

151649

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

151649

FENOLİK SCHIFF BAZLARI VE SUBSTİTUE  
2-(1H-PİRROL-2-İL)-BENZOKSAZOL SENTEZLERİ

Kimyager Kadri Gökhan ÖZOKAN

F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında  
Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

Jüri Üyeleri

: Prof. Dr. Mustafa BULUT (MÜ)

Doç. Dr. Belkız BİLGİN ERAN (YTÜ)

İSTANBUL, 2004

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ .....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
AÇIKLAMALAR LİSTESİ .....	iv
ÖNSÖZ .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. METİLİDENANİLİNLER.....	2
2.1 Genel Bilgi .....	2
2.2 Adlandırma.....	2
2.3 Oluşum Mekanizması.....	4
2.3.1 Oluşum Mekanizmasına Etki Eden Faktörler .....	5
2.4 Özellikleri.....	6
2.4.1 Fiziksel Özellikleri .....	6
2.4.2 Tautomerlik (İmin-Enamin İzomerleşmesi).....	6
2.4.3 Geometrik İzomerlik .....	7
2.5 Sentez Yöntemleri .....	8
2.5.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonundan .....	8
2.5.2 Nitrillerin Organometalik Bileşikler ile Olan Reaksiyonundan.....	10
2.5.3 Karbon-Azot Bileşiklerinin İndirgenmesinden .....	11
2.5.4 Yükseltgenme Reaksiyonlarından.....	12
2.6 Reaksiyonları.....	12
2.6.1 Tuz ve Kompleks Oluşumu.....	12
2.6.2 Hidroliz.....	12
2.6.3 $\alpha$ -Laktamların (Aziridonlar) Oluşumu .....	13
2.6.4 $\beta$ -Laktamların (Azetidin-2-on) Oluşumu .....	13
2.6.5 Triazin Türevlerinin Oluşumu.....	14
3. BENZOKSAZOLLER .....	15
3.1 Adlandırma ve Yapı .....	15
3.2 Benzoksazollerin Sentez Yöntemleri .....	16
3.2.1 <i>o</i> -Hidroksifenil Ketoksimlerin Beckmann Çevrilmesinden.....	16
3.2.2 <i>o</i> -Nitrofenil Esterlerden.....	17
3.2.3 <i>o</i> -Aminofenol ve Karboksilik Asid Türevlerinden .....	17
3.2.4 <i>o</i> -Aminofenol ve Aldehidlerden.....	24
3.2.5 Diğer Sentezler .....	25
3.3 Benzoksazollerin Özellikleri ve Reaksiyonları .....	28
3.3.1 Fiziksel Özellikleri .....	28
3.3.2 Yükseltgenme.....	29

3.3.3	İndirgenme .....	29
3.3.4	Hidroliz.....	30
3.3.5	Yer Değiştirme .....	31
3.3.6	Baziklik ve Tuz Oluşumu.....	32
3.3.7	2-Konumundaki Substituentlerin Reaktivitesi .....	32
3.4	Benzoksazollerin Kullanım Alanları .....	33
3.4.1	Benzoksazollerden Elde Edilen Siyanin Boyarmaddeleri.....	33
3.5	Benzoksazollerin Bazı Fizyolojik Özellikleri .....	36
4.	BENZOTİYAZOLLER.....	37
4.1	Adlandırma ve Yapı .....	37
4.2	Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri.....	37
4.2.1	“A” Tipi Sentezler .....	38
4.2.1.1	<i>o</i> -Aminotiyofenollerin Hazırlanması .....	41
4.2.2	“B” Tipi Sentezler .....	43
4.2.3	“C” Tipi Sentezler .....	46
5.	DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN YÜKSELTGENLER .....	47
5.1	MANGAN(III) ASETAT .....	47
5.1.1	Genel Bilgi .....	47
5.1.2	Kullanılan Çözücüler.....	51
6.	MATERYAL.....	52
6.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler .....	52
6.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	53
6.3	Metilidenanilinlerin Sentezinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	54
6.3.1	2-Aminofenol (Fluka 09110) .....	54
6.3.1.1	Özellikleri (Weast, 1978).....	54
6.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	54
6.3.2	2-Amino-4-metilfenol (Fluka 08332) .....	58
6.3.2.1	Özellikleri (Weast, 1978).....	58
6.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	58
6.3.3	2-Amino-4- <i>ters</i> -butilfenol (Acros 18583).....	62
6.3.3.1	Özellikleri (Acros, 2000-2001) .....	62
6.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	62
6.3.4	2-Amino-4-klorofenol (Fluka 07520) .....	66
6.3.4.1	Özellikleri (Acros, 2000-2001) .....	66
6.3.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	66
6.3.5	2-Amino-4-nitrofenol (Fluka 08910) .....	70
6.3.5.1	Özellikleri (Weast, 1978).....	70
6.3.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	70
6.3.6	2-Aminotiyofenol (Fluka 094490) .....	74
6.3.6.1	Özellikleri (Weast, 1978).....	74
6.3.6.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	74
6.4	1 <i>H</i> -Pirrol-2-karboksaldehid (Aldrich P7,340-4).....	77
6.4.1	Özellikleri (Weast, 1978).....	77
6.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	77

7.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR .....	81
7.1	Genel Bilgi .....	81
7.2	Hetariil-substitue Metilidenanilinlerin Sentezi .....	83
7.2.1	Genel işlem : 2- $\{[(1E)-1H\text{-Pirrol-2-ilmetilen}]amino\}$ fenol (Bileşik 1).....	83
7.2.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	84
7.2.2	4-Metil-2- $\{[(1E)-1H\text{-pirrol-2-ilmetilen}]amino\}$ fenol (Bileşik 2).....	91
7.2.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	92
7.2.3	4- <i>ters</i> -Butil-2- $\{[(1E)-1H\text{-pirrol-2-ilmetilen}]amino\}$ fenol (Bileşik 3) .....	99
7.2.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	100
7.2.4	4-Kloro-2- $\{[(1E)-1H\text{-pirrol-2-ilmetilen}]amino\}$ fenol (Bileşik 4) .....	106
7.2.4.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri .....	107
7.2.5	4-Nitro-2- $\{[(1E)-1H\text{-pirrol-2-ilmetilen}]amino\}$ fenol (Bileşik 5) .....	114
7.2.5.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	115
7.3	Hetariil-substitue Benzoksazollerin Sentezi.....	121
7.3.1	Genel işlem : 2-(1 <i>H</i> -Pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 6).....	121
7.3.1.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri .....	122
7.3.2	5-Metil-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 7) .....	128
7.3.2.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	129
7.3.3	5- <i>ters</i> -Butil-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 8) .....	135
7.3.3.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri .....	136
7.3.4	5-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 9) .....	142
7.3.4.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri .....	143
7.3.5	5-Nitro-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 10) .....	149
7.3.5.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri .....	150
7.4	Hetariil-substitue Benzotiyazol Sentezi .....	154
7.4.1	2-(1 <i>H</i> -Pirrol-2-il)-1,3-benzotiyazol (Bileşik 11).....	154
7.4.1.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	155
8.	TARTIŞMA VE SONUÇ .....	161
	KAYNAKLAR .....	178
	ÖZGEÇMİŞ .....	182

## KISALTMA LİSTESİ

Ar	Ar
Ac <sub>2</sub> O	Asetik anhidrit
<sup>13</sup> C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
FTIR	Fourier transform infrared
M <sup>+</sup>	Moleküler iyon piki
MS	Kütle spektrumu
<sup>1</sup> H NMR ve PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
Ph	Fenil
pic	Pikolinat
PPA	Polifosforik asid
PPTS	Piridinyum <i>p</i> -toluen sulfonat
R	Alkil
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 6.1	2-Aminofenol'un UV spektrumu (EtOH).....55
Şekil 6.2	2-Aminofenol'un IR spektrumu (KBr).....56
Şekil 6.3	2-Aminofenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> ).....57
Şekil 6.4	2-Amino-4-metilfenol'un UV spektrumu (EtOH).....59
Şekil 6.5	2-Amino-4-metilfenol'un IR spektrumu (KBr).....60
Şekil 6.6	2-Amino-4-metilfenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> ).....61
Şekil 6.7	2-Amino-4- <i>ters</i> -butilfenol'un UV spektrumu (EtOH).....63
Şekil 6.8	2-Amino-4- <i>ters</i> -butilfenol'un IR spektrumu (KBr).....64
Şekil 6.9	2-Amino-4- <i>ters</i> -butilfenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> ).....65
Şekil 6.10	2-Amino-4-klorofenol'un UV spektrumu (EtOH).....67
Şekil 6.11	2-Amino-4-klorofenol'un IR spektrumu (KBr).....68
Şekil 6.12	2-Amino-4-klorofenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> ).....69
Şekil 6.13	2-Amino-4-nitrofenol'un UV spektrumu (EtOH).....71
Şekil 6.14	2-Amino-4-nitrofenol'un IR spektrumu (KBr).....72
Şekil 6.15	2-Amino-4-nitrofenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ).....73
Şekil 6.16	2-Amino-tiyofenol'un IR spektrumu (KBr).....75
Şekil 6.17	2-Amino-tiyofenol'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....76
Şekil 6.18	Pirrol-2-karboksaldehid'in UV spektrumu (EtOH).....78
Şekil 6.19	Pirrol-2-karboksaldehid'in IR spektrumu (KBr).....79
Şekil 6.20	Pirrol-2-karboksaldehid'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....80
Şekil 7.1	Hetaril-substitue metilidenanilinlerin sentezi.....82
Şekil 7.2	Bileşik 1'in molekül modeli.....84
Şekil 7.3	Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....86
Şekil 7.4	Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr).....87
Şekil 7.5	Bileşik 1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....88
Şekil 7.6	Bileşik 1'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....89
Şekil 7.7	Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....90
Şekil 7.8	Bileşik 2'nin molekül modeli.....92
Şekil 7.9	Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....94
Şekil 7.10	Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr).....95
Şekil 7.11	Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....96
Şekil 7.12	Bileşik 2'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....97
Şekil 7.13	Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....98
Şekil 7.14	Bileşik 3'ün molekül modeli.....100
Şekil 7.15	Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....101
Şekil 7.16	Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr).....102
Şekil 7.17	Bileşik 3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....103
Şekil 7.18	Bileşik 3'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....104
Şekil 7.19	Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....105
Şekil 7.20	Bileşik 4'ün molekül modeli.....107
Şekil 7.21	Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....109
Şekil 7.22	Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr).....110
Şekil 7.23	Bileşik 4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....111
Şekil 7.24	Bileşik 4'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....112
Şekil 7.25	Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....113
Şekil 7.26	Bileşik 5'in molekül modeli.....115
Şekil 7.27	Bileşik 5'in UV spektrumu (THF).....116

Şekil 7.28	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr) .....	117
Şekil 7.29	Bileşik 5'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu (Aseton- $\text{d}_6$ ).....	118
Şekil 7.30	Bileşik 5'in MS spektrumu (Aseton) .....	119
Şekil 7.31	Hetaril-substitue benzoksazollerin sentezi.....	120
Şekil 7.32	Bileşik 6'nın molekül modeli.....	122
Şekil 7.33	Bileşik 6'nın UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	123
Şekil 7.34	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr) .....	124
Şekil 7.35	Bileşik 6'nın $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	125
Şekil 7.36	Bileşik 6'nın $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	126
Şekil 7.37	Bileşik 6'nın MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	127
Şekil 7.38	Bileşik 7'nin molekül modeli.....	129
Şekil 7.39	Bileşik 7'nin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	130
Şekil 7.40	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr) .....	131
Şekil 7.41	Bileşik 7'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	132
Şekil 7.42	Bileşik 7'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	133
Şekil 7.43	Bileşik 7'nin MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	134
Şekil 7.44	Bileşik 8'in molekül modeli.....	136
Şekil 7.45	Bileşik 8'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	137
Şekil 7.46	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr) .....	138
Şekil 7.47	Bileşik 8'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	139
Şekil 7.48	Bileşik 8'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	140
Şekil 7.49	Bileşik 8'in MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	141
Şekil 7.50	Bileşik 9'un molekül modeli.....	143
Şekil 7.51	Bileşik 9'un UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	144
Şekil 7.52	Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr) .....	145
Şekil 7.53	Bileşik 9'un $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	146
Şekil 7.54	Bileşik 9'un $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	147
Şekil 7.55	Bileşik 9'un MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	148
Şekil 7.56	Bileşik 10'un molekül modeli.....	150
Şekil 7.57	Bileşik 10'un UV spektrumu (EtOH) .....	151
Şekil 7.58	Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr) .....	152
Şekil 7.59	Bileşik 10'un MS spektrumu (Aseton) .....	153
Şekil 7.60	Bileşik 11'in molekül modeli.....	155
Şekil 7.61	Bileşik 11'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	156
Şekil 7.62	Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr) .....	157
Şekil 7.63	Bileşik 11'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	158
Şekil 7.64	Bileşik 11'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) .....	159
Şekil 7.65	Bileşik 11'in MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	160

## **AÇIKLAMALAR LİSTESİ**

<b>Antihelmintik</b>	<b>Bağırsak paraziti düşürücü</b>
<b>Antikonvulsant</b>	<b>Kas gevşetici</b>
<b>Antiparazitik</b>	<b>Parazit önleyici</b>
<b>Hipnoz etkisi</b>	<b>Uyutucu etki</b>
<b>Proliferasyon</b>	<b>Çoğalıp yayılma</b>



## ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmamın uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen Değerli Hocam Prof. Dr. Şeniz KABAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Yrd. Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, kütle spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Sayın Tuncay Gezgin ve Şerif Cansever'e sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca, her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

Heterohalkalılar ve türevleri, biyolojiksel etkileri nedeniyle oldukça önemli bileşiklerdir. Bu nedenle son yıllarda, bu tür bileşiklerin sentezlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Nitekim, halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi atomlarını içeren heterohalkalı bileşikler hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Gerçekleştirilen literatür ve patent araştırmaları sonucunda, benzoksazol ve benzotiyazol bileşiklerinin biyolojik aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Bu sebeple, araştırmada pirrol çekirdeğini substituent olarak içeren yeni benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

İki aşama halinde yapılan çalışmanın birinci basamağında, pirrol-2-karboksaldehid, sırasıyla 2-aminofenol, 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-*ters*-butilfenol, 2-amino-4-klorofenol ve 2-amino-4-nitrofenol ile susuz etil alkollü ortamda reaksiyona sokularak beş adet imin bileşiği sentezlenmiştir.

İkinci aşamada ise, bu beş imin bileşiğinin,  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ 'ın katalitik etkisiyle oksidatif halka kapanma reaksiyonları asetonitrilli ortamda gerçekleştirilerek bir dizi hetaril substitue benzoksazoller elde edilmiştir. Bu bileşiklere ek olarak, pirrol-2-karboksaldehid'in 2-aminotiyofenol ile olan reaksiyonundan da pirrol-2-substitue benzotiyazol bileşiği sentezlenmiştir.

İmin bileşikleri ile heterohalkalı türünleri oldukça iyi verimlerle elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Biyolojik Aktivite, Pirrol-2-karboksaldehid, İmin, Mangan triasetat, Benzoksazol, Benzotiyazol.

## ABSTRACT

Heterocyclics and their derivatives are very important compounds due to their biological effects. Therefore, in recent years, very intensive studies for the synthesizing of that kind of compounds have been done. Thus, the heterocyclics containing atoms such as nitrogen, sulfur and oxygen as a ring member are widely used both in various fields of industry and medicine.

As a result of the data obtained from the literature and patent investigations, it has been discovered that benzoxazole and benzothiazole compounds show biological activity. Therefore, synthesizing of the new benzoxazole and benzothiazole derivatives having pyrrole core was intended as the goal of this research.

In the first step of the study which has been made as two stages, five imine compounds have been synthesized by the reaction of pyrrole-2-carboxaldehyde in the media of dry ethyl alcohol with 2-aminophenol, 2-amino-4-methylphenol, 2-amino-*tert*-butylphenol, 2-amino-4-chlorophenol and 2-amino-4-nitrophenol, respectively.

As for the second step, a series of heteraryl substituted benzoxazoles has been obtained by the oxidative ring closing reactions of these five imine compounds with the catalytic effect of  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  in the media of acetonitrile.

Imine compounds and heterocyclic products have been obtained in rather good yields. The structures of all synthesized compounds have been clarified by ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral methods.

**Keywords :** Biological activity, Pyrrole-2-carboxaldehyde, Imine, Manganese triacetate, Benzoxazole, Benzothiazole.

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda kimyacıların ilgisi azot, oksijen ve kükürt gibi elementleri içeren heterohalkalı bileşikler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu tür bileşikler gerek endüstriyel ve gerekse tıbbi alanda kullanılır olmuş ve bu bileşiklerin kimyasal ve biyolojik etkileri sebebiyle heterohalkalı yeni bileşiklerin sentezine hız verilmiştir.

Bu nedenle hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır.

İki aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci basamağında, pirrol-2-karboksaldehid sırasıyla 2-aminofenol, 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-*ters*-butilfenol, 2-amino-4-klorofenol ve 2-amino-4-nitrofenol ile reaksiyona sokularak beş adet imin bileşiği sentezlenmiştir. İkinci aşamada ise, bu beş imin bileşiğinin,  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  ile oksidatif halka kapanma reaksiyonları gerçekleştirilerek bir dizi hetaril substitue benzoksazoller sentezlenmiştir. Bu bileşiklere ek olarak, pirrol-2-karboksaldehid ile 2-aminotiyofenol reaksiyona sokulmuş ve bir adet pirrol-2-substitue benzotiyazol sentezlenmiştir.

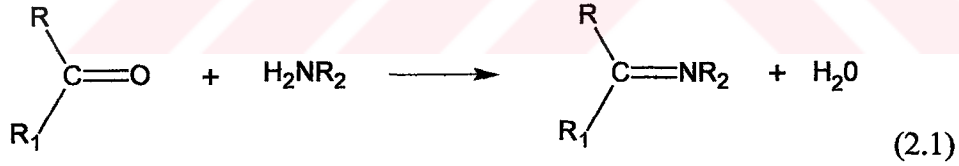
Sentezlenen tüm bu bileşiklerle ilgili olması nedeniyle, tezin teorik kısmını oluşturan ilk dört bölümde, metilidenanilinler, benzoksazoller ve benzotiyazollere ilişkin seçimli ve toplu bilgi verilmiştir.

## 2. METİLİDENANİLİNLER

### 2.1 Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin primer aromatik aminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu oluşan metilidenanilinler de dahil olmak üzere primer amin, hidroksilamin, semikarbazid, hidrazin ve substitue hidrazin gibi azot içeren maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu bazik maddeler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak adlandırılmaktadır.

Bir karbonil bileşiğindeki =O nin basitçe =NH ile izoelektronik yerdeğişimi  $\text{>C=NH}$  ve onun *N*-substitue türevlerini vermektedir (Sandler ve Karo, 1986). Genel bir sınıflandırma ile iminler adı altında toplanan aldiminler ve ketiminler,  $\text{RCH=NR}_1$  ve  $\text{RR}_1\text{C=NR}_2$ , aldehid ve ketonların primer aminlerle kondenzasyonundan meydana gelen bileşikler olup yukarıdaki iskelete uymakta ve bunun *N*-substitue türevini oluşturmaktadırlar. Bu genel formüllerdeki R, R<sub>1</sub>, ve R<sub>2</sub>, bileşiğin niteliğine göre alkil, aril ya da hidrojen olabilir (Layer, 1963; Reeves, 1966):



R = alkil, aril, H

R<sub>1</sub> = alkil ya da aril

R<sub>2</sub> = alkil, aril, NH<sub>2</sub>, NH-alkil, NHCONH<sub>2</sub>, OH, H

### 2.2 Adlandırma

Bu sınıfı oluşturan bileşikler, özellikle *N*-substitue iminler, ilk defa 1864 yılında Schiff tarafından bulunduğu için yaygın bir kullanılışla “Schiff bazları” olarak adlandırılmıştır.

Karbonil grubunun benzeri olan  $\text{>C=N-}$  bağlantısı için “azometin grubu” deyimini kullanıldığından bu bileşikler, “azometinler” olarak da adlandırılmaktadırlar.

İminler, genellikle türetildikleri aldehid ya da ketonun ismine –imin kelimesi eklenerek ya da -aldimin ve -ketimin son ekleri kullanılarak adlandırılırlar. Örneğin:

$\text{CH}_3\text{CH}=\text{NCH}_3$  Asetaldehid metilimin ya da *N*-Metilasetaldimin

$\text{CH}_3\text{N}=\text{C}(\text{CHMe}_2)_2$  *N*-Metilizopropilketimin

Anilinden türeyen iminler için genellikle “**anil**” ismi kullanılmaktadır, örneğin:  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NPh}$ , benzofenon anil. Ayrıca bu bileşikler “**substitue metilidenanilinler**” şeklinde de isimlendirilmektedirler. Nitekim, özellikle karışık yapıdaki aminlerden türeyen ya da aminin sahip olduğu fonksiyonel grup ya da grupların vurgulanması istendiğinde adlandırma, aldehid ya da keton kısmı bir substituent gibi alınıp “**iliden**” son ekinin kullanılmasıyla yapılmaktadır. Örneğin:  $\text{PhCH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$ , *N*-benzilidensulfanilik asid (Sandler ve Karo, 1986; Smith, 1965).

Çizelge 2.1 Schiff bazlarının isimlendirilmeleri

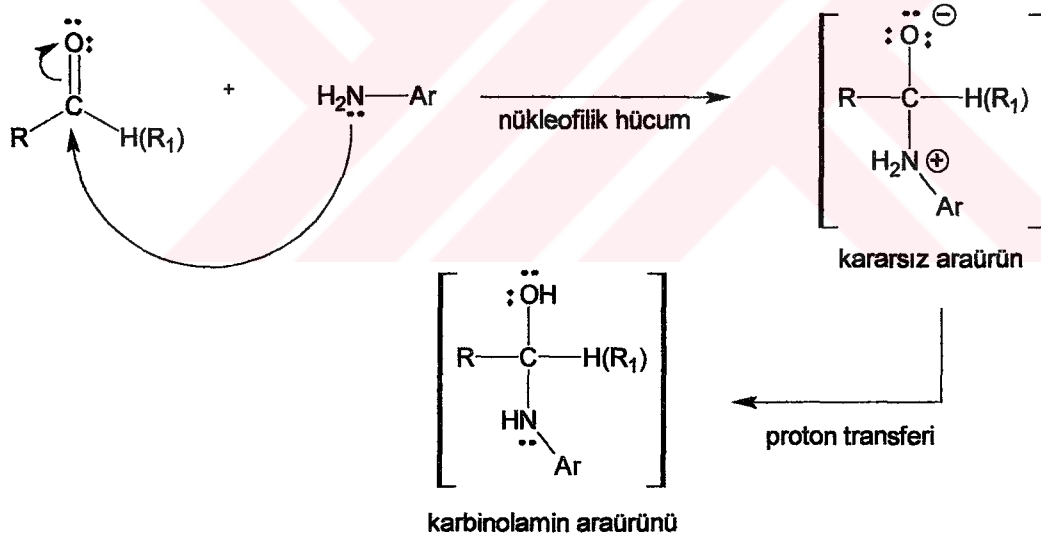
<u><math>\text{RR}_1\text{C}=\text{NR}_2</math></u>	
İsim	Substituent
İmin	$\text{R}_2 = \text{H}$
Amin (ilidenamin)	$\text{R}_2 = \text{alkil ya da aril}$
Aldimin	$\text{R} = \text{alkil ya da aril}; \text{R}_1 = \text{H}$
Ketimin	$\text{R}, \text{R}_1 = \text{alkil ya da aril}$
Schiff bazı	$\text{R} = \text{aril}, \text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{alkil, aril}$
Aniller	$\text{R}, \text{R}_1 = \text{alkil, aril, H}; \text{R}_2 = \text{aril}$

## 2.3 Oluşum Mekanizması

Metilidenanilinlerin oluşum mekanizması iki basamaklıdır. Bu reaksiyon, nükleofilik bir katılma-ayrılma olup aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

### I. Basamak: Katılma

Azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle primer aminler birer nükleofil olarak davranmaktadırlar. Rezonans nedeniyle karbon-oksijen  $\pi$  bağının elektronegatif oksijene doğru geçmesi sonucu, aminin karbonil karbonuna nükleofilik bir hücumu ile reaksiyon başlamakta ve kararsız bir araürün oluşmaktadır. Bu araürün asidik bir amonyum grubu ile bazik bir alkoksid iyonunu içermektedir. Bu durumda, azot atomundan oksijen atomuna hızlı bir proton transferi meydana gelmekte ve böylece orta derecede kararlı bir araürün olan karbinolamin oluşmaktadır (Reeves, 1966; O'leary, 1976):

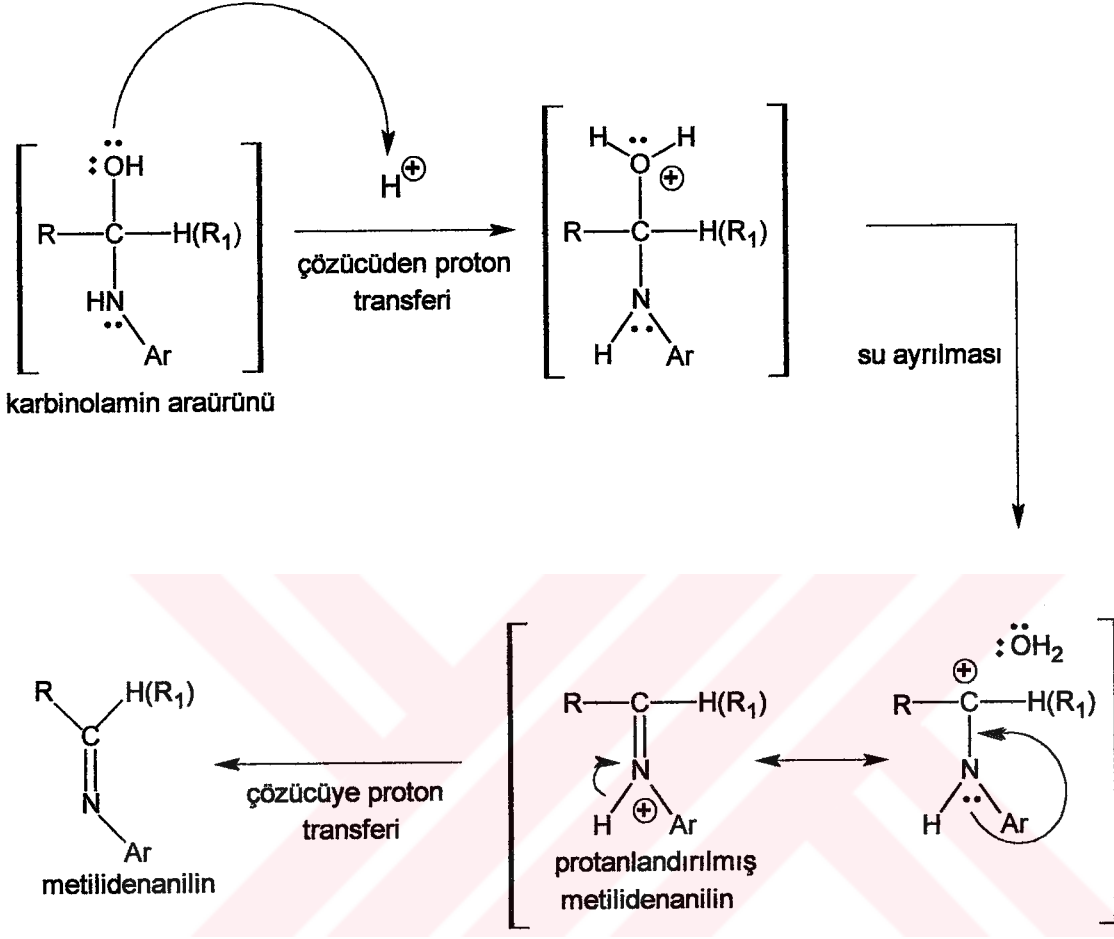


(2.2)

### II. Basamak: Ayrılma

Karbinolamin araürününün azot ve oksijen atomu hafifçe baziktir. Oksijen atomuna çözücünden proton alınması sonucu oluşan protonlandırılmış karbinolamin, bir su molekülünün ayrılmasıyla kolaylıkla bölünmekte ve aynı anda azot atomundaki ortaklanmamış elektronlar kullanılarak bir karbon-azot  $\pi$  bağı oluşturulmaktadır.

Böylece meydana gelen protonlandırılmış iminin hızla bir protonu kaybetmesi sonucu, reaksiyon ürünü olarak imin bileşiği elde edilmektedir (Reeves, 1966; O'leary, 1976):



(2.3)

İmin oluşum mekanizması temel olarak oksim, semikarbazon ve hidrazon oluşum mekanizmaları ile büyük benzerlikler göstermektedir.

### 2.3.1 Oluşum Mekanizmasına Etki Eden Faktörler

Azot atomuna substituent bağlanmış olması, iminlerin termodinamik kararlılıklarını hissedilir derecede arttırmaktadır. Genellikle Schiff bazları olarak adlandırılan *N*-substitue iminler elde edilme yöntemlerinden de görüleceği üzere karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyon ürünüdür. Bu reaksiyon tersinir olup denge, reaksiyonun bitimine yakın meydana gelmektedir. Reaksiyon azot atomuna komşu ve en az bir çift ortaklaşmamış elektron içeren elektronegatif bir atom bulduran bir aminle yapıldığında, denge kolaylıkla

tamamlanmakta ve ürün rahatlıkla izole edilebilmektedir. Bu da aminlerin reaktivitesinin, onların bazlık kuvvetine ya da daha doğrusu nükleofiliklerine paralel olduğunu göstermektedir. Aromatik aminler ve aldehydlerin çözücüsüz ortamdaki kondenzasyon reaksiyonları araürün üzerinden ilerlemektedir. Bu araürünler ya serbest baz ya da bunların tuzları şeklindedirler; havadaki nem ile amin ve aldehide kolaylıkla bozunabilmektedirler (Sollenberger ve Martin, 1970).

## 2.4 Özellikleri

### 2.4.1 Fiziksel Özellikleri

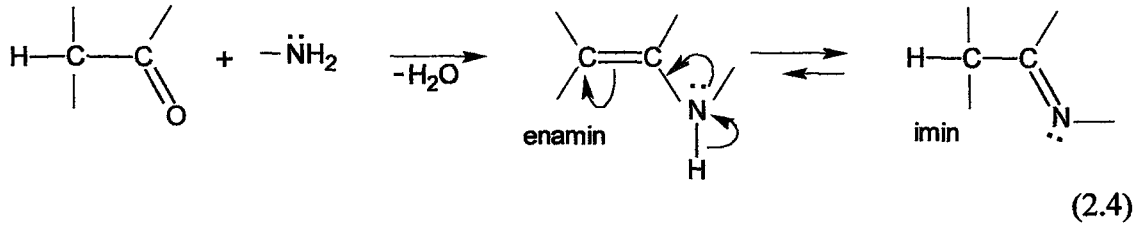
Azot atomu üzerinde substituent bulundurmayan küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Azot atomu üzerindeki substituentler iminlerin kararlılığını oldukça arttırmaktadırlar. İminler, kendilerine karşı gelen aminlere oranla daha zayıf bazdırlar. Örneğin, *p*-klorobenzaldehid anil için  $pK_a = 2.8$  iken, anilin için  $pK_a = 4.6$  dır. Bu, birbiri ile çekişme halinde olan iki etkiye dayandırılabilir:

- Amin yapısından imin yapısının oluşumu sırasında, azot atomu  $sp^3$  hibridleşmesinden  $sp^2$  hibridleşmesine dönüşür, bu dönüşüm bazikliği büyük ölçüde azaltmaktadır.
- Anilin azotundaki ortaklanmamış elektron çiftini bulduran orbital, benzen halkasının 2p orbitali ile üst üste çakışmaktadır, oysa bu durum aniller için olası değildir.

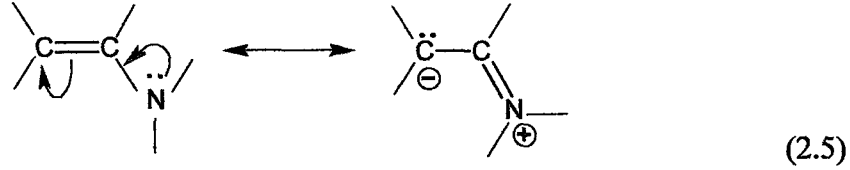
$\text{>C=N-}$  sistemi, ultraviyole bölgede absorpsiyon gösteren zayıf bir kromofordur. Fenil grupları ile olan konjugasyon nedeniyle absorpsiyon görünür bölgeye doğru kaymaktadır. Aromatik aldehidlerin ve ketonların anilleri genellikle sarı renklidirler. Bu sistemin infrared titreşimlerinin  $1635-1610 \text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlemlendiği belirtilmektedir (Schiff, 1864; Smith, 1965).

### 2.4.2 Tautomerlik (İmin-Enamin İzomerleşmesi)

$\alpha$ -Hidrojenine sahip karbonil bileşiklerindeki keto-enol tautomerliğine benzer bir şekilde, iminler de aşağıda gösterildiği gibi bir imin-enamin tautomerliği yapabilirler (Reeves, 1966):



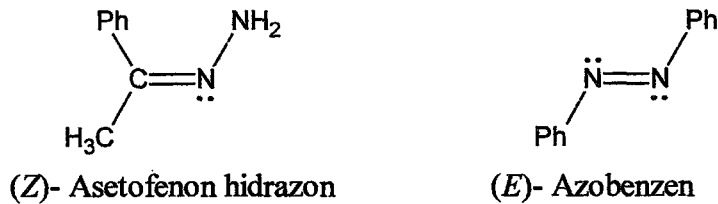
Enamin iki kanonik yapının rezonans hibrididir (Layer, 1963):



Bu iki tautomerin oluşumu, sadece  $\alpha$ -hidrojeni içeren alifatik karbonil bileşiklerinin aminlerle olan kondenzasyonu sonucu mümkün olabilmektedir (Sollenberger ve Martin, 1970).

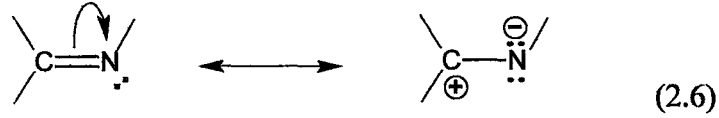
### 2.4.3 Geometrik İzomerlik

Metilidenanilinler ve tüm iminler, azot içeren çifte bağlı bileşiklerde olduğu gibi (örneğin azobenzen) geometriksel izomerliğe sahiptirler. Bu izomerler, genellikle, çifte bağa komşu grupların konumlarına göre (*E*)- ve (*Z*)- (ya da *anti*- ve *syn*-) olarak tanımlanmaktadır (Buxton ve Roberts, 1998):



Alkenlerdeki çifte bağlı karbonlara oranla azometin bağı ( $\text{>C=N-}$ ) etrafında rahatlıkla bir dönme gerçekleşebilmektedir. Bu yüzden imin bileşiklerinin stereoizomerleri arasındaki

değişim daha kolay meydana gelmektedir. Bu nedenle de iminlerin *syn*- ve *anti*- izomerleri ayrı ayrı izole edilememektedir. Bu dönme eğilimi, azot atomunun elektronegativitesinin karbon atomunununkinden daha büyük olması ve bunun da polarizasyonla azometinin çifte bağ karakterini azaltması şeklinde açıklanmaktadır (Layer, 1963; Sollenberger ve Martin, 1970; Potapow, 1979):

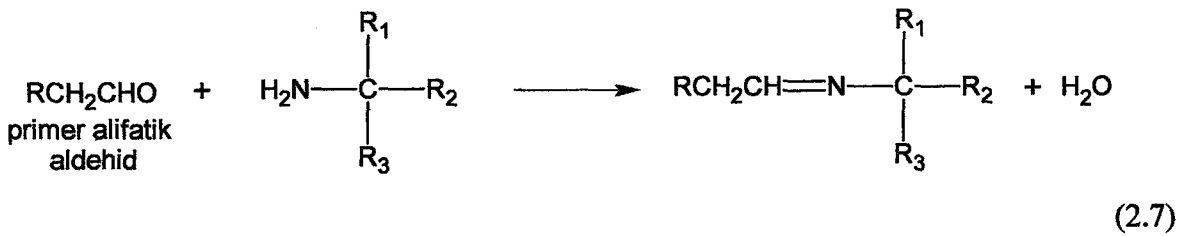


## 2.5 Sentez Yöntemleri

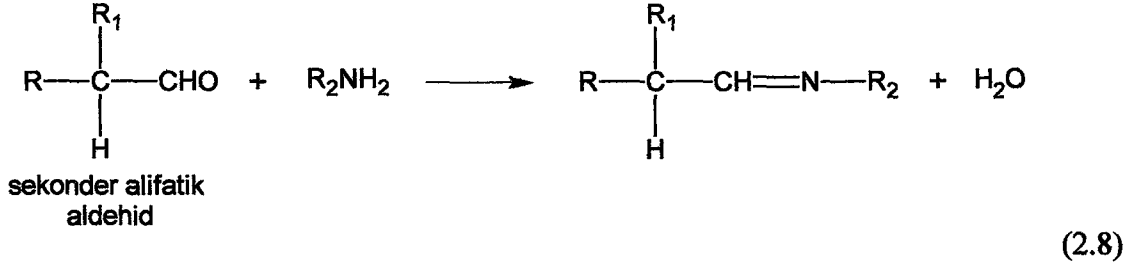
### 2.5.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonundan

Genel olarak aminlerin sulu veya kısmen sulu çözeltilerdeki reaksiyonlarında semikarbazid, hidroksilamin yada hidrazinlerle olan kondenzasyonları olsa bile denge geriye yani hidroliz yönüne kaymaktadır.

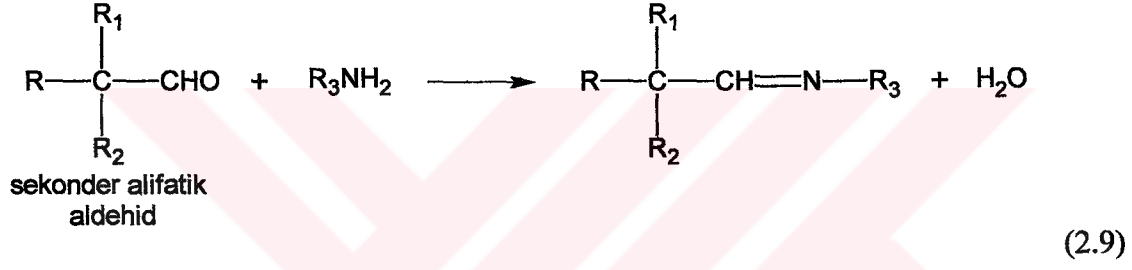
Alifatik aldehidlerin aminlerle olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında, imin oluşsa dahi  $\alpha$ -konumunda substituent içermeyen bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle polimerik maddeleri vermektedirler. Primer alifatik aldehidlerin tersiyer alkil grubu içeren aminlerle olan kondenzasyonu daha başarılıdır. Çünkü oluşabilecek aldol kondenzasyonu sterik olarak engellenmektedir (Layer, 1963; Smith, 1965; Reeves, 1966; Sandler ve Karo, 1986):



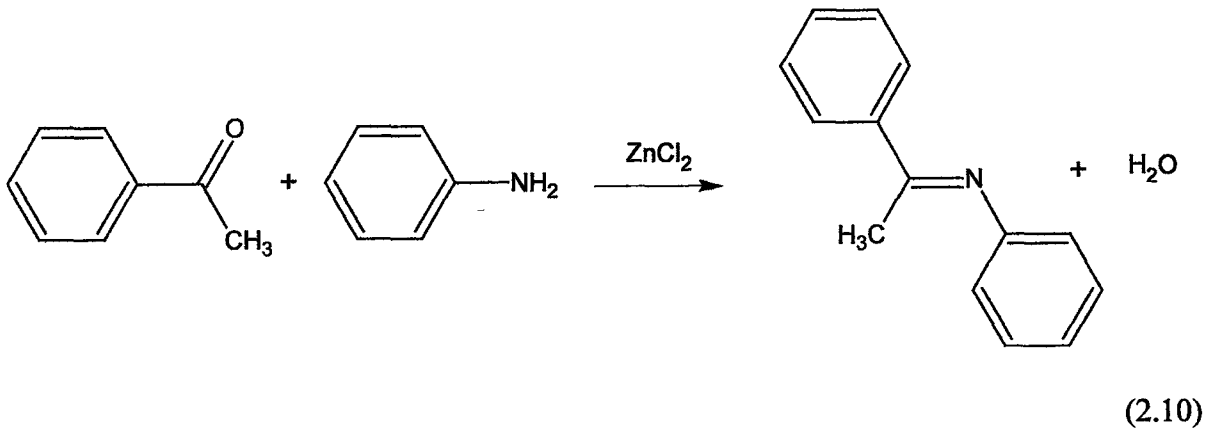
$\alpha$ -Konumunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olmakta ve iyi bir verimle iminleri oluşturmaktadırlar. Tek bir  $\alpha$ -hidrojenine sahip olan iminler, daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar (Layer, 1963; Smith, 1965; Reeves, 1966; Sandler ve Karo, 1986):



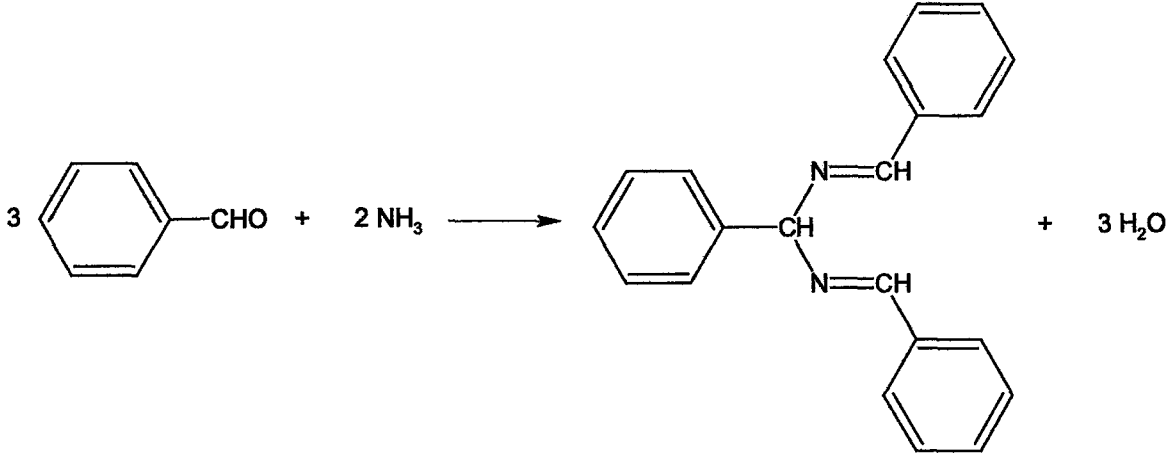
Tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondanse olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirmektedirler. Aromatik aldehidler kondenzasyon reaksiyonlarında çok etkili olduklarından, reaksiyon sırasında oluşan suyun çoğu zaman uzaklaştırılmasına gerek duyulmamaktadır (Layer, 1963; Smith, 1965; Reeves, 1966; Sandler ve Karo, 1986):



Ketonların aldehidlere oranla amonyak veya primer aminlerle reaksiyona girme eğilimi daha düşüktür. Örneğin,  $\text{ZnCl}_2$  katalizörlüğünde asetofenon ile anilin arasındaki reaksiyon  $160^\circ\text{C}$ 'de gerçekleşmektedir (Royals, 1959; Sollenberger ve Martin, 1970):

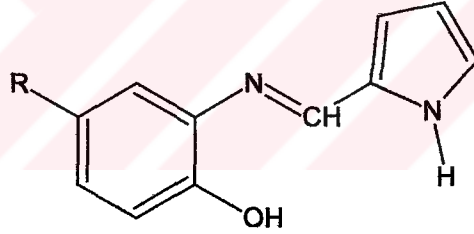


Aromatik aldehidlerin oda sıcaklığında sulu ya da alkollü amonyak ile olan reaksiyonu sonucu hidroamidler oluşmaktadır (Royals, 1959; Sollenberger ve Martin, 1970):



(2.11)

*o*-Aminofenol, CH<sub>3</sub> ve Cl substitue *o*-aminofenolden oluşturulan Schiff bazları 1992 yılında Castro ve çalışma arkadaşları tarafından asetonitrilli ortamda Co, Ni, Cu, Zn ve Cd gibi analitik metallerin elektrokimyasal oksidasyonunda kompleks oluşturmak üzere sentezlenmişlerdir. Bunlar renkli kompleksler olup metallerin ayrılması ve spektrofotometrik tayininde kullanılmaktadır (Sousa vd., 1993a ve 1993b; Molina vd., 1988):

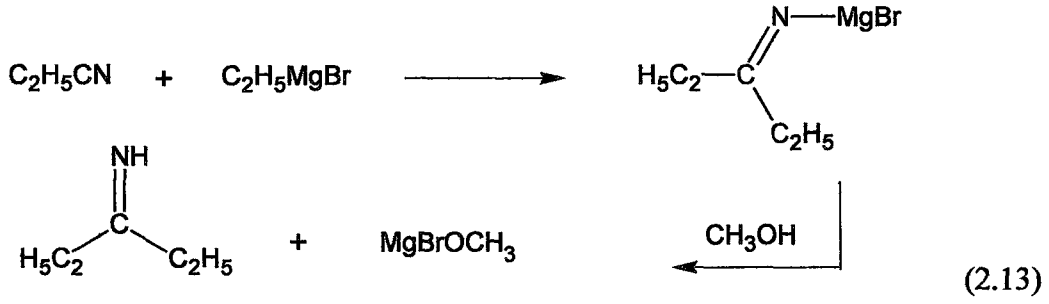
R = H, Cl, CH<sub>3</sub>

(2.12)

Bunların yanı sıra hem anorganik ve hem de organik analizlerde potansiyel analitik reaktifler olarak da kullanılmaktadırlar.

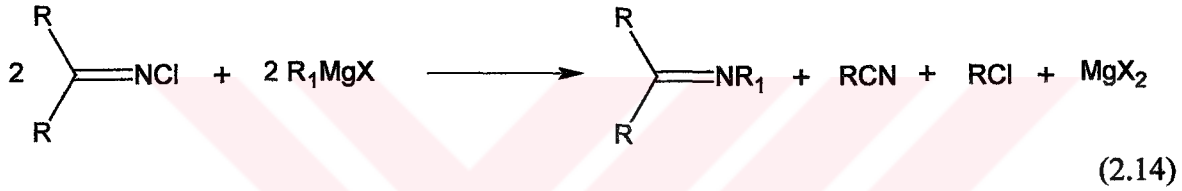
### 2.5.2 Nitrillerin Organometalik Bileşikler ile Olan Reaksiyonundan

Bir alkil siyanür ile alifatik Grignard reaktifi arasındaki reaksiyonundan ketimin elde edilmiştir (Sandler ve Karo, 1986):



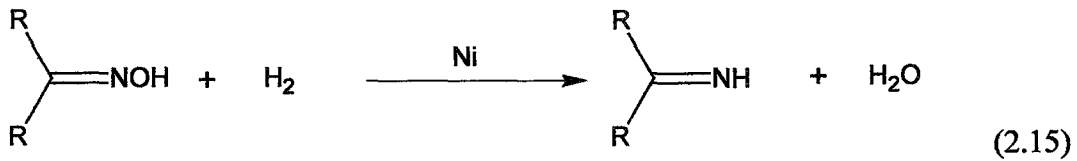
Bu reaksiyonda daha ileri bir hidroliz aşaması ile keton oluşmaması için, organometalik araürünün ketimine hidrolizinin çok dikkatli yapılması gerekmektedir. Buna karşılık *ters*-butil *o*-tolil ketimin, sterik yapısı nedeniyle daha ileri bir hidroliz aşamasına karşı kararlıdır.

*N*-Kloroiminlerin Grignard reaktifleriyle olan reaksiyonu sonucunda klorun ayrılmasıyla karşılıkları olan iminler meydana gelmektedir (Sandler ve Karo, 1986):

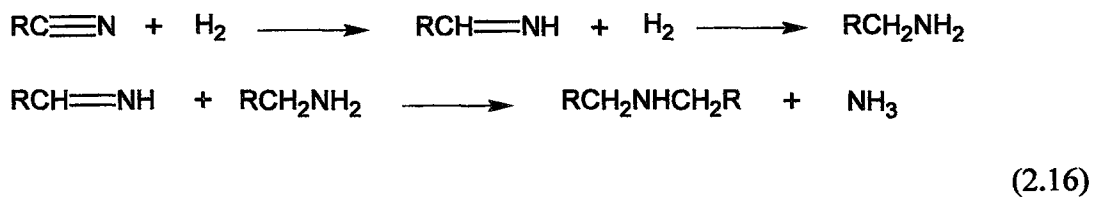


### 2.5.3 Karbon-Azot Bileşiklerinin İndirgenmesinden

Alifatik ve aromatik ketonların oksimleri, basınç altında ve nikel katalizörlüğünde hidrojen ile indirgenerek ketiminleri oluşturmaktadırlar (Reeves, 1966):



Nitrillerin, nikel ve platin gibi katalizörler varlığında hidrojenasyonu sonucunda iminler oluşabilmektedir; ama amine kadar ilerleyen indirgenme reaksiyonu nedeniyle verim oldukça düşüktür (Reeves, 1966):



### 2.5.4 Yükseltgenme Reaksiyonlarından

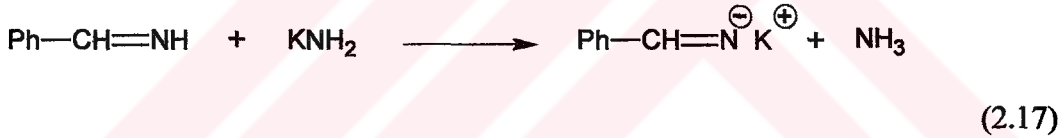
Primer ve sekonder alifatik aminler, hidroperoksid ve peroksidlerle de yükseltgenerek iminleri oluşturmaktadırlar (Sandler ve Karo, 1986).

Ayrıca yukarıdaki reaksiyonların yanı sıra, aminlerin dehidrojenasyonundan, fenollerin ve fenol eterlerin nitriller ile olan reaksiyonundan, nitroso bileşiklerinin etkin hidrojen içeren bileşikler ile verdiği reaksiyonlardan da metilidenanilinler elde edilebilmektedirler.

## 2.6 Reaksiyonları

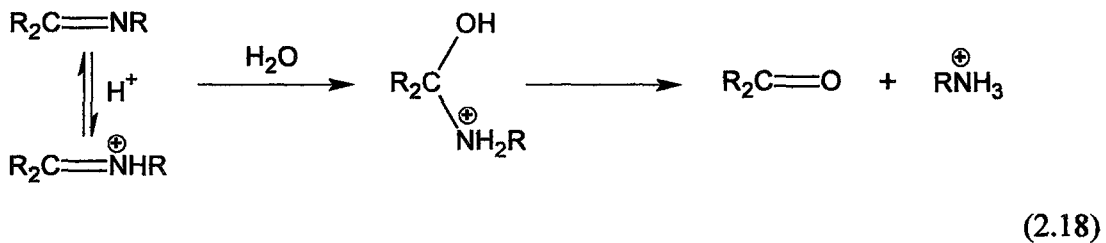
### 2.6.1 Tuz ve Kompleks Oluşumu

Substitue olmamış iminler, zayıf asidik =NH içerdiklerinden, bazlarla tuz oluşturmaya yatkındırlar. Magnezyum ve lityum tuzları çok bilinmektedir. Örneğin, benzaldiminin potasyum amid ile olan reaksiyonundan potasyum tuzu oluşmaktadır (Smith, 1965)



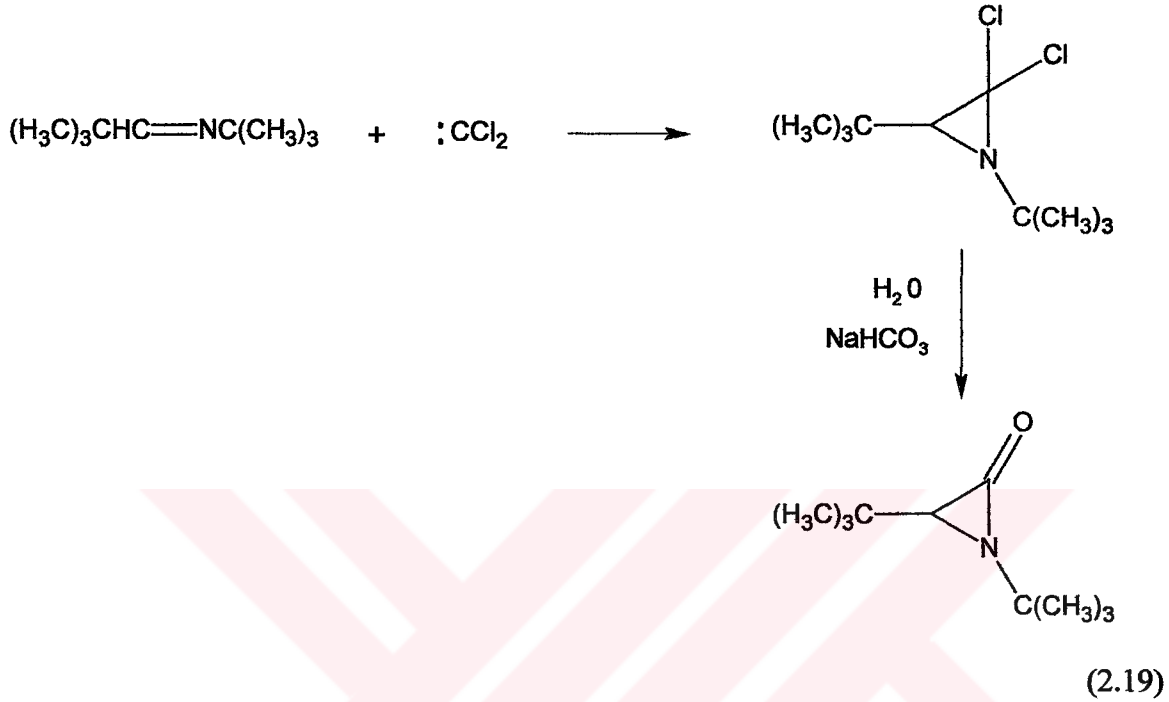
### 2.6.2 Hidroliz

Karbonil bileşikleri ile aminlerin etkileşiminden suyun ayrılması sonucu imin bileşiklerinin olduğu reaksiyon tersinir olduğu için, reaksiyonun bütün aşamalarından geri dönüşü olmakta ve iminlerin hidrolizi sonucu başlangıç maddeleri elde edilebilmektedir (Smith, 1965):



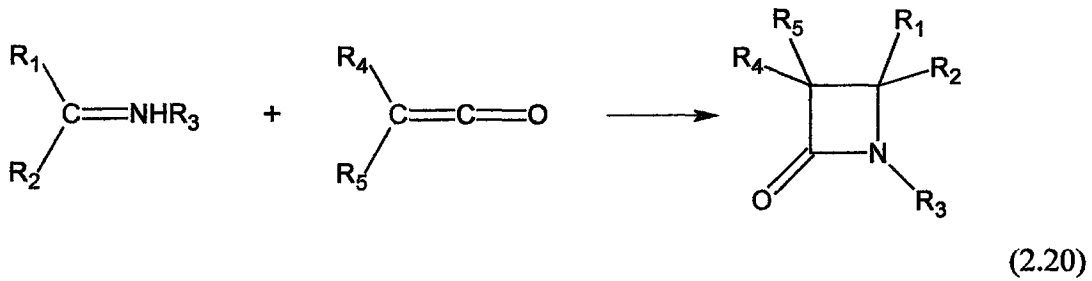
### 2.6.3 $\alpha$ -Laktamların (Aziridonlar) Oluşumu

*N*-Neopentiliden-*ters*-butilamin'e diklorokarbon katılmasıyla 1,3-di-*ters*-butilaziridon elde edilmektedir (Cook ve Fields, 1959):



### 2.6.4 $\beta$ -Laktamların (Azetidion-2-on) Oluşumu

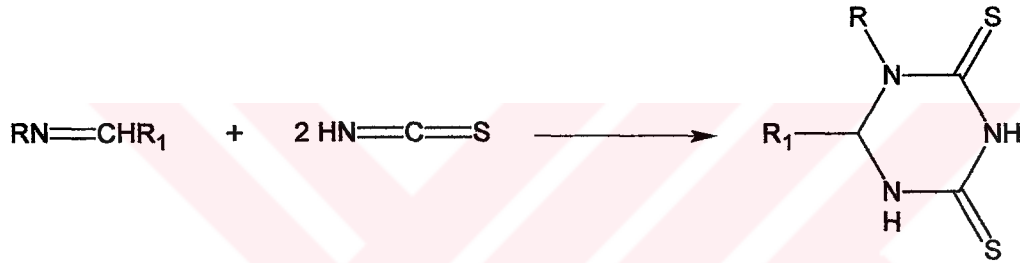
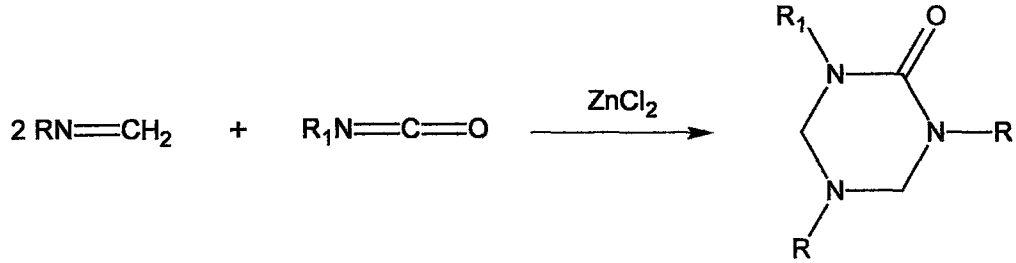
Substitue iminler, difenil- ya da dimetilketen ile muamele edildikleri zaman  $\beta$ -laktamları oluşturmaktadırlar (Sammes, 1976):



Ayrıca, birçok asid klorür ve anhidrid karışımlarının uygun iminlere ya da substitue asetik asid türevlerinin tersiyer bir baz varlığında iminlere katılması sonucu çeşitli  $\beta$ -laktamlar elde edilebilmektedir.

### 2.6.5 Triazin Türevlerinin Oluşumu

Schiff bazlarına izosiyanat ya da izotiyosiyanatların katılması sonucu çeşitli triazin türevleri meydana gelmektedir (Smith, 1965):



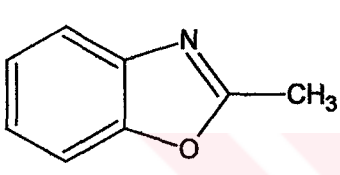
(2.21)

Yukarıdaki reaksiyonlara ek olarak, kompleks oluşumu; primer aminlerle reaksiyon; aktif halojen bileşiklerinin katılması ve  $\beta$ -aminoasidlerin oluşumu reaksiyonları da bilinmektedir.

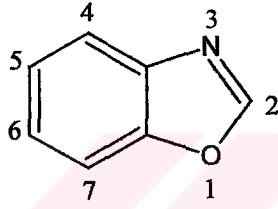
### 3. BENZOKSAZOLLER

#### 3.1 Adlandırma ve Yapı

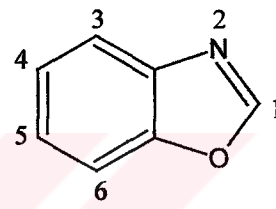
Benzoksazollerin tarihçesi 1876 yılında başlamaktadır. Bu tarihte Ladenburg, *o*-aminofenolu asetik anhidrid ile damıtarak 2-metilbenzoksazolu (I) elde etmiştir. Ladenburg, bu ürüne “etenil-aminofenol” demiş; ve yapısını doğru olarak belirlemiştir. “Benzoksazol” ismi Hantzsch’a aittir. Modern kullanımda, II ile gösterilen numaralandırma sistemi tercih edilmektedir; ancak *Chemical Abstract*’larda 1936 yılına kadar alternatif III yöntemi de kullanılmıştır ve halen ara sıra da olsa bu sistemle karşılaşılmaktadır (Elderfield, 1957a):



I

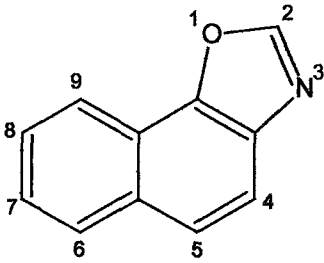


II



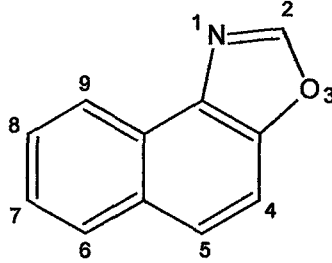
III

Üç adet naftoksazolun (IV-VI) numaralandırıldığı modern sistem aşağıda gösterilmiştir. Bu maddeler eskiden *Chemical Abstract*’larda sırasıyla  $\alpha$ -,  $\beta$ -, ve  $\beta,\beta$ -naftoksazoller şeklinde belirtilmişlerdi. Bununla beraber, *Beilstein's Handbuch*’da hâlâ IV numaralı bileşik  $\alpha$ -naftoksazol, V numaralı bileşik ise  $\beta$ -naftoksazol olarak gösterilmektedir (Elderfield, 1957a):



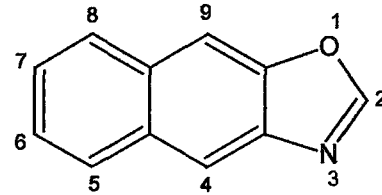
Naft[2,1,d]oksazol

IV



Naft[1,2,d]oksazol

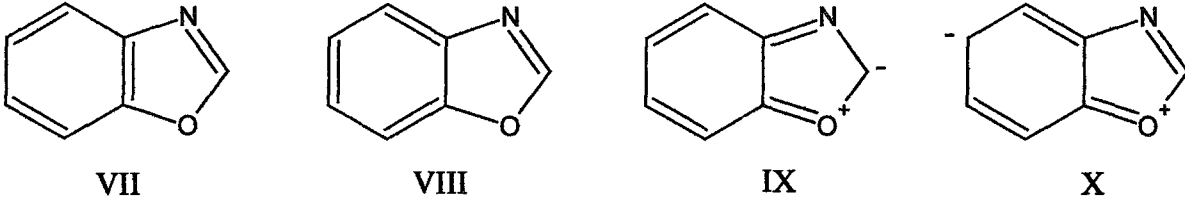
V



Naft[3,2,d]oksazol

VI

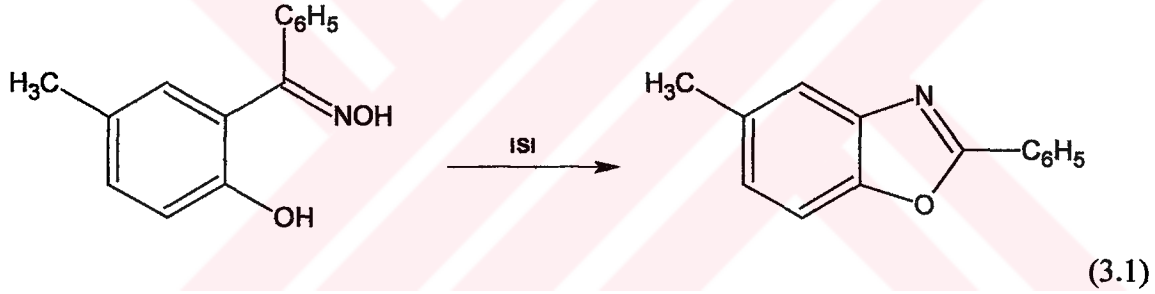
Bu güne kadar farklı bir alternatifin bulunamaması nedeniyle, benzoksazollerin yapısından hiçbir zaman şüphe edilmemiştir. Polar olmayan yapıların (VII ve VIII) yanı sıra, IX ve X gibi dipolar formüllerin de yazılması mümkündür (Elderfield, 1957a):



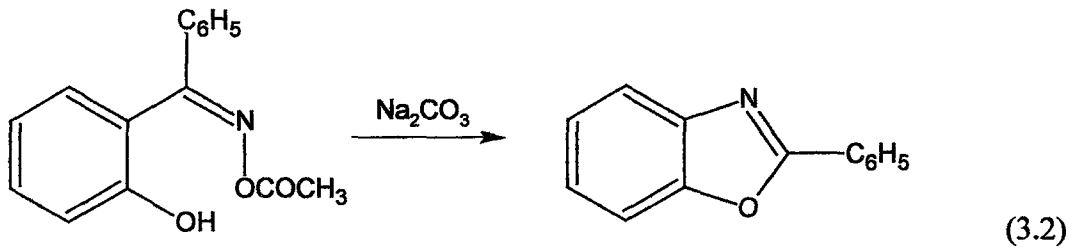
## 3.2 Benzoksazollerin Sentez Yöntemleri

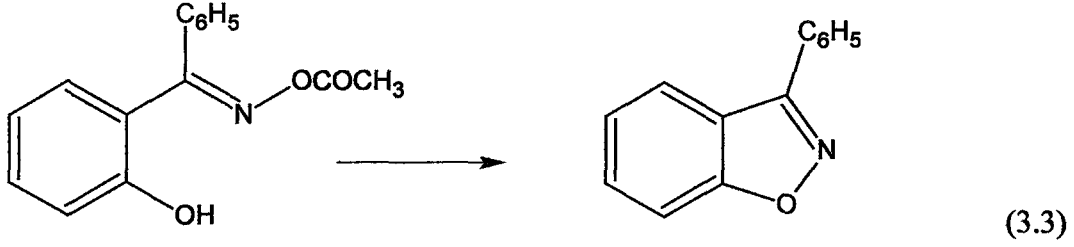
### 3.2.1 *o*-Hidroksifenil Ketoksimlerin Beckmann Çevrilmesinden

2-Hidroksi-5-metilbenzofenon oksimin, çeşitli reaktifler (fosfor pentaklorür ya da pentoksid, susuz bakır sülfat gibi) veya ısı ile 2-fenil-5-metilbenzoksazole dönüştürüldüğü belirtilmektedir (Elderfield, 1957a):



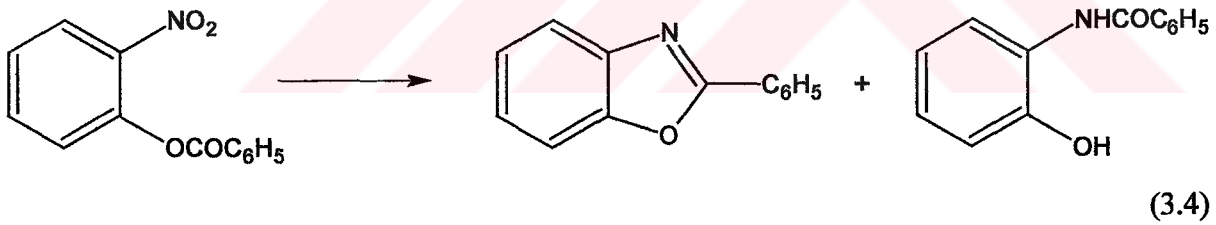
Benzoksazollerin benzer bir sentezi de, bazı *o*-hidroksifenil ketonların asetiloksimleri üzerine sulu sodyum karbonatın etkimesi ile bulunmuştur. Fenil grubundaki substituentlerin, çevrilme olasılığı üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Ayrıca *syn*-fenil *o*-hidroksifenil ketoksim asetat, sodyum karbonat tarafından çevrilme ile 2-fenilbenzoksazole dönüştürülebilirken, bunun geometrik izomeri olan bileşiğin, bu koşullar altında çevrilme olmaksızın asetil grubunu kaybettiği görülmüştür. Bu asetat bileşiği pirolize uğrayınca 3-fenilbenzizoksazolu vermektedir (Elderfield, 1957a):





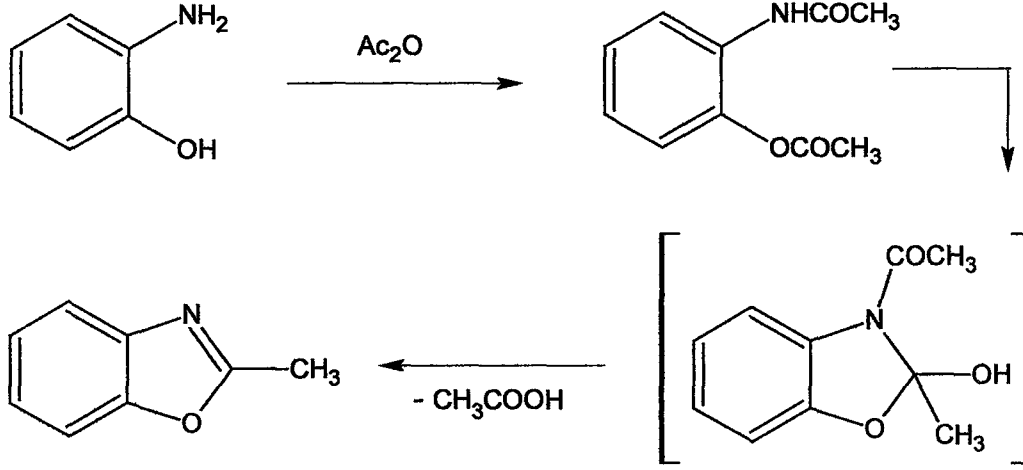
### 3.2.2 *o*-Nitrofenil Esterlerden

*o*-Nitrofenilbenzoatın kalay ve hidroklorik asitle indirgenmesi sonucu 2-fenilbenzoksazol meydana gelmektedir. İndirgenmenin bir başka ürünü de *o*-benzamidofenoldür ki bu bileşiğin gerek reaksiyon sırasında ve gerekse hazırlama sırasında benzoksazolun hidrolizi ile meydana geldiği Böttcher tarafından bulunmuştur. Bununla beraber indirgenme kalay(II) klorür ve alkollü hidrojen klorür ile yapıldığında, benzoksazolun hidrolizine izin vermeyen koşullar altında dahi *o*-benzamidofenol meydana gelmektedir. *o*-Aminofenilbenzoatın genellikle 2-fenilbenzoksazol ve *o*-benzamidofenol bileşiklerinin üretiminde bir araürün olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi dehidrasyon yoluyla, ikincisi ise çevrilme ile oluşmaktadır (Elderfield, 1957a):



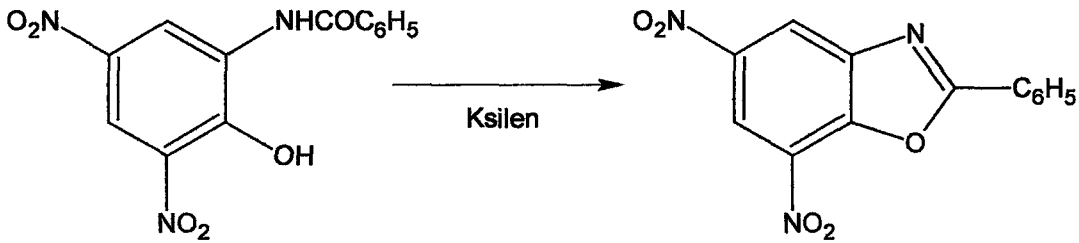
### 3.2.3 *o*-Aminofenol ve Karboksilik Asit Türevlerinden

Benzoksazoller genellikle *o*-aminofenollerin karboksilik asitler, anhidridler ve klorürler ile olan reaksiyonlarından elde edilmektedirler. Ladenburg, *o*-aminofenolden 2-benzoksazol sentezini, karışımı bir kolondan yavaşça destillemek suretiyle başarmış ve %74'lük bir verimle elde etmiştir. Theilacker, *o*-aminofenolu asetik anhidrid ile kaynatarak bir *O,N*-diasetil türevini oluşturmuş ve bunu da 210 °C'ye ısıtarak bir yüksek verimle 2-metilbenzoksazolu elde etmiştir (Elderfield, 1957a):



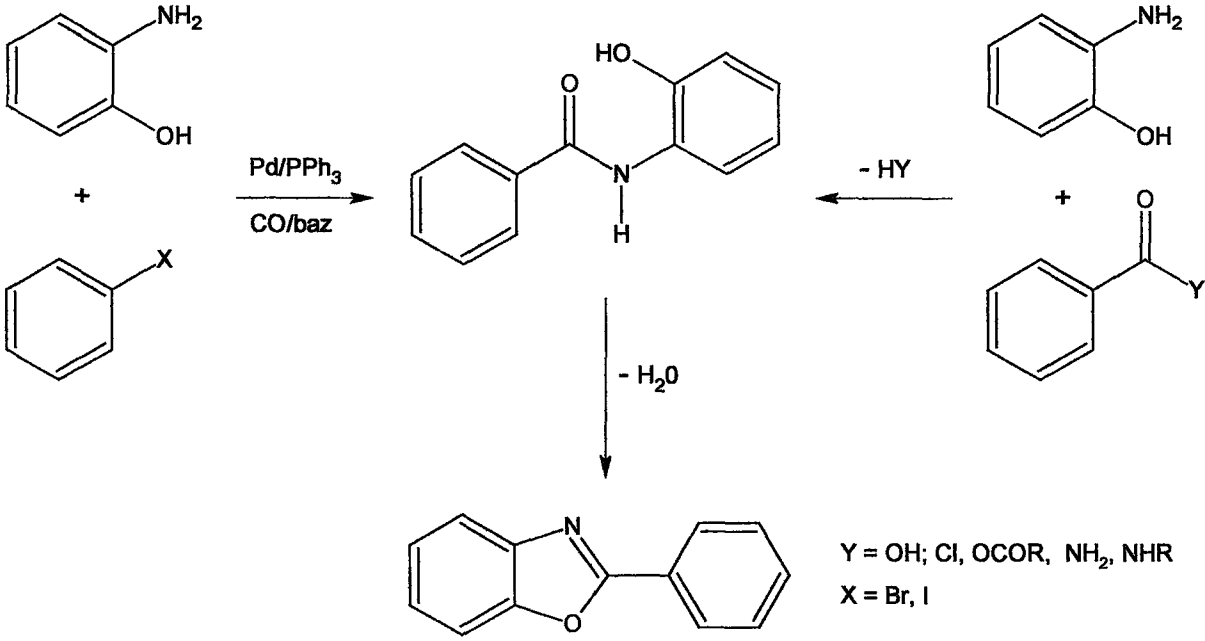
(3.5)

Benzoksazol, *o*-aminofenolu karboksilik asidin kendisi ya da klorürü ile ısıtmak suretiyle de hazırlanabilmektedir. Örneğin, 200 °C'de karbon dioksit atmosferinde benzoik asidden %72 oranında 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir. *o*-Aminofenol, stearik asid ile 150-180 °C de eritildiğinde bir *O,N*-distearoil türevi oluşmaktadır ki bunun daha yüksek sıcaklıklara ısıtılmasıyla 2-heptadesilbenzoksazol meydana gelmektedir. 2-Fenilbenzoksazol, ilk kez *o*-aminofenolun benzoil klorür ile ısıtılması ve daha sonra destile edilmesiyle hazırlanmıştır. Pikramik asid benzoil klorür ile reaksiyona sokulduğunda, nitrobenzenli ortamda doğrudan doğruya 2-fenil-5,7-dinitrobenzoksazolu oluşturduğu halde, ksilenli ortamda çalışıldığında önce *N*-benzoil türevini meydana getirmektedir ki bu da asetik anhidrid ya da fosforil klorür ile ısıtıldıktan sonra halkalanma reaksiyonuyla 2-fenil-5,7-dinitrobenzoksazol bileşiğini oluşturmaktadır (Elderfield, 1957a):

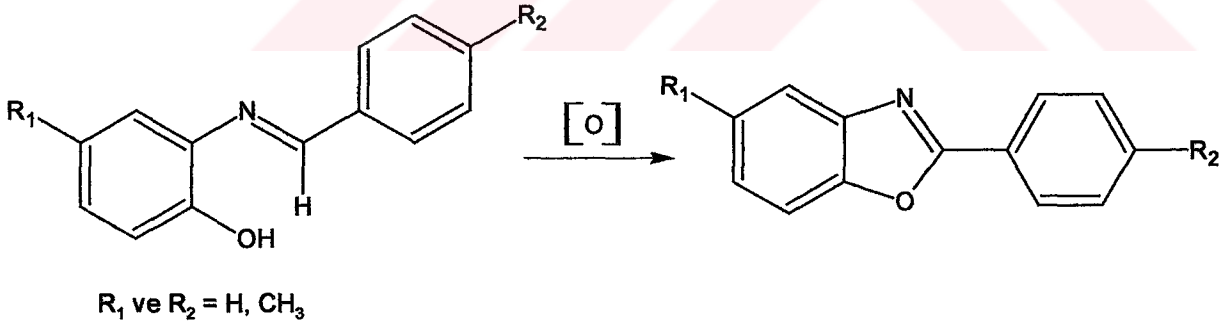


(3.6)

Perry, Wilson ve Miller, katalizör olarak palladyumu kullanarak, *o*-aminofenoller ile aril halojenürlerin ya da aromatik karboksilik asid türevlerinin kondenzasyon reaksiyonlarından 2-arilbenzoksazolleri sentezlemişlerdir (Perry vd., 1992):

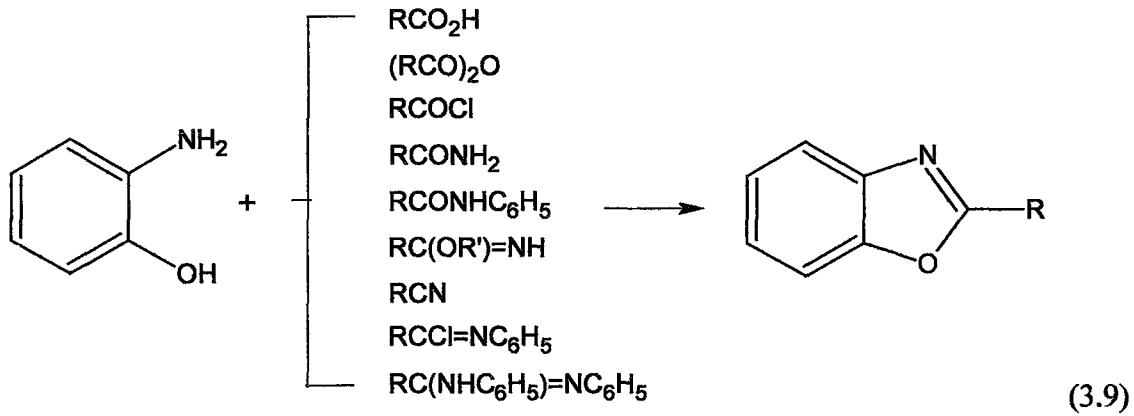


2-Arilbenzoksazoller, fenolik Schiff bazlarının moleküliçi oksidatif halka kapanma reaksiyonlarıyla da elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda yükseltgen olarak baryum manganat, kurşun tetraasetat, nikel peroksid, bakır(II) klorür, triantren katyon radikali, hipervalent iyot ajanı ve mangan triasetat kullanılmıştır (Varma ve Kumar, 1998). Örneğin:

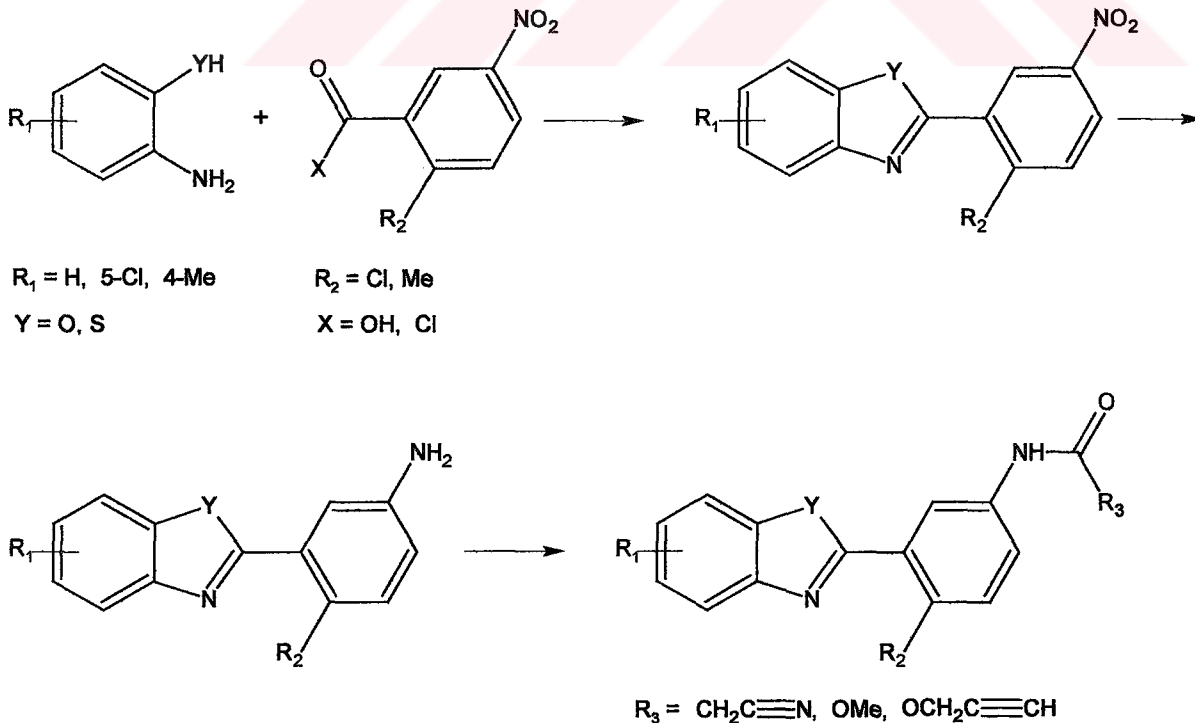


Wheeler, *o*-aminofenolu benzonitrille, benzamide, benzanilidle yada benzimino metil eter ile reaksiyona sokarak 2-fenilbenzoksazolleri elde etmiştir. Nitrillerin *o*-aminofenolun hidroklorürü ile olan tepkimesi *o*-aminofenolle olan reaksiyonundan çok daha hızlıdır. Hidrojen klorürün nitrile katılmasıyla oluşan imino klorür,  $RCCl=NH$ , aktif bir araüründür. Örneğin *N*-fenilbenzimidino klorür ile *o*-aminofenolden 100 °C'de 2-fenilbenzoksazol

sentezlenmiştir. Ayrıca, *o*-aminofenolün *N,N'*-difenilasetamidin ile ısıtılmasından da 2-metilbenzoksazol elde edilmiştir. Bütün bu reaksiyon tipleri aşağıda şematik olarak topluca gösterilmektedir (Elderfield, 1957a):

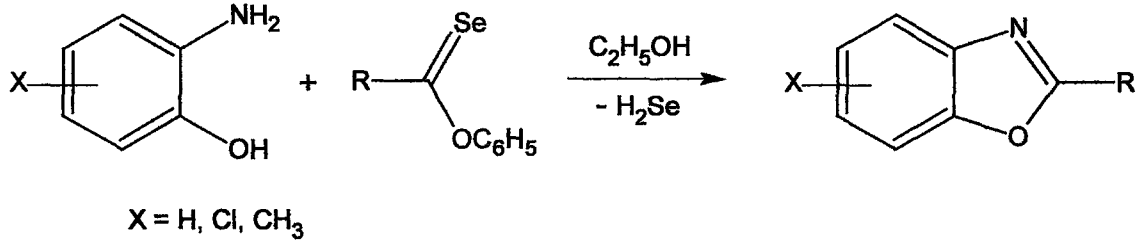


Niketim, 2004 yılında yapılan bir çalışmada çeşitli substituentler içeren *o*-aminofenoller, aromatik karboksilli asitler ve halojenürlerle, substitue *o*-aminotiyofenoller ise aromatik karboksilli asitlerle farklı koşullar altında reaksiyona sokularak bir dizi 2-arilbenzoksazoller, -benzotiyazoller ve -benzimidazoller sentezlenmiş ve bu bileşiklerin tümör hücrelerinin proliferasyonunu engelleyici etkileri araştırılmıştır (Klein vd., 2004):



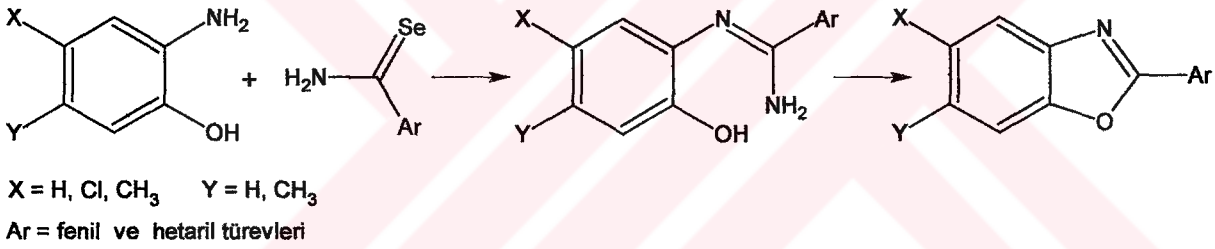
(3.10)

Cohen ve Pourabass yaptıkları bir çalışmada alifatik selenoesterlerin *o*-aminofenol ile verdiği reaksiyondan çeşitli benzoksazol türevlerini elde etmişlerdir (Cohen ve Pourabass, 1977):



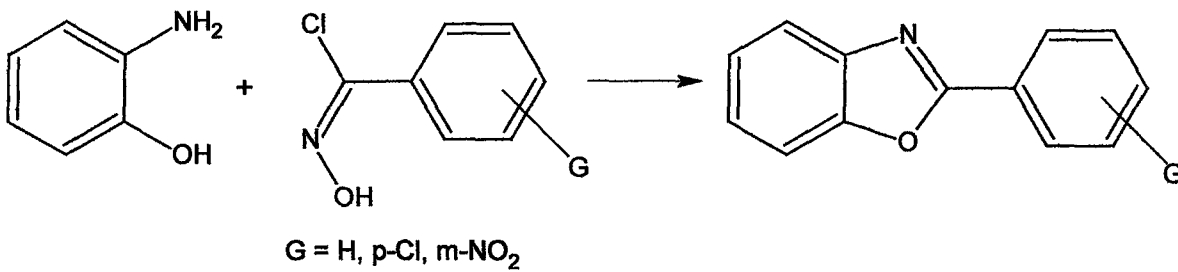
(3.11)

Daha sonra Cohen selenoamidlerin aril ve hetaril türevlerini kullanarak bazı 2-aril (fenil, 4-tolil, 4-metoksifenil, 4-klorofenil) ve 2-hetaril (2-tiyenil, 2-piridil) benzoksazol bileşiklerini sentezlemiştir (Cohen, 1979):



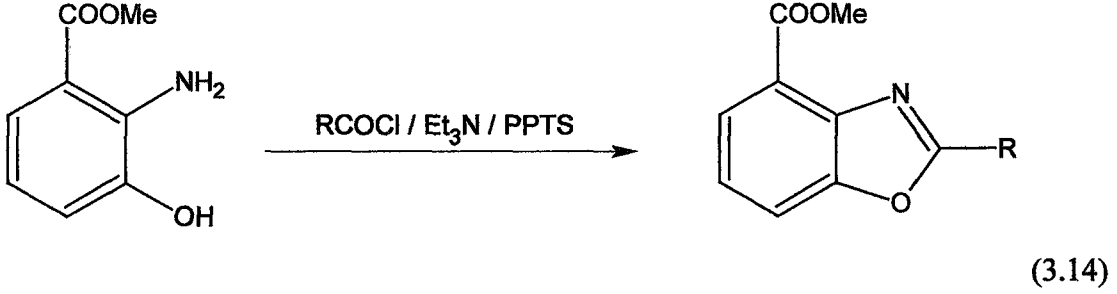
(3.12)

Hidroksimoil klorürlerle *o*-substitue aromatik aminlerin reaksiyonu sonucunda elde edilen substitue 2-arilbenzoksazoller Parkanyi ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Parkanyi vd., 1988):

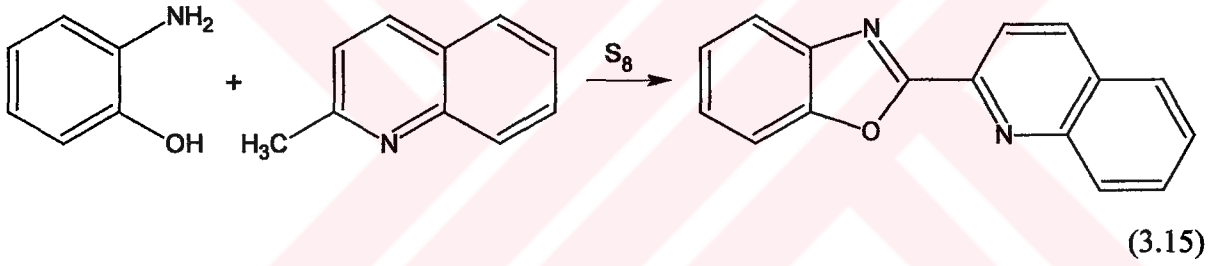


(3.13)

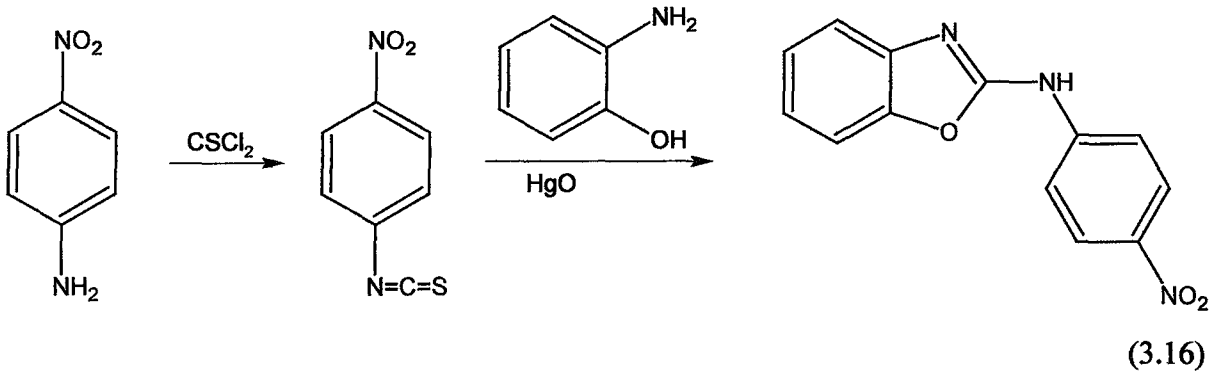
Goldstein ve Dambek metil 2-amino-3-hidroksibenzoatı asid katalizörleri ya da *o*-asetallerle reaksiyona sokarak metil 2-substitue-4-benzoksazolkarboksilatları elde etmişlerdir (Goldstein ve Dambek, 1990):



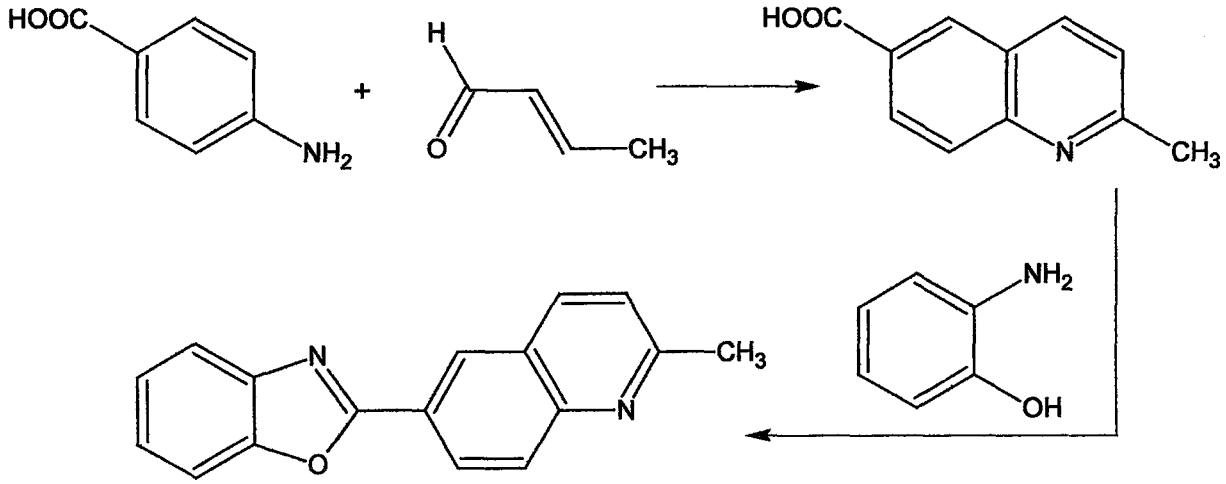
Modifiye Willgerodt-Kindler reaksiyonundan yararlanılarak, kinaldin ile *o*-substitue anilin veya *o*-substitue nitrobenzenin kükürt varlığında ısıtılmasından hetarilbenzoksazol türevleri sentezlenmiştir (Hisano vd., 1982):



Ayrıca, 4-nitroanilin'den başlayarak *p*-nitrofenilaminobenzoksazol bileşiği de elde edilmiştir (Merchan vd., 1991):

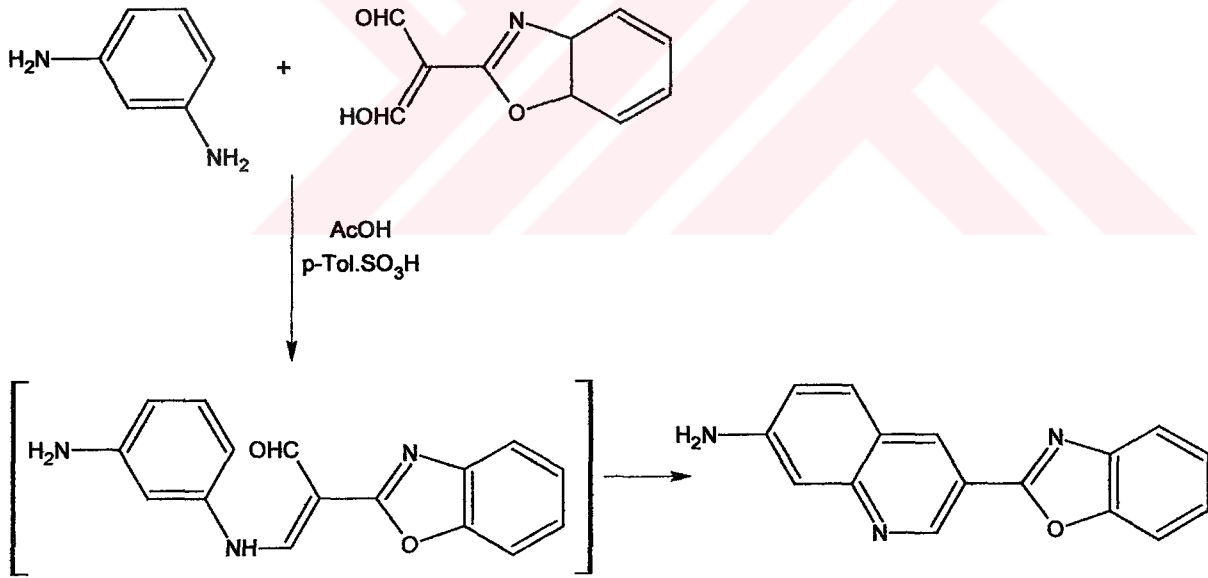


Karboksilik asid veya amid türevlerinden oluşturulan kinaldin türevinin *o*-aminofenol ile polifosforik asidli ortamdaki kondenzasyon reaksiyonundan 2-(kinolil)benzoksazol elde edilmiştir (Barni ve Savarino, 1978):



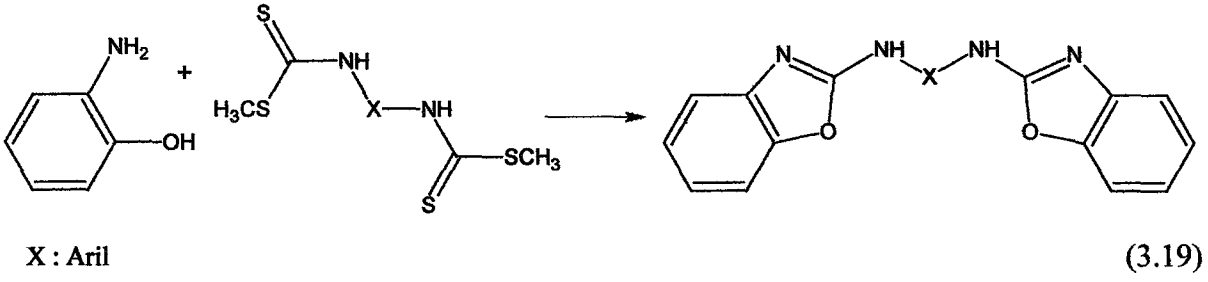
(3.17)

Vilsmeier-Haack reaksiyonundan yararlanılarak, 2-(benzoksazolil)malondialdehidlerin anilin türevleriyle olan kondenzasyon reaksiyonlarından da 2-hetarilbenzoksazollerin sentezlenebileceği bildirilmiştir (Naik ve Seshadri, 1977):

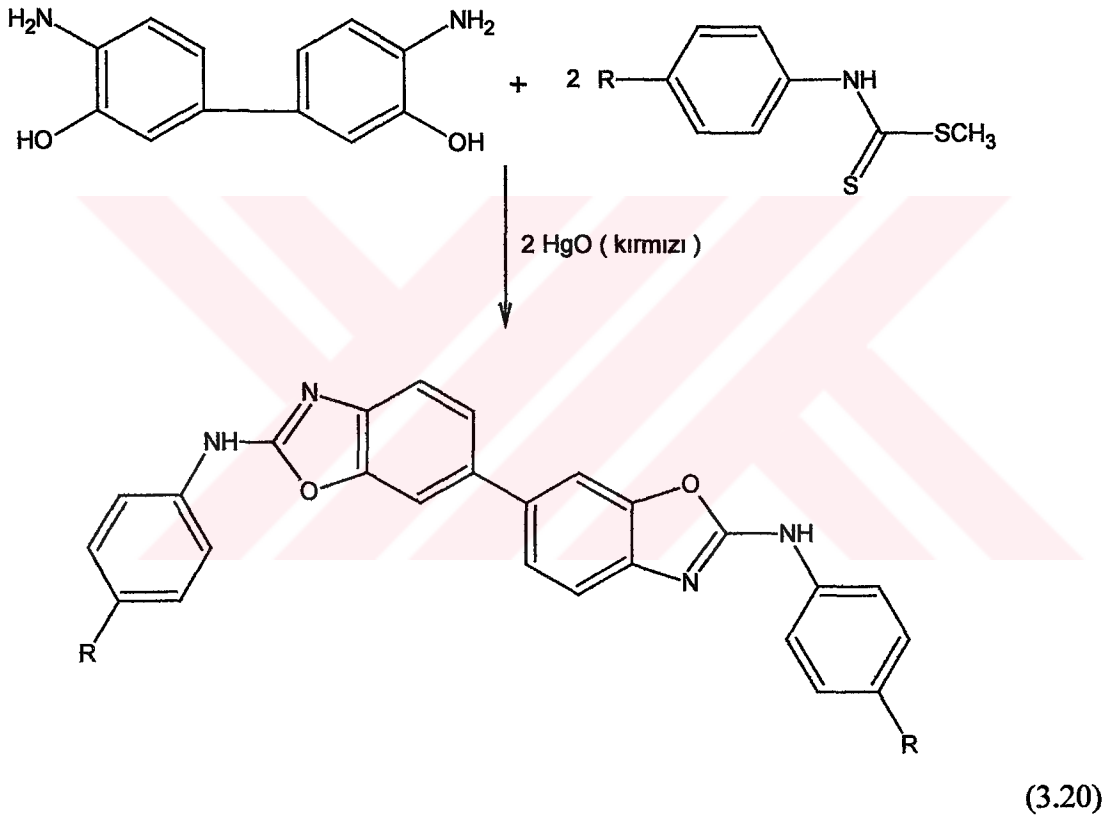


(3.18)

Garin ve ekibi 1990 yılında 2-aminofenolü kırmızı cıva(II) oksid varlığında dimetil-*N,N'*-(arilen)bisditiyokarbamatla geri soğutucu altında kaynatarak 2,2'-(arilendiamino)bisbenzoazollerini sentezlemişlerdir (Garin vd., 1990):



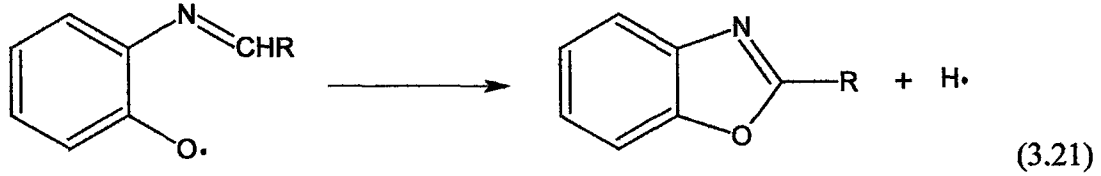
Aynı grubun bir başka çalışması da, *N*-arilditiyokarbamatlarla 4,4'-diamino-3,3'-bifenollerin reaksiyonu sonucu 2,2'-diamino-6,6'-bibenzazollerin sentezlenmesidir (Garin vd., 1990):



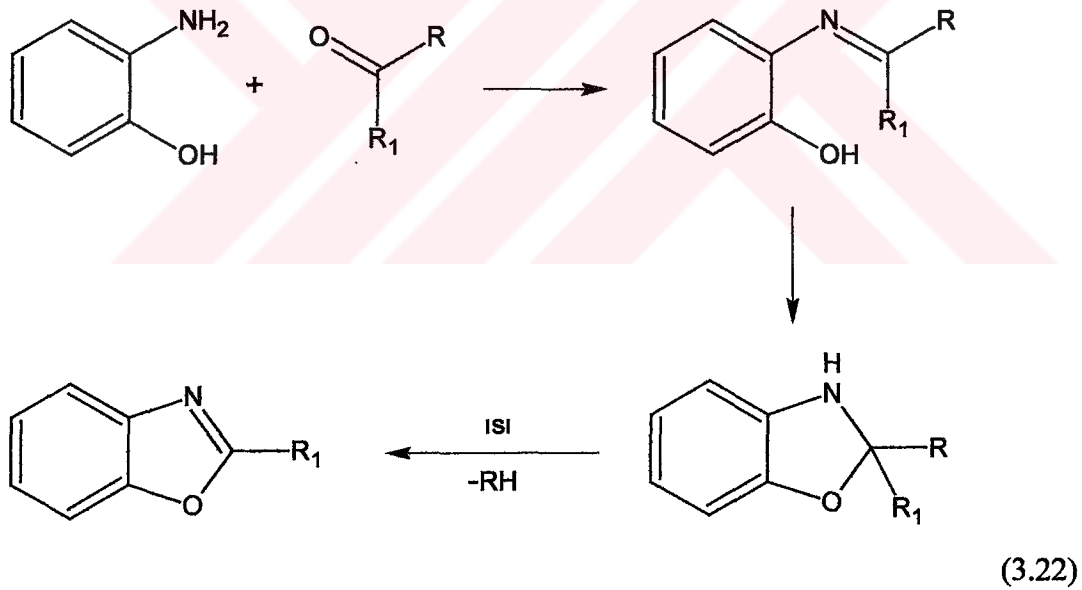
### 3.2.4 *o*-Aminofenol ve Aldehidlerden

Wheeler, *o*-aminofenolu benzaldehid ile kaynatarak 2-fenilbenzoksazolu elde etmiştir. Bu reaksiyon buzlu asetik asid içerisinde 100°C'de gerçekleştirilmiştir. *N*-benziliden-*o*-aminofenolu hidrojen peroksit veya potasyum ferrisiyanür ile 2-fenilbenzoksazole yükseltgeme teşebbüsleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bununla beraber, Stephens ve Bower pek çok yükseltgenin bu dönüşümü gerçekleştirebildiğini

göstermişlerdir. Kurşun tetraasetat tercih edilen bir reaktiftir ama kloranil, *N*-bromosuksinimid, benzoil peroksid ve sulfuril klorürün de etkili alternatiflerden olduğu belirtilmektedir. Bu yöntemle yalnızca 2-arilbenzoksazoller üretilmiştir. Stephens ve Bower, bunun bir serbest radikal reaksiyonu olduğunu ve başlangıçta oluşan fenoksil radikalının bir hidrojen atomu kaybederek halkalanmaya uğradığını önermişlerdir (Elderfield, 1957a):

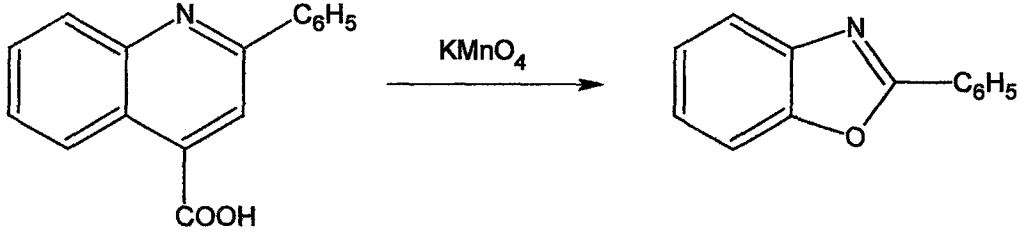


Kreysa ve çalışma arkadaşları, *o*-aminofenolun ketonlarla olan kondenzasyon reaksiyonundan oluşan ürünlerin piroliziyle de benzoksazollerin meydana geldiğini bulmuşlardır. Söz konusu reaksiyonun aşağıdaki gibi yürüdüğü tahmin edilmektedir (Elderfield, 1957a):



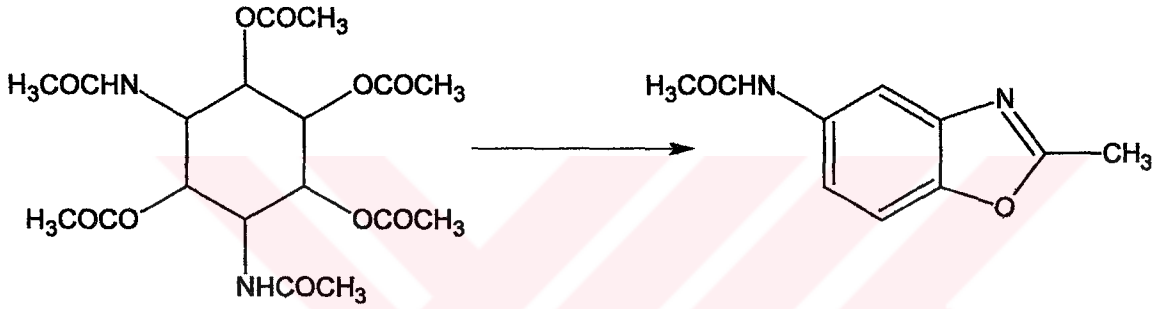
### 3.2.5 Diğer Sentezler

2-Fenilkinolin-4-karboksilik asidin kalevi permanganat ile 2-fenilbenzoksazole % 13'lük bir verimle yükseltgenmesi ilginç bir reaksiyon olarak belirtilmiştir (Elderfield, 1957a):



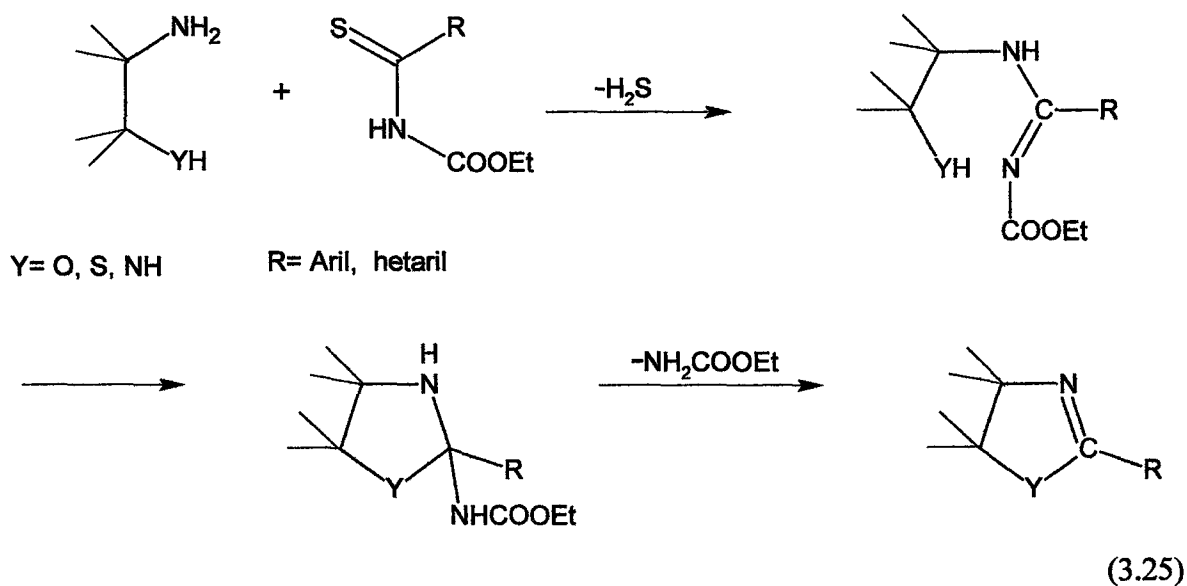
(3.23)

Streptomisinin bir bozunma ürünü olan hekzaasetilstreptamin, 350 °C'ye ısıtıldığında 2-metil-5-asetamidobenzoksazolu vermektedir. Bu reaksiyon, antibiyotiğin yapısının kanıtlanmasına yardımcı olmuştur (Elderfield, 1957a):

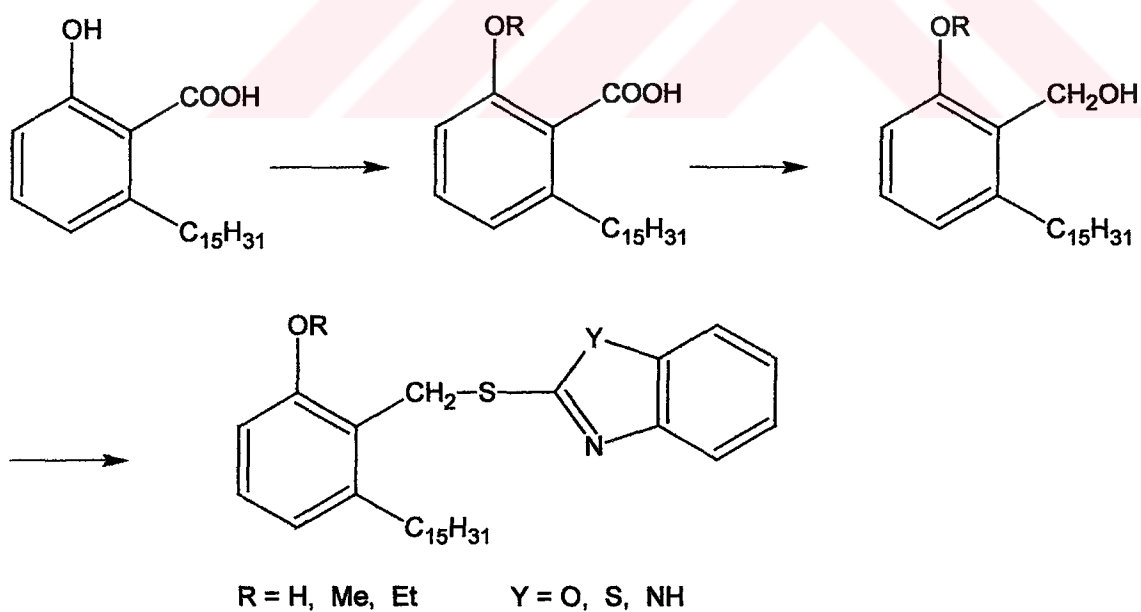


(3.24)

Papadopoulos ve George tarafından yapılan bir çalışmada aril ve hetaril gruplarını içeren *N*-etoksikarboniltiyoamidler, sırasıyla 1,2-diaminler, aminoalkoller ve aminomerkaptanlar ile reaksiyona sokularak bir dizi 4,5-dihidroimidazoller, -oksazoller ve -tiyazoller sentezlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca *o*-fenilendiamin, *o*-aminofenol ve *o*-aminotiyofenol kullanılmak suretiyle 2-substitue benzimidazoller, benzoksazoller ve benzotiyazollerin de elde edildiği belirtilmiştir. Yazarlar, çalışmayı aşağıda gösterilen mekanizma üzerinden açıklamışlardır; substrat olarak kullandıkları bileşikte bulunan ester grubunun reaktifle etkileşmediğini ve sentezlenen ürünlerde de bir substituent olarak yer almayıp etil karbamat yan ürünü halinde ayrıldığını göstermişlerdir (Papadopoulos ve George, 1977):



Rao ve arkadaşları, pentadesil salisilik asidi (anakardik asid) alkiledikten sonra elde ettikleri alkölü 2-merkaptobenzimidazol, -benzoksazol ve -benzotiyazollerle reaksiyona sokarak bir seri 2-[[2-alkoksi-6-pentadesilfenil]metil]tiyo}-1*H*-benzimidazollerini, -benzotiyazollerini ve -benzoksazollerini sentezlemişler ve enzimatik reaksiyonlardaki etkinliklerini araştırmışlardır (Rao vd., 2003):



### 3.3 Benzoksazollerin Özellikleri ve Reaksiyonları

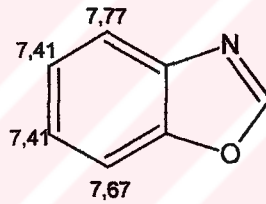
#### 3.3.1 Fiziksel Özellikleri

Basit benzoksazoller olağan sıcaklıklarda sıvı haldedir, bununla beraber büyük bir çoğunluğu kristal yapıdadır. Benzoksazollerin termal stabiliteleri oldukça yüksektir. Örneğin, 2-fenilbenzoksazol 314–7 °C’de kaynar; 2-fenilfenantr[9,10]oksazol atmosfer basıncında dahi, az miktarlarda bile olsa, destillenebilmektedir.

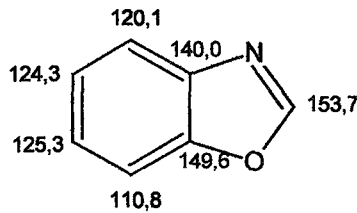
2-Metilbenzoksazolun, bekletildiğinde bir süre sonra renginin kırmızıya döndüğü bildirilmiş olup bu değişimin nedeni tam bilinmemektedir. Benzoksazolun ve 2-etoksibenzoaksazolun ultraviyole absorpsiyonları anizole çok benzemektedir (Elderfield, 1957a).

Benzoksazolun infrared ve raman spektrumlarının yanı sıra nükleer magnetik rezonans spektrumları da ölçülmüştür.

Benzoksazolün PMR değerleri (Carpignano vd., 1984):



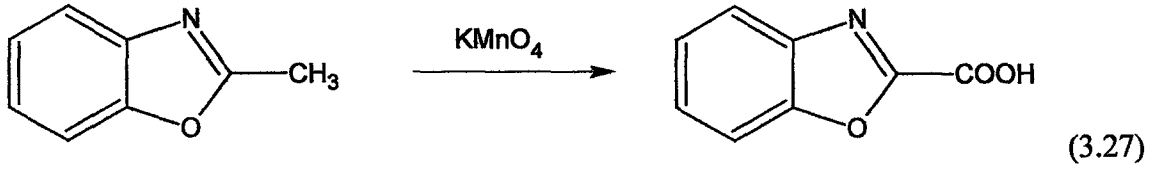
Benzoksazolun <sup>13</sup>C NMR değerleri (Barni vd., 1989):



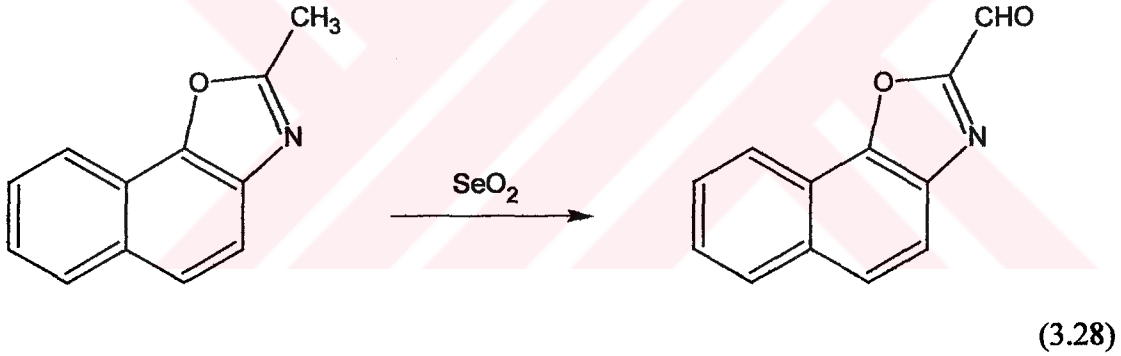
Bazı benzoksazoller çözelti halinde iken floresans özelliği gösterirler. Henrich, 2-konumunda bulunan bir aril grubunun floresans için tek şart olmamakla birlikte gerekli olduğunu ve 6-konumunda bir tuz oluşturucu gruba (OH, NH<sub>2</sub>) sahip 2-arilbenzoksazollerin kuvvetli floresans özelliği gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca çeşitli 2-(aminofenil)benzoksazollerin de floresans gösterdiği belirtilmektedir (Elderfield, 1957a).

### 3.3.2 Yükseltgenme

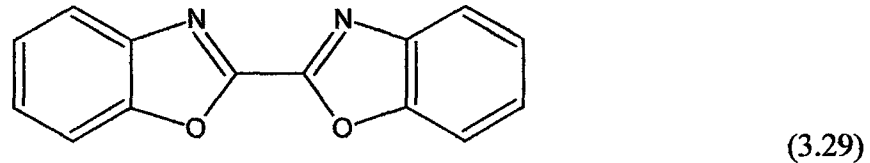
Benzoksazollerdeki oksazol halkası oksidasyona karşı oldukça dirençlidir. Zira, olağan saldırı bölgesi olan C=C çift bağı bu yapıda benzen halkasına da ait olduğu için maskelenmektedir. 2-Fenilfenantr[9,10]oksazol, kromik asid ile fenantrenkinona ve benzoik aside, 2-metilbenzoksazol de permanganat ile aşağıda gösterildiği gibi benzoksazol-2-karboksilik aside yükseltgenebilmektedir (Elderfield, 1957a):



2-Metilnaft[2,1,d]oksazolun 2-konumdaki metil grubu, ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile 2-karboksaldehide yükseltgenmektedir (Elderfield, 1957a):



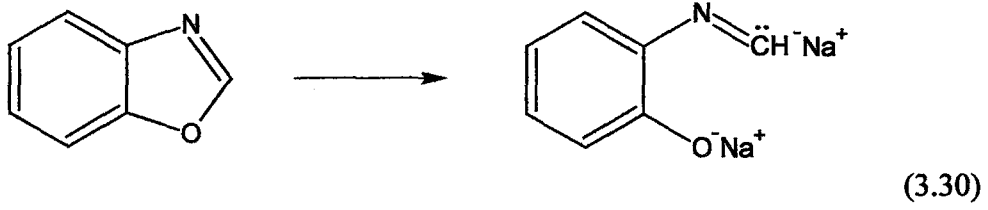
İlginç bir reaksiyon da, benzoksazolun kendisinin bakır asetat ile yaptığı reaksiyon olup bunun sonucunda 2,2'-bibenzoksazolun meydana gelmesidir (Elderfield, 1957a):



### 3.3.3 İndirgenme

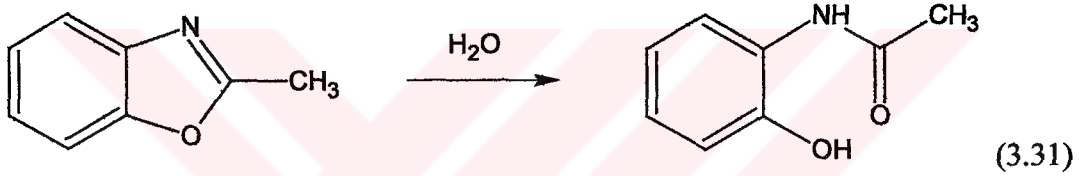
Benzoksazol, sıvı amonyak içerisinde sodyum ile indirgenerek metalin iki atom eşdeğeri ile reaksiyona girmekte ve büyük bir olasılıkla aşağıdaki bileşiği vermektedir. Eğer hidrojen

kaynağı olarak ortamda amonyum bromür bulunuyor ise reaksiyonun daha da ilerleyeceği ve *o*-(metilamino)fenolun oluşacağı belirtilmiştir (Elderfield, 1957a):



### 3.3.4 Hidroliz

Benzoksazoller oldukça kolay hidrolize uğramaktadırlar. Örneğin, 2-metilbenzoksazolun su ile ya da daha hızlı olarak seyreltik asitle ısıtıldığında *o*-asetamidofenolu oluşturduğu belirtilmektedir (Elderfield, 1957a):



2-Fenilbenzoksazol için daha etkili koşulların gerektiği (örneğin 130 °C'de hidroklorik asid) ve hidroliz sonucu benzoik asid ile *o*-aminofenolun meydana geldiği açıklanmıştır. 2-Fenilfenantr[9,10]oksazolun ise, 200 °C'de dahi hidroklorik aside karşı direnç gösterdiği, 250 °C'ye ısıtıldığında da sadece amonyum klorür ve benzoik asidin ele geçtiği belirtilmiştir.

Benzoksazollerin bazik ortamdaki hidrolizleri de gerçekleştirilmiştir. Örneğin 4-, 5-, 6- ve 7-nitro-2-metilbenzoksazoller, sulu sodyum karbonatla bile kolayca *o*-asetamidofenollere dönüşmektedirler. Bununla beraber, 2-metilbenzoksazolun daha dirençli olduğu, ama 120 °C'de alkollü potasyum hidroksid ile *o*-aminofenole hidroliz olduğu belirtilmiştir.

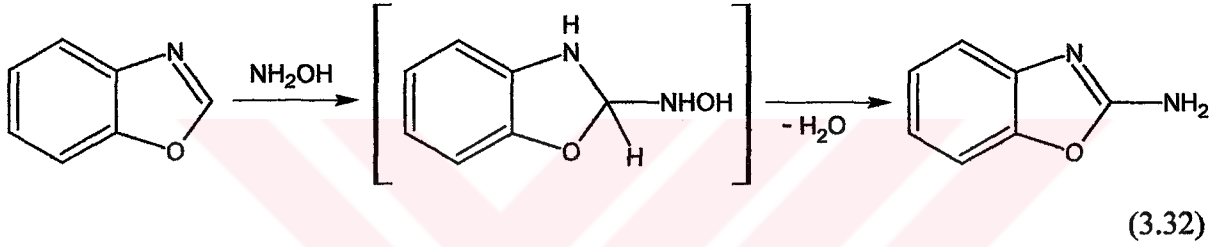
Hem asidik ve hem de bazik hidrolizlerin tersinir reaksiyonlar olması ilginçtir. Nitekim, *o*-asetamidofenolün 5N hidroklorik asidle 40 dakika boyunca 90 °C'de ya da 2N sodyum hidroksid ile 1 saat boyunca 90°C'de ısıtılması suretiyle %15'lik bir verimle 2-metilbenzoksazolun elde edildiği bildirilmektedir.

Benzoksazollerin hidrolizi, C-2 üzerine bir nükleofilik saldırı ile gerçekleştirilmekte ve araürün hidroksioksazolinlerin meydana geldiği belirtilmektedir. Bu öneri Skraup'a aittir ve kendisi ayrıca asidik ortamdaki hidrolizin hızı üzerine 2-konumundaki substituentin

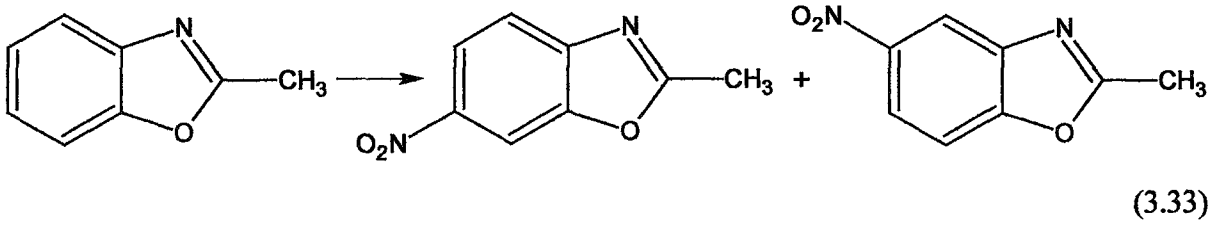
etkisini de incelemiştir. En hızlı hidrolize olanak sağlayan substituent hidrojen olup, kolaydan zora doğru hidroliz sırayla şu substituentlerle gerçekleşmektedir: benzil, etil, metil, *m*-nitrofenil, benzoil, fenil, *p*-metoksifenil,  $\beta$ -naftil,  $\alpha$ -naftil, *o*-hidroksifenil ve *p*-nitrofenil (Elderfield, 1957a).

### 3.3.5 Yer Değiştirme

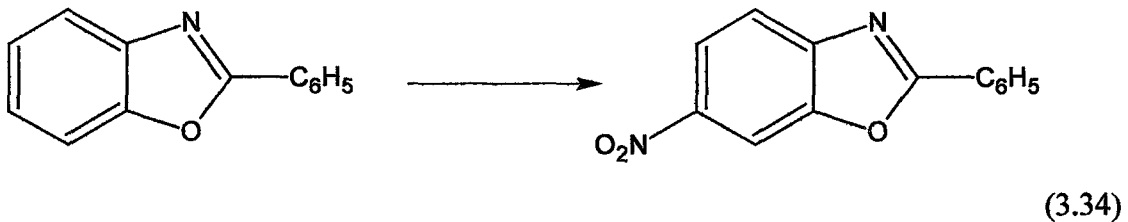
Benzoksazol, bazik hidroksilamin çözeltisi ile ısıtıldığında % 74 gibi yüksek bir verimle 2-aminobenzoksazole dönüştürülmektedir. Skraup, reaksiyonun bir araürün üzerinden gerçekleştiğini belirtmektedir (Elderfield, 1957a):



2-Metilbenzoksazolun nitrolandırılma reaksiyonundan, yaklaşık % 80 oranında 6-nitro- ve % 20 oranında 5-nitro-2-metilbenzoksazol içeren bir karışım oluşmaktadır (Elderfield, 1957a):



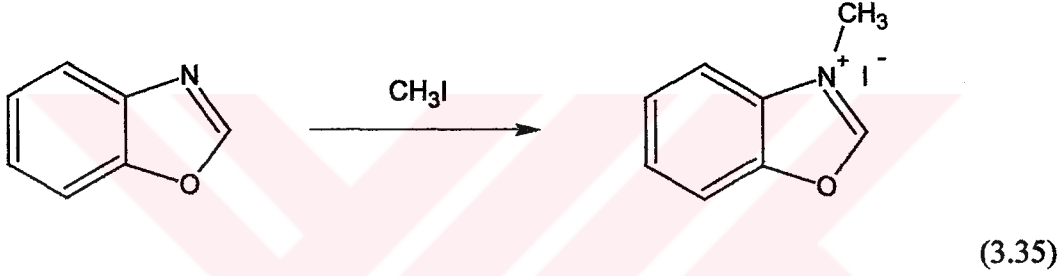
2-Fenilbenzoksazolun nitrolandırılmasından tek bir mononitro türevi elde edilmiştir ki bunun büyük bir olasılıkla 6-nitro-2-fenilbenzoksazol olduğu açıklanmıştır (Elderfield, 1957a):



### 3.3.6 Baziklik ve Tuz Oluşumu

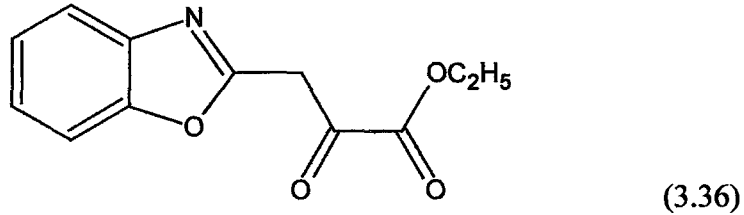
Benzoksazoller zayıf bazlardır ve pek çoğu kristal yapıda olduğundan, stabil olmayan tuzları tanıma reaksiyonlarında pek fazla kullanılmamaktadır. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol, seyreltik asidde çözünmektedirler. 2-Fenilbenzoksazol, kendisinin hidroklorik asiddeki çözeltisinin buharlaştırılması ya da seyreltilmesiyle serbest baz olarak tekrar geri kazanılabilmektedir.

Benzoksazollerin bir çoğundan kuarterner tuzlar hazırlanmıştır. Örneğin, benzoksazolun kendisi 100 °C'de metil iyodür ile aşağıdaki bileşiği oluşturmaktadır. Bu bileşiğe 120 °C'de metanol ilave edildiğinde *o*-hidroksifeniltrimetilamonyum iyodürün meydana geldiği açıklanmıştır (Elderfield, 1957a):



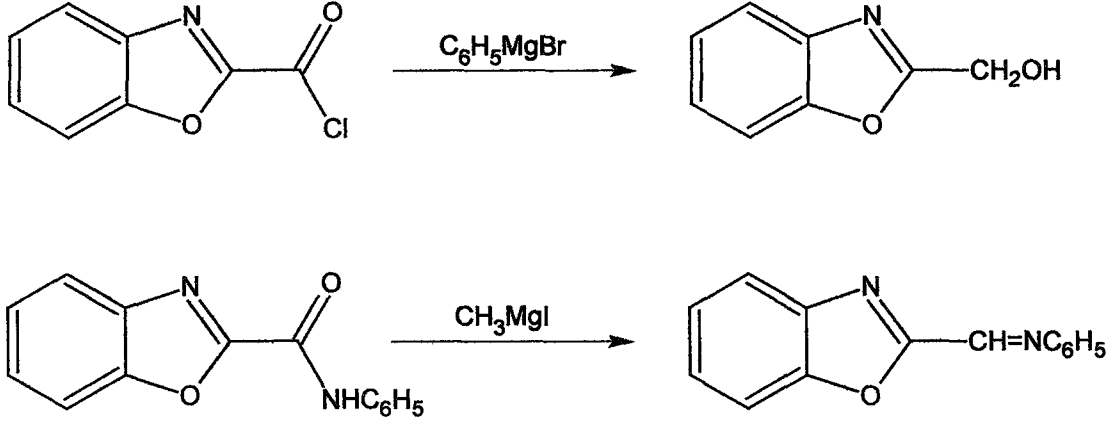
### 3.3.7 2-Konumundaki Substituentlerin Reaktivitesi

Benzoksazollerin 2-konumunda bulunan bir substituent, C=N grubunun elektron-çekme özelliği nedeniyle, genellikle özel bir reaktivite göstermektedir. Örneğin, 2-metilbenzoksazol hızlı bir şekilde benzaldehid/çinko klorür karışımı ile reaksiyona girerek 2-stirilbenzoksazolu oluşturmakta; etil okzalat ve potasyum etoksitle olan reaksiyonu sonucunda da bir piruvik ester meydana getirmektedir (Elderfield, 1957a):



2-Benzilbenzoksazol yapısındaki metilen grubunun reaktivitesi oldukça yüksektir. Örneğin, diazonyum tuzlarıyla kenetlenebilmekte; ve benzaldehid, *p*-nitrozodimetilanilin ve amil nitrit gibi bileşiklerle reaksiyona girebilmektedir.

Benzoksazol-2-karboksilik asid türevleri, Grignard reaktifleri ile son derecede kolay bir şekilde indirgenilmektedirler. Örneğin klorür türevi, fenilmagnezyum bromür ile bol miktarda primer alkol vermekte, anilid türevi ise metilmagnezyum iyodür ile bir Schiff bazı oluşturmaktadır (Elderfield, 1957a):



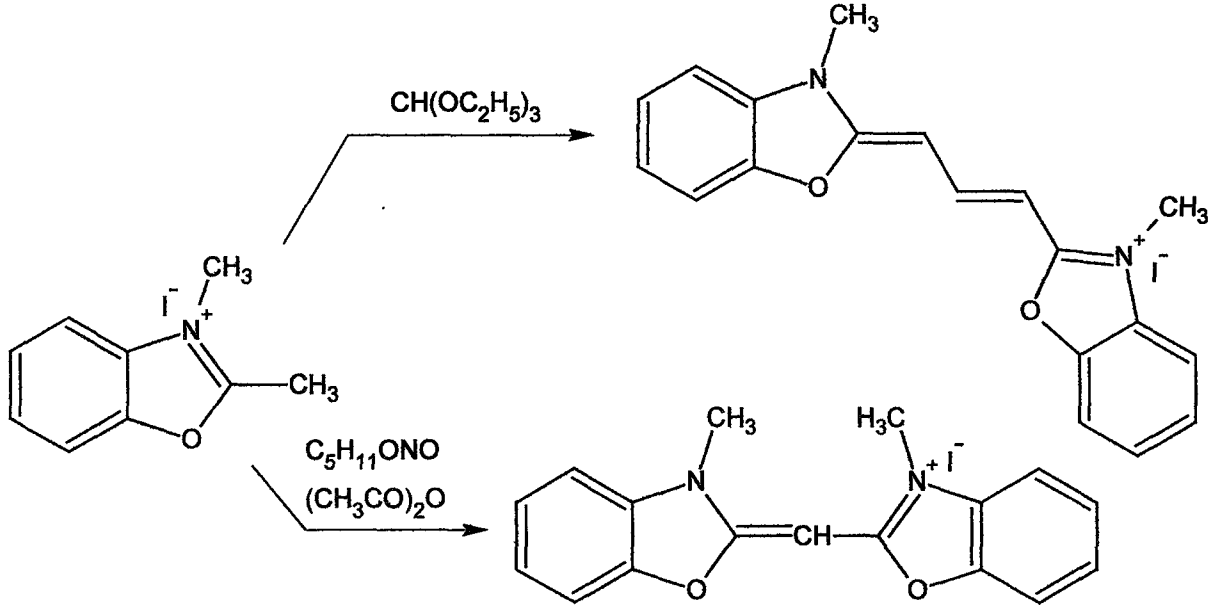
(3.37)

### 3.4 Benzoksazollerin Kullanım Alanları

#### 3.4.1 Benzoksazollerden Elde Edilen Siyanin Boyarmaddeleri

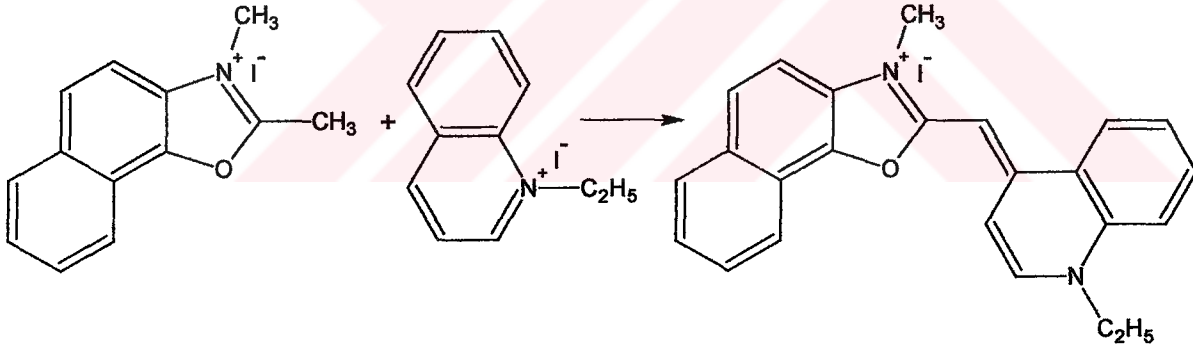
Diğer heterohalkalı sistemlerin bir çoğu gibi benzoksazoller de, siyanin boyarmaddelerinin hazırlanmasında kullanılmıştır. Bu türden pek çok boyarmadde, fotografik hassaslaştırıcılar olarak patentlenmiştir. Bunların çoğunun maksimum etkinliğinin görünür tayfın kısa dalga boylarında olduğu belirtilmektedir.

2-Metilbenzoksazol-*N*-metil iyodürün 2-konumundaki metil grubu reaktif olduğundan, örneğin etil ortoformat ile gerçekleştirilen kondenzasyonu sonucunda Oksazol Sarısı adında bir boyarmaddeyi meydana getirmekte; amil nitrit ve asetik anhidridin etkisiyle de soluk sarı renkli Oksasiyanini oluşturmaktadır (Elderfield, 1957a):



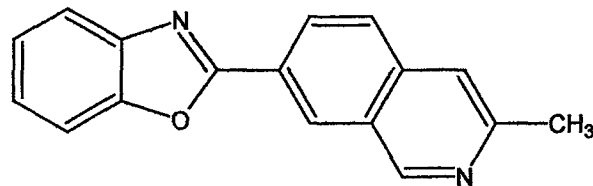
(3.38)

2-Metilnaft[2,1,*d*]oksazol-*N*-metil iyodür, kinolin-*N*-etil iyodür ile birlikte alkol içerisinde kaynatıldığı zaman turuncu renkte bir boyarmaddeyi meydana getirmektedir (Elderfield, 1957a):



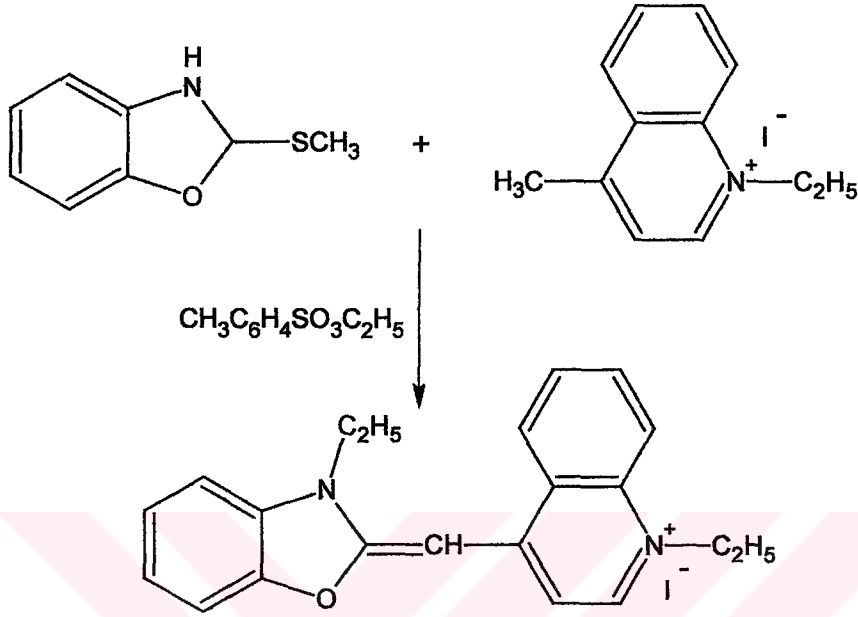
(3.39)

Heterohalkalı polimetin boyarmaddelerinden olan bazı 2-metilpiridil- ya da 2-kinolil-benzoksazoller, örneğin 2-(3-metilizokinol-7-il)benzoksazol, Barni ve Savarino tarafından hazırlanmıştır (Barni ve Savarino, 1977 ve 1979):



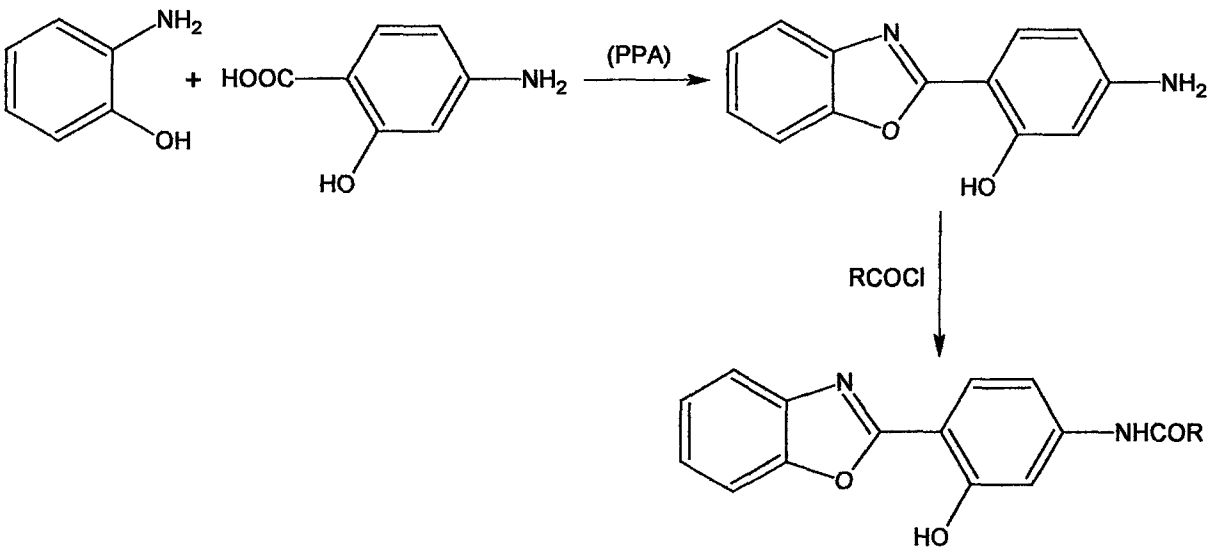
(3.40)

Siyanin boyarmaddelerinin yapımında kullanılan bir diğer yararlı araürün de 2-metiltiyolbenzoksazoldur. Bu bileşik, etil *p*-toluensulfonat ve lepidin-*N*-etil iyodür ile ısıtıldığında turuncu renkli bir boyarmadde oluşturmaktadır (Elderfield, 1957a):



(3.41)

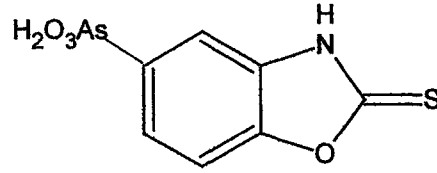
Barni ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, *p*-aminosalisilik asitten başlanarak bir dizi substitue 2-fenilbenzoksazoller sentezlenmiş olup bu bileşikler boyarmadde elde edilmesinde araürün olarak kullanılmaktadırlar (Barni vd., 1983):



(3.42)

### 3.5 Benzoksazollerin Bazı Fizyolojik Özellikleri

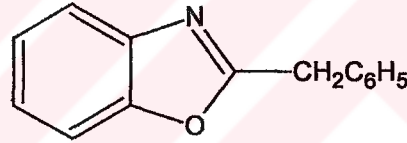
Benzoksazol ve benzoksazoltiyondan türeyen bazı arsenikli ilaçların tripanosidal aktiviteleri incelenmiş ve fazla etkili bulunmamışlardır. Bu türden olup patenti alınmış olan ilaçların pek çoğu benzoksazoltiyon-5-arsonik asidden elde edilmiştir (Elderfield, 1957a):



(3.43)

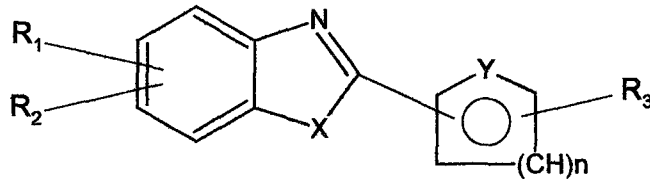
Benzoksazolon ve bazı *N*-alkil türevleri balıklar için hipnoz etkisine sahiptirler. Tavşanlara benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol verildiğinde metabolizmalarında parçalanmaya uğrayarak *o*-aminofenolun dışarı atıldığı gözlenmiştir.

Benzoksazolon ve çeşitli 2-alkilbenzoksazollerin antikonvulsant etkisi incelenmiş, buna göre en etkili maddenin 2-benzilbenzoksazol olduğu bulunmuştur (Elderfield, 1957a):



(3.44)

Substitue benzoksazol ve benzotiyazollerin antiparasitik özellikleri olduğu kaynaklarda belirtilmektedir. Niketim, Haugwitz ve arkadaşları isotiyosiyanato-2-piridinil, 2-tiyenil, 2-furil ve 2-pirrolil benzoksazollerini ve benzotiyazollerini sentezleyerek antihelmintik aktivitelerini incelemişlerdir (Haugwitz vd., 1982; Narayanan ve Haugwitz, 1976a ve 1976b):



$n = 1$     $R_1 = 5\text{-NCS}$     $R_2 = \text{H}$     $X = \text{O}$     $Y = \text{NCH}_3$

$n = 2$     $R_1 = 5\text{-NCS}$     $R_2 = 6\text{-CH}_3$     $X = \text{O}$     $Y = \text{N}$

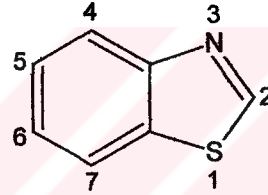
(3.45)

## 4. BENZOTİYAZOLLER

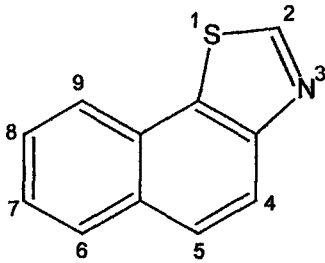
### 4.1 Adlandırma ve Yapı

Tiyazol serisinin tarihçesi 1879 yılında Hoffman'ın çalışmalarıyla başlamıştır. Hoffman bu tarihte, 2-klorobenzotiyazol ve 2-fenilbenzotiyazol gibi benzotiyazol türevlerini sentezlemiştir. Basit tiyazol çekirdeği içeren bileşikler ilk defa Hantzach ve arkadaşları 1887 yılında bir dizi yayınla açıklamışlardır (Elderfield, 1957b).

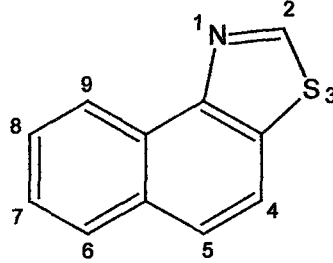
Tiyazol halkasının 4,5-konumuna bir benzo grubunun bağlanmasıyla oluşan halkalı sistemler, yani benzotiyazol ve türevleri son derece önemli maddelerdir. Bu bileşiklerin numaralandırma sistemi Bölüm 3.1'de anlatılan benzoksazolerin numaralandırma sistemiyle aynıdır (Elderfield, 1957b):



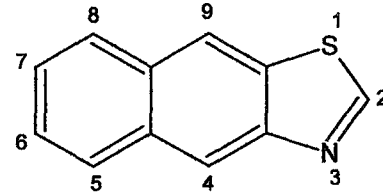
Benzotiyazol türevi olarak ele alabileceğimiz üç adet naftotiyazolun numaralandırılma sistemleri aşağıda gösterilmektedir (Elderfield, 1957b):



Naft[2,1,*d*]tiyazol



Naft[1,2,*d*]tiyazol



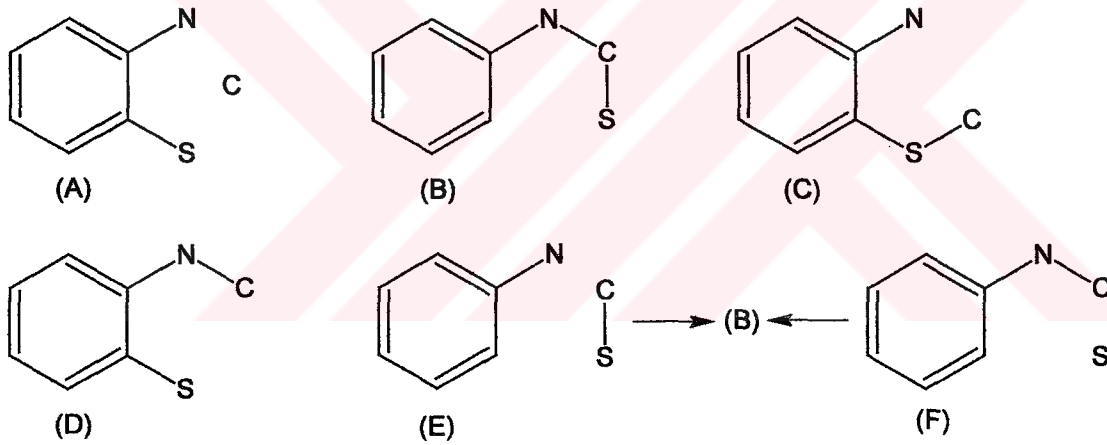
Naft[3,2,*d*]tiyazol

### 4.2 Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri

Açık zincir yapısındaki birçok bileşik halka kapanmasına uğratarak benzotiyazol halka sistemleri elde edilebilmektedir. Her ne kadar bazı reaksiyonlarda yüksek verimle ürün sağlanmışsa da, bu genelleştirilmemelidir. Örneğin, aromatik aminler ya da türevleri yüksek sıcaklıkta (180–250 °C) kükürt ile reaksiyona sokulduklarında oldukça iyi bir

verimle benzotiyazollerini oluşturmışlardır. Nitekim, *N,N'*-difeniltiyöre, fenilditiyokarbamik asid tuzları ya da fenil izotiyosiyanat veya anilin, karbon ve kükürt karışımından % 60-75'lik bir verimle 2-merkaptobenzotiyazol elde edilebilmektedir. Benzer koşullarda, dimetilanilinden iyi bir verimle benzotiyazol oluşmakta; benzalanilin, benzilanilin ya da benzanilid'den % 75'e varan verimlerde 2-fenilbenzotiyazol meydana gelmektedir.

Halka kapanma yöntemlerinin daha genel ve yararlı olanları aşağıdaki formüllerle gösterilmiş olup bu yapılarda tiyazol halkasının tamamlanması için bir veya iki bağın oluşturulması gerekmektedir. A Tipi sentezlerin bir çoğu adım adım gerçekleşmekte ve araürün olarak D'yi oluşturmaktadır; B tipi ise, E'den ya da F'den oluşan bir araürün olarak düşünülmelidir. Aynı şekilde, C tipi de E ile benzotiyazol arasındaki bir araüründür. Ancak kısmî halka yapıları olan A, B ve C tipleri heteroçiklik halkadan hemen önceki ön yapılardır ve dolayısıyla burada sentez yöntemlerinin sınıflandırılması amacıyla kullanılmışlardır (Elderfield, 1957b):

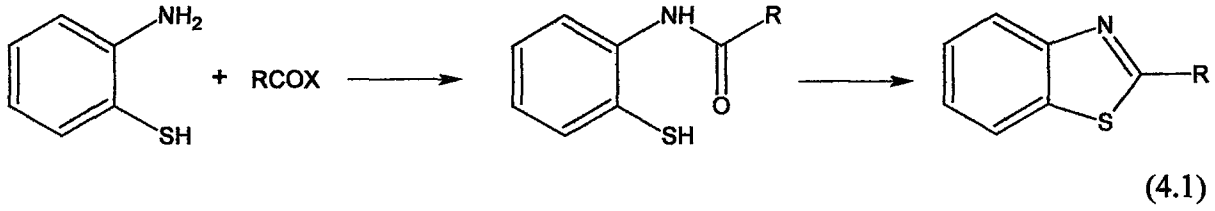


#### 4.2.1 "A" Tipi Sentezler

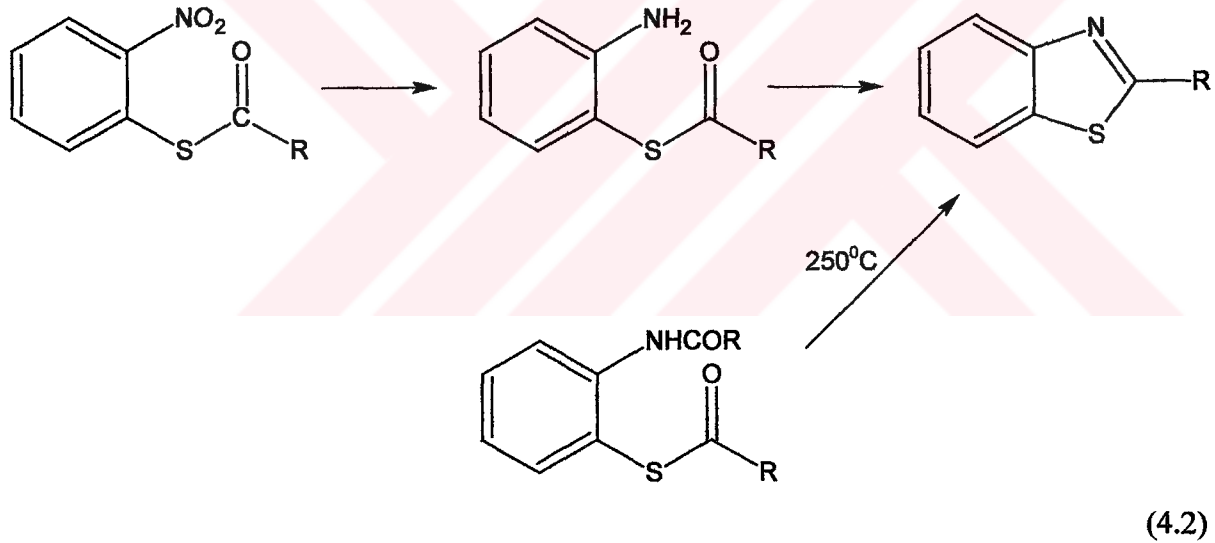
Benzotiyazollerin ve naftotiyazollerin sentezi için yararlanılan en eski ve en değerli yöntemlerden birisi de, *o*-aminotiyofenolün karboksilik asidler veya türevleriyle ya da aldehidlerle vermiş olduğu reaksiyonlardır.

**1. Karboksilik asid ve türevlerinden:** Her ne kadar karboksilik asidlerin kendileri, esterleri ve imino esterleri kadar başarıyla kullanılmışsa da; asid türevleri olarak asid klorürleri ve anhidridlerinden daha çok yararlanılmaktadır. Nitekim, asid halojenürlerinin kullanıldığı reaksiyonlarda araürün olarak oluşan *o*-açilaminotiyofenoller normal koşullarda dahi kolaylıkla halkalanabilmektedirler. Bu bileşiklere tekabül eden *o*-açilaminofenil

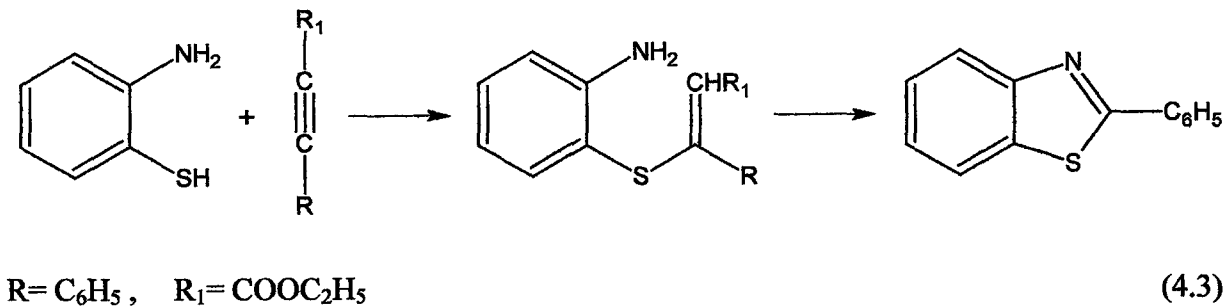
disulfürler de, kalay (II) klorür, Sn/HCl ya da Fe/HCl ile indirgenerek benzotiyazollerini vermektedirler (Elderfield, 1957b):



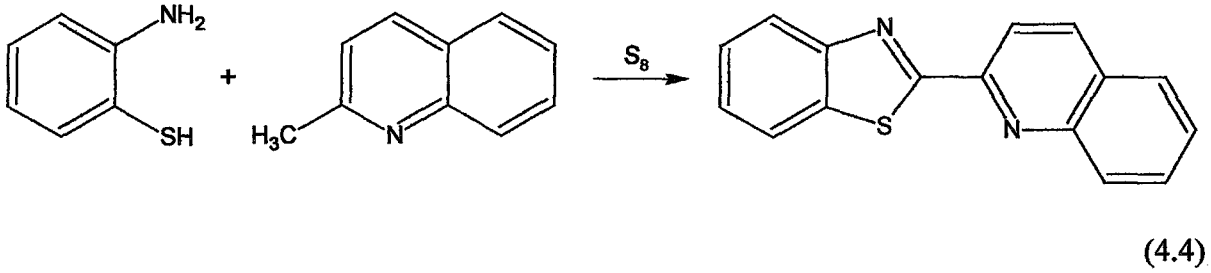
*S*-açıl nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile de benzotiyazol oluşmaktadır (Denklem 4.2). Ancak, bu bileşiklerin indirgenmesiyle oluşması beklenen *S*-açılamin, mutlaka bir ara ürün değildir; zira bu tip bileşikler değişikliğe uğrayarak *N*-açilaminotiyofenole dönüşebilmektedirler. Diaçil türevlerinden ise, sadece yüksek sıcaklıklarda benzotiyazoller elde edilebilmektedir (Denklem 4.2). Bunların, aminotiyofenollerdeki gibi, normal koşullar altında tiyazol vermeleri beklenmemektedir (Elderfield, 1957b):



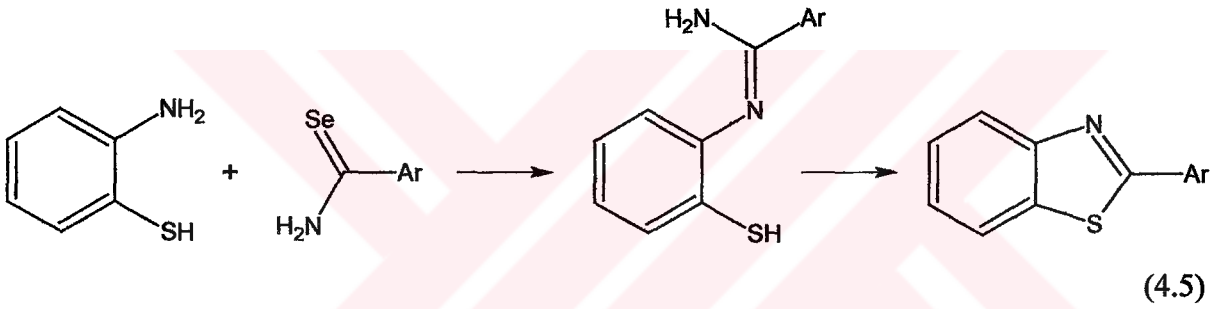
Diğer taraftan, 2-aminotiyofenolün asetilenik nitriller ya da esterlerle verdiği reaksiyonlardan da substitue benzotiyazoller sentezlenmiştir (Liso vd., 1980):



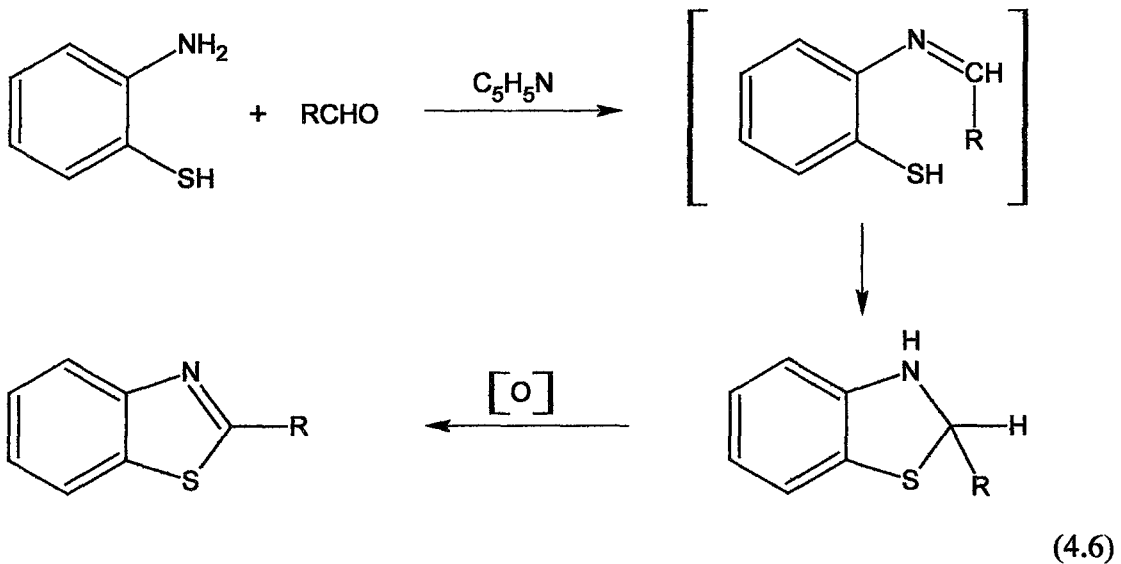
Hisano ve arkadaşları ise, modifiye edilmiş bir Wilgerodt-Kindler reaksiyonundan yararlanarak, 2-pikolin ile substitue bir anilini kükürt varlığında ısıtmış ve hetaril-substitue benzotiyazol türevlerini elde etmişlerdir (Hisano vd., 1982):



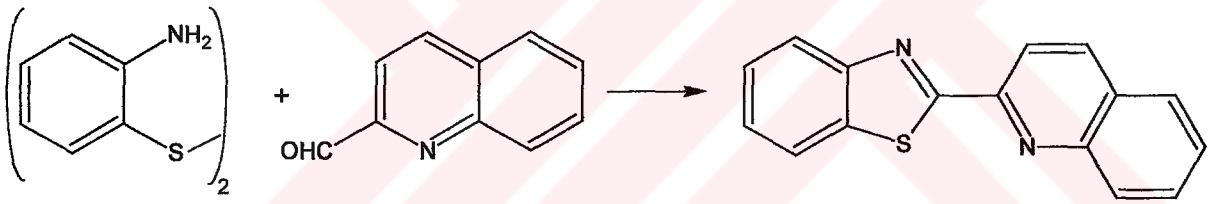
Ayrıca, selenoamidlerin aril ve hetaril türevleri kullanılarak, bazı 2-aril- ve 2-hetaril-benzotiyazoller de sentezlenmiştir (Cohen, 1979):



**2. Aldehidlerden:** Aldehidlerin *o*-aminotiyofenollerle verdiği reaksiyonlar sonucunda, kullanılan aldehid ve tiyofenole bağlı olarak ya 2,3-dihidrobenzotiyazoller ya da benzotiyazoller elde edilmektedir (Elderfield, 1957b):



Örneğin, 2-amino-4-klorotiyofenolün çeşitli aldehid ve ketonlarla verdiği reaksiyonlar, oldukça kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Alifatik aldehidler, % 70-90'lık bir verimle sadece dihidro türevlerini vermektedirler. Benzaldehid ve *o*-klorobenzaldehid gibi bazı aromatik aldehidler yüksek bir verimle dihidrobenzotiyazollerini oluştururken, *m*-nitro- ve *o*-hidroksibenzaldehid gibi aldehidler ise yalnızca benzotiyazollerini meydana getirmektedirler. Ancak, hangisi oluşursa oluşsun, büyük bir olasılıkla bu dihidro bileşiği başlangıç maddesinin çiklizasyonundan meydana gelen bir araüründür. Tiyofenolün çinko tuzu kullanıldığında, Schiff bazlarının çinko tuzları izole edilmiştir. Dihidrobenzotiyazollerin hepsi, demir(III) klorür ile kolaylıkla benzotiyazollere yükseltgenmektedirler. 2-Aril türevleri de (Denklem 4.6, R = aril) hava oksijeni ile kolaylıkla yükseltgenmekte ve çoğunlukla tekrar kristallendirme sırasında benzotiyazollere dönüşmektedirler. Ketonlar da, *o*-aminotiyofenollerle reaksiyona girerek 2,2-disubstitue-2,3-dihidrobenzotiyazollerini oluşturmaktadırlar (Elderfield,1957 b). Di-(*o*-aminofenil) disulfurler, aromatik aldehidlerle reaksiyona girerek Schiff bazlarını ve daha yüksek sıcaklıklarda da 2-aril ya da 2-hetarilbenzotiyazollerini vermektedirler (Gershuns ve Brizitskaya, 1970):

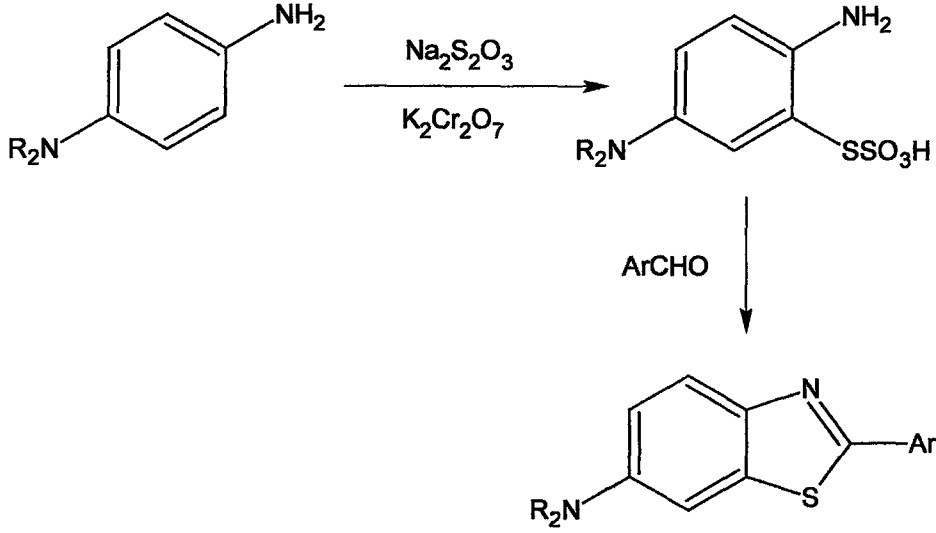


(4.7)

#### 4.2.1.1 *o*-Aminotiyofenollerin Hazırlanması

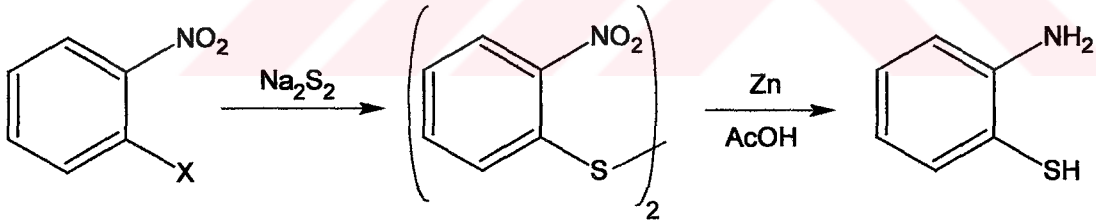
Benzotiyazollerin "A" tipi sentez yöntemleriyle elde edilmesinde *o*-aminotiyofenoller kullanıldığı için, bu maddelerin hazırlanmasına ilişkin bazı uygun yöntemler kısaca aşağıda belirtilmiştir:

1) Aromatik diaminlerin (R= hidrojen veya alkil), asidik koşullar altında ve dikromat gibi yükseltgen bir madde varlığında, sodyum tiyosulfat ile verdiği reaksiyonundan *o*-aminofeniltiyosulfurik asitler oluşmaktadır. Bu reaksiyonun verimi nadiren yüksek olup (% 20-50), tiyosulfurik asidin aminotiyofenole dönüşümü çoğunlukla tatmin edici değildir. Bununla beraber, aromatik bir aldehidin tiyosulfurik asid ile olan reaksiyonundan yüksek verimlerde (% 35-85) 2-arilbenzotiyazoller elde edilebilmiştir (Elderfield, 1957b):



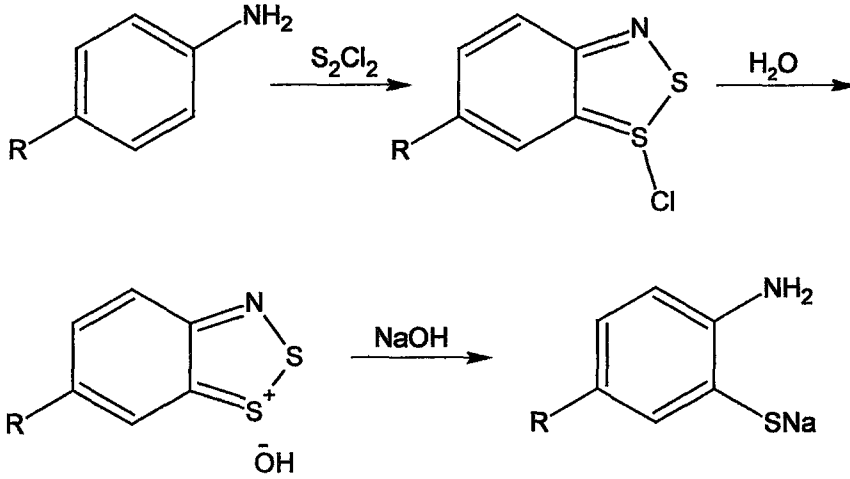
(4.8)

2) Di-(*o*-nitrofenil) disulfurlerin sodyum sulfur ya da çinko ile indirgenmesinden *o*-aminotiyofenolün sodyum veya çinko tuzu oluşmaktadır ki bu da daha sonra direkt olarak benzotiyazol sentezlerinde kullanılabilir. Ayrıca, *o*-nitrofenil halojenürlerin sodyum polisulfurün aşırısıyla olan reaksiyonundan da, bazı benzotiyazollerin hazırlanması için gerekli olan *o*-aminotiyofenollerin sodyum tuzu çözeltileri elde edilmiştir (Elderfield, 1957b):



(4.9)

3) *o*-Aminofenollerin aromatik aminlerden hazırlanması için kullanılan Herz Prosesi, benzotiyazol araürünlerinin sentezi için de yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Serbest bir *o*-pozisyonu olan *p*-substitue aromatik aminler, kükürt monoklorür ile muamele edilerek benzotiyazonyum klorürleri vermektedirler. Bunlar da su varlığında hidroliz olarak hidroksidlere dönüşmekte ve alkali ile kolaylıkla yarılarak aminotiyofenollerin bir tuzunu oluşturmaktadırlar. Bu tuzun sudaki çözeltisi, benzotiyazol reaksiyonunda kullanılabilir; ya da hazırlanmaya çalışılan aminotiyofenol, kendisinin sodyum veya çinko tuzu halinde ya da hidroklorürü şeklinde izole edilebilir (Elderfield, 1957b):

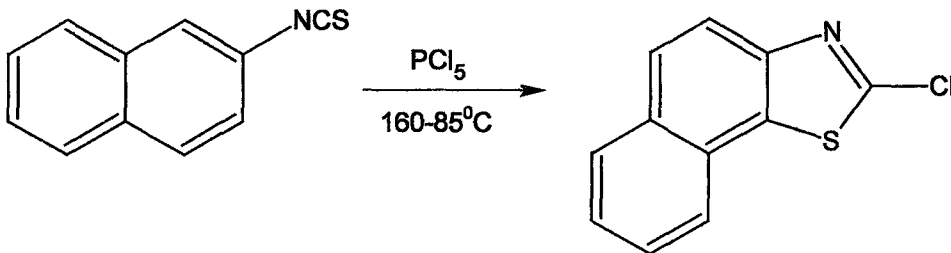


4) Benzotiyazollerin alkali yarılmaları da, yararlı bir *o*-aminotiyofenol kaynağını oluşturmaktadır. Nitekim, kolaylıkla hazırlanmış olan 2-merkapto- ve 2-aminobenzotiyazol türevlerinin alkali yarılmaları sonucu pek çok çekirdek-substitue aminotiyofenol elde edilebilmektedir (Elderfield, 1957b).

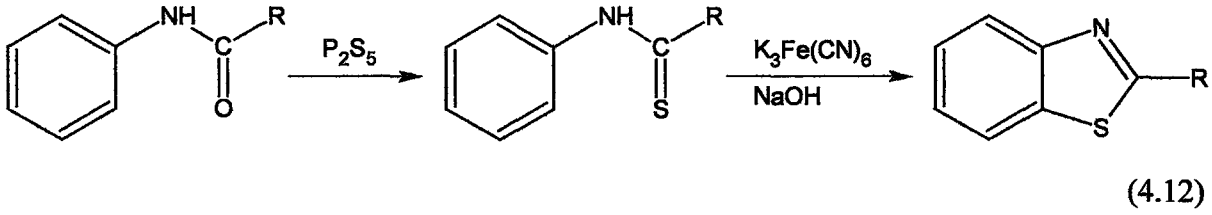
#### 4.2.2 “B” Tipi Sentezler

Denklem 4.11’deki halka kapanmaları, çeşitli benzotiyazol ve naftotiyazollerin sentezi için uygulanabilmektedir. Bu işlem, R’nin ve çiklizasyonu gerçekleştirmek için gereken maddenin niteliğine göre iki sınıfa ayrılmaktadır. Naftotiyazolleri oluşturmak üzere yapılan tüm halka kapanma reaksiyonları, kolaylıkla gerçekleşmekte ve benzotiyazollerin veriminden daha yüksek bir verimle elde edilmektedirler.

1) Aril izotiyosiyanatlar üzerine fosfor pentaklorürün etkisi ile 2-klorobenzotiyazoller oluşmaktadır ki bu özellikle naftotiyazol serilerinin elde edilmesi için son derece başarılı bir işlemdir (% 60-85). Buna karşılık benzotiyazollerin bu şekilde hazırlanması pratik olarak çok yararlı olmamaktadır. Örneğin, fenil izotiyosiyanattan sadece %15’lik bir verimle 2-klorobenzotiyazol elde edilebilmiştir. Bununla beraber, bu reaksiyon tarihi bir öneme sahiptir; zira ilk benzotiyazol bileşiği bu yöntemle sentezlenmiştir (Elderfield, 1957b):

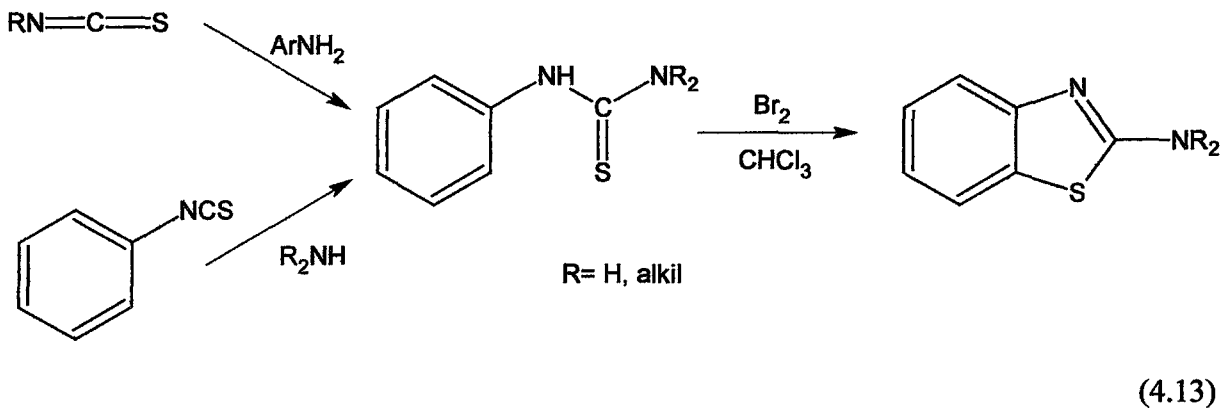


2) Jacobson sentezinde, çiklizasyon sulu alkali içerisinde potasyum hekzasiyanoferrat(III) ile gerçekleştirilmektedir (Elderfield, 1957b):



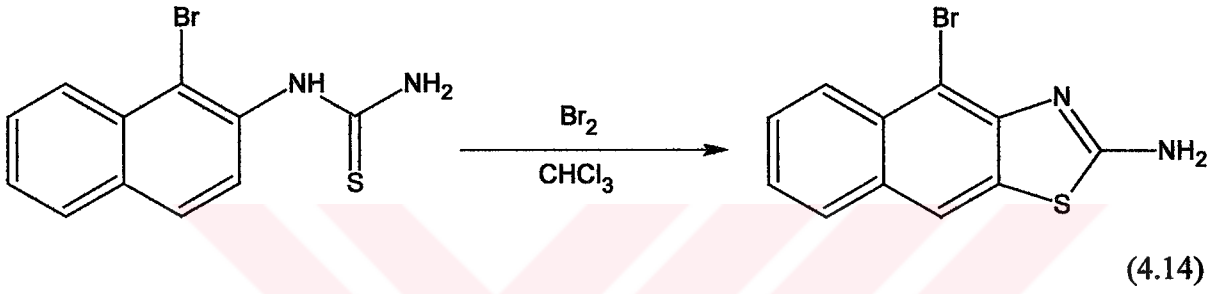
Burada, R bir hidrokarbon substituenti, bir alkoksil grubu, bir karboksil grubu ve bir karbetoksil ya da karbamil grubu gibi bir karboksil türevi olabilir. Ancak, ariltiyöürelere olduğu gibi eğer R bir amino grubu ise bu koşullar altında halka kapanması gerçekleşmez ama bu tiyöürelere Hegerschoff yöntemiyle kolaylıkla halkalaşabilmektedirler. Jacobson sentezi, bazı tiyoformilamino türevleri ile de (R=H) gerçekleşmemiştir. Benzotiyazol sentezleri için gerekli olan tiyoanilidler (Denklem 4.11), fosfor pentasulfurun anilid üzerine etkisi ile kolaylıkla elde edilebilmekte ve bunlar % 90'a kadar çıkabilen bir verimle tiyazollere dönüşmektedirler.

3) Benzotiyazol ve naftotiyazollerin 2-amino türevlerinin hazırlanması için Hegerschoff sentezinden yararlanılmakta ve bir ariltiyöürenin (Denklem 4.12,  $R_2N =$  amino veya substitue amino) kloroform, etilen diklorür, klorobenzen gibi inert bir çözücü ya da asetik asid içerisinde brom ile verdiği reaksiyon sonucunda gerçekleştirilmektedir. Reaksiyon alkol içerisinde yapıldığı zaman, halka kapanması başka bir yol izleyerek iki tiyöüre molekülünden bir tetrahidrotiyadiazol oluşmaktadır. Bu reaksiyonlarda, brom yerine sulfuril klorürden de yararlanılabilmektedir ama, Jacobson halka kapanması yönteminin reaktifi olan alkali ortamdaki potasyum hekzasiyanoferrat(III) kullanılacak olursa ariltiyöürelere tiyazol elde edilememektedir (Elderfield, 1957b):



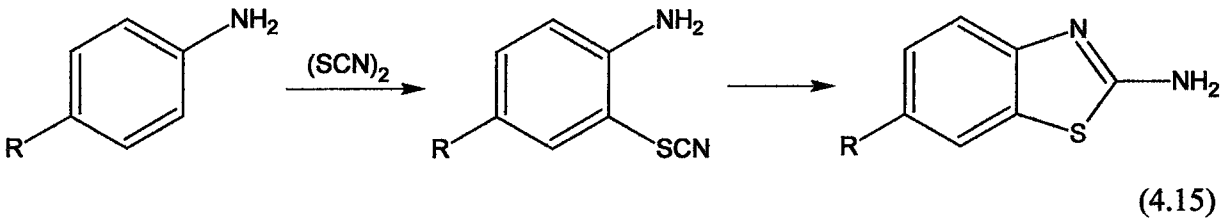
Hugerschoff reaksiyonu ile gerçekleştirilen sentezlerde, verimler genellikle mükemmeldir ve çoğunlukla hemen hemen kantitatif yakın çıkmaktadır. Eğer bromun aşırı kullanılması olursa, aminobenzotiyazollerin perbromürleri oluşmakta ve bunların kükürt dioksit ile ayrıştırılmaları gerekmektedir.

Naftotiyazol serilerinde ise, halka kapanmaları çok kolaylıkla gerçekleşmekte ve Jacobson reaksiyonunun aksine, eğer 2-naftiltiyotüredeki 1-konumu bloke edilmiş ise bir nafto[2,3,*d*]tiazol meydana gelmektedir. Bu nedenle, 1-bromo-2-naftiltiyotüre Hugerschoff reaksiyonuna sokulduğunda 2-amino-4-bromonafto[2,3,*d*]tiazol oluşmaktadır (Elderfield, 1957b):



#### 4.2.3 "C" Tipi Sentezler

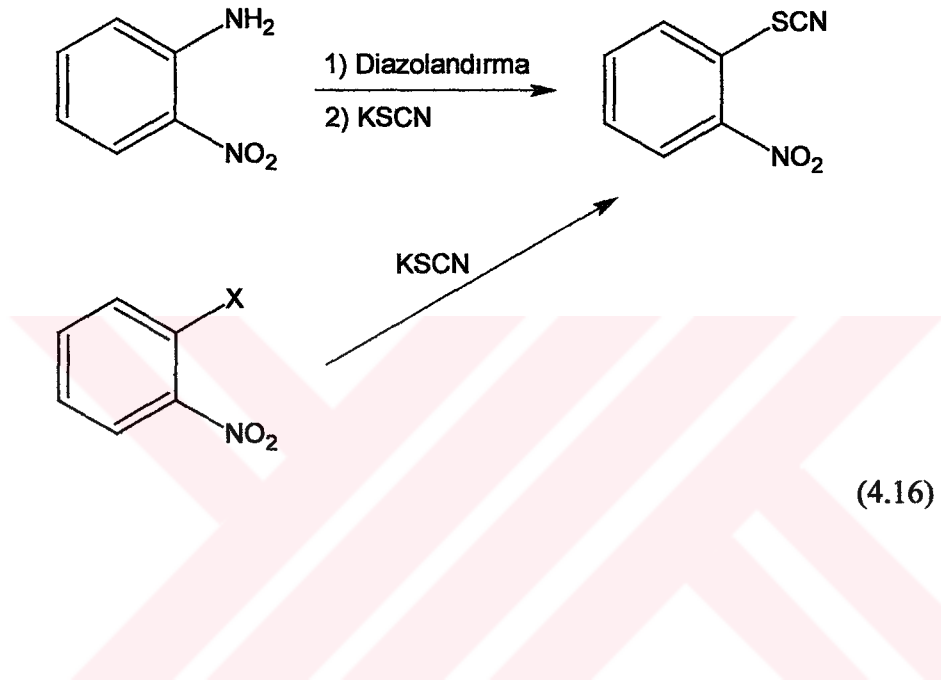
*o*-Tiyosiyano arilaminler, kendiliklerinden çiklizasyonu gerçekleştirerek yüksek bir verimle 2-amino benzotiyazollerini vermektedirler (Elderfield, 1957b):



Bu reaksiyon için gerekli olan tiyosiyanoaminler, *p*-substitue arilaminlerin tiyosiyanojen ile muamelesinden elde edilmektedir. Burada kullanılan tiyosiyanojen, reaksiyon karışımında üretilmektedir. Bazı durumlarda, *o*-tiyosiyanoamin izole edilebilmektedir; eğer *p*- pozisyonu da açık ise bu takdirde hem *o*- ve hem de *p*- pozisyonlarında tiyosiyantasyon meydana gelebilmektedir. Ayrıca bazı *p*-substitue anilinler de, 1-naftilamin kadar iyi bir şekilde ditiyosiyano türevlerini oluşturmaktadırlar. Bunlar, halka kapanma reaksiyonlarına

uğradıklarında, benzenoid halkada tiyosiyanato grubunu içeren 2-aminobenzotiyazolleri meydana getirmektedirler.

2-Aminobenzotiyazoller, elektrolitik ya da kimyasal indirgeme (hidroklorik asid içerisinde kalay(II) klorür, amonyak içerisinde demir(II) sulfat) ile *o*-tiyosiyanato nitro bileşiklerinden hazırlanabilmektedirler ki bu sentezlerde verimin % 60-85 arasında olduğu belirtilmektedir (Elderfield, 1957b):



## 5. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN YÜKSELTGENLER

### 5.1 MANGAN(III) ASETAT

#### 5.1.1 Genel Bilgi

Oksidatif halkalanma işlemlerinde kullanılmakta olan  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ , ticari olarak piyasada bulunmaktadır. Bu reaktif, asetik asid içerisinde mangan(II) asetat ve potasyum permanganattan da kolayca hazırlanabilmektedir. Susuz  $Mn(OAc)_3$ , dihidrattan biraz daha reaktiftir. Susuz reaktif ile yapılan reaksiyonların süreleri genellikle biraz daha kısa olmakla birlikte ürünlerin verimi birbirine yakındır. Gerek trifluoroasetik asid gerekse potasyum veya sodyum asetat,  $Mn(OAc)_3$ 'la birlikte reaksiyonlarda kullanılmakta olup asetat anyonu, enolizasyonu hızlandırıp tampon görevi görmektedir. Yardımcı çözücü olarak, trifluoroasetik asidin kullanılması, genellikle reaksiyon hızını arttırmakta fakat çoğu zaman ürünlerin verimini azaltmaktadır.

$Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ 'ın laboratuvarlarda kullanımı çok pahalı sayılmamakla birlikte, endüstriyel ölçekte problem teşkil edebilmektedir. Mn(III)'ün katalitik miktarlarda kullanılabilmesi ve elektrokimyasal olarak yerinde rejenere edilebileceği, farklı araştırma gruplarınca gösterilmektedir. Bazı durumlarda, 0.2 N (%10) Mn(III) veya Mn(II)'nin kullanılmasıyla ürünler yüksek verimle elde edilebilmektedir. Mn(III) ve Ce(IV)'ün görev aldığı bazı oksidatif çiklizasyon ve katılma reaksiyonlarında, ultrason yardımıyla daha iyi verimlere ulaşıldığı, D'Annibale ve Trogolo tarafından rapor edilmiştir (Snider, 1996).

$Mn(OAc)_3$ , oksidatif çiklizasyon reaksiyonlarının sonlanma adımında ve moleküllerarası katılma reaksiyonlarında da yer almaktadır. Tersiyer radikalleri hızla katyonlara yükseltgemekte ve bu katyonlar da ya bir proton kaybederek alken ya da asetik asitle reaksiyona girerek asetat esterlerini vermektedirler.

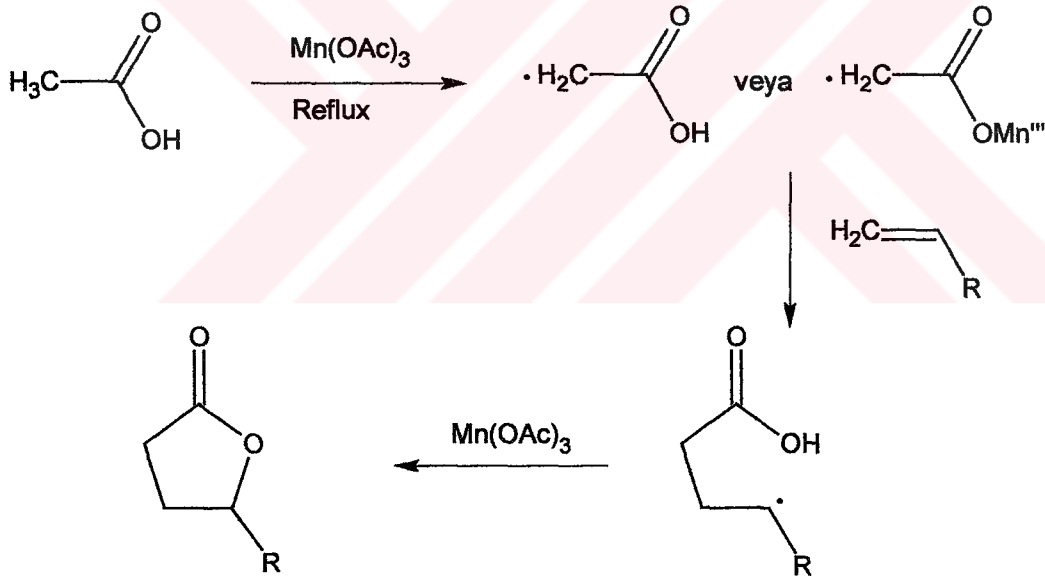
$Mn(OAc)_3$ , allilik radikalleri allilik asetatlara yükseltgemektedir. Ayrıca, çikloheksadienil radikallerini de katyonlara yükseltgemekte ve bu katyonlar da bir proton kaybederek yeniden aromatik sistemi oluşturmaktadırlar. Diğer taraftan,  $Mn(OAc)_3$  primer ve sekonder radikalleri yavaşça yükseltgemekte; yardımcı yükseltgen olarak  $Cu(OAc)_2$ 'in kullanıldığı işlemlerde ise bu primer ve sekonder radikallerden yüksek bir verimle alkenler üretilebilmektedir.

Mn(III) <sup>3+</sup> ile yapılan oksidatif çiklizasyonlarda,  $\beta$ -keto esterler yaygın bir şekilde kullanılmakta, bu reaksiyon oda sıcaklığında ya da biraz üzerinde gerçekleştirilebilmektedir.

Bu bileşikler, halkalı ya da halkasız olabilmekte veya hiç  $\alpha$ -substituenti bulundurmamakta ya da bir  $\alpha$ -alkil veya kloro substituenti içermektedirler.

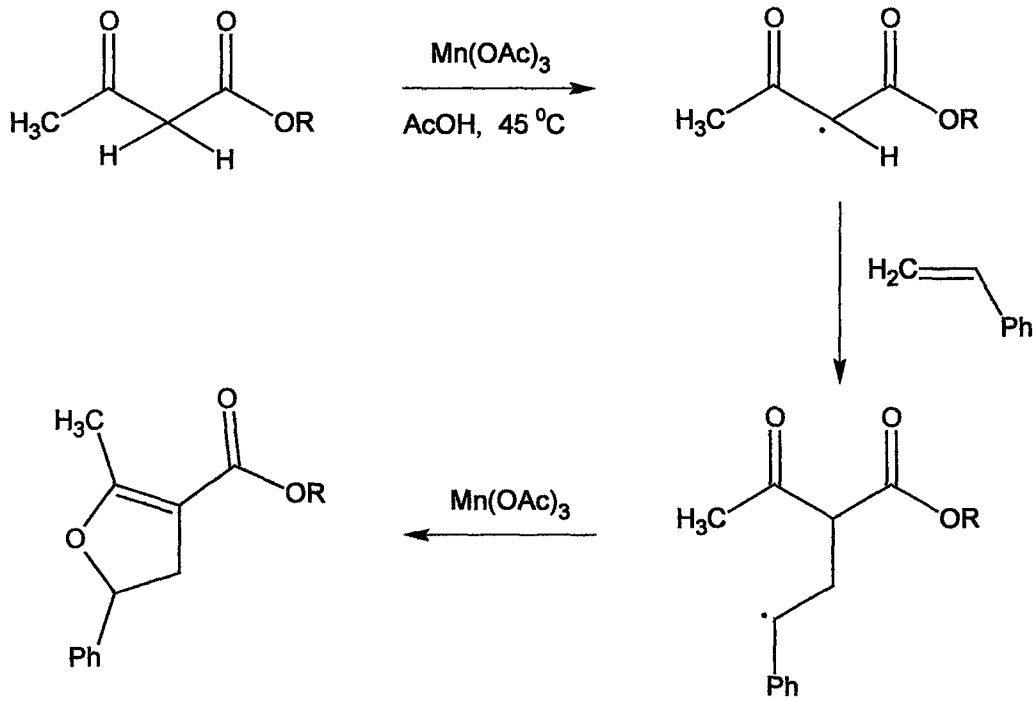
Ayrıca, doymamış ketonların oksidatif halkalanmalarının 80 °C'de ve asetik asid içerisinde yüksek bir verimle gerçekleştirilebildiği Snider tarafından bulunmuştur.

1968 yılında Heiba ve Bush'un ayrı ayrı yaptıkları araştırmalarda, asetik asidin alkenlere oksidatif olarak katılması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, asetik asidin 115 °C'de tek-elektronlu bir yükseltgen olan Mn(OAc)<sub>3</sub> ile ısıtılması sonucu karboksimetil radikalinin oluştuğu ve bunun alkenlere katılmasıyla yeni bir radikalın meydana geldiği, ve bu radikalın de ikinci bir Mn(OAc)<sub>3</sub> molekülü tarafından yükseltgenmesiyle  $\gamma$ -laktonların sentezlendiği açıklanmıştır (Snider, 1996):



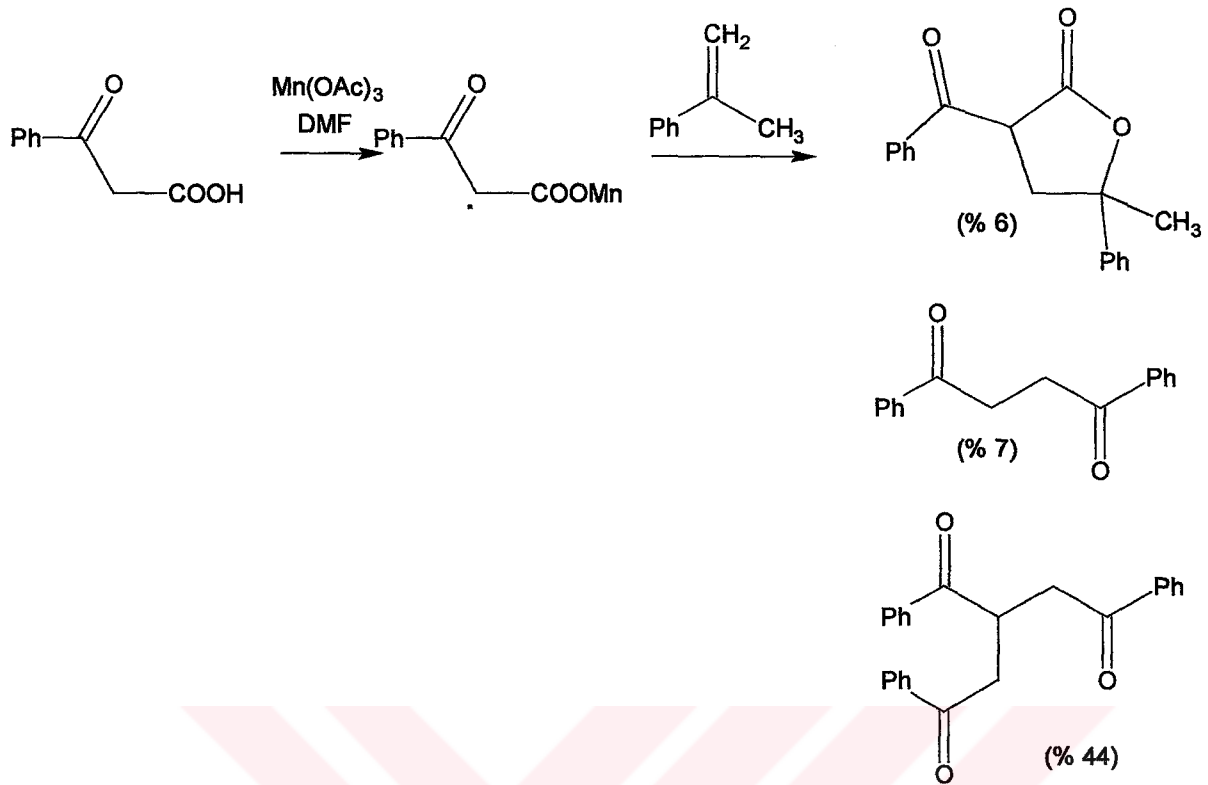
(5.1)

1974'de Heiba ve Dessau,  $\beta$ -keto esterlerin ve ilgili dikarbonil bileşiklerinin, asetik asid içerisinde ve 25-70 °C'de, radikallere yükseltgendiklerini açıklamışlardır. Örneğin, stiren varlığında etil asetoasetatın oksidasyonu bir dihidrofuran bileşimini oluşturmaktadır (Snider, 1996):



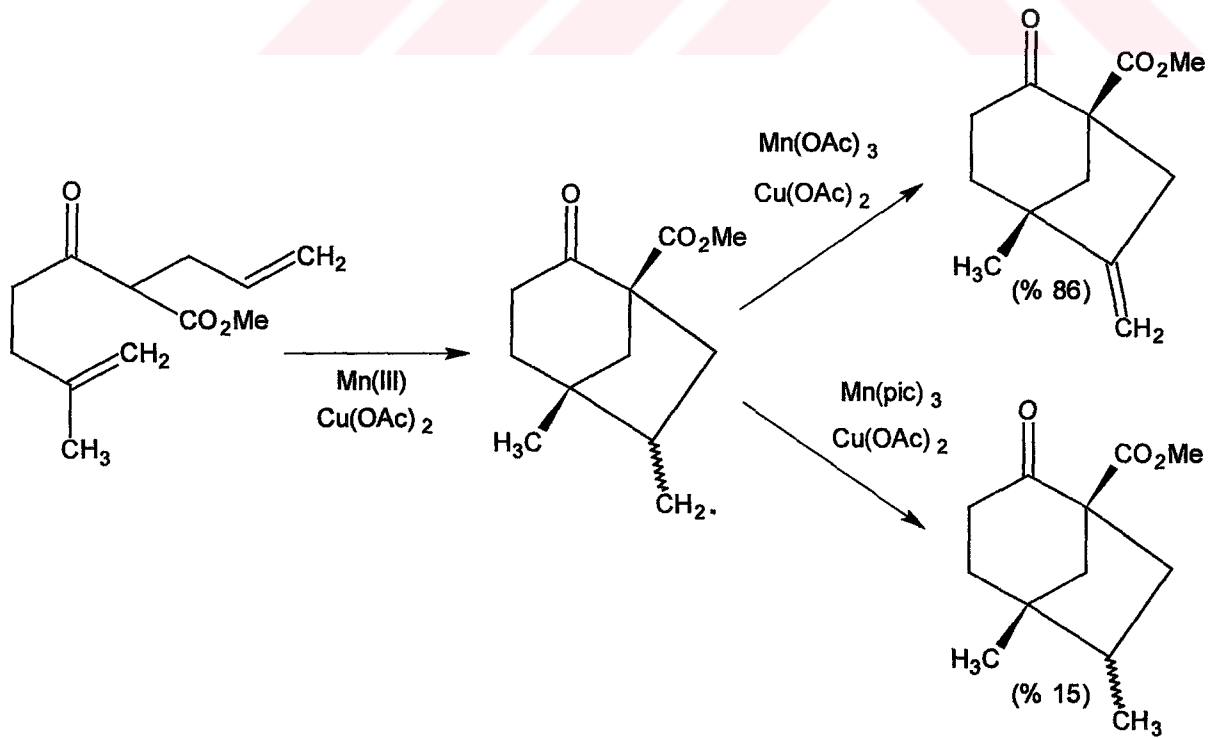
Mn(III)'ün oksidatif serbest radikal halkalanma reaksiyonlarına uygulanması, ilk olarak Corey, Fristad ve Snider tarafından araştırılmıştır. Corey ve Kang 1984'de doymamış  $\beta$ -keto asidlerin oksidatif çiklizasyonunu rapor etmişlerdir. 1985'de Snider tarafından doymamış  $\beta$ -keto esterlerin oksidatif çiklizasyonu tanımlanmış ve Fristad tarafından, doymamış malonik ve siyanoasetik asidlerin halkalanmaları incelenmiştir (Snider, 1996).

Narasaka,  $\beta$ -keto asidlerin DMF içerisinde ve oda sıcaklığında Mn(OAc)<sub>3</sub> ile yapılan oksidasyonundan dimer ve trimerlerin yanı sıra bir  $\beta$ -keto asid radikalinin oluştuğunu ve bu radikalın de  $\alpha$ -metilstirene katılarak bir lakton meydana getirdiğini açıklamıştır (Snider, 1996):



(5.3)

Aşağıdaki denklemde verilen substratın, çeşitli reaktiflerle gerçekleştirilen bir dizi oksidatif çiklizasyonu Snider ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (Snider, 1996):



(5.4)

Açıklık bir radikal oluşumunun yanı sıra, çiklik bir radikalın oksidasyonu için de Mn(III), Cu(II), Ce(IV), vs. gibi bir tek-elektron yükseltgeyicisi gerekmektedir. Ayrıca, bu oksidasyonlarda meydana gelen düşük değerlikli metal tuzu, radikal araürünlerinin hiçbirisi ile reaksiyona girmemelidir.

Narasaka, DMF içindeki mangan(III) pikolinatın  $[Mn(pic)_3]$ ,  $\beta$ -keto asidlerin radikallere yükseltgenmesi, çiklopropanollerin  $\beta$ -keto radikalleri vermek üzere oksidatif yarılmaları ve nitroalkanların katyon radikallerine oksidasyonu için yararlı bir reaktif olduğunu belirtmektedir. Ayrıca,  $Mn(AcAcO)_3$  ve  $MnF_3$  de diğer önemli Mn(III) reaktifleridir. Örneğin, fenollerin oksidatif kenetlenmesinde  $Mn(AcAcO)_3$  yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca, 1976'da Hunter tarafından bulunmuş olan ve  $\alpha'$ -oksidasyonu ile enonların  $\alpha'$ -açiloksienonlara dönüştürülmesi reaksiyonuna ilişkin Watt ve Demir çok ayrıntılı çalışmalar yapmışlar ve yöntemi geliştirmişlerdir. Bu çalışmaları sırasında karboksilik asit ve  $Mn(OAc)_3$ 'tan hazırlanan çeşitli mangan(III) karboksilatları aril alkil ketonların ve enonların  $\alpha'$ -açiloksilasyonunda kullanmışlardır (Snider, 1996).

### 5.1.2 Kullanılan Çözücüler

$Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, çözücü olarak genellikle asetik asit kullanılmaktadır. Her ne kadar daha yüksek reaksiyon sıcaklıkları gerekiyor ve bazı durumlarda ürünlerin verimi düşüyor ise de, bu tip reaksiyonlarda dimetil sulfoksit, etanol, metanol, dioksan ve asetonitril gibi çözücüler de kullanılabilir. Alkin çiklizasyonlarında etanolün çözücü olarak kullanılması bir avantaj sağlamaktadır. Zira reaksiyon sırasında oluşan vinil radikalleri Mn(III) tarafından kolay yükseltgenememekte ve ortamda iyi bir hidrojen donörü olmaması halinde istenmeyen yan reaksiyonları meydana getirmektedir. Bu reaksiyonda çözücü olarak etanolün kullanılması halinde, etanol bir hidrojen vericisi olarak davranarak vinil radikalini alkene indirgemektedir. Bu esnada, kendisi  $\alpha$ -hidroksietil radikaline dönüşmekte ve bu da Mn(III) tarafından asetaldehide yükseltgenmektedir. Bu nedenle, etanol ile yapılan çalışmalarda asetik asiddekine oranla daha yüksek bir verimle alken elde edilebilmektedir (Snider, 1996).

## 6. MATERYAL

### 6.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Merck, 5554” silika jel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ultraviyole (UV) spektrumları “Philips PU 8700 UV/VIS” spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Mattson 1000” ve “Jasco FT/IR-5300” marka FTIR spektrofotometrelerinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve <sup>13</sup>C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl<sub>3</sub>) de “Varian 200 MHz Gemini” spektrofotometresinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’ luk “Schimadzu GC/MS QP 2000 A” ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FTIR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı’nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı-Erzurum’da; MS spektrumları ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde alındı.

Başlangıç maddelerinin bir kısmının IR ve NMR spektrumları ALDRICH katalogundan sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ACD Labs 2 (Chem Sketch 2.7-3D)” bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, Cl: sarı S: pembe kullanılarak) çizildi.

## 6.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog No
<i>o</i> -Aminofenol	Fluka	09110
2-Amino-4-klorofenol	Fluka	07520
2-Amino-4-metilfenol	Fluka	08332
2-Amino-4-nitrofenol	Fluka	08910
2-Amino-4- <i>ters</i> -butilfenol	Acros	18583
<i>o</i> -Aminotiyofenol	Fluka	09490
Asetonitril	Merck	8.00015
Etil alkol	Teknik	–
Etil asetat	Merck	864
n-Hekzan	Teknik	–
Kalsiyum klorür	Merck	2387
Kalsiyum oksid	Merck	2109
Kloroform	Merck	2431
Mangan(III) asetat dihidrat	Merck	805929
Metil alkol	Merck	6011
Metilen klorür	Merck	6049
Petrol eteri(40-60 °C)	Merck	909
Pirrol-2-karboksaldehid	Aldrich	P7,340-4
Silikajel 60 (70-230 mesh)	Merck	7734
Tetrahidrofuran	Merck	8114
Toluen	Merck	8323

### 6.3 Metilidenanilinlerin Sentezinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

#### 6.3.1 2-Aminofenol (*o*-Aminofenol, 2-Amino-1-hidroksibenzen) (Fluka 09110)

##### 6.3.1.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı	: 109.13 g/mol
Erime noktası	: 174 – 6 °C
Kaynama noktası	: 153 °C/ 11 mmHg (sublimleşerek)
Yoğunluğu	: 1.328 g/mL
Kristal yapısı	: beyaz rombik biprimidal iğneler

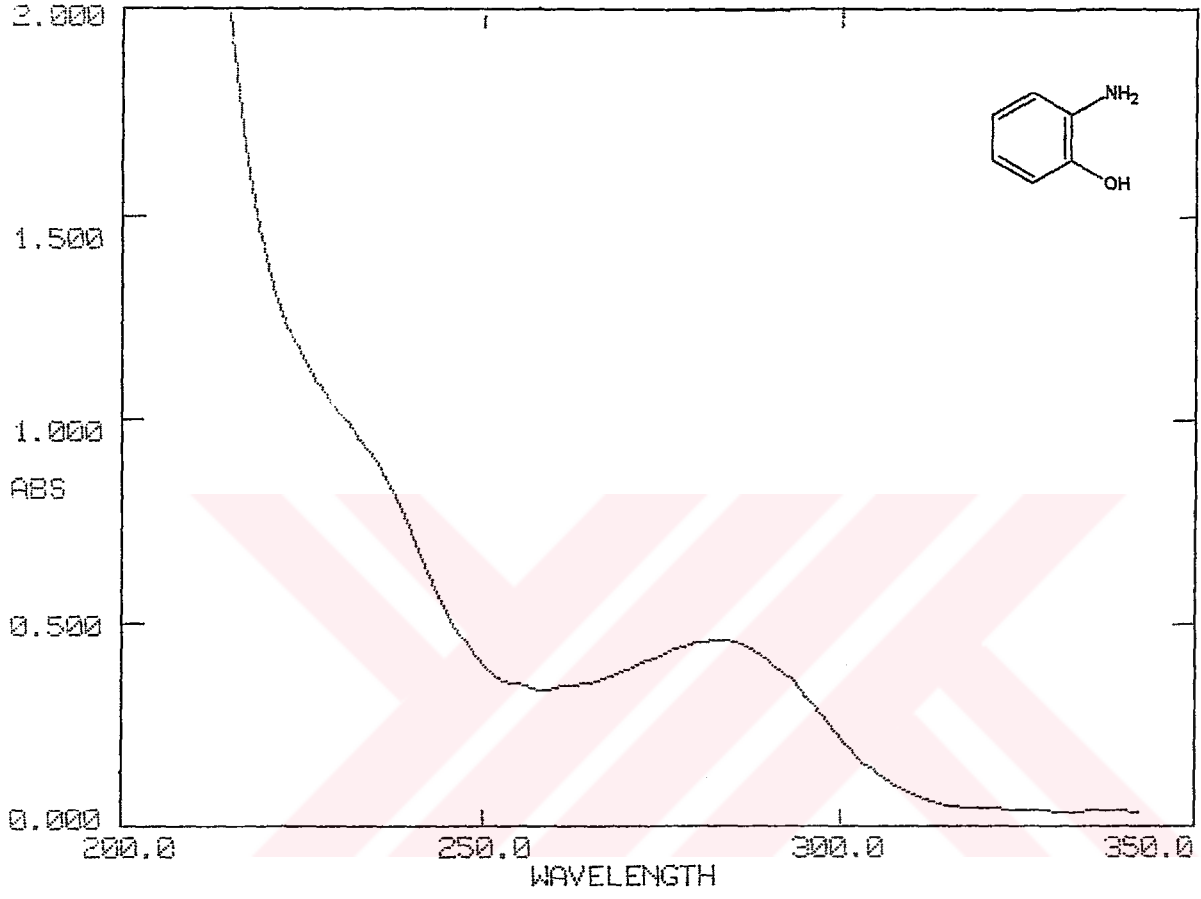
Çözünürlüğü	: Benzen	: çözünür (hafifçe)
	Kloroform	: çözünür
	Eter	: çözünür
	Etil alkol	: çözünür
	Su	: çözünür

##### 6.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

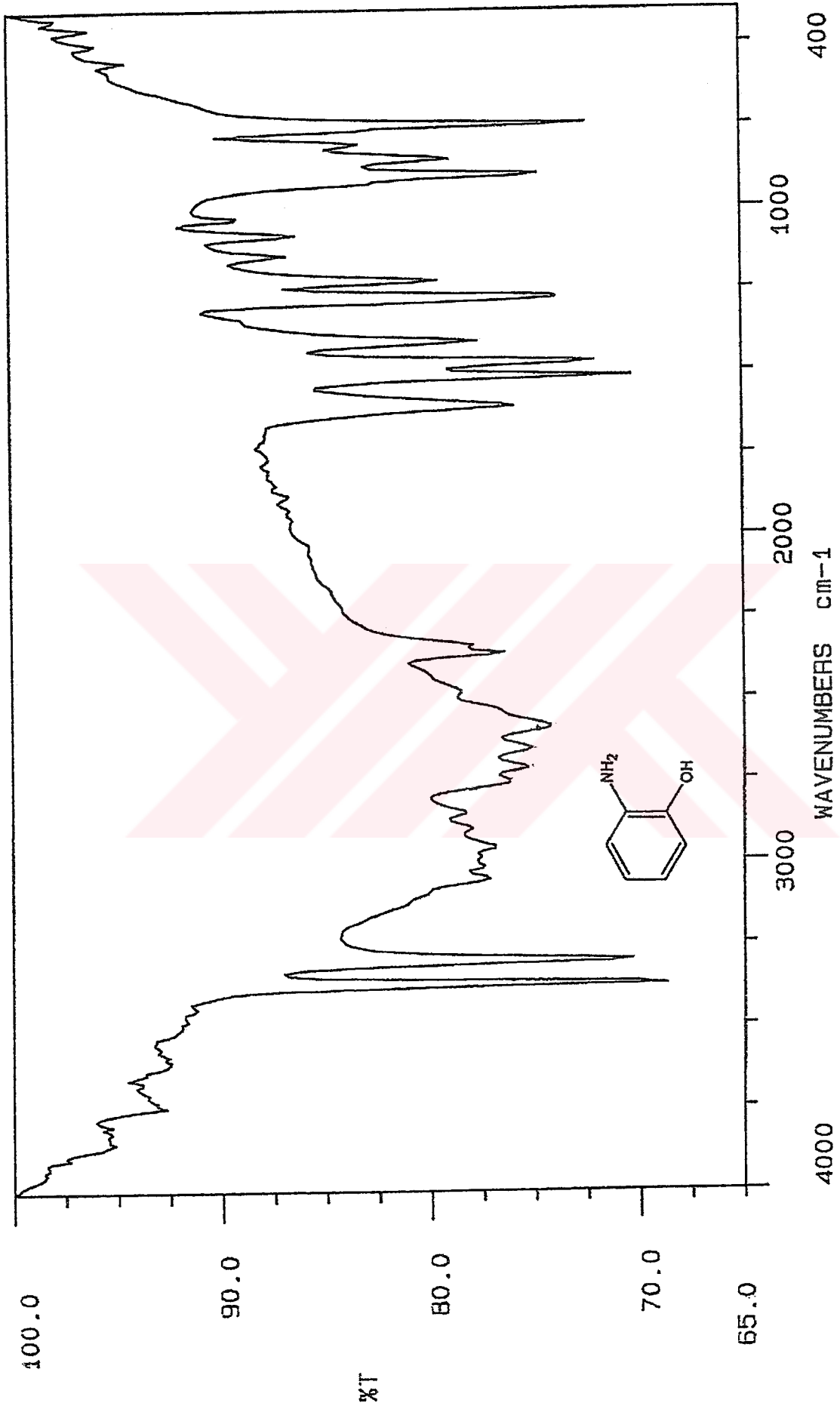
**UV (EtOH)** :  $\lambda_{\max}$  283.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3387 (amin, asimetrik N–H gerilimi), 3310 (amin, simetrik N–H gerilimi), 3055–2595 (fenol, O–H gerilimi), 3010 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1523, 1472 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1268 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 885, 859 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

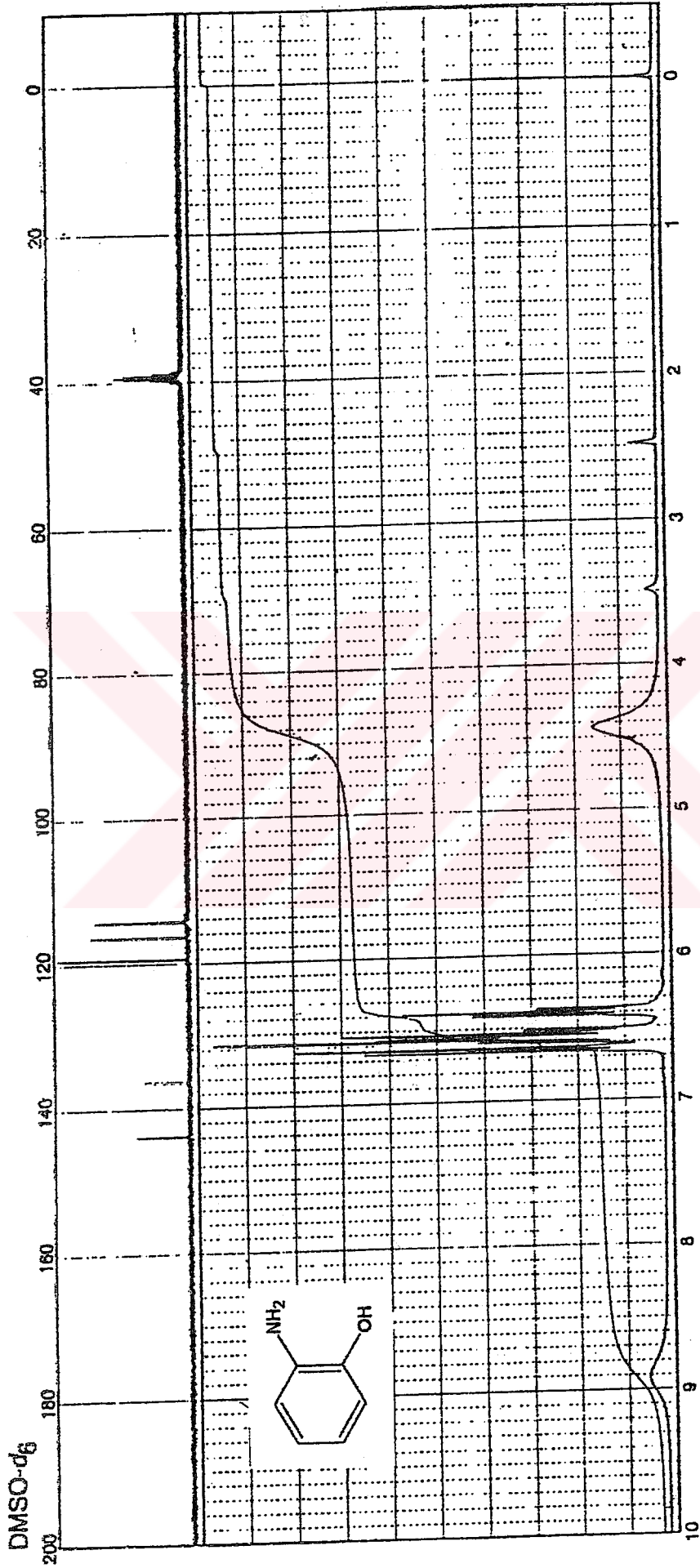
**$^1\text{H NMR}$**  :  $\delta$  4.45 (yaygın s,  $\text{NH}_2$ , 2H), 6.35 – 6.70 (m, aromatik C–H, 4H), 8.92 (yaygın s, aromatik C–OH, 1H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.1 2-Aminofenol'un UV spektrumu



Şekil 6.2 2-Aminofenolün IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.3 2-Aminofenolün  $^1\text{H NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6$ ) (Pouchert, 1993)

**6.3.2 2-Amino-4-metilfenol (2-Amino-*p*-kresol, 3-Amino-4-hidroksitoluen, 2-Hidroksi-5-metilanilin) (Fluka 08332)**

**6.3.2.1 Özellikleri (Weast, 1978)**

Molekül ağırlığı : 123.16 g/mol

Erime noktası : 135 – 8 °C

Kristal yapısı : rombik (benzenden), küçük tabakalar (eterden), iğne yada yaprak (sublimasyonla)

Çözünürlüğü : Benzen : çözünür (hafifçe)

Kloroform : çözünür

Eter : çözünür

Etil alkol : çözünür

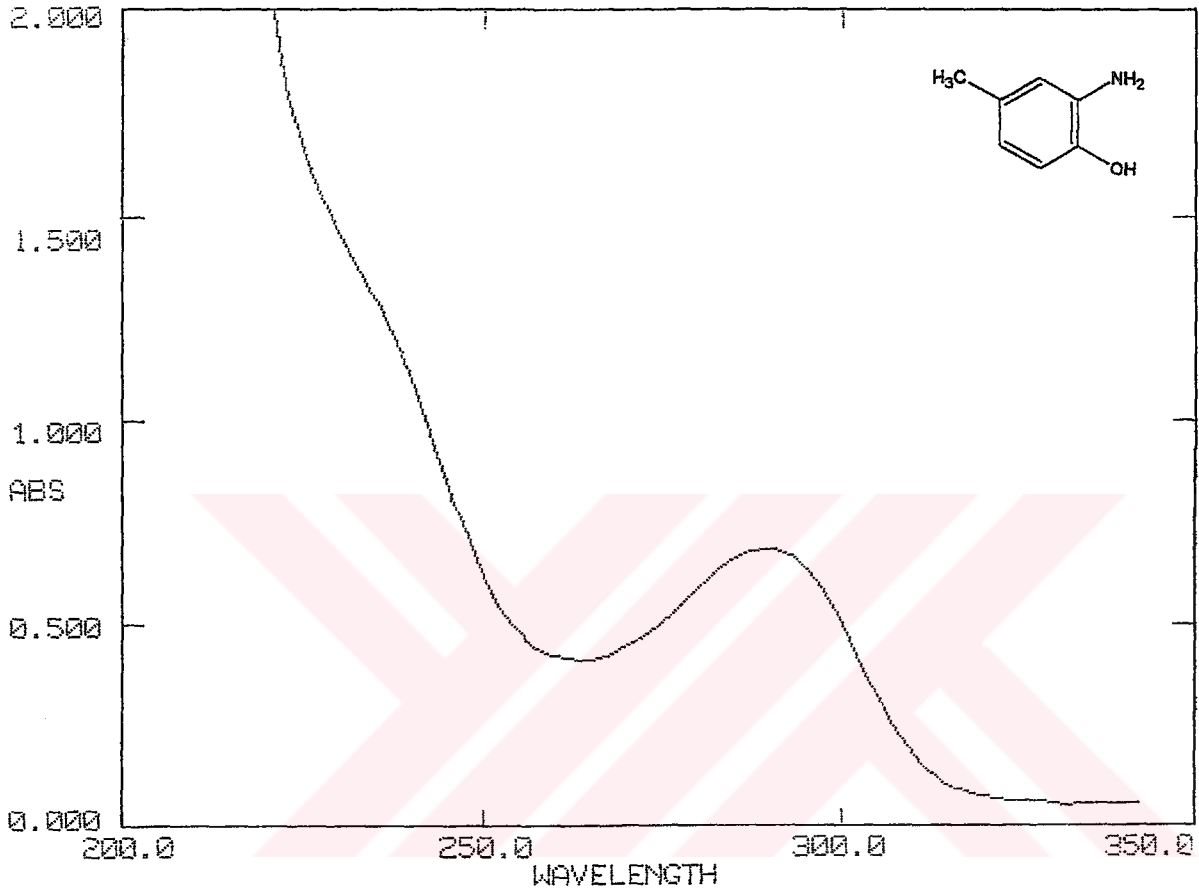
Su : çözünür (hafifçe)

**6.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

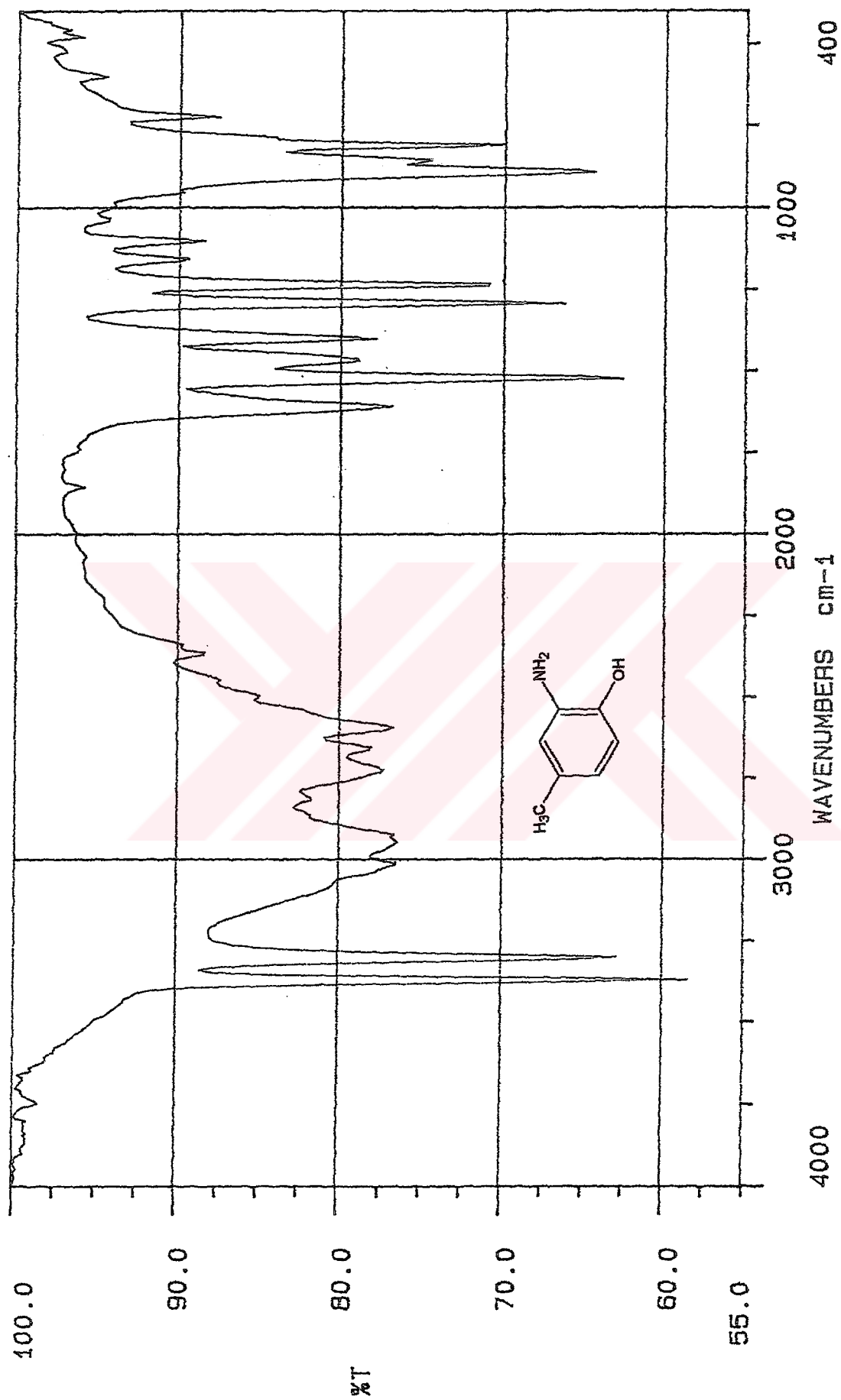
**UV (EtOH) :**  $\lambda_{\max}$  289.0 nm.

**FTIR (KBr) :** 3361 (amin, asimetric N–H gerilimi), 3310 (amin, simetric N–H gerilimi), 3050–2595 (fenol, O–H gerilimi), 3004 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2953 (metil, C–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1523, 1472 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1293 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 885, 859 ve 808 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

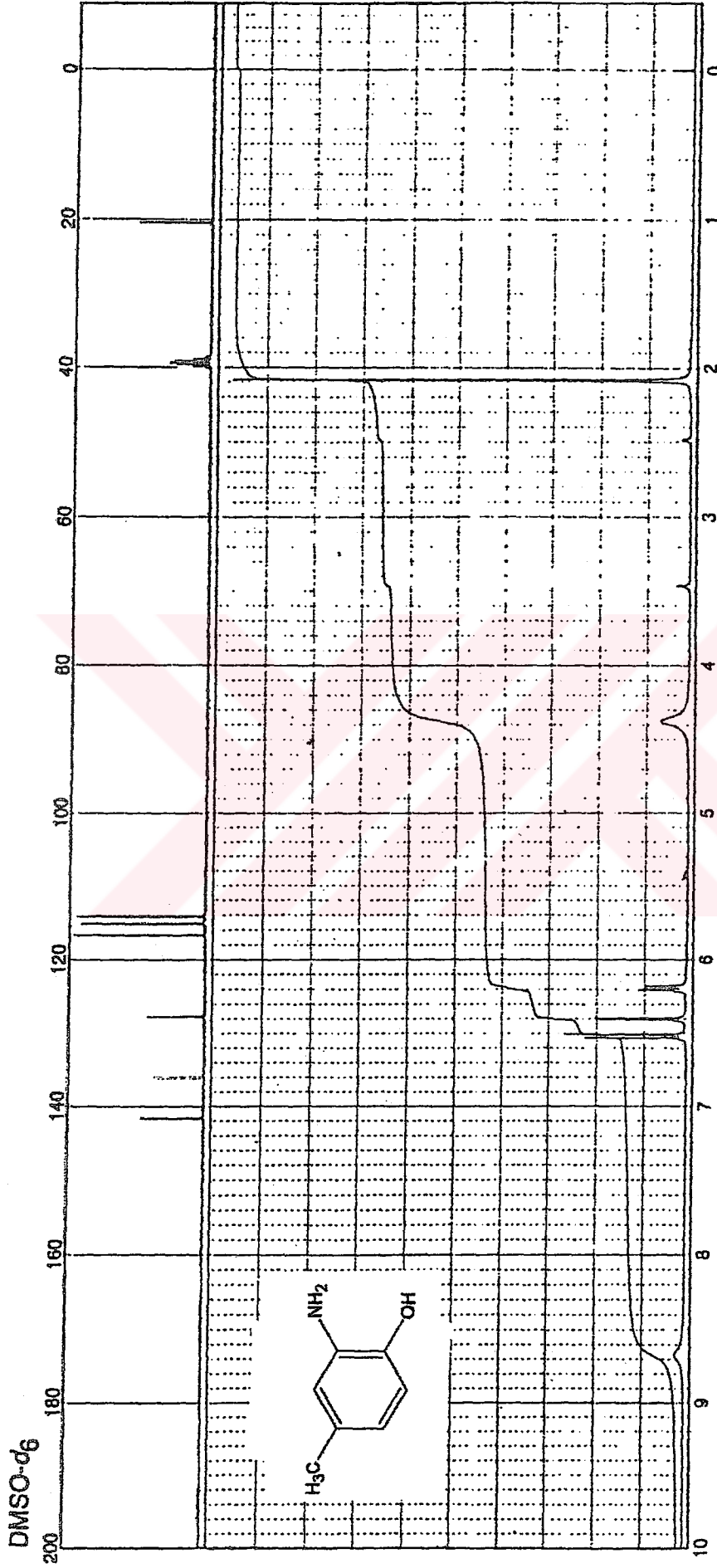
**<sup>1</sup>H NMR :**  $\delta$  2.08 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 4.37 (yaygın s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.16 – 6.55 (m, aromatik C–H, 3H), 8.67 (yaygın s, aromatik C–OH, 1H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.4 2-Amino-4-metilfenol'un UV spektrumu (EtOH)



Şekil 6.5 2-Amino-4-metilfenolün IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.6 2-Amino-4-metilfenolün <sup>1</sup>H NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) (Pouchert, 1993)

**6.3.3 2-Amino-4-*ters*-butilfenol (2-Amino-4-*ters*-butil-1-hidroksibenzen, 5-*ters*-Butil- 2-hidroksianilin) (Acros 18583)**

**6.3.3.1 Özellikleri (Acros, 2000-2001)**

Molekül ağırlığı : 165.23  
Erime noktası : 160 – 3 °C

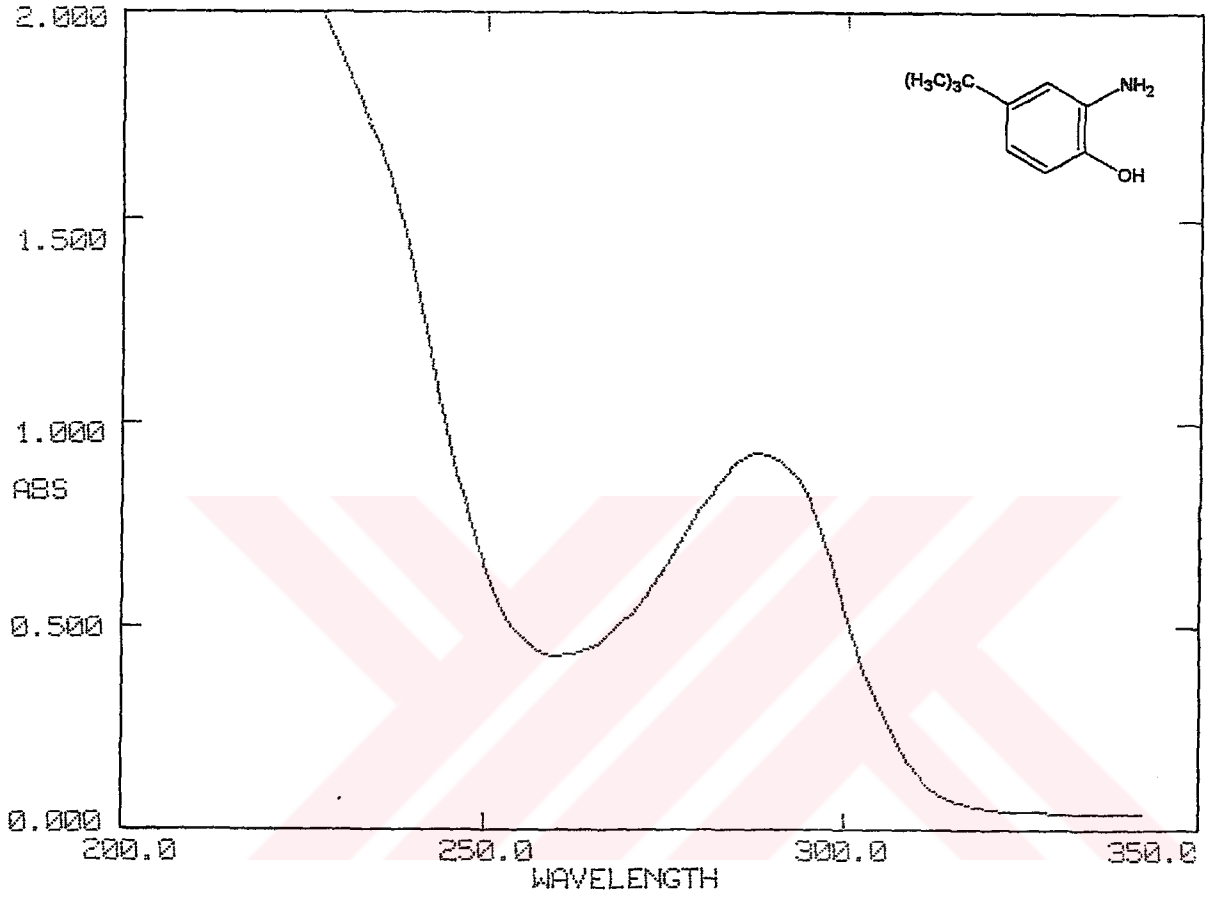
Çözünürlüğü : Benzen : çözünür (hafifçe)  
Kloroform : çözünür  
Aseton : çözünür  
Etil alkol : çözünür  
Su : çözünür (hafifçe)

**6.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

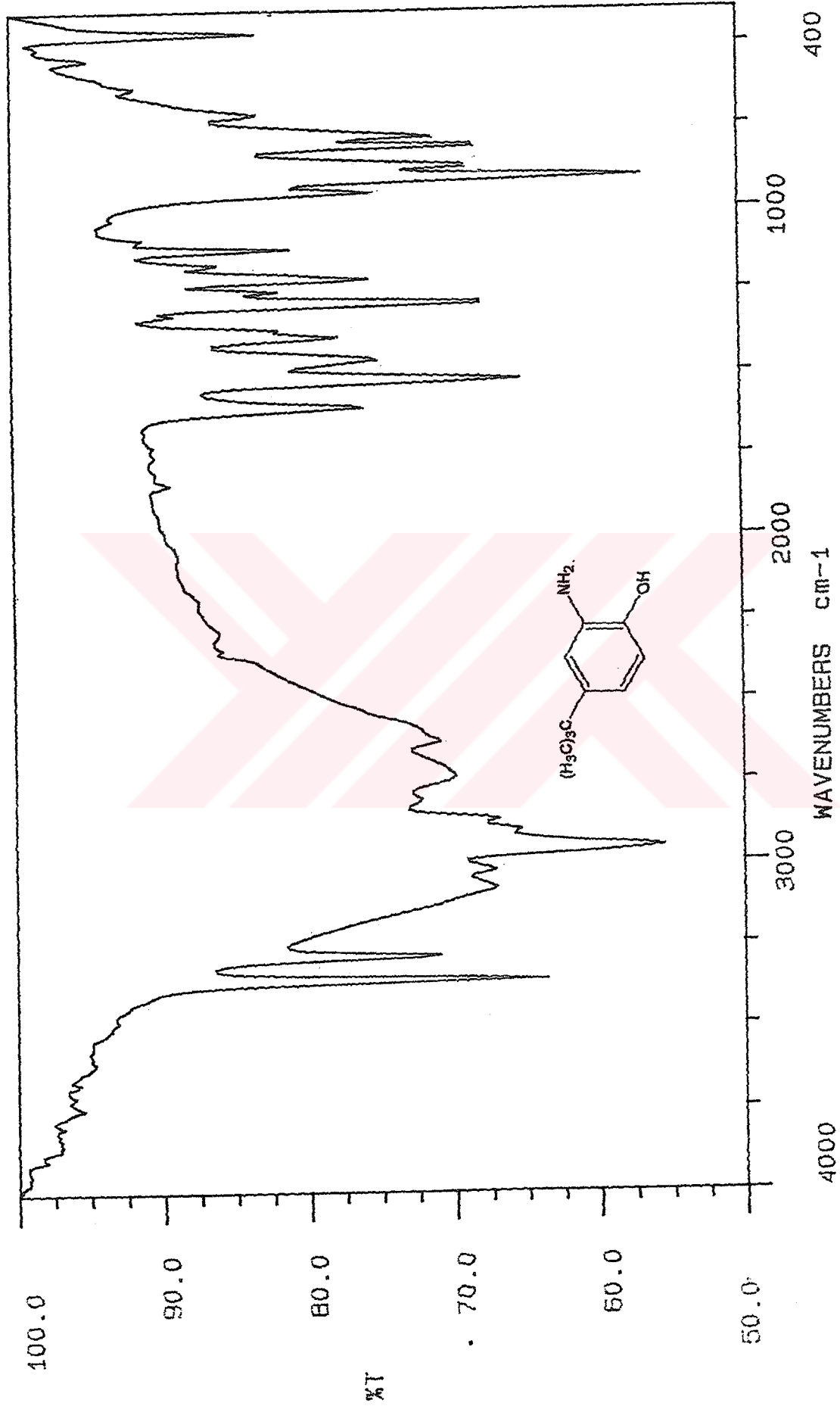
**UV (EtOH) :**  $\lambda_{\max}$  287.0 nm.

**FTIR (KBr) :** 3361 (amin, asimetric N–H gerilimi), 3285 (amin, simetric N–H gerilimi), 3080–2621 (fenol, O–H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2953 (*ters*-butil, C–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1523, 1446 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1293 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 910, 885, 808 ve 782 ( substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

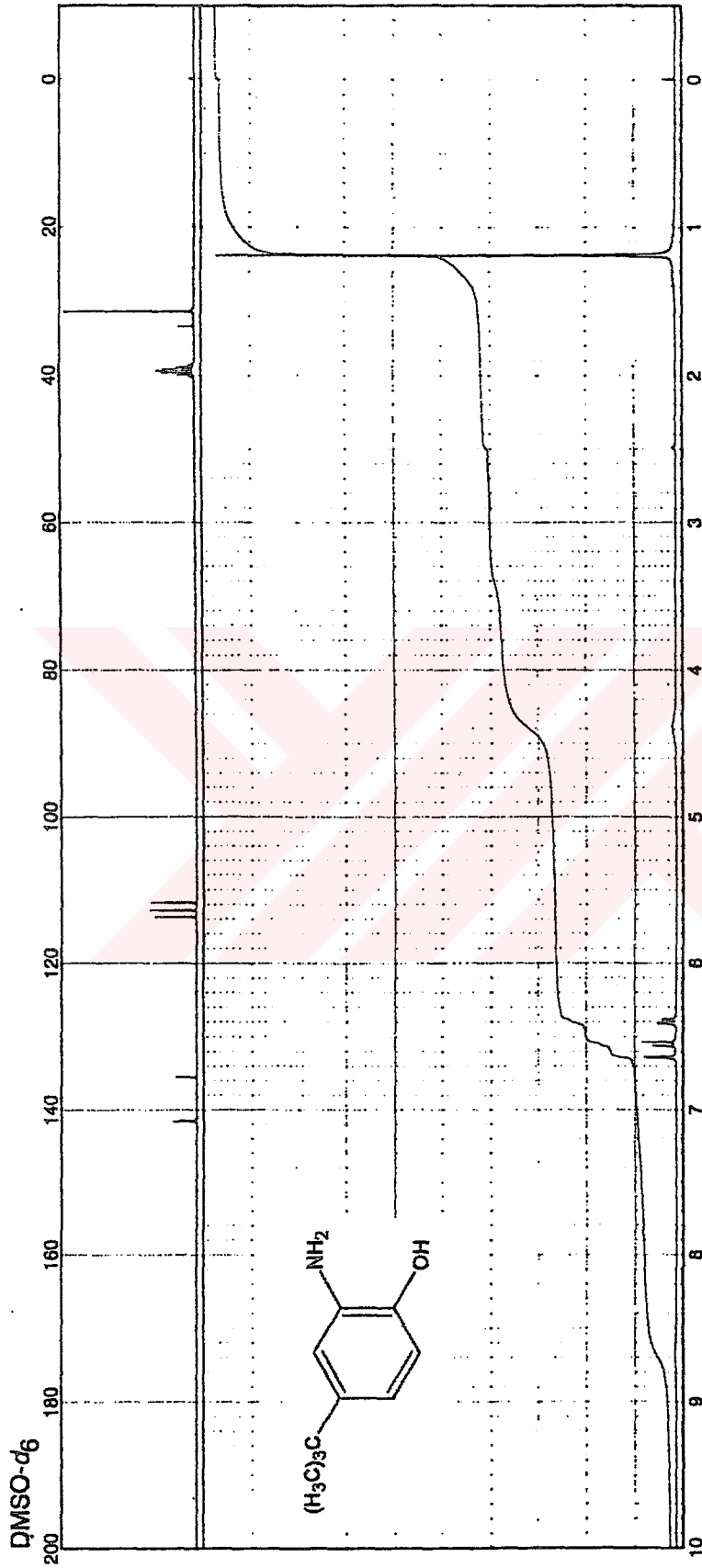
**<sup>1</sup>H NMR :**  $\delta$  1.20 (s, 3xCH<sub>3</sub>, 9H), 4.40 ( yaygın s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.35 – 6.65 (m, **aromatik** C–H, 3H), 8.70 (yaygın s, **aromatik** C–OH, 1H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.7 2-Amino-4-*tert*-butilfenol'un UV spektrumu (EtOH)



Şekil 6.8 2-Amino-4-*tert*-butilfenolün IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.9 2-Amino-4-*tert*-butilfenolün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6$ ) (Pouchert, 1993)

**6.3.4 2-Amino-4-klorofenol (2-Amino-1-hidroksi-4-klorobenzen,  
2-Hidroksi-5-kloroanilin) (Fluka 07520)**

**6.3.4.1 Özellikleri (Acros, 2000-2001)**

Molekül ağırlığı : 143.57 g/mol

Erime noktası : 137 °C

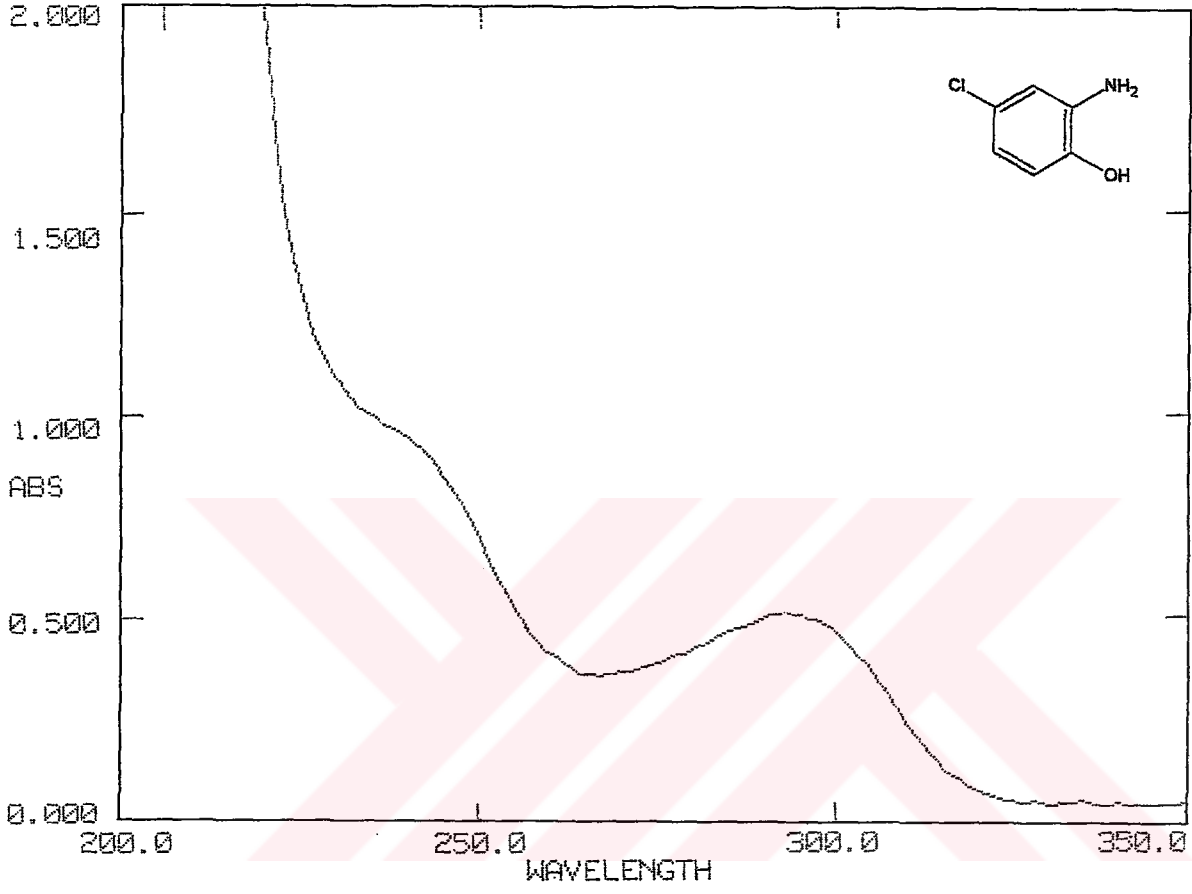
Çözünürlüğü : Benzen : çözünür  
Kloroform : çözünür  
Aseton : çözünür  
Etil alkol : çözünür

**6.3.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

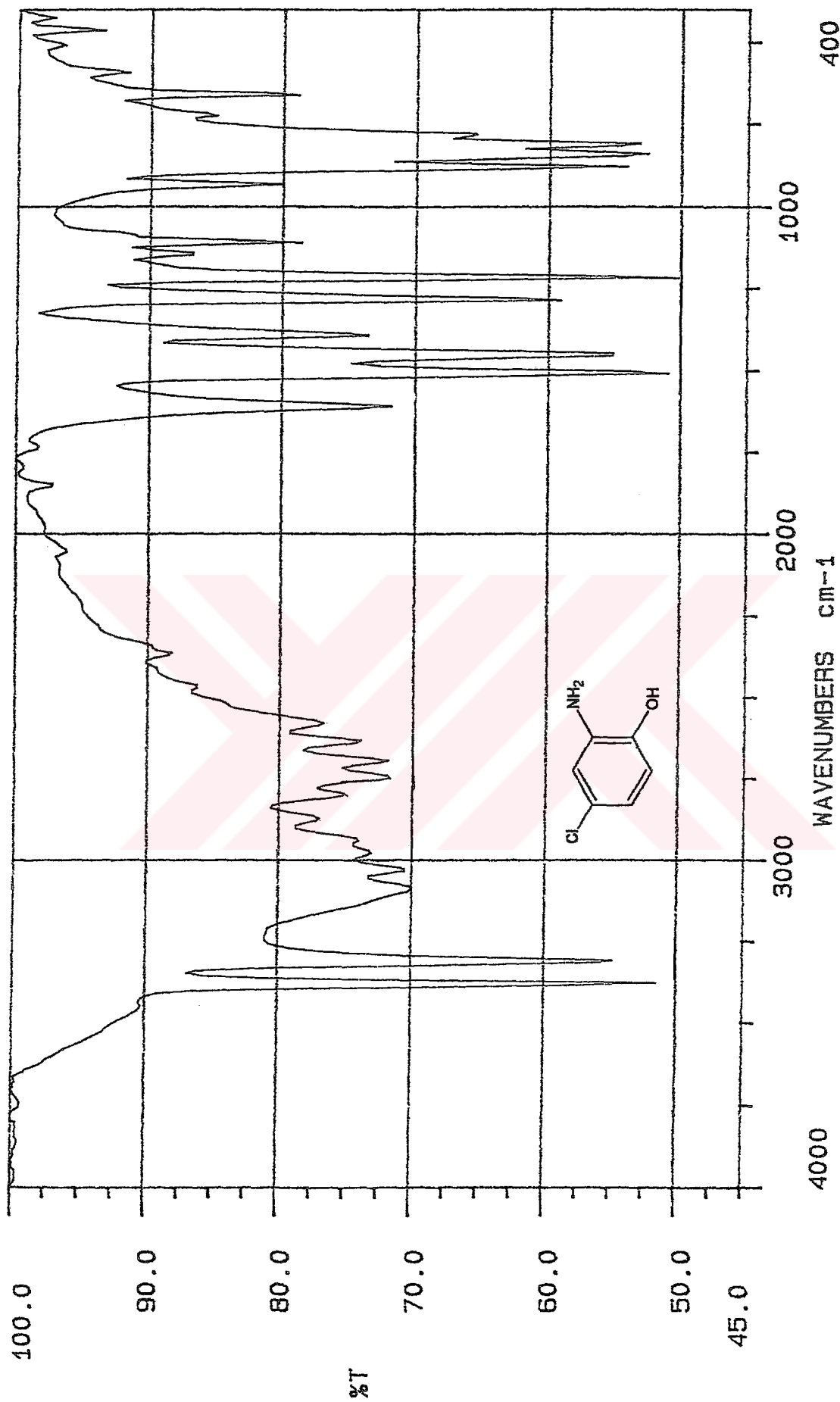
**UV (EtOH)** :  $\lambda_{\max}$  293.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3387 (amin, asimetric N–H gerilimi), 3310 (amin, simetric N–H gerilimi), 3080–2570 (fenol, O–H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1497, 1446 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1268 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 859, 834, 808 ve 782 ( substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** :  $\delta$  4.80 (yaygın s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.33 – 6.69 (m, aromatik C–H, 3H), 9.24 (yaygın s, aromatik C–OH, 1H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.10 2-Amino-4-klorofenol'un UV spektrumu (EtOH)



Şekil 6.11 2-Amino-4-klorofenolün IR spektrumu (KBr)



**6.3.5 2-Amino-4-nitrofenol (2-Amino-1-hidroksi-4-nitrobenzen,  
2-Hidroksi-5-nitroanilin) (Fluka 08910)**

**6.3.5.1 Özellikleri (Weast, 1978)**

Molekül ağırlığı : 154.13  
Erime noktası : 143 – 5 °C  
Kristal yapısı : portakal prizma

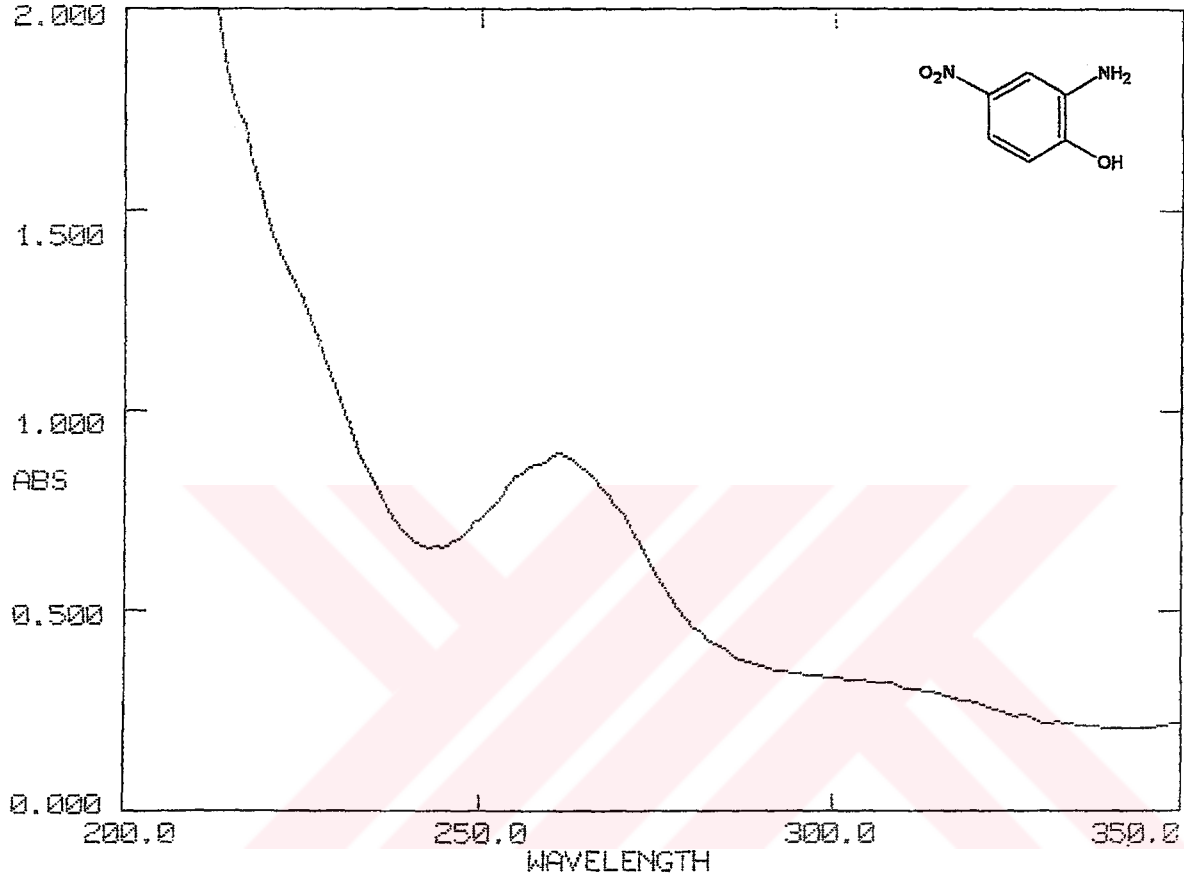
Çözünürlüğü : Benzen : çözüdür (hafifçe)  
Kloroform : çözüdür (hafifçe)  
Aseton : çözüdür  
Etil alkol : çözüdür

**6.3.5.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

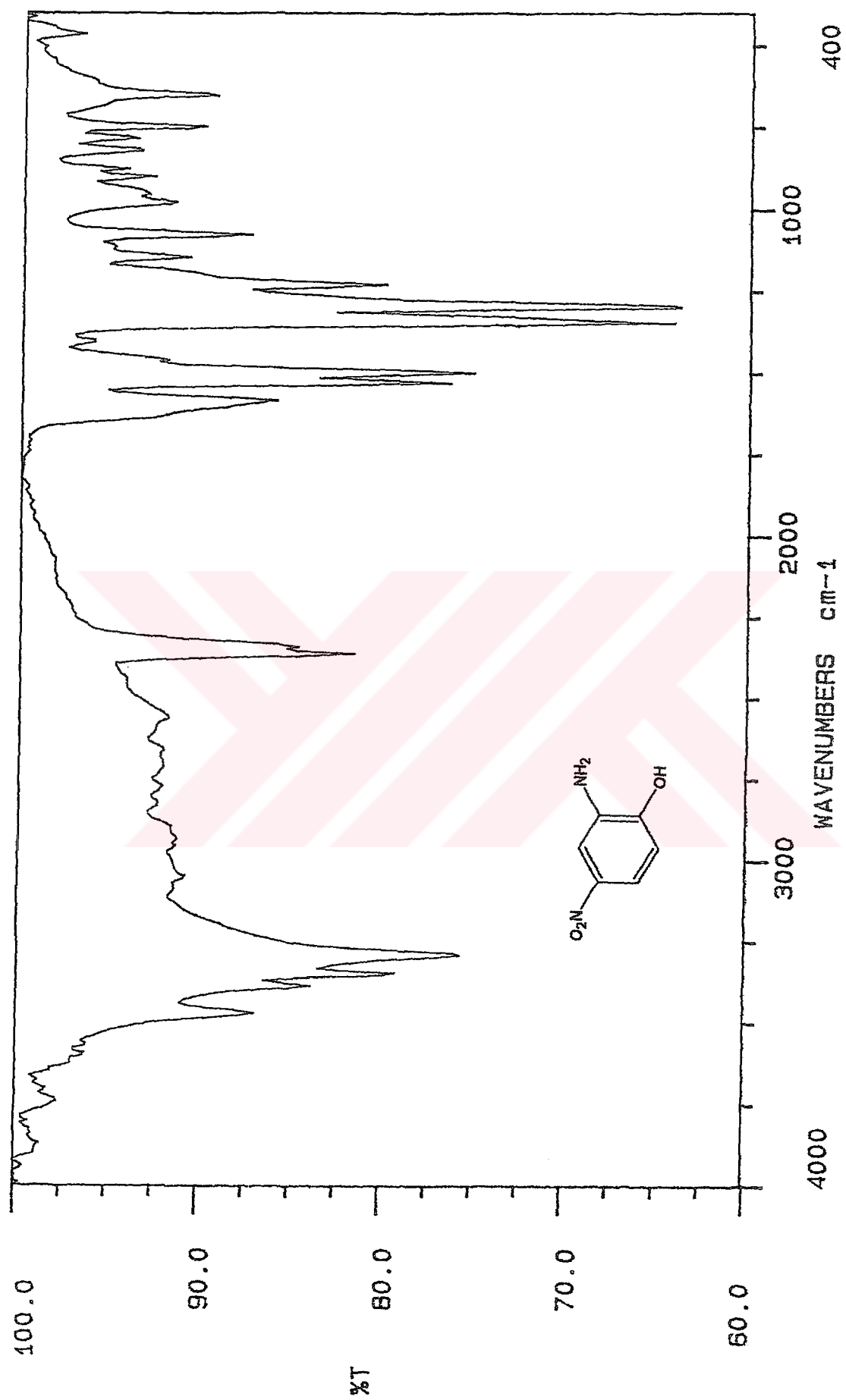
**UV (EtOH)** :  $\lambda_{\max}$  261.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3463 (amin, asimetric N–H gerilimi), 3412 (amin, simetric N–H gerilimi), 3387 (fenol, O–H gerilimi), 3285 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1523 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1497 (nitro, asimetric N=O gerilimi), 1344 (nitro, simetric N=O gerilimi), 1293 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 1063, 731 ve 629 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

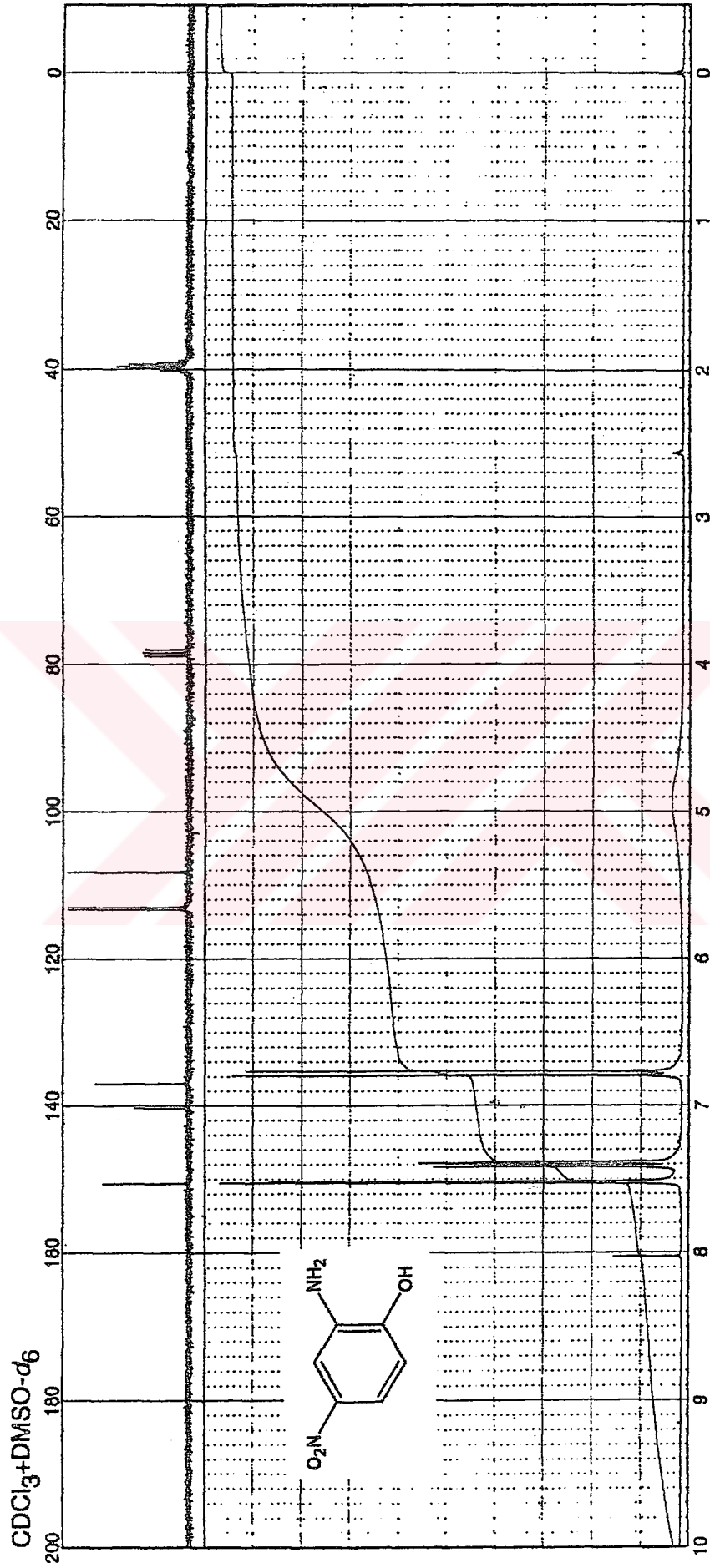
**<sup>1</sup>H NMR** :  $\delta$  4.90 (yaygın s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.74 – 7.55 (m, aromatik C–H, 3H), 8.02 (s, aromatik C–OH, 1H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.13 2-Amino-4-nitrofenol'un UV spektrumu (EtOH)



Şekil 6.14 2-Amino-4-nitrofenolün IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.15 2-Amino-4-nitrofenolün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ) (Pouchert, 1993)

### 6.3.6 2-Aminotiyofenol (2-Aminobenzentiyol, 2-Aminofenilmerkaptan, 2-Merkaptoanilin) (Fluka 094490)

#### 6.3.6.1 Özellikleri (Weast, 1978)

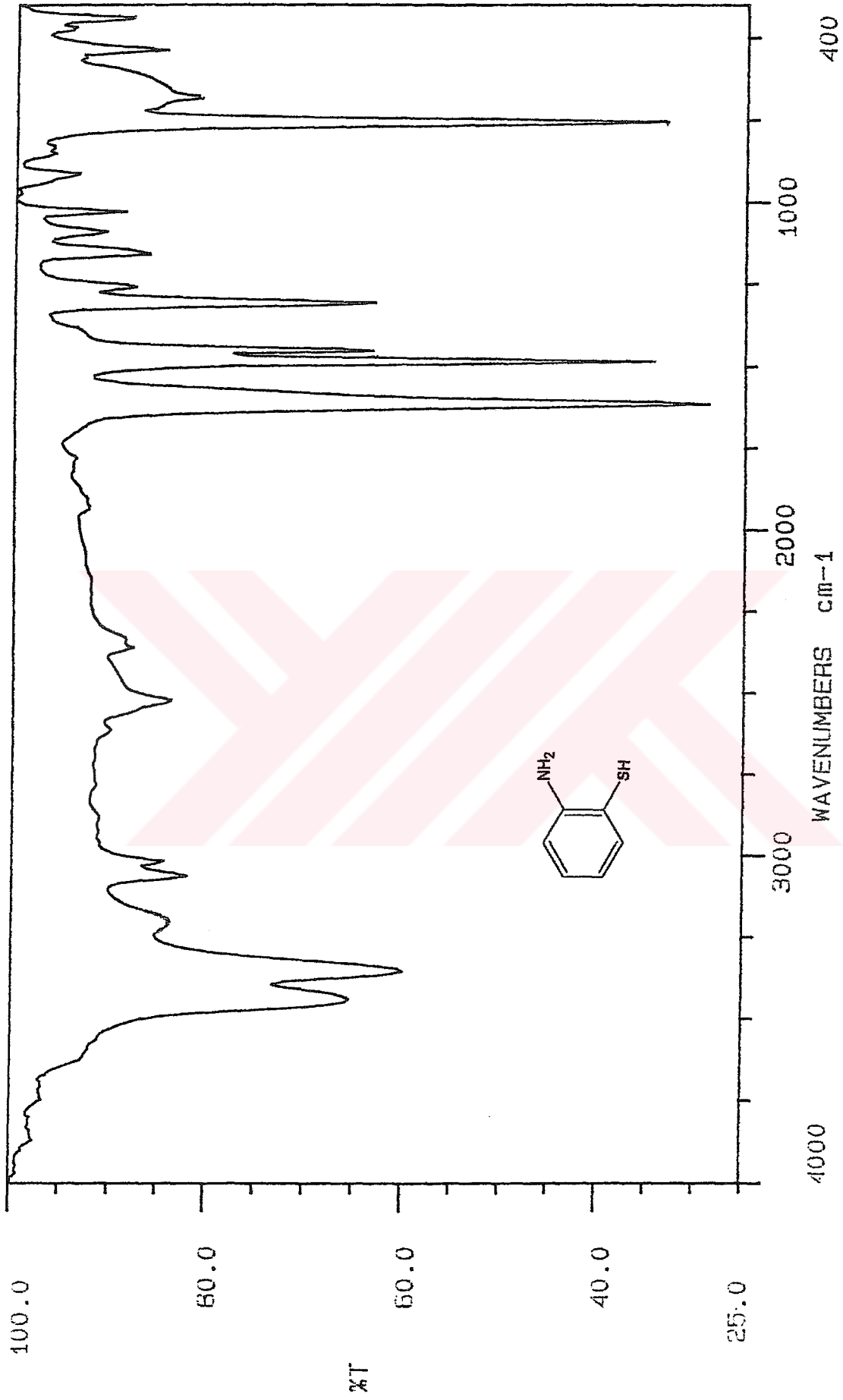
Molekül ağırlığı : 125.19 g/mol  
Erime noktası : 26 °C  
Kaynama noktası : 234 °C/ 760 mmHg, 125 – 7 °C/ 6 mmHg  
Kırılma indisi  $n_D^{20}$  : 1,46

Çözünürlüğü : Kloroform : çözünür  
Eter : çözünür  
Etil alkol : çözünür  
Su : çözünür (az miktarda)

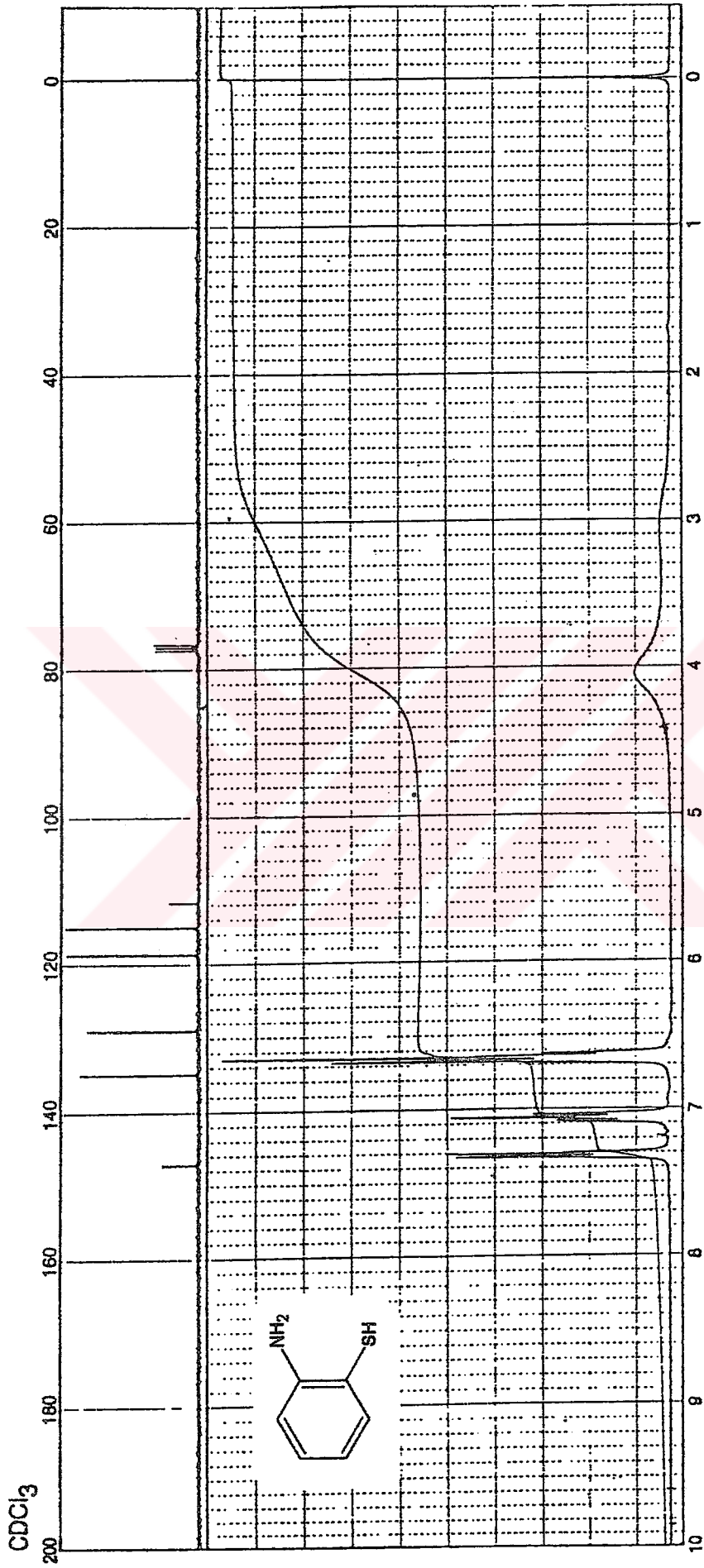
#### 6.3.6.2 Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (KBr)** : 3463 (amin, asimetric N–H gerilimi), 3361 (amin, simetric N–H gerilimi), 3080 ve 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimleri), 2544 (tiyofenol, S–H gerilimi), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1497, 1472 ve 1319 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 757 ve 680 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  :  $\delta$  3.00 (yaygın s, aromatik C–SH, 1H), 4.05 (yaygın s,  $\text{NH}_2$ , 2H), 6.60 – 7.38 (m, aromatik C–H, 4H) ppm (Pouchert, 1993).



Şekil 6.16 2-Aminotiyofofenolun IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.17 2-Aminotiyofenolün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (Pouchert, 1993)

## 6.4 1H-Pirrol-2-karboksaldehid

Pirrol-2-karboksaldehid

Pirrol-2-aldehid

2-Formilpirrol (Aldrich P7,340-4)

### 6.4.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı	: 95.10 g/mol
Kaynama noktası	: 217 – 9 °C
Erime noktası	: 43 – 6 °C
Kristal yapısı	: rombik prizma (petrol eterinden)
Kırılma indisi $n_D^{16}$	: 1.59

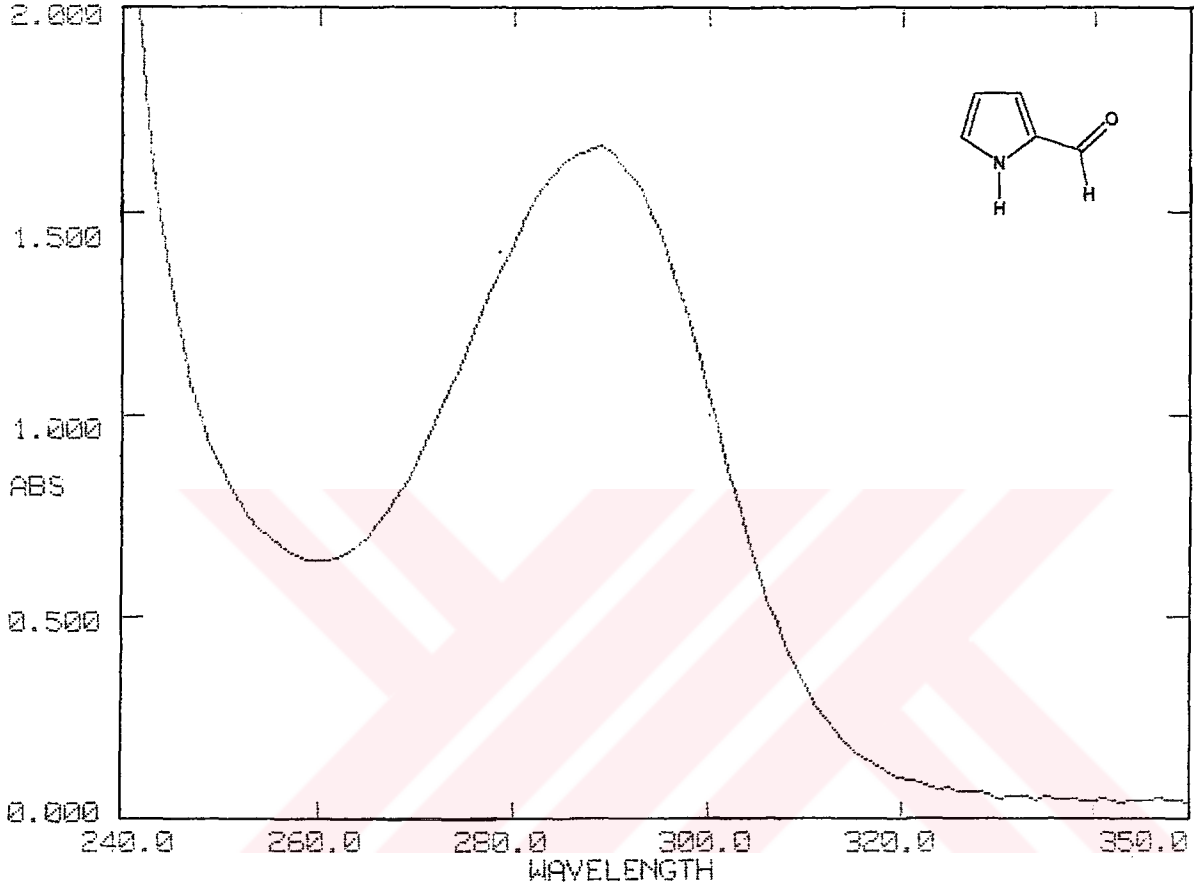
Çözünürlüğü	Benzen	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Aseton	: çözünür
	Etil alkol	: çözünür

### 6.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

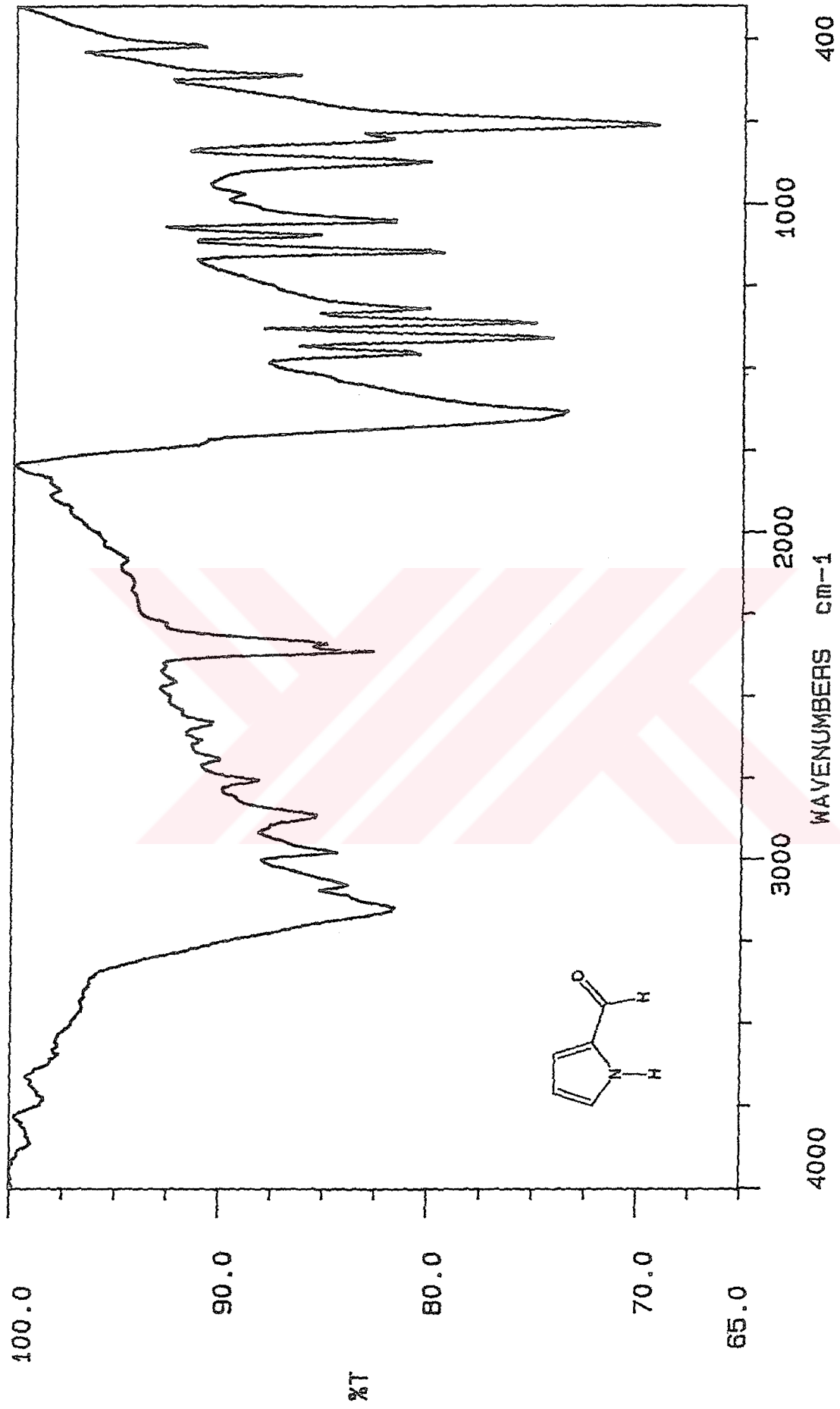
**UV (EtOH)** :  $\lambda_{max}$  288.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3157 (N–H gerilimi), 3080 ve 2978 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2876 ve 2774 (aldehid, C–H gerilimleri), 1651 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1446, 1395 ve 1344 (heteroaromatik halka, C=C gerilimleri), 1140 ve 1038 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 859 ve 757 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

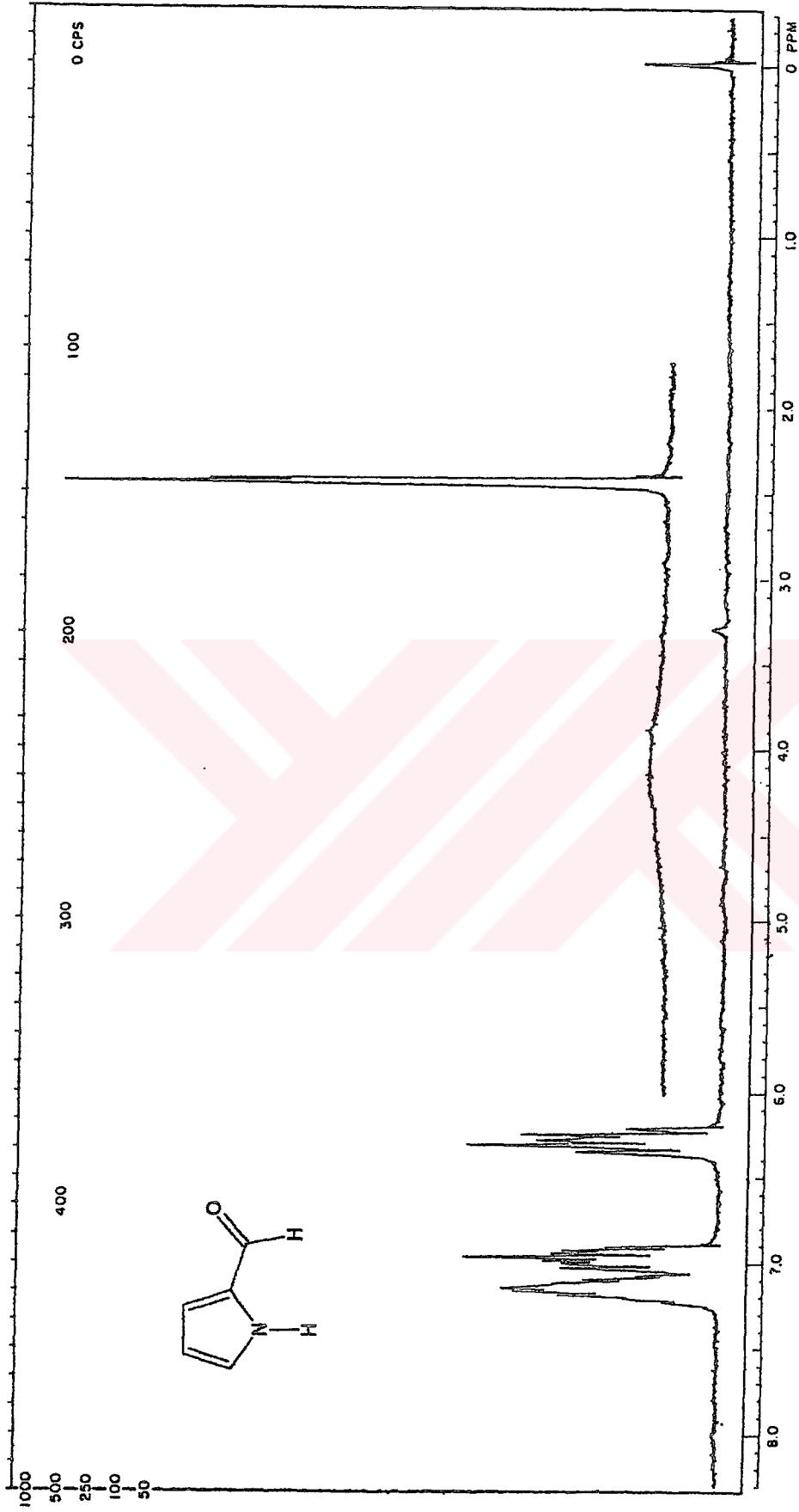
**$^1H$  NMR** :  $\delta$  6.30 – 7.17 (m, aromatik C–H, 3H), 9.45 (s, CHO, 1H), 11.08 (yaygın s, N–H, 1H) ppm (Bhacca vd., 1962).



Şekil 6.18 Pirrol-2-karboksaldehid'in UV spektrumu (EtOH)



Şekil 6.19 Pirrol-2-karboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.20 Pirrol-2-karboksaldehid'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (Bhacca vd., 1962)

## 7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

### 7.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoindikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

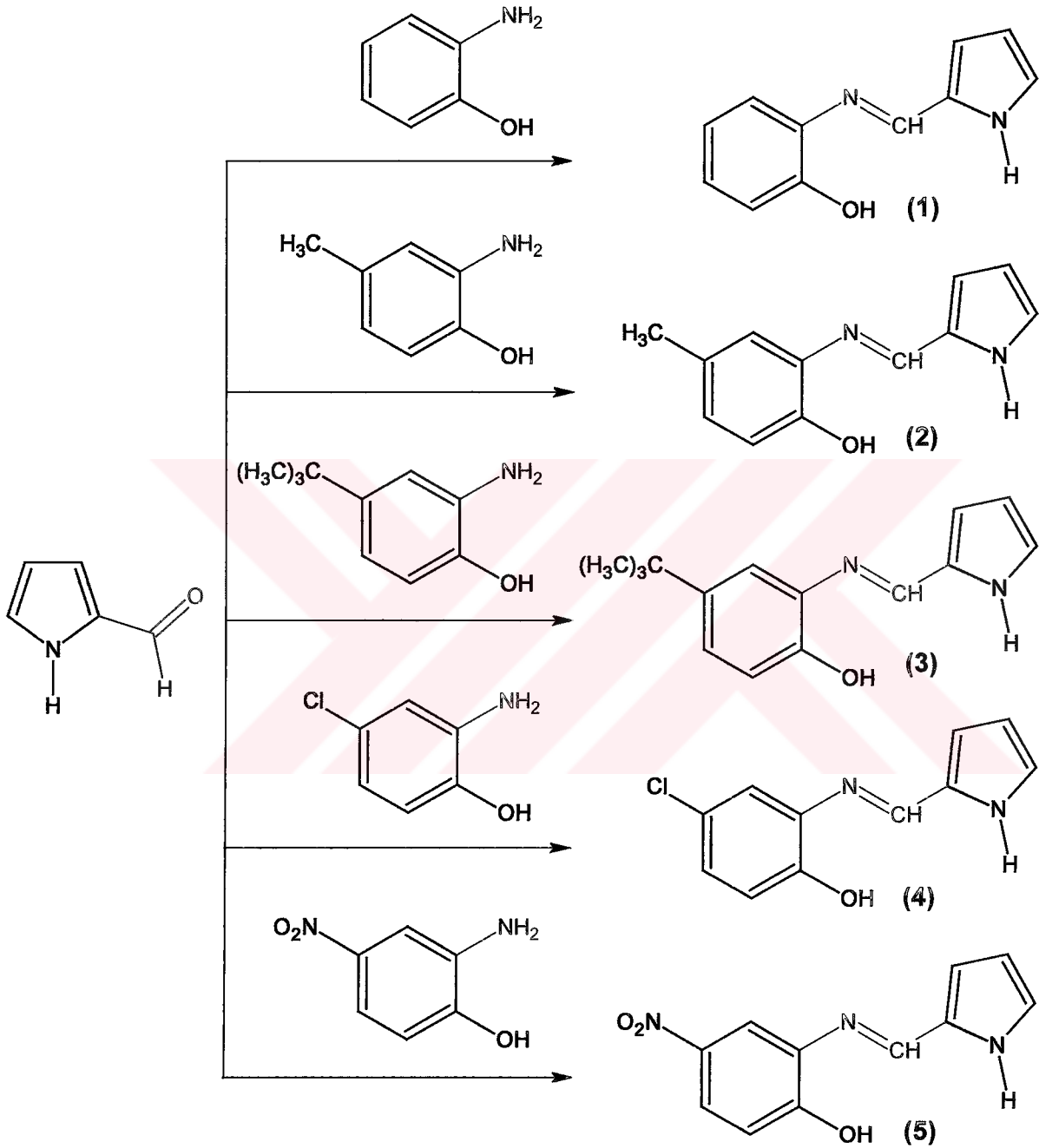
Yapılan literatür ve patent araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen pirrolil çekirdeğini substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır.

İlk bölümde: pirrol-2-karboksaldehid 2-aminofenol, 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-*ters*-butilfenol, 2-amino-4-klorofenol ve 2-amino-4-nitrofenol ile reaksiyona sokularak 5 adet imin bileşiği sentezlenmiştir.

İkinci bölümde: birinci bölümde elde edilen 5 imin bileşiği, mangan triasetat ile oksidatif intramoleküler halka kapanması reaksiyonuna uğratılarak bazı benzoksazoller sentezlenmiştir. Bu bileşiklere ek olarak, pirrol-2-karboksaldehid ile 2-aminotiyofenol reaksiyona sokulmuş ve 1 adet pirrol-2-substitue benzotiyazol sentezlenmiştir.

Üçüncü ve son bölümde: sentezlenen tüm bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.



Şekil 7.1 Heteril-substitue metilidenanilinlerin sentezleri

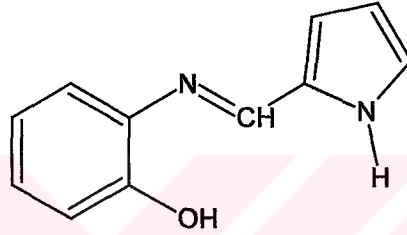
## 7.2 Hetaril-substitue Metilidenanilinlerin Sentezleri

Elde edilen metilidenanilinlerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer metilidenanilin bileşikleri için, aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

### 7.2.1 Genel işlem: 2-[[*(1E)*-1*H*-Pirrol-2-ilmetilen]amino}fenol (Bileşik 1)

#### 2-Hidroksi-*N*-[[*(1E)*-(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]anilin

#### 2-[[*(E)*-{2-Hidroksifenil}imino}metil]-1*H*-pirrol

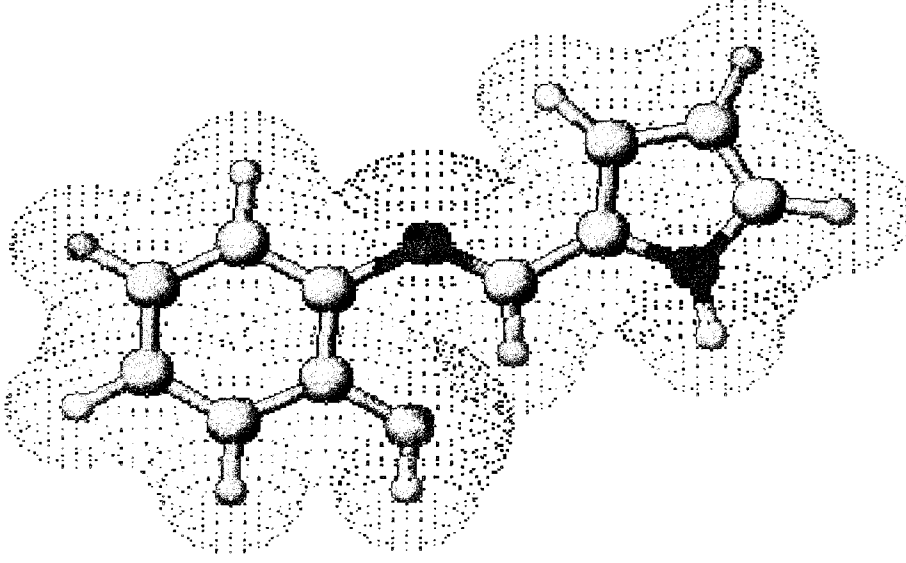


0.145 g (1.5 mmol) Pirrol-2-karboksaldehid ile 0.165 g (1.5 mmol) *o*-aminofenolün herbirinin susuz etil alkoldeki çözeltilerinden oluşan karışım  $\text{CaCl}_2$  tüpü takılmış bir geri soğutucu altında su banyosu üzerinde kaynatıldı. Başlangıçta koyu yeşil renkte olan reaksiyon karışımı, 2 saat içerisinde kahverengimsi yeşile dönüştü. Belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak reaksiyonun tamamlanması için 5 saat kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ele geçen ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı (n-hekzan / etil asetat, 2:1).

0.246 g (%88), sarı renkli iğne kristaller (n-hekzandan).

Erime noktası : 132 °C (lit: 134 °C; Zhdanov vd., 1966)

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çok az çözünür	Aseton	: çözünür	
n-Hekzan	: sıcakta az çözünür	Etil alkol	: çözünür
Karbon tetraklorür	: sıcakta çözünür	Metilen klorür	: çözünür
Toluen	: çözünür		



Şekil 7.2 Bileşik 1'in moleküler modeli

### 7.2.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{11}H_{10}N_2O$  (186.210)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  244.0, 310.0, 357.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3336 (fenol, O–H gerilimi), 3285 (pirrol, N–H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1472, 1421 ve 1344 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimi), 1242 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 834 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**lit** : 3340 (pirrol, N–H gerilimi), 3290 (fenol, O–H gerilimi), 1620 (C=N gerilimi), 1270 (fenol, C–O gerilimi)  $cm^{-1}$  (Sousa vd., 1993).

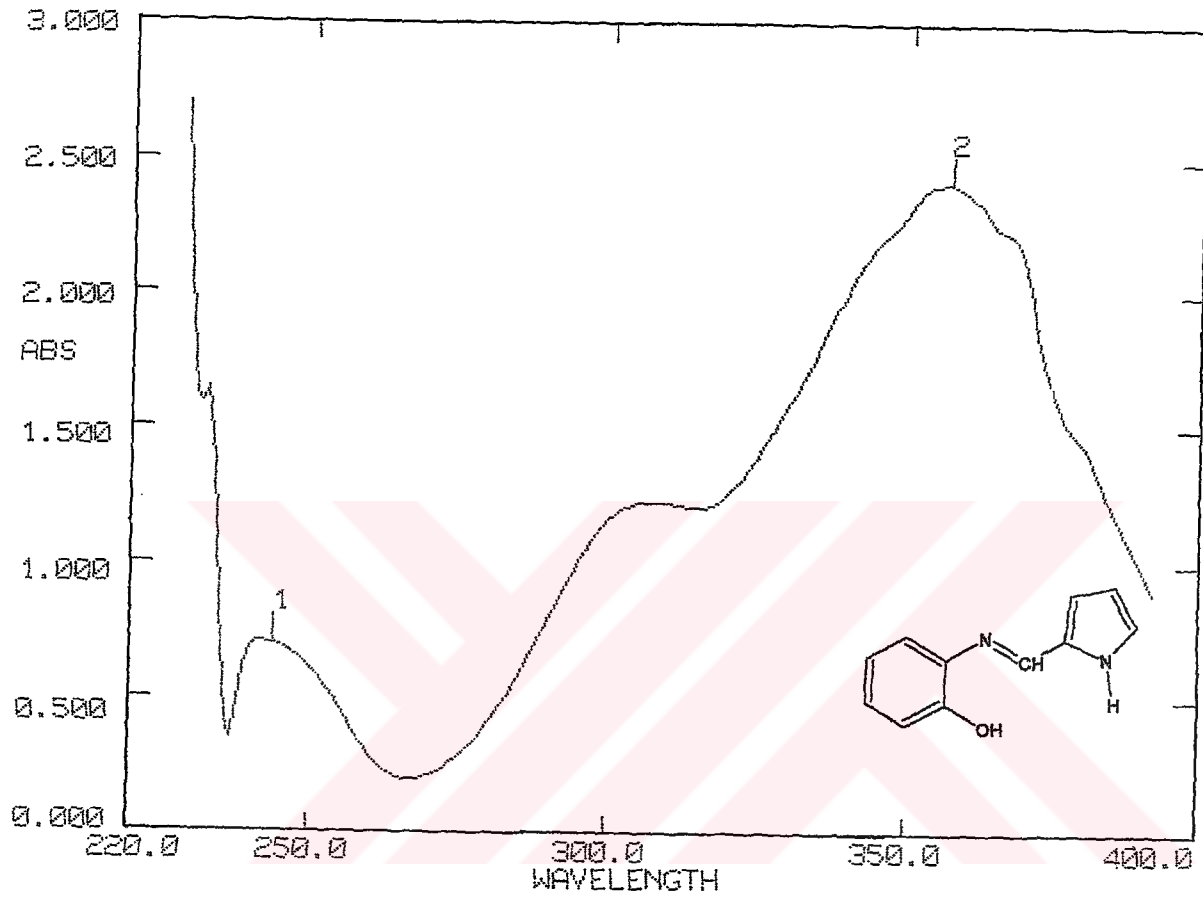
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  6.30 – 7.24 (m, aromatik C–H ve aldimin C–H, 8H), 8.46 (s, aromatik C–OH, 1H), 9.30 (yaygın s, pirrol N–H, 1H) ppm.

**lit** :  $\delta$  6.20 – 6.90 (pirrol C–H, 3H), 8.5 (imin C–H, 1H), 8.80 (Ar–OH, 1H), 11.80 (s, pirrol N–H, 1H) ppm (Sousa vd., 1993).

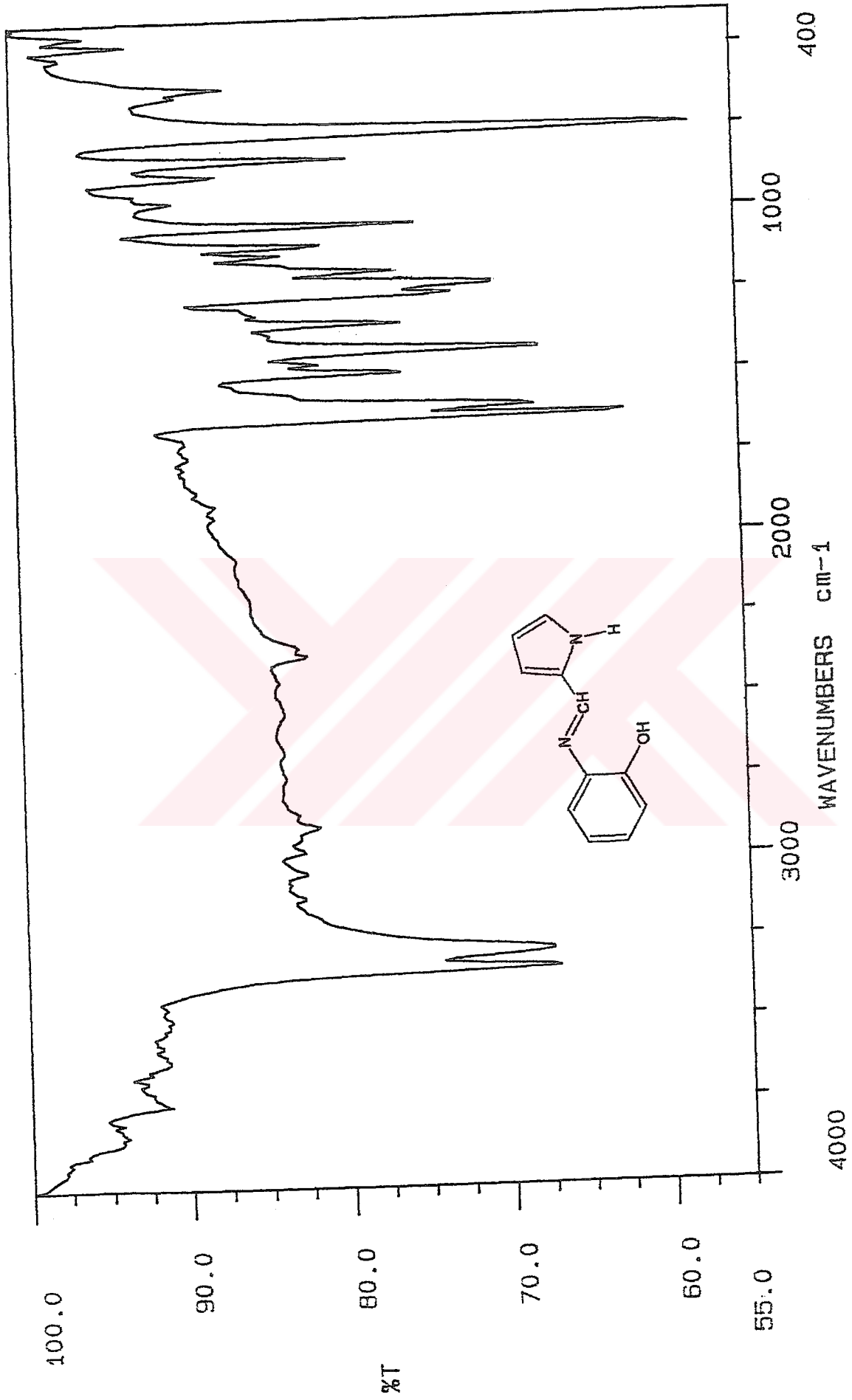
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  111.90 – 137.13 (halka karbonları), 148.13 (aromatik C–OH), 152.45 (CH=N) ppm.

**MS: m/z** : 187(M+1), 186(M<sup>+</sup>), 185(M–1), 169, 120, 93, 66.

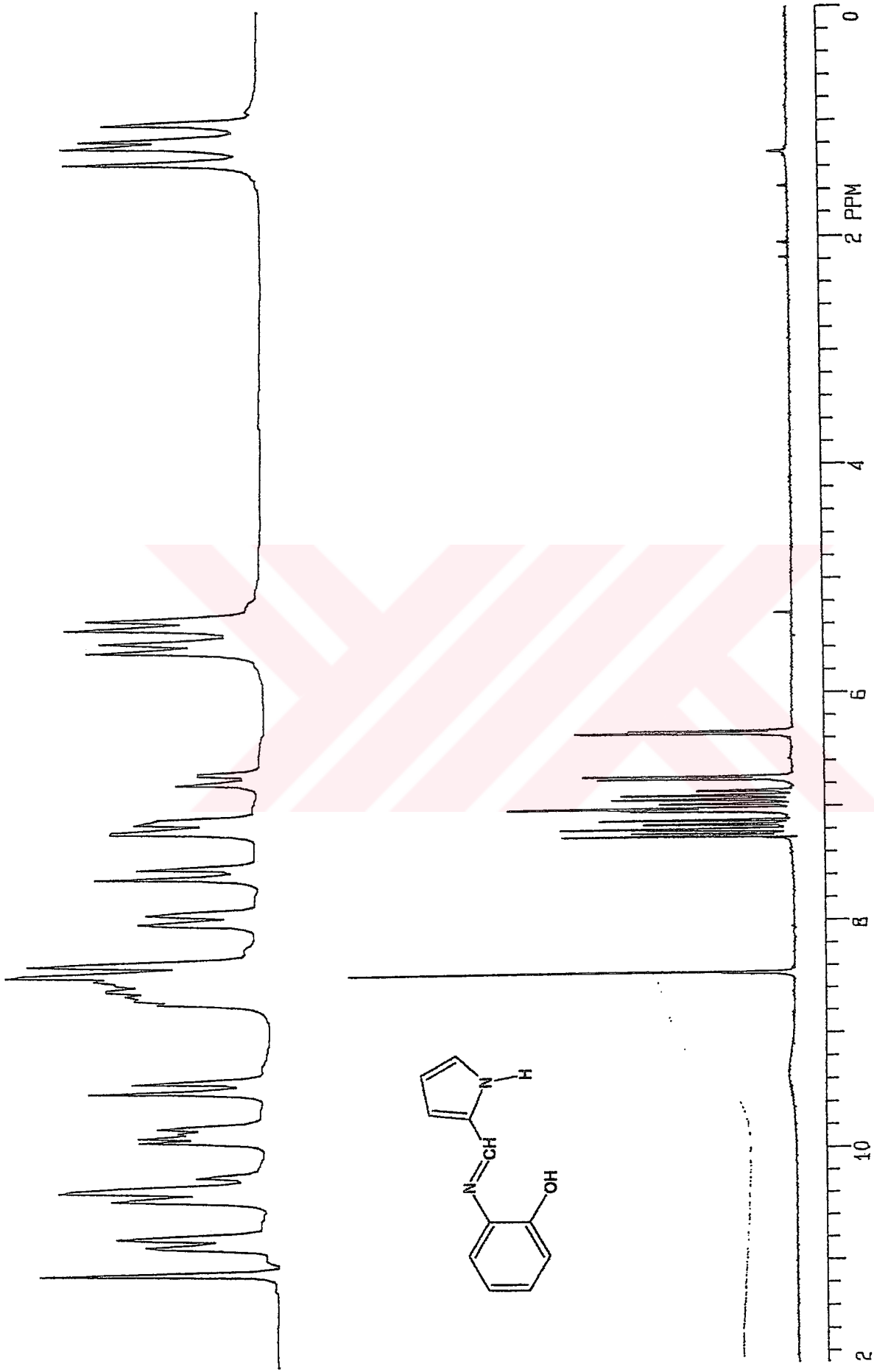




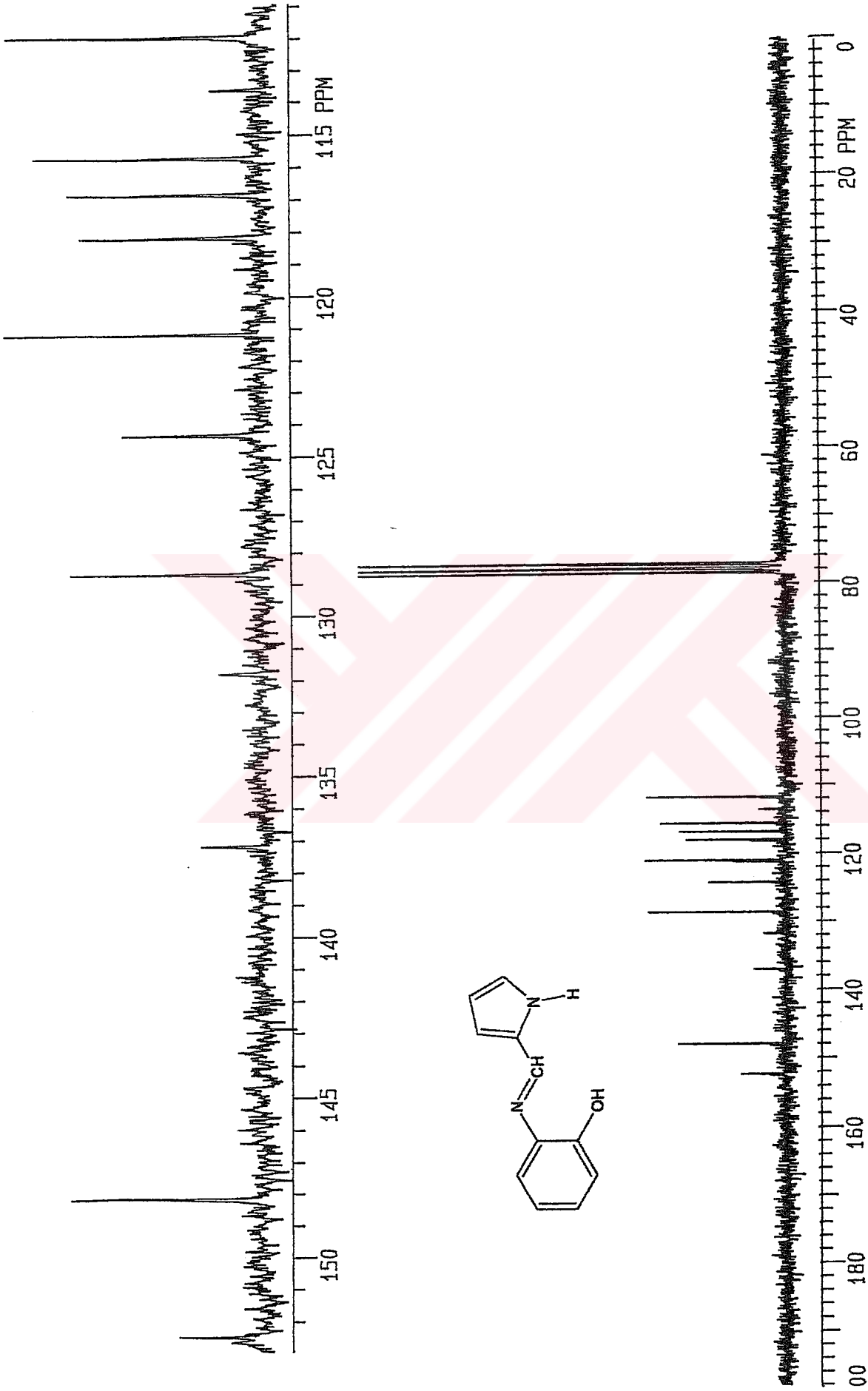
Şekil 7.3 Bileşik 1'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )

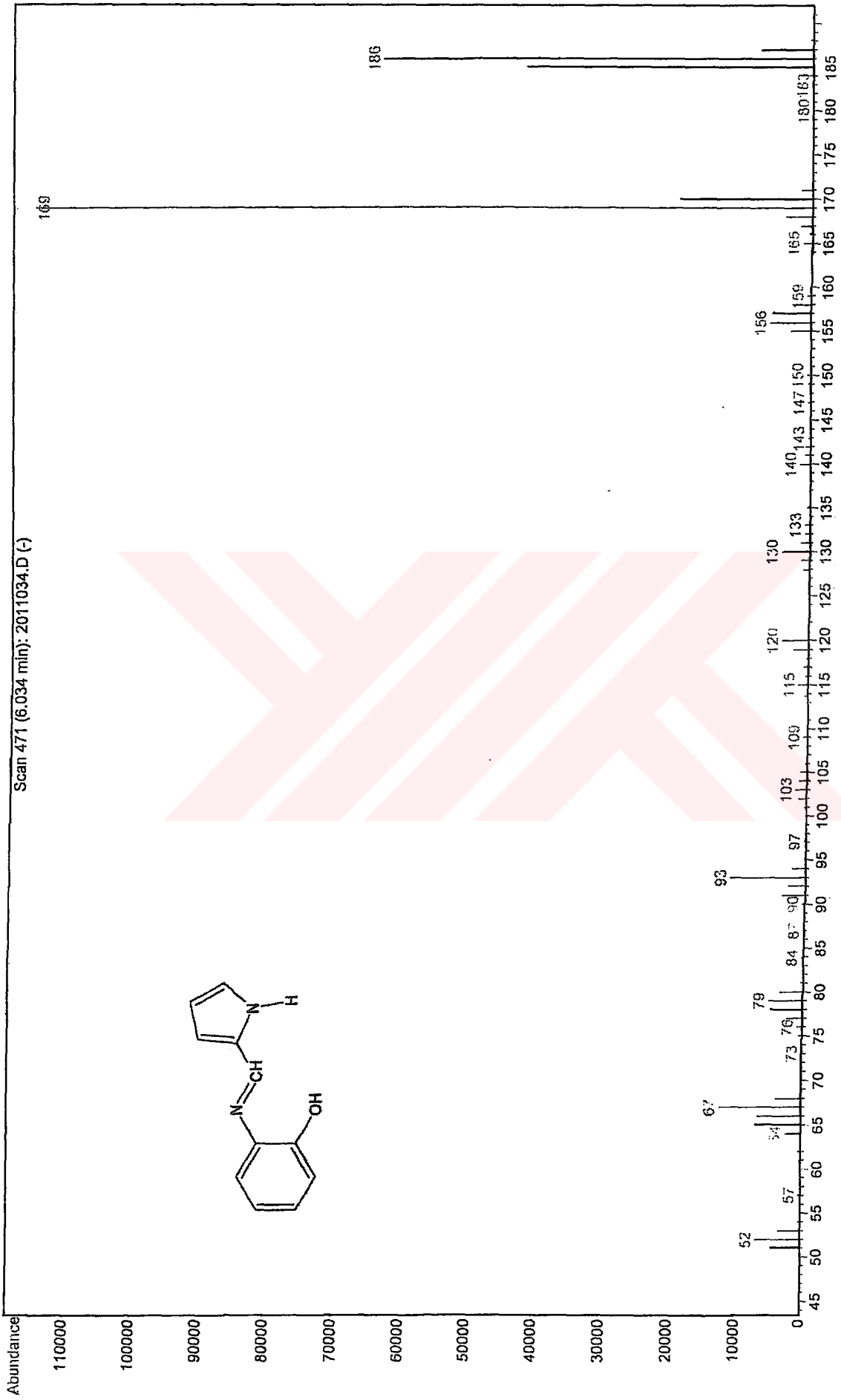


Şekil 7.4 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.5 Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

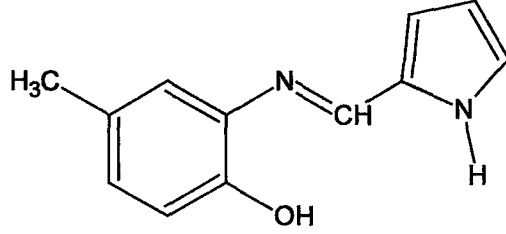
Şekil 7.6 Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.7 Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.2.2 4-Metil-2-[[*(1E)*-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]amino}fenol (Bileşik 2)**

**2-Hidroksi-5-metil-*N*-[[*(1E)*-(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]anilin**

**2-[[*(E)*-[[*(2-Hidroksi-5-metil)fenil*]imino}metil]-1*H*-pirrol**



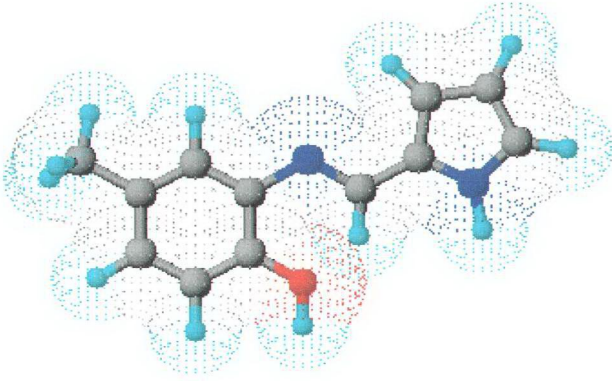
Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.190 g (2.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehid ile 0.246 g (2.0 mmol) 2-amino-4-metilfenol arasındaki reaksiyondan 5 saat kaynatılarak elde edildi. Başlangıçta turuncu-kahverengi olan reaksiyon karışımı 2 saat içerisinde kahverengine dönüştü.

0.313 g (% 78), sarı renkli iğne kristaller (n-hekzandan).

Erime noktası : 117 °C (lit: erime noktası verilmemiştir).

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40-60 °C) : sıcakta az çözünür

n-Hekzan	: sıcakta çözünür
Karbon tetraklorür	: sıcakta çözünür
Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür



Şekil 7.8 Bileşik 2'in moleküler modeli

### 7.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{12}H_{12}N_2O$  (200.240)

**UV** ( $CHCl_3$ ) :  $\lambda_{max}$  240.0, 312.0, 360.0 nm.

**FTIR** ( $KBr$ ) : 3361 (fenol, O–H gerilimi), 3310 (pirrol, N–H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2927 ve 2876 (alifatik,  $CH_3$  ve C–H gerilimleri), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1497, 1421 ve 1344 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimi), 1268 (fenol, O–H eğilimi), 1242 (fenol, C–O gerilimi), 808 ve 757 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

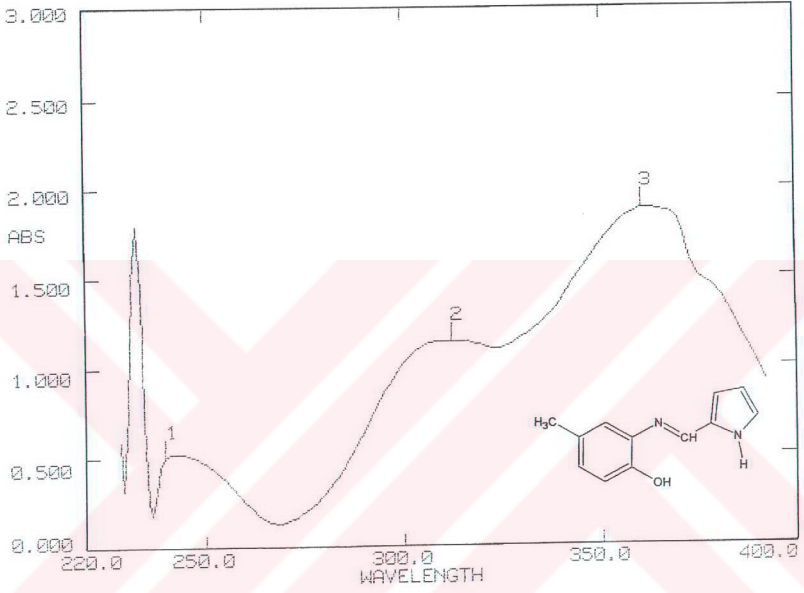
**lit** : 3450 (pirrol, N–H gerilimi), 3310 (fenol, O–H gerilimi), 1620 (C=N gerilimi), 1275 (fenol, C–O gerilimi)  $cm^{-1}$  (Sousa vd., 1993).

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  2.31 (s, Ar– $CH_3$ , 3H), 6.32 – 7.03 (m, aromatik C–H ve aldimin C–H, 7H), 8.44 (s, aromatik C–OH, 1H), 9.37 (yaygın s, pirrol N–H, 1H) ppm.

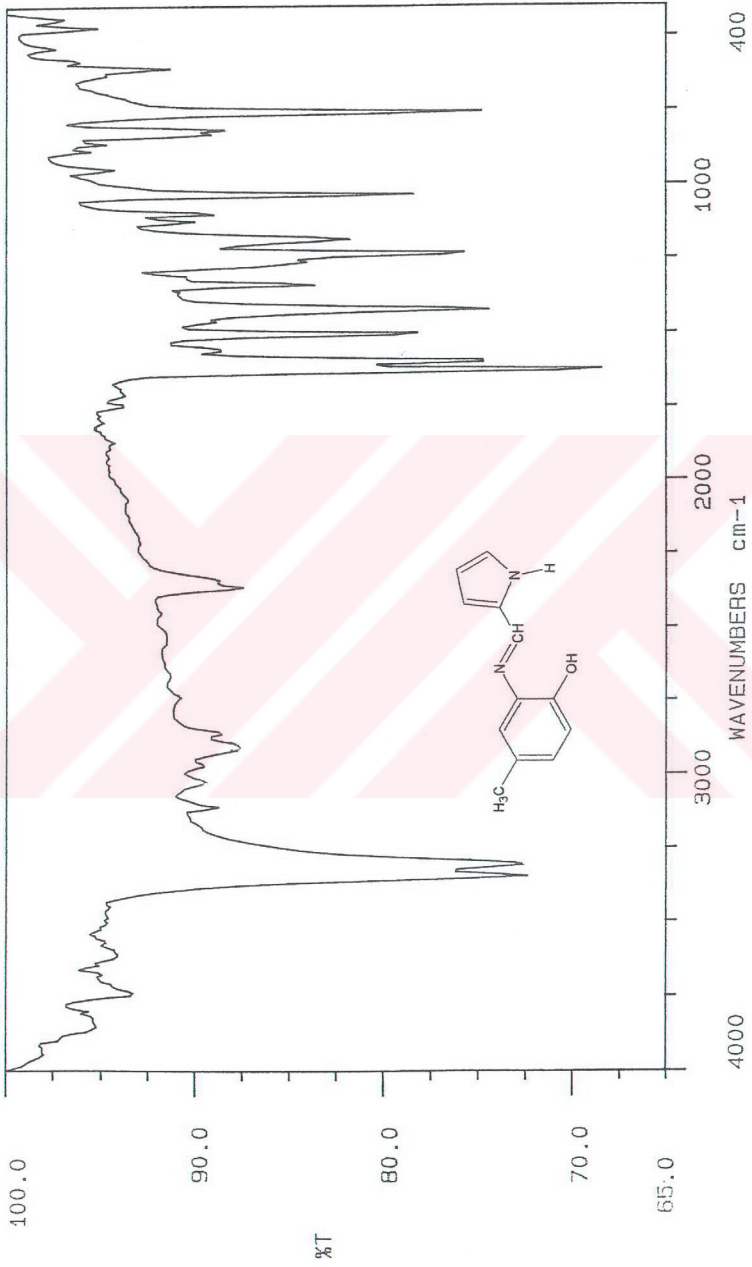
**lit** :  $\delta$  2.20 (Ar– $CH_3$ , 3H), 6.20 – 6.70 (pirrol C–H, 3H), 8.5 (imin C–H, 1H), 8.60 (Ar–OH, 1H), 11.80 (s, pirrol N–H, 1H) ppm (Sousa vd., 1993).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  21.69 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 111.83 – 136.75 (halka karbonları), 147.88 (aromatik C-OH), 150.21 (CH=N) ppm.

**MS: m/z** : 201(M+1), 200(M<sup>+</sup>), 199(M-1), 198(M-2), 185, 183, 134, 107, 93, 66.

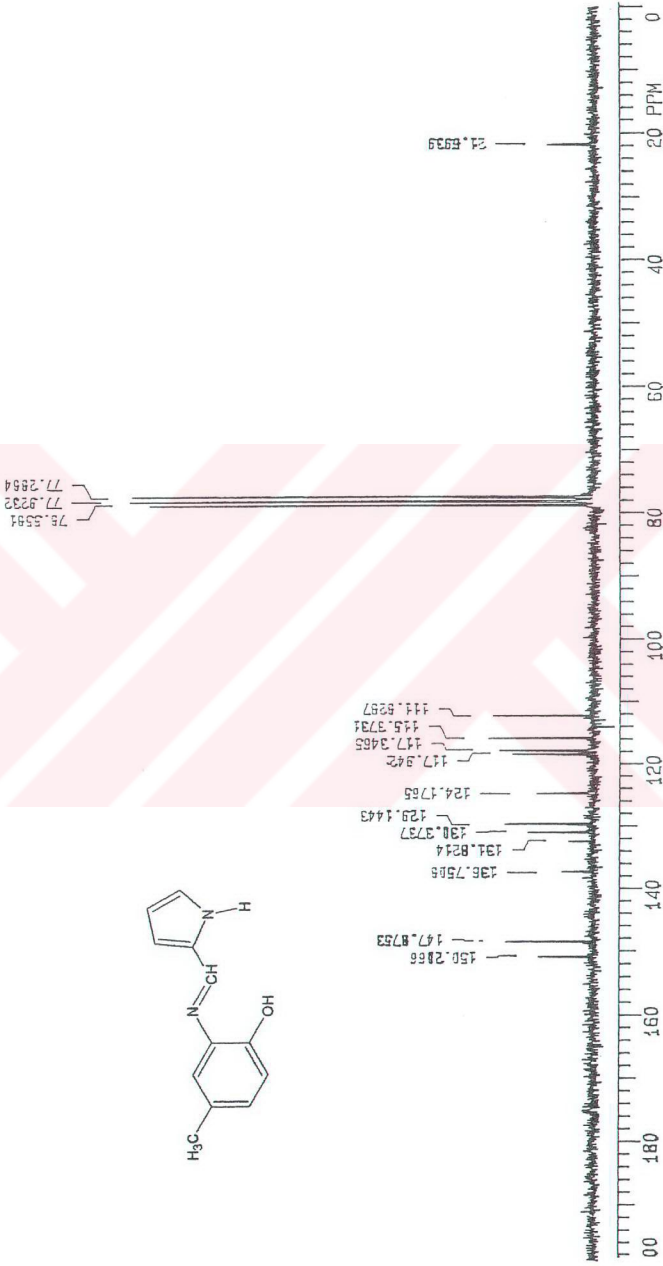


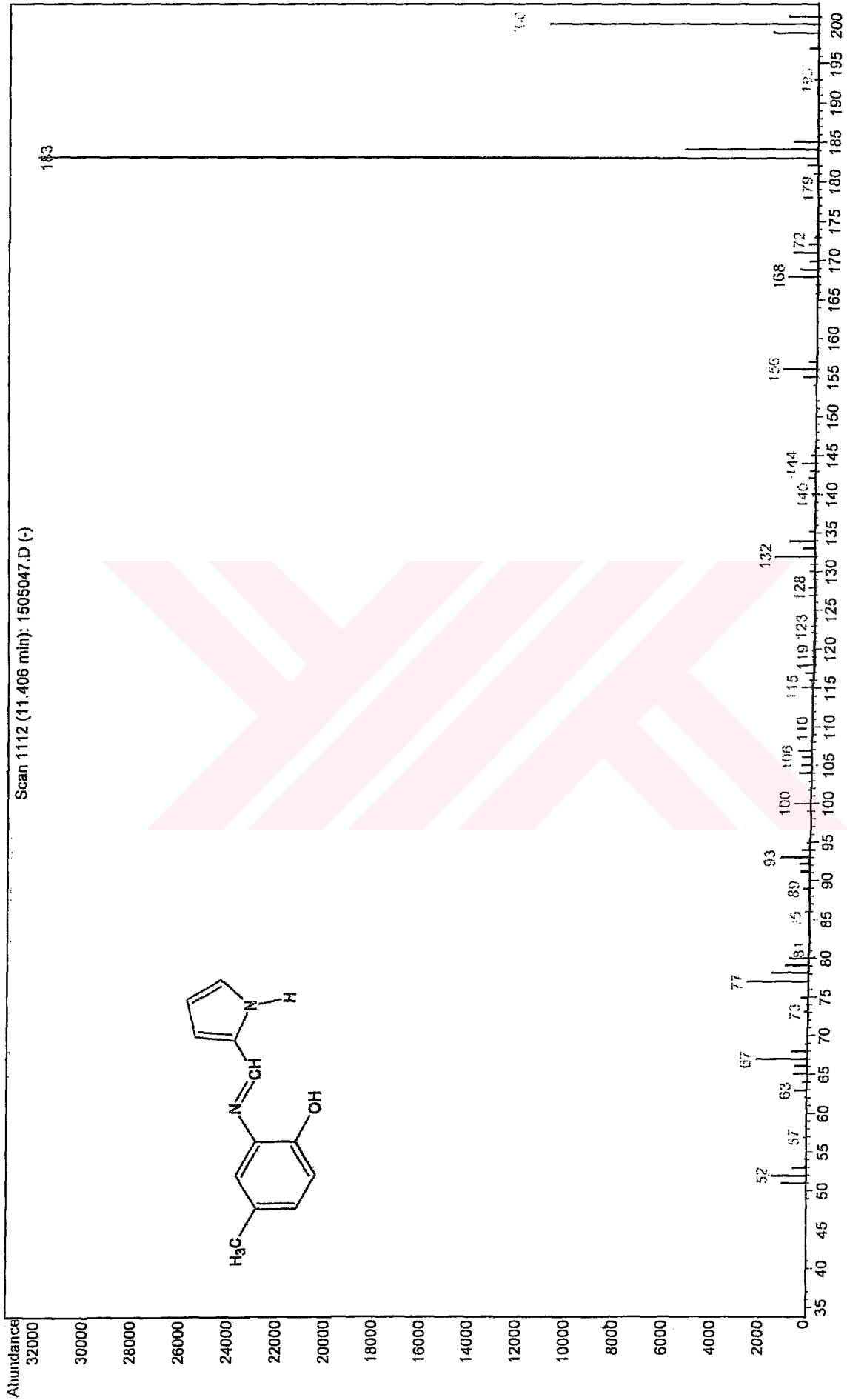
Şekil 7.9 Bileşik 2'nin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



Şekil 7.10 Bileşik 2'in IR spektrumu (KBr)



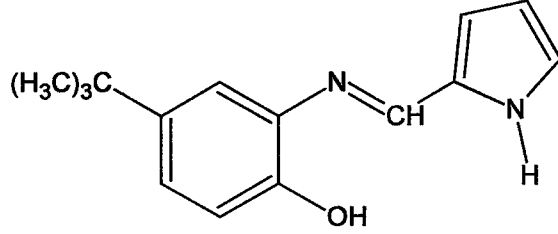
Şekil 7.12 Bileşik 2'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Şekil 7.13 Bileşik 2'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.2.3 4-*ters*-Butil-2-[[*(1E)*-1*H*-pirrol-2-ilmtilen]amino} fenol (Bileşik 3)**

**2-Hidroksi-5-*ters*-butil-*N*-[[*(1E)*-(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]anilin**

**2-[[*(E)*-[[*(5-*ters*-Butil-2-hidroksi)fenil]imino}metil]-1*H*-pirrol***



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.190 g (2.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehid ile 0.330 g (2.0 mmol) 2-amino-4-*ters*-butilfenol arasındaki reaksiyondan elde edildi. Başlangıçta açık sarı renkli olan karışım 5 saat sonra turuncu ve 10 saat sonra kırmızı renge dönüştüğünde reaksiyon tamamlandı.

0.409 g (%84), kahverengi küçük kristaller (n-hekzandan).

Erime noktası : 133–5 °C

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : sıcakta çözünür

Toluen : çözünür

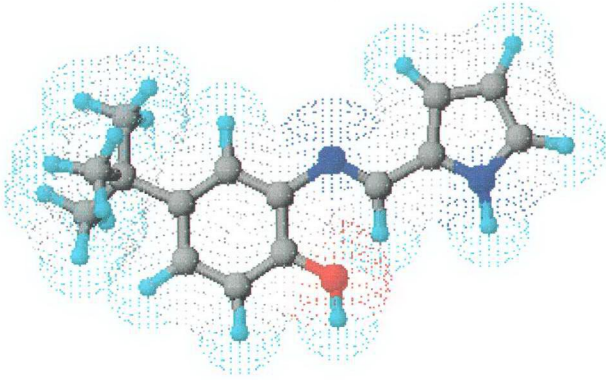
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür



Şekil 7.14 Bileşik 3'ün moleküler modeli

### 7.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{15}H_{18}N_2O$  (242.320)

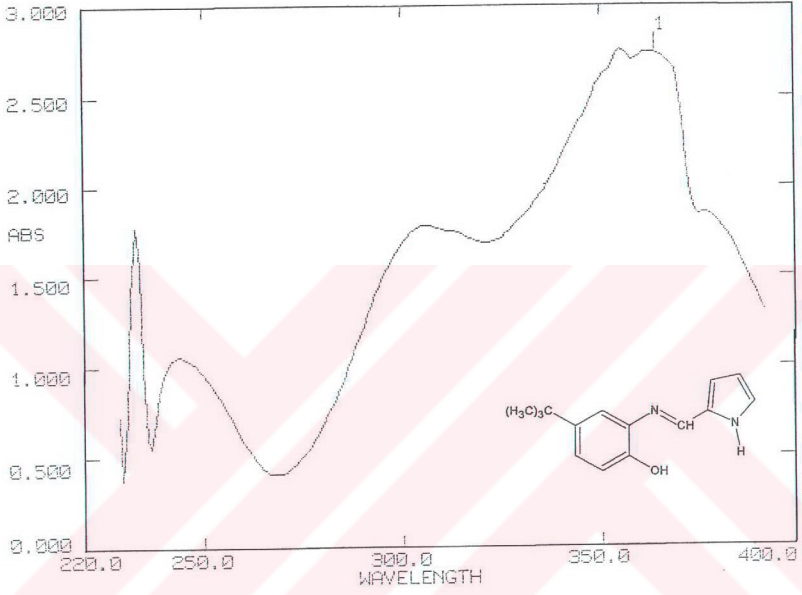
**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  244.0, 305.0, 364.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3336 (fenol, O–H gerilimi), 3080 (pirrol, N–H gerilimi), 3040 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2953, 2927 ve 2876 (alifatik, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ve C–H gerilimleri), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1497, 1421 ve 1344 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimi), 1268 (fenol, O–H eğilimi), 1242 (fenol, C–O gerilimi), 808 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

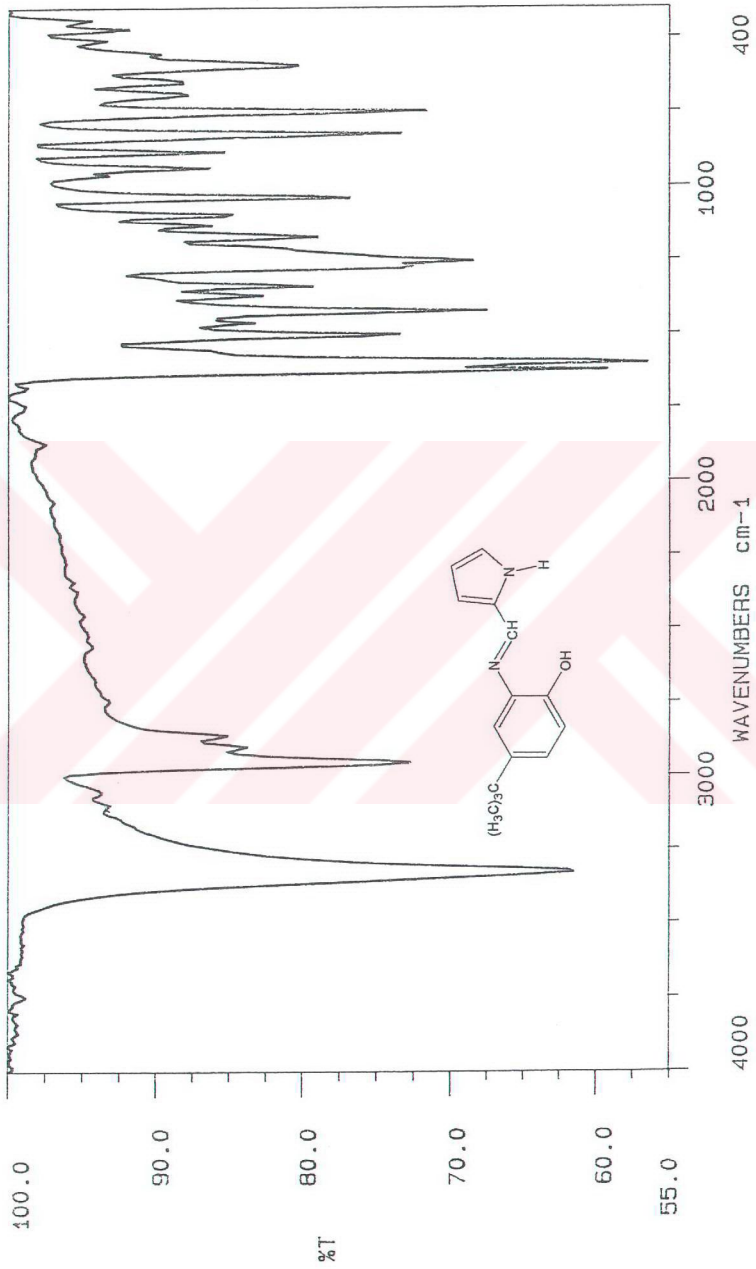
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1.34 (s, 3xCH<sub>3</sub>, 9H), 6.33 – 7.21 (m, **aromatik C–H** ve **aldimin C–H**, 7H), 8.46 (s, **aromatik C–OH**, 1H), 9.38 (yaygın s, **pirrol N–H**, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  33.60 (3xCH<sub>3</sub>), 36.39 (ters-butil kuarterner karbonu), 112.86 – 145.20 (halka karbonları), 149.00 (**aromatik C–OH**), 151.02 (CH=N) ppm.

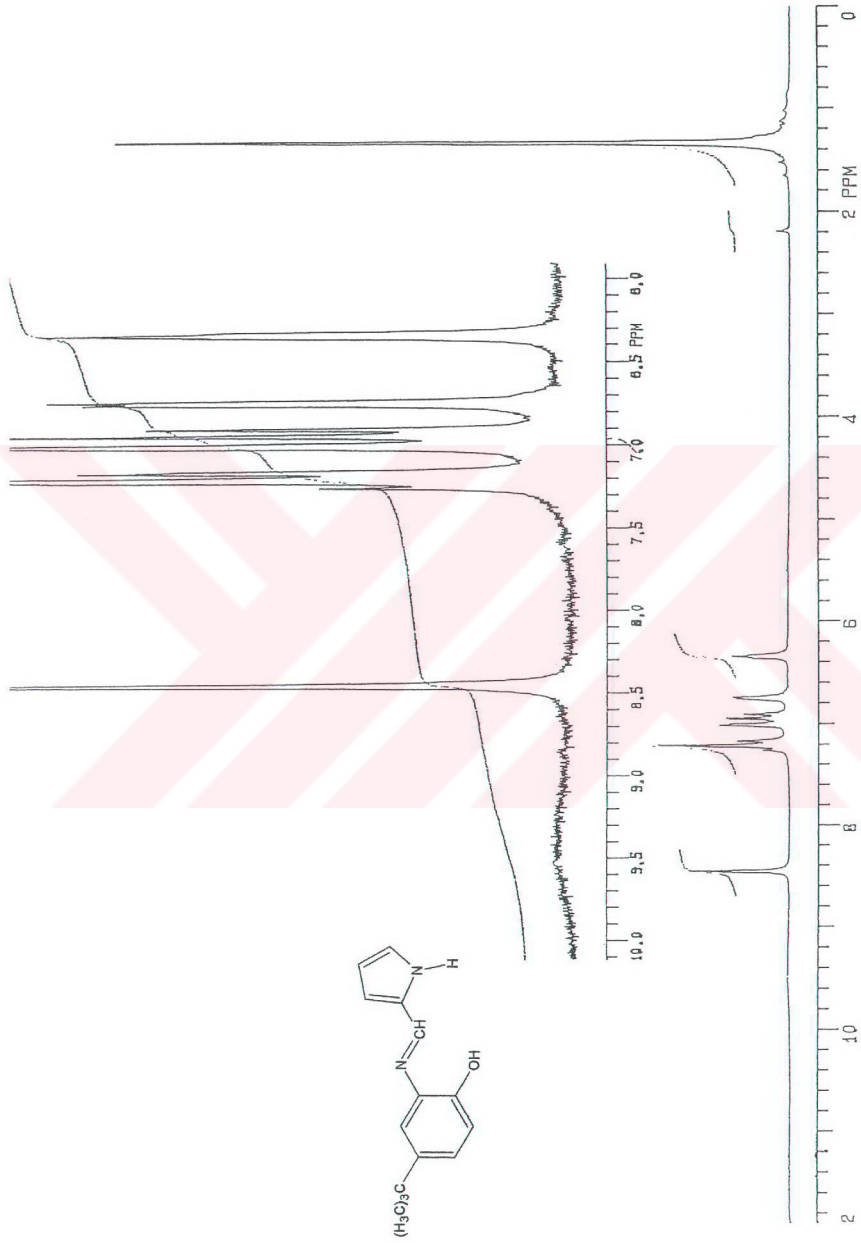
**MS: m/z** : 243(M+1), 242(M<sup>+</sup>), 241(M–1), 225, 185, 176, 93, 79.

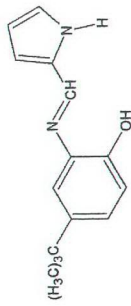


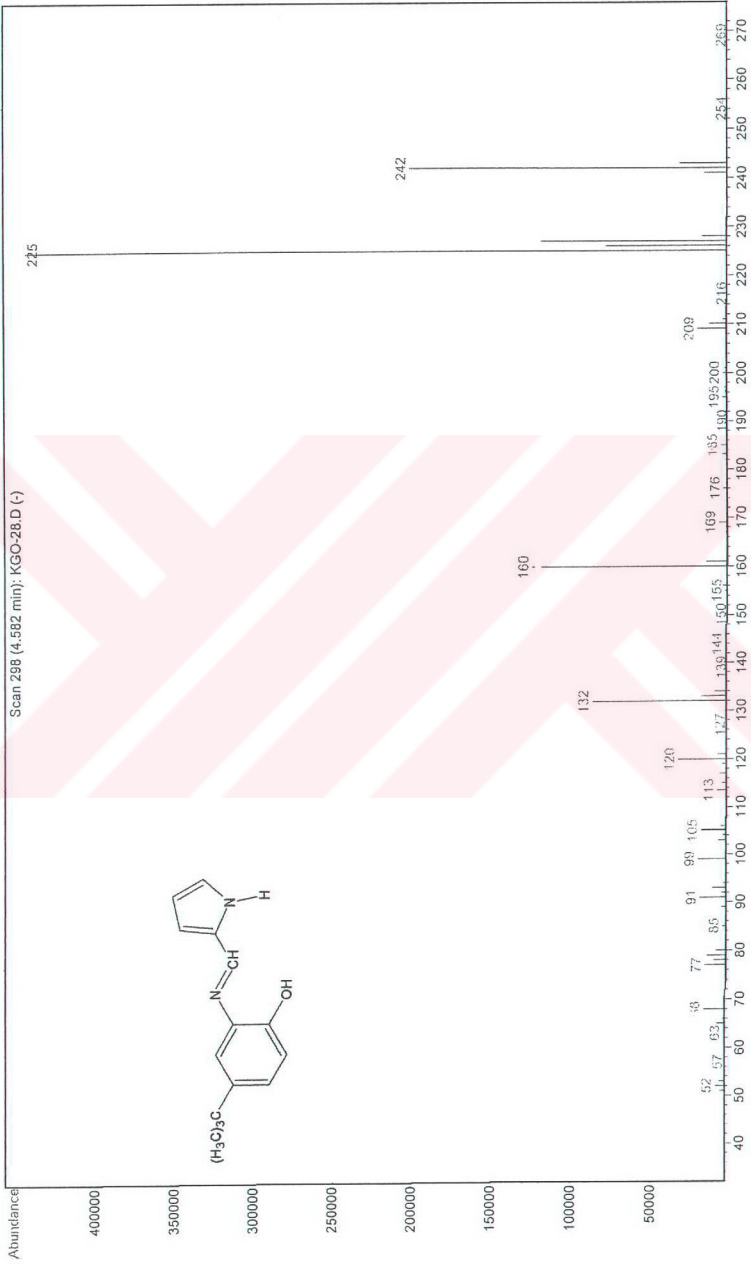
Şekil 7.15 Bileşik 3'ün UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



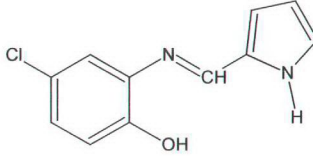
Şekil 7.16 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.17 Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.18 Bileşik 3'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.19 Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.2.4 4-Kloro-2-[[*(1E)*-1*H*-pirrol-2-ilmtilen]amino} fenol (Bileşik 4)**  
**2-Hidroksi-5-kloro-*N*-[*(1E)*-(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]anilin**  
**2-[(*E*)-{[(5-Kloro-2-hidroksi)fenil]imino}metil]-1*H*-pirrol**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.190 g (2.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehid ile 0.287 g (2.0 mmol) 2-amino-4-klorofenol arasındaki reaksiyondan 20 saat kaynatılarak elde edildi. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımı 6 saat sonra sarı ve 15 saat sonunda da turuncu renge dönüştü.

0.311 g (%71), sarı renkli iğne kristaller (n-hekzandan).

Erime noktası : 155–6 °C (lit: erime noktası verilmemiştir).

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta az çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : sıcakta çözünür

Toluen : çözünür

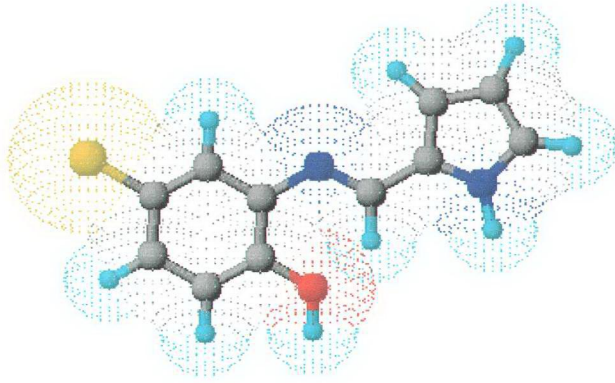
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür



Şekil 7.20 Bileşik 4'ün moleküler modeli

#### 7.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{11}H_9ClN_2O$  (220.658)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  244.0, 314.0, 363.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3361 (fenol, O–H gerilimi), 3259 (pirrol, N–H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1472, 1421 ve 1319 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimi), 1268 (fenol, O–H eğilimi), 1217 (fenol, C–O gerilimi), 910, 808 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 655 (C–Cl, gerilimi)  $cm^{-1}$ .

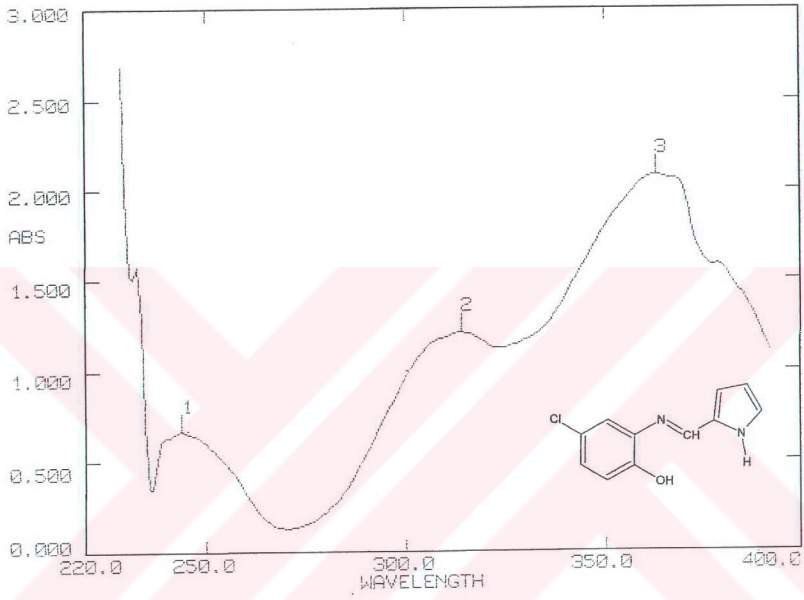
**lit** : 3350 (pirrol, N–H gerilimi), 3280 (fenol, O–H gerilimi), 1620 (C=N gerilimi), 1260 (fenol, C–O gerilimi)  $cm^{-1}$  (Sousa vd., 1993).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  6.35 – 7.26 (m, aromatik C–H ve aldimin C–H, 7H), 8.39 (s, aromatik C–OH, 1H), 9.35 (yaygın s, pirrol N–H, 1H) ppm.

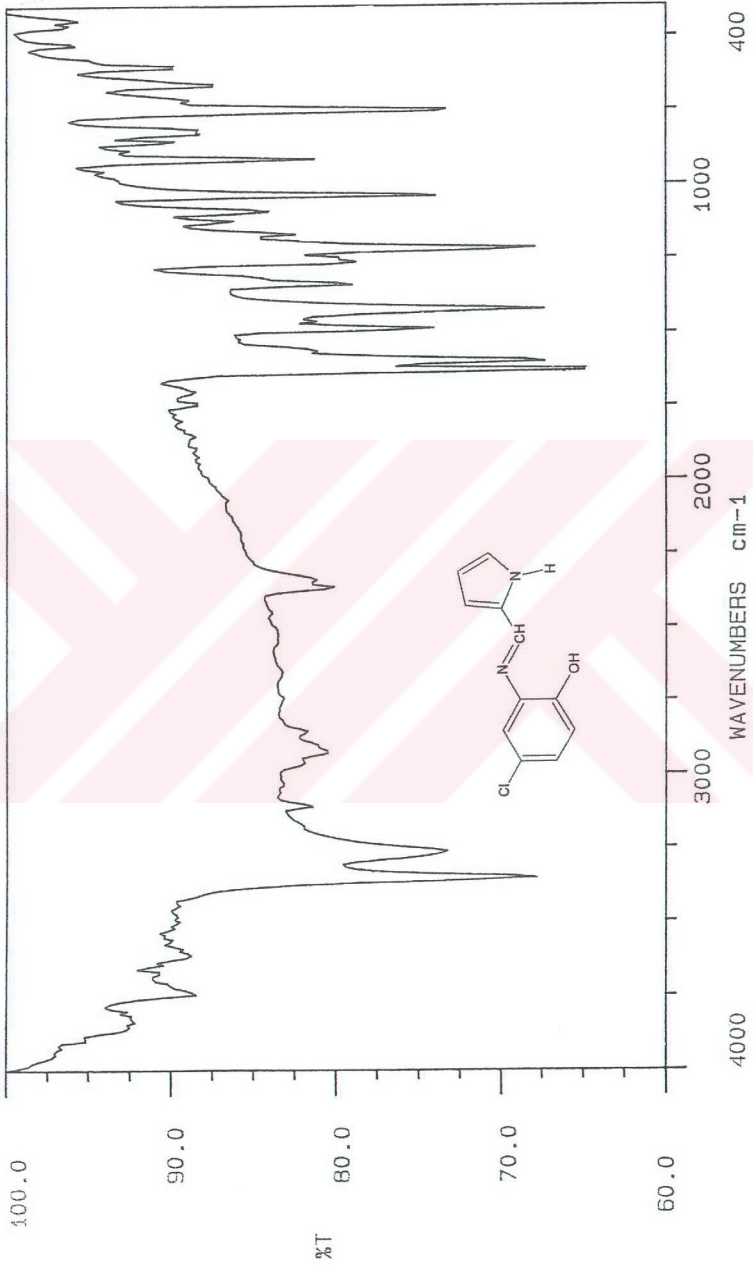
**lit** :  $\delta$  6.20 – 6.90 (pirrol C–H, 3H), 8.5 (imin C–H, 1H), 9.00 (Ar–OH, 1H), 11.80 (s, pirrol N–H, 1H) ppm (Sousa vd., 1993).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  112.21 – 137.92 (halka karbonlari), 148.96 (**aromatik C–OH**), 151.03 (CH=N) ppm.

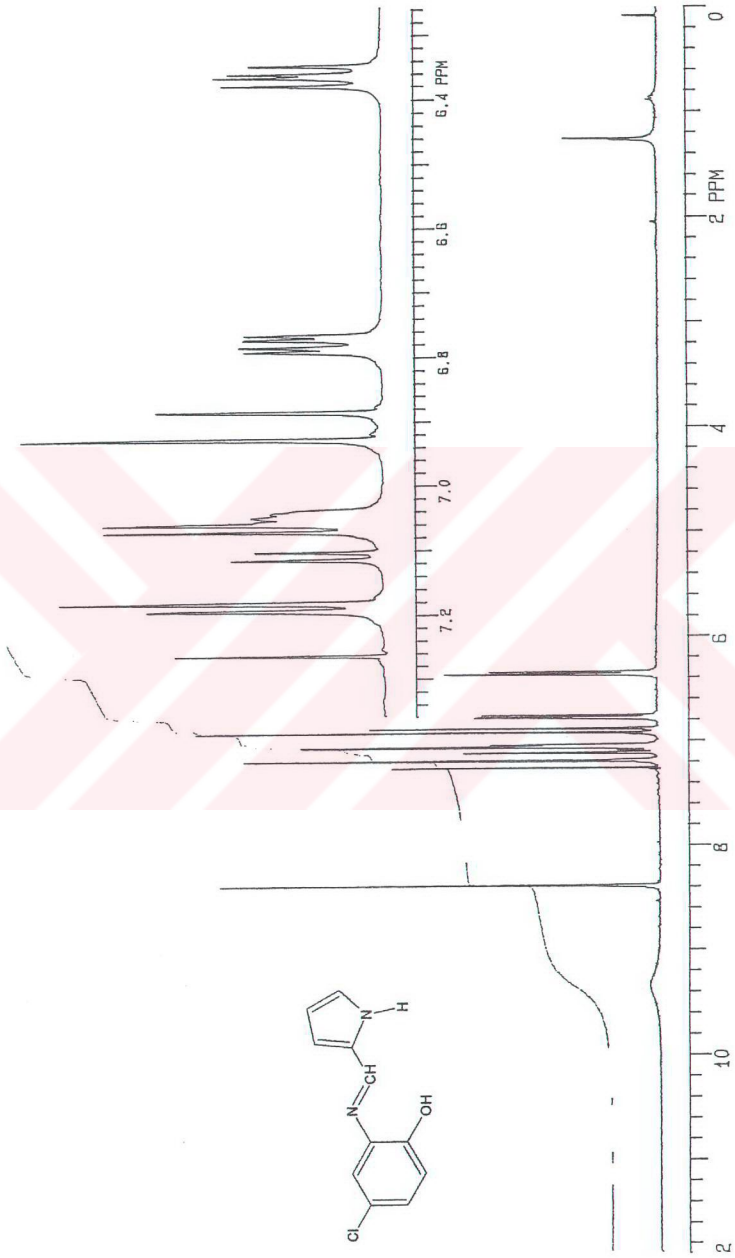
**MS: m/z** : 221(M+1), 220(M<sup>+</sup>), 219(M–1), 203, 185, 154, 127, 93, 66.

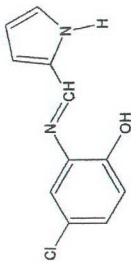


Şekil 7.21 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



Şekil 7.22 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.23 Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

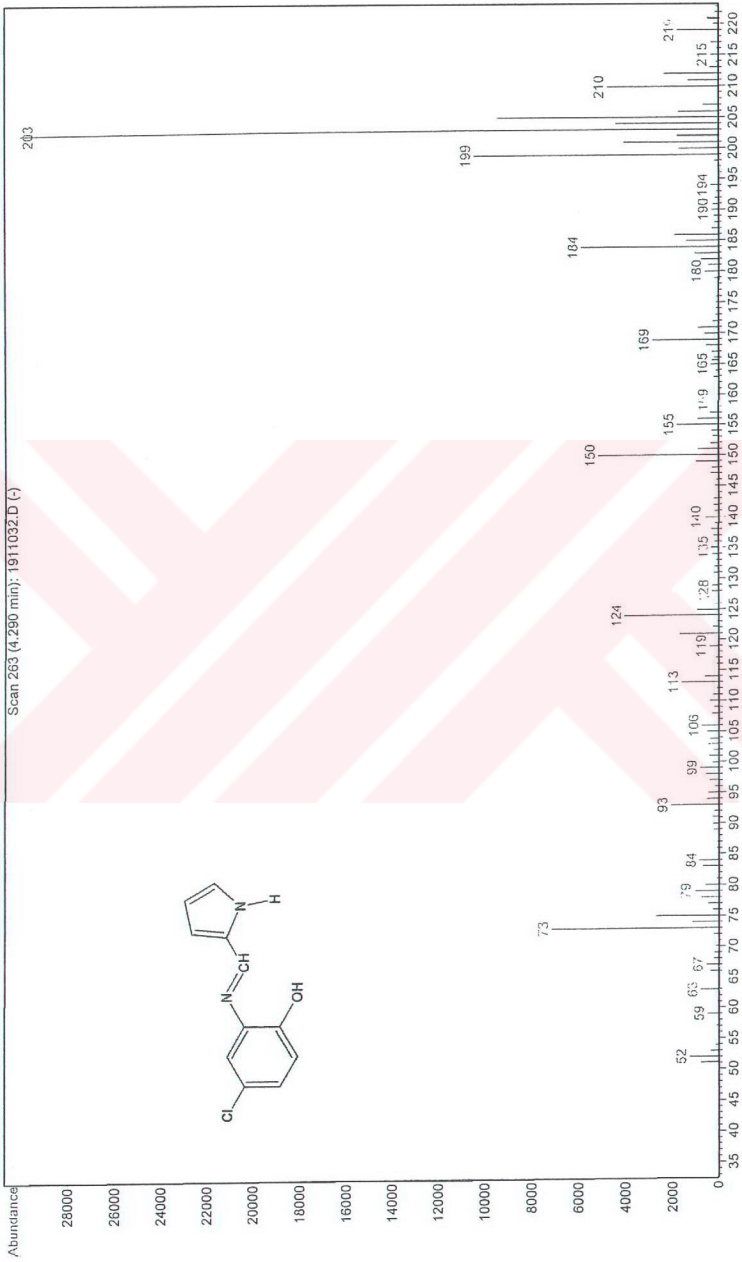


78.5743  
77.9374  
77.3025

151.0255  
148.9591  
137.9235  
131.3907  
128.4472  
126.0864  
124.9428  
119.1460  
117.1099  
116.6328  
112.2129



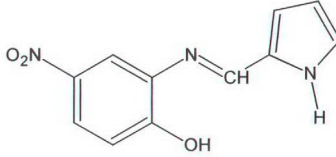
Şekil 7.24 Bileşik 4'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.25 Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.2.5 4-Nitro-2-{{(1E)-1H-pirrol-2-ilmetlen}amino}fenol (Bileşik 5)**

**2-Hidroksi-5-nitro-N-[(1E)-(1H-pirrol-2-il)metiliden]anilin**

**2-[(E)-{{(5-Nitro-2-hidroksi)fenil}imino}metil]-1H-pirrol**



Genel yöntemle göre, 0.190 g (2.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehid ile 0.308 g (2.0 mmol) 2-amino-4-nitrofenol'den sentezlendi. Başlangıçta turuncu-kırmızı arası renkte olan reaksiyon karışımı 15 dakika içerisinde koyu kırmızı renge dönüştü ve ürün oluşumu gözlenmeye başladı. Karışım, belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü (n-hekzan / etil asetat, 2:1) yapılarak 45 dakika kaynatıldı. Soğumaya bırakılan koyu kırmızı renkli çözeltiden çöken kristaller süzüldü ve soğuk etil alkolle yıkandı.

0.411 g (% 89), turuncu-kırmızı renkli tabaka kristaller (etil alkolden).

Erime noktası : 212 °C

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çok az çözünür

n-Hekzan : sıcakta çok az çözünür

Karbon tetraklorür : sıcakta çok az çözünür

Toluen : sıcakta çok az çözünür

Metilen klorür : sıcakta az çözünür

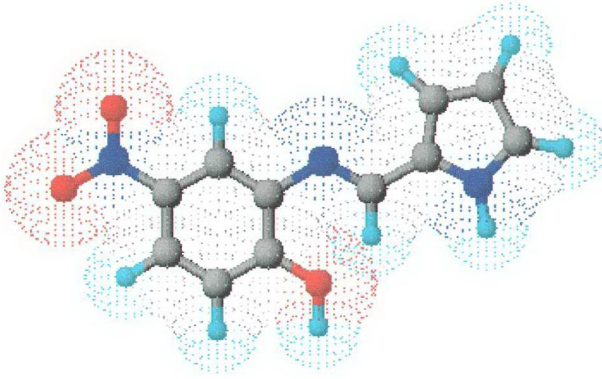
Kloroform : sıcakta az çözünür

Aseton : sıcakta çözünür

Etil alkol : sıcakta çözünür

Tetrahidrofuran : çözünür

Dimetilsülfoksit : çözünür



Şekil 7.26 Bileşik 5'in moleküler modeli

### 7.2.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

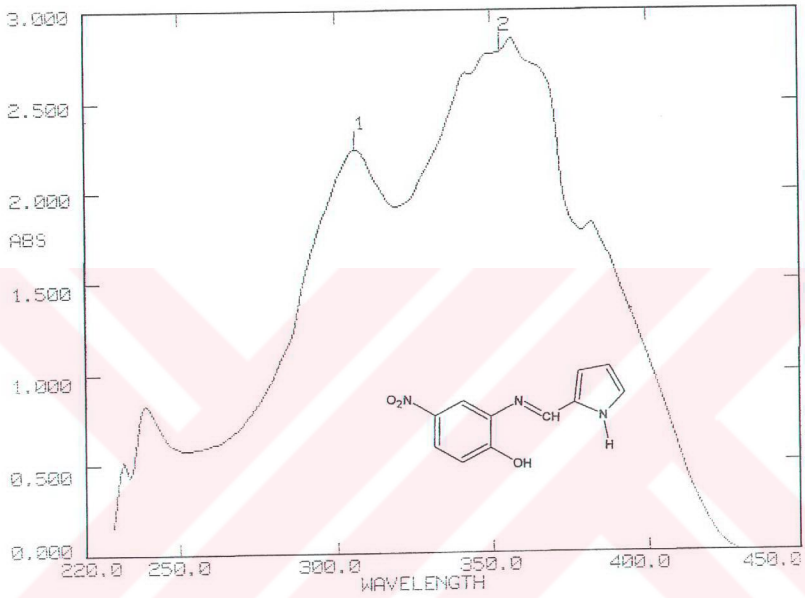
$C_{11}H_9N_3O_3$  (231.210)

**UV (THF)** :  $\lambda_{max}$  240.0, 306.0, 353.0 nm.

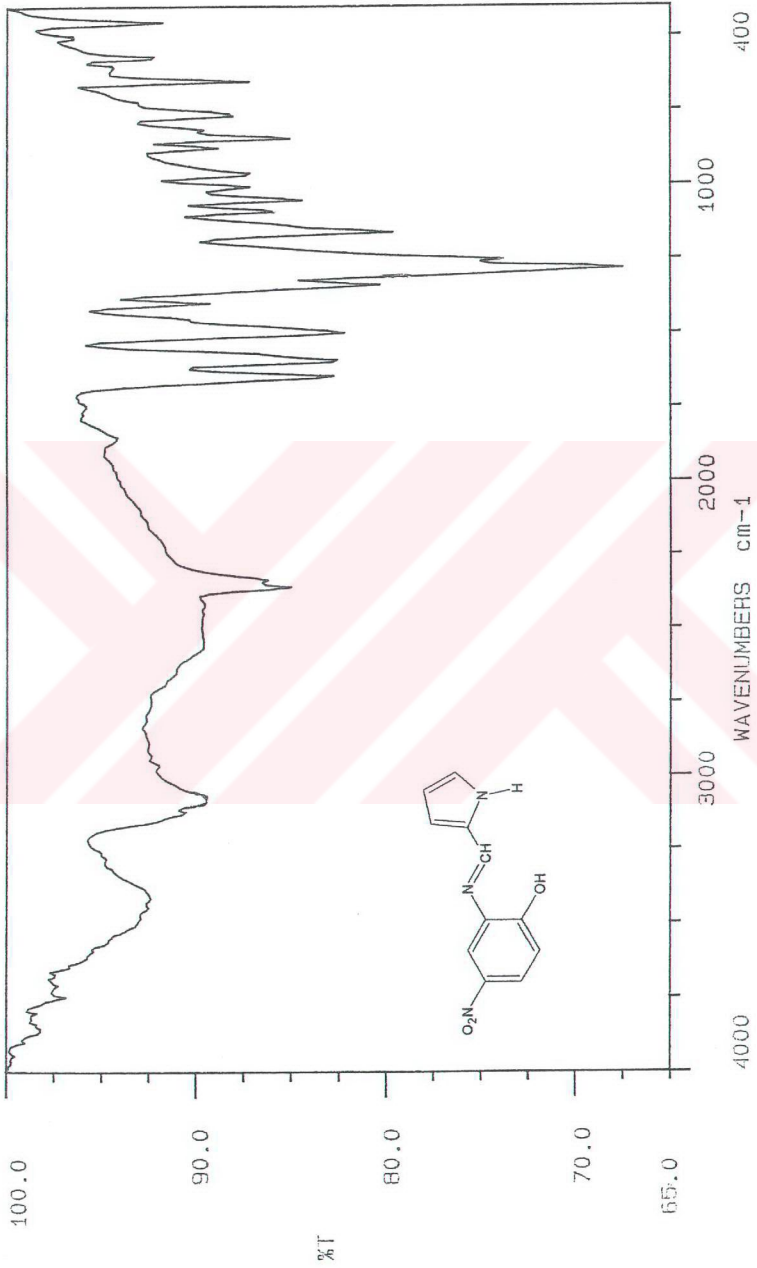
**FTIR (KBr)** : 3412 (fenol, O–H gerilimi), 3131 (pirrol, N–H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1600 (aromatik halka, düzlem içi C=C salınımı), 1497 (nitro, asimetrik N=O gerilimi), 1421 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimi), 1344 (nitro, simetrik N=O gerilimi), 1293 (fenol, O–H eğilimi), 1242 (fenol, C–O gerilimi), 834 ve 757 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (Aseton- $d_6$ )** :  $\delta$  6.31 – 8.32 (m, aromatik C–H ve aldimin C–H, 7H), 8.85 (s, aromatik C–OH, 1H), 11.30 (yaygın s, pirrol N–H, 1H) ppm.

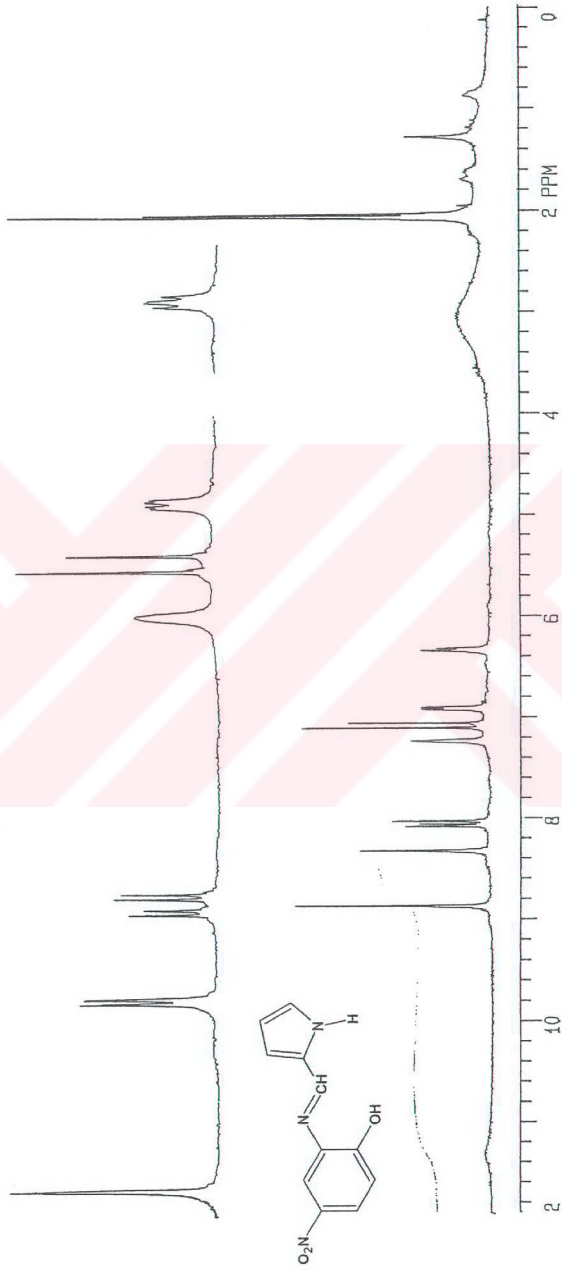
**MS: m/z** : 232(M+1), 231(M<sup>+</sup>), 230(M–1), 214, 185, 166, 93, 79.

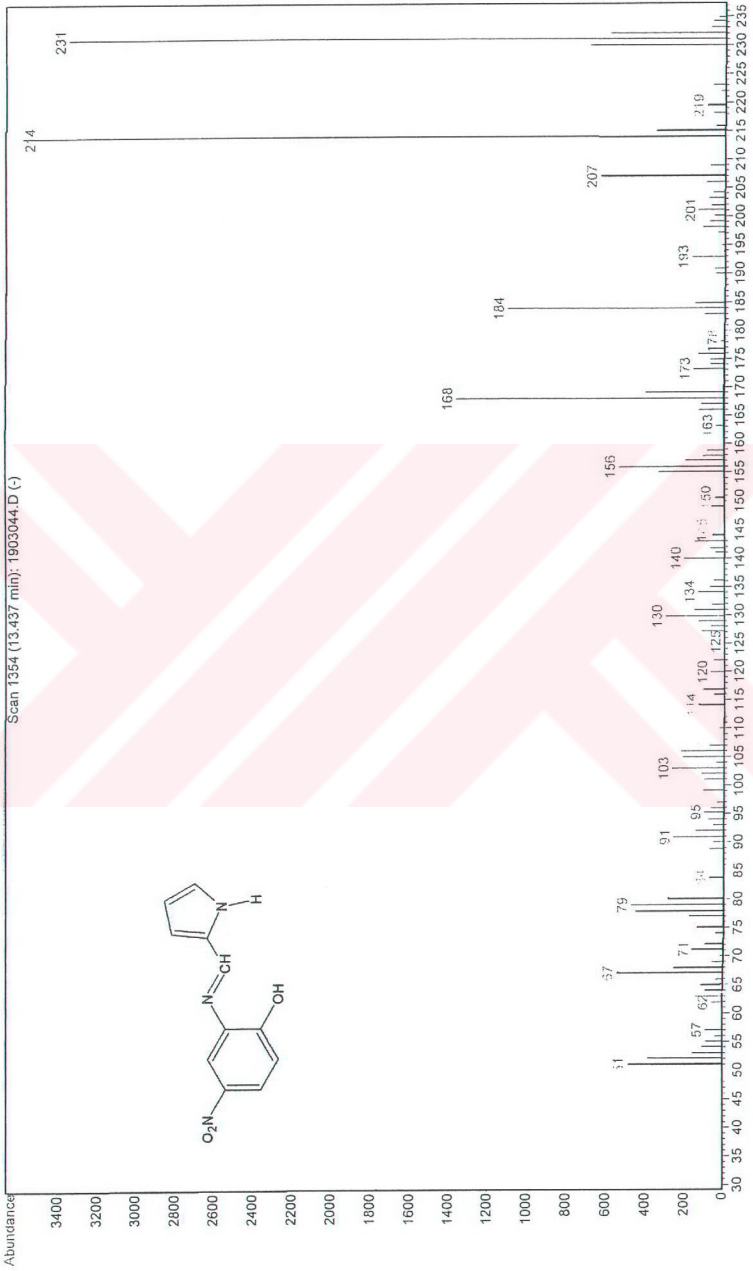


Şekil 7.27 Bileşik 5'in UV spektrumu (THF)

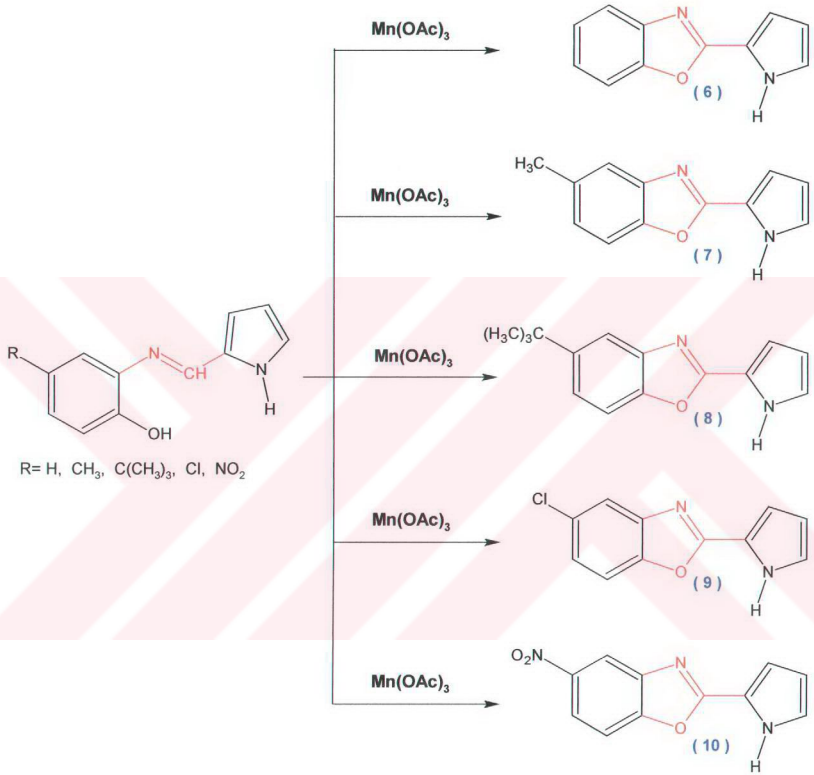


Şekil 7.28 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.29 Bileşik 5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (Aseton- $d_6$ )



Şekil 7.30 Bileşik 5'in MS spektrumu (Aseton)

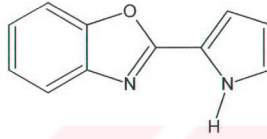


Şekil 7.31 Heteril-substitue benzoksazollerin sentezleri

### 7.3 Hetaril-substitue Benzoksazollerin Sentezleri

Bileşiklerin sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi "genel işlem" adı altında ilk bileşik için verilmiş; farklı işlemler olduğu takdirde ilgili yerlerinde belirtilmiştir.

#### 7.3.1 Genel işlem : 2-(1*H*-Pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 6) 1*H*-2-(1,3-Benzoksazol-2-il)pirrol

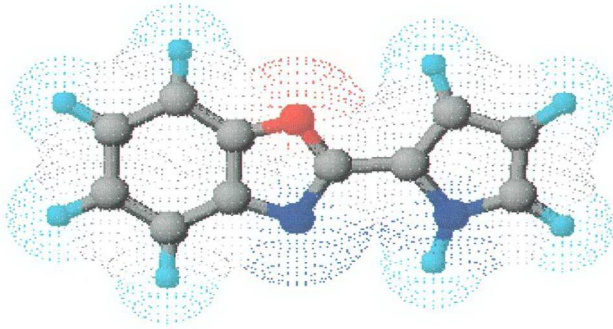


Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.110 g (0.59 mmol) Bileşik 1'in 20 mL asetonitrildeki turuncu renkli çözeltisine, 0.317 g (1.18 mmol) mangan(III) asetat dihidrat ilave edildiğinde renk koyu kahve rengi oldu. Reaksiyon karışımı, CaCl<sub>2</sub> tüpü takılmış bir geri soğutucu altında (TLC kontrollü olarak) 4 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra inorganik safsızlıklar süzme işlemiyle uzaklaştırıldı. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla elde edilen ham ürün metilen klorürde çözülüp, n-hekzan / etil asetat (2:1) çözücü karışımında yürütülerek başlangıç maddeleriyle karşılaştırmalı TLC kontrolü yapıldı.

0.092 g (% 84) Kahverengi küçük kristaller (etanol/su).

Erime noktası : 141–2 °C (lit: 149 °C; Papadopoulos ve George, 1977).

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çözünür	Kloroform : çözünür
n-Hekzan : sıcakta çözünür	Aseton : çözünür
Karbon tetraklorür : çözünür	Etil alkol : çözünür
Toluen : çözünür	
Metilen klorür : çözünür	



Şekil 7.32 Bileşik 6'nın moleküler modeli

### 7.3.1.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

**C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O** (184.197)

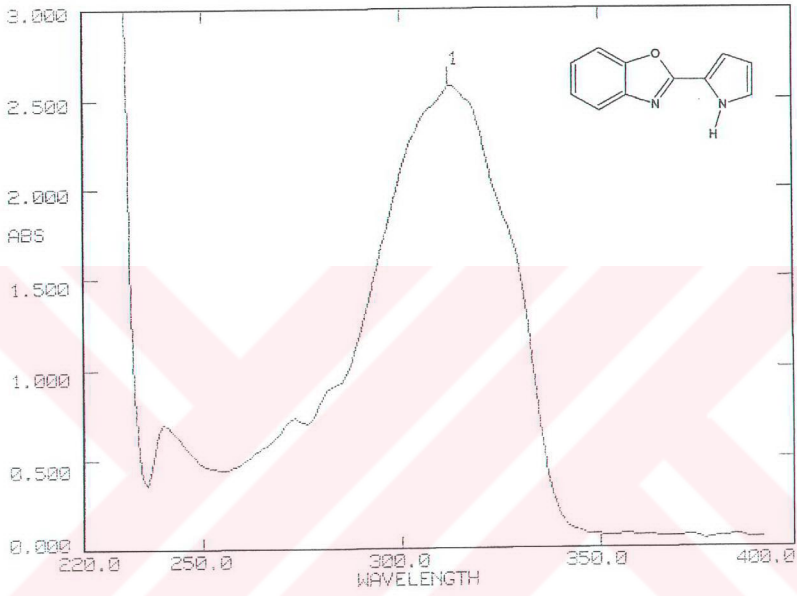
**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{\text{max}}$  240.0, 312.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3131 (pirrol, N–H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1625 (pirrol, N–H bozunması), 1574, 1523 ve 1446 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimleri), 1242, 1114 ve 1082 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 834 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

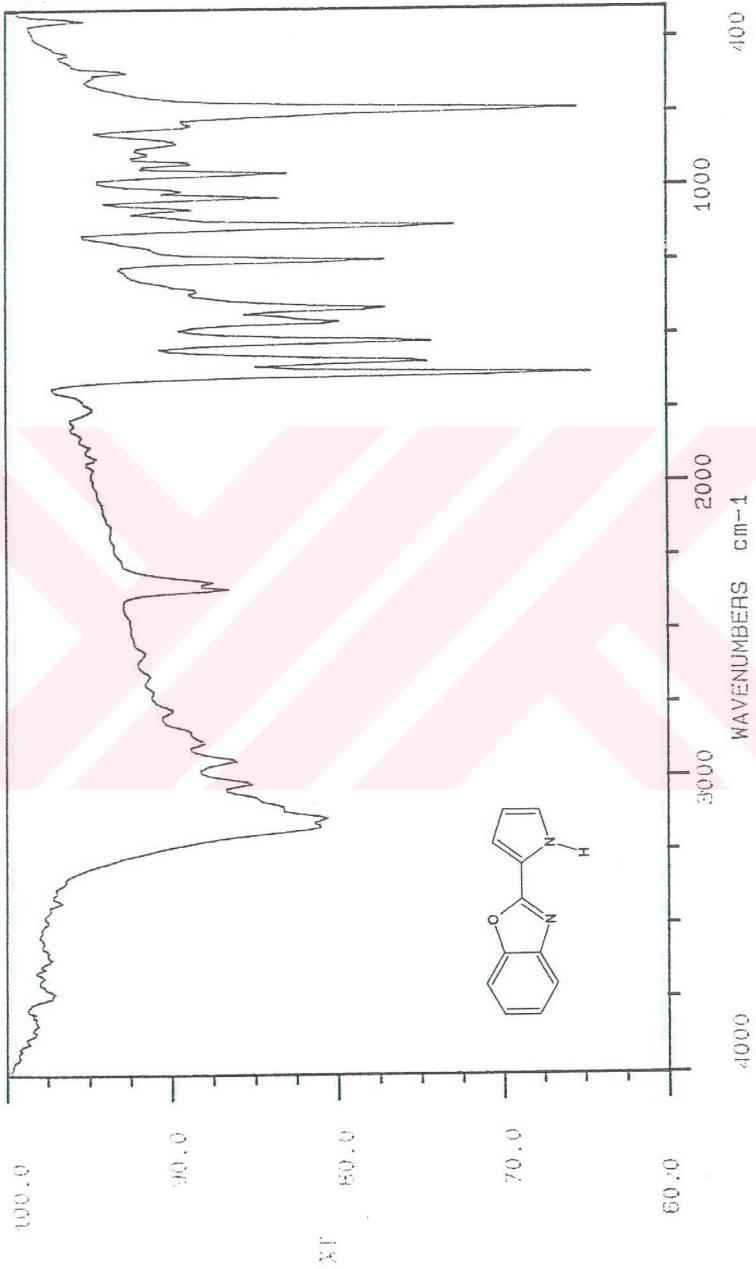
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  6.37 – 7.70 (m, **aromatik C–H**, 7H), 10.45 (yaygın s, **pirrol N–H**, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  111.24 – 142.78 (halka karbonları), 151.11 (**aromatik C–O**), 159.00 (imin karbonu) ppm.

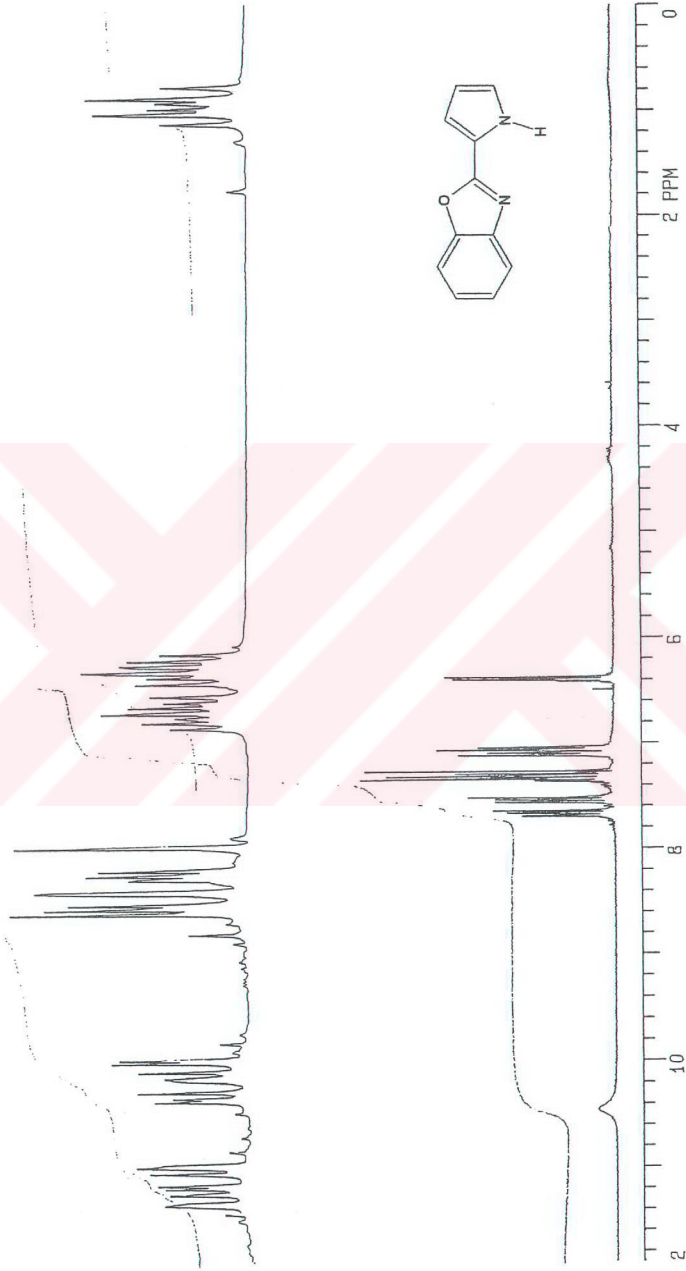
**MS: m/z** : 185(M+1), 184(M<sup>+</sup>), 183(M–1), 157, 92, 66.



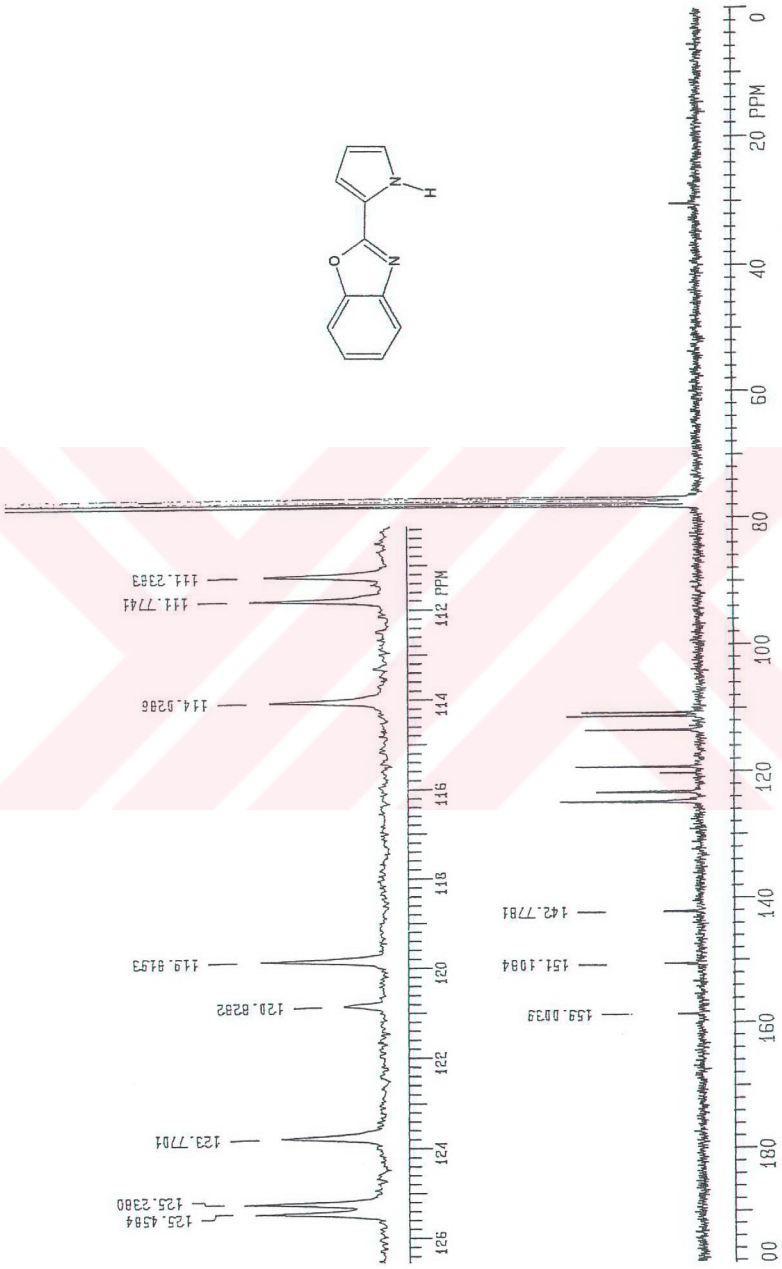
Şekil 7.33 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

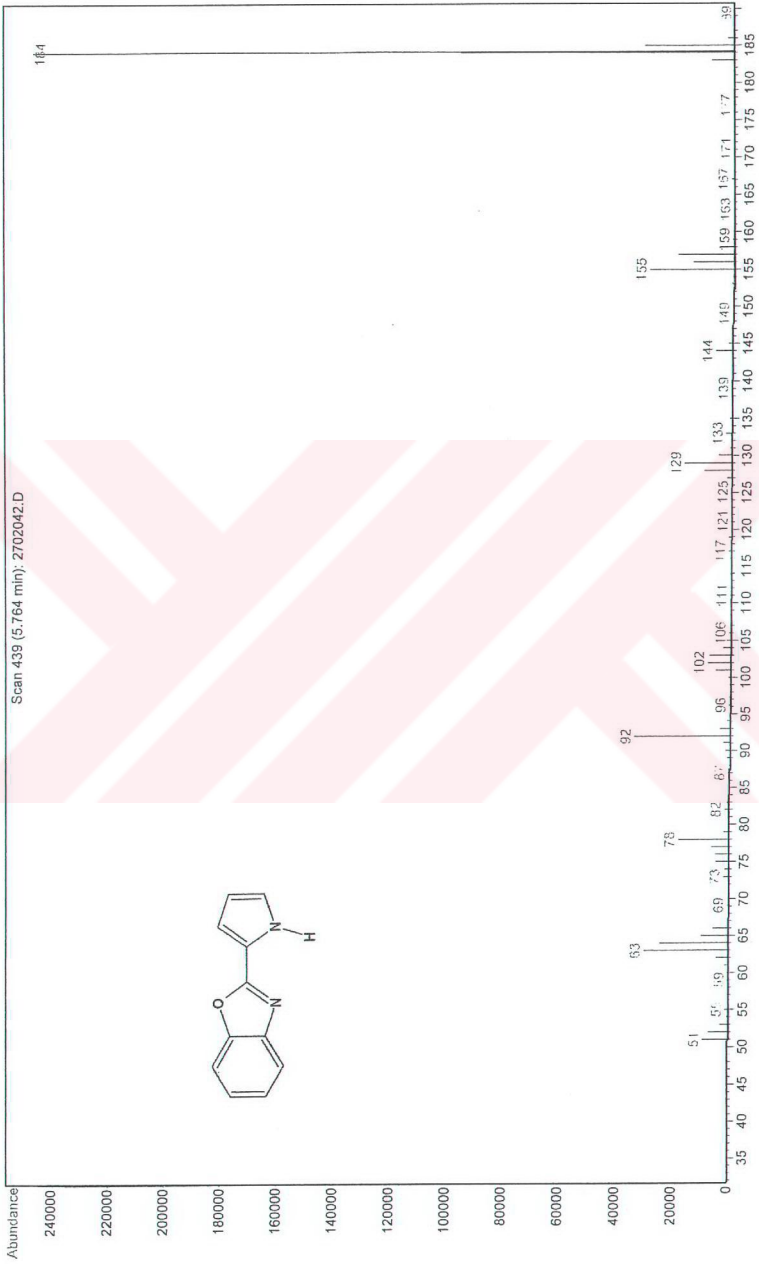


Şekil 7.34 Bileşik 6'nin IR spektrumu (KBr)

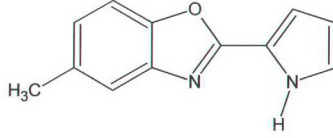


Şekil 7.35 Bileşik 6'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.36 Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.37 Bileşik 6'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.3.2 5-Metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 7)**  
**1H-2-(5-Metil-1,3-benzoksazol-2-il)pirrol**



0.102 g (0.51 mmol) Bileşik 2 ile 0.274 g (1.02 mmol)  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.078 g (% 78) Kahverengi küçük kristaller (etanol/su).

Erime noktası : 129–130 °C

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : çözünür

Toluen : çözünür

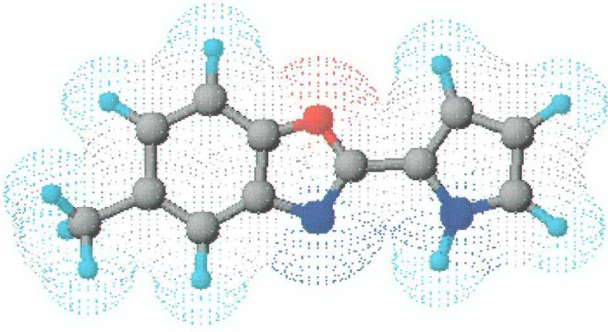
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür



Şekil 7.38 Bileşik 7'nin moleküler modeli

### 7.3.2.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{12}H_{10}N_2O$  (198.224)

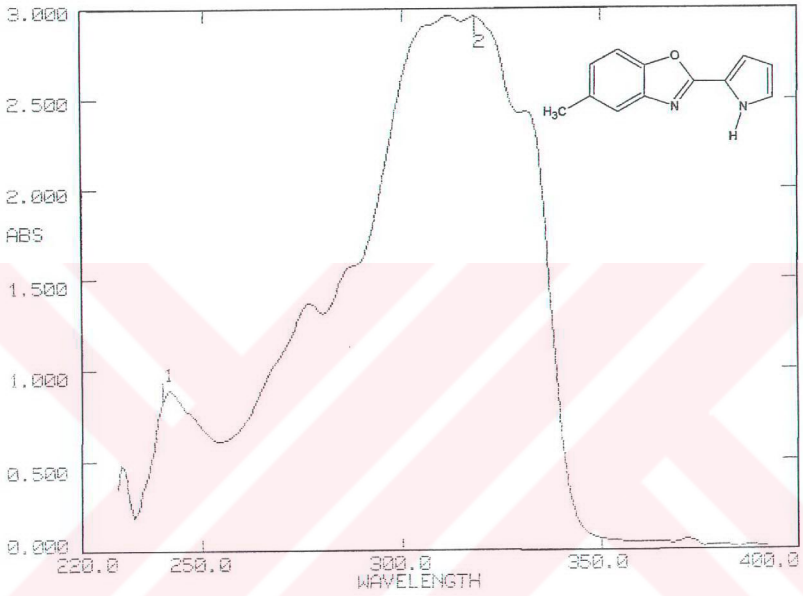
**UV ( $CHCl_3$ )** :  $\lambda_{max}$  240.0, 318.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3182 (pirrol, N-H gerilimi), 3055 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2957 ve 2856 (alifatik,  $CH_3$  gerilimleri), 1625 (pirrol, N-H bozunması), 1600, 1523 ve 1472 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C-N gerilimleri), 1268, 1114 ve 1082 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri), 782 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

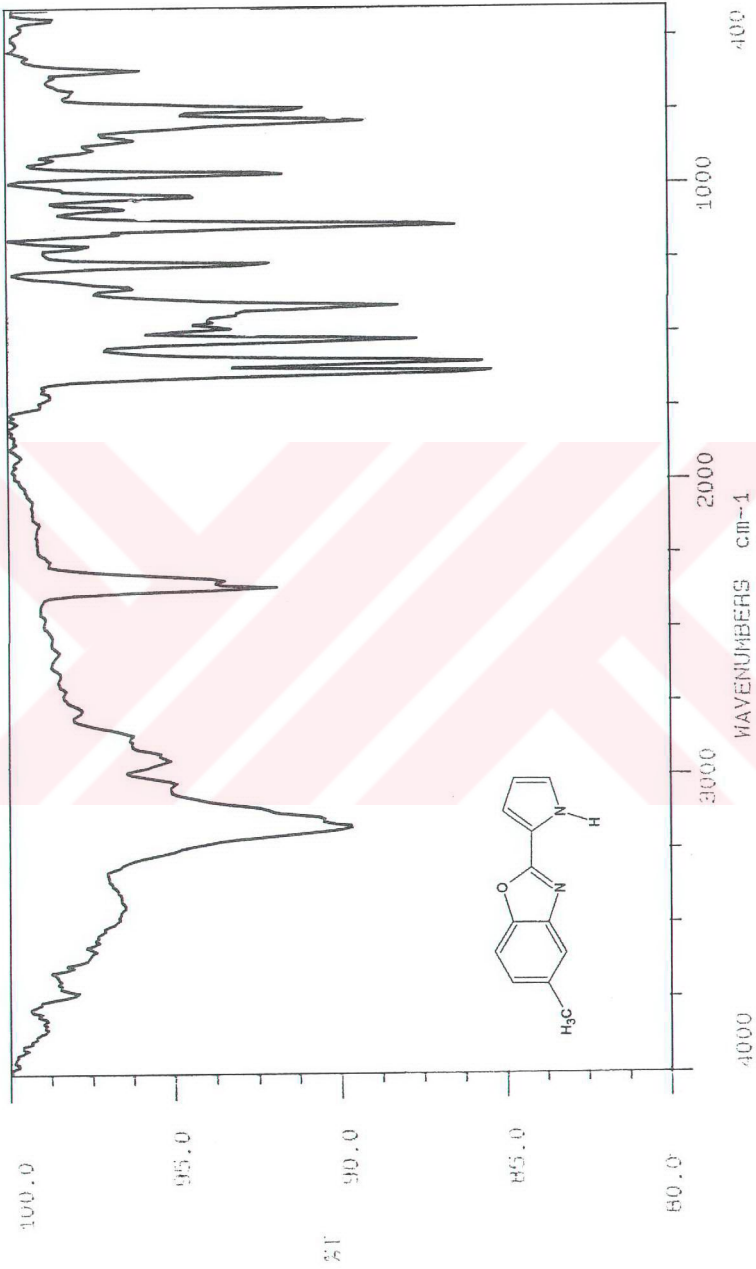
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  2.46 (s, Ar- $CH_3$ , 3H), 6.38 – 7.45 (m, aromatik C-H, 6H), 11.02 (yaygın s, pirrol N-H, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  21.75 (Ar- $CH_3$ ), 109.97 – 142.08 (halka karbonları), 148.57 (aromatik C-O), 158.70 (imin karbonu) ppm.

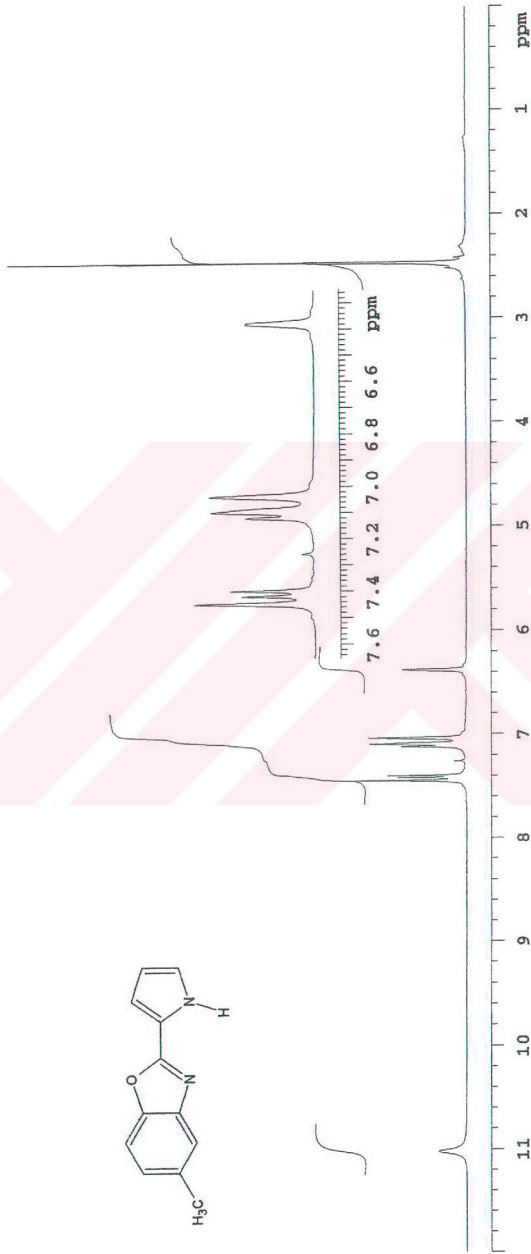
**MS: m/z** : 199(M+1), 198(M<sup>+</sup>), 197(M-1), 183, 171, 132, 106, 92, 66.

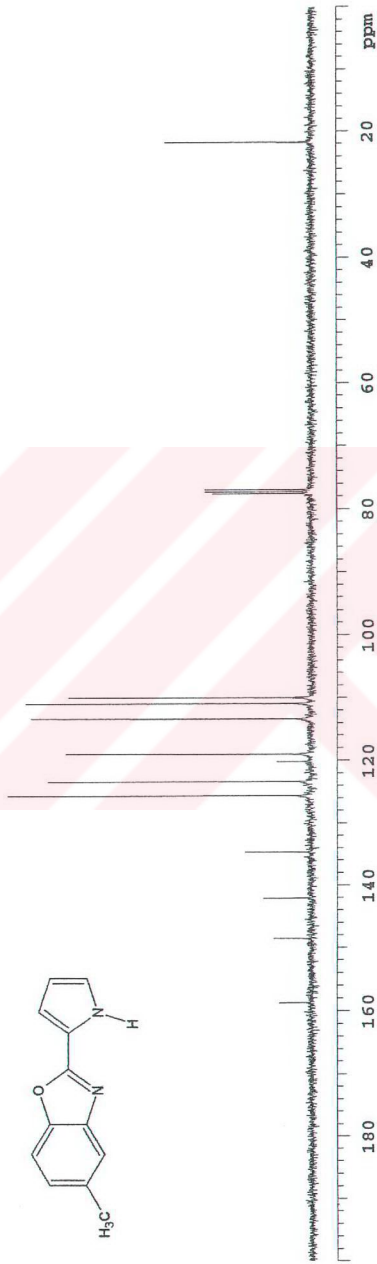
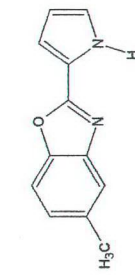


Şekil 7.39 Bileşik 7'nin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



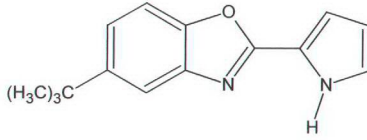
Şekil 7.40 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.41 Bileşik 7'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Şekil 7.42 Bileşik 7'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Şekil 7.43 Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.3.3 5-*tert*-Butil-2-(1*H*-pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 8)**  
**1*H*-2-(5-*tert*-Butil-1,3-benzoksazol-2-il)pirrol**



Bir balon içinde bulunan 0.105 g (0.43 mmol) Bileşik 3'ün 20 mL toluendeki turuncu renkli çözeltilisine, 0.230 g (0.86 mmol) mangan(III) asetat dihidrat ilave edildiğinde renk koyu kahve rengi oldu. Reaksiyon karışımı, CaCl<sub>2</sub> tüpü takılmış bir geri soğutucu altında (TLC kontrollü olarak) 15 saat süreyle yağ banyosunda (130 °C'de) karıştırılarak kaynatıldı. İnorganik safsızlıklar süzülükten sonra çözücü vakum altında alındı. Ele geçen madde kaynar petrol eteriyle (40–60 °C) ekstrakte edildi. Petrol eterinin uzaklaştırılmasıyla oluşan ham ürün metilen klorürde çözülüp, n-hekzan / etil asetat (2:1) çözücü karışımında yürütülerek başlangıç maddeleriyle karşılaştırmalı TLC kontrolü yapıldı.

0.085 g (% 82), kahverengi, bal kıvamında madde.

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : çözünür

Toluen : çözünür

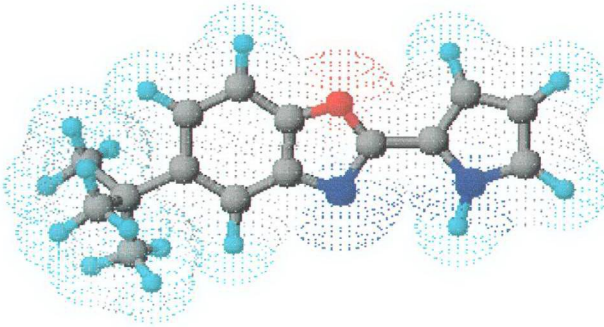
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür



Şekil 7.44 Bileşik 8'in moleküler modeli

### 7.3.3.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{15}H_{16}N_2O$  (240.304)

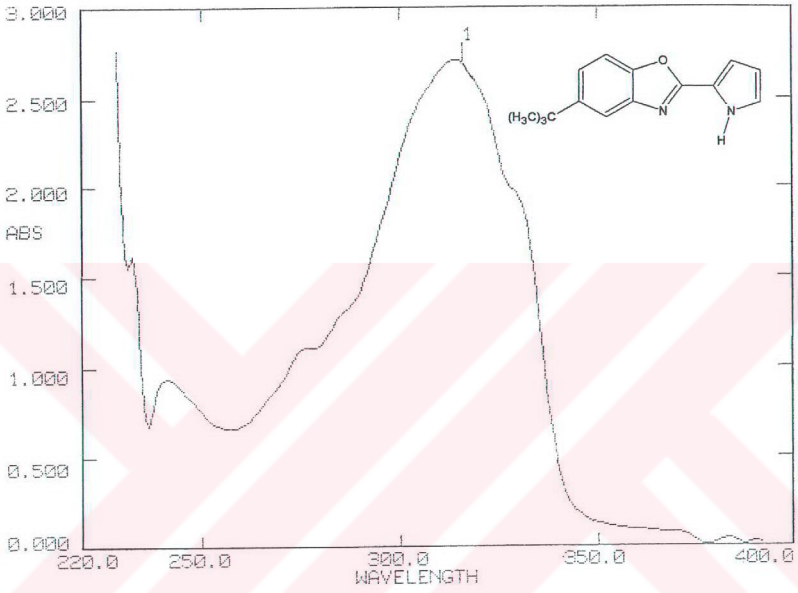
**UV ( $CHCl_3$ )** :  $\lambda_{max}$  241.0, 316.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3234 (pirrol, N-H gerilimi), 3040 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2953 ve 2927 (alifatik,  $C(CH_3)_3$  gerilimleri), 1625 (pirrol, N-H bozunması), 1600, 1573 ve 1472 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C-N gerilimleri), 1268, 1212 ve 1114 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri), 808 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

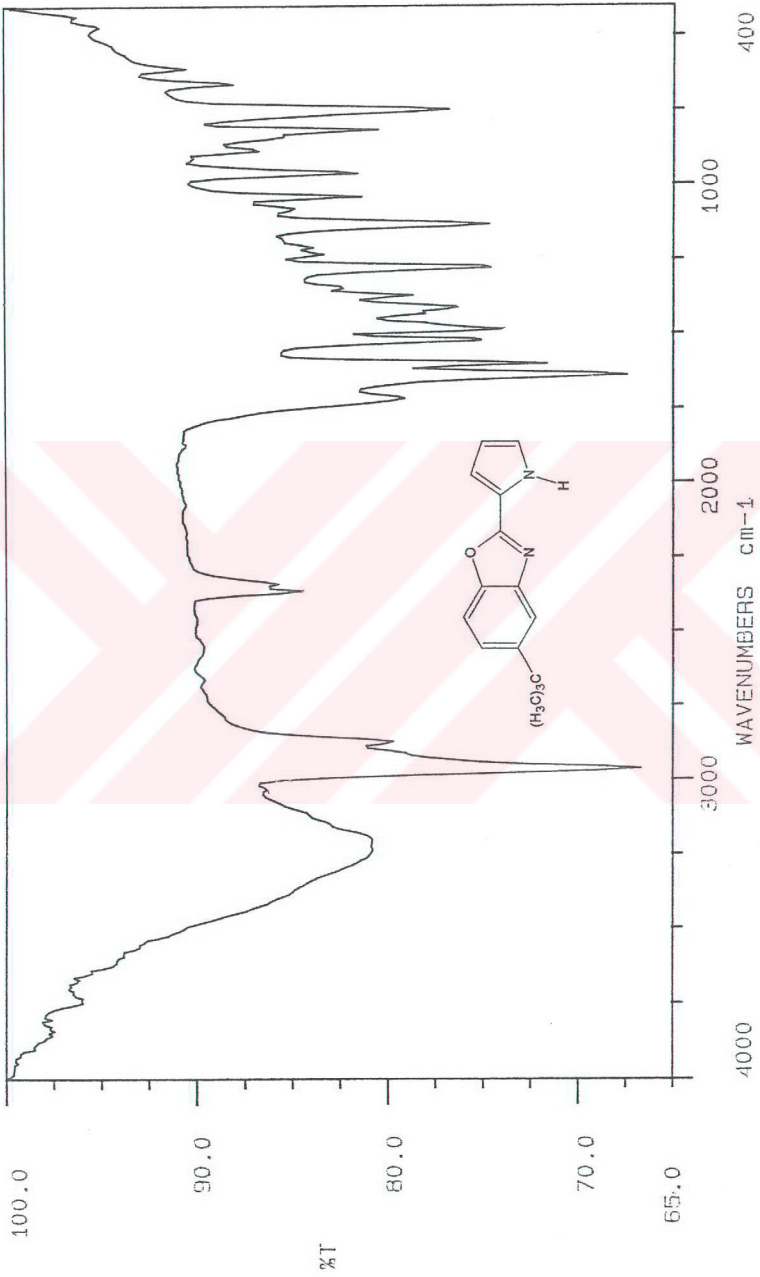
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  1.39 (s,  $3 \times CH_3$ , 9H), 6.36 – 7.68 (m, **aromatik C-H**, 6H), 10.53 (yaygın s, **pirrol N-H**, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  32.73 ( $3 \times CH_3$ ), 35.86 (ters-butil kuarterner karbonu), 110.34 – 148.99 (halka karbonları), 149.10 (**aromatik C-O**), 159.20 (imin karbonu) ppm.

**MS: m/z** : 241(M+1), 240(M<sup>+</sup>), 239(M-1), 225, 212, 183, 132, 92, 66.

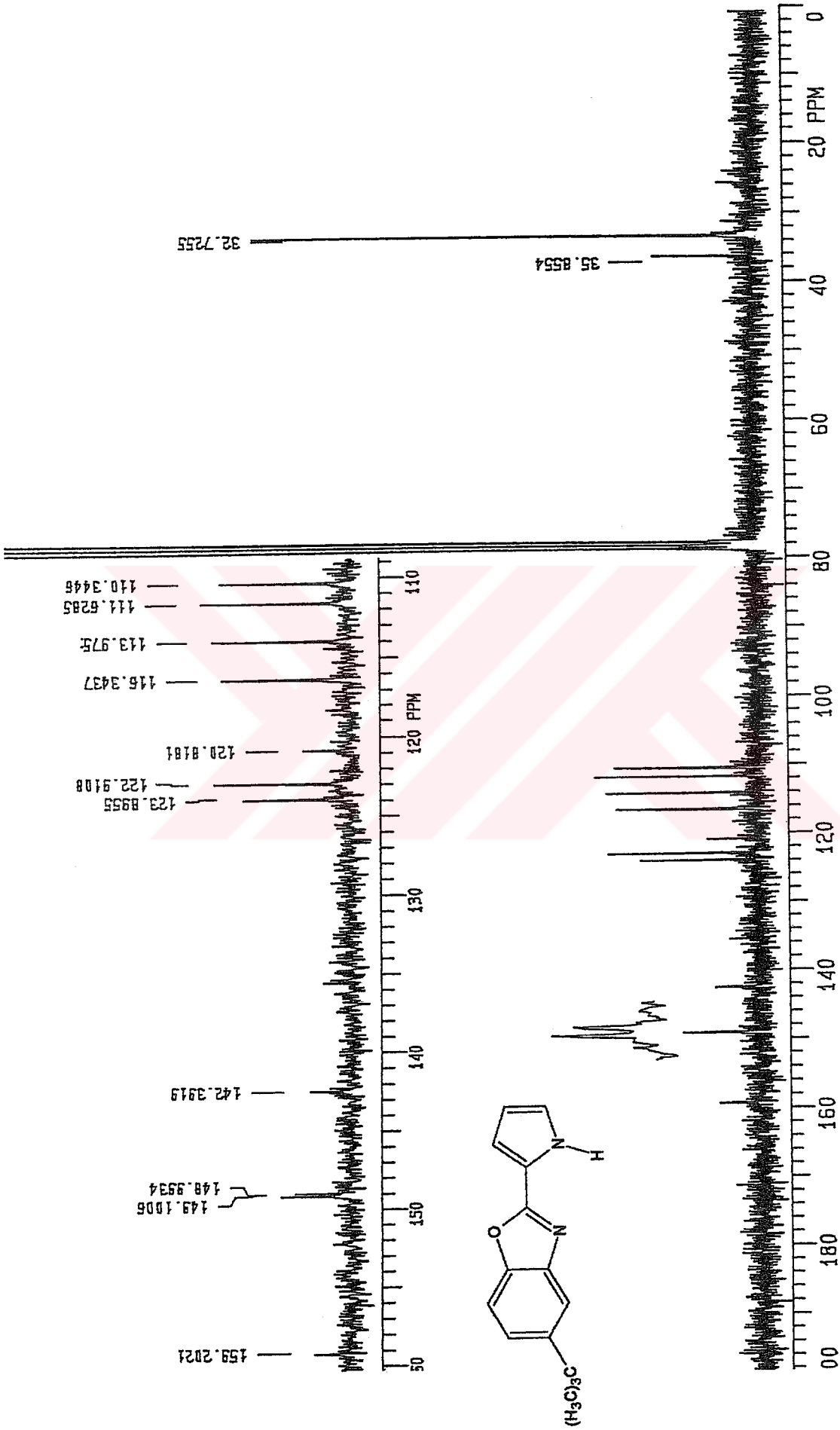


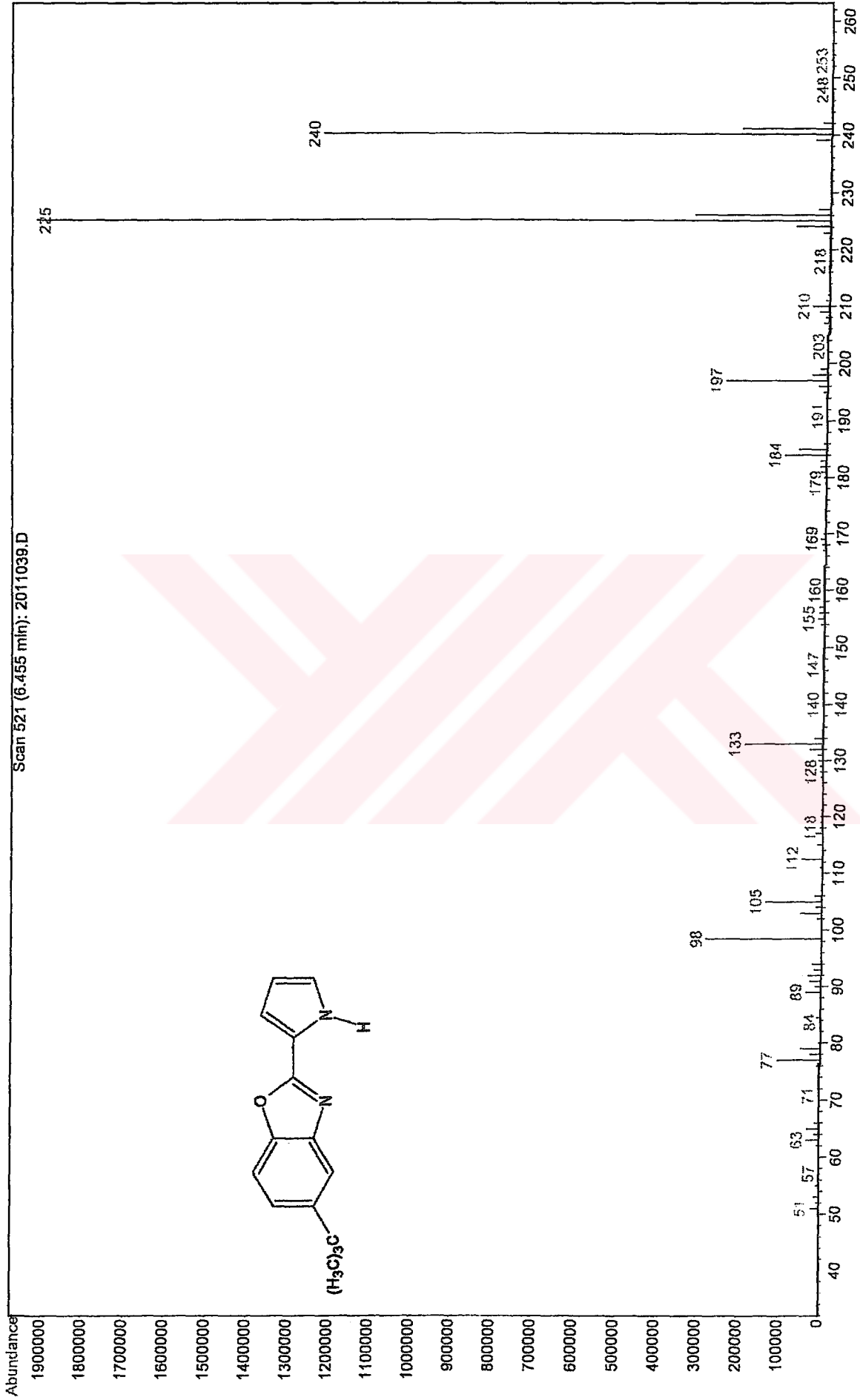
Şekil 7.45 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



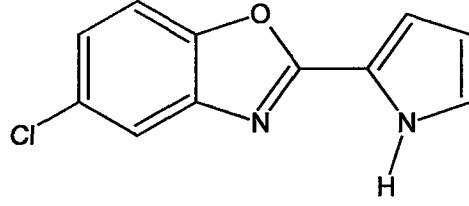
Şekil 7.46 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.47 Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.48 Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.49 Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.3.4 5-Kloro-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 9)**  
**1H-2-(5-Kloro-1,3-benzoksazol-2-il)pirrol**



0.101 g (0.46 mmol) Bileşik 4 ile 0.246 g (0.92 mmol)  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  arasındaki reaksiyondan 5 saat kaynatılarak elde edildi.

0.066 g (% 66) Kahverengi küçük kristaller (etanol/su).

Erime noktası : 127 °C

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : çözünür

Toluen : çözünür

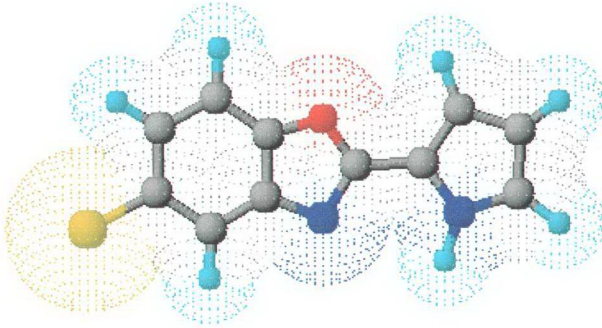
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür



Şekil 7.50 Bileşik 9'un moleküler modeli

#### 7.3.4.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{11}H_7ClN_2O$  (218.642)

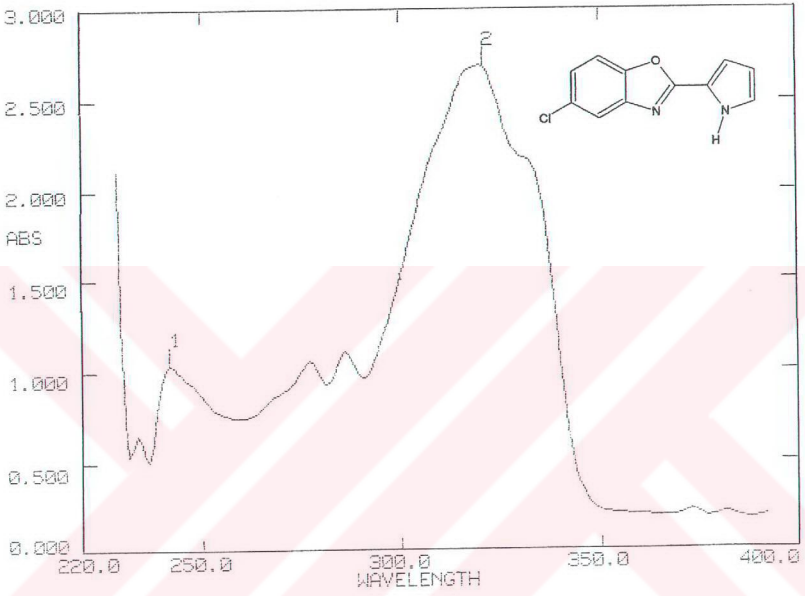
**UV ( $CHCl_3$ )** :  $\lambda_{max}$  242.0, 321.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3208 (pirrol, N-H gerilimi), 3029 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1625 (pirrol, N-H bozunması), 1574, 1523 ve 1446 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C-N gerilimleri), 1242, 1140 ve 1080 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri), 770 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

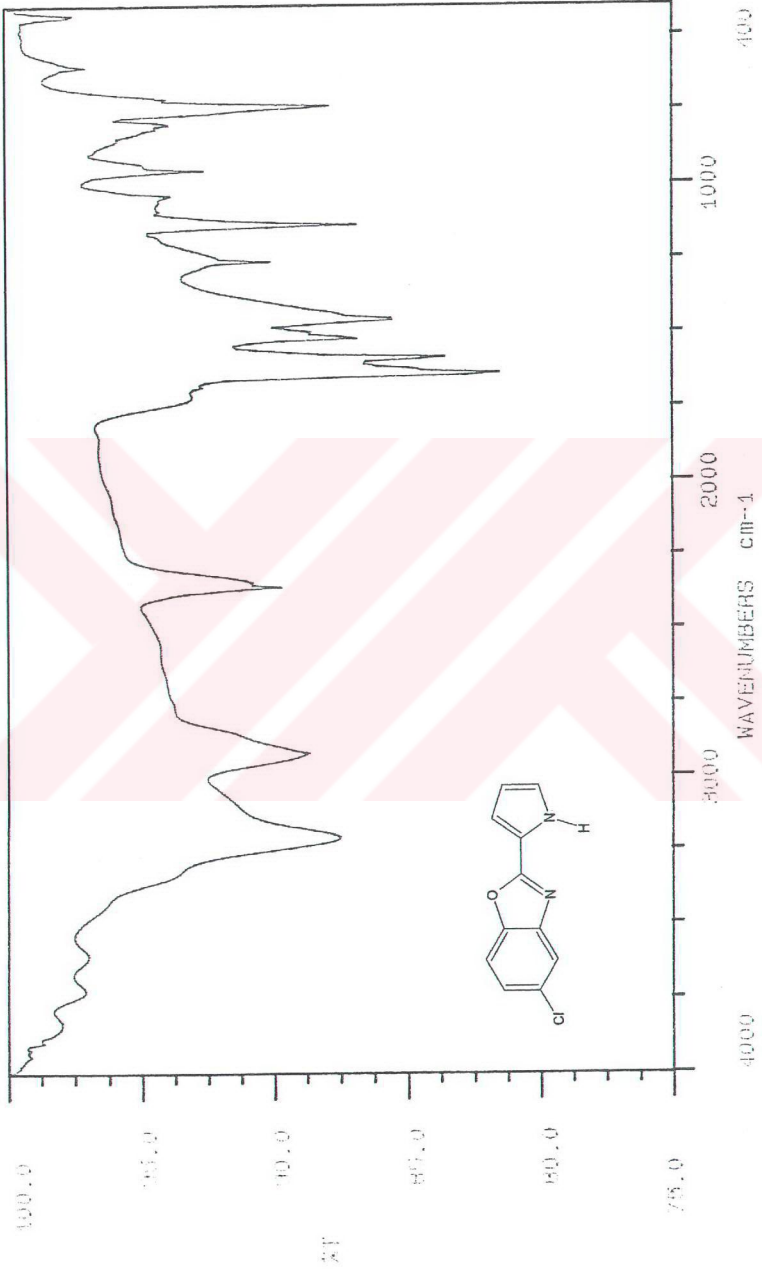
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  6.19 – 7.57 (m, **aromatik C-H**, 6H), 10.20 (yaygın s, **pirrol N-H**, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )** :  $\delta$  110.34 – 142.94 (halka karbonları), 148.71 (**aromatik C-O**), 159.37 (imin karbonu) ppm.

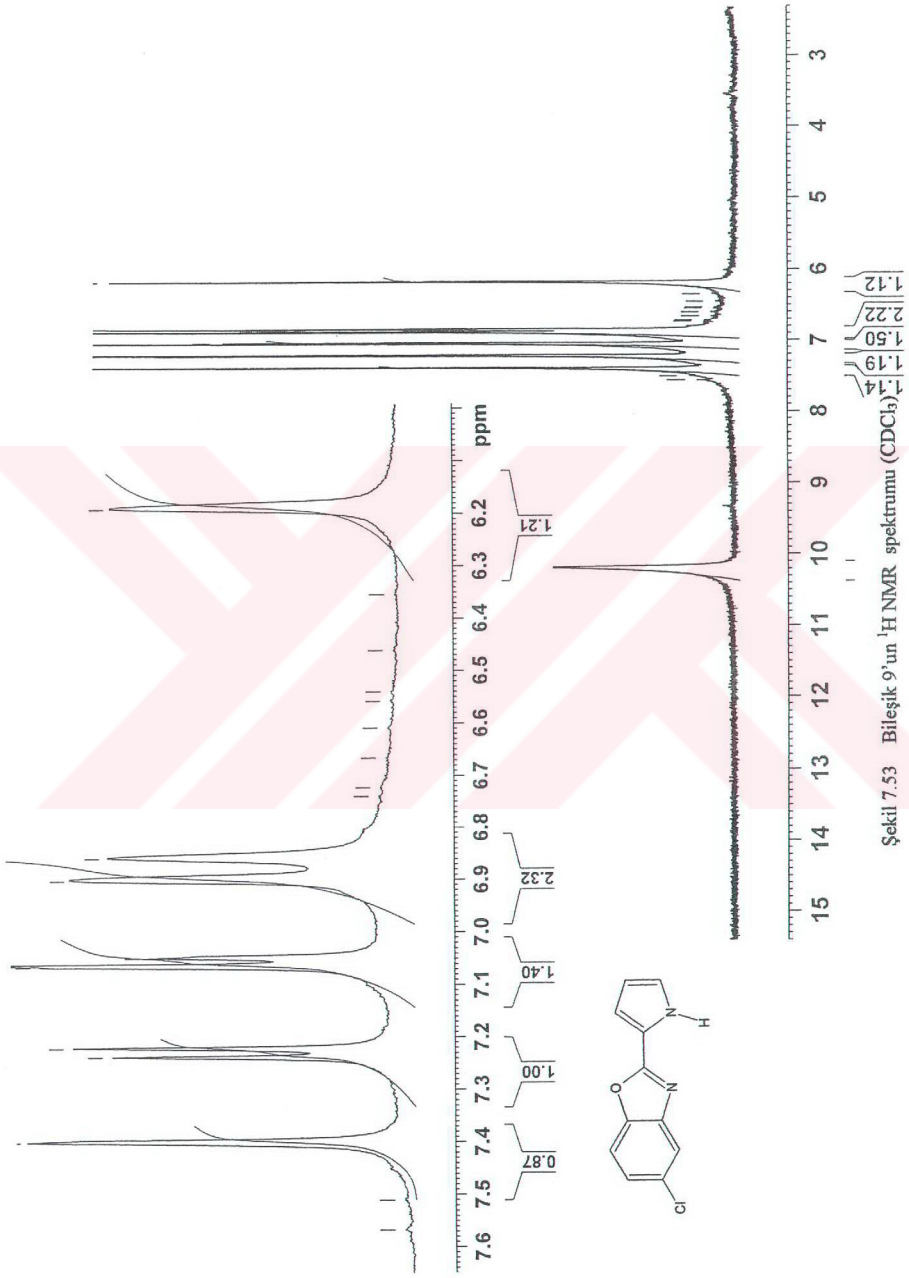
**MS: m/z** : 220 (M+2), 219(M+1), 218(M<sup>+</sup>), 199(M-1), 191, 183, 152, 126, 92, 66.



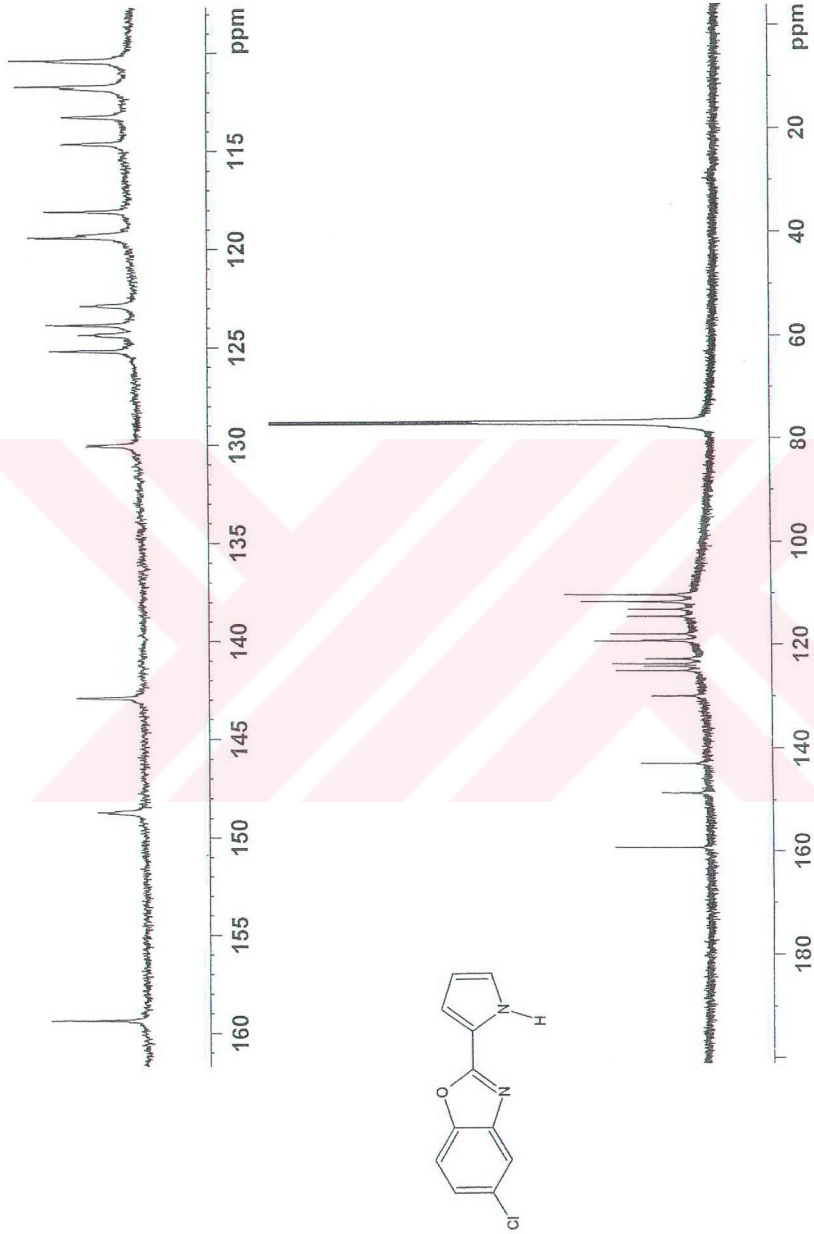
Şekil 7.51 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



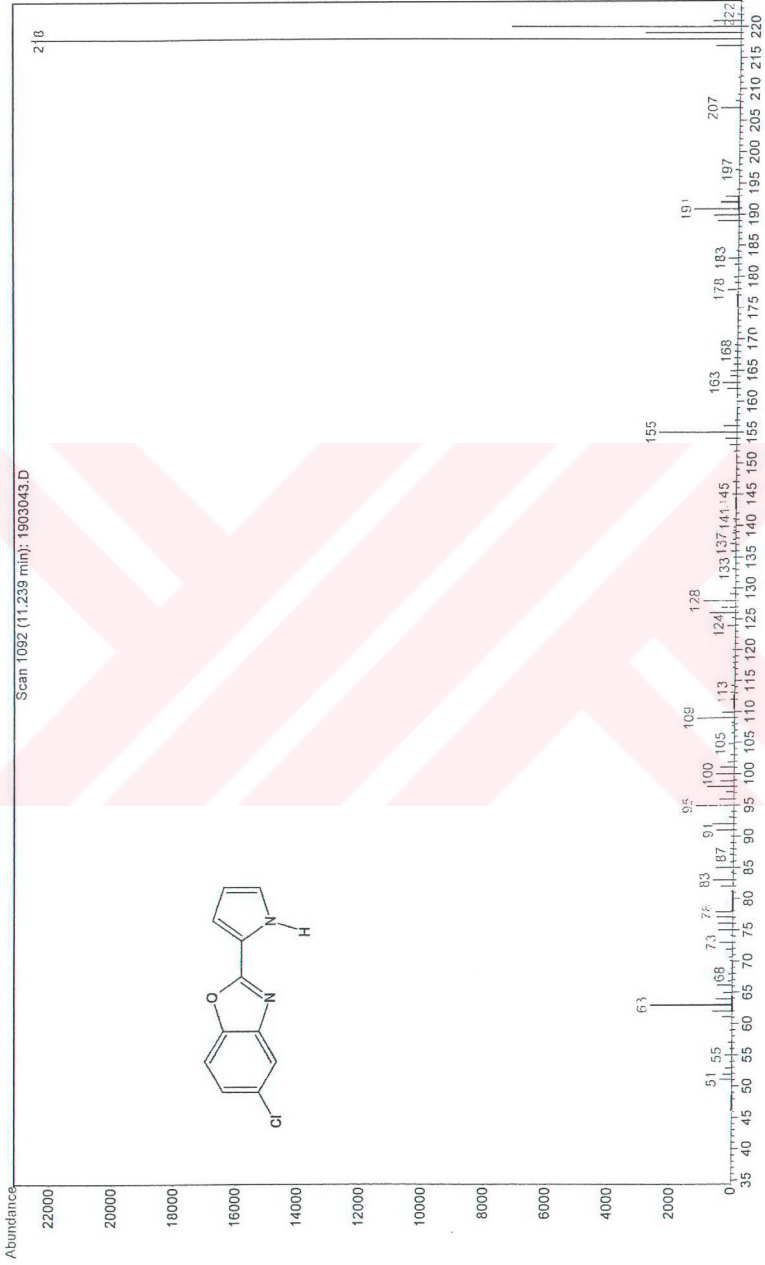
Şekil 7.52 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)



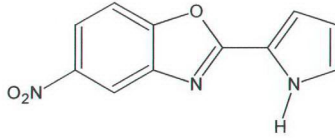
Şekil 7.53 Bileşik 9'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 7.54 Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.55 Bileşik 9'un MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**7.3.5 5-Nitro-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (Bileşik 10)**  
**1H-2-(5-Nitro-1,3-benzoksazol-2-il)pirrol**

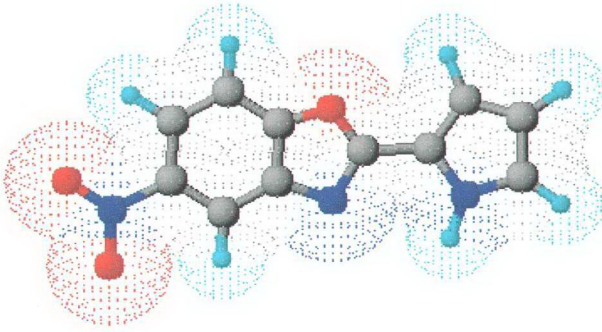


0.100 g (0.43 mmol) Bileşik 5 ile 0.232 g (0.86 mmol)  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  arasındaki reaksiyondan 5 saat kaynatılarak elde edildi.

0.032 g (% 32) Koyu kahverengi küçük kristaller (n-hekzan / etil asetat).

Erime noktası : 230 °C

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : sıcakta çok az çözünür  
n-Hekzan : sıcakta çok az çözünür  
Karbon tetraklorür : sıcakta çok az çözünür  
Toluen : sıcakta az çözünür  
Metilen klorür : sıcakta az çözünür  
Kloroform : sıcakta az çözünür  
Dietil eter : sıcakta çözünür  
Aseton : sıcakta çözünür  
Etil alkol : sıcakta çözünür  
Tetrahirofuran : çözünür  
Dimetilsülfoksit : çözünür



Şekil 7.56 Bileşik 10'un moleküler modeli

### 7.3.5.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{11}H_7N_3O_3$  (229.195)

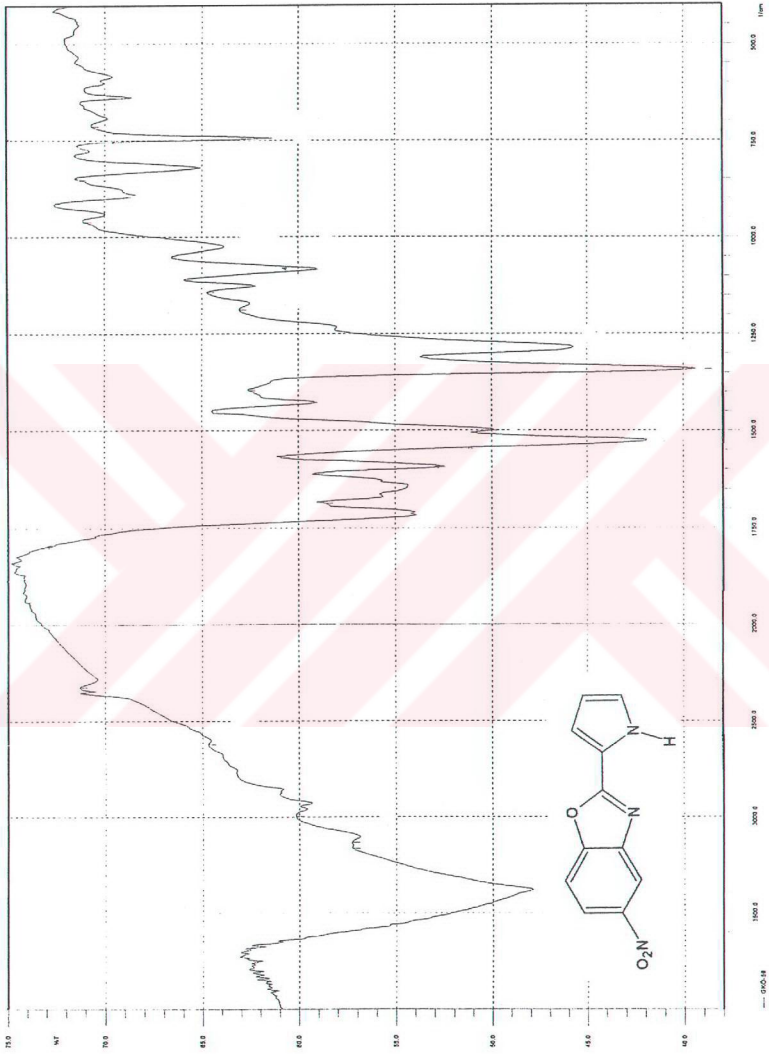
**UV (EtOH)** :  $\lambda_{max}$  259.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3200 (pirrol, N-H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1625 (pirrol, N-H bozunması), 1523 ve 1427 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C-N gerilimleri), 1497 (nitro, asimetric N=O gerilimi), 1344 (nitro, simetric N=O gerilimi), 1172 ve 1080 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri), 821 ve 744 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

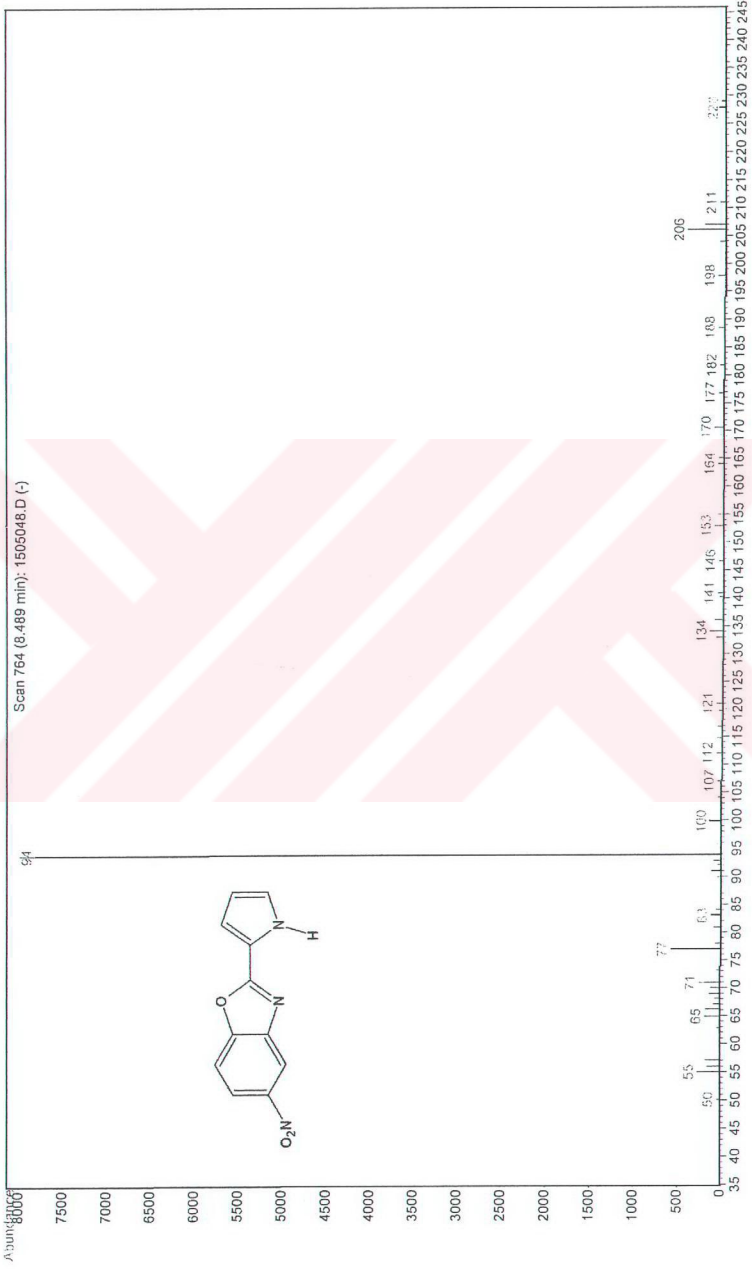
**MS: m/z** : 228 (M-1), 163, 137, 92, 66.



Şekil 7.57 Bileşik 10'un UV spektrumu (EtOH)



Şekil 7.58 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr)

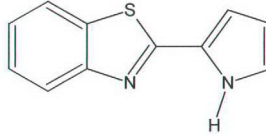


Şekil 7.59 Bileşik 10'un MS spektrumu (Aseton)

## 7.4 Heteril-substitue Benzotiyazol Sentezi

### 7.4.1 2-(1*H*-Pirrol-2-il)-1,3-benzotiyazol (Bileşik 11)

#### 1*H*-2-(1,3-Benzotiyazol-2-il)pirrol

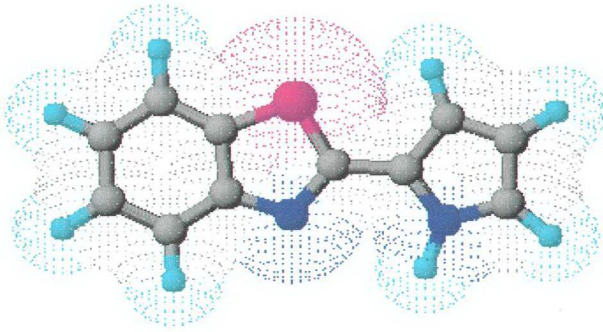


Bir balon içinde bulunan 0.080 g (0.84 mmol) pirrol-2-karboksaldehidin susuz etil alkoldeki çözeltilisine, 0.105 g (0.84 mmol) 2-aminotiyofenolün susuz etil alkoldeki çözeltilisi katılarak karışım  $\text{CaCl}_2$  tüpü takılmış bir geri soğutucu altında su banyosu üzerinde kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı renkte olan reaksiyon karışımı 2 saat içerisinde sarı renge dönüştü. Karışım, belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak 4 saat kaynatıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli yağimsı ham ürüne 5 mL etanol ilave edildi ve çalkalandıktan sonra çöken kristaller süzülerek soğuk etil alkolle yıkandı.

0.104 g (% 62) Turuncu tabaka kristaller (etanol/su).

Erime noktası : 155 °C (lit: 158 – 160 °C; Papadopoulos ve George, 1977).

Çözünürlüğü : Benzen : çözüdür  
 Dietil eter : çözüdür  
 Etil alkol : çözüdür  
 Aseton : çözüdür  
 Metil alkol : çözüdür



Şekil 7.62 Bileşik 11'in moleküler modeli

#### 7.4.1.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{11}H_8N_2S$  (200.261)

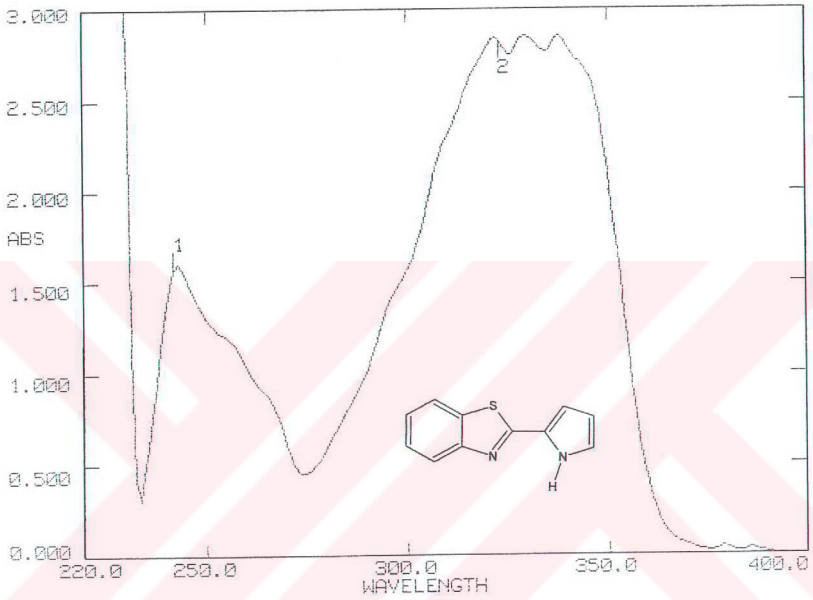
**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  242.0, 323.0 nm.

**FTIR (KBr)** : 3131 (pirrol, N–H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1600 (pirrol, N–H bozunması), 1574, 1472, 1421 ve 1395 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C–N gerilimleri), 1242, 1140 ve 1012 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 834 ve 731 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

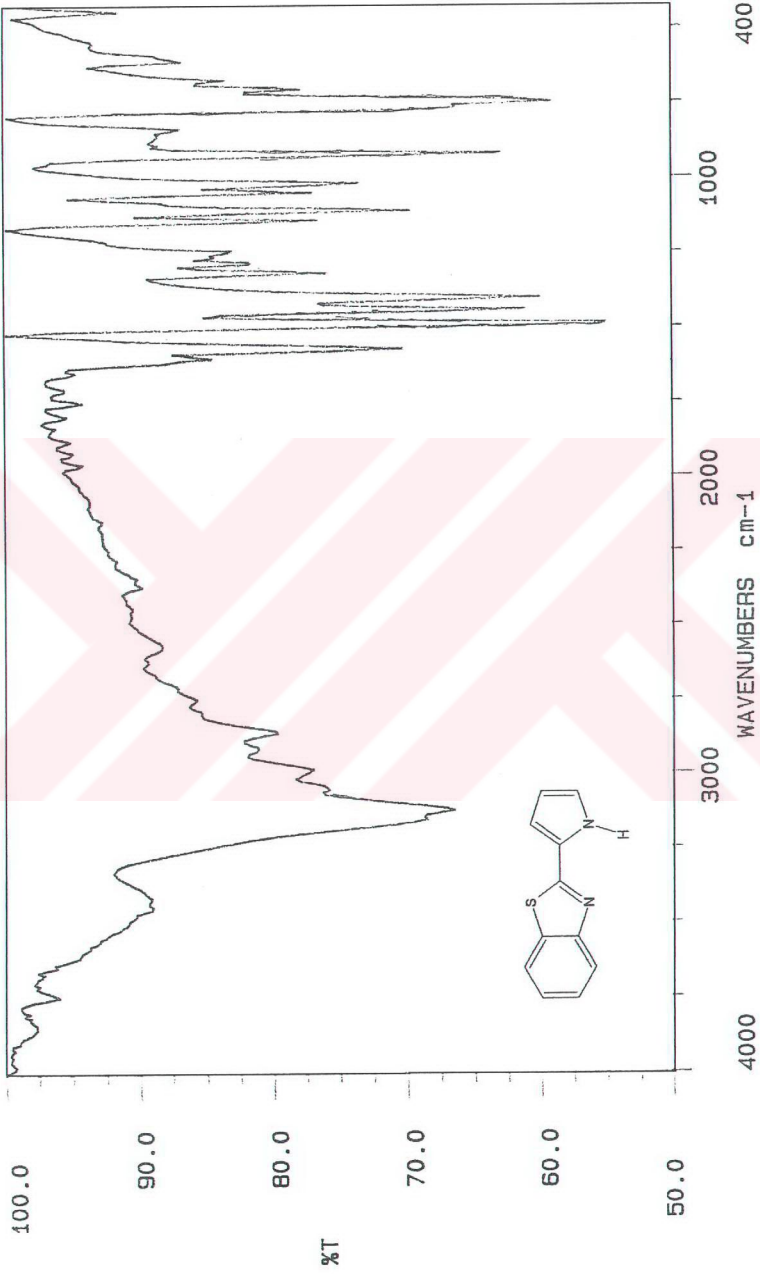
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  6.32 – 7.91 (m, aromatik C–H, 7H), 9.94 (yaygın s, pirrol N–H, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  110.95 – 134.20 (halka karbonları), 153.73 (aromatik C–S), 160.41 (imin karbonu) ppm.

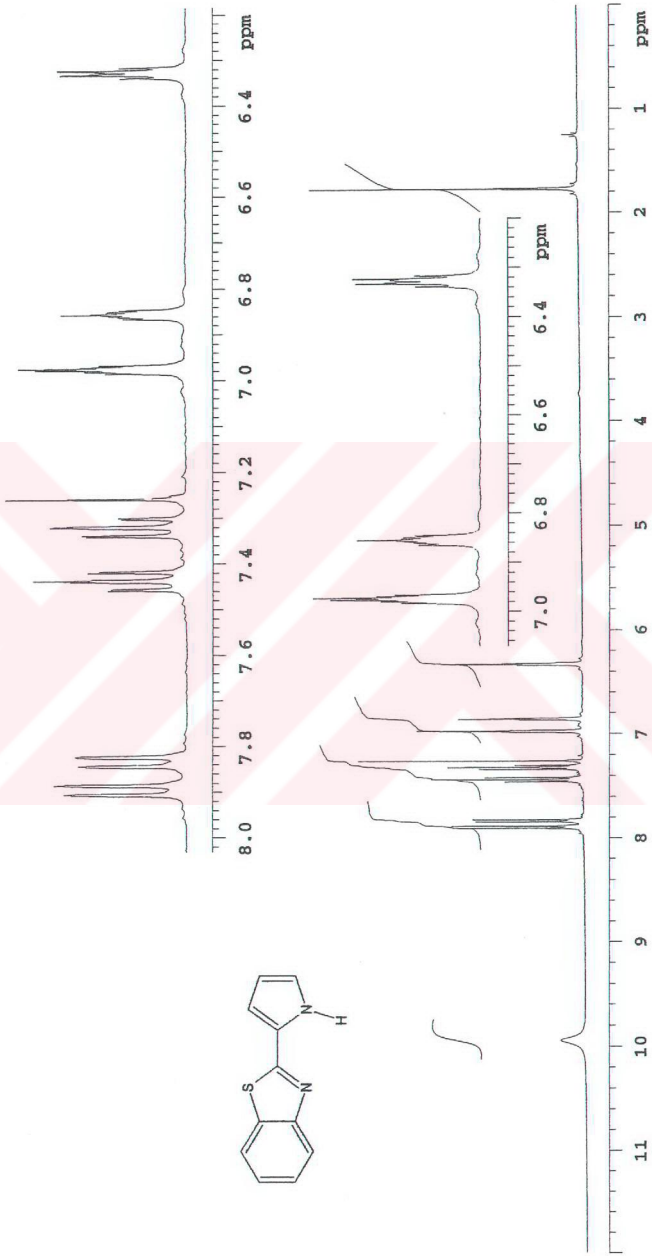
**MS: m/z** : 202 (M+2), 201(M+1), 200(M<sup>+</sup>), 199(M–1), 173, 134, 108, 92, 66.

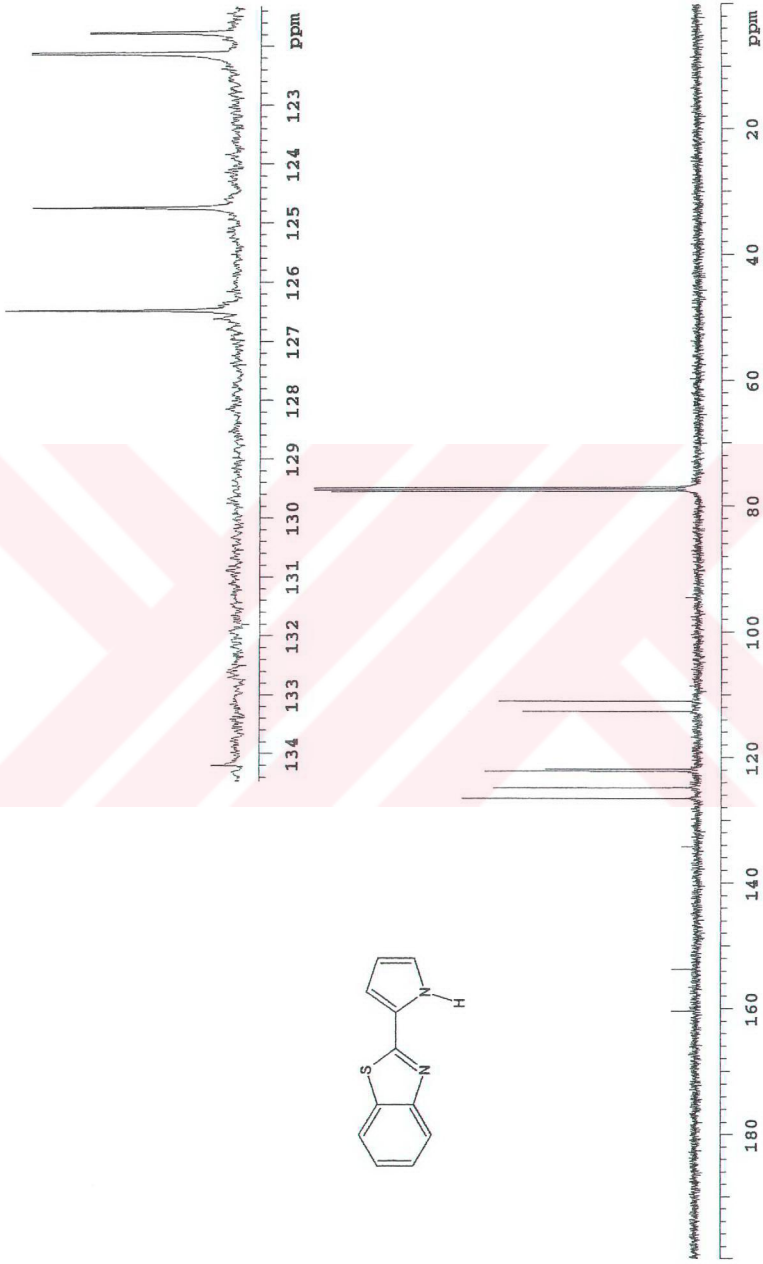


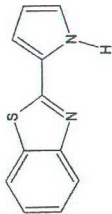
Şekil 7.61 Bileşik 11'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



Şekil 7.62 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 7.63 Bileşik 11'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 7.64 Bileşik 11'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 7.65 Bileşik 11'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

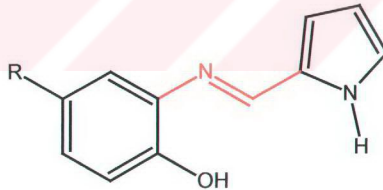
## 8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Heterohalkalılar ve türevleri, biyolojik etkileri nedeniyle oldukça önemli bileşiklerdir. Nitekim, halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi atomlarını içeren heterohalkalı bileşikler hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Genellikle heterohalkalı bileşikler, düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler çiklizasyon reaksiyonları yoluyla meydana gelmektedir.

Bu çalışmada biyolojik aktiviteye gösterebileceğini umduğumuz pirrolil grubunu içeren benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Tez çalışması başlıca iki aşama halinde gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada; pirrol-2-karboksaldehid sırasıyla 2-aminofenol, 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-*ters*-butilfenol, 2-amino-4-klorofenol ve 2-amino-4-nitrofenol ile kondenzasyona uğratarak aril halkasının orto-konumunda -OH grubunu içeren Het-CH=N-Ar yapısında 5 adet metilidenanilin bileşiği sentezlenmiştir. Schiff bazları olarak da adlandırılan bu tür bileşiklerin, özellikle farmasötik kimyasal maddelerin, böcek öldürücülerinin ve bazı plastik maddelerin hazırlanmasında ara maddeler olarak kullanıldığı kaynaklardan bilinmektedir:

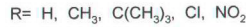
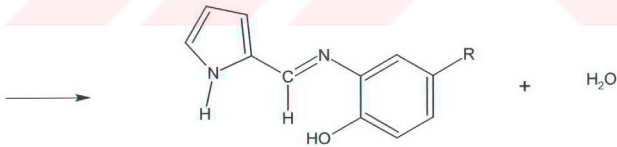
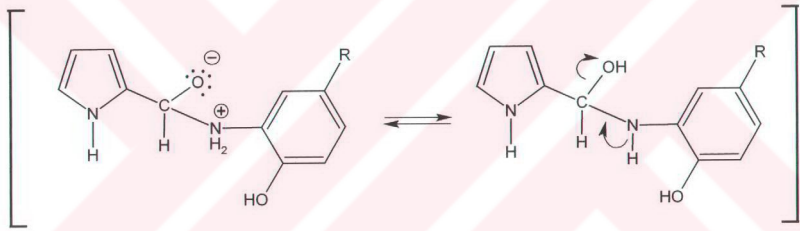
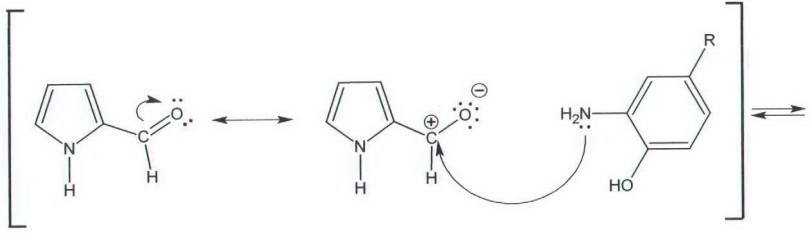


R: H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

( 1, 2, 3, 4, 5 )

Pirrol-2-karboksaldehidin substrat görevini üstlendiği bu metilidenanilinlerin sentezinde reaktif olarak kullanılan aromatik aminlerin nukleofilik gücü, içerdikleri substituentin mezomerik, nukleofilik ve indüktif etkilerinden ötürü oldukça fazladır. Bu nedenle kondenzasyon reaksiyonlarında, substratın etkinliğini artırmak için asid kullanılmasına gerek duyulmamıştır. Nitekim, aldehidin karbonil grubundaki  $\pi$  elektronlarının mezomerik etkiyle oksijene delokalizasyonu sonucu oluşan pozitif yüklü karbon merkezine, kullanılan aminler

azot atomlarında bulunan ortaklanmamış elektron çiftiyle hücum ederek nükleofilik katılmayı gerçekleştirmekte; ve bunu takiben meydana gelen ara üründen nükleofilik bir ayrılma ile reaksiyon tamamlanmaktadır. Genel bir örnek olarak pirrol-2-karboksaldehid ile 2-aminofenolün bu şekilde oluşturduğu reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmektedir:



(8.1)

Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla yapılan çok sayıda deneme sonucunda, susuz etil alkollü ortamda gerçekleştirilmiş olan kondenzasyon reaksiyonlarından elde edilen ürünlerin verimi % 71 – 89 arasında değişmektedir.

Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen ham ürünlerin yapıları, ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verilerinin kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmesiyle aydınlatılmıştır.

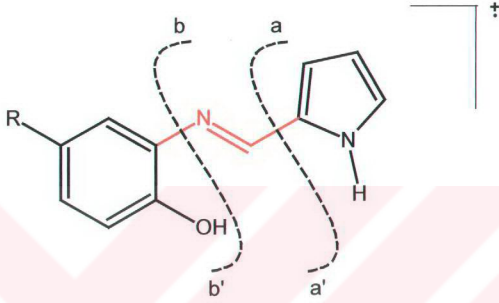
Sentezlenen tüm metilidenanilinlerin infrared spektrumları (sayfa 87, 95, 102, 110 ve 117) incelendiğinde, 1497–1344  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölgede azot içeren heterohalkalı bileşiklere özgü konjuge C=C ve C–N gerilim titreşimleri, 1600  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik halka düzlem içi salınımı ve 3310–3080  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölgede pirrol N–H gerilim piki gözlenmektedir.

Substrat olarak kullanılan pirrol-2-karboksaldehidin IR spektrumunun (sayfa 79) karakteristiği olan 1650  $\text{cm}^{-1}$  civarında kuvvetli bir bant halinde görülen C=O gerilimi titreşimi ile –CHO grubuna ait 2876–2774  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen zayıf C–H geriliminin ve nukleofil olarak kullanılan primer aromatik aminlerin (sayfa 56, 60, 64, 68 ve 72) N–H gerilimlerinden ileri gelen asimetric ve simetric salınım bantlarının ürünlerin infrared spektrumlarında görülmemektedir. Bunların yanı sıra, özellikle tüm ürünlerin spektrumlarında (sayfa 87, 95, 102, 110 ve 117) 3412–3336  $\text{cm}^{-1}$  bölgesindeki fenolik –OH absorpsiyonu ile 1625  $\text{cm}^{-1}$  deki pirrol halkasına özgü N–H bozunma bandının son derece belirgin bir şekilde ortaya çıkması kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Yapı aydınlatılmasının ikinci aşamasında, başlangıç maddeleri ile ürünlerin proton magnetik rezonans spektrumları karşılaştırılmıştır. Aldehidin spektrumunda (sayfa 80) 9.45 ppm'de beliren –CHO grubunun protonuna ait singlet ile primer aminlerin spektrumlarında (sayfa 57, 61, 65, 69 ve 73) 4.37–4.90 ppm arasındaki bölgede gözlenen –NH<sub>2</sub> grubuna ait protonları gösteren yaygın piklere sentezlenen bileşiklerin spektrumlarında (sayfa 88, 96, 103, 111 ve 118) rastlanmamıştır. Buna karşılık fenolik reaktiflerin spektrumlarında 8.02–9.24 ppm bölgesindeki yaygın OH singletlerinin ürünlerin spektrumlarında 8.39–8.85 ppm'de görülmesi ve pirrol-2-karboksaldehidin 11.08 ppm'deki pirrol halkasına ait yaygın N–H singletinin de ürünlerin PMR spektrumlarında sırasıyla 9.30, 9.37, 9.38, 9.35 ve 11.30 ppm'de gözlenmiş olması metilidenanilinlerin yapılarını doğrulayan önemli bir kanıttır. Bunlara ek olarak bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları (sayfa 89, 97, 104 ve 112) ele alındığında, aromatik C–OH karbonlarının kaymaları 147.87–149.00 ppm'de, –CH=N– karbonlarınıninkiler de 150.21–152.45 ppm'de ortaya çıkmakta; homoçiklik ve heteroçiklik halkaların diğer karbonları da 111.83–145.20 ppm arasındaki bölgede gözlenmektedir. Ayrıca, **Bileşik 2**'nin

içerdiği metil karbonuna ait pik 21.69 ppm'de; **Bileşik 3'**deki *ters*-butil grubunun kuarterner karbonu 36.39 ppm'de ve buna bağlı üç tane metil karbonu da 33.60 ppm'de görülmektedir.

Diğer taraftan yapılan MS analizleri sonucunda sağlanan kütle spektrumlarında (sayfa 90, 98, 105, 113 ve 119) görülen  $M^+$  moleküler iyon pikleri bileşiklerin yapılarını doğrulamakta ve aşağıda belirtilen genel fragmentasyon gözlenmektedir:



R: H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

(1,2,3,4,5)

Sentezlenmiş olan beş adet metilidenanilin bileşiklerinden **1**, **2** ve **4** no.lu azometinler her ne kadar daha önce hazırlanmışsa da (Sousa 1993a ve 1993b), kaynaklarda sadece IR ve <sup>1</sup>H-NMR değerleri verilmiştir. Bu nedenle, bileşiklerin sentezi tarafımızdan gerçekleştirilerek yapılarına IR ve <sup>1</sup>H-NMR değerlerinin yanı sıra yapılan <sup>13</sup>C-NMR ve MS analizleriyle kesinlik kazandırılmıştır.

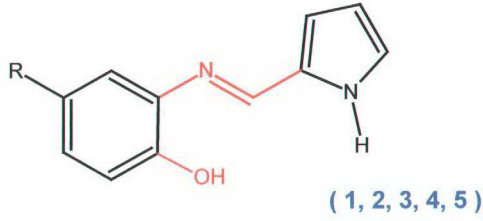
Araştırmanın esasını oluşturan ikinci aşamada ise; birinci bölümde elde edilmiş olan fenolik azometin bileşikleri, mangan triasetat ile oksidatif intramoleküler halka kapanması reaksiyonuna uğratarak 2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol bileşiklerinin sentezlenmesi başarılmıştır.

Oksidatif serbest-radikal halkalanmalarında Mn(III)'ün kullanılması, ilk olarak Corey, Fristad ve Snider'in çalışma grupları tarafından başlatılmış ve daha sonra Snider bu konuda oldukça yoğun araştırmalar yapmıştır. Nitekim, 1984'te Corey ve Kang  $\beta$ -keto asidlerle, 1985'te ise Snider  $\beta$ -keto esterlerle ve Fristad'ta malonik ve siyanoasetik asidlerle ilk çalışmalarını gerçekleştirmiştir.

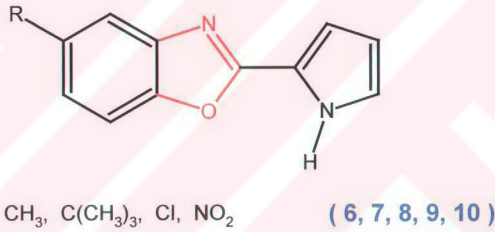
Halkalanma reaksiyonlarının yanı sıra, intermoleküler katılmaların da oluşturulduğu bir çok çalışmada Mn(III)'ten başka Mn(III)/Cu(II), Ce(IV), Fe(III), V(V), ve Cu(II)'de kullanılmıştır.

Çeşitli türde yükseltgenme reaksiyonlarında yaygın bir şekilde kullanılmakta olan Mn(OAc)<sub>3</sub>.2H<sub>2</sub>O piyasada satılmakta, ya da asetik asitli ortamda KMnO<sub>4</sub> ile Mn(OAc)<sub>2</sub>'tan kolaylıkla hazırlanabilmektedir. Susuz Mn(OAc)<sub>3</sub>'ün dihidratına oranla biraz daha reaktif olduğu, örneğin bununla yapılan reaksiyonlarda reaksiyon zamanının biraz daha kısa olduğu ama verim üzerinde fazla belirgin bir etkisinin olmadığı kaynaklarda belirtilmektedir. Çözücü olarak AcOH, DMSO, EtOH, MeOH, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ile CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>K veya CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na, CH<sub>3</sub>CN ve dioksan kullanılmış olup yapılan çalışmalarda çoğunlukla CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H tercih edilmiştir. Bahsedilen tüm bu reaksiyonlarda, genellikle intermoleküler halkalanmalar gerçekleştirilmiştir, intramoleküler halkalanma reaksiyonlarının örneklerine çok daha az rastlanmaktadır. Nitekim, Varma ve Kumar 1998'de, aynı yöntemlerden yararlanarak Schiff bazlarından bazı yeni 2-aril substitue benzoksazollerini sentezlemişlerdir.

Yaptığımız bu çalışmada mangan triasetat ile gerçekleştirilen halkalanma reaksiyonları **Bileşik 1**, **Bileşik 2**, **Bileşik 4** ve **Bileşik 5** için asetonitrilli ortamda gerçekleştirilmiş, **Bileşik 3** için ise çözücü olarak toluen kullanılmış ve ürünler oldukça iyi bir verimle elde edilmiştir:



$Mn(OAc)_3$



R: H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

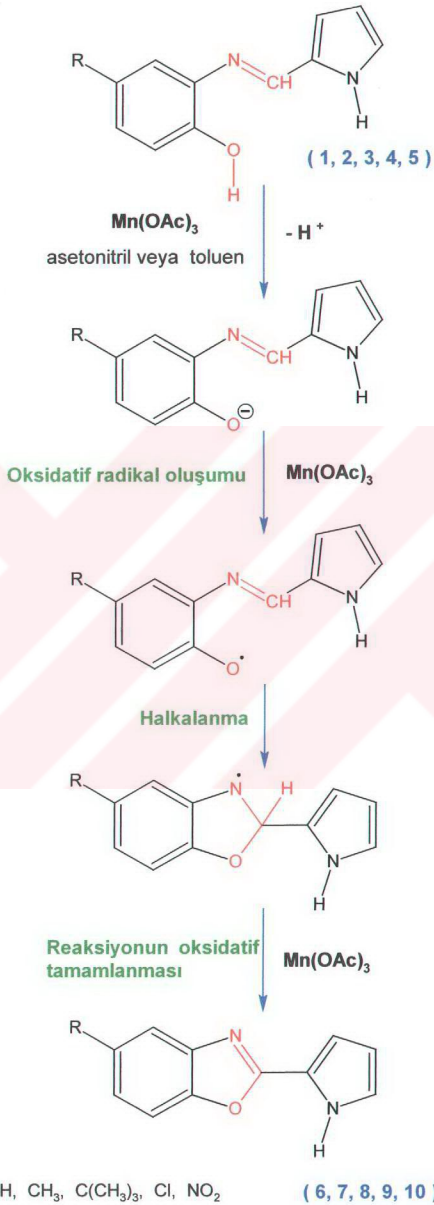
(8.2)

Sentezlenen bu bileşiklerde iki heteroçiklik halka sistemi mevcuttur. Bunlar beş üyeli bir azol (oksazol ve tiyazol) ile pirrol sistemleridir ve birbirlerine basit bir C-C bağıyla bağlanarak yeni bir sistem oluşturmuşlardır.

Açıklık bir radikalın oksidatif oluşumu, radikalın meydana geldiği yapıdan bir hidrojen atomunun kaybıyla oluşan anyonun bir tek-elektron yükseltgeyicisi ile radikali meydana getirmek üzere yükseltgenmesi şeklinde ilerlemektedir. Başlangıç maddesinin basit ve kolay hazırlanabilir olması bu yöntemin avantajıdır. Buna karşılık, oluşan halkalanma ürününün daha ileri bir deprotonasyona ve yükseltgenmeye de uğrayabileceği potansiyel bir dezavantaj olarak düşünülebilir.

Bu oksazol sistemlerinin oluşumunu mekanistik açıdan düşünecek olursak iki olasılık ortaya çıkmaktadır. Oksidatif serbest-radikal halkalanması reaksiyonlarında, aşağıda gösterildiği gibi, ya reaksiyonun başında oksidatif olarak bir oksijen radikalinin oluştuğu ve daha sonra çiklik bir radikalın meydana geldiği (Şekil 8.3) ya da reaksiyonun sonuna doğru yani halkalanmayı takiben çiklik bir radikalın oksidatif olarak oluştuğu (Şekil 8.4) düşünülmektedir:







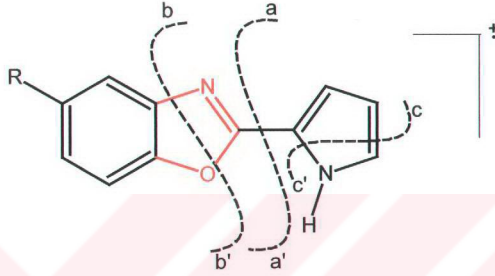
Asetonitril veya toluenli ortamda gerçekleştirilen bu intramoleküler oksidatif halkalanma reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz 5 tane benzoksazol bileşiminin (6–11) yapıları ultraviyole, infrared,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir (Porter ve Baldas, 1971; Parikh, 1974; Colthup vd., 1975; Dyke vd., 1978; Pavia, vd., 1979; Mc Lafferty, 1980; Silverstein vd., 1981; Balcı, 1986; Kemp, 1986; Erdik, 1993).

Bileşiklerin infrared spektrumlarına (sayfa 124, 131, 138, 145 ve 152) bakıldığında, aromatik =C–H gerilimi, substitue halka düzlem içi ve dışı =C–H eğilim salınımları ve pirrol halkasına özgü N–H bozunma bandı ile 3131–3204  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölgede N–H gerilimi görülmektedir. Ama bunlardan daha da önemlisi, çalışmanın bundan önceki bölümünde elde edilmiş olan fenolik azometin bileşiklerinin infrared spektrumlarında 3412–3336  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölgede beliren serbest O–H gerilimine ait absorpsiyon bandlarına, ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini belirlemektedir.

**Bileşik 6**, **Bileşik 7**, **Bileşik 8** ve **Bileşik 9**'un  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-D de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. PMR spektrumlarının (sayfa 125, 132, 139 ve 146 ) genel olarak incelendiğinde, bileşiklerin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları 6.15 ile 7.70 ppm bölgesinde çoklu pikler halinde görülmekte ve pirrol halkasına ait N–H singletleri de sırasıyla 10.45, 11.02, 10.53 ve 10.20 ppm'de gözlenmektedir. Ayrıca, **7** no.lu bileşiğin yapısındaki Ar–CH<sub>3</sub> grubuna ait ve integrasyonu üç hidrojene karşı gelen singletin 2.46 ppm'de, **Bileşik 9**'daki Ar-*ters*-butil sistemine ait ve integrasyonu dokuz hidrojene karşı gelen singletin ise 1.39 ppm'de ortaya çıkması önerilen yapıları doğrulamaktadır. Bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (sayfa 126, 133, 140 ve 147) incelendiğinde, imin karbonlarının kaymaları 159 ppm civarında, aromatik C–O karbonlarınınkiler de 148.57–151.11 ppm'de ortaya çıkmaktadır. Ayrıca **Bileşik 7**'nin içerdiği metil karbonuna ait pik yukarı alanda yani 21.75 ppm'de; **Bileşik 8**'deki *ters*-butil kuvarterner karbonu 35.86 ppm'de ve üç tane metil karbonu da 32.73 ppm'de görülmektedir.

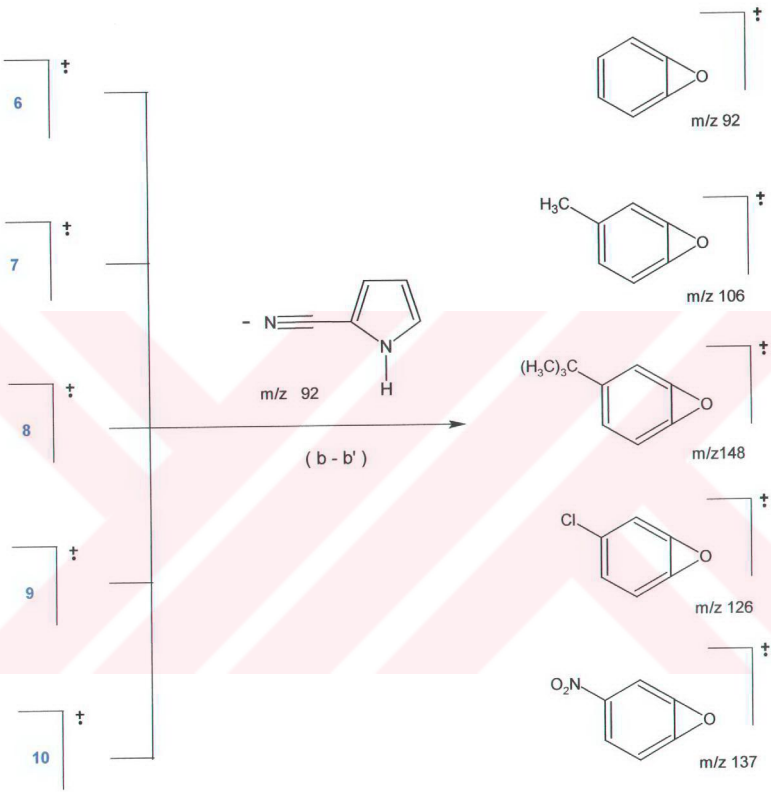
Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Bileşik 6–11'in MS spektrumları (sayfa 127, 134, 141, 148 ve 153) bakıldığında, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla

184, 198, 240, 218, 229 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküller pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen aşağıdaki genel fragmantasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır (Porter and Baldas, 1971; Parikh, 1974; Dyke vd., 1978; Mc Lafferty, 1980; Erdik, 1993):

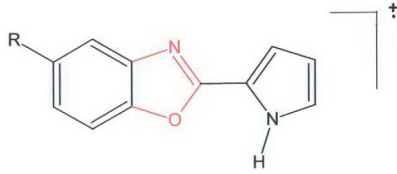


R: H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

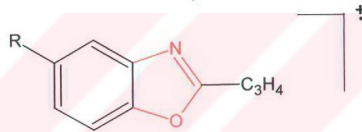
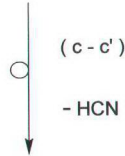
( 6 , 7 , 8 , 9 , 10 )







R : H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>



( 6 ) m/z 157

( 9 ) m/z 191

( 7 ) m/z 171

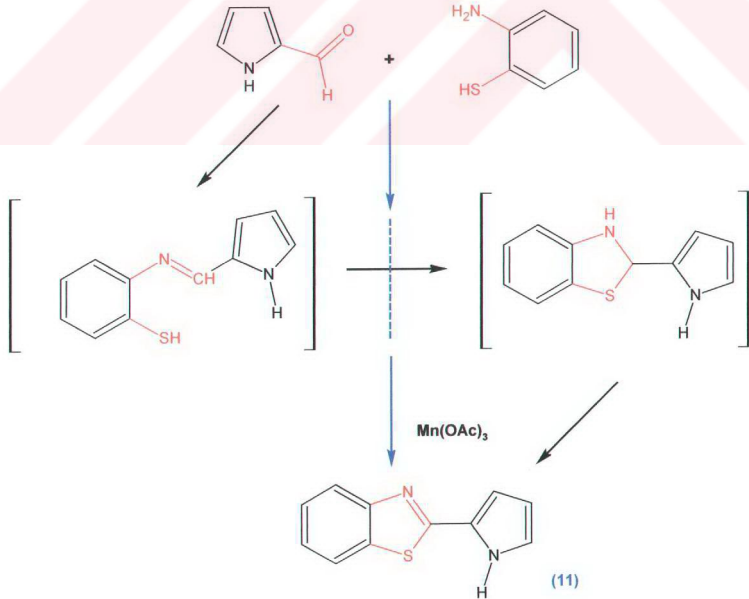
( 10 ) m/z 202

( 8 ) m/z 213

Koyu kahverengi küçük kristaller halinde olan **Bileşik 10**'un olağan organik çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça az olduğu için halka kapanması reaksiyonu sonucunda oluşan manganlı yan üründen kurtarılmaya zorluklarıyla karşılaşmıştır. Bu yüzden, bileşiğin proton NMR ve MS spektrumları yeterli derece saflaştırılamamış bir örnek üzerinden alınmıştır. Yapıyı aydınlatacak olan NMR spektrumundaki pikler ile MS spektrumu, diğer bileşiklerin spektrumlarına oranla daha zayıf olmakla birlikte gözlenebilmektedir. Bu nedenle, bileşiğin tamamıyla saf halde elde edilebilmesi için yapılan deneysel çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Oksidatif halka kapanması reaksiyonlarından yararlanarak elde etmeği amaçladığımız bu benzotiyazol bileşiğinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan metilidenanilini hazırlayabilmek için, pirrol-2-karboksaldehid *o*-aminotiyofenol ile reaksiyona sokulmuş ve çözücü değişikliği, reaksiyon süresinin değiştirilmesi gibi farklı koşullarda çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen, amaçlanan Schiff bazı elde edilememiştir. Buna karşılık, intermoleküler bir halka kapanması meydana gelerek sentezlenmesi hedeflenen benzotiyazol bileşiği tek basamakta oluşmuştur.

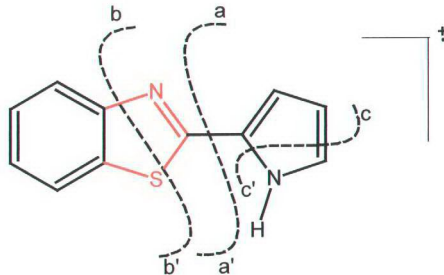
Reaksiyonların tümü TLC kontrolü ile yürütülmüş, beklenen tek bir ürün yerine iki ürünün meydana geldiği gözlenmiştir. Bu maddeleri birbirinden izole edebilmek ve yapılarını belirleyebilmek için; ham ürüne fraksiyonlu kristalizasyon ve kolon kromatografi yöntemleri uygulanmışsa da her seferinde miktarı daha az olan maddenin kaybolduğu ve sonuçta tek bir ürünün oluştuğu belirlenmiştir. Bu durum büyük bir olasılıkla, başlangıçta meydana gelen imin bileşiğinin oldukça önemli bir kısmının, ya reaksiyon sırasında ya da saflaştırma esnasında hava oksijeninin etkisiyle bir dihidro bileşiği olan benzotiyazolin araürünü üzerinden benzotiyazole dönüşmesinden kaynaklanmakta ve bu nedenle metilidenanilinler izole edilememektedir:



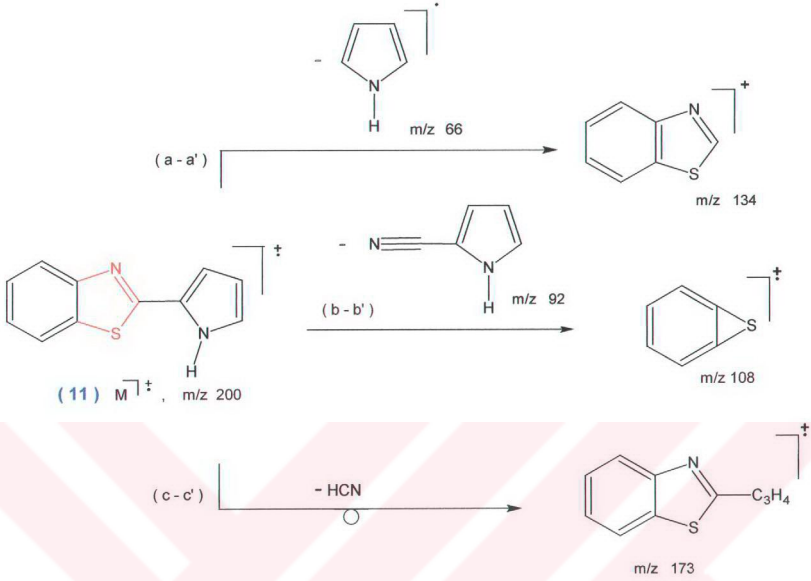
Reaksiyonda reaktif olarak kullanılmış olan 2-aminotiyofenol'un IR spektrumunda (sayfa 75) 3463 ve 3361  $\text{cm}^{-1}$  de beliren asimetrik ve simetrik N-H gerilimleri ile özellikle tiyofenoller için karakteristik olan ve 2544  $\text{cm}^{-1}$  de ortaya çıkan Ar-S-H geriliminin yanı sıra pirrol-2-karboksaldehid'in infrared spektrumlarında 2876–2774  $\text{cm}^{-1}$  deki aldehid C-H gerilimleri ile 1651  $\text{cm}^{-1}$  civarında keskin bir bant halinde görülen C=O geriliminin ürünün spektrumunda (sayfa 157) gözlenmemiş olması intermoleküler çiklizasyon reaksiyonunun gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir. Aksi halde, halkalanma olmayıp sadece kondenzasyon tamamlanmış olsaydı, bu takdirde S-H geriliminin görülmesi gerekcekti.

Elde edilen benzotiyazol  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-D de, çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. PMR spektrumu (sayfa 158) incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları 6.32–7.91 ppm'de çoklu pikler halinde görülmekte ve pirrol halkasına ait N-H singleti de 9.94 ppm'de gözlenmektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna (sayfa 159) bakıldığında, imin karbonunun kayması 160.41 ppm civarında, aromatik C-S karbonununki de 153.73 ppm'de ortaya çıkmaktadır.

Kütle spektral analizinden elde edilen değerler bu bileşiğin yapısını doğrulamakta; spektrumunda (sayfa 160) yer alan 200 moleküler iyon piki bileşiğin molekül ağırlığını belirlemekte ve ayrıca aşağıda açıklanan fragmentasyonlarının benzoksazollerinkine aynı olduğu görülmektedir:



( 11 )



Bütün bu verilerin yanı sıra, sentezlenmiş olan metilidenanilinlerin (**Bilesik 1-5**), benzoksazollerin (**Bilesik 6-10**) ve benzotiyazolun (**Bilesik 11**) kloroformda çözülecek alınan UV spektrumları incelendiğinde,  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerinin kombinasyonu olan bandlar **1-5** için 240–244 nm ile 353–364 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 86, 94, 101, 109 ve 116), **6-10** için 240–242 nm ile 312–321 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 123, 130, 137, 144 ve 151) ve **11** için ise 242 nm ile 323 nm’de (sayfa 156) gözlenilmekte olup bu değerler kaynaklarca da desteklenmektedir (Pavia vd., 1979; Kemp, 1986; Silverstein vd., 1981; Erdik, 1993).

**Sonuç olarak**, yapılan bu tez çalışmasında 5 tane metilidenanilin, 5 tane benzoksazol ve 1 tane benzotiyazol bileşiği sentezlenmiştir. Her ne kadar metilidenanilin bileşiklerinden üç tanesi daha önce yapılmışsa da, yayınlarında spektral ölçümleri eksik verilmiştir. 2-(1H-Pirrol-2-il)-1,3-benzoksazol (**6**) ve 2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-benzotiyazol (**11**) bileşikleri ise Papadopoulos tarafından *N*-(karbetoksi)tiyoamidlerden başlanarak yani farklı bir yöntem kullanılarak yapılmışsa da, sırasıyla % 71’lik ve % 67’lik verimlerle sentezlenmiş olduğu belirtilmiş ve yayında sadece bu bileşiklerin erime noktaları verilmiştir. Bunların haricinde kalan diğer 6 ürün, orijinal yeni bileşiklerdir.

**KAYNAKLAR**

Acros Organics, (2000-2001), "Catalogue of Fine Chemicals", Geel, Belgium.

Balçı, M., (1986), Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul.

Barni, E. and Savarino, P., (1978), "2-(Methypyridyl or Quinoly)Benz-x-azoles", J.Heterocyclic Chem., 14: 937-940.

Barni, E. and Savarino, P., (1979), "2-(Methypyridyl or Quinoly)Benz-x-azoles, Salts and Polymethine Dyes", J.Heterocyclic Chem., 16: 1579-82.

Barni, E., Savarino, P., Marzana, M. and Piva, M., (1983), "2-(4-Alkyamido-2-hydroxyphenyl) Benz-x-azoles as Intermediates for the Synthesis of Dyes", J.Heterocyclic Chem., 20: 1517-21.

Barni, E., Savarino, P., Carpignano, R., Viscardi, G. and Ferrero, G., (1989), "Carbon 13 NMR Spectra of Pyridylbenz-x-azoles", J.Heterocyclic Chem., 26: 387-392.

Bhacca, N. S., Johson, L. F. and Shoolery, J. N., (1962), High Resolution NMR Spectra Catalog, Copyright Varian Associates, U.S.A.

Buxton, S. R. and Roberts, S. M., (1998), Organic Stereochemistry, Longman Group Ltd., Singapore, p.70.

Carpignano, R., Savarino, P., Barni, E. and Viscardi, G., (1984), "Methyl Pyridyl Benz-x-azoles. <sup>1</sup>H NMR Study", J.Heterocyclic Chem., 21: 561-68.

Cohen, V. I. and Pourabass, S., (1977), "Synthesis of Some Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives", J.Heterocyclic Chem., 14: 1321-1323.

Cohen, V. I., (1979), "A new Methods of Synthesis of Some 2-Aryl and 2-Heterocyclic Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole", J.Heterocyclic Chem., 16: 13-16.

Colthup, N. B., Daly, L. H. and Wiberley, S. E., (1975), Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Prees, New York.

Cook, A.G. and Fields, E.K., (1959), J. Org. Chem., 27, 1056.

Dyke, S. F., Floyd, A. J., Sainbury, M. and Theobald, R. S., (1978), Organic Spectroscopy, an Introduction, 2<sup>th</sup> Ed., Longman Group Ltd., London.

Elderfield, R. C., (1957a), "Benzoxazoles and Related Systems", Heterocyclic Compounds, 5: 418-451, John Wiley and Sons Inc., New York.

Elderfield, R. C., (1957b), "Thiazoles and Benzothiazoles", Heterocyclic Compounds, 5: 506-513, John Wiley and Sons Inc., New York.

Erdik, E., (1993), Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara.

- Garin, R., Koprivanac, N., Papic, S., (1990), "Synthesis of Heterocycles from Aromatic Amines with mercury (II) oxid", *J.Heterocyclic Chem.*, 27: 243-247.
- Gershuns, A. L. and Brizitskaya, A. N., (1970), "Synthesis and Study of Some Combined Heterocyclic Systems", *C. A.*, 72: 31672m.
- Goldstein, S. W. and Dambek, P. J., (1990), "A Facile Synthesis of Methyl 2-Substituted-4-benzoxazolecarboxylates", *J.Heterocyclic Chem.*, 27: 335-336.
- Haugwitz, R. D., Angel, R. G., Jacobs, G. A., Maurer, B. V., Narayanan, V. L., Cruthers, L. R. and Szanto, J., (1982), "Antiparasitic Agent. 5.<sup>1</sup> Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-Substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles", *J. Med. Chem.*, 25: 969-974.
- Hisano, T., Ichikawa, M., Tsumoto, K and Tasaki, M., (1982), "Synthesis of Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities", *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 2996-3004.
- Kemp, W., (1986), *Qualitative Organic Analysis Spectrochemical Techniques*, Mc Graw-Hill Book Company Ltd., UK.
- Klein, P., Gong, B., Hong, F., Kohm, C. and Bonham, L., (2004), "Synthesis and SAR of 2-arylbenzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles as inhibitors of lysophosphatidic acid acyltransferase- $\beta$ ", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 1455-1459.
- Layer, R. W., (1963), "The Chemistry of Imines", *Chem. Rev.*, 68: 489-510.
- Liso, G., Trapani, G., Berardi, V., Latrofa, A. and Marchini, P., (1980), "Adducts of 2-Aminothiophenol with Acetylenic Nitriles or Esters and Conversion into Benzothiazoles and/or 1,4-Benzothiazines", *J.Heterocyclic Chem.*, 17: 793-796.
- Mc Lafferty, F. W., (1980), *Interpretation of Mass Spectra*, W. A. Benjamin Inc., New York.
- Merchan, F. L., Garín, J., Meléndez, E., Merino, P., Orduna, J. and Tejero, T., (1991), "Synthesis of Unsymmetrical Diheteroarylbenzenes: Benzoazole and Quinazoline Derivatives", *J.Heterocyclic Chem.*, 28: 359-363.
- Molina, F., Fernandez, D. G., Bosque-Sendra, J. M. and Espinosa, P., (1988), "Spectrophotometric determination of copper in biological and pharmaceutical samples", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 6: 1019-1021.
- Naik, H. A. and Seshadri, S., (1977), "Studies in the Vilsmeier-Haack Reaction: Part XVI-Synthesis of 7-Amino-3-hetarylquinoline Fluorophore and Derivatives", *Ind. J. Chem.*, 15B: 506.
- Narayanan, V. L. and Haugwitz, R. D., (1976a), "Anthelmintic Isothiocyanatobenzoxazoles", United States Patent 3,983,130.
- Narayanan, V. L. and Haugwitz, R. D., (1976b), "Pyridine containing isothiocyanatobenzoxazoles", United States Patent 3,985,755.

- O'leary, M. H., (1976), *Contemporary Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill, New York.
- Papadopoulos, E. P. and George, B., (1977), "Heterocycles from N-Ethoxycarbonylthioamides and Dinucleophilic Reagents. 2. Five-Membered Rings Containing Two Heteroatoms at 1,3 Positions", *J.Org.Chem.*, 42: 441-443.
- Parikh, V. M., (1974), *Absorption Spectroscopy of Organic Molecules*, Addison-Wesley Publishing Company Inc., California.
- Párkányi, C., Abdelhamid, A. O., Rashid, S. M. K., and Lloyd, W. D., (1988), "Synthesis of Fused Ring Heterocycles from Aromatic Amines with Hydroximoyl Chlorides", *J.Heterocyclic Chem.*, 25: 403-405.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M. and Kriza Jr., G. S., (1979), *Introduction to Spectroscopy*, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Perry, R. J., Wilson D. B. and Miller, R. J., (1992), "Synthesis of 2-Aryl Benzoxazoles via the Palladium-Catalyzed Carbonylation and Condensation of Aromatic Halides and o-Aminophenols", *J.Org.Chem.*, 57: 2883-2887.
- Porter, Q. N. and Baldas, J., (1971), *Mass Spectra of Heterocyclic Compounds*, John Wiley and Sons Inc., New York.
- Potapow, V. M., (1979), *Stereochemistry*, p.549-58, MIR Publishers, Moscow.
- Pouchert, C. J., (1993), *Aldrich Library of <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H FTNMR Spectra*, Aldrich Chem. Company Inc., USA.
- Rao, A. S., Paramashivappa, R., Kumar, P. P. and Rao, P. V. S., (2003), "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole/Benzothiazole and Benzoxazole Derivates as Cyclooxygenase Inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13: 657-660.
- Reeves, R. L., (1966), *The Chemistry of the Carbonyl Group*, p.600-2, (S. Patai, Ed.) Interscience Publishers, London.
- Royals, E. E., (1959), *Advanced Organic Chemistry*, p.648-50, Prentice-Hall. Inc., USA.
- Sammes, P.G., *Chem. Rev.*, 76, 113-55 (1976)
- Sandler, S. R. and Karo, W., (1986), *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, San Diego.
- Schiff, H., (1864), *Ann. Chem.*, 55: 112, 131-132.
- Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C., (1981), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.
- Smith, P.A.S., (1965), *Open-Chain Nitrogen Compounds*, W. A. Benjamin, Inc., New York.

Snider, B., (1996), "Manganese (III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations", *Chem. Rev.*, 96: 339-363.

Sollenberger, P. Y. and Martin, R. B., (1970), *The Chemistry of the Amino Group*, p.395-64, (S. Patai, Ed.) Interscience Publishers, London.

Sousa, A., Castro, J. A., Romero, J., Garcia-Vazquez, J. A. and Macias, A., (1993a), "Electrochemical Synthesis of Metal(II) Complexes of Schiff Bases: The Crystal Structure of Acetonitrile-bis{2-[(2-pyrrole)methylimino]-4,6-dimethylphenolato}zinc(II)", *Polyhedron*, 12: 1391-1397.

Sousa, A., Castro, J. A., Romero, J., Garcia-Vazquez, J. A. and Castiñeiras, A., (1993b), "Electrochemical Synthesis of Co, Ni, and Zn Complexes with 2-Pyrrole-[N-(o-hydroxyphenyl)methylimines]: The Crystal Structure of 2,2'-Bipyridine bis{2-[(2-pyrrole)methylimino]5-methylphenolato}nickel(II)", *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 619: 601-607.

Varma, R. S. and Kumar, D., (1998), "Manganese Triacetate Oxidation of Phenolic Schiff's Bases: Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles", *J.Heterocyclic Chem.*, 35: 1539-1540.

Weast, C. R., (1978), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 58<sup>th</sup> CRC Press Inc., USA.

Zhdanov, Y. A., Sadekov, I. D., Garnovskii, A. D. and Minkin, V. I., (1966), "Synthesis of New Anils in The Heterocyclic and Aromatic Series", *C. A.*, 64: 17574b.

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi 16.09.1979

Doğum yeri İstanbul

Lise 1993-1996

Lisans 1996-2000

Ahmet Rasim Lisesi

Yıldız Teknik Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi

Kimya Lisans Bölümü

Yüksek Lisans 2002-2004

Yıldız Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı,

Organik Kimya Programı

**Çalıştığı Kurum**

2004-Devam ediyor

Monrol Nükleer Ürünler San. ve Tic. A.Ş.

Arge Bölümü Kimyager