

ARALIK 2019

Yüksek Lisans Tezi - Kimya

ŞEYMA ECE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

4-(MORFOLİN-4-İL)ANİLİNDEN TÜREYEN AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

KİMYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞEYMA ECE

ARALIK 2019

**4-(MORFOLİN-4-İL)ANİLİNDEN TÜREYEN AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Şeyma ECE

Aralık 2019



© 2019 [Şeyma ECE]

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Başlığı: 4-(Morfolin-4-il)anilinden Türeyen Amit Bileşiklerinin Sentezi ve
Karakterizasyonu

Öğrencinin Adı Soyadı: Şeyma ECE

Sınav Tarihi:

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. A. Necmeddin YAZICI

FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.

Prof. Dr. Hüseyin ZENGİN

Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmzası

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

.....

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

.....

Dr. Öğr. Üyesi Bedriye Seda AKTAR

.....

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Şeyma ECE

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 4-(MORPHOLIN-4-YL)ANILINE DERIVED AMIDE COMPOUNDS

ECE, Şeyma

M.Sc.in Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

December 2019

74 pages

In this study, starting material which was 2-chloro-*N*-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]acetamide [I], was synthesized from the reaction of 4-(morpholin-4-yl)aniline with chloroacetyl chloride. This amide compound [I] was reacted with different amines such as morpholine, aniline, 4- (trifluoromethoxy)aniline, 4-chloroaniline, 4-methylthioaniline, 4-fluoroaniline, 4- (trifluoro-methylthio)aniline, piperidine, 4-nitroaniline, p-anisidine in anhydrous acetone medium to synthesize nine new amide derivatives. The physical and chemical properties of the synthesized compounds were characterized by methods such as melting point determination, Elemental Analysis, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H NMR and ^{13}C NMR), Liquid Chromatography –Mass Spectroscopy (LC-MS) and Infrared Spectroscopy (FT-IR).

Key Words: Amide, Amine, Morpholine.

ÖZET

4-(MORFOLİN-4-İL)ANİLİNDEN TÜREYEN AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ECE, Şeyma
Yüksek Lisans Tezi, Kimya
Danışman: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Aralık 2019
74 sayfa

Bu çalışmada 4-(morfolin-4-il)anilinin, kloroasetil klorür ile reaksiyonundan 2-kloro-*N*-[4-(morfolin-4-il)fenil]asetamit [I] bileşiği olan başlangıç maddesi sentezlenmiştir. Bu amit bileşiği [I], dokuz yeni amit türevi bileşikler sentezlenmek için susuz asetonlu ortamda morfolin, anilin, 4-(triflorometoksi)anilin, 4-kloroanilin, 4-metiltiyoanilin, 4-floroanilin, 4-(triflorometiltiyo)anilin, piperidin, 4-nitroanilin, p-anisidin gibi farklı aminler ile reaksiyona sokuldu. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri erime noktası tayini, elementel analiz, Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (¹H NMR ve ¹³C NMR), Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (LC-MS) ve Infrared Spektroskopisi (FT-IR) gibi yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amit, Amin, Morfolin



*Başta **BABAM** olmak üzere*

***TÜM AİLEME** ithafen,*

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimimin baŐlangıcından bu yana engin bilgisini ve değerli katkılarını benden esirgemeyen, tez konusunun belirlenmesinde, çalıŐmanın yürütülmesinde, yazım aşamasında beni yönlendiren, pozitif enerjisinden, hoŐgörüsünden her zaman yararlandığım öğrencisi olmaktan onur duyduğum danışman hocam sayın Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye sonsuz minnet ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmalarımnda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. AyŐegöl İYİDOĞAN'a teşekkür ederim.

Akademik olarak kendimi geliŐtirmemde temel basamağı oluşturan değerli bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Laboratuvar çalıŐmalarımnda yardımlarını esirgemeyen ArŐ. Gör. Dr. Dilek BÜYÜKBEŐE, Dr. Nurcan KARAMAN'a teşekkür ederim.

Son olarak, bana anlam katan üzerimde maddi manevi desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan ve her zaman yanımda olarak tüm sıkıntılarımı paylaşan en değerlim biricik AİLEME'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ABSTRACT	v
ÖZET.....	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xvi
SİMGELER LİSTESİ.....	xxi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xxii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.....	2
KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1 Morfolinin Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri.....	2
2.2 Amitlerin Özellikleri, Sentez Yöntemleri ve Farmokolojik Aktivitesi.....	5
2.3 Amitlerin Sentez Yöntemleri	7
2.3.1 Asit Klorürlerden Amit Sentezi	7
2.3.2 Asit Anhidritlerden Amit Sentezi	8
2.3.3 Esterlerden Amit Sentezi.....	8
2.3.4 Karboksilik Asitlerden ve Amonyum Karboksilattan Amit Sentezi	9

2.3.5 Karboksilik Asitlerden Pirolitik Yöntemle Amit Sentezi	9
2.3.6 Kloroasetil Klorür İle Yapılan Amit Sentezleri	12
2.4 Amit Grubu İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları	15
BÖLÜM 3.....	19
MATERYAL VE METOTLAR	19
3.1 Materyal	19
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
3.1.2 Kromatografik Analizler	19
3.1.3 Elementel Analizler (C,H,N,S tayini)	20
3.1.4 Erime noktası tayinleri	20
3.2 Spektral Analizler.....	20
3.2.1 FT IR Spektrumları	20
3.2.2 NMR Spektrumları.....	20
3.2.3 Kütle Spektrumları	20
3.3 Genel Sentez Yöntemleri	21
3.3.1. 2-Kloro –N-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamit [I] Sentezi	21
3.3.2. N-[4-(morfolino-4-il)fenil]-2-Süstitüe Asetamit Türevlerinin Sentezi [II-IV]	21
BÖLÜM 4.....	22
BULGULAR	22
4.1 Sentezlenen Maddeler	22
4.1.1 2-Kloro-N-[4-(morfolino-4-il)fenil] asetamit [1].....	22
4.1.2 N-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-(fenilamino)asetamit [1].....	24
4.1.3 2-[(4-Klorofenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [2].....	27
4.1.4 2-[(4-Florofenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [3].....	31

4.1.5 2-[(4-Metoksifenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [4]	33
4.1.6 2-[(4-(Metiltiyo)fenil)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [5]	36
4.1.7 N-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2- { [4-(triflorometoksi)fenil]amino } asetamit [6]	40
4.1.8 N-(Morfolinofenil)-2-[(4-(triflorometil)tiyo)fenil]amino]asetamit [7]	43
4.1.9 N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-2-(piperidin-1-il)asetamit [8]	47
4.1.10 2-(Morfolin-4-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]asetamit [9]	51
BÖLÜM 5	55
TARTIŞMA VE SONUÇ	55
5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi	55
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	59
5.3 Sülfonil Hidrazon Türevi Bileşiklerin [1-11] ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	61
5.4 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	62
5.5 Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi	63
KAYNAKLAR	66

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5.2 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları ve verimleri	58
Tablo 5.3 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] IR spektrum verileri	59
Tablo 5.4 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] ¹³ C NMR spektrum verileri.....	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 3,4-Dimetil-2-fenilmorfolin sentezi.....	3
Şekil 2.2 <i>cis</i> -2,3-disübstitüe morfolin sentezi.....	3
Şekil 2.3 (R) -2-benzilmorfolin sentezi	3
Şekil 2.4 5-Arilmorfolin-3-on türevlerinin sentezi	4
Şekil 2.5 5-Fenil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oksazin sentezi	4
Şekil 2.6 2-hidroksimorfolin sentezi.....	4
Şekil 2.7 Morfolin-2,6-dionörün sentezi.....	5
Şekil 2.8 Amit yapısının rezonans kararlılığı	5
Şekil 2.9 Amit ve aminlerin bazlığının karşılaştırılması	6
Şekil 2.10 Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağı.....	6
Şekil 2.11 Amitlerden hidroliz yoluyla karboksilliasit elde edilme reaksiyonu	6
Şekil 2.12 Asit klorürlerden amit oluşum mekanizması.....	8
Şekil 2.13 Asit anhidritlerden amit sentezi	8
Şekil 2.14 Esterlerden amit sentezi.....	9
Şekil 2.15 Karboksilik asitler ve amonyum karboksilat üzerinden amit sentezi	9
Şekil 2.16 Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit elde edilmesi.....	10
Şekil 2.17 Mandelik asitlerden sentezlenen yeni kiral amit bileşikler.....	10

Şekil 2.18 Asit klorürler ile aminlerin indiyum katalizörlüğünde amit sentezi.....	11
Şekil 2.19 Çözücüsüz ortamda lipaz katalizliğinde amit sentezi.....	11
Şekil 2.20 Silika destekli amonyum tuzlarının elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler	11
Şekil 2.21 Nunez H. ve arkadaşlarının yaptıkları sentez çalışması	12
Şekil 2.22 Benzofenon türevi bileşikler.....	12
Şekil 2.23 <i>N</i> -açıl süstitüe kinolin-2(1H)-on türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.24 1,2,4-triazin halkası taşıyan bileşiklerin sentezi.....	13
Şekil 2.25 3-Aminokinazolin-2,4-dion türevi amit bileşiklerin sentezi.....	14
Şekil 2.26 3-aril-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-4-on türevlerinin sentezi	14
Şekil 2.27 4-(piperazin-1-il)kinolin türevlerinin sentezi	14
Şekil 2.28 N-[(2S)-2-(6-metoksi-2-naftil)propiyonil]-(2S)-histidin metil ester bileşiğinin formülü	15
Şekil 2.29 N-(6-metilpiridin-2-il)-propanamit bileşiğinin formülü.....	16
Şekil 2.30 <i>N</i> -metoksi-2,2,3,3-tetrametilsiklopropankarboksiamit Bileşiğinin formülü	16
Şekil 2.31 Diklofenak amit türevi bileşiğin formülü	17
Şekil 2.32 N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamit bileşiğinin formülü.....	17
Şekil 2.33 3,4,5-Trimetoksifenilamit türevinin formülü.....	18
Şekil 2.34 Bifenil-4-karboksilikasit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il] amitbileşiğinin formülü.....	18

Şekil 2.35 Diasetil türevli L-DOPA amit bileşiğinin formülü.....	18
Şekil 4.1 Bileşik [1]'in IR spektrumu.....	23
Şekil 4.2 Bileşik [1]'in ¹ H NMR spektrumu.....	23
Şekil 4.3 Bileşik [1]'nin IR spektrumu.....	25
Şekil 4.4 Bileşik [1]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	25
Şekil 4.5 Bileşik [1]'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	26
Şekil 4.6 Bileşik [1]'nin Kütle spektrumu.....	27
Şekil 4.7 Bileşik [2]'nin IR spektrumu.....	28
Şekil 4.8 Bileşik [2]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	29
Şekil 4.9 Bileşik [2]'ün ¹³ C NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.10 Bileşik [2]'nin Kütle spektrumu.....	30
Şekil 4.11 Bileşik [3]'ün IR spektrumu.....	32
Şekil 4.12 Bileşik [3]'ün ¹ H NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.13 Bileşik [3]'ün Kütle spektrumu.....	33
Şekil 4.14 Bileşik [4]'ün IR spektrumu.....	34
Şekil 4.15 Bileşik [4]'ün ¹ H NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.16 Bileşik [4]'ün ¹³ C NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.17 Bileşik [4]'ün Kütle spektrumu.....	36
Şekil 4.18 Bileşik [5]'in IR spektrumu.....	37

Sayfa

Şekil 4.19 Bileşik [5]'in ¹ H NMR spektrumu	38
Şekil 4.20 Bileşik [5]'in ¹³ C NMR spektrumu	39
Şekil 4.21 Bileşik [5]'in Kütle spektrumu	39
Şekil 4.22 Bileşik [6]'nın IR spektrumu	41
Şekil 4.23 Bileşik [6]'nın ¹ H NMR spektrumu	41
Şekil 4.24 Bileşik [6]'nın ¹³ C NMR spektrumu	42
Şekil 4.25 Bileşik [6]'nin Kütle spektrumu	43
Şekil 4.26 Bileşik [7]'nin IR spektrumu	44
Şekil 4.27 Bileşik [7]'nin ¹ H NMR spektrumu	45
Şekil 4.28 Bileşik [7]'nin ¹³ C NMR spektrumu	46
Şekil 4.29 Bileşik [7]'nin Kütle spektrumu	47
Şekil 4.30 Bileşik [8]'un IR spektrumu	48
Şekil 4.31 Bileşik [8]'un ¹ H NMR spektrumu	49
Şekil 4.32 Bileşik [8]'un ¹³ C NMR spektrumu	50
Şekil 4.33 Bileşik [8]'un Kütle spektrumu	50
Şekil 4.34 Bileşik [9]'ün IR spektrumu	52
Şekil 4.35 Bileşik [9]'ün ¹ H NMR spektrumu	52
Şekil 4.36 Bileşik [9]'ün ¹³ C NMR spektrumu	53
Şekil 4.37 Bileşik [9]'ün Kütle spektrumu	54

Şekil 5.1 Asetamitlerin Sentez Şeması	55
	Sayfa
Şekil 5.2 Asetamit sentezi reaksiyon mekanizması	56
Şekil 5.3 2-Kloro-N-[4-(morfolino-4-il)fenil]asetamit [I] bileşiğinin FT IR spektrumunun değerlendirilmesi.....	60
Şekil 5.4 N-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-{[4-(triflorometoksi)fenil]amino} asetamit [1] bileşiğinin FT IR spektrumunun değerlendirilmesi	60
Şekil 5.5 2-Kloro-N-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit bileşiğinin [I] 1H NMR spektrumunun değerlendirilmesi.....	61
Şekil 5.6 N-[4-(morfolino-4-il) fenil]-2-{[4-(triflorometoksi) fenil]amino} asetamit bileşiğinin [1] ¹ H NMR spektrumunun değerlendirilmesi.....	62

SİMGELER LİSTESİ

Δ	Isı
Hz	Hertz
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad
<i>J</i>	Etkileşme sabiti
Me	Metil
Et	Etil
MW	Mikrodalga ışını
ppm	Milyonda bir
ν_{maks}	Maksimum dalga sayısı
λ_{maks}	Maksimum dalga boyu
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
m	Multiplet

KISALTMALAR LİSTESİ

μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
g	Gram
cm^3	Santimetreküp
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
Ç.S.	Çözücü sistemi
dk.	Dakika
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO-d_6	Döterodimetilsülfoksit
e.n.	Erime noktası
FT IR	Fourier transform infrared
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Son dönemlerde azot atomu içeren heterosiklik yapılar ve fonksiyonel gruplar, yüksek terapötik etkilere sahip olduklarından dolayı birçok bilim insanının dikkatini çekmektedirler. Doğal ve sentetik yolla elde edilen bu azotlu bileşiklerin çok fazla sayıda farmakolojik özellikler göstermeleri, kemoterapötik ve farmakoterapötik ajanlar olarak kullanılmalara sebep olmaktadır.

Bu tez kapsamında, azotlu heterosiklik yapı olarak morfolin halkası ve amit fonksiyonel grubu içeren yeni bir seri bileşik tasarlanmıştır. Bilindiği gibi amit grubu, medisinal ve organik kimya açısından değerlendirildiğinde, birçok doğal ürünün, ilaçların ve diğer biyolojik aktif bileşiklerin yapısında yer alan önemli fonksiyonel gruptur.

Bu tez kapsamında başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-(morfolin-4-il)anilin, kloroasetil klorür ile reaksiyonundan elde edilen amit türevlerinin primer veya sekonder aminler ile reaksiyonundan oluşan yeni bileşikler, yapılarında hem amit hem de amin fonksiyonel grupları içermektedir. Bu bağlamda sentezlenen bileşiklerin başta antimikrobiyal aktivite olmak üzere farklı biyolojik aktiviteler göstermesi mümkündür. Bu yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmaktadır.

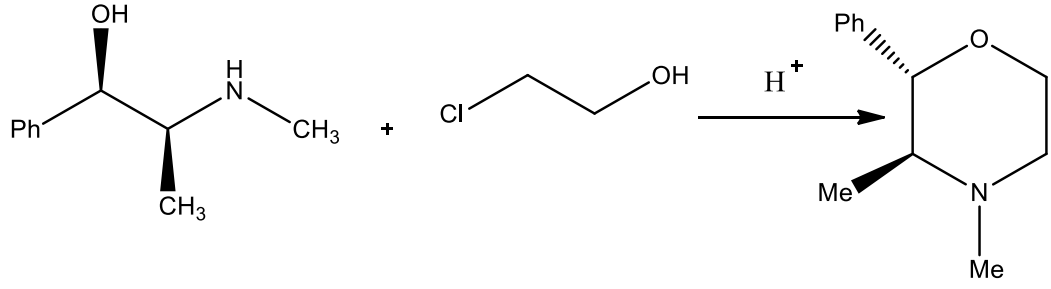
BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Morfolinin Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri

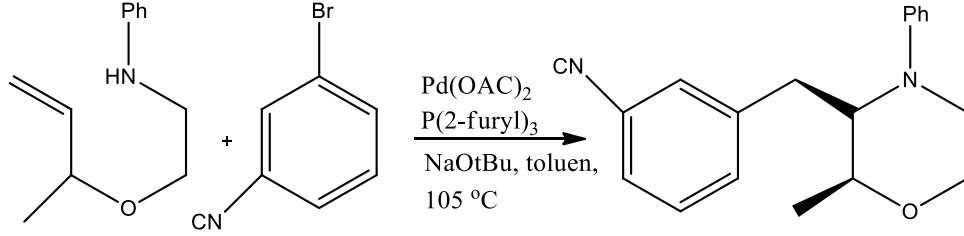
Morfolin ve türevleri, organik sentezde yaygın olarak kullanılan önemli bir heterosiklik yapıdır. Morfolin halkasının medisinai ve organik kimya açısından popüler olmasının birçok nedeni bulunmaktadır. Öncelikle morfolin çekirdeğindeki azot atomunun haricinde yapıdaki oksijen atomu, reseptörler ile verici-alıcı (donor-akseptör) tipi etkileşimlerde, bağlanmayı artırıcı etki göstermektedirler. Ayrıca oksijen atomunun elektronegatif etkisi, azot atomunun bazikliğini düşürmektedir. Poligonafolin, kelonin, akortatarin gibi alkaloidlerin yapısında yer alan morfolin çekirdeği doğal ürünlerden izole edilmekle birlikte organik sentezlerde de çok geniş kullanım alanına sahiptir. Morfolin, sentez çalışmalarında ortamı bazikleştirmek amacıyla, *N*-alkilleyici ajan olarak, katalizör ve kiral yardımcı bileşiği olarak kullanılmaktadır. Ayrıca morfolin, enantiomerik olarak saf α -amino asitler, β -amino alkoller ve peptidlerin hazırlanması için başlangıç materyali olarak seçilmiş sentetik ara madde olarak da tercih edilmektedir.

Amino asitler, amino alkoller, epoksitler, olefinler, karbohidratlar, vinil sülfonyum tuzları ve çeşitli metal katalizörleri kullanılarak morfolin halkasının senteziningerçekleştirilmesi mümkündür. İlk olarak 1956 yılında amino alkollerden enantiyomerik olarak saf bir morfolin halkasının sentezi bildirilmiştir. Metilamino-1-fenil-propan-1-ol (*L*-Efedrin), 3,4-dimetil-2-fenilmorfolin verecek şekilde kloroetanol ile reaksiyona sokulmuştur (Al-Ghorbani vd., 2015).



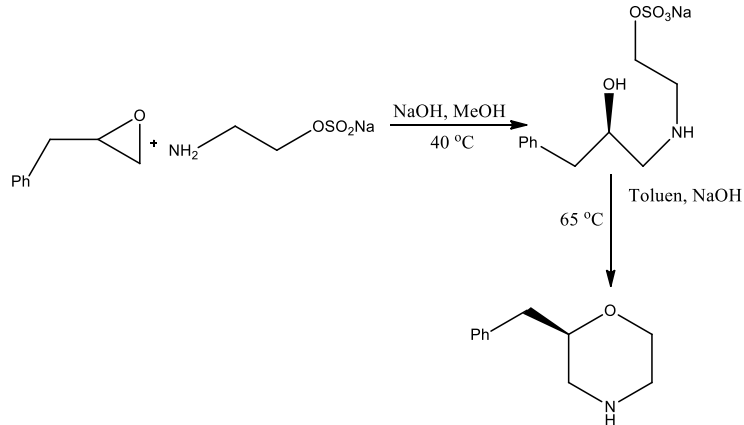
Şekil 2.1 3,4-Dimetil-2-fenilmorfolin sentezi

Leathen ve arkadaşları (2009), [2-(1-metil-aliloksi)etil]fenilamin ve 3-bromobenzo-nitrilin palladyum tuzları katalizörlüğünde siklizasyonu ile *cis*-2,3-disüstitüe morfolin halkasını tek stereoisomerler halinde sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2 *cis*-2,3-disüstitüe morfolin sentezi

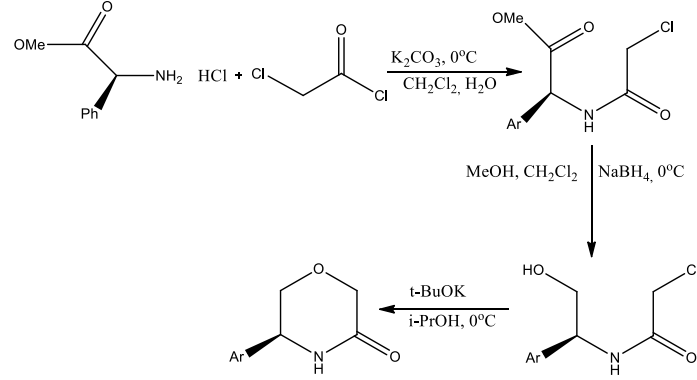
Başka bir yöntemde ise morfolin halkasını oluşturmak için bazik koşullar altında epoksit halkasının açılmasıyla etanolamin sülfonat ile tepkimesinden oluşan sülfat esterinin halkalaşması sonucunda (*R*)-2-benzilmorfolinin eldesi gerçekleştirilmiştir (Al-Ghorbani vd., 2015).



Şekil 2.3 (*R*)-2-benzilmorfolin sentezi

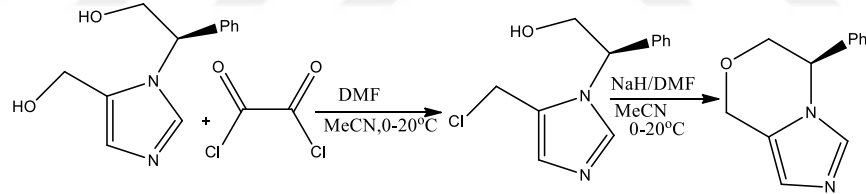
Süstitüe morfolin türevlerinin sentezi için (2-kloroasetilamino)benzil-asetik asit metil ester verecek şekilde *L*-fenilalanin metil ester hidroklorürün kloroasetilklörür ile reaksiyonu gerçekleştirildi. NaBH₄ ile indirgenmesi sonucu 2-kloro-*N*-(2-

hidroksi-1-fenil-etil) -asetamit elde edildi ve izopropil alkol içinde potasyum tert-butoksit ile muamele edilerek 5-arilmorfolin-3-on tepkimesinin iyi bir verimle gerçekleşmesi sağlanmıştır (Al-Ghorbani vd., 2015).



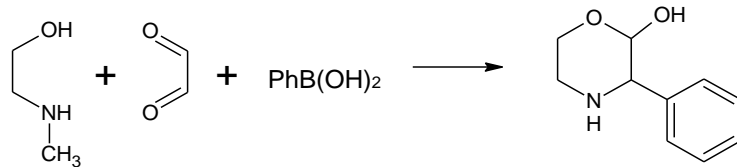
Şekil 2.4 5-Arilmorfolin-3-on türevlerinin sentezi

Matsuoka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 2-(5-hidroksimetil-imidazol-1-il)-2-feniletanol ve oksalil klorür ile reaksiyonundan elde ettikleri bileşiğin, sodyum hidrür ile siklizasyonu sonucu imidazol halkasına kondanse morfolin yapısındaki 5-fenil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[5,1-*c*] [1,4]oksazin yapısını elde etmişlerdir (Matsuoka vd., 2008).



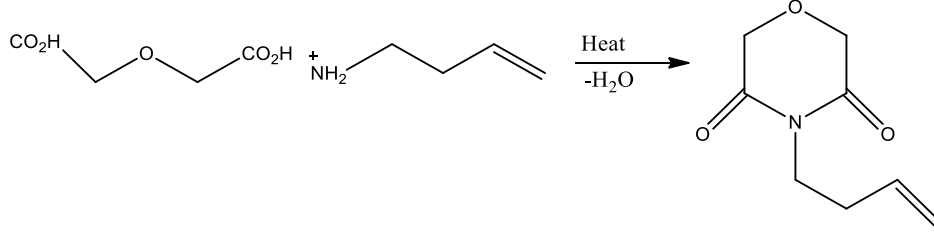
Şekil 2.5 5-Fenil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin sentezi

Berree ve arkadaşları, morfolin türevlerinin sentezi için, üç bileşenli Petasis eşleştirme reaksiyonu ile metil-korumalı amino alkol, etandial ve fenil boronik asit reaksiyona girerek 2-hidroksimorfolin sentezlenmiştir (Berree vd., 2001).



Şekil 2.6 2-hidroksimorfolin sentezi

Bir başka çalışmada, morfolin-2,6-dion sentezi için karboksimetoksi-asetik asit ile but-3-enilamin ısıtılarak halka yapması gerçekleştirilmiştir (Al-Ghorbani vd.,2015).

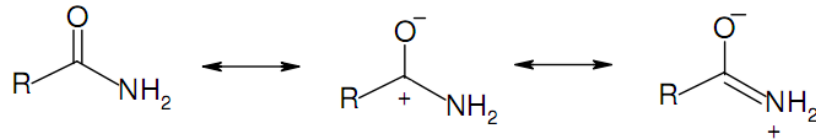


Şekil 2.7 Morfolin-2,6-dion sentezi

2.2 Amitlerin Özellikleri, Sentez Yöntemleri ve FarmakolojikAktivitesi

Amitlerin isimlendirilmesinde, karboksilli asidin isminin sonundaki -ik asit veya -oik asit son ekinin yerine amit kelimesinin eklenmektedir. Azot yapısında azota bağlı bir grup bulunmadığında bu yapı birincil (primer) amit olarak tanımlanır. Azota bağlı tek bir grup varsa ikincil (sekonder) amit, iki grup varsa üçüncül (tersiyer) amit olarak tanımlanır. Sekonder ve tersiyer amitlerde, azot atomu bağlı grupların bulunduğu durumlarda süstitüent adının başına *N*- veya *N,N*- ön eki ilave edilerek isimlendirme yapılmaktadır.

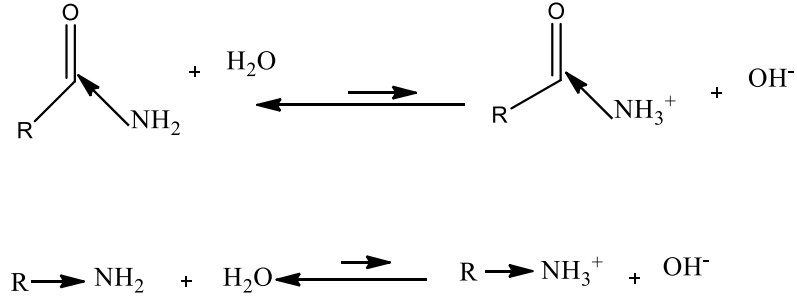
Amitler ile aminlerin bazlıkları karşılaştırıldığında, her iki yapıda da azot atomu bulunmasına rağmen amitler zayıf baz karakterindedirler. Amitlerin, aminlerden daha zayıf baz özelliği göstermesinin nedenleri ise rezonans ve indüktif etkiler ile açıklanabilmektedir. Amit yapısındaki karbonil grubu ile azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti rezonansa girmekte ve amit yapısını kararlı kılmaktadır.



Şekil 2.8 Amit yapısının rezonans kararlılığı

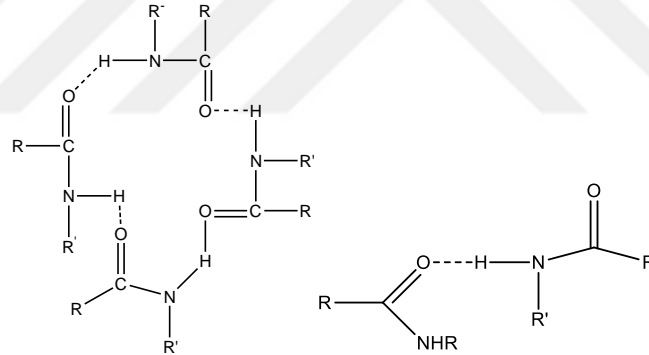
Ayrıca, amit yapısındaki karbonil grubunun kuvvetli elektron çekmesi nedeniyle azot atomu üzerindeki bağ yapmamış elektron çiftinin çekilmesiyle negatif yük birikimi

azalmaktadır. Amit ve aminlerin su ile olan tepkimelerinde, amit ile olan tepkime dengesi, amin ile olan dengeye göre daha fazla sola kayması, aminin amitten daha güçlü bir baz olduğunu desteklemektedir (Pandeya vd., 2002).



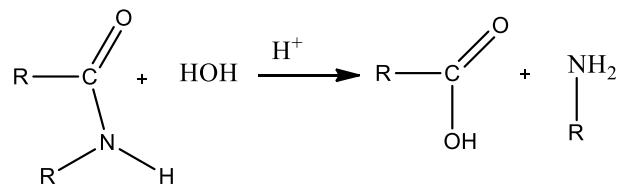
Şekil 2.9 Amit ve aminlerin bazlığının karşılaştırılması

Hidrojen Bağı; Primer ve sekonder amitler molekül içi ve molekül arası hidrojen bağları oluşturabildikleri için kaynama ve erime noktaları yüksektir. Molekül içi hidrojen bağları oluşturamayan tersiyer amitlerin erime ve kaynama noktaları daha düşüktür.



Şekil 2.10 Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağı

Amitlerin Hidrolizi; Amitler sulu asit veya baz çözeltileri ile ısıtıldığında hidroliz olurlar ve karşılık gelen karboksilli asitler ve aminler (veya amonyak) meydana gelmektedir. Amit hidrolizi, bu iki yöntemde de kendisine karşılık gelen ester hidrolizinden daha yavaş gerçekleşmektedir.



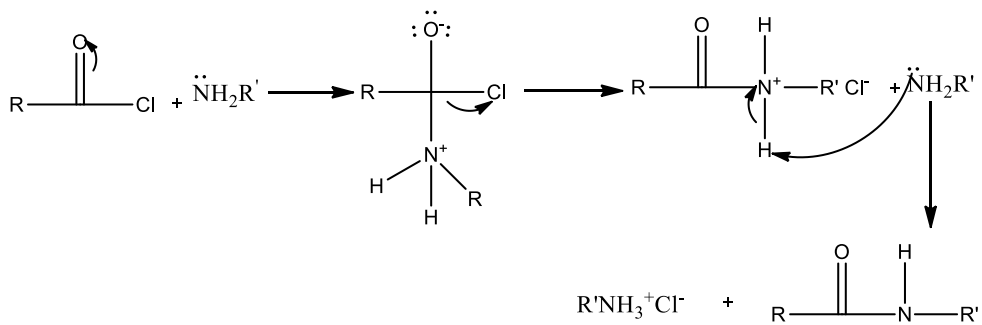
Şekil 2.11 Amitlerden hidroliz yoluyla karboksilli asit elde edilme reaksiyonu

2.3 Amitlerin Sentez Yöntemleri

Amitlerin elde edilmesi için birçok yöntem vardır. Amitler ya karboksilik asitlerin aminlerle doğrudan reaksiyonuyla elde edilir ya da karboksilik asitler önce aktifleştirilir, sonra aminlerle etkileştirilerek amit elde edilir. Karboksilik asitler, asit klorür, asit anhidrit, açıl azit ve aktif esterler gibi daha reaktif bir fonksiyonel gruba dönüştürülerek aktifleştirilebilir. Bu yöntemlerin hepsinde açıl karbonuna, amonyak yada aminin bağlandığı nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonu gerçekleşir. Beklendiği gibi asit klorürleri en etkin, karboksilat anyonları ise en az etkin olan türevlerdir. Ancak bu asit türevlerinin izolasyonu ve saflaştırılması özellikle bu türevler kararsız olduklarında çok zor olmaktadır. Alternatif olarak karboksil grubu reaksiyon ortamında *N,N'*-disikloheksilkarbodiimit (DCC), $TiCl_4$, aktif fosfat, iki değerlikli kalay reaktifleri (Örn; $Sn[N(TMS)_2]_2$ bileşiği), *N*-halosüksinimid/ Ph_3P , CCl_3CN/PPh_3 , Lawesson reaktifi gibi bazı kapling reaktifleri kullanılarak aktif hale getirilebilir. Kapling reaktifi, asidin karboksil grubuyla reaksiyona girerek nükleofilik katılma-ayrılmayı etkinleştirir ve amit oluşumunu kolaylaştırır. Ancak kapling reaktifleri çoğunlukla pahalı olduğundan bu reaktifleri kullanmak işlem maliyetini artırır. Ayrıca her iki yaklaşımda da iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen bu işlemler zaman alıcıdır.

2.3.1 Asit Klorürlerden Amit Sentezi

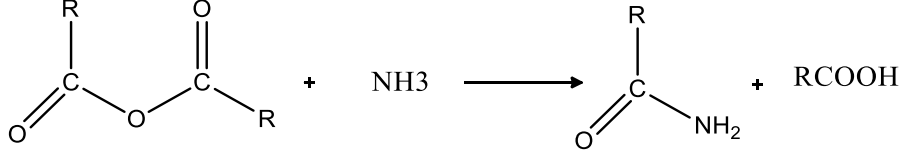
Amonyak, primer ve sekonder aminler asit klorürler ile oda sıcaklığında veya daha düşük sıcaklıklarda hızla reaksiyon vererek yüksek verimle amitleri elde etmek mümkündür. Açığa çıkan hidroklorik asidi (HCl) nötralleştirmek için reaksiyonda kullanılan amonyak veya aminin fazlası veya bir başka baz kullanılır.



Şekil 2.12 Asit klorürlerden amit oluşum mekanizması

2.3.2 Asit Anhidritlerden Amit Sentezi

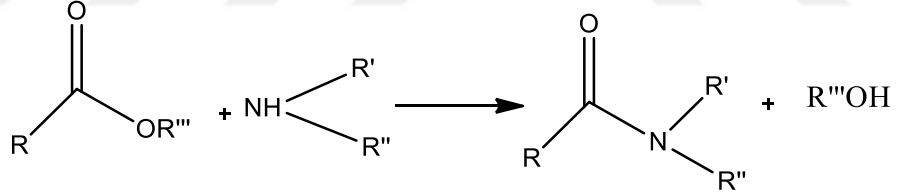
Asit anhidritlerin, amonyak, primer ve sekonder aminler ile reaksiyonu sonucunda amitler oluşmaktadır. Bu reaksiyon, ester ve asit klorürlerin amin ve amonyak ile verdiği reaksiyonlara benzemektedir.



Şekil 2.13 Asit anhidritlerden amit sentezi

2.3.3 Esterlerden Amit Sentezi

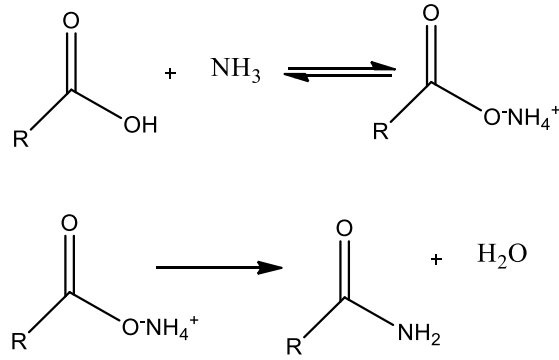
Esterlerin yapısındaki karbonil grubu üzerinden nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonu vererek amonyak, primer ve sekonder aminler ile etkileştirildiklerinde amitler meydana gelmektedir. Bu reaksiyonlar, asit anhidritlerin ve açıl klorürlerin aminler ile verdikleri reaksiyonlarına göre daha yavaş gerçekleşmektedir.



Şekil 2.14 Esterlerden amit sentezi

2.3.4 Karboksilik Asitlerden ve Amonyum Karboksilattan Amit Sentezi

Karboksilik asitlerin sulu amonyak çözeltisi ile reaksiyonu sonucunda oluşan amonyumkarboksilatın nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonlarındaki etkinliği azdır ve sulu çözeltilerde amit oluşumu gerçekleşmez. Amit oluşumu için su buharlaştırıldıktan sonra kuru tuz ile ısıtılır ve su ayrılması ile reaksiyon sonuçlandırılır.

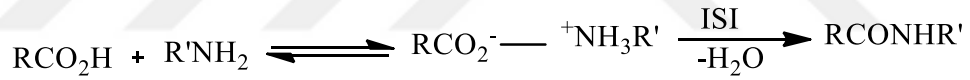


Şekil 2.15 Karboksilik asitler ve amonyum karboksilat üzerinden amit sentezi

Bir başka amit eldesi ise karboksilik asidin karboksil grubuyla amonyak veya aminlerindisikloheksilkarbodiimit (DCC) katalizörlüğündetepkimeye girmesidir.

2.3.5 Karboksilik Asitlerden Pirolitik Yöntemle Amit Sentezi

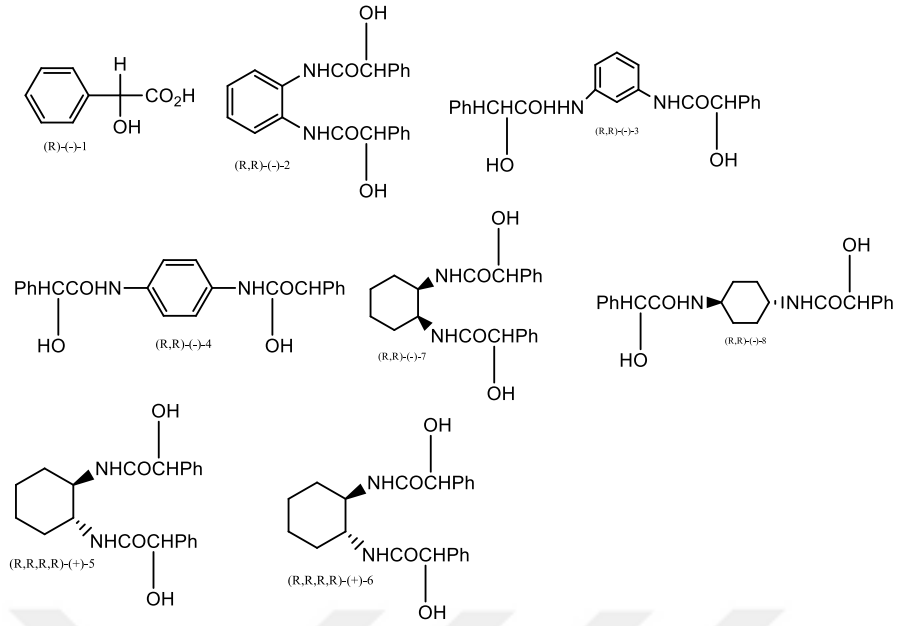
Çözücüsüz ortamda karboksilik asit ile aminin reaksiyonundan elde edilen tuzun pirolizinden amitler sentezlenebilmektedir. Bu yöntemde yüksek sıcaklık gerektiğinden klasik sentez koşulları yerine mikrodalga yöntemi kullanılarak daha yüksek ısı ve daha kısa sürede amit sentezi mümkün kılınmıştır.



Şekil 2.16 Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit elde edilmesi

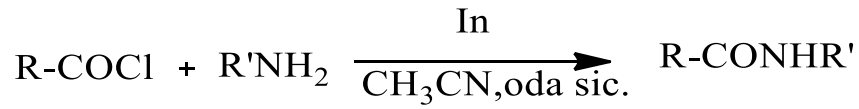
Amit sentezinde kullanılan yöntemler ile ilgili olarak aşağıda birkaç literatür örnek olarak verilmiştir.

Tanaka ve çalışma arkadaşları (2003) mandelik asitlerden yeni kiral amit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. (*R*)-(-)-Mandelik asit, kondenzasyon ajanı olarak 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinyum klorür hidrat kullanılarak, sırasıyla *o*-, *m*-, *p*-diaminobenzen ile kondenzasyonu ile amit türevleri sentezlendi. (*R,R*)-(-) *trans*-1,2-sikloheksandiamin ile (*R*)-(-)-mandelik asit ve (*S*)-(+)-mandelik asidin *N*-hidrosisüksinit anhidrit ve disikloheksilkarbodiimit (DCC) varlığında yeni amittürevleri sentezlenmiştir (Tanaka vd., 2003)



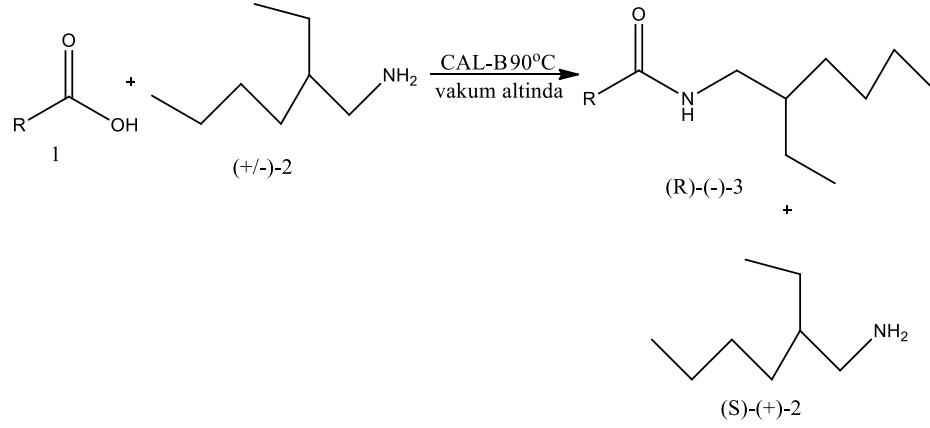
Şekil 2.17 Mandelik asitlerden sentezlenen yeni kiral amit bileşikler

Cho ve Jang yaptıkları araştırmada, asit klorürler ile aminlerin indiyum katalizörlüğünde amit yapısını sentezlemişler, kullanılan ılımlı ve nötral reaksiyon koşulları ile amitleri yüksek verimle elde etmişlerdir (Cho ve Jang 2004).



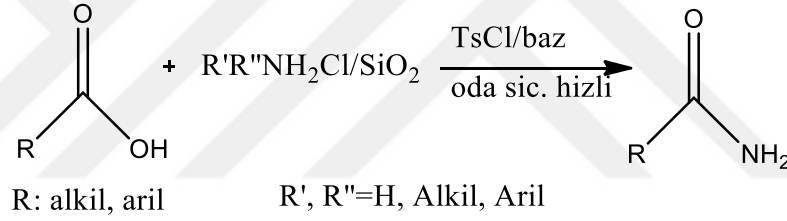
Şekil 2.18 Asit klorürler ile aminlerin indiyumkatalizörlüğünde amit sentezi

Prasad ve arkadaşları, rasemik amin ile alifatik asitleri çözücüsüz ortamda lipaz enzim katalizliğinde tepkimeye sokarak enantiyo seçici amitleri sentezlemişlerdir (Prasad vd., 2005).



Şekil 2.19 Çözücüsüz ortamda lipaz katalizliğinde amit sentezi

Nezhad ve arkadaşları ile silika destekli amonyum tuzlarının trietilamin ve tosil klorür varlığında karboksilik asitler ile reaksiyonundan çözücüsüz ortamda primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler hazırlamışlardır ve bu reaksiyonlar oda sıcaklığında yüksek verimle elde edilmiştir (Khalafi-Nezhad vd, 2005).

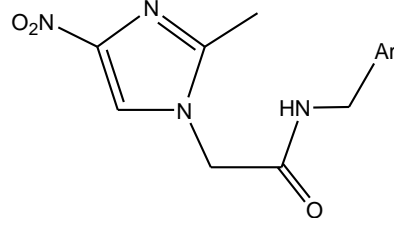


Şekil 2.20 Silika destekli amonyum tuzlarının elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler

2.3.6 Kloroasetil Klorür İle Yapılan Amit Sentezleri

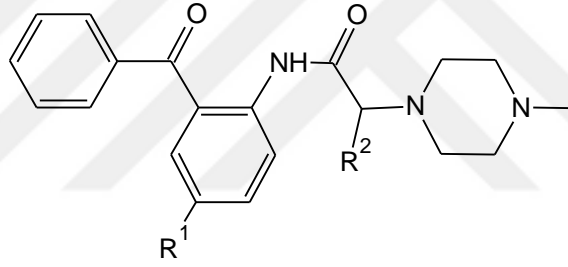
Kloroasetil klorür ile süstitüe aminlerin reaksiyonundan elde edilen 2-kloro-*N*-süstitüe asetamid türevlerinin tekrar aminler ile verdiği reaksiyonlar ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Aşağıdaki bölümde bu çalışmalardan örnekler verilmiştir.

Nunez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, aromatik aminler ile kloroasetil klorürü iki farklı sentez yöntemi kullanarak 2-kloro-*N*-süstitüe asetamidleri elde etmişlerdir. Bu yöntemlerden ilki, diklorometanlı ortamda trietilamin katalizörlüğünde asetamid eldesi, diğeri ise sodyum bikarbonat ve asetonlu ortamda asetamid sentezidir. Araştırmacılar, 2-kloroasetamidleri, potasyum hidroksit ve asetonitrilli ortamda 8 saat ısıtarak imidazol halkasına bağlamışlardır (Nunez vd, 2009).



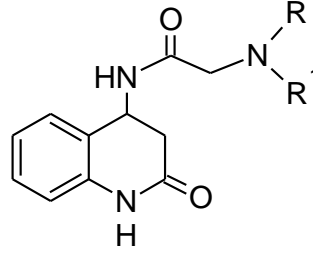
Şekil 2.21 Nunez ve arkadaşlarının yaptıkları sentez çalışması

Altenkamper ve arkadaşları (2009), antimalaryal ve antitripanozomal aktiviteleri göstermesi beklenen benzofenon türevi bir grup bileşik sentezlemişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar, 2-kloroasetamit türevlerinin eldesinde, toluenli ortamda aminler ile katalizör kullanmadan 2 saat ısıtarak tepkimeyi gerçekleştirmişlerdir. Bir sonraki basamakta oluşan asetamitleri, asetonitrilde çözdükten sonra üzerine amin yapısındaki bileşikleri ilave edilerek 24-48 saat arasında katalizörsüz ısıtarak sentezlenmişlerdir.



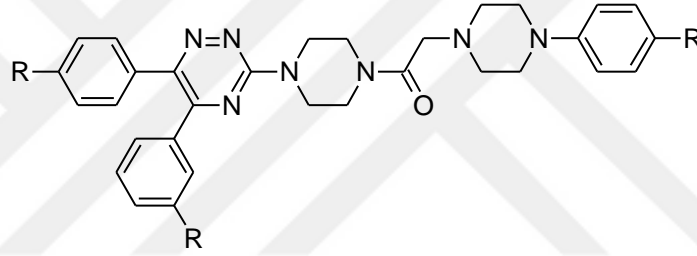
Şekil 2.22 Benzofenon türevi bileşikler

Antimikrobiyal ajan olması için planlanan *N*-açil sübstitüe kinolin-2(1H)-on türevlerinin sentez aşamalarında, kloroasetil klorür ile 2-kloroasetamit sentezlenmiş ve daha sonra serbest olan klorür ucuna aminler bağlanmıştır. Reaksiyon ortamı olarak ilk aşamada diklorometan, katalizör olarak trietilamin oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun devamında etanollü ortamda alifatik ve heterosiklik aminler potasyum iyodür ve sodyumbikarbonat eklenerek 18-24 saat ısıtılmıştır (Liu., 2012).



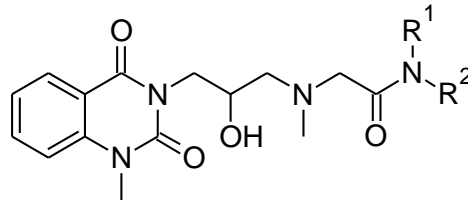
Şekil 2.23 N-açıl süstitüe kinolin-2(1H)-on türevlerinin sentezi

Yurttaş ve arkadaşları (2014) potansiyel antikanser aktiviteye sahip 1,2,4-triazin halkası taşıyan bir seri bileşik elde ederken sentezin ara basamaklarında, sentezlenen bileşiklerin yapısındaki piperazin halkasının amin grubunu trietilamin varlığında dimetilformamit içinde kloroasetil klorür ile asetamit türevlerini sentezlemişlerdir. Oluşan bu bileşiklerin 1-süstitüe piperazin türevleri ile aynı çözücü ve katalizör içinde tepkimeye girmesiyle 1,2,4-triazinleri elde etmişlerdir.



Şekil 2.24 1,2,4-triazin halkası taşıyan bileşiklerin sentezi

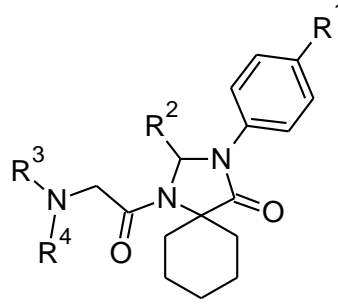
Diklorometan içinde çözülmüş kloroasetil klorür damla damla, 4-süstitüe amin, sodyum bikarbonat ve diklorometan karışımının üzerine ilave edilerek alde edilen 2-kloroasetamit türevleri, susuz asetonitril içindeki potasyum karbonat ve 3-aminokinazolin-2,4-dion ile 5-6 saat ısıtılması sonucunda antifungal aktiviteye sahip bir seri bileşik sentezlenmiştir (Ji vd., 2014).



Şekil 2.25 3-Aminokinazolin-2,4-dion türevi amit bileşiklerin sentezi

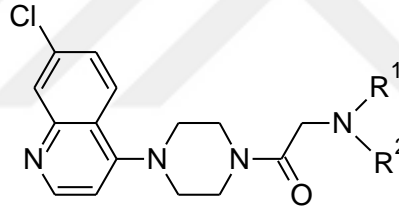
Aboul-Enein ve arkadaşları, antikonvülsan etkiye sahip bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, 3-aril-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-4-on türevlerini, kuru benzenli ortamda kloroasetil klorür ve susuz potasyum karbonat ile 0-5 °C'de

18 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlar ve oluşan kloroasetilat türevlerini toluenli ortamda substitüe aminler ile 20 saat 90 °C'de karıştırılması sonucunda antikonvülsan aktiviteye sahip bileşikleri sentezlemişlerdir (Aboul-Enein vd., 2015).



Şekil 2.26 3-aril-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-4-on türevlerinin sentezi

Aynı araştırmacıların 2017 yılında yaptıkları bir başka çalışmada, VEGFR-II inhibitörü olarak 7-kloro-4-(piperazin-1-il)kinolin türevlerini sentezlerken kloroformlu ortamda kloroasetilasyon tepkimesini gerçekleştirdikten sonra trietilamin katalizörlüğünde etanol içerisinde değişik aminler ile ısıtmışlardır (Aboul-Enein vd., 2017).



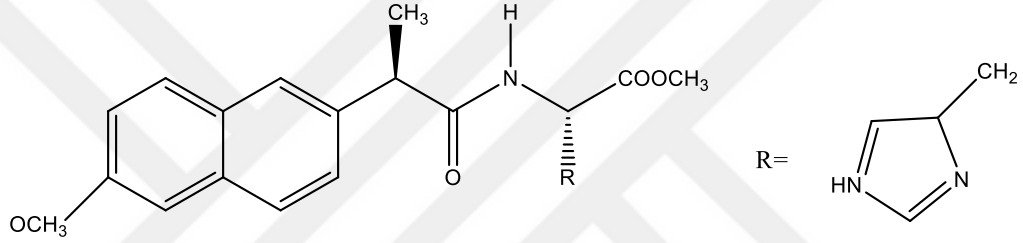
Şekil 2.27 4-(piperazin-1-il)kinolin türevlerinin sentezi

Farklı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, 2-kloroasetamidi oluştururken trietilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin (DPA) gibi katalizörler kullanılmıştır. Genellikle reaksiyon ortamında diklorometan, dimetilformamit, kloroform, tetrahidrofuran, toluen gibi nonpolar çözücüler kullanılmıştır. İkinci basamakta ise nonpolar çözücülerin yanısıra aseton, etanol, metanol gibi polar çözücülerde kullanılmıştır. Katalizör olarak potasyum karbonat, potasyum iyodür, *N,N*-diisopropiletilamin kullanılmıştır (Lee vd., 2011, Cai vd., 2013, Ahmed vd., 2014). Farklı bir sentez yaklaşımı da, 2-klorosubstitüe asetamidin sodyum hidrür ve dimetilsülfoksit varlığında amin türevlerine bağlanmasıdır (Sahu vd., 2002).

2.4 Amit Grubu İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

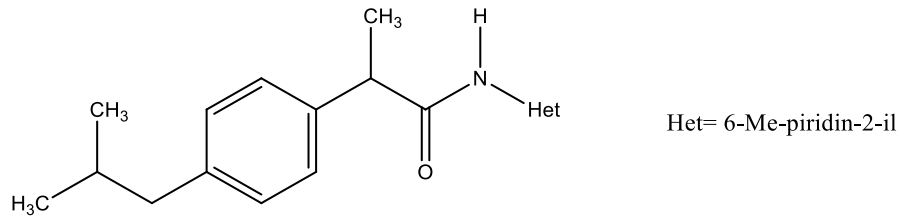
Hem organik kimya hem de medisin kimya açısından oldukça önemli bir grup olan amit fonksiyonel grubu birçok sentetik maddelerin yapısında bulunur. Bu nedenle, amit elde edilmesi sentetik kimyada oldukça ilgi çekmektedir.

Levit ve araştırma ekibinin (2002) yaptıkları çalışmada, naproksen kloroanhidrit ile amino asitleri tepkimeye sokarak amit türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antiinflamatuar ve analjezik aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Sentezledikleri türevler arasında *N*-[(2*S*)-2-(6-metoksi-2-naftil)propionil]-(2*S*)-histidin metil ester bileşiğinin, çok yüksek antiinflamatuar aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir (Levit vd, 2002).



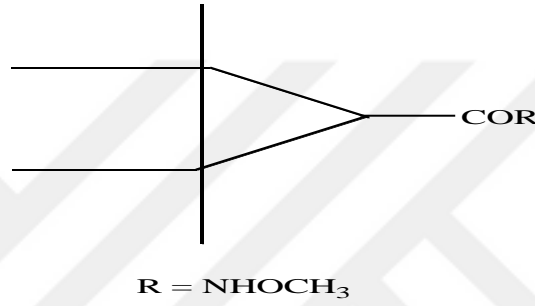
Şekil 2.28 *N*-[(2*S*)-2-(6-metoksi-2-naftil)propionil]-(2*S*)-histidin metil ester bileşiğinin formülü

Analjezik aktivite gösteren bileşiklerin yan etkisi genellikle gastrointestinal sistemi tahriş etmeleridir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Cocco vd. (2003) heteroatomik aminlerle ibuprofen amitleri sentezlemiş ve bunların *in vivo* analjezik özelliklerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler arasında %98'lik inhibisyonla en iyi aktiviteyi *N*-(6-metilpiridin-2-il)-propanamitin gösterdiği ve bu bileşiğin aynı zamanda çok düşük ülserojen etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir.



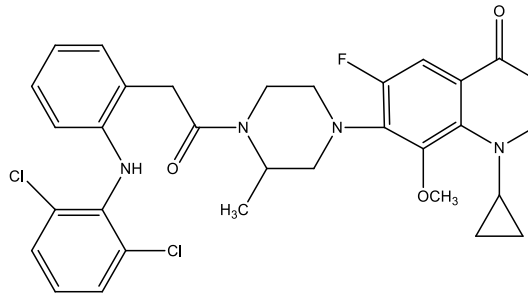
Şekil 2.29 *N*-(6-metilpiridin-2-il)-propanamid bileşiğinin formülü

Epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen ve tekrarlanan nöbet atakları ile karakteristik olan en yaygın nörolojik hastalıklarından birisidir. Valproik asit; migren profilaksisi ve bipolar bozukluklarında tedavisinde etkili olan lider antiepileptik ilaçlardandır. Sobol vd., (2004), bu konuda yaptıkları bir çalışmada, sentezledikleri amit türevleri arasında *N*-metoksi-2,2,3,3-tetrametilsiklopropankarboksiamit bileşiğinin çok aktif olduğunu gözlemlemiş ve araştırmacılar bu bileşiğin, valproik asit için sıçanlar üzerinde uygulanan testin benzerinde valproik asitten 18.5 ve 4.5 kez daha etkili olduğunu gözlemlemişler. Sonuç olarak sentezledikleri amit türevinin geniş antiepileptik aktivite yelpazesi ile yeni ve güçlü merkezi sinir sistemi için etkin ilaç olarak gelişme potansiyeline sahip olabileceğini söylemişlerdir.



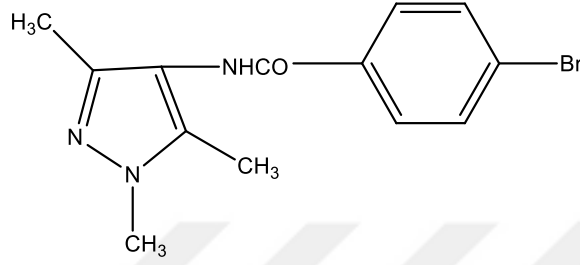
Şekil 2.30 *N*-metoksi-2,2,3,3-tetrametilsiklopropankarboksiamit bileşiğinin formülü

Sriram vd. (2006), sentezlemiş oldukları diklofenak amit türevli bileşiklerin, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* antimikobakteriyel aktivitelerini ele almışlardır. Sentezledikleri amit türevli bileşiklerden 1-siklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[*N*⁴-(2-(2-(2,6-diklorofenilamino)fenil)asetil)-3-metil]-*N*¹-piperazinil]-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin-karboksilik asit bileşiğinin 0.0383 μ M MİK değeri ile *in vitro* ortamda çok aktif olduğu ve ilk basamak antitüberküler ilaç olan izoniyazit'ten (MİK: 0.1882 μ M) daha çok etkili olduğunu bulmuşlardır.



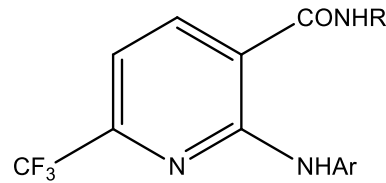
Şekil 2.31 Diklofenak amit türevi bileşiğinin formülü

Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada; *N*-(3,5-di-/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-süstitübenzamid türevlerini antinosiseptif ve antimikrobiyal ajanlar olarak hazırlamışlardır. Sentezlenen bileşikler arasından *N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamid bileşiğinin çok aktif olduğu gözlenmiş ve antinosiseptif aktiviteye etkisinin 30. dakikada başladığı ve 150 dakika sürdüğünü söylemişlerdir.



Şekil 2.32 *N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamid bileşiğinin formülü

Florlu organik moleküllerin biyolojik fonksiyonlarının çok geniş bir alana sahip olduğu bilinmekte ve florlu antikanser ajanları, kanser için yeni tedavilerin gelişmesinde odak noktasında yer almaktadır. Onnis vd. (2008), 2-arilamino-6-triflorometil-3-piridin karboksilik asit türevlerinden hazırladıkları amit türevli bileşiklerin antitümoral aktivitelerini incelemişlerdir. Bu araştırma sonucu, 3,4,5-trimetoksifenilamid türevinin çok aktif ve HOP-92, HCC-2998, CCRF-CEM ve MOLT-4 hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini söylemişlerdir.



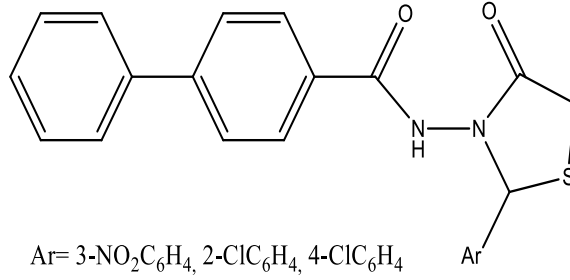
R= 2-Me-4-Cl-fenil

Ar= 3,4,5-(MeO)₃-fenil

Şekil 2.33 3,4,5-Trimetoksifenilamid türevinin formülü

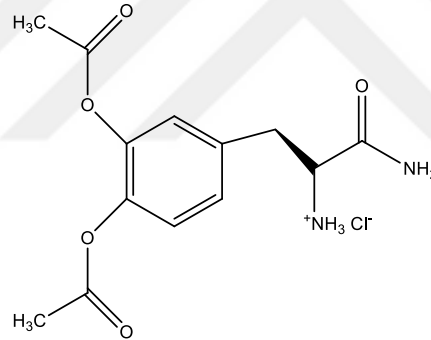
Madhukar vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada, bifenil-4-karboksilikasit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il]-amid türevlerini sentezleyerek bazı Gram-pozitif bakteriler (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), Gram-negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve mantarlar (*Candida albicans*, *Aspergillus Niger*)

üzerinde antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu türevlerden 3-NO₂, 2-Cl ve 4-Cl kısmına sahip olanların daha çok aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.34 Bifenil-4-karboksilik asit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il]amit bileşiğinin formülü

Zhou vd. (2010) yaptıkları çalışmada, sentezlemiş oldukları *L*-DOPA amit türevlerinin Parkinson hastalıklarını model olarak deneysel olarak sıçanlar üzerinde farmakolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Diasetil türevli *L*-DOPA amit bileşiğinin, *L*-DOPA'dan daha çok aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.35 Diasetil türevli *L*-DOPA amit bileşiğinin formül

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOTLAR

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler ve kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, Acros, Sigma Aldrich, Merck gibi firmalardan temin edilmiştir.

3.1.2 Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonları takip etmek ve reaksiyon sonunda sentezlenen ürünün saflığını belirlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. İnce Tabaka Kromatografisinde kullanılan plaklar, adsorban tabaka kalınlığı 0.25 mm olup silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış ve 20x20 cm boyutlarında hazır kromatografik plaklardır. Sürükleme işlemi için tanklar oda sıcaklığında çözücü buharları ile doyurulduktan sonra 3 farklı sitem kullanılmıştır. Bunlar; etilasetat/hekzan (1:1), etilasetat/hekzan (1:3) ve etilasetat/hekzan (3:1) çözücü karışımlarıdır. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekeleri görünür hale getirmek için dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında plaklara bakılmış ve ayrıca plaklara anisaldehit püskürtülmüştür.

3.1.3 Elementel Analizler (C,H,N,S tayini)

Sentezlenen yeni asetamitlerin yapısında bulunan C, H, N, S yüzdelerinin tespiti için Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer cihazı kullanılmıştır.

3.1.4 Erime noktası tayinleri

EZ-MELT Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihazı ile Isolab marka kapiler mikrotüpler kullanılarak sentezlenen bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiştir.

3.2 Spektral Analizler

3.2.1 FT IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spektrometresinde (4000-400 cm^{-1}) doğrudan katı numune üzerinden alınıp dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

3.2.2 NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre cihazıyla, 20 mg maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

3.2.3 Kütle Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları, AB Sciex 3200 QTrap LC/MS/MS spektrofometresinde, elektrosprey yöntemi kullanılarak alınmıştır.

3.3 Genel Sentez Yöntemleri

3.3.1 2-Kloro-N-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamid [I] Sentezi

0.01 mmol (0.200 g) 4-(morfolin-4-il)anilin 1,4-dioksanda çözülür, üzerine 0.01 mmol trietilamin ilave edilir. Bu karışıma 0 °C'de damla damla 0.01 mmol (1.13g) kloroasetil klorür ilave edilerek 30 dk karıştırılır, çözücüsü evaporatörde uçurulur, soğuk su ile yıkanarak, katı madde elde edilir (Harte ve Gunnlougsson 2006).

3.2.2 N-[4-(morfolino-4-il)fenil]-2-Sübstitüe Asetamid Türevlerinin Sentezi [II-IV]

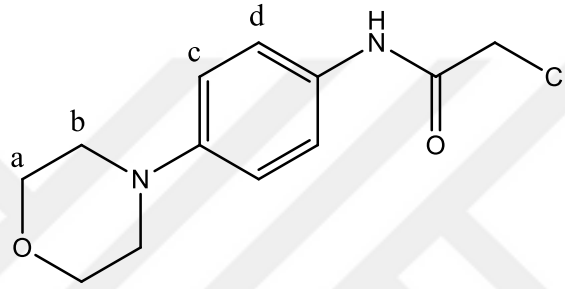
2-Kloro-N-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamid [I] 0.01 mmol (0.200 g) susuz asetonda çözülerek üzerine 1.11 mmol (0.153g) K_2CO_3 ve 0.148 mmol (0.024g) KI eklenir. Bu karışıma 0.01 mmol sübstitüe amin türevleri ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü evaporatörde uçurulup, üzerine buz eklenir. Oluşan çökelti süzülür, etanolden kristallendirilir (Patel vd., 2012).

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1 Sentezlenen Maddeler

4.1.1 2-Kloro-*N*-[4-(morfolino-4-il)fenil]asetamit [I]



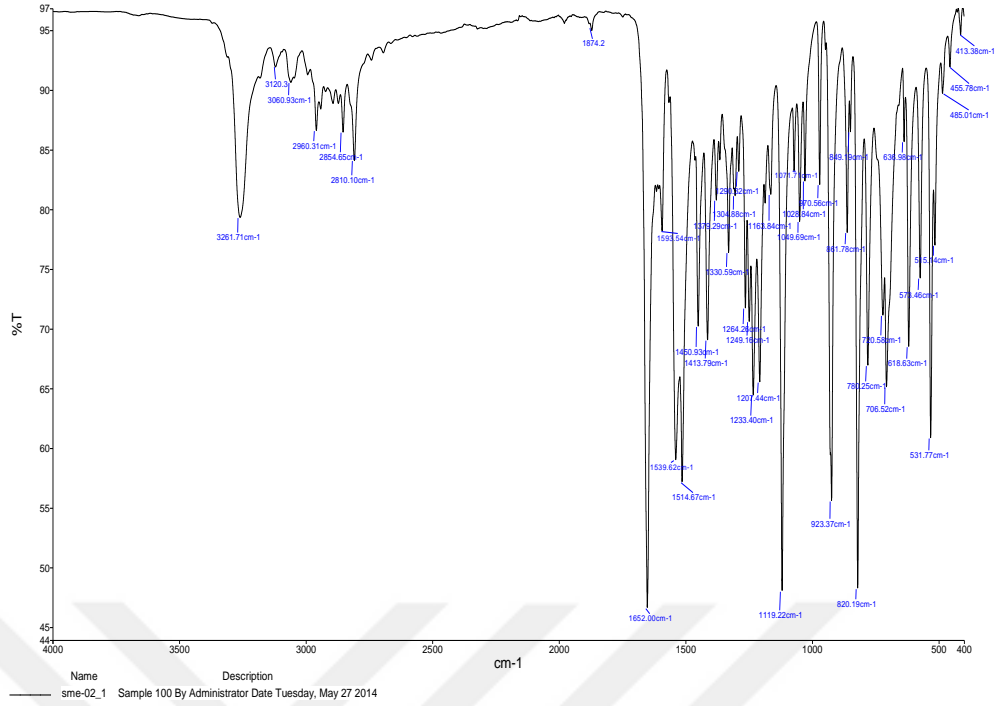
4-(4-Morfolinil)anilin (0.01 mmol, 0.200 g) ve kloroasetil klorür (0.01 mmol, 1.13 g) kullanılarak **3.3.1.**'de verilen yöntemle göre 2-kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamit [I] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve açık yeşil renkte toz madde elde edildi. E.N : 170-172⁰C. Verim % 36. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₂H₁₅ClN₂O₂ (254.71 g/mol)

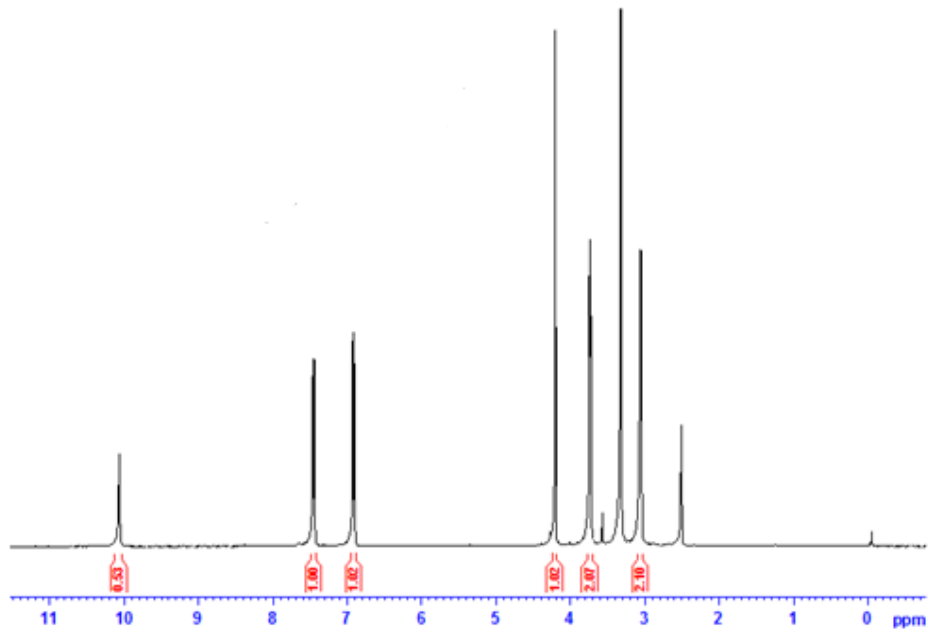
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	56.58	5.94	11.00
Bulunan :	55.95	6.00	11.15

FT-IR (ν_{maks} (cm⁻¹)) 3261 (N-H gerilme bandı); 3120 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2960 (alifatik C-H gerilme bandı); 1652 (amite ait C=O gerilme bandı); 1539, 1514, 1460 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 861 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



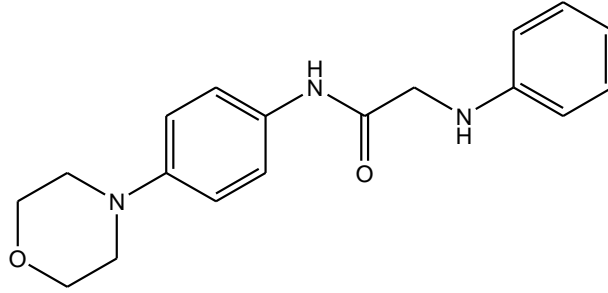
Şekil 4.1 Bileşik [I]'in IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.06 (t, 4H, $J=4.4$ Hz, b konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.73 (t, 4H, $J=4.4$ Hz, a konumundaki $-\text{CH}_2$); 4.20 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$); 6.92 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, c konumundaki Ar-H); 7.46 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, d konumundaki Ar-H); 10.07 (s, 1H, NHCO).



Şekil 4.2 Bileşik [I]'in ^1H NMR spektrumu

4.1.2 *N*-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-(fenilamino)asetamit [1]



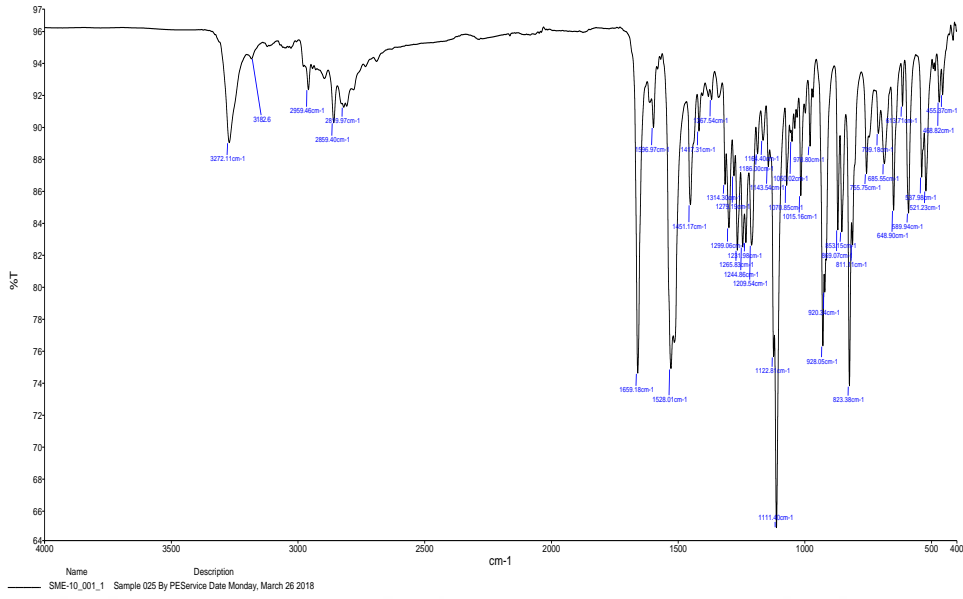
2-kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit (**I**) (0,01 mmol, 0,2 g) ve anilin (0,739 mmol, 0,069 g) kullanılarak **3.3.2**'de verilen yönteme göre *N*-[4-(morfolino-4-il)fenil]-2-(fenilamino) asetamit [**1**] sentezielde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve leylak renkli toz madde elde edildi. E.N: 185-187 °C. Verim % 87. Susuz aseton, etanol ve metanolde znr.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü : C₁₈H₂₁N₃O₂ (311.38 g/mol)

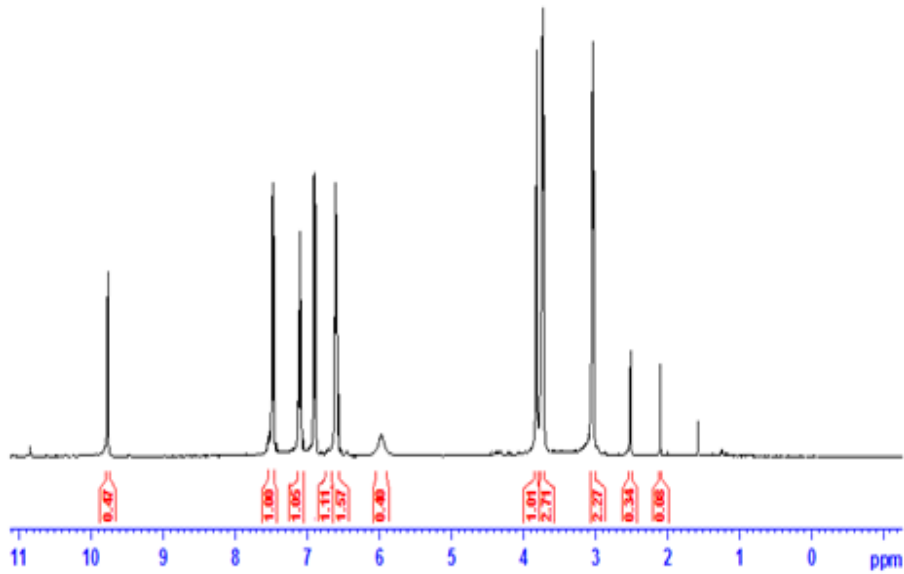
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69.43	6.80	13.49
Bulunan :	70.02	6.98	12.99

FT IR (v_{maks} (cm⁻¹)):3367 (N-H gerilme bandı); 2859 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2961 (alifatik C-H gerilme bandı); 1672 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602, 1513, 1448 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 857 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



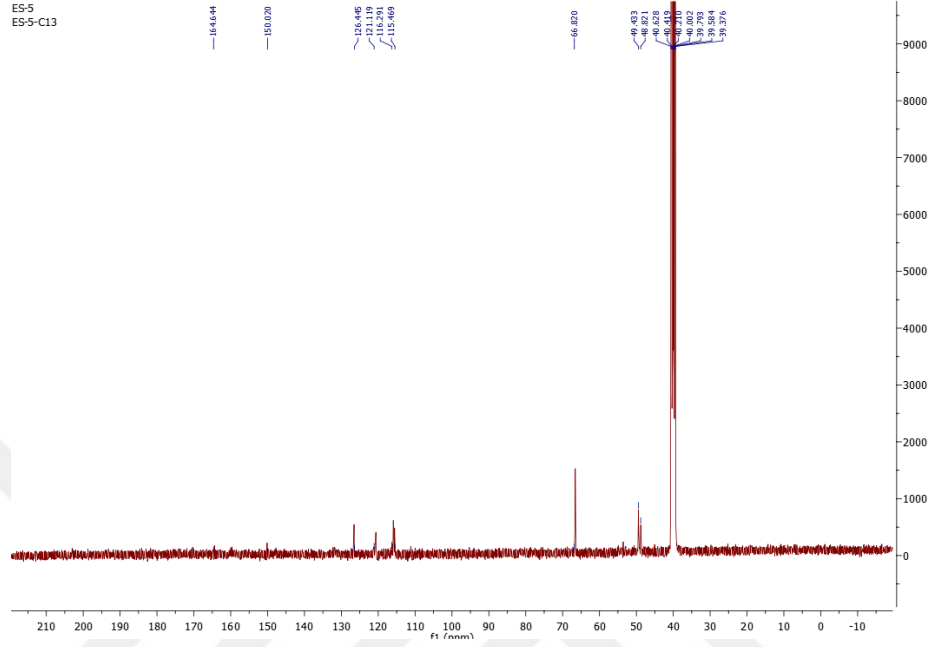
Şekil 4.3 Bileşik [1]'nin IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.03 (t, 4H, $J=4.4$ Hz, b konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.73 (t, 4H, $J=4.4$ Hz, a konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.81 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}$ - protonları); 5.96 (s, 1H, $-\text{NH}$); 6.57-6.61 (m, 3H, e ve f konumlarındaki ArH); 6.89 (d, 2H, $J: 8.8$ Hz, c konumundaki ArH); 7.10 (t, 2H, f konumundaki ArH); 7.47 (d, 2H, $J: 9.2$ Hz, d konumundaki ArH); 9.77 (s, 1H, NHCO).



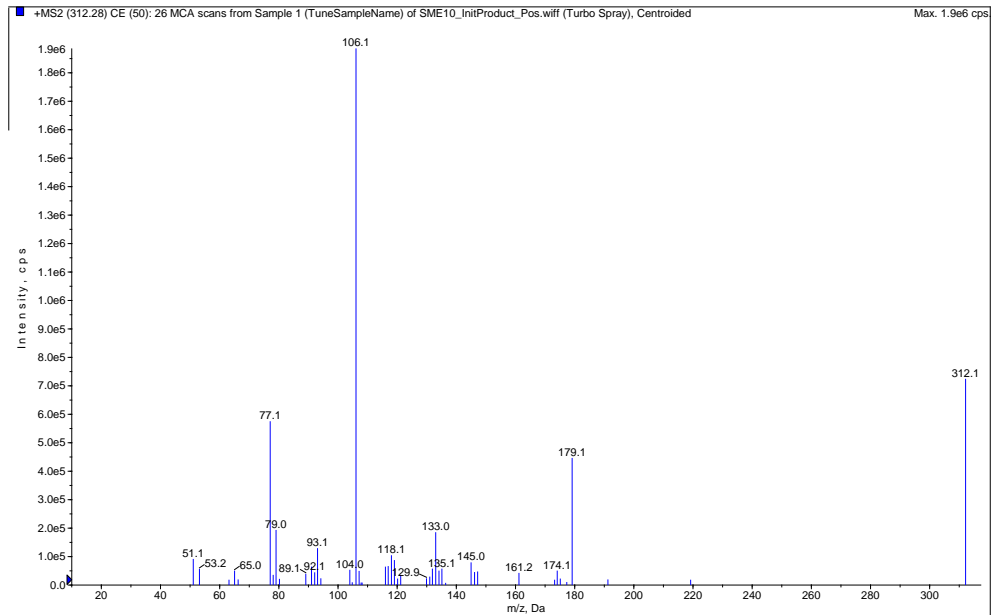
Şekil 4.4 Bileşik [1]'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):164.64 (C=O), 150.02, 126.44, 121.12, 116.29, 115.47 (Ar-C), 66.82, 49.43, 48.82 (Alifatik C).



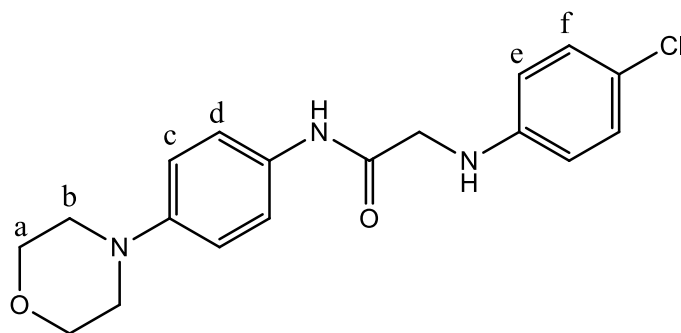
Şekil 4.5 Bileşik [1]'nin ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):312.1 [M+H]⁺ (32.74); 179.6 (26.54); 145.6 (4.42); 133.6 (12.74); 106.6 (100.0); 93.6 (7.78); 77.6 (29.91); 65.6 (3.36).



Şekil 4.6 Bileşik [1]'nin Kütle spektrumu

4.1.3 2-[(4-Klorofenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [2]



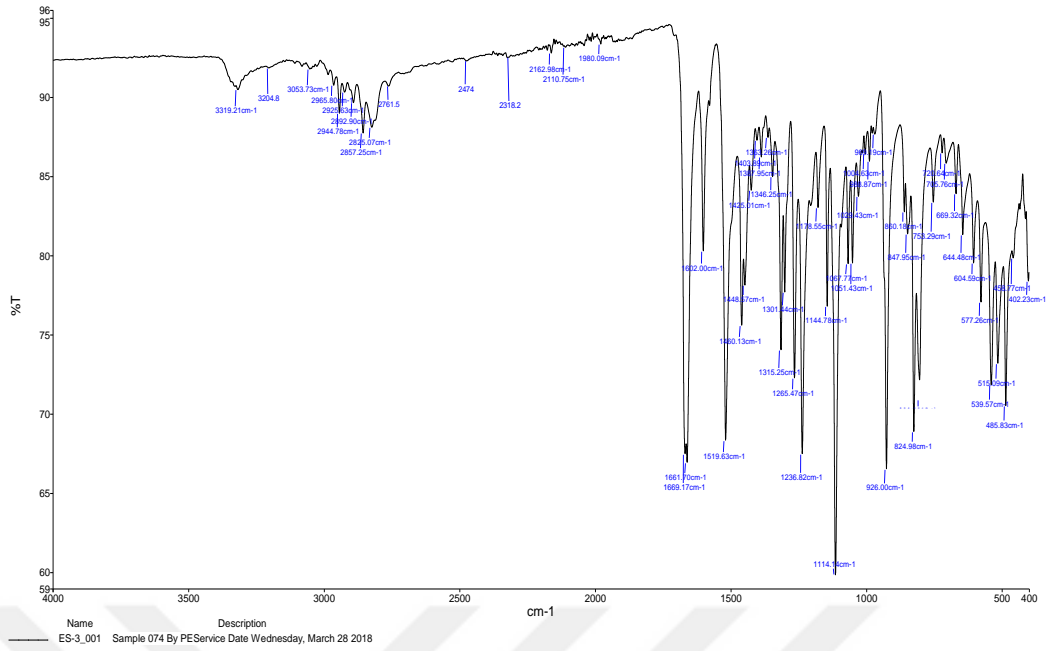
2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit [I] (0.01 mmol, 0.200 g) ve 4-kloroanilin (0.739 mmol, 0.064 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen ynteme göre 2((4-klorofenil)amino)-*N*-(4-morfolinofenil)asetamit [2] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve siyah renkli toz madde elde edildi. E.N: 185-188°C. Verim % 81. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₈H₂₀ClN₃O₂ (345.82 g/mol)

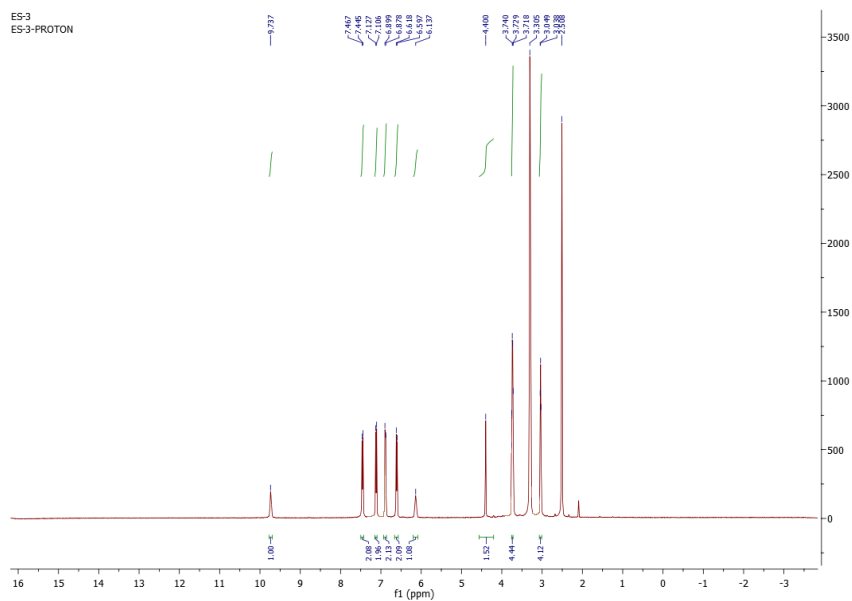
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.52	5.83	12.15
Bulunan :	62.88	6.01	12.44

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)):3319 (N-H gerilme bandı); 2857 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2892 (alifatik C-H gerilme bandı); 1669 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602, 1519, 1448 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 824 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



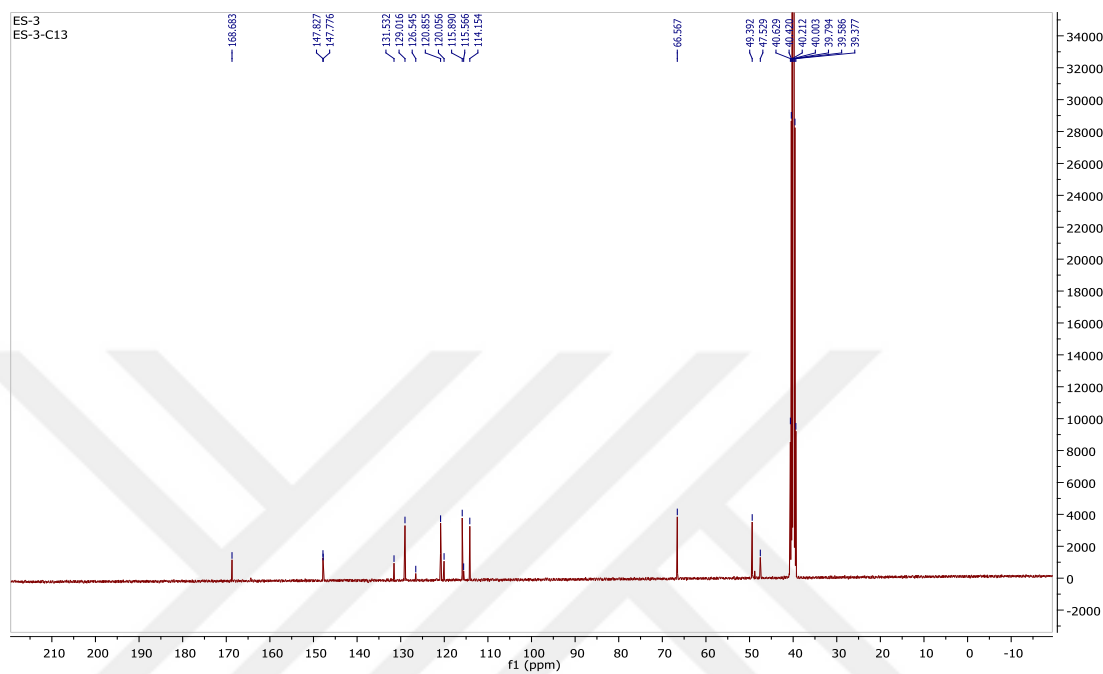
Şekil 4.7 Bileşik [2]'nin IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.04 (t, 4H, J : 4.4 Hz, bkonumundaki $-\text{CH}_2$); 3.71 (t, 4H, J : 4.4 Hz, akonumundaki $-\text{CH}_2$); 4.40 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$ protonları); 6.14 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 6.62(d, 2H, J : 8.5 Hz, e konumundaki ArH); 6.90(d, 2H, J : 8.8 Hz, c konumlarındaki ArH); 7.13(d, 2H, J : 8.6 Hz, f konumundaki ArH); 7.46 (d, 2H, J : 8.8 Hz, d konumundaki ArH); 9.74 (s, 1H, NHCO).



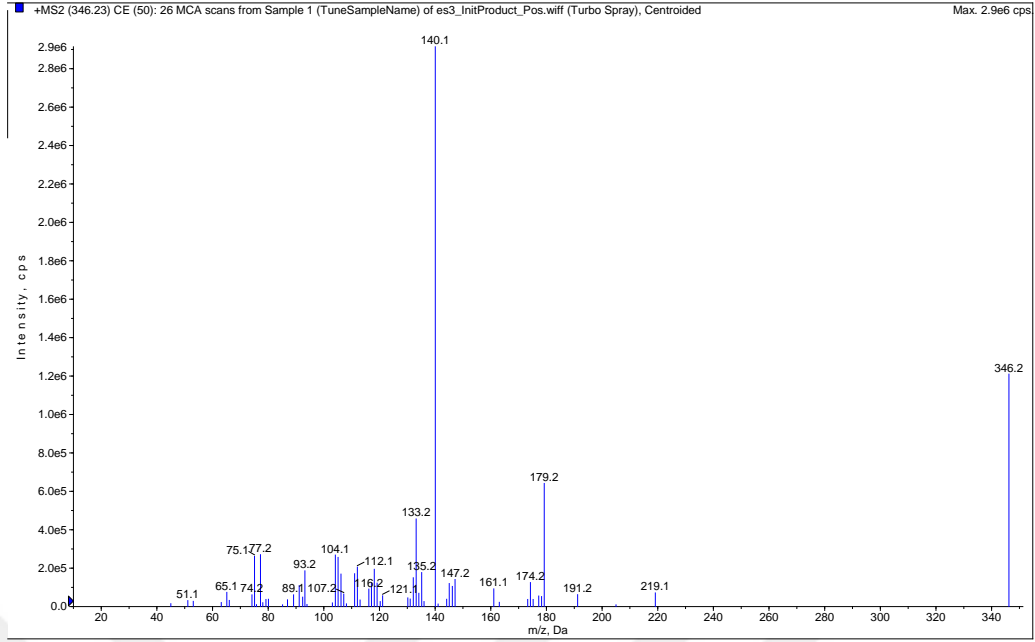
Şekil 4.8 Bileşik [2]'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):168.68 (C=O), 147.83, 147.78, 131.53, 129.02, 126.54, 120.86, 120.06, 115.89, 115.57, 114.15 (Ar-C), 66.57, 49.39, 47.53, 40.63 (Alifatik C).



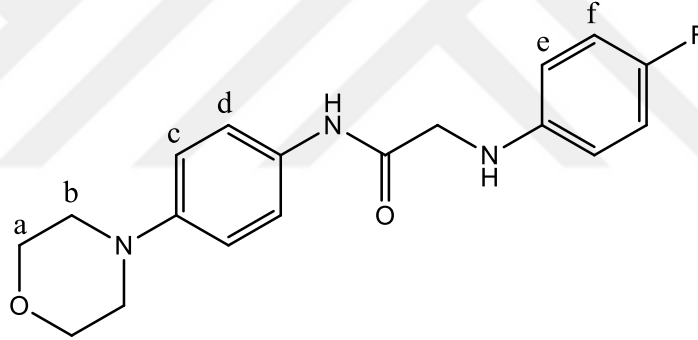
Şekil 4.9 Bileşik [2]'nin ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (41.56); 219.6 (2.32); 179.6 (25.26); 140.6 (100.0); 133.6 (17.46); 112.6 (7.33); 104.6 (9.77); 91.6 (4.19); 77.6 (11.17); 65.6 (3.02); 51.6 (1.51).



Şekil 4.10 Bileşik [2]'nin Kütle spektrumu

4.1.4 2-[(4-Florofenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [3]



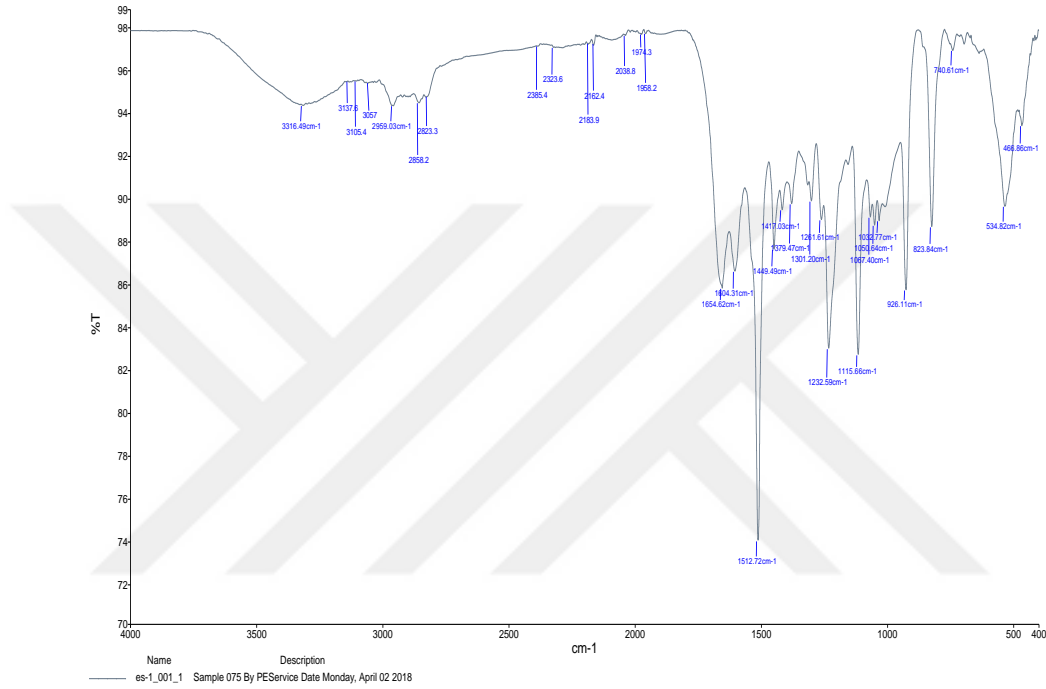
2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamit [II] (0.01 mmol, 0.200 g) ve 4-floroanilin (0.739 mmol, 0.064 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen yöntemle göre 2-((4-florofenil)amino)-*N*-(4-morfolinofenil)asetamit [3] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve açık kahve renkli toz madde elde edildi. E.N: 290 °C (dekompoze). Verim % 60. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₈H₂₀FN₃O₂ (329.37 g/mol)

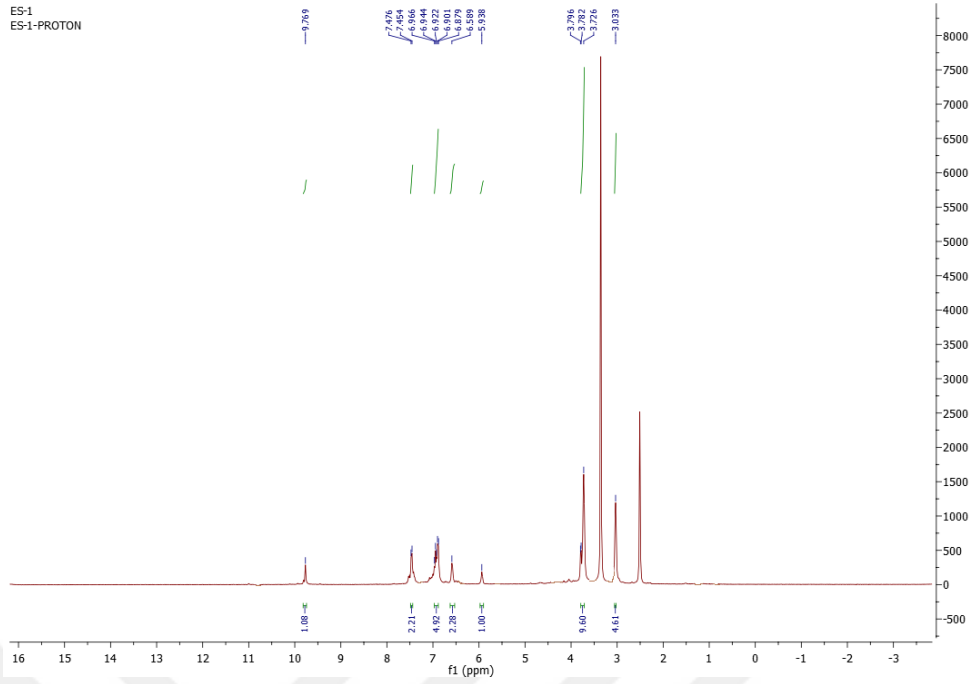
	%C	%H	%N
Hesaplanan:	65.64	6.12	12.76
Bulunan :	65.33	6.38	12.99

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3316 (N-H gerilme bandı); 2858 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2858 (alifatik C-H asimetrik gerilme bandı); 1654 (amite ait C=O gerilme bandı); 1604, 1512, 1449 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 823 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



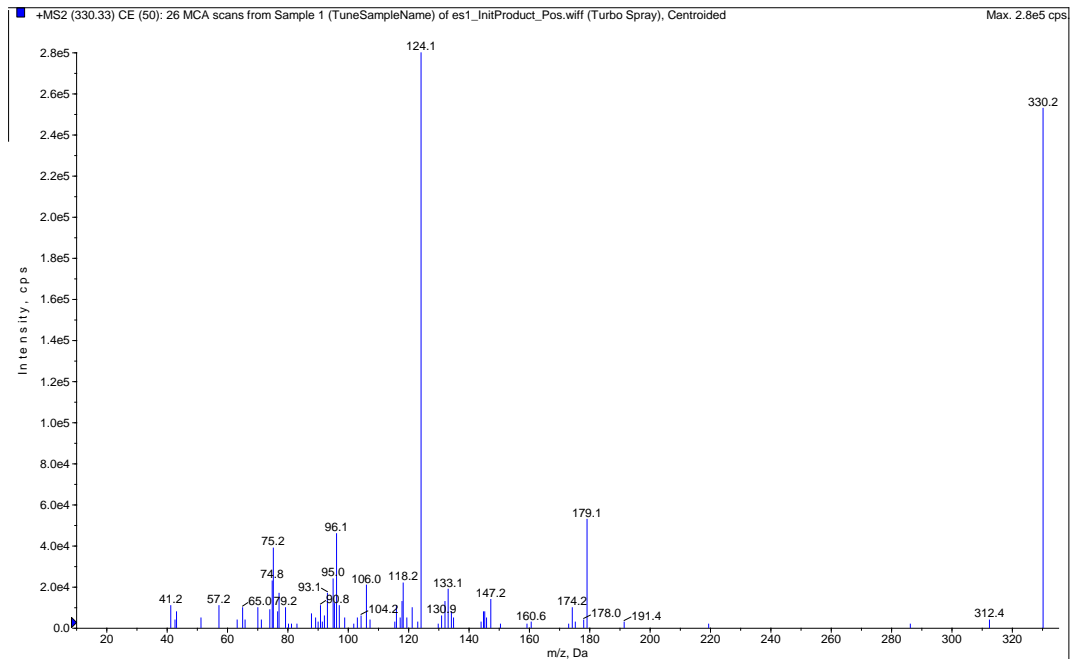
Şekil 4.11 Bileşik [3]'ün IR spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.03 (s, 4H, bkonumundaki $-\text{CH}_2$); 3.73-3.80 (m, 6H, akonumundaki $-\text{CH}_2$ ve $-\text{COCH}_2\text{NH}-$ protonları); 5.94 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 6.59 (s, 2H, e konumundaki ArH); 6.88-6.97 (m, 4H, c ve f konumlarındaki ArH); 7.47 (d, 2H, J : 8.8 Hz, d konumundaki ArH); 9.77 (s, 1H, NHCO).



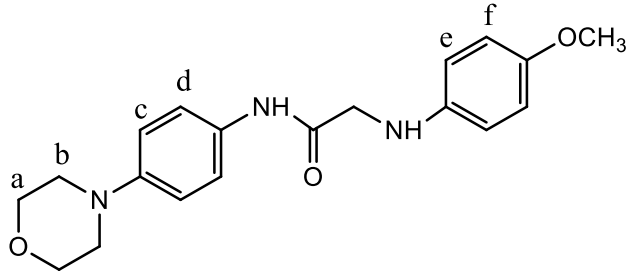
Şekil 4.12 Bileşik [3]'ün ¹H NMR spektrumu

MS m/z (%):330.2 [M+H]⁺ (65.30); 179.4 (23.46); 124.6 (100.0); 118.4 (9.18); 96.04 (23.46); 95.2 (15.30); 75.4 (16.32); 74.8 (12.24); 57.4 (6.12); 41.4 (7.14).



Şekil 4.13 Bileşik [3]'ün Kütle spektrumu

4.1.5 2-[(4-Metoksifenil)amino)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [4]



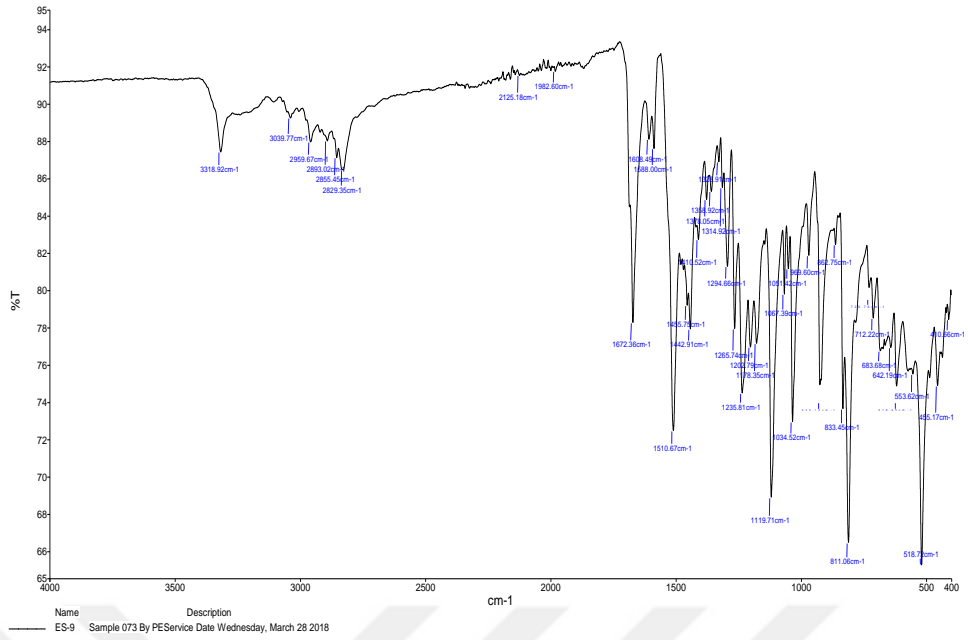
2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit [I] (0.01 mmol, 0.200 g) ve 4-metoksianilin (0.739 mmol, 0.064 g) kullanılarak 3.3.2’de verilen yönteme göre 2-((4-metoksifenil)amino)-*N*-(4-Morfolinofenil)asetamit [4] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve açık kahve renkli toz madde elde edildi. E.N: 183-185 °C. Verim % 71. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₃N₃O₃ (341.40 g/mol)

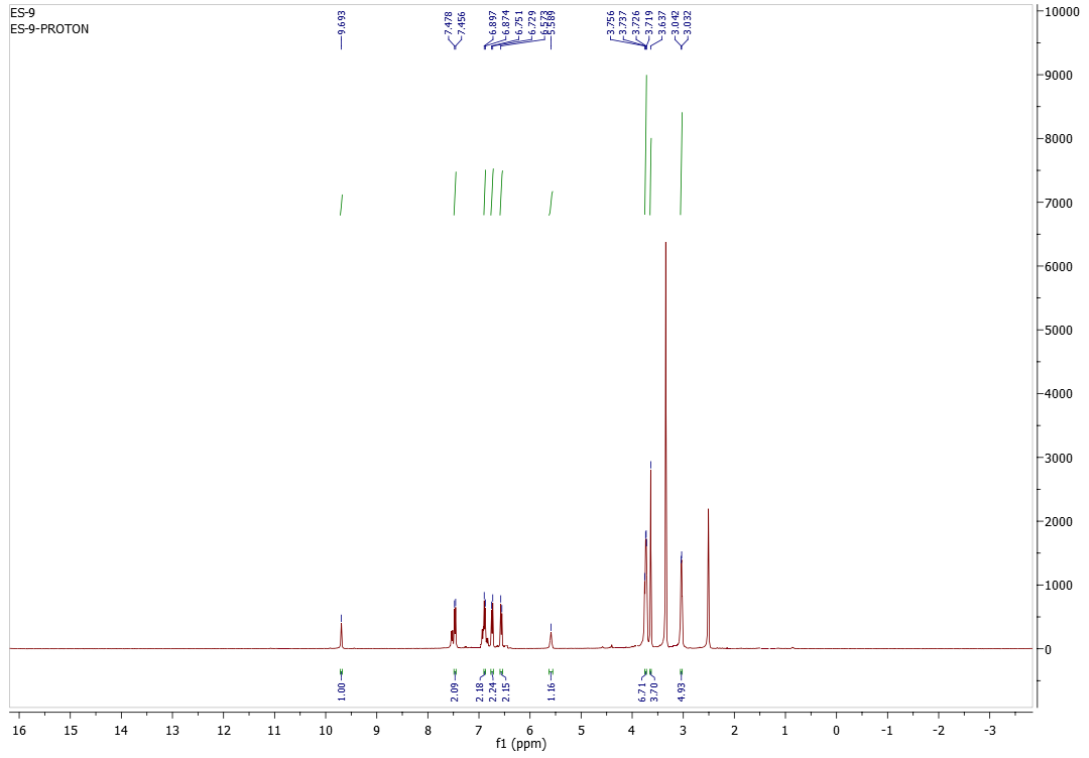
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.84	6.79	12.31
Bulunan :	67.05	6.99	12.00

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)):3318 (N-H gerilme bandı); 2855 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2829 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1672 (amite ait C=O gerilme bandı); 1588, 1510, 1455 (N-N eğilme ve C=C gerilme bandları); 833 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



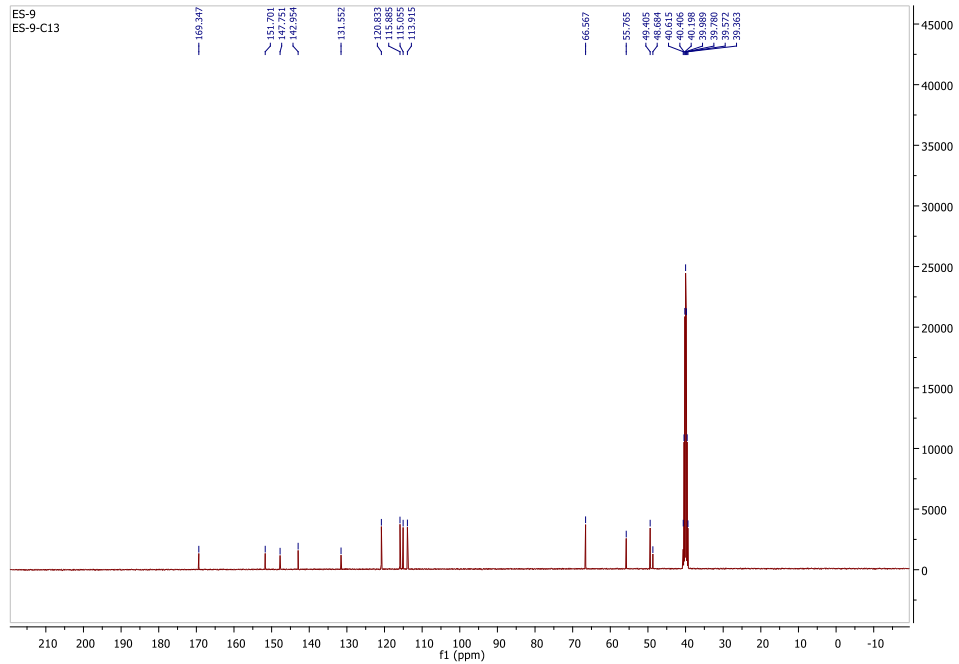
Şekil 4.14 Bileşik [4]'ün IR spektrumu

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 3.04 (d, 4H, *J*: 4.0 Hz, bkonumundaki -CH₂); 3.64 (s, 3H, -OCH₃); 3.72-3.76 (m, 6H, akonumundaki -CH₂ ve -COCH₂NH- protonları); 5.59 (s, 1H, -NH-); 6.56 (d, 2H, *J*: 8.8 Hz, e konumundaki ArH); 6.74 (d, 2H, *J*: 8.8 Hz, f konumlarındaki ArH); 6.89 (d, 2H, *J*: 9.2 Hz, ckonumundaki ArH); 7.47 (d, 2H, *J*: 8.8 Hz, d konumundaki ArH); 9.69 (s, 1H, NHCO).



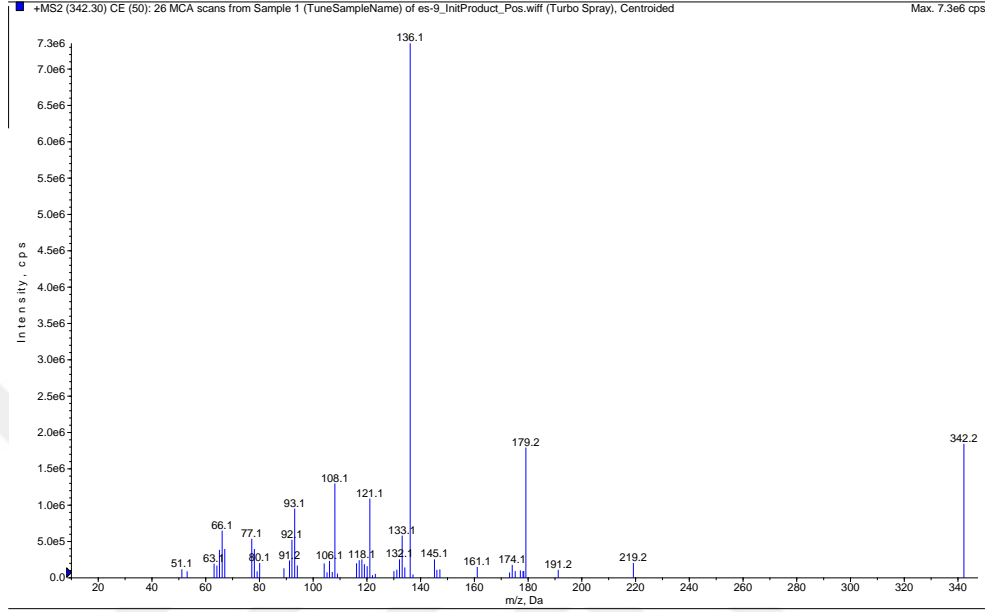
Şekil 4.15 Bileşik [4]'ün ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):169.35 (C=O), 151.70, 147.75, 142.95, 131.55, 120.83, 115.89, 115.06, 113.92 (Ar-C), 66.57, 55.77, 49.41, 48.68 (Alifatik C).



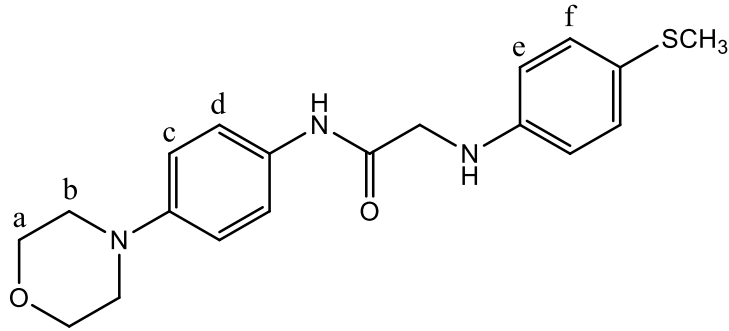
Şekil 4.16 Bileşik [4]'ün ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):412.2 [M+H]⁺ (48.87); 311.8 (2.81); 206.6 (100.0); 179.6 (45.68); 147.8 (13.03); 137.6 (81.70); 137.6 (32.33); 118.6 (16.79); 104.6 (20.45); 93.6 (21.95); 65.6 (7.69); 45.4 (1.87).



Şekil4.17 Bileşik [4]'ün Kütle spektrumu

4.1.6 2-[(4-(Metiltiyo)fenil)-N-(4-morfolinofenil)]asetamit [5]



2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit [I] (0.01 mmol, 0.200 g) ve (4-metilsülfanil)anilin (0.739 mmol, 0.064 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen yönteme göre 2-((4-(metiltiyo)fenil)-*N*-(4-morfolinofenil)asetamit [5] elde edilmiştir. Su ile

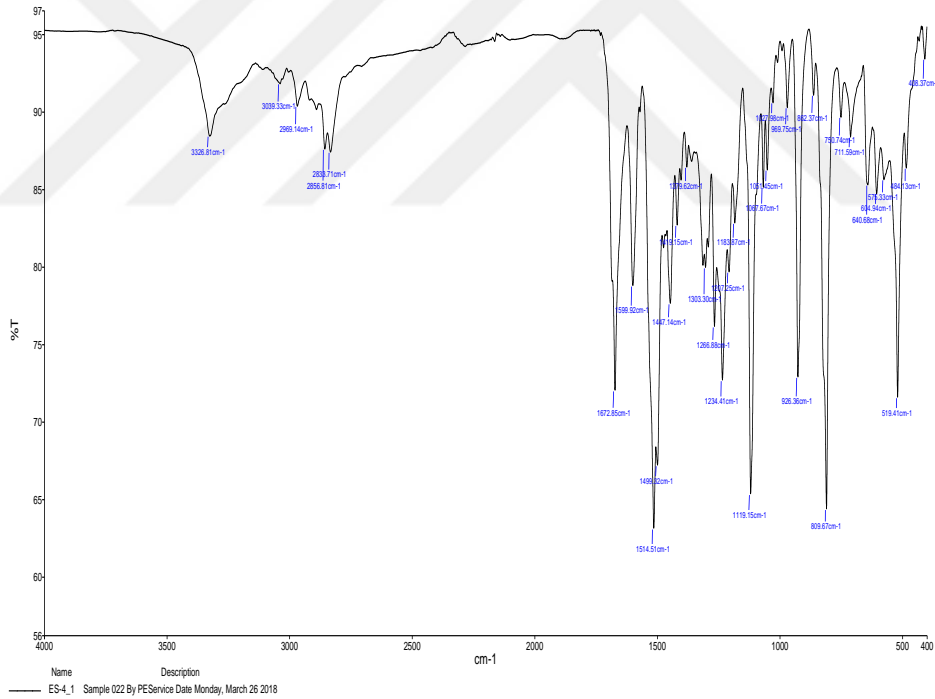
yıkılarak saflaştırıldı ve açık kahve renkli toz madde elde edildi. E.N: 184-186 °C. Verim % 93. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Element Analiz

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₃N₃O₂S (357.47 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	63.84	6.49	11.75	8.97
Bulunan :	64.05	6.33	11.99	8.25

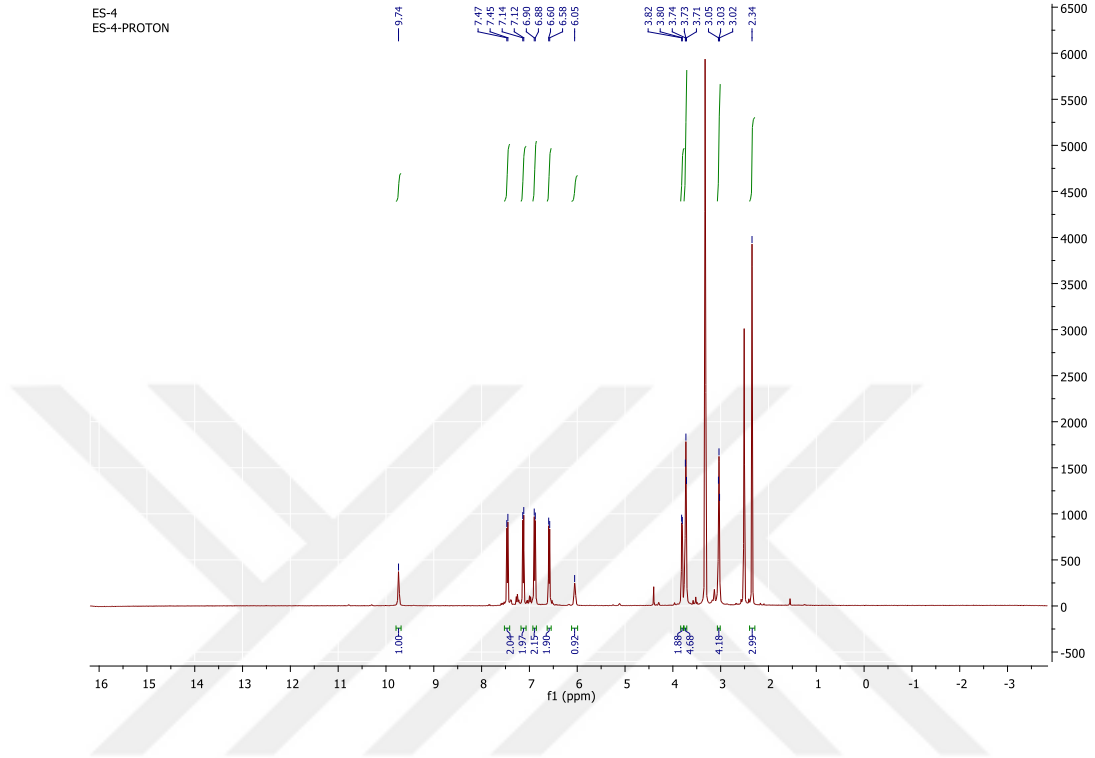
FT IR (v_{maks} (cm⁻¹)):3326 (N-H gerilme bandı); 3039 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2856, 2833 (alifatik C-H gerilme bandı); 1672 (amite ait C=O gerilme bandı); 1599, 1514, 1447 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 809 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



Şekil 4.18 Bileşik [5]'in IR spektrumu

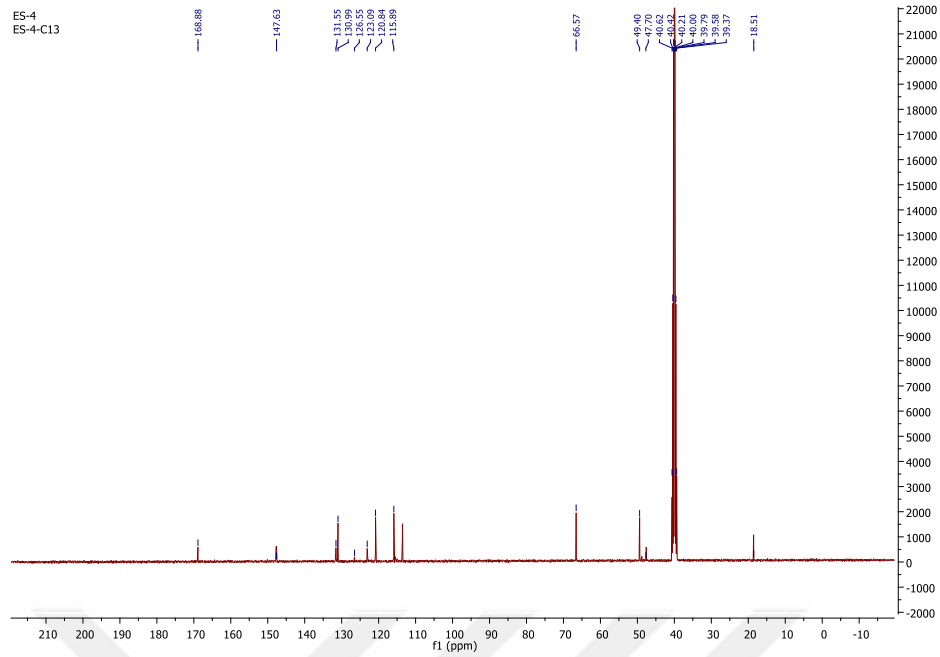
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm:2.34 (s, 3H, -SCH₃); 3.04 (t, 4H, J: 4.4 Hz, bkonumundaki -CH₂); 3.73 (t, 4H, J: 4.4 Hz, a konumundaki -CH₂); 3.81 (d, 2H, J: 6.0 Hz, -COCH₂NH-); 6.05 (s, 1H, -NH-); 6.59 (d, 2H, J: 8.4 Hz, e konumundaki ArH); 6.89 (d, 2H, J: 8.8 Hz, c konumlarındaki ArH); 7.13 (d, 2H,

J :8.4 Hz, f konumundaki ArH); 7.46 (d, 2H, J : 8.8 Hz, d konumundaki ArH); 9.74 (s, 1H, NHCO).



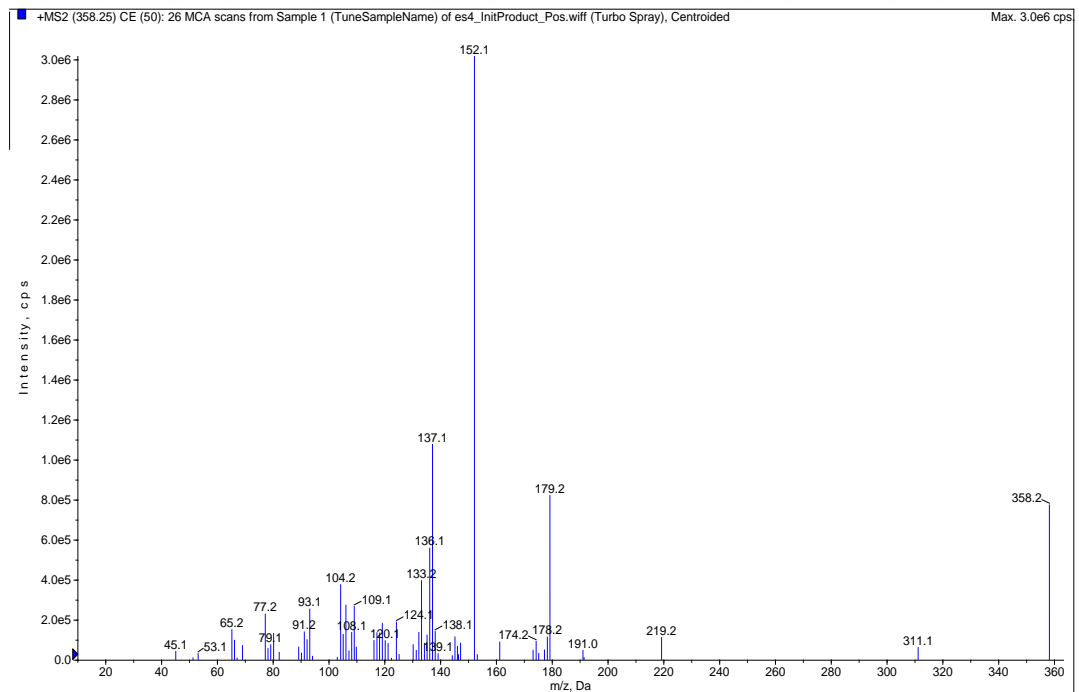
Şekil 4.19 Bileşik [5]'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):168.88 (C=O), 147.63, 131.55, 130.99, 126.55, 123.09, 120.84, 115.89 (Ar-C), 66.57, 49.40, 47.70 (Alifatik C).



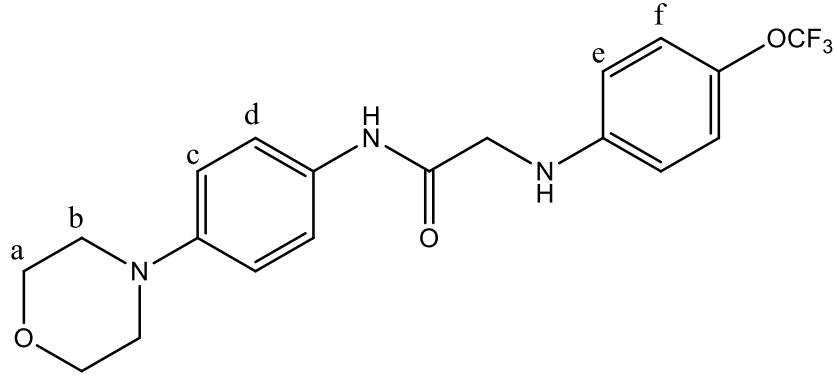
Şekil 4.20 Bileşik [5]'in ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%): 358.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (26.52); 219.8 (4.26); 179.8 (33.21); 152.6 (100.0); 137.6 (41.58); 133.6 (14.18); 124.6 (9.11); 104.6 (13.14); 93.6 (10.61); 77.6 (8.30); 69.4 (2.83).



Şekil 4.21 Bileşik [5]'in Kütle spektrumu

4.1.7 *N*-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-[[4-(triflorometoksi)fenil]amino]asetamit [6]



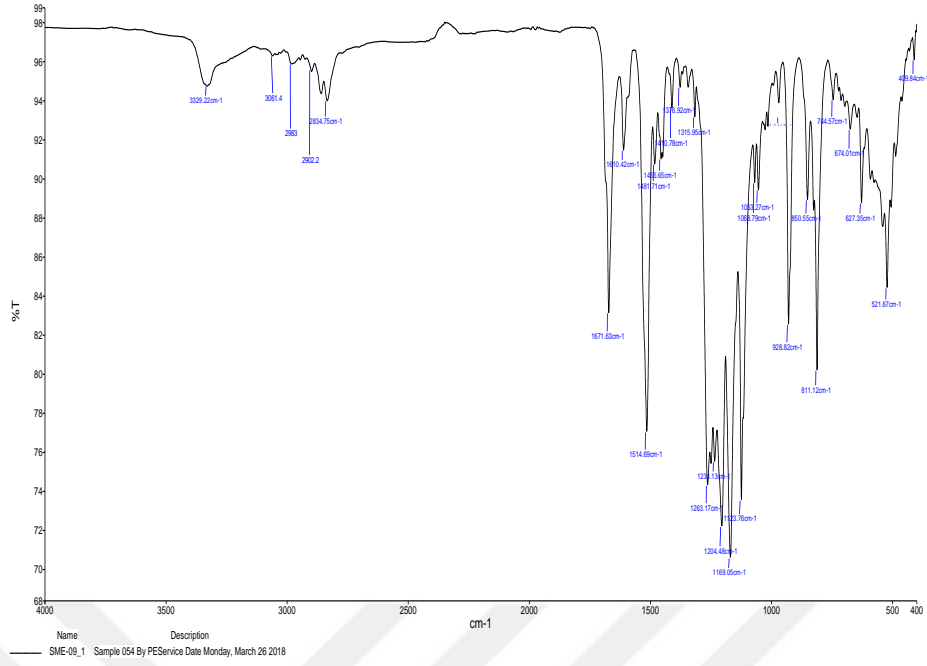
2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamit[I] (0.01 mmol, 0.200 g) ve 4-triflorometoksianilin (0.739 mmol, 0.131 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen yönteme göre 2-Kloro-*N*-[4-(morfolino-4-il) fenil]-2-[[4-(triflorometoksi) fenil] amino] asetamit [6] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve sarı renkli toz madde elde edildi. E.N: 127-129  C. Verim % 80. Susuz aseton, etanol ve metanolde  z n r.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ (395.38 g/mol)

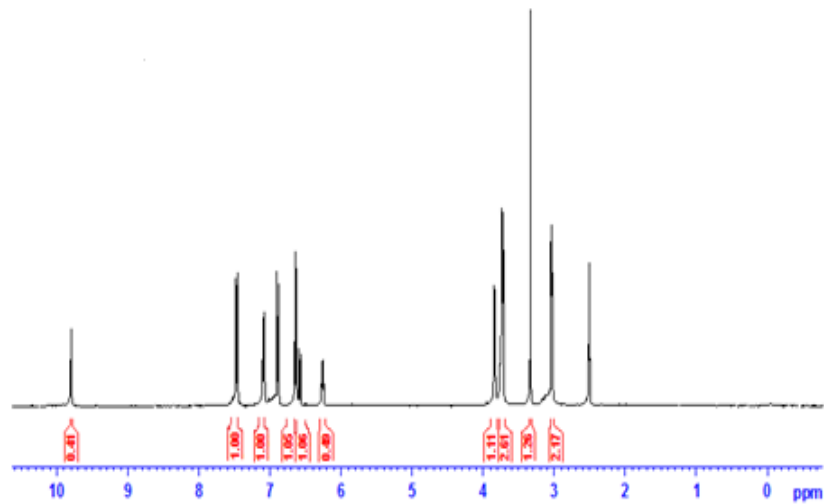
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57.72	5.10	10.63
Bulunan :	57.99	5.00	10.89

FT IR (v_{maks} (cm⁻¹)):3331 (N-H gerilme bandı); 3061 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2902, 2835 (alifatik C-H gerilme bandı); 1671 (amite ait C=O gerilme bandı); 1610, 1513, 1482 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 1250 (C-1220, (C-F gerilme bandı); 850 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



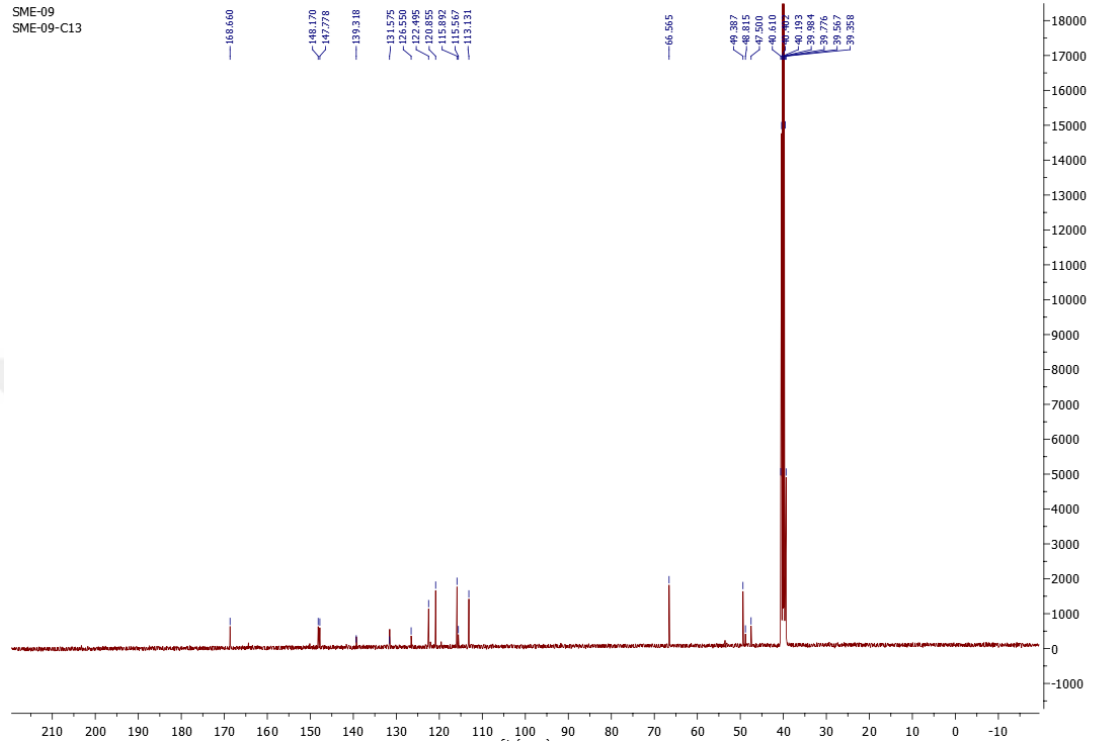
Şekil 4.22 Bileşik [6]'nın IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.04 (t, 4H, J : 4.4 Hz, b konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.73 (t, 4H, J : 4.4 Hz, a konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.84 (d, 2H, J : 6.0 Hz, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$); 6.26 (t, 1H, $-\text{NH}-$); 6.64 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, e konumundaki ArH); 6.93 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, c konumlarındaki ArH); 7.09 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, f konumundaki ArH); 7.47 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, d konumundaki ArH); 9.80 (s, 1H, NHCO).



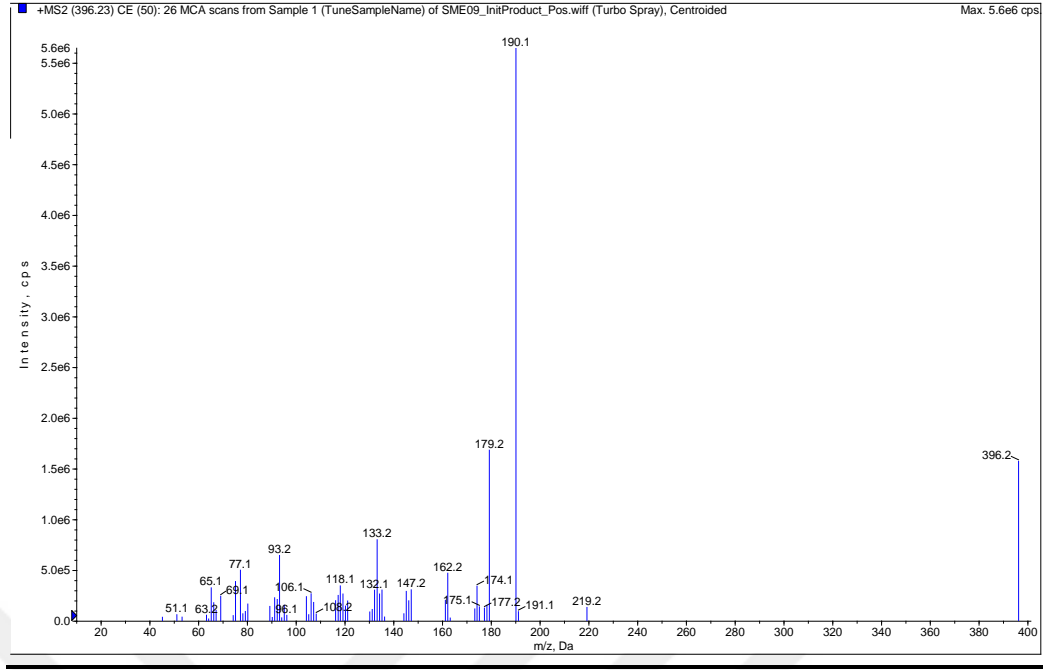
Şekil 4.23 Bileşik [6]'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):168.66 (C=O), 148.17, 147.78, 139.32, 131.57, 126.55, 122.49, 120.85, 115.89, 115.57, 113.13 (Ar-C), 66.56, 49.39, 48.82, 47.50 (Alifatik C).



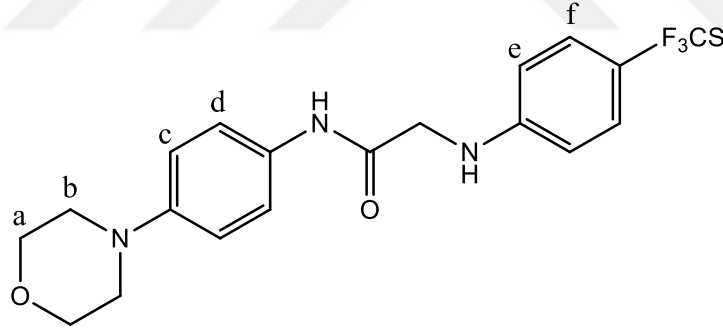
Şekil 4.24 Bileşik [6]'nin ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (25.26); 190.6 (100.0); 179.6 (29.44); 162.6 (9.69); 133.6 (16.66); 118.6 (6.85); 93.6 (11.84); 77.6 (8.82).



Şekil 4.25 Bileşik [6]'nın Kütle spektrumu

4.1.8 *N*-(Morfolinofenil)-2-[(4-(triflorometil)tiyo)fenil]amino]asetamit [7]



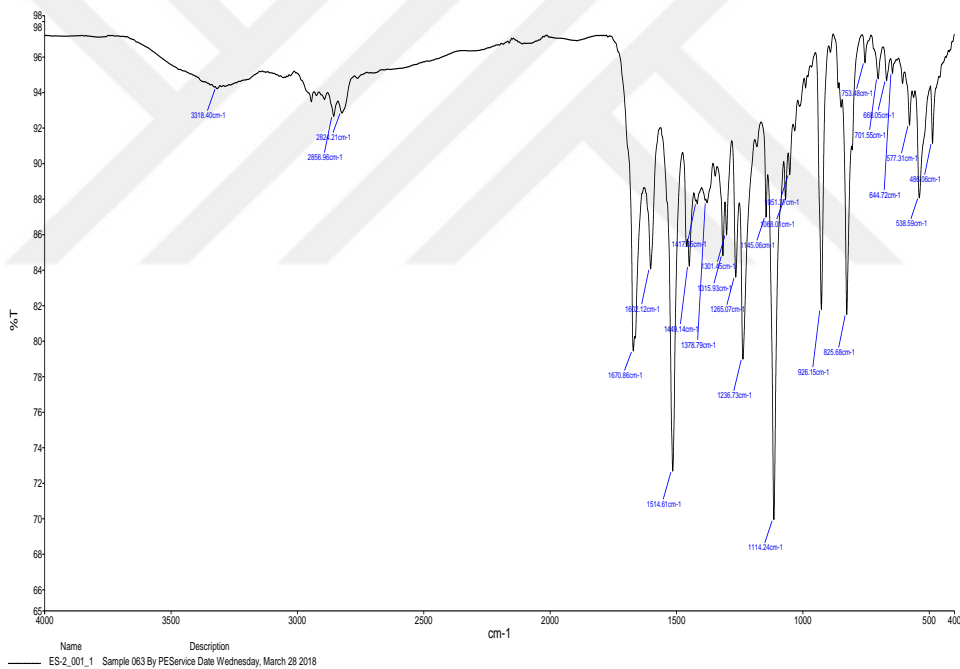
2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamit **[I]** (0.01 mmol, 0.200 g) ve 4-(triflorometiltiyo)anilin (0.739 mmol, 0.064 g) kullanılarak **3.3.2**'de verilen yöntemle göre *N*-(morfolinofenil)-2-((4-(triflorometil)tiyo)fenil)amino]asetamit **[7]** elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve siyah renkli toz madde elde edildi. E.N: 185-188°C. Verim % 81. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2S$ (411.44 g/mol)

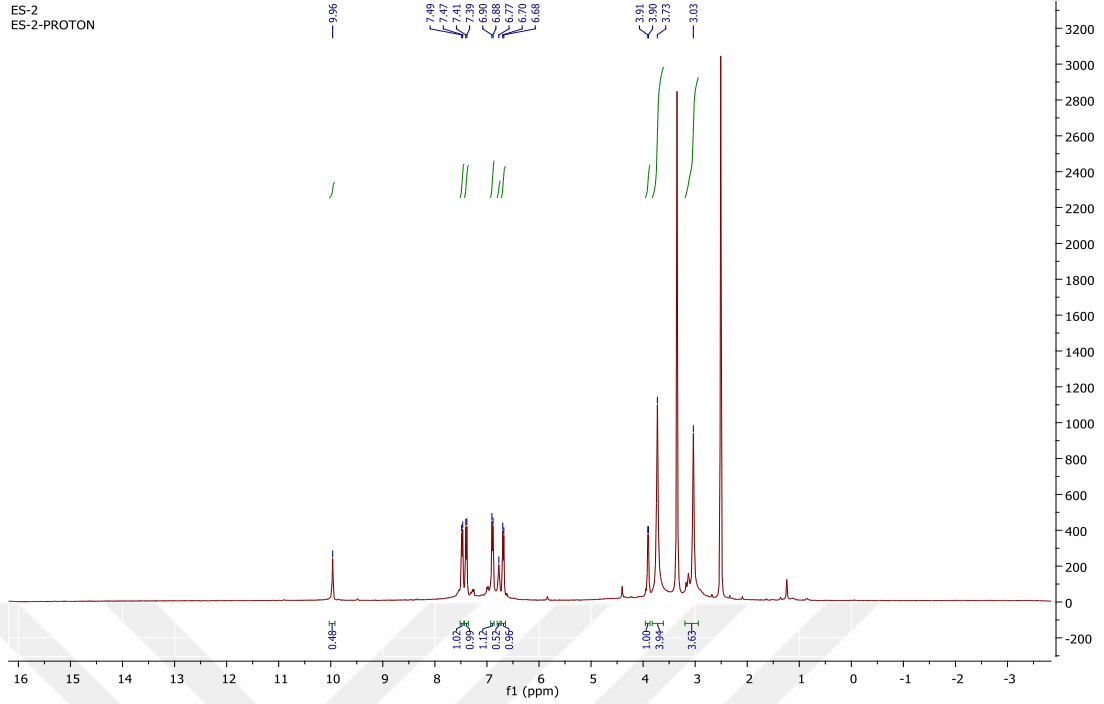
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	55.46	4.90	10.21	7.79
Bulunan :	55.23	5.10	10.75	8.13

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3318 (N-H gerilme bandı); 3001 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2856, 2824 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1670 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602, 1514, 1449 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 825 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



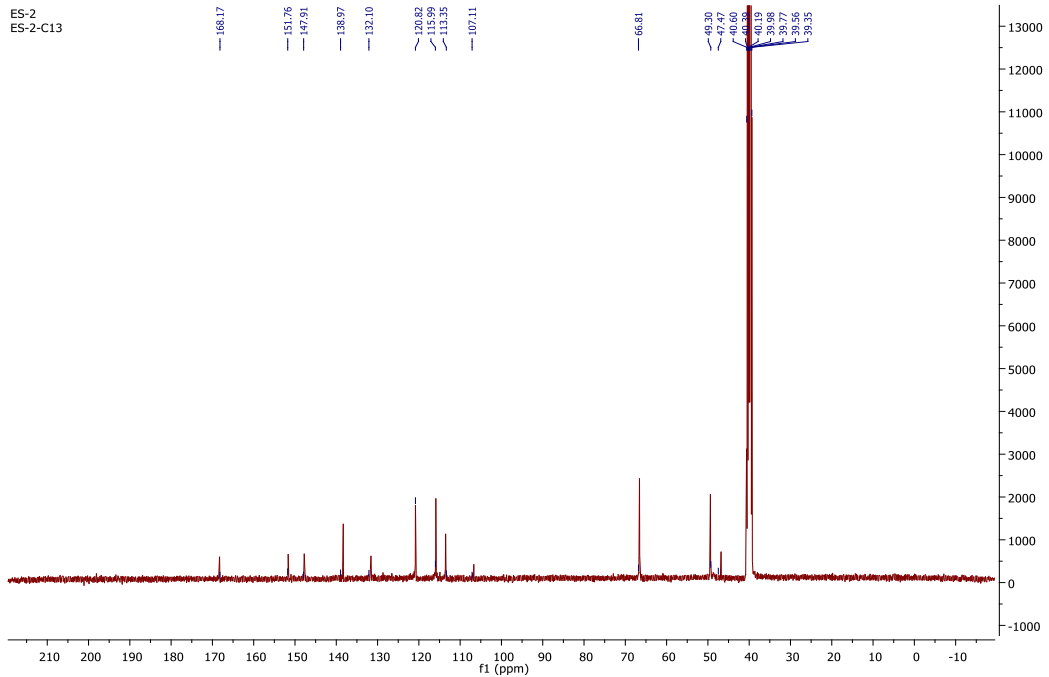
Şekil 4.26 Bileşik [7]'nin IR spektrumu

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3.03 (s, 4H, b konumundaki $-CH_2$); 3.73 (s, 4H, a konumundaki $-CH_2$); 3.90 (d, 2H, J : 5.3 Hz- $COCH_2NH$ -); 6.69 (d, 2H, J : 8.2 Hz, e konumundaki ArH); 6.77 (s, 1H, $-NH$ -); 6.89 (d, 2H, J : 8.4 Hz, c konumlarındaki ArH); 7.40 (d, 2H, J : 8.2 Hz, f konumundaki ArH); 7.48 (d, 2H, J : 8.3 Hz, d konumundaki ArH); 9.96 (s, 1H, $NHCO$).



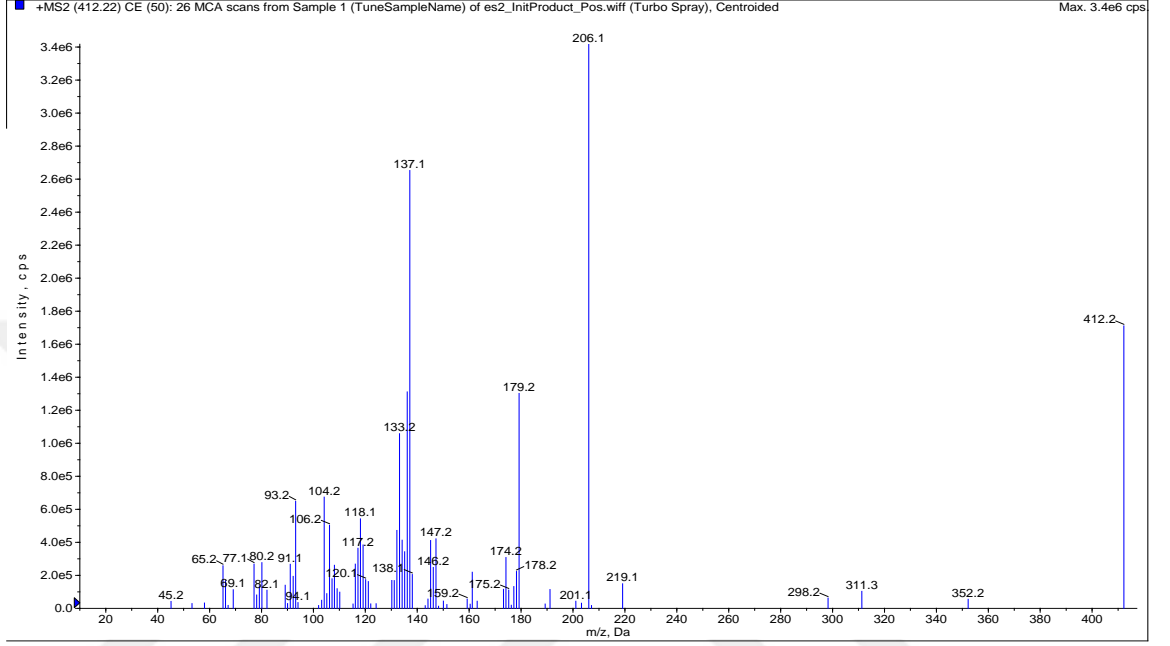
Şekil 4.27 Bileşik [7]'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):168.17 (C=O), 151.76, 147.91, 138.97, 132.10, 120.82, 115.99, 113.35, 107.11 (Ar-C), 66.81, 49.30, 47.47 (Alifatik C).



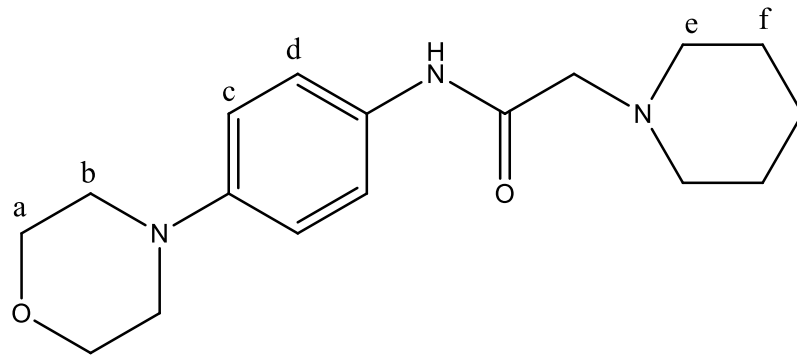
Şekil 4.28 Bileşik [7]'nin ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):358.2 [M+H]⁺ (26.52); 219.8 (4.26); 179.8 (33.21); 152.6 (100.0); 137.6 (41.58); 133.6 (14.18); 124.6 (9.11); 104.6 (13.14); 93.6 (10.61); 77.6 (8.30); 69.4 (2.83).



Şekil 4.29 Bileşik [7]'nin Kütle spektrumu

4.1.9 *N*-(4-Morfolin-4-il-fenil)-2-(piperidin-1-il)asetamit [8]



2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit [I] (0.01 mmol, 0.200 g) ve piperidin (0.739 mmol, 0.07 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen yönteme göre 2-(sikloheksilamino)-*N*-(4-mofrolinofenil)asetamit [8] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak

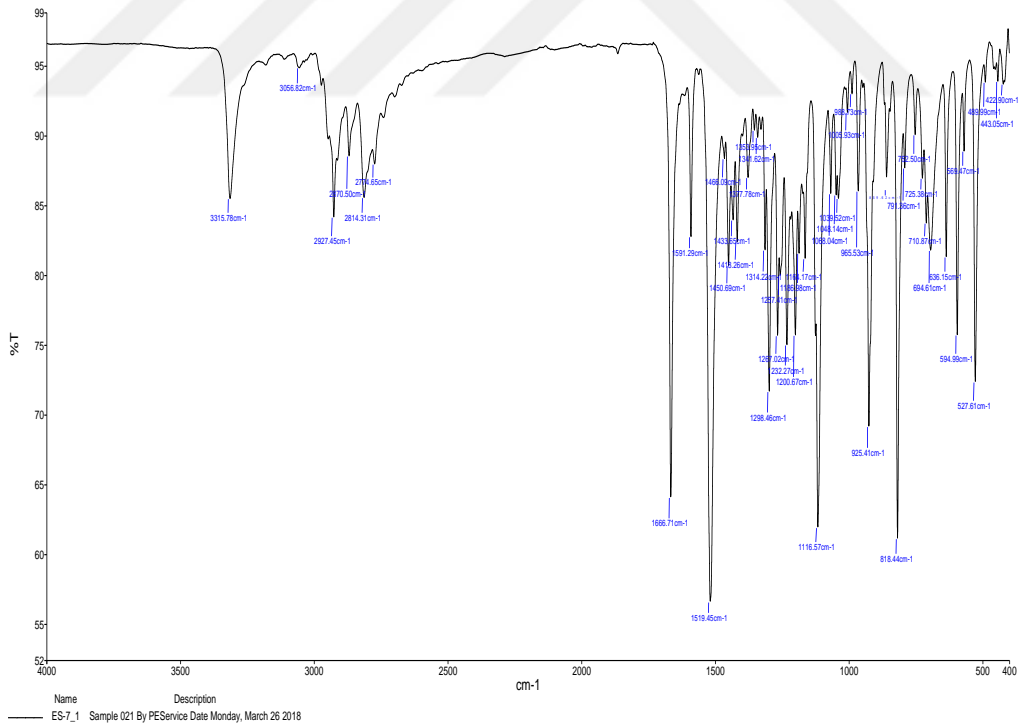
saflaştırıldı ve açık kahve renkli toz madde elde edildi. E.N: 120-124°C. Verim % 71. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz

Kapalı Formülü: C₁₇H₂₅N₃O₂ (303.40 g/mol)

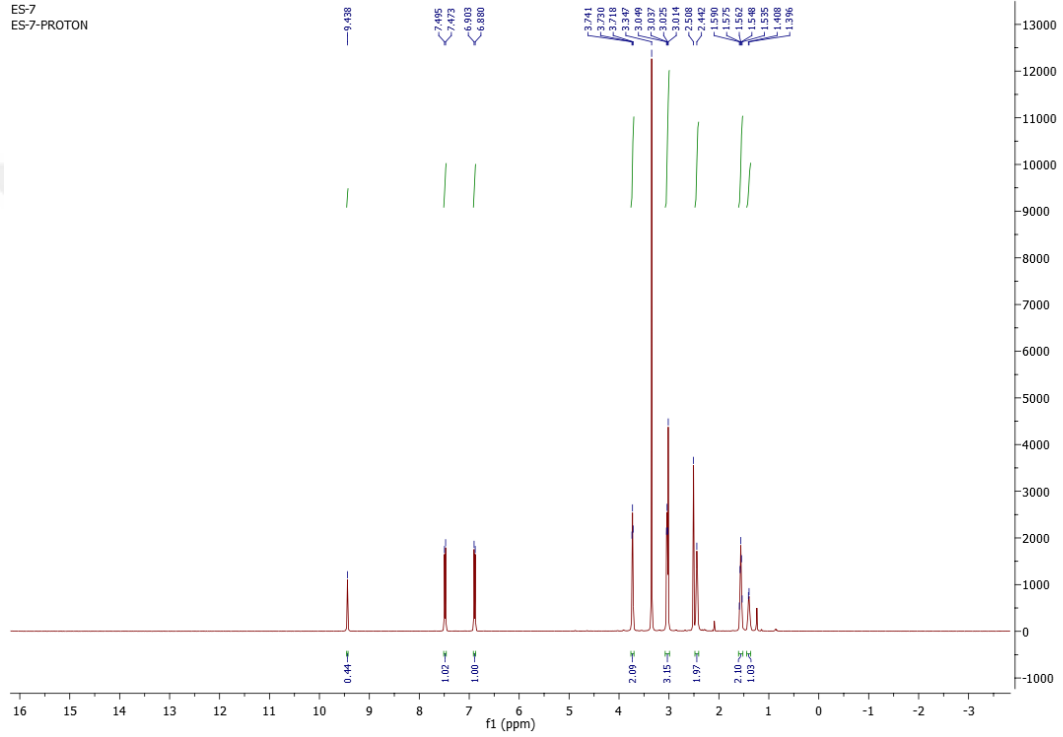
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.30	8.31	13.85
Bulunan :	68.05	9.00	13.98

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)):3315 (N-H gerilme bandı); 3057 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2927, 2870, 2814, 2775 (alifatik C-H gerilme bandı); 1666 (amite ait C=O gerilme bandı); 1591, 1519, 1450 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 818 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



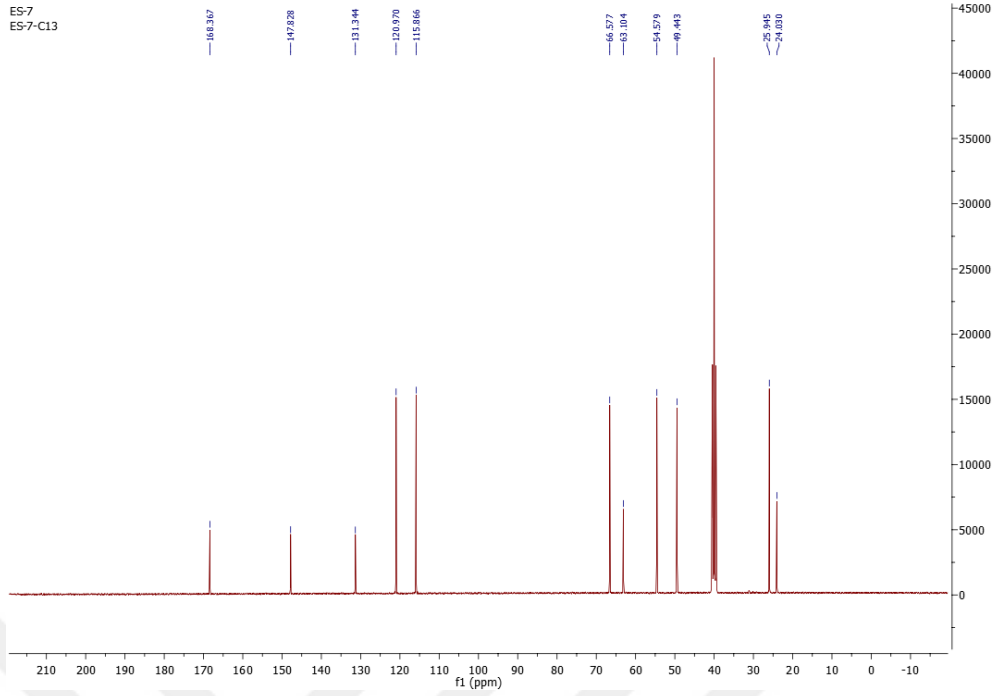
Şekil 4.30 Bileşik [8]'un IR spektrumu

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.41 (d, 2H, J : 4.8 Hz, g konumundaki $-\text{CH}_2$); 1.54-1.59 (m, 4H, f konumundaki $-\text{CH}_2$); 2.44 (s, 4H, e konumundaki $-\text{CH}_2$); 3.01-3.05 (m, 6H, b konumundaki $-\text{CH}_2$ ve $-\text{COCH}_2\text{NH}-$); 3.73 (t, 4H, a konumundaki $-\text{CH}_2$); 6.89 (d, 2H, J : 8.4 Hz, c konumlarındaki ArH); 7.49 (d, 2H, J : 8.8 Hz, d konumundaki ArH); 9.44 (s, 1H, NHCO).



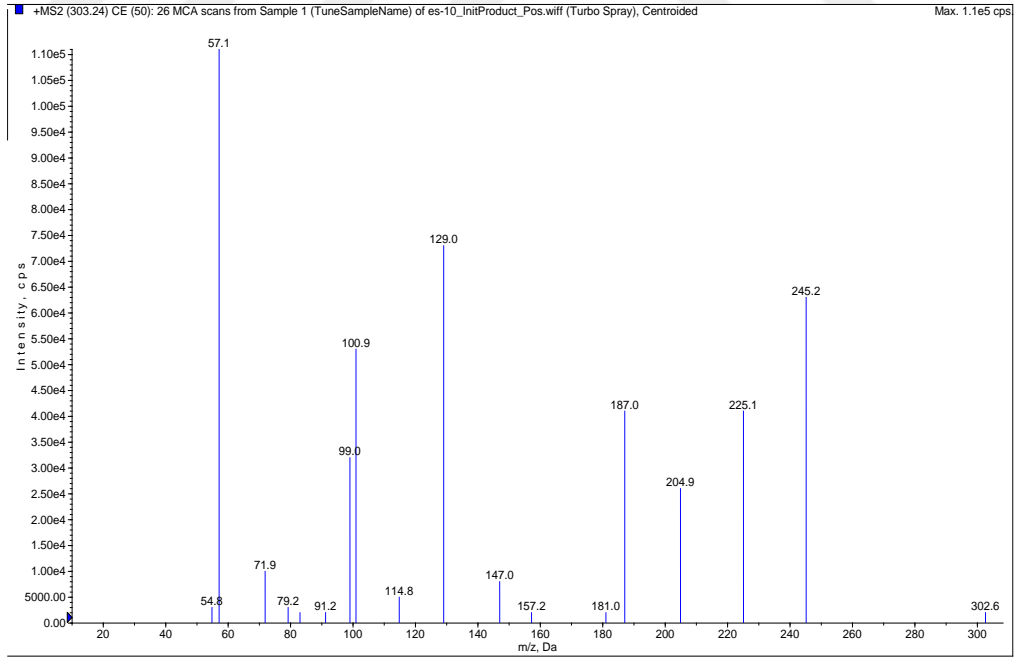
Şekil 4.31 Bileşik [8]'un ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 168.37 (C=O), 147.83, 131.34, 120.97, 115.87 (Ar-C), 66.58, 63.10, 54.58, 49.44, 25.95, 24.03 (Alifatik C).



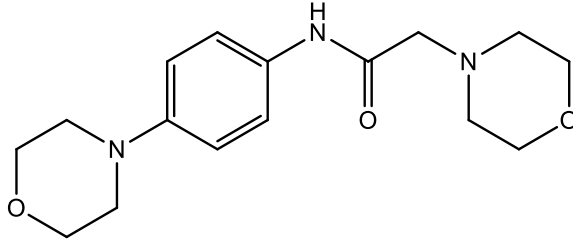
Şekil 4.32 Bileşik [8]'un ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):319.2 [M+H]⁺ (40.0); 215.2 (10.0); 159.2 (6.66); 133.2 (10.0); 98.4 (100.0); 79.2 (6.66); 57.4 (10.0).



Şekil 4.33 Bileşik [8]'un Kütle spektrumu

4.1.10 2-(Morfolin-4-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]asetamid [9]



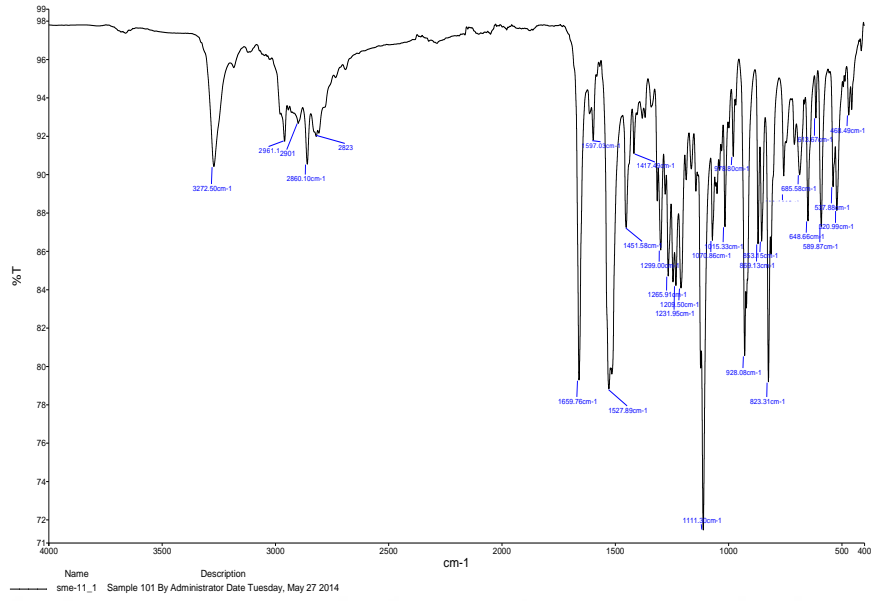
2-Kloro-N-(4-morfolino-4-il-fenil)asetamid [I] (0,739 mmol, 0,200 gram) ve morfolin (0,739 mmol, 0,064 g) kullanılarak 3.3.2'de verilen yöntemle göre 2-(morfolino-4-il)-N-[4-(morfolino-4-il)fenil] asetamid [9] elde edilmiştir. Su ile yıkanarak saflaştırıldı ve gri renkli toz madde elde edildi. E.N: 135-138 °C. Verim % 48. Susuz aseton, etanol ve metanolde çözünür.

Elemental Analiz (305.37 g/mol)

Kapalı Formülü: $C_{16}H_{23}N_3O_3$

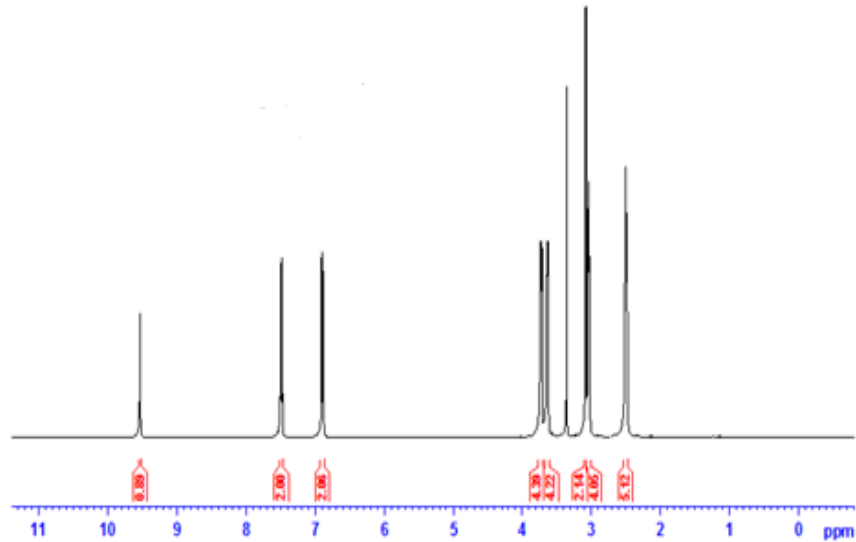
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.93	7.59	13.76
Bulunan :	63.22	8.01	13.12

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3272 (N-H gerilme bandı); 2860 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2901 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1659 (amide ait C=O gerilme bandı); 1597, 1513, 1451 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandları); 853 (1,4-disubstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).



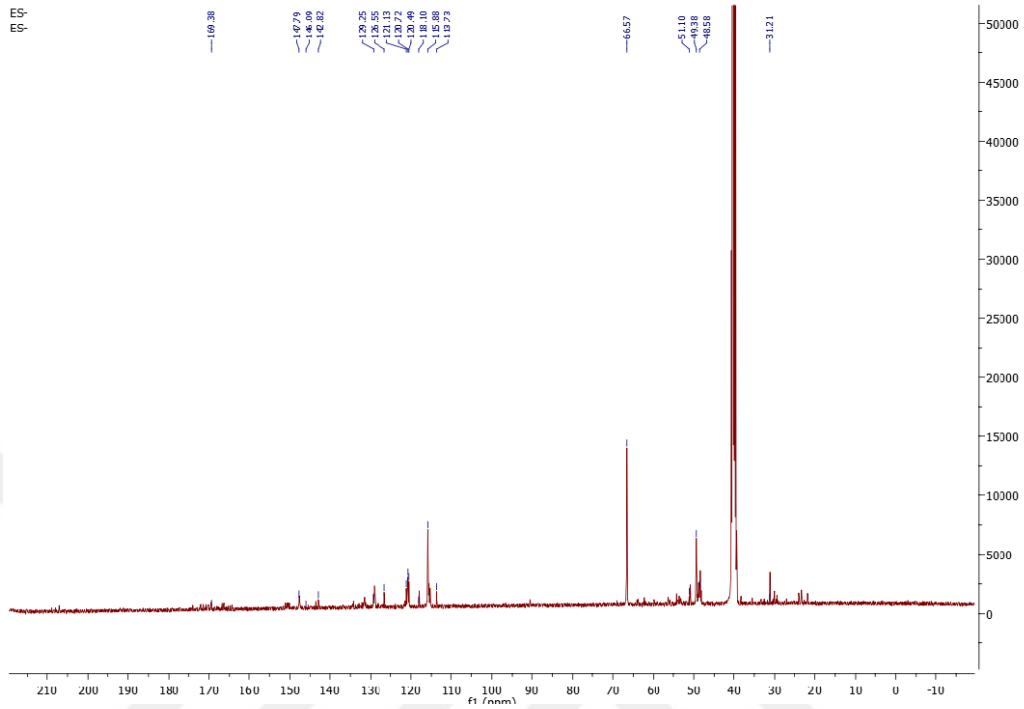
Şekil 4.34 Bileşik [9]'ün IR spektrumu

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 2.48-2.51 (m, 4H, e konumundaki protonlar); 3.04 (t, 4H, b konumundaki protonlar); 3.08 (s, 2H, $-\text{CH}_2$ protonları); 3.64 (t, 4H, f konumundaki protonlar); 3.73 (t, 4H, a konumundaki $-\text{CH}_2$); 6.89 (d, 2H, J : 8.8 Hz, c konumundaki $-\text{CH}_2$); 7.48 (d, 2H, J : 8.8 Hz, d konumundaki $-\text{CH}_2$); 9.53 (s, 1H, NHCO).



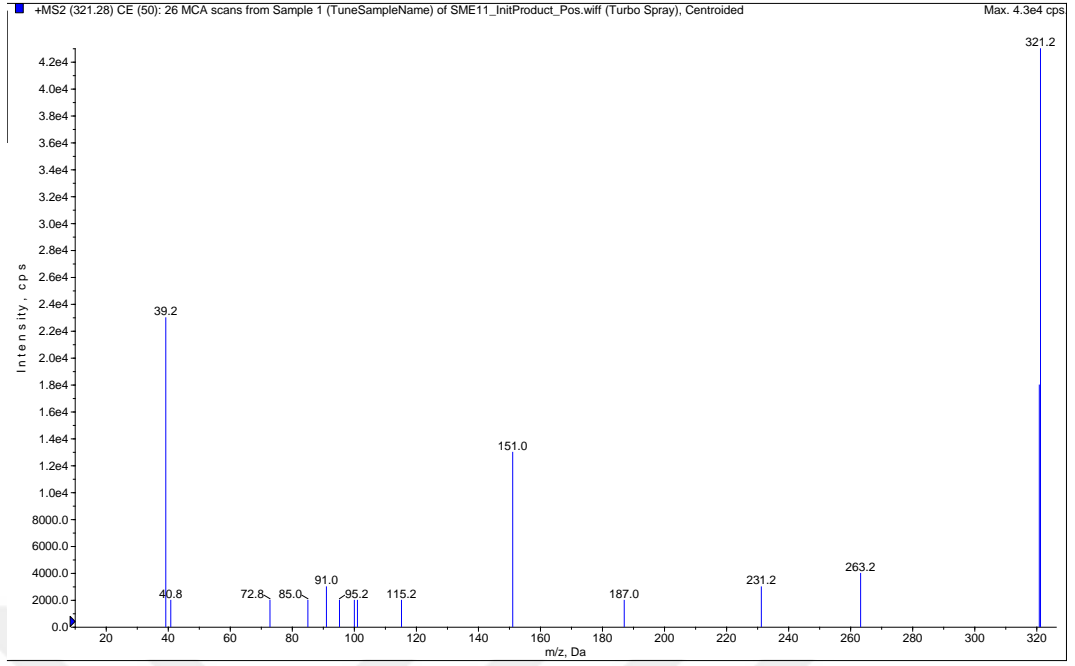
Şekil 4.35 Bileşik [9]'ün $^1\text{H NMR}$ spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm):169.38 (C=O), 147.79, 146.09, 142.82, 129.25, 126.55, 121.13, 120.72, 120.49, 118.10, 115.88, 113.73 (Ar-C), 66.57, 51.10, 49.38, 48.58, 31.21 (Alifatik C).



Şekil 4.36 Bileşik [9]'ün ^{13}C NMR spektrumu

MS m/z (%):321 [M+H]⁺ (100.0); 263.2 (11.76); 231.4 (17.64); 187.2 (11.76); 151.4 (29.41); 115.2 (11.76); 95.4 (11.76); 91.2 (17.64); 85.2 (11.76); 73.0 (11.76); 40.80 (11.76); 39.4 (76.47).



Şekil 4.37 Bileşik [9]'ün Kütle spektrumu

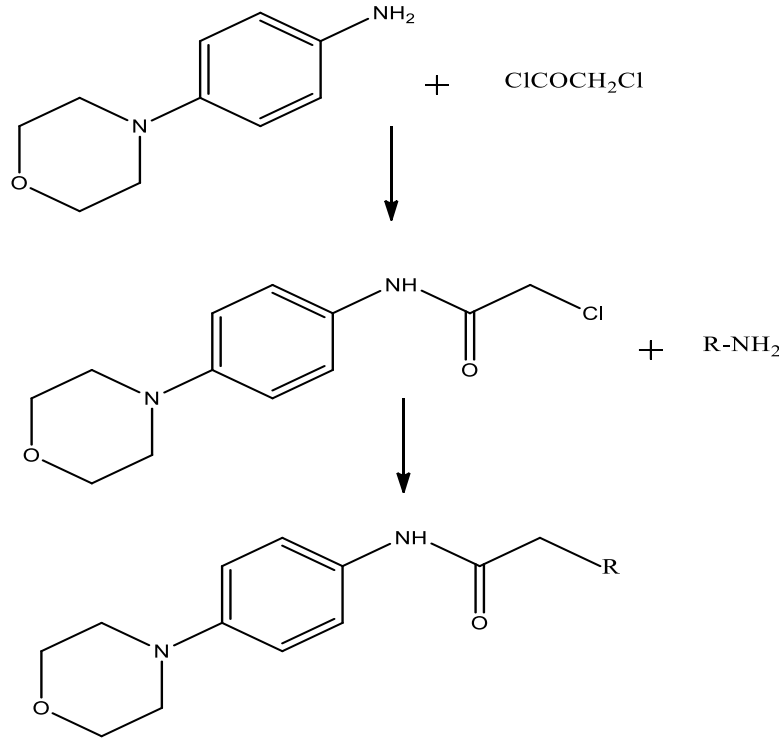
BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

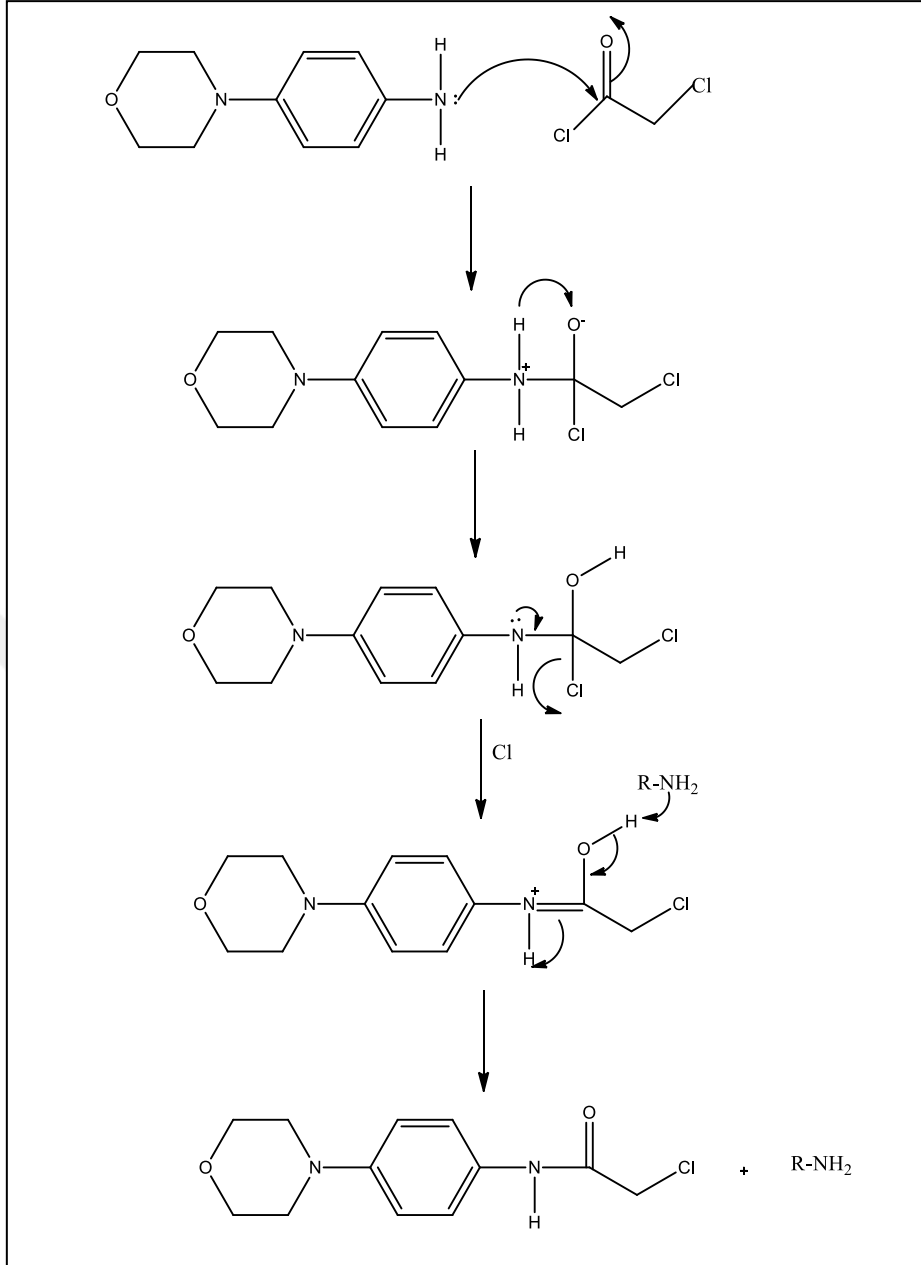
5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada açilklorürlerden faydalanılarak amit sentezleri yapılmıştır. Sentezlerde amit türevlerini oluşturmak için açil klorür ve aminler kullanılmıştır. Çünkü açilklorürlerin karbonili klor atomunun indüktif etkisinden dolayı kuvvetli elektrofildir ve aminlerin nükleofilik saldırısına açıktır.

Çalışmamızın konusunu oluşturan amit türevi bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olan 2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamid kullanılmıştır. Bu bağlamda tez kapsamında amit yapısı taşıyan 10 tane yeni bileşiğin sentezi yapılmış ve yapılar aydınlatılmıştır. Amit bileşiklerinin sentez yöntemi ve mekanizması Şekil 5.1 ve 5.2’de gösterilmiştir.



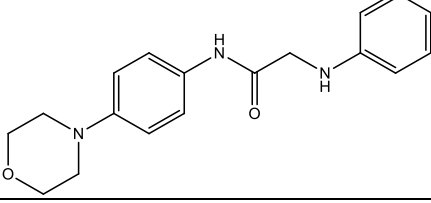
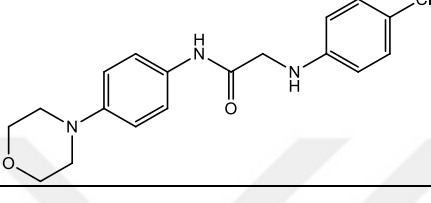
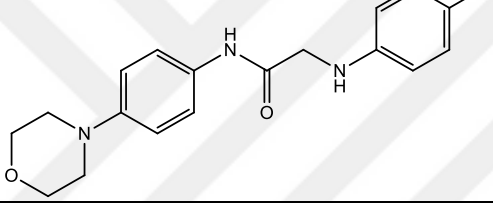
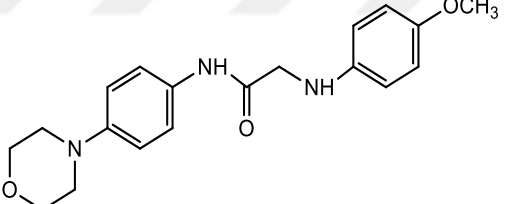
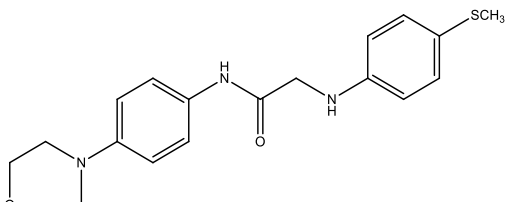
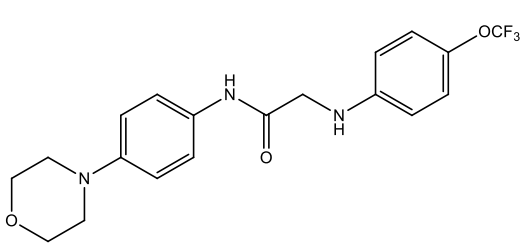
Şekil 5.1 Asetamidlerin sentez şeması

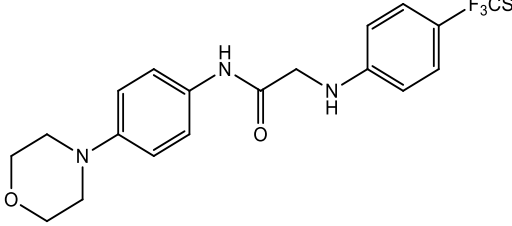
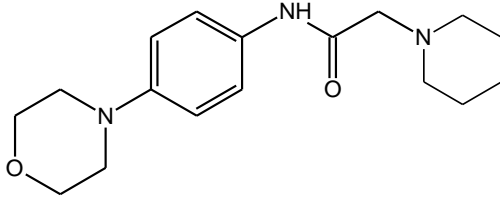
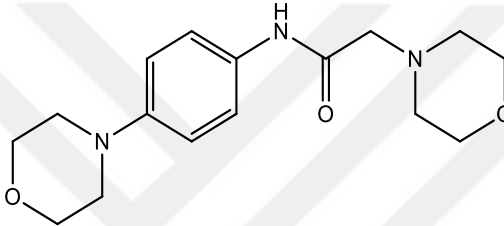


Şekil 5.2 Asetamit sentezi reaksiyon mekanizması

Sentezlenen bileşiklerin açık, kapalı formülleri, fiziksel özellikleri, molekül ağırlıkları, verimleri ve elementel analiz sonuçları **Tablo 5.1**, **Tablo 5.2** ve **Tablo 5.3**'de verilmiştir. Bu bileşiklerin kimyasal yapıları, IR, ¹HNMR, ¹³C NMR ve Kütle Spektroskopisi (MS) teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Tablo 5.1 Sentezlenen asetamitlerin[1-9] açık formülleri, isimleri ve renkleri

Kod	Bileşimin Açık Formülü	Bileşimin Adı	Renği
[1]		<i>N</i> -[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-(fenilamino)asetamit	Leylak rengi
[2]		2-[(4-Klorofenil)amino)- <i>N</i> -(4-morfolinofenil)]asetamit	Siyah
[3]		2-[(4-Florofenil)amino)- <i>N</i> -(4-morfolinofenil)]asetamit	Açık kahverengi
[4]		2-[(4-Metoksifenil)amino)- <i>N</i> -(4-morfolinofenil)]asetamit	Açık kahverengi
[5]		2-[(4-(Metiltiyofenil)- <i>N</i> -(4-morfolinofenil)]asetamit	Açık kahverengi
[6]		<i>N</i> -[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-[[4-(triflorometoksi)fenil]amino]asetamit	Papatya rengi

[7]		<i>N</i> -(Morfolinofenil)-2-((4-(triflorometil)tiyo)fenil)amino)asetamit	Siyah
[8]		<i>N</i> -(4-Morfolin-4-il-fenil)-2-(piperidin-1-il)asetamit	Açık kahverengi
[9]		2-(Morfolin-4-il)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]asetamit	Gri

Tablo 5.2 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları ve verimleri

Kod	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
[1]	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂	311.38	185-187	87
[2]	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	345.82	185-188	81
[3]	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₂	329.37	290	60
[4]	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	341.40	183-185	71
[5]	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	357.47	184-186	93
[6]	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	395.38	127-129	80
[7]	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ S	411.44	185-188	81
[8]	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	303.40	120-124	71
[9]	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	305.37	135-138	48

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

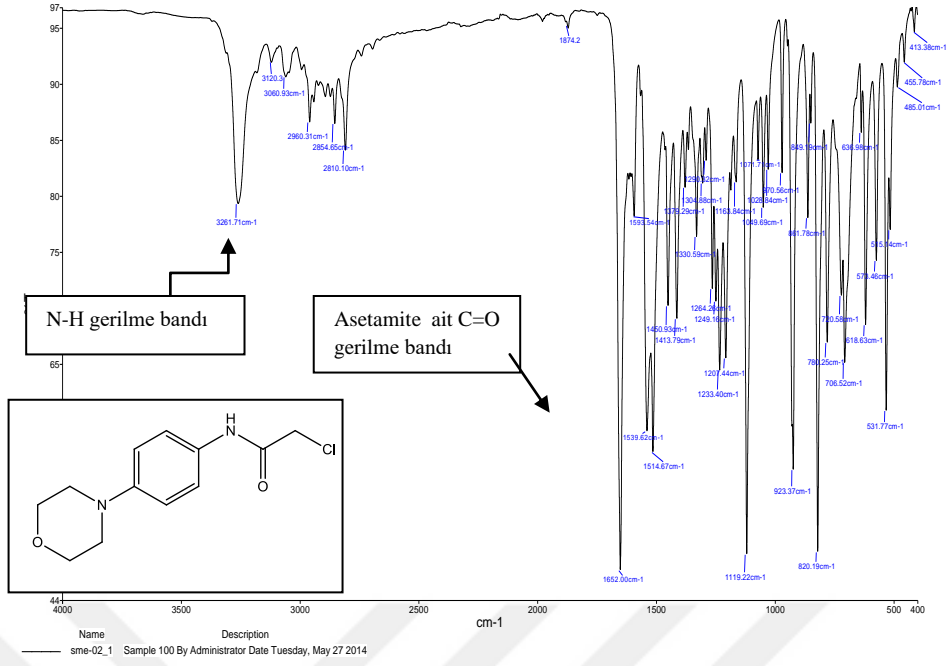
Sentezlenen bileşiklerin IR Spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında taranarak hedeflenen bileşiklerin fonksiyonel grupları tespit edilmiştir. Asetamit türevlerinin [1-9] IR bantları **Tablo 5.4**'de verilmiştir.

Tablo 5.3 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] IR spektrum verileri

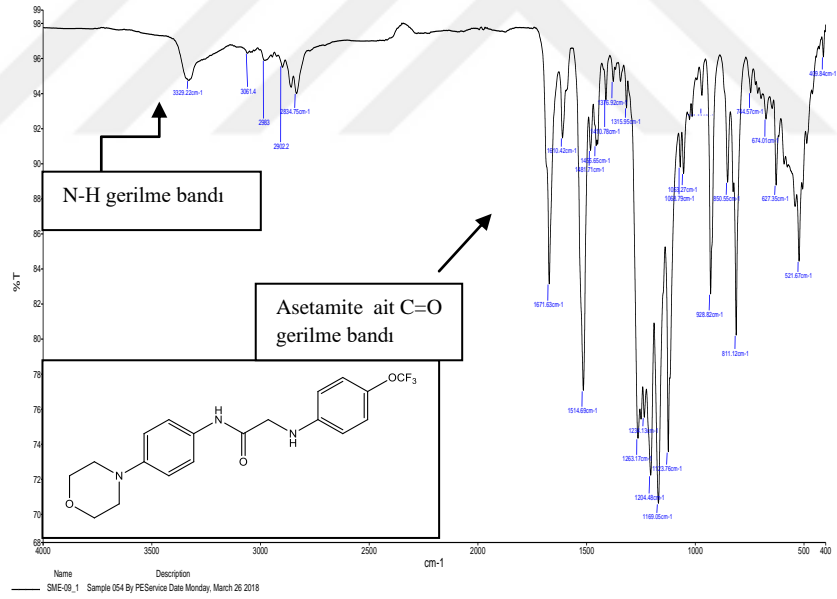
Bileşik	N-H gerilme bandı	Aromatik C-H gerilme bandı	C=O gerilme bandı
[1]	3367	2859	1672
[2]	3319	2857	1669
[3]	3316	2858	1654
[4]	3318	2855	1672
[5]	3326	3039	1672
[6]	3331	3061	1671
[7]	3318	3001	1670
[8]	3315	3057	1666
[9]	3272	2860	1659

Asetamit türevlerinin [1-9] IR spektrumları incelendiğinde, NH gerilme bantlarının 3272-3367 cm^{-1} aralığında, C=O gerilme bantlarının 1654-1672 cm^{-1} arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sentezlemiş olduğumuz asetamit türevlerinin karakteristik bantları olan -NH ve C=O gerilme bantlarının varlığı ve literatürle uyumluluğu hedeflenen asetamit türevlerinin sentezlendiğinin kanıtıdır (Aboul-Enein vd, 2015, Kaymakçioğlu-Koçyiğit vd, 2006)

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, başlangıç maddesi ile kıyaslandığında N-H ve C=O gerilme bantlarının değişimi asetamit oluşumunu desteklemektedir. Şekil 5.1 ve Şekil 5.2'de, başlangıç maddesi [I] ve bileşik [6]'in IR spektrumları verilmiştir.



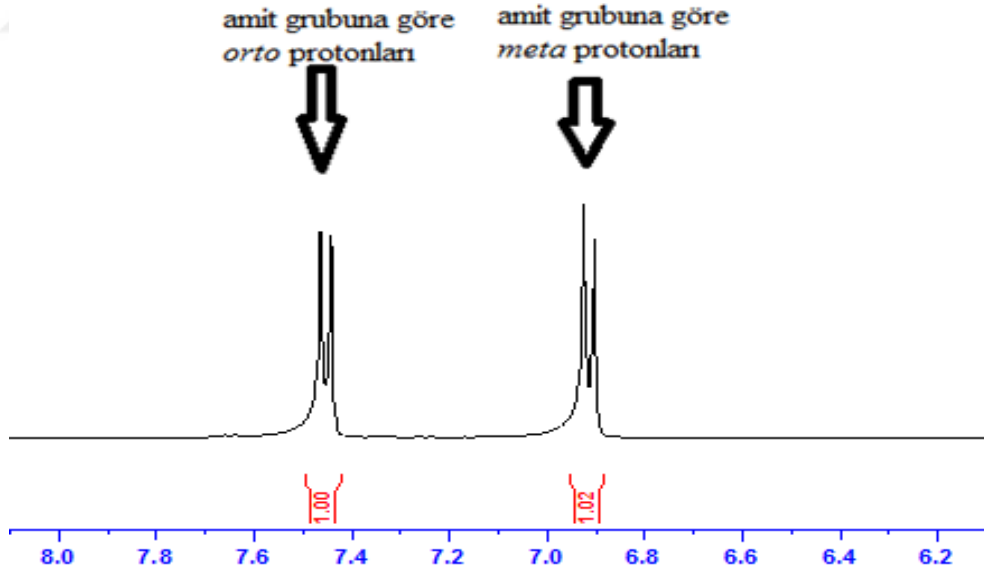
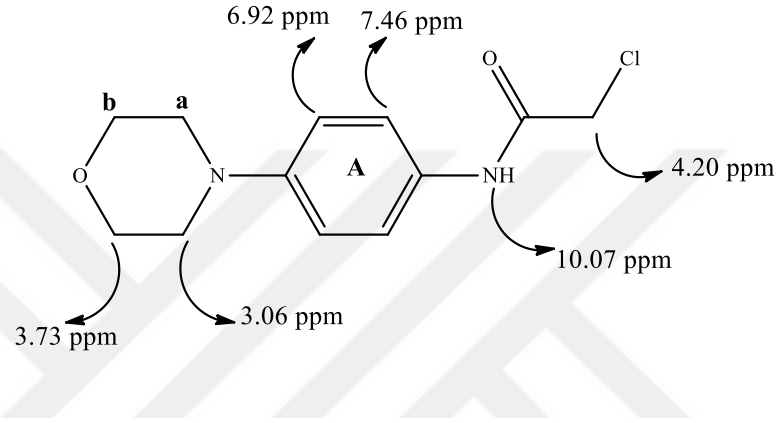
Şekil 5.3 2-Kloro-*N*-[4-(morfolino-4-il)fenil]asetamit [I] bileşiğinin FT IR spektrumunun değerlendirilmesi



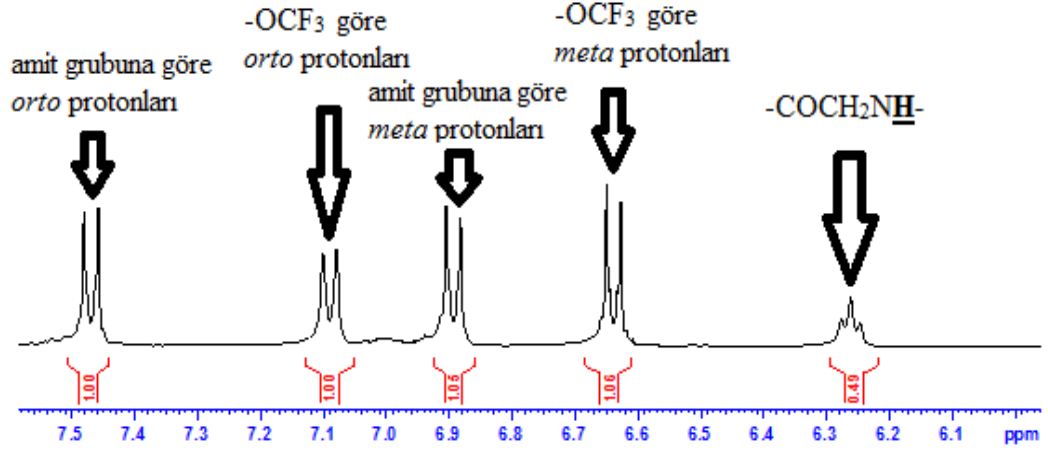
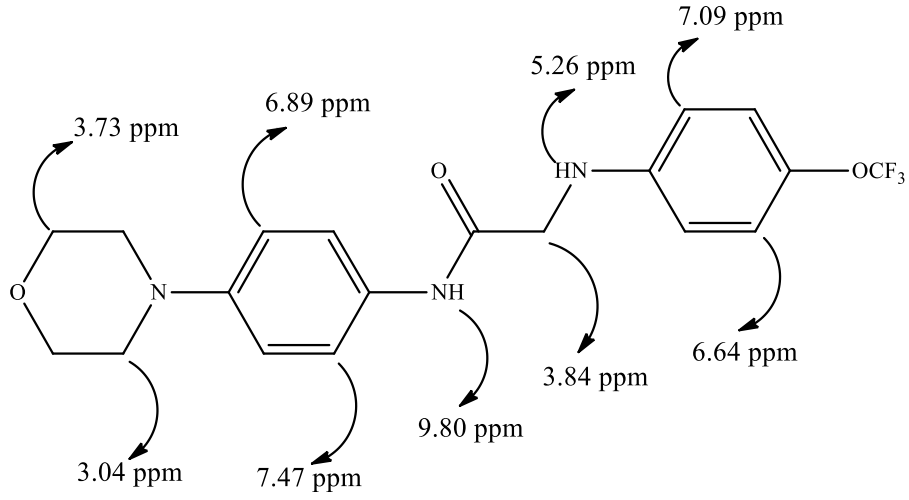
Şekil 5.4 *N*-[4-(Morfolino-4-il)fenil]-2-[4-(triflorometoksi)fenil]amino }asetamit [6] bileşiğinin FT IR spektrumunun değerlendirilmesi

5.3 Asetamit Türevi Bileşiklerin [1-9] ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm maddelerin ^1H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır. Tez kapsamında farklı süstitüe aminler ile reaksiyona sokulan amitin [I] ve elde edilen asetamit türevlerinden [1] ve [6]'ün ^1H NMR spektrumları örnek olarak Şekil 5.3, Şekil 5.4 ve Şekil 5.5'de verilmiştir.



Şekil 5.5 2-Kloro-*N*-(4-morfolino-4-il-fenil) asetamit bileşiğinin [I] ^1H NMR spektrumunun değerlendirilmesi



Şekil5.6 *N*-[4-(morfolino-4-il) fenil]-2-[[4-(triflorometoksi) fenil]amino]asetamit bileşiğinin [6] ^1H NMR spektrumunun değerlendirilmesi

Bileşik [I]'in ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, asetamit grubuna ait NH piki 10.07 ppm'de tespit edilirken diğer bileşiklerin [1-9] bu protona ait sinyalleri 9.44-9.96 ppm aralığında saptanmıştır. Morfolin halkasındaki azot atomuna komşu olan karbonlardaki protonlar 3.03-3.06 ppm aralığında, oksijen atomuna komşu olan karbonlardaki protonlar ise oksijen atomunun elektronegatifliğinden dolayı daha düşük enerjili alanda 3.71-3.90 ppm aralığında tespit edilmiştir. Asetamit yapısındaki CH_2 grubuna ait protonlar 3.80-4.40 ppm aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerdeki [1-9] amin grubuna ait protonlar 5.59-6.77 ppm aralığında saptanırken aromatik halkalara ait protonlar literatüre uygun aralıklarda saptanmıştır (Nunez vd., 2009, Liu vd., 2012, Ji vd., 2014, Aboul-Enein vd., 2015).

5.4 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

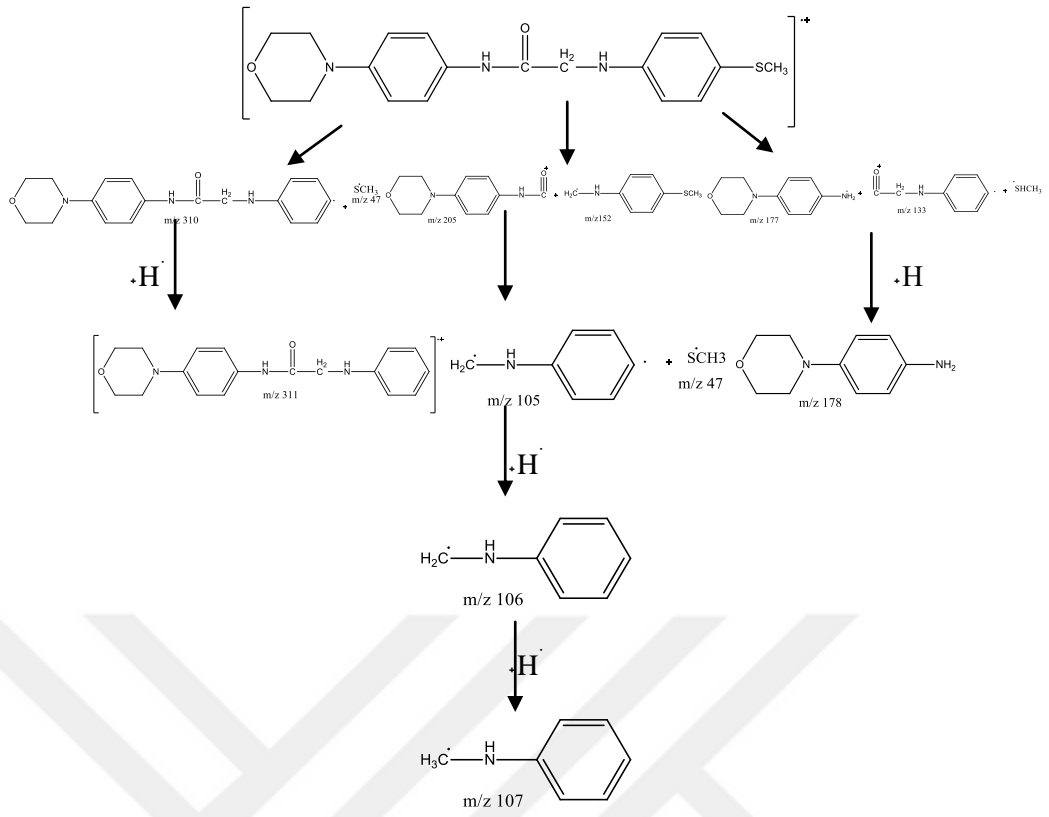
Tez kapsamında sentezlediğimiz tüm bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları 100 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazı ile alınmış, çözücü olarak DMSO-d₆ kullanılmıştır. Asetamit türevlerinin ¹³C NMR spektrumları Tablo 5.5.'de verilmiş olup, spektrumlar incelendiğinde; C=O sinyalinin tespit edilmesi hedeflenen asetamit türevlerinin sentezlendiğinin en iyi kanıtıdır. Sentezlenen tüm bileşiklere bakıldığında C=O karbonu 166.64-169.35 ppm aralığında, aromatik halkalara ait karbon atomlarının (Ar-C) 107.11.5-151.76 ppm aralığında rezonans olmaktadır.

Tablo 5.4 Sentezlenen asetamitlerin [1-9] ¹³C NMR spektrum verileri

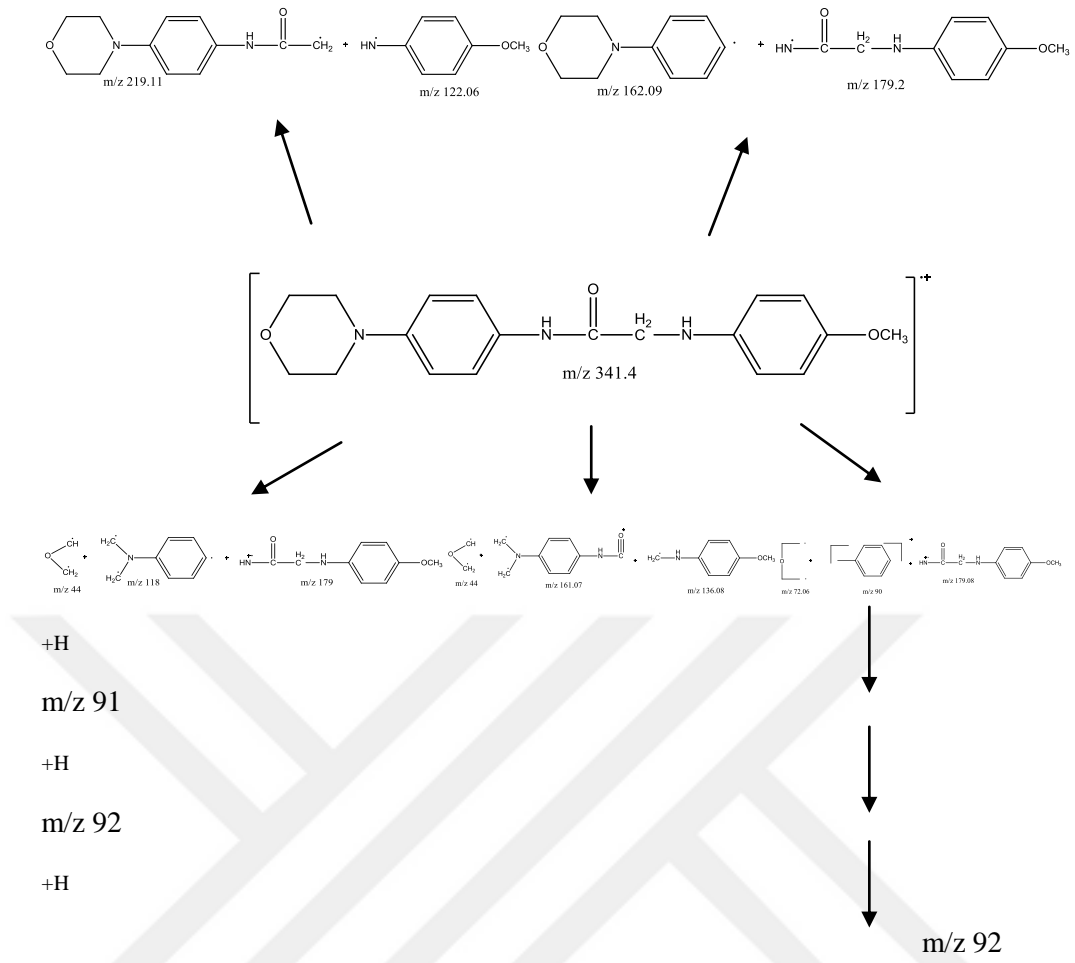
Bileşik	C=O	Ca, Cb	CH ₂
[1]	166.64	66.82, 49.43	48.82
[2]	168.68	66.57, 49.39	47.53
[3]	-	-	-
[4]	169.35	66.57, 55.77	48.68
[5]	168.88	66.57, 49.40	47.70
[6]	168.66	66.56, 49.39	47.50
[7]	168.17	66.81, 49.30	47.47
[8]	168.37	66.58, 54.58	49.44
[9]	169.38	66.57, 49.38	48.58

5.5 Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

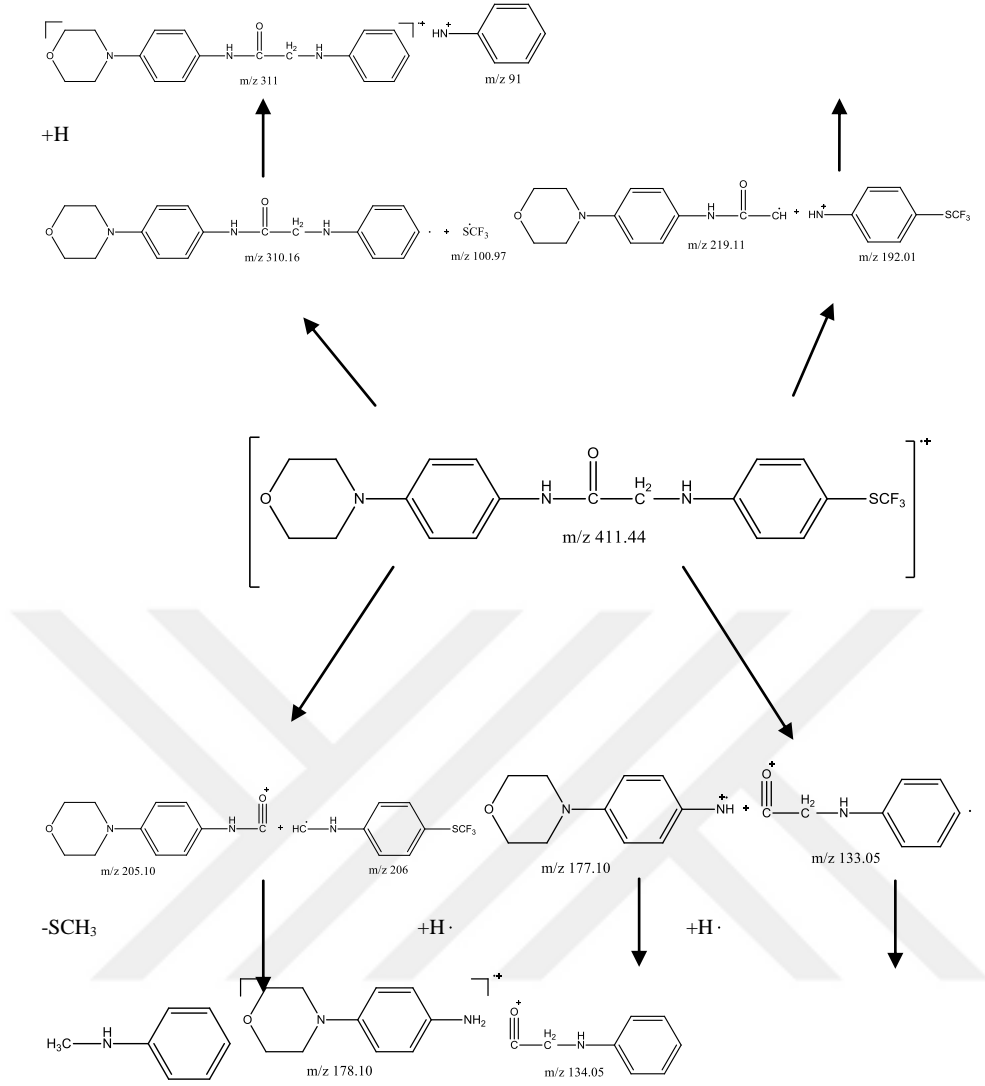
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları, LC-MS/MS cihazı kullanılarak elektrosprey iyonizasyon yöntemi (ESI) ile pozitif ve negatif iyon tekniği ile ayrılmıştır. Alınan sonuçlar literatür bilgileri ile kıyaslandığında karakteristik parçalanma yolları ile uyumlu parçalanmaların olduğu görülmüştür. 71 Bileşik [4] ve [5]'in karakteristik parçalanma yolları ise şema 5.4. ve şema 5.5'de verilmiştir.



Şekil5.7 Asetamit türevi olan [5] numaralı bileşiğin karakteristik parçalanma yolları



Şekil 5.8 Asetamit türevi olan [4] numaralı bileşiğin karakteristik parçalanma yolları



Şekil 5.9 Asetamit türevi olan [7] numaralı bileşğin karakteristik parçalanma yolları

Sonuç olarak; parçalanmalar değerlendirildiğinde elde edilen asetamit türevi bileşiklerin parçalanmalarının benzerlik gösterdiği tespit edilerek, elde edilen bileşiklere ait kütle spektrumları incelendiğinde C-N bağının parçalanması sonucu $m/z\ 178.10$ pikinin elde edildiği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Abid, S. M. A., Younus, H. A., Al-Rashida, A. M., Maryum, Z., Gilani, T., Alharthi, MA., Iqbal, AI., (2017). Sulfonyl hydrazones derived from 3-formylchromone as non-selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Synthesis, molecular modelling and in-silico ADME evaluation. *Bioorganic Chemistry*. **75**, 291-302.
- [2] Aboul-Enein, M. N., El-Azzouny, A. A., Saleh, O. A., Amin, K. M., Maklad, Y. A., Hassan, R. M., (2015). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Substituted-1,3-diazaspiro[4.5]decan-4-ones, *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Science*. **348**, 575-588.
- [3] Aboul-Enein, M. N., El-Azzouny, A. M. A. E. S., Ragab, F. A. F., Hamissa, M. F., (2017). Design, Synthesis, and Cytotoxic Evaluation of Certain 7-Chloro-4-(piperazin-1-yl)quinoline Derivatives as VEGFR-II Inhibitors. *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Science*. **350**, 160-167.
- [4] Altenkämper, M., Bechem, B., Perruchon, J., Heinrich, S., Mädler, A. Ortmann, R., Dahse, H., Freunscht, E., Wang, Y., Rath, J., Stich A., Hitzler M., Chiba, P., Lanzer, M., Schlitzer, M., (2009). Antimalarial and antitrypanosomal activity of a series of amide and sulfonamide derivatives of a 2,5-diaminobenzophenone, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **17**, 7690–7697.
- [5] Cocco, M. T., Congiu, C., Onnis, V., Morelli, M., Cauli, O. (2003). Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **38(5)**, 513-518.

- [6] Garima Verma, Akranth Marella, Mohammad Shaquiquzzaman, Mymoona Akhtar, Mohammad Rahmat Ali, Mohammad Mumtaz Alam (2014). A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of Pharm Bioallied Sci.* **6(2)**, 69–80.
- [7] Hernáandez-Nunez, E., Tlahuext, H., Moo-Puc, R., Torres-Gomez, H., Reyes-Martinez, R., Cedillo-Rivera, R., Nava-Zuazo, C., Navarrete-Vazquez, G., (2009). Synthesis and *in vitro* trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide(sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **44**,2975-2984.
- [8] Ji, Q., Yang, D., Wang, X., Chen, C., Deng, Q., Ge, Z., Yuan, L., Yang, X., Liao, F., (2014). Design, synthesis and evaluation of novel quinazoline-2,4-dione derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **22**,3405-3413.
- [9] Joshi, S. D., Vagdevi, H. M., Vaidya, V. P., Gadaginamath, G. S. (2008). Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and
- [10] Karaman, N., Oruç-Emre, E. E., Sıcak, Y., Çatıkkaş, B., Karaküçük-İyidoğan, A., Öztürk, M. (2016). Microwave-assisted synthesis of new sulfonyl hydrazones, screening of biological activities and investigation of structure– activity relationship. *Med. Chem. Res.* **25**, 1590-1607.
- [11] Kaymakçioğlu-Koçyiğit, B., Oral, B., Altunbaş-Toklu, H. Z., Kabasakal, L. (2006). Synthesis of some novel azo derivatives of 3,5-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl) pyrazole as potent analgesic agents. *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences.* **339**, 267-272.

- [12] Kendall, J. D., O'Connor, P. D., Marshall, A. J., Frédérick, R., Marshall, E. S., Lill, C. L., Lee, W. J., Kolekar, S., Chao, M., Malik, A., Yu S., Chaussade C., Buchanan C., Rewcastle G. W., Baguley B. C., Flanagan JU., Jamieson S. M., Denny W. A., Shepherd P. R. (2011). Discovery of pyrazolo[1,5-a]pyridines as p110 α -selective PI3 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **20(1)**, 69-85.
- [13] Kim, Y., George, D., Prior, A. M., Prasain, K., Hao, S., Le, D. D., Hua, D. H., Chang, K. O. (2012). Novel triacsin C analogs as potential antivirals against rotavirus infections. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **50**, 311-318
- [14] Kurşun-Aktar, S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, İ., Şahin-Yağlıoğlu, A., Güler, Ç., Adem, Ş., Karaküçük-İyidoğan A. (2017). Synthesis of novel fluorinated chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone and their antiproliferative effects. *Journal of Molecular Structure*. 1149, 632-639.
- [15] Kurşun-Aktar, S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, İ., Şahin-Yağlıoğlu, A., Karaküçük-İyidoğan, A., Güler, Ç., Adem, Ş. (2018). Synthesis and biological evaluation of novel chalcones bearing morpholine moiety as antiproliferative agents. *Turk J Chem*. **42**, 482-492.
- [16] Lee, H. G., Lee, J. H., Jang, S. P., Park, H. M., Kim, S. J., Kim, Y., Kim, C., Harrison, R. G. (2011). Zinc selective chemosensor based on pyridyl-amide fluorescence. *Tetrahedron*. **67**, 8073-8078.
- [17] Levit, G. L., Anikina, L. V., Vikharev, Y. B., Demin, A. M., Safin, V. A., Matveeva, T. V., Krasnov, V. P. (2002). Synthesis and Antiinflammatory and Analgesic Activity of Naproxen Amides with Amino Acid Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **36(5)**, 232-236.

- [18] Loncle, C., Brunel, J., Vidal, N., Dherbomez, M., Letourneux, Y. (2004). Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *European Journal of*
- [19] Murtaza, S., Shamim, S., Kousar, N., Tahir, M.N., Sirajuddin, M., Rana, U. A. (2016). Synthesis, biological investigation, calf thymus DNA binding and docking studies of the sulfonyl hydrazides and their derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 1107, 99-108.
- [20] Khalafi-Nezhad, A., Parhami, A., Soltani Rad, M. N., Zarea, A. (2005). Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. **46(40)**, 6879-6882.
- [21] Oliveira, K. N., Costa, P., Santin, J. R., Mazzambani, L., Bürger, C., Mora C., Nunes, R. J., Souza, M. M. (2010). Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **19**, 4295-4306.
- [22] Oliveira, K. N., Chiaradia, L. D., Martins, P. G. A., Mascarello, A., Cordeiro, M. N. S., Guido, R. V. C., Andricopulo, A. D., Yunes, R. A., Nunes, R. J., Vernal, J., Terenzi, H. (2011). Sulfonyl-hydrazones of cyclic imides derivatives as potent inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B (PtpB). *Medicinal Chemical Communications*. **2**, 500-504.
- [23] Özdemir Ü. Ö., Altuntaş A., Gündüzalp A. B., Arslan F., Hamurcu F. (2014). New aromatic/heteroaromatic propanesulfonylhydrazone compounds: synthesis, physical properties and inhibition studies against carbonic anhydrase II (CAII) enzyme. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 128, 452-460.

- [24] Pasquinucci, L., Prezzavento, O., Marrazzo, A., Amata, E., Ronsisvalle, S., Georgoussi, Z., Furla, D. D., Scoto, G. M., Parenti, C., Aricò, G., Ronsisvalle, G., (2010). Evaluation of *N*-substitution in 6,7-benzomorphan compounds. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **18**,4975-4982.
- [25] Prasad, A. K., Husain, M., Singh, B. K., Gupta, R. K., Manchanda, V. K., Olsen, C. E., Parmar, V. S. (2005). Solvent-free biocatalytic amidation of carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*. **46**(26), 4511-4514.
- [26] Rodriguez-Aguïelles, M., C., Ferrari, M., B., Bisceglie, F., Pelizzi, C., Pelosi, G., Sahu N. P., Pal C., Mandal N. B., Banerjee S., Raha M., Kundu A. P., Basu A., Ghosh M., Roy K., Bandyopadhyay S., (2002). Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-*N*-phenylacetamide-A Potential Antileishmanial Agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **10**, 1687–1693.
- [27] Sıcak Y. (2011). *L*-sistein etil esterinden Türeyen Yeni hidrazit-hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi (Gaziantep Üniversitesi)
- [28] Siemann, S., Evanoff, D. P., Marrone, L., Clarke, A. J., Viswanatha, T., Dmitrienko, G. I. (2002). *N*-Arylsulfonyl hydrazones as inhibitors of IMP-1 metallo-beta-lactamase. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. **46**(8), 2450-2457.
- [29] Zhang, L.Y., Yang, F., Shi, W. Q., Zhang, P., Li Y., Yin, S. F. (2011). Synthesis and antigastric ulcer activity of novel 5-isopropyl-3,8-dimethylazulene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **21** (19), 5722-5725.

- [30] Al-Ghorbani, M., Begum B. A., Mamatha, S. V., Khanum, S. A. (2015). Piperazine and morpholine: Synthetic preview and pharmaceutical applications. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **7(5)**, 281-301.
- [31] Ahmed, N. S., Elgendy, M., Laufer, S., Abadi, A. H., (2014). Discovery of a Novel Series of Tetrahydro-b-carbolines Inducing Autophagic Cell Death in Human Metastatic Melanoma. *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Science*. **347**, 398–406.
- [32] Desai, D. D. ve Desai, G. C. (2014). Hydrazones: Synthesis, biological activity and their spectral characterization. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **6(7)**, 1704-1708.
- [33] Yurttas, L., Demirayak, Ş., Ilgın S., Atlı, Ö., (2014). In vitro antitumor activity evaluation of some 1,2,4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **22**, 6313–6323.
- [34] Zhao, X., Zhang, L., Li, T., Liu, G., Wang, H., Lu, K. (2014). p-Toluenesulphonic Acid-Promoted, I₂-Catalysed Sulphenylation of Pyrazolones with Aryl Sulphonyl Hydrazides. *Chemical Communication*. **50**, 13121-13123.
- [35] Aslan, H. G., Karacan, N. (2013). Aromatic sulfonyl hydrazides and sulfonyl hydrazones: Antimicrobial activity and physical properties. *Medicinal Chemistry Research*. **22**, 1330-1338.
- [36] Cai, Y., Meng, X., Wang, S., Zhu, M., Pan, Z., Guo, Q., (2013). A quinoline based fluorescent probe that can distinguish zinc(II) from cadmium (II) in water, *Tetrahedron Letters*. **54**, 1125-1128

- [37] Wu, J., Huang, C., Wang, J., Hu, D., Jin, L., Yang, S., Song, B. (2013). Separation, interconversion, and insecticidal activity of the cis- and trans-isomers of novel hydrazone derivatives. *J. Sep. Sci.***36**, 602-608.
- [38] Aslan, H. G., Özcan, S., Karacan, N. (2012). The antibacterial activity of some sulfonamides and sulfonyl hydrazones, and 2D-QSAR study of a series of sulfonyl hydrazones. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **98**, 329-336.
- [39] Liu, H., Tang, H., Yang, D., Deng, Q., L. Yuan, Ji Q. G, (2012). Synthesis and biological evaluation of novel N-acyl substituted quinolin-2(1H)-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22**, 5845–5848
- [40] Patel, N. B., Patel, S. D. (2012). Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone- based 4-thiazolidinones. *Medicinal Chemistry Research*.**19**, 757-770.
- [41] Andrade, M. M., Barros M. T. (2010). Fast Synthesis of N-Acylhydrazones Employing a Microwave Assisted Neat Protocol. *Journal of Combinatorial Chemistry*.**12 (2)**, 245-247.
- [42] Belskaya NP, Dehaen W, Bakulev VA.(2010). Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Arch Org Chem*. **1**, 275–332.
- [43] Özdemir, Ü. Ö., Arslan F., Hamurcu, F. (2010). Synthesis, characterization, antibacterial activities and carbonic anhydrase enzyme inhibitor effects of new arylsulfonylhydrazone and their Ni (II), Co (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **75 (1)**, 121-126.
- [44] Somani, R., Pawar, S., Nikam, S., Shirodkar, P., Kadam, V. (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some schiff's bases. *International Journal of ChemTech Research*.**2**, 860-864.

- [45] Hafez, H. N., El-Gazzar, A. R. (2009). Synthesis and antitumor activity of substituted triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-sulfonamide with an incorporated thiazolidinone moiety. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **19(15)**,4143-4147.
- [46] Aslan, H. G. (2008). Çeşitli Sülfonamit Türevleri Ve Bunların Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- [47] Rollas, S., Küçükgüzel, G. (2008). Hydrazone, amide, carbamate, macromolecular and other prodrugs of doxorubicin. *Open Drug Deliv. J.* **2**, 77-85.
- [48] Rollas, S., Küçükgüzel, G. (2007). Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules*.**12**, 1910-1939.
- [49] Harte, A. J., Gunnlaugsson T., (2006). Synthesis of α -chloroamides in water, *Tetrahedron Letters*. **47**, 6321–6324
- [50] Sondhi, S. M., Dinodia, M., Kumar, A. (2006). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.**14(13)**, 4657-4663.
- [51] Arslan, A. (2005). Geçiş Metallerinin Kompleksleri Halinde Analizi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul
- [52] Cho, D. H., Jang, D. O. (2004). Indium-mediated mild and facile method for the synthesis of amides. *Tetrahedron Letters*. **45(11)**, 2285–2287.
- [53] Pinelli, S. and Sassi. (2004). *Journal of Inorganic Biochemistry*. 98, 313.
- [54] Tanaka, K., Hiratsuka, T., Urbanczyk-Lipkowska, Z. (2003). Novel Chiral Amide Hosts Derived from Mandelic Acid: A Marked Difference in

- Inclusion Abilities between Host Stereoisomers. *European Journal of Organic Chemistry*. **(16)**, 3043-3046.
- [55] Pandeya, S. N., Raja, A. S., Stables, J. P. (2002). Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-substituted arylsemicarbazones. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. **5**, 266-271.
- [56] Berrée, F., Debache, A., Marsac, Y., & Carboni, B. (2001). A new access to 2-hydroxymorpholines through a three-component Petasis coupling reaction. *Tetrahedron Letters*. **42(21)**, 3591–3594.
- [57] Smith, P., A., S. (1996). The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, New York. **2**, 119.
- [58] Singh, R., B.; Jain, K., P. and Singh, R. (1982). Hydrazones as analytical reagents a review. *Talanta*. **29**, 77-84.
- [59] Corey E. J, Enders D. (1976). Applications of *N,N*-dimethylhydrazones to synthesis. Use in efficient, positionally and stereochemically selective C=C bond formation, oxidative hydrolysis of carbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*. **17**, 3-6.
- [60] Corey E. J, Enders D. (1976). Synthetic routes to polyfunctional molecules via metalated *N,N*-dimethylhydrazones. *Tetrahedron Letters*. **17**, 11-14.
- [61] Overberger, C. G., Anselme J. P., Lombardino J. G. (1966). Organic Compounds with Nitrogen Bonds (Organische Verbindungen mit Stickstoff Bindungen). *The Ronald Press Company*. 1920-
- [62] Abernethy, J. L., Yengoyan, L., Seay, J., Abu-Samra, J. (1962). The Use of Arenesulfonhydrazides as Amino-Containing Bases in Papain- and Ficin-Catalyzed Reactions with *N*-Acylamino Acids. *Journal of Organic Chemistry*. **27 (7)**, 2528-2534.

- [63] Amâl, H., Ergenç, N. (1957). Some isonicoticoyl-hydrazones. *İstanbul Üniversitesi*
- [64] Meyer, H., Mally, J. (1912). Über Hydrazin derivate der Pyridincarbonsauren. *Monatsh Chemie*. **33**, 393-414.
- [65] Uehara, K., Morimoto, K. and Shijo, Y. (1992). *Analyst*. 117, 997.
- [66] Kurşun, B. S. (2013-2017). Heterosiklik Bileşiklerden Türeyen Yeni Şalkon Bileşiklerinin Sentezi, Antikanser Aktivite Çalışmaları ve Etki Mekanizmalarının Aydınlatılması. Gaziantep Üniversitesi. *Fen Fakültesi Mecmuası*. **22**, 390-392. *Medicinal Chemistry*. **39**, 1067-1071. antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**, 1989-1996.