

**3,5-DİAMİNO İZOKSAZOL SÜBSTİTÜYE
TRİARİLMETAN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**SYNTHESIS OF 3,5-DIAMINO ISOXAZOLE
SUBSTITUTED TRIARYLMETHANE COMPOUNDS**

HAZAL DENİZ SERİN

PROF. DR. CANAN ÜNALEROĞLU

Tez Danışmanı

DR. ÖĞR. ÜYESİ DİLEK IŞIK TAŞGIN

İkinci Danışman

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2023

ÖZET

3,5-DİAMİNO İZOKSAZOL SÜBSTİTÜYE TRIARİLMETAN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Hazal Deniz SERİN

Yüksek Lisans, KİMYA Bölümü

Tez Danışman: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Dilek IŞIK TAŞGIN

Mayıs 2023, 77 sayfa

İzoksazoller beş üyeli heterohalkalı aromatik bileşiklerdir. Literatürdeki örnekleri incelendiğinde sentezi ve tepkimelerinin geniş bir öneme sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedeni izoksazol bileşiklerinin biyolojik aktivite, ilaç ve tarım gibi geniş alanlarda uygulama bulmasıdır. Bu tür geniş uygulaması olan yapılar organik sentez kimyasında önem kazanmaktadır. Ceresole tarafından 1884'te hidroksilamin ve benzoil asetonun tepkimesi sonucu elde edilen ilk izoksazol yapısının eldesinden sonra günümüze kadar çok sayıda sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu yapılar değişik yöntemlerle sentezlenebildiği gibi sonrasında da fonksiyonlandırılmaya açık bileşiklerdir.

Triarilmetan yapıları taşıdıkları aril, heteroaril bileşenlerine göre, doğal ürünler, ilaç, malzeme kimyası ve ligandlarda yapı taşları olarak, hücre görüntüleme ise floresan sensör olarak kullanım alanı bulmaktadır. Triaril metanların eldesi için çeşitli sentez yöntemleri kullanılsa da en çok tercih edilen yöntem Friedel-Crafts tepkimesidir.

Triarilmetan ve izoksazol yapılarının ayrı ayrı uygulamalarının ne kadar önemli olduğu dikkate alındığında, bu tez kapsamında her iki sistemin fonksiyonel özelliklerini taşıyan aril, heteroaril gruplarına sahip triarilmetan bileşiklerinin eldesi planlandı. Triaril grubunun aynı karbona bağlı olması için en uygun çıkış yapısı olarak benzilidenmalononitril türevleri seçildi ve bu bileşikler aril aldehytler ve malononitrilin Knoevenagel kondenzasyon tepkimesiyle elde edildi. İlk adımda bu tepkime ile aril yapısı taşıyan benzilidenmalononitril türevleri sentezlendi. İyi bir Michael alıcısı olan bu yapıya pirol veya indol katılmasıyla ikinci aril grubu takıldı. Son adım olarak molekül üzerinde bulunan malononitril fonksiyonel grubu izoksazol oluşumu için kullanıldı. Michael katılmasıyla elde edilen ürünlerin hidroksil amin ile tepkimesi sonucu izoksazol, 2-pirolil veya 3-indolil yapıları taşıyan yeni triarilmetan bileşikleri elde edildi.

Anahtar Kelimeler: İzoksazoller, Triarilmetanlar, Michael Katılması, Knoevenagel Kondenzasyonu, Malononitril

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 3,5-DIAMINO ISOXAZOLE SUBSTITUTED TRIARYLMETHANE COMPOUNDS

Hazal Deniz SERİN

Master of Science, Department of CHEMISTRY

Supervisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Co-Supervisor: Asst. Prof. Dilek IŞIK TAŞGIN

May 2023, 77 pages

Isoxazoles are five-membered heterocyclic aromatic compounds. The given examples in the literature show that their synthesis and reactions have a wide importance. The reason for this is that the isoxazole compounds find applications in wide areas such as biological activity, medicine and agriculture. Such structures having broad applications are gaining importance in organic synthesis chemistry. After the first synthesis of isoxazole through the reaction of hydroxylamine and benzoyl acetone by Ceresole in 1884, many synthesis methods have been developed until today. These structures can be synthesized by different methods and then easily functionalized.

According to the aryl and heteroaryl components on triarylmethanes, they have found wide use in cell imaging as a fluorescence sensor, as building blocks in natural products, medicine, material chemistry and ligands. Although various synthesis methods are used to obtain triaryl methanes, the most preferred method is the Friedel-Crafts reaction. Considering the importance of each triarylmethane and isoxazole structure in applications, in the course of this thesis it was planned to synthesize triarylmethanes with aryl and heteroaryl groups that have the structural features of both systems.

Benzylidenemalononitrile derivatives were chosen as they are the most suitable starting structures to reach triaryl groups to be attached on the same carbon atom. In the first step, these compounds were synthesized by the Knoevenagel condensation reaction of aryl aldehydes and malononitrile. These structures, which are good Michael acceptors, were attached to the second aryl group by the addition of pyrrole or indole. In the last step, the functionality of malononitrile on the molecule was used for the formation of isoxazoles. The products synthesized by Michael addition reactions reacted with hydroxyl amine and new triarylmethane compounds with isoxazole, 2-pyrrolyl or 3-indolyl structures were obtained.

Keywords: Isoxazoles, Triarylmethanes, Michael Addition, Knoevenagel Condensation, Malononitrile

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince bana güvenen, emek veren, bilimsel katkı ve önerilerini benden esirgemeyen, her konuda bilgi ve tecrübelerini aktaran çok değerli, saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na elimden tuttuğu için sonsuz teşekkür ederim.

Deneysel ve teorik çalışmalarımın yürütülmesinde ve tamamlanmasında büyük katkı sağlayan, verdiği destekle bilgi ve tecrübelerini tereddütsüz aktaran, anlayışlı tutumu ve sabrı ile bana zaman ayırmakla kalmayıp zaman yaratan çok sevdiğim, saygıdeğer eş danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilek IŞIK TAŞGIN'a sonsuz teşekkür ederim.

Hoşgörü, yardım ve yönlendirmeleri ile aynı çalışma ortamını paylaştığım hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇINAR ve Arş. Gör. Dr. Efdal TEKNİKEL'e çok teşekkür ederim.

İçtenliği, destekleyici yaklaşımı ve arkadaşlığı ile yanımda olduğunu hissettiren hocam Arş. Gör. Pınar SEYİTDANLIOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımı keyifli kılan, karşılıksız destek ve motivasyonları için arkadaşlarım Emine ÇALIŞ, İrem BAYRAKTAR ve Erol TUNCA'ya çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans sürecinde de beni her anlamda destekleyen, her koşulda yanımda olan canım annem Hatice GENÇ ve canım babam Hüseyin SERİN'e hayattaki en büyük şansım oldukları için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İzoksazoller	2
2.2. İzoksazollerin Sentezi	4
2.2.1. Hidroksilaminin 1,3-Dielektrofillerle Kondenzasyonu.....	4
2.2.2. Nitril Oksitlerin Alken ve Alkinlerle Tepkimeleri	7
2.2.3. Sikloizomerizasyon.....	9
2.2.4. Direkt Fonksiyonlandırma.....	9
2.3. İzoksazollerin Tepkimeleri.....	10
2.4. Triarilmetanlar	11
2.4.1. Diarilmetanollerin veya Türevlerinin Friedel-Crafts Türü Arillenmesi	12
2.4.2. Elektronca Zengin Arenler ve Arilaldehitler Arasında Üç Bileşenli Friedel- Crafts Arilleme Tepkimesi	13
2.4.3. Geçiş Metali Katalizli Çapraz-Bağlanma Tepkimesi.....	15
2.4.4. Para ve Orto-Kinon Metitlere Michael Türü Katılma.....	17
2.4.5. Diarilmetanların Aril Halojenürlerle Direkt Arillenmesi.....	17
2.4.6. Çeşitli Yöntemler	18

3. ÇALIŞMANIN AMACI	19
4. DENEYSEL KISIM	20
4.1. Genel Yöntemler.....	20
4.1.1. Knoevenagel Kondenzasyon Bileşiklerinin Sentezi için Genel Yöntem.....	20
4.1.2. Michael Katılması Ürünlerinin Sentezi için Genel Yöntem	21
4.1.3. İzoksazol Bileşikleri için Genel Sentez Yöntemi	25
5. SONUÇLAR VE YORUM.....	29
5.1. 2-Benziliden Malononitril Türevlerinin Sentezi	29
5.2. 2-Benziliden Malononitril Türevlerine Heteroaromatik Bileşiklerin Katılması ..	30
5.3. İzoksazol Substitüye Triarilmetan Sentezi	39
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	47
EKLER	53
EK 1 – Spektrumlar	53
EK 2 – Tez Çalışması Orijinallik Raporu.....	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlaç olarak kullanılan izoksazol türevleri	2
Şekil 2. İzoksazol temelli ilaç molekülleri.	3
Şekil 3. Friedel-Crafts arillemesi ile elde edilen triarilmetan bileşikleri.....	13
Şekil 4. Elektron çekici-verici grup içeren triarilmetanlar.	14
Şekil 5. Üç farklı aril grubundan oluşan triarilmetanlar.	14
Şekil 6. Elektron çeken gruplar içeren triarilmetan bileşikleri.	18
Şekil 7. Sentezi planlanan triarilmetan yapısı.	19
Şekil 8. 67 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	33
Şekil 9. 67 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	33
Şekil 10. 72 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	35
Şekil 11. 72 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	35
Şekil 12. 72 no.lu bileşiğin COSY spektrumu (CDCl ₃).	37
Şekil 13. 72 no.lu bileşiğin HSQC spektrumu (CDCl ₃).	38
Şekil 14. 79 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	42
Şekil 15. 79 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	42
Şekil Ek 1. 63 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	53
Şekil Ek 2. 64 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	53
Şekil Ek 3. 65 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	54
Şekil Ek 4. 66 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	54
Şekil Ek 5. 68 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	55
Şekil Ek 6. 68 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	55
Şekil Ek 7. 69 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	56
Şekil Ek 8. 69 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	56
Şekil Ek 9. 70 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	57
Şekil Ek 10. 70 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	57
Şekil Ek 11. 71 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	58
Şekil Ek 12. 71 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	58
Şekil Ek 13. 73 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	59
Şekil Ek 14. 73 no.lu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	59
Şekil Ek 15. 74 no.lu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	60

Şekil Ek 16. 74 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	60
Şekil Ek 17. 75 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	61
Şekil Ek 18. 75 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	61
Şekil Ek 19. 76 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	62
Şekil Ek 20. 76 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	62
Şekil Ek 21. 77 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	63
Şekil Ek 22. 77 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	63
Şekil Ek 23. 78 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	64
Şekil Ek 24. 78 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	64
Şekil Ek 25. 80 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	65
Şekil Ek 26. 80 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	65
Şekil Ek 27. 81 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	66
Şekil Ek 28. 81 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	66
Şekil Ek 29. 82 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	67
Şekil Ek 30. 82 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	67
Şekil Ek 31. 83 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	68
Şekil Ek 32. 83 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	68
Şekil Ek 33. 84 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	69
Şekil Ek 34. 84 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	69
Şekil Ek 35. 85 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	70
Şekil Ek 36. 85 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	70
Şekil Ek 37. 86 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	71
Şekil Ek 38. 86 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	71
Şekil Ek 39. 87 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	72
Şekil Ek 40. 87 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	72
Şekil Ek 41. 88 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	73
Şekil Ek 42. 88 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	73
Şekil Ek 43. 89 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	74
Şekil Ek 44. 89 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	74
Şekil Ek 45. 90 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO).	75
Şekil Ek 45. 90 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).	75

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1. 1,3-Ketoaldehitlerden izoksazol sentezi.....	4
Şema 2. 1,3-Dikarbinol bileşiklerinin izoksazol sentezi.	5
Şema 3. 4-[4-(3-bromofenilmetil)-3-hidroksiizoksazol-5-il]benzoik asit (10) sentezi.....	5
Şema 4. Aminoizoksazol sentezi.....	6
Şema 5. Seçimli izoksazol sentezi.....	6
Şema 6. Enamino ketonlardan izoksazol sentezi.	6
Şema 7. Nitril oksitlerin alkin veya alkenlere 1,3-dipolar siklokatılmasıyla izoksazollerin eldesi.	7
Şema 8. Dehidrohalojenasyon ile seçimli izoksazol oluşumu.....	8
Şema 9. Benzizoksazollerin sentezi	8
Şema 10. Primer nitroalkanlardan izoksazol sentezi.	9
Şema 11. Sikloizomerizasyon yöntemiyle izoksazol sentezi.....	9
Şema 12. C-4 süstitüye izoksazol sentezi	10
Şema 13. Boulton-Katritzky düzenlenme tepkimesi.	10
Şema 14. Kaynaşık izoksazol eldesi tepkimesi.....	10
Şema 15. İzoksazol'ün dietil malonat ile tepkimesinden piridin türevi eldesi.....	11
Şema 16. İzoksazol 36 'nın hidroksilamin ile tepkimesi.	11
Şema 17. Diarilmetollerden triarilmetan sentezi.....	12
Şema 18. Üç bileşenli triarilmetan sentezi.	13
Şema 19. Tosil iminlerden üç farklı aril grubu içeren triarilmetanların sentezi	15
Şema 20. Çapraz eşleşme tepkimeleriyle triarilmetan eldesi.	15
Şema 21. Aril boronik asit ve aldehitlerin tepkimesinden triarilmetan eldesi.....	16
Şema 22. Aril boronik asit ve aril fosfonatın tepkimesinden triarilmetan eldesi.....	16
Şema 23. Diaril eter ve aril magnezyum bromür'ün çapraz-bağlanma triarilmetan eldesi	16
Şema 24. Kinonmetitlere konjuge katılma tepkimesiyle triarilmetan eldesi.....	17
Şema 25. Diarilmetanların aril halojenürlerle tepkimesinden triarilmetan eldesi.	17
Şema 26. Diarilmetanların aril halojenürlerle paladyum-katalizli tepkimesinden triarilmetan eldesi	18

Şema 27. Elektron çeken gruplar içeren triarilmetan eldesi.	18
Şema 28. Triarilmetan bileşiklerinin eldesi için sentez planı.	19
Şema 29. InCl ₃ katalizli pirol katılması.	30
Şema 30. Cu(II)-bis(oksazolin) kompleksi katalizli indol katılması	30
Şema 31. Cu(OTf) ₂ katalizli pirol katılması.	31
Şema 32. M(OTf) _x katalizli pirol katılması.	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo 5.1. Malononitril ve sübtitüye benzaldehytlerden 2-benzilidenmalononitril türevleri.....	29
Tablo 5.2. 2-Benziliden Malononitril Türevlerine Hateroaromatik Bileşiklerin Katılması	32
Tablo 5.3. İzoksazol sübtitüye triarilmetanlar	40

KISALTMALAR

COSY	Correlation Spectroscopy
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
DIPEA	Diizopropiletilamin
DMF	Dimetilformamid
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
PCy ₃	Trisikloheksilfosfin

1. GİRİŞ

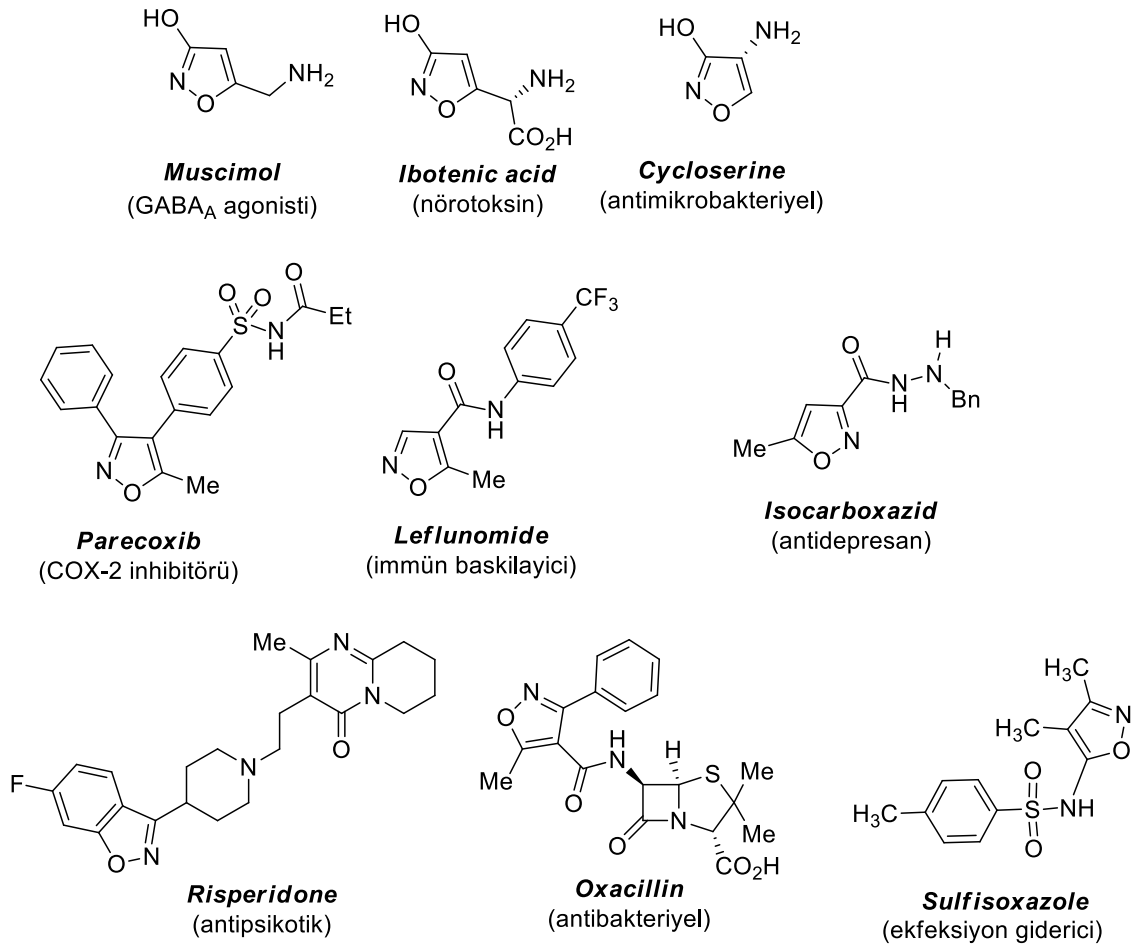
İzoksazoller oksijen ve azot atomlarının birbirine doğrudan komşu oldukları beş üyeli aromatik heterohalkalı bileşiklerdir. İzoksazoller organik kimyada önemli olduğu kadar biyolojik alanlarda da önemli heterohalkalı bileşiklerdir. Fonksiyonlandırılmış izoksazol bileşikleri; antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antimikrobiyal, antitüberküloz ve anti-inflamatuar olarak birçok hastalığın tedavisinde kullanım alanı bulmaktadır.

Yapılan çalışmada öncelikle, farklı sübstitüye aromatik aldehitler ile malononitril bileşiğinin bazik ortamdaki Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, elde edilen kondenzasyon ürünlerine indol ve pirol bileşiklerinin katılma tepkimeleriyle Michael katılma ürünleri elde edilmiştir. Son aşamada ise, katılma ürünlerinin hidroksilamin hidroklorür ile halkalaşma tepkimeleri çalışılarak hedeflenen izoksazol sübstitüye triarilmetan bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen izoksazol yapıları yeni bileşiklerdir. İzoksazol bileşiklerinin yapıları NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

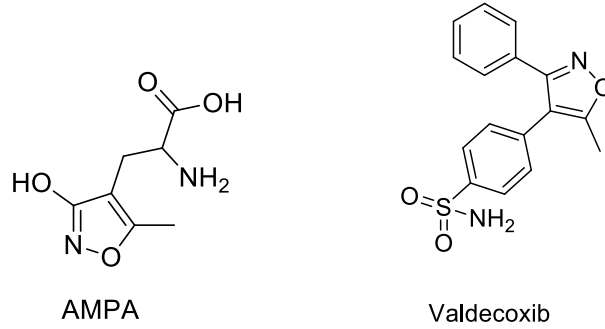
2.1. İzoksazoller

İzoksazoller oksijen ve azot atomlarının birbirine doğrudan komşu oldukları beş üyeli aromatik heterohalkalı bileşiklerdir. İzoksazoller, organik kimyada önemli olduğu kadar biyolojik alanlarda da önemli heterohalkalı bileşiklerdir (Cordero, F. M., Giomi, D., ve Lascialfari, 2016). İzoksazoller geniş çapta biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle, ilaç ve tarım alanlarında kullanıldıkları gibi teknolojide de kullanımını sağlayan bazı fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Galenko ve ark., 2015). Şekil 1’de verilen örneklerde olduğu gibi gösterdikleri önemli biyolojik aktivitelerden dolayı bu bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadır (Hu ve Szostak, 2015; İbiş ve ark., 2021). Bu ilaçlar arasında, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan Risperidon, şiddetli, tekrarlayan veya uzun süreli idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan Sulfisoksazol ve aktif romatoid artritin semptomları için kullanılan Leflunomid bulunmaktadır.



Şekil 1. İlaç olarak kullanılan izoksazol türevleri

İzoksazol bileşiğinin çeşitli fonksiyonel gruplar ile oluşturulan türevlerinin farmakolojik olarak aktif olmasının nedeni yapısında bulunan iki ardışık elektronegatif heteroatomun hidrojen verici–alıcı özellikleri nedeniyle enzimler ve reseptörlerle kolay bir şekilde etkileşmesidir (Morita ve ark., 2018). İzoksazol halkası ticari olarak satılan ilaçlarda bulunan 351 farklı halka sistemi içerisinde kullanım sıklığı olarak 33. sırada yer almaktadır (Taylor, MacCoss ve Lawson, 2014). Bu nedenle fonksiyonel izoksazollerin sentezi organik kimyacılar için büyük ilgi çekmektedir. İzoksazol yapıları kimyasal özellikleri ve geniş biyolojik aktivite sergilemeleri nedeniyle tıpta, tarımda ve teknolojiye kullanım alanı bulmasının yanı sıra organik sentezde de çeşitli yapı taşları olarak kullanılmalarından ötürü önemlidir. Öncelikle izoksazol halkası aromatik heterohalkalı yapı olması nedeniyle kararlı olmasına rağmen zayıf oksijen-azot bağı içermektedir. Ancak izoksazollerin halkalı yapısı açılmadan da modifikasyonu sağlanabilmektedir. Aynı zamanda halkalı yapı bazı durumlarda asiklik fonksiyonel bileşiğe de dönüştürülebilmektedir (Galenko ve ark., 2015). Anti-inflamatuar artrit ilacı olarak kullanılan Valdecoxib ve nörotransmitter glutamatın etkisini mimik eden AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit) molekülleri bu özellikteki izoksazol yapılarına örnek olarak verilebilir (Şekil 2).



Şekil 2. İzoksazol temelli ilaç molekülleri

İzoksazollerin kimyası, ilk olarak Ceresole tarafından 1884'te hidroksilamin ve benzoil asetonun tepkimesi sonucu elde edilen 3-metil-5-fenilizoksazol ile başlamıştır ve 1888'de Ludwig Claisen tarafından halka yapısı tanımlanmıştır. Bu alandaki bir sonraki gelişme, izoksazollerin nitrik asitin asetilen ve diğer doymamış bileşiklerle tepkimesiyle eldesidir (Quilico, A., Speroni, G., Behr, N. C., Mc Kee, R. L., 1962).

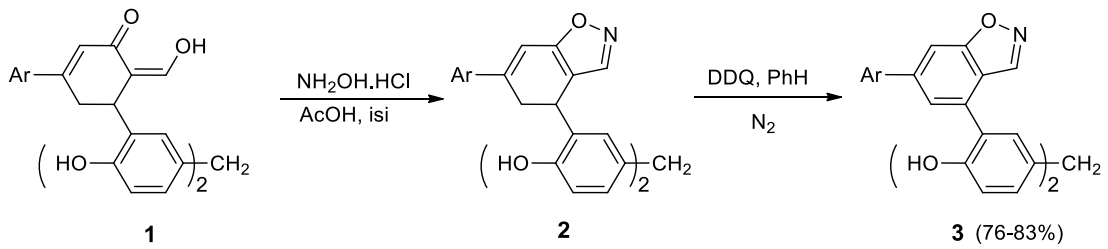
2.2. İzoksazollerin Sentezi

Son yıllarda, izoksazollerin sentezi ve fonksiyonlandırılması için değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar i) kondenzasyon tepkimeleri, ii) 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri, iii) sikloizomerizasyon, iv) direkt fonksiyonlandırma; olarak 4 temel grupta toplanabilir (Hu ve Szostak, 2015; Morita ve ark., 2018).

2.2.1. Hidroksilaminin 1,3-Dielektrofillerle Kondenzasyonu

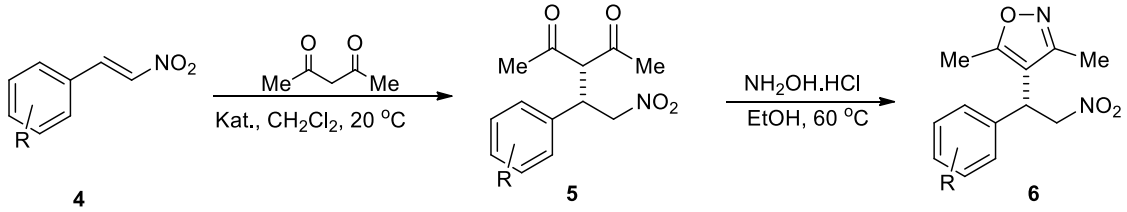
İzoksazollerin sentezi için en çok kullanılan yöntemlerden bir tanesi hidroksilaminin 1,3-dielektrofil olan 1,3-ketoaldehitler, 1,3-diketonlar, 1,3-ketoesterler, 4-asetil-2,3-dihydrofuranlar, ketoenaminler, α -açıl keten ditiyoasetaller ve 1-aril-3,4,4-trikloro-3-büten-1-on'larla kondenzasyonudur. Bu yaklaşımı kullanırken en önemli kriter hidroksilamini iki elektrofilik merkezden birine yönlendirecek uygun koşulları seçmektir. İzoksazollerin kondenzasyon tepkimeleriyle sentezinde piridin, Et₃N, DIPEA, MeONa, EtONa gibi bazların kullanımının yanı sıra asidik koşullar da kullanılmıştır (Galenko ve ark., 2015).

1,3-Ketoaldehitlerin hidroksilaminle tepkimesi asidik ortamda formil grubundan gerçekleşirken (Honda ve ark., 2011) piridin varlığında keton grubundan gerçekleşir. Örneğin; metilen bis(4,6-diarilbenzo[δ]izoksazol)ler (**3**) 1,3-ketoaldehit **1**'in asidik ortamda hidroksilamin ile kondenzasyonu sonucu oluşan **2**'nin 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ile yükseltgenmesinden elde edilmiştir (Srinivas, Nagaraj ve Sanjeeva Reddy, 2009) (Şema 1).



Şema 1. 1,3-Ketoaldehitlerden izoksazol sentezi

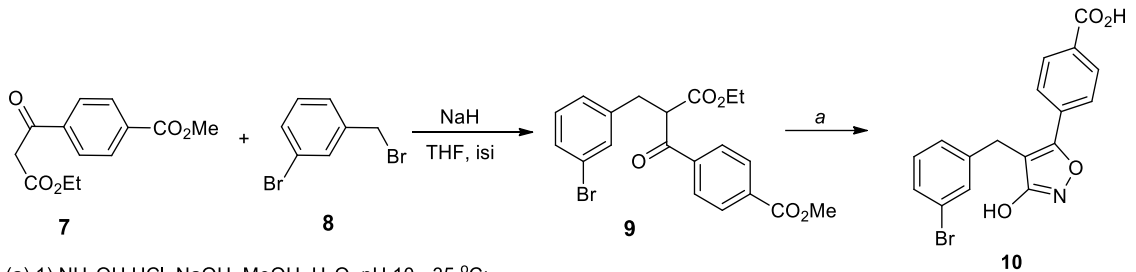
Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada öncelikle 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitroalken 4'e enantiyoseçimli katılması gerçekleştirilip elde edilen katılma ürünü 5'in hidroksilaminle kondenzasyon tepkimesi sonucu 3,4,5-trisübstitüye izoksazol 6 seçimli olarak elde edilmiştir (Liu ve ark., 2013) (Şema 2).



R = H, 4-Me, 4-OMe, 3-OMe, 4-CF₃, 4-F; Kat. kiral katalizör

Şema 2. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinden izoksazol sentezi

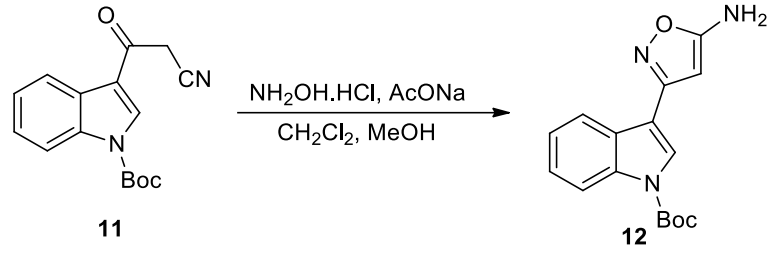
Potansiyel glutamat karboksipeptidaz II inhibitörü olabilecek 4-[4-(3-bromofenilmetil)-3-hidroksiizoksazol-5-il]benzoik asit (10), β-ketoester 7'nin 1-bromo-3-(bromometil)benzen (8) ile tepkimesinden oluşan 9 no.lu ara yapının hidroksilaminle düşük sıcaklıktaki kondenzasyonu sonucunda elde edilmiştir (Teus ve ark., 2007) (Şema 3).



(a) 1) NH₂OH.HCl, NaOH, MeOH, H₂O, pH 10, -35 °C;
2) NaOH, THF, H₂O

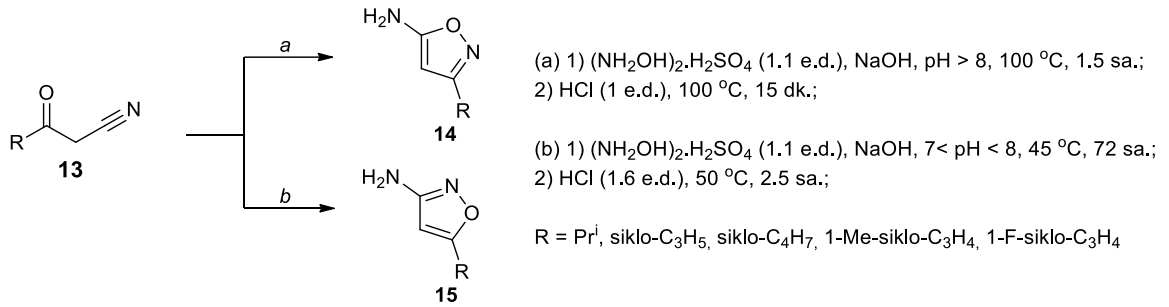
Şema 3. 4-[4-(3-bromofenilmetil)-3-hidroksiizoksazol-5-il]benzoik asit (10) sentezi

Slätt ve arkadaşları indol sübstitüye β-ketonitril 11'in hidroksilamin hidroklorürle tepkimesinden 5-aminoizoksazol 12'yi yüksek verimle elde etmişlerdir (Slätt ve ark., 2005) (Şema 4).



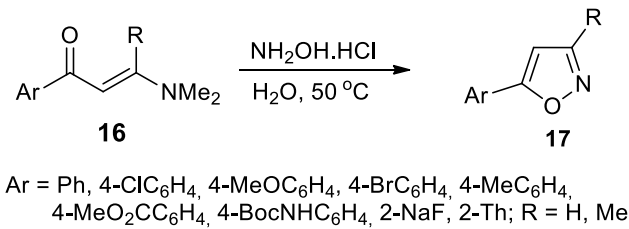
Şema 4. Aminoizoksazol sentezi

Şema 5'te 1,3-ketonitril **13**'ün hidroksilaminle kondenzasyonunun farklı koşullardaki seçimli tepkimeleri sonucu oluşan izoksazol örnekleri görülmektedir. pH > 8 ve sıcaklık 100 °C olduğu durumda 3-alkil-5-aminoizoksazol **14**, 7 < pH < 8 ve sıcaklık 45 °C olduğunda ise 5-alkil-3-aminoizoksazol **15** oluşmaktadır (Johnson ve ark., 2013).



Şema 5. Seçimli izoksazol sentezi

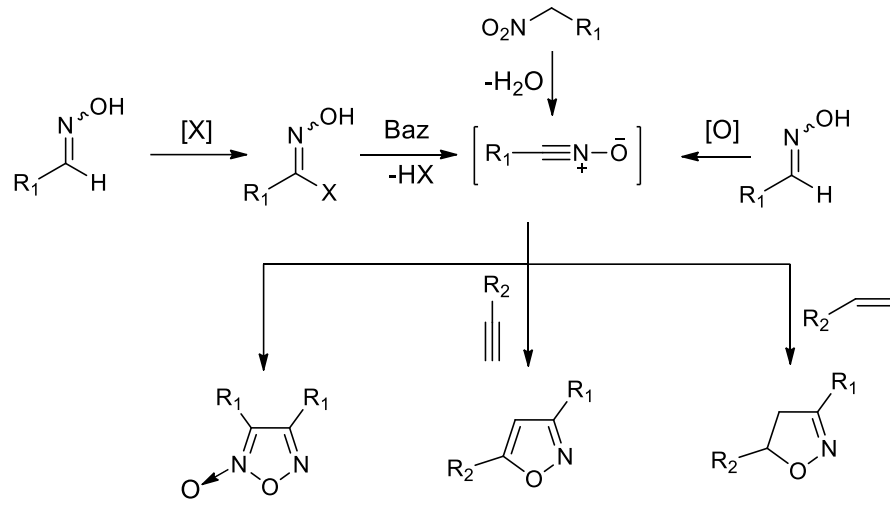
Enaminoketon grubu içeren **16** no.lu bileşikler de izoksazollerin sentezinde 1,3-dielektrofil olarak kullanılmıştır. Şema 6'da verildiği gibi aromatik enamino ketonların hidroksilamin hidroklorür ile su içerisinde kondenzasyonundan izoksazol **17** yapıları yüksek verimlerle elde edilmişlerdir (Dou ve ark., 2013).



Şema 6. Enamino ketonlardan izoksazol sentezi

2.2.2. Nitril Oksitlerin Alken ve Alkinlerle Tepkimeleri

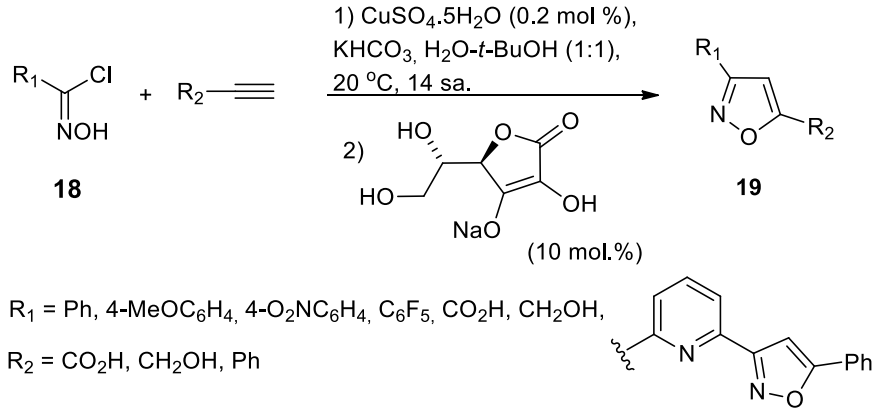
İzoksazollerin sentezi için kullanılan yöntemlerden bir tanesi de nitril oksitlerin alkin veya alkenlere 1,3-dipolar siklokatılmasıdır. Bu tepkimeler sonucunda 3,4,5-trisübstitüye veya 3,5-disübstitüye izoksazoller oluşur. Nitril oksitler genellikle tepkime ortamında N-hidroksiimidoil halojenürlerinin baz varlığında dehidrohalojenizasyonu, aldoksimlerin yükseltgenmesi veya primer nitroalkanların dehidrasyonu ile elde edilirler (Grundmann ve Grunanger, 1971) (Şema 7).



[X] : halojenleme ajani, X : halojen atomu

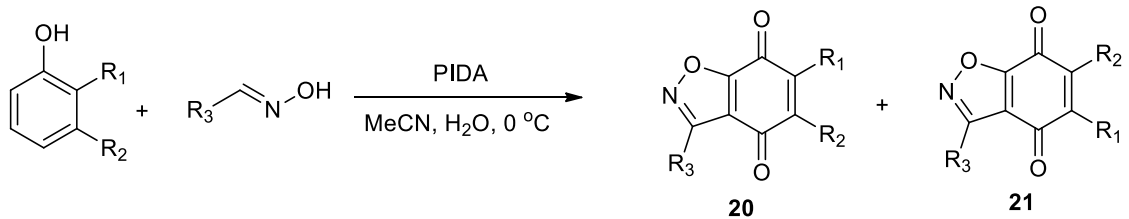
Şema 7. Nitril oksitlerin alkin veya alkenlere 1,3-dipolar siklokatılmasıyla izoksazollerin eldesi

N-hidroksiimidoil klorür **18**'in bazik ortamda dehidrohalojenasyonu ile elde edilen nitril oksitlerin farklı alkinlere siklokatılmaları yüksek verimlilikle 3,5-disübstitüye izoksazol **19**'u oluşturmuştur. Tepkimeye katalitik miktarda bakır bileşiklerinin ilavesiyle 3,5-disübstitüye izoksazoller seçimli olarak elde edilmiştir. Şema 8'de verildiği gibi, bakır varlığında asetilenlerin nitril oksitlere 1,3-dipolar siklokatılmaları sonucu seçimli olarak 3,5-disübstitüye izoksazoller oluşmaktadır (Himo ve ark., 2005).



Şema 8. Dehidrohalojenasyon ile seçimli izoksazol oluşumu

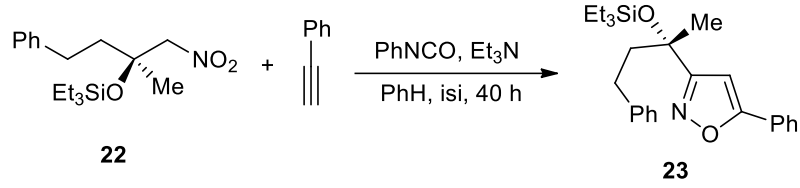
Aldoksimlerin, nitril oksitlere yükseltgenmesinde kullanılan reaktif feniliyodonyum diasetat (PIDA) olduğunda, tepkime ortamında değişik fenollerin kullanılması durumunda fenoller oksidasyonla *p*-kinonlara yükseltgenir. Tepkime ortamında oluşan *p*-kinonların dipolarofil nitril oksitlere siklokatalıma tepkimeleriyle Şema 9’da verilen örnekteki **20** ve **21** no.lu benzizoksazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Hou, Lu ve Liu, 2013).



$\text{R}_1 = \text{H, Me, Bu}^t; \text{R}_2 = \text{H, Me, HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2, \text{Bu}^t; \text{R}_3 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{3-MeOC}_6\text{H}_4, \text{2-MeOC}_6\text{H}_4, \text{2,4,6-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, \text{3,4,5-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, \text{4-BnOC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-ClC}_6\text{H}_4, \text{2,4-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{4-FC}_6\text{H}_4, \text{3-FC}_6\text{H}_4, \text{4-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4, \text{4-AcNHC}_6\text{H}_4, \text{4-OHC}_6\text{H}_4, \text{2-NaF, 4-Py, 2-Py, imidazol-2-il, Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{EtO}_2\text{C}$

Şema 9. Benzizoksazollerin sentezi

Primer nitroalkanların dehidrasyonu da nitril oksitleri oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Nitro bileşiklerinin katalitik oranda tersiyer aminler varlığında izosiyanat bileşikleriyle tepkimesi nitril oksitleri oluşturmaktadır. Şema 10’da verilen tepkimede, benzen içerisinde nitroalkan **22** ve fenilasetilenin, fenil izosiyanat ve trietilamin varlığında ısıtılması sonucu nitril oksit ara yapıları üzerinden 3-alkil-5-fenilizoksazol **23** yüksek verimle elde edilmiştir (Tosaki ve ark., 2006; Hara ve ark., 2009).

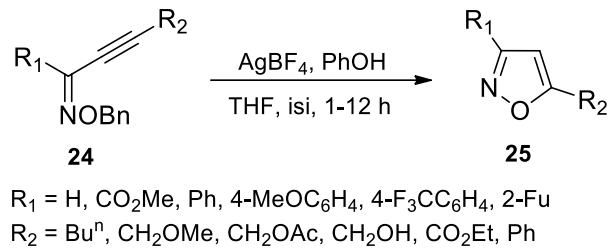


Şema 10. Primer nitroalkanlardan izoksazol eldesi

2.2.3. Sikloizomerizasyon

Sikloizomerizasyon organik sentezde kompleks yapıların oluşturulmasında atom-ekonomisi sağlayan güçlü bir yöntemdir (Tost, 2002). Bu yöntemle izoksazol sentezi metal-katalizli veya metal olmayan koşullarda gerçekleştirilebilir.

Şema 11’de verilen tepkimede, Ueda ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada alkinil keton oksim eterleri **24**’ün gümüş katalizli halkalaşması ile 3,5-disübstitüye izoksazoller **25**’i elde etmişlerdir (Ueda ve ark., 2011).

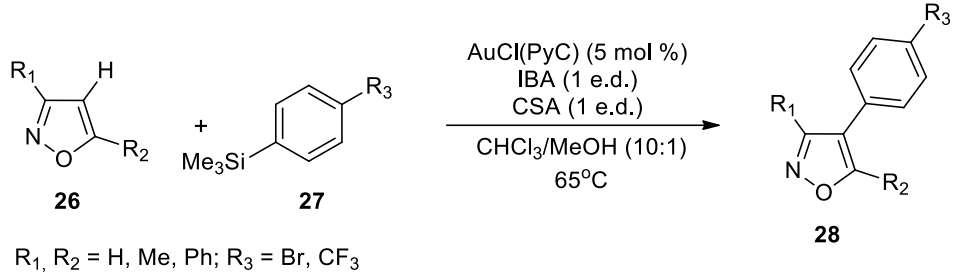


Şema 11. Sikloizomerizasyon yöntemiyle izoksazol eldesi

2.2.4. Direkt Fonksiyonlandırma

İzoksazol halkası bazik koşullarda kararlı olduğu için; C-3, C-4, ve C-5 pozisyonlarından direkt olarak geçiş metal-katalizli çapraz-kenetlenme veya C-H aktivasyon tepkimeleriyle fonksiyonlandırılmaktadır (Morita ve ark., 2018).

Itami ve çalışma arkadaşları izoksazol **26**’nın piridiliden ligand-destekli, altın-katalizli, yükseltgeyici ile C-4 seçimli C-H arillemesini arilsilan **27** kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Bu tepkime sonucu Şema 12’de verilen C-4 sübstitüye **28** no.lu yapı elde edilmiştir (Hata ve ark., 2015).

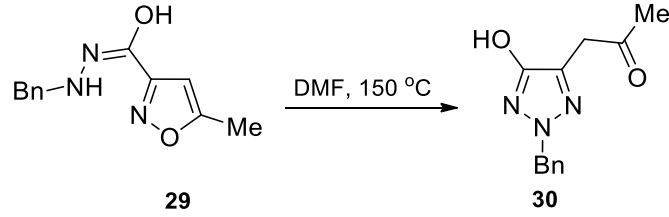


Şema 12. C-4 süstitüye izoksazol sentezi

2.3. İzoksazollerin Tepkimeleri

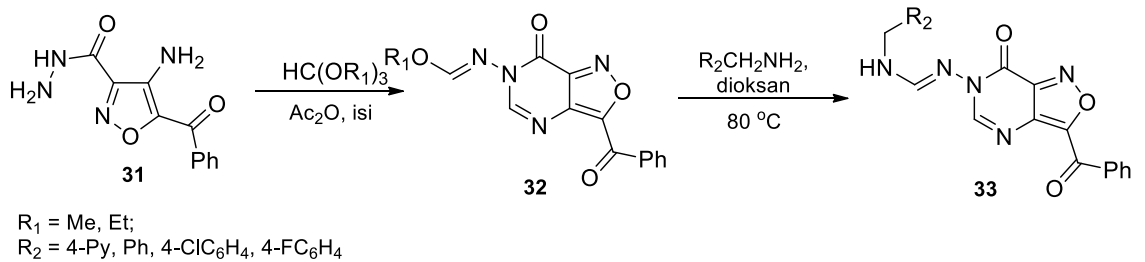
İzoksazoller halka açılması ya da kaynaşık heterohalkalı sistemlerin oluşumu gibi tepkimelerle değişik halka sistemlerinin sentezine olanak vermektedir (Boulton, Katritzky ve Hamid, 1967).

Açıl hidrazitin Boulton-Katritzky düzenlenme tepkimesine ait ilk örneklerden birisi olarak izokarboksazid **29**'un DMF içerisinde ısıtılmasıyla 5-asetonil-2-benzil-4-hidroksi-1,2,3-triazole (**30**) dönüşmesi gösterilebilir (Van Arnum ve Niemczyk, 2009) (Şema 13).



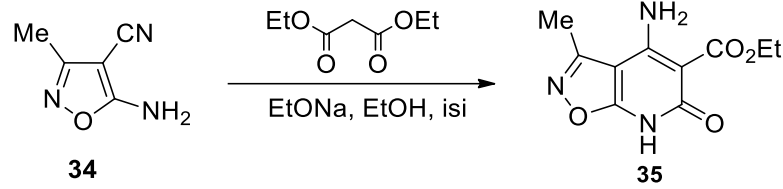
Şema 13. Boulton-Katritzky düzenlenme tepkimesi

İzoksazollerden kaynaşık heterohalkalı sistemlerin sentezi için halkada iki nükleofilik merkez, bir elektrofilik ve bir nükleofilik merkez veya iki elektrofilik merkez bulunması gerekmektedir. 4-amino-5-benzoilizoksazol-3-karboksilik asit hidrazit (**31**) trietil ortoformatla kondenze edildiğinde **32** no.lu bileşiği vermiştir ve bu bileşiğin aminlerle tepkimesinden 3-benzoil-7-okso-7*H*-izoksazol[4,3- δ]pirimidin-6-il-idenformamidin (**33**) elde edilmiştir (Wagner ve ark., 2010) (Şema 14).



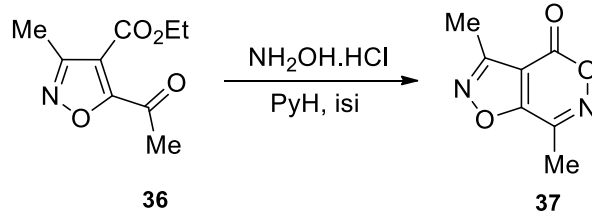
Şema 14. Kaynaşık izoksazol eldesi tepkimesi

Şema 15'te verilen amino ve nitril grubu taşıyan izoksazollerin dietilmalonat ile bazik koşullardaki tepkimeleri çalışılmıştır. Buna göre; izoksazol **34** bazik ortamda dietilmalonat ile izoksazolo[5,4-β]piridin türevi **35**'e dönüşmektedir (Spalluto ve Cacciari, 2006).



Şema 15. İzoksazol'ün dietil malonat ile tepkimesinden piridin türevi eldesi

4- ve 5-pozisyonlarında bir ester grubu ve bir keto veya formil grubu bulunduran **36** no.lu izoksazol yapısının, hidroksilaminle tepkimesinden izoksazolo[5,4-δ][1,2]oksazin-4-on (**37**) yüksek verimle elde edilmiştir (Faidallah, Khan ve Makki, 2011) (Şema 16).



Şema 16. İzoksazol **36**'nın hidroksilamin ile tepkimesi

2.4. Triarilmetanlar

Triarilmetanlar kimya biliminde sayısız uygulama alanı bulan öncelikli moleküler yapılarıdır. Triarilmetan birimi doğal ürünlerde (Bindal, Golab ve Katzenellenbogen, 1990), ilaç ajanlarında (Rajanarendar ve ark., 2013; Singh ve ark., 2015), malzeme kimyasında (Noack, Schröder, ve Hartmann, 2001; Shchepinov, ve Korshun, 2003) ve ligandlarda yapıtaşları (Wilkins ve ark., 2019; Liu ve ark., 2020) olarak bulunurlar. Ayrıca, boya (Arbez-Gindre ve ark., 1999; Sengupta ve Purkayastha, 2003) ve floresan sensör (Urano ve ark., 2005; Beija, Afonso ve Martinho, 2009) olarak da kullanılırlar. Son yıllarda çeşitli floresan triarilmetan bileşikler tasarlanmış ve sentezlenerek hücre görüntülemeye kullanılmıştır (Miura ve ark., 2003; Abe ve ark., 2008). Triarilmetanlar ilaç kimyasında antitüberküloz ve antikanser ajanları olarak uygulama alanı bulmuşlardır (Dothager ve ark., 2005; Parai ve ark., 2008; Palchauthuri, Nesterenko ve Hergenrother,

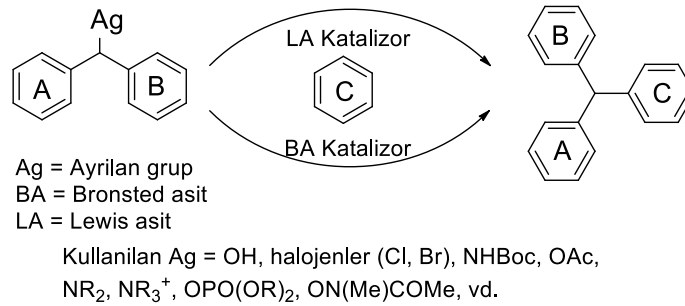
2008). Metal bağlama ucu olan bazı triarilmetanlar seçimli metal iyonu sensörü olarak geliştirilmiştir (Nolan ve Lippard, 2008; Chen ve ark., 2012). Bu nedenle triarilmetanlar ve türevlerinin etkin yöntemlerle elde edilmeleri giderek artan bir öneme sahiptir.

Triarilmetanların eldesi için değişik sentez yöntemleri bulunmaktadır (Liu ve ark., 2020). Bu yöntemler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

1. Friedel-Crafts türü katalizli arilleme,
2. Üç bileşenli Friedel-Crafts türü arilleme,
3. Geçiş metali katalizli çapraz-bağlanma tepkimesi,
4. Kinon metitlere konjuge katılma,
5. C-H aktivasyonu ile diarilmetanların direkt arillenmesi,
6. Çeşitli yöntemler.

2.4.1. Diarilmetanollerin veya Türevlerinin Friedel-Crafts Türü Arillenmesi

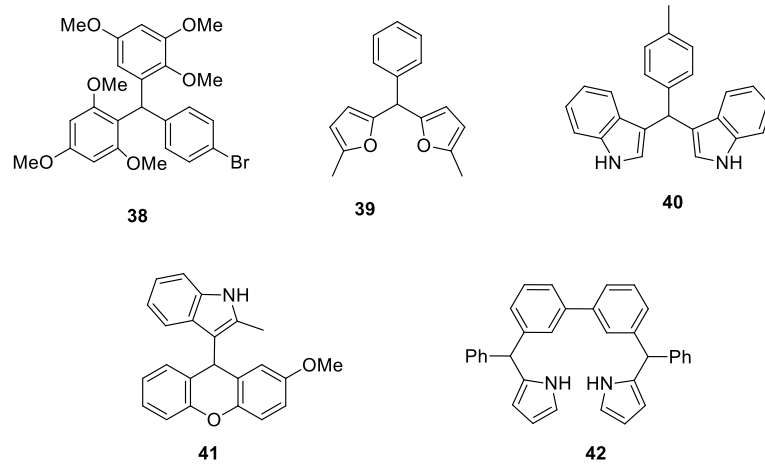
Triarilmetanların sentezi için en uygun katalitik yöntem diarilmetanol veya türevlerinin arenler veya heteroarenlerle Lewis asit veya Brønsted asit katalizli Friedel-Crafts türü tepkimesidir (Şema 17) (Kshatriya, Jejurkar ve Saha, 2019).



Şema 17. Diarilmetanollerden triarilmetan sentezi

Tepkime diarilmetanol türevlerinin katalizör tarafından protonla veya ayrılan grupla koordine olarak aktive edilmesi ve S_N1 türü mekanizması üzerinden yürümesidir. Diarilmetanol, triarilmetanların sentezi için kolay bulunması ve kolay hazırlanabilmesi açısından öne çıkan bir bileşiktir. Bunun dışında OAc, NHBoc, α-amido sulfonlar, N-sulfonil aldiminler, halojenler, OPO(OR)₂, ON(Me)COMe gibi ayrılan grup içeren başlangıç maddeleri de Lewis asit veya Brønsted asit katalizörlüğünde triarilmetanların

sentezi için kullanılmaktadır. Bu tepkimelerde $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Genovese ve ark., 2009), InBr_3 (Thirupathi ve Kim, 2009), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Thirupathi, ve Soo Kim, 2010), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Adinarayana ve ark., 2015), $\text{FeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Li ve ark., 2009), SbCl_3 (Liao, Roider, ve Jay, 1994), CuBr_2 (Prakash Rao, Bhadra Rao ve Shanmugam, 2015), $\text{Sr}(\text{DS})_2$ (Behbahani ve Dashtaki, 2018), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Wilsdorf, Lechnitz, ve Reissig, 2013), MeSO_3H (Bacci, Kearney ve Van Vranken, 2005), $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ (Sato ve ark., 2012), $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (Mohammadpoor-Baltork ve ark., 2011), Nafion-H (Prakash, Fogassy ve Olah, 2010), XtalFluor-E (Desroches ve ark., 2015) gibi katalizörler kullanılmaktadır. Şekil 3'te verilen **38-42** no.lu triarilmetan yapıları, diarilmetanoller ve elektronca zengin arenler/heteroarenlerden belirtilen katalizörlerle elde edilmiştir.



Şekil 3. Friedel-Crafts arillemesi ile elde edilen triarilmetan bileşikleri

2.4.2. Elektronca Zengin Arenler ve Arilaldehitler Arasında Üç Bileşenli Friedel-Crafts Arilleme Tepkimesi

Aril/heteroaril aldehitlerin iki aynı veya farklı aren/heteroarenle katalitik üç bileşenli arilleme tepkimesi triarilmetan yapısını oluşturmak için iyi bilinen bir yöntemdir (Şema 18).

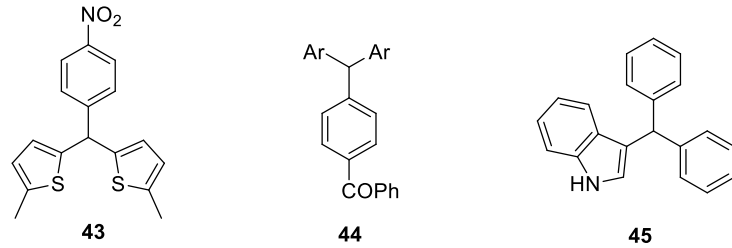


Şema 18. Üç bileşenli triarilmetan sentezi

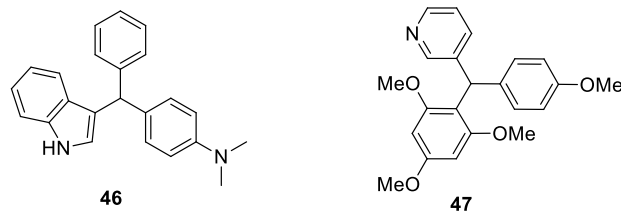
Aril aldehitlerle, elektronca zengin aren/heteroarenler arasındaki asit katalizli kondenzasyon tepkimesinden benzhidroller oluşur ve bu yapı ile ikinci bir arenin yer

değiştirme tepkimesinden triarilmetanlar elde edilir. $P_2O_5-SiO_2$ veya $P_2O_5-Al_2O_3$, $SbCl_3$, $NaHSO_3/SiO_2$, I_2 /piridin, I_2 , $NbCl_5$, $Bi(OTf)_3$ gibi katalizörler triarilmetanların yüksek verimlerle eldesi için kullanılmaktadır. Ancak bu katalizörler elektron-çeken nitro ve siyano süstitüye bis-(dihekziloksifenil)arilmetan türevleri için çok uygun değildir. Arilaldehitler ve elektronca zengin aren/heteroarenlerden triarilmetanların yüksek verimlerle elde edilmesine rağmen elektron çekici süstitüent içeren arenlerin reaktivitesinin düşük olması bu yöntemlerin ciddi kısıtlaması olmuştur (Kshatriya, Jejurkar ve Saha, 2019).

Elektron-çekici gruplar içeren triarilmetanların üç bileşenli katalitik Friedel-Crafts arilleme tepkimesi için araştırma grupları yeni katalizör sistemleri kullanmışlardır. Bunlar arasında $[Ir(COD)Cl]_2 - SnCl_4$, (Podder ve ark., 2007), $FeCl_3$ (Li ve ark., 2008), I_2 (Jaratjaroonphong ve ark. 2009), $BF_3.Et_2O$ (Prakash ve ark., 2009), $SbCl_3$ (Bardajee, 2011), $NaCl_2$ (Bachhav, Takale ve Telvekar, 2013), der. H_2SO_4 , CF_3SO_3H (Singh, Dinda ve Panda, 2013), $Bi(OTf)_3$ (Mohammadiannejad-Abbasabadi ve ark., 2016) gibi katalizörler bulunmaktadır. Bu tepkime yöntemiyle **43-47** no.lu triarilmetan yapıları sentezlenmiştir (Şekil 4, Şekil 5).



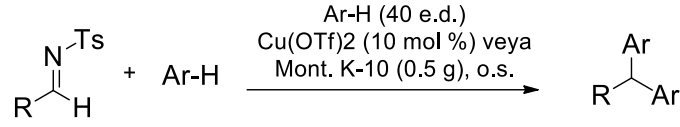
Şekil 4. Elektron çekici-verici grup içeren triarilmetanlar



Şekil 5. Üç farklı aril grubundan oluşan triarilmetanlar

Aldehitler yerine *N*-tosil iminler kullanılarak da triheteroarilmetanlar sentezlenmiştir (Temelli, Tasgin ve Unaleroglu, 2010). Bu yöntemde çeşitli aromatik *N*-tosil iminlerin furan, tiyofen veya pirolele $Cu(OTf)_2$ veya montmorillonit K-10 kil katalizörleri

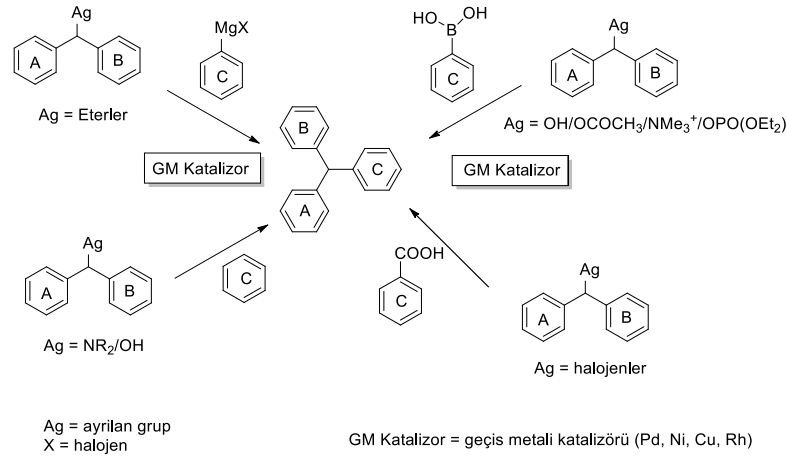
varlığındaki Friedel-Crafts tepkimesinden triheteroarilmetanlar elde edilmiştir (Şema 19).



Şema 19. Tosil iminlerden üç farklı aril grubu içeren triarilmetanların sentezi

2.4.3. Geçiş Metali Katalizli Çapraz-Bağlanma Tepkimesi

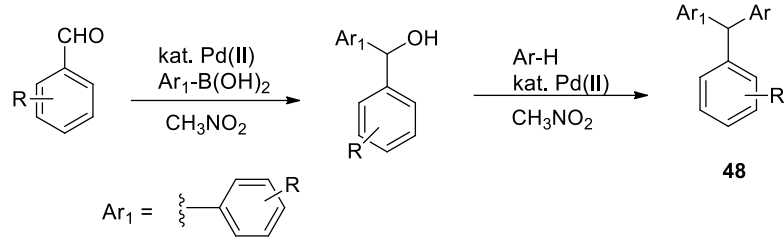
Triarilmetanların; diarilkarbinollerin katalitik Friedel-Crafts arillenmesi veya arenlerin aromatik aldehitler veya iminlerle hidroarillenmesiyle eldesi geleneksel ve yaygın bir yöntem olsa da sınırlı substrat kullanımı, zayıf seçimlilik bu yöntemlere ciddi sınırlama getirmektedir. Çapraz-bağlanma yöntemi C-C bağı oluşturmada triarilmetanların eldesi için en güçlü yaklaşımlardandır (Kshatriya, Jejurkar ve Saha, 2019) (Şema 20).



Şema 20. Çapraz eşleşme tepkimeleriyle triarilmetan eldesi

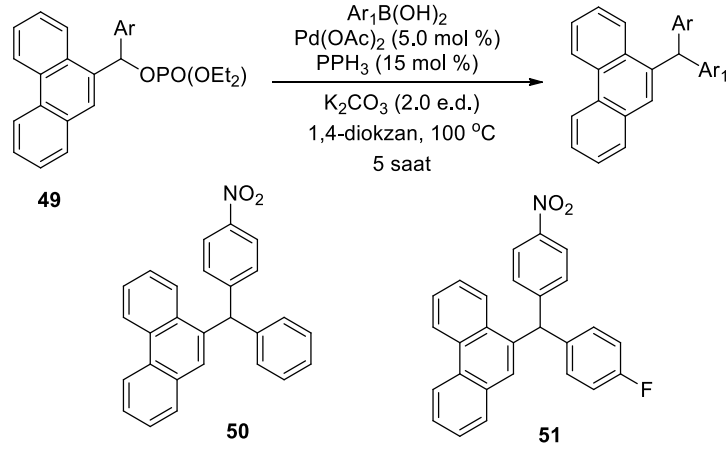
Organobor bileşiklerinin benzilik alkoller (Lin ve Lu, 2007; Hikawa, 2016), karbonatlar (Yu ve Kuwano, 2008), benzilik amonyum tuzları (Zhang ve ark., 2018), halojenürler (Matthew ve ark., 2014) ve fosfatlar (Molander ve Elia, 2006) gibi benzilik elektrofillerle Suzuki-Miyaura bazlı sentez yöntemleri çeşitli triarilmetanların eldesine olanak sağlamaktadır.

Aril boronik asit ve aldehitlerin Pd(OAc)₂ katalizli tepkimesinden simetrik olmayan triarilmetanlar **48** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Lin ve Lu, 2007) (Şema 21).



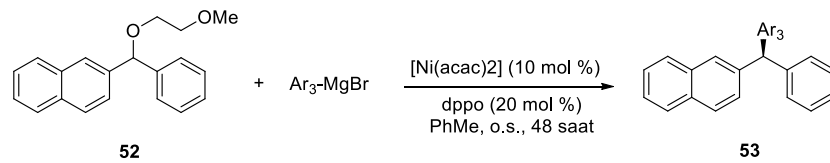
Şema 21. Aril boronik asit ve aldehitlerin tepkimesinden triarilmetan eldesi

Friedel-Crafts tepkimesiyle elde edilemeyen triarilmetanlar, aril fosfonat **49** ve aril boronik asitin Pd-katalizli çapraz-bağlanma tepkimesiyle **50** ve **51** no.lu bileşikler olarak elde edilmiştir (Molander ve Elia, 2006) (Şema 22).



Şema 22. Aril boronik asit ve aril fosfonatın tepkimesinden triarilmetan eldesi

Geçiş metal katalizörü olarak genellikle Pd'lu bileşiklerin kullanılmasına rağmen literatürde Ni, Rh ve Cu-katalizörlü çapraz bağlanma tepkimeleri de bulunmaktadır. Pd-katalizörlü tepkimelerin yüksek maliyetli, toksik ve havaya duyarlı olması diğer katalizör sistemlerinin de gelişmesinin önünü açmıştır (Chen ve ark., 2015). Diaril eter **52** ve aril magnezyum bromür arasında çapraz-bağlanma tepkimesi Ni(acac)₂/dppo katalizör sistemiyle gerçekleşmiş ve **53** no.lu bileşik yüksek verimle elde edilmiştir (Taylor, Harris ve Jarvo, 2012) (Şema 23).

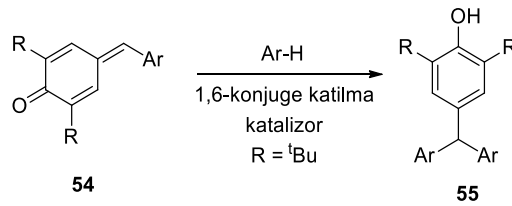


Şema 23. Diaril eter ve aril magnezyum bromür'ün çapraz-bağlanma tepkimesinden triarilmetan eldesi

2.4.4. Para ve Orto-Kinon Metitlere Michael Türü Katılma

Lewis veya Brønsted-asit bazlı Friedel-Crafts arillemesi veya geleneksel metal katalizörlü yöntemler simetrik ve simetrik olmayan triarilmetanların eldesi için öncü yöntemler olsa da elektronca zengin arenler, zor tepkime koşulları ve katalizörler ile substratların önceden fonksiyonlandırılma gerekliliği bu yöntemler için kısıtlayıcı olmaktadır.

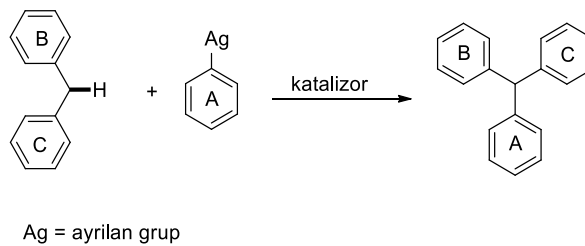
Triarilmetanların eldesi için arenlerin kinonmetitlere konjuge katılması yeni bir yöntem olarak bulunmuştur. Kinonmetitler iyi Michael akseptörleridir ancak yüksek reaktiviteleri nedeniyle yan ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır (Pathak ve Sigman, 2011). Buna rağmen, 2,6-di(ter-bütül)para-kinonmetitin (**54**) 2- ve 6- pozisyonunda büyük grupların bulunması yan ürün oluşumunu azaltmakta ve buna bağlı olarak triarilmetanların (**55**) atom ekonomik konjuge katılma tepkimesiyle eldesine olanak sağlamaktadır (Lou, 2015) (Şema 24).



Şema 24. Kinonmetitlere konjuge katılma tepkimesiyle triarilmetan eldesi

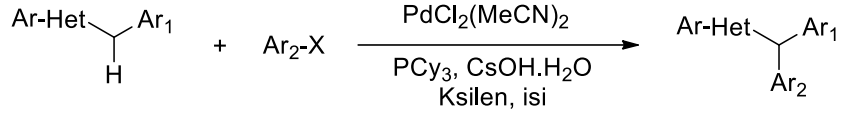
2.4.5. Diarilmetanların Aril Halojenürlerle Direkt Arillenmesi

Keton, ester ve amitler gibi elektron çekici gruplar içeren aktive edilmiş C(sp³)-H bağının direkt arilleme tepkimeleri için çok sayıda araştırma yürütülmüştür (Liu ve ark., 2020) (Şema 25).



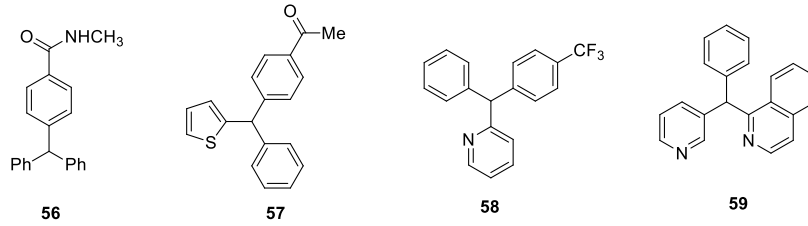
Şema 25. Diarilmetanların aril halojenürlerle tepkimesinden triarilmetan eldesi

Oshima ve arkadaşları ilk olarak aril(azaaril)metanlar ve aril halojenürlerin paladyum-katalizli C-H arilleme tepkimesiyle triarilmetanları sentezlemişlerdir (Niwa, Yorimitsu ve Oshima, 2007) (Şema 26).



Şema 26. Diarilmetanların aril halojenürlerle paladyum-katalizli tepkimesinden triarilmetan eldesi

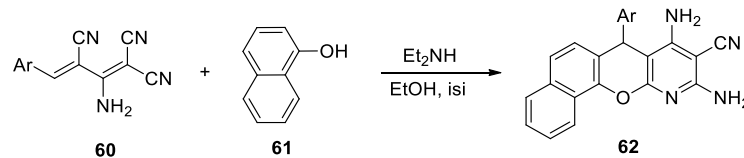
Şekil 6’da verilen ve elektron-çekici gruplar (CONHMe, COMe, CF₃, piridin) içeren **56-59** no.lu triarilmetanlar yapıları C-H bağı aktivasyon yöntemiyle elde edilmiştir (Crabtree ve Lei, 2017; Niwa, Yorimitsu ve Oshima, 2007; Zhang ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2016).



Şekil 6. Elektron çeken gruplar içeren triarilmetan bileşikleri

2.4.6. Çeşitli Yöntemler

Yukarıdaki ana başlıklarda verilen sentez yöntemlerine ek olarak, Bardasov ve arkadaşlarının çalışması farklı bir örnek oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda malononitril dimerleri **60** ve 1-naftol (**61**) kullanarak dietilamin katalizörlüğünde 7*H*-benzo [7,8] kromen [2,3-β] piridin türevleri **62** elde edilmiştir (Bardasov ve ark., 2018) (Şema 27).

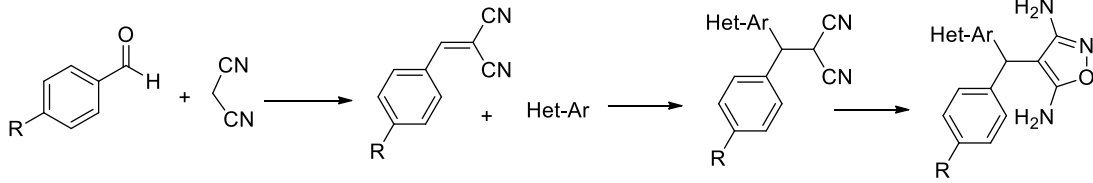


Şema 27. Elektron çeken gruplar içeren triarilmetan eldesi

3. ÇALIŞMANIN AMACI

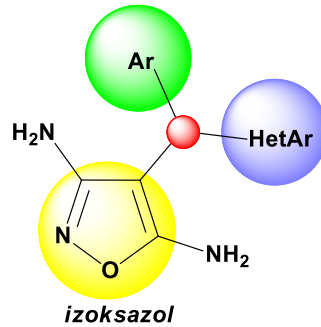
İzoksazol bileşikleri farklı fizikokimyasal özellikler göstermesi, geniş biyolojik aktivite yelpazesi sergilemesinden dolayı tarımda, teknolojiye ve tıpta oldukça geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu nedenle fonksiyonlandırılmış yeni izoksazol bileşiklerinin eldesi organik sentez kimyasında önemlidir.

Bu çalışmada yeni izoksazol bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Yapılan çalışmada öncelikle, farklı süstitüye aromatik aldehitler ile aktif metilen bileşiği olan malononitrilin bazik ortamdaki Knoevenagel kondenzasyonu ile elektron eksikliği olan doymamış yapıların eldesi hedeflenmiştir. Doymamış yapıları farklı heteroaromatik halkaların katılmasıyla Michael katılma ürünlerinin eldesi amaçlanmıştır. Son aşamada ise, Şema 28 'de verilen sentez planına göre katılma ürünlerinin hidroksilaminin hidroklorür ile halkalaşma tepkimeleri çalışılarak Şekil 7'de verilen yeni izoksazol süstitüye triarilmetan bileşiklerinin sentezi planlanmıştır.



Şema 28. Triarilmetan bileşiklerinin eldesi için sentez planı

Triarilmetanlar ve benzeri bileşikler eşsiz yapıları, fiziksel özellikleri, organik fonksiyonel malzeme ve biyolojik aktif özellikleri nedeniyle organik sentez çalışan araştırmacıların ilgisini çeken bileşiklerdir. Bu bileşikler boya, pH belirteci, floresan izleyiciler ve optoelektronik malzemeler olarak kullanım alanı bulmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma konusu biyolojik aktifliği ile bilinen izoksazol halkası içeren yeni triarilmetan yapılarının sentezinden oluşmaktadır.



Şekil 7. Sentezi planlanan triarilmetan yapısı

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Genel Yöntemler

Laboratuvarda kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich ve Acros Organics'ten temin edilmiş olup etil asetat ve hekzan dışındaki çözücüler Fisher Scientific'ten yüksek saflıkta alınmıştır. Etil asetat ve hekzan ise Birpa Kimya'dan teknik saflıkta satın alınmış ve ayırmsal damıtma işlemi ile saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır.

İnce tabaka kromatografisi (Kiesegel 60, F254, E. Merck) ile tepkimelerin ve ayırma saflaştırma işleminin takibi yapılmıştır. Görüntüleme işlemleri UV ışığı altında ve görünür ışıkta fosfomolibdik asitin ve anisaldehytin metanol içerisindeki çözeltisinde boyanmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen ürünlerin saflaştırma işlemleri kolon kromatografisi ve kromatotron kullanılarak veya etanol ile basit yıkama işlemi yapılarak gerçekleştirilmiştir. Kolon kromatografisinde ve kromatotrotonda dolgu maddesi olarak silika jel (0.05-0.63 nm, 230-400 mesh, ASTM, Merck) kullanılmıştır.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Bruker DPX-400, ultra shield, 400 MHz yüksek performanslı dijital FT-NMR spektrometresi ile alınmıştır. İç standart olarak TMS (tetrametilsilan) kullanılmıştır.

Spin çoklukları; t (tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), pç (pik çokluğu), gt (geniş tekli) olarak verilmiştir. İzomer karışımının tanımlanmasında b= miktarı çok olan izomer, k= miktarı az olan izomer olarak verilmiştir.

HRMS sonuçları maXis II ETD ile alınmıştır.

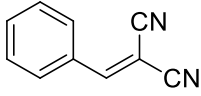
Cosy ve HSQC spektrumları Bruker AVANCE III 400 MHz Sıvı NMR Spektrometresi (~9 Tesla) ile alınmıştır.

Erime noktaları SRS OptiMelt kapiler erime noktası tayin cihazı ile kaydedilmiştir.

4.1.1. Knoevenagel Kondenzasyon Bileşiklerinin Sentezi için Genel Yöntem

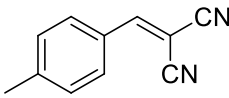
Malononitril (5 eşdeğer, 5.25 mmol) toluen içerisinde çözüldü. Aromatik aldehit (5 eşdeğer, 5.25 mmol) ve piperidin (1 eşdeğer, 1.05 mmol) sırasıyla eklendi. Karışım geri

soğutucu altında Dean-Stark aparatı kullanılarak kaynama sıcaklığında ısıtıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-hekzan 1:3).



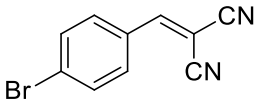
2-Benzilidenmalononitril (63): Beyaz katı; verim %81; e.n.: 83 °C; $R_f = 0.32$ (EtOAc:hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46-7.58 (pç, 3H, ArH), 7.71 (t, 1H, CH), 7.84 (i, $J = 7.8$ Hz, 2H).

Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ verileri literatür ile uyumludur (Karam ve ark., 2008).



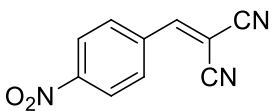
2-(4-metilbenziliden)malononitril (64): Sarı katı; verim %80; e.n.: 134 °C; $R_f = 0.48$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 2.46 (t, 3H, CH_3), 7.34 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.72 (t, 1H, CH), 7.81 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH). Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ verileri literatür ile uyumludur (Karam ve ark., 2008).



2-(4-bromobenziliden)malononitril (65): Sarı katı; verim %82; e.n.: 112-113 °C; $R_f = 0.69$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.61 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (t, 1H,

CH), 7.70 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH). Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ verileri literatür ile uyumludur (Karam ve ark., 2008).



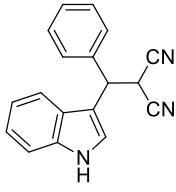
2-(4-nitrobenziliden)malononitril (66): Sarı katı; verim %90; e.n.: 159-160 °C; $R_f = 0.39$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.89 (t, 1H), 8.08 (i, $J = 7.2$ Hz, 2H,

ArH), 8.39 (i, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH). Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ verileri literatür ile uyumludur (Karam ve ark., 2008).

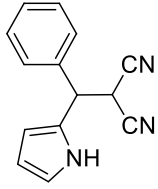
4.1.2. Michael Katılması Ürünlerinin Sentezi için Genel Yöntem

Elde edilen Knoevenagel kondenzasyon ürünleri (**63-66**) (1 eşdeğer, 0.3 mmol) toluen içerisinde çözüldü ve $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.1 eşdeğer, 0.03 mmol) çözeltiye ilave edilip oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı. Tepkime ortamına heteroaromatik bileşik (10 eşdeğer, 3 mmol) eklendi ve tepkime karışımı İTK ile takip edildi. Ortamdaki $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, kısa bir kolon yapılarak etil asetat yardımıyla uzaklaştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcı

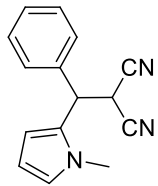
kullanılarak uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-hekzan 1:6).



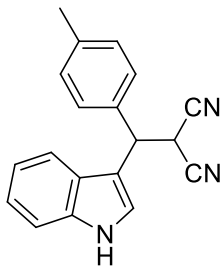
2-((1H-indol-3-yl)(fenil)metil)malononitril (67): Açık kahverengi katı; verim %71; e.n.: 153-156 °C $R_f = 0.26$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.45 (i, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 4.94 (i, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 7.07 (ü, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21-7.30 (pç, 3H), 7.35-7.46 (pç, 6H), 8.26 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.6, 44.2, 111.6, 112.2, 112.5, 118.7, 120.3, 122.2, 123.1, 125.9, 128.2, 128.7, 129.2, 136.2, 137.1; HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 294.1007; bulunan: 294.1020.



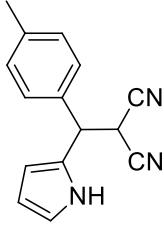
2-(Fenil(1H-pirol-2-yl)metil)malononitril (68): Kahverengi viskoz yağ; verim %65; $R_f = 0.28$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.28 (i, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 4.60 (i, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 6.22 (gt, 1H), 6.32 (gt, 1H), 6.72 (gt, 1H), 7.34-7.43 (pç, 5H), 8.04 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.4, 45.6, 107.9, 109.0, 111.8, 112.1, 119.1, 126.5, 128.3, 129.2, 137.7; HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 244.0851; bulunan: 244.0843.



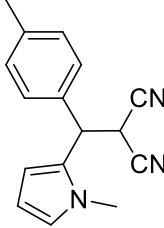
2-((1-metil-1H-pirol-2-yl)(fenil)metil)malononitril (69): Kahverengi katı; verim %77; e.n.: 129-131 °C; $R_f = 0.50$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.19 (t, 3H), 4.21 (i, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 4.48 (i, $J = 7.2$, 1H, CH), 6.09 (gt, 1H), 6.31 (gt, 1H), 6.53 (gt, 1H), 7.17-7.32 (pç, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.6, 34.1, 44.6, 107.3, 107.4, 111.8, 112.2, 123.8, 127.3, 128.4, 129.1, 129.4, 135.8; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258.1007; bulunan: 258.0994.



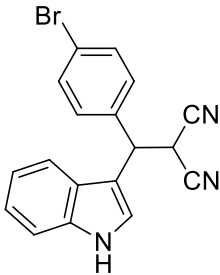
2-((1H-indol-3-yl)(p-tolil)metil)malononitril (70): Açık kahve katı; verim %70; e.n.: 151-153°C; $R_f = 0.35$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (t, 3H), 4.41 (i, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 4.88 (i, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 7.02-7.07 (pç, 1H), 7.15-7.39 (pç, 8H), 8.25 (gt, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.2, 29.7, 43.9, 111.5, 112.2, 112.3, 112.7, 118.7, 120.3, 122.1, 123.1, 125.9, 128.0, 129.9, 134.1, 136.3, 138.6; HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 308.1164; bulunan: 308.1153.



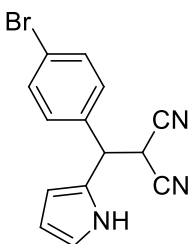
2-((1H-pirol-2-il)(p-tolil)metil)malononitril (71): Açık kahverengi viskoz yağ; verim %33; $R_f = 0.38$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.39 (t, 3H), 4.27 (i, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 4.56 (i, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.23 (gt, 1H), 6.31 (gt, 1H), 6.72 (gt, 1H), 7.23 (gt, 4H), 7.95 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.2, 29.4, 45.4, 107.9, 109.2, 111.7, 112.0, 118.9, 126.6, 128.1, 129.0, 132.9, 139.0; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258.1007; bulunan: 258.1063



2-((1-metil-1H-pirol-2-il)(p-tolil)metil)malononitril (72): Sarı katı; verim %65 (küçük: büyük =12:88); e.n.: 103-105°C; $R_f = 0.51$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (t, 3H)*, 3.21 (t, 3H, b), 3.54 (t, 3H, k), 4.11 (i, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH, k), 4.21 (i, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH, b), 4.40 (i, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH, k), 4.45 (i, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH, b), 6.04 (gt, 1H, k), 6.09 (ü, $J = 3.2$ Hz, 1H, b), 6.30 (i, $J = 2.9$ Hz, 1H, b), 6.51 (i, $J = 2.2$ Hz, 1H, k), 6.53 (gt, 2H)*, 7.06 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H, b), 7.16 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H, b), 7.20-7.27 (pç, 4H, k); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.1 (k), 21.2 (b), 29.7 (b), 30.8 (k), 34.0 (b), 36.3 (k), 44.4 (b), 45.3 (k), 107.3 (b), 107.3 (b), 107.6 (k), 111.8 (b), 112.1 (b), 112.5 (k), 112.6 (k), 120.2 (k), 120.4 (k), 122.8 (k), 123.7 (b), 127.5 (k), 127.8 (b), 128.2 (b), 129.7 (k), 130.0 (b), 132.8 (b), 135.3 (k), 138.2 (k), 139.0 (b); HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ için hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: 248.1188; bulunan: 248.1176.

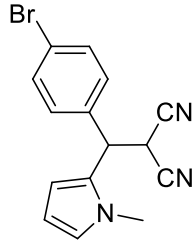


2-((4-Bromofenil)(1H-indol-3-il)metil)malononitril (73): Turuncu viskoz yağ; verim %81; $R_f = 0.44$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.43 (i, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.90 (i, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH), 7.07-7.10 (pç, 1H), 7.23-7.26 (pç, 2H), 7.32 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 7.38-7.43 (pç, 2H), 7.52 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 8.31 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.4, 43.6, 111.7, 111.9, 111.9, 112.0, 118.6, 120.5, 122.1, 123.0, 123.3, 125.7, 129.9, 132.4, 136.0, 136.3; HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{Na}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.0112; bulunan: 372.0146.

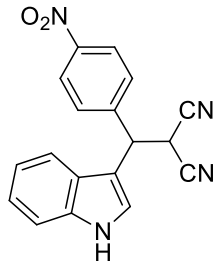


2-((4-bromofenil)(1H-pirol-2-il)metil)malononitril (74): Siyah viskoz yağ; verim %77; $R_f = 0.49$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.29 (i, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.56 (i, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 6.23 (gt, 1H), 6.31 (gt, 1H), 6.73 (gt, 1H), 7.20 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.18 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

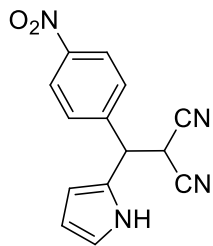
δ (ppm): 29.2, 45.2, 108.1, 109.4, 111.5, 111.8, 119.4, 123.6, 125.8, 129.8, 132.6, 134.9;
HRMS (ESI): $C_{14}H_{11}BrN_3$ için hesaplanan $[M+H]^+$: 300.0136; bulunan: 300.0054.



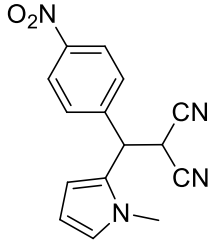
2-((4-bromofenil)(1-metil-1H-pirol-2-il)metil)malononitril (75):
Kahverengi viskoz yağ; verim %73; $R_f = 0.51$ (EtOAc-hekzan 1:3); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.28 (t, 3H), 4.30 (i, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.54 (i, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 6.18 (gt, 1H), 6.38 (gt, 1H), 6.63 (gt, 1H), 7.14 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 29.4, 34.0, 44.1, 107.5, 111.4, 111.8, 123.5, 124.1, 124.1, 130.1, 130.9, 132.6, 134.7; HRMS (ESI): $C_{15}H_{11}BrN_3$ için hesaplanan $[M-H]^-$: 312.0136; bulunan: 312.0179.



2-((1H-indol-3-il)(4-nitrofenil)metil)malononitril (76): Açık kahverengi viskoz yağ; verim %92; $R_f = 0.37$ (EtOAc-hekzan 1:3); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.52 (i, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.99 (i, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (i, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19-7.25 (pç, 2H), 7.36-7.41 (pç, 2H), 7.56 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.16 (i, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.68 (gt, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 29.4, 34.0, 44.1, 107.5, 107.6, 111.4, 111.8, 124.1, 130.1, 130.9, 132.2, 134.7; HRMS (ESI): $C_{18}H_{11}N_4O_2$ için hesaplanan $[M-H]^-$: 315.0882; bulunan: 315.0881.



2-((4-nitrofenil)(1H-pirol-2-il)metil)malononitril (77): Koyu kahverengi viskoz yağ; verim %70; $R_f = 0.33$ (EtOAc-hekzan 1:3); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.92 (i, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.48 (i, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.03 (gt, 1H), 6.20 (gt, 1H), 6.66 (gt, 1H), 7.65 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.17 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.61 (gt, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 29.4, 44.3, 107.0, 108.5, 113.3, 115.9, 116.9, 118.9, 119.1, 123.9, 126.7, 145.7; HRMS (ESI): $C_{14}H_9N_4O_2$ için hesaplanan $[M-H]^-$: 265.0726; bulunan: 265.0723.

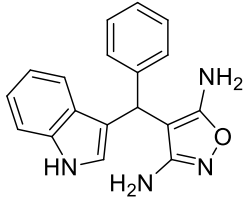


2-((1-metil-1H-pirol-2-il)(4-nitrofenil)metil)malononitril (78):

Turuncu katı; e.n.:135-137 °C; verim %72; $R_f = 0.33$ (EtOAc-hekzan 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (t, 3H), 4.41 (i, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.71 (i, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.21 (gt, 1H), 6.44 (gt, 1H), 6.66 (gt, 1H), 7.49 (i, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.26 (i, $J = 8.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.2, 34.0, 43.8, 107.8, 108.0, 111.5, 111.8, 124.5, 124.6, 126.0, 129.7, 142.9, 148.2; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ için hesaplanan $[\text{M}-\text{H}]^-$: 279.0882; bulunan: 279.0892.

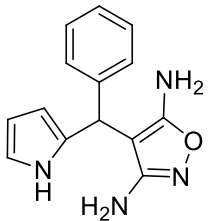
4.1.3. İzoksazol Bileşikleri için Genel Sentez Yöntemi

Sentezlenen Michael katılma ürünleri **67-78** (1 eşdeğer, 0.23 mmol) metanol içerisinde çözüldü ve üzerine $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1 eşdeğer, 0.23 mmol) ve Et_3N (2 eşdeğer, 0.46 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime karışımına 2 saat sonra Et_3N (1 eşdeğer, 0.23 mmol) ilavesi yapıldı ve tepkime İTK ile takip edilerek 48 saat sonunda sonlandırıldı ve karışıma su ilave edildi. Tepkime karışımı DCM ile özütlendi ve organik faz MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-hekzan 1:1).



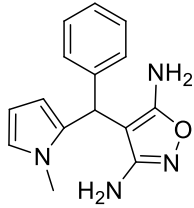
4-(1H-indol-3-il)(fenil)metilizoksazol-3,5-diamin (79): Açık

kahverengi viskoz yağ; verim %51; $R_f = 0.17$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.55 (gt, 2H, NH_2), 3.57 (gt, 2H, NH_2), 5.29 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.06 (ü, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (ü, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.41 (pç, 7H), 8.19 (gt, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36.5, 85.1, 111.4, 114.0, 119.5, 120.0, 122.7, 123.7, 126.4, 127.2, 128.5, 128.8, 136.8, 141.1, 163.6, 164.5; HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1402; bulunan: 305.1399.



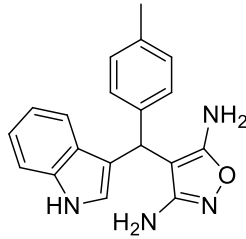
4-(fenil(1H-pirol-2-il)metil)izoksazol-3,5-diamin (80): Kahverengi

viskoz yağ; verim %95; $R_f = 0.14$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.52 (gt, 2H, NH_2), 3.76 (gt, 2H, NH_2), 5.08 (t, 1H), 5.85 (gt, 1H), 6.14 (gt, 1H), 6.76 (gt, 1H), 7.30-7.39 (pç, 5H), 8.59 (gt, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 38.3, 84.6, 107.7, 108.6, 117.9, 127.4, 128.2, 129.0, 130.7, 140.3, 163.1, 164.7; HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.1065; bulunan: 277.1068.



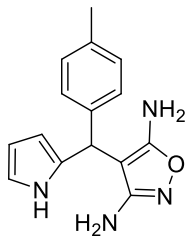
4-((1-metil-1H-pirol-2-il)(fenil)metil)izoksazol-3,5-diamin (81):

Kahverengi viskoz; verim %30; $R_f = 0.14$ (EtOAc-hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.44 (t, 3H), 3.59 (gt, 4H, 2NH_2), 4.91 (t, 1H), 5.52 (gt, 1H), 5.97 (gt, 1H), 6.60 (gt, 1H), 7.22-7.37 (pç, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.7, 37.4, 83.3, 106.8, 108.8, 122.9, 127.4, 128.5, 128.8, 132.1, 140.0, 163.3, 165.0; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{ONa}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 291.1222; bulunan: 291,1231.



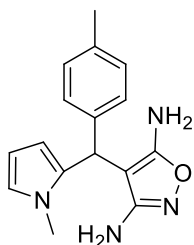
4-((1H-indol-3-il)(p-tolil)metil)izoksazol-3,5-diamin (82):

Turuncu viskoz; verim %51; $R_f = 0.10$ (EtOAc-hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.24 (t, 3H), 4.53 (gt, 2H, NH_2), 5.30 (t, 1H), 5.59 (gt, 2H, NH_2), 6.69 (gt, 1H), 6.83-6.87 (pç, 1H), 7.00-7.18 (pç, 5H), 7.31 (i, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.81 (gt, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 21.1, 35.0, 84.0, 112.0, 116.4, 118.7, 119.6, 121.7, 124.0, 127.0, 128.5, 129.2, 135.4, 137.2, 141.0, 164.0, 165.3; HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.1378; bulunan: 341.1381.



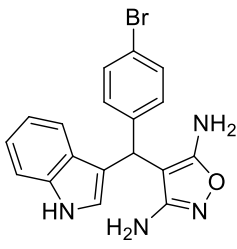
4-((1H-pirol-2-il)(p-tolil)metil)izoksazol-3,5-diamin (83):

Kahverengi viskoz yağ; verim %71; $R_f = 0.15$ (EtOAc-hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.19 (t, 3H), 4.41 (gt, 2H, NH_2), 4.99 (t, 1H), 5.37 (gt, 3H, NH_2 , pirol-H), 5.79 (gt, 1H), 6.58 (gt, 1H), 7.03 (t, 4H), 10.56 (gt, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 21.1, 37.1, 83.8, 106.9, 107.1, 118.2, 128.5, 129.1, 132.6, 135.6, 140.0, 163.8, 165.4; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{ONa}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 291.1222; bulunan: 291.1233.



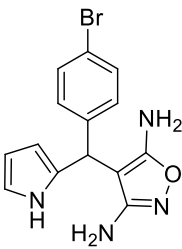
4-((1-metil-1H-pirol-2-il)(tolil)metil)izoksazol-3,5-diamin (84):

Açık kahve viskoz; verim %30; $R_f = 0.12$ (EtOAc-hekzan 1:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.19 (t, 3H), 3.29 (t, 3H), 4.49 (gt, 2H, NH_2), 5.03 (t, 1H), 5.31 (gt, 1H), 5.43 (gt, 2H, NH_2), 5.76 (gt, 1H), 6.61 (gt, 1H), 6.98 (i, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (i, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 21.1, 33.7, 35.7, 82.2, 106.2, 107.8, 122.6, 128.4, 129.2, 133.5, 135.8, 139.5, 163.7, 165.4; HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{ONa}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305.1378; bulunan: 305.1376.



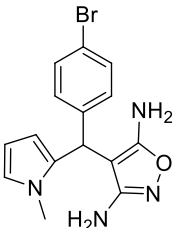
4-((4-bromofenil)(1H-indol-3-il)metil)izoksazol-3,5-diamin (85):

Sarı-Turuncu Viskoz ; verim %91; $R_f = 0.15$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.58 (gt, 2H, NH_2), 5.32 (t, 1H), 5.68 (gt, 2H, NH_2), 6.69 (gt, 1H), 6.84 (ü, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (ü, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.84 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 34.9, 83.3, 112.0, 115.7, 118.9, 119.4, 119.5, 121.8, 124.1, 126.9, 130.9, 131.4, 137.2, 143.3, 163.9, 165.5; HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.0507; bulunan: 383.0519.



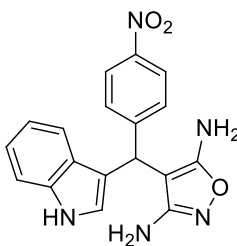
4-((4-bromofenil)(1H-pirol-2-il)metil)izoksazol-3,5-diamin (86):

Açık kahve katı; verim %82; e.n.: 155-157 °C; $R_f = 0.14$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.55 (gt, 2H, NH_2), 5.12 (t, 1H), 5.43 (gt, 1H), 5.55 (gt, 2H, NH_2), 5.89 (gt, 1H), 6.68 (gt, 1H), 7.18 (i, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (i, $J = 8.3$ Hz, 2H), 10.70 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36.9, 83.1, 107.1, 107.2, 118.4, 119.8, 130.9, 131.4, 131.9, 142.5, 163.7, 165.5; HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{NaO}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 355.0170; bulunan: 355.0174.



4-((4-bromofenil)(1-metil-1H-pirol-2-il)metil)izoksazol-3,5-diamin (87):

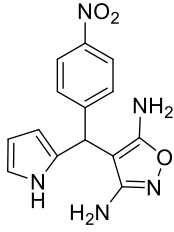
Açık kahve viskoz; verim %30; $R_f = 0.14$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.40 (t, 3H), 4.64 (gt, 2H, NH_2), 5.18 (gt, 1H), 5.39 (gt, 1H), 5.60 (gt, 2H, NH_2), 5.88 (gt, 1H), 6.74 (gt, 1H), 7.16 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (i, $J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.7, 35.7, 81.4, 106.4, 107.9, 119.9, 123.1, 130.8, 131.3, 131.5, 132.8, 142.0, 163.6, 165.6; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}$ için hesaplanan $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.0507; bulunan: 347.0506.



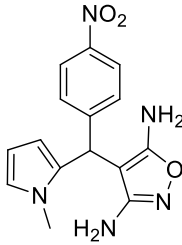
4-((1H-indol-3-il)(4-nitrofenil)metil)izoksazol-3,5-diamin (88):

Sarı viskoz; verim %70; $R_f = 0.14$ (EtOAc-hekzan 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.67 (gt, 2H, NH_2), 5.50 (t, 1H), 5.80 (gt, 2H, NH_2), 6.72 (gt, 1H), 6.84 (ü, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (ü, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.12 (i, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.90 (gt, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 35.5, 82.6, 112.1, 114.9, 119.0, 119.3, 121.9, 123.9,

124.3, 126.8, 129.8, 137.2, 146.4, 152.0, 163.8, 165.6; HRMS (ESI): C₁₈H₁₆N₅O₃ için hesaplanan [M+H]⁺: 350.1253; bulunan: 350.1260.



4-((4-nitrofenil)(1*H*-pirol-2-il)metil)izoksazol-3,5-diamin (89): Koyu kahve katı; verim %72; e.n.: 143-145 °C; R_f = 0.11 (EtOAc-hekzan 1:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.61 (gt, 2H, NH₂), 5.30 (t, 1H), 5.44 (gt, 1H), 5.64 (gt, 2H, NH₂), 5.90 (gt, 1H), 6.70 (gt, 1H), 7.47 (i, J = 8.6 Hz, 2H), 8.19 (i, J = 8.6 Hz, 2H), 10.80 (gt, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37.5, 82.5, 107.2, 107.4, 118.7, 123.8, 129.9, 131.1, 146.6, 151.1, 163.7, 165.7; HRMS (ESI): C₁₄H₁₄N₅O₃ için hesaplanan [M+H]⁺: 300,1097; bulunan: 300,1102.



4-((1-metil-1*H*-pirol-2-il)(4-nitrofenil)metil)izoksazol-3,5-diamin (90): Koyu kahve katı; verim %65; e.n.: 150-152 °C; R_f = 0.10 (EtOAc-hekzan 1:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.33 (t, 3H), 4.62 (gt, 2H, NH₂), 5.28 (t, 1H), 5.30 (gt, 1H), 5.60 (gt, 2H, NH₂), 5.82 (gt, 1H), 6.68 (gt, 1H), 7.38 (i, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (i, J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.7, 36.2, 80.5, 106.5, 108.1, 123.4, 123.9, 129.9, 132.0, 146.6, 150.6, 163.6, 165.8; HRMS (ESI): C₁₅H₁₅N₅NaO₃ için hesaplanan [M+Na]⁺: 336.1073; bulunan:336.1076.

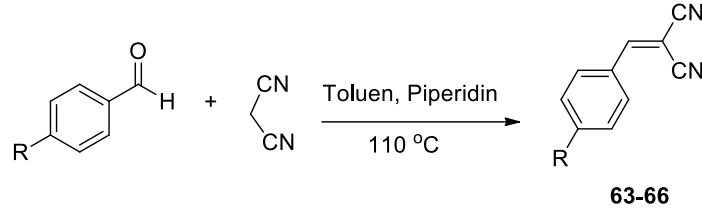
5. SONUÇLAR VE YORUM

5.1. 2-Benziliden Malononitril Türevlerinin Sentezi

Knoevenagel kondenzasyonu; aktif metilen bileşikleri ve karbonil grubu arasındaki tepkimeden α,β -doymamış bileşikleri oluşturmak için kullanılan önemli bir tepkimedir. Knoevenagel tepkimesi genellikle etilen diamin, piridin veya piperidin gibi zayıf bir baz varlığında homojen katalizli yöntemlerin yanı sıra bazik sezyum zeolitlerin ve amino modifiye edilmiş mezoporöz silikaların kullanıldığı heterojen katalizli yöntemlerle de gerçekleştirilir.

Bu çalışmada; literatürde yer alan elektron alıcı ve elektron verici sübstitüentlerin bulunduğu 2-benziliden malononitril türevleri Knoevenagel kondenzasyon yöntemiyle piperidin katalizörlüğünde sentezlenmiştir (Tablo 5.1). Kondenzasyon ürünleri **63-66** %80-90 verim aralığında elde edilmiştir. Oluşan ürünlerin karakterizasyonu ^1H NMR spektroskopisi tekniğiyle yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatürde bilinen bu bileşiklerin yapıları ile uyumludur (Karam ve ark., 2008).

Tablo 5.1. Malononitril ve sübstitüye benzaldehitlerden 2-benzilidenmalononitril türevleri



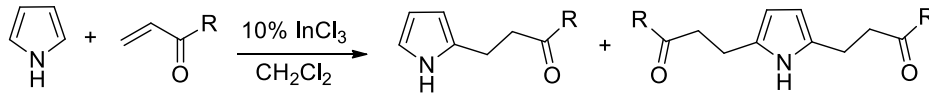
Bileşik	R	Verim (%)
63	H	81
64	CH ₃	80
65	Br	82
66	NO ₂	90

2-Benzilidenmalononitril bileşiğinin oluşumunu gösteren alken pikleri **63-66** no.lu bileşikler için 7.71-7.89 ppm aralığında, fenil halkasındaki sübstitüyente göre aromatik pikler 7.34-8.39 ppm aralığında pik çokluğu veya ikili pikler olarak sinyal vermiştir (Şekil Ek. 1-4).

5.2. 2-Benziliden Malononitril Türevlerine Heteroaromatik Bileşiklerin Katılması

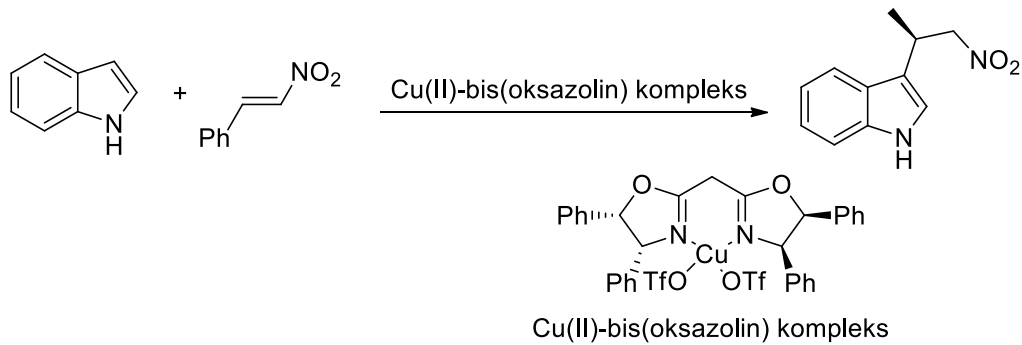
Çalışmanın amacında verilen sentez planı doğrultusunda ikinci aşamada hedef yapı olan triarilmetan sentezi için 2-benziliden malononitril yapılarına farklı heteroaril bileşiklerinin katılma tepkimesi çalışılmıştır. Michael katılma tepkimeleri karbon-karbon bağı oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Michael katılma tepkimesi elektron eksikliği olan ikili bağa nükleofilin katılmasıyla gerçekleşir. Bu tepkime InCl_3 , BiCl_3 , CuBr_2 gibi Lewis asit katalizörleri, organokatalizörler ve iyonik sıvılar gibi farklı katalizörler varlığında gerçekleşmektedir.

Literatürde bulunan örnekler incelendiğinde α,β -doymamış karbonil bileşiklerine InCl_3 katalizörlüğünde pirol katılması sonucu 2-alkil pirol bileşikleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 29). Tepkime süresini uzatıp, reaktiflerin mol oranları değiştirilerek 2,5-dialkil ürünler elde edilebilmektedir (Yadav ve ark., 2001).



Şema 29. InCl_3 katalizli pirol katılması

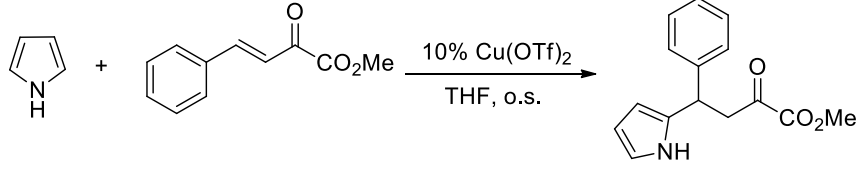
İndollerin seçimli Friedel-Crafts alkillenmesinde kiral bis(oksazolin)-Cu(II) katalizörü kullanılmıştır (Şema 30). İndolün nitroalkene bis(oksazolin)-Cu(II) katalizörlüğünde katılma tepkimesi sonucu nitroalkillenmiş indol yüksek verim ve yüksek enantiyoseçimlilikle elde edilmiştir (Singh, Bisai ve Singh, 2007).



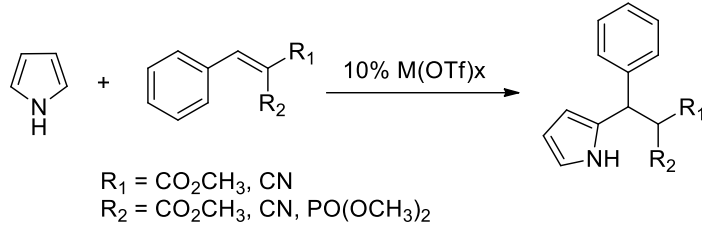
Şema 30. Cu(II)-bis(oksazolin) kompleksi katalizli indol katılması

Grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda metaltriflat bileşiklerinin Michael katılma tepkimeleri için uygun katalizörler olduğu gösterilmiştir. Keton, siyano, ester ve fosfonat grubu içeren α,β -doymamış Michael alıcılarına metal triflatlar katalizörlüğünde pirol

katılması yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir (Ünaleroğlu ve Yazıcı, 2007; Taşgın ve ark., 2008; Ünaleroğlu, Aytac ve Temelli, 2007; Ünaleroğlu ve ark., 2009; Taşgın ve Ünaleroğlu, 2012; Taşgın ve Ünaleroğlu, 2016) (Şema 31, 32).



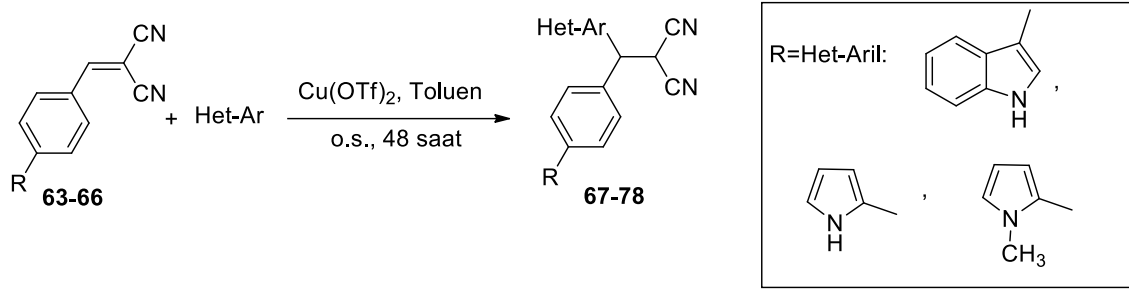
Şema 31. Cu(OTf)₂ katalizli pirol katılması (Unaleroğlu, Aytac ve Temelli, 2007)



Şema 32. M(OTf)_x katalizli pirol katılması (Unaleroğlu ve Yazıcı, 2007; Taşgın ve ark., 2008; Unaleroğlu ve ark., 2009; Taşgın ve Unaleroğlu, 2012; Taşgın ve Unaleroğlu, 2016)

Bu çalışmalarda geliştirilen sentez yöntemi, **63-66** no.lu Michael alıcıları olan benziliden malononitril yapılarına heteroaromatik indol, pirol ve *N*-metilpirol'ün katılması için uygulandı ve katalizör olarak Cu(OTf)₂ ile çözücü olarak toluen seçildi. Yürütülen tepkimeler sonucunda oluşan katılma ürünlerine ait bilgiler Tablo 5.2'de verilmiştir. Bu tepkimelerin bazılarında Het-Ar grubunun katılmasıyla oluşan yapıdaki malononitril grubunun ikinci bir Het-Ar ile yer değiştirmesi sonucu üçlü katılma olarak ifade edilen triarilmetan yapılarının oluştuğu görülmüştür (Tablo 5.2 Bileşik **67**, **68**, **70**, **71**). Bu yapılar ¹H NMR ve ¹³C NMR analizleriyle tanımlanmıştır (Şekil Ek. 47-50).

Tablo 5.2. 2-Benziliden Malononitril Türevlerine Heteroaromatik Bileşiklerin Katılması

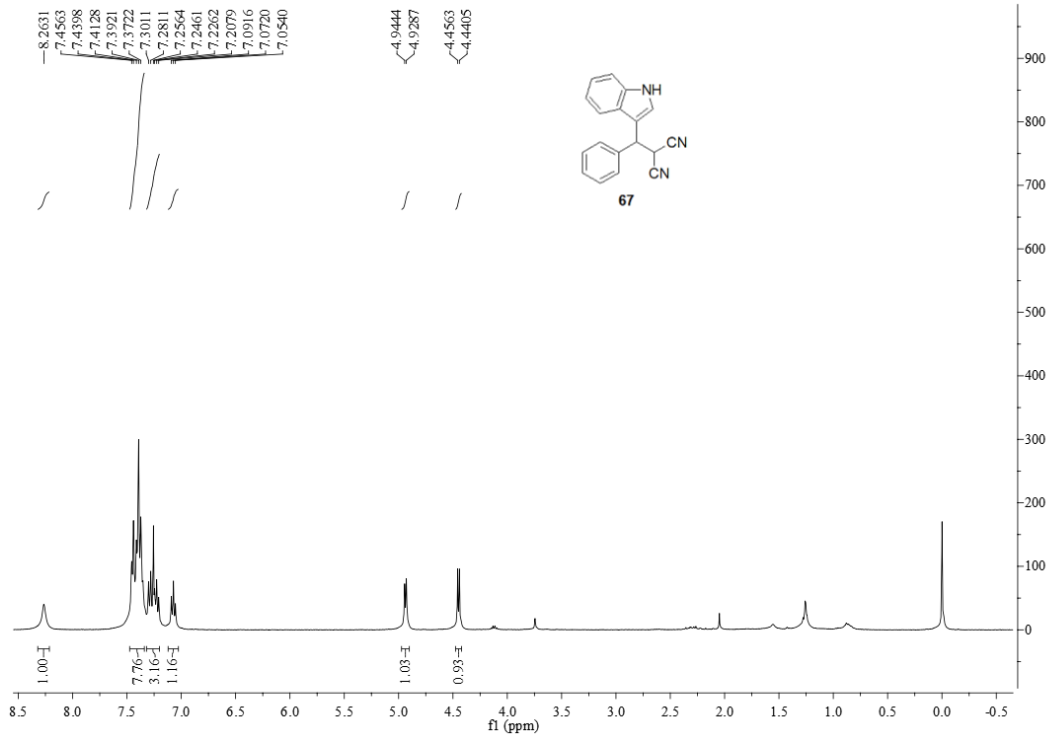


Bileşik	R	Het-Ar	Verim (%)
67	H	3-indolil	71, 17*
68	H	2-pirolil	65, 8*
69	H	<i>N</i> -metil-2-pirolil	77
70	CH ₃	3-indolil	70, 25*
71	CH ₃	2-pirolil	50, 40*
72	CH ₃	<i>N</i> -metil-2-pirolil	65**
73	Br	3-indolil	81
74	Br	2-pirolil	77
75	Br	<i>N</i> -metil-2-pirolil	73
76	NO ₂	3-indolil	92
77	NO ₂	2-pirolil	92
78	NO ₂	<i>N</i> -metil-2-pirolil	90

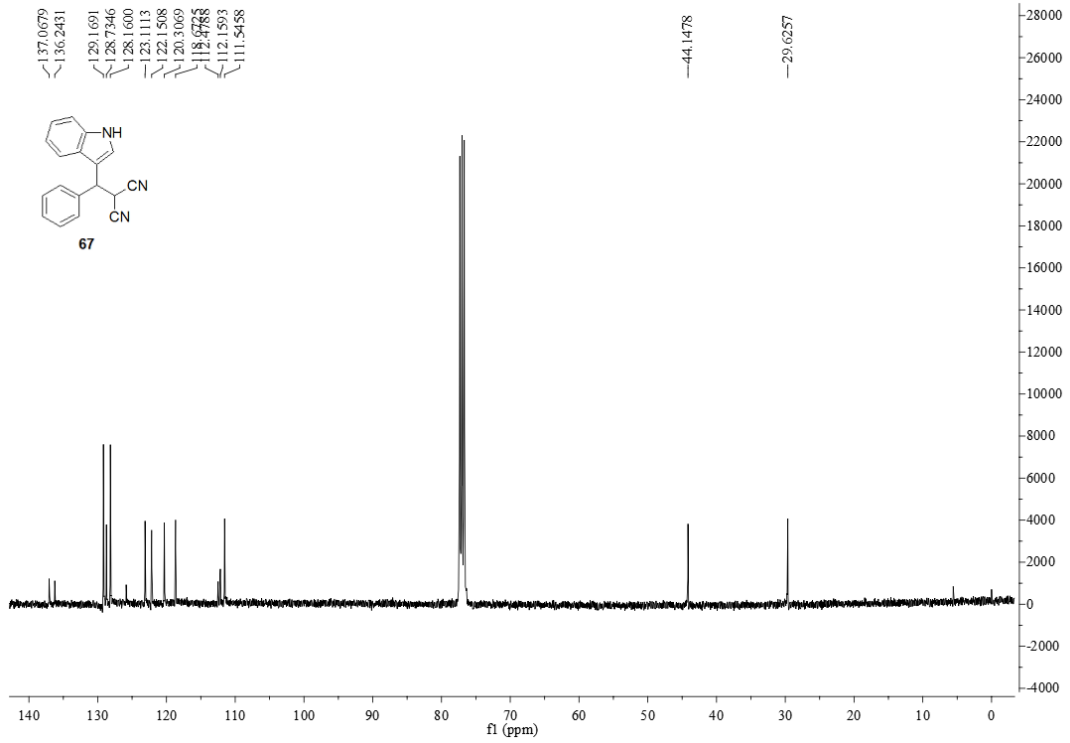
*: Üçlü katılma ürünü [(Heteroaril)₂ arilmetan]

** : *N*-metilpirol'ün 2 ve 3 pozisyonlarından katılma ürünleri, (küçük:büyük = 12:88)

Şekil 8'de verilen 2-((1*H*-indol-3-il)(fenil)metil)malononitril (**67**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda sırasıyla 4.45 ve 4.94 ppm'de metin protonlarına ait sinyaller ikili pik olarak (*J* = 6.3 Hz) çıkmıştır. 7.07 ppm, 7.21-7.30 ppm ve 7.35-7.46 ppm aralığında fenil ve indol halkalarına ait aromatik protonlar, 8.26 ppm'de NH protonu geniş tekli olarak gözlenmiştir (Şekil 8). Şekil 9'da verilen ¹³C NMR spektrumunda metin karbonları 29.6 ve 44.1 ppm'de, karakteristik nitril pikleri 112.2, 112.5 ppm ve aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 111.6-137.1 ppm aralığında gözlenmiştir. Şekil Ek 5-7'de verilen **68** ve **69** no.lu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları oluşması beklenen yapıları desteklemektedir.

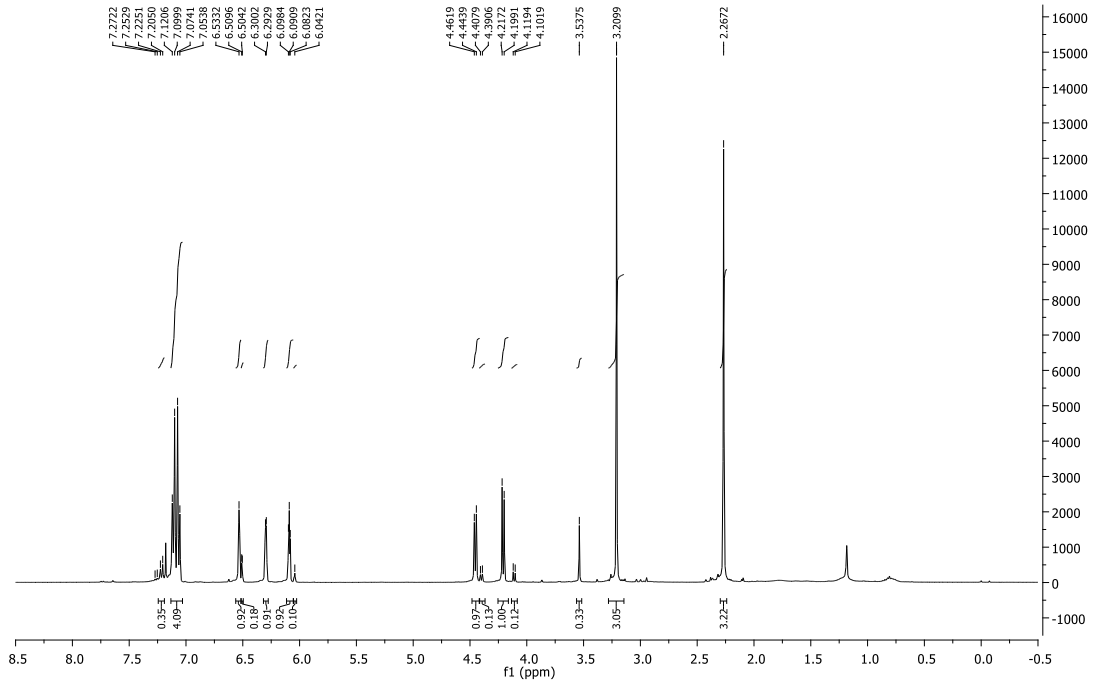


Şekil 8. **67** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)

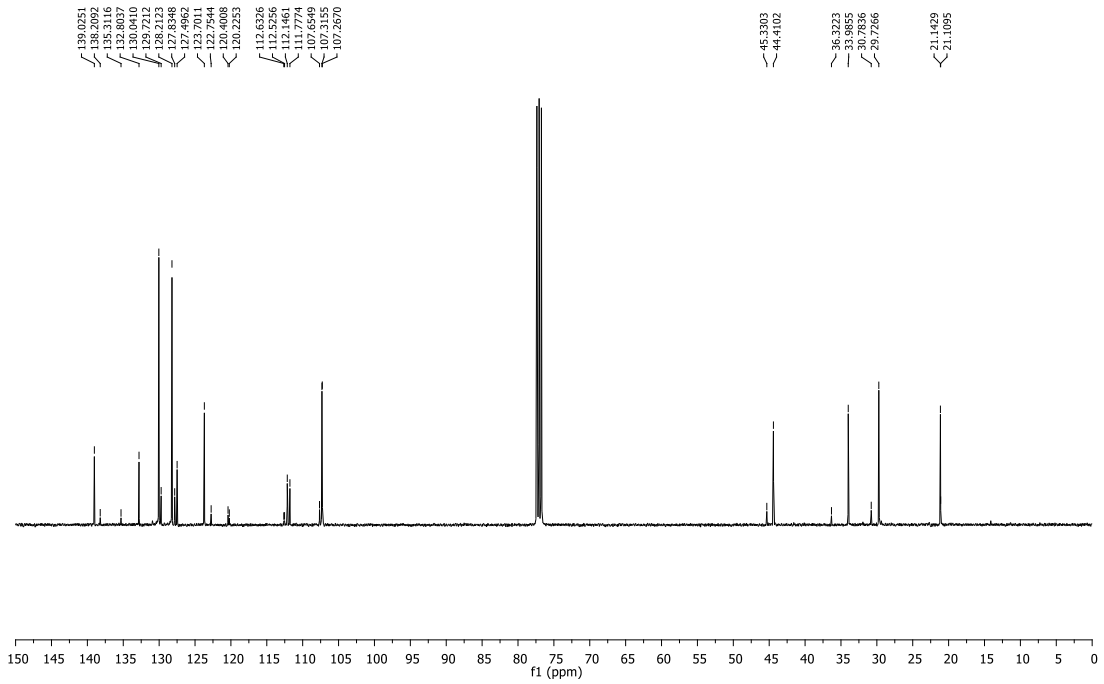


Şekil 9. **67** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Daha sonra, R- grubunun elektron verici metil olduğu **64** no.lu 2-benzilidenmalononitril yapısına indol, pirol ve *N*-metil pirol'ün Michael katılma tepkimesi çalışıldı. Cu(OTf)₂ katalizliğinde yapılan tepkimeler sonucunda Michael katılma ürünleri olan **70** – **72** no.lu bileşikler %50 – 70 verim aralığında elde edildi. İndol ve pirol substitüye **70** ve **71** no.lu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek 9-12'de verilmiştir. ¹H NMR spektrumunda **70** ve **71** no.lu bileşikler için sırasıyla metil pikleri 2.32 ppm ve 2.39 ppm'de, metin pikleri ikili olarak 4.41, 4.88 ppm ve 4.27, 4.56 ppm'de görüldü ve bu bileşikler için aromatik pikler 6.23-7.39 ppm aralığında sinyal verdi. İndol ve pirol'ün NH protonlarına ait pikler ise sırasıyla 8.25 ppm ve 7.95 ppm'de gözlemlendi. ¹³C NMR spektrumunda **70** ve **71** no.lu bileşiklerin metil karbonları 21.2 ppm'de, nitril karbonları 111.5 – 112.2 ppm aralığında ve aromatik karbonlar 107.9 – 139.0 ppm aralığında sinyal verdi. **70** ve **71** no.lu yapıların ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları oluşması beklenen katılma ürünlerinin yapılarıyla uyumludur (Şekil Ek 9-12). *N*-metilpirol'ün **64** no.lu 2-benzilidenmalononitril yapısına katılma tepkimesinin sonucunda ince tabaka kromatografisinde tek spot olarak görülen ve saflaştırılan ürünün Şekil 10'da verilen ¹H NMR spektrumunda ana piklerin yanında ikinci pikler gözlemlendi. Şekil 11'deki ¹³C NMR spektrumunda da iki farklı ürünü gösteren pikler gözlemlendi. ¹³C NMR spektrumuna göre pirole ait büyük piklerin sinyalleri 107.3, 107.3, 123.7 ve 127.8 ppm'de, küçük piklerin sinyalleri 107.6, 120.2, 120.4 ve 122.8 ppm'de gözlemlendi. Pirol bileşiklerinin C2 ve C3 karbon atomlarından katılma verdiği bilinmektedir. Tepkime sonucu elde edilen sinyallerin hangi tip katılma olduğunu açıklamak için literatürde C2 ve C3 pozisyonundan substitüye olan 1,2-dimetil-1*H*-pirol ve 1,3-dimetil-1*H*-pirolün ¹³C NMR piklerinin kayma değerleri incelendi (Nomiyama ve ark., 2017). İlgili çalışmada verilen ¹³C NMR spektrumunda pirolün karbonlarına ait pikler 1,2-dimetil-1*H*-pirol için 106.35 ppm, 106.45 ppm, 120.9 ppm, 128.8 ppm ve 1,3-dimetil-1*H*-pirol için 109.2 ppm, 118.9 ppm, 119.7 ppm, 121.4 ppm'de görülmektedir (Nomiyama ve ark., 2017). **64** no.lu 2-benzilidenmalononitril yapısına *N*-metilpirol'ün katılması sonucu elde edilen ¹³C NMR spektrumunda gözlemlenen büyük piklerin literatürdeki 1,2-dimetil-1*H*-pirol piklerinin kayma değerleriyle, küçük piklerin ise 1,3-dimetil-1*H*-pirol piklerinin kayma değerleriyle uyumlu olduğu belirlendi. Bu bilgilere göre, **64** no.lu 2-benzilidenmalononitril yapısına *N*-metilpirol'ün katılması sonucu yüksek miktarda oluşan bileşiğin C2 karbonundan katılma ürünü olduğu belirlendi ve **72** no.lu bileşik olarak tanımlandı.



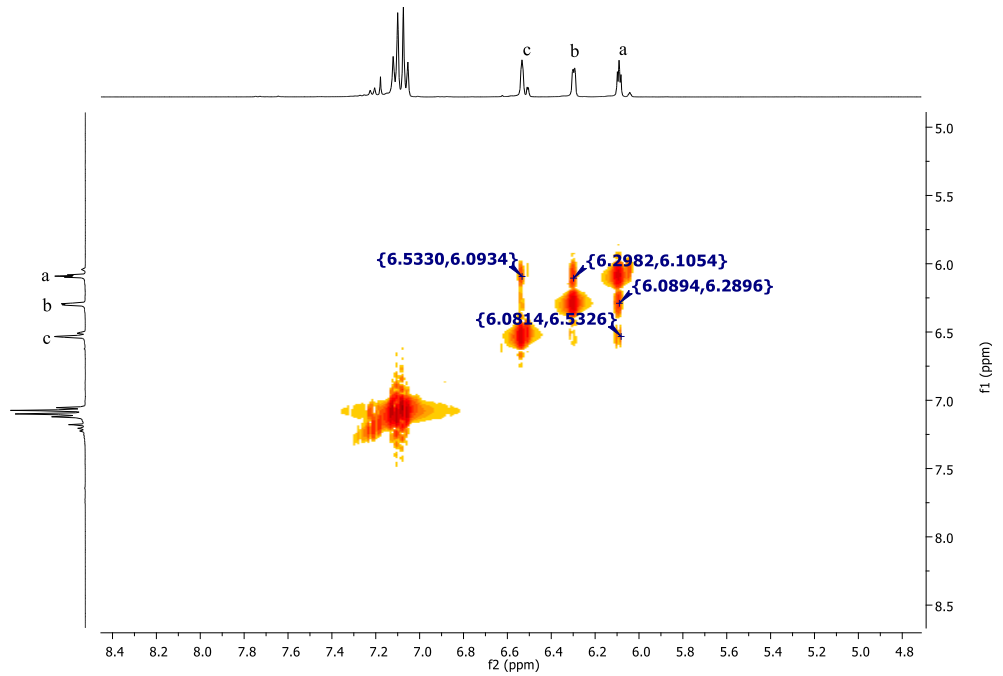
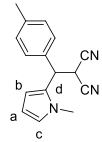
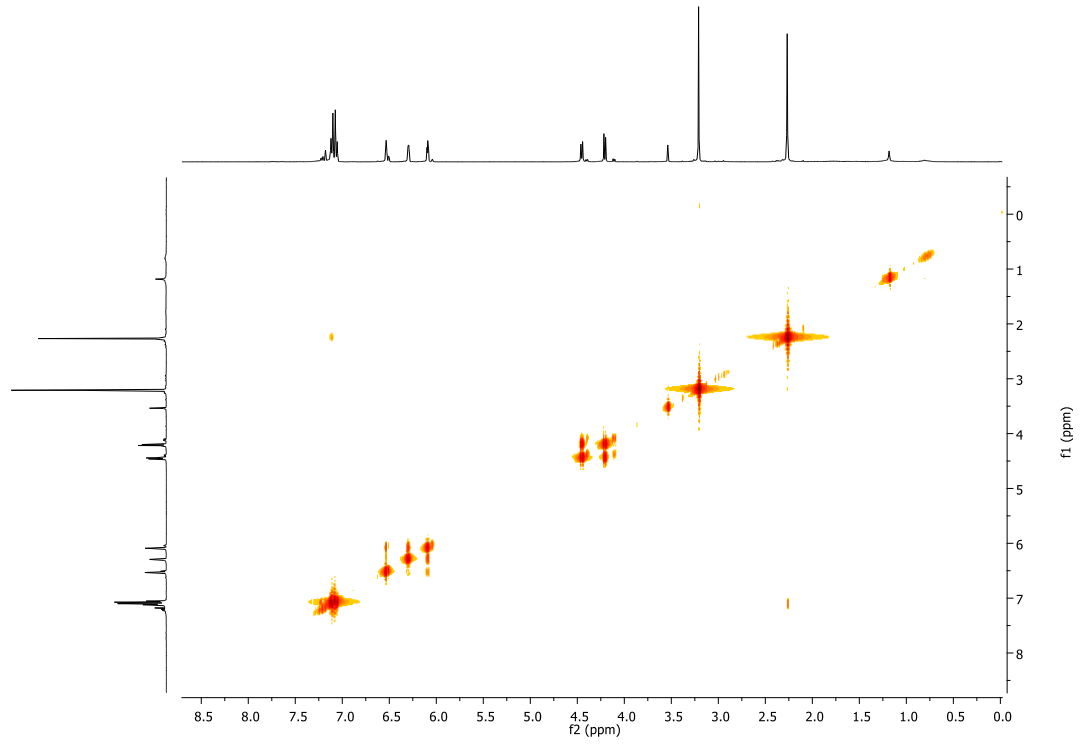
Şekil 10. **72** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



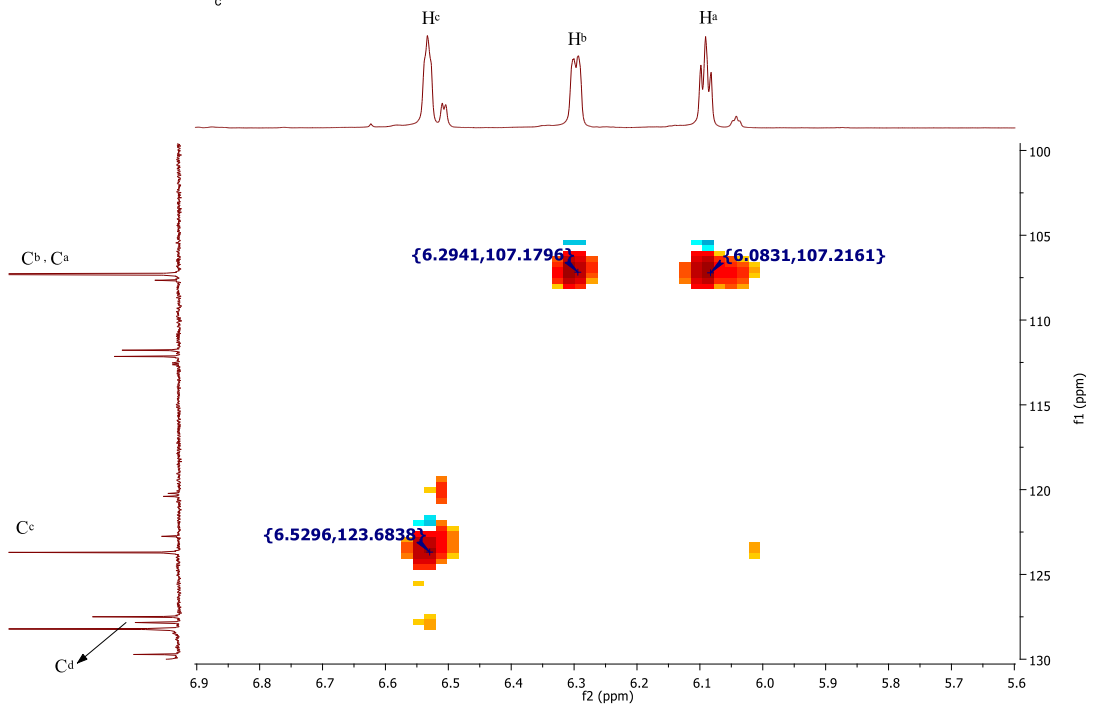
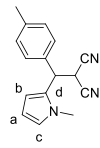
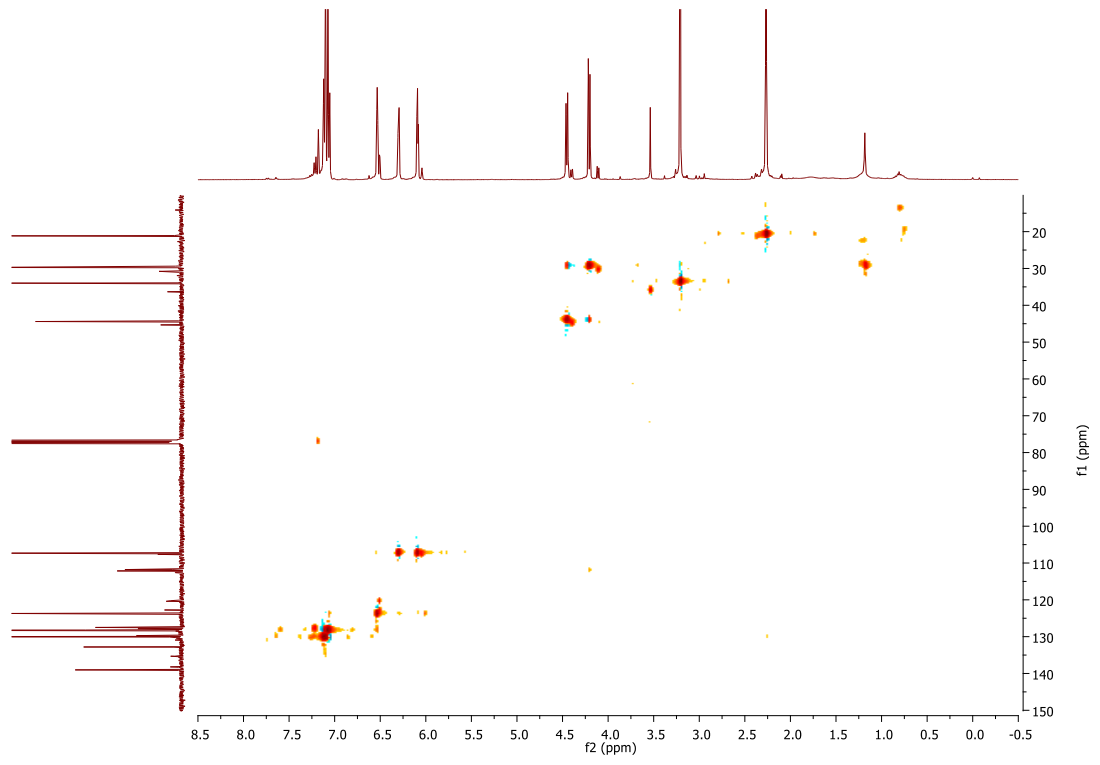
Şekil 11. **72** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Büyük ve küçük piklerin hangi katılma ürününe ait olduğunu desteklemek için **72**'nin COSY ve HSQC spektrumları da alındı. Şekil 12'de verilen COSY spektrumundaki büyük sinyallerdeki pirol protonlarından H_a protonu, H_b ve H_c ile kuvvetli

etkileşmektedir. H_b protonu H_a ile kuvvetli, H_c ile zayıf etkileşmektedir. H_c protonu H_a ile kuvvetli, H_b ile zayıf etkileşmektedir. Şekil 13'te verilen HSQC spektrumunda büyük sinyaller analiz edildiğinde 6.09 ppm'de sinyal veren H_a protonu 107.3 ppm'deki karbon (C_a) sinyaliyle etkileşmekte, 6.30 ppm'de (H_b) ve 6.53 ppm'de (H_c) sinyal veren protonlar sırasıyla 107.3 (C_b) ve 123.7 ppm'deki (C_c) karbon sinyalleriyle etkileşmektedir. 127.8 ppm'deki büyük karbon sinyalinin etkileştiği proton bulunmamaktadır. Bu analiz, katılmanın, proton ile etkileşmeyen 127.8 ppm'deki (C_d) karbon atomundan gerçekleştiğini düşündürmektedir. 127.8 ppm'deki sinyalin, yukarıda verilen literatür karşılaştırmasında da pirolün C2 pozisyonundan katılma ürününe ait sinyaller ile örtüştüğü belirlenmişti. Elde edilen tüm bu ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY ve HSQC analiz sonuçları bu tepkimede oluşan ana ürünün pirolün 2 no.lu karbonundan katıldığı **72** no.lu ürün olduğunu göstermiştir.



Şekil 12. 72 no.lu bileşiğin COSY spektrumu (CDCl₃)



Şekil 13. 72 no.lu bileşiğin HSQC spektrumu (CDCl₃)

Aromatik halkayı aktifleyici grup olan Br'nin bağlı olduğu 2-(4-bromobenziliden)malononitril (**65**) bileşiğine indol, pirol ve *N*-metilpirol'ün katılma tepkimesi sonucu verimleri %77-81 aralığında değişen **73-75** no.lu bileşikler elde edildi. **73-75** no.lu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil Ek 13-18'de verildi. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, metil protonları 4.29-4.90 ppm aralığında, fenil protonları 7.14-7.55 ppm aralığında ikili pik olarak ($J = 7.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz) gözlemlendi ve pirol protonlarının 6.23-6.73 ppm aralığında rezonansa girdiği görüldü. **75** no.lu yapıdaki *N*-metil piki ise 3.28 ppm'de rezonansa girdi. NH pikleri indol ve pirol için sırasıyla 8.31 ppm ve 8.18 ppm'de gözlemlendi.

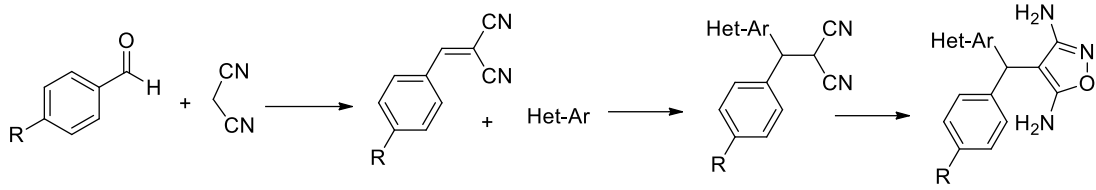
Michael katılma grubu tepkimelerinde, fenil halkasının para konumunda kuvvetli elektron çekici NO₂ grubu olan 2-(4-nitrobenziliden)malononitril (**66**) Michael alıcısı olarak kullanıldı. Elektronca zenginliğin azaldığı bu yapıya indol, pirol ve *N*-metil pirolün katılması sonucu **76, 77, 78** no.lu katılma ürünleri sırasıyla, %92, %92, ve %90 olarak yüksek verimlerle elde edildi. Michael alıcısında bulunan elektron çekici NO₂ grubunun tepkimenin veriminde önemli bir artışa neden olduğu belirlendi. Elde edilen **76-78** no.lu bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Şekil Ek 19-24'te verildi. Katılma tepkimesi sonucu ikili bağın açılmasıyla oluşan metil protonları ¹H NMR spektrumunda ikili pikler olarak 4.41-5.48 ppm ($J = 6.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz) ppm aralığında gözlemlendi. Pirol ve diğer aromatik protonlara ait pikler de 6.03-8.26 ppm aralığında sinyal verdi. Fenil halkasındaki protonlar 7.49-8.26 ppm aralığında ikili pikler olarak gözlemlendi. İndol NH'ı 8.68 ppm'de, pirol NH'ı ise 10.61 ppm'de geniş tekli olarak gözlemlendi.

5.3. İzoksazol Sübstitüye Triarilmetan Sentezi

Triarilmetan bileşiklerinin kolay çıkış bileşiklerinden eldesi ve çeşitli fonksiyonel gruplar taşıyan aril veya heteroaril bileşenlerinden oluşması önemlidir. Bunun nedeni triarilmetanların sayısız uygulama alanının olmasıdır. Bu yapılar yaygın olarak biyolojik malzemeler, floresan organik malzemeler, boya ve ilaç kimyasında yer almaktadır.

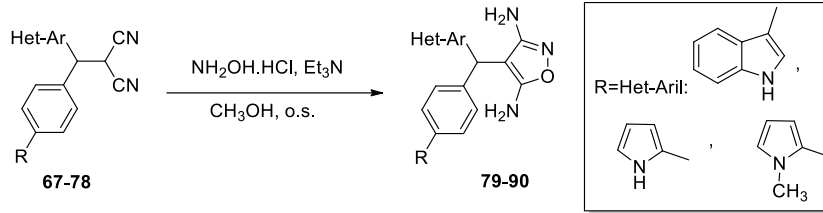
Bu çalışma kapsamında aşağıda verilen sentez planı doğrultusunda farklı aldehit ve malononitrilden çıkarak 2-benziliden malononitril **63-66** no.lu bileşikleri sentezlendi (Bölüm 5.1). Elde edilen Michael alıcılarına Cu(OTf)₂ katalizliğinde çeşitli heteroarillerin katılması sonrası malononitril sübstitüye **67-78** no.lu diaril metan yapıları sentezlendi

(Bölüm 5.2). Malononitril fonksiyonel grubu içeren bu yapılar izoksazol eldesi için uygun başlangıç bileşikleridir.



Çalışmanın bu bölümünde **67-78** no.lu bileşiklerdeki malononitril grubuyla hidroksilaminin metil alkol içinde, trietilamin varlığında ve oda sıcaklığındaki tepkimeleri sonucu izoksazol taşıyan yeni triarilmetan bileşikleri **79-90** sentezlendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 5.3'te verildi.

Tablo 5.3. İzoksazol süstitüye triarilmetanlar



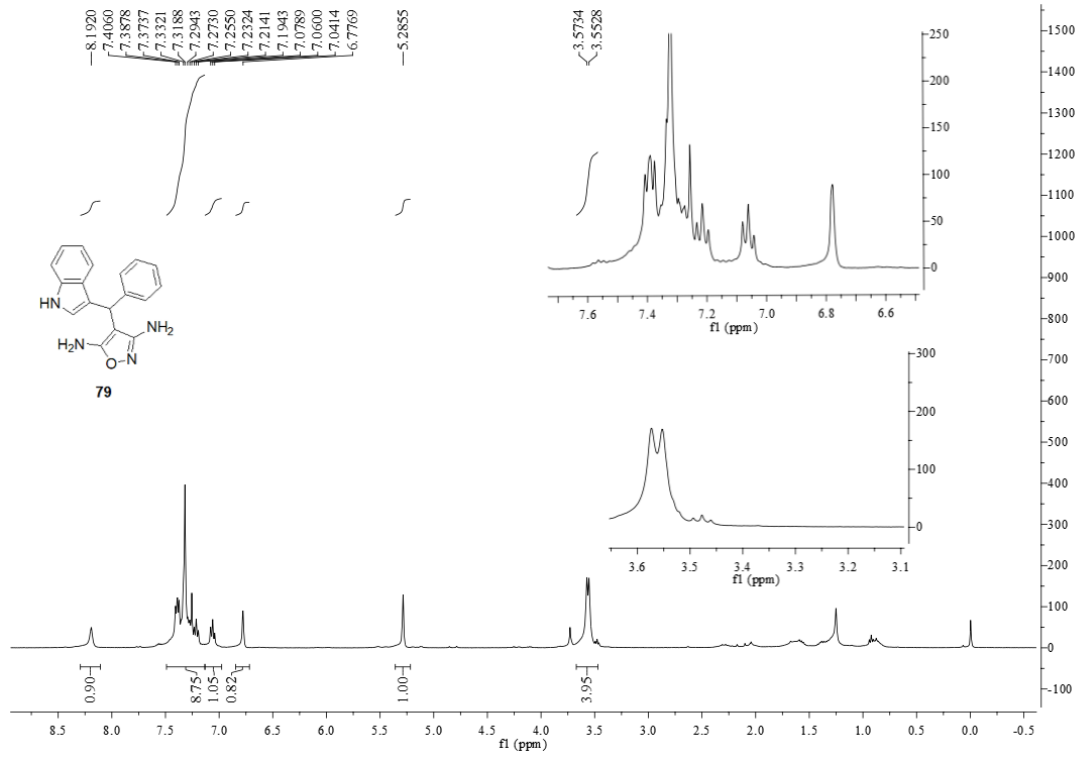
Bileşik	R	Het-Ar	Verim (%)
79	H	3-indolil	51
80	H	2-pirolil	95
81	H	<i>N</i> -metil-2-pirolil	30
82	CH ₃	3-indolil	50
83	CH ₃	2-pirolil	71
84	CH ₃	<i>N</i> -metil-2-pirolil	30
85	Br	3-indolil	91
86	Br	2-pirolil	82
87	Br	<i>N</i> -metil-2-pirolil	33
88	NO ₂	3-indolil	70
89	NO ₂	2-pirolil	72
90	NO ₂	<i>N</i> -metil-2-pirolil	65

Uygulanan sentez planına göre, Michael katılma tepkimesiyle elde edilen diaril metan yapıları kullanılarak izoksazol içeren triarilmetan bileşikleri sentezlendi. Bu çalışma

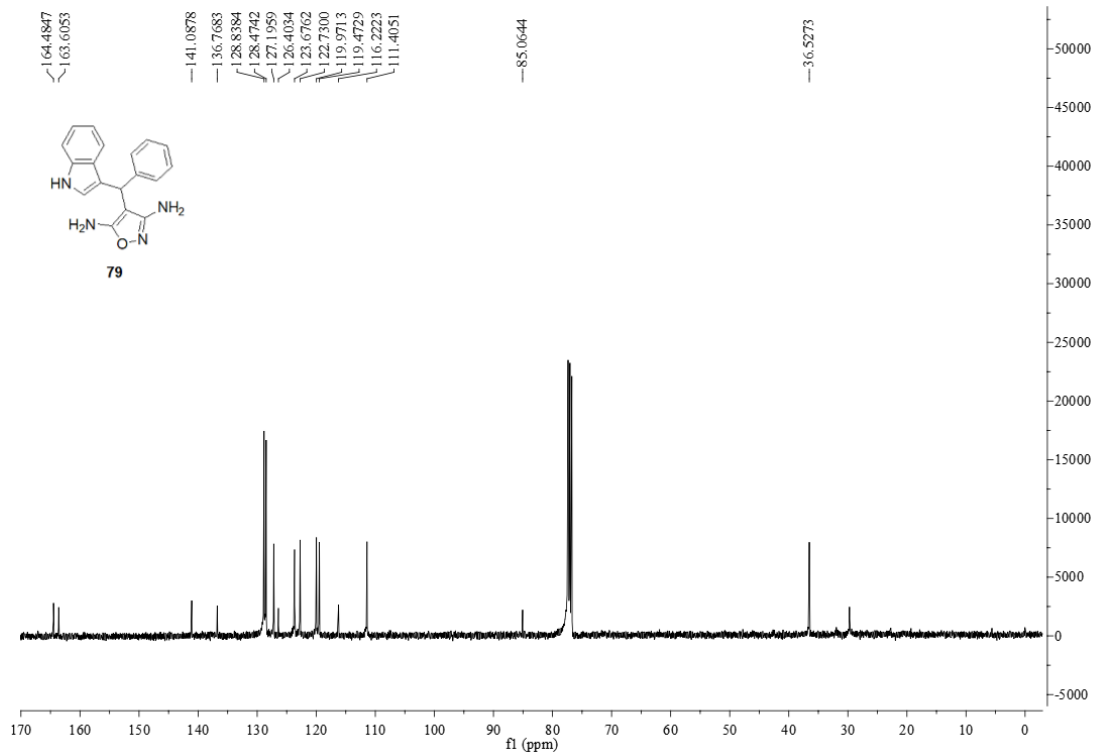
planına göre uygulanan yöntem literatürde çok yaygın olarak yer alan yöntemlerin dışında Çeşitli Yöntemler (Bölüm 2.4.6) bölümünde yer alacak yeni bir sentez yaklaşımıdır.

R- grubunun H olduğu **67-69** no.lu yapıların hidrosilaminle tepkimesi sonucu %30-95 verim aralığında **79-81** no.lu diarilizoksazolmetanlar elde edildi. Şekil 14'te görülen **79** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, NH₂ protonları 3.55 ppm ve 3.57 ppm'de geniş tekli olarak sinyal verdi. Üç tane aril grubunun bağlı olduğu metin protonu 5.29 ppm'de tekli, indolün C2 protonu 6.78 ppm'de tekli, fenil ve indolün diğer aromatik protonları 7.06 ve 7.22 ppm'de üçlü ($J = 7.6$ Hz) ve 7.27-7.41 ppm aralığında çoklu pikler olarak gözlemlendi. İndolün NH protonu 8.19 ppm'de geniş tekli olarak sinyal verdi. Şekil 15'te görülen **79** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda, metin karbonu 36.5 ppm'de, izoksazolün metana bağlı karbonu 85.1 ppm'de, fenil ve indol karbonları 111.4 – 141.1 ppm aralığında, izoksazol halkasında amin grubuna bağlı karbonlar ise 163.6 ppm ve 164.5 ppm'de gözlemlendi. Şekil Ek 25 ve 27'de verilen **80** ve **81** no.lu bileşiklerin ¹H NMR spektrumunda NH₂ pikleri geniş tekli olarak 3.52-3.76 ppm aralığında, metin protonları tekli olarak 4.91-5.08 aralığında, pirolün ve diğer aromatik halkanın protonları 5.52-7.39 ppm aralığında gözlemlendi. Pirolün NH protonu 8.59 ppm'de sinyal verdi. Şekil Ek 26 ve 28'de verilen ¹³C NMR spektrumları **80** ve **81** no.lu bileşiklerin yapılarıyla uyumludur.

R- grubunun metil olduğu **82-84** no.lu bileşikler %30-71 verim aralığında sentezlendi. Bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleriyle tanımlandı. Şekil Ek 29, 31 ve 33'te verilen ¹H NMR spektrumlarında metil protonları 2.19-2.24 ppm aralığında tekli, NH₂ protonları 4.41-5.59 ppm aralığında geniş tekli, metin protonları 5.03-5.37 ppm aralığında tekli, pirolün ve diğer aromatiklerin protonları 5.37-7.31 ppm tekli veya çoklu olarak sinyal vermiştir. Şekil Ek 30, 32 ve 34'te verilen ¹³C NMR spektrumları bileşiklerin yapılarıyla uyumludur.



Şekil 14. **79** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



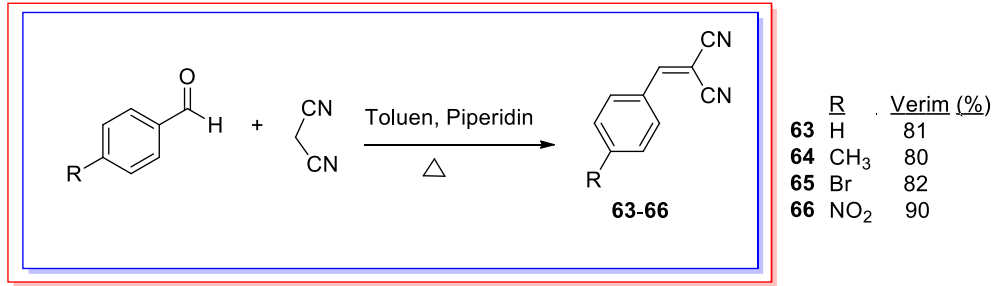
Şekil 15. **79** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Fenil halkasında Br atomunun R- grubu olarak kullanıldığı **85-87** no.lu diarilizoksazolmetanlar %33-91 aralığında elde edildi. **85-87** no.lu diarilizoksazolmetanların Şekil Ek 35, 37, 39'da verilen ^1H NMR spektrumlarında NH_2 protonları 4.55-5.68 ppm aralığında geniş tekli, metin protonları 5.12-5.32 ppm aralığında tekli, aromatik protonlar 5.88-7.52 ppm aralığında ikili veya çoklu pikler olarak gözlemlendi. Bileşiklerin Şekil Ek 36, 38, 40'da verilen ^{13}C NMR spektrumlarında, 35.7-36.9 ppm aralığında metin karbonları, metana bağlı izoksazol karbonları 81.4-83.1 ppm'de, aromatik karbonlar 106.4-142.5 ppm aralığında, amin gruplarının bağlı olduğu izoksazol karbonları 163.6-165.5 ppm aralığında sinyal verdi. Fenil halkasına bağlı olan metil ve Br süstitüentlerinden sonra R- grubu olarak fenil halkasını inaktive eden NO_2 grubunun olduğu **76-78** no.lu malononitril süstitüye diarillerin hidroksilaminle tepkimeleri araştırıldı. **88-90** no.lu izoksazol türevleri %65-72 aralığında elde edildi. Bileşiklerin Şekil Ek 41, 43, 45'te verilen ^1H NMR spektrumlarında, 4.61-5.80 ppm aralığında NH_2 protonları, 5.28-5.50 ppm aralığında metin protonları, 5.44-8.19 ppm aralığında aromatik protonları gözlemlendi. Bileşiklerin Şekil Ek 42, 44, 46'da verilen ^{13}C NMR spektrumları **88-90** no.lu izoksazol türevlerinin yapılarıyla uyumludur.

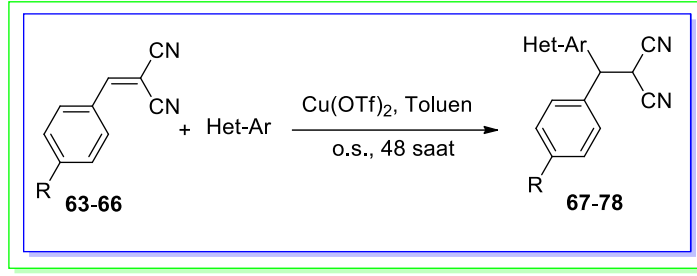
6. SONUÇLAR

Triarilmetanlar, fiziksel özellikleri nedeniyle organik fonksiyonel malzeme olmaları ve biyolojik aktif özellikleri nedeniyle sentezi ilgi çeken bileşiklerdir. Bu bileşiklerin farklı alanlarda; boya, pH belirteci, floresan izleyiciler ve optoelektronik malzemeler olarak kullanımı nedeniyle yeni türevlerinin uygun çıkış bileşiklerinden ve ılımlı koşullarda eldesi önemlidir.

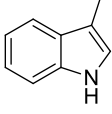
Bu çalışma kapsamında izoksazol grubu ve beraberinde heteroaril grubu olarak pirol veya indol taşıyan yeni triarilmetan yapılarının sentezi çalışıldı. Yapılan çalışmada öncelikle, farklı sübstitüye aromatik aldehitlere malononitrilin bazik ortamdaki Knoevenagel kondenzasyonu ile elektron eksikliği olan ve literatürde bulunan **63-66** no.lu 2-benziliden malononitril bileşikleri %80-90 verimle çok fonksiyonlu çıkış maddeleri olarak sentezlendi.



Yapılan sentez planı doğrultusunda ikinci adımda, **63-66** no.lu 2-benziliden malononitril yapılarına toluen içinde ve oda sıcaklığında, Cu(OTf)₂ katalizliğinde pirol, *N*-metil pirol ve indol'ün Michael katılma tepkimeleri sonucunda **67-78** no.lu katılma ürünleri elde edildi.




R=Het-Aril:



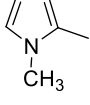
R	Verim (%)
67 H	71, 17*
70 CH ₃	70, 25*
73 Br	81
76 NO ₂	92

R=Het-Aril:



R	Verim (%)
68 H	65, 8*
71 CH ₃	50, 40*
74 Br	77
77 NO ₂	92

R=Het-Aril:



R	Verim (%)
69 H	77
72 CH ₃	65**
75 Br	73
78 NO ₂	90

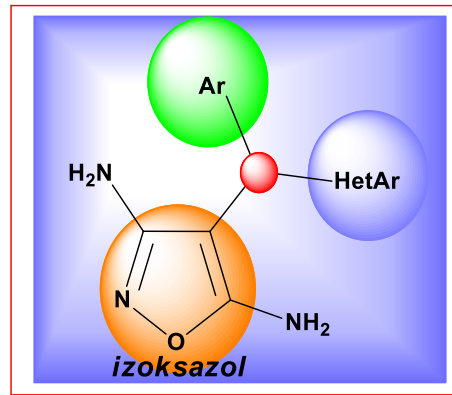
*: Üçlü katılma ürünü [(Heteroaril)₂ arilmetan]

** : N-metilpirol'ün 2 ve 3 pozisyonlarından katılma ürünleri

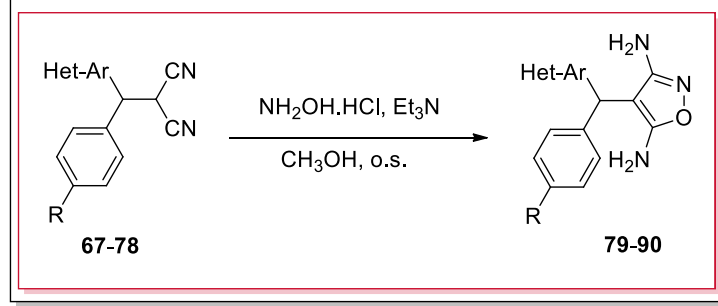
2-Benziliden malononitrile indol katılması sonucu **67**, **70**, **73** ve **76** no.lu katılma ürünleri %70-92, pirol katılması sonucu **68**, **71**, **74** ve **77** no.lu katılma ürünleri %50-92 ve N-metilpirol katılması sonucu **69**, **72**, **75** ve **78** no.lu katılma ürünleri %65-90 verimle elde edildi. NO₂ sübstitüyentinin olduğu **76**, **77** ve **78** no.lu katılma ürünleri en yüksek verimle elde edildi. Katılma tepkimelerinin verimindeki artışın, NO₂ grubunun elektron çekme özelliğinin ikili bağı elektronca zayıflatması sonucu olduğu belirlenmiştir.

Son aşamada katılma ürününün yapısında bulunan malononitril ile hidroksil aminin tepkimesi sonucu hedef yapı olan izoksazol grubu ve beraberinde heteroaril grubu olarak pirol veya indol taşıyan yeni triarylmetanlar sentezlendi.

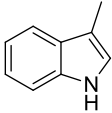
Triarylmetan



67-78 no.lu katılma ürünlerinin oda sıcaklığında Et₃N varlığında metanol içinde NH₂OH ile tepkimesi sonucu izoksazol süstitüye **79-90** nolu hedef triarilmetan yapıları elde edildi.




R=Het-Aril:



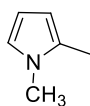
R	Verim (%)
79 H	51
82 CH ₃	50
85 Br	91
88 NO ₂	70

R=Het-Aril:



R	Verim (%)
80 H	95
83 CH ₃	71
86 Br	82
89 NO ₂	72

R=Het-Aril:



R	Verim (%)
81 H	30
84 CH ₃	30
87 Br	33
90 NO ₂	65

Halkalaşma sonucu %30-95 arasında değişen verimlerle **79-90** no.lu izoksazol bileşikleri elde edildi. Pirol süstitüyentinin olduğu **80, 83, 86, 89** no.lu izoksazoller indol ve N-metilpirol süstitüyentlerine göre daha yüksek verimle oluştu. N-metilpirol'ün olduğu **90** no.lu yapı hariç **81, 84, 87** no.lu izoksazoller düşük verimlerle oluştu. İndol'ün süstitüyent olduğu durumdaki izoksazol yapıları **79, 82, 85** ve **88** no.lu bileşikler %51-91 verim aralığında elde edildi. Uygulanan sentez planında hedeflenen yeni izoksazol bileşikleri N-metilpirol'ün olduğu **81, 84, 87** no.lu bileşikler dışında oldukça iyi verimlerle elde edildi.

7. KAYNAKLAR

- Abe, H., Wang, J., Furukawa, K., Oki, K., Uda, M., Tsuneda, S., ve Ito, Y., *Bioconjugate Chemistry*, 19, 6 (2008), 1219-1226.
- Adinarayana, B., Thomas, A. P., Suresh, C. H., ve Srinivasan, A., *Angewandte Chemie*, 127, 36 (2015), 10624-10628.
- Arbez-Gindre, C., Screttas, C. G., Fiorini, C., Schmidt, C., ve Nunzi, J. M., *Tetrahedron Letters*, 40, 41 (1999), 7413.
- Bacci, J. P., Kearney, A. M., ve Van Vranken, D. L., *The Journal of Organic Chemistry*, 70, 22 (2005), 9051-9053.
- Bachhav, H. M., Takale, B. S., ve Telvekar, V. N., *Synthetic Communications*, 43, 14 (2013), 1909-1914.
- Bardajee, G. R., *Beilstein journal of organic chemistry*, 7, 1 (2011), 135-144.
- Bardasov, I. N., Alekseeva, A. U., Bezgin, D. A., Nasakin, O. E., ve Ershov, O. V., *Russian Journal of Organic Chemistry*, 54, 8 (2018), 1179.
- Behbahani, F. K., Dashtaki, N., Biomed. J. Sci. Technol. Res., 2 (2018), 1–5 Beija, M., Afonso, C. A., ve Martinho, J. M., *Chemical Society Reviews*, 38, 8 (2009), 2410.
- Bindal, R. D., Golab, J. T., ve Katzenellenbogen, J. A. *Journal of the American Chemical Society*, 112, 22 (1990), 7861.
- Boulton, A. J., Katritzky, A. R., ve Hamid, A. M., *Journal of the Chemical Society C: Organic*, (1967), 2005-2007.
- Chen, X., Pradhan, T., Wang, F., Kim, J. S., ve Yoon, J., *Chemical Reviews*, 112, 3 (2012), 1910-1956.
- Chen, Q., Fan, X. H., Zhang, L. P., ve Yang, L. M., *RSC Advances*, 5, 20 (2015), 15338-15340.
- Cordero, F. M., Giomi, D., ve Lascialfari, L., Five-membered ring systems with O and N atoms. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 28 (2016), 361.
- Crabtree, R. H., ve Lei, A., *Chemical Reviews*, 117 13 (2017), 8481-8482. Desroches, J., Champagne, P. A., Benhassine, Y., ve Paquin, J. F., *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13, 8 (2015), 2243-2246.
- Dothager, R. S., Putt, K. S., Allen, B. J., Leslie, B. J., Nesterenko, V., ve Hergenrother, P. J., *Journal of the American Chemical Society*, 127, 24 (2005), 8686-8696.

- Dou, G., Xu, P., Li, Q., Xi, Y., Huang, Z., ve Shi, D., *Molecules*, 18, 11 (2013), 13645-13653.
- Faidallah, H. M., Khan, K. A., ve Makki, M. S., *Journal of the Chinese Chemical Society*, 58, 2 (2011), 191-198.
- Galenko, A. V., Khlebnikov, A. F., Novikov, M. S., Pakalnis, V. V., ve Rostovskii, N. V., *Russian Chemical Reviews*, 84, 4 (2015), 335.
- Genovese, S., Epifano, F., Pelucchini, C., ve Curini, M., *European Journal of Organic Chemistry*, 8 (2009), 1132–1135.
- Grundmann, C., Grunanger, P., in *The Nitrile Oxides: Versatile Tools of Theoretical and Preparative Chemistry* (Eds H Brederick, K Hafner, E MuÈller) (Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, (1971) p. 86.
- Hara, K., Tosaki, S. Y., Gnanadesikan, V., Morimoto, H., Harada, S., Sugita, M., Yamagiwa, N., Matsunaga, S. ve Shibasaki, M., *Tetrahedron*, 65, 26 (2009), 5030-5036.
- Hata, K., Ito, H., Segawa, Y., Itami, K., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11 (2015) 2737–2746.
- Hikawa, H., Machino, Y., Toyomoto, M., Kikkawa, S., ve Azumaya, I. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14, 29 (2016), 7038-7045.
- Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., ve Fokin, V. V., *Journal of the American Chemical Society*, 127, 1 (2005), 210-216.
- Honda, T., Yoshizawa, H., Sundararajan, C., David, E., Lajoie, M. J., Favalaro Jr, F. G., Janosik, T., Su, X., Honda, Y., Roebuck, B. D., ve Gribble, G. W., *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 6 (2011), 1762-1778.
- Hou, Y., Lu, S., ve Liu, G., *The Journal of Organic Chemistry*, 78, 17 (2013), 8386-8395.
- Hu, F., ve Szostak, M., *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357,12 (2015), 2583.
- İbiş, K., Nalbat, E., Çalışkan, B., Kahraman, D. C., Cetin-Atalay, R., ve Banoglu, E., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 221 (2021), 113489.
- Jaratjaroonphong, J., Sathalalai, S., Techasauvapak, P., ve Reutrakul, V., *Tetrahedron Letters*, 50, 44 (2009), 6012-6015.
- Johnson, L., Powers, J., Ma, F., Jendza, K., Wang, B., Meredith, E., ve Mainolfi, N., *Synthesis*, 45, 02 (2013), 171-173.

- Karam, A., Villandier, N., Delample, M., Koerkamp, C. K., Douliez, J. P., Granet, R., Krausz, P., Barrault, J., ve Jerome, F., *Chemistry—A European Journal*, 14, 33 (2008), 10196-10200.
- Kshatriya, R., Jejurkar, V. P., ve Saha, S., *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, 24 (2019), 3818-3841.
- Li, Z., Duan, Z., Kang, J., Wang, H., Yu, L., ve Wu, Y. *Tetrahedron*, 64, 8 (2008), 1924-1930.
- Li, H., Yang, J., Liu, Y., ve Li, Y., *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 17 (2009), 6797-6801.
- Liao, J. C., Roider, J., ve Jay, D. G., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 7 (1994), 2659-2663.
- Lin, S., ve Lu, X., *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 25 (2007), 9757-9760. Liu, B., Han, X., Dong, Z., Lv, H., Zhou, H. B., ve Dong, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, 24, 20 (2013), 1276-1280.
- Liu, X., Wu, X., Zhang, L., Lin, X., ve Huang, D., *Synthesis*, 52, 16 (2020), 2311-2329.
- Liu, X., Hou, C., Peng, Y., Chen, P., ve Liu, G., *Organic Letters*, 22, 23 (2020), 9371.
- Lou, Y., Cao, P., Jia, T., Zhang, Y., Wang, M., ve Liao, J., *Angewandte Chemie*, 127, 41 (2015), 12302-12306.
- Matthew, S. C., Glasspoole, B. W., Eisenberger, P., ve Crudden, C. M., *Journal of the American Chemical Society*, 136, 16 (2014), 5828-5831.
- Miura, T., Urano, Y., Tanaka, K., Nagano, T., Ohkubo, K., ve Fukuzumi, S., *Journal of the American Chemical Society*, 125, 28 (2003), 8666-8671.
- Mohammadpoor-Baltork, I., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., Mohammadiannejad-Abbasabadi, K., & Khavasi, H. R., *European Journal of Organic Chemistry*, 40 (2011), 1357.
- Mohammadiannejad-Abbasabadi, K., Mohammadpoor-Baltork, I., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Mirkhani, V., ve Kia, R., *Tetrahedron*, 72, 1 (2016), 1433-1439.
- Molander, G. A., ve Elia, M. D., *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 24 (2006), 9198-9202.
- Morita, T., Yugandar, S., Fuse, S., ve Nakamura, H., *Tetrahedron Letters*, 59, 13 (2018), 1159-1171.
- Niwa, T., Yorimitsu, H., ve Oshima, K., *Organic Letters*, 9, 12 (2007), 2373-2375.

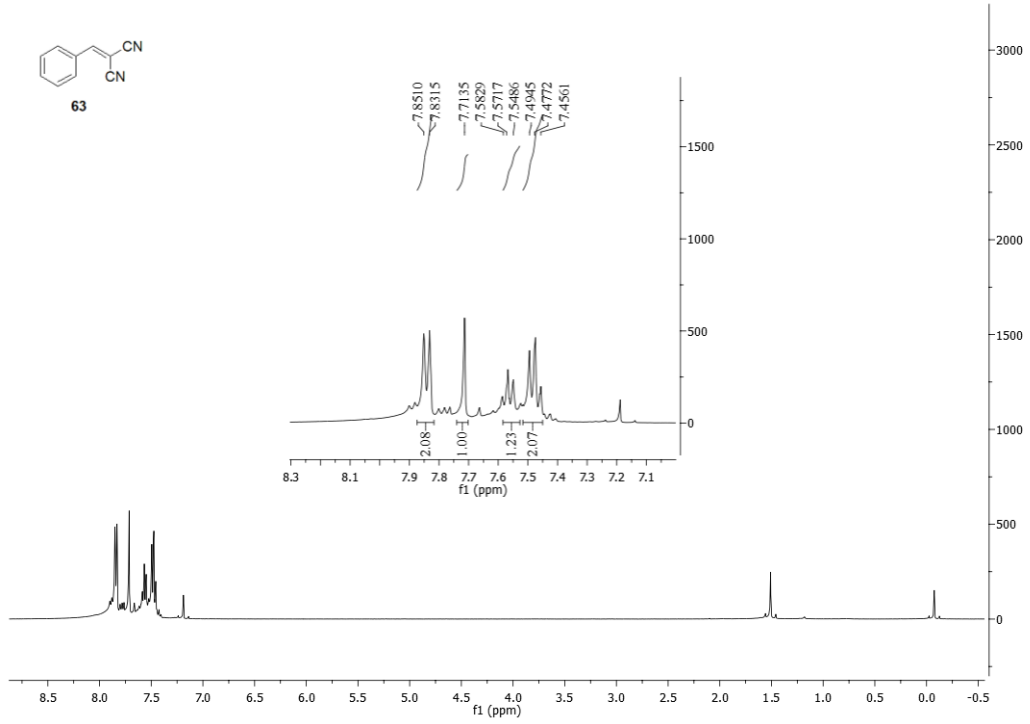
- Noack, A., Schröder, A., ve Hartmann, H., *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 16 (2001), 3008.
- Nolan, E. M., ve Lippard, S. J., *Chemical Reviews*, 108, 9 (2008), 3443-3480.
- Nomiyama, S., Ogura, T., Ishida, H., Aoki, K., ve Tsuchimoto, T., *The Journal of Organic Chemistry*, 82, 10 (2017), 5178-5197.
- Palchadhuri, R., Nesterenko, V., ve Hergenrother, P. J., *Journal of the American Chemical Society*, 130, 31 (2008), 10274-10281.
- Parai, M. K., Panda, G., Chaturvedi, V., Manju, Y. K., ve Sinha, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 1 (2008), 289-292.
- Pathak, T. P., ve Sigman, M. S., *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 22 (2011), 9210-9215.
- Podder, S., Choudhury, J., Roy, U. K., ve Roy, S., *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 8 (2007), 3100-3103.
- Prakash, G. S., Panja, C., Shakhmin, A., Shah, E., Mathew, T., ve Olah, G. A., *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 22 (2009), 8659-8668.
- Prakash, S. G., Fogassy, G., ve Olah, G. A., *Catalysis Letters*, 138 (2010), 155-159.
- Prakash Rao, H. S., Bhadra Rao, A. V., ve Shanmugam, S., *Synthetic Communications*, 45, 23 (2015), 2712-2717.
- Rajanarendar, E., Ramakrishna, S., Reddy, K. G., Nagaraju, D., ve Reddy, Y. N., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 13 (2013), 3954.
- Sato, Y., Aoyama, T., Takido, T., ve Kodomari, M. *Tetrahedron*, 68, 35 (2012), 7077-7081.
- Sengupta, S., ve Purkayastha, P., *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1, 2 (2003), 436.
- Shchepinov, M. S., ve Korshun, V. A., *Chemical Society Reviews*, 32, 3 (2003), 170.
- Singh, P. A., Bisai, A., ve Singh, V. K., *Tetrahedron Letters*, 48 (2007), 1127.
- Singh, P., Dinda, S. K., ve Panda, G., *RSC Advances*, 3, 30 (2013), 12100-12103.
- Singh, P., Manna, S. K., Jana, A. K., Saha, T., Mishra, P., Bera, S., Parai, M. K., Srinivas, L. K., Sankalan, M., Trivedi, P., Chaturvedi, V., Singh, S., ve Panda, G., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, (2015), 357.
- Slätt, J., Janosik, T., Wahlström, N., ve Bergman, J., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42, 1 (2005), 141-145.

- Spalluto, G., ve Cacciari, B., *Synthetic Communications*, 36, 9 (2006), 1173-1183.
- Srinivas, A., Nagaraj, A., ve Sanjeeva Reddy, C., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46, 3 (2009), 497-502.
- Taşgın, D. I., Temelli, B., Yazıcı, A., Aytaç, S., ve Ünaleroğlu, C., *Letters in Organic Chemistry*, 5 (2008) 165.
- Taşgın, D. I., ve Ünaleroğlu, C., *Synthesis*, 45 (2013), 193.
- Taşgın, D. I., ve Ünaleroğlu, C., *Tetrahedron*, 72 (2016) 5934.
- Taylor, B. L., Harris, M. R., ve Jarvo, E. R., *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 31 (2012), 7790-7793.
- Taylor, R. D., MacCoss, M., Lawson, A. D. G., *Journal of Medicinal Chemistry*, 57 (2014) 5845–5859.
- Temelli, B., Tasgin, D. I., ve Unaleroğlu, C., *Tetrahedron*, 66, 34 (2010), 6765-6768.
- Teus, M., Jirgensons, A., Dambrova, M., ve Mezhapuke, R., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43 (2007), 1440-1444.
- Thirupathi, P., ve Kim, S. S., *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 20 (2009), 7755-7761.
- Thirupathi, P., ve Soo Kim, S., *The Journal of Organic Chemistry*, 75, 15 (2010), 5240-5249.
- Tosaki, S. Y., Hara, K., Gnanadesikan, V., Morimoto, H., Harada, S., Sugita, M., Yamagiwa, N., Matsunaga, S. ve Shibasaki, M., *Journal of the American Chemical Society*, 128, 36 (2006), 11776-11777.
- Tost, B. M., *Accounts of Chemical Research*, 35 (2002) 695.
- Ueda, M., Ikeda, Y., Sato, A., Ito, Y., Kakiuchi, M., Shono, H., Miyoshi, T., Naito, T. ve Miyata, O. *Tetrahedron*, 67, 25 (2011), 4612-4615.
- Urano, Y., Kamiya, M., Kanda, K., Ueno, T., Hirose, K., ve Nagano, T. *Journal of the American Chemical Society*, 127, 13 (2005), 4888.
- Ünaleroğlu, C., Aytaç, S., ve Temelli, B., *Heterocycles*, 71 (2007), 2427.
- Ünaleroğlu, C., ve Yazıcı, A., *Tetrahedron*, 63 (2007), 5608.
- Ünaleroğlu, C., Taşgın, D. I., Aytaç, S., ve Temelli, B., *Synthesis*, 19 (2009), 3243.

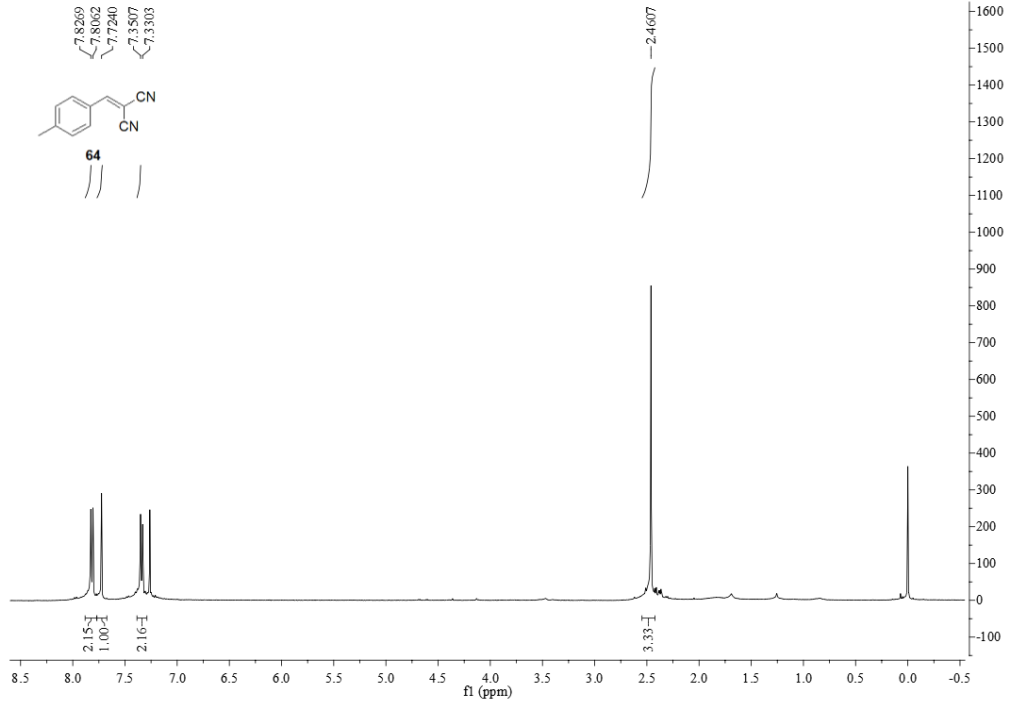
- Quilico, A., Speroni, G., Behr, N. C., Mc Kee, R. L., in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., Wiley, London, Part 1, (1962).
- Van Arnum, S. D., ve Niemczyk, H. J., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46, 5 (2009), 909-913.
- Wagner, E., Al-Kadasi, K., Becan, L., ve Sawka-Dobrowolska, W., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47, 3 (2010), 677-682.
- Wilkins, L. C., Kim, Y., Litle, E. D., ve Gabbai, F. P., *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (2019), 18434.
- Wilsdorf, M., Leichnitz, D., ve Reissig, H. U., *Organic Letters*, 15, 10 (2013), 2494-2497.
- Yadav, J. S., Abraham, S., Subba Reddy, B. V., ve Sabitha, G., *Tetrahedron Letters*, 42 (2001) 8063.
- Yu, J. Y., ve Kuwano, R. *Organic Letters*, 10, 5 (2008), 973-976.
- Zhang, J., Bellomo, A., Creamer, A. D., Dreher, S. D., ve Walsh, P. J., *Journal of the American Chemical Society*, 134, 33 (2012), 13765-13772.
- Zhang, J., Sha, S. C., Bellomo, A., Trongsiwat, N., Gao, F., Tomson, N. C., & Walsh, P. J., *Journal of the American Chemical Society*, 138, 12 (2016), 4260-4266.
- Zhang, Z., Wang, H., Qiu, N., Kong, Y., Zeng, W., Zhang, Y., ve Zhao, J., *The Journal of Organic Chemistry*, 83, 15 (2018), 8710-8715.

EKLER

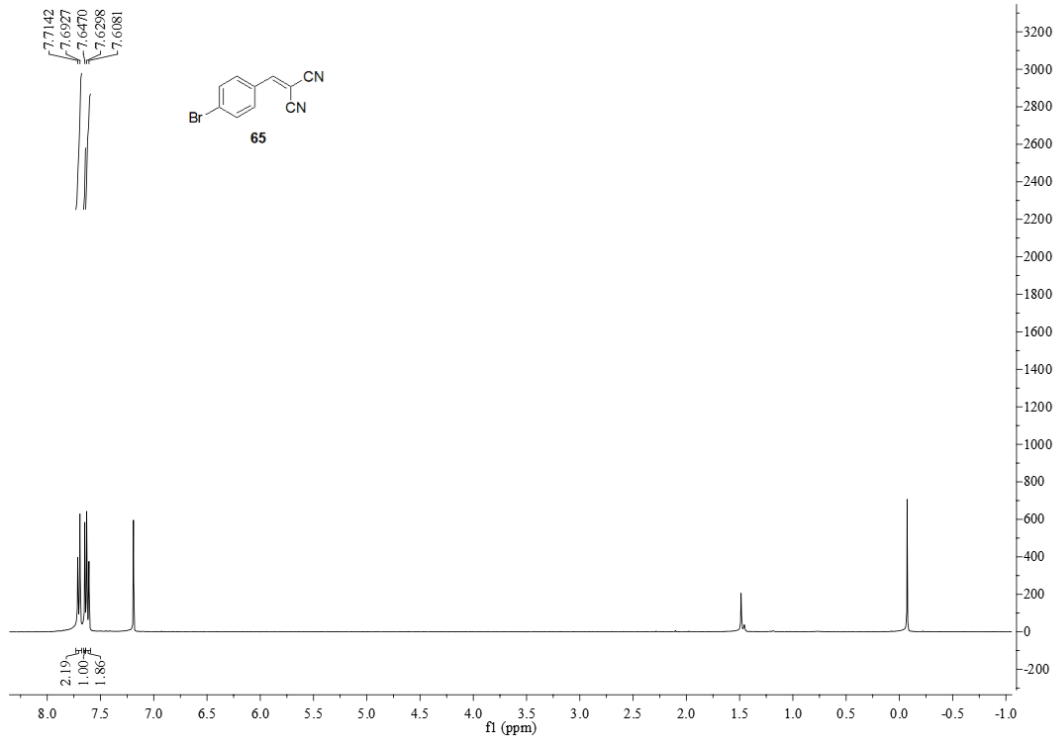
EK 1- Spektrumlar



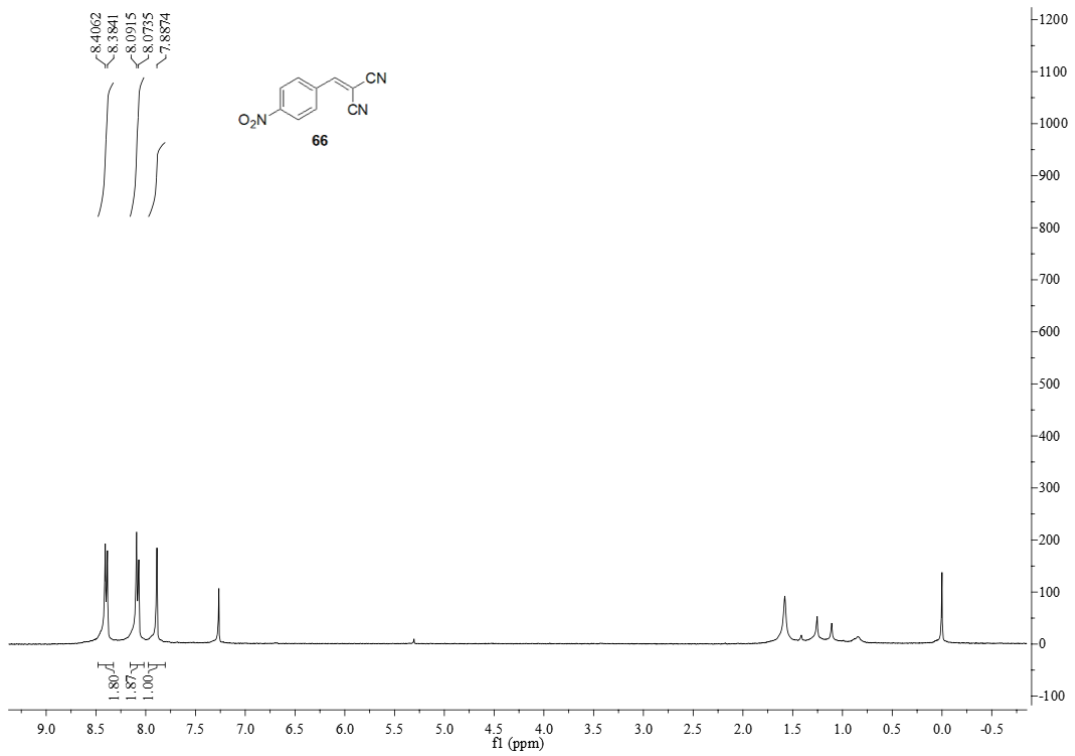
Şekil Ek-1. **63** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)



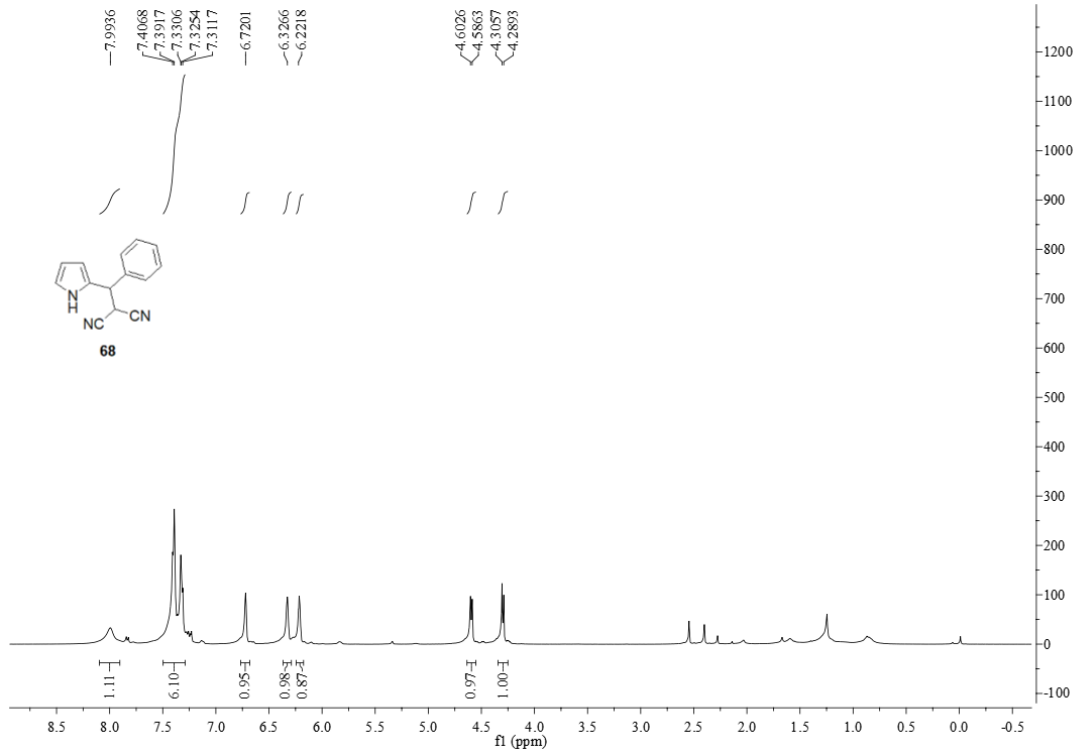
Şekil Ek-2. **64** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)



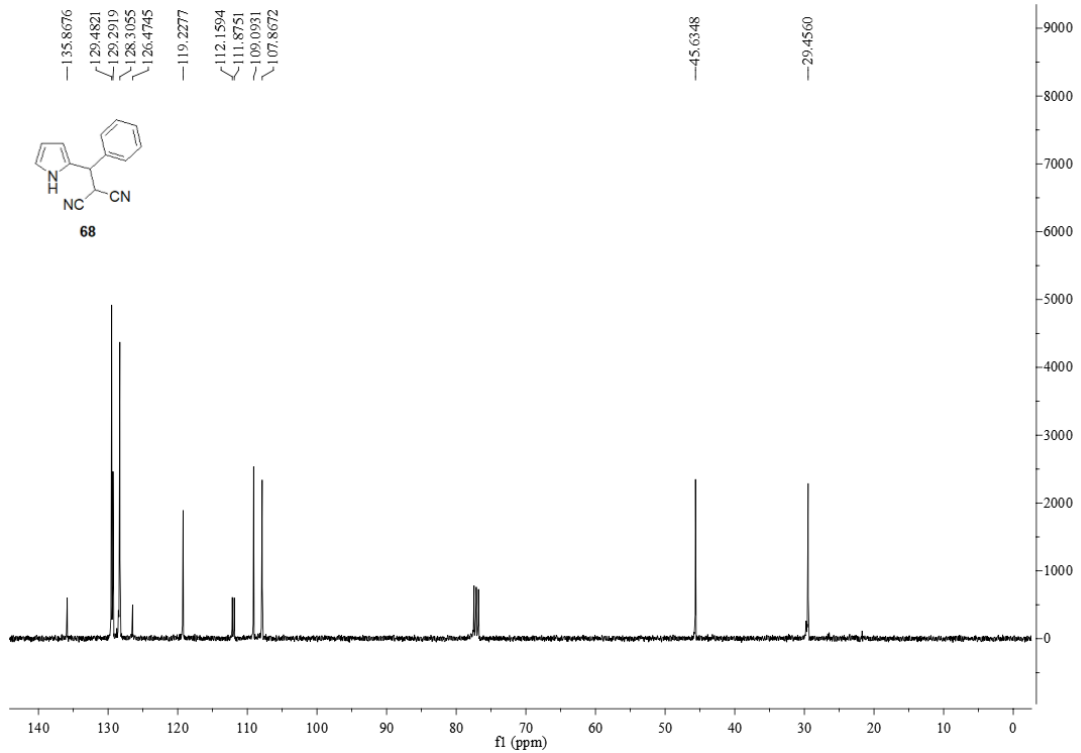
Şekil Ek-3. **65** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



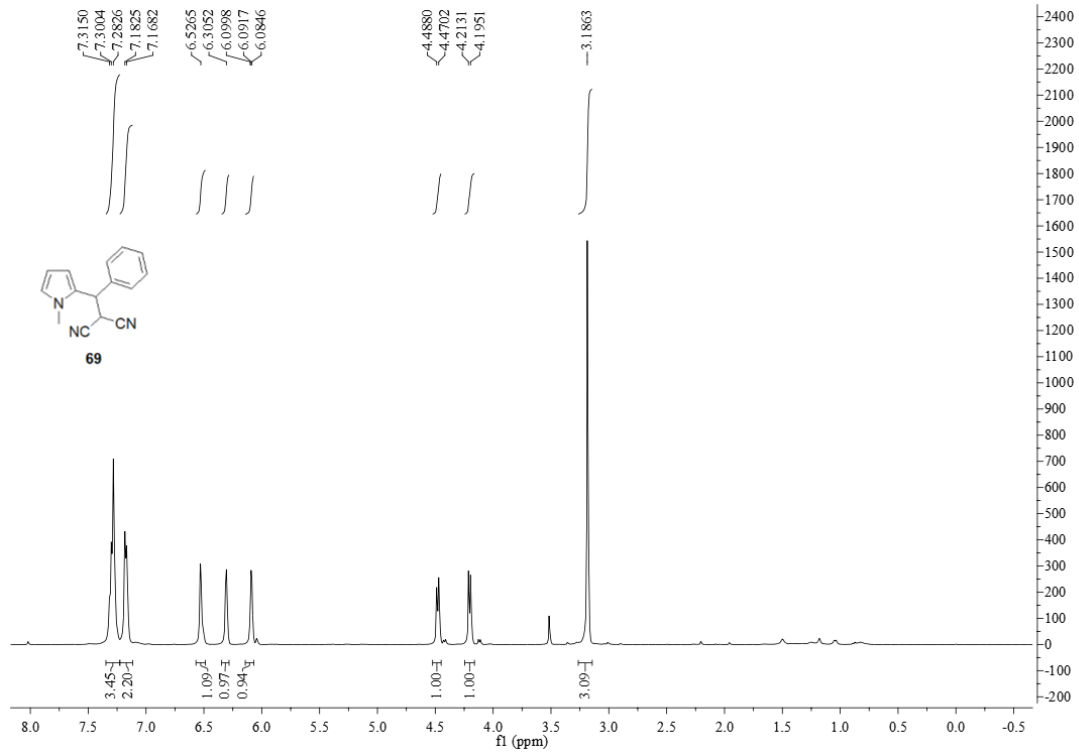
Şekil Ek-4. **66** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



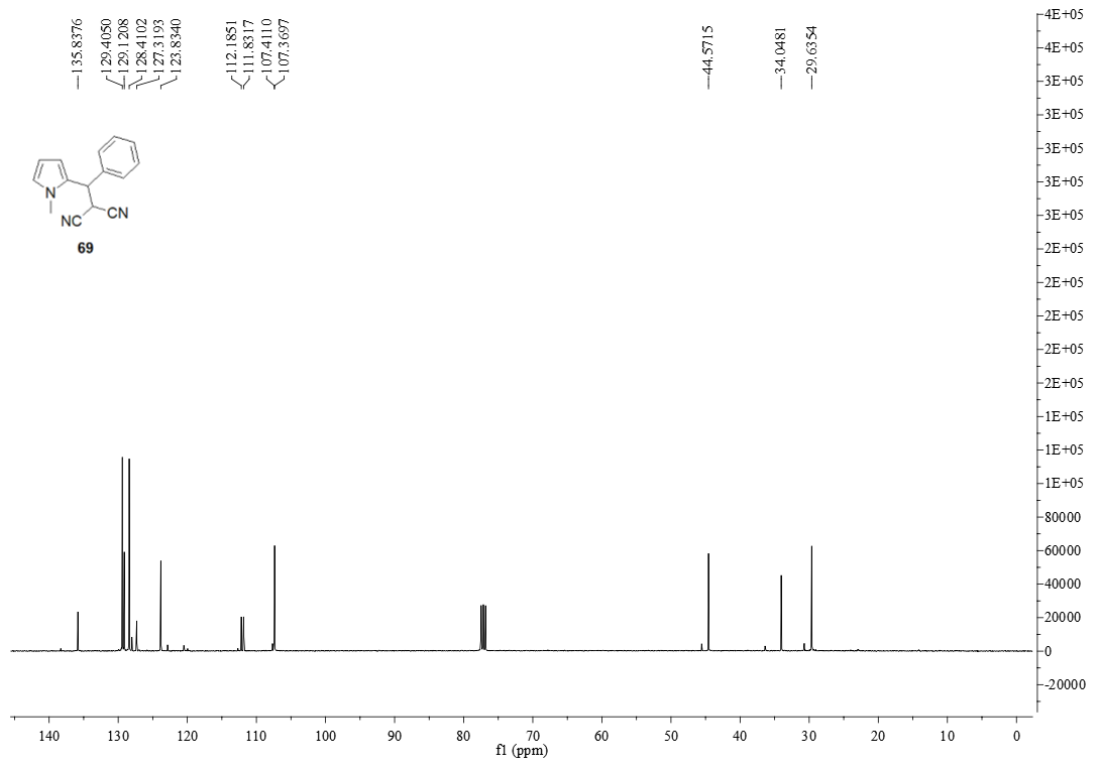
Şekil Ek-5. **68** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



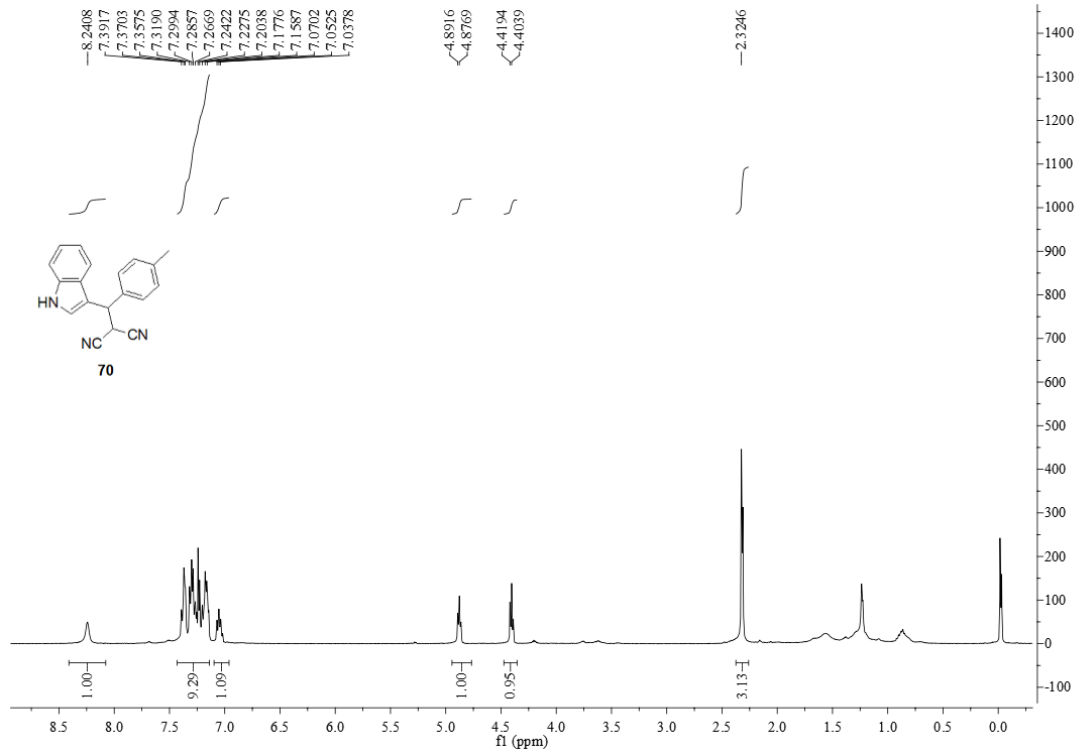
Şekil Ek-6. **68** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



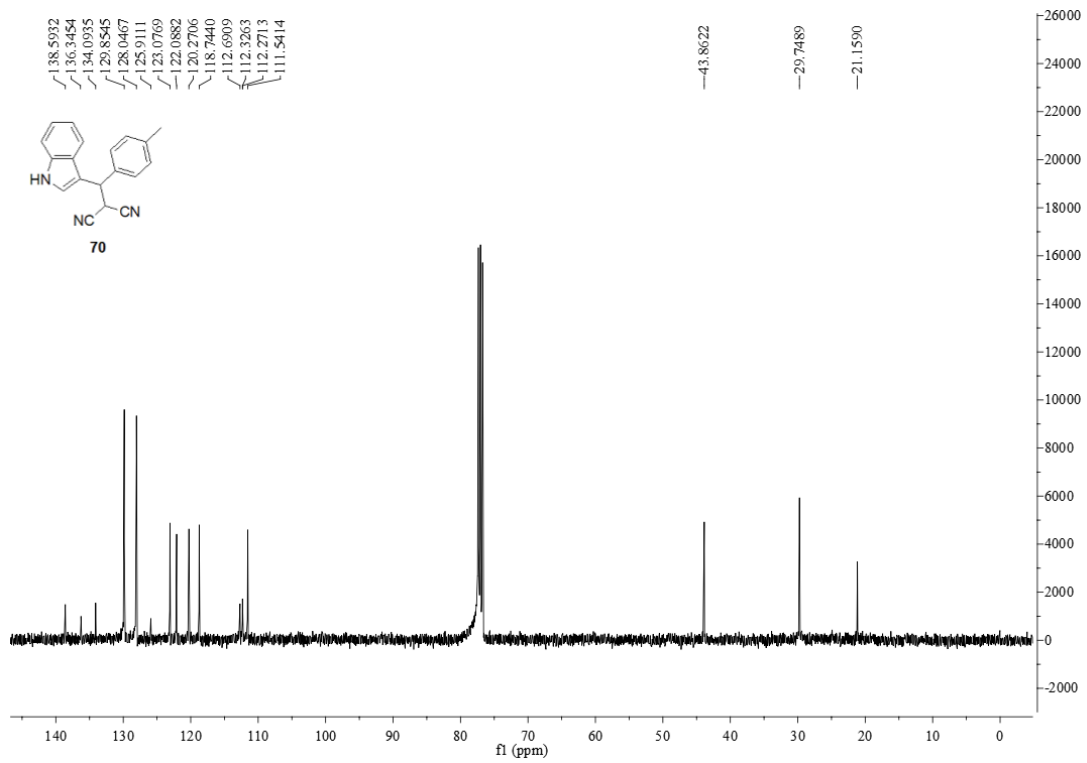
Şekil Ek-7. **69** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



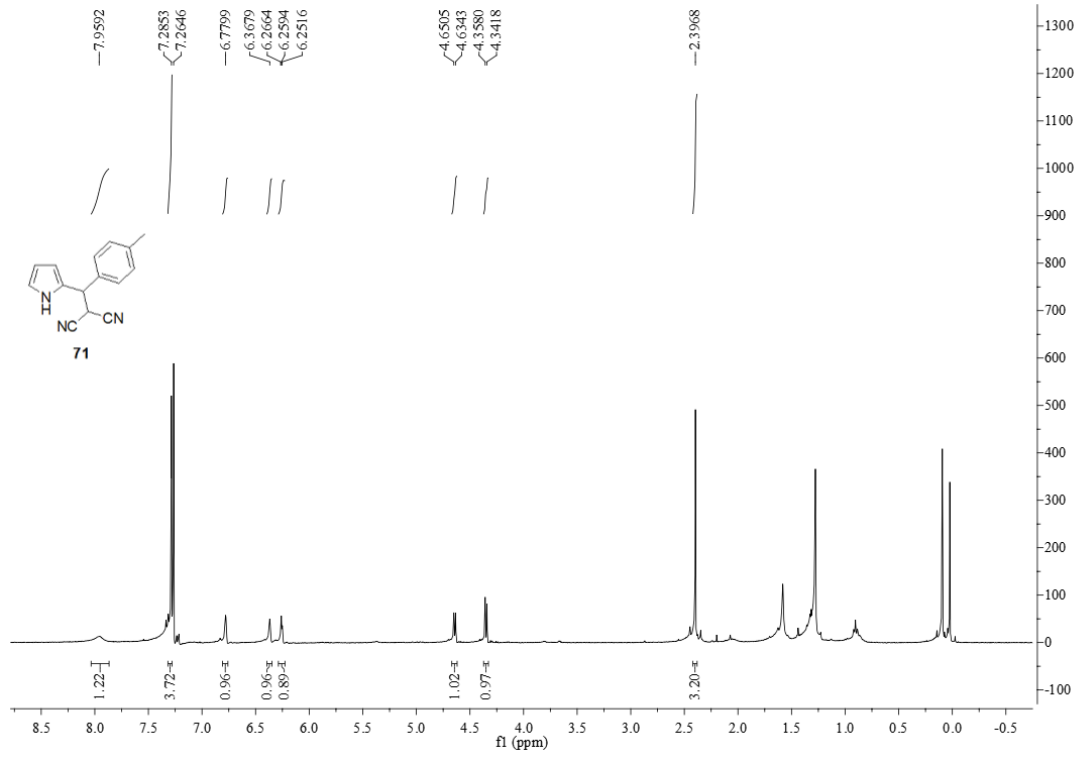
Şekil Ek-8. **69** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



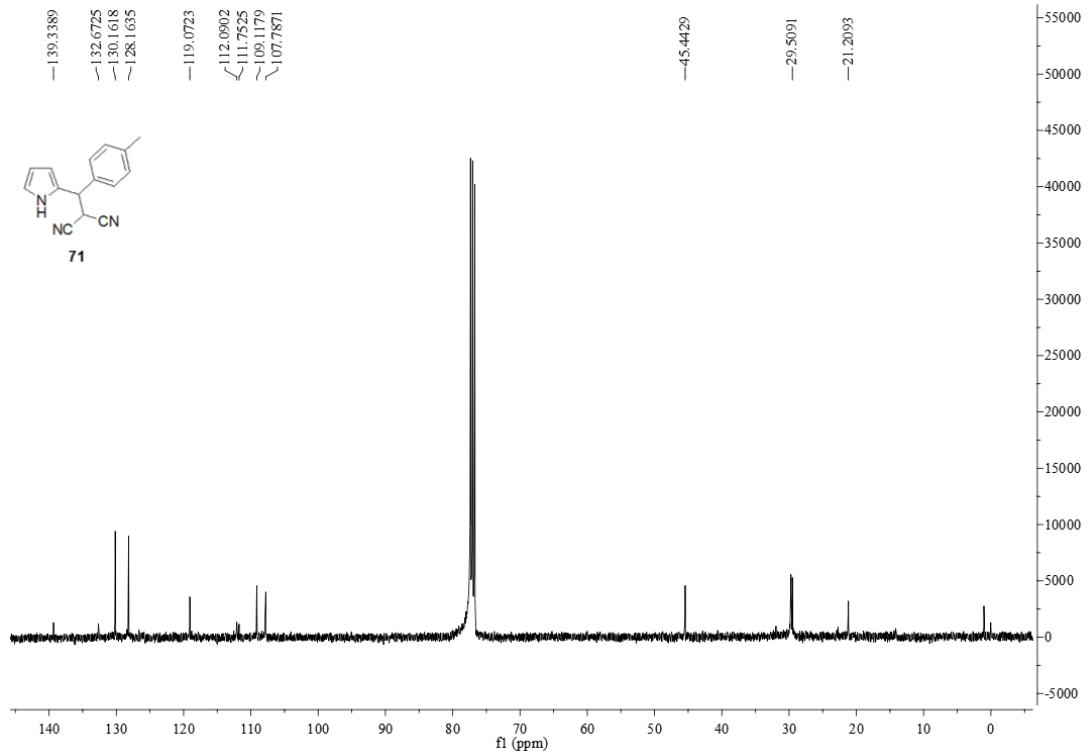
Şekil Ek-9. **70** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



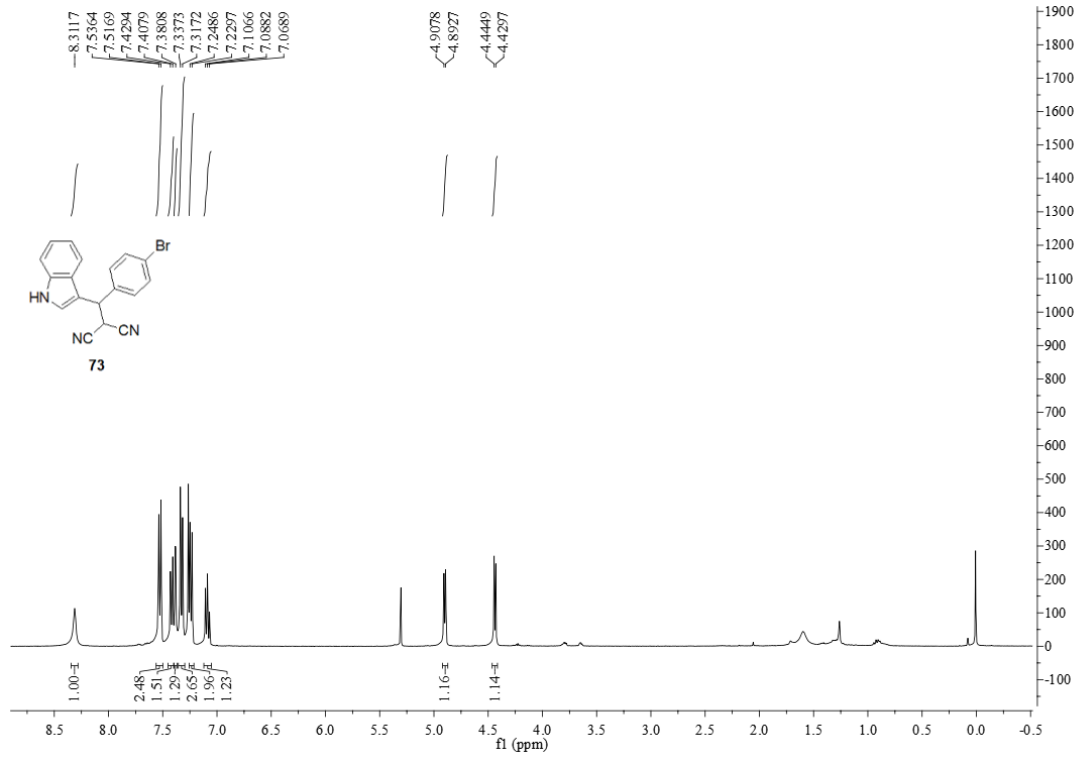
Şekil Ek-10. **70** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



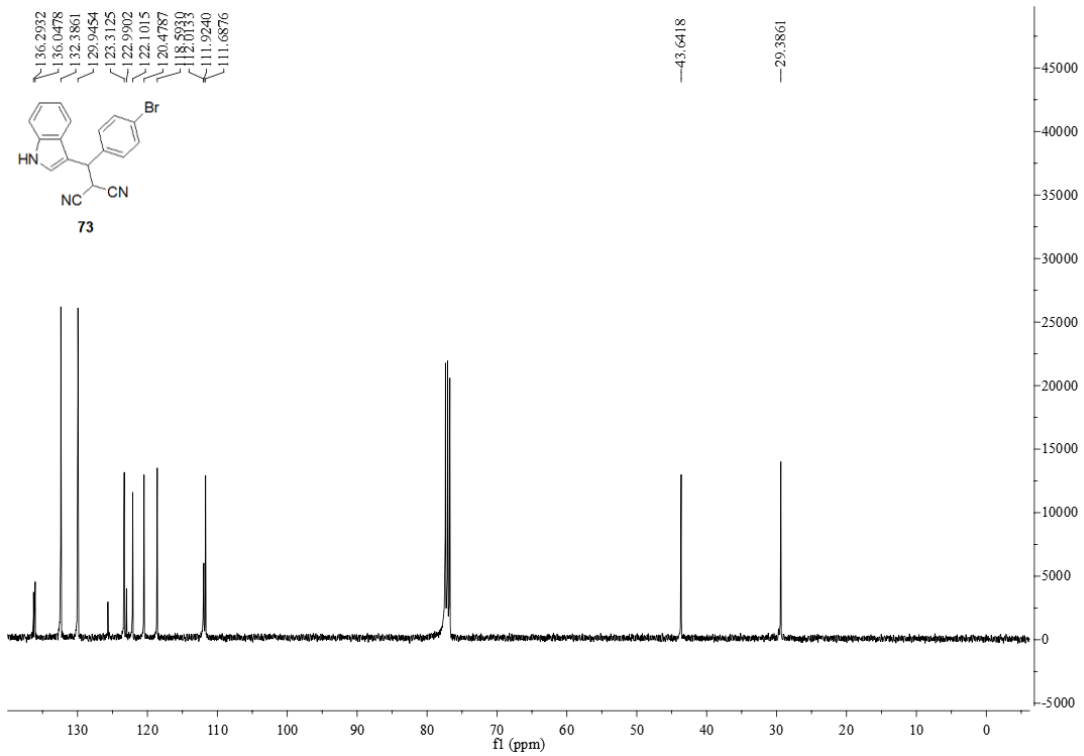
Şekil Ek-11. **71** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



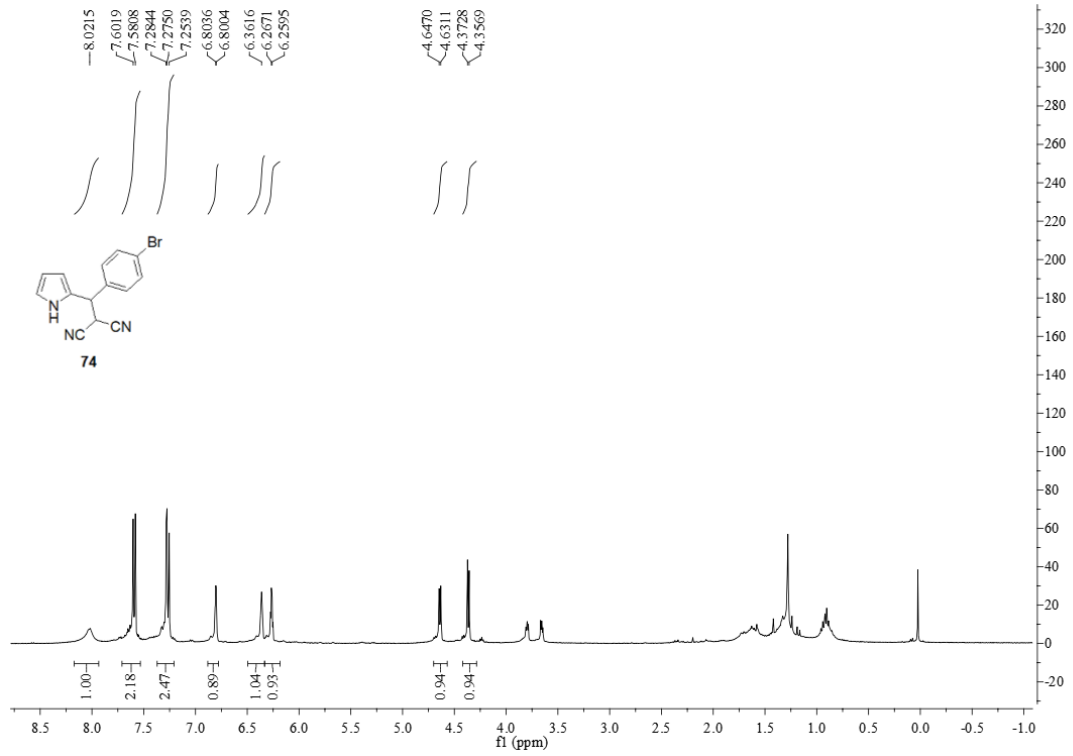
Şekil Ek-12. **71** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



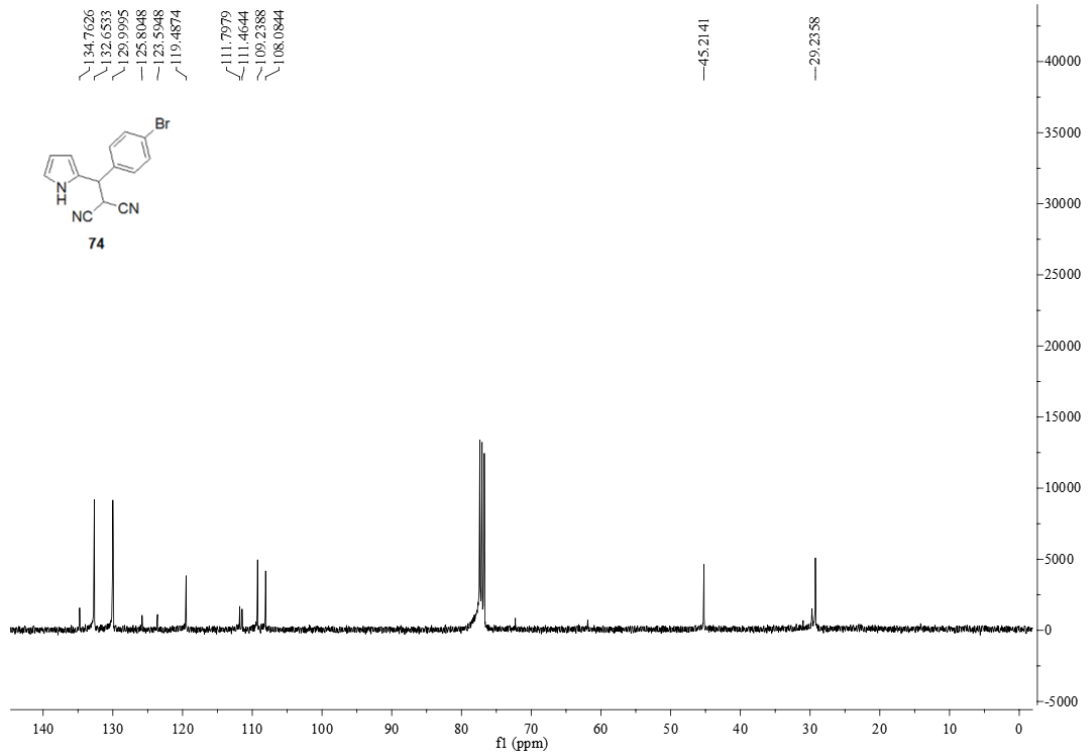
Şekil Ek-13. **73** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



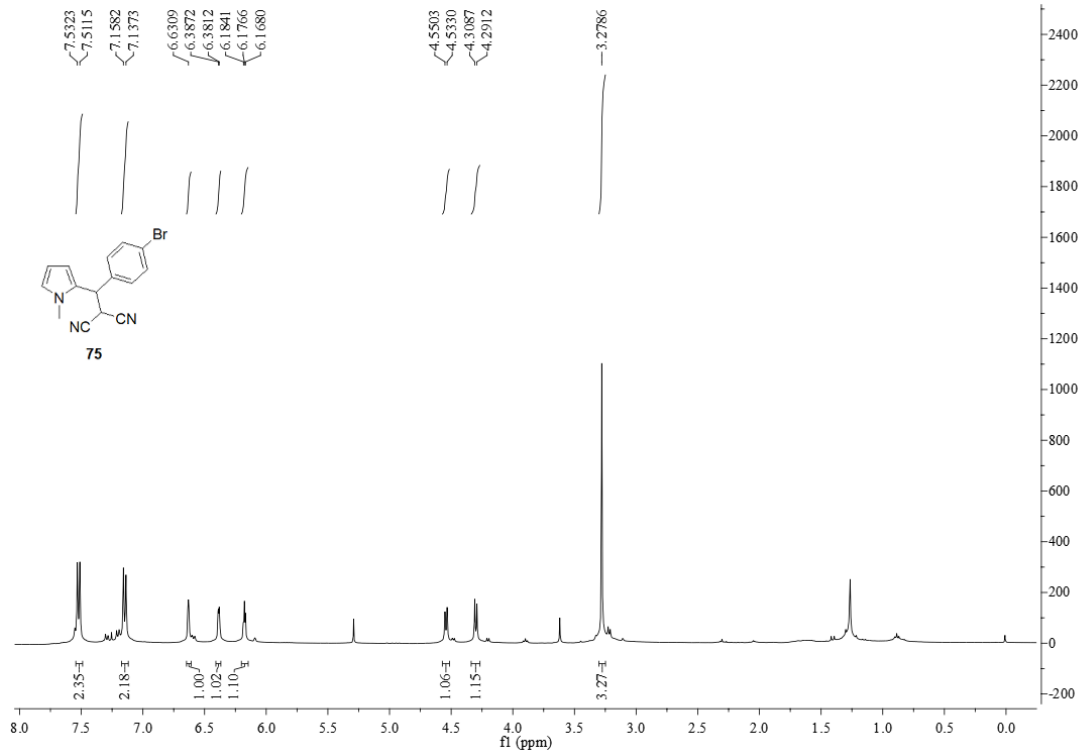
Şekil Ek-14. **73** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



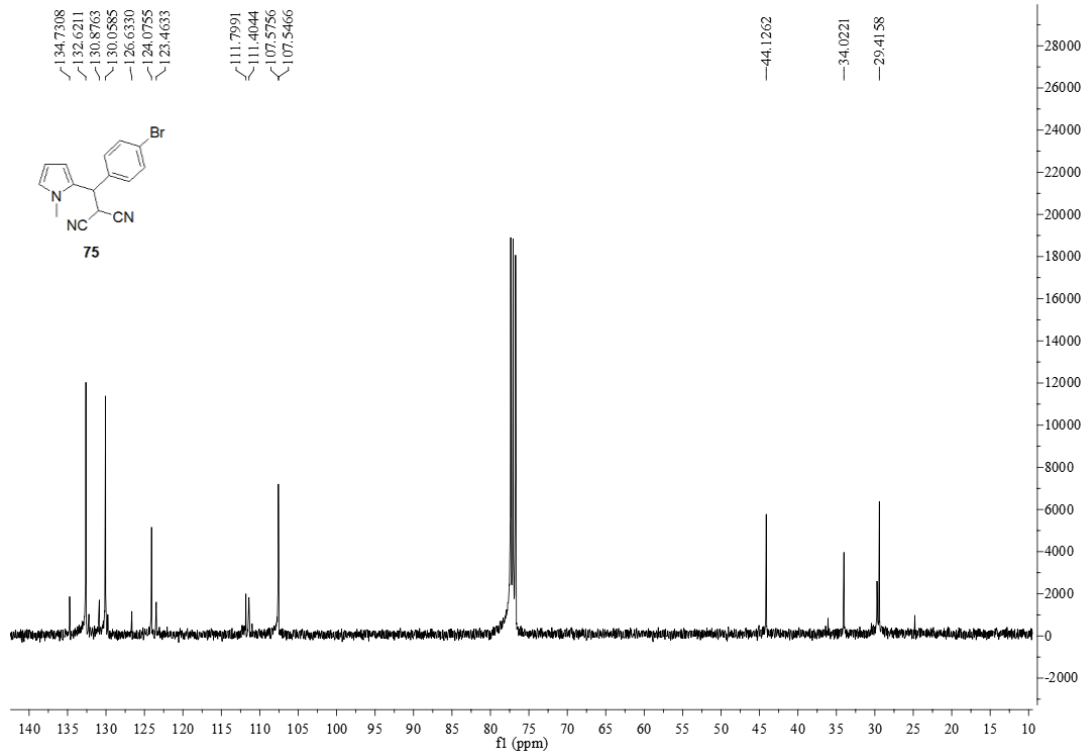
Şekil Ek-15. **74** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



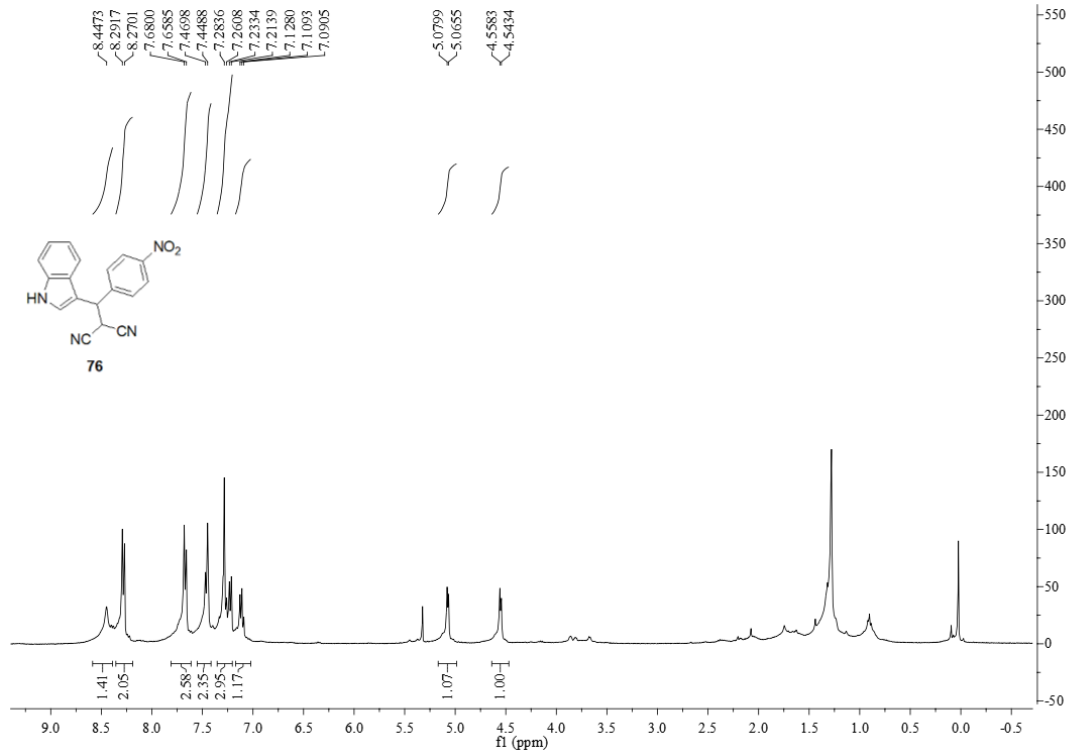
Şekil Ek-16. **74** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



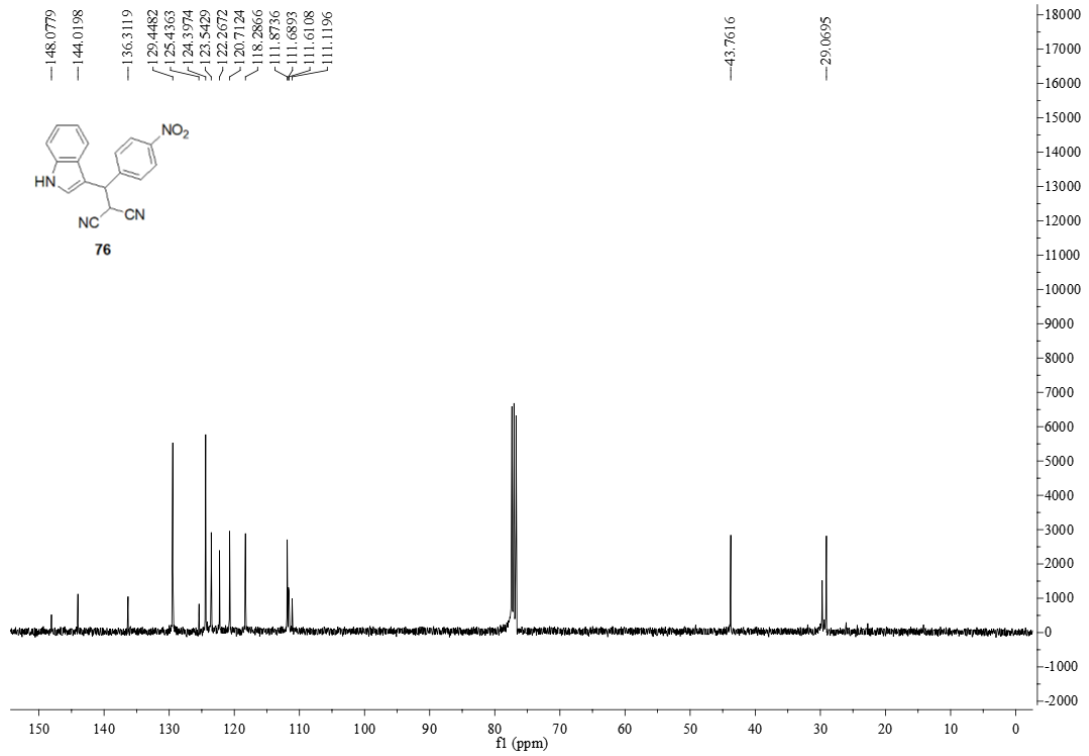
Şekil Ek-17. **75** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



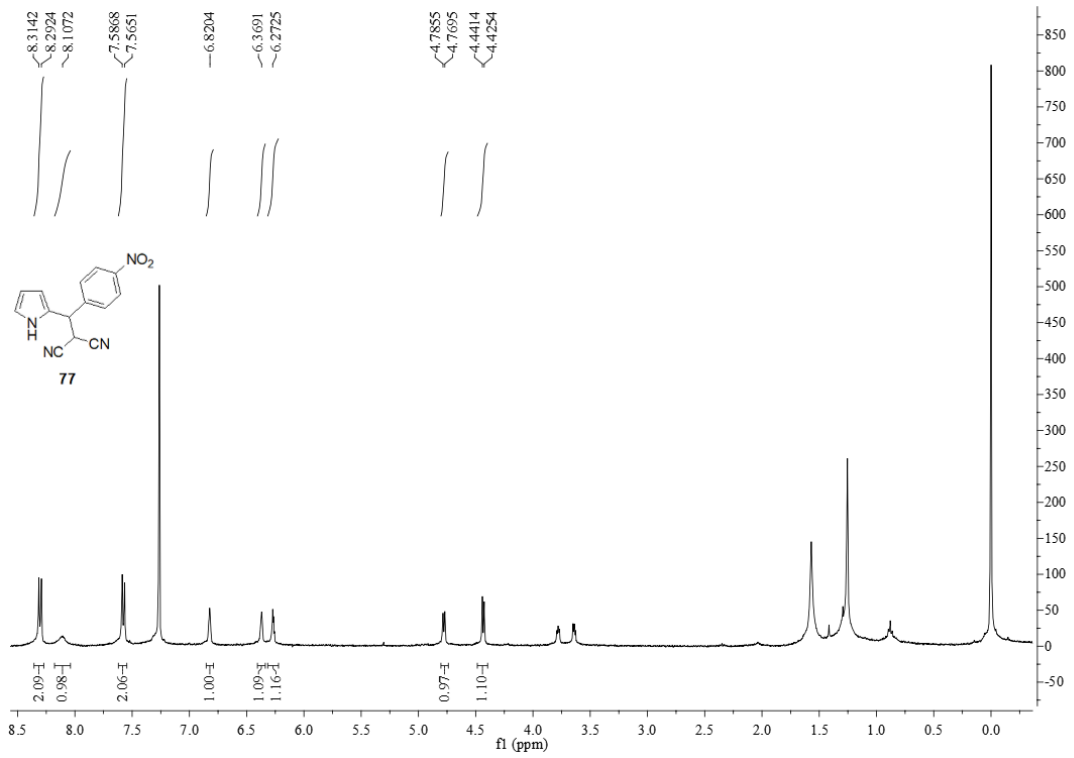
Şekil Ek-18. **75** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



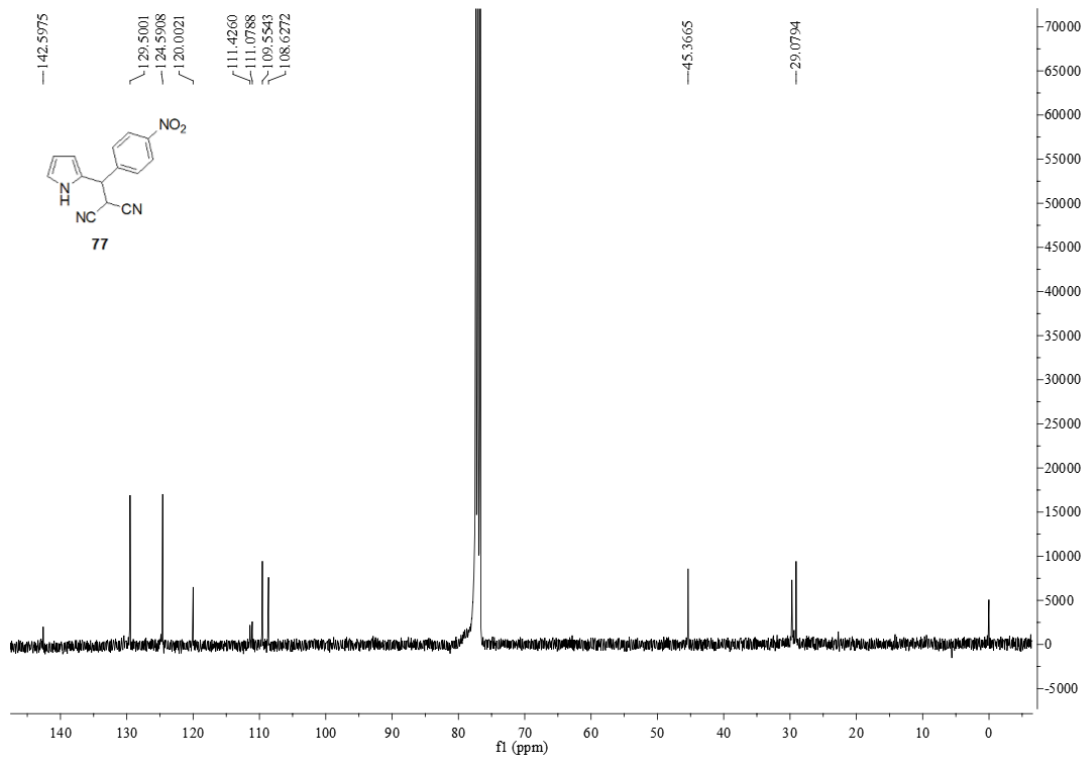
Şekil Ek-19. **76** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



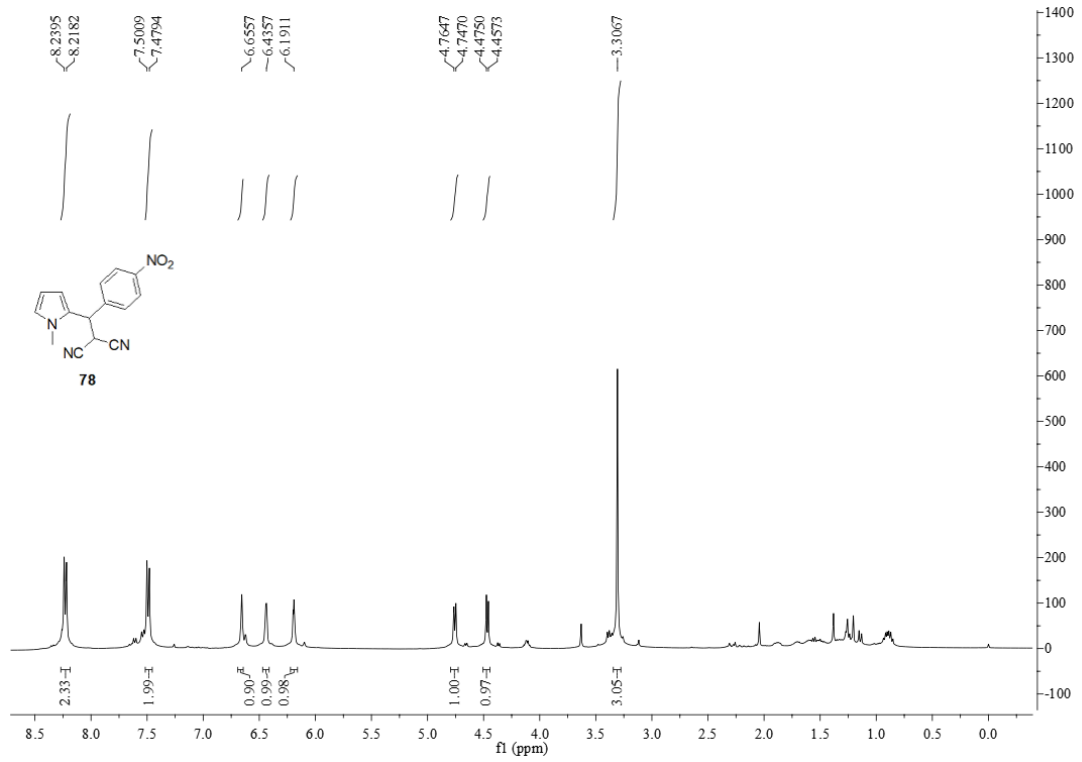
Şekil Ek-20. **76** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



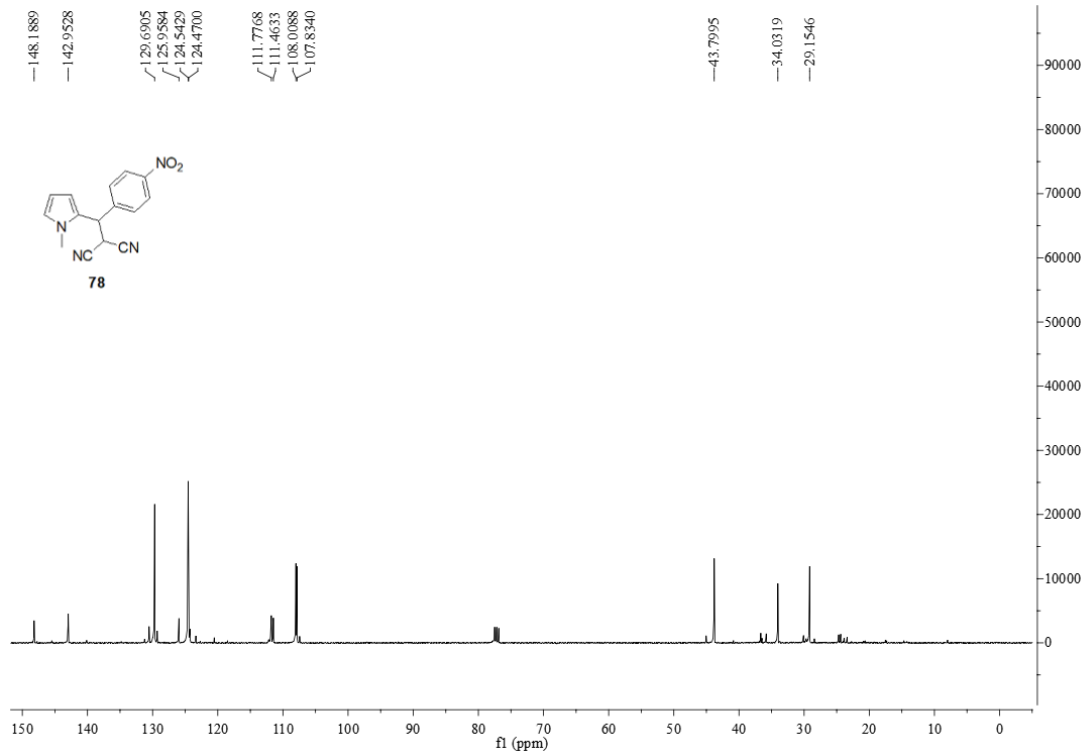
Şekil Ek-21. **77** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



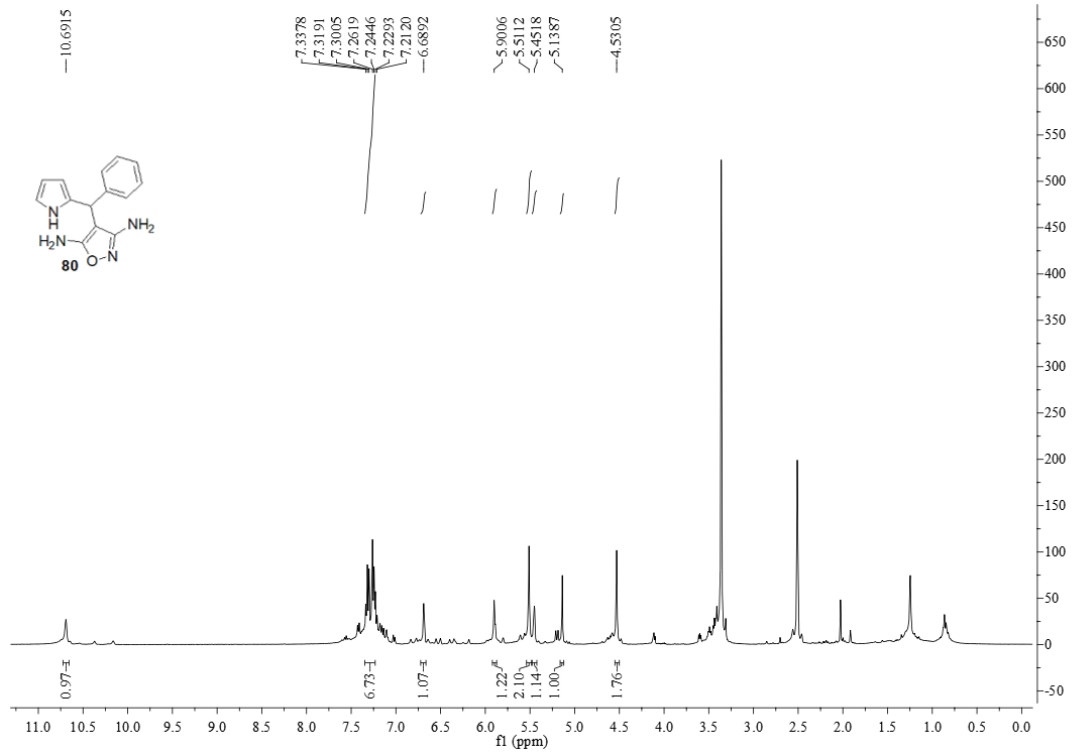
Şekil Ek-22. **77** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



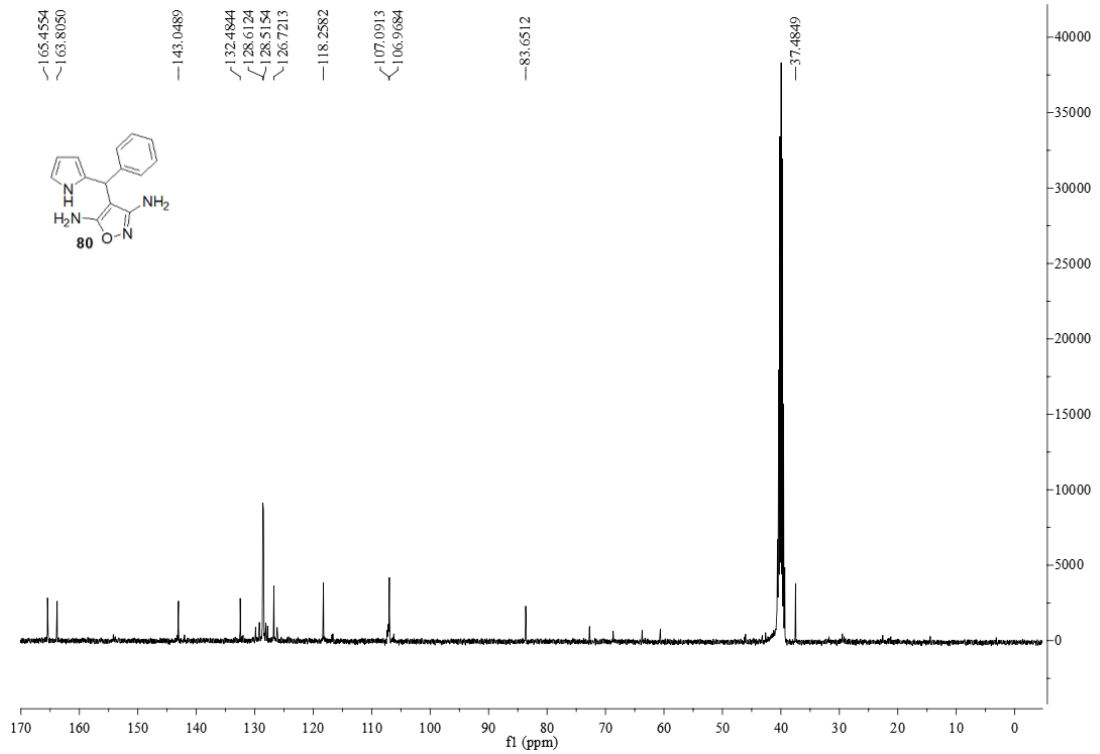
Şekil Ek-23. **78** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



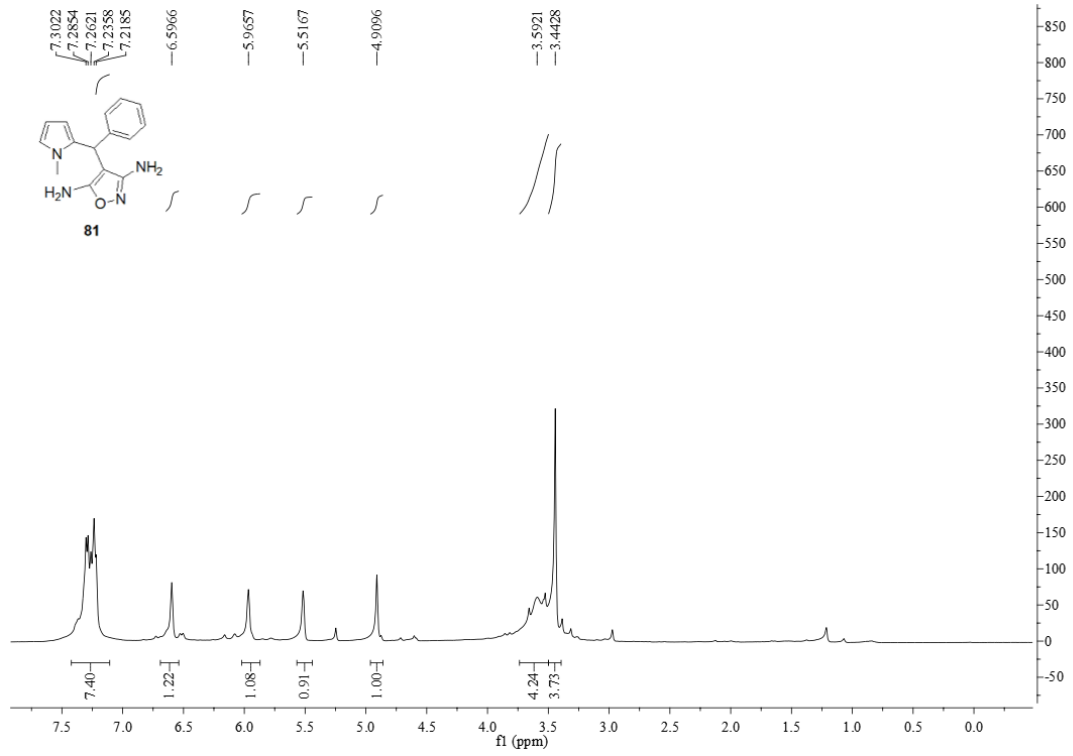
Şekil Ek-24. **78** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



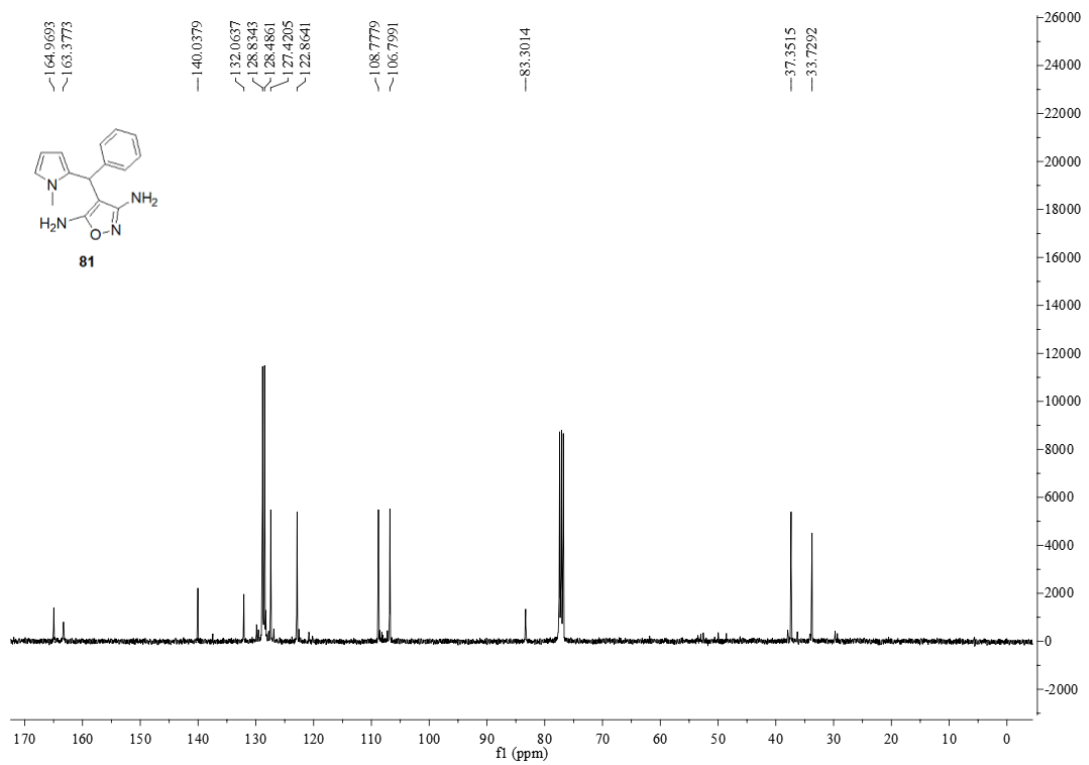
Şekil Ek-25. **80** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



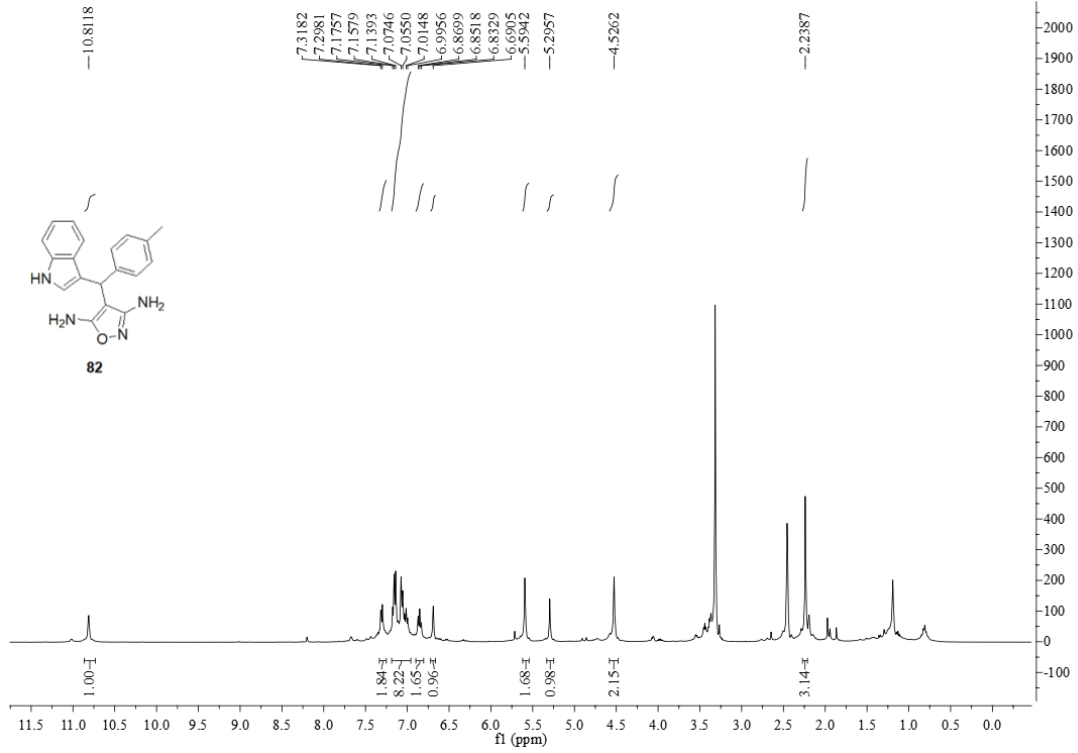
Şekil Ek-26. **80** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



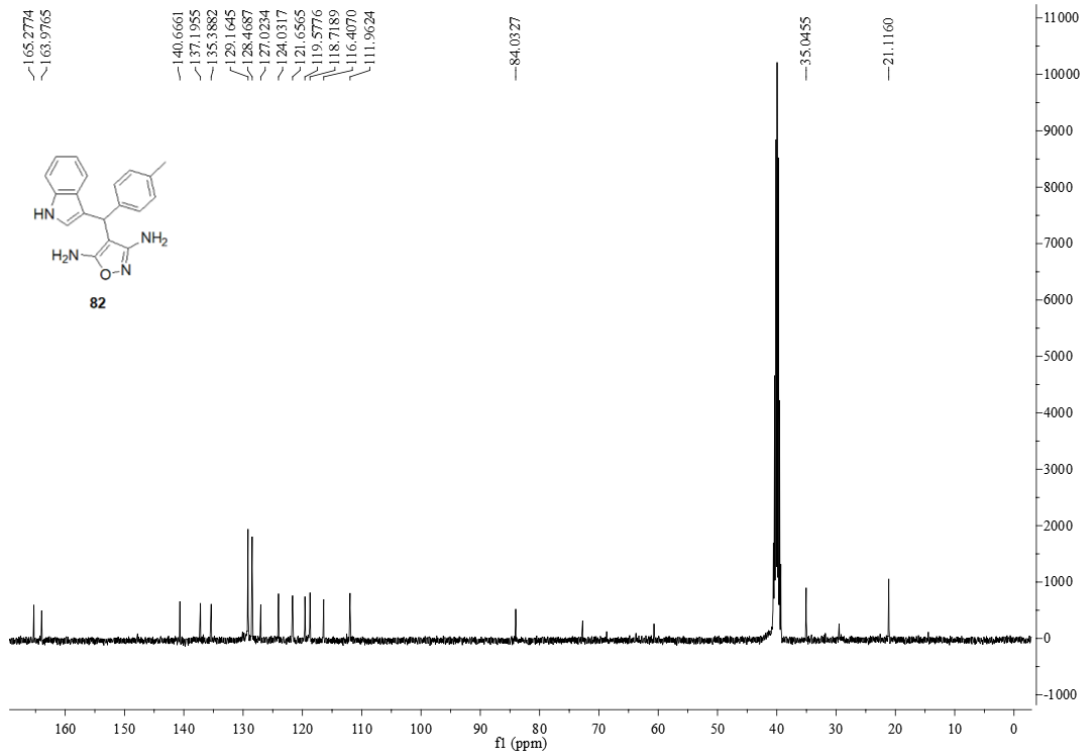
Şekil Ek-27. **81** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



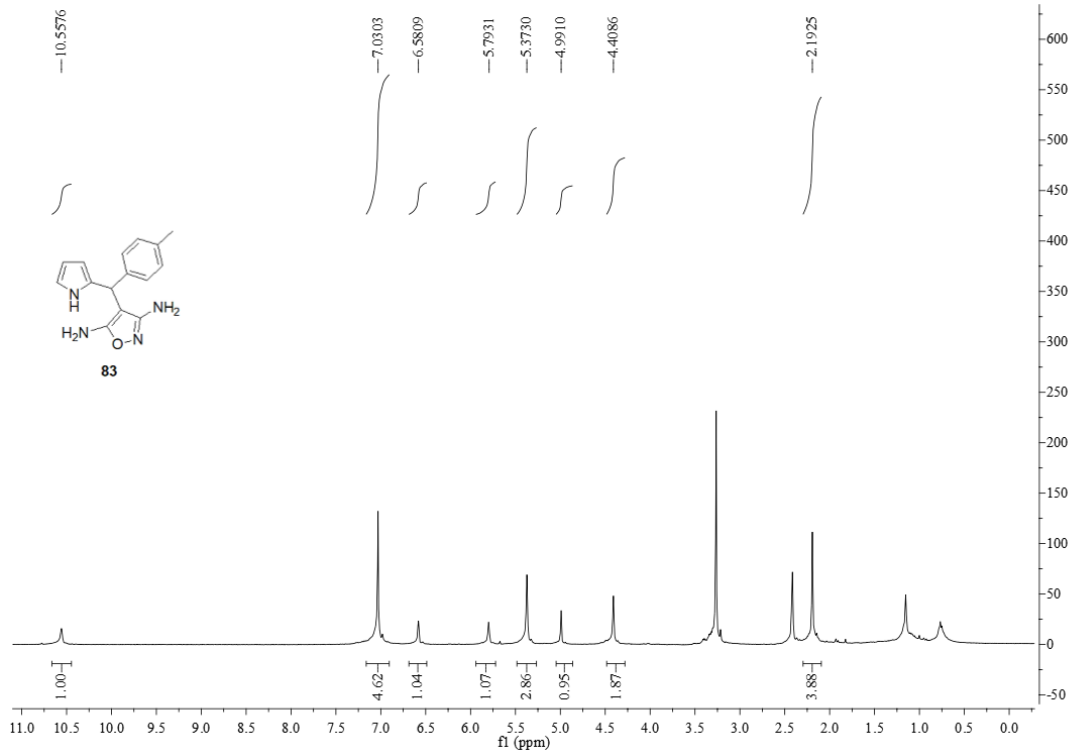
Şekil Ek-28. **81** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



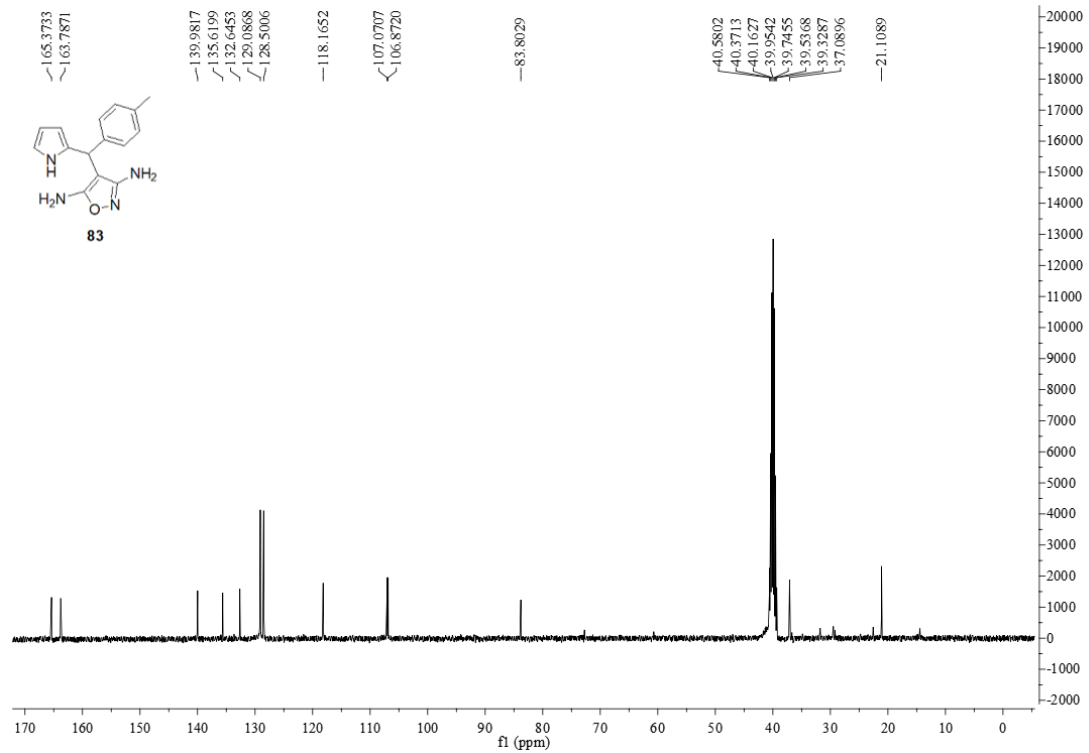
Şekil Ek-29. **82** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



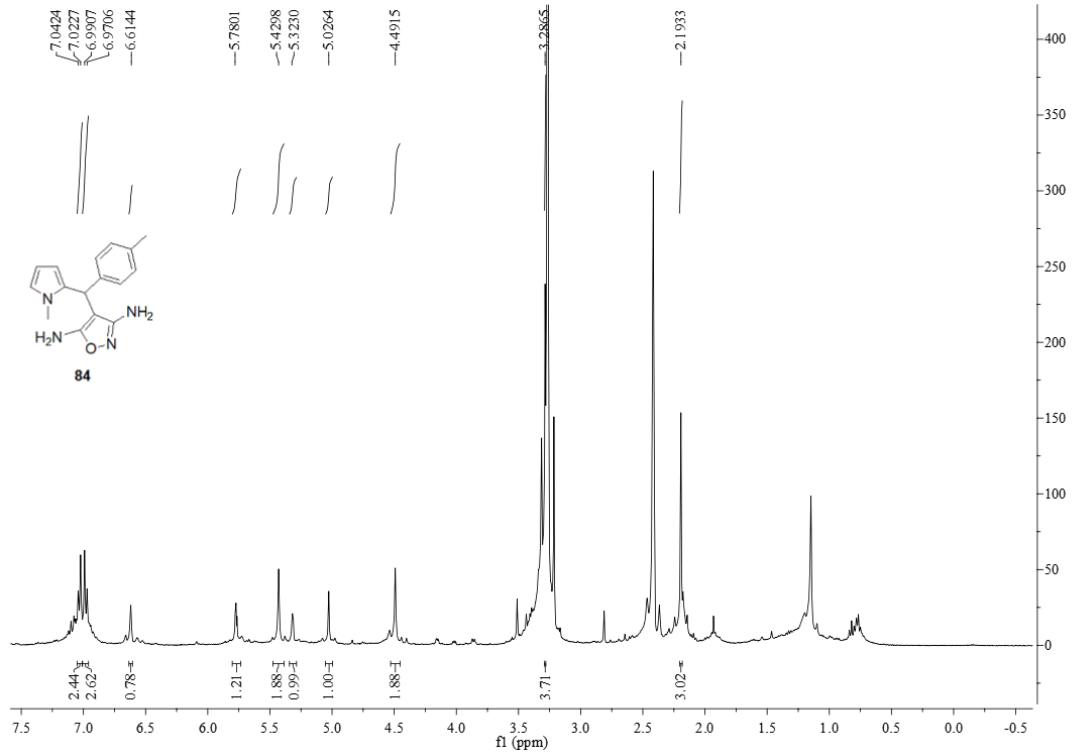
Şekil Ek-30. **82** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



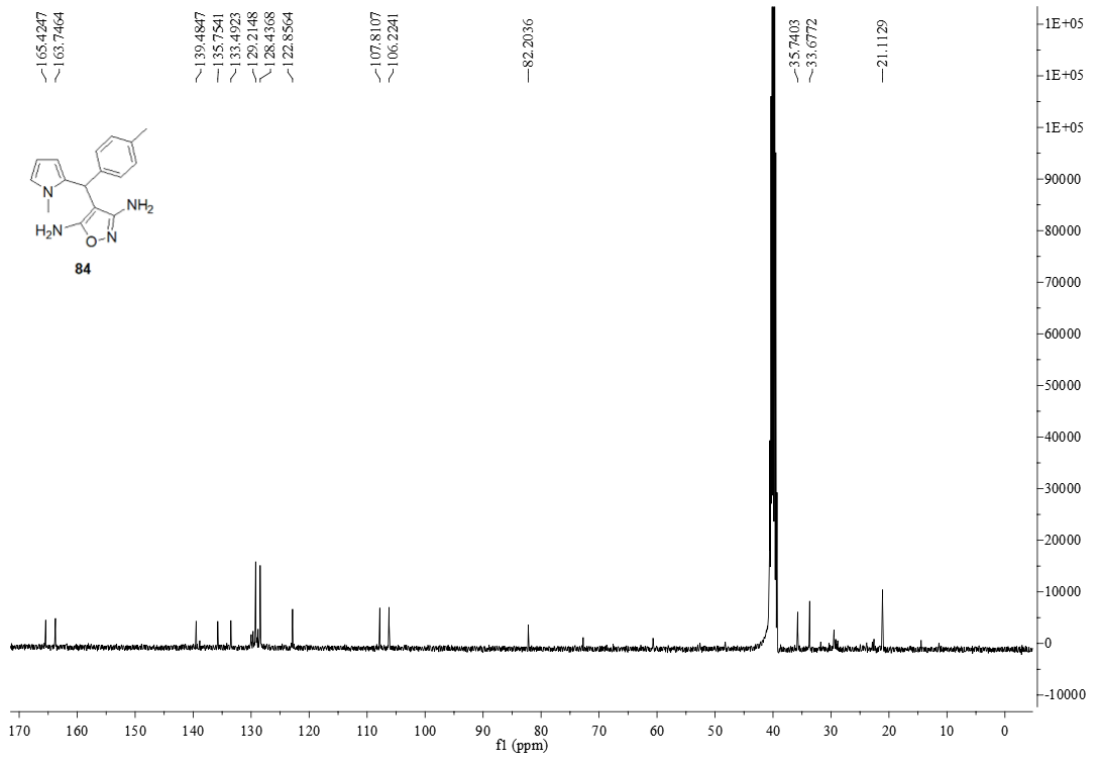
Şekil Ek-31. **83** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO)



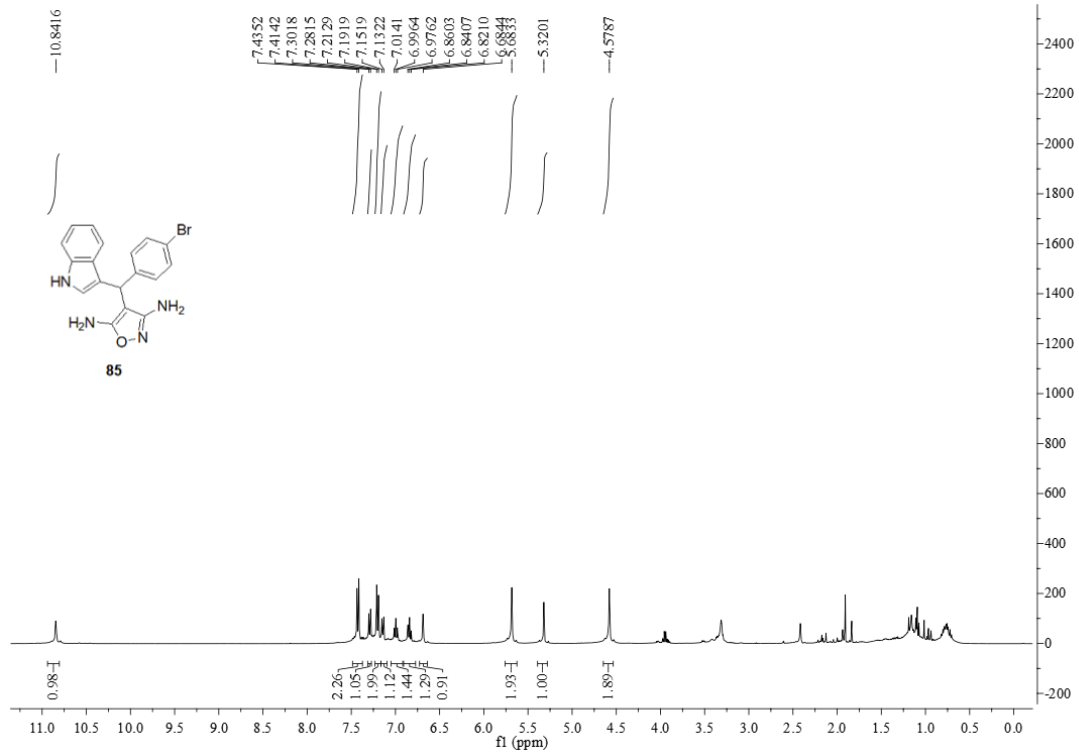
Şekil Ek-32. **83** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (DMSO)



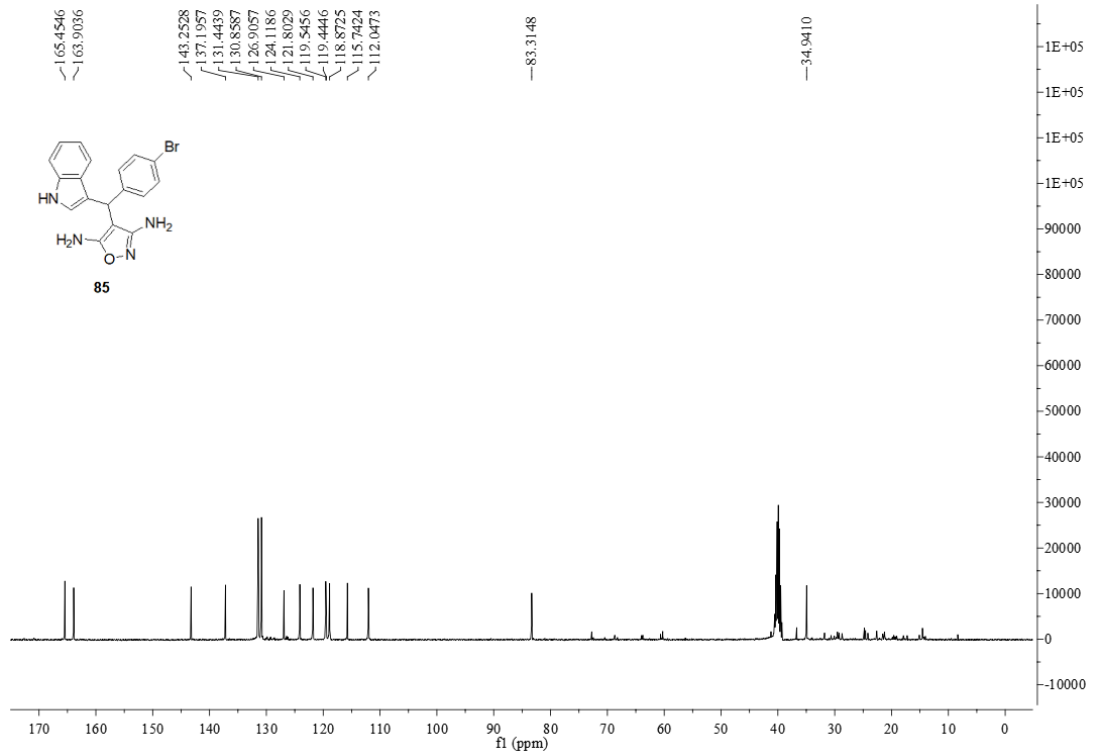
Şekil Ek-33. **84** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



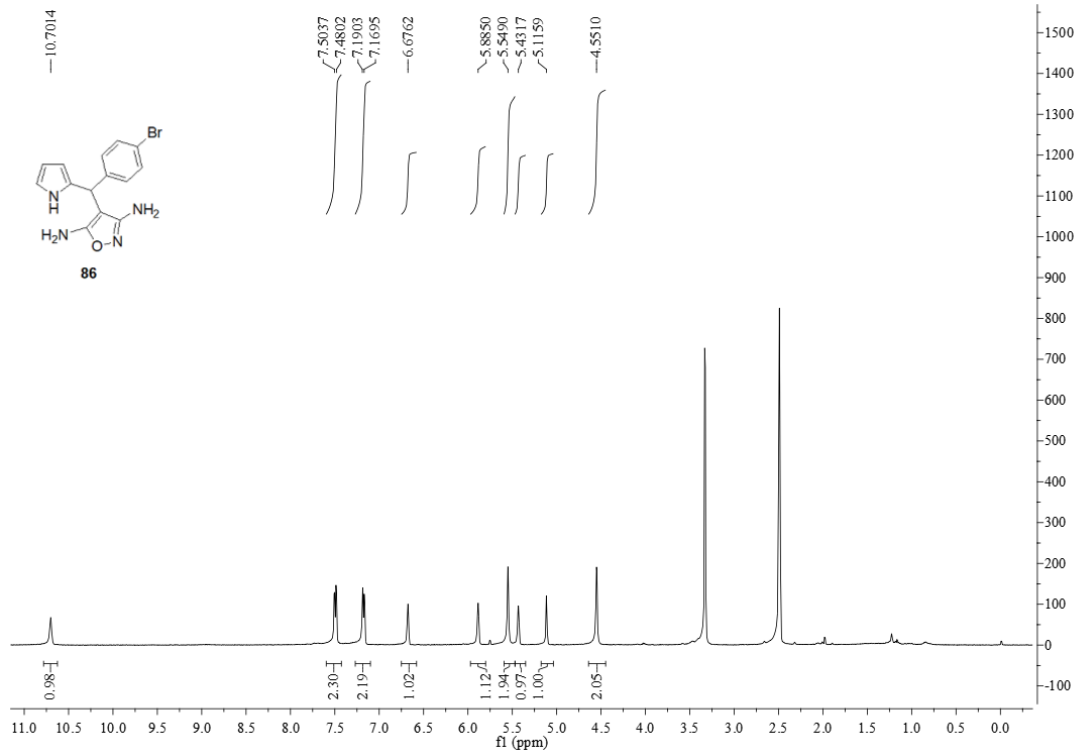
Şekil Ek-34. **84** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



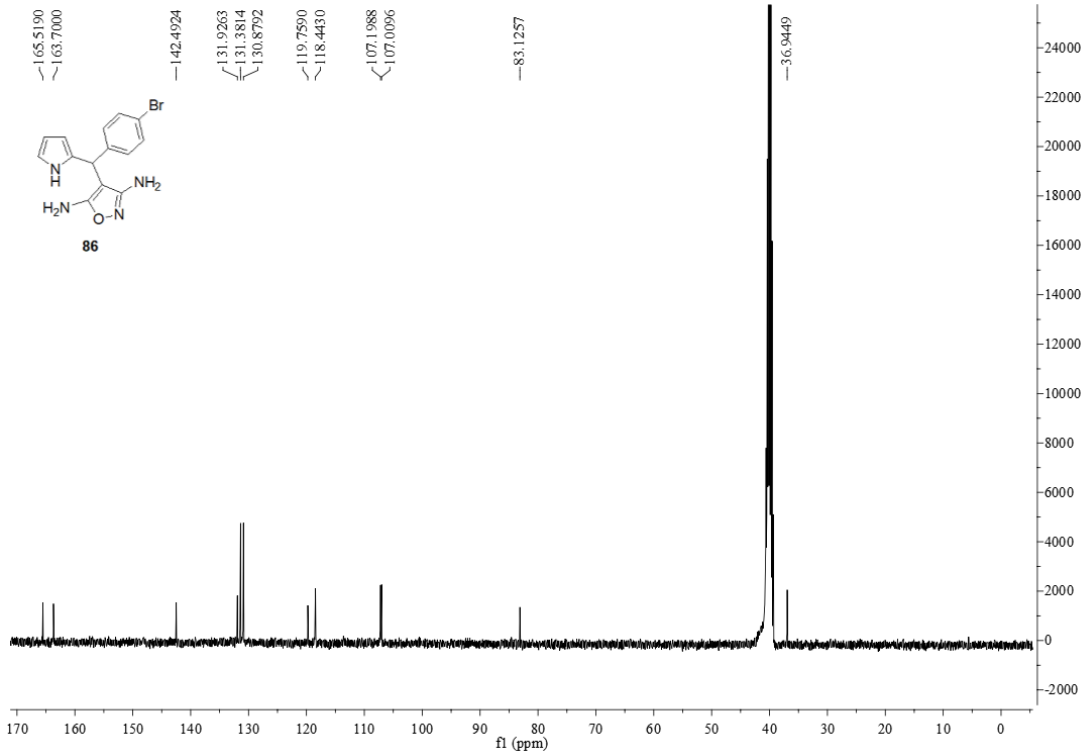
Şekil Ek-35. **85** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



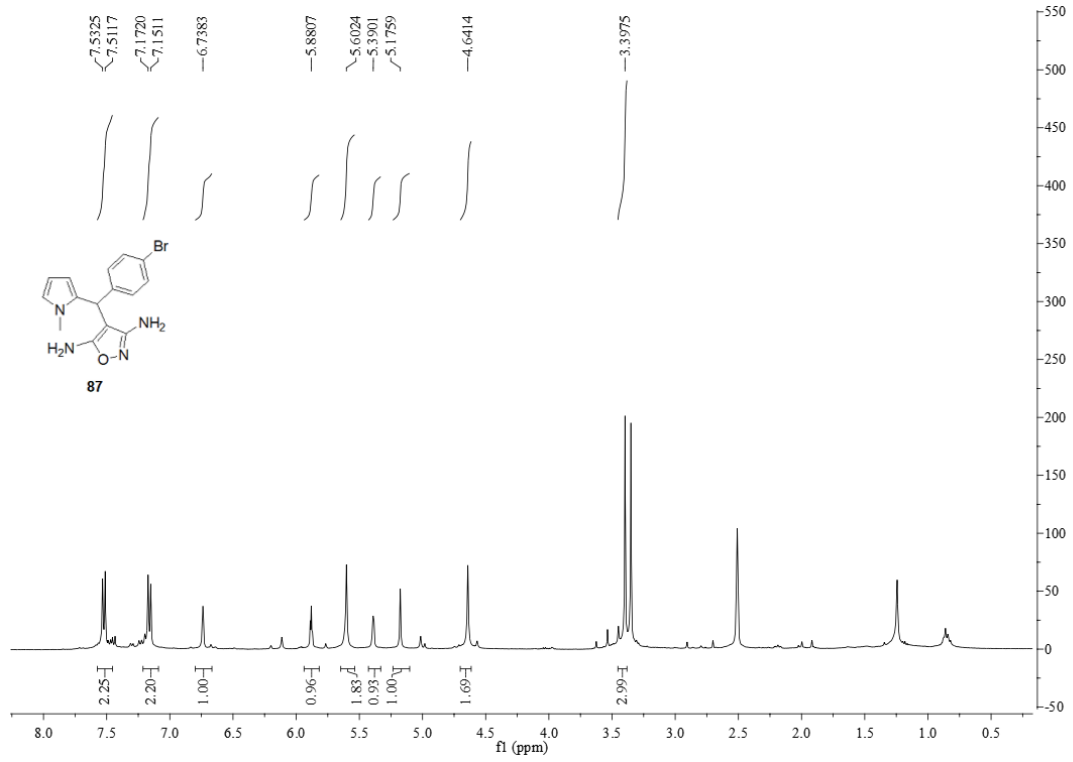
Şekil Ek-36. **85** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



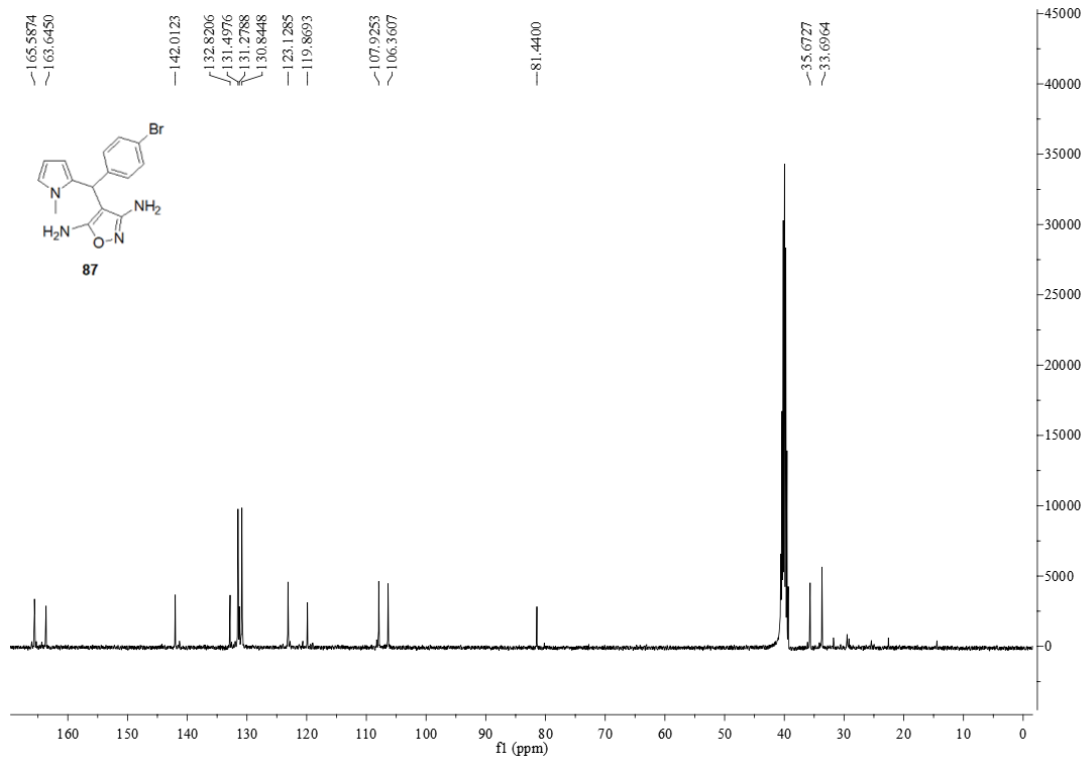
Şekil Ek-37. **86** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



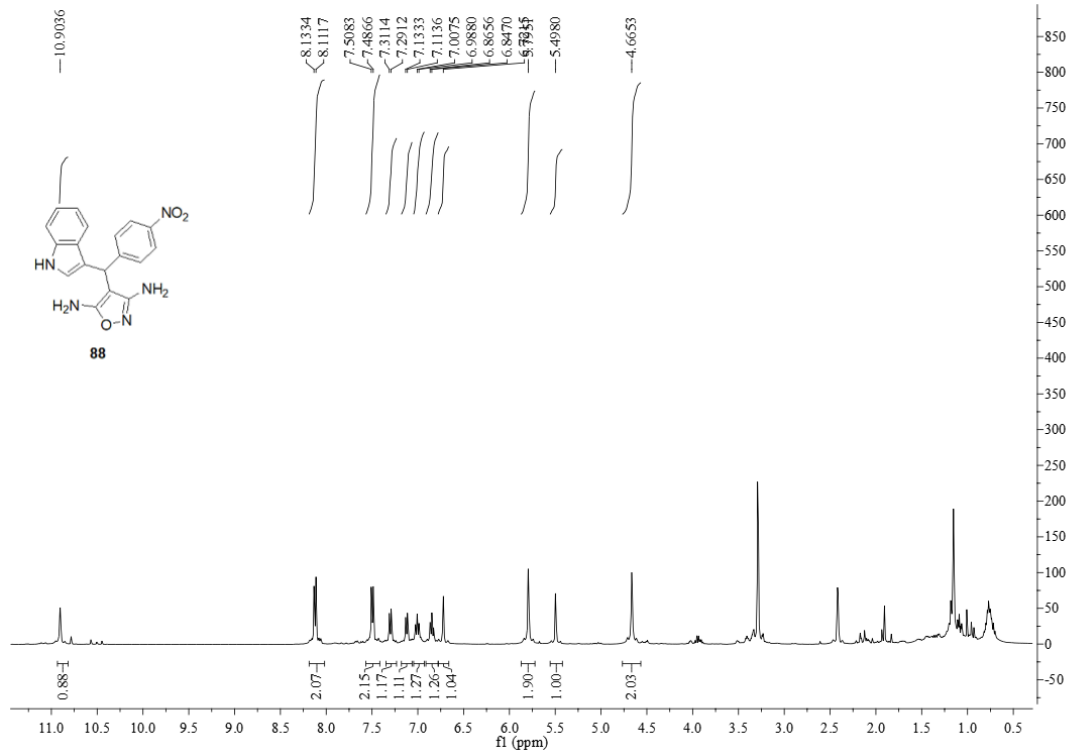
Şekil Ek-38. **86** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



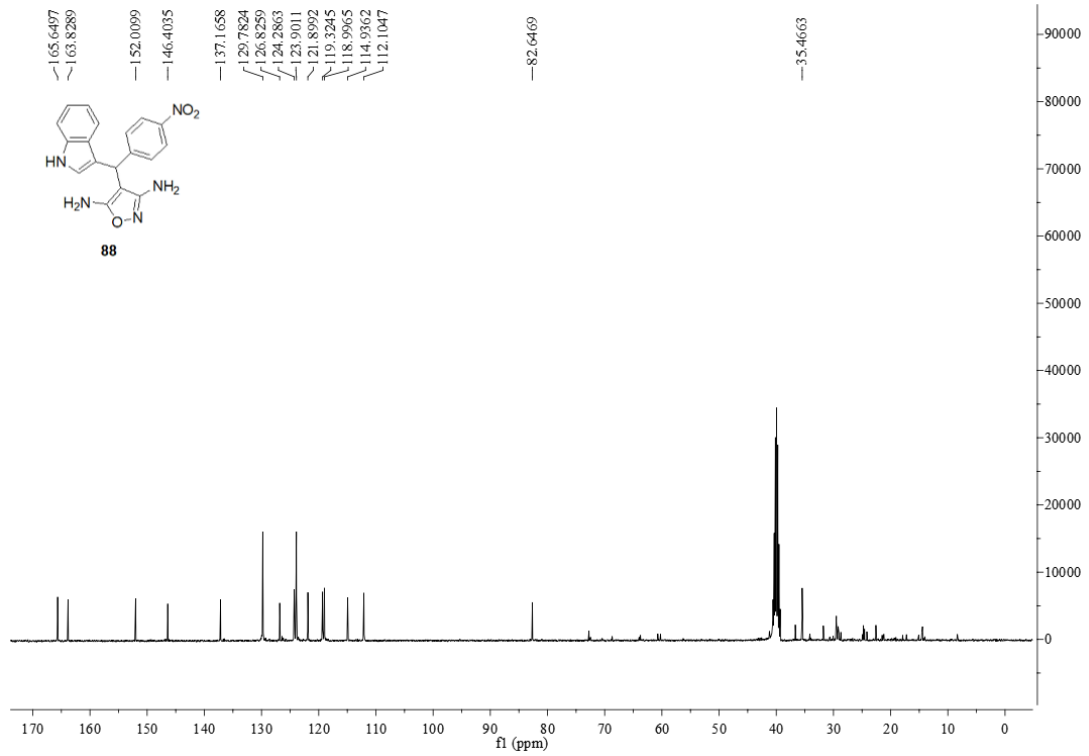
Şekil Ek-39. **87** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO)



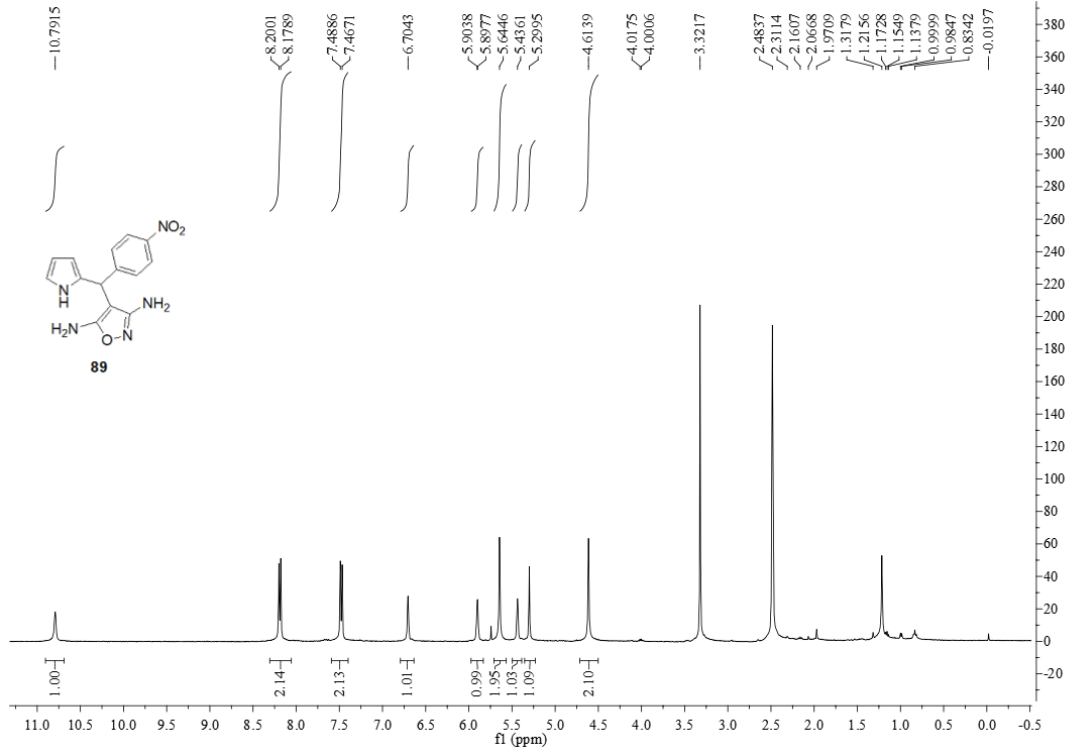
Şekil Ek-40. **87** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (DMSO)



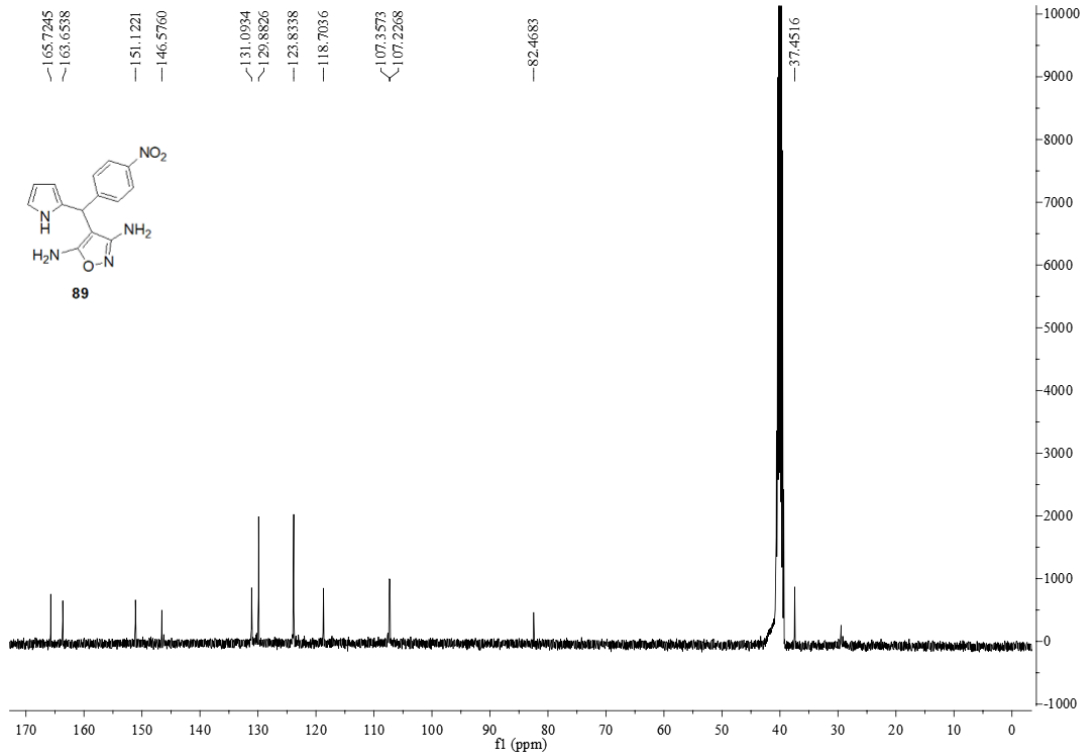
Şekil Ek-41. **88** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



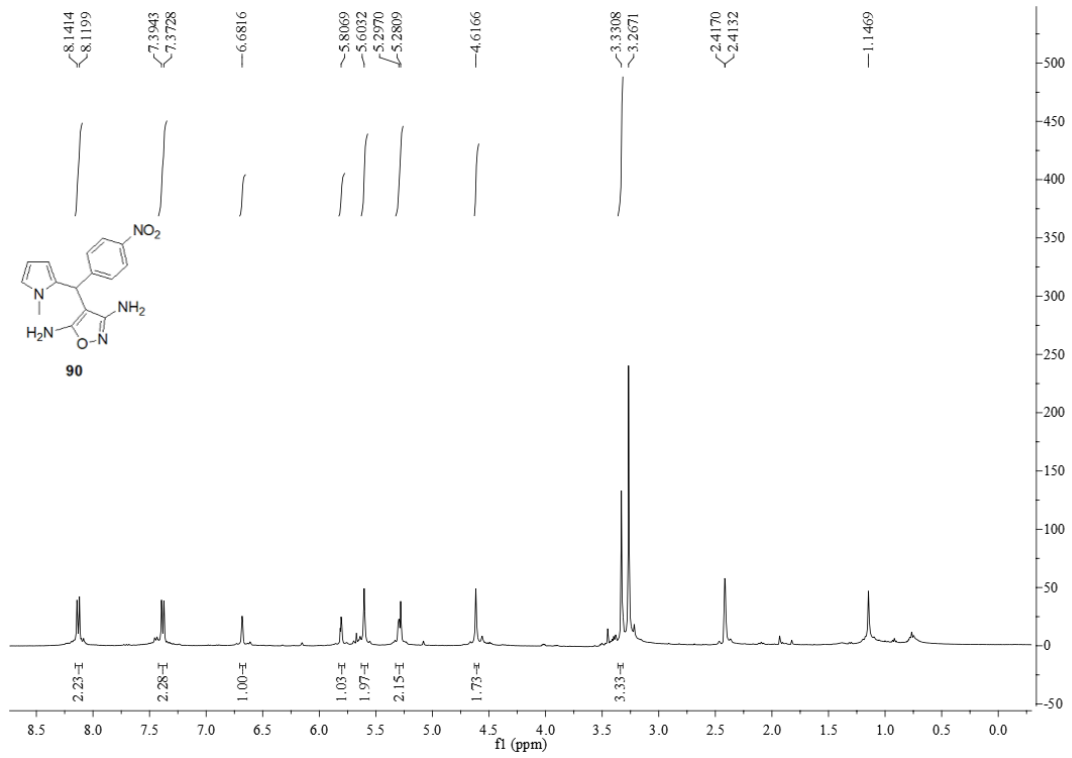
Şekil Ek-42. **88** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



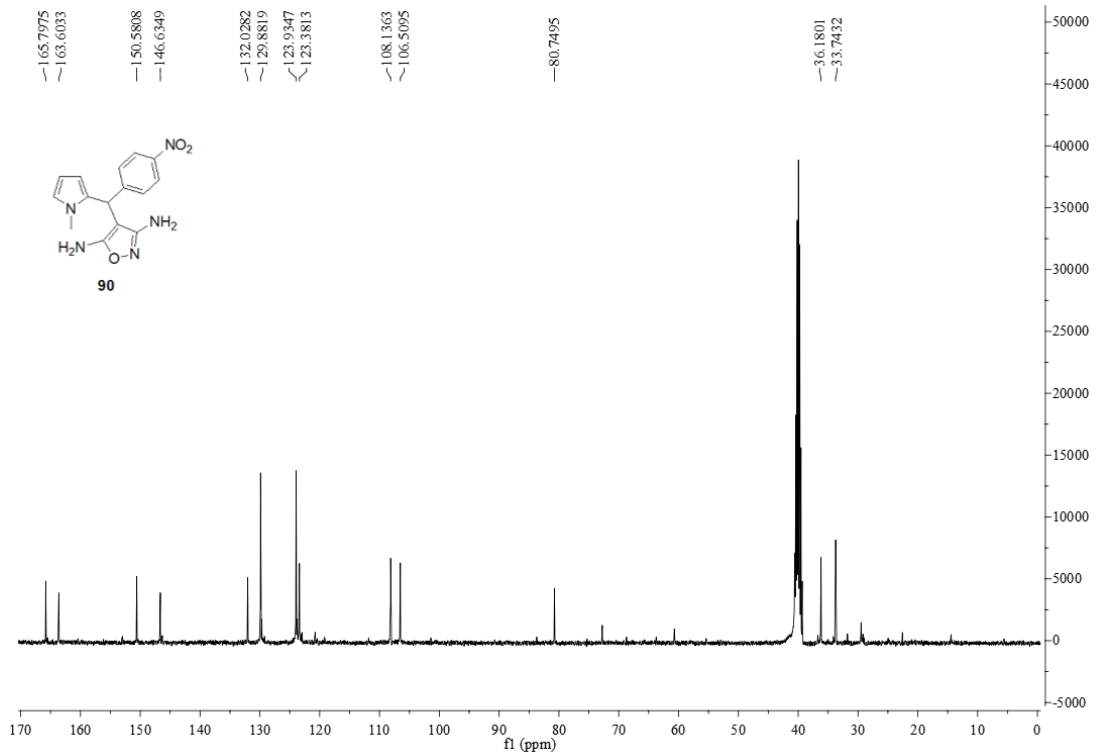
Şekil Ek-43. **89** no.lu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO)



Şekil Ek-44. **89** no.lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (DMSO)



Şekil Ek-45. **90** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (DMSO)



Şekil Ek-46. **90** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)

