**T.C.**

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# ANTRANİLİK ASİT, SALİSİLİK ASİT VE TÜREVLERİNİN HALKALAŞMA REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

**BEDİRHAN KOLAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mesut KAÇAN**

**EDİRNE-2018**

Bedirhan Kolay'ın hazırladığı "Antranilik Asit, Salisilik Asit ve Türevlerinin Halkalaşma Reaskiyonlarının İncelenmesi" başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Ünvan, Ad, Soyad):

İmza

Prof. Dr. Mesut KAÇAN

Prof. Dr. Nilgün KIZILCAN

Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT

Tez Savunma Tarihi: 22/06/2018

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza

Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Tez Danışmanı

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

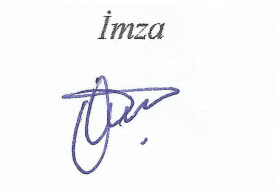
**T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**
**DOĞRULUK BEYANI**

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

22 /06/ 2018

*Bedirhan KOLAY*

*İmza*



**Yüksek Lisans Tezi**

Antranilik Asit, Salisilik Asit ve Türevlerinin Halkalaşma Reaksiyonlarının İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

## ÖZET

Heterosiklik bileşiklerin son yıllarda kullanım alanının oldukça artması halkalaşma reaksiyonlarının önemini de arttırmıştır. Biz, bu tez çalışmamızda antranilik asit türevlerinden başlayarak, halkalaşma reaksiyonlarıyla 1-metilkinazolin-2,4 (1H,3H)-dion, kinazolin-2,4(1H,3H)-dion, 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin ve 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin olmak üzere dört heterosiklik bileşik sentezledik. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları $^{1}H$, $^{13}C$ NMR ve IR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak doğrulanmıştır.

Yıl : 2018

Sayfa Sayısı : 68

Anahtar Kelimeler : Antranilik asit, heterosiklik bileşikler, halkalaşma reaksiyonları

**Master's Degree Thesis**

Examination of the cyclization reactions of anthranilic acid, salicylic acid and its derivatives.

Trakya University Institute of Science

Chemistry Department

## ABSTRACT

The increasing use of heterocyclic compounds in recent years has also increased the importance of cyclization reactions. In this thesis, we synthesized four heterocyclic compound, 1-methylquinazoline-2,4(1H, 3H)-dione, quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione, 2,2-dimethyl-2,4-dihydro-1H-benzo[d][1,3] oxazine and 2-phenyl-2,4-dihydro-1H-benzo[d][1,3] oxazine, by cyclisation reactions starting from anthranilic acid derivatives. The structures of these synthesized compounds were confirmed using spectroscopic methods such as $^{1}H$, $^{13}C$ NMR and IR.

Year : 2018

Number of Pages : 68

Keywords : Anthranilic acid, heterocyclic compounds, cyclization reactions

# TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı büyük bir dikkat, sabır ve titizlikle yöneten, aylar süren bu zorlu süreç boyunca her türlü hoşgörüsü ve yardımseverliğiyle her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Mesut KAÇAN'a,

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT'a

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ömer ZAİM, Doç. Dr. Mesut BOZ, Arş. Gör. Dr. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Arş. Gör. Ali Osman KARATAVUK ve Arş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN ÇALIŞKAN'a,

TÜBAP-2016/263 numaralı TÜBAP projesindeki desteklerinden dolayı Trakya Üniversitesi'ne,

Her zaman yanımda olan, bilgileri ve yardımlarıyla her an beni destekleyen, dostluklarını hiç esirgemeyen, yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, birbirinden değerli arkadaşlarım Ece ÇAYIR, Anıl DELİORMAN, Büşra DELİORMAN, İsmail TÜCCAR, Övül TETİK, İsmail Mert KOÇ, Cankut TÜTÜNCÜ, Berk MERT, Öğr. Gör. Ahmet YETKİN ve T. Egemen GİRGİN'e

Hayatım boyunca her zaman aldığım kararlarda beni destekleyen, maddi, manevi olarak yardımlarını esirgemeyen ve bu yolda sonuna kadar devam etme cesareti veren babam Adnan KOLAY'a, annem Nurgül KOLAY'a, canım ablam Bedia KOLAY KUŞCU'a ve değerli eniştem Zeyt KUŞCU'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... iii

ABSTRACT ..... iv

TEŞEKKÜR ..... v

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... ix

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... x

BÖLÜM 1 ..... 1

GİRİŞ ..... 1

BÖLÜM 2 ..... 3

TEORİK BİLGİ ..... 3

2.1. Antranilik Asit ..... 3

2.1.1. Antranilik Asit Tarihçesi ..... 3

2.1.2. Antranilik Asit Özellikleri ..... 5

2.1.3. Antranilik Asit Sentezi ..... 5

2.1.4. Antranilik Asit Reaktivitesi ..... 6

2.1.4.1. Açilleme Reaksiyonu ..... 6

2.1.4.2. Oksidasyon Reaksiyonu ..... 7

2.1.5. Antranilik Asit Türevleri ..... 8

2.2.Halkalaşma Reaksiyonları ..... 9

2.2.1. Molekül İçi Halkalaşma Reaksiyonları ..... 9

2.2.1.1. Karbonil Gruplarına Molekül İçi Nükleofilik Saldırı Sonucu Halkalaşma ..... 9

2.2.1.2. Nükleofillerin Diğer Çift Bağlara Molekül İçi Eklenmesi.....12
2.2.1.4. Üçlü Bağlar Üzerinden Halkalaşma Reaksiyonları.....14
2.2.1.5. Radikaller üzerinden halkalaşma reaksiyonları .....16
2.2.1.6. Elektrosiklik Reaksiyon .....16
2.2.2. Moleküller Arası Halkalaşma Reaksiyonları .....16
2.2.2.1. Diels-Alder Reaksiyonu.....16
2.3. Önemli Halkalaşma Reaksiyon Örnekleri.....18
2.3.1. Combes Reaksiyonu.....18
2.3.2. Fischer İndol Sentezi.....19
2.3.3. Nazarov Reaksiyonu .....20
2.3.4. Pfitzinger Reaksiyonu.....21
2.3.5. Picket-Spengler Kondenzasyonu .....22
2.3.6. Pomeranz-Fritsch Reaksiyonu .....23
2.3.7. Skraup Reaksiyonu .....24
BÖLÜM 3 .....26
MATERYAL METOD .....26
3.1 Kullanılan Kimyasallar .....26
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler.....28
3.3 Metod .....29
3.3.1. Hedeflenen moleküllerin sentezi.....29
BÖLÜM 4 .....33
DENEYSEL KISIM.....33
4.1. Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat (138) sentezi.....33
4.2. Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat (140) sentezi.....34
4.3. 2-metilamino benzoik asit (141) sentezi .....35
4.4. 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) sentezi .....36
4.5. Antranilik asit (7) sentezi.....37

4.6. Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) sentezi ..... 38
4.7. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi ..... 39
4.8. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi ..... 39
4.9. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi ..... 40
4.10. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi ..... 41
4.11. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi ..... 41
4.13. Etil 2- (2-bromoetoksi) benzoat (151) sentezi ..... 43
4.14. Kroman-4-on (152) sentezi ..... 43
4.15. 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) sentezi ..... 44
4.16. 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) sentezi ..... 45
BÖLÜM 5 ..... 46
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR ..... 46
BÖLÜM 6 ..... 50
KAYNAKLAR ..... 50
BÖLÜM 7 ..... 53
EKLER ..... 53
BÖLÜM 8 ..... 68
ÖZGEÇMİŞ ..... 68

# SİMGELER VE KISALTMALAR

| | | |
|---|---|---|
| °C | : | Celsius (Santigrat) derece |
| DMSO | : | Dimetil sülfoksit |
| $cm^{-1}$ | : | Dalga sayısı birimi |
| LDA | : | Lityum diisopropilamit |
| DA | : | Diels-Alder |
| g | : | Gram |
| Hz | : | Hertz |
| IR | : | Infrared (Kızılötesi) |
| m | : | Multiplet |
| Me | : | Metil |
| MHz | : | Megahertz |
| ml | : | Mililitre |
| mmol | : | Milimol |
| NMR | : | Nükleer manyetik rezonans |
| İMDA | : | İntramoleküler Diels-Alder (Molekül içi) |
| ppm | : | Parts-per million (Milyonda bir kısım) |
| Ref. | : | Referans |
| $CDCl_3$ | : | Dötero kloroform |
| s | : | Singlet |
| DMAD | : | Dimetil asetilendikarboksilat |
| t | : | Triplet |
| TLC | : | İnce tabaka kromatografisi |
| dk | : | Dakika |
| vb | : | Ve benzeri |
| vd | : | Ve diğerleri |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.1.** Önemli beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler ..... 1
**Şekil 1.2.** Bazı yaygın doğal heterosiklik bileşikler ..... 2
**Şekil 2.1.** Antranilik Asit ve DIMBOA ..... 3
**Şekil 2.2.** İndigo bileşiği ile parçalanma ürünleri olan anilin ve antranilik asit yapıları ..... 4
**Şekil 2.3.** İndigonun ticari sentezi ..... 4
**Şekil 2.4.** o-ksilen bileşiğinden antranilik asit sentezi ..... 5
**Şekil 2.5.** Sübstitüe antranilik asitlerinin sentezi ..... 6
**Şekil 2.6.** Antranilik asidin açillenme reaksiyonu ..... 7
**Şekil 2.7.** Antranilik asidin oksidasyon reaksiyonu ..... 8
**Şekil 2.8.** Metil Antrilat ..... 8
**Şekil 2.9.** Antranilamid ..... 8
**Şekil 2.10.** Antranilonitril ..... 9
**Şekil 2.11.** İzotik Anhidrid ..... 9
**Şekil 2.12.** Aldol tipi halkalaşma reaksiyonları ..... 10
**Şekil 2.13.** Nükleofilik heteroatom vasıtasıyla halkalaşma reaksiyonları ..... 11
**Şekil 2.14.** Benzen halkasının orto pozisyonundan halkalaşma reaksiyonları ..... 12
**Şekil 2.15.** Karbonil grupları dışındaki çift bağlara nükleofilik saldırı ile halkalaşma reaksiyonu ..... 13
**Şekil 2.16.** Azot merkezli halkalaşma reaksiyonu örneği ..... 14
**Şekil 2.17.** Alken üzerinden halkalaşma reaksiyonu ..... 14
**Şekil 2.18**. Amino gruplarının molekül içi siyano gruplarına saldırısı sonucu oluşan halkalaşma reaksiyonları ..... 15
**Şekil 2.19.** Karbon-karbon üçlü bağı üzerinden halkalaşma reaksiyonları ..... 15
**Şekil 2.20.** Radikalik halkalaşma reaksiyon örneği ..... 16
**Şekil 2.21.** Diels-Alder reaksiyonu ..... 17
**Şekil 2.22.** Diels-Alder reaksiyonu s-trans ve s-cis gösterimi ..... 17
**Şekil 2.23.** Diels-Alder molekül içi halkaşma reaksiyonu gösterimi ..... 17

**Şekil 2.24.** Combes reaksiyonu.....19
**Şekil 2.25.** Fischer indol sentezi .....20
**Şekil 2.26.** Nazarov Reaksiyonu.....21
**Şekil 2.27.** Pfitzinger Reaksiyonu.....22
**Şekil 2.28.** Picket-Spengler Kondenzasyonu.....23
**Şekil 2.29.** Pomeranz-Fritsch reaksiyonu .....24
**Şekil 2.30.** Skraup reaksiyonu .....25
**Şekil 3.1.** Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat reaksiyonu.....29
**Şekil 3.2.** Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat reaksiyonu .....29
**Şekil 3.3.** Hidroliz reaksiyonları .....30
**Şekil 3.4.** Üre ile halkalaşma reaksiyonları .....30
**Şekil 3.5.** Salisilik asit ile halkalaşma reaksiyonları.....31
**Şekil 3.6.** Metil akrilat ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu .....31
**Şekil 3.7.** Grignard reaksiyonu ile halkalaşma reaksiyonu.....32
**Şekil 3.8.** Aseton ve benzaldehit ile 2-amino benzilalkolün halkalaşma reaksiyonları..32
**Şekil 4.1.** Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat **(138)** sentezi ..33
**Şekil 4.6.** Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat **(140)** sentezi .....34
**Şekil 4.8.** 2-metilamino benzoik asit **(141)** sentezi.....35
**Şekil 4.9.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion **(145)** sentezi.....36
**Şekil 4.10.** Antranilik asit **(7)** sentezi.....37
**Şekil 4.11.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion **(146)** sentezi.....38
**Şekil 4.12.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi .....39
**Şekil 4.13.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi .....39
**Şekil 4.14.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi .....40
**Şekil 4.15.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –**dion (147)** sentezi.....41
**Şekil 4.16.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi .....41
**Şekil 4.17.** Metil 4-oksokroman-3-karboksilat **(149)** sentezi .....42
**Şekil 4.18.** Etil 2- (2-bromoetoksi) benzoat **(151)** sentezi.....43
**Şekil 4.19.** Kroman-4-on **(152)** sentezi.....43
**Şekil 4.20.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin **(155)** sentezi.....44
**Şekil 4.21.** 12-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) sentezi.....45
**Şekil 7.1.** 2-metilamino benzoik asit (141) $^{1}$H spektrumu.....53

**Şekil 7.2.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) $^{1}$H spektrumu.....54
**Şekil 7.3.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) $^{13}$C spektrumu.....55
**Şekil 7.4.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) IR spektrumu.....56
**Şekil 7.5.** Antranilik asit (7) $^{1}$H spektrumu.....57
**Şekil 7.6.** Antranilik asit (7) $^{13}$C spektrumu .....58
**Şekil 7.7.** . Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) $^{1}$H spektrumu.....59
**Şekil 7.8.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) $^{13}$C spektrumu .....60
**Şekil 7.9.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) IR spektrumu.....61
**Şekil 7.10.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) $^{1}$H spektrumu....62
**Şekil 7.11.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) $^{13}$C spektrumu...63
**Şekil 7.12.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) IR spektrumu ....64
**Şekil 7.13.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) $^{1}$H spektrumu.....65
**Şekil 7.14.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) $^{13}$C spektrumu.....66
**Şekil 7.15.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) IR spektrumu .....67

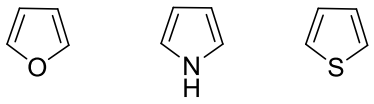
# ÇİZELGELER DİZİNİ

**Çizelge 5.1.** Deney 4.1.'deki değişen parametreler…….45
**Çizelge 5.2.** Deney 4.2.'deki değişen parametreler…….46

# BÖLÜM 1

# GİRİŞ

Günümüzde bilinen organik bileşikler, çok sayıda yapı çeşitliliğine sahiptir. Bu yapıların büyük bir bölümünü halkalı yapılar oluşturmaktadır. Halka sisteminde karbon atomları ve en az bir heteroatom var ise, heterosiklik bileşik olarak adlandırılmaktadır. Halka sistemlerde karbon ile beraber en çok görülen elementler ise azot, oksijen ve sülfürdür. Bilinen organik bileşiklerin yaklaşık yarısı, en az bir heterosiklik bileşeni içeren yapılara sahiptir.

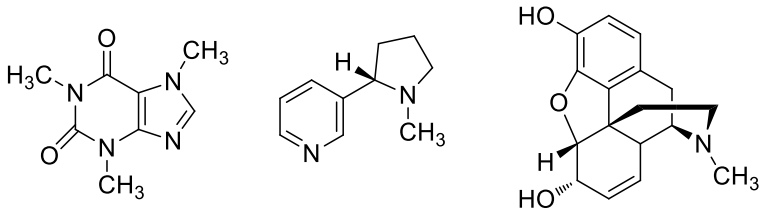



(1) Furan (2) Pirol (3) Tiyofen

**Şekil 1.1.** Önemli beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler

Heterosiklik bileşikler geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu uygulama alanlarının en başında ise ilaç sanayisi gelmektedir. İlacın yanı sıra, zirai kimyasallar, veterinerlik ürünleri, optik parlatıcı ajanlar, antioksidanlar, korozyon inhibitörleri olarak da kullanılmaktadırlar. Ayrıca birçok boyarmadde ve pigmentin yapısında da heterosiklik bileşikler yer almaktadır.

Heterosiklik bileşikler doğada çok fazla sayıda bulunmaktadır ve birçoğu canlı sistemler için oldukça önemli durumdadır.



**(4)** Kafein **(5)** Nikotin **(6)** Morfin

**Şekil 1.2.** Bazı yaygın doğal heterosiklik bileşikler

Son yıllarda heterosiklik bileşiklerin organik sentezde ara ürün olarak kullanılması oldukça artış göstermiştir. Ara ürün olarak kullanılması genellikle stabil bir halka sisteminin bir dizi sentetik basamaktan geçirildikten sonra istediğimiz diğer fonksiyonel grupları elde etmek için retrosentez yoluyla parçalanabilir olmasından dolayıdır.

Günümüzde heterosiklik bileşiklerin kullanım alanlarının çok fazla artış göstermesinden dolayı heterosiklik bileşiklerin sentezi de çok önemli hale gelmiştir. Heterosiklik bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan reaksiyonların en başında ise halkalaşma reaksiyonları gelmektedir. Birçok bilim adamı halkalaşma reaksiyonları üzerine çok fazla sayıda çalışma yapmıştır.

Antranilik asit ilk olarak boya sanayisinde kullanılan indigonun parçalanmasıyla bulunmuştur. Bazı antranilik asit türevleri antiromatizmal etki göstermektedir. Mefenamik asit, flufenamik asit olarak adlandırılan antranilik asit türevleri günümüzde antiromatizmal ilaçların içeriğinde bulunmaktadır.

Salisilik asit ise aspirinin etken maddesi olarak uzun yıllardır bilinen bir bileşiktir. İlaç sanayisinin yanı sıra kozmetik, parfümeri ve boya sanayisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İlaç etken maddesi olarak ağrı kesici, romatizma ilaçları ve antiseptik ürünlerde salisilik asit ve türevleri kullanılmaktadır.

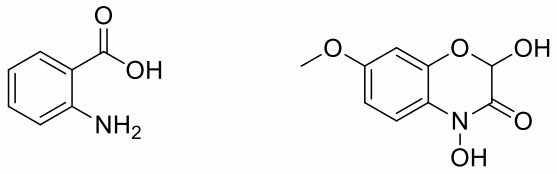
Bizde bu tez çalışmamızda antranilik asit, salisilik asit ve türevlerinin dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ve üre ile reaksiyonu sonucunda yeni heterosiklik bileşikler elde etmeyi amaçladık. Ayrıca antranilik asidin indirgenmesi sonucunda elde edilen 2-aminobenzil alkolün aseton ve benzaldehit ile siklizasyonunu gerçekleştirdik. Bu amaçla birçok halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilerek heterosiklik bileşikler elde edilmiştir.

# BÖLÜM 2

# TEORİK BİLGİ

## 2.1. Antranilik Asit

Bakteriler, bitkiler ve hayvanların biyokimyasal dönüşüm reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan antranilik asit aynı zamanda doğada birçok bileşik için önemli bir başlangıç maddesidir. Bitki sinyalleşme bileşikleri olan 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-1 (DIMBOA) ve indol-3-asetik asit ile alkoloidler bu bileşiklere örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca antranilik asit türevi olan etil ve metil antranilat şarapta bulunan ve önemli kokuları sağlayan bileşiklerden birkaçıdır. Metil antrilatın üzümde bulunma oranı ise üzümün olgunluk derecesine göre değişiklik göstermektedir.



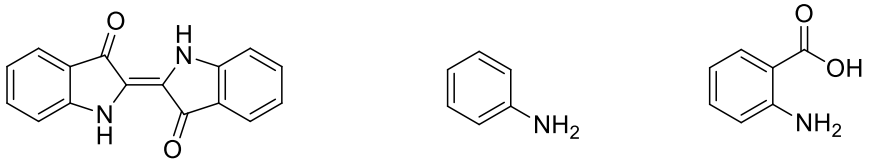

(7) (8)

**Şekil 2.1.** Antranilik Asit ve DIMBOA

### 2.1.1. Antranilik Asit Tarihçesi

19. yüzyılda kimyadaki gelişmeler ve araştırmalar temelde boyalarla bağlantılıydı. Antranilik asidin tarihi Carl Julius Fritzsche'nin St. Petersburg'daki laboratuvarında 1830'un sonlarına doğru eski dönemlerden beri kullanılan ve boyar madde özelliği gösteren indigo'nun bozulmasıyla başlamıştır (Sheibley, 1943). İndigo'nun yapısı o dönemlerde bilinmiyordu ancak gün geçtikçe gelişen çelik ve tekstil endüstrisinin dikkatini çekiyordu. 1840'da yayınlanan bir makalede Fritzsche, indigo'nun alkali ile işlenmesindeki bozunma ürünlerinden biri olarak temel özelliklere sahip başka bir bileşik tespit etmiştir (Wiklund, 2004) . Bu bileşiğe anilin adı

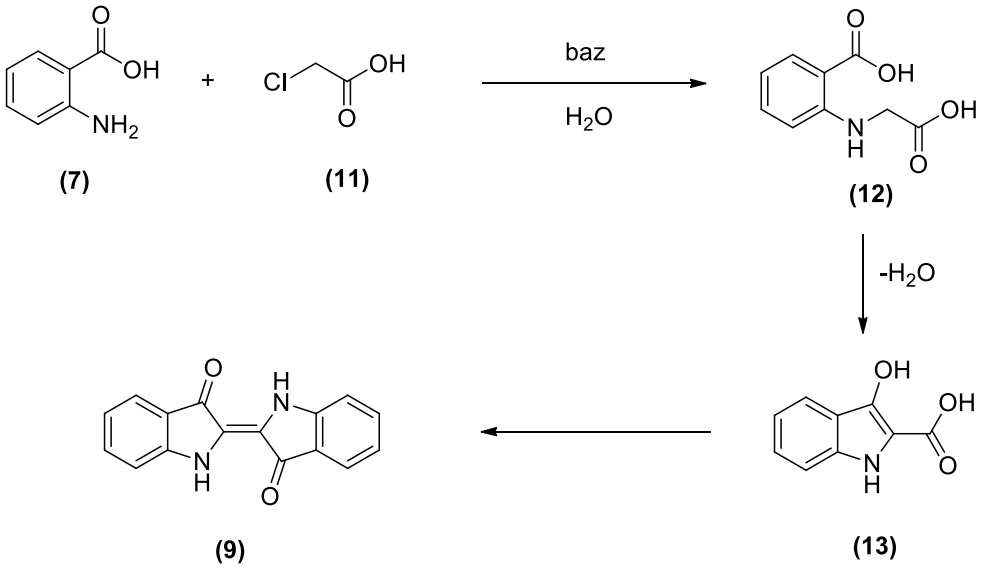
verilmiştir. Fritzsche ayrıca bu alkali bozunmasından sonra bileşimini belirleyemediği bir bileşik izole etmiştir. Bu bileşiğin ise antranilik asit olduğu daha sonra ki çalışmalarla anlaşılmıştır. Zamanın en etkili kimyagerlerinden biri olan Freiherr Justus Von Liebig, Fritzsche'nin çalışmalarının farkına vardıktan sonra sonuçlarını tekrarlamış ve doğruluğunu ispatlamıştır (Wiklund, 2004).




**(9)** Indigo **(10)** Anilin **(7)** Antranilik Asit

**Şekil 2.2.** İndigo bileşiği ile parçalanma ürünleri olan anilin ve antranilik asit yapıları

Antranilik asitten başlanılarak indigo'nun ticari olarak sentezi 1880 yılında Carl Heumann tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde halen yaygın olarak kullanılan bu yöntem, N-karboksimetilantranilik asitin dehidrasyonla halka kapanma reaksiyonu sonucu indoksil asidin oluşması ve indoksilik asitin hava ile oksidasyonu sonucu indigo oluşturma reaksiyonudur.




**(7)** **(11)** **(12)** **(13)** **(9)**

**Şekil 2.3.** İndigonun ticari sentezi

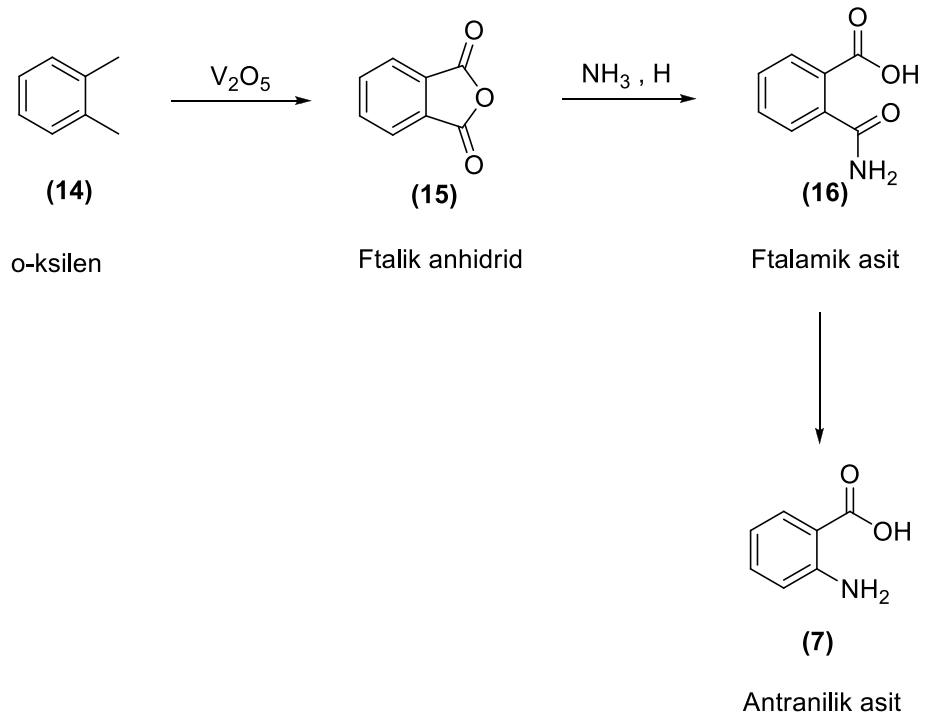
### 2.1.2. Antranilik Asit Özellikleri

Antranilik asit tatlı bir tada sahip olan açık sarı renkli katı bir bileşiktir. Erime noktası 144-146 ºC arasındadır. Ayrıca antranilik asit sıcak sudan kristallendirilebilen bir bileşiktir. Alkol veya eterdeki çözeltisi, ametist benzeri bir floresan özellik sergiler (Harris & Sweet, 1956).

Antranilik asit birçok metalle birlikte koordinasyon kompleksleri de oluşturabilir. Bakır ve kadmiyum ile stabilitesi de araştırılmıştır (Harris & Sweet, 1956).

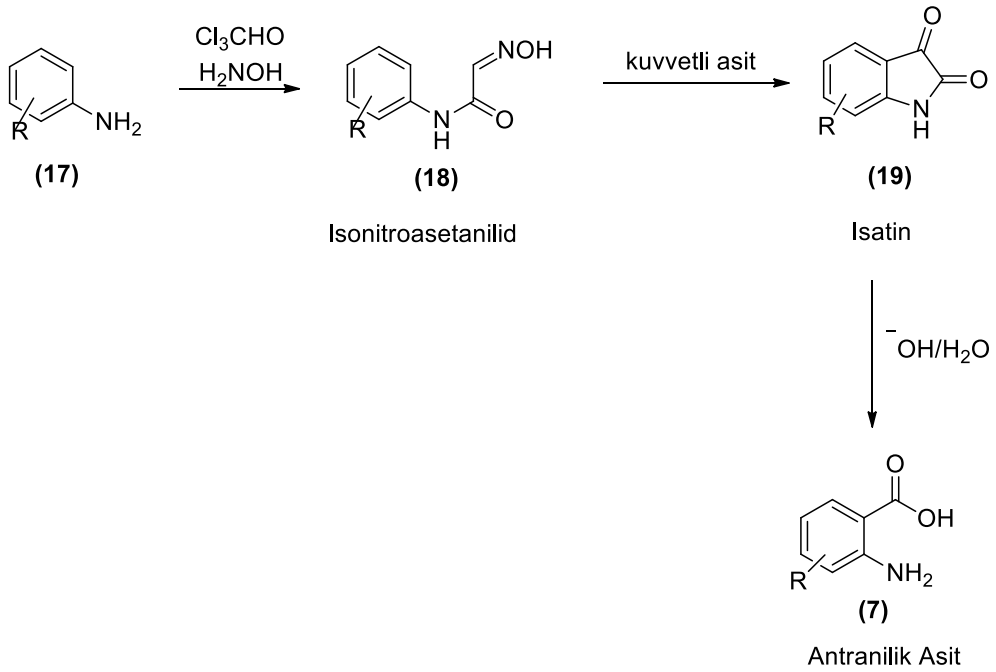
### 2.1.3. Antranilik Asit Sentezi

Antranilik asitin endüstriyel sentezi, o-ksilenin oksidasyonu sonucu ftalik anhidrit oluşumuna dayanmaktadır. Oluşan anhidrit amonyak ile halka açılma reaksiyonu vererek ftalamik asit meydana getirmektedir. Sonrasında ise Hoffman düzenlenmesini başlatmak için bazik koşullar altında sodyum hipoklorit ile muamele edilerek antranilik asit elde edilmektedir (Wiklund, 2004).




**Şekil 2.4.** o-ksilen bileşiğinden antranilik asit sentezi

Halka üzerinde dallanmış grupların bulunduğu antranilik asitler, anilinden başlanılarak elde edilmektedir. Kullanılmak istenilen isatinler anilinin, kloral hidrat ve hidroksilamin ile reaksiyonu sonucunda elde edilmektedir (Popp, 1975). Elde edilen isatin'in alkali hidrojenperoksit ile oksitlenmesi yoluyla da antranilik asitler elde edilmektedir (Reissenweber, Mangold 1980).



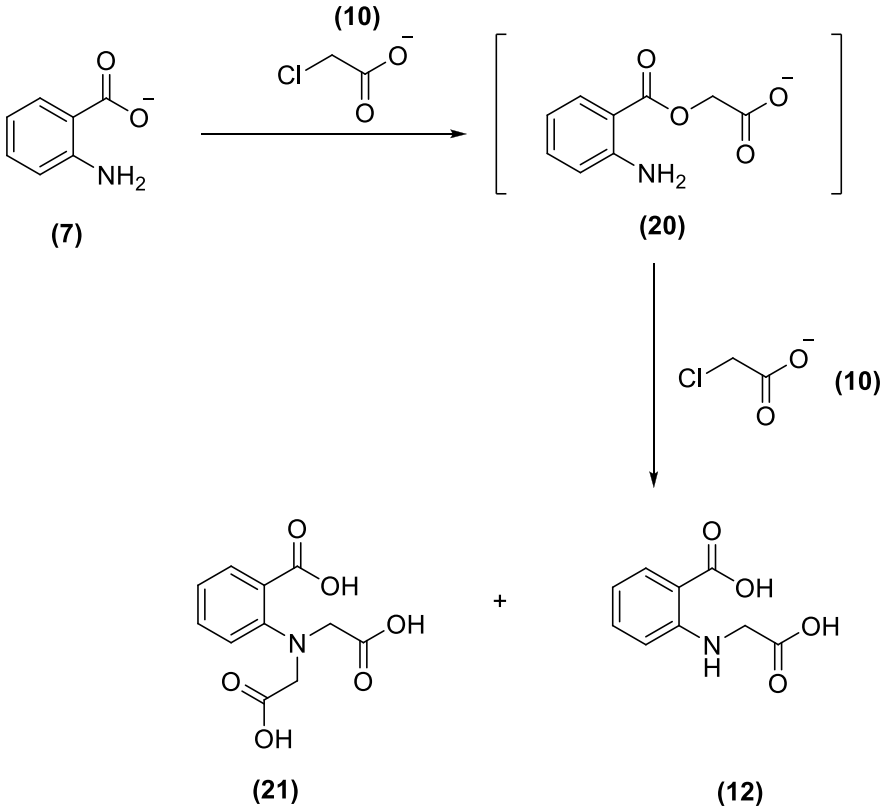

**Şekil 2.5.** Sübstitüe antranilik asitlerinin sentezi

### 2.1.4. Antranilik Asit Reaktivitesi

#### 2.1.4.1. Açilleme Reaksiyonu

Antranilik asit üzerinde amin ve karboksil grubu olmak üzere iki nükleofilik merkez bulundurmaktadır. Nötr koşullar altında amino grubunun nükleofilik özellikleri baskın geldiğinden dolayı oluşan amidin mükemmel kararlılığı da sonuca katkıda bulunmaktadır. Açil halojenürle olan reaksiyonlarda antranilik asit hidrojen tutucu olarak görülebilmektedir. Yani başlangıç maddesinin sadece yarısı ürün oluşturabilirken, diğer yarısı halojenür tuzu olarak tuzağa düşürülmektedir. Karboksil grubu, anilin benzeri olan amino grubuna kıyasla daha asidik özellik göstermesinden dolayı baz kullanımında karboksilat anyonu oluşumu gözlenmektedir. Birçok kimyager elektrofillerin karboksilat anyonu tarafından saldırıya uğradığını ve amino grubu

tarafından saldırıya uğramadığını savunuyordu. Bu yanlış kanıya sebep olan iki sebep bulunmaktaydı. Bunlardan birincisi antranilik asidin N-alkillenmiş türevlerinin, tarihsel süreç boyunca bazik sulu solüsyonda hazırlanmış olması, ikinci sebep ise organik kimyada kullanılan çoğu organik kitabı, ester hazırlamak için endüstriyel olarak kullanılan karboksilatların alkilasyonundan bahsetmesiydi (Wiklund 2004).




**Şekil 2.6.** Antranilik asidin açillenme reaksiyonu

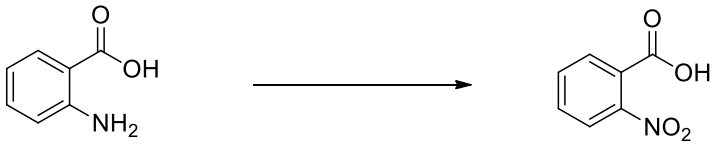
### 2.1.4.2. Oksidasyon Reaksiyonu

Önemli bir biyokimyasal ara madde olan 3-hidroksiantranilik asit, antranilik asidin sodyum veya potasyumpersülfat ile oksitlenmesi sonucu kolaylıkla elde edilebilmektedir (Boyland & Sims, 1954).

Antranilik asidin N-oksidasyonu sonucu 2-nitrobenzoik asit elde edildiği birçok örnek bulunmaktadır. Pratik amaçlar için nitro bileşiklerine genellikle nitrasyon yoluyla kolayca erişilebildiğinden bu dönüşüm çok az değere sahiptir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda katı titanyum katalizörü üzerinde hidrojenperoksit ile elde edilen süperoksit radikallerinin antranilik asitle reaksiyona girmesi sonucu yüksek verimle 2-nitrobenzoik asit elde edilmektedir (Nikalje, Ali,

Paraskar, Jagtap & Sudalai, 2001). Aynı zamanda 2-nitro benzoik asit peroksiasetik asit veya peroksimonosülfürik asit (Caro Asitleri) bileşikleri kullanılarak da sentetik olarak elde edilebilmektedir. Bunların dışında 2-nitro benzoik asit sodyumperborat ve antranilik asit oksidasyon yoluyla sentezlenebilmektedir.

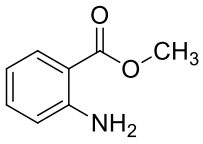



**(7)** **(22)**

**Şekil 2.7.** Antranilik asidin oksidasyon reaksiyonu

### 2.1.5. Antranilik Asit Türevleri

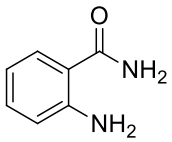
Metil antranilat esteri parfümlerin önemli bir bileşenidir ve ayrıca alkolsüz içeceklerde de bir lezzet katkısı olarak kullanılmaktadır. Metanol ile Fischer esterifikasyonu veya izatoik anhidrid ve metanolden hazırlanabilmektedir. Yıllık üretiminin 1000 tondan fazla olduğu tahmin edilmektedir (Yadav & Krishnan, 1998).




**(23)**

**Şekil 2.8.** Metil Antrilat

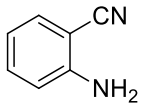
Antranilik asitin birincil amidi olan antranilamid ticari olarak temin edilebilmektedir. Bunun yanı sıra antranilamid farmasötik kimya ve doğal ürünlerin sentezinde kullanılan önemli bir başlangıç maddesi olarak bilinmektedir.




**(24)**

**Şekil 2.9.** Antranilamid

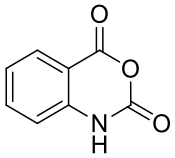
2-aminobenzonitril, silika ile katalize edilen amonyak ile bir gaz fazı reaksiyonu sonucu 2-nitrotoluen'den endüstriyel olarak hazırlanabilmektedir (Heikman & Nystrøm, 1972).




**(25)**

**Şekil 2.10.** Antranilonitril

İzatoik anhidrid, antranilik asit ve fosgenden elde edilen kondansasyon ürünü olarak bilinmektedir. Antranilik asit türevlerinin gerekli olduğu çeşitli sentezler için çok yönlü bir başlangıç malzemesidir (Coppala, 1980).




**(26)**

**Şekil 2.11.** İzotik Anhidrid

## 2.2.Halkalaşma Reaksiyonları

Halkalaşma reaksiyonları molekül içi ve moleküller arası olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Her iki reaksiyonda günümüzde çok sayıda kullanılmaktadır.

### 2.2.1. Molekül İçi Halkalaşma Reaksiyonları

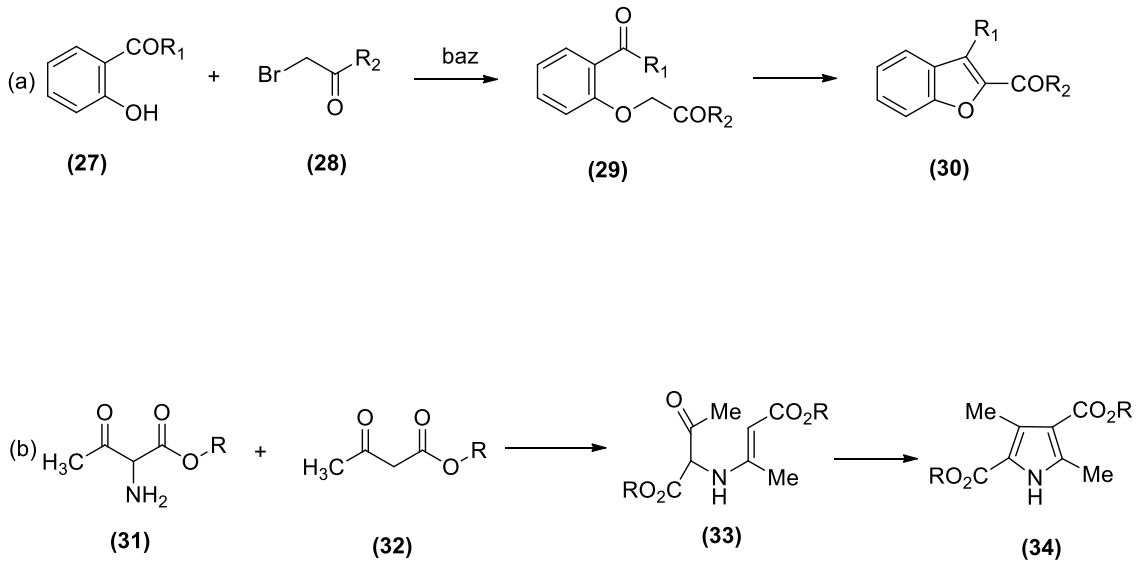
#### 2.2.1.1. Karbonil Gruplarına Molekül İçi Nükleofilik Saldırı Sonucu Halkalaşma

Heterosiklik sentezde halkalaşma reaksiyonlarının en yaygın türü bu reaksiyonlardır. Ester, asit ve asit klorür türevlerinin karbonil gruplarına molekül içi nükleofilik saldırısı, ayrılan grubun yer değiştirmesi ve karbonil grubunun işlevini sürdürmesi yolunu izler. Heteroatomik halka sistemlerinin oluşumuna özellikle yol açtığı zaman saldırılan aldehit yada keton karbonil grubunun dehidrasyonuna kadar reaksiyon sürdürülür. Nükleofil zayıf ise bu tür halkalaşma reaksiyonları asit

katalizörlüğünde gerçekleştirilebilir ve saldırı muhtemelen protonlanmış karbonil üzerinden gerçekleştirilir.

Aldehit ve keton karbonil grupları üzerinden molekül içi halkalaşma reaksiyonları aldol tipi halkalaşma, nükleofilik heteroatom vasıtasıyla halkalaşma, benzen halkasının orto pozisyonundan halkalaşma olmak üzere üç kısımda incelenmektedir.

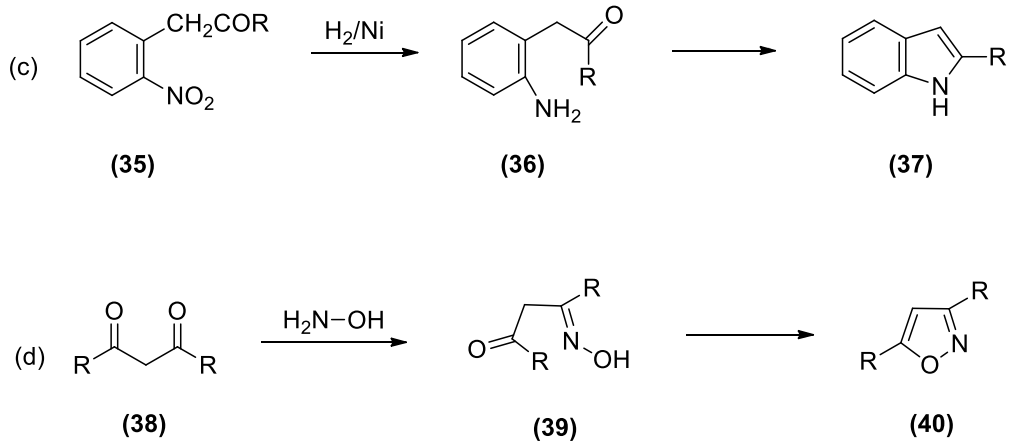
Şekil 2.12'de verilen (a) örneği sadece zayıf bir baz (örneğin: potasyum karbonat) gerektiren tipik halkalaşma reaksiyonlarının bir türüdür. Metilen grubunun deprotanasyonu sonucu karbanyon oluşur ve bu karbanyon molekül içi aldol reaksiyonunu favori kılar. Hatta benzofuran'nın dehidrasyon sonucu oluşumuna sebep olur (Mustafa, 1974). Knorr Pirol sentezinde örnek (b) ara bileşik olarak oluşan halkalı yapı enamin olarak gösterilir. Enaminin, fonksyonel grup olan asetilin karbonil grubuna molekül içi saldırısı ve ardından dehidrasyon sonucu bu halkalı ara bileşik pirole dönüştürülür (Sundberg, 1984).




**Şekil 2.12.** Aldol tipi halkalaşma reaksiyonları

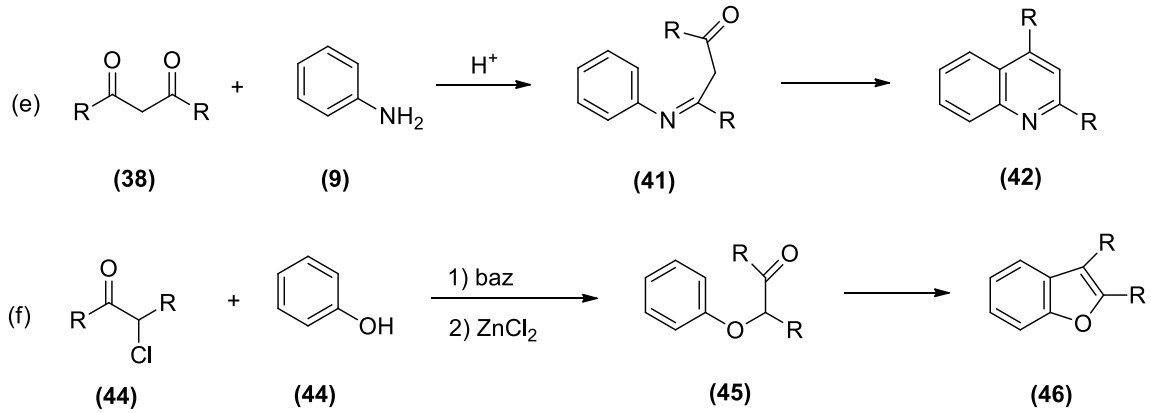
Şekil 2.13'de gösterilen (c) örneğinde de 2-sübstitüyeli indollerin hazırlanma metodu çeşitli heterosiklik sentez örneklerinden biridir. Bu heterosiklik sentezler amin grubunun karbonil grubuna molekül içi saldırmasını içerir. Fakat amin grubu nadiren izole edilebildiğinden nitro gruplarının indirgenmesiyle amin grubu meydana getirilir.

Orta dereceli kullanılan diğer mevcut nükleofilik gruplar (Örnek: -OH ve –SH grupları) da hızlıca halkalaşma yaparlar. İzoksazol sentezi (d) örneğinde β-dikarbonil bileşikleri ile hidroksilamin reaksiyonu belirlenebilir monooksim verir. Fakat bu hızlıca halkalaşmaya gider ve izoksazol oluşumu halkalı üründen su eliminasyonu sonucu gerçekleşir (Lang & Lin, 1984).




**Şekil 2.13.** Nükleofilik heteroatom vasıtasıyla halkalaşma reaksiyonları

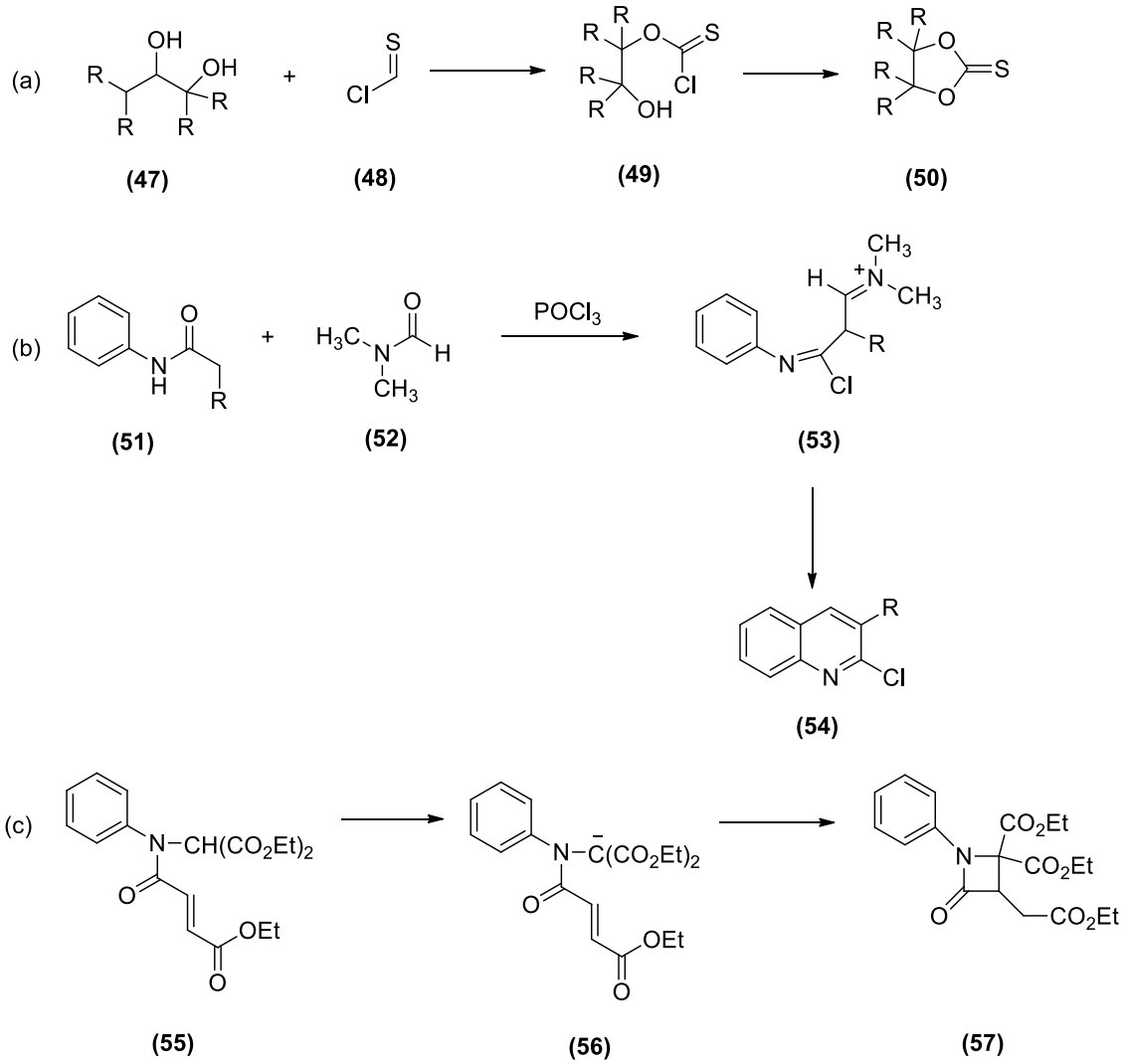
Benzo türevi heterosiklik bileşiklerin sentezinin büyük bir çoğunluğu monosübstitüye benzenin halkasını içerir. Benzen halkasının serbest orto pozisyonu nükleofilik merkez olarak rol oynar ve birçok durumda yan zincirdeki karbonil grupları da elektrofilik merkez olarak rol oynar. Bu gibi reaksiyonlar genellikle karbonil gruplarına aktive etmek için katalizör (asitler ya da Lewis asitleri) kullanımını gerektirir. Halkalaşma için uygun Combes Kinolin sentezi (e) anilin ve diketondan meydana getirilir, fakat (f)' de gösterilen benzofuran sentezinde aril oksiketon normal şartlar altında izole edilebilir. Halkalaşma basamakları aromatik heterosiklik süreci oluşturmak için hızlı dehidratasyon tarafından takip edilir.




**Şekil 2.14.** Benzen halkasının orto pozisyonundan halkalaşma reaksiyonları

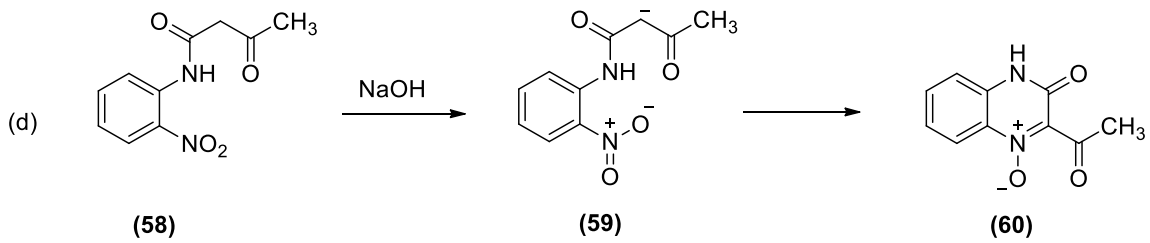
### 2.2.1.2. Nükleofillerin Diğer Çift Bağlara Molekül İçi Eklenmesi

Karbonil grupları dışındaki çift bağlara nükleofilik saldırı sonucu oluşturulan halkalaşma şekil 2.15'de gösterilmektedir. C=S ve C=N bağları, (a) ve (b) örneklerinde gösterildiği gibi elektrofiller olarak görev yapabilirler (Meth-Cohn & Tarnowski, 1982). Örnek (c) 'de, molekül içinde bulunan konjuge C=C bağına saldırı sonucu molekül içi halkalaşma reaksiyonu gösterilmiştir. (Bose, Manhas & Ramer, 1965).



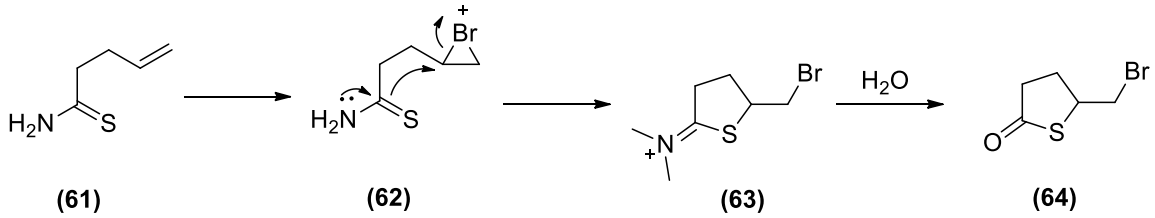

**Şekil 2.15.** Karbonil grupları dışındaki çift bağlara nükleofilik saldırı ile halkalaşma reaksiyonu

Halkalaşma reaksiyonlarının büyük çoğunluğu karbon merkezli reaksiyonlarla gerçekleşir, ancak azot merkezli halkalaşma içeren birkaç heterosiklik sentez vardır. Bir nitro grubunun elektrofil olarak görev yaptığı böyle bir reaksiyon, örnek (d) 'de gösterilmektedir (Preston & Tennant, 1972).




**Şekil 2.16.** Azot merkezli halkalaşma reaksiyonu örneği

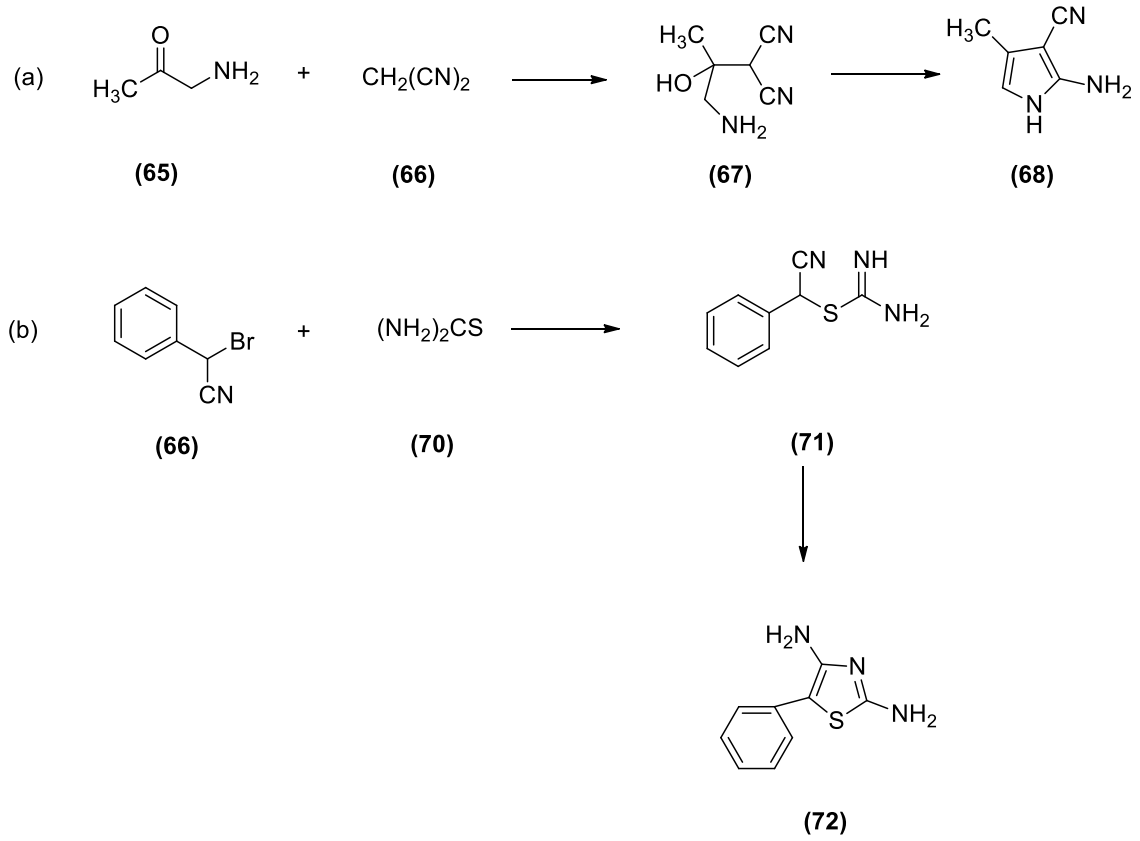
Bu halkalaşma reaksiyonunun yanı sıra, bir halka sisteminin basit bir karbon-karbon ikili bağına molekül içi ilavesiyle eklendiği birkaç reaksiyon vardır. Bu reaksiyonların büyük bir kısmı, bir dış elektrofil tarafından çift bağa direk olarak saldırı yapmasıyla başlatılır. Oluşan katyon ara ürünü molekül içindeki bir nükleofil tarafından yakalanır. Bu şekilde gerçekleşen bir reaksiyon örneği şekil 2.17'de gösterilmiştir. Bu örnekte reaksiyon brom tarafından başlatılır. Civa, nikel, diğer metal tuzları ve birçok başka elektrofil benzer reaksiyonlar meydana getirebilmektedir (Vedejs & Krafft, 1982).




**Şekil 2.17.** Alken üzerinden halkalaşma reaksiyonu

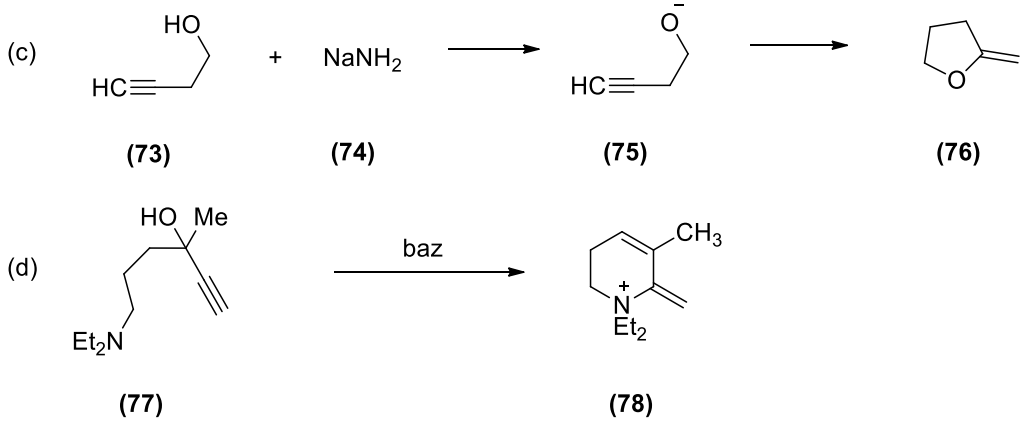
### 2.2.1.4. Üçlü Bağlar Üzerinden Halkalaşma Reaksiyonları

Molekül içinde bulunan amino gruplarının, siyano gruplarına nükleofilik saldırısı sonucu oluşturulan heterosiklik yapılar Şekil 2.18'de gösterilmiştir (Griffin, Woods & Klayman, 1975).




**Şekil 2.18**. Amino gruplarının molekül içi siyano gruplarına saldırısı sonucu oluşan halkalaşma reaksiyonları

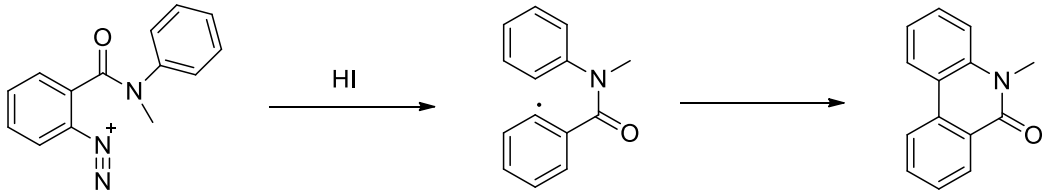
Karbon-karbon üçlü bağları üzerinden yapılan halkalaşma reaksiyonları yaygın değildir ancak örnek (c) ve (d) de gösterildiği gibi bazı beş ve altı üyeli heterosiklik bileşikler elde edilmiştir.




**Şekil 2.19.** Karbon-karbon üçlü bağı üzerinden halkalaşma reaksiyonları

### 2.2.1.5. Radikaller üzerinden halkalaşma reaksiyonları

Bir olefin radikali ile molekül içi katılma sonucunda yeni bir halkalı yapı elde etmek mümkündür. Radikal kullanılarak yapılan halkalı yapılar çoğu zaman beş ve altı üyeli heterosiklik yapılar meydana getirirler. Yöntem genellikle karbon merkezli radikal ile π bağının bağlı olduğu karbon arasında gerçekleşir. Bu bağ, bir karbon-karbon çiftli veya üçlü bağ olabilir veya aromatik halkanın bir parçası olabilir. Heteroatomlar içeren π bağlarının halkalaşmasına örnek şekil 2.20'da gösterilmiştir. Bağlantı zincirinde bir heteroatom varsa heteroksiklik bileşikler elde edilmektedir (Boivin, Fouquet & Zard, 1990).




(79) (80) (81)

**Şekil 2.20.** Radikalik halkalaşma reaksiyon örneği

### 2.2.1.6. Elektrosiklik Reaksiyon

Elektrosiklik halka oluşum reaksiyonları için molekülde konjuge π elektron sistemin yer alması gerekmektedir. Elektrosiklik halka kapanması, alfa bağının π elektron sisteminde terminal konumunda bulunmasıyla gerçekleşir. Tepkimeler normal olarak herhangi bir ek reaktif içermeden ısı veya ışık şeklinde enerji girdisi ile sağlanmaktadır. Bu reaksiyon sırasında halkalı ve düz zincir izomerleri arasında bir denge kurulmaktadır. Birçok durumda düz zincir baskındır. Bunun sebebi elektrosiklik reaksiyonda halkanın gergin olmasından dolayı düz zinciri tercih etmesidir.

## 2.2.2. Moleküller Arası Halkalaşma Reaksiyonları

### 2.2.2.1. Diels-Alder Reaksiyonu

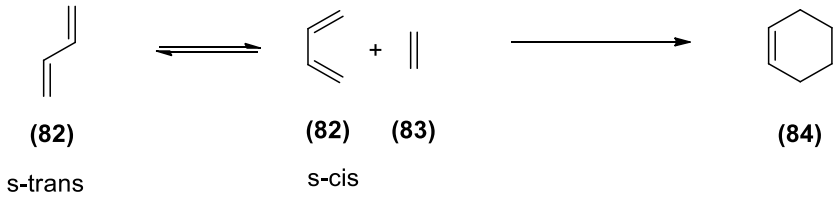
Diels-Alder reaksiyonu (DA) bir konjuge dien ve bir dienofil'in arasında gerçekleşen bir [4+2] siklo katılma reaksiyonudur. DA reaksiyonu, önemli organik moleküllerin sentezinde kullanılan en güçlü yöntemlerden biridir. DA reaksiyonu 1928 yılında Otto Diels ve Kurt Alder tarafından bulunmuş ve ismini buradan almıştır. İki

bilim adamı bu keşfinden dolayı 1950 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir. Tipik DA reaksiyonu, dienin elektron veren gruplar (-OR, $NR_2$, vb.) içermesi veya dienofilin elektron çeken gruplarla ($-NO_2$, -CN, -COR, vb.) dallanmış olması daha iyi sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır (Yiğit, 2014).



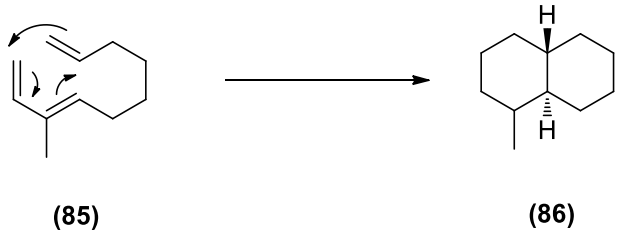

**Şekil 2.21.** Diels-Alder reaksiyonu

DA reaksiyonunun sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi için dienin reaksiyona katılan orbitallerin maksimum örtüşmesine izin vermek için bir s-trans konformasyonu yerine bir s-cis konformasyonunda olması gerekmektedir (Yiğit, 2014).




**Şekil 2.22.** Diels-Alder reaksiyonu s-trans ve s-cis gösterimi

Ayrıca DA reaksiyonu moleküller arası halkalaşma reaksiyonu olmasının dışında molekül içinde de (İMDA) halkalaşma reaksiyonu gerçekleşmektedir. Bu yüzden çok geniş bir kullanım alanı sunmaktadır.

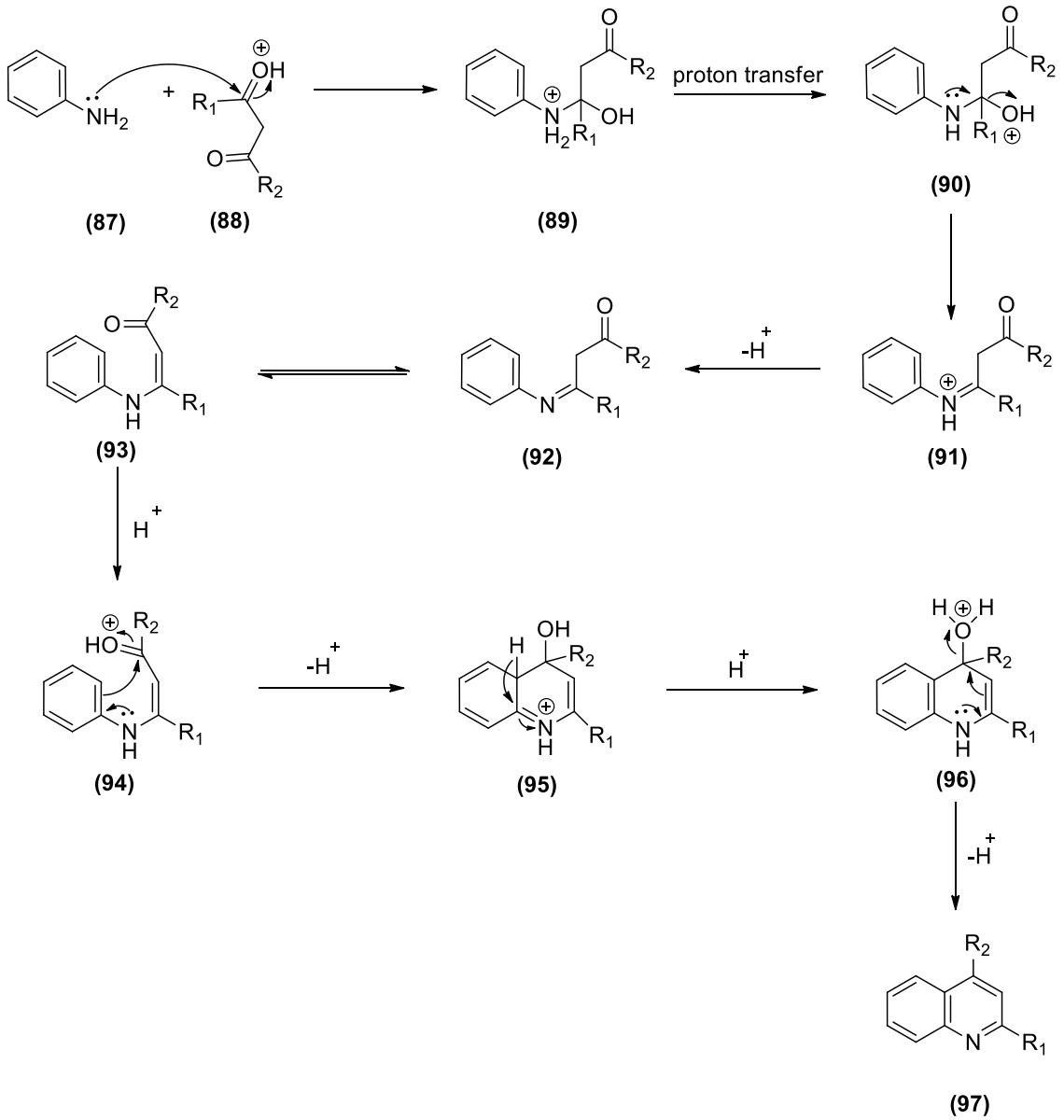



**Şekil 2.23.** Diels-Alder molekül içi halkaşma reaksiyonu gösterimi

## 2.3. Önemli Halkalaşma Reaksiyon Örnekleri

### 2.3.1. Combes Reaksiyonu

Alphonse-Edmond Combes, 1888'de 2, 4-disübstitüe kinolinin sentezini rapor etmiştir. Combes reaksiyonu, bir enamin ara maddesi oluşturmak üzere anilinin **(87)**, β-diketonlarla **(88)** nükleofilik ilave edilmesini içerir. Schiff bazının asit katalizli siklizasyonu yan grupların bağlı olduğu kinolin **(97)** türevlerini verir. Siklizasyon aşaması, orto-protonlanmış imino keton ile elektrofilik yer değiştirmesi ve bunun ardından kinolin türevlerini elde edecek şekilde dehidrasyon işlemini içerir. Hem bir ketonun bir imine dönüştürülmesi hem de asit halkalı halka kapanması için kullanılan bu reaksiyon, halka kapanması reaksiyonları arasında en etkileyici reaksiyonlardandır (Jayram, 2016).

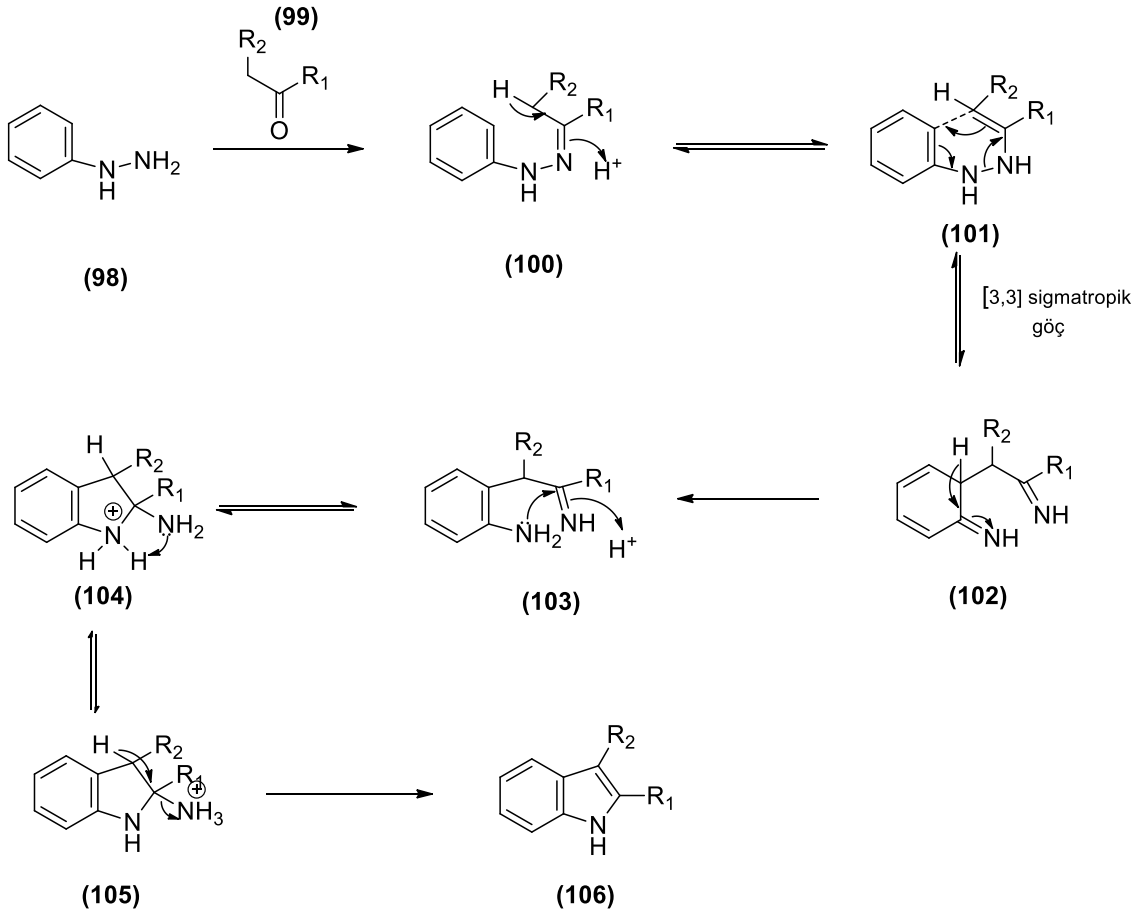



**Şekil 2.24.** Combes reaksiyonu

### 2.3.2. Fischer İndol Sentezi

Fischer indol sentezi indol hazırlamanın en iyi yöntemlerinden biri olarak düşünülür. Ünlü kimyager Emil Fischer'in adını alan bu yöntem, arilhidrazonları bir asit katalizatörünün varlığında indollere dönüştürülmesi reaksiyonudur. Bu reaksiyonun, antimigren ilaçların farmasötik sentezi için çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Reaksiyonun mekanizması ilk olarak arilhidrazonlar **(98)**, bir arilhidrazin ile bir aldehit ya da keton **(99)** arasında bir kondansasyon reaksiyonundan oluşurlar. Bu ara madde tekrardan düzenlenerek yeni bir C-C bağı oluşturulur. Bu tip düzenlenmelere [3,3]

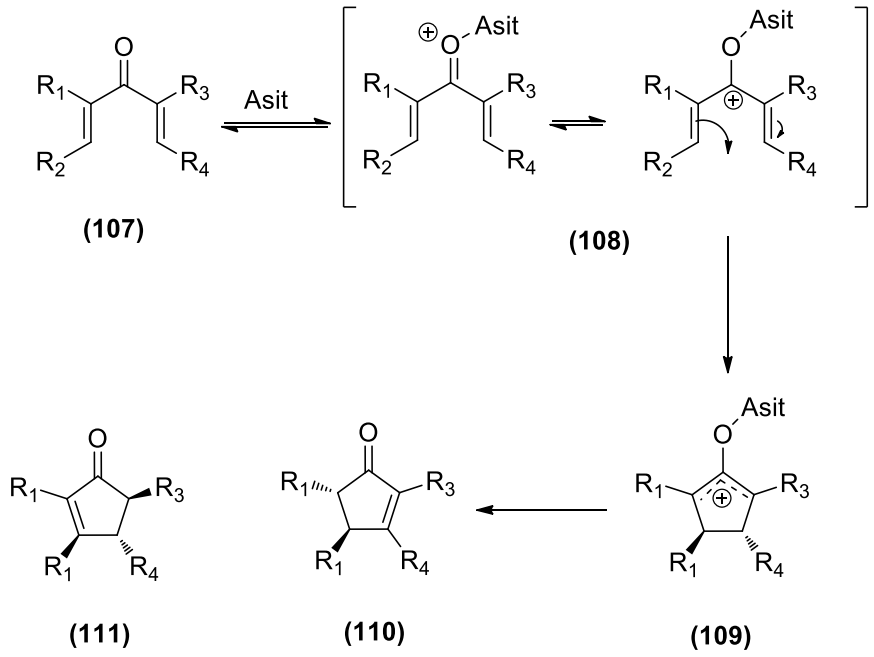
sigmatropik kayma adı verilir. Son olarak yüksek sıcaklıklara çıkılarak amonyak uzaklaştırılır ve bir indol yapısı **(106)** oluşturulur (Miller, 2004).




**Şekil 2.25.** Fischer indol sentezi

### 2.3.3. Nazarov Reaksiyonu

Tipik bir Nazarov halkalaşma reaksiyonu mekanizması Şekil 2.4'de gösterilmiştir. Reaksiyon mekanizmasının ana basamağı, katyonik 4π elektrosiklizasyon ile oksialil katyon elde edilir. $R_2$ ve $R_4$ grupları arasındaki trans ilişki, konrotatori siklizasyonun bir sonucudur. Bu aşamadan sonra katyon **(109)**'dan proton kaybı meydana gelir ve siklopentenon **(110)** ya da **(111)** ürünü ya da ikisinin bir karışımı elde edilir. **(111)** ve **(110)** numaralı bileşikte ki $R_1$ ve $R_2$ arasındaki trans stereokimya, termodinamik açıdan daha kararlı ürünlerin oluşmasından kaynaklanmaktadır (Ateşin, 2014).

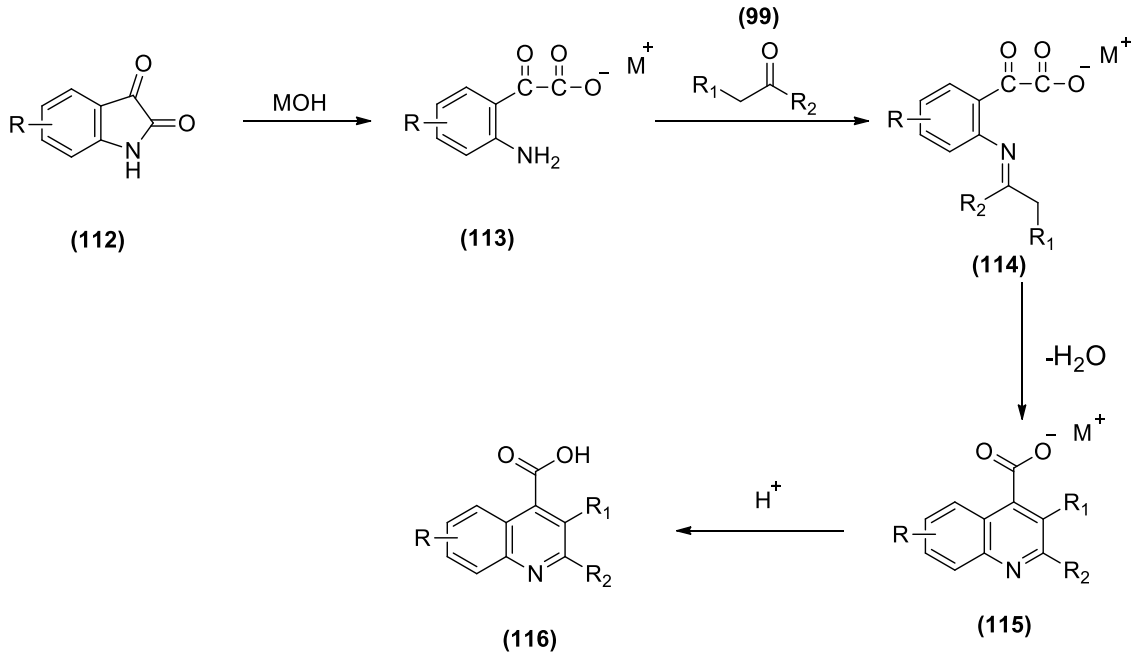



**Şekil 2.26.** Nazarov Reaksiyonu

### 2.3.4. Pfitzinger Reaksiyonu

19. yüzyılın sonunda izatin veya türevlerinin sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit varlığında -$CH_2CO$- grubunu içeren ketonlarla reaksiyonu sonucunda 4-kinolinkarboksilik asidin türevlerinin oluşumu, Pfitzinger tarafından bulunmuştur. Bu reaksiyonlar organik kimyada Pfitzinger reaksiyonu olarak bilinir. Bunu izleyen yıllarda, izatin ve türevlerinin ve çeşitli ketonların kullanıldığı bu reaksiyon, birçok yazarın dikkatini çekmiştir. Bu reaksiyona olan ilgi, muhtemel biyolojik olarak aktif maddelerin kolaylıkla ve elde edilmesi kolay malzemelerden iyi bir şekilde sentezlenmesi olasılığına bağlıydı (Shvekhgeimer, 2004).

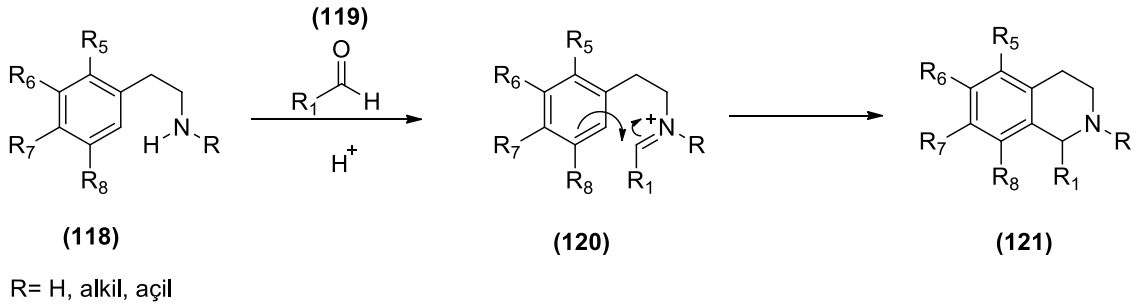
İzatinlerin, ketonlar ile 4-kinolinkarboksilik asitlere yol açan reaksiyonu güçlü nükleofiller (sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit) varlığında gerçekleştirilir. Bu nedenle sürecin genel kabul gören mekanizması şu şekildedir. İlk olarak izatinler alkalinin etkisiyle izatoik asitlerin tuzlarına **(113)** dönüştürülür ve bu tuzlar suyun serbest bırakılmasıyla ketonlarla yoğunlaşarak tuzları **(114)** oluşturur. Şekil 2.15'de görüldüğü gibi daha sonrasında CO ve $CH_2$ grupları vasıtasıyla siklizasyona girer ve 4-kinolinkarboksilik asit tuzlarına **(115)** dönüştürülür. Son olarak bunların asitlendirilmesi (genellikle asetik olarak) ile istenen bileşikler **(116)** elde edilir (Shvekhgeimer, 2014).




**Şekil 2.27.** Pfitzinger Reaksiyonu

### 2.3.5. Picket-Spengler Kondenzasyonu

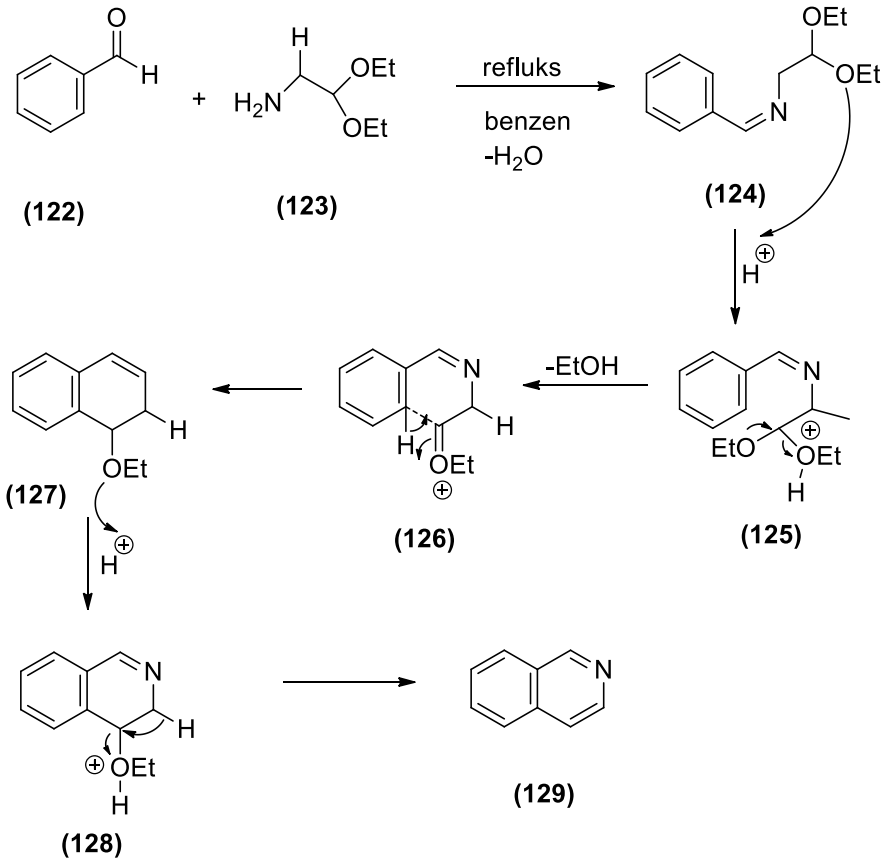
Pictet-Spengler kondenzasyonu, izokinolin ve indol alkaloit sentezi için modern kimyagerlerin kullandığı en önemli stratejilerden biridir. Bu yöntem 1911 yılında Amé Pictet ve Theodor Spengler tarafından keşfedilmiştir. Bu bilim adamları β-fenetilamin'in hidroklorik asit varlığında formaldehit dimetil asetal kondenzasyonundan 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin bileşiğini izole etmişlerdir. Reaksiyon daha sonra sırasıyla iminyum, N-alkiliminyum, N-açilminyum veya N-sülfoniliminyum iyonu formasyonu ile ilerleyen N-alkil, N-açil ve N-sülfonil türevleri gibi diğer β-fenetilaminleri elde etmek üzere modifiye edilmiştir. Daha sonraki basamakta ise molekül içi elektrofilik substitüsyon reaksiyonu ile halkalaşma sağlanmıştır (Larghi, Amongero, Bracca & Kaufman, 2005).




**Şekil 2.28.** Picket-Spengler Kondenzasyonu

### 2.3.6. Pomeranz-Fritsch Reaksiyonu

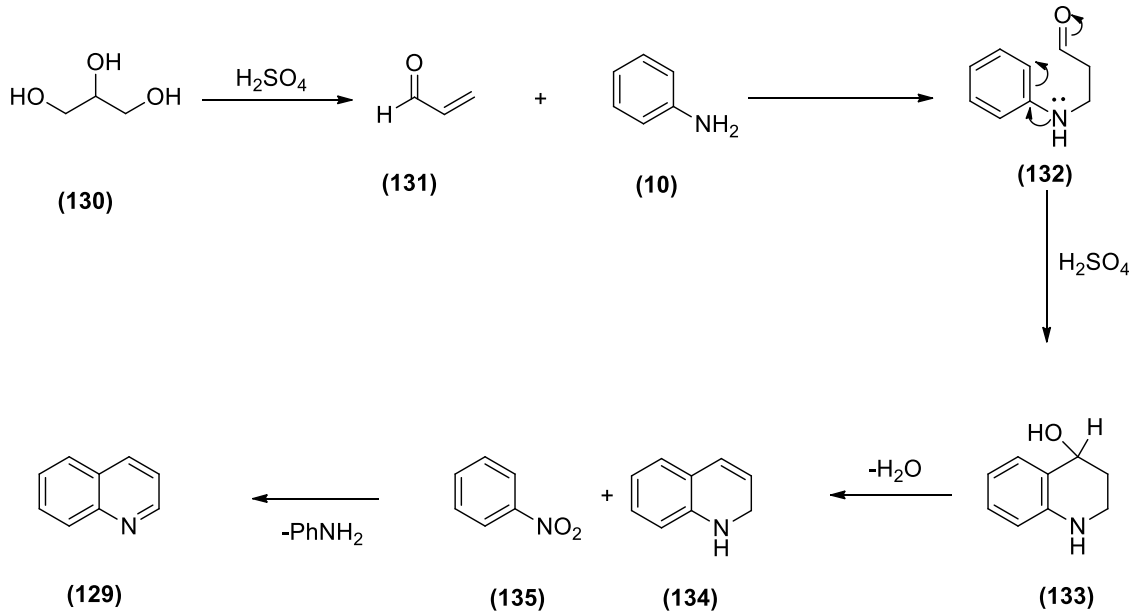
İzokinolinler, ilk olarak 1893'te, benzaldehit ve 2,2-dietoksietilamin'den Pomeranz-Fritsch reaksiyon koşulları altında elde edilmişlerdir. Pomeranz-Fritsch reaksiyonu, çeşitli verimlere sahip bir dizi izokinolin hazırlamak için kullanılmıştır. Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun esası benzaldehit **(122)** ve aminoasetaldehit'in **(123)** dietil asetal benzen içerisinde ısıtılması sonucu oluşan kondenzasyon ürünü olarak iminler oluşur. Oluşan imin'in Lewis asidi ile reaksiyonu sonucu izokinolin **(129)** elde etme reaksiyodur (Brown, 1977).




**Şekil 2.29.** Pomeranz-Fritsch reaksiyonu

### 2.3.7. Skraup Reaksiyonu

1879 yılında Koenigs, etilanilinin buharlarının ısıtılmış kurşun oksidi üzerinden geçirildiği ilk kinolin sentezini gerçekleştirdi. Ancak kinolin verimleri çok düşüktü. Zindenko Hans Skraup 1880 yılında, kinolin türevlerinin ilk resmi sentezini gerçekleştirerek düşük verimde sentezlenen kinolin verimlerini yükselterek literatürde kinolinlerin yer almasına olanak sağlamıştır. Klasik Skraup yöntemi, anilin türevlerini gliserol, sülfürik asit ve bir oksitleyici madde ile ısıtmaktan ibarettir. Genel olarak kabul edilen Skraup mekanizması, ilk olarak gliserolün **(130)** dehidrasyonu sonucu akrolein **(131)** ve anilin **(10)** oluşturması, daha sonra akrolein'in aniline 1,4 katılması ile ara ürün olarak β-anilinopropionaldehit **(132)** elde edilmesidir. Halka kapanması daha sonra amino grubuna orto halka pozisyonunda karbonil karbon tarafından yapılan elektrofilik saldırı sonucu ortaya çıkar. Ardından dehidrasyon yapılır ve nitrobenzen ile oksitlenerek dihidrokinolin **(129)** elde edilir (Jayram 2016).




**Şekil 2.30.** Skraup reaksiyonu

# BÖLÜM 3

# MATERYAL METOD

## 3.1 Kullanılan Kimyasallar

- Diklorometan (Merck)
- Piridin (Merck)
- Aseton (Merck)
- Potasyum permanganat (Aldrich)
- Sodyum Hidroksit (Merck)
- Metanol (Aldirch)
- Sülfürik Asit (Teknik)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Etil Asetat (Teknik)
- Hegzan (Teknik)
- Hidroklorik Asit (Aldrich)
- Dötero Kloroform (Merck)
- Dötero Dimetil Sülfoksit (Merck)
- Dietil eter (Merck)
- Potasyum Karbonat (Teknik)
- Kalsiyum Klorür (Teknik)
- Magnezyum Sülfat (Merck)
- Moleküler Sieves 4A (Fluka)
- Silika Jel 60 (70-230 mesh) (Aldrich)
- 2-amino benzil alkol (Aldrich)
- LDA (Aldrich)
- DMAD (Aldrich)

- Etil salisilat (Aldrich)
- Üre (Aldrich)
- Trietilamin (Aldrich)
- Metil N-metilantrilat (Aldrich)
- Etil 2-aminobenzoat (Aldrich)
- Asetonitril (Merck)
- Metil Akrilat (Aldrich)
- Magnezyum (Aldrich)
- Benzaldehit (Merck)

### 3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

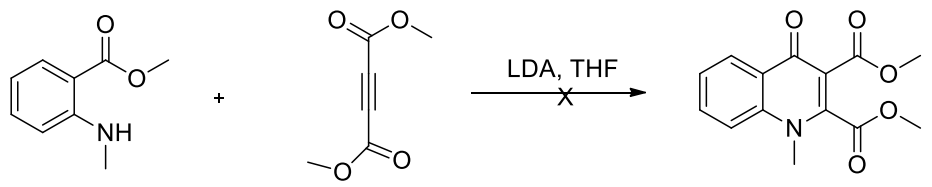
- Azot ve Argon Tüpü
- Brook Crompton 2 aşamlı vakum pompası
- Desega Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450 °C termostatlı ısıtıcı
- Döner Vakum Evaporatör: Heidolph 0-100 $^{o}$C, 0-1000 mbar
- Etüv:Memmert, 0-300°C arası
- Vakum Pompası: Edwars E2M2
- Soğutmalı Su Devirdaim: Heidolph
- Electrothermal IA9100 erime noktası tayin cihazı
- Buz Makinesi: Fiochetti
- Varian Oxford 300 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
- Isıtıcı: Heidolph MR Hei-Tec manyetik karıştırıcılı PT1000 sıcaklık sensörlü ısıtıcı 0-300 $^{o}$C
- Perkin Elmer Frontier FT-IR Spektrometresi

## 3.3 Metod

### 3.3.1. Hedeflenen moleküllerin sentezi

Bu tez çalışmasında antranilik asit, salisilik asit ve türevlerini kullanarak çeşitli halkalı bileşiklerin sentezi yapılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla metil N-metilantranilat, etil 2-hidroksibenzoat, etil 2-aminobenzoat ve 2-amino benzil alkolden başlanılarak heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

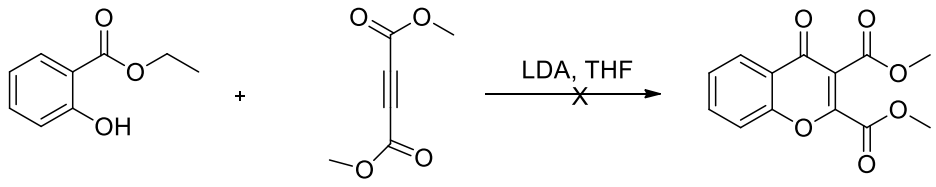
İlk olarak metil metil N-metilantranilat ve dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) lityumdiizopropilamit (LDA) varlığında tetrahidrofuran (THF) içerisinde reaksiyonu gerçekleştirildi.




**(136)** **(137)** **(138)**

**Şekil 3.1.** Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat reaksiyonu

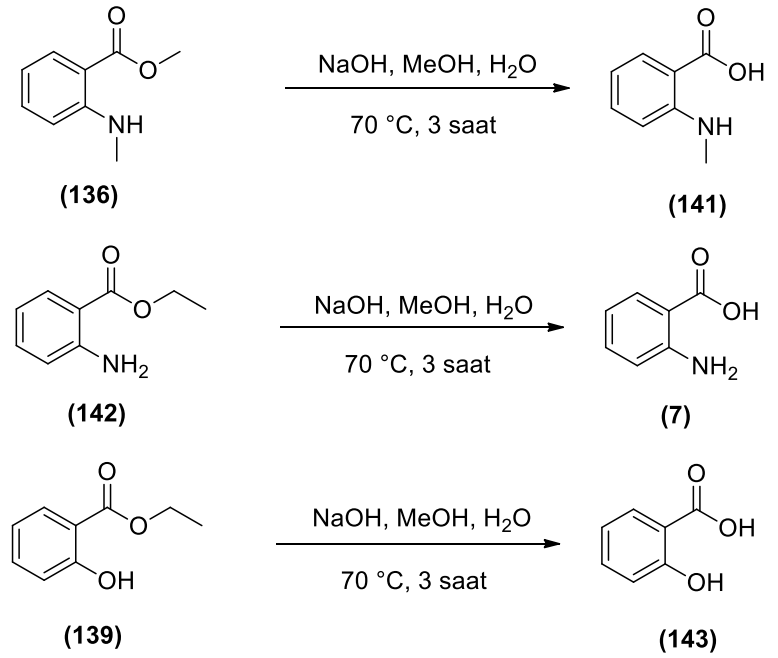
Ardından etil salisilat ve DMAD, LDA varlığında THF içerisinde reaksiyonu gerçekleştirildi.




**(139)** **(137)** **(140)**

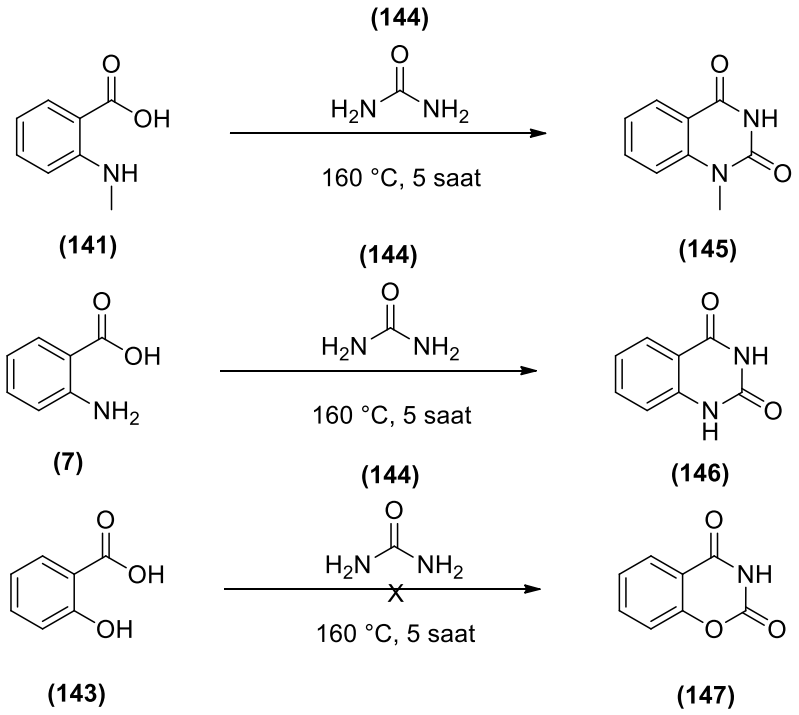
**Şekil 3.2.** Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat reaksiyonu

Metil N-metilantranilat, etil salisilat ve etil 2-aminobenzoat sodyum hidroksit ile metanol-su varlığında hidroliz reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.



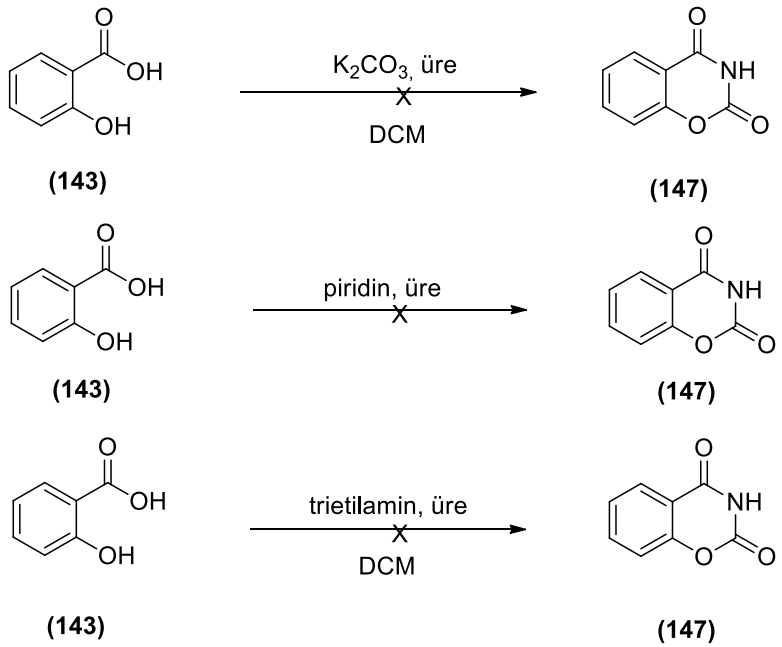

**Şekil 3.3.** Hidroliz reaksiyonları

Elde edilen bu karboksilik asit türevi bileşikler yüksek sıcaklıkta üre ile reaksiyona sokularak halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi.



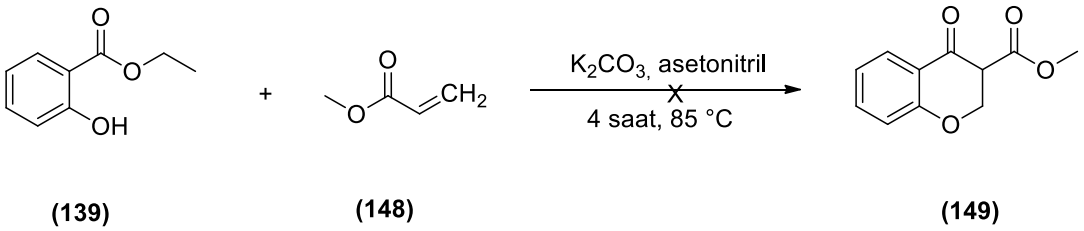

**Şekil 3.4.** Üre ile halkalaşma reaksiyonları

Elde edilen salisilik asit ile çeşitli bazlar kullanılarak (potasyum karbonat, piridin, trietilamin) üre ile halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirildi.



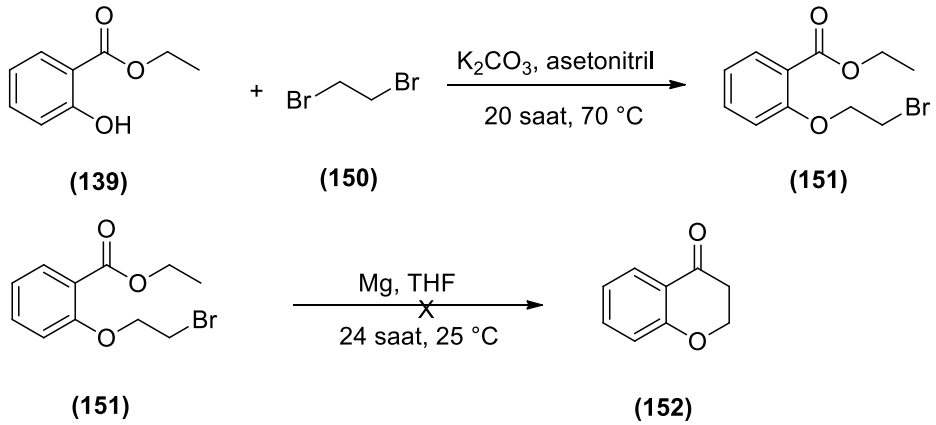

**Şekil 3.5.** Salisilik asit ile halkalaşma reaksiyonları

İlk reaksiyonlarda kullandığımız etil salisilat ile metil akrilat arasında yeni bir halkalaşma reaksiyonu denendi. Potasyum karbonat ve asetonitrilin kullanıldığı bu reaksiyon ile halkalaşma gerçekleştirildi.



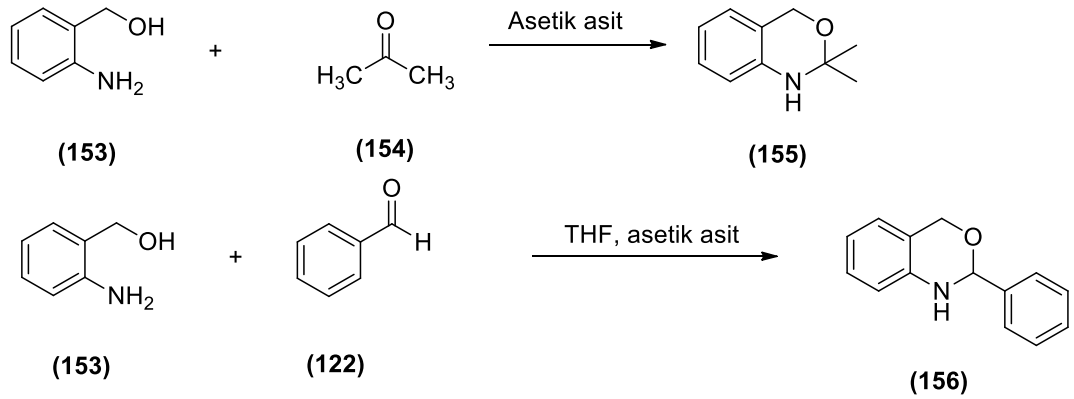

**Şekil 3.6.** Metil akrilat ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu

İlk aşamada 1,2-dibromoetan asetonitril ve potasyum karbonat varlığında etil salisilat ile reaksiyona sokularak etil salisilatın hidroksil grubu oksijenine bağlanması gerçekleştirildi. Ardından elde edilen bileşik Mg ile THF varlığında reaksiyona sokularak halkalaşma gerçekleştirildi.




**Şekil 3.7.** Grignard reaksiyonu ile halkalaşma reaksiyonu

2-amino benzilalkol aseton ve asetik asit varlığında reaksiyona sokularak halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi. Daha sonra 2-amino benzilalkol THF ve asetik asit içinde benzaldehit ile reaksiyona sokularak başka bir halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi.

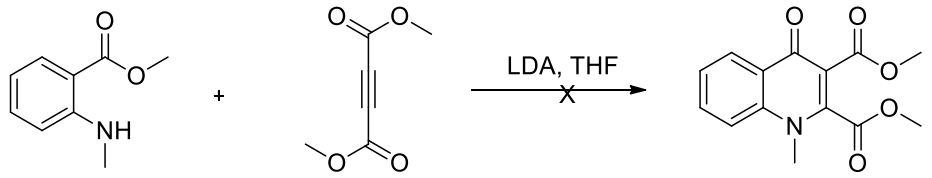



**Şekil 3.8.** Aseton ve benzaldehit ile 2-amino benzilalkolün halkalaşma reaksiyonları

# BÖLÜM 4

# DENEYSEL KISIM

## 4.1. Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat (138) sentezi



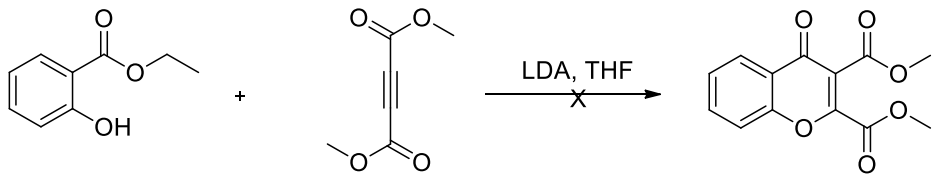

**(136)** **(137)** **(138)**

**Şekil 4.1.** Dimetil 1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-2,3-dikarboksilat **(138)** sentezi

**(138)** numaralı bileşiğin sentezi için beş farklı deney şartları denenmiştir. Genel deney prosedürü üç boyunlu balon içerisine metil N-metilantranilat **(139)** (1.82 mmol, 0,27 ml) ve üzerine çözücü olarak THF (5 ml) ilave edildikten sonra sıcaklık -78 ℃'ye düşürüldü. Sıcaklık -78 ℃'ye ulaştıktan sonra LDA (1.82 mmol, 0.9 ml, 5 mmol 2.5 ml, 10 mmol 5 ml, 15 mmol 7.5 ml ve 20 mmol 10 ml) miktarları eklenmiş ve damlatma süreleri sırasıyla 5, 10, 15, 20 ve 30 dk olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon süreleri ise sırasıyla 15, 60, 180, 1200 ve 1440 dk olacak şekilde denenmiştir. LDA ilavesi bittikten sonra 15 dakika karışmaya bırakıldı. 15 dakika sonunda ortam sıcaklığı -20 ℃'e ısıtıldı ve 60 dakika boyunca karıştırıldı. Turuncu renkte bir karışım elde edildi. Daha sonra ortam sıcaklığı -40 ℃'e soğutuldu ve ilk olarak DMAD **(137)** (2.73 mmol, 0.34 ml) THF (5ml) içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına hızlıca ilave edildi. Daha sonraki denemede DMAD **(137)** (1.8 mmol, 0.22 ml) THF (5 ml) içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına hızlıca ilave edildi. Daha sonra oda koşullarında ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığına ulaştıktan sonra farklı sürelerde karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda $NH_4Cl$'nin suda doygun çözeltisi hazırlanarak balon

içerisine ilavesi ile reaksiyon sonlandırıldı. Elde edilen karışım dietileter (3x20 ml) ile ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücünün fazlası rotary evoparatör yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve çözücü fazlası tekrardan rotary evoparatör yardımıyla uçuruldu. Alınan $^{1}$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.2. Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat (140) sentezi



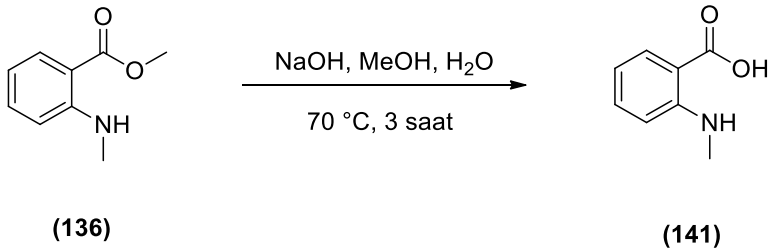

**(139)** **(137)** **(140)**

**Şekil 4.6.** Dimetil 4-okso-4H-kromen-2,3-dikarboksilat **(140)** sentezi

Üç boyunlu balon içerisine etil salisilat **(139)** (1 mmol, 0.15 ml) ve üzerine çözücü olarak THF (5 ml) ilave edildikten sonra sıcaklık -78 ºC'ye ayarlandı. Sıcaklık -78 ºC'ye ulaştıktan sonra LDA (10 mmol, 5 ml, 15 mmol 7.5 ml ve 20 mmol 10 ml) miktarları eklenmiş ve damlatma süreleri sırasıyla 10, 20 ve 30 dk olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon süreleri ise sırasıyla 60, 120 ve 1200 dk olacak şekilde denenmiştir. LDA ilavesi bittikten sonra 15 dakika karışmaya bırakıldı. 15 dakika sonunda ortam sıcaklığı -20 ºC 'ye ısıtıldı ve 60 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra ortam sıcaklığı -40 ºC'e soğutuldu ve ilk olarak DMAD **(137)** (1.8 mmol, 0.22 ml) THF (5ml) içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına hızlıca ilave edildi. Daha sonraki denemede DMAD **(137)** (1 mmol, 0.12 ml) THF (5 ml) içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına hızlıca ilave edildi ve 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonunda reaksiyon ortamı oda sıcaklığında ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığına ulaştıktan sonra karışmaya bırakıldı. Bu süre sonunda $NH_4Cl$'nin suda doygun çözeltisi hazırlanarak balon içerisine ilavesi ile reaksiyon sonlandırıldı. Elde edilen karışım dietileter (3x20 ml) ile ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Ürünün su fazında kalma ihtimali göz önünde bulundurularak su fazından NMR alındı. Fakat organik maddenin su fazında olmadığı anlaşıldı. Organik fazın çözücü fazlası rotary evoparatör yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı kolon

kromatografisi ile saflaştırıldı ve çözücü fazlası tekrardan rotary evoparatör yardımıyla uçuruldu. Alınan $^1$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.3. 2-metilamino benzoik asit (141) sentezi



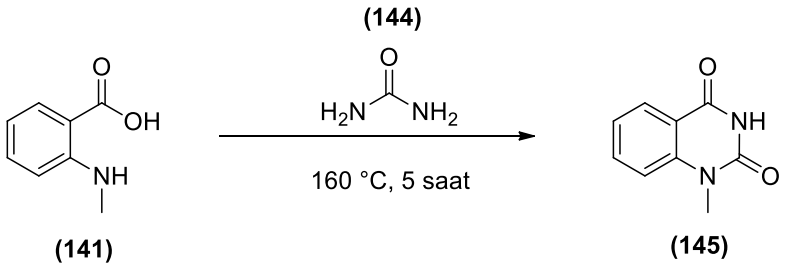

**(136)** **(141)**

**Şekil 4.8.** 2-metilamino benzoik asit **(141)** sentezi

100 ml'lik tek boyunlu balon içerisine metil N-metilantranilat **(136)** (10 mmol, 1.65 gr), sodyum hidroksit (25 mmol, 1 gr), metanol (10 ml) ve su (50 ml) koyuldu ve geri soğutucu altında 70 ℃'de 3 saat azot altında karıştırmaya bırakıldı. 3 saat sonunda berrak sarı renkte çözelti elde edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Metanol rotary evaparatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen çözeltinin pH değeri 14'ten 3-4 aralığına HCl asidi damla damla ilave ederek indirildi. pH değeri 3-4 aralığına indirildiğinde beyaz çökeltiler oluştu. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) yıkama yapıldı. Elde edilen beyaz katılar **(141)** 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.96 gr elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^1$H-NMR alındı. Verim %58.19

**$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:** 7.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H).

### 4.4. 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) sentezi

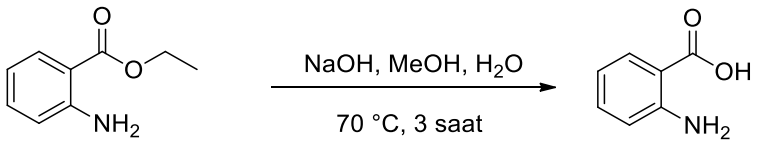



**Şekil 4.9.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion **(145)** sentezi

50 ml'lik tek boyunlu balon içerisine 2-(metilamino)benzoik asit **(141)** (6.35 mmol, 0.96 gr) ve üre **(144)** (6.35 mmol, 0.38 gr) koyuldu ve geri soğutucu altında 160 ºC'de 5 saat boyunca azot altında altında karışmaya bırakıldı. 5 saat sonunda sıcaklık 100 ºC altına indiğinde su (30 ml) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Süzme işlemi gerçekleştirildi ve su (3x30 ml) ile yıkandı. Süzgeç kağıdında kalan katılar 24 saat vakum etüvünde kurutulduktan sonra aseton (10 ml) ile çzüldü ve su (30 ml) ile kristallendirildi. Kristaller tekrardan süzüldü ve su (2x10 ml) ile yıkandı. Oluşan krem renkte katılar **(145)** 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.5776 gr elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^{1}$H-NMR alındı. Verim %60.16

**$^{1}$H NMR (300 MHz, DMSO) δ :** 11.56 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).
**$^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO) δ :** 162.45, 150.93, 142.36, 135.96, 127.94, 123.17, 116.23, 115.44, 29.90.
**IR (cm$^{-1}$) :** 3169 (N-H), 1762-1694 (C=O)
**E.N. :** 271.6-273.8 ºC (Ref. 276-278 ºC, Kuryazov, Mukhamedov, Shakhidoyatov, 2009)

### 4.5. Antranilik asit (7) sentezi




**(142)** **(7)**

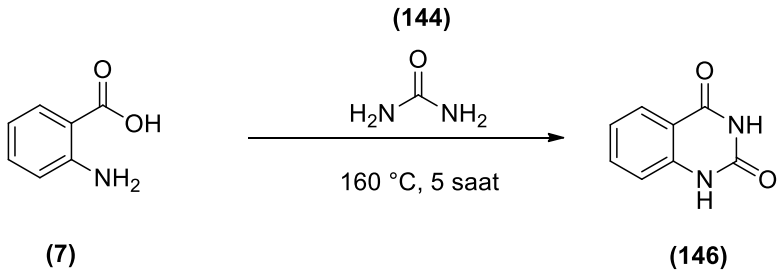
**Şekil 4.10.** Antranilik asit **(7)** sentezi

100 ml'lik tek boyunlu balon içerisine etil 2-aminobenzoat **(142)** (10 mmol, 1.5 gr), sodyum hidroksit (25 mmol, 1 gr), metanol (10 ml) ve su (50 ml) koyuldu ve geri soğutucu altında 70 ℃'de 2-3 saat azot altında karıştırmaya bırakıldı. 3 saat sonunda sarımtırak şeffaf çözelti elde edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Metanol rotary evaparatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen çözeltinin pH değeri 14'ten 5-6 aralığına HCl asidi damla damla ilave ederek indirildi. pH değeri 5-6 aralığına indirildiğinde beyaz çökeltiler oluştu. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) yıkama yapıldı. Elde edilen sarımtırak katılar 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.89 gr **(7)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^{1}$H-NMR alındı. Verim %58.90

**$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :** 10.42 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.90 (m, 2H).

**$^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ :** 174.47, 162.42, 137.19, 131.13, 119.81, 118.05, 111.45.

### 4.6. Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) sentezi




**Şekil 4.11.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion **(146)** sentezi

50 ml'lik tek boyunlu balon içerisine antranilik asit **(7)** (6.44 mmol, 0.89 gr) ve üre **(144)** (6.44 mmol, 0.38 gr) koyuldu ve geri soğutucu altında 160 ºC'de 5 saat boyunca azot altında karışmaya bırakıldı. 5 saatin sonunda sıcaklık 100 ºC'e kadar düşürüldü. Sıcaklık 100 ºC'e ulaştığında balon içerisine 35 ml su ilave edilerek 10 dakika karışmaya bırakıldı ve reaksiyon sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan katılar 5M NaOH çözeltisinin içine atıldı. pH değeri 14'ten 2-3 aralığına kadar indirildi ve çöken beyaz katılar süzüldü ve methanol:su (1:1) ile yıkandı. Elde edilen beyaz katılar 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.45 gr **(146)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^{1}$H-NMR alındı. Verim %50.56

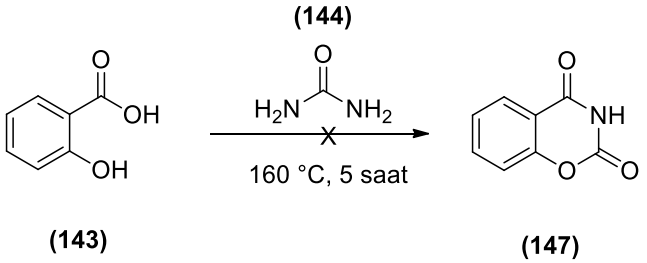
**$^{1}$H NMR (300 MHz, DMSO) δ :**11.30 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 2H).

**$^{13}$C NMR (75 MHz, DMSO) δ :** 163.53, 150.98, 141.53, 135.66, 127.62, 123.03, 116.01, 114.97.

**IR (cm$^{-1}$) :** 3249-3162 (N-H), 1786-1700 (C=O)

**E.N. :** 340-345 ℃ (Ref. E.N > 250 ℃, Yao, vd., 2015)

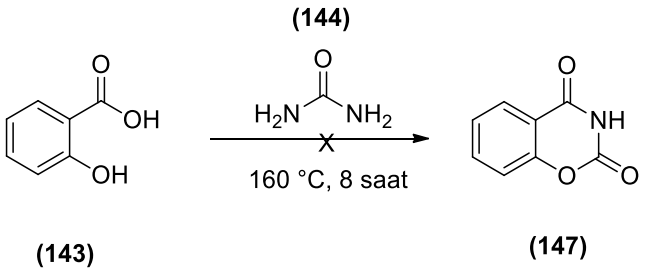
### 4.7. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi




**Şekil 4.12.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi

100 ml'lik tek boyunlu balon içerisine salisilik asit **(143)** (10 mmol, 1.38 gr) ve üre **(144)** (15 mmol, 0.90 gr) koyuldu ve geri soğutucu altında 160 ºC'de 5 saat boyunca azot altında karışmaya bırakıldı. 5 saatin sonunda sıcaklık 100 ºC'e kadar düşürüldü. Sıcaklık 100 ºC'e ulaştığında balon içerisine 70 ml su ilave edilerek 10 dakika karışmaya bırakıldı ve reaksiyon sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan madde 5M NaOH (10 ml) çözeltisinin içine atıldı. pH değeri 14'ten 2-3 aralığına kadar indirildi. Yağımsı sarı renkte bir bulamaç elde edildi ve methanol:su (1:1) ile yıkandı. Elde edilen sarı bulamaç 24 saat boyunca vakum etüvünde kurultuduktan sonra alınan $^{1}$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.8. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi

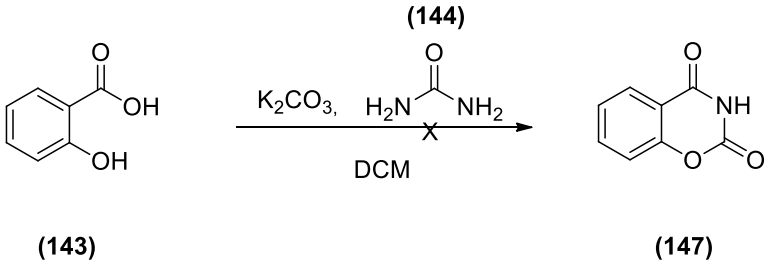



**Şekil 4.13.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi

100 ml'lik tek boyunlu balon içerisine salisilik asit **(143)** (10 mmol, 1.38 gr) ve üre **(144)** (15 mmol, 0.90 gr) koyuldu ve geri soğutucu altında 160 ºC'de 8 saat boyunca azot altında karışmaya bırakıldı. 8 saatin sonunda sıcaklık 100 ºC'e kadar düşürüldü.

Sıcaklık 100 ºC'e ulaştığında balon içerisine 80 ml su ilave edilerek 20 dakika karışmaya bırakıldı ve reaksiyon sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan madde 5M NaOH (10 ml) çözeltisinin içine atıldı. pH değeri hidroklorik asit kullanılarak 4-5 aralığına kadar getirildi. Yağımsı sarı renkte bir bulamaç elde edildi. Elde edilen sarı bulamaç 24 saat boyunca vakum etüvünde kurultuduktan sonra alınan $^{1}$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

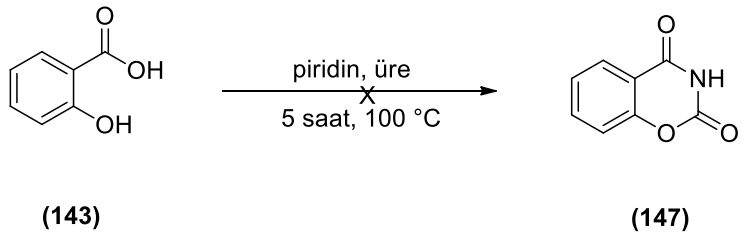
### 4.9. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi




**Şekil 4.14.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi

Tek boyunlu 50 ml balona salisilik asit **(143)** (10 mmol, 1.38 gr), potasyum karbonat (10 mmol, 1.38 gr) ve DCM (10 ml) azot altında oda sıcaklığında ilave edildi. 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra sıcaklık 40 ºC'e yükseltildi. 60 dakika 40 ºC'de refluks olduktan sonra üre **(144)** (15 mmol, 0.90 gr ) ilave edildi ve sıcaklık yavaş bir şekilde 100 ºC'ye yükseltildi. 5 saat karıştırıldı ve bu 5 saat boyunca sürekli TLC ile kontrol edildi. 5 saat sonunda reaksiyon su (15 ml) ile sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan madde 5M NaOH (10 ml) çözeltisinin içine atıldı. pH değeri 14'ten 4-5 aralığına kadar indirildi. Beyaz katılar elde edildi. Elde edilen beyaz katılar 24 saat boyunca vakum etüvünde kurultuduktan sonra alınan $^{1}$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.10. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi

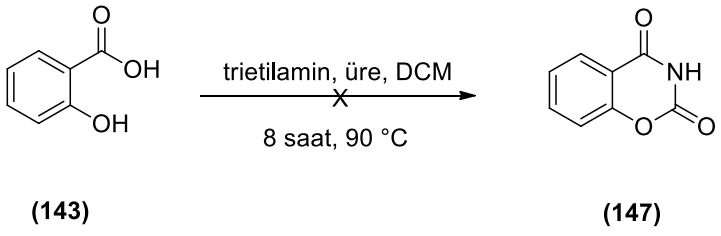



**(143)** **(147)**

**Şekil 4.15.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –**dion (147)** sentezi

Tek boyunlu 50 ml balona salisilik asit **(143)** (10 mmol, 1.38 gr), piridin (10 mmol, 0.8 ml) inert koşullar altında oda sıcaklığında ilave edildi. 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra sıcaklık 40 ºC'e yükseltildi. 60 dakika 40 ºC'de refluks olduktan sonra üre **(144)** (15 mmol, 0.90 gr ) ilave edildi ve sıcaklık yavaş bir şekilde 100 ºC'ye yükseltildi. 5 saat karıştırıldı ve bu 5 saat boyunca sürekli TLC ile kontrol edildi. 5 saat sonunda reaksiyon su (15 ml) ile sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x10 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan madde 5M NaOH (10 ml) çözeltisinin içine atıldı. pH değeri 14'ten 4-5 aralığına kadar indirildi. Elde edilen katılar 24 saat boyunca vakum etüvünde kurultuduktan sonra alınan $^{1}$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.11. 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion (147) sentezi



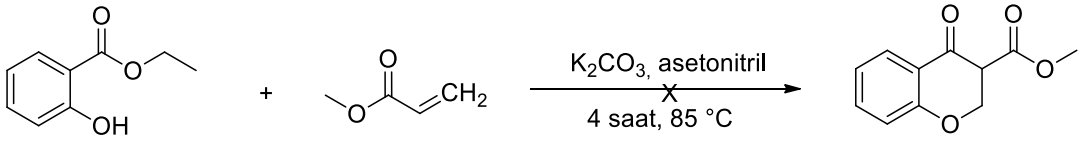

**(143)** **(147)**

**Şekil 4.16.** 2H-1,3-benzoksazin-2,4 (3H) –dion **(147)** sentezi

Tek boyunlu 50 ml balona salisilik asit **(143)** (10 mmol, 1.38 gr), trietilamin (10 mmol, 1.40 ml) ve kuru DCM (5 ml) azot altında soğukta eklendi. 30 dakika boyunca soğukta karıştıktan sonra sıcaklık 40 ºC'e yükseltildi. 60 dakika 40 ºC'de karıştıktan sonra olduktan sonra üre **(144)** (15 mmol, 0.90 gr ) ilave edildi ve sıcaklık yavaş bir

şekilde 90 ºC'ye yükseltildi. 8 saat karıştırıldı ve bu 8 saat boyunca sürekli TLC ile kontrol edildi. 8 saat sonunda reaksiyon su (20 ml) ile sonlandırıldı. Süzme işlemi yapıldı ve su (3x15 ml) ile yıkama gerçekleştirildi. Süzgeç kağıdında kalan madde 5M NaOH (10 ml) çözeltisinin içine atıldı. pH değeri 14'ten 3-4 aralığına kadar indirildi. Beyaz katılar elde edildi. Elde edilen beyaz katılar 24 saat boyunca vakum etüvünde kurutulduktan sonra alınan $^1$H-NMR doğrultusunda reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.12. Metil 4-oksokroman-3-karboksilat (149) sentezi

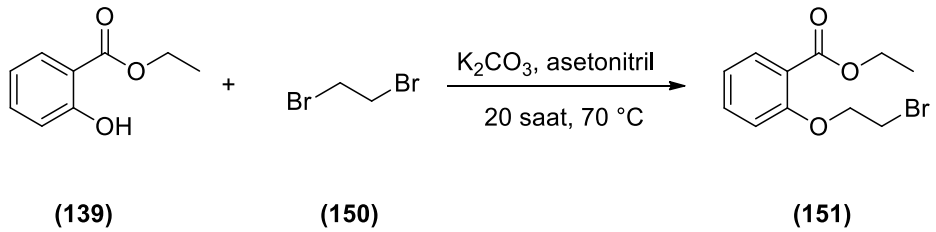



**(139)** **(148)** **(149)**

**Şekil 4.17.** Metil 4-oksokroman-3-karboksilat **(149)** sentezi

50 ml'lik üç boyunlu balon içine etil salisilat **(139)** (10 mmol, 1.66 gr), potasyum karbonat (10 mmol, 1.38 gr) ve asetonitril (5 ml) azot altında ilave edildi. 20 dakika oda sıcaklığında karıştıktan sonra metil akrilat **(148)** (10 mmol, 0.9 ml) 30 dakika boyunca yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. 4 saat boyunca 85 ºC'de refluks yapıldı ve reaksiyon su (30 ml) ilave edilerek sonlandırıldı. Etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapılarak etil asetat fazı toplandı. Çözücü fazlası rotaryevaparatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen madde **(149)** kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve $^1$H-NMR alındı ancak reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür.

### 4.13. Etil 2- (2-bromoetoksi) benzoat (151) sentezi

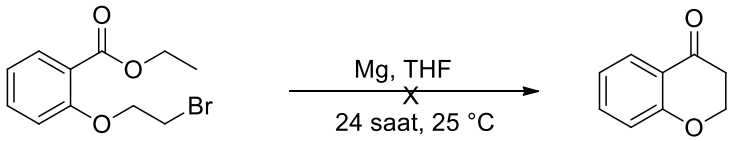



**(139)** **(150)** **(151)**

**Şekil 4.18.** Etil 2- (2-bromoetoksi) benzoat **(151)** sentezi

50 ml'lik üç boyunlu balon içerisine etil salisilat **(139)** (10 mmol, 1.66 gr), potasyum karbonat (10 mmol, 1.38 gr) ve asetonitril (10 ml) azot altında eklenerek 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Sıcaklık daha sonra 70 ºC'ye yükseltildi ve 1,2-dibromoetan **(150)** (10 mmol, 1.88gr) yavaş yavaş reaksiyon ortamına damlatıldı. Reaksiyon 20 saat sonunda su (30 ml) ilavesi ile sonlandırıldı. 3x20 ml etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ve su fazı ayrıldı ve organik fazın çözücü fazlası rotary evaparatör yardımıyla uçuruldu. Organik faz daha sonra 5:1 hekzan etil asetat çözücü sistemi ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. NMR alındı ve ürünün %39 verimle elde edildiği hesaplandı.

### 4.14. Kroman-4-on (152) sentezi



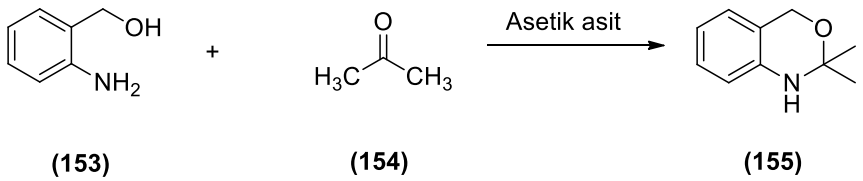

**(151)** **(152)**

**Şekil 4.19.** Kroman-4-on **(152)** sentezi

İlk olarak kullanılacak cam malzemeler etüvde 150 ºC'de kurutuldu. 100 ml'lik balona etil 2- (2-bromoetoksi) benzoat **(151)** (0.004 mmol, 1.31 gr) ve THF (20 ml) ilave edilerek 15 dakika karışması sağlandı. Daha sonra Mg (0.004 mmol, 0.09 gr) ilave edildi ve 24 saat boyunca azot altında karışmaya bırakıldı. 24 saat sonunda su (30 ml) ilavesi ile reaksiyon sonlandırıldı. 3x20 ml etil asetat ile ekstraksiyon yapılarak organik

faz alındı. Çözücü fazlası rotary evaparatör yardımıyla uçurulduktan sonra NMR alındı ancak reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlendi.

### 4.15. 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) sentezi



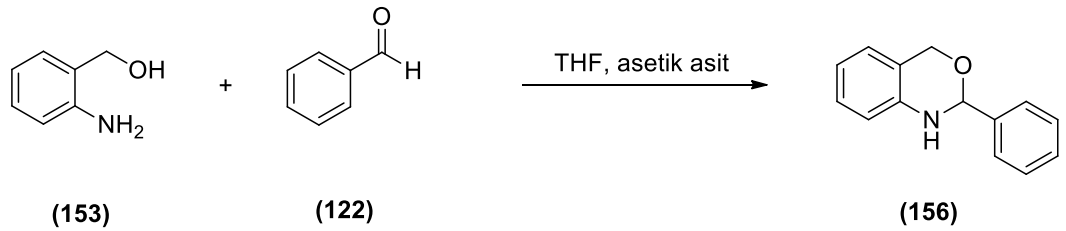

**(153)** **(154)** **(155)**

**Şekil 4.20.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin **(155)** sentezi

100 ml'lik balon içerisine 2-amino benzil alkol **(153)** (4.08 mmol, 0.5 gr) ve bir damla asetik asit ilave edildikten sonra 5 dakika 0 ºC'de karıştırıldı. Üzerine aseton **(154)** (544.08 mmol, 31.6 gr) ilave edildi ve 4 saat boyunca refluks yapıldı. 4 saatin sonunda 20 ml su eklenerek 0 ºC'de maddenin çökmesi sağlandı. Çöken madde süzüldü ve 3x20 ml su ile yıkandı. Elde edilen beyaz katılar **(155)** 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.48 gr elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^{1}$H-NMR alındı. Verim %96.82

**$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7.10 (t, *J* = 7.1 Hz,1H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).
**$^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ :** 140.40, 127.65, 124.99, 121.01, 119.29, 117.39, 82.31, 62.24, 26.87.
**IR ($cm^{-1}$) :** 3307 (N-H)

### 4.16. 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) sentezi




**(153)** **(122)** **(156)**

**Şekil 4.21.** 12-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) sentezi

50 ml'lik balon içerisine 2-amino benzilalkol **(153)** (1 mmol, 0.12 gr), benzaldehit **(122)** (1 mmol, 0.10 gr) ve 30 ml THF ilave edilerek 4 saat refluks yapıldı. 4 saat sonunda THF rotary evaparatör yardımıyla uçuruldu ve 20 ml su ve 1 damla asetik asit eklenerek 0 ºC'de çöktürme işlemi yapıldı. Beyaz katı madde süzüldü ve 3x20 ml su ile yıkandı. Elde edilen beyaz katılar **(156)** 24 saat vakum etüvünde kurutuldu. 0.08 gr elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra $^{1}$H-NMR alındı. Verim %66.67

**$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7.60 (s, 3H), 7.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 55.3, 14.7 Hz, 2H).

**$^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ :** 141.87, 139.37, 129.37, 129.19, 128.93, 127.70, 126.78, 125.27, 122.43, 120.07, 117.33, 88.91, 85.53, 68.02.

**IR ($cm^{-1}$) :** 3340 (N-H)

**E.N :** 92-94 ºC (Ref. 94-96 ºC, Masesane, Muriithi, Tabane, 2014)

# BÖLÜM 5

# SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu tez çalışmasında, antranilik asit ve türevlerinden başlanılarak kinazolin-2,4(1H,3H)-dion **(146)**, 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion **(145)**, 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1-H-benzo[d][1,3] oksazin **(155)** ve 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin **(156)** olmak üzere dört farklı heterosiklik bileşik sentezlenmiştir.

**(136)** numaralı bileşik ile **(137)** numaralı bileşiğin reaksiyonunda elde edilmek istenen **(138)** numaralı bileşik LDA miktarı, LDA damlatma süresi ve reaksiyon süresi değiştirilerek beş defa tekrarlanmıştır. Beş farklı reaksiyon sonucunda **(138)** numaralı bileşik elde edilememiştir. Aşağıda verilen çizelge 5.1.'de reaksiyon değişenleri verilmiştir.

**Çizelge 5.1.** Deney 4.1.'deki değişen parametreler

| **Deney 4.1.** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
|---|---|---|---|---|---|
| **LDA (mmol, mL)** | 1.82 mmol, 0.9 mL | 5 mmol 2.5 mL | 10 mmol 5 mL | 15 mmol 7.5 mL | 20 mmol 10 mL |
| **LDA (Damlatma süresi)** | 5 dk | 10 dk | 15 dk | 20 dk | 30 dk |
| **Reaksiyon Süresi** | 15 dk | 60 dk | 180 dk | 1200 dk | 1440 dk |

**(139)** numaralı bileşik ile **(137)** numaralı bileşiğin reaksiyonunda elde edilmek istenen **(140)** numaralı bileşik LDA miktarı, LDA damlatma süresi ve reaksiyon süresi değiştirilerek üç defa tekrarlanmıştır. Üç farklı reaksiyon sonucunda **(140)** numaralı bileşik elde edilememiştir. Aşağıda verilen çizelge 5.2.'de reaksiyon değişenleri verilmiştir.

**Çizelge 5.2.** Deney 4.2.'deki değişen parametreler

| **Deney 4.2.** | **1** | **2** | **3** |
|---|---|---|---|
| **LDA (mmol, mL)** | 10 mmol, 5 mL | 15 mmol 7.5 mL | 20 mmol 10 mL |
| **LDA (Damlatma süresi)** | 10 dk | 20 dk | 30 dk |
| **Reaksiyon Süresi** | 60 dk | 120 dk | 1200 dk |

**(136)** numaralı bileşiğin hidrolizi ile elde edilen **(141)** numaralı bileşiğin $^{1}$H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 2.92 ppm'deki singlet 3H piki azota bağlı $-CH_3$'ün kaybolmadığını ispatlamıştır. Ayrıca **(136)** numaralı başlangıç maddesindeki oksijen atomuna bağlı $-CH_3$ grubunun 3.85 ppm'de ki singlet 3H pikinin bulunmaması **(141)** numaralı bileşiğin olduğunu doğrulamıştır.

Elde edilen **(141)** numaralı bileşik ile **(144)** numaralı bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(145)** numaralı bileşiğin $^{1}$H-NMR (DMSO) spektrumunda 3.42 ppm'deki singlet 3H piki azota bağlı $-CH_3$'ün ve 11.56 ppm'deki singlet 1H piki –NH'ın olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin **(145)** $^{13}$C-NMR spektrumunda 29.90 ppm'deki pik azota bağlı $-CH_3$'ün, 150.93 ppm'deki pik iki azot atomu arasında kalan karbonil grubunu ve 162.45 ppm'deki pik ise diğer karbonil grubunun olduğunu bize

göstermiştir. Alınan IR spektrumu 3169 $cm^{-1}$'de (N-H) grubunun varlığını ve 1762 $cm^{-1}$ ve 1694 $cm^{-1}$'de iki tane (C=O) grubunun varlığını göstermiştir.

Daha sonra **(142)** numaralı bileşiğin indirgenmesiyle elde edilen **(7)** numaralı bileşiğin $^{1}$H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 10.42 ppm'deki singlet 1H piki –OH grubunun olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca oksijen atomuna bağlı $–CH_2$ grubunun 4.16 ppm'de ki singlet 2H pikinin ve $–CH_3$ grubunun 1.35 ppm'de ki triplet 3H piklerinin kaybolması **(7)** numaralı bileşiğin olduğunu ispatlamıştır.

Elde edilen **(7)** numaralı bileşik ile **(144)** numaralı bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(146)** numaralı bileşiğin $^{1}$H-NMR (DMSO) spektrumunda 11.30 ppm'deki singlet 1H piki iki karbonil grubu arasındaki –NH'ın, 11.19 ppm'deki singlet 1H piki tek bir karbonil grubuna komşu –NH'ın olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin **(146)** $^{13}$C-NMR spektrumunda 150.98 ppm'deki pik iki azot atomu arasında kalan karbonil grubunu ve 163.53 ppm'deki pik ise diğer karbonil grubunun olduğunu bize göstermiştir. Alınan IR spektrumunda 3249 $cm^{-1}$ ve 3162 $cm^{-1}$'de iki adet (N-H) grubunun varlığını ve 1786 $cm^{-1}$ ve 1700 $cm^{-1}$'de iki tane (C=O) grubunun varlığını göstermiştir.

**(143)** numaralı bileşik ile **(144)** numaralı bileşiğin reaksiyonundan elde edilmek istenilen **(147)** numaralı bileşik **(145)** ve **(146)** numaralı bileşik eldesindeki kullanılan prosedür kullanılarak elde edilmek istenmiştir ancak ürün elde edilememiştir. **(145)** ve **(146)** numaralı bileşik eldesindeki kullanılan prosedürden farklı olarak ortama çözücü ve farklı bazlar eklenerek reaksiyon tekrar edilmiş fakat reaksiyon gerçekleşmemiştir.

**(139)** numaralı bileşik ile **(148)** numaralı bileşik arasında yeni bir halkalaşma reaksiyonu denendi. Potasyum karbonat ve asetonitrilin kullanıldığı bu reaksiyon ile **(149)** numaralı bileşiğin sentezi gerçekleştirilmek istendi. Fakat reaksiyon sonucunda ürün oluşumu gözlemlenmemiştir.

**(150)** numaralı bileşik asetonitril ve potasyum karbonat varlığında **(139)** numaralı bileşik ile reaksiyona sokularak **(139)** numaralı bileşiğin hidroksil grubu oksijenine bağlanması gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucunda **(151)** numaralı bileşik elde edilmiştir.. Elde edilen **(151)** numaralı bileşik Mg ile THF varlığında reaksiyona sokulmuştur ancak **(152)** numaralı heterosiklik bileşik elde edilememiştir.

**(153)** numaralı bileşik ile **(154)** numaralı bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(155)** numaralı bileşiğin $^{1}$H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 1.47 ppm'deki singlet 6H piki

iki tane –$CH_3$'ü, 4.20 ppm'deki singlet 1H piki –NH'ı ve 4.84 ppm'deki singlet 2H piki –$CH_2$'nin olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin **(155)** $^{13}$C-NMR spektrumunda 26.87 ppm'deki pik azot ve oksijen atomuna komşu karbona bağlı iki tane –$CH_3$'ü, 62.24 ppm'deki pik oksijen atomuna komşu –$CH_2$'i, 82.31 ppm'deki pik ise iki tane –$CH_3$ grubunun bağlı olduğu –C atomunu bize göstermiştir. Alınan IR spektrumunda 3340 $cm^{-1}$'de (N-H) grubunun varlığını ispatlamıştır.

**(153)** numaralı bileşik ile **(122)** numaralı bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(156)** numaralı bileşiğin $^1$H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 5.05 ppm'deki dubletin dubleti 2H piki –$CH_2$'i, 5.60 ppm'deki singlet 1H piki –CH'ın olduğunu göstermiştir. Bu bileşiğin **(156)** $^{13}$C-NMR spektrumunda 68.02 ppm'deki pik oksijen atomuna komşu –$CH_2$'i, 85.53 ppm'deki pik oksijen ve azot atomuna komşu –CH atomunu bize göstermiştir. Alınan IR spektrumunda 3340 $cm^{-1}$'de (N-H) grubunun varlığını, –OH grubunun pikinin görülmemesi reaksiyonun gerçekleştiğini ispatlamıştır.

# BÖLÜM 6

# KAYNAKLAR


Ateşin, T. A., (2014). Nazarov Cyclization Reaction: Challenges and Opportunities. *Organic Chemistry Current Research, 3*. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/2161-0401.1000e130

Boivin, J., Fouquet, E., Zard, S. Z., (1990). Multiple radical additions starting with iminyl radicals derived from sulphenylimines. *Tetrahedron Letters, 31*, 85-86. DOI: https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94438-1

Bose, A. K., Manhas, M. S., Ramer, R. B., (1965). Studies on lactams—IV: A new synthesis of β-lactams. *Tetrahedron Letters, 21*, 449-450. DOI: https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82213-4

Boyland, E. and Sims, P., (1954). Oxidation of some aromatic amines with persulfate. *Journal of the Chemical Society*, 980-985. DOI: 10.1039/JR9540000980

Brown, E. V., (1977). The Pomeranz-Fritsch Reaction, Isoquinoline vs. Oxazoles. *The Journal of Organic Chemistry, 42*, 3208-3209. DOI: 10.1021/jo00439a025

Coppola, G. M., (1980). The chemistry of isatoic anhydride. *J. Heterocyclic Chem, 7*, 505-536.

Griffin, T. S., Woods, T. S., Klayman, D.L., (1975). The Hantzsch thiazole synthesis. *Advanced Organic Chemistry, 18*, 100-101.

Harris, W.F., Sweet, T.R., (1956). The stability of metal chelates of substituted anthranilic acids. *The Journal of Physical Chemistry, 60*, 509-510.

Heikman, H., Nystrøm, G., (1972). Syntheses of anthranilic acid and some derivatives from o-nitrotoluene. *Acta Chemica Scandinavica, 26*, 355-364.

Janeeka, J., (2016). *Synthesis of quinoline derivatives by a Döebner-von Miller reaction using a Ag(I)-exchanged Montmorillonite K10 catalyst.* Doktora Tezi, University of KwaZulu-Natal, South Africa.

Kuryazov, R. Sh., Mukhamedov, N. S., Shakhidoyatov, Kh. M. (2009). Quinazolines. Unsymmetric 1,3-dialkyl-6-chlorosulfonylquinazoline-2,4-diones in Nucleophilic Substitution Reactions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *45*, 1508–1514. DOI: 10.1007/s10593-010-0458-5.

Lang, S. A., Lin, Y. I., (1984). *Chomprehensive Heterocyclic Chemistry, 9*, Chapter 4.16.

Larghi, E. L., Amongero, B., Bracca, A. B. J., Kaufman T. S., (2005). The intermolecular Pictet-Spengler condensation with chiral carbonyl derivatives in the stereoselective syntheses of opticallyactive isoquinoline and indole alkaloids. *ARKIVOC, 11*, 99-100.

Masesane, I. B., Muriithi, E., Tabane, T.H. (2014). Simple Grınding-Induced Reactions of 2-aminobenzyl Alcohol and Benzaldehyde Derivatives, A Rapid Synthetic Route to 3,1-benzoxazines. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, *28*, 301-304. DOI: http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v28i2.14

Meth-Cohn, O., Tarnowski, B., (1982). Cyclizations under Vilsmeier Conditions. *Advances in Heterocyclic Chemistry, 31*, 207-208.

Miller, B., (2004). Advanced Organic Chemistry: Reactions and Mechanisms. *Journal of Chemical Education, 75*, 372-373.

Mustafa, A., (1974). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 29, Wiley-Interscience, New York

Nikalje, M. D., Ali, I. S., Paraskar, A. S., Jagtap, H. S., and Sudalai, A., (2001). An exceptionally stable Ti superoxide radical ion: a novel heterogeneous catalyst for the direct conversion of aromatic primary amines to nitro compounds. Angewandte Chemie International Edition, *40*(2), 405-408.

Popp, F. D., (1975). Chemistry of isatin. *Advances in Heterocyclic Chemistry, 18*, 1-58.

Preston, P. N., Tennant, G., (1972). Synthetic methods involving neighboring group interaction in o-substituted nitrobenzene derivatives. *Chemical Reviews, 72*, 627-629. DOI: 10.1021/cr60280a002

Reissenweber, G., Mangold, D., (1980). Oxidation of isatins to isatoic acid anhydrides and 2,3-dioxo-1,4-benzoxazines. *Angewandte Chemie International Edition. 92*(3), 196-197.

Sheibley, F. E., (1943). Carl Julius Fritzsche and the discovery of anthranilic acid. *Journal of Chemical Education, 20*, 115-117.

Shvekhgeimer, M. G. A., (2004). The Pfıtzınger Reactıon. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, 40*, 257-258.

Sundberg, R. J., (1984). Pyrroles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. *Chomprehensive Heterocyclic Chemistry, 4*, 313-376.

Vedejs, E., Krafft, G. A., (1982). Cyclic sulfides in organic synthesis. *Tetrahedron, 38*, 2857-2859. DOI: https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)85013-8

Wiklund, P., (2004). Synthesis of heterocycles from anthranilic acid and its derivatives. University of Karolinska, Sweden.

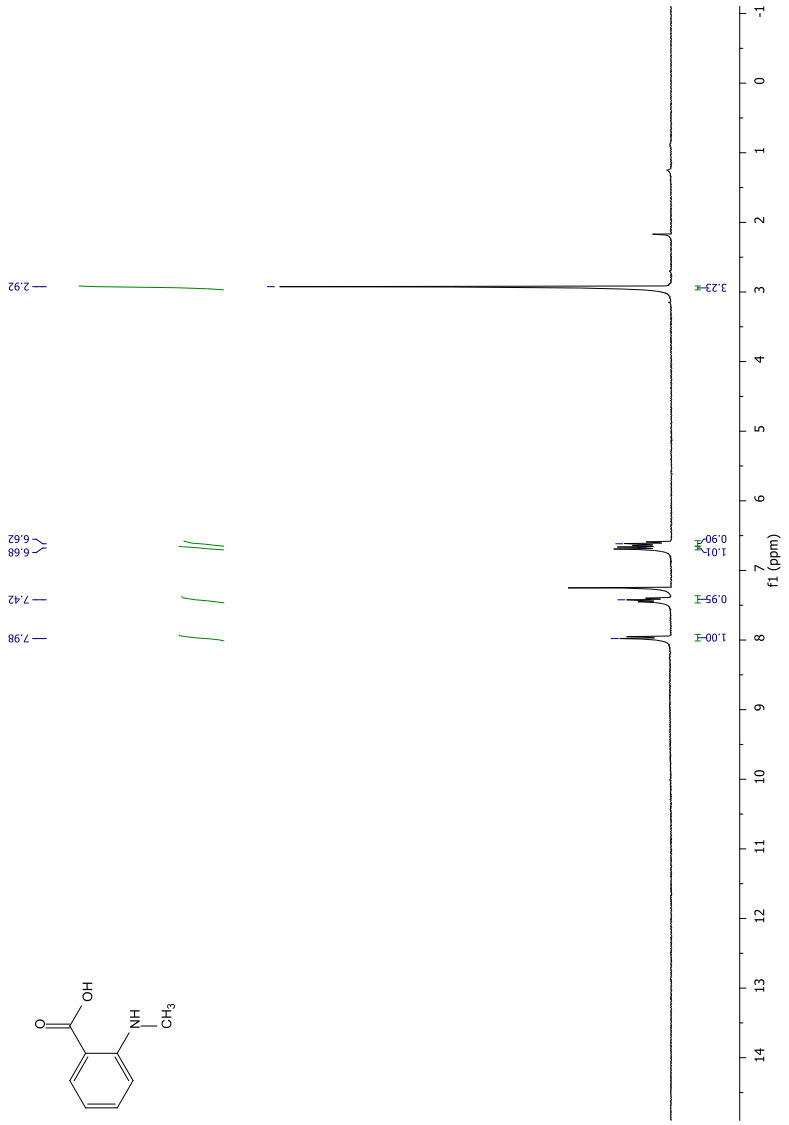
Yadav, G. D., Krishnan, M. S., (1998). An ecofriendly catalytic route for the preparation of perfumery grade methyl anthranilate from anthranilic acid and methanol. *Organic Process Research & Development, 2*(2), 86-95.

Yiğit, İ., (2014). One-Pot synthesıs of graft polymers vıa Dıels-Alder reactıons. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

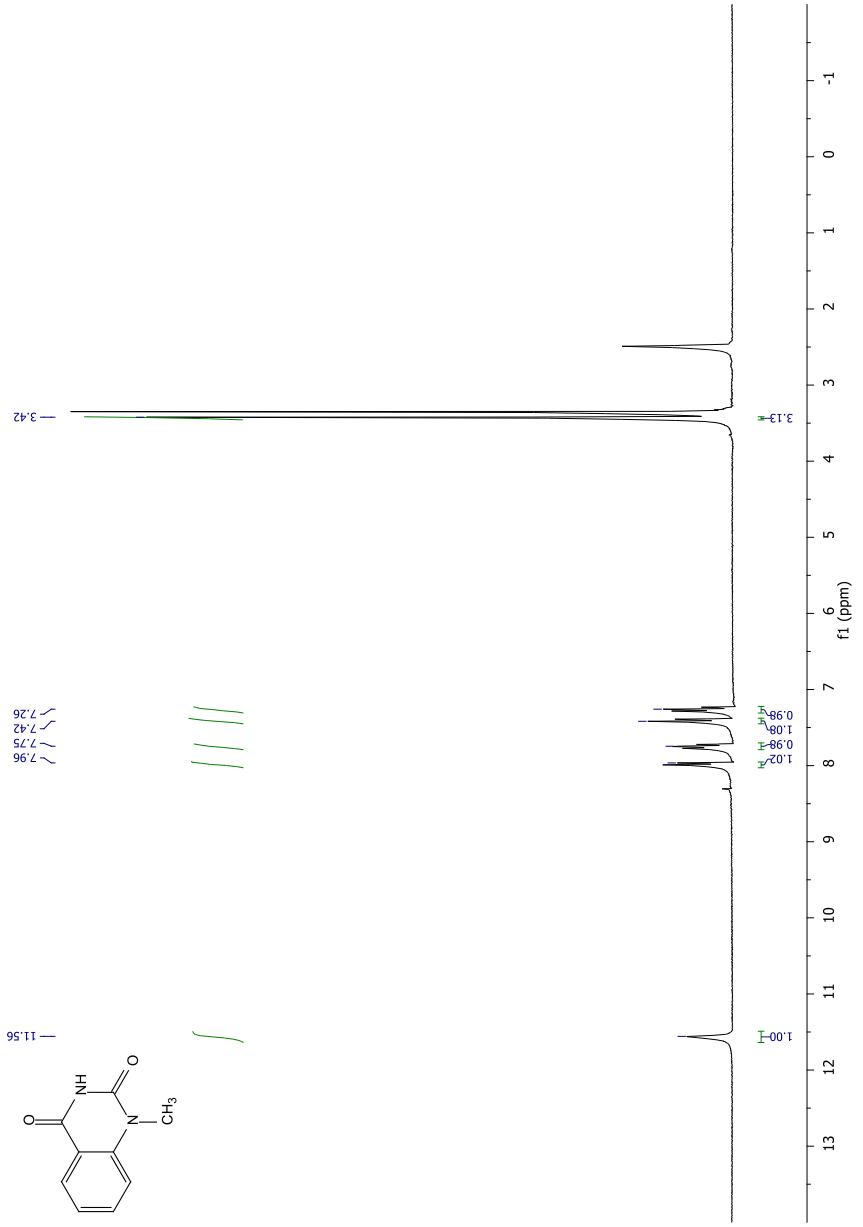
Yao, H., Ji, M., Zhu Z., Zhou, J., Cao, R., Chen, X., Xu, B., (2015). Discovery of 1-substituted benzyl-quinazoline-2,4(1H,3H)-dione derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23*, 681-693. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.12.071.

# BÖLÜM 7

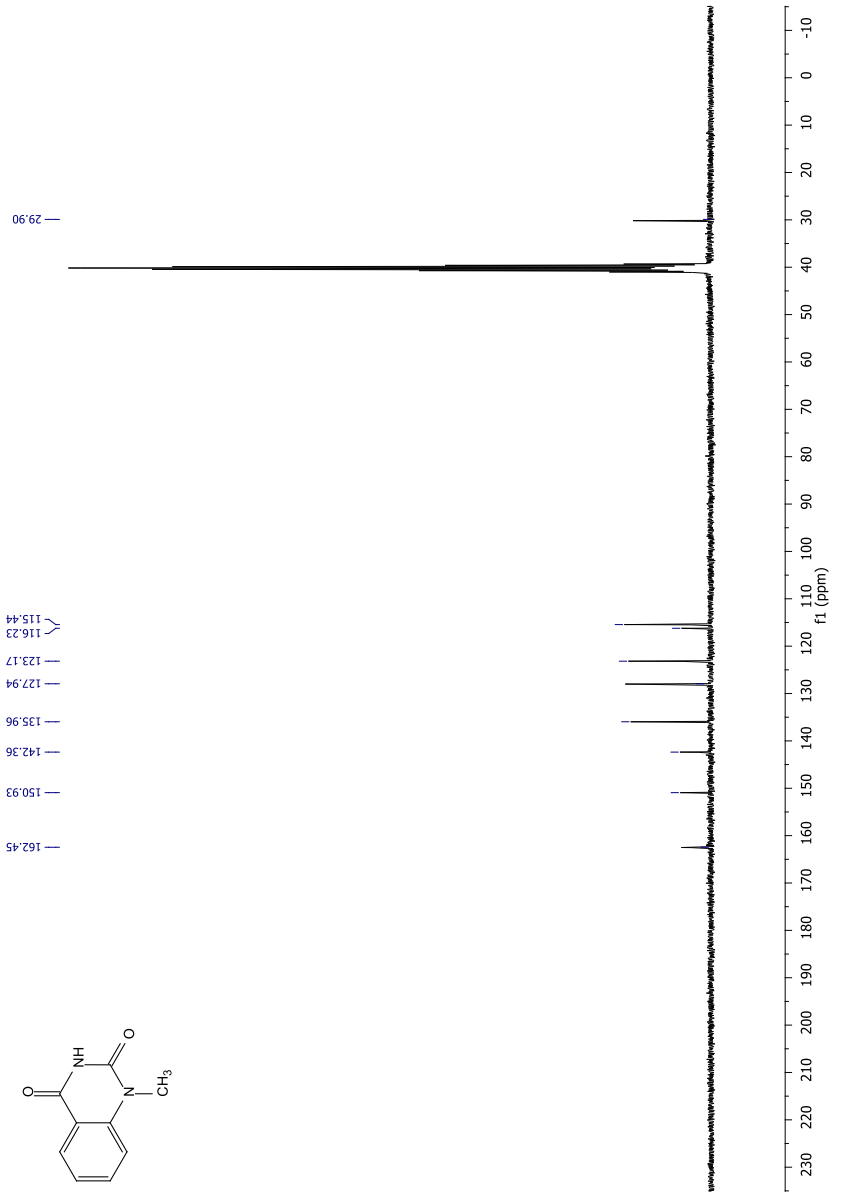
# EKLER



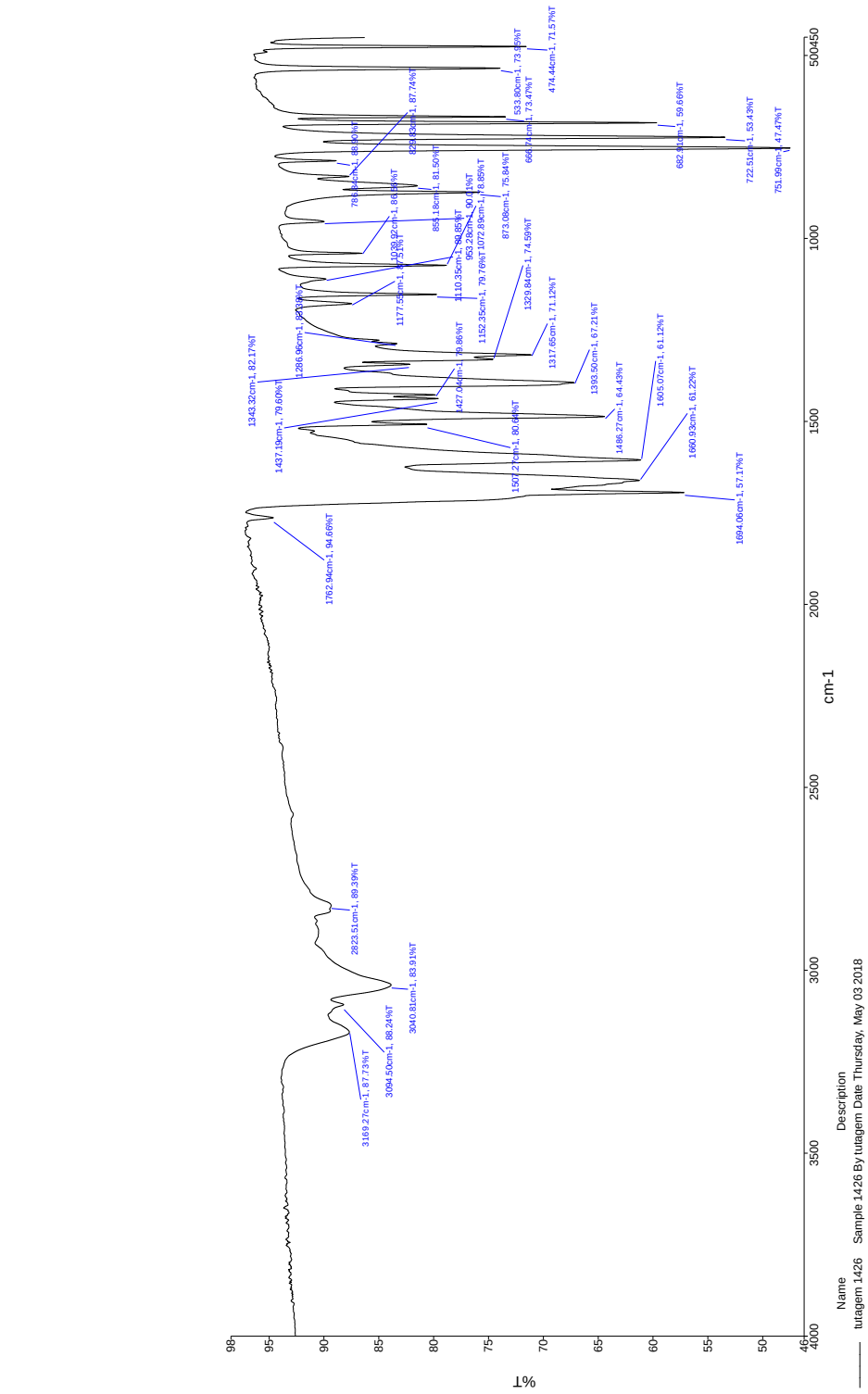

**Şekil 7.1.** 2-metilamino benzoik asit (141) $^{1}H$ spektrumu



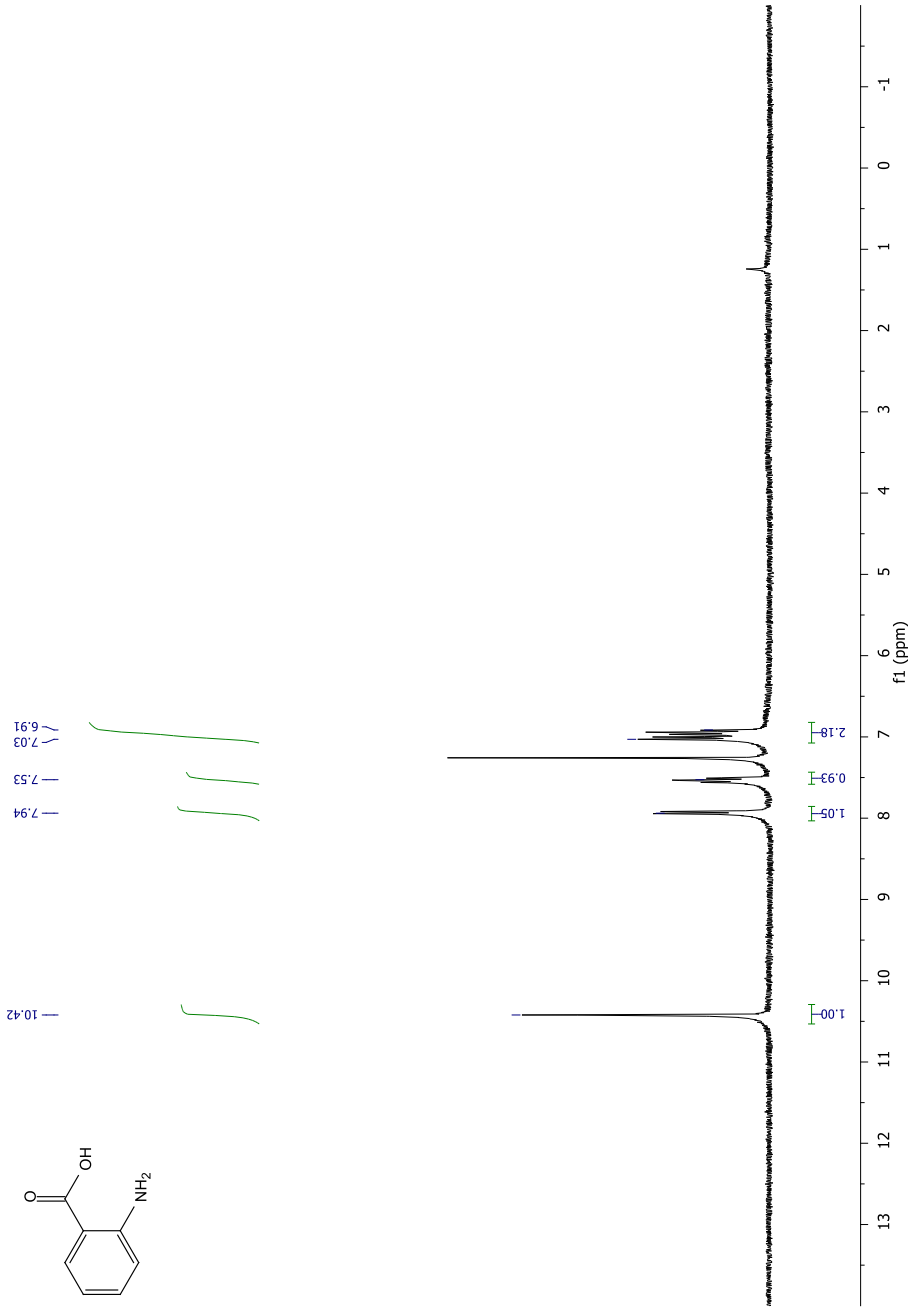

**Şekil 7.2.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) $^{1}$H spektrumu



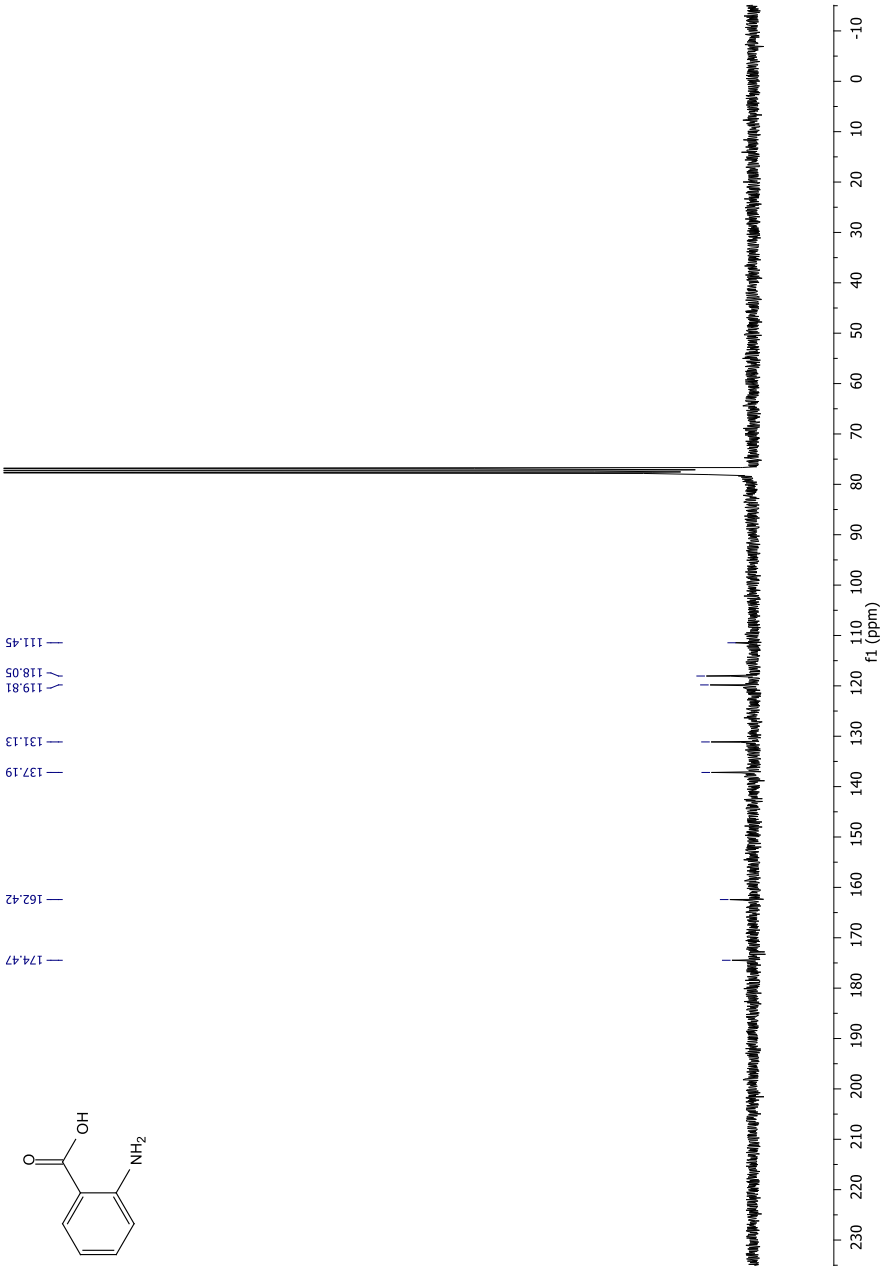

**Şekil 7.3.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) $^{13}C$ spektrumu



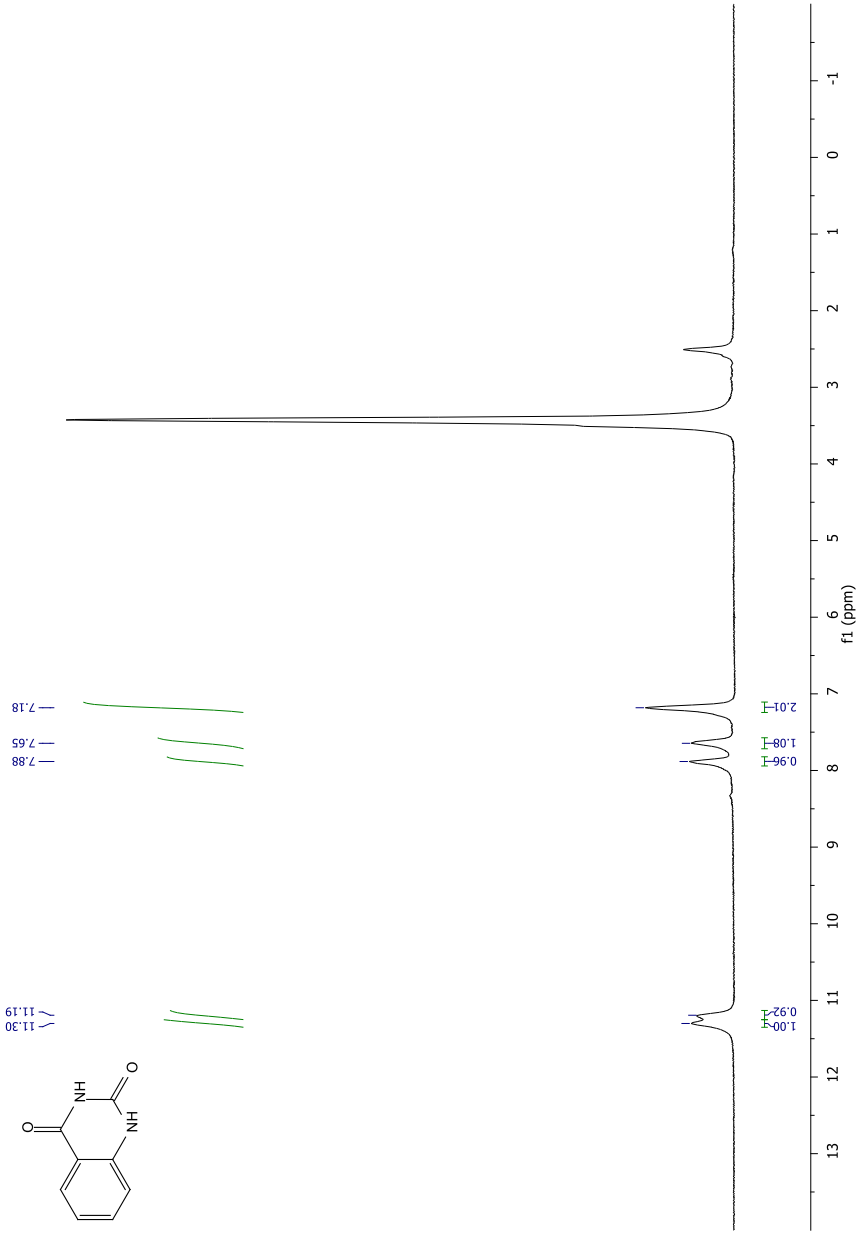

**Şekil 7.4.** 1-metilkinazolin-2,4 (1H, 3H)-dion (145) IR spektrumu



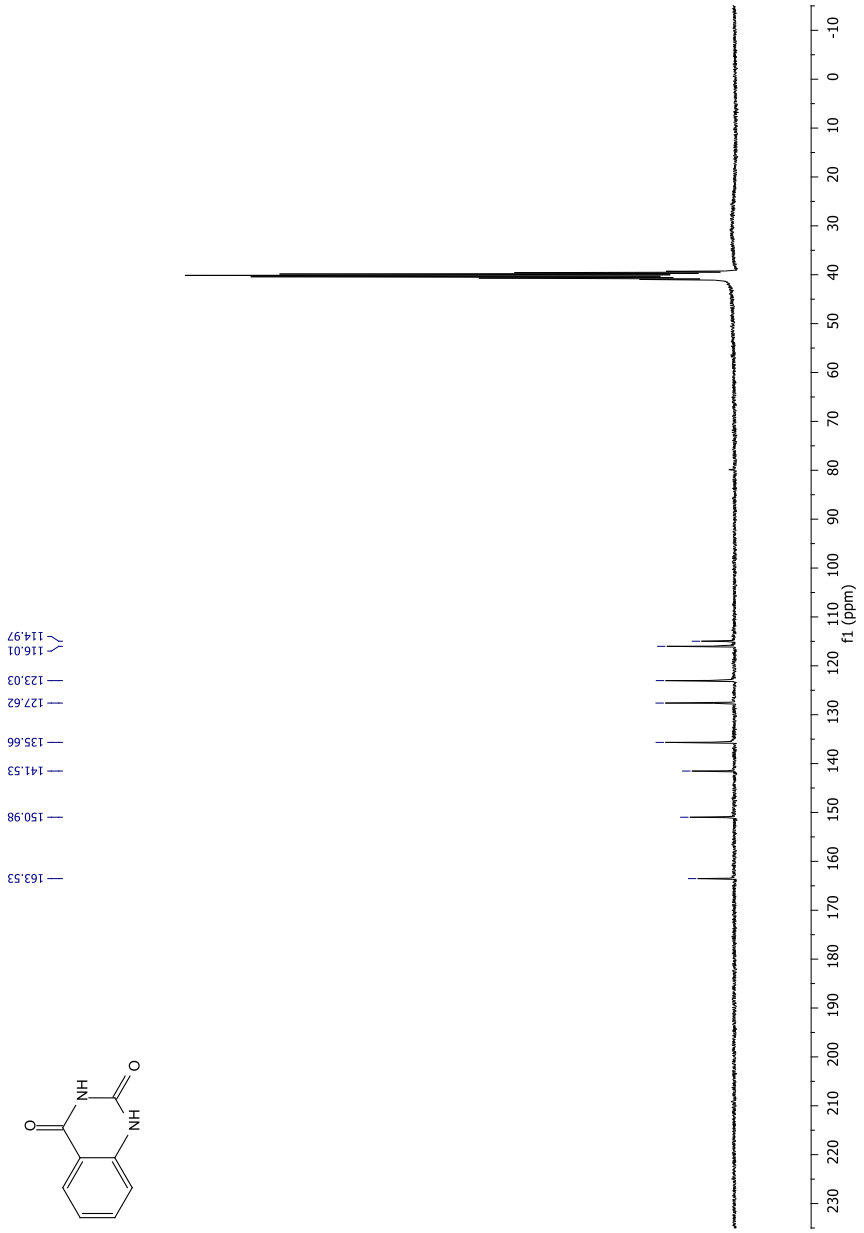

**Şekil 7.5.** Antranilik asit (7) $^{1}H$ spektrumu



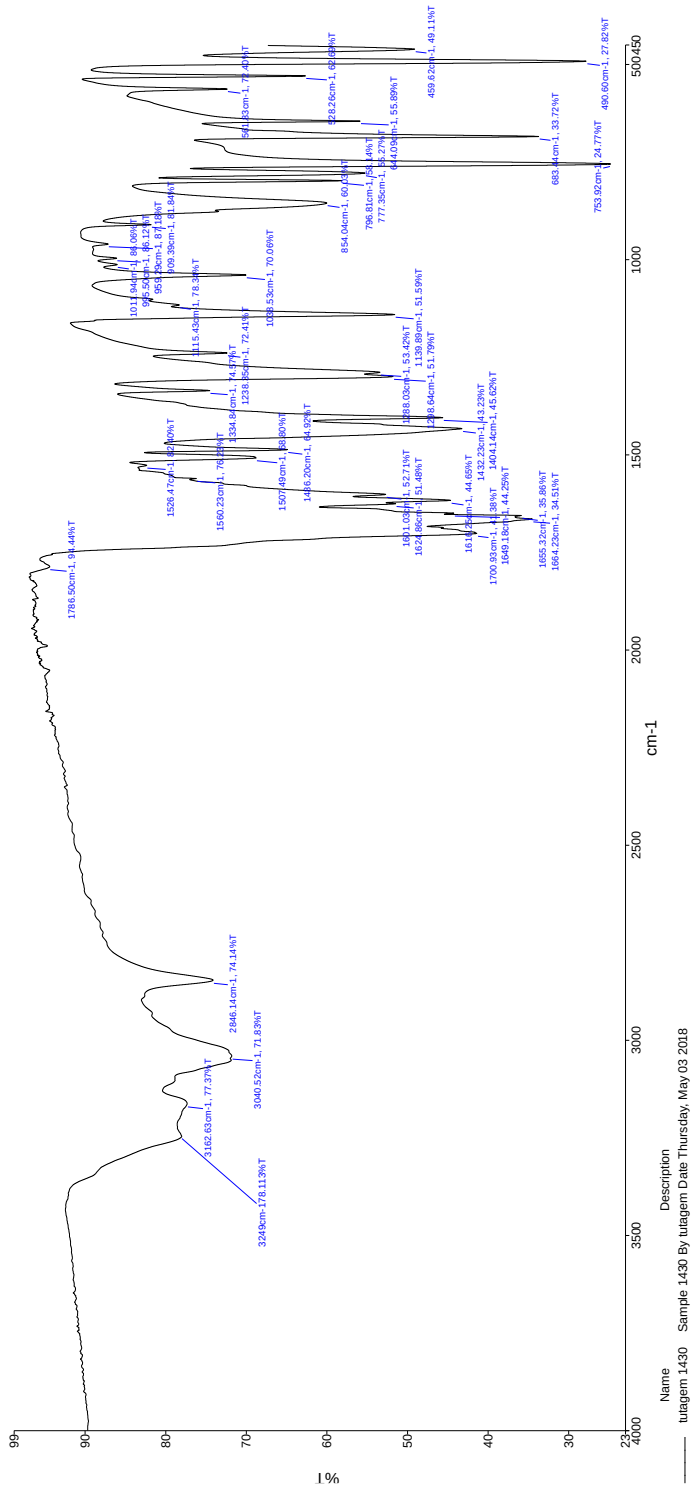

**Şekil 7.6.** Antranilik asit (7) $^{13}C$ spektrumu



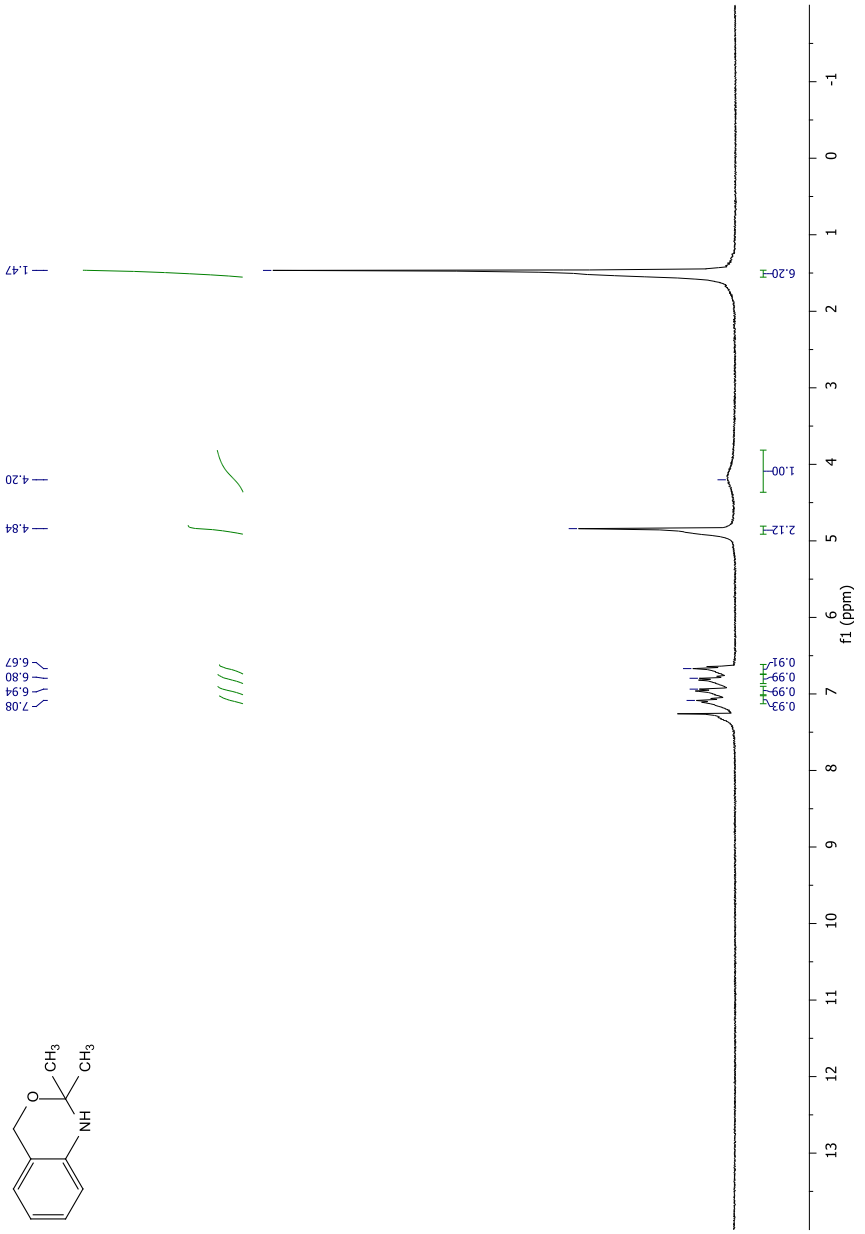

**Şekil 7.7.** . Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) $^{1}H$ spektrumu



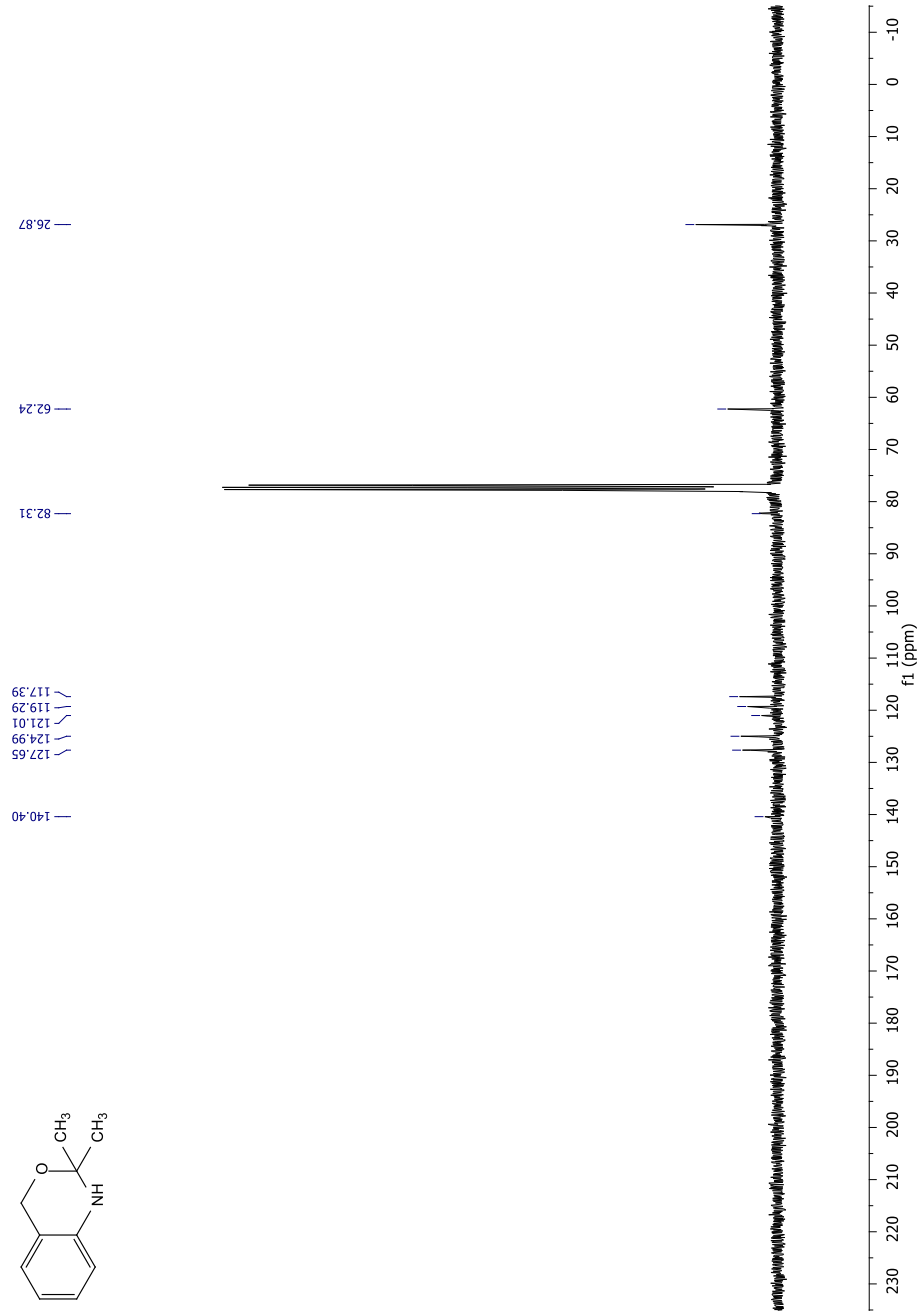

**Şekil 7.8.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) $^{13}C$ spektrumu



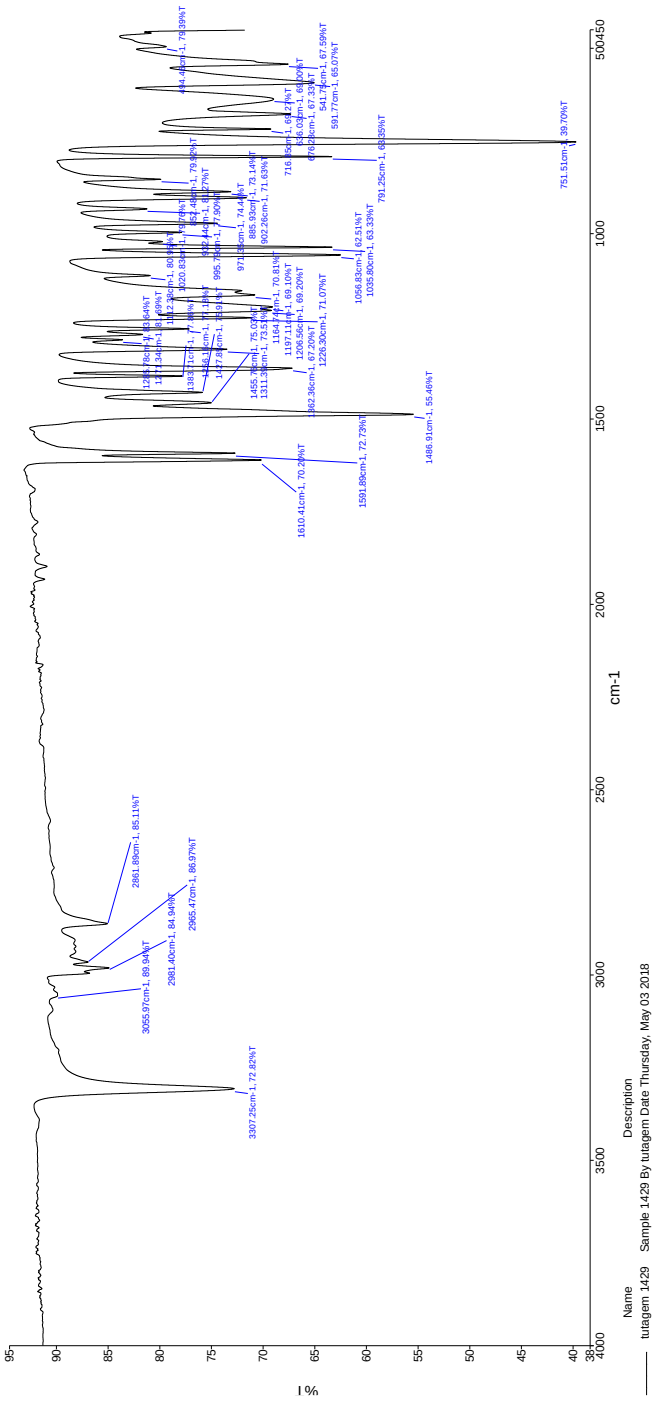

**Şekil 7.9.** Kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (146) IR spektrumu



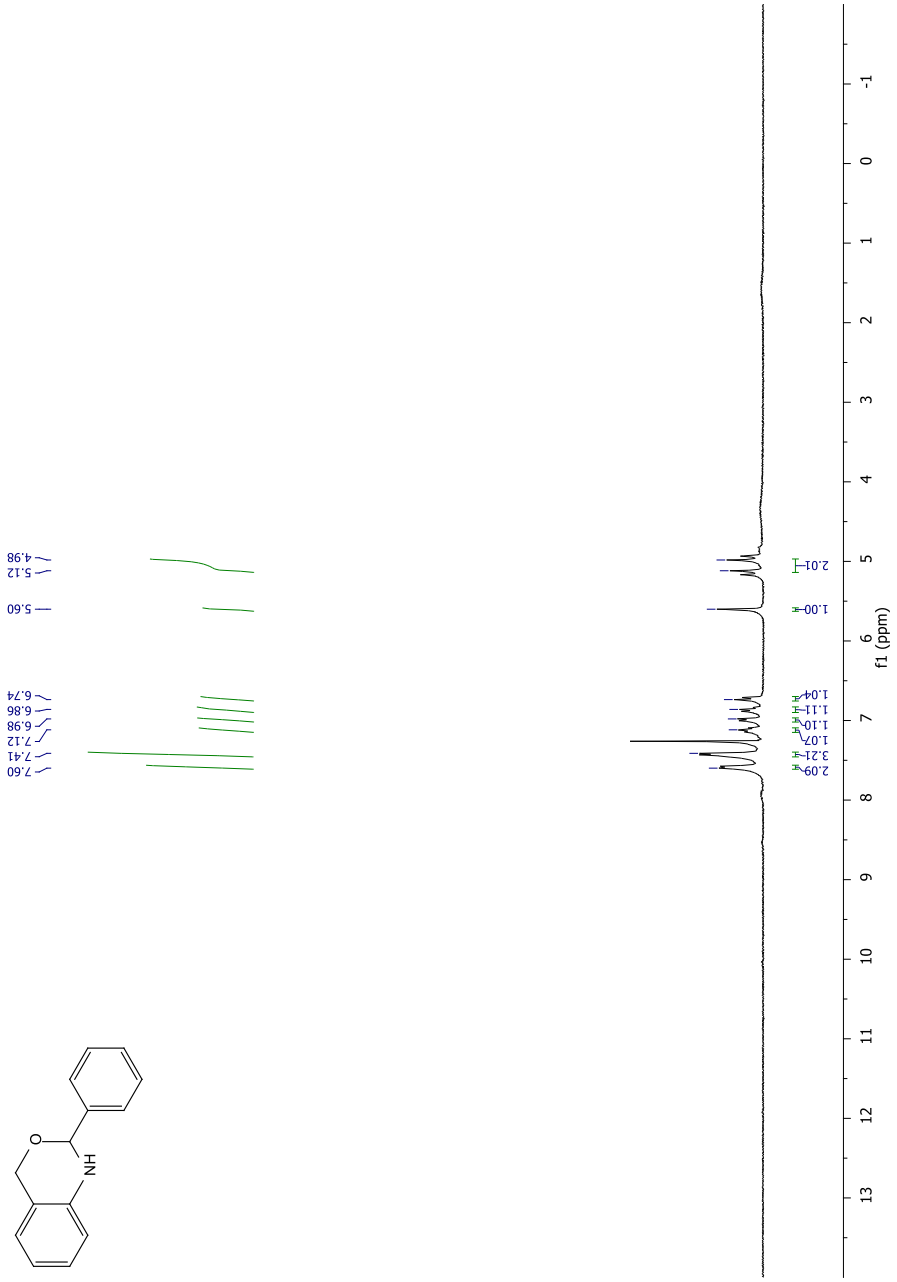

**Şekil 7.10.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) $^{1}H$ spektrumu



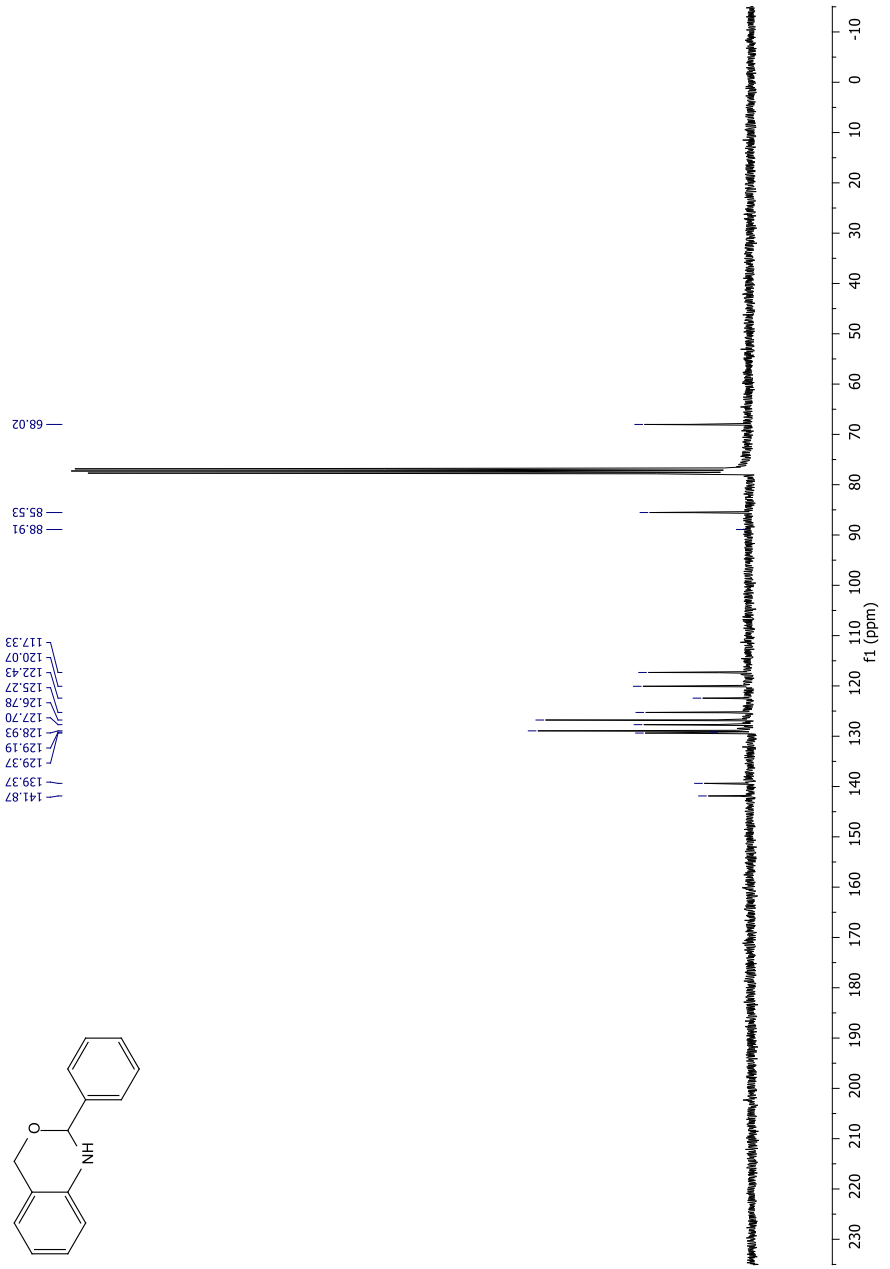

**Şekil 7.11.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) $^{13}C$ spektrumu



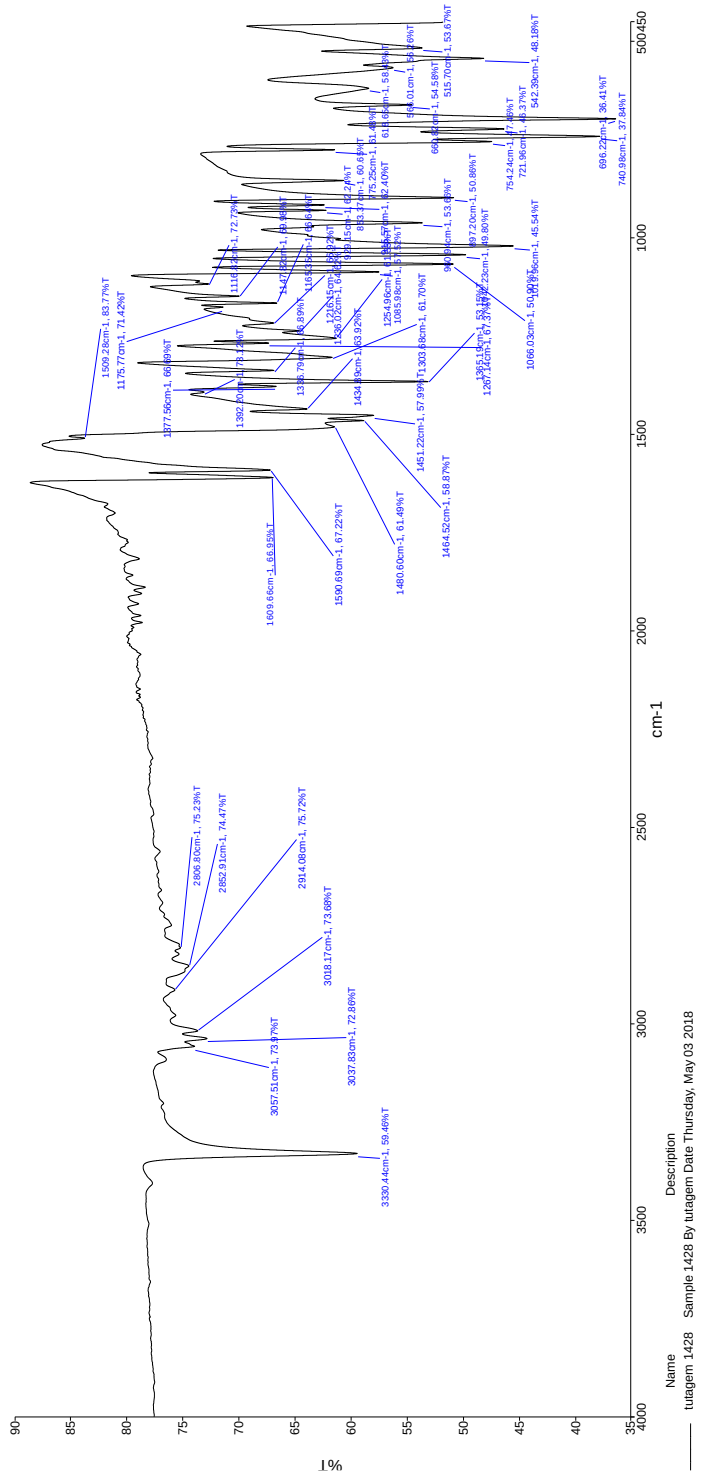

**Şekil 7.12.** 2,2-dimetil-2,4-dihidro-1H-benzo [d] [1,3] oksazin (155) IR spektrumu




**Şekil 7.13.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) $^{1}$H spektrumu




**Şekil 7.14.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) $^{13}C$ spektrumu




**Şekil 7.15.** 2-fenil-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3] oksazin (156) IR spektrumu

# BÖLÜM 8

# ÖZGEÇMİŞ

17.01.1992 tarihinde Balıkesir'de doğdum. İlköğretimi Şehit Süleyman Bey İlköğretim Okulu ve Ali Hikmet Paşa İlköğretim okulunda bitirdim. Lise eğitimimi Barbaros Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2011 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2015 yılında lisans eğitimimi tamamladıktan sonra aynı yıl içinde kimya anabilim dalı, organik kimya dalında yüksek lisans eğitimime başladım.

Bedirhan Kolay