İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

N-(2-HİDROKSİETİL) AMİDLERİN BOR ESTERLERİ ÜZERİNDEN 2-OKSAZOLİNLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Barış İLKGÜL

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimya

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU

OCAK 2010

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

N-(2-HİDROKSİETİL) AMİDLERİN BOR ESTERLERİ ÜZERİNDEN 2-OKSAZOLİNLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Barış İLKGÜL

(509081205)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : **25 Aralık 2009**
Tezin Savunulduğu Tarih : **27 Ocak 2010**

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU (İTÜ)**
Diğer Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Niyazi BIÇAK (İTÜ)**
Prof. Dr. Nüket Öcal (YTÜ)

OCAK 2010

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım süresince danışmanım olarak, her zaman beni yönlendiren, her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU'na ve çalışmamın her evresinde sayısız yardımlarını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Niyazi BIÇAK'a teşekkürü borç bilirim.

Çalışmam boyunca benimle bilgilerini paylaşan ve her konuda yardımcı olan Ar. Gör. Bünyamin Karagöz'e ve Deniz GÜNEŞ'e, ayrıca Organik Kimya Anabilim dalındaki diğer hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini gördüğüm yıllardan beridir süregelen değerli arkadaşlarım Barış GÜRE ve Cem Emre AKBAŞ'a teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman yanımda olan, tez çalışmam sırasında da desteklerini esirgemeyen babam Doğan İLKGÜL, annem Sevgül İLKGÜL, kardeşlerim Cemile ve Caner İLKGÜL'e çok teşekkür ederim.

Ocak 2010

Barış İLKGÜL
Kimyager

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	**iii**
İÇİNDEKİLER	**v**
KISALTMALAR	**vii**
ÇİZELGE LİSTESİ	**ix**
ŞEKİL LİSTESİ	**xi**
ÖZET	**xiii**
SUMMARY	**xv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. TEORİK KISIM	**3**
2.1 Oksazolinler	3
2.1.1 Oksazolinlerin elde ediliş yöntemleri	4
2.1.1.1 Karboksilik asitlerden eldesi	4
2.1.1.2 Hidroksiamidlerden eldesi	5
2.1.1.3 Enamidlerden eldesi	5
2.1.1.4 Epoksit\Aziridin halka açılımıyla eldesi	6
2.1.1.5 Aldehitlerden eldesi	7
2.1.1.6 Nitrillerden eldesi	7
2.1.1.7 Schöllkopf metodu ile eldesi	8
2.1.1.8 Diğer metodlar	8
2.1.2 Oksazolinlerin transformasyonları	9
2.1.2.1 Karboksilik asit veya esterlerin eldesi	9
2.1.2.2 Siklik karboksilik asitlerin eldesi	10
2.1.2.3 Butirolaktonların eldesi	10
2.1.2.4 Optikçe aktif alkollerin eldesi	11
2.1.2.5 Aminoasitlerin eldesi	11
2.1.2.6 Aldehitlerin eldesi	12
2.1.2.7 Keton eldesi	12
2.1.2.8 Tiiran (etilen sülfid) ve olefinlerin eldesi	12
2.1.2.9 Kloramfenikol sentezi	13
2.1.3 Oksazolin-metal kompleksleri	13
2.1.3.1 Tek dişli oksazolin ligandları	14
2.1.3.2 Çift dişli mono oksazolin ligandları	15
2.1.3.3 Çift dişli bis(oksazolin) ligandları	22
2.1.3.4 Çok dişli oksazolin ligandları	26
2.1.3.5 Diğer metal kompleksleri	28
2.1.4 Asimetrik kataliz reaksiyonlarında oksazolin ligandları	29
2.1.4.1 Diels-Alder reaksiyonu	29
2.1.4.2 1, 3-Dipolar halka katılma reaksiyonu	30
2.1.4.3 Halojenasyon reaksiyonu	31
2.1.4.4 Siklopropanlama reaksiyonu	33

2.1.4.5 Aldol ve aldol benzeri reaksiyon 33
2.1.5 Kullanım alanları 34
2.1.5.1 Koruyucu kaplamalar 34
2.1.5.2 Yüzey aktif maddeler 34
2.1.5.3 Korozyon inhibitörleri 34
2.1.5.4 Antiköpük maddeleri 35
2.1.5.5 Tekstil kimyasalları 35
2.1.5.6 Farmosötiklerde 35
2.1.5.7 Plastikleştiriciler 36
3. DENEYSEL KISIM 37

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler 37

3.2 2-Oksazolin Türevlerinin Sentezi 37
3.2.1 2-Metil-2-oksazolin sentezi 38
3.2.2 2-Etil-2-oksazolin sentezi 39
3.2.3 2-Fenil-2-oksazolin sentezi 40
3.2.4 3-Piridinil-2-oksazolin sentezi 41
3.2.5 2-Heptadesil-2-oksazolin sentezi 42
3.2.6 2-(8-Heptadesenil)-2-oksazolin sentezi 44
3.2.7 Orto-hidroksi fenil-2-oksazolin sentezi 45
3.2.8 Para-nitro fenil-2-oksazolin sentezi 46
4. SONUÇ VE TARTIŞMA 47

4.1 Yorumlar 52

KAYNAKLAR 53
EKLER 57
ÖZGEÇMİŞ 69

KISALTMALAR

TLC	: İnce Tabaka Kromotogrofisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
GC-Ms	: Gaz Kromotogrofisi-Kütle Spektroskopisi
Ee.	: Enantiyomerik Fazlalık
DEAD	: Dietil azodikarboksilat
DDQ	: 2,3-dikloro-5,6-disiyanobenzokinon
DAST	: Dietilaminosülfür triflorid
HMPA	: Heksametilfosforik triamid
PHPB	: Piridinyum hidrobromid perbromit
TPA	: Tungstofosforic asit
LDA	: Lityum diisopropil amid
THF	: Tetrahidrofuran
CaO	: Kalsiyum oksit

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1: DBFOX/Ph·Metal katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonunda siklopentadien ile 3-akriloil-2-oksazolidinonun (2a) reaksiyonu 3a reaksiyonları..... 30

Çizelge 2.2: (1-metil-2-okso-2-fenil-etil)fosfonoik asit dietil ester 1a ile NCS 2a'nın CH_2Cl_2 içerisinde oda sıcaklığında değişik kiral ligandlar ve Lewis asitlerle katalizleriyle katalitik enantiyoseçici klorlanma reaksiyonu……..…… 32

Çizelge 4.1: Geliştirilen yöntemle sentezlenen 2-oksazolinlerin verimi…….... 49

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Naftil ve fenil oksazolinlerin koordinasyon kompleksleri……..... 15
Şekil 2.2 : [Pd$(12)_2$] kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=H, R=Et)….. 19
Şekil 2.3 : [Zn$(12)_2$] kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=H, R=i-Pr)... 19
Şekil 2.4 : [Cu$(12)_2$] (X=Y=H, R=i-Pr) kompleksinin moleküler yapısı ve ikinci moleküldeki O(2) atomunun etkileşiminden kaynaklanan Cu(1) atomunun psödo-pentakoordinasyonu…… 20
Şekil 2.5 : [VCl(**13**)$_2$(THF)] kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=R″=H,R=R′=Me)……..... 21
Şekil 2.6 : Beş ve altı-üyeli şelat halkalı Tungsten bileşikleri……... 22
Şekil 2.7 : 24 ligandının koordinasyon davranışı……..... 23
Şekil 2.8 : [W$(CO)_4$L] L=25, 26 komplekslerinin yapısı…….. 24
Şekil 2.9 : [$ZnCl_2$(28)] kompleksinin moleküler yapısı. (R=*i*-Pr)..... 25
Şekil 2.10 : 40 numaralı ligand ve [Cu(OTf)(40)] kompleksinin moleküler yapısı…….. 26
Şekil 2.11 : Üç dişli 32 ligandı ile hegzakoordine Ni(II) kompleksi…… 27
Şekil 2.12 : 33–35 ligandlarının koordinasyon davranışı……..…… 28
Şekil 2.13 : Tetra- ve pentakoordineli kalay kompleksleri……..... 28
Şekil 2.14 : [Al$(NO)_3$] kompleksinin moleküler yapısı……..… 29
Şekil 3.1 : N-(2-hidroksietil) stearilamidin bor esterinin DSC'de ki ısı değişim-sıcaklık grafiği…… 50
Şekil A.1 : 2-metil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 58
Şekil A.2 : 2-etil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 58
Şekil A.3 : 2-fenil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 59
Şekil A.4 : 3-piridinil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 59
Şekil A.5 : Para-nitro fenil-2-Oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 60
Şekil A.6 : o-hidroksi fenil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 60
Şekil A.7 : 2-heptadesil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 61
Şekil A.8 : 2-(8-heptadesil)-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 61
Şekil A.9 : 2-Metil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 62
Şekil A.10 : 2-etil-2-oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 63
Şekil A.11 : 2-fenil-2-oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 64
Şekil A.12 : 3-piridinil-2-oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 65
Şekil A.13 : 2-(8-heptadesil)-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 66
Şekil A.14 : Para-nitro fenil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 67
Şekil A.15 : 2-heptadesil-2-oksazoline ait FT-IR spektrumu..... 68

N-(2-HİDROKSİETİL) AMİDLERİN BOR ESTERLERİ ÜZERİNDEN 2-OKSAZOLİNLERİN SENTEZİ

ÖZET

2-Oksazolinleri önemi, birçok biyolojik olarak aktif bileşiklerde bulunmasının yanı sıra sentetik organik kimyada fonksiyonel yapılar için ara ürün olarak uygulamalarının bulunmasına dayanır. Bununla birlikte, 2-oksazolinler bazlara, lewis asitlerine ve indirdeme ajanlarına dirençli olduğundan karboksilik asitler için çok iyi bir koruyucu gruptur. Ayrıca, istenen hidrofilliğe sahip çeşitli makromoleküler yapıların hazırlanmasına imkân veren halka açılma polimerizasyonu vermesi nedeniyle yaygın bir kullanıma sahip olduğu bilinir. Polimerlerinin hidroliziyle, diğer yollarla elde edilemeyen lineer poli(etilenimin) lerin hazırlanması için kolay bir yöntem sunar. Diğer taraftan, optikçe aktif oksazolinler ve bisoksazolinler metal kompleksleri meydana getiren faydalı elektron verici ligandlardır. Bu kompleksler asimetrik sentezlerde etkin katalizörlerdir.

2-Oksazolinlerin bu önemlerinden dolayı sentezleri için önemli bilimsel çabalar sarfedilmiştir. Karboksilik asitlerden, esterlerden, nitrillerden ve N-(2-hidroksietil) amidlerden sentezleri için birçok prosedür keşfedilmiştir. Bu prosedürler arasında N-(2-hidroksietil) amidlerden sentezi ucuz kaynaklardan kolay erişimi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Bu prosedürlerin çoğu zahmetli çalışma işlemleri, çok basamaklı reaksiyonları veya özel bileşiklerin kullanımını gerektirir.

Bu çalısmada, yüksek verim ve yüksek saflıkta 2-oksazolinlerin sentezi için basit bir yöntem geliştirdik. Bu metod, N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerinin 220-260 °C sıcaklık aralığında termal bozunmasına dayanır. Alkanlara ve aromatik guruplara sahip 2-oksazolinler bu prosedürle sentezlenmiştir ve yapıları bilinen ürünlerin literatürde verilen NMR ve FT-IR spekturumlarıyla karşılaştırılarak belirlenmiştir. Elde edilen ürünün saflığını ve pratik verimini artırmak için, reaksiyon şartları ve bazı bileşenlerin etkisi incenlenmiştir. Yürütülen deneyler, oksazolinlerin asit protonundan çabuk etkilendiğini ve yüksek sıcaklıklarda ön maddesinin bozunmasıyla polimerik ürün verdiğini ortaya çıkarmıştır. Polimerizasyon ve diğer termal bozunmaları içeren yan reaksiyonların olmaması için, CaO ve trioktilamin gibi asit tutucuların kullanımı yüksek verimlerde oksazolin eldesinde esas olarak belirlenmiştir. Prosedür, alifatik ve aromatik karboksilik asitlerden türevlenmiş N-(2-hidroksietil) amidler ile tatmin edici verimlerin elde edildiğini gösterir. Ancak, bu metod iki fonksiyonlu N-(2-hidroksietil)amidlerde zayıf kalmaktadır. Bu durumda umulan bisoxazolinler çok düşük verimde (≤ 20 %) kalmıştır. Bu sadece esnekliğinin az olmasından değil, aynı zamanda piroliz şartlarında yan reaksiyonların etkili olmasından dolayı olmalıdır.

SYNTHESIS OF 2-OXAZOLINES VIA PYROLYSIS OF BORON ESTERS OF N-(2-HYDROXYETHYL) AMIDES

SUMMARY

The great importance of 2-oxazolines is based on their presence in a number of biologically active compounds, as well as on their application as intermediates for functional structures in synthetic organic chemistry. In addition, 2-oxazolines are excellent protecting groups for carboxylic acids due to their resistance againts bases, lewis acid and reducing agents. They have also found extensive use in polymer chemistry due to their ring opening polymerization capabilities which allows preparing various macromolecular architectures with desired hydrophilicities. Hydrolysis of their polymers offers an easy pathway to prepare linear polyethyleneimines which are not attainable by other means. Optically active oxazolines and bisoxazolines, on the other hand are useful electron donating ligands forming metal complexes. These complexes are efficient catalyses in asymmetric synthesis.

Due to the importance of 2-oxazolines, considerable efforts have been devoted to their synthesis. Various procedures have been developed for their synthesis from carboxylic acids, esters, nitriles and N-(2-hydroxyethyl) amides. Among those the procedures based on N-(2-hydroxyethyl) amides procedures are mostly prefered due to their easy access from relatively cheap sources. Most of procedures involves tedious work-up processes, multistep reactions and using special reagents.

In this work, we have developed a facile synthesis protocol providing high yields and high purities. The present method is based on thermal decomposition of boron esters of N-(2-hydroxyethyl) amides in 220-260 ^{o}C temperature range. A series of 2-oxazolines possessing alkanes and aromatic groups was prepared by this procedure and their structures were assigned by comparing with NMR and FT-IR spectra of the authentic samples. In order to improve purities of the products and the practical yields, the reaction conditions and effects of some ingredients have been investigated. The experiments revealed that, oxazolines are very susceptible to acid proton and give polymeric products while decomposing their precurser at elevated temperatures. To avoid the side reactions including polymerization and other thermal decompositions, the use of acid scavenger such as CaO and pyridine was determined to be essential to attain high yields. The procedure was demonstrated to give satisfactory yields with N-(2-hydroxyethyl) amides derived from aliphatic and aromatic carboxylic acids. The method however fails with difuctional N-(2-hydroxyethyl) amides. The yields of the bisoxazolines expected were extremely low ($\leq$ 20 %) in that case. This must be due to not only their less volatility, but also due to the side reactions prevailing in the pyrrolysis conditions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oksazoline halka sistemi ilk olarak 1884'de Andreash tarafından sentezlenmiştir. Fakat Andreash oksazolin halka yapısını tam olarak aydınlatamamıştır. 5 yıl sonra 1889'da Gabriel ilk olarak oksazolin halka sistemini tanımlamış ve bunun üzerinde çalışmaya başlamıştır [1].

Oksazolinlerin temel kimyasal özelliklerinin bulunmasına kadar olan araştırmaların çoğu polimerik oksazolinler üzerine odaklanmıştır ve 100 yılı aşkın bir süredir oksazolin üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksazolinler, keşfinin ilk yıllarında başlayarak lewis asitleri, uygun asidik ve bazik şartlar, indirgeyici ajanlara dayanıklı oldukları için, karboksilik asitlerin korunmasında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte 2-ariloksazolinlerin nükleofilik veya elektrofilik reaktif olarak kullanıldığı yeni bir aromatik sübstitüsyon reaksiyonları bulunmuş, böylelikle diğer yollarla elde edilemeyen poli-sübstitüe benzen ve bifeniller elde edilmiştir [2]. 2-Oksazolin bileşiklerinin heteroaromatik sistemlerde orto-metalasyon, nükleofilik sübstitüsyon, aromatik halkaya katılma reaksiyonlarında yönlendirici (directing agent) olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Alifatik oksazolinlerin ise metalasyon, perisiklik reaksiyonlar ve konjugatif katılma reaksiyonlarında katalizör görevini gördüğü bilinmektedir [3].

2-Oksazolin bileşiklerinin bazı türlerinin biyolojik aktifliğe sahip olduğu ve amino türevlerinin anestezide etkin olarak kullanıldığı bilinmektedir [4-6]. Ayrıca farklı substitüent taşıyan oksazolinlerin emülsifiye edici olarak ve dispersiyon ajanı olarak kullanıldığı da belirtilmektedir. Organik kimyada ise asimetrik sentezlerde oksazolin ve bis-oksazolin ligandlarının metal komplekslerinin kiral katalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir [7, 8].

Oksazolin kimyasında son 20 yıldaki önemli bir gelişme olarak, oksazolinlerin asimetrik katalitik proseslerde (siklopropanlamalar, aldol ve aldol benzeri reaksiyonlar, allilik sübstitüsyonlar, Diels-Alder reaksiyonları, halojenasyon reaksiyonları, Michael reaksiyonları, radikal reaksiyonlar, v.b.) ve bazı özel C-C

kenetlenme reaksiyonlarında ligand olarak kullanılmaları gösterilebilir [7, 9]. Bu katalizör özelliğinin uygulamarındaki etkiliyici sonuçlar, oksazolin üzerine çalışmaların giderek artmasına sebep olmaktadır.

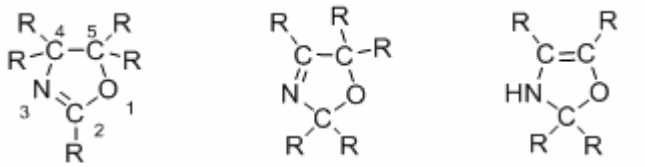
Oksazolin bileşiklerinin senteziyle ilgili olarak literatürde birçok yöntem bulunmaktadır. Oksazolin türevlerinin sentezlenmesindeki bu prosedürlerin bazılarında; kuvvetli asidik şartlar, çok uzun reaksiyon süreleri, düşük ürün verimi, kompleks bilesiklerin ve toksit solventlerin kullanımı gibi önemli olumsuz şartlar bulunmaktadır. Kimyadaki kullanımları, reaksiyonları ve özellikleri sebebiyle önemli bir konumda bulunan oksazolinlerin halkasının oluşumunda uygun ve pratik geliştirmeler gerçekleştirmek önemli bir başarı olarak görülebilir.

Bu çalışmada 2-oksazolin bileşiklerinin literatürde bulunmayan uygun bor esterlerinin hidrolizi esasına dayanan bir yöntemle sentezlenmesi amaçlanmaktadır. Sentezlenecek olan 2-oksazolinlerde türevleşmesini sağlayan 2 pozisyonunda farklı gruplar ve bu grupların verime etkisinin ne olduğunu öğrenmek için farklı alifatik, aromatik grupları içeren 2-oksazolinlerin eldesi amaçlanmaktadır.

2. TEORİK KISIM

2.1 Oksazolinler

Oksazolinler bir çift bağa sahip 5 üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Çift bağın pozisyonuna göre 2-oksazolinler, 3-oksazolinler ve 4-oksazolinler olarak adlandırılmaktadır. Bu üç oksazolin türevinden 2-oksazolinler en yaygın olanıdır. 3- ve 4-oksazolinlere daha çok laboratuar araştırmalarında kullanılmaktadır [10].



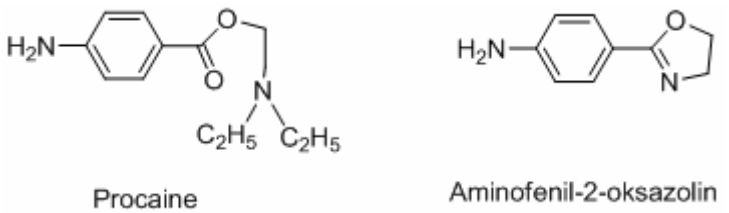
2-Oksazolin 3-Oksazolin 4-Oksazolin **(2.1)**

Oksazoline halka sistemi ilk olarak 1884'de Andreash tarafından sentezlenmiştir. Fakat Andreash oksazolin halka yapısını tam olarak aydınlatamamıştır. 1889'da Gabriel ilk olarak oksazolin halka sistemini tanımlamış ve bunun üzerinde çalışmaya başlamıştır [1]. 100 yılı aşkın bir süredir oksazolin üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

2-Oksazolin bileşiklerinin antimikrobiyal özeliklerinin yanı sıra sinir sistemi düzenleyicileri ve de sakinleştirici olması gibi biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve anestezide de kullanıldığı bilinmektedir [5, 6, 10, 11]. Ayrıca farklı substitüent taşıyan oksazolinlerin emülsifiye edici olarak ve dispersiyon ajanı olarak kullanıldığı da belirtilmektedir. Organik kimyada ise asimetrik sentezlerde son yıllara kadar kullanılan P dönor atomunun üzerinden yapılan ligandların popüleritesini, ligandlarda çok kullanılmamış N dönor atomuna sahip oksazolin ligand türevlerinin keşfedilmesiyle, oksazolin ve bis-oksazolin ligandlarının metal komplekslerinin sentezi ve kiral katalizör olarak kullanılması araştırılan önemli konulardan biri olarak yerini almıştır [7, 8, 12, 13].

Oksazolinler lewis asitlere, uygun asidik ve bazik şartlara, indirgeyici ajanlara dayanıklı oldukları için, 100 yılı aşkın bir süredir karboksilik asitlerin korunmasında kullanılılmaktadır [14]. Polimerik oksazolinler, koruyucu yüzey kaplamaları, korozyon inhibitörleri, tekstil kimyasalları ve yüzey aktif maddeleri gibi birçok endüstriyel uygulamada kullanılmıştır [10].

Amino türevli oksazolinler anestezide kullanılmaktadır. Procaine lokal anestezide, daha çok dişçilikte, kullanılmaktadır. p-aminofenil-2-oksazolin procaine benzeri yapısıyla procaine kadar anestezik etkiye sahiptir ve toksidite değeri daha düşüktür [5].



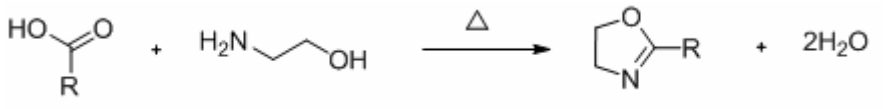
(2.2)

Biyolojik aktiviteye sahip türlenin bulunması [15], organik kimyada asimetrik sentezlerde kullanılması [8], birçok reaktifin sentezinde araürün olarak kullanılması [2] oksazolin bileşiği üzerindeki çalışmaların önemini artırmaktadır.

2.1.1 Oksazolinlerin elde ediliş yöntemleri

2.1.1.1 Karboksilik asitlerden eldesi

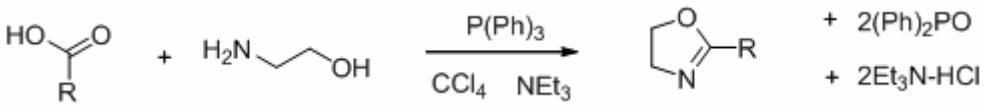
Karboksilik asitlerden oksazolin sentezi üzerine litaratürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar içinde ilk çalışmalardan biri; karboksilik asit ve β-aminoalkollerin yüksek ısıda basit siklodehidrasyonun sonucu 2-oksazolinleri verir [14].



(2.3)

Bu yöntem kolay buharlaşan aminoalkollerede zor yürüyor fakat yüksek molekül ağırlığı oksazolinlerin sentezini kolaylaştırıyor [16].

Bir diğer prosedürde ise Vorbruggen, Appel reaksiyonu şartlarını modifiye ederek oksazolinler oda sıcaklığında % 50–75 verimlerle sentezlemeyi başarmıştır [17].

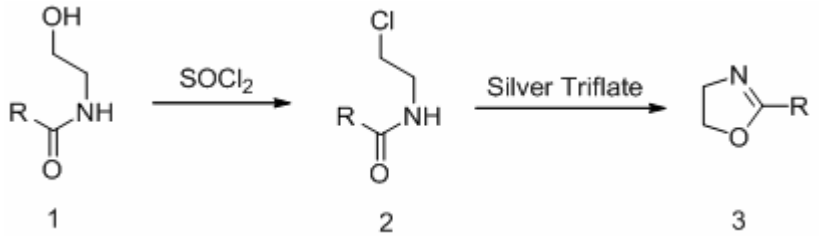


(2.4)

2.1.1.2 Hidroksiamidlerden eldesi

Hidroksiamidlerden oksazolin eldesi için Deoxo-Fluor reagent [18], dietilaminosülfür triflorid (DAST) [19], 2-chloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazine [20], PPh3\ dietil azodikarboksilat (DEAD) [21], PPh3\ 2,3-dikloro-5,6-disiyanobenzokinon (DDQ) [22] gibi farklı reaktifler kullanılarak, 2-oksazolinlerin sentezi yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlardan en uygunu uygulanabilirliği ve kullanılan maddelere kolay ulaşım sebebiyle tiyonilklorürle olan reaksiyondur. Bu reaksiyon literatürde oksazolin sentezi için en çok kullanılan yöntemdir.

Hidroksi amid(1) formu tiyonil klorürür fazlasını kullanarak reaksiyon sonucu cloroamid formu(2)'nu oluşturur ve bu form gümüş triflorometansülfonat (Silver Triflate) yardımıyla oksazolin bileşiğini oluşturur [23].

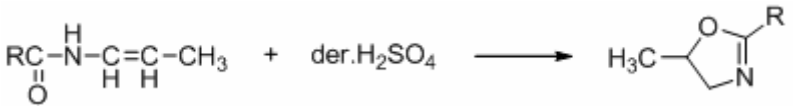


(2.5)

2.1.1.3 Enamidlerden eldesi

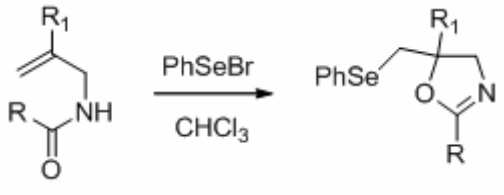
Enamidlerden oksazolin sentezindeki çalışmalar ilk olarak doğrudan konsantre sülfürik asit kullanılmasıyla başlamıştır. Daha sonra birçok reaktif kullanımı gerçekleştirilerek 2-oksazolinlerin sentezi başarılmıştır.

N-(Allil)amidler, 25 ^{0}C'den düşük sıcaklıklarda derişik H_2SO_4 ile reaksiyona sokularak 2-sübstitüe-5-metil-2-oksazolinler elde edilir [24].



(2.6)

Engman 1991'de fenilselenenil bromür ile aril ve alkil enamidlerden sübstitüe oksazolinleri sentezini % 32–100 verimle gerçekleştirmiştir [25].

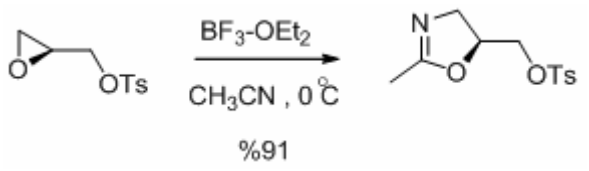


(2.7)

2.1.1.4 Epoksit\Aziridin halka açılımıyla eldesi

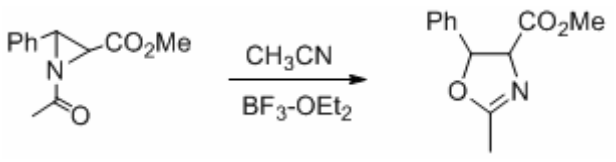
Oksazolinlerin eldesinde halka açılımı üzerinden yürüyen reaksiyonlar üzerindeki çalışmalar 1960'lardan başlayarak 1970'lerden itibaren ise hızlanarak devam etmektedir.

Epoksit halkasının açılımına dayanan örnek bir reaksiyonda glisidil tosilat, asit katalizli halka açılımıyla nitrilyum iyonu üzerinden optikçe aktif oksazolin türevini oluşturur [14].



(2.8)

Aziridinlerin halka açılımıyla 2-oksazolin türevlerinin sentezlenmesi ilk olarak Heime tarafından gerçekleştirilmiştir. Heime, N-(açil)aziridinleri asit kataliziyle oksazolinlere dönüşürmeyi başarmıştır [26].

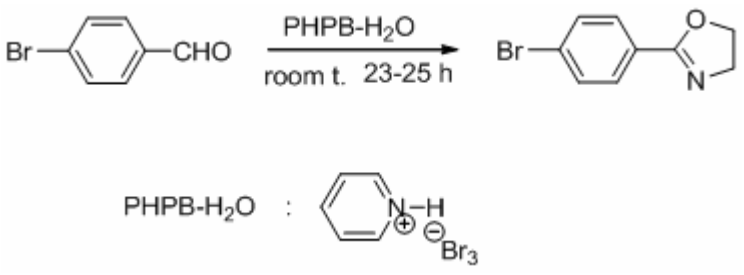


(2.9)

2.1.1.5 Aldehitlerden eldesi

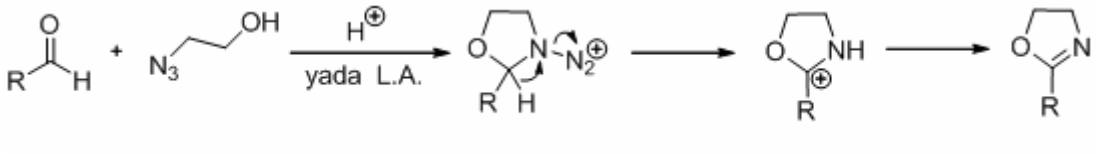
Aldehitlerden oksazolin türevlerinin sentezi, üzerindeki çalışmalar devam etmesine rağmen oksazolin bileşiğinin keşfinden diğer birçok yönetme göre daha uzun bir süre sonra başarılmıştır.

Sayama 2006'da aldehitlerden oksazolin sentezini, organik solvent kullanmadan oda sıcaklığında 2-aminoetanollerle gerçekleştirmeyi başarmıştır. Sayama bu reaksiyonda sudaki piridinyum hidrobromid perbromit (PHPB) katalizörlüğünden yararlanarak alifatik ve aromatik oksazolin türevlerini sentezlemiştir [27].



(2.10)

Aube 2007'de aldehitlerin β-hidroksietil azid ile lewis asidi katalizörlüğünde reaksiyonları sonucu 2-oksazolinlerin sentezini başarıyla gerçekleştirmiştir [28].

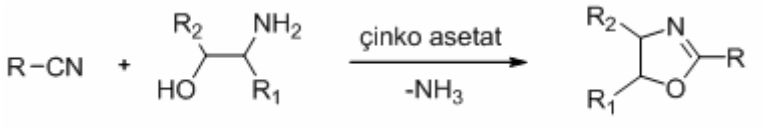


(2.11)

2.1.1.6 Nitrillerden eldesi

Nitriller 2-aminoalkollerle basit bir siklizasyon sonucu amonyak çıkışı olarak oksazolin türevlerini oluşturur. Sentezin kolaylığından dolayı nitrillerden oksazolin türevlerinin sentezi ideal metodlardan biri olarak görülebilir.

U. Schubert grubu 2009'da solvent kullanmaksızın çinko asetat katalizörlüğünde oksazolinleri GC-MS'te takip ederek sentezlemiştir [29].



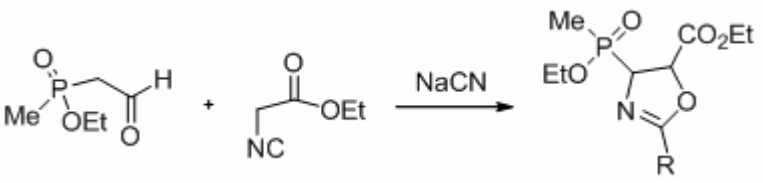
(2.12)

Aynı şekilde 2-oksazolinlerin, nitriller ve 2-aminoalkollerin reaksiyonu sonucu sentezi Baltrok tarafından 2008'de % 63–90 verimlerle TPA (tungstofosforic asit) katalizörlüğünde yapılmıştır [30].

2.1.1.7 Schöllkopf metodu ile eldesi

Aldehitlerin isociyanidlerle reaksiyonu baz veya asit katalizliğinde oksazolinleri verir. Bu yöntemi Urlich Schöllkopf 1970'de keşfetmiştir. Schöllkopf o yıllarda aminoasitlerin sentezi üzerinde çalışmaktadır. Asıl amacı amino asitleri sentezlemek olsada, 2-oksazolinlerin eldesi içinde yeni bir yöntem gerçekleştirmiştir [31].

Bu yöntemi kullanarak Zeiss 1991'de fosfinat aldehit formu ile etil-isosiyanoasetatın sodyum siyanür bazlığında reaksiyonu gerçekleştirerek oksazolin türevlerinin sentezi başarmıştır [32].



(2.13)

Zeiss bu oksazolin formu üzerinden oksazolin halkasını açarak fosfinotirisin amino asitini sentezlemiştir.

2.1.1.8 Diğer metodlar

Oksazolinler bahsedilen genel metodlar dışında bazı reaksiyonlar ve reaktiflerlede sentezlenebilir.

Elektrosiklik reaksiyonlarla oksazolin sentezi gerçekleştirilebilir. Açil substartlarıyla azomethin yilidin reaksiyonu üzerinden [3+2] siklokatılma ile oksazolinler regioseçici olarak elde edilebilir [14, 33].

Nitriller üzerinden oksazolin sentezine benzer şekilde imino esterlerden 2-aminoalkollerle 2-oksazolin türevleri elde edilebilir [34]. Benzer şekilde aminoalkollerle dimetilformamid dimetilasetalin reaksiyonu sonucu oksazolinlerin sentezi gerçekleştirilebilir [35].



(2.14)

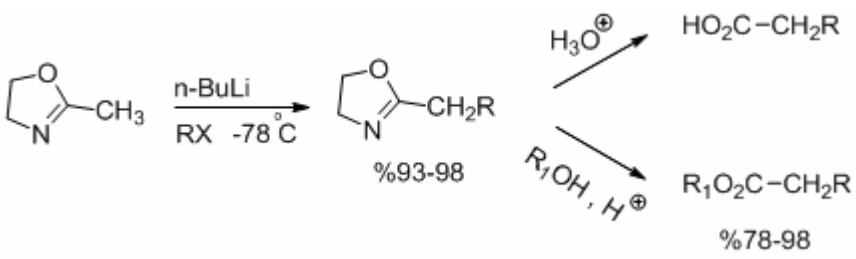
Alkil ve arilmagnezyum halojenürlerin, doymamış oksazolinler ile reaksiyonu, 4-sübstitüe-5-keto-2-oksazolinleri verir. Örneğin; 2-fenil-4-benziliden-5-keto-2-oksazolin ve n-alkil magnezyum halojenürler, 2-fenil-4-(α-fenil)alkil-5-keto-2-oksazolin verir [36].

2.1.2 Oksazolinlerin transformasyonları

Oksazolinler organik kimyada önemli araürünlerden birisidir. Oksazolin türevlerinden birçok organik bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir. Oksazolinler bazı reaktiflerle reaksiyona girerek halka açılımına uğrayarak organik bileşiklere (Alifatik veya aromatik Karboksilik asit veya esterler, Siklik karboksilik asitler, Butirolaktonlar, Optikçe aktif alkoller, Amino asitler, Aldehitler, Ketonlar, Olefinler) dönüşür.

2.1.2.1 Karboksilik asit veya esterlerin eldesi

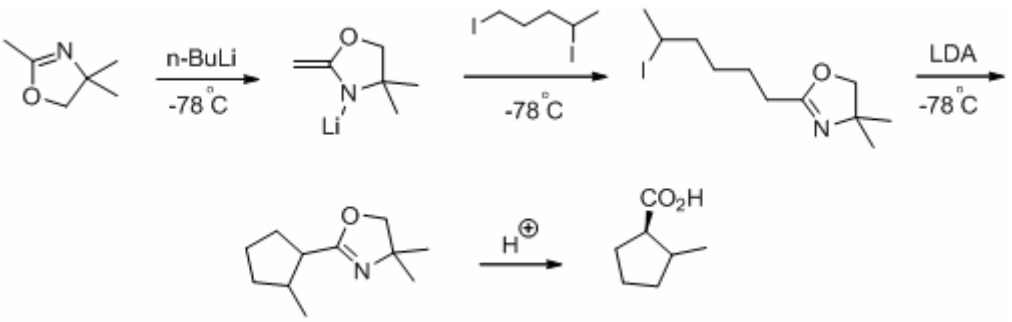
2-metil-oksazolin Lityum bazları (butil, fenil vb.) ve alkilhalojenürle muamelesi ile alkillenir ve asidik ortamda karboksilik asit ve esterlere dönüştürülebilir [2]. Bu dönüşüm sayesinde oksazolinler karboksilik asitlerin korunmasında kullanılmatadır.



(2.15)

2.1.2.2 Siklik karboksilik asitlerin eldesi

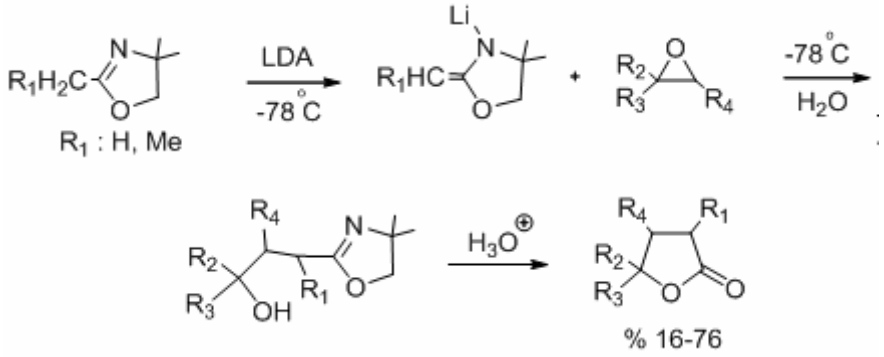
Cis-2-metilsiklopentan karboksilik asit, lityo-oksazolinin 1,4-iyodopentanla muamelesiyle elde edilebilir. Ara ürün olarak oluşan 2-metil siklopentan-2-oksazolinin hidrolizi ile %70 verimle Cis-2-metilsiklopentan karboksilik asit formu oluşur [2].



(2.16)

2.1.2.3 Butirolaktonların eldesi

Lityum-oksazolin bileşiklerinin epoksitlerle reaksiyonunda epoksit halka açılımına uğrayarak 2-oksazolin türevi bileşikler oluşur ve bu bileşik asidik ortamda butirolaktonlara dönüşür. Üzerindeki sübstütientlere göre % 46-76 verimle bütirolaktonlar elde edilebilir [37].

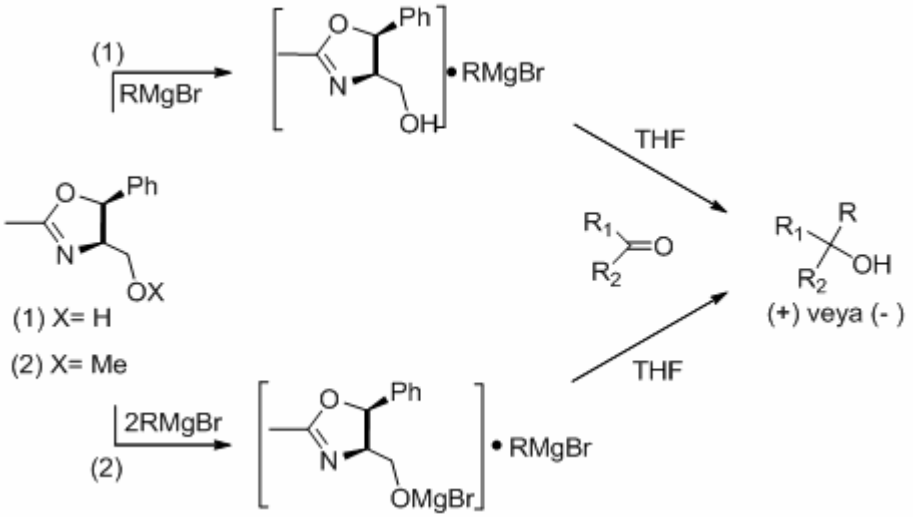


(2.17)

Meyers ariloksazolinlerden yola çıkarak lignan lakton türevlerini sentezlemiştir [38]. Lignanlar birçok bitkide bulunan kimyasallardan biridir ve östrojenik etkisinin yanında antioksidant aktivitesine sahiptir.

2.1.2.4 Optikçe aktif alkollerin eldesi

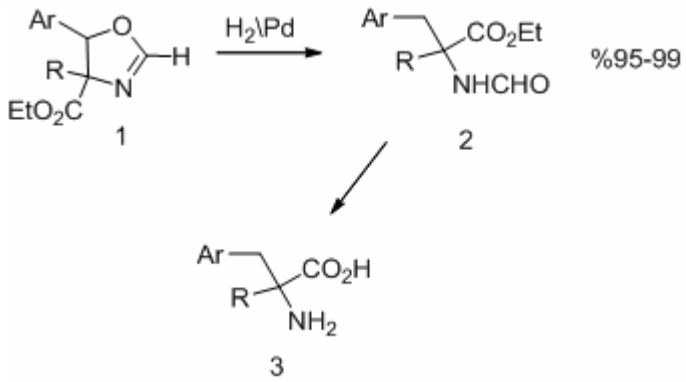
4-Metoksi-2-metil-oksazolin(1) grignard reaktifiyle reaksiyona girdiğinde (1a) formunu oluşturur. Bu form ise ketonlarla reaksiyona girerek optikçe aktif oksazolinleri oluşturur. Sonuç ürünü alkol % 80-90 verimle düşük enantioseçicilikle meydana gelir. Diğer bir taraftan metiloksazolinol grignard reaktifiyle muamele edildiğinde (2a) formunu oluşturur daha sonra bu form aynı şekilde karboksil grubuyla reaksiyona girerek % 80-95 verimlerle alkol oluşur [39].



(2.18)

2.1.2.5 Aminoasitlerin eldesi

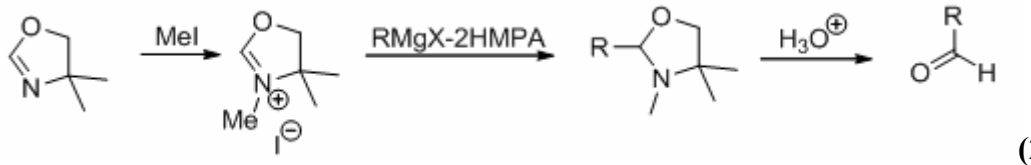
Schöllkopf ilk olarak oksazolinleri α-aminoasitleri sentezlemek için kullandı. Urlich Schöllkopf 2-oksazolinlerin palladyum katalizörlüğünde hidrojenasyonu gerçekleştirerek yüksek verimle elde edilen N-formil arabileşiği(2) üzerinden α-amino asitlerin(3) sentezini başarmıştır [40].



(2.19)

2.1.2.6 Aldehitlerin eldesi

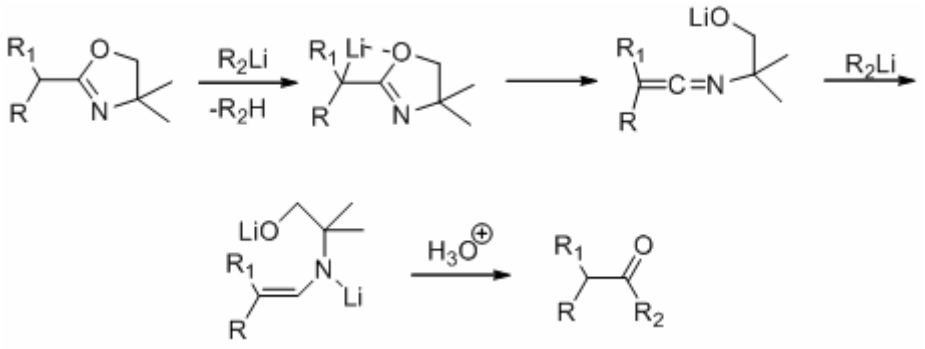
Oksazolinler, 3,4,4-trimetiloksazolinyum iyodat formu üzerinden grignard reaktiflerinin heksametilfosforik triamit (HMPA) kompleksi ile reaksiyonu sonucu bir geçiş ürünü verir ve bu geçiş ürünü hidroliz edilerek aldehit formu elde edilir [41].



(2.20)

2.1.2.7 Keton eldesi

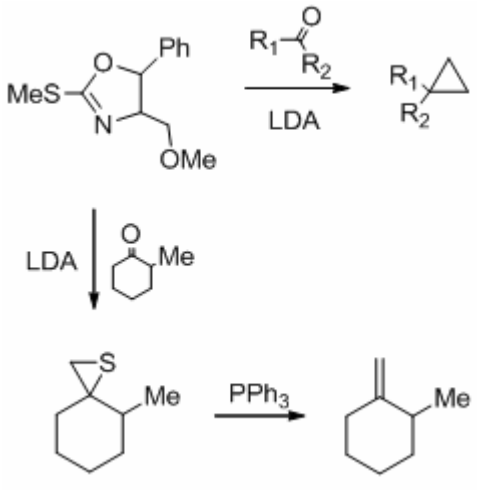
Oksazolinlerden keton eldesinde öncelikle oksazolin tersiyer lityum bileşiğine dönüştürülür. Bu tersiyer lityum bileşiği kararsız olduğundan hemen keteniminlere dönüşür, keteniminler ise organolityum bileşikleriyle alkenamin türevi ara ürünü oluşturur. Bu ara ürün hidrolize edilerek ketonlar elde edilir [42].



(2.21)

2.1.2.8 Tiiran (etilen sülfid) ve olefinlerin eldesi

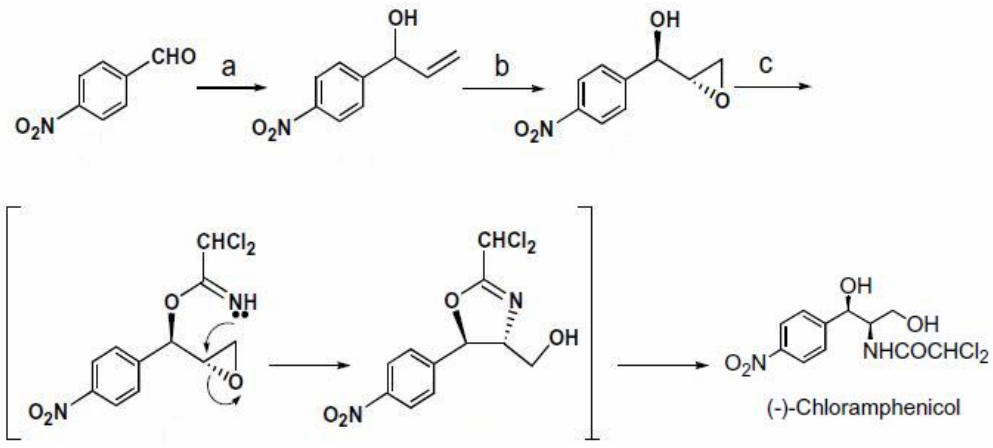
2-(metiltiyo)-oksazolinler lityumdiisopropilamid ile tek aşamalı olarak tiiranları oluşturur. Bu reaksiyonun gerçekleşip tiiranların oluşmasında sıcaklık -20 °C'yi geçmesi halinde reaksiyon olmamaktadır. Oluşturulan tiiranlar trifenilfosfin ile desülfirize edilerek olefinlere dönüştürülür [43].



(2.22)

2.1.2.9 Kloramfenikol sentezi

Kloromfenikol antibiyotikler arasında önemli bir familyayı oluşturur. Tifo, dizanteri, gözdeki bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Epoksit halka açılımına benzer şekilde uygun oksazolin bileşiği halka açılımına uğrar ve kloramfenikol formu oluşur [44].



(2.23)

2.1.3 Oksazolin-metal kompleksleri

Son zamanlarda daha önce P-donör ligandlarının kullanıldığı birkaç katalitik reaksiyonda (örneğin; allilik sübstitüsyonlar, Heck reaksiyonları, hidrosillemeler, siklopropanlamalar ve Diels-Alder katılmaları) yeni N-donör ligandlarının aktivitesi araştırılmaya başlanmıştır. Kiral N-donör ligandları katalitik reaksiyonların asimetrik çevriminde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bunun için oksazolinler ve benzer

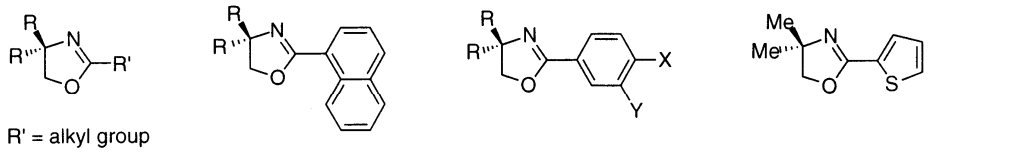
molekülleri kiral azot ligandları olarak yüksek enantiyo seçiciliklerinden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır [12].

Oksazolin ligandları genel olarak metal merkezde bulunan azot donör atomuyla koordine olurlar. Buna rağmen aminooksikarben ligandının deprotonasyonu sonucu oluşan birkaç oksazolin vardır ve bu bunlarda bağ iminik karbon atomundan olur. Komplekslerin hiçbirinde oksazolinin oksijen atomu donör atom olarak davranmaz. Oksazolin ligandlarının koordinasyonu IR spektrumunun 1600 cm^{-1} bölgesinden belirlenir. Koordinasyon olduğu takdirde ν(C=N) genellikle düşük frekanslara kayar (~30 cm^{-1}). Koordinasyonun tam olarak aydınlatılması ise X-ray yapı analizi ile olur.

Oksazolin grubu birkaç koordinasyon türü gösterir: tekdişli, çift dişli, çok dişli, köprü[12].

2.1.3.1 Tek dişli oksazolin ligandları

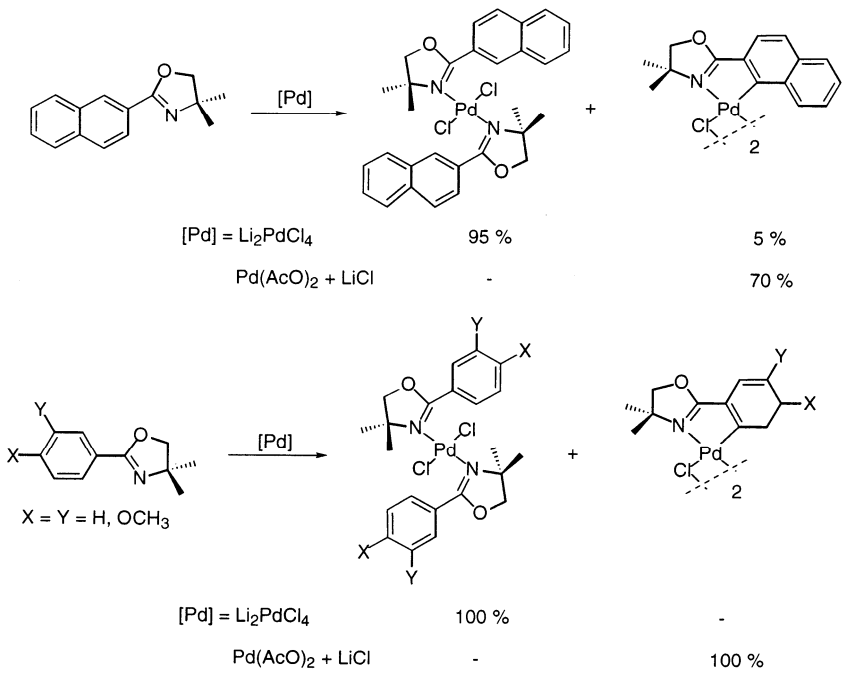
Oksazolin ligandlarının koordinasyon komplekslerini içeren tek dişli ligandlar (2.24)'de gösterilmektedir. Bu tip ligandlarda metal atomu sadece oksazolin grubunun azot atomuyla koordine olur.



(2.24)

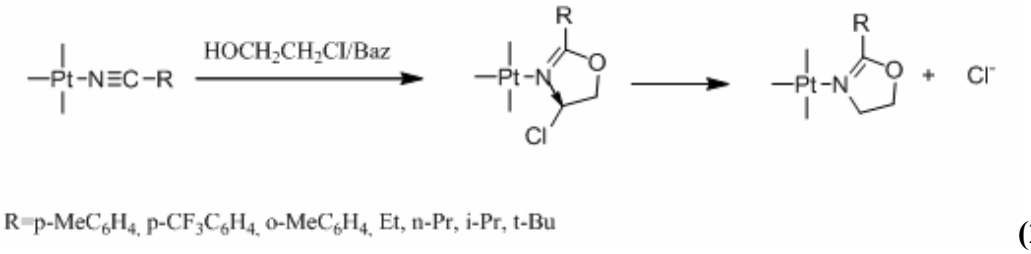
Tek dişli oksazolin ligandlarının metal tuzlarıyla reaksiyonu sonucunda karşılık gelen koordinasyon bileşiği hazırlanır. Hegzakoordine $[TiX_4(1)_2]$ bileşikleri, TiX_4 (X=Br, Cl) ile 1'in reaksiyonu sonucunda hazırlanır.

Fenil ve naftil oksazolinlerin palladyumlu kompleksleşme reaksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar, 2 ve 3 numaralı ligandların Li_2PdCl_4 ile reaksiyonları sonucunda halkalı kompleks yerine $[PdCl_2(N)_2]$ formunda koordinasyon komplekslerini verdiğini göstermiştir. Reaksiyonlardaki Li_2PdCl_4 yerine $Pd(AcO)_2$ kullanıldığında ise halkalı metal kompleksleri yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 2.1) [12].



Şekil 2.1 : Naftil ve fenil oksazolinlerin koordinasyon kompleksleri

Aynı metali taşıyan oksazolin halkaları organonitril ligandlarından hazırlanabilmektedir. Nötral veya katyonik nitril komplekslerinin cis- ve trans-$[PtCl_2(NCR)_2]$ (R=alkil, aril) ve trans-$[Pt(R')(NCR)(PPh_3)_2]BF_4$ (R′=H, CH_3, CF_3; R=alkil, aril) 2-kloroetoksit gibi organik nükleofillerle reaksiyonlarından imido ester (2-(R)-oksazolin) türevleri elde edilir (2.25). Reaksiyonda kullanılan 2-kloroetoksit, 2-kloroetanolün bir baz ile deprotonasyonundan ya da oksiran halkasının Cl^- iyonu ile açılmasından elde edilebilir.



R=p-MeC_6H_4, p-$CF_3C_6H_4$, o-MeC_6H_4, Et, n-Pr, i-Pr, t-Bu **(2.25)**

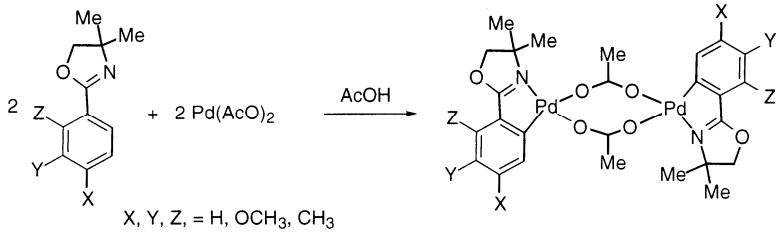
2.1.3.2 Çift dişli mono oksazolin ligandları

N, C-Donör Atomları

Aromatik halkada farklı sübstitüentler içeren aril oksazolin ve 1, 2, 3 numaralı alkil oksazolin ligandları (2.24) asetik asit içerisinde palladyum asetat ile reaksiyona

sokulduklarında siklopalladyum komplekslerini oluştururlar. Ariloksazolinlerin siklopalladyum komplekslerini elde etmenin diğer bir yolu da aromatik halojenürlerin palladyum(0) komplekslerine oksidatif katılmasıdır.

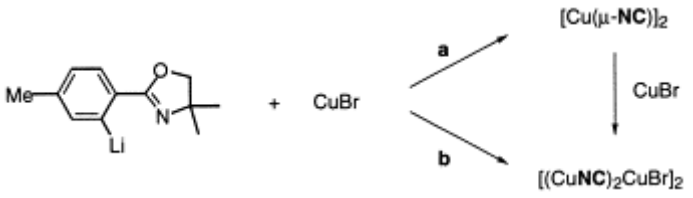
Farklı sübstitüent içeren aromatik oksazolinlerin reaksiyonu daima dimerik türlerin oluşumuna yol açar (2.26) ve regioizomer oluşumu mümkün olduğu zaman en az engelli karbon atomunun palladyumlanması tercih edilir.



(2.26)

Dimerik türler için *anti* ve *syn* izomerlerinin oluşması mümkündür. Çift dişli oksazolin ligandı içeren monomerik türleri oluşturmak için ise piridin, mono ve difosfinlerle reaksiyona girerler.

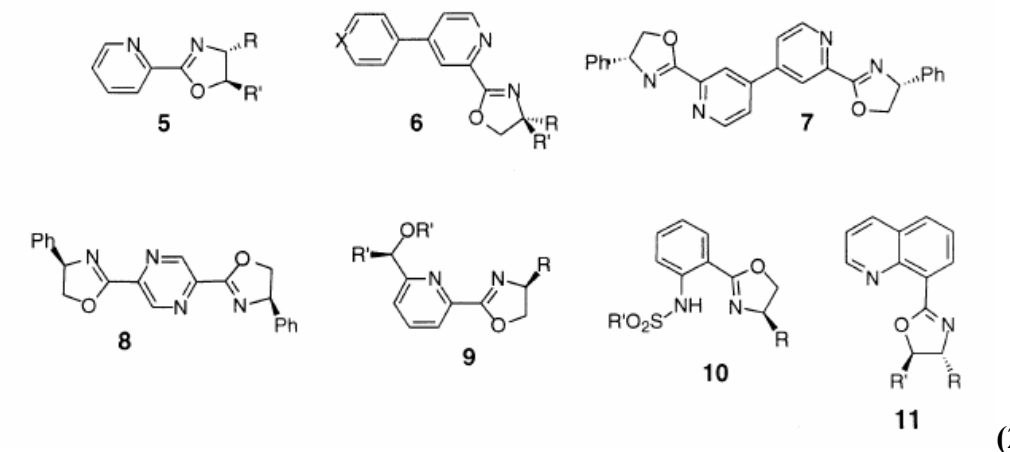
Organobakır bileşikleri organik sentezlerde çok kullanılmaktadır. Bakır katalizli organik sentezlerin mekanizmasını anlamak için genellikle komplekslerin yapısını bilmek gerekir. Saf organobakır bileşiklerinin genel bir sentez yöntemi CuBr ile bir organolityum bileşiğinin reaksiyonudur. Lityumlanmış ariloksazolinler THF içerisinde n-BuLi ile düşük sıcaklıklarda doğrudan hazırlanabilirler. Cu-C Bağına orto pozisyonunda sübstitüe oksazolin içeren arilbakır(I) kompleksleri, karşılık gelen arillityum türleri ile CuBr'ün reaksiyonundan sentezlenir. Eklenmeye bağlı olarak bu reaksiyon ya saf arilbakır(I) bileşiğini (CuBr'ün arillityum reaktifine yavaş eklenmesiyle – (2.27)'deki a yolu) ya da arilbakır(I) ve $[(CuNC)_2CuBr]_2$ karışımını (arillityumun CuBr süspansiyonuna eklenmesi – (2.27)'deki b yolu) oluşturur[12].



(2.27)

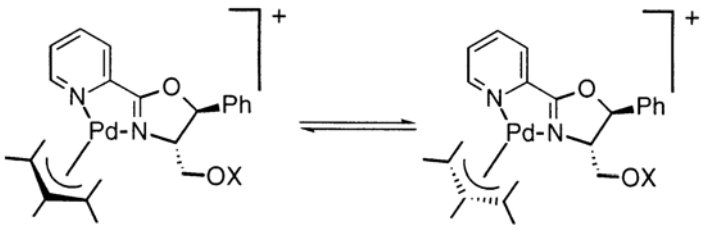
N, N'-Donör Atomları

Sübstitüe (2-piridin-2-il)-2-oksazolin (5) gibi NN' ligandları, enantiyomerik olarak saf kiral [RuClCp*(NN′)] kompleksleri hazırlamak için kiral yardımcı olarak kullanılırlar.



(2.28)

Muller ve ekibi tarafından, piridil- ve quinolinil- oksazolinlerin allilik palladyum kompleksleri (5 ve 11), $[Pd(\eta^3\text{-allil})(NN')]PF_6$] sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Oksazolin grubu üzerinde sübstitüentler olması durumunda ekso ve endo olmak üzere iki izomer oluştuğu görülmüştür. İzomerin endo olması merkez allilik karbonun, N atomu yakınlarındaki oksazolin sübstitüentinden uzakta olması anlamına gelmektedir (2.29).

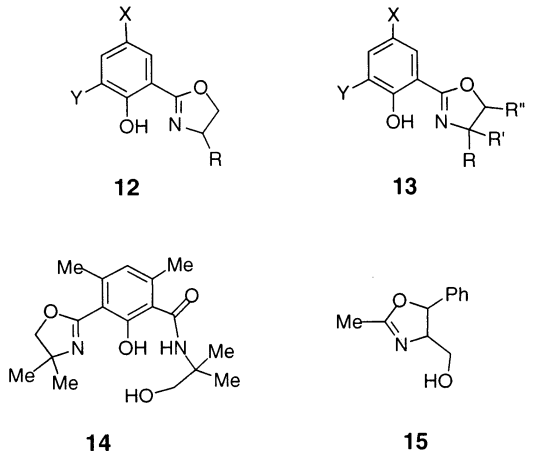


(2.29)

N, O- Donör Atomları

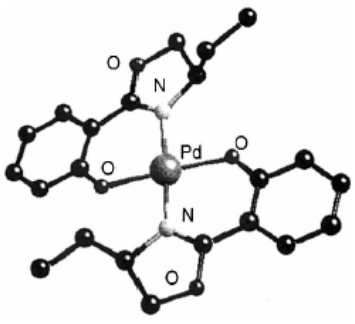
Bazı sübstitüe fenoloksazolin bileşikleri, (NOH, (2.30)) proton ayrılması sonrasında iyi birer çift dişli monooksazolin ligandı (NO) gibi davranırlar. Asetat, etilasetonat veya halojenürler gibi bazik anyonik ligandları içeren metalik tuzların fenoloksazolin

ile reaksiyonu sonucunda koordinasyon numarası dört, beş veya altı olan bileşikler meydana gelir.



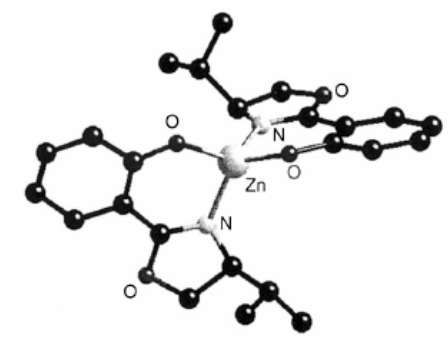
(2.30)

Her biri X, Y, R, R' ve R'' pozisyonlarında farklı alkil ve aril sübstitüentleri taşıyan 12 ve 13 numaralı NO ligandları Cu, Zn, Ni, Co, Fe, Pd, Mn (M) metalleriyle tetrakoordine $[M(NO)_2]$ kompleksler verirler. Diyamanyetik komplekslerin bazısı NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Bunlardan palladyum kompleksi $[Pd(12)_2]$ (X=Y=H, R=Et) sadece trans yapıda iken analoğu olan nikel kompleksi 2:1 oranında iki izomer gösterir. Yüzdesi büyük olan muhtemelen trans izomerdir. İki izomer arasındaki geçiş NMR'da değişik sıcaklık deneyleri ile gözlenememiştir. $[M(12)_2]$ Bileşikleri ile gerçekleştirilen X-ray yapı analizleri aynı donör atomlarının N, N ve O, O birbirine trans olduğunu gösterir. Böylece çeşitli metal komplekslerinin kristal yapılarında da gösterildiği gibi oksazolin ligandları üzerindeki sübstitüe gruplar moleküler düzlemin aynı tarafındadır. Bütün bu heterosiklik oksazolin kompleksleri yaklaşık olarak düzlemseldir. Fenil halkası ve 6-üyeli halka hemen hemen co-planar'dır. Şekil 2.2, 2.2 ve 2.4 $[M(12)_2]$ komplekslerinin kristal yapısını göstermektedir.



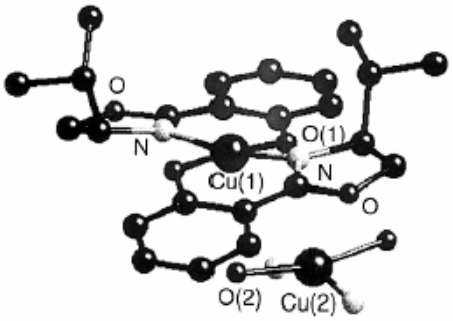
Şekil 2.2 : $[Pd(12)_2]$ Kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=H, R=Et)

Şekil 2.2' te görüldüğü gibi, palladyum komplekslerinde merkez iyon çevresindeki koordinasyon geometrisi aslında kare-düzlemdir, nikel kompleksi ise tetrahedral konfigürasyona benzeyen bozuk kare-düzlem geometri gösterir. $[Zn(12)_2]$'deki Zn atomu bozuk tetrahedral koordinasyon konfigürasyonu gösterir (Şekil 2.3). Heterosiklik halka ve benzen halkası arasındaki düzlemler çok az bükülmüştür.



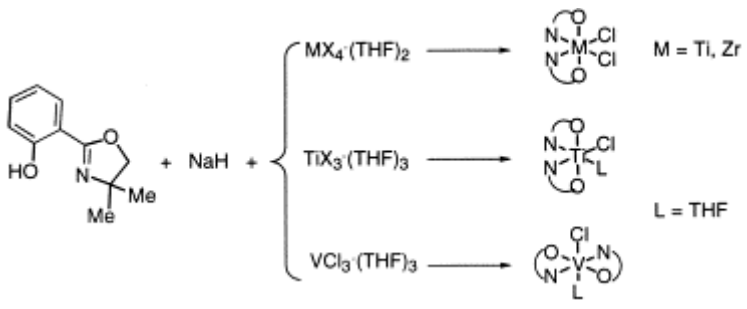
Şekil 2.3 : $[Zn(12)_2]$ Kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=H, R=i-Pr)

Şekil 2.4' da gösterilen kompleksin Cu atomu bozuk kare-piramit konfigürasyonuna sahiptir ve komşu moleküllerin fenolat ligandlarındaki Cu ve O atomları (Cu(2)-O(1)) arasındaki etkileşimden dolayı penta-koordine hale gelir. Böylece psödodimerik türler oluşur. $[M(12)_2]$ Kompleksleri için bükülme açısı 90,2º'den 95,2º'ye kadar değişir. $[M(12)_2]$ Kompleksleri arasında tetrahedral yapıdaki Zn kompleksi en büyük açıya sahiptir.



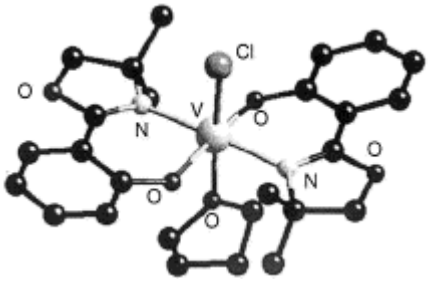
Şekil 2.4 : $[Cu(12)_2]$ (X=Y=H, R=i-Pr) Kompleksinin moleküler yapısı ve moleküldeki O(2) atomunun etkileşiminden kaynaklanan Cu(1) atomunun psödo-pentakoordinasyonu.

Fenoloksazolinin NaH ile deprotonasyonu sonucunda bir THF tuz çözeltisi oluşur ve bu metal klorürler ile reaksiyona girerek $[MCl_2(NO)_2]$ ve $[MCl(NO)_2(THF)]$ stokiyometrik komplekslerini verir(2.31).



(2.31)

Bu komplekslerin tümü X-ray yapı analizi ile tamamen karakterize edilmiştir. Titanyum ve zirkonyum kompleksleri cis yapısına sahiptir. Bu metal-destekli organometalik geçişler için oldukça önemlidir. 6 Üyeli şelat halkalar yarı-düzlemsel ve hemen hemen birbirine diktir. Dahası oksazolinato ligandı yaklaşık olarak düzlemseldir. Titanyum(III) kompleksi için, Ti-Cl bağı (Ti-Cl=2,424 Å) Ti(IV) bileşiğinden (Ti-Cl=2,319 Å) daha uzundur. Vanadyum(III) kompleksinde [VCl(13)$_2$(THF)] (Şekil 2.5) iki oksazolinato ligandı donör atomlarını trans-düzlem konfigürasyonu içinde kalacak şekilde bulunur. Koordinasyon bir Cl atomu ve bir THF molekülünün birbirine trans olmasıyla tamamlanır. Düzlemsel oksazolinato ligandlarının metil grupları yaklaşık olarak koordinasyon düzlemiyle simetrik olacak şekilde yer alır.

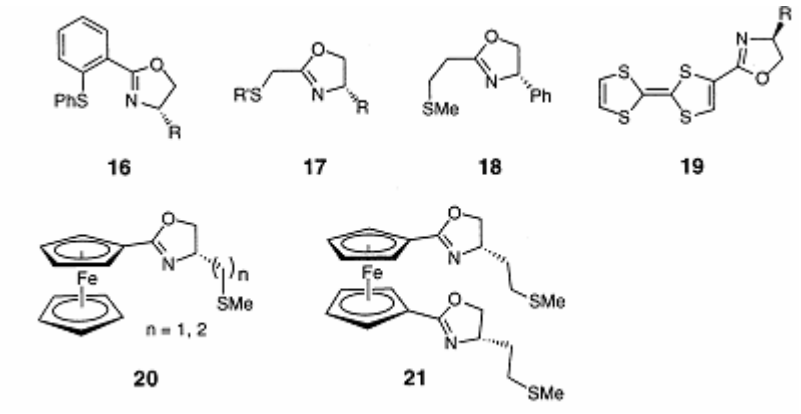


Şekil 2.5 : [VCl(**13**)$_2$(THF)] Kompleksinin moleküler yapısı (X=Y=R″=H,R=R′=Me)

N, S-Donör Atomları

Tiyoeter-oksazolin tipindeki karışık sülfür-azot ligandları (NS), 16-18, (2.32) hazırlanmış ve bunlar palladyum katalizli allilik sübstitüsyonda kiral yardımcı olarak kullanılmıştır. Sonuçlar aril sülfitlerin alkil sülfitlerden daha yüksek seviyelerde enantiyoseçicilik sağladığını göstermektedir. En iyi asimetrik indüksiyon özellikleri 6-üyeli şelat halkası (16, 18) oluşumunu zorlayan rijit ligandlarla gözlenmiştir. 16 Tipindeki ligandların en iyi örnekleri (sülfoksitlerde dahil) detaylı olarak incelenmiştir. Bu ligandlar aynı reaksiyonda denenmiş, dönüşümler çok iyi olmuş, bazı reaksiyonların sonunda da iyi derecede enantiyoseçicilik sağlanmıştır. Asimetrik

indüksiyonun sülfür atomuna bağlı sübstitüente büyük ölçüde bağlı olduğu bulunmuştur.

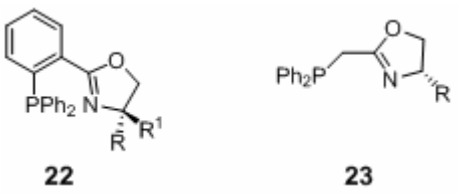


(2.32)

Kiral oksazolinler tetratiyofulvalen grubuna (19) bağlı olduğu zaman (bu yapı palladyum katalizli allilik sübstitüsyonda kullanılır) enantiyomerik fazlalık 16-18 ligandlarından daha düşüktür. Bu sülfür atomlarının π-akseptör karakterinin farklı olmasından kaynaklanabilir. 16-18 Ligandlarında π-akseptör karakteri daha fazladır ve bu durum sülfür atomuna trans nükleofilik saldırıya neden olur, böylece daha iyi enentiyoseçicilik sağlar. En iyi sonuçlar tiyoeter yapısının yer aldığı ferrosenil-oksazolinler (20, 21) ile elde edilmiştir. Bu durumda 6-üyeli bir metalosikliği kapsayan palladyum komplekslerinin daha yüksek kararlılık gösterdiği gözlenebilir. Katalitik reaksiyonun dönüşüm ve seçiciliği büyük şelat kolu (n=2) olan ligand 20 için daha yüksektir.

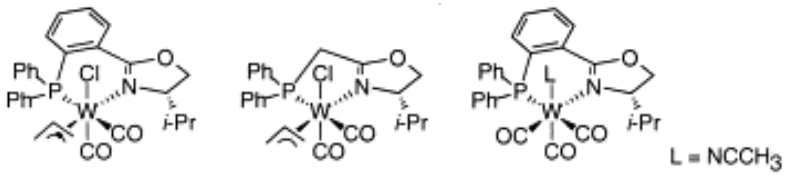
N, P-Donör Atomları

Fosfino-oksazolin ligandları (NP, (2.33)) birkaç katalitik reaksiyonda kullanılmak üzere Pfaltz, Williams ve Helmchen tarafından büyük ölçüde geliştirilmiştir. Koordinasyon bileşikleri, bu reaksiyonların ara ürünleri hakkında daha fazla bilgi edinmek ve seçicilik kontrolünü geliştirmek için çalışılmıştır.



(2.33)

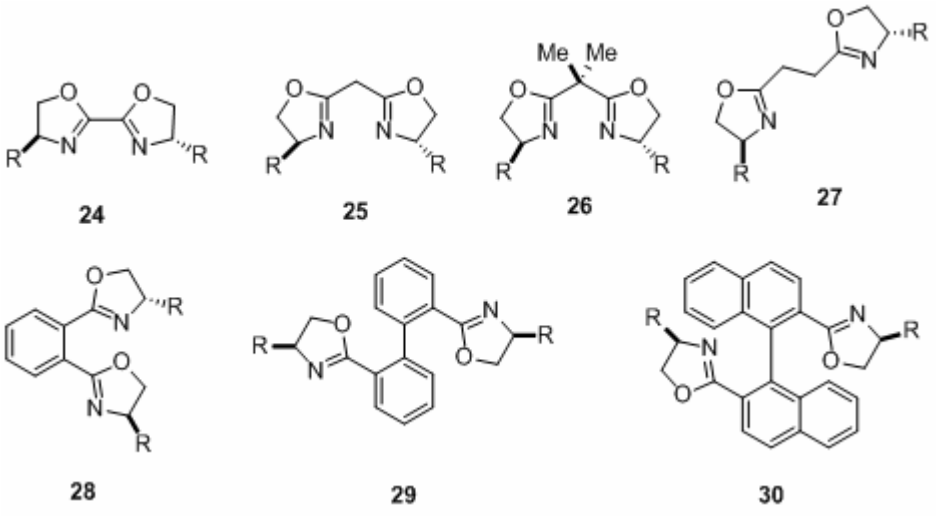
Pd-Katalizli enantiyosellektif allilik sübstitüsyon, asimetrik sentez için çok kullanılan bir metoddur. Ancak, simetrik olmayan allilik sistemlerde nükleofilik saldırıların regioseçiciliğinin kontrolü sağlanamamıştır. W(0) ve W(II) Fosfino-oksazolin kompleksleri bu durumu incelemek için hazırlanmıştır. Beş veya altı üyeli şelat halkaları oluşturmak için ligandlar (22 ve 23 R=i-Pr; R^1=H) kullanılmıştır. Beş üyeli halka içeren komplekslerin çözeltideki kararlılığı altı üyeli halkaya kıyasla düşüktür. Şekil 2,6'de komplekslerin kristal yapıları gösterilmektedir[12].



Şekil 2.6 : Beş ve altı-üyeli şelat halkalı Tungsten bileşikleri

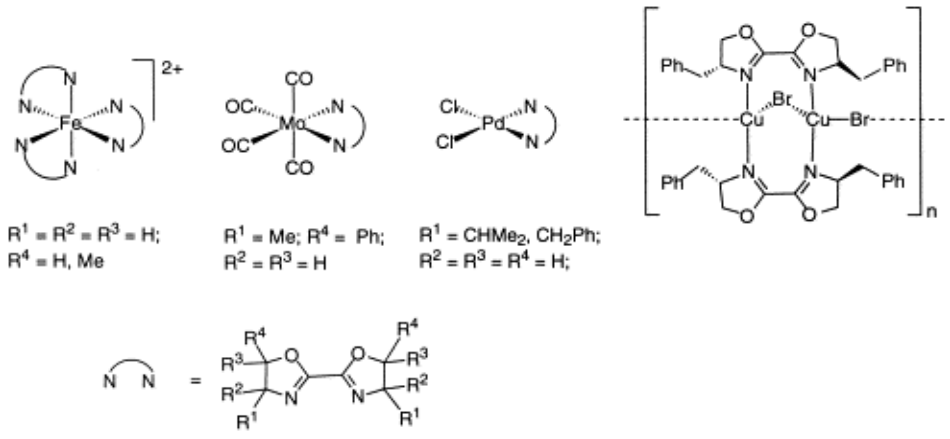
2.1.3.3 Çift dişli bis(oksazolin) ligandları

Son yirmi yılda C_2-simetrik kiral bis(oksazolin) ligandları (NN) asimetrik organik reaksiyonlarda yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu organik reaksiyonların seçiciliklerinin ve aktivitelerinin anlaşılması ve geliştirilebilmesi için katalitik başlatıcıların ve ara ürünlerin yapısı üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu yapı tayini araştırmalarında en çok kullanılan NN ligandları (2.34)'de verilmiştir. Bu bileşikler genellikle merkezindeki azot donör atomu aracılığıyla çift dişli türdeki beş ila dokuz üyeli halkaları oluştururlar. Fakat bunların bazısı köprü ligandları gibi davranır, bu durumda her azot atomu bir metal merkeze koordine olur. Böylece polimerik komplekslerin kararlılığı sağlanır.



(2.34)

24 Numaralı oksazolin ligandları okzalik asitten sentezlenir. Beş üyeli şelat halkalı ve değişik metal koordinasyon numarasına sahip monometalik kompleksler verirler(Şekil 2.7): $[Fe(24)_3](ClO_4)_2$ veya $[Mo(CO)_4(24)]$ gibi oktahedral yapıda kompleksler ya da dört koordinasyon numarasına sahip $[PdCl_2(24)]$ veya $[Cu(24)_2]PF_6$ gibi kompleksler oluştururlar. Bununla birlikte bu çeşit ligandlar değişik metalik merkezler arasında köprü yaparak inorganik polimerlerin $[CuBr(24)]_n$ ve $[Cu_2I_2(24)]_n$ oluşumunu sağlarlar.

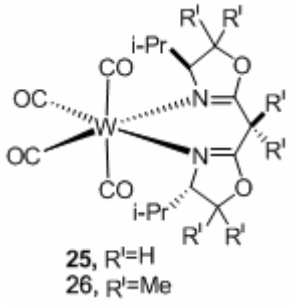


Şekil 2.7 : 24 Ligandının koordinasyon davranışı

25 ve 26 Ligandları 6-üyeli anyonik veya nötral şelat kompleksleri verirler. Oksazolin grubunun nötral veya iyonik olması metilen köprü grubunun Brønsted bazlığından dolayıdır. 25 Numaralı bis(oksazolinler) (CH_2 köprü grubunun deprotonasyonundan dolayı) anyonik veya nötral ligandlar gibi davranırken, 26

(sübstitüe CH_2 köprü grubu olmadığından, CR_2') sadece nötral ligand olarak koordine olur.

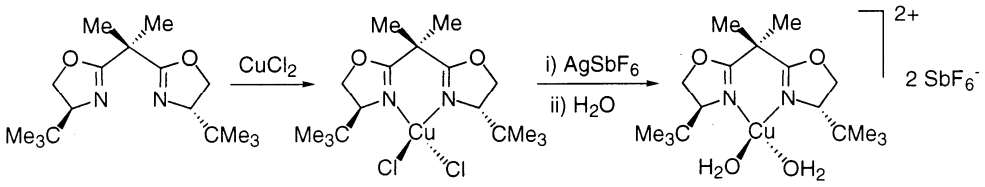
Ayrıca nötral 25 ve 26 ligandlarının Lewis bazlıkları da farklıdır. Woodward tarafından $[W(CO)_4(25)]$ ve $[W(CO)_4(26)]$ (25 ve 26, R=i-Pr, Şekil 2.8) tungsten kompleksleri ile yapı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar 26'nın, analoğu olan 25'den daha güçlü σ donör ligandı olduğunu kanıtlamaktadır. Bundan dolayı $[W(CO)_4(26)]$ (2.187, 2.192 Å) kompleksleri için W-N bağ uzunluğu $[W(CO)_4(25)]$ (2.261, 2.256 Å) komplekslerininkinden daha kısadır. Bunun yanı sıra, iki oksazolin parçası arasındaki CMe_2 köprü grubu aslında düz halka olan $[W(CO)_4(25)]$'dan zarf konformasyonuna sahip $[W(CO)_4(26)]$'a deformasyona neden olur.



Şekil 2.8 : $[W(CO)_4L]$ L=25, 26 Komplekslerinin yapısı

Evans ve grubu, komplekslerin kristal yapıları ve ara ürünlerin bilgisayarda yaratılan yapılarından yararlanarak yaptıkları çalışmada Cu-bis(oksazolin) katalizörlerinin, Lewis asit metal sistemlerinden daha iyi aktivite gösterdiği sonucunu bulmuşlardır.

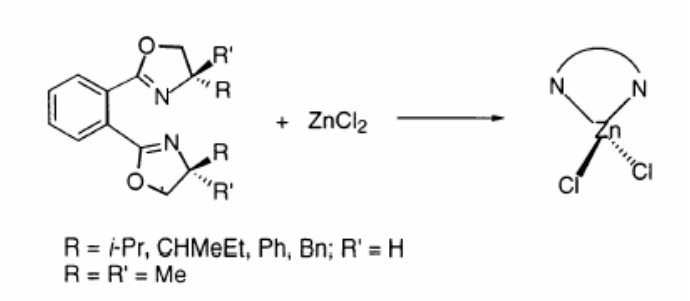
$[CuCl_2(26)]$ ve $[Cu(H_2O)_2(26)]$-$(SbF_6)_2$ (26, R=t-Bu) (2.35) Bakır komplekslerinin X-ray yapıları, metal atomunun bozuk kare-düzlem yapıya sahip olduğunu ve koordine olan Cl veya H_2O ligandlarının Cu-bis(oksazolin) düzleminin 33-37º dışında yer aldığını göstermektedir. Bu özellik, Diels-Alder reaksiyonlarında dienofillerin katalitik başlatıcıya koordine olarak şelat oluşturmasını sağlar. Bu durum reaksiyonun enantiyoseçiciliğini arttırır.



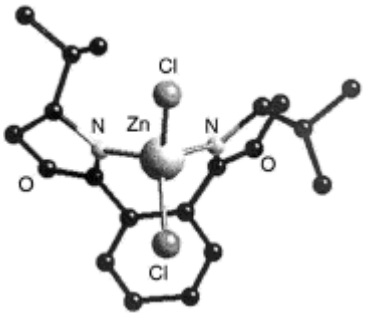
(2.35)

Bununla birlikte tetrahedral çinko kompleksleri X-ray kırınımı ile analiz edilmiştir: [$ZnCl_2$(26)], yukarıda tarif edilen kloro-bakır kompleksine (2.35) ve [$ZnCl_2$(27)] (27, R=t-Bu) komplekslerine benzer.

28 Ligandlarını içeren tetrahedral ve kare-düzlem kompleksler karakterize edilmiştir. Bolm ve grubu oksazolin azotuna yakın C_{sp}^3 üzerinde farklı sübstitüentler içeren bir seri Zn bileşiği [$ZnCl_2$(28)] hazırlamışlardır(2.36).



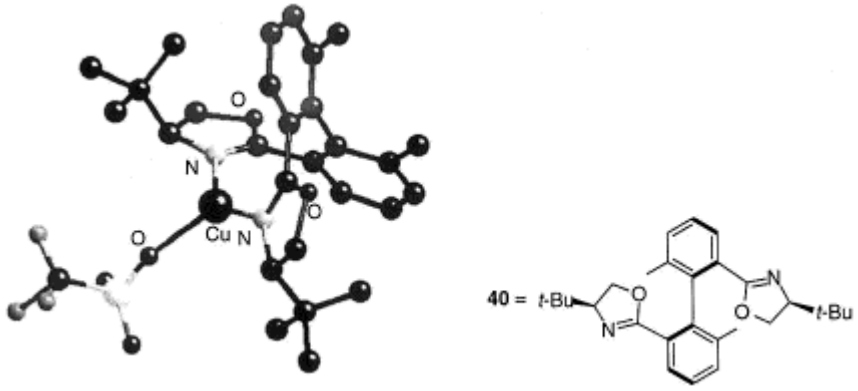
(2.36)



Şekil 2.9 : [$ZnCl_2$(28)] Kompleksinin moleküler yapısı. (R=*i*-Pr)

Bu komplekslerden birinin yapısı (R=i-Pr, R'=H), çinko atomu çevresindeki geometrinin tetrahedral olduğunu, ayrıca çinkonun iki klor atomu ve şelat bis(oksazolin)'e bağlandığını göstermiştir. Şekil 2,9'de gösterildiği gibi, izopropil gruplarından biri metalik halkaya yönlenmişken diğeri halka dışına yönlenmiştir. Bu durum iki sübstitüentin eşit olmamasına neden olur. 7-üyeli halka, fenil köprüsü ve oksazolin parçaları arasındaki dihedral açıdan (46,6º) dolayı düzlemsel değildir. ^{1}H-NMR Spektrumu oda sıcaklığındaki çözeltide C_2 simetrik yapının olduğunu gösterirken düşük sıcaklıklarda simetrinin kaybolduğu görülmektedir.

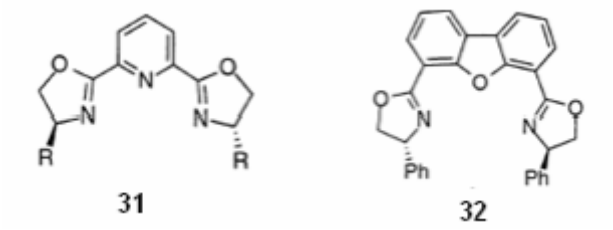
1995'de Corey ve grubu ilk defa bifenil türevinde (40), [Cu(OTf)(40)] (40, R=t-Bu) iki metil ve iki oksazolin grubunun olduğu dört orto sübstitüent içeren Cu(I) yapısını yayınlamıştır. Şekil 2.10'de gösterildiği gibi, bakır atomu trikoordine yapıdadır. N-ligandının iki azot atomu ve triflat anyonunun oksijen atomuna bağlanarak 9-üyeli şelat halkası verir. İki fenil halkası yaklaşık olarak dik olduğu zaman bis(oksazolin) şelatını içeren yapı için N-Cu-N açısı 134º'lik en büyük değeri alır.



Şekil 2.10 : 40 Numaralı ligand ve [Cu(OTf)(40)] kompleksinin moleküler yapısı

2.1.3.4 Çok dişli oksazolin ligandları

Çok dişli oksazolin ligandları arasında en çok bilineni "Pybox" olarak tanınan 2,6-(bisoksazolin-2-il) piridin ligandlarıdır(31, (2.37)). Pybox Komplekslerinde metalin koordinasyon sayısı genellikle altı (Ru, Rh, Mo, W, Re) veya dörttür (Pd, Cu).

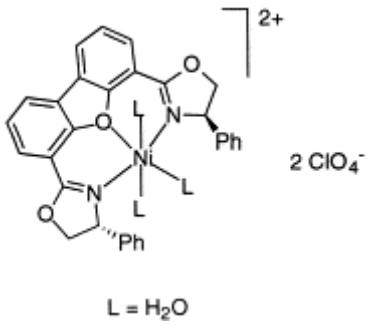


31 32 **(2.37)**

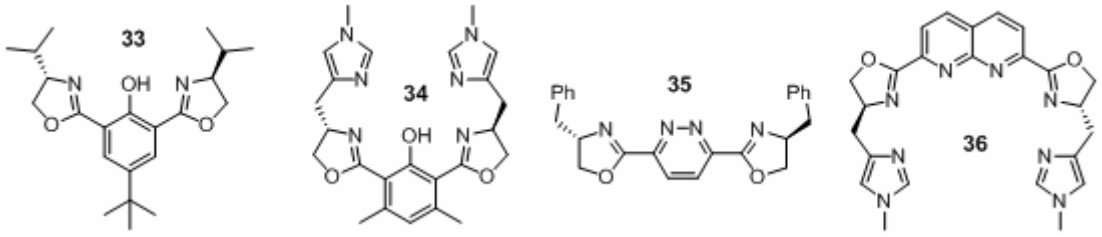
Pybox Ligandlarının Cu(II) kompleksleri enantiyoseçici Diels-Alder veya aldol katılması gibi reaksiyonlarda kullanışlı kiral Lewis asitlerdir. Aldol reaksiyonunun ara ürünlerinin yapısının kare-piramit koordinasyonunda olduğu EPR spektroskopisi ile kanıtlanmıştır.

NON Ligandı (32) Fe, Co, Ni, Cu ve Zn geçiş metal(II) perkloratlarını verir. $[Ni(32)(H_2O)_3](ClO_4)_2$'nin X-ray Analizi, 174.2º'lik (pybox analoglarına kıyasla

15-20º daha büyük) neredeyse lineer N-Ni-N açısıyla, 2.059 ve 2.065 Å'luk Ni-N mesafesiyle yapının C_2-simetrik bir trans-şelat ligandı olduğunu gösterir(Şekil 2.11). Bu bileşikler Diels-Alder reaksiyonundaki mükemmel katalitik aktivite ve enantiyoseçiciliklerinden dolayı oldukça ilginçtirler.

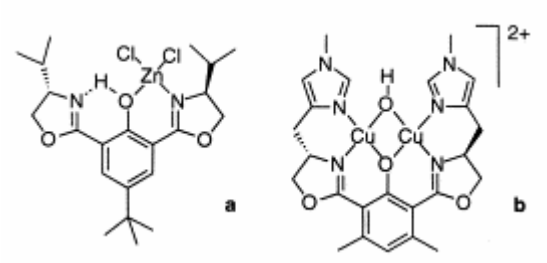


Şekil 2.11 : Üç dişli 32 ligandı ile hegzakoordine Ni(II) kompleksi



(2.38)

Son zamanlarda Zn(II), Ni(II) ve Cu(II)'nin çok dişli kiral ligandlarla (33-36, (2.38)) koordinasyonu incelenmiştir. $ZnCl_2$ ve 33 Ligandı arasında oluşan 1:1 kompleks NMR çalışmalarıyla desteklenmiştir(Şekil 2.14a). Bununla birlikte 33'ün sodyum tuzu kullanıldığında, binükleer kompleks $[Zn_2(33)_3]Cl$ oluşur. Uygun kristallerin X-ray analizi C_3-simetri düzeni ile oksijen köprülerini göstermektedir. Benzer nikel bileşiği de saptanmıştır. 34 Ligandının metanol içerisinde $Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ ile dinükleer kompleks (Şekil 2.12) verdiği X-ray analizi ile kanıtlanmıştır[12].

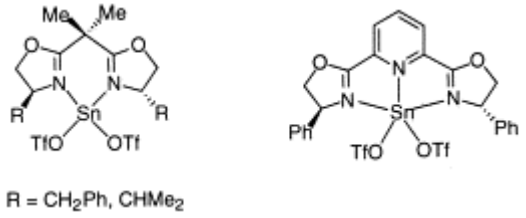


Şekil 2.12 : 33–35 ligandlarının koordinasyon davranışı

2.1.3.5 Diğer metal kompleksleri

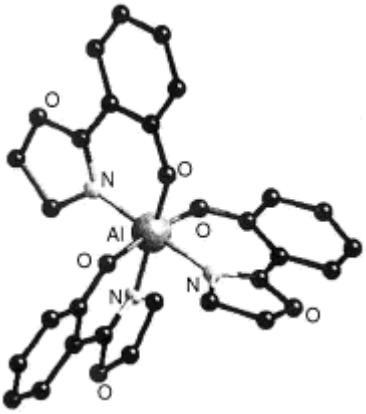
Son 20 yılda oksazolinler ile s- ve p-blok metallerinin kompleksleri Diels-Alder ve aldol reaksiyonlarında etkin Lewis asidi olmalarından dolayı ilgi görmüştür. Lantanit ve aktinitlerin yapısal verileri mevcut değildir. Bununla birlikte, uranyum(VI) ve toryum(IV) iyonlarının benzoksazollerle oluşturduğu bazı kompleksler tarif edilmiştir.

Evans ve grubu p-blok metalleri için katalitik enantiyo-seçici aldol katılmalarını çalışmıştır. Bu çalışmada katalitik başlatıcılar kiral bis(oksazolin) ve pybox ligandları ile nötral Sn(II)'den oluşan komplekslerdir. $[Sn(OTf)_2(26)]$ (26, R=Bn, i-Pr) ve $[Sn(OTf)_2(31)]$ (31, R=Ph) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13 : Tetra- ve pentakoordineli kalay kompleksleri

Oksazolin ligandlarının Grup 13 metal iyonlarıyla koordinasyonundan üç anyonik şelat halkası içeren nötral kompleksler elde edilmiştir $[M(NO)_3]$ (M=Al, Ga, In, TI) (Şekil 2.14)[12].

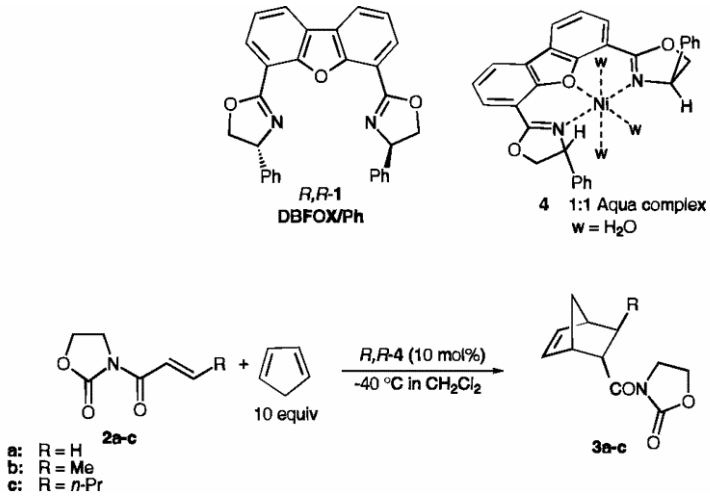


Şekil 2.14 : $[Al(NO)_3]$ kompleksinin moleküler yapısı

2.1.4 Asimetrik kataliz reaksiyonlarında oksazolin ligandları

2.1.4.1 Diels-Alder reaksiyonu

Kanemasa ve grubu yeni bir takım geçiş metal Lewis asit katalizörü yayımlamıştır. Bunlar siklopentadien ve 3-akriloil-2-oksazolidinon (2a) arasındaki Diels-Alder reaksiyonlarında yüksek katalitik aktivite göstermiştir. Bu reaksiyon, C_2-simetrik trans-şelat yapıcı ligandın, (R,R)-4,6-dibenzofurandil-2,2'-bis(4-feniloksazolin) (1. DBFOX/Ph), metal kompleksleriyle katalizlenmiştir (2.39) (Çizelge 2.1). İki kiral 4-feniloksazolin halkası dibenzofuranın 4 ve 6 pozisyonlarına bağlanır. Bu yüzden iki azot atomu arasındaki mesafe küçülür. X-Ray analizinde bu mesafenin 4, 1 Å olduğu ve reaksiyonun endo-seçici olduğu bulunmuştur [45].



(2.39)

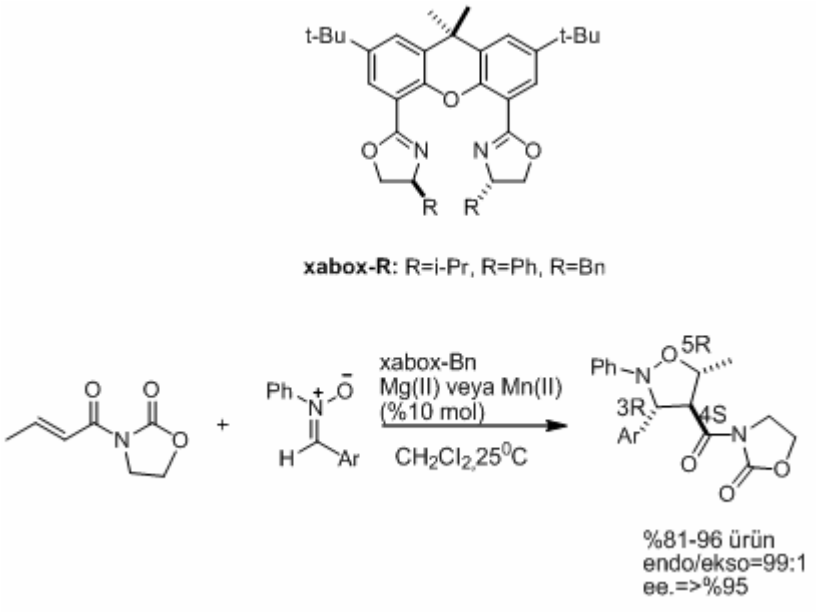
Çizelge 2.1: DBFOX/Ph·Metal katalizörlüğünde Diels-Alder reaksiyonunda siklopentadien ile 3-akriloil-2-oksazolidinonun (2a) reaksiyonu

	metal tuzu[b]	Sıc./ °C	Zaman/ s	Verim/ %[c]	*endo/ exo*[d]	% ee[e]
1	$Mn(ClO_4)_2$	rt	2	91	89/11	64
2	$Fe(ClO_4)_2$	−40	48	90	99/1	98
3	$Co(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$	−40	48	97	97/3	99
4	$Ni(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$	−40	14	96	97/3	>99
5	$Ni(ClO_4)_2$	−40	24	quant	95/5	96
6	$Cu(ClO_4)_2 + 3H_2O$	−40	15	99	97/3	96
7	$Zn(ClO_4)_2 + 3H_2O$	−40	15	99	96/4	97

[a] Katalizör:%10 mol. [b] Katalizör, DBFOX/Ph ve metal tuzlarının reaksiyonu sonucunda hazırlandı. [c] Saflaştırılan ürünün verimi. [d] 'HNMR ile ölçüm yapıldı. Endo-siklokatılma ürününün 2a optikçe saflığı HPLC ile belirlendi.

2.1.4.2 1, 3-Dipolar halka katılma reaksiyonu

Enantiyoseçici Diels-Alder reaksiyonundan sonra ikinci en önemli perisiklik reaksiyon muhtemelen 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonudur. Üç yakın kiral merkezli izoksazolidinlerin sentetik uygulamaları, nitron ve alkenlerin 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu katalizlenir, bu amaç için bir seri uygun katalizörün yapılmasına neden olmuştur. Bu reaksiyon için uygulanan kiral ligandlardan biri bis(2-oksazolinil)ksantenlerdir (xabox-R). Iwasa ve grubu xabox ligandının Mn(II) ve Mg(II) komplekslerini Lewis asit katalizörü olarak kullanarak nitronun 3-krotonil-2-oksazolidinon ile enantiyoseçici 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonunu yapmışlardır(2.40). Reaksiyonda xabox üç dişli ligand olarak kullanılmıştır. Metal atomu iki oksazolinin N atomuna ve piran halkasının O atomuna bağlanmıştır. Reaksiyon sonucunda halka katılma ürünü 96:4 - >99:1 endo:ekso oranında ve ee endo ürün için %91-%98 aralığında olduğu bulunmuştur [46].



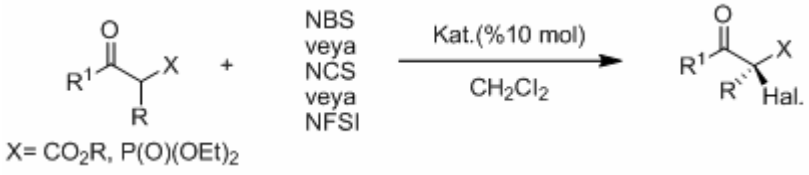
(2.40)

2.1.4.3 Halojenasyon reaksiyonu

Biyolojik önemi olan bileşiklere, amino asitler ve türevlerine ek olarak diğer biyoaktif bileşikler, halojenlerin steroseçici katılması; kimyasal kararlılık sağlama, asıl aktiviteyi arttırma ve metabolik kararlılığı geliştirmek gibi yararlı özellikler sağlar. Dahası kiral merkeze bağlı C-X (X=halojen) bağına sahip organik bileşikler değişik sentetik ara ürünler gibi büyük öneme sahiptir.

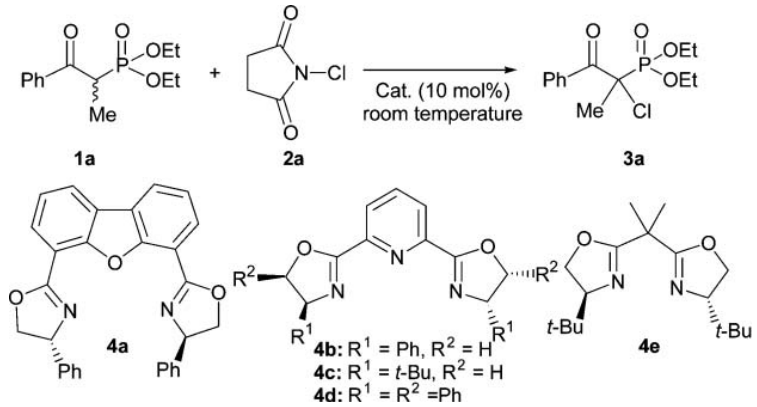
C-X Bağına sahip bu optikçe aktif organik bileşiklerin önemi bu bileşiklerin stereoseçici sentezlerinin gelişimine olan ilginin artmasına neden olmuştur.

C-H Bağının C-X bağına katalitik enantiyoseçici dönüşümü β-ketoester ve β-ketofosfonatlar için çözülmüştür. Reaksiyon sonucunda karşılık gelen α-halojenlenmiş ürün elde edilir. N-Klorosüksinimid (NCS) ve N-bromosüksinimid (NBS) klor ve brom kaynağı, N-florobenzensülfonimid (NFSI) florlama ajanı olarak ve kiral Lewis asitler katalizör olarak kullanılır(2.41) [7].



(2.41)

Bernardi ve grubu (1-metil-2-okso-2-fenil-etil)fosfonik asit dietil esterin (1a) katalitik enantiyoseçici klorlama reaksiyonunu gerçekleştirmiştir (2.42). Bu reaksiyonlar üç dişli ligand olan (R,R)-4,5-dibenzofurandil-2,2'-bis(4-feniloksazolin) (Ph-DBFOX) 4a ve fenil-sübstitüe 2, 6-bis(oksazolinil)-piridin (PyBOX) 4b, d ayrıca çift dişli ligand olan bis(oksazolin) 4e'nin Zn(II), Sc(III) ve Cu(II) kompleksleriyle katalizlenmiştir. Reaksiyon sonucunda halojenlenmiş optikçe aktif ürün 3a yüksek verim ve yüksek enantiyomerik fazlalıkla elde edilmiştir(Çizelge 2.2) [47].



(2.42)

Çizelge 2.2 : (1-metil-2-okso-2-fenil-etil)fosfonoik asit dietil ester 1a ile NCS 2a'nın CH_2Cl_2 içerisinde oda sıcaklığında değişik kiral ligandlar ve Lewis asitlerle katalizleriyle katalitik enantiyoseçici klorlanma reaksiyonu

Giriş	Ligand	Lewis asit	Reak. Zamanı (sa)	Verim (%)	Ee[a](%)
1	4a	$Zn(OTf)_2$	20	>95	74
2	4a	$Zn(SbF_6)_2$	20	>95	92
3	4b	$Sc(OTf)_3$	1	>95	75
4	4b	$Zn(OTf)_2$	20	25	Ras.
5	4c	$Sc(OTf)_3$	5	95	Ras.
6	4d	$Sc(OTf)_3$	20[b]	>95	91[c]
7	4e	$Zn(OTf)_2$	20	>95	45
8	4e	$Cu(OTf)_2$	20	>95	64

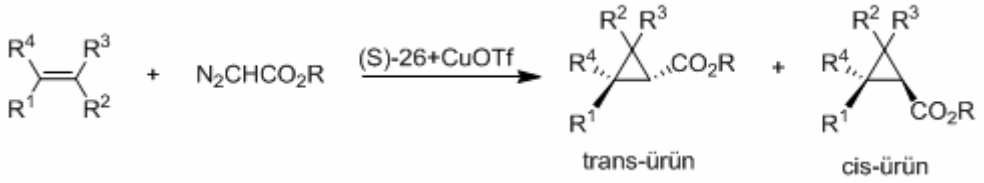
[a] Enantiyomerik fazlalık kiral sabit faz HPLC ile ölçülmüştür. [b] Reaksiyon sıcaklığı 0°C, çözücü THF.

Bernardi ve grubu β-keto fosfonatların florlama reaksiyonunu aynı katalizörleri kullanarak gerçekleştirmiş ve yine yüksek verim ve yüksek enantiyomerik fazlalık sağlanmıştır [47].

2.1.4.4 Siklopropanlama reaksiyonu

Alkenler ve diazoasetat (2.43) arasındaki siklopropanlama reaksiyonu (S)-26 (R=t-bu) CuOTf ile katalizlenmiş; iyi verim, diastereoseçicilik ve enantiyoseçicilik sağlanıp trans- ve cis-siklopropanlar elde edilmiştir.



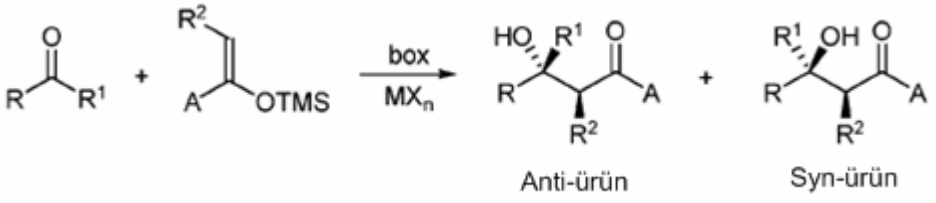


(2.43)

Yapılan deneylerde diazoester yapısının stereoseçicilik üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak diazoester üzerindeki sterik engelin artması trans seçiciliğe neden olmuştur. Örneğin; R=2,6-di-tert-bütil-4-metilfenol olduğunda trans:cis oranı 94:6 olarak bulunmuştur. En iyi enantiyoseçicilik 3-fenilpropen, 1,1-difenileten ve 2-metilpropen gibi simetrik disübstitüe aklenlerle sağlanmış ve böylelikle tek enantiyomer elde edilmiştir [7].

2.1.4.5 Aldol ve aldol benzeri reaksiyon

Aldol katılması asimetrik katalizle ilgili hemen hemen tüm makalelerin ana konularından biridir, çünkü C–C bağlarının yapımında kullanılan en popüler reaksiyonlardan biridir ve neredeyse tüm kiral ligand ailesi ve onlardan türeyen optikçe aktif katalizörler Diels-Alder reaksiyonu ile birlikte bu reaksiyonda denenmiştir, kiral katalizörlerin etkinliğinin bir ölçümü olarak düşünülebilir.



(2.44)

Evans ve diğerlerinin box ve pybox ligandlarının Mukaiyama-aldol reaksiyonları için kullanımı üzerine öncü çalışmaları bu ligandların uygulamaları için temel oluşturmuştur. Aldehitler (R^1=H) veya aktive edilmiş ketonlar ($R^1 \neq H$) ile sillilketen asetaller (2.44) arasındaki aldol reaksiyonu anti- ve syn- olmak üzere iki açil ürün vermiştir. Reaksiyon; (S)-26 (R=t-Bu) ligandı, $Cu(OTf)_2$ ve $Cu(SbF_6)$ ile katalizlenmiştir [7].

2.1.5 Kullanım alanları

2.1.5.1 Koruyucu kaplamalar

Oksazolinler, yüzey kaplamaları alanında oldukça geniş kullanım alanına sahiptirler. Sulu sistemlerde emülsifiyer ya da yüzey aktif ajanları olarak kullanılırlar. 2-Heptadesenil-4,4-bis(hidroksimetil)-2-oksazolin, su bazlı boyalarda metalik alüminyum pigmenti olarak etkili bir dağılıma sahiptir [10].

Uzun zincirli doymuş veya doymamış yağ asitlerinin aminoalkollerle reaksiyonu sonucu elde edilen 2-oksazolinler, oksazolin esterleri ve vinil türevleri, etilselüloz kompozisyonları için faydalı plastikleştiricidir. Plastikleştirilmiş etilselüloz oldukça güçlü, esnek, dayanıklıdır [10].

2.1.5.2 Yüzey aktif maddeler

Uzun zincirli yağ asitleri ve amino alkollerden hazırlanan oksazolinler, hardal gazının gerilimini ve hardal gazı ile su arasındaki gerilimi düşürmek için kullanılmaktadır. Ayrıca uzun zincirli oksazolinlerin organik asit tuzları, sulu sistemlerde iyi katyonik yüzey maddeleridir [10].

2.1.5.3 Korozyon inhibitörleri

Mineral yağlarında konsantrasyonu 100 ppm olan sübstitüe 2-oksazolinler su varlığında demir içeren(ferrous) metaller için efektif bir korozyon önleyicidir. Statik testlerde 2-heptadesenil oksazolinin başarılı bir koruma sağladığı görülmüştür [10].

Yapısında 2 asidik fonksiyonu olan diasitler ve aminoalkollerden kolayca hazırlanan bis(oksazolinler) etkili bir korozyon inhibitörüdür. Bu oksazolinlerin 50 ppm'den az miktarı çelik için % 99,5 koruma sağlayabilmektedir [10].

Organik fosfat ve sülfonat tuzlarıyla karışım halinde bulunan yağda çözünen oksazolinler, yağlara eklendiğinde etkili bir pas inhibitörü olurlar. Metallerin korozyonunu mükemmel bir şekilde engelleyen ürünler, oksazolin tiplerinden 2-alkenil- veya 2-alkil-2-oksazolinlerin CrO_3 ile muamelesiyle elde edilirler [10].

2.1.5.4 Antiköpük maddeleri

Oksazolinler, etkili anti-köpük maddeleridirler ve fermantasyon sırasında köpürmenin kontrolünde kullanılmaktadırlar. 2-Pozisyonunda C_7'den C_{17}'ye kadar olan grupları taşıyan sübstitüe oksazolinler bu amaçla kullanımda en aktif olanlardır [10].

2.1.5.5 Tekstil kimyasalları

İyi bir antisatik etkiye sahip tekstil maddeleri, 2-alkil-4,4-dimetil-2-oksazolin, mineral yağı ve laurik asidin fosfat esterlerinin karışımıyla kolayca hazırlanabilir. Ayrıca oksazolinlerden kolayca hazırlanabilen poly(oksazolinler) oda sıcaklığında elastik bir hal alan fiber üretiminde kullanılabilmektedir [10].

Oksazolinler, oda sıcaklığında elastik olan liflere dönüşen lineer polimerlerin hazırlanmasında kullanışlıdırlar. Ayrıca, bis(oksazolin)lerin dikarboksilli asitler ile muamelesi plastik ve lif üretiminde yararlı olan poli(ester-amid)leri verir. Adipik asit ve 2,2'-etilen-bis(2-oksazolin), bu amaç için polimer üretmek üzere kullanılmaktadırlar [17].

2.1.5.6 Farmosötiklerde

2-Amino-2-oksazolinler yaygın bir farmosötik etkiye sahiptirler. Özellikle merkezi sinir sistemi düzenleyicileri ve de sakinleştirici olarak kullanılmaktadırlar [5, 10].

3-aminofenil-2-oksazolin bileşiğinin, lokal antezide kullanılan procaine kimyasalının yapısına benzer bir yapıya ve benzer anestezik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.

Ayrıca benzer anestezik etkiye sahip olmasına rağmen 3'te bir oranda daha az toksit etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [5].

Önemli bir antibiyotik familyası olan kloramfenikol bileşiklerinin anologları üzerinde yapılan bir çalışmada bazı oksazolin türevlerinin gram-pozitif ve gram-negatif bileşiklere karşı kloramfenikol benzeri aktivite gösterdiği görülmüştür [10, 44].

Sübstitüe arilamino-2-oksazolinler, örneğin; 2-fenil-amino-2-oksazolinler, kan şeker seviyesinin arttırılmasında, lokal anestezide, yatıştırıcı ve damar daraltıcı olarak kullanılmaktadırlar [4-6].

Alkil-sübstitüe oksazolinler, etkili antimikrobiyallerdir. 2-Metil-2-oksazolinler, özellikle Staphylococcus aureus'a karşı etkili olup, çözelti ya da sprey formda kullanılmaktadırlar [11].

2.1.5.7 Plastikleştiriciler

2-heptadesenil-4-metil-4-hidroksimetil-2-oksazolinler gibi uzun zincirli oksazolinler bileşiklere pilastik özellik kazandırmak için kullanılabilir. Ayrıca 2-alkil veya 2-alkenil-2-oksazolinler ve süksinik anhidritten hazırlanan ve 2 pozisyonunda uzun zincire sahip süksinimido esterler plastikleştirici olarak oldukça faydalıdır [10].

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Sentezlenen ürünlerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, İstanbul Teknik Üniversitesi Bruker 250.133 MHz cihazında alınmıştır. Kimyasal kaymalar TMS iç standartına göre δ (ppm) cinsinden, etkileşme sabitleri (^{1}H ve ^{13}C - için 250 MHz), J ise Hz cinsinden verilmiştir. UV Spektrumları, Schimadzu UV-1601 spektrometre ile alınmış. FT-IR Spektrumları Perkin Elmer FT-IR Spectrum One B spektrometresinde ölçülmüştür. DSC (Kademeli Tarama Kalorimetri) ölçümleri azot atmosferi altında (20 mL/dk.) 10 ^{o}C/dk. ısıtma hızıyla çalışan ve Perkin–Elmer Diamond DSC cihazı ile yapılmıştır. Reaksiyonlar Merck marka analitik ince tabaka kromatografi tabakaları (TLC) (Silica gel HF_{254}) ile izlenmiş, 254 nm UV ışık kullanılarak görünür hale getirilmiştir. Kolon kromatografisi için E. Merck marka (Silica gel 60, 230-400 mesh) silikajel kullanılmıştır. Reaksiyonlarda kullanılan kimyasal maddeler Aldrich, Acros, Alfa-Aesar, Merck firmalarından sağlanmış ve direkt kullanılmıştır. Susuz reaksiyonlarda kullanılan tüm cam malzemeler 110 ^{o}C'de 5 saat süreyle etüvde kurutulmuş, azot atmosferinde ortam sıcaklığına getirilerek kullanılmıştır.

3.2 2-Oksazolin Türevlerinin Sentezi

2-oksazolinlerin sentezi, karboksilik asitler veya esterlerin 2-aminoetanolle reaksiyonundan elde edilen N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerini oluşturup, CaO varlığında pirolizine dayanır.

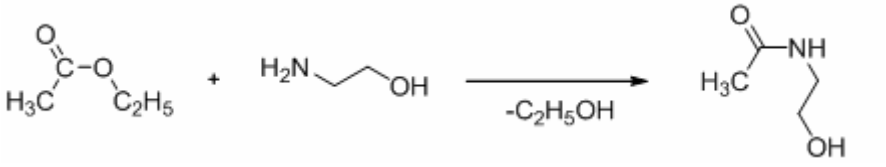
Genel Prosedür söyledir;

Dean stark tuzağı ve geri soğutucu bağlanmış 250 ml'lik düz dipli balona 18.3 gr 2-aminoetanol (0.30 mol) ve 0.30 mol karboksilik asit veya esteri konur. Açığa çıkan su veya alkolün pratikçe tamamı tuzakta toplanıncaya kadar (1-2 saat) 130°C'de ısıtılır. Oluşan N-(2-hidroksietil) amid izole edilmeksizin üzerine 6.2 gr borik asit

(0.10 mol) ilave edilip aynı sıcaklıkta ısıtmaya devam edilir. Isıtmaya bor esteri oluşumu sırasında çıkan suyun eliminasyonu tamamlanıncaya kadar (4-6 saat) devam edilir. Bu işlemden sonra reaksyon ortamına oluşan oksazolinin bozunmasını engellemek için 2.8 gr CaO (0.05 mol) ilave edilir. Damıtılamayan ürünlerde Dean stark aparatına bağlı geri sogutucu üzerinden vakum uygulanarak bunsen beki alevinde balon içerisindeki sıcaklık yaklaşık 270-280 °C olacak şekilde 1.5 saat ısıtılırak oksazolin oluşumu gerçekleştirilir. Damıtılabilen ürünlerde ise Dean-Stark ve geri sogutucu çıkartılıp yerine düz soğutucu yatay olarak monte edilir ve ürün vakum altında distillenir. Elde edilen ürünler oldukça saf olmakla beraber eser miktarda N-(2-hidroksietil) amid içerir. Ürünün tekrar distilasyonuyla saf oksazolin elde edilir. Damıtılamayan ürünleri ise, uygun çözücülerde kristallendirerek saflaştırılır.

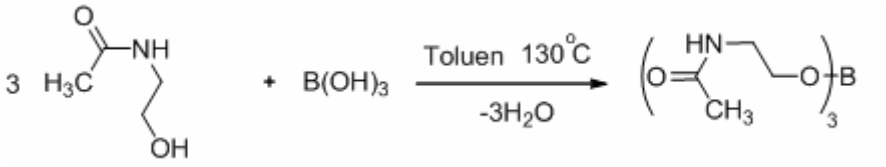
3.2.1 2-Metil-2-oksazolin sentezi

8,8 gr (0,1 mol) etilasetat ve 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol 250 ml'lik balona koyularak oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dk sonra aminoliz tamamlandıktan sonra genel yöntemde anlatıldığı gibi reaksiyon ürünü su ayrılarak N-(2-hidroksietil) asetamid elde edilir.



(3.1)

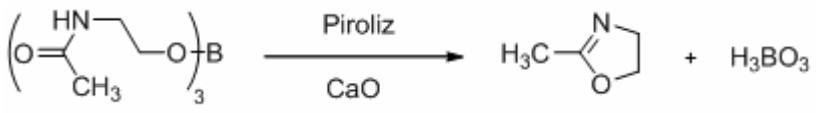
Elde edilen N-(2-hidroksietil) asetamidin 0,09 molü 1.855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.2)

Elde edilen boresterinin tamamı 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım vakum (200 mm Hg) uygulanarak distilasyon sisteminde

Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyon ürünü 2-metil-2-oksazolin toplama kabında toplanır. Sentezlenen 2-metil-2-oksazolin içeren destilat tekrar vakum (200 mm Hg) altında distillenerek saflaştırılır. Verim = %99. (K.n.(°C): 110-112 [48])



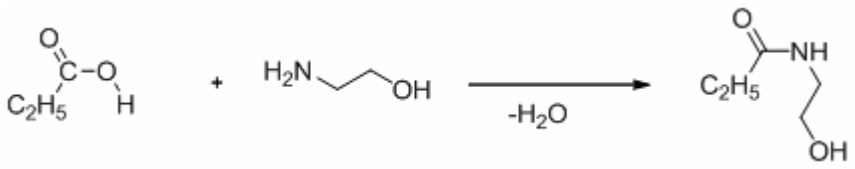
(3.3)

IR; 2978, 2942, 2902, 2886, 1670 cm^{-1} (C=N), 1440, 1389, 1350 1225 cm^{-1} (C-O), 996, 940, 898, 595 cm^{-1} (Şekil A.5).

^{1}HNMR; 3.9 ppm (t, 2H), 3.46 ppm (t, 2H), 1.58 (s, 3H) (Şekil A.1).

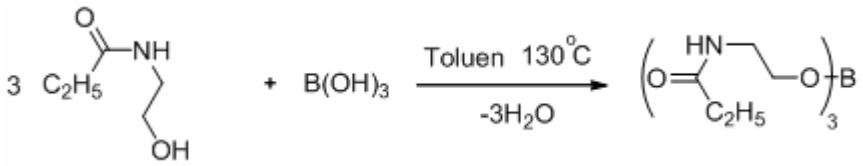
3.2.2 2-Etil-2-oksazolin sentezi

7,4 gr (0,1 mol) propiyonik asit 250 ml'lik balon içerisine koyulur ve balon buz içerisindeyken üzerine 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol damlalatılır ve katı tuz formu oluşur. Oluşan tuz formu 200 °C'de eritilerek reaksiyonun diğer ürünü su genel yöntemde anlatıldığı gibi uzaklaştırılır ve aminoliz tamamlanır. N-(2-hidroksietil) etanamid elde edilir.



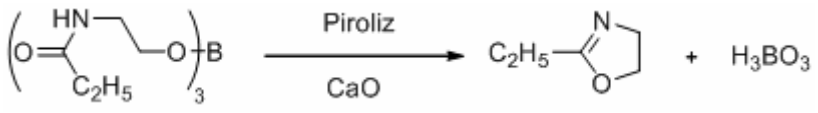
(3.4)

Elde edilen N-(2-hidroksietil) etanamidin 0,09 molü 1,855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.5)

Elde edilen boresterinin tamamı, 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım vakum (200 mm Hg) uygulanarak distilasyon sisteminde Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyon ürünü 2-etil-2-oksazolin toplama kabında toplanır. Sentezlenen 2-etil-2-oksazolin içeren destilat tekrar vakum (200 mm Hg) altında distillenerek saflaştırılır. Verim = %99. (K.n.(°C): 128-130 [48])



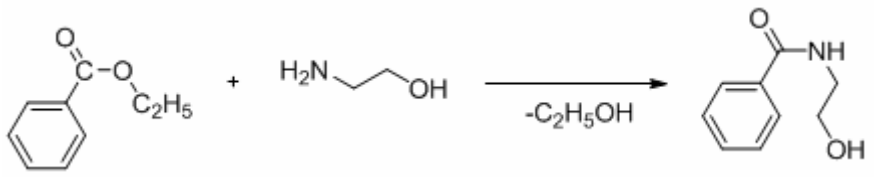
(3.6)

IR; 2978, 2940, 2882, 1663 cm^{-1} (C=N), 1440, 1390, 1350, 1177 cm^{-1} (C-O), 995, 944, 904,733, 586 cm^{-1} (Şekil A.6).

^{1}HNMR; 4.06 ppm (t, 2H), 3.61 ppm (t, 2H), 2.1 ppm (q, 2H), 0.98 ppm (t, 3H) (Şekil A.2).

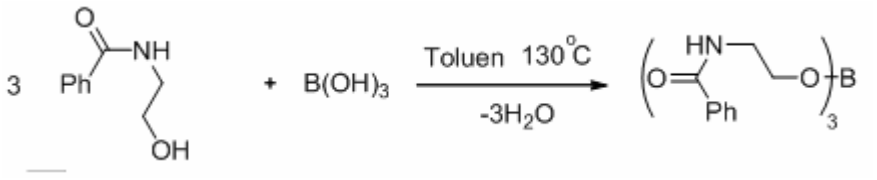
3.2.3 2-Fenil-2-oksazolin sentezi

15 gr (0,1 mol) etilbenzoat ve 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol 250 ml'lik balona koyularak oda sıcaklığında karıştırılır. Aminoliz tamamlandıktan sonra (30 dk) genel yöntemde anlatıldığı gibi reaksiyon ürünü su ayrılarak N-(2-hidroksietil) benzamid elde edilir.



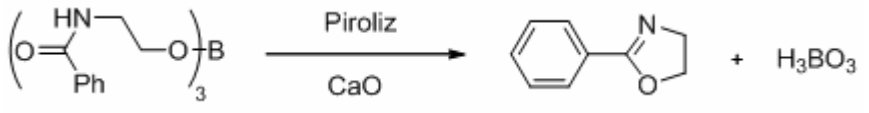
(3.7)

Elde edilen N-(2-hidroksietil) benzamidin 0,09 molü 1.855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.8)

Elde edilen boresterinin tamamı 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım vakum (10 mm Hg) uygulanarak distilasyon sisteminde Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyon ürünü 2-fenil-2-oksazolin toplama kabında toplanır. Sentezlenen 2-fenil-2-oksazolin içeren destilat tekrar vakum (10 mm Hg) altında distillenerek saflaştırılır. Verim = %91. (K.n.(°C): 75-77\0.1 torr [48])



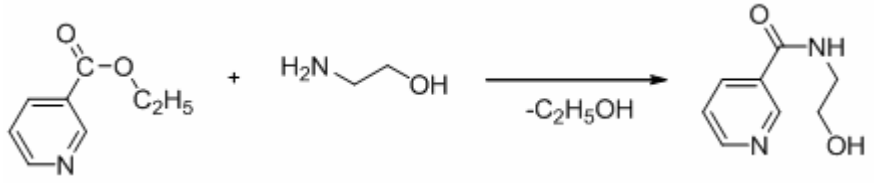
(3.9)

IR; 3061, 2933, 2902, 2876, 1646 cm^{-1} (C=N), 1579 (C=C aromatik), 1449, 1356, 1257 cm^{-1} (C-O), 1061, 1023, 941, 777, 690, 671 cm^{-1} (Şekil A.7).

^{1}HNMR; 4.26 ppm (t, 2H), 3.90 ppm (t, 2H), 7.32 ppm (t, 3H), 7.87 ppm (t, 2H) (Şekil A.3).

3.2.4 3-Piridinil-2-oksazolin sentezi

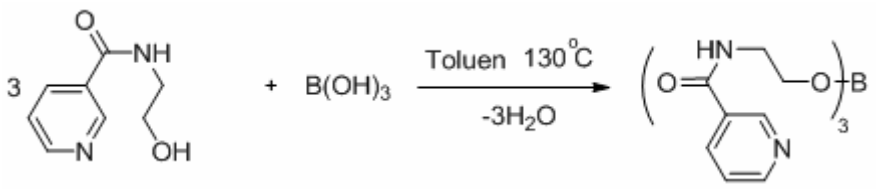
15,1 gr (0,1 mol) etil nikotinat 250 ml'lik balon içerisine koyulur ve üzerine 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol damlalatılır ve 200 °C'de etil nikotinat eritilerek 2-aminoetanoller reaksiyona girmesi sağlanır. Reaksiyonun diğer ürünü su genel yöntemde anlatıldığı gibi uzaklaştırılır ve aminoliz tamamlanır. N-(2-hidroksietil) 3-piridinil amid elde edilir.



(3.10)

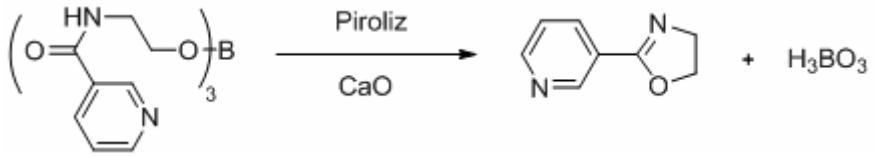
Elde edilen N-(2-hidroksietil) 3-piridinil amid 0,09 molü 1.855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş

yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.11)

Elde edilen boresterinin tamamı 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım vakum (10 mm Hg) uygulanarak distilasyon sisteminde Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyon ürünü 3-piridinil-2-oksazolin toplama kabında toplanır. Sentezlenen 3-piridinil-2-oksazolin içeren destilat heksan ile fraksiyonlu kristallendirme yapılarak saflaştırılır. Verim = %81. (K.n.(°C): 80-85\0.2 torr [49])



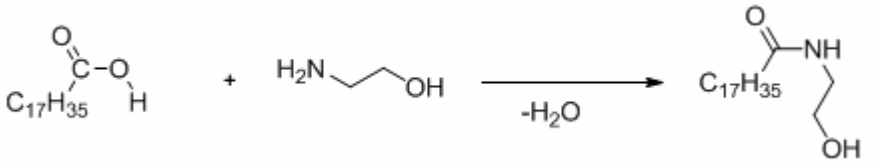
(3.12)

IR; 3284, 3088, 3040, 2986, 2933, 2907, 2878, 1650 cm^{-1} (C=N), 1590 (C=C aromatik), 1417, 1354, 1259 cm^{-1} (C-O), 1187, 1070, 1019, 929, 700, 621 cm^{-1} (Şekil A.8).

^{1}HNMR; 4.45 ppm (t, 2H), 4.07 ppm (t, 2H), 7.32 ppm (d, 1H), 8.22 ppm (d, 1H), 8.70 ppm (d, 1H), 9.13 ppm (s, 1H) (Şekil A.4).

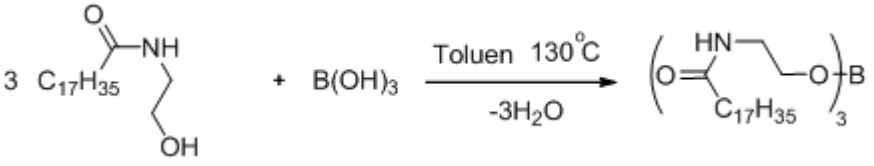
3.2.5 2-Heptadesil-2-oksazolin sentezi

28.4 gr (0,1 mol) Stearik asit 250 ml'lik balon içerisine koyulur ve balon buz içerisindeyken üzerine 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol damlalatılır ve katı tuz formu oluşur. Oluşan tuz formu 200 °C' de eritilerek reaksiyonun diğer ürünü su genel yöntemde anlatıldığı gibi uzaklaştırılır ve aminoliz tamamlanır. N-(2-hidroksietil) etanamid elde edilir.



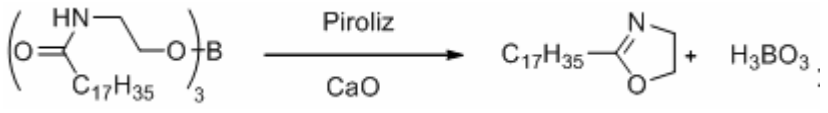
(3.13)

Elde edilen N-(2-hidroksietil) etanamidin 0,09 molü 1,855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.14)

Elde edilen boresterinin tamamı, 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım Dean-Stark aparatına bağlı soğutucu üzerinden vakum (200 mm Hg) uygulanarak Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyonun diğer ürünü olan su Dean-Stark toplama kabında toplanır. Sentezlenen 2-heptadesil-2-oksazolin içeren piroliz sonrası kısım hafif sıcakta CH_2Cl_2 ile çözülür ve sıcakken süzülerek borik asit ve kalsiyum oksit ayrılır. Elde edilen diklorometanlı organik fazın solventi uçurulur ve 2-heptadesil-2-oksazolin elde edilir. Verim = %60. (E.n.(°C) : 51-52 [48])



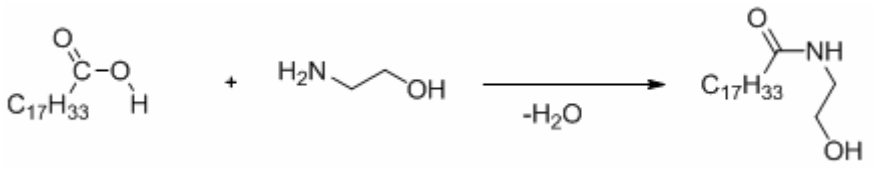
(3.15)

Elde edilen üründeki amid formu oksazolin formundan ayrılamamıştır. Elde edilen ^{1}HNMR ve FT-IR (Şekil A.15) spektrumlarında hem oksazoline hemde amid formuna ait pikler görülmektedir.

^{1}HNMR; 4.2 ppm (t, 2H), 3.7 ppm (t, 2H), 3.5 ppm (t, 2H), 3.3 ppm (t, 2H) (Şekil A.7).

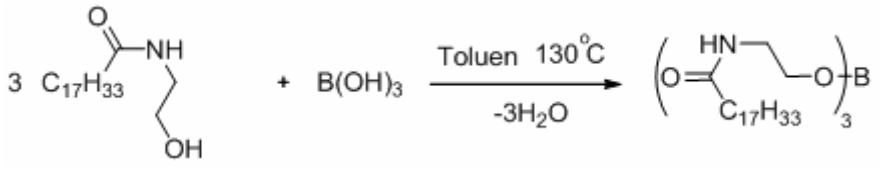
3.2.6 2-(8-Heptadesenil)-2-oksazolin sentezi

28.2 gr (0,1 mol) Oleik asit 250 ml'lik balon içerisine koyulur ve balon buz içerisindeyken üzerine 6,1 gr (0,1 mol) 2-aminoetanol damlalatılır ve katı tuz formu oluşur. Oluşan tuz formu 200 °C'de eritilerek reaksiyonun diğer ürünü su genel yöntemde anlatıldığı gibi uzaklaştırılır ve aminoliz tamamlanır. N-(2-hidroksietil) etanamid elde edilir.



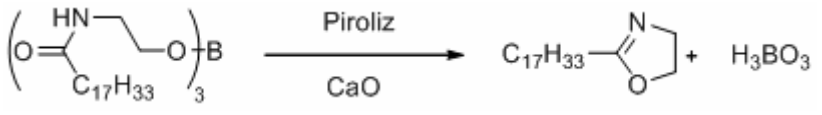
(3.16)

Elde edilen N-(2-hidroksietil) etanamidin 0,09 molü 1,855 gr (0,03 mol) borik asit ile genel yöntemde anlatıldığı gibi, reaksiyon ürünü suyu 130 °C'de sabitlenmiş yağ banyosunda toluen ile azeotropik ayırma yönteminin kullanımıyla ayırarak boresteri sentezlenir.



(3.17)

Elde edilen boresterinin tamamı, 0,84 gr (0,015 mol) Kalsiyum oksit (CaO) eklenerek karıştırılır. Bu karışım Dean-Stark aparatına bağlı soğutucu üzerinden vakum (200 mm Hg) uygulanarak Bunsen beki ile piroliz edilir. Bu piroliz esnasında uygulanan vakumla reaksiyonun diğer ürünü olan su Dean-Stark toplama kabında toplanır. Sentezlenen 2-heptadesenil-2-oksazolin içeren piroliz sonrası kısım eter ve % 5 sodyumkarbonatlı su ile ekstrakte edilir. Su fazı atılırken, organik faz ayrılır. Elde edilen eter fazının öncelikle Na_2CO_3 ile suyu kurutulur ve süzülür. Daha sonra evaporatörde solventi uçurulur ve 2-heptadesenil-2-oksazolin elde edilir. Verim = %60. (K.n.(°C): 165-171\0.4 torr [48])



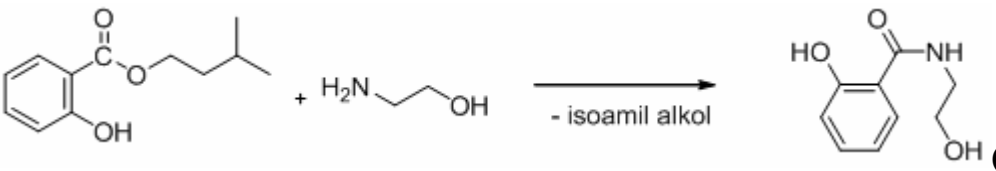
(3.18)

Elde edilen üründeki amid formu oksazolin formundan ayrılamamıştır. Elde edilen ^{1}HNMR ve FT-IR (Şekil A.13) spektrumlarında hem oksazoline hemde amid formuna ait pikler görülmektedir.

^{1}HNMR; 4.2 ppm (t, 2H), 3.75 ppm (t, 2H), 3.6 ppm (t, 2H), 3.35 ppm (t, 2H) (Şekil A.8).

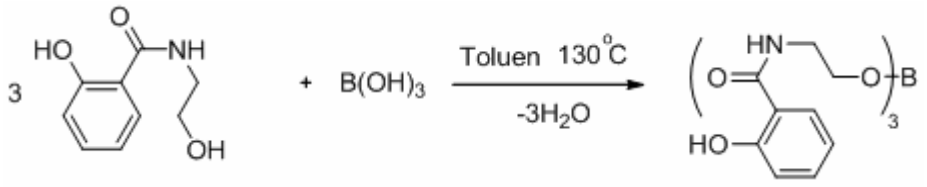
3.2.7 Orto-hidroksi fenil-2-oksazolin sentezi

20.80 gr (0,10 mol) izoamilsalisilat ve 6,10 gr (0,10 mol) 2-aminoetanol 250 ml'lik balona koyularak oda sıcaklığında karıştırılır. Aminoliz tamamlandıktan sonra (45 dk) genel yöntemde anlatıldığı gibi reaksiyon ürünü su ayrılarak N-(2-hidroksietil) o-hidroksi benzamid elde edilir.



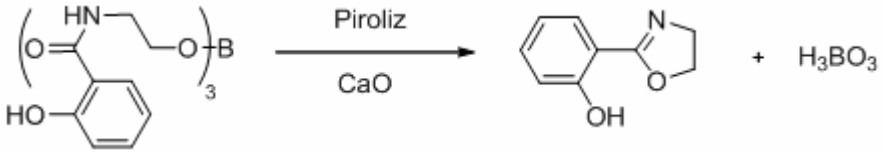
(3.19)

Bor esteri oluşumunda genel yöntemde anlatıldığı gibi işlemler yapılır.



(3.20)

Elde edilen bor esterinin tamamı, genel yöntemde anlatıldığı gibi işlemler yapılarak ve eterle ekstrakte ederek o-hidroksi fenil-2-oksazolin sentezlenir. Verim: % 17 (Oil [49])

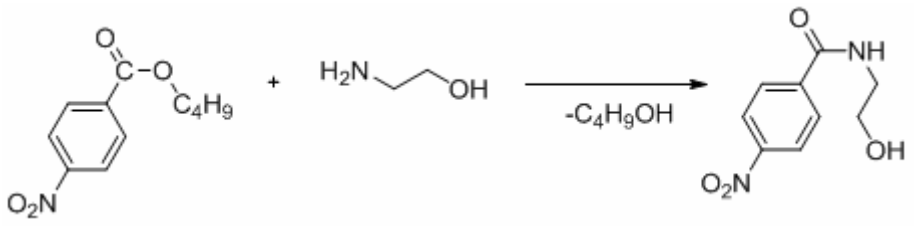


(3.21)

[1]HNMR; 4.6 ppm (t, 2H), 3.9 ppm (t, 2H) 6.9, 7.4, 7.9 ppm (aromatik 4H) (Şekil A.6).

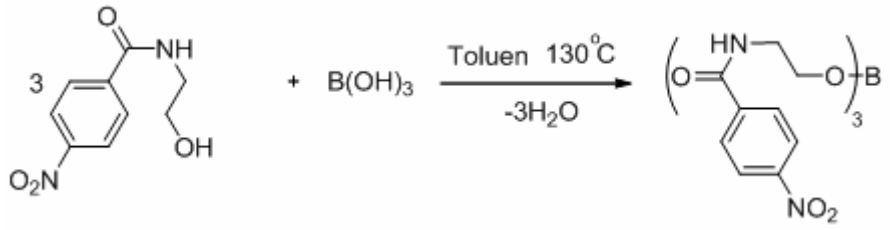
3.2.8 Para-nitro fenil-2-oksazolin sentezi

20.80 gr (0,10 mol) bütil paranitrobenzoat ve 6,10 gr (0,10 mol) 2-aminoetanol 250 ml'lik balona koyularak oda sıcaklığında karıştırıldı. Aminoliz tamamlandıktan sonra (30 dk) genel yöntemde anlatıldığı gibi reaksiyon ürünü su ayrılarak N-(2-hidroksietil) p-nitro benzamid elde edilir.



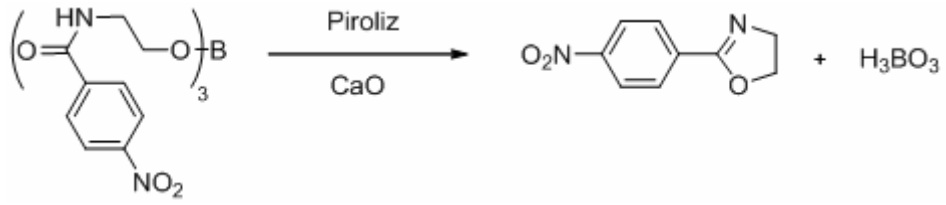
(3.22)

Bor esteri oluşumunda genel yöntemde anlatıldığı gibi işlemler yapılır.



(3.23)

Elde edilen bor esterinin tamamı, 3.2.6.' da anlatıldığı gibi işlemler yapılarak p-nitro fenil-2-oksazolin sentezlenir. Petrol eteriyle fraksiyonlu kristallendirmeyle saflaştırılır. Verim: % 71 (E.n.(°C) : 96-97 [49])



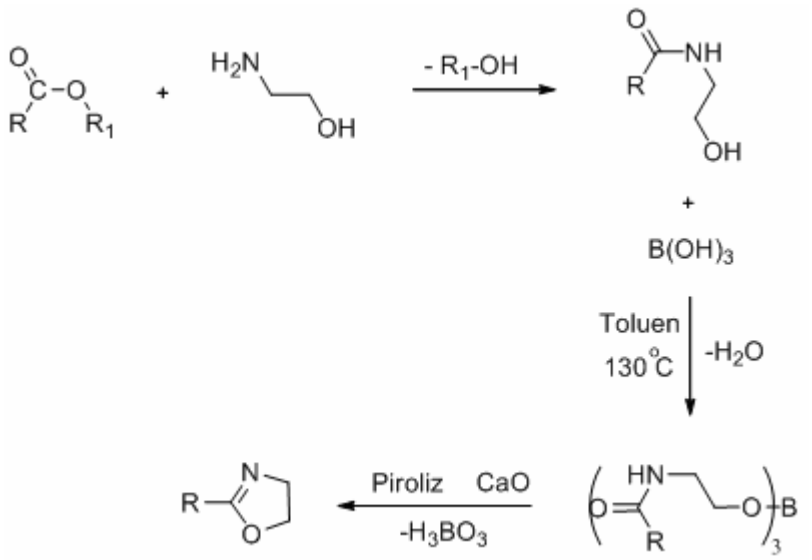
(3.24)

[1]HNMR; 4.5 ppm (t, 2H), 3.9 ppm (t, 2H), 8.3, 8.3 (aromatik 4H) (Şekil A.5)

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 2-Oksazolinlerin sentezi için geliştirdiğimiz yöntemin genel reaksiyon basakmakları (4.1)'de verilmiştir. 3 basamaktan oluşan bu proses aynı reaksiyon kabında (tek kapta) gerçekleştirilir.

Birinci basamakta; etanolamin ile karboksillik asit veya esterleriyle molce 1/1 oranda gerçekleştirilen reaksiyon ile N-(2-hidroksietil) amidler sentezlenir. Amidasyon esnasında reaksiyonun ilerleyişi, reaksiyonun diğer bir ürünü olan alkol veya suyun Dean-Stark toplama kabında birikmiş miktarıyla takip edilir.



(4.1)

Reaksiyonun ikinci basamağında, N-(2-hidroksietil) amidler molce 3/1 oranda borik asitle reaksiyona sokulur ve reaksiyonda açığa çıkan su, 130°C'ye ayarlanmış yağ banyosunda toluen varlığında azeotropik ayırma yöntemiyle uzaklaştırılır ve böylece bor esterleri oluşturulur.

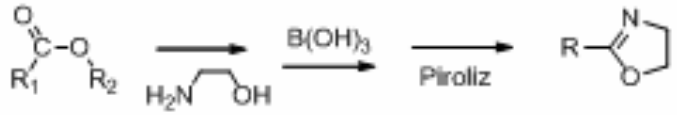
Reaksiyonun son aşamasında, bor esteri CaO varlığında vakum altında bunsen beki ile piroliz edilerek 2-oksazolinler elde edilir. CaO miktarı piroliz sırasında açığa çıkacak borik asit miktarının mol olarak yarısı olacak şekilde ayarlanır. Kalsiyum oksit (CaO) kullanmadan N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerinin pirolizi

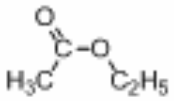
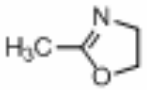
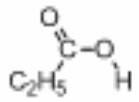
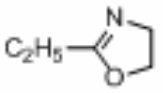
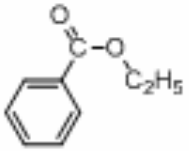
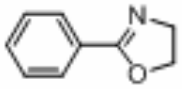
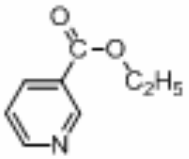
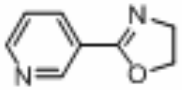
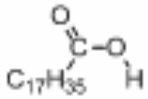
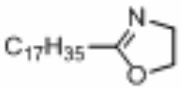
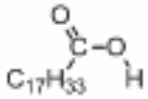
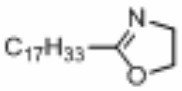
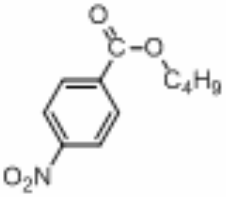
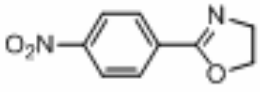
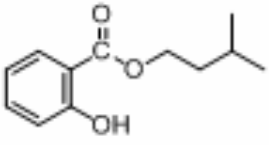
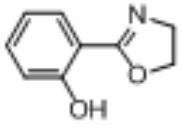
gerçekleştirildiğinde oluşan 2-oksazolinler saf olmadıkları gibi verimleri de % 20-30' larda kalmaktadır. Bunun nedeni, büyük olasılıkla piroliz sırasında açığa çıkan borik asidin oluşan oksazolini tekrar amid formuna çevirmesi ve / veya asidik polimerizasyona yatkın olan oksazolinlerin reaksiyon şartlarında polimerlerinin teşkiline sebep olmasıdır. CaO piroliz sırasında açığa çıkan borik asidin protonunu bloke ederek bu olumsuz etkileri yok eder ve hem verimin hemde saflığın artmasını sağlar (Çizelge 4.1).

Elde edilecek 2-oksazolin türevine göre, damıtılabilen ürünler, 2-metil, 2-etil, 2-fenil ve 3-piridil 2-oksazolinler ortamdan distilasyon işlemiyle alınarak saflaştırılmıştır. Damıtılamayan ürünler ise, piroliz sonrasında uygun çözücüler kullanarak ekstraksiyon ile ortamdan alınır ve kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

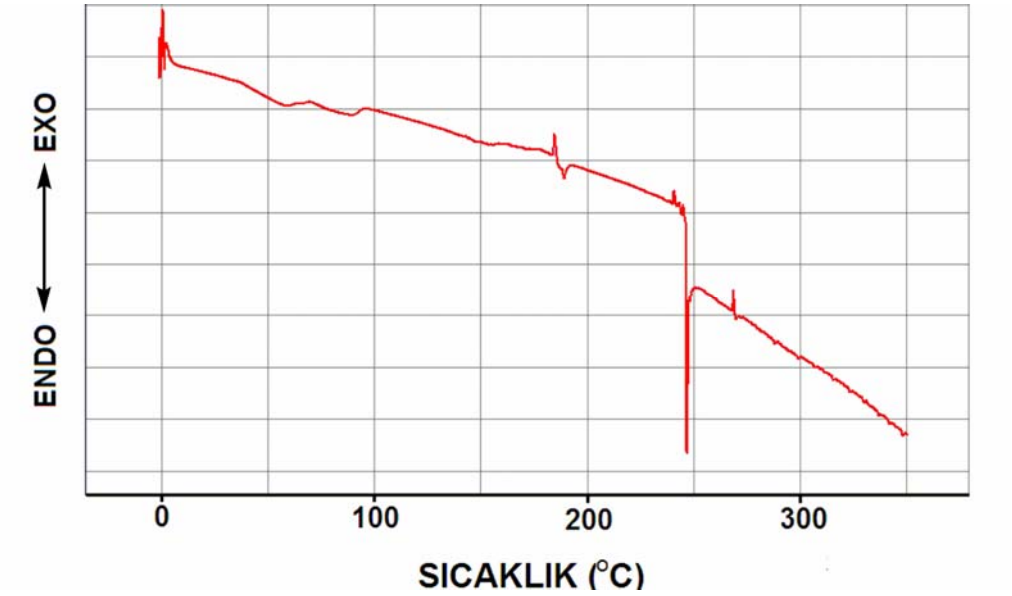
Damıtılarak izole edilen 2-oksazolinlerin tekrar distillenmesi ile ele geçen ürünlerin NMR spektrumlarında alkol ve diğer safsızlıklardan gelen pikler gözlenmemiş olup bu sonuç uygulanan yöntemin hem yüksek verim ve hemde yüksek saflıkta ürün verdiğini göstermektedir.

Çizelge 4.1 : Geliştirilen yöntemle sentezlenen 2-oksazolinlerin verimi



Başlagıç Bileşiği		Ürün	Verim [a,b] (%)	K.N.[k] / E.N.[c] (°C), [Ref]
1			99[a] (84[b])	110-112[k][48]
2			99[a] (82,3[b])	128-130[k][48]
3			91[a] (76,1[b])	75-77\0.1[k] [48] / Oil [49]
4			80[a] (67,7[b])	80-85\0.2[k][48] /68-69[c][48]
5			60[a]	51-52[c] [48]
6			60[a]	165-171\0.4 [48]
7			71[a] (58[b])	96-97[c] [49]
8			17[a]	Oil [49]

Bu prosedürün belki de en kritik noktası N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerinin termal bozunma sıcaklığıdır. Bu bozunma sıcaklığını belirlemek için uçucu olmayan N-(2-hidroksietil) stearilamidin bor esteri oluşturularak nem içermeyen ortamda (birkaç damla eter) DSC aletinin minik tavasına yerleştirilerek diferansiyel taramalı kalorimetrede (DSC) ısı değişimi-sıcaklık grafikleri alınmış ve oksazolin oluşmasını sağlayan bor esteri bozunmasının 240 °C'de gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 : N-(2-hidroksietil) stearilamidin bor esterinin DSC'deki ısı değişim-sıcaklık grafiği

Sübstitüentlerin yapılarına bağlı olarak optimum oksazolin veren optimum bozunma sıcaklığının 220-260°C aralığında değişebileceği düşünülürse, adi bor esterlerinin (borik asidin alkollerle reaksiyonuyla elde edilen alkil boratlar) piroliz sıcaklığından (320-380°C) daha düşük sıcaklıklarda meydana gelmektedir [50].

Bu sonuç, alken oluşumuna yol açan β pozisyonundaki hidrojenin eliminasyonunun oksazolin oluşumdan daha az enerji gerektirdiğini göstermektedir ki bu şartlarda oksazolin oluşumu yanı sıra alken oluşumu meydana gelmemektedir. Bir başka deyişle su elimasyonu münhasıran amid azotu üzerindeki hidrojenin göçüyle oluşmakta ve regioseçimli olarak oksazolin teşkil etmeye yönelmektedir. Nitekim, ürünlerin NMR spektrumlarında olefin türünden safsızlıklara rastlanmamaktadır.

Giriş bölümündede belirtildiği üzere burada ortaya konan oksazolin sentez prosedürü yeni bir prosedür olup daha önce literatürde konu edilmemiştir. Her ne kadar literatürde karboksilik asitlerin ve 2-etanolaminin katalitik miktarda borik asitle geri soğutucu altında 24-36 saat ısıtılmasıyla oksazolinlerin elde edilebileceği Barton [51] tarafından rapor edilmişse de, aynı prosedür bizim laboratuvar koşullarımız altında denendiğinde literatürdeki belirtilenlerin aksine çok düşük verimlere (%5) ulaşılabilmiştir. Bunun nedeni; yaptığımız çalışmalardan elde ettiğimiz verilerin ortaya koyduğu gibi, ısıtma şartlarında borik asidin oluşan oksazolinleri polimerleştirmesidir. Oksazolinlerin 100 °C' den itibaren zayıf asitlerle ve hatta alkil halojenürlerle polimerleşebildikleri göz önüne alınırsa, Barton'un rapor ettiği yöntemle N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerinin doğrudan pirolizinin neden saf ve yüksek verimde ürün vermeyeceği ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, bizim prosedürümüzde kullanılan CaO, oluşan borik asidi bloke ederek bu etkiyi ortadan kaldırmaktadır denilebilir. Burada önemle belirtilmesi gereken diğer bir nokta, Barton ve arkadaşlarının prosesinde sebebi belirtilmemiş olmasına rağmen aromatik asitlerden türevlenen oksazolinlerin sentezlenemeyeceğinin rapor edilmiş olmasıdır. Barton'ın raporunun aksine bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu görüşün doğru olmadığını ortaya çıkarmış ve 2-fenil-2-oksazolin gibi aromatik sübstitüente sahip oksazolinlerin de yüksek verimlerle bor esterleri üzerinden sentezlenebileceğini göstermiştir.

Burada uygulanan yöntem hem alifatik hem aromatik sübstitüent içeren mono oksazolinlerin sentezinde başarıyla uygulanmasına rağmen di-karboksilik asitlerden türevlenen bis(oksazolinler)in sentezinde maalesef aynı şartlarda düşük verimler vermektedir. Verimler genellikle %20'nin altında kalmaktadır. Bunun nedeni; malonik ve tereftalik asit gibi 2 fonksiyonel asit grubuna sahip karboksilik asitlerden türevlenmiş N-(2-hidroksietil) açilamidlerin yapısındaki hidroksil grubunun bor esteri oluşumu sırasında borik asitle çapraz bağlı ester teşkil etmesidir. Bu polimerik yapıya sahip çapraz bağlı bor esterinin reaksiyon ortamında çözünmemesi, hem ısı transferini azaltmakta hemde bir grubun oksazoline dönüşmesinden oluşan borik asidin ikinci fonksiyonel kısımdaki bor esteri grubunu kolayca hidroliz etmesine sebep olmaktadır. Ayrıca bor esterinin çözünmemesi dolayısıyla CaO' in oluşan borik asidi tam olarak bloke edememesi ile oksazolinler polimerleşir ve katranımsı bakiyeler elde edilir. Reaksiyon verimini artırmak için piroliz aşamasının silikon

yağında yapılması denenmişse de, ürünün ortamdan saf olarak ayrılması pratikçe mümkün olmamıştır. Sonuç olarak, burada ortaya koyulan yöntemin bis(oksazolinler)in sentezinde başarılı olmadığını söylemek mümündür.

4.1 Yorumlar

- Bu tez çalışmasında oksazolinlerin sentezi için yeni ve verimli bir yol sunulmuştur.

- Etanolaminle karboksilik asitlerin borik asit katalizörlüğünde ki reaksiyonuyla aromatik substituent içeren 2-oksazolinlerin elde edilemeyeceğini ileri süren Barton grubunun görüşünün aksine N-(2-hidroksietil) amidlerin bor esterlerinin pirolizine dayanan bizim yöntemimizde bunlarında sentezlenebileceği kanıtlanmıştır.

- Bizim yöntemimizle di-karboksilik asit türevlerinden itibaren bis(oksazolinler)in sentezleri ancak çok düşük verimlerle yürümektedir. Reaksiyon şartlarının değiştirilerek bis(oksazolinler)inde bu yolla sentezlenmesi ilerdeki çalışmaların konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

[1] **Wiley, R.H. and Bennett, L.L.,** 1948: The chemistry of the oxazolines. *Chemical Reviews*. **44**(3): 447-476.

[2] **Meyers, A.I. and Mihelich, E.D.,** 1976: The synthetic utility of 2-oxazolines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**: 270-281.

[3] **Natale, N.R.T., Zhou, P., Blubaum, J.E. and Bums, C.T.,** 1997: Oxazolines from Carboxyfic Esters Using Lanthanide Chloride as Catalyst. *Tetrahedron Letters*. **38**(40): 7019-7020.

[4] **Harnden, M.R. and Rasmussen, R.R.,** 1970: Synthesis of compounds with potential central nervous system stimulant activity. II. 5-Spiro-substituted 2-amino-2-oxazolines. *J. Med. Chem*. **13** (2): 305-308.

[5] **Leffler, M.T. and Adams, R.,** 1937: Aminophenyl-2-oxazolines as Local Anesthetics. *J. Am. Chem. Soc.* **59** (11): 2252-2258.

[6] **Srivastava, P.K. and Srivastava, P.N.,** 1970: Synthesis of some local anesthetics. *J. Med. Chem*. **13**(2): 304-305.

[7] **Desimoni, G., Faita, G. and Jorgensen, K.A.,** 2006: C2-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis. *Chemical Reviews*. **106**: 3561-3651.

[8] **Guiry, P.J. and Hargaden, G.C.,** 2009: Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chemical Reviews*. **109**(6): 2505-2550.

[9] **Gossagea, R.A., Jenkinsb, H.A. and Yadav, P.N.,** 2004: Application of an air stable Pd oxazoline complex for Heck, Suzuki, Sonogashira and related C–C bond-forming reactions. *Tetrahedron Letters*. **45**(41): 7689-7691.

[10] **Frump, J.A.,** 1971: Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. *Chemical Reviews*. **71**(5): 483-505.

[11] **Woolf, C.,** 1968: Method for combating microorganisms with an alkyl substituted oxazoline *U.S.Patent, No:3*. 366,537.

[12] **Muller, G., Gomez, M. and Rocamora, M.,** 1999: Coordination chemistry of oxazoline ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. **193-5**: 769-835.

[13] **Gossage, R.A., Decken, A., Eisnor, C.R. and Jackson, S.M.,** 2006: Oxazoline chemistry IX. Synthesis and characterisation of the first Zinc oxazoline dialkyldithiocarbamato complexes. *Inorganica Chimica Acta* **359** 1743-1753.

[14] **Meyers, A.I. and Gant, T.G.,** 1994: The Chemistry of 2-Oksazolines. *Tetrahedron*. **50**(8): 2297-2360.

[15] **Ganem, B., Fan, L. and Lobkovsky, E.,** 2007: Bioactive 2-Oxazolines: A New Approach via One-Pot, Four-Component Reaction. *Org. Lett.* **9**(10): 2015-2017.

[16] **Meyers, A.I. and Gant, T.G.,** 1994: The Chemistry of 2-Oksazolines. *Tetrahedron*. **50**(8): 2298 (4.Referans).

[17] **Vorbruggen, H. and Krolikiewicz, K.,** 1981: A Simple Synthesis Of Oxazolines, Oxazines,Thiazolines and Imidazolines. *Tetrahedron Letters*. **22**(45): 4471 - 4474.

[18] **Kangani, C.O. and Kelley, D.E.,** 2005: One pot direct synthesis of amides or oxazolines from carboxylic acids using Deoxo-Fluor reagent. *Tetrahedron Letters*. **46**: 8917-8920.

[19] **Wipf, P., Phillips, A.J., Uto, Y., Reno, M.J. and Williams, D.R.,** 2000: Synthesis of Functionalized Oxazolines and Oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor. *Org. Lett.* **2**(8): 1165-1168.

[20] **Bandgar, B.P. and Pandit, S.S.,** 2003: Direct synthesis of 2-oxazolines from carboxylic acids using 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine under mild conditions. *Tetrahedron Letters* **44**: 2331-2333.

[21] **Moyano, A., Pericas, M.A., Cevallos, A., Rios, R. and Riera, A.,** 2000: A convenient synthesis of chiral 2-alkynyl-1,3-oxazolines. *Tetrahedron: Asymmetry*. **11**: 4407-4416.

[22] **Li, Z. and Xu, Q.,** 2009: A facile synthesis of 2-oxazolines using a PPh3–DDQ system. *Tetrahedron Letters*. **50** 6838-6840.

[23] **Toshimitsu, A., Hirosawa, C., Tanimoto, S. and Uemura, S.,** 1992: Selective synthesis of heterocyclic compounds through the intramolecular substitution of phenylselenonyl group by nitrogen or carbonyl oxygen in amides. *Tetrahedron Letters*. **33**(28): 4017-4020.

[24] **McManus, S.P., Carroll, J.T., Grohse, P.M. and Pittman Jr. , C.U.,** 1969: 2-Substituted-5-Methyl-2-Oxazolines *Organic Preparations and Procedures International*. **1**(3): 183 - 186.

[25] **Engman, L.,** 1991: Organoselenium- and proton-mediated cyclization reactions of allylic amides and thioamides. Syntheses of 2-oxazolines and 2-thiazolines. *J. Org. Chem*. **56** (10): 3425-3430.

[26] **Heine, H.W., Fetter, M.E. and Nicholson, E.M.,** 1959: The Isomerization of Some 1-Aroylaziridines. II. *J. Am. Chem. Soc.* **81** (9): 2202-2204.

[27] **Sayama, S.,** 2006: A convenient synthesis of oxazolines and imidazolines from aromatic aldehydes with pyridinium hydrobromide perbromide in water. *Synlett*. (10): 1479-1484.

[28] **Aube, J., Chaudhry, P., Schoenen, F., Neuenswander, B. and Lushington, G.H.,** 2007: One-Step Synthesis of Oxazoline and Dihydrooxazine Libraries. *J. Comb. Chem.* . **9**: 473-476.

[29] **Schubert, U.S., Kempe, K., Lobert, M. and Hoogenboom, R.,** 2009: Screening the Synthesis of 2-Substituted-2-oxazolines. *J. Comb. Chem.* **11** (2): 274-280.

[30] **Mohammadpoor-Baltork, I., Moghadam, M., Tangestaninejada, S., Mirkhania, V. and Hojatia, S.F.,** 2008: Environmental-friendly synthesis of oxazolines, imidazolines and thiazolines catalyzed by tungstophosphoric acid. *Catalysis Communications*. **9**(6): 1153-1161.

[31] **Schöllkopf, U.,** 1970: Ethyl 2-Oxazoline-5-carboxylate from Ethyl Isocyanoacetate and Carbonyl Compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **9** (4): 300.

[32] **Zeiss, H.J.,** 1991: Enantioselective synthesis of both enantiomers of phosphinothricin via asymmetric hydrogenation of .alpha.-acylamido acrylates. *J. Org. Chem*. **56** (5): 1783-1788.

[33] **Stevenson, G.R. and Lauricella, T.L.,** 1986: Enhancement of radioactivity of carbon-14-carbon-12 mixtures via partial reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **108** (17): 5366-5367.

[34] **Breton, P., Andre-Barres, C. and Langlois, Y.,** 1992: Preparation of Functionalized Oxazolines *Synthetic Communications, Volume* **22**(17): 2543 - 2554.

[35] **Meyers, A.I., Leonard, W.R. and Romine, J.L.,** 1991: A rapid and efficient synthesis of chiral 2-hydro-2-oxazolines. *J. Org. Chem.* **56** (5): 1961-1963.

[36] **Killmer, L.B. and Pridgen, L.N.,** 1981: New synthesis of 2-substituted-2-oxazolines:transition -metal-catalyzed cross-coupling of grignards with 2-(methylthio)-4,4-dimethyl-2- oxazoline. *J. Org. Chem*. **46**: 5402- 5404.

[37] **Meyers, A.I., Mihelich, E.D. and Nolen, R.L.,** 1974: Oxazolines. X. Synthesis of .gamma.-butyrolactones. *J. Org. Chem.* **39**(18): 2783-2787.

[38] **Meyers, A.I. and Avila, W.B.,** 1981: Chemistry of Aryloxazolines. Applications to the Synthesis of Lignan Lactone Derivatives. *J. Org. Chem.* . **46**: 3881-3886.

[39] **Meyers, A.I. and Ford, M.E.,** 1974: Synthesis via oxazolines. VIII. Asymmetric addition of grignard reagents to carbonyl compounds in the presence of a chiral oxazoline. *Tetrahedron Letters*. **15**(14): 1341-1344.

[40] **Hoppe, D. and Schöllkopf, U.,** 1970: N-Formylphenylalanine Ethyl Esters by Hydrogenolysis of Ethyl 5-Aryl-2-oxazoline-4-carboxylates. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **9** (6): 459.

[41] **Meyers, A.I. and Collington, E.W.,** 1970: Syntheses via-2-oxazolines. I. Formylation of Grignard reagents in the presence of hexamethylphosphoramide. *J. Am. Chem. Soc.* **92** (22): 6676-6678.

[42] **Lion, C. and Dubois, J.E.,** 1973: Synthese de cetones aliphatiques encombrees. *Tetrahedron* **29**(21): 3417-3423.

[43] **Meyers, A.I. and Ford, M.E.,** 1975: Synthesis via oxazolines - one carbon homologation of aldehydes and ketones to thiiranes and olefins *Tetrahedron Letters*. **16**(33): 2861-2864.

[44] **Rao, B.V., Bhaskar, G. and Kumar, V.S.,** 2004: A short stereoselective synthesis of (-)-chloramphenicol and (+)-thiamphenicol. *Tetrahedron: Asymmetry*. **15**: 1279-1283.

[45] **Curran, D., Kanemasa, S., Oderaotoshi, Y., Tanaka, J., Wada, E.P. and Yamamoto, H.,** 1997: Cationic aqua complexes of the C2-symmetric trans-chelating ligand (R,R)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2‘-bis(4-phenyloxazoline). Absolute chiral induction in Diels−Alder reactions catalyzed by water-tolerant enantiopure Lewis acids. *J. Org. Chem.* **62**: 6454.

[46] **Nishiyama, H., Aoki, K., Iwasa, S., Ishima, Y. and Widagdo, H.S.,** 2004: Synthesis of novel chiral bis(2-oxazolinyl)xanthene (xabox) ligands and their evaluation in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones with 3-crotonoyl-2-oxazolidinone. *Tetrahedron Lett.* **45**: 2121-2124.

[47] **Jorgensen, K.A., Bertelsen, S., Halland, N., Bachmann, S., Marigo, M. and Braunton, A.,** 2005: Organocatalytic asymmetric -bromination of aldehydes and ketones. *Chem. Commun.* **38**: 4821 - 4823.

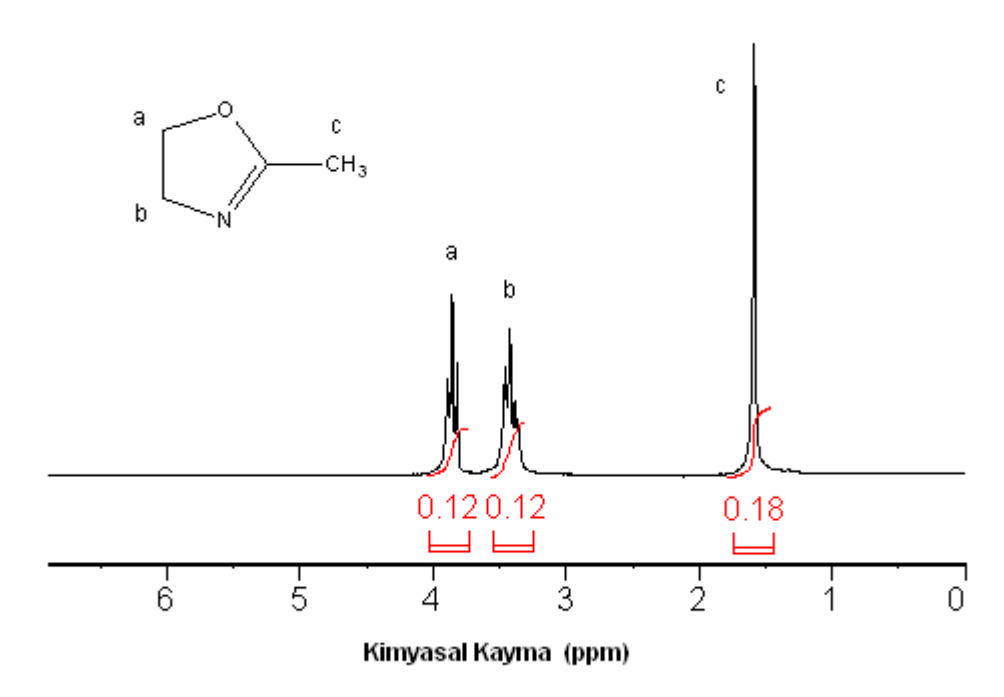
[48] **Witte, H. and Seeliger, W.,** 1974: Cyclische Imidsaureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen. *Liebigs Ann. Chem.* . 996 - 1009.

[49] **Clarke, D.S. and Wood, R.,** 1996: A facile one stage synthesis of oxazolines under microwave irradiation. *Synthetic Communications*. **26**(7): 1335-1340.

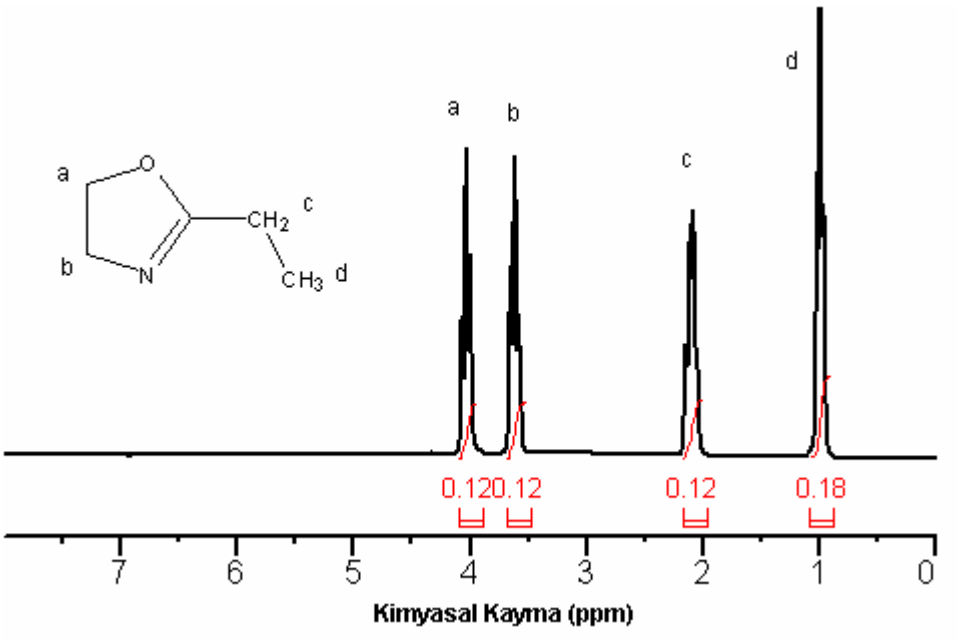
[50] **Brandenberg, W. and Galat, A.,** 1950: Olefins from Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **72**(7): 3275-3276.

[51] **Barton, D.H.R., Motherwell, W.B., Wozniak, J. and Zard, S.Z.,** 1985: An Efficient and Short Degradation of the Cholic Acid Side Chain: A New Method for the Preparation and Dehydrogenation of 4,5-Dihydro-oxazoles. *J. Chem. Soc. Perkın Trans. I* 1865-1869.

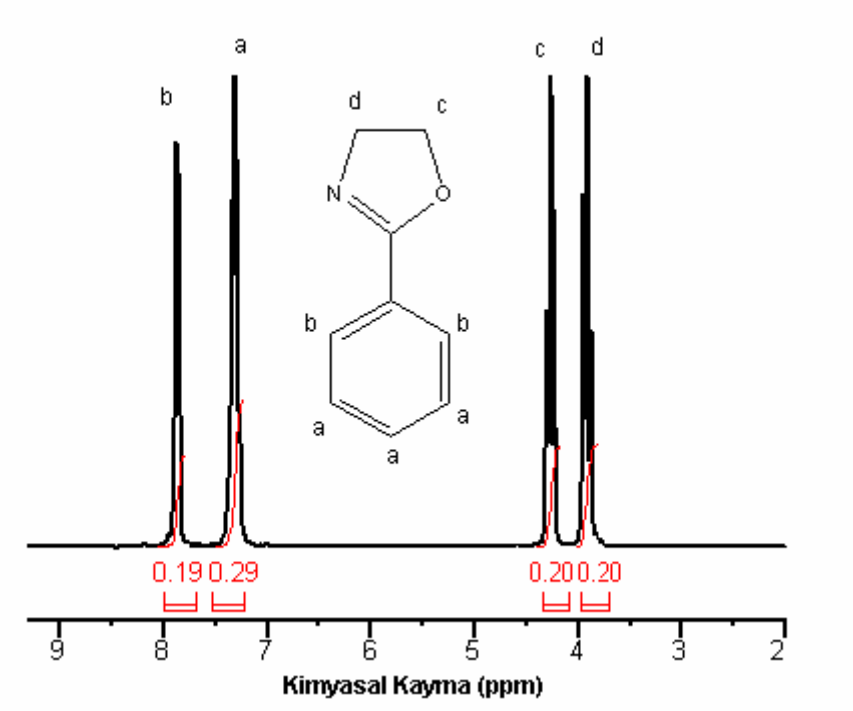
EKLER



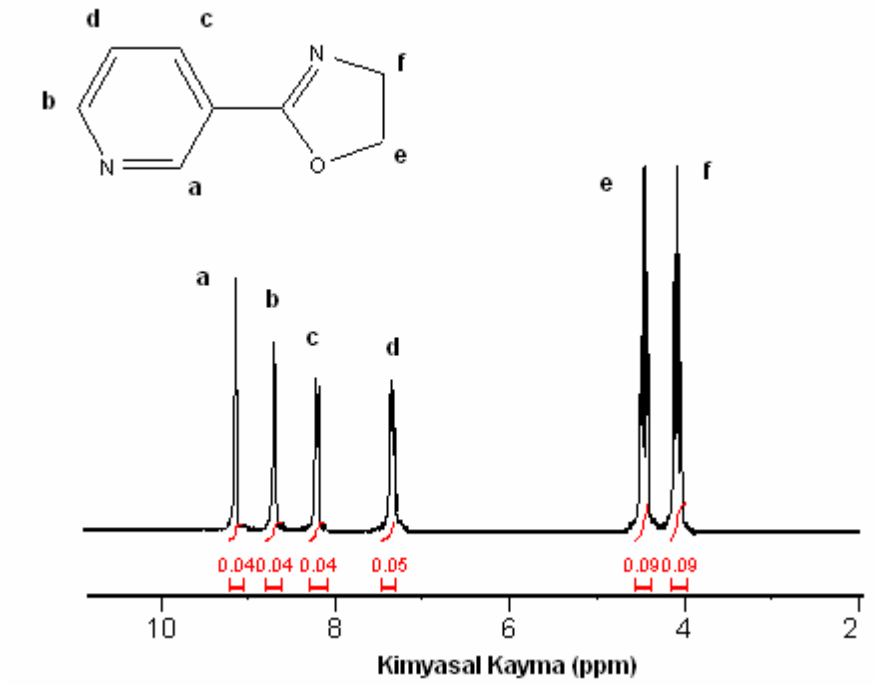
Şekil A.1 : 2-Metil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



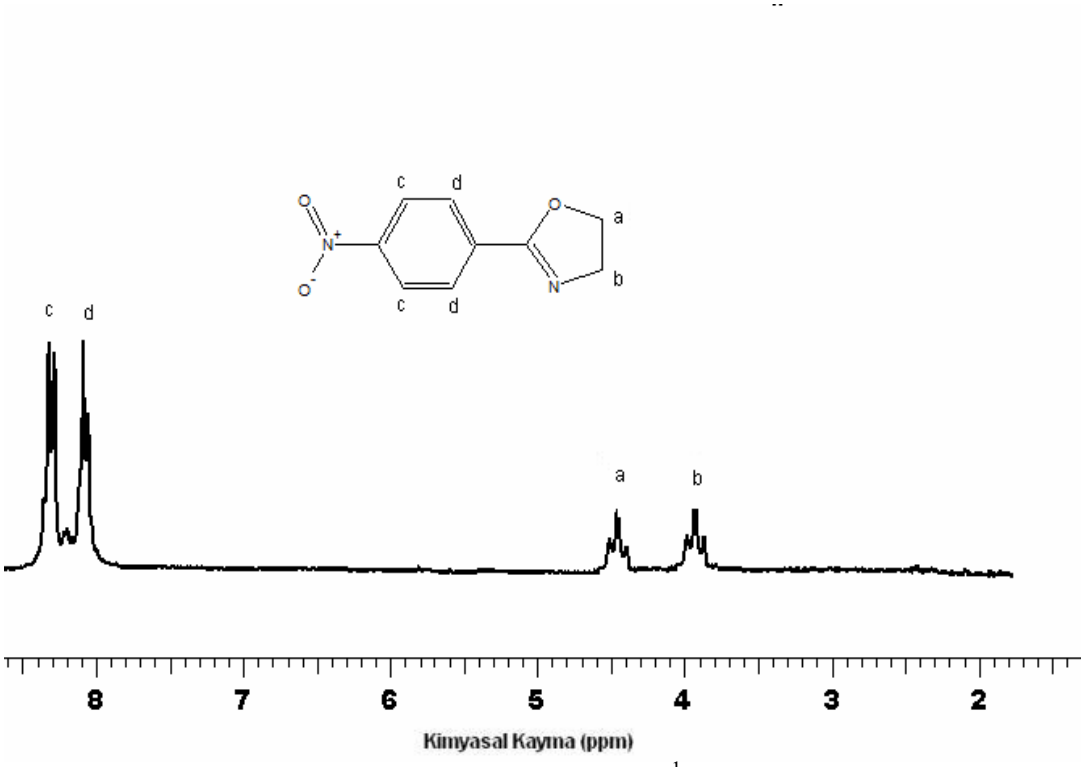
Şekil A.2 : 2-Etil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



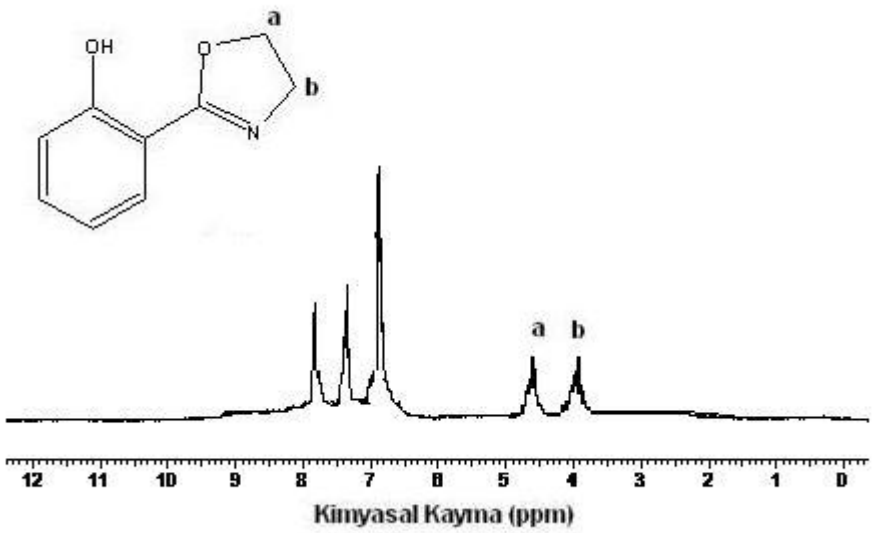
Şekil A.3 : 2-Fenil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



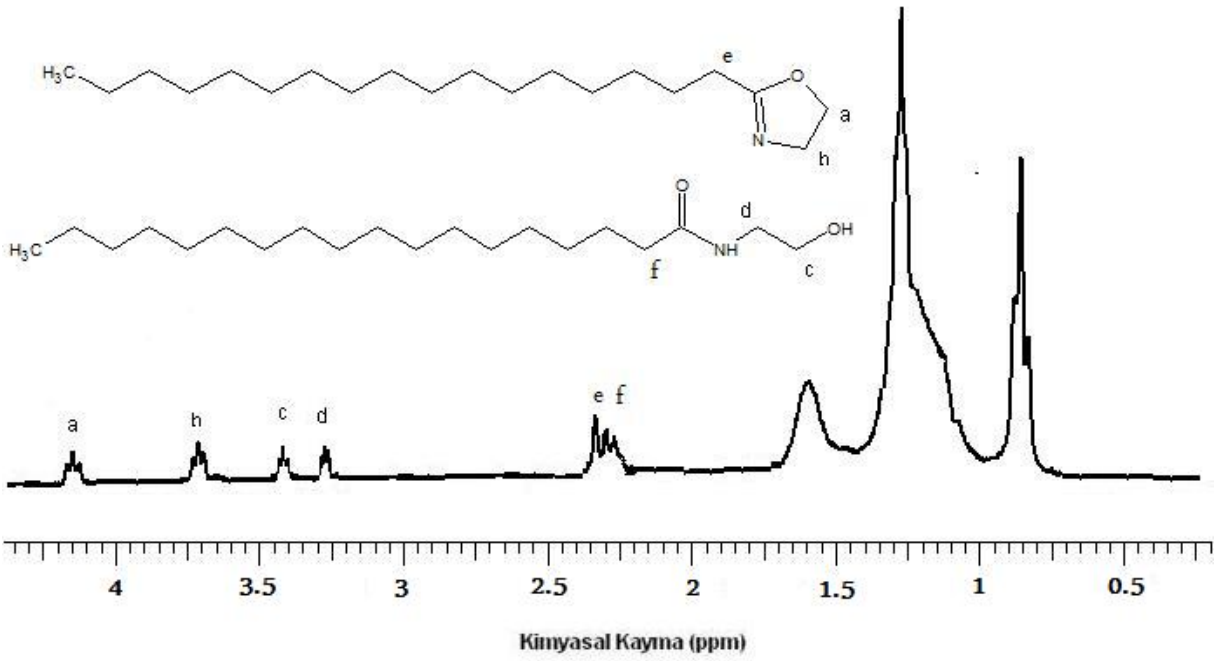
Şekil A.4 : 3-piridinil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



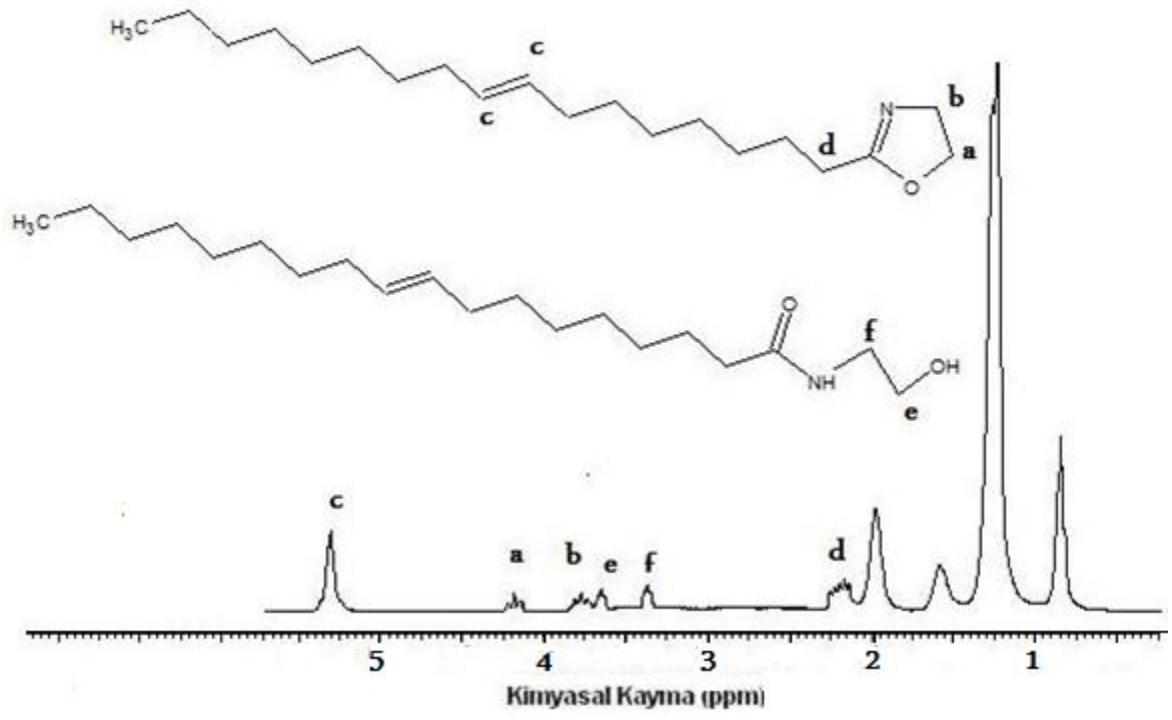
Şekil A.5 : p-nitrofenil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



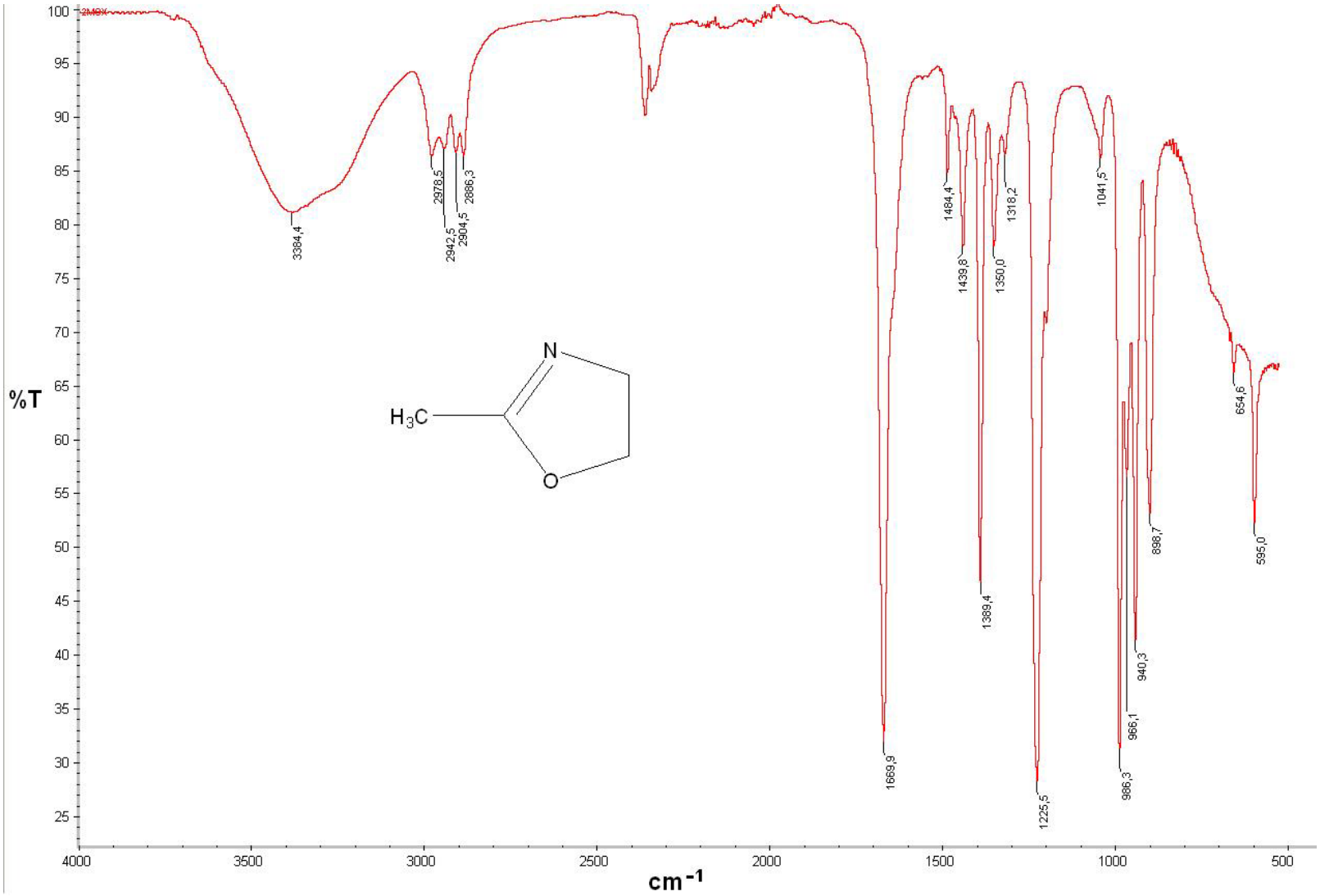
Şekil A.6 : 2-hidroksi fenil-2-oksazoline ait ^{1}H-NMR spektrumu



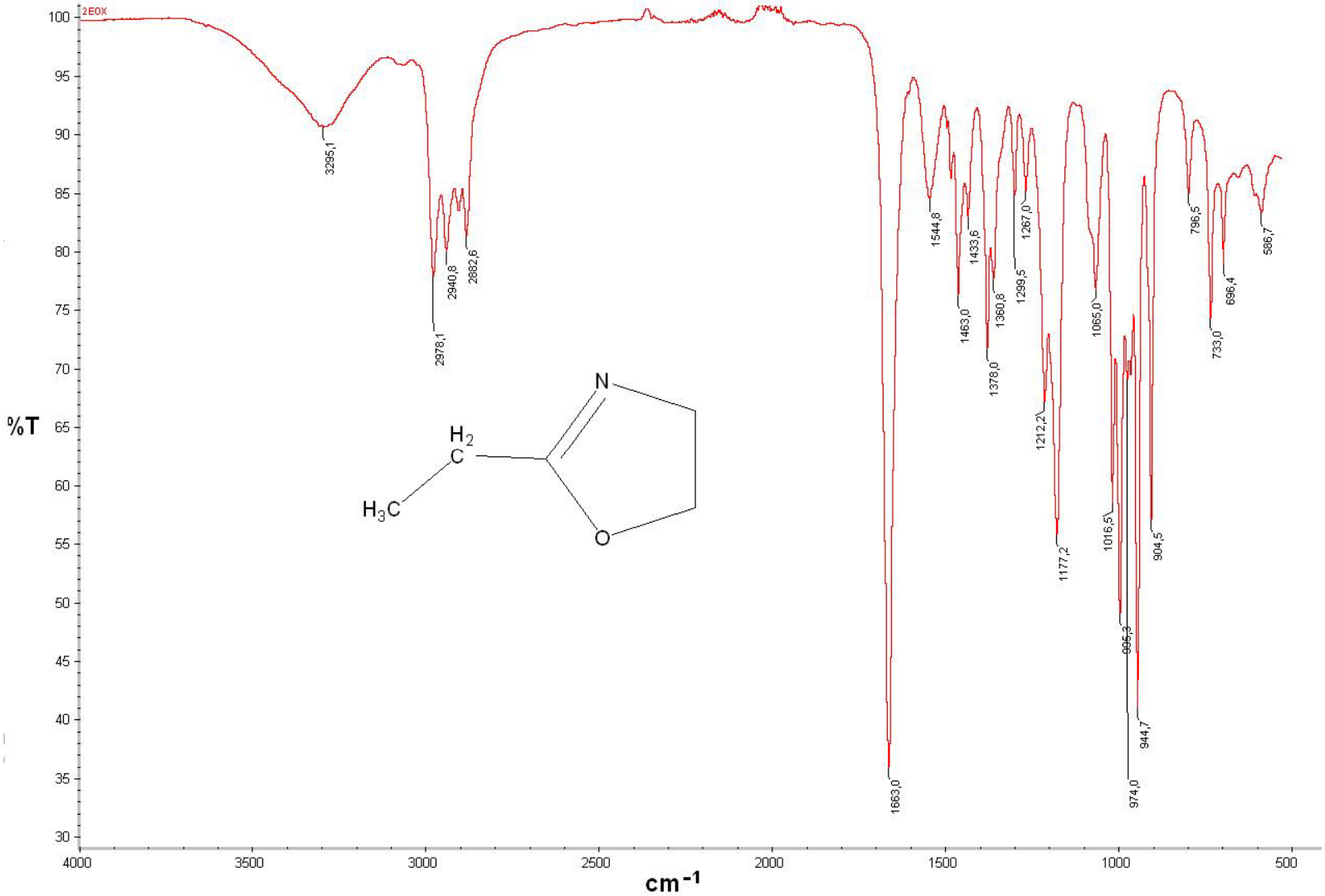
Şekil A.7 : 2-Heptadesil-2-oksazolin ait ^{1}H-NMR spektrumu



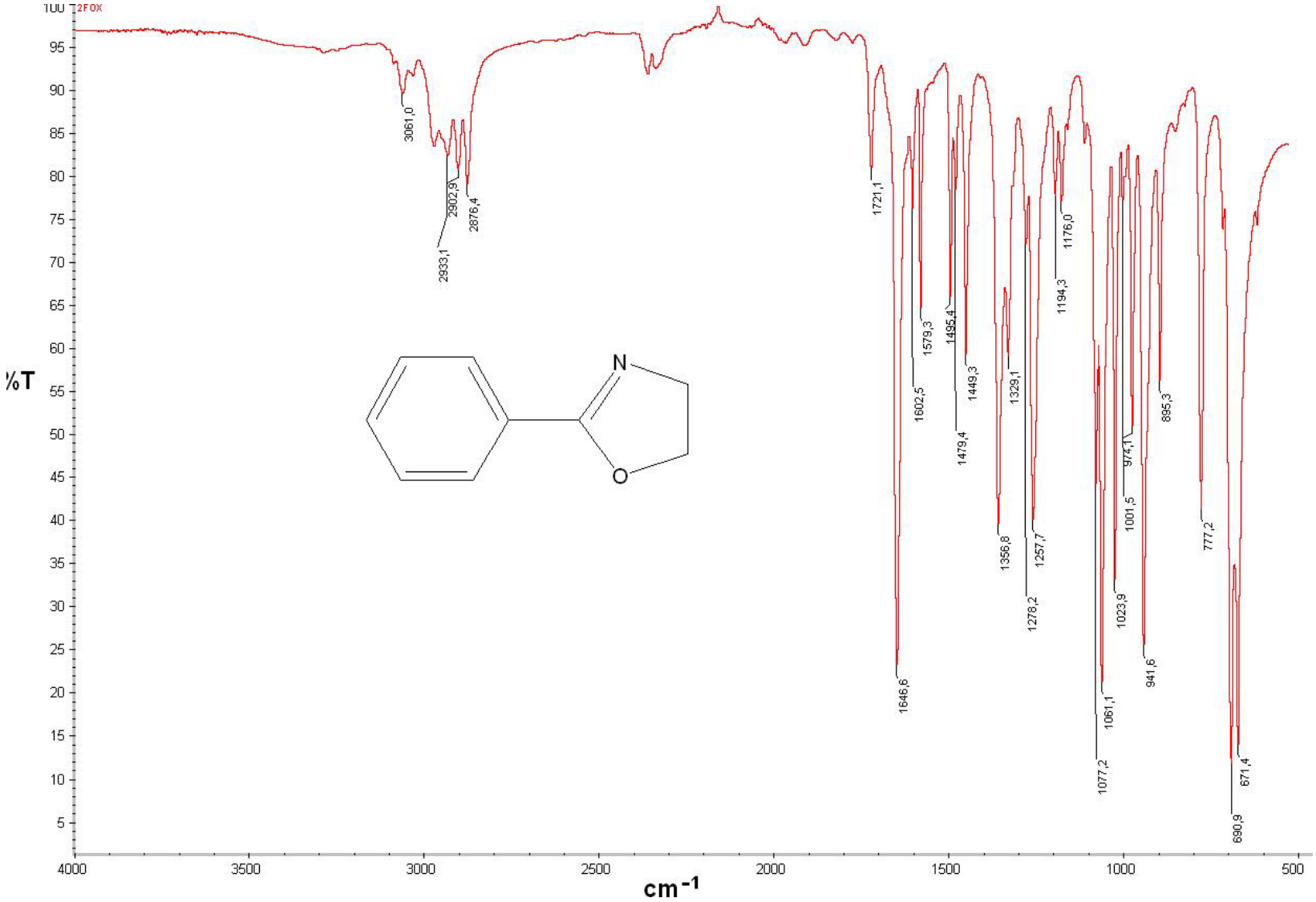
Şekil A.8 : 2-(8-Heptadesenil)-2-oksazolin ait ^{1}H-NMR spektrumu



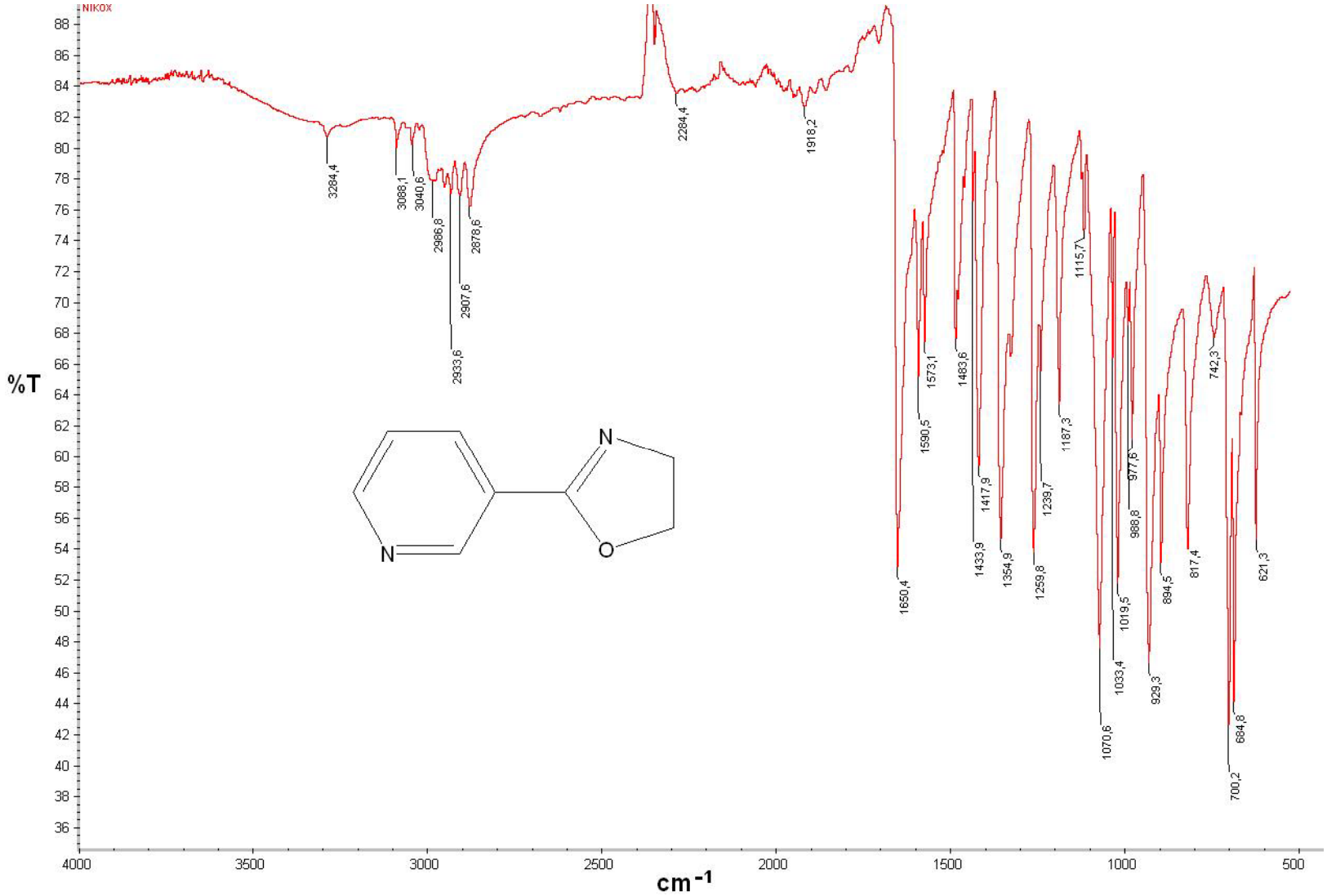
Şekil A.9 : 2-Metil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu



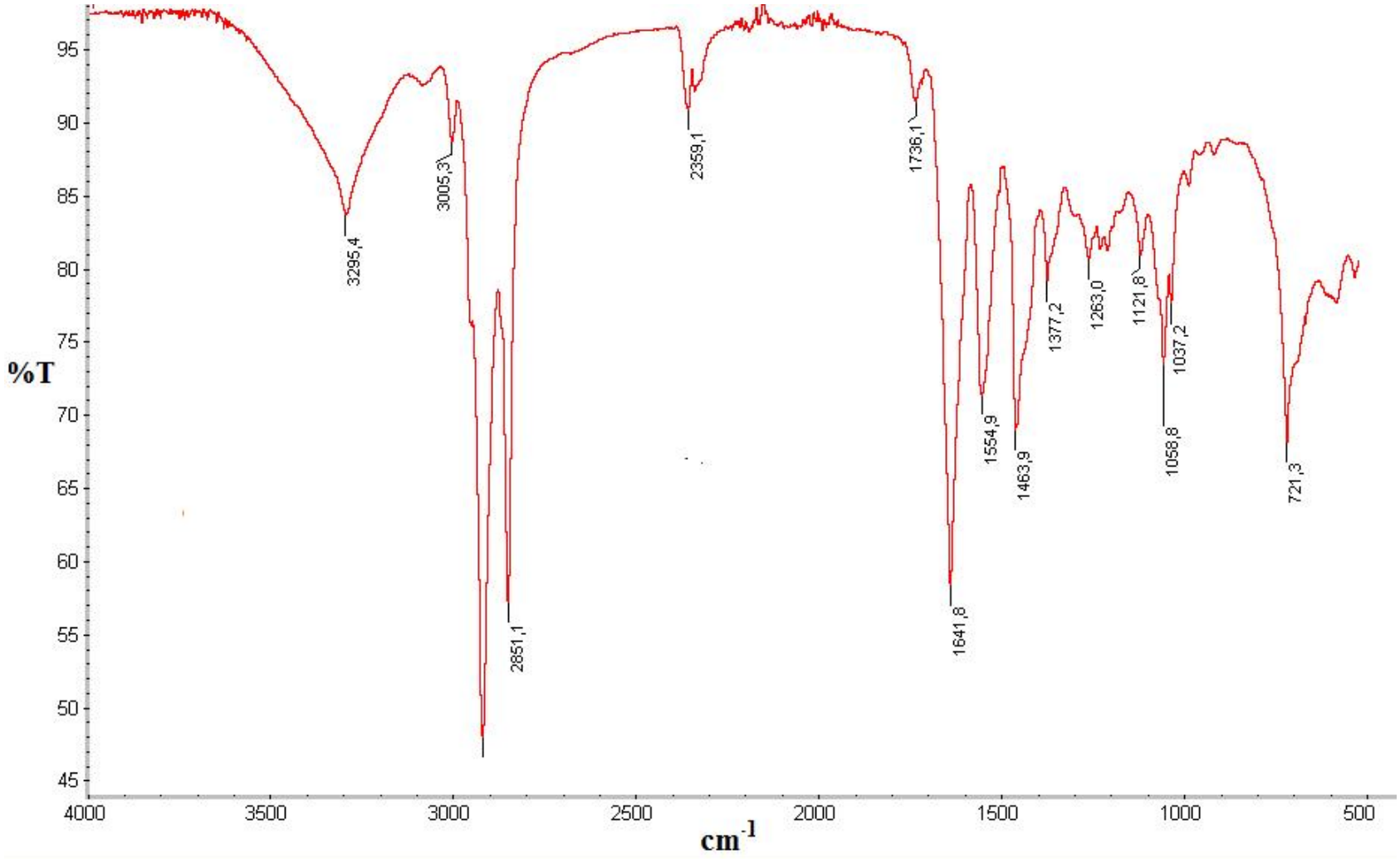
Şekil A.10 : 2-Etil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu



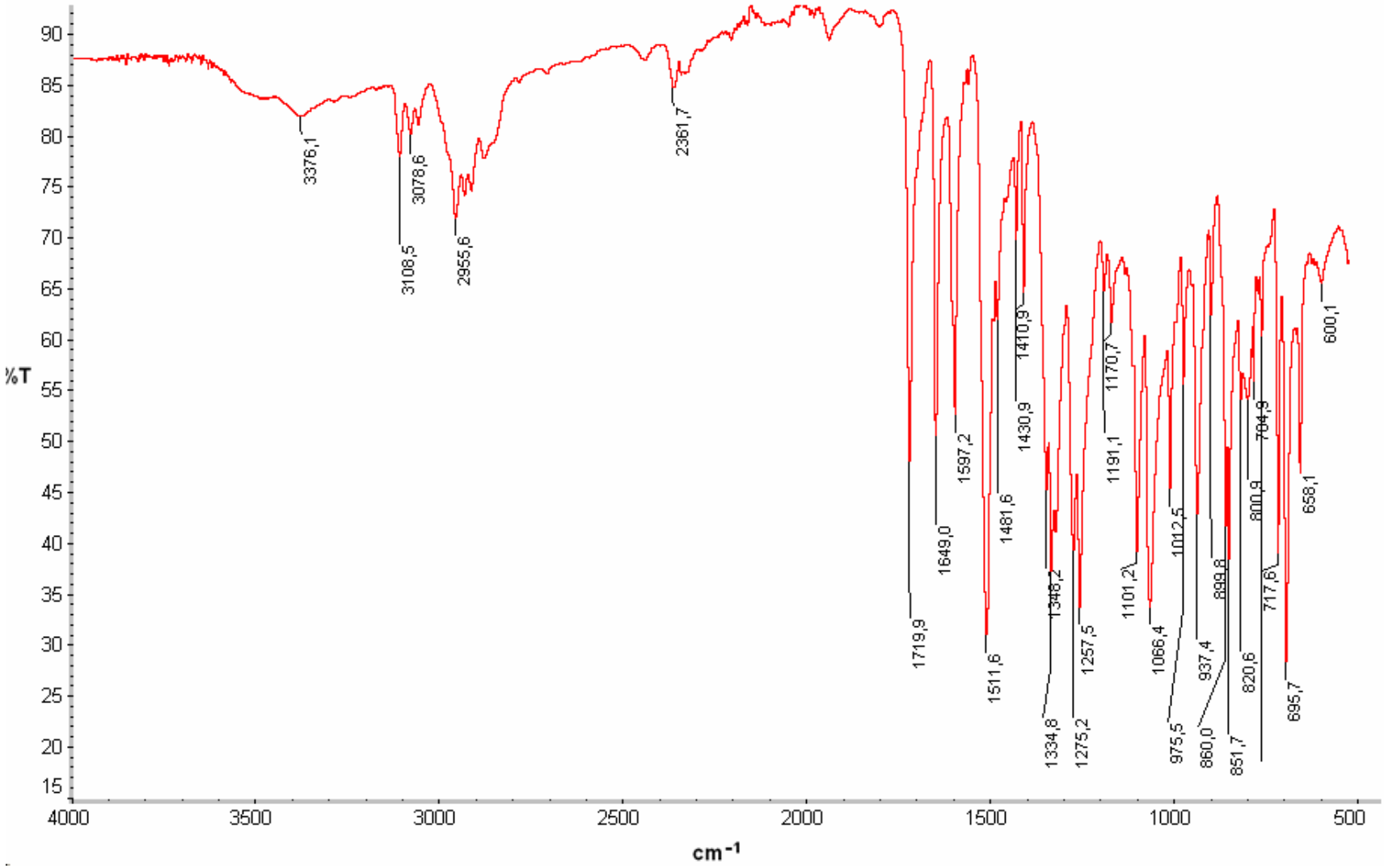
Şekil A.11 : 2-fenil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu



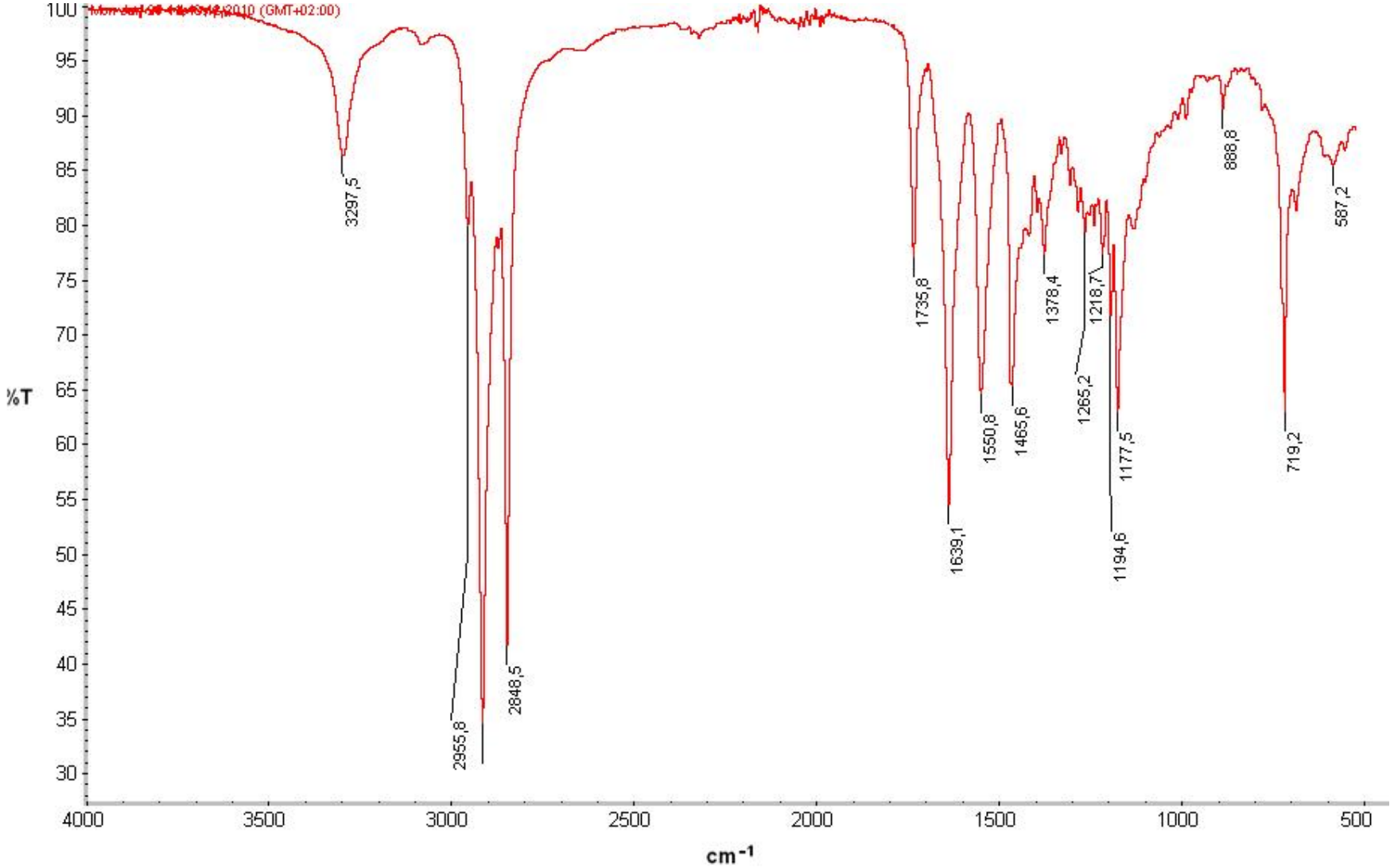
Şekil A.12 : 3-piridinil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu



Şekil A.13 : 2-(8-Heptadesenil)-2-oksazolin ait FT-IR spektrumu



Şekil A.14 : para-nitro fenil-2-oksazolin ait FT-IR spektrumu



Şekil A.15 : 2-heptadesil-2-Oksazoline ait FT-IR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

BARIŞ İLKGÜL



Adres : Yeşilpınar mah. Adnan Menderes cad. Işıl sok. No:7 D:1
Eyüp\\İST

Telefonlar : 0543 315 4842
0506 673 3991

E-Posta : barisilkgul@hotmail.com

Doğum Tarihi : 25.11.1986

Medeni Hal : Bekar

Uyruk : T.C.

Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans	: Üniversite adı	: İstanbul Teknik Üni.
	Fakülte	: Fen Edebiyat
	Bölüm	: Kimya
	Mezuniyet Derecesi	: 3.75 / 4.00
Üniversite	: Üniversite adı	: Trakya Üniversitesi
	Fakülte	: Fen Edebiyat
	Bölüm	: Kimya
	Mezuniyet Derecesi	: 100 / 78.00
	Başlama / Mezuniyet Tarihi	: 2004 / 2008
Lise	: Lise adı	: Eyüp Alibeyköy Lisesi
	Mezuniyet Derecesi	: 5 / 4.16
	Başlama / Mezuniyet Tarihi	: 2000 / 2003