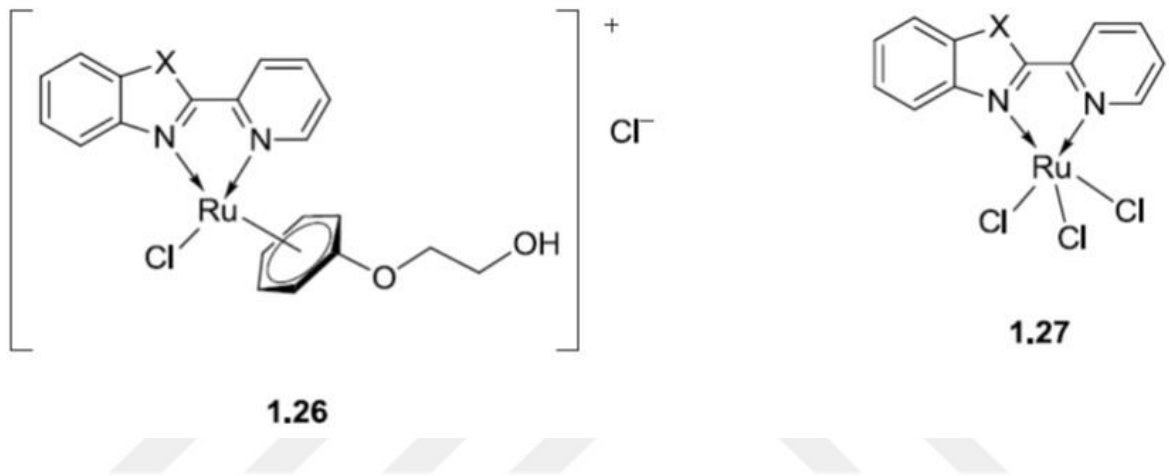
Üçlü sübtitüe alkenlerin asimetrik Ir-katalizli hidrojenasyonu çalışmasında Pfaltz ve Ragueot prolinden türetilen kiral P,N-benzoksazol ligantları kullanmışlardır (Şekil 2.5.2) [47]. Bu kompleksler ortalama seviyeden iyi seviyeye kadar enantiyo-seçicilik göstermiştir. Ayrıca çalışma göstermiştir ki, fosfor atomu üzerindeki R- grubu etkisi hidrojenasyon sonuçları üzerinde büyük rol oynamıştır ve *tert*-bütil grubu ile en iyi sonucu sağlamıştır.



Şekil 2.5.2: Üçlü-sübtitüye alkenlerin (R = *t*Bu, *o*Tol, Ph, Cy) asimetrik hidrojenasyonunda kullanılan ligantların (1.24) ve Ir-komplekslerinin (1.25) örnekleri [47].

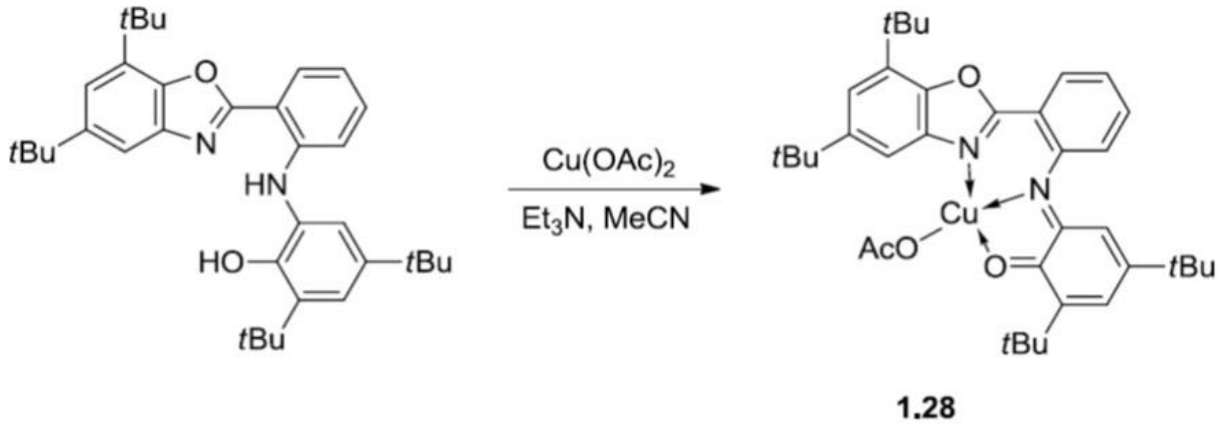
2.6 ÇEŞİTLİ KATALİTİK ASİMETRİK REAKSİYONLARDA LİGANT OLARAK KULLANILAN BENZOKSAZOLLER

Ojwach'ın araştırma grubu, 2-(2-pridil)benzazol ligantlarının kullanımını, farklı kısımlardaki katalitik hidrojenasyon reaksiyonlarında ligant olarak kullanılabilirlikleri için test ederek detaylandırmıştır.



Şekil 2.6.1: Ojwach'ın grubunun hidrojenasyon çalışmalarında kullanılan Ru kompleksleri örnekleri (X= S, NH, O) [48].

Katyonik Ru(II) kompleksleri (Şekil 2.6.1, 1.26) alken ve alkinlerin bifazik hidrojenasyonunda iyi etki yaratmak için geri-kazanılabilir katalizör olarak kullanılmıştır [48]. Ketonların ve 2-propanolün transfer hidrojenasyonunda da Ru(II) ve Ru(III) kompleksleri (Şekil 2.6.1, 1.27) kullanılmıştır. Benzimidazol ligantları en iyi reaktiviteyi sağlarken, benzoksazol ligantlarının orta seviye bir reaktivite sağladığı görülmüştür [49].



Şekil 2.6.2: Alkollerin aldehitlere katalitik yükseltgenmesinde kullanılan 1.28 kompleksinin sentezi [50].

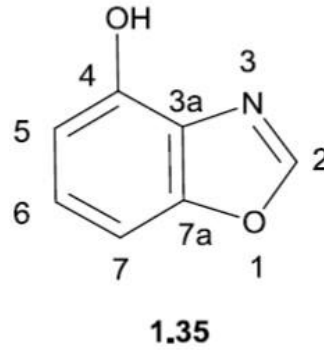
Yapısal olarak çeşitli alkollerin aldehitlere, yükseltgen olarak moleküler oksijenle, Cu(II) katalizi ile yükseltgenmesinde test etmek için, Storr ve çalışma arkadaşları, biyolojik sistemlerden ilham alarak, üç-dişli bir benzoksazol ligandı sentezlemişlerdir [50]. Cu(II) kompleksleri çalışması, metal ile koordinasyonu esnasında ligantın ilginç bir iminosemikinon/iminoyarıkınon yapılanması oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.6.2).

Araştırma grubu, Cu(OAc)₂ türevi kompleksinin, CuCl₂ türevi olana kıyasla genellikle çok daha iyi sonuçlar sağladığını ve yükseltgenmenin karboksilik asit seviyesine dek devam etmediğini gözlemlemiştir. Acquaye ve çalışma arkadaşları Ru (III) komplekslerini, oksijen kaynağı olarak tert-bütildihidroperoksit ile birlikte sülfür ve süldoksitlerin katalitik yükseltgenmesinde kullanmışlardır. Bu kompleksler substrat kullanımına bağlı olarak ortalamadan iyi seviyelere kadar değerlerde (90-125) geri dönüşüm göstermişlerdir. Sülfona dek süren yükseltgenmeye şahit olunmamıştır [51].

2.7 4-HİDROKSİBENZOKSAZOLLERİN KOORDİNASYON KİMYASI

1950'lerin başlarında, Fallab [52] ve Sorkin ile çalışma arkadaşları [53] birbirlerinden bağımsız olarak Cu (II) iyonlarının ve 8-hidroksikinolin türevlerinin bakteri üzerindeki, özellikle

Mycobacterium tuberculosis üzerindeki, inhibisyon etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sırasında 4-hidroksibenzazol (Şekil 2.7.1) Cu (II) çözeltisi ile muamele edilmiş ve sadece pozitif sonuç elde ettiklerini farketmişlerdir; bu sonuç koordinasyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Ancak, mümkün olan koordinasyon yapıları ya da bağlanma şekilleri ile ilgili daha başka bir değerlendirme ya da sonuç sunulmamıştır.



Şekil 2.7.1: Numaralandırılmış 4- hidroksibenzoksazol molekülü [52,53].

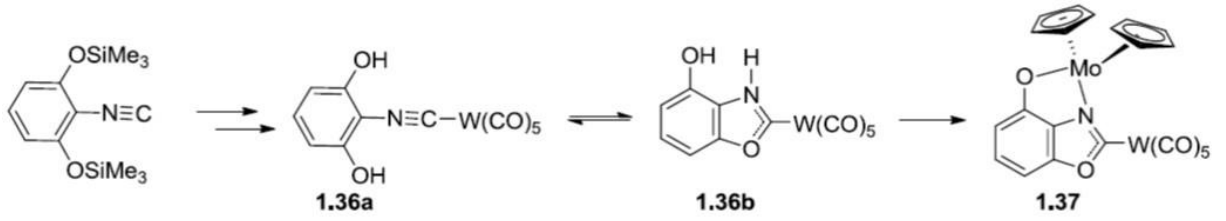
Beckett ve Kerridge tarafından sonraları yapılan çalışmalarda, 4-hidroksibenzoksazollerin sentezi ve antibakteriyel özellikleri incelemesinde, 4-hidroksibenzoksazollerin ve geçiş metallerin etkileşiminden çok daha fazla bahsedilmiştir [54]. Çalışma sırasında, bütün bileşiklerin Cu (II) ve Fe (III) iyonları ile % 70 sulu-etanol çözeltisinde, % 0,5'lik derişimdeki reaksiyonunda pozitif sonuç gösterdiği fark edilmiştir. 2-etil- ve 2-metil-4-hidroksibenzoksazol de 0,05 N nitrik asit çözeltisi içinde, 0,05 N gümüş nitrat ile çökelti oluşturmuştur. Bu reaksiyonun doğası ya da bundan oluşan ürünlere işaret eden başka bir bilgi sunulmamıştır.

1960'ların başında, Lane ve çalışma arkadaşları [55], 8-hidroksikinolinin yapısal benzeri olduğu için bir seri oksin tipi bileşik için asit disosiyasyonu ve şelat stabilitesini çalışmışlardır. En düşük alkaliliğin 4-hidroksibenzoksazollere ait olduğunu belirtmiş ve bu durumu 1-pozisyonundaki oksijen atomunun yüksek elektronegatifliğine bağlamışlardır. Ayrıca bu bileşikler, metaller (Cu (II), Zn (II), Pb (II), Co (II) ve Ni (II)), ligant: metal oranı 8:1 veya 4:1) karşı reaksiyonlarında çok düşük oluşum sabitleri göstermişlerdir. Ligantların düşük alkaliliği, imin azotu üzerindeki elektron vericilerin düzenlenmesi ve istenmeyen, zayıf sonuçlar elde edilmesinde büyük rolü olan, potansiyel şelat yapıcı atomların arasındaki mesafelerin/açıların bir grup faktörün kombinasyonunun sonucu olduğu tartışılmıştır. Şelat

oluşumu sırasında oluşan bağlanma şekillerini işaret eden daha fazla yapısal kanıt verilmemiştir.

Resnik ve çalışma arkadaşları [56], Cu (II) tuzlarıyla 4-hidroksibenzoksazolün şelat stabilitesi sabiti üzerine yaptıkları çalışma ile Lane ve çalışma arkadaşlarının [55] sonuçları arasında çelişkiler bulmuşlardır. Sonuçları ve karışık değerlikli komplekslerin çökelti oluşturmalarına dair kanıtları, Cu (II) tuzları ile oluşan liganın fenol kısmındaki mümkün olan yükseltgenmeyi işaret etmiştir. Bu, çözeltide kuvvetli şelatlaşma özellikleri olan Cu(I) içeren başka bir bileşik olması durumunda, 4-hidroksibenzoksazol ile kompleks merkezinde Cu(II) metali olan bileşik arasında bir redoks tepkimesi oluşmasına ön ayak olacağı durumu ile doğrulanmıştır. Bu çalışma sırasında komplekslerin mümkün yapısal karakteristiğini işaret eden bir bilgi sunulmamıştır.

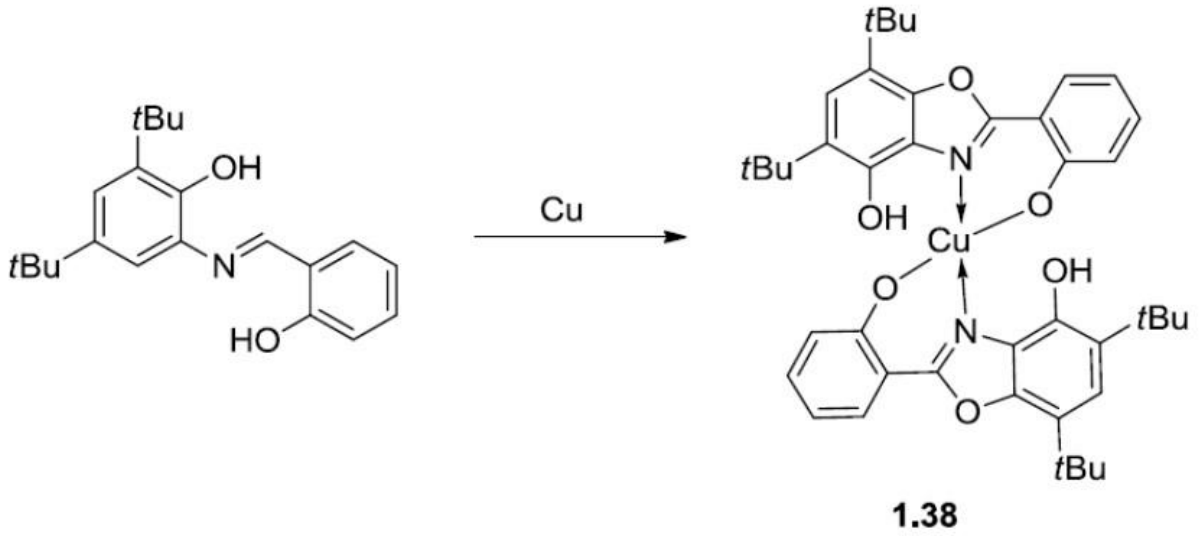
Hahn ve çalışma arkadaşları [58], 2000'lerin başında, 4-hidroksibenzoksazol'den yola çıkarak, iyi anlaşılmış bir kimya kullanarak [58], heterobimetallik bir kompleks sentezlemişlerdir (Şekil 2.7.2). 4-hidroksibenzoksazolden yola çıkılarak elde edilen 2,6-bis (trimetilsiloksi) fenil izosiyanat, tungsten kompleksi ile muamele edilmiş ve silil grupları karben kompleksi karışımı 1.36a/b oluşturmak üzere uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR spektroskopisi sonuçlarından, 1:3 oranında 4-hidroksibenzoksazol-2-yliden (Şekil 2.7.2, 1.36b) içeriği baskın olan dengede iki bileşiğin de var olduğunu tespit edilmiştir. 1.36b bileşiğinin molibden prekürsör ve bir bazla muamele edilmesi ile beş üyeli şelat halkası şeklinde heterobimetallik kompleks 1.37'nin (Şekil 2.7.2, 1.37) oluşmuştur. Son bileşik 1.37'nin X ray kristalografisi analizi sonuçları, azot atomu etrafında büyük bir bükülme davranışı olduğunu ve Mo-O ve Mo-N bağı uzunluklarının neredeyse aynı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çift dişli kompleks oluşumunun bu yolla oluşumunun sadece büyük iyonik çapa sahip metal merkezi ile mümkün olabileceği tartışılmış ve bu fikir benzer titanyum kompleksinin oluşmaması ile desteklenmiştir. Buna ek olarak, 4-hidroksibenzoksazoller izosiyanit liganları sentezinde başlangıç malzemesi olarak diğer durumlarda da kullanılmıştır [58].



Şekil 2.7.2: Özgün heterobimetalik 1.37 kompleksinin sentezi [58].

N-(3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksifenil) salisilaldimin ile kobalt, nikel, ve bakır varlığında kimyasal ve elektrokimyasal methodlarla yapılan çift çekirdekli şelatların oluşumu çalışması sırasında, Shmakova ve çalışma arkadaşları [61] tarafından ilginç bir yan ürün geri kazanılmıştır. Bakır şelatlarının elektrokimyasal sentezi sonucu buharlaşıp ve kristallenen ana çözelti sayesinde 4-hidroksibenzoksazol temelli tek- çekirdekli kompleks (Şekil 2.7.3, 1.38) oluşumu keşfedilmiştir.

Schiff bazının hetero krsitalizasyonu önceki çalışmalarla açıklanabilmiştir ancak, 4- pozisyonundaki fenol oluşumu net olarak anlaşılammıştır. Daha önceki aromatik, alifatik sistemler için yapılmış karşılaştırılabilir reaksiyonlara ait çalışmalardan yola çıkıldığında, bu bileşik hetero-halkanın aromatik halkasının metal katkılı [bu durumda Cu (II) ile] hidroksilasyonu ile oluşuyormuş gibi görünmektedir [62, 63]. Yan ürün oluşumunda Cu (II) iyonu varlığı ve sentez koşullarının (elektrokimyasal) esas rolü oynadığı açıktır. Bakır iyonunun koordinasyonu, imin ve 2- (2-hidroksifenol) grubunun 1.9 benzeri bir kompleks oluşturması ile gerçekleşmiştir. 4- pozisyonundaki fenol metal merkezin koordinasyonunda bir role üstlenmemiştir ancak, 2-(2-hidroksifenol) grubu ile hidrojen bağı oluşturmuştur. Böylece, kompleksin kararlılığı tamamen sağlanmıştır.



Şekil 2.7.3: 1.38 bileşiğinin Cu ve *N*-(3,5- di-*tert*-bütil-2-hidroksifenil) salisilaldiminlerden elektrokimyasal sentezi [61].

Patent literatüründe bazı örnekleri mevcut olmasına rağmen koordinasyon kimyası hakkında açık bir bilgi mevcut değildir [64, 65].

2.8 BÖLÜM SONU ÖZETİ

Örneklerden elde edilen genel izlenimleri özetlemek gerekirse;

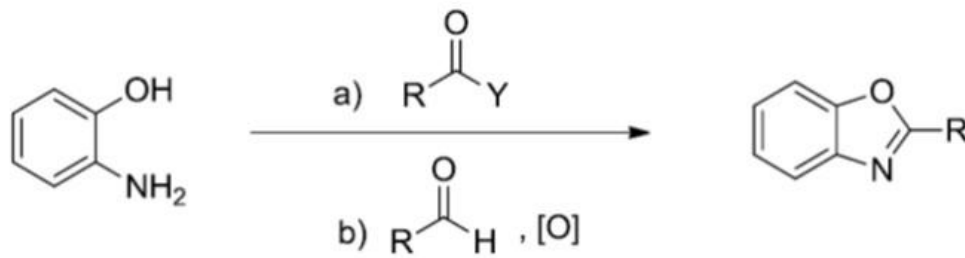
- 1) Tek dişli koordinasyon durumunda, benzoksazol kısımları metal merkezlere imin azotu üzerinden koordine olmaktadır.
- 2) Çok dişli sistemlerde, benzoksazol ligantlarının koordinasyon kimyası büyük oranda 2- pozisyonuna bağlanan koordine grup(lara) bağlıdır ve boyut ve kompleksliğine/karmaşıklığına göre değişmektedir. En popüler gruplar, pridin-, fenol-, fenilamin- ve amin türevleridir.
- 3) 3- pozisyonundaki azot ve benzoksazolün 4- pozisyonundaki bir grup tarafından oluşturulan metal merkeze çift dişli koordinasyon için çok az örnek vardır.
- 4) Hidroksibenzoksazolün sentezi ve ligant olarak koordinasyon kimyasında kullanımı ile ilgili literatür sınırlıdır.

2.9 BENZOKSAZOLLERİN SENTEZİ

Benzoksazollerin sentezi pek çok yaklaşımla gerçekleştirilebilmekte ve bu konuda her geçen gün genişleyen literatürün büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu büyük literatürü özetleyen en belirgin çalışmalar ve yaklaşımlar bu bölüm altında benzoksazolün kiral türevleri ve 4-hidroksibenzoksazol türevi odakları ile özetlenecektir.

2.9.1 Standart Metodlar

Benzoksazol sentezi için en yaygın iki yaklaşım Şekil 2.9.1.1’de verilmiştir. İlk yaklaşım karboksilik asit türevlerinin aminofenol türevi ile doğrudan kondenzasyonunu içermektedir. Bu reaksiyonlar genellikle kuvvetli asidik ortamda, yüksek sıcaklıklarda, çözelti içinde (yüksek sıcaklıklarda kaynayan ksilen gibi çözücüler sıkça kullanılmaktadır) gerçekleştirilmektedir. Daha yumuşak reaksiyon koşulları için en sık kullanılan asitler polifosforik asit (PPA) [66-68], borik asit [69-71] ve polyfosfat esterdir (PPE) [72]. Son zamanlarda kristalizasyon reaksiyonlarını mikrodalga ile yapılması oldukça ilgi çekmektedir [73]. Bazı durumlarda, silika jel [74] ve Lawesson’s reagentinin de [75] kullanıldığı olmuştur.



Şekil 2.9.1.1: Benzoksazollerin sentezi için standart yaklaşımlar (R= alkil, aril, H vb.; Y ayrılan grup).

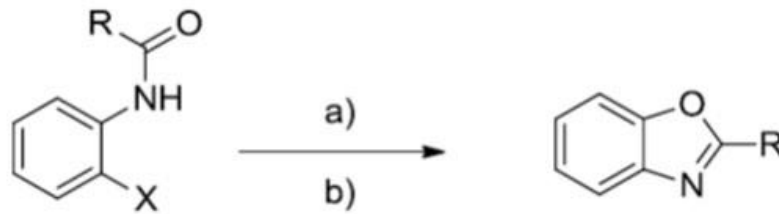
Doğrudan kondenzasyonun diğer örneklerinden bir kısmı trialkil ortoesterleri [76-78], Deokso-Flor [79] ve asit anhidritleri içermektedir. Aldehitler ve aminofenollerin doğrudan reaksiyonu ile benzoksazollerin doğrudan oluşumuna dair kanıtlar olmasına rağmen, reaksiyonların

çoğunluğu bir imine oluşumuna ve takiben gerçekleşen oksidatif kristalizasyona bağlıdır [80]. Mikrodalga koşullarında, bazı çoğunlukla kullanılan oksidanlar şunlardır : DDQ [81], dibenzoil peroksit [82], PhI(OAc)₂ [83], Dess-Martin reagenti [84], *N*-bromosüksinimid [85], Kurşun (IV) asetat [86], moleküler iyot [87] ve MnO₂/SiO₂ [88].

İlk yaklaşıma kıyasla, reaksiyonların çoğunluğu yumuşak koşullar altında yapılabilmektedir ki bu da asit-duyarlı fonksiyonel grupların çok daha kolay kullanılabilmesi ve benzoksazol bileşiklerinde daha fazla yapısal çeşitliliğe sahip olabilmesi anlamına gelmektedir.

2.9.2 Diğer Yaklaşımlar

Literatürün büyük bir kısmında benzoksazol bileşiklerinin sentezi, amid kenetlenmesi reaksiyonu kullanılarak aminofenollerden benzamid oluşturulması ile başlatılmaktadır. Bu yöntemde, benzoksazolün 2- pozisyonuna çok çeşitli gruplar çok etkin bir şekilde girebilmektedir. Başlangıçtaki amit birkaç farklı metotla halkalaştırılabilmektedir (Şekil 2.9.2.1).



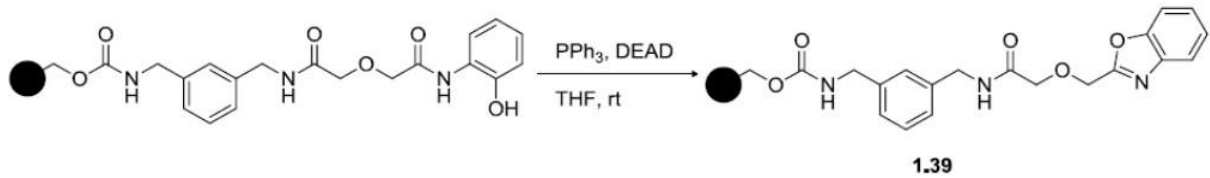
Şekil 2.9.2.1: Benzoksazollerin 2-halo/fenolbenzanilidlerden sentezi (R= alkil, aril): a) (X= OH) Yüksek sıcaklık ve/ve ya dehidratlama ajanı kullanımı, b) (X= halojenür) Cu(I) katalizli halka kapanması [94].

Bir önceki durumda olduğu gibi, benzoksazol, bağlı karbokamidin yüksek sıcaklıklara (200-300 °C) ısıtılması ve su yan ürününün distilasyonla ya da moleküler eleklerle uzaklaştırılması ile elde edilebilmektedir [88]. Reaksiyonu hızlandırmak ve daha yumuşak reaksiyon koşulları kullanmak için, yaygın olarak asit katalizörü formundaki bir dehidrasyon reagenti

kullanılabilmektedir. En yaygın kullanılan ajanlar yine PPA [89], PPE [90], 4-toluensülfonik asit [91-93] ve daha yumuşak alternatif olan piridinyum 4- toluensülfonattır [90].

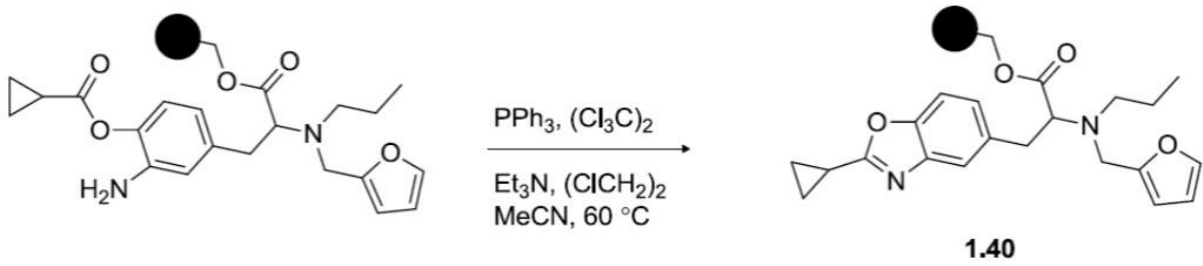
Benzoksazollerin bakır katalizli 2-halobenzanilidlerinden halka kapanması ile sentezi son zamanlarda gösterilmiştir (Şekil 2.9.2.2). Batey ve çalışma arkadaşlarının çalışması, CuI (% 5 mol), 1,10-pentantrilin (%10 mol) ve Cs₂CO₃ kombinasyonunun kullanımının iyiden mükemmel verimlerde basit ve kompleks benzoksazollerin oluşumu ile sonuçlandığını göstermiştir [91]. Ayrıca, sonraki çalışmalarda, benzoksazoller akril klorür ve 2-haloanilin ile bakır-katalizli domino anulasyonu ile mikrodalga ışınması altında sentezlenebilmiştir [92]. Barbero ve çalışma arkadaşları reaksiyonun solvent olarak su kullanılarak da yapılabileceğini gösterirken [93] Nagasawa ve Ueda benzoksazollerin benzamitten Cu(OTf)₂ kullanarak, oksijen atmosferinde iyi bir verimle sentezlenebildiğini ortaya koymuştur (Şekil 2.9.2.1, X= H) [94].

Çok çeşitli benzoksanol bileşiklerinden pek çoğunu oluşturmak için araştırmacılar ayrıca Ugi reaksiyonu ve takip eden bakır katalizli halka kapanmasını da kullanmışlardır [95, 96]. Benzoksazol türevlerinin katı faz sentezinde, yumuşak ve nötral reaksiyon koşullarına olan ihtiyaç, Wang ve Hauske [97]'ye siklohidrasyon methodunda Mitsunobi reaksiyonu [98] kullanmaları için yardımcı olmuştur (Şekil 2.9.2.2). İyi verimlerde benzoksazol bileşiği 1.39'u sentezlemek için trifenilfosfinin aşırısı ve dietilazodikarboksilat (DEAD), oda sıcaklığında tetrahidrofuran içerisinde karıştırılmıştır. Marsden ve çalışma arkadaşları [99], ayrıca, diğer methodlarda ürünlerinin degradasyonu/bozunması meydana gelirken, Mitsunobi reaksiyonu kullanımında, α -sililalkilbenzazol sentezinde, trietilamin eklenip 50 °C'ye ısıtıldığında bu bozunmanın gerçekleşmediğini bulmuşlardır. Bu reaksiyona ait daha fazla örnek ileride verilecektir.



Şekil 2.9.2.2: Benzoksazollerin katı faz sentezinin Mitsunobu reaksiyonu uygulaması ile siklohidrasyonu örneği [98].

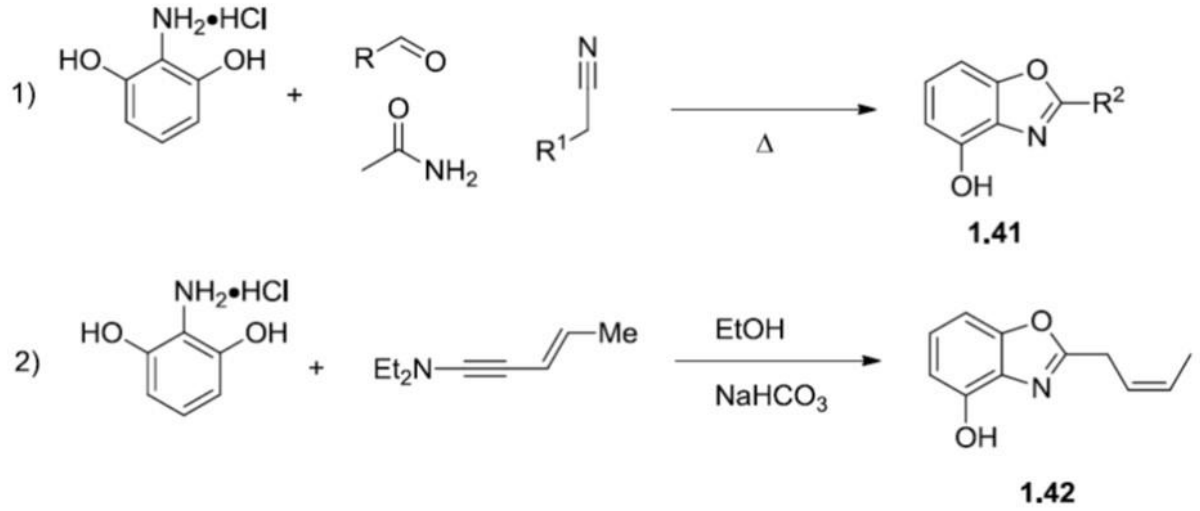
Sentetik engeller ve normal benzoksazol oluşumu reaksiyonunun uygulanamaması nedeniyle Beebe ve çalışma arkadaşları [100] benzeri esterinden benzoksazol türevi 1.40'ın elde edilmesine ihtiyaç duymuşlardır (Şekil 2.9.2.3). Vorbrungen ve Krolikiewicz tarafından geliştirilen kimyanın kullanım ile kristalizasyon iyi bir verimde gerçekleştirilebilmiştir [101]. Bu metod, trifenilfosfin dikloritin, trifenilposfin ve karbon tetraklorür ya da hegzakloreandan *in situ* oluşumuna dayanmaktadır. Yöntem, bu bileşikler ile beraber trietilamin ile, asetonitrilin içerisinde uygulanır ve sonunda moleküller arası/intra moleküler kristallenme ile desteklenir. Bu yöntemin kullanımı ile ilgili daha fazla örnek literatürde bulunmaktadır [102, 103].



Şekil 2.9.2.3: Benzoksazollerin sentezinin, trifenilfosfin diklorür kullanarak *in situ* olarak oluşumunun örneği [100].

2.9.3 4-Hidroksibenzoksazollerin Sentezi

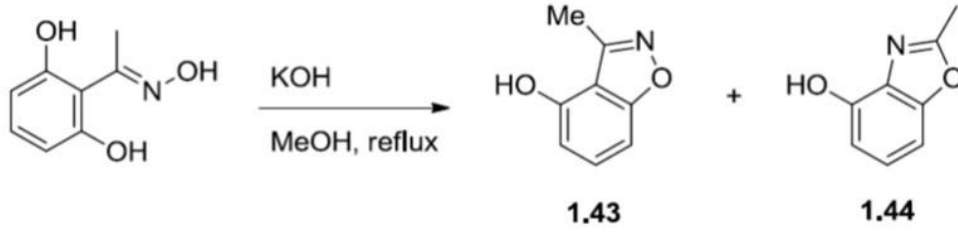
4-hidroksibenzoksazoller 1.41'in (Şekil 2.9.3.1) klasik sentezi, yüksek sıcaklıklar altında, 2-aminoresorsinol hidroklorür ile uygun bir asitin, amit ya da siyanitin, doğrudan kondensasyonunun sağlanması ile yapılmıştır [53, 54].



Şekil 2.9.3.1: Benzoksazollerin katı faz sentezinin Mitsunou reactionu uygulaması ile siklohidrasyonu örneği[53,54,105].

Bu bileşikler süblimleşme, distilasyon ve kristalizasyonun kombinasyonu ile saflaştırılmıştır. Kormer ve çalışma arkadaşları [105], etanolde, yumuşak reaksiyon şartları altında, 2-aminoresosinol hidroklorür ve çeşitli alkenamitlerin doğrudan kondenzasyonunu kullanarak 2-(2-alkenil)-4-hidroksibenzazol 1.42'yi (Şekil 2.9.3.1: reaksiyon 2) sentezlemiştir. Bu reaksiyon ayrıca benzoksazollerin ve diğer benzazol halka sistemlerinin sentezinde kullanılmıştır [106]. Doğrudan kondenzasyon ile ilgili daha fazla örnek de literatürde mevcuttur [107, 109].

Crabbe ve çalışma arkadaşlarının [110], baz indüklemeli oksim dönüşümü çalışmasında, bazın başlangıç malzemesine oranı değiştirilerek reaksiyon çıktısı ürünleri kontrol edebildiklerini bulmuşlardır (Şekil 2.9.3.2). Refluks/geri akış yapan metanolde 0,5 eşdeğer potasyum hidroksit kullanımı ile 2,6-dihidroksiasetofenonun, % 100 oranında 4-hidroksi-3-metilbenzisoksazol 1.43'e dönüştüğünü bulmuşlardır. Baz eşdeğeri artışı ile 4-hidroksi-2-metilbenzoksazol 1.44'ün oluştuğu ve 12 eşdeğerde başlangıç malzemesinin yaklaşık % 83 oranında benzoksazole dönüştüğü geri kalanının da benzoksazol izomerine dönüştüğü görülmüştür. Bu metod daha sonra mümkün olan Kv3 kanal inhibitörü sentezinde, halka oluşumunu sağlamak için aşırı piridin kullanılarak da gerçekleştirilmiştir [111].

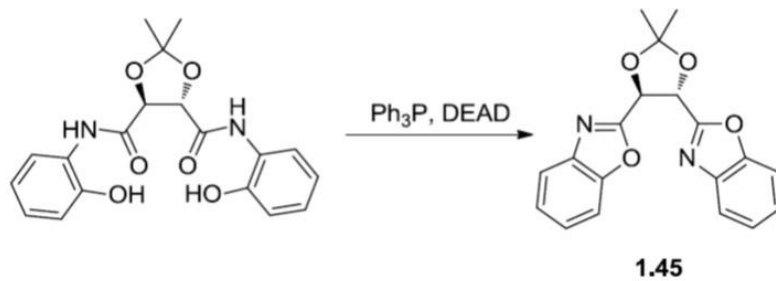


Şekil 2.9.3.2: 2,6-dihidroksiasetofenondan baz ile indüklenmiş 4-hidroksi-2-metilbenzoksazolün (1.44) oluşumu [110].

Benzamid prekürsörünün halkalaşma reaksiyonunun dehidratlama ajanı kullanılarak 4-hidroksibenzoksazolüleri oluşturması da ayrıca rapor edilmiştir. Bunlar 4-toluensülfonik asit [113], POCl_3 [112] ve bir asetik asit/trifloroasetik asit karışımıdır [114].

2.9.4 Benzoksazollerin Stereokimyasına Giriş

Kiral benzoksazollerin genel sentezi genellikle kiral başlangıç malzemesine dayanır. Bu sebeple, Bu kısım sadece halkalaşma reaksiyonlarını kapsayan metodları içerecektir. “Katalitik asimetrik sentezlerde benzoksazol ligantları”nın anlatıldığı başlık altında kullanılan kiral örnekler, kiral kısım üzerindeki deprotonlanmış amin ile 2-clorobenzoksazolün reaksiyonundan kaynaklanmaktadır [116, 117]. Jiao ve çalışma arkadaşları [116], L- ve D-tartarik asitten başlayarak, Mitsunobu reaksiyonunu kullanarak halkalaşmayı gerçekleştirip, C_2 -simetrik, enantiyomerik olarak saf bisbenzoksazol ligantları 1.45’i sentezlemişlerdir (Şekil 2.9.4.1).



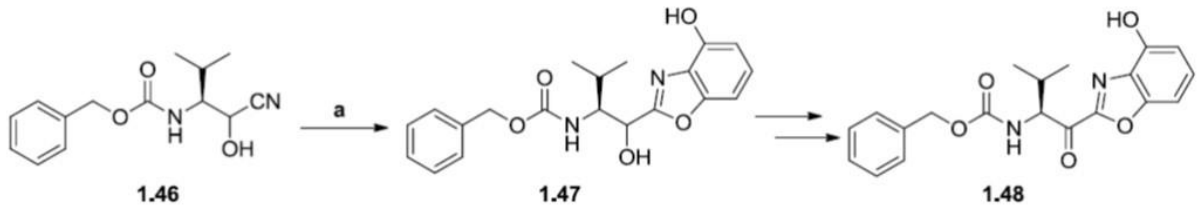
Şekil 2.9.4.1: Mitsunobu reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilen C_2 -simetrik bisbenzoksazollerin (1.45) sentezindeki halka-kapanması basamağı [116].

Ancak bu ligantlar takip eden testlerde zayıf performans göstermiş ve hiçbir stereokimyasal kontrol elde edilememiştir. Hou ve çalışma arkadaşları [115] tarafında da Mitsunobu reaksiyonu histon deasetilaz inhibitörleri sentezinde büyük bir başarı ile kullanılmıştır. İleri araştırmalar için en umut vadeden bileşik Şekil 2.9.4.2’de verilen NK-HDAC-1’dir.



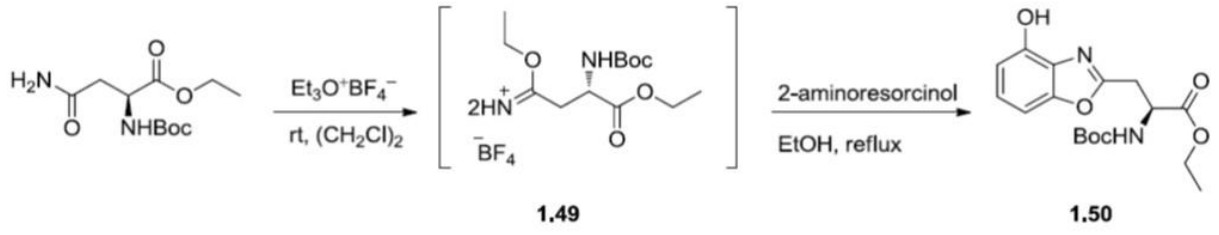
Şekil 2.9.4.2: Tıbbi kimyada kullanılan bir benzoksazol türevi [115].

Sato ve çalışma arkadaşları [117], peptit temelli, karboksilik asit içeren İnsan Nötrofil Elastaz’ın (HNE) geçiş-durumdaki inhibitörlerinin sentezi yönündeki çalışmalarının bir parçası olarak 4-hidroksibenzoksazol 1.47’yi (Şekil 2.9.4.3, a adımı) sentezlemek için Pinner kondenzasyonunu kullanmışlardır.



Şekil 2.9.4.3: İlk basamak olarak Pinner kondenzasyonu kullanılan, kiral HNE inhibitörü 1.48’in sentezi örneği. *Reagentler ve reaksiyon koşulları:* a) (i) HCl, EtOH, CHCl₃; (ii) 2,6- dihidroksianilin, Et₃N, EtOH.[117]

Şiyanohidrin 1.46 *in situ* olarak, etanol ve hidroklorik asit kullanılarak imidat etil estere dönüştürülmüştür ve bu da 1.47 eldesi için substitüe 2-aminorezorsinollerle reaksiyona sokulmuştur. Takip eden sentetik basamaklar, kiral bileşik çeşitleri eldesi için başlangıç aktivitesi izlemekte kullanılmıştır (1.48). Ayrıca, Pichota ve çalışma arkadaşları da *Mycobacterium tuberculosis*’in peptit deformilaz inhibitörü yönünde yaptıkları çalışmada bu reaksiyonu çeşitli kiral prolinbezoksazol türevleri eldesi için kullanmışlardır [118]. İmidat etil ester türevi elde etmek için etanolde asetil klorür kullanmışlardır.



Şekil 2.9.4.4: Kiral hidroksibenzoksazol 1.50 sentezinde Meerwein's reagenti kullanımı örneği [119].

Zhang ve çalışma arkadaşları [119], tek-seferde yaptıkları hidrobenzoksazol-2-alifatik asit türevleri, 1.50, sentezinde (Şekil 2.9.4.4), süksinamik asit etil ester, malonamik asit etil ester ya da *N'*-Boc-L-argininat etil esterden imidat etil ester tetrafloroborat tuzları, 1.49, sentezlemek için Meerwein's reagentini ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) kullanmışlardır. İmidat tuzları çeşitli dihidroksi-anilinlerle, iyi verimlerde eş hidroksibenzoksazoller oluşturmaları için tepkimeye sokulmuş ve *N'*-Boc-L-argininat etil esterin kiralliğine bir etkisi de olmamıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

Erime noktalarının tayininde “BÜCHİ Melting Point B-540” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi.

Başlangıç maddelerinin ve sentezlenen maddelerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, “Perkin Elmer” marka FT-IR spektrometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans ($^1\text{H-NMR}$) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standartı kullanılarak Dimetil sülfoksit -D (DMSO-d) da “ Varian 400 MHz Gemini ” spektrofotometresinde alındı.

Kütle (MS) spektrumları , “Shimadzu/Qp2010plus ” markalı cihazda alındı.

Başlangıç maddelerinin ve sentezlenen maddelerin FT-IR spektrumları, İ.Ü.C. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında, Nükleer magnetik rezonans ($^1\text{H-NMR}$) spektrumları İ.Ü.C. Proje ve Teknoloji Ofisi Merkez Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Etanol	Merck	100971
Metanol	Merck	106009
2-amino-4-metoksi fenol	Sigma-Aldrich	722367
2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit	Merck	841611
5-bromo-2-hidroksi benzaldehit	Merck	820223
3,5-dikloro salisilaldehit	Sigma-Aldrich	261815
3-bromo-5-kloro salisilaldehit	Sigma-Aldrich	497592
3-metil salisilaldehit	Sigma-Aldrich	1444553
5-bromo-3-metoksi salisilaldehit	Sigma-Aldrich	410470
5-floro-2-hidroksi benzaldehit	Alfa Aesar	B25724
Salisilaldehit	Fluka	57208
Diasetoksiiyodo benzen (IBD)	Sigma-Aldrich	178721

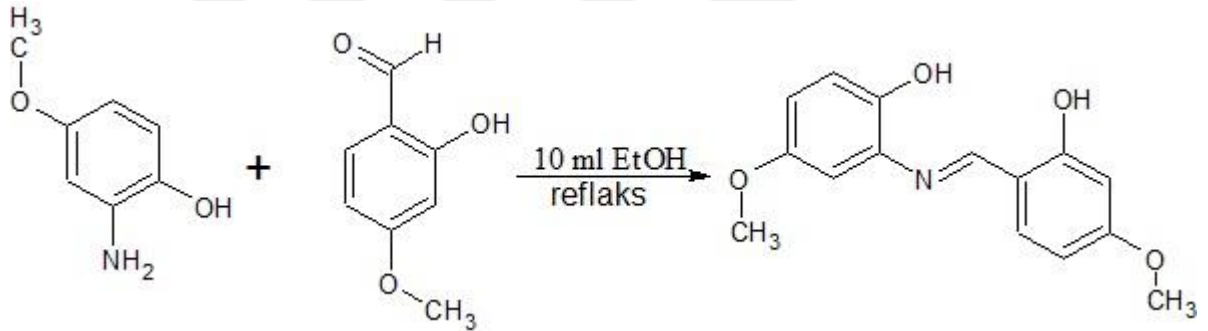
Tablo 3.2.1: Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.3 BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

3.3.1 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 1.s)

2-amino-4-metoksi fenol (0.25 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (0.272 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon üç saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan koyu sarı (limon kabuğu) renkli madde, %82 verimle elde edildi.



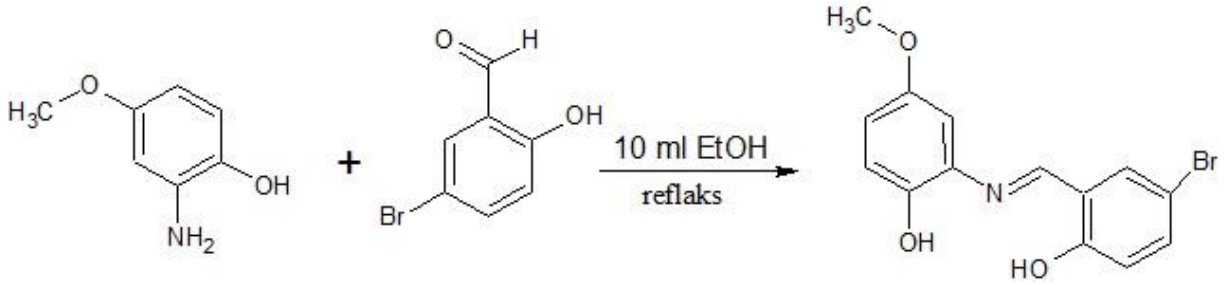
Şekil 3.3.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

3.3.2 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino} -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 2.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 5-Bromo-2-hidroksi benzaldehit (0.359 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Yarım saatlik bir sürenin sonunda renkte koyulma gözlemlendi. Reaksiyon üç saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı.

Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan turuncu (havuç) renkli madde, % 86 verimle elde edildi.

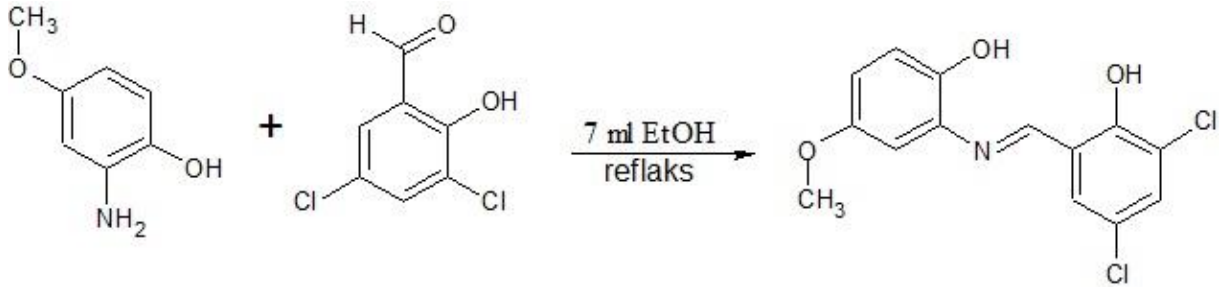


Şekil 3.3.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino-4-metoksifenol

3.3.3 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 3.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 3,5-Dikloro salisil aldehit (0.340 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon dört saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan kıvılcımsı kahverengi madde, % 97 verimle elde edildi.

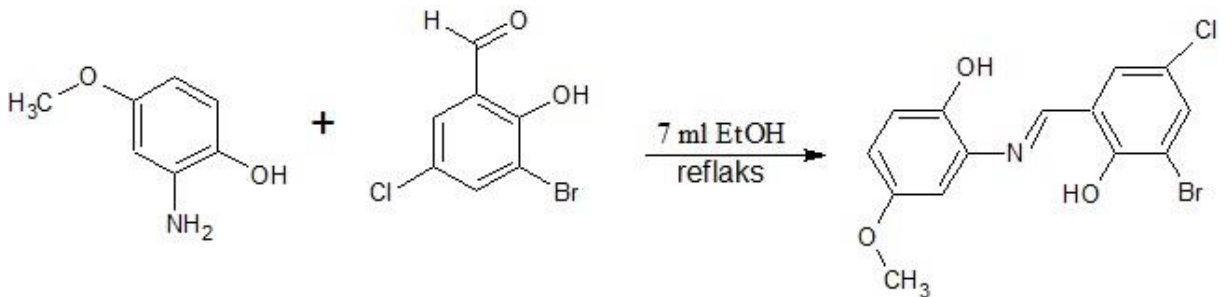


Şekil 3.3.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol

3.3.4 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol Bileşğinin Hazırlanması

(Bileşik 4.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25 g, 1.79.10⁻³ mol) ile 3-Bromo-5-kloro salisil aldehit (0.420 g, 1.79.10⁻³ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon üç saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğumaya bırakılan reaksiyon karışımı süzülerek, bir gece oda sıcaklığında kuruması için bekletildi. Başlangıçta açık turuncu renkli olan karışım koyu turuncu renk aldı ve %92 verimle elde edildi.

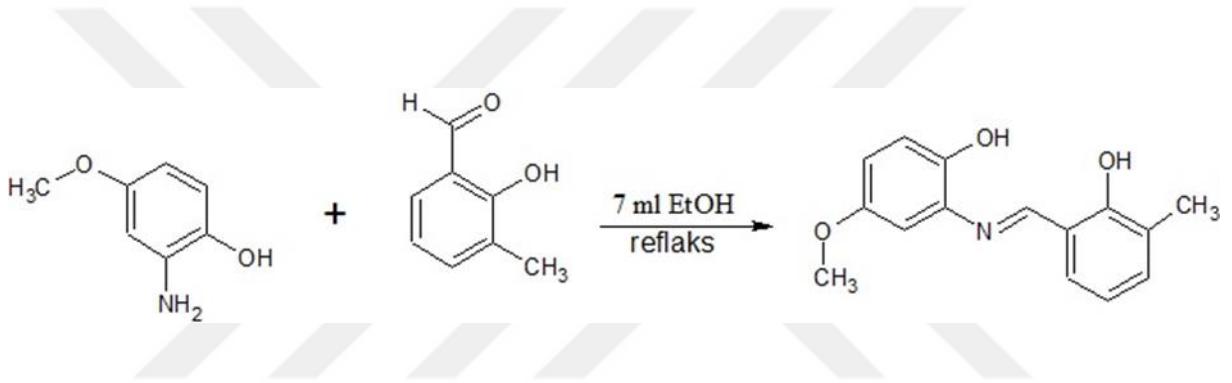


Şekil 3.3.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol

3.3.5 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşığının Hazırlanması

(Bileşik 5.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 3-Metil salisil aldehit (0.245 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon üç saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan saman renkli, lifli bir yapıya sahip olan madde %74 verimle elde edildi.

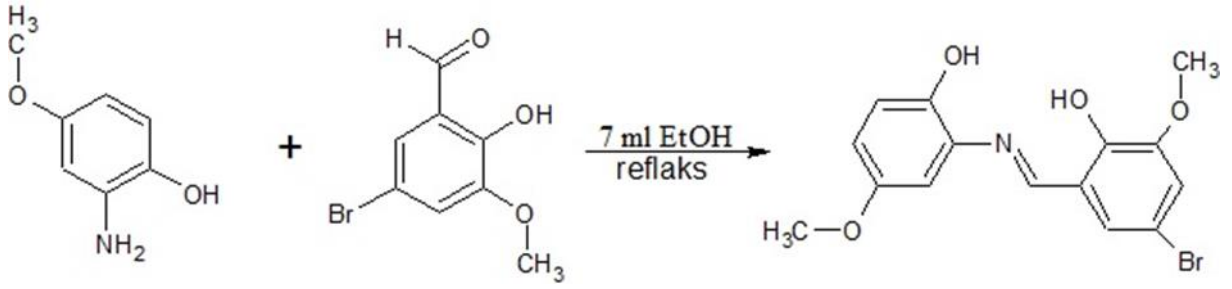


Şekil 3.3.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

3.3.6 4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol Bileşığinin Hazırlanması

(Bileşik 6.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 5-Bromo-3-metoksi salisil aldehit (0.415 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon dört saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan koyu turuncu(greyfurt)renkli madde, %94 verimle elde edildi.

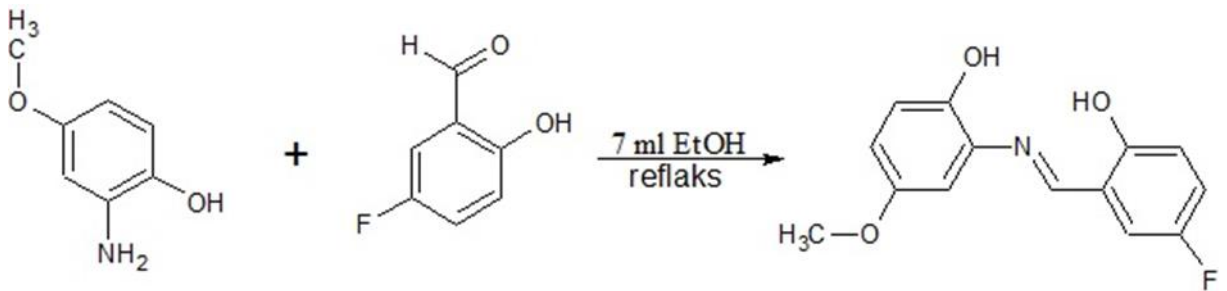


Şekil 3.3.6.1: 4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol

3.3.7 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 7.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile 5-Floro-2-hidroksi benzaldehit (0.251 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Beş buçuk saatlik sürenin sonunda madde karışımı başlangıç aşamasındaki mevcut durumunu korumakta olduğundan reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığında bir gece dinlemesi için bırakıldı. Dinlendirilen reaksiyon karışımı ile tekrar reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon altı saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Süzülerek, kuruması için oda sıcaklığında üç gece bekletildi. Oluşan altın sarısı renkli madde, %44 verimle elde edildi.

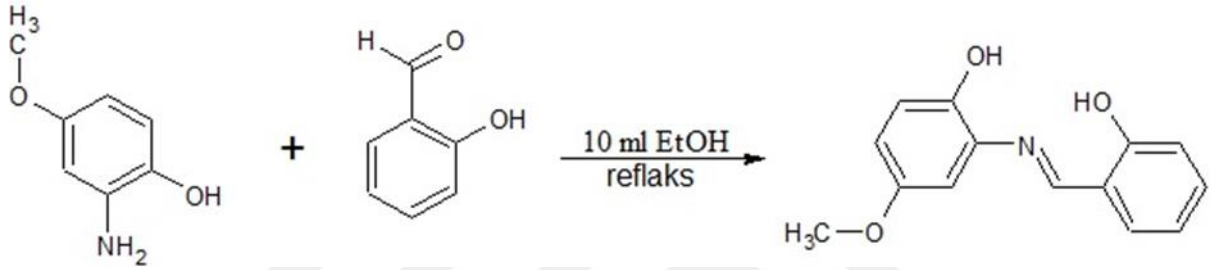


Şekil 3.3.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

3.3.8 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol Bileşğinin Hazırlanması

(Bileşik 8.s)

2-Amino-4-metoksi fenol (0.25 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) ile salisil aldehit (0.220 g, $1.79 \cdot 10^{-3}$ mol) bileşikleri 10 ml etil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon beş saatlik sürenin sonunda sonlandırıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan nar rengindeki madde, %73 verimle elde edildi.



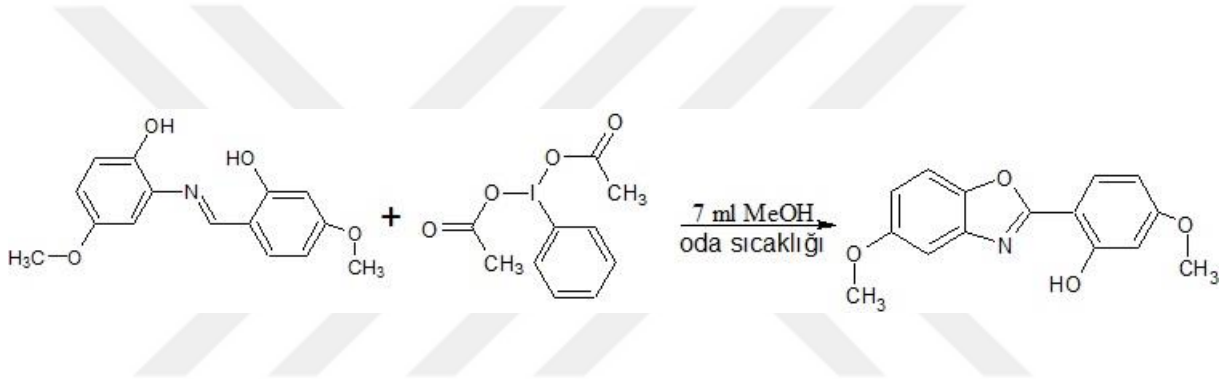
Şekil 3.3.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

3.4 BENZOKSAZOLLERİN SENTEZİ

3.4.1 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 1.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol maddesi (0.125 g, $4.57 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.162 g, $5.03 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, dört saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan kahverengi madde, %27 verimle elde edildi.

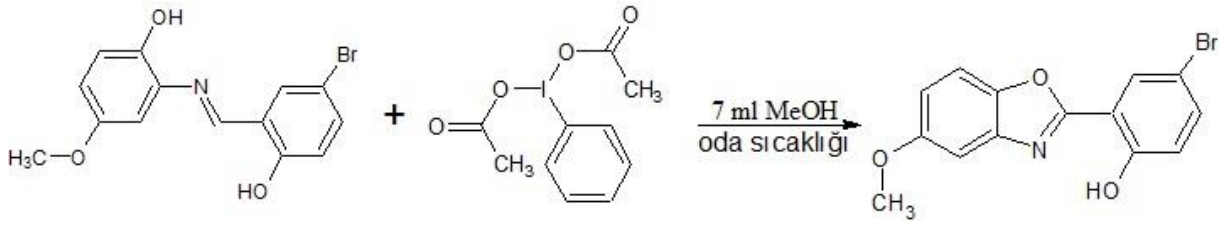


Şekil 3.4.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.2 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 2.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol maddesi (0.125 g, $3.88 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.0735 g, $2.28 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, üç saatlik süresinin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek, kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan portakal kabuğu rengindeki madde, % 54 verimle elde edildi.

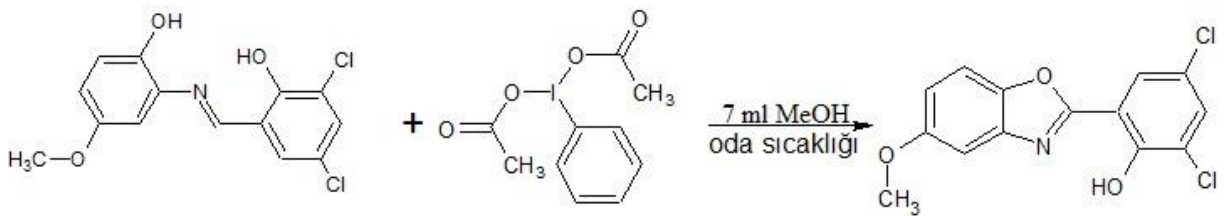


Şekil 3.4.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.3 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 3.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol maddesi (0.100 g, $3.204 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.1135 g, $3.524 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, beş saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan koyu kahverengi madde, %55 verimle elde edildi.

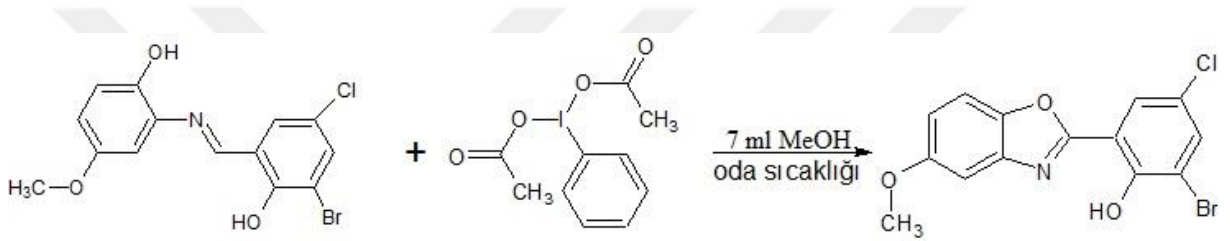


Şekil 3.4.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.4 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiminin Sentezi

(Bileşik 4.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol maddesi (0.125 g, $3.505 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.124 g, $3.855 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, üç saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan koyu kahverengi madde, %60 verimle elde edildi.

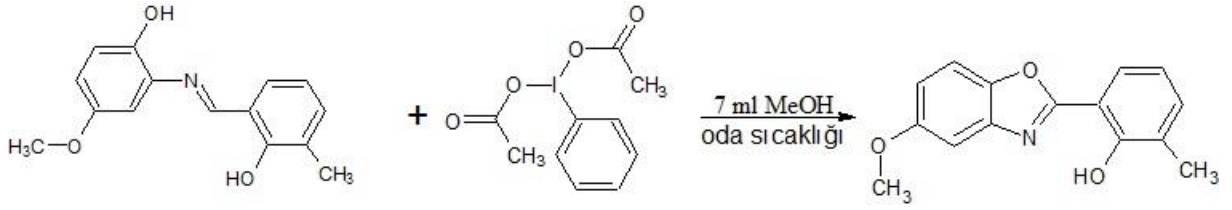


Şekil 3.4.4.1: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.5 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol Bileşiminin Sentezi

(Bileşik 5.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol maddesi (0.125 g, $4.858 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.170 g, $5.344 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, beş saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Oluşan koyu sarı renkli madde, %38 verimle elde edildi.

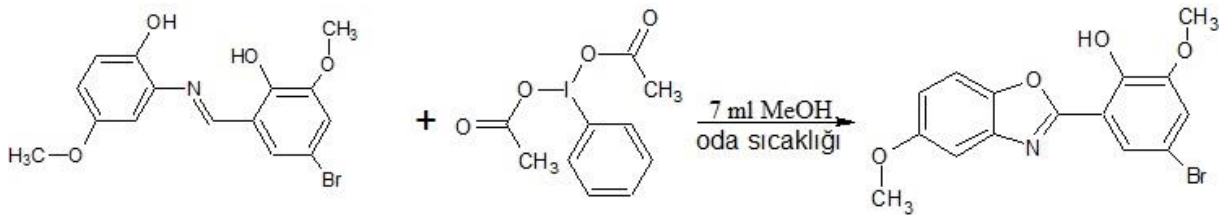


Şekil 3.4.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol

3.4.6 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 6.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol maddesi (0.100 g, $2.839 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.101 g, $3.12 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, dört saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan koyu turuncu (greyfurt) renkli madde, % 69 verimle elde edildi.



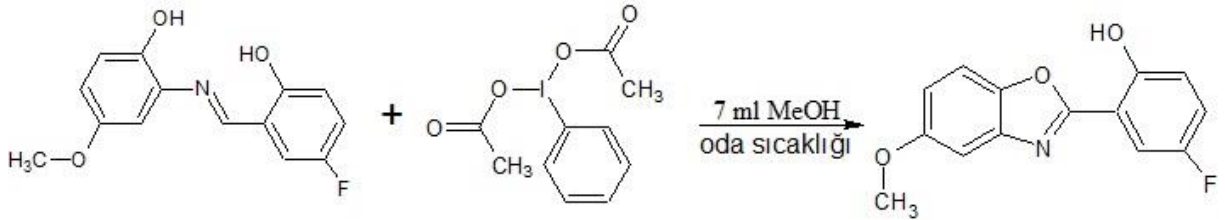
Şekil 3.4.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.7 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 7.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol maddesi (0.100 g, $3.828 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.136 g, $4.211 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7

ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, sekiz saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek kuruması için oda sıcaklığında iki gece bekletildi. Oluşan kahverengiye dönük koyu turuncu renkli madde, % 32 verimle elde edildi.

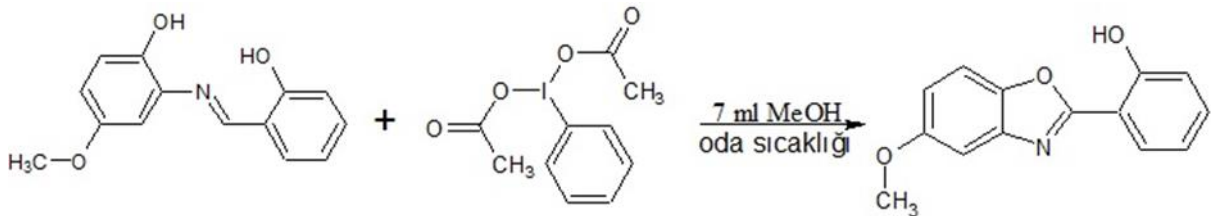


Şekil 3.4.7.1: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

3.4.8 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol Bileşiğinin Sentezi

(Bileşik 8.b)

Başlangıç maddesi olarak sentezlediğimiz 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol maddesi (0.125 g, $5.139 \cdot 10^{-4}$ mol) ile IBD (0.180 g, $5.652 \cdot 10^{-4}$ mol) bileşikleri 7 ml metil alkol içerisinde reaksiyona sokuldu. Aralıklarla yapılan gözlemlerde madde oluşumu gözlenmediği için, iki gün altı saatlik sürelerde reaksiyon tekrarlandı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek, üçüncü gün beş saatlik sürenin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Süzülerek, kuruması için iki gece süreyle bekletildi. Oluşan koyu kahve renkli madde, % 73 verimle elde edildi.



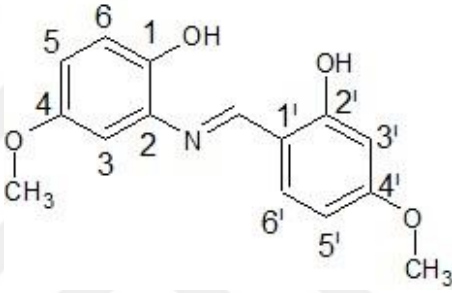
Şekil 3.4.8.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

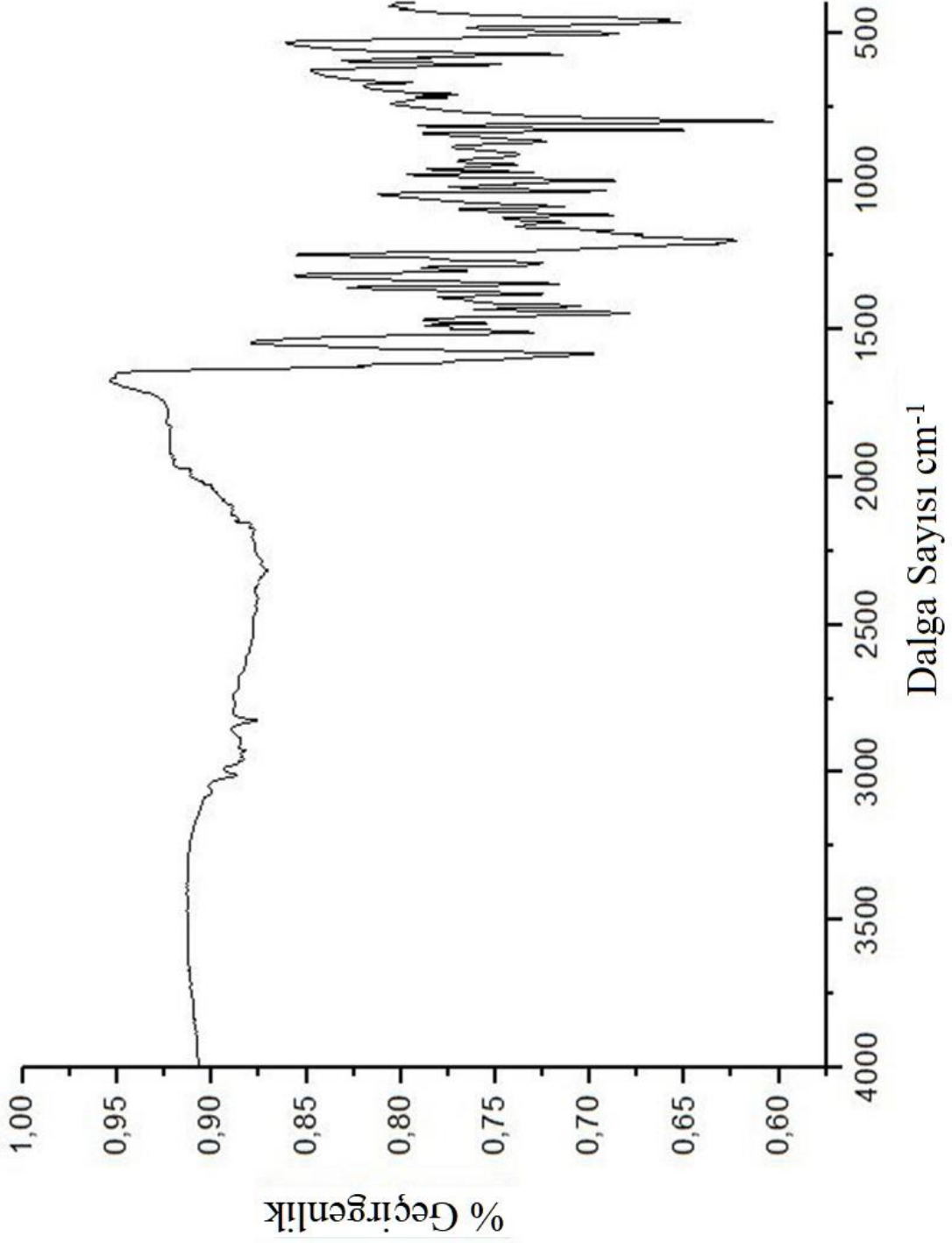
4. BULGULAR

4.1 BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZ VERİLERİ

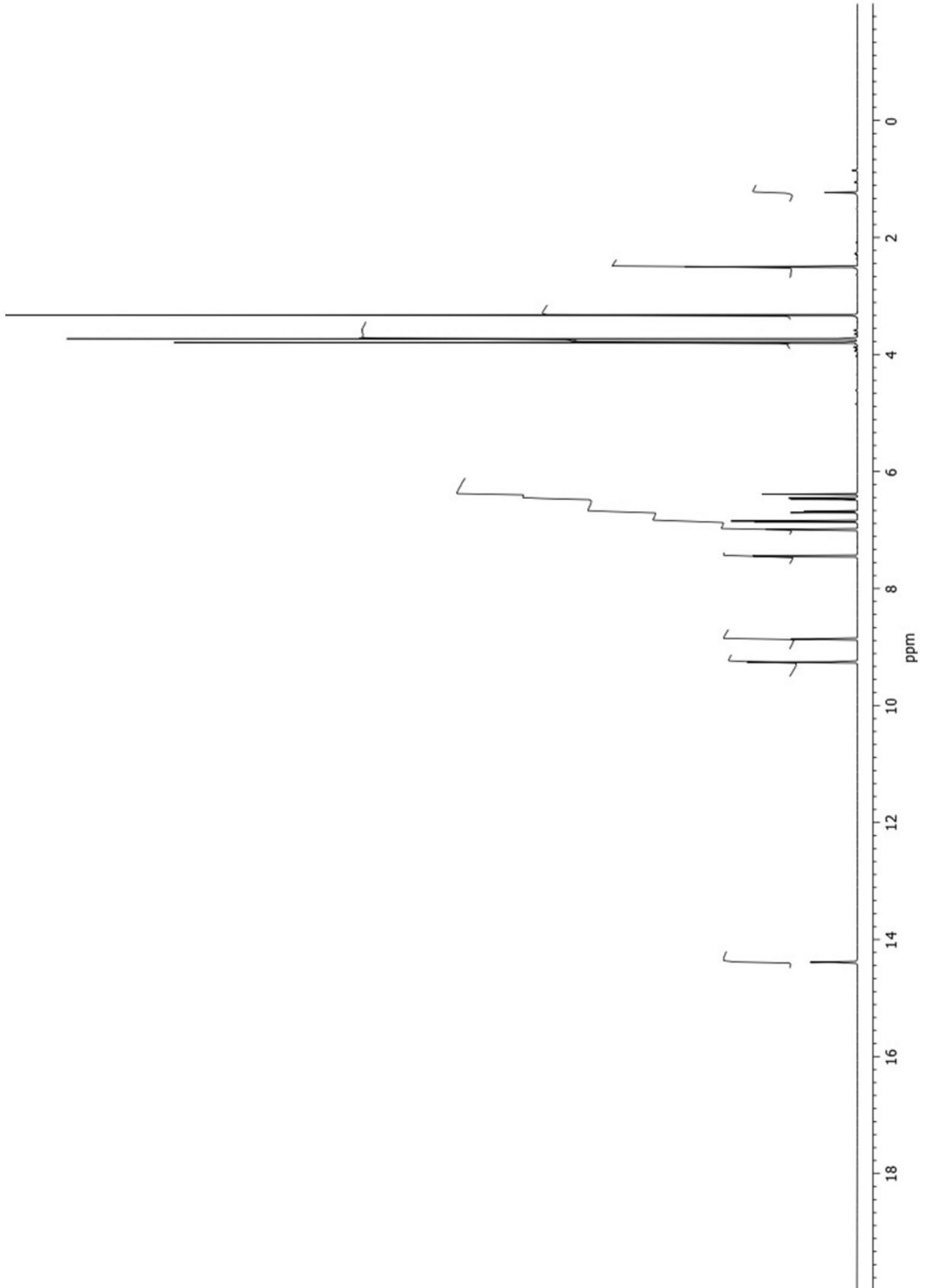
4.1.1 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

Tablo 4.1.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

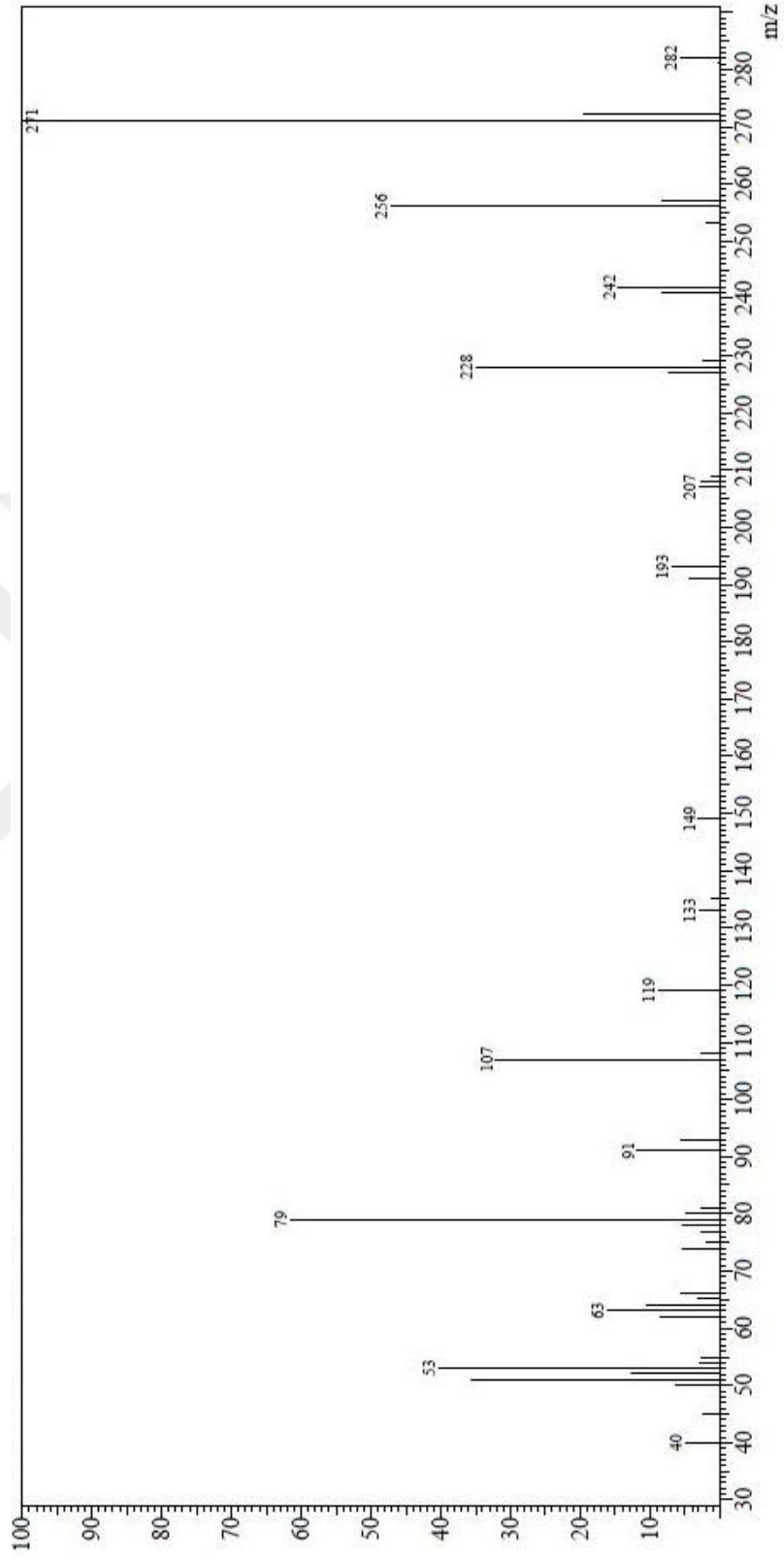
Bileşiğin Adı	2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	273.28
Erime Noktası	200-203 °C
Verim	% 82
FTIR (ATR)	v 3070 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2960 (Alifatik C-H gerilimi), 1590 (C=N gerilimi), 1451 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1386 (Alifatik -CH eğilimi), 1280 (-C-O gerilimi) ve 1120-700 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 3.79 (s, 3H, -OCH _{3(4')}) 6.39 (d, 1H, J=2.34, H _{3'}) 6.47 (dd, 1H, J ₁ = 8.55, J ₂ = 2.35, H _{5'}) 6.69 (dd, 1H, J ₁ = 8.73, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.85 (d, 1H, J = 8.73, H ₆) 6.98 (d, 1H, J = 3.02, H ₃) 7.44 (d, 1H, J = 8.72, H _{6'}) 8.86 (s, 1H, -C=NH) 9.25 (s, 1H, OH ₍₁₎) 14.38 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 65.92, H % 5.53, N % 5.13, Bulunan C % 65.90, H % 5.54, N % 5.11
MS (ESI) m/z	271 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.1.1: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu



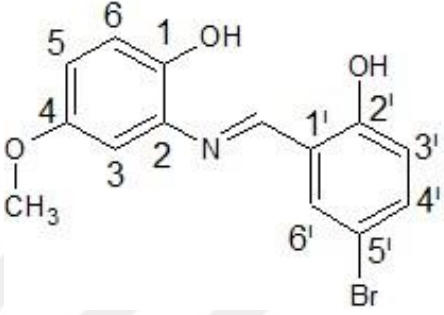
Şekil 4.1.1.2: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

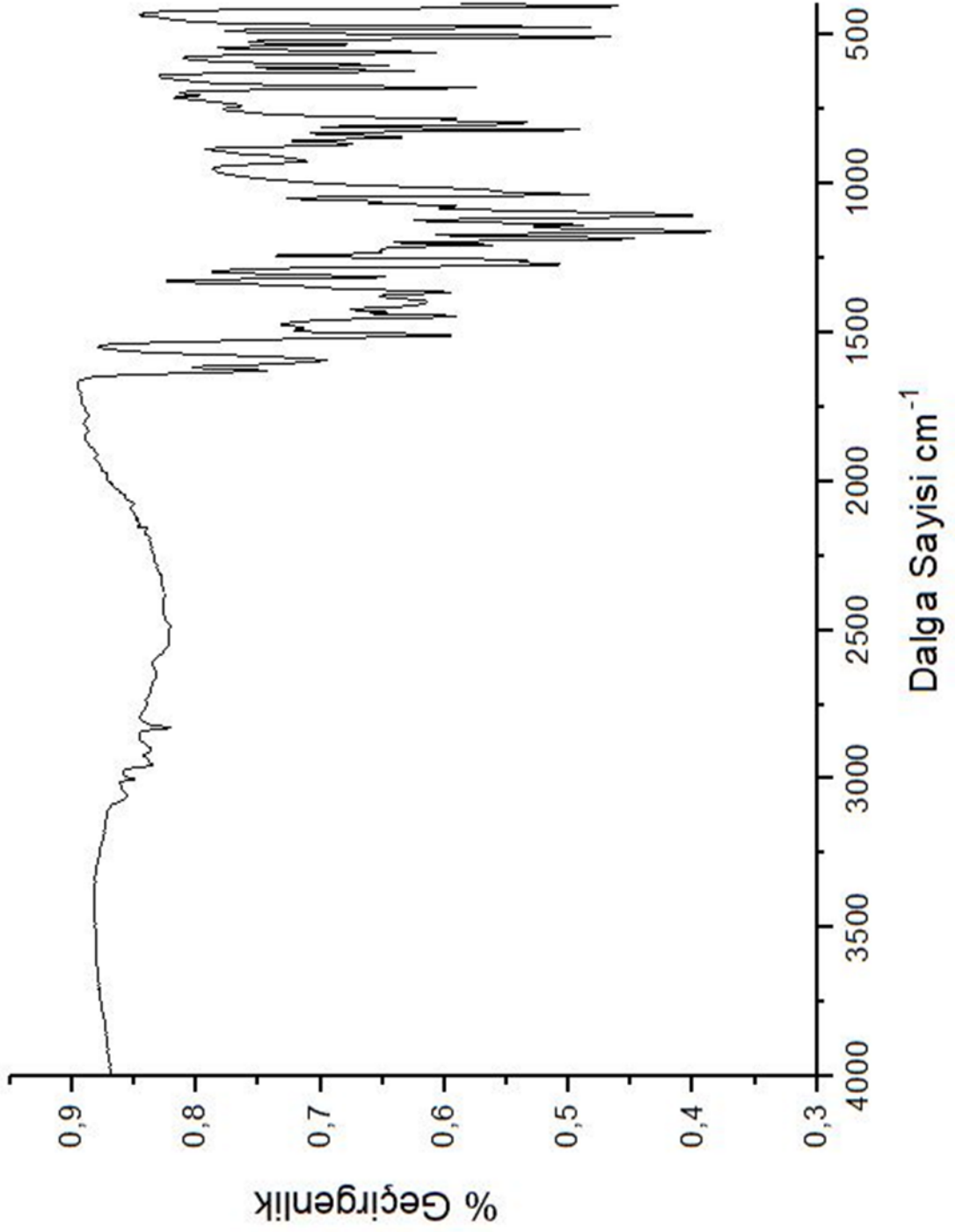


Şekil 4.1.1.3: 2-[(2-hidroksi-4-metoksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] spektrumu

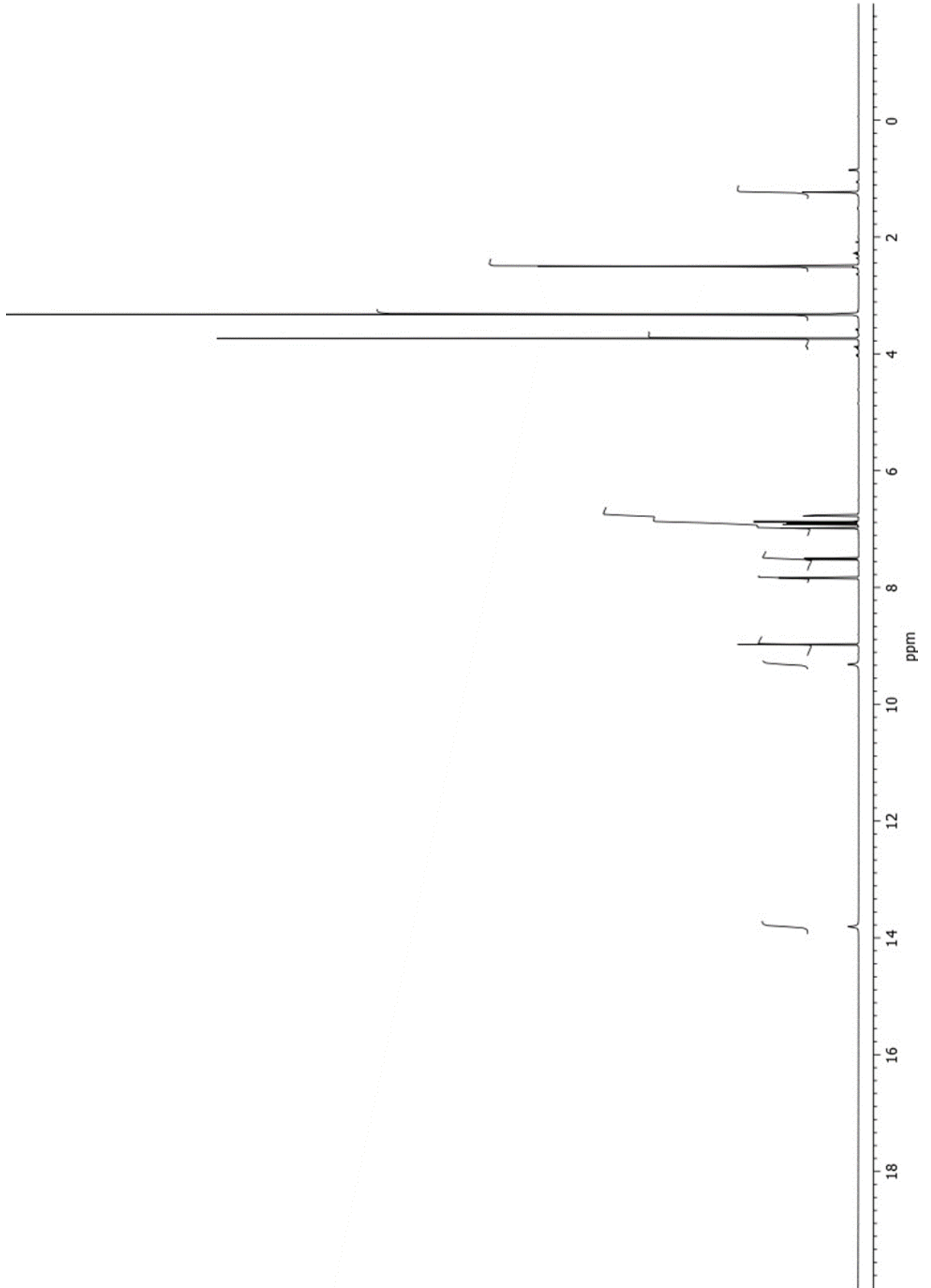
4.1.2 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

Tablo 4.1.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

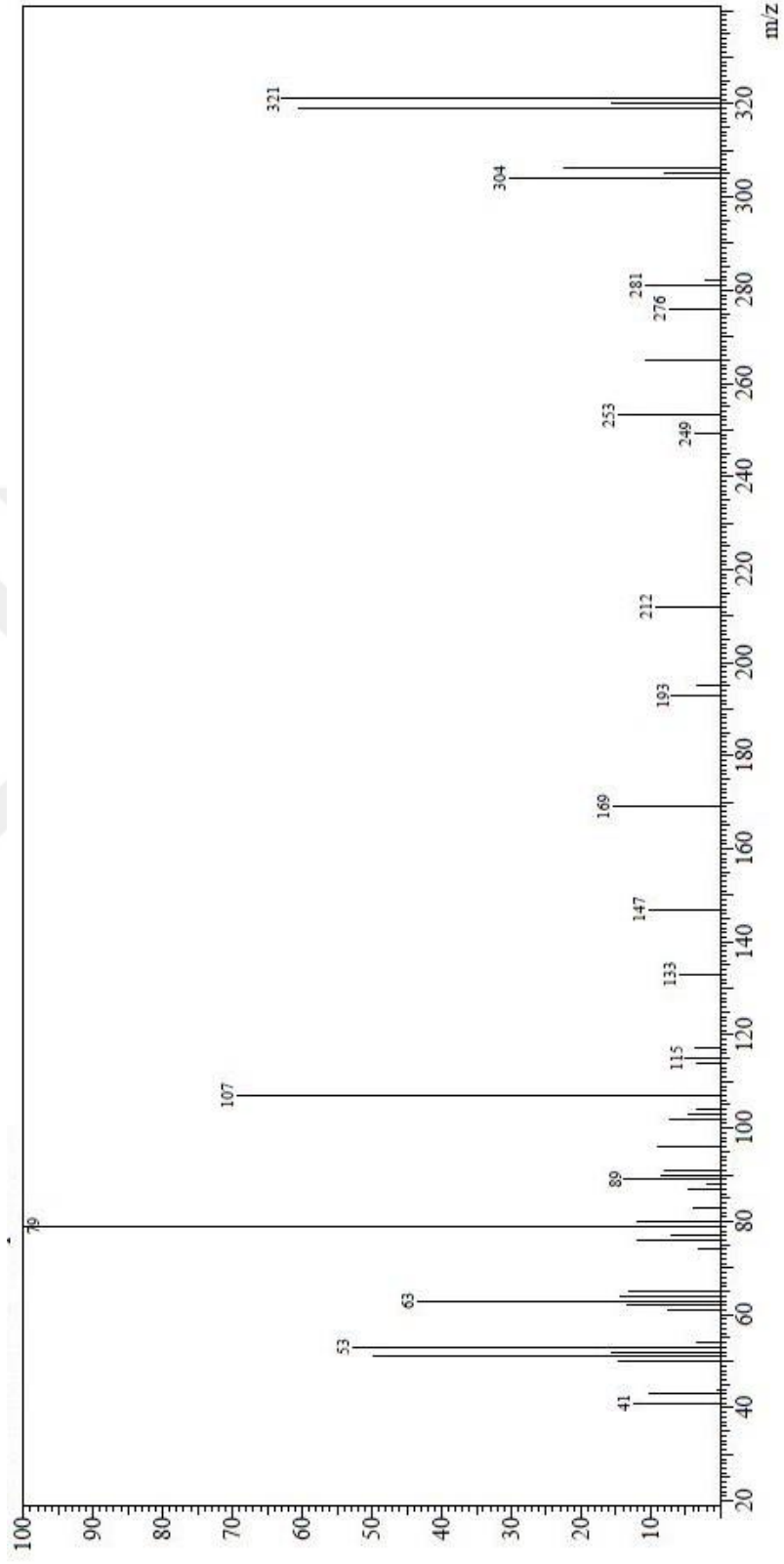
Bileşğin Adı	2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₂ BrNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	322.154
Erime Noktası	172-174 °C
Verim	% 86
FTIR (ATR)	v 3072 (Aromatik halka =CH gerilimi), 2837 (Alifatik, C-H gerilimi), 1520 (C=N gerilimi), 1450 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1371 (Alifatik -CH eğilimi), 1276 (-C-O gerilimi), 1165-700 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 682 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.77 (dd, 1H, J ₁ = 8.72, J ₂ = 3.05, H ₅) 6.88 (d, 1H, J = 8.73, H ₆) 6.91 (d, 1H, J = 9.05, H _{3'}) 6.96 (d, 1H, J = 3.02, H ₃) 7.51 (dd, 1H, J ₁ = 9.06, J ₂ = 2.35, H _{4'}) 7.84 (d, 1H, J = 2.35, H _{6'}) 9.14 (s, 1H, -C=NH) 9.31 (s, 1H, OH ₍₁₎) 13.80 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 52.20 , H % 3.75 , N % 4.35 , Bulunan C % 52.21 , H % 3.73 , N % 4.34
MS (ESI) m/z	321 (64, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.2.1: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün IR Spektrumu



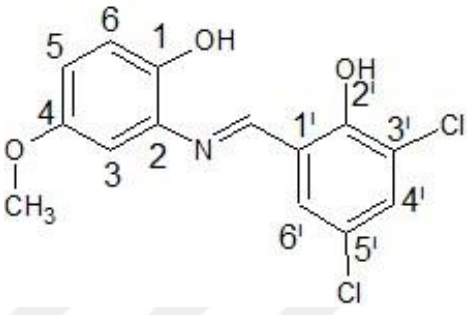
Şekil 4.1.2.2: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

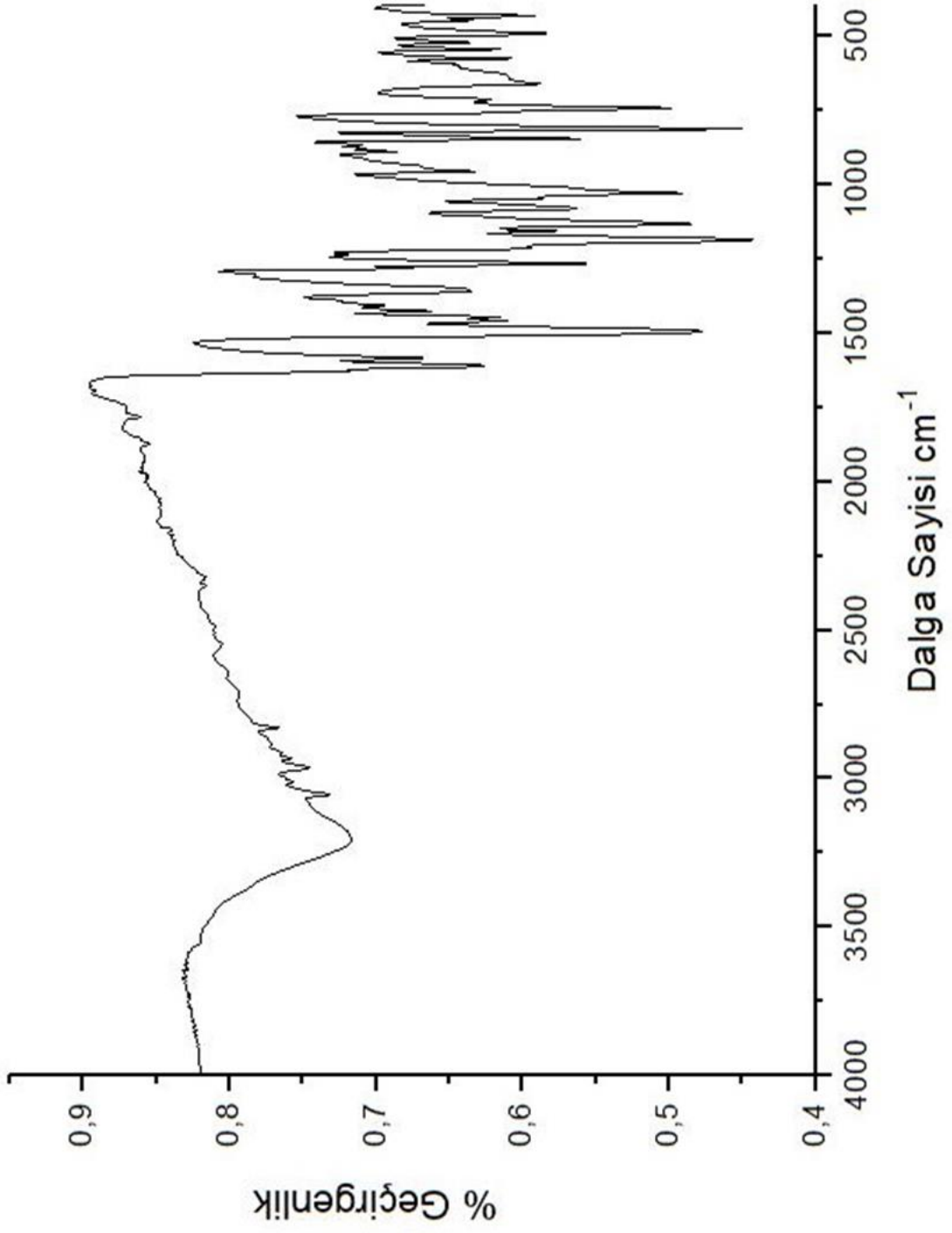


Şekil 4.1.2.3: 2-[(5-bromo-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün MS [+ESI] Spektrumu

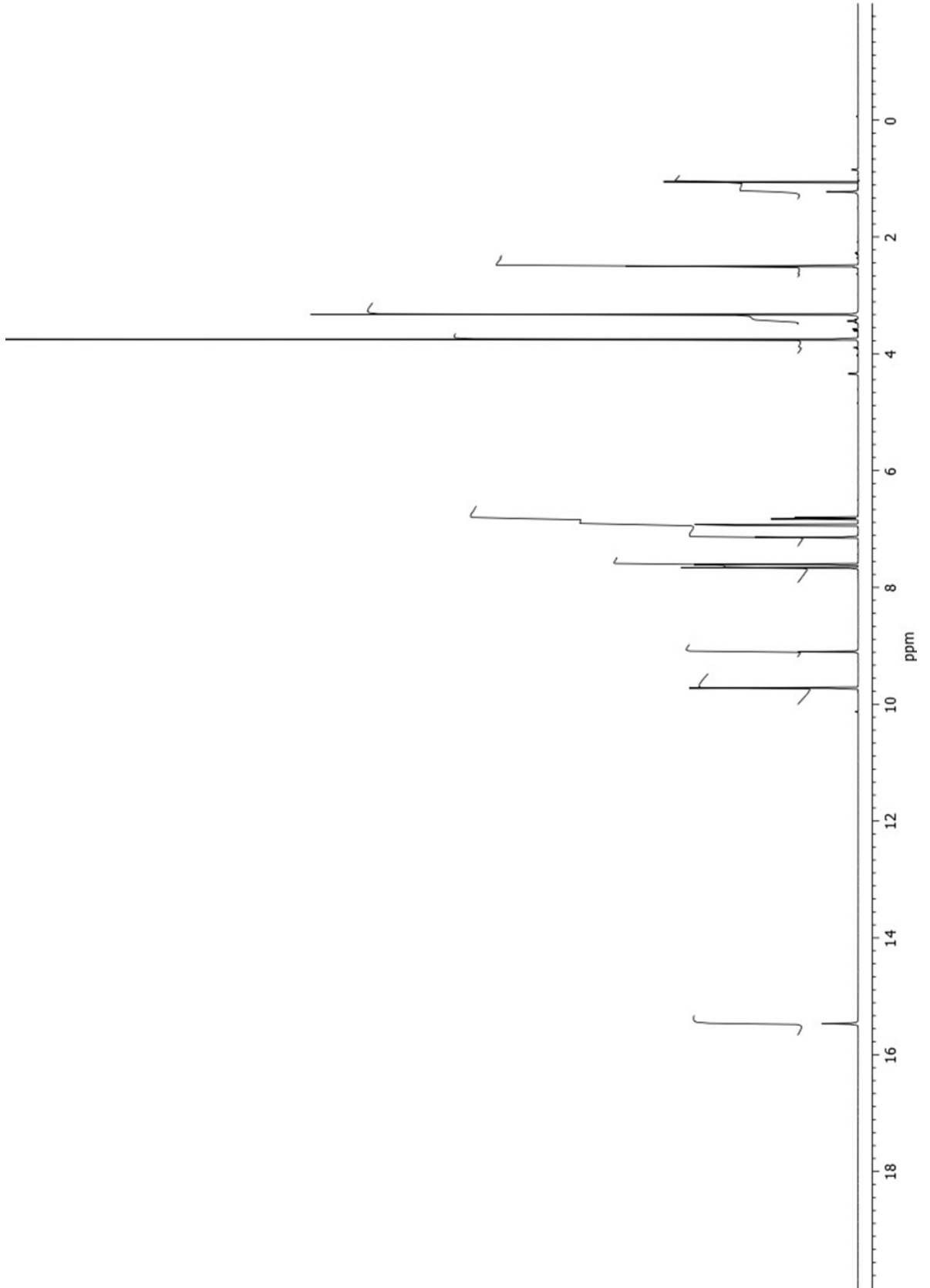
4.1.3 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol

Tablo 4.1.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

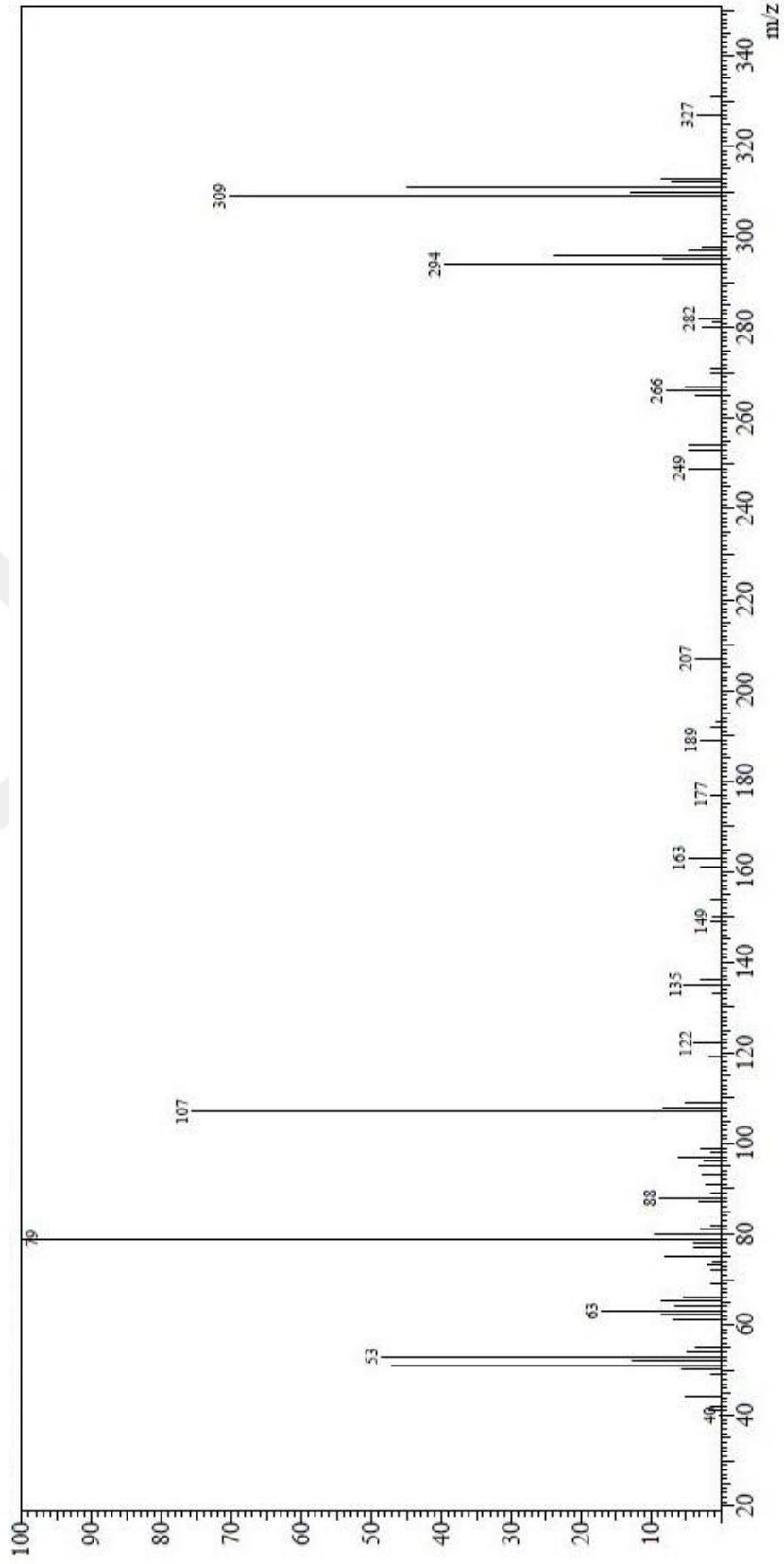
Bileşğin Adı	2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	312.148
Erime Noktası	226-228 °C
Verim	% 97
FTIR (ATR)	v 3225 (Aromatik halka –OH gerilimi), 3055 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2966 (Alifatik, C-H gerilimi), 1589 (C=N gerilimi), 1463 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1366 (Alifatik –CH eğilimi), 1271 (-C-O gerilimi), 1192-719 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 665 (C-Cl titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.75 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.82 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 9.06, <i>J</i> ₂ = 3.02, H ₅) 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 8.72, H ₆) 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 2.68, H ₃) 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 3.02, H ₃) 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 2.35, H _{4'}) 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 2.35, H _{6'}) 9.10 (s, 1H, -C=NH) 9.72 (s, 1H, OH ₍₁₎) 15.46 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 53.87 , H % 3.55 , N % 4.49 , Bulunan C % 53.88 , H % 3.52 , N % 4.48
MS (ESI) m/z	309 (71, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.3.1: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün IR Spektrumu



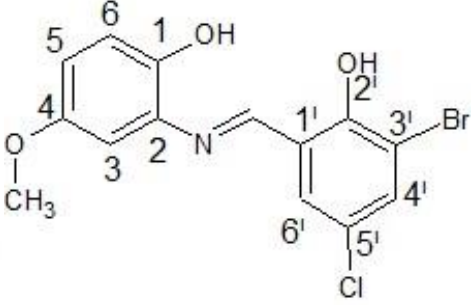
Şekil 4.1.3.2: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

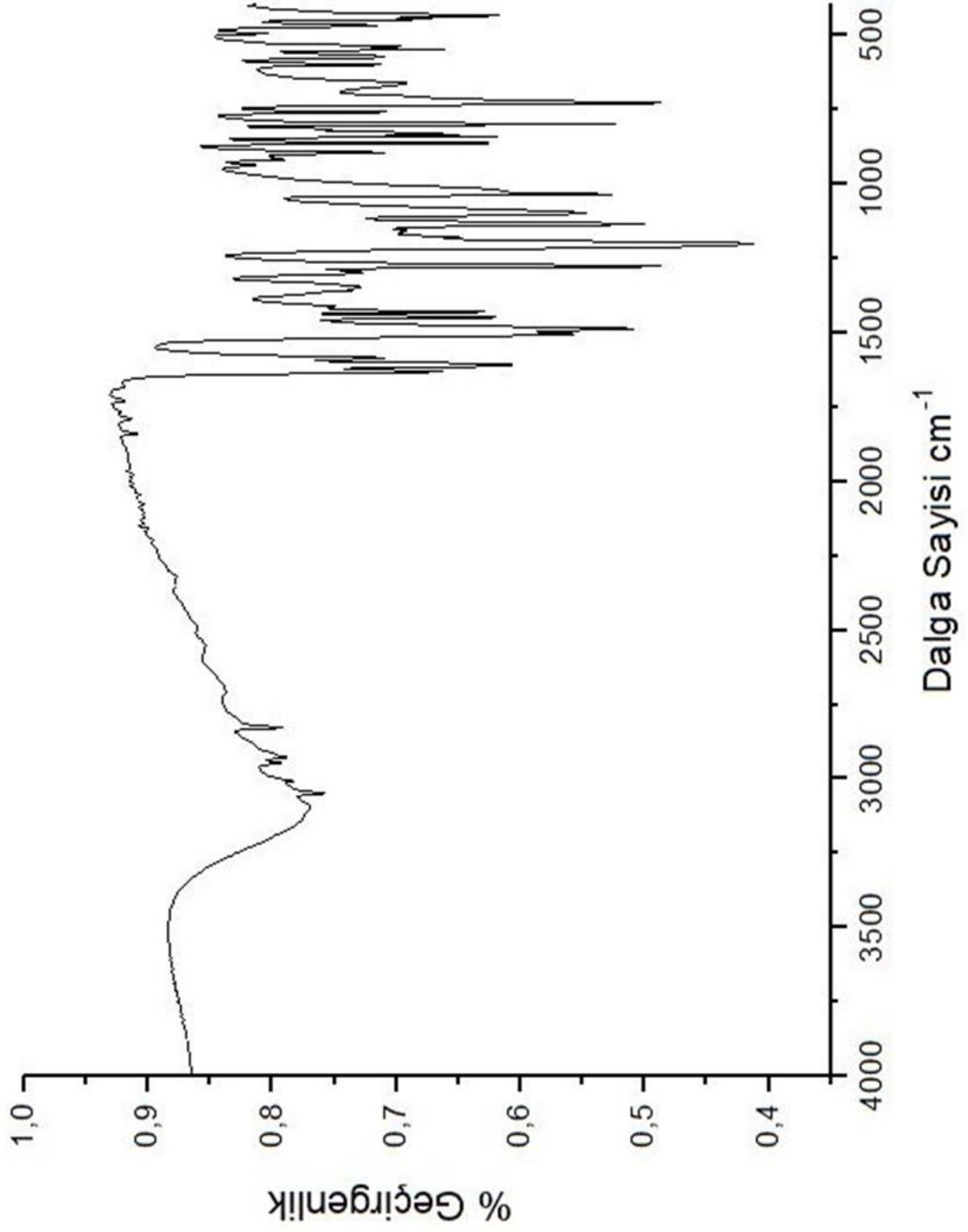


Şekil 4.1.3.3: 2,4-dikloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

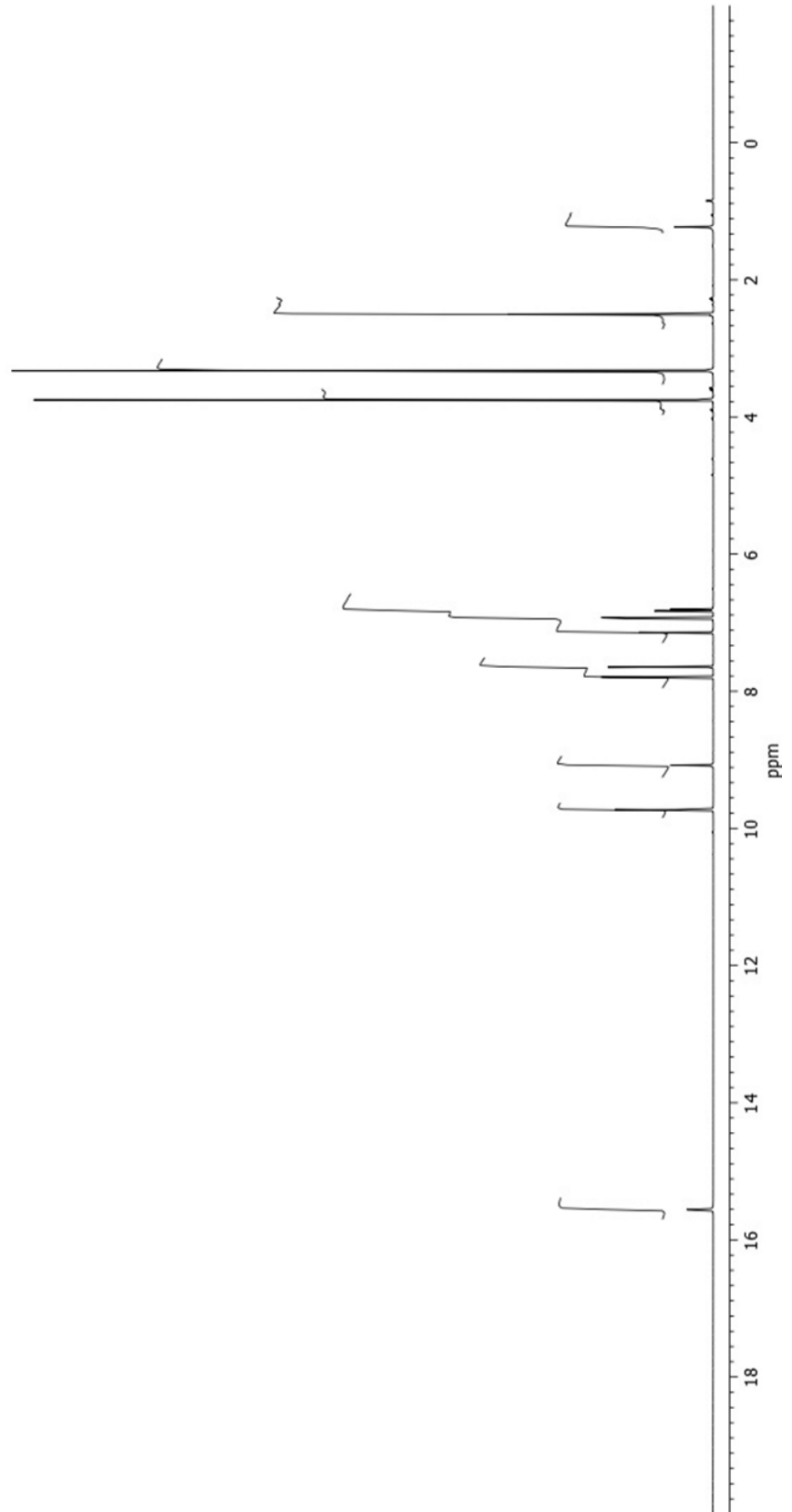
4.1.4 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol

Tablo 4.1.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

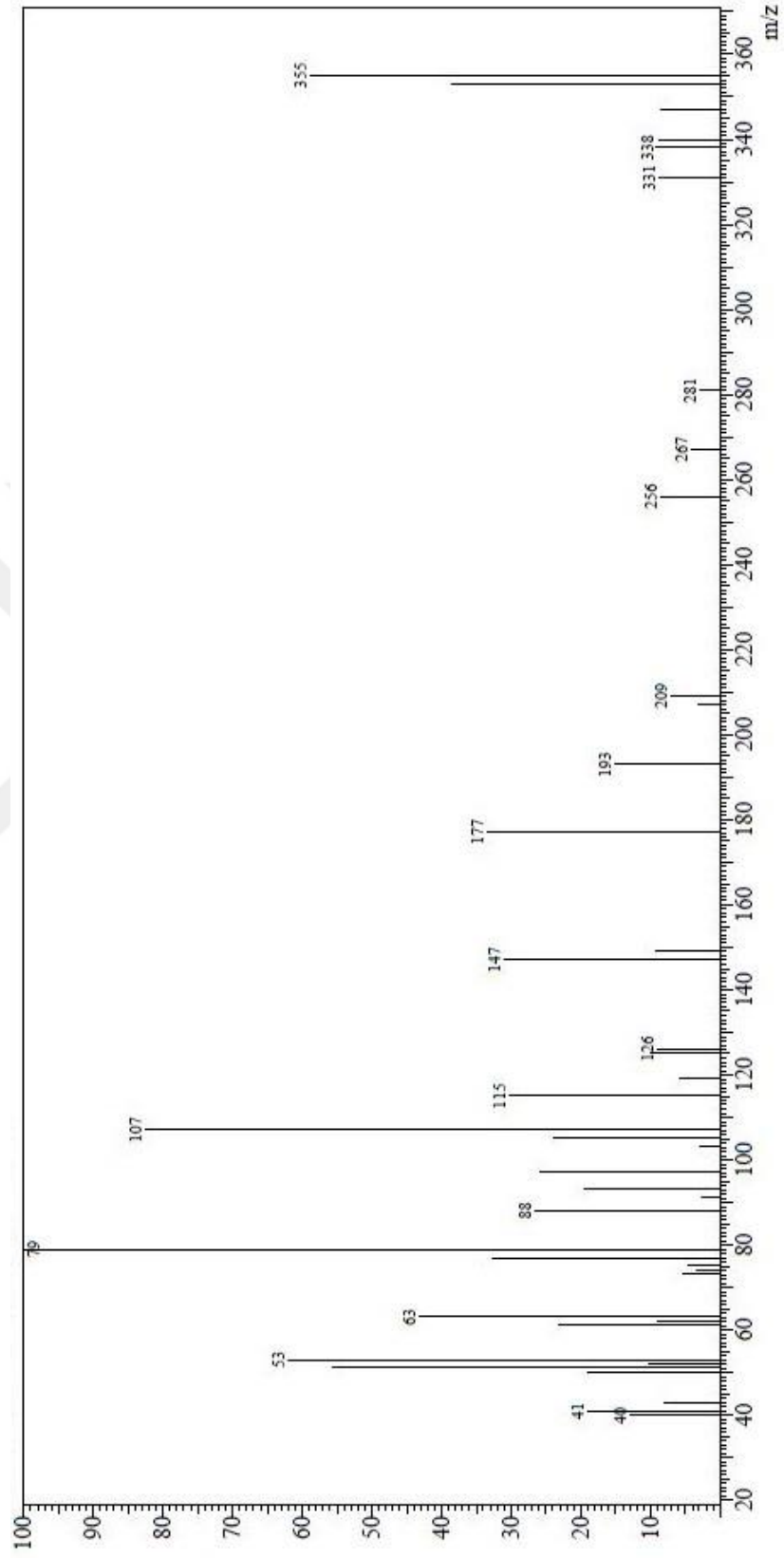
Bileşğin Adı	2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₁ BrClNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	356.599
Erime Noktası	234-236.5 °C
Verim	% 92
FTIR (ATR)	v 3055 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2935 (Alifatik C-H gerilimi), 1510 (C=N gerilimi), 1435 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1352 (Alifatik –CH eğilimi), 1280 (-C-O gerilimi), 1140-667 (Aromatik halka, düzlem dışı CH eğilimi), 900 (C-Cl titreşimi) ve 603 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.75 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.82 (dd, 1H, J ₁ = 9.06, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.93 (d, 1H, J = 9.06, H ₆) 7.14 (d, 1H, J = 3.02, H ₃) 7.64 (d, 1H, J = 2.68, H _{4'}) 7.79 (d, 1H, J = 2.69, H _{6'}) 9.08 (s, 1H, -C=NH) 9.72 (s, 1H, OH ₍₁₎) 15.56 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 47.15 , H % 3.11 , N % 3.93 , Bulunan C % 47.15 , H % 3.10 , N % 3.93
MS (ESI) m/z	355 (60, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün IR Spektrumu



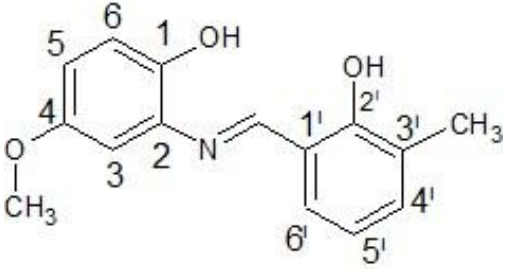
Şekil 4.1.4.2: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

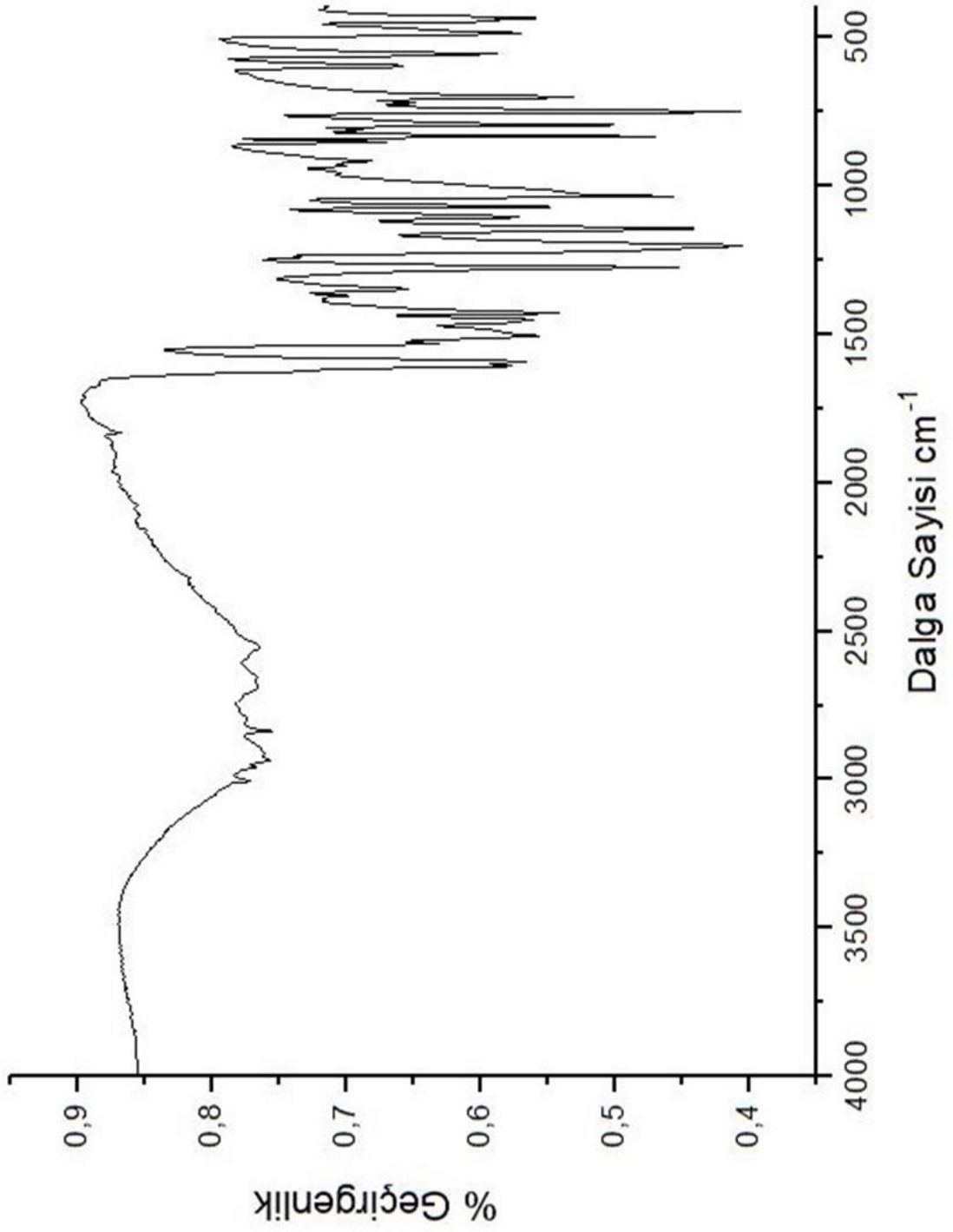


Şekil 4.1.4.3: 2-bromo-4-kloro-6-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

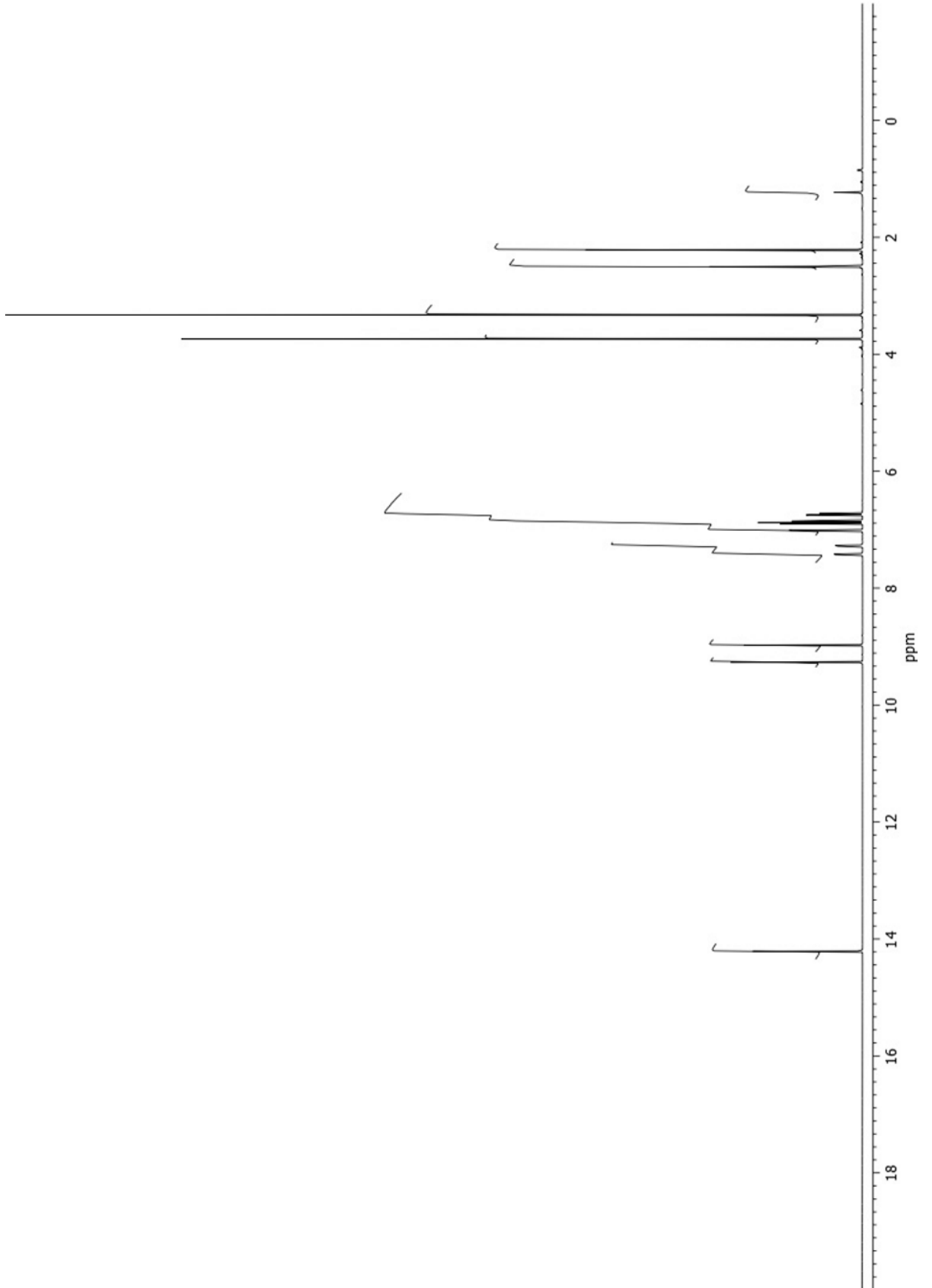
4.1.5 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

Tablo 4.1.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

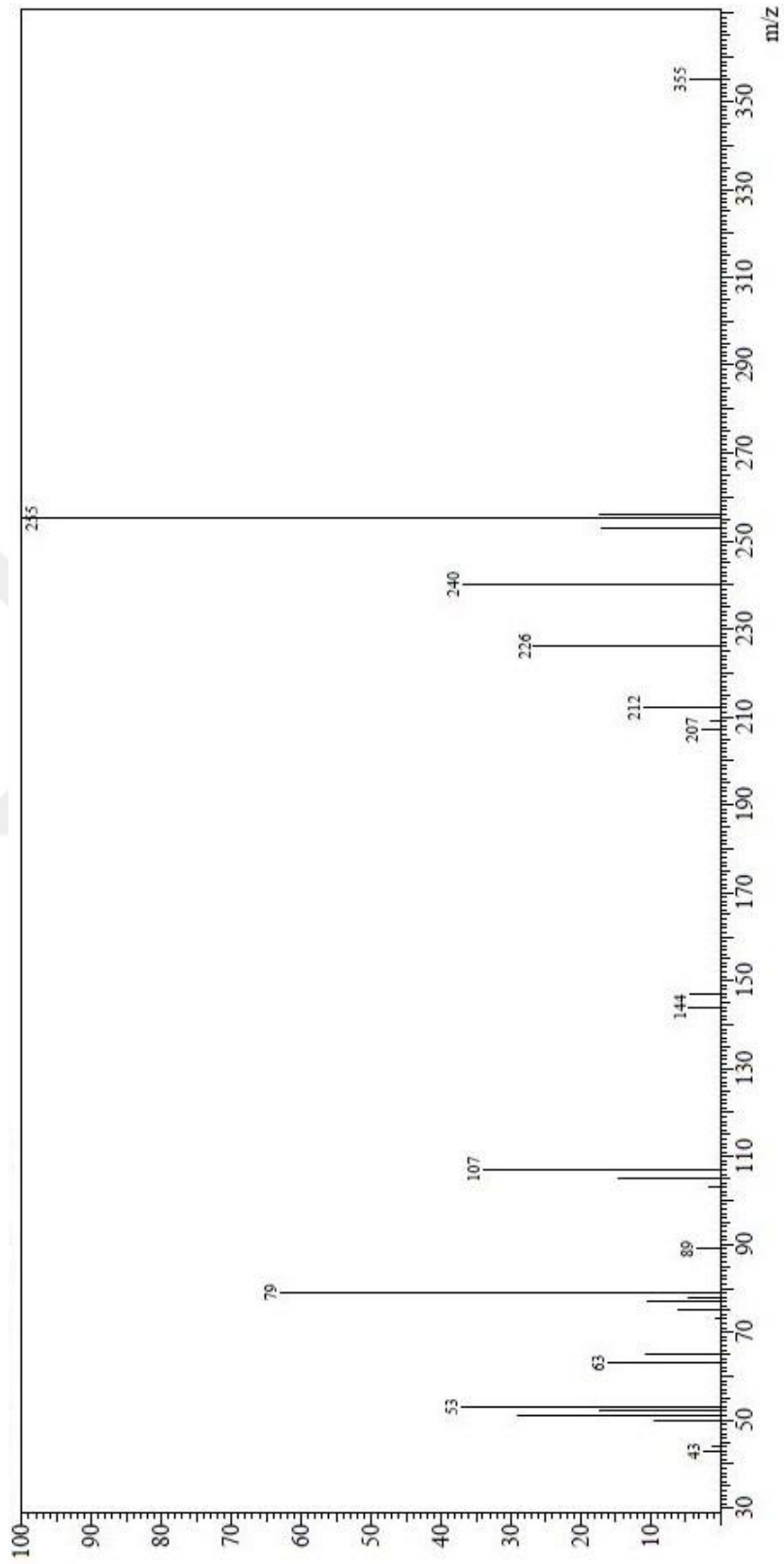
Bileşğin Adı	2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	257.2845
Erime Noktası	159-160 °C
Verim	% 74
FTIR (ATR)	v 3010 (Aromatik halka =CH gerilimi), 2945 (Alifatik halka C-H gerilimi), 1595 (C=N gerilimi), 1456 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1355 (Alifatik -CH eğilimi), 1280 (-C-O gerilimi) ve 1140-705 (Aromatik halka, düzlem dışı OH eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	2.21 (s, 3H, -CH ₃) 3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.74 (dd, 1H, J ₁ = 8.72, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.85 (d, 1H, J = 7.39, H _{5'}) 6.88 (d, 1H, J = 8.72, H ₆) 7.01 (d, 1H, J = 3.02, H ₃) 7.27 (d, 1H, J = 7.38, H _{4'}) 7.41 (dd, 1H, J ₁ = 7.39, J ₂ = 1.68, 6') 8.97 (s, 1H, -C=NH) 9.26 (s, 1H, OH ₍₁₎) 14.20 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 70.02 , H % 5.88 , N % 5.44 , Bulunan C % 70.05 , H % 5.86 , N % 5.44
MS (ESI) m /z	255 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.5.1: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu



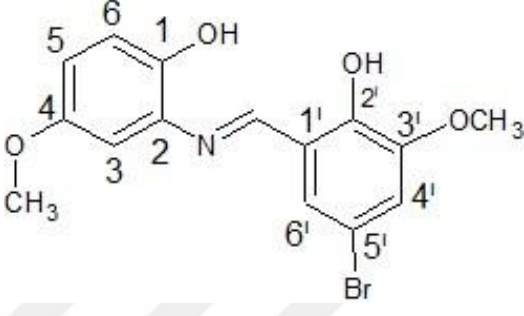
Şekil 4.1.5.2: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

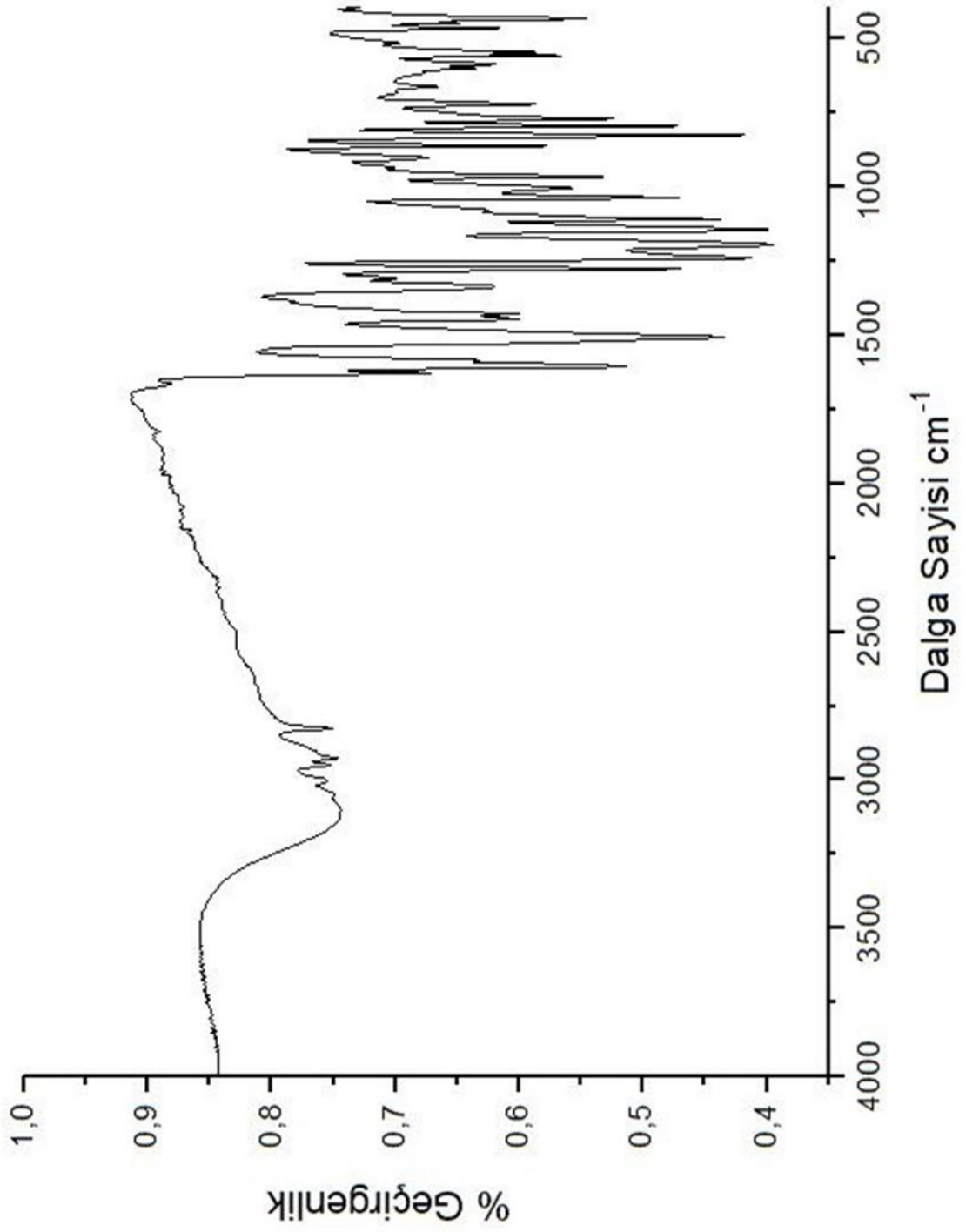


Şekil 4.1.5.3: 2-[(2-hidroksi-3-metilfenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

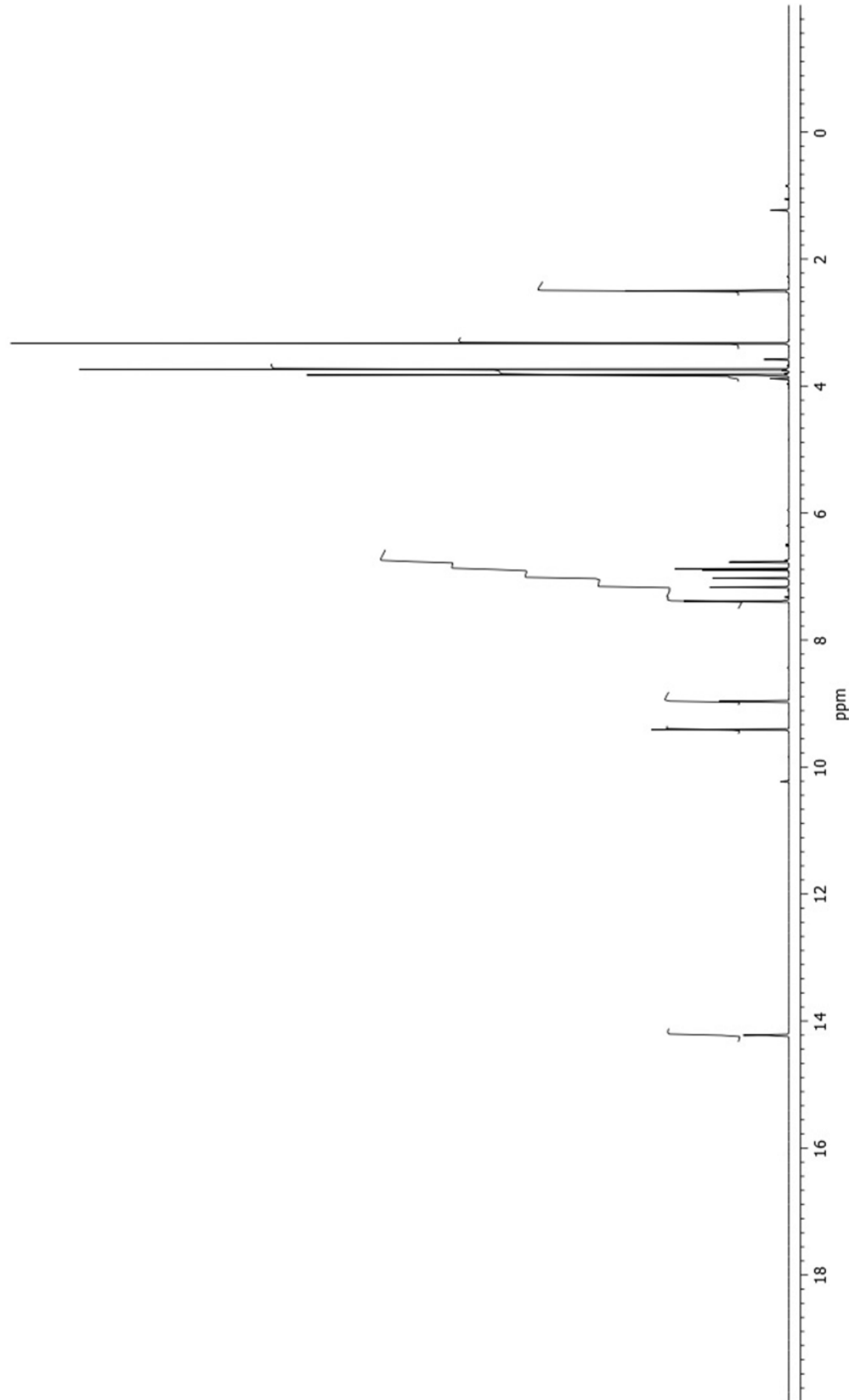
4.1.6 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol

Tablo 4.1.6.1: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

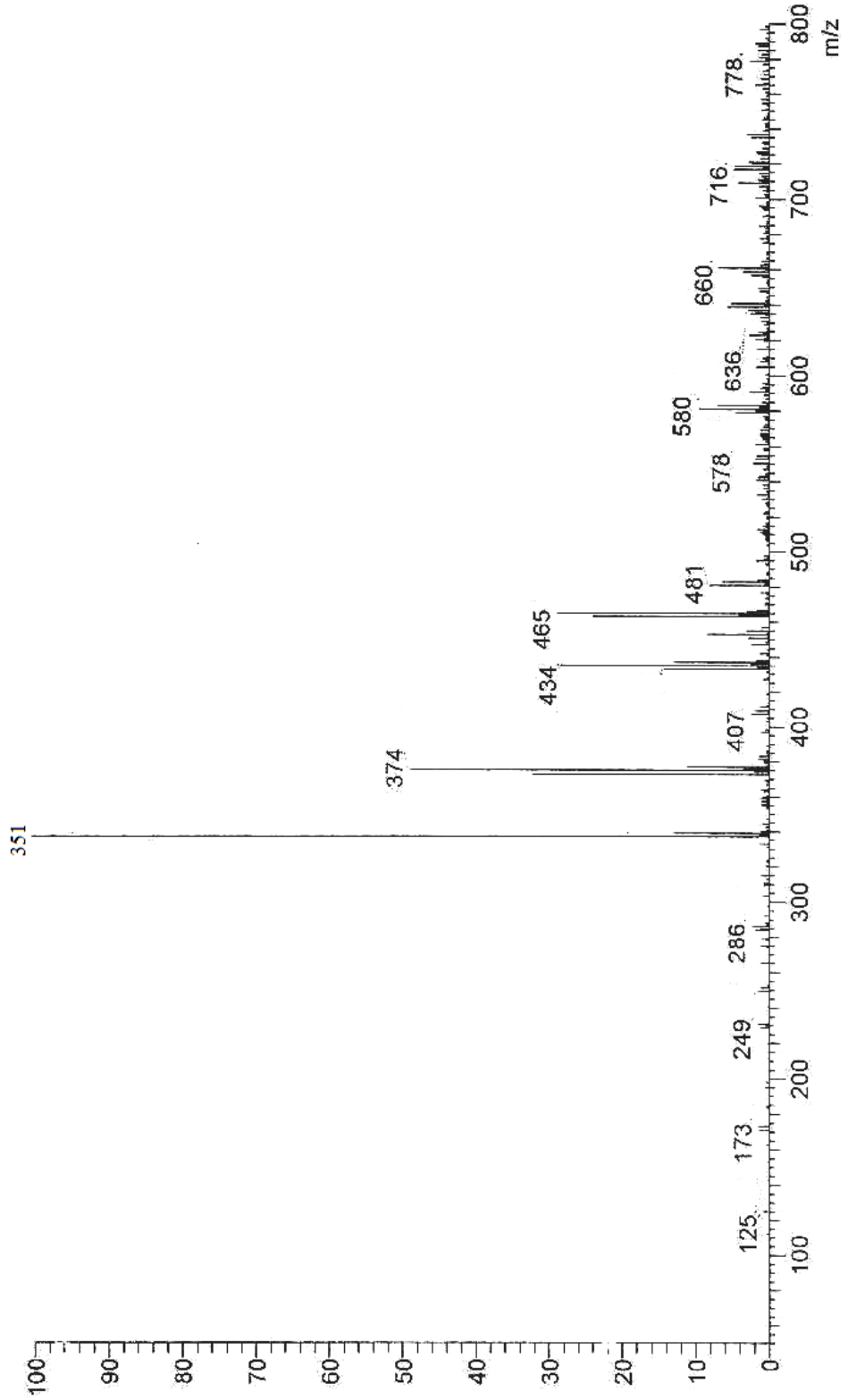
Bileşğin Adı	4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₄
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	352.18
Erime Noktası	218-220 °C
Verim	% 94
FTIR (ATR)	v 3053 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2954 (Alifatik, C-H gerilimi), 1515 (C=N gerilimi), 1450 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1340 (Alifatik -CH eğilimi), 1280 (-C-O gerilimi), 1150-720 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 667 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 3.82 (s, 3H, -OCH _{3(4')}) 6.75 (dd, 1H, J ₁ = 8.72, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.88 (d, 1H, J = 8.72, H ₆) 7.02 (d, 1H, J = 3.02, H ₃) 7.16 (d, 1H, J = 2.35, H _{4'}) 7.38 (d, 1H, J = 2.35, H _{6'}) 8.96 (s, 1H, -C=NH) 9.41 (s, 1H, OH ₍₁₎) 14.22 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 51.16 , H % 4.01 , N % 3.98 , Bulunan C % 51.15 , H % 4.03 , N % 4.00
MS (ESI) m/z	351 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.6.1: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün IR Spektrumu



Şekil 4.1.6.2: 4-bromo-2 -[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün ¹H-NMR Spektrumu

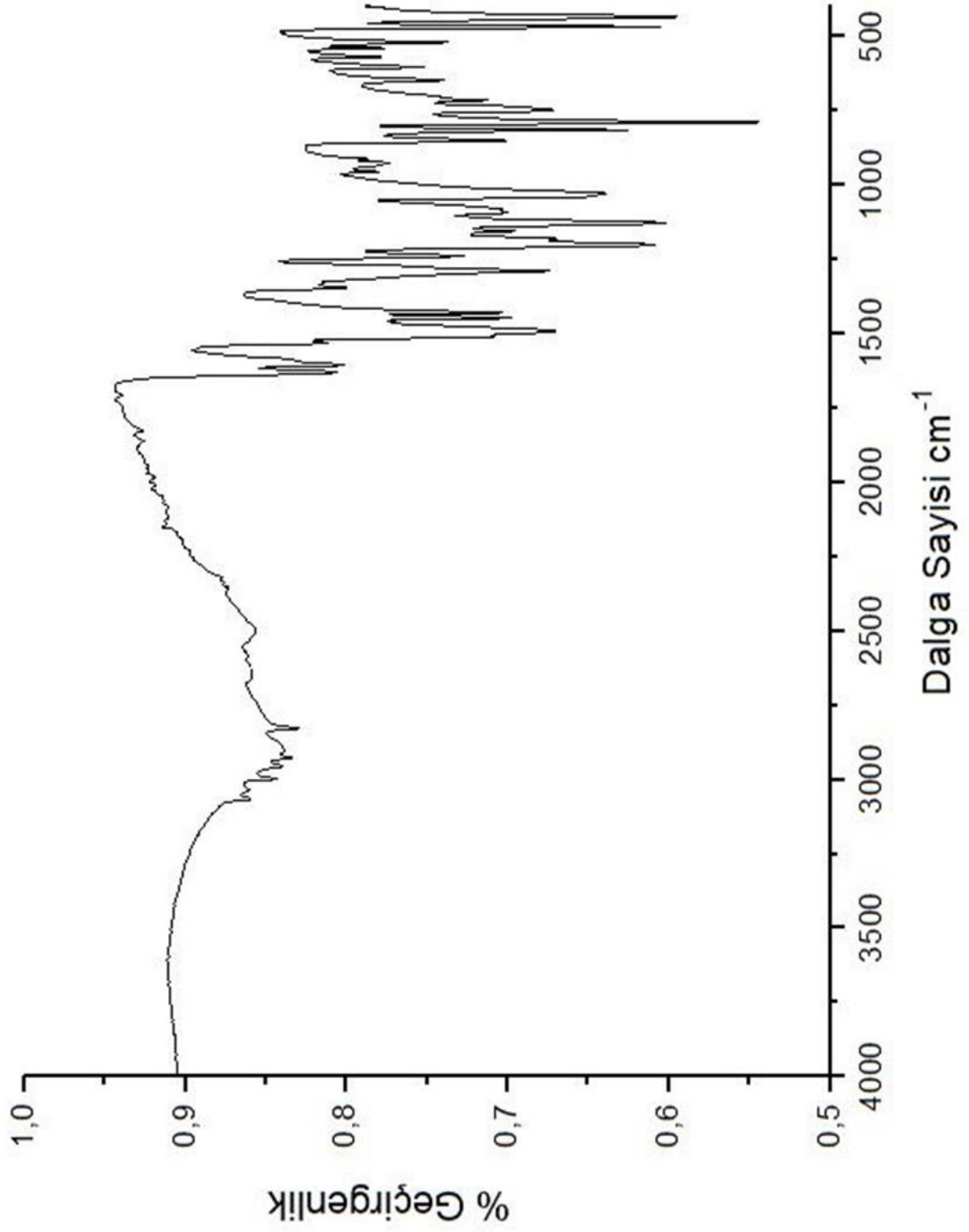


Şekil 4.1.6.3: 4-bromo-2-[(2-hidroksi-5-metoksifenil) imino] metil -6-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

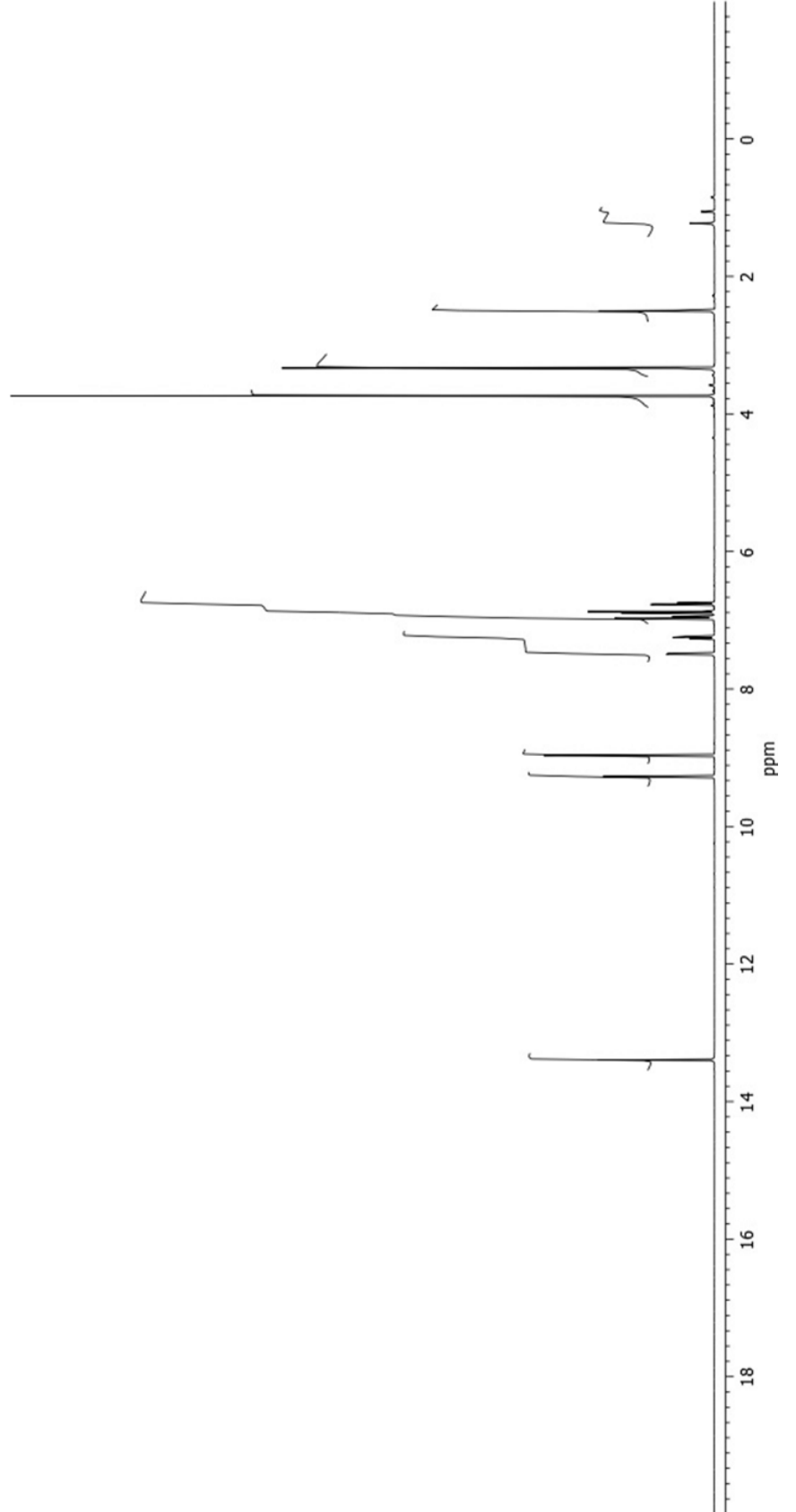
4.1.7 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

Tablo 4.1.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

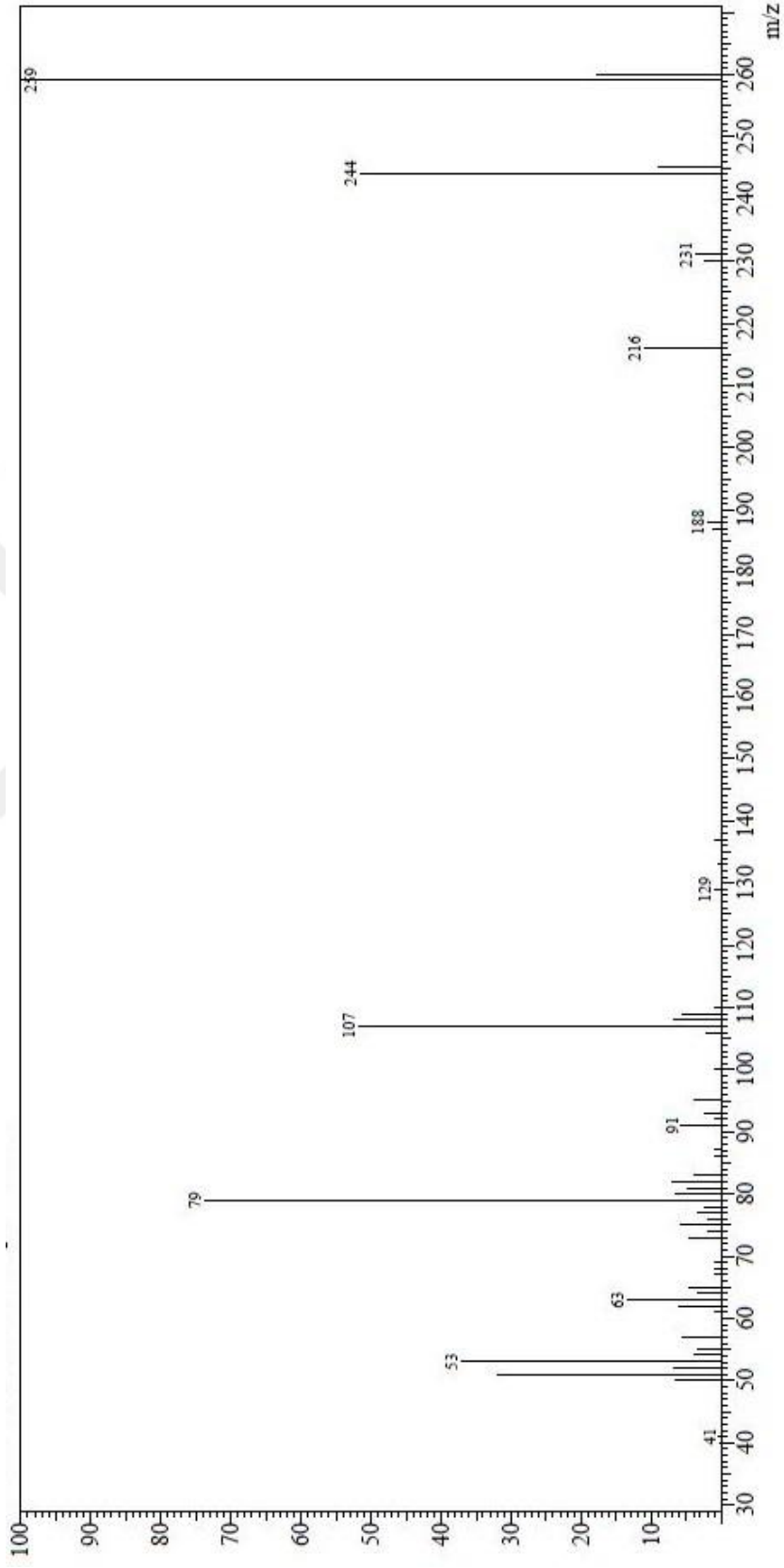
Bileşğin Adı	2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₂ FNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	261.248
Erime Noktası	146.5-149 °C
Verim	% 44
FTIR (ATR)	v 3070 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2964 (Alifatik C-H gerilimi), 1560 (C=N gerilimi), 1452 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1290 (-C-O gerilimi), 1130-720 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 792 (C-F titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.76 (dd, 1H, J ₁ = 9.05, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.88 (d, 1H, J = 2.32, H ₆) 6.93-6.97 (m, 2H, J = 3.02, H ₃ + H _{3'}) 7.22-7.26 (ddd, 1H, J ₁ = 2.35, J ₂ = 3.02, J ₃ = 2.35, H _{4'}) 7.49 (dd, 1H, J ₁ = 9.05, J ₂ = 2.35, H _{6'}) 8.96 (s, 1H, -C=NH) 9.27 (s, 1H, OH ₍₁₎) 13.39 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 64.36 , H % 4.63 , N % 5.36 , Bulunan C % 64.35 , H % 4.60 , N % 5.35
MS (ESI) m/z	259 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.7.1: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu



Şekil 4.1.7.2: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

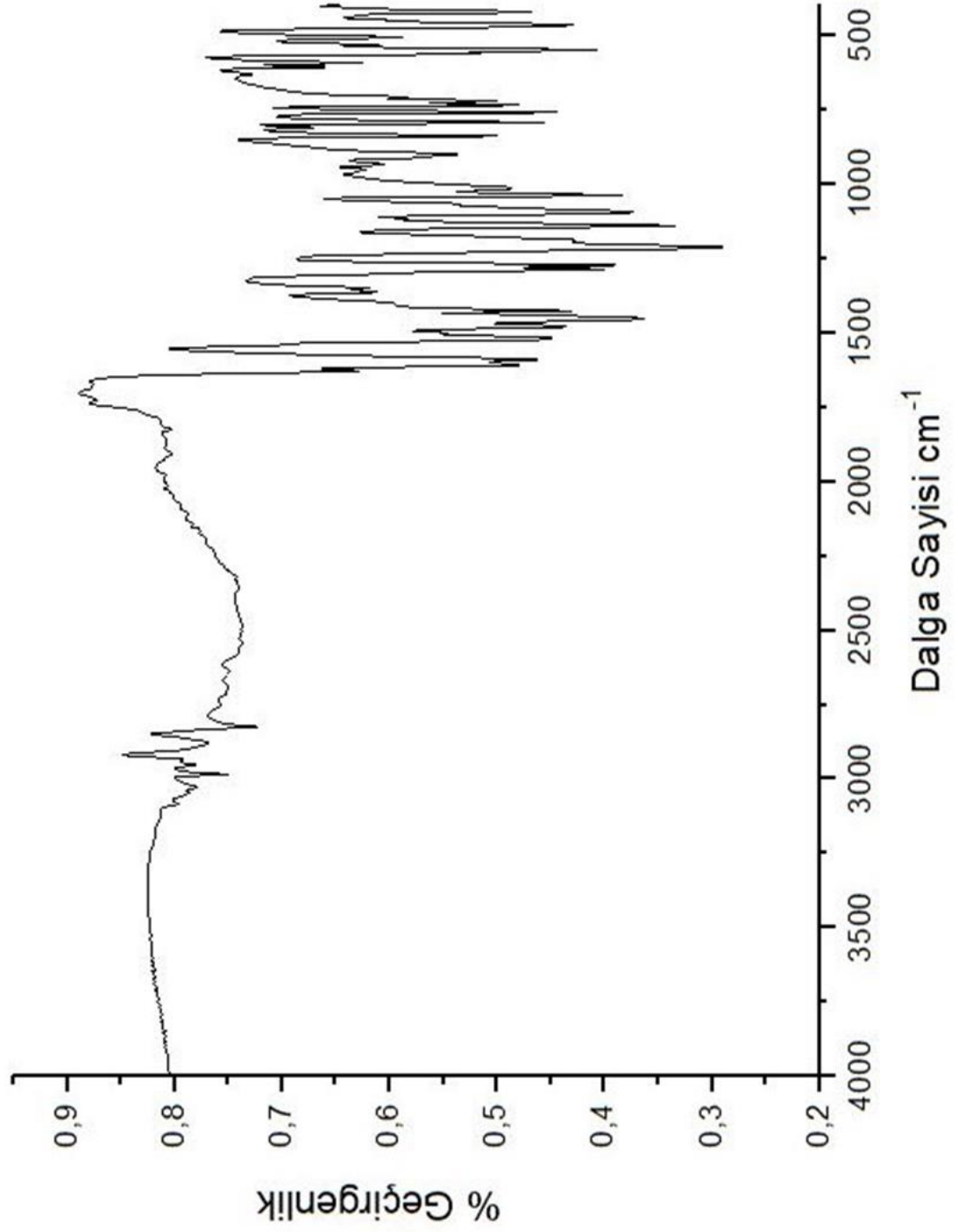


Şekil 4.1.7.3: 2-[(5-floro-2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

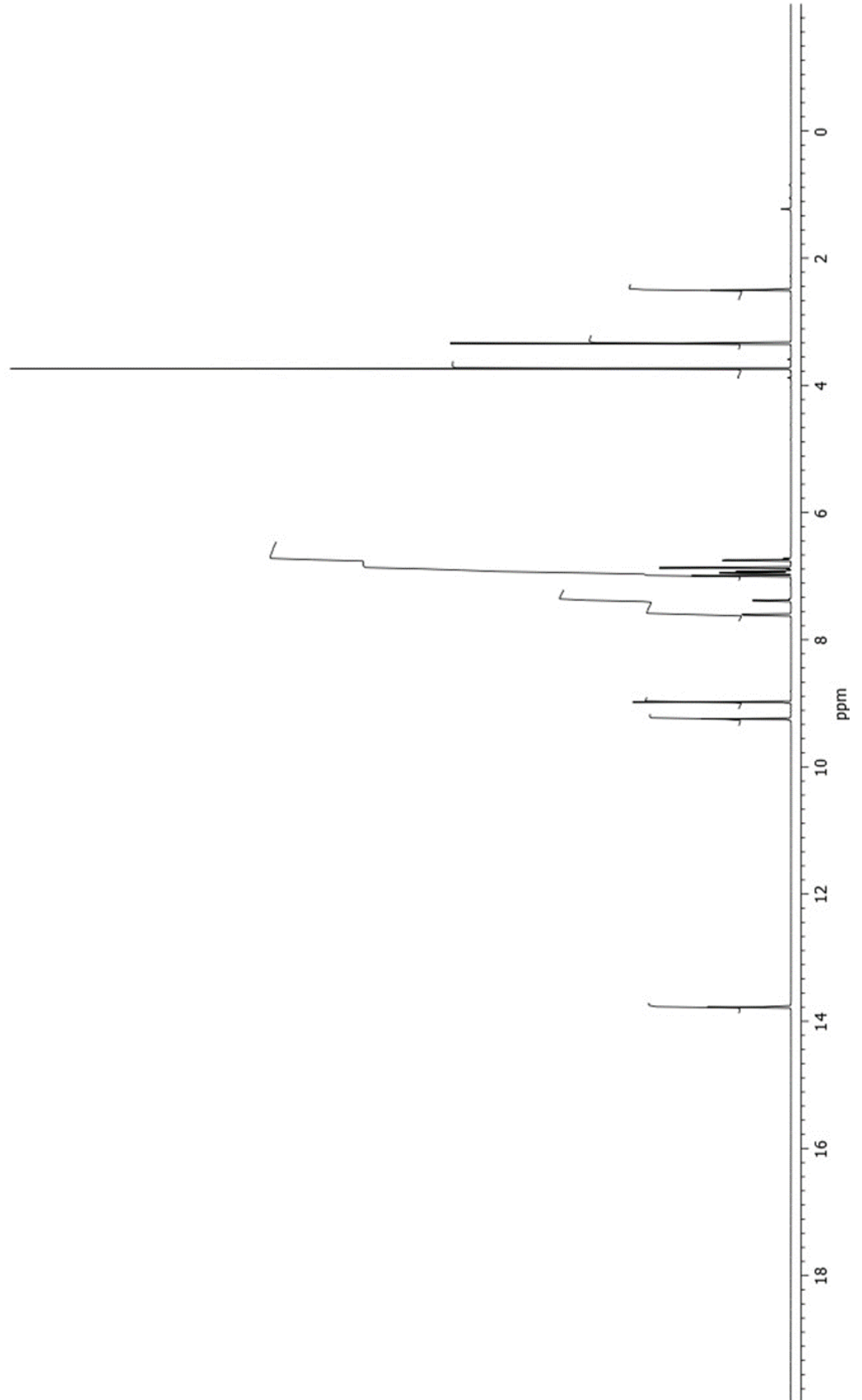
4.1.8 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol

Tablo 4.1.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

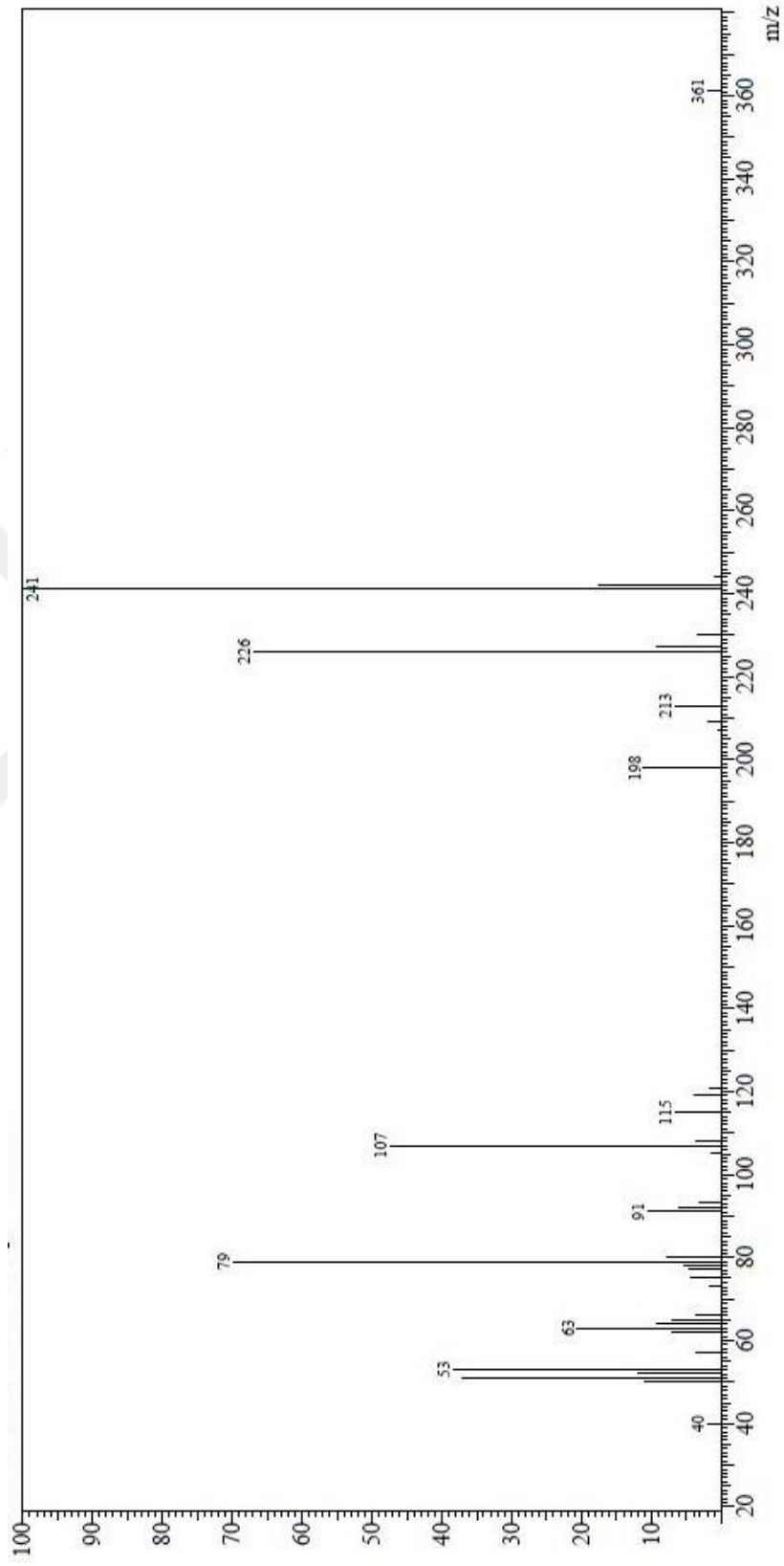
Bileşimin Adı	2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	243.2579
Erime Noktası	160.5-163 °C
Verim	% 73
FTIR (ATR)	v 3035 (Aromatik halka =CH gerilimi), 2956 (Alifatik, C-H gerilimi), 1520 (C=N gerilimi), 1455 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1370 (Alifatik -CH eğilimi), 1276 (-C-O gerilimi) ve 1145-725 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.73 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.75 (dd, 1H, J ₁ = 9.05, J ₂ = 3.02, H ₅) 6.88 (d, 1H, J = 1.68, H ₆) 6.92-7.00 (m, 3 H, H ₃ + H _{3'} + H _{5'}) 7.36-7.40 (ddd, 1H, J ₁ = 1.67, J ₂ = 1.00, J ₃ = 1.68, H _{4'}) 7.61 (dd, 1H, J ₁ = 7.85, J ₂ = 1.68, H _{6'}) 8.99 (s, 1H, -C=NH) 9.24 (s, 1H, OH ₍₁₎) 13.77 (s, 1H, OH _(2'))
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 64.36 , H % 4.63 , N % 5.36 , Bulunan C % 64.38 , H % 4.62 , N % 5.39
MS (ESI) m/z	241 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.1.8.1: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün IR Spektrumu



Şekil 4.1.8.2: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

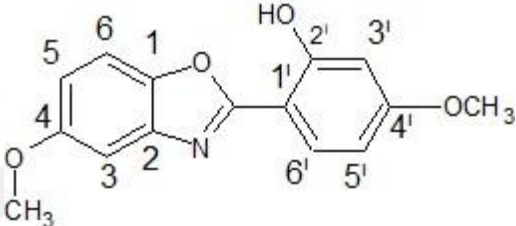


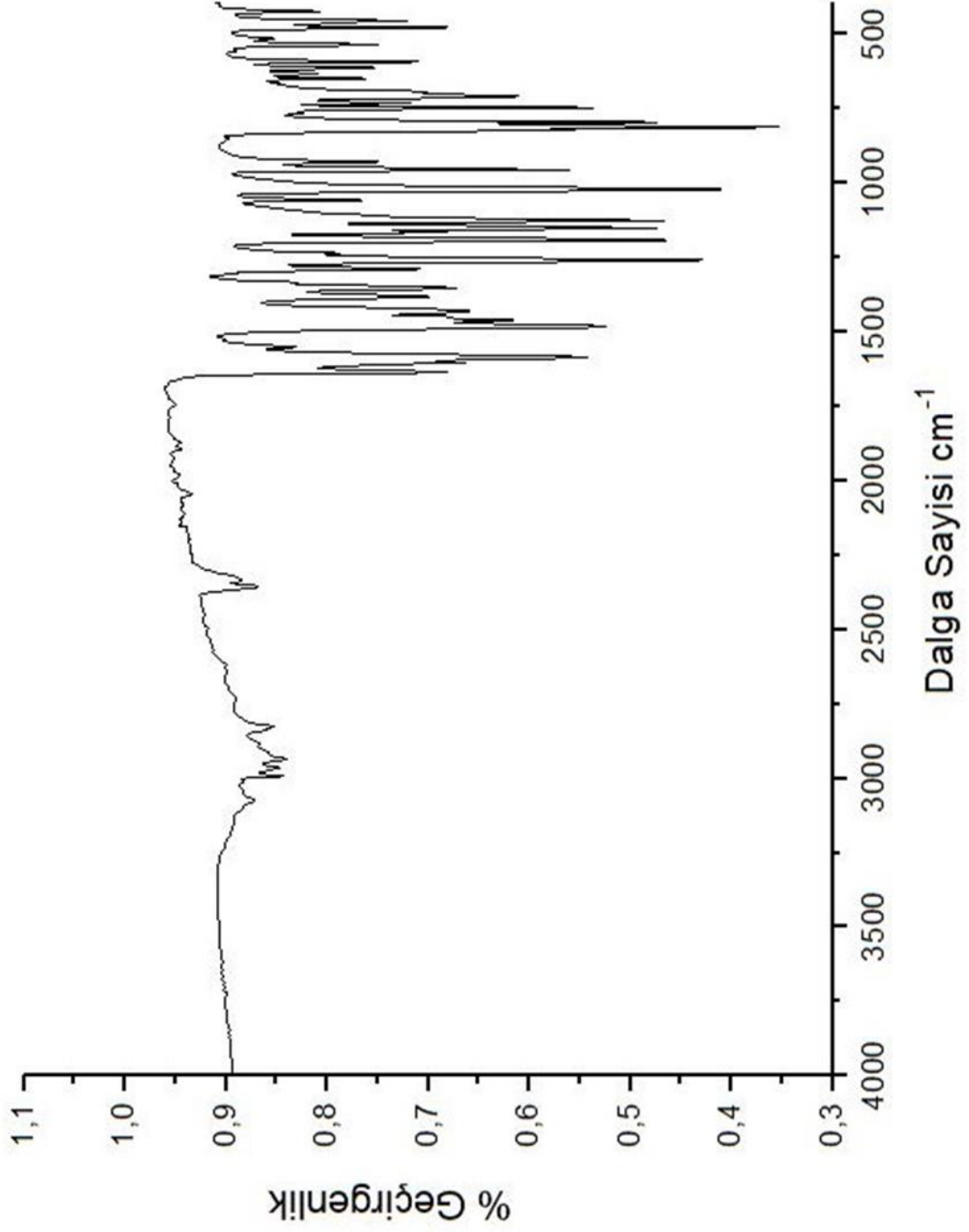
Şekil 4.1.8.3: 2-[(2-hidroksifenil) metiliden] amino -4-metoksifenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

4.2 BENZOKSAZOLLERİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZ VERİLERİ

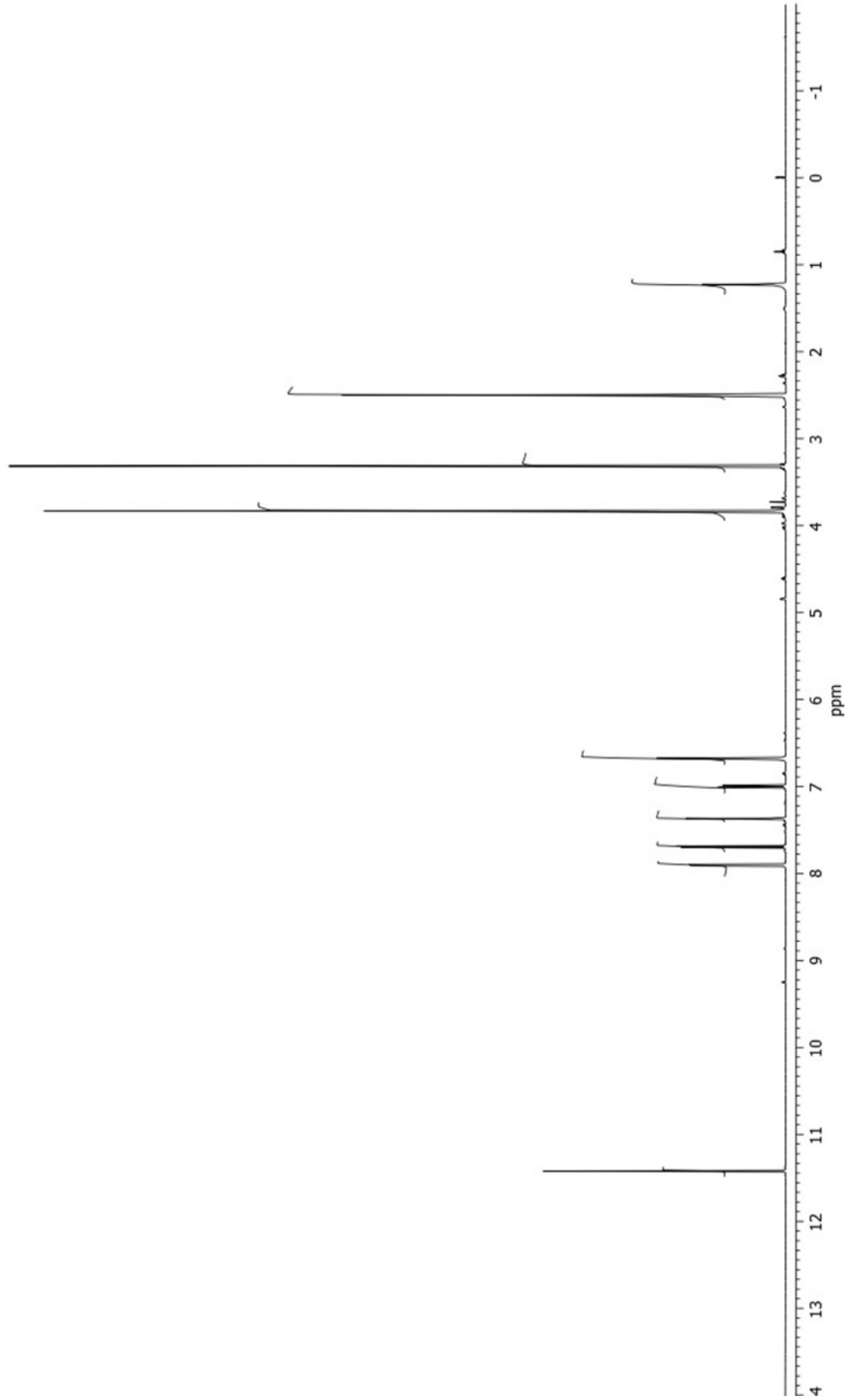
4.2.1 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

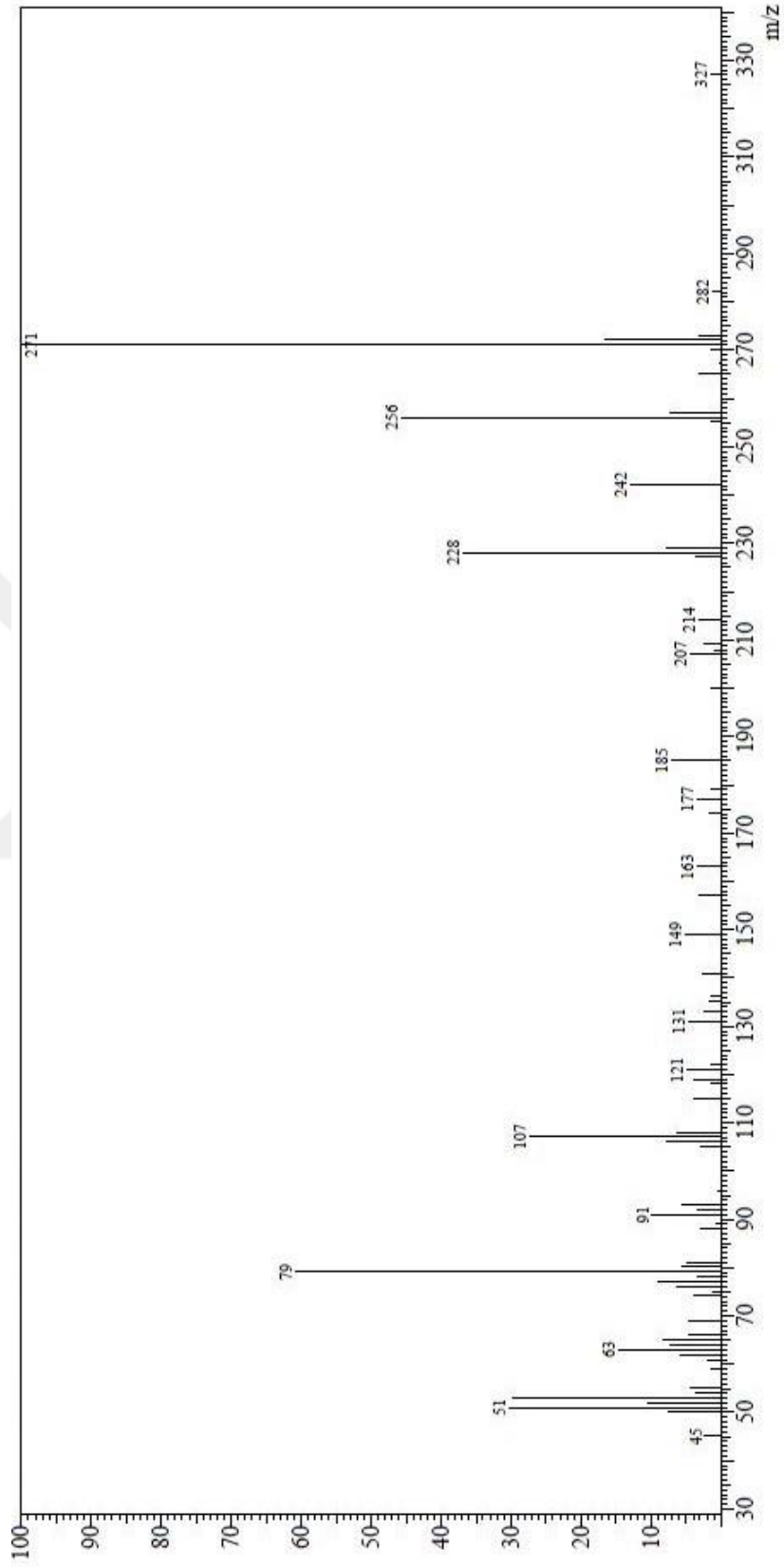
Bileşimin Adı	5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	271.27
Erime Noktası	119.5-121 ⁰ C
Verim	% 27
FTIR (ATR)	v 3091 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2970 (Alifatik C-H gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1486 (Aromatik halka, C=C gerilmesi) 1386 (Alifatik -CH eğilimi), 1294 (-C-O gerilimi) ve 1196-700 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.82 (s, 3H, -OCH ₃ (4)) 3.84 (s, 3H, -OCH ₃ (4')) 6.66-6.69 (m, 2H, H _{3'} + H _{5'}) 7.00 (dd, 1H, J ₁ = 8.79, J ₂ = 2.44, H ₅) 7.37 (d, 1H, J = 2.44, H ₃) 7.68 (d, 1H, J = 8.79, H ₆) 7.90 (d, 1H, J = 9.27, H _{6'}) 11.42 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 66.41 , H % 4.83 , N % 5.16 , Bulunan C % 66.40 , H % 4.81 , N % 5.13
MS (ESI) m/z	271 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.1.1: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



Şekil 4.2.1.2: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

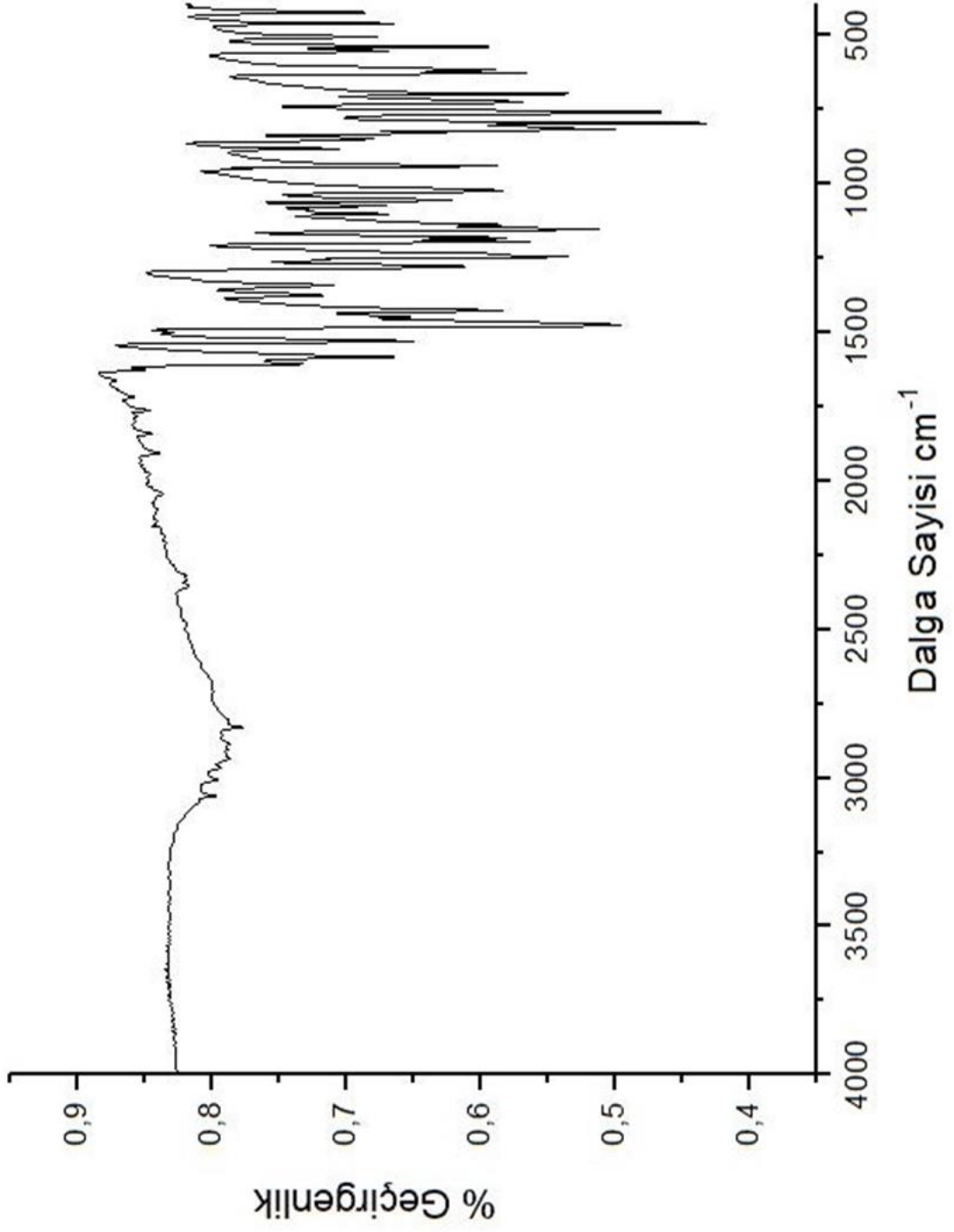


Şekil 4.2.1.3: 5-metoksi-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

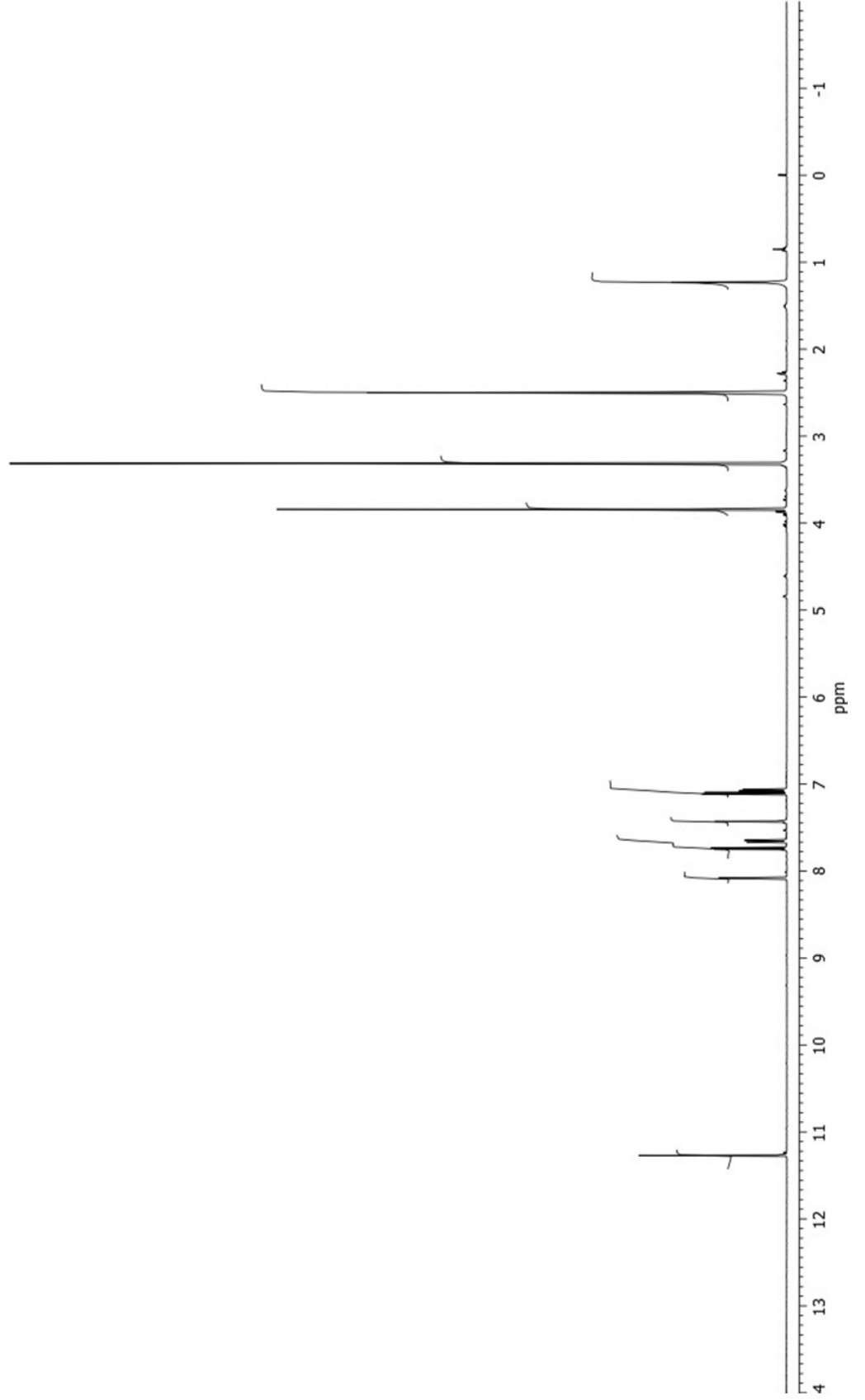
4.2.2 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

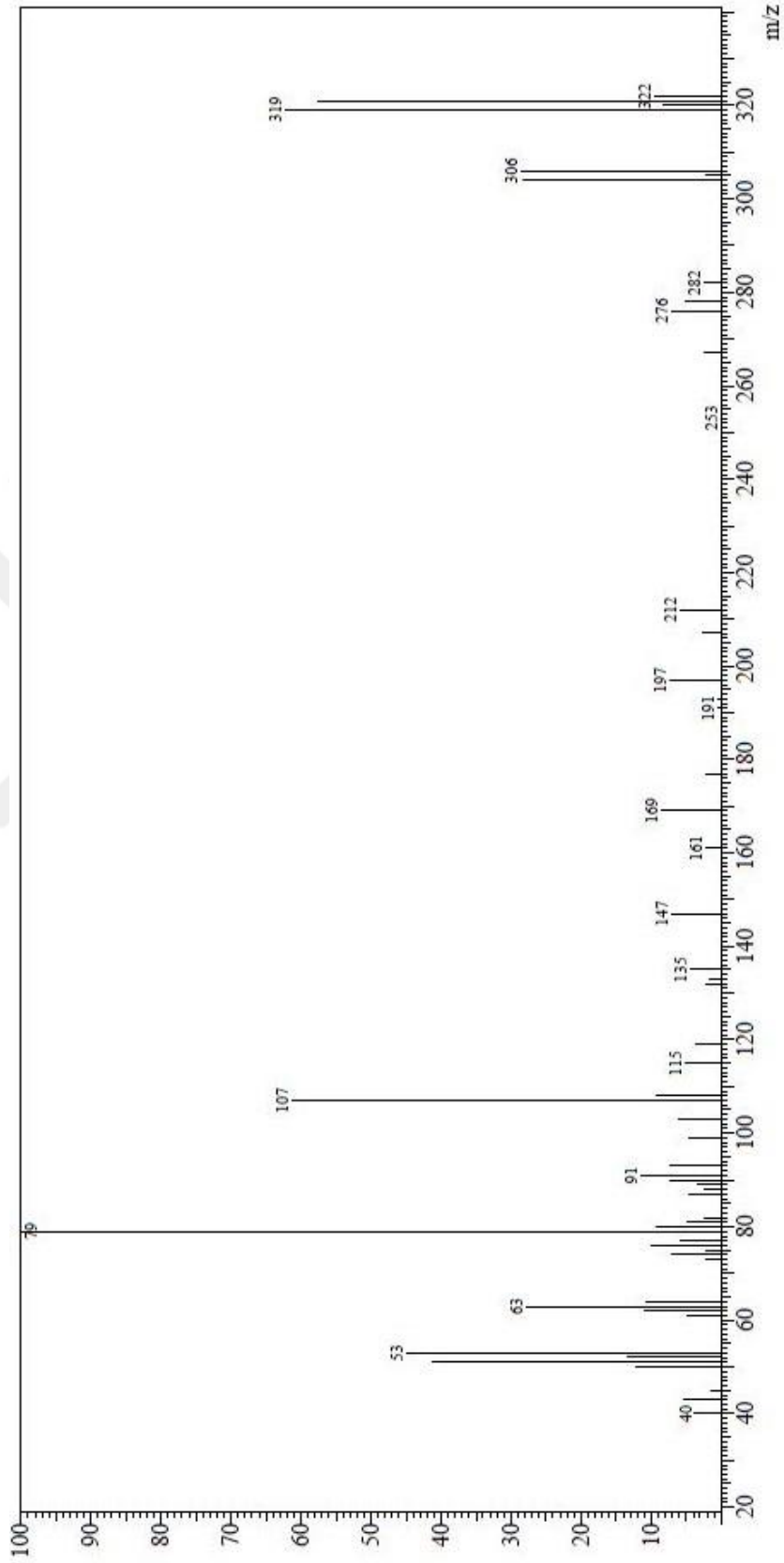
Bileşimin Adı	4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	320.14
Erime Noktası	185-188 °C
Verim	% 54
FTIR (ATR)	v 3070 (Aromatik halka, =CH gerilimi) 2956 (Alifatik, C-H gerilimi) 1588 (C=N gerilimi), 1476 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1373 (Alifatik, -CH eğilimi), 1275 (-C-O gerilimi), 1160-702 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 740 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.84 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 7.08 (dd, 1H, J ₁ = 8.78, J ₂ = 2.44, H ₅) 7.11 (d, 1H, J ₁ = 8.78, H _{3'}) 7.42 (d, 1H, J = 2.92, H ₃) 7.66 (dd, 1H, J ₁ = 8.78, J ₂ = 2.44, H _{4'}) 7.75 (d, 1H, J = 8.79, H ₆) 8.08 (d, 1H, J = 2.44, H _{6'}) 11.26 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 52.52 , H % 3.15 , N % 4.38 , Bulunan C % 52.54 , H % 3.12 , N % 4.36
MS (ESI) m/z	319 (65, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.2.1: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



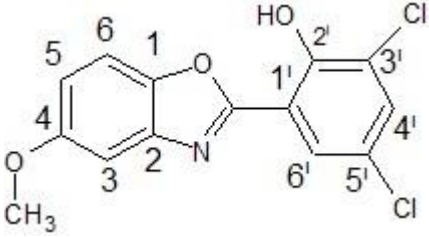
Şekil 4.2.2.2: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

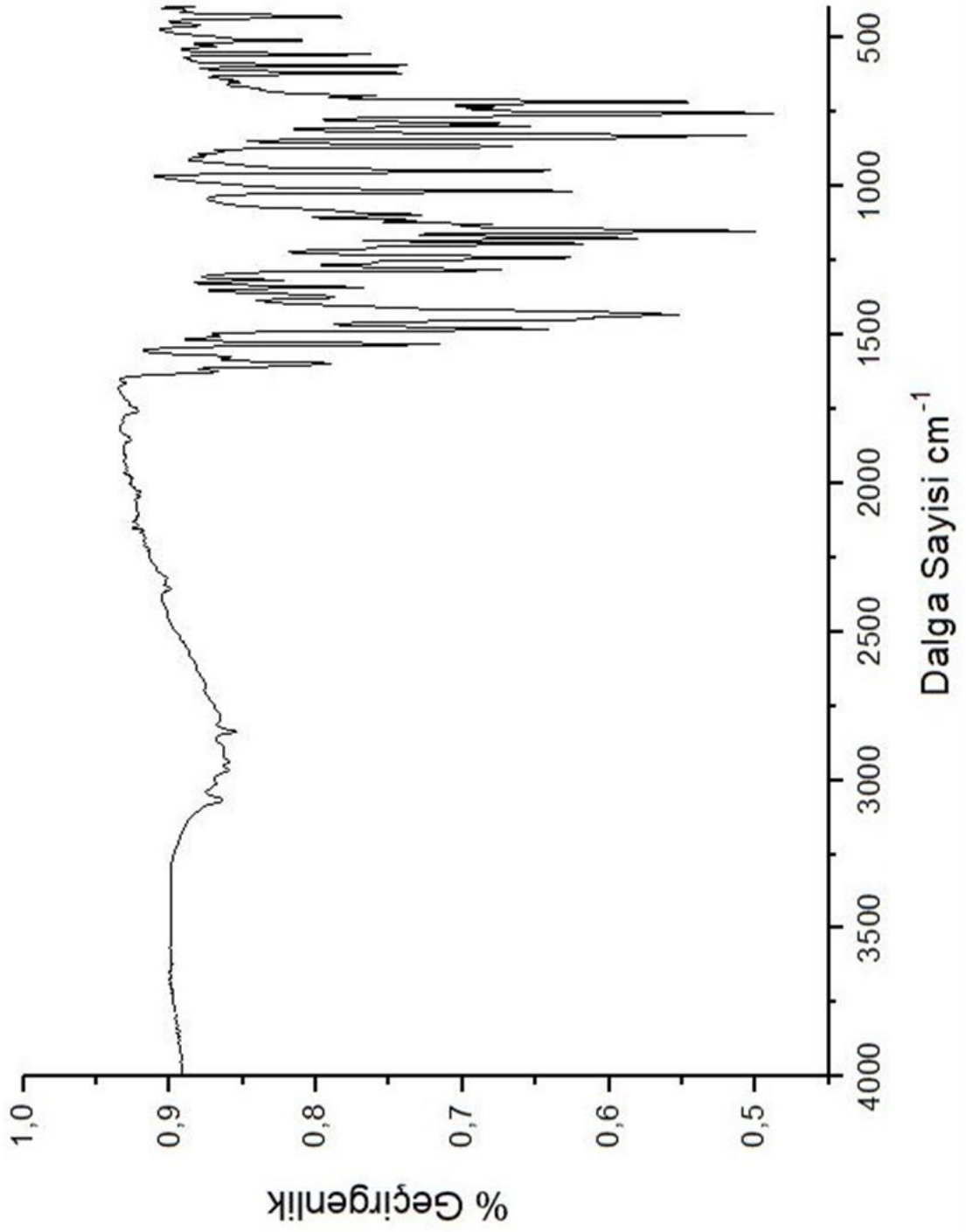


Şekil 4.2.2.3: 4-bromo-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

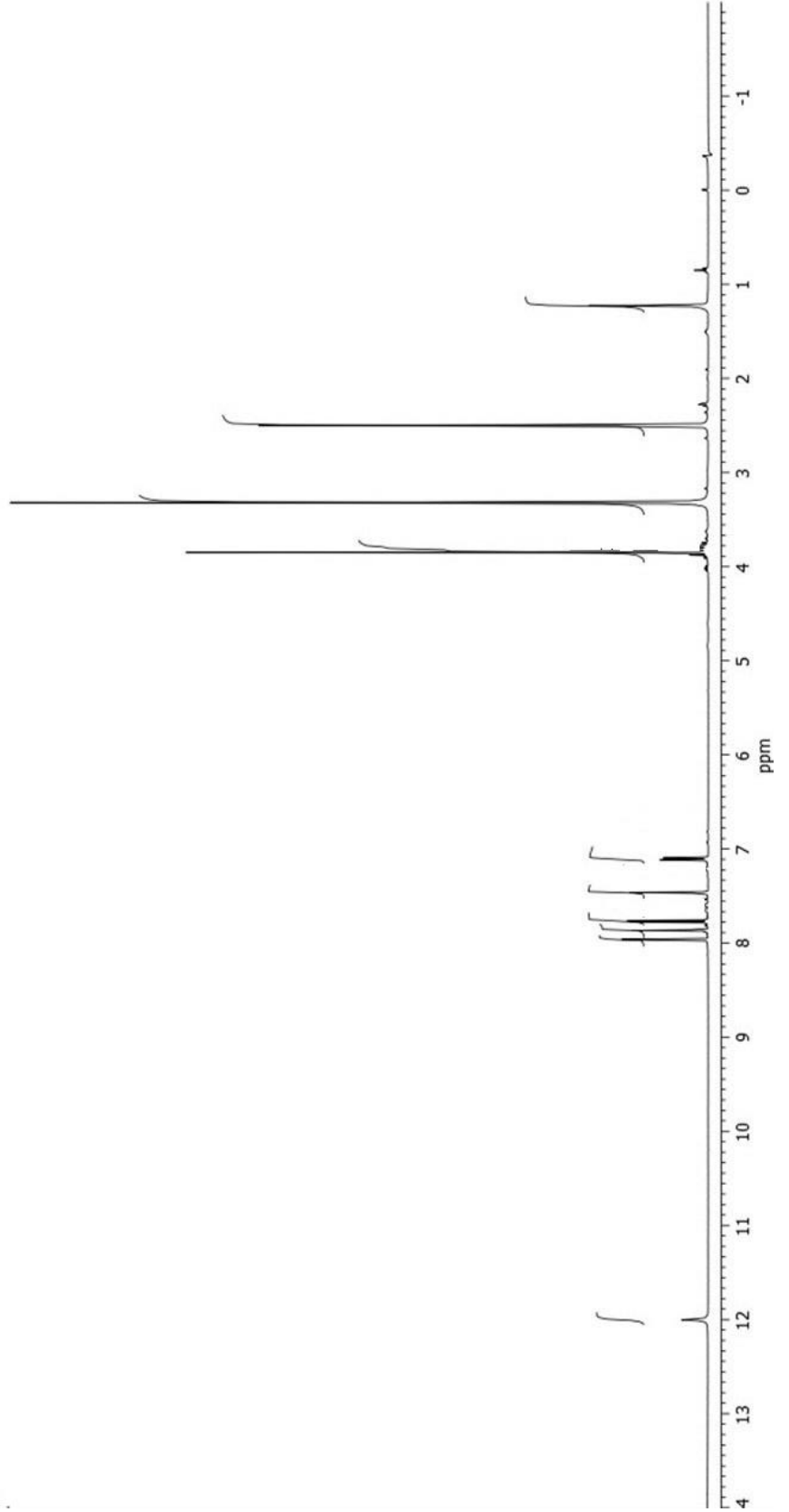
4.2.3 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

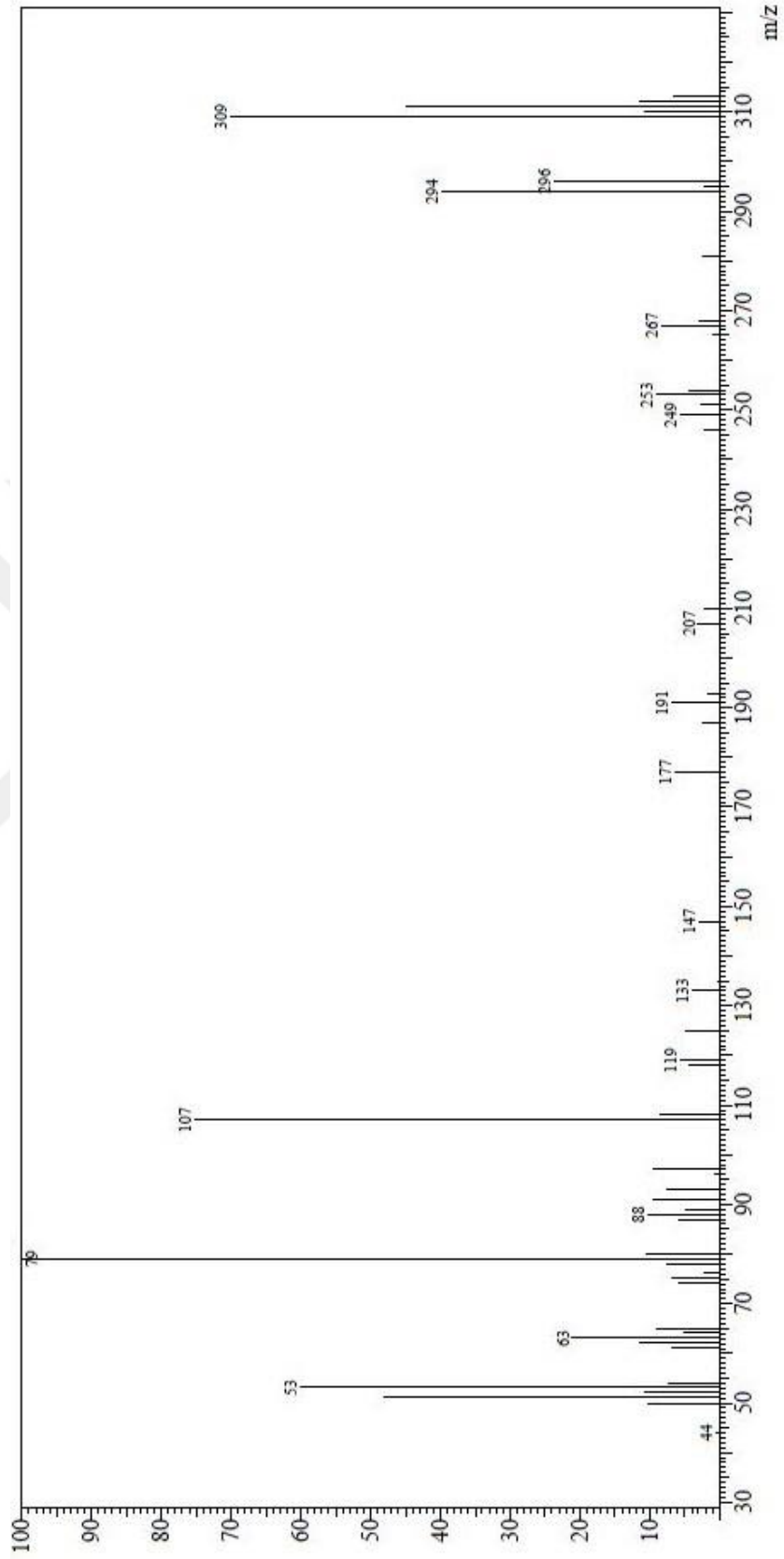
Bileşimin Adı	2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	310.13
Erime Noktası	169.5-172 ⁰ C
Verim	% 55
FTIR (ATR)	v 3070 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2860 (Alifatik, C-H gerilimi), 1600 (C=N gerilimi), 1430 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1380 (Alifatik, -CH eğilimi) 1280 (-C-O gerilimi), 935 (C-Cl titreşimi) ve 1160-700 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.85 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 7.10 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.79, <i>J</i> ₂ = 2.44, H5) 7.46 (d, 1H, <i>J</i> ₁ = 2.93, H3) 7.77 (d, 1H, <i>J</i> = 8.76, H4 ¹) 7.86 (d, 1H, <i>J</i> = 2.44, H6) 7.96 (d, 1H, <i>J</i> = 2.44, H6 ¹) 12.00 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 54.22 , H % 2.93 , N % 4.52 , Bulunan C % 54.20 , H % 2.93 , N % 4.52
MS (ESI) m/z	309 (71, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.3.1: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



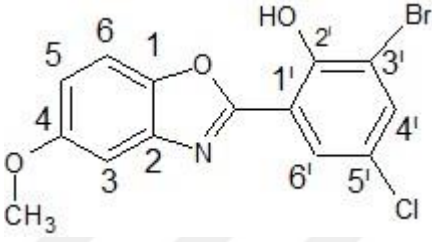
Şekil 4.2.3.2: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün ¹H-NMR Spektrumu

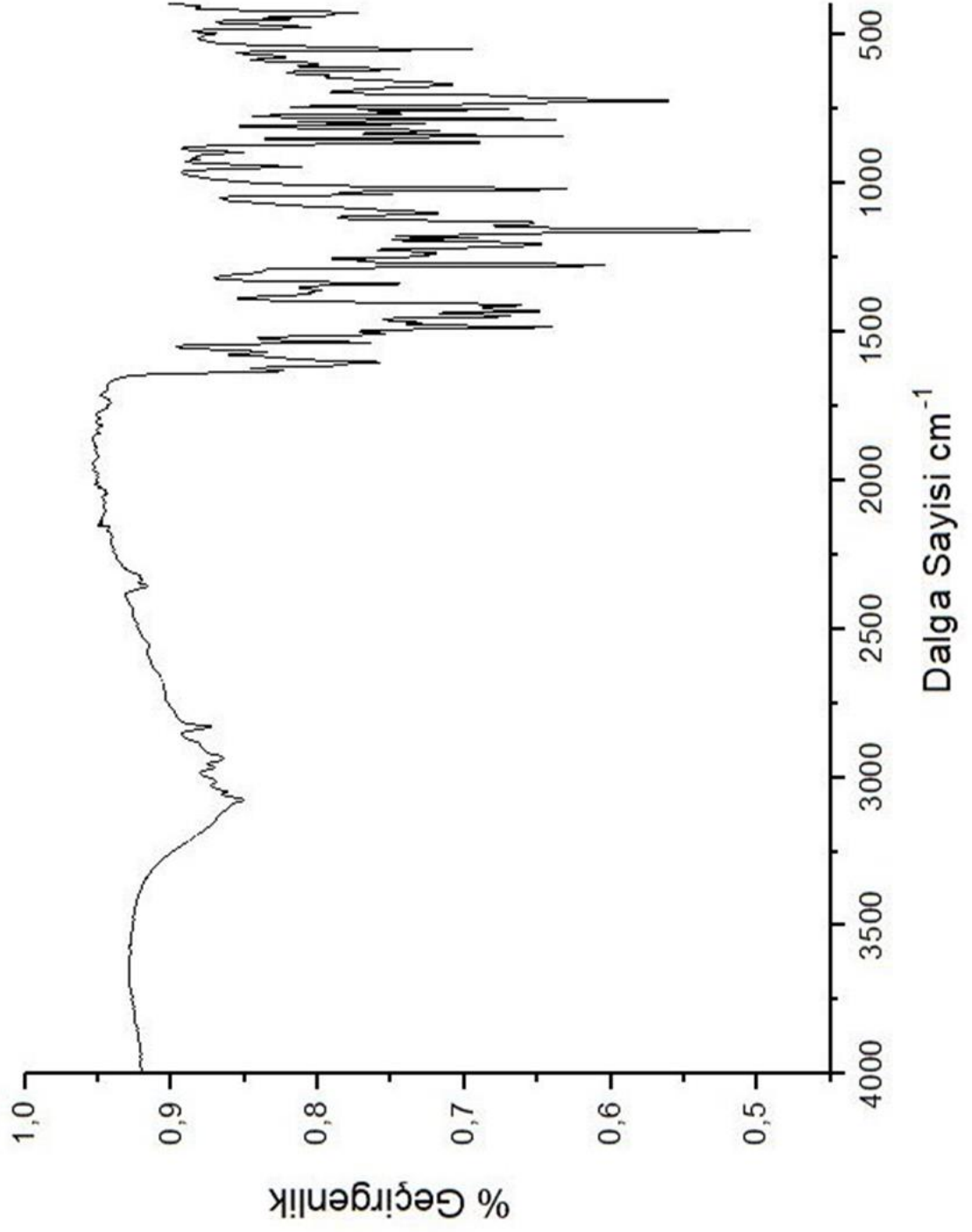


Şekil 4.2.3.3: 2,4-dikloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

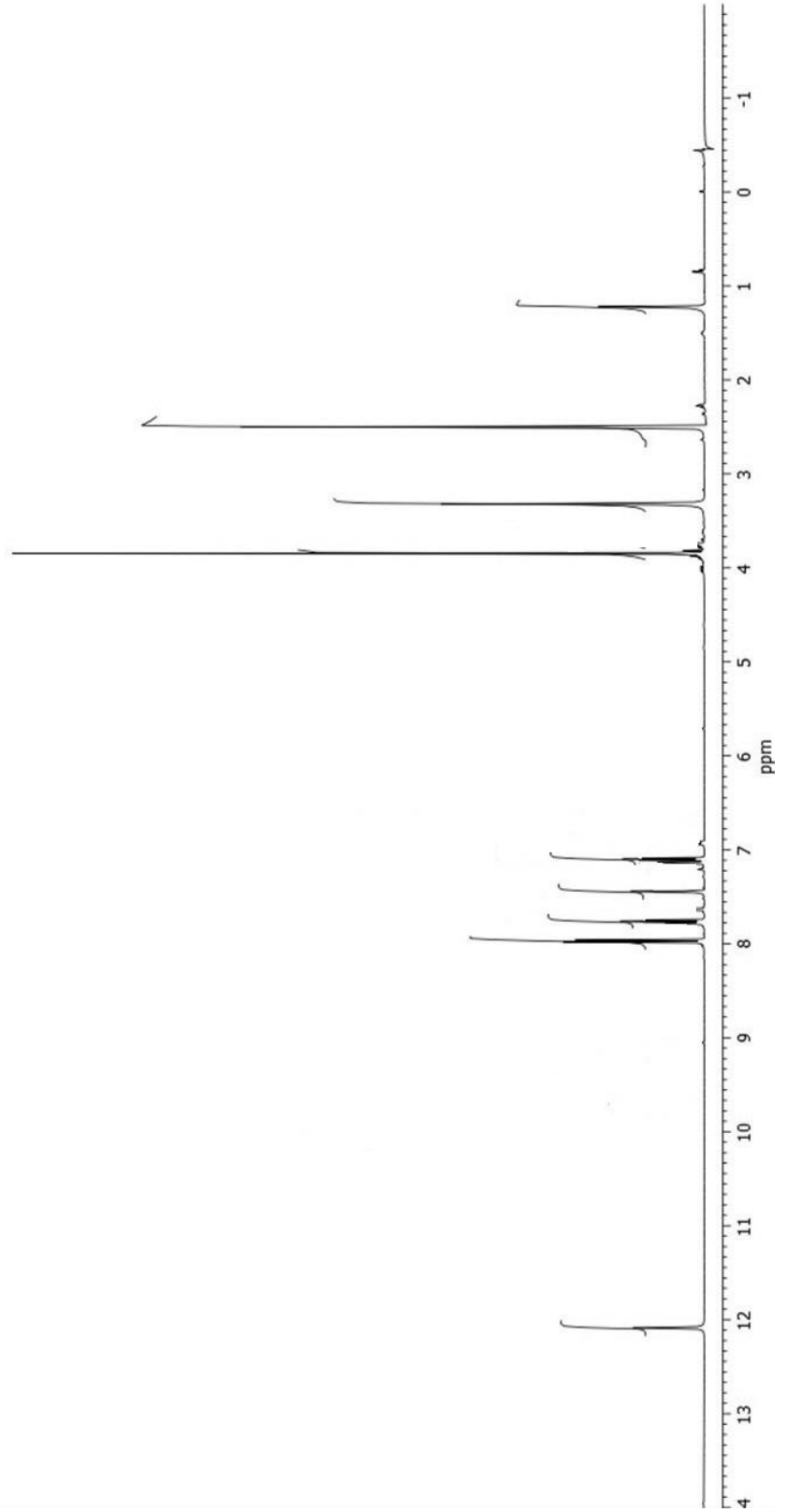
4.2.4 2-bromo-4-kloro-6-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.4.1: 2-bromo-4-kloro-6-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

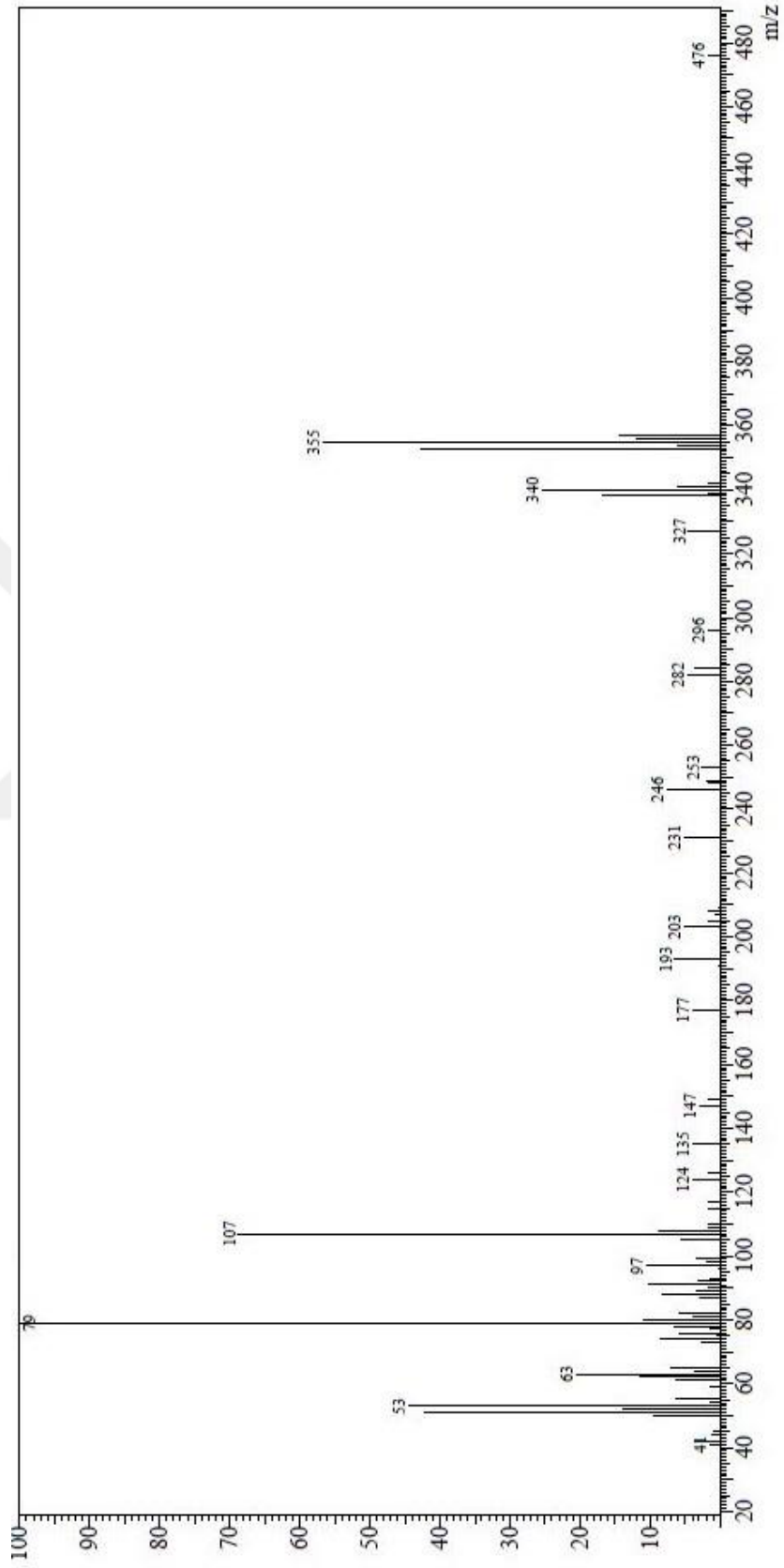
Bileşimin Adı	2-bromo-4-kloro-6-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₉ BrClNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol⁻¹)	354.58
Erime Noktası	160.5-162 °C
Verim	% 60
FTIR (ATR)	v 3080 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2940 (Alifatik, C-H gerilimi), 1610 (C=N gerilimi), 1490 (Aromatik halka C=C gerilmesi), 1340 (Alifatik -CH eğilimi), 1285 (-C-O gerilimi), 851 (C-Cl titreşimi), 1170-750 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 730 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹H-NMR (DMSO)	3.87 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 7.08 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.79, <i>J</i> ₂ = 2.93, H5) 7.44 (d, 1H, <i>J</i> ₁ = 2.44, H3) 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 8.78, H6) 7.96 (m, 2H, H4' + H6') 12.08 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 47.42 , H % 2.56 , N % 3.95 , Bulunan C % 47.41 , H % 2.54 , N % 3.94
MS (ESI) m/z	355 (60, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.4.1: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



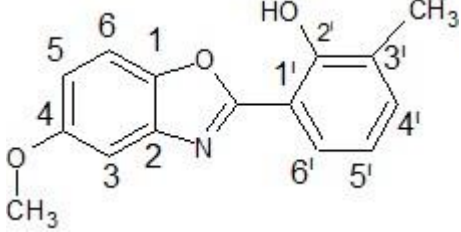
Şekil 4.2.4.2: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

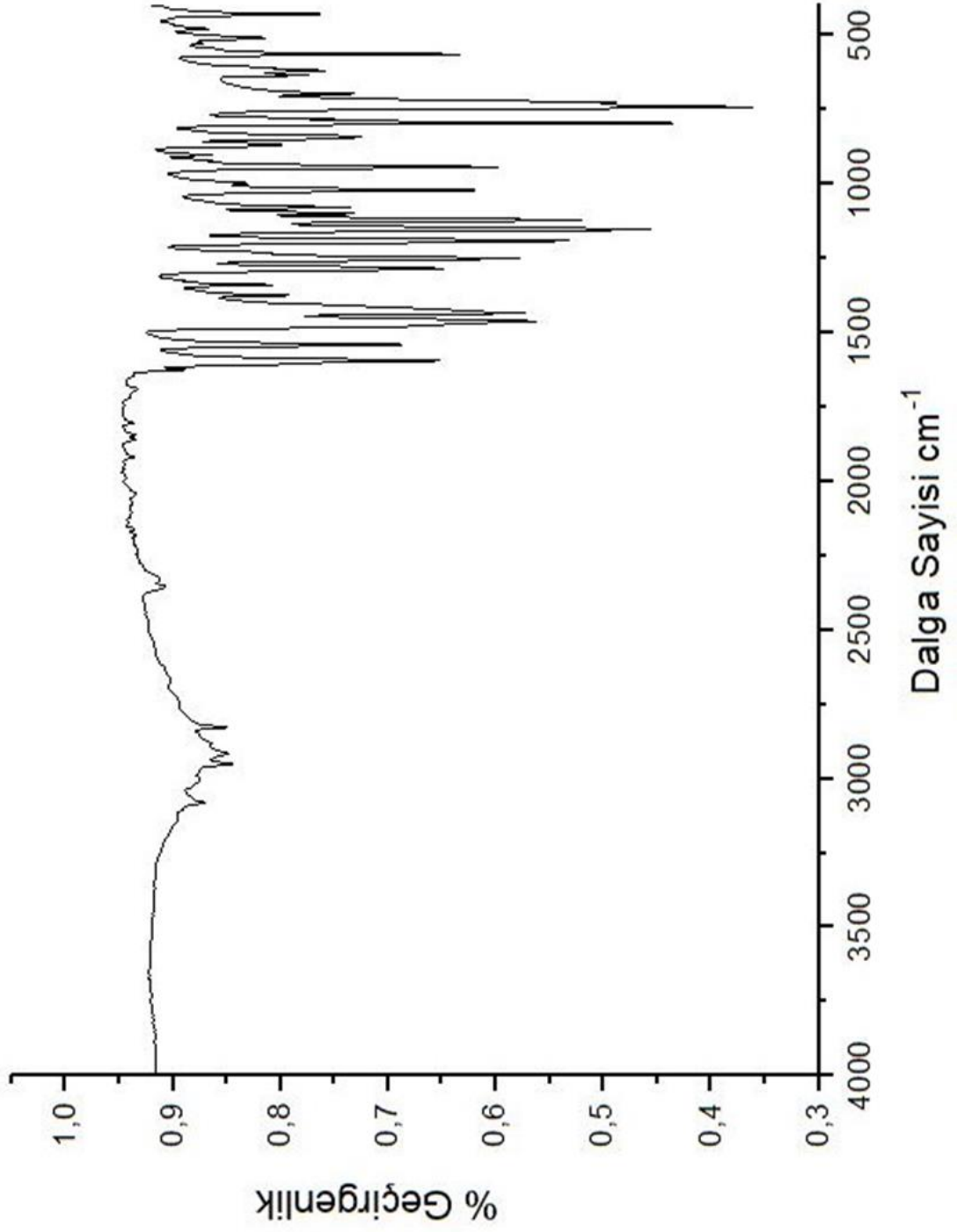


Şekil 4.2.4.3: 2-bromo-4-kloro-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

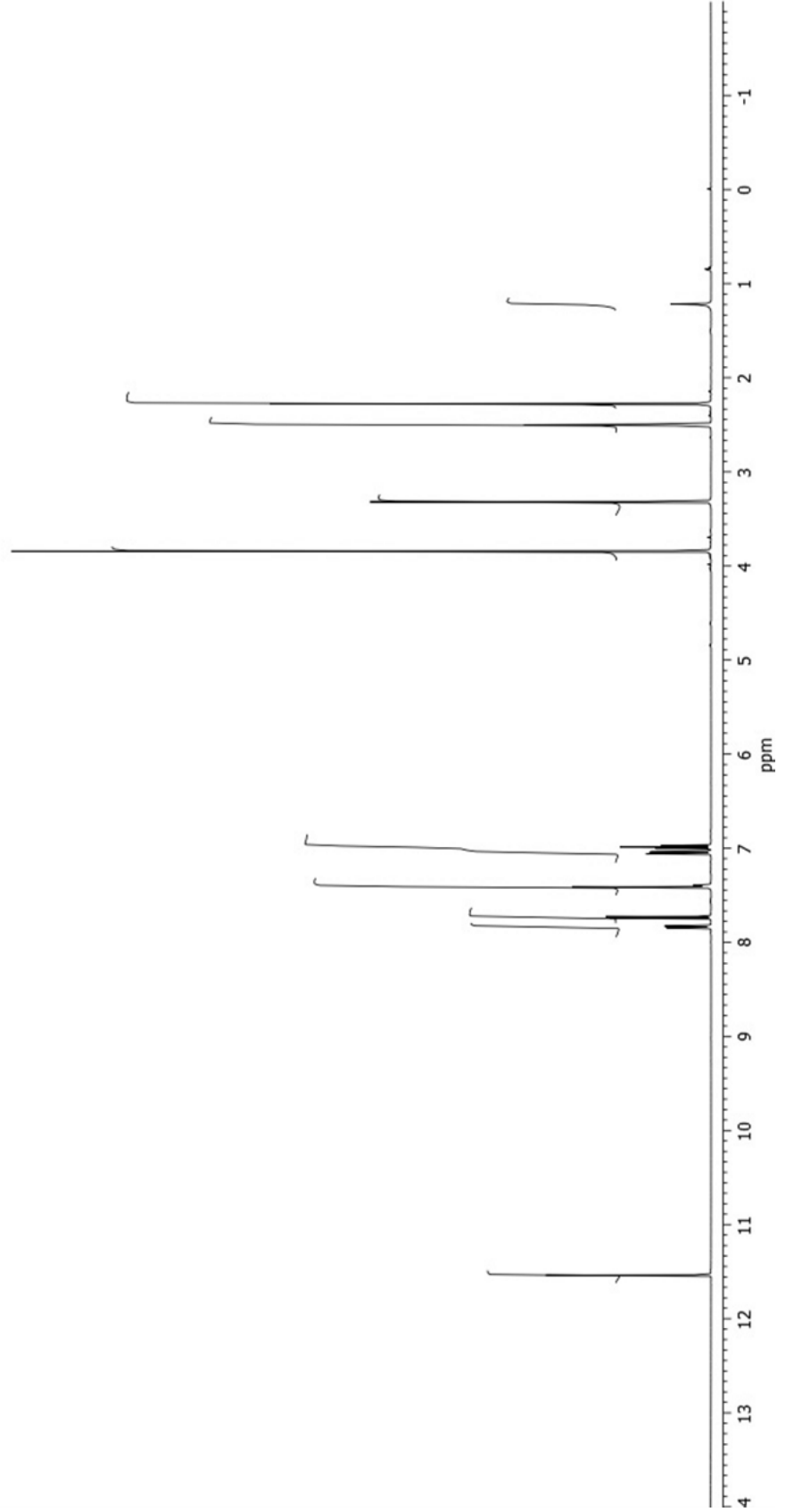
4.2.5 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol

Tablo 4.2.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

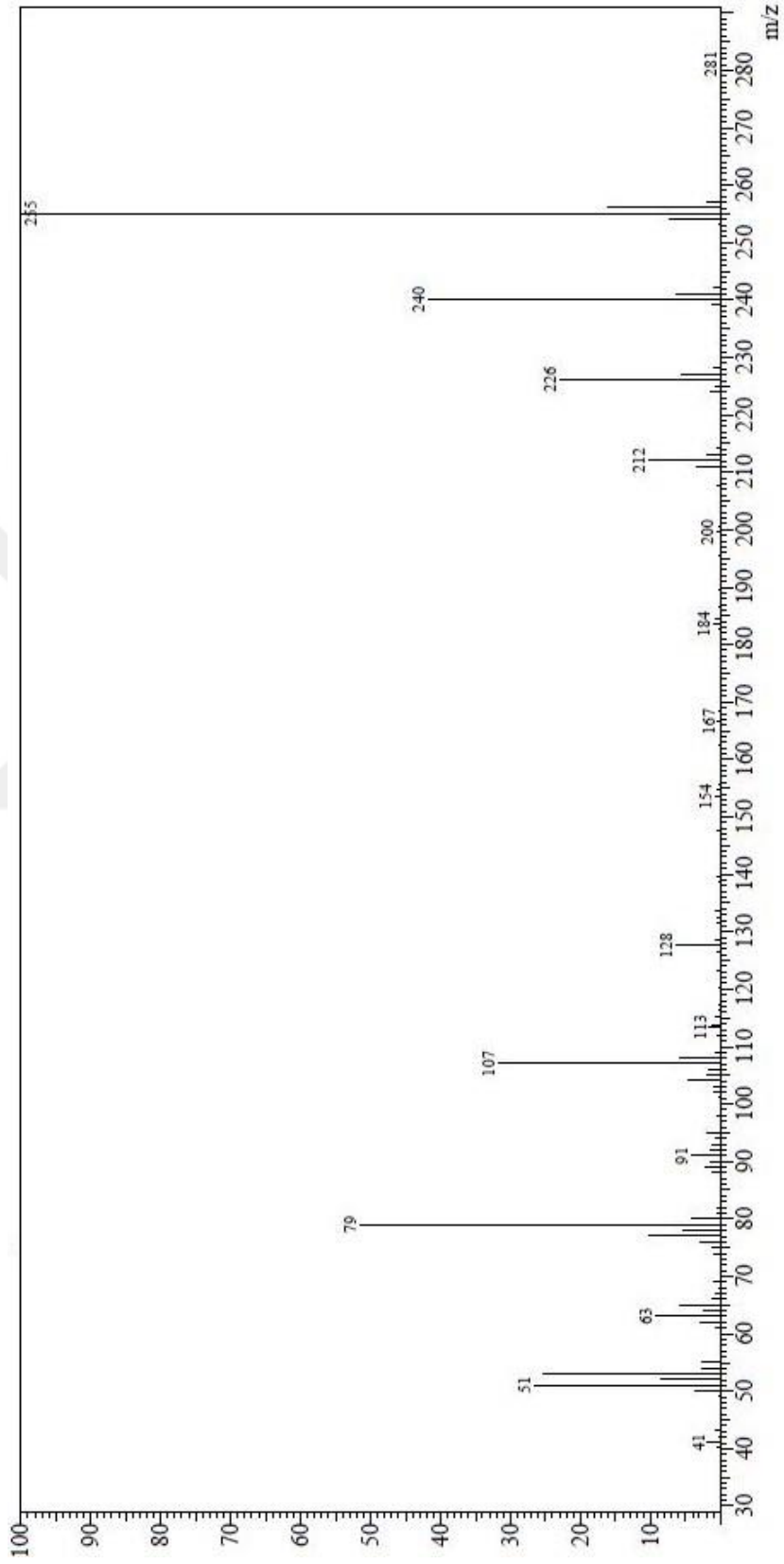
Bileşimin Adı	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	255.27
Erime Noktası	128-129.6 °C
Verim	% 38
FTIR (ATR)	v 3080 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2960 (Alifatik, C-H gerilimi), 1597 (C=N gerilimi), 1470 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1381 (Alifatik C-H eğilimi), 1290 (-C-O gerilimi) ve 1196-749 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	2.27 (s, 3H, -CH ₃) 3.84 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 6.98 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 7.81, <i>J</i> ₂ = 7.32, H5') 7.05 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.79, <i>J</i> ₂ = 2.44, H5) 7.39-7.41 (m, 2H, H3 + H4') 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 8.78, H6) 7.84 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 7.81, <i>J</i> ₂ = 2.44, H6')
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 70.58 , H % 5.13 , N % 5.49 , Bulunan C % 70.58 , H % 5.16 , N % 5.48
MS (ESI) m/z	255 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.5.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol' ün IR Spektrumu



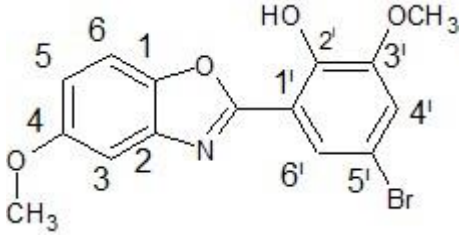
Şekil 4.2.5.2: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) -6-metilfenol' ün ¹H-NMR Spektrumu

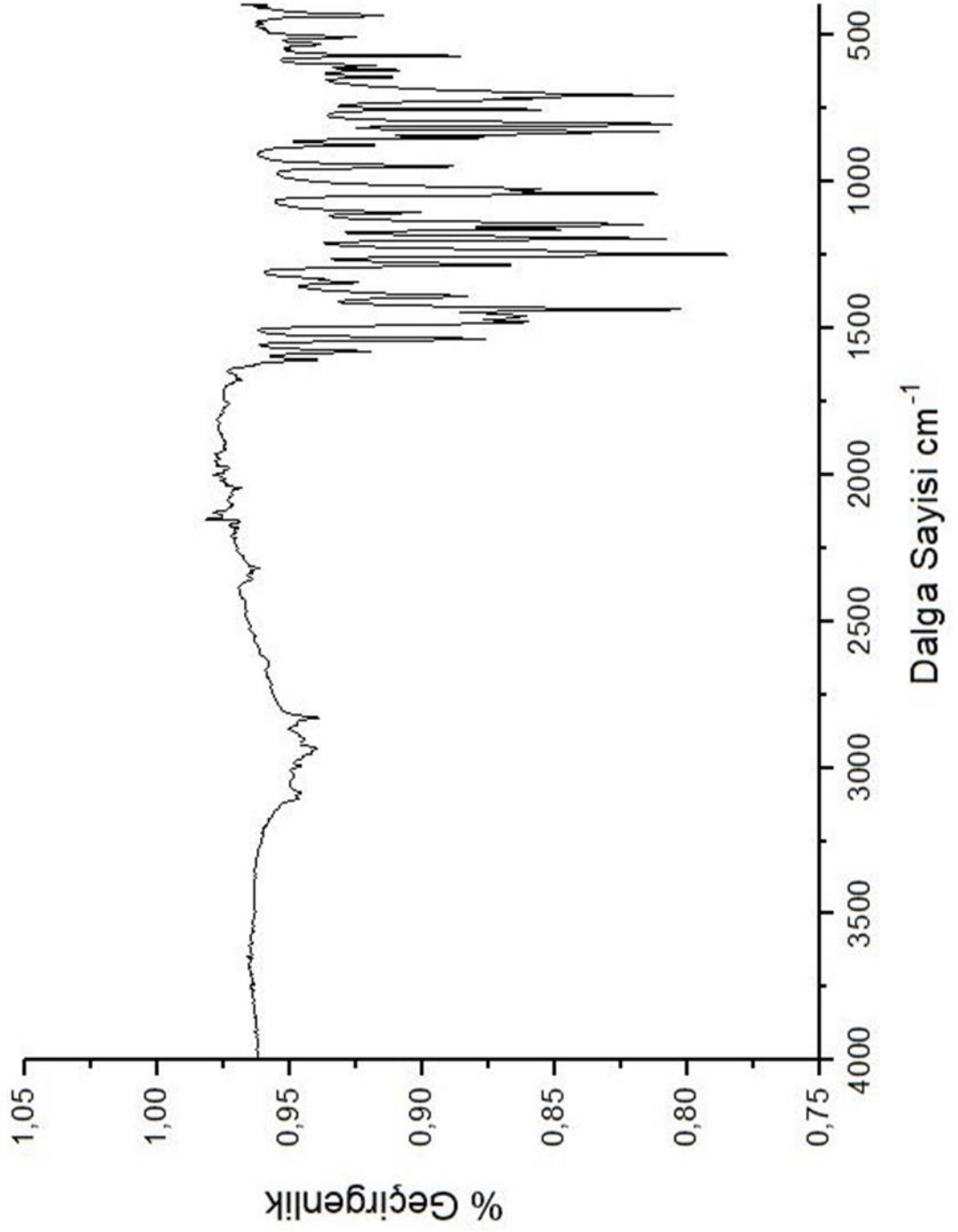


Şekil 4.2.5.3: 2-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il)-6-metilfenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

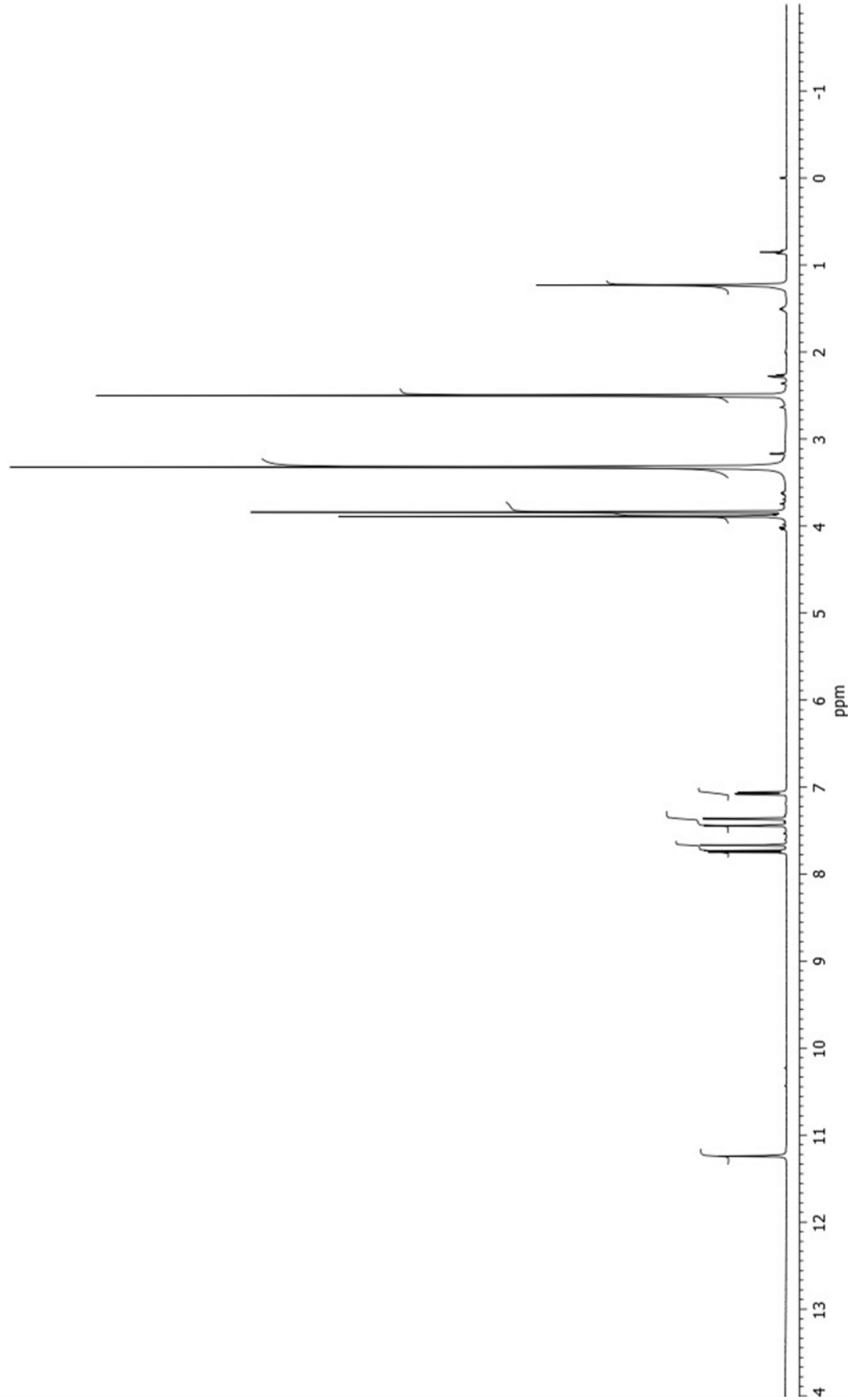
4.2.6 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

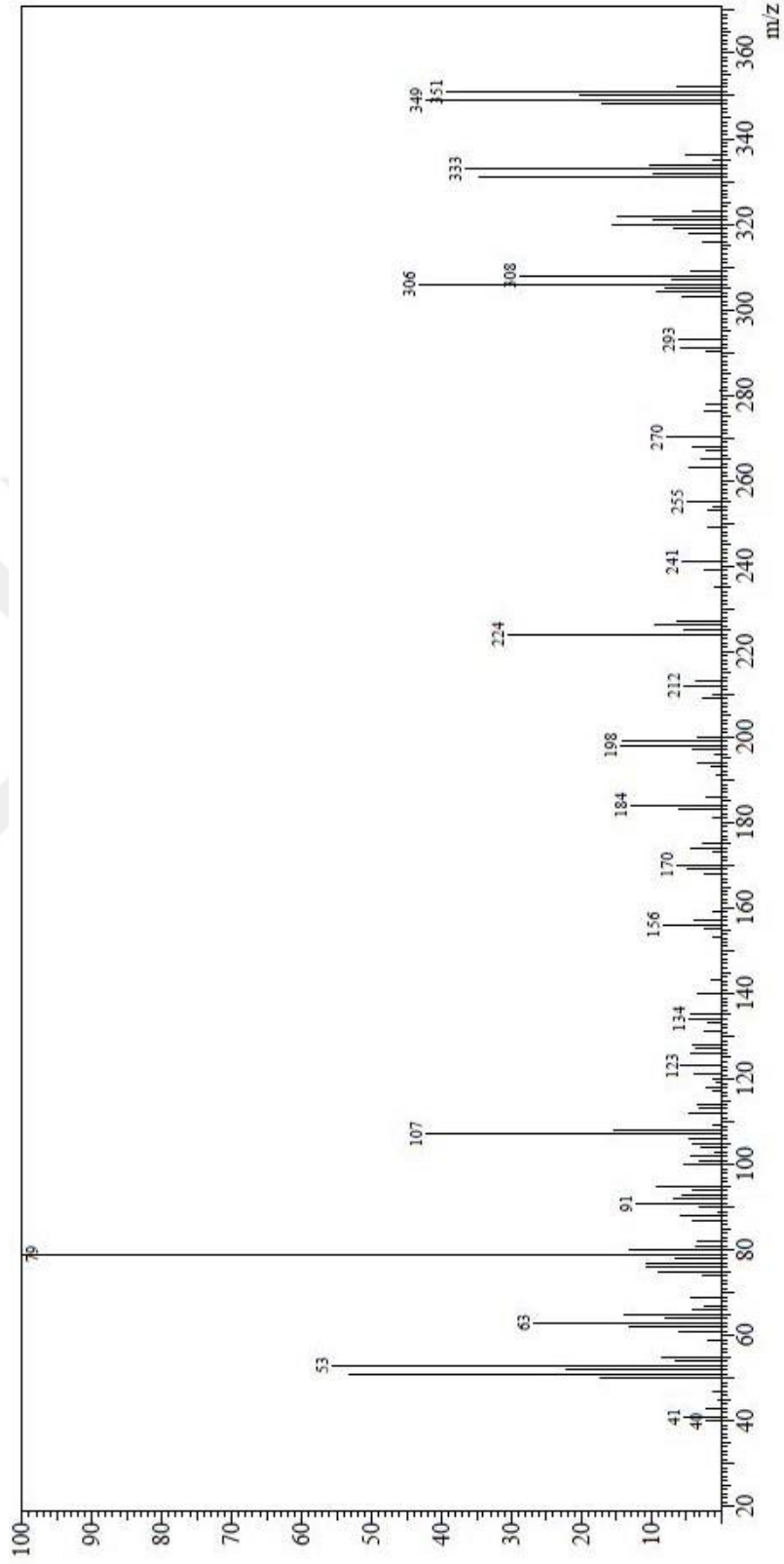
Bileşimin Adı	4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₄
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	350.16
Erime Noktası	207.5-209.5 ⁰ C
Verim	% 69
FTIR (ATR)	v 3100 (Aromatik halka, =CH gerilimi) 2950 (Alifatik C-H gerilimi), 1590 (C=N gerilimi), 1440 (Aromatik halka, C=C gerilmesi), 1390 (Alifatik -CH eğilimi), 1260 (-C-O gerilimi), 1196-814 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) ve 711 (C-Br titreşimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.83 (s, 3H, -OCH ₃ (₄)) 3.89 (s, 3H, -OCH ₃ (_{4'})) 7.06 (dd, 1H, J ₁ = 8.78, J ₂ = 2.44, H ₅) 7.36 (d, 1H, J = 2.44, H ₃) 7.44 (d, 1H, J = 2.44, H _{4'}) 7.66 (d, 1H, J = 2.45, H ₆) 7.84 (d, 1H, J = 8.79, H _{6'}) 11.24 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 51.45 , H % 3.45 , N % 4.00 , Bulunan C % 51.41 , H % 3.43 , N % 4.02
MS (ESI) m/z	349 (45, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.6.1: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



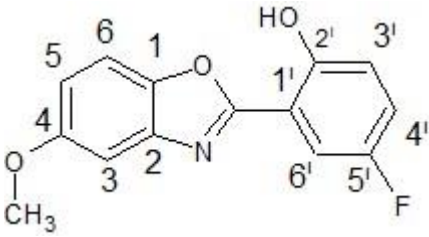
Şekil 4.2.6.2: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

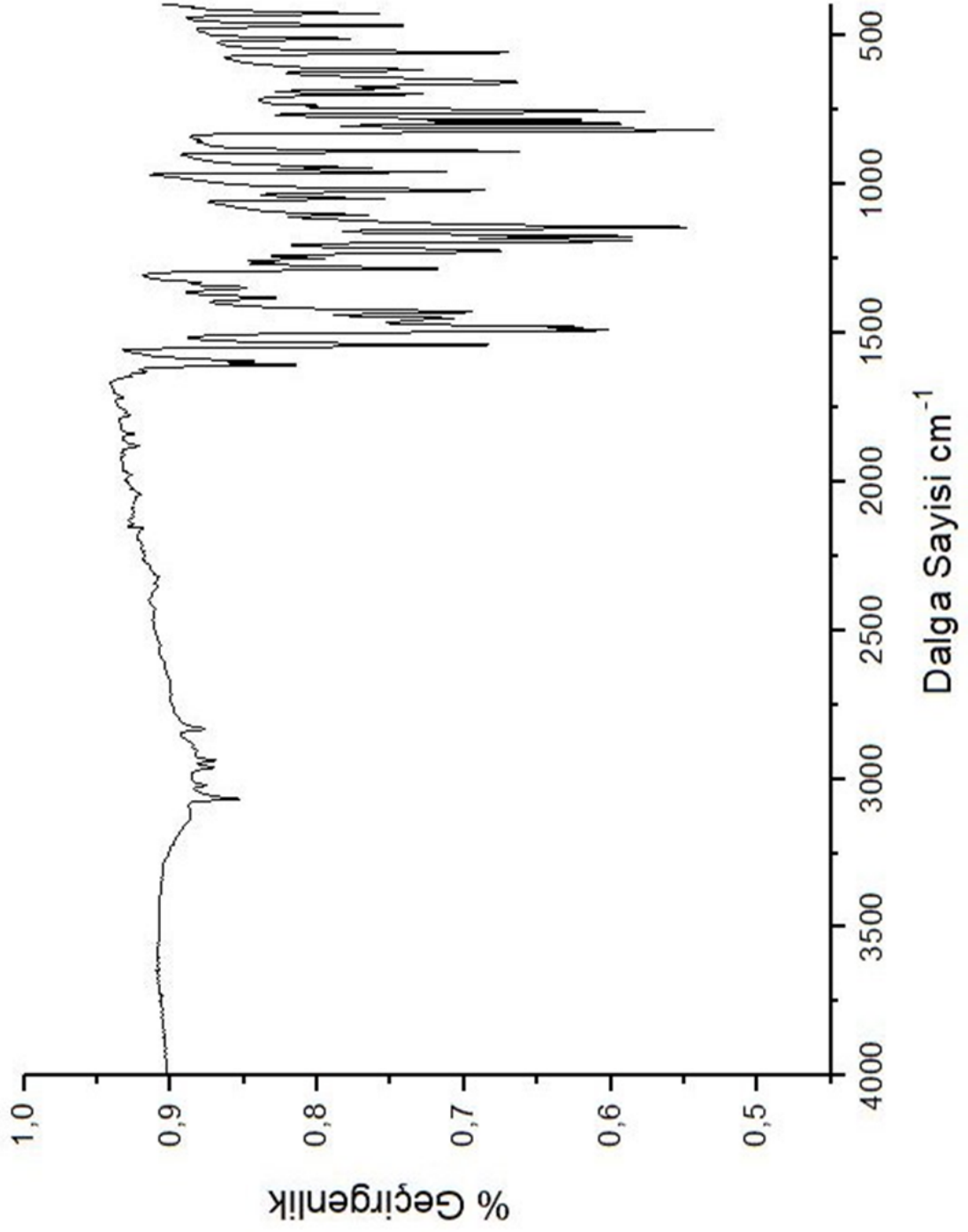


Şekil 4.2.6.3: 4-bromo-2-metoksi-6- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

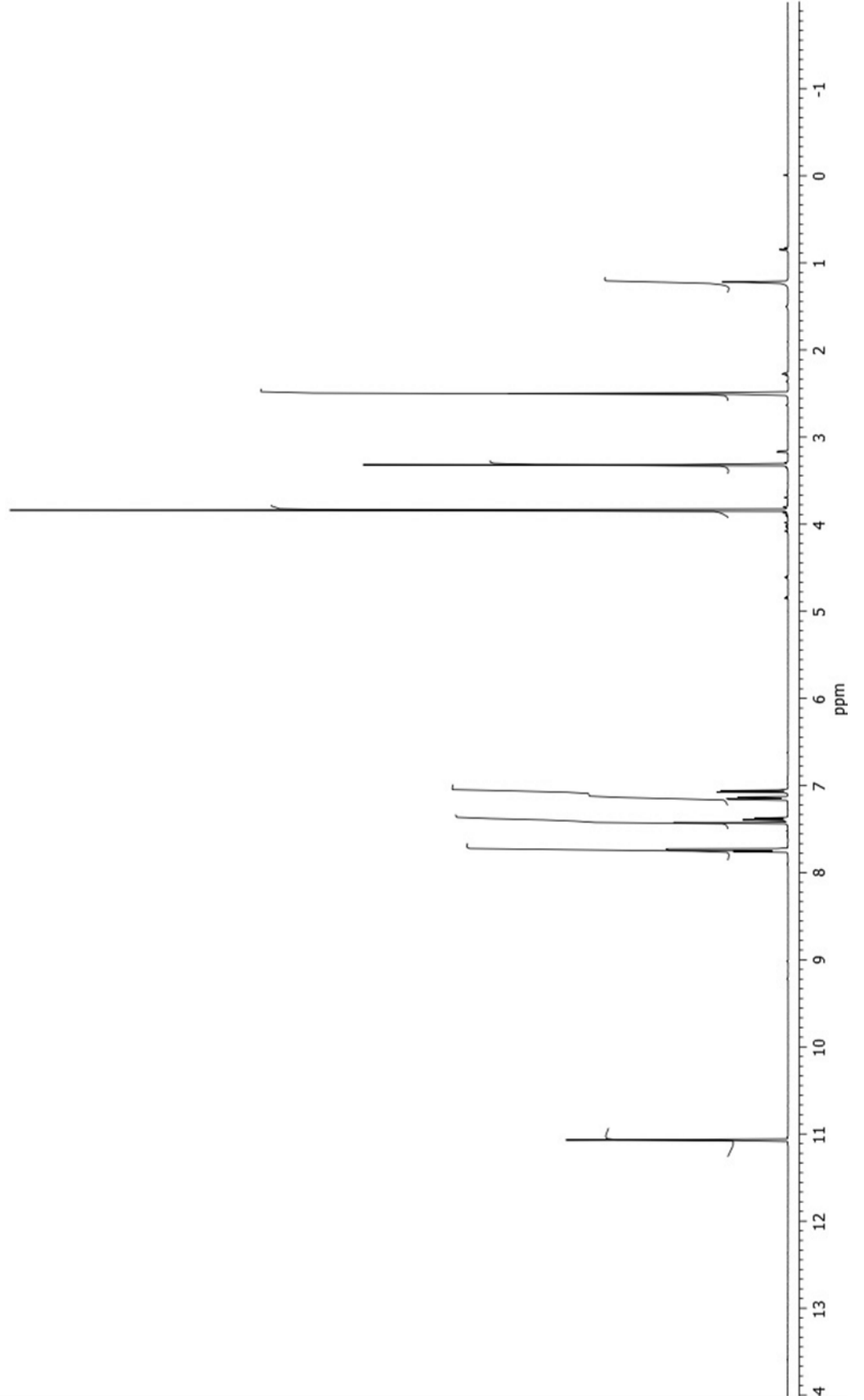
4.2.7 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.7.1: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

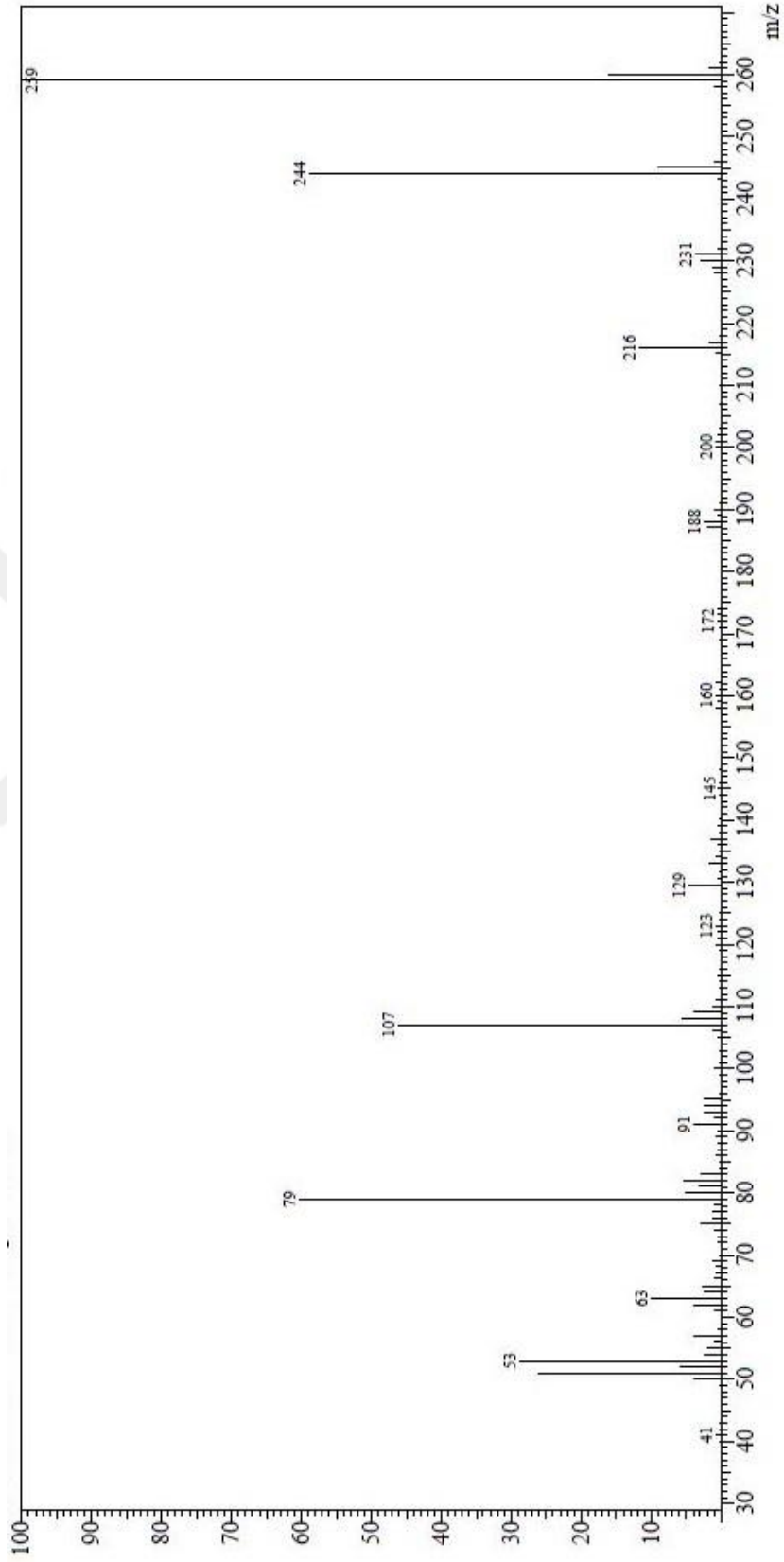
Bileşimin Adı	4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₀ FNO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	259.23
Erime Noktası	141-143.5 °C
Verim	% 32
FTIR (ATR)	v 3080 (Aromatik halka, =CH gerilimi), 2960 (Alifatik C-H gerilimi), 1550 (C=N gerilimi), 1386 (Alifatik -CH eğilimi), 1290 (-C-O gerilimi), 900-1030 (C-F titreşimi) ve 1190-660 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.83 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 7.06 (dd, 1H, J ₁ = 9.27, J ₂ = 2.44, H5) 7.15 (dd, 1H, J ₁ = 9.27, J ₂ = 4.40, H3') 7.36-7.42 (ddd, 1H, J ₁ = 3.42, J ₂ = 2.92, J ₃ = 3.43, H4') 7.43 (d, 1H, J = 2.44, H3) 7.72-7.76 (m, 1H, H6+ H6') 11.06 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 64.86 , H % 3.89 , N % 5.40 , Bulunan C % 64.83 , H % 3.90 , N % 5.38
MS (ESI) m/z	259 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.7.1: 4-floro-2-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün IR Spektrumu



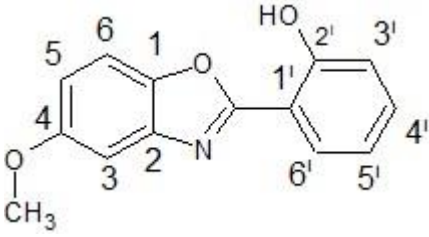
Şekil 4.2.7.2: 4-floro-2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

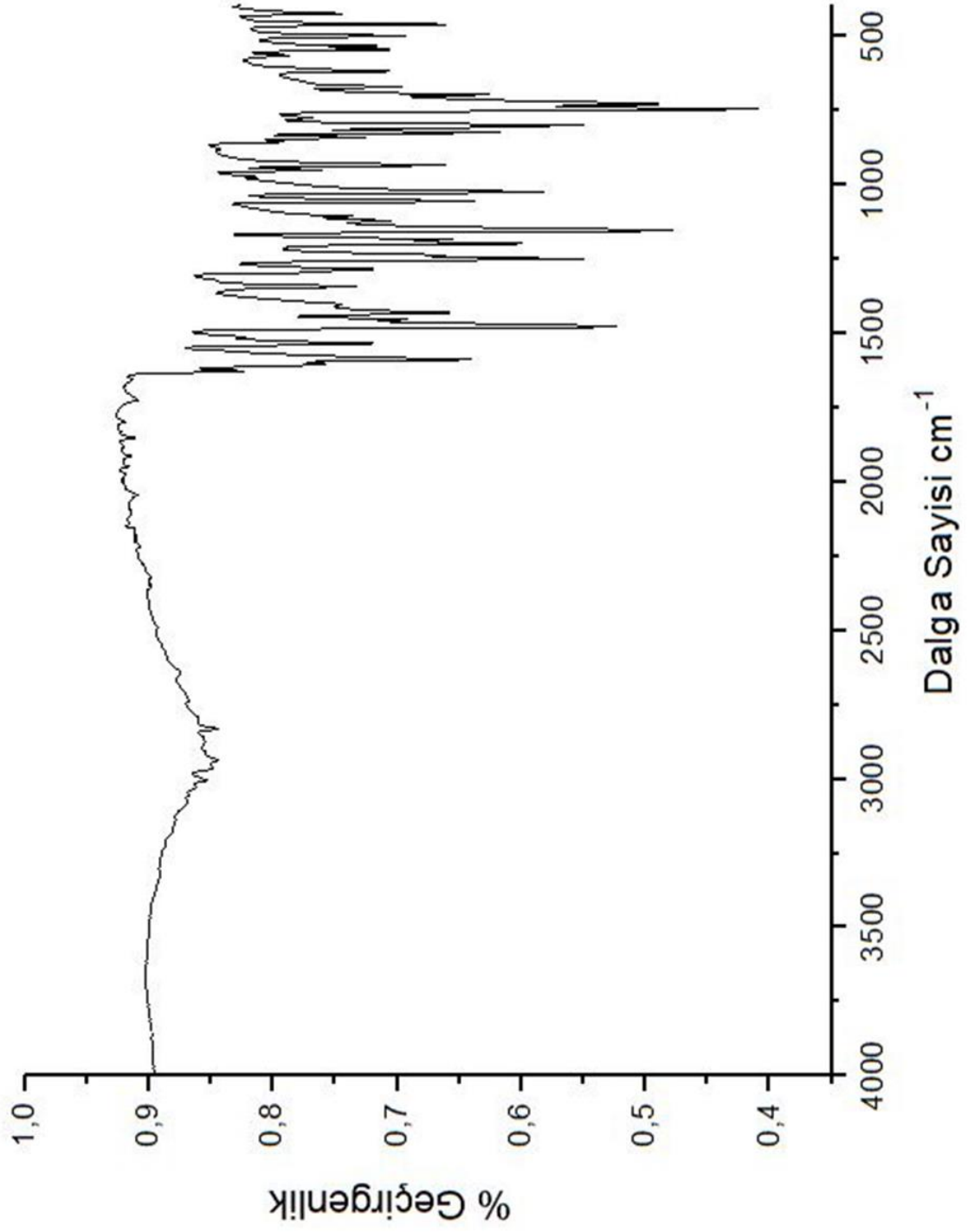


Şekil 4.2.7.3: 4-floro-2-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol' ün MS [+ESI] Spektrumu

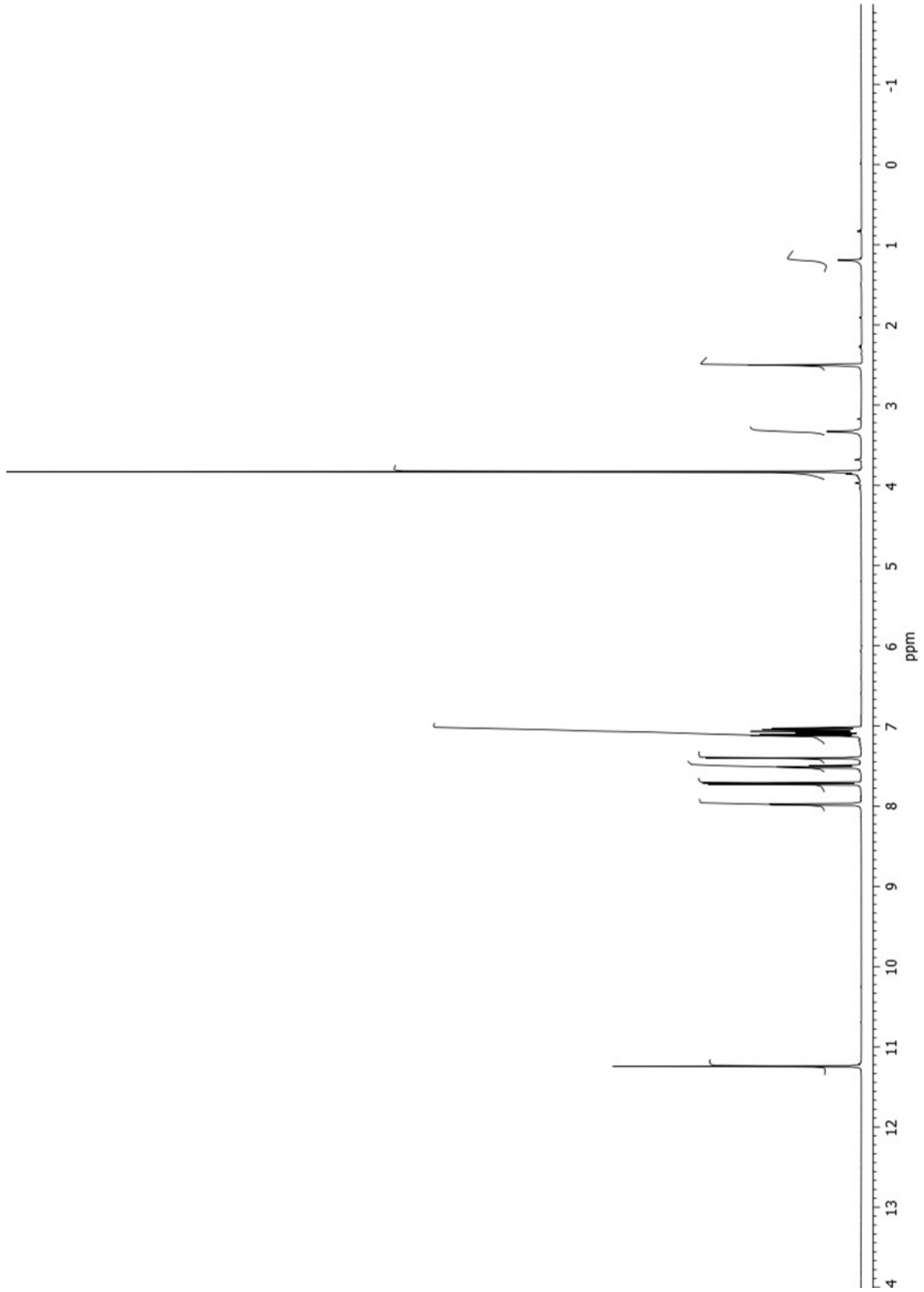
4.2.8 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol

Tablo 4.2.8.1: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün Özellikleri ve Analiz Verileri

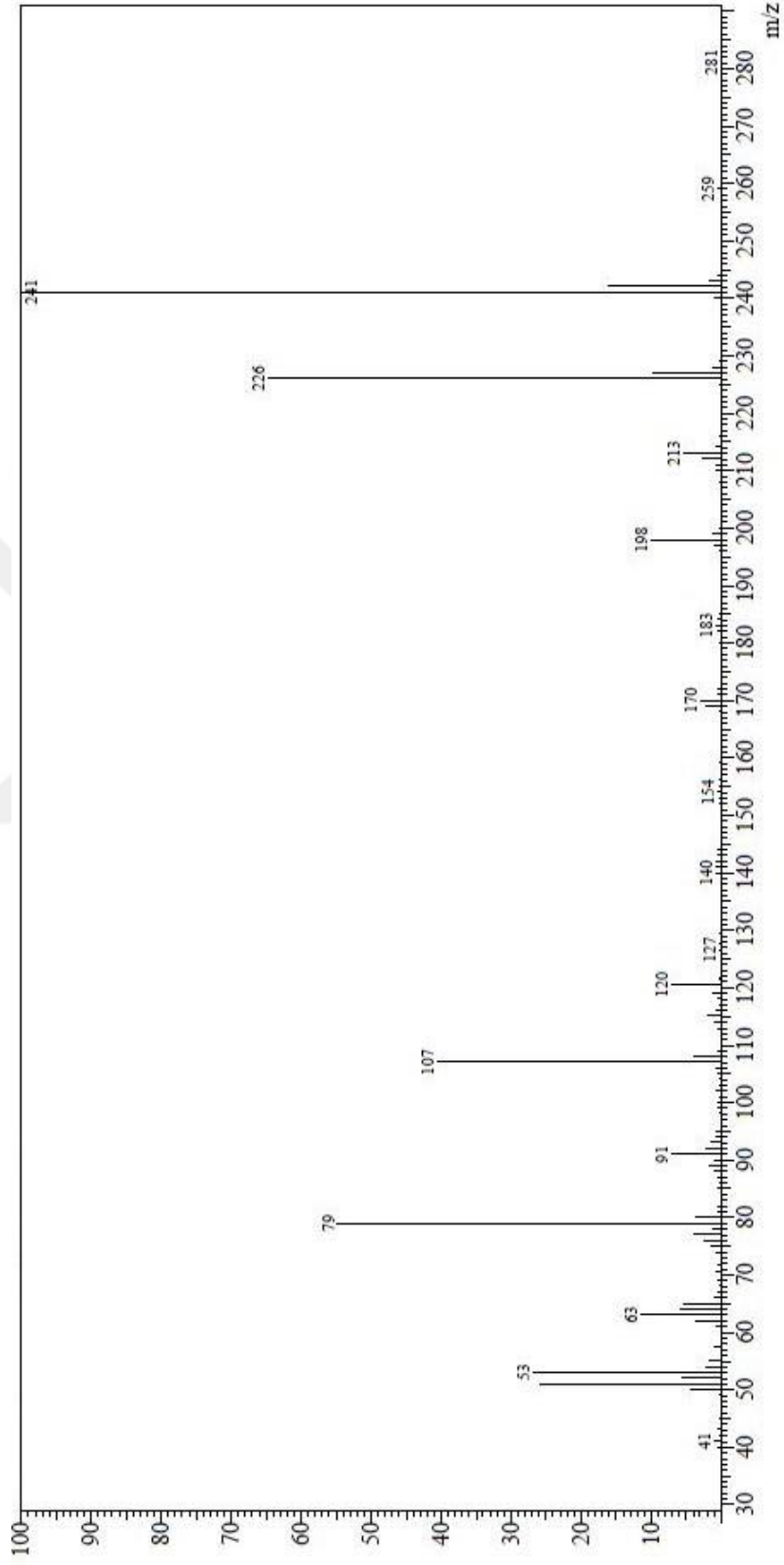
Bileşimin Adı	2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol
Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃
Molekül Ağırlığı (g/mol ⁻¹)	241.24
Erime Noktası	103-104.5 °C
Verim	% 73
FTIR (ATR)	v 3040 (Aromatik halka, =CH gerilimi) 2960 (Alifatik, C-H gerilimi) 1593 (C=N gerilimi), 1481 (Aromatik halka, C=C gerilimi) 1350 (Alifatik, -CH eğilimi), 1290 (-C-O gerilimi) ve 1160 – 702 (Aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO)	3.83 (s, 3H, -OCH ₃₍₄₎) 7.02-7.12 (m, 3H, H ^{3'} + H ^{5'} + H ⁵) 7.40 (d, 1H, J = 2.44, H ³) 7.48-7.52 (ddd, 1H, J ₁ = 1.46, J ₂ = 7.85, J ₃ = 1.46, H ^{4'}) 7.72 (d, 1H, J = 8.76, H ⁶) 7.98 (dd, 1H, J ₁ = 7.85, J ₂ = 1.46, H ^{6'}) 11.24 (s, 1H, OH)
Elementel Analiz	Hesaplanan C % 69.70 , H % 4.60 , N % 5.81 , Bulunan C % 64.72 , H % 4.56 , N % 5.79
MS (ESI) m/z	241 (100, [M+1] ⁺)



Şekil 4.2.8.1: 2-(5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün IR Spektrumu



Şekil 4.2.8.2: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 4.2.8.3: 2- (5-metoksi-1,3-benzoksazol-2-il) fenol'ün MS [+ESI] Spektrumu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında kimya ve biyokimyada çok çeşitli uygulama alanı bulunan benzoksazollerin yararlı olabileceği düşünülerek yeni benzoksazol türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında, benzoksazollerin eldesi için başlangıç maddelerinin sentezlenmesi planlanmış ve bu doğrultuda, 2-amino – 4 metoksi fenol bileşiği ile çeşitli aldehytlerin reaksiyonundan 8 adet yeni schiff baz elde edilmiştir. İkinci aşamada ise, schiff bazlar, IBD ile reaksiyona sokarak 8 adet yeni benzoksazol türevi elde edilmiştir.

Yapılan geniş literatür araştırmalarında schiff bazlarının eldesi reaksiyonunda kullanılan aldehytlerin 2-amino-4 metoksi fenol bileşiği ile ve elde edilen schiff bazlarında IBD ile halka kapanma reaksiyonu üzerinde çalışma yapılmadığı görülmüştür. Bu nedenle sentezlenen yeni schiff bazların ve benzoksazol türevlerinin boşluğu tamamlamada yardımcı olacağı düşünülmüştür.

Bir sonraki çalışmamızda sentezlenen yeni tüm bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin de test edilmesi amaçlanmaktadır.

Schiff bazların IR spektrumları incelendiğinde 3050-3070 cm^{-1} 'de gözlenen =CH gerilimi, 2900-2960 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilim pikleri, 1500-1550 cm^{-1} 'de C=N gerilim pikleri, 1450-1455 cm^{-1} 'de aromatik halka C=C gerilim pikleri, 1270-1280 cm^{-1} 'de –C-O gerilim pikleri, 1350-1380 cm^{-1} 'de alifatik –CH eğilim pikleri ve sentezde kullanılan aldehytlere bağlı çeşitli elektronegatifliğe sahip atomların 600-900 cm^{-1} 'de titreşim pikleri gözlenmiş olup, bazı bileşiklerin spektrumlarında OH gruplarının pikleri gözükmemiştir. Bunun sebebi bileşiğin molekül içi ve dışı hidrojen köprüsü yapmasından kaynaklanmaktadır. IR spektrum sonuçları schiff bazların oluşumunu desteklemektedir.

Benzoksazollerin IR spektrumları incelendiğinde ise, aromatik halkanın karakteristiği olan 3070-3090 cm^{-1} 'de gözlenen =CH gerilimi, 2950-2970 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilim pikleri, 1550-1600 cm^{-1} 'de C=N gerilim pikleri, 1450-1490 cm^{-1} 'de aromatik halka C=C gerilim pikleri, 1270-1290 cm^{-1} 'de –C-O gerilim pikleri, 1350-1390 cm^{-1} 'de alifatik –CH eğilim pikleri

ve schiff bazların yapısında bulunan çeşitli elektronegatifliğe sahip atomların $700-900\text{cm}^{-1}$ 'de titreşim pikleri gözlenmiş olup, bazı bileşiklerin spektrumlarında OH gruplarının pikleri gözükmemiştir. Bunun sebebi bileşiğin molekül içi ve dışı hidrojen köprüsü yapmasından kaynaklanmaktadır. Benzoksazol türevlerinin sentezinde halka kapanma reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Schiff Bazların $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, bütün bileşiklerde $3.73-3.75$ ppm arasında bulunan pik, amino fenol halkasındaki metoksi grubuna aittir. Ayrıca bileşik 1.s de bulunan ikinci metoksi grubu 3.79 da, bileşik 6.s bulunan metoksi grubu 3.82 de üç protonluk singlet vermektedir. İmin grubu olan $-\text{C}=\text{NH}$ piki, $8.86-9.14$ ppm arasında gözlemlenmektedir. $9.24-9.72$ ppm de 4-metoksi 2-amino fenol halkasında bulunan $-\text{OH}$ grubu ve $14.22-15.56$ ppm arasında ise schiff bazı eldesinde kullanılan aldehitin hidroksil piki bulunmaktadır. Aromatik protonlar $6.39-7.79$ ppm arasında bulunmaktadır. Bütün schiff bazlarında H^1 ne ait olan proton, komşu karbon atomundaki protona bağlı olarak en aşağı alanda dublet veya dubletin dubleti olarak gözlenmektedir. Bileşik 2.s ve 7.s in $^1\text{H-NMR}$ spektrumları benzerlik gösterirken, diğer taraftan bileşik 3.s, 4.s ve bileşik 6.s in proton spektrumları kendi aralarında benzerlik göstermektedir. Bütün schiff bazlarının $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri, yapıların oluşumunu desteklemektedir.

Aromatik bileşiklerin halka kapanması reaksiyonunda $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde , elde edilen tüm benzoksazoller de $3.82-3.87$ ppm arasında bulunan pik schiff bazının yapısında bulunan amino fenol halkasındaki metoksi grubuna aittir. Ayrıca bileşik 1.b nin yapısında bulunan schiff bazın oluşum reaksiyonunda kullanılan aldehitten gelen ikinci metoksi grubunun 3.89 ppm de, 3 protonluk singlet verdiği görülmektedir. $11.06-12.08$ ppm de benzoksazollerin yapısındaki schiff bazların oluşum reaksiyonlarında kullanılan aldehitlerden gelen hidroksil grubu piki bulunmaktadır. Aromatik protonlar $6.66-8.08$ arasında bulunmaktadır. Bileşik 6.b ile bileşik 3.b nin proton spektrumları kendi aralarında benzerlik göstermektedir. Sentezlenen tüm benzoksazol bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri, halka kapanması reaksiyonlarının gerçekleştiğini doğrular niteliktedir.

Diğer taraftan yapılan Elementel Analiz sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ve bulunan değerleri karşılaştırıldığında bileşiklerin verilerinde tutarlılık gözlenmektedir.

Sentezlenen schiff bazların ve benzoksazollerin MS analizleri sonucunda sağlanan kütle spektrumlarında gözlenen M⁺ moleküler iyon pikleri bileşikleri doğrulamaktadır.



6. KAYNAKLAR

- [1]. Chang W., Sun Y., Huang Y., *Heteroatom Chemistry*, 2017, 28 (2), e21360.
- [2]. Barton D, Ollis W.D., *Comprehensive Organic Chemistry*, 1979, Vol. 1, England: Pergamon Press; 641.
- [3]. Naeimi H., Rouzegar Z., Rahmatinejad S., *Res Chem Intermed*, 2017, 43, 4745–4758.
- [4]. Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien A., *Review of Medical Pharmacology*, 1976, 5 th ed., Part VII. Chemotherapeutic Agents., 470-522.
- [5]. Ören Ü., Yalçın İ., *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 1996, 25(2), 81-106.
- [6]. Zhang P., Pan S., Chen W., Liu M., Wu H., *J. Org. Chem.*, 2018, 83, 3354–3360.
- [7]. Arnold, C., Jr. J., *Polym. Sci., Macromol. Rev.*, 1979, 14, 265.
- [8]. Cassidy P. E. *Thermally Stable Polymers*; 1980, Marcel Dekker. Inc.: New York.
- [9]. Perry R.J., Wilson B.D., *Macromolecules* 1994, 27, 40-44.
- [10]. Wolfe J. F., Arnold F. E., *Macromolecules* 1981, 14, 909.
- [11]. Evens R. C., Arnold, F. E., Helminiak, T. E., *Macromolecules*, 1981, 14, 925.
- [12]. Krause, S. J., Haddock T. B., Vezie D. L., Lenhert P. G., Hwang W.F., Price G. E., Helminiak T. E., O'Brien J. F., Adams W.W., *Polymer*, 1988, 29, 1354.
- [13]. Fatimi A. V., Cross E. M., O'Brien J. F., Adams, W. W., *J. Macromol. Sci., Phys. B*, Day R. J., Robinson I. M., Zakikhani M., Young R. J., *Polymer*, 1987, 28, 1833.
- [14]. Young R. J., Day R. J., Zakikhani M., *J. Mater. Sci.*, 1990, 25, 127.
- [15]. Kido J., *Bull. Electrochem.* 1994, 10, 1.
- [16]. Sheats J. R., Antoniadis H., Hueschen M., Leonard W., Miller, J., Moon R., Roitman D., Stocking A., *Science* 1996, 273, 884.
- [17]. Rothberg L. J., Lovinger A. J., *J. Mater. Res.* 1996, 11, 3174.
- [19]. Dodapalapur A., *Solid State Commun.* 1997, 102, 259.
- [20]. Mitschke U., Bauerle P., *J. Mater. Chem.* 2000, 10, 1471.
- [21]. Tang C. W., Van Slyke S. A., Chen C. H., *J. Appl. Phys.* 1989, 65, 3610.
- [22]. Adachi C., Tsutsui T., Saito S., *Appl. Phys. Lett.* 1990, 56, 799.

- [23]. Adachi C., Tokito S., Tsutsui T., Saito S., *Jpn. J. Appl. Phys.* 1988, 28, L269.
- [24]. Shoustikov A. A.; You, Y., Thompson M. E. *IEEE J. Sel. Top. Quantum* 1998, 4, 3.
- [25]. Tao Y. T., Balasubramaniam E., Danel A., Jarosz B., Tomasik P. *Appl. Phys. Lett.* 2000, 77, 1575.
- [26]. Hosokawa C., Higashi H., Nakamura H., Kusumoto T. *Appl. Phys. Lett.* 1995, 67, 3853.
- [27]. Gao Z., Lee C. S., Lee S. T., Chen R. M., Luh, T. Y., Shi J., Tang C. W. *Appl. Phys. Lett.* 1999, 74, 865.
- [28]. Tao Y. T., Balasubramaniam E., Danel A., Tomasik P. *Appl. Phys. Lett.* 2000, 77, 933.
- [29]. Ko C.W., Tao Y.T. *Chem. Mater.* 2001, 13, 2441-2446.
- [30]. Kleinhans H. *Faculty of Science at Stellenbosch University* 2015, Dissertation presented for the degree of Doctor of Philosophy in Chemistry, 1-20.
- [31]. Duff E. J., Hughes M. N. *J. Chem. Soc. , A* 1968, 0, 2144-2146.
- [32]. Duff E. J., Hughes M. N. *J. Chem. Soc. A* 1969, 0, 477-479.
- [33]. Duff E. J., Hughes M. N., Rutt K. J. *J. Chem. Soc. A* 1969, 14, 2126-2128.
- [34]. Duff E. J. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1970, 32, 3103-3106.
- [35]. Jones R. C., Chojnacka M. W., Quail J. W., Gardiner M. G., Decken A., Yates B. F., Gossage R. A. *Dalton Trans.* 2011, 40, 1594-1600.
- [36]. Ito M., Furuhashi A., Shimoi M. *Polyhedron* 1997, 16, 1889-1893.
- [37]. Kumar A., Kumar D., *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* 2007, 117-125.
- [38]. Tanakit A., Rouffet M., Martin D. P., Cohen S. M. *Dalton Transactions* 2012, 41.
- [39]. Li Y., Cao R., Lippard S. *J. Org. Lett.* 2011, 13, 5052-5055.
- [40]. Li H., Wu Y., Xu C., Tian R. *Polyhedron* 2007, 26, 4389-4396.
- [41]. Li H., Wu Y. *Appl. Organomet. Chem.* 2008, 22, 233-236.
- [42]. Haneda S., Gan Z., Eda K., Hayashi M. *Organometallics* 2007, 26, 6551-6555.
- [43]. Ojwach S.O., Westman G., Darkwa J. *Polyhedron* 2007, 26, 5544-5552.
- [44]. Zhang M., Gao R., Hao X., Sun W. *J. Organomet. Chem.* 2008, 693, 3867-3877.
- [45]. Shi X., Jin G. *Organometallics* 2012, 31, 7198-7205.

- [46]. Yan S., Zhang C., Wang Y., Cao Z., Zheng Z., Hu X. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 3669-3672.
- [47]. Rageot D., Pfaltz A. *Helv. Chim. Acta* 2012, 95, 2176-2193.
- [48]. Ogwenno A.O., Ojwach, S.O., Akerman M.P. *Appl. Catal. , A* 2014, 486, 250-258.
- [49]. Ogwenno A.O., Ojwach S.O., Akerman M.P. *Dalton Trans.* 2014, 43, 1228-1237.
- [50]. Balaghi S.E., Safaei E., Chiang L., Wong E.W.Y., Savard D., Clarke R. M., Storr T. *Dalton Trans.* 2013, 42, 6829-6839.
- [51]. Claustro I., Abate, G., Sanchez E., Acquaye J. H. *Inorg. Chim. Acta* 2003, 342, 29-36.
- [52]. Fallab, S. *Helv. Chim. Acta* 1954, 37, 645-6.
- [53]. Sorkin E., Roth W., Erlenmeyer, H. *Helv. Chim. Acta* 1952, 35, 1736-41.
- [54]. Beckett A. H., Kerridge K. A. *J. Pharm. Pharmacol.* 1956, 8, 661-665.
- [55]. Lane I. T. J., Sam A., Kandathil A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4462-4464.
- [56]. Resnik R., Cohen T., Fernando Q. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3344-5.
- [57]. Hahn F. E., Tamm M., Luegger T. *Angew. Chem.* 1994, 106, 1419-21.
- [58]. Hahn F. E., Hein P., Luegger T. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2003, 629, 1316-1321.
- [59]. Plummer D. T., Karcher B. A., Jacobson R. A., Angelici R. J. *J. Organomet. Chem.* 1984, 260, 347-62.
- [60]. Vicenzi D., Sgarbossa P., Biffis A., Tubaro C., Basato M., Michelin R. A., Lanza A., Nestola F., Bogialli S., Pastore P., Venzo A. *Organometallics* 2013, 32, 7153-7162.
- [61]. Shmakova T. O., Garnovskii D. A., Lyssenko K. A., Ivakhnenko E. P., Krasnikov V.V., Simakov V. I., Vasil'chenko I. S., Uraev A. I., Burlov A. S., Sennikova E. V., Bogomyakov A. S., Antipin M. Y., Garnovskii A. D., Uflyand I. E. *Russ. Chem. Bull.* 2009, 58, 1383-1391.
- [62]. Holland P. L., Rodgers K. R., Tolman W. B. *Angew. Chem. , Int. Ed.* 1999, 38, 1139-1142.
- [63]. Itoh S., Taki M., Nakao H., Holland P. L., Tolman W. B., Que L. Jr., Fukuzumi S. *Angew. Chem. , Int. Ed.* 2000, 39, 398-400.
- [64]. Enomoto K., Nishimura K. *Organic Electroluminescent Devices Showing High Luminescence Intensity*, Patent JP2004158391A, 2004.
- [65]. Xu J., Huang J., Deng A. *Titanocene Compound having Benzo Structure used as Photoinitiator and Synthesis Catalyst and Photosensitive Composition Containing the Same*, Patent CN1727353A, 2006.

- [66]. Hein D. W., Alheim R. J., Leavitt J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 427-9.
- [67]. So Y., Zaleski J. M., Murlick C., Ellaboudy A. *Macromolecules* 1996, 29, 2783-95.
- [68]. Richardson T. O., Shanbhag V. P., Adair K., Smith, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 1301-1304.
- [69]. Siegrist A. E. *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 906-57.
- [70]. Terashima M., Ishii M., Kanaoka Y. *Synthesis* 1982, 484-5.
- [71]. Rangnekar D. W., Mavlankar S. V. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1449-51.
- [72]. Kanaoka Y., Hamada T., Yonemitsu O. *Chem. Pharm. Bull.* 1970, 18, 587-90.
- [73]. Pottorf R. S., Chadha N. K., Katkevics M., Ozola V., Suna E., Ghane H., Regberg T., Player M. R. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 175-178.
- [74]. Martinez-Palou R., Zepeda L. G., Hoepfl H., Montoya A., Guzman-Lucero D., Guzman J. *Mol. Diversity* 2005, 9, 361-369.
- [75]. Seijas J. A., Vazquez-Tato M. P., Carballido-Reboredo M. R., Crecente-Campo J., Romar-Lopez L. *Synlett* 2007, 0, 313-317.
- [76]. Musser J. H., Hudec T. T., Bailey K. *Synth. Commun.* 1984, 14, 947-53.
- [77]. Goldstein S. W., Dambek P. J. *J. Heterocycl. Chem.* 1990, 27, 335-6.
- [78]. Sun L., Chen J., Bruce M., Deskus J. A., Epperson J. R., Takaki K., Johnson G., Iben L., Mahle C. D., Ryan E., Xu C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3799-3802.
- [79]. Kangani C. O., Kelley D. E., Day B. W. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6497-6499.
- [80]. Osman A. M., Bassiouni I. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 558-61.
- [81]. Chang J., Zhao, K., Pan S. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 951-954.
- [82]. Stephens F. F., Bower J. D. *J. Chem. Soc.* 1950, 0, 1722-6.
- [83]. Varma R. S., Saini R. K., Prakash O. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2621-2622.
- [84]. Bose D. S., Idrees M. *Synthesis* 2010, 0, 398-402.
- [85]. Stephens F. F., Bower J. D. *J. Chem. Soc.* 1949, 0, 2971-2.
- [86]. Moghaddam F. M., Bardajee G. R., Ismaili H., Taimoory S., Maryam Dokht *Synth. Commun.* 2006, 36, 2543-2548.
- [87]. Bougrin K., Loupy A., Soufiaoui M. *Tetrahedron* 1998, 54, 8055-8064.
- [88]. Hilborn J. G., Labadie J. W., Hedrick J. L. *Macromolecules* 1990, 23, 2854-61.

- [89]. Ziegler E., Kappe T., Kollenz G. *Monatsh. Chem.* 1968, 99, 2024-31.
- [90]. Samih F., Prudhomme M., Dauphin G., Jeminet G. *Tetrahedron* 1990, 46, 5177-86.
- [91]. Evindar G., Batey R. A. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1802-1808.
- [92]. Viirre R. D., Evindar G., Batey R. A. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3452-3459.
- [93]. Barbero N., Carril M., San Martin R., Dominguez E. *Tetrahedron* 2007, 63, 10425- 10432.
- [94]. Ueda S., Nagasawa H. *Angew. Chem. , Int. Ed.* 2008, 47, 6411-6413.
- [95]. Spatz J. H., Bach T., Umkehrer M., Bardin J., Ross G., Burdack C., Kolb J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 9030-9034.
- [96]. Salcedo A., Neuville L., Zhu J. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3600-3603.
- [97]. Wang F. J., Hauske J. R. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6529-6532.
- [98]. Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K.V.P.P. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551-2651.
- [99]. Marsden S. P., Steer J. T., Orlek B. S. *Tetrahedron* 2009, 65, 5503-5512.
- [100]. Beebe X., Wodka, D., Sowin T. J. *J. Comb. Chem.* 2001, 3, 360-366.
- [101]. Vorbrueggen H., Krolikiewicz K. *Tetrahedron* 1993, 49, 9353-72.
- [102]. Yang Y., Shi M. *Tetrahedron* 2006, 62, 2420-2427.
- [103]. Ge F., Wang Z., Wan W., Lu W., Hao J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3251-3254.
- [104]. Lane E. S., Williams C. *J. Chem. Soc.* 1956, 0, 569-73.
- [105]. Kormer M. V., Tolchinskii S. E., Maretina I. A. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* 1992, 0, 231-232.
- [106]. Maretina I. A., Kormer M. V. *Russ. J. Org. Chem.* 2003, 39, 145-163.
- [107]. Henrich F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* 1921, 54B, 2492-511.
- [108]. Musser J. H., Chakraborty U., Bailey K., Sciortino S., Whyzmuzis C., Amin D., Sutherland C. A. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 62-7.
- [109]. Yamazaki Y., Abe K., Toma T., Nishikawa M., Ozawa H., Okuda A., Araki T., Oda S., Inoue K., Shibuya K., Staels B., Fruchart J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 4689-4693.
- [110]. Crabbe P., Villarin.a, Muchowsk.Jm *J. Chem. Soc. , Perkin Trans. I* 1973, 0, 2220- 2222.

- [111]. Alvaro G., Dambruoso P., Marasco A., Tommasi S., Decor A., Large C. *Preparation of Hydantoin Derivatives as Kv3 Channel Inhibitors*, Patent WO2012076877A1, 2012.
- [112]. Saari W.S., Wai J.S., Fisher T.E., Thomas C.M., Hoffman J.M., Rooney C.S., Smith A.M., Jones J.H., Bamberger D.L., et al. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3792-802.
- [113]. Setoh M., Kouno M., Miyano Y., Kori M. *Benzamides and Related Compounds as GPR52 Agonists and their Preparation and use in the Treatment of Schizophrenia*, Patent WO2010018874A1, 2010.
- [114]. Belema M., Bunker A., Nguyen V., Beaulieu F., Ouellet C., Marinier A., Roy S., Yang X., Qiu Y., Zhang Y., Martel A., Zusi C. *Preparation of Imidazothienopyrazines for Treatment of Inflammatory and Immune Diseases*, Patent WO2003084959A1, 2003.
- [115]. Hou J., et al *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3066-3075.
- [116]. Jiao P., Xu J., Zhang Q., Choi M. C. K., Chan A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 3081-3088.
- [117]. Sato F., Inoue Y., Omodani T., Imano K., Okazaki H., Takemura T., Komiya M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 551-555.
- [118]. Pichota A., et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 6568-6572.
- [119]. Zhang W., Liu W., Jiang X., Jiang F., Fu L. *Synth. Commun.* 2012, 42, 2772-2779.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Yeşim KIRBAŞ
Doğum Yeri	Tekirdağ
Doğum Tarihi	09.11.1990
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	05318891787
E-Posta Adresi	yesimkirbas@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Bülent Ecevit Üniversitesi
Fakülte	Fen- Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	20.06.2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Organik Kimya Programı
Mezuniyet Yılı	10.06.2019

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Anabilim Dalı Adı
Programı	Program Adı

Makale ve Bildiriler	