

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NİTRİL OKSİTİN 4,7-DİHİDRO-2H-1,3-DİOKSEPİN BİLEŞİĞİNE 1,3-  
DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**SÜMEYYE YALDUZ**

**KOCAELİ 2019**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA**  
**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NİTRİL OKSİTİN 4,7-DİHİDRO-2H-1,3-DİOKSEPİN**  
**BİLEŞİĞİNE 1,3 DİPOLAR SİKLOKATILMA**  
**REAKSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**SÜMEYYE YALDUZ**

**Doç.Dr. Yeşim Saniye KARA**  
**Danışman, Kocaeli Üniversitesi**  
**Doç.Dr. Selahaddin GÜNER**  
**Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi**  
**Dr. Öğr. Üyesi Zehra BOZKURT**  
**Jüri Üyesi, Düzce Üniversitesi**

  
.....  
  
.....  
  
.....

**Tezin Savunulduğu Tarih: 21.01.2019**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada; 4,7-dihidro-2H-1,3-dioksenin bileşiğine nitril oksitin 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu ile 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksipino [5,6-d] izoksazol bileşikler ilk defa sentezlenmiştir. Sentezlenen izoksazol türevi bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerlerine süstitüentlerin etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde deneyimlerini ve değerli bilgilerini benimle paylaşan danışman hocam Doç. Dr. Yeşim Saniye KARA'ya desteklerinden dolayı kendilerine teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında değerli bilgi ve görüşlerini paylaşarak yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Dr. Mehmet Onur ARICAN'a teşekkür ederim.

Çalışmamı 2018/032 numaralı proje ile destekleyen Kocaeli Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşlarım Nigar MAMMADLI, Ayşenur VARDAR, Handan ÇOBAN ve İrem Ece Nur Çimlek 'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi her durumda özveriyle destekleyen babam Secahattin YALDUZ, annem Şenay YALDUZ ve ablam Serap YALDUZ'a gösterdikleri sabır ve anlayış için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak - 2019

Sümeyye YALDUZ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
GİRİŞ .....	1
1. GENEL BİLGİLER .....	2
1.1. 1,3-Dipolar Siklokatalıma Tepkimeleri .....	2
1.1.1. 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimelerinin mekanizması .....	3
1.2. Siklokatalıma Reaksiyonları .....	6
1.2.1. [2+2] siklokatalıma reaksiyonları .....	7
1.2.2. [4+2] siklokatalıma reaksiyonları .....	9
1.3. Nitril Oksitler .....	11
1.3.1. Nitril oksitin 1,3- dipolar siklokatalıma reaksiyonları .....	12
1.3.1.1. İzoksazolin ve izoksazol bileşikleri .....	16
1.4. Sübstitüent Etki ve Hammett Korelasyonu .....	18
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	35
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	35
2.3. Kullanılan Çözücüler .....	35
2.3. Kullanılan Cihazlar .....	35
2.3.1. Erime noktası.....	35
2.3.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR).....	35
2.3.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) .....	35
2.3.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS).....	36
2.4. Yöntem.....	36
2.4.1. Sübstitüe benzaldehitoksimlerin elde edilişi .....	37
2.4.1.1. Benzaldehit oksim sentezi .....	37
2.4.1.2. p-metilbenzaldehit oksim sentezi .....	37
2.4.1.3. p-etilbenzaldehit oksim sentezi .....	38
2.4.1.4. p-florobenzaldehit oksim sentezi.....	38
2.4.1.5. p-klorobenzaldehit oksim sentezi.....	39
2.4.1.6. p-bromobenzaldehit oksim sentezi .....	39
2.4.1.7. p-triflorometilbenzaldehit oksim sentezi.....	40
2.4.1.8. m-metilbenzaldehit oksim sentezi .....	40
2.4.1.9. m-klorobenzaldehit oksim sentezi.....	41
2.4.1.10. m-bromobenzaldehit oksim sentezi.....	41
2.4.1.11. m-nitrobenzaldehit oksim sentezi.....	42
2.4.2. Sübstitüe izoksazol bileşiklerinin eldesi .....	42
2.4.2.1. 3-fenil-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	42

2.4.2.2. 3-(p-tolil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	43
2.4.2.3. 3-(p-etilfenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	44
2.4.2.4. 3-(p-florofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	45
2.4.2.5. 3-(p-klorofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	46
2.4.2.6. 3-(p-bromofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	47
2.4.2.7. 3-(p-triflorometilfenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5, 6-d] izoksazol.....	48
2.4.2.8. 3-(m-tolil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	49
2.4.2.9. 3-(m-kloro)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	50
2.4.2.10. 3-(m-bromofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	51
2.4.2.11. 3-(m-nitrofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol.....	52
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	54
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR.....	67
EKLER.....	76
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	119
ÖZGEÇMİŞ.....	120

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	1,3-Dipolar siklokatılma tepkimesi genel gösterimi.....	1
Şekil 1.2.	Allenil anyon tipi 1,3-dipoller .....	2
Şekil 1.3.	Allil anyon tipi 1,3-dipoller .....	3
Şekil 1.4.	Woodward-Hoffmann 1,3-Dipolar siklokatılma mekanizması.....	4
Şekil 1.5.	Firestone tarafından önerilen siklokatılma mekanizması .....	4
Şekil 1.6.	Sustmann'ın 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri sınıflandırması .....	5
Şekil 1.7.	Siklokatılma reaksiyon mekanizması .....	6
Şekil 1.8.	Termal koşullarda [2+2] siklokatılması .....	8
Şekil 1.9.	Fotokimyasal koşullarda [2+2] siklokatılması.....	8
Şekil 1.10.	Metilensiklopropan türevlerine iminlerin [2+2] siklokatılma reaksiyonu .....	9
Şekil 1.11.	Termal koşullardaki [4+2] siklokatılma reaksiyonu .....	10
Şekil 1.12.	3-etoksiklobutanolar ile azobenzenlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonu .....	11
Şekil 1.13.	Nitril oksit bileşiklerinin rezonans yapıları .....	11
Şekil 1.14.	Nitril oksitin dimerleşme ürünleri.....	11
Şekil 1.15.	5-pirolil süstitüe izoksazolin bileşiklerinin sentezi.....	12
Şekil 1.16.	Nitril oksitlerden izoksazolinlerin eldesi .....	13
Şekil 1.17.	Nitril oksitlerin katılma reaksiyonu ile kinazolinin eldesi.....	13
Şekil 1.18.	Nitril oksit ile asetilenin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.....	14
Şekil 1.19.	Norbornen ile nitril oksitin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.....	15
Şekil 1.20.	3-arilidin-oksindol ile nitril oksitin N,N'-dioksit-nikel(II) kompleks katalizörlü 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu .....	15
Şekil 1.21.	3-aril-4-metoksikarbonil izoksazol bileşiklerinin sentezi.....	16
Şekil 1.22.	Süstitüe 2-izoksazolin bileşiklerinin sentezi .....	16
Şekil 1.23.	Nitril oksit bileşikleri ile izoksazol bileşiğinin sentezi .....	17
Şekil 1.24.	2-izoksazolin bileşiklerinin eldesi.....	17
Şekil 1.25.	3,4- ve 3,5-süstitüe izoksazol boronik esterlerinin sentezi .....	18
Şekil 1.26.	Benzoik asitin iyonizasyon reaksiyonu.....	18
Şekil 1.27.	Süstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşikleri.....	19
Şekil 1.28.	5-süstitüe orotik asit bileşikleri.....	21
Şekil 1.29.	4-[(süstitüe fenil)imino]metil benzoik asit.....	23
Şekil 1.30.	Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiği .....	25
Şekil 1.31.	4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşikleri.....	30
Şekil 1.32.	Elektron çekici ve salıcı süstitüentler için $\pi$ -polarizasyonuna göre mezomerik yapıları .....	33
Şekil 2.1.	Süstitüe izoksazol bileşiklerinin genel sentez yöntemi.....	36
Şekil 3.1.	Süstitüe izoksazol bileşiklerinin eldesi .....	54
Şekil 3.2.	Süstitüe izoksazol bileşiklerinde karbon atomları üzerine süstitüentlerin indüktif etkileri .....	61
Şekil 3.3.	3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde süstitüentlerin etkisi.....	63

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Sübstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşikleri için deneysel <sup>13</sup> C NMR kimyasal kaymaları (ppm) .....	20
Tablo 1.2. C <sub>α</sub> , C <sub>β</sub> ve C <sub>7</sub> karbonlarında SSP denklemi ile oluşturulan SCS analiz sonuçları.....	20
Tablo 1.3. C <sub>α</sub> , C <sub>β</sub> ve C <sub>7</sub> karbonlarında DSP denklemi ile oluşturulan SCS analiz sonuçları.....	21
Tablo 1.4. 5-sübstitüe orotik asitlerdeki karboksilik karbonu ve urasil halkası karbonlarının SCS sonuçları .....	22
Tablo 1.5. 5-sübstitüe orotik asitlerin SSP eşitliği ile oluşturulan SCS analiz sonuçları (ppm).....	22
Tablo 1.6. 5-sübstitüe orotik asitlerin DSP eşitliği ile oluşturulan SCS analiz sonuçları (ppm).....	23
Tablo 1.7. 4-[(sübstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşiğine ait SCS analiz sonuçları (ppm).....	24
Tablo 1.8. 4-[(sübstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşiğinin SSP eşitliği ile gerçekleştirilen korelasyon sonuçları (ppm) .....	24
Tablo 1.9. 4-[(sübstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşiğinin DSP eşitliği ile yapılan korelasyon sonuçları .....	25
Tablo 1.10. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiği için deneysel IR gerilme titreşim dalga sayıları (cm <sup>-1</sup> ) .....	26
Tablo 1.11. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğinin IR gerilme dalga sayılarının (cm-1) SSP analiz sonuçları.....	27
Tablo 1.12. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğinin vinil proton, karbon ve karbonil karbonlarının <sup>1</sup> H NMR kimyasal kaymaları (ppm) .....	28
Tablo 1.13. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil ketonun <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR kimyasal kaymaları ile gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonuçları (ppm) .....	29
Tablo 1.14. 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin SCS sonuçları .....	31
Tablo 1.15. 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin SSP eşitliği ile yapılan korelasyon sonuçları (ppm) .....	32
Tablo 1.16. DSP eşitliği ile 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin korelasyonları (ppm) .....	32
Tablo 3.1. 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiği için <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm) .....	55
Tablo 3.2. SCS analizlerinde kullanılan sübstitüentlere göre σ , σ <sup>+</sup> , σ <sup>-</sup> , σ <sub>I</sub> , σ <sub>R</sub> Hammett sübstituent sabitleri .....	57
Tablo 3.3. 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiği için SSP analiz sonuçları (ppm) .....	58

Tablo 3.4. DSP analizi için süstitüentlere göre F ve R sabitleri .....	60
Tablo 3.5. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşigi için DSP analiz sonuçları (ppm).....	60





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\epsilon$	: Bromilov parametresi
$\nu$	: Dalga sayısı, ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\sigma$	: Hammett sübstitüent sabiti
$\sigma_I$	: Hammett sübstitüent sabiti
$\sigma_R$	: Hammett sübstitüent sabiti
I	: İndüktif etki sabiti
r	: Korelasyon katsayısı
q	: Kesim noktası
$\delta$	: Kimyasal kayma, (ppm)
$\rho$	: Korelasyon eğimi
m	: Meta sübstitüet
o	: Orta sübstitüet
p	: Para sübstitüet
R	: Swain-Lupton rezonans sabiti
F	: Swain-Lupton alan sabiti
X	: Sübstitüent
n:	: Veri sayısı

## Kisaltmalar

$^{13}\text{C}$ NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans)
DSP	: Dual Substituent Parameter (Çift Sübstitüent Parametresi)
HOMO	: En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
LUMO	: En düşük enerjili dolu moleküler orbital
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi)
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
LFER	: Lineer Serbest Enerji İlişkileri
NCS	: N-Chlorosuccinimide (N-kloro süksinimid)
$^1\text{H}$ NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans)
SCS	: Substituent Chemical Shifts (Sübstitüent Kimyasal Kaymaları)
SD	: Standard Deviation (Standart Sapma)
SSP	: Single Substituent Parameter (Tek Sübstitüent Parametresi)
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

## NİTRİL OKSİTİN 4,7-DİHİDRO-2H-1,3-DİOKSEPİN BİLEŞİĞİNE 1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONUNUN İNCELENMESİ

### ÖZET

Bu çalışmada; reaksiyon sırasında üretilen nitril oksitin 4,7-dihidro-2H-1,3-dioksepın bileşğine 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen izoksazol türevi bileşiklerin yapısı ATR-FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi), HRMS (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi), <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) ile aydınlatıldı. Sentezlenen izoksazol bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerlerine süstitüentin etkisi SSP (tek süstitüent parametresi) ve DSP (çift süstitüent parametresi) analizleri ile belirlendi. SSP sonuçlarına göre; C4 (r= -0,947), C9 (r= 0,954) ve C10 (r= 0,994) karbonlarında  $\sigma$ , C=N (r= -0,979) ve C5 (r= -0,912) karbonlarında  $\sigma_I$ , C7 karbonunda ise  $\sigma^+$  Hammett süstitüent sabitleri (r= 0,986) ile daha iyi korelasyon vermişlerdir. Süstitüentin etkisine, indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı incelenmesi amacıyla F, R,  $\sigma_I$  ve  $\sigma_R$  sabitleri kullanılarak DSP analizi uygulandı. DSP eşitliği C4 karbonu dışındaki diğer karbonlarda SSP eşitliği ile karşılaştırıldığında korelasyon sonuçlarında önemli bir gelişme sağlamaktadır. C4 karbonunun kimyasal kayma değerleriyle ise zayıf korelasyon (r<0,9) görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** 1,3-Dipolar Siklokatılma, İzoksazol, Korelasyon Analizi, Nitril Oksit, Süstitüent Etki.

## INVESTIGATION OF THE 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTION OF 4,7-DIHYDRO-2H-1,3-DIOXEPINE COMPOUND OF NITRILE OXIDE

### ABSTRACT

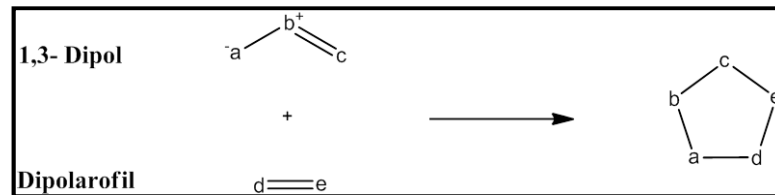
In this work, compounds of 3-(substituted phenyl)-3a,4,8,8a-tetrahydro-[1,3]dioxepino[5,6-*d*] [1,2] isoxazole have been synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of in the 4,7-dihydro-2H-1,3-dioxepine compound which produced nitrile oxide during the reaction. The structure of the synthesized isoxazole derivative compounds was elucidated by ATR-FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), HRMS (High Resolution Mass Spectrometry),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy). The effect of the substituent on the  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shift values of synthesized isoxazole compounds was determined by SSP (Single Substituent Parameter) and DSP (Dual Substituent Parameter) analysis. According to the results of SSP, they have shown a better correlation with  $\sigma$  in C4 ( $r = -0.947$ ), C9 ( $r = 0.954$ ) and C10 ( $r = 0.994$ ),  $\sigma_{\text{I}}$  in C=N ( $r = -0.979$ ) and C5 ( $r = -0.912$ ) and in C7 ( $r = 0.986$ )  $\sigma^+$  Hammett substituent constants ( $r = 0.986$ ). In order to investigate the contribution of inductive and resonance effects separately, DSP analysis was applied by using F, R,  $\sigma_{\text{I}}$  and  $\sigma_{\text{R}}$  constants. The DSP equation does provide significant improvement in fit when compared to the single parameter treatment, except for C4 carbon. The chemical shift of C4 carbon has shown poor correlation ( $r < 0.9$ ).

**Keywords:** 1,3-Dipolar Cycloaddition, Isoxazole, Correlation Analysis, Nitrile Oxide, Substituent Effect.

## GİRİŞ

Heterohalkalı yapılar, tıbbi kimya uygulamalarında yaygın olarak kullanılmakta olan ve biyomoleküllerin yapısında bulunan önemli bileşiklerdir [1]. 1,3-Dipolar siklokatalıma tepkimeleri, beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan oldukça önemli ve geniş kapsamlı tepkimelerdir [2, 3]. 1,3- Dipolar siklokatalıma tepkimeleri için yapılan ilk çalışmalar, Curtius'un 1883 yılında diazoasetik esterini keşfetmesi ile başlamaktadır. Curtius tarafından gerçekleştirilen bu keşfin beş yıl sonrasında ise Buchner, diazoasetik esterinin  $\alpha$ - $\beta$ - doymamış esterleri ile reaksiyonunu incelemiş ve ilk defa incelediği bu reaksiyon için 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu ismini kullanmıştır [4, 5]. Ancak 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimelerinin ilk uygulaması 1960 yılında Huisgen tarafından yapılmıştır [6, 7].

1,3-Dipolar siklokatalıma tepkimeleri 1,3-dipol molekülü ve çok katlı bağa sahip dipolarofilin gerçekleştirdiği halka katılma tepkimeleridir [8]. 1,3-dipol ve dipolarofil arasında gerçekleşen bu reaksiyonda karbon, oksijen veya azot atomlarından oluşan ve dört elektronun bu üç atoma dağıldığı sistemler olarak adlandırılan 1,3- Dipol sistemleri  $4\pi$  elektronu ile alken veya alkinlerden oluşan dipolarofilin  $2\pi$  elektronlarına katılır. Gerçekleşen bu katılma tepkimesi  $[4\pi + 2\pi]$  siklokatalıma tepkimesi olarak bilinmektedir [9, 10]. 1,3-Dipolar siklokatalıma tepkimeleri için genel yapı Şekil 1.1. de gösterilmiştir [11].



Şekil 1.1. 1,3-Dipolar siklokatalıma tepkimesi genel gösterimi

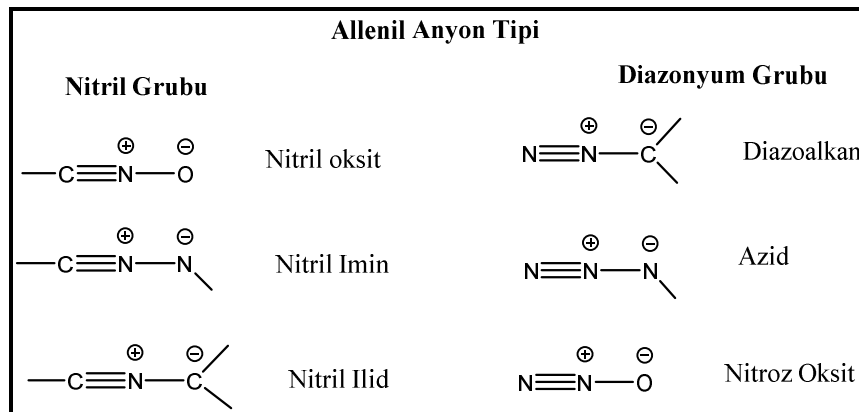
Dipolarofilin yapısındaki  $\pi$  bağları 1,3-dipole katılma reaksiyonu sırasında açılarak iki yeni  $\sigma$  bağı oluşmaktadır [12]. 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimeleri hem 1,3-dipol hem de dipolarofilin yüksek yer- ve stereoseçici özellikleri sayesinde beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde geniş bir uygulama alanına sahiptir [13].

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. 1,3-Dipolar Siklokatalıma Tepkimeleri

1,3-Dipolar siklokatalıma tepkimeleri beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezi için kullanılan elektron çiftlerinin halkalı bir düzen içerisinde yer değiştirdiği reaksiyonlar olan perisiklik reaksiyonlardır [14-16]. Genel olarak 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonları hetero Diels-Alder reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır. 1,3-dipol ve dipolarofil arasında gerçekleşen bu reaksiyonlar için 1,3-dipol 1,3 konumunda bulunan karbon atomu veya heteroatomda yük taşıyan bileşik iken dipolarofil olarak adlandırılan bileşik  $2\pi$  elektron sistemine sahip  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=O$ ,  $C=S$  veya  $C\equiv N$  bağı içeren bileşiklerdir [17, 18].

Dipolarofil ve 1,3-dipol arasında gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimeleri temelde allenil/proparjil anyon tipi ve allil anyon tipi olmak üzere iki tipte gerçekleşir [19]. Allenil anyon tipi altı farklı dipol yapısını içerirken allil anyon tipi kendi içerisinde azot merkezli ve oksijen merkezli olmak üzere iki gruba ayrılır ve toplam on iki farklı dipol yapısını içermektedir. Allil anyon tipindeki 1,3-dipol molekülleri, dipolün bulunduğu düzleme dik konumda ve dört elektrona sahip üç paralel yönelimli  $p_z$  orbitali ile karakterize edilen bükülmüş bir yapıda bulunur. Allenil anyon tipli 1,3-dipoller ise doğrusal yapıya sahiptir. Allil anyon tipindeki 1,3-dipollerde  $sp^2$  hibritleşmesi, allenil anyon tipindeki 1,3-dipoller ise  $sp$  hibritleşmesi gerçekleştirir [20]. 1,3-Dipoller Şekil 1.2. ve Şekil 1.3. de gösterilmiştir [21].



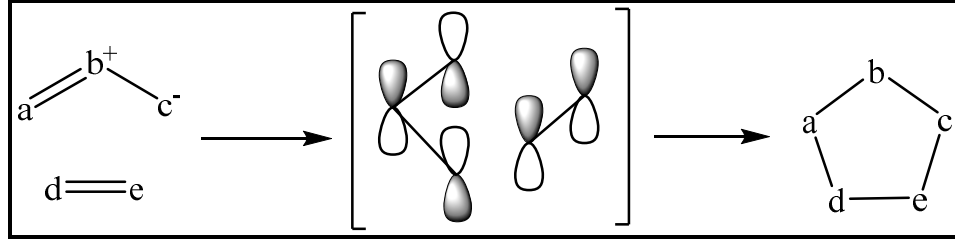
Şekil 1.2. Allenil anyon tipi 1,3-dipoller

Allil Anyon Tipi			
Azot Merkezli		Oksijen Merkezli	
	Nitron		Karbonil İlid
	Azometin İmin		Karbonil İmin
	Azometin İlidler		Karbonil Oksit
	Aziimin		Nitroz İmin
	Azoksi Bilesikleri		Nitroz Oksit
	Nitro Bilesikleri		Ozon

Şekil 1.3. Allil anyon tipi 1,3-dipoller

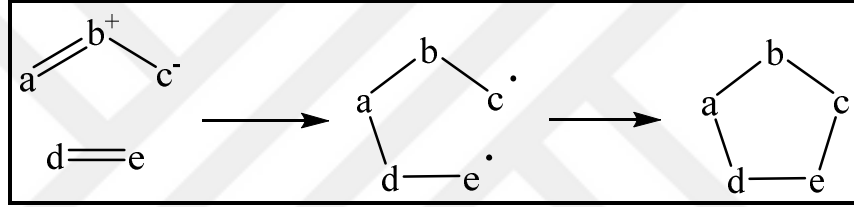
### 1.1.1. 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerinin mekanizması

1,3-Dipolar siklokatılma tepkimeleri için ilk mekanizma Huisgen tarafından önerilmiştir. Önerilen bu mekanizmada reaksiyon tek basamaklı ve dört merkeze sahip bir geçiş halinden oluşmaktadır [22, 23]. Huisgen tarafından açıklanan bu mekanizmada  $4\pi$  elektronu 1,3-dipolden gelirken  $2\pi$  elektronu da dipolarofilden gelmektedir. Üç atomlu bir sistemden oluşan 1,3-dipoldeki  $4\pi$  elektronları  $2\pi$  elektronlu dipolarofile delokalize olarak 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerini gerçekleştirir. Huisgen'in bu mekanizma önerisine ilaveten Woodward-Hoffmann kurallarına göre 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları termal olarak  $[\pi 4s + \pi 2s]$  olarak tanımlanabilen eş zamanlı gerçekleşen bir mekanizma üzerinden ilerlediği belirtilmektedir [24]. Woodward-Hoffmann tarafından sunulan eş zamanlı olarak ilerleyen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun mekanizması Şekil 1.4. de gösterilmiştir [25].



Şekil 1.4. Woodward-Hoffmann 1,3-Dipolar siklokatılma mekanizması

Tek basamakta yürüyen ve uyumlu mekanizma üzerinden ilerleyen 1,3-Dipolar siklokatılma tepkime mekanizması önerilerine ilaveten Firestone ise 1,3-Dipolar siklokatılma tepkimeleri için singlet diradikal geçiş durumundan oluşan ve aşamalı bir şekilde ilerleyen bir mekanizma önermiştir. Geçiş durumunda spinlerin eşleştiği diradikal ara ürün bulunmaktadır (Şekil 1.5.) [26, 27].



Şekil 1.5. Firestone tarafından önerilen siklokatılma mekanizması

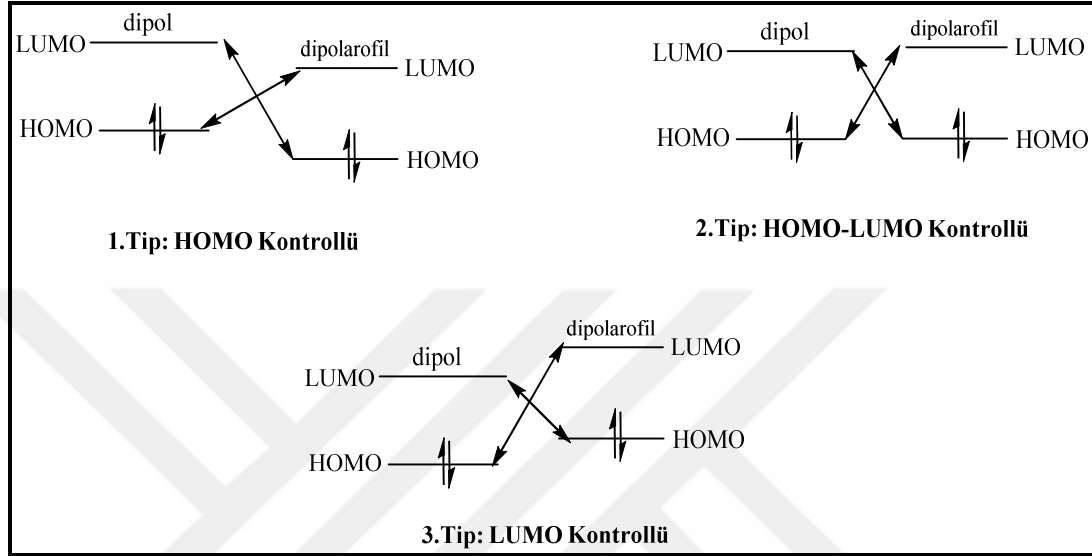
1,3-Dipolar siklokatılma tepkimelerinin mekanizmasının açıklanması ve reaksiyona giren reaktiflerin orbitalleri arasında gerçekleşen örtüşmelerin gösteriminde sınır molekül orbital teorisi kullanılmaktadır. Ayrıca 1,3-Dipolar siklokatılma tepkimelerinde sübstitüent etki ile değişmekte olan hız ve yer seçimlilik etkileri de molekül orbital teorisi ile açıklanmaktadır. Tepkime mekanizmasının açıklanmasında büyük öneme sahip olan sınır molekül orbital teorisinin 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları için ilk uygulaması Sustmann tarafından gerçekleştirilmiştir [28, 29].

Sustmann tarafından önerilen sınır molekül orbital teorisinde 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri 1,3-dipol ve dipolarofilin sınır orbitalleri bağıl düzenlerine göre 3 farklı şekilde gerçekleşir:

1. Dipolün HOMO orbitali ile dipolarofilin LUMO orbitali arasındaki etkileşimin en büyük olduğu HOMO Kontrollü Tepkimeler
2. Hem dipol hem de dipolarofil arasındaki sınır orbital etkileşiminin büyük olduğu HOMO-LUMO Kontrollü Tepkimeler

3. Dipolün LUMO orbitali ile dipolarofilin HOMO orbitali arasındaki etkileşimin en büyük olduğu LUMO Kontrollü Tepkimelerdir [30].

Sustmann'ın önerdiği sınır molekül orbital teorisine uygun sınıflandırma Şekil 1.6. da gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Sustmann'ın 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri sınıflandırması

1,3-Dipolar siklokatılma tepkimeleri için Hook ve arkadaşları sınır molekül orbital teorisini tepkimelerin reaktifliği ve yer seçimliliğini belirlemek amacıyla kullanmışlardır. Gerçekleştirdiği çalışmalar sonunda dipol ve dipolarofilin sınır molekül orbitallerinin etkileşmesi 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerinde geçiş durumunun kararlılığını etkilemekte ve reaksiyonun seçiciliğini belirlemektedir. Bu çalışmalar sonucunda Hook ve arkadaşları süstitüe dipolarofilleri 3 grup altında toplamışlardır [31].

1. Elektron bakımından zengin olan dipolarofiller

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}$  yapısındaki dipolarofillerdir ve X süstitüenti: -R,  $-\text{RN}_2$ , -OR

2. Elektron bakımından yoksun olan dipolarofiller

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Y}$  yapısındaki dipolarofillerdir ve Y süstitüenti: -CHO, -CN,  $-\text{CO}_2\text{R}$

3. Konjuge dipolarofiller  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Z}$  yapısında ve Z süstitüenti: -  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , Ph

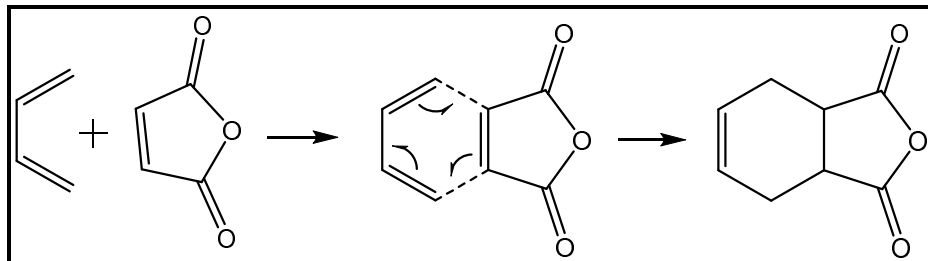


Hook ve arkadaşları tarafından gruplandırılan dipolarofillerden X ve Z süstitüentine sahip olan dipolarofiller kantitatif olarak dipolün HOMO orbitalinin enerjisini artırır veya Z, Y süstitüentli dipolarofiller dipolarofillerin LUMO orbitallerinin enerjisini azaltır. Bu sayede HOMO kontrollü tepkimeler hızlanırken LUMO kontrollü tepkimeler yavaşlayacaktır. Aksine Z ve Y süstitüentli dipolarofiller dipolün LUMO orbitalinin enerjisini azaltır veya X, Z süstitüentli dipolarofiller dipolarofilin HOMO orbitalinin enerjisini artırdığından LUMO kontrollü tepkimeler hızlanacak, HOMO kontrollü tepkimeler ise yavaşlayacaktır. Hem dipol hemde dipolarofilin sınır orbitallerinin etkileşiminin artması ise HOMO-LUMO kontrollü tepkimelerin hızlarını artırmaktadır [31].

## 1.2. Siklokatılma Reaksiyonları

Siklokatılma reaksiyonları organik sentezdeki tüm perisiklik reaksiyonlar arasında en yaygın kullanılan reaksiyonlardır. Siklokatılma reaksiyonları halkalı yapı oluşturabilmek için çok katlı bağa sahip yapıların  $\pi$  elektronlarının  $\sigma$  bağı oluşturabilmek için etkileşmeleri sonucu gerçekleşen reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır [32]. Siklokatılma tepkimelerinin gerçekleşebilmesi için bileşenlerden birinin HOMO p orbitallerinin diğer bileşenin LUMO p orbitalleri ile etkileşiminin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu etkileşim HOMO p orbitalindeki yüksek enerjili elektronların boş LUMO p orbitaline aktarılması ile gerçekleşmektedir [19].

Siklokatılma reaksiyonları çok katlı bağ yapısına sahip bileşikteki  $\pi$  elektronlarının  $\sigma$  orbitallerine hareket etmesi sonucu yeni  $\sigma$  bağlarının oluşması şeklinde gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonucunda başlangıçtaki iki  $\pi$  bağı yeni iki  $\sigma$  bağına dönüşmektedir (Şekil 1.7.) [33].



Şekil 1.7. Siklokatılma reaksiyon mekanizması

Siklokatalıma reaksiyonlarının temel özellikleri [34]:

1. Siklokatalıma reaksiyonları  $\pi$  bağlarının  $\sigma$  bağına dönüştüğü halkalaşma reaksiyonudur.
2. Stereospesifik reaksiyonlardır ve reaksiyonun ilerleyişi reaktantların moleküler orbitallerinin simetrisi ile belirlenir.
3. Siklokatalıma tepkimeleri termal koşullar (ısı) veya fotokimyasal koşullar (ışık) ile başlatılabilir.

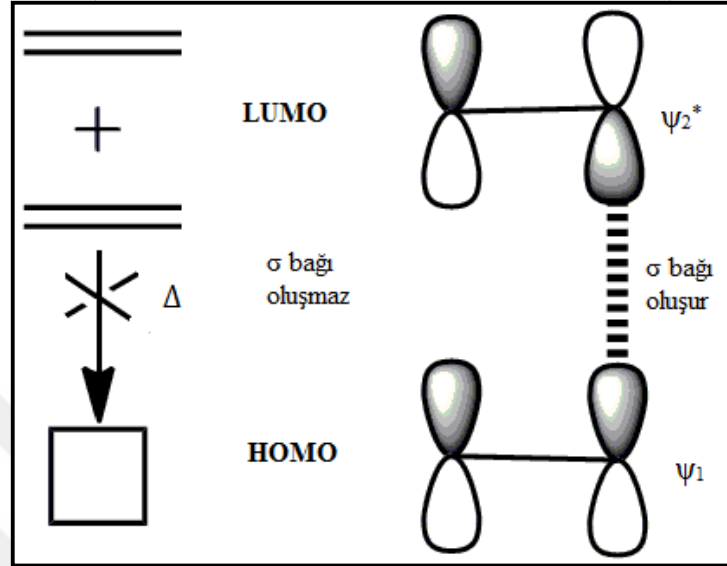
Siklokatalıma reaksiyonlarının sınıflandırılması reaksiyona katılan elektronların sayısına göre yapılmaktadır. Siklokatalıma reaksiyonları fotokimyasal koşullarda gerçekleşen [2+2] siklokatalıma reaksiyonları ve termal koşullar altında gerçekleşen [4+2] siklokatalıma reaksiyonları şeklinde de sınıflandırılmaktadır [35].

#### **1.2.1. [2+2] siklokatalıma reaksiyonları**

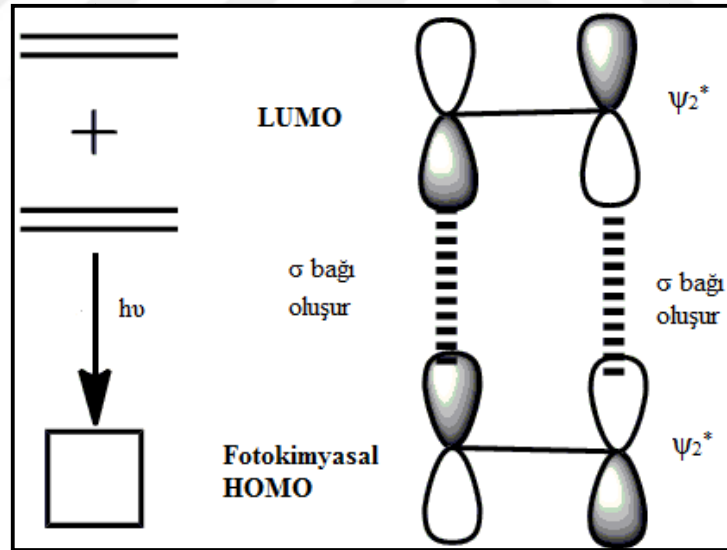
[2+2] siklokatalıma reaksiyonları iki alkenin dört üyeli halkalı bir yapı oluşturmak üzere gerçekleştirdikleri siklokatalıma reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Reaksiyon her iki alkendeki  $\pi$  sistemlerinde yer alan iki elektronda reaksiyona katıldığı için [2+2] siklokatalıma reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. İki etilen molekülünün siklobütan oluşturmak üzere gerçekleştirdikleri siklokatalıma reaksiyonu [2+2] siklokatalıma reaksiyonunu açıklamak için yaygın şekilde kullanılmaktadır [36].

İki etilen arasında gerçekleşen siklokatalıma reaksiyonunda etilen moleküllerinden birinin HOMO orbitali diğer etilen molekülünün LUMO orbitali ile etkileşir. Reaksiyon termal koşullar altında gerçekleştirildiğinde iki etilen molekülünün uç karbon atomlarındaki p orbitallerinde faz uyumu gerçekleşemediği için iki yeni  $\sigma$  bağı oluşmaz. Termal koşullar altında etilen molekülleri arasındaki [2+2] siklokatalıma reaksiyonunda HOMO-LUMO etkileşmesi bakımından simetri izinsizdir. Ancak [2+2] siklokatalıma reaksiyonu fotokimyasal koşullar altında gerçekleştirildiğinde etilen moleküllerinin HOMO ve LUMO orbitallerinin etkileşmesi sırasında etilen moleküllerinin uç karbon atomlarının p orbitallerinde faz uyumu gerçekleşir ve iki yeni  $\sigma$  bağı oluşur. Fotokimyasal koşullar altında etilen moleküllerinin siklokatalıma reaksiyonu HOMO-LUMO orbitallerinin etkileşimi

bakımından simetri izinlidir. İki etilen molekülünün termal koşullardaki [2+2] siklokatalıma reaksiyonu Şekil 1.8. de fotokimyasal koşullar altındaki reaksiyonu ise Şekil 1.9. da gösterilmiştir [37].



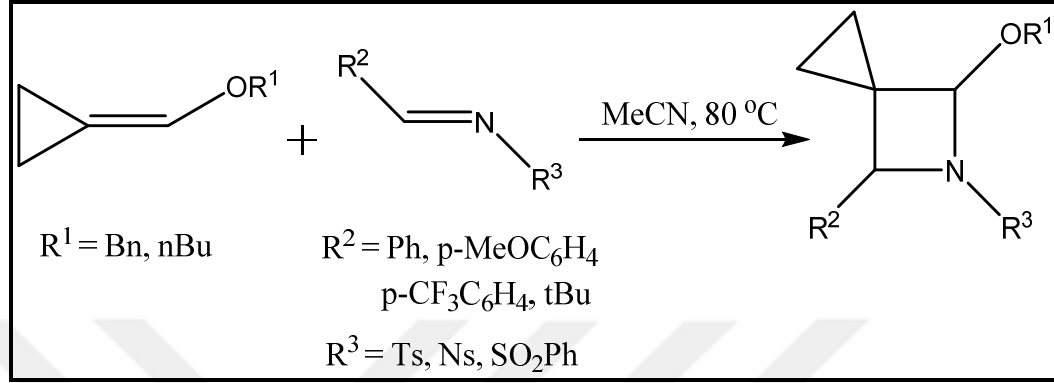
Şekil 1.8. Termal koşullarda [2+2] siklokatalıması



Şekil 1.9. Fotokimyasal koşullarda [2+2] siklokatalıması

Termal koşullarda gerçekleşen [2+2] siklokatalıma tepkimelerinde etilen molekülleri temel halde bulunmaktadır ve etilen moleküllerinden birinin HOMO orbitali ile diğerinin LUMO orbitali örtüşmediği için  $\sigma$  bağı oluşmaz. Fotokimyasal koşullar altında HOMO-LUMO orbitallerinin etkileşimi gerçekleşebildiğinden dolayı iki yeni  $\sigma$  bağı oluşmaktadır.

Nakamura ve çalışma arkadaşları, termal olarak uyarılmış [2+2] siklokatalıma reaksiyonu üzerine çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyon ile metilensiklopropan türevlerine iminlerin [2+2] siklokatalıma reaksiyonunun ilk örneklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.10.) [38].



Şekil 1.10. Metilensiklopropan türevlerine iminlerin [2+2] siklokatalıma reaksiyonu

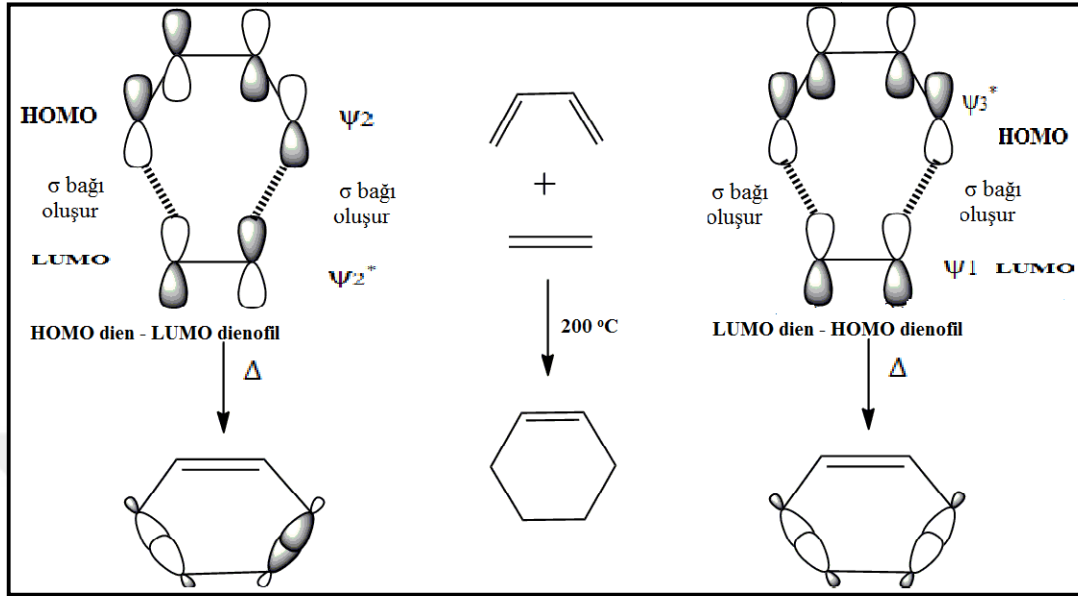
### 1.2.2. [4+2] siklokatalıma reaksiyonları

[4+2] siklokatalıma reaksiyonları, reaksiyon sırasındaki etkileşen  $\pi$  elektronlarının sayısına göre adlandırılması yapılmış olan Diels-Alder reaksiyonlarıdır [39]. Reaksiyon sırasındaki dört elektron  $4\pi$  elektron sisteminde bulunan dieni ve iki elektron ise  $2\pi$  elektron sisteminde bulunan dienofili tanımlamaktadır. Dien ve dienofil arasında gerçekleşen bu halkalaşma reaksiyonu ile altı üyeli halkalı yapı olan sikloheksen oluşmaktadır. [4+2] siklokatalıma reaksiyonu için en çok bilinen örneklerden biri 1-bütadien ve etilen arasında gerçekleşen halkalaşma reaksiyonudur [40, 41].

[4+2] siklokatalıma reaksiyonu termal koşullar altında gerçekleşebilen reaksiyonlardır. Reaksiyonun gerçekleşmesi için ısı ile uyarılmanın gerçekleşmesi gerekmektedir. Termal koşullar altındaki reaksiyonda HOMO-LUMO orbitallerinin örtüşmesi gerçekleşir ve iki yeni  $\sigma$  bağı oluşur. Reaksiyon koşulları fotokimyasal olduğunda reaksiyonda HOMO-LUMO orbital etkileşimi gerçekleşemediği için [4+2] siklokatalıma reaksiyonları fotokimyasal koşullar altında simetri izinsizdir. Bu koşullar altında reaksiyon gerçekleşmemektedir.

1,3-bütadien ve etilen molekülleri arasında HOMO (dien) - LUMO (dienofil) veya LUMO (dien) - HOMO (dienofil) olmak üzere iki farklı durumda da uç karbon

atomlarının p orbitallerinin örtüşmesi sonucu iki yeni  $\sigma$  bağının oluşması ile [4+2] siklokatalma reaksiyonu gerçekleşmektedir (Şekil 1.11.) [42, 43].

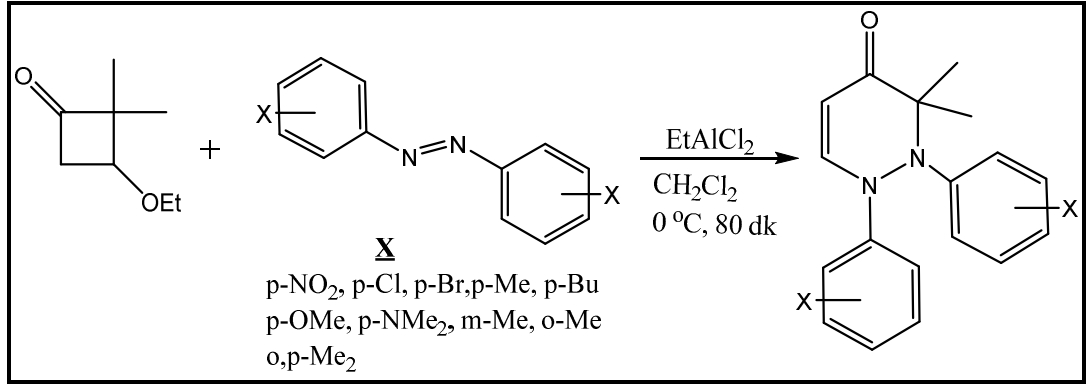


Şekil 1.11. Termal koşullardaki [4+2] siklokatalma reaksiyonu

[4+2] siklokatalma reaksiyonlarında kullanılan süstitüentler reaksiyonun bağlanma enerjileri üzerine etki etmektedir. Dien ve dienofil arasındaki bu reaksiyonlar için  $2\pi$  elektron sistemindeki dienofilde çifte bağlara konjuge elektron salıcı süstitüentlerin bulunması LUMO orbitalinin enerjisini düşürerek dienin HOMO orbitaline yaklaştırır. Bu sayede HOMO-LUMO orbitallerinin etkileşiminde gerçekleşen geçiş halinin bağlanma enerjisini artırır.  $4\pi$  elektron sistemindeki diende çifte bağlara konjuge elektron çekici süstitüentler yer aldığıında ise bu süstitüentler dienin HOMO orbitalinin enerjisini artırarak dienofilin LUMO orbitaline yaklaştırır ve geçiş halindeki bağlanma enerjisini artırır. Süstitüentlerin bağlanma enerjileri üzerinde gerçekleştirdiği bu etkiler reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlamaktadır [44].

[4+2] siklokatalma reaksiyonlarına örnek olarak Shima ve Matsuo, etil aliminyum dikloriti ( $\text{EtAlCl}_2$ ) bir Lewis asidi olarak kullanıp 2,3-dihidro-piridazin-4(1H)-on verecek şekilde 3-etoksisiklobutanolar ile azobenzenlerin [4+2] siklokatalma reaksiyonunu bildirmişlerdir (Şekil 1.12.). Bu reaksiyon ile simetrik olmayan azobenzenlerin siklokatalma reaksiyonlarında yer seçimi, 2,3-dihidro-piridazin-4

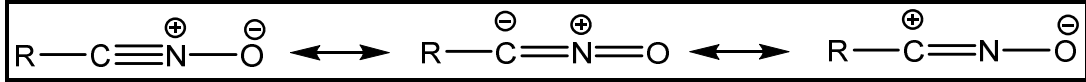
(1H)-on bileşiklerinin kemoselektif indirgenmesi ve 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dionlara [4+2] siklokatalma reaksiyonunu açıklamışlardır [45].



Şekil 1.12. 3-etoksisisiklobutanolar ile azobenzenlerin [4+2] siklokatalma reaksiyonu

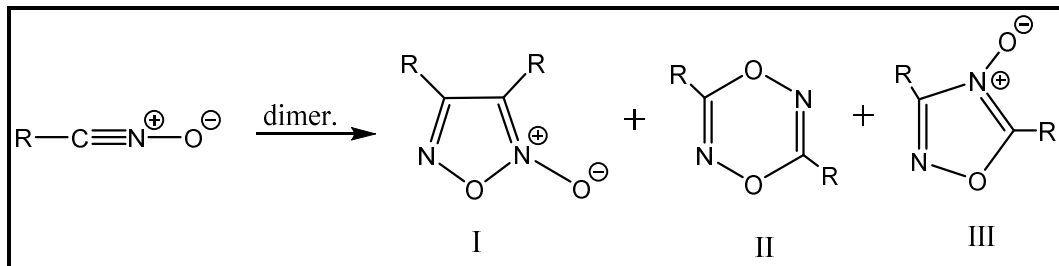
### 1.3. Nitril Oksitler

Nitril oksit bileşikleri beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezi için 1,3-dipolar siklokatalma reaksiyonlarında 1,3-dipol olarak kullanılan ve 1,3-dipollerin allenil anyon tipine ait üçlü bağ yapısına sahip bileşiklerdir [46]. Nitril oksit bileşikleri doğrusal yapıda bileşiklerdir [47]. Yapılarına ait rezonans şekilleri Şekil 1.13. te gösterilmektedir [48].



Şekil 1.13. Nitril oksit bileşiklerinin rezonans yapıları

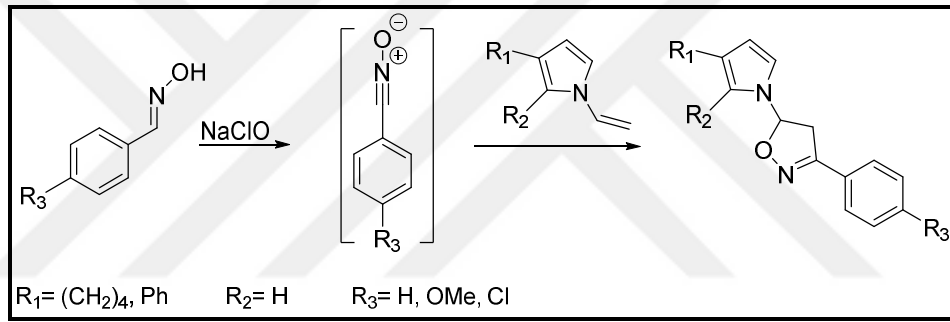
Nitril oksit bileşikleri reaktivliği yüksek bileşikler olması sebebiyle 1,3-dipolar siklokatalma reaksiyonlarında çok yönlü ara ürünler olarak kullanılmaktadır [49]. Yüksek sıcaklıkta veya dipolarofil eksikliğinde reaksiyon sırasında hızlıca dimerleşerek furoksan bileşiklerini verirler (Şekil 1.14.) [50].



Şekil 1.14. Nitril oksitin dimerleşme ürünleri

Dimerleşme alifatik nitril oksit bileşiklerinde aromatik nitril oksit bileşiklerinden daha düşüktür. Aromatik nitril oksit bileşiklerinde para süstitüentlerde hem elektron çekici hemde elektron salıcı süstitüentler için kararlı iken orto süstitüentlerde elektron çekici süstitüentler nitril oksit bileşiklerini kararsız yapmaktadır [51, 52].

Nitril oksit bileşikleri kararsız bileşiklerdir ve bir baz ile muamele edilerek reaksiyon sırasında üretilip kullanılmaktadırlar. Çeşitli kloro oksim bileşiklerinin baz ile muamele edilmesi reaktif ara ürünler olan nitril oksitlerin üretilmesinde genellikle tercih edilen bir yöntem olmaktadır [53, 54]. Efremova, Molchanov ve çalışma arkadaşları, oksimlerden sodyum hipoklorit (NaClO) varlığında tek adımda sentezlenen nitril oksitlerin vinilpirol bileşiklerine katılması ile 5-pirolil süstitüe izoksazolin bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.15.) [55].

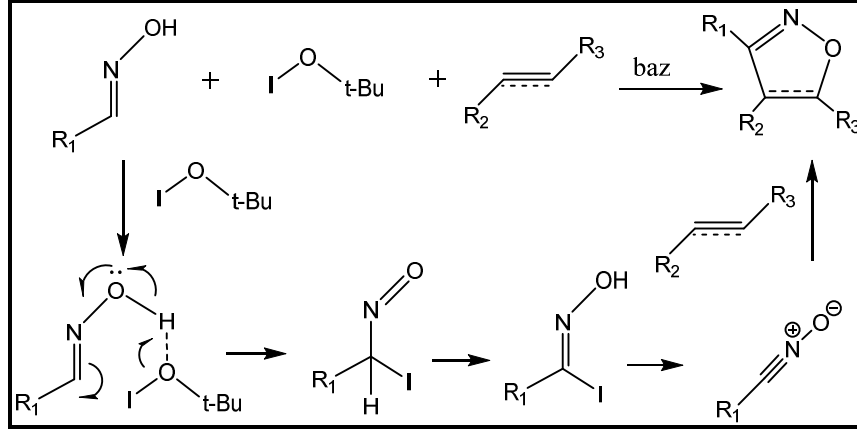


Şekil 1.15. 5-pirolil süstitüe izoksazolin bileşiklerinin sentezi

### 1.3.1. Nitril oksitin 1,3- dipolar siklokatılma reaksiyonları

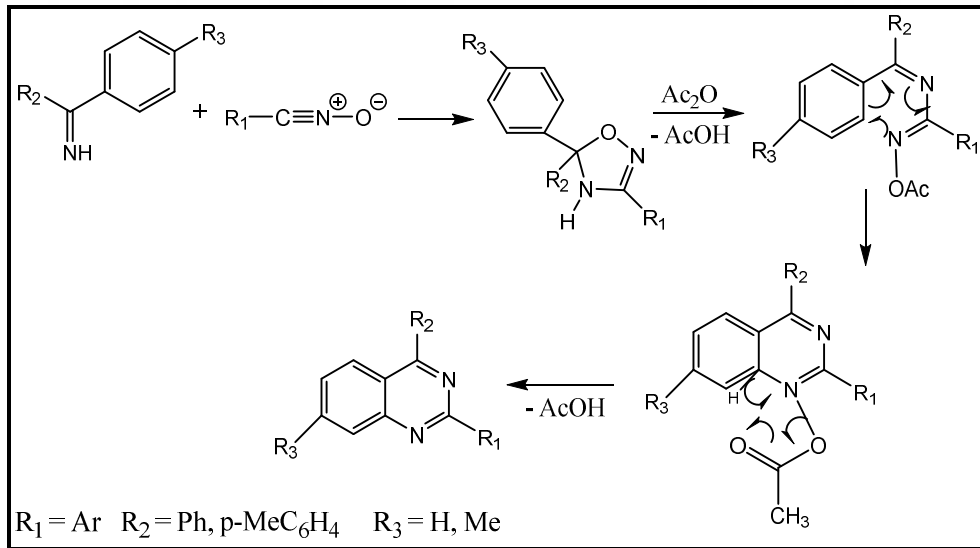
Yüksek reaktif bileşikler olan nitril oksitler dipol olarak C=C, C≡C, C=N, C≡N, C≡P, C=O ve C=S gibi doymamış bağ yapısında bulunan dipolarofiller ile 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri vermektedirler [50, 56, 57].

Minakata ve arkadaşları, nitril oksitin C=C bağına 1,3-dipolar siklo katılma örneği olarak heterosiklik bileşiklerin sentezi için çok yönlü reaktif olan t-BuOI kullanarak oksimlerden nitril oksitlerin yerinde üretim yöntemini bildirmişlerdir. Bu sayede t-BuOI ve bir baz varlığında oksimlerin, alkenlerin/alkinlerin reaksiyonuyla çeşitli izoksazolinler ve izoksazollerin sentezi için etkili, basit ve genel bir yöntemi açıklamışlardır. Bu yöntem, bir elektrofilik iyodin bileşiği kullanılarak nitril oksitlerin üretilmesi için bildirilen ilk yöntemdir (Şekil 1.16.) [58].



Şekil 1.16. Nitril oksitlerden izoksazolinlerin eldesi

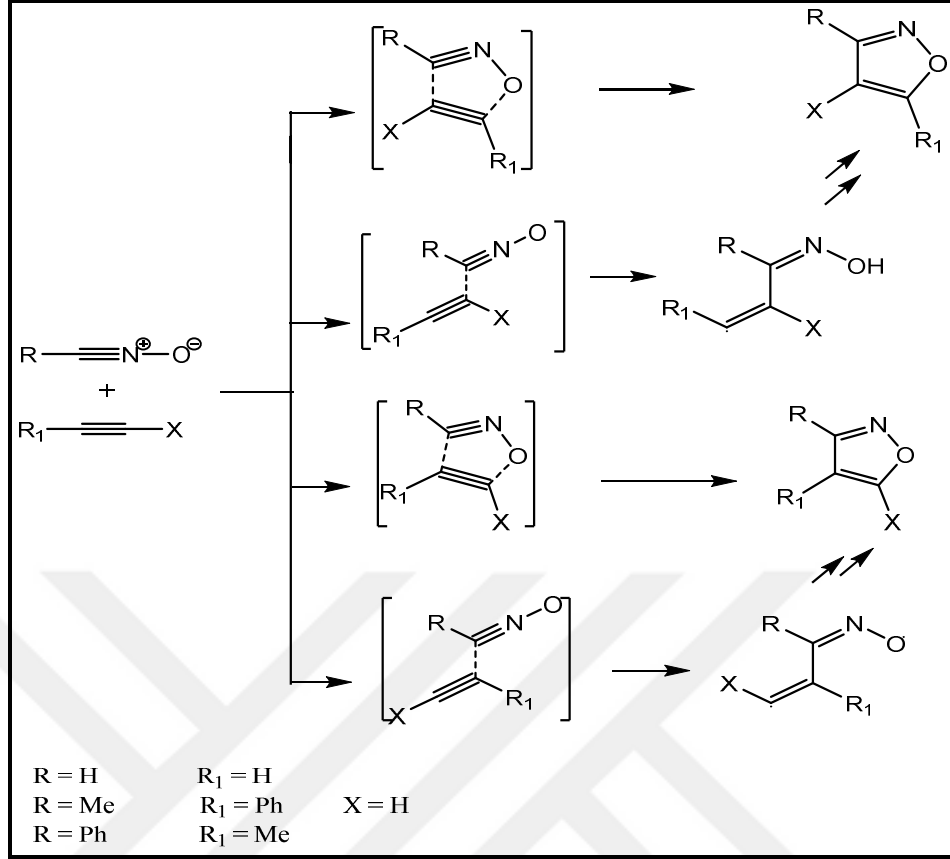
Nitril oksit bileşikleri güçlü anti kanser etkiye sahip kinazolin bileşiklerinin sentezinde de kullanılmaktadır. Szczepankiewicz ve arkadaşları, kinazolin bileşiklerinin reaksiyonlarına ilişkin yaptıkları çalışmada, 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol bileşiklerini nitril oksitlerin benzofenon iminlere 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile sentezlemişlerdir. Sentezlenen oksadiazol bileşiklerinden asetik asitin uzaklaştırılması ile süstitüe kinazolin bileşiğinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.17.) [59].



Şekil 1.17. Nitril oksitlerin katılma reaksiyonu ile kinazolinin eldesi

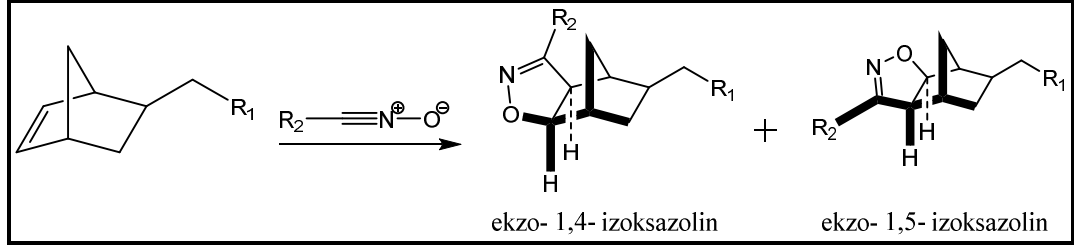
Nitril oksitin  $\text{C}\equiv\text{C}$  bağına 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna örnek olarak Gleiter ve arkadaşları, dipolarofil olarak seçtikleri asetilenin nitril oksite 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile izoksazol bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.18.) [60].





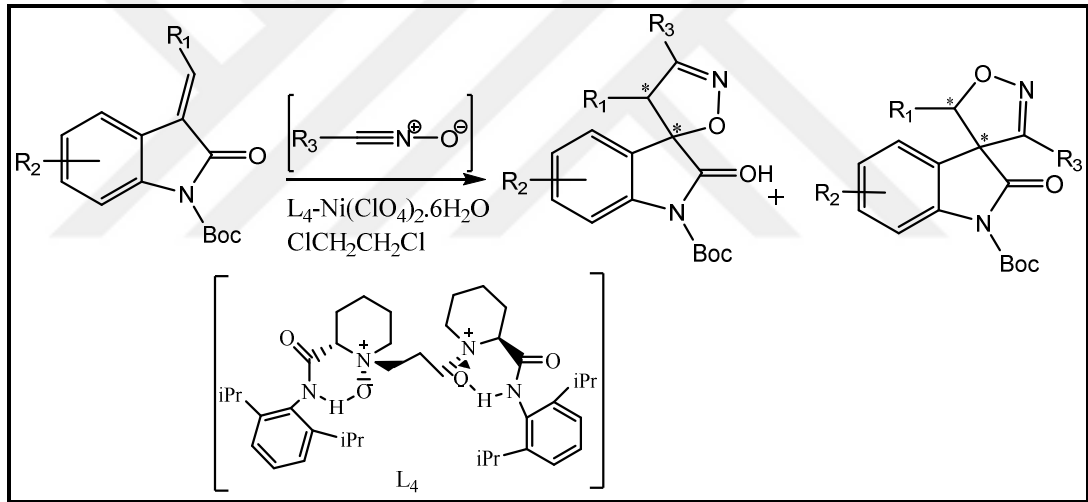
Şekil 1.18. Nitril oksit ile asetilenin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu

Yüksek verimle gerçekleşen, kromatografik yöntemler kullanılmadan saflaştırılabilen, zararsız yan ürünler oluşturma özelliklerine sahip stereospesifik reaksiyonlar olan klik kimyası reaksiyonları geniş kullanım alanına sahip reaksiyonlardır [61]. Carel ve arkadaşları, bakır katalizörü kullanmadan gerçekleştirdikleri klik reaksiyonunda nitril oksitlerle norbornen ile modifiye edilmiş DNA'nın reaksiyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada, timidin fosforamidit ile DNA zincirine eklenen alkenler ile oksimlerden yerinde üretilen nitril oksitlerin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonucunda 1,4- ve 1,5- ekzo olmak üzere iki izoksazolin bileşiğinin oluştuğunu ve bu sayede çözelti içerisinde oligonükleotitlerin etiketlenmesinin mümkün olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.19.) [62].



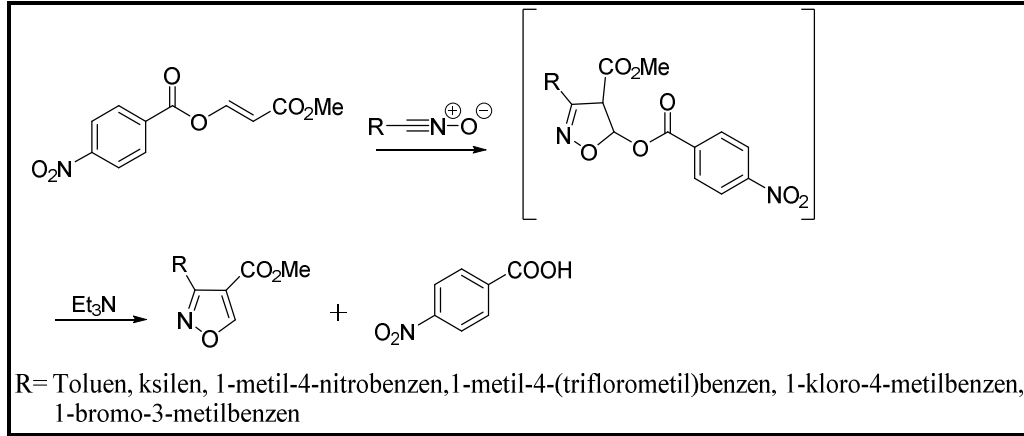
Şekil 1.19. Norbornen ile nitril oksitin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

Feng ve arkadaşları, nitril oksit bileşiklerinden spiro-oksindol bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. 3-arilidin-oksindol ile nitril oksitin asimetrik 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için yüksek enantiyoselektif bir nikel kompleks katalizörü geliştirmişlerdir. Yaptıkları bu çalışma sonucunda N,N'-dioksit-nikel (II) kompleksi katalizörlüğündeki asimetrik 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile spiro-oksindol bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.20.) [63].



Şekil 1.20. 3-arilidin-oksindol ile nitril oksitin N,N'-dioksit-nikel (II) kompleks katalizörlü 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

Zong ve çalışma arkadaşları, alkin esterleri ile nitril oksitlerin reaksiyonlarına örnek olarak yaptıkları çalışmada, metil 3-(p-nitrobenzoksil)akrilat ile sübtitüe nitril oksitin reaksiyonundan 3-aril-4-metoksikarbonil izoksazol bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir. Reaksiyon sırasında metil 3-(p-nitrobenzoksil)akrilat siklokatılma reaksiyonunda istenilen siklokatılma ürününün ağırlıklı olarak üretilmesi için kullanılmıştır. Bu sayede reaksiyon sonunda 3-aril-4-metoksikarbonil izoksazol bileşiğinin yüksek verimle (%43-96) sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.21.) [64].

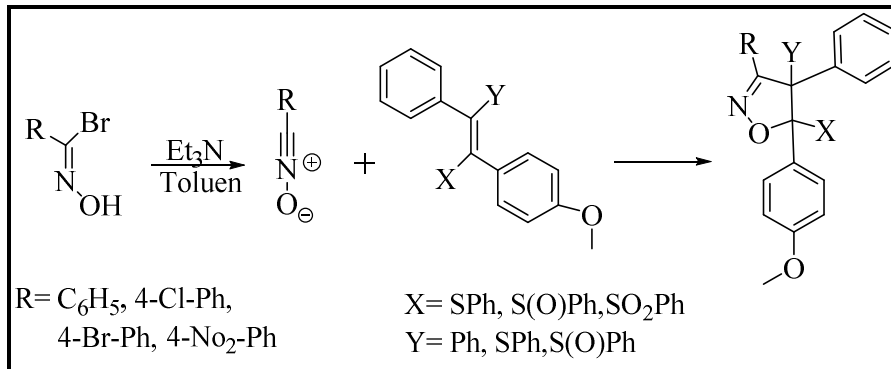


Şekil 1.21. 3-aryl-4-metoksikarbonil izoksazol bileşiklerinin sentezi

### 1.3.1.1. İzoksazolin ve izoksazol bileşikleri

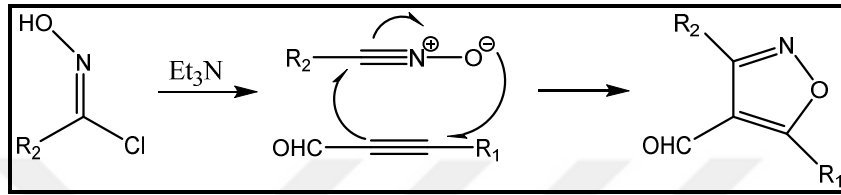
İzoksazolin ve izoksazol bileşikleri, birbirine bitişik olarak bulunan O- ve N-atomlarına sahip beş üyeli hetero halkalı bileşiklerdir [65, 66]. Bu heterohalkalı bileşiklerin antiviral, anti mikrobiyal, anti kanser, yüksek anti-HIV aktivitesi, anti-diyabetik özellikler, ağrı kesiciler ve immüno modüle edici aktiviteler, anti tüberküloz aktiviteleri gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip bileşikler olması heterohalkalı bileşikler içinde yoğun olarak incelenen bileşikler olmalarını sağlamaktadır [67-69]. Biyolojik aktivitelerinin yanısıra izoksazolin ve izoksazol bileşikleri, önemli sentetik birimlere dönüşebilen organik sentez için oldukça önemli bileşiklerdir [70].

Kumar ve çalışma arkadaşları, nitril oksitler ile sülfon fonksiyonel gruplarına sahip alkenlerin 1,3-dipolar siklokatalizma reaksiyonuyla antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu belirlenen süstitüe 2-izoksazolin bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.22.) [71].



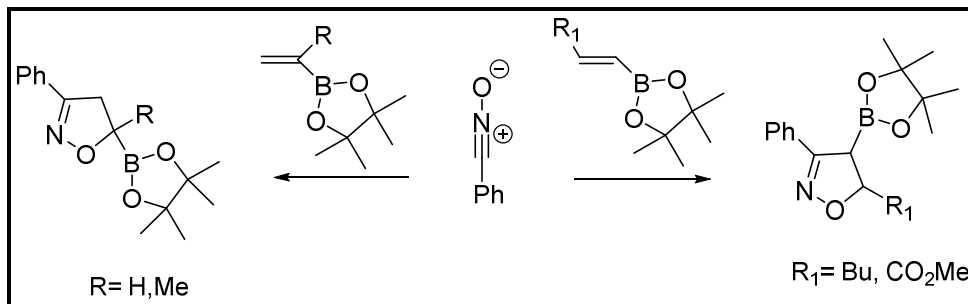
Şekil 1.22. Süstitüe 2-izoksazolin bileşiklerinin sentezi

İzoksazol bileşiklerinin sentezinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri reaksiyon ortamında üretilen nitril oksitlere alkinlerin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonudur [72]. İzoksazol bileşiklerinin sentezi için Jiang ve arkadaşları, kloro oksim ve trietilaminden reaksiyon sırasında üretilen nitril oksitlerin  $\alpha,\beta$ -asetilenik aldehitlerle oda sıcaklığında gerçekleştirdikleri yüksek regioselektif 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu ile izoksazol bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.23.) [73].



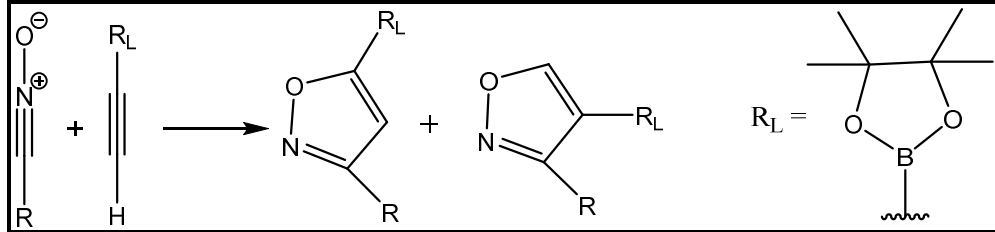
Şekil 1.23. Nitril oksit bileşikleri ile izoksazol bileşiğinin sentezi

Sentetik ve biyolojik uygulamalar için önemli beş üyeli heterohalkalı bileşikler olan 2-izoksazolin bileşikleri nitril oksitlerin alkenlere 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu ile elde edilmektedir. Biyolojik özelliklerinin yanısıra 2-izoksazolin bileşikleri 1,3-aminoalkol,  $\beta$ -hidroksiketon ve  $\alpha,\beta$ -doymamış keton bileşikleri gibi fonksiyonel gruplara dönüşebilen önemli bileşiklerdir. 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunda 2-izoksazolin bileşikleri 5- konumunda regioizomer ürün vermektedir. Ancak nitril oksitlere 1,2-disübstitüe alkenlerin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunda 4- ve 5- konumundaki regioizomer ürünlerin karışımı oluşmaktadır. Jeong ve çalışma arkadaşları, monosübstitüe ve 1,1-disübstitüe alkenil boronik esterlerinin benzonitril oksitlere 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun tek regioizomer ürün verdiğini bildirmişlerdir. Bu reaksiyon ile boronik esterlerin diğer fonksiyonel gruplardan farklı olarak siklokatalıma reaksiyonunun regiokimyasını kontrol etmede önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (Şekil 1.24.) [74].



Şekil 1.24. 2-izoksazolin bileşiklerinin eldesi

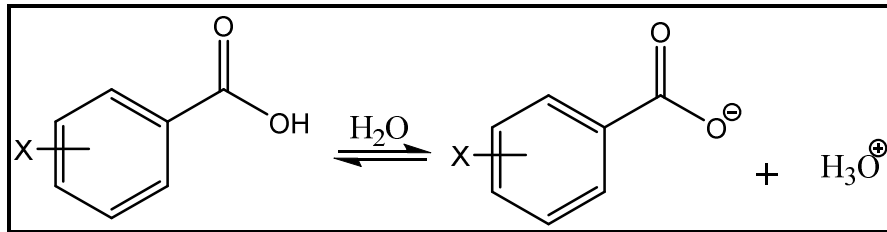
Harrity ve çalışma arkadaşları, 1,2-organoboron reaktiflerini kullanarak alkinilboronatlar ve hidrosamik asit klorürlerden reaksiyonda üretilen nitril oksitlerin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonuyla 3,4- ve 3,5-sübstitüe izoksazol boronik esterlerinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 1.25.) [75].



Şekil 1.25. 3,4- ve 3,5-sübstitüe izoksazol boronik esterlerinin sentezi

#### 1.4. Sübstitüent Etki ve Hammett Korelasyonu

Aromatik ve heterohalkalı moleküllerde sübstitüentlerin elektron çekici veya salıcı olması ile reaktivite arasında bir ilişki bulunmaktadır. Sübstitüent ve reaktivite arasındaki bu ilişki sayesinde kantitatif bir korelasyon oluşturulabilir. Kantitatif korelasyonlar üzerine ilk çalışmalar Louis Hammett tarafından gerçekleştirilmiştir. Hammett, 25°C deki saf suda benzoik asitin iyonizasyonunu standart reaksiyon olarak kabul etmiştir (Şekil 1.26.) [76].



Şekil 1.26. Benzoik asitin iyonizasyon reaksiyonu

$$\log \left( \frac{K_x}{K_H} \right) = \sigma_x \cdot \rho \quad (1.1)$$

Hammett, benzoik asitin iyonizasyon reaksiyonunu farklı sübstitüentlerin reaktiviteye olan katkılarını belirlemede kullanmıştır. Hammett tarafından geliştirilen Eşitlik (1.1) de  $\rho$  reaksiyon sabiti,  $\sigma_x$  sübstitüent sabitlerini,  $K_x$  x sübstitüentine ait denge sabitini,  $K_H$  ise H sübstitüentine ait denge sabitini ifade etmektedir. Bu eşitlikte reaksiyon sabiti ( $\rho$ ) değeri 1 alınarak farklı sübstitüentlere ait Hammett sübstitüent sabitleri ( $\sigma$ ) belirlenmiştir [77]. Hammett eşitliği genellikle para ve meta

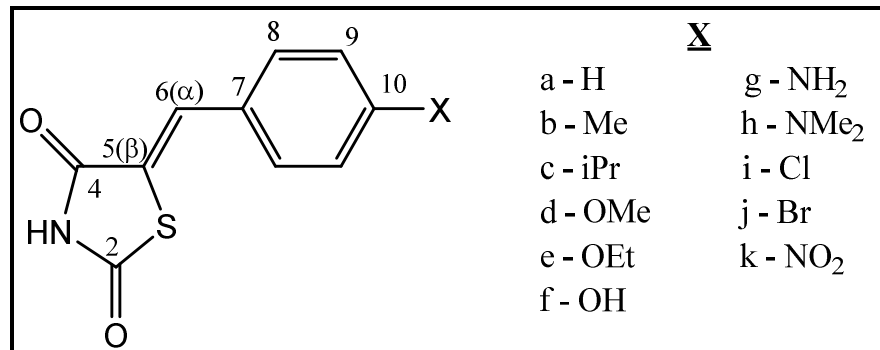
sübstitüentler için  $\sigma$  değerini belirlemede kullanılmaktadır. Orto sübstitüentlerde sterik, rezonans ve indüktif etki ön planda olduğu için  $\sigma$  değerleri belirlemede bu sübstitüentler kullanılmamaktadır [76]. Organik moleküllerde sübstitüentlerin elektronik etkilerini belirlemede  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarındaki kimyasal kaymalar yaygın şekilde kullanılmaktadır. NMR spektrumlarındaki kimyasal kaymaların analizi (SCS), doğrusal serbest enerji ilişkisine dayanan tek sübstitüent parametrelili (SSP) ve çift sübstitüent parametrelili (DSP) kimyasal kaymaları şeklinde adlandırılan iki analizi içermektedir (Eşitlik 1.2, 1.3) [78, 79].

$$\text{SCS} = \rho\sigma + h \quad (1.2)$$

$$\text{SCS} = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + h \quad (1.3)$$

Yukarıda belirtilen sübstitüent kimyasal kayma (SCS) eşitliklerinde  $\rho$  sübstitüent etkilere  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarının duyarlılığını yansıtan orantı sabiti,  $\sigma$  sübstitüent sabiti,  $h$  ise kesim noktasını ifade etmektedir. (1.2) ile belirtilen eşitlik tek sübstitüent parametreleri (SSP) için kullanılmaktadır. Eşitlik (1.3) çift sübstitüent parametreleri (DSP) için kullanılmakta olup denklemdeki  $\rho_I$  indüktif etki sabiti,  $\rho_R$  ise rezonans etki sabitini ifade etmektedir.

Milica P. Rancic ve çalışma arkadaşları, bir seri sübstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşiklerini (Şekil 1.27.) sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri (Tablo 1.1.) üzerinde sübstitüentlerin etkisinin belirlenmesi amacıyla SSP ve DSP analizlerini gerçekleştirmişlerdir [80].



Şekil 1.27. Sübstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşikleri

Tablo 1.1. Süstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşikleri için deneysel  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymaları (ppm)

X	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>
H	168,21	167,65	123,78	132,07	133,31	129,57	130,03	130,69
Me	168,36	167,92	122,73	132,03	130,23	130,38	130,58	140,95
iPr	168,21	167,67	122,62	132,11	130,94	127,54	130,50	151,52
OMe	168,30	167,76	120,51	132,11	125,75	132,36	115,12	161,26
OEt	168,28	167,76	120,34	132,18	125,59	132,40	115,48	160,58
OH	168,50	167,94	119,36	132,66	124,29	132,74	132,69	160,25
NH <sub>2</sub>	168,61	167,96	115,14	133,67	120,11	132,89	114,21	152,10
NMe <sub>2</sub>	168,45	167,81	115,86	133,16	120,05	132,40	112,24	151,66
Cl	167,90	167,50	124,49	130,67	132,14	129,574	131,85	140,29
Br	167,48	167,05	123,89	132,24	132,29	130,54	131,27	139,77
NO <sub>2</sub>	172,75	170,31	132,82	120,17	140,75	130,76	124,37	147,09

Süstitüe-5-ariliden-2,4-tiazolidindion bileşiklerinde C<sub>α</sub>, C<sub>β</sub> ve C<sub>7</sub> karbonlarının kimyasal kayma değerleri (SCS) üzerinde süstitüent etkinin incelenebilmesi için SSP analizi kullanılmıştır (Tablo 1.2.).

Tablo 1.2. C<sub>α</sub>, C<sub>β</sub> ve C<sub>7</sub> karbonlarında SSP denklemi ile oluşturulan SCS analiz sonuçları

Atom		ρ	h	r	F	sd
C <sub>α</sub>	σ <sub>p</sub>	-1,73±0,32	-0,15±0,14	0,872	28	0,46
	σ <sub>p</sub> <sup>+</sup>	-1,02±0,22	-0,39±0,18	0,842	22	0,50
C <sub>β</sub>	σ <sub>p</sub>	10,46±0,84	-0,45±0,37	0,972	156	1,17
	σ <sub>p</sub> <sup>+</sup>	6,30±0,67	1,06±0,56	0,952	88	1,53
C <sub>7</sub>	σ <sub>p</sub>	13,43±1,31	-2,86±0,58	0,960	106	1,83
	σ <sub>p</sub> <sup>+</sup>	8,45±0,54	-0,75±0,45	0,982	246	1,23

5-ariliden-2,4-triazolidindion bileşiklerinde fenil halkasında yer alan bütün süstitüentlerin C<sub>α</sub>, C<sub>β</sub> ve C<sub>7</sub> karbonları üzerinde elektronik etkisi görülmektedir. SCS analizinde C<sub>β</sub> karbonunun kimyasal kayma sonuçlarında süstitüentler değıştikçe artma olmakta ve bu karbon için normal süstitüent etki görülmektedir. Ancak C<sub>α</sub> karbonunda ise ters süstitüent etki görülmektedir. Süstitüent bağı fenil halkasına en yakın konumda bulunan C<sub>α</sub> karbonunda ters süstitüent etki görülmesinde moleköl geometrisi ve fenil halkasının düzlem dışı rotasyonu etkili

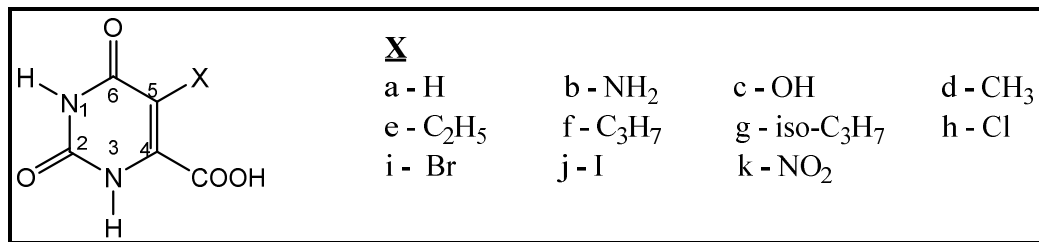
olmaktadır. Tablo 1.2. de gösterilen SSP eşitliğine göre gerçekleştirilen analiz sonucunda eğimi ifade etmekte olan  $\rho$  değeri  $C_\alpha$  karbonu için negatif (-),  $C_\beta$  ve  $C_7$  karbonlarında ise pozitif (+) değer aldığı görülmektedir. Negatif  $\rho$  değeri ters süstitüent etkiyi, pozitif  $\rho$  değeri ise normal süstitüent etkiyi ifade etmektedir.  $C_\alpha$  karbonunda ters süstitüent etki,  $C_\beta$  ve  $C_7$  karbonlarında ise normal süstitüent etki görülmektedir. Süstitüentlerin kimyasal kaymaları (SCS) üzerine indüktif/alan etkisinin belirlenmesinde DSP eşitliğinden yararlanılmıştır (Tablo 1.3.).

Tablo 1.3.  $C_\alpha$ ,  $C_\beta$  ve  $C_7$  karbonlarında DSP denklemi ile oluşturulan SCS analiz sonuçları

Atom	$\rho_F$	$\rho_R$	R	F	sd	$\lambda = \rho_R / \rho_F$
$C_\alpha$	-1,65±0,85	-2,41±0,80	0,827	9	0,55	1,46
$C_\beta$	8,15±1,75	17,03±1,65	0,977	84	2,09	2,09
$C_7$	6,35±1,52	24,76±1,43	0,990	193	0,99	3,90

DSP analiz sonuçlarında görülen  $\rho_F$  ve  $\rho_R$  değerlerinin  $C_\alpha$  karbonu için negatif olması ters indüktif etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Tüm  $\lambda$  değerlerinin 1'den büyük olması süstitüentlerin kimyasal kaymaları üzerinde rezonans etkinin görüldüğünü belirtmektedir. Rezonans etki moleküllerin uzaysal düzenlenmesine ve burkulma açısına ( $\Theta$ ) bağlıdır. En yüksek  $\lambda$  değerine sahip  $C_7$  karbonunda rezonans etkinin de en yüksek olduğu görülmüştür.

Fathi H. Assaleh ve çalışma arkadaşları, biyolojik olarak önemli primidin türevleri olan 5-süstitüe orotik asit bileşiklerini (Şekil 1.28.) sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin  $^{13}C$  NMR kimyasal kayma değerlerini belirleyerek (Tablo 1.4.) kimyasal kayma değerleri üzerinde süstitüentlerin etkisini incelemek amacıyla SSP ve DSP analizlerini gerçekleştirmişlerdir [81].



Şekil 1.28. 5-süstitüe orotik asit bileşikleri



Tablo 1.4. 5-sübstitüe orotik asitlerdeki karboksilik karbonu ve urasil halkası karbonlarının SCS sonuçları

Sübstitüent	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C=O
H	150,890	142,583	103,236	161,803	164,093
NH <sub>2</sub>	-3,267	-12,981	6,097	-0,503	0,357
OH	-2,343	-6,133	15,409	-0,243	0,293
CH <sub>3</sub>	-0,783	-3,866	6,885	3,396	-0,807
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,856	-3,519	11,803	2,275	-0,992
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,873	-3,109	10,159	2,864	-0,952
İzo- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,699	-1,706	11,165	1,970	-0,380
Cl	-0,773	0,374	-1,372	-1,823	-2,275
Br	-0,552	1,115	-10,418	-1,677	-2,113
I	-0,448	5,160	-35,335	-0,730	-1,536
NO <sub>2</sub>	-1,920	2,984	21,732	-5,504	-3,965

Tablo 1.4 teki SCS değerleri doğrultusunda 5 konumunda bulunan -NH<sub>2</sub> ve -OH sübstitüentleri dışındaki diğer sübstitüentler C<sub>2</sub> ve karboksilik karbonundaki elektron yoğunluğunu artırmaktadır. Diğer karbonların SCS değerleri üzerine sübstitüentlerin etkisi düşük olurken C<sub>4</sub> ve C<sub>5</sub> karbonlarında belirgin bir etki yapmaktadır. C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> ve C=O karbonlarında ters sübstitüent etki görülmektedir.

Tablo 1.4. te görülen SCS sonuçlarına ilaveten <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymaları üzerine lineer serbest enerji değişimi tarafından sübstitüent etkilerin belirlenebilmesi için SSP (Tablo 1.5.) ve DSP (Tablo 1.6.) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1.5. 5-sübstitüe orotik asitlerin SSP eşitliği ile oluşturulan SCS analiz sonuçları (ppm)

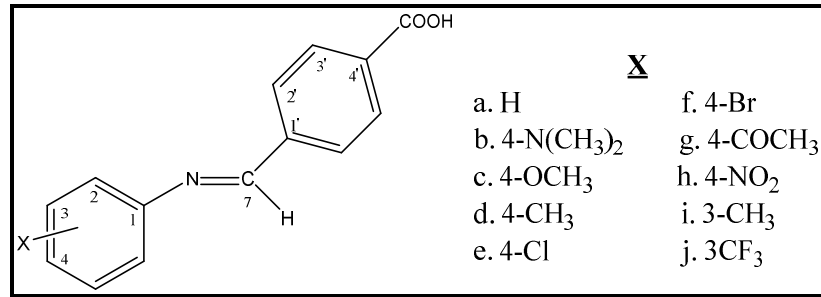
Karbon		$\rho$	h	r	sd	F	n
C <sub>2</sub>	$\sigma_p$	5,107±0,415	-0,071±0,128	0,984	0,221	151	7
	$\sigma_p^+$	2,486±0,057	-0,053±0,037	0,999	0,064	1870	7
	$\sigma_p$	-2,430±0,184	-0,049±0,071	0,992	0,108	174	5
C <sub>4</sub>	$\sigma_p$	18,997±1,582	-0,050±0,487	0,983	0,843	144	7
	$\sigma_p$	3,867±0,825	-0,056±0,349	0,957	0,474	22	4
C <sub>6</sub>	$\sigma_p$	-9,171±0,831	0,971±0,254	0,972	0,726	122	9
C=O	$\sigma_p$	-3,213±0,269	-1,304±0,101	0,973	0,318	143	10

Tablo 1.6. 5-süstitüe orotik asitlerin DSP eşitliği ile oluşturulan SCS analiz sonuçları (ppm)

C		$\rho_I$	$\rho_R$	h	r	F	$\lambda$	n
C <sub>2</sub>	$\sigma_R^0$	2,045±0,513	7,313±0,367	0,006±0,066	0,998	434	3,57	7
	$\sigma_R^+$	1,853±0,665	2,112±0,140	-0,171±0,078	0,996	250	1,14	7
	$\sigma_R^0$	-2,469±0,353	-2,200±0,532	0,030±0,166	0,986	36	0,89	5
C <sub>4</sub>	$\sigma_R^0$	19,142±5,850	32,360±4,353	0,887±0,758	0,978	44	1,69	7
	$\sigma_R^0$	3,583±0,956	4,353±1,492	0,024±0,453	0,980	12	1,21	4
C <sub>6</sub>	$\sigma_R^0$	-9,166±0,966	-7,172±2,489	1,232±0,399	0,972	52	0,78	9
C=O	$\sigma_R^0$	-3,091±0,551	-4,808±0,775	-1,397±0,221	0,962	43	1,56	10

SSP analiz sonuçlarına göre tüm karbonlar  $\sigma_p$  ile iyi korelasyon ( $r=0,998-0,962$ ) vermektedir. DSP analizi sonuçlarında  $\rho_I$  ve  $\rho_R$  değerlerine göre elektron verici süstitüentlerin rezonans etkisi C<sub>2</sub> karbonunda diğer karbonlara göre daha yüksektir ( $\lambda=3,57$ ). Her iki analiz sonucuna göre rezonans etkisi, elektron çekici süstitüentler için C<sub>6</sub> ve C<sub>2</sub> karbonları hariç, urasil halkasında analizi gerçekleştirilen tüm karbon atomlarında baskın olduğu bildirilmiştir.

Aleksandar D. Marinkovic ve çalışma arkadaşları, 4-[(süstitüe fenil)imino)metil]benzoik asit bileşiklerinde (Şekil 1.29.) lineer serbest enerji ilişkilerini (LFER) incelemek için <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma sonuçlarından yararlanmışlardır. SCS eşitlikleri ile gerçekleştirilen korelasyonlarda SSP analizinde  $\sigma$  süstitüent sabiti, DSP analizinde ise indüktif etki ( $\sigma_I$ ) ve rezonans etki sabitlerini ( $\sigma_R$ ) kullanmışlardır [82].



Şekil 1.29. 4-[(süstitüe fenil)imino)metil] benzoik asit

4-[(süstitüe fenil)imino)metil]benzoik asit bileşiminin korelasyonu için süstitüentlere karşı  $\sigma$  değerleri ve SCS analiz sonuçları Tablo 1.7. de gösterilmektedir.

Tablo 1.7. 4-[(süstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşğine ait SCS analiz sonuçları (ppm)

X	C7	C=O	C1	C1'	C4'	$\sigma$	$\sigma^+$
H	160,096	167,251	151,330	139,914	133,297	0,00	0,00
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-6,172	0,327	-11,980	0,883	-1,093	-0,83	-1,70
4-OCH <sub>3</sub>	-2,731	0,109	-7,428	0,374	-0,374	-0,27	-0,78
4-CH <sub>3</sub>	-1,102	-0,073	-2,740	0,119	-0,246	-0,17	-0,31
4-Cl	0,828	-0,110	-1,293	-0,254	-0,109	0,23	0,11
4-Br	0,764	-0,082	-0,911	-0,273	0,136	0,23	0,15
4-COCH <sub>3</sub>	1,866	-0,110	2,558	-0,427	0,373	0,55	0,50
4-NO <sub>2</sub>	6,727	-0,428	1,502	-0,791	2,603	0,78	0,79
3-CH <sub>3</sub>	-0,310	-0,028	-0,019	0,046	-0,082	-0,07	0,49
3-CF <sub>3</sub>	2,157	-0,037	0,728	-0,391	0,409	0,43	0,52

SSP ve DSP eşitliklerine ait korelasyon sonuçları sırasıyla Tablo 1.8., Tablo 1.9. da gösterilmektedir.

Tablo 1.8. 4-[(süstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşğinin SSP eşitliğı ile gerçekleştirilen korelasyon sonuçları (ppm)

Karbon		P	h	r	sd	F	n
C7	$\sigma$	7,01±0,663	0,414±0,296	0,966	0,919	112	10
	$\sigma^+$	3,789±0,123	0,197±0,082	0,996	0,237	946	9
C=O	$\sigma$	-0,385±0,055	0,005±0,024	0,927	0,076	49	10
	$\sigma$	-0,458±0,029	-0,023±0,013	0,988	0,036	238	8
C1	$\sigma^+$	9,941±0,642	-0,361±0,270	0,996	0,390	239	4
	$\sigma$	11,012±1,202	-3,693±0,463	0,988	0,328	84	5
C1'	$\sigma$	-1,011±0,046	0,017±0,020	0,992	0,064	472	10
C4'	$\sigma$	1,081±0,070	-0,097±0,027	0,986	0,082	236	9

Tablo 1.8. de 4-[(süstitüe fenil)imino]metil]benzoik asit bileşğinin SSP eşitliğine göre gerçekleştirilen analizde C=O karbonunun  $\sigma$  ile iyi ( $r= 0,988$ ) korelasyon verdiği görülmektedir.  $\rho$  değerlerinin negatif olmasından da anlaşıldığı üzere C=O ve C1' karbonlarında ters süstitüent etki, C7, C1 ve C4 karbonlarında ise pozitif  $\rho$  değerleri sebebiyle normal süstitüent etki görülmektedir. C7 ve C1 karbonlarının  $\sigma^+$

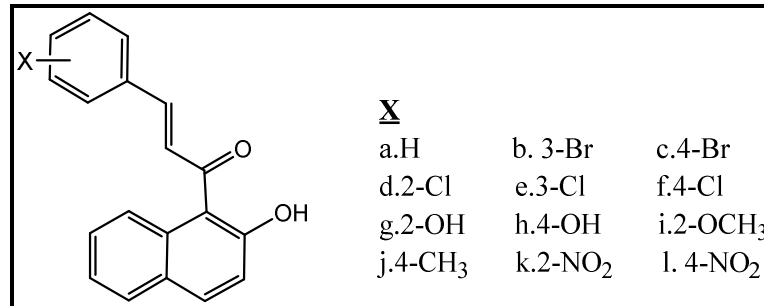
ile korelasyonları ( $r= 0,996$ )  $\sigma$  ile yapılan korelasyonlarından ( $r= 0,966, 0,988$ ) daha yüksektir.

Tablo 1.9. 4-[(süstitüe fenil)imino)metil]benzoik asit bileşiğinin DSP eşitliği ile yapılan korelasyon sonuçları

		$\rho_I$	$\rho_R$	h	r	F	n	$\lambda$	f
C7	$\sigma_R^+$	3,611±0,496	3,735±0,166	0,080±0,159	0,995	320	9	1,04	0,110
C=O	$\sigma_R$	-0,465±0,057	-0,458±0,047	-0,019±0,023	0,988	98	8	0,98	0,198
C1	$\sigma_R$	4,204±1,305	13,126±0,942	0,656±0,483	0,986	119	10	3,12	0,197
C1'	$\sigma_R$	-0,990±0,088	-1,032±0,064	0,014±0,031	0,993	248	10	1,04	0,133
C4'	$\sigma_R$	0,970±0,177	1,144±0,109	-0,066±0,055	0,980	74	9	1,15	0,179

Gerçekleştirilen korelasyon sonuçlarına göre tüm karbonlar üzerinde hem polar hemde rezonans süstitüent etki görülmektedir. Ancak C1 karbonunda rezonans süstitüent etki daha baskındır ( $\lambda= 3,12$ ). C=O ve C1' karbonlarında  $\pi$  polarizasyonunun etkisi sebebiyle ters süstitüent etki görülmektedir.

Ganesan Vanangamudi ve çalışma arkadaşları, bir seri stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğini (Şekil 1.30.) sentezlemişlerdir. Spektral verilerin organik bileşiklerin yapılarını, stereokimyasal ve fizikokimyasal özelliklerini belirlemede etkin olması nedeniyle, sentezlenen keton bileşiklerinin IR karbonil gerilme titreşim frekansı değerleri  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri  $\rho$  (ppm) ile Hammett sigma süstitüent sabiti ( $\sigma$ ), rezonans süstitüent sabiti ( $\sigma_R$ ) arasındaki ilişkilerini incelemişlerdir [83].



Şekil 1.30. Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiği

Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğinin IR gerilme titreşim dalga sayıları Tablo 1.10. da gösterilmektedir.

Tablo 1.10. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiği için deneysel IR gerilme titreşim dalga sayıları (cm<sup>-1</sup>)

Süstitüent	CO <sub>s-cis</sub>	CO <sub>s-trans</sub>	CH	CH	CH=CH	C=C
H	1653,60	1610,96	1148,65	740,58	1074,42	592,96
3-Br	1659,58	1594,11	1147,68	751,67	1072,92	501,71
4-Br	1656,50	1619,25	1150,23	753,55	1073,25	593,67
2-Cl	1661,74	1612,97	1163,25	752,17	1083,95	592,07
3-Cl	1658,05	1595,95	1149,48	753,73	1016,83	593,75
4-Cl	1657,34	1619,74	1149,40	753,06	1091,14	594,42
2-OH	1699,41	1637,37	1171,05	754,36	1079,91	566,64
4-OH	1627,40	1584,69	1124,84	753,73	1015,81	598,43
2-OCH <sub>3</sub>	1657,75	1615,13	1124,01	760,77	1019,61	596,68
4-CH <sub>3</sub>	1656,24	1610,73	1117,25	782,27	995,74	589,79
2-NO <sub>2</sub>	1657,75	1615,13	1117,97	751,71	1073,96	574,95
4-NO <sub>2</sub>	1668,22	1608,59	1145,21	767,35	1020,23	538,10

Karbonil gruplarının titreşim frekansları doymamış ketonlardaki s-cis ve s-trans konfomerleri gibi iki izomerik yapı vermektedir. s-cis karbonil grubu absorpsiyon frekansları s-trans karbonil grubu absorpsiyon frekanslarından daha yüksektir. Tablo 1.10. da da görüldüğü gibi elektron salıcı süstitüentler için düşük titreşim frekansı elde edilirken elektron çekici süstitüentlerde daha yüksek titreşim frekansı görülmektedir. IR titreşim frekansları çeşitli Hammett  $\sigma$  sabitleri ve Swain–Lupton parametreleri ile tek ve çoklu doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için Eşitlik 1.4. te belirtilen Hammett korelasyon eşitliği kullanılmıştır.

$$v = \rho\sigma + v_0 \quad (1.4)$$

Yukarıda belirtilen Hammett korelasyon eşitliğinde  $v_0$  sentezlenen serideki grupların temel titreşim frekanslarını ifade etmektedir.

Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşimine ait IR titreşim frekansı (cm<sup>-1</sup>) değerleri ve  $\sigma$  süstitüent sabitiyle gerçekleştirilen SSP analiz sonuçları Tablo 1.11. de gösterilmektedir. Tabloda r korelasyon katsayısını,  $\rho$  eğimi, I kesim noktasını, s standart sapmayı, F varyans sabitini ve son olarak n ise süstitüent sayısını ifade etmektedir.

Tablo 1.11. Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşğinin IR gerilme dalga sayılarının (cm-1) SSP analiz sonuçları

	Sabit	r	I	$\rho$	s	n
CO <sub>s-cis</sub>	$\sigma$	0,967	1650,94	26,699	11,46	10
	$\sigma^+$	0,975	1653,23	22,812	10,26	10
	$\sigma_I$	0,947	1652,51	32,306	13,68	10
	$\sigma_R$	0,863	1663,79	38,460	12,06	12
	F	0,838	1644,48	25,912	14,36	12
	R	0,872	1644,83	36,447	10,78	12
CO <sub>s-trans</sub>	$\sigma$	0,811	1609,45	-4,236	13,99	12
	$\sigma^+$	0,901	1608,84	0,053	14,03	12
	$\sigma_I$	0,819	1613,47	-12,202	13,75	12
	$\sigma_R$	0,813	1607,13	-7,297	13,90	12
	F	0,822	1614,26	-13,633	13,67	12
	R	0,803	1609,30	1,665	14,02	12
CH	$\sigma$	0,906	1143,24	2,281	18,06	10
	$\sigma^+$	0,918	1143,21	6,149	17,79	10
	$\sigma_I$	0,817	1138,46	13,674	17,82	12
	$\sigma_R$	0,925	1139,36	-18,273	17,48	10
	F	0,821	1136,81	17,211	17,65	12
	R	0,916	1140,94	-9,798	17,84	10
CH	$\sigma$	0,901	756,06	-2,725	10,42	10
	$\sigma^+$	0,903	755,83	-9,826	10,23	10
	$\sigma_I$	0,821	759,40	-9,826	10,41	12
	$\sigma_R$	0,911	756,73	4,747	10,41	10
	F	0,920	759,45	-9,506	10,25	10
	R	0,808	756,44	2,772	10,44	12
CH=CH	$\sigma$	0,822	1051,95	20,989	35,82	12
	$\sigma^+$	0,827	1053,61	19,982	35,30	12
	$\sigma_I$	0,831	1035,73	50,714	34,88	12
	$\sigma_R$	0,808	1051,92	-12,964	36,61	12
	F	0,835	1032,52	56,526	34,38	12
	R	0,801	1054,32	13,132	36,75	12
C=C	$\sigma$	0,836	577,72	-32,960	31,93	12
	$\sigma^+$	0,832	574,62	-21,928	32,43	12
	$\sigma_I$	0,938	595,27	-54,296	31,63	10
	$\sigma_R$	0,804	571,66	-65,296	34,28	12
	F	0,950	605,12	-80,557	28,90	10
	R	0,826	572,32	-21,992	34,30	12

Tablo 1.11. incelendiğinde s-cis karbonil titreşim frekansı değerlerinin Hammett  $\sigma$  ( $r=0,967$ ) ve  $\sigma^+$  ( $r= 0,975$ ) süstitüent sabitleri ile iyi korelasyon verdiği görülmektedir.  $\sigma_I$  ve F parametreleri dışındaki tüm korelasyonlarda pozitif  $\rho$

değerinin olması normal süstitüent etki görüldüğünü ifade etmektedir. Ancak indüktif ( $\sigma_I$ ) ve rezonans ( $\sigma_R$ ) süstitüent sabitleri ile korelasyonları başarılı değildir. Bunun nedeni süstitüent etkinin karbonil grubu üzerinden iletiminin zor olmasından kaynaklanmaktadır. s-trans karbonil titreşim frekansları ise hiçbir süstitüent sabiti ile iyi korelasyon vermemiştir. Süstitüent etki karbonil grubunun s-cis konfomerinde s-trans konfomerine göre daha yüksektir.

Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR kimyasal kayma verileri Tablo 1.12. de gösterilmektedir.

Tablo 1.12. Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşiğinin vinil proton, karbon ve karbonil karbonlarının  $^1\text{H}$  NMR kimyasal kaymaları (ppm)

Süstitüent	$\delta H_\alpha$	$\delta H_\beta$	$\delta C_\alpha$	$\delta C_\beta$	$\delta CO$
H	7,631	7,936	124,87	137,52	192,92
3-Br	7,229	7,736	124,59	137,70	192,31
4-Br	7,225	7,725	124,99	137,66	192,42
2-Cl	6,734	7,586	124,93	138,96	182,93
3-Cl	7,212	7,991	124,09	137,62	192,20
4-Cl	7,196	7,984	124,99	137,65	192,46
2-OH	6,833	7,683	124,56	137,99	192,41
4-OH	7,263	7,852	124,98	137,64	192,67
2-OCH <sub>3</sub>	7,263	7,852	124,86	137,50	193,14
2-CH <sub>3</sub>	7,233	8,482	121,13	137,90	191,66
2-NO <sub>2</sub>	6,977	7,650	124,81	137,39	193,05
3-NO <sub>2</sub>	7,301	8,300	124,89	139,35	194,13

Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton serisinde vinil grubuna ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu kimyasal kayma değerlerinden anlaşıldığı üzere  $H_\alpha$  kimyasal kayma değerleri  $H_\beta$  kimyasal kayma değerlerine göre daha yüksek alandadır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda protonların kimyasal kayma değerleri çekirdeğin elektronik ortamına bağlı olarak değişmektedir.

Süstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton serisinin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri ile Hammett süstitüent sabitleri arasında gerçekleştirilen korelasyon sonuçları Tablo 1.13. te gösterilmektedir.

Tablo 1.13. Sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil ketonun <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymaları ile gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonuçları (ppm)

	Sabit	r	ρ	I	s	n
δH <sub>α</sub>	σ	0,807	-0,037	7,174	0,24	12
	σ <sup>+</sup>	0,813	0,051	7,173	0,24	12
	σ <sub>I</sub>	0,798	-0,383	7,309	0,22	12
	σ <sub>R</sub>	0,827	0,315	7,230	0,22	12
	F	0,813	-0,467	7,347	0,22	12
	R	0,817	0,221	7,224	0,23	12
δH <sub>β</sub>	σ	0,760	-0,052	7,915	0,27	12
	σ <sup>+</sup>	0,813	-0,070	7,914	0,27	12
	σ <sub>I</sub>	0,831	-0,422	8,063	0,26	12
	σ <sub>R</sub>	0,823	0,285	7,964	0,27	12
	F	0,834	-0,455	8,071	0,26	12
	R	0,827	0,235	7,965	0,27	12
δC <sub>α</sub>	σ	0,931	0,600	124,38	1,10	12
	σ <sup>+</sup>	0,920	0,424	124,43	1,11	12
	σ <sub>I</sub>	0,851	2,715	124,48	1,13	12
	σ <sub>R</sub>	0,805	-0,396	124,10	1,13	12
	F	0,853	2,849	123,42	0,96	12
	R	0,905	-0,228	124,42	1,13	12
δC <sub>β</sub>	σ	0,902	-0,466	137,84	0,61	10
	σ <sup>+</sup>	0,903	-0,407	137,87	0,60	10
	σ <sub>I</sub>	0,903	-0,850	137,59	0,61	10
	σ <sub>R</sub>	0,902	-0,509	138,01	0,62	10
	F	0,900	-0,952	137,56	0,60	10
	R	0,921	0,509	138,03	0,62	10
δCO	σ	0,913	0,302	191,81	3,01	11
	σ <sup>+</sup>	0,941	0,784	191,94	2,96	11
	σ <sub>I</sub>	0,940	-0,533	192,06	3,01	11
	σ <sub>R</sub>	0,912	1,450	192,15	2,99	11
	F	0,902	0,387	191,72	3,01	11
	R	0,905	0,536	191,99	3,01	11

NMR spektrumlarında protonun kimyasal kayma değeri δ (ppm) ile gerçekleştirilen korelasyonda 1.5 teki Hammett eşitliği kullanılmaktadır.

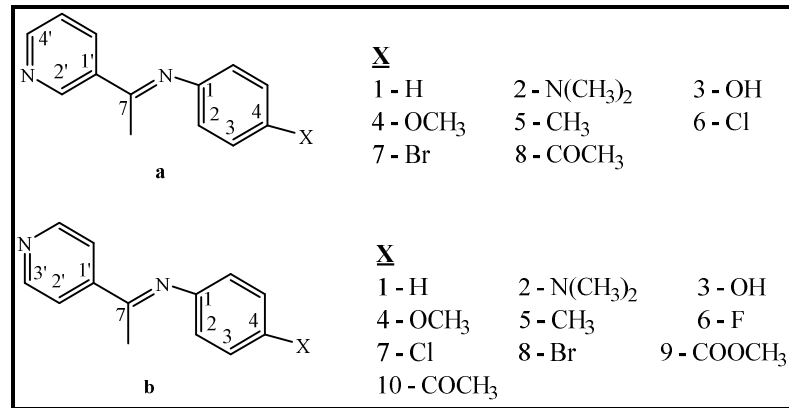
$$\text{Log}\delta = \text{Log}\delta_0 + \rho\sigma \quad (1.5)$$

NMR spektrumundaki proton kimyasal kayma değerleri (δ) çekirdeklerin elektronik durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Eşitlikteki δ<sub>0</sub> değeri ise bileşikteki sübstitüentsiz bileşiğe ait kimyasal kayma değerlerini ifade etmektedir.



Tablo 1.13. teki analiz sonuçlarına göre sübstitüe-stiril-2-hidroksi-1-naftil keton bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu kimyasal kaymaları Hammett sübstitüent sabitleri ve F ve R sabitleri ile korelasyon vermektedir. Hammett  $\sigma^+$  ve  $\sigma_R$  sabitleri, F ve R sabitlerinin korelasyonunda  $\rho$  pozitif değerler alır ve bu korelasyonlarda normal sübstitüent etki görüldüğünü ifade eder. Diğer Hammett sabitleri ile korelasyonlarında ise konjugatif yapıdaki karbonil grubunun hidrojen bağlarının etkisinin neden olduğu ters sübstitüent etki görülmektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu kimyasal kaymalarının Hammett sübstitüent sabitleri, varyans sabiti (F) ve rezonans sabiti (R) ile korelasyonunda 2-Cl sübstitüenti dışında normal sübstitüent etki görülmektedir.  $C_\alpha$  karbonunun kimyasal kayma değerleri ile  $\sigma$ ,  $\sigma^+$  sübstitüent sabitlerinin korelasyonunda normal sübstitüent etki görülmektedir.  $C_\beta$  karbonunda ise 2-Cl ve 3-NO<sub>2</sub> sübstitüentleri dışında  $\sigma$  sübstitüent sabitleri, varyans sabiti (F) ve rezonans sabiti (R) ile korelasyonlarında  $\rho$  negatif değer almakta ve ters sübstitüent etki görülmektedir.

Milica Rancić ve çalışma arkadaşları, 4-sübstitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-sübstitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin (şekil 1.31.) olmak üzere iki seri anilin türevinin sentezini gerçekteşirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumundaki kimyasal kaymaları ile SSP ve DSP analizlerini gerçekteşirmişlerdir [84].



şekil 1.31. 4-sübstitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-sübstitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşikleri

Sübstitüentlerin  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarının (SCS) analizinde tek sübstitüent parametreleri (SSP) için eşitlik 1.2 den yararlanılırken çift sübstitüent parametrelerinin (DSP) analizi için ise eşitlik 1.6 kullanılmaktadır.

$$SCS = \rho_F F + \rho_R R + h \quad (1.6)$$

4-substitüe-N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe-N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerindeki X süstitüentlerinin anilin halkası üzerindeki elektronik etkisi ile  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarının ilişkisini belirlemek için gerçekleştirilen SCS analiz verileri Tablo 1.14. te gösterilmiştir.

Tablo 1. 14. 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin SCS sonuçları

X	N-[1-(pidin-3-il)etilidin]anilin (1.seri)			N-[1-(pidin-4-il)etilidin]anilin (2.seri)		
	C7	C1	C1'	C7	C1	C1'
H	164,005	151,059	134,417	164,515	150,877	145,617
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-1,475	-7,411	6,874	-1,839	-11,614	0,783
OH	-0,655	-2,512	0,547	-0,819	-8,667	0,601
OCH <sub>3</sub>	-0,447	-1,256	0,292	-0,237	-7,174	0,383
CH <sub>3</sub>	-0,054	-1,274	0,310	-0,115	4,533	0,328
F	-	-	-	0,856	-3,787	0,005
Cl	0,933	2,622	-0,109	1,056	-1,201	-0,163
Br	1,002	2,622	-0,109	1,020	-1,578	-0,163
COOCH <sub>3</sub>	-	-	-	2,185	-0,334	-0,362
COCH <sub>3</sub>	1,368	4,941	-0,315	2,185	-0,414	-0,398

Tablo 1.14. teki SCS verilerine göre elektron salıcı X süstitüentleri C1 ve C7 karbonlarının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda aşağı alana kaymaya sebep olmaktadır. Elektron çekici X süstitüentlerinde ise bu karbon atomlarının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda yukarı alana kaymasına neden olmaktadır. C1' karbonunda ise tersi etki görülmektedir. Yani elektron çekici X süstitüentleri C1' karbonun  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda aşağı alana kaymasına, elektron salıcı süstitüentler ise yukarı alana kaymasına neden olmaktadır. SCS değerlerindeki bu değişikliklere moleküler geometri ve hem piridin hemde fenil halkalarının düzlem dışı rotasyonu neden olmaktadır.  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymaları ve  $\sigma$  süstitüent sabitleriyle lineer serbest enerji değişimi tarafından süstitüent etkilerin belirlenebilmesi için SSP analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 1.15.).

Tablo 1.15. 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin SSP eşitliği ile yapılan korelasyon sonuçları (ppm)

Seri	C	$\rho$	h	r	F	s	n
1	C1	9,29±0,40	0,56±0,16	0,995	545	0,43	8
	C7	2,32±0,16	0,30±0,06	0,986	214	0,17	
	C1'	-0,95±0,06	0,10±0,02	0,988	244	0,07	
2	C1	9,13±0,68	0,80±0,26	0,979	183	0,82	10
	C7	3,09±0,21	0,44±0,09	0,981	209	0,26	
	C1'	-0,98±0,07	0,08±0,02	0,980	216	0,08	

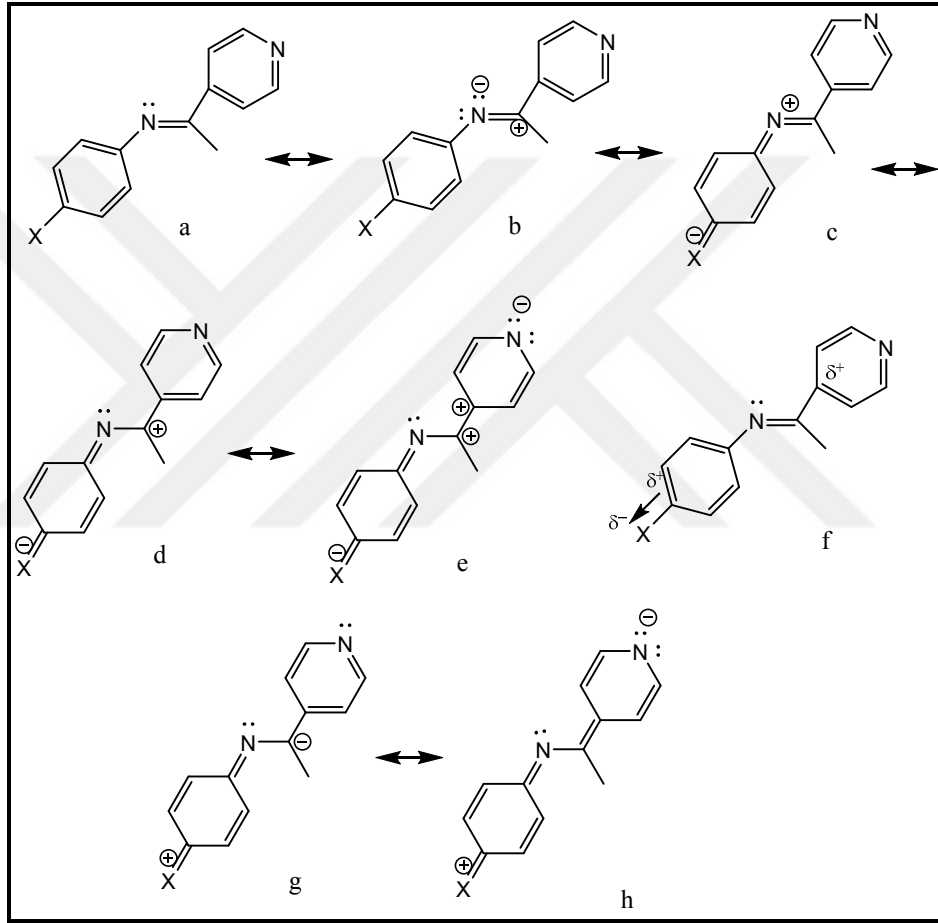
Tablo 1.15. teki  $\rho$  değerlerindende anlaşıldığı üzere C1, C7 ve C1' karbonlarının kimyasal kaymalarının sübstitüentlere karşı duyarlılıkları farklıdır. C1 karbonunun kimyasal kaymalarının sübstitüent etkiye karşı duyarlılığı daha fazla iken C7 karbonunun duyarlılığı daha düşüktür. C1 karbonunun duyarlılığının fazla olması anilin halkasındaki elektron verici sübstitüentlerin rezonans etkilerinin C1 atomuna olan etkisinden kaynaklanmaktadır. Her iki seride de C1' karbonunda ters sübstitüent etki görülür. X sübstitüentleri için indüktif ve rezonans etkinin ayrı ayrı katkılarının belirlenebilmesi için F ve R sabitleri kullanılarak eşitlik 1.6 ile DSP analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 1.16.).

Tablo 1.16. DSP eşitliği ile 4-substitüe N-[1-(piridin-3-il)etilidin]anilin ve 4-substitüe N-[1-(piridin-4-il)etilidin]anilin bileşiklerinin korelasyonları (ppm)

C	$\rho_F$	$\rho_R$	h	r	F	s	$\lambda(\rho_R/\rho_F)$
C1	10,56±0,80	9,01±0,38	0,15±0,27	0,997	370	0,37	0,85
C7	2,74±0,35	2,24±0,17	0,16±0,12	0,992	121	0,16	0,82
C1'	-0,84±0,14	-0,98±0,07	0,06±0,05	0,992	118	0,07	1,17
C1	9,02±1,75	9,16±0,80	4,24±0,61	0,980	80	0,88	1,02
C7	3,59±0,51	2,98±0,23	0,31±0,18	0,987	107	0,26	0,83
C1'	-0,928±0,17	-0,99±0,08	0,07±0,06	0,985	96	0,09	1,08

$\rho_R$  ve  $\rho_F$  değerlerine göre bakıldığında ( $\lambda>1$ ) C1' karbonunda her iki seride de rezonans etki daha yüksektir. C1 ve C7 karbonlarında azometin grubunda bulunan metilin katkısı ile alan etkisi rezonans etkiden daha yüksektir ( $\lambda<1$ ). Sterik itme

rezonans etkileşiminin etkisini azaltarak anilin halkasında incelenen karbonlara ait kimyasal kayma değerlerinin yüksek alana kaymasına neden olur. Moleküler yapıda belirli karbon pozisyonlarına göre  $\rho_F$  değerlerinin değişimi bağ polarizasyon mekanizması ile sübstitüent etkinin transferini açıklamaktadır. Sübstitüentlerin elektronik etkilerinin iletimi  $\pi$  polarizasyonunun katkısı (Şekil 1.32., f) ile elektron çekici (Şekil 1.32., a-e) ve elektron salıcı (Şekil 1.32., g-h) sübstitüentlerin mezomerik yapıları üzerinde gösterilmektedir (Şekil 1.32.).



Şekil 1.32. Elektron çekici ve salıcı sübstitüentler için  $\pi$ -polarizasyonuna göre mezomerik yapıları

Elektron çekici sübstitüentler, azometin karbonunun elektron yoğunluğunu azaltarak C=N bağının polarizasyonunu artırır (Şekil 1.32., b). Elektron salıcı sübstitüentler ise anilin halkasındaki elektron yoğunluğunu artırarak yük ayrımını sağlar. Elektron salıcı sübstitüentler ile azometin karbonunda artan elektron yoğunluğu yüksek alana kaymaya sebep olur (Şekil 1.32., g).  $\pi$ -polarizasyon mekanizmasına uzak konumda bulunan C1' karbonunun  $\rho_F$  değerlerinin negatif olması sübstitüent kimyasal

kaymalarında ters süstitüent etki görüldüğünü ifade etmektedir. Anilin ve benziliden halkaların C=N grubuna göre önemli ölçüde sapsması, hem polar hem de rezonans süstitüent etkilerinin iletilmesinde azalmaya neden olmaktadır.

Bu tezin amacı, reaksiyon sırasında üretilen nitril oksitlerin alken yapısındaki 4,7-dihidro-2H-1,3-dioksepin bileşiğine 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonuyla 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3] dioksepin [5,6-d] izoksazol türevlerinin sentezi ve sentezi gerçekleştirilen süstitüe izoksazol bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri üzerinde gerçekleştirilen SSP ve DSP analizleri sayesinde süstitüent etkilerinin incelenmesini kapsamaktadır. Sentezi ilk defa tarafımızca gerçekleştirilen 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepin [5,6-d] izoksazol bileşikleri ile literatüre 11 farklı süstitüe izoksazol bileşiği kazandırılmıştır.

## **2. MALZEME VE YÖNTEM**

### **2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Sodyum karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), hidroksilamin hidroklorür ( $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ), kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ), Benzaldehit, p-metilbenzaldehit, p-etilbenzaldehit, p-klorobenzaldehit, p-bromobenzaldehit, p-florobenzaldehit, p-triflorobenzaldehit, m-klorobenzaldehit, m-bromobenzaldehit, m-nitrobenzaldehit, m-metilbenzaldehit, trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), N-klorosüksinimid (NCS), Cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin, Silika Jel  $\text{HF}_{254}$  tabaka, Silica jel sentez işlemlerinde kullanıldı.

### **2.3. Kullanılan Çözücüler**

Etil asetat, petrol eteri, kloroform çözücülerini sentez ve saflaştırma işlemlerinde kullanıldı.

### **2.3. Kullanılan Cihazlar**

#### **2.3.1. Erime noktası**

Stuart SMP30 Erime Noktası Tayin Cihazı sentezi yapılan oksim ve izoksazol türevi bileşiklerin erime noktalarının belirlenmesinde kullanıldı.

#### **2.3.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR)**

FTIR spektrumlarının ölçümü Bruker Alpha II spektrometresi (Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi) ile  $4000-400\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde gerçekleştirildi.

#### **2.3.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)**

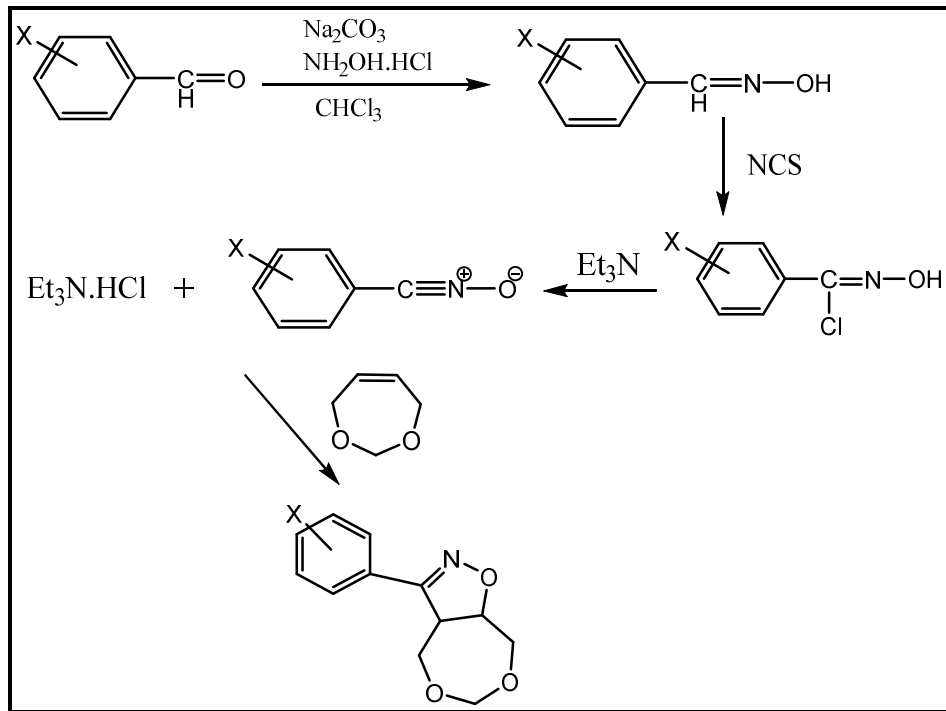
Sentezlenen izoksazol türevi bileşiklerinin yapısal analizi  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları kullanılarak yapıldı. Söz konusu spektrumlar Bruker Avance III 400 MHz cihazı (Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı) ile gerçekleştirildi.

### 2.3.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS)

Sentezlenen izoksazol türevi bileşiklerinin tam kütlelerinin tayininde pozitif modda (ES+) 50- 1000 Da aralığındaki ESI- TOF- MS cihazı (ODTÜ Merkez Laboratuvarı) kullanıldı.

### 2.4. Yöntem

Deneysel çalışma iki basamak şeklinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar için öncelikle sübtitüe benzaldehit oksim bileşiklerinin sentezi sübtitüe benzaldehitten başlanarak gerçekleştirildi. Sentezlenen sübtitüe oksimler için ATR-FTR ile yapı tayini gerçekleştirildi. Reaksiyonun ikinci basamağında ise sübtitüe benzaldehit oksim bileşiklerinden başlanarak reaksiyon sırasında oluşturulan nitril oksitlere cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucu sübtitüe izoksazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Sübtitüe izoksazol bileşikleri için uygulanan sentez yöntemi Şekil 2.1 de gösterilmektedir. Sentezi ilk defa gerçekleştirilen 3-(sübtitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3] dioksepin [5,6-d] izoksazol bileşikleri için ATR-FTIR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ile yapı tayini ve sentezlenen sübtitüe izoksazol bileşiklerinin tam kütlelerinin belirlenmesi için HRMS analizi ile bileşiklerin tam kütleleri belirlendi.



Şekil 2.1. Sübtitüe izoksazol bileşiklerinin genel sentez yöntemi

## 2.4.1. Sübstitüe benzaldehitoksimlerin elde ediliŒi

### 2.4.1.1. Benzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorürün ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) (48 mmol, 3,35 g) sudaki çözeltilisi ile sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (24 mmol, 2,52 g) sudaki çözeltilisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen benzaldehit (48 mmol, 5 g) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon TLC (İnce Tabaka Kromatografisi) ile kontrol edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından ekstraksiyon ile karışımındaki kloroform fazı alındı. Su fazı her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edildi. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalan kısım 122-123 °C'de (literatür [85] 121-122 °C) damıtılmasıyla (1a) bileŒiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,45 g (verim: % 60)

Erime noktası: 32-34 °C (literatür [85]: 31-36 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3307 (N-OH), 1594 (C=N) (Œekil A.1.1.)

### 2.4.1.2. p-metilbenzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorür ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) (42 mmol, 2,89 g) ve sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (21 mmol, 2,21 g) sudaki çözeltileri oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-metilbenzaldehit (42 mmol, 5 g) yavaş yavaş eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek p-metilbenzaldehit oksim (1b) bileŒiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,46 g (verim: % 61)

Erime noktası: 71,2-73 °C (literatür [86]: 76-78 °C)



ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3106 (N-OH), 1607 (C=N) (Şekil A.1.2.)

#### 2.4.1.3. p-etilbenzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorürün ( $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ) (37 mmol, 2,61 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (19 mmol, 1,98 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-etilbenzaldehit (37 mmol, 5 g) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Sentezlenen bileşiğin parlama noktası  $128,4\text{ }^\circ\text{C}$  olup kaynama noktasının (760 mmHg da  $232,4\text{ }^\circ\text{C}$ ) altında bulunduğundan ileri saflaştırma işlemine gidilmedi [87]. Reaksiyon sonunda sıvı p-etilbenzaldehit oksim (1c) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,50 g (verim: % 63)

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3273 (N-OH), 1609 (C=N) (Şekil A.1.3.)

#### 2.4.1.4. p-florobenzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorür ( $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ) (40 mmol, 2,80 g) ve sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (20 mmol, 2,135 g) sudaki çözeltileri oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-florobenzaldehit (40 mmol, 5 g) yavaş yavaş damlatıldı. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edildi. Ekstraksiyonda kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı. Süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek p-florobenzaldehit oksim (1d) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,40 g (verim: % 61)

Erime noktası:  $81,5\text{-}84\text{ }^\circ\text{C}$  (literatür [85]:  $82\text{-}85\text{ }^\circ\text{C}$ )

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3252 (N-OH), 1604 (C=N) (Şekil A.1.4.)

#### 2.4.1.5. p-klorobenzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorürün ( $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ) (29 mmol, 2,15 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (15 mmol, 1,70 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-klorobenzaldehit (29 mmol, 6 g) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 24 saatin sonunda karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Ekstraksiyonda toplanan kloroform fazının içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece boyunca kurumaya bırakıldı. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek p-klorobenzaldehit oksim (1e) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 4,06 g (verim: % 61)

Erime noktası: 104-106 °C (literatür [85]: 106-110 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3257 (N-OH), 1594 (C=N) (Şekil A.1.5.)

#### 2.4.1.6. p-bromobenzaldehit oksim sentezi

Hidroksilamin hidroklorürün ( $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ) (32 mmol, 2,40 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (16 mmol, 1,80 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-bromobenzaldehit (32 mmol, 6 g) damla damla eklendi. Benzaldehit ilavesinin ardından çözünenin sağlanabilmesi için karışım üzerine 5 ml kloroform daha ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Ekstraksiyonda toplanan kloroform fazının içerisine kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) eklenerek bir gece boyunca kurumaya bırakıldı. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek p-bromobenzaldehit oksim (1f) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 4,2 g (verim: % 62)

Erime noktası: 112-114 °C (literatür [85]: 110-113 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3252 (N-OH), 1587 (C=N) (Şekil A.1.6.)

#### **2.4.1.7. p-triflorometilbenzaldehit oksim sentezi**

Hidroksilamin hidroklorürün (NH<sub>2</sub>OH.HCl) (29 mol, 1,99 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (14 mmol, 1,52 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen p-triflorometilbenzaldehit (29 mmol, 5 g) damla damla eklendi. Benzaldehit ilavesinin ardından çözünmenin sağlanabilmesi için karışım üzerine 5 ml kloroform daha ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) eklenerek bir gece kurumaya bırakıldı. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek p-triflorometilbenzaldehit oksim (1g) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,15 g (verim: % 58)

Erime noktası: 94,2-96,7 °C (literatür [88]: 95-96 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3265 (N-OH), 1617 (C=N) (Şekil A.1.7.)

#### **2.4.1.8. m-metilbenzaldehit oksim sentezi**

Hidroksilamin hidroklorürün (NH<sub>2</sub>OH.HCl) (42 mmol, 2,89 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (21 mmol, 2,21 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen m-metilbenzaldehit (42 mmol, 5 g) yavaş yavaş damlatıldı. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek (1h) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,59 g (verim: % 64)

Erime noktası: 72-73 °C (literatür [89]: 72-73 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3157 (N-OH), 1582 (C=N) (Şekil A.1.8.)

#### **2.4.1.9. m-klorobenzaldehit oksim sentezi**

Hidroksilamin hidroklorürün (NH<sub>2</sub>OH.HCl) (29 mmol, 2,15 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (14 mmol, 1,70 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen m-klorobenzaldehit (29 mmol, 5 g) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) eklenerek bir gece bekletildi. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek m-klorobenzaldehit oksim (1i) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,68 g (verim: % 67)

Erime noktası: 67-68,2 °C (literatür [85]: 72-74 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3062 (N-OH), 1558 (C=N) (Şekil A.1.9.)

#### **2.4.1.10. m-bromobenzaldehit oksim sentezi**

Hidroksilamin hidroklorürün (NH<sub>2</sub>OH.HCl) (27 mmol, 1,92 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (14 mmol, 1,43 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen m-bromobenzaldehit (27 mmol, 5 g) damla damla eklendi. Benzaldehit ilavesinin ardından çözünmenin sağlanabilmesi için karışım üzerine 5 ml kloroform daha ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) eklenerek bir gece boyunca kurumaya bırakıldı. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek m-bromobenzaldehit oksim (1j) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,38 g (verim: % 62)

Erime noktası: 72-73,2 °C (literatür [85]: 73-76 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3165 (N-OH), 1561 (C=N) (Şekil A.1.10.)

#### **2.4.1.11. m-nitrobenzaldehit oksim sentezi**

Hidroksilamin hidroklorürün (NH<sub>2</sub>OH.HCl) (46 mmol, 3,35 g) sudaki çözeltisi ile sodyum karbonatın (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (23 mmol, 2,60 g) sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine kloroformda çözülen m-bromobenzaldehit (46 mmol, 7 g) damla damla eklendi. Benzaldehit ilavesinin ardından çözünmenin sağlanabilmesi için karışım üzerine 10 ml kloroform daha ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışım her seferinde 15 ml kloroform ile 3 defa ekstrakte edilerek kloroform fazı toplandı. Toplanan kloroform fazı içerisine kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) eklenerek bir gece boyunca kurumaya bırakıldı.. Karışım süzülerek kalsiyum klorürden ayrıldı ve süzüntüdeki kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntı etil asetat-petrol eteri karışımı ile kristallendirildi ve kristaller süzülerek m-nitrobenzaldehit oksim (1k) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 3,67 g (verim: % 48)

Erime noktası: 117,4-118,2 °C (literatür [85]: 116-119 °C)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3263 (N-OH), 1615 (C=N) (Şekil A.1.11.)

#### **2.4.2. Sübstitüe izoksazol bileşiklerinin eldesi**

##### **2.4.2.1. 3-fenil-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepiño [5,6-d] izoksazol**

Kloroformda çözülen benzaldehitoksimin (8.3 mmol, 1 g) üzerine 5-6 damla piridin ilave edildikten sonra 40°C deki geri soğutucu düzeneğinde NCS (N-kloro süksinimid) (1,25 g) yavaş yavaş eklendi. NCS ilavesi ile gerçekleştirilen klorlama işleminden *N*-hidroksi benzenkarboksimidoil klorür elde edildi. Klorlama işleminin sonlanması etil asetat-petrol eterinin yürütücü olarak kullanıldığı (1:3) TLC (İnce Tabaka Kromatografisi) sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra *N*-hidroksi benzenkarboksimidoil klorür cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (6 mmol, 0,6

g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (2,5 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine 20 dakika içerisinde damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyonun ardından kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat- petrol eteri (1:5) sistemi kullanıldı. Saflaştırılan ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-fenil-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepiro [5,6-d]izoksazol (2a) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 400 mg (Verim: % 30)

Erime Noktası: 131-131,6 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 220,0979 g/mol  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (Şekil C.1.)

Hesaplanan  $M_A$ : 220,0973 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3060 (CH), 2967 (CH), 2899 (CH), 1601 (C=N) (Şekil A.2.1.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,69-7,67 (m, 2H, aromatik), 7,44-7,43 (t, 3H,  $J=2,4$  Hz, aromatik), 4,94-4,93 (m, 2H, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,69-4,67 (d, H,  $J= 6,4$  Hz, 10CH), 4,42-4,37 (dd, H,  $J= 13,6$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,17-4,12 (q, H,  $J= 12,8$  Hz, 4CH), 4,05-4,0 (m, 2H, 5 $\text{CH}_2$ , 9 $\text{CH}_2$ ), 3,97-3,93 (dd, H,  $J= 13,6$  Hz, 5 $\text{CH}_2$ ) (Şekil B.1.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,42 (C=N), 130,19, 128,96, 128,77, 126,95 (aromatik C), 98,43 (7 $\text{CH}_2$ ), 83,62 (10CH), 77,04-77,08-76,76 ( $\text{CDCl}_3$ ), 68,72 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,46 (5 $\text{CH}_2$ ), 52,01 (4CH) (Şekil B.2.)

#### 2.4.2.2. 3-(p-tolil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepiro [5,6-d] izoksazol

Kloroformda çözülen p-metilbezaldehitoksimin (15 mmol, 2 g) üzerine 1-2 damla pridin ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. N-klorosüksinimid (NCS) (2,1 g) 20 dakika içerisinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyondaki N-hidroksi-p-metilbenzimidoyl klorürün oluşumu hareketli faz olarak 1:3 (etil asetat-petrol eteri) sistemine sahip TLC ile kontrol edildi. cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (4 g) ve 6 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin

klorlanması ile sentezlenen N-hidroksi-p-metilbenzimidazol klorür damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:5) sistemi kullanıldı. Ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino[5,6-d]izoksazol (2b) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 740 mg (Verim: % 32)

Erime Noktası: 161-162,6 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 234,1131 g/mol  $[M+H]^+$  (Şekil C.2.)

Hesaplanan  $M_A$ : 234,1130 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2984 (CH), 2958 (CH), 2912 (CH), 1599 (C=N) (Şekil A.2.2.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,58-7,56 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz, aromatik), 7,25-7,23 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz, aromatik), 4,92-4,87 (m, 2H, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,70-4,69 (d, H,  $J=6,0$  Hz, 10CH), 4,40-4,35 (dd, H,  $J=13,6$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,14-4,09 (q, H,  $J=12,4$  Hz, 4CH), 4,03-3,97 (m, 2H, 5 $\text{CH}_2$ , 9 $\text{CH}_2$ ), 3,96-3,92 (dd, H,  $J=12,4$  Hz, 5 $\text{CH}_2$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.3.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,36 (C=N), 140,43, 129,65, 126,86, 125,90 (aromatik C), 98,37 (7 $\text{CH}_2$ ), 83,49 (10CH), 77,40-77,08-76,77 ( $\text{CDCl}_3$ ), 68,62 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,43 (5 $\text{CH}_2$ ), 52,07 (4CH), 21,43 ( $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.4.)

#### 2.4.2.3. 3-(p-etilfenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroformda çözülen p-etilbezaldehitoksimin (13 mmol, 2 g) üzerine 1-2 damla pridin ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. 30 dakika içerisinde NCS (1,78 g) yavaş yavaş eklendi. Reaksiyondaki p-etil-N-hidroksibenzimidazol klorürün oluşumu hareketli faz olarak 1:3 (etil asetat-petrol eteri) sistemine sahip TLC ile kontrol edildi. cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (2 g) ve 7 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin klorlanması ile hazırlanan p-etil-N-

hidroksibenzimidoil klorür damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:5) sistemi kullanıldı. Ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-etilfenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino[5,6-d]izoksazol (2c) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 750 mg (Verim: % 30)

Erime Noktası: 114,6-115,2 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 248,1287 g/mol  $[M+H]^+$  (Şekil C.3.)

Hesaplanan  $M_A$ : 248,1286 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 (CH), 2911 (CH), 2874 (CH), 1599 (C=N) (Şekil A.2.3.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,60-7,58 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz, aromatik), 7,27-7,25 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz, aromatik), 4,93-4,88 (m, 2H, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,70-4,68 (d, H,  $J=6,0$  Hz, 10CH), 4,40-4,36 (dd, H,  $J=13,6$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,15-4,10 (q, H,  $J=12,0$  Hz, 4CH), 4,03-3,98 (m, 2H, 5 $\text{CH}_2$ ), 3,97-3,93 (dd, H,  $J=12$  Hz, 5 $\text{CH}_2$ ), 2,72-2,66 (q, 2H,  $J=15,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,28-1,24 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.5.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,38 (C=N), 146,69, 128,47, 126,95, 126,11 (aromatik C), 98,37 (7 $\text{CH}_2$ ), 83,50 (10CH), 77,41-77,09-76,78 ( $\text{CDCl}_3$ ), 68,61 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,46 (5 $\text{CH}_2$ ), 52,07 (4CH), 28,77 ( $\text{CH}_2$ ), 15,31 ( $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.6.)

#### 2.4.2.4. 3-(p-florofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroform çözücüsünde çözülen p-florobenaldehitoksim (14 mmol, 2 g) üzerine 5 damla piridin eklenerek oda sıcaklığında karıştırıldı. NCS (2.1 g) oksim üzerine yavaş yavaş eklenerek p-floro-N-hidroksibenzimidoil klorür oluşturuldu. Klorlama işleminin sonlanması etil asetat-petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama işleminin ardından cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (4 g) ve 6 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin klorlanması ile sentezlenen p-floro-N-hidroksibenzimidoil klorür



damla damla 20 dakika içerisinde eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat- petrol eteri (1:5) sistemi kullanıldı. Ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-florofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d]izoksazol (2d) elde edildi.

Madde miktarı: 720 mg (Verim: % 30)

Erime Noktası: 150-151,4 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 238,0883 g/mol  $[M+H]^+$  260,0703 g/mol  $[M+Na]^+$

Hesaplanan  $M_A$ : 238,0879 g/mol (Şekil C.4.)

ATR-FTIR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2956 (CH), 2917 (CH), 2870 (CH), 1600 (C=N) (Şekil A.2.4.)

$^1H$  NMR, (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,68-7,64 (dd, 2H,  $J=8,8$  Hz, aromatik), 7,14-7,10 (t, 2H,  $J=8,4$  Hz, aromatik), 4,94-4,89 (m, 2H,  $J=6,4$  Hz, 7 $CH_2$ ), 4,66-4,65 (d, H,  $J=6,4$  Hz, 10CH), 4,41-4,37 (dd, H,  $J=13,6$  Hz, 9 $CH_2$ ), 4,16-4,12 (q, H,  $J=12,4$  Hz, 4CH), 4,01-3,96 (m, 2H, 5 $CH_2$ ), 3,94-3,90 (dd, H,  $J=12,8$  Hz, 5 $CH_2$ ) (Şekil B.7.)

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 162,51 (aromatik C), 156,47 (C=N), 128,96, 128,88, 125,05, 125,02, 116,24 (aromatik C), 98,45 (7 $CH_2$ ), 83,659 (10CH), 77,40-77,08-76,76 ( $CDCl_3$ ), 68,85 (9 $CH_2$ ), 66,39 (5 $CH_2$ ), 52,08 (4CH) (Şekil B.8.)

#### 2.4.2.5. 3-(p-klorofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroform çözücüsünde p-klorobenzaldehitoksim (12 mmol, 1,85 g) çözüldü ve üzerine 1-2 damla piridin eklendi. Oda sıcaklığında karıştırıcı düzeneğindeki oksim üzerine NCS (1,57 g) 20 dakika içerisinde yavaş yavaş eklenerek p-kloro-N-hidroksibenzimidoil klorür sentezlendi. Reaksiyon 1:3 TLC sistemi ile kontrol edildi. cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepino (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $Et_3N$ ) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin klorlanması ile hazırlanan p-kloro-N-hidroksibenzimidoil klorür damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol

edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:5) sistemi kullanıldı. Saflaştırılan ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d]izoksazol (2e) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 780 mg (Verim: % 31)

Erime Noktası: 165,5-165,8 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 254,0830 g/mol  $[M+H]^+$  276,0331 g/mol  $[M+Na]^+$

Hesaplanan  $M_A$ : 254,0584 g/mol (Şekil C.5.)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2986 (CH), 2963 (CH), 2911 (CH), 1595 (C=N) (Şekil A.2.5.)

<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,62-7,60 (d, 2H, J=8,0 Hz, aromatik), 7,42-7,40 (d, 2H, J=8,4 Hz, aromatik), 4,94-4,91 (m, 2H, J=5,6 Hz, 7CH<sub>2</sub>), 4,66-4,64 (d, H, J=6,0 Hz, 10CH), 4,42-4,38 (dd, H, J=13,6 Hz, 9CH<sub>2</sub>), 4,16-4,11 (q, H, J=12,8 Hz, 9CH<sub>2</sub>), 4,01-3,98 (d, 2H, J=12,4 Hz, 5CH<sub>2</sub>), 4,00-3,95 (d, H, J=16,8 Hz, 9CH<sub>2</sub>), 3,93-3,90 (d, H, J=12,8 Hz, 5CH<sub>2</sub>) (Şekil B.9.)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 156,48 (C=N), 136,16, 129,25, 128,19, 127,32 (aromatik C), 98,46 (7CH<sub>2</sub>), 83,81 (10CH), 77,39-77,07-76,75 (CDCl<sub>3</sub>), 68,86 (9CH<sub>2</sub>), 66,34 (5CH<sub>2</sub>), 51,89 (4CH) (Şekil B.10.)

#### 2.4.2.6. 3-(p-bromofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroformda çözülen p-bromobenaldehitoksimin (10 mmol, 2 g) üzerine 5 damla piridin eklenerek 40 °C de geri soğutucu altında kurulan sistemde karıştırıldı. NCS (1,41 g) oksim üzerine yavaş yavaş eklenerek p-bromo-N-hidroksibenzimidoil klorür oluşturuldu. Klorlama işleminin sonlanması etil asetat- petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama işleminin ardından cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepino (10 mmol, 1 g), trietilamin (Et<sub>3</sub>N) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin klorlanması ile sentezlenen p-bromo-N-hidroksibenzimidoil klorür damla damla 20 dakika içerisinde eklendi. Reaksiyon üç

gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat- petrol eteri (1:4) sistemi kullanıldı. Saflaştırılan ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-bromofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d]izoksazol (2f) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 875 mg (Verim: % 29)

Erime Noktası: 188,6-188,9 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 298,0089 g/mol  $[M+H]^+$  300,0075  $[M^+2]$

Hesaplanan  $M_A$ : 298,0079 g/mol (Şekil C.6.)

ATR-FTIR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2986 (CH), 2961 (CH), 2910 (CH), 1589 (C=N) (Şekil A.2.6.)

$^1H$  NMR, (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,58-7,56 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz, aromatik), 7,55-7,53 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz, aromatik), 4,94-4,90 (m, 2H, 7 $CH_2$ ), 4,66-4,64 (d, H,  $J=6,4$  Hz, 10CH), 4,42-4,38 (dd, H,  $J=13,6$  Hz, 9 $CH_2$ ), 4,16-4,11 (q, H,  $J=12,8$  Hz, 4CH), 4,01-3,95 (m, 2H, 5 $CH_2$ , 9 $CH_2$ ), 3,93-3,89 (dd, H,  $J=12,6$  Hz, 5 $CH_2$ ) (Şekil B.11.)

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 156,56 (C=N), 132,20, 128,41, 127,77, 124,47 (aromatik C), 98,47 (7 $CH_2$ ), 83,84 (10CH), 77,39-77,07-76,75 ( $CDCl_3$ ), 68,86 (9 $CH_2$ ), 66,34 (5 $CH_2$ ), 51,83 (4CH) (Şekil B.12.)

#### **2.4.2.7. 3-(p-triflorometilfenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5, 6-d] izoksazol**

Kloroformda çözülen p-triflorometilbenzaldehitoksim (12 mmol, 2,2 g) üzerine 5-6 damla piridin eklendi. 40 °C de geri soğutucu altında kurulan bu sistemde oksim üzerine NCS (1,7 g) yavaş yavaş eklenerek N-hidroksi-p-(triflorometil)benzimidoidil klorür elde edildi. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat- petrol eterinden (1:3) oluşan TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama bittikten sonra N-hidroksi-p-(triflorometil)benzimidoidil klorür cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepino (9,5 mmol, 0,95 g), trietilamin ( $Et_3N$ ) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışımın üzerine 20 dakika

içerisinde damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon bitince kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı Kolon kromatografisi sırasında yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:5) çözücüsü kullanıldı. Saflaştırılan kalıntı etil asetat- petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(p-triflorometilfenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino[5,6-d]izoksazol (2g) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 750 mg (Verim: % 28)

Erime Noktası: 143,8-145 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 288,0850 g/mol  $[M+H]^+$  (Şekil C.7.)

Hesaplanan  $M_A$ : 288,0847 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2999 (CH), 2936 (CH), 2883 (CH), 1605 (C=N) (Şekil A.2.7.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,81-7,79 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz, aromatik), 7,71-7,69 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, aromatik), 4,97-4,95 (m, 2H, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,65-4,63 (d, H,  $J=6,4$  Hz, 10CH), 4,45-4,41 (dd, H,  $J=14,0$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,21-4,16 (q, H,  $J=12,8$  Hz, 4CH), 4,06-3,98 (m, 2H, 5 $\text{CH}_2$ , 9 $\text{CH}_2$ ), 3,95-3,91 (dd, H,  $J=12,7$  Hz, 4CH) (Şekil B.13.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 156,33 (C=N), 132,37, 131,99, 131,67, 127,23, 125,94, 125,91 (aromatik C), 98,56 (7 $\text{CH}_2$ ), 84,06 (10CH), 77,36-77,05-76,73 ( $\text{CDCl}_3$ ), 69,07 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,32 (5 $\text{CH}_2$ ), 51,79 (4CH) (Şekil B.14.)

#### 2.4.2.8. 3-(m-tolil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroform içerisinde çözülen m-metilbenzaldehitoksim (15 mmol, 2 g) kloroformda üzerine 5-6 damla piridin eklendi. 40 °C de geri soğutucu altında kurulan bu sistemde oksim üzerine NCS (2,05 g) yavaş yavaş eklenerek N-hidroksi-m-metilbenzimidoidil klorür elde edildi. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat- petrol eterinden (1:3) oluşan TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama bittikten sonra N-hidroksi-m-metilbenzimidoidil klorür cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepino (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışımın üzerine 20 dakika içerisinde

damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı Kolon kromatografisi sırasında yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:5) çözücüsü kullanıldı. Saflaştırılan kalıntı etil asetat- petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(m-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino[5,6-d]izoksazol (2h) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 690 mg (Verim: % 30)

Erime Noktası: 144,4-146 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 234,1130 g/mol  $[M+H]^+$  (Şekil C.8.)

Hesaplanan  $M_A$ : 234,1130 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3002 (CH), 2970 (CH), 2895 (CH), 1596 (C=N) (Şekil A.2.8.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,53 (s, H, aromatik), 7,45-7,43 (d, H,  $J=7,6$  Hz, aromatik), 7,34-7,24 (m, 2H,  $J=7,6$  Hz, aromatik), 4,94-4,89 (m, 2H,  $J=6,0$  Hz, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,71-4,69 (d, H,  $J=6,4$  Hz, 10CH), 4,41-4,37 (dd, H,  $J=13,6$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,16-4,11 (q, H,  $J=12,4$  Hz, 4CH), 4,04-3,99 (m, 2H, 5 $\text{CH}_2$ , 9 $\text{CH}_2$ ), 3,97-3,93 (dd, H,  $J=12,4$  Hz, 5 $\text{CH}_2$ ), 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.15.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,52 (C=N), 138,74, 131,03, 128,81, 128,61, 127,54, 124,04 (aromatik C), 98,42 (7 $\text{CH}_2$ ), 83,55 (10CH), 77,38-77,06-76,74 ( $\text{CDCl}_3$ ), 68,67 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,45 (5 $\text{CH}_2$ ), 52,06 (4CH), 21,39 ( $\text{CH}_3$ ) (Şekil B.16.)

#### 2.4.2.9. 3-(m-kloro)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol

Kloroformda çözülen m-klorobenzaldehitoksim (12 mmol, 1,85 g) üzerine 5-6 damla piridin eklendi. 40 °C de geri soğutucu altında kurulan bu sistemde oksim üzerine NCS (1,57 g) yavaş yavaş eklenerek m-kloro-N-hidroksibenzimidoil klorür elde edildi. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat-petrol eterinden (1:3) oluşan TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama bittikten sonra m-kloro-N-hidroksibenzimidoil klorür cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (10 mmol, 1 g), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışımın üzerine 20 dakika içerisinde damla damla eklendi.

Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon bitince kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünleri ve diğer safsızlıklardan ayrıldı. Kolon kromatografisi sırasında yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:4) çözücüsü kullanıldı. Saflaştırılan kalıntı etil asetat- petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(m-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino[5,6-d]izoksazol (2i) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 750 mg (Verim: % 30)

Erime Noktası: 139,2-141 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel  $M_A$ : 254,0602 g/mol  $[M+H]^+$  (Şekil C.9.)

Hesaplanan  $M_A$ : 254,0584 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2995 (CH), 2956 (CH), 2883 (CH), 1596 (C=N) (Şekil A.2.9.)

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,67 (s, H, aromatik), 7,55-7,53 (d, H,  $J=7,2$  Hz, aromatik), 7,42-7,35 (m, 2H, aromatik), 4,96-4,92 (m, 2H, 7 $\text{CH}_2$ ), 4,65-4,63 (d, H,  $J=6,4$  Hz, 10CH), 4,43-4,38 (dd, H,  $J=14,0$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 4,19-4,14 (q, H,  $J=12,4$  Hz, 4CH), 4,01-3,96 (d, 2H,  $J=14,0$  Hz, 9 $\text{CH}_2$ ), 3,94-3,90 (dd, H,  $J=12,8$  Hz, 5 $\text{CH}_2$ ) (Şekil B.17.)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 156,35 (C=N), 134,96, 130,61, 130,24, 130,16, 126,94, 125,04 (aromatik C), 98,52 (7 $\text{CH}_2$ ), 83,88 (10CH), 77,39-77,08-76,76 ( $\text{CDCl}_3$ ), 68,94 (9 $\text{CH}_2$ ), 66,40 (5 $\text{CH}_2$ ), 51,83 (4CH) (Şekil B.18.)

#### **2.4.2.10. 3-(m-bromofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol**

Kloroform çözücüsünde çözülen m-bromobenaldehitoksimin (10 mmol, 2 g) üzerine 5 damla piridin eklenerek 40 °C de geri soğutucu altında kurulan sistemde karıştırıldı. NCS (1,41 g) oksim üzerine yavaş yavaş eklenerek m-bromo-N-hidroksibenzimidoid klorür elde edildi. Klorlama işleminin sonlanması etil asetat-petrol eterinin (1:3) yürütücü olarak kullanıldığı TLC sistemi ile kontrol edildi.

Klorlama işleminin ardından cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin (10 mmol, 1 g), trietilamin (Et<sub>3</sub>N) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışım üzerine oksimin klorlanması ile sentezlenen m-bromo-N-hidroksibenzimidoil klorür damla damla 20 dakika içerisinde eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak etil asetat- petrol eteri (1:4) sistemi kullanıldı. Kolon kromatografisi ile dimerleşme ürünlerinden ayrılarak saflaştırılan ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(m-bromofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepin[5,6-d]izoksazol (2j) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 850 g (Verim: % 29)

Erime Noktası: 175-175,8 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel M<sub>A</sub>: 298,009 g/mol [M+H]<sup>+</sup> 300,0078 [M<sup>2+</sup>]

Hesaplanan M<sub>A</sub>: 298,0079 g/mol (Şekil C.10.)

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2991 (CH), 2954 (CH), 2882 (CH), 1595 (C=N) (Şekil A.2.10.)

<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,83 (s, H, aromatik), 7,60-7,55 (dd, 2H, J=12,8 Hz, aromatik), 7,33-7,29 (t, 2H, J=8,0 Hz, aromatik), 4,96-4,92 (m, 2H, 7CH<sub>2</sub>), 4,66-4,64 (d, H, J=6,4 Hz, 10CH), 4,43-4,38 (dd, H, J=14,0 Hz, 9CH<sub>2</sub>), 4,18-4,14 (q, H, J=12,8 Hz, 4CH), 4,00-3,95 (m, 2H, 5CH<sub>2</sub>, 9CH<sub>2</sub>), 3,94-3,90 (dd, H, J=12,8 Hz, 5CH<sub>2</sub>) (Şekil B.19.)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 156,23 (C=N), 133,09, 130,86, 130,48, 129,82, 125,48, 123,04 (aromatik C), 98,51 (7CH<sub>2</sub>), 83,88 (10CH), 77,38-77,07-76,75 (CDCl<sub>3</sub>), 68,93 (9CH<sub>2</sub>), 66,37 (5CH<sub>2</sub>), 51,81 (4CH) (Şekil B.20.)

#### **2.4.2.11. 3-(m-nitrofenil)-3a, 4, 8, 8a-tetrahidro-[1,3] dioksepin[5,6-d] izoksazol**

Kloroformda çözülen m-nitrobenzaldehitoksim (12 mmol, 2 g) üzerine 5-6 damla piridin eklendi. 40 °C de geri soğutucu altında kurulan bu sistemde oksim üzerine

NCS (1,74 g) yavaş yavaş eklenerek N-hidroksi-m-nitrobenzimidazol klorür elde edildi. Reaksiyon yürütücü olarak etil asetat- petrol eterinden (1:3) oluşan TLC sistemi ile kontrol edildi. Klorlama bittikten sonra N-hidroksi-m-nitrobenzimidazol klorür cis-4,7-dihidro-1,3-dioxepin (10 mmol, 1 g), trietilamin (Et<sub>3</sub>N) (4 g) ve 5 ml kloroform ile hazırlanan karışımın üzerine 20 dakika içerisinde damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1:3 (etil asetat-petrol eteri) TLC sistemi ile kontrol edildi. Reaksiyon bitince kloroform vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmada dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisi sırasında yürütücü faz olarak etil asetat-petrol eteri (1:4) çözücüsü kullanıldı. Saflaştırılan kalıntı etil asetat- petrol eteri ile kristallendirildi. Kristaller süzülerek 3-(m-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioxepino[5,6-d]izoksazol (2k) bileşiği elde edildi.

Madde miktarı: 650 mg (Verim: % 25)

Erime Noktası: 138-138,7 °C

HRMS m/z (%100) Deneysel M<sub>A</sub>: 265,0823 g/mol [M+H]<sup>+</sup> (Şekil C.11.)

Hesaplanan M<sub>A</sub>: 265,0824 g/mol

ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2991 (CH), 2968 (CH), 2885 (CH), 1596 (C=N) (Şekil A.2.11.)

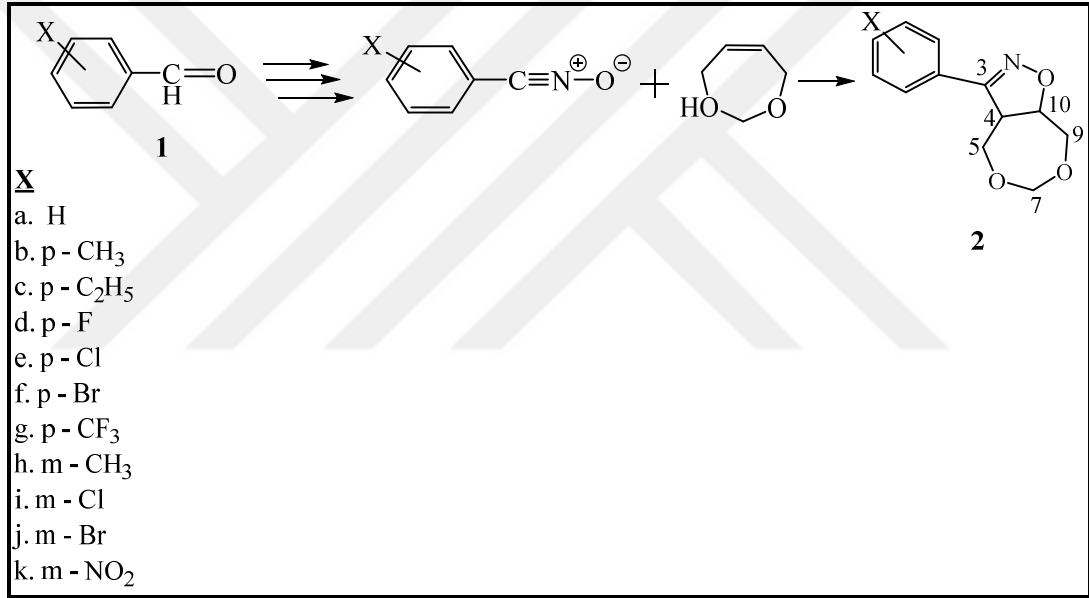
<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,45 (s, H, aromatik), 8,29-8,27 (d, H, J= 8,0 Hz, aromatik), 8,07-8,05 (d, H, J= 7,6 Hz, aromatik), 7,66-7,62 (t, H, J= 8,0 Hz, aromatik), 4,98-4,97 (d, 2H, J= 6,8 Hz, 7CH<sub>2</sub>), 4,60-4,59 (d, H, J= 6,4 Hz, 10CH), 4,47-4,43 (dd, H, J= 14,0 Hz, 9CH<sub>2</sub>), 4,27-4,22 (q, H, J= 13,2 Hz, 4CH), 4,11-4,07 (m, H, 5CH<sub>2</sub>), 4,00-3,92 (td, H, H, 5CH<sub>2</sub>, 9CH<sub>2</sub>) (Şekil B.21.)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 155,66 (C=N), 148,53, 132,78, 130,80, 130,13, 124,61, 121,62 (aromatik C), 98,68 (7CH<sub>2</sub>), 84,23 (10CH), 77,40-77,08-76,76 (CDCl<sub>3</sub>), 69,45 (9CH<sub>2</sub>), 66,44 (5CH<sub>2</sub>), 51,71 (4CH) (Şekil B.22.)



### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada; elektron çekici ve elektron salıcı grupları içeren meta ve para pozisyonundaki 11 farklı sübstitüent ile bir seri 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sübstitüe izoksazol bileşiklerinin sentezi sübstitüe oksim bileşiklerinden başlanarak reaksiyon sırasında oluşturulan nitril oksitin cis-4,7-dihidro-1,3-dioksepin bileşiğine 1,3-dipolar siklokatalma reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sübstitüe izoksazol bileşiklerinin eldesi

3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde C=N, C4, C5, C7, C9 ve C10 karbonlarının <sup>13</sup>C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüentlerin etkisi incelenmiştir. Ölçümler moleküller arası etkileşimi azaltmak için düşük ve sabit bir örnek konsantrasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Ölçülen kimyasal kayma değerleri CDCl<sub>3</sub> (dötero kloroform) çözücüsünün merkez pik değeri olan 77,050 ppm [90] değerine göre yeniden düzenlenmiştir. 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde (2 a-k) C=N, C4, C5, C7, C9 ve C10 karbonlarına ait <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 3.1. de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiği için <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri (ppm)

Süstituent (x)	$\delta$ C=N	$\delta$ C4	$\delta$ C5	$\delta$ C7	$\delta$ C9	$\delta$ C10
H	157,388	51,978	66,426	98,403	68,684	83,591
p-CH <sub>3</sub>	157,330	52,036	66,400	98,335	68,588	83,459
p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	157,335	52,031	66,412	98,324	68,563	83,460
p-F	156,445	52,047	66,358	98,423	68,824	83,630
p-Cl	156,458	51,870	66,317	98,444	68,835	83,790
p-Br	156,544	51,814	66,318	98,451	68,843	83,817
p-CF <sub>3</sub>	156,336	51,797	66,326	98,564	69,070	84,063
m-CH <sub>3</sub>	157,513	52,047	66,443	98,410	68,662	83,536
m-Cl	156,321	51,807	66,375	98,491	68,919	83,853
m-Br	156,215	51,789	66,349	98,494	68,913	83,868
m-NO <sub>2</sub>	155,628	51,676	66,411	98,644	69,421	84,196

Tablo 3.1. verileri; incelenen karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerindeki değişimin fenil halkası üzerindeki elektron salıcı ve elektron çekici süstitüentlerin elektronik özelliklerine bağlı olarak değiştiiğini göstermektedir. İncelenen karbonlardaki kimyasal kayma değerlerinin aralığı C=N karbonu için 1,885 ppm (157,513-155,628 ppm) olurken C4 karbonunda 0,371 ppm (52,047-51,676 ppm), C5 için 0,126 ppm (66,443-66,317 ppm), C7 için 0,320 ppm (98,644-98,324 ppm), C9 için 0,858 ppm (69,421-68,563 ppm) ve C10 karbonunda ise 0,737 ppm (84,196-83,459 ppm) olarak görölmektedir. C=N karbonu diğer karbonlara göre fenil halkasındaki süstitüentlerin elektron yoğunluğundaki değişimden daha çok etkilendiğinden kimyasal kayma aralığı da diğer karbonlardan daha fazla olmaktadır. C=N karbonunun kimyasal kayma değerleri arasındaki fark (1,885 ppm) önceki çalışmalardaki beş üyeli halkaların C=N karbonları için gözlenen değerlerden (diasetat türevleri için 1,342 ppm, 1,2,4-oxadiazole-5-on türevleri için 0,438 ppm, 1,2,4-oxadiazole-5-tiyon türevleri için 0,376 ppm) daha fazladır [91, 92].

Tablo 3.1. deki değerler elektron çekiçi süstitüentlerin C=N, C4 (p-F süstitüenti hariç) ve C5 karbonunun kimyasal kayma değerlerinin daha yüksek alana kaymasına neden olduğunu göstermektedir. Süstitüent kimyasal kayma (SCS) sonuçlarında elektron çekici süstitüentler için kimyasal kayma değerlerinin düşük alana

kaymasına, elektron salıcı sübstitüentlerde ise kimyasal kayma değerlerinin yüksek alana kaymasına neden olması beklenirken gerçekleşen bu aksi yönelim beklenmedik bir durumdur. Gerçekleşen bu durumun tersi C7, C9 ve C10 (m-NO<sub>2</sub> sübstitüenti hariç) karbonları için geçerlidir. CH<sub>2</sub> karbonları arasında kimyasal kayma değerleri C5 karbonu için genellikle yukarı alanda, C7 karbonunda ise aşağı alanda görülmüştür. Benzer şekilde, C9 (CH<sub>2</sub>) karbonunun kimyasal kayma değerleri Tablo 3.1. deki C7 (CH<sub>2</sub>) ve C10 (CH) karbonlarının kimyasal kayma değerlerine kıyasla yukarı alanda görülmüştür. C7 karbonu için gözlenen kimyasal kayma değerlerindeki değişim C7 karbonunun iki oksijen atomu arasında olmasıyla ilişkilidir. Tek oksijen atomuna komşu olan C9 karbonunun NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerlerinin düşük alanda geldiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, sübstitüentlerin işaret ve büyüklüğünün kimyasal kaymalara olan etkisi gibi kimyasal kaymaları etkileyen çeşitli faktörlerin olmasından kaynaklanmaktadır.

C=N karbonunun kimyasal kaymaları, tipik bir oksijen veya bir nitrojen atomuna bağlanmış sp<sup>2</sup> hibritli karbon için oldukça karakteristiktir (157 ppm) [91, 92]. C4 (52 ppm) ve C10 (83 ppm) karbonlarının ikiside sp<sup>3</sup> hibritli metin karbonları (CH) olmasına rağmen kimyasal kayma değerleri birbirinden oldukça farklıdır. Bu farklılık molekülün yapısı incelendiğinde de kolayca anlaşılacağı gibi C10 karbonunun yanında bulunan elektronegatif oksijen atomundan kaynaklanmaktadır. C7 karbonu (98 ppm) iki elektronegatif oksijen atomu arasında olduğu için sp<sup>3</sup> hibritli metilen (CH) karbonları arasındaki en yüksek kimyasal kayma değerine sahiptir.

3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüentlerin etkisi sübstitüent kimyasal kaymalarının analizi (SCS) verileri doğrultusunda doğrusal serbest enerji ilişkisine dayanan SSP (Tek Sübstitüent Parametresi) ve DSP (Çift Sübstitüent Parametresi) analizleri ile gerçekleştirildi [78-82].

$$SCS = \rho\sigma + h \quad (3.1)$$

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + h \quad (3.2)$$

$$SCS = \rho F + \rho R + h \quad (3.3)$$

Yukarıda belirtilen eşitliklerden SSP ve DSP analizlerinde sırasıyla (3.1), (3.2) ve (3.3) eşitliklerinden yararlanılmıştır. Bu eşitliklerde h değeri kesim noktasını,  $\rho$ ,  $\rho_I$ ,  $\rho_R$  eğimleri, F alan etkisi sabitini, R rezonans etki sabitini,  $\sigma$  Hammett sübstitüent sabitlerini,  $\sigma_I$  indüktif etki sabitini ve  $\sigma_R$  rezonans etki sabitini ifade etmektedir [93].

Eşitlik 3.1 de (SSP) indüktif ve rezonans etkilerinin karışımını ifade eden  $\sigma$  değerleri kullanılır. DSP analizi, sübstitüent kimyasal kaymalarında (SCS) incelenen atomun elektronik etkisi üzerinde indüktif ( $\sigma_I$ ) ve çeşitli rezonans değerlerin ( $\sigma_R$ ,  $\sigma_R^0$ ,  $\sigma_R^+$  ve  $\sigma_R^-$ ) bir lineer kombinasyonu ile ilişkili olduğundan SSP analizinden daha anlamlı olabilmektedir [94].

SSP analizi ile gerçekleştirilen korelasyonlarda  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerlerine karşı  $\sigma$ ,  $\sigma^+$  veya  $\sigma^-$  Hammett sübstitüent sabitleri (3.1) eşitliği kullanılmıştır. Literatür verilerinden alınan Hammett sübstitüent sabitleri Tablo 3.2. de gösterilmektedir [93].

Tablo 3.2. SCS analizlerinde kullanılan sübstitüentlere göre  $\sigma$ ,  $\sigma^+$ ,  $\sigma^-$ ,  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  Hammett sübstitüent sabitleri

X	$\sigma$	$\sigma^-$	$\sigma^+$	$\sigma_I$	$\sigma_R$
p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,15	-0,19	-0,30	-0,05	-0,13
p-CH <sub>3</sub>	-0,17	-0,17	-0,31	-0,05	-0,13
H	0	0	0	0,00	0,00
p-F	0,06	-0,03	-0,07	0,50	-0,33
p-Br	0,23	0,25	0,15	0,45	-0,16
p-Cl	0,23	0,19	0,11	0,47	-0,16
p-CF <sub>3</sub>	0,54	0,65	0,61	0,42	0,09
m-CH <sub>3</sub>	-0,06	-	-	-	-
m-Cl	0,37	-	-	-	-
m-Br	0,39	-	-	-	-
m-NO <sub>2</sub>	0,71	-	-	-	-

SSP analizi sonuçları Tablo 3.3. te gösterilmektedir. Tablo 3.3. verilerine göre tek sübstitüent parametresi analizi (SSP) çeşitli Hammett sübstitüent sabitleri ile değişken korelasyon sonuçları vermiştir.

Tablo 3.3. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiği için SSP analiz sonuçları (ppm)

Atom	sigma	r	$\rho$	h	n
3C=N	$\sigma$	-0,9154	-1,938 $\pm$ 0,284	157,060 $\pm$ 0,096	11
3C=N	$\sigma^+$	-0,7232	-1,123 $\pm$ 0,480	156,864 $\pm$ 0,140	7
3C=N	$\sigma^-$	-0,7392	-1,229 $\pm$ 0,501	156,957 $\pm$ 0,145	7
3C=N	$\sigma_I$	-0,9787	-1,800 $\pm$ 0,169	157,281 $\pm$ 0,059	7
3C=N	$\sigma_R$	0,1549	-0,569 $\pm$ 1,622	156,900 $\pm$ 0,276	7
4C	$\sigma$	-0,9468	-0,434 $\pm$ 0,049	51,984 $\pm$ 0,017	11
4C	$\sigma^+$	-0,8651	-0,301 $\pm$ 0,078	51,947 $\pm$ 0,023	7
4C	$\sigma^-$	-0,9037	-0,336 $\pm$ 0,071	51,973 $\pm$ 0,021	7
4C	$\sigma_I$	-0,5967	-0,246 $\pm$ 0,148	52,000 $\pm$ 0,052	7
4C	$\sigma_R$	-0,4816	-0,396 $\pm$ 0,322	51,893 $\pm$ 0,055	7
5C	$\sigma$	-0,4209	-0,066 $\pm$ 0,047	66,389 $\pm$ 0,016	11
5C	$\sigma^+$	-0,6846	-0,102 $\pm$ 0,049	66,368 $\pm$ 0,014	7
5C	$\sigma^-$	-0,7385	-0,118 $\pm$ 0,048	66,377 $\pm$ 0,014	7
5C	$\sigma_I$	-0,9120	-0,161 $\pm$ 0,032	66,405 $\pm$ 0,011	7
5C	$\sigma_R$	0,0954	0,034 $\pm$ 0,157	66,369 $\pm$ 0,027	7
7C	$\sigma$	0,9743	0,316 $\pm$ 0,024	98,391 $\pm$ 0,008	11
7C	$\sigma^+$	0,9864	0,253 $\pm$ 0,019	98,414 $\pm$ 0,006	7
7C	$\sigma^-$	0,9725	0,267 $\pm$ 0,029	98,394 $\pm$ 0,008	7
7C	$\sigma_I$	0,7422	0,226 $\pm$ 0,091	98,364 $\pm$ 0,032	7
7C	$\sigma_R$	0,4226	0,256 $\pm$ 0,246	98,451 $\pm$ 0,042	7
9C	$\sigma$	0,9542	0,808 $\pm$ 0,084	68,690 $\pm$ 0,028	11
9C	$\sigma^+$	0,9505	0,532 $\pm$ 0,078	68,758 $\pm$ 0,023	7
9C	$\sigma^-$	0,9439	0,566 $\pm$ 0,089	68,716 $\pm$ 0,026	7
9C	$\sigma_I$	0,8269	0,548 $\pm$ 0,167	68,636 $\pm$ 0,058	7
9C	$\sigma_R$	0,2827	0,374 $\pm$ 0,568	68,816 $\pm$ 0,096	7
10C	$\sigma$	0,9944	0,830 $\pm$ 0,030	83,590 $\pm$ 0,010	11
10C	$\sigma^+$	0,9807	0,680 $\pm$ 0,061	83,669 $\pm$ 0,018	7
10C	$\sigma^-$	0,9901	0,735 $\pm$ 0,046	83,614 $\pm$ 0,013	7
10C	$\sigma_I$	0,7463	0,613 $\pm$ 0,245	83,535 $\pm$ 0,085	7
10C	$\sigma_R$	0,4296	0,704 $\pm$ 0,662	83,770 $\pm$ 0,112	7

SSP analiz sonuçlarına göre incelenen karbonlar en iyi korelasyon değerini farklı Hammett süstitüent sabitleri ile vermiştir.

3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiğinde C=N, C4, C7, C9 ve C10 karbonları ile gerçekleştirilen korelasyonlarda  $\sigma$  sübstitüent sabitleri ile genellikle anlamlı korelasyon verdiği görülmüştür (Şekil C.1., Şekil C.2., Şekil C.4., Şekil C.5., Şekil C.6.). En iyi korelasyonları ise C4 ( $r = -0,947$ ) (Şekil C.2.), C9 ( $r = 0,954$ ) (Şekil C.5) ve C10 ( $r = 0,994$ ) (Şekil C.6.) karbonlarında  $\sigma$ , C=N ( $r = -0,979$ ) (Şekil C.19.) ve C5 ( $r = -0,912$ ) karbonlarında  $\sigma_I$ , C7 karbonunda ise  $\sigma^+$  Hammett sübstitüent sabitleri ( $r = 0,986$ ) (Şekil C.10.) ile vermişlerdir. C=N karbonun yüksek korelasyon katsayısı ( $\rho$ ), bu karbonun kimyasal kayma değerlerinin sübstitüentlerden en çok etkilenen karbon olduğunu gösterir (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. te gösterilen SSP analiz sonuçlarına göre eğimi ifade eden  $\rho$  değerinin negatif (-) olması ters sübstitüent etkiyi,  $\rho$  değerinin pozitif (+) olması ise normal sübstitüent etkiyi ifade etmektedir [80, 95, 96]. SSP sonuçlarından C=N, C4 ve C5 karbonlarının tüm korelasyonlarda  $\rho$  değerinin negatif olduğu C7, C9 ve C10 karbonlarında ise  $\rho$  değerinin pozitif olduğu görülmektedir. Bu nedenle C=N, C4 ve C5 karbonlarında ters sübstitüent etki, C7, C9 ve C10 karbonlarında ise normal sübstitüent etki görülmektedir. Sübstitüent bağlı fenil halkasına en yakın konumda bulunan C=N karbonunda gerçekleştirilen tüm korelasyonlarda ters sübstitüent etki görülmüştür. C=N karbonunda ters sübstitüent etki görülmesinde molekül geometrisi ve fenil halkasının düzlem dışı rotasyonu etkili olmaktadır [80]. İncelenen karbon sübstitüent bağlı fenil halkasından uzaklaştıkça azalan elektron yoğunluğu sebebiyle normal indüktif etki görülür [83]. C7, C9 ve C10 karbonlarında azalan elektron yoğunluğu ve karbonlara ait eğimin ( $\rho$ ) pozitif olması bu karbonlarda normal indüktif etki görüldüğünü ifade etmektedir [80, 97]. 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymaları ile gerçekleştirilen korelasyonlarında (Tablo 3.3.) C=N, C4, C5, C7, C9 ve C10 karbonlarının  $\sigma_R$  ile anlamlı korelasyon vermediği görülmüştür (Şekil C.25., Şekil C.26., Şekil C.27., Şekil C.28., Şekil C.29., Şekil C.30.).

Sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına sübstitüentlerin indüktif ve rezonans etkilerinin ayrı ayrı belirlenmesi için SSP analizi genişletilerek DSP analizi gerçekleştirilmiştir. DSP analizinde  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  sübstitüent sabitleri (3.2.), F ve R Swain-Lupton sabitleri için (3.3) denklemleri kullanılmıştır [80]. DSP analizi için kullanılan sübstitüentlere ait F ve R sabitleri Tablo 3.4 te gösterilmektedir [93].

Tablo 3.4. DSP analizi için süstitüentlere göre F ve R sabitleri

	p-CH <sub>3</sub>	p-Et	H	p-Cl	p-Br	p-F	p-CF <sub>3</sub>
F	0,01	0,00	0,03	0,42	0,45	0,45	0,38
R	-0,18	-0,15	0,00	-0,19	-0,22	-0,39	0,16

3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepinol [5,6-d] izoksazol bileşığının DSP analiz sonuçları Tablo 3.5. te gösterilmektedir.

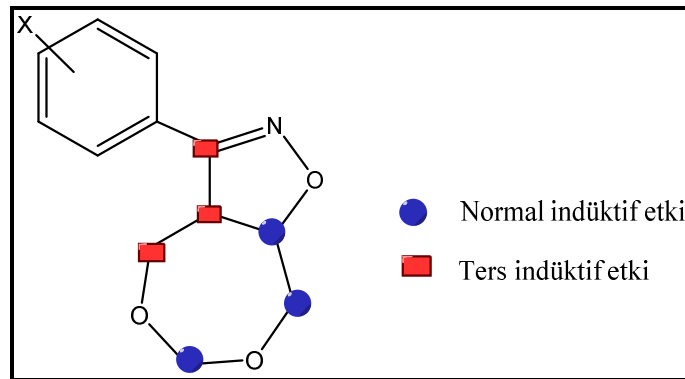
Tablo 3.5. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepinol [5,6-d] izoksazol bileşığı için DSP analiz sonuçları (ppm)

Sabit	C	r	$\rho_R$	$\rho_F/\rho_I$	q	$\lambda$
(F,R)	C=N	0,9838	-0,426±0,258	-2,221±0,203	157,327±0,068	0,19
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C=N	0,9856	-0,442±0,323	-1,861±0,162	157,244±0,061	0,24
(F,R)	C-4	0,8876	-0,416±0,149	-0,377±0,117	51,957±0,039	1,10
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C-4	0,8967	-0,572±0,189	-0,324±0,095	51,953±0,036	1,76
(F,R)	C-5	0,9369	-0,045±0,048	-0,204±0,038	66,410±0,013	0,22
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C-5	0,9257	-0,058±0,069	-0,169±0,035	66,401±0,013	0,34
(F,R)	C-7	0,9882	0,318±0,036	0,323±0,029	98,385±0,010	0,98
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C-7	0,9861	0,401±0,053	0,281±0,026	98,399±0,010	1,43
(F,R)	C-9	0,9841	0,577±0,092	0,751±0,073	68,666±0,024	0,77
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C-9	0,9809	0,726±0,134	0,647±0,067	68,697±0,134	1,12
(F,R)	C-10	0,9970	0,861±0,050	0,884±0,039	83,587±0,013	0,97
( $\sigma_I, \sigma_R$ )	C-10	0,9947	1,121±0,088	0,766±0,044	83,628±0,017	1,46

DSP analiz sonuçlarına göre (Tablo3.4.); farklı indüktif ( $\sigma_I$ , F) ve rezonans ( $\sigma_R$ , R) etki sabitlerinin kombinasyonları ile elde edilen  $\rho$  değerlerindeki değişim genellikle küçüktür. Örneğin C=N karbonunda F ve R sabitlerinin korelasyon katsayısı 0,9838,  $\sigma_I$  ve  $\sigma_R$  sabitlerinin korelasyon katsayısı 0,9856 olarak görölmektedir. Tablo 3.5. deki korelasyon analiz sonuçlarında göröldüğü üzere C=N ve C4 karbonlarında SCS değerlerinin  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri ile korelasyonu daha iyi olurken diğer karbon atomlarının F ve R değerleri ile korelasyonları daha iyi olmaktadır. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepinol [5,6-d] izoksazol bileşiklerinin C=N, C5, C7 ve C10 karbon atomlarının <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymaları ile Hammett

sübstitüent sabitleri ( $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$ ) ve Swain-Lupton F ve R sabitlerinin DSP analiz sonuçları tatmin edici korelasyon ( $r \geq 0,9$ ) göstermektedir.

DSP eşitliği C4 karbonu dışındaki diğer karbonlarda tek sübstitüent parametresi (SSP) eşitliği ile karşılaştırıldığında korelasyon sonuçlarında önemli bir gelişme sağlamaktadır. C4 karbonunun kimyasal kayma değerleriyle ise zayıf korelasyon ( $r < 0,9$ ) göstermiştir. Bu durum C4 karbonunun kimyasal kaymaları üzerinde sübstitüentlerin indüktif, rezonans ve alan etkilerinin zayıf olmasına bağlanabilir. C9 karbonunun kimyasal kaymaları sübstitüentlerin etkisine karşı yüksek hassasiyet göstermektedir. C10 karbonunun kimyasal kaymalarının Swain-Lupton F ve R sabitleri kullanılarak gerçekleştirilen DSP analizi oldukça iyi ( $r= 0,997$ ) korelasyon vermektedir. C=N, C4 ve C5 karbonları için DSP eşitliğinde görülen negatif  $\rho$  değerleri hem polar hemde rezonans bileşenlerin elektronik etkisinden dolayı ters sübstitüent etki görüldüğünü ifade eder. C7, C9 ve C10 karbonları için görülen pozitif işaretli  $\rho_I$  ve  $\rho_R$  değerleri bu karbonlarda normal sübstitüent etki görüldüğünü ve sübstitüent etkinin hem polar hem de rezonans yolla iletildiğini gösterir. 3-(sübstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde (2 (a-k)) karbon atomları üzerine sübstitüentin normal ve ters indüktif etkileri Şekil 3.2. de gösterilmektedir.



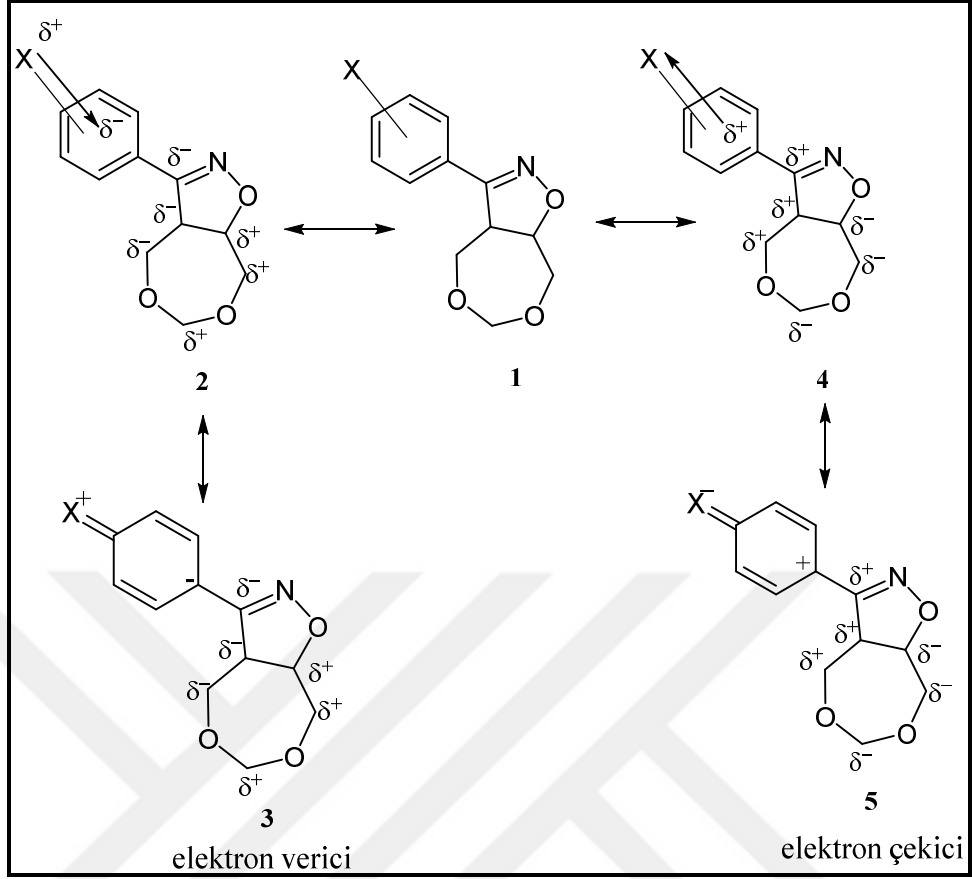
Şekil 3.2. Sübstitüe izoksazol bileşiklerinde karbon atomları üzerine sübstitüentlerin indüktif etkileri

Aromatik halkadaki elektron salıcı sübstitüentler C7, C9 ve C10 karbonlarında elektron yoğunluğunun artması ile yukarı alana kaymasına ve normal sübstitüent etki görülmesine neden olmaktadır. Elektron çekici sübstitüentlerde ise C7, C9 ve C10 karbon atomlarında tersi durum görülmektedir. Azalan elektron yoğunluğu ile aşağı alana kayma görülmektedir. Elektron verici sübstitüentlerin C=N, C4 ve C5



karbonlarında  $\pi$ - polarizasyonu olduğu düşünölen elektron yoğunluğundaki azalma etkisi ters sübstitüent etki olarak tanımlanır. Ters sübstitüent etki karbon atomlarının kimyasal kayma değęerlerinin aşağı alana kaymasına neden olmaktadır [93, 98]. Sübstitüentlerin polarlaşması ile oluşan sübstitüent dipollerinin halka bütünündeki  $\pi$  elektron bulutunu uzaysal yolla çekmesi ters indüktif etkiye neden olmaktadır. Dipolün bu etkisi sonucu  $\pi$  bağlarının polarlaşması ile elektron yoğunluğu artan karbonlarda ters indüktif etki görölürken elektron yoğunluğu azalan karbonlarda normal indüktif etki görölür [94, 99]. Fenil halkasında bulunan elektron salıcı sübstitüentler halkaya (-) yük iletimi gerçekteştirdiklerinden halka üzerinde elektron yoğunluğu artar. Karbon üzerinde elektron yoğunluğunun artması perdelemenin artmasına sebep olmaktadır. Artan perdeleme ise karbona ait kimyasal kayma değęerinin daha yüksek alana kaymasına neden olmaktadır. Elektron çekici sübstitüentler halka karbonları üzerindeki elektron yoğunluğunun azalmasına neden olur. Böylece azalan elektron yoğunluğu kimyasal kayma değęerinin daha düşük alana kaymasına neden olmaktadır. Benzer etki 1,2,4-oksadiazol ve 1,2,4-tiadiazol türevlerinde [100], (3-(sübstitüe fenil)-cis-4,5-dihidroizoksazol-4,5-diil)bis(metilen)diasetat türevlerinde [91], N(1)-(4-sübstitüe fenil)-3-siyano-4,6-dimetil-2-ridon türevlerinde [98], 3-aril-2-siyanoakrilamit türevlerinde [101], 4-sübstitüe p-terfenillerde [102], 2-aril-1,3,4-oksadiazollerde [103] görölmektedir.

Nitel olarak ters sübstitüent etki  $\pi$ -polarizasyon mekanizması olarak adlandırılabilir [104]. Her  $\pi$ -biriminin ayrı ayrı polarize olduğu düşünölür, polarizasyon molekülün diğer bölümlerindeki sübstitüent dipolü tarafından uyarılır, bu etkileşim "lokalize polarizasyon" olarak tanımlanmaktadır [97]. Bu etkileşim moleküler yapı veya çözücü sürekliliği ile iletilebilir [105-107]. Öte yandan, konjuge bir  $\pi$ -sisteminin terminal atomları, 'genişletilmiş polarizasyon' olarak bilinen tüm  $\pi$ -sisteminin bazı ek polarizasyonlarını göstermektedir. Bu ikinci polarizasyona alanla iletilen rezonans-polar etkileri [79, 95] denir. Sübstitüent elektronik etkilerin iletimi, şekil 3.2. de  $\pi$ -polarizasyonu incelenen izoksazol türevlerinin mezomerik yapıları üzerinde gösterilmektedir.



Şekil 3.3. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde süstitüentlerin etkisi

Şekil 3.2. de (1) yapısında, eğer süstitüent elektron verici ise, C-X bağında bir dipol oluşur (2) ve bu dipol etkileşimi molekülün alanı boyunca her  $\pi$  biriminin (lokalize polarizasyon) polarizasyonuna neden olur. Bu durumun tersi ise elektron çekici süstitüentler (4) için geçerlidir. Yapı (2) ve (4) tarafından sunulan her lokalize  $\pi$  birimlerinin polarizasyon mekanizması, bileşiğin tüm konjuge (genişletilmiş polarizasyon) polarizasyonunun yanı sıra çok önemlidir.

3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde regresyon katsayısı ( $\rho_I$ ,  $\rho_R$ ) değerleri C5 karbonunda en düşüktür. Bu durum, C5 karbonunun etrafındaki elektron yoğunluğunun fenil süstitüentlerinin etkilerine karşı düşük bir hassasiyet sergilediğini gösterir.  $\rho$  değeri beklenildiği gibi süstitüentlere en yakın karbon olan C=N karbonunda en yüksektir. DSP analiz sonuçlarından (Tablo 3.5.) da anlaşıldığı üzere C=N karbonu üzerindeki yüksek süstitüent etki indüktif etkiler tarafından etkili bir şekilde yayıldığını göstermektedir.

Sentezlenen bileşiklerdeki rezonans etkileşimi, elektron verici sübstituentlerde (3) ve elektron çekici sübstituentlerde (5) ile gösterilmektedir. Sonuç olarak elektron çekici sübstituentler incelenen izoksazol türevlerindeki C=N, C4 ve C5 karbonlarının elektron yoğunluğunu artırarak yüksek alana kaymaya neden olur. Elektron verici sübstituentler ise C=N, C4 ve C5 karbonlarındaki elektron yoğunluğunu azaltarak düşük alana kaymalarına sebep olmaktadır.

Eğimi ifade eden  $\rho$  değerlerinin büyüklüğü ve işareti sübstituent etkinin transfer mekanizmasının anlaşılmasında etkin rol oynamaktadır. Tablo 3.5. te gösterilen DSP analiz sonuçlarına göre incelenen izoksazol türevi bileşiklerdeki (2 (a-k)) C=N karbonunun en büyük  $\rho_I$  değerine sahip olduğu görülmektedir. C=N karbonu sübstituent bağlı fenil halkasına doğrudan bağlı karbon olduğundan rezonans etki düşük iken indüktif etki baskındır ( $\rho_R = -0,426 \pm 0,258$ ,  $\rho_I = -2,221 \pm 0,203$ ).

C7 karbonunun F ve R sabitleri kullanılarak gerçekleştirilen analizde ( $\rho_F: 0,318$ ,  $\rho_R: 0,323$ ) korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,9882 dir ve normal sübstituent etki görülmektedir. İncelenen karbon sübstituentten uzaklaştıkça bağ tarafından iletilen elektronik etki azalacak ve sübstituentin etkisi bu karbon için daha az olacaktır. Bu durum tüm molekül üzerindeki sistematik elektronik etkilerin iletiildiği anlamına gelmektedir. Buna ek olarak, dioksepin halkasının C7 karbonu sübstituent bağlı fenil halkasına doğrudan konjuge olmamasına rağmen, F ve R parametreleri ile gerçekleştirilen  $\lambda = \rho_R / \rho_F = 0,98$  eşitliğinde görüldüğü üzere polar ve rezonans etkiler yaklaşık olarak eşittir.

DSP analizi, rezonans etkinin indüktif etkiye oranının ( $\lambda = \rho_R / \rho_{I(F)}$ ) bir seriden diğerine önemli ölçüde değiştiğini göstererek, tek bir parametre denkleminin verilerin işlenmesi için yetersiz olacağını göstermektedir [93]. Alan etkileri, incelenen bileşiklerin moleküler yapısındaki bir atomun konumu ile ilgili olarak belirgin bir değişim göstermiştir [108].  $\lambda$  değerlerinin 1'den büyük olması sübstituentlerin kimyasal kayma değerleri üzerinde rezonans etkinin baskın olduğu görülmektedir. Rezonans etki moleküllerin uzaysal düzenlenmesine ve burkulma açısına ( $\Theta$ ) bağlıdır [80]. Rezonans etkinin indüktif etkiye ( $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  sabitleri için) oranını ifade eden  $\lambda$  değerinin C4, C7, C9 ve C10 karbonlarında 1 den büyük olması ( $\lambda > 1$ ) bu karbonlarda rezonans etkinin indüktif etkiye göre daha baskın olduğunu

ifade etmektedir. C=N ve C5 karbonlarında  $\lambda$  değerinin 1 den kk olması ( $\lambda < 1$ ) ise indüktif etkinin rezonans etkiden baskın olduğunu göstermektedir.

SSP ve DSP analizleri arasındaki farkın tam olarak  $\lambda$  aralığında (yaklaşık 0,5-1,5) anlamsız olduğu grlmektedir. Sonuçlarımızın çoğu bu aralıktadır. Bununla birlikte, C4 karbonu dışındaki DSP analiz sonuçları SSP analiz sonuçları ile karşılaştırıldığında DSP analiz sonuçlarında korelasyon katsayılarında artma olduğu görülmüştür. Ayrıca, korelasyon katsayılarında ( $r$ ) olduğu gibi benzer olması durumunda bile DSP analizleri  $\rho_I$  ve  $\rho_R$  değerlerinin büyüklükleri gibi bir SSP analizinden elde edilemeyen önemli ek bilgiler sağlamaktadır [109].



#### 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3] dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşikleri ilk defa sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin ATR-FTIR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR ve bileşiklerinin tam kütlelerinin belirlenmesinde de HRMS analizleri ile süstitüe izoksazol bileşiklerinin yapıları aydınlatıldı. 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşikleri ile literatüre 11 farklı süstitüe izoksazol bileşiği kazandırıldı. Elektron çekici ve elektron salıcı süstitüentler ile bir seri sentezi gerçekleştirilen izoksazol bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri üzerinde süstitüentlerin etkisini incelemek amacıyla süstitüent kimyasal kaymalarının analizi (SCS) verileri doğrultusunda doğrusal serbest enerji ilişkisine dayanan SSP (Tek Süstitüent Parametresi) ve DSP (Çift Süstitüent Parametresi) analizleri gerçekleştirildi.

3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinin sentezi ve <sup>13</sup>C NMR spektrumundaki kimyasal kaymalar ile belirlenen süstitüent etki çalışması için daha sonraki gerçekleştirilecek çalışmalarda UV korelasyonu, FTIR spektrumu ile korelasyonlar gerçekleştirilebilir. Ayrıca sentezlenen izoksazol bileşikleri muhtemel biyolojik aktif bileşiklerdir. Bu sebeple sonraki çalışmalarda sentezlenen 3-(süstitüefenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioksepino [5,6-d] izoksazol bileşiklerinde biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Chang C. W., Lin Y. C., Lee G. H., Wang Y., [3+2] Cycloaddition of Ruthenium Azido Complex with Ethyl Propiolate and Related Reactions, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2018, **860**, 72-77.
- [2] Subasi N.T., Yalcinkaya H., Demir A. S., Highly Selective Intermolecular One-Pot Three Component 1,3-dipolar Cycloaddition Reaction of Aldehydes, with Phosphonates and Proline, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 4329-4334.
- [3] Padwa A., 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, *Wiley- Interscience: New York.*, 1984, **1**, 1-176.
- [4] Curtius T., Ueber die Einwirkung Von Salpetriger Säure Auf Salzsauren Glycocolläther, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, **16(2)**, 2230-2231.
- [5] Buchner E., 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future, *Ber. Dtsch. Cyhem. Ges.* 1888, **21**, 2637.
- [6] Wong G. S. K., Padwa A., Heterocycles via 1,3- Dipolar Cycloadditions and Radical Cyclizations, Ph.D.Dissertation., Faculty of the Graduate School of Emory University, 1984.
- [7] Huisgen R., 1,3-Dipolare Cycloadditionen, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 604-637.
- [8] Li A., Guo H., Prediction of Mode Specificity in 1,3-dipolar Cycloadditions Using The Sudden Vector Projection Model, *Chemical Physics Letters*, 2015, **624**, 102–106.
- [9] Kohler K. F., Padwa A., Isoxazolidines: Synthesis Via Nitronc Cycloadditions and Subsequent Chemistry Including Novel Approaches to Beta Lactams, Ph.D.Dissertation., Faculty of the Graduate School of Emory University, 1984.
- [10] Woodward, R. B., Hoffmann, R., The Conservation of Orbital Symmetry, *Verlag Chemie Weinheim*, 1970, **1**, 71-72.
- [11] Gothelf K. V., Jørgensen K. A., Catalytic Enantioselective 1,3-dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones, *Chem. Commun.*, DOI:10.1039/B004597G.
- [12] Ess D. H., Houk K. N., Theory of 1,3-dipolar Cycloadditions, *Journal of American Chemical Society*, 2008, **130**, 10187–10198.

- [13] Jegham N., Bahi A., El Guesmi N., Kacem Y., Hassine B. B., Regio- and Stereoselective Synthesis of New Spiro-Isoxazolidines Via 1,3-dipolar Cycloaddition, *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, **10**, 3889–3894.
- [14] Freindorf M., Sexton T., Kraka E., Cremer D., The Mechanism of The Cycloaddition Reaction of 1,3-dipole Molecules with Acetylene: An Investigation with The Unified Reaction Valley Approach, *Theor Chem Acc*, DOI 10.1007/s00214-013-1423-z.
- [15] Padwa A., Pearson W. H., *Synthetic Applications of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, 1st Ed., John Wiley & Sons Inc., New York., 2002.
- [16] Nair V., Suja T. D., Intramolecular 1,3-dipolar Cycloaddition Reactions in Targeted Syntheses, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 12247–12275.
- [17] Kaur J., *Azomethines and 1,3 dipoles Leading to New Heterocycles: Studies on 1,3 dipolar Cycloadditions*, 1st Ed., Lap Lambert Academic Publishing, New York, 2011.
- [18] Gothelf V.C., Jorgensen A. K., Assymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 863-909.
- [19] Erdik E., Perisiklik Reaksiyonlar, Editörler: Erdik E., *Organik Reaksiyonlar-Organik Reaksiyonların Mekanizmaları*, 1st ed., Gazi Kitapevi, Ankara, 836-837, 2011.
- [20] Huisgen R., 1,3-Dipolar Cycloaddition: Kinetic and Mechanism, *Angew. Chem.*, 1963, **2**, 633–645.
- [21] Padwa A., Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions, *Angew. Chem.*, 1976, **15**, 123-180.
- [22] Fristone R., On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions, *The Journal of Organic Chemistry*, 1968, **33**(6), 2285-2287.
- [23] Huisgen R., Grashey R. Sauer J., 1,3-dipolar Cycloaddition, Editor: Patai S., *The Chemistry of Alkenes*, 2nd ed., Interscience, New York, 806-867, 1964.
- [24] Woodward R. B.; Hoffmann R., The Conservation of Orbital Symmetry, *Angewandte Chemie International Edition*, 1970, **8**(11), 781-853.
- [25] Woodward R. B., Hoffmann R., Orbital Symmetries and Endo Exo Relationships in Concerted Cycloaddition Reactions, *Journal of American Chemical Society*, 1965, **87**, 395-397.
- [26] Siadati S. A., An Example of A Stepwise Mechanism for The Catalyst-free 1,3-dipolar Cycloaddition Between A Nitrile Oxide and An Electron Rich Alkene, *Tetrahedron Letters*, 2015, **56**, 4857–4863.

- [27] Houk K. N., Gonzales, J., Li Y., Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 81-90.
- [28] Sustmann R., A Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition Reactions-1,3-Dipolar Cycloadditions, *Tetrahedron Letters*, 1971, **29**, 2712-2717.
- [29] Houk K. N., Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions, *Accounts of Chemical Research.*, 1975, **8**(11), 361-369.
- [30] Huisgen R., The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and The Question of Diradical Intermediates, *The Journal of Organic Chemistry*, 1976, **41**(3), 403-405.
- [31] Houk K. N., Sims, J., Duke R. E., Strozier R. W., George J. K., Frontier Molecular Orbitals 1,3 Dipoles and Dipolarophiles, *Journal of American Chemistry Society*, 1973, **95**, 7287-7300.
- [32] Fleming I., *Pericyclic Reactions*, 2nd ed., Oxford University Press Inc., New York, 2002.
- [33] Guner S., Arilnitronların Bazı 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2003, 135967.
- [34] Vollmer J. J., Servis K. L., Woodward- Hoffmann: Cycloaddition Reactions, *Journal of Chemical Education*, 1970, **47**(7), 491-493.
- [35] Gilbert J. C., Hou D. R., Competitive Intermolecular Pericyclic Reactions of Free and Complexed Cyclopentyne, *Journal of Organic Chemistry*, 2003, **68**(26), 10067-10072.
- [36] Conner M. L, Xu Y., Brown M. K., Catalytic Enantioselective Allenolate-Alkene [2+2] Cycloadditions, *Journal of American Chemistry Society*, DOI: 10.1021/jacs.5b00563.
- [37] Dinda B., Essentials of Pericyclic and Photochemical Reactions, *Lecture Notes in Chemistry*, DOI 10.1007/978-3-319-45934-9.
- [38] Nakamura I., Nemoto T., Yamamoto Y., Meijere A., Thermally Induced and Silver-Salt-Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Imines to (Alkoxymethylene)cyclopropanes, *Angew. Chem.*, 2006, **118**, 5300-5303.
- [39] Nicolaou K. C., Snyder S. A., Montagnon T., Vassilikogiannakis G., The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis, *Angew. Chem.*, 2002, **41**, 1668-1698.
- [40] Chen S., Chang C., Fang J., Diels-Alder Reactions of An Elusive 1,3-Butadiene Bearing 2-carboxy and 4-alkoxy Substituents, *Tetrahedron Letter*, 2016, **57**, 4293-4296.



- [41] Zhou W., Zhang H., Chen F., Modified Lignin: Preparation and Use in Reversible Gel Via Diels-Alder Reaction, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, **107**, 790–795.
- [42] Dewar M. J. S., Olivella S., Steward J. J. P., Mechanism of The Diels-Alder Reaction: Reactions of Butadiene with Ethylene and Cyanoethylenes, *Journal of American Chemistry Society*, DOI: 10.1021/ja00279a018.
- [43] Bernard F., Bottoni A., Field M. J., Guest M. F., Hillier I. H., Robb M. A., Venturini A., MC-SCF Study of The Diels-Alder Reaction Between Ethylene and Butadiene, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 3050-3055.
- [44] Qiu Y., Substituent Effects in The Diels–Alder Reactions of Butadienes, Cyclopentadienes, Furans and Pyrroles with Maleic Anhydride, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2015, **28**, 370–376.
- [45] Shima Y., Matsuo J., Formal [4+2] Cycloaddition of 3-ethoxycyclobutanones with Azo Compounds, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**, 4066–4069.
- [46] Kumar V., Kaushik M. P., A Novel One-Pot Synthesis of Hydroximoyl Chlorides and 2-isoxazolines Using N-tert-butyl-N-chlorocyanamide, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 1457–1460.
- [47] Salehi Y., Hamzehloueian M., The Strain-Promoted Alkyne-Nitrone and Alkyne-Nitrile Oxide Cycloaddition Reactions: A Theoretical Study, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 4634-4643.
- [48] Grundmann C., Grünanger P., *The Nitrile Oxides: Versatile Tools of Theoretical and Preparative Chemistry*, 13rd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1971.
- [49] Jozwik J., Kosior M., Kiegiel J., Jurczak J., Asymmetric Induction in The 1,3-dipolar Cycloaddition of Chiral Nitrile Oxide Derived from (2R)-bornane-10,2-sultam, *Chirality*, 2001, **13**(10), 629-630.
- [50] Kumar K. A., Govindaraju M., Jayaroopa P., Kumar G. V., Nitrile Oxides: A Key Intermediate in Organic Synthesis, *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2012, **3**(1), 91-101.
- [51] Grundmann C., Frommeld H. D., Flory K., Datta S. K., Nitrile Oxides. XI. Dimerization of A Sterieally Hindered Nitrile Oxide. Dimesitylfurazan Oxide, *The Journal of Organic Chemistry*, 1968, **33**(4), 1464-1466.
- [52] Pasinszki T., Hajgato B., Havasi B., Westwood N. P. C., Dimerisation of Nitrile Oxides: A Quantum-Chemical Study, *Physical Chemistry Chemical Physics*, DOI: 10.1039/b823406j.
- [53] Hashimoto T., Maruoka K., Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Chemical Reviews*, DOI: 10.1021/cr5007182.

- [54] Crossley J. A., Browne D. L., Cycloaddition of Benzynes and Nitrile Oxides: Synthesis of Benzisoxazoles, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 2271–2273.
- [55] Efremova M. M., Molchanov A. P., Stepanov A. V., Kostikov R. R., Shcherbakova V.S., Ivanov A. V., A Highly Efficient [3+2] Cycloaddition of Nitrile Oxides and Azomethine Imines to N-vinylpyrroles, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 2071-2078.
- [56] Parhi A.K., Franck R. W., A Weinreb Nitrile Oxide and Nitron for Cycloaddition, *Organic Letters*, 2004, **6**(18), 3063-3065.
- [57] Chen R., Ogunlana A. A., Fang S., Long W., Sun H., Bao X., Wan X., In Situ Generation of Nitrile Oxides from Copper Carbene and tert-butyl nitrite: Synthesis of Fully Substituted Isoxazoles, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, **16**, 4683–4687.
- [58] Minakata S., Okumura S., Nagamachi T., Takeda Y., Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and Their Cycloaddition, *Organic Letters*, 2011, **13**(11), 2966–2969.
- [59] Szczepankiewicz W., Wagner P., Danicki M., Suwin'ski J., Transformation of 5,5-diaryl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles to 4-arylquinazolines, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 2015–2017.
- [60] Haberhauer G., Gleiter R., Woitschetzki S., Anti-Diradical Formation in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides to Acetylenes, *The Journal of Organic Chemistry*, DOI: 10.1021/acs.joc.5b02230.
- [61] Hein C.D., Liu X. M., Wang D., Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences, *Pharmaceutical Research*, DOI: 10.1007/s11095-008-9616-1.
- [62] Gutmiedl K., Wirges C. T., Ehmke V., Carell T., Copper-Free “Click” Modification of DNA via Nitrile Oxide-Norbornene 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Organic Letters*, 2009, **11**(11), 2405-2408.
- [63] Lian X., Guo S., Wang G., Lin L., Liu X., Feng X., Asymmetric Synthesis of Spiro[isoxazolin-3,3'-oxindoles] via The Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides, *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, **79**, 7703–7710.
- [64] Zong K., Shin S. I., Jeon D. J., Lee J. N., Ryu E. K., 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to Methyl 3-(p-nitrobenzoyloxy)acrylate: Methyl 3-(p-nitrobenzoyloxy)acrylate as A Methyl Propiolate Equivalent with Reverse Regioselectivity, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, **37**, 75-78.
- [65] Singhal A., Parumala S. K. R., Sharma A., Peddinti R. K., Hypervalent Iodine Mediated Synthesis of di- and tri-substituted Isoxazoles via [3+2] Cycloaddition of Nitrile Oxides, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**, 719–722.

- [66] Adiloglu Y., Sahin E., Tutar A., Menzek A., Cycloaddition Reactions of Benzonorbornadiene and Homonorbornadiene: New Isoxazoline and Pyridazine Derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, **55**, 1917.
- [67] Sowmya D.V., Teja G. L., Padmaja A., Prasad V. K., Padmavathi V., Green Approach for The Synthesis of Thiophenyl Pyrazoles and Isoxazoles by Adopting 1,3-dipolar Cycloaddition Methodology and Their Antimicrobial Activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, **143**, 891-898.
- [68] Han L., Zhang B., Zhu M., Yan J., An Environmentally Benign Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles Mediated by Potassium Chloride in Water, *Tetrahedron Letters*, 2014, **55**, 2308–2311.
- [69] Oancea A., Georgescu E., Georgescu F., Nicolescu A., Oprita E. J., Tudora C., Vladulescu L., Vladulescu M. C., Oancea F., Deleanu C., Isoxazole Derivatives as New Nitric Oxide Elicitors in Plants, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, DOI: 10.3762/bjoc.13.65.
- [70] Lopesa L. D., Bortoluzzib A. J., Prampolinic G., Santosa F. P. D., Livottoa P. R., Merloa A. A., Structural and Morphological Aspects of Small 3,5-disubstituted Isoxazoles, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2018, **211**, 24–36.
- [71] Kumar A. B. V. K., Sankar A. U. R., Kim S. H., A Simple Efficient One-Pot Synthesis of 2-Isoxazoline Derivatives and Their Antimicrobial Activity, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, DOI 10.1002/jhet.1912.
- [72] Jadhav R. D., Mistry H. D., Motiwala H., Kadam K. S., Kandre S., Gupte A., Gangopadhyay A. K., Sharma R., A Facile One-Pot Synthesis of 3,5-disubstituted Isoxazole Derivatives Using Hydroxy (Tosyloxy) Iodobenzene, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, DOI 10.1002/jhet.
- [73] Jiang L., Gao T., Li Z., Sun S., Kim C., Huang C., Guo H., Wang J., Xing Y., Highly Regioselective Dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides with  $\alpha,\beta$ -acetylenic Aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**, 712–714.
- [74] Jeong J., Zong K., Choe J. C., Regioselectivity of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Benzonitrile Oxide to Alkenyl Boronic Esters: An Experimental and Computational Study, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, DOI 10.1002/jhet.2667.
- [75] Lin B., Yu P., He C. Q., Houk K. N., Origins of Regioselectivity in 1,3-dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides with Alkynylboronates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, **24**, 4787–4790.
- [76] Santiago C. B., Milo A., Sigman M. S., Developing A Modern Approach to Account for Steric Effects in Hammett-Type Correlations, *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/jacs.6b08799.
- [77] Segala M., Takahata Y., Chong D. P., Geometry, Solvent, and Polar Effects on The Relationship Between Calculated Core-Electron Binding Energy

Shifts (DCEBE) and Hammett Substituent ( $\sigma$ ) Constants, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 2006, **758**, 61–69.

- [78] Assaleh F. H., Marinkovic' A. D., Jovanovic' B. Z., Csanadi J., Carbon-13 Substituent Chemical Shifts in N-1-p-substituted phenyl-5-methyl-4-carboxy uracils, *Journal of Molecular Structure*, 2007, **833**, 53–57.
- [79] Marinkovic A. D., Jovanovic B. Z., Todorovic N., Juranic I. O., Linear Free Energy Relationships of The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts in 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1H)pyridones, *Journal of Molecular Structure*, 2009, **920**, 90–96.
- [80] Rancic M. P., Trisovic N. P., Milcic M. K., Ajaj I. A., Marinkovic A. D., Experimental and Theoretical Study of Substituent Effect on  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones, *Journal of Molecular Structure*, 2013, **1049**, 59–68.
- [81] Assaleh F. H., Marinkovic A. D., Nikolic J., Prlainovic N. Z., Drmanic S., Khan M. M., Jovanovi B. Z., Conformational Stability of 5-substituted Orotic Acid Derivatives Analyzed by Measuring  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts and Applying Linear Free Energy Relationships, *Arabian Journal of Chemistry*, DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.08.014.
- [82] Marinkovic A. D., Jovanovic B. Z., Assaleh F. H., Vajs V. V., Juranic M. I., Linear Free Energy Relationships Applied to The Reactivity and The  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts in 4-[[substituted phenyl]imino]methyl]benzoic acids, *Journal of Molecular Structure*, 2012, **1011**, 158–165.
- [83] Vanangamudi G., Subramanian M., Jayanthi P., Arulkumaran R., Kamalakkannan D., Thirunarayanan G., IR and NMR Spectral Studies of Some 2-hydroxy-1-naphthyl Chalcones: Assessment of Substituent Effects, *Arabian Journal of Chemistry*, 2016, **9**, 717–724.
- [84] Rancic M., Trisovic N., Milcic M., Jovanovic M., Jovanovic B., Marinkovic A., Linear Free-Energy Relationships Applied to the  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts in 4-Substituted N-[1-(Pyridine-3- and -4-yl)ethylidene]anilines, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, DOI 10.1002/jhet.1752.
- [85] Kara Y. S., Nitril Oksit ve Amidoksim Kullanarak Yeni Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi, Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2009, 233138.
- [86] <http://www.syntechem.com/prod/STP267126/> (Ziyaret tarihi: 13 Aralık 2018)
- [87] [www.chemnet.com](http://www.chemnet.com) (Ziyaret tarihi: 13 Aralık 2018)
- [88] <http://synquestlabs.com/product/id/53517.html> (Ziyaret tarihi: 13 Aralık 2018)

- [89] Kara Y. S., Bazı N-Substitüe Amidoksimlerin Sentez ve Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2001, 105931.
- [90] Kara Y. S.,  $^{13}\text{C}$  NMR Substituent-Induced Chemical Shifts in 4-(substituted phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ones (thiones), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, **149**, 920–927.
- [91] Sagdinc S.G., Kara Y. S., Theoretical Elucidation on Corrosion Inhibition Efficiency of 11Cyano Undecanoic Acid Phenylamide Derivatives: DFT Study, *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, DOI: 10.1134/S2070205114010201.
- [92] Thirunarayanan G., Application of Hammett Equation on IR and NMR Spectral Data of (5-bromothiophen-2-yl) (3-(4-methoxyphenyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methanones, *World Scientific News*, 2016, **53**(3), 138-156.
- [93] Hansch C., Leo A., Taft R.W., A Survey of Hammett Substituent Constant and Resonance and Field Parameters, *Chemical Reviews*, 1991, **91**(2), 165-195.
- [94] Jiang K. M., Jin Y., Lin J., 1,3-Dipolar cycloaddition of Uracil Derivatives with Nitrile Oxides: Synthesis of [1,2,4]oxadiazolo[4,5-c]pyrimidine-5,7(6H)-dione Derivatives, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 6662-6668.
- [95] Neuvonen K., Fülöp F., Neuvonen H., Koch A., Kleinpeter E., Pihlaja K., Propagation of Polar Substituent Effects in 1-(substituted phenyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro- and -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as Explained by Resonance Polarization Concept., *J.Org.Chem.*, 2005, **70**(26), 10670–10678.
- [96] Perjesi P., Linnanto J., Kolehmainen E., Ösz E., Virtanen E., E-2 Benzylidenebenocycloalkanones.IV. Studies on Transmission of Substituent Effects on  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts of E-2-(X-benzylidene)-1-Tetralones and Benzosuberones. Comparison with the  $^{13}\text{C}$  NMR Data of Chalcones and E-2-(X-benzylidene)-1-indanones, *Journal of Molecular Structure*, 2005, **740**, 81-89.
- [97] Wydra N.B., Gierczyk B., Schroeder G., Characterization of 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles by  $^{15}\text{N}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy, *Magnetic Resonance Chemistry*, 2003, **41**(9), 689-692.
- [98] Thirunarayanan G., Gopalakrishnan M., Vanangamudi G., IR and NMR Spectral Studies of 4-bromo-1-naphthyl Chalcones-assessment of Substituent Effects, *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2007, **67**(3), 1106-1112.
- [99] Agirbas H., Kemal B., Linear Free Energy Relationships of  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts in 4-substituted phenyl-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2H)-ones(thiones), *Journal of Molecular Structure*, 2013, **1053**, 61–65.

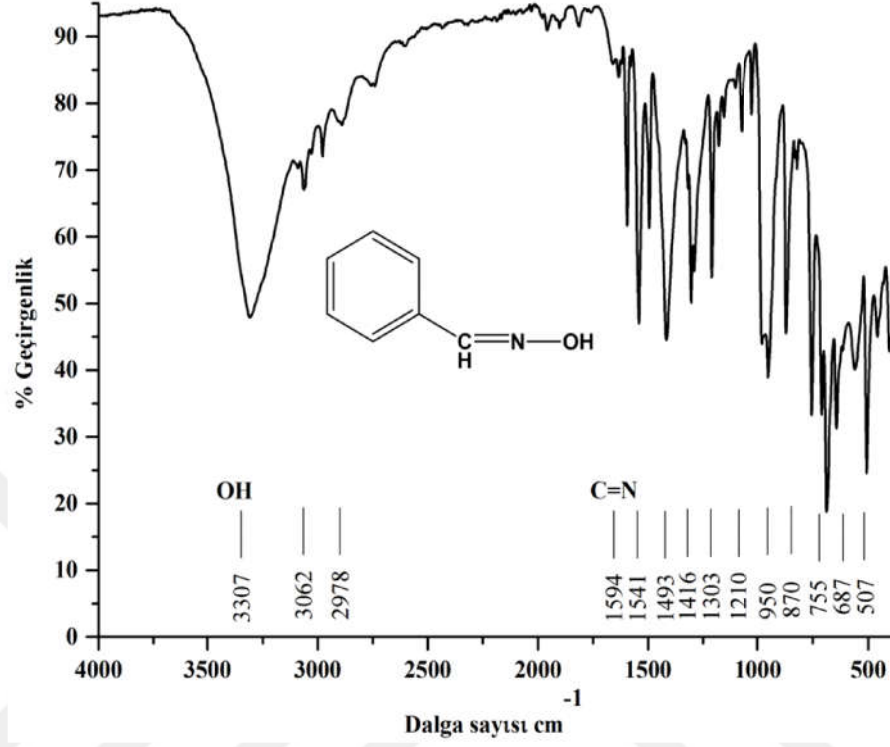
- [100] Gierczyk B., Zalas M., Kazmierczak M., Grajewski J., Pankiewicz R., Wyrzykiewicz B.,  $^{17}\text{O}$  NMR Studies of Substituted 1,3,4-oxadiazoles, *Magnetic Resonance in Chemistry*, DOI: 10.1002/mrc.2804.
- [101] Marinkovic A. D., Valentic N. V., Mijin D. Z., Uscumlic G. G., Jovanovic B. Z.,  $^{13}\text{C}$ -and  $^1\text{H}$ -NMR Substituent-induced Chemical Shifts in N (1)-(4-substituted phenyl)-3-cyano-4, 6-dimethyl-2-pyridones, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 2008, **73**(5), 513-524.
- [102] Bromilov J., Brownlee R. T. C., Craik D. J., Fiske R. P., Rowe J. E., Carbon-13 Substituent Chemical Shifts in the Side-Chain Carbons of Aromatic Systems: the Importance of  $\pi$ -Polarization in Determining Chemical Shifts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, DOI:10.1039/P29810000753.
- [103] Bhattacharyya S. P., De A., Chakravarty A. K., Brunskill J. S. A., Ewing D. F., Modelling  $^{13}\text{C}$  Substituent Chemical Shifts in 3-aryl-2-cyanoacrylamides. An Application of The Dual-Substituent Parameter Non-Linear Resonance (DSP-NLR) Method, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, DOI:10.1039/P29850000473.
- [104] Wilson N. K., Zehr R. D., Substituent Parameter Analysis of the Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of 4-Substituted p-terphenyls, *Journal of Organic Chemistry*, 1982, **47**(7), 1184-1188.
- [105] Perumal S., Vasuki G., Wilson D. A., Boykin D. W.,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{17}\text{O}$  NMR spectral study of 4,1-disubstituted naphthalenes, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1992, **30**(4), 320-326.
- [106] Reynolds W. F., Polar Substituent Effect, Editor: Taft R. W., *Progress in Physical Organic Chemistry*, 14th ed., An Interscience Publication, New York, 1983.
- [107] Brownlee R. T. C., Craik D. J. J., A Theoretical Investigation of The  $\pi$ -Polarization Mechanism. The Importance of Localized and Extended Polarization, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, DOI: 10.1039/P29810000760.
- [108] Neuvonen K., Fülöp F., Neuvonen H., Pihlaja K., A Correlation Analysis of C=N Chemical Shifts. The Use of Substituted Benzaldehyde (2-Hydroxycyclohexyl) hydrazones as Probes, *Journal of Organic Chemistry*, 1994, **59**, 5895-5900.
- [109] Perumal S., Vasuki G., Vijayabaskar V., Selvaraj S., Boykin D. W.,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{17}\text{O}$  NMR Study of Substituent Effects in 4-substituted Phenylthiol Esters, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1998, **36**(10), 720-726.



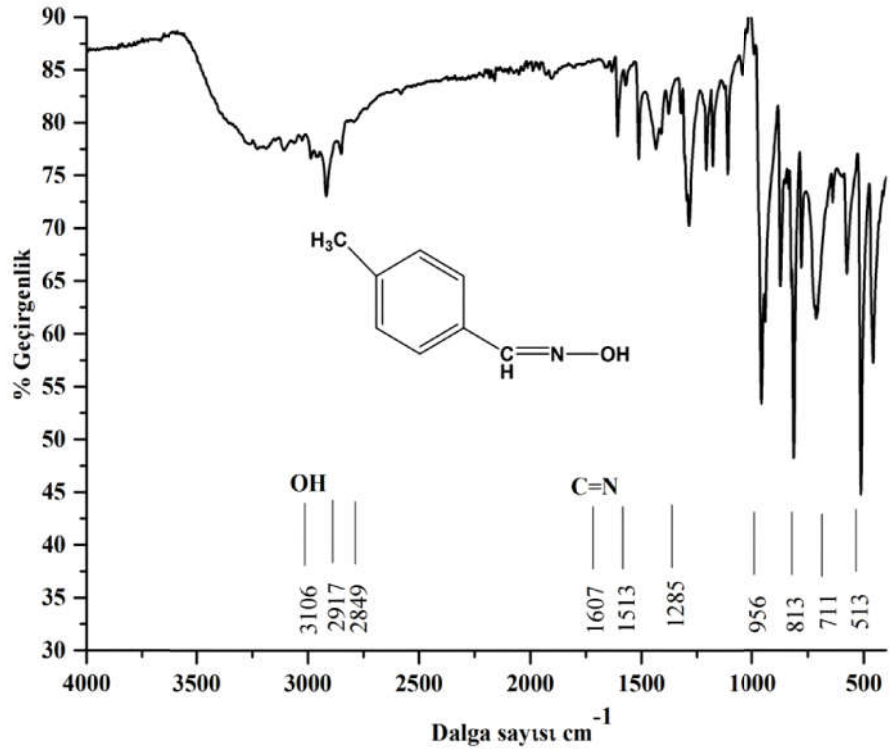
**EKLER**

## EK-A. ATR- FTIR Spektrumları

### Ek-A.1. Oxime Bileşikleri ATR- FTIR Spektrumları

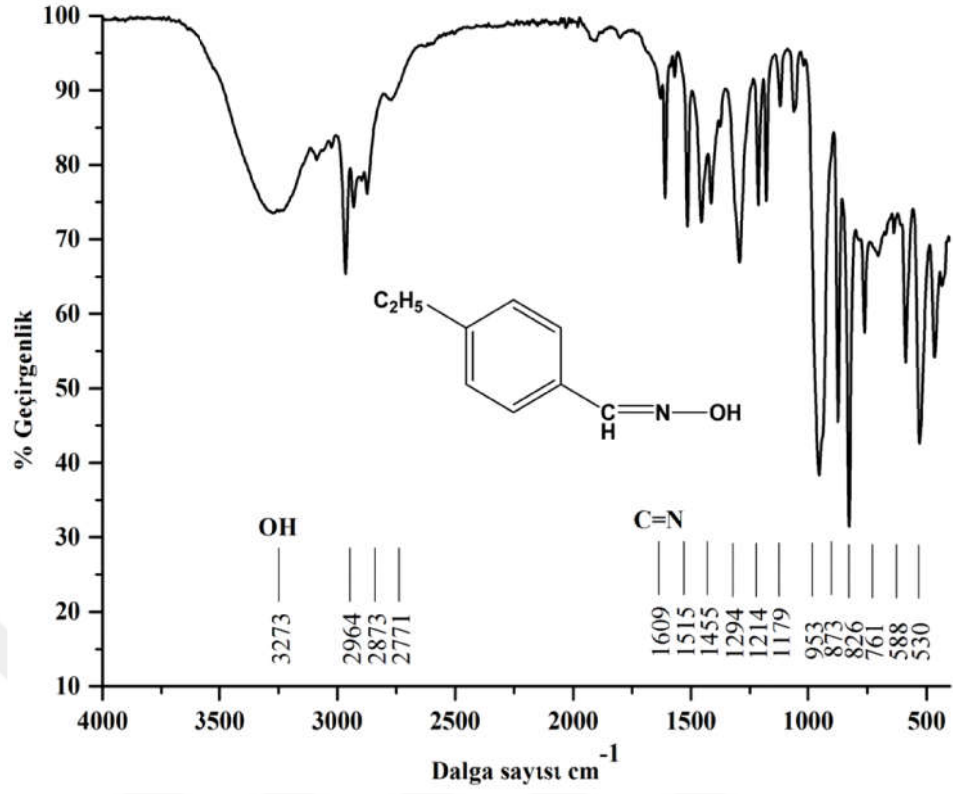


Şekil A.1.1. (1a) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

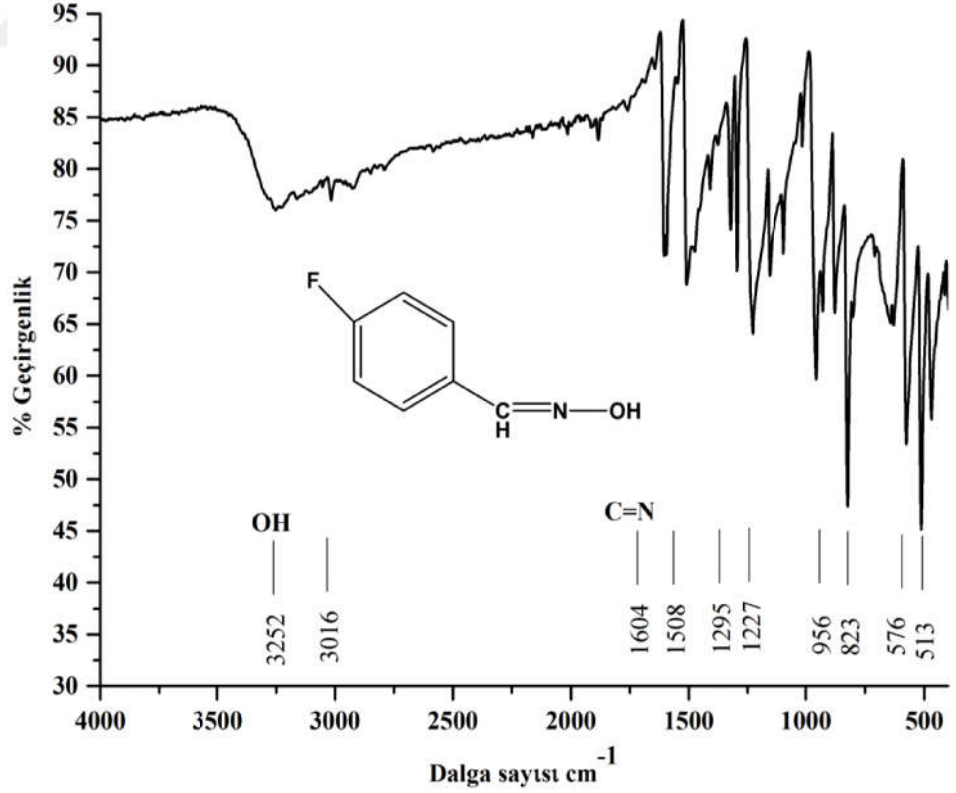


Şekil A.1.2. (1b) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

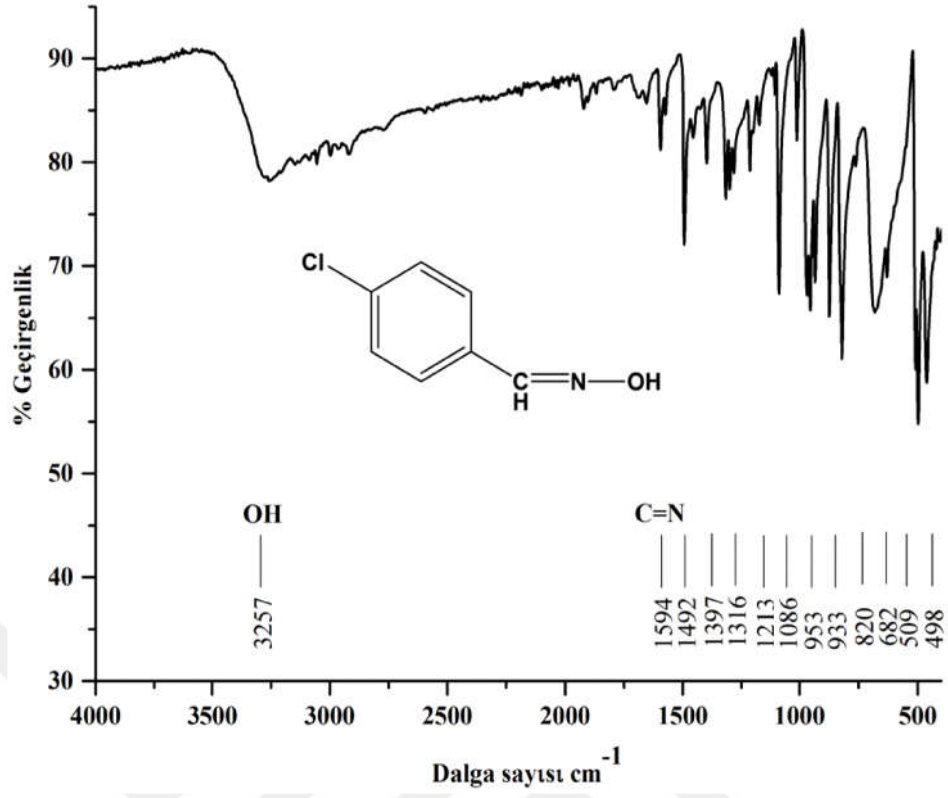




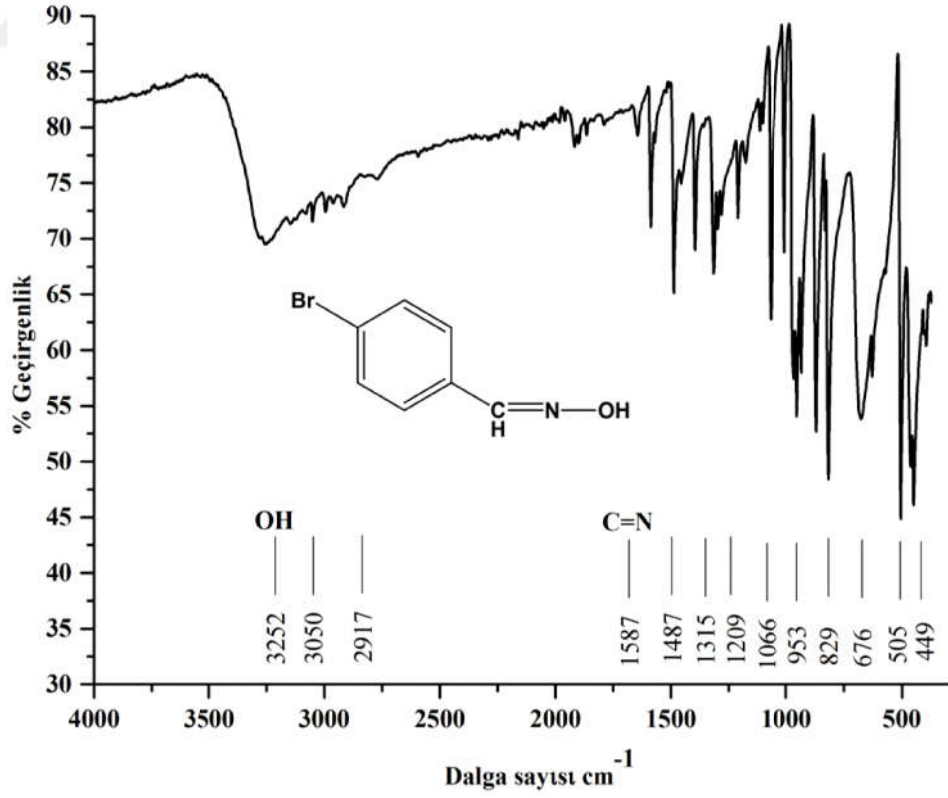
Şekil A.1.3. (1c) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



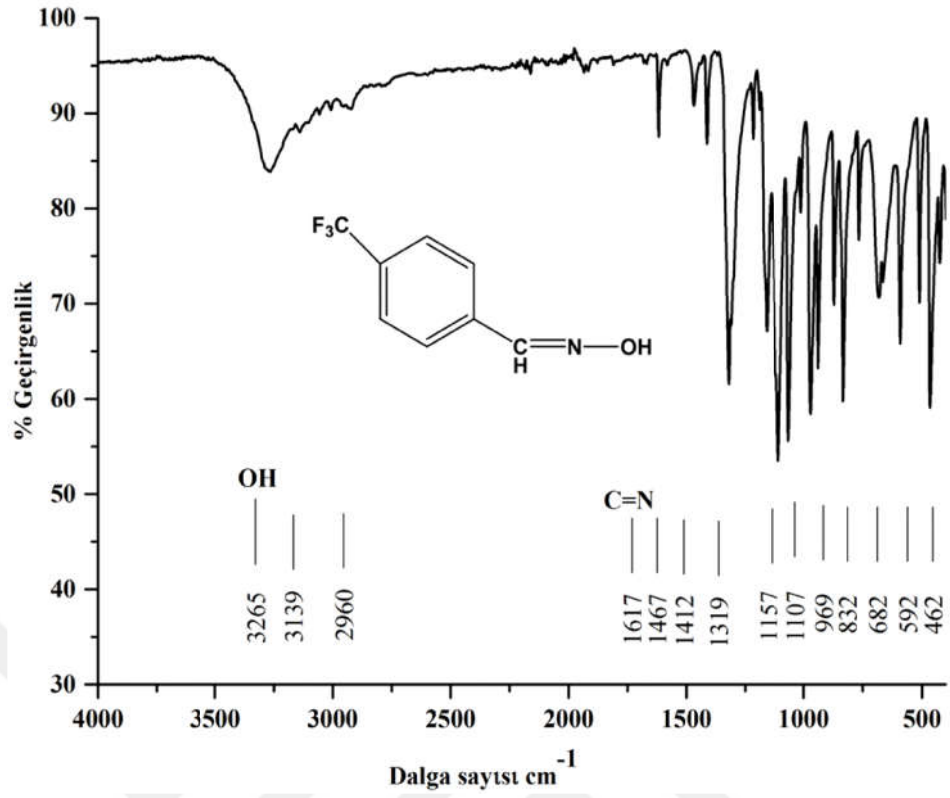
Şekil A.1.4. (1d) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



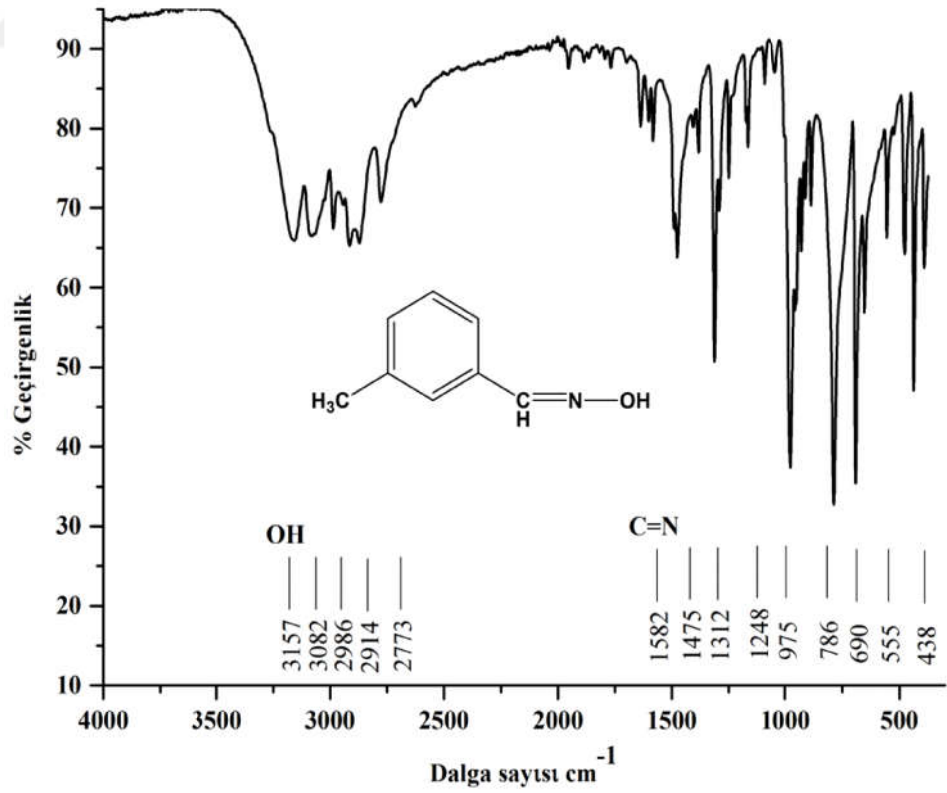
Şekil A.1.5. (1e) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



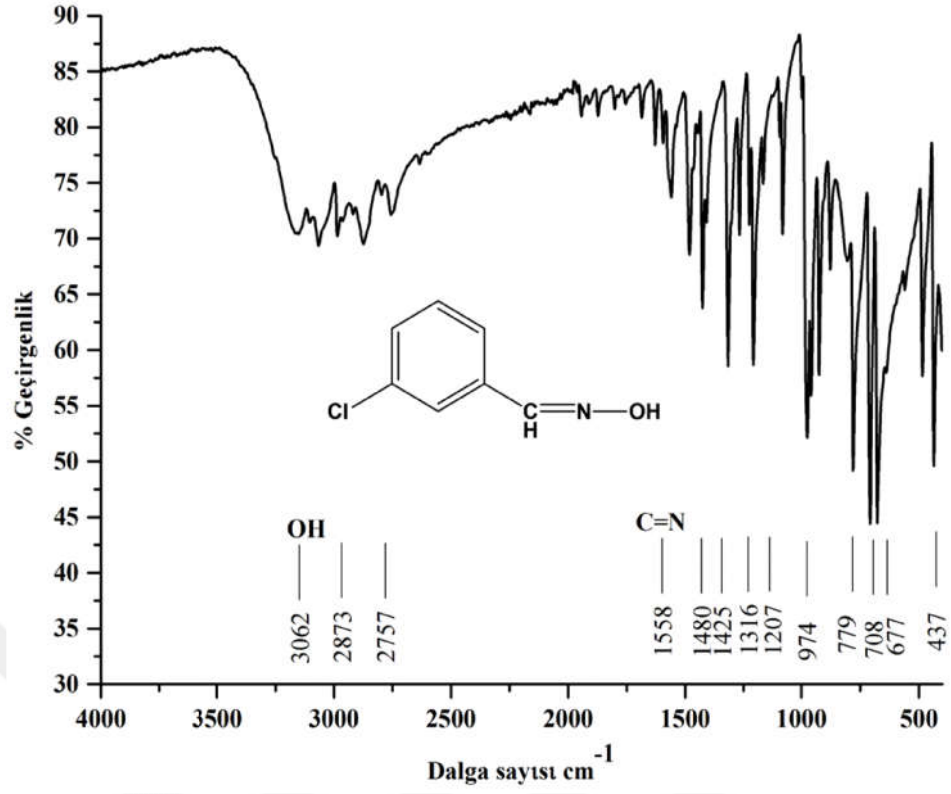
Şekil A.1.6. (1f) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



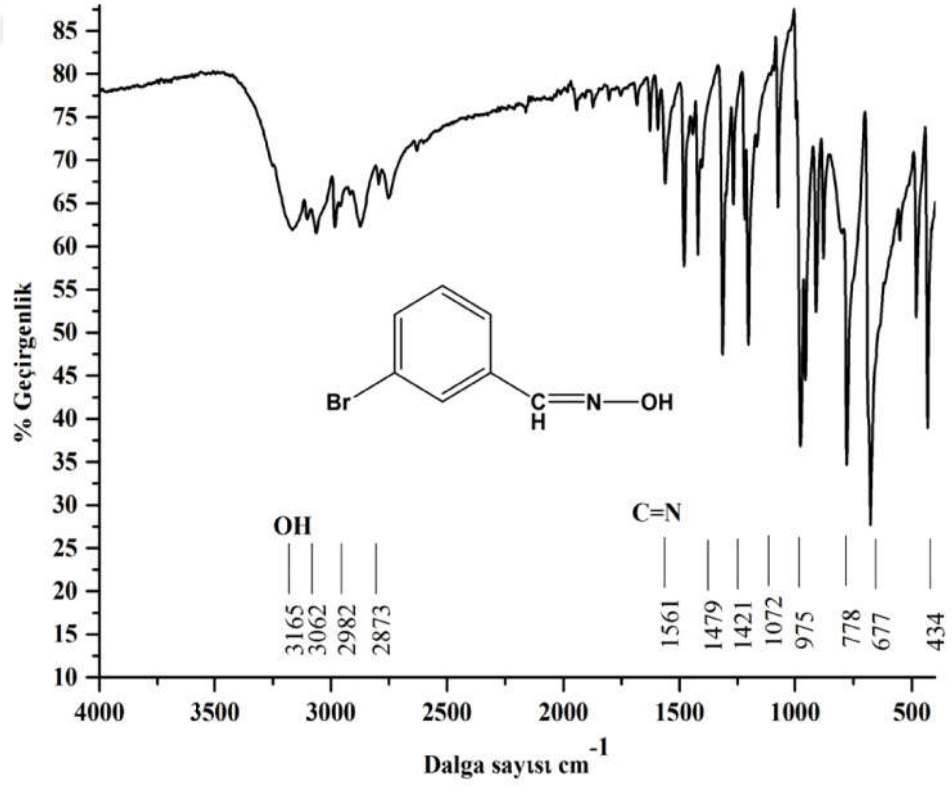
Şekil A.1.7. (1g) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



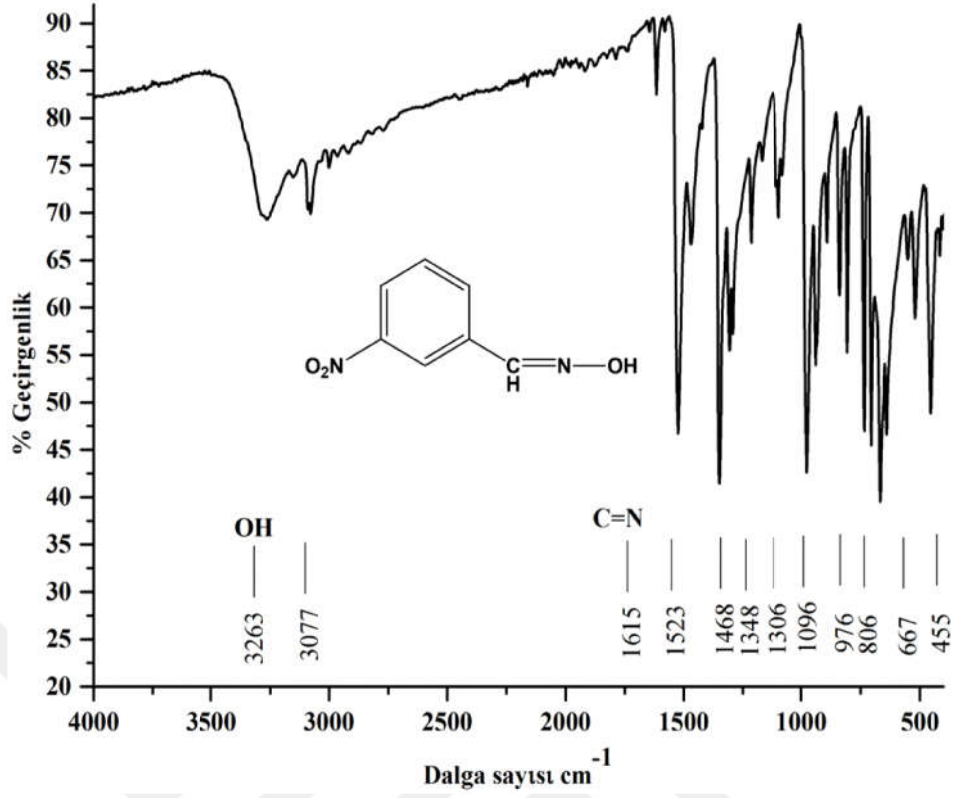
Şekil A.1.8. (1h) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil A.1.9. (1i) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

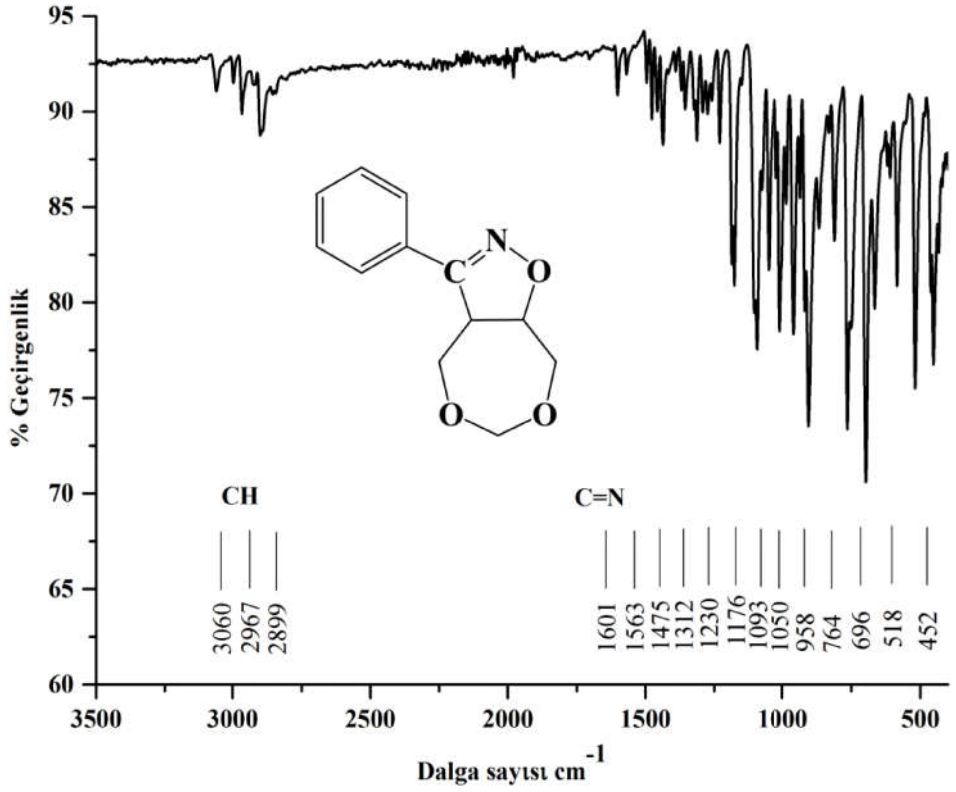


Şekil A.1.10. (1j) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

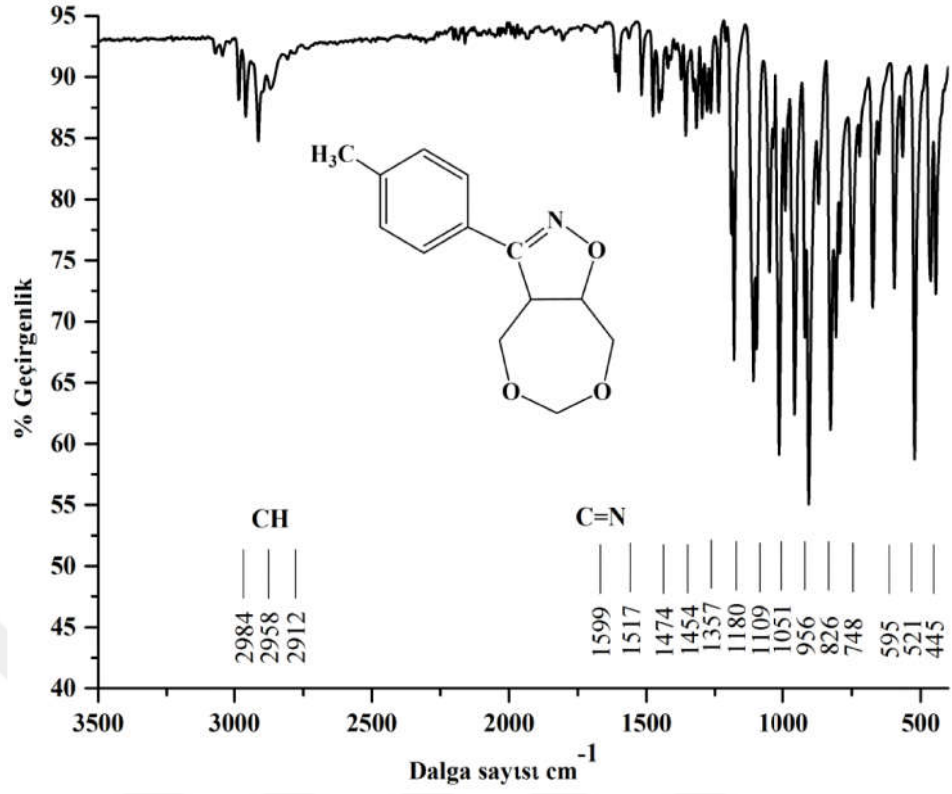


Şekil A.1.11. (1k) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

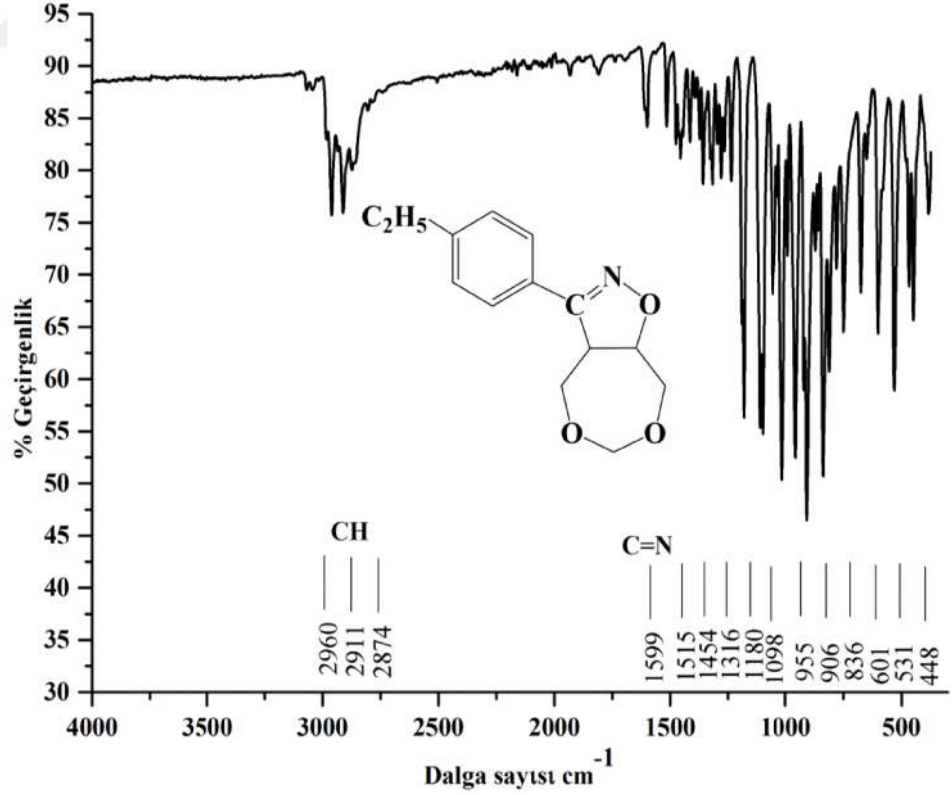
## Ek-A.2. İzoksazol Bileşikleri ATR- FTIR Spektrumları



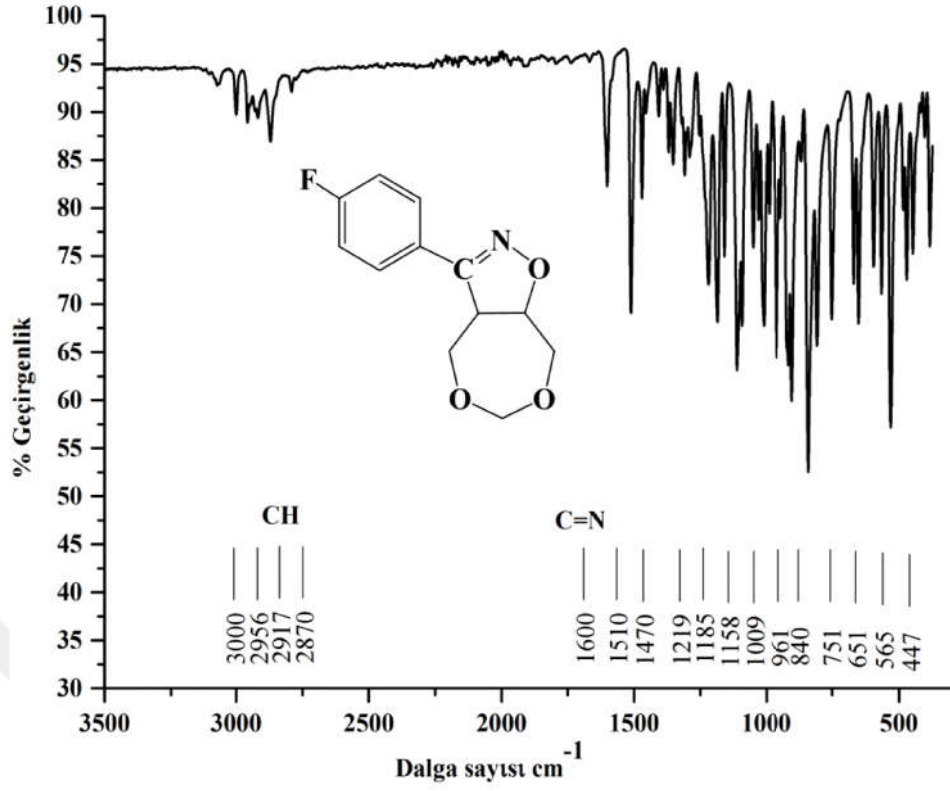
Şekil A.2.1. (2a) bileşiği ATR-FTIR spektrumu



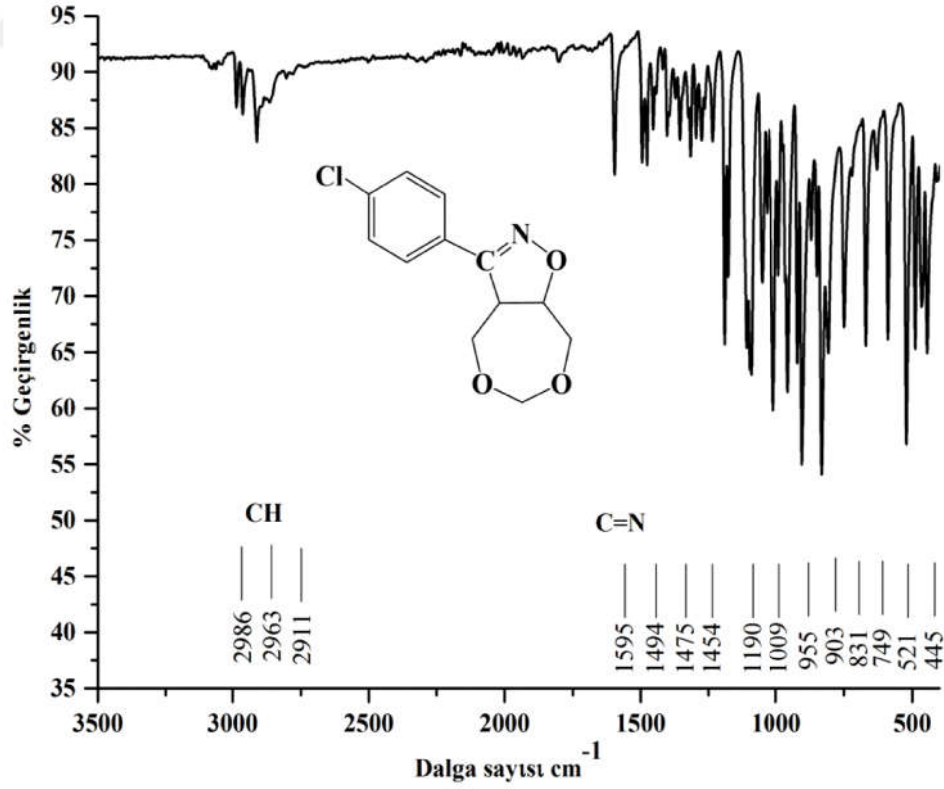
Şekil A.2.2. (2b) bileşiği ATR-FTIR spektrumu



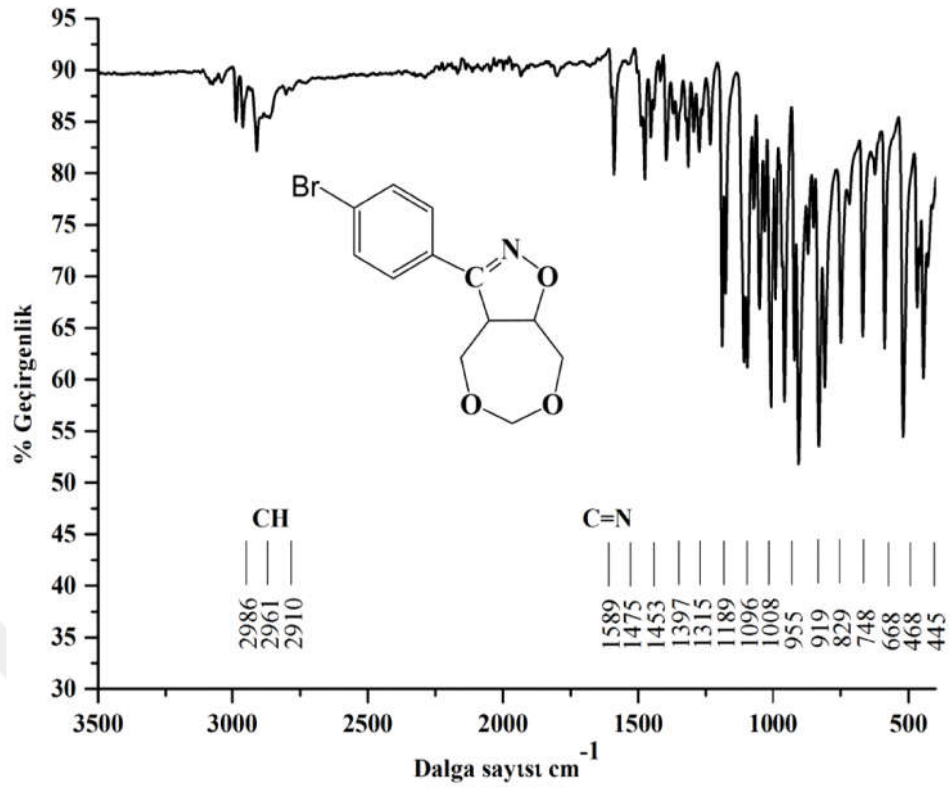
Şekil A.2.3. (2c) bileşiği ATR-FTIR spektrumu



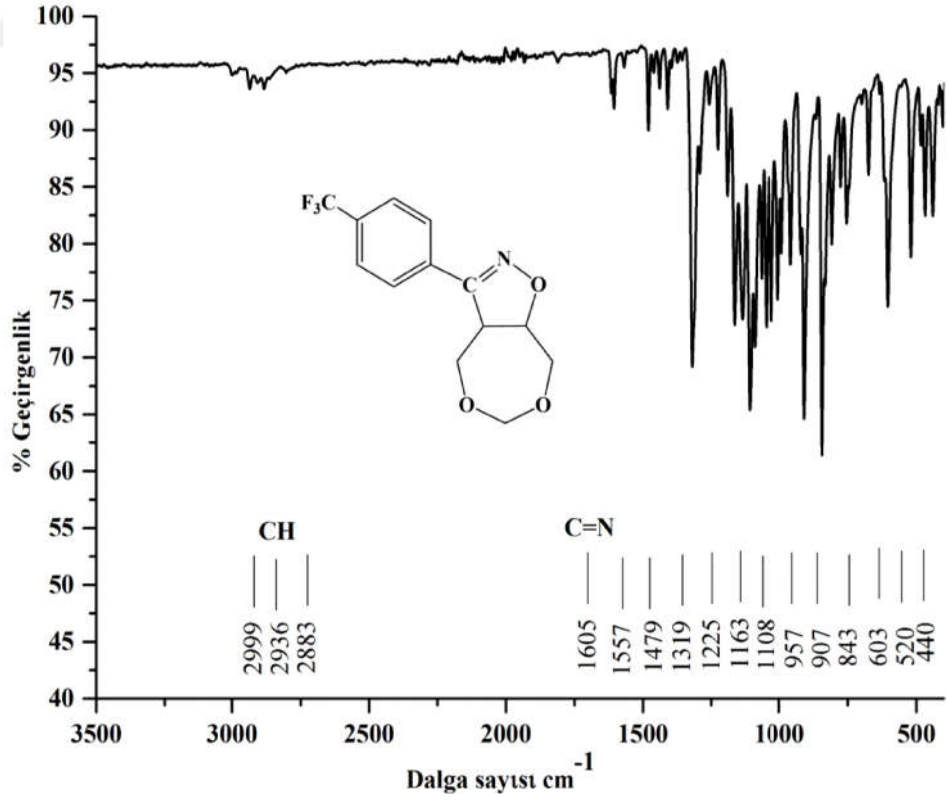
Şekil A.2.4. (2d) bileşiği ATR-FTIR spektrumu



Şekil A.2.5. (2e) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

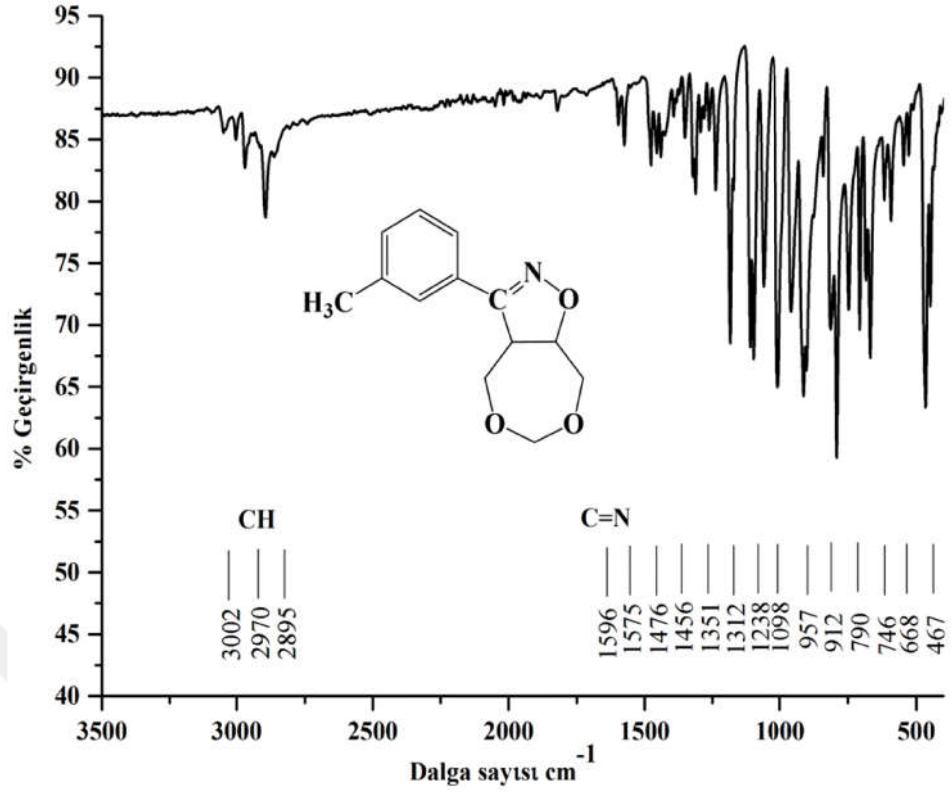


Şekil A.2.6. (2f) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

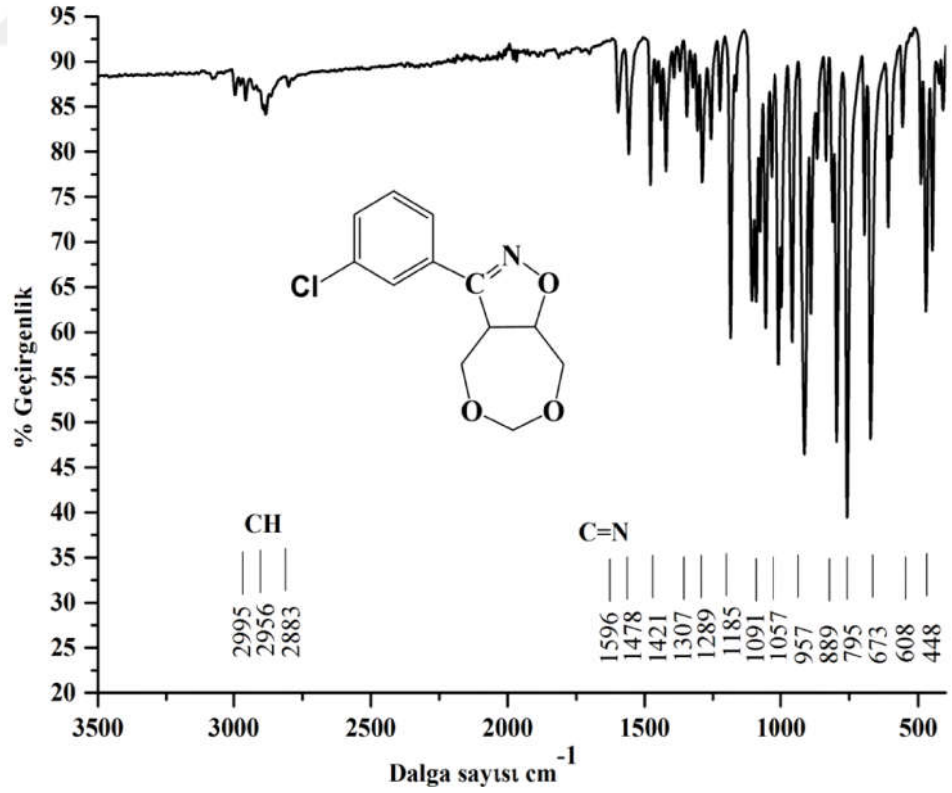


Şekil A.2.7. (2g) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

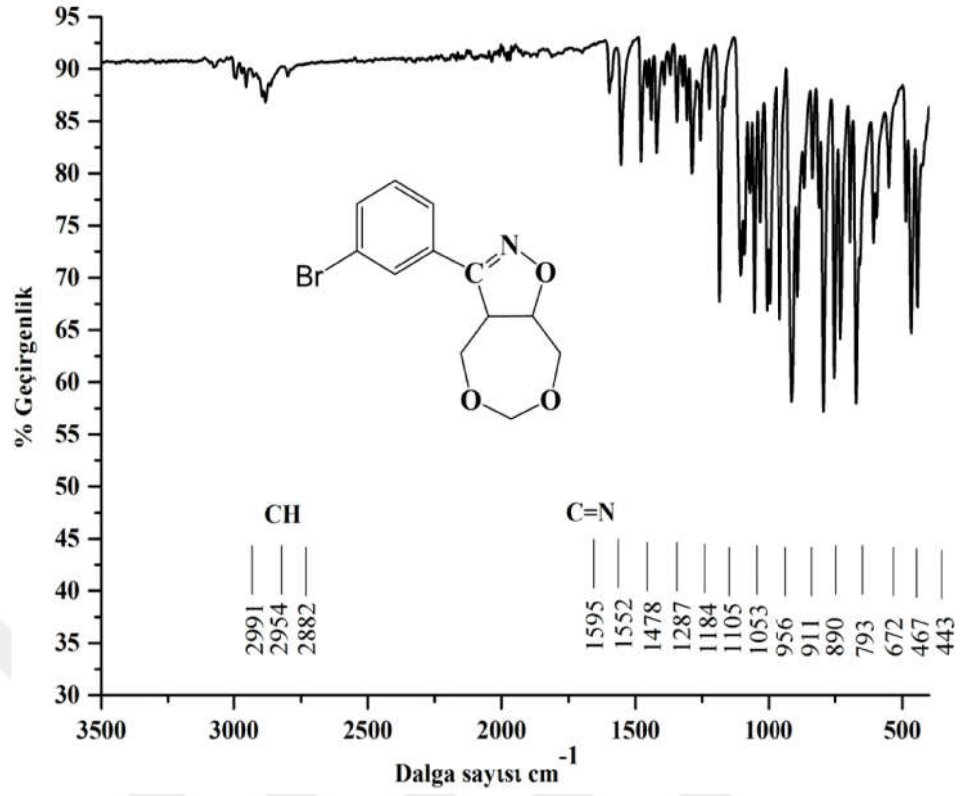




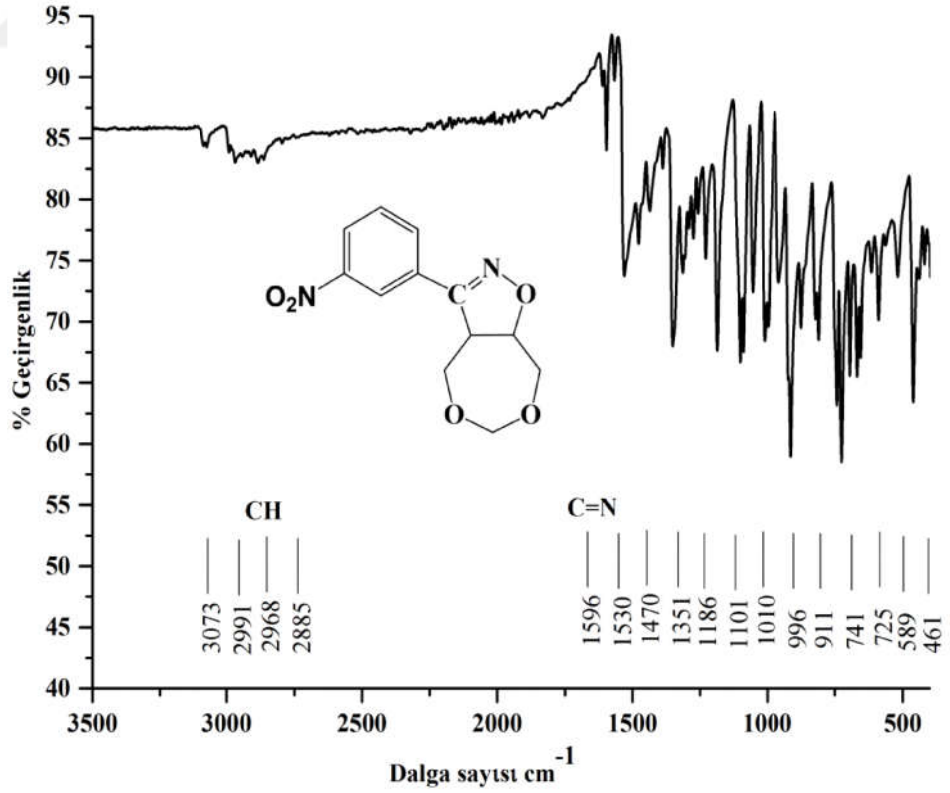
Şekil A.2.8. (2h) bileşiği ATR-FTIR spektrumu



Şekil A.2.9. (2i) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

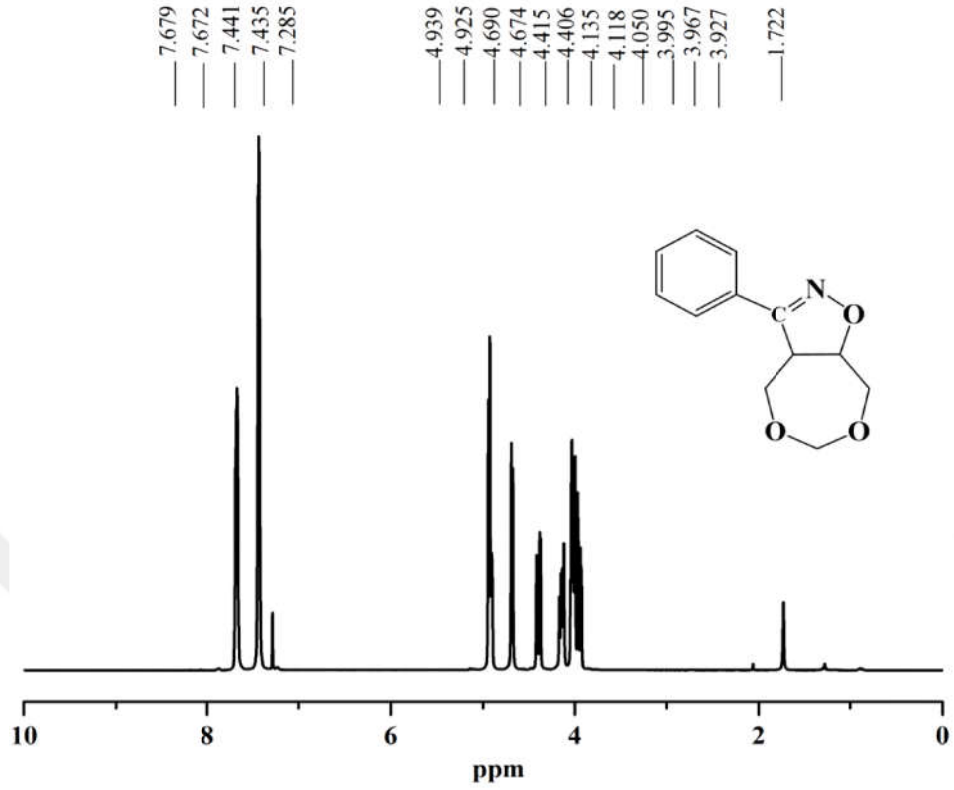


Şekil A.2.10. (2j) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

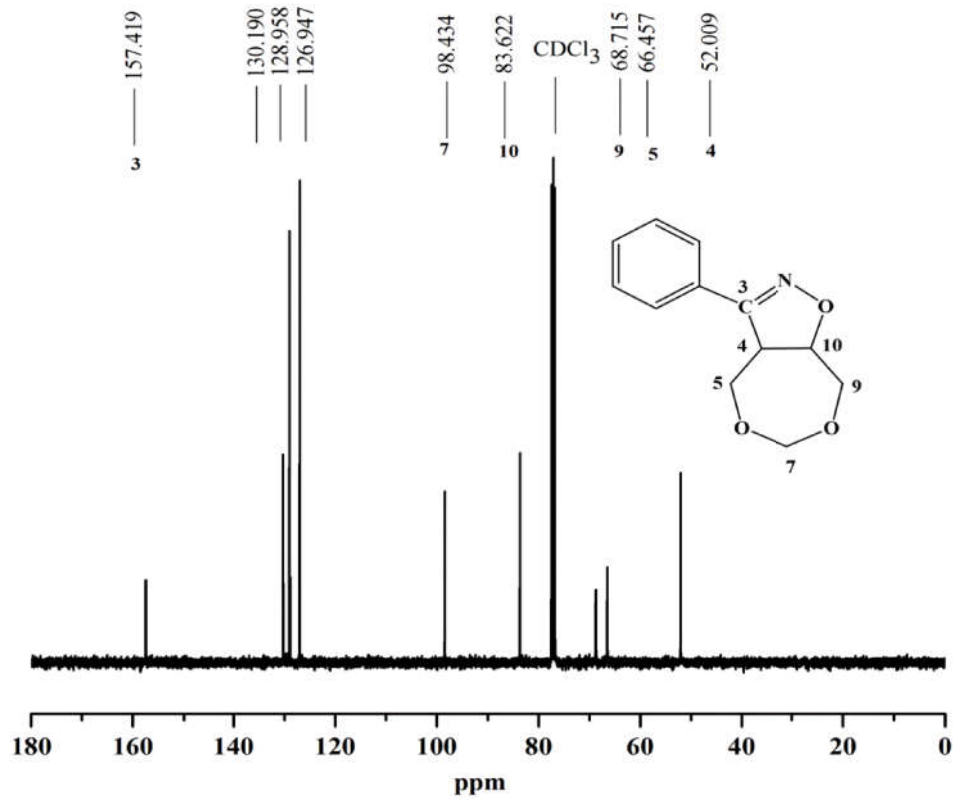


Şekil A.2.11. (2k) bileşiği ATR-FTIR spektrumu

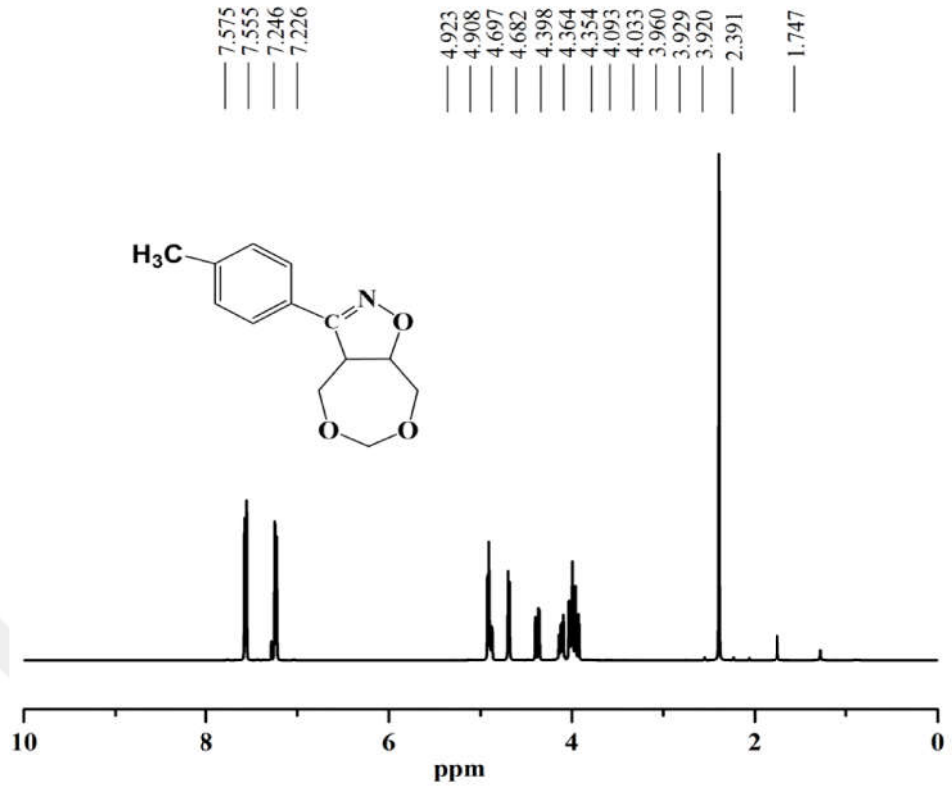
## EK-B. NMR Spektrumları



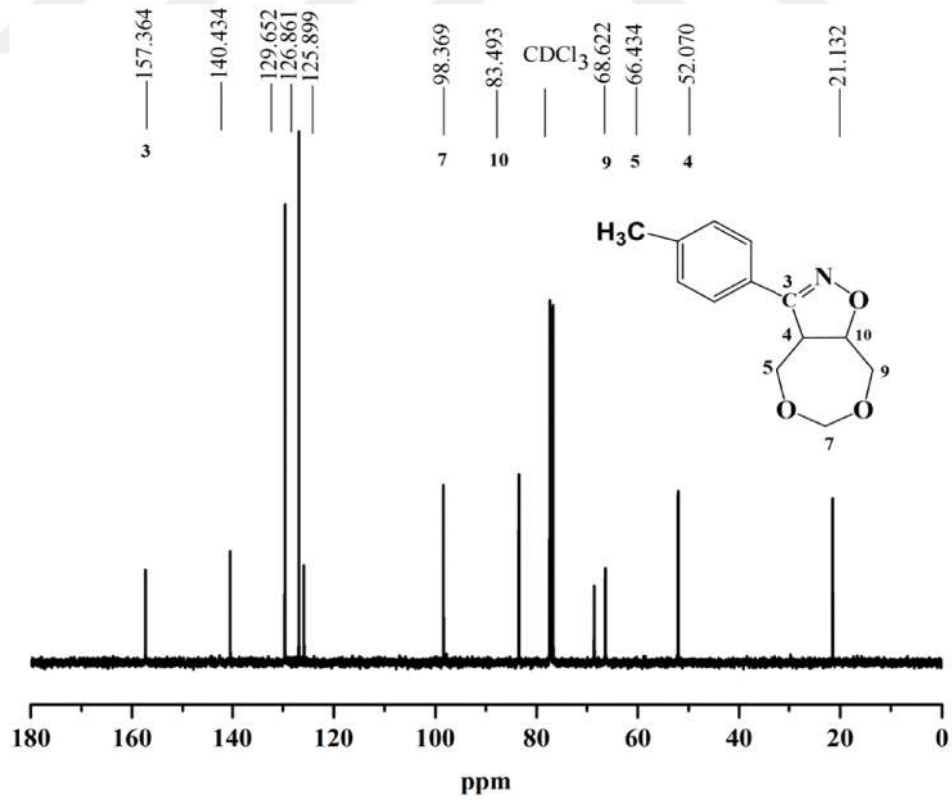
Şekil B.1. 2a bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



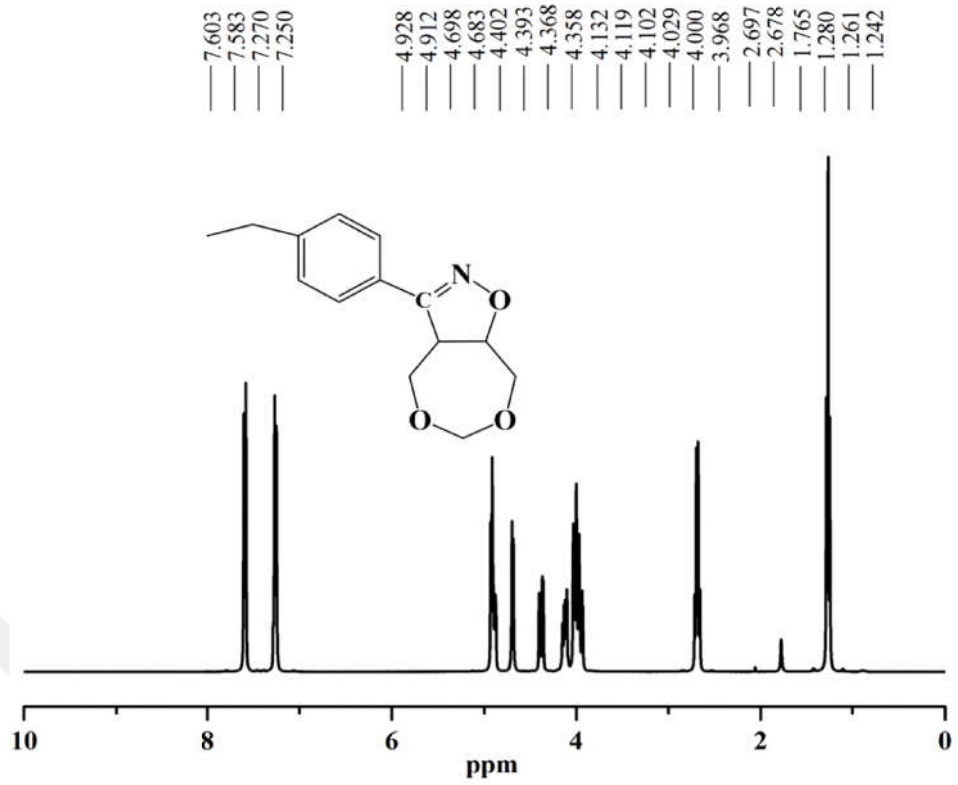
Şekil B.2. 2a bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



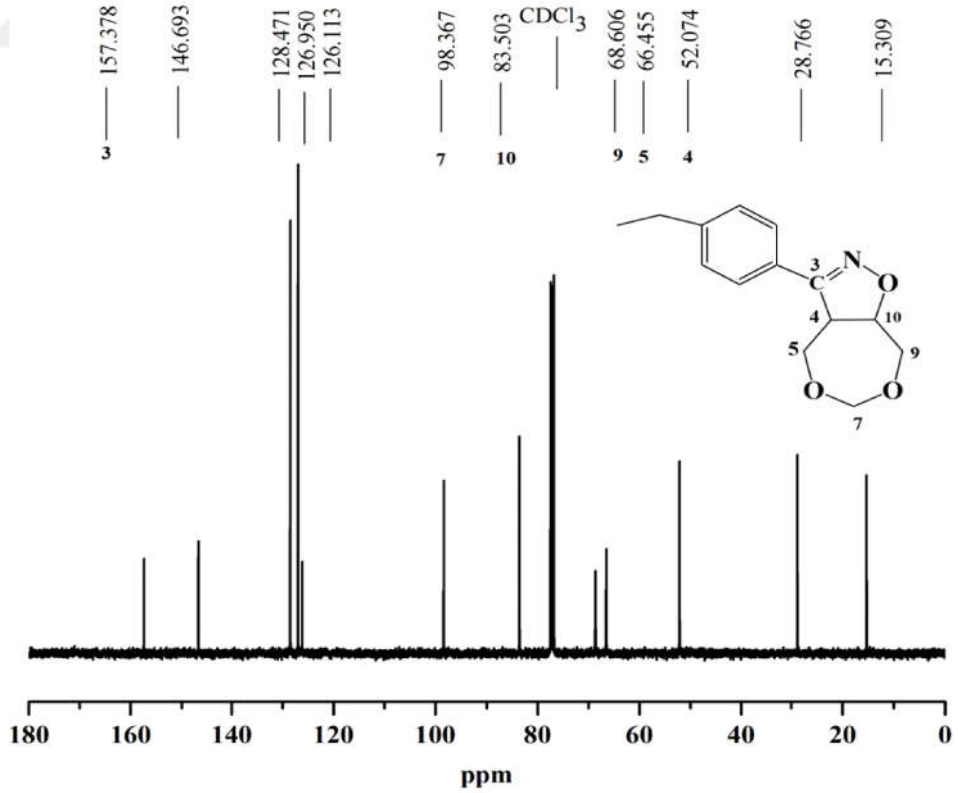
Şekil B.3. 2b bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



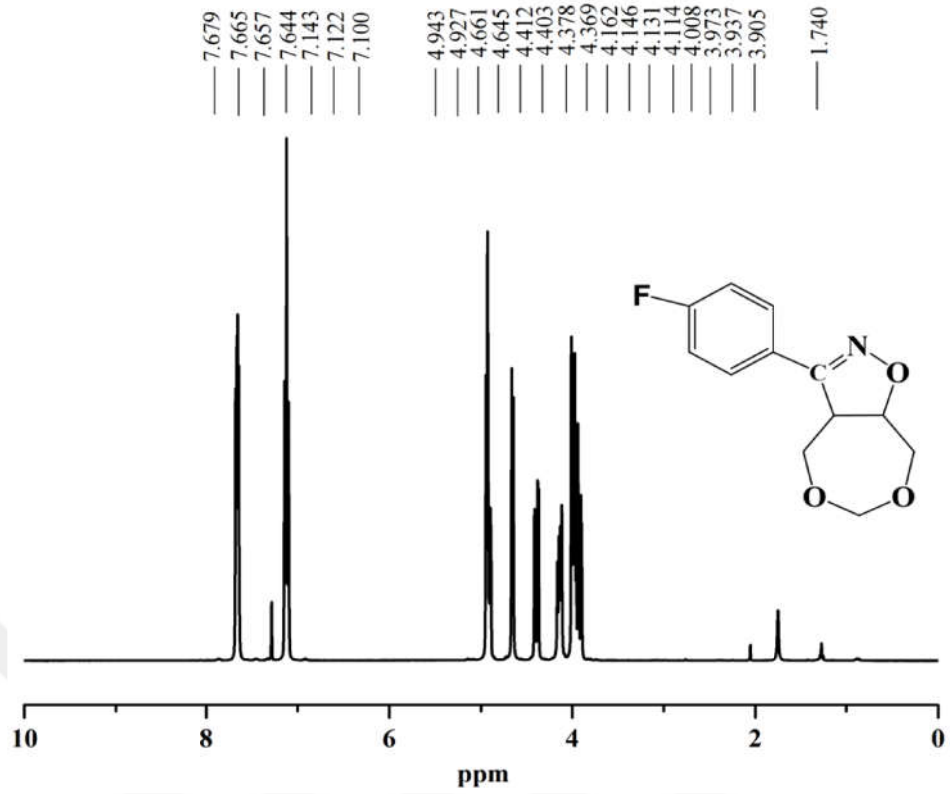
Şekil B.4. 2b bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



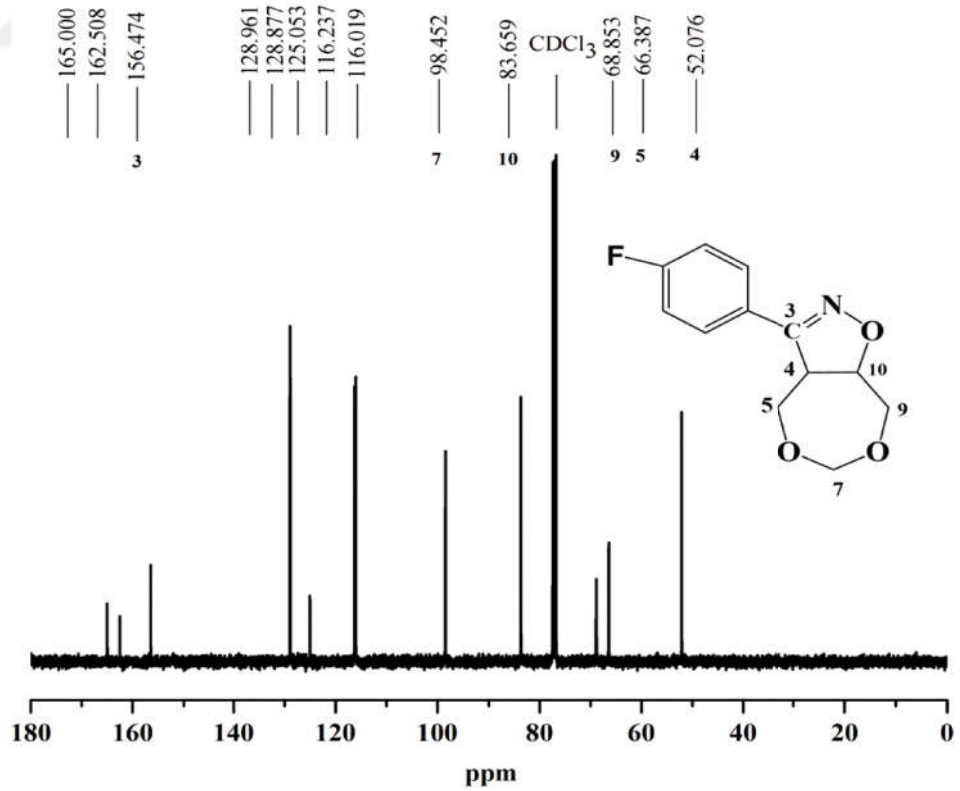
Şekil B.5. 2c bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



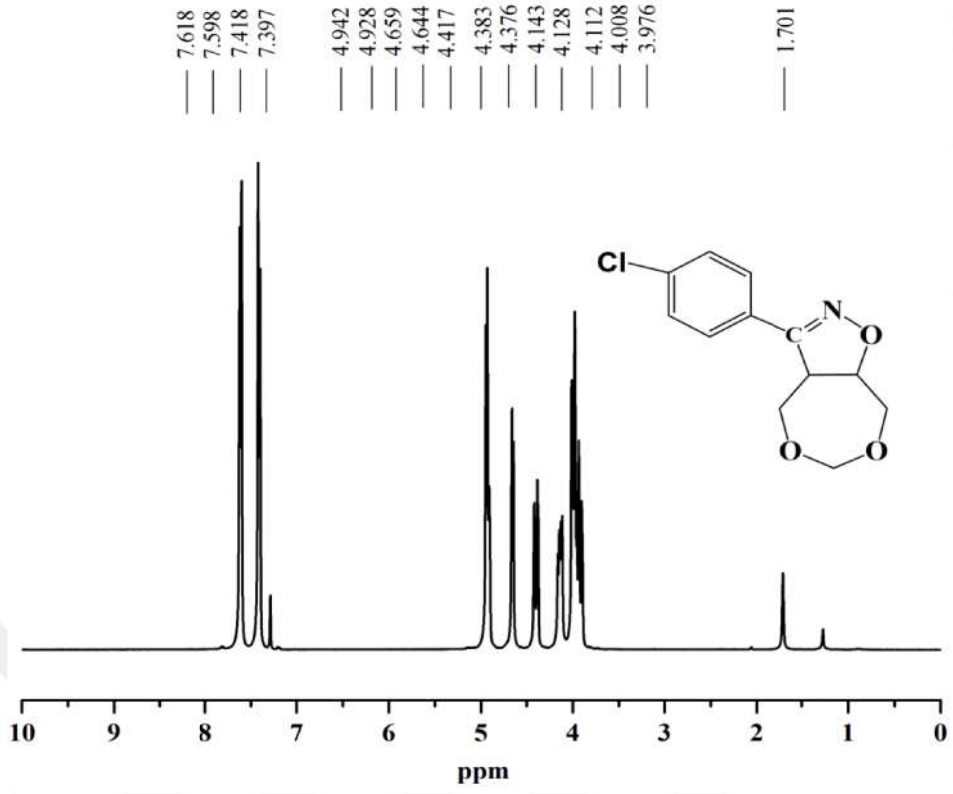
Şekil B.6. 2c bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



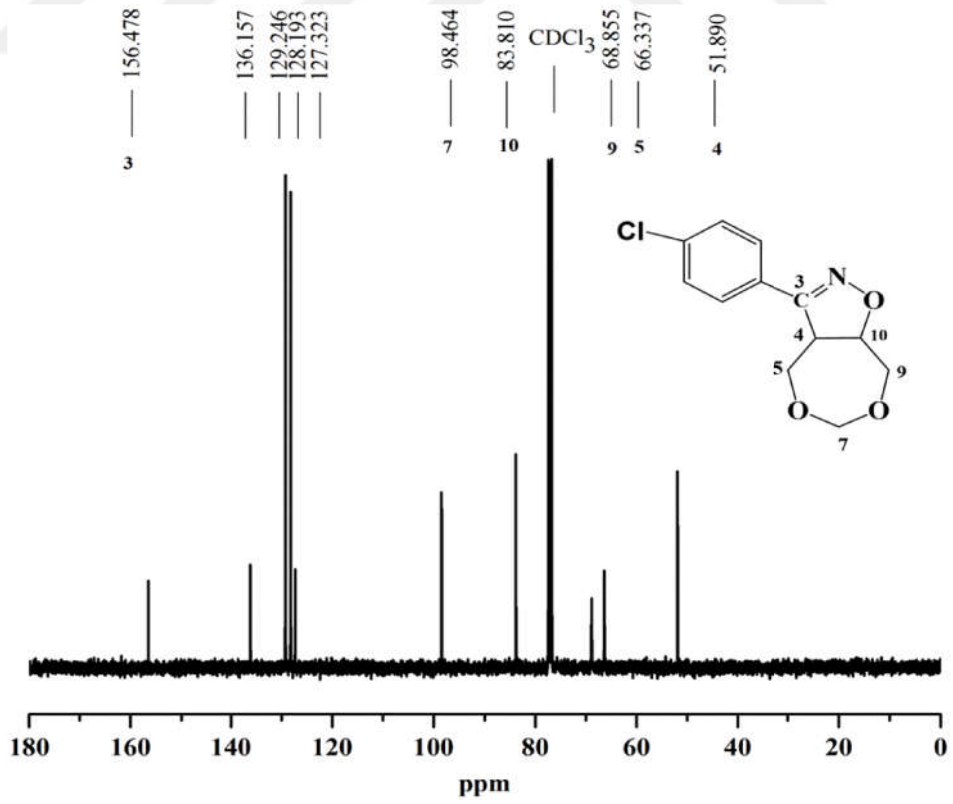
Şekil B.7. 2d bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



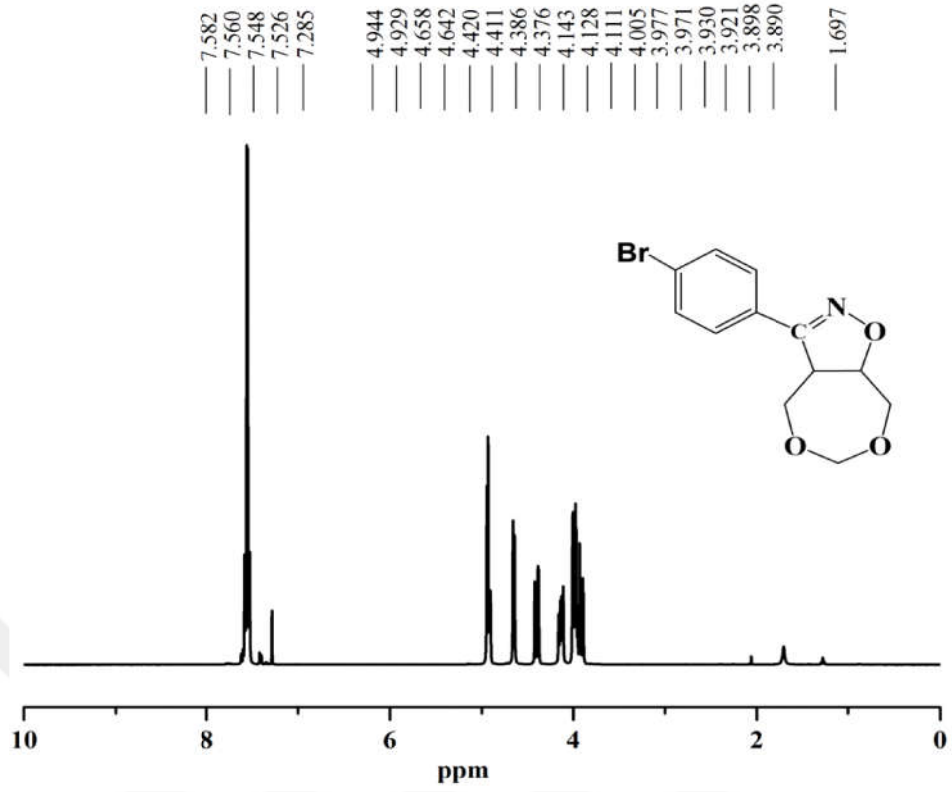
Şekil B.8. 2d bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



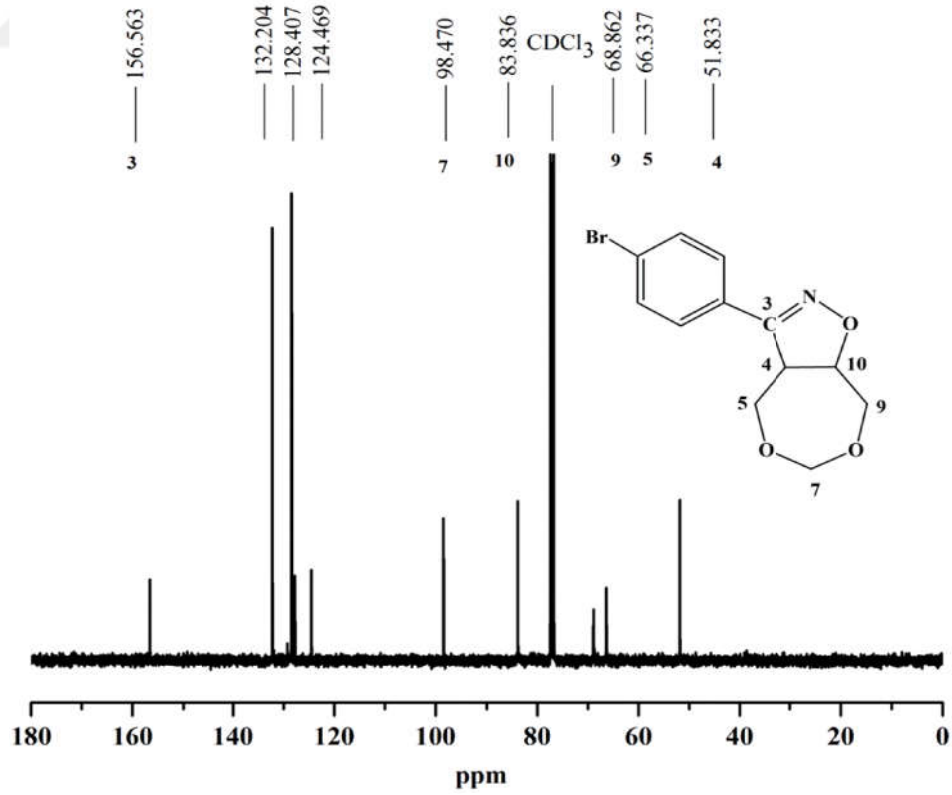
Şekil B.9. 2e bileşiğinin  $^1\text{H NMR}$  Spektrumu



Şekil B.10. 2e bileşiğinin  $^{13}\text{C NMR}$  Spektrumu

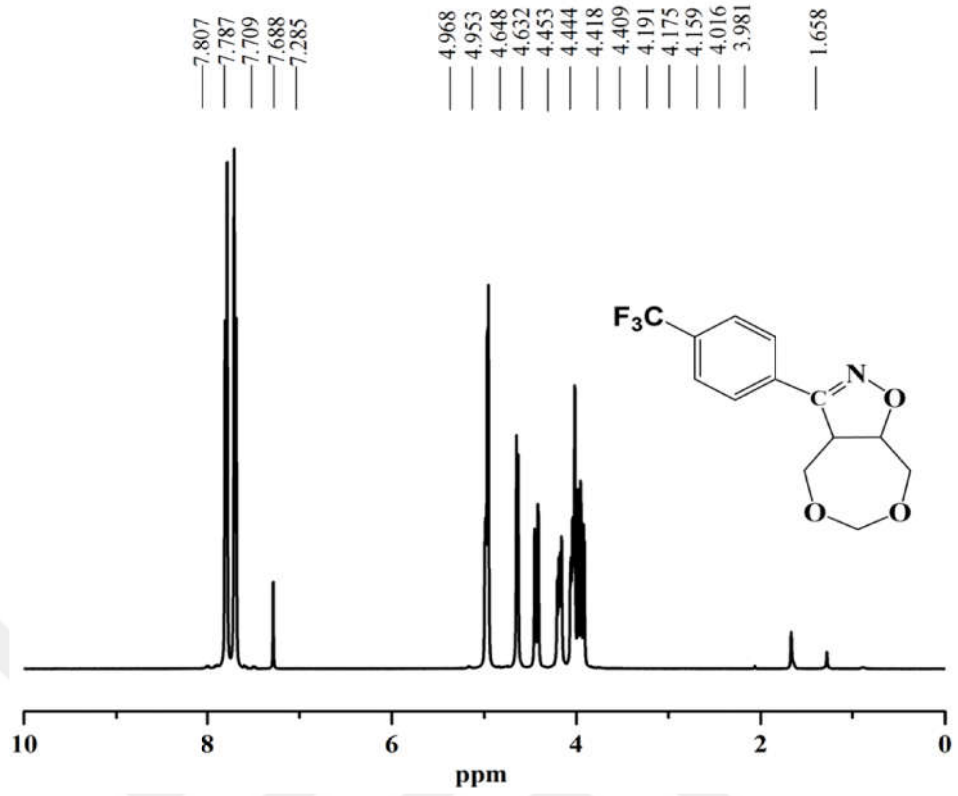


Şekil B.11. 2f bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

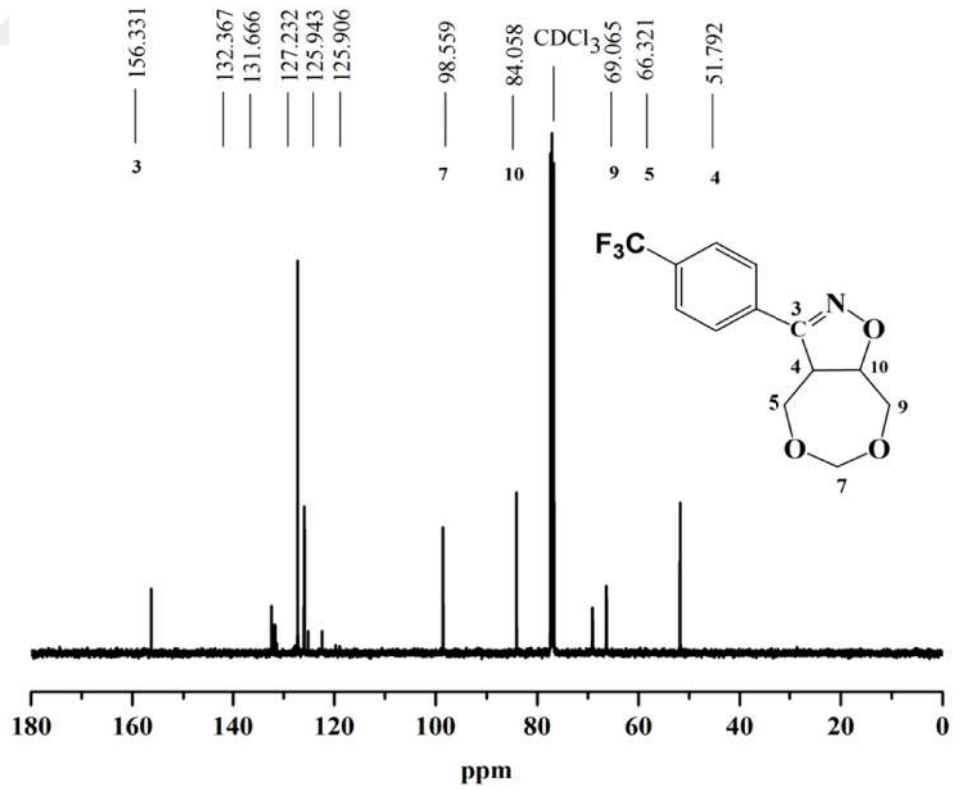


Şekil B.12. 2f bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

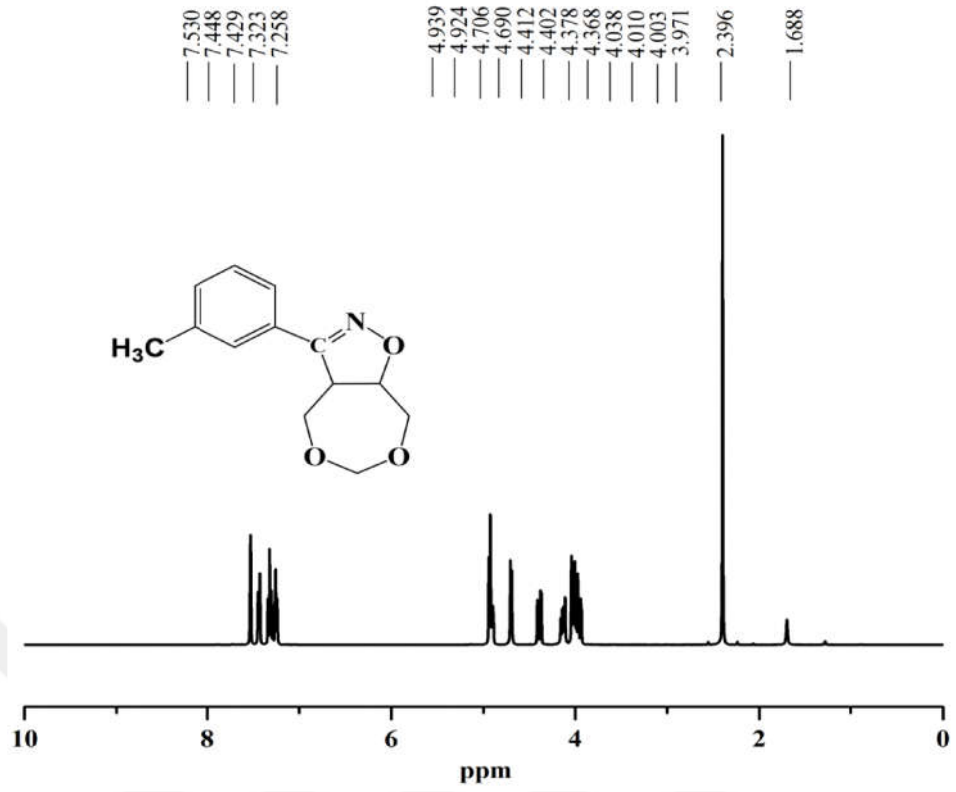




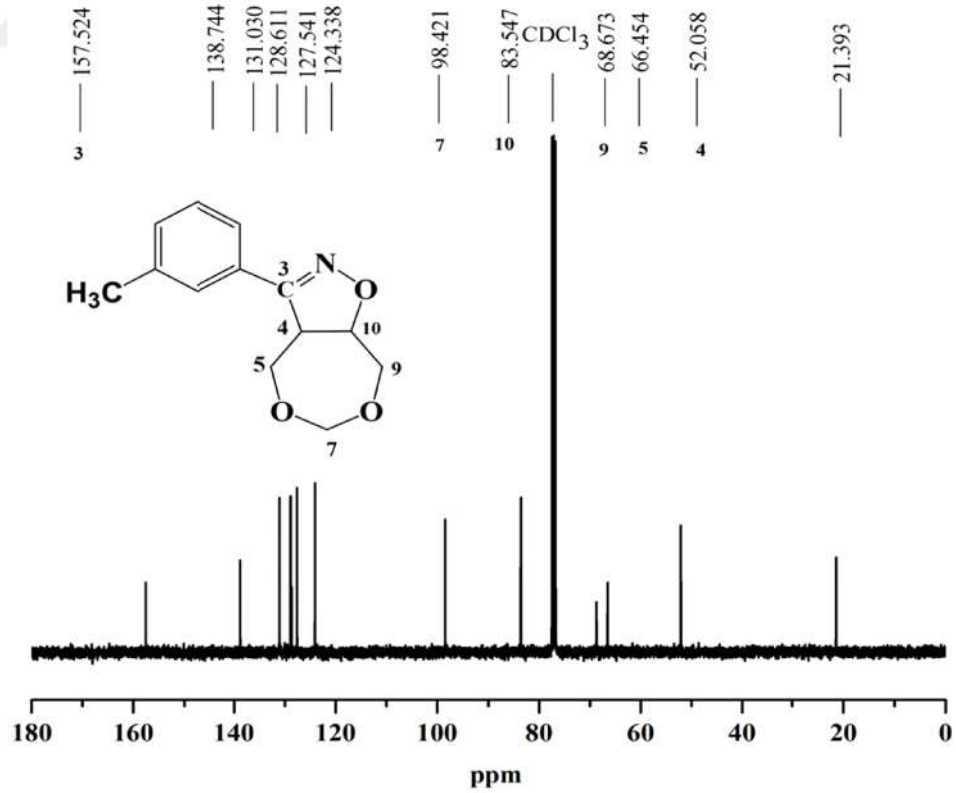
Şekil B.13. 2g bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



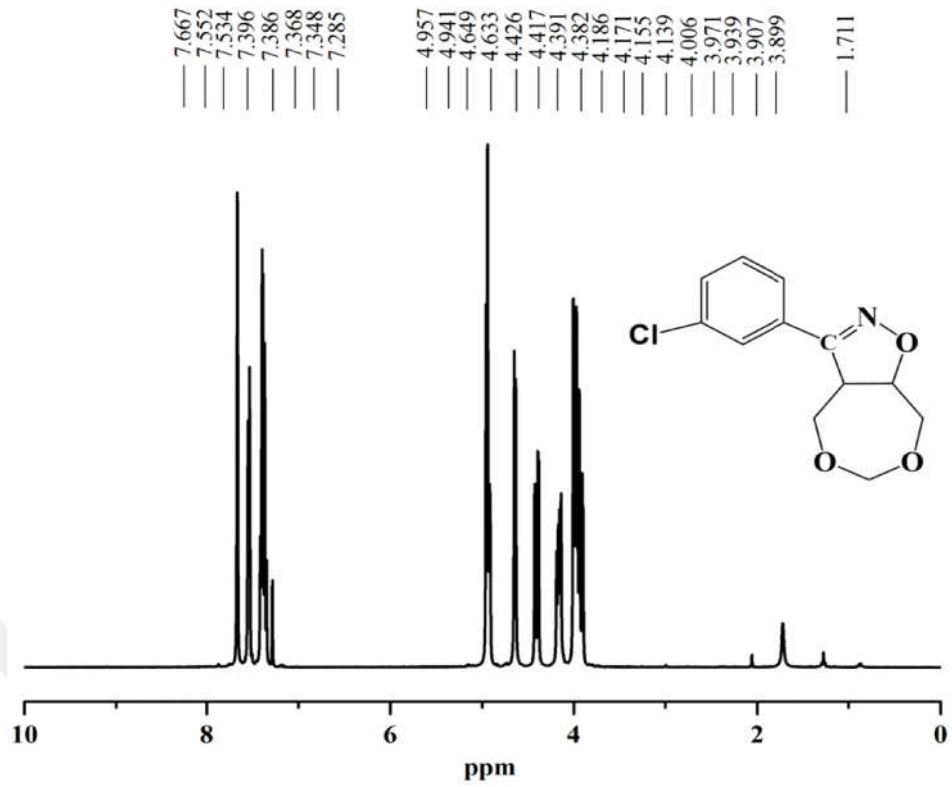
Şekil B.14. 2g bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



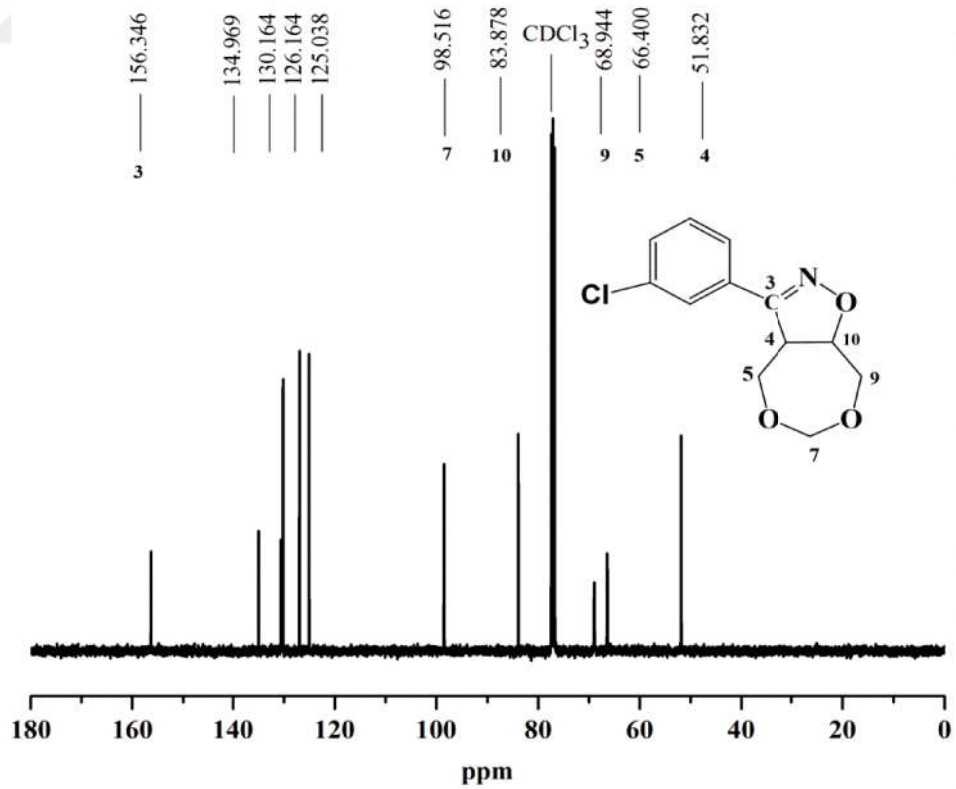
Şekil B.15. 2h bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



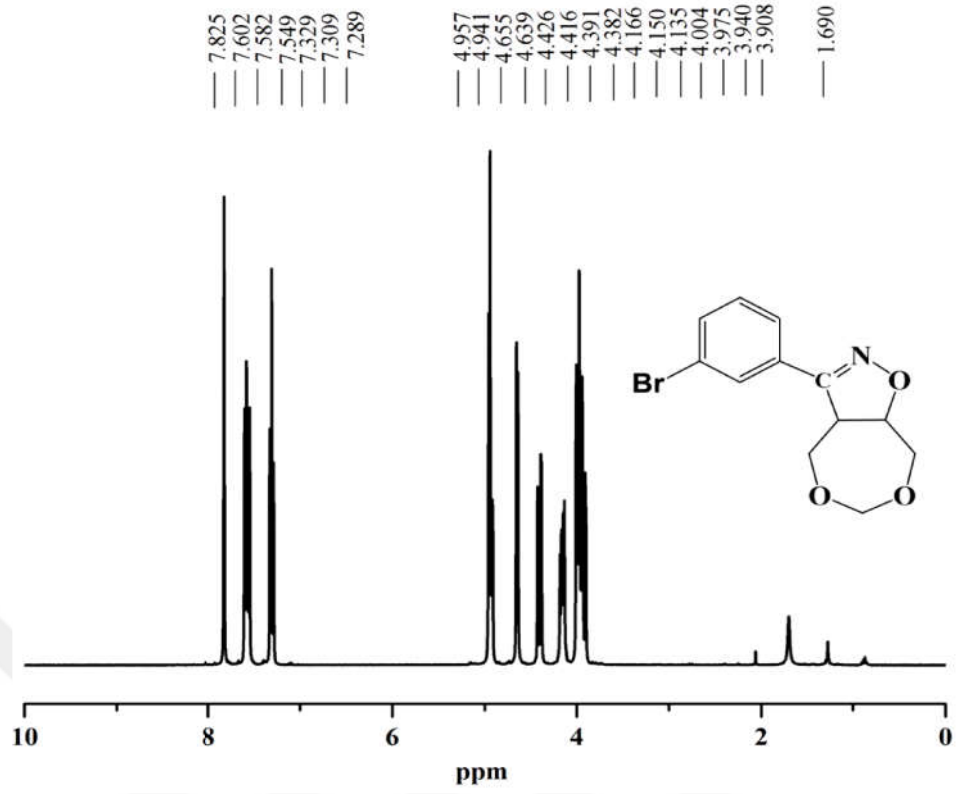
Şekil B.16. 2h bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



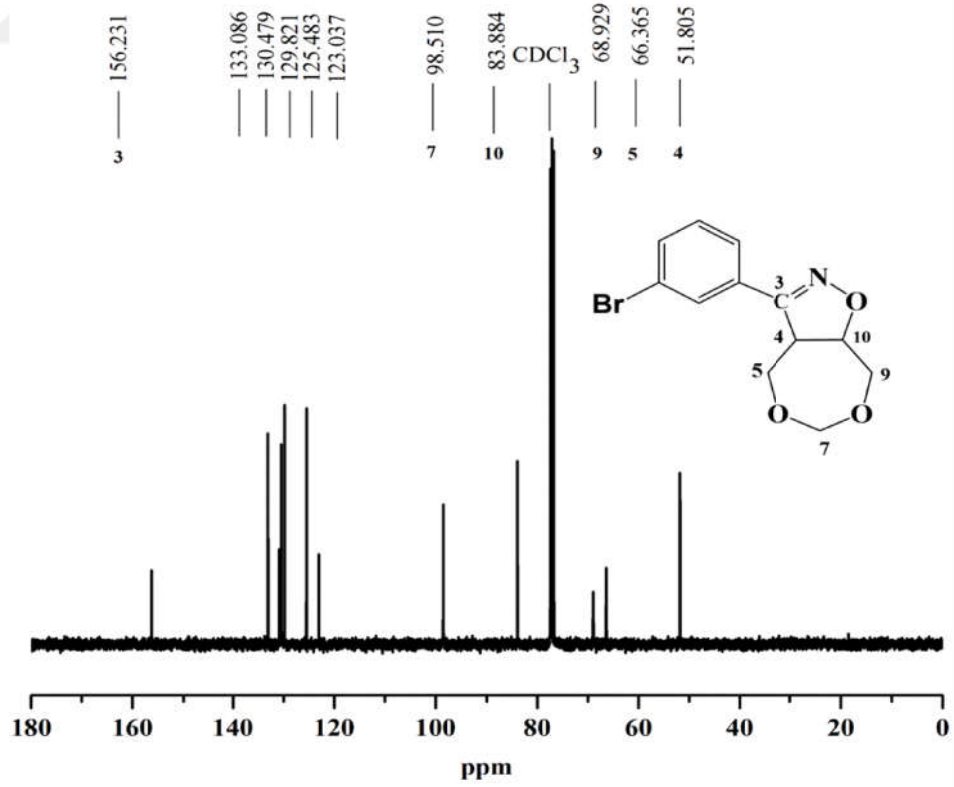
Şekil B.17. 2i bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



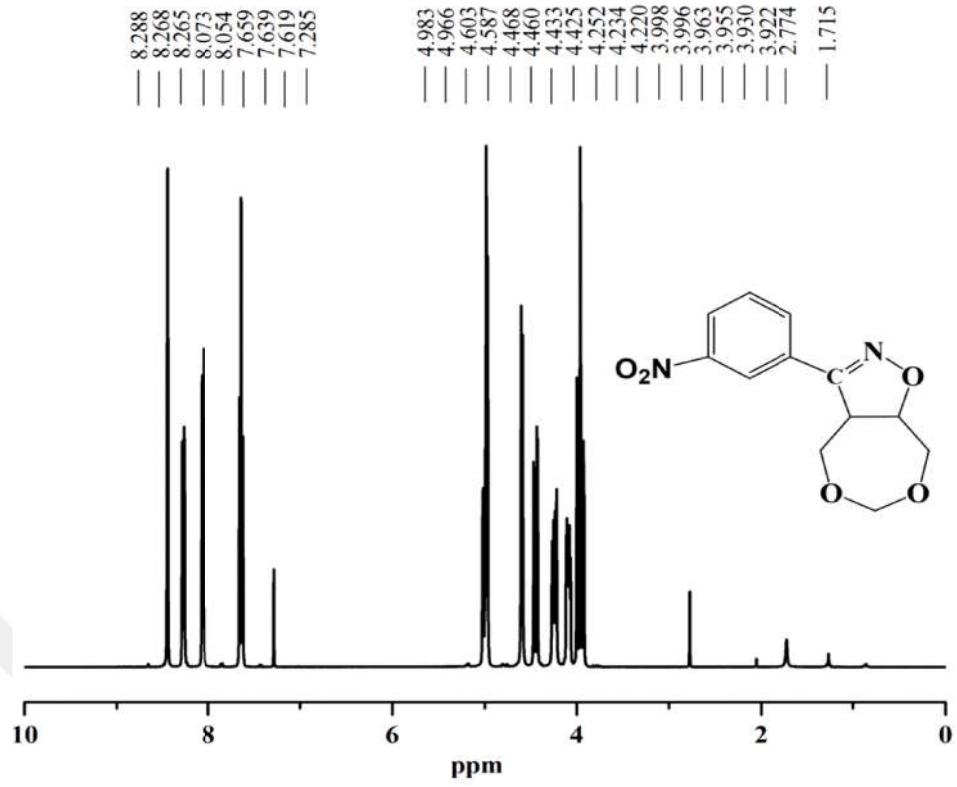
Şekil B.18. 2i bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



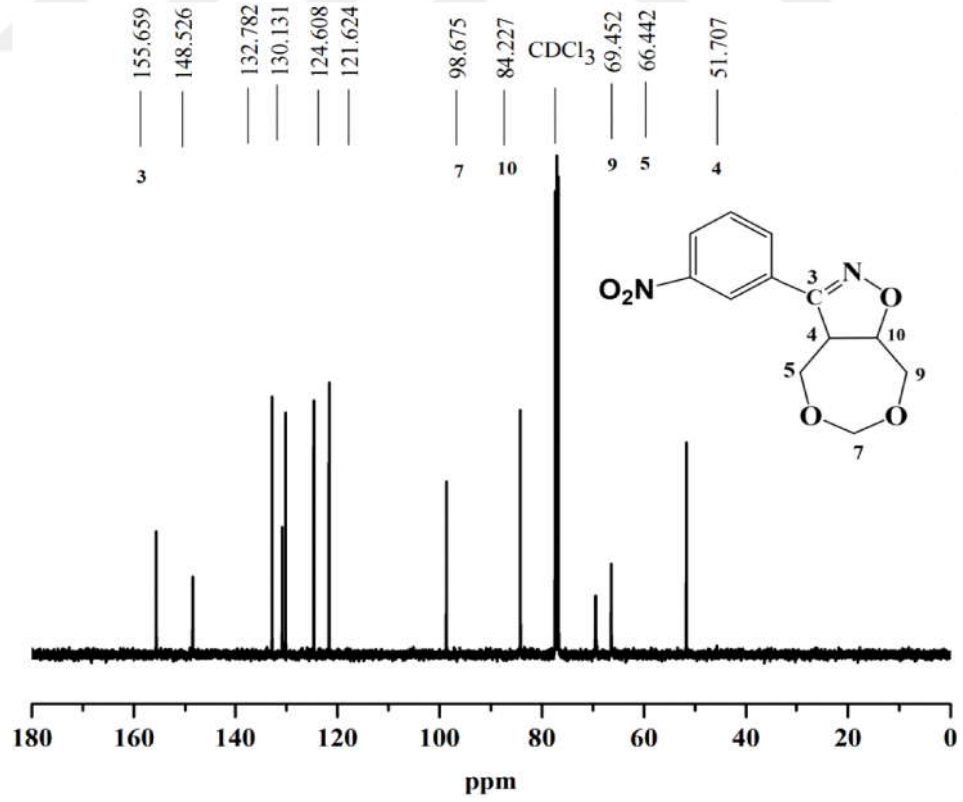
Şekil B.19. 2j bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil B.20. 2j bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

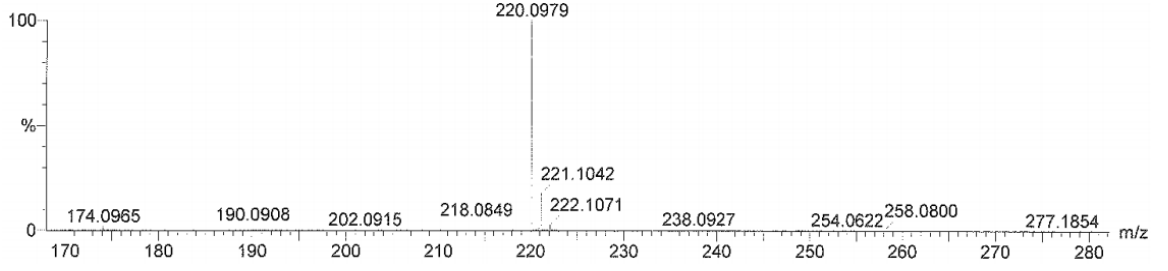


Şekil B.21. 2k bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

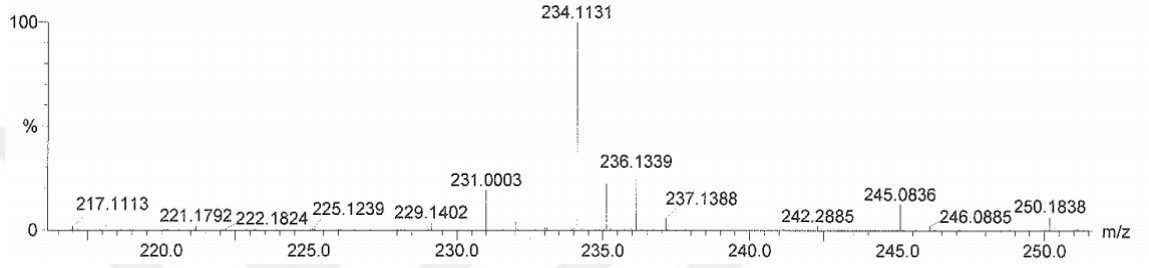


Şekil B.22. 2k bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

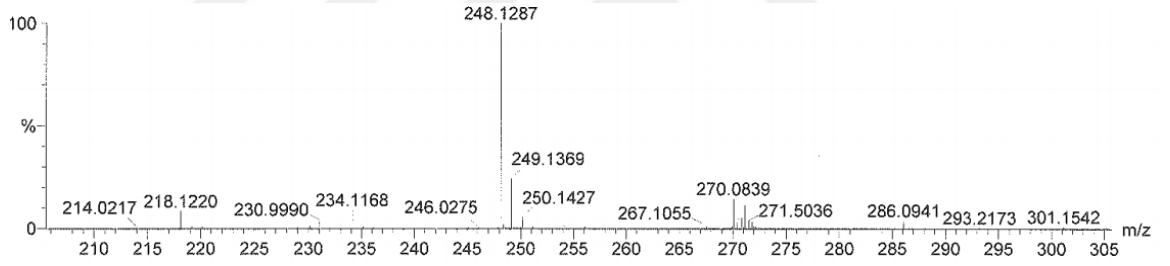
### EK-C: Kütle Spektrumları (HRMS)



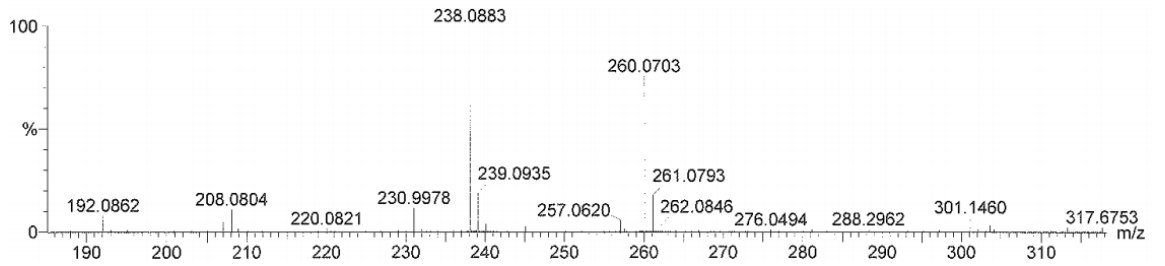
Şekil C.1. 2a bileşiğinin kütle spektrumu



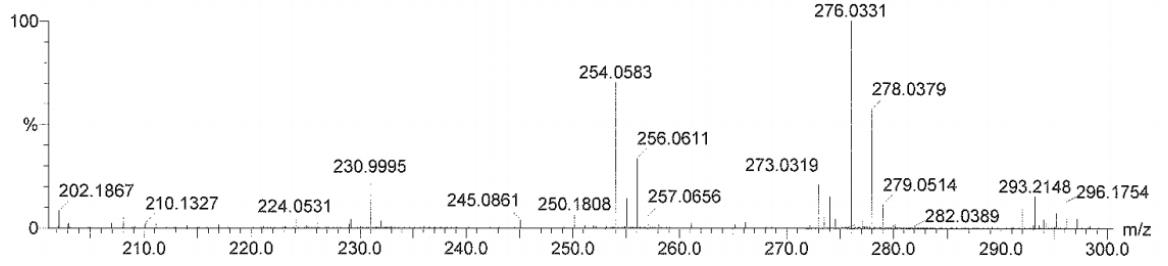
Şekil C.2. 2b bileşiğinin kütle spektrumu



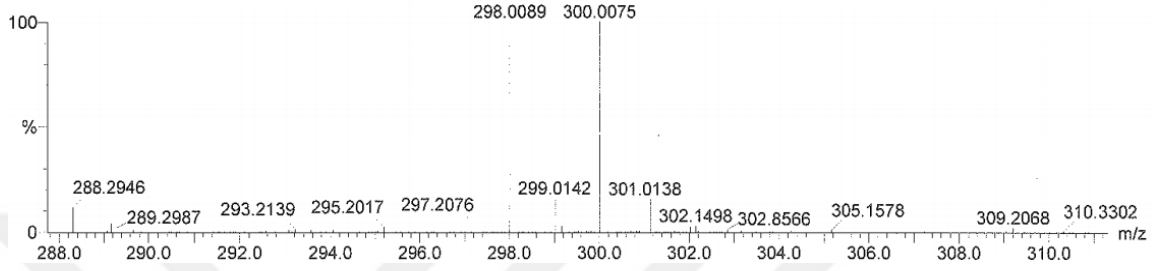
Şekil C.3. 2c bileşiğinin kütle spektrumu



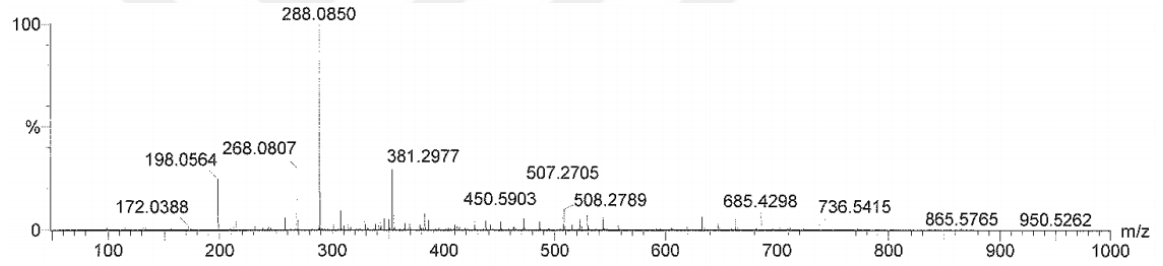
Şekil C.4. 2d bileşiğinin kütle spektrumu



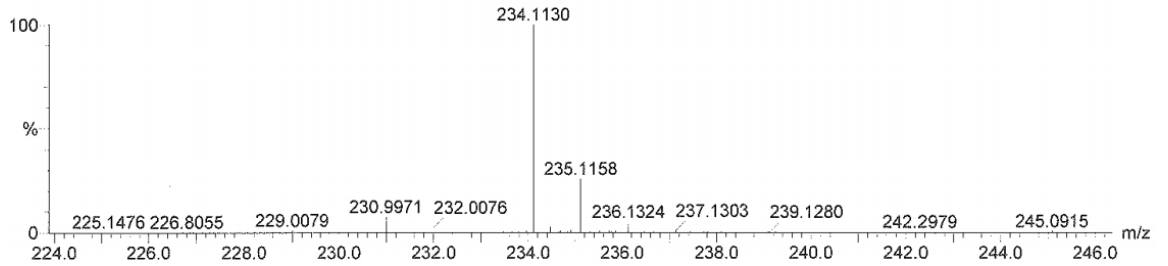
Şekil C.5. 2e bileşiğinin kütle spektrumu



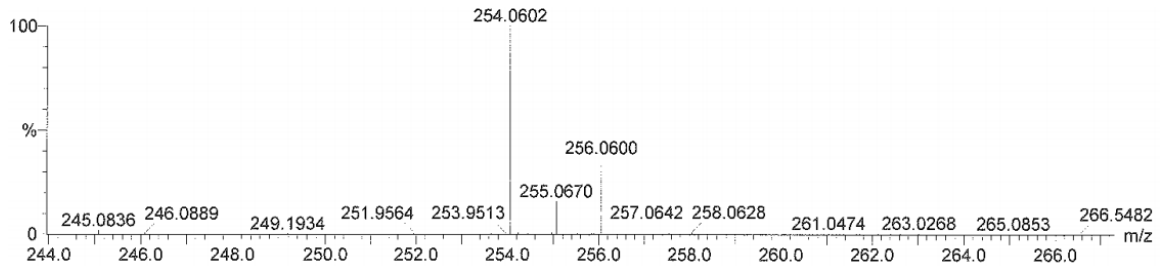
Şekil C.6. 2f bileşiğinin kütle spektrumu



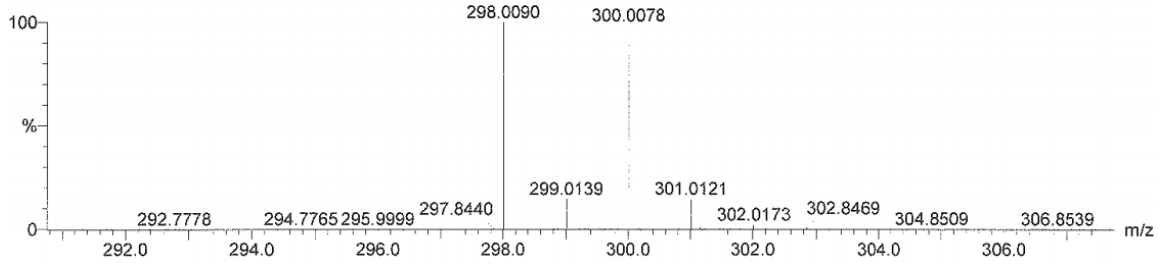
Şekil C.7. 2g bileşiğinin kütle spektrumu



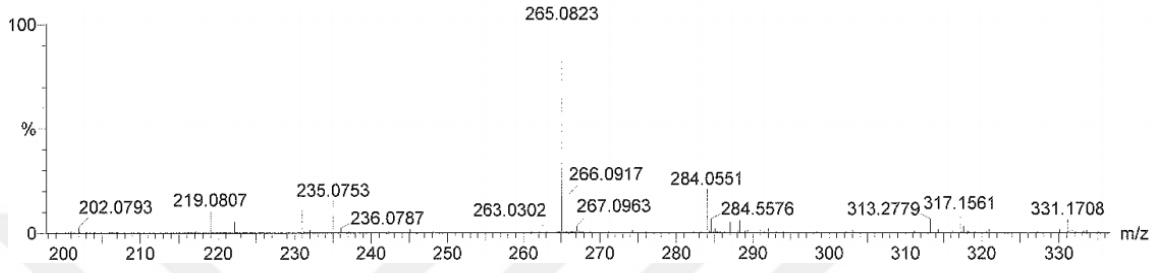
Şekil C.8. 2h bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil C.9. 2i bileşiğinin kütle spektrumu



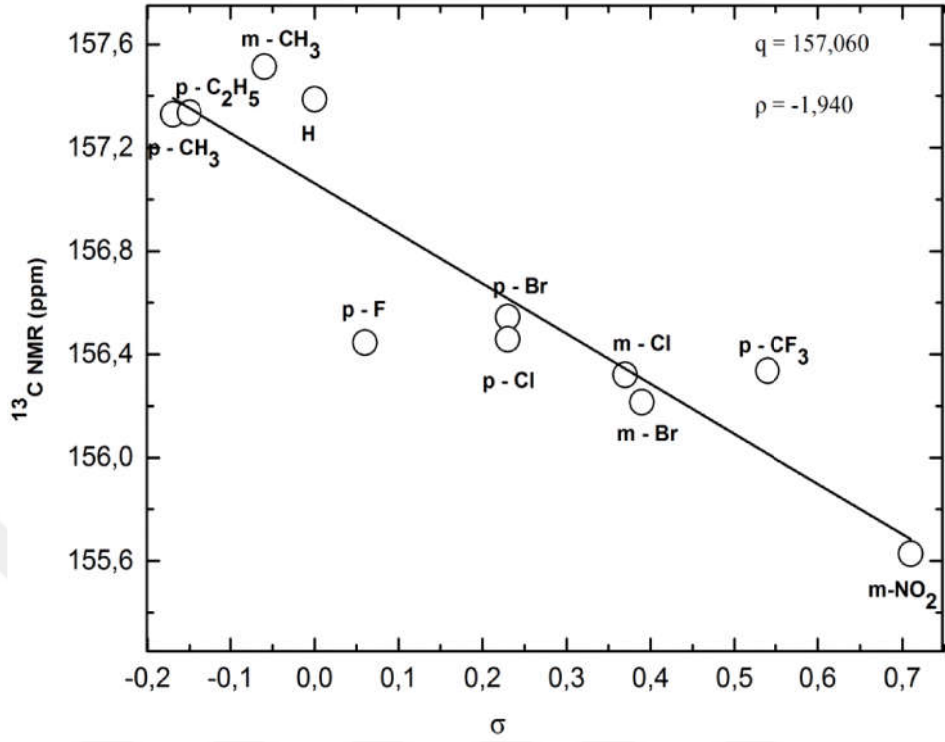
Şekil C.10. 2j bileşğinin kütle spektrumu



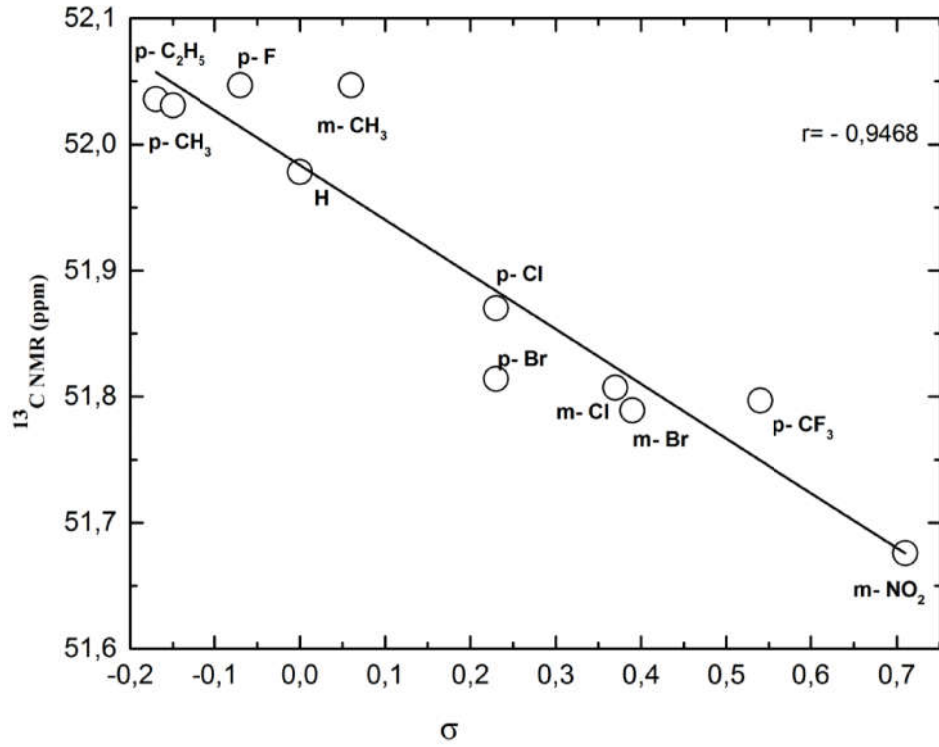
Şekil C.11. 2k bileşğinin kütle spektrumu



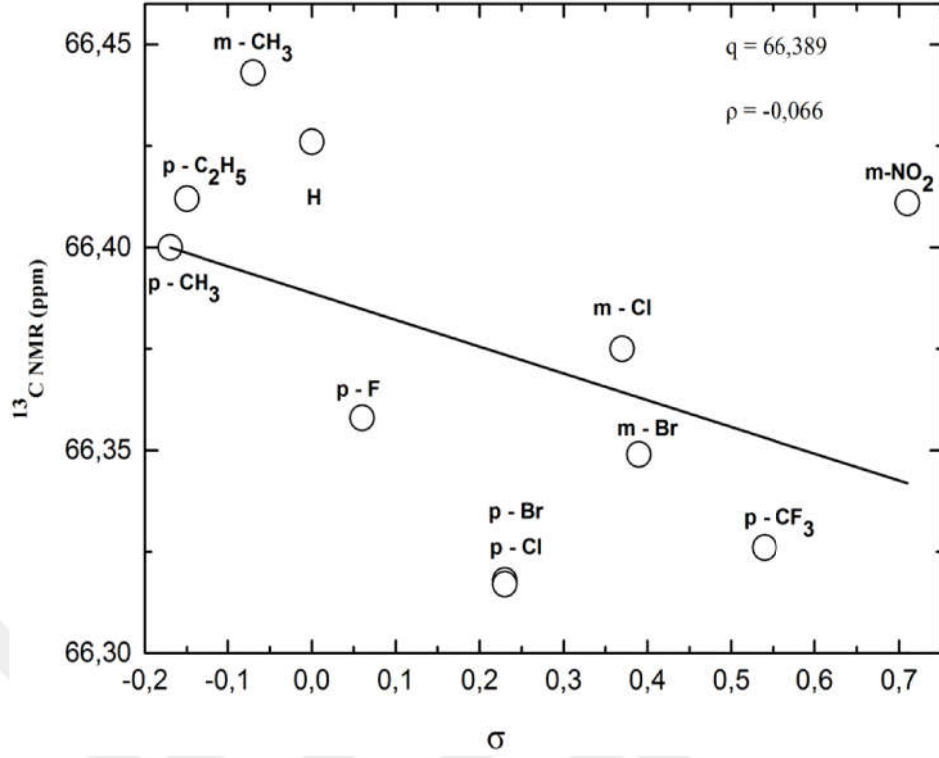
## EK-D. Korelasyon Grafikleri



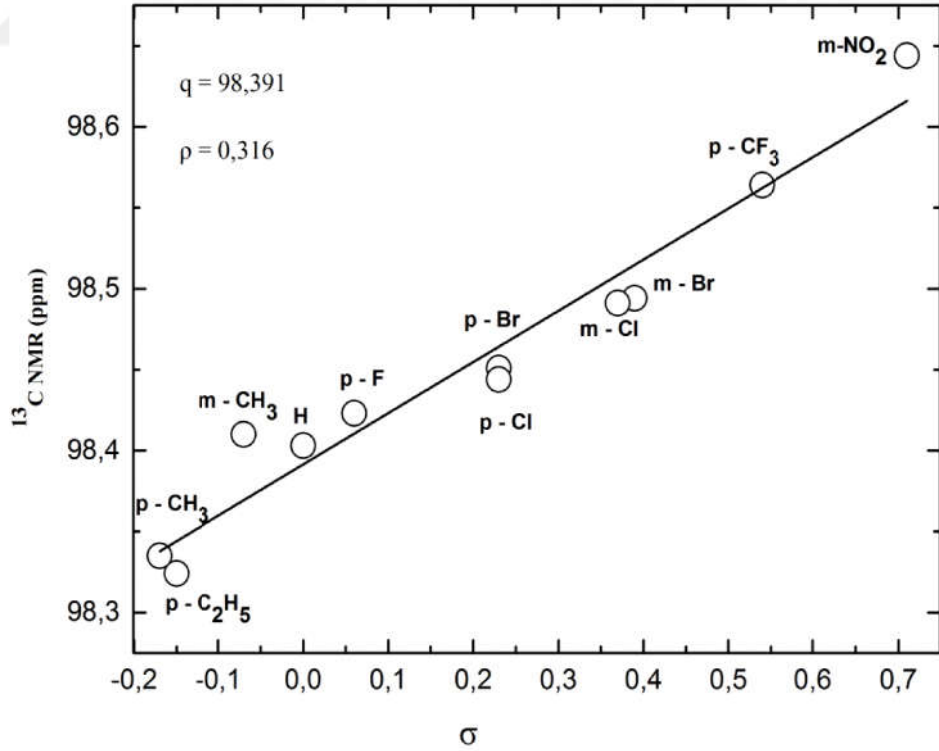
Şekil C.1. İzoksazol bileşiğinin C=N grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



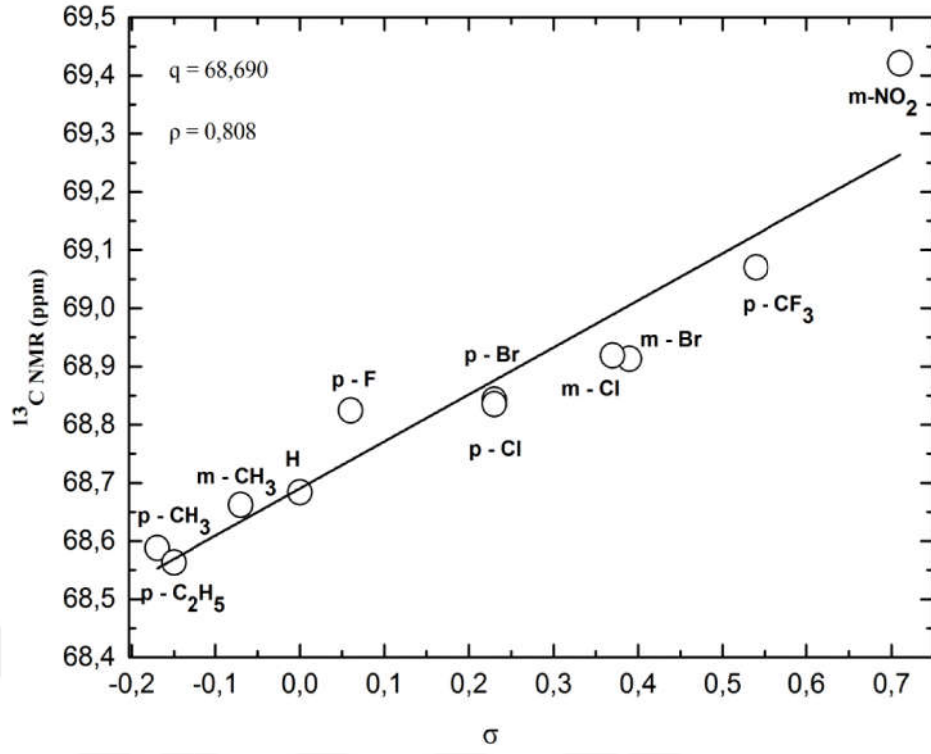
Şekil C.2. İzoksazol bileşiğinin 4-CH grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



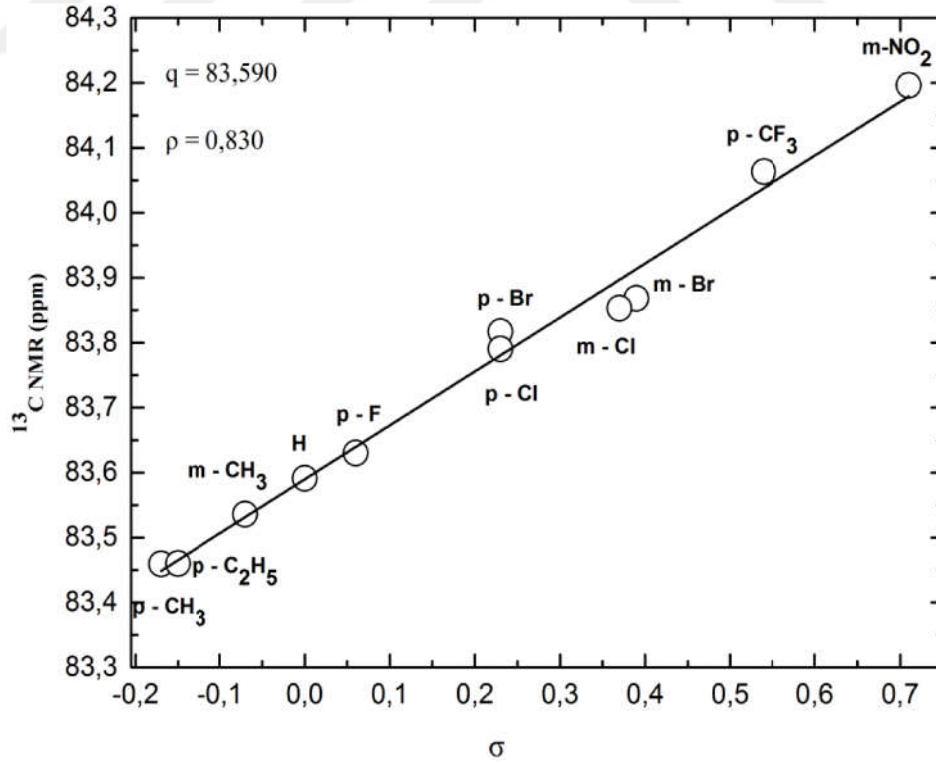
Şekil C.3. İzoksazol bileşiğinin 5  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



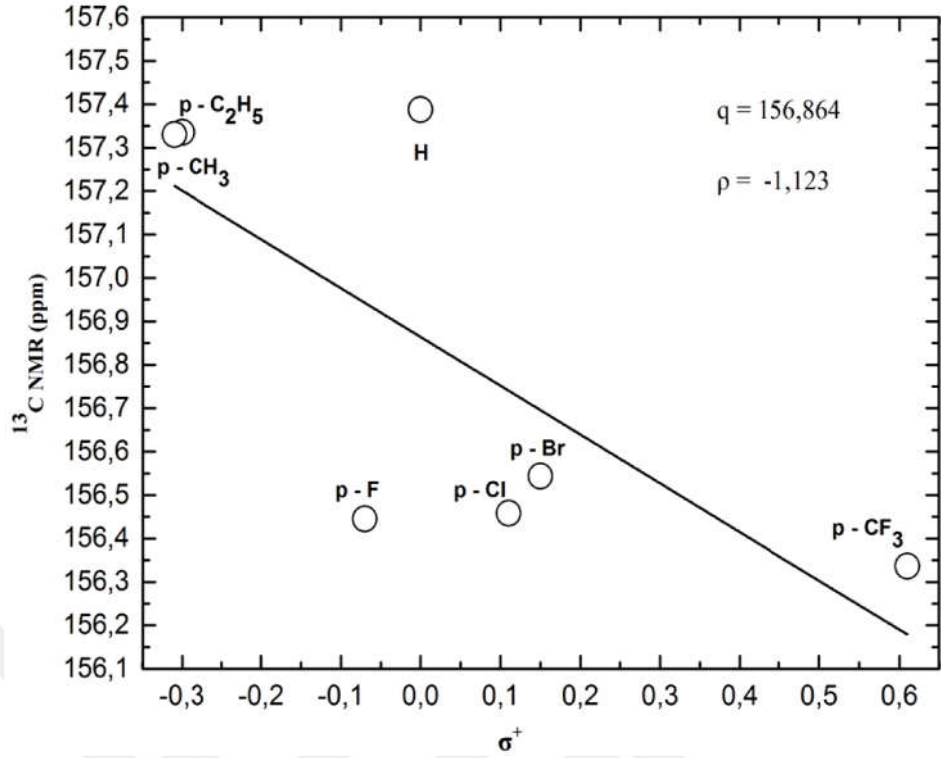
Şekil C.4. İzoksazol bileşiğinin 7  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



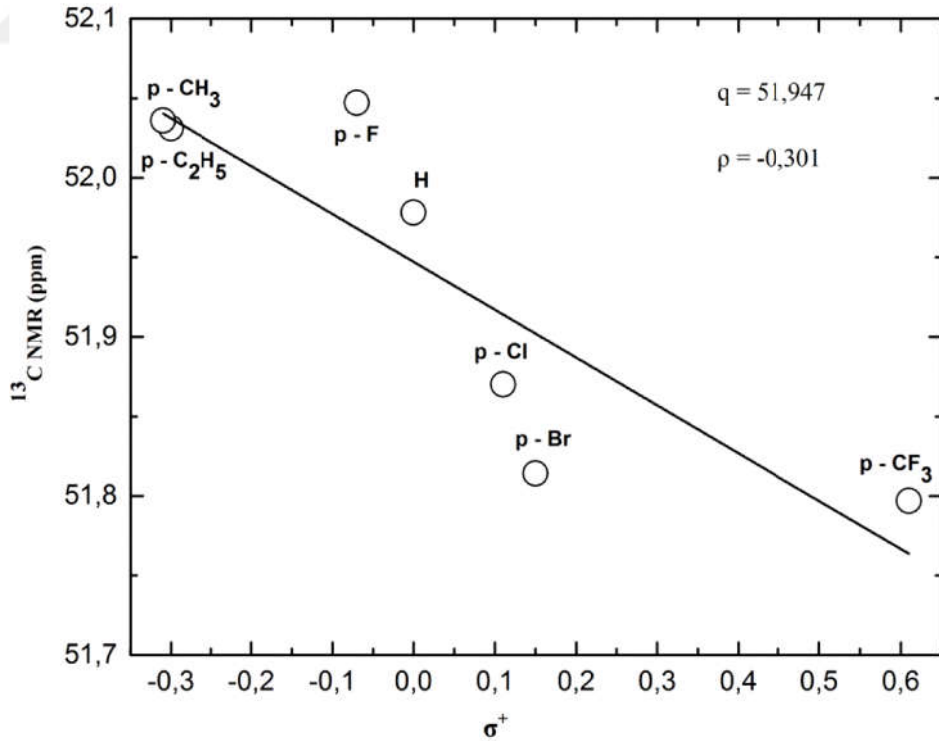
Şekil C.5. İzoksazol bileşiğinin 9  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



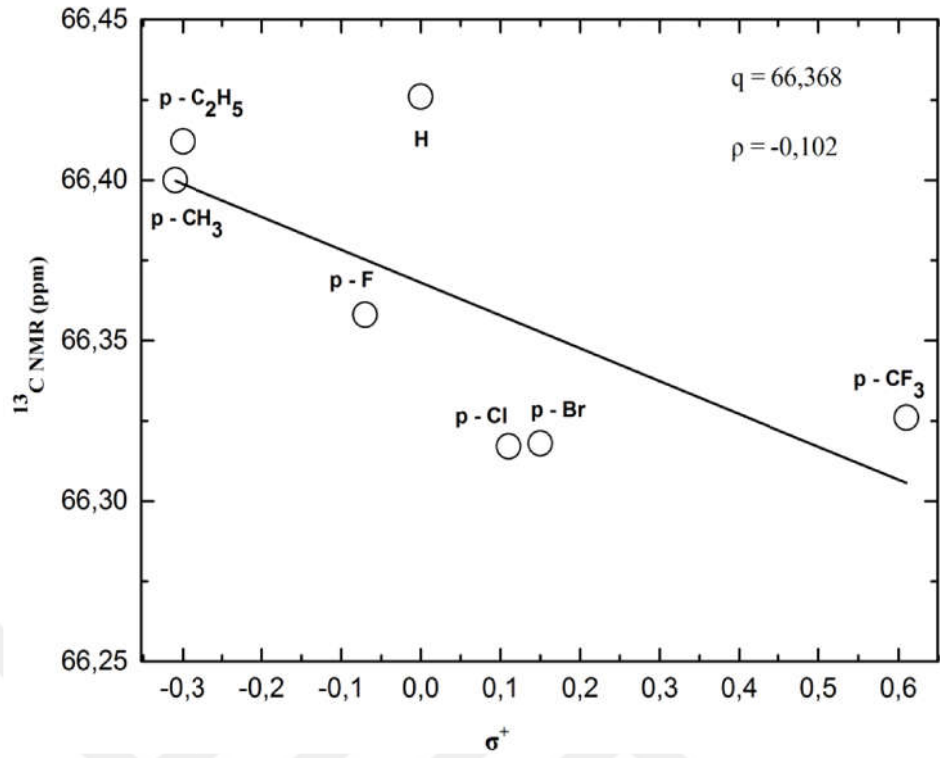
Şekil C.6. İzoksazol bileşiğinin 10  $\text{CH}$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma$  süstitüent sabitleri



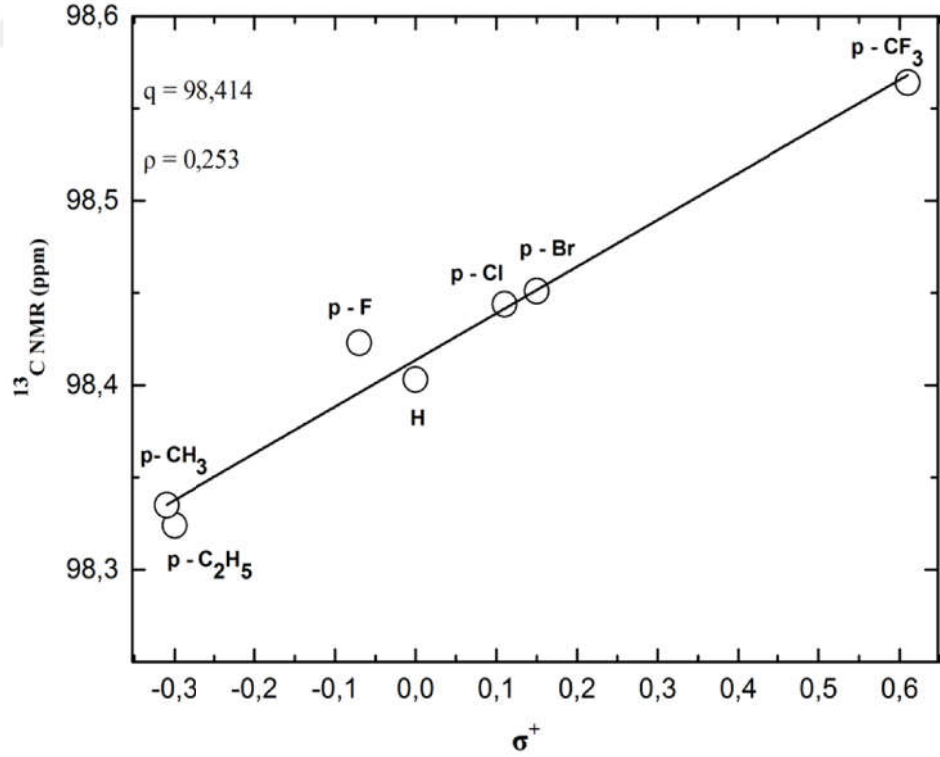
Şekil C.7. İzoksazol bileşiğinin C=N grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



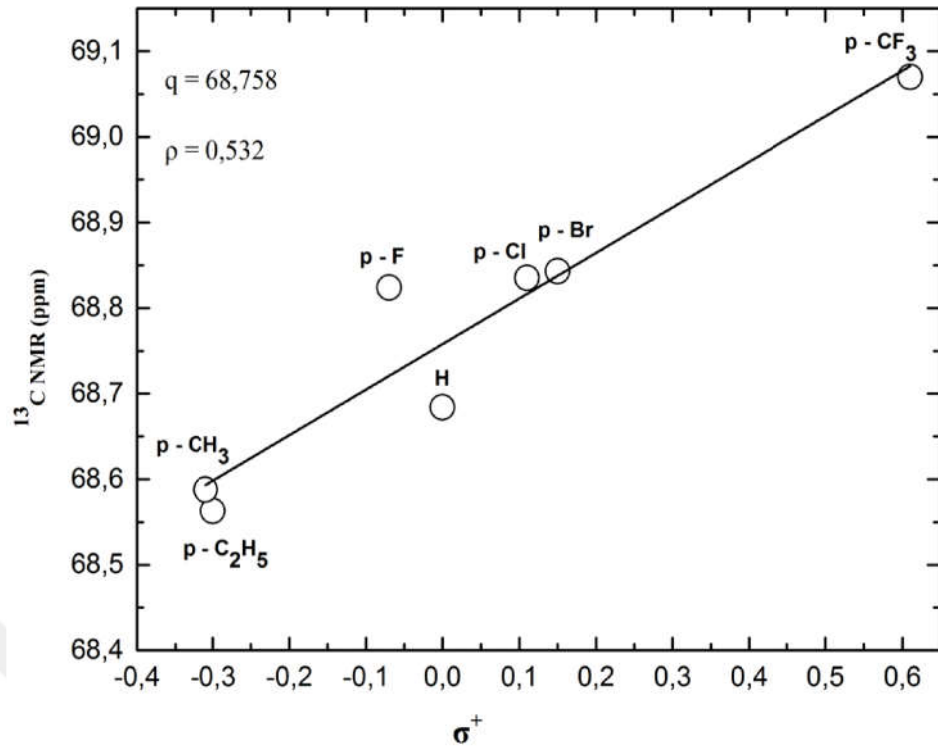
Şekil C.8. İzoksazol bileşiğinin 4 CH grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



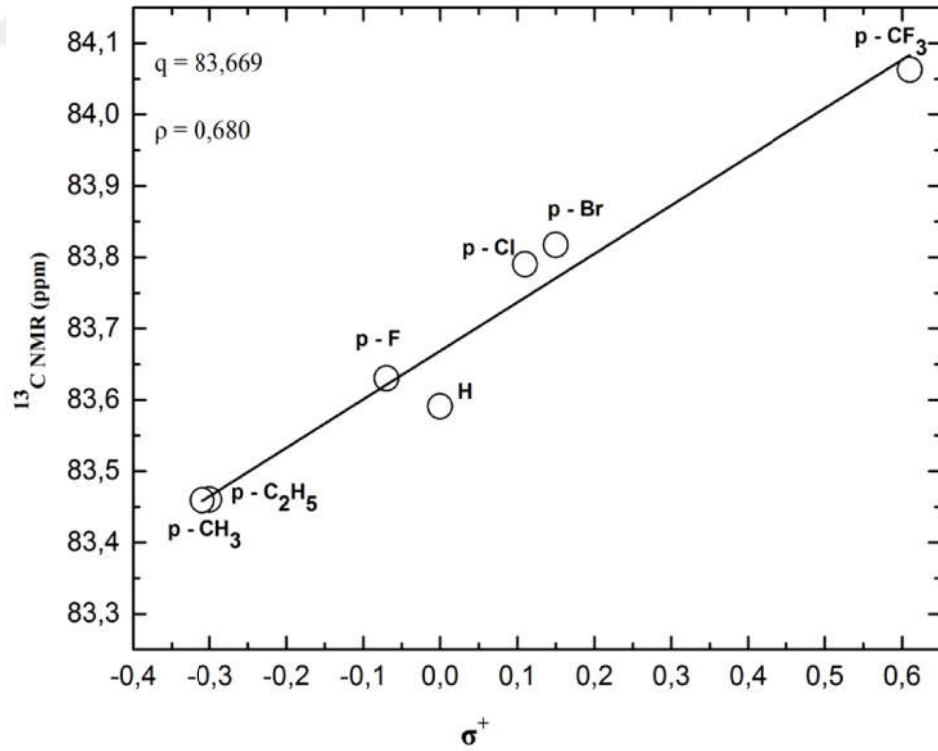
Şekil C.9. İzoksazol bileşiğinin 5  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



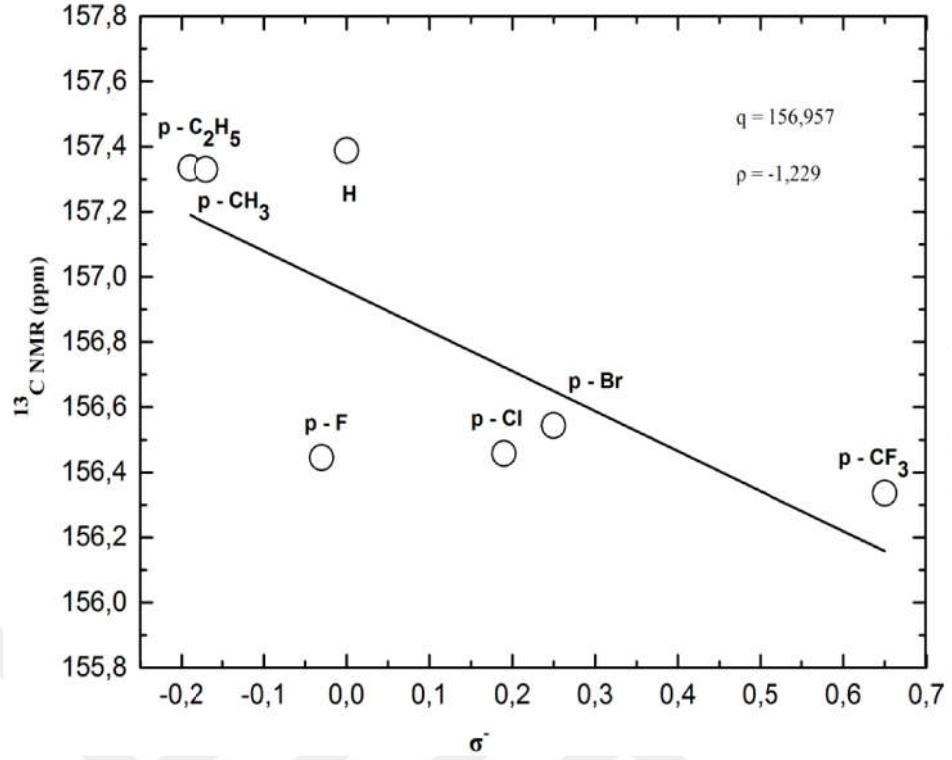
Şekil C.10. İzoksazol bileşiğinin 7  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



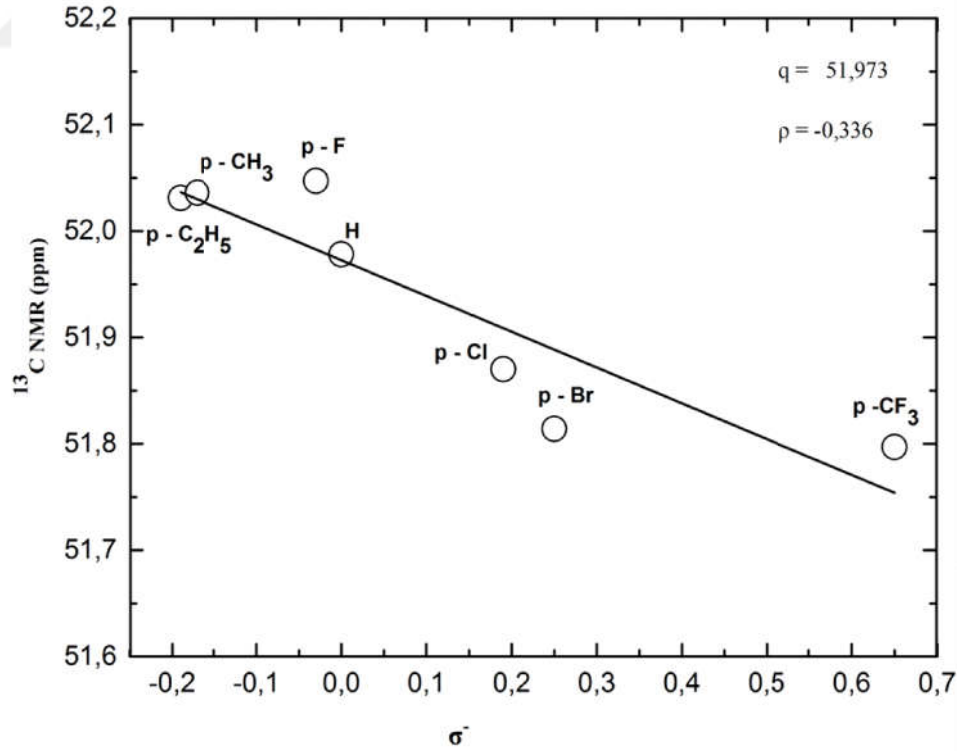
Şekil C.11. İzoksazol bileşiğinin 9  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



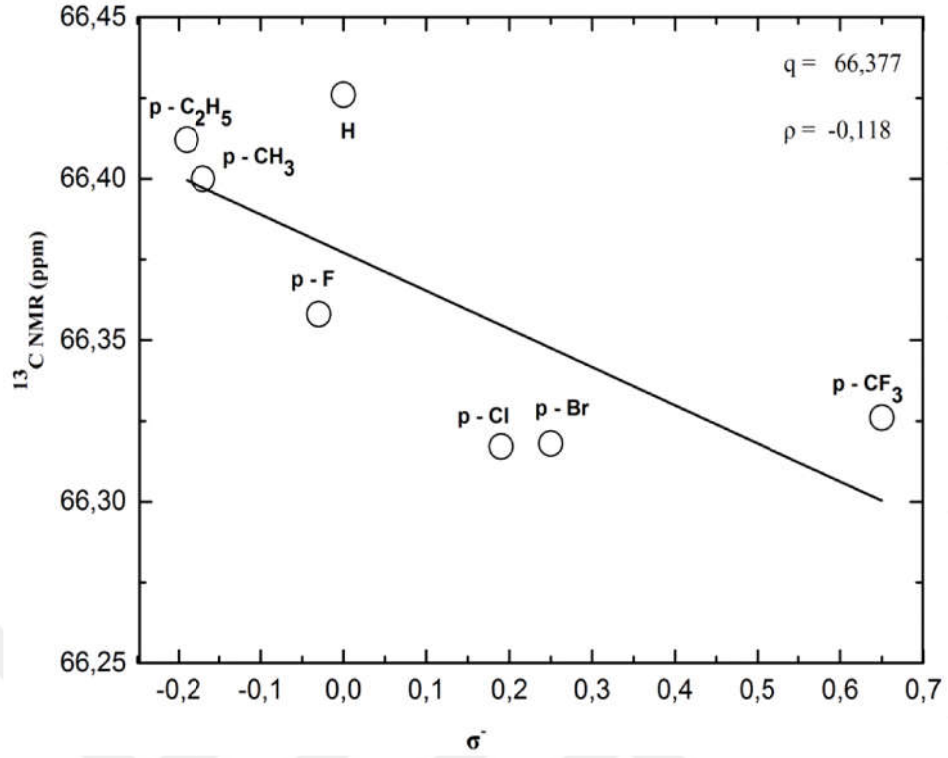
Şekil C.12. İzoksazol bileşiğinin 10  $\text{CH}$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^+$  süstitüent sabitleri



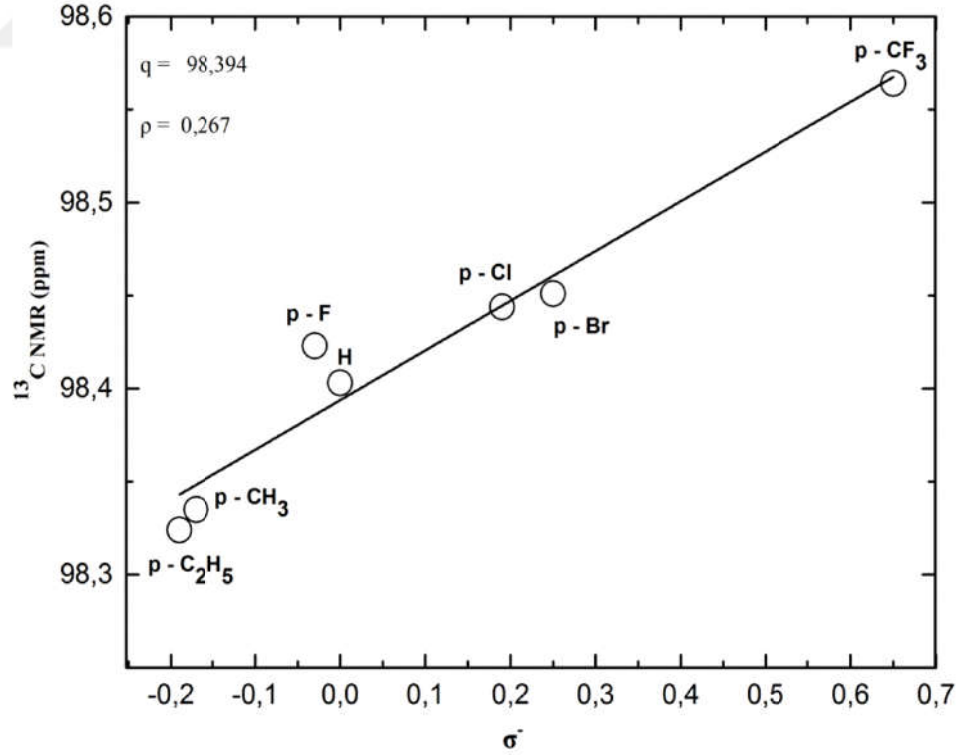
Şekil C.13. İzoksazol bileşiğinin C=N grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri



Şekil C.14. İzoksazol bileşiğinin 4 CH grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri

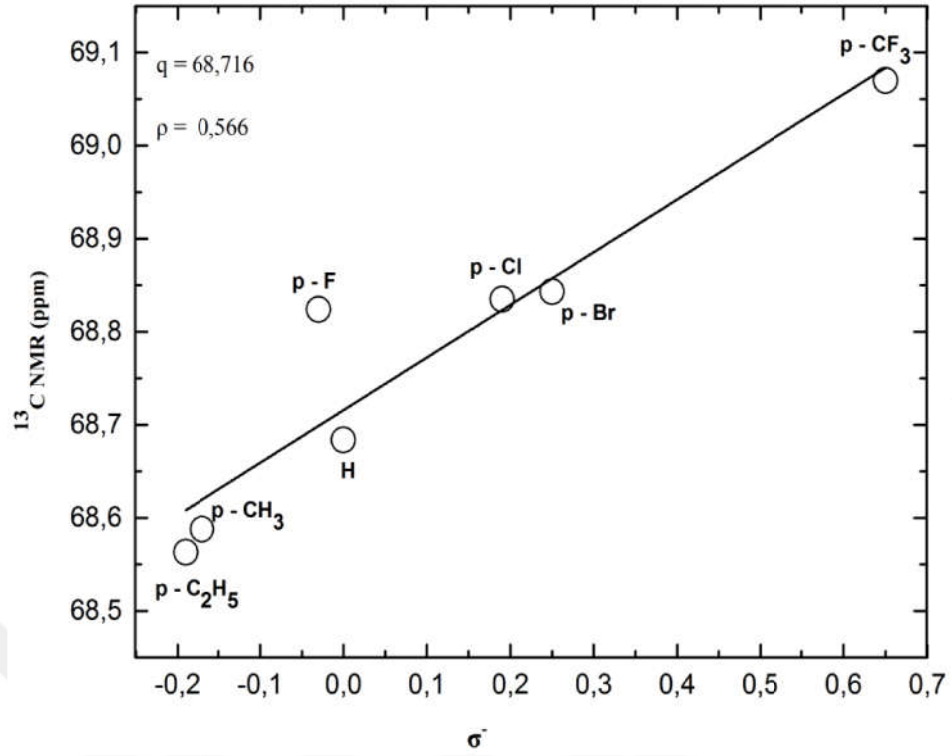


Şekil C.15. İzoksazol bileşiğinin 5  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri

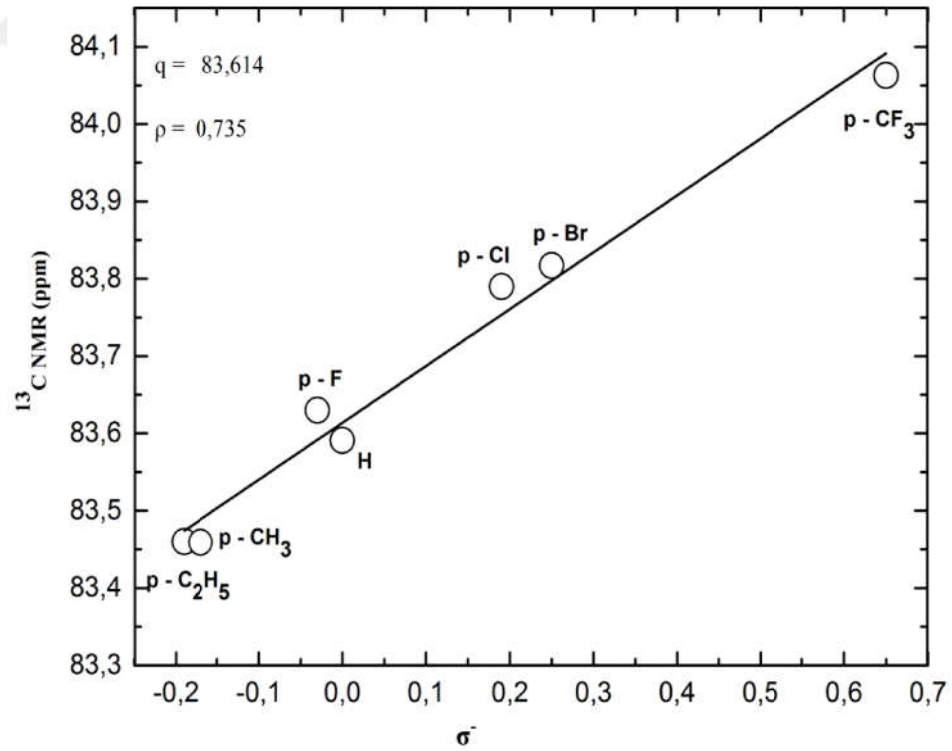


Şekil C.16. İzoksazol bileşiğinin 7  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri

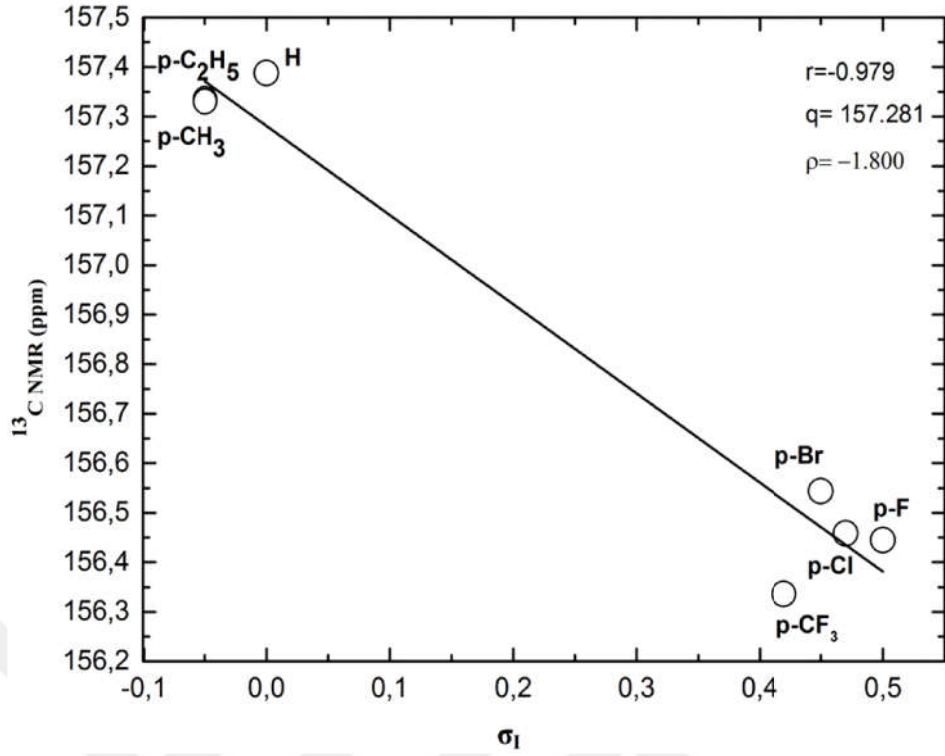




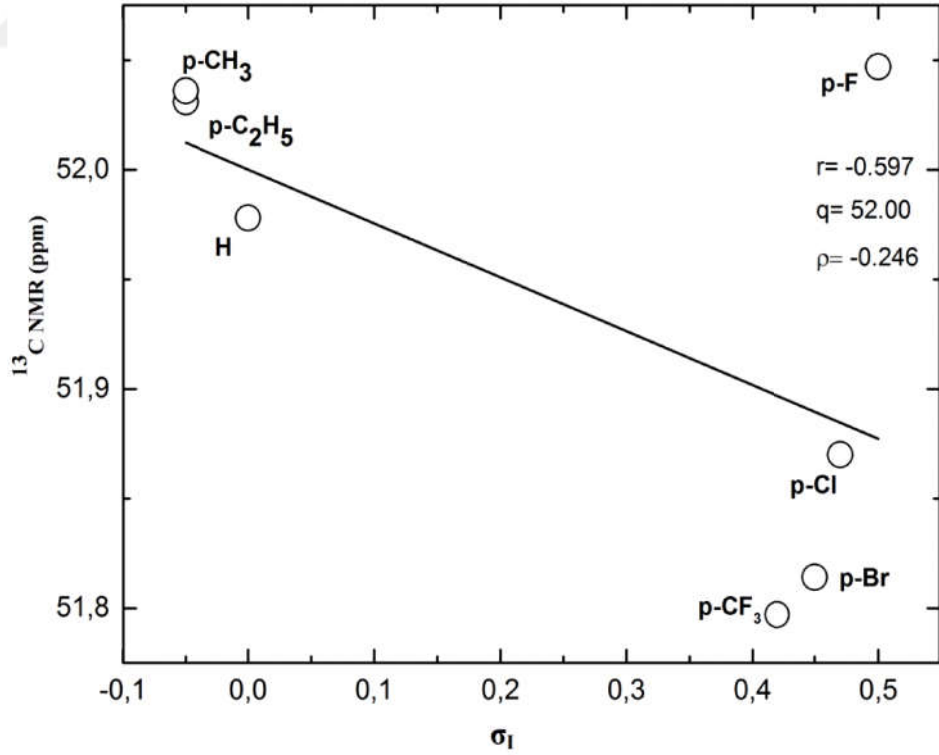
Şekil C.17. İzoksazol bileşiğinin 9  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri



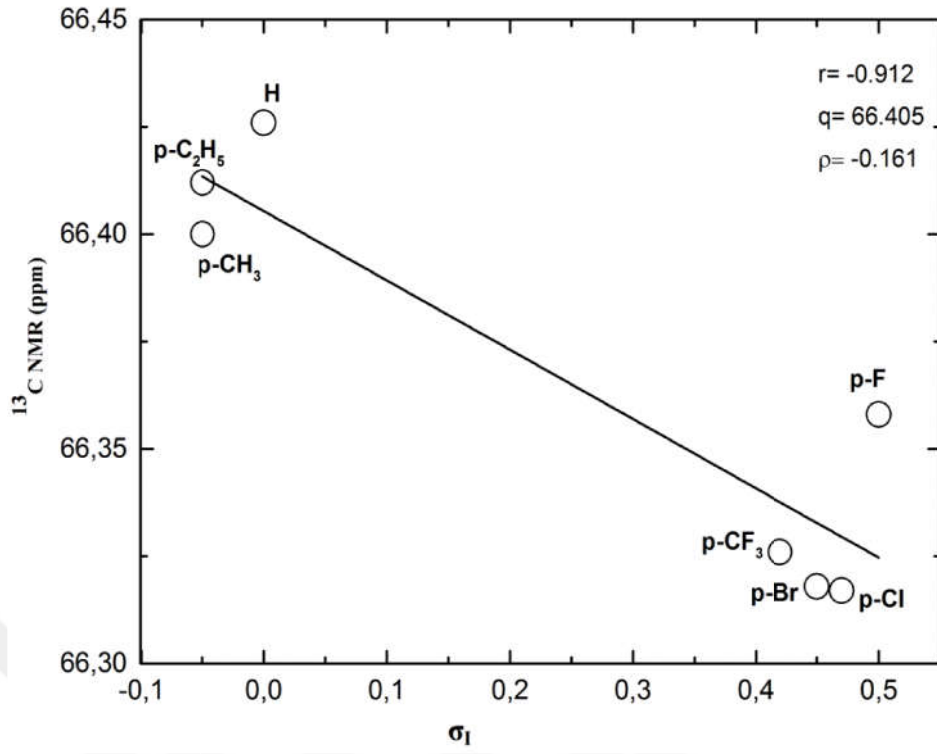
Şekil C.18. İzoksazol bileşiğinin 10  $\text{CH}$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma^-$  süstitüent sabitleri



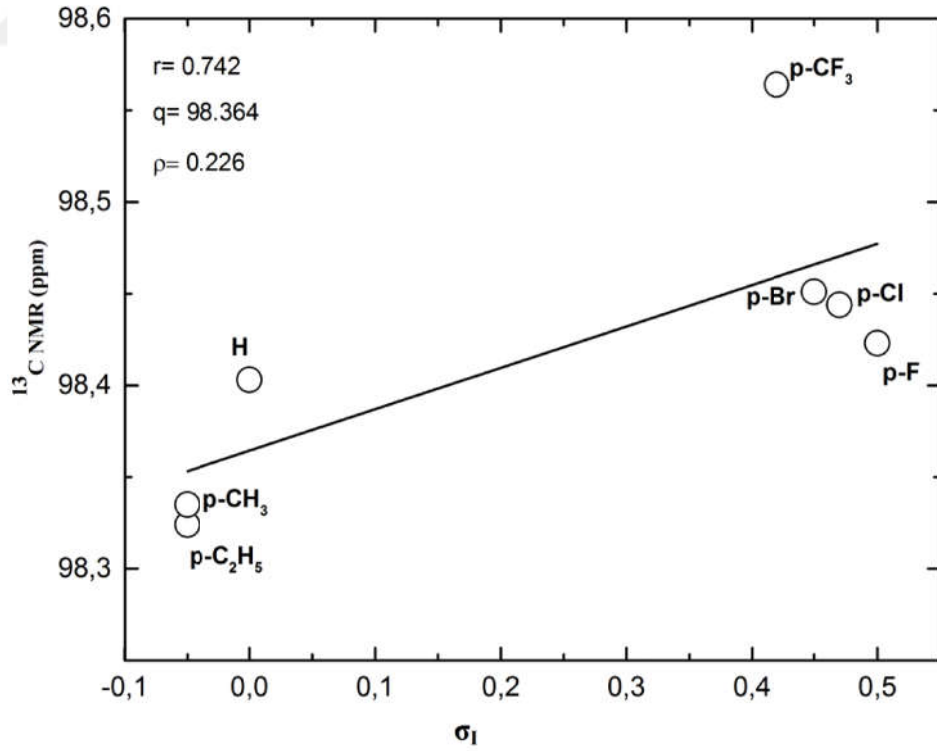
Şekil C.19. İzoksazol bileşiğinin C=N grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_I$  süstitüent sabitleri



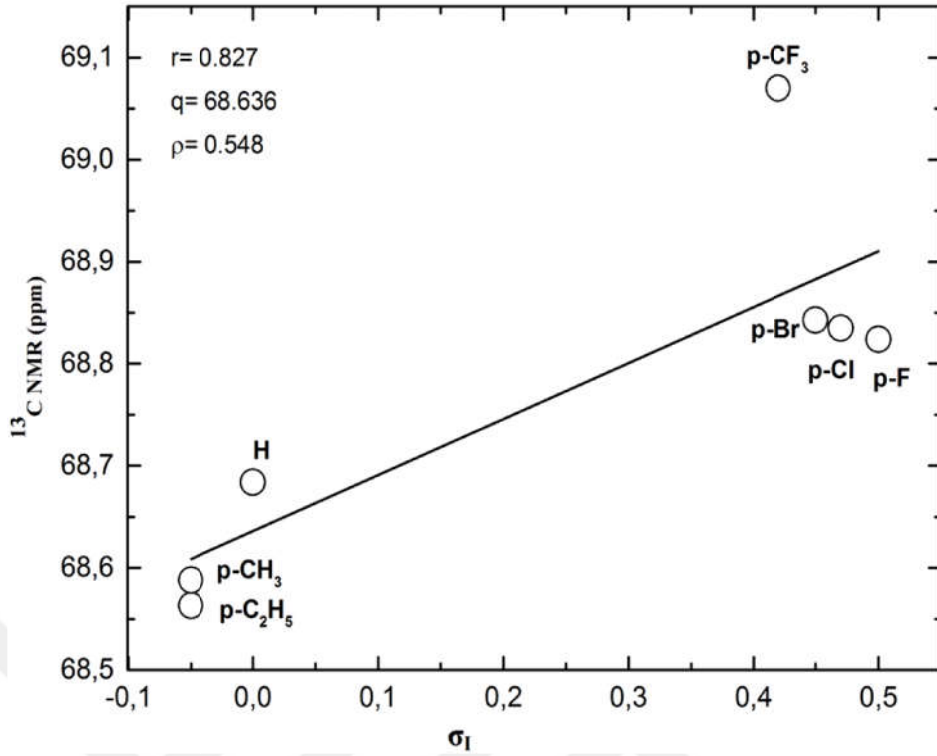
Şekil C.20. İzoksazol bileşiğinin 4 CH grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_I$  süstitüent sabitleri



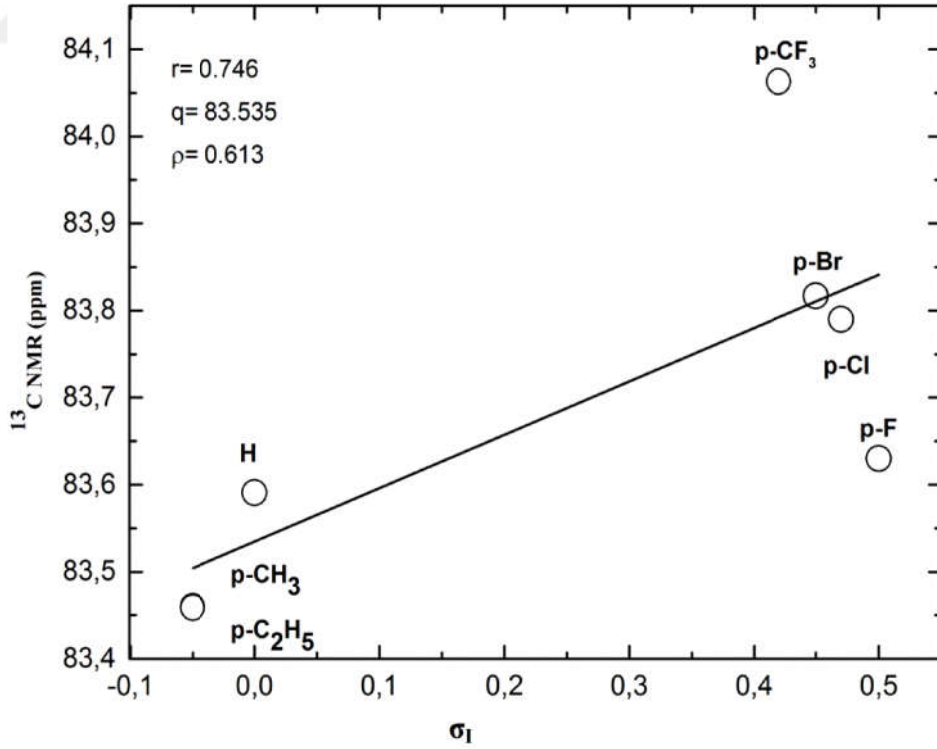
Şekil C.21. İzoksazol bileşiğinin 5  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_1$  süstitüent sabitleri



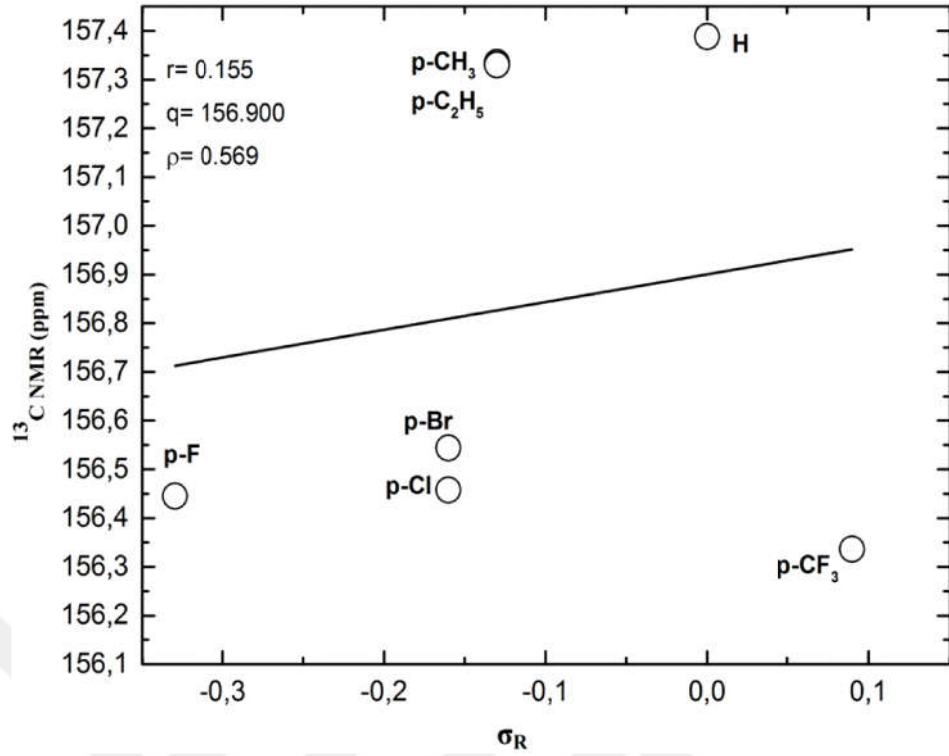
Şekil C.22. İzoksazol bileşiğinin 7  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_1$  süstitüent sabitleri



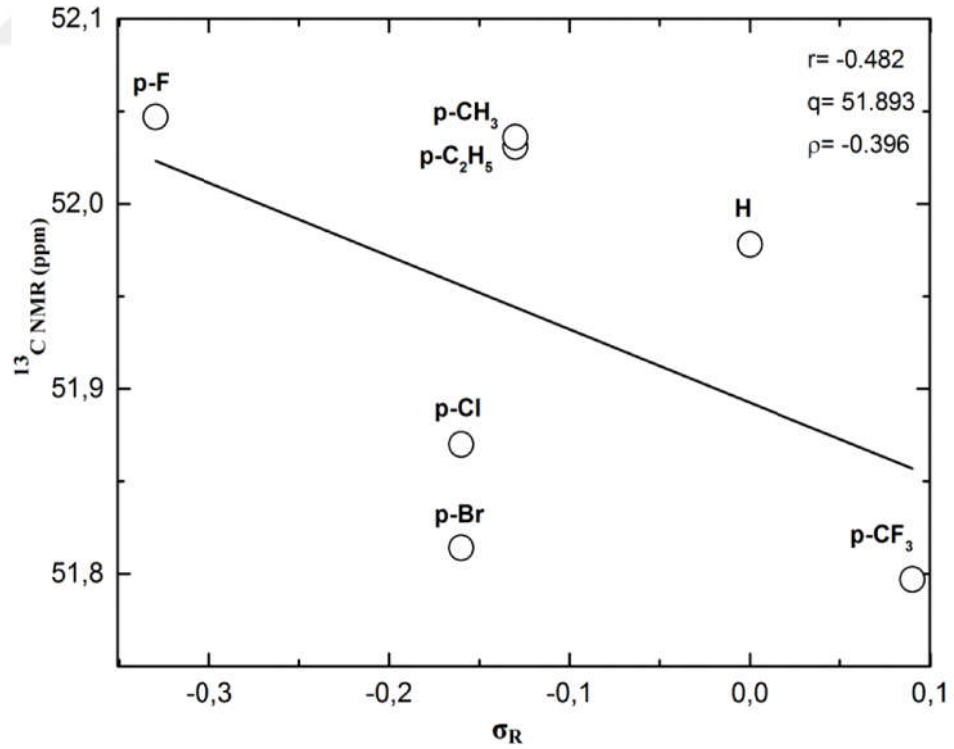
Şekil C.23. İzoksazol bileşiğinin 9 CH<sub>2</sub> grubuna ait <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_1$  süstitüent sabitleri



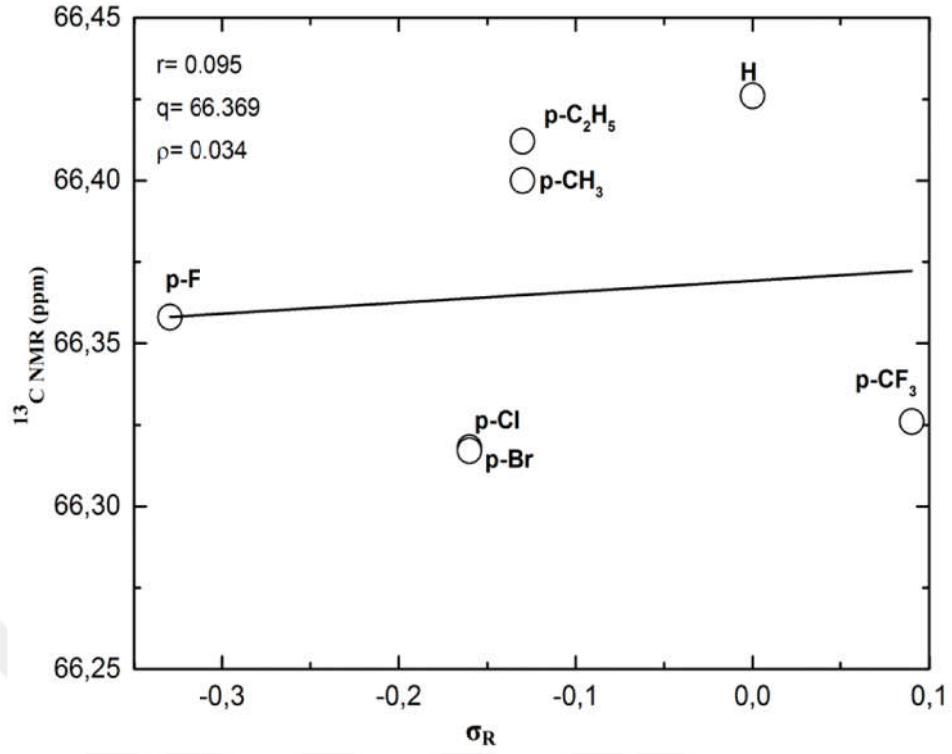
Şekil C.24. İzoksazol bileşiğinin 10 CH grubuna ait <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_1$  süstitüent sabitleri



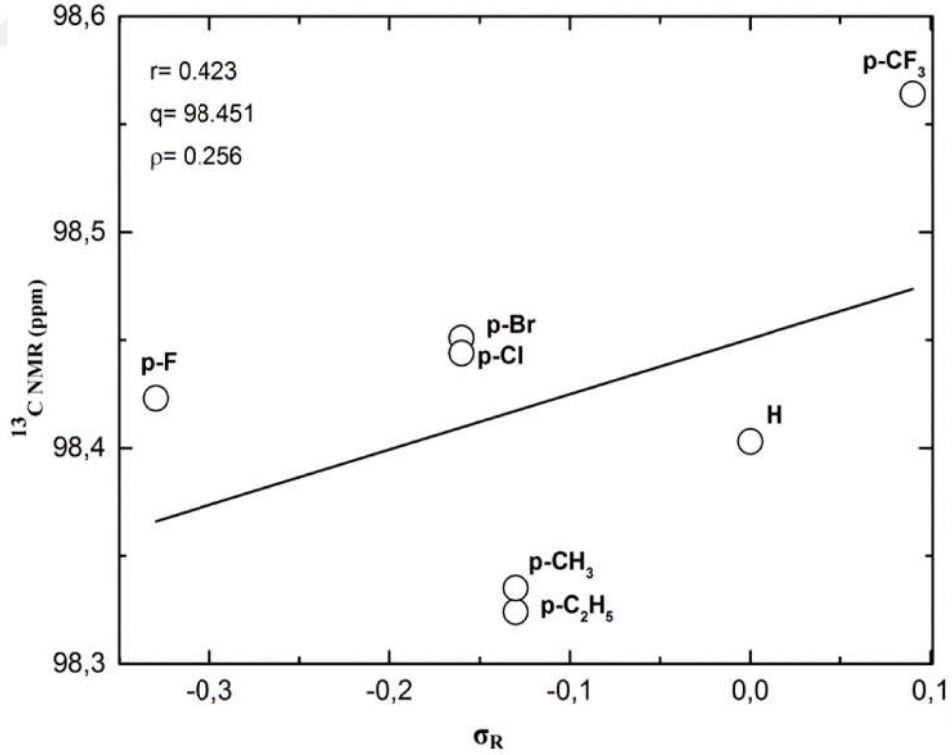
Şekil C.25. İzoksazol bileşiğinin C=N grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri



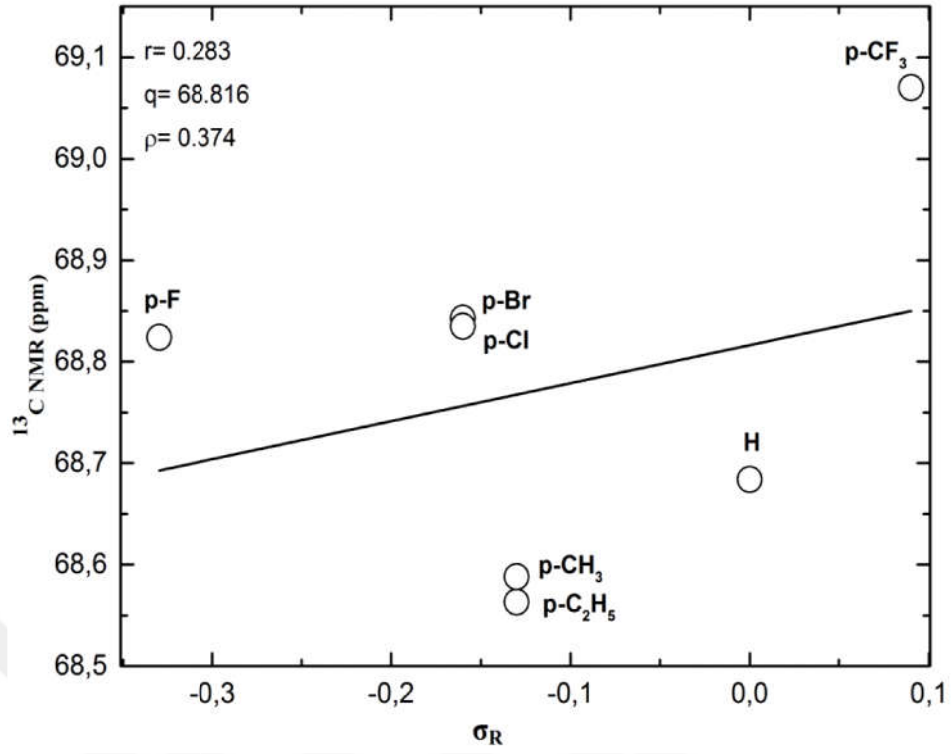
Şekil C.26. İzoksazol bileşiğinin 4-CH grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri



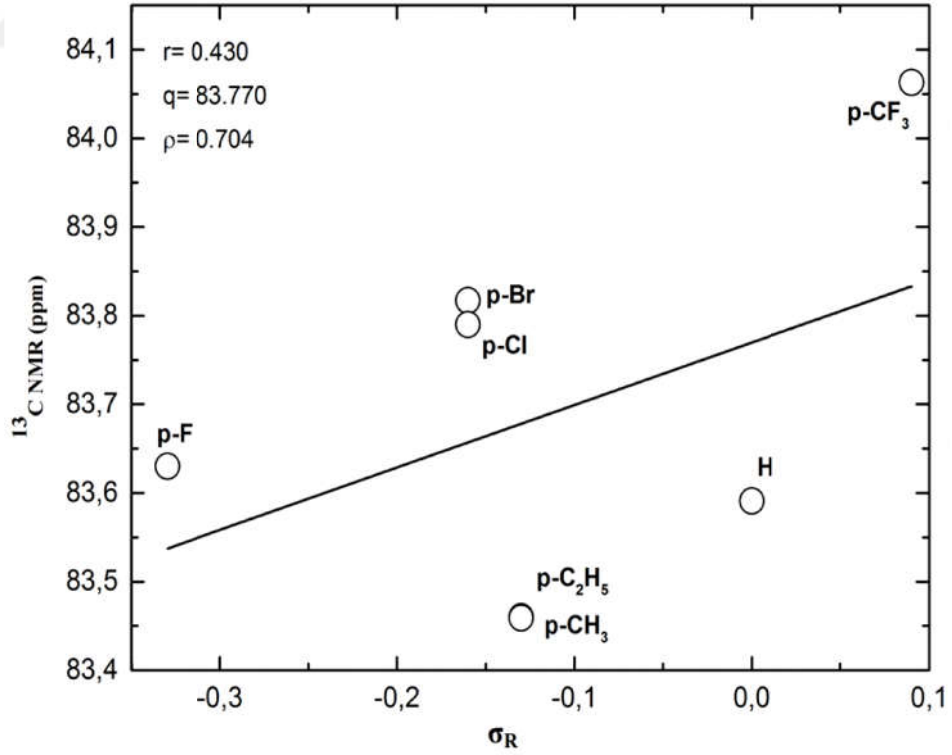
Şekil C.27. İzoksazol bileşiğinin 5  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri



Şekil C.28. İzoksazol bileşiğinin 7  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri

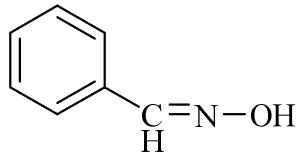


Şekil C.29. İzoksazol bileşiğinin 9  $\text{CH}_2$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri

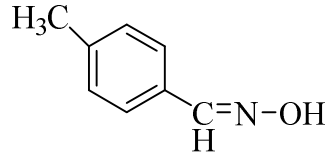


Şekil C.30. İzoksazol bileşiğinin 10  $\text{CH}$  grubuna ait  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymalarına karşı  $\sigma_R$  süstitüent sabitleri

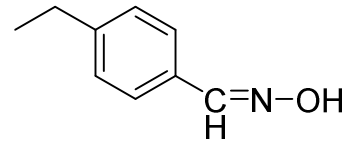
**EK-D. Formül Tablosu**



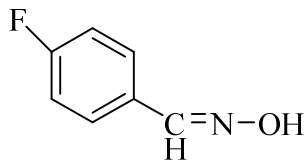
(1a)



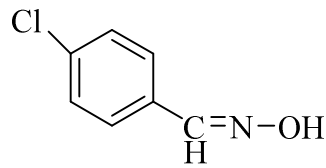
(1b)



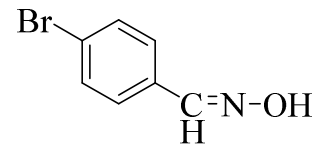
(1c)



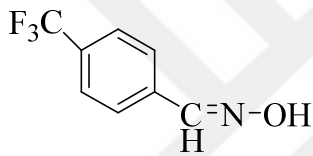
(1d)



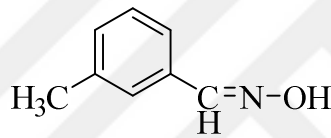
(1e)



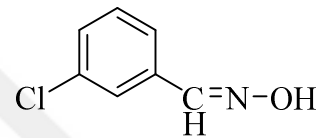
(1f)



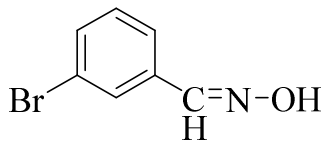
(1g)



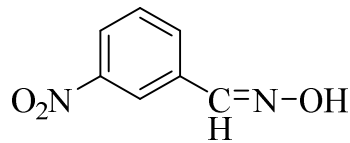
(1h)



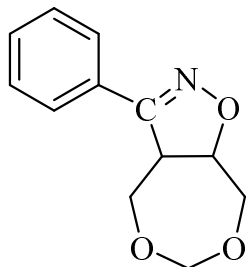
(1i)



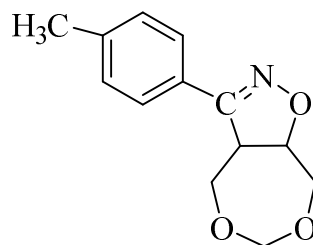
(1j)



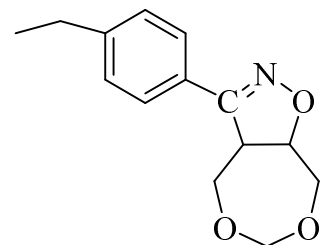
(1k)



(2a)

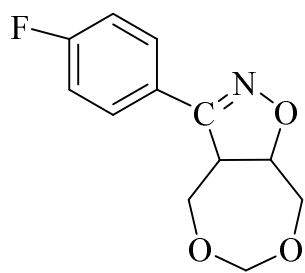


(2b)

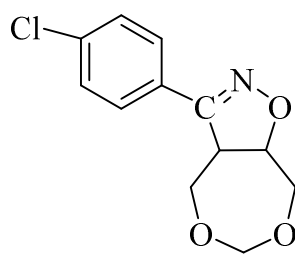


(2c)

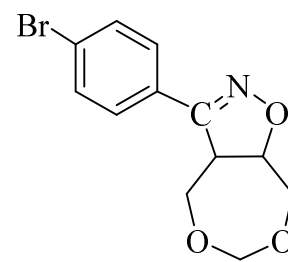




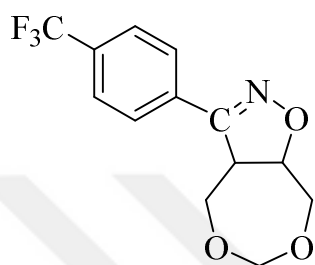
(2d)



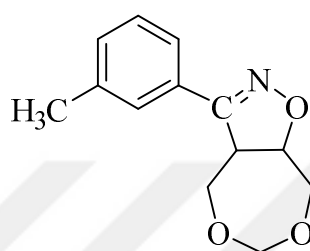
(2e)



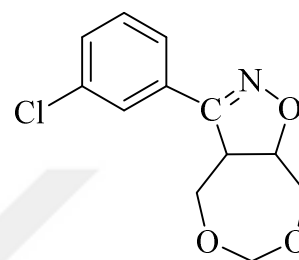
(2f)



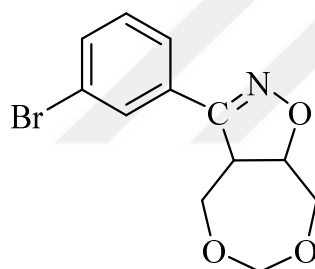
(2g)



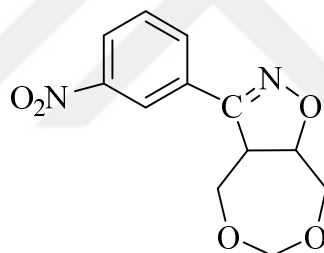
(2h)



(2i)



(2j)



(2k)

## KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- [1] **Yalduz S.**, Kara Y.S., Nitril Oksidin 4,7-dihidro-2H-1,3-dioksepin Bileşğine 1,3 Dipolar Siklokatılma Reaksiyonunun İncelenmesi, *International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)*, Ankara, Turkey, 26-27 April 2018.
- [2] Kara Y.S., **Yalduz S.**, Substituent Effect on Experimental <sup>13</sup>C NMR Chemical Shifts of 3-(substitutedphenyl)-3a,4,8,8a-tetrahydro-[1,3]dioxepino [5,6-d] [1,2] Isoxazole Derivatives, *International Science and Technology Conference (ISTEC 2018)*, Paris, France, 18-20 July 2018.

## ÖZGEÇMİŞ

Sümeyye YALDUZ, 1993 yılında Artvin Arhavi'de doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Kocaeli'de tamamladı. 2011 yılında başladığı Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2016 yılında kimyager olarak mezun oldu. 2016 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

