

OCAK 2015

YÜKSEK LİSANS-KİMYA BÖLÜMÜ

CANER ÇEVİK

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,2,3,4-TETRAHİDRO-1-NAFTİLAMİN'İN  
ENANTİYOMERLERİNDEN TÜREYEN KİRAL  
AMİTLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ  
KARAKTERİZASYONU

KİMYA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

CANER ÇEVİK

OCAK 2015

**1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftilamin'in Enantiyomerlerinden  
Türeyen Kiral Amitlerin Sentezi ve Yapılarının  
Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Kimya**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman**

**Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN**

**Caner ÇEVİK**

**Ocak 2015**

© 2015 [Caner ÇEVİK]

T.C.

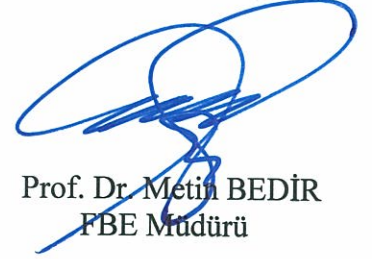
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı: 1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftilamin' in Enantiyomerlerinden Türeyen Kiral  
Amitlerin Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu

Öğrencinin, Adı Soyadı: Caner ÇEVİK

Tez Savunma Tarihi: 16/01/2015

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı



Prof. Dr. Metin BEDİR  
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylatırım.



Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ  
Enstitü ABD Başkanı

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



Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN  
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri :

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ

İmzası  
  
  


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

**Caner ÇEVİK**

## ABSTRACT

### **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CHIRAL AMIDES DERIVED FROM ENANTIOMERS OF 1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHTHYLAMINE**

ÇEVİK, Caner

M.Sc. in Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

January, 2015

108 pages

In present work, we synthesized twelve chiral amide derivatives [**1a-f** and **2a-f**] in high yields by the reaction of (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine/(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine with various 4-substitutedbenzoyl chlorides in diethylether at room temperature.

All reactions have been monitored by Thin Layer Chromatography (TLC). Structures of all synthesized compounds have been illuminated not only by physical and chemical methods and also spectroscopic methods such as UV-Vis, FT IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS and Elemental Analysis (C, H, N, S) technique.

**Key Words:** chiral amine, enantiomer, carboxamide.

## ÖZET

### 1,2,3,4-TETRAHİDRO-1-NAFTİLAMİN'İN ENANTİYOMERLERİNDEN TÜREYEN KİRAL AMİTLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ KARAKTERİZASYONU

ÇEVİK, Caner

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Ocak, 2015

108 sayfa

Bu çalışmada, (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin/(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin dietileterli ortamda çeşitli süstitüe benzoil klorürlerle oda sıcaklığında reaksiyona sokularak 12 kiral amit türevli bileşik [**1a-f** ve **2a-f**] elde edildi.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları fiziksel ve kimyasal yöntemlerin yanı sıra UV-Vis, FT IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS gibi spektroskopik yöntemler ve elementel analiz (C, H, N, S) tekniği yardımı ile aydınlatıldı.

**Anahtar Kelimeler:** kiral amin, enantiyomer, karboksiamit.

***CANIM ANNEM 'e***



## TEŞEKKÜR

Bu alıŐma sűresince tűm bilgilerini benimle paylaŐmaktan kaçınmayan, her tűrlű konuda desteęini benden esirgemeyen ve tezimde bűyűk emeęi olan, aynı zamanda kiŐilik olarak ta bana çok Őey katan Gaziantep Ŭniversitesi űęretim űyelerinden danıŐman hocam, sayın Doç. Dr. AyŐegűl İYİDOęAN'a sonsuz minnet ve teŐekkűrlerimi sunarım.

Tez sűrecince bilgi ve desteklerini esirgemeyen deęerli hocalarım Prof. Dr. Emine Elçin EMRE ve Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a çok teŐekkűr ederim.

ÇalıŐma sűresince beni hep destekleyen ve gűvenen çok sevdięim biricik annem Suna BOZ ve kardeŐim Ŭzgűr ÇEVİK'e sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ŞEMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xvii</b>
<b>SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xviii</b>
<b>BÖLÜM 1</b> .....	<b>1</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>BÖLÜM 2</b> .....	<b>4</b>
<b>KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. AMİT VE TÜREVLERİ</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.1. Genel Yapı</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.2. Amitlerin Hidrojen Bağı</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1.3. Amitlerin Bazlığı</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1.4. Amitlerin Elde Edilmeleri</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1.4.1. Açıl Klorürlerden Amit Eldesi</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1.4.2. Karboksilik Asit Anhidritlerden Amit Eldesi</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1.4.3. Esterlerden Amit Eldesi</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1.4.4. Karboksilik Asitlerden Amit Eldesi</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1.4.5. Karboksilik Asitlerden Piroolitik Yöntemle Amit Eldesi</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.4.6. Mikrodalga Yöntemiyle Çözücüsüz Ortamda Amit Eldesi</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.4.7. Karboksilli Asitlerin Disikloheksilkarbodiimit İle Reaksiyonuyla Amit Eldesi</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1.4.8. Nitrillerden Hidroliz Yoluyla Amit Eldesi</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1.5. Amit Türevi İçeren İlaçlar</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1.6. Amit Türevlerinin Senteziyle İlgili Çalışmalar</b> .....	<b>11</b>

2.2. Kirallık ve Biyolojik Önemi.....	16
2.3. Kiral İlaçlar.....	21
<b>BÖLÜM 3.....</b>	<b>25</b>
<b>MATERYAL VE METOTLAR .....</b>	<b>25</b>
3.1. Materyal .....	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	25
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri .....	26
3.1.3. Erime noktası tayinleri .....	26
3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N, S tayini) .....	27
3.1.5. Spektral Analizler .....	27
3.1.5.1. UV-Vis Spektrumları .....	27
3.1.5.2. FT IR Spektrumları .....	27
3.1.5.3. <sup>1</sup> H NMR Spektrumları .....	27
3.1.5.4. <sup>13</sup> C NMR Spektrumları .....	28
3.1.5.5. Kütle Spektrumları.....	28
3.1.6. Polarimetre Ölçümleri.....	28
3.2. Metot .....	28
3.2.1. Kiral Amit Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem .....	28
<b>BÖLÜM 4.....</b>	<b>29</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Sentezlenen Maddeler .....</b>	<b>29</b>
4.1.1. <i>S</i> -(+)-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]benzamid [ <b>1a</b> ] Sentezi.....	29
4.1.1.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	30
4.1.2. <i>S</i> -(+)-4-kloro-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]benzamid [ <b>1b</b> ] Sentezi.....	34
4.1.2.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	34
4.1.3. ( <i>S</i> )-(+)-4-floro-[( <i>N</i> )-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamid [ <b>1c</b> ] Sentezi .....	39
4.1.3.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	39
4.1.4. ( <i>S</i> )-(+)-4-metil-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid [ <b>1d</b> ] sentezi .....	44
4.1.4.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	44

4.1.5. (S)-(+)-4-metoksi-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]	
benzamid [1e] sentezi .....	49
4.1.5.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	49
4.1.6. (S)-(+)-4-metilsülfonil-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]	
benzamid [1f] Sentezi .....	54
4.1.6.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	54
4.1.7. R(-)-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid [2a] Sentezi .....	59
4.1.7.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	59
4.1.8. R(-)-4-kloro-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	
[2b] Sentezi.....	64
4.1.8.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	64
4.1.9. R(-)-4-floro-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	
[2c] Sentezi .....	69
4.1.9.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	69
4.1.10. R(-)-4-metil-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	
[2d] Sentezi.....	74
4.1.10.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	74
4.1.11. R(-)-4-metoksi-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	
[2e] Sentezi .....	79
4.1.11.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri .....	79
4.1.12. R(-)-4-metilsülfonil-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	
[2f] Sentezi.....	84
4.1.12.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	84
<b>BÖLÜM 5.....</b>	<b>89</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>89</b>
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi .....	94
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	97
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumların Değerlendirilmesi .....	97
5.4. Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	99
5.4.1. <sup>1</sup> H NMR Spektrumları .....	99
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup> C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	102
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	104
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>105</b>

## TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

<b>Tablo 3.1.</b> Kullanılan kimyasallar ve katalog numaraları .....	25
<b>Tablo 3.1.</b> (devamı) Kullanılan kimyasallar ve katalog numaraları .....	26
<b>Tablo 5.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve kütle spektrumları .....	90
<b>Tablo 5.1.</b> (devamı) Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve kütle spektrumları .....	91
<b>Tablo 5.2.</b> Sentezlenen bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özellikleri ve Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) verileri .....	96
<b>Tablo 5.2.</b> (devamı) Sentezlenen bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özellikleri ve Elemental Analiz (C, H, N, S tayini) verileri .....	97
<b>Tablo 5.3.</b> Bileşik [1a-f/2a-f] FT IR spektrumları .....	99
<b>Tablo 5.4.</b> Amit türevli bileşiklerin kimyasal kayma değerleri .....	102
<b>Tablo 5.5.</b> Kiral amit türevlerinin <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri .....	104

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

<b>Şekil 1.1.</b> Albuterol, Salmeterol ve Terbutalin molekülleri.....	2
<b>Şekil 1.2.</b> Amit içeren ilaç örnekleri .....	3
<b>Şekil 2.1.</b> Bazı amit örnekleri .....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağları .....	5
<b>Şekil 2.3.</b> Primer, sekonder ve tersiyer amitlerin kaynama noktalarının karşılaştırılması .....	5
<b>Şekil 2.4.</b> Amit molekülünde oluşan rezonans.....	6
<b>Şekil 2.5.</b> Amitlerin oksijen atomu üzerinden protonlanması.....	6
<b>Şekil 2.6.</b> Açıl klorürün amonyakla tepkimesi.....	7
<b>Şekil 2.7.</b> Anhidritlerle primer aminlerin tepkimesi .....	7
<b>Şekil 2.8.</b> Esterlerin primer aminlerle reaksiyonu .....	8
<b>Şekil 2.9.</b> Karboksilik asitlerden amit molekülünün oluşumu.....	8
<b>Şekil 2.10.</b> Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi.....	9
<b>Şekil 2.11.</b> Karboksilik asitlerin DCC ile tepkimesinden amit eldesi.....	10
<b>Şekil 2.12.</b> Nitrillerden hidroliz yoluyla amit eldesi.....	10
<b>Şekil 2.13.</b> Amit türevli ilaç molekülleri .....	11
<b>Şekil 2.14.</b> 2,6-diaminopiridin türevlerinin reaksiyonları.....	12
<b>Şekil 2.15.</b> Mandelik asit ve sentezlenen kiral amit host bileşikleri.....	12
<b>Şekil 2.16.</b> Asit klorürlerle aminlerin indiyum aracılığıyla kapling reaksiyonlarından amit sentezi.....	13
<b>Şekil 2.17.</b> Alifatik veya aromatik birincil aminlerden tartamit eldesi.....	13
<b>Şekil 2.18.</b> Fonksiyonel gruplu aminlerden tartamit eldesi .....	14
<b>Şekil 2.19.</b> Karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının reaksiyonu sonucu elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler.....	14
<b>Şekil 2.20.</b> Rasemik amin ile alifatik asitleri reaksiyonundan enantiyoseçici olarak elde edilen amitler .....	15
<b>Şekil 2.21.</b> Kiral organokalkojenit amit bileşiklerinin sentezi.....	15

<b>Şekil 2.22.</b> <i>N</i> -[5-dehidroabietil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğinin sentezi.....	16
<b>Şekil 2.23.</b> Sitalopramın enantiyomerleri .....	17
<b>Şekil 2.24.</b> Fluoksetin enantiyomerleri .....	18
<b>Şekil 2.25.</b> Labetalolun stereoizomerleri (Davies ve Teng, 2003) .....	19
<b>Şekil 2.26.</b> Ketorolak molekülü .....	20
<b>Şekil 2.27.</b> Easson-Stedmann rasemik ilaçların iki enantiyomerinin hipotetik etkileşimi (McConalty ve Owens, 2003) .....	20
<b>Şekil 2.28.</b> Levamisol ve L-Dihidroksi fenil alanin molekülleri .....	21
<b>Şekil 2.29.</b> Talidomidin enantiyomerleri .....	22
<b>Şekil 2.30.</b> İbuprofen molekülü .....	22
<b>Şekil 2.31.</b> Penisilamin ve metildopa molekülleri .....	23
<b>Şekil 2.32.</b> Verapamilin enantiyomerleri .....	23
<b>Şekil 2.33.</b> Diklorprop enantiyomerleri .....	24
<b>Şekil 2.34.</b> Metadonun kimyasal yapısı .....	24
<b>Şekil 4.1.</b> Bileşik [1a]'nin UV-Vis spektrumu .....	30
<b>Şekil 4.2.</b> Bileşik [1a]'nin FT IR spektrumu .....	31
<b>Şekil 4.3.</b> Bileşik [1a]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	32
<b>Şekil 4.4.</b> Bileşik [1a]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	33
<b>Şekil 4.5.</b> Bileşik [1b]'nin yapısal formülü .....	34
<b>Şekil 4.6.</b> Bileşik [1b]'nin moleküler model gösterimi .....	34
<b>Şekil 4.7.</b> Bileşik [1b]'nin UV-Vis spektrumu .....	35
<b>Şekil 4.8.</b> Bileşik [1b]'nin FT IR spektrumu .....	36
<b>Şekil 4.9.</b> Bileşik [1b]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	37
<b>Şekil 4.10.</b> Bileşik [1b]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	38
<b>Şekil 4.11.</b> Bileşik [1c]'nin yapısal formülü.....	39
<b>Şekil 4.12.</b> Bileşik [1c]'nin moleküler model gösterimi.....	39
<b>Şekil 4.13.</b> Bileşik [1c]'nin UV-Vis spektrumu .....	40
<b>Şekil 4.14.</b> Bileşik [1c]'nin FT IR spektrumu .....	41
<b>Şekil 4.15.</b> Bileşik [1c]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.16.</b> Bileşik [1c]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	43
<b>Şekil 4.17.</b> Bileşik [1d]'nin yapısal formülü .....	44
<b>Şekil 4.18.</b> Bileşik [1d]'nin moleküler model gösterimi .....	44

Şekil 4.19. Bileşik [1d]'nin UV-Vis spektrumu .....	45
Şekil 4.20. Bileşik [1d]'nin FT IR spektrumu. ....	46
Şekil 4.21. Bileşik [1d]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	47
Şekil 4.22. Bileşik [1d]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	48
Şekil 4.23. Bileşik [1e]'nin yapısal formülü.....	49
Şekil 4.24. Bileşik [1e]'nin moleküler model gösterimi.....	49
Şekil 4.25. Bileşik [1e]'nin UV-Vis spektrumu .....	50
Şekil 4.26. Bileşik [1e]'nin FT IR spektrumu .....	51
Şekil 4.27. Bileşik [1e]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.28. Bileşik [1e]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.29. Bileşik [1f]'nin yapısal formülü .....	54
Şekil 4.30. Bileşik [1f]'nin moleküler model gösterimi .....	54
Şekil 4.31. Bileşik [1f]'nin UV-Vis spektrumu .....	55
Şekil 4.32. Bileşik [1f]'nin FT IR spektrumu .....	56
Şekil 4.33. Bileşik [1f]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	57
Şekil 4.34. Bileşik [1f]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	58
Şekil 4.35. Bileşik [2a]'nin yapısal formülü.....	59
Şekil 4.36. Bileşik [2a]'nin moleküler model gösterimi .....	59
Şekil 4.37. Bileşik [2a]'nin UV-Vis spektrumu .....	60
Şekil 4.38. Bileşik [2a]'nin FT IR spektrumu .....	61
Şekil 4.39. Bileşik [2a]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.40. Bileşik [2a]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	63
Şekil 4.41. Bileşik [2b]'nin yapısal formülü .....	64
Şekil 4.42. Bileşik [2b]'nin moleküler model gösterimi .....	64
Şekil 4.43. Bileşik [2b]'nin UV-Vis spektrumu .....	65
Şekil 4.44. Bileşik [2b]'nin FT IR spektrumu .....	66
Şekil 4.45. Bileşik [2b]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	67
Şekil 4.46. Bileşik [2b]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	68
Şekil 4.47. Bileşik [2c]'nin yapısal formülü.....	69
Şekil 4.48. Bileşik [2c]'nin moleküler model gösterimi.....	69
Şekil 4.49. Bileşik [2c]'nin UV-Vis spektrumu .....	70
Şekil 4.50. Bileşik [2c]'nin FT IR spektrumu .....	71
Şekil 4.51. Bileşik [2c]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	72



<b>Şekil 4.52.</b> Bileşik [2c]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	73
<b>Şekil 4.53.</b> Bileşik [2d]'nin yapısal formülü .....	74
<b>Şekil 4.54.</b> Bileşik [2d]'nin moleküler model gösterimi .....	74
<b>Şekil 4.55.</b> Bileşik [2d]'nin UV-Vis spektrumu .....	75
<b>Şekil 4.56.</b> Bileşik [2d]'nin FT IR spektrumu .....	76
<b>Şekil 4.57.</b> Bileşik [2d]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	77
<b>Şekil 4.58.</b> Bileşik [2d]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	78
<b>Şekil 4.59.</b> Bileşik [2e]'nin yapısal formülü.....	79
<b>Şekil 4.60.</b> Bileşik [2e]'nin moleküler model gösterimi.....	79
<b>Şekil 4.61.</b> Bileşik [2e]'nin UV-Vis spektrumu .....	80
<b>Şekil 4.62.</b> Bileşik [2e]'nin FT IR spektrumu .....	81
<b>Şekil 4.63.</b> Bileşik [2e]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	82
<b>Şekil 4.64.</b> Bileşik [2e]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	83
<b>Şekil 4.65.</b> Bileşik [2f]'nin yapısal formülü .....	84
<b>Şekil 4.66.</b> Bileşik [2f]'nin moleküler model gösterimi .....	84
<b>Şekil 4.67.</b> Bileşik [2f]'nin UV-Vis spektrumu .....	85
<b>Şekil 4.68.</b> Bileşik [2f]'nin FT IR spektrumu .....	86
<b>Şekil 4.69.</b> Bileşik [2f]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	87
<b>Şekil 4.70.</b> Bileşik [2f]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	88
<b>Şekil 5.1.</b> Amit türevli bileşiklerin [1a-f/2a-f] sentez mekanizması .....	93
<b>Şekil 5.2.</b> Karbonil bileşiklerinin rezonans yapısı (Balcı, 2004).....	102

## ŞEMALAR LİSTESİ

Sayfa

<b>Şema 1.</b> Kiral amit bileşiklerinin sentez şeması .....	92
--	----

## SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

### 1. Simgeler

$\Delta$	Isı
$\delta$	Kimyasal kayma
$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{M}$	Mikromolar
C	Santigrad
$\text{cm}^3$	Santimetreküp
g	Gram
$J$	Etkileşme sabiti
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum dalga sayısı
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
$\lambda_{\text{maks}}$	Maksimum dalga boyu

### 2. Kısaltmalar

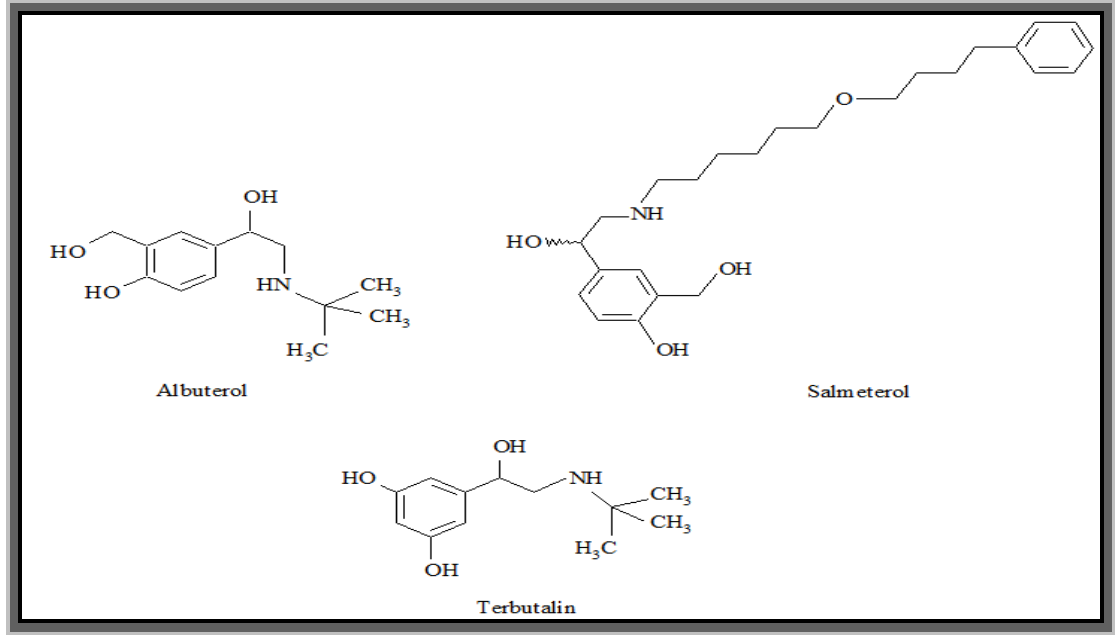
$^{13}\text{C}$ NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
$^1\text{H}$ NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
Ç.S.	Çözücü sistemi
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DMSO- $d_6$	Döterodimetilsülfoksit
DCM	Diklorometan
e.n.	Erime noktası
EI-MS	Elektron impact kütle spektrumu

Et	Etil
FT IR	Fourier transform infrared
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Yarım maksimal inhibitör konsantrasyonu
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
Me	Metil
Ph	Fenil
ppm	Milyonda bir
q	Kuartet
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
UV-Vis	Ultraviyole(morötesi)-görünürbölge

## BÖLÜM 1

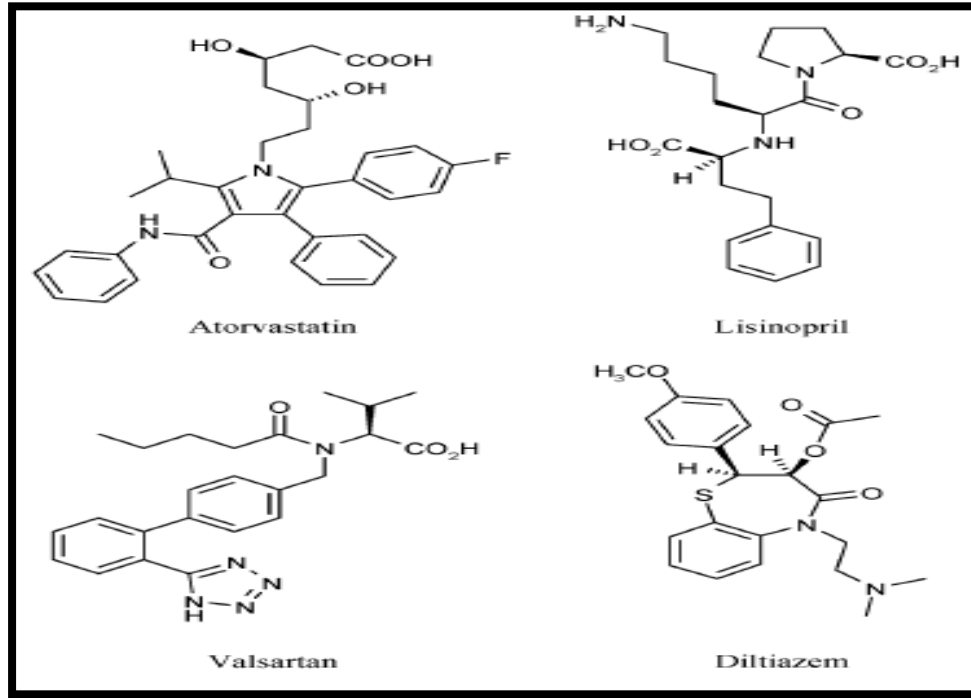
### GİRİŞ

Kiral kimya sodyum amonyum tartaratın iki izomerinin birbirinin ayna görüntüsü olduğu gerçeğinin anlaşılması ile 1848' te Fransız kimyager ve biyolog Louis Pasteur tarafından keşfedildi (Challener, 2001). Kiralite sadece bitki ve hayvanların yaşamını değil aynı zamanda ilaç, tarım ve diğer kimya endüstrilerini etkiler. Tüm proteinler, enzimler, aminoasitler, karbonhidratlar, nükleositler, pek çok alkaloidler ve hormonlar kiral bileşiklerdir (Nguyen, 2006). Halen kullanımda olan ilaçların yaklaşık yarısından fazlası kiral bileşiktir ve son piyasaya çıkanların yaklaşık %90' ı iki enantiyomerin eşmollü bir karışımını içeren rasemikler olarak pazarlanmaktadır (Nguyen, 2006). Çünkü rasemiklerin kimyasal sentezi daha ucuzdur. Kiral ilaçların pek çok izomeri aynı kimyasal yapıda olmasına rağmen farmakokinetik, farmakoloji, toksikoloji ve metabolizma gibi biyolojik aktiviteleri farklı özellik gösterir. Örneğin astım tedavisinde bronş açıcı olarak kullanılan ilaçlar olan albuterol, salmeterol ve terbutalin rasemat olarak pazarlanmaktadır. Bu ilaçların R(-) izomerleri etkindir, S(+) izomerleri ara sıra ortaya çıkan farmakolojik olarak istenmeyen yan etkiler oluşturabilir. Bundan dolayı ilaç etki ve gelişim metotlarının çeşitli alanlarda gelişen yapıları, sentez ve analizleri kiral ilaçların ayrı saf enantiyomerlerinin stereokimyasal ilaç olarak pazarlanmasını gündeme getirmiştir.



Şekil 1.1. Albuterol, Salmeterol ve Terbutalin molekülleri

Amitler geniş uygulama sahası olan önemli organik bileşiklerdir (Hudson, 1988). Amit türevleri antikanser, antihistamin ile antifungal ve antibakteriyel biyolojik aktivitelere sahiptir (Pradhan vd., 1999). Amitlerde biyolojik sistemler ve pazarlanan büyük ilaçlarda dahil büyük bir molekül dizini olduğu için yeni ilaçların keşfedilmesinde önemli bir bileşik sınıfı haline gelmiştir. Örneğin Atorvastatin 2003 yılından beri dünya çapında en çok satılan ilaçtır ve kolesterolu engeller (Oren vd., 2004). Lisinopril anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (Patchett, 1993). Valsartan anjiyotensin II reseptör inhibitörüdür (Gasparo ve Whitebread, 1995). Diltiazem anjin ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörüdür (Ananthanarayanan vd., 1993).



Şekil 1.2. Amit içeren ilaç örnekleri (Valeur ve Bradley, 2008)

Sonuç olarak, bu çalışmada yeni ve biyolojik aktivitesi olan bileşiklerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır. Bu sebeple, çalışmamızda 6'sı (R) enantiyomeri 6'sı (S) enantiyomeri olmak üzere toplam 12 adet yeni kiral amit türevli bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları UV-Vis, IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS gibi yöntemlerle birlikte elemental analiz (C,H,N,S) sonuçları ile aydınlatılmıştır.

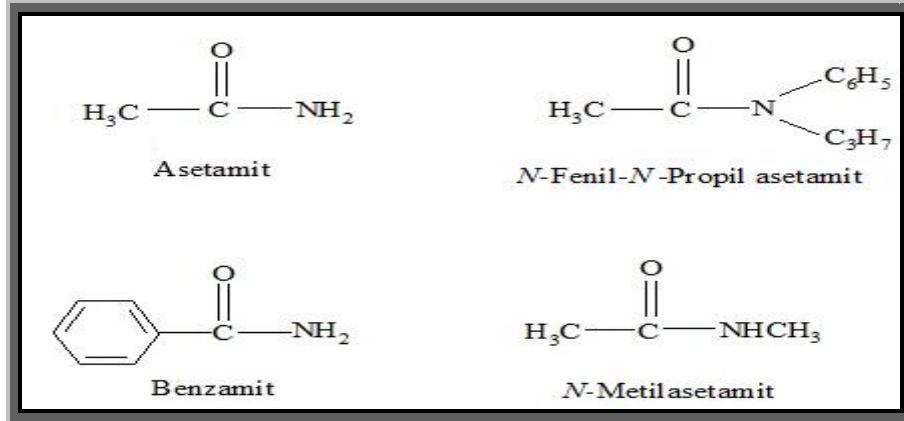
## BÖLÜM 2

### KAYNAK ÖZETLERİ

#### 2.1. AMİT VE TÜREVLERİ

##### 2.1.1. Genel Yapı

Amitler,  $RCONH_2$ ,  $RCONHR'$  veya  $RCONR'R''$  genel formülündeki bileşikler olarak tanımlanır. Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmeyen amitler, asitin yaygın isminin sonundaki –ik asit veya sistematik adındaki –oik asit son ekinin çıkarılıp amit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar (Uyar, 1992). Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grupları, süstitüent olarak adlandırılır ve süstitüent adına – *N* veya *N, N*-, öneki eklenir (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 2.2. Bazı amit örnekleri

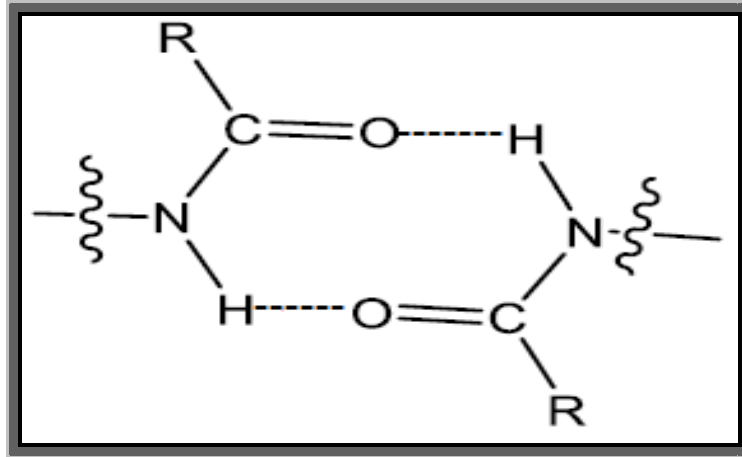
Amit türevli bileşikler biyolojik sistemlerin bileşiminde ve detaylandırılmasında önemli rol oynarlar (Valeur ve Bradley, 2008). Örneğin aminoasit yapıtaşlarına



bağlanan esas kimyasal bağlarla birlikte protein elde edilmesini temsil ederler (Valeur ve Bradley, 2008).

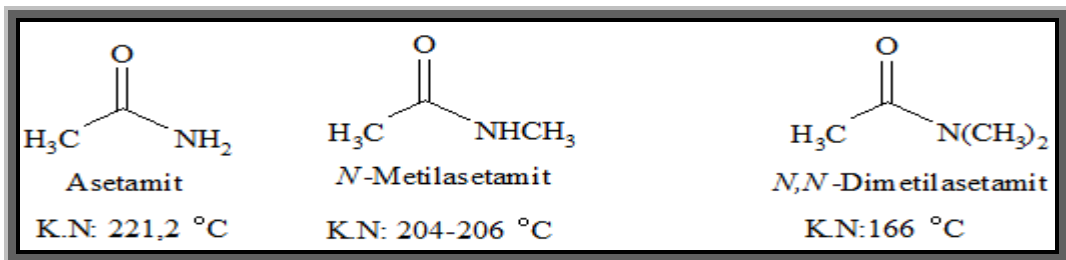
### 2.1.2. Amitlerin Hidrojen Bağı

Azot atomu üzerinde en az bir hidrojen atomu bulunduran amitler birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağı yapabilirler (Lee vd., 1962) (Şekil 2.2). Bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktasına sahiptir.



Şekil 2.2. Amit molekülleri arasındaki hidrojen bağları

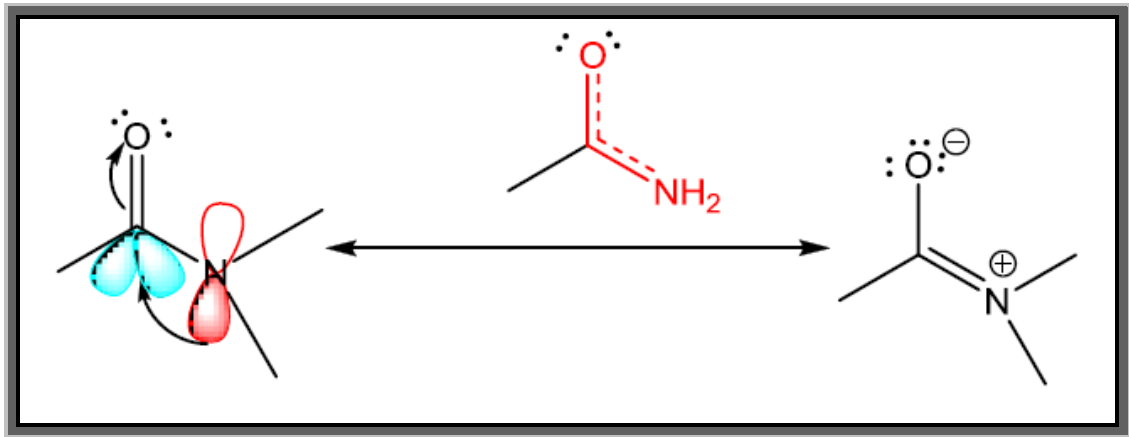
*N,N*-disüstitüe amitler ise birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağı yapamadıklarından dolayı daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 2.3. Primer, sekonder ve tersiyer amitlerin kaynama noktalarının karşılaştırılması

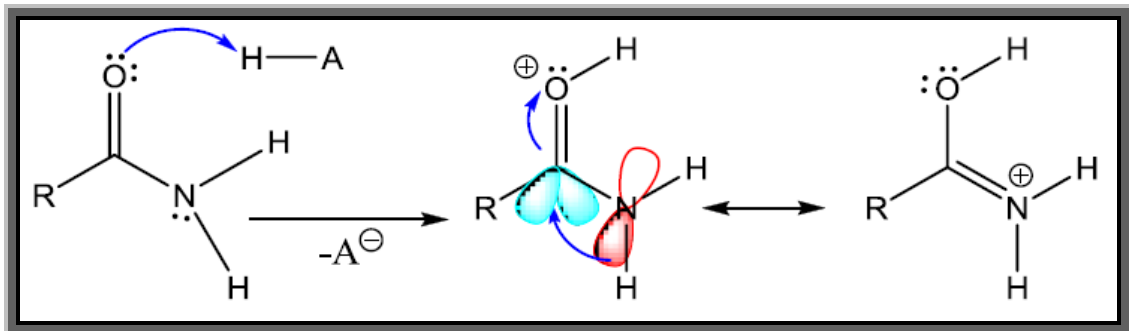
### 2.1.3. Amitlerin Bazlığı

Amitler azot atomu üzerinde ortaklanmamış elektron çifti taşıdıkları için aminlerle benzer gibi görünürler de bazlıkları birbirlerinden farklıdır ve amitler, aminlerden çok daha zayıf bazlardır (Uyar, 1992). Bunun nedeni rezonans ve indüktif etkiyle açıklanabilir (Clayden vd., 2001). Azot karbon ve oksijen atomları arasında rezonans bir yapı vardır (Ercan, 2011). Azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin karbonil grubu ve azot atomu arasında delocalize olması, amitleri rezonansla oldukça kararlı hale getirir (Ercan, 2011) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Amit molekülünde oluşan rezonans (Ercan, 2011)

Amitlerin rezonansla kararlı hale gelmesi azot atomunun protonlanmasını zorlaştırmaktadır (Clayden vd., 2001). Amitler oksijen atomu üzerinden protonlandığı için aminlere göre daha zayıf bazik özellik gösterirler (Clayden vd., 2001) (Şekil 2.5).



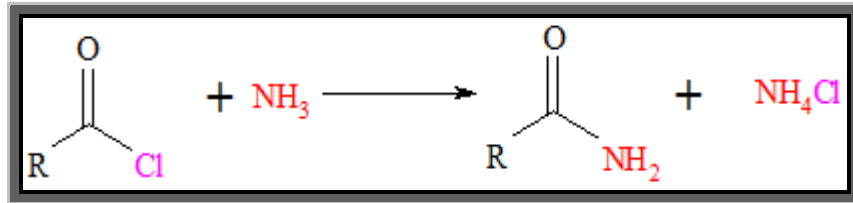
Şekil 2.5. Amitlerin oksijen atomu üzerinden protonlanması (Ercan, 2011)

#### 2.1.4. Amitlerin Elde Edilmeleri

Amitler birçok yöntemle açıl klorürlerden, açıl anhidritlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden, karboksilik asit tuzlarından çıkılarak elde edilebilir. Bu yöntemlerin tümünde açıl karbonuna, amonyak yada aminin bağlandığı nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonu gerçekleşir (Okay ve Yıldırım, 2002).

##### 2.1.4.1. Açıl Klorürlerden Amit Eldesi

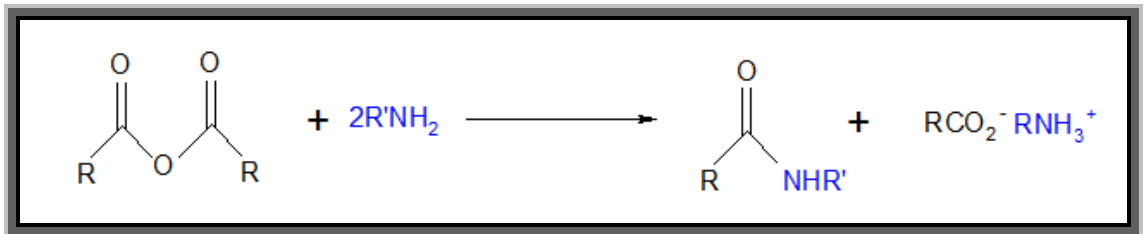
Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyağın açıl klorürlerle hızlı reaksiyonları sonucunda amitler elde edilir (Şekil 2.6). Reaksiyon sonucunda oluşan HCl'i nötrleştirmek için amonyak veya aminin fazlası kullanılır (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 2.6. Açıl klorürün amonyakla tepkimesi

##### 2.1.4.2. Karboksilik Asit Anhidritlerden Amit Eldesi

Amitler, asit anhidritlerin amonyakla, birincil ve ikincil aminlerle reaksiyona girmesi sonucu oluşurlar asit klorürlerden farklı ise reaksiyon sonunda HCl çıkışı olmamasıdır (Okay ve Yıldırım, 2002).

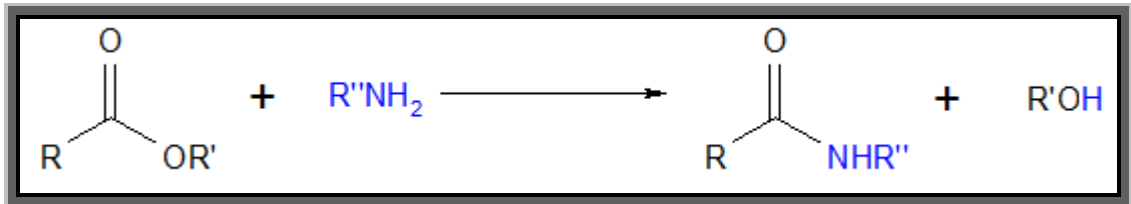


Şekil 2.7. Anhidritlerle primer aminlerin tepkimesi

Halkalı ve halkalı olmayan anhidritler, amonyak veya aminlerle aynı tepkimeyi verirler ve bu tepkime amit ve amonyum tuzu içeren bir ürün karışımını verir (Meriç, 2006).

#### 2.1.4.3. Esterlerden Amit Eldesi

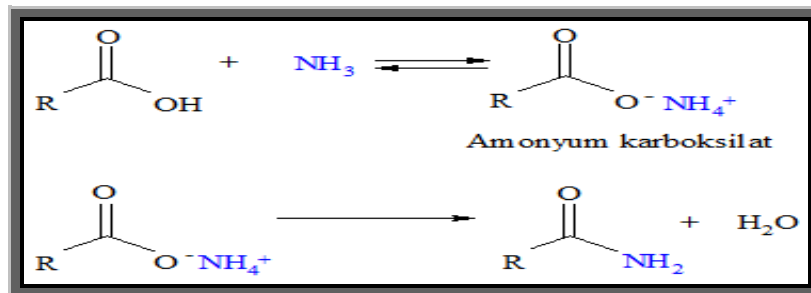
Esterler, karbonil grubu üzerinden amonyak, birincil amin veya ikincil aminlerle etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonu verirler (Clayden vd., 2001). Bu reaksiyonlar ester karbonilinin reaksiyona girme kabiliyetinin açıl halojenür karboniline göre daha düşük olmasından dolayı, açıl klorürlerin ve anhidritlerin reaksiyonlarından daha yavaş gerçekleşiyor olsa da sentetik olarak oldukça yararlıdır (Clayden vd., 2001).



Şekil 2.8. Esterlerin primer aminlerle reaksiyonu

#### 2.1.4.4. Karboksilik Asitlerden Amit Eldesi

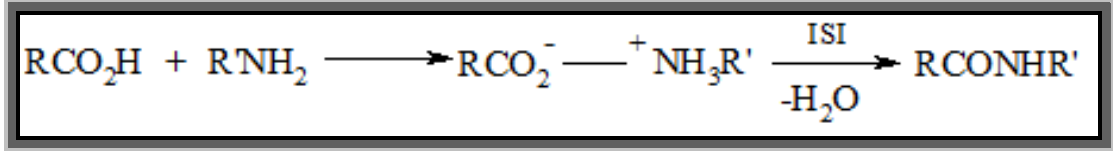
Karboksilik asitler sulu amonyakla reaksiyona girerek amonyum tuzlarını meydana getirirler (Clayden vd., 2001). Karboksilat iyonunun nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonlarındaki etkinliğinin az olmasından dolayı, sulu çözeltilerde genellikle daha ileri reaksiyon gerçekleşmez. Yine de su buharlaştırılır ve ardından kuru tuz ısıtılırsa suyun ayrılması sonucunda amit oluşur (Clayden vd., 2001).



Şekil 2.9. Karboksilik asitlerden amit molekülünün oluşumu

#### 2.1.4.5. Karboksilik Asitlerden Pirolitik Yöntemle Amit Eldesi

İşlemleri kolaylaştırmak amacıyla çözücüsüz ortamda pirolitik yöntemle, karboksilik asit ile aminin etkileştirilmesiyle elde edilen tuzun pirolizinden amitler oluşur (Meriç, 2006).



Şekil 2.10. Karboksilik asitlerden pirolitik yöntemle amit eldesi

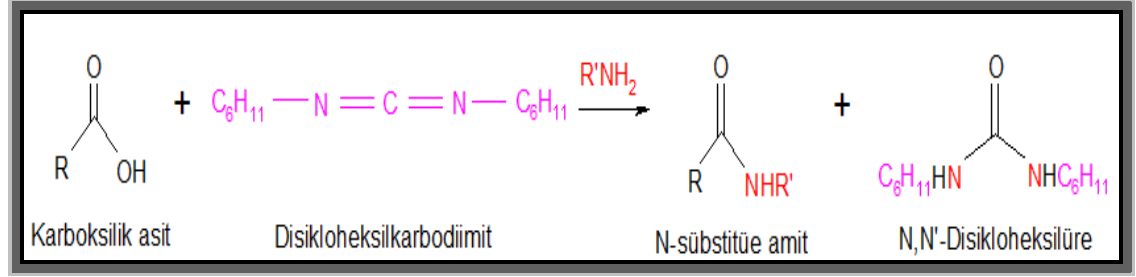
Bu yöntem genel olarak yüksek sıcaklık ve uzun reaksiyon süresi gerektirdiği için klasik koşullar altında uygulandığında elverişli bir yöntem değildir (Meriç, 2006). Bunun yerine piroliz yönteminde mikrodalga yöntemi kullanılırsa yüksek sıcaklıklara kolayca ulaşılabildiği gibi reaksiyon süreleri de oldukça kısaldığı için istenilen sonuçlar elde edilir (Meriç, 2006).

#### 2.1.4.6. Mikrodalga Yöntemiyle Çözücüsüz Ortamda Amit Eldesi

Son yıllarda birçok klasik organik reaksiyonun koşullarını geliştirmek ve sadeleştirmek için mikrodalga yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (Nezhad vd., 2005). Bu yöntem, amin-karboksilik asit karışımının doğrudan reaksiyonuyla amit sentezinde başarılı bir şekilde yürütülmektedir (Perreux vd., 2002). Reaksiyonlar katalizörsüz yapılabildiği gibi; K-10 montmorillonit, imidazol, zeolit-HY, polifosforik asit, *p*-toluensülfonik asit, TaCl<sub>5</sub>-silika jel, KF-alümina gibi değişik maddelerin katalizörlüğünde de yapılabilmektedir (Perreux vd., 2002).

#### 2.1.4.7. Karboksilli Asitlerin Disikloheksilkarbodiimit İle Reaksiyonuyla Amit Eldesi

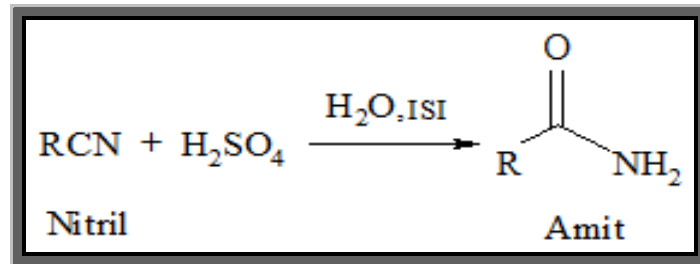
Disikloheksilkarbodiimit (DCC), asidin karboksil grubuyla reaksiyona girerek ve nükleofilik katılma-ayrılmayı aktifleştirerek amitin sentezini sağlar (Okay ve Yıldırım, 2002).



Şekil 2.11. Karboksilik asitlerin DCC ile tepkimesinden amit eldesi

#### 2.1.4.8. Nitrillerden Hidroliz Yoluyla Amit Eldesi

Nitriller derişik sülfürik asitli ortamda hidroliz reaksiyonu ile primer amitleri oluştururlar (Uyar ve İnam, 2011).

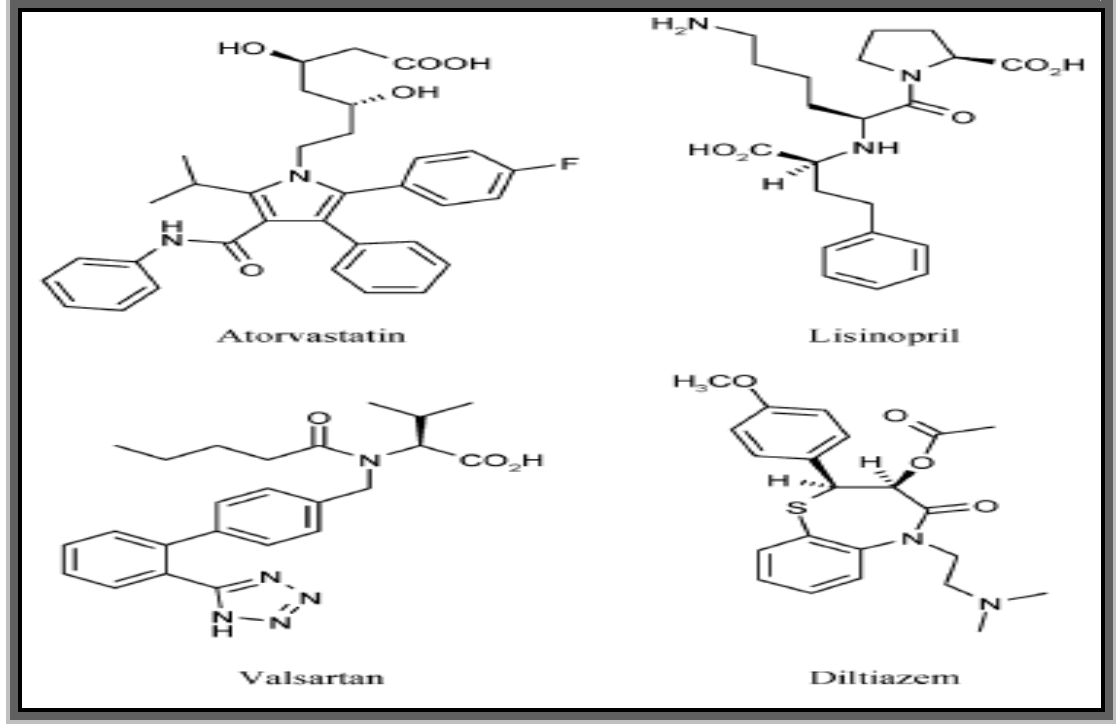


Şekil 2.12. Nitrillerden hidroliz yoluyla amit eldesi

#### 2.1.5 Amit Türevi İçeren İlaçlar

Amitler geniş uygulama sahası olan önemli organik bileşiklerdir (Hudson, 1988). Bazı amit türevleri antikanser, antihistamin, antifungal ve antibakteriyel biyolojik aktivitelere sahiptir (Pradhan vd., 1999). Amitlerde biyolojik sistemler ve pazarlanan büyük ilaçlarda dahil büyük bir molekül dizini mevcuttur (Valeur ve Bradley, 2008)

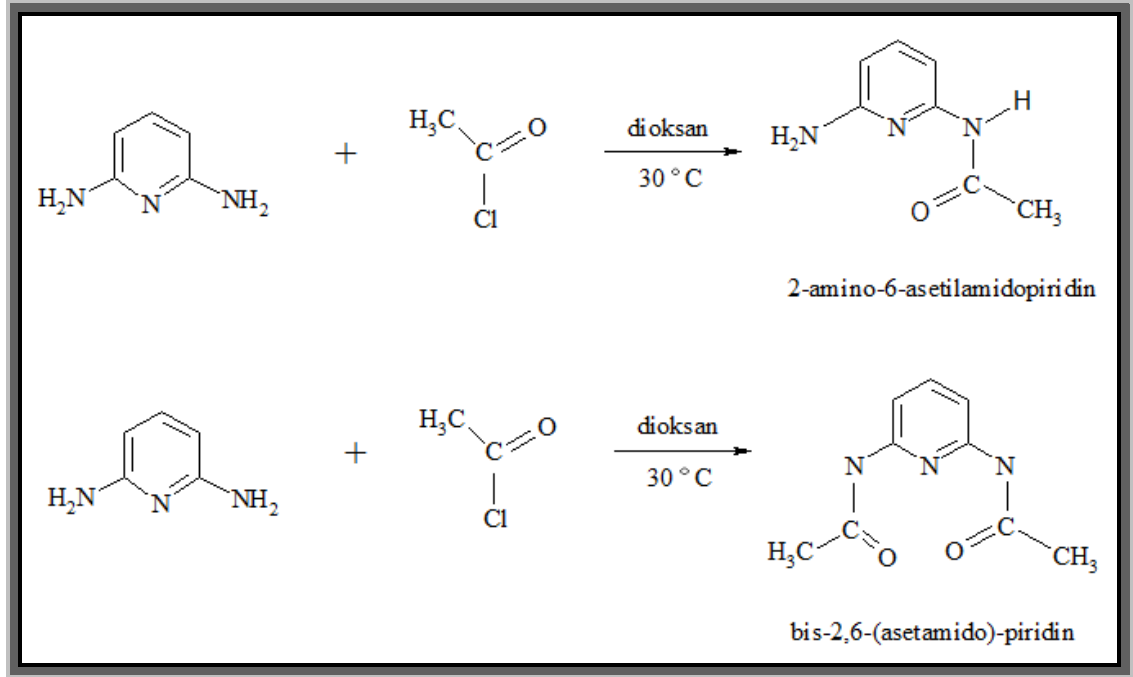
(Şekil 2.13). Örneğin Atorvastatin 2003 yılından beri dünya çapında en çok satılan ilaçtır ve kolesterolü engeller (Oren vd., 2004). Lisinopril anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (Patchett, 1993). Valsartan anjiyotensin II reseptör engelleyicisidir (Gasparo ve Whitebread, 1995). Diltiazem anjin ve hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokörüdür (Ananthanarayanan vd., 1993).



Şekil 2.13. Amit türevli ilaç molekülleri

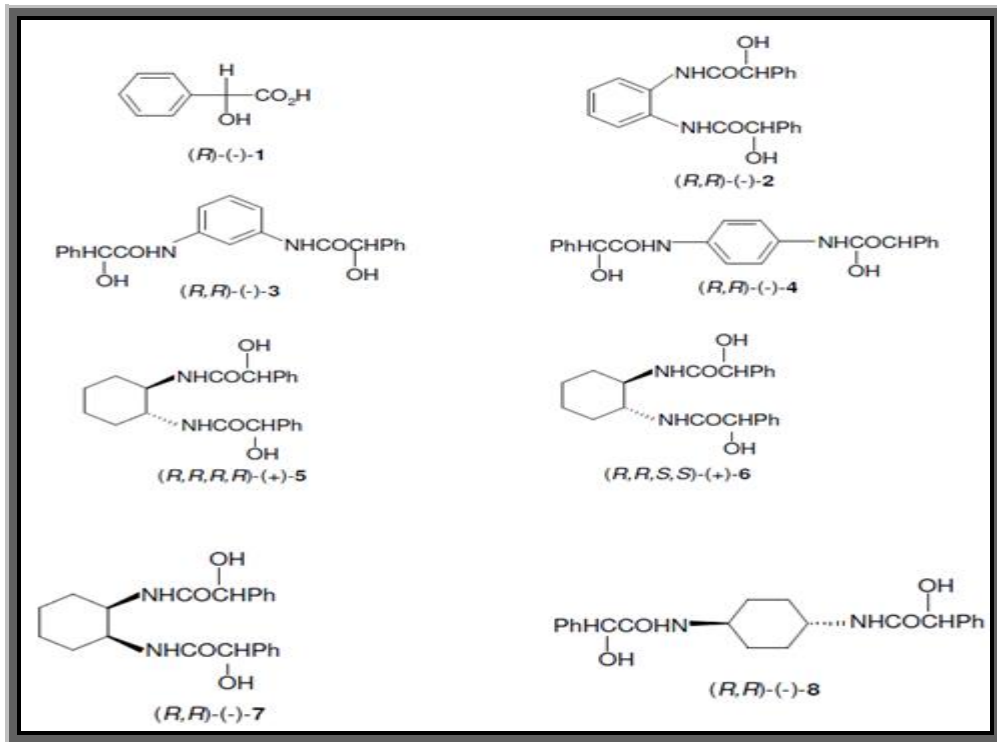
### 2.1.6 Amit Türevlerinin Senteziyle İlgili Çalışmalar

Bernstein vd., (1947) asetilklorür ve 2,6-diaminopiridin 25-30 °C' de 2,5 saat karıştırılarak bir dizi amit türevleri % 40 verimle 2-amino-6-asetilamidopiridin ve %95 verimle bis-2,6-(asetilamido)-piridin ürünleri sentezlemişlerdir. Hazırladıkları amit türevlerinin anti parazit aktivitelerini ölçmüşlerdir.



Şekil 2.14. 2,6-diaminopiridin türevlerinin reaksiyonları

Tanaka vd., (2003) mandelik asitlerden yeni kiral amit host bileşikler (2-8) sentezlediklerini rapor etmişlerdir.

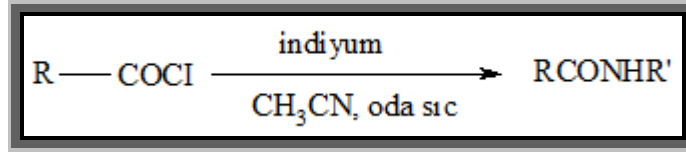


Şekil 2.15. Mandelik asit ve sentezlenen kiral amit host bileşikleri



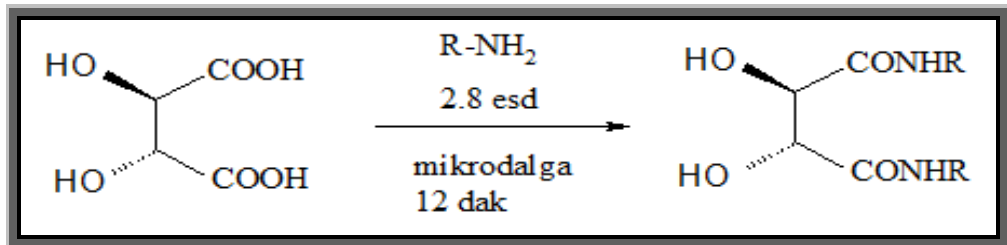
Yapılan bu çalışmada 2 ve 4 nolu bileşikler (*R*)-(-)-mandelik asidin (1 nolu bileşik) ile sırasıyla *o*-, *m*-, *p*-, diaminobenzen ile kondenzasyon reaksiyonuyla 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinyum klorür hidrat varlığında sentezlenmiştir. 5 ve 6 nolu bileşikleri (*R,R*)-(-)*trans*-1,2- sikloheksandiamin ile (*R*)-(-)-mandelik asit ve (*S*)-(+)-mandelik asidin *N*-hidrosisüksinit anhidrit ve disikloheksilkarbodiimit (DCC) varlığında reaksiyonu sonucu oluşturmuşlardır. 7 ve 8 nolu bileşikleri ise (*R*)-(-)-mandelik asit ile sırasıyla *cis*-1,2-sikloheksadiazamin ile *trans*-1,4-sikloheksandiazaminin *N*-hidrosisüksinit anhidrit ve disikloheksilkarbodiimit (DCC) varlığında kondenzasyon reaksiyonu sonucunda sentezlediklerini ifade etmişlerdir.

Cho ve Jang (2004) asit klorürler ile aminlerin indiyum aracılığıyla eşleşme reaksiyonlarından amit sentezlemişlerdir. Bu reaksiyonlarla ılımlı ve nötral koşullarda istenilen amitlerin yüksek verimle oluştuğunu ve epimerleşme olmadan peptitlerin hazırlanmasında da uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

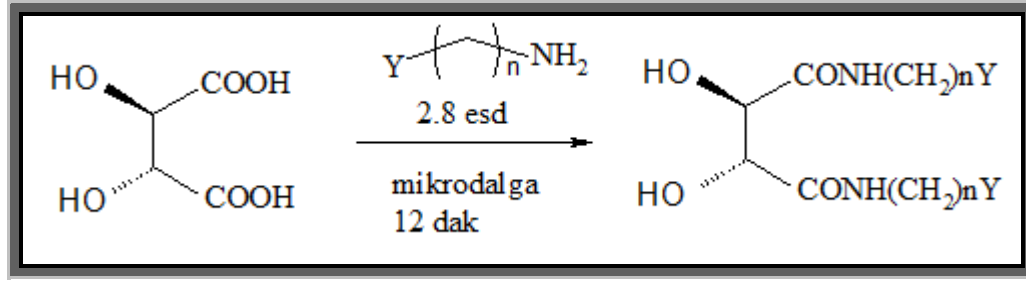


**Şekil 2.16.** Asit klorürlerle aminlerin indiyum aracılığıyla kapling reaksiyonlarından amit sentezi

Royon vd., (2004) mikrodalga koşullarında tartarik asit ile aminlerin doğrudan etkileştirilmesiyle alifatik, aromatik yada farklı fonksiyonel gruplu tartamitleri elde etmişlerdir.

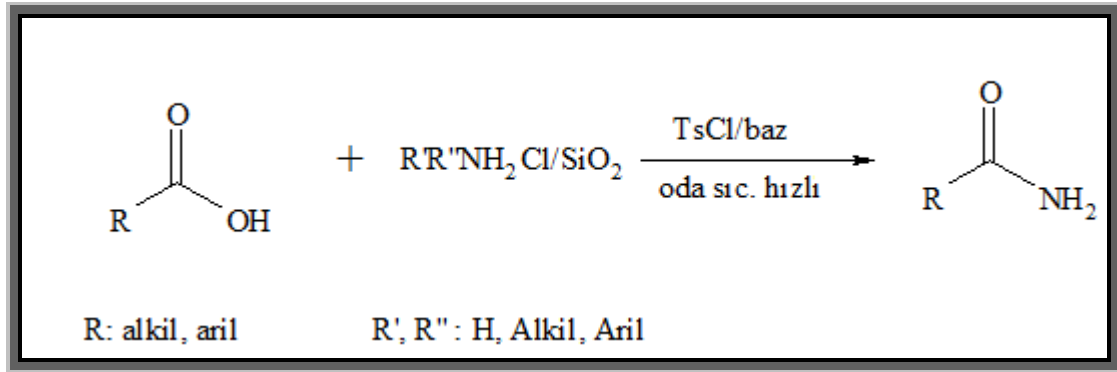


**Şekil 2.17.** Alifatik veya aromatik birincil aminlerden tartamit eldesi



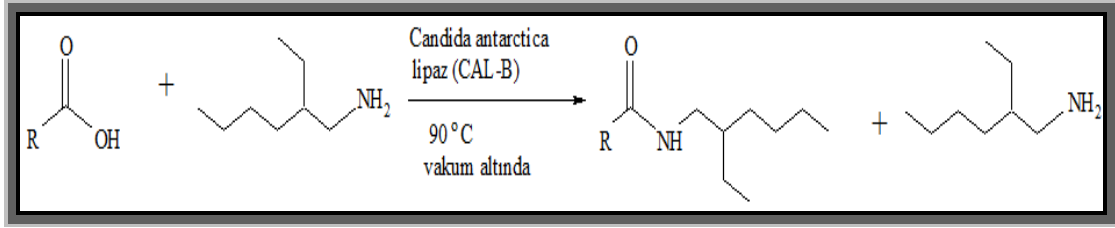
**Şekil 2.18.** Fonksiyonel gruplu aminlerden tartamit eldesi

Nezhad vd., (2005) karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının trietilamin ve tosil klorür varlığında doğrudan reaksiyonuyla çözücüsüz ortamda oda sıcaklığında yüksek verimle primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler sentezlediklerini rapor etmişlerdir.



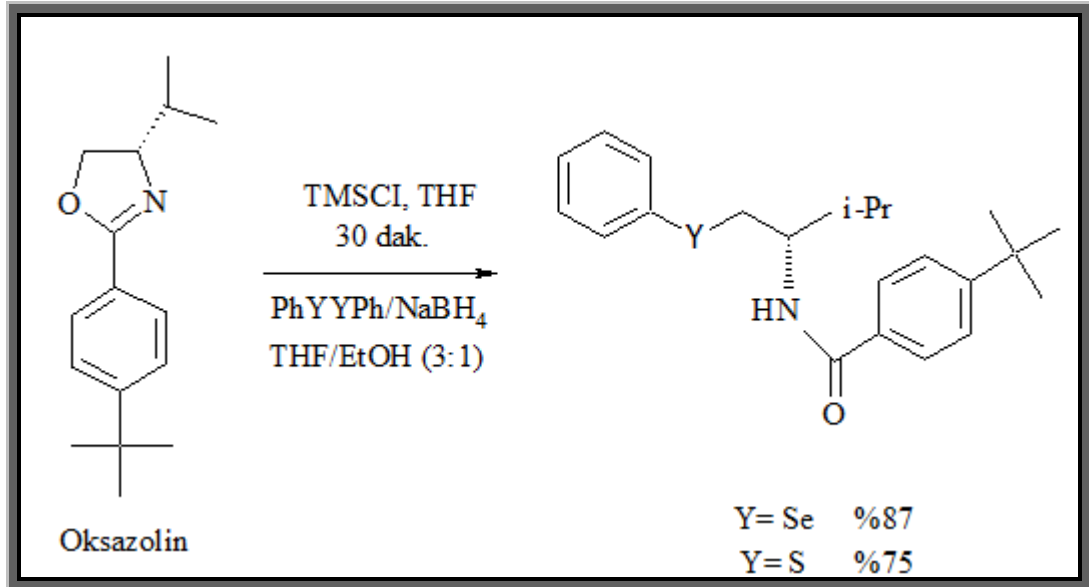
**Şekil 2.19.** Karboksilik asitler ile silika destekli amonyum tuzlarının reaksiyonu sonucu elde edilen primer, sekonder, tersiyer ve aromatik amitler

Prasad vd., (2005) çözücüsüz ortamda rasemik amin ile alifatik asitleri reaksiyona sokarak lipaz katalizliğinde enantioseçici olarak amitleri sentezlediklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen suyu vakumda uzaklaştırarak reaksiyon dengesini amit sentezi yönüne kaydırmayı başardılar ve bu metodla aktifleştirici maddeler ve tehlikeli çözücülere gerek kalmadığı sonucuna vardılar (Prasad vd., 2005). En iyi dönüşümün 90 °C' de vakum altında çözücüsüz ortamda gerçekleştiği farkettiler (Prasad vd., 2005). Bu yöntemle yüksek verimlerle (% 80-91) oldukça yüksek enantiyomerik saflıkta (e.e > % 99) amit sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Prasad vd., 2005).



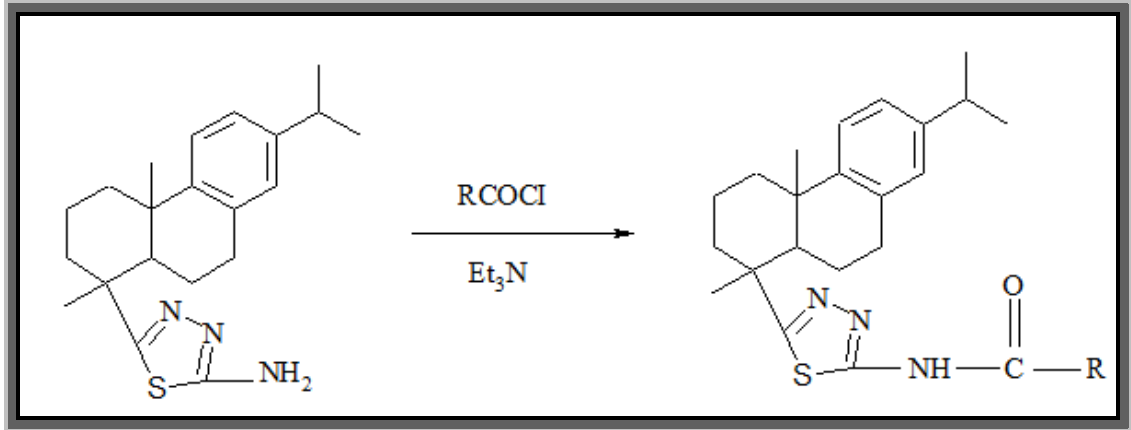
**Şekil 2.20.** Rasemik amin ile alifatik asitleri reaksiyonundan enantiyoseçici olarak elde edilen amitler

Vargas vd., (2007) argon gazı altında eklenmiş olan oksazolin ile fenilselenolat ve feniltiyolattan 24 saat süren halka açma reaksiyonu sonucunda sırasıyla %87 ve %75 verimle kiral organokalkojenit amit bileşiklerini sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.21.** Kiral organokalkojenit amit bileşiklerinin sentezi

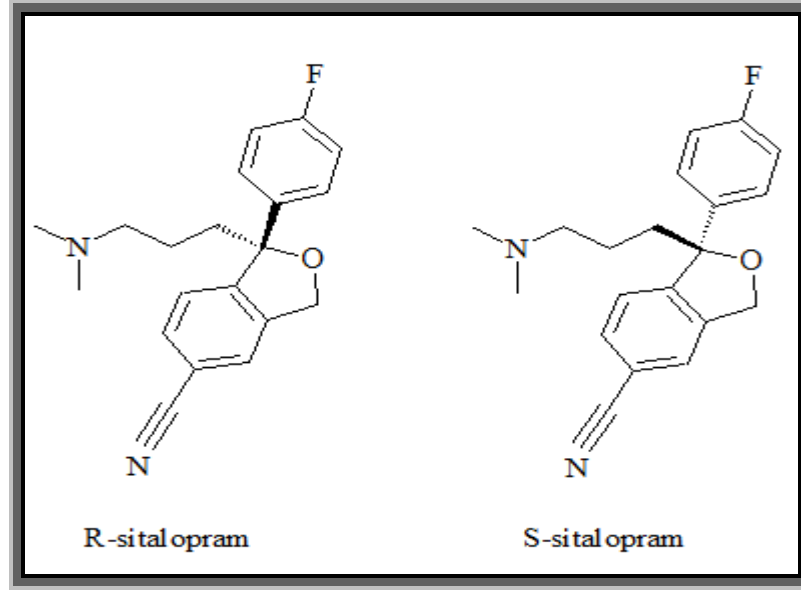
Cui vd., (2014) 5-dehidroabietil-2-aril-1,3,4-tiyadiazol ile asit klorürü diklorometan çözücü içerisinde oda sıcaklığında 6 saat muamele ederek *N*-[5-dehidroabietil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğini sentezlediklerini açıklamışlardır.



**Şekil 2.22.** *N*-[5-dehidroabietil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il]-aromatik amit bileşiğinin sentezi

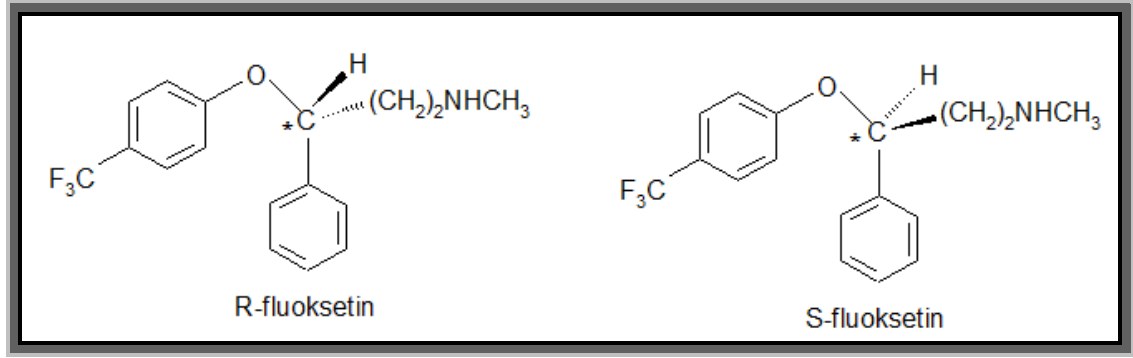
## 2.2 Kirallık ve Biyolojik Önemi

İnsan vücudu, bitki ve hayvanlar çoğunluğu yapısal olarak kiraldır. Tüm proteinler, enzimler, aminoasitler, karbonhidratlar, pek çok alkaloid ve hormonlar kiral bileşiklerdir (Nguyen vd., 2006). Doğal proteinleri oluşturan aminoasitlerin biri hariç hepsi kiraldır ve bunların hepsi solak olarak gruplandırılır (Okay ve Yıldırım, 2002). Deoksiribonükleik asit (DNA), D- ya da R- konfigürasyonuna sahip sağlak helikslerden oluşmaktadır. Doğadaki canlılar biomakromoleküllerle birleşmiş kiral ortamlarda bulunurlar (Wang vd., 2012). Enzimler ve reseptör sistemler daima enantiyoseçici veya stereoseçici özellik gösterir (Wang vd., 2012). Bu nedenle kiral ilaç enantiyomerlerinin arasında farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikolojileri açısından büyük farklılıkları vardır (Yin ve Zhang, 2010). Örneğin depresyon tedavisinde kullanılan sitalopramın (S) enantiyomeri, (R) enantiyomerinden 100 kat daha güçlü bir seçici serotonin geri alım inhibitörüdür (Rentsch, 2002).



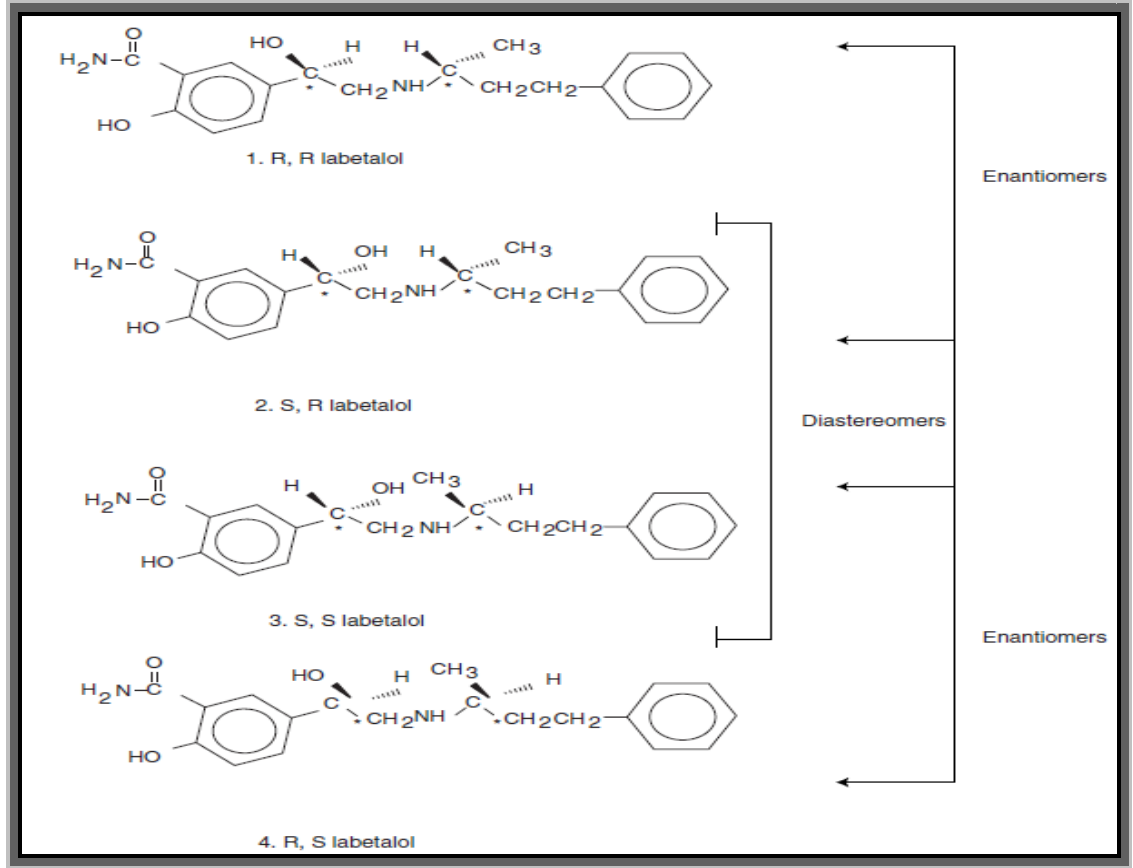
**Şekil 2.23.** Sitalopramın enantiyomerleri

Kiralitenin en yaygın örneği dört farklı süstitüentün bağlandığı  $sp^3$  melezleşmiş tetrahedral karbon atomudur (Davies ve Teng, 2003). Dört farklı gruba bağlanmış karbon atomuna asimetrik karbon veya kiral karbon atomu denir (Fessenden, 1992). Bir rasemik karışım, düzlemsel-polarize ışığı çeviremeyen ilaç enantiyomerlerinin eşit orandaki (50:50) bileşimidir ve  $[\pm]$  olarak ifade edilir (Davies ve Teng, 2003). Rasemik karışımlar düzlem polarize ışığın yayılma düzlemini çevirmedikleri için her bir enantiyomerin çevrilmesi eşit ve zıt yönlüdür (Fessenden, 1992). Anti depresan ilaç olarak kullanılan fluoksetin çoğu ülkede rasemik halde pazarlanmaktadır. Fluoksetinin enantiyomerleri erime noktası, çözünürlük gibi birbirinin aynısı fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Davies ve Teng, 2003). Fluoksetinin R ve S enantiyomerlerinin geliştirilmesiyle enantiyomerlerinin farklı özellikleri keşfedilmiştir. (S) enantiyomeri daha iyi bir antidepresan olarak rasemik forma göre daha hızlı etki göstermiştir (Steiner vd., 1998). Sepracor tarafından geliştirilen (R) enantiyomeri, rasemik formunun oluşturduğu cinsel işlev bozukluğu yan etkisini azaltmıştır; ancak yüksek dozda kardiyak yan etkisi göstermesi nedeniyle geliştirilmesi durdurulmuştur (Owens vd., 1991).



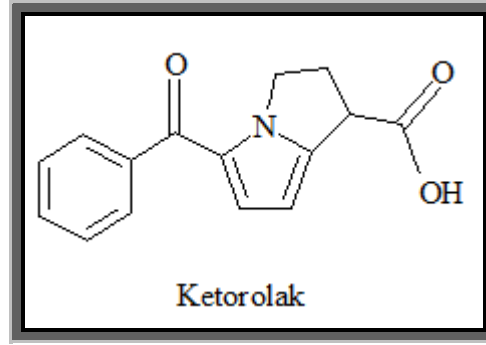
**Şekil 2.24.** Fluoksetin enantiyomerleri

Polarimetre, düzlem-polarize ışığın optikçe aktif bileşiğin ışığın polarizasyon düzlemini çevirme açısını ölçmekte kullanılan aygıttır (Fessenden, 1992). Çevirme açısı molekülün yapısına, sıcaklığa, ışığın dalga boyuna, molekül sayısına ve bazı koşullarda çözüye bağlıdır (Fessenden, 1992). Bir enantiyomer ışığı saat yönünde veya tersi yönde döndürdüğünde, sırasıyla, dekstrorotatör [D veya (+)], ya da levororotatör [L veya (-)] olarak adlandırılır (Davies ve Teng, 2003). Optik aktivite, polarize ışığın düzleminin dönüşü ifade eder ve enantiyomerler sıklıkla optik izomerler olarak adlandırılır (Davies ve Teng, 2003). Karbon dışındaki sülfür ve fosfor gibi elementler kiral merkez olarak hareket edebilir ancak kiral karbon atomu daha baskındır (Nguyen vd., 2006). Siklofosfamid kiral fosforlu sulindak ise kükürt heteroatomlu rasemat örnekleridir. (Nguyen vd., 2006). Siklofosfamid yapısında dört kovalent kiral fosfor atomu ve sulindakın yapısında üç kovalent sülfoksit grubu vardır (Davies ve Teng, 2003). Moleküller birden fazla kiral merkeze sahip olduğunda optik izomerlerin tamamı enantiyomer değildir (Fessenden, 1992). Labetalolun, iki kiral merkezi ve maksimum  $2^n$  optik izomer ya da enantiyomeri vardır ki buradaki  $n$ , moleküldeki kiral heteroatomuna karşılık gelir (Davies ve Teng, 2003) (**Şekil 2.25**). Labetalol dört optik izomeri, iki çift enantiomeri (R, S ve S, R ve R, R ve S, S) olmasına rağmen bu grup optik izomerler içinde enantiyomer olmayan bileşikler bulunmaktadır (Davies ve Teng, 2003). Bileşik 1 ve 3 ile 2 ve 4, birbirlerinin ayna görüntüleri değildir ve diastereomerler olarak adlandırılırlar (Davies ve Teng, 2003).



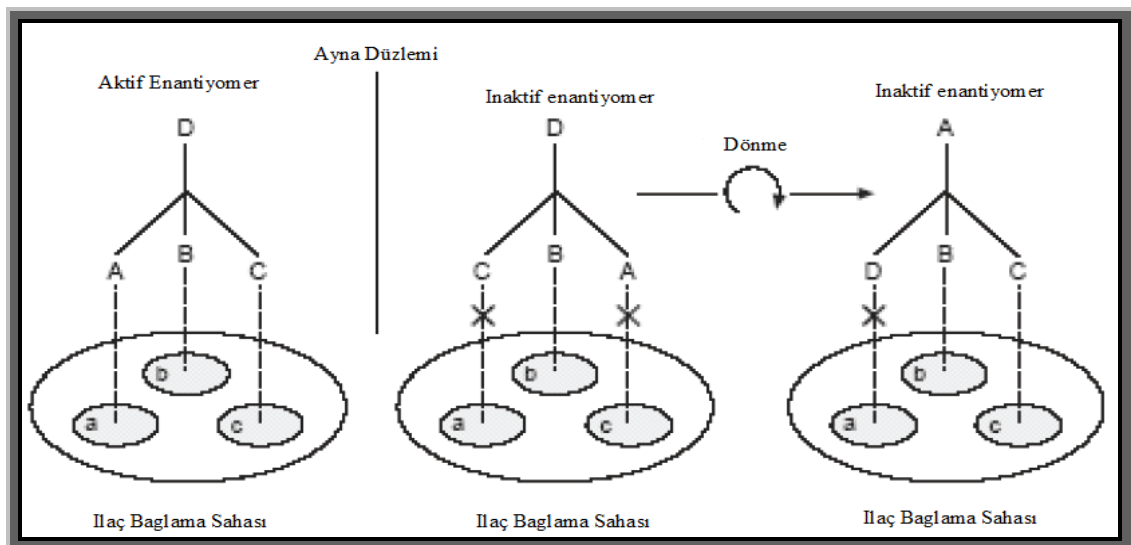
**Şekil 2.25.** Labetalolun stereoisomerleri (Davies ve Teng, 2003)

Geometrik izomerlerde (örneğin E ve Z veya cis ve trans izomerler) diastereomerler olarak adlandırıldığı için, diastereomer terimi karışıklığa neden olabilir (Okay ve Yıldırım, 2002). Geometrik izomerler, çift bağlardan ya da döngüsellikten kaynaklanmaktadır. Enantiyomerlerin aksine diastereomerler çözünürlük, kararlılık ve uyumluluk da dahil olmak üzere fizikokimyasal özellikleri açısından birbirlerinden farklıdır (Davies ve Teng, 2003). Bazı kiral ilaçlarda, enantiyomerlerin enzimatik ya da enzimatik olmayan ara dönüşüm potansiyeli mevcuttur. İzomerizasyon veya enantiyomerizasyon bir stereoizomerik formun başka bir forma dönüştürülmesidir. İzomerleştirme, tek bir kiral merkezde konfigürasyonun olasılığı ile ortaya çıktığında, bu süreç epimerizasyon olarak adlandırılır ve rasemat oluşumuna yol açtığında rasemizasyon olarak adlandırılır. (Davies ve Teng, 2003). İlaçların enzimatik olmayan dönüşümü ilaç üretim sürecinde önemlidir ve bir ilacın raf ömrü üzerinde ve çözünürlüğün ekonomik fizibilitesi üzerinde etkileri vardır (ketorolak gibi) (Davies ve Teng, 2003).



**Şekil 2.26.** Ketorolak molekülü

Günümüzde kirallığın farmakolojik alandaki gelişimi kiral ayrımın açıklanmasını önemli hale getirdi. Kiral ayrımın artan son teknolojileri sayesinde vücutta rasemik ilaçların her bir enantiyomerinin etkisi değerlendirilmeye başlanmış ve kiral ilaçların tek enantiyomerleri geliştirilmiştir (Liu ve Liu, 2002). Kiral ilaç enantiyomeri kiral ortamlarda farklı şekilde etkileşir. Bu farklılık farmakoloji, farmakokinetik, metabolizma, toksisite ve bağışıklık tepkisi gibi farklı biyolojik aktivitelere yol açmıştır (Nguyen vd, 2006). Easson ve Stedman enantiyomerlerin farklı biyolojik aktivitelere sahip olmasını kiral tanımlama nedeniyle ilaç reseptörlerinin alıcı bölgede ilaçların üç nokta etkileşimi göstermesini önermiştir. Kiral ilaç ve kiral planlama alanında hipotetik etkileşimler ilaın iki enantiyomerinin farklı olmasını sağlamıştır (McConalty ve Owens, 2003).

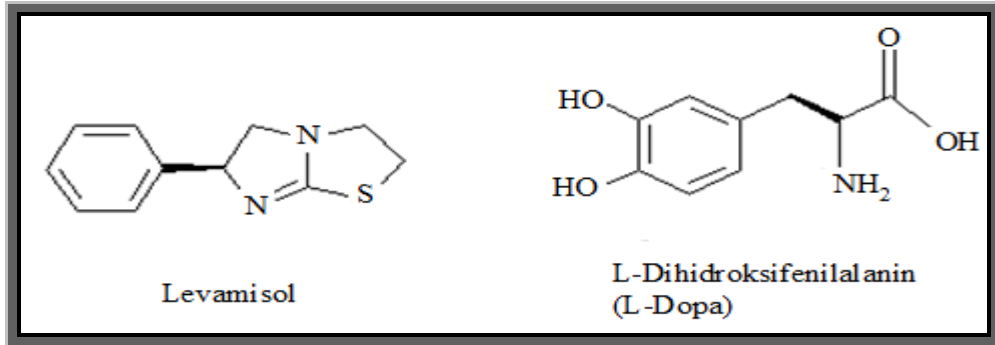


**Şekil 2.27.** Easson-Stedmann rasemik ilaçların iki enantiyomerinin hipotetik etkileşimi (McConalty ve Owens, 2003).



### 2.3 Kiral İlaçlar

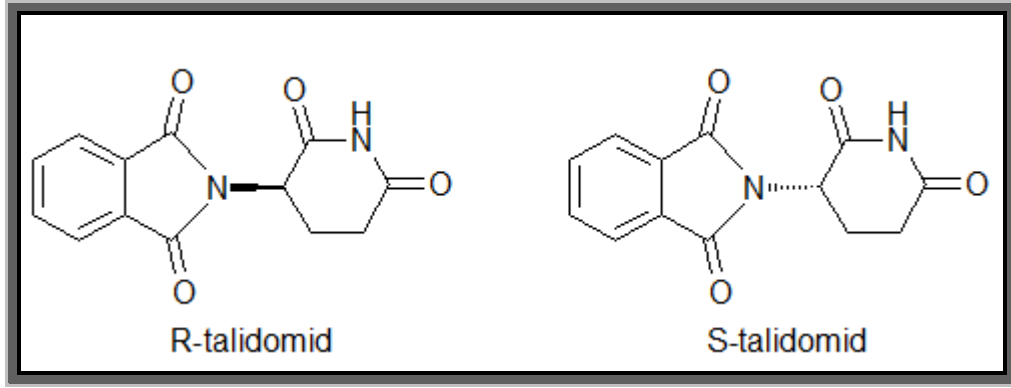
Günümüzde kullanılmakta olan ilaçların yaklaşık %56'sı kirale bileşiklerdir ve bu sentetik kirale ilaçların yaklaşık %88'i rasematlar halinde pazarlanmaktadır (Leffingwell, 2003). Fakat enantiyomerlerinin farmakokinetik ve/veya metabolizmasındaki stereospesifitesi bilinmeyen pek çok rasemik ilaç vardır (Rentsch, 2002). Bu ilaçların, sadece tek enantiyomerleri etkin madde olmasına rağmen yıllardan beri rasemat olarak piyasaya sürülmektedirler (Okay ve Yıldırım, 2002). Çünkü rasematların kimyasal sentezi daha ucuz olmuştur (Davies ve Teng, 2003). DOPA ya da dihidroksi-3,4 fenilalanin Parkinson hastalığının tedavisinde etkili olan dopaminin ön maddesidir (Nguyen vd., 2006). Dopa rasemik D, L-DOPA formunda kullanılmaktaydı, ancak D-izomerinin ciddi bir toksisitesi (agranülositoz) nedeniyle, sadece L-DOPA olarak adlandırılan levoratory formu tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Nguyen vd., 2006). Tetramisol, önceleri rasemik formda kullanılan bir nematosittir. Çok sayıdaki, aslen D-izomerinden kaynaklı, yan etkisi nedeniyle (vertigo, baş ağrısı, kusma, karın ağrısı), günümüzde sadece levamisol olarak adlandırılan L-izomeri tedavide kullanılır (Nguyen vd., 2006).



Şekil 2.28. Levamisol ve L-Dihidroksi fenil alanin molekülleri

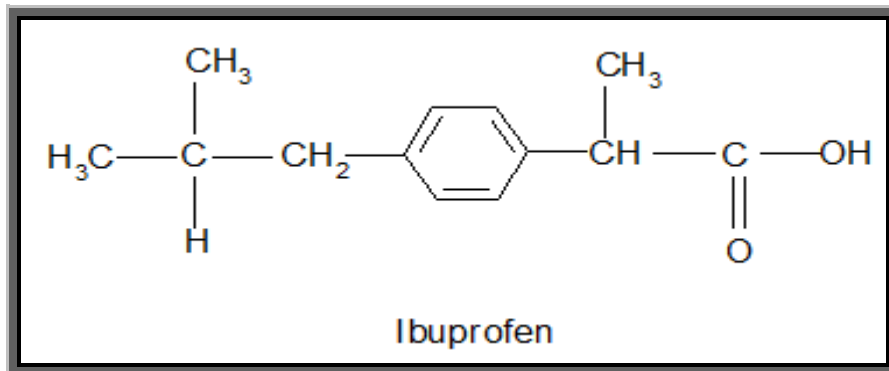
1963'ten önce uzun yıllar talidomid hamile kadınlarda bulantıyı önlemek için kullanılırken, 1963'te pek çok çocukta talidomidin korkunç doğum kusurlarına neden olduğu farkedildi (Okay ve Yıldırım, 2002). Yani iki enantiyomerin farklı etki gösterdiği anlaşıldı. Bu iki enantiyomerin etkisine ilişkin kanıtlar, bu iki enantiyomerin birbirine dönüşmesi nedeniyle karışık fakat günümüzde talidomidin

cüzzamla ilişkin ciddi komplikasyonları tedavisi ve talidomidin immünomodülatör, anti-anjiyojenik ve anti-inflamatuar etkilerinden dolayı, canlanan bir ilgi var (Pham-Huy vd., 1997). Ayrıca AIDS, beyin kanseri ve romatizmal kireçlenmelerde kullanılması da incelenmektedir (Okay ve Yıldırım, 2002).



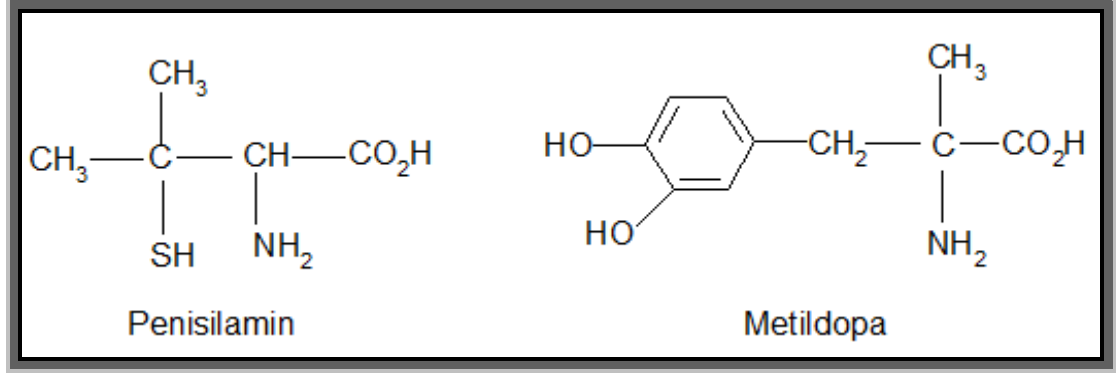
Şekil 2.29. Talidomidin enantiyomerleri

Tek yönlü enzim aracılı inversiyon, önceleri yalnızca 2-arilpropionat sterodiyal olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID), yani ibuprofen, ketoprofen, fenprofen, benoksaprofen vb ile tarif edilmiştir (Nguyen vd., 2006). Bu gruptaki ilaçların, sadece S-enantiyomeri aktiftir ayrıca analjezik ve anti-inflamatuar bir etkiye sahiptir (Nguyen vd., 2006). İbuprofenin (S) izomeri iltihap giderici madde özelliği gösterir (Okay ve Yıldırım, 2002). (R) izomeri vücutta yavaş bir şekilde (S) izomerine dönüşmesine rağmen iltihap giderici etkisi olmaz (Okay ve Yıldırım, 2002).



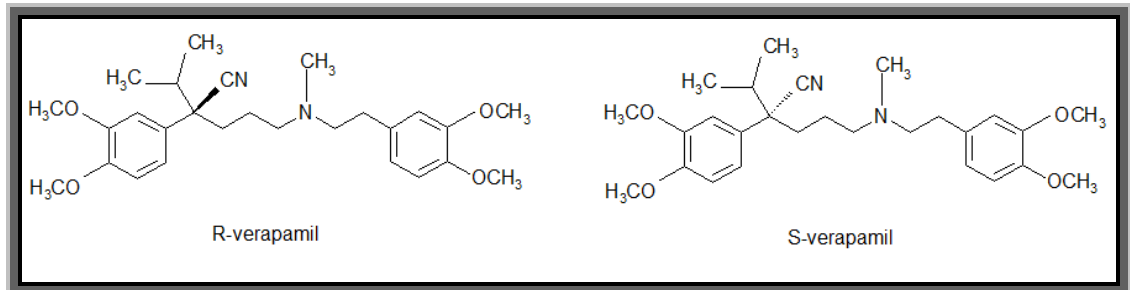
Şekil 2.30. İbuprofen molekülü

Yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olan metildopa bu etkisini sadece (S) izomeriyle gösterir (Okay ve Yıldırım, 2002). Primer kronik iltihaplar için kullanılan penisilamin bu etkisini (S) izomeriyle gösterirken, (R) izomeri ise son derece zehirlidir ve herhangi bir tedavi edici özelliği yoktur (Okay ve Yıldırım, 2002).



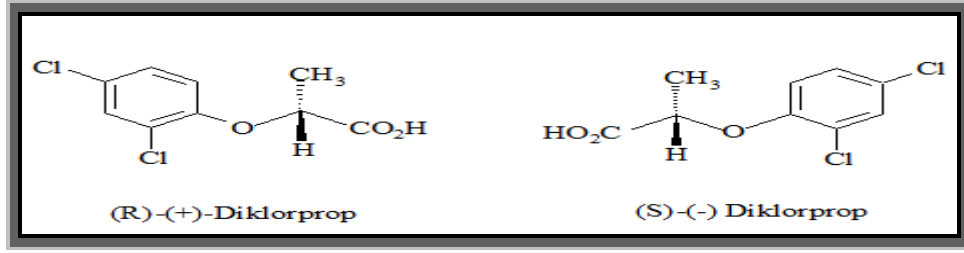
Şekil 2.31. Penisilamin ve metildopa molekülleri

Verapamilin R-enantiyomeri çoklu ilaç direncinin değiştiricisi olarak kanser kemoterapisinde tercih edilirken, S-enantiyomeri ya da rasematı da kardiyovasküler terapide bir kalsiyum kanal blokörü olarak tercih edilir (Nguyen vd., 2006).



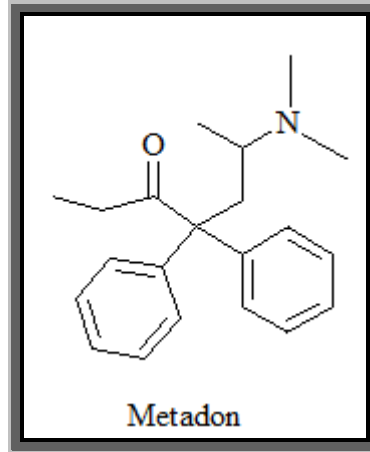
Şekil 2.32. Verapamilin enantiyomerleri

Tarım sanayisinde yabancı otların temizlenmesinde kullanılan herbisit, (R)-(+)-dikloroprop aktifken (S)-(+)-dikloroprop bileşiği inaktiftir (Hegeman vd., 2002).



Şekil 2.33. Diklorprop enantiyomerleri

Rasemik karışım olarak kullanılan metadon bileşiği  $\mu$ -opiod reseptörleri için yüksek afiniteli bir analjeziktir. Opioid bağımlılığını ve kanser ağrıları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Pham vd., 1997). (R) enantiyomeri (S) enantiyomerinden yaklaşık 25-50 kat daha güçlü bir analjeziktir (Olsen vd., 1977).



Şekil 2.34. Metadonun kimyasal yapısı

Yapılan kaynak araştırmasıyla tek enantiyomer sentezinin önem kazandığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada; homokiral 1,2,3,4- tetrahidro-1-naftilaminin her iki enantiyomeri başlangıç maddesi olarak seçilmiş ve toplam 12 adet kiral benzamit türevi bileşik sentezlenmiştir.

## BÖLÜM 3

### MATERYAL VE METOTLAR

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler ve kimyasal maddeler yurtdışından aracı firmalar vasıtasıyla temin edilmiş olup hepsi sentez için uygun niteliktedir. Kullanılan kimyasal maddeler herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmamıştır. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları **Tablo 3.1**'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan kimyasallar

Madde Adı	Firma Adı
(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine	Aldrich
(R)-(-)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine	Aldrich
Benzoiklorür	Merck
4-metoksibenzoiklorür	Aldrich
4-klorobenzoiklorür	Fluka
4-florobenzoiklorür	Alfa Aesar
4-metiltiyobenzoiklorür	Aldrich
4-metilbenzoiklorür	Merck
Dietileter	Fluka
Etil asetat	Merck
Hekzan	Riedel de Haen
Kloroform	Aldrich
Diklorometan	Riedel de Haen

**Tablo 3.2.** (devamı) Kullanılan kimyasallar

<b>Madde Adı</b>	<b>Firma Adı</b>
Diklorometan	Riedel de Haen
Hekzan	Riedel de Haen
Kloroform	Riedel de Haen
Asetonitril	Sigma-Aldrich
Etil alkol	Riedel de Haen
Metil alkol	Riedel de Haen
Dietileter	Fluka
Petroleteri	Sigma Aldrich
Etil asetat	Merck
Aseton	Riedel de Haen
Kloroform	Aldrich

### **3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri**

Sentez çalışmaları sırasında gerçekleştirilen reaksiyonların ilerleyişlerini takip etmek ve aynı zamanda ürünlerin saf olup olmadıklarını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde etil asetat/hekzan (1:1 veya 1:3) ve kloroform/hekzan (3:1) çözücü karışımları kullanılmıştır. Adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F<sub>254</sub> (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki hazır alüminyum plaklar uygun boyutlarda kesilerek kullanılmıştır. Kromatografi kartlarındaki lekeler 254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakılmıştır. Lekeler açık yeşil fon üzerinde koyu yeşil şekilde görülmüştür.

### **3.1.3. Erime noktası tayinleri**

Sentezlenen bileşikler, Stuart Melting Point SMP30 erime noktası tayin cihazı ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde ısıtılmıştır. Maddenin erimeye

başladığı sıcaklık ile tamamen eridiği sıcaklıklar kaydedilmiştir ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

#### **3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N, S tayini)**

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (C,H,N,S), Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer cihazı kullanılarak yapılmıştır.

#### **3.1.5. Spektral Analizler**

##### **3.1.5.1. UV-Vis Spektrumları**

UV-Vis spektrumları, Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan PG Instruments marka T80+UV/Vis Spectrometer spektrometresi ile 0,9 mg madde 100 mL DMSO'de çözülerek 190-1100 nm dalga boyu aralığında alınmıştır.

##### **3.1.5.2. FT IR Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarında bulunan, Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR Spectrometer Frontier Spektrometresinde ( $4000-550\text{ cm}^{-1}$ ) ATR tekniğiyle doğrudan katı numune üzerinden alınıp dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden verilmiştir.

##### **3.1.5.3. $^1\text{H}$ NMR Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde bulunan Bitki Araştırma Laboratuvarları (BALAB)'ta Perkin Elmer Model 400 MHz yaklaşık 1-2 mg maddenin DMSO- $d_6$  içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm cinsinden, etkileşme sabitleride ( $J$ ) Hz cinsinden verilmiştir.

### 3.1.5.4. <sup>13</sup>C NMR Spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde bulunan Bitki Araştırma Laboratuvarları (BALAB)'ta Perkin Elmer 100 MHz spektrometresinde yaklaşık 20 mg maddenin DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki çözeltisinde TMS'ye karşı <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C etkileşmemiş olarak alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirilmiştir.

### 3.1.5.5. Kütle Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Kütle (Mass) spektrumları, ABSciex 3200 QTrap spektrofotometresinde, elektrospay kütle spektroskopisi (LC/MS/MS) yöntemi kullanılarak alındı.

### 3.1.6. Polarimetre Ölçümleri

Çevirme açıları 20 °C de DMSO içinde PolAAr 3000 polarimetre cihazı ile ölçüldü.

## 3.2. Metot

### 3.2.1. Kiral Amit Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

0.25g (1.7 mmol ) (*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftillamin/(*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin bileşiğine 10 mL dietilelerdeki çözeltisine 5 mL dietilelerde çözünmüş *p*-süstitübenzoiklorürler (1.7 mmol) damla damla oda sıcaklığında eklenir. Reaksiyon karışımı İTK'da takip edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı diklorometan (3×25 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur, süzülür ve çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan katı süzülerek dietileterle yıkanır.

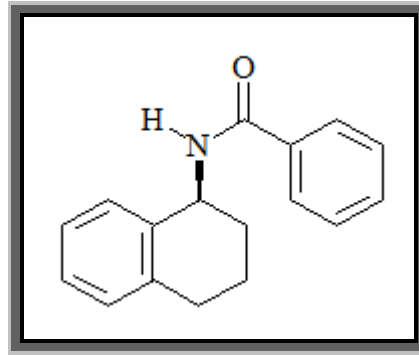


## BÖLÜM 4

### BULGULAR

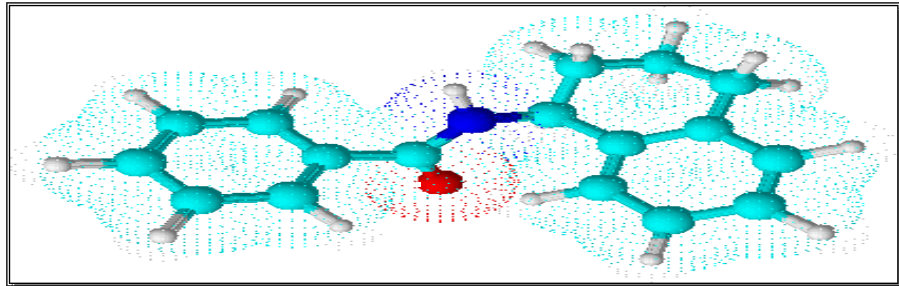
#### 4.1. Sentezlenen Maddeler

##### 4.1.1. *S*-(+)-[(*N*)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [1a] Sentezi



Şekil 4.1. Bileşik [1a]'in yapısal formülü

(*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.24 g (1.7 mmol) benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu ve [1a] bileşiği elde edildi. Verim %78. Beyaz renkli, kristal madde, e.n:157-158°C.  $[\alpha]_D^{20} = -64$  (c, 0,5; DMSO) Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsu, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.



Şekil 4.2. Bileşik [1a]'nın moleküler model gösterimi

#### 4.1.1.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

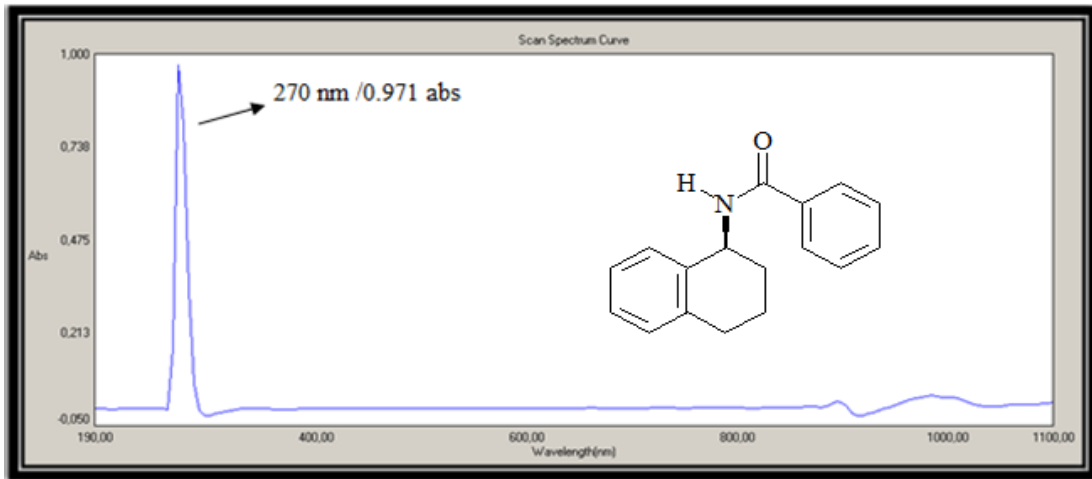
##### Elementel Analiz ( C, H, N tayini)

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NOS (251.35 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57

*Bulunan* : C, 80.77; H, 6.65; N, 5.55

UV (DMSO,  $\lambda_{\max}$ , nm): 270 nm



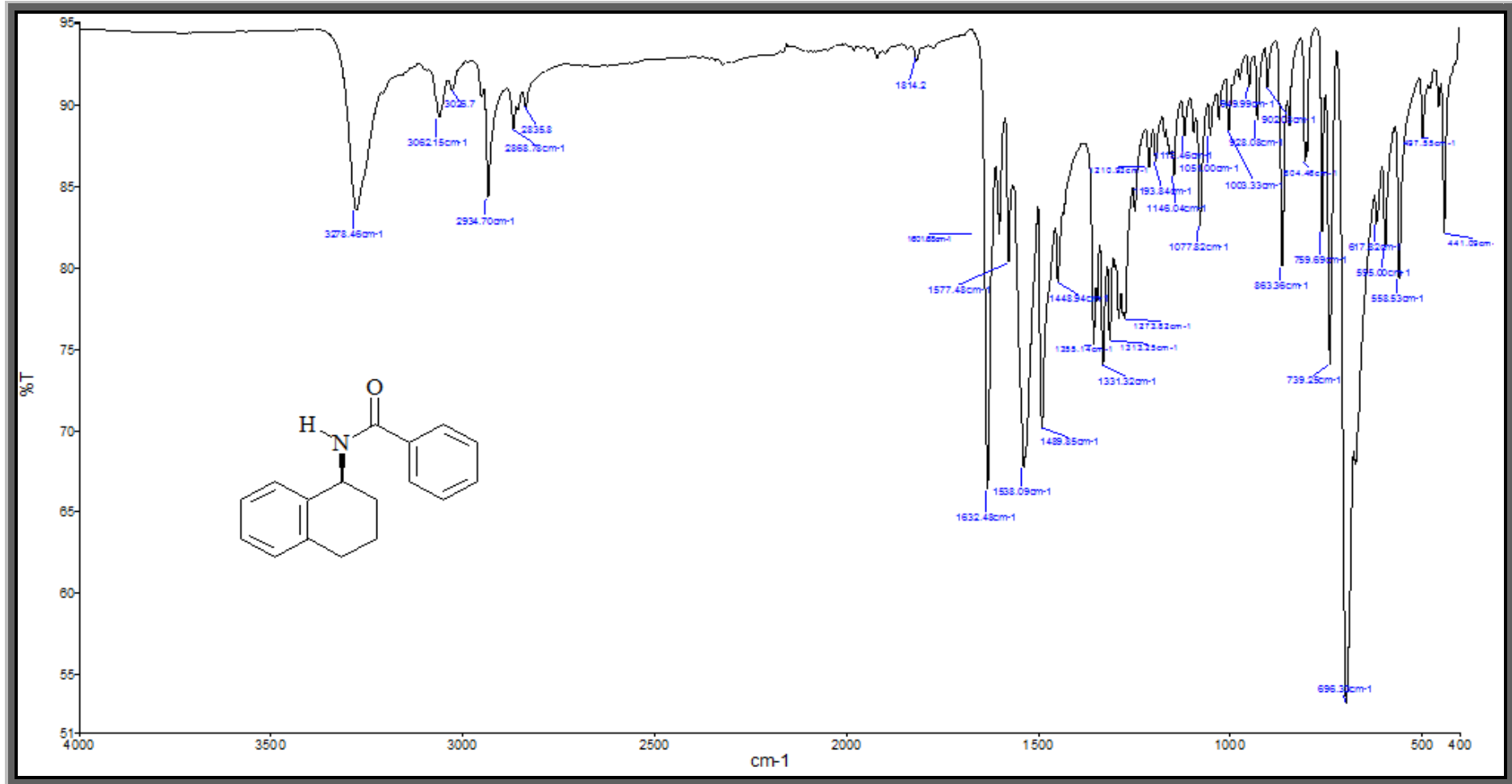
Şekil 4.1. Bileşik [1a]'nin UV-Vis spektrumu

FT IR ( $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)) : 3278 (N-H gerilme bandı); 3062, 3026 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2934, 2868, 2835 (alifatik C-H gerilme bandı); 1632 (C=O gerilme bandı).

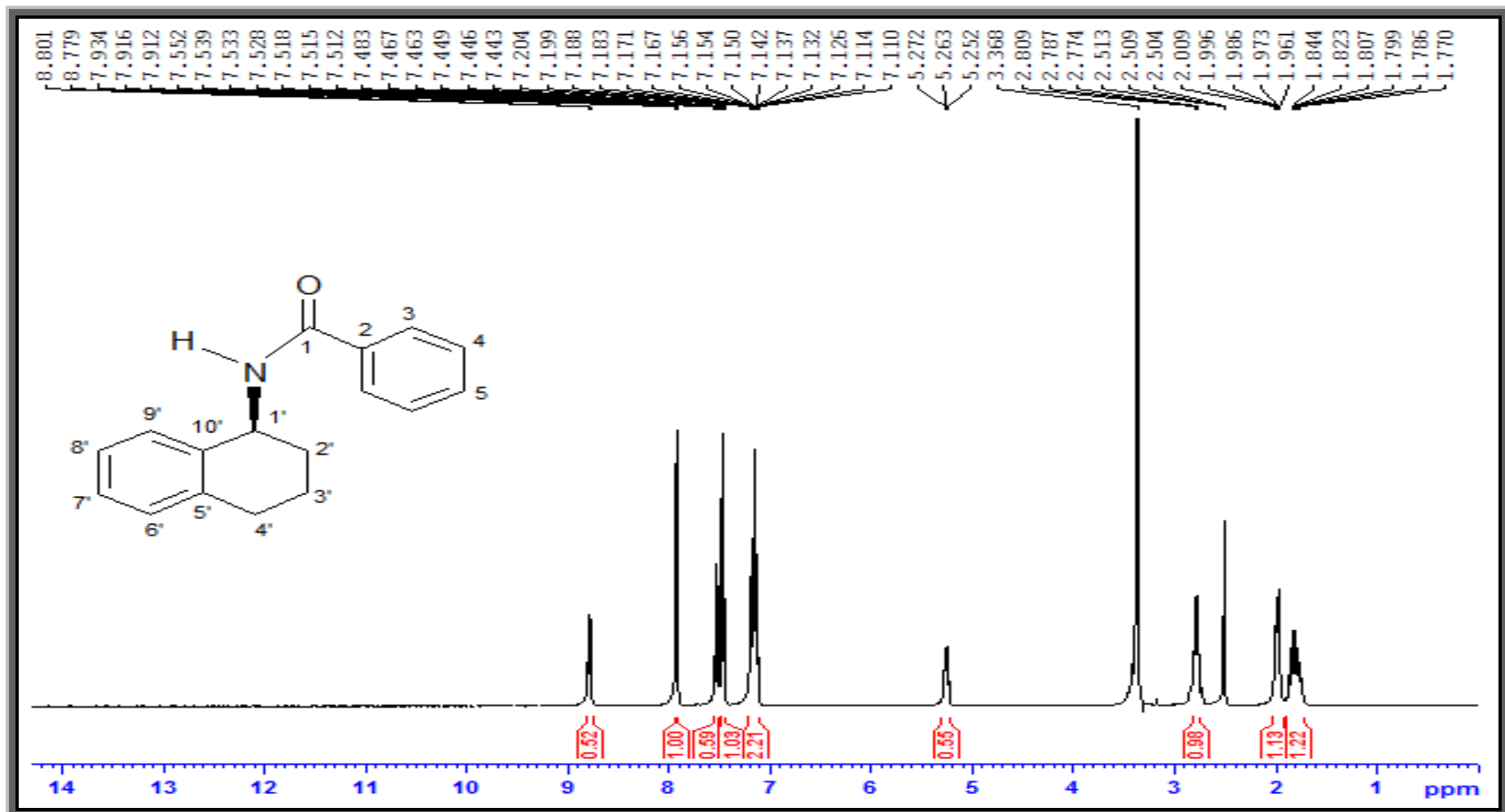
EI-MS (m/z, pozitif iyon modu): 252.9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 8.80 (d, 1H, J=8.8 Hz, -NH-); 7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz, H-3); 7.53 (t, 1H, H-5); 7.47 (t, 2H, H-4); 7.16-7.20 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.26 (q, 1H, H-1'); 2.80 (q, 2H, H-2'); 1.96-2.01 (m, 2H, H-4'); 1.75-1.87 (m, 2H, H-3').

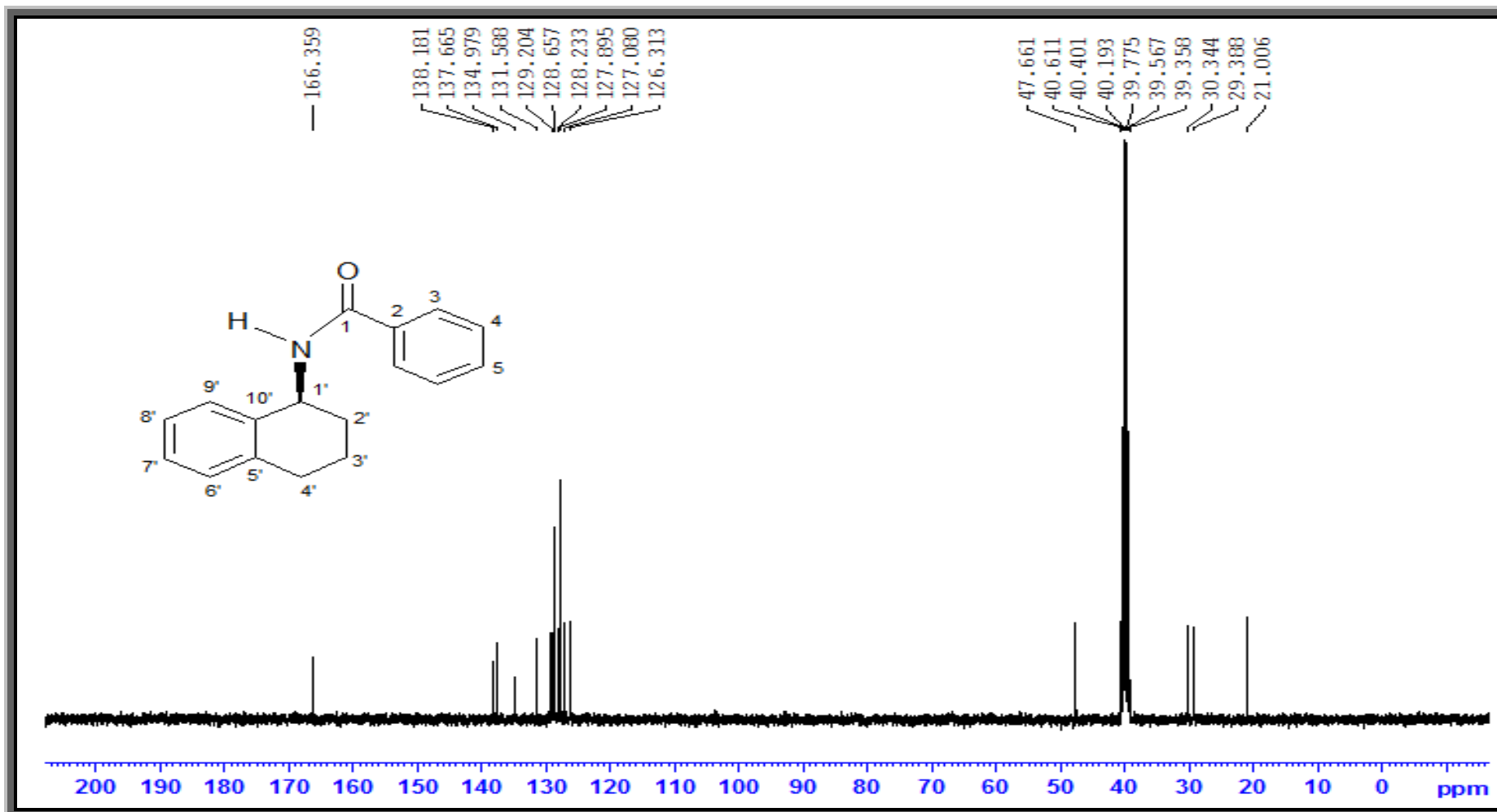
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 166.36 (-C=O, C-1); 138.18 (C-10'); 137.67 (C-5'); 134.98 (C-2); 131.59 (C-5); 129.20 (C-9'); 128.66 (C-4); 128.23 (C-3); 127.89 (C-8'); 127.08 (C-7'); 126.31 (C-6'); 47.66 (C-1'); 30.34 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.01 (C-3').



Şekil 4.2. Bileşik [1a]'nın FT IR spektrumu

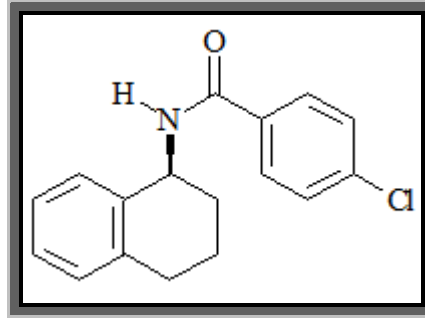


Şekil 4.3. Bileşik [1a]'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



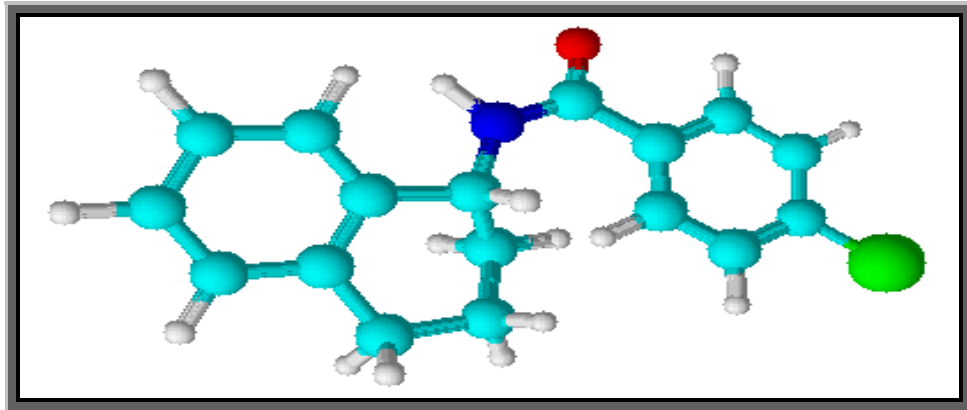
Şekil 4.4. Bileşik [1a]'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.2. (S)-(+)-4-kloro-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]benzamid [1b] Sentezi



Şekil 4.5. Bileşik [1b]'nin yapısal formülü

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.30 g (1.7 mmol) 4-kloro-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [1b] bileşiği elde edildi. Verim %62. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 176-177°C.  $[\alpha]_D^{20} = -112$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, DMSO, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.6. Bileşik [1b]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.2.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

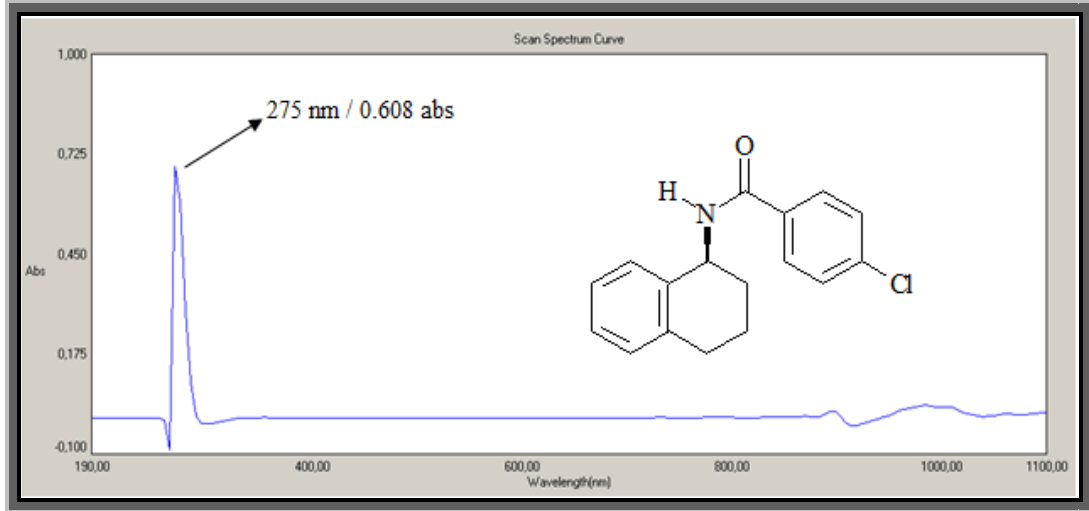
###### Elementel Analiz ( C, H, N, S tayini)

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO (285.77 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 71.45; H, 5.64; N, 4.90

*Bulunan* : C, 71.68; H, 5.36; N, 4.82

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 275 nm**



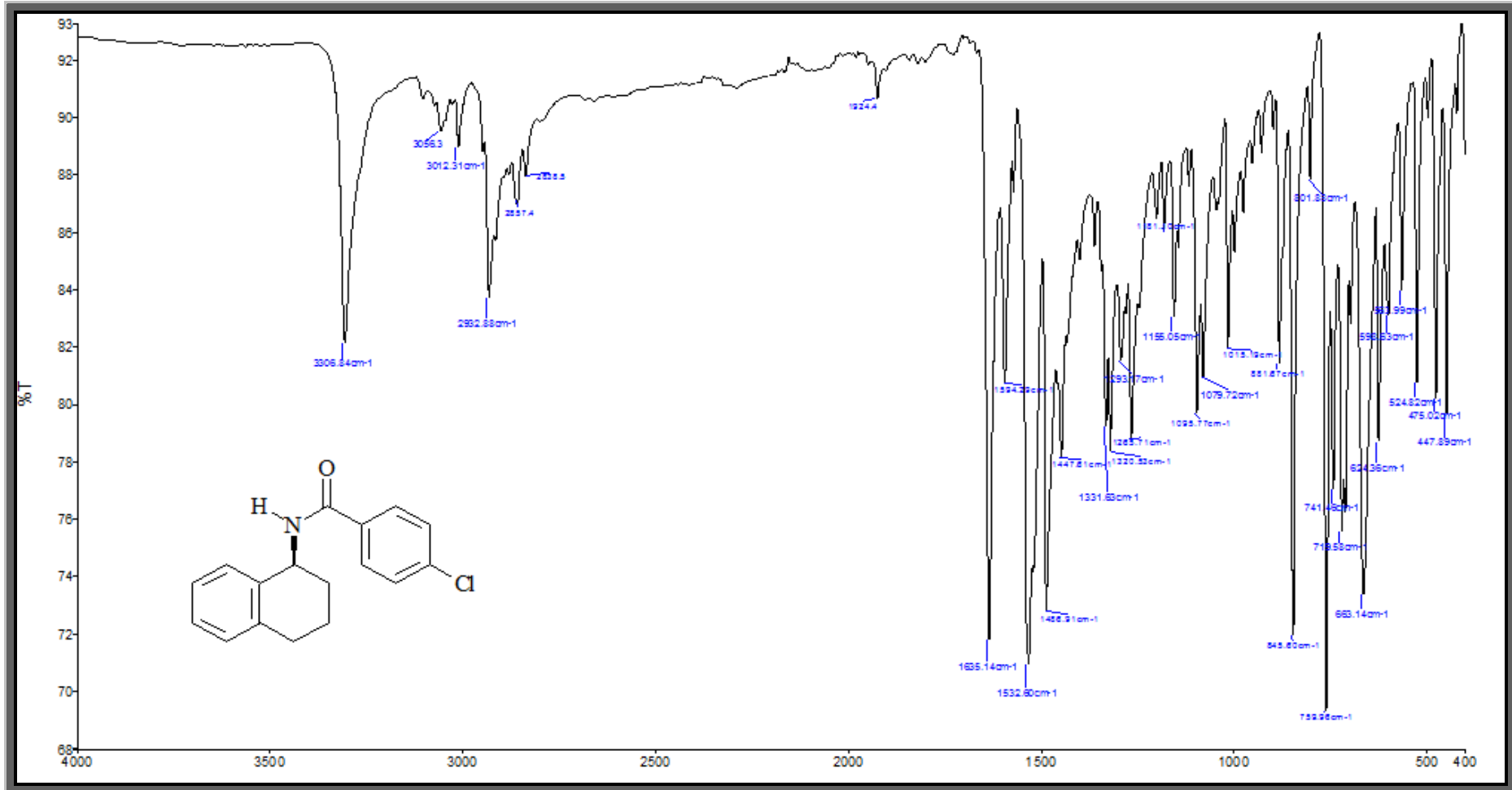
**Şekil 4.7.** Bileşik [1b]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3306 (N-H gerilme bandı); 3056, 3012 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2932, 2857, 2838 (alifatik C-H gerilme bandı); 1635 (C=O gerilme bandı).

**EI-MS (m/z, pozitif ivon modu):** 286.9 [M+H]<sup>+</sup>

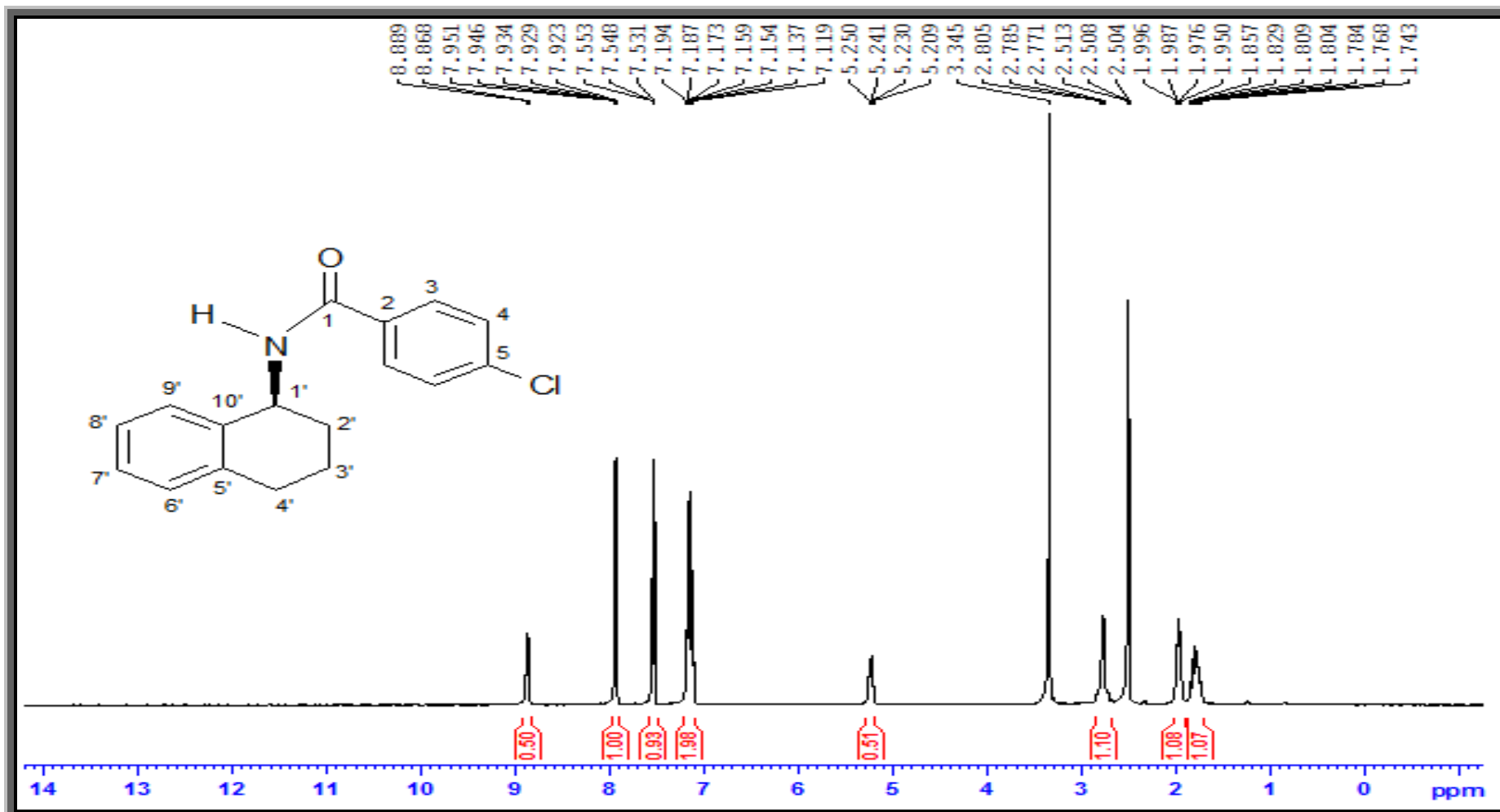
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.88 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, -NH-); 7.94 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H-3); 7.54 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H-5); 7.12-7.20 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.23 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.95-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.74-1.86 (m, 2H, H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.29 (-C=O, C-1); 137.92 (C-10'); 137.69 (C-5'); 136.42 (C-2); 133.71 (C-5); 129.85 (C-9'); 129.23 (C-4); 128.75 (C-3); 128.31 (C-8'); 127.15 (C-7'); 126.34 (C-6'); 47.76 (C-1'); 30.29 (C-2'); 29.36 (C-4'); 20.88 (C-3').

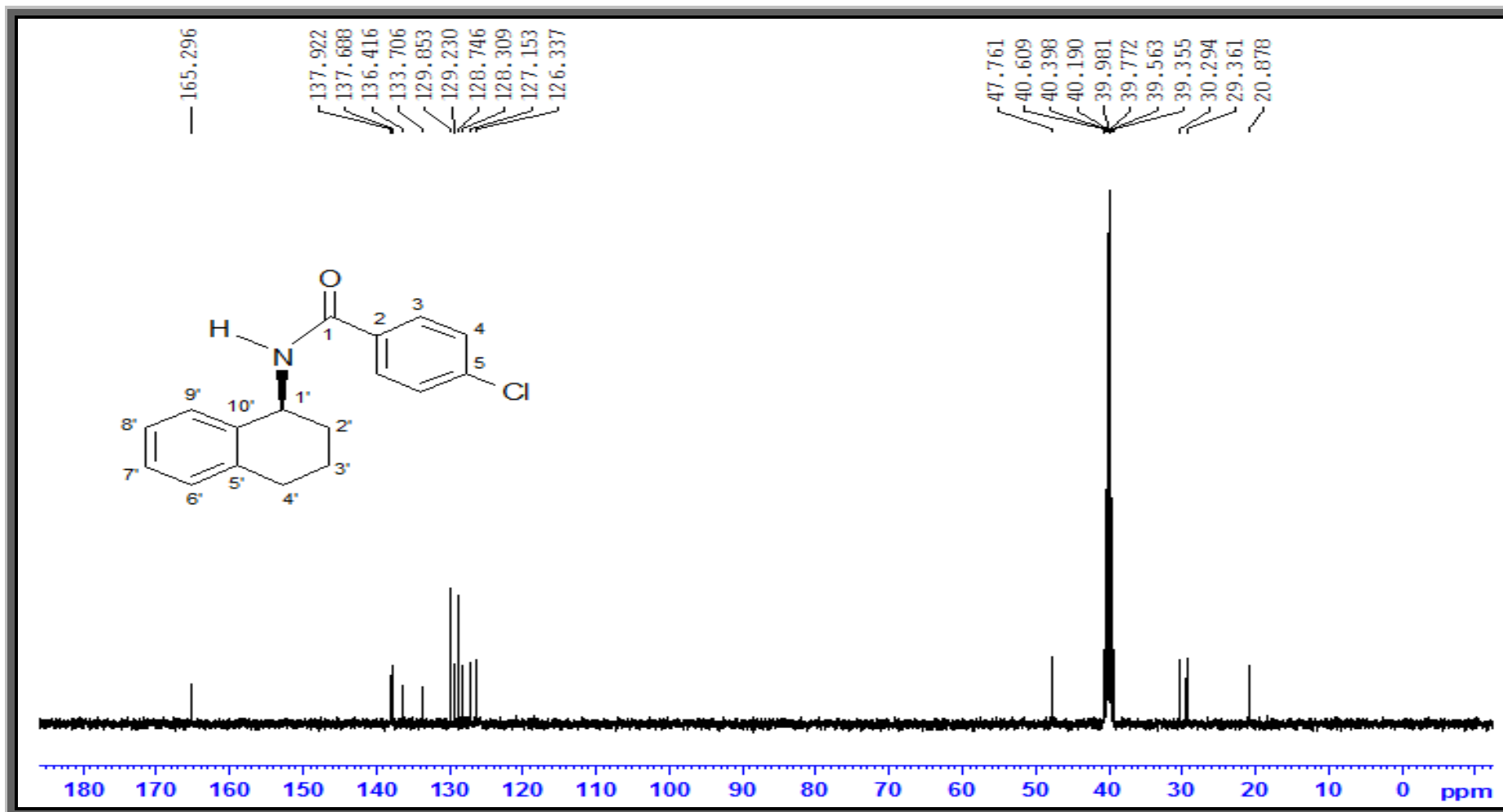


Şekil 4.8. Bileşik [1b]'nin FT IR spektrumu



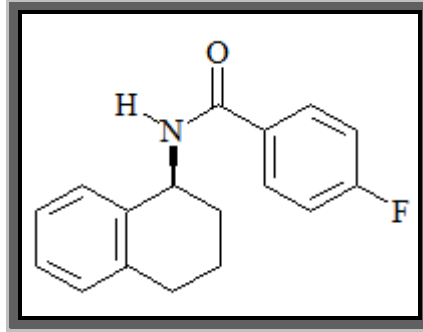


Şekil 4.9. Bileşik [1b]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



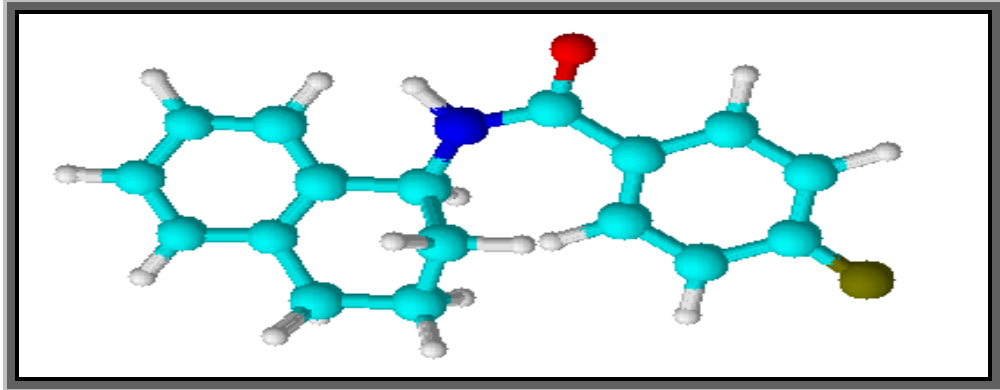
Şekil 4.10. Bileşik [1b]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.3. (S)-(+)-4-floro-[(N)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [1c] Sentezi



Şekil 4.11. Bileşik [1c]'nin yapısal formülü

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.27 g (1.7 mmol) 4-floro-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [1c] bileşiği elde edildi. Verim %73. Açık kahverengi renkli toz madde, e.n.: 129-130°C.  $[\alpha]_D^{20} = -72$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, DMSO, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.12. Bileşik [1c]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.3.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

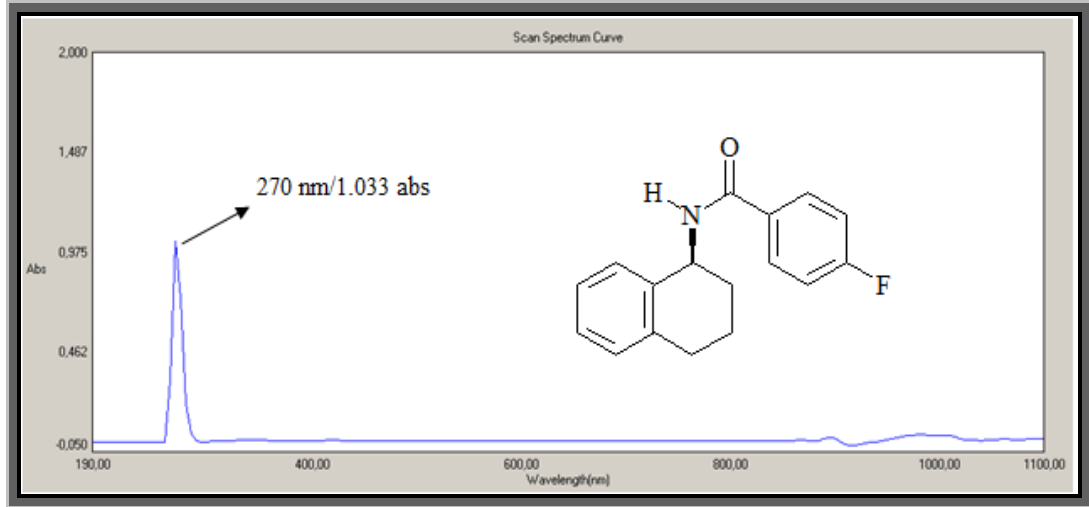
###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO (269.31 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 75.82; H, 5.99; N, 5.20

*Bulunan* : C, 75.87; H, 5.76; N, 4.92

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm):** 270 nm



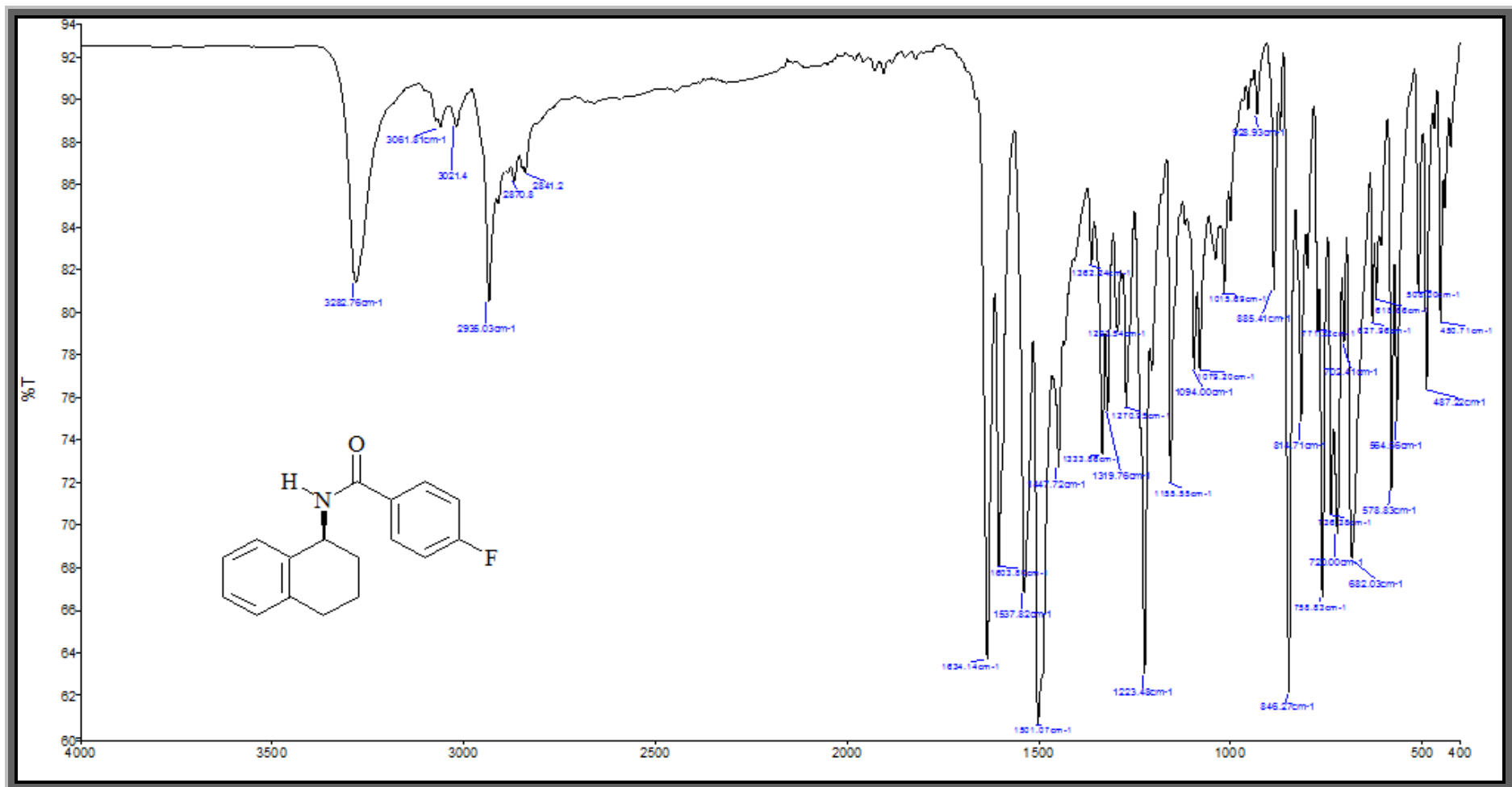
**Şekil 4.13.** Bileşik [1c]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3282 (N-H gerilme bandı); 3061, 3021 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2935, 2870, 2841 (alifatik C-H gerilme bandı); 1634 (C=O gerilme bandı).

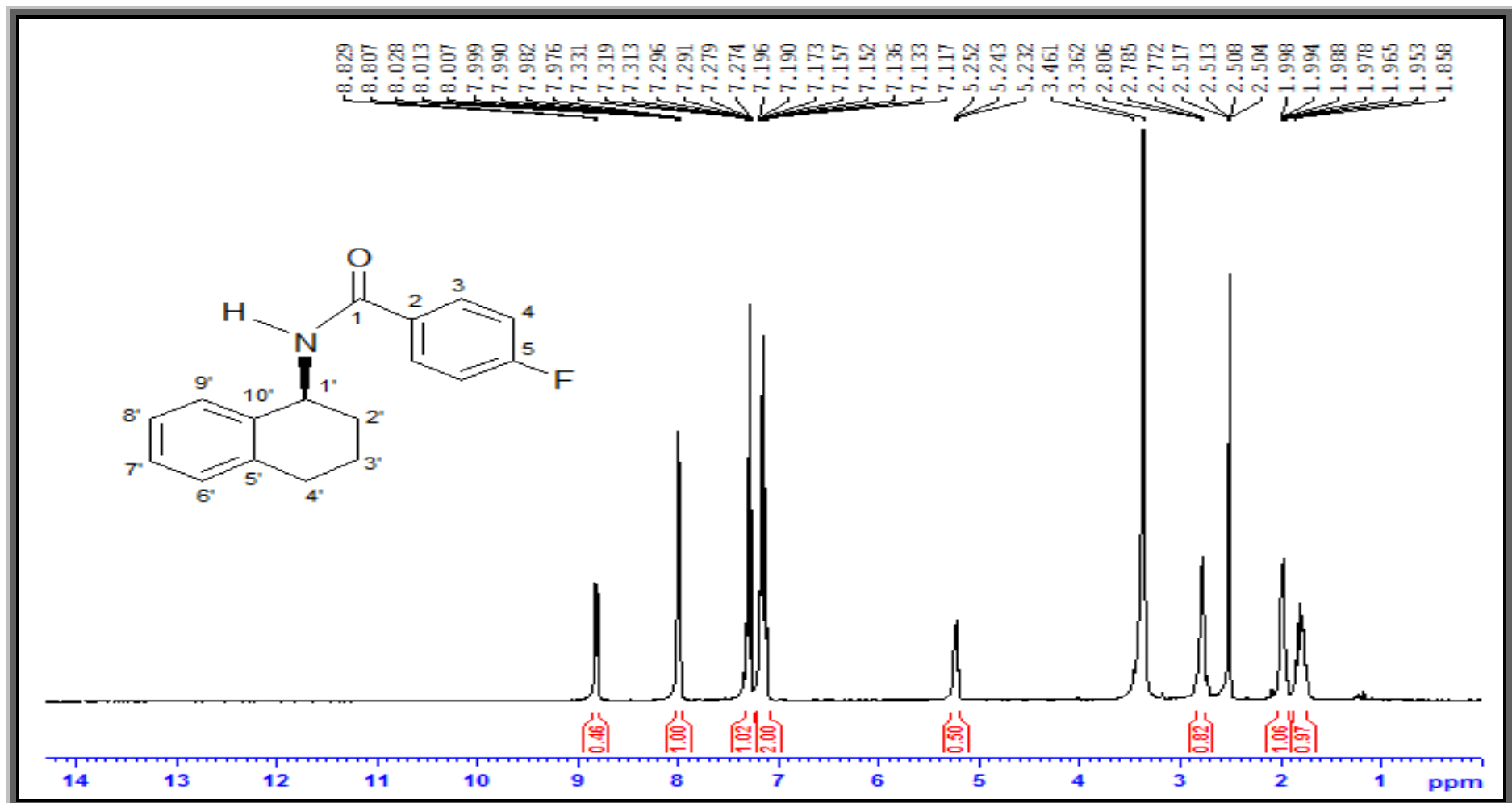
**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 270.0 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.82 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, -NH-); 7.99 (dd, 2H,  $J_1=8.4$ Hz,  $J_2=9.2$  Hz, H-4); 7.29 (t, 2H, H-3); 7.16-7.20 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.24 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.95-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.74-1.86 (m, 2H, H-3').

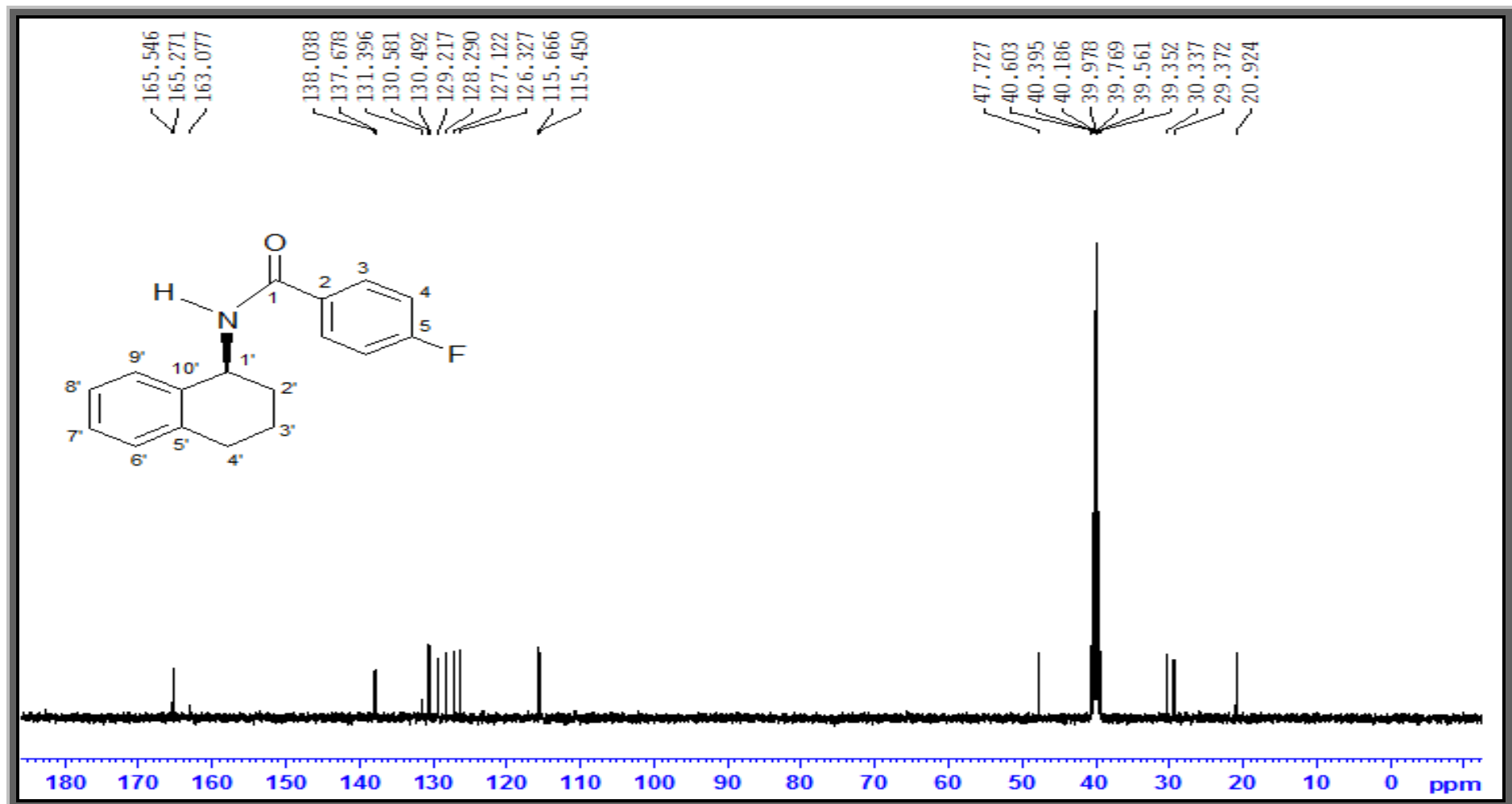
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.27 (-C=O, C-1); 163.08 (C-10'); 138.04 (C-5'); 137.68 (C-2); 130.49 (C-5); 129.22 (C-9'); 128.29 (C-4); 127.12 (C-3); 126.33 (C-8'); 115.67 (C-7'); 115.45 (C-6'); 47.73 (C-1'); 30.34 (C-2'); 29.37 (C-4'); 20.92 (C-3').



Şekil 4.14. Bileşik [1c]'nin FT IR spektrumu

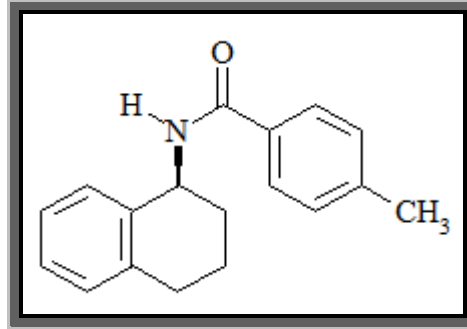


Şekil 4.15. Bileşik [1c]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



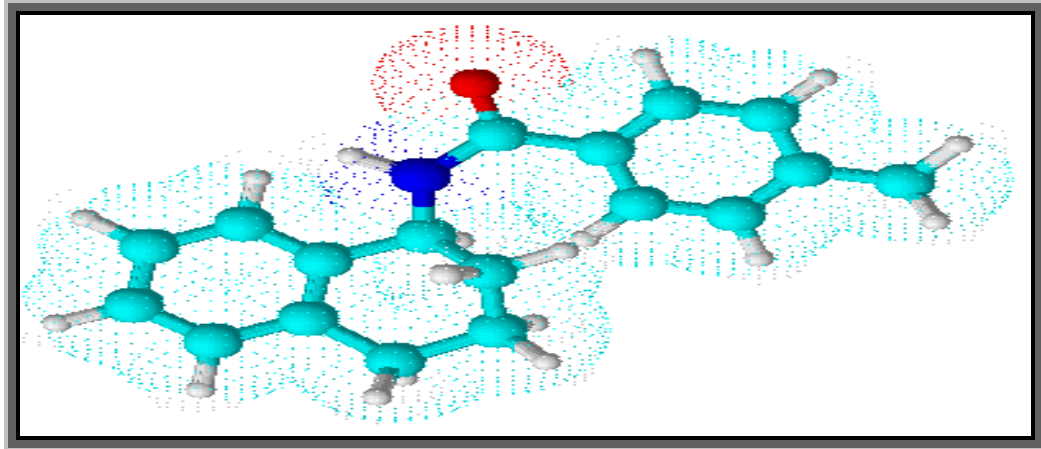
Şekil 4.16. Bileşik [1c]'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

#### 4.1.4. (S)-(+)-4-metil-[(N)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [1d] sentezi



Şekil 4.17. Bileşik [1d]'nin yapısal formülü

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.26 g (1.7 mmol) 4-metil-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [1d] bileşiği elde edildi. Verim %61. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 170-171°C.  $[\alpha]_D^{20} = -110$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, DMSO, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.18. Bileşik [1d]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.4.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :

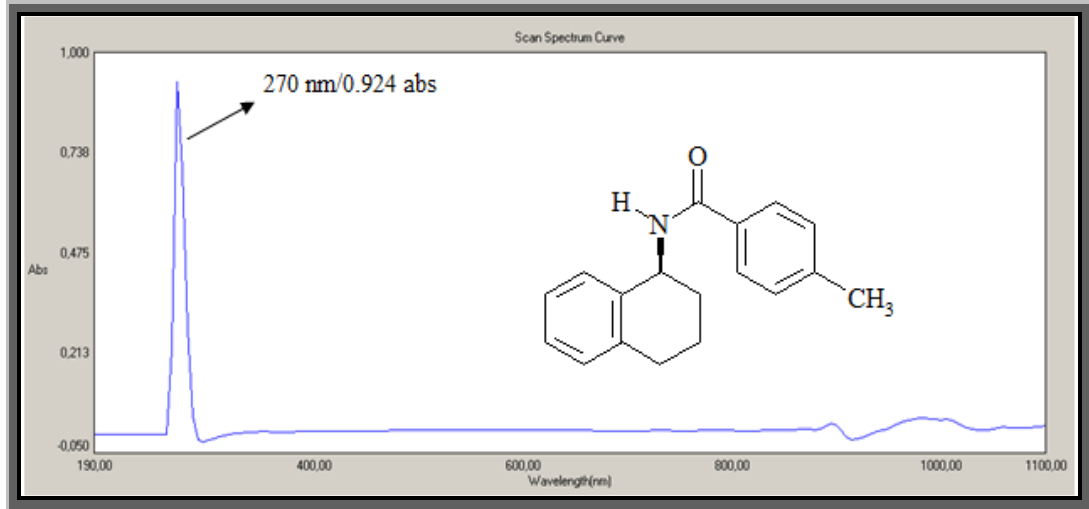
*Analiz* : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265.35 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28

*Bulunan* : C, 81.78; H, 6.88; N, 5.31



**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm):** 270 nm



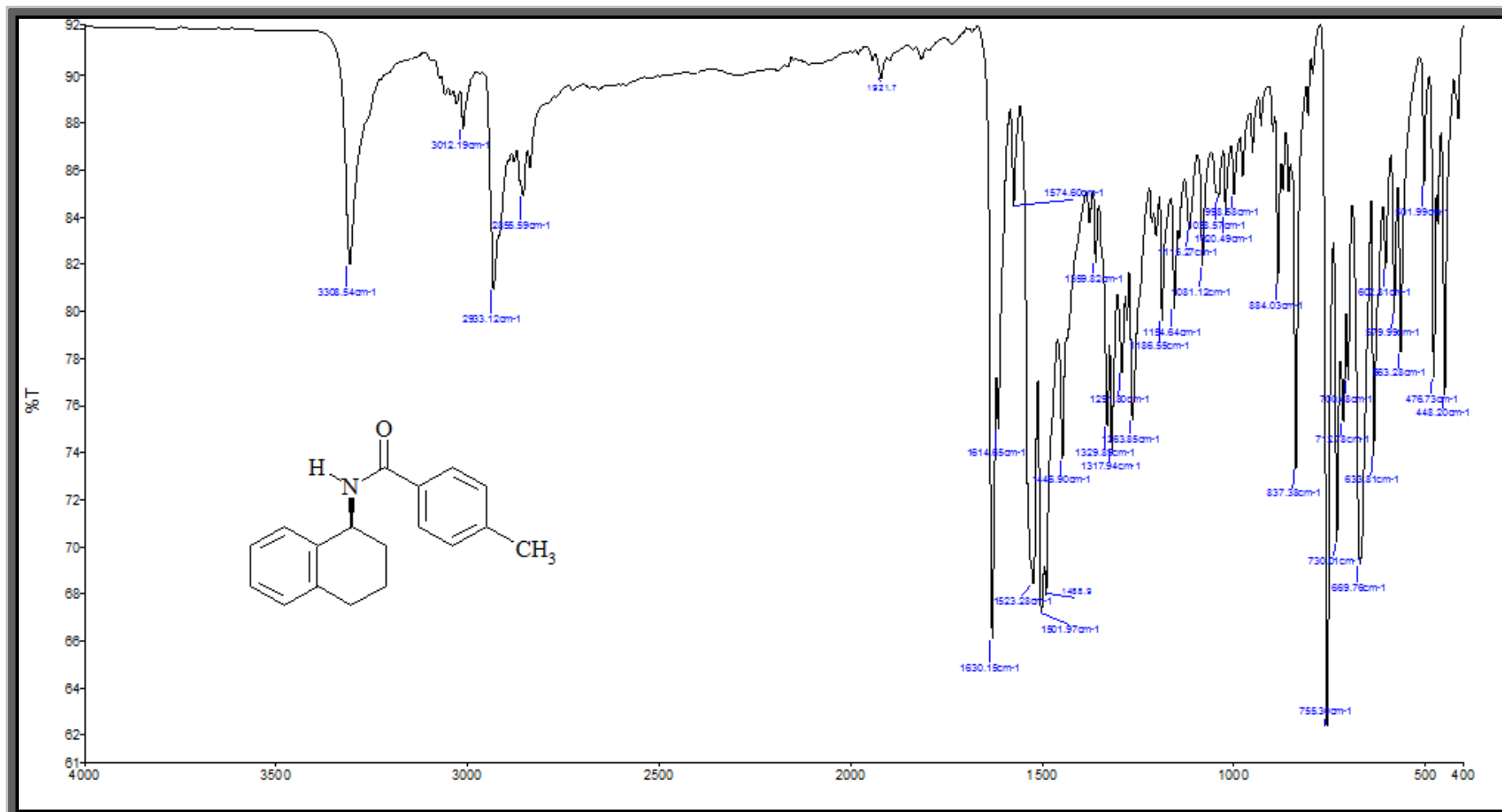
**Şekil 4.19.** Bileşik [1d]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) :** 3306 (N-H gerilme bandı); 3012 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2933, 2855 (alifatik C-H gerilme bandı ); 1630 (C=O gerilme bandı).

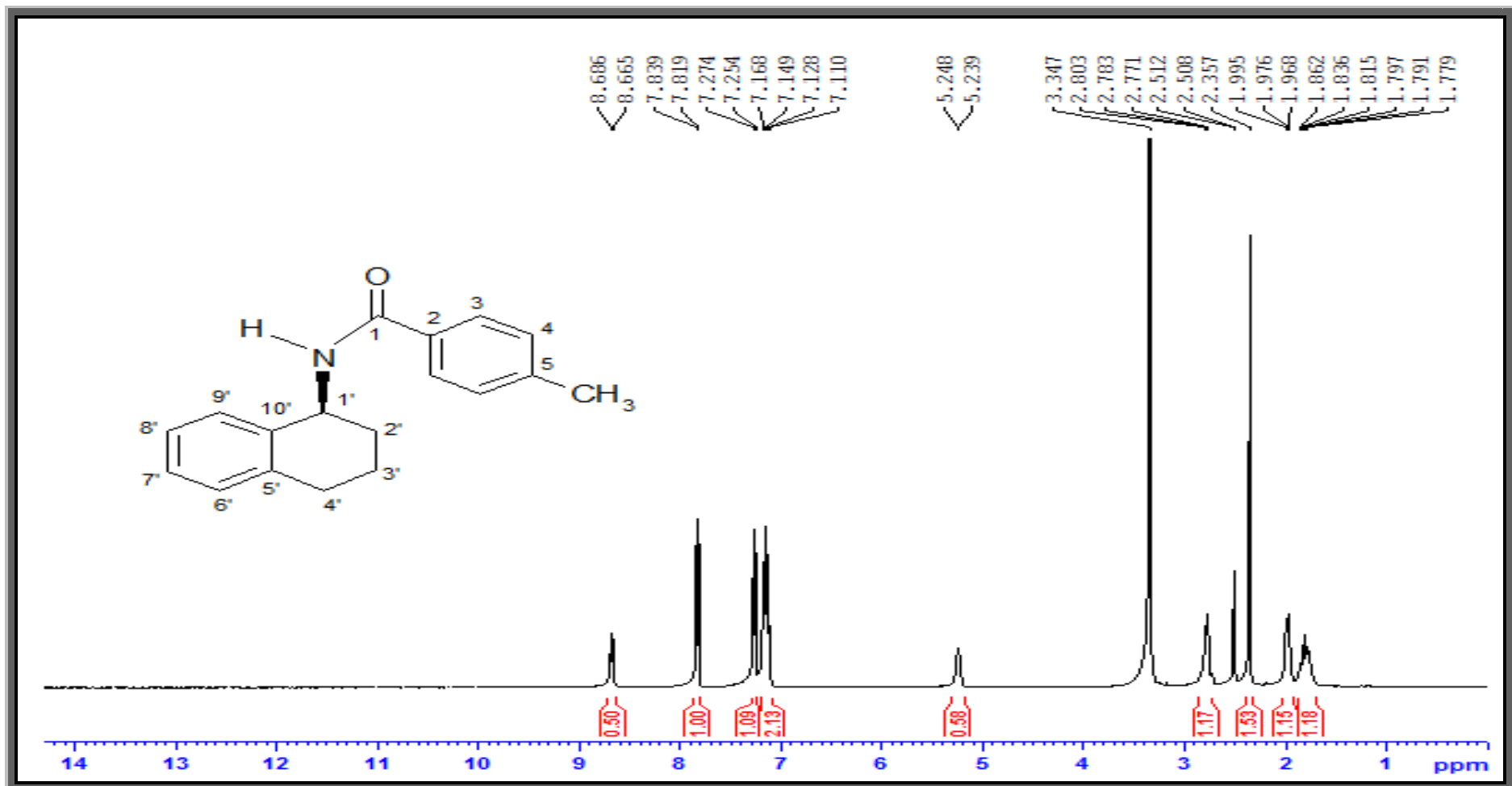
**EI-MS (m/z, negatif iyon modü):** 264.8 [M-H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.68 (d, 1H, *J*=8,4 Hz, -NH-); 7.83 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H-3); 7.27 (d, 2H, *J*=8.0 Hz); 7.11-7.17 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.26 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.98 (q, 2H, H-4'); 1.76-1.86 (m, 2H, H-3').

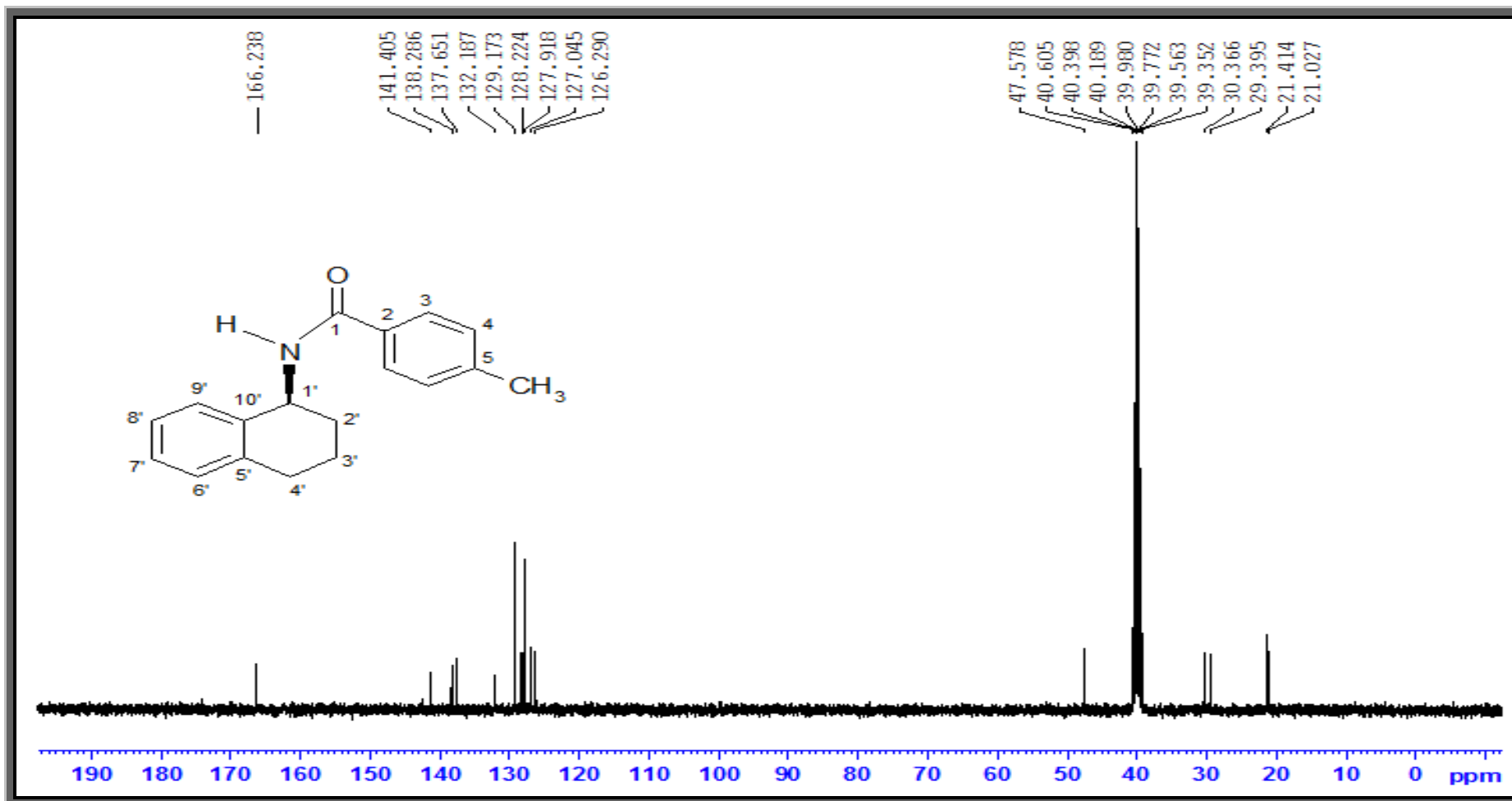
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 166.24 (-C=O, C-1); 141.41 (C-10'); 141.30 (C-5'); 138.29 (C-2); 137.65 (C-5); 132.19 (C-9'); 129.17 (C-4'); 128.22 (C-3); 127.92 (C-8'); 127.05 (C-7'); 126.29 (C-6'); 47.58 (C-1'); 30.37 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.41 (-CH<sub>3</sub>); 21.03 (C-3').



Şekil 4.20. Bileşik [1d]'nin FT IR spektrumu

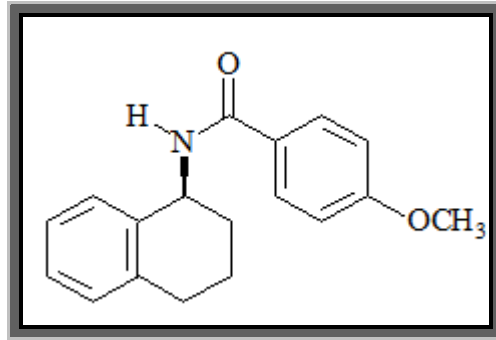


Şekil 4.21. Bileşik [1d]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



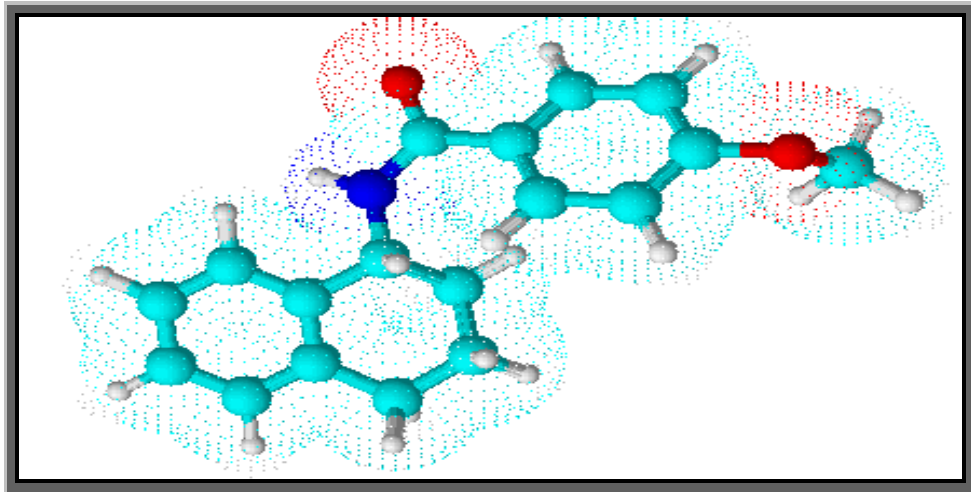
Şekil 4.22. Bileşik [1d]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**4.1.5. (S)-(+)-4-metoksi-[(N)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [1e] sentezi**



**Şekil 4.23.** Bileşik [1e]'nin yapısal formülü

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.29 g (1.7 mmol) 4-metoksi-benzoilklorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [1e] bileşiği elde edildi. Verim % 74. Beyaz renkli toz madde, e.n: 149-150°C.  $[\alpha]_D^{20} = -32$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



**Şekil 4.24.** Bileşik [1e]'nin moleküler model gösterimi

**4.1.5.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri**

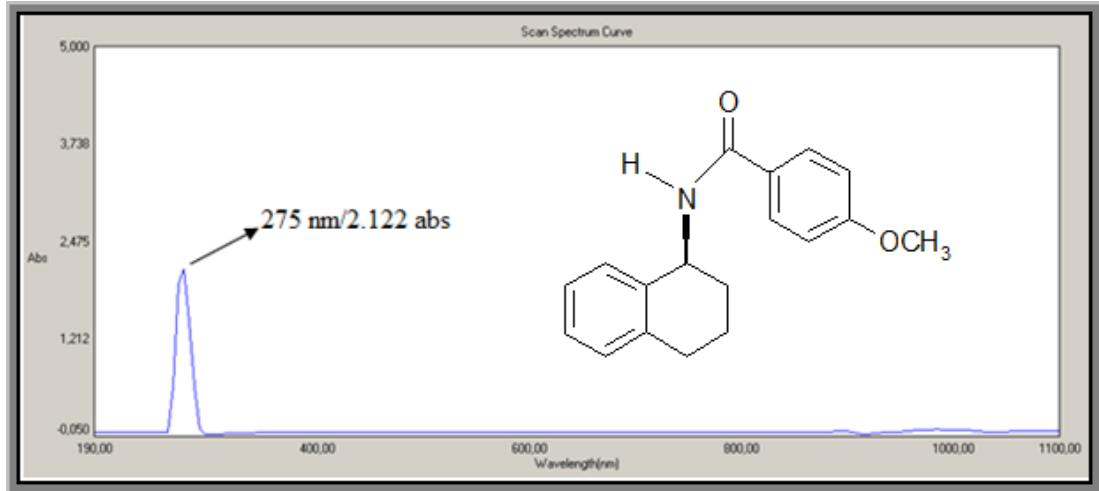
**Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :**

*Analiz* : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (281.35 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98

*Bulunan* : C, 76.43; H, 6.70; N, 4.90

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 275 nm**



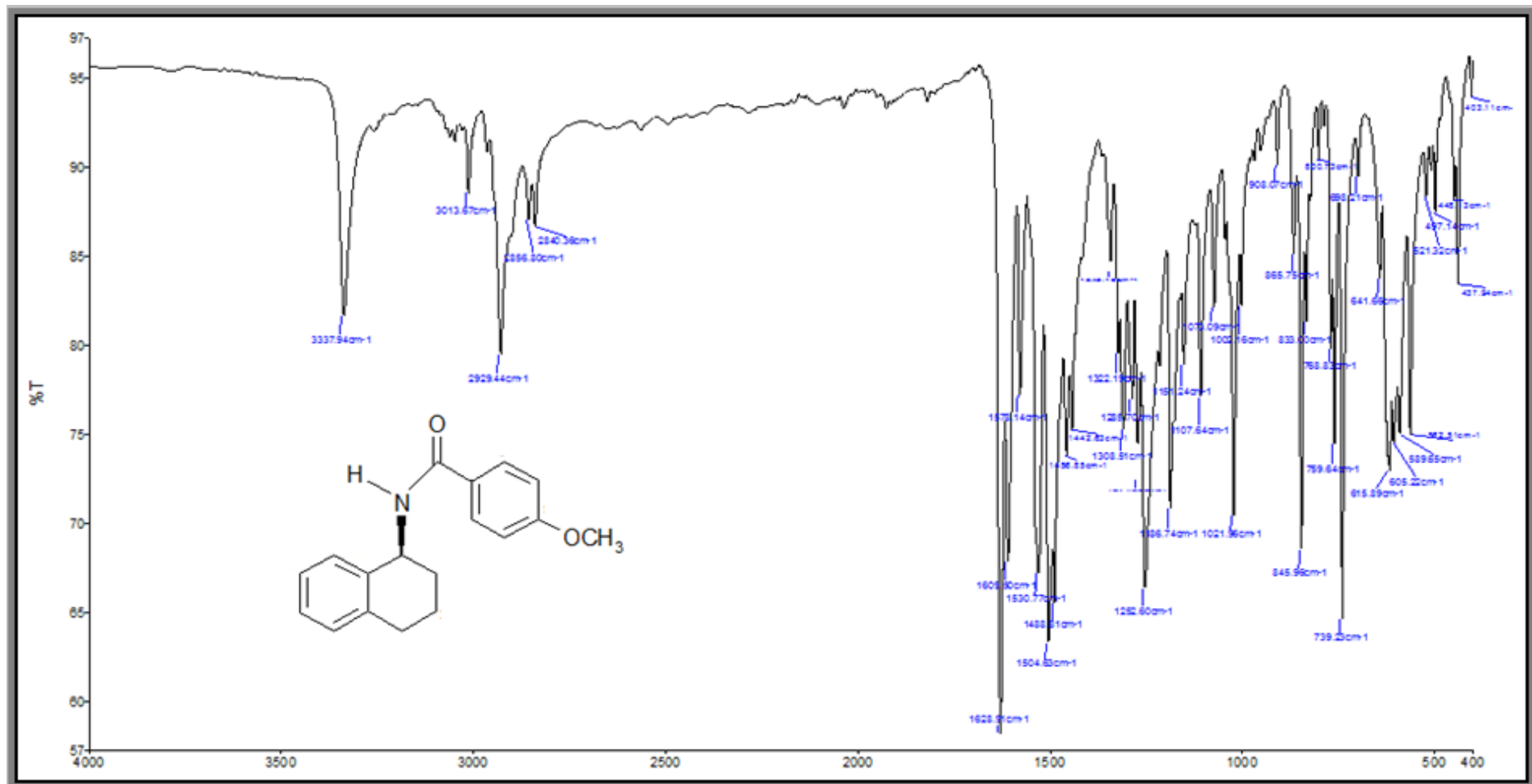
**Şekil 4.25.** Bileşik [1e]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3337 (N-H gerilme bandı); 3013 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2929, 2856, 2840 (alifatik C-H gerilme bandı); 1628 (C=O gerilme bandı).

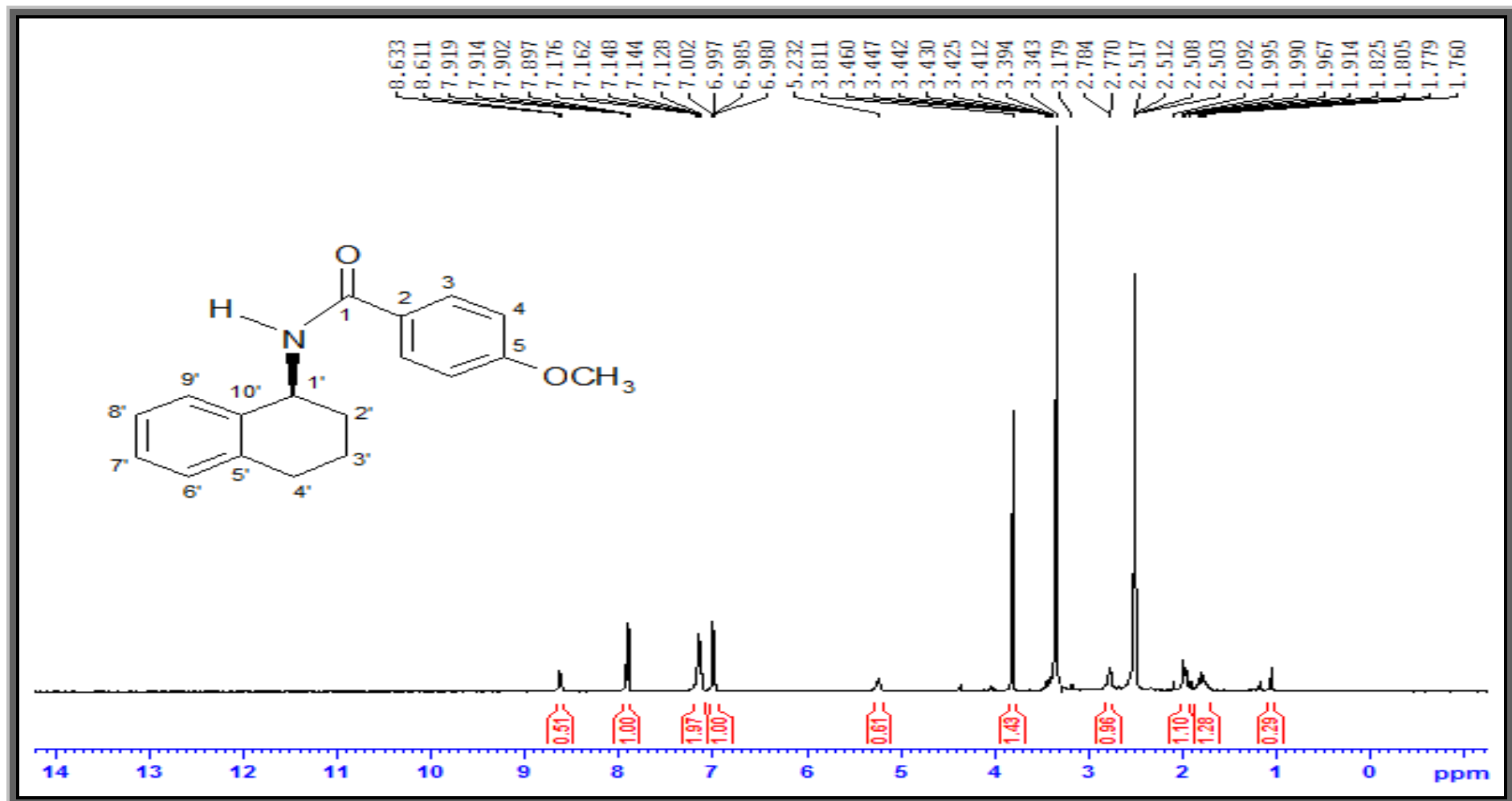
**EI-MS (m/z, negatif iyon modü):** 280.9 [M-H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.62 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz, -NH-); 7.92 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-3); 7.13-7.18 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 7.00 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-4); 5.23 (q, 1H, H-1'); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.78 (q, 2H, H-2'); 1.91-2.10 (m, 2H, H-4'); 1.76-1.83 (m, 2H, H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.81 (-C=O, C-1); 161.98 (C-10'); 138.40 (C-5'); 137.64 (C-2); 129.72 (C-5); 129.17 (C-9'); 128.23 (C-4); 127.16 (C-3); 127.02 (C-8'); 126.28 (C-7'); 113.84 (C-6'); 55.79 (OCH<sub>3</sub>); 47.55 (C-1'); 30.42 (C-2'); 29.41 (C-4'); 21.07 (C-3').

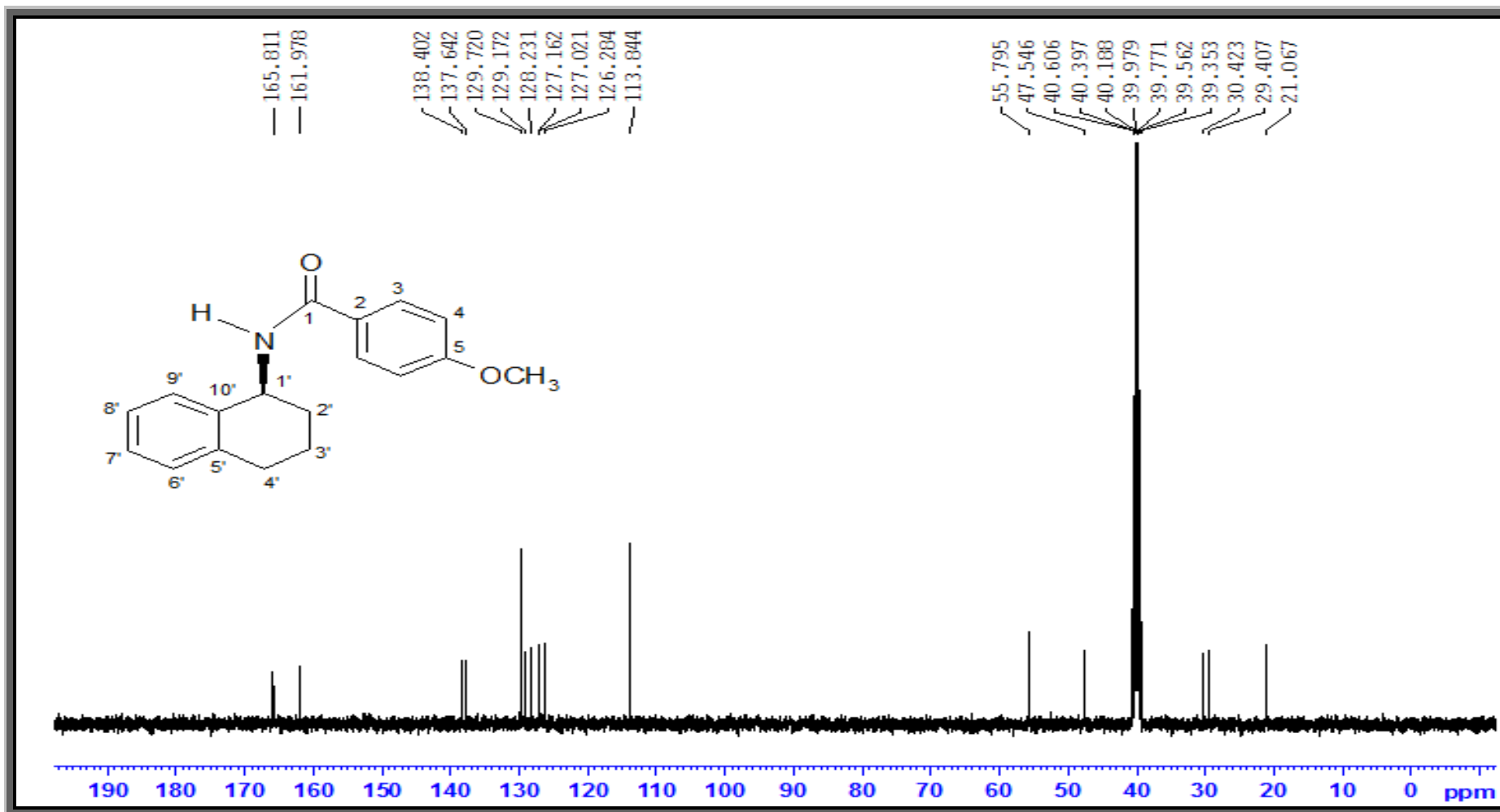


Şekil 4.26. Bileşik [1e]'nin FT IR spektrumu



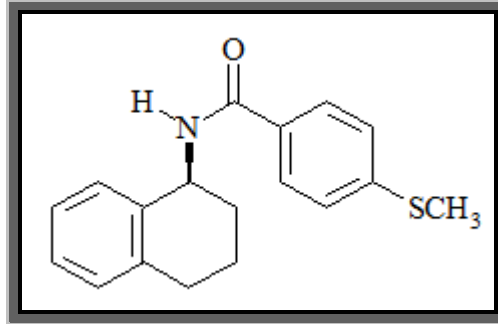
Şekil 4.27. Bileşik [1e]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu





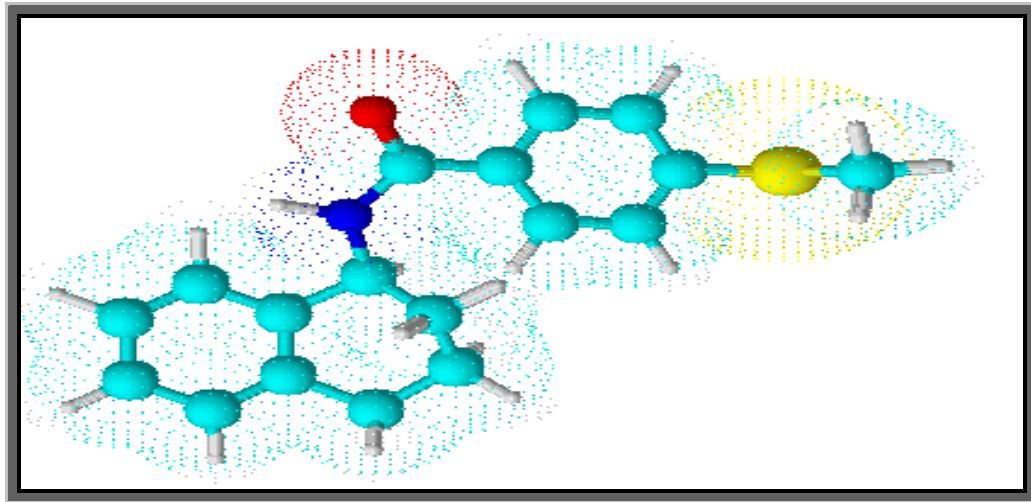
Şekil 4.28. Bileşik [1e]'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

#### 4.1.6. (S)-(+)-4-metilsülfonil-[(N)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [1f] Sentezi



Şekil 4.29. Bileşik [1f]'nin yapısal formülü

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.32 g (1.7 mmol) 4-metilsülfonilbenzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yönteme göre reaksiyona sokularak [1f] bileşiği elde edildi. Verim %71. Beyaz renkli toz madde, e.n: 191-192°C.  $[\alpha]_D^{20} = -36$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmso, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.30. Bileşik [1f]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.6.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

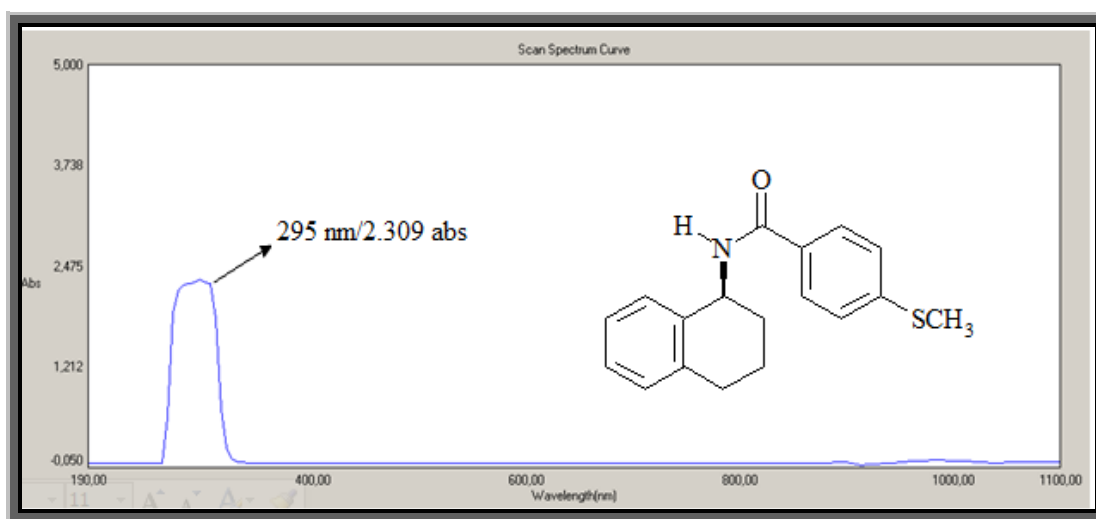
###### Elementel Analiz ( C, H, N, S tayini ) :

Analiz : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS (297.41 g/mol)

Hesaplanan : C, 72.69; H, 6.44; N, 4.71; S, 10.78

Bulunan : C, 72.36; H, 6.27; N, 4.68; S, 10.72

**UV (DMSO,  $\lambda_{\max}$ , nm):** 295 nm



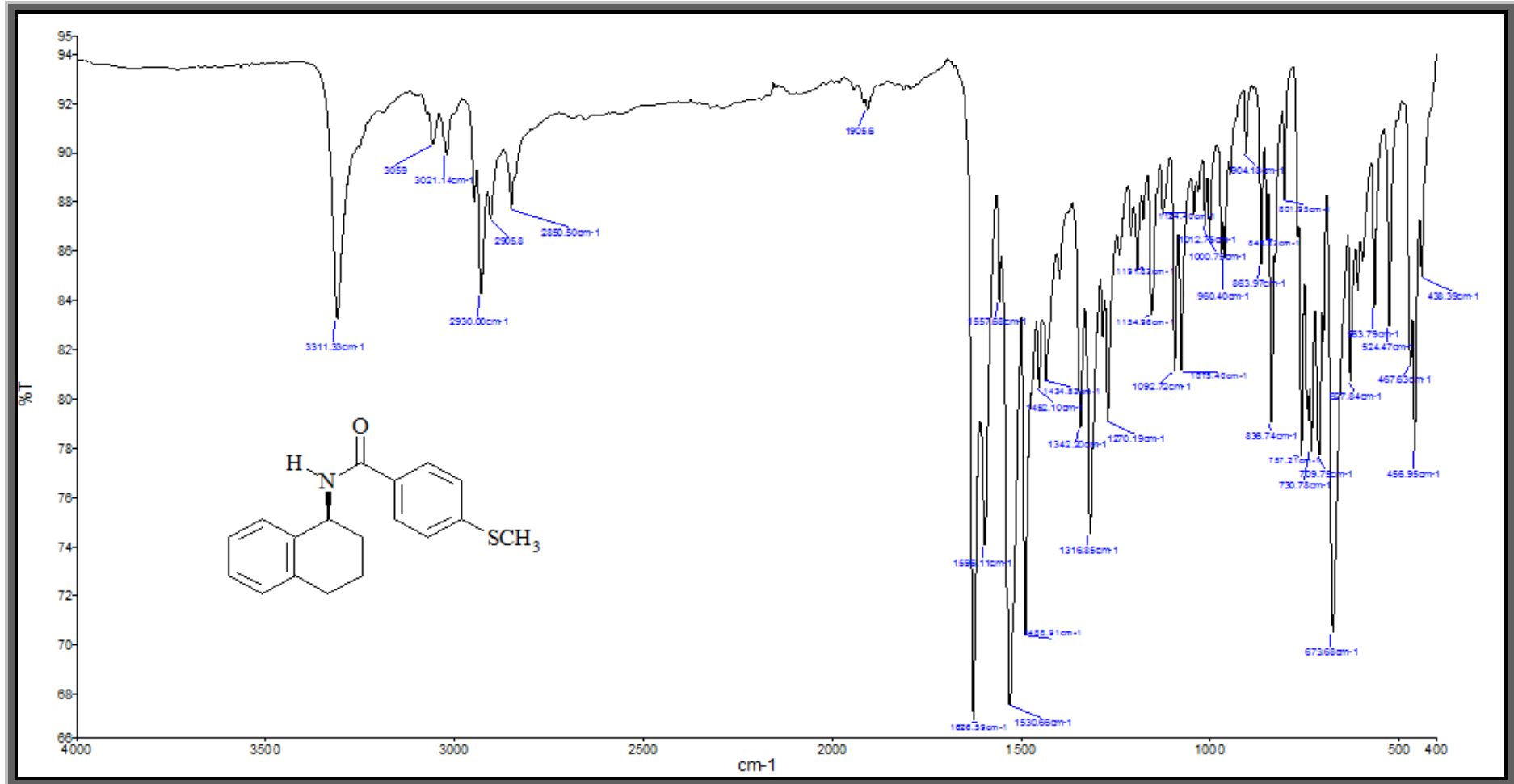
Şekil 4.31. Bileşik [1f]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3311 (N-H gerilme bandı); 3059, 3021 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2930, 2905, 2850 (alifatik C-H gerilme bandı); 1626 (C=O gerilme bandı).

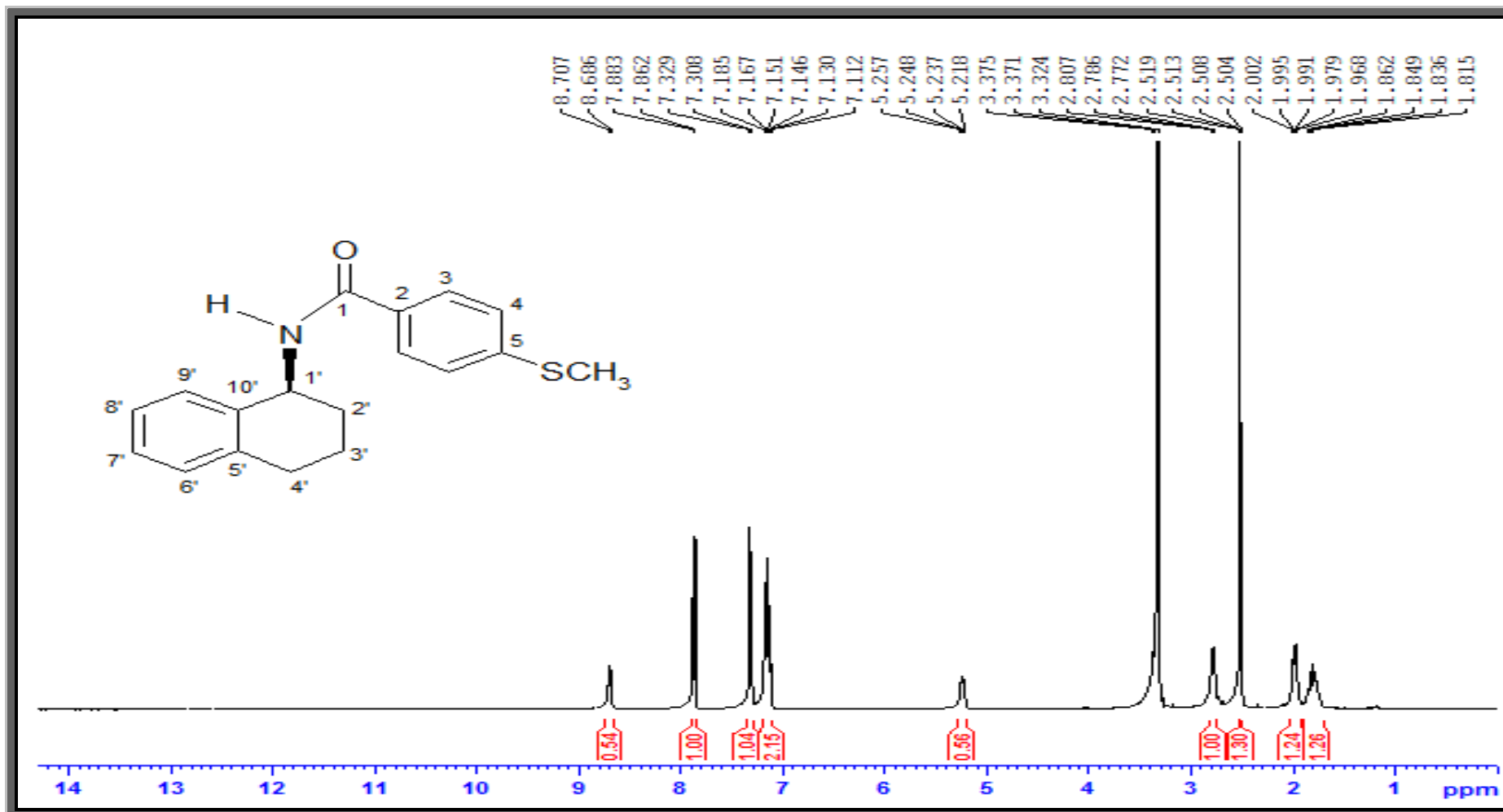
**EI-MS (m/z, negatif iyon modu):** 296.8 [M-H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.70 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , -NH-); 7.86 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ , H-3); 7.32 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ , H-5); 7.11-7.19 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.24 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 2.51 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 1.97-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.82-1.86 (m, 2H, H-3').

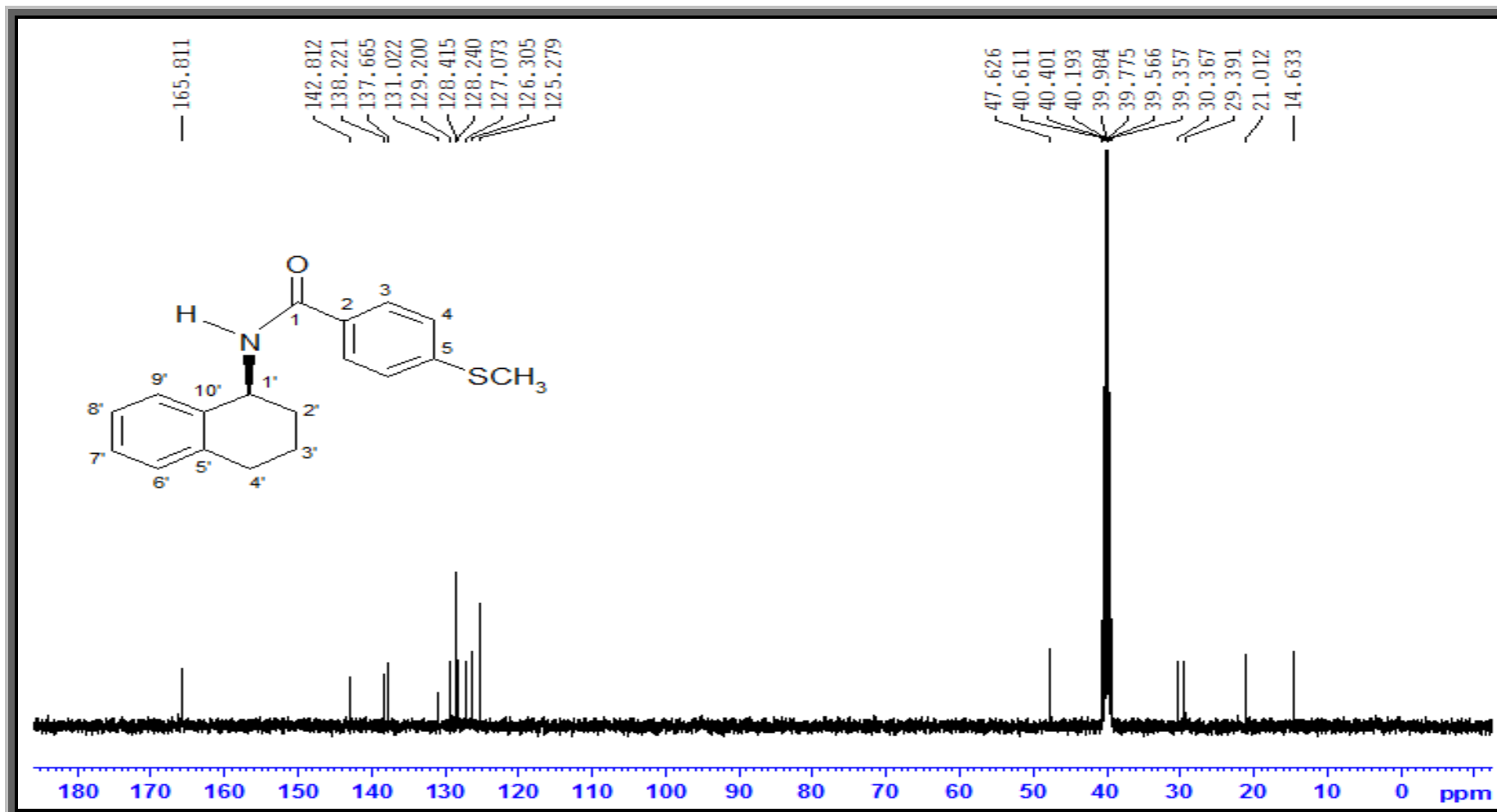
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.81 (-C=O, C-1); 142.81 (C-10'); 138.22 (C-5'); 137.67 (C-2); 131.02 (C-5); 129.20 (C-9'); 128.42 (C-4); 128.24 (C-3); 127.07 (C-8'); 126.31 (C-7'); 125.28 (C-6'); 47.63 (C-1'); 30.37 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.01 (C-3'); 14.63 (-SCH<sub>3</sub>).



Şekil 4.32. Bileşik [1f]'nin FT IR spektrumu

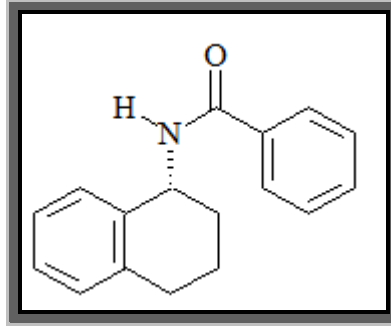


Şekil 4.33. Bileşik [1f]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



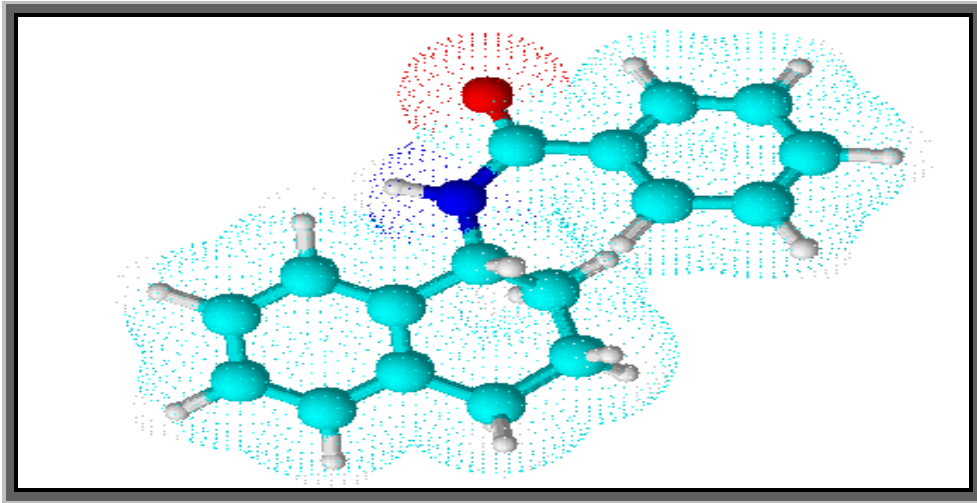
Şekil 4.34. Bileşik [1f]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.7. *R*-(-)-[(*N*)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamid [2a] Sentezi



Şekil 4.35. Bileşik [2a]'nin yapısal formülü

(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.24 g (1.7 mmol) benzoilklorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yönteme göre reaksiyona sokularak [2a] bileşiği elde edildi. Verim %61. Açık pembe renkli toz madde, e.n:159-160°C.  $[\alpha]_D^{20} = +64$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.36. Bileşik [2a]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.7.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

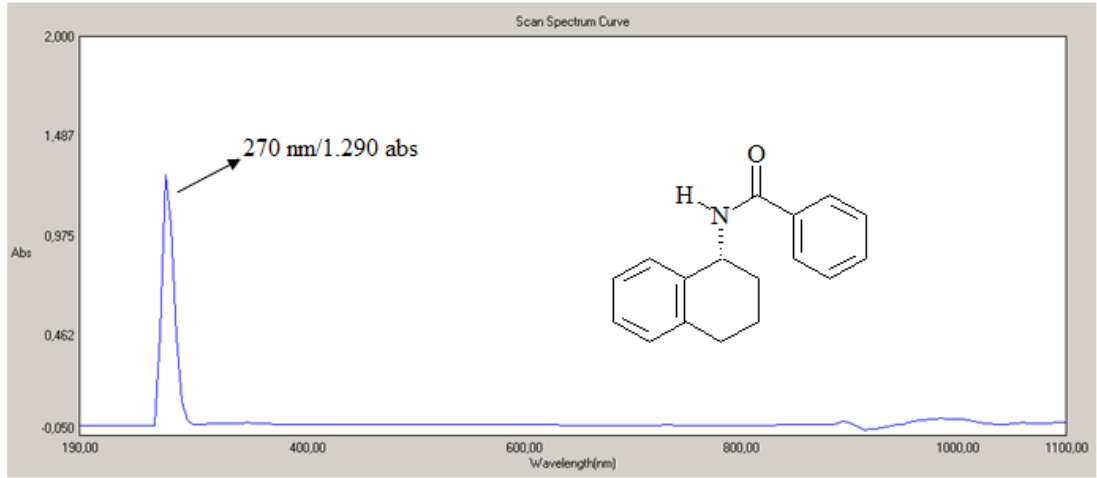
###### **Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :**

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO (251.33 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57

*Bulunan* : C, 80.79; H, 6.62; N, 5.52

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 270 nm**



**Şekil 4.37.** Bileşik [2a]'nın UV-Vis spektrumu

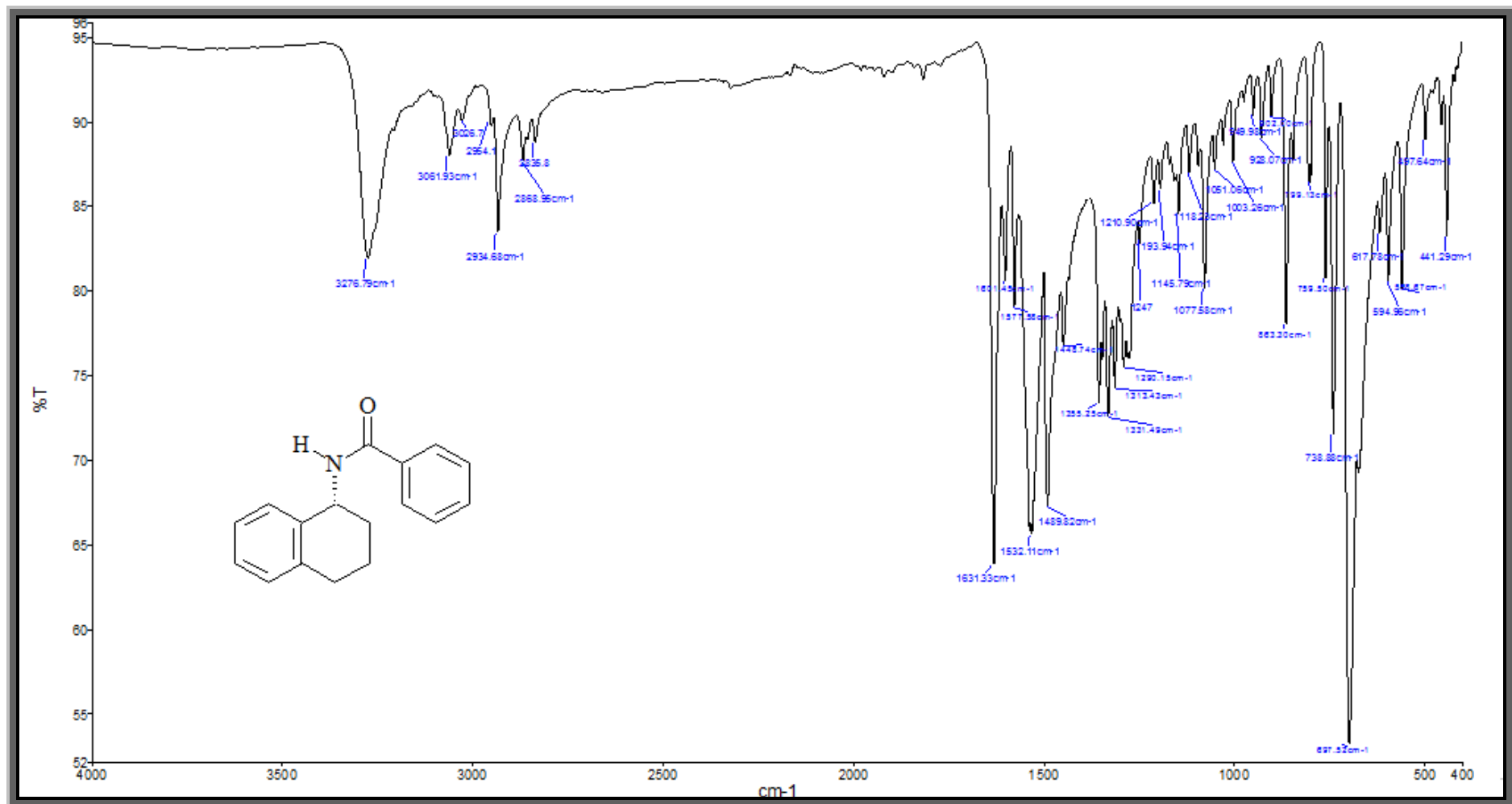
**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) :** 3276 (N-H gerilme bandı); 3061, 3026, 2954 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2934, 2868, 2835 (alifatik C-H gerilme bandı); 1631 (C=O gerilme bandı).

**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 251.9 [M]<sup>+</sup>

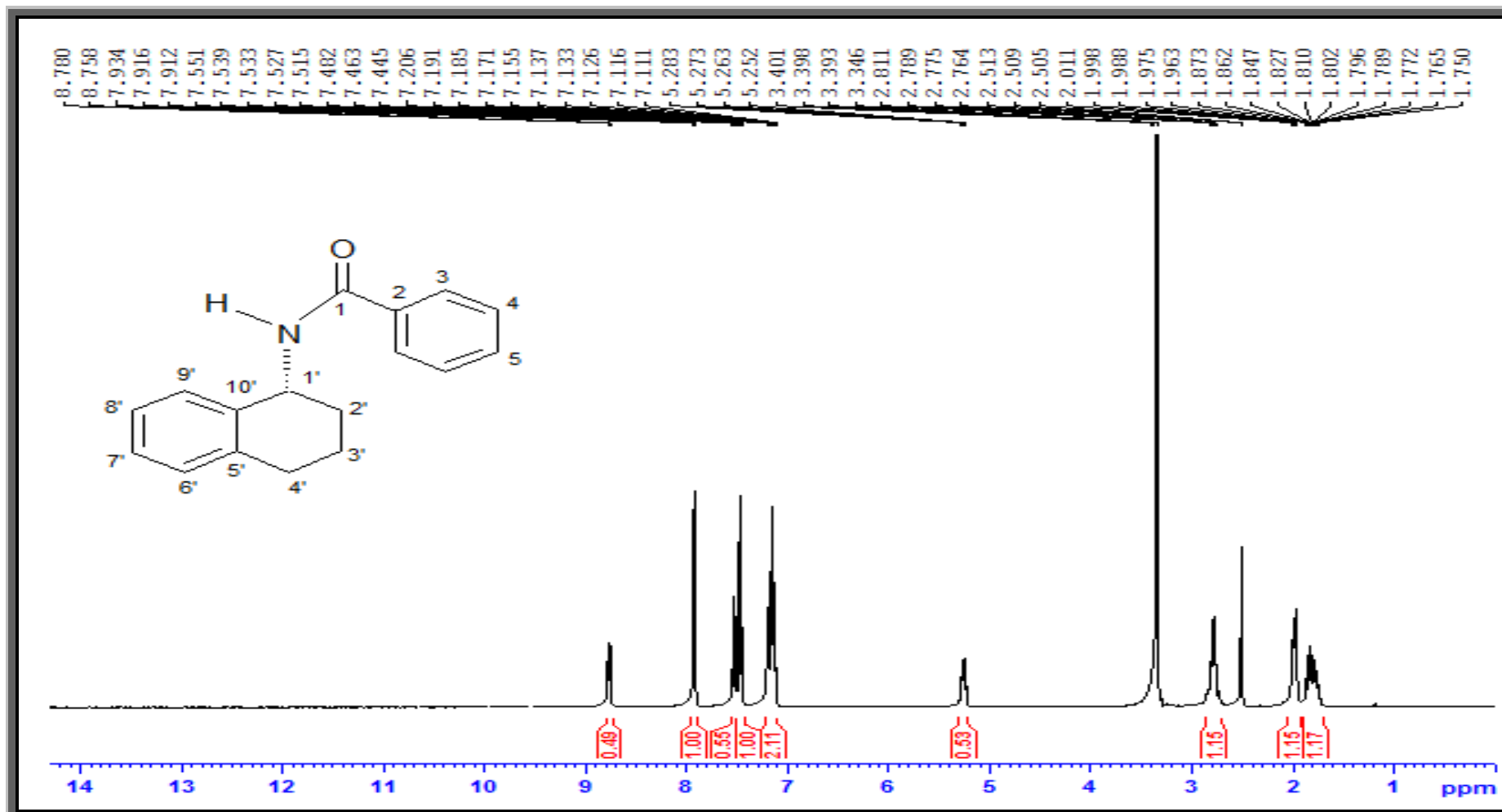
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.77 (d, 1H, *J*=8.8 Hz, -NH-); 7.92 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H-3); 7.53 (t, 1H, H-5); 7.46 (t, 2H, H-4); 7.13-7.21 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.27 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.94-2.09 (m, 2H, H-4'); 1.72-1.87 (m, 2H, H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 166.36 (-C=O, C-1); 138.18(C-10'); 137.67 (C-5'); 134.98 (C-2); 131.59 (C-5); 129.20 (C-9'); 128.66 (C-4); 128.24 (C-3); 127.89 (C-8'); 127.08 (C-7'); 126.31 (C-6'); 47.66 (C-1'); 30.35 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.01 (C-3').

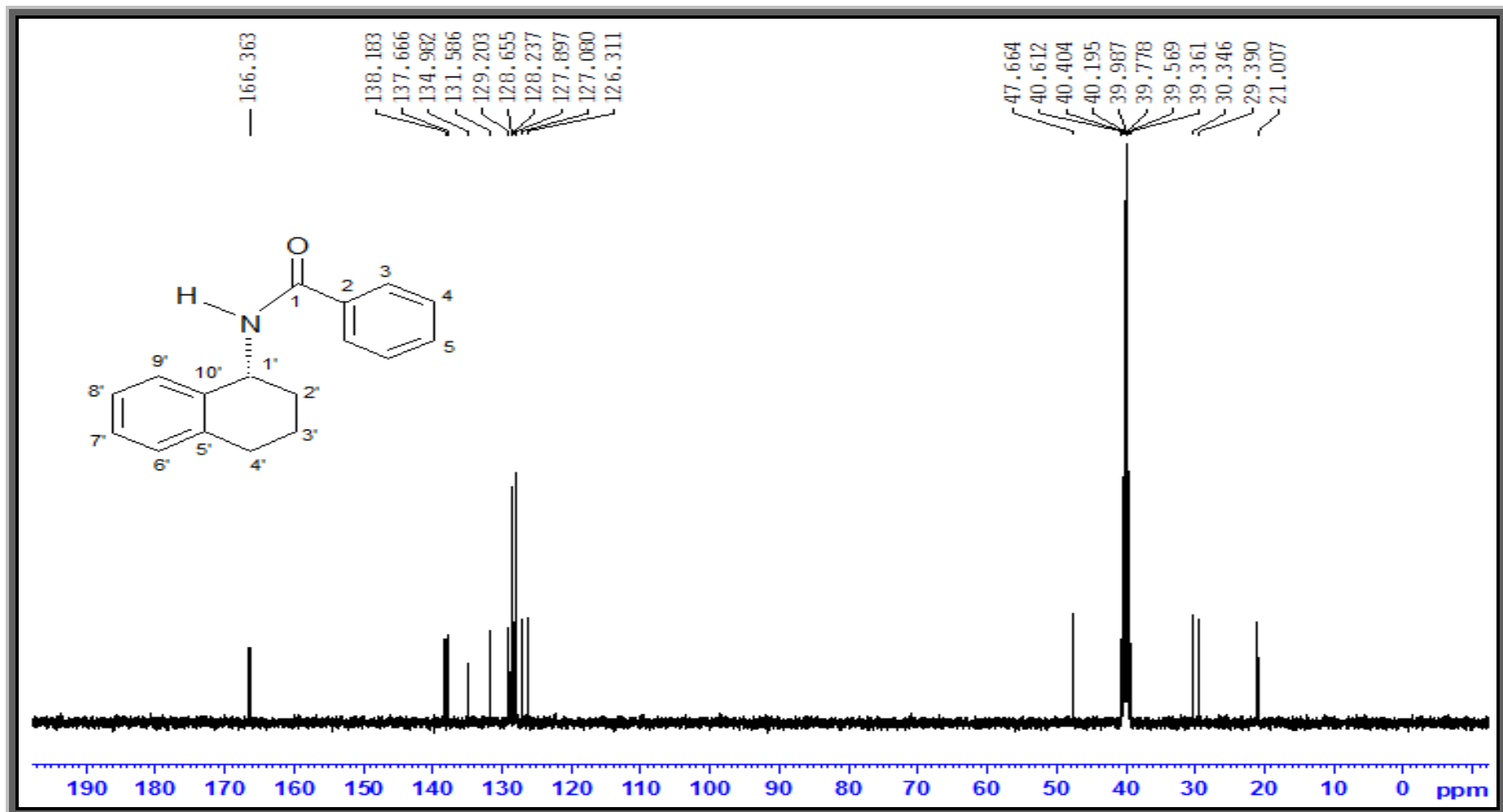




Şekil 4.38. Bileşik [2a]'nın FT IR spektrumu

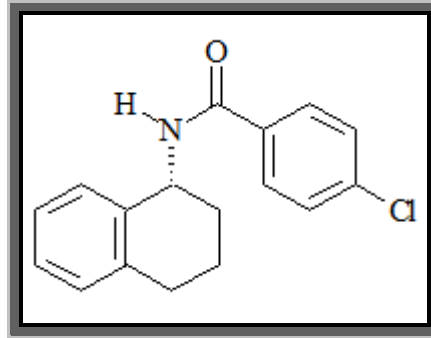


Şekil 4.39. Bileşik [2a]'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu



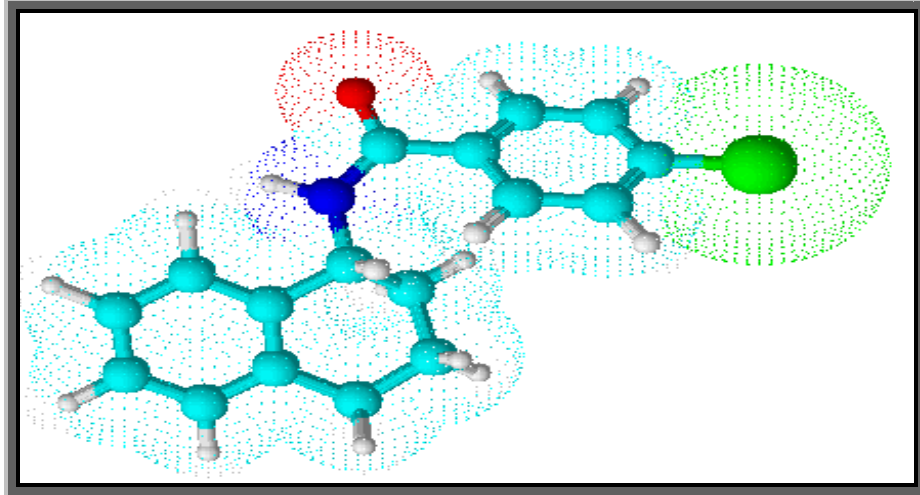
Şekil 4.40. Bileşik [2a]'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.8. *R*-(-)-4-kloro-[(*N*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid [2b] Sentezi



Şekil 4.41. Bileşik [2b]'nin yapısal formülü

(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.24 g (1.7 mmol) 4-kloro-benzoilklorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [2b] bileşiği elde edildi. Verim %65. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 175-176°C.  $[\alpha]_D^{20} = +112$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



Şekil 4.42. Bileşik [2b]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.8.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

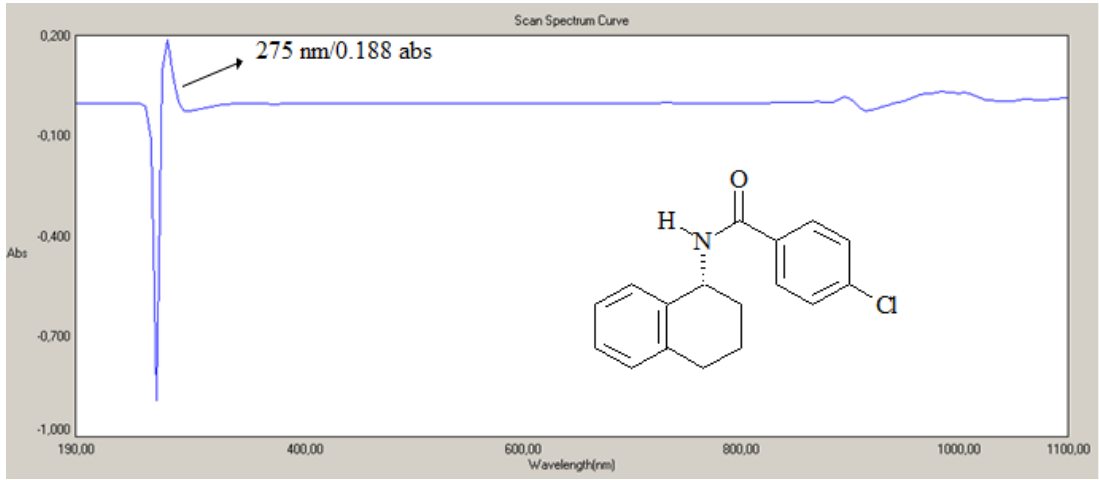
###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO (285.77 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 71.45; H, 5.64; N, 4.90

*Bulunan* : C, 71.76; H, 5.28; N, 4.81

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 275 nm**



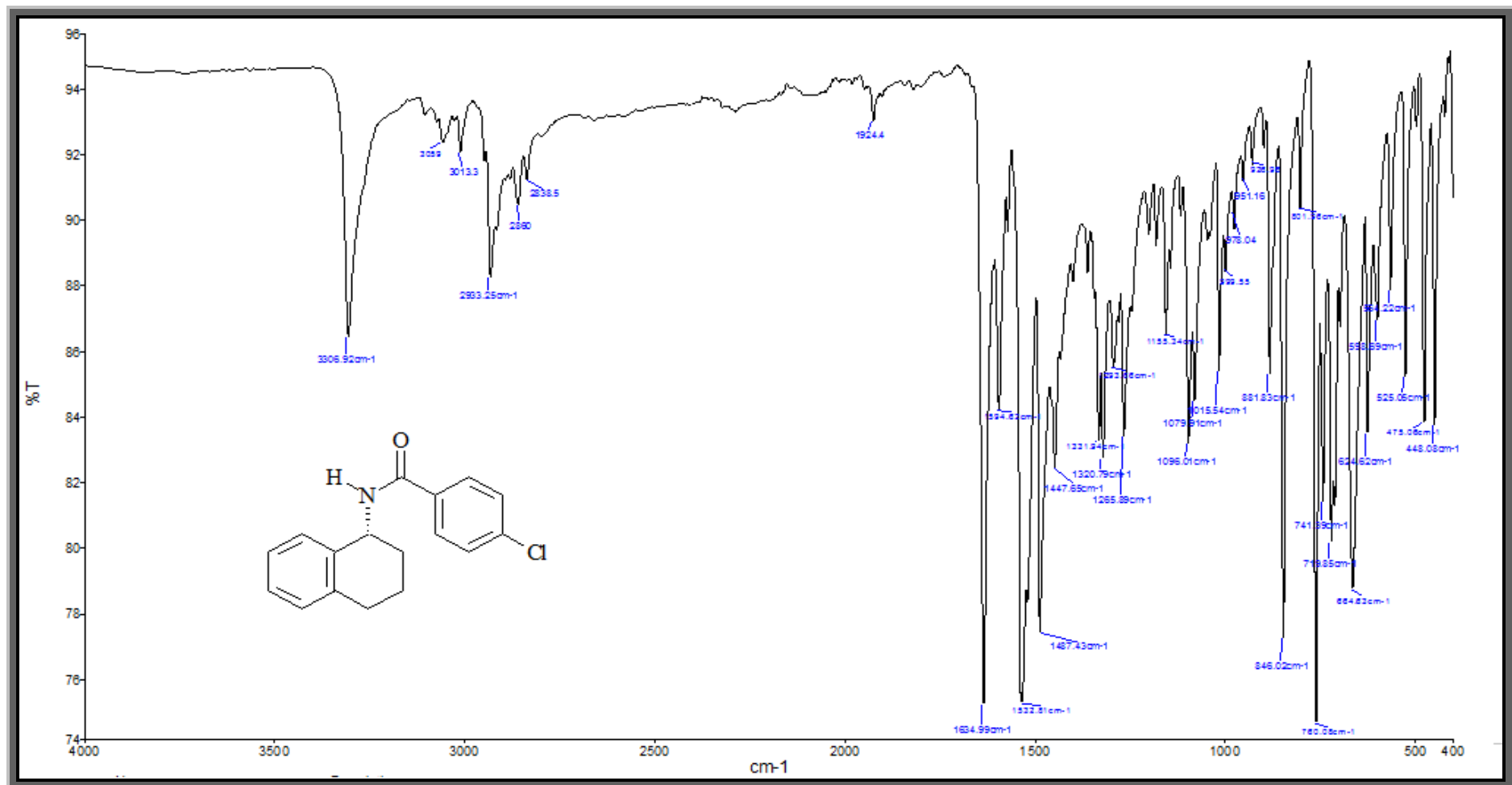
**Şekil 4.43.** Bileşik [2b]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3306 (N-H gerilme bandı); 3059, 3013 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2933, 2860, 2838 (alifatik C-H gerilme bandı); 1634 (C=O gerilme bandı).

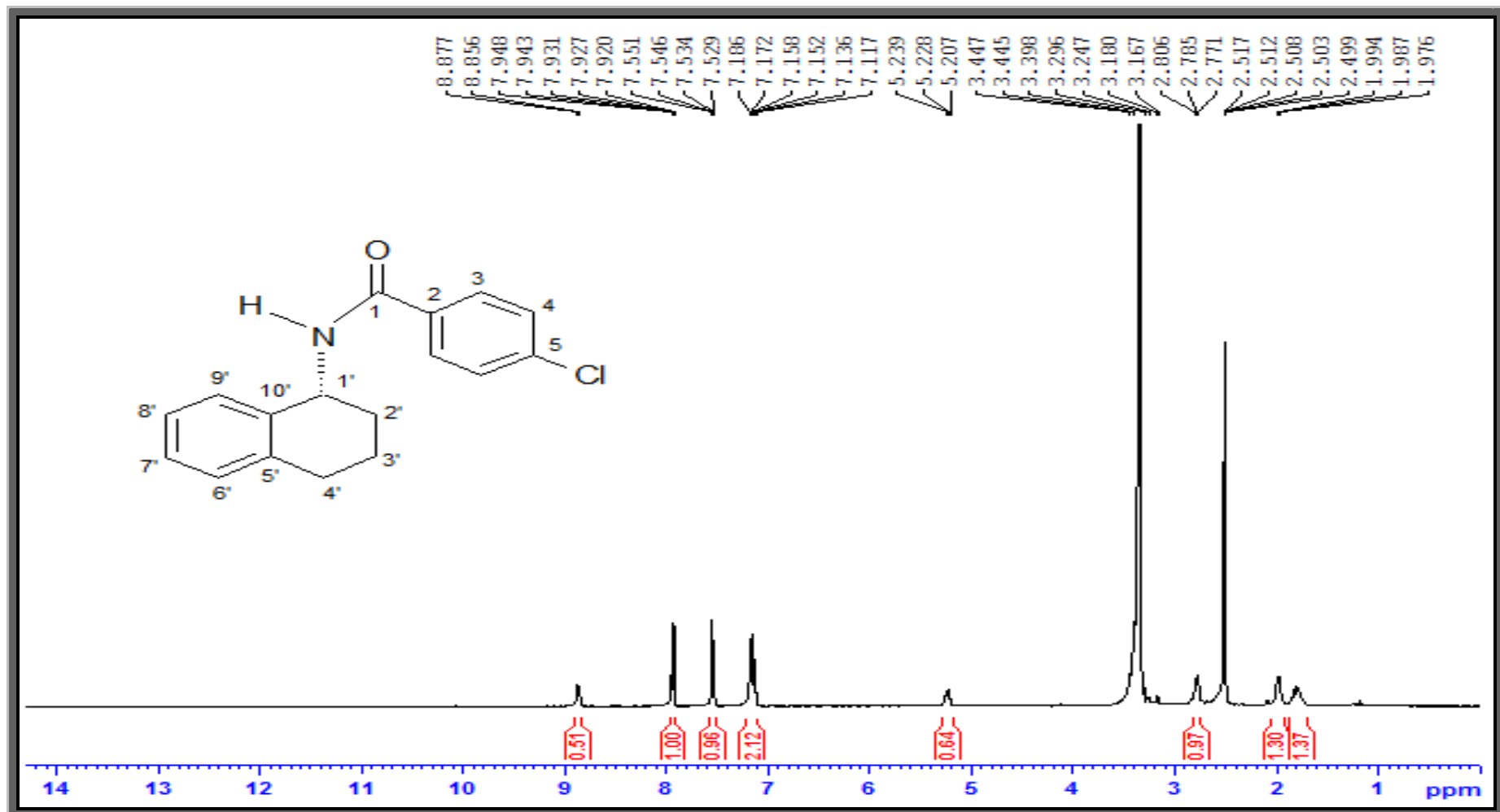
**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 286.7 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)** : 8.87 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, -NH-); 7.93 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H-3); 7.54 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H-5); 7.12-7.19 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.23 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.95-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.74-1.86 (m, 2H, H-3').

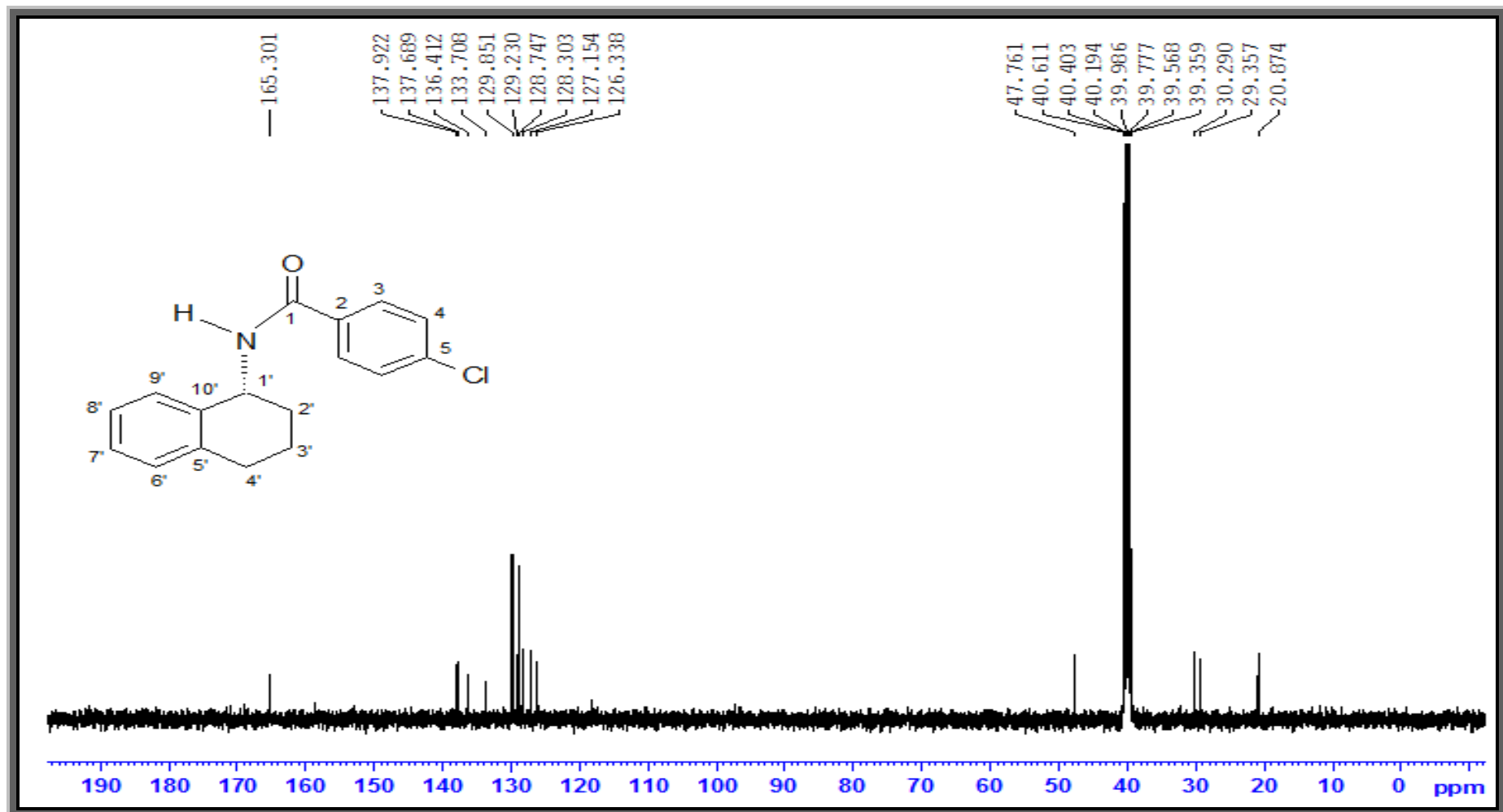
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)** : 165.30 (-C=O, C-1); 137.92 (C-10'); 137.69 (C-5'); 136.41 (C-2); 133.71 (C-5); 129.85 (C-9'); 129.23 (C-4); 128.75 (C-3); 128.30 (C-8'); 127.15 (C-7'); 126.34 (C-6'); 47.76 (C-1'); 30.29 (C-2'); 29.36 (C-4'); 20.87 (C-3').



Şekil 4.44. Bileşik [2b]'nin FT IR spektrumu



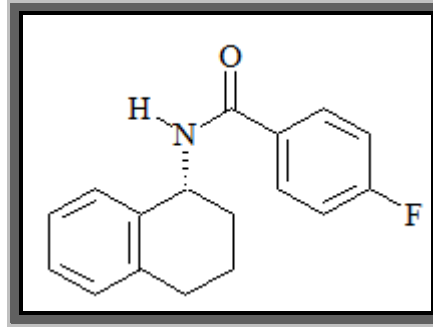
Şekil 4.45. Bileşik [2b]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.46. Bileşik [2b]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

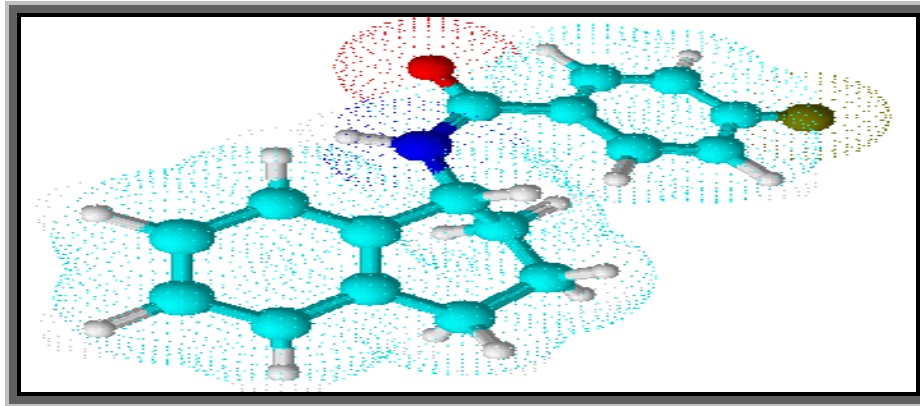


#### 4.1.9. *R*-(-)-4-floro-[(*N*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [2c] Sentezi



Şekil 4.47. Bileşik [2c]'nin yapısal formülü

(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.27 g (1.7 mmol) 4-floro-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyona sokularak [2c] bileşiği elde edildi. Verim %70. Kahverengi renkli toz madde, e.n:130-131°C.  $[\alpha]_D^{20} = +72$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.



Şekil 4.48. Bileşik [2c]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.9.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

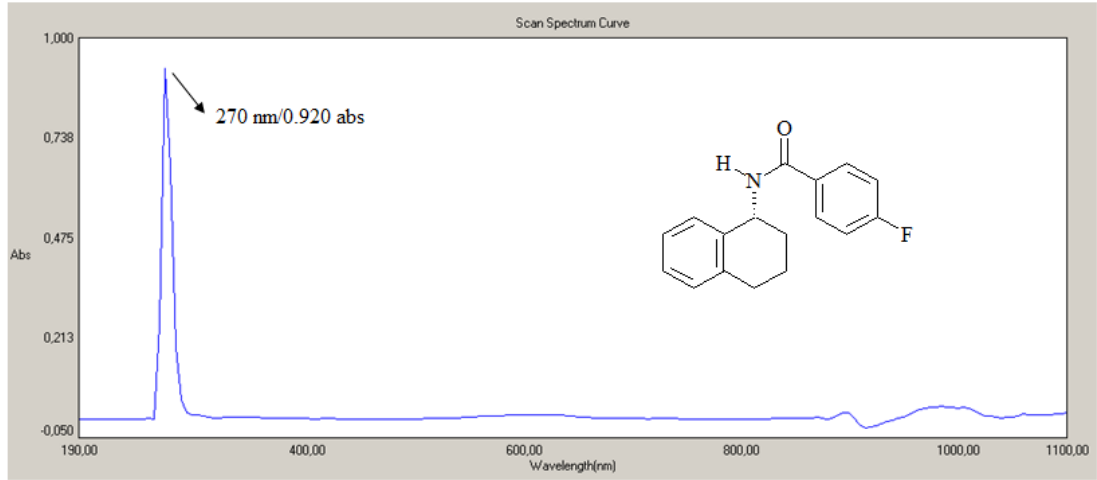
###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :

*Analiz* : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO (269.31 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 75.82; H, 5.99; N, 5.20

*Bulunan* : C, 74.90; H, 5.76; N, 4.94

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{maks}}$ , nm): 270 nm**



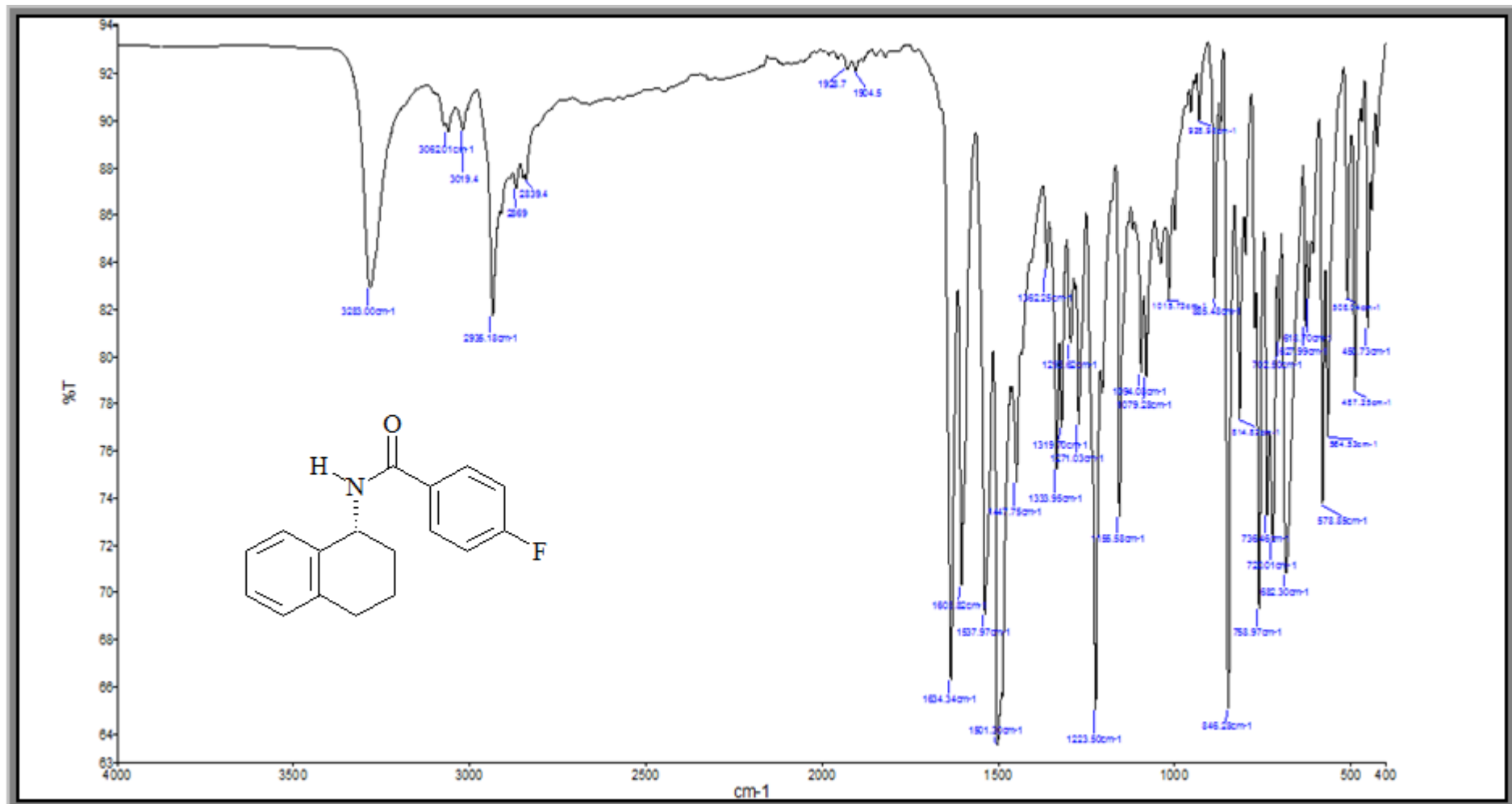
**Şekil 4.49.** Bileşik [2c]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3283 (N-H gerilme bandı); 3062, 3019 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2935, 2869, 2839 (alifatik C-H gerilme bandı ); 1634 (C=O gerilme bandı).

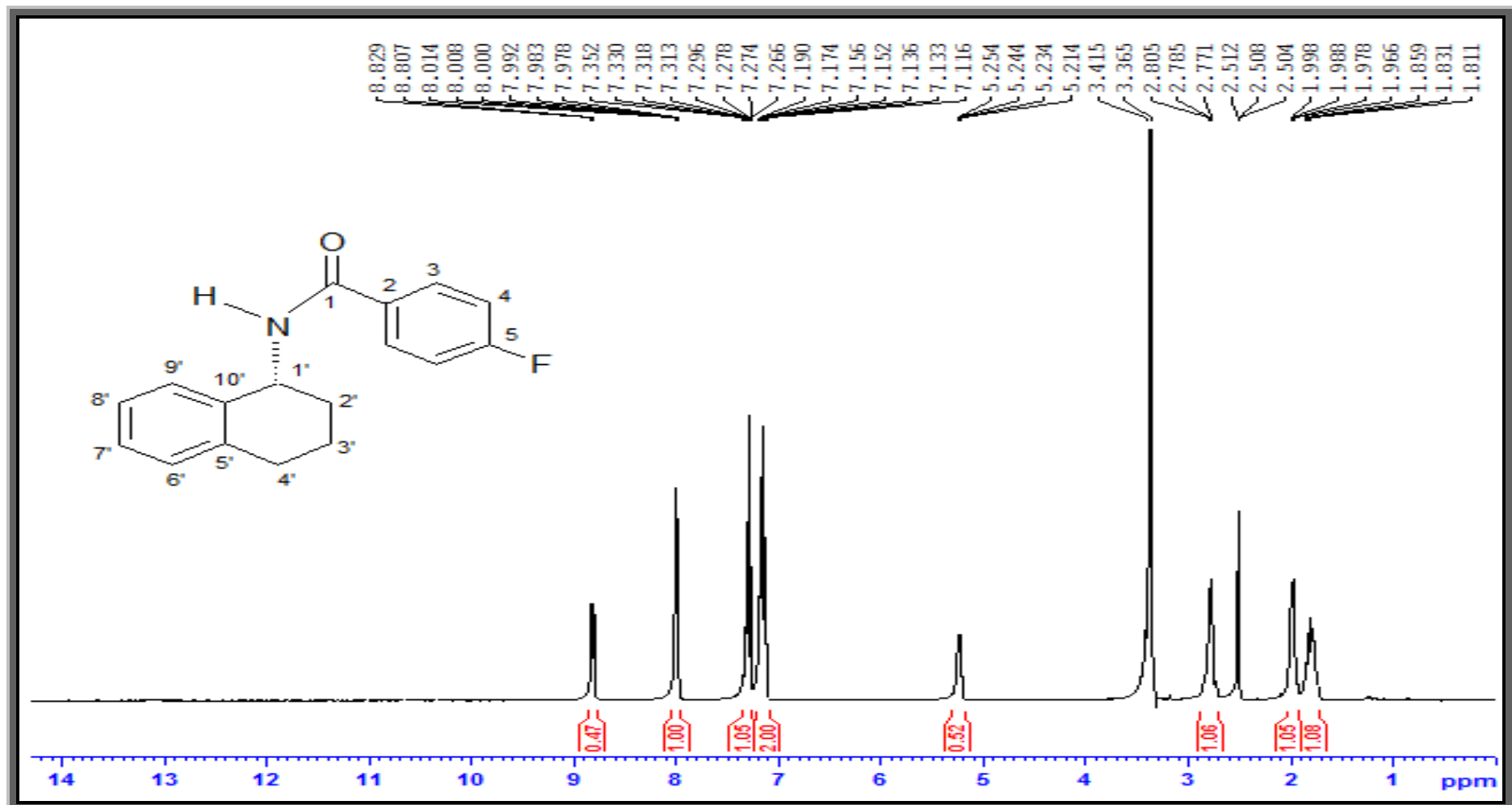
**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 270.2 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)** : 8.82 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , -NH-); 7.99 (dd, 2H,  $J_1=8.8\text{ Hz}$ ,  $J_2=8.8\text{ Hz}$ , H-4); 7.29 (t, 2H, H-3); 7.12-7.19 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.23 (q, 1H, H-1'); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.97-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.77-1.86 (m, 2H, H-3').

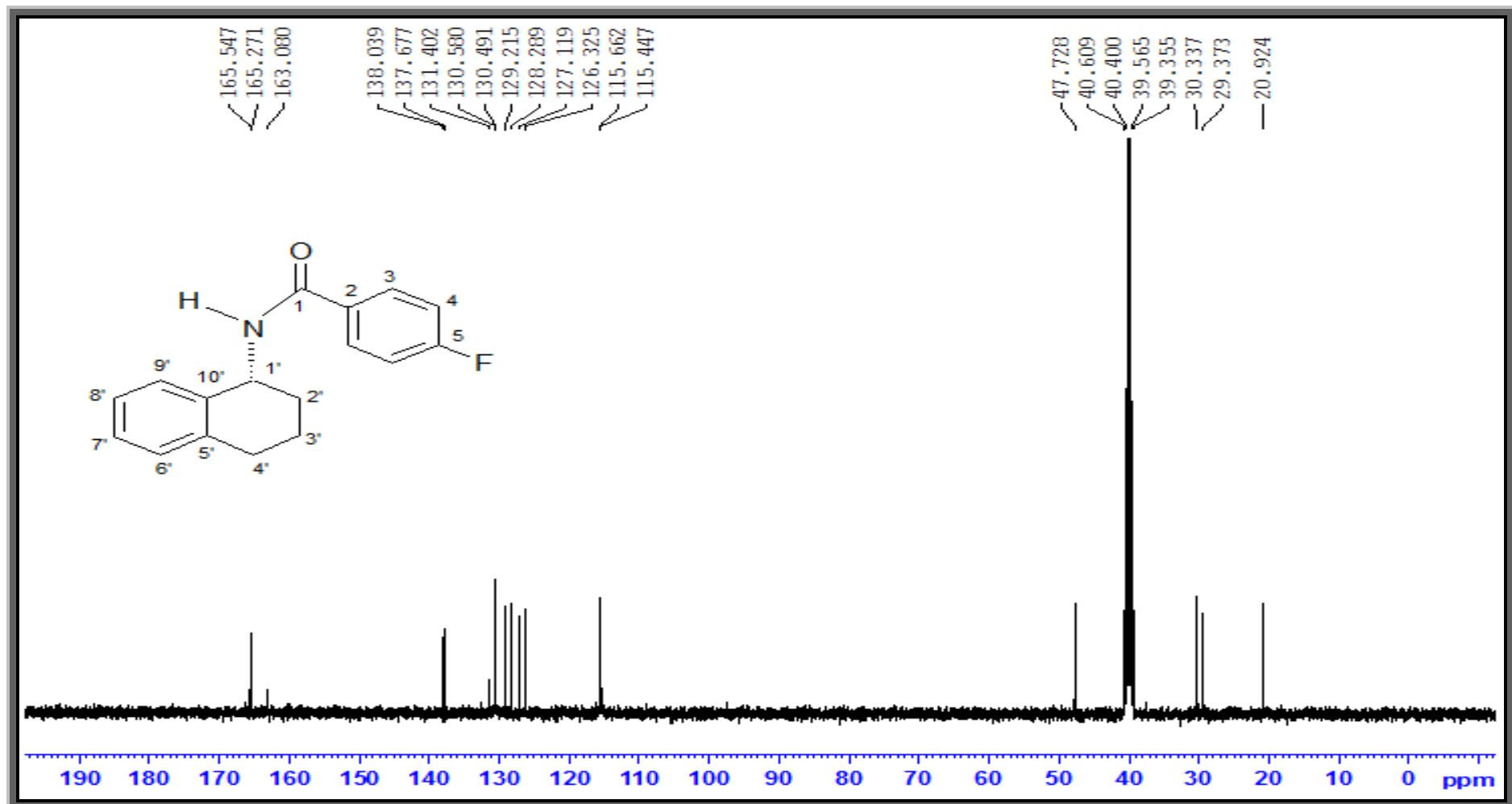
**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.27 (-C=O, C-1); 163.08 (C-10'); 138.04 (C-5'); 137.68 (C-2); 130.49 (C-5); 129.22 (C-9'); 128.29 (C-4); 127.12 (C-3); 126.33 (C-8'); 115.66 (C-7'); 115.45 (C-6'); 47.73 (C-1'); 30.34 (C-2'); 29.37 (C-4'); 20.92 (C-3').



Şekil 4.50. Bileşik [2c]'nin FT IR spektrumu

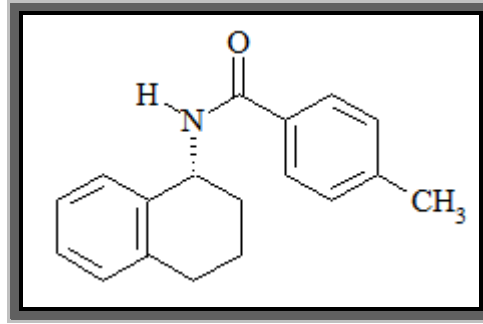


Şekil 4.51. Bileşik [2c]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



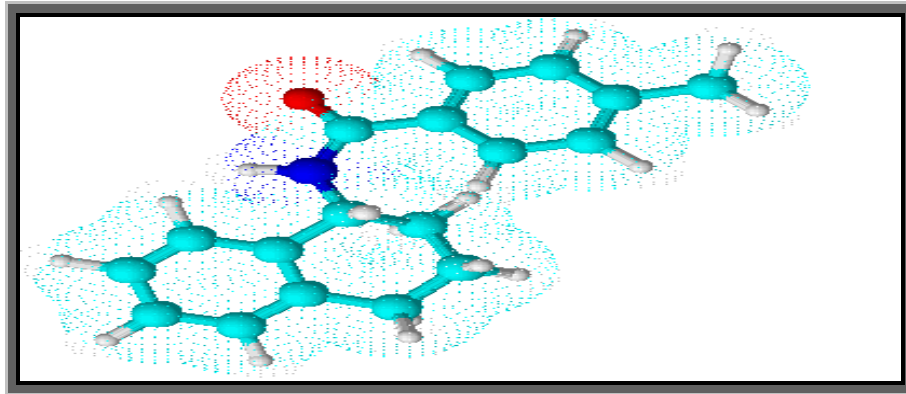
Şekil 4.52. Bileşik [2c]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.10. *R*-(-)-4-metil -[(*N*)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [2d] Sentezi



Şekil 4.53. Bileşik [2d]'nin yapısal formülü

(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.26 g (1.7 mmol) 4-metil-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yönteme göre reaksiyona sokularak [2d] bileşiği elde edildi. Verim %62. Pembe renkli toz madde, e.n: 172-173°C.  $[\alpha]_D^{20} = +110$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.



Şekil 4.54. Bileşik [2d]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.10.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

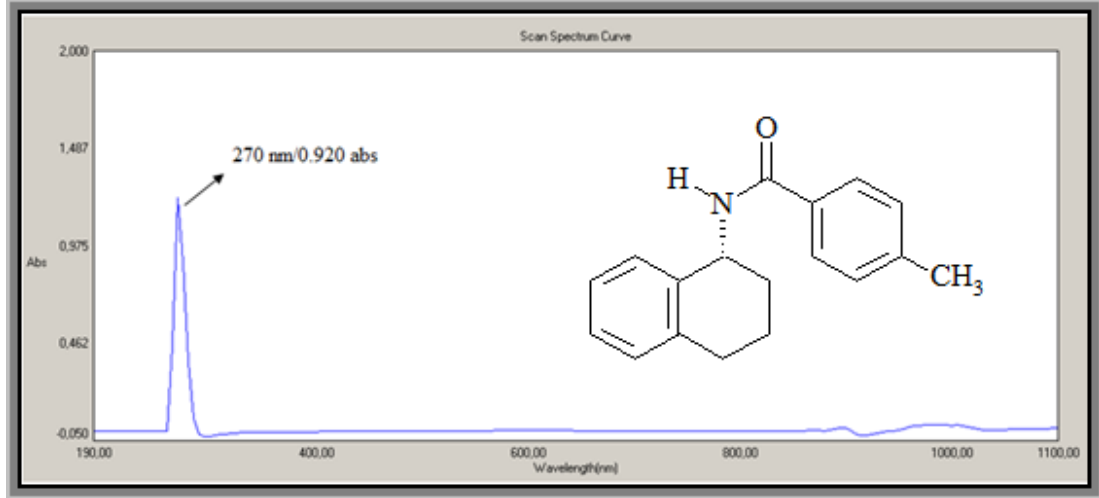
###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini ) :

*Analiz* : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265.35 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28

*Bulunan* : C, 80.76; H, 6.80; N, 5.29

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm):** 270 nm



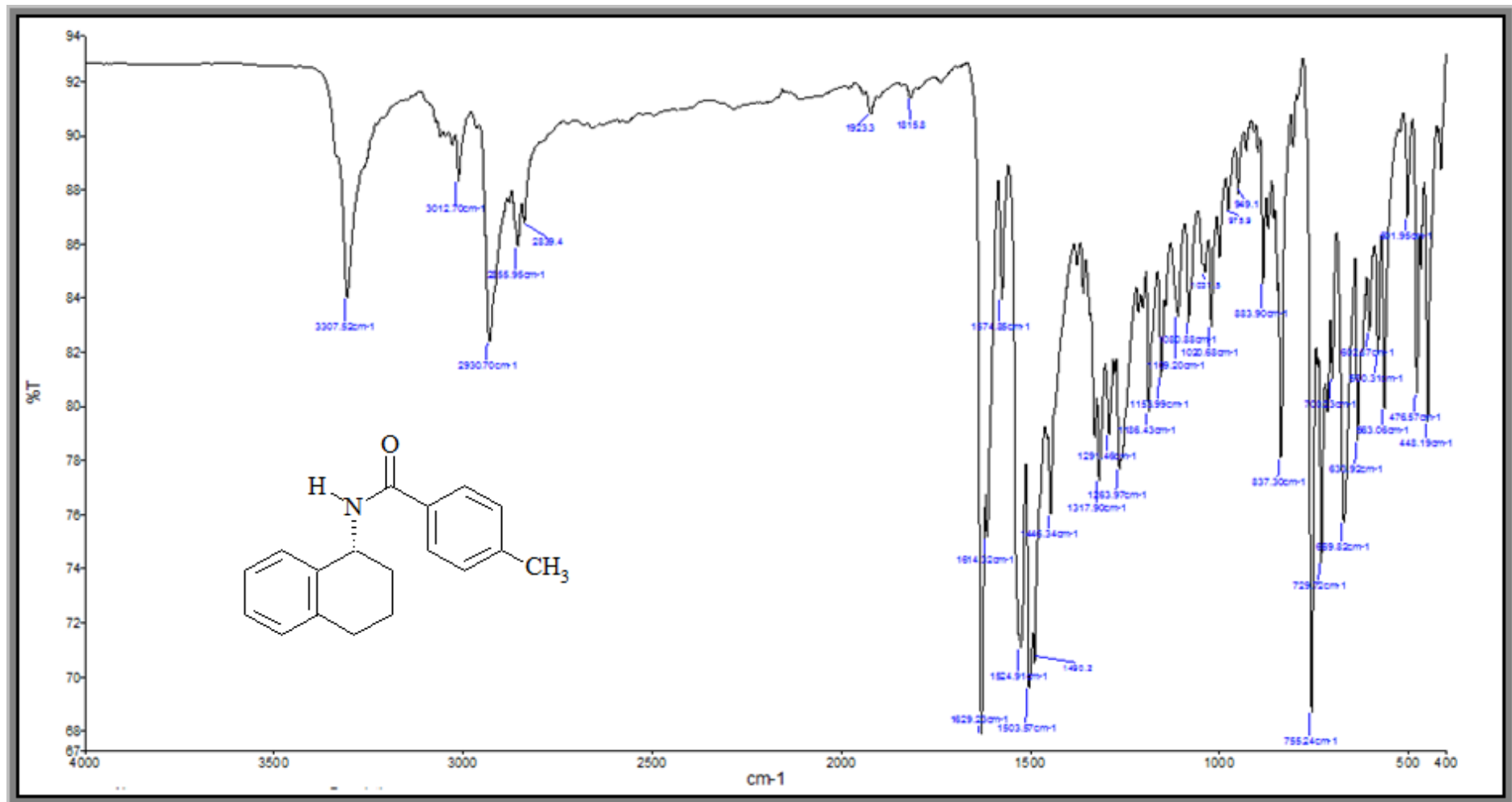
**Şekil 4.55.** Bileşik [2d]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) :** 3307 (N-H gerilme bandı); 3012 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2930, 2855, 2839 (alifatik C-H gerilme bandı); 1629 (C=O gerilme bandı).

**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 266.8 [M+H]<sup>+</sup>

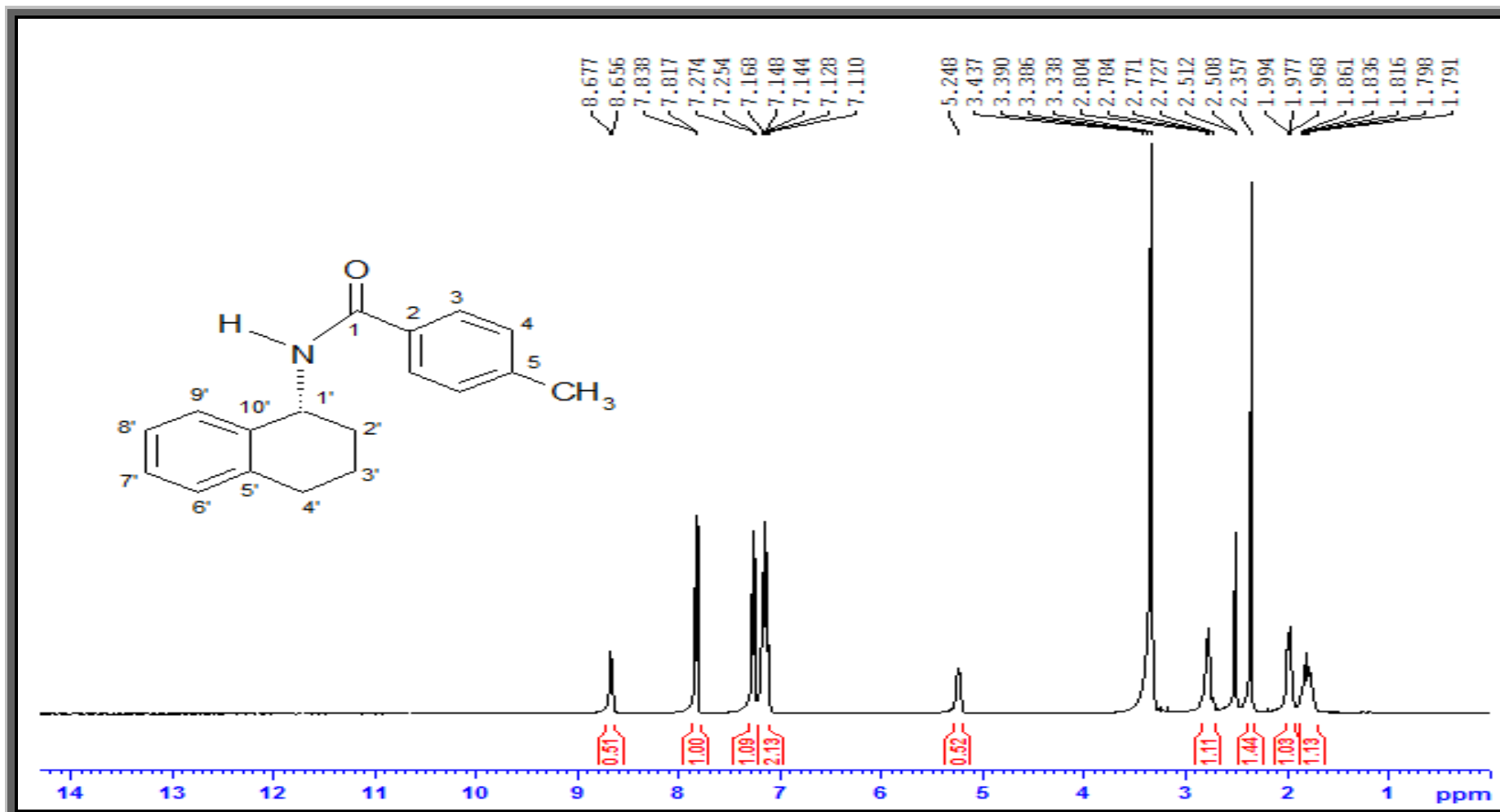
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) :** 8.67 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, -NH-); 7.83 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, H-3); 7.26 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz); 7.11-7.17 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.25 (q, 1H, H-1'); 2.77 (q, 2H, H-2'); 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.98 (q, 2H, H-4'); 1.74-1.86 (m, 2H, H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) :** 166.24 (-C=O, C-1); 141.41 (C-10'); 141.30 (C-5'); 138.29 (C-2); 137.65 (C-5); 132.19 (C-9'); 129.17 (C-4'); 128.22 (C-3); 127.92 (C-8'); 127.05 (C-7'); 126.29 (C-6'); 47.58 (C-1'); 30.37 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.41 (-CH<sub>3</sub>); 21.03 (C-3').

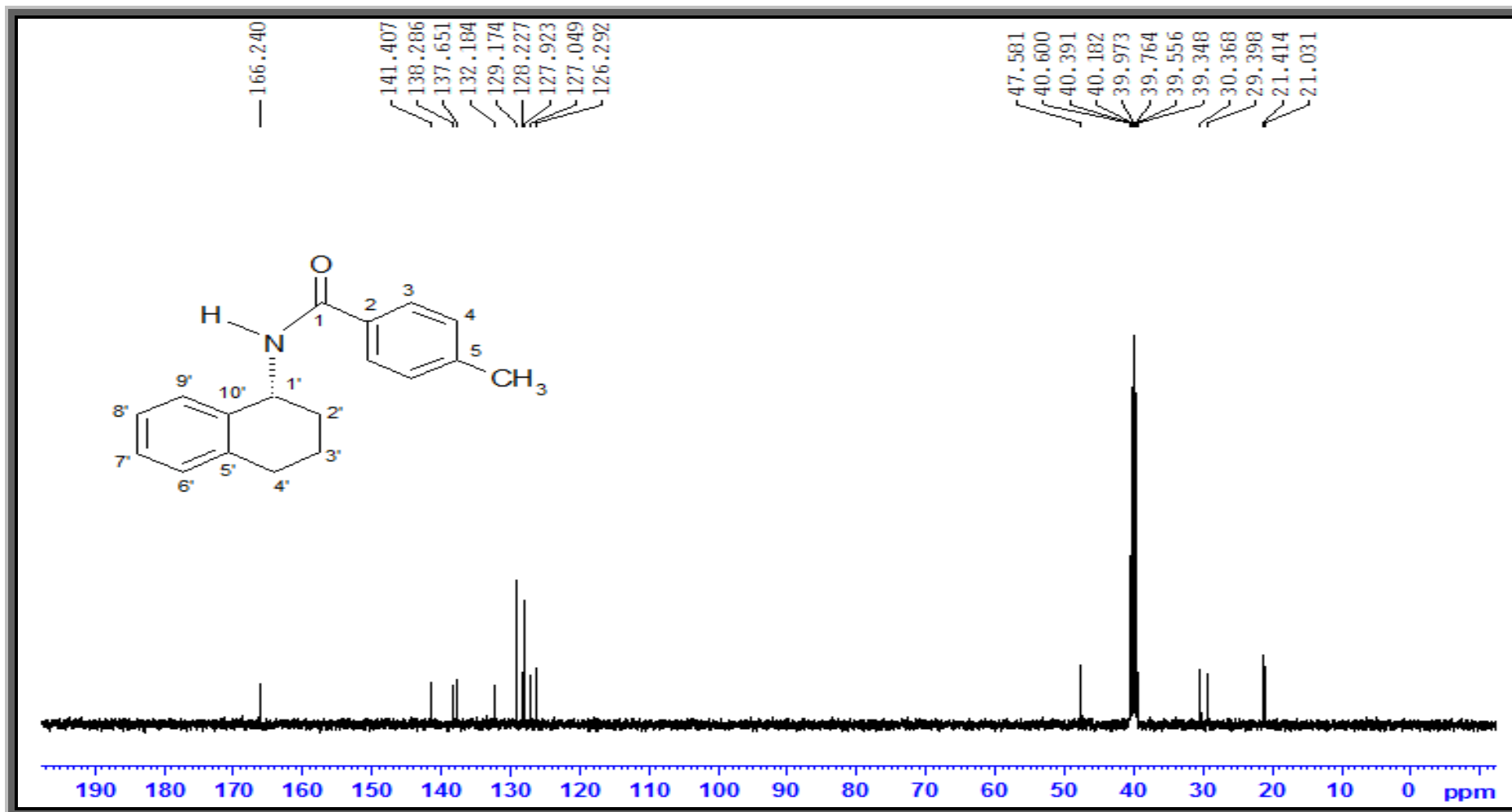


Şekil 4.56. Bileşik [2d]'nin FT IR spektrumu



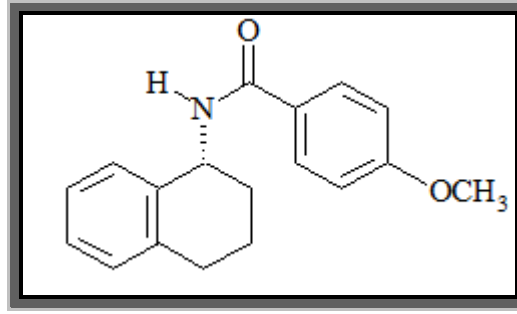


Şekil 4.57. Bileşik [2d]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



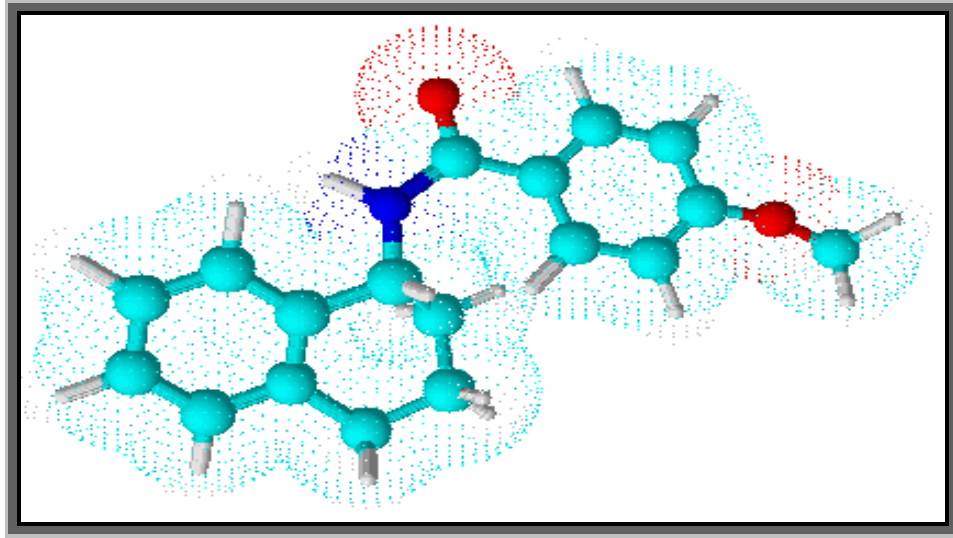
Şekil 4.58. Bileşik [2d]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.11. *R*-(-)-4-metoksi-[(*N*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [2e] Sentezi



Şekil 4.59. Bileşik [2e]'nin yapısal formülü

(*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.29 g (1.7 mmol) 4-metoksi-benzoilchlorür kullanılarak 3.2.1'de verilen yönteme göre reaksiyona sokularak [2e] bileşiği elde edildi. Verim % 60. Açık pembe renkli toz madde, e.n: 148-149°C.  $[\alpha]_D^{20} = +32$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.



Şekil 4.60. Bileşik [2e]'nin moleküler model gösterimi

##### 4.1.11.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

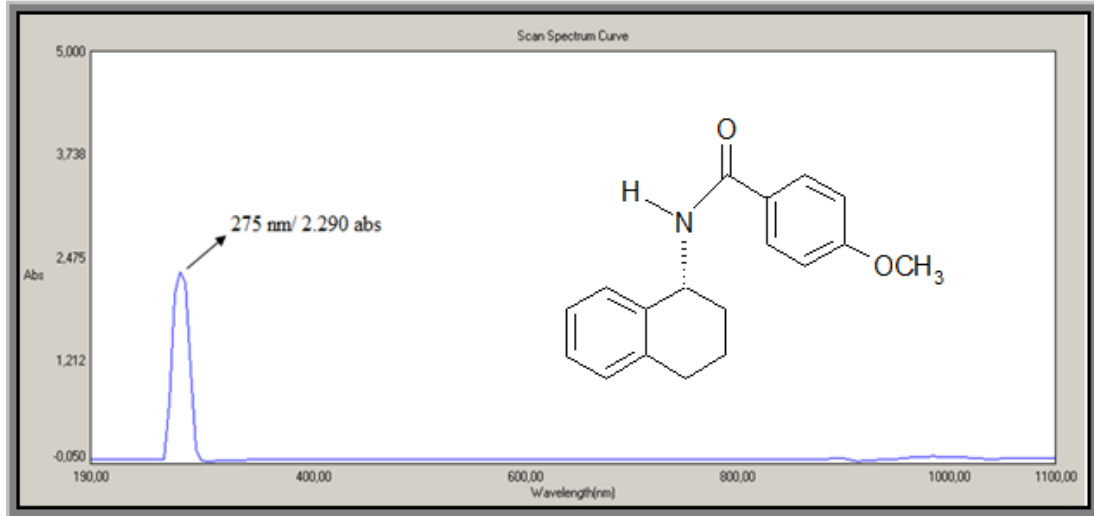
###### Elementel Analiz ( C, H, N tayini) :

*Analiz* : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (281.35 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98

*Bulunan* : C, 76.37; H, 6.55; N, 4.90

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 275 nm**



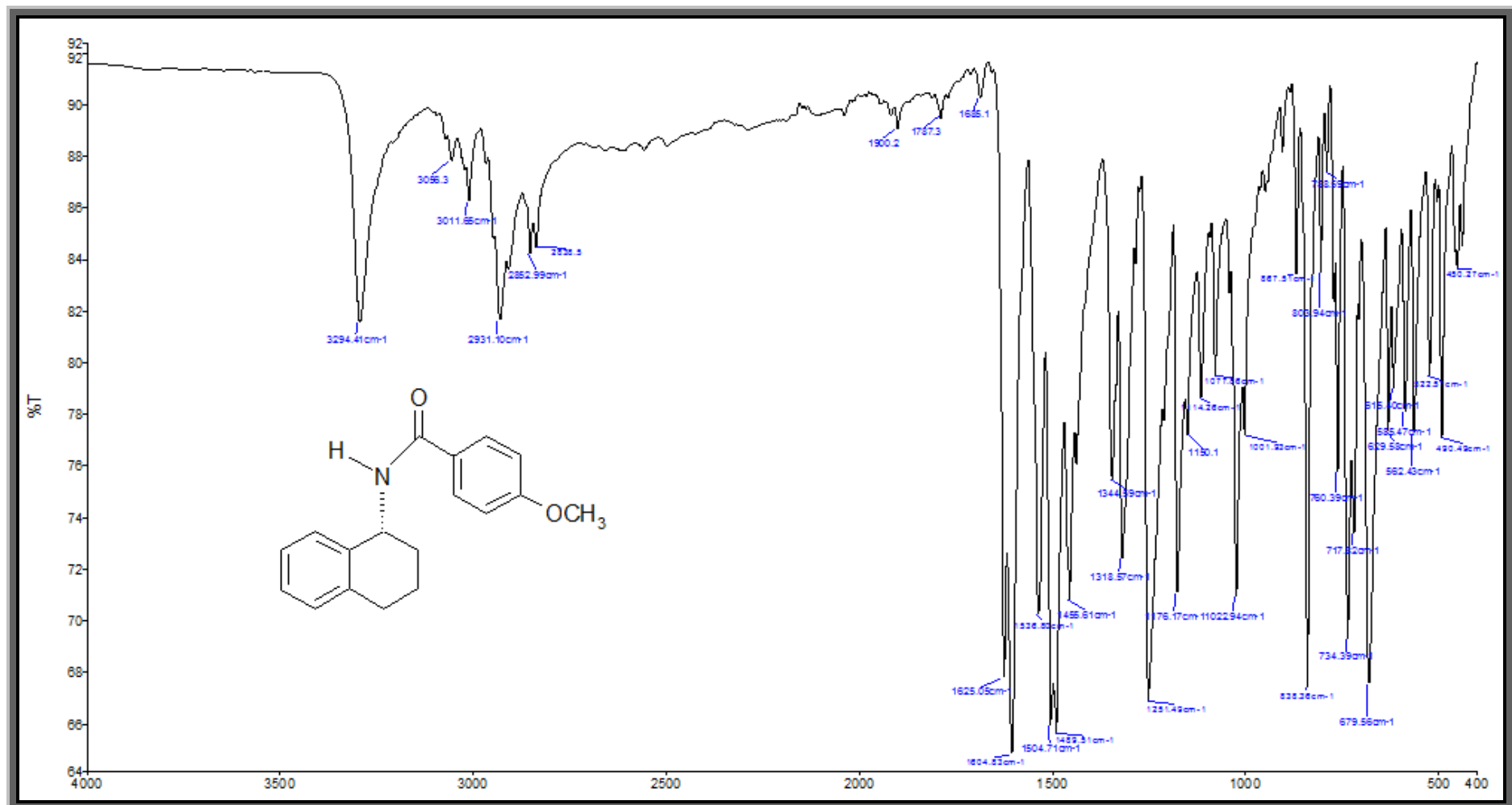
**Şekil 4.61.** Bileşik [2e]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>)) :** 3294 (N-H gerilme bandı); 3056, 3011 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2931, 2852, 2838 (alifatik C-H gerilme bandı); 1625 (C=O gerilme bandı).

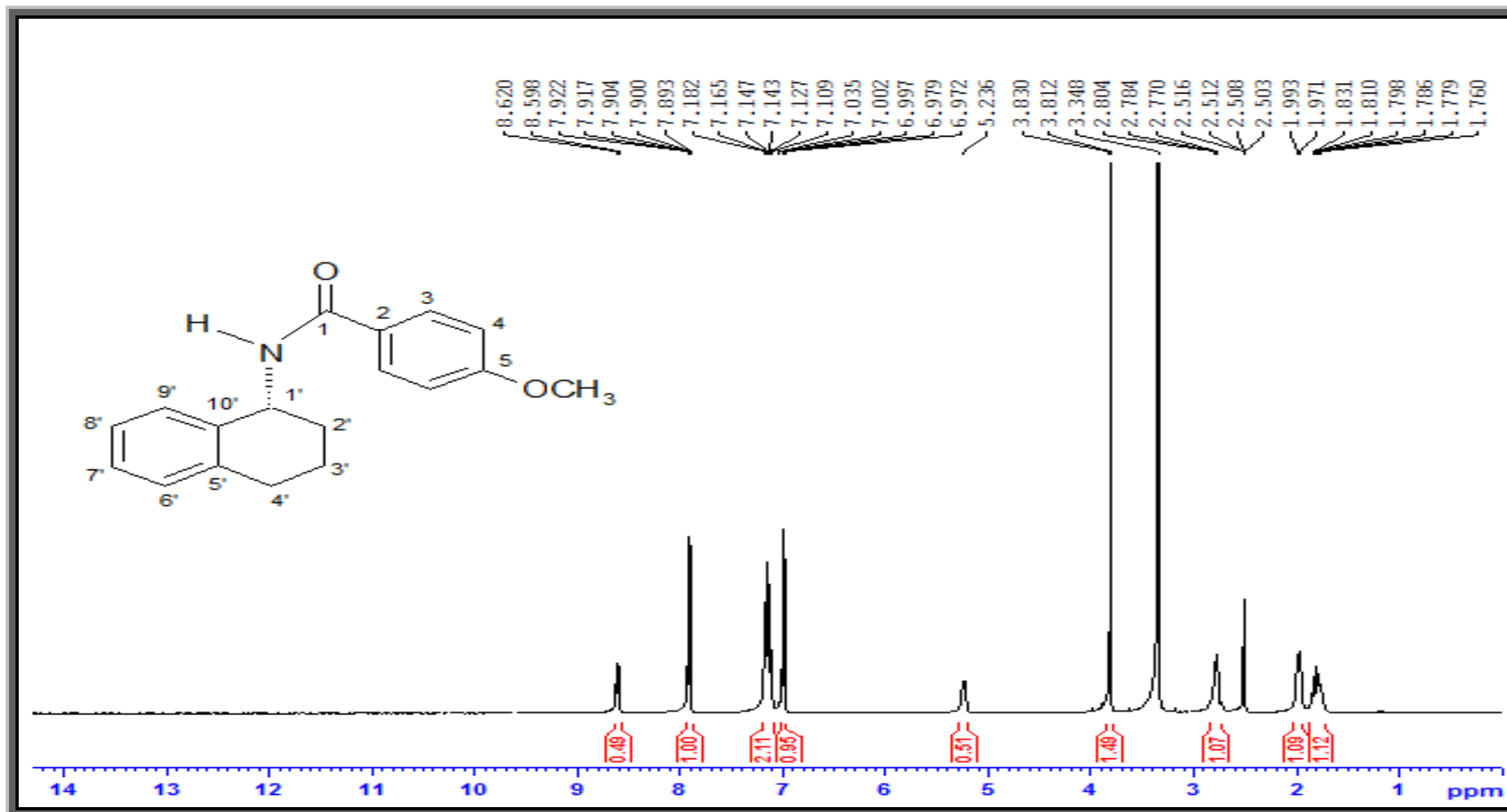
**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 282.1 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.61 (d, 1H, *J*=8.8 Hz, -NH-); 7.91 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H-3); 7.13-7.18 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 7.0 (q, 2H, H-4); 5.24 (q, 1H, H-1'); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.79 (q, 2H, H-2'); 1.98 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, H-4'); 1.76-1.83 (m, 2H, H-3').

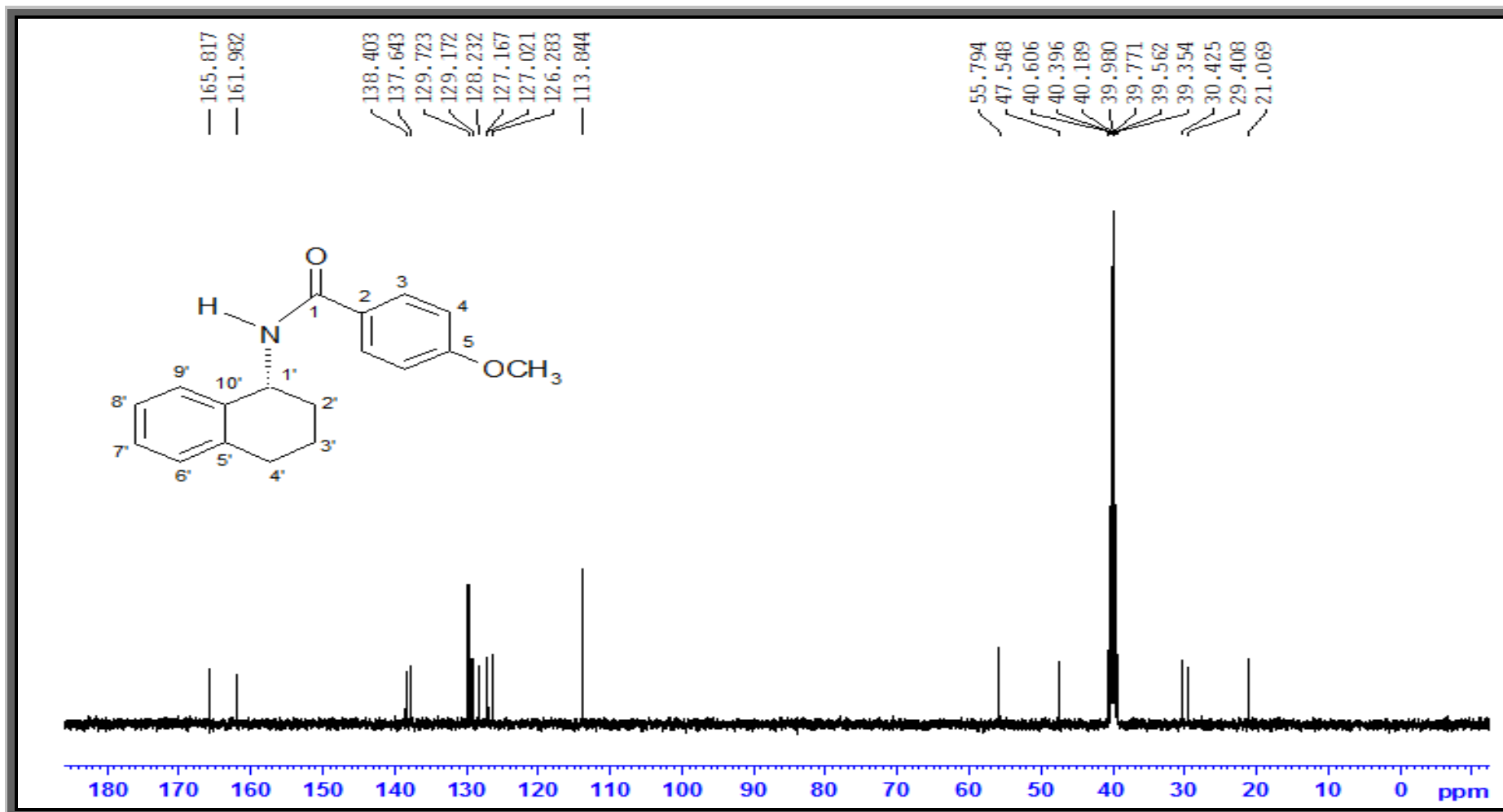
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.82 (-C=O, C-1); 161.98 (C-10'); 138.40 (C-5'); 137.64 (C-2); 129.72 (C-5); 129.17 (C-9'); 128.23 (C-4); 127.17 (C-3); 127.02 (C-8'); 126.28 (C-7'); 113.84 (C-6'); 55.79 (OCH<sub>3</sub>); 47.55 (C-1'); 30.43 (C-2'); 29.41 (C-4'); 21.07 (C-3').



Şekil 4.62. Bileşik [2e]'nin FT IR spektrumu

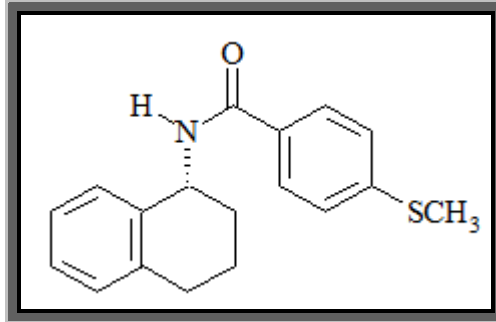


Şekil 4.63. Bileşik [2e]'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



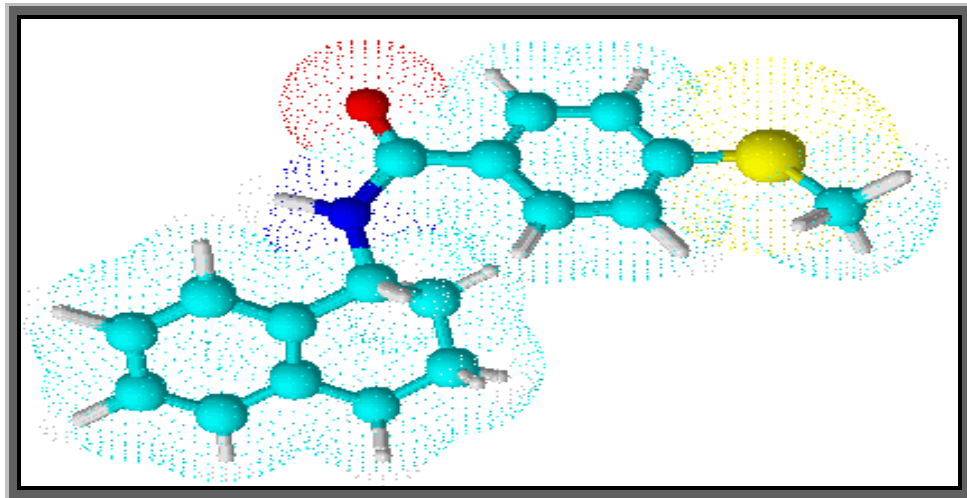
Şekil 4.64. Bileşik [2e]'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

**4.1.12. R(-)-4-metilsülfonil-[(N)-1,2,3,4,tetrahidronaftalin-1-il] benzamit [2f]  
Sentezi**



**Şekil 4.65.** Bileşik [2f]'nin yapısal formülü

(R)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve 0.32 g (1.7 mmol) 4-metilsülfonil-benzoilchlorür kullanılarak **3.2.1'**de verilen yönteme göre reaksiyona sokularak [2f] bileşiği elde edildi. Verim %75. Beyaz renkli toz madde, e.n: 190-191°C.  $[\alpha]_D^{20} = +36$  (c, 0,5; DMSO). Suda çözünmez eterde kısmen çözünür. Metanol, dmsö, etanol, kloroform ve asetonunda çözünür.



**Şekil 4.66.** Bileşik [2f]'nin moleküler model gösterimi

**4.1.12.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri**

**Elementel Analiz ( C, H, N, S tayini ) :**

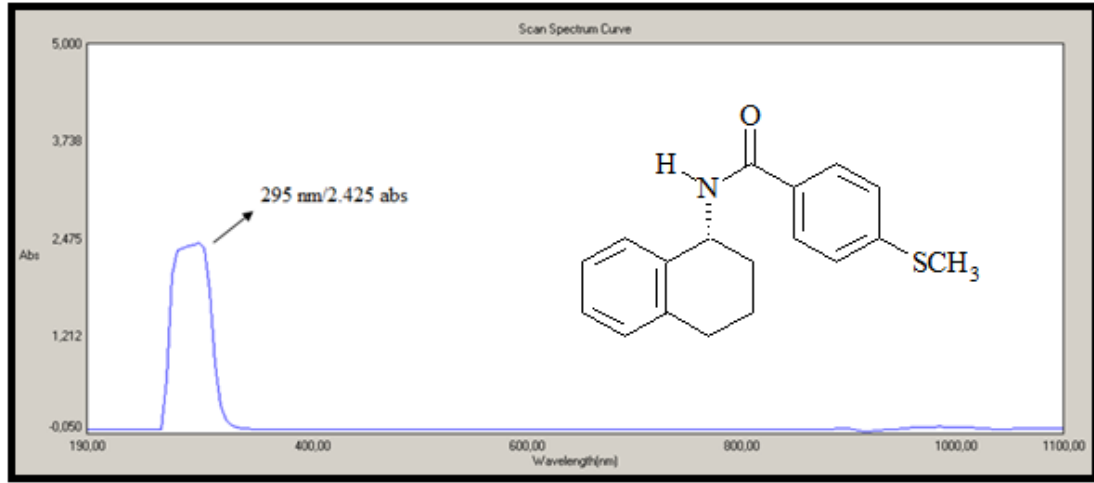
*Analiz* : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS (297.41 g/mol)

*Hesaplanan* : C, 72.69; H, 6.44; N, 4.71; S, 10.78

*Bulunan* : C, 72.33; H, 6.45; N, 4.66; S, 10.59



**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm):** 295 nm



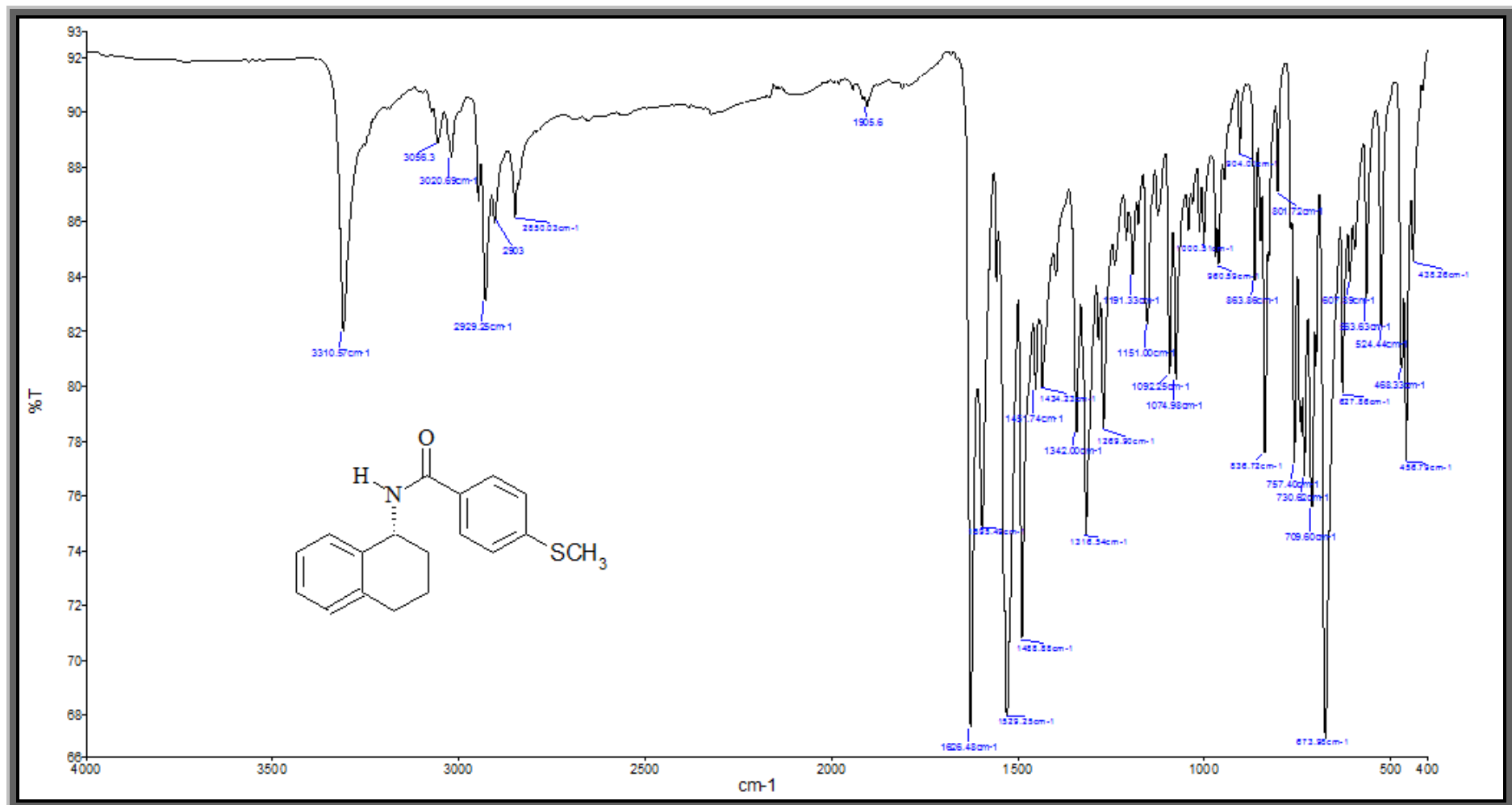
**Şekil 4.67.** Bileşik [2f]'nin UV-Vis spektrumu

**FT IR ( $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):** 3310 (N-H gerilme bandı); 3056, 3020 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2929, 2903, 2850 (alifatik C-H gerilme bandı ); 1626 (C=O gerilme bandı).

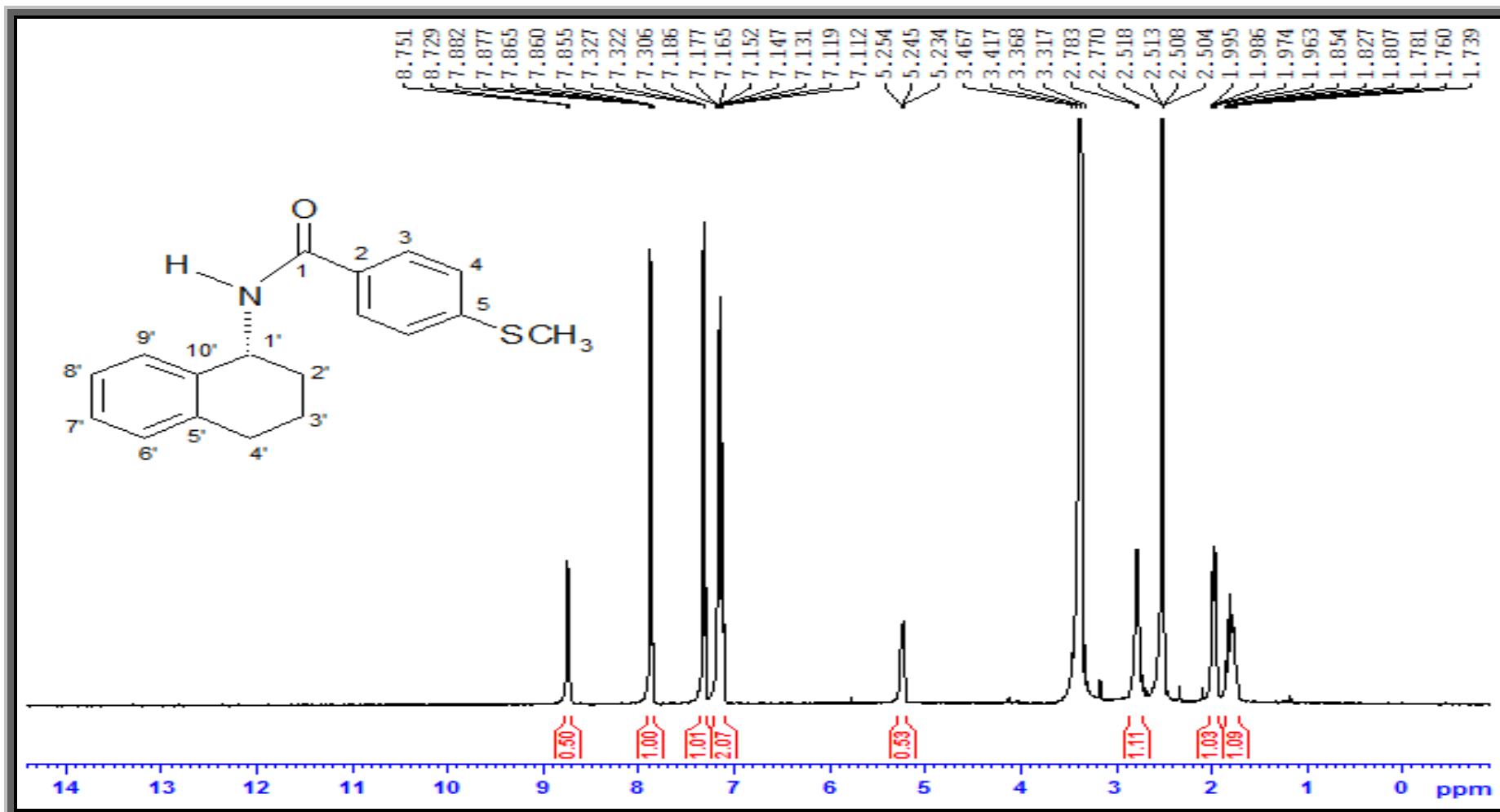
**EI-MS (m/z, pozitif iyon modu):** 298.0 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 8.74 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz, -NH-); 7.87 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, H-3); 7.32 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, H-5); 7.11-7.19 (m, 4H, H-6', H-7', H-8', H-9'); 5.24 (q, 1H, H-1'); 2.78 (q, 2H, H-2'); 2.51 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 1.96-2.00 (m, 2H, H-4'); 1.74-1.85 (m, 2H, H-3').

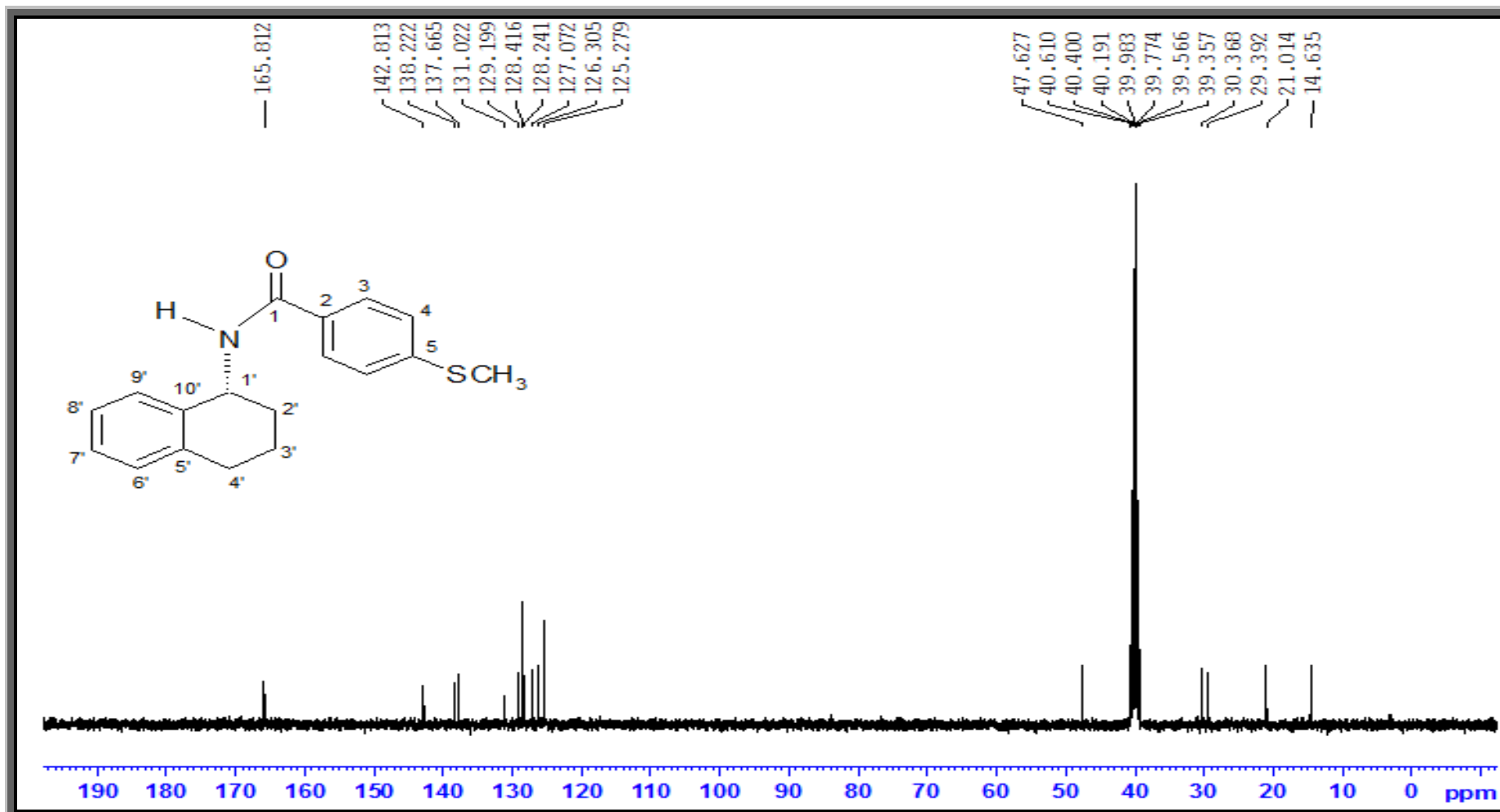
**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.81 (-C=O, C-1); 142.81 (C-10'); 138.22 (C-5'); 137.67 (C-2); 131.02 (C-5); 129.19 (C-9'); 128.42 (C-4); 128.24 (C-3); 127.07 (C-8'); 126.31 (C-7'); 125.28 (C-6'); 47.63 (C-1'); 30.37 (C-2'); 29.39 (C-4'); 21.01 (C-3'); 14.64 (-SCH<sub>3</sub>).



Şekil 4.68. Bileşik [2f]'nin FT IR spektrumu



Şekil 4.69. Bileşik [2f]’nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



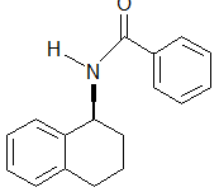
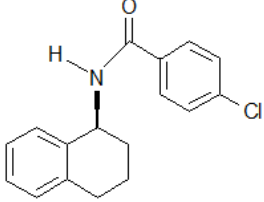
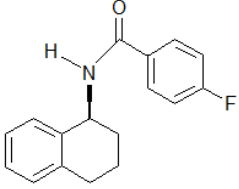
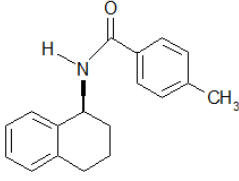
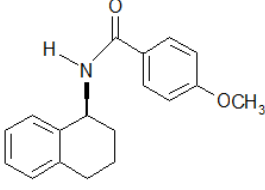
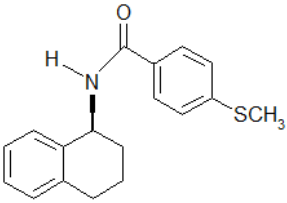
Şekil 4.70. Bileşik [2f]'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA VE SONUÇ

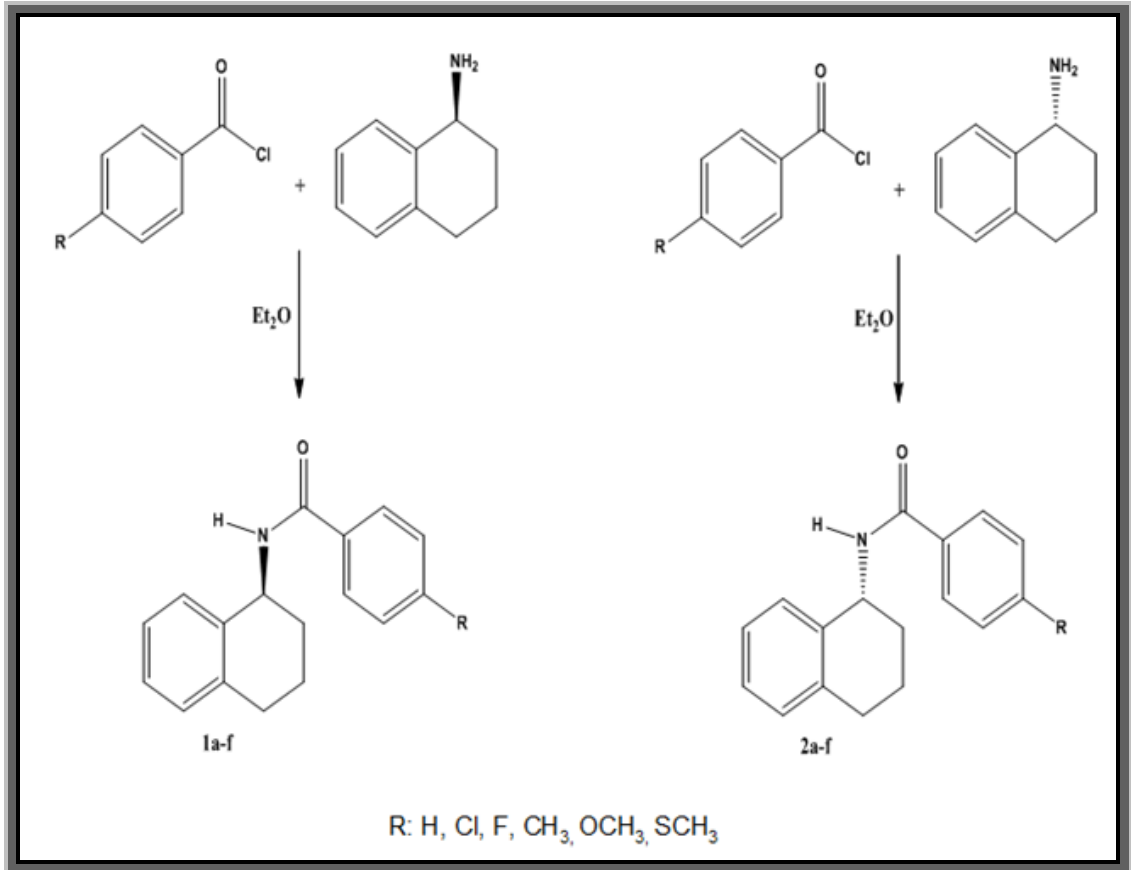
Bu çalışmamızda amacımıza uygun nitelikte başlangıç maddesi olarak seçilen (*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin dietileterli ortamda çeşitli 4-süstitüe benzoil klorürlerle oda sıcaklığında reaksiyona sokularak 12 kiral amit türevli bileşik [**1a-f** ve **2a-f**] elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV-Vis, FT IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS ve elementel analizle belirlendi. Bu analizler sonucu sentezlenen bileşiklerin saflığı ve kimyasal yapılarının doğruluğu kanıtlanmış oldu. **Tablo 5.1**'de sentezlenen bileşiklerin kimyasal formülleri ve adları gösterilmiş ve **Şema 1**'de genel sentez şeması verilmiştir.

**Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve kütle spektrumu

Madde	Kimyasal Formülü	Kimyasal Adı	Kütle spektrumu (m/z) oranı
[1a]		(S)-(+)-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il]benzamid	252,9
[1b]		(S)-(+)-4-kloro-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	286,9
[1c]		(S)-(+)-4-floro-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	270,0
[1d]		(S)-(+)-4-metil-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	264,8
[1e]		(S)-(+)-4-metoksi-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	280,9
[1f]		(S)-(+)-4-metilsülfonil-[(N)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il] benzamid	296,8

**Tablo 5.1.** (devamı) Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve kütle spektrumu

Madde	Kimyasal Formülü	Kimyasal Adı	Kütle spektrumu (m/z) oranı
[2a]		<i>R</i> -(-)-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	251,9
[2b]		<i>R</i> -(-)-4-kloro-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	286,7
[2c]		<i>R</i> -(-)-4-floro-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	270.2
[2d]		<i>R</i> -(-)-4-metil-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	266.8
[2e]		<i>R</i> -(-)-4-metoksi-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	282.1
[2f]		<i>R</i> -(-)-4-metilsülfonil-[( <i>N</i> )-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-il] benzamit	298.0

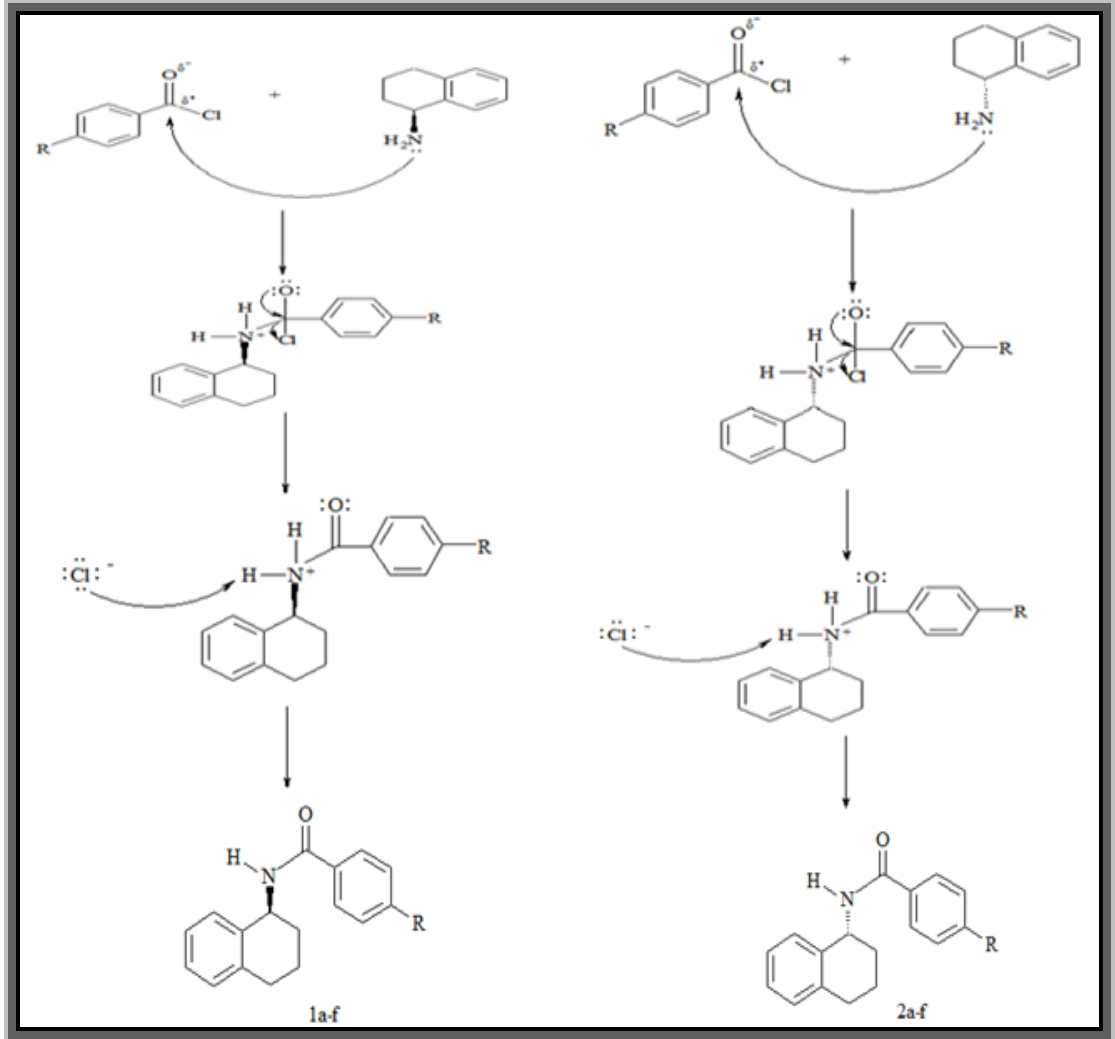


**Şema 1.** Kiral amit bileşiklerinin sentez şeması



### **Reaksiyon Mekanizması:**

Bu çalışmada gerçekleştirilen amit oluşum reaksiyonunun mekanizması incelendiğinde ; açiklorürlerin karbonili klor atomunun indüktif etkisinden dolayı kuvvetli elektrofildir ve aminlerin nükleofilik saldırısına açıktır. Bu basamaktan sonra oluşan ara üründen klor ve bir hidrojenin ayrılmasıyla amit oluşur. Kiral merkeze bağlı herhangi bir atak söz konusu olmadığı için elde edilen amit türevlerinde de stereomerkezin konfigürasyonu korunmaktadır. Böylece başlangıçta iki enantiyomerik formda bileşikten çıktığı için sonuç ürünü de birbirinin enantiyomeri olmaktadır.



**Şekil 5.2.** Amit türevli bileşiklerin [**1a-f/2a-f**] sentez mekanizması

### 5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi

Amit türevlerinin oluşup oluşmadığını belirlemek ve aynı zamanda oluşan ürünlerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. Çalışma kapsamında sentezlediğimiz 12 adet kiral amit türevli [1a-f/2a-f]'nin karakteristik verileri ile birlikte kimyasal ve fiziksel özellikleri **Tablo 5.2**'de verilmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları incelendiğinde hesaplanan değerler ile bulunan değerlerin uyumlu olduğu görülmektedir (**Tablo 5.2**).

**Tablo 5.2.** Sentezlenen bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özellikleri ve Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) verileri

Madde	Kapalı Formül (g/mol)	Renk	Elementel Analiz				Verim	E.N.
			% Hesaplanan-(% Bulunan)					
			<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	%	(°C)
<b>1a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO	Beyaz	81.24-(80.77)	6.82-(6.65)	5.57-(5.55)	-----	78	157-158
<b>1b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CINO	Beyaz	71.45-(71.68)	5.64-(5.36)	4.90-(4.82)	-----	62	176-177
<b>1c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FNO	Açık Kahverengi	75.82-(74.87)	5.99-(5.76)	5.20-(4.92)	-----	73	129-130
<b>1d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO	Beyaz	81.47-(80.78)	7.22-(6.88)	5.28-(5.31)	-----	61	170-171
<b>1e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	Beyaz	76.84-(76.43)	6.81-(6.70)	4.98-(4.90)	-----	74	149-150
<b>1f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NOS	Beyaz	72.69-(72.36)	6.44-(6.27)	4.71-(4.68)	10.78-(10.72)	71	191-192

**Tablo 5.1.** (devamı) Sentezlenen bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özellikleri ve Elemental Analiz (C, H, N, S tayini) verileri

Madde	Kapalı Formül (g/mol)	Renk	Elementel Analiz				Verim	E.N
			% Hesaplanan-(% Bulunan)					
			<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	%	(°C)
<b>2a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO	Açık Pembe	81.24-(80.79)	6.82-(6.62)	5.57-(5.52)	-----	61	159-160
<b>2b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CINO	Beyaz	71.45-(71.76)	5.64-(5.28)	4.90-(4.81)	-----	65	175-176
<b>2c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FNO	Kahverengi	75.82-(74.90)	5.99-(5.76)	5.20-(4.94)	-----	70	130-131
<b>2d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO	Pembe	81.47-(80.76)	7.22-(6.80)	5.28-(5.29)	-----	62	172-173
<b>2e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	Açık Pembe	76.84-(76.37)	6.81-(6.55)	4.98-(4.90)	-----	60	148-149
<b>2f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NOS	Beyaz	72.69-(72.33)	6.44-(6.45)	4.71-(4.66)	10.78-(10.59)	75	190-191

## 5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen kiral amitli türevli bileşiklerin [1a-f/2a-f] UV-Vis bölgedeki elektronik spektrumları, DMSO içerisinde çözülerek 190-1100 nm dalga boyunda tarama yapılması sonucu kaydedildi.

Bileşiklerin UV-Vis spektrumları incelendiğinde tüm kiral benzamit türevlerinde tek bir absorpsiyon bandı gözlemlenmiştir. 270-295 nm aralığında görülen bant karboksiamit grubuna ait  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişinden kaynaklanmakta ve fenil halkaların  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişinden kaynaklanan bantla örtüşmektedir. (Oruç, 2003).

## 5.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumların Değerlendirilmesi

Sentezlenen maddelerin IR spektrumları katı halde alınmıştır. Bileşiklerin spektrumlarına baktığımızda karakteristik N-H gerilme bandının 3276-3337  $\text{cm}^{-1}$  arasında bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu değer literatür verileriyle uyumludur (Papadopoulou vd., 2005).

Kiral amit türevlerinin [1a-f/2a-f] IR spektrumu incelendiğinde, amitin N-H gerilme titreşiminin 3276-3337  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde oluşması ve amite ait C=O gerilme bandının 1625-1635  $\text{cm}^{-1}$  çıkması kiral amit türevli bileşiklerinin sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamıştır.

Literatür bulgularına uygun olarak, aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandının 2954-3062  $\text{cm}^{-1}$ 'de, alifatik C-H gerilme bandının 2835-2935  $\text{cm}^{-1}$ 'de olduğu görülmüştür. Aromatik C-H gerilme bandının daha şiddetli olmasının nedeni bu bandın indüktif ve mezomerik gerilme bantlarının etkisi altında olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

<b>Bileşik (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>N-H gerilme bandı</b>	<b>Aromatik C-H gerilme bandı</b>	<b>Alifatik C-H gerilme bandı</b>	<b>Amite ait C=O gerilme bandı</b>
<b>1a</b>	3278	3062, 3026	2934, 2868, 2835	1632
<b>1b</b>	3306	3056, 3012	2932, 2857, 2838	1635
<b>1c</b>	3282	3061, 3021	2935, 2870, 2841	1634
<b>1d</b>	3306	3012	2933, 2855	1630
<b>1e</b>	3337	3013	2929, 2856, 2840	1628
<b>1f</b>	3311	3059, 3021	2930, 2905, 2850	1626
<b>2a</b>	3276	3061, 3026, 2954	2934, 2868, 2835	1631
<b>2b</b>	3306	3059, 3013	2933, 2860, 2838	1634
<b>2c</b>	3283	3062, 3019	2935, 2869, 2839	1634
<b>2d</b>	3307	3012	2930, 2855, 2839	1629
<b>2e</b>	3294	3056, 3011	2931, 2852, 2838	1625
<b>2f</b>	3310	3056, 3020	2929, 2903, 2850	1626

**Tablo 5.1.** Bileşik [1a-f/2a-f] FT IR spektrumları

#### 5.4. Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında sentezlenen tüm maddelerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak DMSO-*d*<sub>6</sub> kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir.

##### 5.4.1. <sup>1</sup>H NMR Spektrumları

Başlangıç maddesi olarak kullanılan benzoil klorürler ve (*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin bileşikleri orijinal olmadığı için <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınmamıştır. Sübstitüe benzoil klorürlerden çıkılarak sentezlenen kiral amit türevli bileşikler [**1a-f/2a-f**] maddelerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınmış ve tüm bileşiklerin kiral amit türevlerinin sentezi ile ilgili olarak literatüre uyumlu olduğu saptanmıştır.

Sentezlediğimiz bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumunu incelediğimizde (*R*)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ve (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin bileşiğinin amin grubunun 4.00 ppm civarında herhangi bir pikinin olmaması reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. Buna ilaveten karboksiamit grubuna bağlı N-H protonları 8.61-8.88 ppm aralığında dublet olarak rezonans olmaktadır. Çalışma kapsamında sentezlenen tüm kiral benzamit türevlerinin 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil kısmının aromatik bölge <sup>1</sup>H NMR spektrumu açıldığında tüm bileşiklerde H-6', H-7', H-8', H-9' protonları 7.11-7.21 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Fenil halkası ile kondense olmuş sikloheksil grubunun <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde tüm bileşiklerde H-2' protonları 2.77-2.80 ppm aralığında, H-3' protonları 1.72-1.87 ppm aralığında, H-4' protonları 1.91-2.10 ppm aralıklarında rezonans olmaktadır. Kiral merkezdeki CH protonu ise N atomuna doğrudan bağlı olduğu için beklenenden daha aşağı alana kayarak kuartet olarak 5.23-5.27 ppm aralığında rezonans olmaktadır. 4-sübstitüe benzoil klorürlerin bağlanmasıyla oluşan kiral amit türevlerinin benzoil klorürlerden gelen fenil grubunun <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde; sübstitüent bağlı olmayan **1a** ve **2a** bileşiklerinde *para* protonu 7.53 ppm'de triplet, *orto* protonu 7.92 ppm'de dublet, *meta* protonu 7.47 ppm'de triplet olarak rezonans olduğu görülmüştür. Sentezlenen 4-sübstitüe türevlerinde ise (**1b-f/2b-f**) tüm sübstitüentler 1.sınıf sübstitüent olduğu ve halkaya rezonansla elektron verdiği için halkanın *o*- ve

*p*- köşelerini elektronca zengin kılmaktadır. Bu nedenle süstitüente göre *orto* konumundaki protonlar 7.83- 7.99 ppm aralığında dublet olarak rezonans olurken, *meta* konumundaki protonlar 7.26- 7.54 ppm aralığında dublet olarak rezonans olmaktadır. Süstitüent olarak F atomu bulunduran **1c** ve **2c** bileşiklerinde ise <sup>19</sup>F izotopunun <sup>1</sup>H NMR' da aktif olması nedeniyle komşu karbon protonlarıyla spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucu; *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.29 ppm' de triplet olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 7.99 ppm' de dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadırlar. **Tablo 5.4**'de amit türevli bileşiklerin kimyasal kayma değerleri verilmiştir.



**Tablo 5.4.** Amit türevli bileşiklerin kimyasal kayma değerleri

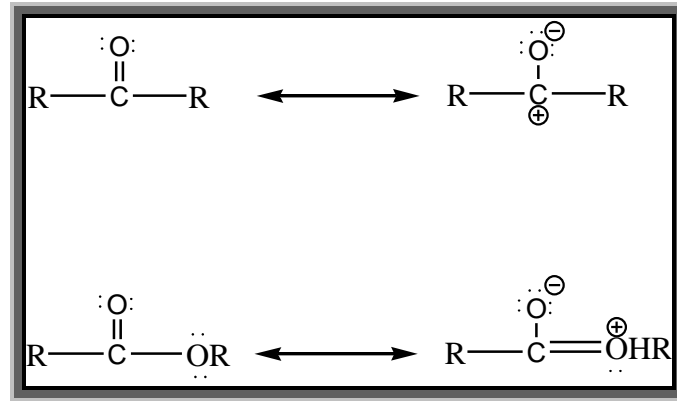
Bileşik	R	N-H	ArH	*CH
<b>1a</b>	H	8.80 (d)	7.16-7.92	1.75-5.26
<b>1b</b>	Cl	8.88 (d)	7.12-7.94	1.74-5.23
<b>1c</b>	F	8.82 (d)	7.16-7.99	1.74-5.24
<b>1d</b>	CH <sub>3</sub>	8.68 (d)	7.11-7.83	1.76-5.26
<b>1e</b>	OCH <sub>3</sub>	8.62 (d)	7.00-7.92	1.76-5.23
<b>1f</b>	SCH <sub>3</sub>	8.70 (d)	7.11-7.86	1.82-5.24
<b>2a</b>	H	8.77 (d)	7.13-7.92	1.72-5.27
<b>2b</b>	Cl	8.87 (d)	7.12-7.93	1.74-5.23
<b>2c</b>	F	8.82 (d)	7.12-7.99	1.77-5.23
<b>2d</b>	CH <sub>3</sub>	8.67 (d)	7.11-7.83	1.74-5.25
<b>2e</b>	OCH <sub>3</sub>	8.61 (d)	7.00-7.91	1.76-5.24
<b>2f</b>	SCH <sub>3</sub>	8.74 (d)	7.11-7.87	1.74-5.24

## 5.5. Sentezlenen Bileşiklerin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları 100 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO- $d_6$  kullanılarak TMS'ye karşı alınmış ve sonuçlar bulgular bölümünde verilmiştir. Ayrıca **Tablo 5.5**'de özetlenmiştir.

Karbonil bileşiklerinde, karbonil grubu genel olarak 150-220 ppm arasında rezonans olur. Karbonil grubuna bağlı olan alkil ve diğer gruplar karbonil grubunun rezonansını etkiler (Balcı, 2004).

Genel olarak karbonil grubunun aşağı alanda rezonans olması, karbonil grubunun rezonans yapısı ile açıklanır. Karbonil grubunun polarizasyonu ile karbon atomu üzerinde oluşan kısmi (+) yük rezonansı aşağı alana kaydırmaktadır.



Şekil 5.2. Karbonil bileşiklerinin rezonans yapısı (Balcı, 2004)

Karbonil grubuna  $\alpha$ -konumunda bulunan hidrojen atomları alkil grupları ile süstitüe olunca, karbonil grubunun rezonansı aşağı alana doğru kayar. Buna göre, kiral amit bileşiklerinin [**1a-f/2a-f**]'deki amite ait karbonil grubunun (C=O) karbonunun 165.27-166.36 ppm aralığında de rezonans olduğu literatür verilerine uygun olarak tespit edilmiştir (Papadopoulou, 2005).

Aromatik karbon atomlarının rezonansları genel olarak 100-150 ppm'lik bir bölgeye dağılır. Aromatik halkaya birden fazla elektron çekici veya elektron verici gruplar bağlandığı zaman, kimyasal kayma değerleri belirtilen bu bölgenin dışına taşar ve rezonanslar 90-180 ppm'e kadar kayabilir.

Aromatik karbonların kimyasal kayma değerleri ile elektron yoğunluğu arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Karbon atomu üzerinde elektron yoğunluğu artınca o atom üzerinde perdelemede o oranda artar ve kimyasal kayma değerleri, proton NMR’ da olduğu gibi yukarı alana kayar. Elektron yoğunluğu azalınca tam tersi gözlenir.

Halkaya takılı olan sübstitüentler mezomerik etki ile halka üzerinde bulunan  $\pi$ -elektron yoğunluğunu, sübstitüentin elektronik yapısına bağlı olarak, *orto* ve *para* konumlarında azaltır ya da artırır. İnduktif etki  $\delta$ - bağı üzerinden etkili olduğundan daha çok sübstitüentin bağlı olduğu *ipso* karbon atomunda ve *orto* pozisyonunda etkili olur. Elektrik alan etkisi, sübstitüentin oluşturduğu elektrik alanın  $\pi$ -elektron sistemini polarize etmesiyle oluşur ve bu etki bağ üzerinden olmayıp tamamen uzay üzerindedir (Balcı, 2004).

Buna göre çalışmamızda sentezlenen maddelerin aromatik karbonlarına ait piklerin yapılarında bulunan yan grubların etkisine bağlı olarak 113.84-163.08 ppm aralığında rezonans olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerdeki kiral karbon atomları 47.55-47.76 ppm arasında pik vermiştir.

Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen kiral amit türevli bileşiklerinin başta antiviral aktivite ve antikanser aktivitelerinin incelenmesi daha ileride yapılması planlanan araştırmalar arasında bulunmaktadır.

**Tablo 5.5.** Kiral amit türevlerinin <sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri

<b>Bileşik</b>	<b>Karbonil Karbonu</b>	<b>Aromatik Karbonlar</b>	<b>Kiral Karbon</b>	<b>Alifatik Karbonlar</b>
<b>1a</b>	166.36	126.31-138.18	47.66	21.06-47.66
<b>1b</b>	165.29	126.34-137.92	47.76	20.88-47.76
<b>1c</b>	165.27	115.45-163.08	47.73	20.92-47.73
<b>1d</b>	166.24	126.29-141.41	47.58	21.03-47.58
<b>1e</b>	165.81	113.84-161.98	47.55	21.07-55.79
<b>1f</b>	165.81	125.28-142.81	47.63	14.63-47.63
<b>2a</b>	166.36	126.31-138.18	47.66	21.01-47.66
<b>2b</b>	165.30	126.34-137.92	47.76	20.87-47.76
<b>2c</b>	165.27	115.45-163.08	47.73	20.92-47.73
<b>2d</b>	166.24	126.29-141.41	47.58	21.03-47.58
<b>2e</b>	165.82	113.84-161.98	47.55	21.07-55.79
<b>2f</b>	165.81	125.28-142.81	47.63	14.64-47.63

### **5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi**

Tez çalışması kapsamında sentezlenen kiral amit türevlerinin kütle spektrumları LC-MS/MS cihazı yardımıyla alınmıştır. Bazı bileşikler pozitif iyon moduyla bazı bileşikler de negatif iyon moduyla elektron impakt yöntemi kullanılarak fragmanlarına ayrılmıştır. Tüm spektrumlarda moleküler iyon pikleri gözlenmiş olup elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir

## KAYNAKLAR

- Aki-Sener, E., Bingol, KK., Temiz-Arpaci, O., Yalcin, I., Altanlar, N. (2000). Synthesis and microbiological activity of some N-(o-hydroxyphenyl) benzamides and phenylacetamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles. *Farmaco*, **55**, 469–476.
- Aki-Sener, E., Bingol, KK., Temiz-Arpaci, O., Yalcin, I., Altanlar, N. (2002). Synthesis and microbiological activity of some N-(2-hydroxy-4-substitutedphenyl) benzamides, phenylacetamides and furamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles. *Farmaco*, **57**, 451–456.
- Ananthanarayanan, VS., Tetreault, S., Saint-Jean, A. (1993). *Journal of Medicinal Chemistry*. **36**, 1324–1332.
- Balçı, M. (2004). Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 3.baskı. Odtü Yayıncılık.
- Chadwick, D J., Duce, PP, Gilchrist, TL., Margerison, D., Storr, RC., Walker, S M. (1989). Foundations of Organic Chemistry-A Software Course Stereochemistry. John Wiley & Sons Inc. **1**. New York.
- Challener C.A. (2001). In: Chiral drugs. 1st. Aldershot (England): Ashgate Publisher: Overview of chirality; pp. **3–14**.
- Cho, DH., Jang, DO. (2004). Indium-mediated mild and facile method for the synthesis of amides. *Tetrahedron Letters*. **45**, 2285-2287.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. (2001). Organic Chemistry. Oxford University Press, New York.
- Cui, Y., Rao, X., Shang, S., Song, Z., Shen, M., Liu, He. (2014). Synthesis, structure analysis and antibacterial activity of N-[5 dehydroabietyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-aromatic amide derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*.
- Davies, NM., Teng, XW. (2003). Importance of Chirality in Drug Therapy and Pharmacy Practice: Implications for Psychiatry. *Advances in Pharmacy*. **3**, 242-252.
- De Gasparo, M., Whitebread, S. (1995). Binding of valsartan to mammalian angiotensin AT<sub>1</sub> receptors. *Regulatory Peptide*. **59**, 303–311.
- Ercan, İlknur. (2011). Simetrik ve asimetrik diaçilamin sentez çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Çeviri Editörü: Uyar, Tahsin. (1992). Organik Kimya, Güneş Kitabevi, Ankara.

Geisslinger, G., Schuster, O., Stock, K.P., et al. (1990). Pharmacokinetics of S(+)- and R(-)-ibuprofen in volunteers and first clinical experience of S(+)-ibuprofen in rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. **38**, 493–497.

Graul, A., Castaner, J. (1997). *Drugs Future*. **22**, 956–968.

Hart, H., Craine, L.E., Hart, D J., Hadad CM. Çeviri Editörleri: Uyar, T., İnam, R. (2011). Organik Kimya, Palme Yayıncılık, Ankara.

Hudson, D. (1988). Methodological implications of simultaneous solid-phase peptide synthesis. 1. Comparison of different coupling procedures. *Journal of Organic Chemistry*. **53**, 617-624.

Karabulut, S. (2006). Aminlerle açılıklorürlerin reaksiyonlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

Laumen K, Brunella A , Graf M, Kittelmann M, Walser P, Ghisalba O. (1998). New biocatalytic approaches for the synthesis of chiral drugs, intermediates, and substrates, *Pharmacochemistry library*. **29**, 17-28.

Lee, C.M., Kumler, W.D. (1962). The Dipole Moment and Structure of the Imide Group. III. Straight Chain Imides >N--H...O[UNK]C< Hydrogen Bonding and a Case of O[UNK]C--H...O[UNK]C< Hydrogen Bonding. *Journal of the American Chemical Society*. **84**, 571-578.

Lee, E.J.D., Williams, K.M. (1990). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*. **18**, 339–345.

Leffingwell, J.C. (2003). Chirality & Bioactivity I.: Pharmacology. *Leffingwell Reports*. **3(1)**.

Liu JT, Liu RH. (2002). Enantiomeric composition of abused amine drugs: chromatographic methods of analysis and data interpretation. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. **54**(1-3): 115-146.

Mislow, K., Siegel, J. (1984). Stereoisomerism and Local Chirality. *Journal of American Chemical Society*. **106**, 3319.

Nezhad, R.K., Parhami, A., Rad, M.N.S., Zarea, A. (2005). Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. **46**, 6879-6882.

Nguyen, L.A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: An Overview, *International Journal of Biomedical Science*. **2(2)**: 85-100.

- Oruç, EE. (2003). 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadizol türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Palabıyık, AG. (2011). Bazı aldehit ve kumarin bileşiklerin değişik amino türevleriyle reaksiyonu. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Patchett, AA. (1993). Excursions in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*. **36**, 2051–2058
- Patel, RN. (2001). Biocatalytic synthesis of intermediates for the synthesis of chiral drug substances. *Current Opinion in Biotechnology*. **12**,587–604.
- Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Hadjipavlou-Litina, D. (2005). Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine. *II Farmaco*, **60**. 969-973.
- Perreux, L., Loupy, A., Volatron, F. (2002). Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation. *Tetrahedron*. **58**, 2155-2162.
- Pham-Huy, C., Galons, H., Voisin, J., Zhu, J., et al. (1997). *In vitro* and *in vivo* immuno suppressive potential of thalidomide and its derivative, N-hydroxythalidomide, alone and in combination with cyclosporin A. *International Journal of Immunopharmacology*. **19**(5): 289-296.
- Pradhan, KJ., Variyar, PS., Bandekar, JR. (1999). Lebensmittel Wissenschaft und Technologie. **32**, 121–123.
- Rentsch, KM. (2002). The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. *J. Biochemical and Biophysical Methods*. **54**, 1-9.
- Saygılı, Hasan. (2008). Bazı kiral L- aminoalkol ve L-aminoasitlerden yeni kiral amitlerin sentezlenmesi ve bunların asetofenonun asimetric indirgenmesinde kullanımları. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Solomons, G., Fryhle, C., Çeviri Editörleri: Okay, G., Yıldırım, Y. (2002). Organik Kimya, Literatür Yayıncılık, İstanbul.
- Tanaka, K., Hiratsuka, T., Lipkowska, ZU. (2003). *European Journal of Organic Chemistry*. 3043-3046.
- Tian, Y., He, Y., Hu, H., Wang, L., Zeng, S. (2012). Determination of the enantioselectivity of six chiral aryloxy aminopropanoldrugs transport across Caco-2 cell monolayers. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **2**, 168–173.
- Valeur, E., Bradley, M. (2008). Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*. **38**, 606-631.

Vargas, F., Sehnem, JA., Galetto, FZ., Braga, AL. (2008). Modular chiral b-selenium-, sulfur-, and tellurium amides: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Tetrahedron*. **64**, 392-398.