



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ*FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NİTRİL OKSİT VE AMİDOKSİM KULLANARAK YENİ HETERO
HALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

DOKTORA TEZİ

Y.Kimyager. Yeşim S. KARA

Anabilim Dalı : Kimya

Danışman: Prof.Dr.Hikmet AĞIRBAŞ

KOCAELİ, 2009



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Oksadiazol-5(4*H*)-on, Oksadiazol-5(4*H*)-tiyon ve 4,5-dihidroisoksazol türevleri, çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren heterosiklik bileşiklerdir. 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on, 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon ve 3-sübstitüe-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol bileşiklerinin türevleride biyolojik aktivite gösterebilme potansiyeline sahip olduğu için bunları sentezledik. Bu moleküllerdeki sübstitüentlerin değıştirilmesi ile spektroskopik verilerde meydana gelen değışimler istatikselsel olarak incelenmiştir.¹³C NMR spektrumundaki kimyasal kaymalar üzerine sübstitüentlerin etkisi konusundaki çalışmadan istatikselsel anlamda iyi sonuçlar elde edildi. Fakat IR spektrumundaki dalga sayıları üzerine sübstitüentlerin etkisi konusundaki istatikselsel çalışma sonucunda herhangi bir korelasyon görülememiştir. Ayrıca bundan sonra biyolojik aktiviteye sübstitüentlerin etkisinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

Tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar ki süreçte değerli vaktini ve desteğini sürdüren, çok değerli hocam, tez danışmanım Prof.Dr. Hikmet Ağırbaş'a, teşekkürlerimi sunarım.

Oksadiazol-5(4*H*)-on, oksadiazol-5(4*H*)-tiyon ve 4,5-dihidroisoksazol türevlerinin sentezi ve spektroskopik verilerinin incelenmesi konusundaki çalışmamda bana manevi destek veren tez izleme jüri üyelerim Prof.Dr. Cavit Uyanık ve Yrd.Doç.Dr. Seda Sağdıncı'a yaptıkları fedakarlıklardan dolayı eşim Şükrü Kara'ya ve öğrencülerim Berkay ve Eray Kara'ya teşekkürlerimi sunarım.

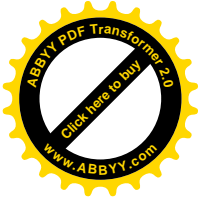


İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER	x
ÖZET	xii
İNGİLİZCE ÖZET	xii
BÖLÜM 1. GİRİŞ	1
1.1 N-Süstitüe Amidoksimlerin Reaksiyonları.....	1
1.2 Oksadiazol ve Tiyadiazollerin Tıbbi Uygulamaları.....	3
1.3 Nitril Oksit ve 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları.....	4
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER	11
BÖLÜM 3. MALZEME VE YÖNTEM	33
3.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler	33
3.2. Kullanılan Çözücüler	33
3.3 Kullanılan Cihazlar	33
BÖLÜM 4. DENEYSEL ÇALIŞMA	34
4.1. Süstitüe Benzaldehytoksimlerin Elde Edilişi	34
4.1.1. <i>p</i> -Metilbenzaldehytoksim (1a).....	34
4.1.2. <i>p</i> -Metoksibenzaldehytoksim (1b)	34
4.1.3. Benzaldehytoksim (1c).....	35
4.1.4 <i>p</i> -Klorobenzaldehytoksim (1d)	35
4.1.5. <i>p</i> -Bromobenzaldehytoksim (1e)	36
4.1.6. <i>p</i> -Florobenzaldehytoksim (1f)	36
4.1.7. <i>p</i> -Nitrobenzaldehytoksim (1g).....	37
4.1.8. <i>p</i> -Siyanobenzaldehytoksim (1h)	38
4.1.9. <i>p</i> -Triflorometilbenzaldehytoksim (1i).....	38
4.1.10. <i>m</i> -Klorobenzaldehytoksim (1j)	39
4.1.11. <i>m</i> -Bromobenzaldehytoksim (1k)	39
4.1.12. <i>m</i> -Florobenzaldehytoksim (1l).....	40
4.1.13. <i>m</i> -Nitrobenzaldehytoksim (1m)	40
4.2. N-(<i>m</i> -tolil)-Süstitüe Fenil-Benzamidoksimlerin Elde Edilişi	41
4.2.1. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -metilbenzamidoksim (2a)	41
4.2.2. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -metoksibenzamidoksim (2b)	42
4.2.3. N-(<i>m</i> -tolil)-benzamidoksim (2c)	42
4.2.4. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -klorobenzamidoksim (2d)	43
4.2.5. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -bromobenzamidoksim (2e).....	44
4.2.6. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -florobenzamidoksim (2f).....	44
4.2.7. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -nitrobenzamidoksim (2g)	45
4.2.8. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -siyanobenzamidoksim (2h).....	46
4.2.9. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>p</i> -triflorometilbenzamidoksim (2i).....	46
4.2.10. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>m</i> -klorobenzamidoksim (2j).....	47



4.2.11. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>m</i> -bromobenzamidoksim (2k).....	48
4.2.12. N-(<i>m</i> -tolil)- <i>m</i> -nitrobenzamidoksim (2m)	49
4.3. 3-Sübstitüe Fenil-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-Oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-On Bileşiklerinin Elde Edilişi	49
4.3.1. 3-(<i>p</i> -tolil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3a).....	49
4.3.2. 3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3b)	50
4.3.3. 3-(fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3c).....	51
4.3.4. 3-(<i>p</i> -klorofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3d).....	52
4.3.5. 3-(<i>p</i> -bromofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3e).....	53
4.3.6. 3-(<i>p</i> -florofenil)- 4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3f)	54
4.3.7. 3-(<i>p</i> -nitrofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3g)	55
4.3.8. 3-(<i>p</i> -siyanofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3h).....	56
4.3.9. 3- <i>p</i> -(triflorometil)fenil-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3i).....	57
4.3.10. 3-(<i>m</i> -klorofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3j).....	57
4.3.11. 3-(<i>m</i> -bromofenil)- 4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3k).....	58
4.3.12. 3-(<i>m</i> -nitrofenil)- 4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3m).....	59
4.4. 3- Sübstitüe Fenil-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-Oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-Tiyon Bileşiklerinin Elde Edilişi	60
4.4.1. 3-(<i>p</i> -tolil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4a).....	60
4.4.2. 3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4b)	61
4.4.3. 3-fenil-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4c).....	62
4.4.4. 3-(<i>p</i> -klorofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4d)	63
4.4.5. 3-(<i>p</i> -bromofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4e).....	64
4.4.6. 3-(<i>p</i> -florofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4f).....	65
4.4.7. 3-(<i>p</i> -nitrofenil)- 4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4g)	66
4.4.8. 3-(<i>p</i> -siyanofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4h).....	67
4.4.9. 3-(<i>p</i> -triflorometil)-tolil-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4i)	68
4.4.10. 3-(<i>m</i> -klorofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4j).....	69
4.4.11. 3-(<i>m</i> -bromofenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4k).....	70
4.4.12. 3-(<i>m</i> -nitrofenil)- 4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4m).....	71
4.5 3-Sübstitüe cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol Bileşiklerinin Elde Edilişi	72
4.5.1. 3-(<i>p</i> -tolil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5a)	72
4.5.2. 3-fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c)	73
4.5.3. 3-(<i>p</i> -klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d).....	74
4.5.4. 3-(<i>p</i> -bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e)	75
4.5.5. 3-(<i>p</i> -florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f)	76
4.5.6. 3-(<i>p</i> -nitrofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g).....	78
4.5.7. 3-(<i>p</i> -siyanofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h).....	79
4.5.8. 3-(<i>p</i> -triflorometil)fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i) ...	80
4.5.9. 3-(<i>m</i> -klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j).....	81
4.5.10. 3-(<i>m</i> -bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k)	82
4.5.11. 3-(<i>m</i> -florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5l).....	83
4.5.12. 3-(<i>m</i> -nitrofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m).....	84
BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	86
5.1. 3,4-Disübstitüe-1,2,4-Oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3) ve 3,4-Disübstitüe-1,2,4-Oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4) Bileşikleri.....	86
5.2. 3-(Sübstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) Bileşikleri	101



KAYNAKLAR.....	108
EKLER.....	114
ÖZGEÇMİŞ.....	203



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1: 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on, 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyonun, 3,4-disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin reaksiyon şeması.....	1
Şekil 1. 2: 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin 3,4-disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on bileşiklerin çevrilmeleri için önerilen mekanizma.....	2
Şekil 1. 3: N-Sübstitüe amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyon şeması	2
Şekil 1. 4: 3,4-disübstitüe-(4H)-1,2,4-Oksadiazin-5(6H)-on bileşiklerinin P ₂ S ₅ ile reaksiyon şeması.....	3
Şekil 1. 5: N-Sübstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile reaksiyon şeması.....	3
Şekil 1. 6: Ortogonal çifte bağ içeren 1,3-dipol.....	4
Şekil 1. 7: Nitril Oksidin 1,3-dipolar siklokatlma reaksiyonunun geçiş hali.....	5
Şekil 1. 8 Aldoksimden başlayarak nitril oksit elde etmenin reaksiyon şeması.....	5
Şekil 1. 9: a-) Siklokatlma frontier orbital kombinasyonu b-)Frontier orbital etkileşimi	6
Şekil 1. 10: Nitril oksidin dimerleşme ürünleri.....	7
Şekil 1. 11: 3,5-di-t-butil-1,2-benzokinona nitril oksidin katılma reaksiyon şeması ..	7
Şekil 1. 12: Furan-3(2H)-on ve furan-2(5H)-on bileşiklerine asetonitril oksidin siklokatlma reaksiyon şeması.....	8
Şekil 1. 13: Asetonitril ile 3(2H) ve 2(5H)-furan-on arasındaki frontier orbital etkileşimi	8
Şekil 1. 14:Allil alkole kiral tartarat ligand varlığında nitril oksidin katılma reaksiyon şeması.....	9
Şekil 1. 15: Allil alkole nitril oksit katılmasında katalizörün işlevi	9
Şekil 2.1: 2-(Sübstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazoller	11
Şekil 2.2: E-2-(X-benziliden)-1-indanon (1), E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2), E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) ve E-2-(X-benziliden)-1-çalkon (4)	14
Şekil 2.3: N-1-p-sübstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil	21
Şekil 2.4: N-1-p-sübstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde elektron çekici sübstitüentlerle π bağı polarisasyonun tersine dönmesi	25
Şekil 2. 5: Sübstitüe stril 4-bromo-1-naftil ketonların sentezi	25
Şekil 2. 6:s-cis izomerindeki bağırsız rezonans yapısı	28
Şekil 2. 7: p-sübstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid p-sübstitüe benzoik asit türevi (II), p-substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), p-substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV)	30
Şekil 5. 1: 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerinin elde edilmiş şeması	86
Şekil 5. 2: Sübstitüe benzaldehiten yola çıkarak hidroksil aminhidroklorür varlığında oksim elde etme mekanizması.....	87
Şekil 5. 3: N-(m-tolil)-Sübstitüebenzamidoksimlerin eldesi.....	88



Şekil 5. 4: Siklohegzanon oksimin klorlanması	89
Şekil 5. 5 : Lawesson reaktifi ve P ₂ S ₅ ' monomer-dimer dengeleri	89
Şekil 5. 6: Lawesson reaktifi ile C=C bağının tiyolanmasıyla tiyofalilik anhidrid eldesinin reaksiyon mekanizması	90
Şekil 5. 7: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3) bileşiklerinin tiyolama mekanizması.....	91
Şekil 5. 8: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3) bileşiklerinde lokalize süstitüent dipolünün , π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi(lokalize polarizasyon)	96
Şekil 5. 9: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi(alan iletimli polar etki)	96
Şekil 5. 10: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4) bileşiklerinde	99
Şekil 5. 11: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi(alan iletimli polar etki)	99
Şekil 5. 12: 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-on (3) ve 3-(süstitüe-fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (4) bileşiklerindeki C=N, C=O ve C=S bağlarındaki karbon atomları üzerine süstitüentlerin ters indüktif etkileri (V ve VI yapıları).....	100
Şekil 5. 13: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinin elde edilmiş şeması.....	101
Şekil 5. 14: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol(5) bileşiklerinde karbon atomları üzerine süstitüentin normal ve ters indüktif etkileri	105
Şekil 5. 15: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde lokalize süstitüent dipolünün bağ elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (lokalize polarizasyon).....	106
Şekil 5. 16: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin bağ elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (alan iletimli polar etki)	106



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: 2-(Süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazol serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	12
Tablo 2. 2: 2-(Süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazol serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP ve DSP istatistiksel sonuçları.....	13
Tablo 2. 3: E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	14
Tablo 2. 4: E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm).....	15
Tablo 2. 5: E-2-(X-benziliden)-1-çalkon (4) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	15
Tablo 2. 6: E-2-(X-benziliden)-1-tetralonlar (2) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları	16
Tablo 2. 7: E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları	16
Tablo 2. 8: E-2-(X-benziliden)-1-çalkonlar (4) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları	17
Tablo 2. 9: E-2-(X-benziliden)-1-tetralonlar (2) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları.....	18
Tablo 2. 10: E-2-(X-benziliden)-1- benzosuberone (3) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları	19
Tablo 2. 11: E-2-(X-benziliden)-1- çalkonlar (4) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları.....	20
Tablo 2. 12: N-1- <i>p</i> -süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbon atomları için bağıl SCS değerleri	22
Tablo 2. 13: N-1- <i>p</i> -süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin SSP analizi	23
Tablo 2. 14: N-1- <i>p</i> -süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin DSP analizi	23
Tablo 2. 15: N-1- <i>p</i> -süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin DSP-NLR analizi	24
Tablo 2. 16: süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerinde s-cis ve s-trans izomerleri için IR gerilme dalga sayısı (cm^{-1}), ^1H NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm).....	26
Tablo 2. 17: süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerinde s-cis ve s-trans izomerleri için IR gerilme dalga sayılarının (cm^{-1}) SSP istatistiksel analizi	27
Tablo 2. 18: süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kaymalarını (ppm) SSP istatistiksel analizi	28
Tablo 2. 19: Süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarını (ppm) SSP istatistiksel analizi	29
Tablo 2. 20: Süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kaymalarının ve ^{13}C NMR kimyasal kaymalarını (ppm) DSP istatistiksel analizi	29



Tablo 2. 21: <i>p</i> -süstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid <i>p</i> -süstitüe benzoik asit türevi (II), <i>p</i> -substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), <i>p</i> -substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV) bileşiklerine ait ¹ H NMR kimyasal kaymaları (N-H) (N=CH)	31
Tablo 2. 22: <i>p</i> -süstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid <i>p</i> -süstitüe benzoik asit türevi (II), <i>p</i> -substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), <i>p</i> -substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV) bileşiklerine ait ¹ H NMR kimyasal kaymalarının (ppm) duel istatiks el analizi	31
Tablo 5. 1: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) bileşiklerinde C=N ve C=O grubularına ait IR titreşim dalga sayıları (cm ⁻¹)	92
Tablo 5. 2: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerinde C=N ve C=S grubularına ait IR titreşim dalga sayıları (cm ⁻¹)	92
Tablo 5. 3: para süstitüentler için F ve R değerleri.....	94
Tablo 5. 4: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) bileşiklerinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve σ , σ^- , σ^+ değerleri	94
Tablo 5. 5: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları	94
Tablo 5. 6: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları.....	95
Tablo 5. 7: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları	95
Tablo 5. 8: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) serisinde ..	95
Tablo 5. 9: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	97
Tablo 5. 10: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları ..	97
Tablo 5. 11: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları.....	97
Tablo 5. 12: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları.....	98
Tablo 5. 13: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) serisinde	98
Tablo 5. 14: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları	100
Tablo 5. 15: 3-(süstitüe fenil)-4-(<i>m</i> -tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları	100
Tablo 5. 16: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm ⁻¹)	102
Tablo 5. 17: para süstitüentler için F ve R değerleri.....	103
Tablo 5. 18: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları (ppm)	103
Tablo 5. 19: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları	104



Tablo 5. 20: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları.....	104
Tablo 5. 21: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları.....	105
Tablo 5. 22: 3-(süstitüe fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları.....	107



SİMGELER

f: Swain-Lupton alan parametresi
F: Swain-Lupton alan sabiti
m: Meta süstitüe
n: Veri Sayısı
o: Orta süstitüe
p: Para süstitüe
q: Kesim noktası
r: Korelasyon katsayısı
R: Swain-Lupton rezonans sabiti
X: Süstitüent
 δ : Kimyasal kayma (ppm)
 ϵ : Bromilov parametresi
 ν : Dalga sayısı (cm^{-1})
 ρ : Korelasyon eğimi
 σ : Hammett süstitüent sabiti
F: Varyans
g: Gram
mL: Mililitre

Alt indisler

F: Alan
I: İndüktif
R: Rezonans

Kısaltmalar

DSP: Dual Substituent parametre
IR: Infrared
NLR: Non-Linear Regresyon
NMR: Nuclear Magnetic Rezonans
SCS: Substituent Chemical Shifts
SD: Standart Sapma
SSP: Single Substituent Parameter



NİTRİL OKSİT VE AMİDOKSİM KULLANARAK YENİ HETERO HALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YEŞİM S. KARA

Anahtar Kelimeler: Nitril oksit, 1,3-Dipolar siklokatalıma, Etilkloroformat, Tiyolama, TLC, IR, NMR, Korelasyon analizi, Sübstitüent etki

Özet: 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerindeki C=N, C=O ve C=S gruplarına ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkisi σ , σ^+ ve σ^- polar sübstitüent sabitleri kullanılarak incelendi. (3) serisinde C=N ve C=O grupları en iyi korelasyonları σ polar sübstitüent sabitiyle verdi. Korelasyon katsayıları r: -0.9564 (C=N) ve r :-0.9348 (C=O) olarak bulundu. (4) serisinde C=N grubu en iyi korelasyonu σ polar sübstitüent sabitiyle verirken, C=S grubu en iyi korelasyonu σ^- polar sübstitüent sabitiyle verdi. Korelasyon katsayıları r: -0.8317 (C=N) ve r :-0.8969 (C=S) olarak bulundu. Sübstitüent etkisine, indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı incelenmesi amacıyla F ve R değerleri kullanılarak DSP analizi uygulandı. Bu analiz sonucunda (3) serisinde C=N grubunun korelasyon katsayısı 0.9837'ye yükselirken, C=O grubunun korelasyon katsayısı 0.9714'e yükseldi. (4) serisinde ise C=N grubunun korelasyon katsayısı 0.9451'ye yükselirken, C=S grubunun korelasyon katsayısı 0.9290'a yükseldi. (3) ve (4) serilerinde C=N, C=O ve C=S gruplarında ters indüktif etki görüldü.

Ayrıca 3-(Sübstitüefenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşğinde C=N, C4, C5, C12 ve C14 nolu karbonlarının ¹³C NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkisi σ , σ^+ ve σ^- polar sübstitüent sabitleri kullanılarak incelendi. C4, C12 karbonları en iyi korelasyonu σ^+ polar sübstitüent sabitiyle verirken, C5, C14 karbonları en iyi korelasyonu σ^- polar sübstitüent sabitiyle verdi. Korelasyon katsayıları r: -0.9698 (C4), r:-0.9198 (C12), r:-0.9208 (C5) ve r:-0.9935 (C14) olarak bulundu. Burada da, DSP analizi daha iyi sonuçlar vermiştir.



SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS BY USING NITRILE OXIDE AND AMIDOXIME

YEŞİM S. KARA

Keywords: Nitrile oxide, 1,3-Dipolar cycloaddition, Ethyl chloroformate, Thiation, TLC, IR, NMR, Correlation analysis, Substituent effect

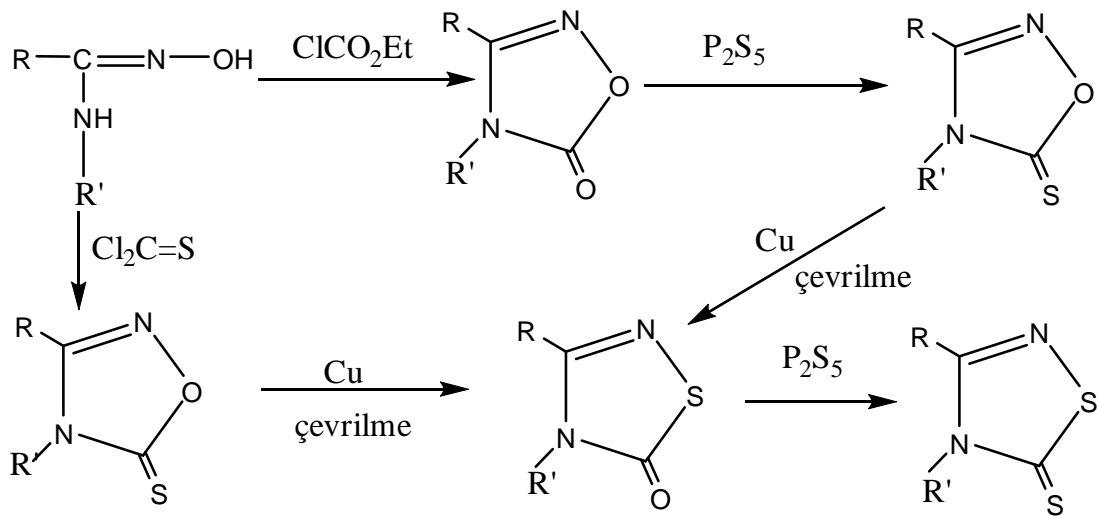
Abstract: Substituent effects on ^{13}C NMR chemical shifts of C=N, C=O and C=S in 3,4-disubstitued-1,2,4-oxadiazole-5(4H)-ones (3) and 3,4-disubstitued-1,2,4-oxadiazole-5(4H)-thiones (4) were investigated by using σ , σ^+ ve σ^- polar substituent constants. In series (3), the correlation coefficients were found as r: -0.9564(σ) (C=N) and r:-0.9348(σ) (C=O) with SSP analysis. In series (4), the correlation coefficients were found as r: -0.8317(σ) (C=N) ve r:-0.8969(σ^-) (C=S) with SSP analysis. In order to investigate the contribution of inductive and resonance effects seperately, DSP analysis was applied by using F and R values. As a result of this analysis, the correlation coefficient of the C=N group arised to 0.9837, while the correlation coefficient of the C=O group arised to 0.9714 in series (3). In series (4), the correlation coefficient of the C=N group arised to 0.9451, while the correlation coefficient of the C=S group arised to 0.9290. Reverse inductive effect was observed on C=N, C=O ve C=S groups of both series (3) and (4).

In addition, substituent effect on ^{13}C NMR chemical shifts of C=N, C4, C5, C12 ve C14 carbon atoms in 3-(substitued phenyl)-cis-4,5-bis(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazoles (5) were investigated by using σ , σ^+ ve σ^- polar substituent constants. In series (5), the correlation coefficients were found as r:-0.9698(σ^+) (C4), r:-0.9198(σ^+) (C12), r:-0.9208(σ^-) (C5) and r:-0.9935(σ^-) (C14) with SSP analysis. Here, DSP analysis also gave better results.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1 N-Süstitüe Amidoksimlerin Reaksiyonları

N-Süstitüe amidoksimlerin etil kloroformat ile reaksiyonundan 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on, bu bileşiğin fosforpenta sülfür (P_2S_5) ile reaksiyonundan 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon'un sentezlendiği, bu bileşiklerinde metalik Cu ile yüksek sıcaklıkta çevirme reaksiyonu sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on, bu bileşiklerinde tekrar fosforpenta sülfür (P_2S_5) ile reaksiyonları sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir [1-8] (Şekil 1.1).

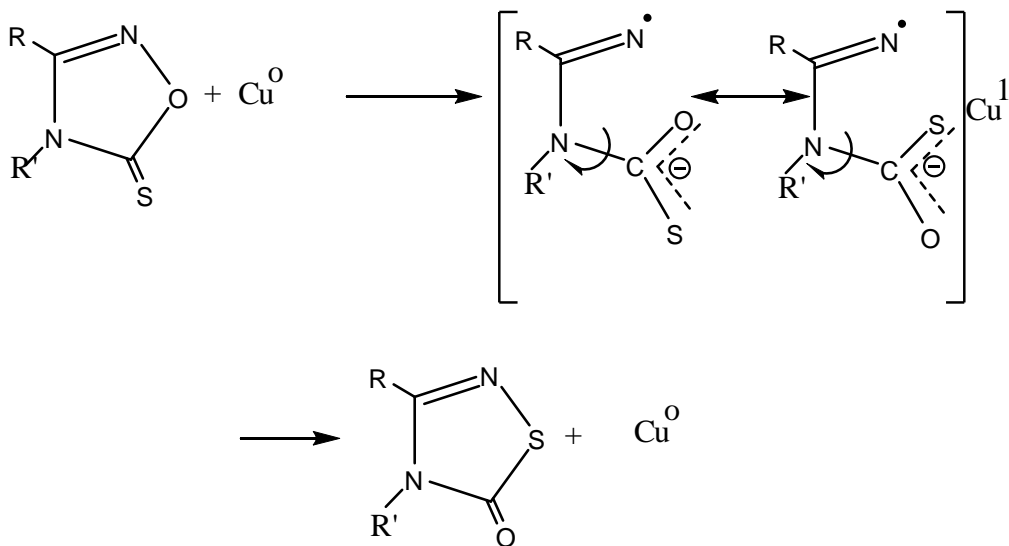


Şekil 1. 1: 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on, 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyonun, 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on ve 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin reaksiyon şeması

3,4-Disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin sentezinde yukarıdaki yöntem alternatif olarak N-süstitüe amidoksimlerin doğrudan tiyofosgenle ($Cl_2C=S$) ile reaksiyonu sonucunda 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin tek reaksiyonla sentezlendiği ve bunların da yine Cu ile çevirme reaksiyonları sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on bileşiklerinin

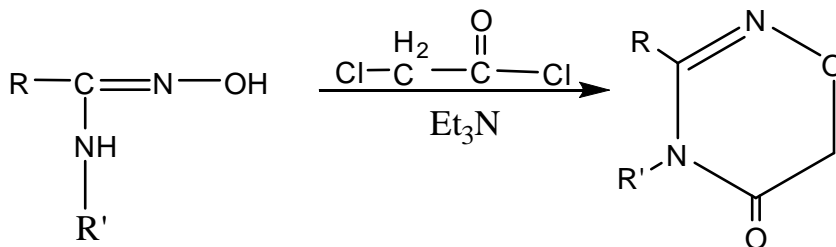
sentezlediği bildirmiştir [7] (Şekil 1.1).

Yukarıda bahsettiğimiz çevrilme reaksiyonlarının mekanizması Sümengen D. ve Petler A. tarafından çalışılmıştır. 3,4-Disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on bileşiklerine çevrilmeleri için aşağıdaki mekanizma önerilmiştir [2] (Şekil 1.2).



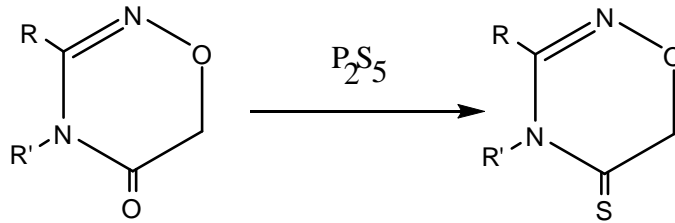
Şekil 1. 2: 3,4-Disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon bileşiklerinin 3,4-disüstitüe-1,2,4-tiyadiazol-5(4H)-on bileşiklerin çevrilmeleri için önerilen mekanizma

N-Süstitüe amidoksimlerin reaksiyonlarına bir diğer örnek de klorasetil klorür ile reaksiyonlarıdır. N-Süstitüe amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyonundan 3,4-disüstitüe-(4H)-1,2,4-oksadiazin-5(6H)-on bileşikleri elde edilmiştir [5], [7-9] (Şekil 1.3).



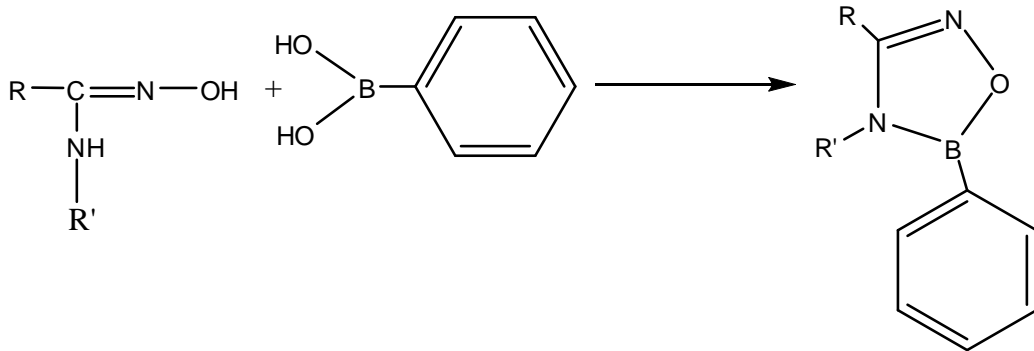
Şekil 1. 3: N-Süstitüe amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyon şeması

Ayrıca sentezlenen 3,4-disübstitüe-(4*H*)-1,2,4-oksadiazin-5(6*H*)-on bileşiklerini fosforpenta sülfür (P_2S_5) ile reaksiyona sokarak 3,4-disübstitüe-(4*H*)-1,2,4-oksadiazin-5(6*H*)-tiyon bileşiklerinin de sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 1.4).



Şekil 1. 4: 3,4-Disübstitüe-(4*H*)-1,2,4-Oksadiazin-5(6*H*)-on bileşiklerinin P_2S_5 ile reaksiyon şeması

Yukarıdaki reaksiyonlara ilave olarak Dürüst, Y., Akcan, M ve çalışma arkadaşları [10], N-sübstitüe amidoksimlerin fenilboronik asit ile reaksiyonlarından 3,4,5-trisübstitüe-1,2,4,5-oksadiazoborol bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.5).



Şekil 1. 5: N-Sübstitüe amidoksimlerin fenil boronik asit ile reaksiyon şeması

1.2 Oksadiazol ve Tiyadiazollerin Tıbbi Uygulamaları

1,2,4-Oksadiazollerin aşağıda belirtilen biyolojik aktiviteleri gösterdikleri bilinmektedir.

- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazol; antimikrobal, antiinflammatori, antiviral ve böcek öldürücü etki [11].
- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazol; antiinflammatori, analjezik, antispazmodik, öksürük ilacı ve lokal anestetik etki [12].

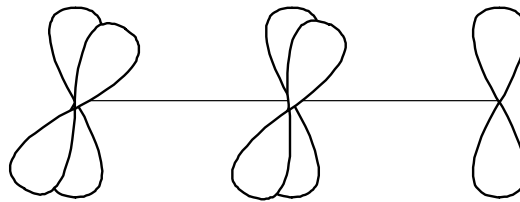
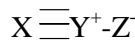
- 3-Sübstitüe-1,2,4-oksadiazol; antifungal, ağrı kesici, böcek öldürücü ve antihelminetik etki [13].
- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazol; antimikrobiale ve antiinflamatör etki [14].
- 3,4-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazol; kardiyovasküler etki [15].
- 5-Sübstitüe-1,2,4-oksadiazol, migren tedavisinde etkin [16].
- 5-Sübstitüe-1,2,4-oksadiazol, antibakteriyel, antifungal etki [17].

1,2,4-Tiyadiazollerin aşağıda belirtilen biyolojik aktiviteleri gösterdikleri bilinmektedir.

- 2,3,5-Trisübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antagonistik etki [18].
- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antitumor etki [19].
- 5-Sübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antifungal etki (United States Patent 3692794) [20].
- 3,5-disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antidiabetik, antibakteriyel, antiülseraktif [21].
- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antimikrobiale [22].
- 3,5-Disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol; antiinflamatör etki[23].

1.3 Nitril Oksit ve 1,3-Dipolar Siklokatalma Reaksiyonları

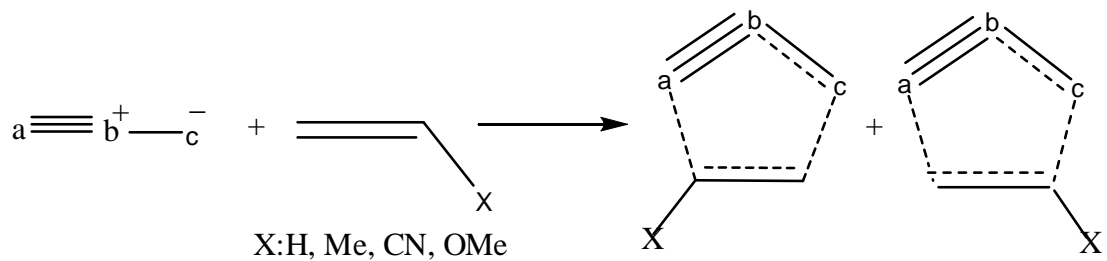
Nitril oksit ortogonal çift bağ içeren bir 1,3-dipoldür. Yani merkez atomu sp hibritlidir. 1,3-dipol adı, 3 atomun π elektron sisteminde, 4 π elektronlarının 3 atomun üzerine delokalize olmasından ileri gelir. Bu nedenle yükleri göstermeden rezonans yapıları yazmak imkansızdır [24] (Şekil 1.6).



Şekil 1. 6: Ortogonal çift bağ içeren 1,3-dipol

Yapısını yukarıda açıklamış olduğumuz nitril oksit $C\equiv C$, $C=C$, $C=N$, $C=O$, $C=S$ gibi doymamış fonksiyonel grup içeren dipolarofillerle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu vermektedir [25].

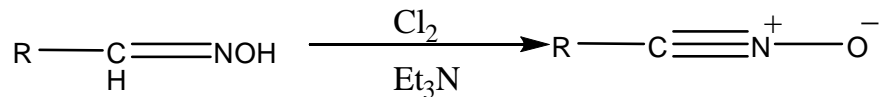
Nitril oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun geçiş hali hakkındaki çalışma Rastelli, A., ve arkadaşları [26] tarafından yapılmıştır. 1,3-Dipol olarak formal nitril oksit ve dipolarofil olarak eten, propen, akrilonitril ve metil vinil eter kullanmışlardır. İki σ bağının oluştuğu simetrik olmayan geçiş halinde dipolün 4 π elektronu ile dipolarofilin 2 π elektronunun etkileşiminin aşağıdaki gibi olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.7).



Şekil 1. 7: Nitril Oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun geçiş hali

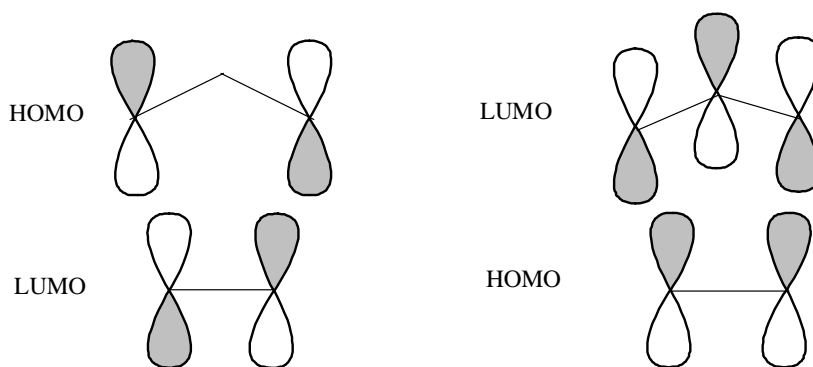
Frontier orbital teorisine göre, bu katılmada reaktantlardan birinin dolu π orbitali ile diğer reaktantın boş π^* orbitali arasında etkileşim olmaktadır [24]. Şekil 1.9 da bu etkileşim gösterilmiştir.

Nitril oksit eldesi için en basit ve elverişli yöntemin aldoksimden başlamak olduğu bildirilmiştir [27] (Şekil 1.8).

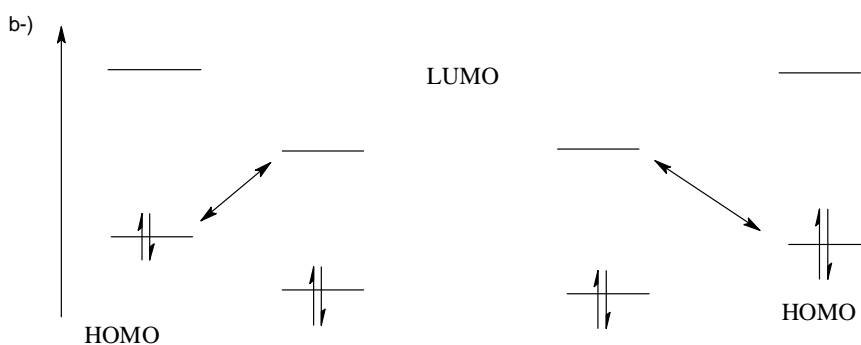


Şekil 1. 8: Aldoksimden başlayarak nitril oksit elde etmenin reaksiyon şeması

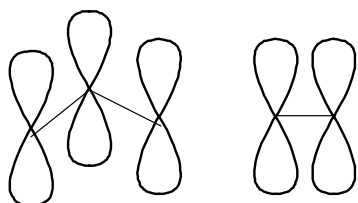
a-)



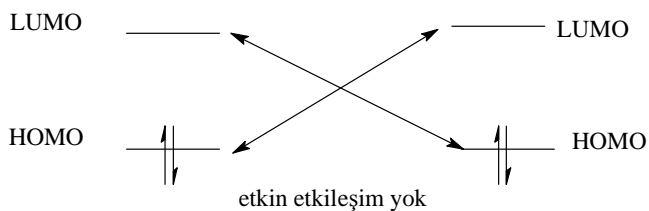
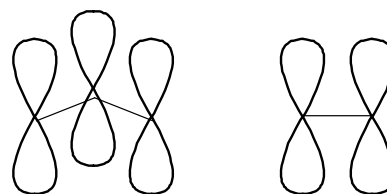
b-)



HOMO dipol-LUMO dipolarofil



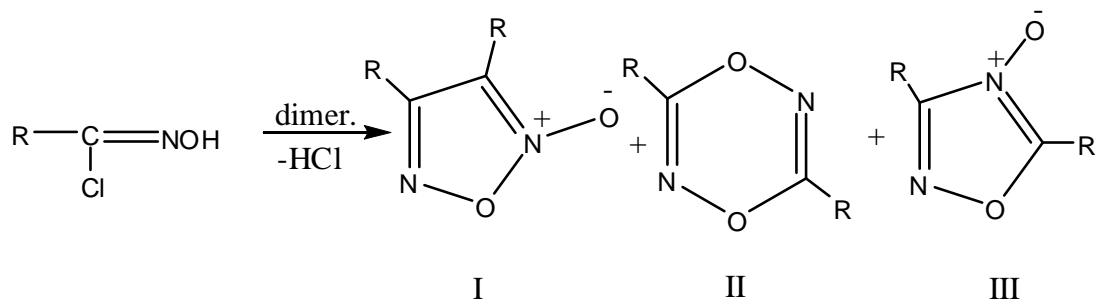
LUMO dipol-HOMO dipolarofil



Şekil 1. 9: a-) Siklokatılmada frontier orbital kombinasyonu b-)Frontier orbital etkileşimi

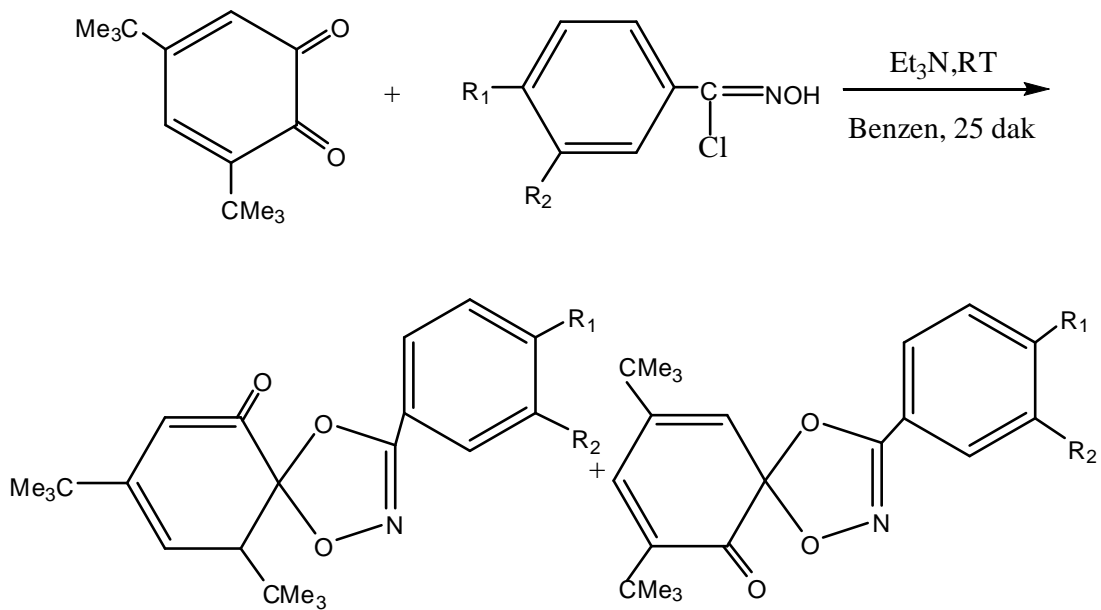
Çok reaktif olan nitril oksit 1,3-dipolar katılma reaksiyonları esnasında oluşturulur ve kullanılır [28]. Çünkü dipolarofil yokluğunda veya yüksek sıcaklıklarda dimerleşerek furaksanları vermektedir. II ve III nolu dimerleşme ürünlerinin ılımlı koşullarda daha

az olduğu bildirilmiştir. Nitril oksidin 1,3-dipolar katılma reaksiyonları esnasında oluşturulması dimerleşmeyi minimize etmektedir [29] (Şekil 1.10).



Şekil 1. 10: Nitril oksidin dimerleşme ürünleri

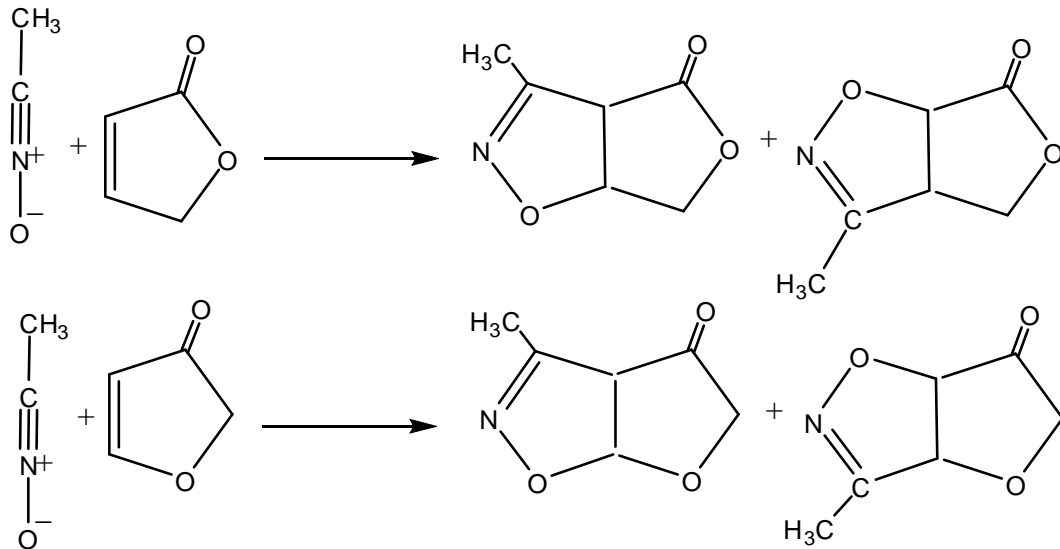
Vijay Nair ve arkadaşları [30], nitril oksidin C=O bağına 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna örnek olarak 3,5-di-t-butil-1,2-benzokinona oda sıcaklığında nitril oksidin katılma reaksiyonunu çalışmışlardır. Reaksiyon sonunda iki izomerik katılma ürünü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.11).



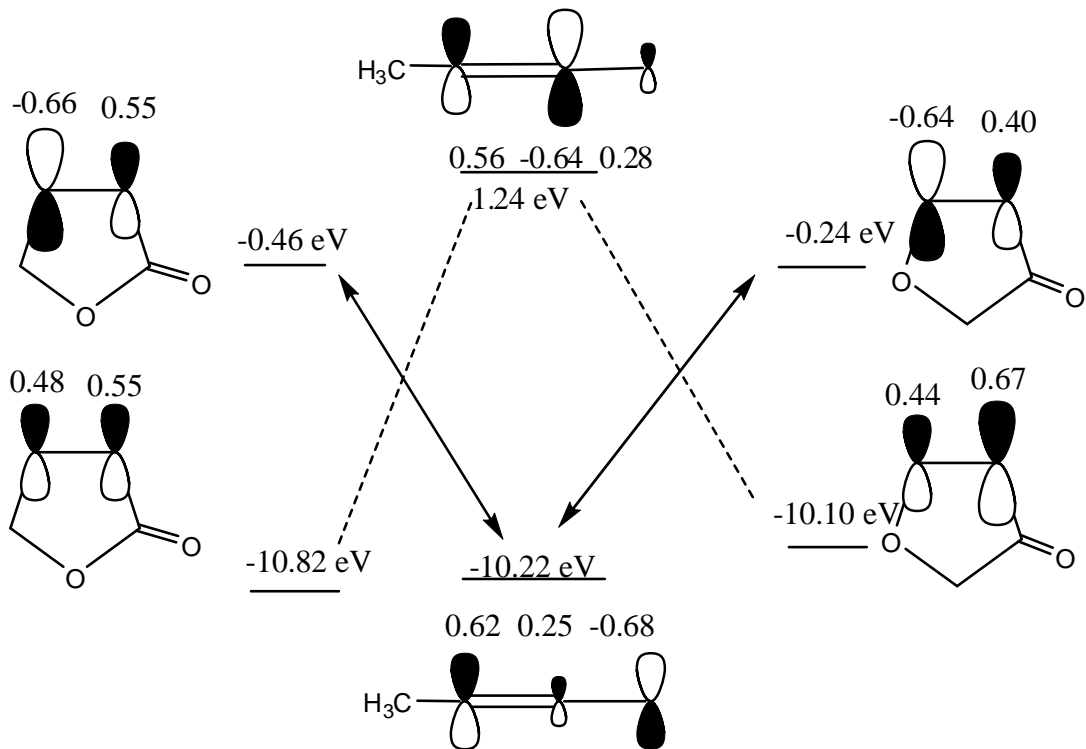
Şekil 1. 11: 3,5-di-t-Butil-1,2-benzokinona nitril oksidin katılma reaksiyon şeması

Nitril oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna diğer bir örneğe, Lee, W.H. ve arkadaşları tarafından verilmiştir. Nitril oksidin C=C bağına 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna örnek olarak furan-3(2H)-on ve furan-2(5H)-on bileşiklerine asetonitril oksit kattıklarını bildirmişlerdir [31] .

Şekil 1.12’ de Furan-3(2*H*)-on ve furan-2(5*H*)-on bileşiklerine asetonitril oksidin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyon şeması gösterilmiştir.



Şekil 1. 12: Furan-3(2*H*)-on ve furan-2(5*H*)-on bileşiklerine asetonitril oksidin siklokatalıma reaksiyon şeması

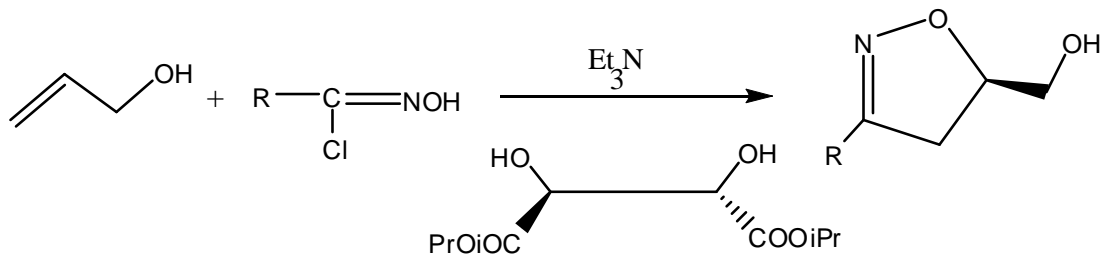


Şekil 1. 13: Asetonitril oksit ile 3(2*H*) ve 2(5*H*)-furan-on arasındaki frontier orbital etkileşimi

Şekil 1.13’ten görüldüğü gibi asetonitrilin 3(2*H*) ve 2(5*H*)-furan-on ile 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarında da genel kural olan elektron eksikliği bulunan

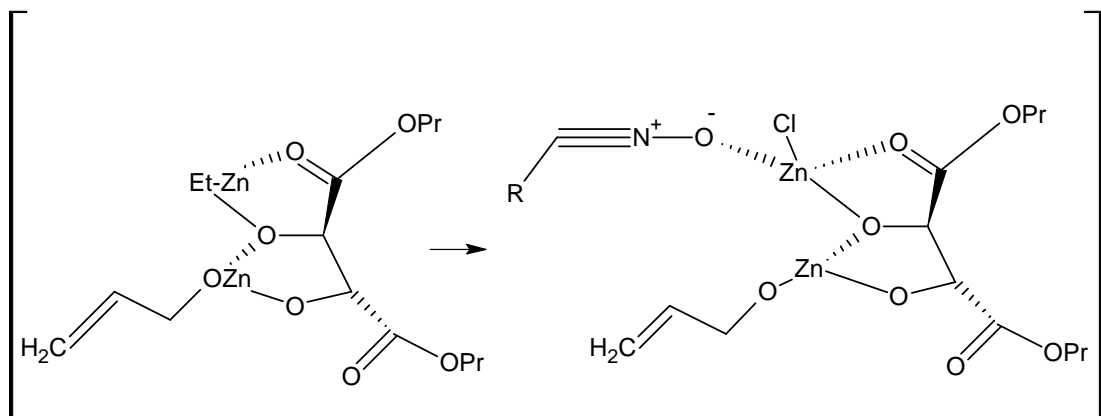
dipolarofil söz konusu olduğunda HOMO(dipol)-LUMO(dipolarofil), elektronca zengin dipolarofil olduğunda bunun tersi olan LUMO(dipol)-HOMO(dipolarofil) kuralına uygun bulunduğu, yani HOMO(dipol)-LUMO(dipolarofil) etkileşiminin gerçekleştiği bildirilmiştir.

Yutaka Ukaji ve Katsuhiko Inomata [32], katalizör olarak Et_2Zn ve diisopropil tartarik asit ester kullanarak allil alkole nitril oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunda %96 oranında enantiyomerik saflıkta ürün elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.14).



Şekil 1. 14:Allil alkole kiral tartarat ligand varlığında nitril oksidin katılma reaksiyon şeması

Katalizörün siklo katılma bölgesinde kiral çevre sağlayarak tek yönlü katılmaya olanak sağladığı bildirilmiştir (Şekil 1.15).



Şekil 1. 15: Allil alkole nitril oksid katılmasında katalizörün işlevi



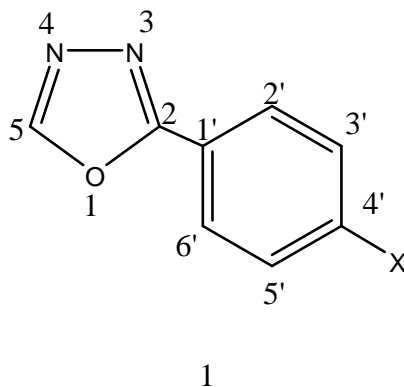
1.4 Dihidroisoksazollerin Tıbbı Uygulamaları

Dihidroisoksazollerin aşağıda belirtilen biyolojik aktiviteleri gösterdikleri bilinmektedir.

- 3-Süstitüe-4,5-dihidroisoksazol, nörolojik sinir sistemine ait hastalıkların tedavisinde [33].
- 3,5-disüstitüe-4,5-dihidroisoksazol, antimikrobiyel etki [34].
- 3,5-disüstitüe-4,5-dihidroisoksazol, Vitamin D prekürser [35].
- 3,5-disüstitüe-4,5-dihidroisoksazol, sakinleştirici etki ve epilepsi hastalığının tedavi etkisi [36].
- 3,5-disüstitüe-4,5-dihidroisoksazol, antihipertensif ve antimikrobiyel etki [37].

BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER

Barbara Nowak-Wydra ve çalışma arkadaşları [38], 2-(süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazol serisini (Şekil 2.1) sentezlemişlerdir. Elde edilen deneysel ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.1' de verilmiştir. Bu seri için SSP (single substituent parametre) ve DSP (dual substituent parametre) analizlerini uygulayarak ^{13}C NMR kimyasal kaymaları üzerine süstitüent etkisini incelemişlerdir (Tablo 2.2).



$\frac{\text{X}}{\text{a; NMe}_2}$

b; NH_2

c; OMe

d; Me

e; H

f; Ph

g; F

h; Br

i; CN

j; NO_2

Şekil 2.1: 2-(Süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazoller



Tablo 2. 1: 2-(Süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazol serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

X	C-2	C-5	C-1'	C-2',6'	C-3'C5'	C-4'
1a	165.72	152.04	110.78	128.99	111.88	152.89
1b	165.05	150.07	113.31	128.97	114.75	164.97
1c	165.50	152.13	115.87	128.87	114.09	162.35
1d	165.55	153.03	121.38	127.46	130.29	143.06
1e	164.71	152.73	123.36	127.01	129.02	131.94
1f	165.09	152.92	122.65	127.90	128.11	145.38
1g	163.69	152.57	119.62	129.17	116.65	164.65
1h	164.55	153.21	127.19	129.05	133.04	122.90
1i	163.33	153.23	127.40	127.64	132.96	115.60
1j	163.48	153.89	129.23	128.36	124.82	150.27

Tablo 2.1'de görüldüğü gibi C-2 karbonu için, elektron salıcı süstitüentler içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar daha düşük manyetik alanda görülürken, elektron çekici süstitüentler içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar daha yüksek alanda görülmektedir. Fakat C-5 ve C-1' karbonları için bunun tam tersi elektron salıcı süstitüentler içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar daha yüksek manyetik alanda görülürken, elektron çekici süstitüentler içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar daha düşük alanda görülmektedir.

SSP (Eşitlik 2.1) ve DSP (Eşitlik 2.2) eşitlikleri, süstitüent kimyasal kaymaları (SCS) analizleri için sıklıkla kullanılan eşitliklerdir ve bu çalışmada da kullanılmışlardır (Tablo 2.2).

$$\text{SCS} = \rho\sigma + q \quad (2.1)$$

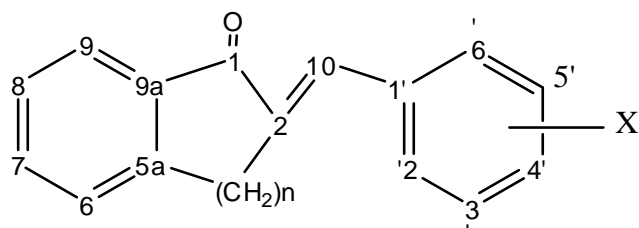
$$\text{DSP} = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + q \quad (2.2)$$

Tablo 2. 2: 2-(Süstitüe-fenil)-1,3,4-oksadiazol serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP ve DSP istatistiksel sonuçları

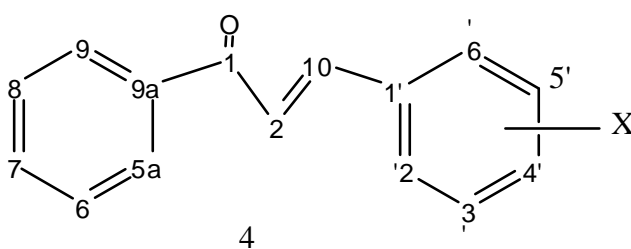
C	ρ_x	Sabit	q	n	r^2
C-2	-1.45 ± 0.35	σ_p	164.62 ± 0.16	10	0.686
	$\rho_I -2.68 \pm 0.50$	σ_I ve σ_R	165.12 ± 0.23	10	0.865
	$\rho_R -0.80 \pm 0.52$				
C-5	1.72 ± 0.47	σ_p	152.52 ± 0.21	10	0.629
	$\rho_I 0.58 \pm 0.99$	σ_I ve σ_R	153.04 ± 0.45	10	0.652
	$\rho_R 3.16 \pm 1.04$				
C-1'	12.12 ± 1.68	σ_p	120.65 ± 0.76	10	0.866
	$\rho_I 5.46 \pm 2.77$	σ_I ve σ_R	123.85 ± 1.25	10	0.924
	$\rho_R 21.77 \pm 2.90$				

Tablo 2.2' de verilen istatikselsel analiz sonuçlarından görüldüğü gibi C-2 karbonuna ait eğimler hem SSP hem de DSP eşitlikleri kullanılarak hesaplanmıştır. Süstitüent kimyasal kaymaları (SCS) analizlerinin her ikisinde de eğim (-) negatif işaretlidir. Negatif eğim ters indüktif etkiyi işaret etmektedir. Fakat istatikselsel analizi yapılan diğer iki karbonda eğimler (+) pozitifdir. Yani bu karbonlarda normal indüktif etki görülmüştür. Oksadiazol halkasındaki hiçbir karbon Hammett korelasyon sabiti olan σ_p (σ^-) ile korelasyon vermemiştir. Ancak DSP istatikselsel çalışmasından anlamlı sonuçlar elde edilebilmiştir. Tablo 2.2'den C-2'nin ρ_I/ρ_R 'nin değeri 3.35 olduğu görülür. Bundan da bu karbonda indüktif etkinin baskın olduğu anlaşılır. Bu da C=N bağının elektron yoğunluğunu tekrar polarize etmesi şeklinde açıklanabilir. C-5 ve C-1' karbonlarda ise ρ_I/ρ_R 'nin değerleri sırasıyla 0.186 ve 0.250 dir. Bu nedenle bu karbonlarda rezonans etkinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır.

Pal Perjesi ve çalışma arkadaşları [39], E-2-(X-benziliden)-1-indanon (1) [40], E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2), E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone(3) ve E-2-(X-benziliden)-1-çalkon(4) bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.2). Bunlarda 2, 3 ve 4 nolu serilerde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları üzerine süstitüent etkisini incelemişlerdir (Tablo 2.3).



1(n=1), 2(n=2), 3(n=3)



Şekil 2.2: E-2-(X-benziliden)-1-indanon (1), E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2), E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) ve E-2-(X-benziliden)-1-çalkon (4)

Tablo 2. 3: E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

C	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
C1	187.9	187.7	187.8	187.9	187.7	187.6	187.6	187.2	187.2
C2	135.4	131.0	133.5	134.7	135.2	135.9	136.0	138.0	138.5
C5a	143.2	142.9	143.0	143.2	143.1	143.1	143.1	143.1	143.1
C9a	133.4	134.0	133.6	133.5	133.4	133.3	133.3	133.0	133.0
C10	136.6	137.8	136.6	136.8	135.5	135.2	135.2	134.0	133.6
C1'	135.8	123.5	128.3	132.9	131.9	134.2	134.7	140.5	142.5
C4'	128.5	150.5	159.9	138.8	162.6	134.4	122.7	111.7	147.2

E-2-(X-benziliden)-1-tetralon (2) seri için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.3'de verilmiştir.



Tablo 2. 4: E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

C	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
C1	198.0	198.2	198.1	198.1	197.8	197.7	197.7	197.3	197.2
C2	137.8	133.1	135.7	137.0	137.5	138.4	138.5	140.6	141.1
C5a	139.6	139.5	139.6	139.6	139.5	139.5	139.5	139.5	139.5
C9a	138.7	139.5	139.0	138.8	138.6	138.5	138.5	138.0	137.9
C10	138.0	138.5	137.7	138.0	136.7	136.5	136.6	135.5	135.1
C1'	135.7	123.2	128.2	132.8	131.8	134.2	134.6	140.4	142.4
C4'	128.6	150.7	160.1	138.8	162.7	134.5	122.8	111.8	147.3

E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2. 5: E-2-(X-benziliden)-1-çalkon (4) serisi için serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

C	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
C1	190.5	190.6	190.5	190.6	190.3	190.2	190.2	189.6	189.6
C2	122.1	116.9	119.7	121.1	121.8	122.4	122.5	125.0	125.7
C5a	128.5	128.3	128.4	128.4	128.4	128.5	128.5	128.5	128.5
C9a	138.2	139.5	138.5	138.3	138.1	138.0	138.0	137.5	137.5
C10	144.8	145.8	144.6	144.9	143.5	143.2	143.3	142.0	141.4
C1'	134.9	122.6	127.6	132.1	131.1	133.4	133.8	139.1	141.0

E-2-(X-benziliden)-1-çalkon (4) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.5'de verilmiştir. E-2-(X-benziliden)-1-tetralonlar (2), E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3), E-2-(X-benziliden)-1-çalkonlar (4) olmak üzere üç seride de ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının (ppm), σ ve σ^+ substituent sabitleri ile Hammett (Eşitlik 2.3) ve Brown-Okamoto (Eşitlik 2.4) denklemlerine uygun korelasyon verdiği bildirilmiştir.



$$SCS(^{13}C) = \rho \sigma + q \quad (2.3)$$

$$SCS(^{13}C) = \rho \sigma^+ + q \quad (2.4)$$

Burada, $SCS(^{13}C)$ ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm), ρ doğrunun eğimi, q kesim noktası, σ Hammett sabiti ve σ^+ Brown-Okomoto sabitidir. 2, 3 ve 4 serilerine ait istatistiksel sonuçlar Tablo 2.6, 2.7 ve 2.8'de verilmiştir.

Tablo 2. 6: E-2-(X-benziliden)-1-tetralonlar (2) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları

C	Sabit	r	SD	ρ	q	F	n
C2	σ	0.994	0.28	4.64±0.20	135.0	537	9
C2	σ^+	0.992	0.31	2.98±0.14	135.7	436	9
C9a	σ	0.998	0.02	-0.61±0.01	133.4	1858	9
C9a	σ^+	0.982	0.06	-0.39±0.03	133.3	190	9
C10	σ	0.970	0.36	-2.76±0.26	135.9	113	9
C10	σ^+	0.911	0.61	-1.67±0.29	135.5	34	9
C1'	σ	0.960	1.71	11.35±1.25	132.9	83	9
C1'	σ^+	0.968	1.54	7.37±0.72	134.8	104	9

Tablo 2. 7: E-2-(X-benziliden)-1-benzosuberone (3) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları

C	Sabit	r	SD	ρ	q	F	n
C2	σ	0.994	0.29	4.93±0.21	137.4	562	9
C2	σ^+	0.992	0.33	3.17±0.15	138.2	421	9
C9a	σ	0.999	0.03	-0.99±0.02	138.7	2745	9
C9a	σ^+	0.982	0.10	-0.63±0.05	138.5	193	9
C10	σ	0.938	0.44	-2.27±0.32	137.1	51	9
C10	σ^+	0.858	0.65	-1.34±0.30	136.8	20	9
C1'	σ	0.962	1.71	11.52±1.24	132.8	86	9
C1'	σ^+	0.970	1.52	7.49±0.71	134.7	111	9



Tablo 2. 8: E-2-(X-benziliden)-1-çalkonlar (4) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatistiksel sonuçları

C	Sabit	r	SD	ρ	q	F	n
C2	σ	0.993	0.34	5.38±0.25	121.5	473	9
C2	σ^+	0.990	0.39	3.46±0.19	122.3	349	9
C9a	σ	0.998	0.03	-0.97±0.02	138.2	1699	9
C9a	σ^+	0.986	0.08	-0.62±0.04	138.0	253	9
C10	σ	0.957	0.44	-2.82±0.32	143.9	76	9
C10	σ^+	0.887	0.71	-1.68±0.33	143.5	26	9
C1'	σ	0.961	1.64	11.02±1.20	132.0	85	9
C1'	σ^+	0.974	1.36	7.19±0.64	133.8	128	9

Her üç seride de C2, C9 ve C1'ye ait ^{13}C NMR kimyasal kaymaları hem σ hem de σ^+ ile kabul edilebilir iyi korelasyonlar vermişlerdir. 2, 3 ve 4 serilerinin analogları olan E-2-(X-benziliden)-1-indanonlar (1) serisi için yapılan SSP analizinde de [40] yüksek r değerleri bulunduğu bildirilmiştir. 1, 2, 3 ve 4 serilerinde C2 karbonuna ait ρ değerleri sırasıyla 5.39, 4.64, 4.39, 5.38 dir. Bu sayısal sonuçlardan indonlarda (1) ve çalkonlarda (4) ρ değerlerinin tetralon (2) ve benzosuberona(3) serilerinden daha yüksek olduğu görülür. Bu da 1 ve 4 serilerinin daha düzlemsel yapıda olduğunu ve daha güçlü bir rezonans etkileşime sahip olduğunu göstermektedir.

C10 atomunun ^{13}C NMR kimyasal kaymaları bu karbonun süstitüent etkilere karşı daha az hassas olduğunu göstermektedir. 1, 2, 3 ve 4 serilerinde ρ değerleri sırasıyla -2.62 [40], -2.76, -2.27, -2.82 dir. C2 ve C1' karbonlarına ait SSP istatistik sonuçlarından bu atomların σ ve σ^+ ile lineer ilişkileri olduğunu ve eğimlerinin pozitif olmasından da normal indüktif etki ile etkilendiği anlaşılmıştır. C9a ve C10 karbonlarında ise eğim negatiftir. Yani bu karbonlarda ters indüktif etki söz konusudur.



Tablo 2. 9: E-2-(X-benziliden)-1-tetralonlar (2) serisi için ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları

C	model	r	SD	ρ_R	ρ_F	q	F	n
C2	A	0.991	0.35	7.43±0.60	3.65±0.56	135.4	163	9
C2	B	0.991	0.36	7.52±0.60	3.57±0.53	135.5	158	9
C2	C	0.996	0.23	6.00±0.24	1.87±0.21	135.6	386	9
C2	D	0.995	0.27	2.85±0.17	3.48±0.40	135.5	279	9
C9a	A	0.987	0.05	-0.84±0.09	-0.61±0.09	133.4	115	9
C9a	B	0.987	0.05	-0.87±0.09	-0.59±0.08	133.4	117	9
C9a	C	0.989	0.05	-0.74±0.05	-0.31±0.05	133.4	140	9
C9a	D	0.996	0.03	-0.33±0.02	-0.57±0.05	133.4	360	9
C10	A	0.998	0.09	-2.68±0.16	-4.04±0.15	136.6	922	9
C10	B	0.997	0.11	-2.89±0.19	-3.79±0.17	136.4	584	9
C10	C	0.989	0.24	-2.85±0.25	-2.20±0.22	136.3	130	9
C10	D	0.990	0.22	-1.05±0.14	-3.80±0.33	136.5	150	9
C1'	A	0.999	0.23	21.92±0.40	5.38±0.37	135.8	2428	9
C1'	B	0.999	0.28	22.04±0.47	5.32±0.41	135.8	1680	9
C1'	C	0.994	0.73	15.75±0.75	3.31±0.68	135.3	248	9
C1'	D	0.974	1.51	7.98±0.95	5.44±2.24	135.6	55	9

Sübstitüentlerin rezonans ve alan etkilerini ayrı ayrı incelemek ve bu etkilerden hangisinin daha çok katkıda bulunduğunu açıklamak için Eşitlik 2.5 kullanılarak DSP analizleri uygulanmıştır (2 serisi için Tablo 2.9, 3 serisi için Tablo 2.10, 4 serisi için Tablo 2.11).

$$\text{SCS}(^{13}\text{C}) = \rho_F F + \rho_R R + q \quad (2.5)$$

Burada $\text{SCS}(^{13}\text{C})$, ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm), q kesim noktası, F ve R sırasıyla alan etki ve rezonans etkisi sübstitüent sabitlerini [41], ρ_F ve ρ_R ise karbon atomlarının sırasıyla alan ve rezonans etkilere karşı duyarlılıklarını ifade eden eğimlerdir. Tablo2.19'da yer alan A, σ_F ve σ_R^0 (Reynolds)[41]; B, σ_I ve σ_R^0 (Taft)[41]; C, F ve R (Swain)[41]; D, σ_I ve σ_R^+ (Taft)[41] sabitleridir.



Tablo 2. 10: E-2-(X-benziliden)-1- benzosuberona (3) serisi için serisi için ¹³C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları

C	M	r	SD	ρ_R	ρ_F	q	F	n
C1	A	0.986	0.07	-0.78±0.12	-0.95±0.11	198.0	108	9
C1	B	0.979	0.08	-0.85±0.14	-0.86±0.12	197.9	70	9
C1	C	0.994	0.05	-0.72±0.05	-0.59±0.04	198.0	247	9
C1	D	0.940	0.14	-0.27±0.09	-0.90±0.21	198.0	23	9
C2	A	0.991	0.36	7.86±0.62	3.90±0.58	137.8	172	9
C2	B	0.991	0.37	7.96±0.62	3.80±0.55	137.9	166	9
C2	C	0.996	0.23	6.35±0.24	2.01±0.22	138.0	423	9
C2	D	0.994	0.29	3.02±0.18	3.72±0.43	137.9	270	9
C9a	A	0.990	0.08	-1.41±0.14	-0.96±0.13	138.7	143	9
C9a	B	0.990	0.08	-1.44±0.13	-0.93±0.12	138.7	151	9
C9a	C	0.992	0.07	-1.22±0.07	-0.49±0.07	138.6	190	9
C9a	D	0.997	0.01	0.14±0.01	0.19±0.02	129.1	470	9
C10	A	0.999	0.06	-1.77±0.11	-3.82±0.10	137.9	1419	9
C10	B	0.995	0.13	-1.99±0.22	-3.55±0.20	137.8	313	9
C10	C	0.989	0.20	-2.15±0.21	-2.13±0.19	137.7	130	9
C10	D	0.984	0.24	-0.68±0.15	-3.59±0.10	137.8	90	9
C1'	A	0.999	0.27	22.18±0.46	5.51±0.43	135.7	1919	9
C1'	B	0.999	0.32	22.30±0.54	5.46±0.48	135.7	1310	9
C1'	C	0.995	0.70	15.99±0.72	3.35±0.65	135.2	277	9
C1'	D	0.975	1.48	8.10±0.93	5.56±2.20	135.5	59	9



Tablo 2. 11: E-2-(X-benziliden)-1- çalkonlar (4) serisi için ¹³C NMR kimyasal kaymalarının DSP istatistiksel sonuçları

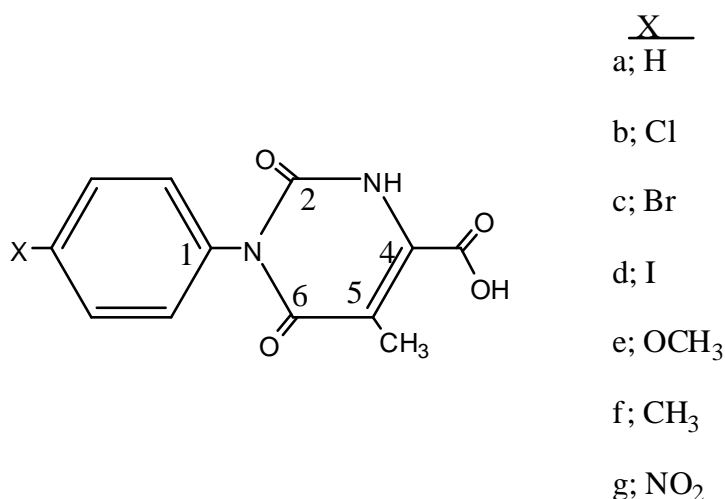
C	M	r	SD	ρ_R	ρ_F	q	F	n
C1	A	0.975	0.10	-0.68±0.17	-1.16±0.16	190.5	59	9
C1	B	0.965	0.12	-0.77±0.20	-1.05±0.17	190.4	41	9
C1	C	0.990	0.06	-0.70±0.07	-0.72±0.06	190.5	148	9
C1	D	0.928	0.17	-0.22±0.11	-1.10±0.21	190.5	19	9
C2	A	0.992	0.38	8.70±0.65	4.16±0.60	122.0	192	9
C2	B	0.992	0.37	8.80±0.62	4.07±0.55	122.1	196	9
C2	C	0.997	0.25	6.96±0.26	2.16±0.23	122.1	441	9
C2	D	0.993	0.36	3.31±0.23	4.00±0.54	122.1	207	9
C9a	A	0.986	0.09	-1.40±0.15	-0.92±0.14	138.2	109	9
C9a	B	0.987	0.09	-1.42±0.15	-0.89±0.13	138.2	114	9
C9a	C	0.990	0.08	-1.20±0.08	-0.46±0.07	138.1	150	9
C9a	D	0.997	0.04	-0.55±0.03	-0.87±0.07	138.2	440	9
C10	A	0.998	0.10	-2.54±0.17	-4.37±0.15	144.7	881	9
C10	B	0.996	0.14	-2.78±0.23	-4.07±0.21	144.6	416	9
C10	C	0.989	0.24	-2.81±0.25	-2.43±0.22	144.5	139	9
C10	D	0.985	0.29	-0.97±0.18	-4.12±0.43	144.6	96	9
C1'	A	0.998	0.37	21.34±0.63	5.07±0.59	134.8	904	9
C1'	B	0.998	0.44	21.40±0.74	5.08±0.66	134.8	627	9
C1'	C	0.996	0.60	15.40±0.62	2.98±0.56	134.4	342	9
C1'	D	0.980	1.28	7.84±0.80	5.11±1.90	134.6	73	9

Tablo 2.9, 2.10 ve 2.11 de görüldüğü gibi C1 her üç seride de en zayıf etkileşimi vermektedir. 3 ve 4 nolu serilerde de (model C olan Swain) F ve R ile mevcut korelasyonların içinde en iyisini vermiştir. 2, 3 ve 4 serisinin analogu olan 1 serisinde de C1 karbonu için en iyi korelasyonu F ve R sabitleriyle [40] verdiği bildirilmiştir. ρ eğimin küçük olması 4' pozisyonundaki sübstitüentten C1 karbonun çevresindeki elektron yoğunluğunun daha az etkilendiği şeklinde açıklanabilir. C1, C9a ve C10 atomlarının eğimleri negatiftir. Daha önce ifade ettiğimiz gibi bu ters indüktif etkiyi işaret etmektedir. C2 karbonunu incelediğimizde 4.seri olan E-2-(X-benziliden)-1- çalkonlarda, yani açık zincirli yapıda, ρ_F ve ρ_R değerleri diğerlerine göre daha

yüksektir. En düşük değerini de 2. seride almaktadır. Daha önce incelendiği bildirilmiş [40] olan 1. seride de ρ_F ve ρ_R değerleri 2 ve 3 serilerine göre yüksek bulunmuştur. Buradan C2 karbonunun daha düzlemsel olan 1 ve 4 serilerinde süstitüent etkilerine karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir. C9 karbonunun ρ_F ve ρ_R değerleri dört seride hemen hemen aynı değerlerdedir. C10 karbonunda rezonans etkiler dört seride de C2 karbonundan daha küçüktür ve ρ_F değerleri birbirine çok yakın bulunmuştur.

C1' ve C2 de pozitif eğimden dolayı normal indüktif etki, C1, C9 ve C10 nolu karbonlarda da negatif eğimden dolayı ters indüktif etki görülmüştür. Burada elektron salıcı süstitüentler içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar daha düşük manyetik alanda, elektron çekici süstitüent içeren bileşiklere ait kimyasal kaymalar ise daha yüksek manyetik alanda görülmektedir (ters indüktif etki).

Fathi H. Assaleh ve çalışma arkadaşları [42], N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde (Şekil 2.3) ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına süstitüent etkisini SSP, DSP ve DSP-LNR yöntemlerini kullanarak incelemişlerdir. N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinin ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.3: N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil



Tablo 2. 12: N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbon atomları için bağıl SCS değerleri

X	C-2	C-4	C-5	C-6	COOH	C _{Ph-1}
H	149.96	137.98	109.68	164.26	163.15	135.64
Cl	-0.155	0.075	-0.234	-0.084	-0.049	-1.087
Br	-0.189	0.092	-0.046	-0.142	-0.039	-0.636
I	-0.252	0.073	-0.122	-0.214	-0.095	-0.176
OCH ₃	0.193	-0.147	-0.062	0.176	0.023	-7.532
CH ₃	0.062	-0.097	-0.014	0.054	0.019	-2.645
NO ₂	-0.408	-0.323	-0.020	-0.280	-0.083	5.981

¹³C NMR kimyasal kaymalarının (ppm), Hammett σ ile korelasyon çalışmalarında SSP eşitliğinin kullanıldığı (Eşitlik 2.6) (Tablo 2.13), DSP istatistiksel çalışmalarında da ise (Eşitlik 2.7) (Tablo 2.14) DSP eşitliği kullanıldığı bildirilmiştir.

$$SCS = \rho \sigma + q \quad (2.6)$$

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + q \quad (2.7)$$

N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerine ait SCS değerleri Eşitlik 2.7'ye uygun şekilde indüktif skala σ_I ve rezonans skalalarının (σ_R^o , σ_R^{BA} , σ_R^+) [41] ayrı ayrı her biri ile korelasyon vermektedir (Tablo 2.14).

DSP eşitliklerinde yer alan σ_R rezonans skalaları, rezonans etkileşimin daha uzun ve kesintisiz olduğu bazı durumlarda tek başına geçerli olmamaktadır. Bromilow ve çalışma arkadaşları [43] incelenen bölgenin elektron isteğine bağlı olarak rezonans skalasının değişkenlik gösterdiğini hesaba katan ve farklı σ_R skalalarını bir bütün olarak ele alan DSP-NLR (dual substituent parameter non-linear resonance) yöntemini ortaya koymuşlardır. Bromilow ve çalışma arkadaşları bu yöntemi geliştirirken, incelenen bölgeye bağlanan grubun krakteristiği olan ϵ parametresini kullanarak 15 tane *p*-disüstitüe benzen molekülü için eşitlik 2.8'i türetmişlerdir. N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşikleri için DSP-NLR analizi Tablo 2.15 'de verilmiştir.

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R^o / (1 - \varepsilon \sigma_R^o) + q \quad (2.8)$$

Tablo 2. 13: N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin SSP analizi

Karbon	ρ	q	r	SD	F	n
C-2	-0.563	-0.028	0.949	0.071	45	7
C-6	-0.418	-0.012	0.906	0.073	23	7
C-4	0.443	-0.016	0.997	0.012	995	7
C _{C=O}	-0.113	-0.016	0.816	0.030	10	7

Tablo 2.13'deki sayısal değerler incelendiğinde C-4 karbonu dışında kalan karbonlarda SSP analiz sonuçlarından çok iyi korelasyonlar elde edilmediği görülmektedir. Ayrıca eğimleri olan ρ 'nin sayısal değerleri incelendiğinde C-2, C-6 ve karboksil karbonunda negatifken, C-4 karbonunda pozitif olduğu görülmektedir.

Tablo 2. 14: N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin DSP analizi

C	Skala	ρ_I	ρ_R	q	r	SD	F	n
C-2	σ_R^O	-0.553	-0.626	-0.011	0.972	0.064	26	7
C-2	σ_R^{BA}	-0.537	-0.523	-0.010	0.991	0.036	84	7
C-2	σ_R^+	-0.539	-0.336	-0.023	0.995	0.029	137	7
C-6	σ_R^O	-0.367	-0.449	-0.006	0.959	0.058	17	7
C-6	σ_R^{BA}	-0.370	-0.419	-0.005	0.983	0.038	42	7
C-6	σ_R^+	-0.371	-0.270	-0.016	0.988	0.031	63	7
C-4	σ_R^O	0.419	0.516	-0.012	0.996	0.020	169	7
C-4	σ_R^{BA}	-0.425	-0.412	-0.017	0.997	0.016	287	7
C-4	σ_R^+	0.427	0.262	-0.008	0.997	0.018	225	7
C _{C=O}	σ_R^O	-0.124	-0.092	0.003	0.971	0.013	25	7
C _{C=O}	σ_R^{BA}	-0.125	-0.078	-0.003	0.985	0.009	50	7
C _{C=O}	σ_R^+	-0.125	-0.051	0.000	0.991	0.007	85	7
C _{Ph-1}	σ_R^O	6.007	18.486	-0.211	0.993	0.650	111	7
C _{Ph-1}	σ_R^{BA}	6.205	14.802	-0.385	0.998	0.366	354	7
C _{Ph-1}	σ_R^+	6.276	9.394	-0.061	0.995	0.587	137	7

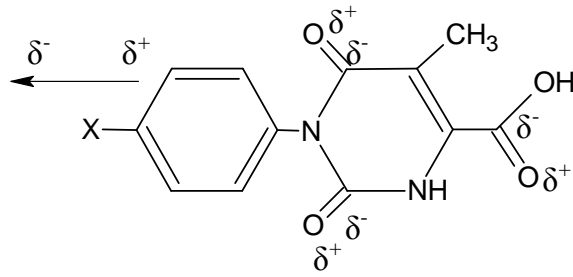


Tablo 2.14 incelendiğinde C-2, C-6 ve C_{C=O} karbonlarına ait SCS değerlerinin en iyi korelasyonu σ_R^+ ile verdiği görülmektedir. C-4 ve C_{Ph-1} karbonlarının ise en iyi korelasyonu σ_R^{BA} ile verdiği görülmektedir. ρ değerleri incelendiğinde ρ_I değerlerinin fazla değişmediği fakat ρ_R değerlerinin kullanılan σ skalasına göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. Bu da incelenen karbonların elektron isteklerinin birbirinden farklı olduğunun ifadesidir. Dolayısıyla DSP analizinde sübstitüentlerin rezonans etkilerini açıklamada yeterli olmamaktadır. Bunun üzerine DSP-NLR eşitliğine (Eşitlik 2.8) ve bununla korelasyon yapılmasına gerek duyulmuştur (Tablo 2.15).

Tablo 2. 15: N-1-*p*-sübstittüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde seçilmiş karbonlara ait SCS değerlerinin DSP-NLR analizi

C	ρ_I	ρ_R	q	ϵ	r	SD	F	n
C-2	-0.574	-0.293	0.000	-1.38	0.999	0.009	1350	7
C-6	-0.400	-0.217	0.004	-1.45	0.995	0.020	154	7
C-4	0.436	0.417	0.015	-0.56	0.998	0.082	420	7
C _{C=O}	-0.131	-0.031	-0.005	-1.64	0.994	0.006	133	7
C _{Ph-1}	6.604	15.049	-0.307	-0.55	0.999	0.272	641	7

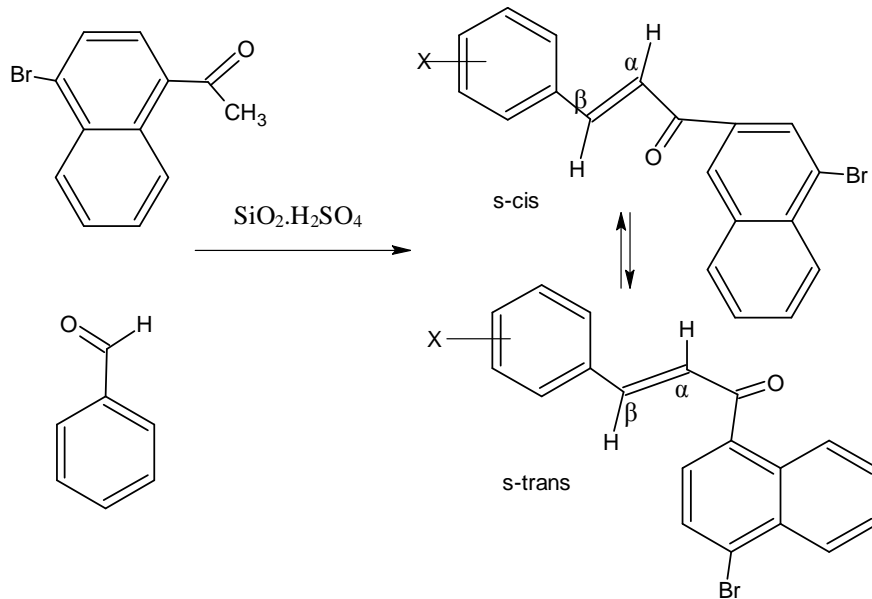
Tablo 2.15’de görüldüğü gibi her bir karbon atomu için SCS değerleri en iyi korelasyonu DSP-NLR yöntemi ile vermiştir. Tablo incelendiğinde urasil halkasında tüm karbon atomlarının ve karboksil karbonunun $\rho_I > \rho_R$ olduğu görülür. Bu da bu karbon atomlarının rezonans etkiden çok polar etki (indüktif etki/alan etkisi) altında olduğunu göstermektedir. C-4 karbonu hariç ρ_I ve ρ_R değerleri negatiftir. ρ_I değerinin negatif olması ters indüktif etkinin göstergesidir. Ters indüktif etki, indüktif olarak elektron çekici sübstitüentlerin C=O bağının π bağının polarizasyonunu ters yönde etkileyerek, SCS değerinin düşük frekansa kaymasına neden olmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: N-1-*p*-süstitüe-fenil-5-metil-4-karboksi-urasil bileşiklerinde elektron çekici süstitüentlerle π bağı polarizasyonun tersine dönmesi

Şekil 2.4'de X'in elektron çekici süstitüent olması durumunda C-X bağı üzerinde bir dipol oluşmaktadır. Bu dipolün boşluk boyunca etkileşimi karbonil gruplarındaki π bağlarının polarizasyonunu ters yönde etkilemektedir. Elektron çekici süstitüentlerin bu etkisi nedeniyle karbonil karbonu üzerindeki elektron yoğunluğu artmakta ve bu sebeple perdeleme artmaktadır. Perdelemenin artması SCS değerinin yüksek manyetik alana (düşük frekans) kaymasına neden olduğu bildirilmiştir.

G.Thirunarayanan ve çalışma arkadaşları [44], süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil ketonların *s-cis* ve *s-trans* izomerlerine (Şekil 2.5) ait IR karbonil gerilme frekansları, ^1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları üzerine olan süstitüent etkiyi SSP ve DSP analizlerini kullanarak incelemiştir.



Şekil 2. 5: Süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil ketonların sentezi



Tablo 2. 16: Sübstitüe stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerinde s-cis ve s-trans izomerleri için IR gerilme dalga sayısı (cm^{-1}), ^1H NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

X	s-trans	s-cis	H α	H β	C α	C β
H	1657	1687	8.245	8.310	122.846	144.176
<i>m</i> -NH ₂	1644	1677	8.236	8.270	120.200	143.340
<i>p</i> -NH ₂	1635	1669	8.148	8.235	118.810	141.181
<i>m</i> -Br	1658	1681	8.309	8.335	121.640	142.032
<i>m</i> -Cl	1654	1686	8.262	8.262	122.233	144.649
<i>p</i> -Cl	1652	1679	8.300	8.322	121.306	143.725
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂	1631	1672	8.122	8.199	118.810	141.300
<i>p</i> -OH	1635	1671	8.184	8.204	119.716	143.560
<i>p</i> -OCH ₃	1641	1685	8.213	8.337	121.114	142.619
<i>p</i> -CH ₃	1642	1676	8.255	8.363	120.481	143.159
<i>o</i> -NO ₂	1669	1685	8.272	8.395	122.172	146.164
<i>m</i> -NO ₂	1663	1678	8.310	8.383	122.717	145.389
<i>p</i> -NO ₂	1672	1684	8.334	8.401	123.433	145.183

Tablo 2.16 incelendiğinde s-cis izomerlerin karbonil grubuna ait gerilme dalga sayılarının s-trans izomerlerin karbonil grubuna ait gerilme dalga sayılarından daha büyük olduğunu görürüz. Bunu nedeni s-cis izomerlerdeki büyük naftalen grubunun moleküldeki gerilimi artırması, bunun sonucuda s-cis izomerlerinin karbonil grubunun absorpsiyonunu yükselmesidir. Tablodaki ^1H NMR kimyasal kaymaları (ppm) incelendiğinde H- α 'ya ait kimyasal kaymalar H- β 'ye ait olan kimyasal kaymalardan yüksek alanda gelmiştir. Bu hidrojenlerin bağlı olduğu C atomlarına ait ^{13}C NMR kimyasal kaymaları da aynı davranışı göstermiştir. Bunu C=O grubunun polarizasyonu nedeniyle C=C bağının polarlanması ve bunun da α konumunda elektron yoğunluğunun artmasına, dolayısıyla yüksek alana kaymasına neden olduğu şeklinde açıklamışlardır.



Tablo 2. 17: süstitüe stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerinde s-cis ve s-trans izomerleri için IR gerilme dalga sayılarının (cm^{-1}) SSP istatistiksel analizi

X	Skala	r	q	ρ	SD	n
s-cis	σ	0.992	1677.6	7.95	4.00	13
s-cis	σ^+	0.701	1679.1	4.90	7.27	13
s-cis	σ_I	0.605	1673.7	14.57	9.60	13
s-cis	σ_R	0.703	1680.2	13.37	7.51	13
s-trans	σ	0.996	1648.0	24.86	3.34	13
s-trans	σ^+	0.990	1652.6	15.51	4.43	13
s-trans	σ_I	0.759	1637.6	39.81	7.20	13
s-trans	σ_R	0.611	1654.1	27.34	7.60	13

$$\text{Log } \nu = \log \nu_0 + \rho \sigma \quad (2.9)$$

IR gerilme dalga sayılarının SSP istatistiksel analizinde 2.9 eşitliği kullanılmıştır. ν süstitüe stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait C=O grubuna ait frekans, ν_0 ise süstitüentsiz stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait C=O grubuna ait frekanstır. Tablo 2.17 incelendiğinde s-cis izomerin σ^+ , σ_I ve σ_R sabitleriyle SSP istatistiksel analizleri zayıf korelasyonlar verdiği görülmektedir. Buna karşın s-trans izomeri σ ve σ^+ ile daha iyi korelasyon vermiştir. Bütün eğimler pozitif bulunmuş olup, istatistiksel analiz sonuçlarından süstitüent etkiyi açıklayabilmek için SSP istatistiksel analizinin yeterli olmadığı ve daha ileri bir analiz yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Süstitüe stril 4-bromo-1-naftil ketonların s-cis ve s-trans izomerlerine F ve R sabitleriyle DUAL istatistiksel analizi yapıldığında cis izomerinin iyi bir korelasyon vermediği, buna karşın trans izomeri için korelasyon eşitliği elde edildiği bildirilmiştir (Eşitlik 2.10). s-trans izomerinde rezonans etkinin baskın olduğu anlaşılmıştır.

$$\nu_{\text{C=O(s-trans)}}(\text{cm}^{-1}) = 1653.5 (\pm 3.597) + 15.503 F (\pm 7.128) + 26.108 R (\pm 4.514)$$

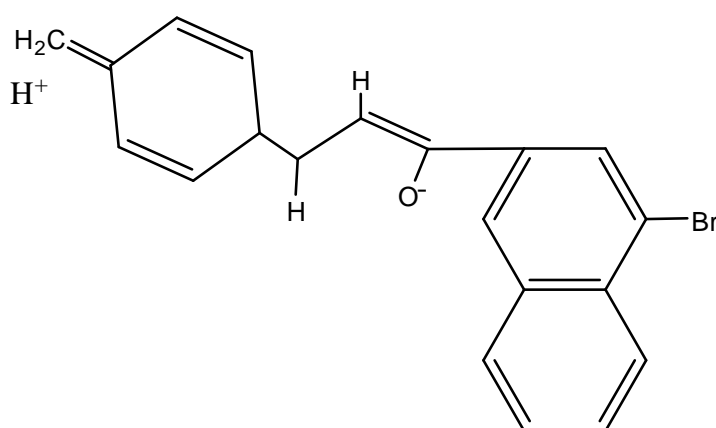
$$r = 0.993 \quad (2.10)$$

Tablo 2. 18: Süstitüe stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kaymalarını (ppm) SSP istatıksel analizi

X	Skala	r	q	ρ	SD	n
H- α	σ	0.951	8.235	0.113	0.0028	13
H- α	σ^+	0.991	8.257	0.074	0.022	13
H- α	σ_I	0.819	8.191	0.170	0.049	13
H- α	σ_R	0.833	8.262	0.122	0.055	13
H- β	σ	0.906	8.301	0.107	0.043	13
H- β	σ^+	0.998	8.231	0.068	0.042	13
H- β	σ_I	0.832	8.261	0.155	0.058	13
H- β	σ_R	0.903	8.337	0.188	0.047	13

$$\text{Log } \delta = \text{log} \delta_0 + \rho \sigma \quad (2.11)$$

2.11 eşitliğinde δ_0 süstitüesiz stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kayma, δ ise süstitüe stril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kaymasıdır. ^1H NMR kimyasal kaymalarının SSP istatıksel analizinde 2.11 eşitliği kullanılmış olup, sonuçlar incelendiğinde σ ve σ^+ ile daha iyi korelasyonlar vermişlerdir. Eğimlerin pozitif olması normal indüktif etkinin varlığını göstermektedir.



Şekil 2. 6:s-cis izomerindeki bağısız rezonans yapı



Tablo 2. 19: Süstitüe stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarını (ppm) SSP istatıksel analizi

X	Skala	r	q	ρ	SD	n
C-α	σ	0.932	120.966	2.558	0.770	13
C-α	σ ⁺	0.995	121.444	1.665	0.702	13
C-α	σ _I	0.838	120.007	1.725	1.247	13
C-α	σ _R	0.860	121.714	3.745	1.054	13
C-β	σ	0.909	143.446	2.331	0.872	13
C-β	σ ⁺	0.992	143.873	1.454	0.947	13
C-β	σ _I	0.888	142.475	3.714	1.164	13
C-β	σ _R	0.761	144.020	2.639	1.288	13

¹³C NMR kimyasal kaymalarının SSP istatıksel analizinin sonuçları Tablo 2.19'da verilmiştir. Tablo incelendiğinde σ⁺ ile daha iyi korelasyonlar verdiği görülür. Bunun nedeni bağırsız rezonans yapıdır (Şekil 2.6). Eğimlerin pozitif olması normal indüktif etkinin varlığını göstermektedir. Tablo 2.18 ve Tablo 2.19 incelendiğinde süstitüent etkiyi açıklayabilmek için SSP istatıksel analizinin yeterli olmadığı ve daha ileri bir analiz yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2. 20: Süstitü stiril 4-bromo-1-naftil keton bileşiklerine ait ¹H NMR kimyasal kaymalarının ve ¹³C NMR kimyasal kaymalarını (ppm) DSP istatıksel analizi

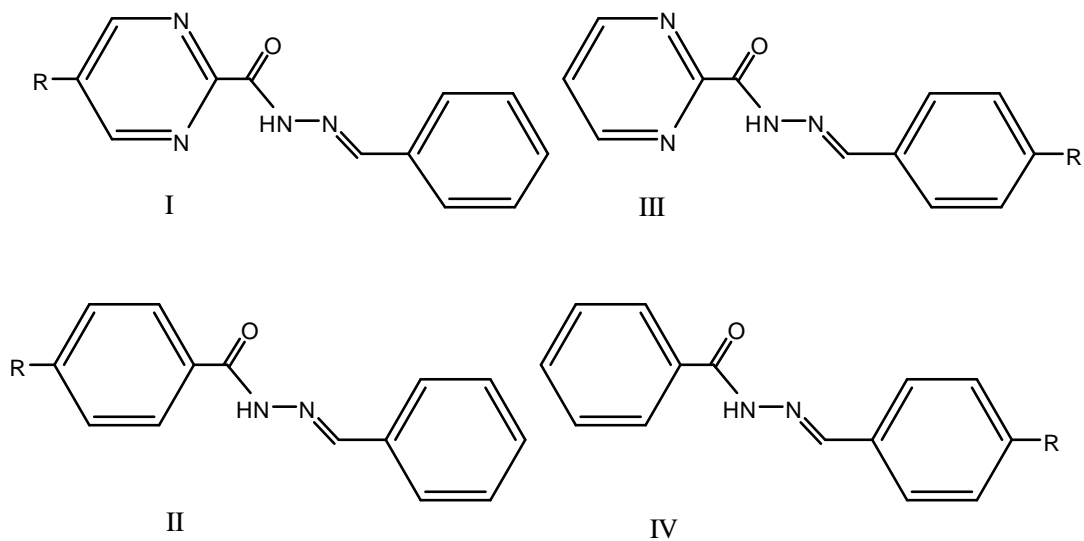
X	σ _I ve σ _R sabitleriyle korelasyon eşitlikleri	F ve R sabitleriyle korelasyon eşitlikleri
H-α	8.213 (±0.027) + 0.131 σ _I (±0.062) + 0.069 σ _R (±0.053) R=0.994	8.268 (±0.025) + 0.051 F (±0.050) + 0.125 R (±0.031) R=0.995
H-β	8.312 (±0.023) + 0.067 σ _I (±0.052) + 0.161 σ _R (±0.044) R=0.993	8.350 (±0.027) + 0.021 F (±0.054) + 0.148 R (±0.034) R=0.993
C-α	120.923(±0.563)+2.111 σ _I (±1.267) +2.887 σ _R (±1.081) R=0.987	122.063(±0.496)+0.003 F (±0.983) + 3.364 R (±0.622) R=0.957
C-β	142.935(±0.654)+2.397 σ _I (±1.479) + 1.461 σ _R (±1.262) R=0.984	144.071(±3.597)+1.275 F (±1.312) + 2.625 R (±0.831) R=0.991

Tablo 2.20’de DSP istatiksels analiz sonuçları verilmiştir. DSP istatiksels analiziyle sübstitüent etkiyi incelemek için hem σ_I ve σ_R , hem de F ve R sabitleriyle korelasyon yapılmıştır.

Sigitas Tumkevicius ve çalışma arkadaşları [45], *p*-sübstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi(I), benzilidin hidrazid *p*-sübstitüe benzoik asit türevi(II), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit(III), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV) bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Bu dört seriye ait ^1H NMR kimyasal kaymaları (ppm) Tablo 2.21’ verilmiştir. Bu bileşiklere ait ^1H NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkiyi doğrudan duel sübstitüent parametre yöntemleri ile incelemişlerdir. Kimyasal kaymaların sübstitüent parametreleriyle arasındaki korelasyonların Swain-Lupton denklemleri (Eşitlik 2.12) ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

$$\delta = \delta_0 + fF + r_1R \quad (2.12)$$

Eşitlik 2.12’de görülen δ_0 serilerdeki sübstitüentsiz bileşiklere ait ^1H NMR kimyasal kaymayı, δ ise serideki sübstitüe bileşiklere ait ^1H NMR kimyasal kaymayı belirtmektedir. F ve R sırasıyla alan ve rezonans etkileri ifade eden sabitlerdir. f ve r_1 ise F ve R’ nin ^1H NMR kimyasal kaymaları ile olan duel korelasyonlarının eğimleridir.



Şekil 2. 7: *p*-sübstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid *p*-sübstitüe benzoik asit türevi (II), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV)



Tablo 2. 21: *p*-süstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid *p*-süstitüe benzoik asit türevi (II), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV) bileşiklerine ait ¹H NMR kimyasal kaymaları (N-H) (N=CH)

R	Seri I(ppm)		Seri II(ppm)		Seri III(ppm)		Seri IV(ppm)	
	δ_{NH}	$\delta_{\text{N=CH}}$	δ_{NH}	$\delta_{\text{N=CH}}$	δ_{NH}	$\delta_{\text{N=CH}}$	δ_{NH}	$\delta_{\text{N=CH}}$
Me ₂ N	-	-	-	-	11.93	8.48	11.57	8.35
MeO	12.13	8.67	11.76	8.48	12.12	8.58	11.76	8.46
Me	12.22	8.66	11.81	8.49	12.19	8.61	11.82	8.46
H	12.27	8.66	11.89	8.51	12.27	8.66	11.89	8.51
Cl	12.32	8.66	11.95	8.49	12.33	8.65	11.96	8.49
Br	12.31	8.66	11.95	8.49	-	-	-	-
NO ₂	-	-	-	-	12.56	8.76	12.19	8.59

Tablo 2. 22: *p*-süstitüe-2-pirimidin-benzilidin hidrazid karboksilik asit türevi (I), benzilidin hidrazid *p*-süstitüe benzoik asit türevi (II), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-2-pirimidin-karboksilik asit (III), *p*-substitue benzilidin-hidrazid-benzoik asit (IV) bileşiklerine ait ¹H NMR kimyasal kaymalarının (ppm) duel istatikselsel analizi

Eşitlik no	Seri	δ	δ_0	f	r ₁	r	n
1	I	δ_{NH}	12.28±0.006	0.24±0.019	0.41±0.022	0.990	5
2	II	δ_{NH}	11.88±0.006	0.31±0.020	0.41±0.020	0.992	5
3	III	δ_{NH}	12.26±0.011	0.33±0.028	0.41±0.019	0.994	6
4	IV	δ_{NH}	11.89±0.010	0.34±0.020	0.39±0.020	0.996	6
5	III	$\delta_{\text{N=CH}}$	8.65±0.009	0.11±0.021	0.20±0.015	0.983	6
6	IV	$\delta_{\text{N=CH}}$	8.497±0.015	0.093±0.036	0.16±0.025	0.930	6

Tablo 2.22'den görüldüğü gibi I ve II serilerinin (N=CH) protonuna ait $\delta_{\text{N=CH}}$ kimyasal kaymaları süstitüent etkiye karşın duyarlı değildir. III ve IV serilerinde r değerleri sırasıyla 0.983 ve 0.930 bulunmuştur. I ve II serilerinde C-H protonu ile süstitüent birbirlerinden uzaktadır. Bu yüzden bu iki seride $\delta_{\text{N=CH}}$ ait korelasyon görülmemiştir.



Dört seride de N-H protonuna ait kimyasal kaymalar N=CH protonunun kimyasal kaymalarına göre süstitüent etkiye karşı daha duyarlıdır. N-H protonlarına ait korelasyon katsayısı olan r değerleri, N=CH protonlarına ait korelasyon katsayısı olan r değerlerinden büyüktür. Dört seriye ait eğimler pozitifdir. Yani normal süstitüent etki söz konusudur. Dört seride de rezonans etki indüktif etkiden daha etkindir. Bununla birlikte III.ve IV. seride N-H protonu süstitüentten I.ve II. seriye nazaran uzaktır. Bunun sonucu Tablo 2.22'deki III.seriye ait f (0.33) değeri II. seriye ait f (0.31) değerine yakın bulunmuştur. Oysaki bu iki seride süstitüentlerin N-H protonuna yakınlığı farklıdır. Bunun sonucu f değerlerinin de farklı olması beklenirdi. Ancak, birbirine çok yakın sayısal değerler bulundu. Bu durum şu şekilde açıklanabilir. F hem indüktif hem de alan etkilerini kapsamaktadır. II.seride süstitüentin daha yakın olması nedeniyle bu protona ait kimyasal kaymada indüktif etki etkinken, III.seride alan etkilerinin daha baskın olduğu anlaşılmaktadır.



BÖLÜM 3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Aşağıda % saflıkları parentez içinde verilmiş olan kimyasallar kullanılmıştır. *p*-Metilbenzaldehit (% 96), *p*-Metoksibenzaldehit, (% 98) Benzaldehit (% 99), *p*-Klorobenzaldehit (% 96), *p*-Bromobenzaldehit (% 97), *p*-Florobenzaldehit (% 98), *p*-Nitrobenzaldehit (% 98), *p*-Siyanobenzaldehit (% 97), *p*-Triflorobenzaldehit (% 97), *m*-Florobenzaldehit (% 98), *m*-Klorobenzaldehit (% 96), *m*-Bromobenzaldehit (% 98), *m*-Nitrobenzaldehit (% 97), P₂S₅, *m*-toluidin, hidroksilamin hidroklorürün, cis-2-buten-1,4-diol (% 96), susuz sodyum karbonat, etil kloroformat, trietilamin, KMnO₄, HCl, H₂SO₄ Silika Jel HF₂₅₄ tabaka, Silica gel

3.2. Kullanılan Çözücüler

Etil asetat, petrol eteri, kloroform, metanol, benzen, diklorometan, aseton

3.3 Kullanılan Cihazlar

Erime noktaları, Electrotermal 9200 cihazı kullanılarak tespit edilmiştir.

IR spektrumları, Shimadzu 8201 spektrometre (Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü) ile KBr tekniği kullanılarak 4000-400 cm⁻¹ bölgesinde kaydedilmiştir.

¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları, Varian Mercury Plus-200 MHz FT-NMR spektrometre (Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü) ile CDCl₃ [3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-disüstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4)] ve DMSO-d₆ [3-süstitüe-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinin ¹³C NMR spektrumu] çözücülerini kullanılarak kaydedilmiştir.



BÖLÜM 4.DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. Sübstitüe Benzaldehitoksimlerin Elde Edilişi

4.1.1. *p*-Metilbenzaldehitoksim (1a)

Hidroksilamin hidroklorürün (83 mmol, 5.76 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (42 mmol, 4.45 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-metilbenzaldehitin (83 mmol, 10g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirilmesi ile (1a) bileşiği elde edildi.

Verim: 7.5 g (% 75)

Erime noktası: 56.5-58.6 °C (literatür.57°C)[46]

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1608.69 (C=N), 3219.30 (NOH) (Sayfa 119, Şekil B1)

4.1.2. *p*-Metoksibenzaldehitoksim (1b)

Hidroksilamin hidroklorürün (44 mmol, 3.05 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (22 mmol, 2.33 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-metoksibenzaldehitin (44 mmol, 6g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform



vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile (1b) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.4 g (% 66)

Erime noktası: 48.6-52.1 °C (literatür.48-49 °C)[47]

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1606.76 (C=N), 3302.24 (NOH) (Sayfa 119, Şekil B2)

4.1.3. Benzaldehitoksim (1c)

Hidroksilamin hidroklorürün (74 mmol, 5.14 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (37 mmol, 3.92 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine benzaldehitin (74 mmol, 7.8 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Geri kalan kısım 122-123 °C'de (literatür 121-122 °C) [48] damıtılmasıyla (1c) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.96 g (% 41)

Erime noktası: 31-36 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1600.97 (C=N), 3313.82 (NOH) (Sayfa 120, Şekil B3)

4.1.4 *p*-Klorobenzaldehitoksim (1d)

Hidroksilamin hidroklorürün (51 mmol, 3.54 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (26 mmol, 2.75 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-klorobenzaldehitin (51 mmol, 7.2 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek



kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile (1d) bileşiği elde edildi.

Verim: 5.41 g (% 68)

Erime noktası: 109.8-113.8 °C (literatür 106-110) [49]

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1595.18 (C=N), 3302.24 (NOH) (Sayfa 120, Şekil B4)

4.1.5. *p*-Bromobenzaldehytksim (1e)

Hidroksilamin hidroklorürün (42 mmol, 2.92 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (21 mmol, 2.23 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-bromobenzaldehytin (42 mmol, 7.8 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3.5) kristallendirilmesi ile (1e) bileşiği elde edildi.

Verim: 5.98 g (% 71)

Erime noktası: 109.8-112.5 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1585.54 (C=N), 3296.46 (NOH) (Sayfa 121, Şekil B5)

4.1.6. *p*-Florobenzaldehytksim (1f)

Hidroksilamin hidroklorürün (47 mmol, 3.26 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (24 mmol, 2.54 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-florobenzaldehytin (47 mmol, 5.8 g) 20 mL



kloroformdaki çözeltilisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile (1f) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.42 g (% 68)

Erime noktası: 84.3-87.1 °C (literatür.82-85 °C)[50]

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1608.69 (C=N), 3261.74 (NOH) (Sayfa 121, Şekil B6)

4.1.7. *p*-Nitrobenzaldehitoksim (1g)

Hidroksilamin hidroklorürün (44 mmol, 3.06 g) 10 mL sudaki çözeltilisi ile susuz sodyum karbonatın (22 mmol, 2.33 g) 15 mL sudaki çözeltilisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-nitrobenzaldehitin (44 mmol, 6.7 g) 20 mL kloroformdaki çözeltilisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile (1g) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.78 g (% 68)

Erime noktası: 130.8-133.1 °C (literatür 126-130) [48]

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1604.83 (C=N), 3304.17 (NOH) (Sayfa 122, Şekil B7)



4.1.8. *p*-Siyanobenzaldehitoksim (1h)

Hidroksilamin hidroklorürün (48 mmol, 3.33 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (24 mmol, 2.54 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-siyanobenzaldehitin (48 mmol, 6.3 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile (1h) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.28 g (% 61)

Erime noktası: 185.2-186.1 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1600.97 (C=N), 2224.00 (C≡N), 3246.31 (NOH) (Sayfa 122, Şekil B8)

4.1.9. *p*-Triflorometilbenzaldehitoksim (1i)

Hidroksilamin hidroklorürün (41 mmol, 2.84 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (21 mmol, 2.22 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *p*-triflorobenzaldehitin (41 mmol, 7.2 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile (1i) bileşiği elde edildi.

Verim: 5.08 g (% 65)

Erime noktası: 98.8-102.2 °C



IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1618.33 (C=N), 3294.53 (NOH) (Sayfa 123, Şekil B9)

4.1.10 *m*-Klorobenzaldehitoksim (1j)

Hidroksilamin hidroklorürün (46 mmol, 3.2 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (23 mmol, 1.6 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *m*-klorobenzaldehitin (46 mmol, 6.5 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile (1j) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.46 g (% 62)

Erime noktası: 74.8-76.4 °C (literatür 72-74) [51]

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1631.83 (C=N), 3173.01 (NOH) (Sayfa 123, Şekil B10)

4.1.11 *m*-Bromobenzaldehitoksim (1k)

Hidroksilamin hidroklorürün (39 mmol, 2.71 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (20 mmol, 2.13 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *m*-bromobenzaldehitin (39 mmol, 7.2 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirilmesi ile (1k) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.74 g (% 61)



Erime noktası: 74.4-77.1 °C(literatür.73-76 °C)[50]

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1627.97 (C=N), 3178.79 (NOH) (Sayfa 124, Şekil B11)

4.1.12. *m*-Florobenzaldehitoksim (1I)

Hidroksilamin hidroklorürün (50 mmol, 3.47 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (25 mmol, 2.65 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *m*-florobenzaldehitin (50 mmol, 6.2 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile (1I) bileşiği elde edildi.

Verim: 4.59 g (% 66)

Erime noktası: 79.5-82.1 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1612.54 (C=N), 3250.16 (NOH) (Sayfa 124, Şekil B12)

4.1.13. *m*-Nitrobenzaldehytoksim (1m)

Hidroksilamin hidroklorürün (43 mmol, 2.9 g) 10 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (22 mmol, 2.33 g) 15 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine *m*-nitrobenzaldehytoksim (43 mmol, 6.5 g) 20 mL kloroformdaki çözeltisi damlatıldı ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Kloroform fazı alındı ve su fazı 3 defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece kalsiyum klorür üzerinde kurutuldu. Kloroform vakum altında uçuruldu. Kalıntının etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile (1m) bileşiği elde edildi.



Verim: 4.43 g (% 62)

Erime noktası: 119.8-121.6 °C (literatür 116-119) [50]

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1618.33 (C=N), 3294.53 (NOH) (Sayfa 125, Şekil B13)

4.2. N-(*m*-tolil)-Süstitüe Fenil-Benzamidoksimlerin Elde Edilişi

4.2.1 N-(*m*-tolil)-*p*-metilbenzamidoksim (2a)

p-Metilbenzaldehitoksimin (1a) (23 mmol, 3.1 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutulularak klor gazı geçirildi. 2.76 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözünmüş *m*-toluidine (46 mmol, 4.92 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:3) saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-metilbenzamidoksim (2a) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.65 g (% 53)

Erime noktası: 132.5-134 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹):1643.41 (C=N), 3043.77(OH), 3300.31 (NH) (Sayfa 125, Şekil B14)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.20 (s,3H,CH₃); 2.34 (s,3H,CH₃); 6.38-7.44(m, aromatik, 8H) (Sayfa 150, Şekil C1)



4.2.2. N-(*m*-tolil)-*p*-metoksibenzamidoksim (2b)

p-Metoksibenzaldehitoksimin (1b) (19 mmol, 2.9 g) 50 mL kloroformdaki çözeltilisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 2.65 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (38 mmol, 4.06 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:4) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-metoksibenzamidoksim (2b) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.45 g (% 50)

Erime noktası: 129.4-131.8 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1647.26 (C=N), 2922.25 (OH), 3317.67 (NH) (Sayfa 126, Şekil B15)

¹H NMR (DMSO), δ (ppm): 2.11 (s,3H, CH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.31-7.37 (m, aromatik, 8H); 8.16 (s,H,NH); 10.52 (s, H, OH) (Sayfa 150, Şekil C2)

4.2.3. N-(*m*-tolil)-benzamidoksim (2c)

Benzaldehitoksimin (1c) (31 mmol, 3.7 g) 50 mL kloroformdaki çözeltilisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 4.25 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (62 mmol, 6.63 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol



eteri (1:4) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-benzamidoksim (2c) bileşiği elde edildi.

Verim: 2.1 g (% 57)

Erime noktası:163-164 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1627.01 (C=N), 3058.24 (OH), 3401.58 (NH) (Sayfa 126, Şekil B16)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 2.17 (s,3H,CH₃); 6.38-7.45 (m,aromatik, 8H);(Sayfa 151, Şekil C3)

4.2.4. N-(*m*-tolil)-*p*-klorobenzamidoksim (2d)

p-Klorobenzaldehytoksimin (1d) (19 mmol, 2.9 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 2.75 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kapta bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (38 mmol, 4.06 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:3) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-klorobenzamidoksim (2d) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.7g (% 59)

Erime noktası: 158.8-161.1 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1634.73 (C=N), 3212.55 (OH), 3384.22 (NH) (Sayfa 127, Şekil B17)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.20 (s,3H, CH_3); 6.37-7.38 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 151, Şekil C4)

4.2.5. N-(*m*-tolil)-*p*-bromobenzamidoksim (2e)

p-Bromobenzaldehytoksimin (1e) (17 mmol, 3.3 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 2.45 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözünmüş *m*-toluidine (34 mmol, 3.63 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:3) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-bromobenzamidoksim (2e) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.75 g (% 53)

Erime noktası: 168.5-170.3 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1636.65 (C=N), 3220.27 (OH), 3387.11 (NH) (Sayfa 127, Şekil B18)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 2.21 (s,3H, CH_3); 6.37-7.44(m,aromatik, 8H); (Sayfa 152, Şekil C5)

4.2.6. N-(*m*-tolil)-*p*-florobenzamidoksim (2f)

p-Florobenzaldehytoksimin (1f) (21 mmol, 2.9 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 3.1 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde



çözünmüş *m*-toluidine (42 mmol, 4.5 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:3) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-florobenzamidoksim (2f) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.40 g (% 48)

Erime noktası: 143.5-146 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1628.94(C=N), 3079.46 (OH), 3407.37 (NH) (Sayfa 128, Şekil B19)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.20 (s,3H,CH₃); 6.39-7.45 (m,aromatik, 8H)(Sayfa 152, Şekil C6)

4.2.7. N-(*m*-tolil)-*p*-nitrobenzamidoksim (2g)

p-Nitrobenzaldehitoksimin (1g) (22 mmol, 3.65 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutulmuş olarak klor gazı geçirildi. 3.25 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözünmüş *m*-toluidine (44 mmol, 4.71 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:5) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-nitrobenzamidoksim (2g) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.89 g (% 55)

Erime noktası: 177.5-178.8 °C



IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1629.90(C=N), 3249.14 (OH), 3402.54(NH) (Sayfa 128, Şekil B20)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) :2.20 (s,3H,CH₃); 6.38-8.17 (m, aromatik, 8H)(Sayfa 153, Şekil C7)

4.2.8. N-(*m*-tolil)-*p*-siyanobenzamidoksim (2h)

p-Siyanobenzaldehitoksimin (1h) (21 mmol, 3 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutulurak klor gazı geçirildi. 2.95 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (42 mmol, 4.5 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzülde. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:5) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-siyanobenzamidoksim (2h) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.6 g (% 53)

Erime noktası: 137.8-139.1 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1639.55 (C=N), 2225.93 (C≡N), 3200.54 (OH), 3380.11 (NH) (Sayfa 129, Şekil B21)

^1H NMR (DMSO), δ (ppm) : 2.10 (s,3H,CH₃); 6.29-7.78 (m, aromatik, 8H); 8.37 (s,H,NH); 10.92 (s, H, OH)(Sayfa 153, Şekil C8)

4.2.9. N-(*m*-tolil)-*p*-triflorometilbenzamidoksim (2i)

p-Triflorometilbenzaldehitoksimin (1i) (16 mmol, 3.1 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutulurak klor gazı geçirildi. 2.45 g ağırlık



artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (32 mmol, 3.42 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzülde. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:5) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*p*-triflorometilbenzamidoksim (2i) bileşigi elde edildi.

Verim: 1.7 g (% 55)

Erime noktası: 148.2-149.9 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1654.01 (C=N), 3220.27 (OH), 3305.14 (NH), (Sayfa 129, Şekil B22)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 2.20 (s,3H,CH₃); 6.37-7.56 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 154, Şekil C9)

4.2.10. N-(*m*-tolil)-*m*-klorobenzamidoksim (2j)

m-Klorobenzaldehitoksimin (1j) (18 mmol, 2.85 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 2.8 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözülmüş *m*-toluidine (36 mmol, 3.85 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzülde. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:4) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*m*-klorobenzamidoksim (2j) bileşigi elde edildi.



Verim: 1.45 g (% 51)

Erime noktası: 114.7-116.2 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1635.69(C=N), 3150.67 (OH), 3389.04 (NH) (Sayfa 130, Şekil B23)

¹H NMR (DMSO), δ (ppm) : 2.11 (s, 3H, CH₃); 6.31-7.54 (m, aromatik, 8H); 8.27 (s, H, NH); 10.71 (s, H, OH) (Sayfa 154, Şekil C10)

4.2.11. N-(*m*-tolil)-*m*-bromobenzamidoksim (2k)

m-Bromobenzaldehytoksimin (1k) (15 mmol, 3 g) 50 mL kloroformdaki çözeltisinden tuz-buz karışımında soğutulmuş olarak klor gazı geçirildi. 2.5 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözünmüş *m*-toluidine (30 mmol, 3.21 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzülde. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:4) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*m*-bromobenzamidoksim (2k) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.47 g (% 49)

Erime noktası: 100.6-101.2 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1627.97(C=N), 3219.30 (OH), 3367.82 (NH) (Sayfa 130, Şekil B24)

¹H NMR (DMSO), δ (ppm) : 2.11 (s, 3H, CH₃); 6.31-7.54 (m, aromatik, 8H); 8.27 (s, H, NH); 10.71 (s, H, OH) (Sayfa 155, Şekil C11)



4.2.12. N-(*m*-tolil)-*m*-nitrobenzamidoksim (2m)

m-Nitrobenzaldehitoksimin (1m) (19 mmol, 3.2 g) 50 mL kloroformdaki çözeltilisinden tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. 2.9 g ağırlık artması tespit edilince klorlamaya son verildi ve kapalı bir kaptaki bir gece buzdolabında bekletildi. Oda sıcaklığında ve vakum altında kloroform uçuruldu. Kalıntı 15 mL benzen içinde çözünmüş *m*-toluidine (38 mmol, 4.06 g) damla damla ilave edildi. Ani bir bulanıklık gözlemlendi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ardından süzüldü. Çökmüş olan tuz uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri (1:4) sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi ve N-(*m*-tolil)-*m*-nitrobenzamidoksim (2l) bileşiği elde edildi.

Verim: 1.5 g (% 47)

Erime noktası: 149.2-150.9 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1620.26 (C=N), 3095.85 (OH), 3375.54 (NH)(Sayfa 131, Şekil B25)

¹H NMR (DMSO), δ (ppm): 2.10 (s, 3H, CH₃); 6.35-8.20 (m, aromatik, 8H); 8.505 (s, H, NH); 10.95 (s, H, OH) (Sayfa 155, Şekil C12)

4.3. 3-Süstitüe Fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-Oksadiazol-5(4H)-On Bileşiklerinin Elde Edilişi

4.3.1. 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3a)

N-(*m*-tolil)-*p*-metilbenzamidoksim (2a) (6 mmol, 1.5 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (6 mmol, 0.6 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (6 mmol, 0.65 g) 10 ml ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş



damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3a) bileşiği elde edildi.

Verim: 1 g (% 67)

Erime noktası: 132.5-134 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1612.54 (C=N), 1770.71 (C=O) (Sayfa 131, Şekil B26)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.36 (s,3H,CH₃) ; 2.37(s,3H,CH₃); 6.95-7.33 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 156, Şekil C13)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.55 (CH₃), 21.80 (CH₃), 120.32, 124.28, 127.66, 128.25, 129.75, 129.86, 130.64, 132.17, 140.42, 142.73 (aromatik karbonlar), 157.81 (C=N), 158.80 (C=O) (Sayfa 174, Şekil D1)

Anal. C₁₆H₁₄N₂O₂ için,

Hesaplanan : C, 72.16; H 5.30; N 10.52

Bulunan : C, 72.11; H 5.42; N 10.41

4.3.2. 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b)

N-(*m*-tolil)-*p*-metoksibenzamidoksim (2b) (4.2 mmol, 1.1 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (4.2 mmol, 0.424 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (4.2 mmol, 0.455 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç



altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.78 g (% 71)

Erime noktası: 125.6-127.4 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1604.83 (C=N), 1782.29 (C=O) (Sayfa 132, Şekil B27)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.549 (s,3H,CH₃) ; 3.90 (s,3H,OCH₃); 6.85-7.46 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 156, Şekil C14)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.55 (CH₃), 56.55 (CH₃), 112.11, 116.06, 123.53, 124.32, 127.70, 128.24, 129.92, 130.12, 130.92, 131.91, 140.64, 156.47 (aromatik karbonlar), 157.91 (C=N), 158.60 (C=O) (Sayfa 174, Şekil D2)

4.3.3. 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c)

N-(*m*-tolil)-benzamidoksim (2c) (6 mmol, 1.3 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiyeye (6 mmol, 0.607 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (6 mmol, 0.606 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.9 g (% 69)

Erime noktası: 144.1-145.9 °C



IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1606.76 (C=N), 1778.43 (C=O) (Sayfa 132, Şekil B28)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.36 (s,3H, CH_3) ; 6.94-7.50 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 157, Şekil C15)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.53 (CH_3), 123.27, 124.21, 127.59, 128.39, 129.16, 129.79, 130.69, 132.05, 132.14, 140.46 (aromatik karbonlar), 157.77 (C=N), 158.71 (C=O) (Sayfa 175, Şekil D3)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ için,

Hesaplanan : C, 71.42; H 4.79; N 11.10

Bulunan : C, 71.57; H 4.84; N 10.72

4.3.4. 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d)

N-(*m*-tolil)-*p*-klorobenzamidoksim (2d) (5.7 mmol, 1.3 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (5.7 mmol, 0.58 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (5.7 mmol, 0.626 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d) bileşiği elde edildi.

Verim: 1 g (% 77)

Erime noktası: 161.5-163.2 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1600.97 (C=N), 1770.71 (C=O) (Sayfa 133, Şekil B29)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 2.38 (s,3H, CH_3) ; 6.95-7.37 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 157, Şekil C16)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.55 (CH_3), 121.72, 124.21, 127.59, 129.59, 129.63, 129.95, 130.92, 131.83, 138.59, 140.685 (aromatik karbonlar), 156.89 (C=N), 158.52 (C=O) (Sayfa 175, Şekil D4)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için,

Hesaplanan : C, 62.84; H 3.87; N 9.77

Bulunan : C, 62.56; H 3.75; N 9.68

4.3.5. 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e)

N-(*m*-tolil)-*p*-bromofenilbenzamidoksim (2e) (3.9 mmol, 1.19 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiyeye (3.9 mmol, 0.39 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (3.9 mmol, 0.43 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.9 g (% 69)

Erime noktası: 170.9-173.2 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1610.61 (C=N), 1770.71 (C=O) (Sayfa 133, Şekil B30)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.38 (s,3H, CH_3) ; 6.95-7.52 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 158, Şekil C17)



^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.56 (CH_3), 122.18, 124.21, 127.04, 127.59, 129.75, 129.96, 130.93, 131.80, 132.55, 140.70 (aromatik karbonlar), 156.98 ($\text{C}=\text{N}$), 158.52 ($\text{C}=\text{O}$) (Sayfa 176, Şekil D5)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ için,

Hesaplanan : C, 54.40; H 3.35; N 8.46

Bulunan : C, 54.31; H 3.34; N 8.50

4.3.6. 3-(*p*-florofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f)

N-(*m*-tolil)-*p*-florobenzamidoksim (2f) (5.7 mmol, 1.3 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (5.7 mmol, 0.58 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (5.7 mmol, 0.63 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.9 g (% 69)

Erime noktası: 141.4-143.2 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1604.83 ($\text{C}=\text{N}$), 1770.71 ($\text{C}=\text{O}$) (Sayfa 134, Şekil B31)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.37 (s,3H, CH_3); 6.95-7.40 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 158, Şekil C18)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.52 (CH_3), 116.46, 116.76, 119.43, 119.48, 124.23, 127.63, 129.91, 130.65, 130.77, 130.86, 131.88, 140.64 (aromatik karbonlar), 156.94 ($\text{C}=\text{N}$), 158.57 ($\text{C}=\text{O}$) (Sayfa 176, Şekil D6)



Anal. C₁₅H₁₁FN₂O₂ için,

Hesaplanan : C, 66.66; H 4.10; N 10.37

Bulunan : C, 66.40; H 4.00; N 10.28

4.3.7. 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g)

N-(*m*-tolil)-*p*-nitrobenzamidoksim (2g) (5.95 mmol, 1.4 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (5.95 mmol, 0.06 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (5.95 mmol, 0.65 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g) bileşiği elde edildi.

Verim: 1 g (% 71)

Erime noktası: 182.4-183.9 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1610.61 (C=N), 1770.71 (C=O) (Sayfa 134, Şekil B32)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 2.39 (s,3H,CH₃) ; 6.96-8.24 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 159, Şekil C19)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.56 (CH₃), 124.13, 124.32, 127.52, 129.49, 130.19, 131.30, 131.46, 141.03, 149.83 (aromatik karbonlar), 156.06 (C=N), 158.22 (C=O) (Sayfa 177, Şekil D7)

Anal. C₁₅H₁₁N₃O₄ için,

Hesaplanan : C, 60.61; H 3.73; N 14.14

Bulunan : C, 60.38; H 3.46; N 14.28



4.3.8. 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h)

N-(*m*-tolil)-*p*-siyanobenzamidoksim (2h) (4.7mmol, 1.2g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (4.7 mmol, 0.48 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (4.7 mmol, 0.52 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.85 g (% 71)

Erime noktası: 186.8-187.7 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1608.69 (C=N), 1772.84 (C=O), 2229.79 (C≡N), (Sayfa 135, Şekil B33)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃); 6.95-7.68 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 159, Şekil C20)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.55 (CH₃), 117.71 (C≡N), 115.90-124.12, 127.51, 128.94, 130.13, 131.22, 131.50, 132.86, 140.94 (aromatik karbonlar), 156.26 (C=N), 158.26 (C=O) (Sayfa177, Şekil D8)

Anal. C₁₆H₁₁N₃O₂ için,

Hesaplanan : C, 69.31; H 4.00; N 15.15

Bulunan : C, 69.66; H 4.28; N 15.39



4.3.9. 3-*p*-(triflorometil)fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i)

N-(*m*-tolil)-*p*-triflorometilbenzamidoksim (2i) (4.4 mmol, 1.25 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiyeye (4.4 mmol, 0.45 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (4.4 mmol, 0.48 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-*p*-(triflorometil)fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.9 g (% 72)

Erime noktası: 148.7-151.2 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1608.69 (C=N), 1770.71 (C=O) (Sayfa 135, Şekil B34)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃); 6.95-7.50 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 160, Şekil C21)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.53 (CH₃), 121.72, 124.18, 125.34, 126.16, 126.21, 126.79, 127.56, 128.81, 131.08, 131.65, 133.62, 134.05, 140.83 (aromatik karbonlar), 156.61 (C=N), 158.42 (C=O) (Sayfa 178, Şekil D9)

Anal. C₁₆H₁₁F₃N₂O₂ için,

Hesaplanan : C, 60.00; H 3.46; N 8.75

Bulunan : C, 59.86; H 3.42; N 8.68

4.3.10. 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j)

N-(*m*-tolil)-*m*-klorobenzamidoksim (2j) (5 mmol, 1.3 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiyeye (5 mmol, 0.505 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında



ısıtılırken etil kloroformatın (5 mmol, 0.553 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:6) kristallendirilmesi ile 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.9 g (% 69)

Erime noktası: 110.9-112.8 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1606.76 (C=N), 1772.64 (C=O) (Sayfa 136, Şekil B35)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.38(s,3H,CH₃); 6.96-7.48(m, aromatik, 8H); (Sayfa 160, Şekil C22)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.53 (CH₃), 124.16, 124.95, 126.43, 127.54, 128.44, 129.94, 130.44, 130.97, 131.69, 132.29, 135.32, 140.68 (aromatik karbonlar), 156.63 (C=N), 158.45 (C=O) (Sayfa 178, Şekil D10)

Anal. C₁₅H₁₁ClN₂O₂ için,

Hesaplanan : C, 62.84; H 3.87; N 9.77

Bulunan : C, 62.92; H 3.75; N 9.95

4.3.11. 3-(*m*-bromofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k)

N-(*m*-tolil)-*m*-bromobenzamidoksim (2k) (4 mmol , 1.25 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (4 mmol, 0.41 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (4 mmol, 0.44 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek



trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.85 g (% 68)

Erime noktası: 106.7-108.2 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1610.61 (C=N), 1774.57 (C=O) (Sayfa 136, Şekil B36)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) : 2.38 (s,3H,CH₃) ;6.96-7.63 (m, aromatik, 8H); (Sayfa 161, Şekil C23)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.54 (CH₃), 123.18, 124.17, 125.15, 126.86, 127.55, 129.95, 130.61, 130.97, 131.31, 131.67, 135.20, 140.68 (aromatik karbonlar), 156.50 (C=N), 158.44 (C=O) (Sayfa 179, Şekil D11)

Anal. C₁₅H₁₁BrN₂O₂ için,

Hesaplanan : C, 54.40; H 3.35; N 8.46

Bulunan : C, 54.70; H 3.36; N 8.48

4.3.12. 3-(*m*-nitrofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m)

N-(*m*-tolil)-*m*-nitrobenzamidoksim (2m) (4.7 mmol, 1.3 g) 15 mL ksilende çözüldü. Çözeltiye (4.7 mmol, 0.48 g) trietilamin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılırken etil kloroformatın (4.7 mmol, 0.52 g) 10 mL ksilendeki çözeltisi yavaş yavaş damlatıldı. Önce bir bulanıklık oldu. Daha sonra yağimsı kısım ayrıldı. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra süzülerek trietilamin hidroklorür tuzundan ayrıldı. Süzüntü 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Geriye kalan kısım etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4)



kristallendirilmesi ile 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m) bileşiği elde edildi.

Verim: 0.7 g (% 53)

Erime noktası: 149.152.1 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1624.12 (C=N), 1784.21 (C=O) (Sayfa 137, Şekil B37)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.39 (s,3H,CH₃); 6.99-8.37 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 161, Şekil C24)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.54 (CH₃), 123.44, 124.22, 125.04, 126.70, 127.64, 130.23, 131.35, 131.39, 133.84, 141.08, 148.45 (aromatik karbonlar), 155.89 (C=N), 158.25 (C=O) (Sayfa 179, Şekil D12)

Anal. C₁₅H₁₁N₃O₄ için,

Hesaplanan : C, 60.61; H 3.73; N 14.14

Bulunan : C, 60.49; H 4.20; N 14.13

4.4. 3- Sübstitüe Fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-Oksadiazol-5(4*H*)-Tiyon Bileşiklerinin Elde Edilişi

4.4.1. 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4a)

3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3a) (6 mmol, 1.3 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (3 mmol, 0.66 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilene 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısım etil asetat:petrol eteri karışımından (1:4.5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF₂₅₄ tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından



(1:1) ayrıldı. (R_f :0.55) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4a) bileşiği elde edildi.

Verim: 450 mg (% 35)

Erime noktası: 176.8-179.2 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1350.22 (C=S), 1610.61 (C=N) (Sayfa 137, Şekil B38)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.35 (s, 3H, CH_3); 2.39 (s,3H, CH_3); 7.04-7.42 (m, aromatik, 8H) (Sayfa 162, Şekil C25)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.60 (CH_3), 21.83 (CH_3), 118.96, 125.12, 128.52, 128.59, 129.98, 130.03, 131.49, 133.69, 140.63, 143.150 (aromatik karbonlar), 159.01 (C=N), 187.64 (C=S) (Sayfa 180, Şekil D13)

Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 68.06; H 5.00; N 9.92; S 11.36

Bulunan : C, 67.61; H 4.82; N 9.85; S 11.41

4.4.2. 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4b)

3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b) (5 mmol, 1.41 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (3 mmol, 0.66 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (2:1) ayrıldı. (R_f :0.50) İnce tabaka kromatografisi



ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-metoksi)-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4b) bileşiği elde edildi.

Verim: 350 mg (% 25)

Erime noktası: 136-137.5 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1348.29 (C=S), 1599.04 (C=N) (Sayfa 138, Şekil B39)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH₃); 3.90 (s, 3H, CH₃); 6.84-7.09 (d, aromatik, 2H); 7.12-7.16 (m, aromatik, 3H); 7.34-7.43 (m, aromatik, 3H) (Sayfa 162, Şekil C26)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.61 (CH₃), 56.61 (CH₃), 112.21, 114.62, 123.63, 125.11, 128.48, 128.57, 130.21, 130.50, 131.74, 133.47, 140.87, 157.70 (aromatik karbonlar), 158.14 (C=N), 187.51 (C=S) (Sayfa 180, Şekil D14)

4.4.3. 3-fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4c)

3-(fenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c) (6 mmol, 1.51 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (3 mmol, 0.66 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilin 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF₂₅₄ tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:1) ayrıldı. (R_f:0.45) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4c) bileşiği elde edildi.

Verim: 320 mg (% 21)



Erime noktası: 179.8-182.4 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1334.78 (C=S), 1606.76 (C=N) (Sayfa 138, Şekil B40)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃); 7.05-7.08 (m, aromatik, 3H); 7.11-7.39 (m, aromatik, 3H); 7.41-7.46 (m, aromatik, 1H); 7.47-7.51 (m, aromatik, 1H) (Sayfa 163, Şekil C27)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.57 (CH₃), 121.99, 125.08, 128.48, 128.74, 129.25, 130.04, 131.51, 132.43, 133.59, 140.65 (aromatik karbonlar), 158.96, (C=N), 187.59 (C=S) (Sayfa 181, Şekil D15)

Anal. C₁₅H₁₂N₂OS için,

Hesaplanan : C, 67.14; H 4.51; N 10.44; S 11.95

Bulunan : C, 66.40; H 4.35; N 10.28; S 11.89

4.4.4. 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4d)

3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d) (4.5 mmol, 1.29 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (3 mmol, 0.66 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF₂₅₄ tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:2) ayrıldı. (R_f:0.55) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4d) bileşiği elde edildi.

Verim: 350 mg (% 27)

Erime noktası: 146.1-148.8 °C



IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1340.57 (C=S), 1608.69 (C=N) (Sayfa 139, Şekil B41)

¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.40 (s, 3H, CH₃); 7.05-7.11 (m, aromatik, 3H); 7.27-7.44 (m, aromatik, 5H) (Sayfa 163, Şekil C28)

¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 21.62 (CH₃), 120.41, 125.05, 128.43, 129.73, 129.99, 130.23, 131.75, 133.36, 138.98, 140.90 (aromatik karbonlar), 158.15 (C=N), 187.47 (C=S) (Sayfa 181, Şekil D16)

Anal. C₁₅H₁₁Cl N₂OS için,

Hesaplanan : C, 59.50; H 3.66; N 9.25; S 10.59

Bulunan : C, 59.56; H 3.60; N 9.24; S 10.47

4.4.5. 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4e)

3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e) (4 mmol, 1.32 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:3.5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF₂₅₄ tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (2:1) ayrıldı. (R_f:0.60) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4e) bileşiği elde edildi.

Verim: 340 mg (% 26)

Erime noktası: 146.8-147.9 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1340.57 (C=S), 1602.90 (C=N) (Sayfa 139, Şekil B42)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.40 (s, 3H, CH_3); 7.04-7.11 (m, aromatik, 2H); 7.19-7.26 (m, aromatik, 2H); 7.33-7.41 (m, aromatik, 2H); 7.44-7.52 (m, aromatik, 2H) (Sayfa 164, Şekil C29)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.62 (CH_3), 120.89, 125.05, 127.47, 128.42, 130.07, 130.23, 131.75, 132.68, 133.35, 140.91 (aromatik karbonlar), 158.23 (C=N), 187.48 (C=S) (Sayfa 182, Şekil D17)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 51.88; H 3.19; N 8.07; S 9.23

Bulunan : C, 52.07; H 3.12; N 8.02; S 9.15

4.4.6. 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4f)

3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f) (4 mmol, 1.08 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:2) ayrıldı. (R_f :0.55) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4f) bileşiği elde edildi.

Verim: 295 mg (% 27)

Erime noktası: 117-119 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1340.57 (C=S), 1602.97 (C=N) (Sayfa 140, Şekil B43)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.40 (s, 3H, CH_3); 7.02-7.11 (m, aromatik, 4H); 7.26-7.44 (m, aromatik, 4H) (Sayfa 164, Şekil C30)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.57 (CH_3), 116.61, 116.91, 118.15, 118.20, 125.08, 128.47, 130.17, 131.04, 131.16, 131.67, 133.45, 140.84 (aromatik karbonlar), 158.15 ($\text{C}=\text{N}$), 187.49 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 182, Şekil D18)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 62.92; H 3.87; N 9.78; S 11.20

Bulunan : C, 63.55; H 3.88; N 9.88; S 11.30

4.4.7. 3-(*p*-nitrofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4g)

3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g) (4 mmol, 1.19 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen $80\text{ }^\circ\text{C}$ de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:2) ayrıldı. (R_f :0.55) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4g) bileşiği elde edildi.

Verim: 350 mg (% 29)

Erime noktası: $158.8\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1336.71 ($\text{C}=\text{S}$), 1606.76 ($\text{C}=\text{N}$) (Sayfa 140, Şekil B44)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH_3); 7.06-7.09 (m, aromatik, 2H); 7.36-7.46 (m, aromatik, 2H); 7.55-7.59 (d, aromatik, 2H); 8.21-8.24 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 165, Şekil C31)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.63 (CH_3), 124.41, 124.95, 127.92, 128.32, 129.93, 130.45, 132.07, 133.02, 141.22, 149.95 (aromatik karbonlar), 157.37, ($\text{C}=\text{N}$), 187.27 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 183, Şekil D19)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için,

Hesaplanan : C, 57.50; H 3.54; N 13.41; S 10.23

Bulunan : C, 57.39; H 3.67; N 13.53; S 9.99

4.4.8. 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4h)

3-(*p*-siyano fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h) (4 mmol, 1.10 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.22 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen 80 °C de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:1) ayrıldı. (R_f :0.45) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4h) bileşiği elde edildi.

Verim: 270 mg (% 25)

Erime noktası: 172-173.3 °C

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1340.57 ($\text{C}=\text{S}$), 1608.69 ($\text{C}=\text{N}$), 2225.93 ($\text{C}\equiv\text{N}$) (Sayfa 141, Şekil B45)



^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.40 (s, 3H, CH_3); 7.08-7.12 (m, aromatik, 2H); 7.35-7.50 (m, aromatik, 4H); 7.65-7.68 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 165, Şekil C32)

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.60 (CH_3), 117.59 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.19, 124.95, 126.29, 128.33, 129.34, 130.38, 131.99, 132.95, 133.06, 141.12 (aromatik karbonlar), 157.57 ($\text{C}=\text{N}$), 187.30 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 183, Şekil D20)

Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 65.51; H 3.78; N 14.32; S 10.93

Bulunan : C, 65.46; H 3.73; N 14.36; S 10.92

4.4.9. 3-(*p*-triflorometil)-tolil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4i)

3-(*p*-triflorometil)-tolil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i) (4 mmol, 1.28 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen $80\text{ }^\circ\text{C}$ de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (2:1) ayrıldı. (R_f :0.50) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*p*-triflorometil)-tolil-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4i) bileşiği elde edildi.

Verim: 360 mg (% 28)

Erime noktası: $114.3\text{-}115.2\text{ }^\circ\text{C}$

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1329 ($\text{C}=\text{S}$), 1606.69 ($\text{C}=\text{N}$) (Sayfa 141, Şekil B46)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH_3); 7.05-7.08 (m, aromatik, 2H); 7.13-7.26 (m, aromatik, 4H); 7.62-7.65 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 166, Şekil C33)



^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.58 (CH_3), 121.63, 125.01, 125.25, 125.57, 126.21, 126.26, 126.31, 128.39, 129.19, 130.31, 131.88, 133.23, 133.90, 134.34, 141.03 (aromatik karbonlar) 157.86 ($\text{C}=\text{N}$), 187.43 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 184, Şekil D21)

Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 57.14; H 3.30; N 8.33; S 9.53

Bulunan : C, 57.00; H 3.29; N 8.27; S 9.59

4.4.10. 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4j)

3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j) (4 mmol, 1.15 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen $80\text{ }^\circ\text{C}$ de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:3.5) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (1:1) ayrıldı. (R_f :0.40) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4j) bileşiği elde edildi.

Verim: 320 mg (% 28)

Erime noktası: $125.4\text{-}127.3\text{ }^\circ\text{C}$

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1348.29 ($\text{C}=\text{S}$), 1606.76 ($\text{C}=\text{N}$) (Sayfa 142, Şekil B47)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH_3); 7.06-7.16 (m, aromatik, 3H); 7.26-7.49 (m, aromatik, 5H); (Sayfa 166, Şekil C34)



^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.56 (CH_3), 123.66, 125.02, 126.72, 128.39, 128.86, 130.22, 130.57, 131.79, 132.66, 133.24, 135.42, 140.90(aromatik karbonlar), 157.86 ($\text{C}=\text{N}$), 187.42 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 184, Şekil D22)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 59.50; H 3.66; N 9.25; S 10.59

Bulunan C, 59.33; H 3.62; N 9.19; S 10.40

4.4.11. 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4k)

3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k) (4 mmol, 1.32 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen $80\text{ }^\circ\text{C}$ de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (2:1) ayrıldı. (R_f :0.50) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4k) bileşiği elde edildi.

Verim: 370 mg (% 28)

Erime noktası: $128.5\text{-}130\text{ }^\circ\text{C}$

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1357.93 ($\text{C}=\text{S}$), 1606.76 ($\text{C}=\text{N}$) (Sayfa 142, Şekil B48)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.40 (s, 3H, CH_3); 7.05-7.08 (m, aromatik, 2H); 7.11-7.27 (m, aromatik, 2H); 7.36-7.44 (m, aromatik, 2H); 7.39-7.63 (m, aromatik, 2H) (Sayfa 167, Şekil C35)



^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.60 (CH_3), 123.26, 123.83, 125.03, 127.12, 128.39, 130.22, 130.72, 131.73, 131.79, 133.21, 140.90(aromatik karbonlar), 157.74 ($\text{C}=\text{N}$), 187.39 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 185, Şekil D23)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}$ için,

Hesaplanan : C, 51.88; H 3.19; N 8.07; S 9.23

Bulunan : C, 51.64; H 3.17; N 8.00; S 9.12

4.4.12. 3-(*m*-nitrofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4m)

3-(*m*-nitrofenil)- 4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m) (4 mmol, 1.19 g) bileşiği ksilende çözüldü ve üzerine ksilende (10 mL) kısmen çözülmüş fosforpentesülfür (2 mmol, 0.44 g) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 35 saat kaynatıldı. Ksilen $80\text{ }^\circ\text{C}$ de düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Kalan kısmın etil asetat:petrol eteri karışımından (1:3) kristallendirildi. Elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile Silika Jel HF_{254} tabaka üzerinde benzen-petrol eteri karışımından (2:1) ayrıldı. (R_f :0.50) İnce tabaka kromatografisi ile ayrılan kısım etanolden kristallendirildi ve 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4,-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4m) bileşiği elde edildi.

Verim: 330 mg (% 28)

Erime noktası: $158.8\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$

IR(KBr), ν (cm^{-1}): 1344.43 ($\text{C}=\text{S}$), 1612.54 ($\text{C}=\text{N}$) (Sayfa 143, Şekil B49)

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH_3); 7.11-7.17 (m, aromatik, 2H); 7.37-7.45 (m, aromatik, 2H); 7.47-7.74 (m, aromatik, 2H); 8.24-8.37 (m, aromatik, 2H) (Sayfa 167, Şekil C36)



^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm): 21.60 (CH_3), 123.77, 123.82, 125.00, 127.03, 128.38, 130.52, 130.73, 132.15, 132.92, 134.28, 141.29, 148.41 (aromatik karbonlar), 157.74 ($\text{C}=\text{N}$), 187.39 ($\text{C}=\text{S}$) (Sayfa 185, Şekil D24)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için,

Hesaplanan : C, 57.50; H 3.54; N 13.41; S 10.23

Bulunan : C, 57.32; H 3.39; N 13.42; S 9.84

4.5 3-Süstitüe cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol Bileşiklerinin Elde Edilişi

4.5.1. 3-(*p*-tolil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5a)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-metilbenzhidroksamik asid klorürün (5 mmol, 0.850 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi (hareketli faz: etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirilmesi ile 3-(*p*-tolil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5a) bileşiği elde edildi.

Verim: 270 mg (% 31)

Erime noktası: 103-106 °C



IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1612.54 (C=N), 3331.18 (O-H) (Sayfa 143, Şekil B50)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃); 2.82 (s, H, OH); 3.13 (s, H, OH); 3.89 (d, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.20 (m, 2H, 14CH₂); 4.76 (s, H, 5CH); 7.22-7.26 (d, aromatik, 2H), 7.58-7.61 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 168, Şekil C37)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 51.018 (4CH), 57.588 (12CH₂), 59.645 (5CH), 85.019 (14CH₂), 127.151, 127.445, 130.009, 140.140 (aromatik karbonlar), 159.008 (C=N) (Sayfa 186, Şekil D25)

Anal. C₁₂H₁₅NO₃ için,

Hesaplanan : C, 65.14 ; H, 6.83 ; N, 6.33

Bulunan : C, 64.90 ; H, 6.82 ; N, 6.06

4.5.2. 3-fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c)

Cis-2-Buten-1,4-diol (10 mmol, 0.88 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (10 mmol, 1 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma benzhidroksamikasid klorürün (7 mmol, 1.08 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:4) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirilmesi ile 3-fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c) bileşiği elde edildi.



Verim: 300 mg (% 28)

Erime noktası: 106-109 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1600.97 (C=N), 3340.82-3302.24 (O-H) (Sayfa 144, Şekil B51)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.55 (t, H, OH); 3.76 (d, H,OH); 3.89 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.20 (m, 2H, 14CH₂); 4.76 (m, H, 5CH); 7.38-7.43 (m, aromatik, 3H), 7.66-7.70 (m, aromatik, 2H) (Sayfa 168, Şekil C38)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm): 50.877 (4CH), 57.546 (12CH₂), 59.626 (5CH), 85.160 (14CH₂), 127.495, 129.448, 129.959, 130.452 (aromatik karbonlar), 159.157 (C=N) (Sayfa 186, Şekil D26)

Anal. C₁₁H₁₃NO₃ için,

Hesaplanan : C, 63.76 ; H, 6.32 ; N, 6.76

Bulunan : C, 63.80 ; H, 6.16 ; N, 6.54

4.5.3. 3-(*p*-klorofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-klorobenzhidroksamikasid klorürün (5 mmol, 0.95 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflandırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol



eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:3.5) kristallendirmesi ile 3-(*p*-klorofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d) bileşiği elde edildi.

Verim: 250 mg (% 26)

Erime noktası: 103-108 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1591.33 (C=N), 3342.75 (O-H) (Sayfa 144, Şekil B52)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.16 (d, H, OH); 3.48 (d, H,OH); 3.87 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.22 (m, 2H, 14CH₂); 4.75 (m, H, 5CH); 7.26-7.42 (d, aromatik, 2H), 7.62-7.66 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 169, Şekil C39)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.716 (4CH), 57.485 (12CH₂), 59.534 (5CH), 85.374 (14CH₂), 128.941, 129.288, 129.498, 134.985 (aromatik karbonlar), 158.489 (C=N) (Sayfa 187, Şekil D27)

Anal. C₁₁H₁₂ ClNO₃ için,

Hesaplanan : C, 54.67 ; H, 5.00 ; N, 5.80

Bulunan : C, 54.76 ; H, 5.41 ; N, 5.82

4.5.4. 3-(*p*-bromofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine , trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-bromobenzhidroksamikacid klorürür (5 mmol, 1.17 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmedeği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-



petrol eteri sisteminde (1:4) saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirmesi ile 3-(*p*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e) bileşiği elde edildi.

Verim: 320 mg (% 27)

Erime noktası: 129.5-130.1 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1591.33 (C=N), 3338.89 (O-H) (Sayfa 145, Şekil B53)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.26 (d, H, OH); 3.56 (d, H,OH); 3.81 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.06 (m, 2H, 14CH₂); 4.75 (m, H, 5CH); 7.27-7.63 (m, aromatik, 4H)(Sayfa 169, Şekil C40)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.640 (4CH), 57.474 (12CH₂), 59.531 (5CH), 85.389 (14CH₂), 123.744, 129.273, 129.521, 132.424 (aromatik karbonlar), 158.584 (C=N) (Sayfa 187, Şekil D28)

Anal.C₁₁H₁₂ BrNO₃ için,

Hesaplanan : C, 46.18 ; H, 4.23 ; N, 4.90

Bulunan : C, 46.32 ; H, 4.35 ; N, 4.74

4.5.5. 3-(*p*-florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-florobenzhidroksamikasid klorürün (5.3 mmol, 0.924 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü.



Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzöldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:4) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:4) kristallendirmesi ile 3-(*p*-florometil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f) bileşiği elde edildi.

Verim: 250 mg (% 27)

Erime noktası: 129.3-133.6 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1604.83 (C=N), 3338.89 (O-H) (Sayfa 145, Şekil B54)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 2.96 (s, H, OH); 3.35 (s, H,OH); 3.83 (t, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.08 (m, 2H, 14CH₂); 4.76 (m, H, 5CH); 7.08-7.26 (m, aromatik, 2H); 7.68-7.72 (m, aromatik, 2H)(Sayfa 170, Şekil C41)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm): 50.896 (4CH), 57.489 (12CH₂), 59.550 (5CH), 85.202 (14CH₂), 116.322, 116.612, 126.575, 126.617, 129.883, 161.873, 165.147 (aromatik karbonlar), 158.439 (C=N) (Sayfa 188, Şekil D29)

Anal. C₁₁H₁₂ FNO₃ için,

Hesaplanan : C, 58.66 ; H, 5.37 ; N, 6.22

Bulunan : C, 58.62 ; H, 5.48 ; N, 6.03



4.5.6. 3-(*p*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7.4 mmol, 0.65 g) bileşğinin 20 mL diklorometandaki çözeltilisine, trietilamin (7.4 mmol, 0.75 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-nitrohidroksamikasid klorürün (5.5 mmol, 1.1 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzöldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*p*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g) bileşği elde edildi.

Verim: 250 mg (% 23)

Erime noktası: 128.5-131.5 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1606.76 (C=N), 3298.38-3130.57 (O-H) (Sayfa 146, Şekil B55)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 2.77 (s, H, OH); 3.33 (s, H,OH); 3.91 (d, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.11 (m, 2H, 14CH₂); 4.84 (m, H, 5CH); 7.88-7.91 (m, aromatik, 2H); 8.28-8.30 (m, aromatik, 2H)(Sayfa 170, Şekil C42)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.316 (4CH), 57.417 (12CH₂), 59.431 (5CH), 86.061 (14CH₂), 124.599, 128.689, 136.396, 148.439 (aromatik karbonlar), 158.390 (C=N) (Sayfa 188, Şekil D30)



Anal. $C_{11}H_{12}N_2O_5$ için,

Hesaplanan : C, 52.38 ; H, 4.80 ; N, 11.11

Bulunan : C, 52.45 ; H, 4.93 ; N, 11.27

4.5.7. 3-(*p*-siyanofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşğinin 20 mL diklorometandaki çözeltilisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-siyanohidroksamik asid klorürün (5 mol, 0.9 g) 20 mL diklorometandaki çözeltilisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzöldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*p*-siyanofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h) bileşğii elde edildi.

Verim: 200 mg (% 22)

Erime noktası: 131.7-134.9 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1609.65 (C=N), 3360.11-3251.13 (O-H) (Sayfa 146, Şekil B56)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 2.80 (s, H, OH); 3.34 (s, H, OH); 3.88 (d, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.24 (d, 2H, 14CH₂); 4.82 (s, H, 5CH); 7.26-8.32 (m, aromatik, 4H)(Sayfa 171, Şekil C43)



^{13}C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.262 (4CH), 57.413 (12CH₂), 59.439 (5CH), 85.870 (14CH₂), 112.572, 119.249, 128.242, 133.348, 134.546 (aromatik karbonlar), 158.577 (C=N) (Sayfa 189, Şekil D31)

Anal. C₁₂H₁₂N₂O₃ için,

Hesaplanan : C, 62.06 ; H, 5.21 ; N, 12.06

Bulunan : C, 62.00 ; H, 5.21 ; N, 11.83

4.5.8. 3-(*p*-triflorometil)fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *p*-triflorometildroksamik asid klorürün (5 mmol, 1.12 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmedeği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflandırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflandırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*p*-triflorometil)fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i) bileşiği elde edildi.

Verim: 320 mg (% 29)

Erime noktası: 104-106 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1618.33 (C=N), 3329.25-3259.81 (O-H) (Sayfa 147, Şekil B57)



^1H NMR, (CDCl_3), δ (ppm): 3.20 (s, H, OH); 3.30 (s, H, OH); 3.89 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.08 (m, 2H, 14CH₂); 4.80 (s, H, 5CH); 7.66-7.69 (d, aromatik, 2H); 7.81-7.84 (d, aromatik, 2H) (Sayfa 171, Şekil C44)

^{13}C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.480 (4CH), 57.401 (12CH₂), 59.504 (5CH), 85.671 (14CH₂), 122.920, 126.296, 126.346, 126.525, 128.262, 130.055, 130.478, 134.080 (aromatik karbonlar), 158.531 (C=N) (Sayfa 189, Şekil D32)

Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ için,

Hesaplanan : C, 52.37 ; H, 4.39 ; N, 5.09

Bulunan : C, 52.48 ; H, 3.91 ; N, 4.95

4.5.9. 3-(*m*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *m*-klorohidroksamikasid klorürün (5mmol, 0.95 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzülde. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:4) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*m*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j) bileşiği elde edildi.

Verim: 270 mg (% 28)

Erime noktası: 122.2-124.4 °C



IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1597.11 (C=N), 3354.32-3257.88 (O-H) (Sayfa 147,Şekil B58)

¹H NMR, (DMSO), δ (ppm): 3.43(t, 2H, 12CH₂), 3.48(t, 2H, 14CH₂), 3.53(m, H, 4CH), 4.57(t, H, 5CH), 5.00(t, 2H, OH) 7.42-7.68 (m, aromatik, 4H) (Sayfa 172, Şekil C45)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 51.964 (4CH), 60.732 (12CH₂), 63.129 (5CH), 86.072 (14CH₂), 126.064, 126.941, 130.127, 131.425, 132.024, 134.191 (aromatik karbonlar), 156.871 (C=N) (Sayfa 190, Şekil D33)

Anal. C₁₁H₁₂ Cl NO₃ için,

Hesaplanan : C, 54.67 ; H, 5.00 ; N, 5.80

Bulunan : C, 54.75 ; H, 5.11 ; N, 5.68

4.5.10. 3-(*m*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *m*-bromobenzhidroksamikacid klorürün (5 mmol, 1.17 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımında (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*m*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k) bileşiği elde edildi.



Verim: 290 mg (% 25)

Erime noktası: 112.9-117.3 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1589.40 (C=N), 3473.91-3419.90 (O-H) (Sayfa 148, Şekil B59)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.26 (m, H, OH); 3.56 (m, H, OH); 3.83 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.05 (m, 2H, 14CH₂); 4.75 (s, H, 5CH); 7.23-7.84 (m, aromatik, 4H)(Sayfa 172, Şekil C46)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm) : 50.583 (4CH), 57.466 (12CH₂), 59.527 (5CH), 85.500 (14CH₂), 122.672, 126.560, 129.918, 131.627, 132.398, 133.104 (aromatik karbonlar), 158.378 (C=N) (Sayfa 190, Şekil D34)

Anal. C₁₁H₁₂ Br NO₃ için,

Hesaplanan : C, 46.18 ; H, 4.23 ; N, 4.90

Bulunan : C, 46.31 ; H, 4.25 ; N, 4.88

4.5.11. 3-(*m*-florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5I)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *m*-florohidroksamikacid klorürün (5 mmol, 0.87 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde



(1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*m*-florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5l) bileşiği elde edildi.

Verim: 220 mg (% 25)

Erime noktası: 82-83.7 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1614.47 (C=N), 3462.34 (O-H) (Sayfa 148, Şekil B60)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.31 (m, H, OH); 3.59 (t, H,OH); 3.82 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.06 (m, 2H, 14CH₂); 4.76 (m, H, 5CH); 7.10-7.48 (m, aromatik, 4H)(Sayfa 173, Şekil C47)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm): 50.686 (4CH), 57.501 (12CH₂), 59.508 (5CH), 85.488 (14CH₂), 113.976, 117.277, 123.679, 131.478, 132.310, 161.240, 164.468 (aromatik karbonlar), 158.584 (C=N) (Sayfa 191, Şekil D35)

Anal. C₁₁H₁₂ F NO₃ için,

Hesaplanan : C, 58.66 ; H, 5.37 ; N, 6.22

Bulunan : C, 58.73 ; H, 5.23 ; N, 6.07

4.5.12. 3-(*m*-nitrofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m)

Cis-2-Buten-1,4-diol (7 mmol, 0.62 g) bileşiğinin 20 mL diklorometandaki çözeltisine, trietilamin (7 mmol, 0.7 g) ilave edildi. Tuz-buz banyosunda soğutulan karışıma *m*-nitrohidroksamikacid klorür (5 mmol, 1 g) 20 mL diklorometandaki çözeltisi damla damla ilave edildi. Az bir miktar tuz çöktü. Reaksiyon karışımı 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi.(hareketli faz:etil asetat). Cis-2-buten-1,4-diol'un tamamının reaksiyona girmediği görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntının kuru flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde



saflaştırıldı. Yapılan bu saflandırmada bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Kolon kromatografisini takiben bileşik kristallendirildi. Elde edilen kristal TLC plaka ile incelendiğinde reaksiyona girmeyen diolden tamamen arındırılmadığı görüldü. Bileşik tekrar flaş kolon kromatografisi ile etil asetat-petrol eteri sisteminde (1:5) saflaştırıldı. Bunu takiben etil asetat-petrol eteri karışımından (1:5) kristallendirmesi ile 3-(*m*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m) bileşiği elde edildi.

Verim: 270 mg (% 27)

Erime noktası: 101.8-107.2 °C

IR(KBr), ν (cm⁻¹): 1593.25 (C=N), 3230.87-3078.49 (O-H) (Sayfa 149, Şekil B61)

¹H NMR, (CDCl₃), δ (ppm): 3.36 (m, H, OH); 3.74 (t, H,OH); 3.90 (m, 3H, 4CH, 12CH₂); 4.08 (m, 2H, 14CH₂); 4.83 (m, H, 5CH); 7.60-8.51 (m, aromatik, 4H)(Sayfa 173, Şekil C48)

¹³C NMR (DMSO), δ (ppm): 50.510 (4CH), 57.462 (12CH₂), 59.450 (5CH), 85.824 (14CH₂), 121.924, 124.892, 131.119, 131.810, 133.687, 148.678 (aromatik karbonlar), 158.371 (C=N) (Sayfa 191, Şekil D36)

Anal. C₁₁H₁₂N₂O₅ için,

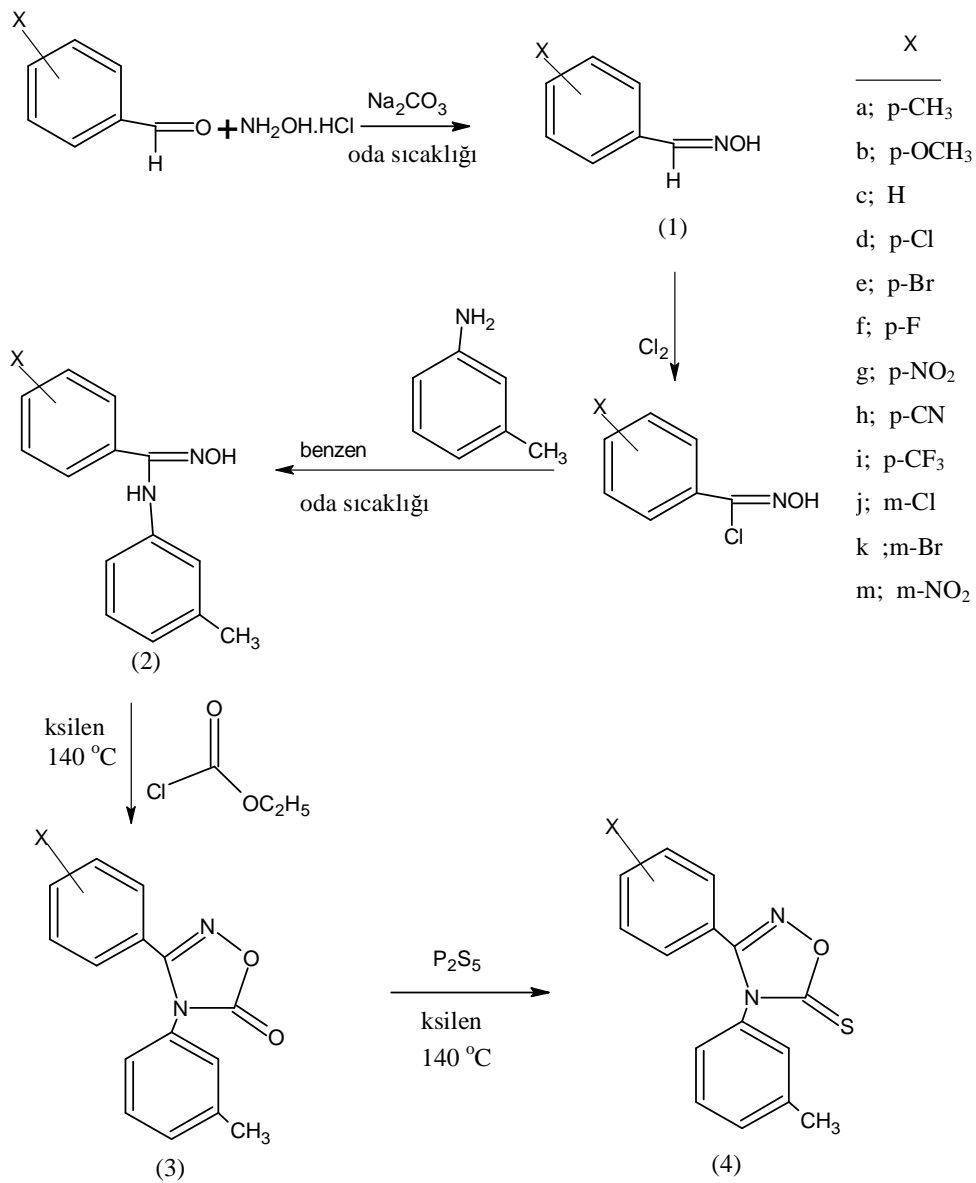
Hesaplanan : C, 52.38 ; H, 4.80 ; N, 11.11

Bulunan : C, 52.53 ; H, 4.65 ; N, 11.09

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

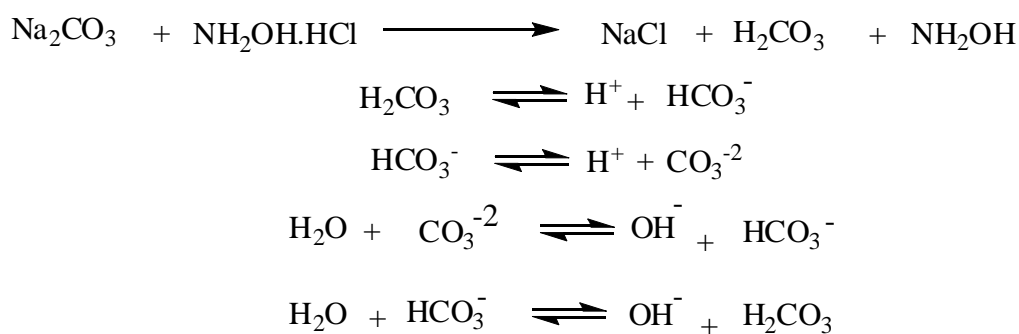
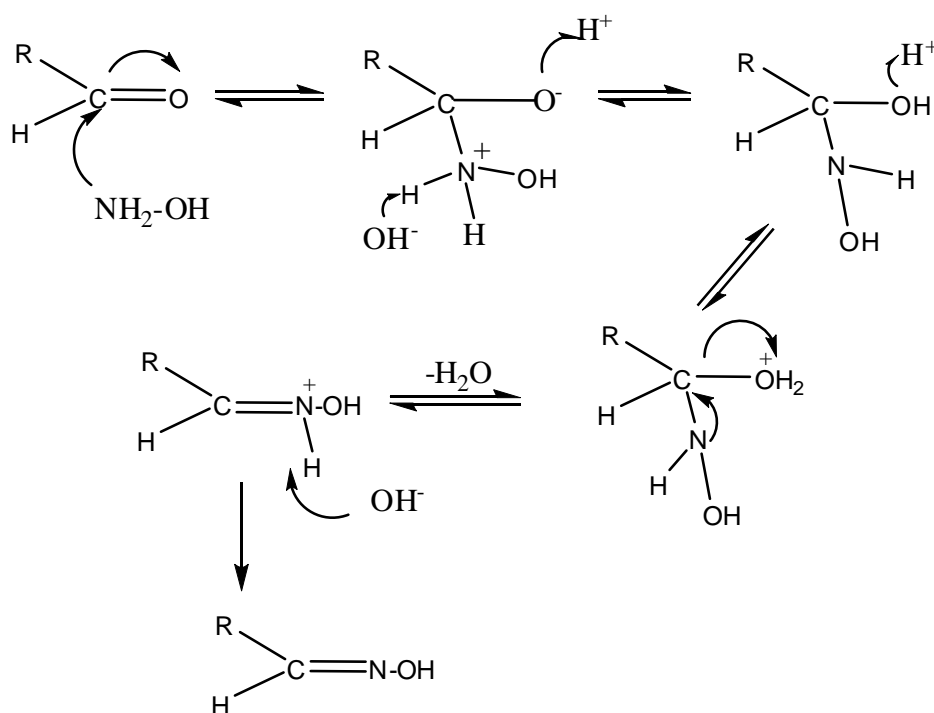
5.1. 3,4-Disübstitüe-1,2,4-Oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-Disübstitüe-1,2,4-Oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) Bileşikleri

Bu çalışmada 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerini sentezlendi. Bu bileşiklerin



Şekil 5. 1: 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4) bileşiklerinin elde edilmiş şeması

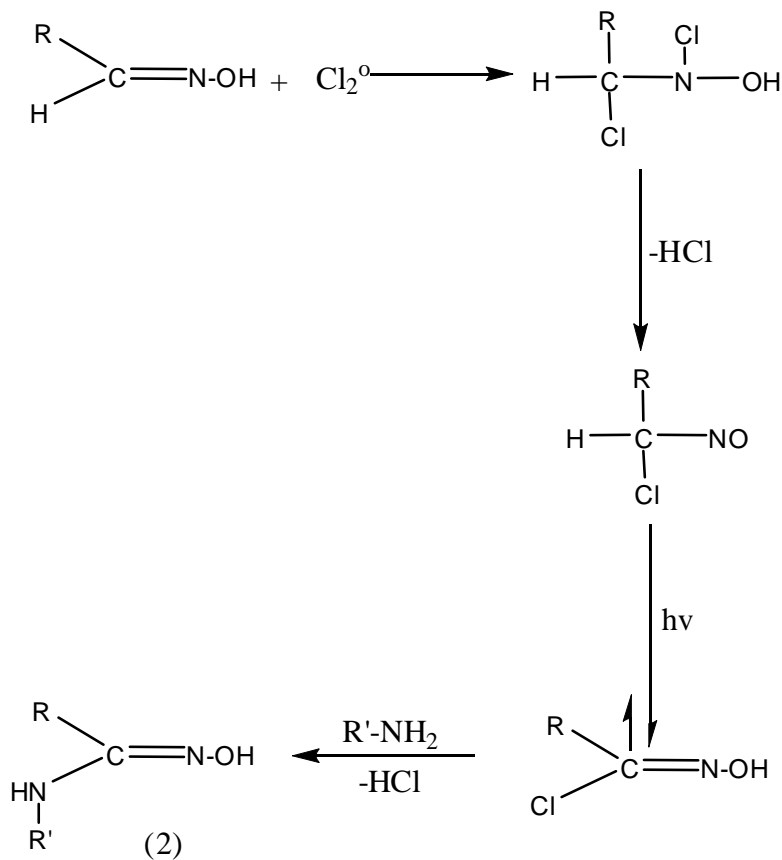
sentezlenmesindeki amaç, IR spektrumlarındaki C=N, C=O ve C=S gruplarına ait gerilme frekanslarına ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki kimyasal kaymalarına sübstitüent etkinin incelenmesidir. Ayrıca, bir sonraki aşamada ise bileşiklerin biyolojik aktiviteleri belirlenip, bu aktivitelerin değişimine sübstitüent etkinin varlığını araştırmaktır. Bu amaçla yukarıdaki Şekil 5.1 de görüldüğü gibi bileşik (3) ve (4) sentezlendi. Bu sentezler için önce sübstitüe benzaldehitler hidroksilamin hidroklorürle reaksiyona sokularak sübstitüe benzaldehitoksimler (1) elde edildi (Şekil 5.1). Bu reaksiyonun mekanizması [53] Şekil 5.2’de verilmiştir. Elde edilen sübstitüe benzaldehitoksimlerin (1a-m) tamamı etil asetat-petrol eteri karışımında kristallendirildi.



Şekil 5. 2: Sübstitüe benzaldehiten yola çıkarak hidroksil aminhidroklorür varlığında oksim elde etme mekanizması

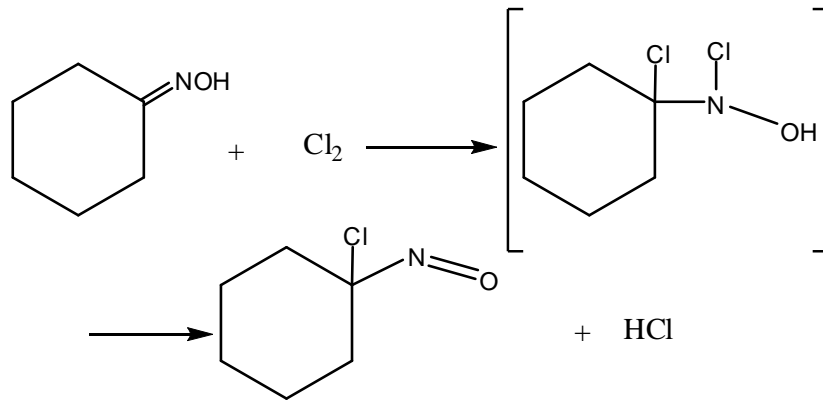
(1a-m) bileşikleri kloroform içerisinde tuz-buz karışımında soğutularak klor gazı geçirildi. (1a-m) bileşiklerinden klor gazı geçirilmesi ile kloronitroso bileşiği üzerinden oluşan sübtitüe benzhidroksamik asit klorürlerin *m*-toluidinle reaksiyonu sonucu N-(*m*-tolil)-sübtitüe benzamidoksimler elde edildi.

Saflaştırılan N-(*m*-tolil)-sübtitüe benzamidoksimler (2) değişik oranlardaki etil asetat-petrol eteri karışımlarından kristallendirildi. Sübtitüe benzhidroksamik asit klorürlerin ve N-(*m*-tolil)-sübtitüe benzamidoksimlerin eldelerinin reaksiyon şeması Şekil 5.3’de verilmiştir.



Şekil 5. 3: N-(*m*-tolil)-sübtitüebenzamidoksimlerin eldesi

Bryce C.Oxenrider ve çalışma arkadaşları [54], yukarıdaki mekanizmaya benzer bir şekilde sikloheksanon oksimin klorlanması reaksiyonunun, katılma ve katılmayı takiben eliminasyon şeklinde gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Şekil 5.4).

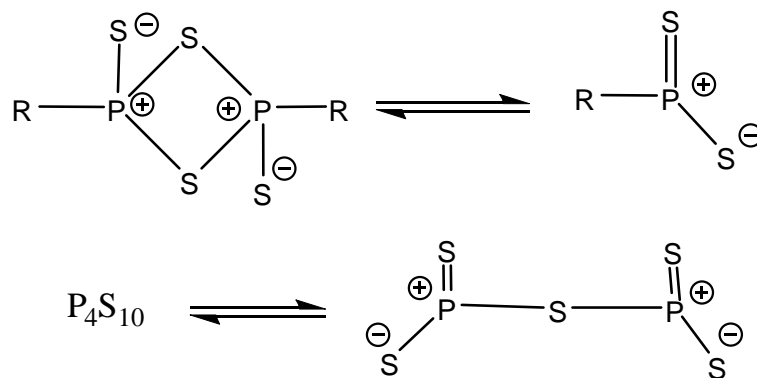


Şekil 5. 4: Siklohegzanon oksimin klorlanması

(2a-m) bileşiklerinin etil kloroformat ile reaksiyonlarından 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3) bileşikleri elde edildi (Şekil 5.1). Elde edilen ham ürünler değişik oranlardaki etil asetat-petrol eteri karışımlarından kristallendirildi.

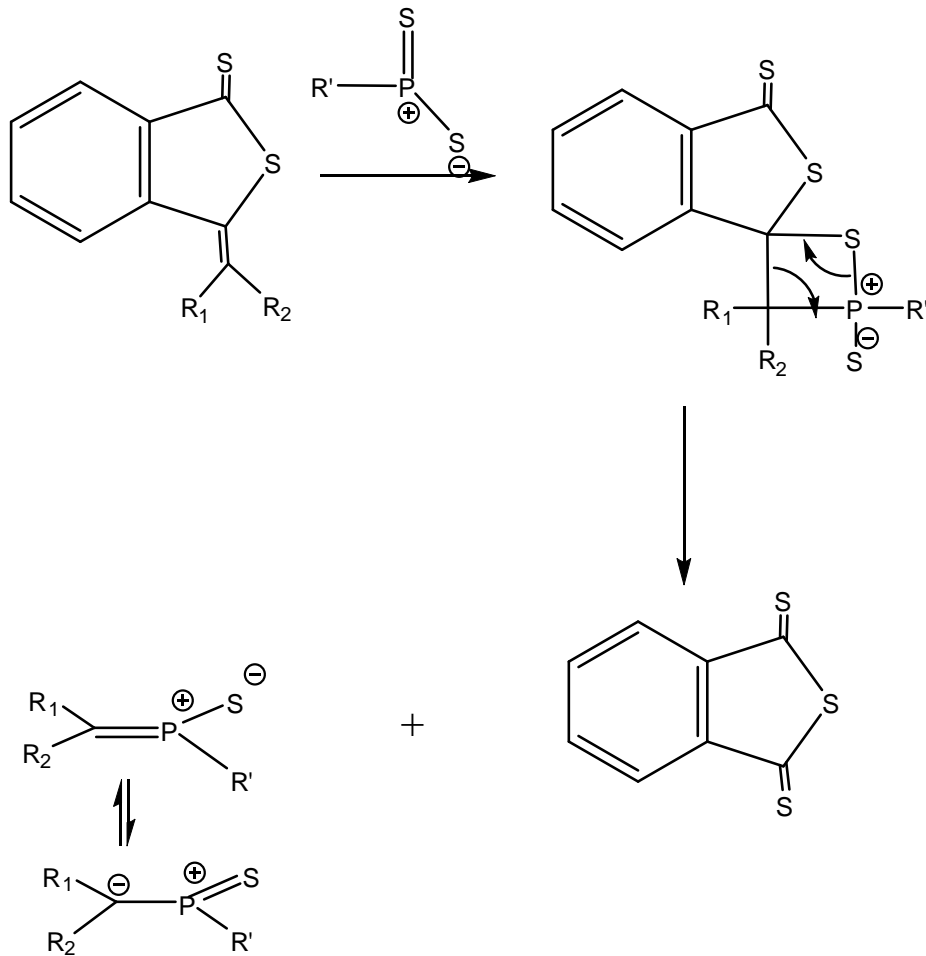
(3a-m) bileşikleri, ksilen içerisinde P_2S_5 ile reaksiyona sokularak 3-(süstitüe fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-tiyon (4a-m) bileşikleri elde edildi. Ham ürün etil asetat:petrol eteri karışımından kristallendirildi. Kristallendirmenin ardından preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı.

H.Paulussen ve çalışma arkadaşları [55], Lawesson reaktifi ve P_2S_5 ile olan tiyolama mekanizmalarını aydınlatmaya çalışmışlar ve her iki reaktifle yapılan tiyolama reaksiyonlarının aynı mekanizma üzerinden yürüdüğünü bildirmişlerdir. Lawesson reaktifi ve P_2S_5 'in monomer-dimer dengeleri Şekil 5.5'de gösterilmiştir.



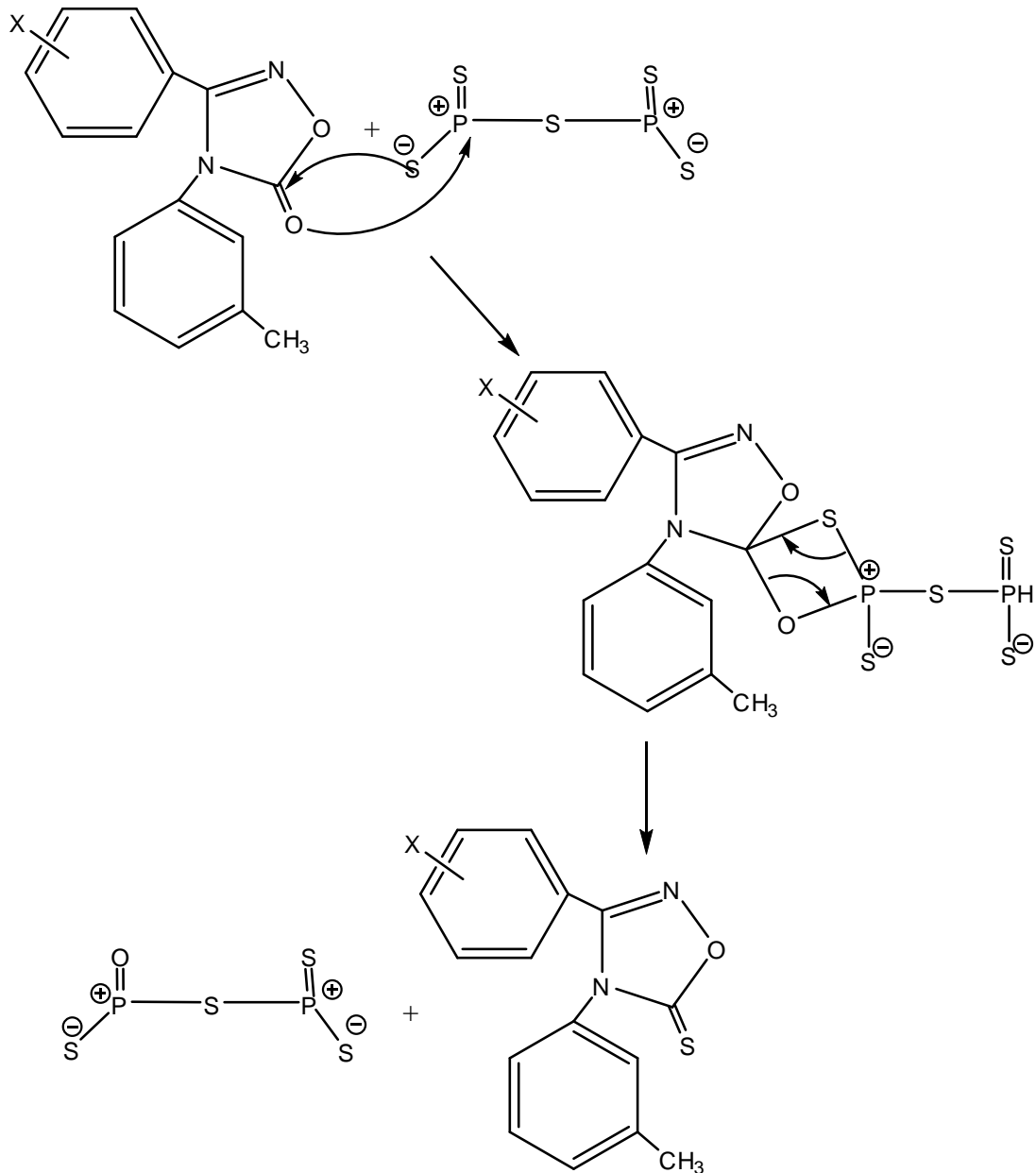
Şekil 5. 5 : Lawesson reaktifi ve P_2S_5 ' monomer-dimer dengeleri

Lawesson reaktifi ile C=C bağının tiyolanmasıyla tiyofthalik anhidrid eldesinin reaksiyon mekanizmasının Şekil 5.6' daki gibi gerçekleştiğini bildirmişlerdir.



Şekil 5. 6: Lawesson reaktifi ile C=C bağının tiyolanmasıyla tiyofthalik anhidrid eldesinin reaksiyon mekanizması

Biz de bu yayını göz önüne alarak 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on bileşiklerinin tiyolamasını aşağıdaki mekanizma şeklinde yürüdüğünü düşünmekteyiz (Şekil 5.7).



Şekil 5. 7: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) bileşiklerinin tiyolama mekanizması

Sentezlenen 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisi için C=N ve C=O grubularına ait IR titreşim dalga sayılarına süstitüentlerin etkisi incelendi. Bu fonksiyonel gruplara ait gerilme dalga sayıları üzerine süstitüent etki belirgin olarak gözlenmedi (Tablo 5.1).



Tablo 5. 1: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) bileşiklerinde C=N ve C=O grublarına ait IR titreşim dalga sayıları (cm⁻¹)

Bileşik	X	C=N	C=O
3a	<i>p</i> -CH ₃	1612.54	1770.71
3b	<i>p</i> -OCH ₃	1604.83	1782.29
3c	H	1606.76	1778.43
3d	<i>p</i> -Cl	1600.97	1770.71
3e	<i>p</i> -Br	1610.61	1770.71
3f	<i>p</i> -F	1604.83	1770.71
3g	<i>p</i> -NO ₂	1610.61	1770.71
3h	<i>p</i> -CN	1608.69	1772.84
3i	<i>p</i> -CF ₃	1608.69	1770.71
3j	<i>m</i> -Cl	1606.76	1772.64
3k	<i>m</i> -Br	1610.61	1774.57
3m	<i>m</i> -NO ₂	1624.12	1784.21

Tablo 5. 2: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerinde C=N ve C=S grublarına ait IR titreşim dalga sayıları (cm⁻¹)

Bileşik	X	C=N	C=S
4a	<i>p</i> -CH ₃	1610.61	1350.22
4b	<i>p</i> -OCH ₃	1592.68	1348.29
4c	H	1608.69	1334.78
4d	<i>p</i> -Cl	1608.69	1340.57
4e	<i>p</i> -Br	1602.97	1340.57
4f	<i>p</i> -F	1600.97	1340.57
4g	<i>p</i> -NO ₂	1606.76	1336.71
4h	<i>p</i> -CN	1608.69	1340.57
4i	<i>p</i> -CF ₃	1606.69	1329.00
4j	<i>m</i> -Cl	1606.76	1348.29
4k	<i>m</i> -Br	1606.76	1357.93
4m	<i>m</i> -NO ₂	1612.54	1344.43



Ayrıca, 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisindeki C=N ve C=S grubuna ait IR titreşim dalga sayılarına da süstitüentlerin etkisi incelendi. Bu fonksiyonel gruplara ait gerilme dalga sayıları üzerine de süstitüent etki belirgin olarak gözlenmedi (Tablo 5.2).

Sentezlenen 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) ve 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serilerinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ölçüldü. Spektrumda gözlenen CDCl₃'a ait ¹³C kimyasal kayması ile 77.050 ppm [56] arasındaki fark ¹³C=O ve ¹³C=S 'in kimyasal kaymalarından çıkarıldı. Elde edilen değerler Tablo 5.4 (on serisi için, sayfa 94) ve Tablo 5.9'da (tiyon serisi için, sayfa 97) verilmiştir. Bu kimyasal kaymalara süstitüentin etkisi SSP (Single Substituent Parametre) analizi ve DSP (Dual Substituent Parametre) analizi yapılarak incelendi. SSP analizinde korelasyon için ¹³C'e karşı σ, σ⁺ veya σ⁻ Hammett süstitüent sabitleri [41] kullanıldı. DSP analizinde ise ¹³C'e karşı F (alan etkisi sabiti) ve R (rezonans etkisi sabiti) değerleri (Tablo 5.3) [41] kullanıldı. Analiz sonuçları Tablo 5.5, 5.6, 5.7, 5.10, 5.11, 5.12, 5.14 ve 5.15 de verilmiştir.

SSP analizinde 5.1, 5.2, 5.3 ve DSP analizinde 5.4 eşitlikleri kullanıldı.

$$SCS = \rho\sigma + q \quad (5.1)$$

$$SCS = \rho\sigma^+ + q \quad (5.2)$$

$$SCS = \rho\sigma^- + q \quad (5.3)$$

$$SCS = \rho_F F + \rho_R R + q \quad (5.4)$$

5.1, 5.2, 5.3 ve 5.4 eşitliklerinde, q kesim noktasını, ρ, ρ_F, ρ_R eğimleri, F alan etkisi sabitini, R rezonans etki sabitini, σ, σ⁺, σ⁻ ise hammett substituent sabitlerini, SCS (Substituent Chemical Shift) ¹³C kimyasal kaymalarını (ppm) göstermektedir.

Tablo 5. 3: para süstitüentler için F ve R değerleri

X	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> OCH ₃	H	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -F	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CN	<i>p</i> -CF ₃
F	0.01	0.29	0.03	0.42	0.45	0.45	0.65	0.51	0.38
R	-0.18	-0.56	0	-0.19	-0.22	-0.39	0.13	0.15	0.16

Tablo 5. 4: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) bileşiklerinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve σ , σ^- , σ^+ değerleri

Bileşik	X	C=N	C=O	σ	σ^-	σ^+
3a	<i>p</i> -CH ₃	157.545	158.533	-0.17	-0.17	-0.31
3b	<i>p</i> -OCH ₃	157.663	158.358	-0.27	-0.26	-0.78
3c	H	157.503	158.442	0	0	0
3d	<i>p</i> -Cl	156.641	158.274	0.23	0.19	0.11
3e	<i>p</i> -Br	156.724	158.266	0.23	0.25	0.15
3f	<i>p</i> -F	156.667	158.297	0.06	-0.03	-0.07
3g	<i>p</i> -NO ₂	155.813	157.980	0.78	1.27	0.79
3h	<i>p</i> -CN	156.000	158.003	0.66	1	0.66
3i	<i>p</i> -CF ₃	156.374	158.179	0.54	0.65	0.61
3j	<i>m</i> -Cl	156.374	158.194	0.37	-	-
3k	<i>m</i> -Br	156.232	158.171	0.39	-	-
3m	<i>m</i> -NO ₂	155.641	158.003	0.71	-	-

Tablo 5. 5: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.9564	-1.8739±0.1810	157.1493±0.0799	12
C=O	-0.9348	-0.4732±0.0569	158.3642±0.0251	12

Tablo 5.5’de görüldüğü gibi σ ile yapılan korelasyonda C=N karbonuna ait eğim, -1.87 ve C=O karbonuna ait eğim, -0.47 bulunmuştur. Bu sayısal değerler süstitüentün C=N karbonunu çok daha fazla etkilediğini göstermektedir. 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde C=N ve C=O gruplarına ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabiti arasındaki doğrusal ilişki sırasıyla Şekil E1 ve Şekil E2’de (Sayfa 192) gösterilmiştir.

Tablo 5. 6: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.9156	-1.1507±0.1910	157.1419±0.1145	9
C=O	-0.9291	-0.3185±0.0479	158.3617±0.0287	9

Tablo 5. 7: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.9067	-1.2133±0.2133	156.9275±0.1049	9
C=O	-0.8120	-0.2963±0.0805	158.2973±0.0396	9

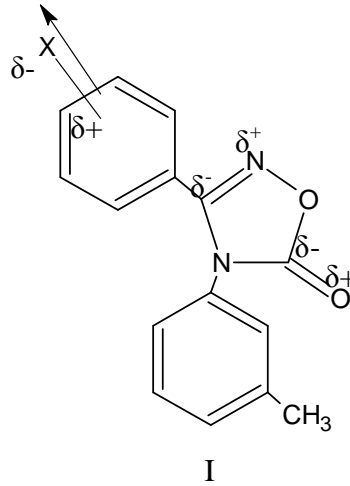
Tablo 5.6'da ise σ^- kullanılarak korelasyon yapılmıştır. Burada da C=N karbonuna ait eğim, -1.15 ve C=O karbonuna ait eğim, -0.32 bulunmuştur. Yine bu değerler süstitüentin C=N karbonunu çok daha fazla etkilediğini göstermektedir. 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde C=N ve C=O gruplarına ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabiti arasındaki doğrusal ilişki sırasıyla Şekil E3 ve Şekil E4'de (Sayfa 193) verilmiştir. Tablo 5.7'de de σ^+ ile yapılan korelasyonda, yine aynı şekilde doğrusal bir ilişki görülmüştür (Şekil E5 ve Şekil E6 Sayfa 194).

Tablo 5. 8: 3-(süstitüe fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ , σ^+ , σ^- sabitleri kullanılarak yapılan SSP analizi sonucunda elde edilen korelasyon sabitlerinin (r) karşılaştırması

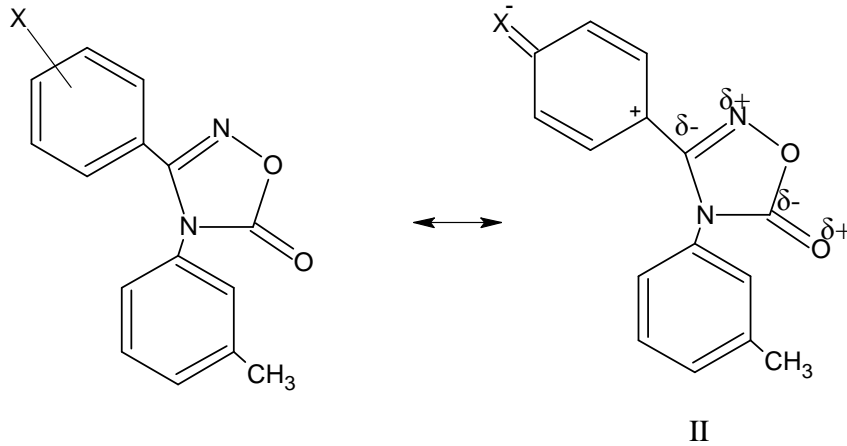
C	r (σ kullanıldığında)	r (σ^+ kullanıldığında)	r (σ^- kullanıldığında)
C=N	-0.9564	-0.9057	-0.9156
C=O	-0.9348	-0.8120	-0.9291

3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde C=O ve C=N gruplarına ait korelasyonlar incelendiğinde ^{13}C kaymalarının σ sabitleriyle en iyi korelasyonu verdiği görülmektedir (Tablo 5.8). Aynı şekilde σ^- ve σ^+ ile de iyi korelasyonu vermektedir. Eğimlerin (ρ) işareti her üç durumda da negatif çıktığı görüldü. Bu durum ters indüktif etkiye [38], [39], [57] işaret etmektedir. Ters indüktif etki iki yolla olmaktadır. Bunlardan birincisi süstitüente oluşan lokalize

polarlaşmanın uzaysal çekim etkisidir (lokalize polarizasyon) [42], [58], [59], [60] (Şekil 5.8). Diğeri ise alan iletimli rezonans-polar etkidir [45], [61], [62] (Şekil 5.9). Ters indüktif etki, elektron çekici sübstitüentler uzaysal yolla C=N ve C=O gruplarındaki π bağlarının polarizasyonunun yönünü ters yönde etkileyerek, SCS değerinin yüksek manyetik alana kaymasına neden olmaktadır.



Şekil 5. 8: 3-(sübstittü-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) bileşiklerinde lokalize sübstitüent dipolünün , π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi(lokalize polarizasyon)



Şekil 5. 9: 3-(sübstittü-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi(alan iletimli polar etki)

Tablo 5.9'da 3-(sübstittü-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) verilmiştir. Bu tablodaki değerlere karşı ayrı ayrı σ , σ^+ ve σ^- değerleri ile korelasyon yapılmıştır. σ ile $^{13}\text{C}_{\text{C=N}}$ ve $^{13}\text{C}_{\text{C=S}}$ SSP analiz sonucunda C=N karbonununa ait eğim, -1.37 ve C=S karbonuna ait eğim, -0.34 bulunmuştur (Tablo 5.10). Bu sayısal değerlerden sübstitüentin C=N

karbonunu çok daha fazla etkilediğini göstermektedir. 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde C=N ve C=S gruplarına ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabiti arasındaki doğrusal ilişki sırasıyla Şekil E7 ve Şekil E8’de (Sayfa 195) verilmiştir.

Tablo 5. 9: 3-(süstitü-e-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

Bileşik	X	C=N	C=S	σ	σ^-	σ^+
4a	<i>p</i> -CH ₃	158.743	187.372	-0.17	-0.17	-0.31
4b	<i>p</i> -OCH ₃	157.866	187.235	-0.27	-0.26	-0.78
4c	H	158.724	187.352	0	0	0
4d	<i>p</i> -Cl	157.874	187.193	0.23	0.19	0.11
4e	<i>p</i> -Br	157.980	187.231	0.23	0.25	0.15
4f	<i>p</i> -F	157.900	187.246	0.06	-0.03	-0.07
4g	<i>p</i> -NO ₂	157.102	187.002	0.78	1.27	0.79
4h	<i>p</i> -CN	157.281	187.009	0.66	1	0.66
4i	<i>p</i> -CF ₃	157.621	187.185	0.54	0.65	0.61
4j	<i>m</i> -Cl	157.595	187.136	0.37	-	-
4k	<i>m</i> -Br	157.458	187.109	0.39	-	-
4m	<i>m</i> -NO ₂	156.897	186.964	0.71	-	-

Tablo 5. 10: 3-(süstitü-e-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.8317	-1.3702±0.2892	158.1565±0.1277	12
C=S	-0.8813	-0.3366±0.0571	187.2685±0.0252	12

Tablo 5. 11: 3-(süstitü-e-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.8062	-0.8404±0.2331	158.1698±0.1397	9
C=S	-0.8934	-0.2149±0.0408	187.2720±0.0245	9



Tablo 5.11’de ise σ^- kullanılarak korelasyon yapılmıştır. Burada da C=N karbonuna ait eğim, -0.84 ve C=S karbonuna ait eğim, -0.22 bulunmuştur. Yine bu değerler sübstitüent C=N karbonunu çok daha fazla etkilediğini göstermektedir. 3-(sübstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde C=N ve C=S gruplarına ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- sübstitüent sabiti arasındaki doğrusal ilişki sırasıyla Şekil E9 ve Şekil E10’da (Sayfa 196) verilmiştir.

Tablo 5. 12: 3-(sübstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

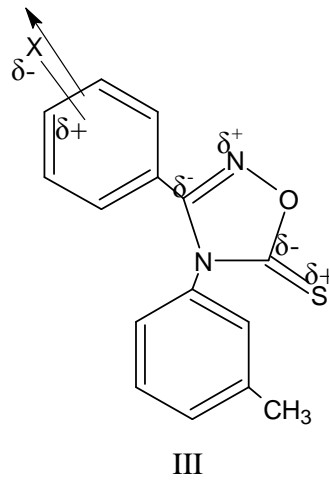
C	r	ρ	q	n
C=N	-0.6375	-0.7075±0.3232	157.9902±0.1589	9
C=S	-0.7223	-0.1850±0.0669	187.2266±0.0329	9

Tablo 5.12’de de σ^+ ile yapılan korelasyonda, yine aynı şekilde doğrusal ilişki görülmüştür (Şekil E11 ve Şekil E12 Sayfa 197).

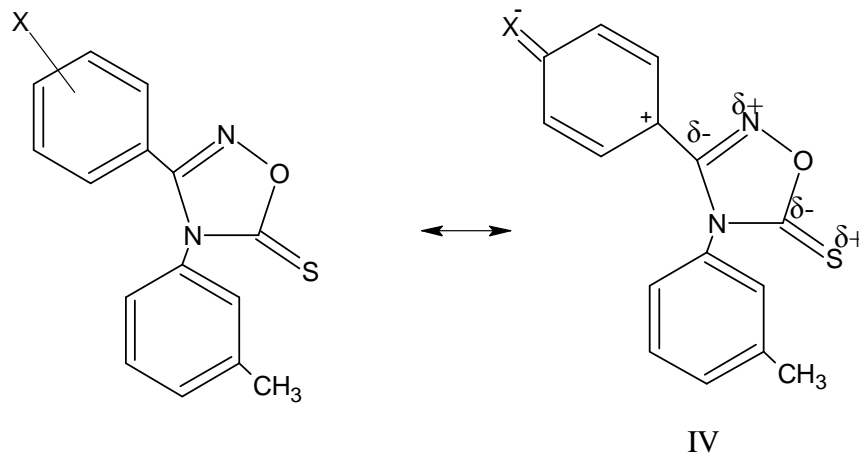
Tablo 5. 13: 3-(sübstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile σ , σ^- , σ^+ sabitleri kullanılarak yapılan SSP analizi sonucunda elde edilen korelasyon sabitlerinin (r) karşılaştırması

C	r (σ kullanıldığında)	r (σ^+ kullanıldığında)	r (σ^- kullanıldığında)
C=N	-0.8317	-0.6375	-0.8062
C=S	-0.8813	-0.7223	-0.8969

3-(Sübstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) serisinde C=N grubuna ait korelasyonlar incelendiğinde ^{13}C kaymalarının σ sabitleriyle en iyi korelasyonu verdiği görüldü. C=S grubu ise en iyi korelasyonu σ^- ile vermiştir (Tablo 5.13). 3-(sübstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde olduğu gibi burada da eğimlerin (ρ) işareti negatif çıkmıştır. Bu da yine lokalize polarizasyon etkisinin (Şekil 5.10) ve alan iletimli rezonans-polar etkinin (Şekil 5.11) varlığını göstermektedir.

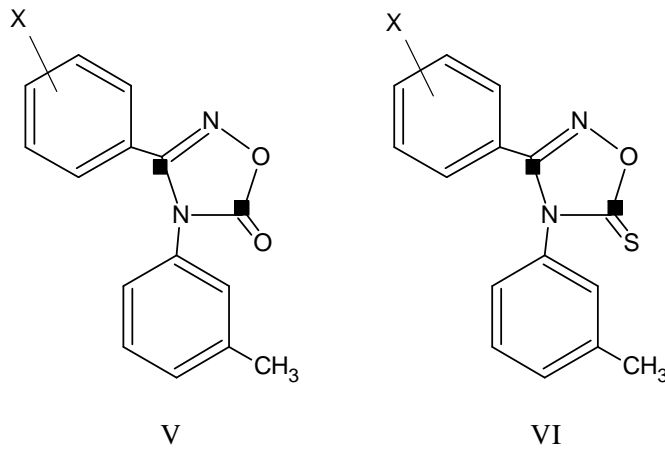


Şekil 5. 10: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerinde lokalize süstitüent dipolünün , π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (lokalize polarizasyon)



Şekil 5. 11: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin π elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (alan iletimli polar etki)

Ters indüktif etki, elektron çekici süstitüentlerin uzaysal yolla 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) ve 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4) bileşiklerindeki C=N, C=O ve C=S gruplarındaki π bağlarının polarizasyonunun yönünü ters yönde etkileyerek SCS değerinin yüksek manyetik alana kaymasına neden olmaktadır (Şekil 5.12 ,V ve VI yapıları).



■ Süstitüentin ters indüktif etkisi

Şekil 5. 12: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) ve 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tion (4) bileşiklerindeki C=N, C=O ve C=S bağlarındaki karbon atomları üzerine süstitüentlerin ters indüktif etkileri (V ve VI yapıları)

¹³C NMR kimyasal kaymalarına süstitüent etkisi üzerine indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) ve 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tion (4) serilerinde DSP analizi yapıldı (Tablo 5.14-on serisi, 5.15-tiyon serisi). Her iki analiz sonucunda, korelasyon katsayılarının (*r*) yükseldiği görüldü.

Tablo 5. 14: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları

C	r	ρ _F	ρ _R	q	ρ _F / ρ _R	n
C=N	0.9837	-2.4246±0.2379	-1.2565±0.2000	157.4769±0.1038	1.93	9
C=O	0.9714	-0.6926±0.0856	-0.2854±0.0856	158.4710±0.0373	2.43	9

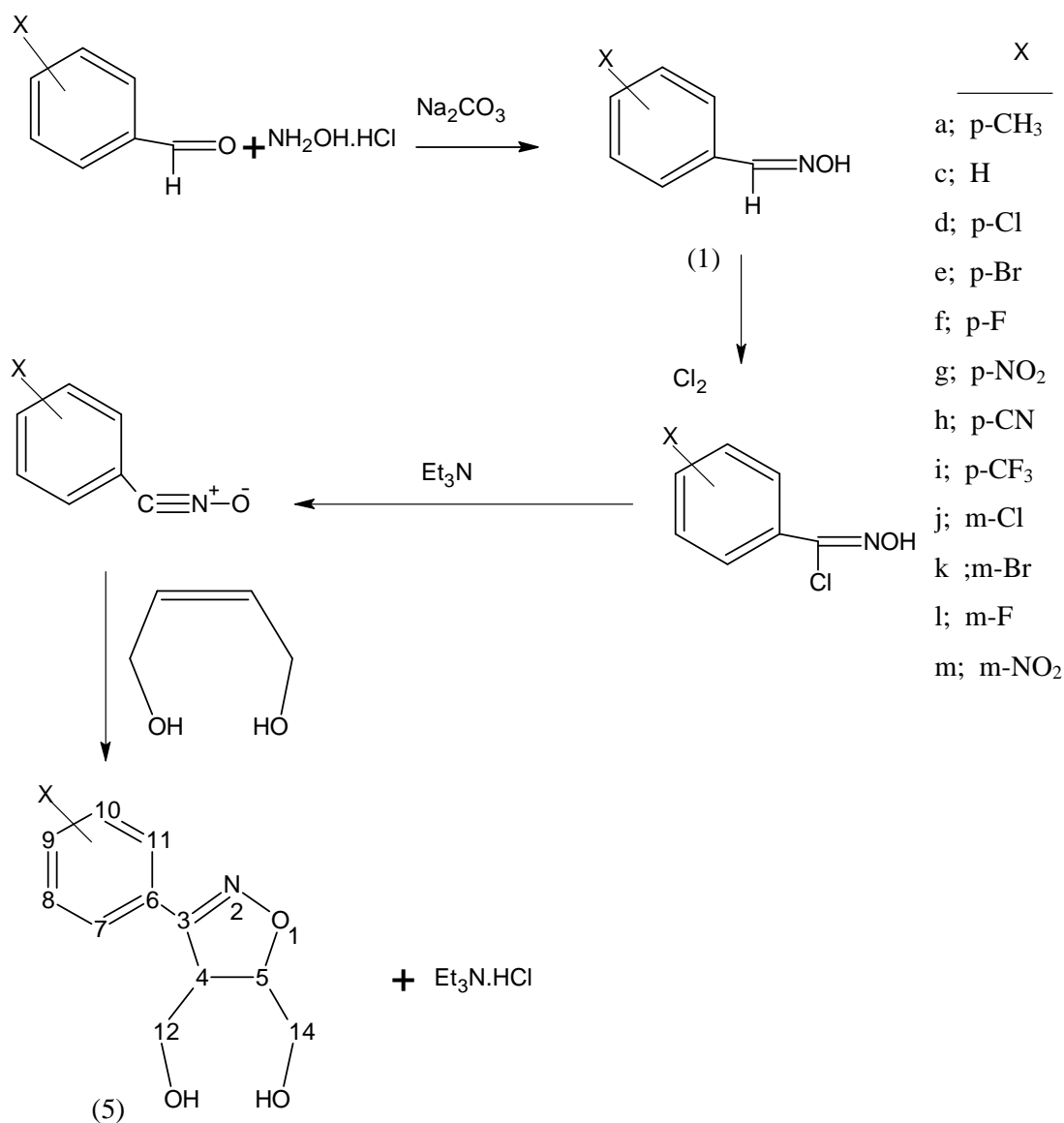
Ayrıca ρ_F değerlerinin ρ_R değerlerinden daha büyük olduğu (ρ_F/ ρ_R >1) gözlemlendi.

Tablo 5. 15: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tion (4) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları

C	r	ρ _F	ρ _R	q	ρ _F / ρ _R	n
C=N	0.9451	-2.3662±0.3581	-0.3258±0.3011	158.6979±0.1563	7.26	9
C=S	0.9290	-0.4896±0.0936	-0.1600±0.0787	187.3568±0.0408	3.06	9

5.2 3-(Süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) Bileşikleri

Çalışmanın bu kısmında 3-(Süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerin sentezlenmesindeki amaç, IR spektrumlarındaki C=N grubuna ait gerilme frekanslarına ve C=N, C4, C5, C12, C14 karbonlarının ^{13}C NMR spektrumlarındaki kimyasal kaymalarına süstitüent etkinin incelemesidir. Ayrıca, bir sonraki aşamada ise bileşiklerin



Şekil 5. 13: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinin elde ediliş şeması



biyolojik aktiviteleri belirlenip, bu aktivitelerin değişimine sübstitüent etkinin varlığını araştırmaktır. Bu amaçla yukarıdaki Şekil 5.13' de görüldüğü gibi bileşik (5) sentezlendi.

Bu sentezler için önce cis-2-buten-1,4-diol, sübstitüe nitril oksit ile diklorometan içerisinde reaksiyona sokuldu (Şekil 5.13). Elde edilen 3-(sübstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) iki kez kuru flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3-(sübstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisi için C=N gruplarına ait IR titreşim dalga sayılarına sübstitüentlerin etkisi incelendi. Bu fonksiyonel grubuna ait gerilme dalga sayıları üzerine sübstitüent etki belirgin olarak gözlenmedi (Tablo 5.16).

Tablo 5. 16: 3-(sübstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm⁻¹)

Bileşik	X	C=N
5a	<i>p</i> -CH ₃	1612.54
5c	H	1600.97
5d	<i>p</i> -Cl	1591.33
5e	<i>p</i> -Br	1591.33
5f	<i>p</i> -F	1604.83
5g	<i>p</i> -NO ₂	1606.76
5h	<i>p</i> -CN	1609.65
5i	<i>p</i> -CF ₃	1618.33
5j	<i>m</i> -Cl	1597.11
5k	<i>m</i> -Br	1589.40
5l	<i>m</i> -F	1614.47
5m	<i>m</i> -NO ₂	1593.25

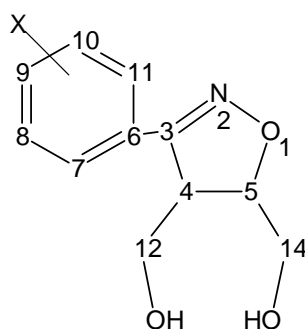
Yine 3-(sübstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ölçüldü. Spektrumda gözlenen DMSO'a ait ¹³C kimyasal kayması ile 39.700 ppm [56] arasındaki fark C=N, C4, C5, C12, C14'e ait

kimyasal kaymalardan çıkarıldı. Elde edilen değerler Tablo 5.18 verilmiştir. Bu kimyasal kaymalara süstitüentın etkisi SSP analizi ve DSP analizi yapılarak incelendi. DSP analizinde Eşitlik 5.1, 5.2, 5.3 ve 5.4 kullanıldı. Bu eşitliklerde F (alan etkisi sabiti) ve R (rezonans etki sabiti) değerleri [41] kullanıldı (Tablo 5.17). Analiz sonuçları Tablo 5.19, 5.20, 5.21, 5.23 de verilmiştir.

Tablo 5. 17: para süstitüentler için F ve R değerleri

X	<i>p</i> -CH ₃	H	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -F	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CN	<i>p</i> -CF ₃
F	0.01	0.03	0.42	0.45	0.45	0.65	0.51	0.38
R	-0.18	0	-0.19	-0.22	-0.39	0.13	0.15	0.16

Tablo 5. 18: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları (ppm)



Bileşik	X	C=N	C4	C5	C12	C14
5a	<i>p</i> -CH ₃	158.572	50.582	57.152	59.209	84.583
5c	H	158.748	50.468	57.137	59.217	84.751
5d	<i>p</i> -Cl	158.072	50.299	57.068	59.117	84.801
5e	<i>p</i> -Br	158.187	50.243	57.077	59.134	84.992
5f	<i>p</i> -F	158.038	50.495	57.088	59.149	84.801
5g	<i>p</i> -NO ₂	157.996	49.992	57.023	59.037	85.667
5h	<i>p</i> -CN	158.187	49.872	57.023	59.049	85.480
5i	<i>p</i> -CF ₃	158.137	50.086	57.007	59.110	85.277
5j	<i>m</i> -Cl	156.508	51.601	60.369	62.766	85.709
5k	<i>m</i> -Br	157.969	50.174	57.057	59.118	85.091
5l	<i>m</i> -F	158.183	50.285	57.100	59.107	85.087
5m	<i>m</i> -NO ₂	157.985	50.124	57.076	59.064	85.438



Tablo 5. 19: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.31660	-0.5810±0.5505	158.2489±0.2489	12
C4	-0.43160	-0.6606±0.4366	50.5738±0.1945	12
C5	-0.02300	-0.0823±1.1315	59.4515±0.5042	12
C12	-0.01123	-0.0363±1.0224	57.3606±0.4556	12
C14	0.881	1.0897±0.1850	84.7768±0.0824	12

Tablo 5.19’da görüldüğü gibi 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksi metil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde sadece C14 karbonunun kimyasal kaymalarına ile σ süstitüent sabitleri arasındaki korelasyon sağlanmıştır (Şekil E13 Sayfa 198).

Tablo 5. 20: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.5367	-0.2778±0.1783	158.3518±0.1121	8
C4	-0.9674	-0.4930±0.0527	50.4406±0.0331	8
C5	-0.9208	-0.1151±0.0199	59.1732±0.0125	8
C12	-0.8526	-0.0870±0.0218	57.1062±0.0137	8
C14	0.9935	0.7168±0.0334	84.7803±0.0210	8

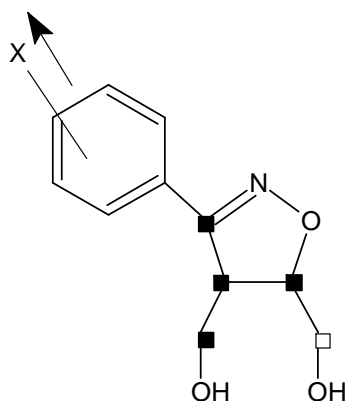
Buna karşın, Tablo 5.20’de görüldüğü gibi C4, C5, C12, C14 karbonlarına ait ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ^- süstitüent sabitleri arasında doğrusal korelasyon bulunmuştur (Şekil E14, Sayfa 198; Şekil E15, Şekil E.16, Sayfa 199; Şekil E.17, Sayfa 200).

Tablo 5. 21: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ sabitleri arasında yapılan SSP analiz sonuçları

C	r	ρ	q	n
C=N	-0.5464	-0.3737±0.2338	158.3327±0.1035	8
C4	-0.9698	-0.6531±0.0671	50.4042±0.0297	8
C5	-0.8909	-0.1471±0.0306	59.1634±0.0136	8
C12	-0.9198	-0.1240±0.0216	57.1020±0.0096	8
C14	0.9817	0.9360±0.0740	84.8365±0.0328	8

Aynı şekilde Tablo 5.21’de görüldüğü gibi C4, C5, C12, C14 karbonlarına ait ¹³C NMR kimyasal kaymaları ile σ^+ süstitüent sabitleri arasında da doğrusal korelasyon bulunmuştur (Şekil E18, Sayfa 200; Şekil E19, Şekil E20, Sayfa 201; Şekil E21, Sayfa 202).

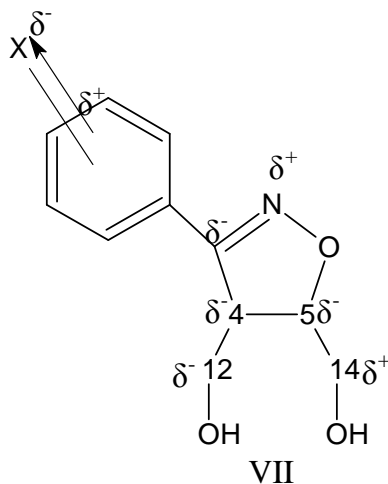
C4, C5, C12 karbonlarının ¹³C kimyasal kaymaları ile Hammett süstitüent sabitleri arasındaki korelasyonda eğimler negatif çıkmıştır. Bu da süstitüent etkinin ters indüktif etki olduğunu göstermektedir (Şekil 5.14). Buna karşın C14 karbonu normal indüktif etkiyi vermiştir (Şekil 5.14).



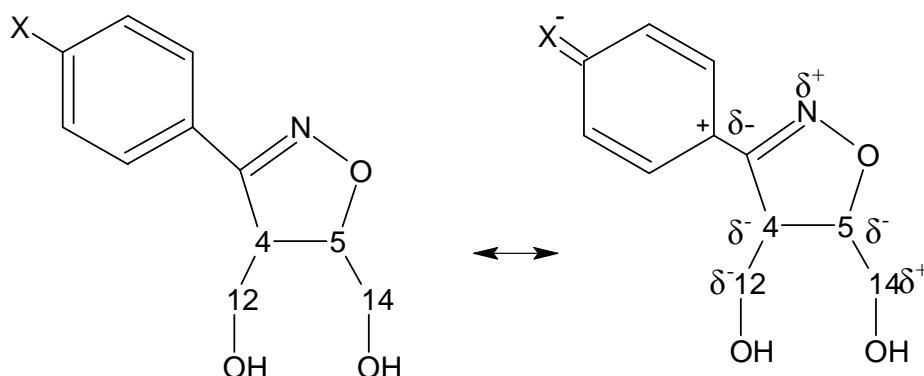
- Süstitüentın ters indüktif etkisi
- Süstitüentın normal indüktif etkisi

Şekil 5. 14: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol(5) bileşiklerinde karbon atomları üzerine süstitüentın normal ve ters indüktif etkileri

Ters indüktif etkinin, literatürde [57], [63] belirtildiği gibi lokalize polarlaşma (Şekil 5.15) ve alan iletimli rezonans polar etkiden (Şekil 5.16) kaynaklanabileceği düşünülebilir.



Şekil 5. 15: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde lokalize süstitüent dipolünün bağ elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (lokalize polarizasyon)



Şekil 5. 16: 3-(süstitüefenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) bileşiklerinde rezonans yolla oluşan polar etkinin bağ elektronlarını uzaysal yolla çekmesi (alan iletimli polar etki)

¹³C NMR kimyasal kaymalarına süstitüent etkisi üzerine indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için 3-(süstitüefenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde DSP analizi yapıldı (Tablo 5.22). Analiz sonucunda tüm korelasyon katsayılarında yükselme görüldü (Tablo 5.22). İncelenen karbon atomları için genellikle ρ_F değerlerinin ρ_R değerlerinden daha büyük olduğu ($\rho_F / \rho_R > 1$) belirlendi. Bu sonuçlardan indüktif etkinin rezonans etkiden daha baskın olduğu anlaşıldı.



Tablo 5. 22: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) serisinde ¹³ C NMR kimyasal kaymaları ile F ve R sabitleri arasında yapılan DSP analiz sonuçları

C	r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ ρ_R	n
C=N	0.9485	-1.1557±0.1726	0.2642±0.1893	158.6789±0.0753	-4.3743	8
C4	0.9803	-0.7489±0.1057	-0.8229±0.1160	50.4618±0.0461	0.9100	8
C5	0.9781	-0.2446±0.0274	-0.1131±0.0300	59.2088±0.0119	2.1626	8
C12	0.9431	-0.1775±0.0357	-0.1151±0.0392	57.1285±0.0156	1.5421	8
C14	0.9948	1.1406±0.0770	1.1085±0.0845	84.7249±0.0336	1.0289	8



KAYNAKLAR

- [1] Ün, R., Sümengen, D. "Reactions of N-Alkyllamide Oximes With Ethyl Chloroformate Preparation of 3,4-Dialkyl- Δ^2 -1,2,4-Oxadiazolin-5ones", *Chimica Acta Turcica* 4, (1976)
- [2] Sümengen, D. Petler A. "The Preparation and Rearrangement of 3,4-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazolines-5-thiones", *Chem. Soc. Perkin Trans* 687-691 (1983)
- [3] Ağırbaş, H., Sümengen, D."Mass Spectra 1,2,4-Oxadiazoles-5-Thiones and 1,2,4-Thiadiazoles-5-Ones", *Spectroscopy Letters*, 25(7), 1079-1088 (1992)
- [4] Ağırbaş, H., Sümengen, D., Dürüst, Y. ve Dürüst, N."The Reaction of Amidoximes with Chloroacetyl Chloride", *Synthetic Communications* 22(2) 209-217 (1992)
- [5] Ağırbaş H.; Dürüst Y., Karahasanoğlu A "Synthesis of 3,5-Disubstituted-5,6-Dihydro-4H-1,2,5-Oxadiazine-6-Thiones and 3,5-Disubstituted-1,2,4-Thiadiazoles", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol.114 pp 173-178 (1996)
- [6] Ağırbaş, H., Kahraman K.," A Convenient Synthesis of 3,4-Disubstituted-1,2,4-Thiadiazoles-5(4H)—thiones", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol.134/135 pp 381-389 (1998)
- [7] Ağırbaş, H., Kaya, A., Aydoğdu, M., "Reaction of Substituted Benzamide Oximes with Chloroacetyl Chloride and Thiophosgene", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol.149 pp 39-48 (1998)
- [8] Dürüst, Y., Altuğ, C., Kılıç, F.,"Thiophene-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles and Oxadiazines", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol. 182, pp. 229-313 (2007)
- [9] Arıkan,N.,Sümengen,D.,Dülger,B., "Synthesis and Antimicrobial Activities of 1,2,4- Oxadiazin-5-one, 6-one and 5-Thiones", *Turk J Chem* 32 147-155 2008
- [10]Dürüst,Y.,Akcan,M.,Martiskainen O.,Sirola E., Pihlaja,K., "Synthesis of New Thiophene, Furan and Pyridine Substituted 1,2,4,5-Oxadiazaboroles ", *Polyhedron* 27 999-1007 2008
- [11] Melo, J.D.S., Sobral,A.D., Lopes L.H., Sirivastava R.M.," Synthesis of Some 3-Aryl-1,2,4-Oxdiazoles Carrying Protected L-alanine Side Chain ", *J.Braz.Chem.Soc* V9 N5 465-468 1998



- [12]Palazzo, G., Tavell, M., Strani,S.,''1,2,4-Oxadiazoles-IV-Synthesis and Pharmacological Properties of a Series of Substituted Aminoalkyl-1,2,4-oxadiazoles'', *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* 4 2 351-367 1961
- [13]Ainsworth,C., Buting, W.E.,Davenport, J., Callender,M.E., McCowen,M.C., ''Anthelminitic Activity of 1,2,4-Oxadiazoles'',*Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* Vol 10 208-211 1966
- [14]Srivastava R.M.,Lima,A.A.,Viana, S.O.,Silva,C.M.,Catanho,A.J.T., Morais O.F.M.''Antiinflammatory Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Propert of 3-Aryl-5--(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies'', *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 1821-1827 2003
- [15]Budriesi, R., Cosimelli,B., Ioan,Pierfranco., Lanza C.Z., Spinelli D., Chiarini''Cardiovascular Characterization of [1,4] Thiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-1-one Derivatives:Selective Myocardial Calcium Channel Modulators'', *J.Med.Chem* A.45, 3475-3481, 2002
- [16]Macor J.E., Ordway,T., Smith P.R.V., Mack R.,''Synthesis and Use of 5-Vinyl-1,2,4-oxadiazoles as Michael Acceptor. A Rapid Synthesis of Potent Muscarinic Agonist L-670,548'', *Journal of Organic Chemistry* 61 3228-3229 1996
- [17]Gadebusch,H.H., Basch,H.I.,'' New Antimicrobial Nitrofurans, trans-5-amino-3-[2-(5-Nitro-2-Furyl)Vinyl] Δ^2 -1,2,4-oxadiazoles: Antibacterial, Antifungal and Antiprotozoal Activities In Vitro'', *American Soc. for Microbiology* Vol6 No3 1974
- [18]Nieuwendjijk, A.M.C., Pietra, D., Heitmann Laura., Göbtyös, A., Ijzerman A., Synthesis and Biological Evaluation 2,3,5-Substituted[1,2,4]Thiadiazoles as Allosteric Modulators of Adenosine Receptors *Journal of medicinal Chemistry* 2003
- [19]Saczewki, J., Brzozowski,Z., Saczewki,F., Bednarki,P., Liebeke,M., Gdaniec,M., ''Synthesis and in vitro anti-tumor activity of N-{1-[(3-thioxo-5, 6-dihydroimidazo[2,1-c][1,2,4]thiadiazol-7-ylthio]-2-imidazolidene}arylsulfonamides'', *Biorganic& Medicinal Chemistry Letter* 16 3663-3667 2006
- [20]Melvin,Harris., Florham,Park., Herbert, Morton., *Patent* 3692794 -1972
- [21]YongJin, Wu., Yunhui, Z., ''An efficient one-pot synthesis of 3-substituted-5-amino-1,2,4-thiadiazoles from isothiocyanates and amidines'', *Tetrahedron* 49 2869-2871 2008
- [22]Tsuneo, I.,Hiroshi, N., Giichi, S.,Akira,M.,''Reaction of 3-Acetyl-5-cyano-1,2,4-thiadiazole with Phenylhydrazine Hydrochlorides: Indolization and Phenylpyrazolation'', *Chem.Pharm.Bul*48(1)160-162-2000
- [23]Unangst,P.,Shrum,G., Connor, D., Dyer,R.,''Novel 1,2,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Thiadiazoles as Dual 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors'', *Journal of medicinal Chemistry* 35 3695-3698-1992



- [24] Thomas L. Gilchrist. *Heterocyclic chem.* 161
- [25] S. Sankararaman. 'Pericyclic Reactions' *Wiley-VCH* 169
- [26] Rastelli, A., Gandolfi, R., Amade, M.S., 'Ab Initio Study of the Regiochemistry of 1,3-Dipolar Cycloadditions. Reactions of Diazomethane and Formonitrile Oxides with Ethene, Propene, Acrylonitrile and Methyl Vinyl Ether', *J. Org. Chem.*, 63 21 7425-7436 1998
- [27] Kim, N.J., Ryu, K.E., A Convenient Synthesis of Nitrile Oxides from Aldoximes by 1-Chlorobenzotriazole', *Synthesis Communacations* 20-9 1373-1377 1990
- [28] Armstrong, S., Collington, E., Knight, J., Naylor, A., A New Method for Stereoselective Homoallylic Amine Synthesis', *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1433-1447 1993
- [29] Quadrelli, P., Gamba, A., Falzoni M., Caramella P., 'Cycloadditions of Nitrile Oxides to Amidoximes. A General Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles-4-oxides', *Tetrahedron* Vol 53 n5 1787-1796 1997
- [30] Nair, Vijay, Radhakrishnan, K.V., Sheela, Nigam K.C., Rath P' 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions Of Nitrile-N-oxides with o-Benzoquinones', *Tetrahedron* 55 14199-14210 1999
- [31] Lee, W.H., Kang, H-Y., Lee, S-J., Lee, C., Lee, H., 'Reaction of Nitrile Oxides with 3(2H) and 2(5H)-Furanones', *Bull Korean Chem Soc* V17 N7 595-599 1996
- [32] Ukaji, Y., Inomata, k., 'Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary', *Fourth International Electronic Conference on Synthetic Chemistry* 30.1.2000
- [33] Watts, R.E., Siegel, M., Khosla, C., 'Structure-Activity Relationship Analysis of Selective Inhibition of Transglutaminase 2 by Dihydroisoxazoles', *J. Med. Chem.* 14 49 7493-7501 2006
- [34] Jayashankara, B. Ve Rai. K.M.L. 'Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of a new series of bis(isoxazoline) derivatives', *Arkivoc* 75-85 2008
- [35] Litvinovskaya, R.P, Drach, S.V., Masalova, E.N., Khripach, V.A. 'Synthesis of 5 α -Hydroxyecdysteroid Analog Containing an Isoxazole Ring in the Side Chain', *Russian Journal of Organic Chemistry* Vol 40 No 10 2004
- [36] Conti, P., Ventimiglia, S.J., Pinto, A., Tamborini, L. 'Synthesis of Novel Pyrrolo [3,4-d]pyrazole-dicarboxylic Acid and Evaluation of their Interaction with Glutamate Receptor', *Chemistry & Biodiversity* vol 5 2008
- [37] Velikorodov, V.A, Sukhenko, L.T. 'Synthesis and Antimicrobial Activity of 3,5-Disubstituted Isoxazolines and Isoxazoles with Carbamate Group', *Pharmaceutical Chemistry Journal* vol 37 no 1 2003



- [38] Nowak-Wydra, B., Gierczyk, B., Schroeder, G., "Characterization of 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles by ^{15}N and ^{13}C NMR spectroscopy", *Magnetic Resonance Chemistry* Vol 41 689-692 2003
- [39] Perjesi, P., Linnanto, J., Kolehmainen, E., Ösz, Erzsebet., Virtanen, Elina "E-2-Benzylidenebenocycloalkanones. IV. Studies on transmission of substituent effects on ^{13}C NMR chemical shifts of E-2-(X-benzylidene)-1-tetralones and benzosuberones. Comparison with the ^{13}C NMR data of chalcones and E-2-(X-benzylidene)-1-indanones", *Journal of Molecular Structure* 740 81-89 2005
- [40] Perjesi, P., Perjessy, A., Kolehmainen, E., Ösz, Erzsebet., Samalikova, M., Linnanto, J., Virtanen, Elina "E-2-Benzylidenebenocycloalkanones. III. Studies on transmission of substituent effects on IR carbonyl stretching frequencies and ^{13}C NMR chemical shifts of E-2-(X-benzylidene)-1-indanones. Comparison with IR data E-2-(X-benzylidene)-1-indanones-tetralones and -benzosuberones", *Journal of Molecular Structure* 697 41-47 2004
- [41] Hansch, C., Leo, A., Taft, R. W., "A Survey of Hammett Substituent Constant and Resonance and Field Parameters", *Chem Rev* 91 165-195 1991
- [42] 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* 2006
- [43] Bromilov, J., Brownlee, R. T. C., Craik, D. J., Sadek, M., Taft, R. W., "Nonadditive Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Substituent Shifts in 1,4-Disubstituted Benzene. Nonlinear Resonance and Shifts-Charge Ratio Effects", *Journal of Organic Chemistry* 45, 2429 1980
- [44] 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* 67 1106-1112 2007
- [45] Tumkevicius, S., Mekuskiene, G., Gefenas, V., Vainilavicius "Substituent effects on proton chemical shifts of amide and azomethine groups and arylidenehydrazides of 5-substituted 2-pyrimidine carboxylic acids and their aromatic analog" *Chemija* 16 n1 65-68 2005
- [46] Kaya, A., "Bazı Arilhidrazon ve 1,2,4-oksadiazin türevlerinin sentezi" Yüksek lisans tezi, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmit s.17 1997
- [47] Chan, Quan; Mark Kurth "Solid-Phase Synthesis of Isoxazol-4-yl-[1,2,4]oxadiazoles" *The Journal of Organic Chemistry* 69 (5) 1470-1474 2004
- [48] Dürüst, Y., "Bazı 3,4-Disubstitüe- Δ^2 -1,2,4-Oksadiazolin-5-tiyon, tiyadiazolin-5-on ve tiyadiazolin-5-tiyon bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi" Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon s.17 1989



- [49] Aldrich katalog-2004
- [50] Kahraman, K., ''1,2,4-Oksadizol ve 1,2,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi'' Yüksek lisans tezi, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmit s.17 1997
- [51] Kara, Y., ''Bazı N-Substitue amidoksimlerin sentez ve reaksiyonları'' Yüksek lisans tezi, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmit s.17 2001
- [52] Aydoğdu, M., ''3,4-Disubstitüe 1,2,4-Oksadizol-5(4H)-tiyonların sentezi ve çevrilme reaksiyonlarının incelenmesi'' Yüksek lisans tezi, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmit s.12 1996
- [53] Constantions, J.M., Theocharis, C.S., Spyros, ''P.P.The Coordination Chemistry of Pridyl Oximes'', *Polyhedron* 1-61 2005
- [54] Oxenrider, B.C., Rogic, M.M.''Reactions of 2,2-Dialkoxy Ketone Oxime with Chlorine and Bromine ,Halogenation vs.Beckmann Fragmentation'', *J.Org.Chem* 2629-2633 47 1982
- [55] Paulussen,H., Haitjema,H., Asselt,V., Mylee,P., Adriaensens,P.,Gelan,J., Vanderzande,D., ''New mechanistic aspect on formation ofpoly(isothianaphthene) from P₄S₁₀ and phthalic anhydride derivatives: carbon-carbon bond formation and cleavage via a cyclic reaction mechanism'', *Polymer* 41 3121-3127 2000
- [56] Eberherd Breitmaier, Wolfgang Voelter 109''Carbon-13 NMR Spectroscopy''*VCH*
- [57] Neuvonen, K., Fülup, F., Neuvonen, h., Kock, A., Kleinpeter, E., Pihlaja,K.'',Propagation of Polar Substituent Effects in 1-(Substituted phenyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihidro and -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines As Explained by Resonance Polarization Concept '', *J.Org.Chem*, 70, 26, (2005)
- [58] Bromilov,J.,Brownlee,R.T.C,Craik,D.J.,Fiske R.P., Rowe, J., ''Carbon-13 Substituent Chemical Shifts in the Side-chain Carbons of Aromatic Systems: the Importance of π -Polarization in Determining Chemical Shifts'', *J.Chem.Soc.Perkin Trans*, 2, 753-759 1981
- [59] Neuvonen, K., Fülup, F., Neuvonen H. And K.Pihlaja '' A Correlation Analysis of C=N Chemical Shifts. The Use of Substituted Benzaldehyde (2-Hydroxycyclohexyl) hydrazones as Probes'',*J.Org.Chem* ,59 5895-5900 1994
- [60]Bromilov,J., Brownlee,R.T.C,Craik ''Reverse Substituent Chemical Effects in the C-13 NMR shifts of Substituted benzonitriles.'',*Teterahedron Lett.*2113-2114 1975
- [61] Ağırbaş,H., Kara, Y.,'' ¹³C NMR Study of substituent effects in 1,2,4-oxadiazole and 1,2,4-thiadiazole derivatives '' ,*Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol. 179, pp.1435-1443 (2004)

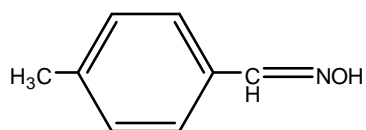


[62] Neuvonen, K., Fülup, F., Neuvonen H.,'' Substituent Influence on the Stability of the Ring and Chain Tautomers in 1,3-O,N-Heterocyclic Systems: Characterization by ^{13}C NMR Chemical Shifts, PM3 Charge Densities, and Isodesmic Reactions'' *J.Org.Chem* , 66 4132-4140 2001

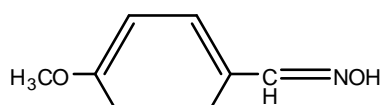
[63] Reynolds,W.F, Hamer, G. "Concerning the Relative Importance of π Inductive Effects and Polar Field Effects on ^{19}F Chemical Shifts in Aromatic Derivatives'' *Journal of the American Chem.Soc*,7296-7299 10 November 1976

EKLER-

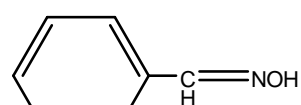
Formüller Tablosu



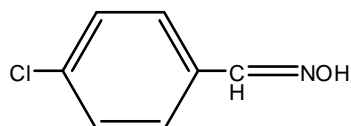
(1a)



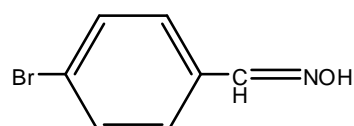
(1b)



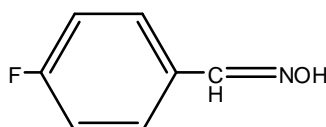
(1c)



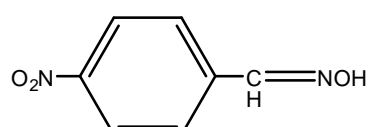
(1d)



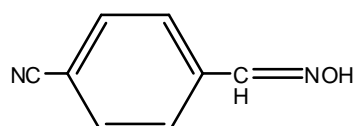
(1e)



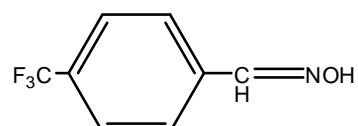
(1f)



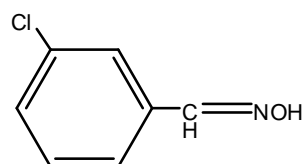
(1g)



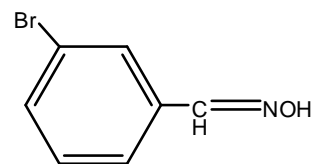
(1h)



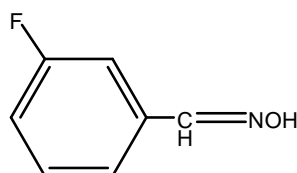
(1i)



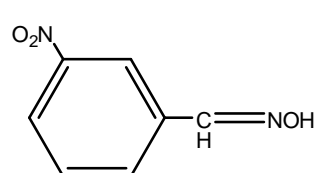
(1j)



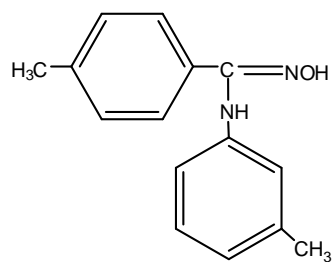
(1k)



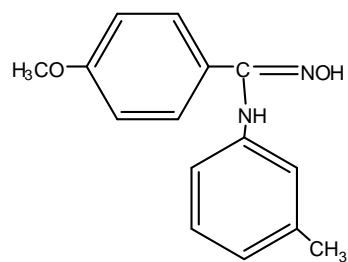
(1l)



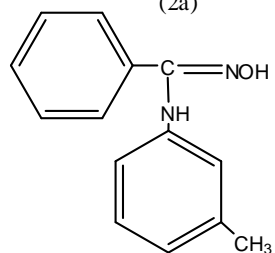
(1m)



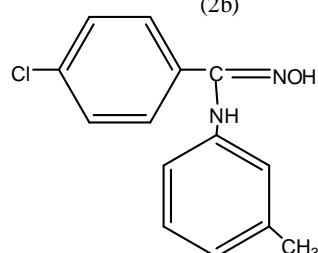
(2a)



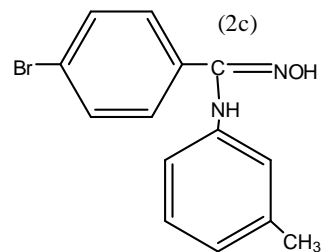
(2b)



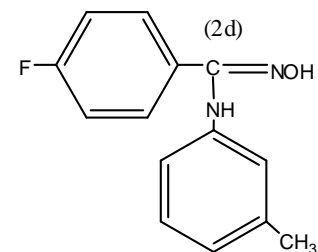
(2c)



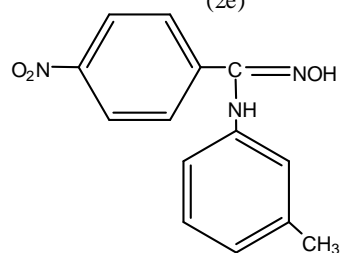
(2d)



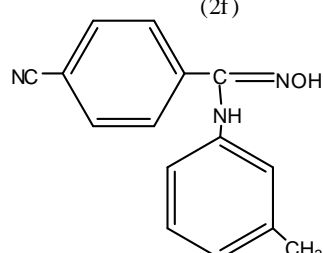
(2e)



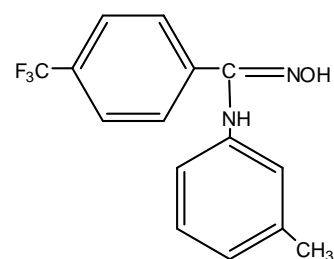
(2f)



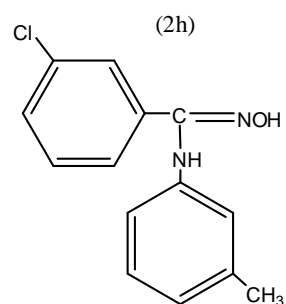
(2g)



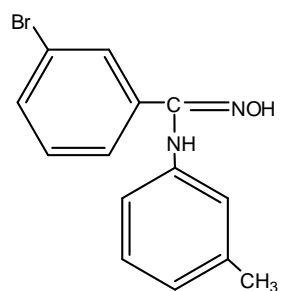
(2h)



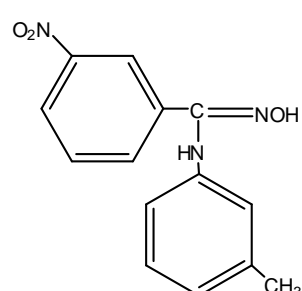
(2i)



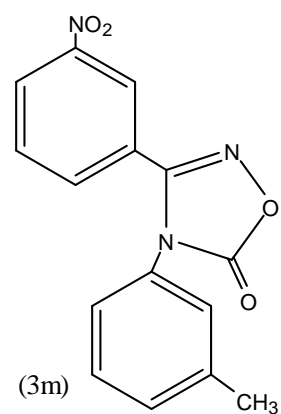
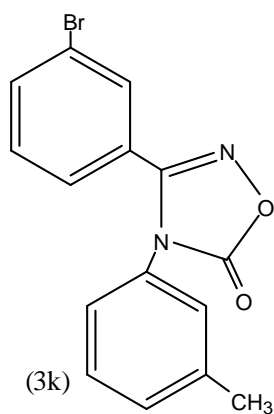
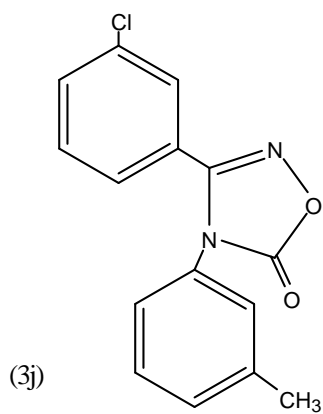
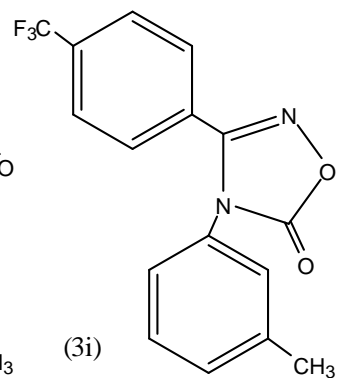
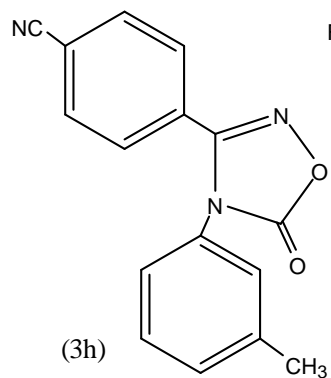
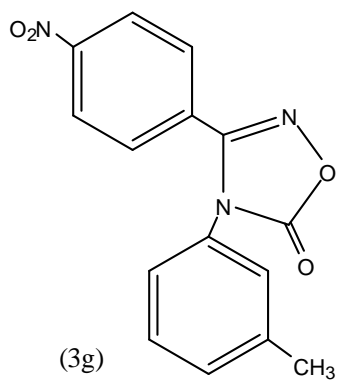
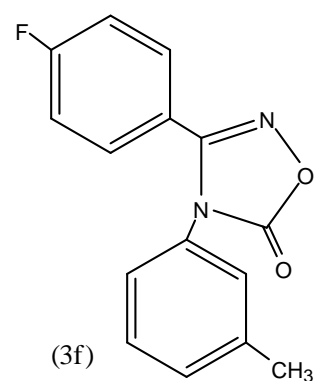
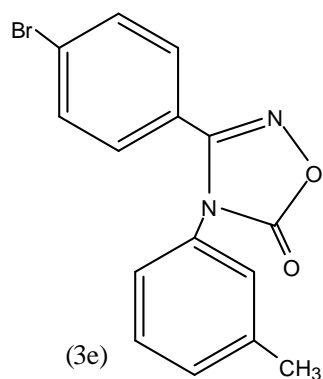
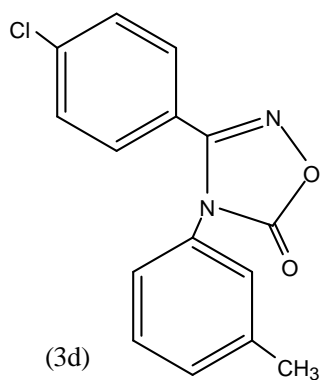
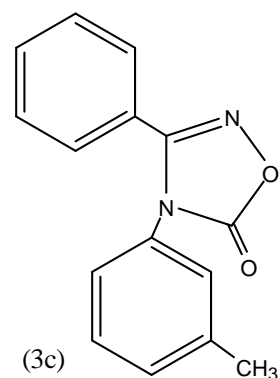
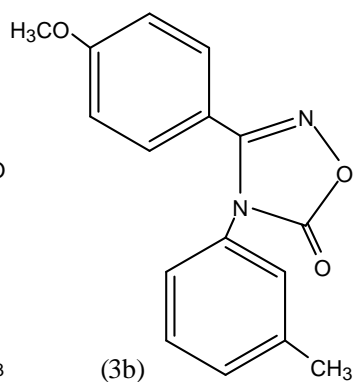
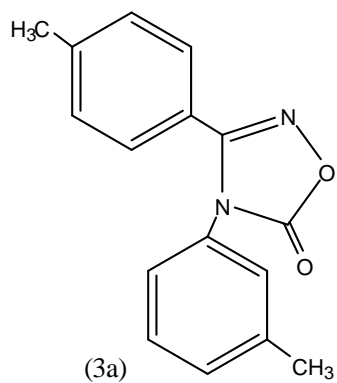
(2j)

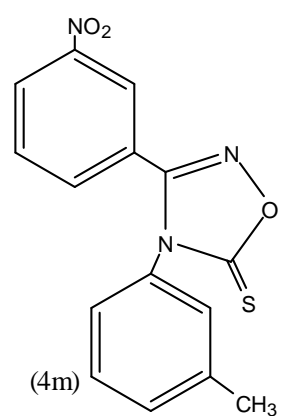
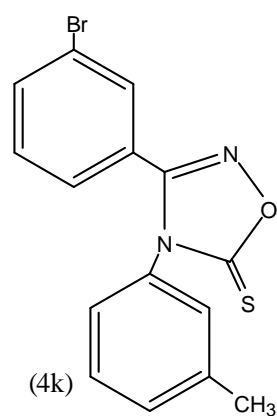
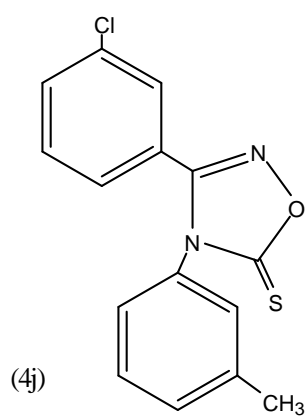
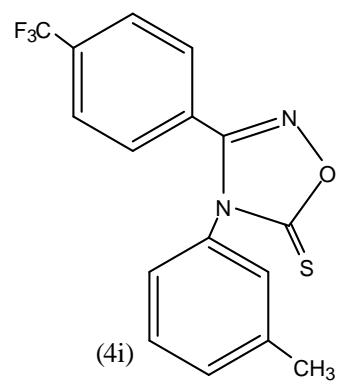
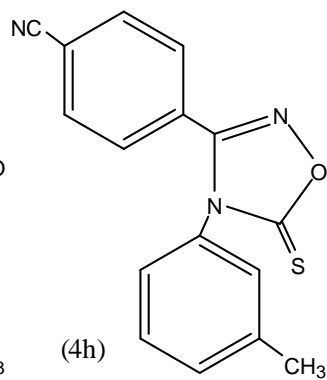
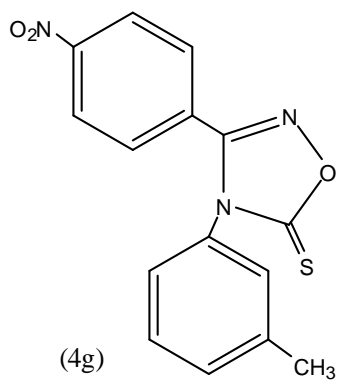
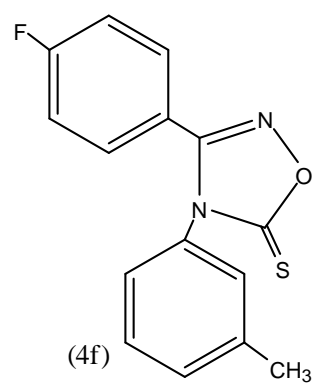
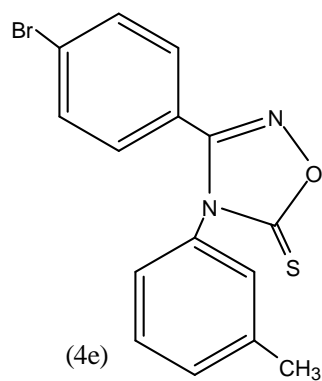
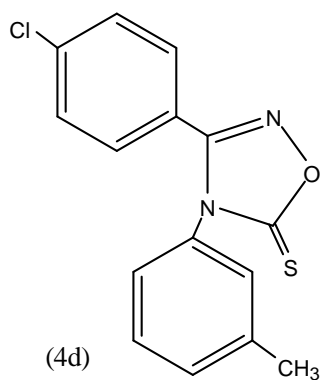
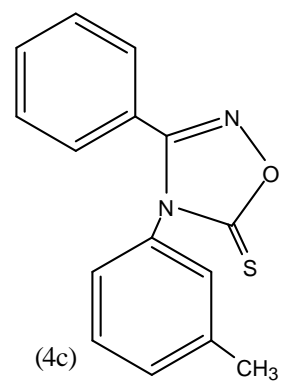
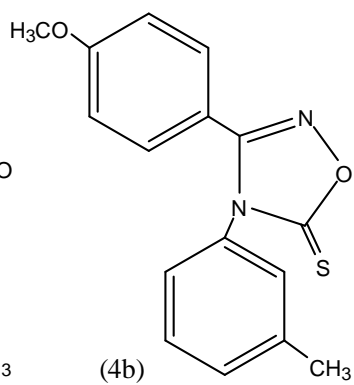
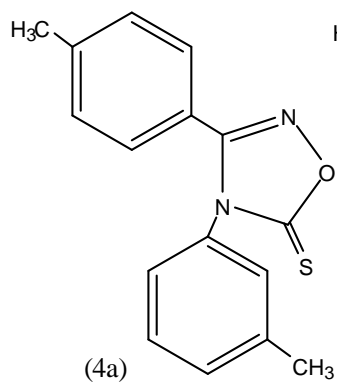


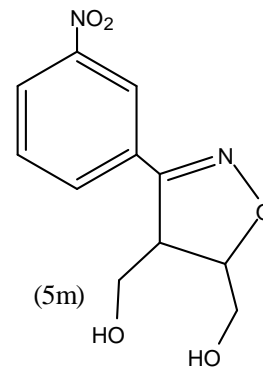
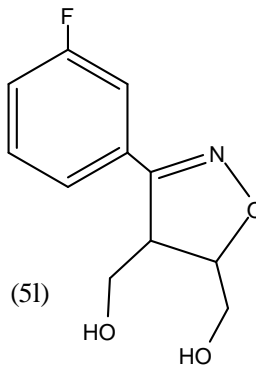
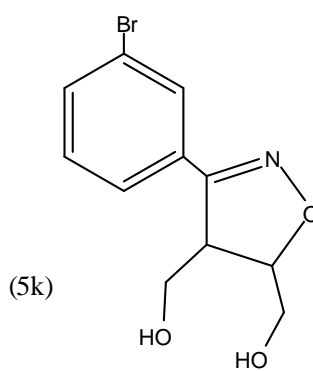
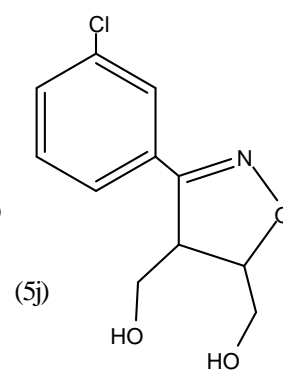
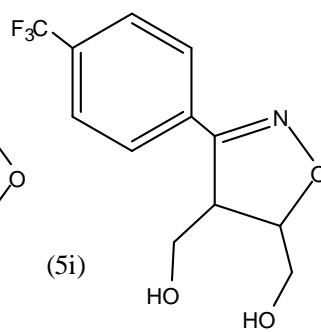
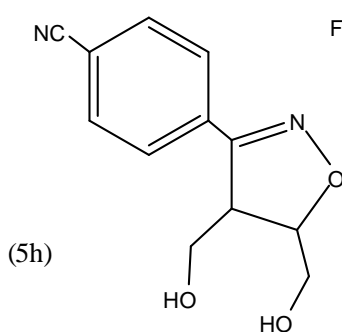
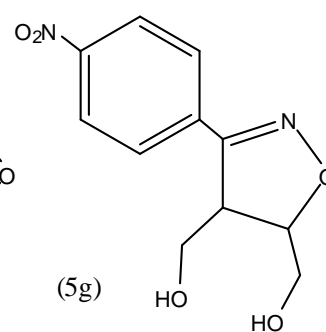
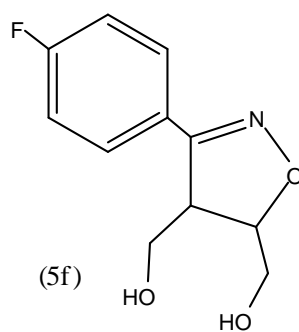
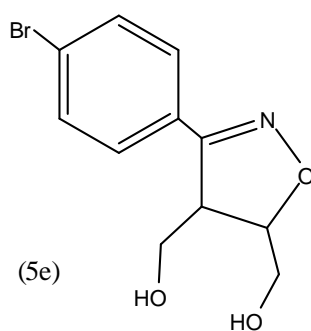
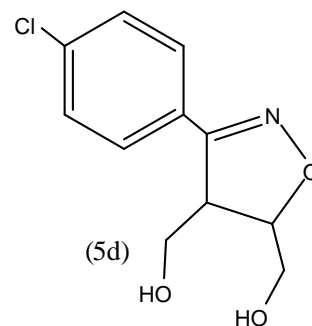
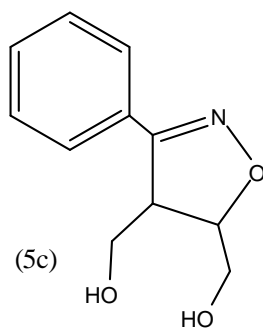
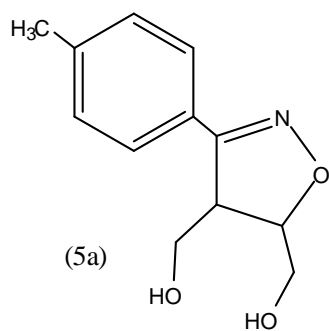
(2k)



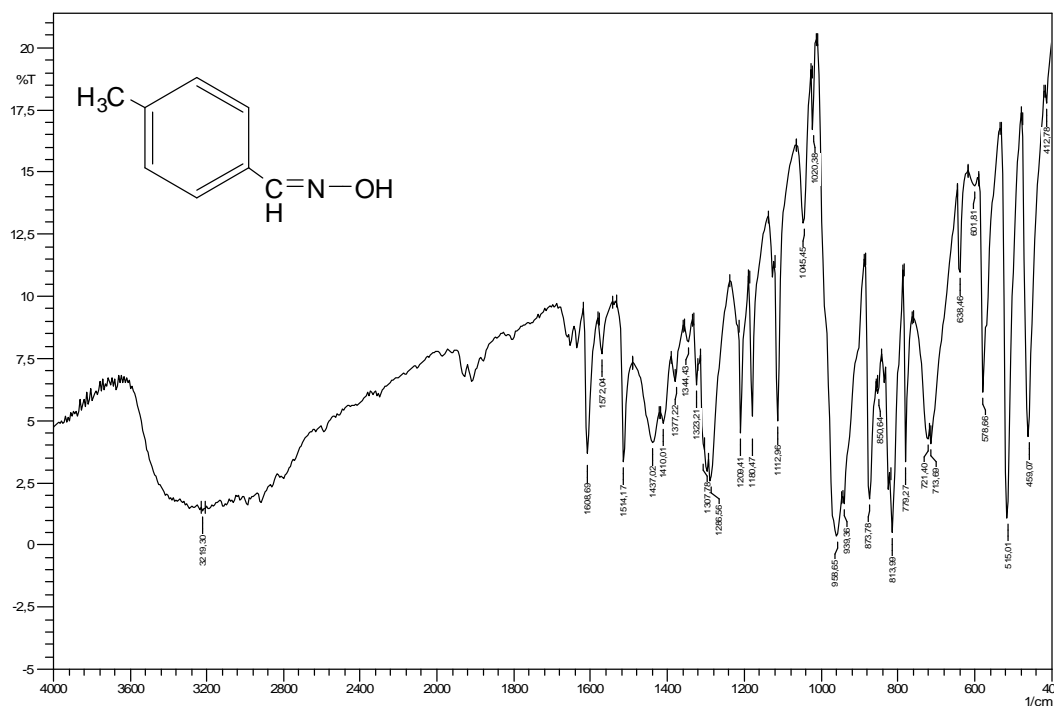
(2m)



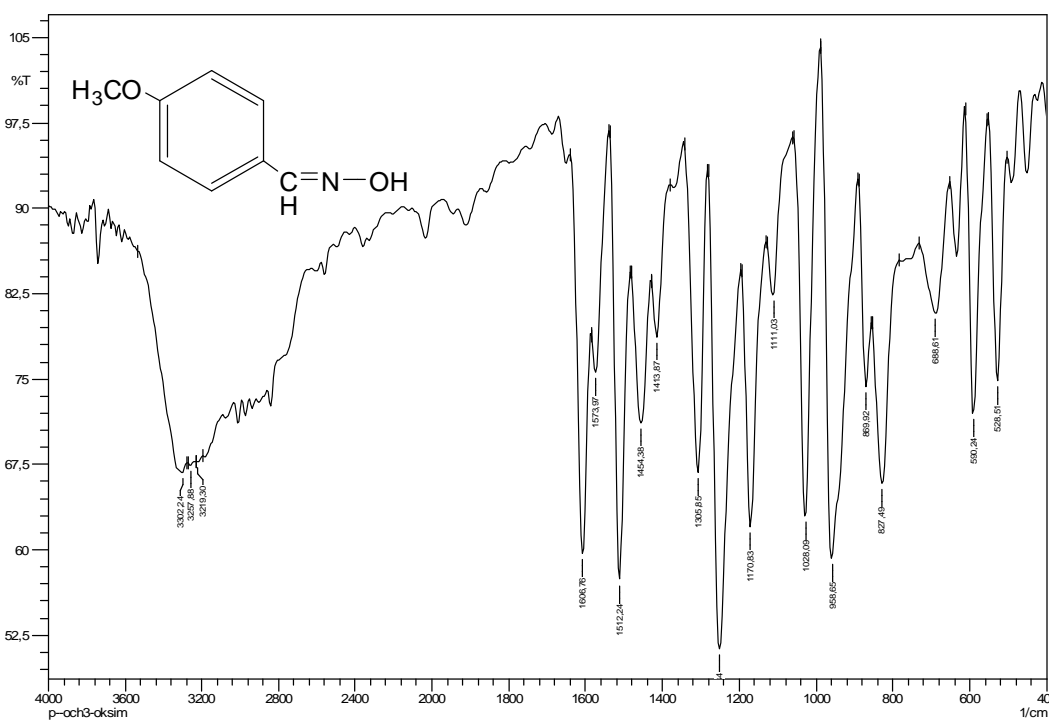




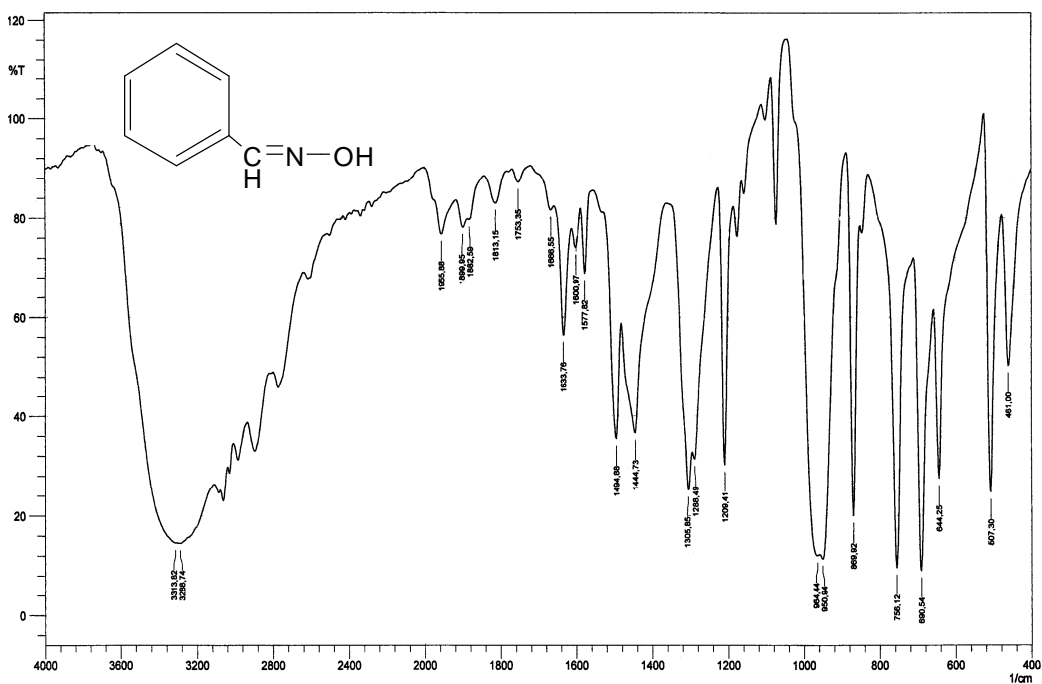
IR Spektrumları



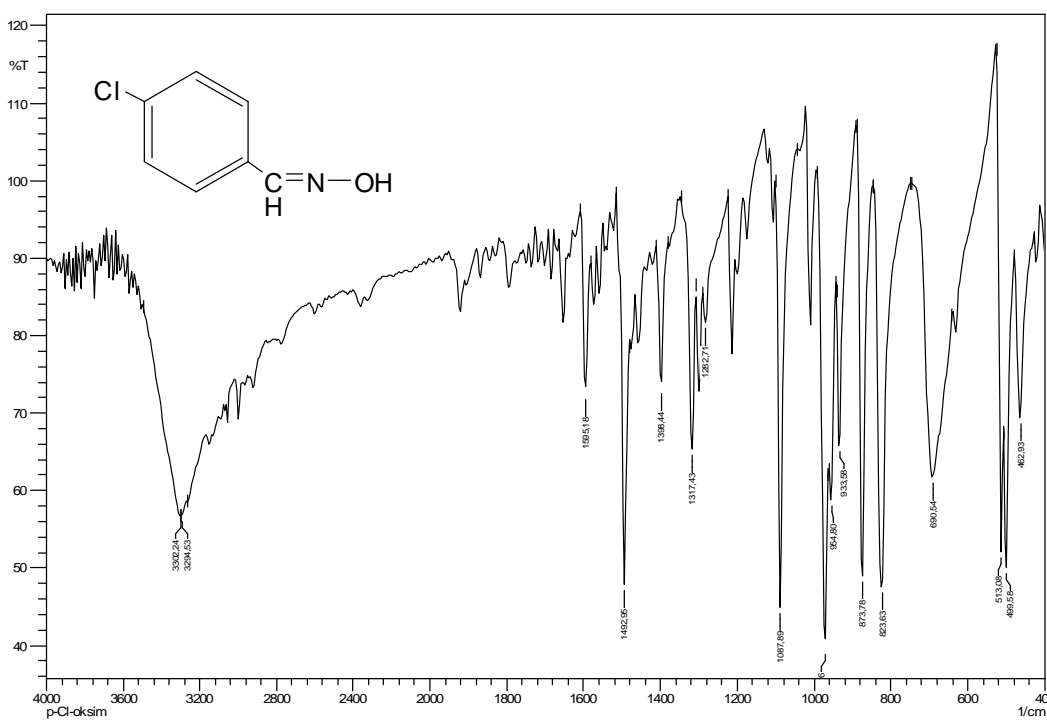
Şekil B1: *p*-metilbenzaldehitoksim (1a)'in IR spektrum



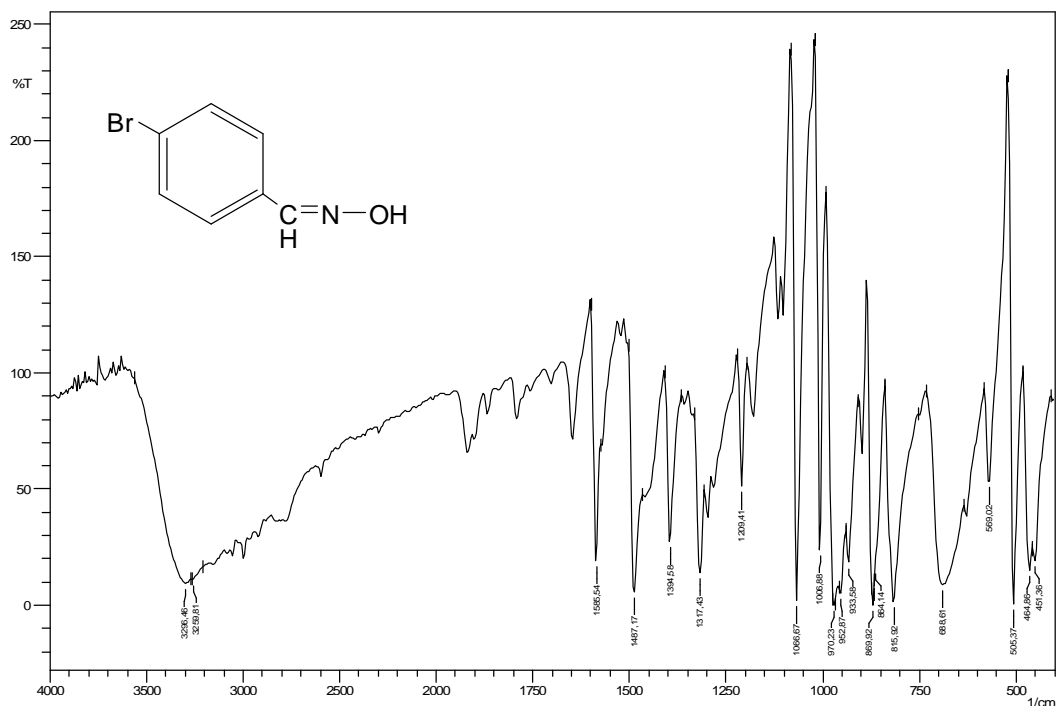
Şekil B2: *p*-metoksibenzaldehitoksim (1b)'in IR spektrum



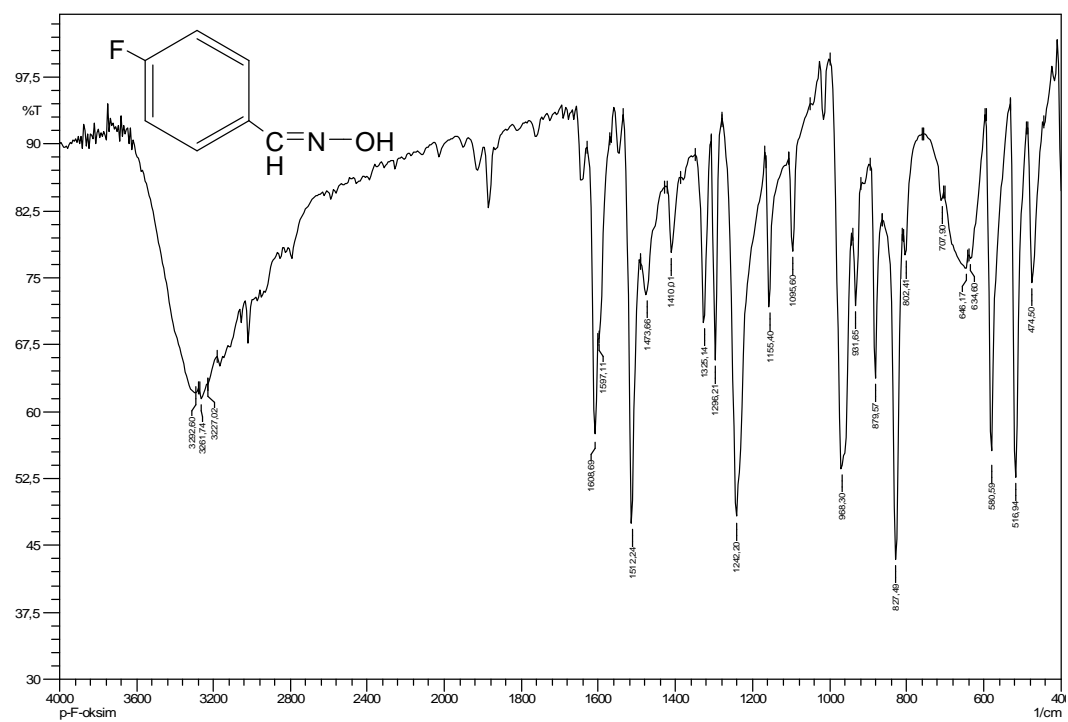
Şekil B3: benzaldehitoksim (1c)'in IR spektrum



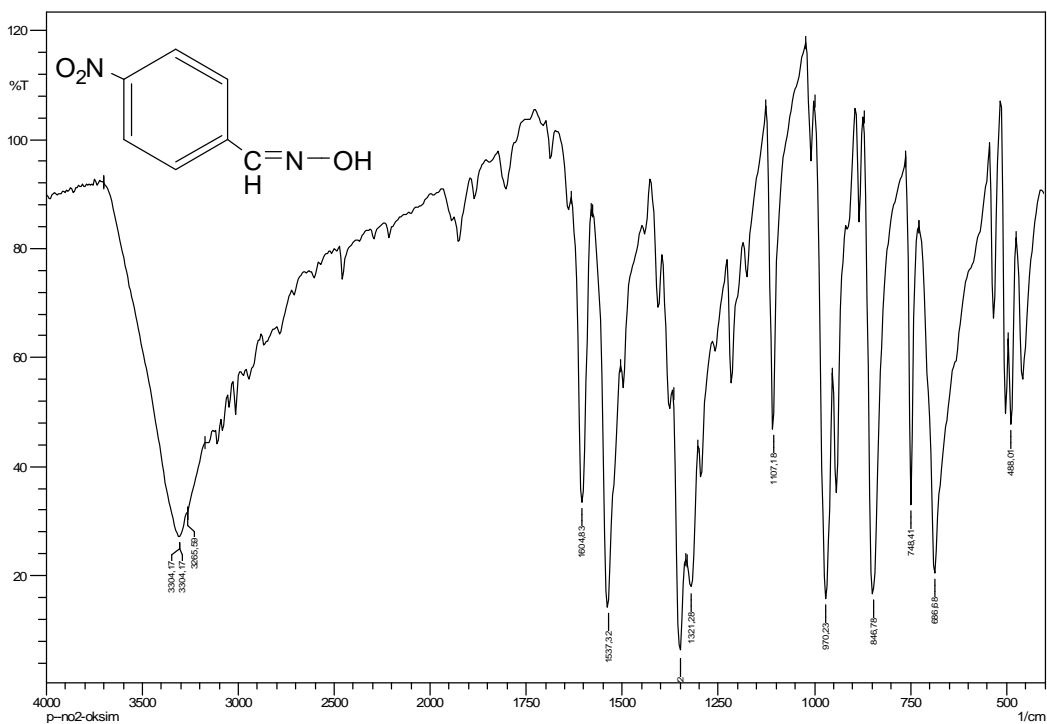
Şekil B4: *p*-klorobenzaldehitoksim (1d)'in IR spektrum



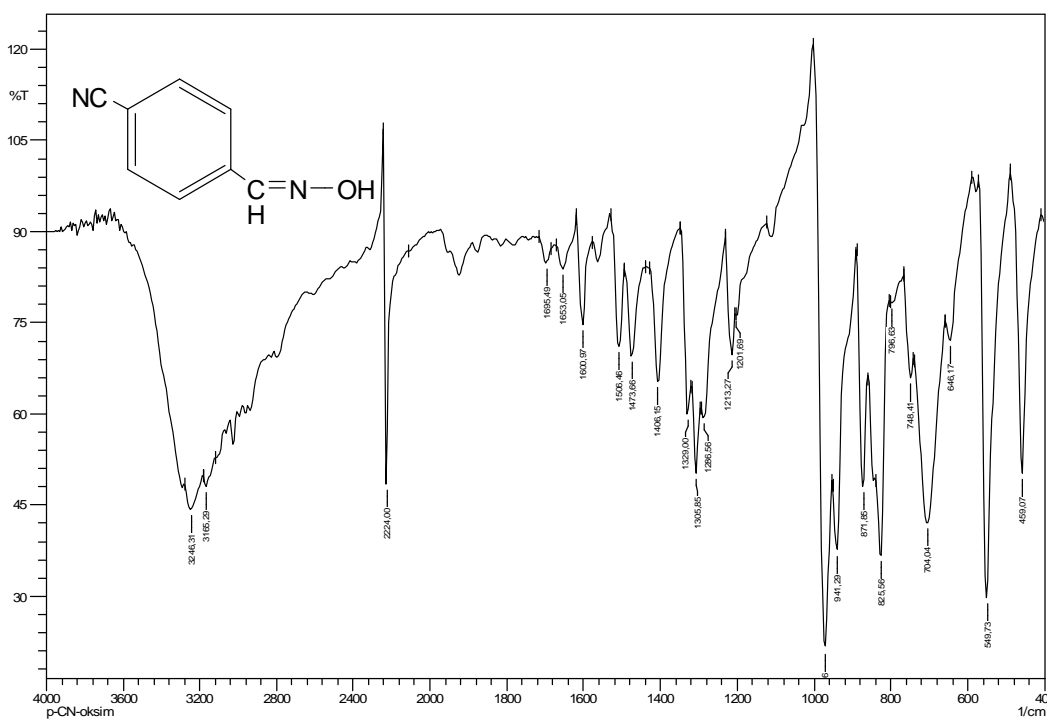
Şekil B5: *p*-bromobenzaldehitoksim (1e)'in IR spektrum



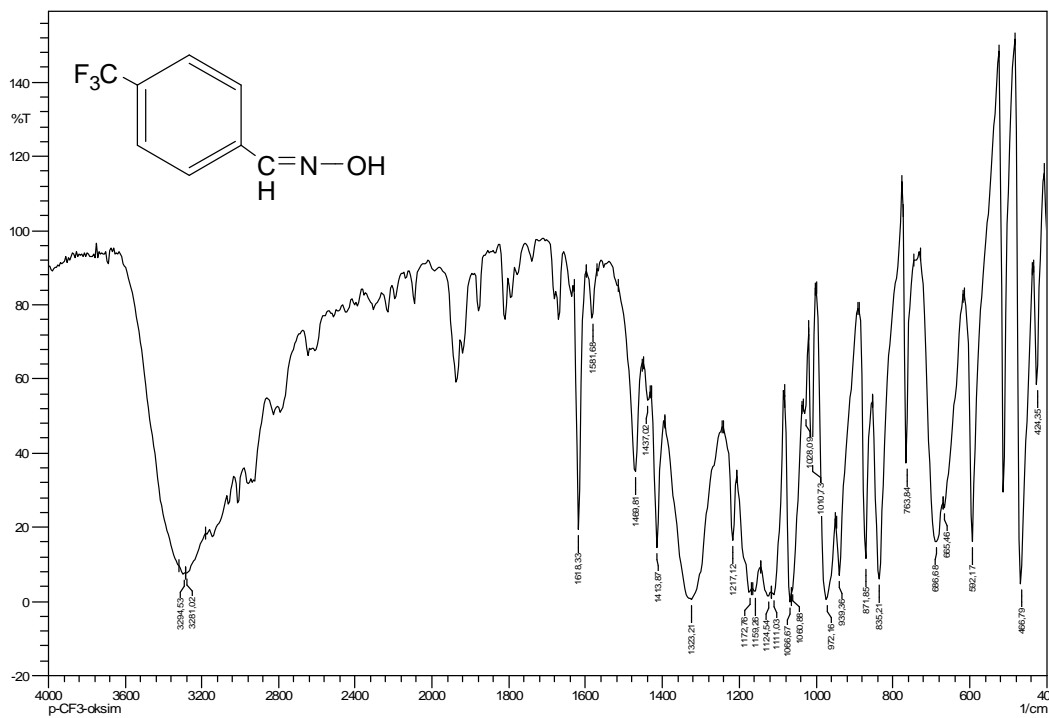
Şekil B6: *p*-florobenzaldehitoksim (1f)'in IR spektrum



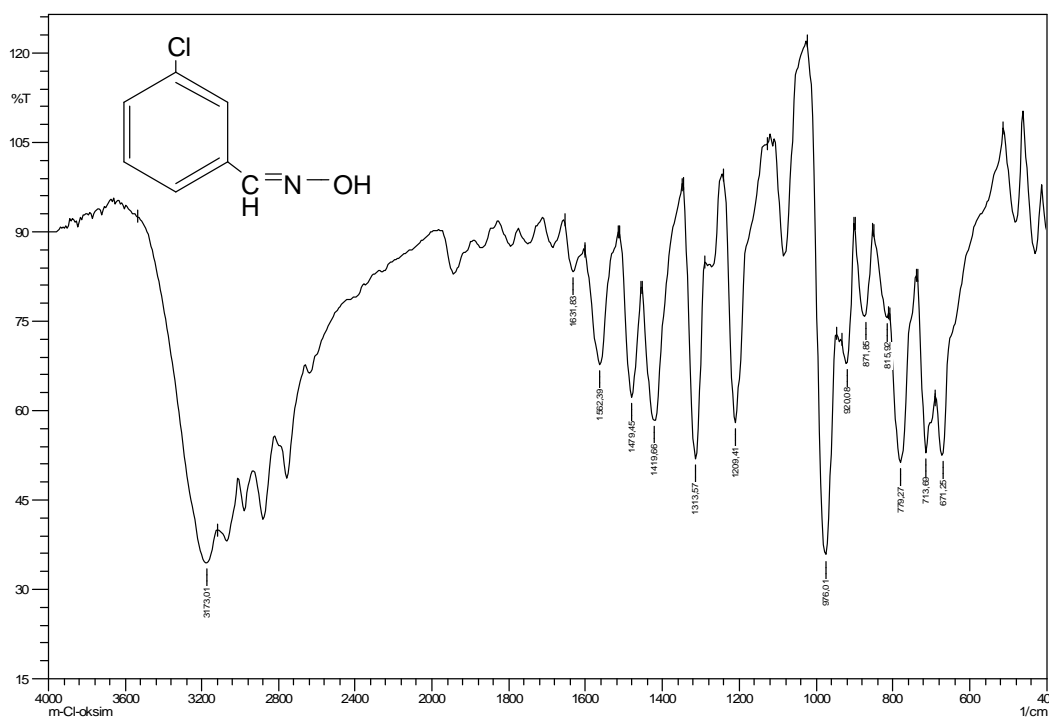
Şekil B7: *p*-nitrobenzaldehitoksim (1g)'in IR spektrum



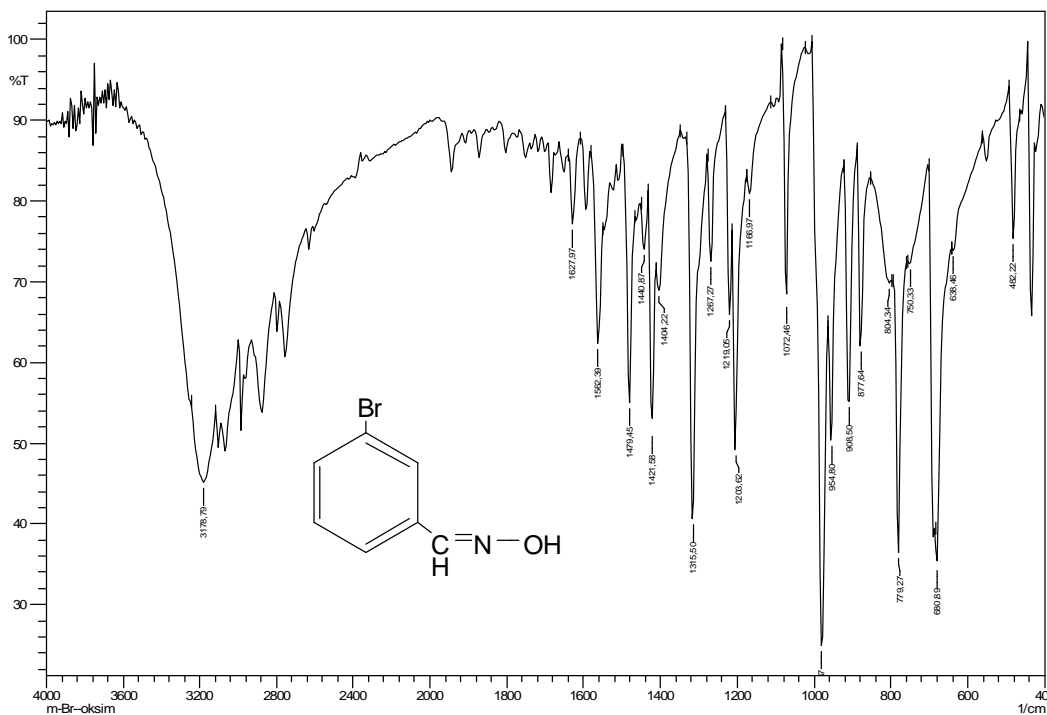
Şekil B8: *p*-siyanobenzaldehitoksim (1h)'in IR spektrum



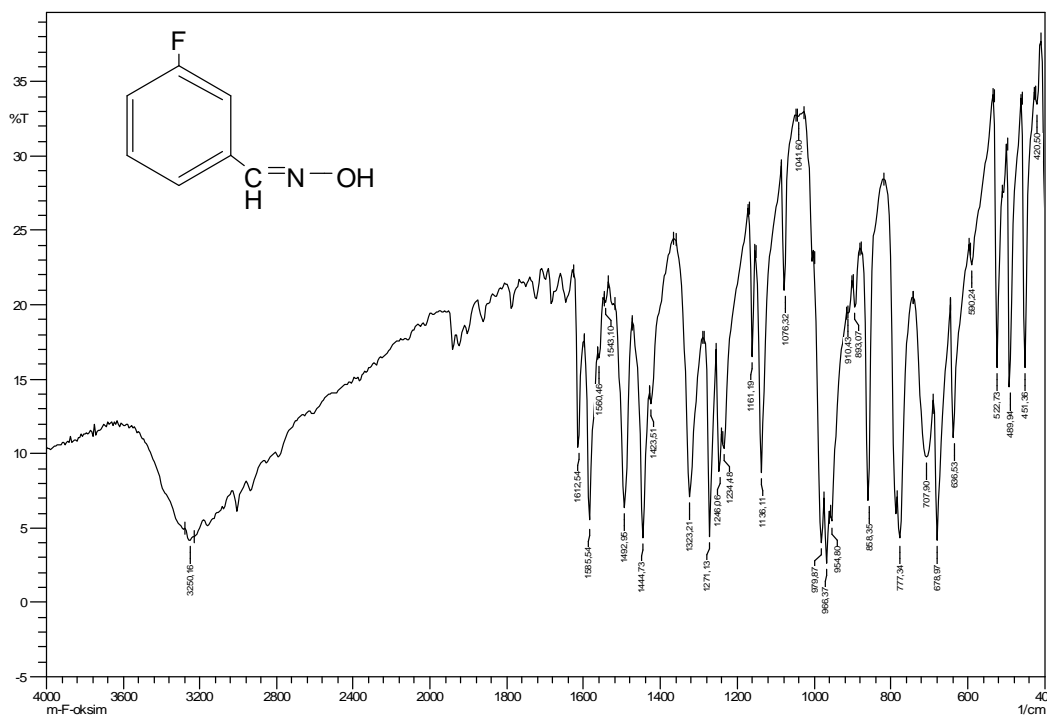
Şekil B9: *p*-triflorometilbenzaldehitoksim (1i)'in IR spektrum



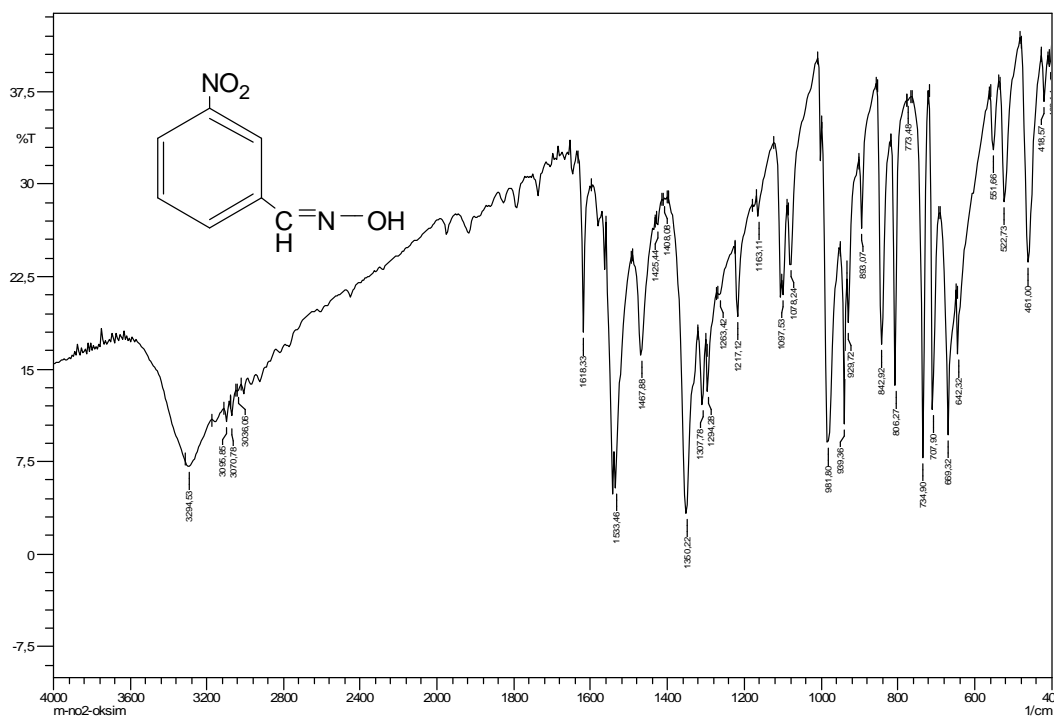
Şekil B10: *m*-klorobenzaldehitoksim (1j)'in IR spektrum



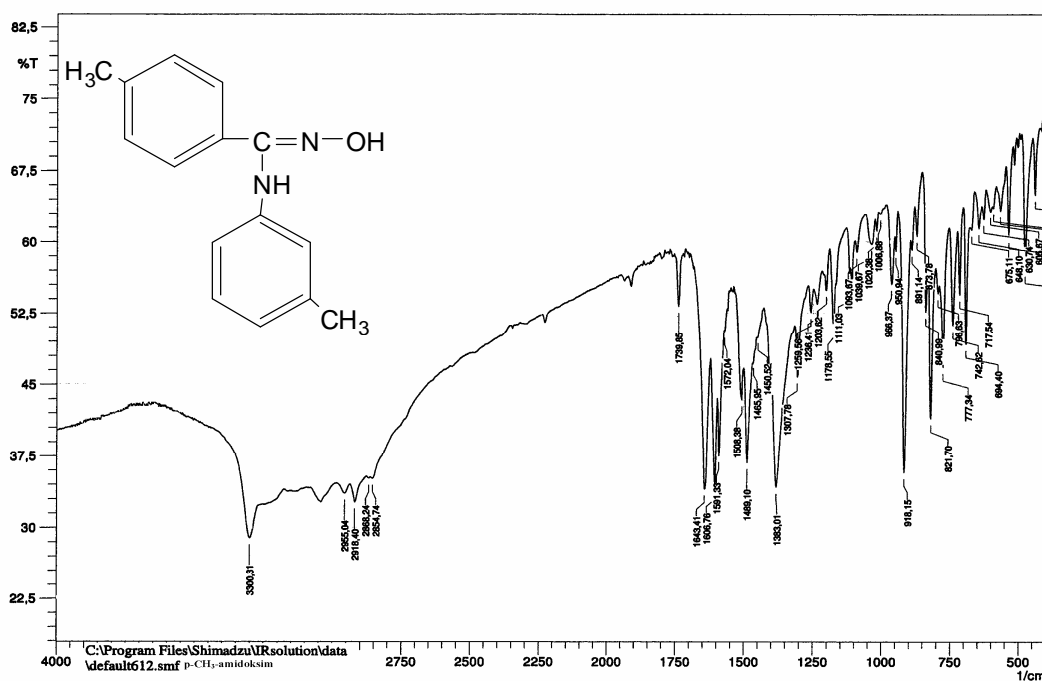
Şekil B11: *m*-bromobenzaldehitoksim (1k)'in IR spektrum



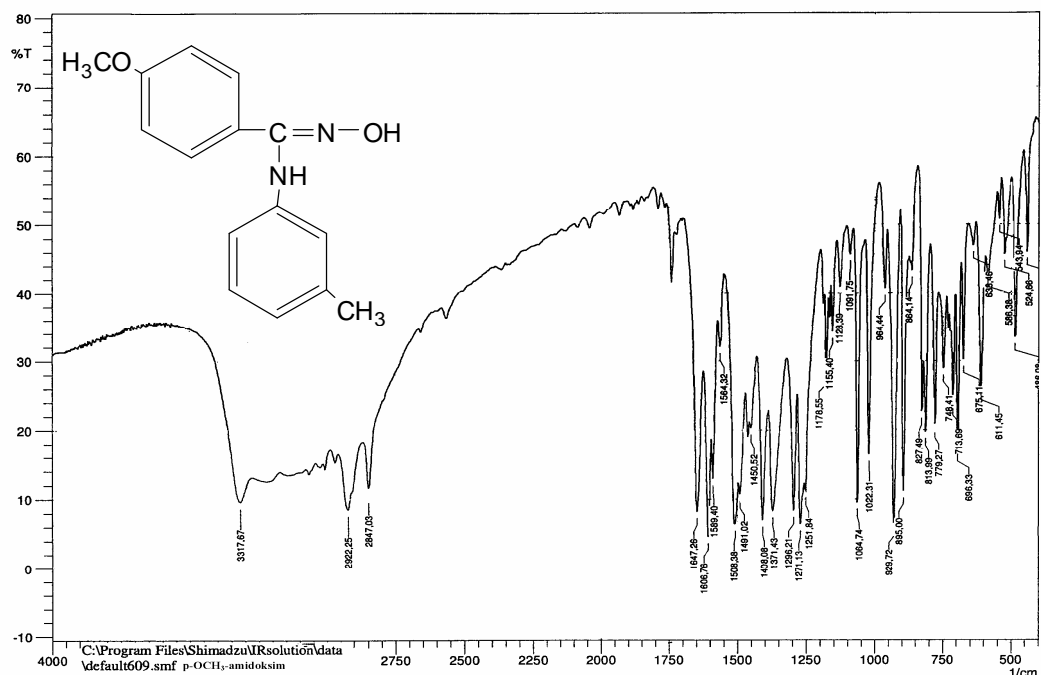
Şekil B12: *m*-florobenzaldehitoksim (1l)'in IR spektrum



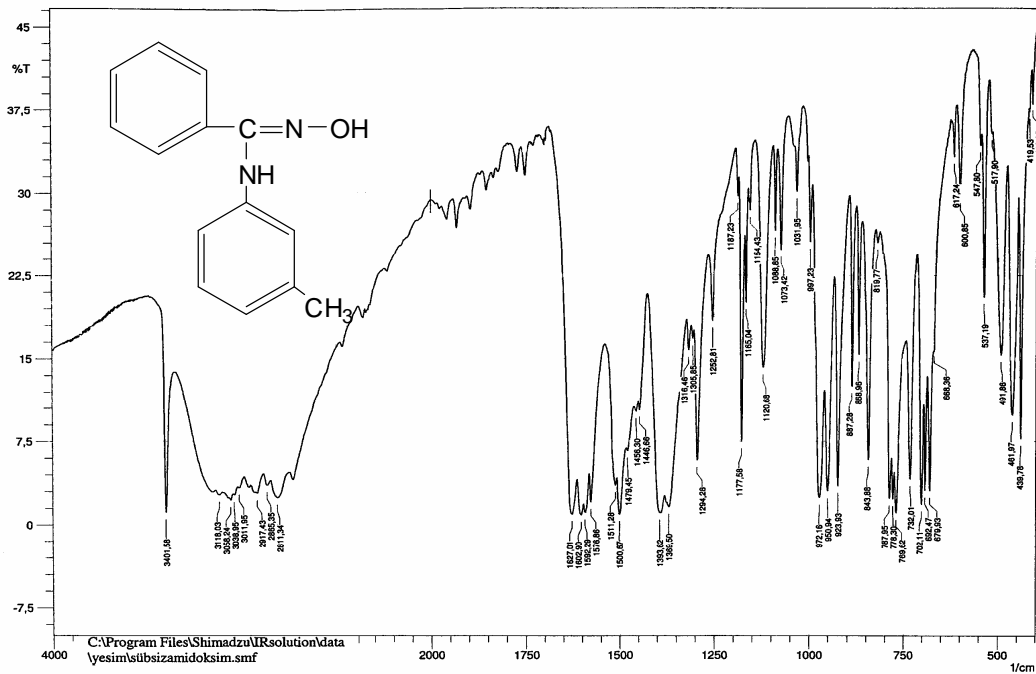
Şekil B13: *m*-nitrobenzaldehitoksım (1m)'in IR spektrum



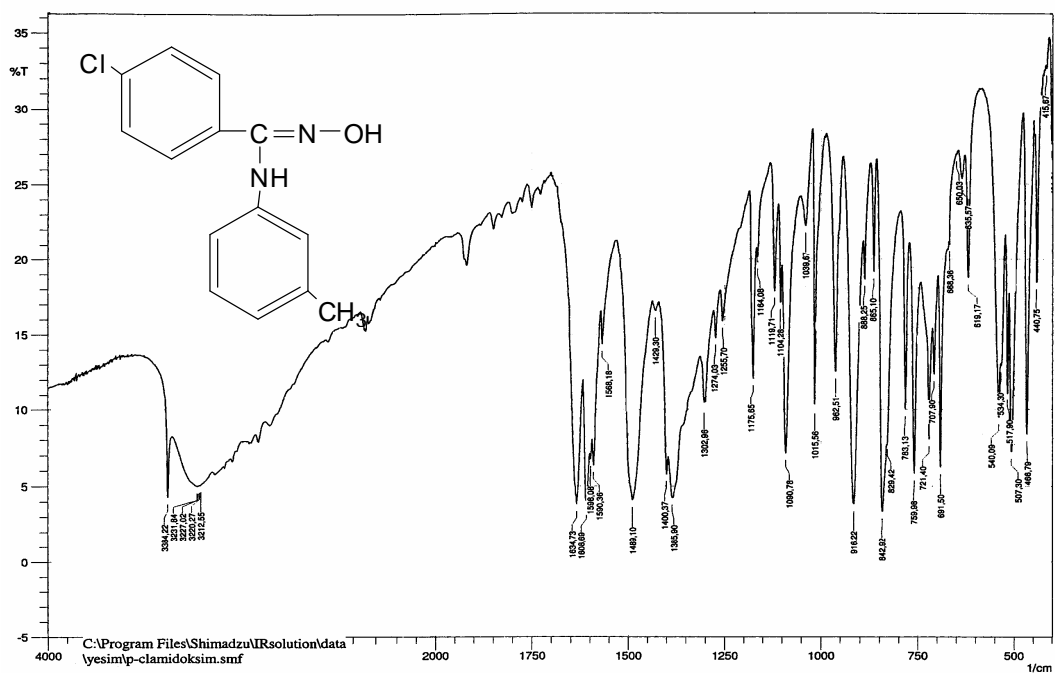
Şekil B14: N-(*m*-tolil)-*p*-metilbenzamidoksım (2a)'in IR spektrum



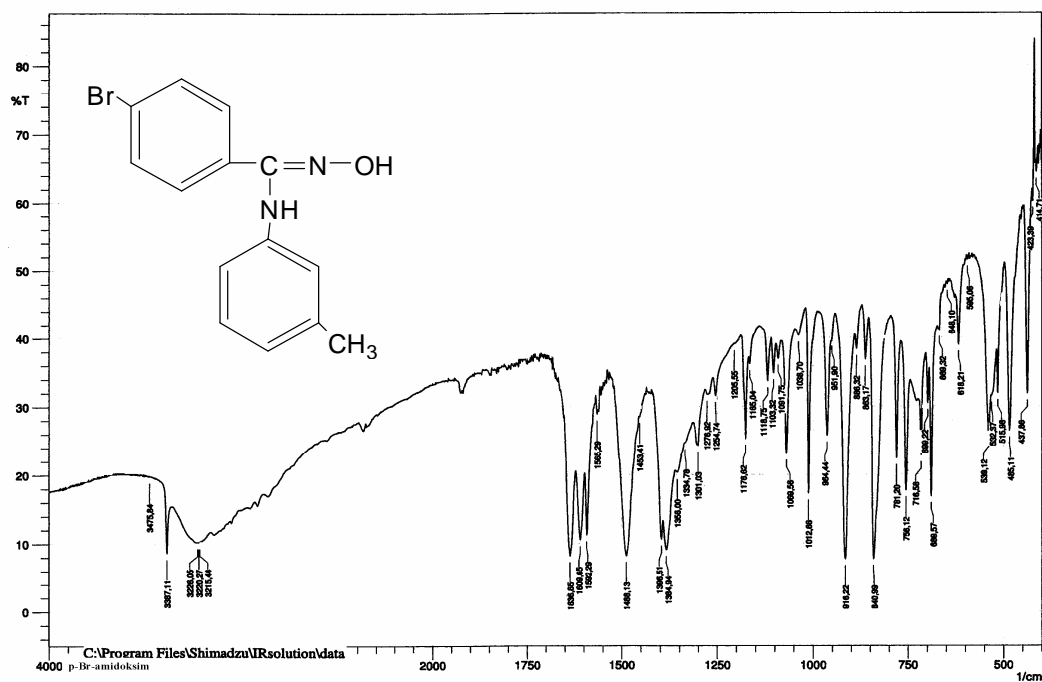
Şekil B15: N-(*m*-tolil)-*p*-metoksibenzamidoksim (2b)'in IR spektrum



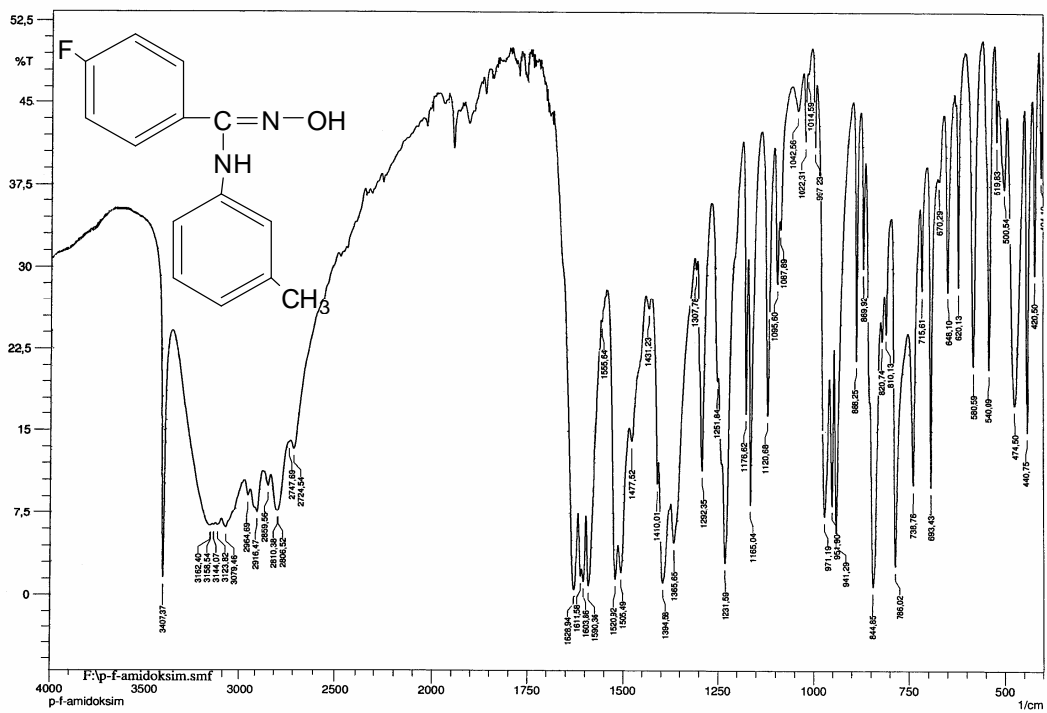
Şekil B16: N-(*m*-tolil)-benzamidoksim (2c)'in IR spektrum



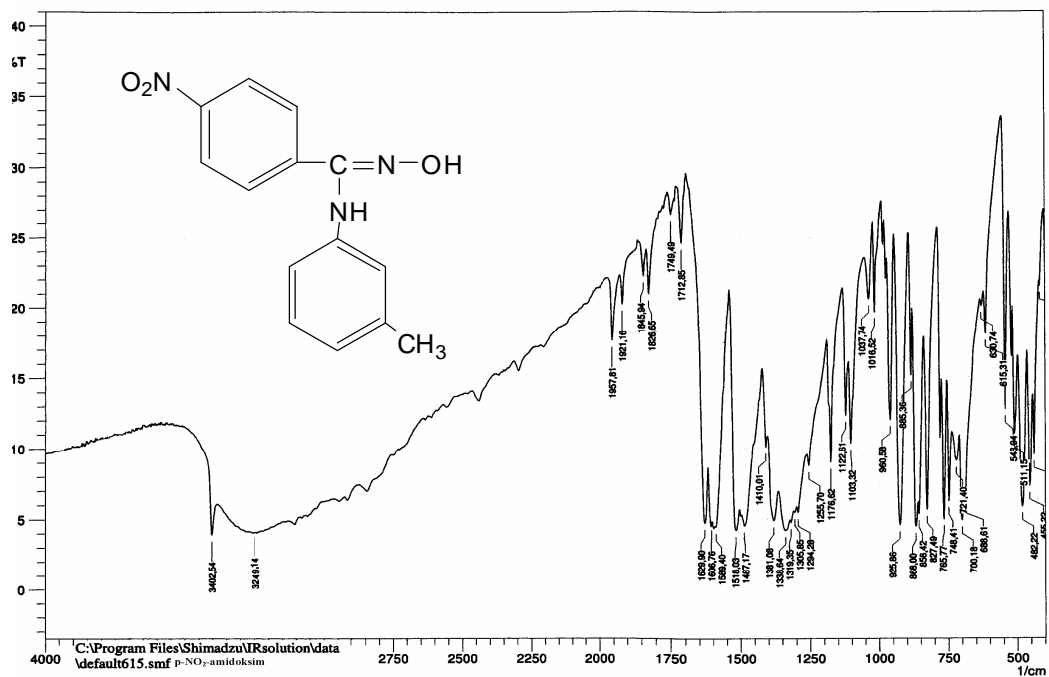
Şekil B17: N-(*m*-tolil)-*p*-klorobenzamidoksim (2d)'in IR spektrum



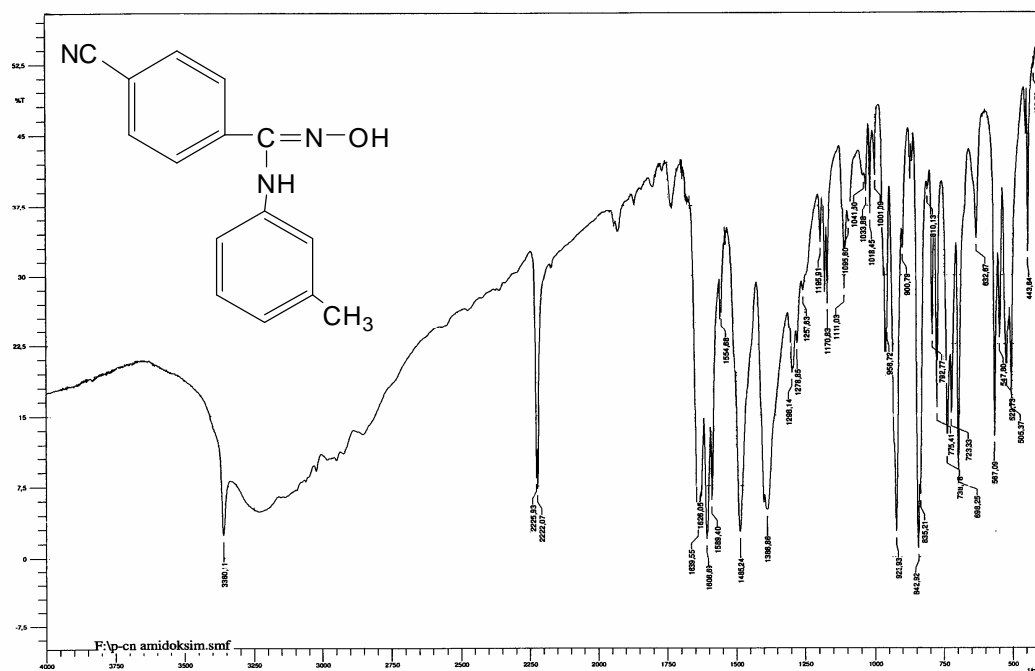
Şekil B18: N-(*m*-tolil)-*p*-bromobenzamidoksim (2e)'in IR spektrum



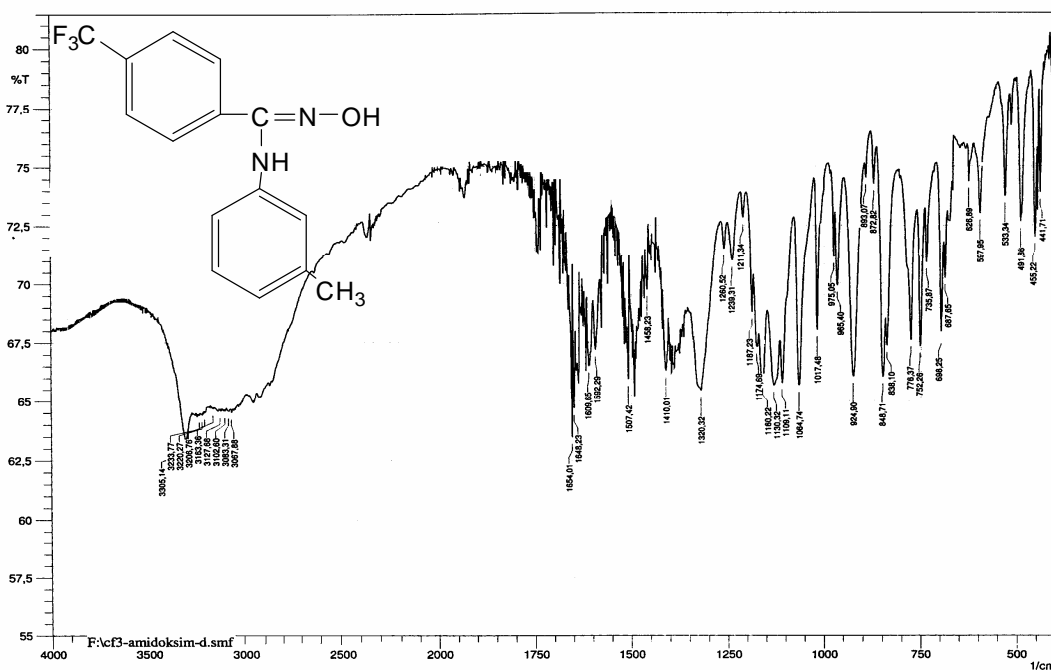
Şekil B19: *N*-(*m*-tolil)-*p*-florobenzamidoksım (2f)'in IR spektrum



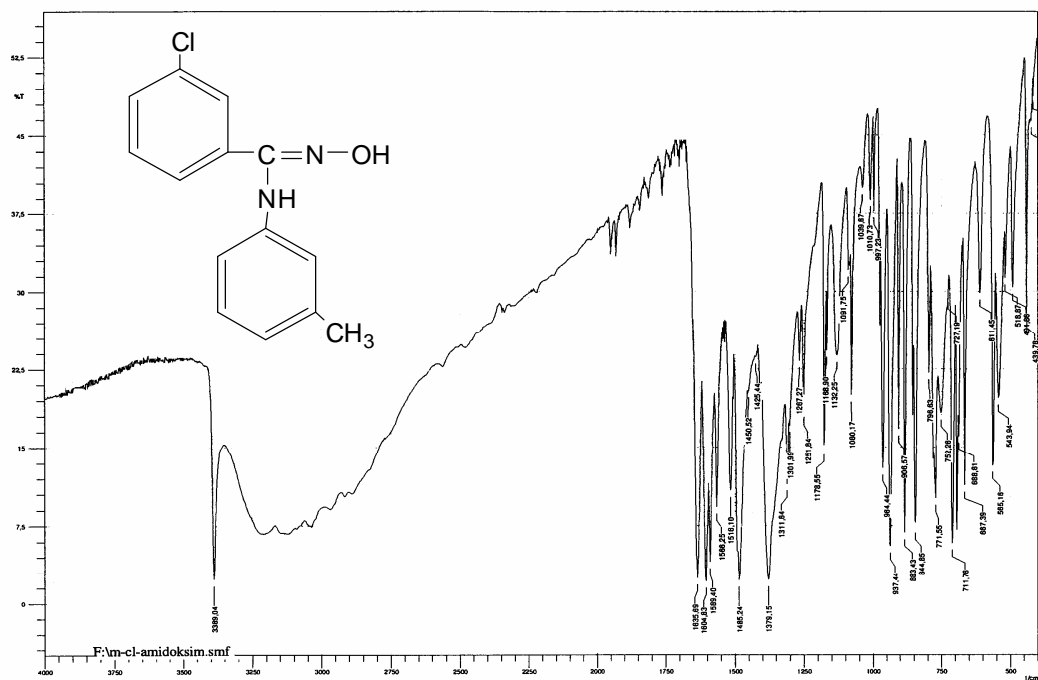
Şekil B20: *N*-(*m*-tolil)-*p*-nitrobenzamidoksım (2g)'in IR spektrum



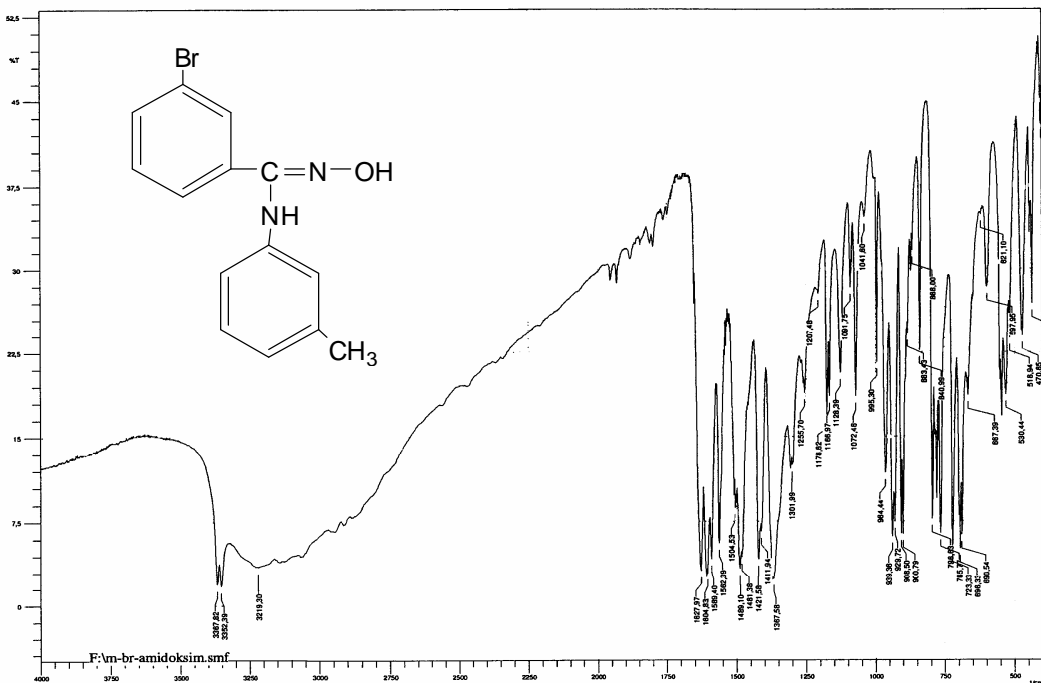
Şekil B21: N-(*m*-tolil)-*p*-siyanobenzamidoksim (2h)'in IR spektrum



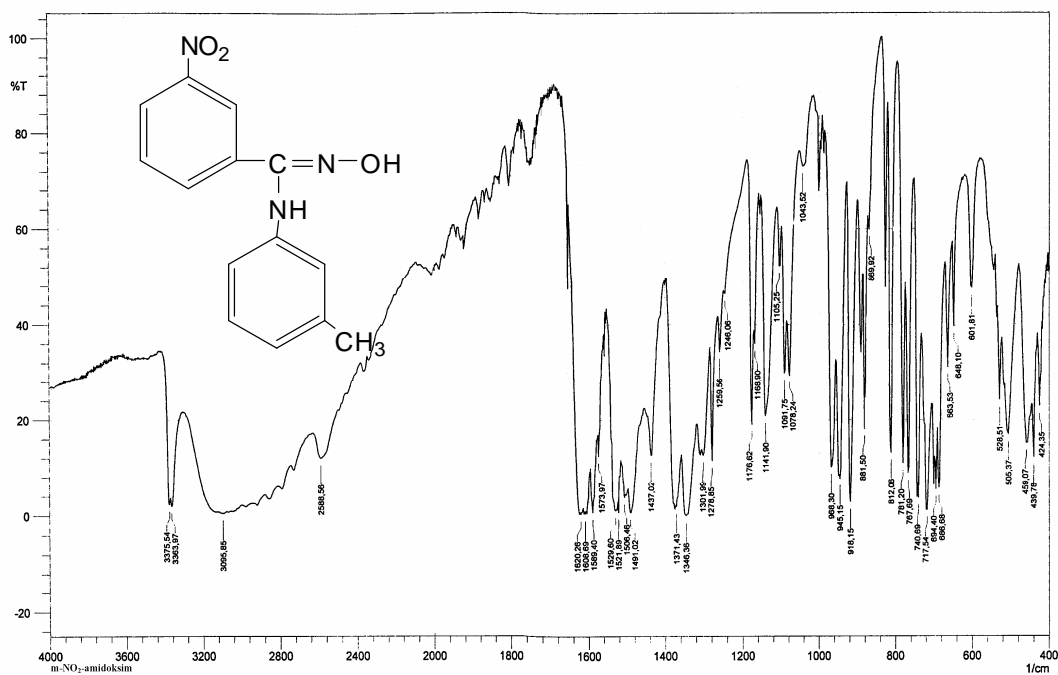
Şekil B22: N-(*m*-tolil)-*p*-triflorometilbenzamidoksim (2i)'in IR spektrum



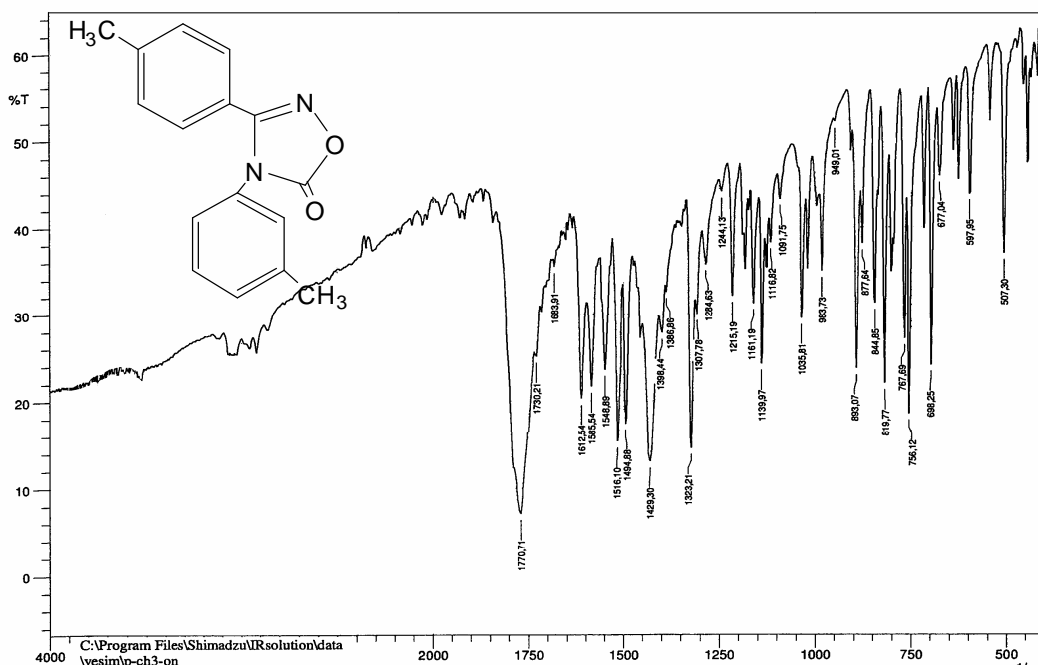
Şekil B23: N-(*m*-tolil)-*m*-klorobenzamidoksim (2j)'in IR spektrum



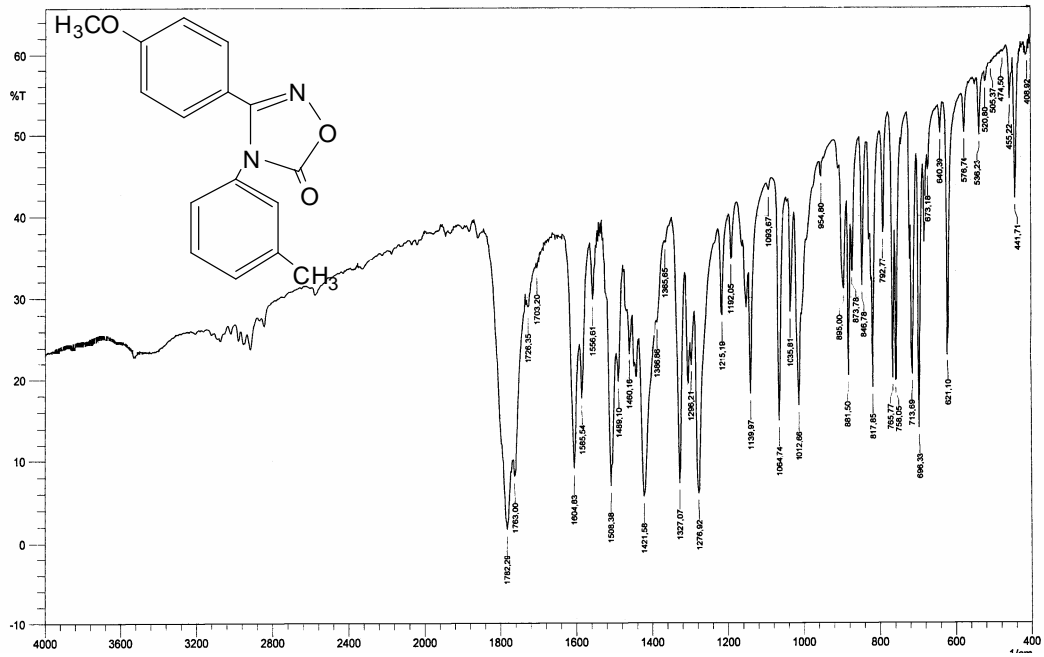
Şekil B24: N-(*m*-tolil)-*m*-bromobenzamidoksim (2k)'in IR spektrum



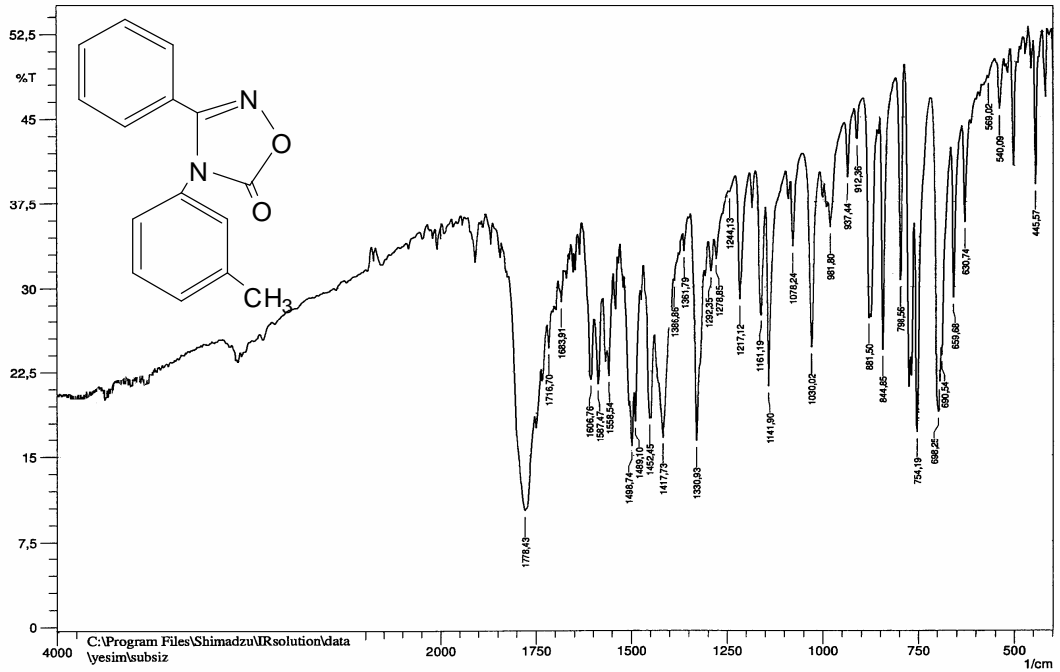
Şekil B25: N-(*m*-tolil)-*m*-nitrobenzamidoksim (2m)'in IR spektrum



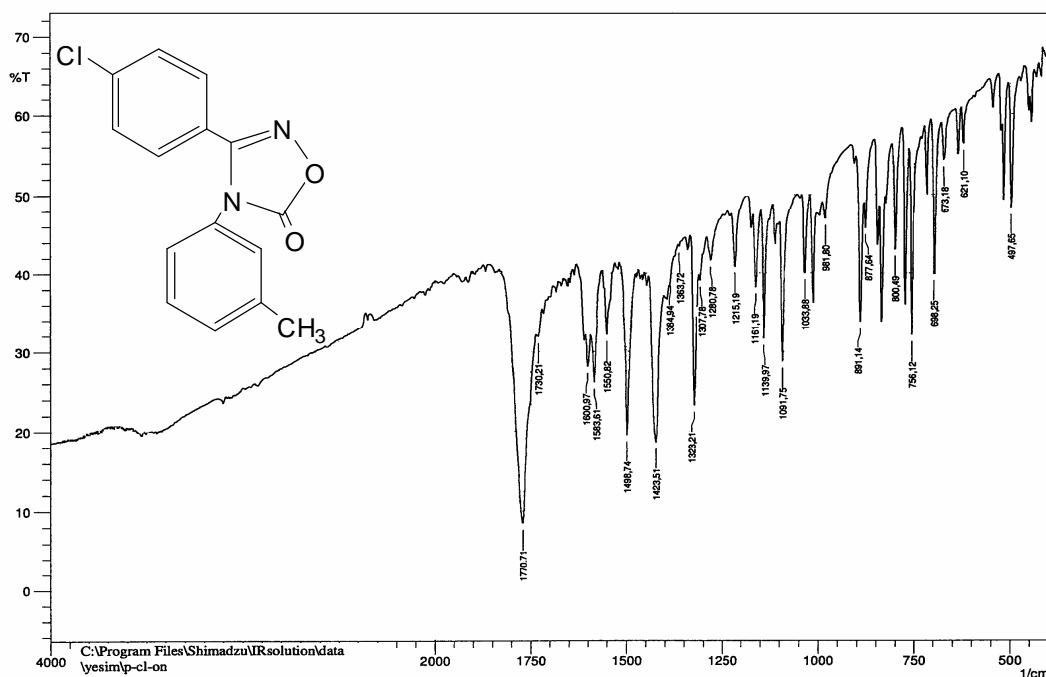
Şekil B26: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (3a)'un IR spektrum



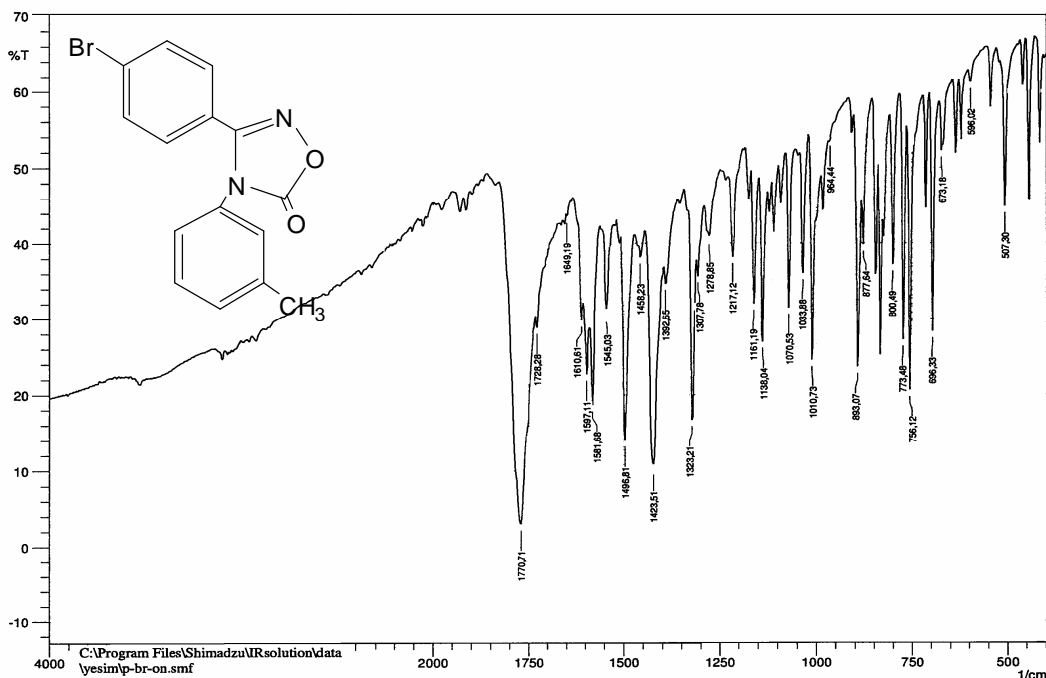
Şekil B27: 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b)'un IR spektrum



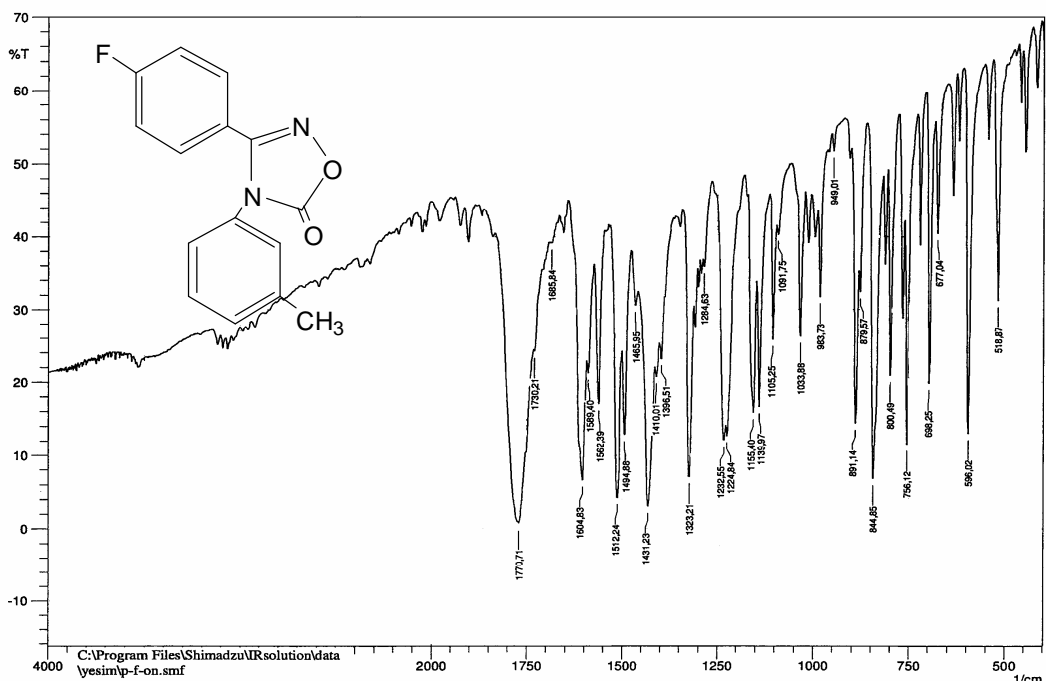
Şekil B28: 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c)'un IR spektrum



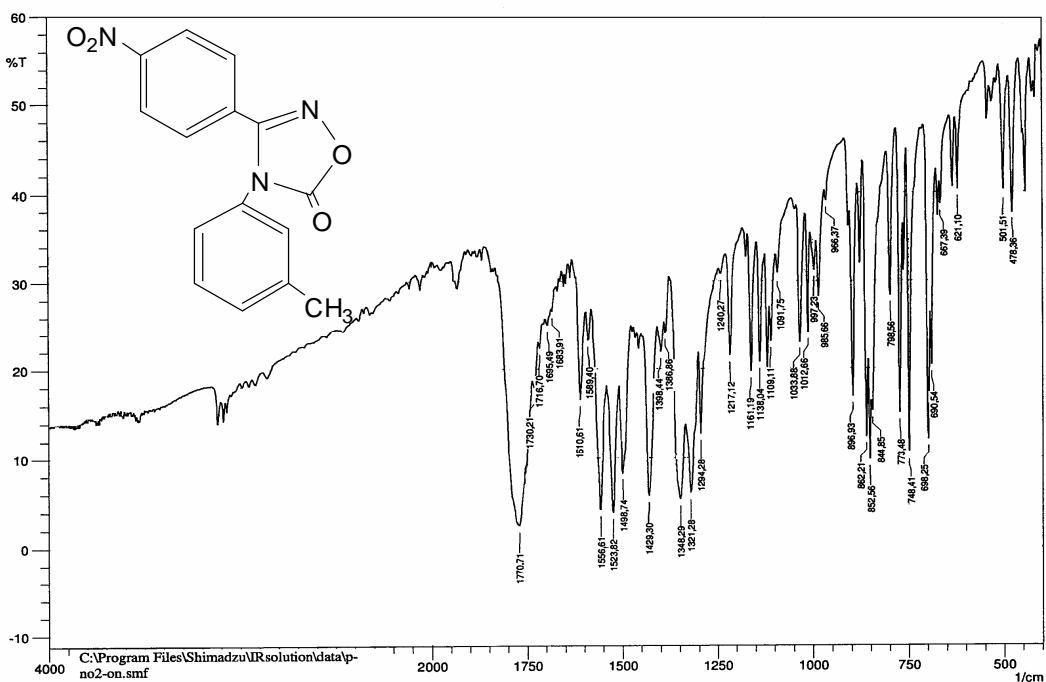
Şekil B29: 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d)'un IR spektumu



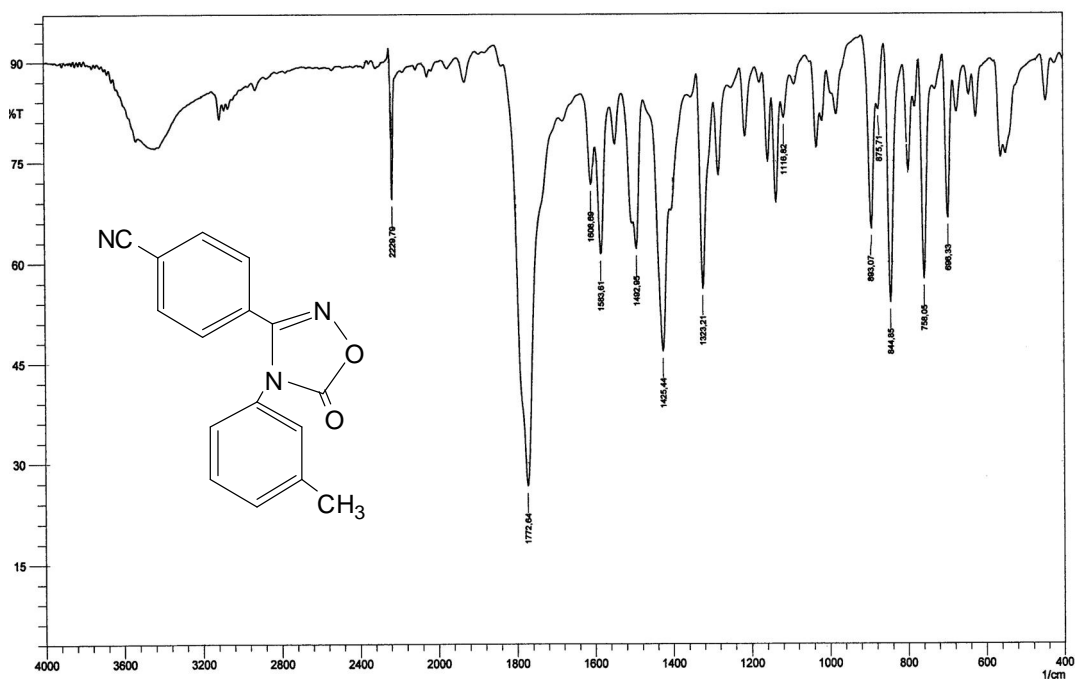
Şekil B30: 3-(*p*-bromofenil)-4(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e)'un IR spektrumu



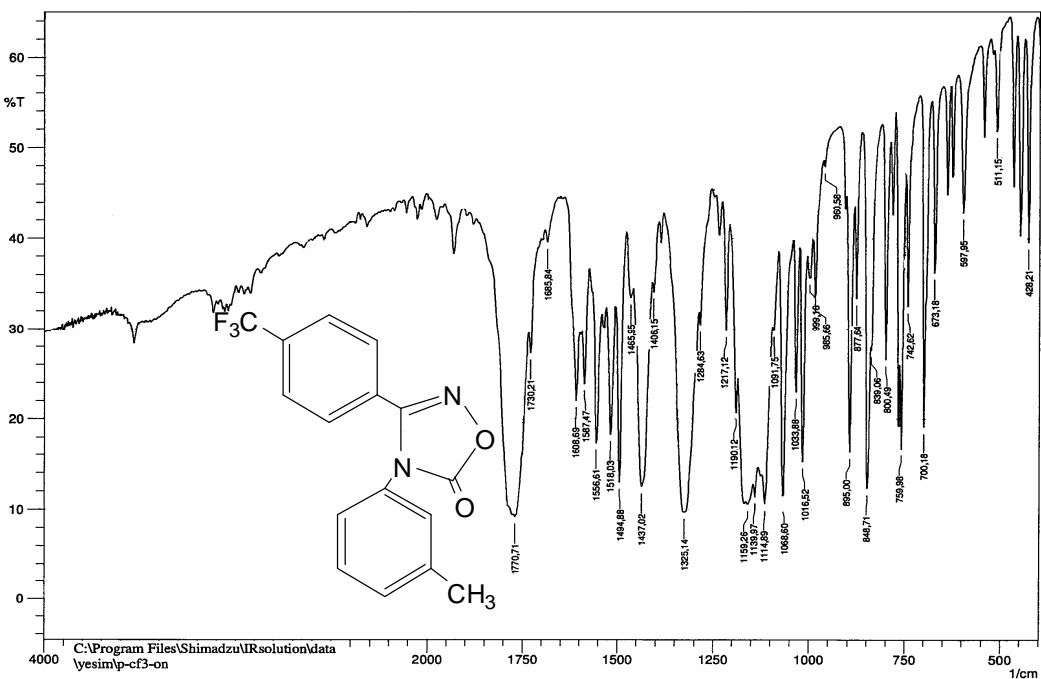
Şekil B31: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f)'un IR spektumu



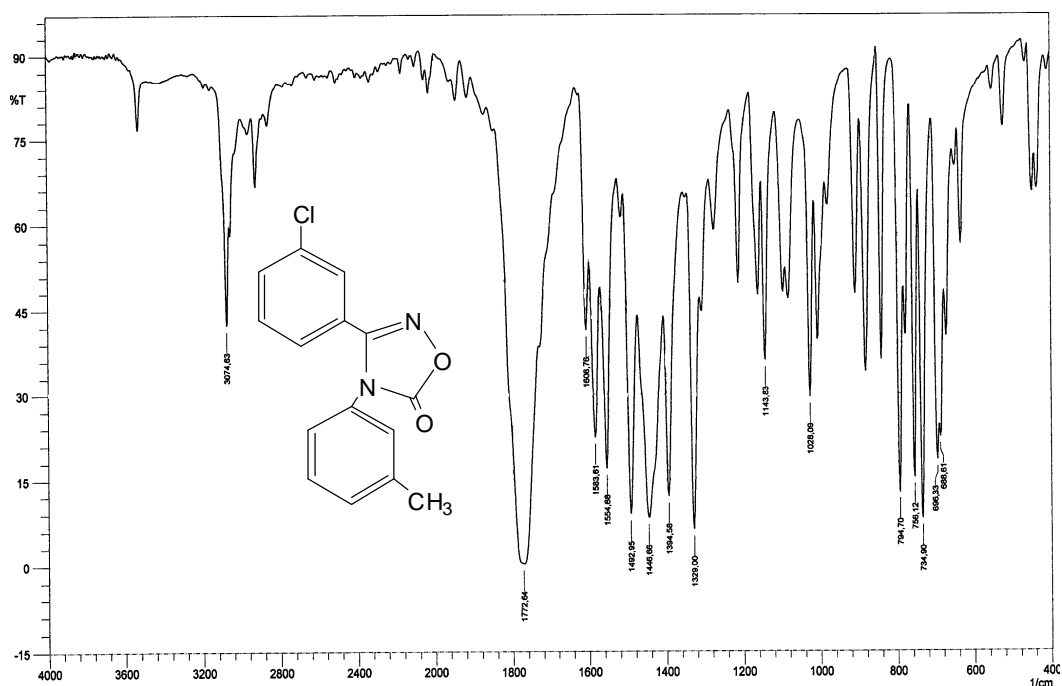
Şekil B32: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g)'un IR spektumu



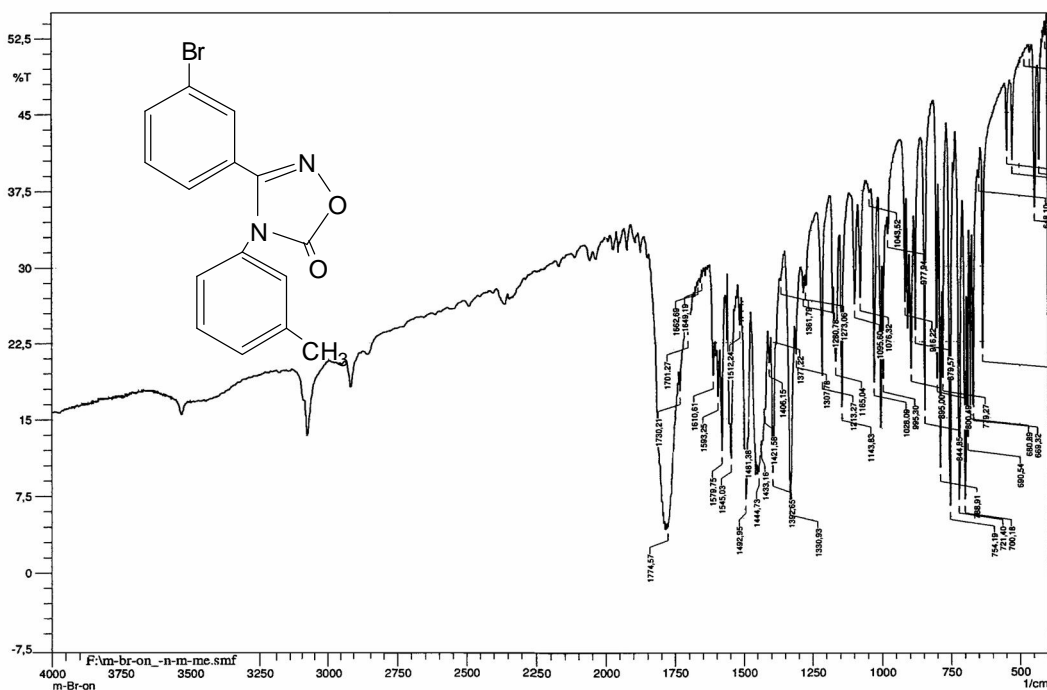
Şekil B33: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h)'un IR spektumu



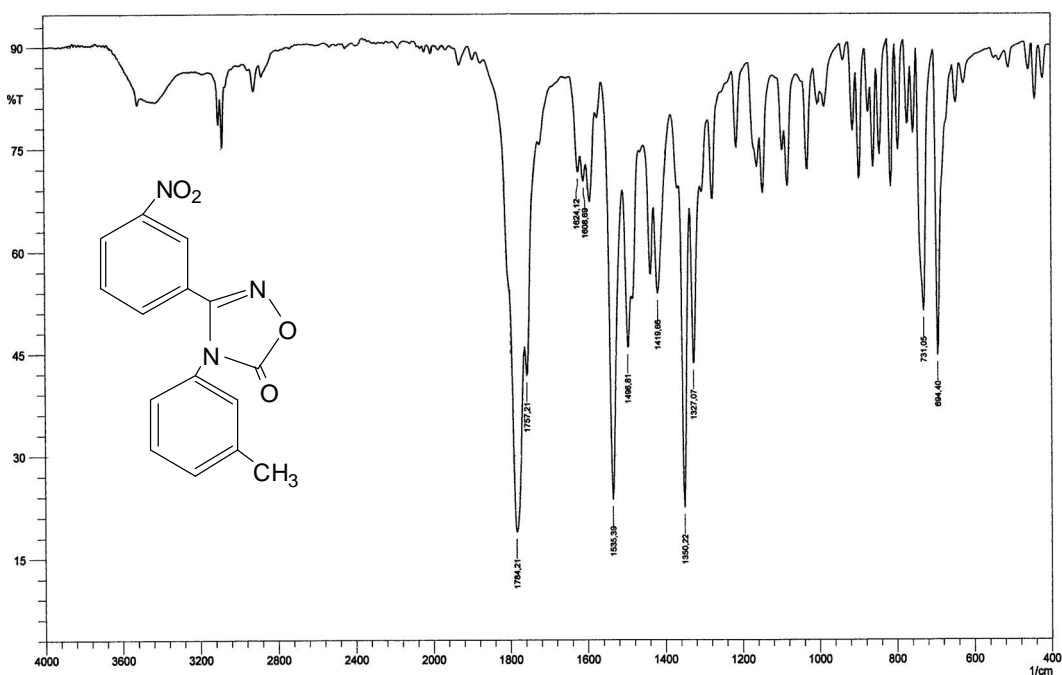
Şekil B34: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i)'un IR spektumu



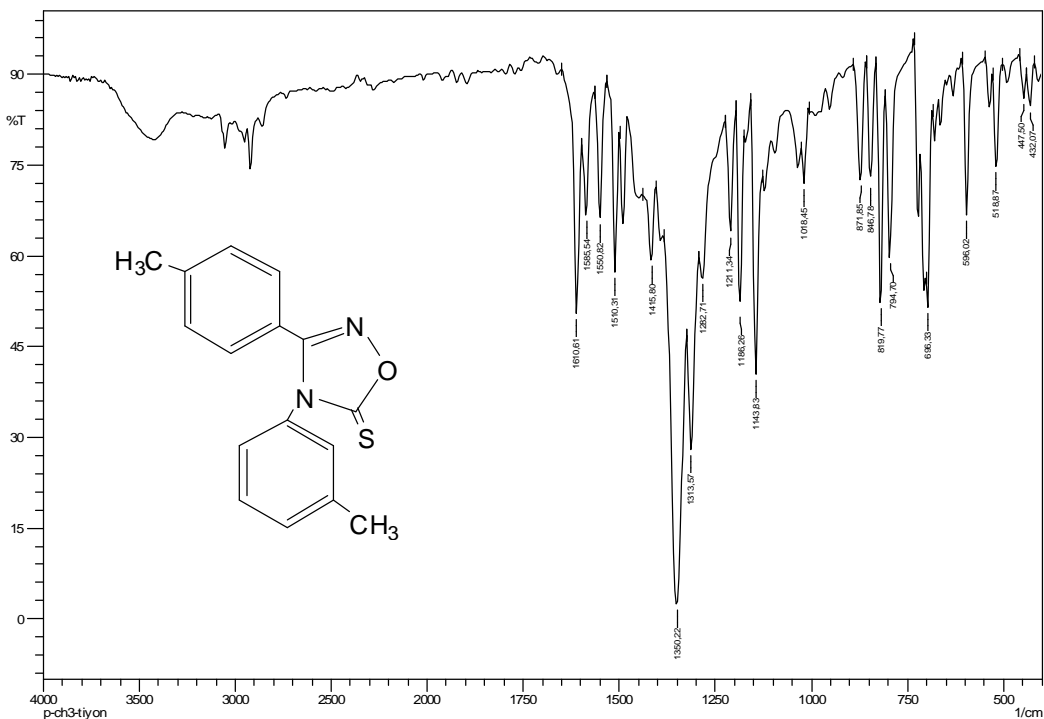
Şekil B35: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j)'un IR spektumu



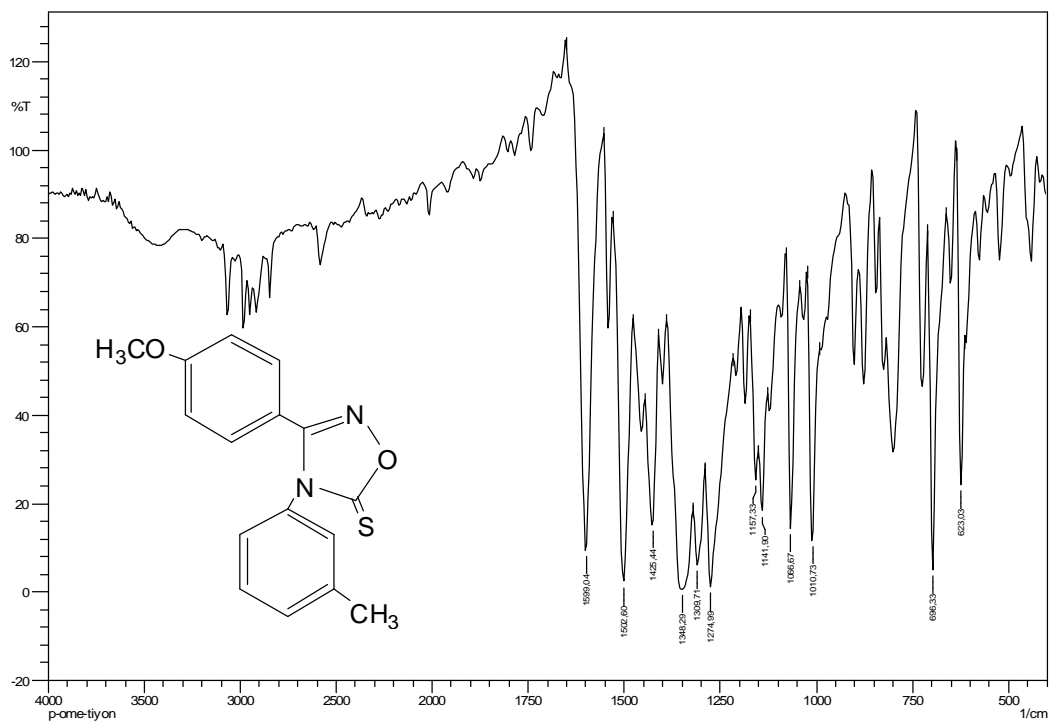
Şekil B36: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k)'un IR spektumu



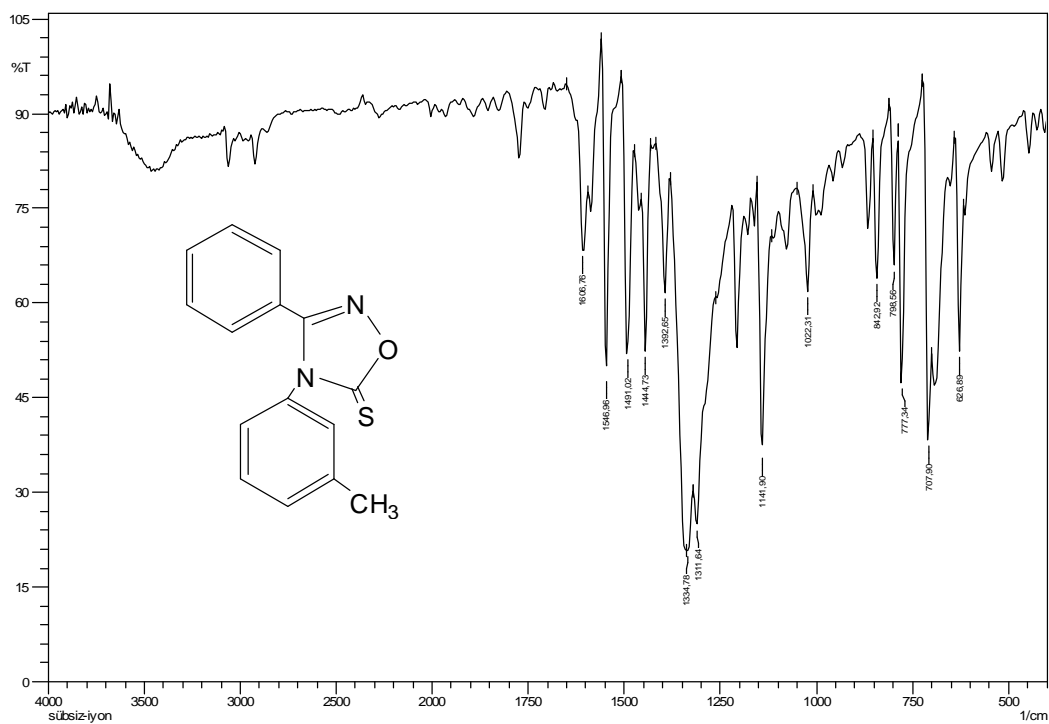
Şekil B37: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m)'un IR spektumu



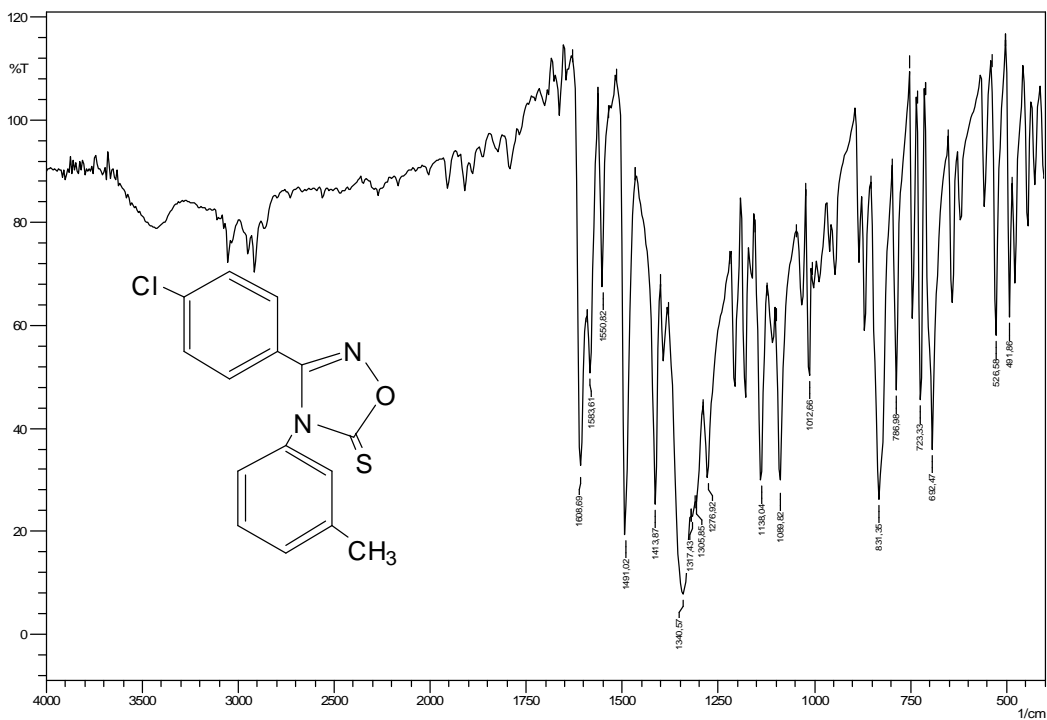
Şekil B38: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4a)'un IR spektumu



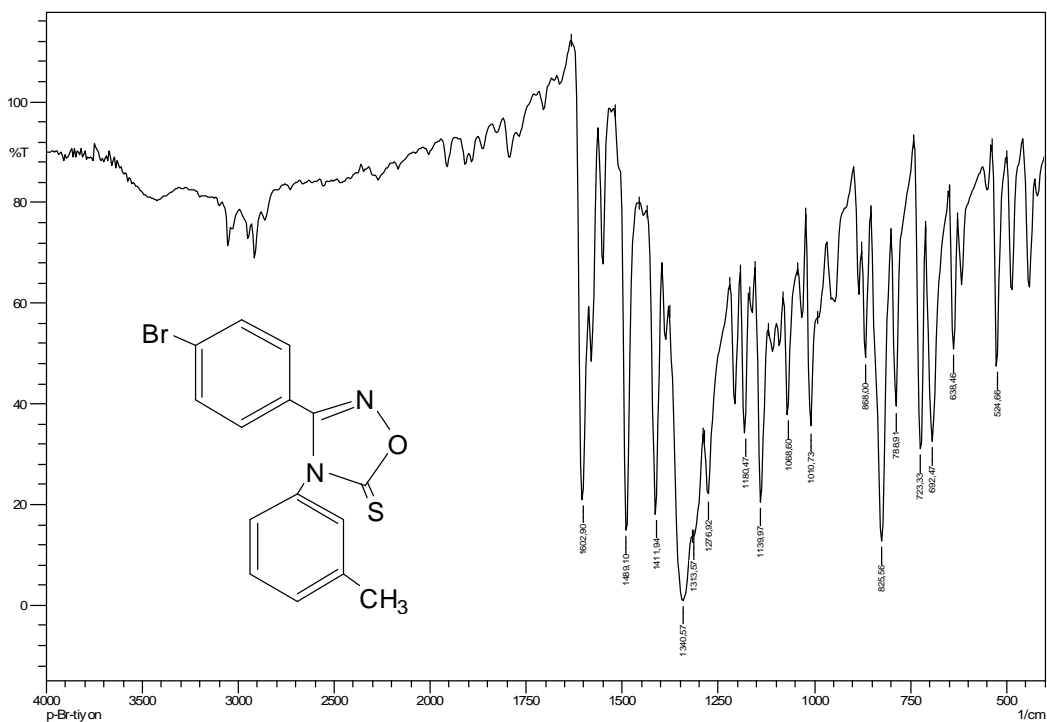
Şekil B39: 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4b)'un IR spektumu



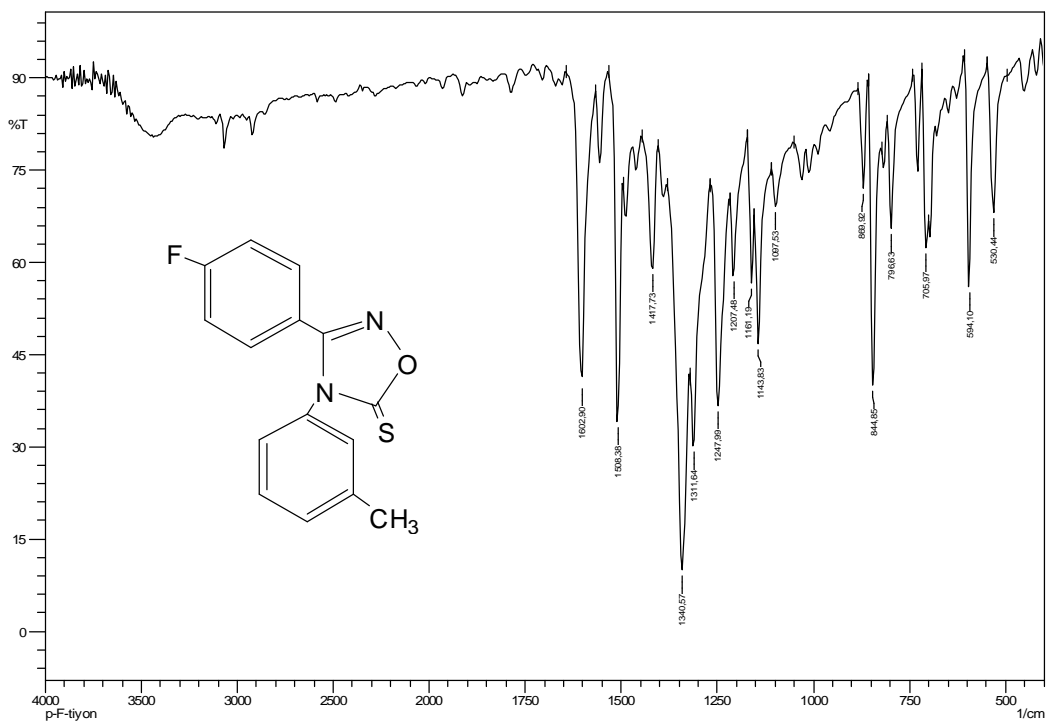
Şekil B40: 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4c)'un IR spektumu



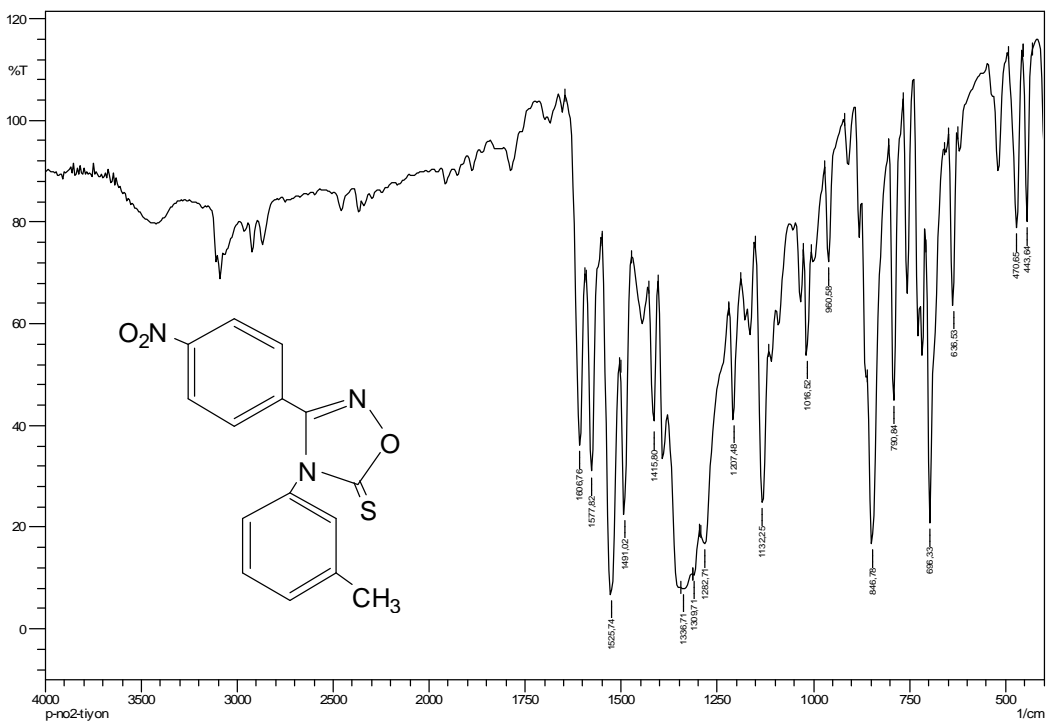
Şekil B41: 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4d)'un IR spektumu



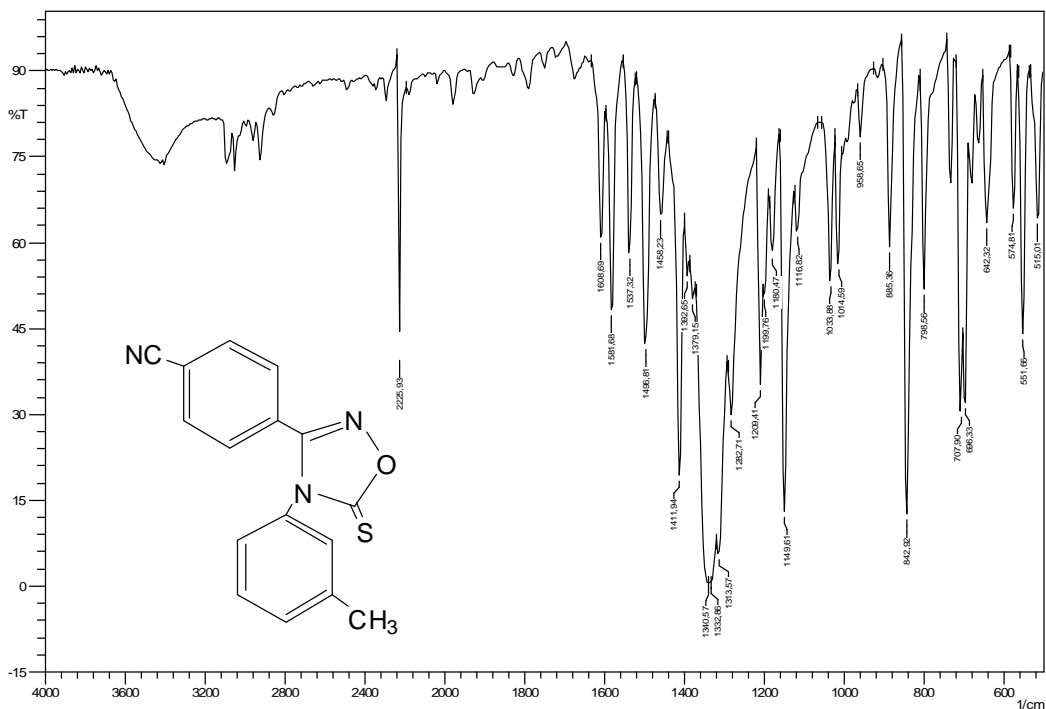
Şekil B42: 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4e)'un IR spektumu



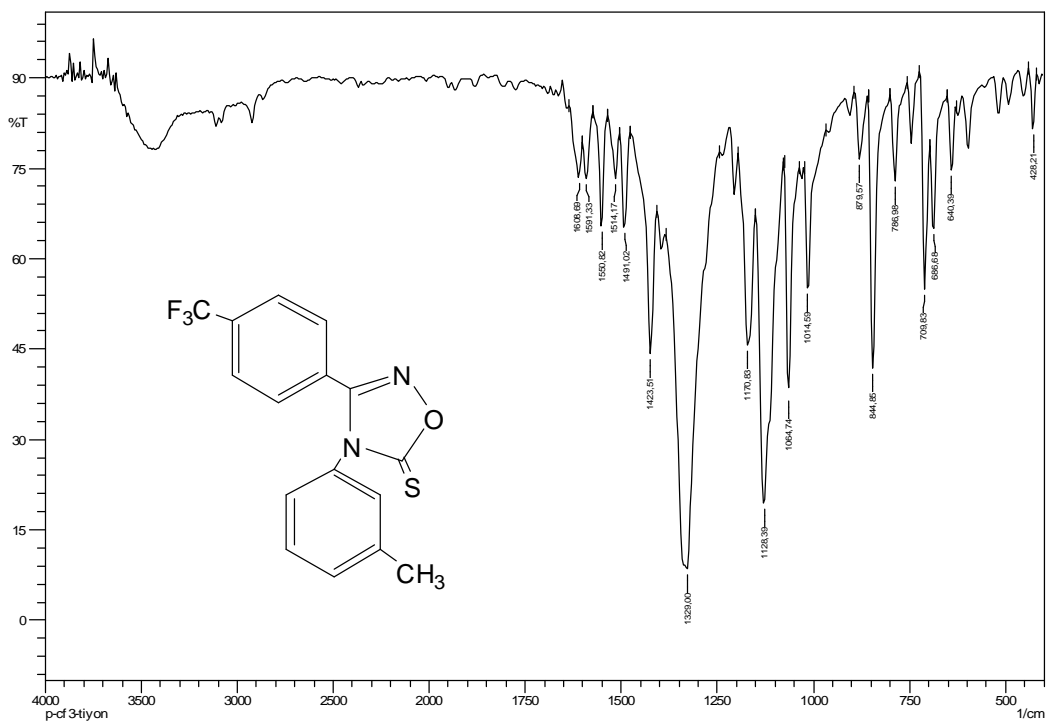
Şekil B43: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4f)'un IR spektumu



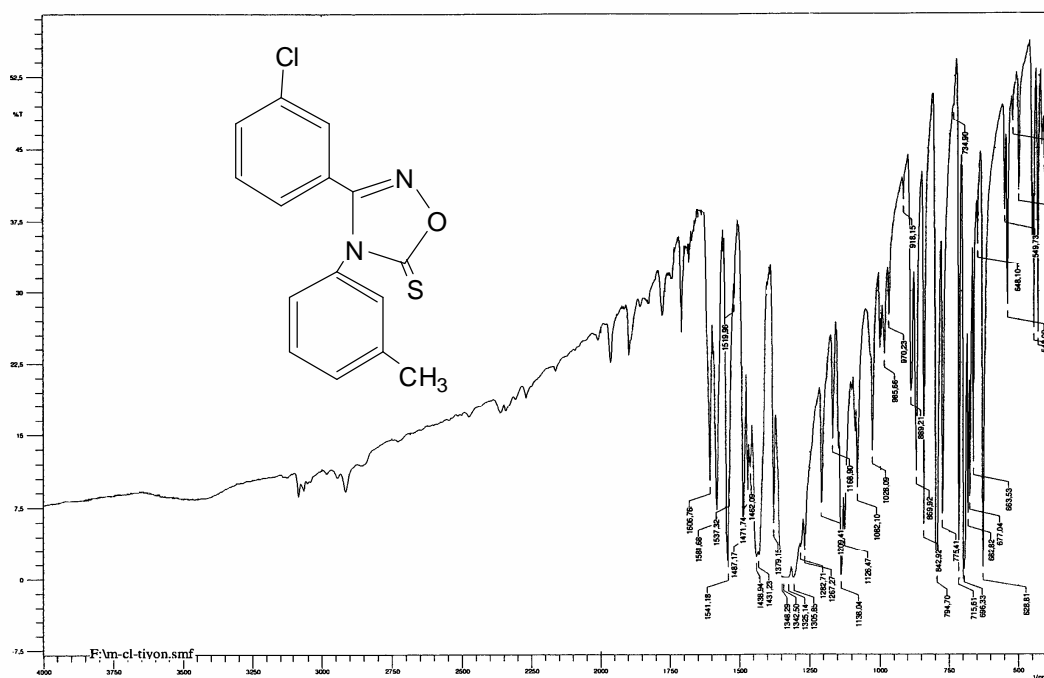
Şekil B44: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4g)'un IR spektumu



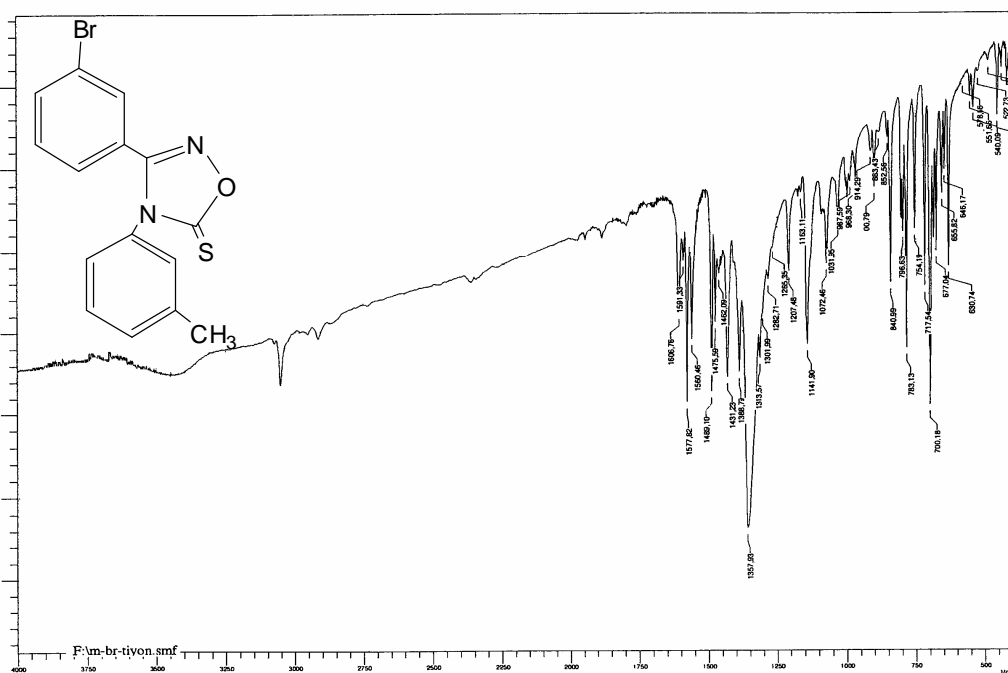
Şekil B45: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4h)'un IR spektumu



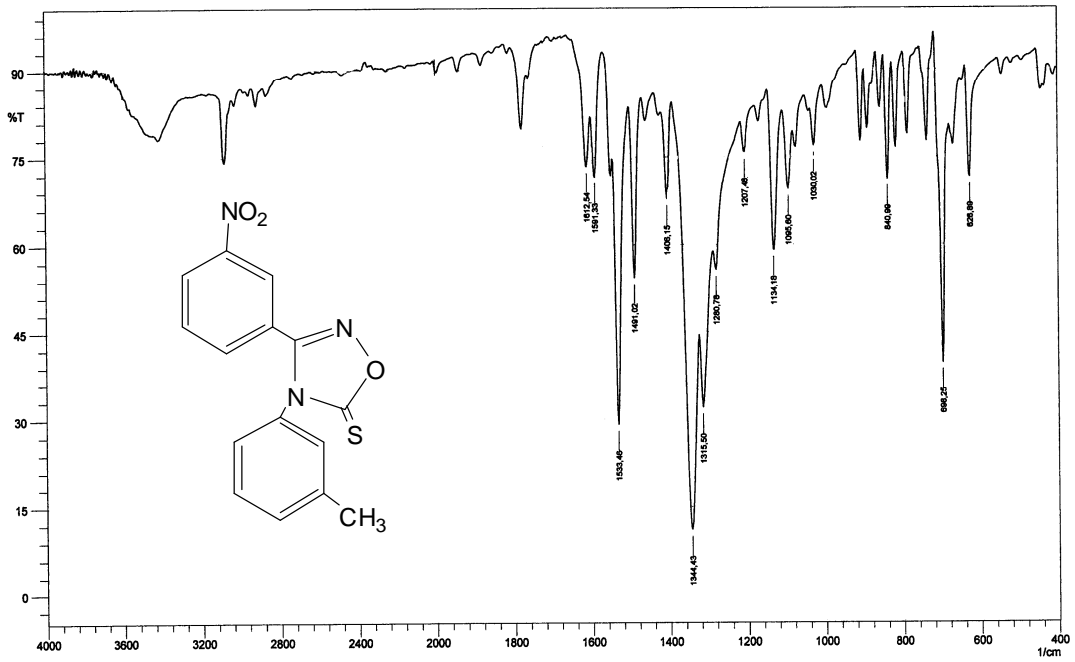
Şekil B46: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4i)'un IR spektumu



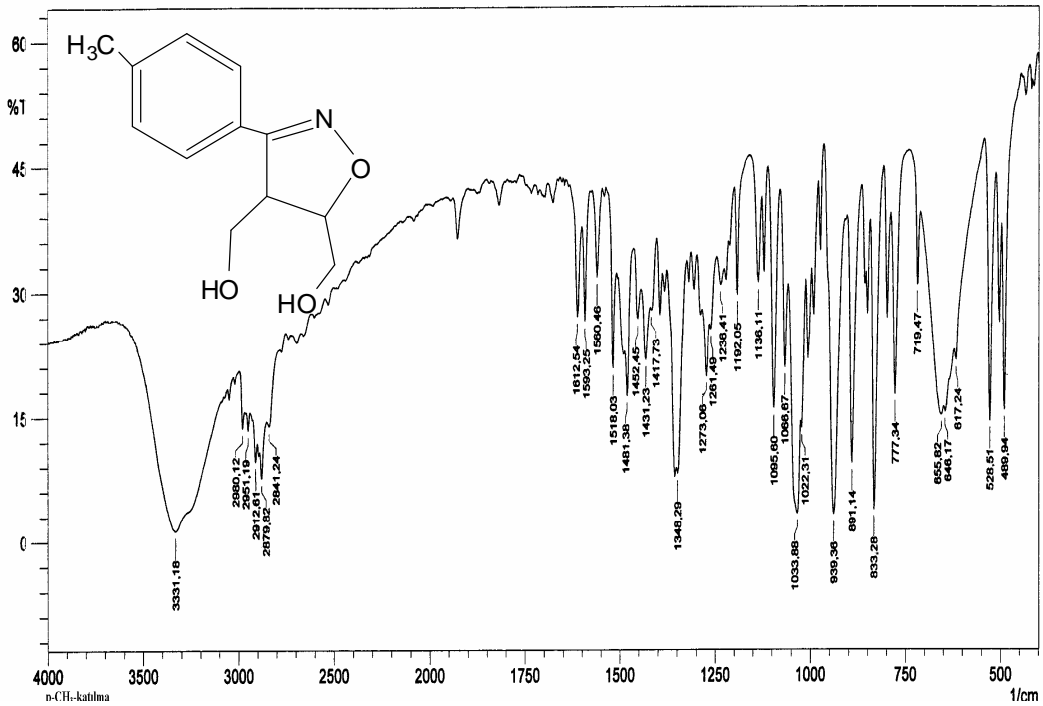
Şekil B47: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4j)'un IR spektumu



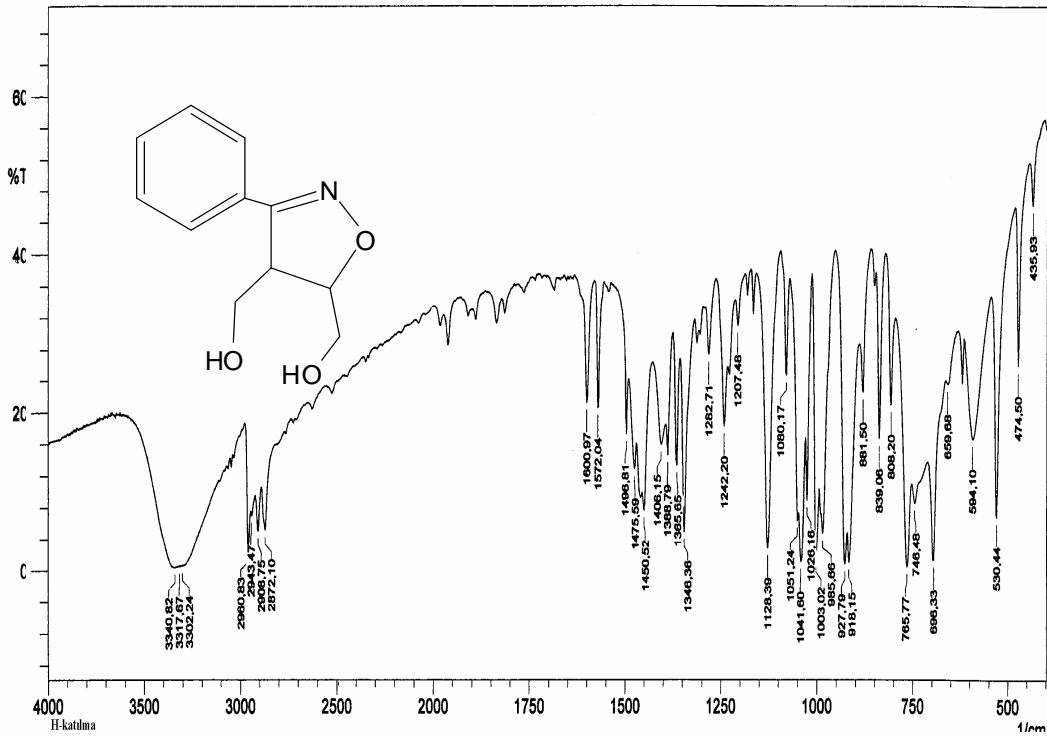
Şekil B48: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon (4k)'un IR spektumu



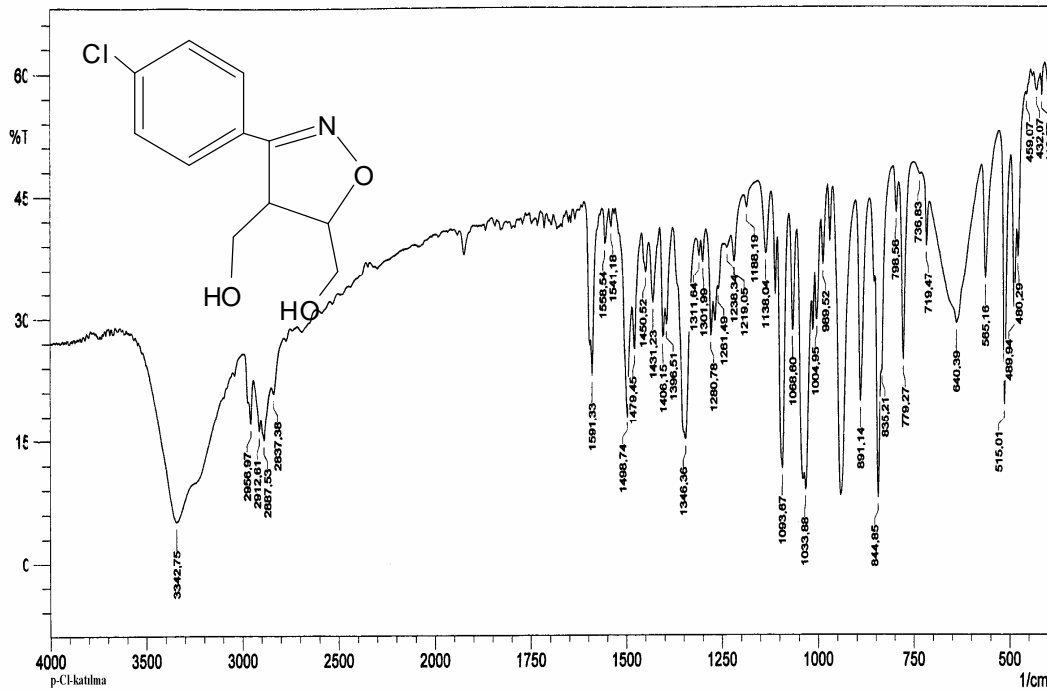
Şekil B49: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4*m*)'un IR spektumu



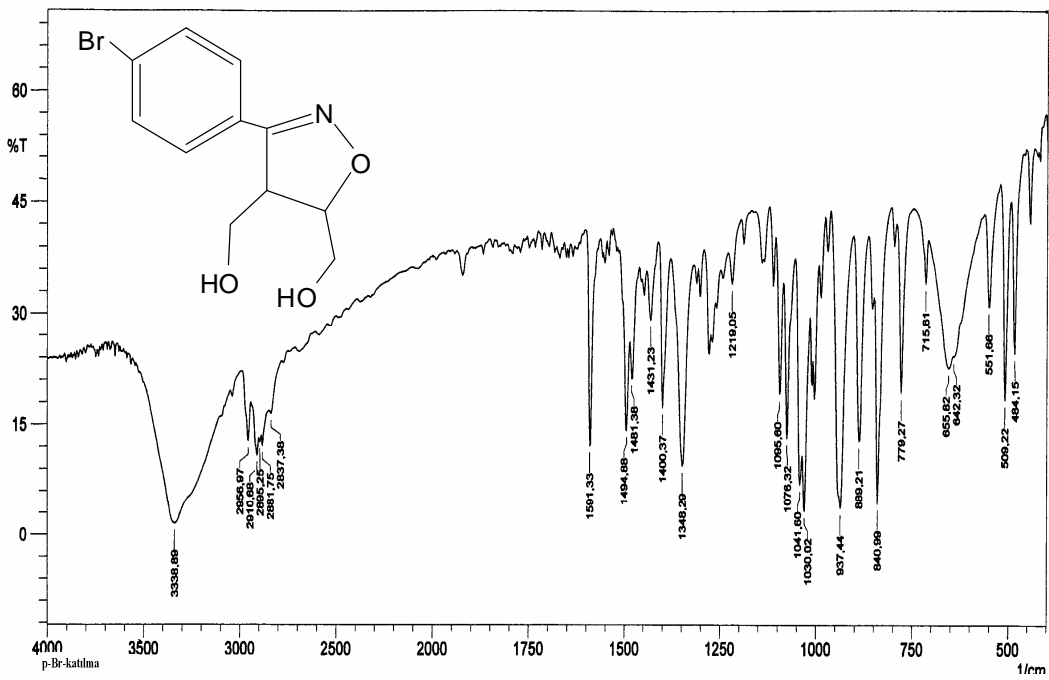
Şekil B50: 3-(*p*-tolil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5*a*)'un IR spektumu



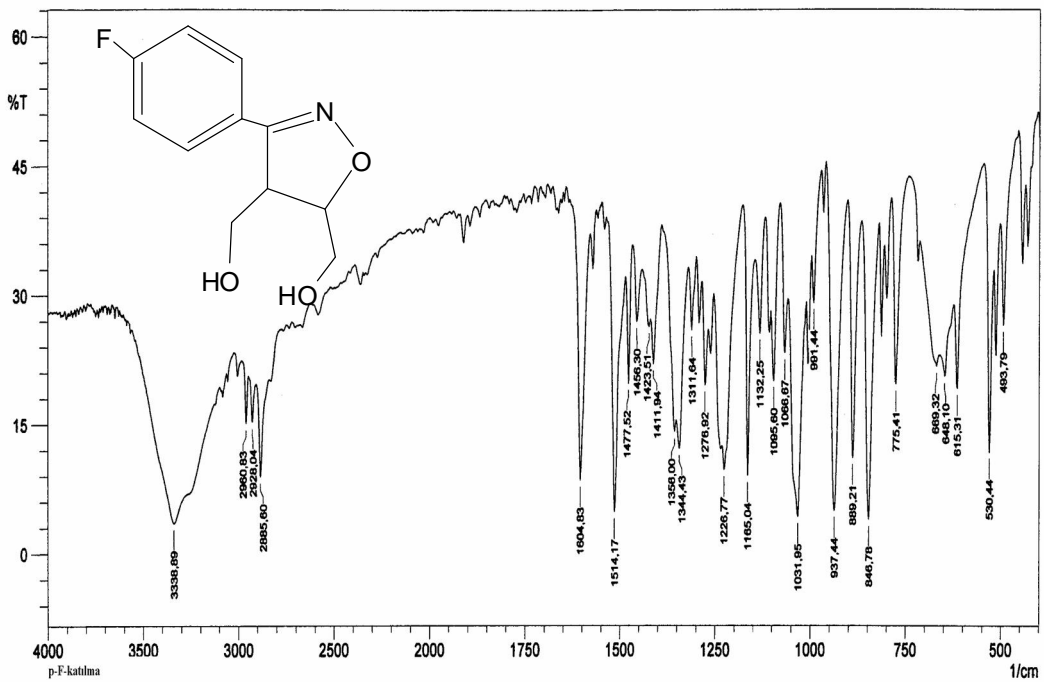
Şekil B51: 3-(fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c)'un IR spektumu



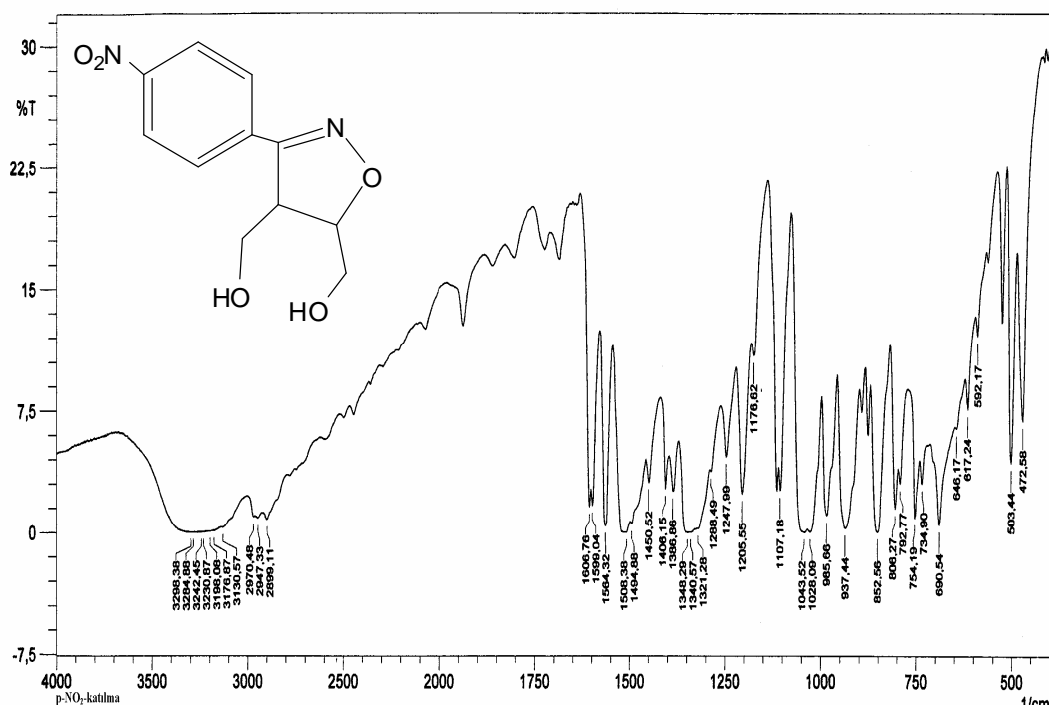
Şekil B52: 3-(p-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d)'un IR spektumu



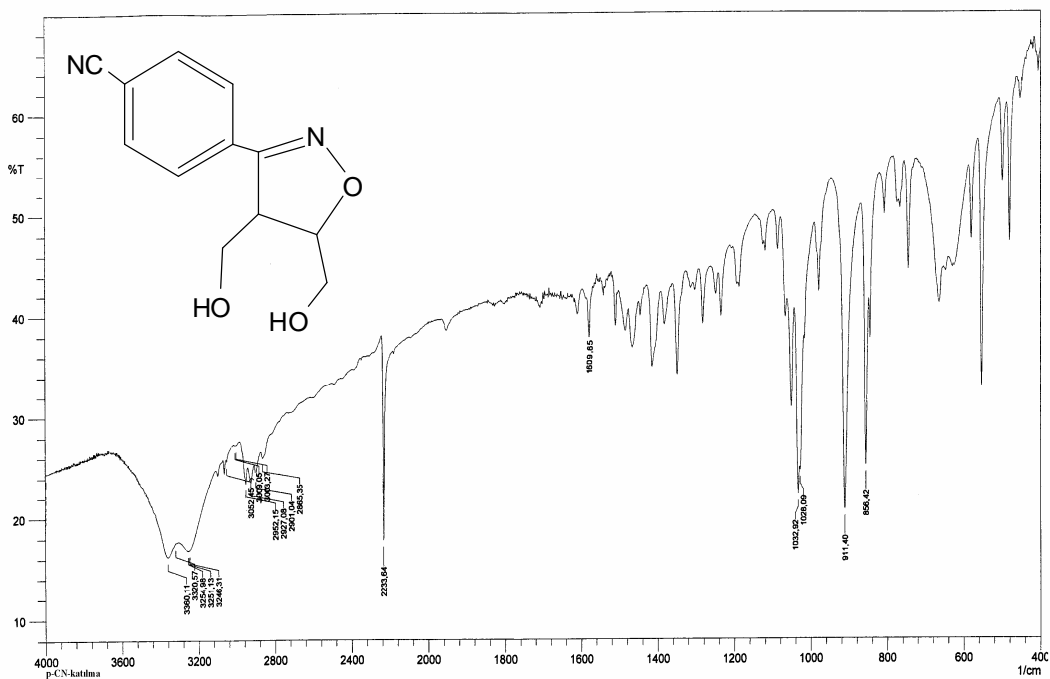
Şekil B53: 3-(*p*-bromofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e)'un IR spektumu



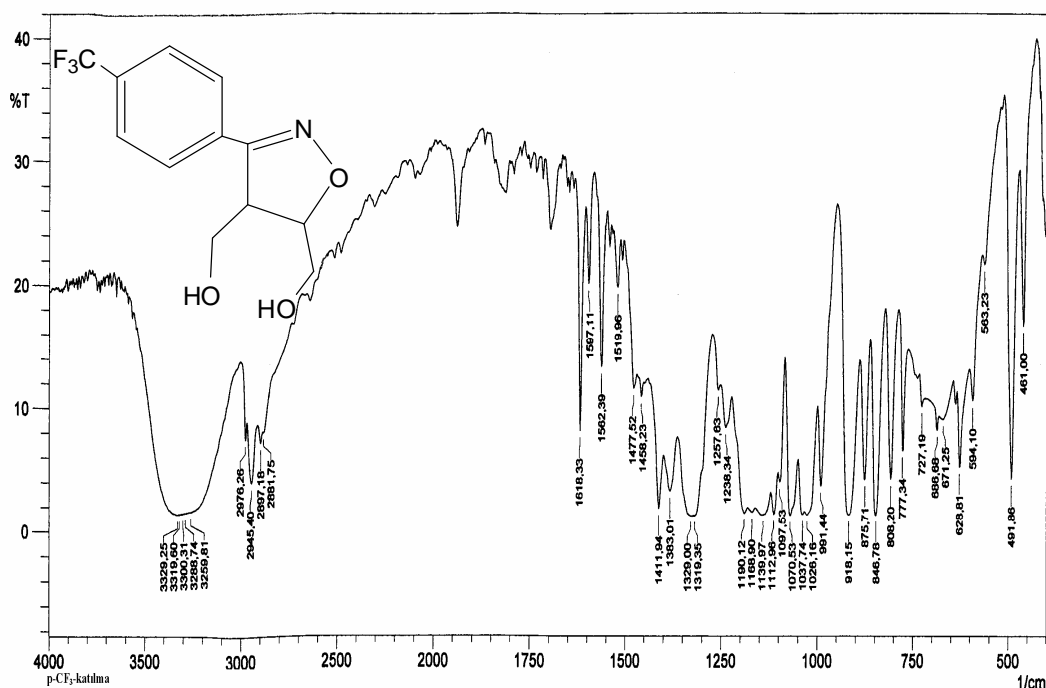
Şekil B54: 3-(*p*-florofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f)'un IR spektumu



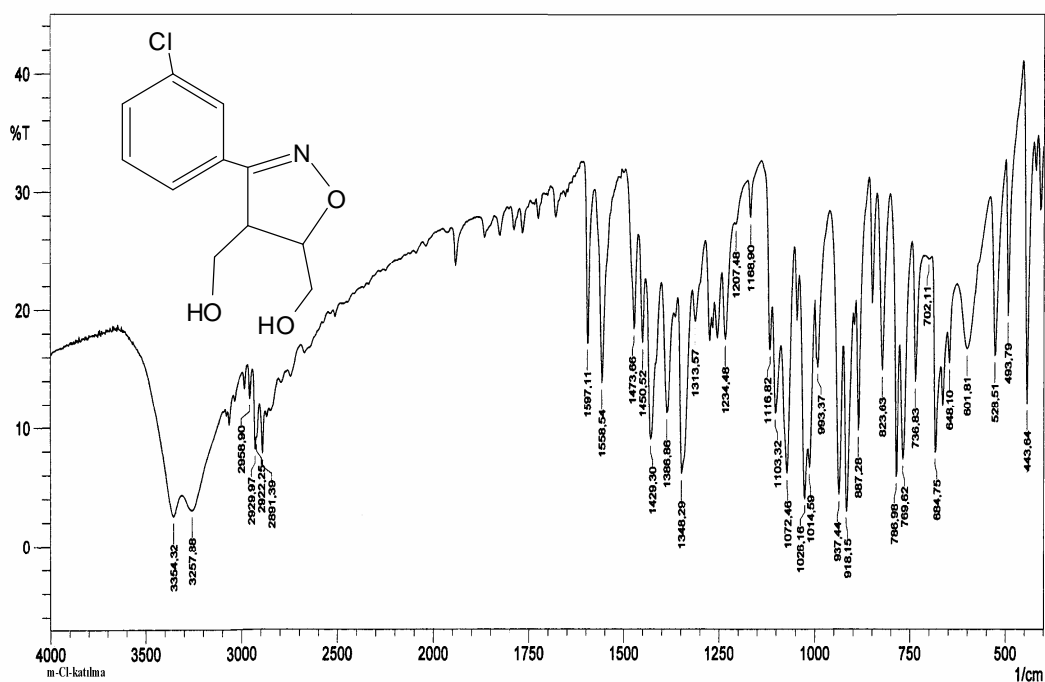
Şekil B55: 3-(*p*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g)'un IR spektumu



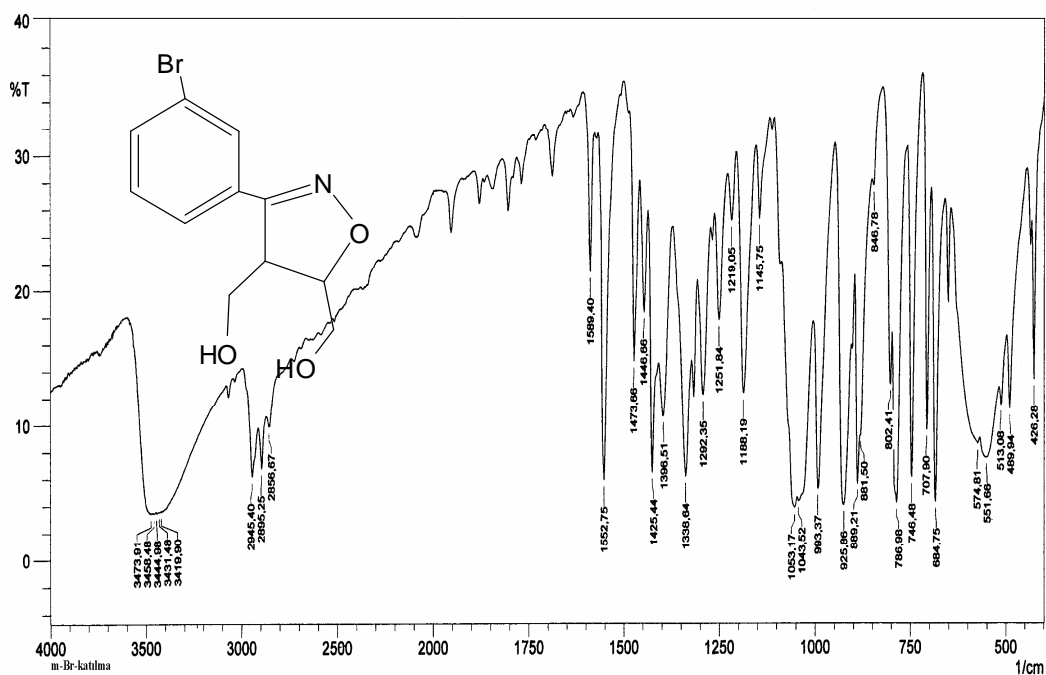
Şekil B56: 3-(*p*-siyanofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h)'un IR spektumu



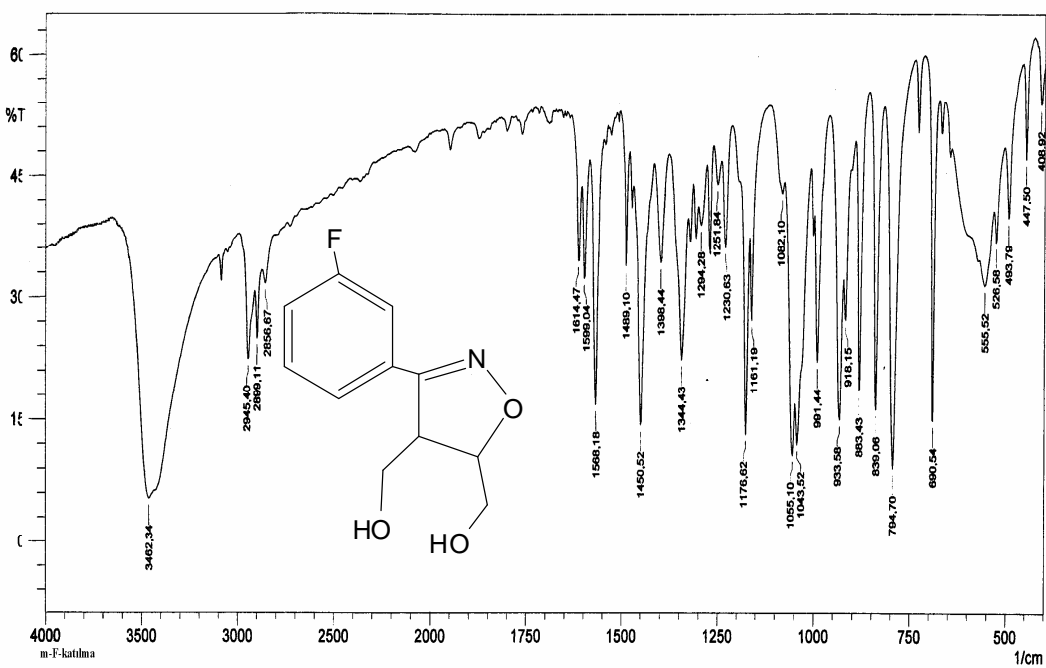
Şekil B57: 3-*p*-(triflorometil)fenil-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i)'un IR spektumu



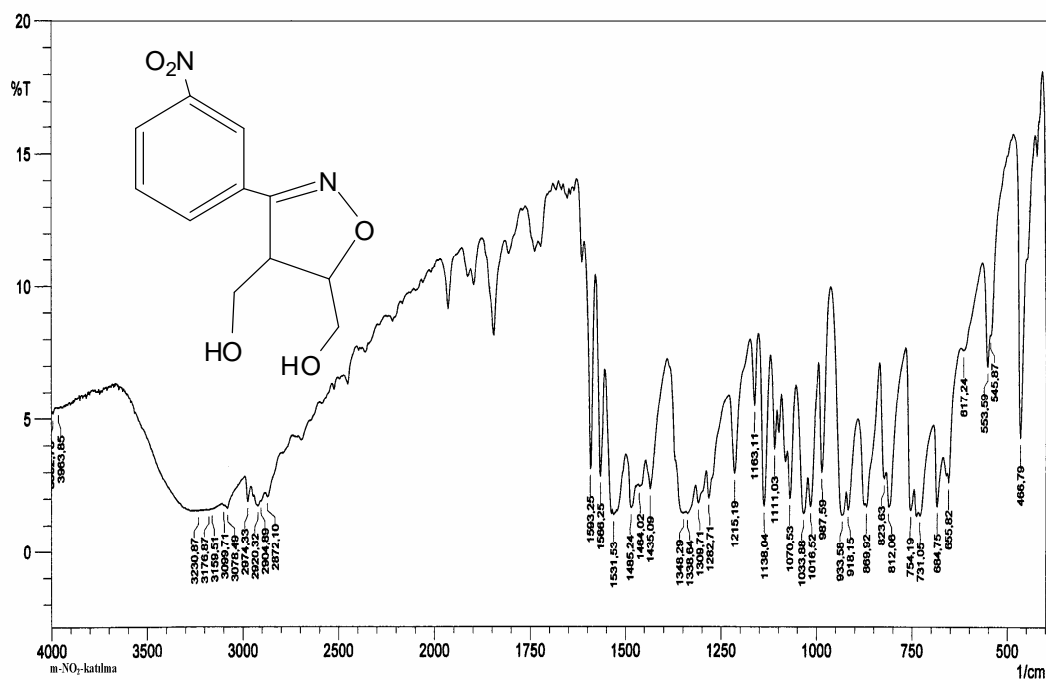
Şekil B58: 3-(*m*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j)'un IR spektumu



Şekil B59: 3-(*m*-bromofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k)'un IR spektumu

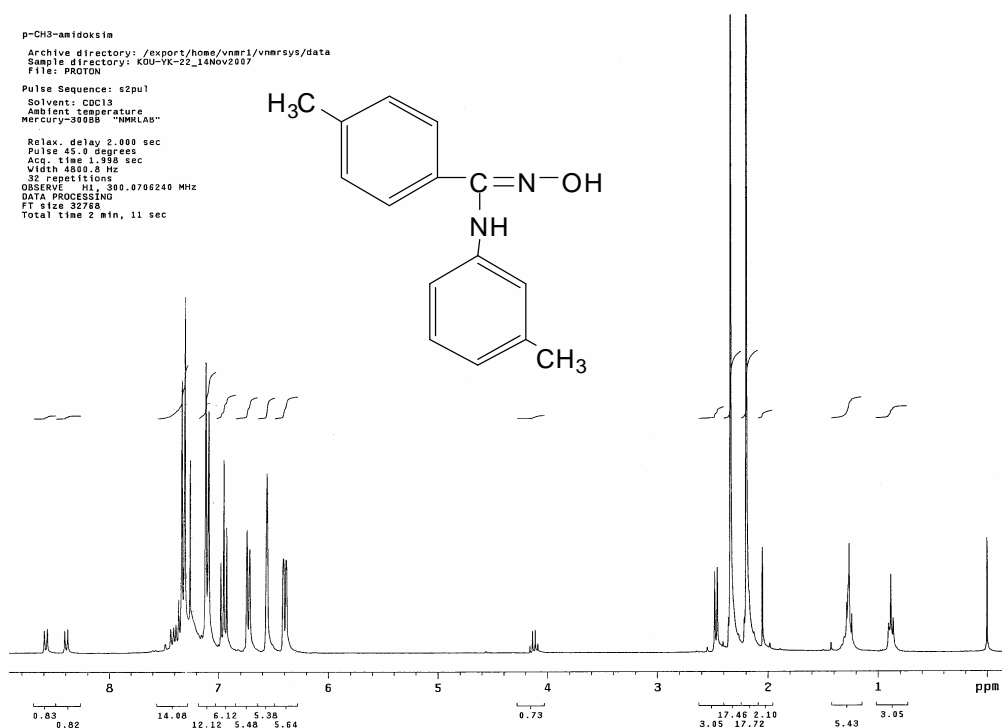


Şekil B60: 3-(*m*-florofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5l)'un IR spektumu

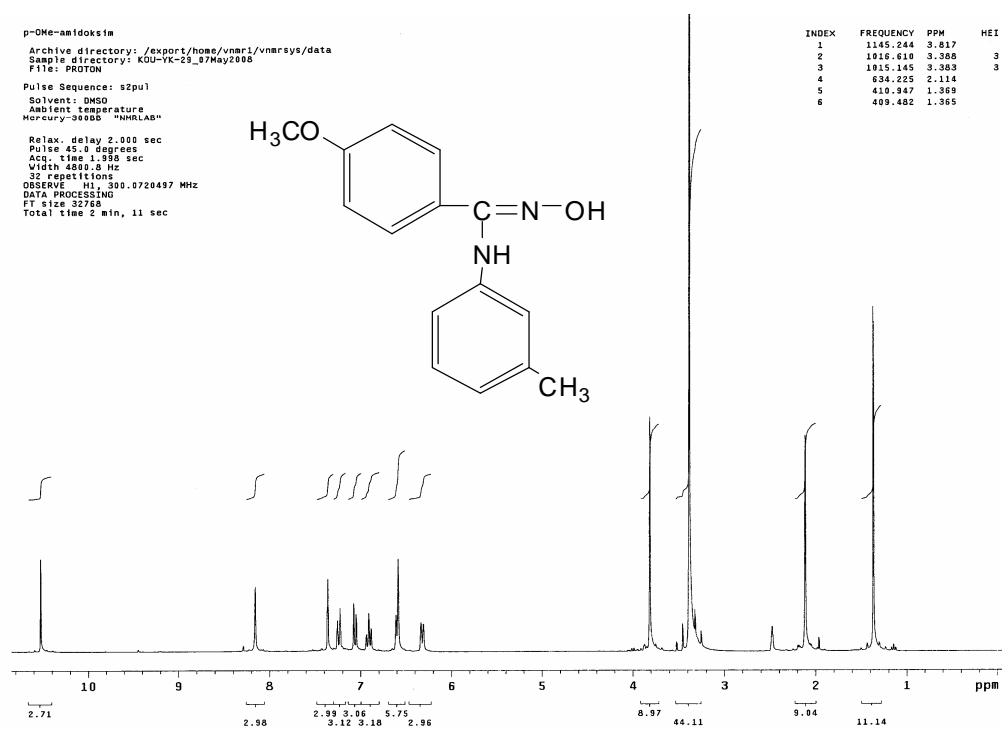


Şekil B61: 3-(*m*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m)'un IR spektumu

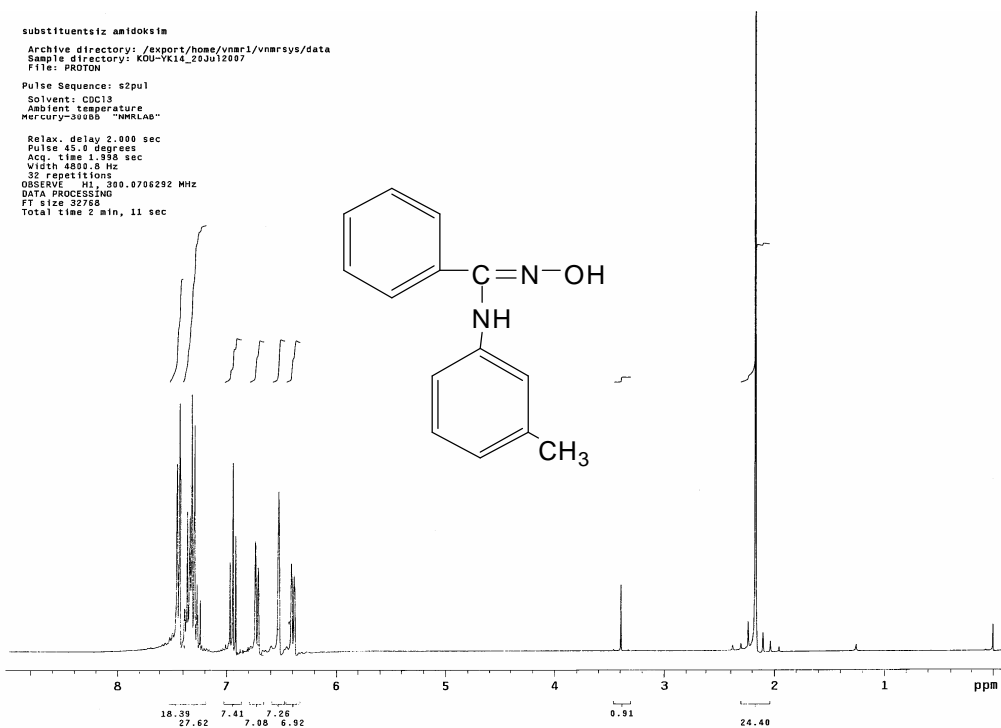
¹H NMR Spektrumları



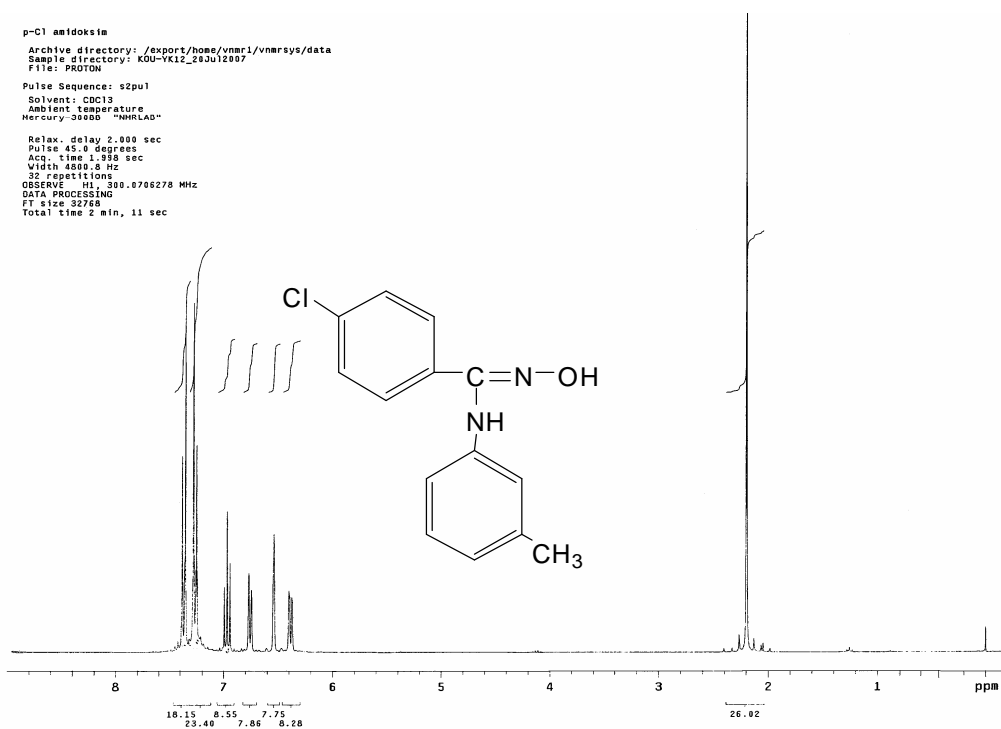
Şekil C1: N-(*m*-tolil)-*p*-metilbenzamidoksim (2a)'in ¹H NMR spektrumu



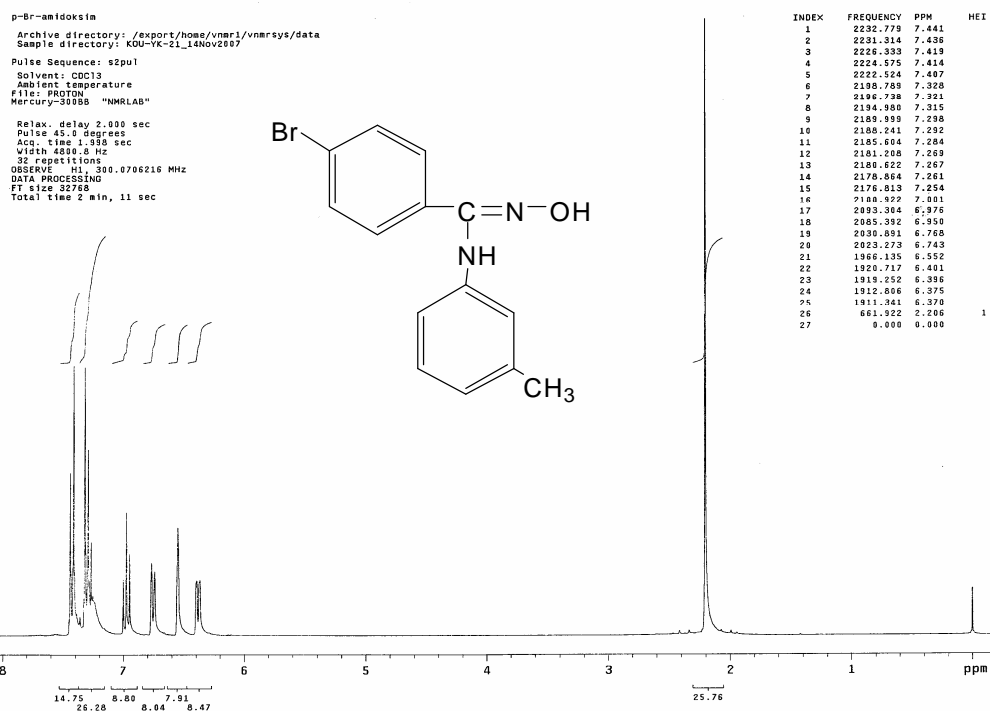
Şekil C2: N-(*m*-tolil)-*p*-metoksibenzamidoksim (2b)'in ¹H NMR spektrumu



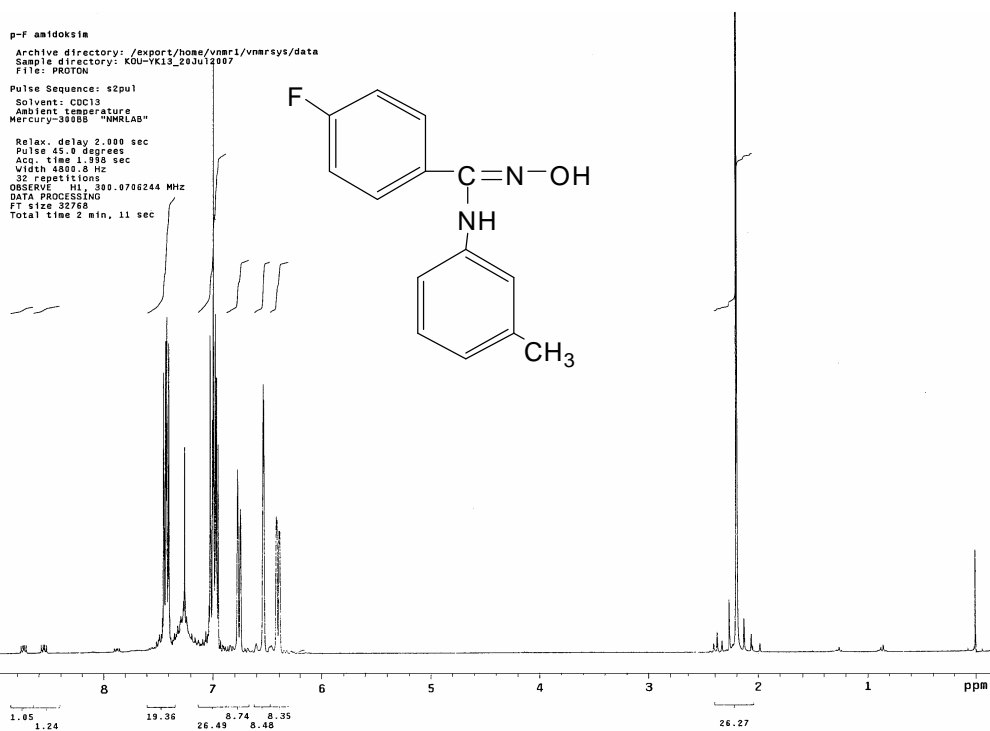
Şekil C3: N-(*m*-tolil)-benzamidoksim (2c)'in ¹H NMR spektrumu



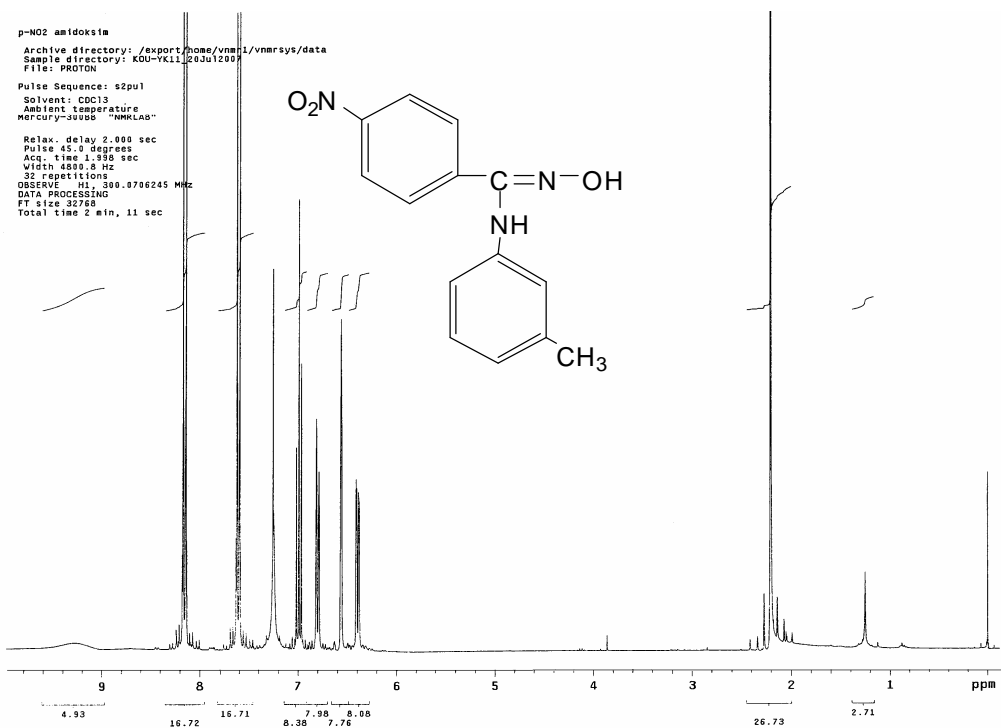
Şekil C4: N-(*m*-tolil)-*p*-klorobenzamidoksim (2d)'in ¹H NMR spektrumu



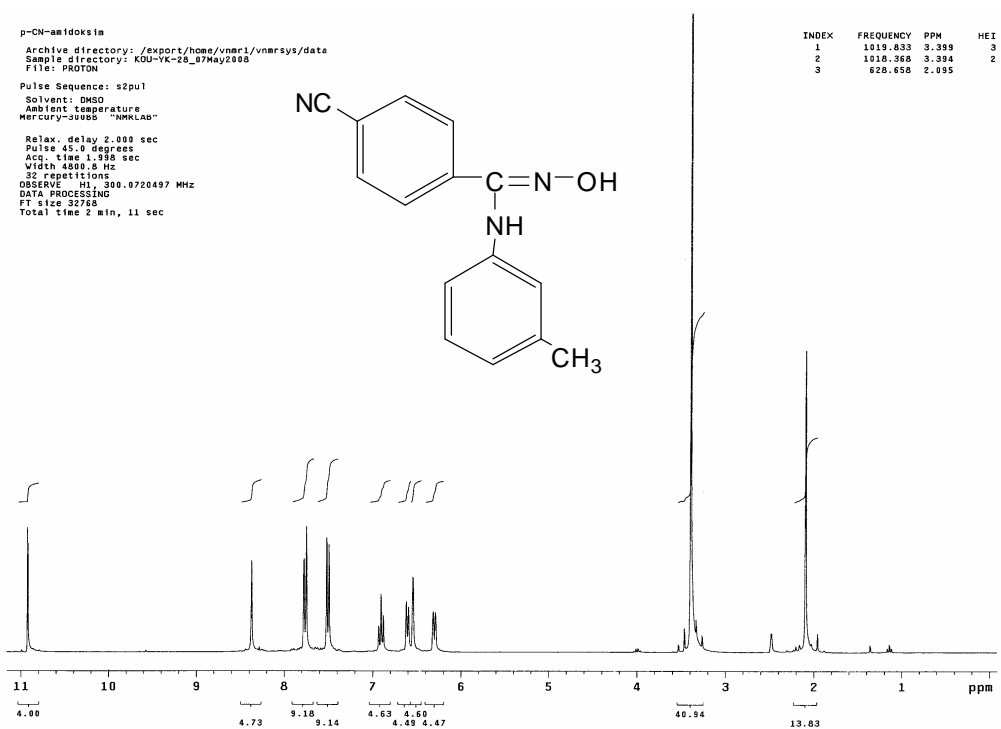
Şekil C5: N-(*m*-tolil)-*p*-bromobenzamidoksim (2e)'in ¹H NMR spektrumu



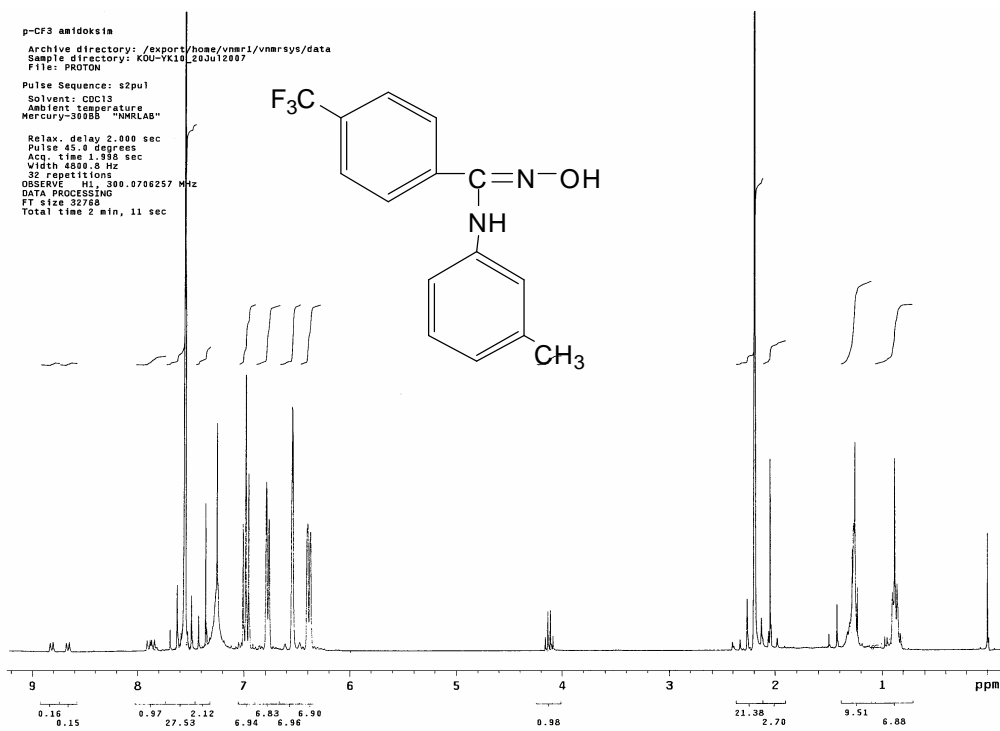
Şekil C6: N-(*m*-tolil)-*p*-florobenzamidoksim (2f)'in ¹H NMR spektrumu



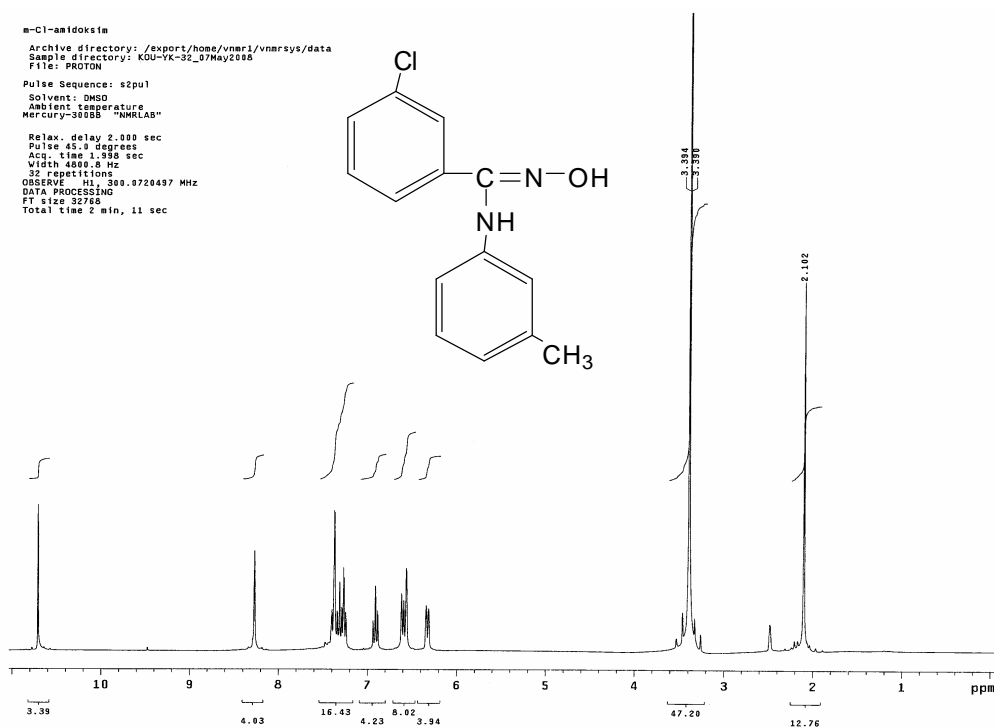
Şekil C7: N-(*m*-tolil)-*p*-nitrobenzamidoksım (2g)'in ¹H NMR spektrumu



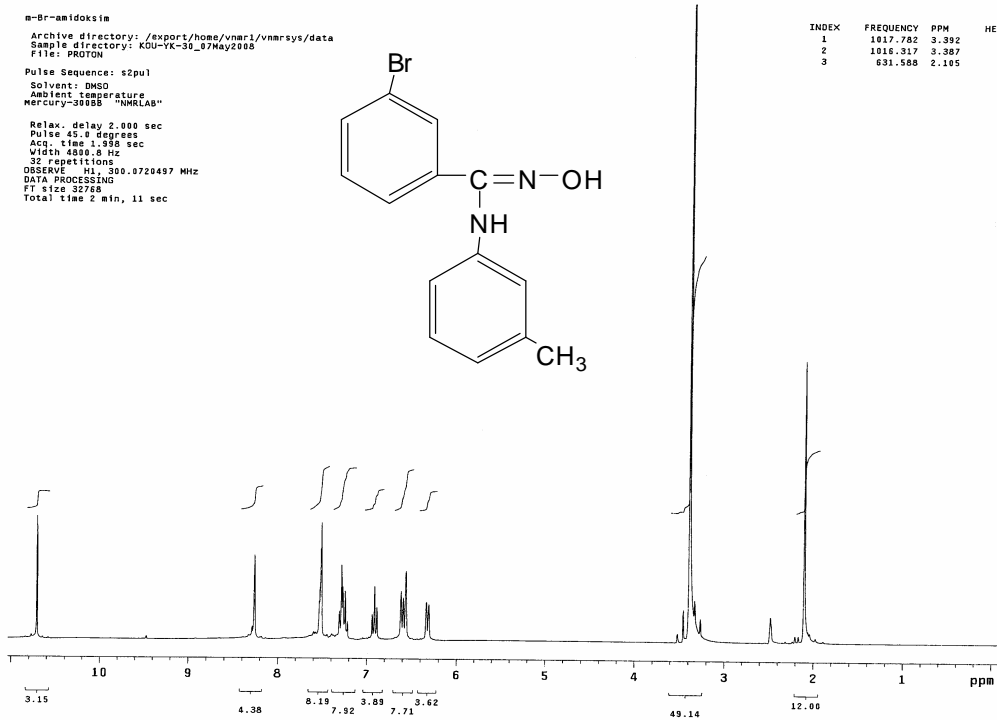
Şekil C8: N-(*m*-tolil)-*p*-siyanobenzamidoksım (2h)'in ¹H NMR spektrumu



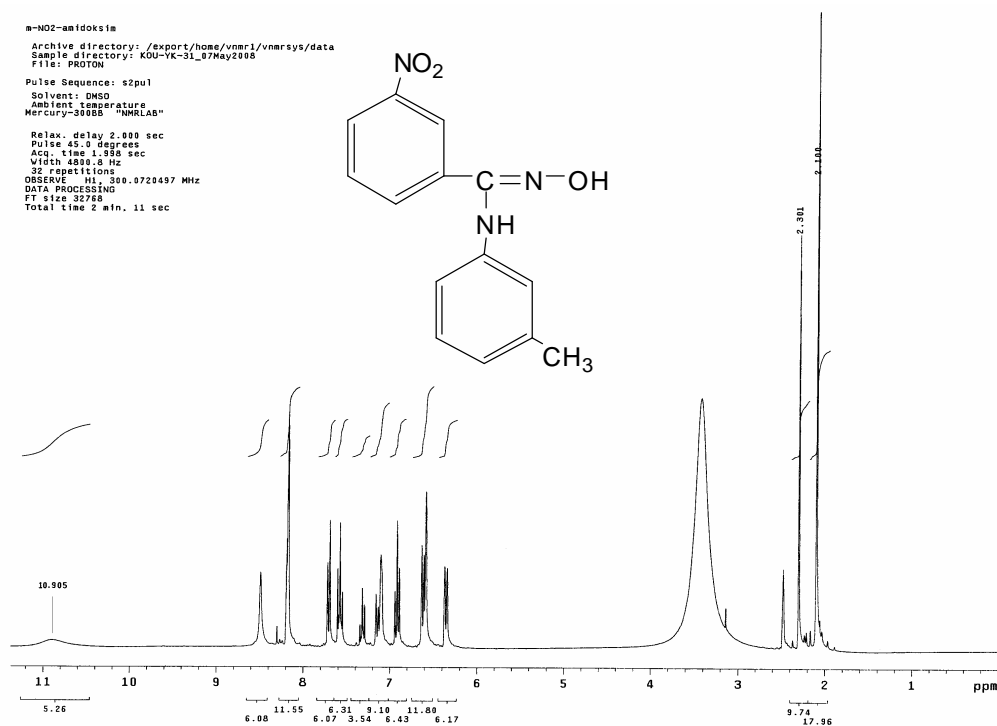
Şekil C9: N-(*m*-tolil)-*p*-triflorometilbenzamidoksim (2i)'in ¹H NMR spektrumu



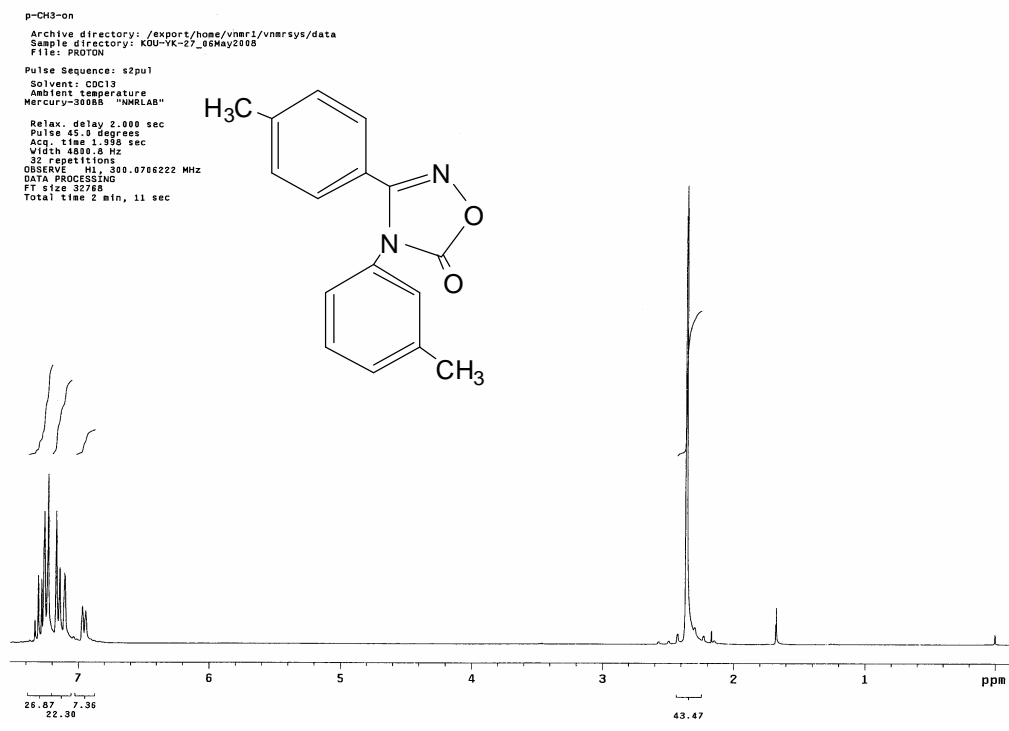
Şekil C10: N-(*m*-tolil)-*m*-klorobenzamidoksim (2j)'in ¹H NMR spektrumu



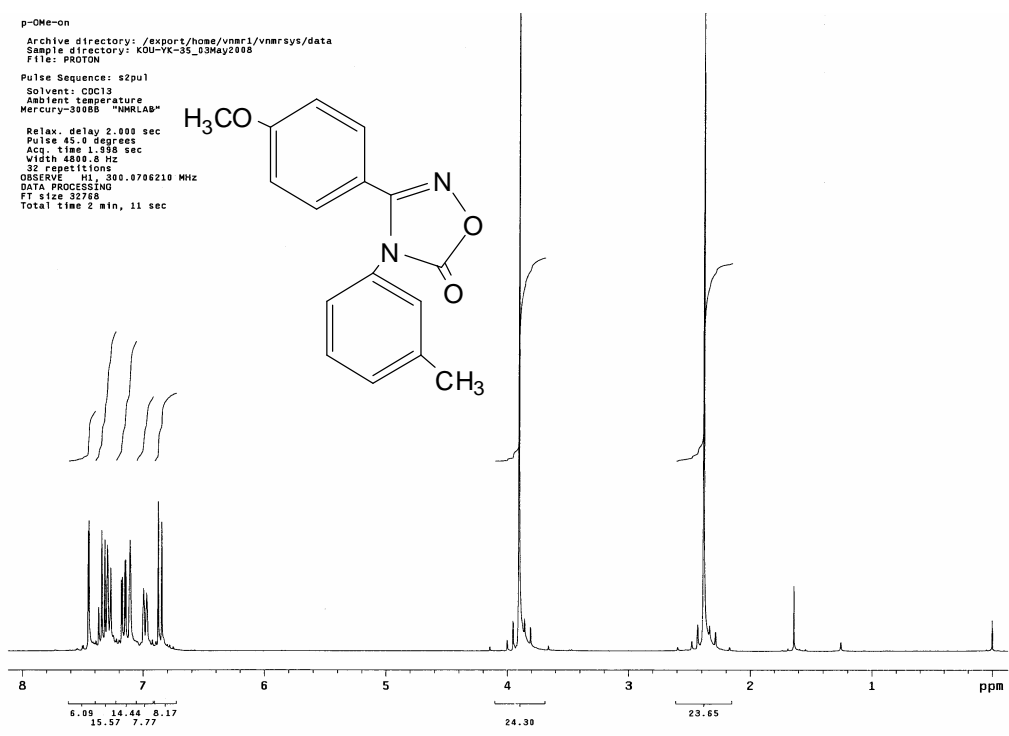
Şekil C11: N-(*m*-tolil)-*m*-bromobenzamidoksım (2k)'in ¹H NMR spektrumu



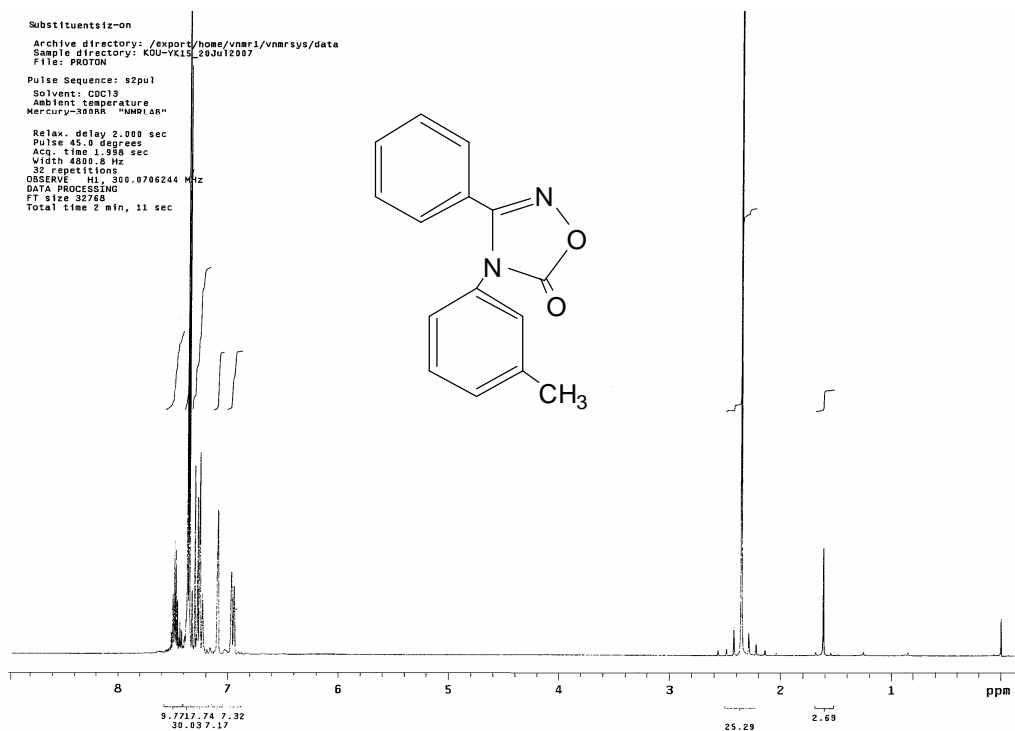
Şekil C12: N-(*m*-tolil)-*m*-nitrobenzamidoksım (2m)'in ¹H NMR spektrumu



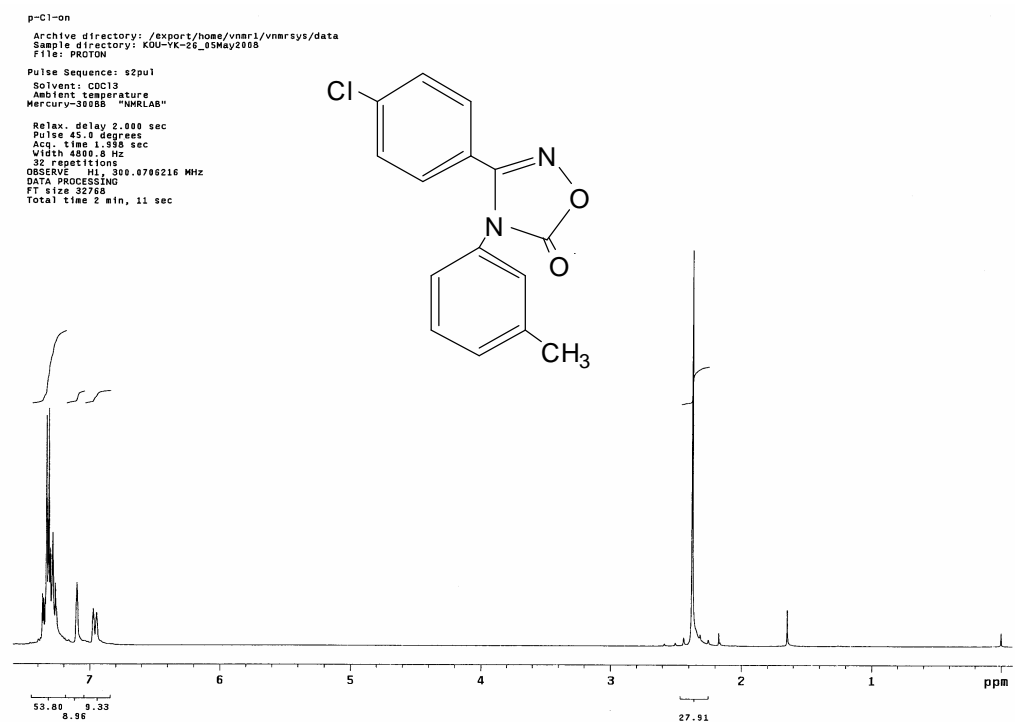
Şekil C13: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3a)'un ¹H NMR spektrumu



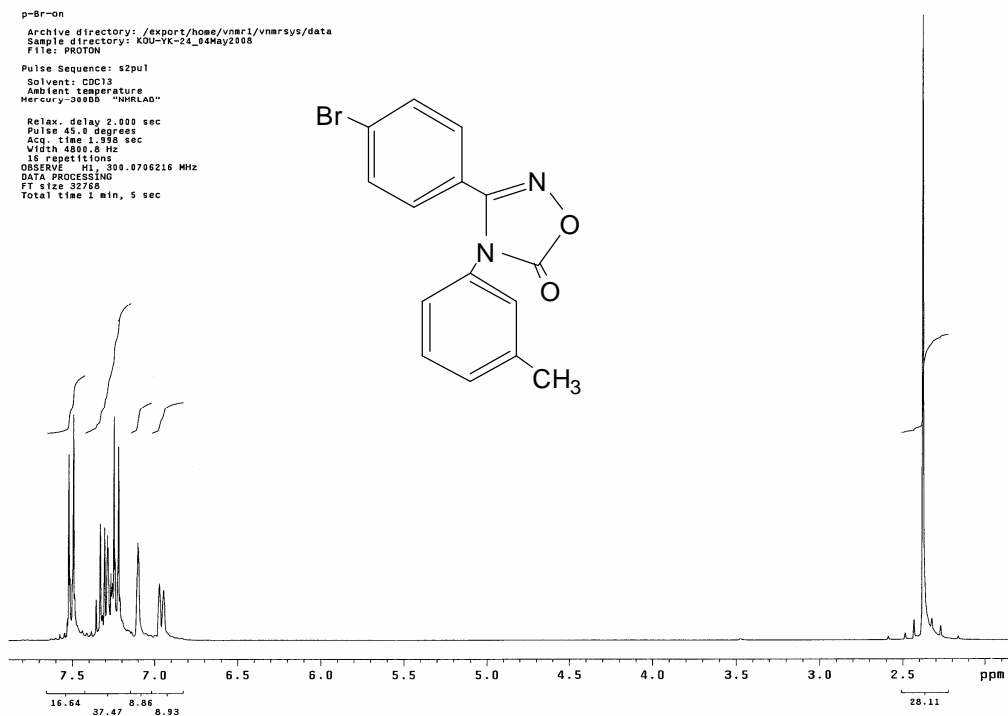
Şekil C14: 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b)'un ¹H NMR spektrumu



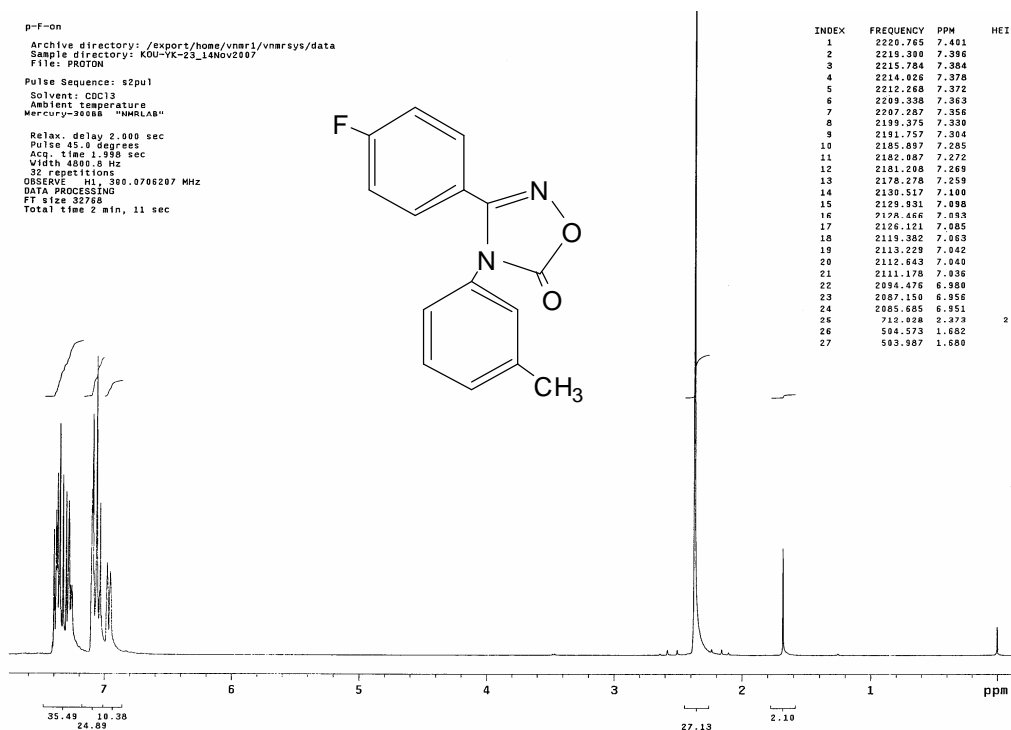
Şekil C15: 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c)'un ¹H NMR spektrumu



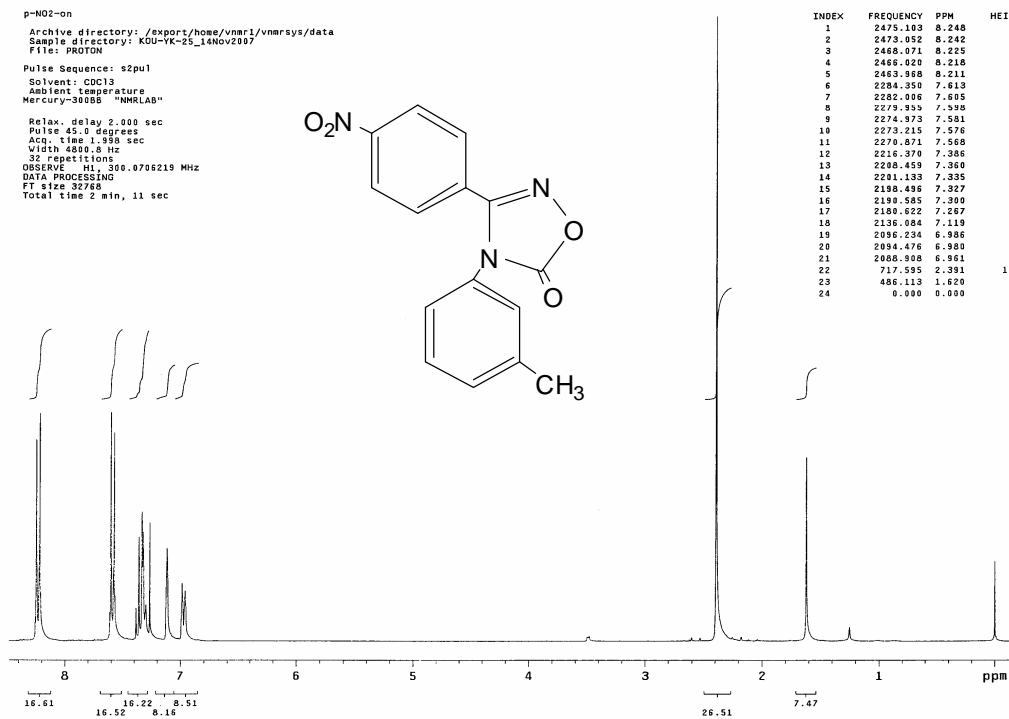
Şekil C16: 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d)'un ¹H NMR spektrumu



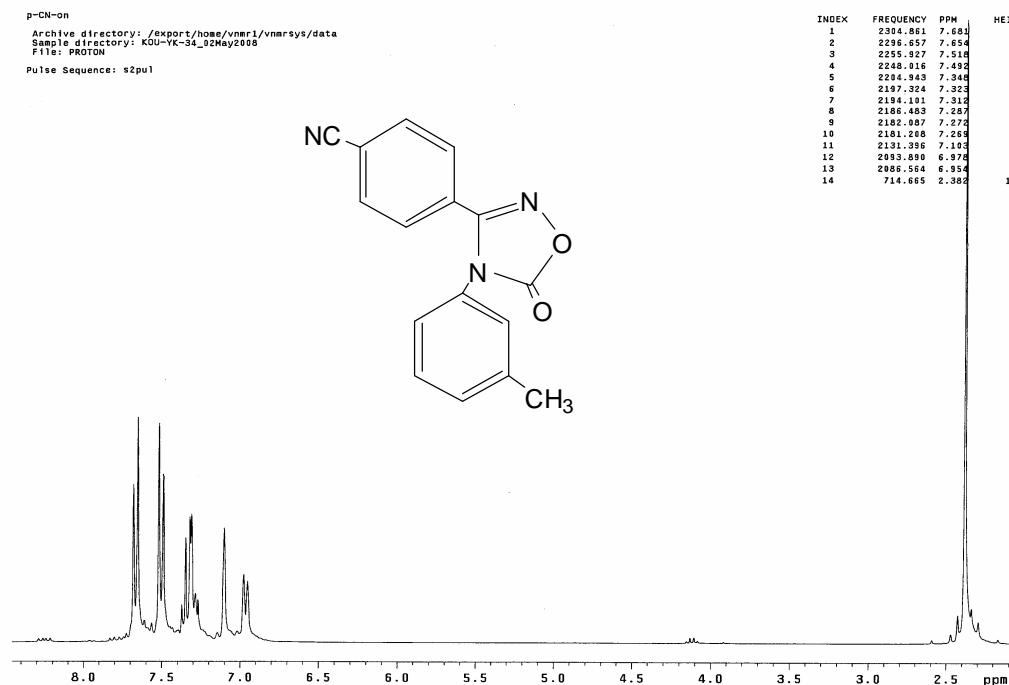
Şekil C17: 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e)'un ¹H NMR spektrumu



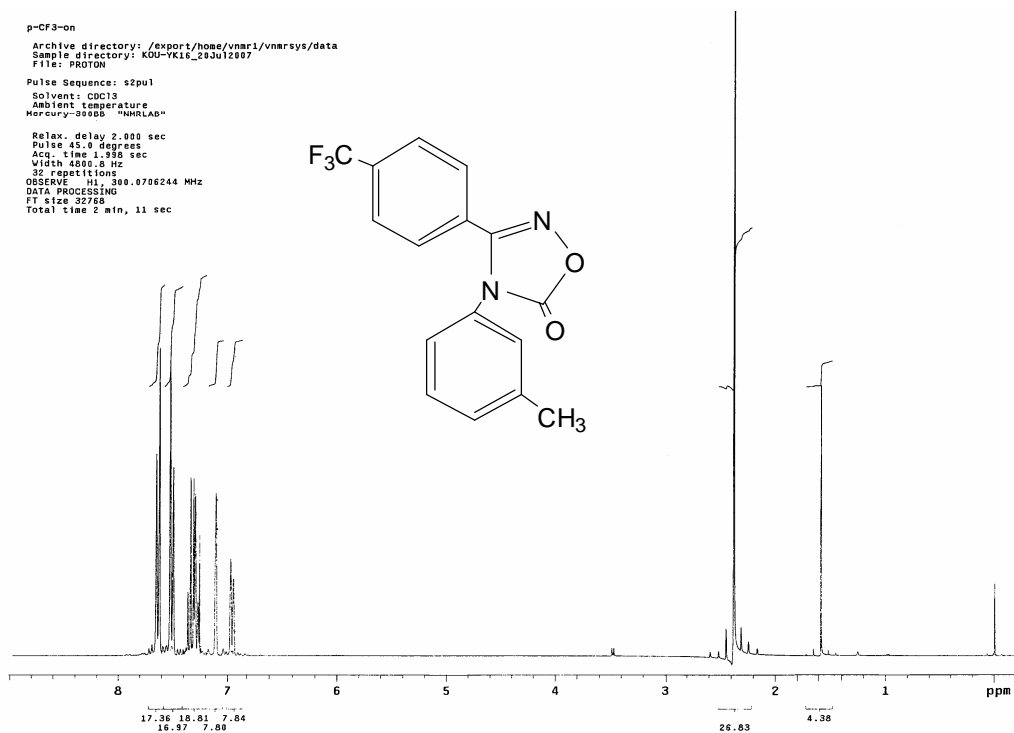
Şekil C18: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f)'un ¹H NMR spektrumu



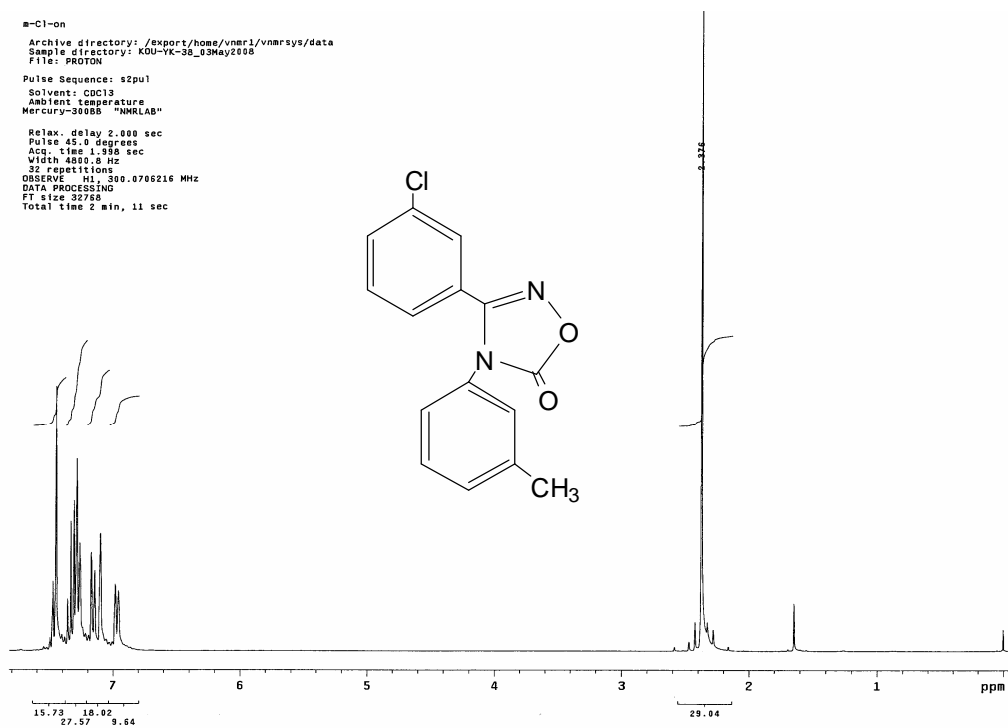
Şekil C19: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g)'un ¹H NMR spektrumu



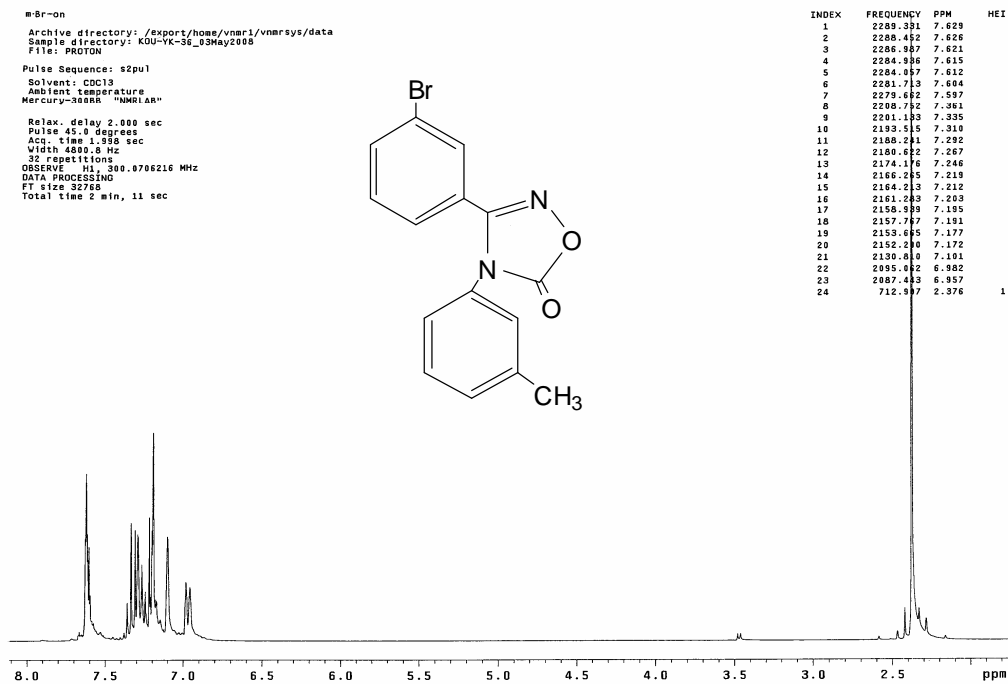
Şekil C20: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h)'un ¹H NMR spektrumu



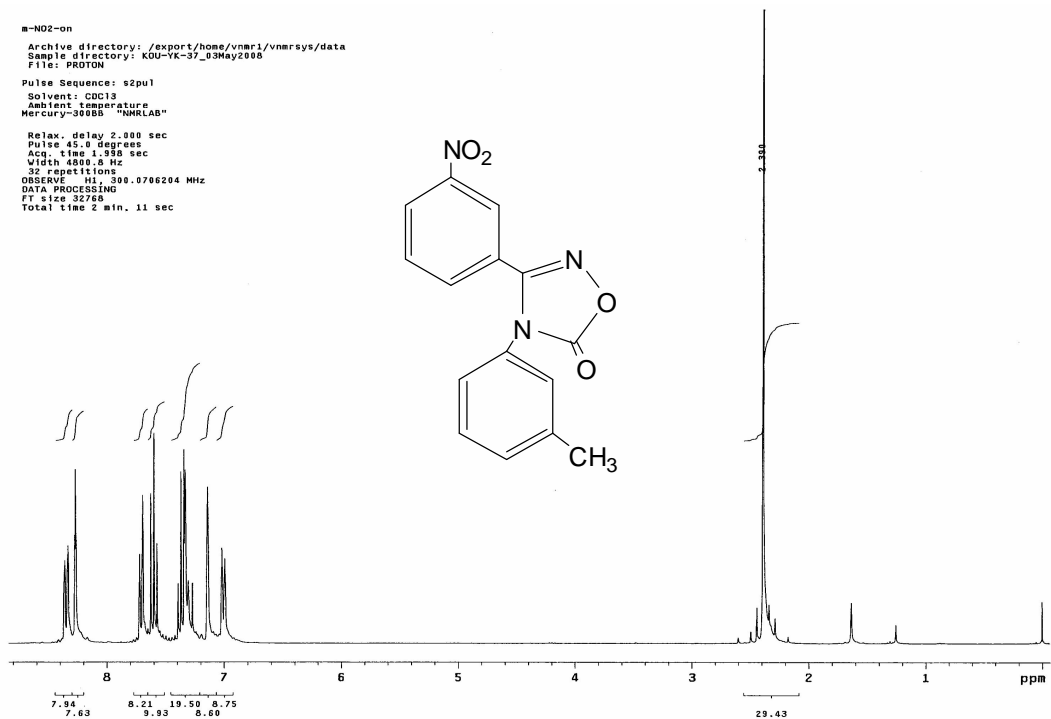
Şekil C21: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i)'un ¹H NMR spektrumu



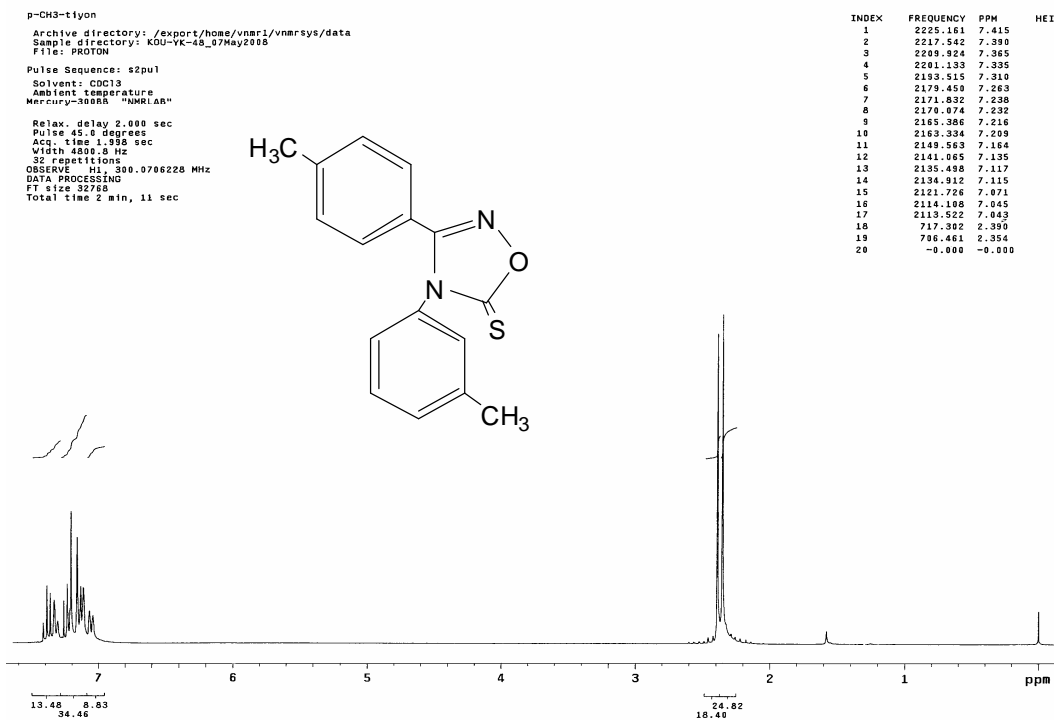
Şekil C22: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j)'un ¹H NMR spektrumu



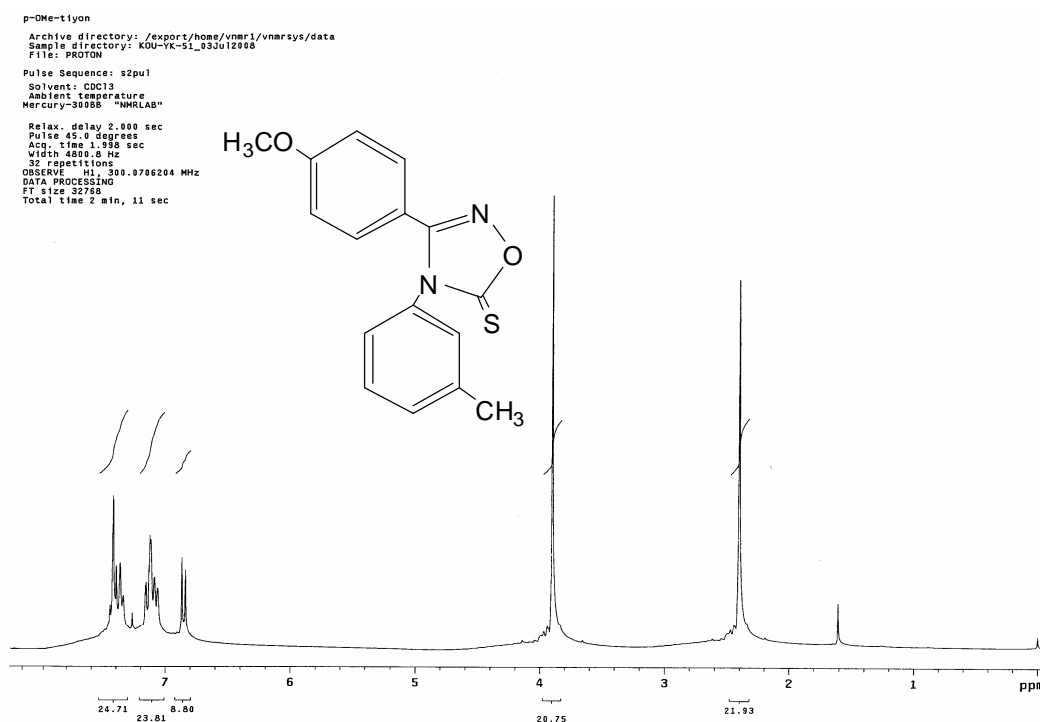
Şekil C23: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k)'un ¹H NMR spektrumu



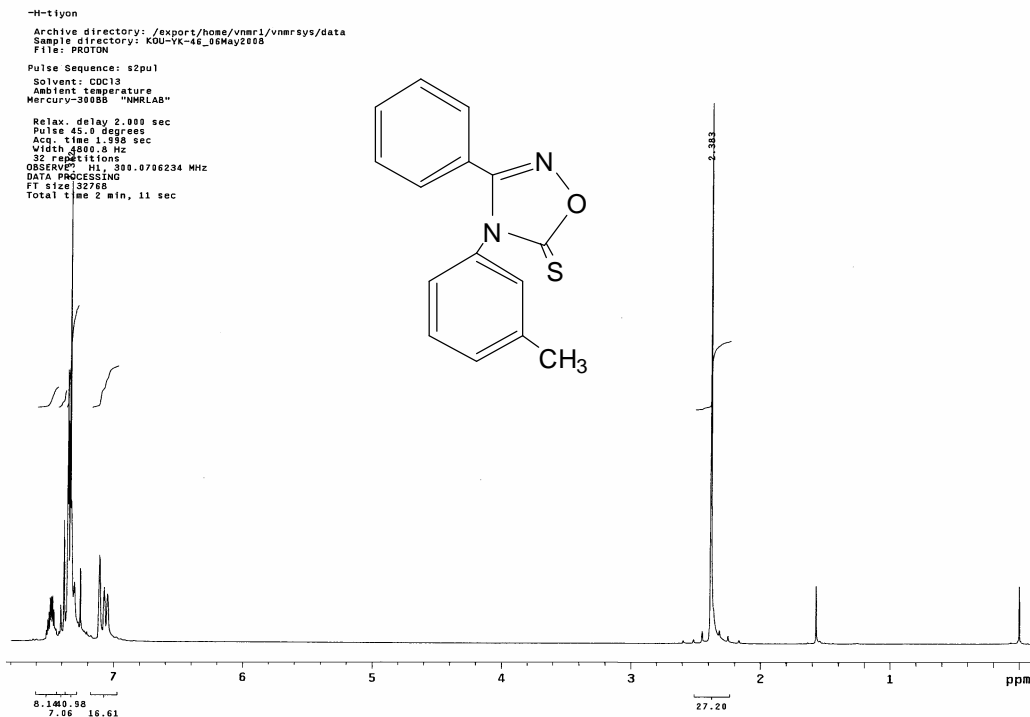
Şekil C24: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m)'un ¹H NMR spektrumu



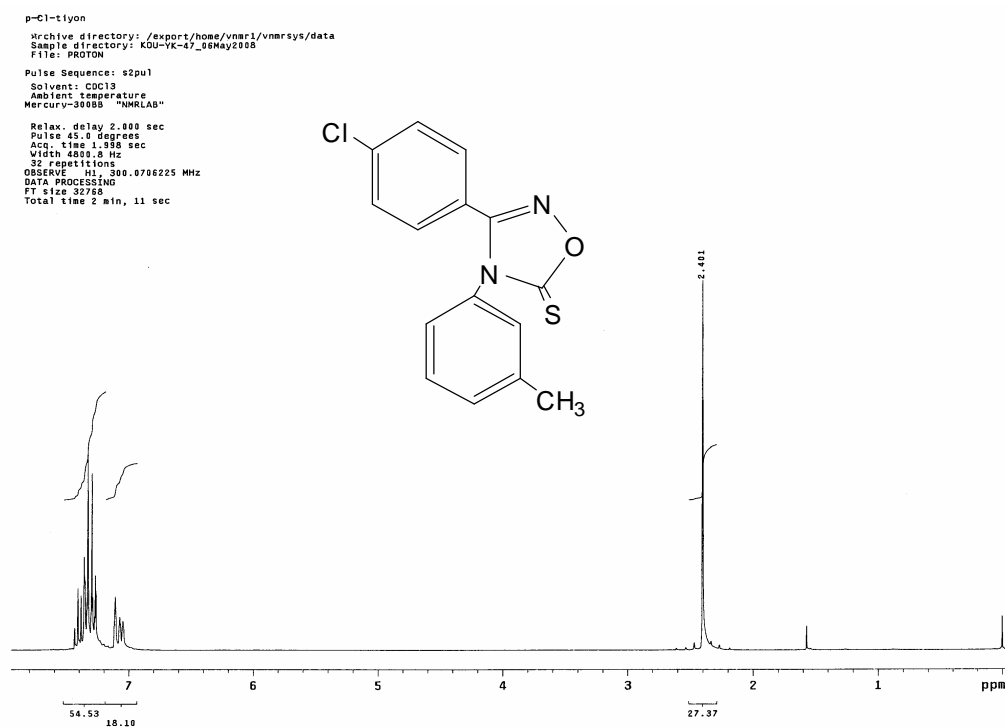
Şekil C25: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4a)'un ¹H NMR spektrumu



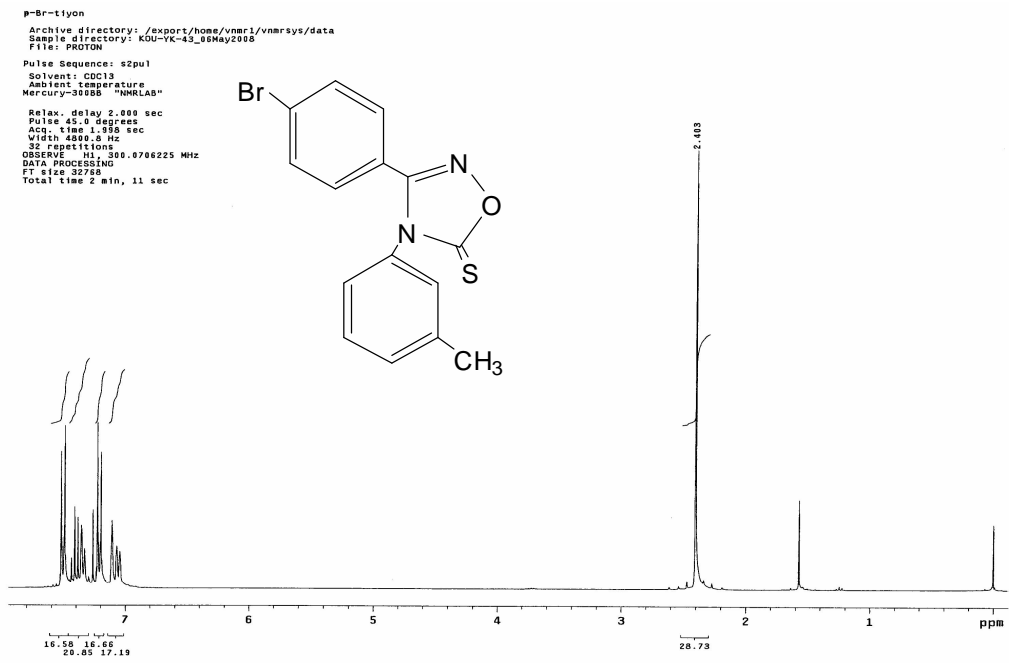
Şekil C26: 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4b)'un ¹H NMR spektrumu



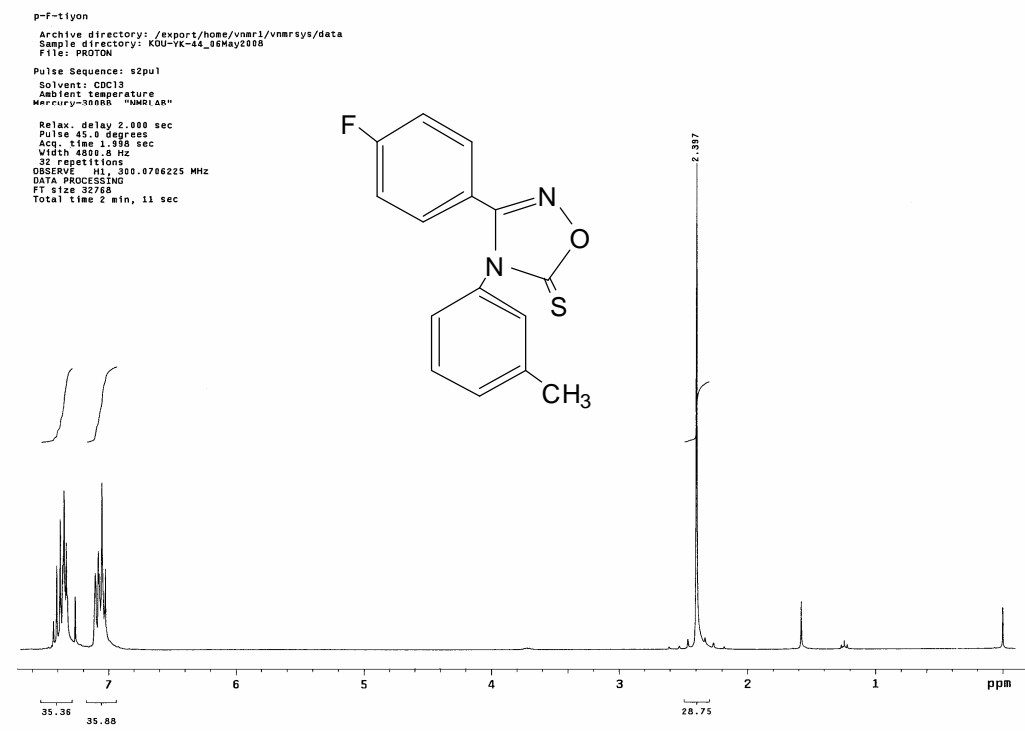
Şekil C27: 3-(fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4c)'un ¹H NMR spektrumu



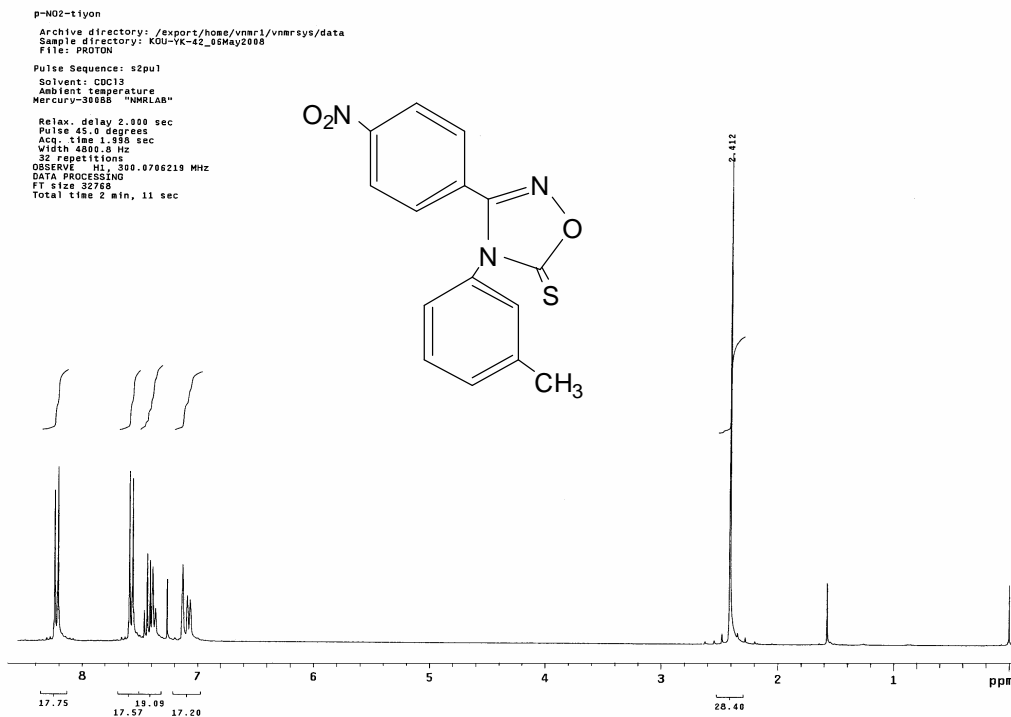
Şekil B28: 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4d)'un ¹H NMR spektrumu



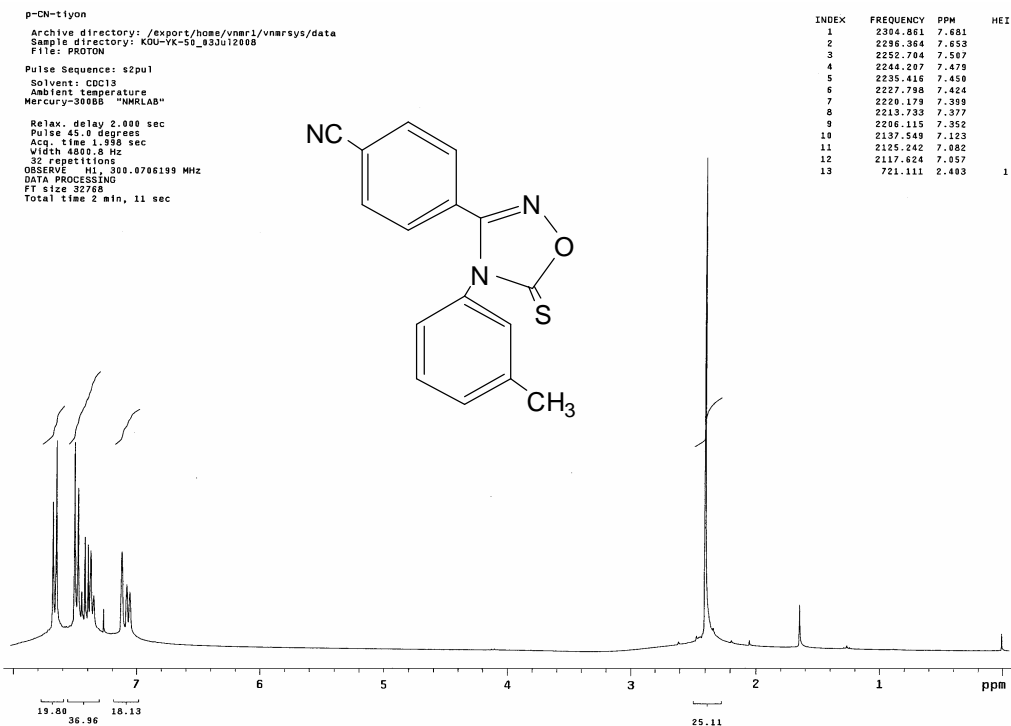
Şekil C29: 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4e)'un ¹H NMR spektrumu



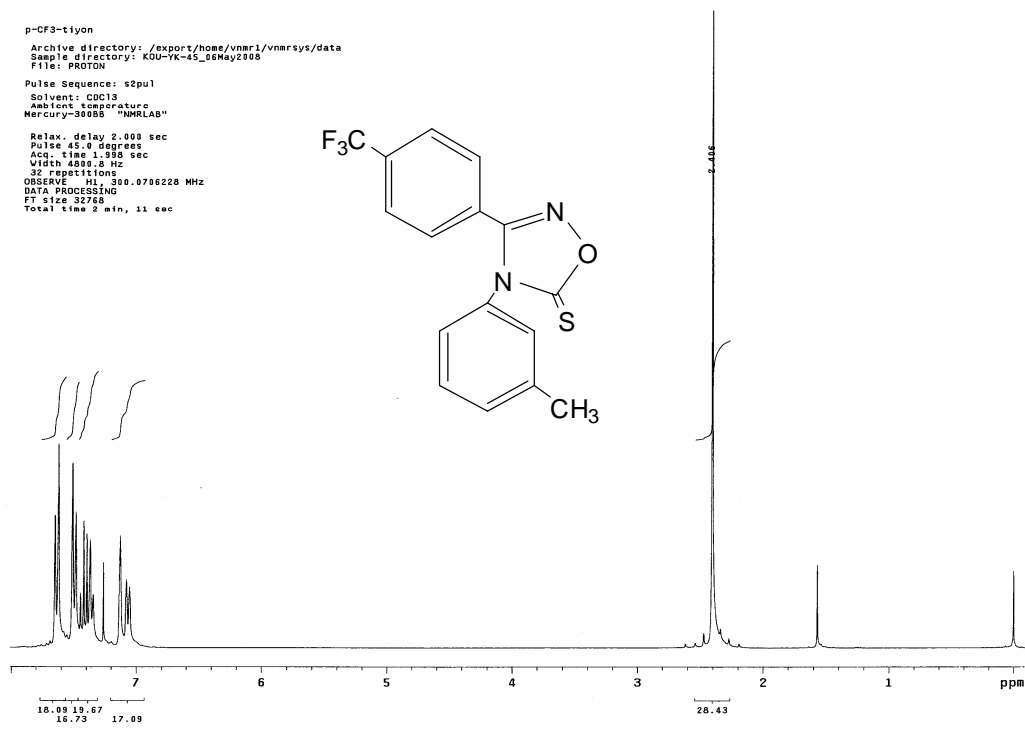
Şekil C30: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4f)'un ¹H NMR spektrumu



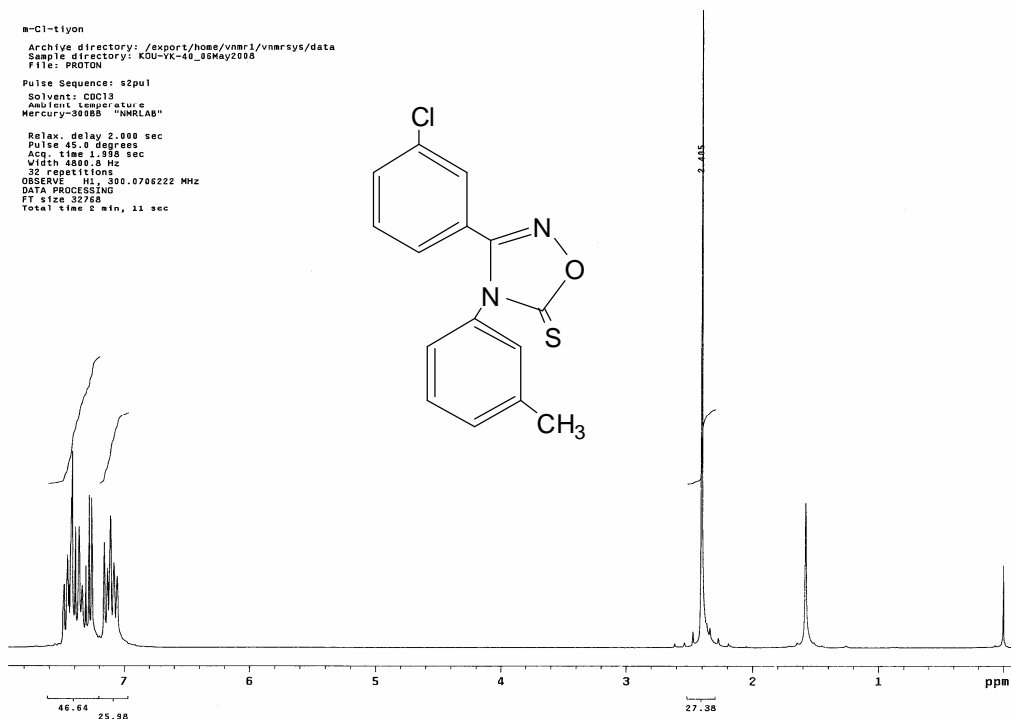
Şekil C31: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4g)'un ¹H NMR spektrumu



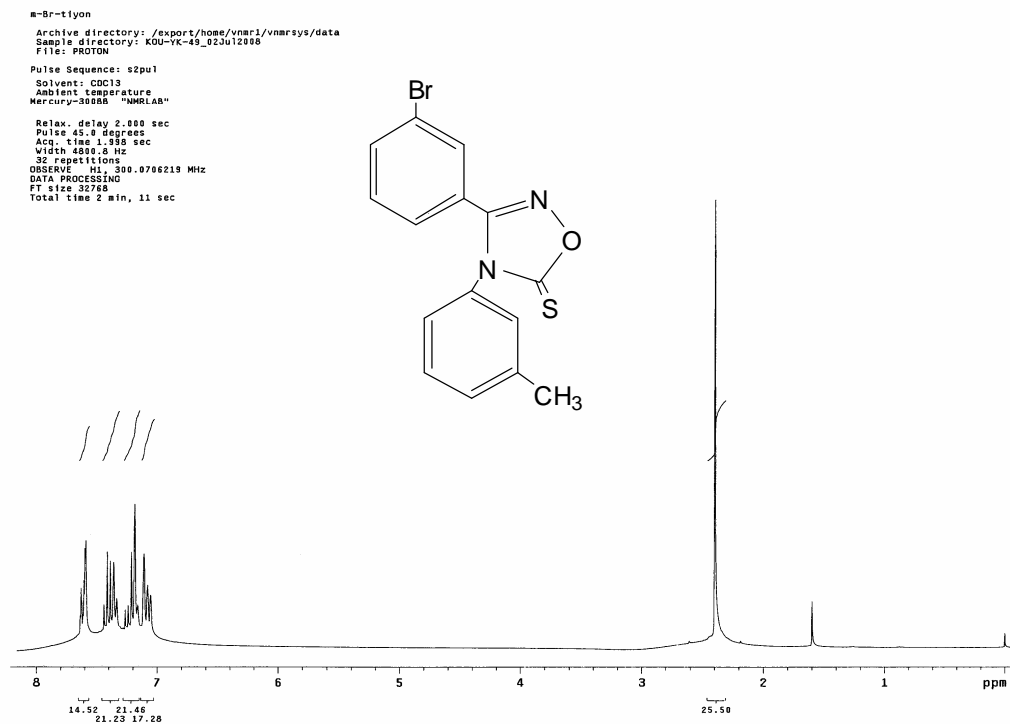
Şekil C32: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4h)'un ¹H NMR spektrumu



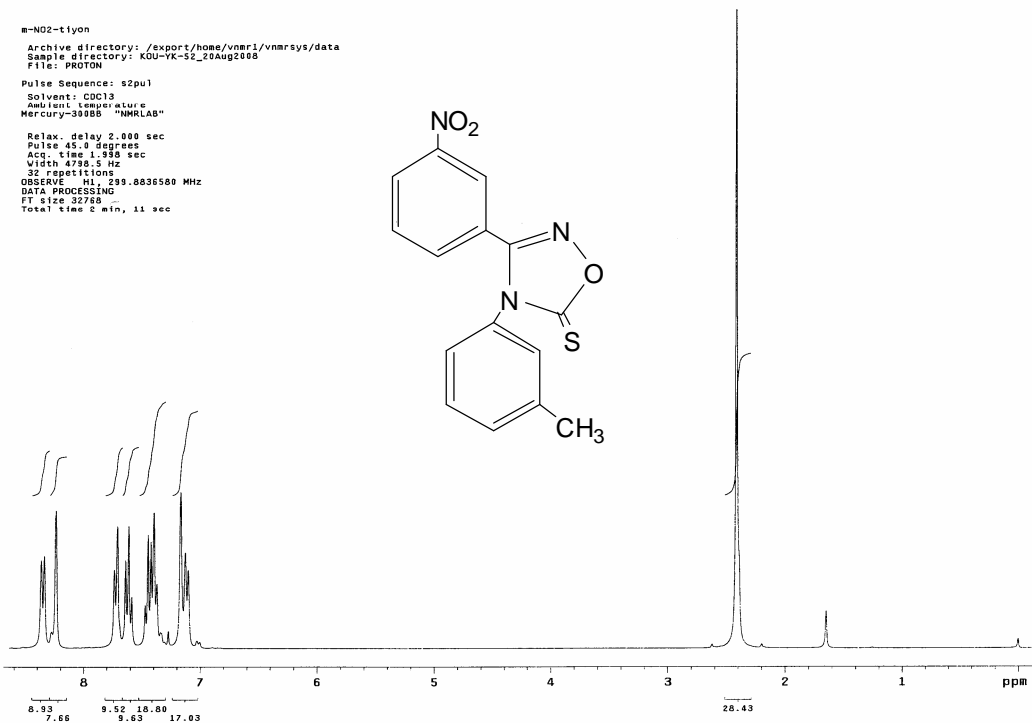
Şekil C33: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4i)'un ¹H NMR spektrumu



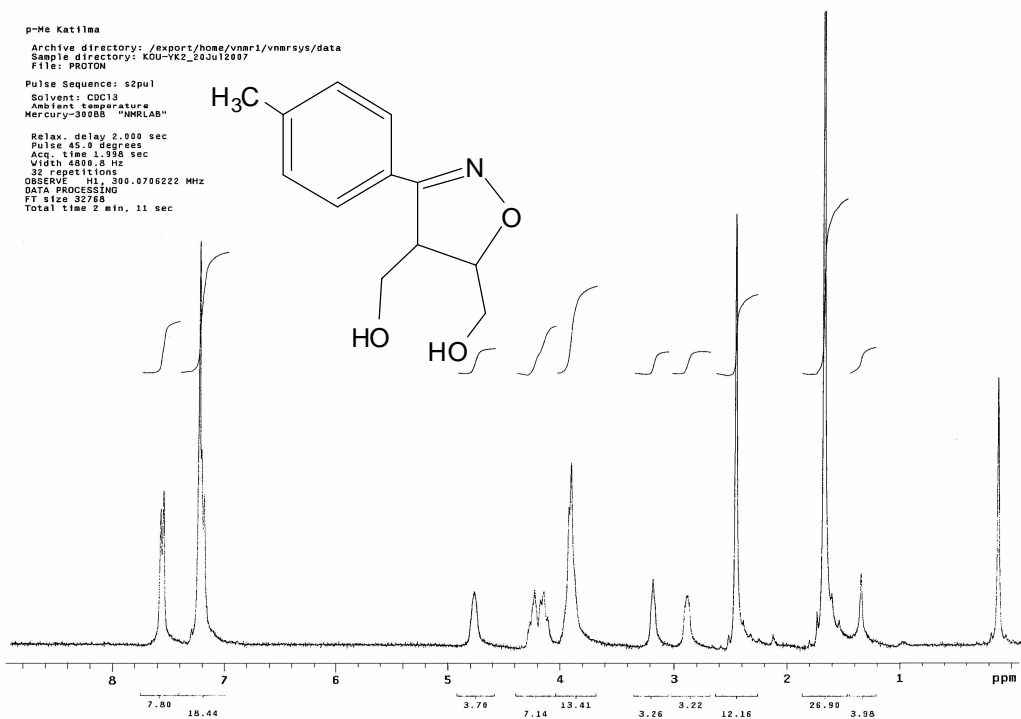
Şekil C34: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4j)'un ¹H NMR spektrumu



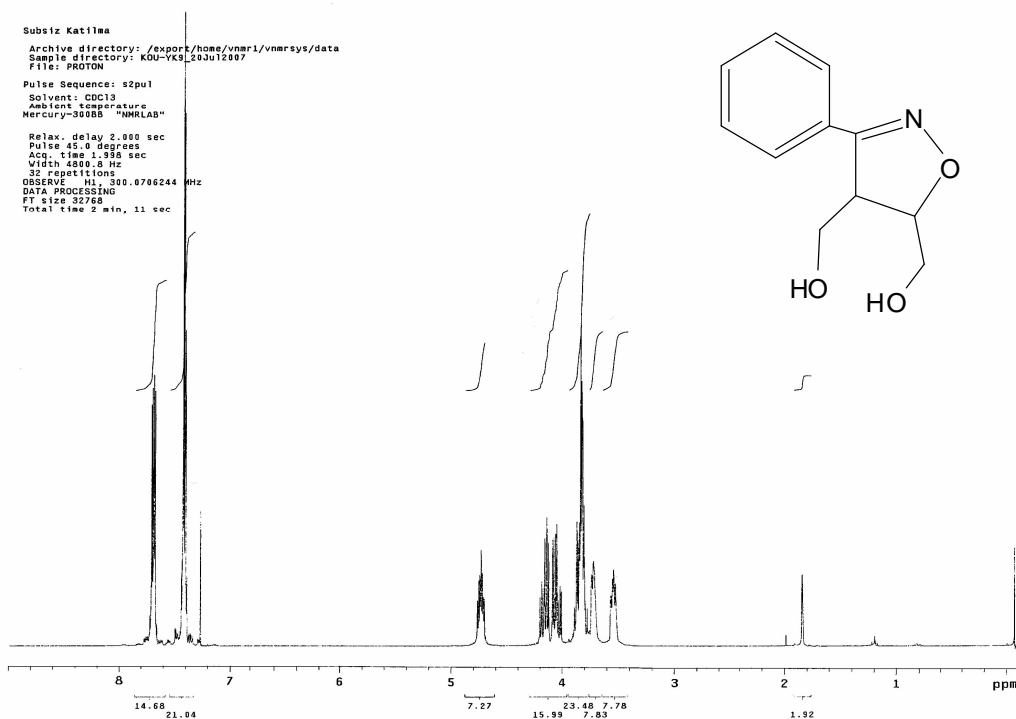
Şekil C35: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4k)'un ¹H NMR spektrumu



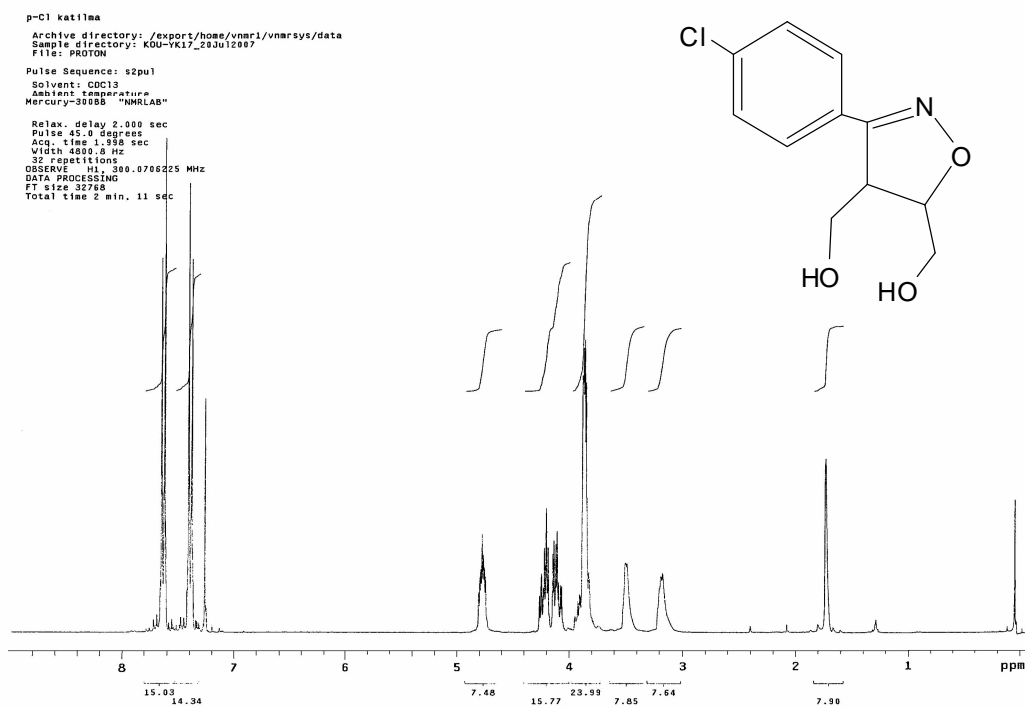
Şekil C36: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4m)'un ¹H NMR spektrumu



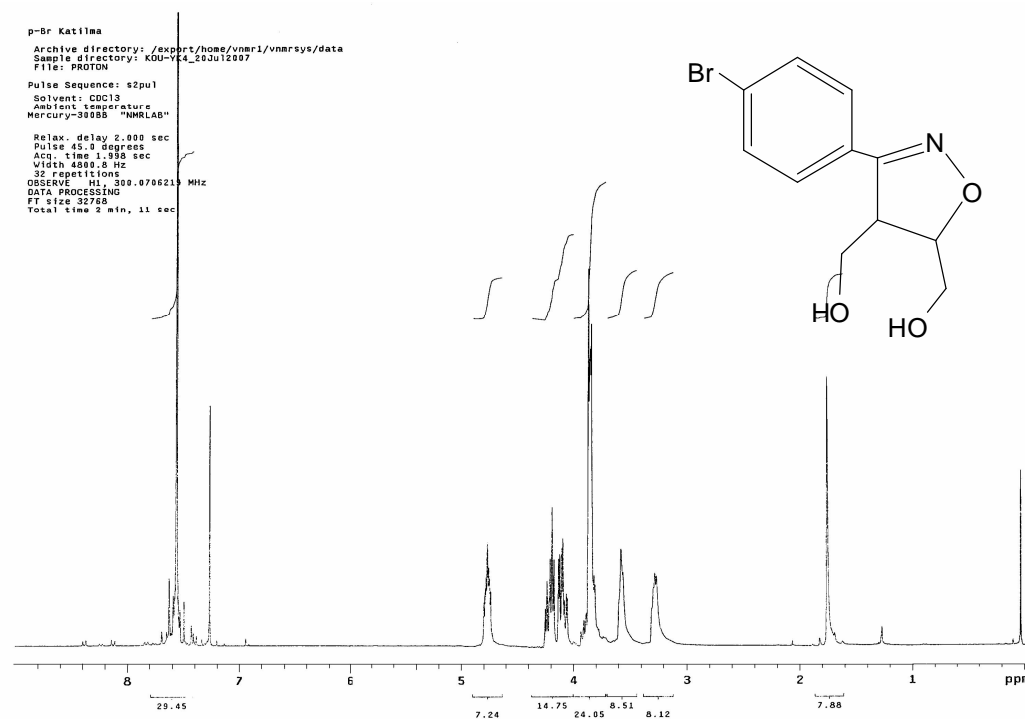
Şekil C37: 3-(*p*-tolil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5a)'un ^1H NMR spektrumu



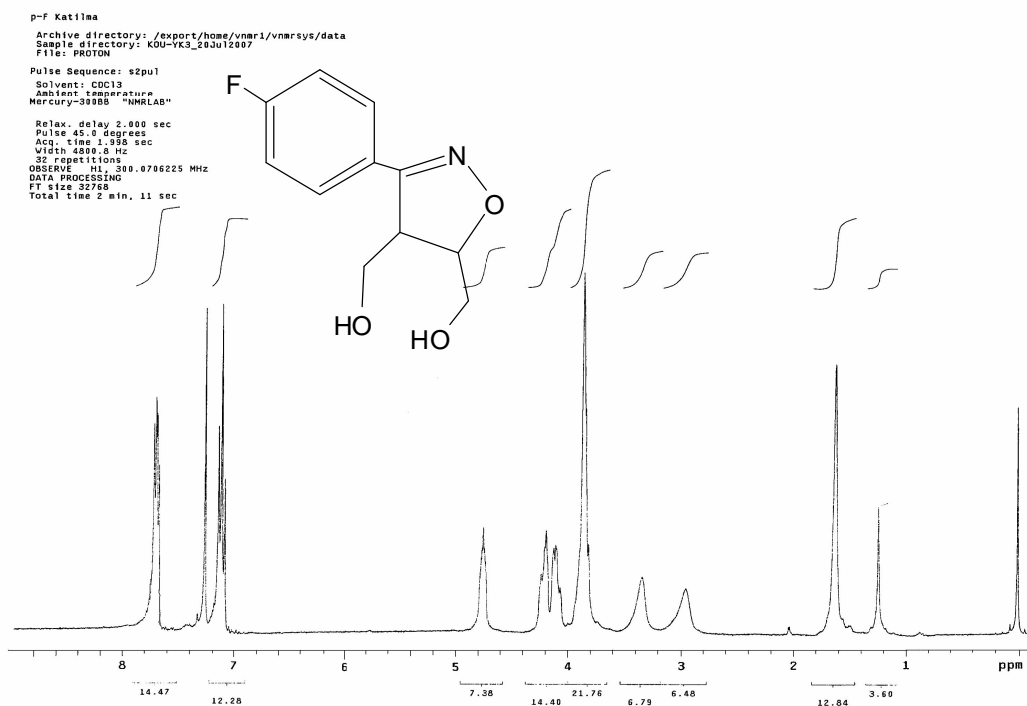
Şekil C38: 3-(fenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c)'un ^1H NMR spektrumu



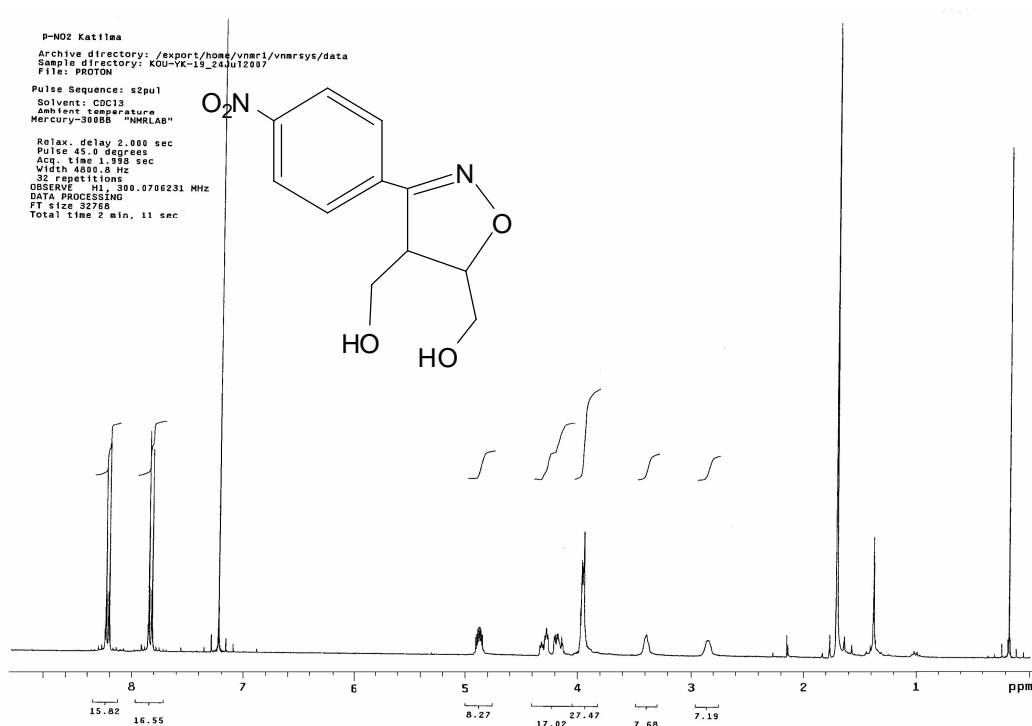
Şekil C39: 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d)'un ¹H NMR spektrumu



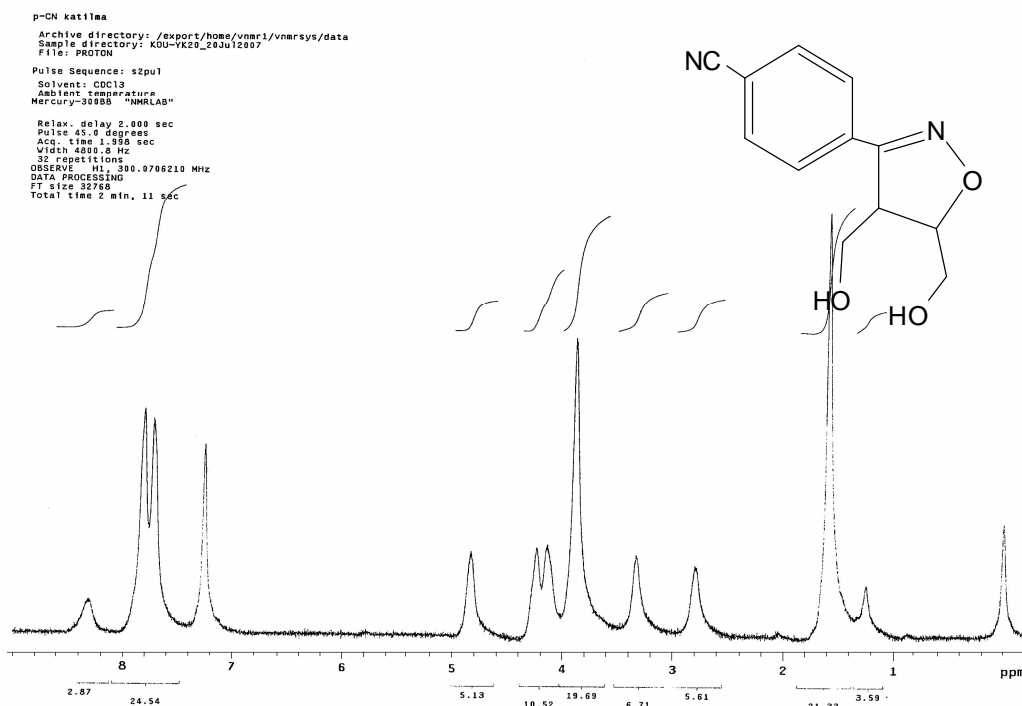
Şekil C40: 3-(*p*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e)'un ¹H NMR spektrumu



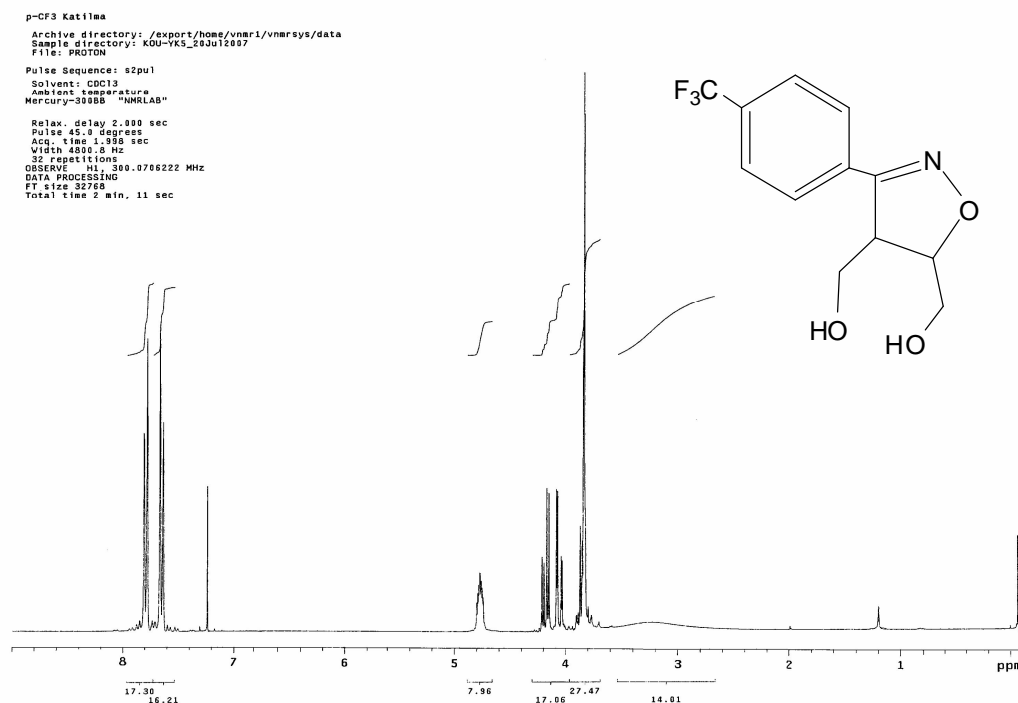
Şekil C41: 3-(*p*-florofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f)' un ^1H NMR spektrumu



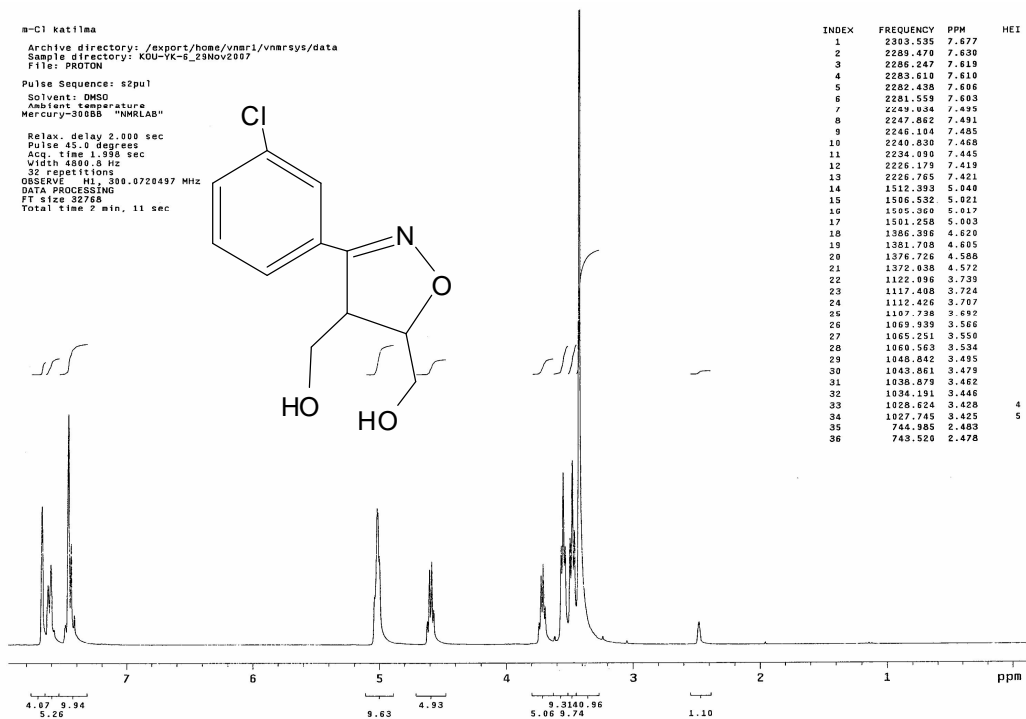
Şekil C42: 3-(*p*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g)' un ^1H NMR spektrumu



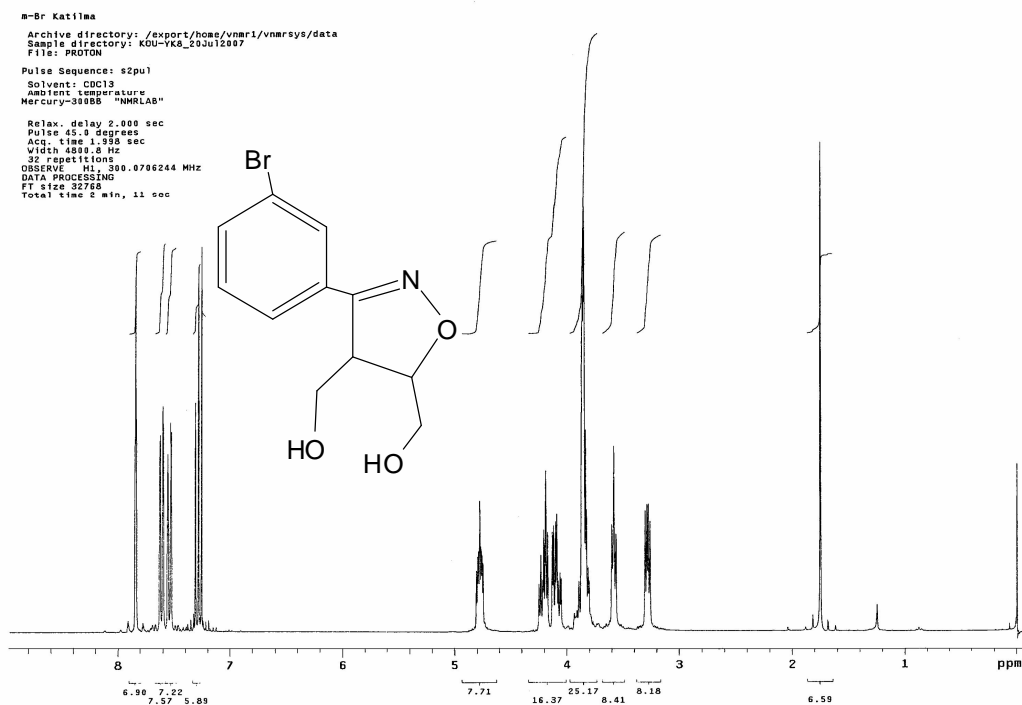
Şekil C43: 3-(*p*-siyanofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h)' un ^1H NMR spektrumu



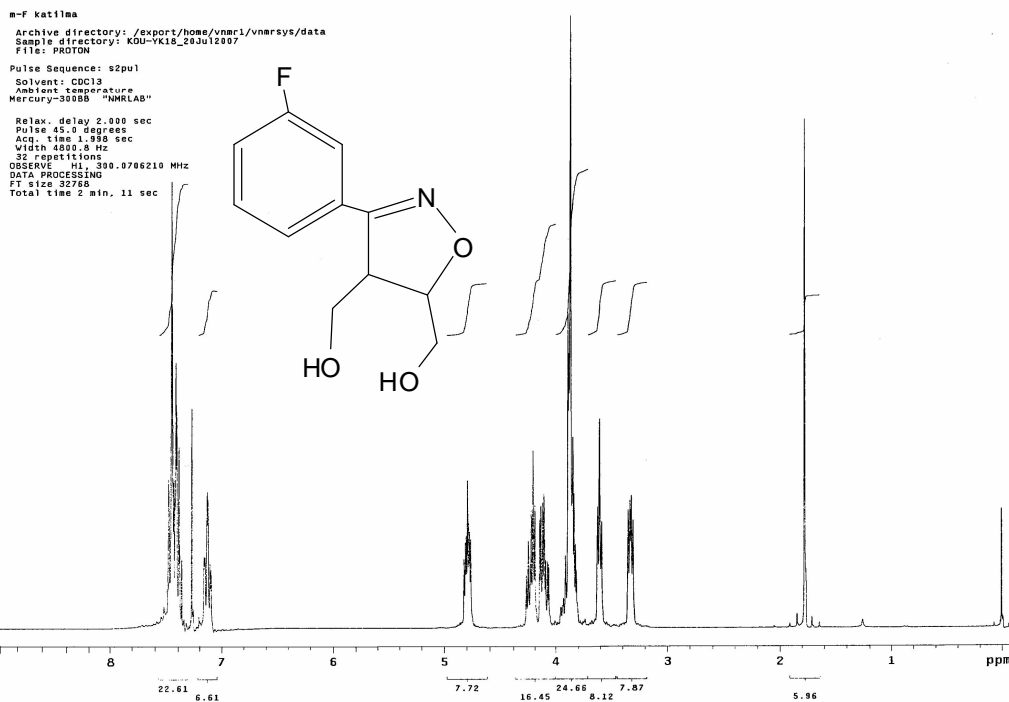
Şekil C44: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i)' un ^1H NMR spektrumu



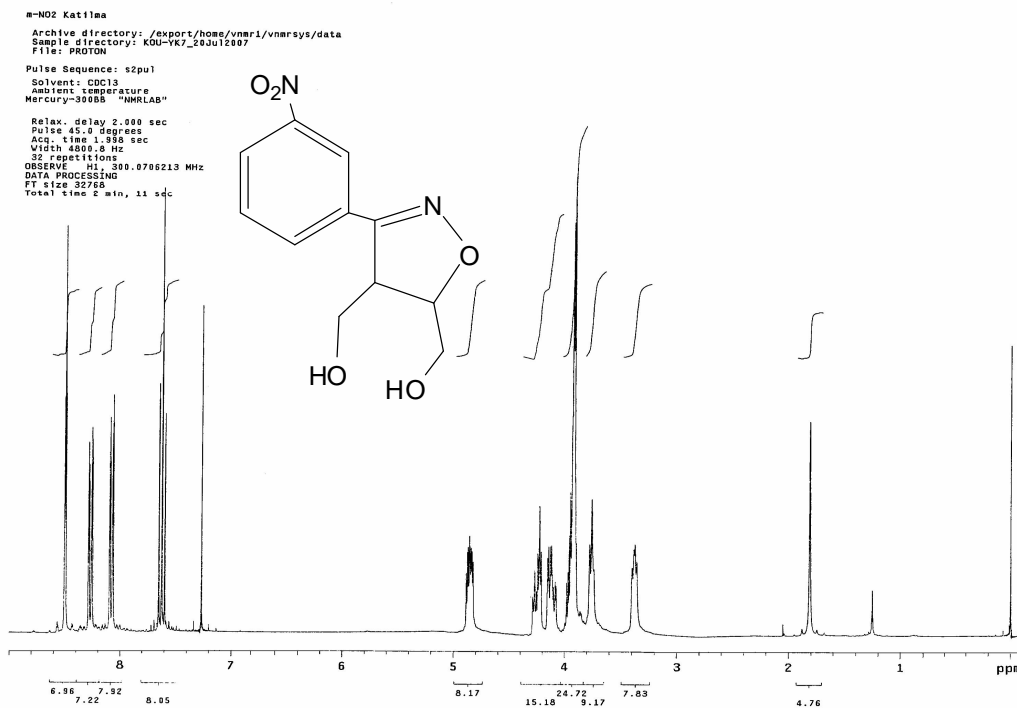
Şekil C45: 3-(*m*-klorofenil)-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j)' un ¹H NMR spektrumu



Şekil C46: 3-(*m*-bromofenil)-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k)' un ¹H NMR spektrumu

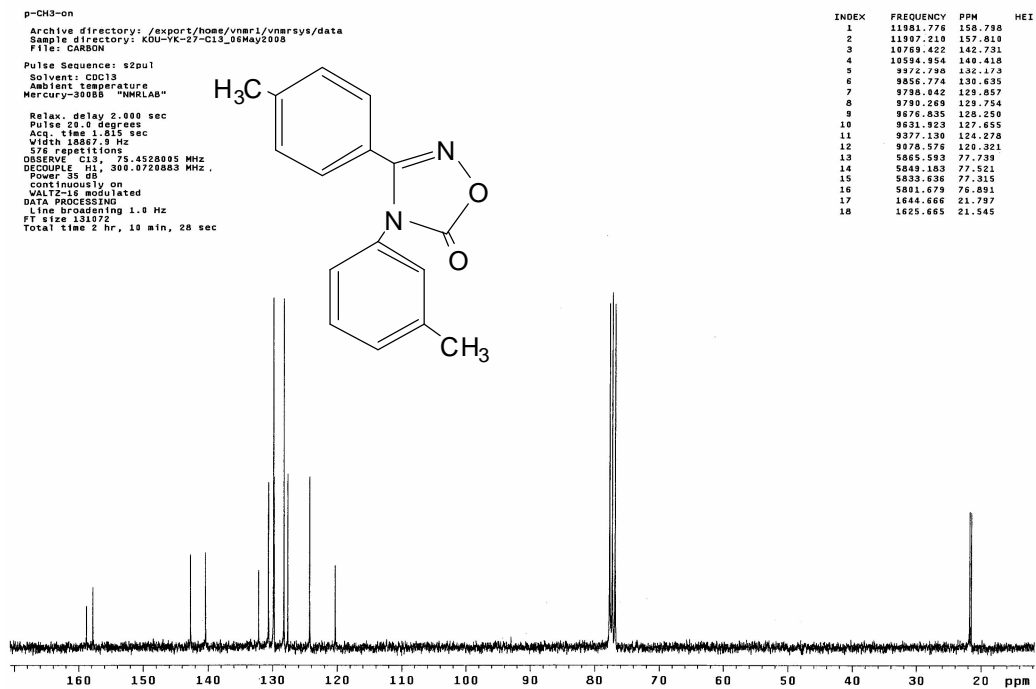


Şekil C47: 3-(*m*-florofenil)-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5l)' un ¹H NMR spektrumu

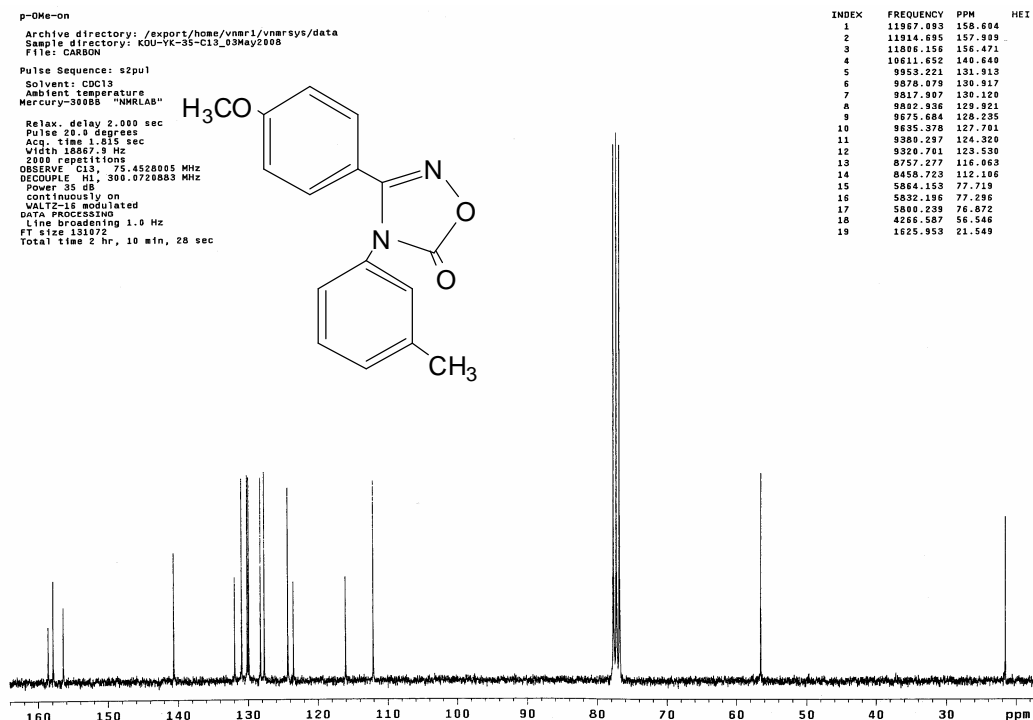


Şekil C48: 3-(*m*-nitrofenil)-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m)' un ¹H NMR spektrumu

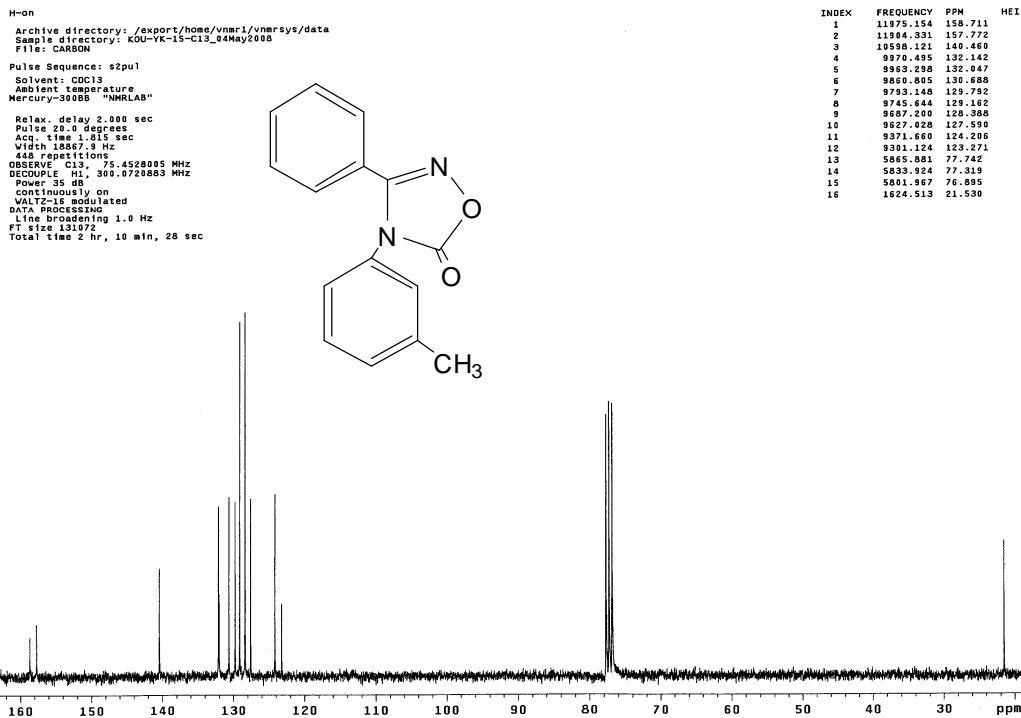
¹³C NMR Spektrumları



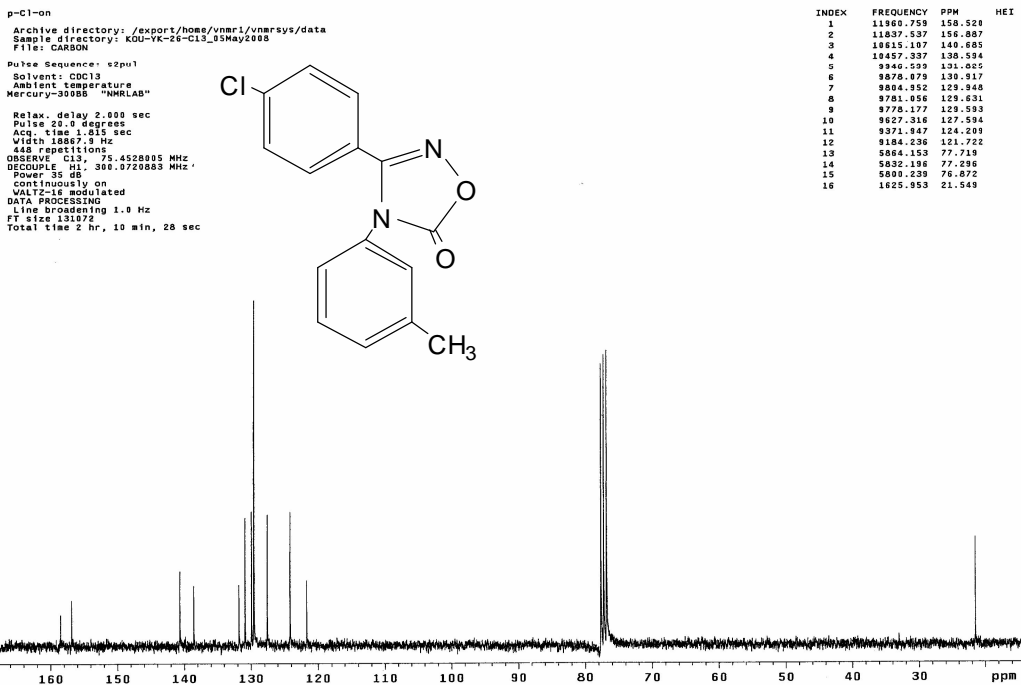
Şekil D1: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3a)'un ¹³C NMR spektrumu



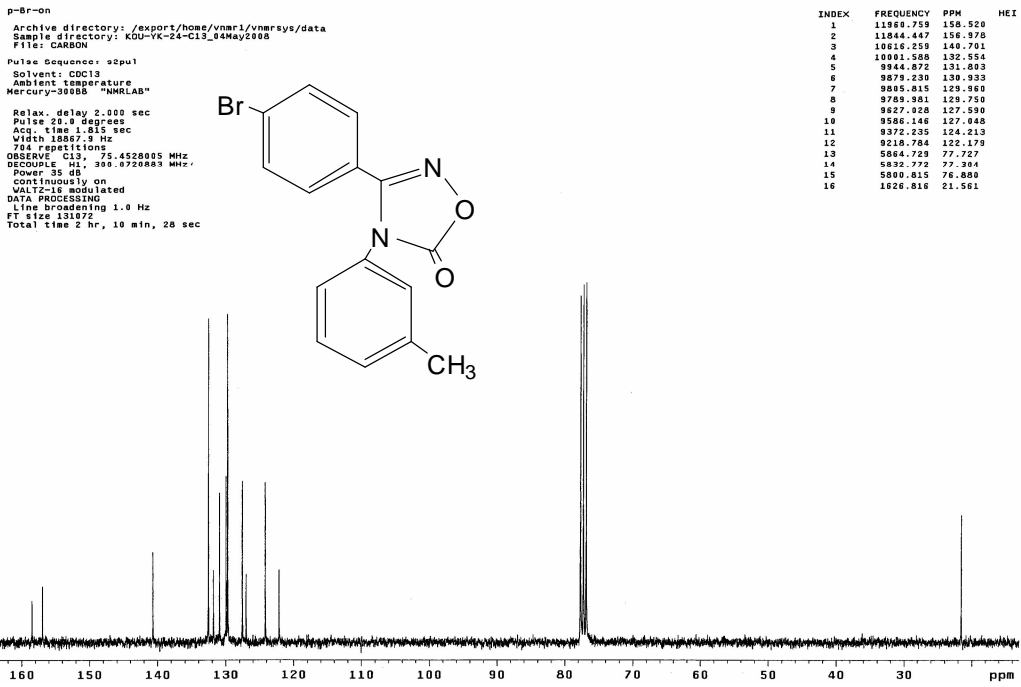
Şekil D2: 3-(*p*-metoksifenil fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3b)'un ¹³C NMR spektrumu



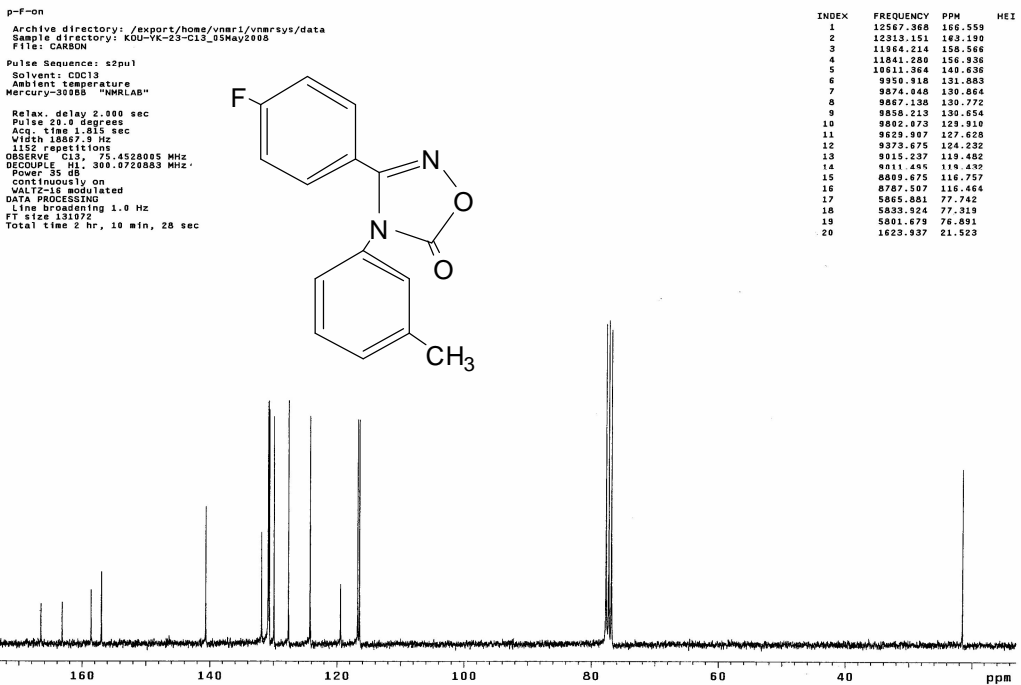
Şekil D3: 3-(*p*-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3c)'un ¹³C NMR spektrumu



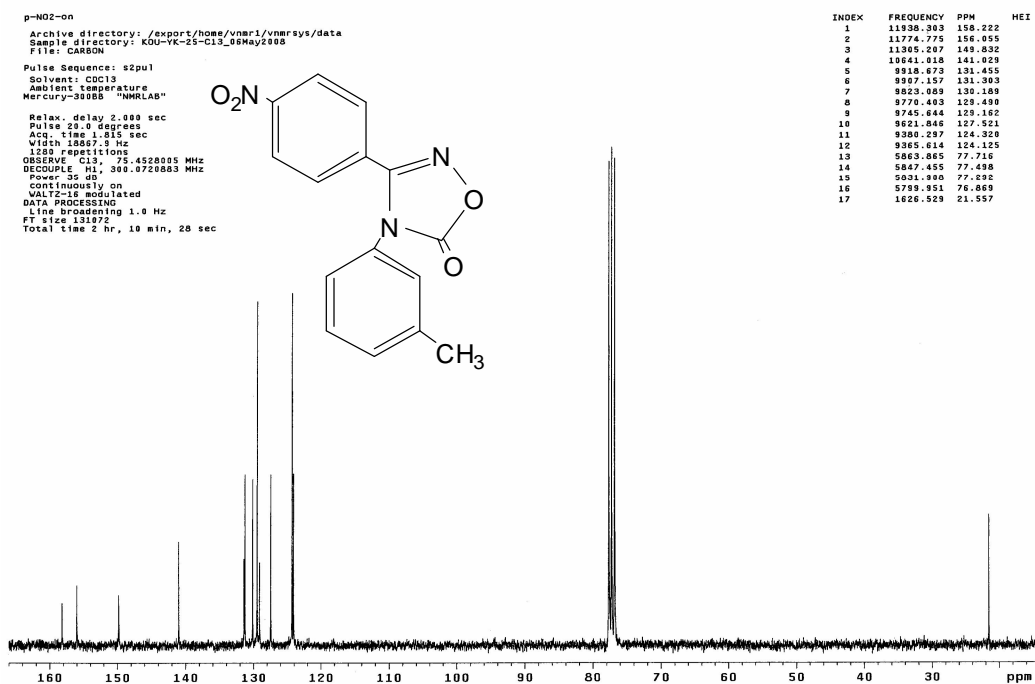
Şekil D4: 3-(*p*-kloro fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3d)'un ¹³C NMR spektrumu



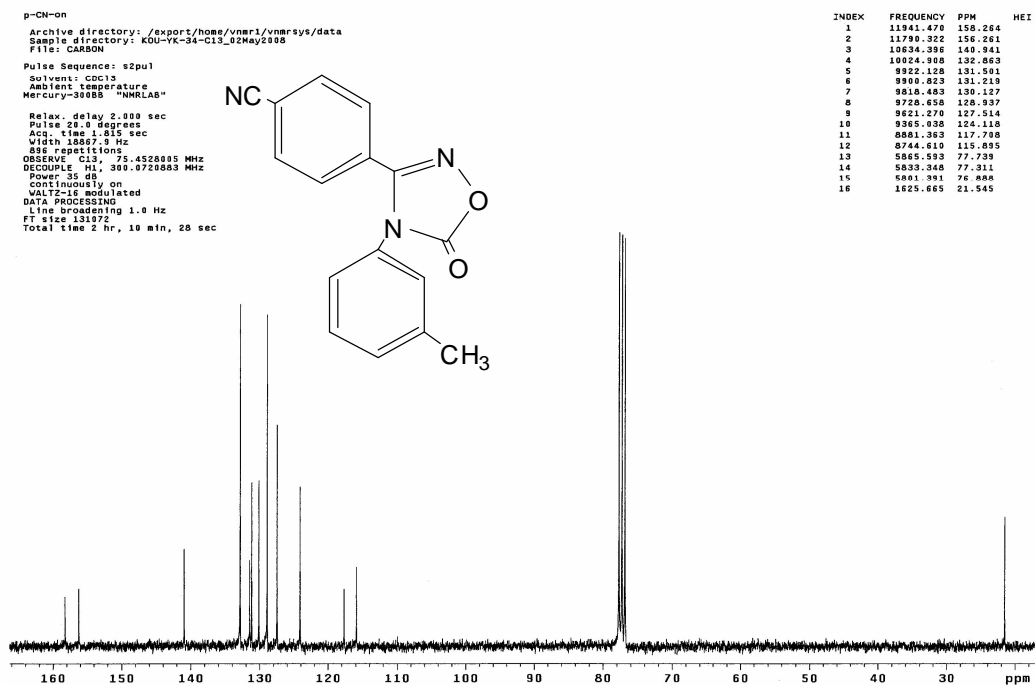
Şekil D5: 3-(*p*-bromo fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3e)'un ¹³C NMR spektrumu



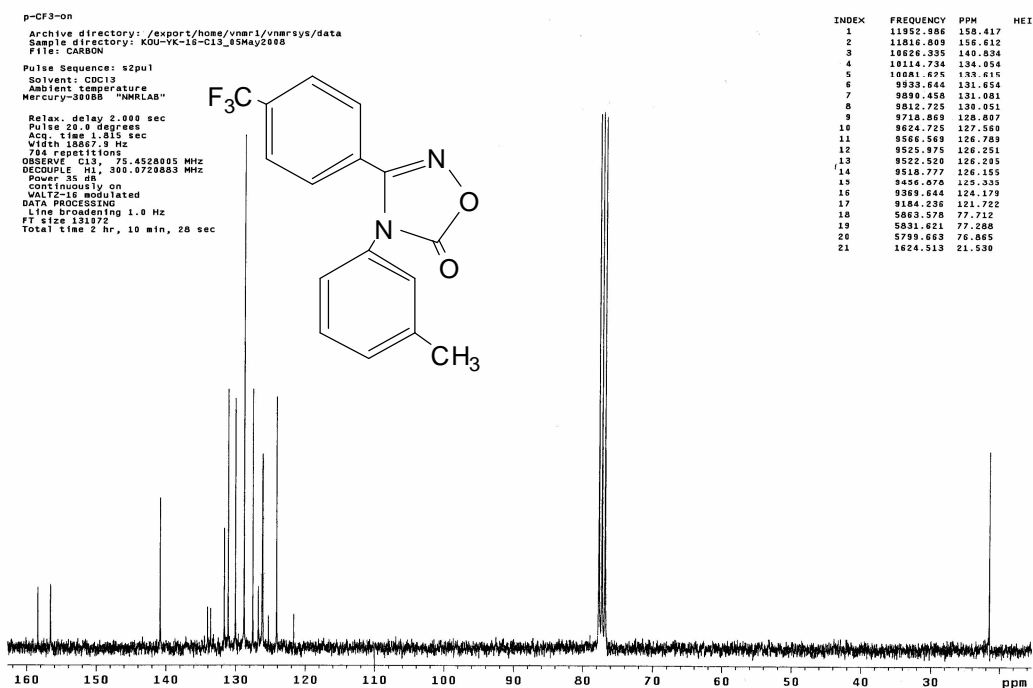
Şekil D6: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3f)'un ¹³C NMR spektrumu



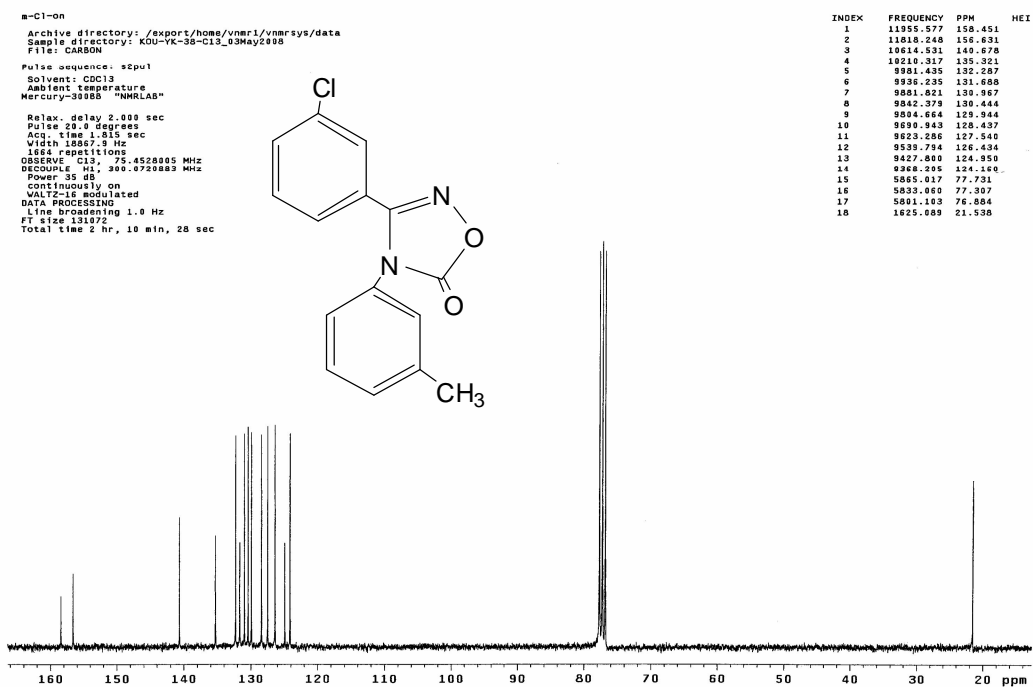
Şekil D7: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3g)'un ¹³C NMR spektrumu



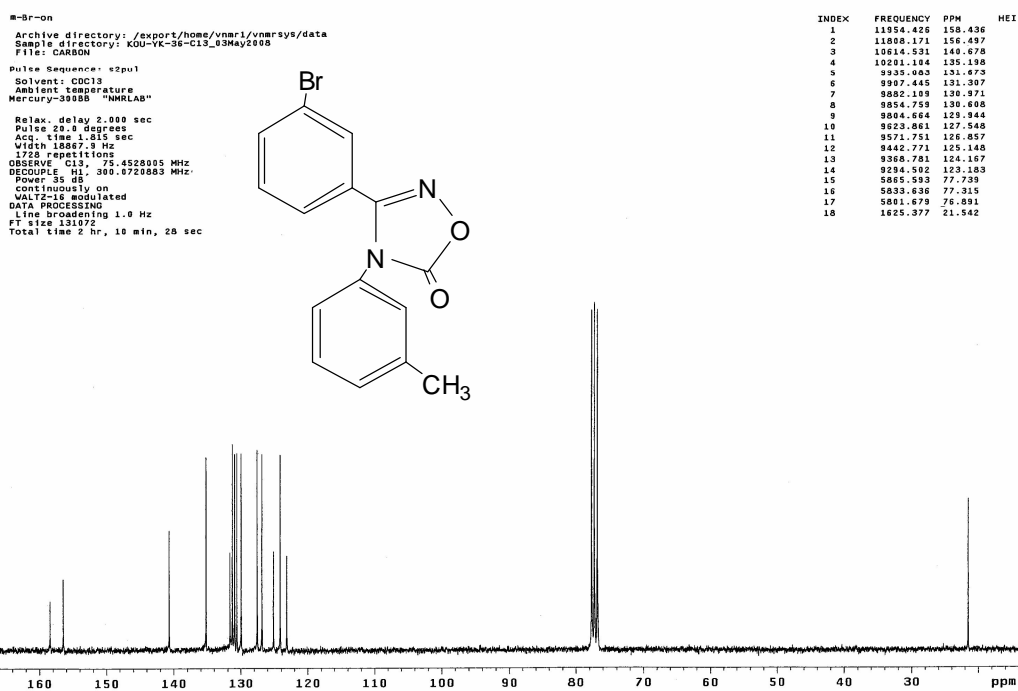
Şekil D8: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3h)'un ¹³C NMR spektrumu



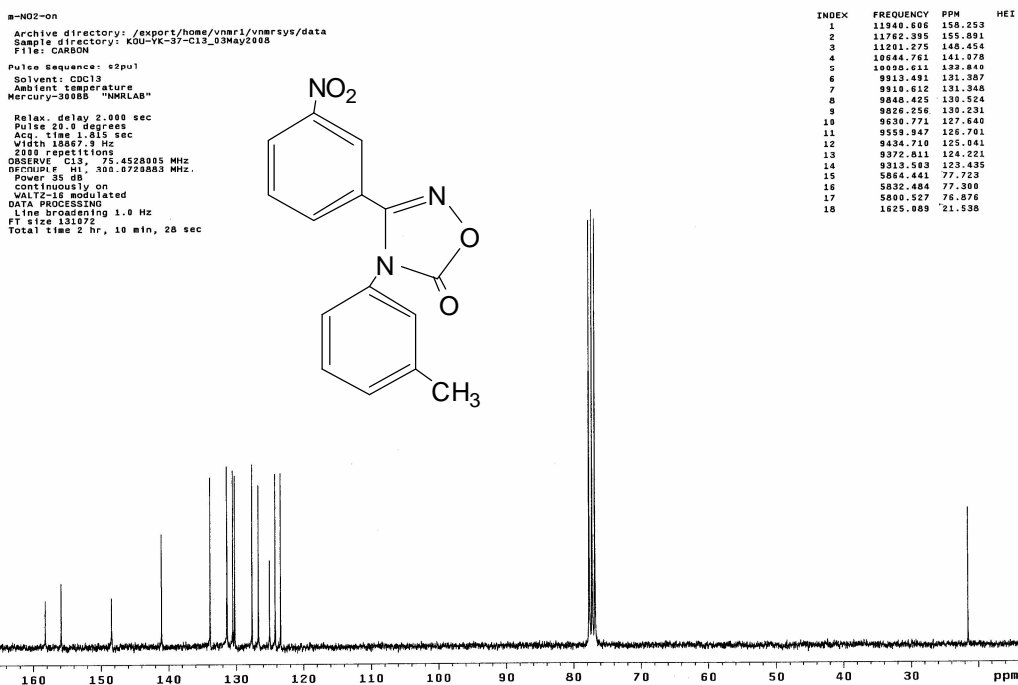
Şekil D9: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3i)'un ¹³C NMR spektrumu



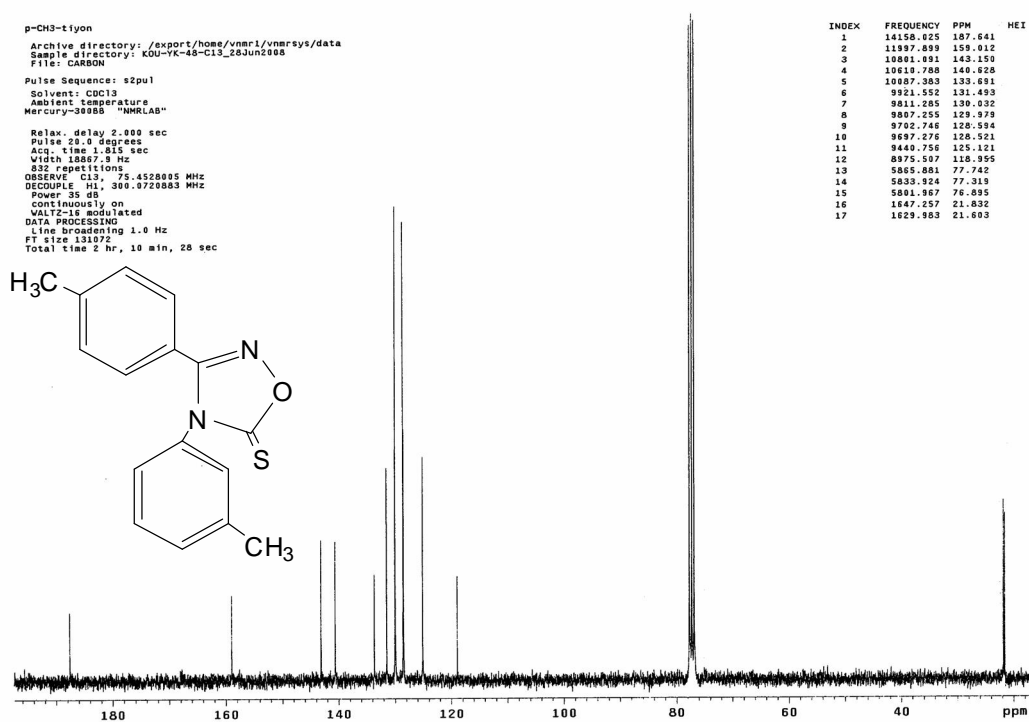
Şekil D10: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3j)'un ¹³C NMR spektrumu



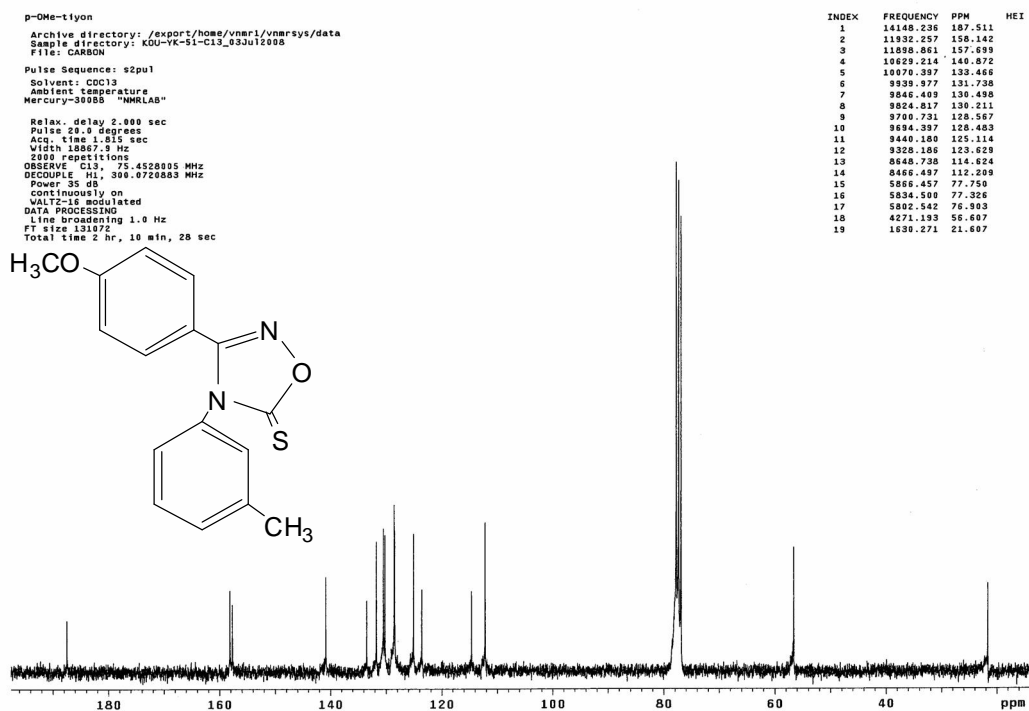
Şekil D11: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3k)'un ^{13}C NMR spektrumu



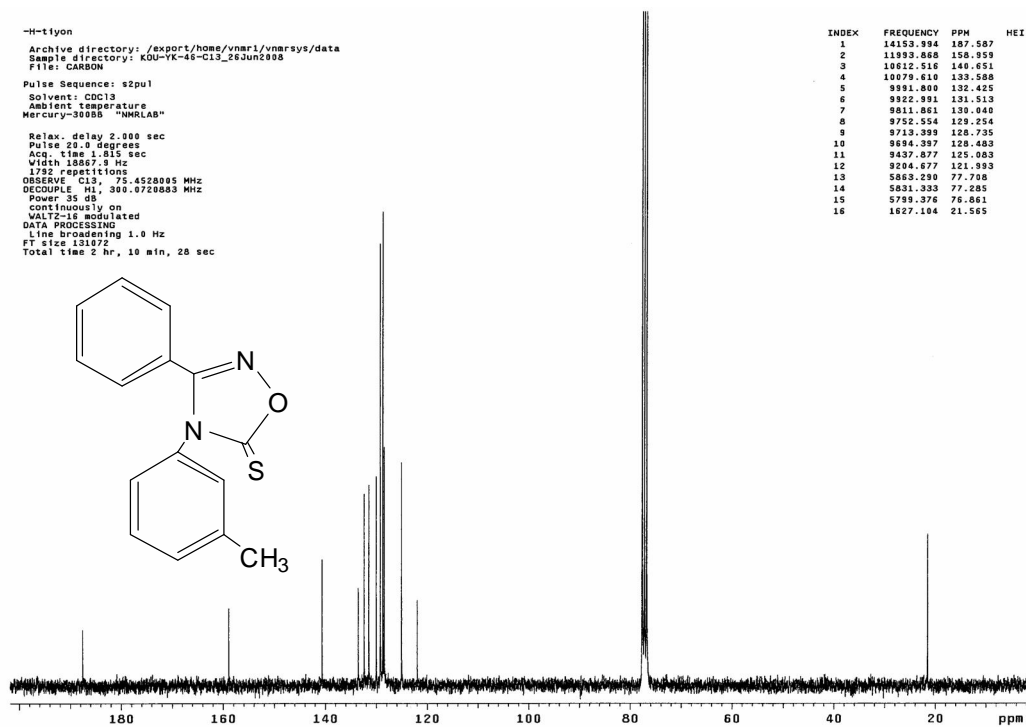
Şekil D12: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on (3m)'un ^{13}C NMR spektrumu



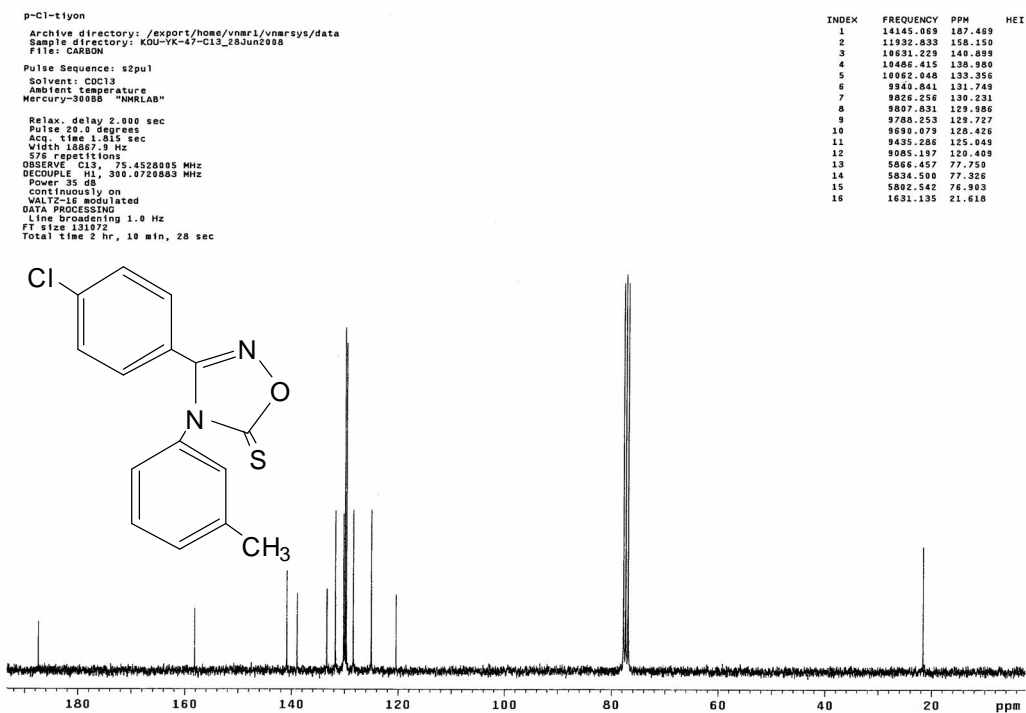
Şekil D13: 3-(*p*-tolil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4a)'un ¹³C NMR spektrumu



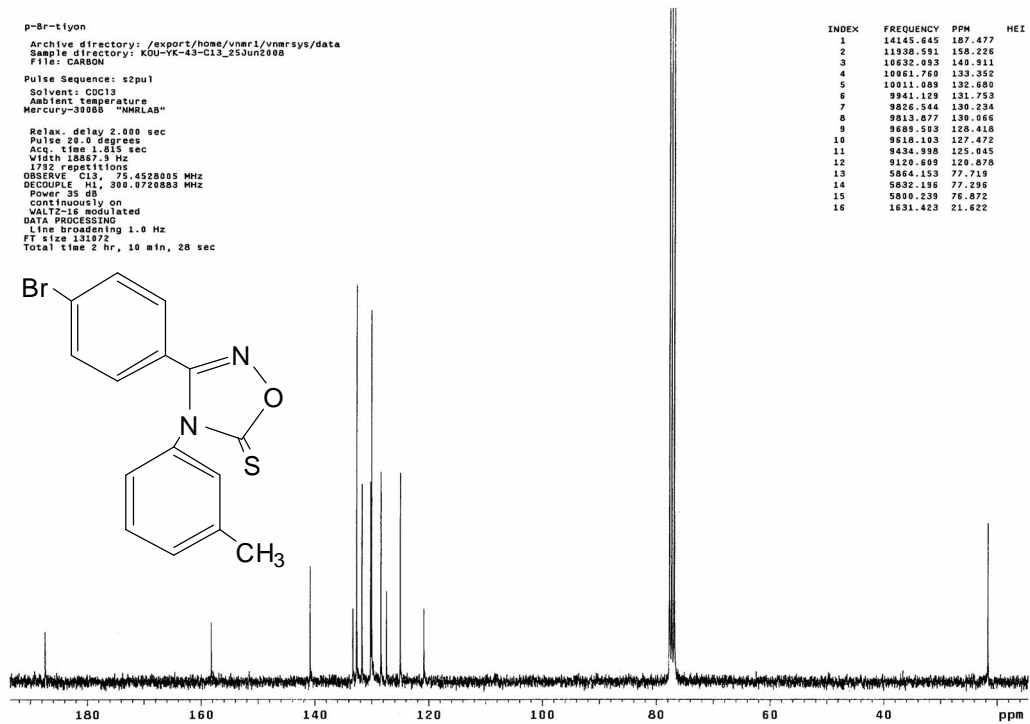
Şekil D14: 3-(*p*-metoksifenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4b)'un ¹³C NMR spektrumu



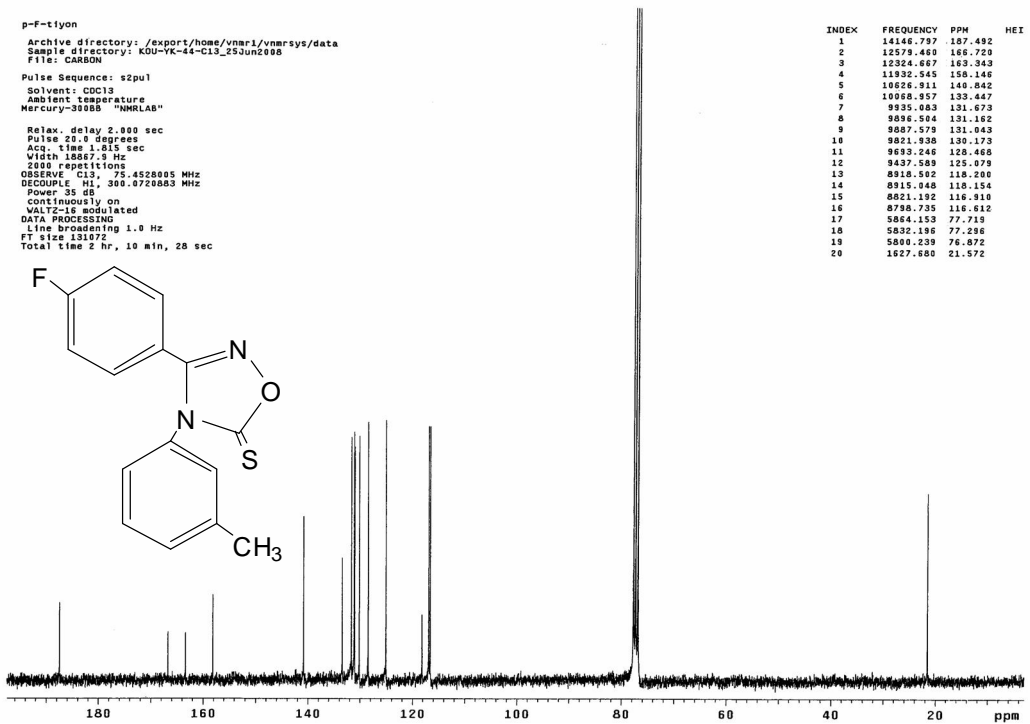
Şekil D15: 3-fenil-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4c)'un ^{13}C NMR spektrumu



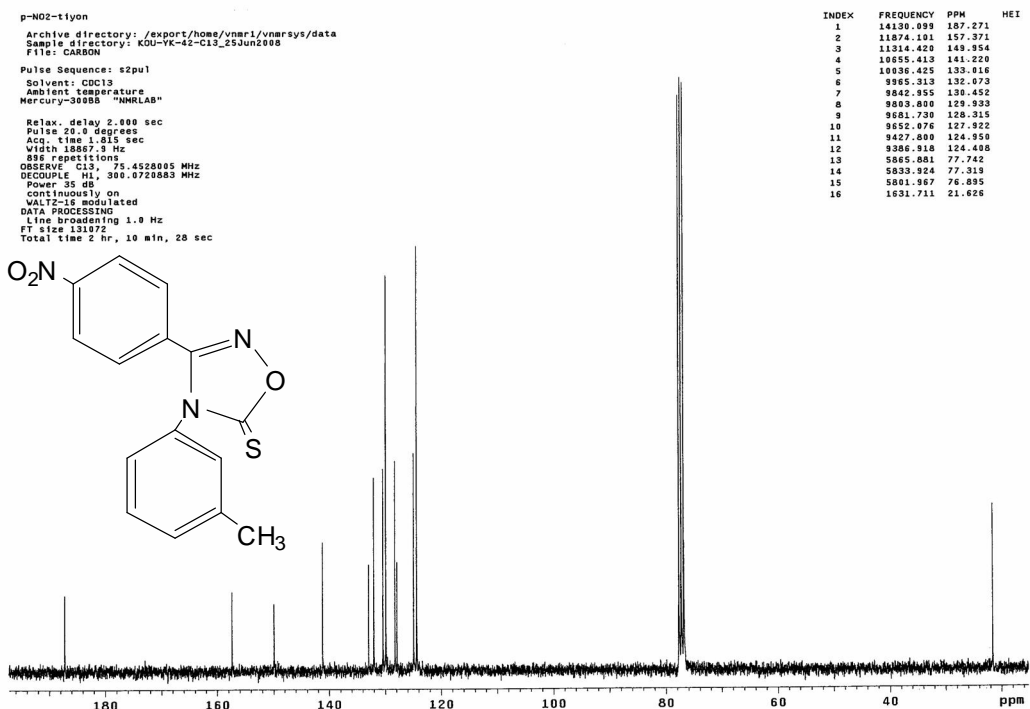
Şekil D16: 3-(*p*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4d)'un ^{13}C NMR spektrumu



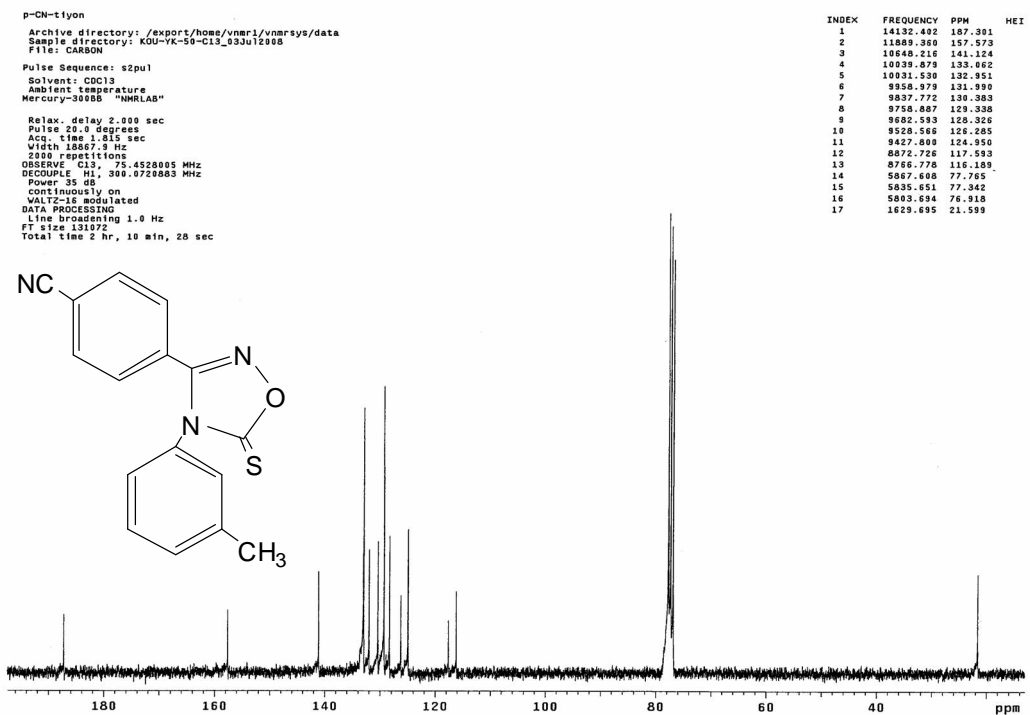
Şekil D17: 3-(*p*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4e)'un ^{13}C NMR spektrumu



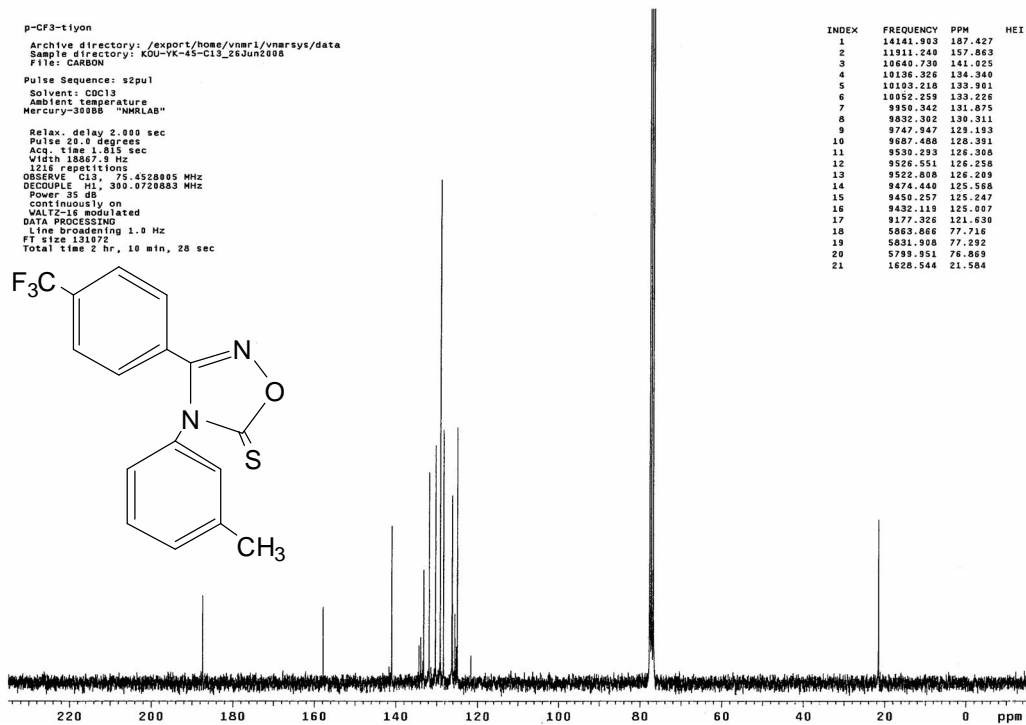
Şekil D18: 3-(*p*-florofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4f)'un ^{13}C NMR spektrumu



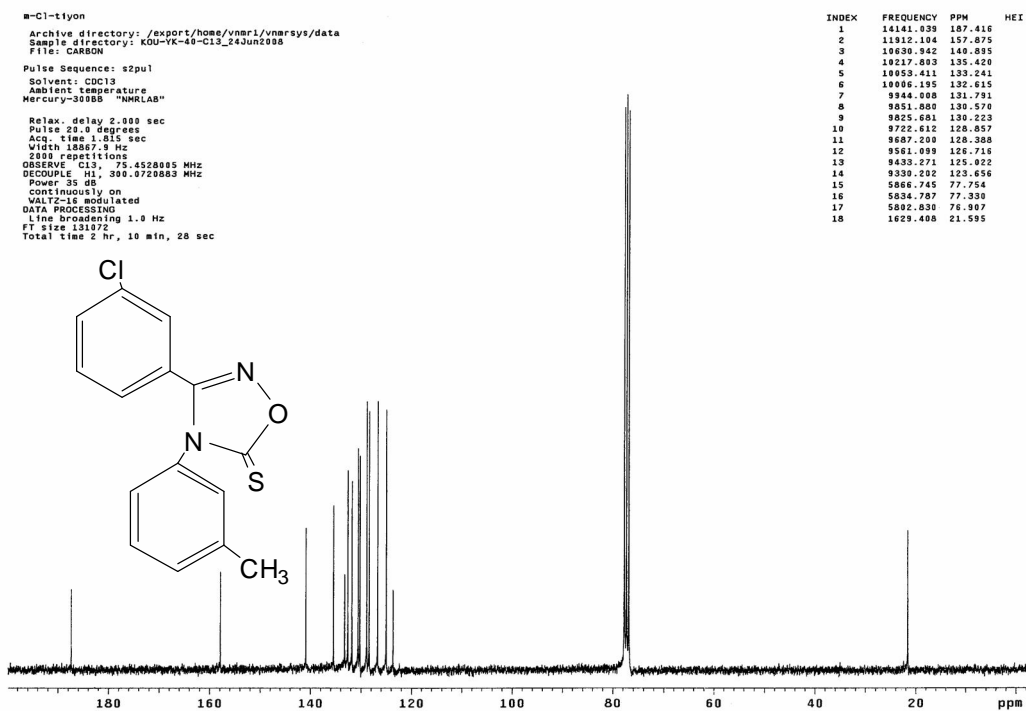
Şekil D19: 3-(*p*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4g)'un ^{13}C NMR spektrumu



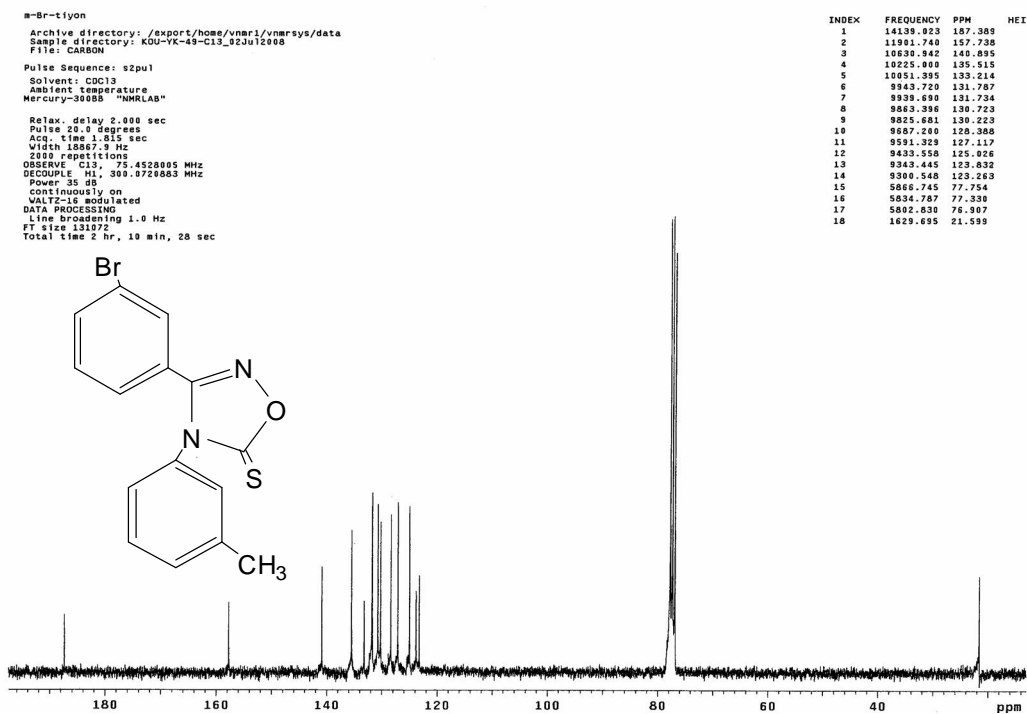
Şekil D20: 3-(*p*-siyanofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4h)'un ^{13}C NMR spektrumu



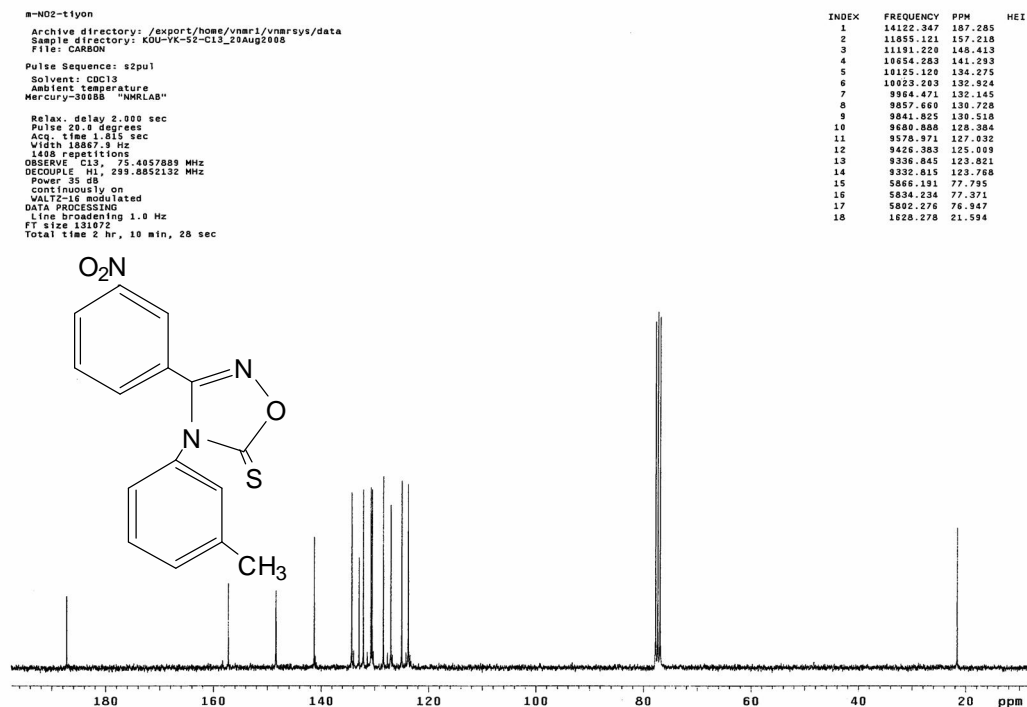
Şekil D21: 3-(*p*-triflorometilfenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4i)'un ¹³C NMR spektrumu



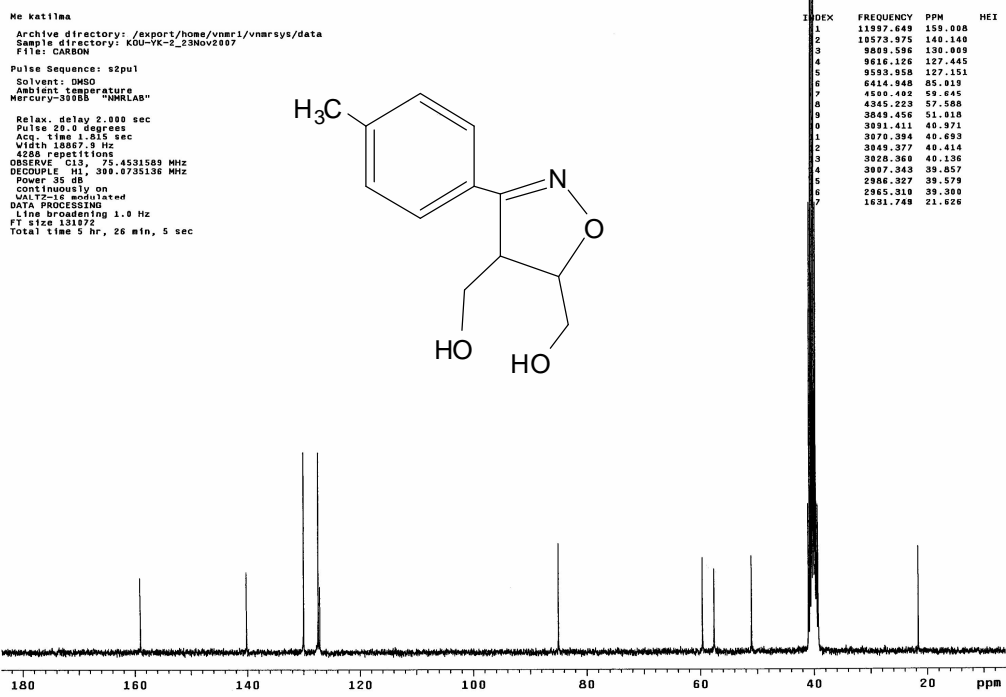
Şekil D22: 3-(*m*-klorofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4j)'un ¹³C NMR spektrumu



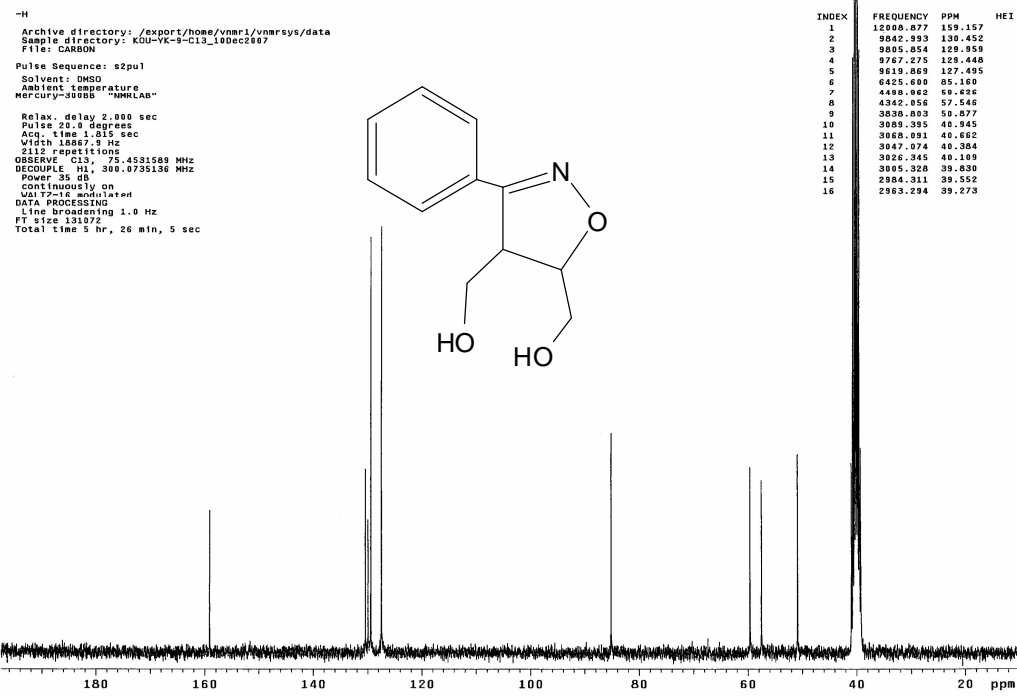
Şekil D23: 3-(*m*-bromofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4k)'un ¹³C NMR spektrumu



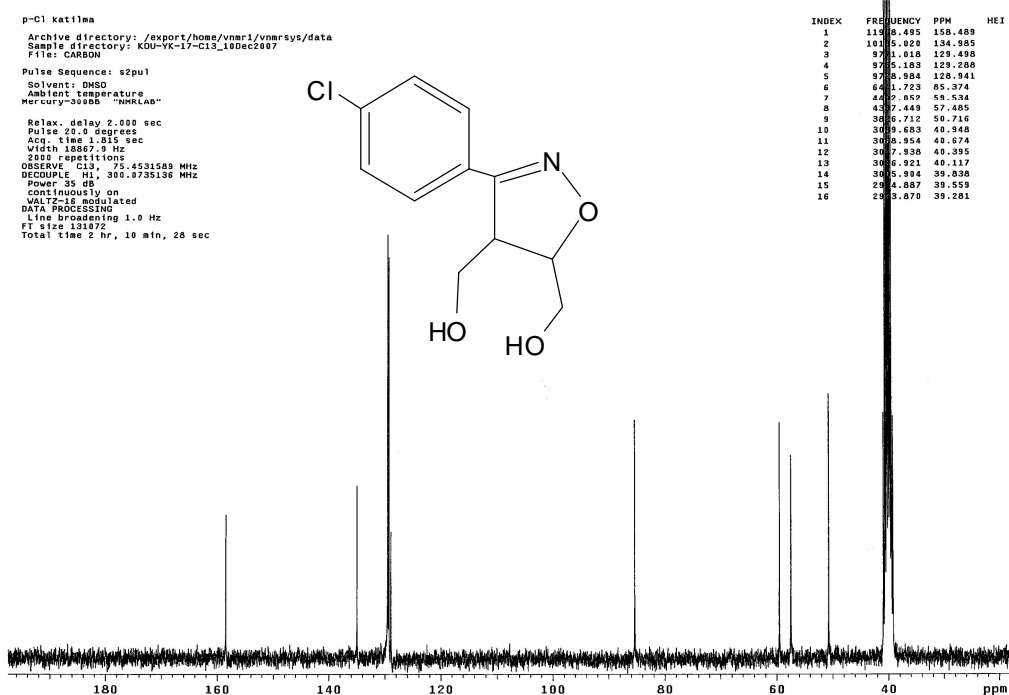
Şekil D24: 3-(*m*-nitrofenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon (4m)'un ¹³C NMR spektrumu



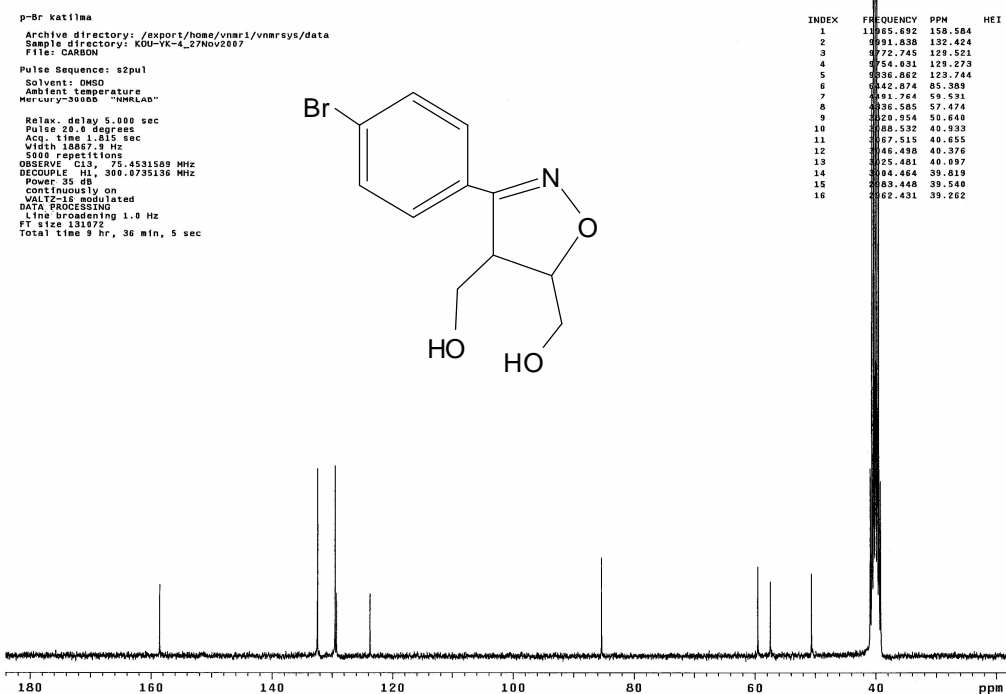
Şekil D25: 3-(*p*-tolil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5a)'un ¹³C NMR spektrumu



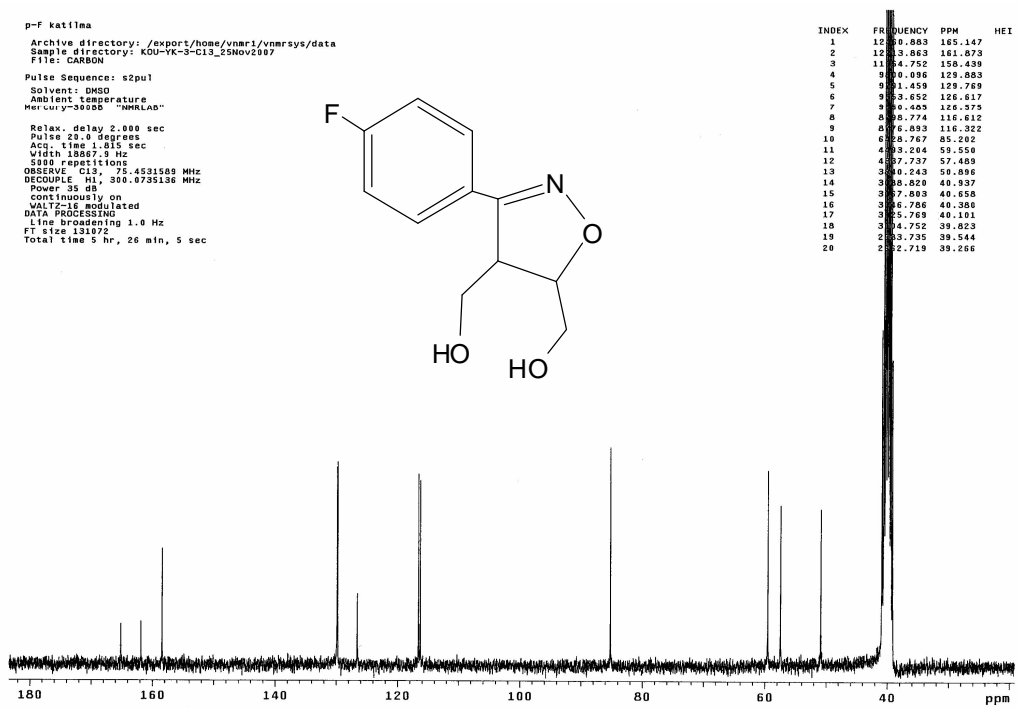
Şekil D26: 3-(fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5c)'un ¹³C NMR spektrumu



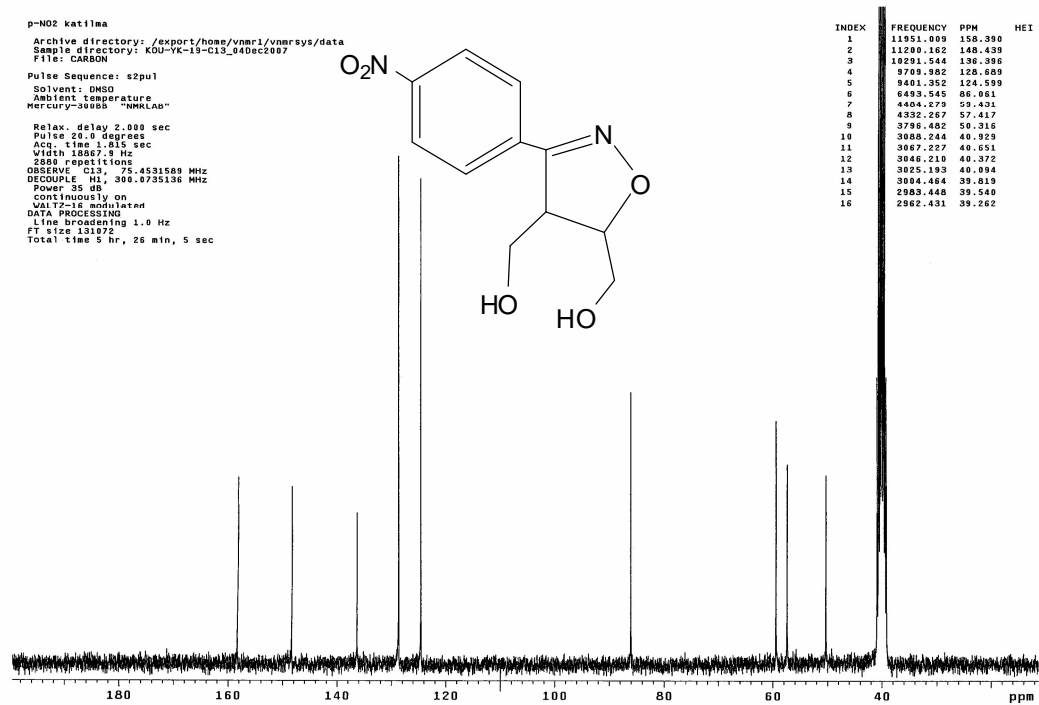
Şekil D27: 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5d)'un ^{13}C NMR spektrumu



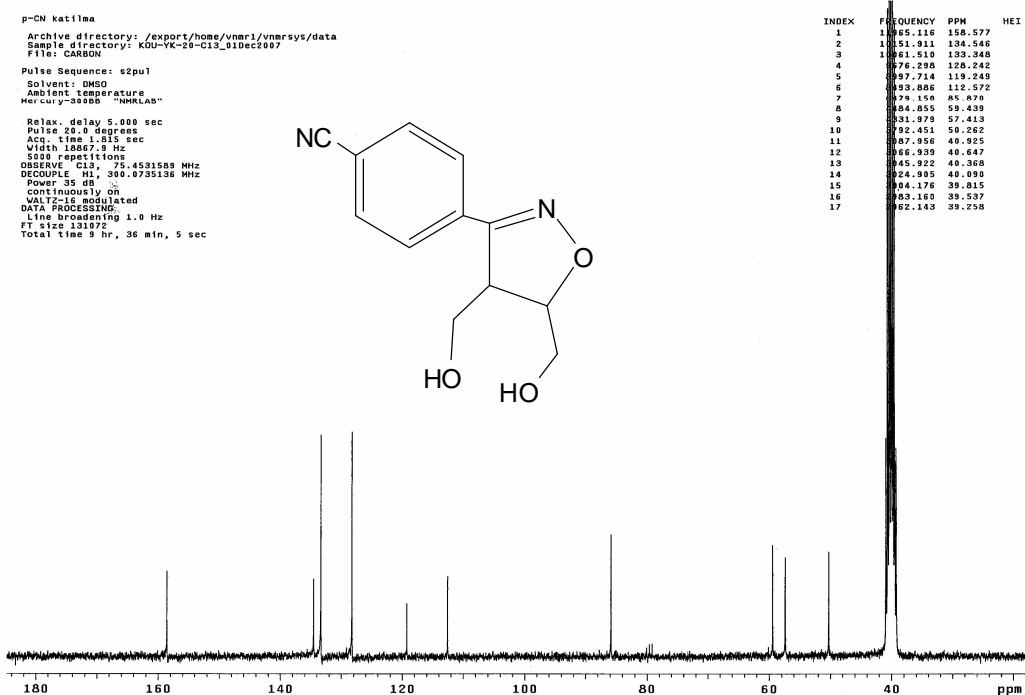
Şekil D28 : 3-(*p*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5e)'un ^{13}C NMR spektrumu



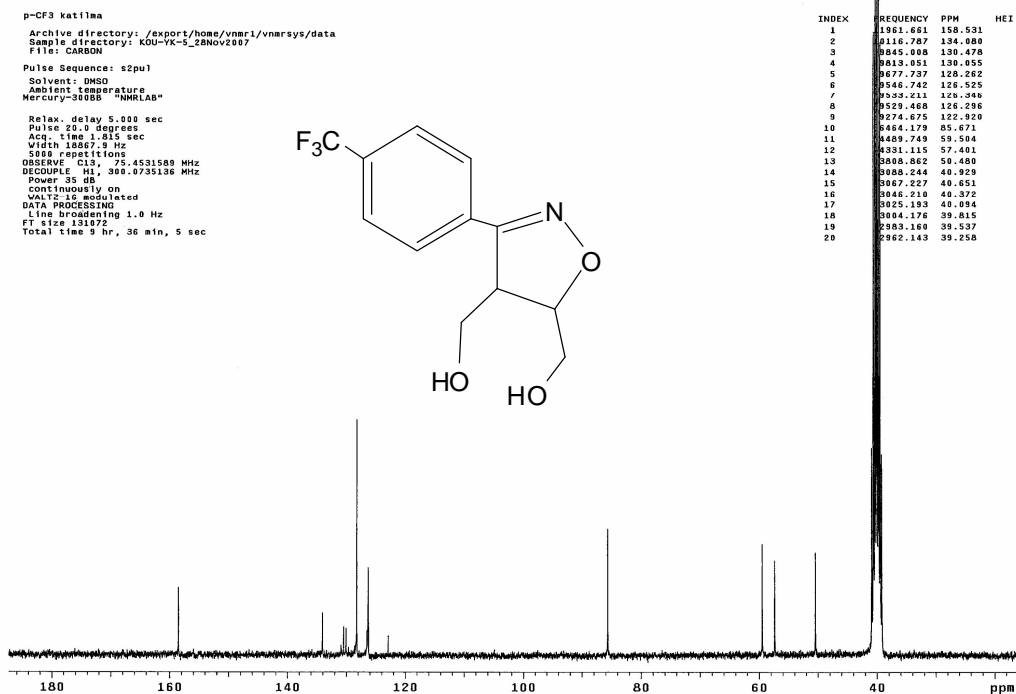
Şekil D29: 3-(*p*-florofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5f)'un ¹³C NMR spektrumu



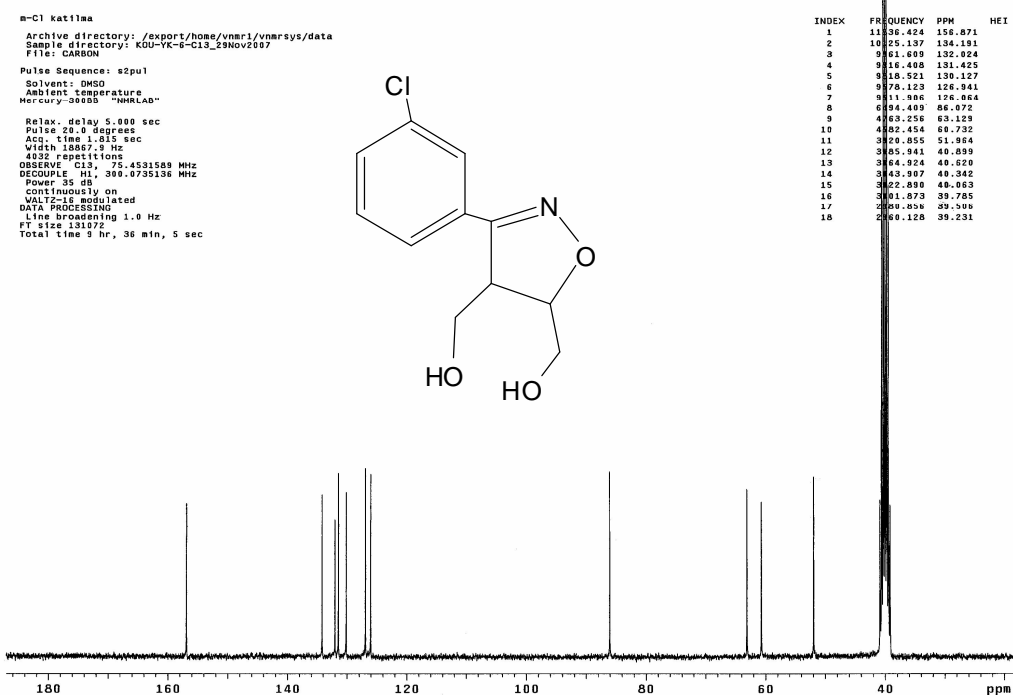
Şekil D30: 3-(*p*-nitrofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5g)'un ¹³C NMR spektrumu



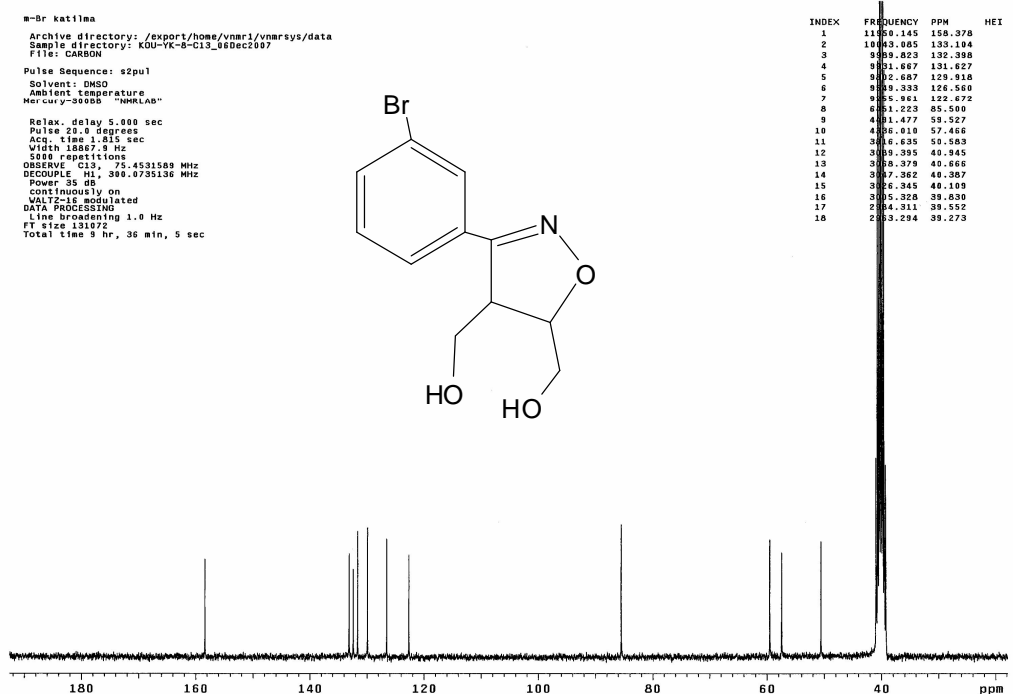
Şekil D31: 3-(*p*-siyanofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5h)'un ¹³C NMR spektrumu



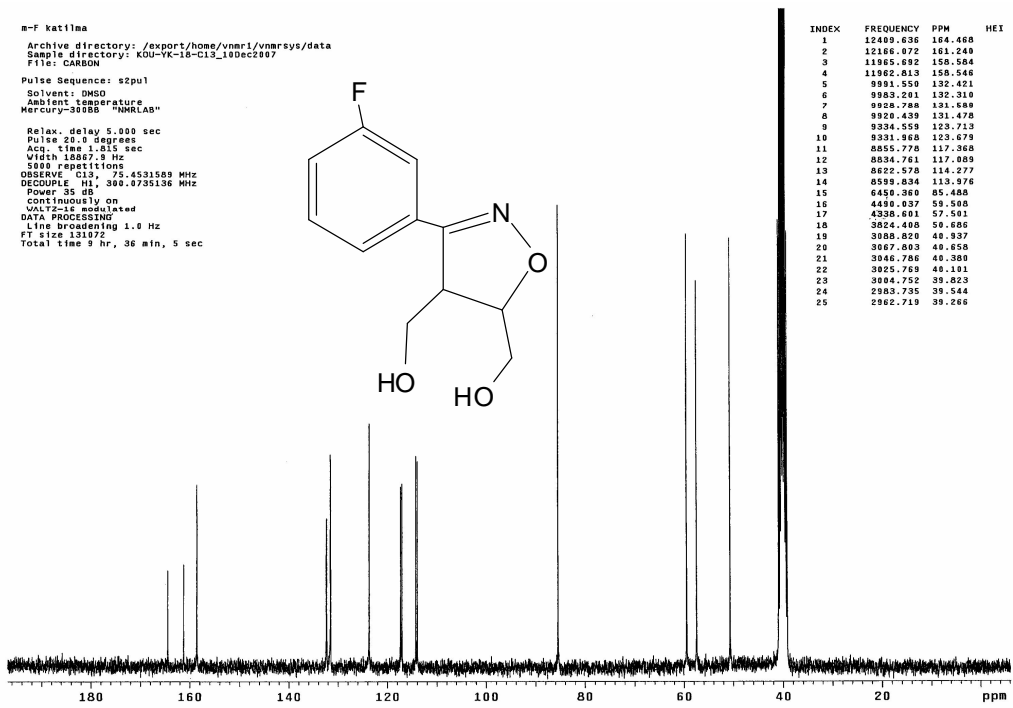
Şekil D32: 3-(*p*-triflorometilfenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5i)'un ¹³C NMR spektrumu



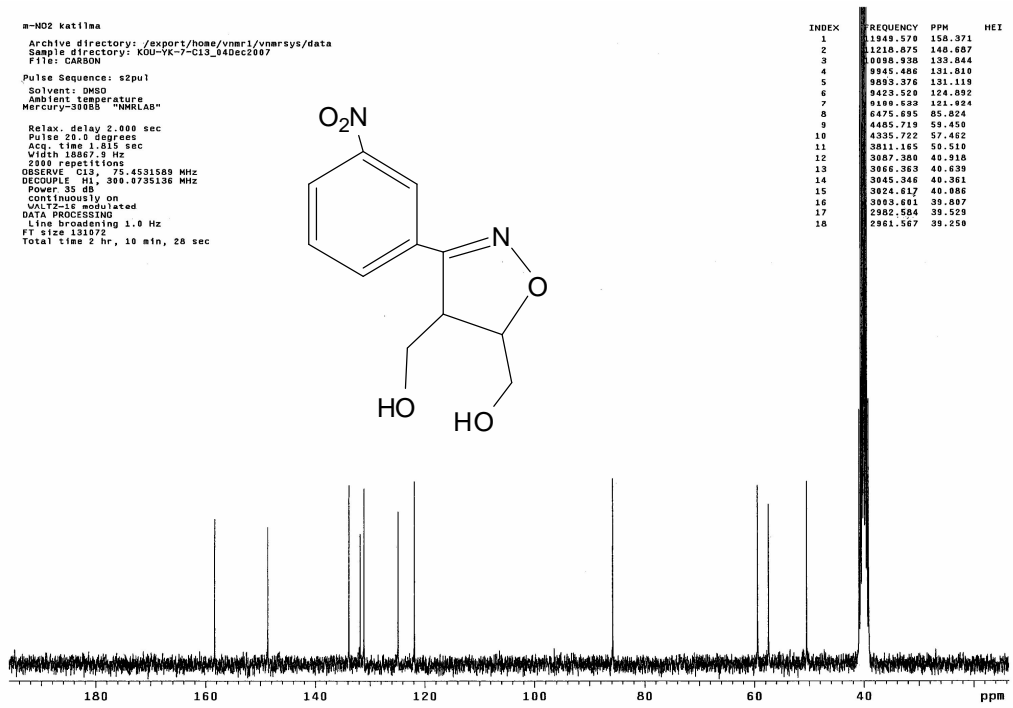
Şekil D33: 3-(*m*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5j)'un ¹³C NMR spektrumu



Şekil D34: 3-(*m*-bromofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5k)'un ¹³C NMR spektrumu

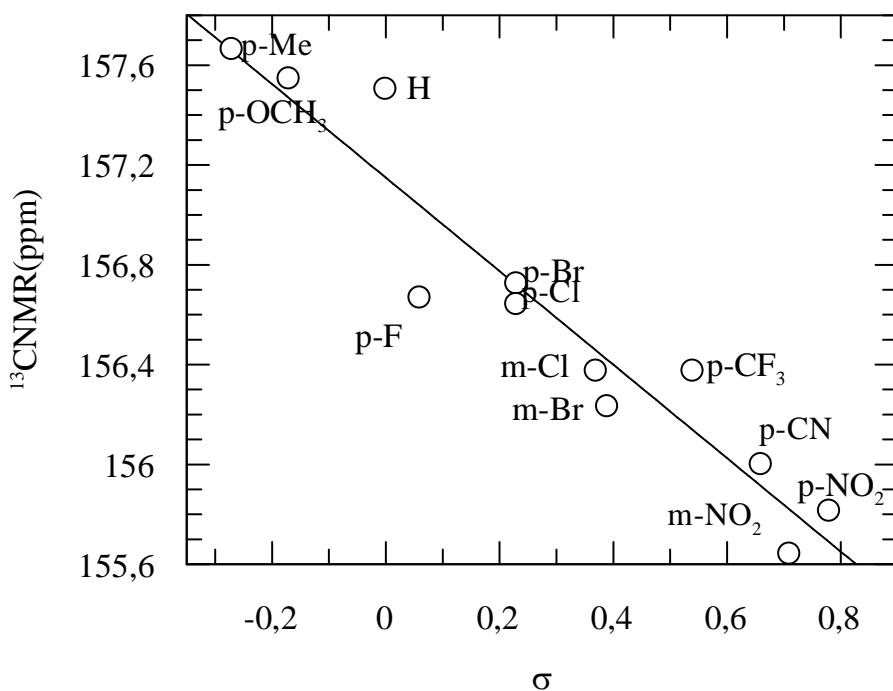


Şekil D35: 3-(*m*-florofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5l)'un ¹³C NMR spektrumu

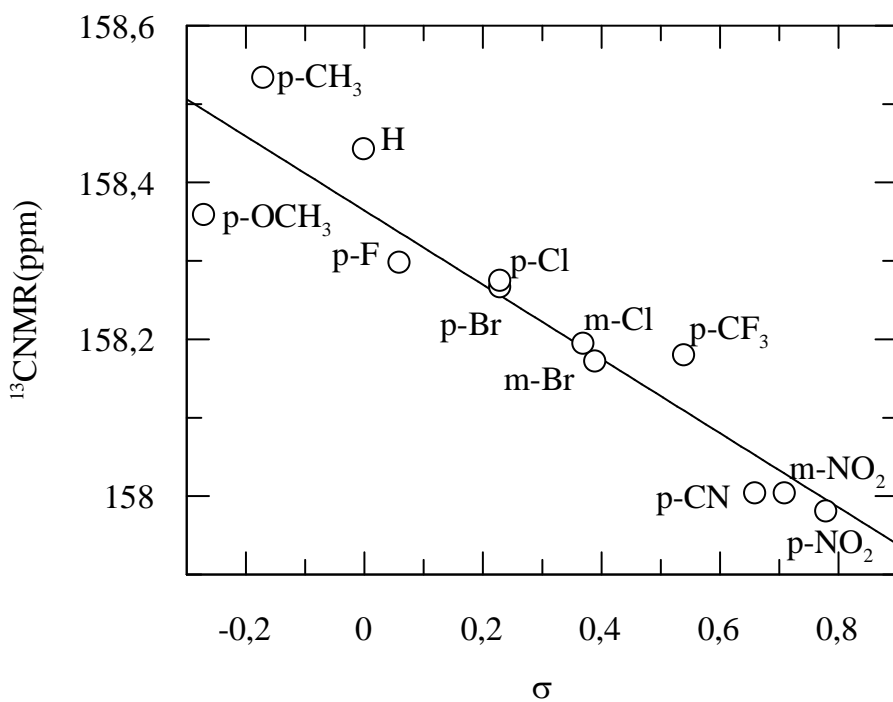


Şekil D36: 3-(*m*-nitrofenil)-*cis*-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5m)'un ¹³C NMR spektrumu

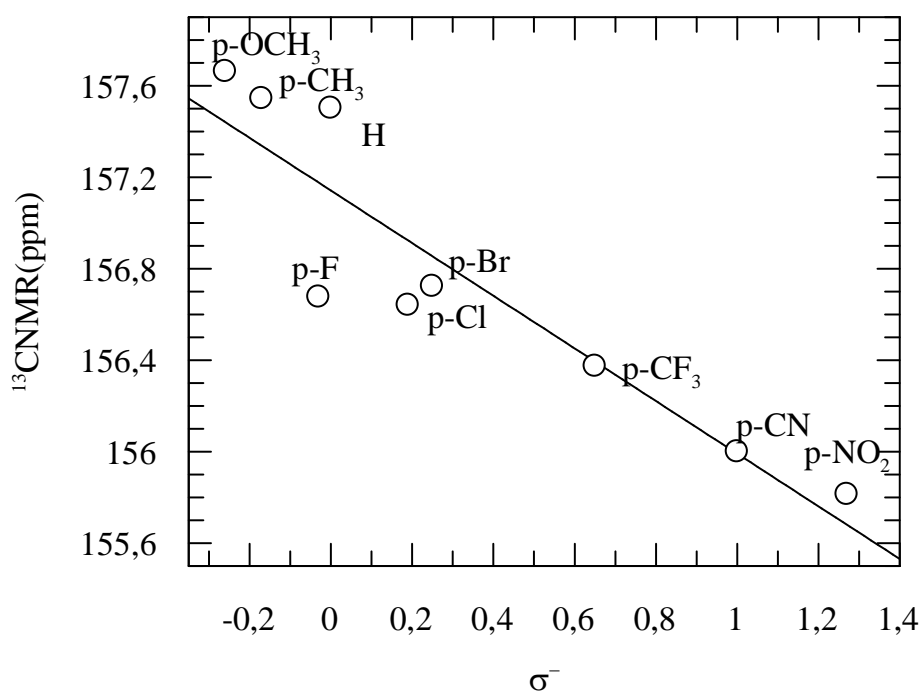
Grafikler



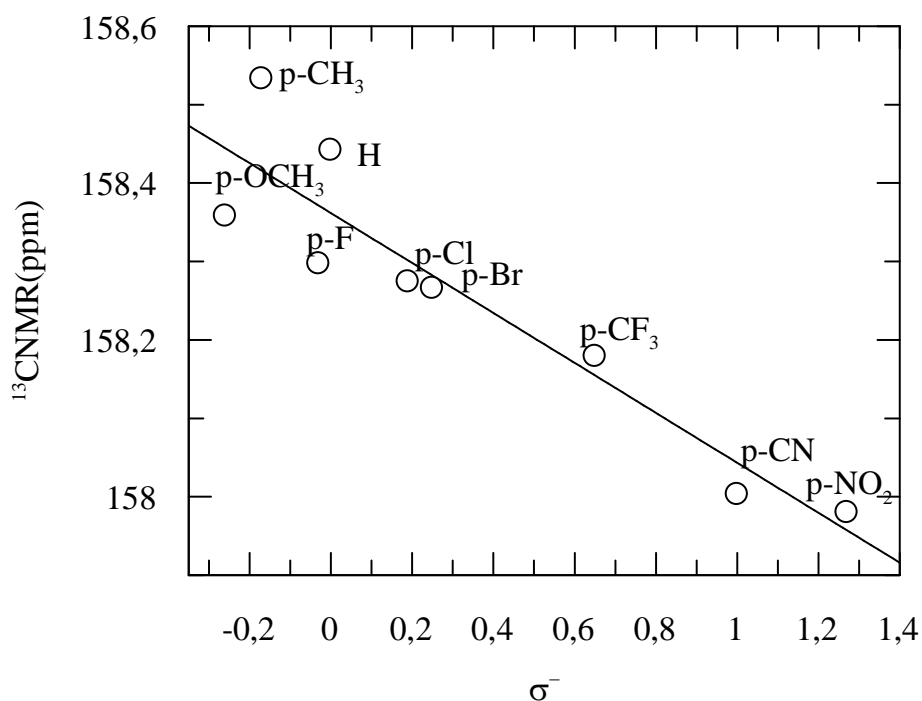
Şekil E1: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=N grubuna ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabitleri



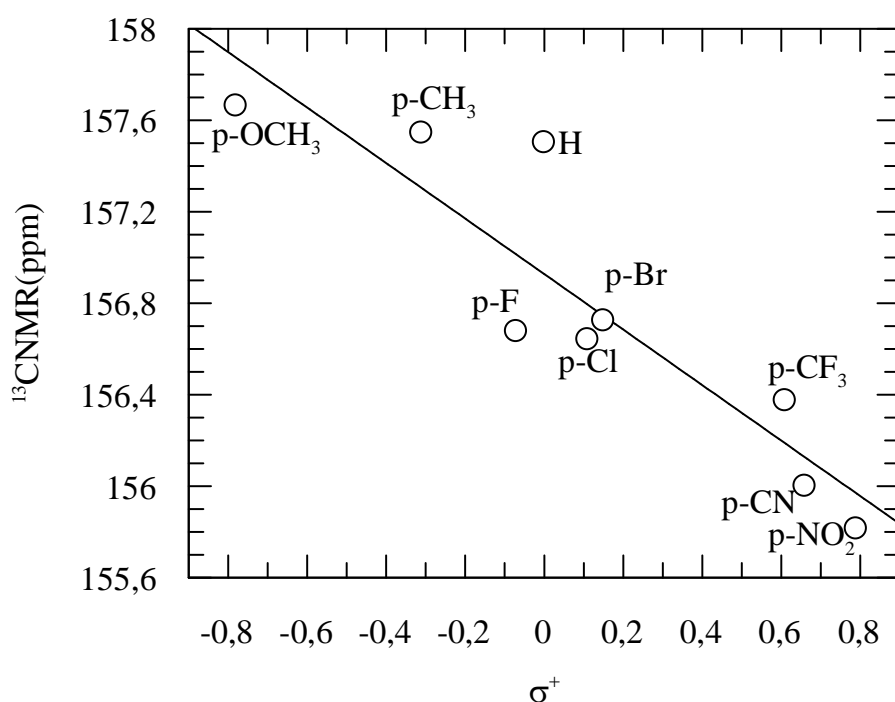
Şekil E2: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=O grubuna ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabitleri



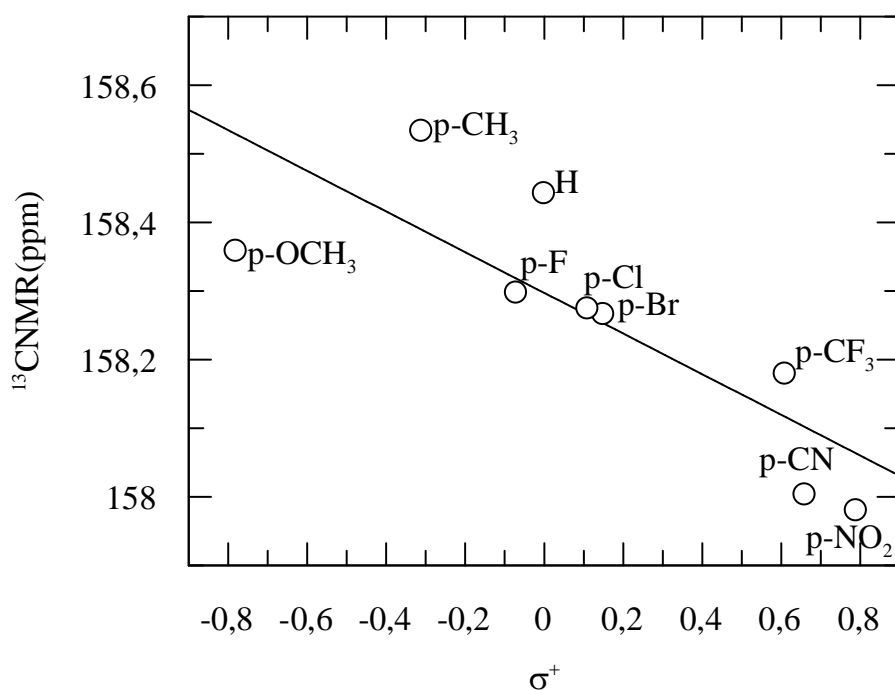
Şekil E3: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=N grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



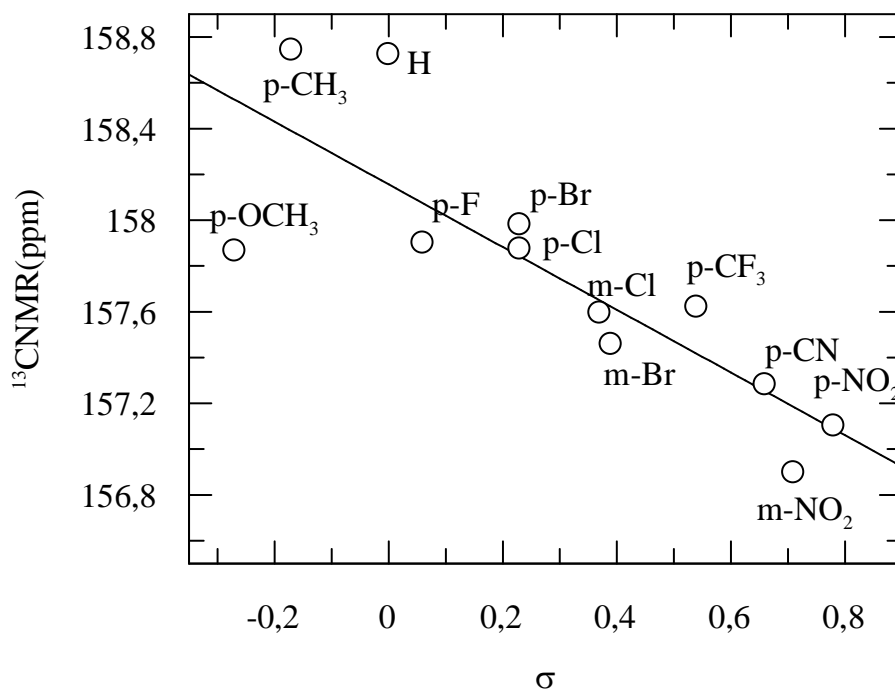
Şekil E4: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=O grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



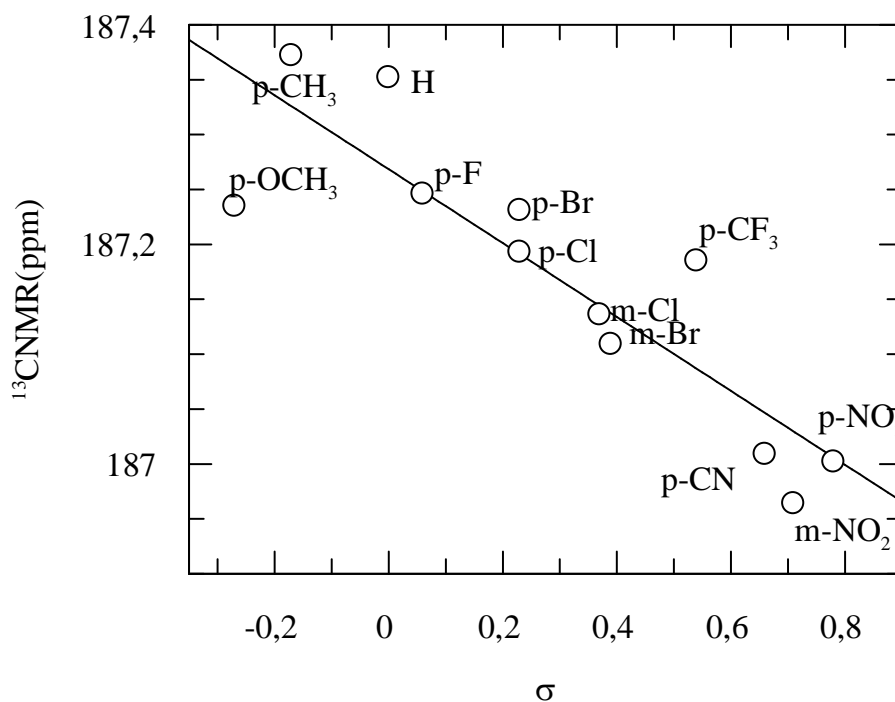
Şekil E5: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=N grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



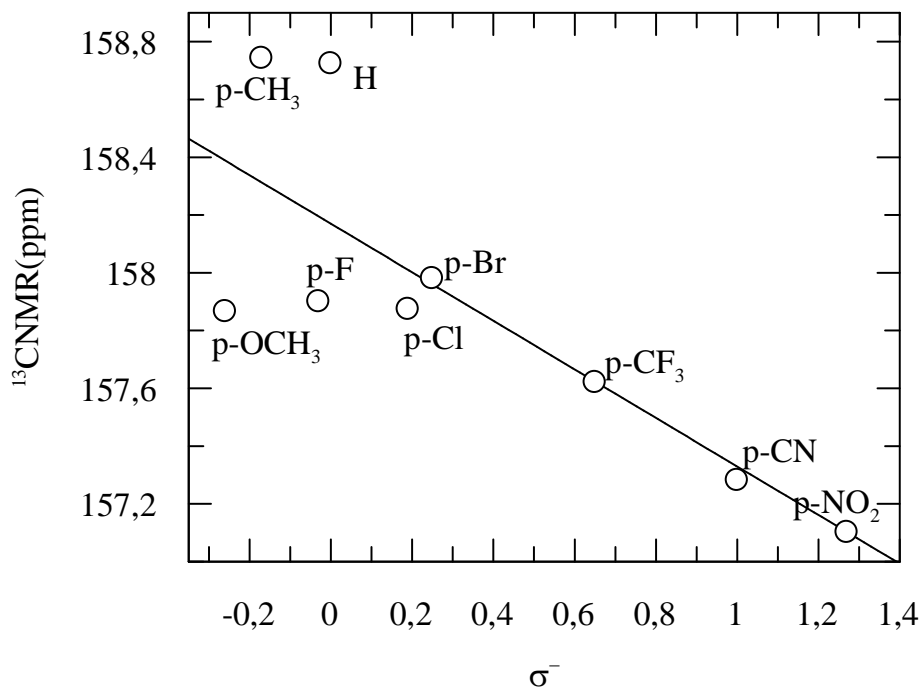
Şekil E6: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on serisinde C=O grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



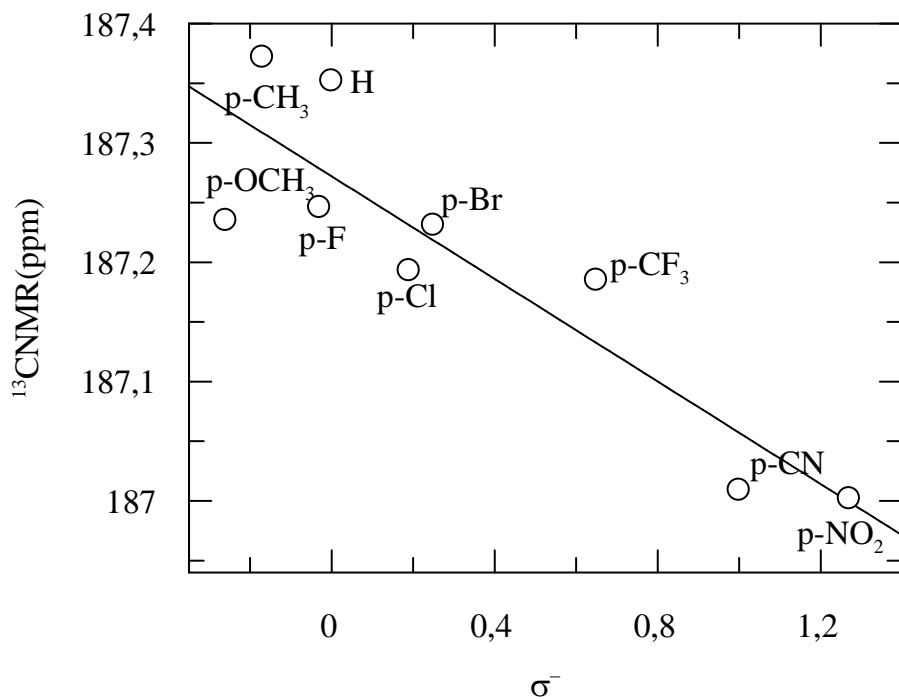
Şekil E7: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon serisinde C=N grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabitleri



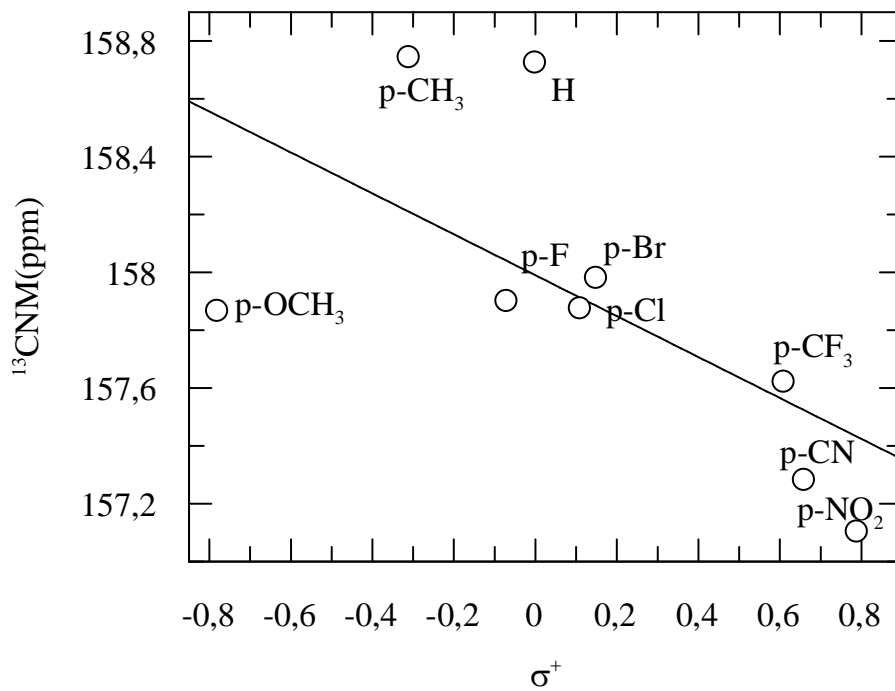
Şekil E8: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon serisinde C=S grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabitleri



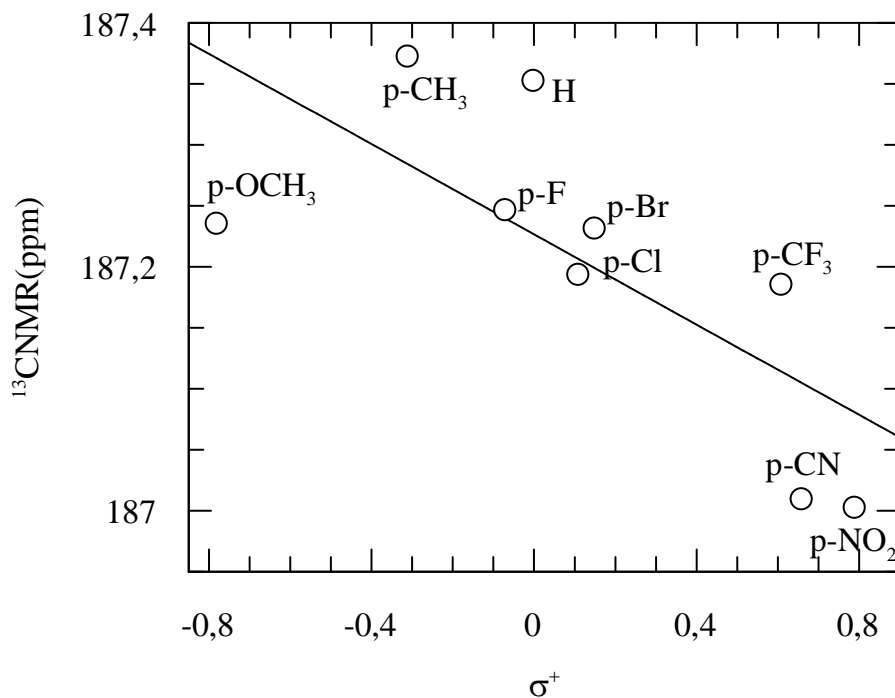
Şekil E9: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon serisinde C=N grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



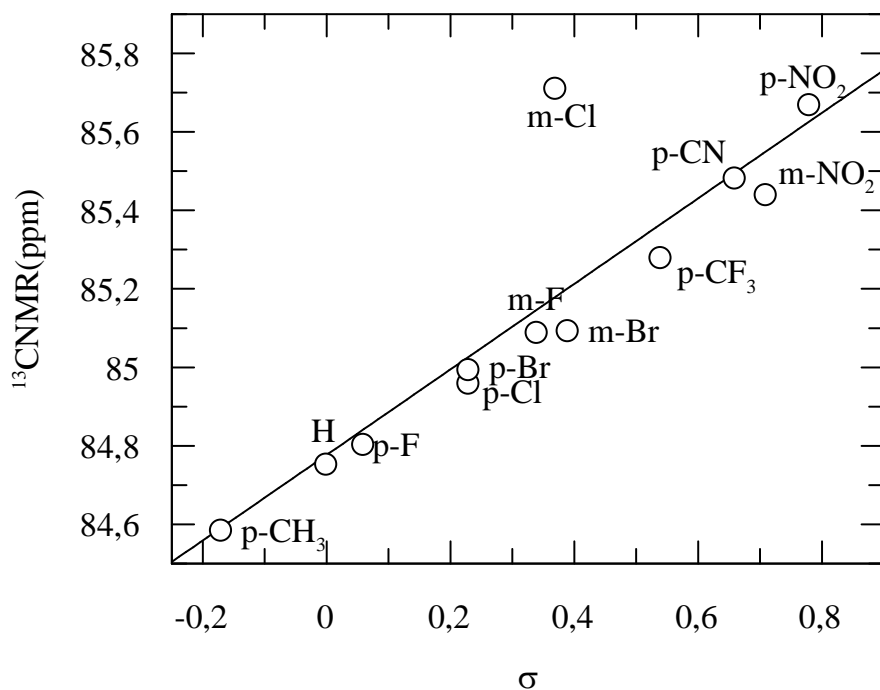
Şekil E10: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tanyon serisinde C=S grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



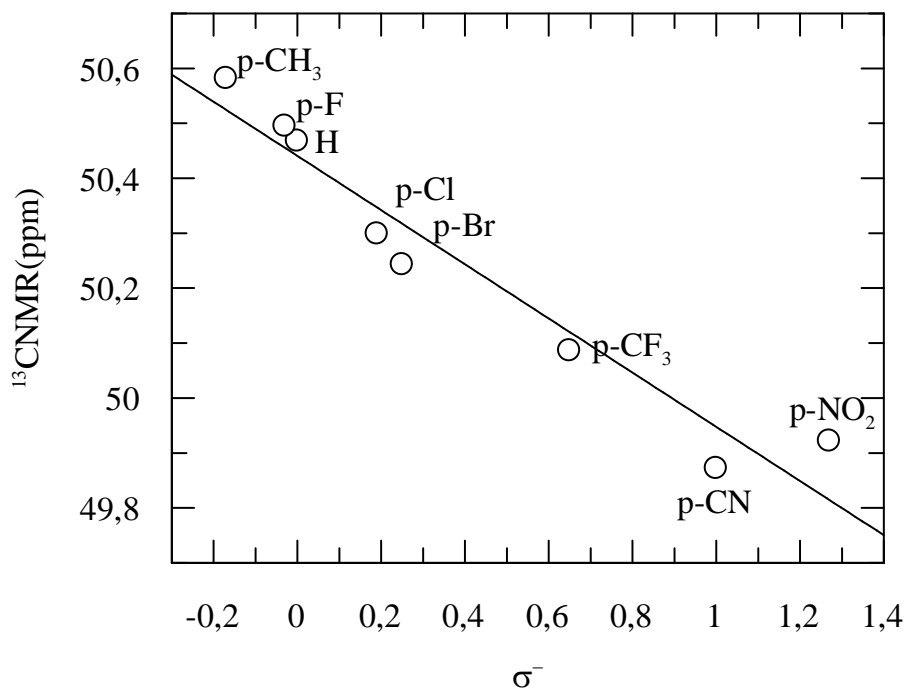
Şekil E11: 3-(süstitüe-fenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon serisinde C=N grubuna ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



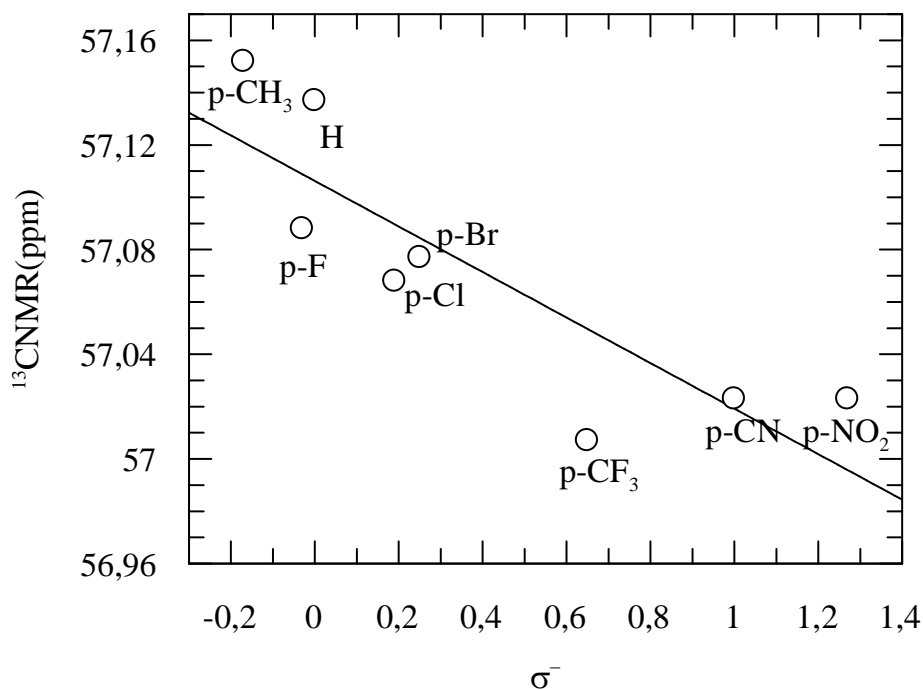
Şekil E12: 3-(süstitüefenil)-4-(*m*-tolil)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-tiyon serisinde C=S grubuna ait ¹³C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



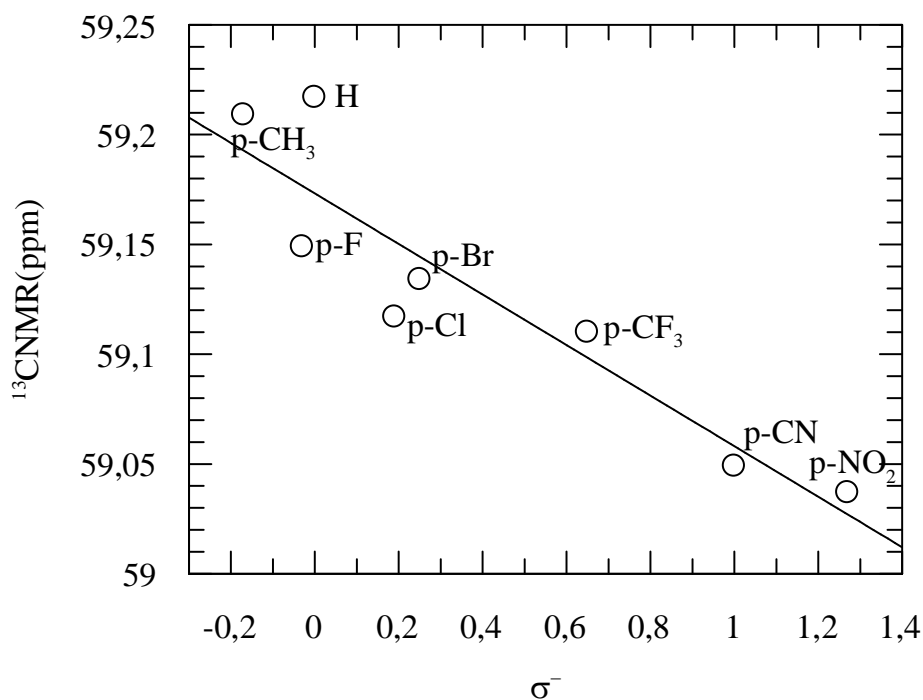
Şekil E13: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C14'e ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ süstitüent sabitleri



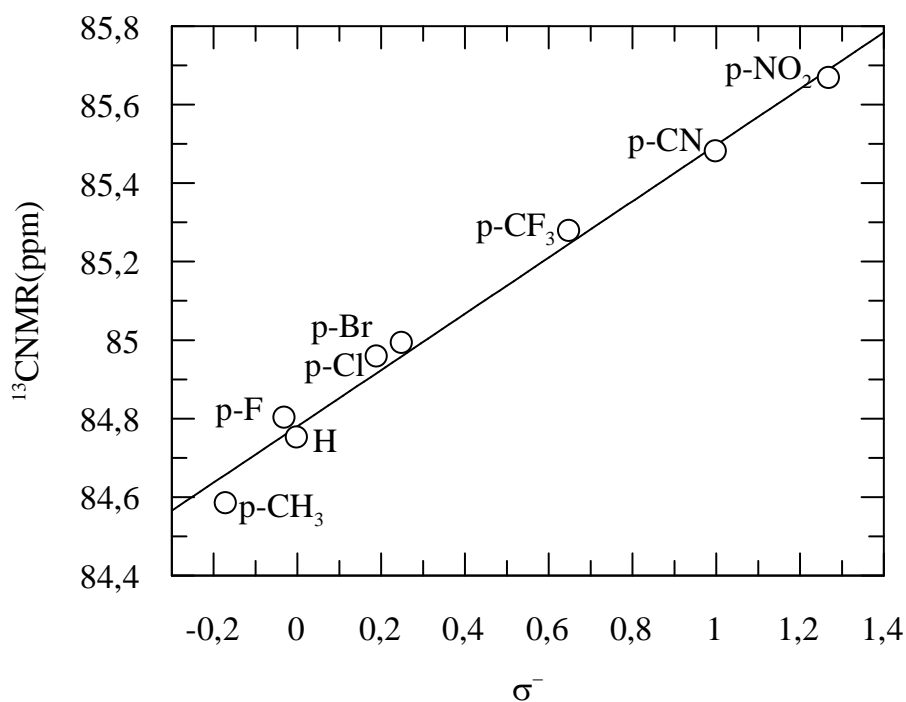
Şekil E14: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C4'e ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



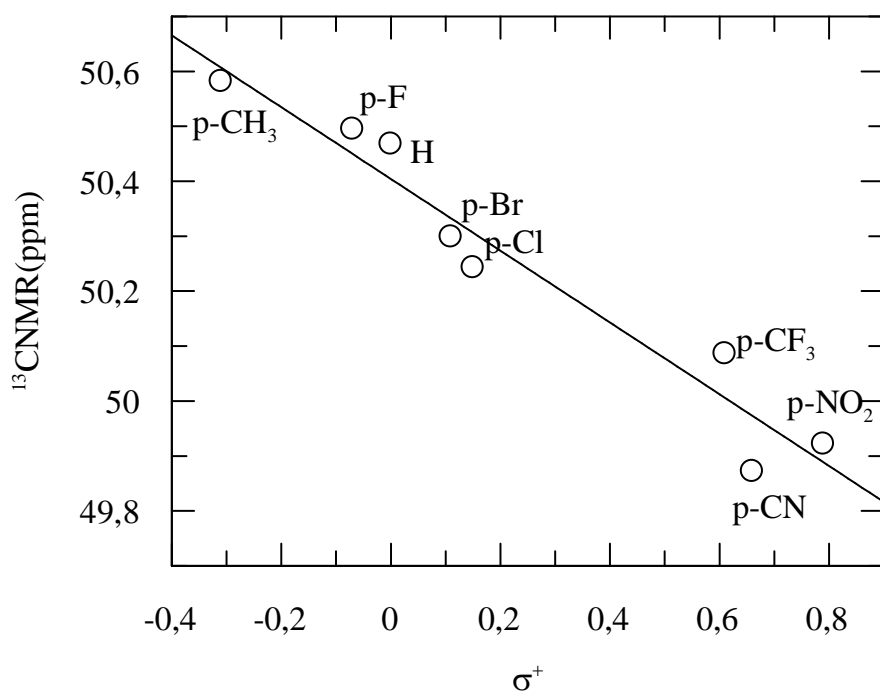
Şekil E15: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C5'ya ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



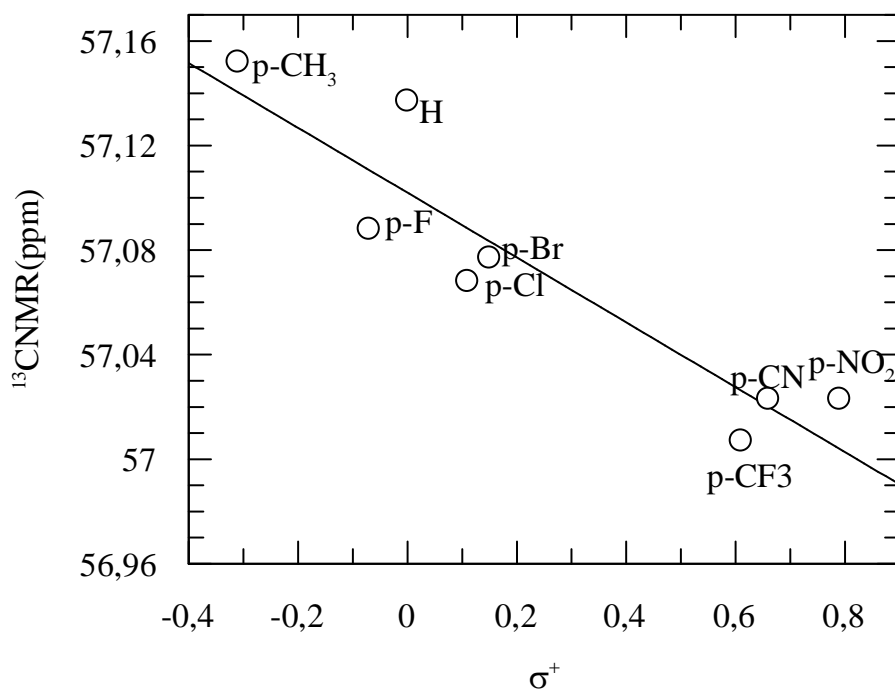
Şekil E16: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C12'ye ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



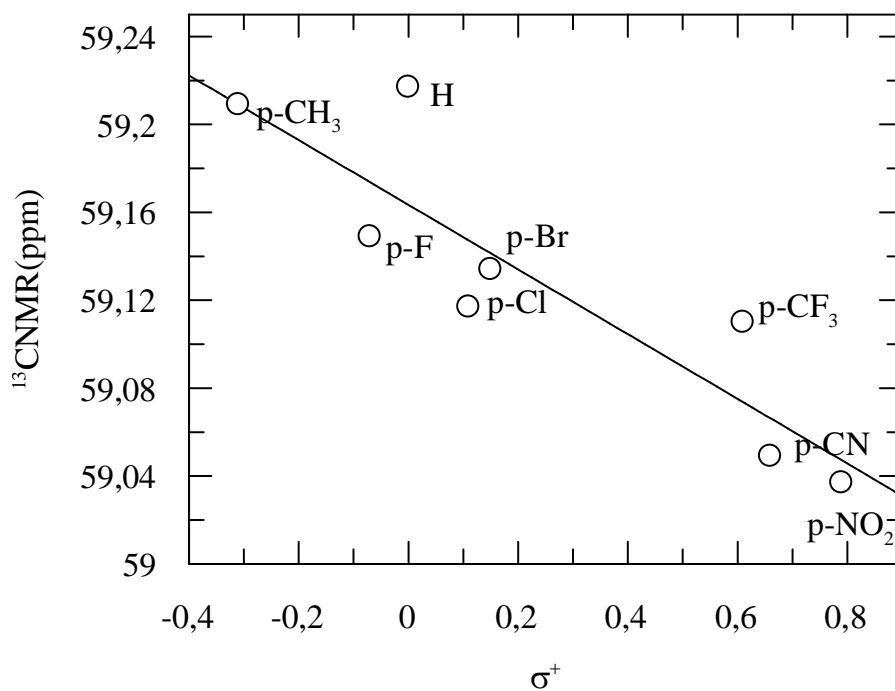
Şekil E17: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C14'e ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^- süstitüent sabitleri



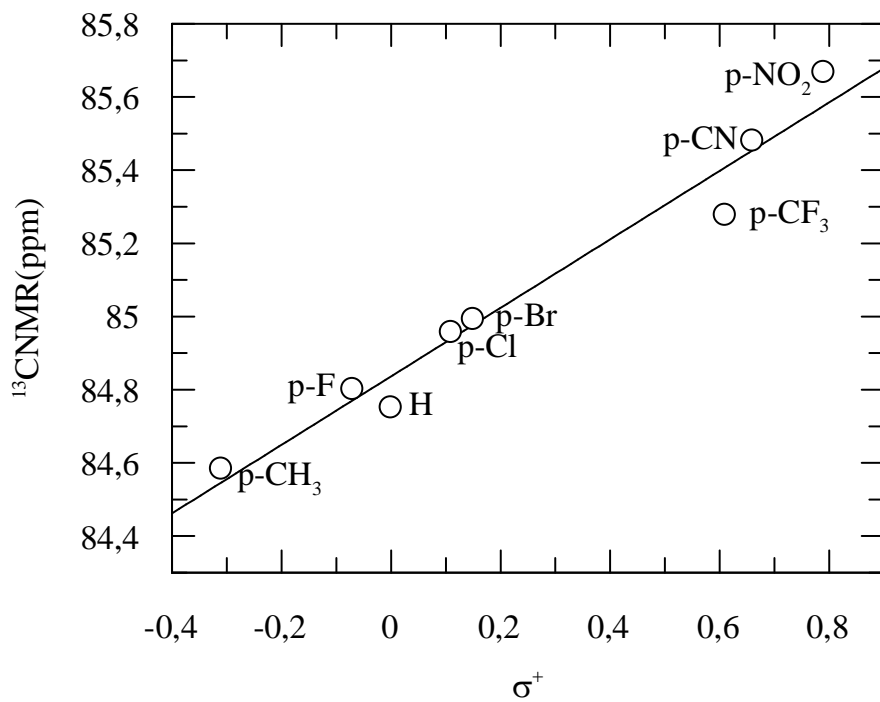
Şekil E18: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C4'e ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



Şekil E19: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C5'ya ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitütent sabitleri



Şekil E20: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C12'ye ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitütent sabitleri



Şekil E21: 3-(süstitüe-fenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol serisinde C14'e ait ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına karşı σ^+ süstitüent sabitleri



ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 1985 yılında girdiği İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünden 1989 yılında Kimya Mühendisi olarak mezun oldu. 1997-2001 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya anabilim dalı'nda Yüksek Lisans eğitimini tamamladı. 1998 yılından beri Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmakta olup, evli ve iki çocuk annesidir.

