T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BETA-AMİNO ALKOLLERİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Hüseyin SALİHOĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Çiğdem SAYIL

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Esen Bellur ATICI

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2020

Bu çalışma 07.01.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. M. Çiğdem SAYIL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2018-30488 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans sürecinde, öğrenim dönemi ve tez çalışmalarımda gösterdiği her türlü yardım ve desteklerinden ve gösterdikleri anlayıştan dolayı çok değerli danışman hocalarım Prof. Dr. M. Çiğdem SAYIL ve Doç. Dr. Esen Bellur ATICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin tamamlanmasında teknik destek ve yardımlarının yanında, tavsiyeleri ve deneyimleri ile yol gösteren, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok kıymetli hocam olan Dr. Halil YILMAZ'a yine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma dönemi boyunca her türlü teknik destek ve yardımı esirgemeyen çok değerli Deva Holding A.Ş. Arge merkezinde bulunan API-Arge bölümü çalışanlarına ve Deva Holding A.Ş. firmasına da teşekkürlerimi sunarım.

Lisans döneminden beri hayatımda olan ve her şeyi ile yaşamımda çok derin ve anlamlı izler ve güzellikler barındıran kıymetlim, sevdiğim eşim Semra ÖZDEMİR SALİHOĞLU'na her zaman yanımda olduğu ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, yeri geldiğinde kendi hayatlarından fedakârlıklar yapan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim, benim için en değerli ve en önemli kişiler olan annem Şerife SALİHOĞLU'na ve babam Ahmet SALİHOĞLU'na minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamı mali olarak destekleyen İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma birimine teşekkür ederim.

Ocak 2020 Hüseyin SALİHOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
TABLO LİSTESİ ..... **xii**
KISALTMA LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xiv**
SUMMARY ..... **xvi**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **2**
2.1. ALKOLLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ 2
2.2. ALKOLLERİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ 4
2.3. AMİNLER 5
2.4. AMİNLERİN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ 7
2.4.1. Aminlerin Fiziksel Özellikleri 7
2.4.2. Aminlerin Kimyasal Özellikleri 8
2.5. AMİNLERİN KULLANIM ALANLARI 11
2.5.1. Genel Kullanım Alanları 11
2.5.2. İlaç Endüstrisinde Kullanımı 12
2.6. EPOKSİTLER (OKSİRANLAR) 12
2.6.1. Epoksitlerin Sentezi 12
2.6.2. Epoksidasyonun Stereokimyası 13
2.7. BETA-AMİNO ALKOLLER 14
2.7.1. Beta-Amino Alkollerin Genel ve İlaç Endüstrisindeki Kullanım Alanları 15
2.7.2. Amino Alkol Türevlerinin Sentez Yöntemleri 19
2.7.2.1. Epoksitlerden Amino Alkol Eldesi 19
2.7.2.2. Grignard Reaktifi ile Amino Karbonil Bileşiklerin Reaksiyonu 20
2.7.2.3. Karbonil Grupların İndirgenmesi ile Amino Alkol Elde Edilmesi 21
2.7.2.4. Sübstitüe Benzil Aminin Lityasyonu ile Amino Alkol Sentezi 22
2.7.2.5. Amino Asitlerden Amino Alkol Sentezi 23
2.7.2.6. Siklik Sülfatlardan Amino Alkol Sentezi 24

2.7.2.7. Diğer yöntemlerle Amino Alkol Elde Edilmesi *24*
2.8. SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER 27
2.8.1. 5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin Hidroklorür (1) 27
2.8.2. 5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (2) 28
2.8.3. 8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on (3) 28
2.8.4. 8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on (4) 29
3. MALZEME VE YÖNTEM 30
3.1. BETA-AMİNO ALKOL BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ 30
3.1.1. Yapılan Çalışmaların Genel Gösterimi 30
3.2. SENTEZ YÖNTEMİ BELİRLENMESİ VE OPTİMİZASYONU 32
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ 34
3.3.1. (2) Bileşiğinin Sentezi 34
3.3.2. (4) Bileşiğinin Sentezi 38
3.4. BETA-AMİNO ALKOL SENTEZ REAKSİYONLARI 44
3.4.1. (5) Bileşiğinin Sentezi (1. Yöntem) 44
3.4.2. (5) Bileşiğinin Sentezi (2. Yöntem) 45
3.4.3. (6) Bileşiğinin Sentezi 51
3.4.4. (7) Bileşiğinin Sentezi 57
3.4.5. (8) Bileşiğinin Sentezi 63
3.4.6. (9) Bileşiğinin Sentezi 69
3.4.7. (10) Bileşiğinin Sentezi 75
3.4.8. (11) Bileşiğinin Sentezi 81
3.4.9. (12) Bileşiğinin Sentezi 87
4. BULGULAR 93
4.1. KULLANILAN CİHAZLAR, EKİPMANLAR VE KİMYASAL MADDELER 93
4.1.1. Cihazlar ve Ekipmanlar 93
4.1.2. Kimyasal Maddeler 93
4.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLER 94
4.2.1. (5) Bileşiğinin Verileri 94
4.2.2. (6) Bileşiğinin Verileri 94
4.2.3. (7) Bileşiğinin Verileri 95
4.2.4. (8) Bileşiğinin Verileri 95
4.2.5. (9) Bileşiğinin Verileri 96
4.2.6. (10) Bileşiğinin Verileri 96

4.2.7. (11) Bileşiğinin Verileri 97
4.2.8. (12) Bileşiğinin Verileri 97
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 99
5.1. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TOPLU GÖSTERİMİ 103
KAYNAKLAR 104
ÖZGEÇMİŞ 109

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Alkol Çeşitleri....2
Şekil 2.2: Doymamış ve Aromatik Alkol Yapıları....2
Şekil 2.3: Metil Alkol Elde Edilme Yöntemi....3
Şekil 2.4: Etil Alkol Elde Edilme Yöntemi....3
Şekil 2.5: Endüstriyel Amaçlı Etil Alkol Elde Edilme Yöntemi....4
Şekil 2.6: Alkenlerin Asit Katalizli Hidrasyonu ile Alkol Elde Edilmesi....4
Şekil 2.7: Alkenlerin Oksimerkürasyonuyla Alkol Edilmesi....5
Şekil 2.8: Alkenlerin Hidroborasyonuyla Alkol Elde Edilmesi....5
Şekil 2.9: Amin Çeşitleri....6
Şekil 2.10: Primer, Sekonder ve Tersiyer Amin Yapıları....6
Şekil 2.11: Aminlerin Adlandırılması....6
Şekil 2.12: Etilendiamin yapısı....6
Şekil 2.13: Yüksek Moleküllü Aminlerin Adlandırılması....7
Şekil 2.14: Amin ve Su Arasındaki Moleküller Arası Hidrojen Bağı Oluşumu....7
Şekil 2.15: Amin Tuzu Yapısı Oluşumu....8
Şekil 2.16: Alkil Halojenürlerden Primer Amin Eldesi....9
Şekil 2.17: Amonyaktan Amin Oluşum Reaksiyon Mekanizması....9
Şekil 2.18: Oksim ve Nitril Bileşiklerinden Amin Elde Edilmesi....9
Şekil 2.19: Karbonil Bileşiklerinden Amin Elde Edilmesi....10
Şekil 2.20: Aldehit ve Ketonlardan Amin Yapısı Elde Edilmesi....10
Şekil 2.21: Nitro Bileşiklerinden Aromatik Amin Elde Edilmesi....11
Şekil 2.22: Gabriel Amin Sentezi....11
Şekil 2.23: En Basit Epoksit Yapısı....12

Şekil 2.24: Epoksidasyon Reaksiyonu 13
Şekil 2.25: Meta-Klorobenzoik Asit Reaksiyonu Örneği 13
Şekil 2.26: Epoksidasyonun Stereokimyası 14
Şekil 2.27: Sübstitüe Amino Alkollerin Adlandırılması 14
Şekil 2.28: Aktif Farmakolojik Yapıların Yapıtaşı Olan 1-3 Heterosiklik Yapılar 16
Şekil 2.29: Amino Alkol Türevleri 17
Şekil 2.30: Amino Alkol-Platin Kompleksi 18
Şekil 2.31: Oksazaborolidin Yapısı 19
Şekil 2.32: Epoksitlerin Aminlerle Reaksiyonu ile 1,2-Amino Alkol Sentezi 20
Şekil 2.33: Grignard Reaktifi Kullanılarak 1,2-Amino Alkol Eldesi.....21
Şekil 2.34: Karbonil Bileşiklerin İndirgenmesi ile 1,2-Amino Alkol Eldesi 22
Şekil 2.35: Sübstitüe Benzil Aminden 1,2-Amino Alkol Eldesi.....22
Şekil 2.36: Amino Asitlerden Asidik Ortamda Amino Alkol Eldesi.....23
Şekil 2.37: Amino Asitlerin İndirgenmesi ile Amino Alkol Oluşumu 23
Şekil 2.38: Siklik Sülfatların Oluşumu ve Amino Alkol Eldesi 24
Şekil 2.39: Alkenlerden Amino Alkol Eldesi 25
Şekil 2.40: Aldehit Enamin Yapısından Alfa-Amino Alkol Eldesi 25
Şekil 2.41: Platin Katalizli Hidrosililasyon Reaksiyonu ile 1,2-Amino Alkol Eldesi 25
Şekil 2.42: Karbonil Bileşiklerinin İndirgenmesi ile 1,2-Amino Alkol Oluşumu 26
Şekil 2.43: İminlerin İndirgenmesiyle 1,2-Amino Alkol Oluşumu 26
Şekil 2.44: Nitroolefin Yapısından 1,2-Amino Alkol Yapısının Elde Edilmesi.....26
Şekil 2.45: Karbamat Yapısından 1,2-Amino Alkol Eldesi.....27
Şekil 2.46: 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür (1) Bileşiği 27
Şekil 2.47: 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (2) Bileşiği 28
Şekil 2.48: (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on (3) Bileşiği.....28
Şekil 2.49: (R)-8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on (4) Bileşiği.....29
Şekil 3.1: Sentezlenen Beta-Amino Alkollerin Reaksiyonları – 1.....30

Şekil 3.2: Sentezlenen Beta-Amino Alkollerin Reaksiyonları – 2 31
Şekil 3.3: (2) Bileşiğinin MS Spektrumu 35
Şekil 3.4: (2) Bileşiğinin ^{1}H NMR Sprektrumu 36
Şekil 3.5: (2) Bileşiğinin ^{13}C NMR Sprektrumu 37
Şekil 3.6: (4) Bileşiğinin DSC Termogramı 39
Şekil 3.7: (4) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 40
Şekil 3.8: (4) Bileşiğinin MS Spektrumu 41
Şekil 3.9: (4) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 42
Şekil 3.10: (4) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 43
Şekil 3.11: (5) bileşiğinin DSC Termogramı 46
Şekil 3.12: (5) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 47
Şekil 3.13: (5) Bileşiğinin MS Spektrumu 48
Şekil 3.14: (5) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 49
Şekil 3.15: (5) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 50
Şekil 3.16: (6) Bileşiğinin DSC spektrumu 52
Şekil 3.17: (6) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 53
Şekil 3.18: (6) Bileşiğinin MS Spektrumu 54
Şekil 3.19: (6) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 55
Şekil 3.20: (6) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 56
Şekil 3.21: (7) Bileşiğinin DSC Spektrumu 58
Şekil 3.22: (7) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 59
Şekil 3.23: (7) Bileşiğinin MS Spektrumu 60
Şekil 3.24: (7) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 61
Şekil 3.25: (7) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 62
Şekil 3.26: (8) Bileşiğinin DSC Termogramı 64
Şekil 3.27: (8) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 65
Şekil 3.28: (8) Bileşiğinin MS Spektrumu 66

Şekil 3.29: (8) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 67

Şekil 3.30: (8) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 68

Şekil 3.31: (9) Bileşiğinin DSC Termogramı 70

Şekil 3.32: (9) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 71

Şekil 3.33: (9) Bileşiğinin MS Spektrumu 72

Şekil 3.34: (9) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 73

Şekil 3.35: (9) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 74

Şekil 3.36: (10) Bileşiğinin DSC Termogramı 76

Şekil 3.37: (10) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 77

Şekil 3.38: (10) Bileşiğinin MS spektrumu 78

Şekil 3.39: (10) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 79

Şekil 3.40: (10) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 80

Şekil 3.41: (11) Bileşiğinin DSC Termogramı 82

Şekil 3.42: (11) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 83

Şekil 3.43: (11) Bileşiğinin MS Spektrumu 84

Şekil 3.44: (11) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 85

Şekil 3.45: (11) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 86

Şekil 3.46: (12) Bileşiğinin DSC Termogramı 88

Şekil 3.47: (12) Bileşiğinin FTIR Spektrumu 89

Şekil 3.48: (12) Bileşiğinin MS Spektrumu 90

Şekil 3.49: (12) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu 91

Şekil 3.50: (12) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 92

Şekil 5.1: Sentezlenen Bileşiklerin Toplu Gösterimi 103

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Sentez Yöntemi Geliştirme ve Optimizasyon Tablosu - 1 32

Tablo 2: Sentez Yöntemi Geliştirme ve Optimizasyon Tablosu - 2 33

KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
^{1}H-NMR	: Proton Magnetik Rezonans Spektroskopisi
^{13}C-NMR	: Karbon Magnetik Rezonans Spektroskopisi
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı
+ESI	: Elektrosprey İyonizasyonu
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
MS	: Kütle Spektrometrisi
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
Pd/C	: Paladyum/Karbon
TBDMSCl	: Ter-bütil-dimetilsililklorür

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BETA-AMİNO ALKOLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hüseyin SALİHOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. M. Çiğdem SAYIL

II. Danışman : Doç. Dr. Esen Bellur ATICI

Beta-amino alkol sentezinin ana basamağını bir yer değiştirme (sübtitüsyon) reaksiyonu oluşturmaktadır. Elde edilmek istenilen ürün, (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** bileşiğidir. Bu bileşik, (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on **(3)** bileşiğinin, halojenür bağında bulunan brom ile 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)** bileşiğinin N-H bağı arasında gerçekleşen yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilmektedir. Bu sentez yöntemine alternatif olarak bir başka giriş bileşiği olan (R)-8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il) kinolin-2(1H)-on **(4)** yapısındaki, gergin epoksit bağı koparak aynı şekilde 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin bileşiğindeki **(2)** N-H bağına bağlanır ve (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** bileşiği elde edilir. İlk yöntemde zayıf asit karakterindeki 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)** kuvvetli bir baz yardımı ile serbest amin haline yani 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin bileşiğindeki **(2)** haline dönüştürülerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların sonunda ilk ürün olan (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksi propanoat **(5)** bileşiği tartarik asit ile çöktürülmüş ve tuz yapısı saf olarak elde edilmiştir. Reaksiyonlar sonucunda ürünün yanında bazı ilgili bileşikler de elde edilmiştir. Bunlar, yer izomerleri ve dimer yapıları şeklindedir. Bu çalışmada, ilk ürünün katı halde elde edilmiş

olmasının yanı sıra geri kalan kısımda bulunan ilgili bileşiklerin de karakterizasyonu yapılarak yapıları aydınlatılmış ve beta-amino alkol yapısı taşıdıkları saptanmıştır.

Ocak 2020, 126 sayfa.

Anahtar kelimeler: Beta-Amino Alkol, Oksiran, Amin, Dimer, Yer Izomeri, Sübstitüsyon Reaksiyonu

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL BETA-AMINO ALCOHOLS

Hüseyin SALİHOĞLU

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. M. Çiğdem SAYIL

Co-Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Esen Bellur ATICI

The main step of beta-amino alcohol synthesis is a substitution reaction. The desired product is as (R)-8-(benzyloxy)-5-(2-((5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino)-1-hydroxyethyl) quinoline 2-(1H)-one 2,3-dihydroxypropanoate **(5)**. This compound is prepared by reacting (R)-8-(Benzyloxy)-5-(2-bromo-1-hydroxyethyl)quinolin-2(1H)-one **(3)** with bromine present in the halide bond is obtained by displacement reaction between the N-H bond of 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine hydrochloride **(1)**. As an alternative to this synthesis method, another starting compound, (R)-8-(Benzyloxy)-5-(oxiran-2-yl)quinolin-2(1H)-one **(4)**, breaks the epoxide bond and binds to the N-H bond of 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine as a result of this reaction the first product (R)-8-(benzyloxy)-5-(2-((5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino)-1-hydroxyethyl)quinoline2-(1H)-one 2,3-dihydroxypropanoate **(5)** is obtained. In the first method, the weak acid 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine hydrochloride **(1)** is converted into the free amine with the aid of a strong base, i.e. 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine **(2)**. At the end of the reactions, the first product (R)-8-(benzyloxy)-5-(2-((5,6-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino)-1-hydroxy ethyl)quinoline-2(1H)-one 2,3-dihydroxypropanoate **(5)** was precipitated with tartaric acid to give pure salt structure. The reactions yielded some related subtances as well as the first product. These are regio isomers and dimer structures of the first product. In this study, the first product is obtained

in solid state, the remaining part by characterizing the structure of the related subtances by lightening their structure and beta-amino alcohol structure was determined.

January 2020, 126 pages.

Keywords: Beta-Amino Alcohol, Oxiran, Amine, Dimer, Regio Isomer, Substitution Reaction

1. GİRİŞ

Beta-amino alkoller, hem alkol hem de amin fonksiyonel gruplarını içeren, organik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Beta-amino alkoller, ilaç endüstrisinde çok yönlü olabilen ara maddeler olup, biyolojik olarak aktif madde olan birçok bileşiğin hazırlanmasında kullanılmaktadır [1]. Beta-amino alkollerin levo-amino asitler gibi saf haldeki enantiyomerik maddelerden elde edilebilmesi, modern organik kimyadaki sentez yöntemlerinde kullanımını arttırmış ve onları çekici bir sınıf haline getirmiştir [2].

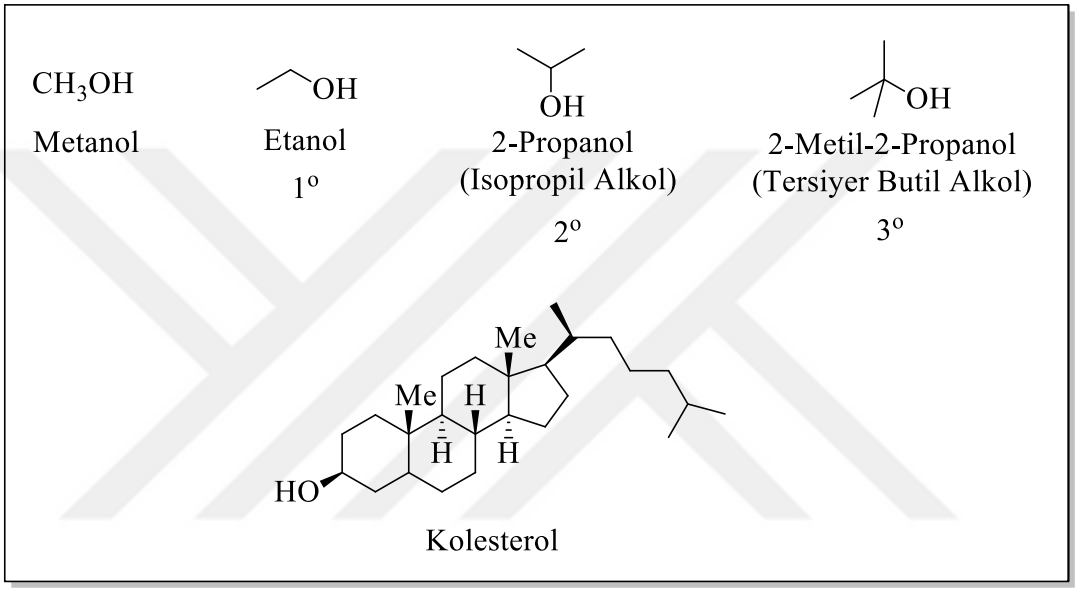
Enantiyomerik açıdan saf haldeki beta-amino alkoller, farmasötik tedavisinde ve organik sentez çalışmalarında yardımcı kiral maddeler olarak önemli bir rol oynamaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların tedavisinde kullanılan uzun etkili β2-agonist bronkodilatörler (Örneğin, indakaterol, formoterol, metoprolol, olodaterol, salmeterol, vilanterol vb.) enantiyomerik açıdan saf olan beta-amino alkol yapısı barındırmaktadırlar. Beta-amino alkoller, tüberküloz tedavisinde kullanılan etambutol gibi birçok antibiyotikte bulunmakta ve hali hazırda yeni beta-amino alkol türevlerinin bronkodilatör, antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri için çalışılmaktadır [3].

Burada amaç, primer ve/veya sekonder alkil/aril aminlerin, beta-halo alkol (halohidrin) ve oksiran ile yeni sentez yöntemleri uygulayarak, yer değiştirme reaksiyonu sonucunda beta-amino alkolleri sentezlemek ve elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmaktır.

2. GENEL KISIMLAR

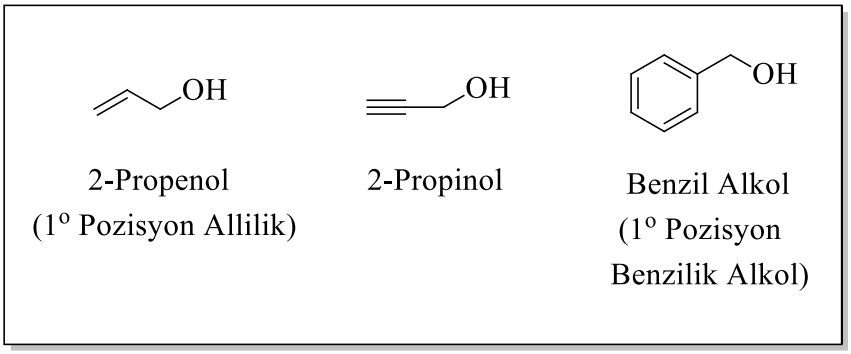
2.1. ALKOLLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Alkoller, doymuş bir karbon atomuna bağlı hidroksil (-OH) grubu taşırlar. Alkol yapısındaki karbon atomu aşağıdaki örneklerdeki gibi basit bir alkil grubu olabileceği gibi kolesterol gibi daha karmaşık bir yapının parçası olabilir [4].



Şekil 2.1: Alkol Çeşitleri

Alkol yapısındaki karbon atomu ayrıca bir alkenil veya alkinil grubuna bitişik doymuş bir karbon atomu olabileceği gibi bir benzen halkasına bağlı da olabilir [4].



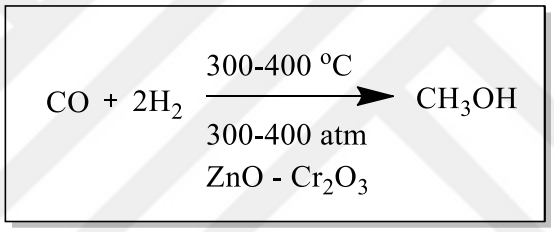
Şekil 2.2: Doymamış ve Aromatik Alkol Yapıları

Alkollerin Genel Özellikleri;

- Alkollerin kaynama noktası diğer hidrokarbonlara kıyasla daha yüksektir.
- Alkol molekülleri kendi arasında hidrojen bağı oluşturabilirken diğer hidrokarbonlar ve eterler bunu gerçekleştiremezler [4].

Önemli alkoller;

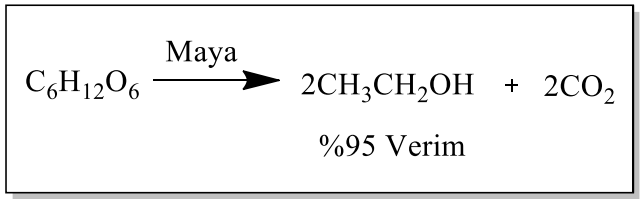
Metanol (Metil Alkol) : Eskiden metanol, havasız ortamda odunun yüksek sıcaklıklara ısıtılmasıyla elde ediliyordu. Elde edilme yönteminden ötürü metanole odun alkolü de denirdi. Günümüzde ise metanol çoğunlukla karbon monoksitin katalitik hidrojenasyonuyla elde edilmektedir. Bu reaksiyon oldukça yüksek sıcaklık (300-400^{o}C) ve yüksek basınç altında gerçekleşmektedir [4].



Şekil 2.3: Metil Alkol Elde Edilme Yöntemi

Metanol oldukça toksiktir, çok az miktarda vücuda alınımı körlüğe sebep olurken yüksek miktarlar ölüme sebep olmaktadır. Aynı zamanda uzun süreli metanole maruz kalınması veya metanol buharının solunması durumunda da metanol zehirlenmesi gerçekleşmektedir [4].

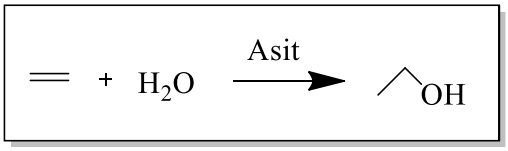
Etanol (Etil Alkol): Etanol, şekerin fermentasyonuyla elde edilen ve alkollü içecekler içerisinde bulunan bir alkol çeşididir.



Şekil 2.4: Etil Alkol Elde Edilme Yöntemi

Fermentasyon sırasında en fazla % 12-15 alkol oluşabilir çünkü yüksek alkol oranlarında maya enzimleri inaktive olurlar.

Etanol, endüstride de oldukça önemli olan bir kimyasaldır. Endüstriyel amaçlı etanol, etenin asit katalizli hidrasyonu ile elde edilmektedir [4].



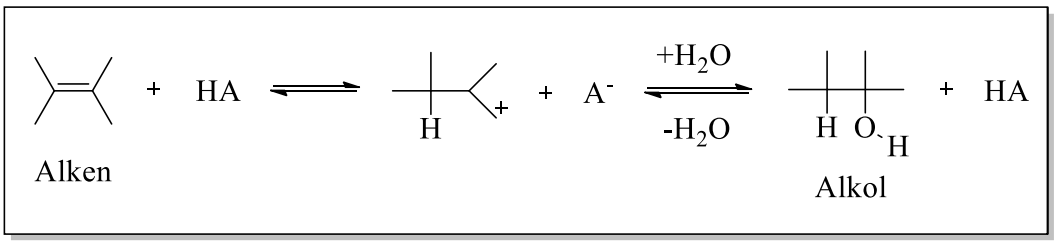
Şekil 2.5: Endüstriyel Amaçlı Etil Alkol Elde Edilme Yöntemi

Etilen ve Propilen Glikol: Etilen glikol, yüksek molekül ağırlıklı ve yüksek kaynama noktasına sahip su ile karışabilen ve toksik özellikleri olan bir alkoldür. Propilen glikol ise, etilen glikole oranla daha az toksisiteye sahip olduğundan daha geniş bir kullanımı vardır [4].

2.2. ALKOLLERİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ

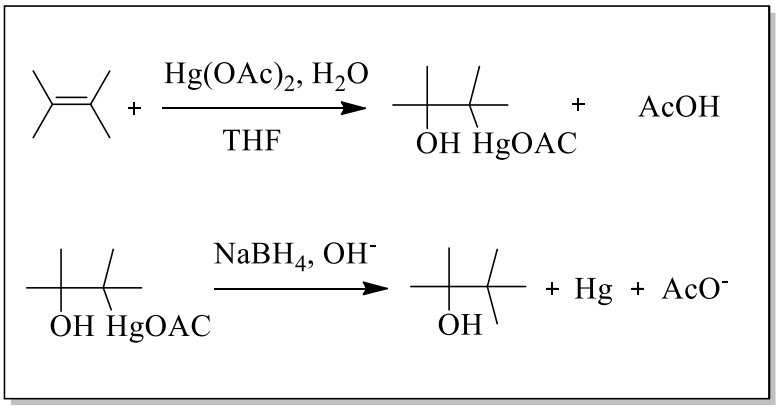
Alkollerin alkenlerden elde edilme yöntemleri; alkenlerin asit katalizli hidrasyonu, oksimerkürasyon, hidroborasyon'dur.

Alkenlerin asit katalizli hidrasyonu: Bir asit katalizörü varlığında Markovnikov kuralına göre alkenlere su katılmasıyla alkol yapısı meydana gelir. Bu reaksiyon tersinirdir ve alkollerin dehidratasyonu ile alken elde edilebilir. Alkenlerin asit katalizörlü hidrasyonu, sınırlı bir kullanıma sahiptir, çünkü eğer daha kararlı bir karbokatyon varsa bu ara madde tekrar düzenleneceğinden bir izomerik alkol karışımı meydana gelecektir [4].



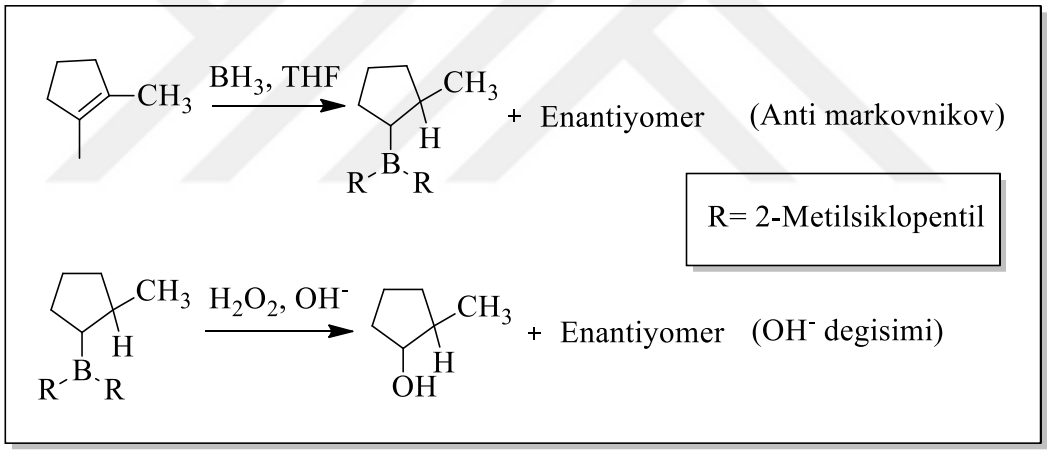
Şekil 2.6: Alkenlerin Asit Katalizli Hidrasyonu ile Alkol Elde Edilmesi

Oksimerkürasyon: Alkenler, su ve tetrahidrofuran karışımı ortamında cıva asetat ile reaksiyona girerek hidroksi alkil cıva bileşiği meydana getirirler. Bu bileşik de su ve sodyum borhidrit yardımıyla alkollere indirgenir.



Şekil 2.7: Alkenlerin Oksimerkürasyonuyla Alkol Edilmesi

Hidroborasyon: Alken, BH_3, THF ya da B_2H_6 ile reaksiyona girerek alkil boran meydana getirir. Bu bileşiğin bir baz ve hidrojen peroksit varlığında oksidasyon ve hidrolizi ile alkol meydana gelir [4].



Şekil 2.8: Alkenlerin Hidroborasyonuyla Alkol Elde Edilmesi

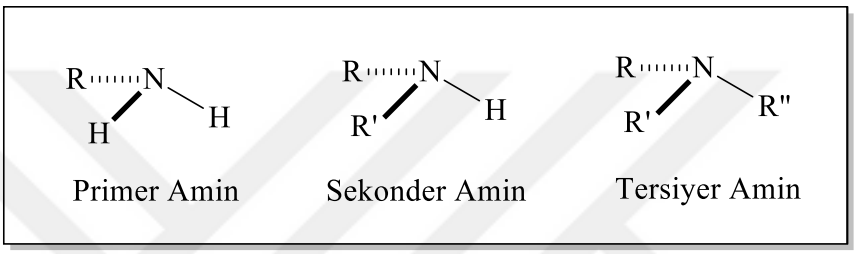
2.3. AMİNLER

Aminler, amonyak bileşiğinin organik türevleri olan bileşiklerdir. Amonyak bileşiği yapısındaki hidrojenler alkil ya da aromatik gruplarla yer değiştirdiğinde aminler meydana gelir. Alifatik gruplarla yer değiştirme gerçekleştiğinde alifatik aminler meydana gelirken aromatik gruplarla yer değiştirme gerçekleştiğinde aromatik aminler meydana gelmektedir [5].

NH_3	NH_2R	NH_2Ar
Amonyak	Alkilamin	Arilamin

Şekil 2.9: Amin Çeşitleri

Amonyak hidrojenleri yerine bir ya da birden fazla alkil ya da aril grubu bağlanabilir buna göre sırasıyla primer (R-NH_2), sekonder (R_2-NH), tersiyer (R_3-N) ve kuaterner amonyum katyonu (R_4N^+) oluşur.



Şekil 2.10: Primer, Sekonder ve Tersiyer Amin Yapıları

Aminler çoğunlukla alkil amin olarak adlandırılmaktadır.

CH_3NH_2	$CH_3NHC_2H_5$	$CH_3NCH_3CH_3$
Metil Amin	Etil metil Amin	Trimetil Amin

Şekil 2.11: Aminlerin Adlandırılması

Eğer alifatik yapı içerisinde iki tane –NH_2 grubu bulunuyorsa radikal grubun ismine diamin eklenerek isimlendirilir.

$NH_2CH_2CH_2NH_2$
Etilendiamin

Şekil 2.12: Etilendiamin yapısı

Daha yüksek molekül kütleli aminler IUPAC kurallarına göre türedikleri hidrokarbon adının önüne amino- öneki getirilerek adlandırılırlar.

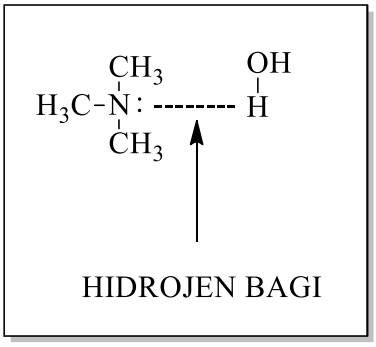
$CH_3CH_2CHNH_2CH_2$	$NH_2CH_2CH_2OH$	$CH_3CH_2CHCH_2CH_3CHCH_2NH_2CH_3$
2-Aminobütan	2-Amino etanol	5-Amino-3-metilheptan

Şekil 2.13: Yüksek Moleküllü Aminlerin Adlandırılması

2.4. AMİNLERİN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

2.4.1. Aminlerin Fiziksel Özellikleri

Aminler, yapılarında bulundurdukları elektronegatif azot atomundan dolayı polar bileşiklerdir. Primer ve sekonder aminler molekülleri arasında hidrojen bağı meydana getirebilirken aynı durum tersiyer aminler için geçerli değildir. Primer ve sekonder aminler bu özelliklerinden ötürü su gibi protik çözücülerde çözünebilirler. Tersiyer aminler ancak su ve metanol gibi çözücülerle hidrojen bağı oluşturabilirler. Bu durum karbon sayısı düşük tersiyer aminlerin suda çözünmelerini sağlar. Kaynama noktalarını kıyaslanacak olursa primer ve sekonder aminler molekülleri arasında hidrojen bağı meydana getirebildiklerinden tersiyer aminlere kıyasla kaynama noktaları daha yüksektir. Aşağıda bir tersiyer aminin su ile yapmış olduğu moleküller arası hidrojen bağı görülmektedir [6].

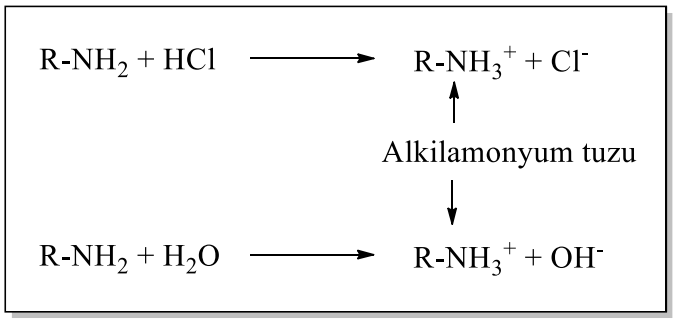


Şekil 2.14: Amin ve Su Arasındaki Moleküller Arası Hidrojen Bağı Oluşumu

Aynı moleküler kütleye sahip aminleri molekülleri arasındaki etkileşim ve buna bağlı olarak fiziksel sabitleri bakımından kıyaslandığında tersiyer aminden primer amine doğru bu özelliğin arttığı görülür. Primer aminlerin molekül kütleleri düşüktür ve gaz ya da yüksek uçuculuğa sahip sıvı yapıda bulunurlar. Bu tür aminlerin sudaki çözünürlükleri de oldukça yüksektir ancak artan karbon sayısı sudaki çözünürlüğü azaltırken fiziksel sabitleri artırmaktadır. Aminler suyun yanı sıra etanol gibi protik çözücülerde ya da eter gibi aprotik çözücülerde de çözünebilmektedirler [6].

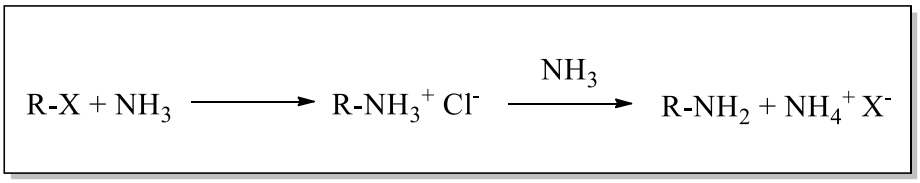
2.4.2. Aminlerin Kimyasal Özellikleri

Amin yapısındaki karbon-azot bağı, karbon-oksijen ya da karbon-halojen bağına göre daha az polarize bir bağdır bu nedenle de amin yapısındaki amino grupları ayrılan grup olarak davranamazlar. Aminler aynı zamanda azot atomu üzerinde ortaklaşmamış bir elektron çifti taşır. Bu ortaklaşmamış elektron çifti aminlerin kimyasal özelliklerini belirler. Bu özelliklerinden ötürü de iyi bir nükleofil ancak zayıf bir baz olarak davranırlar. Aminler, amonyaktan daha kuvvetli bir baz olması yanı sıra amonyak gibi sudan ve asitlerden proton koparak tuz yapısı meydana getirir.



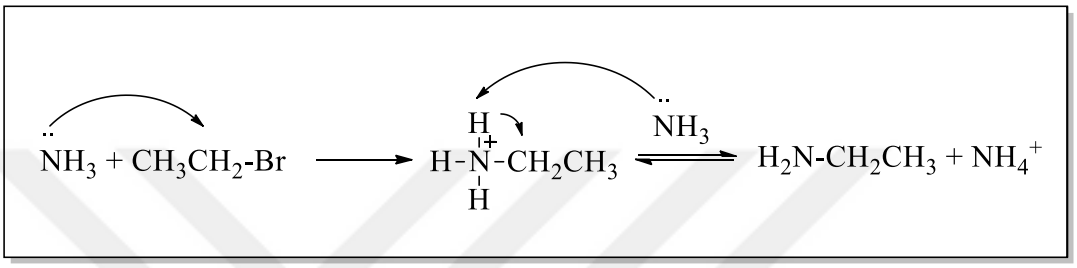
Şekil 2.15: Amin Tuzu Yapısı Oluşumu

Aminler, en basit ve en eski yöntem olarak amonyağın alkillenmesi ile elde edilirler. Amonyağın alkil halojenür ile tepkimesi sonucunda primer amin ve amonyum tuzu meydana gelir. Bu yöntemle alkil halojenür miktarı artırılarak sekonder ve tersiyer amin de elde etmek mümkündür [7].



Şekil 2.16: Alkil Halojenürlerden Primer Amin Eldesi

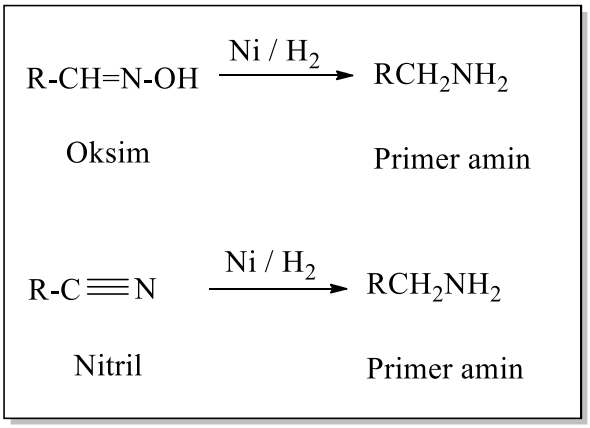
Aşağıdaki örnekte amonyaktan amin oluşum reaksiyonunun mekanizması gösterilmiştir;



Şekil 2.17: Amonyaktan Amin Oluşum Reaksiyon Mekanizması

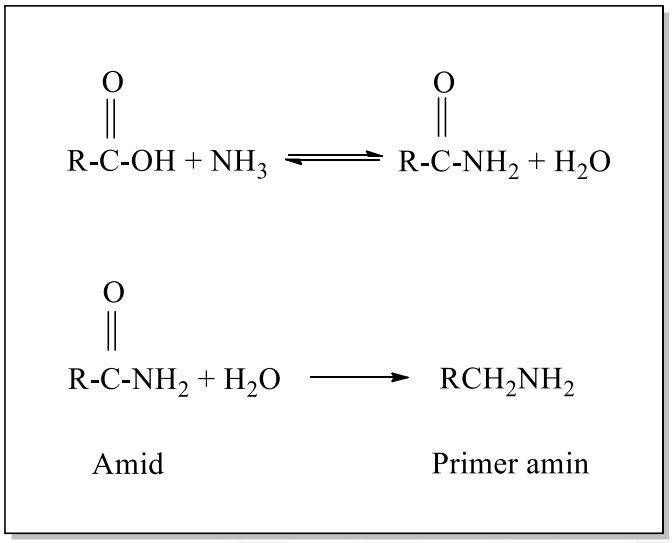
Amonyağın alkillenerek amin oluşum reaksiyonununda halojen aktiviteleri kıyaslandığında iyodürün bromür ve klorüre göre daha aktif olduğu, alkil zincirinin türüne göre ise primer yapının daha aktif olduğu daha sonra bunu sekonder ve tersiyer yapının izlediği görülür.

Bir diğer amin elde etme yöntemi de oksim ve nitril bileşiklerinin indirgenmesidir [8].



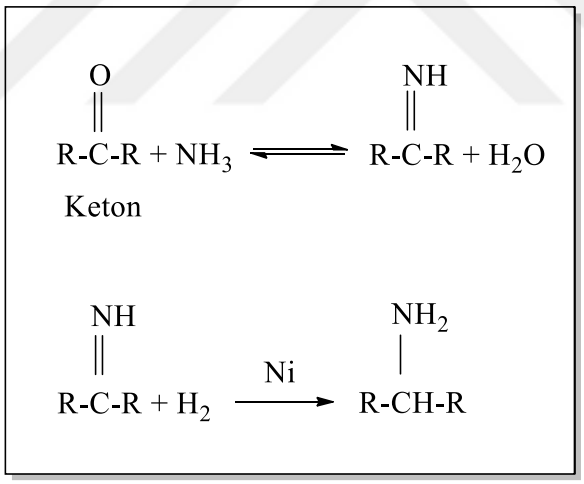
Şekil 2.18: Oksim ve Nitril Bileşiklerinden Amin Elde Edilmesi

Karboksilik asit ya da amid gibi karbonil bileşiklerinden yola çıkılarak da amin yapısı elde edilebilmektedir.



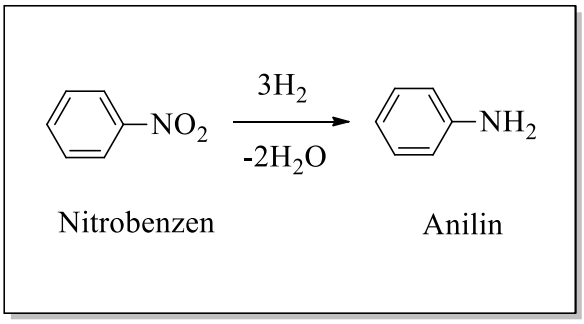
Şekil 2.19: Karbonil Bileşiklerinden Amin Elde Edilmesi

Aldehit ve keton yapılarının da amonyakla iki aşamalı reaksiyonundan primer amin bileşikleri meydana gelmektedir.



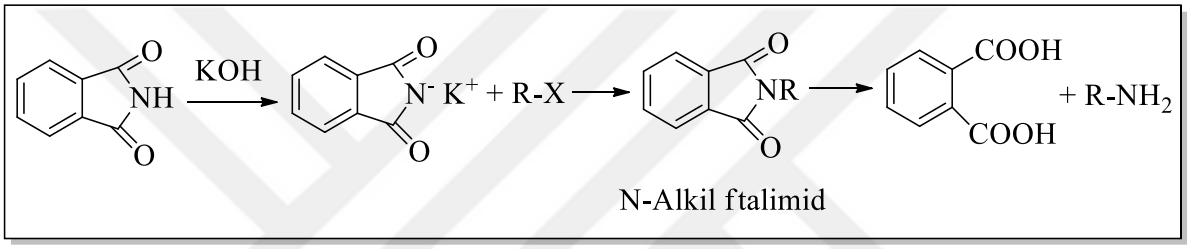
Şekil 2.20: Aldehit ve Ketonlardan Amin Yapısı Elde Edilmesi

Nitro bileşiklerinin hidrojenlenmesi ile de aromatik aminler elde edilmektedir. Bu yöntem ilk kez 1842 yılında Zinin tarafından denenmiş ve nitro bileşiğinden bir aromatik amin elde edilmiştir. Bu yöntem uygulanarak sanayide nitro bileşiklerinden anilin elde edilmektedir. Bu işlem yapılırken (HCl + Fe) karışımı ya da NaOH ile birlikte Zn ya da Fe kullanılır [8].



Şekil 2.21: Nitro Bileşiklerinden Aromatik Amin Elde Edilmesi

Bir diğer amin sentezleme yöntemlerinden biri de Gabriel Amin sentezidir;



Şekil 2.22: Gabriel Amin Sentezi

İlk basamakta, ftalimit oldukça asidik olduğundan potasyum ile tepkimeye girerek potasyum ftalimite dönüşür. Ftalimit anyonu çok güçlü bir nükleofil olduğundan ikinci basamakta bir alkil halojenür ile etkileşir ve N-alkilftalimit verir. N-ftalimit sulu asit ya da baz ile hidroliz edildiğinde primer amin yapısı elde edilmektedir [8].

2.5. AMİNLERİN KULLANIM ALANLARI

Aminler, bitkiler ve hayvanlarda oldukça çeşitli fizyolojik etkiler göstermektedirler ve bunun yanı sıra aminlerin boya ve ilaç endüstrisi gibi birçok alanda kullanımı yaygındır.

2.5.1. Genel Kullanım Alanları

Suda çözünmüş haldeki aminler ve türevleri endüstride genellikle doğalgaz hatlarından ya da rafineri artıklarındaki karbondioksit ve hidrojen sülfür gazlarını ayrıştırmak için kullanılmaktadırlar. Bacalardaki karbondioksiti de aminler ve türevlerini kullanılarak ayrıştırmak mümkündür ve hatta bu bileşiklerin sera etkisini engelleme potansiyelleri de

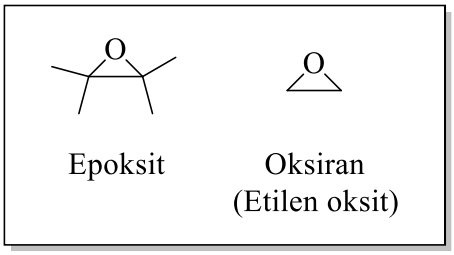
mevcuttur. Bir amin türevi olan alkil aminler pas ve korozyon önleyici olarak kullanılmasının yanı sıra otomobillerde de antioksidan ve stabilizatör olarak da kullanılmaktadır. Tekstil alanında da aminler ve türevlerinin kullanımı oldukça yaygındır. Elastan kararlılığı, dayanıklı baskı, çekmez yün, güveye karşı koruma vb. uygulamalar için kullanılırlar. Yine bir amin türevi olan hekzametilendiamin de naylon endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [9].

2.5.2. İlaç Endüstrisinde Kullanımı

Klorlu alkilamin gibi amin türevleri kanser tedavisinde hücrenin kontrolsüz çoğalmasını engellemesinden ötürü kullanılmaktadır. Amin türevi ilaçlara klorfenilamin, klorpromazin ve amfetamin örnek verilebilir. Bunlardan klorfenilamin bir antihistamindir ve soğuk algınlığı, saman nezlesi ve böcek sokması gibi durumlar için kullanılmaktadır. Klorpromazinin ise sakinleştirici etkisi bulunmaktadır ve anksiyete, heyecan, yerinde duramama vb. durumlarda hatta akıl hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. Amfetamin de yasal olarak uygulanabilirliği olmayan ilaç türlerindendir [9].

2.6. EPOKSİTLER (OKSİRANLAR)

Epoksitler, üç üyeli halkalara sahip halkalı eterlerdir. IUPAC terminolojisinde epoksitler oksiran olarak adlandırılır. En basit epoksit, etilen oksittir [4].

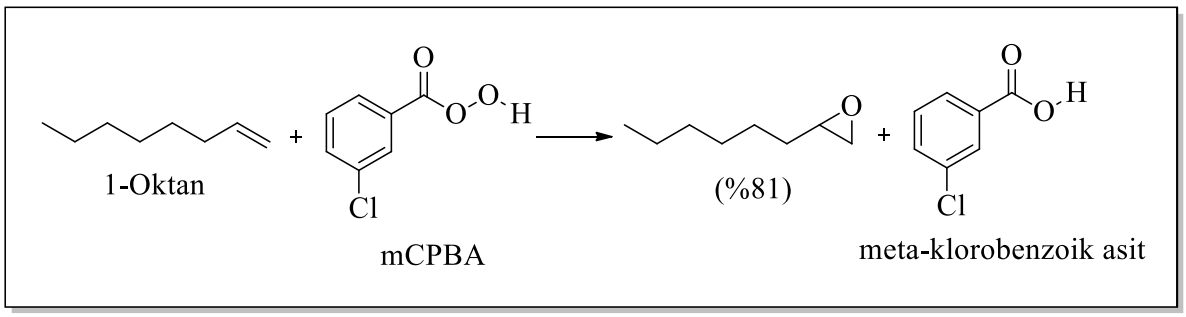


Şekil 2.23: En Basit Epoksit Yapısı

2.6.1. Epoksitlerin Sentezi

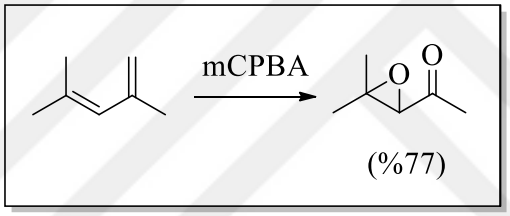
Epoksitler bir alkenin bir organik peroksi asitle reaksiyonu ile sentezlenebilir ve buna epoksidasyon adı verilir. meta-kloroperoksibenzoik asit (mCPBA), epoksidasyon için yaygın

olarak kullanılan bir peroksi asit reaktifidir. Aşağıdaki reaksiyon bir epoksidasyon reaksiyonu örneğidir.



Şekil 2.24: Epoksidasyon Reaksiyonu

meta-Klorobenzoik asit, reaksiyonun bir yan ürünüdür. Genellikle, aşağıdaki örnekte gösterildiği gibi, kimyasal denklemde yazılmaz.

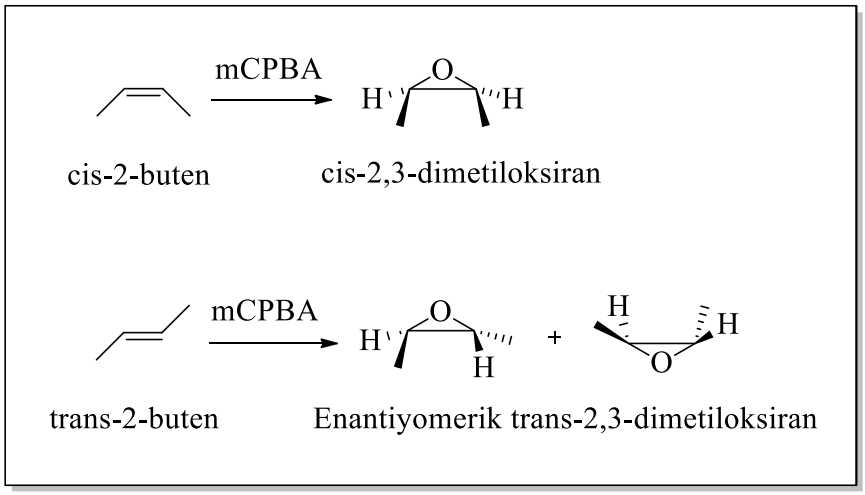


Şekil 2.25: Meta-Klorobenzoik Asit Reaksiyonu Örneği

İlk örnekte gösterildiği gibi, peroksi asit bir oksijen atomunu alkene aktarır.

2.6.2. Epoksidasyonun Stereokimyası

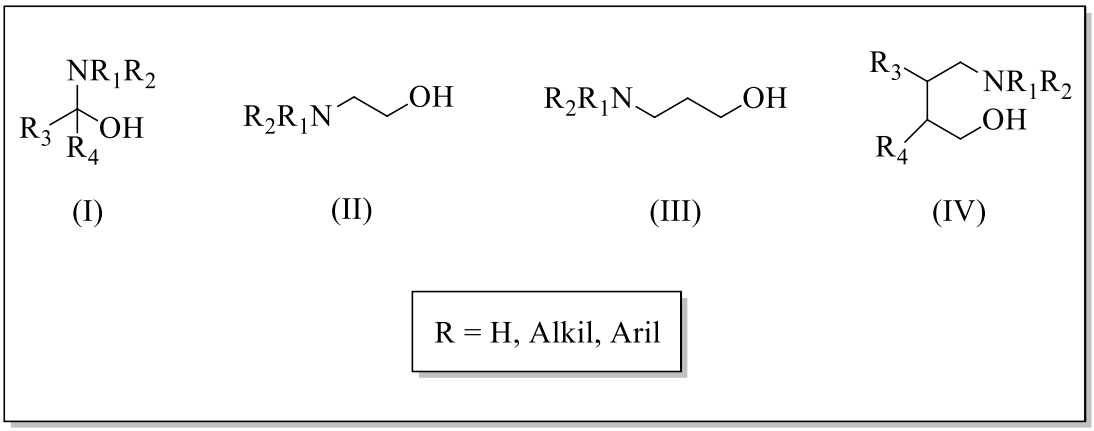
Alkenlerin peroksi asitlerle reaksiyonu, zorunlu olarak bir syn ilavesidir ve stereospesifiktir. Ayrıca, oksijen atomu alkenlerin herhangi bir yüzüne eklenebilir. Örneğin, trans-2-buten, rasemik trans-2,3-dimetiloksiran verir, çünkü alkenlerin her yüzüne oksijen eklenmesi bir enantiyomer oluşturur. Öte yandan cis-2-buten hem reaktifin hem de ürünün simetri düzlemine sahip olmasından ötürü sadece cis-2,3-dimetikoksiran ürününü verir. Bir substratta ek kiralite merkezleri varsa, diastereomerler ortaya çıkar [4].



Şekil 2.26: Epoksidasyonun Stereokimyası

2.7. BETA-AMİNO ALKOLLER

Genel olarak amino alkoller, amin fonksiyonel grup (-N-R_1R_2) ve bir alkol fonksiyonel grubu (-OH) birlikte içeren organik bileşiklerdir ve bir amin türevi veya bir alkol türevi olarak kabul edilirler. Bu grupların her ikisi de reaksiyonların doğasına bağlı olarak reaksiyonda rol oynayabilir. Bu fonksiyonel grupların biyolojik aktivitesi kimyagerlerin ilgisini oldukça çekmiştir. Amino alkoller genel olarak yapıdaki -NH_2 ve -OH grupların konumlarına göre isimlendirilir. Genellikle, sübstitüe amino alkoller basit olarak şöyle adlandırılırlar; 1,1-amino alkol **(I),** 1,2-amino alkol **(II),** 1,3-amino alkol **(III),** 1,4-amino alkol **(IV)** vb.

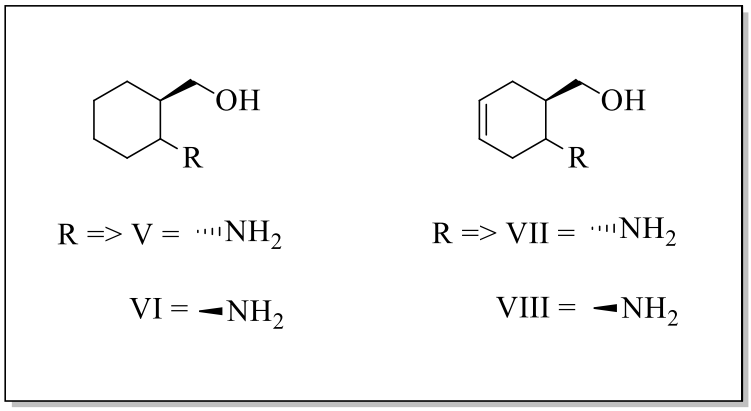


Şekil 2.27: Sübstitüe Amino Alkollerin Adlandırılması

2.7.1. Beta-Amino Alkollerin Genel ve İlaç Endüstrisindeki Kullanım Alanları

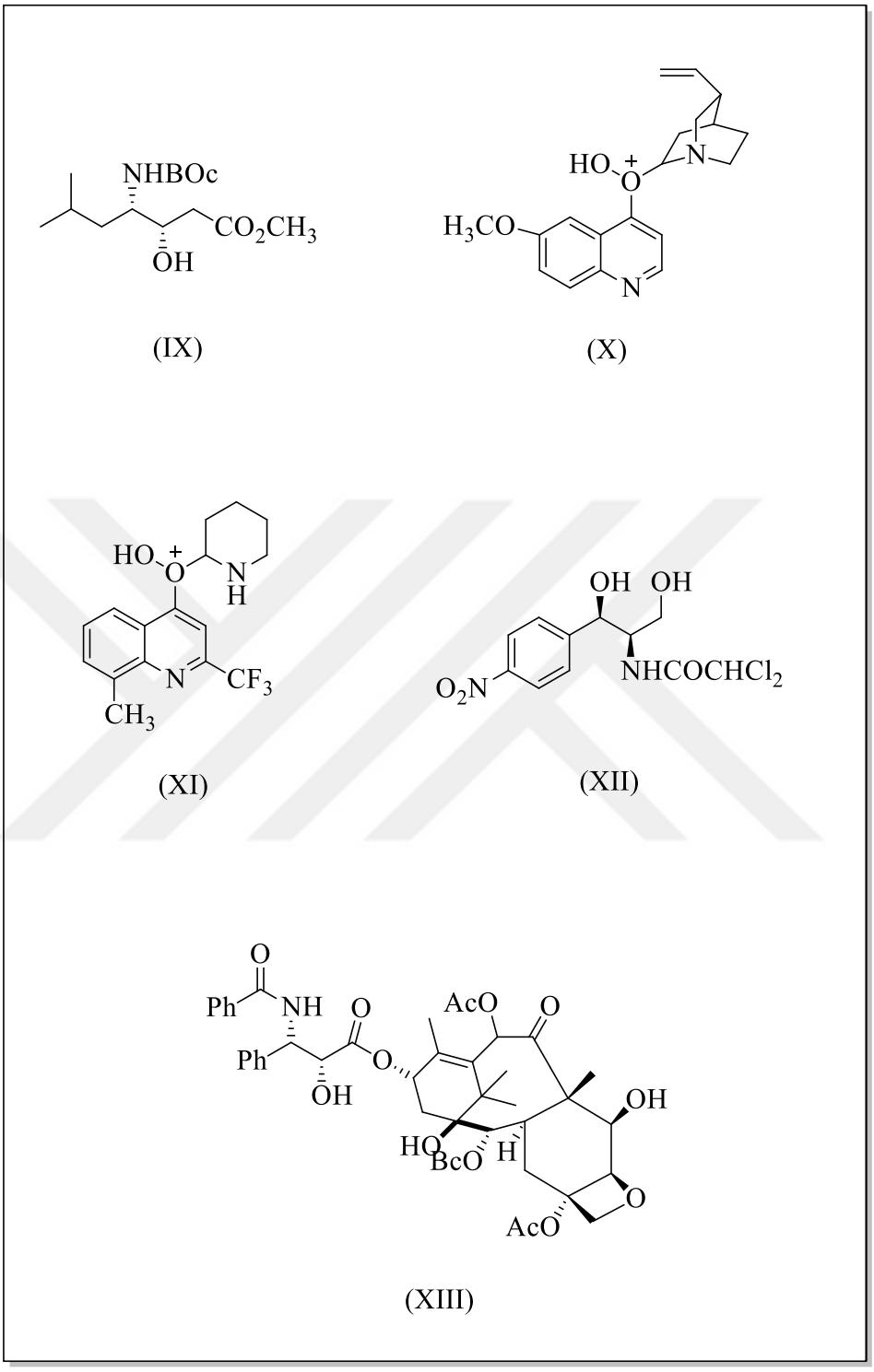
Amino alkoller, önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu tür bileşikler, özellikle organik kimya [10], biyokimya [11, 12], tıbbi kimya [13-15], fiziksel organik kimya [16-21] ve uygulamalı kimya [22] gibi birçok kimya alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin özel yetenekleri, yapılarında bulundurdukları amin ve hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır. Amino ve hidroksil grubunun varlığı, enzim benzeri katalizörlerin reaksiyonunu taklit etmede büyük rol oynayabilir. Protonlanmış amino grubu, antikorda negatif yüklü bir yan zincir oluşturabilir. Öngörülen tetrahedral geçiş durumunun bir bölümünü taklit eden -OH grubu da, hidrojen bağı donör / alıcı sistemini oluşturabilir. Öngörülen katalitik sistem tipinin bir örneği, aspartik proteinazların karboksilat / karboksilik asit çiftidir [22, 23].

Amino alkoller, aktif esterlerin, özellikle de p-nitrofenil asetatın [16-21] aktivitesini incelemek için yaygın olarak kullanıldı. Aktif esterlerin reaksiyonları, "serin enzimlerin" [24] etki mekanizmalarında model olarak büyük önem kazanmıştır. Werber ve Shalitin, üçüncül amino alkollerin p-nitrofenil asetat gibi aktif ester ile reaksiyonunu incelemişlerdir [20, 21]. Aynı zamanda, Hine ve Khan da 1,4-amino alkolün p-nitrofenil asetatla reaksiyonunu incelemiştir [16-19]. Bu tür araştırmalar, kimyagerlerin, amino alkolün karbonil karbon aktif esterlerdeki reaksiyonu nedeniyle enzim sistemlerinde meydana gelen reaksiyonu anlamalarını sağlamıştır. Bu reaksiyonlar iki sınıfa ayrılabilir; birinci sınıf, stabil açillenmiş bileşikler oluşturmak için aktif ester substratlarına etkili şekilde saldıran nükleofiller içerir. Bu reaksiyonlarda enzimler-açilasyon aşaması için model görevi görebilir. Diğer sınıfta, katalitik bir grup substrat, molekülüne uygun bir sterik pozisyonda yerleştirilir ve intramoleküler olarak duyarlı grubun hidrolizini katalize eder, böylece enzimatik mekanizmanın deaçilleme basamağını taklit eder [20, 21]. Mekanizmalar, asetilkolin esteraz, α-kimotripsin etkisiyle benzerlik gösterir ve görünüşe göre diğer birkaç enzim, bir histidin kalıntısından bir imidazol azot atomuna hidrojen bağlanmış serin hidroksil grubu tarafından substrat karbonil karbon grubuna saldırmayı içerir [24, 25]. Komşu stereojenik merkezlere sahip 1,3-amino alkolün **(V-VIII)** birkaç örneği, sentetik ve tıbbi alanda kayda değer uygulanabilirlik bulmaktadır. Homokiral **(V-VIII)**, aktif kaynaşık doymuş 1,3-heterosiklik yapıların aktif yapı taşları olarak işlev görebilir [26].



Şekil 2.28: Aktif Farmakolojik Yapıların Yapıtaşı Olan 1-3 Heterosiklik Yapılar

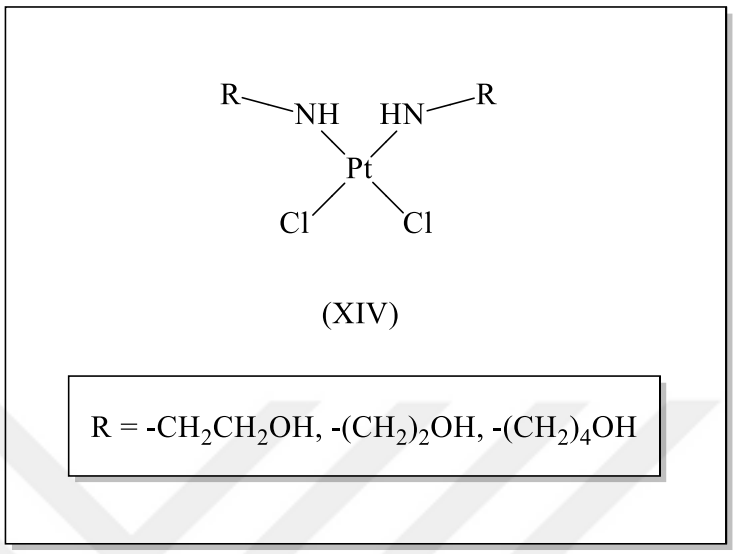
Bu fonksiyonel grupla ilişkili olan amino alkolün biyolojik aktivitesi, organik ve tıbbi kimyacılar arasında yoğun ilgi görmüştür. Örneğin doğal yollarla oluşan pepstatinin ana bileşeni olan statin, proteaz inhibe edici aktivitesi olan bir amino alkol prototipidir [27]. Yayınlanmış olan bir dizi statin sentezi, amino alkollerin önemini ortaya koymaktadır. Beta-amino alkol türevleri, kinin **(X)** ve meflokin **(XI)** gibi bir dizi güçlü sıtma ilacında [13-15] da mevcut olan yapılardır. Ayrıca, amino alkolün antiplazmodial maddelerinin antiplazmodial aktivitesi için yapısal gereksinimler, amino ve alkol gruplarının iki ila üç karbon atomu ile ayrılacağı şekilde bir aromatik bölüm ve amino alkol bölümünün varlığını içerir [13]. Kloramfenikol [28] **(XII)**, antibakteriyel madde olarak, Paclitaxel [29] **(XIII)** ise kanser önleyici olarak kullanılır.



Şekil 2.29: Amino Alkol Türevleri

Günümüzde kansere karşı olan ilaçların hedef merkezlerinin keşfedilmesiyle kandaki stabilitesi ve tümör yok edici özellikleri yüksek bileşikler geliştirilmiştir [30]. Amino alkol platin komplekslerinin **(XIV)** diğer bir önemli özelliği, ligand hidroksil grubunun yanı sıra halka kapalı türlerdeki oksijen atomunun nükleobazlarla hidrojen bağları oluşturma kabiliyetidir. Bu

hidrojen bağının, platin bileşiğinin DNA'ya bağlanmasında çok önemli bir rol oynaması bekleniyor [31].



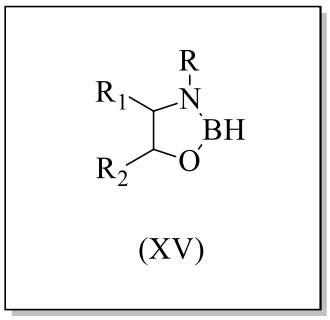
(XIV)

R = -CH_2CH_2OH, -$(CH_2)_2OH$, -$(CH_2)_4OH$

Şekil 2.30: Amino Alkol-Platin Kompleksi

Amino alkol türevlerinin organik sentezdeki ana uygulaması asimetrik sentezlerdir. Oguni ve Omi tarafından yapılan çalışmada, kiral 2-amino alkollerin, dietilinkinin benzaldehite enantioselektif ilave edilmesini katalize ettiğini göstermiştir [32]. Bu çalışmadan sonra, literatürde çok çeşitli reaksiyonlar tanımlanmış ve mükemmel enantiyo seçicilik seviyelerine ulaşılmıştır. Özellikle R_2Zn ile modifiye edilmiş kiral amino alkollerle asimetrik alkilasyonda oldukça yüksek başarılar elde edilmiştir. Bu reaksiyon prokiral aldehit ve ketonlara organometalik reaktiflerin enantiyoselektif eklenmesine dayanır. Karbon nükleofillerinin bu karbonil bileşiklerine eklenerek sekonder alkol elde edilmesi organik sentezin temel reaksiyonlarından biridir. Enantiyomerik olarak saf alkoller, doğal ürünler ve farmasötik kimyasalların sentezi için yapı taşları olarak özellikle faydalıdır, çünkü bu işlevselliği aminler, halojenler gibi diğer organik fonksiyonlara dönüştürmek için çok sayıda sentetik yöntem geliştirilmiştir [33]. Prokiral ketonların oksazaborolidinler [34-36] kullanılarak asimetrik indirgenmesi ile oluşan enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş sekonder alkollerin enantiyomerik aşırısı ile birlikte enantiyoselektif reaksiyonlarda ve biyolojik olarak aktif moleküller ve doğal bileşiklerin sentezinde kiral ligand olarak davranırlar. Oksazaboralidin katalizörünün Itsuno [37] tarafından keşfedilmesi ve ardından Corey ve arkadaşları [38] tarafından yapılan araştırmalarda oldukça ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Oksazaborolidinler **(XV)**, boranın amino alkol ile reaksiyonuyla elde edilirler. Amino alkoller sadece kompleksler

oluşturmak için çinko ve boran ile bağlanmazlar, ayrıca $LiAlH_4$ [40], Titanyum [40] ve Ruthenium (II) [41] gibi diğer metallerle de bağlanırlar, daha sonra keton türevlerinden alkol sentezinde kullanılırlar.



(XV)

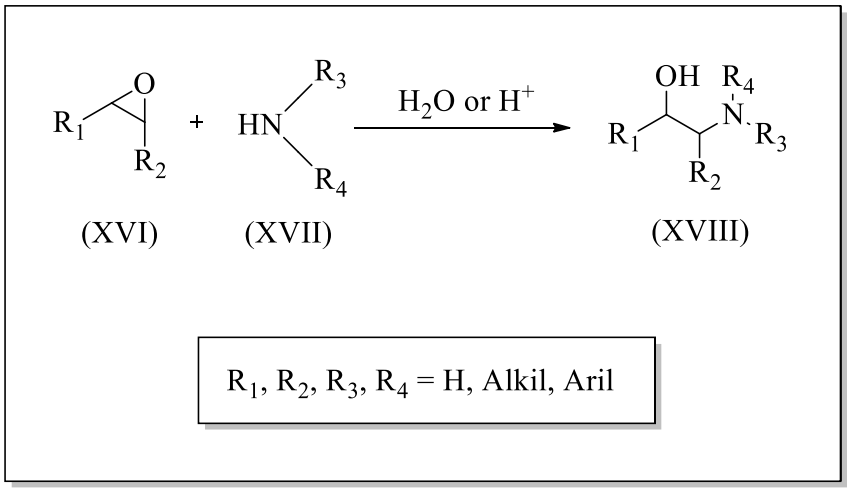
Şekil 2.31: Oksazaborolidin Yapısı

2.7.2. Amino Alkol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Amino alkol türevlerinin geniş uygulanabilirliği, amino alkol parçasına sahip olan bileşiğin sentezlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin yanı sıra endüstrideki uygulamaları da oldukça ilgi çekici olmuştur.

2.7.2.1. Epoksitlerden Amino Alkol Eldesi

1,2-amino alkol sentezinde en uygun yöntem, epoksitlerin **(XVI)** aminlerle **(XVII)** reaksiyonudur.

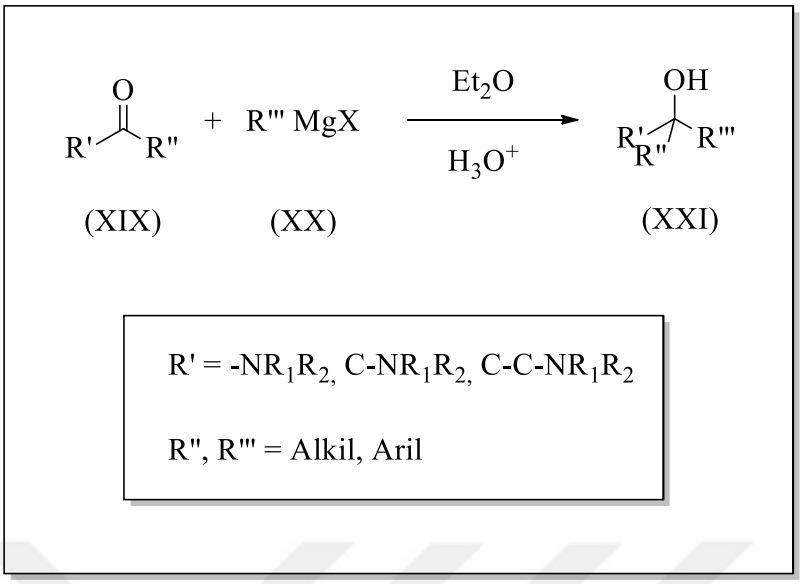


Şekil 2.32: Epoksitlerin Aminlerle Reaksiyonu ile 1,2-Amino Alkol Sentezi

Bu tür reaksiyonlar, epoksitlerin halka açılmasına yol açan nükleofilik atak içerir. Bu reaksiyonlar genellikle çözücü olarak su veya alkollerde gerçekleştirilir ve alkoksit iyon ara maddesi proton transferiyle hızlıca alkole dönüştürülür. Epoksitlerin halka açılması reaksiyonlarının rejiokimyası, reaksiyon koşullarının niteliğine bağlıdır [14, 44-47].

2.7.2.2. Grignard Reaktifi ile Amino Karbonil Bileşiklerin Reaksiyonu

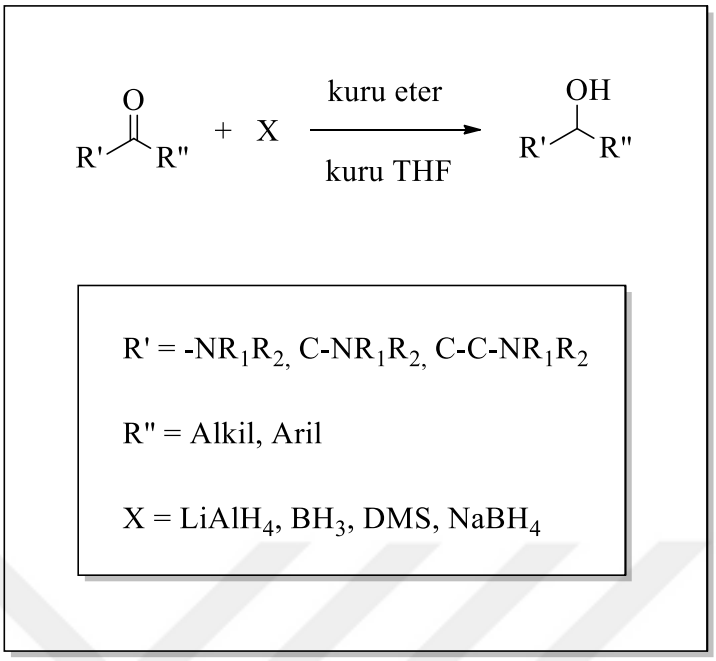
Amino alkollerin sentezi için yeni stereoselektif yöntemlerin geliştirilmesi büyük ilgi çekmektedir. Amino alkollerin stereoselektif sentezi için en basit yöntemlerden biri, şelatlı veya şelat olmadan kontrollü olarak kiral amino karbonil bileşiklerine organometaliklerin nükleofilik katılmasını içerir. Bu tip reaksiyonlar Grignard reaktifi içeren reaksiyonlardandır [33, 44, 47-49].



Şekil 2.33: Grignard Reaktifi Kullanılarak 1,2-Amino Alkol Eldesi

2.7.2.3. Karbonil Grupların İndirgenmesi ile Amino Alkol Elde Edilmesi

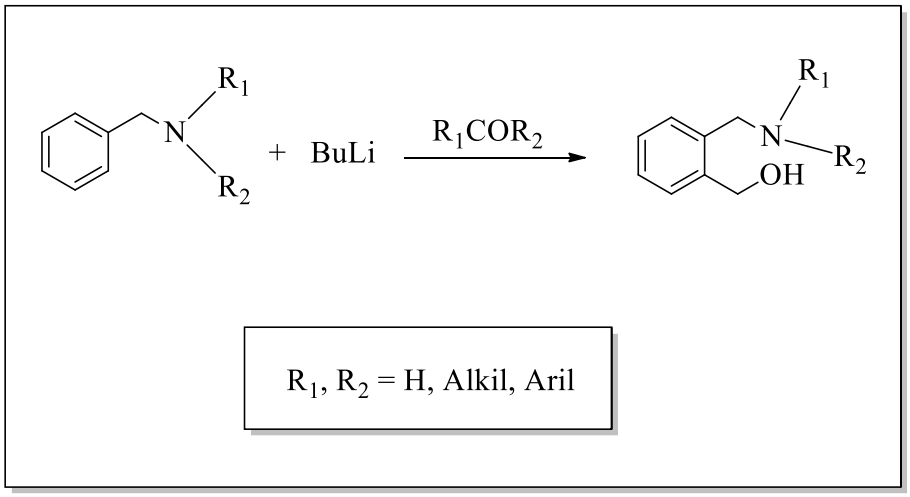
Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, amino alkol eldesinde en çok kullanılan yöntemler indirgenme aşaması içerir [33, 44, 50-54]. Sodyum Bor Hidrür, Lityum Alüminyum Hidrür, Boran-metil sülfit gibi çok çeşitli indirgeme ajanı mevcuttur. Lityum Alüminyum Hidrür en kuvvetli indirgeyici maddelerden biridir. Neredeyse tüm fonksiyonel grubu indirgeyebilir. Amino Alkoller için en yaygın kullanılan indirgeyici madde $LiAlH_4$ dür. Bunlar, iki fonksiyonel grubun yani amid / amin ve karbonil bileşiği varlığından kaynaklanmaktadır. Boran dimetil sülfür de iyi indirgeyici maddelerdendir [52]. McKennon ve Meyer yaptıkları çalışmada $NaBH_4$ ile iyot varlığında indirgemeyi gerçekleştirmişlerdir [53]. Bu reaksiyonlarda eter ve tetrahidrofuran yaygın olarak kullanılan çözücüler olmuşlardır.



Şekil 2.34: Karbonil Bileşiklerin İndirgenmesi ile 1,2-Amino Alkol Eldesi

2.7.2.4. Sübstitüe Benzil Aminin Lityasyonu ile Amino Alkol Sentezi

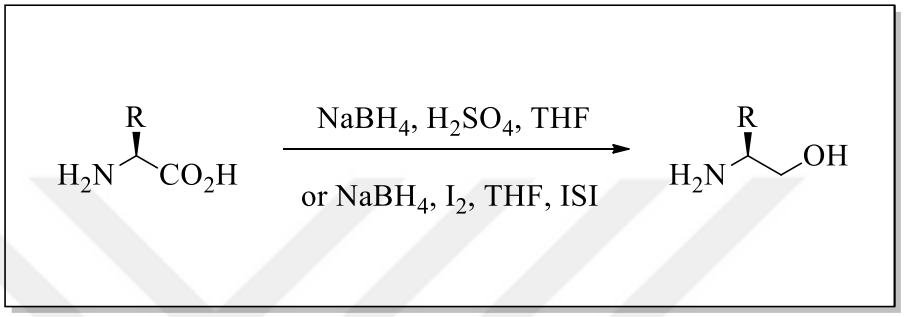
Bu reaksiyonlar, sübstitüe edilmiş benzilaminin BuLi tarafından orto-lityasyonu, ardından paraformaldehit veya diğer karbonil bileşiklerinin ilavesiyle oluşur [55, 56].



Şekil 2.35: Sübstitüe Benzil Aminden 1,2-Amino Alkol Eldesi

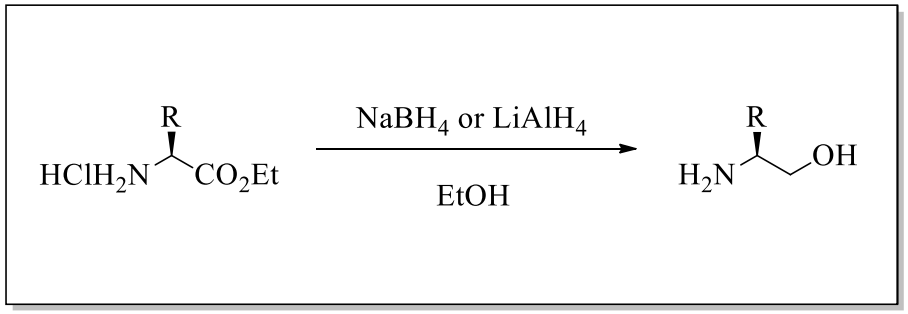
2.7.2.5. Amino Asitlerden Amino Alkol Sentezi

Amino asitlerin uygun şekilde indirgenmesi ile aşağıda verilen reaksiyonda görüldüğü üzere amino alkoller oluşmaktadır. Reaksiyona göre iki farklı uygulama ile amino alkoller elde edilmektedir. Bunlardan ilkinde sodyum bor hidrürün, sülfürik asitli ortamda kullanılması ile amino alkoller elde edilirken ikinci uygulamada sodyum bor hidrürün iyotlu ortamda kullanılması ile elde edilirler [58].



Şekil 2.36: Amino Asitlerden Asidik Ortamda Amino Alkol Eldesi

Aminoasitlerin indirgenmesinde sodyum bor hidrür ($NaBH_4$) yerine lityum alüminyum hidrür ($LiAlH_4$), bor trifloroeterat varlığında bor metil sülfür, trimetil sillil klorür varlığında lityum bor hidrür gibi farklı reaktifler de kullanılmıştır.

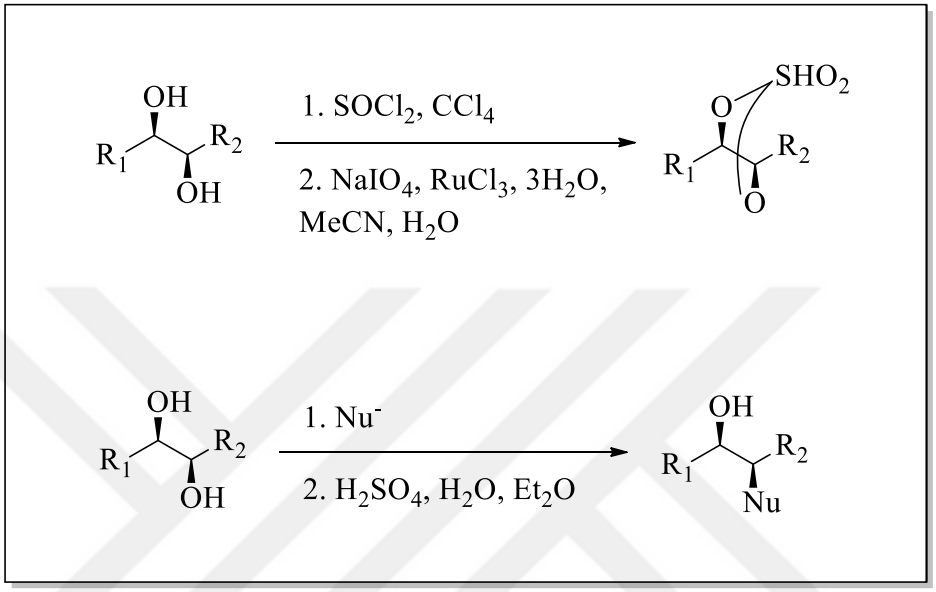


Şekil 2.37: Amino Asitlerin İndirgenmesi ile Amino Alkol Oluşumu

Amino ester hidroklorürlerin de amino asitler gibi $LiAlH_4$ ya da $NaBH_4$ ile indirgenmesi ile amino alkoller elde edilmektedir [58].

2.7.2.6. Siklik Sülfatlardan Amino Alkol Sentezi

1,2-siklik sülfatlar epoksitlere bir alternatiftir. 1,2-dihidroksi bileşiklerinden Sharpless asimetrik dihidroksilasyon prosesiyle elde edilirler. Sülfatlar, 1,2-diolün tiyonil klorit ile reaksiyonu, ardından kükürtün rutenyum oksidasyonu ile hazırlanırlar.

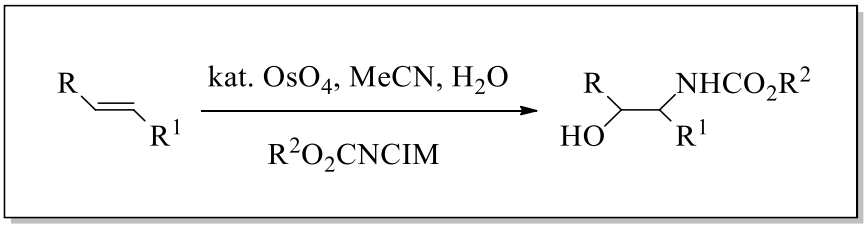


Şekil 2.38: Siklik Sülfatların Oluşumu ve Amino Alkol Eldesi

Bu oksidasyon önceki proseslere göre avantajlıdır, çünkü yalnızca az miktarda geçiş metali katalizörü kullanmaktadır. Siklik sülfatlar, hidrit, azid, florür, benzoat, aminler ve Grignard reaktifleri gibi çok çeşitli nükleofillerle halka açılma reaksiyonuna maruz kalır. Azid ile nükleofilik yer değiştirme, R_2 bir amid olduğunda sülfit oksidasyon seviyesinde gerçekleştirilebilir [58].

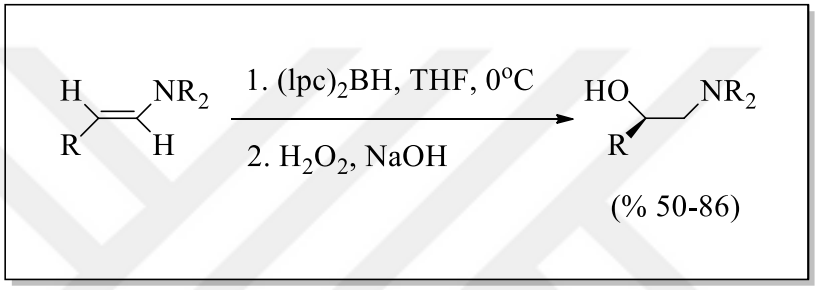
2.7.2.7. Diğer yöntemlerle Amino Alkol Elde Edilmesi

1,2-Amino alkollere alkenlerden oksiaminasyon ve oksimerkürasyon işlemleriyle erişilebilir.



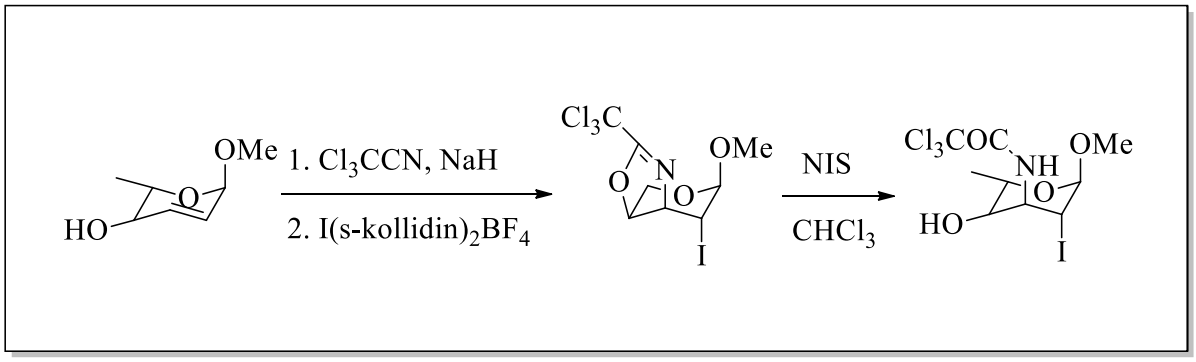
Şekil 2.39: Alkenlerden Amino Alkol Eldesi

Orta enantiyomerik saflıktaki α-amino alkollerin asimetrik sentezi, aldehit enaminlerinin hidroborasyonu yoluyla elde edilmiştir.



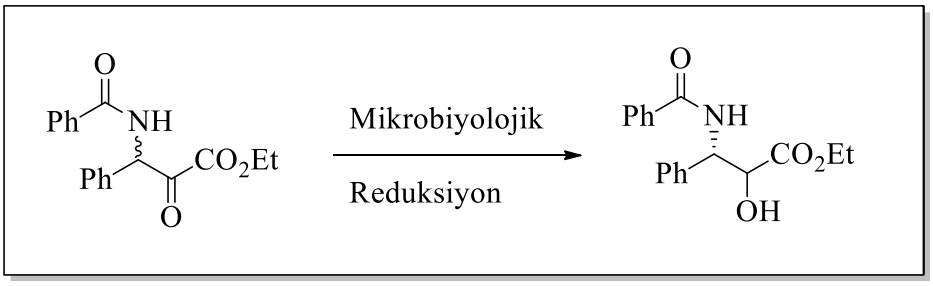
Şekil 2.40: Aldehit Enamin Yapısından Alfa-Amino Alkol Eldesi

İntramoleküler platin ile katalizlenmiş hidrosililasyon reaksiyonunun bir çeşidi ile syncat-1,2-amino alkoller elde edilirler. Bir R-hidroksi ketondan türetilen bir oksimin indirgenmesi de 1,2-amino alkollere bir diastereoselektif giriş sağlar. Bir allil alkolün trikloroasetonitril ile reaksiyona sokulması, amino alkollerin hazırlanmasında yararlı bir yöntem sağlar; bu reaksiyon bir oksazolin üzerinden yürür [58].



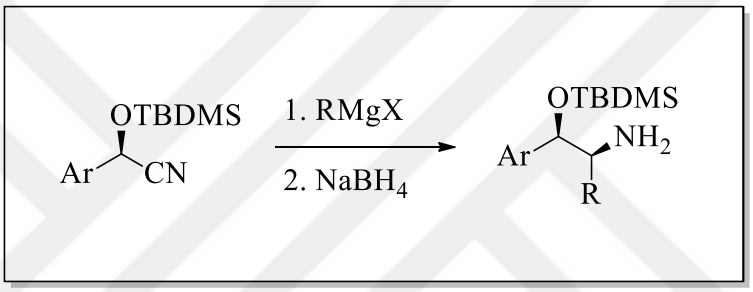
Şekil 2.41: Platin Katalizli Hidrosililasyon Reaksiyonu ile 1,2-Amino Alkol Eldesi

Belirli şartlar altında, bir karbonil öncüsünün biyolojik indirgenmesiyle 1,2-amino alkoller elde edilebilir.



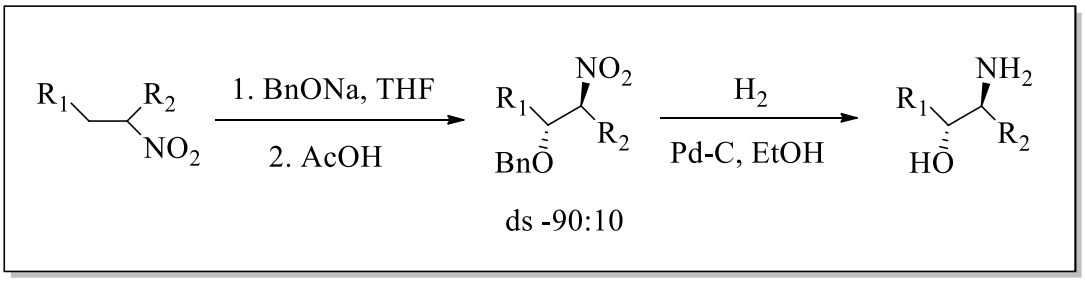
Şekil 2.42: Karbonil Bileşiklerinin İndirgenmesi ile 1,2-Amino Alkol Oluşumu

Siyanohidrinler Grignard reaktifi gibi nükleofillerler reaksiyona girerek iminleri oluştururlar. İminlerin indirgenmesiyle de 1,2-amino alkoller elde edilirler.



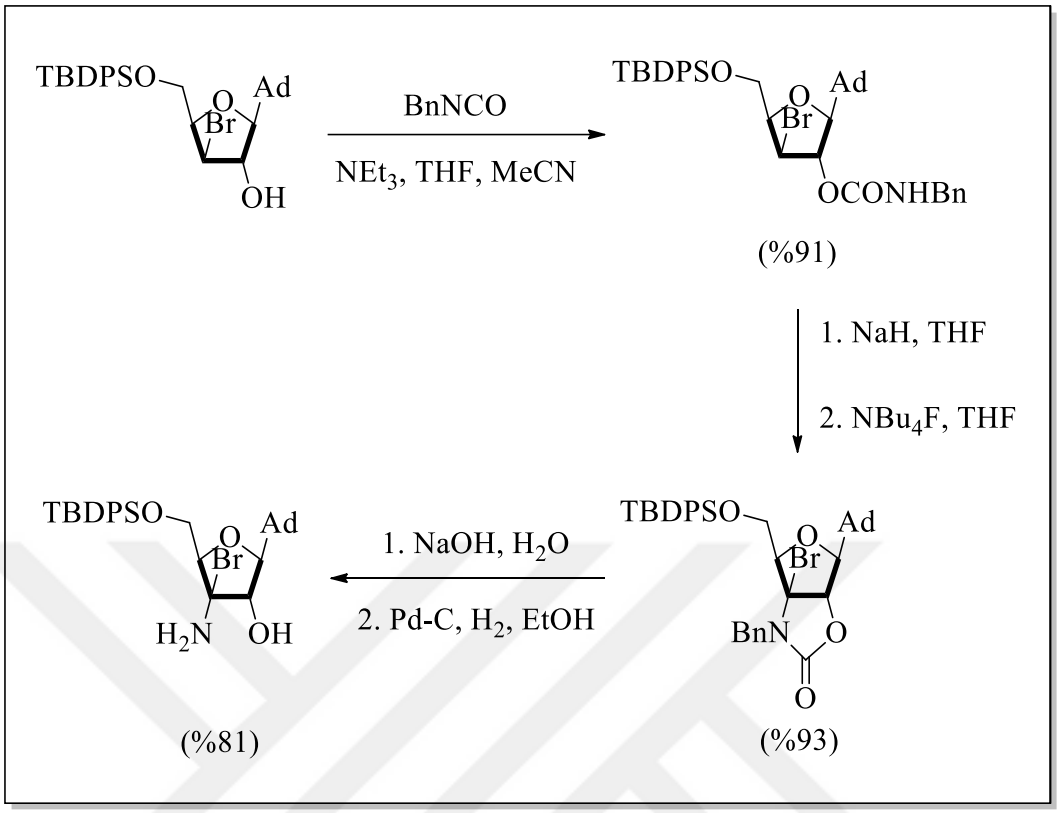
Şekil 2.43: İminlerin İndirgenmesiyle 1,2-Amino Alkol Oluşumu

Bir nitroolefine Michael katılması ile alkoksit katılımı ve oluşan ürününün indirgenmesi ile ancat 1,2-amino alkol yapısı elde edilmektedir.



Şekil 2.44: Nitroolefin Yapısından 1,2-Amino Alkol Yapısının Elde Edilmesi

Bir karbamattan bir oksazolidinon halkasının oluşumu gibi bir sübstitüsyon reaksiyonundan bile 1,2-amino alkoller elde edilebilir.



Şekil 2.45: Karbamat Yapısından 1,2-Amino Alkol Eldesi

2.8. SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER

2.8.1. 5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin Hidroklorür (1)

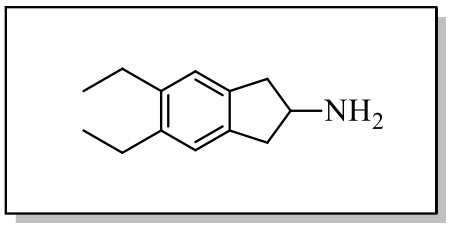
5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür [CAS No: 312753-53-0]; 225.76 g/mol kütlesine sahip, beyaz/beyazımsı katı kristal halinde bulunan organik bileşiktir. Erime noktası 250^{o}C' dir.



Şekil 2.46: 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür (1) Bileşiği

2.8.2. 5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (2)

5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin [CAS No: 312753-70-1]; 189.30 g/mol kütlesine sahip, hafif sarımsı sıvı halde organik bileşiktir. Kaynama noktası 285 ºC'dir.

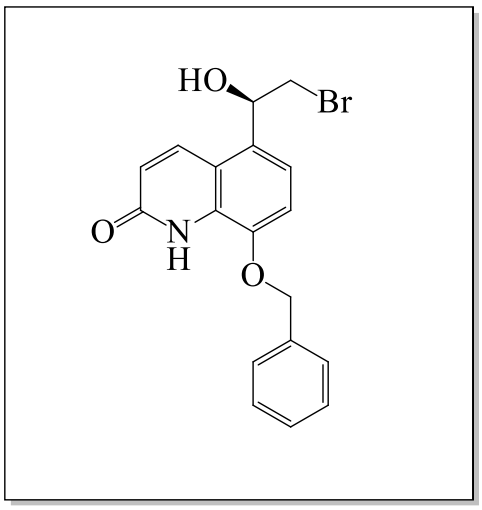


Şekil 2.47: 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (2) Bileşiği

Deneysel çalışmalarda 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür maddesinden elde edilerek ara reaksiyon basamağını oluşturulmuştur.

2.8.3. (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on (3)

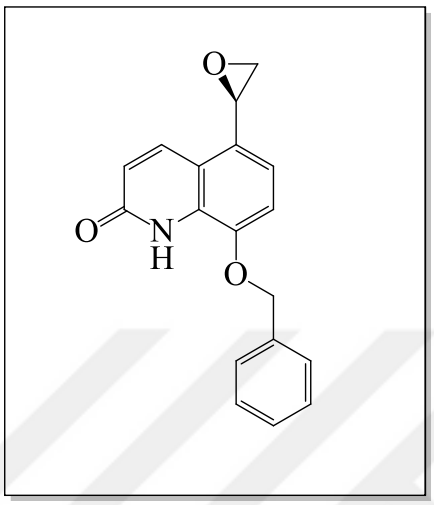
(R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on [CAS No: 530084-79-8]; 374.23 g/mol kütlesine sahip, beyaz/beyazımsı katı kristal halde organik bileşiktir. Kaynama noktası 596 ºC'dir.



Şekil 2.48: (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on (3) Bileşiği

2.8.4. (R)-8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on (4)

(R)-8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on [CAS No: 173140-90-4]; 293.30 g/mol kütlesine sahip, hafif sarımsı katı kristal halde organik bileşiktir.



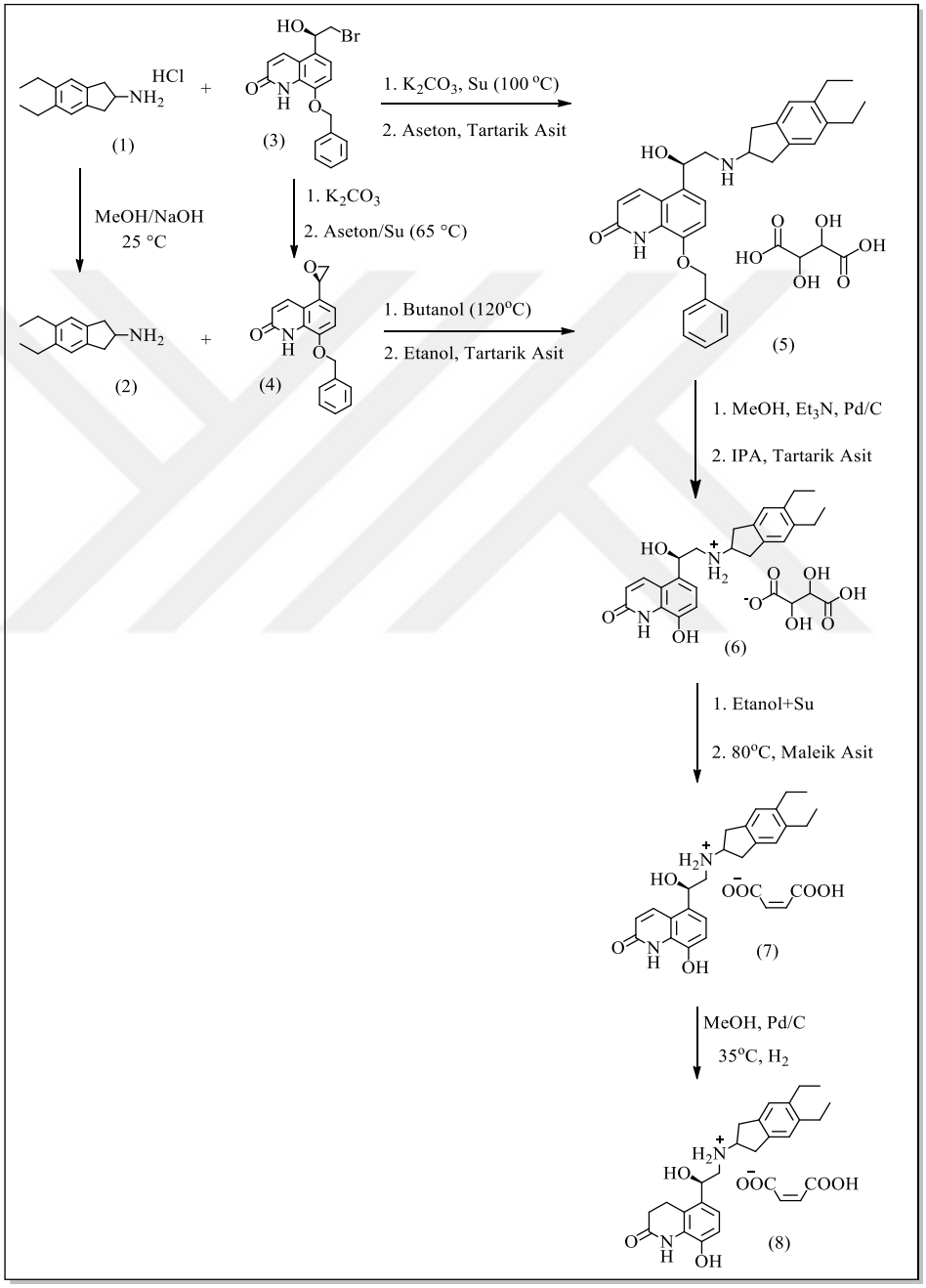
Şekil 2.49: (R)-8-(Benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on (4) Bileşiği

Deneysel çalışmalar için öncelikle (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on maddesinden elde edilerek ara reaksiyon basamağını oluşturulmuştur.

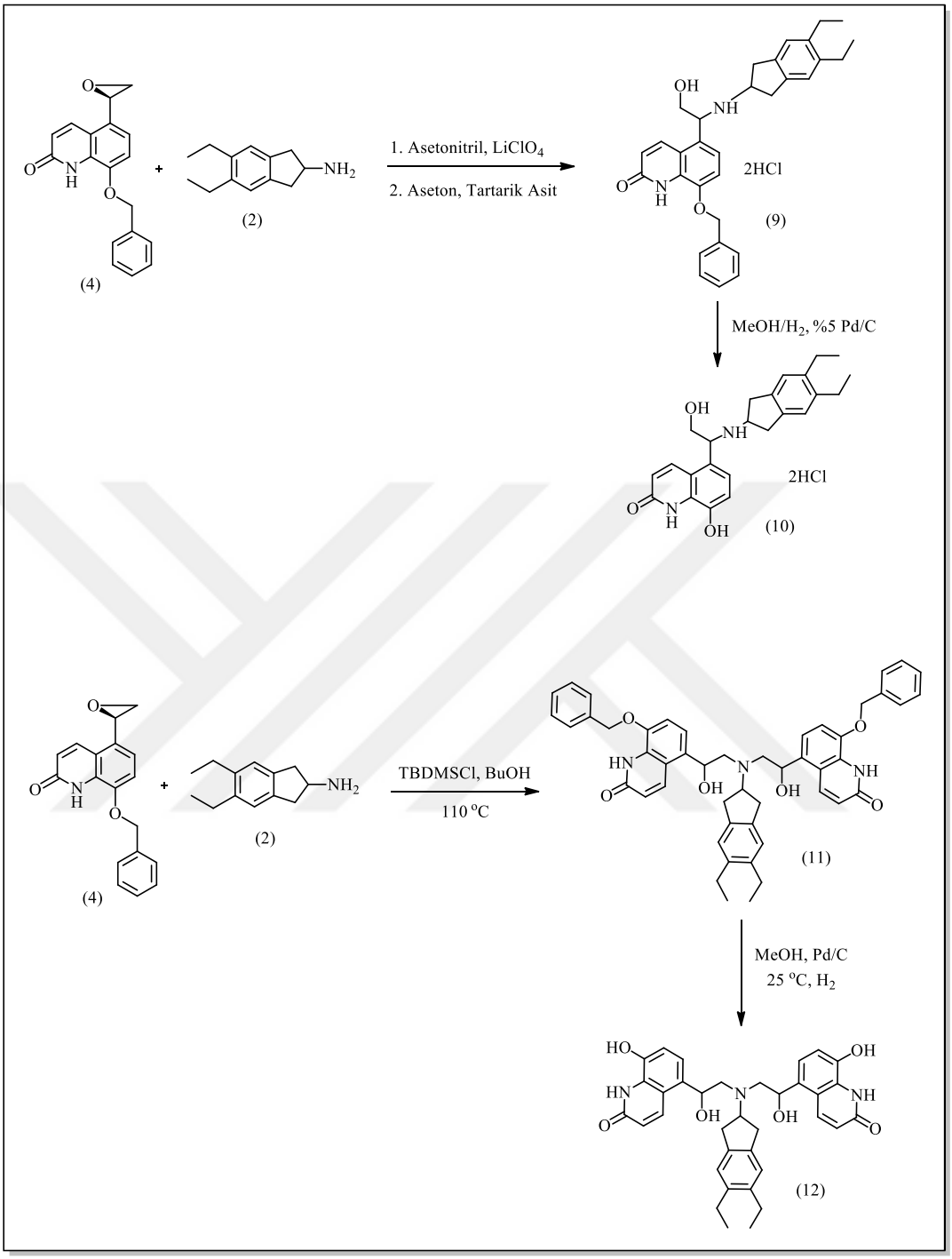
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. BETA-AMİNO ALKOL BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ

3.1.1. Yapılan Çalışmaların Genel Gösterimi



Şekil 3.1: Sentezlenen Beta-Amino Alkollerin Reaksiyonları – 1



Şekil 3.2: Sentezlenen Beta-Amino Alkollerin Reaksiyonları – 2

3.2. SENTEZ YÖNTEMİ BELİRLENMESİ VE OPTİMİZASYONU

(R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** bileşiği için sentez yönteminin geliştirilebilmesi amacıyla, başlangıç maddelerinin, farklı çözücüler, sıcaklık ve sürelerde en ideal reaksiyon koşullarının bulunması adına deneme çalışmaları yapılmıştır. Buradaki amaç, (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** bileşiğini en verimli şekilde elde edilmesini sağlamaktır.

Başlangıç maddelerimizden 8-(benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)-kinolin-2(1H)-on **(3)** ile 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)** maddesinin bağlanma reaksiyonu için, çalışmalar yapılmış olup sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur. En iyi, ekonomik ve çevreci yöntem olarak su çözücü olarak belirlenmiş olup reaksiyonun gerçekleşmesi için 100 ºC'nin uygun olduğu tespit edilmiştir. Süre de reaksiyon verimine göre, 2 saat olarak belirlenmiştir.

Tablo 1: Sentez Yöntemi Geliştirme ve Optimizasyon Tablosu - 1

Çözücü	Sıcaklık (º C)	Zaman (Saat)	Verim (%)
DMF	90	1-3	Düşük verim, kirli ürün
DMF	100	1-3	Düşük verim, kirli ürün
DMF-Su (1:1)	100	1-3	Düşük verim, kirli ürün
DMF-Su (1:2)	100	1-3	Düşük verim, kirli ürün
Saf Su	80 – 90	1-3	30
Saf Su	100	1	34
Saf Su	100	2	43
Saf Su	100	3	43

Sentez çalışmaları için kullanılacak yöntem saf suda 100 ºC'de 2 saat olarak belirlenmiştir.

Diğer başlangıç maddeleri olan 8-(benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on **(4)** maddesinin 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(2)** ile farklı çözücüler, sıcaklıklar ve sürelerde yapılan çalışmalar da Tablo 2'de sunulmuştur. Kaynama noktaları düşük olan çözücüler kullanıldığında bağlanma reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlenmiş, kaynama noktası yüksek olan n-bütanol içinde 120 ºC banyo sıcaklığında farklı sürelerdeki çalışmalar sonunda reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

Tablo 2: Sentez Yöntemi Geliştirme ve Optimizasyon Tablosu - 2

Çözücü	Sıcaklık (º C)	Zaman (Saat)	Verim (%)
n-Bütanol	120	12	58
n-Bütanol	120	6	67
n-Bütanol	120	5	67
n-Bütanol	120	4	67
Etanol	100	18	-
Izopropil Alkol	90	18	-
Tetrahidrofuran	80	10	-

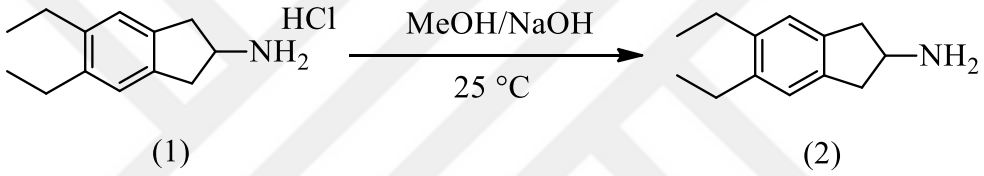
Sentez çalışmaları için n-bütanol'de 120 ºC banyo sıcaklığında 4 saat olarak belirlenmiştir.

Çalışmaların sonunda, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak 2 farklı yöntem ile de (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** bileşiğinin optimum parametrelerde sentezlenmesi sağlanmıştır.

3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

3.3.1. (2) Bileşiğinin Sentezi

5.4 g (24 mmol) 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)**, 80 ml metanol içerisine alındı. Buz banyosunda üzerine damla damla 40 ml %10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında en az 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda metanol evopore edildi. Kalan kısma 40 ml saf su ve 80 ml diklorometan eklendi. Organik faz ekstrakte edilerek ayrıldı, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Organik faz evapore edilerek uzaklaştırıldı. Kalan sıvı kısım bulanık olduğundan içerisine 50 ml izopropil alkol eklendi ve tekrar evapore edildi. Bu işlem sonucu parlak açık kahverengi sıvı olarak 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin **(2)** elde edildi.

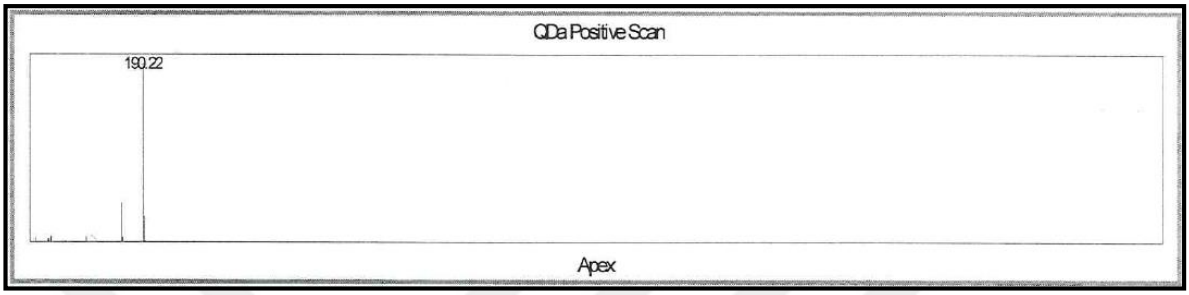


(1) (2)

(3.1)

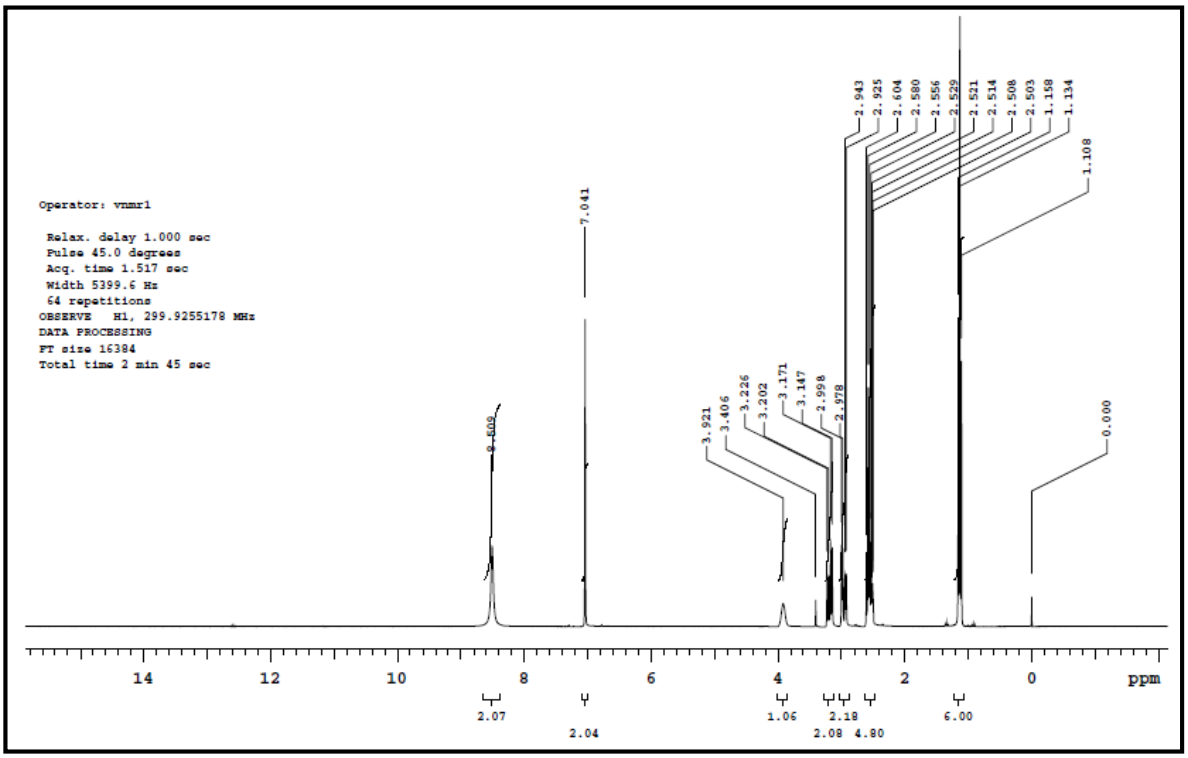
(2) Bileşiğinin elementel analizi: Hesaplanan: C, %82.5; H, %10.1; N, %7.4; Bulunan: C, %82.5; H, %10.0; N, %7.5.

(2) Bileşiğinin ($C_{13}H_{19}N$, Gerçek mol kütlesi: 189.2 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 190.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



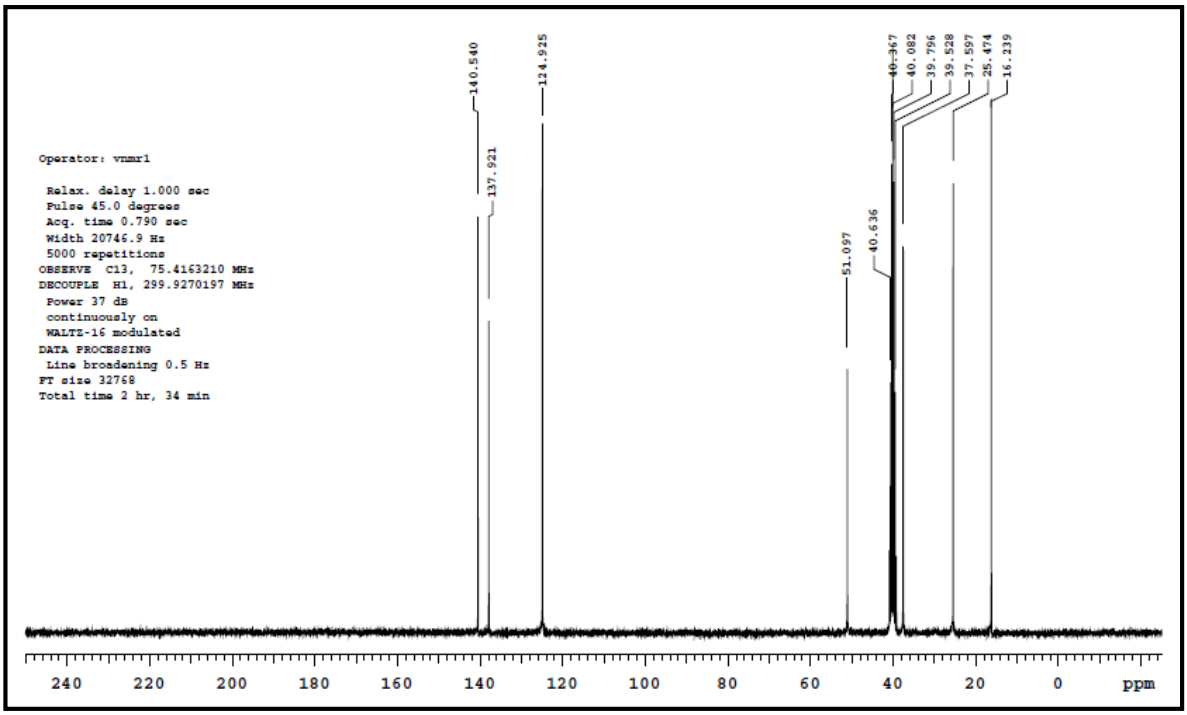
Şekil 3.3: (2) Bileşiğinin MS Spektrumu

(2) Bileşiğinin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 1.13 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 2.51-2.60 ppm'de multiplet, siklopentandaki hidrojenler; (CH_2) δ= 2.93 ve 2.99 ppm'de dubletin dubleti yine (CH_2) δ= 3.16 ve 3.21 ppm'de dubletin dubleti ve (CH) δ= 3.92 ppm'de singlet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 7.04 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Azot hidrojen bağındaki hidrojen: (NH) δ= 8.51 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.4: (2) Bileşiğinin ^{1}H NMR Sprektrumu

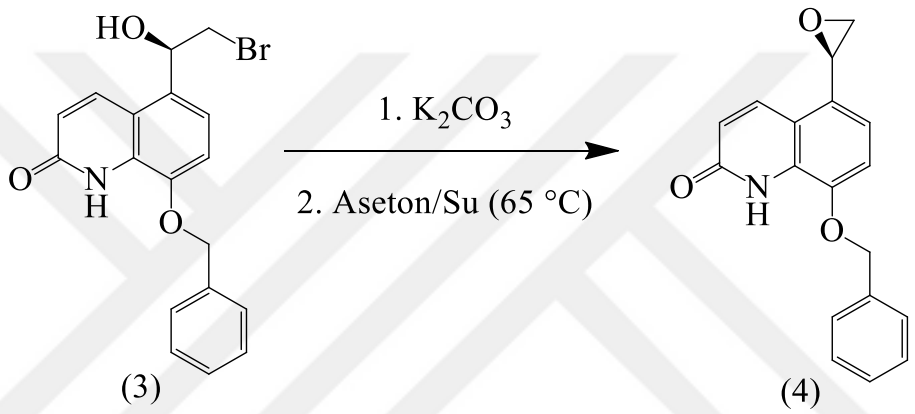
(2) Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.2 ppm, (CH_2) δ = 25.5 ppm, siklopentan grubundaki karbonlar; (CH_2) δ = 39.5 ppm, (C_2) δ = 51.1 ppm aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 124.9 ppm, (-C) δ = 137.9, 140.5 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.5: (2) Bileşiğinin ^{13}C NMR Sprektrumu

3.3.2. (4) Bileşiğinin Sentezi

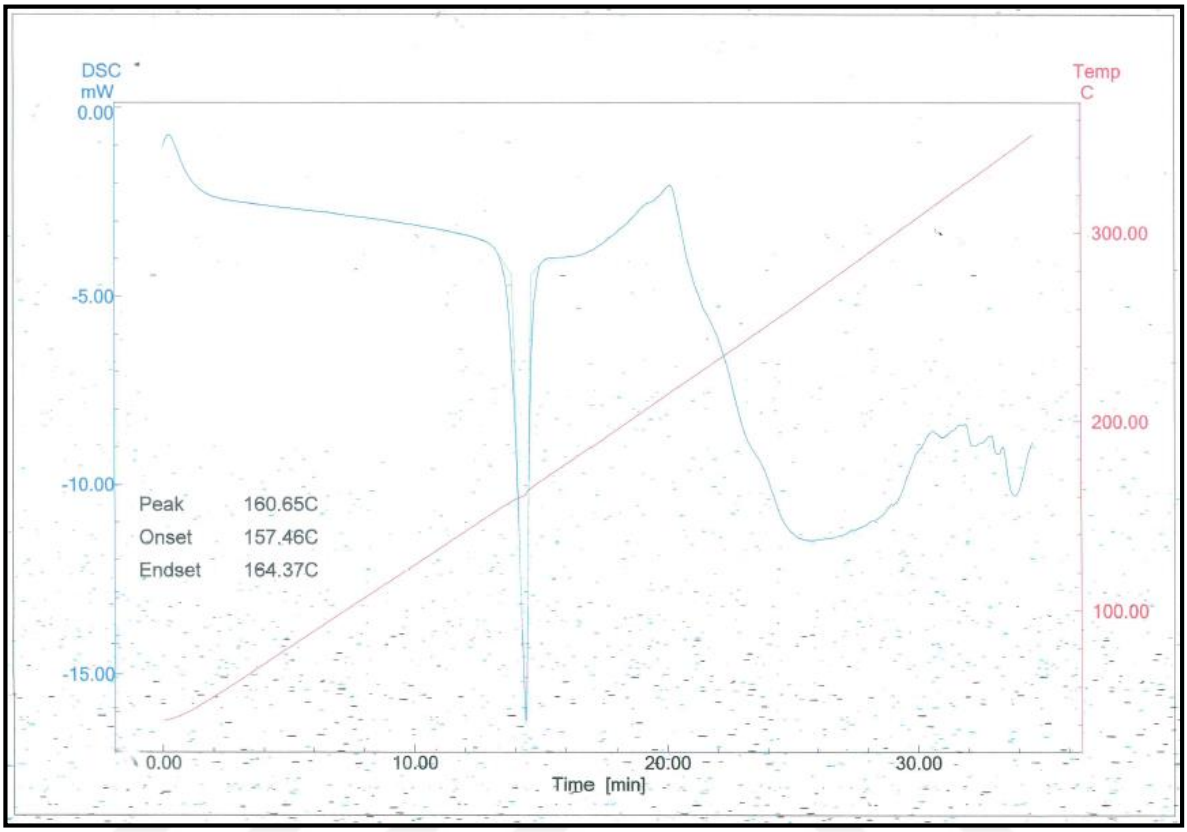
21.0 g (56.1 mmol) (R)-8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on **(3)** ve 22.2 g (160.5 mmol) potasyum karbonat, 1000 ml aseton içerisine alındı. Karışımın sıcaklığı 65 ºC'ye getirildi. Bu sıcaklıkta karışıma 10 ml saf su ilave edildi ve 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra potasyum karbonat süzülerek ayrıldı ve filtrat kuruluğa kadar uçuruldu. Kalan madde üzerine metanol eklendi ve karışım soğutularak 1 saat karıştırıldıktan sonra ürün süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Sonunda (R)-8-(benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on elde edildi **(4)**.



(3) (4)

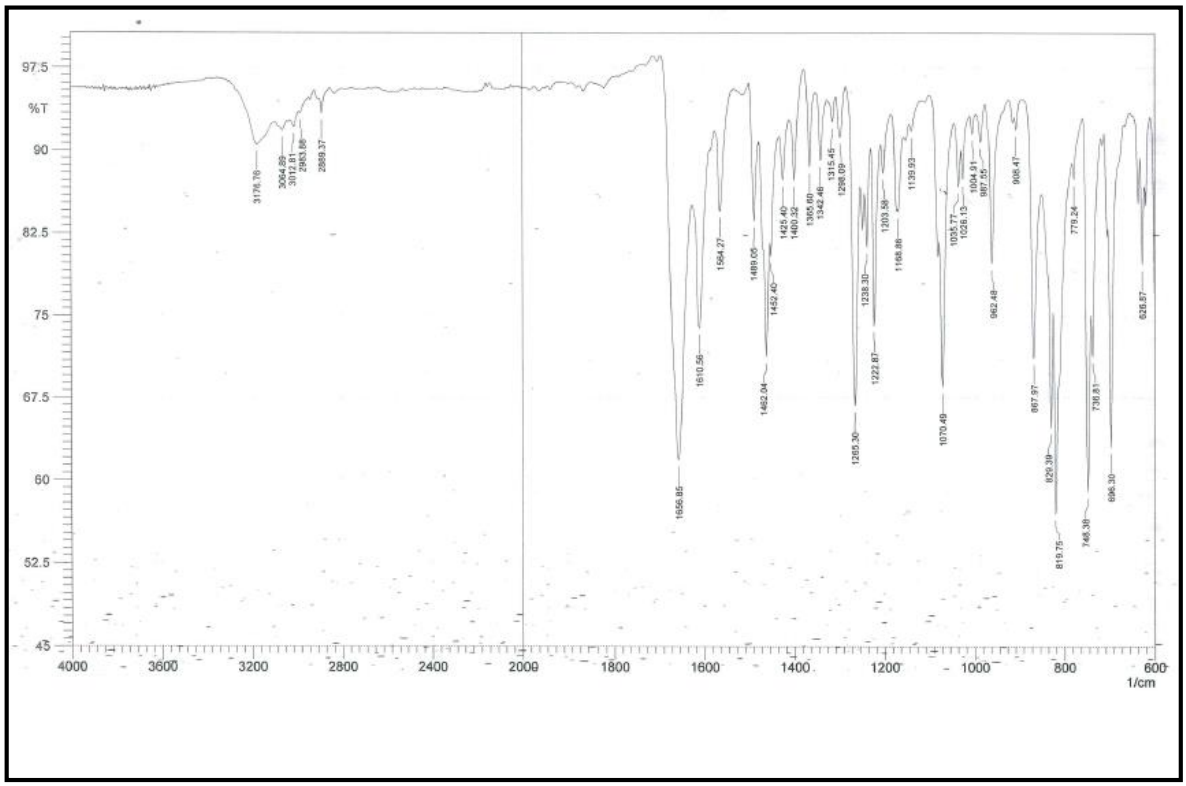
(3.2)

(4) Bileşiğinin DSC termogramında; katı maddenin erime noktasının 160.7 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.6: (4) Bileşiğinin DSC Termogramı

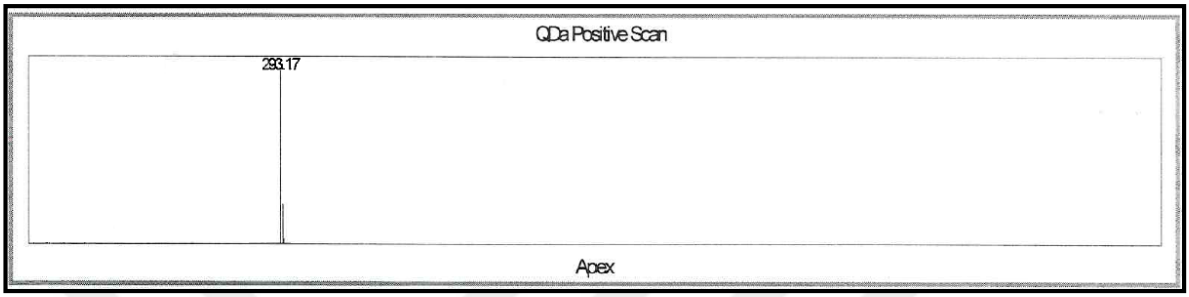
(4) Bileşiğinin FTIR spektrumunda; karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1657 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1070 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2889 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3013 cm^{-1}'de, aromatik halkadaki (N-H) bağının gerilme bantları ν= 3179 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1265 ve 1482 cm^{-1}'de, (C-C) bağının gerilme bantları ν= 1223 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.7: (4) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

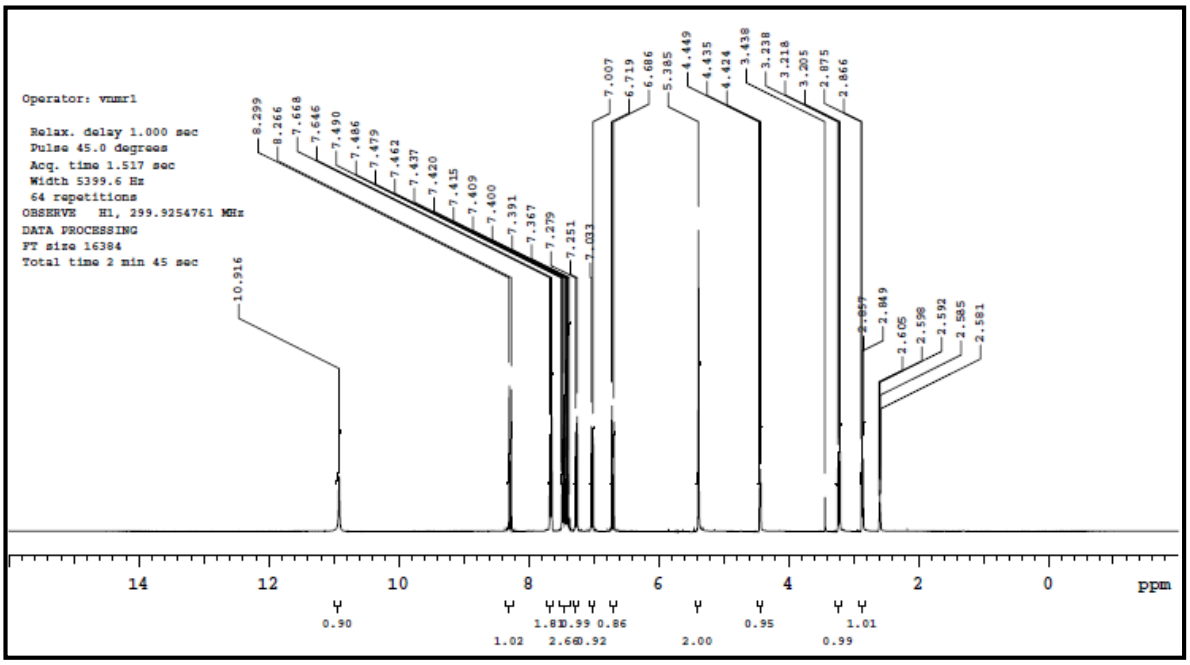
(4) Bileşiğinin elementel analizi: Hesaplanan: C, %73.7; H, %5.2; N, %4.8; O, %16.4 Bulunan: C, 73.7; H, 5.1; N, 4.8; O, 16.5.

(4) Bileşiğinin ($C_{18}H_{15}NO_5$, Gerçek mol kütlesi: 293.1 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 293.1 $[M]^+$ olarak belirlendi.



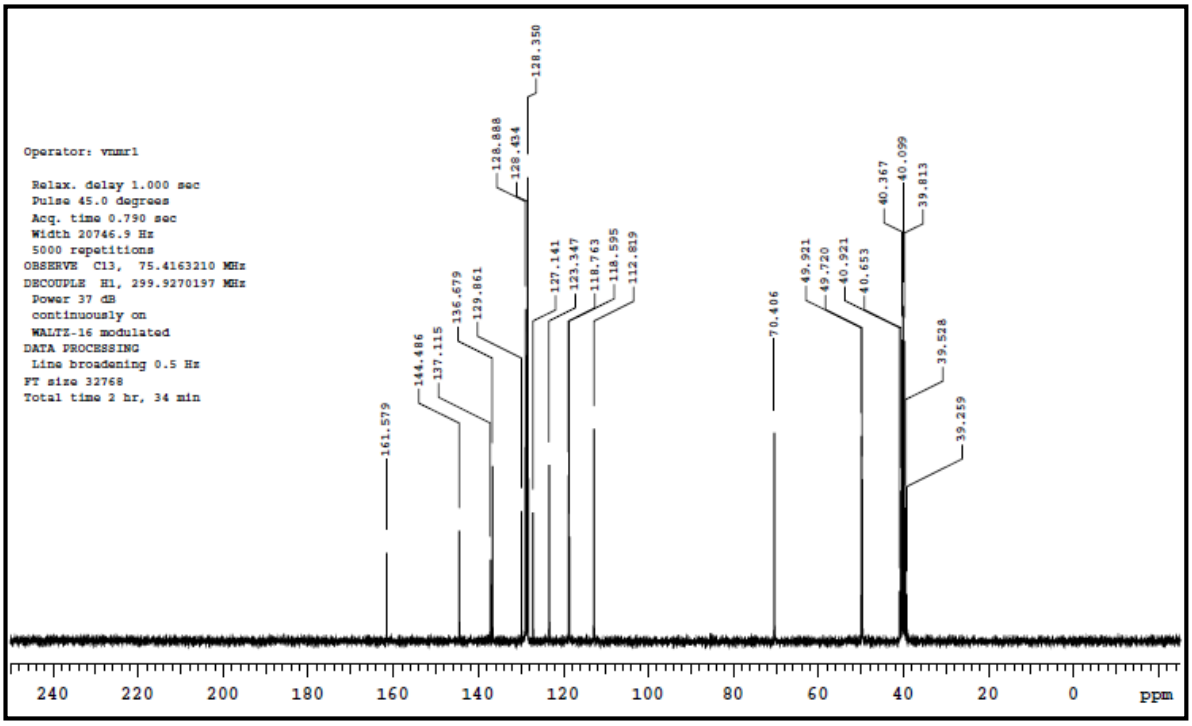
Şekil 3.8: (4) Bileşiğinin MS Spektrumu

(4) Bileşiğinin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; (CH_2) δ= 2.86 ppm'de dublet, (CH) δ= 3.21-3.24 ppm'de dublet şeklinde gözlendi. Alifatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 4.44 ppm'de triplet, karbon oksjien (CH_2-O) δ= 5.39 ppm'de singlet, Aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 6.71 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.00 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.25-7.50 ppm'de multiplet, (CH) δ= 7.65 ppm'de dublet, (CH) δ= 8.28 ppm'de dublet ve (NH) δ= 10.92 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.9: (4) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

(4) Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; epoksi grubundaki karbonlar; (CH_2) δ = 39.5 ppm, (CH) δ = 40.7 ppm ve alifatik gruptaki karbonlar; (CH_2-O) δ = 70.4 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 112.8, 118.5, 118.7, 123.3, 127.1, 128.3, 128.8, 129.6, 136.6 ve 137.1 ppm, (C-O) δ = 144.5 ppm ve karbonil yapısındaki karbon; (C=O) δ = 161.6 ppm şeklinde gözlenmiştir.



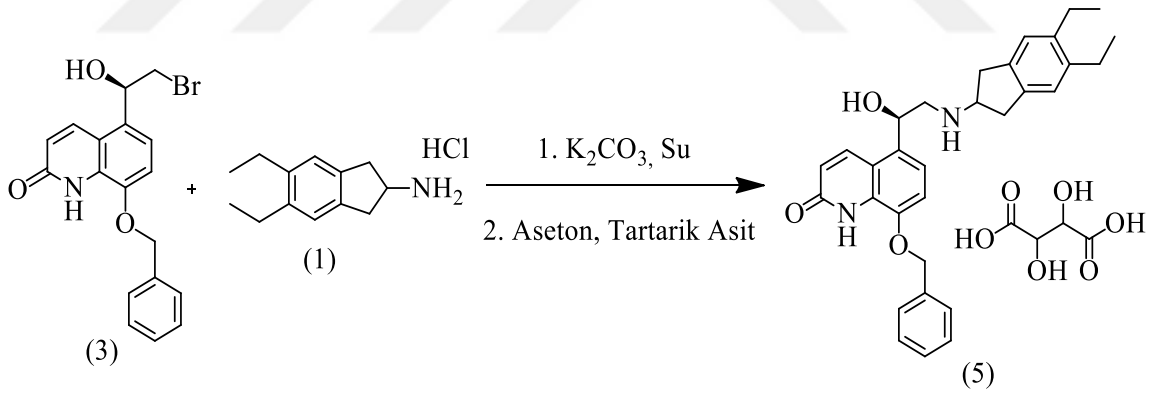
Şekil 3.10: (4) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

3.4. BETA-AMİNO ALKOL SENTEZ REAKSİYONLARI

3.4.1. (5) Bileşiğinin Sentezi (1. Yöntem)

1.00 g (2.67 mmol) (R)-8-(benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on **(3)**, 0.60 g (2.67 mmol) 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)** ve 0.74 g (0.54 mmol) potasyum karbonat 100 ml'lik bir balona alındı. Üzerine 25 ml saf su ilave edildi ve karışımın sıcaklığı 100 ^{o}C'ye getirildi. Bu sıcaklıkta karışım 2 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve diklorometan ile organik faz ekstrakte edilerek ayrıldı. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ ile kurutuldu. Diklorometan kuruluğa kadar evapore edildi.

Kalan yağımsı kısım 12 ml aseton ile çözüldü. Karışımın sıcaklığı 75 ^{o}C'ye getirildi. Bu sıcaklıkta karışıma 0.60 g (4.00 mmol) tartarik asit (1 ml saf su + 5 ml aseton karışımı ile beraber) ilave edildi. Karışım bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığında karışım 1 gece karıştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katılar süzüldü, 55-60 ^{o}C etüvde kurutuldu. (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** [59] elde edildi.

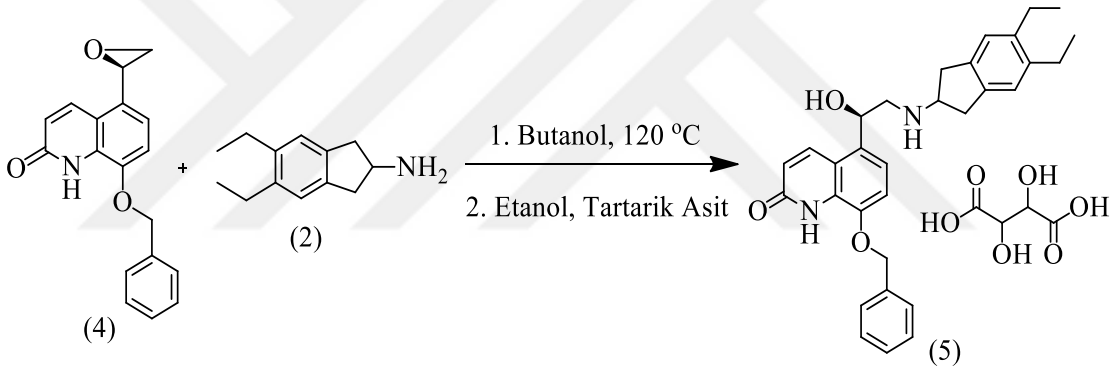


(3.3)

3.4.2. (5) Bileşiğinin Sentezi (2. Yöntem)

1.00 g (3.41 mmol) (R)-8-(benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on **(4)** ve 0.50 g (4.09 mmol) 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin **(2)**, 100 ml'lik bir balona alındı. Üzerine yaklaşık 12 ml n-butanol ilave edildi ve karışımın sıcaklığı yağ banyosu kullanılarak 120 ºC'ye getirildi ve karışım 4 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu.

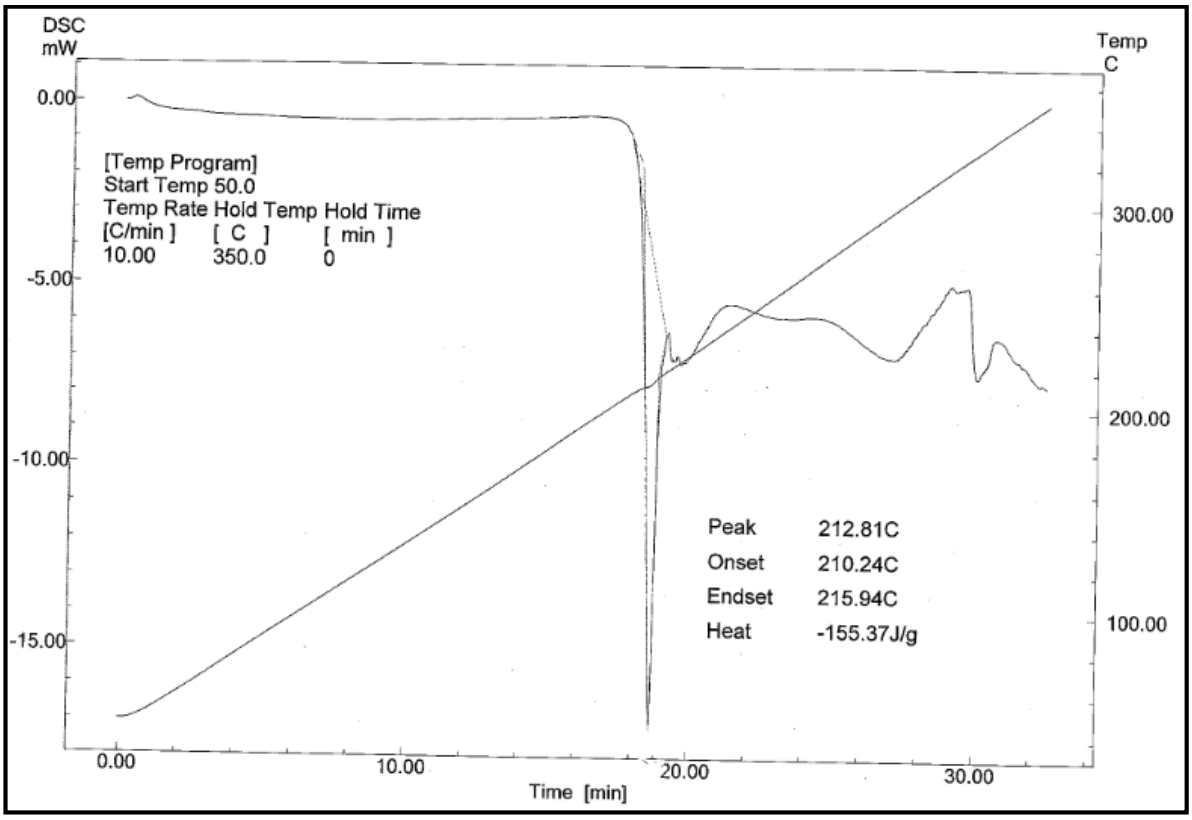
Karışımdan n-butanol evapore edildi. Elde edilen yağımsı ürün 15 ml izopropil alkol ile çözüldü. Karışım sıcaklığı yağ banyosunda 75 ºC'ye getirildi. Bu sıcaklıkta iken karışıma 0.57 g (3.81 mmol) tartarik asit, 12 ml etanol içinde çözülerek ilave edildi ve karışım 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 4 saat boyunca yavaşça soğumaya bırakıldı. Elde edilen katılar süzüldü, izoporpil alkol ile yıkandı. (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** [59] elde edildi.



(4) (2) (5)

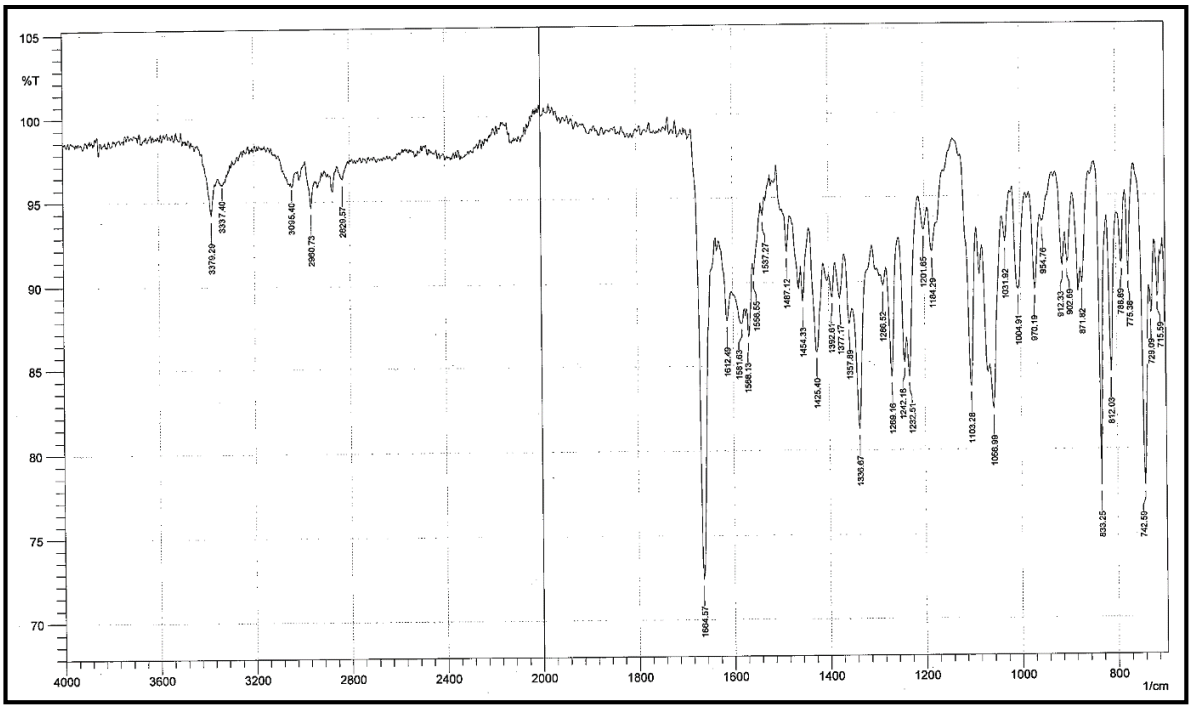
(3.4)

(5) Bileşiğinin [59] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 212.8 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.11: (5) bileşiğinin DSC Termogramı

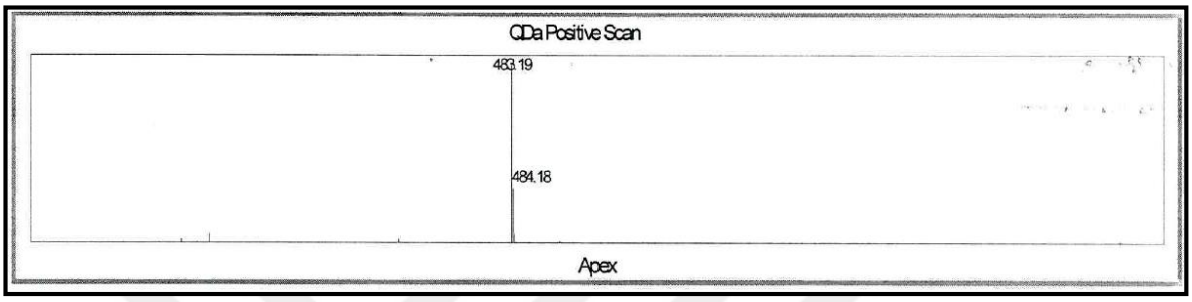
(5) Bileşiğinin [59] FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağının gerilme bantları ν= 3095 cm^{-1}'de karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1665 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1103 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2963 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3013 cm^{-1}'de, aromatik halkadaki (N-H) bağının gerilme bantları ν= 3379 cm^{-1} ve 3337 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1269 ve 1336 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarına ait gerilme bantları ν= 1585 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.12: (5) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

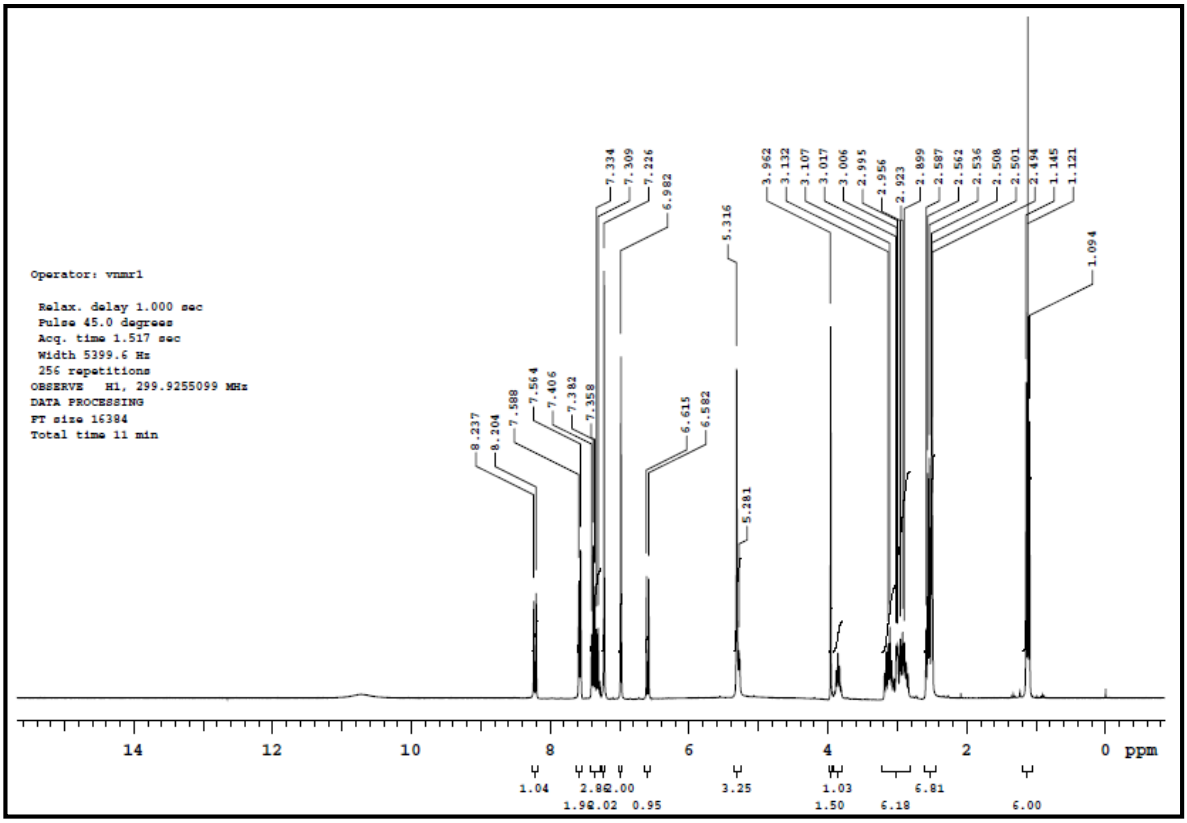
(5) Bileşiğinin [59] elementel analizi: Hesaplanan: C, %77.2; H, %7.1; N, %5.8; O, %10.0 Bulunan: C, 77.1; H, 7.1; N, 5.8; O, 9.9.

(5) Bileşiğinin [59] ($C_{31}H_{34}N_2O_3$, Gerçek mol kütlesi: 482.3 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile elde edilen kütle spektrumunda, mol piki m/z = 483.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



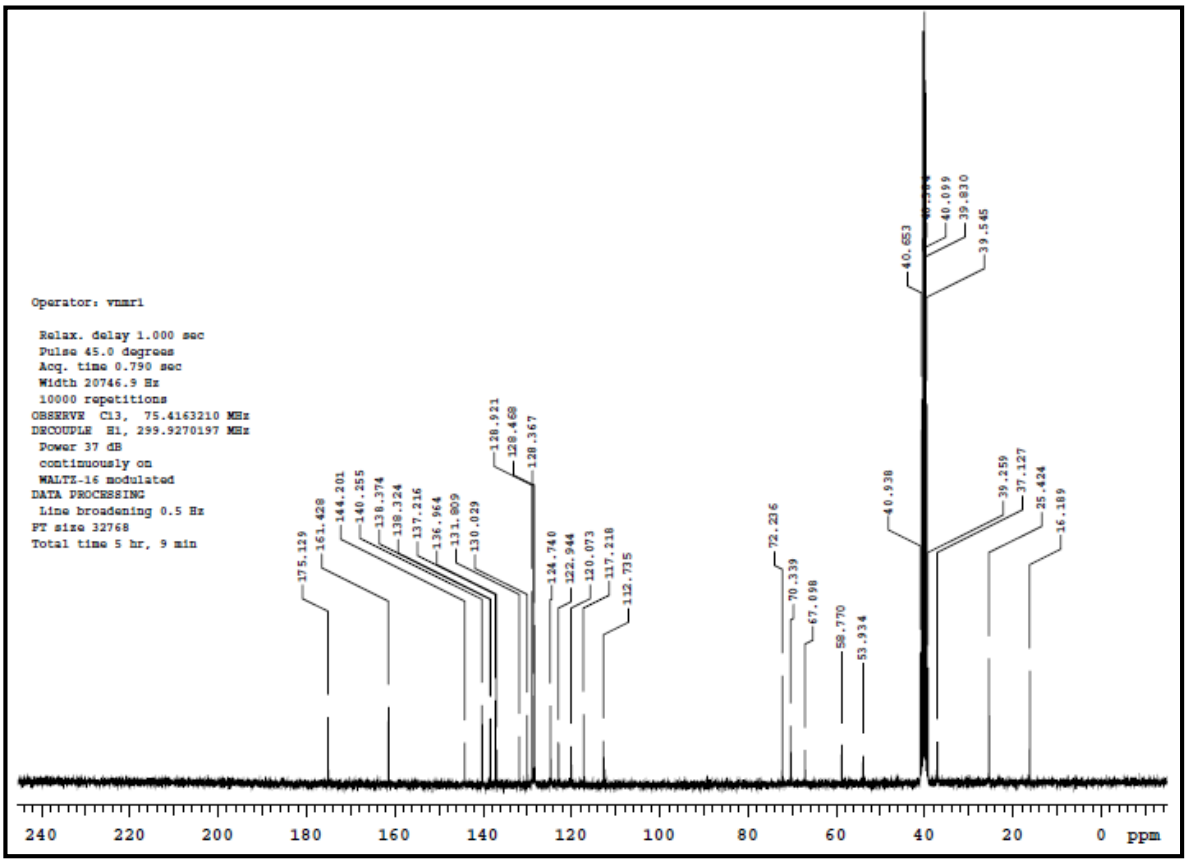
Şekil 3.13: (5) Bileşiğinin MS Spektrumu

(5) Bileşiğinin [59] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 1.15 ppm'de triplet, (CH_2) ve tartarik asit hidroksi hidrojenleri; (OH) δ= 2.50-2.59 ppm'de multiplet, (CH_2) δ= 2.90-3.13 ppm'de multiplet, (CH) δ= 3.82 ppm'de singlet, yine tartarik asitten gelen hidrojen; 3.96 ppm'de singlet, (CH-OH) δ= 5.28 ppm'de multiplet ve (CH_2-O) δ= 5.32 ppm'de singlet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 6.60 ppm'de dublet, (CH) δ= 6.98 ppm'de singlet, (CH) δ= 7.23 ppm'de singlet, (CH) δ= 7.31-7.56 ppm'de multiplet, (CH) δ= 7.58 ppm'de dublet, (CH) δ= 8.22 ppm'de dublet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.14: (5) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

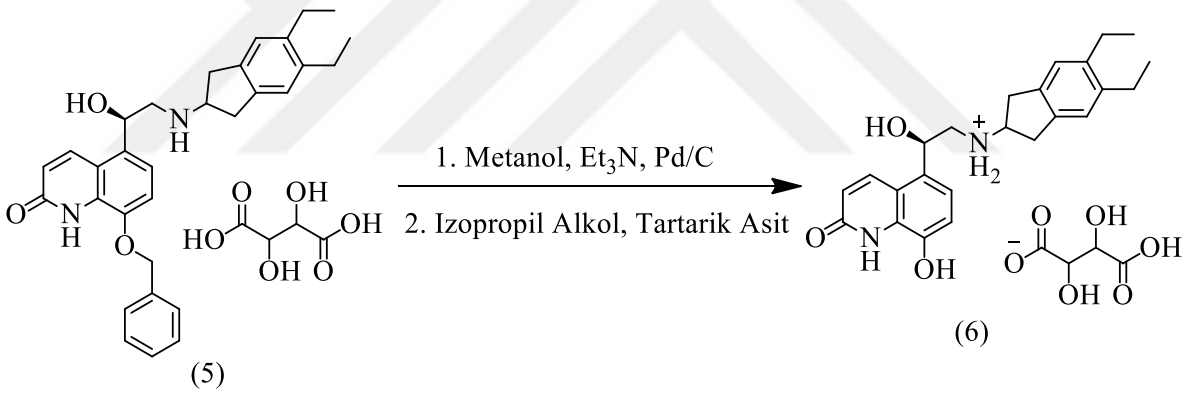
(5) Bileşiğinin [59] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.2 ppm, (CH_2) δ = 25.4 ppm, siklopentendeki karbonlar; (CH_2) δ = 37.1 ppm ve (CH) δ = 58.8 ppm, alifatik kısımdaki karbonlar; (N-CH_2) δ = 53.9 ppm, (CH-OH) δ = 67.0 ppm ve (CH_2-O) δ = 70.3 ppm, (CH) δ = 112.7, 117.2, 120.1, 122.9, 124.7, 128.4, 128.5, 128.9, 130.0, 131.8, 137.0, 137.2, 138.4, 140.2 ve 144.2 ppm, (N-C=O) δ = 161.4 ppm ve tartarik asit grubundaki karbonlar; (C-OH) δ = 72.2 ppm ve (COOH) δ = 175.1 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.15: (5) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

3.4.3. (6) Bileşiğinin Sentezi

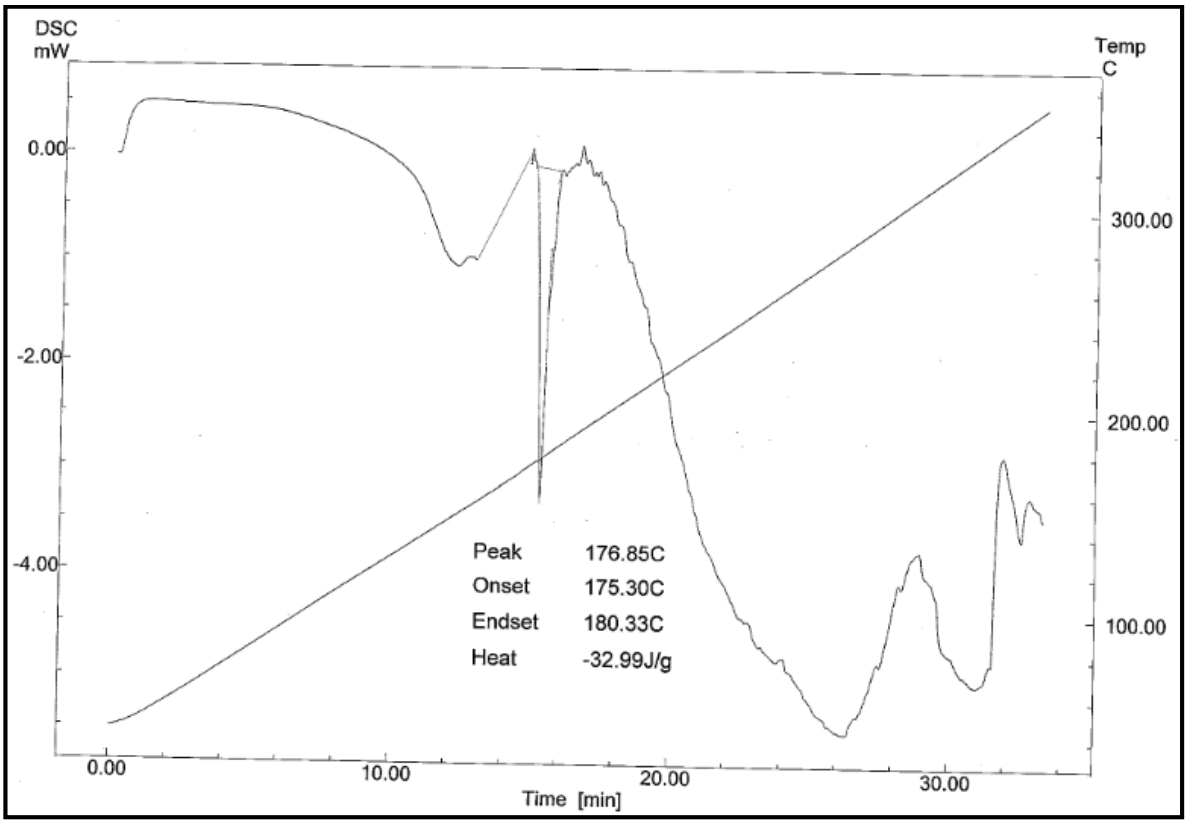
1.00 g (1.58 mmol) (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksi süksinat **(5)** 30 ml metanol içerisine alındı. Üzerine 5 ml trietilamin ilave edildi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözelti mini reaktöre alındı, üzerine 0.10 g %10 Pd/C ilave edildi. Karışım içerisinden 0.4 bar basınç altında 4 saat boyunca H_2 gazı geçirildi. Sürenin sonunda katalizör ilk olarak selit üzerinden daha sonra 0.45 mikron filtreden süzüldü. Metanol kuruluğa kadar evapore edildi. Kalan kısma 5 ml izopropil alkol ilave edildi. Karışım 75°C yağ banyosunda karıştırılırken içerisine 0.24 g (1.58 mmol) tartarik asit (1 ml su + 2 ml aseton ile beraber) ilave edildi. Karışım bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. Sonrasında soğumaya bırakıldı. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Elde edilen katılar süzüldü, etanol ile yıkandı. Etüvde 55-60°C'de kurutuldu. (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum 3-karbok si-2,3-dihidroksipropiyonat **(6)** [60] elde edildi.



(5) (6)

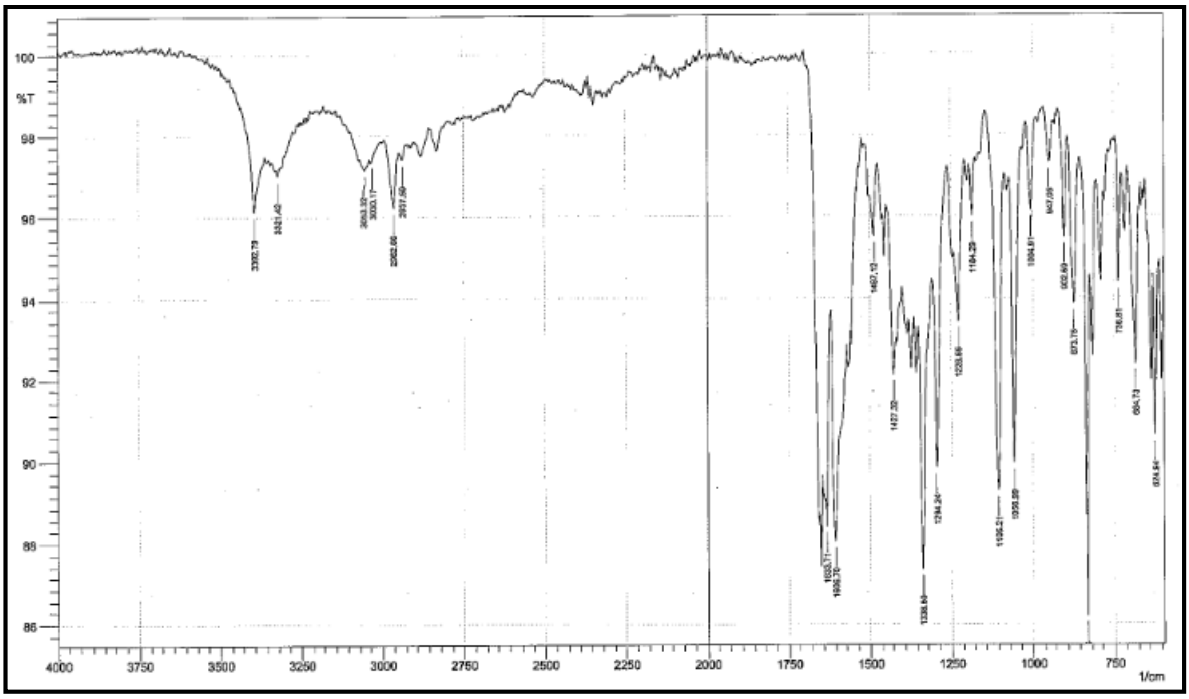
(3.5)

(6) Bileşiğinin [60] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 176.9 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.16: (6) Bileşiğinin DSC spektrumu

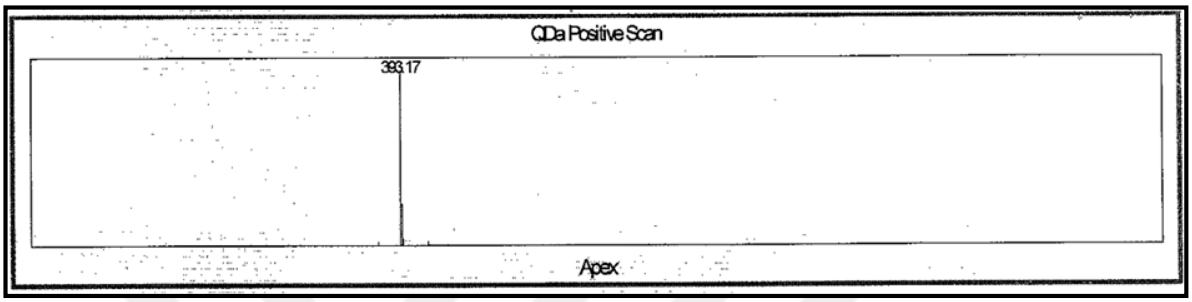
(6) Bileşiğinin [60] FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağının gerilme bantları ν= 3321 cm^{-1}'de karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1633 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1057 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağının gerilme bantları ν= 2963 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3030 cm^{-1}'de, aromatik halkadaki (N-H) bağının gerilme bantları ν= 3322 cm^{-1}, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1229 ve 1339 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1607 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.17: (6) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

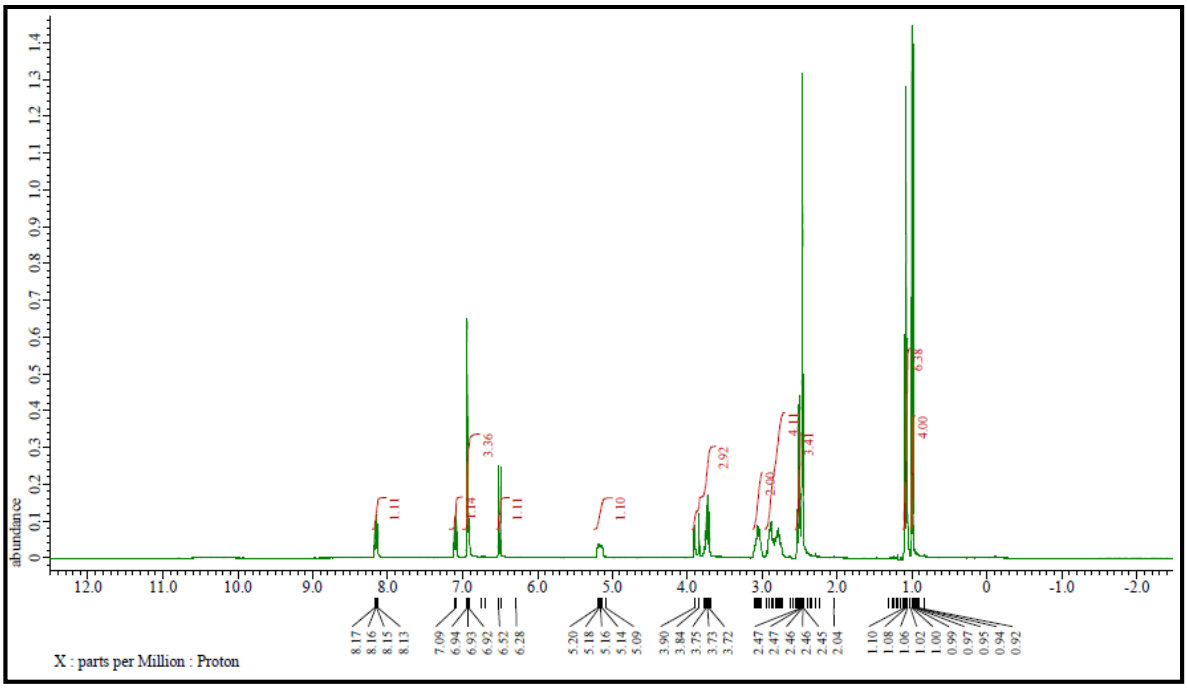
(6) Bileşiğinin [60] elementel analizi: Hesaplanan: C, %73.3; H, %7.4; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.2; H, 7.3; N, 7.1; O, 12.3.

(6) Bileşiğinin [60] ($C_{24}H_{28}N_2O_3^+$, Gerçek mol kütlesi: 392.2 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile elde edilen kütle spektrumunda, mol piki m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



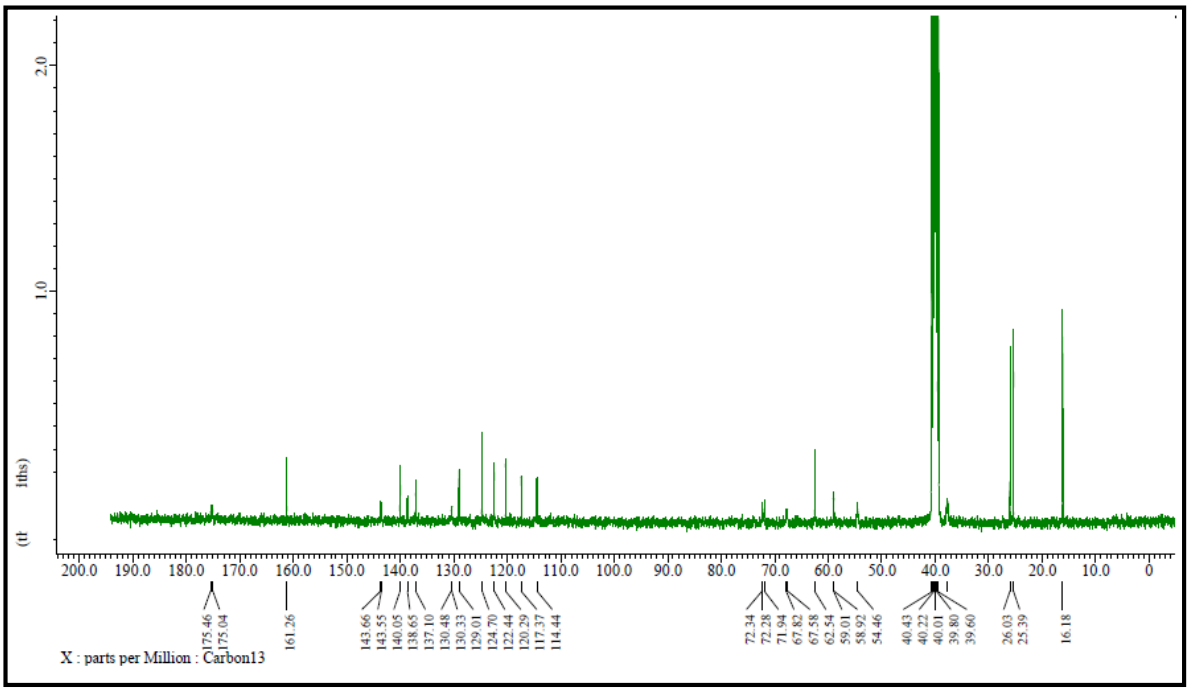
Şekil 3.18: (6) Bileşiğinin MS Spektrumu

(6) Bileşiğinin [60] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_2) δ= 0.92-1.02 ppm'de multiplet, (CH_3) δ= 1.08 ppm'de triplet, (N-CH_2) ve siklopentandaki hidrojenler; (CH_2) δ= 2.75-2.90 multiplet, tartarik asit kısmındaki hidrojenler; (CH) δ= 3.15-3.25 ppm'de multiplet, alifatik (CH_2) ve (CH) δ= 3.72-3.90 ppm'de multiplet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (-OH) δ= 5.09-5.20 ppm'de multiplet, (CH) δ= 6.52 ppm'de singlet, (CH) δ= 6.92-6.94 ppm'de multiplet ve (CH) δ= 7.09 ppm'de singlet, (NH) δ= 8.13-8.17 ppm'de multiplet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.19: (6) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

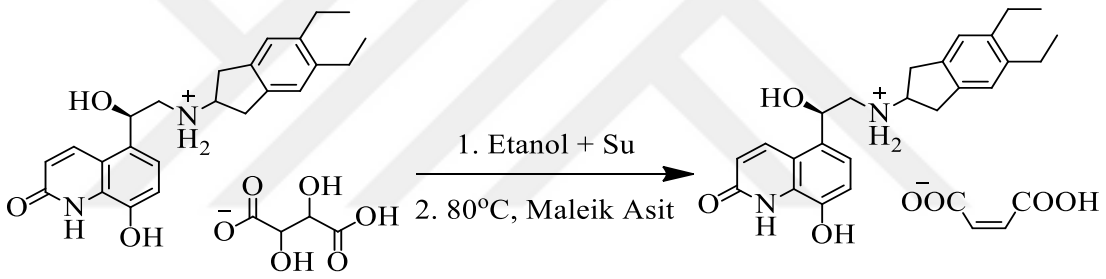
(6) Bileşiğinin [60] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.2 ppm, ve (CH_2) δ = 25.4 ppm, (CH_2-N) δ = 54.5 ppm, (CH-OH) δ = 67.6 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 39.6 ppm ve (CH) δ = 58.9 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 114.4, 117.4, 120.3, 122.4, 124.7, 129.0, 130.3, 130.5, 137.1, 138.7, 140.1, 143.6 ve 143.7 ppm, (N-C=O) δ = 161.3 ppm ve tartarik asit grubundaki karbonlar; (CH) δ = 72.3 ppm ve (COOH) δ = 175.0 ppm ve 175.5 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.20: (6) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

3.4.4. (7) Bileşiğinin Sentezi

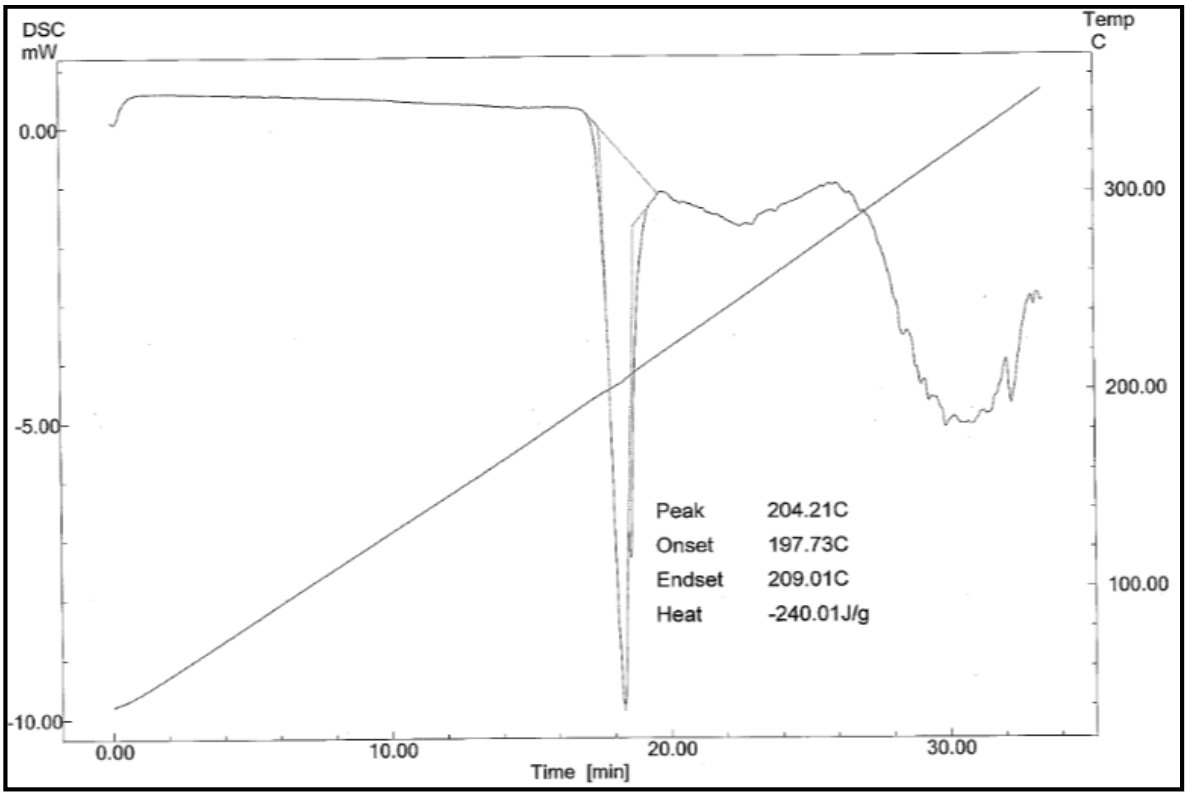
1.00 g (1.84 mmol) (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum 3-karboksi-2,3-dihidroksipropiyonat **(6)** 15 ml etanol + 2 ml su karışımına alındı. Karışım 80^{o}C'ye ısıtıldı. Süspansiyon halindeki karışımın üzerine 0.43 g (3.69 mmol) maleik asit (5 ml etanol ile beraber) ilave edildi. İlave sonrası çözünme başladı. Karışım 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı ve çözünme tamamlandı. Daha sonra 20 ml çözücü evapore edildi. Evaporatörde çökme başladıktan sonra karışım 75^{o}C yağ banyosunda 30 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışım yavaş yavaş oda sıcaklığına soğutuldu. Bu sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Daha sonra karışım 0.5^{o}C soğutuldu ve bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Elde edilen kristaller süzüldü. 4 ml etanol ile yıkandı. Etüvde 55-60^{o}C'de kurutuldu. (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum maleat **(7)** [60] elde edildi.



(6) (7)

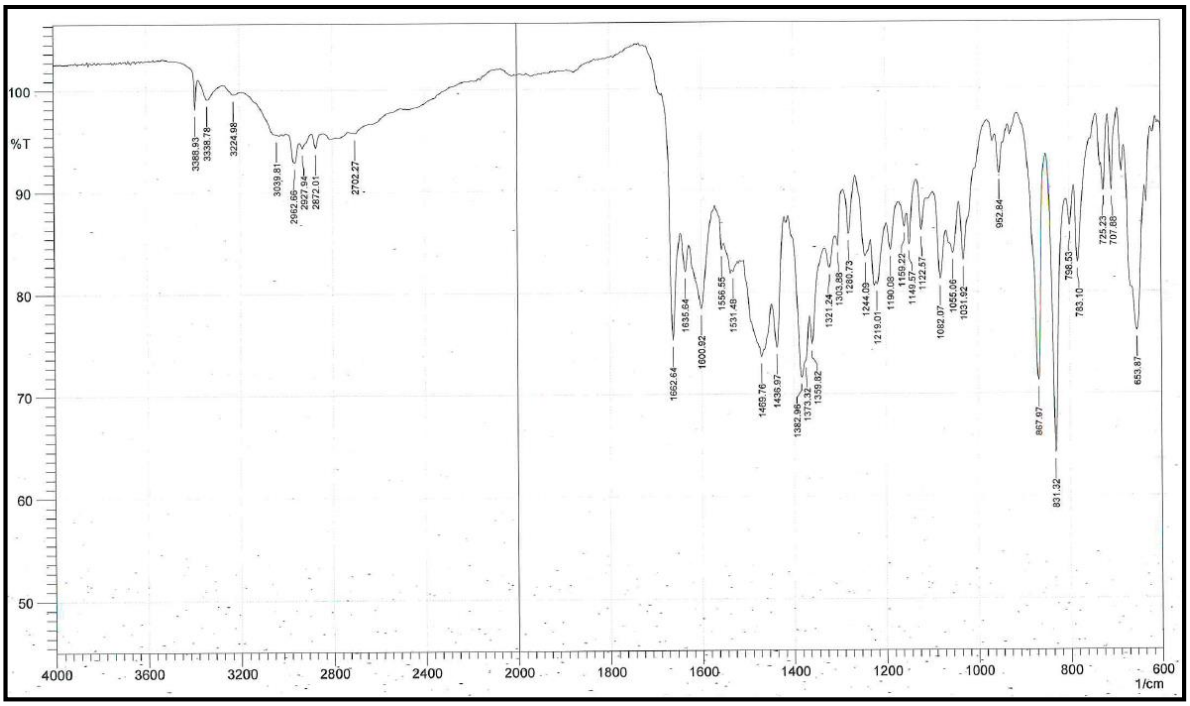
(3.6)

(7) Bileşiğinin [60] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 204.2 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.21: (7) Bileşiğinin DSC Spektrumu

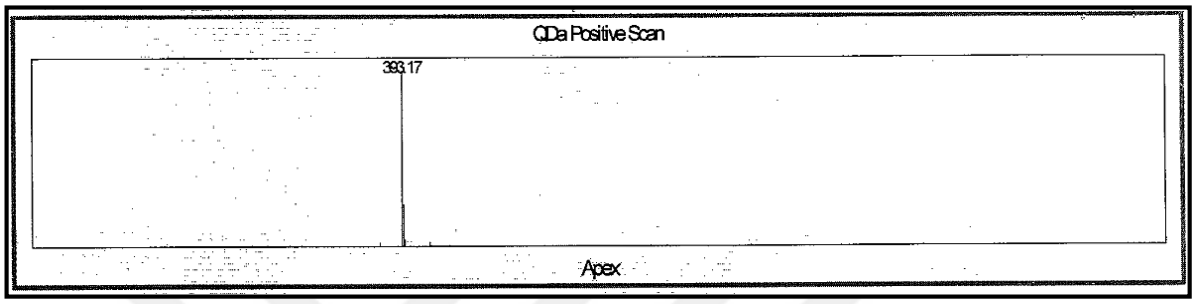
(7) Bileşiğinin [60] FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağının gerilme bantları ν= 3339 cm^{-1}'de, karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1663 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1082 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2963 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3040 cm^{-1}'de, aromatik halkadaki (N-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3389 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1244 ve 1383 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1601 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.22: (7) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

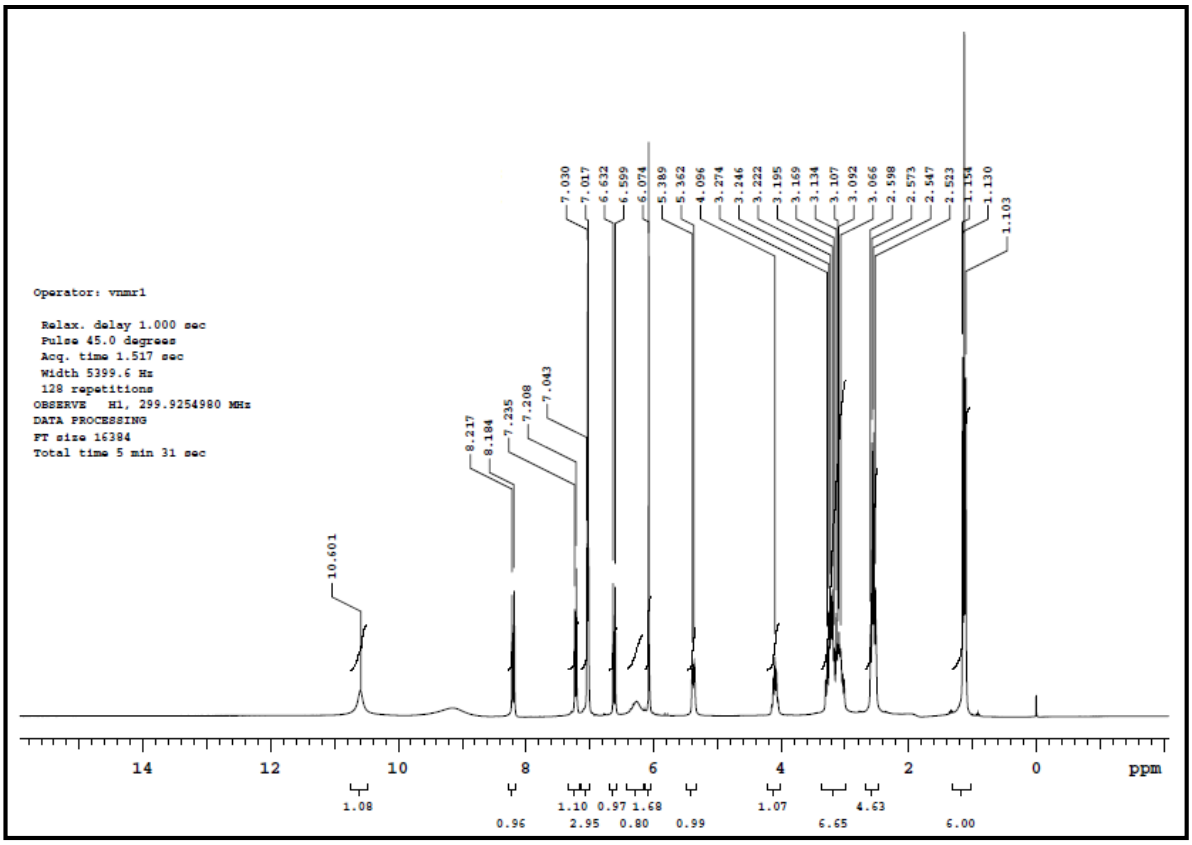
(7) Bileşiğinin [60] elementel analizi: Hesaplanan: C, %73.3; H, %7.4; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.2; H, 7.3; N, 7.1; O, 12.3.

(7) Bileşiğinin [60] ($C_{24}H_{29}N_2O_3^+$, Gerçek mol kütlesi: 392.2 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



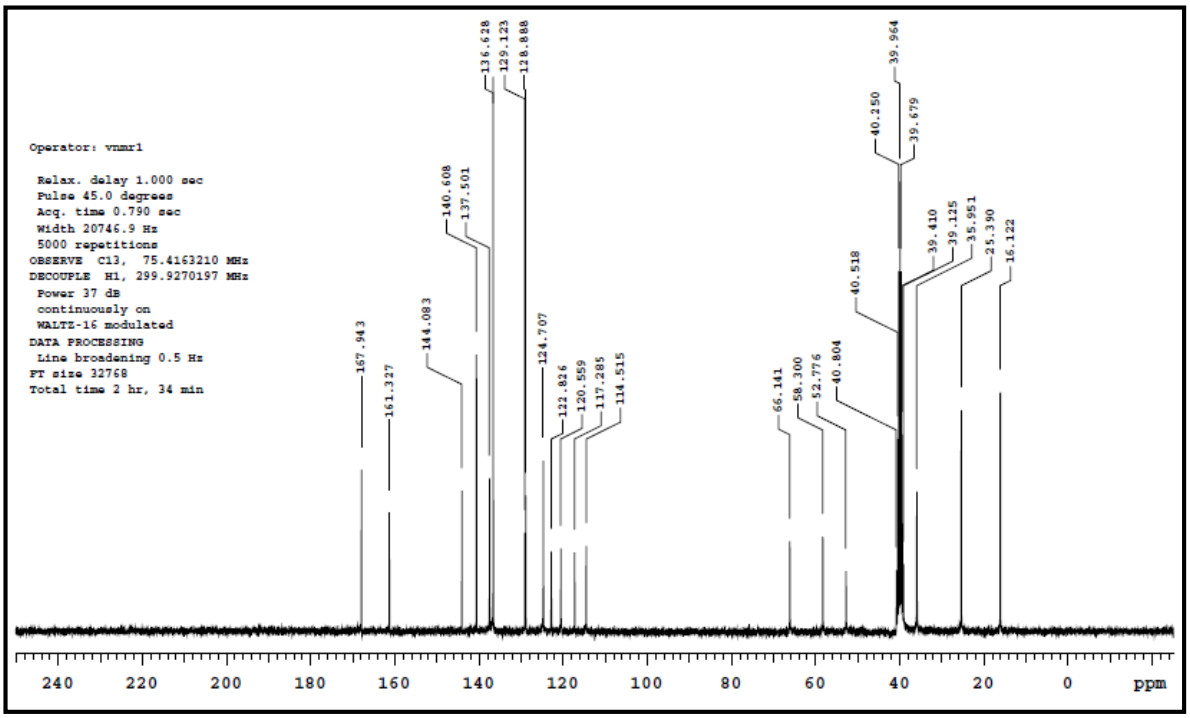
Şekil 3.23: (7) Bileşiğinin MS Spektrumu

(7) Bileşiğinin [60] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 1.13 ppm'de triplet, (CH_2) ve (CH) δ= 2.52-2.60 ppm'de multiplet, (CH_2) δ= 3.06-3.27 ppm'de multiplet, (CH-OH) δ= 4.10 ppm'de multiplet, maleik asit grubundaki hidrojen; (CH) δ= 6.07 ppm'de singlet ve (COOH) δ= 10.60 ppm'de singlet, aromatik gruptaki hidrojenler; (C-OH) δ= 5.36-5.39 ppm'de multiplet, (CH) δ= 6.61 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.02-7.04 ppm'de multiplet, (CH) δ= 7.21-7.23 ppm'de multiplet, (NH) δ= 8.20 ppm'de dublet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.24: (7) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

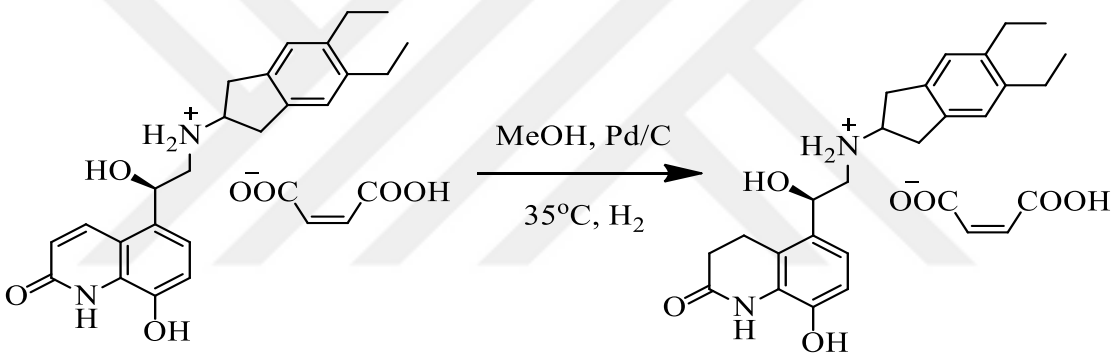
(7) Bileşiğinin [60] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.1 ppm, (CH_2) δ = 25.4 ppm, (N-CH_2) δ = 52.8 ppm ve (CH-OH) δ = 66.1 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 35.6 ppm ve 58.3 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 114.5, 117.2, 120.6, 122.8, 124.7, 128.8, 129.1, 137.5 ve 140.6 ppm, (C-OH) δ = 144.1 ppm ve (N-C=O) δ = 161.3 ppm, maleik asit grubundaki karbonlar: (CH) δ = 136.6 ppm ve (COOH) δ = 167.9 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.25: (7) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

3.4.5. (8) Bileşiğinin Sentezi

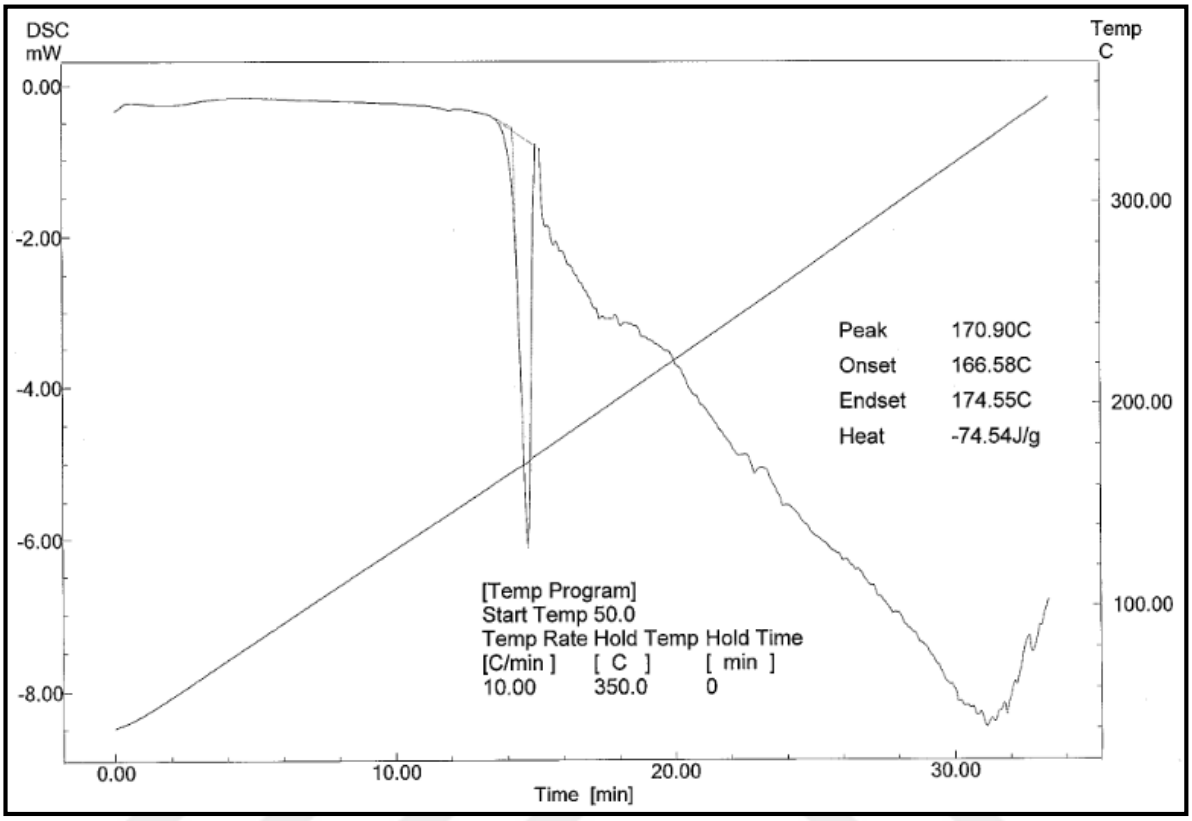
1.00 g (1.97 mmol) (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum maleat **(7)** 50 ml metanol içerisine alındı. Üzerine 0.2 g %5'lik Pd/C ilave edildi. Karışım 35 ^{o}C sıcaklıkta 2 bar basınçta H_2 gazı altında 22 gün karıştırıldı. Bu sürenin sonunda katalizör ilk olarak selit üzerinden daha sonra 0.45'lik filtreden süzüldü. Metanol kuruluğa kadar evapore edildi. Kalan yağımsı kısım 15 ml aseton ile çözüldü. Daha sonra karışım 70^{o}C'ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta karışıma 0.23 g (1.97 mmol) maleik asit (4 ml aseton ile beraber) ilave edildi. Karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra yavaş yavaş soğumaya bırakıldı. Oda sıcaklığında karışım 1 gece karıştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katılar süzüldü, 55-60^{o}C etüvde kurutuldu. Yeni (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-5-il) etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum maleat **(8)** bileşiği elde edildi.



(7) (8)

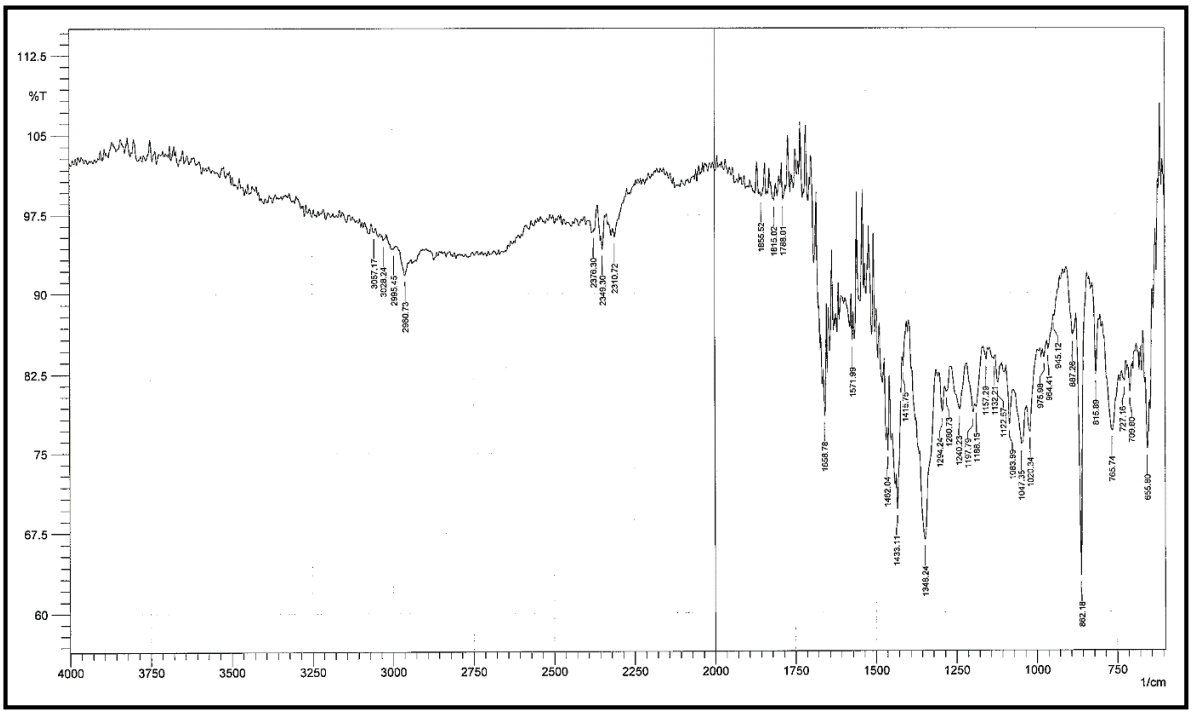
(3.7)

(8) Bileşiğinin DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 170.9 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.26: (8) Bileşiğinin DSC Termogramı

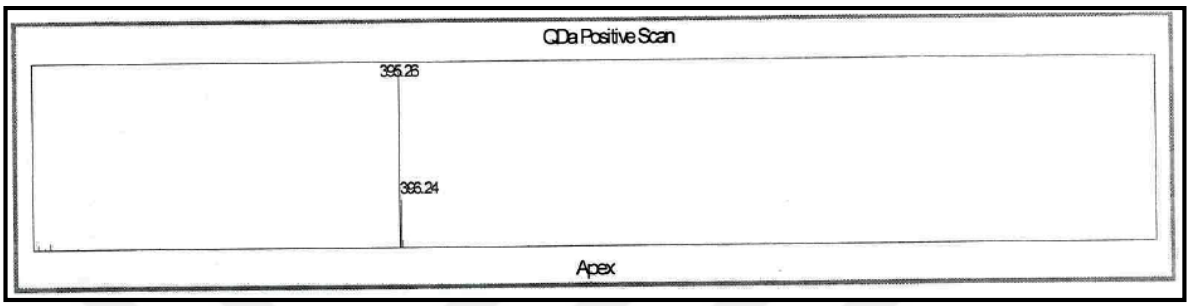
(8) Bileşiğinin FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağının gerilme bantları ν= 3057 cm^{-1}'de, karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1659 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1084 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2961 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3028 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1240 ve 1348 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1572 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.27: (8) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

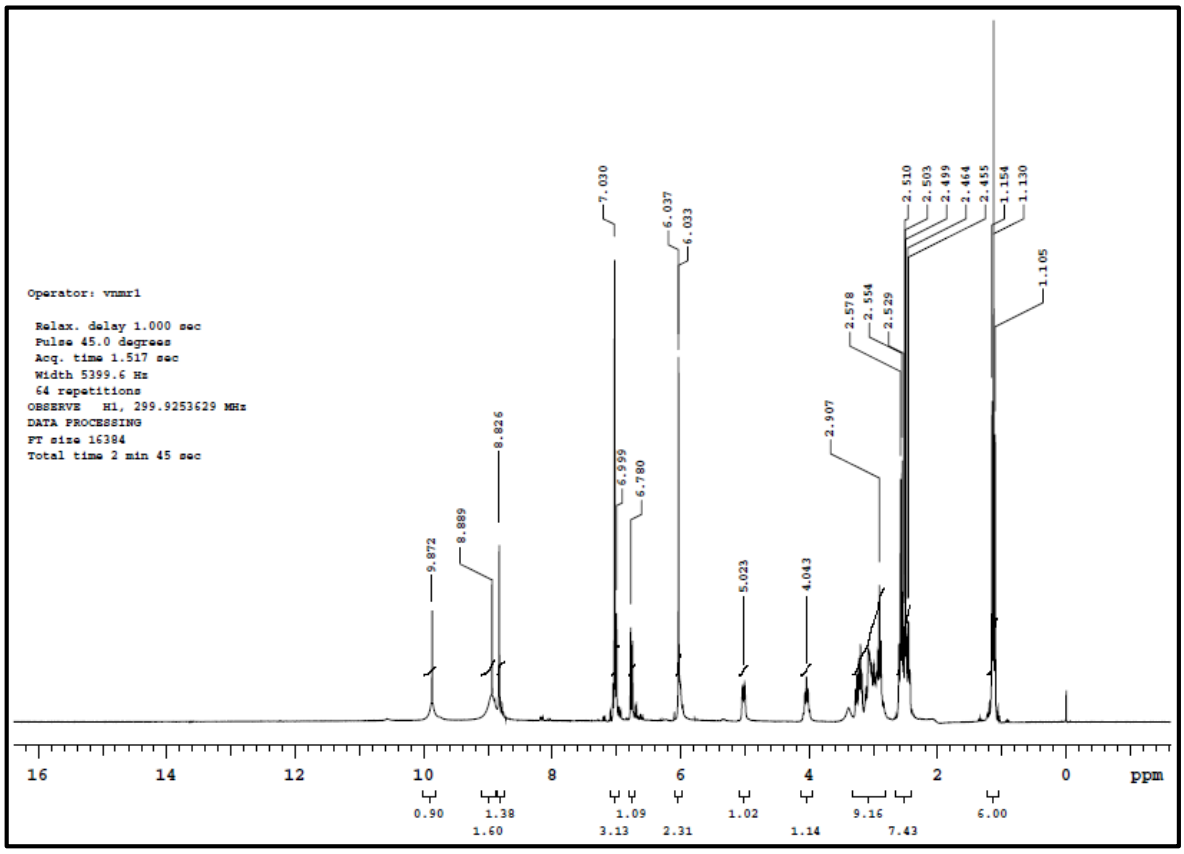
(8) Bileşiğinin elementel analizi: Hesaplanan: C, %72.9; H, %7.9; N, %7.1; O, %12.1 Bulunan: C, 72.8; H, 7.9; N, 7.0; O, 12.2.

(8) Bileşiğinin ($C_{24}H_{30}N_2O_3^+$, Gerçek mol kütlesi: 395.2 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 395.3 $[M]^+$ olarak belirlendi.



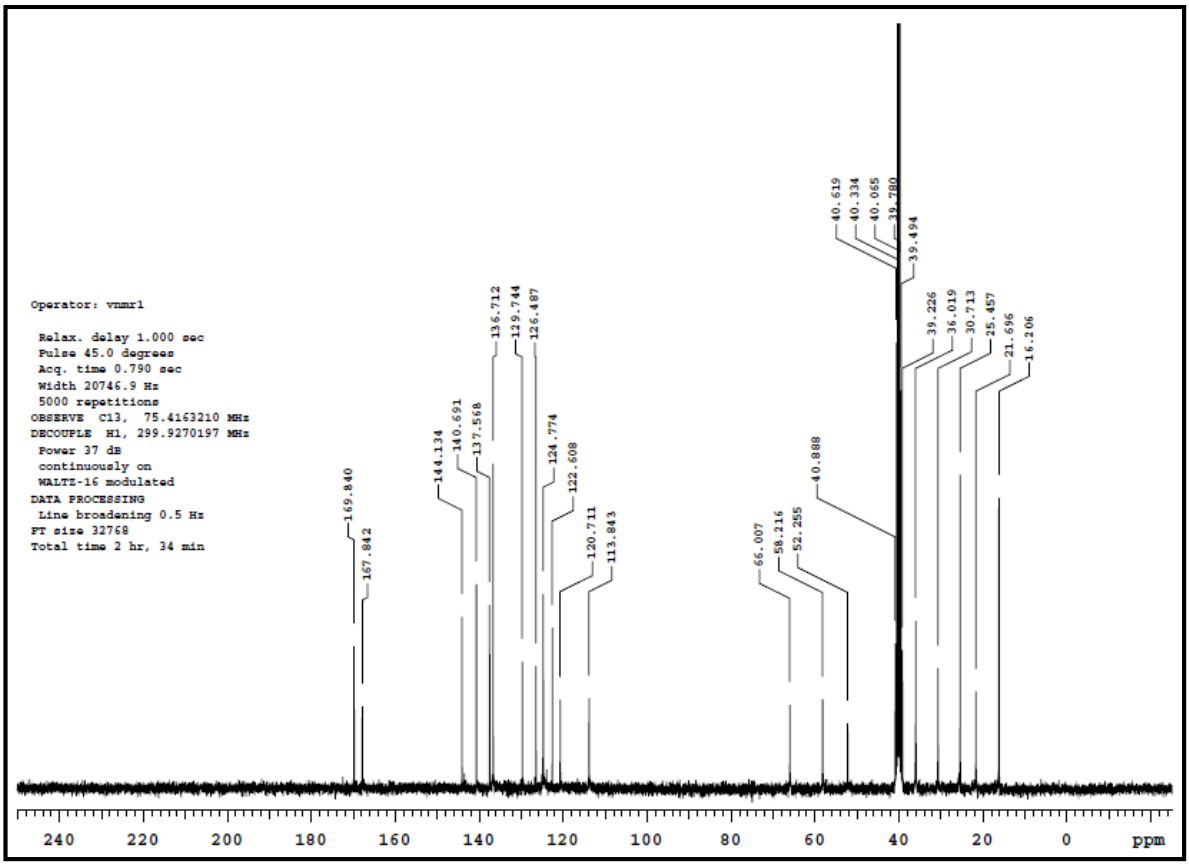
Şekil 3.28: (8) Bileşiğinin MS Spektrumu

(8) Bileşiğinin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 1.13 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 2.45-2.58 ppm'de multiplet, (CH_2) δ= 2.91-3.35 ppm'de multiplet, (CH) δ= 4.04 ppm'de multiplet, (CH-OH) δ= 5.02 ppm'de multiplet, maleik asitteki hidrojenler; (CH) δ= 6.03 ppm'de singlet ve (COOH) δ= 8.94 ppm'de singlet, aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 6.78 ppm'de singlet, (CH) δ= 6.99-7.03 ppm'de multiplet, (C-OH) δ= 8.83 ppm'de singlet, (NH) δ= 9.87 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.29: (8) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

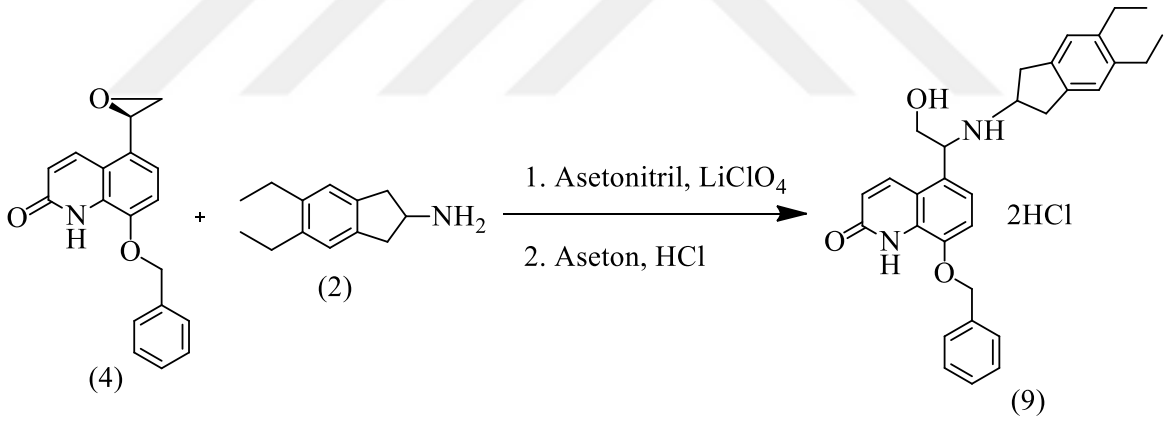
(8) Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.2 ppm, (CH_2) δ = 25.4 ppm, (N-CH_2) δ = 52.2 ppm ve (CH-OH) δ = 66.0 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 36.0 ppm ve 58.2 ppm, diğer halkalı gruptaki karbonlar; (CH) δ = 21.7 ppm ve 30.7 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) karbonları δ = 113.8, 120.7, 122.6, 124.8, 126.5, 129.7, 136.7 ve 137.6 ppm, (C-OH) δ = 144.1 ppm ve (N-C=O) δ = 169.8 ppm, maleik asit grubundaki karbonlar; (CH) δ = 140.7 ppm ve (COOH) δ = 167.8 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.30: (8) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

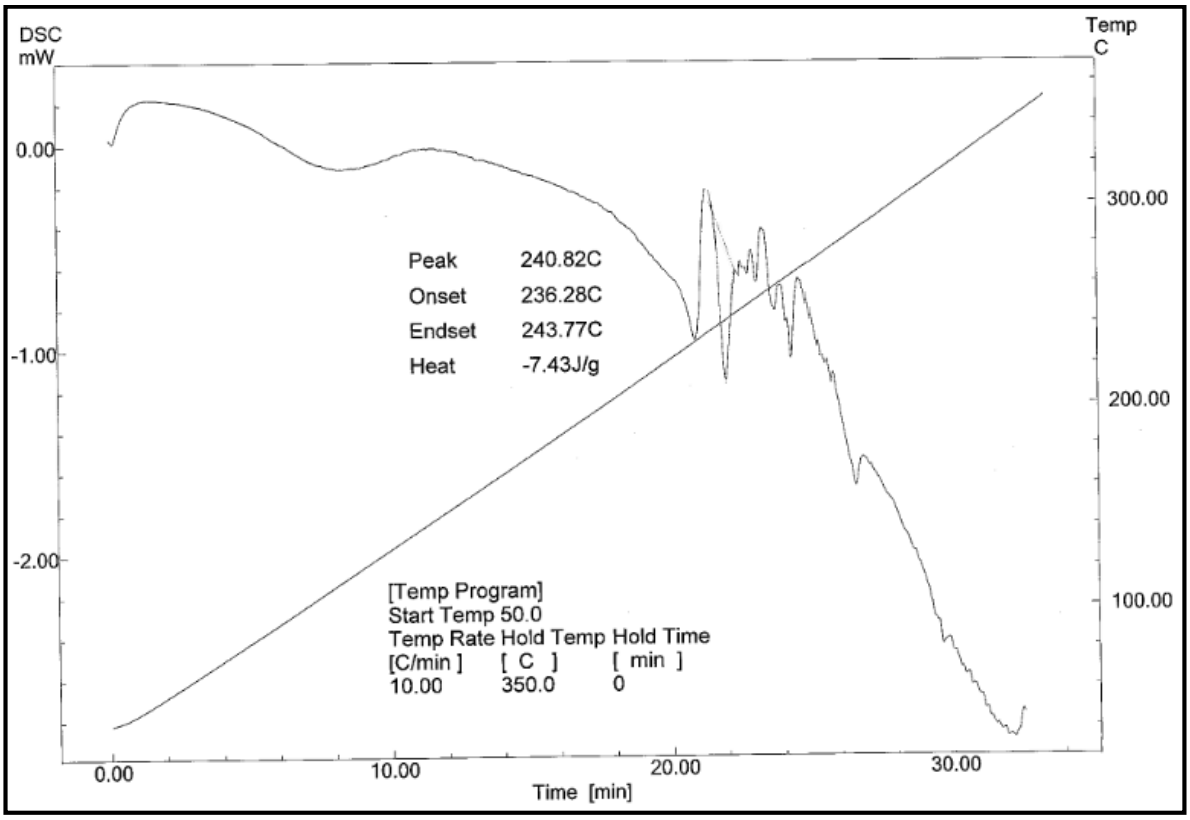
3.4.6. (9) Bileşiğinin Sentezi

1.00 g (3.74 mmol) (R)-8-(benziloksi-5-oksiran-2il-kinolin-2(1H)-on **(4)** ve 0.86 g (4.55 mmol) 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-indan-2-amin **(2)** 20 ml asetonitril içerisine alındı. Karışıma 0.79 g (7.49 mmol) lityum perklorat ilave edildi Karışım yağ banyosunda 50 ^{o}C'de 24 saat karıştırıldı. Kalan yağımsı kısım 25 ml aseton ile çözüldü. Karışımın sıcaklığı 65 ^{o}C'ye getirildi. Bu sıcaklıkta karışıma 0.67 g (4.47 mmol) tartarik asit (5 ml saf su + 10 ml aseton çözeltisi ile beraber) ilave edildi. Karışım bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığında karışım 1 gece karıştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katılar süzüldü. Kalan filtratlar toplandı ve yağımsı madde kalana kadar çözücüsü uzaklaştırıldı. Yağımsı kısım 15 ml aseton/metanol karışımına alındı. Sıcaklık 75 ^{o}C'ye getirildi. Bu sıcaklıkta karışıma 2 ml %37'lik hidroklorür çözeltisi ilave edildi. Karışım 2 saat karıştırıldı ve yavaş yavaş oda sıcaklığına soğutuldu. Karışım oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı ve oluşan beyaz renkli katılar süzüldü, 55-60 ^{o}C etüvde kurutuldu. 8-(benziloksi)-5-(1-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-3-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on **(9)** [61] elde edildi.



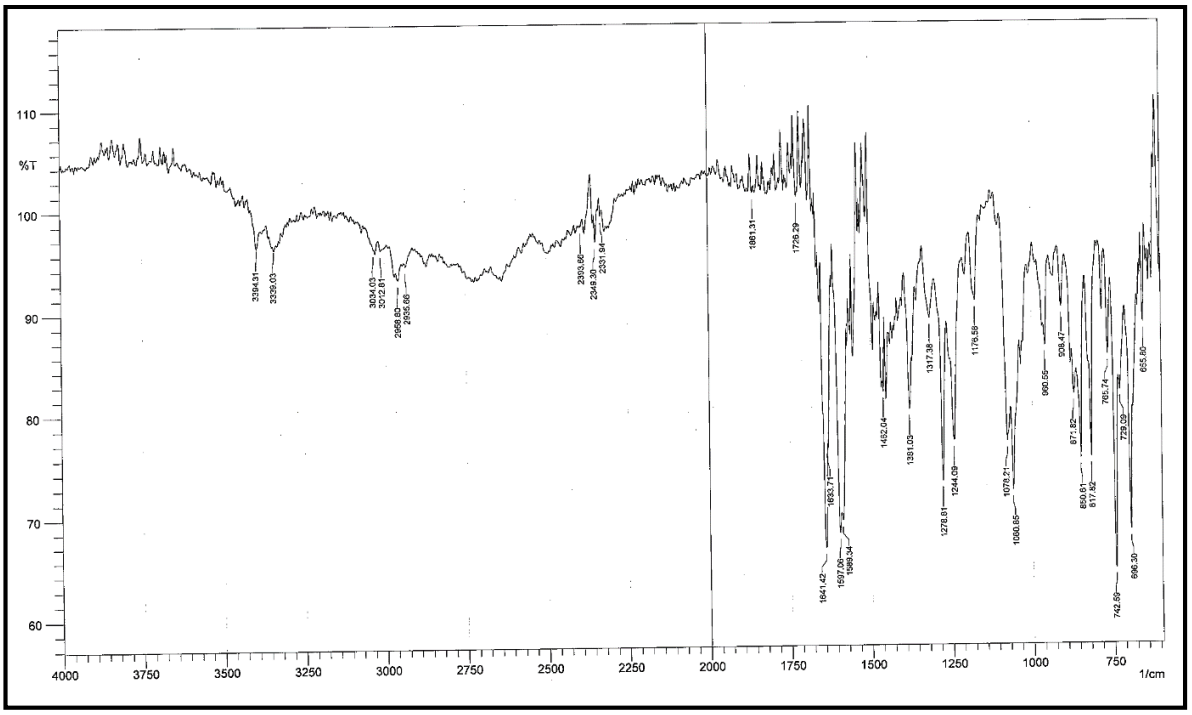
(3.8)

(9) Bileşiğinin [61] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 240.8 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.31: (9) Bileşiğinin DSC Termogramı

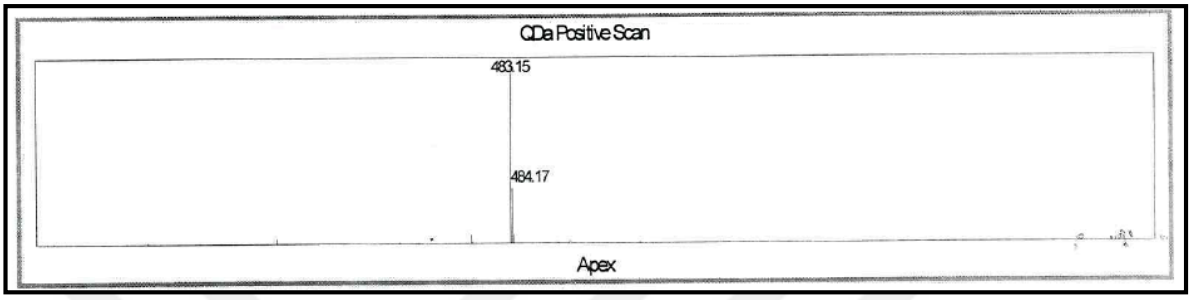
(9) Bileşiğinin [61] FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3339 cm^{-1}'de, (N-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3394 cm^{-1}'de, karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1641 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1060 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2959 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3013 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1244 ve 1381 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1597 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.32: (9) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

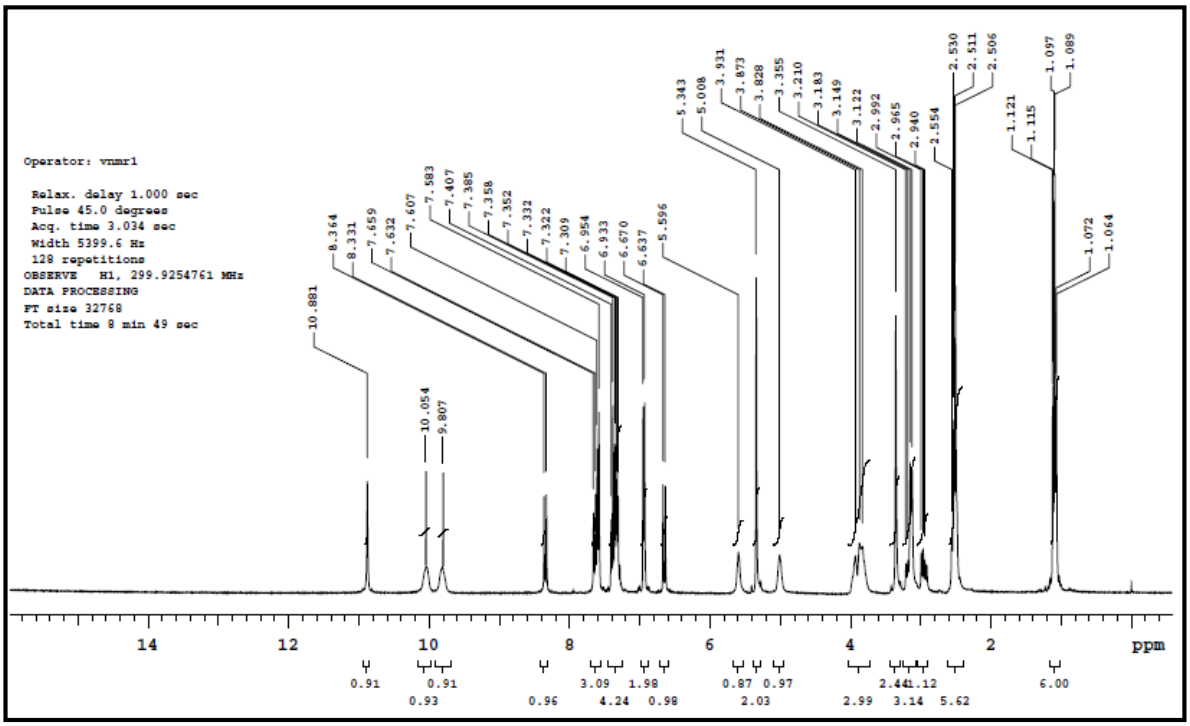
(9) Bileşiğinin [61] elementel analizi: Hesaplanan: C, %77.2; H, %7.1; N, %5.8; O, %10.0 Bulunan: C, 77.1; H, 7.1; N, 5.8; O, 10.1.

(9) Bileşiğinin [61] ($C_{31}H_{34}N_2O_3$, 482.3 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 483.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



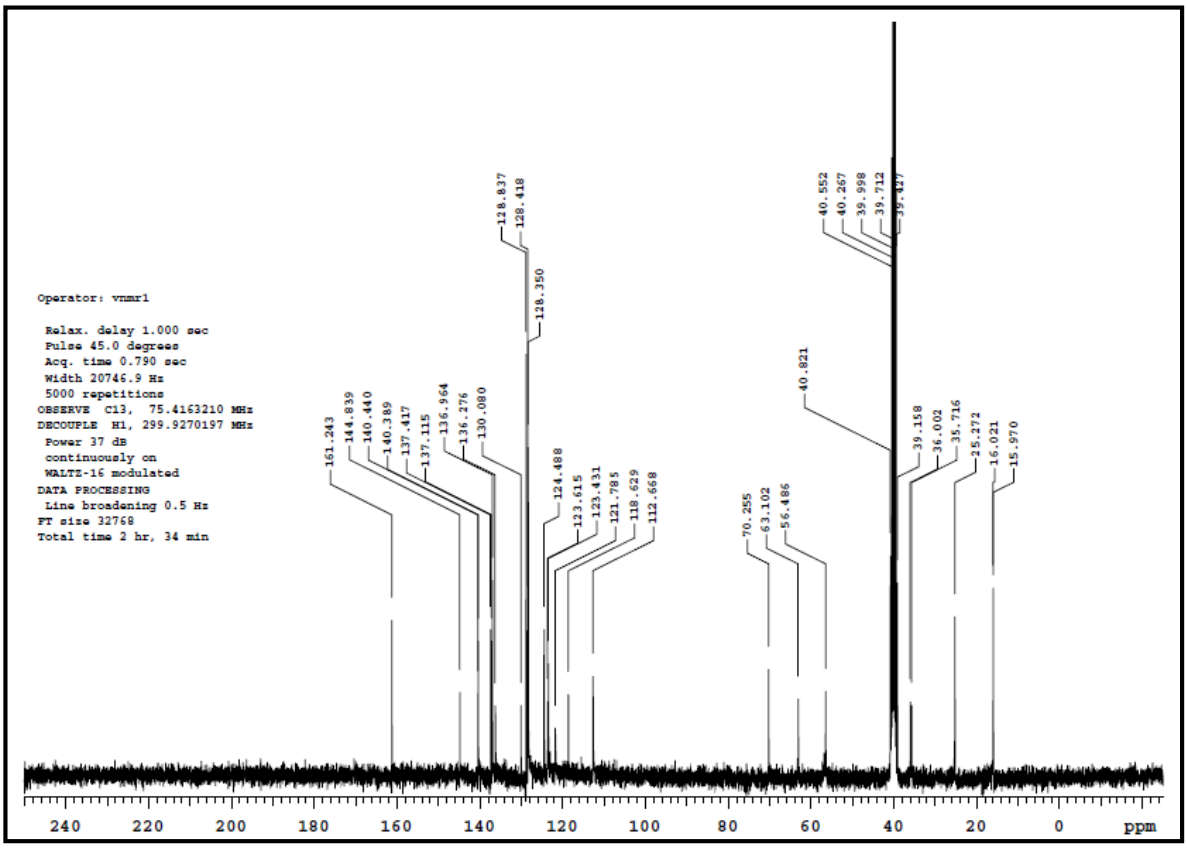
Şekil 3.33: (9) Bileşiğinin MS Spektrumu

(9) Bileşiğinin [61] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 1.09 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 2.51-2.55 ppm'de multiplet, (CH_2-OH) ve (NH) 3.83-3.93 ppm'de multiplet, (CH) δ= 5.00 ppm'de singlet, (CH_2-O) δ= 5.34 ppm'de singlet ve hidrojen oksijen bağındaki; (-OH) δ= 5.60 ppm'de singlet, siklopentandaki hidrojenler; (CH_2) ve (CH) δ= 2.91-3.35 ppm'de multiplet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 6.65 ppm'de dublet, (CH) δ= 6.94 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.28-7.41 ppm'de multiplet, (CH) δ= 7.58-7.66 ppm'de multiplet, (CH) δ= 8.35 ppm'de dublet, (NH) δ= 10.88 ppm'de singlet ve hidroklorür tuzuna ait hidrojenler; (CH) δ= 9.81 ppm ve 10.05 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.34: (9) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

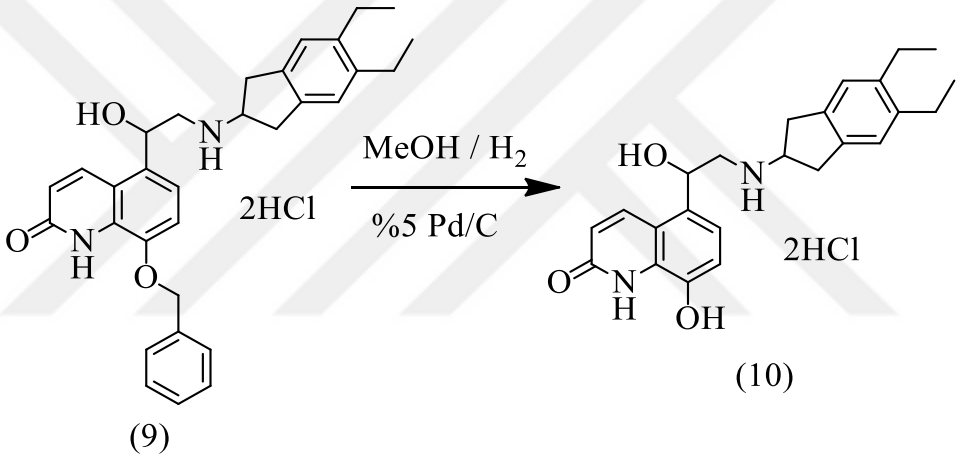
(9) Bileşiğinin [61] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 16.0 ppm, (CH_2) δ = 25.3 ppm, (N-CH) δ = 56.5 ppm, (CH_2-OH) δ = 63.1 ppm ve (CH_2-O) δ = 70.3 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 35.7 ppm ve (CH) δ = 36.0 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) karbonları δ = 112.7, 118.6, 121.8, 123.4, 123.6, 124.5, 128.4, 128.8, 130.1, 136.3, 137.0, 137.1, 137.4, 140.4 ve 144.8 ppm ve (N-C=O) δ = 161.2 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.35: (9) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

3.4.7. (10) Bileşiğinin Sentezi

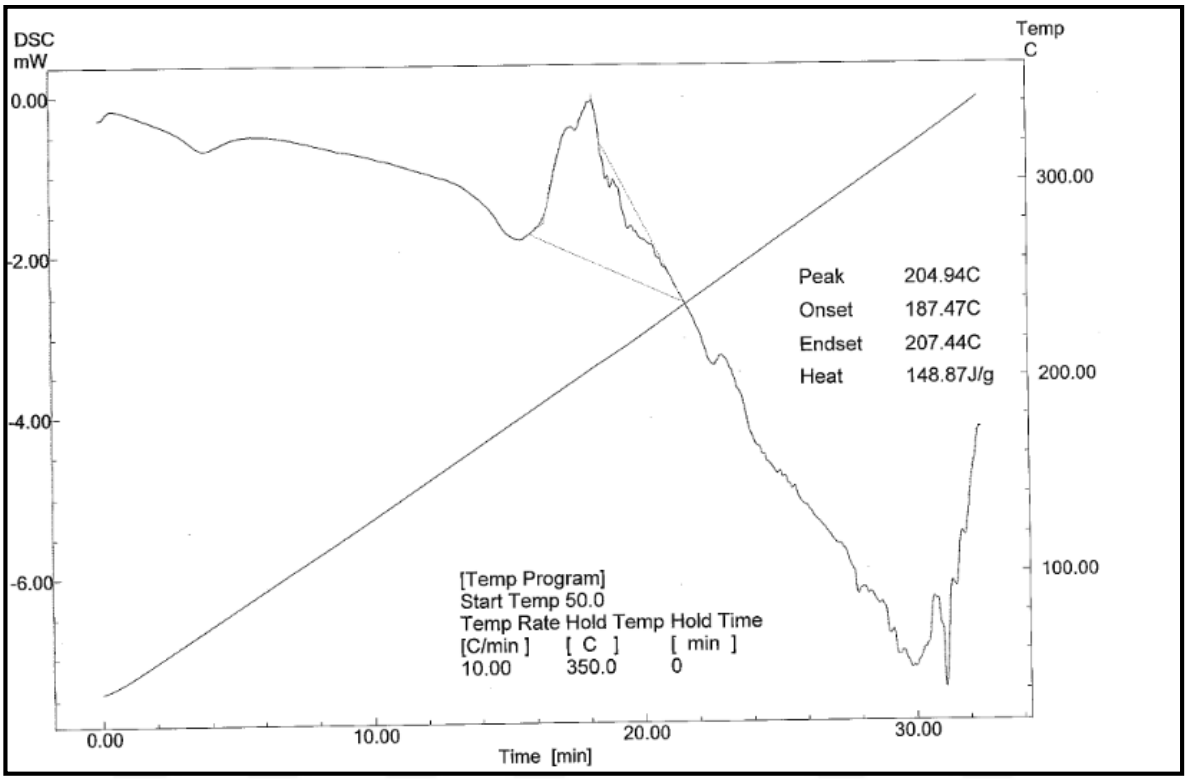
1.00 g (2.01 mmol) 8-(benziloksi)-5-(1-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-3-hidroksipropan-2-il) kinolin-2(1H)-on **(9)**, 30 ml metanol içerisine alındı. Üzerine 0.20 g %5'lik Pd/C ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 4 saat H_2 gazı geçirildi. Daha sonra katalizör selit üzerinden süzüldü. Metanol evapore edildi. Kalan kısma 10 ml aseton ve 10 ml metanol karışımı ilave edildi. Sıcaklık 70^{o}C'ye getirildi ve bu sıcaklıkta karışıma 0.60 ml %37'lik hidroklorik asit çözeltisi eklendi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Karışım 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan beyaz renkli katılar süzüldü, 55-60^{o}C etüvde kurutuldu. 5-(1-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-3-hidroksipropan-2-il)-8-hidroksikinolin-2(1H)-on **(10)** [62] elde edildi.



(9) (10)

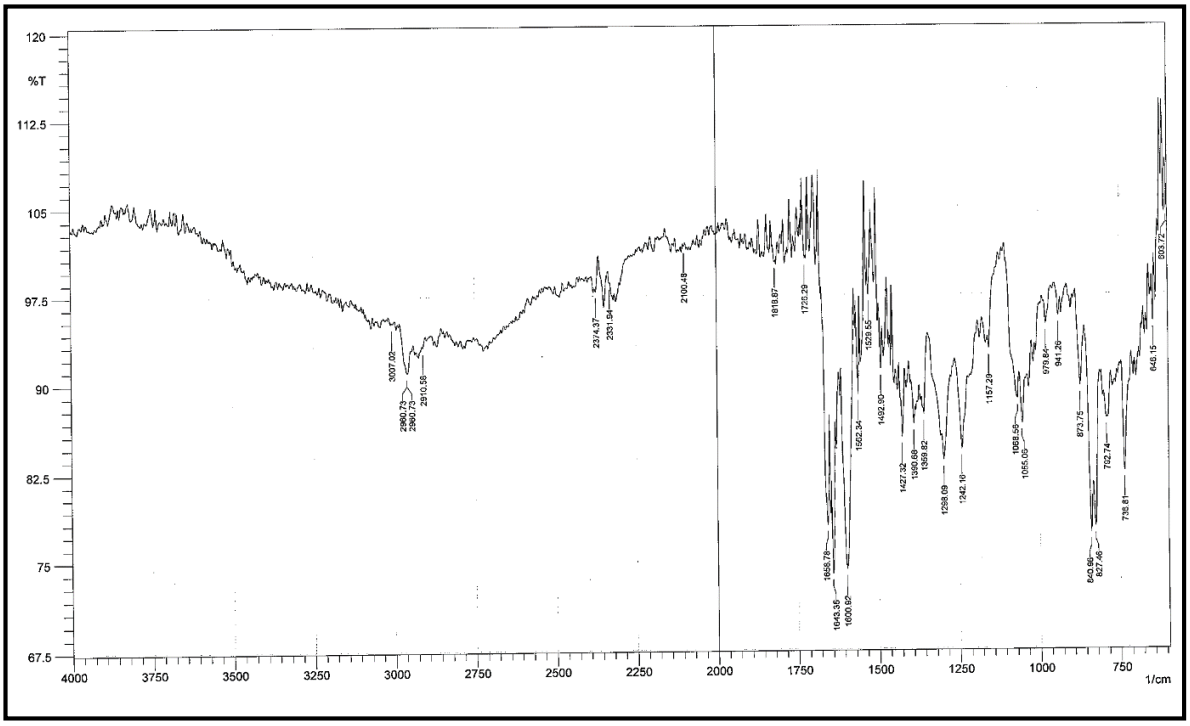
(3.9)

(10) Bileşiğinin [62] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 204.9 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.36: (10) Bileşiğinin DSC Termogramı

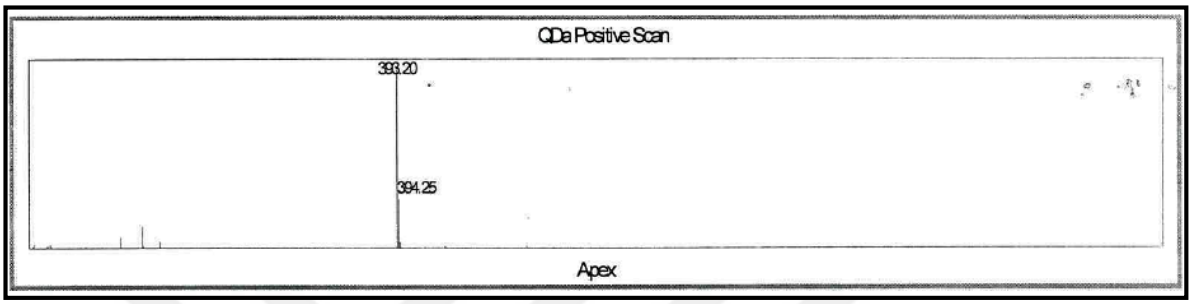
(10) Bileşiğinin [62] FTIR spektrumunda; karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1643 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1157 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2961 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3007 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1242 ve 1360 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1600 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.37: (10) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

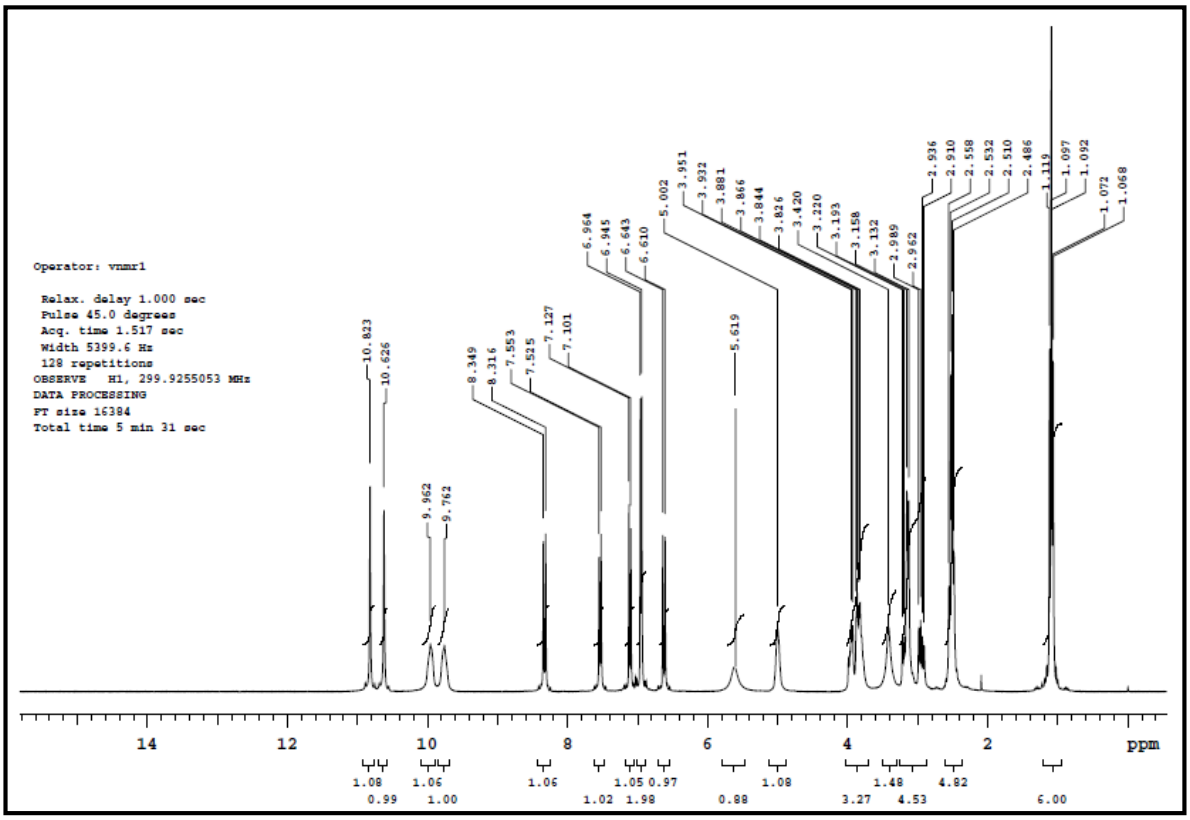
(10) Bileşiğinin [62] elementel analiz: Hesaplanan: C, %73.4; H, %7.2; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.4; H, 7.1; N, 7.2; O, 12.2.

(10) Bileşiğinin [62] ($C_{24}H_{28}N_2O_3$, Gerçek mol kütlesi: 392.2 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, mol piki m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



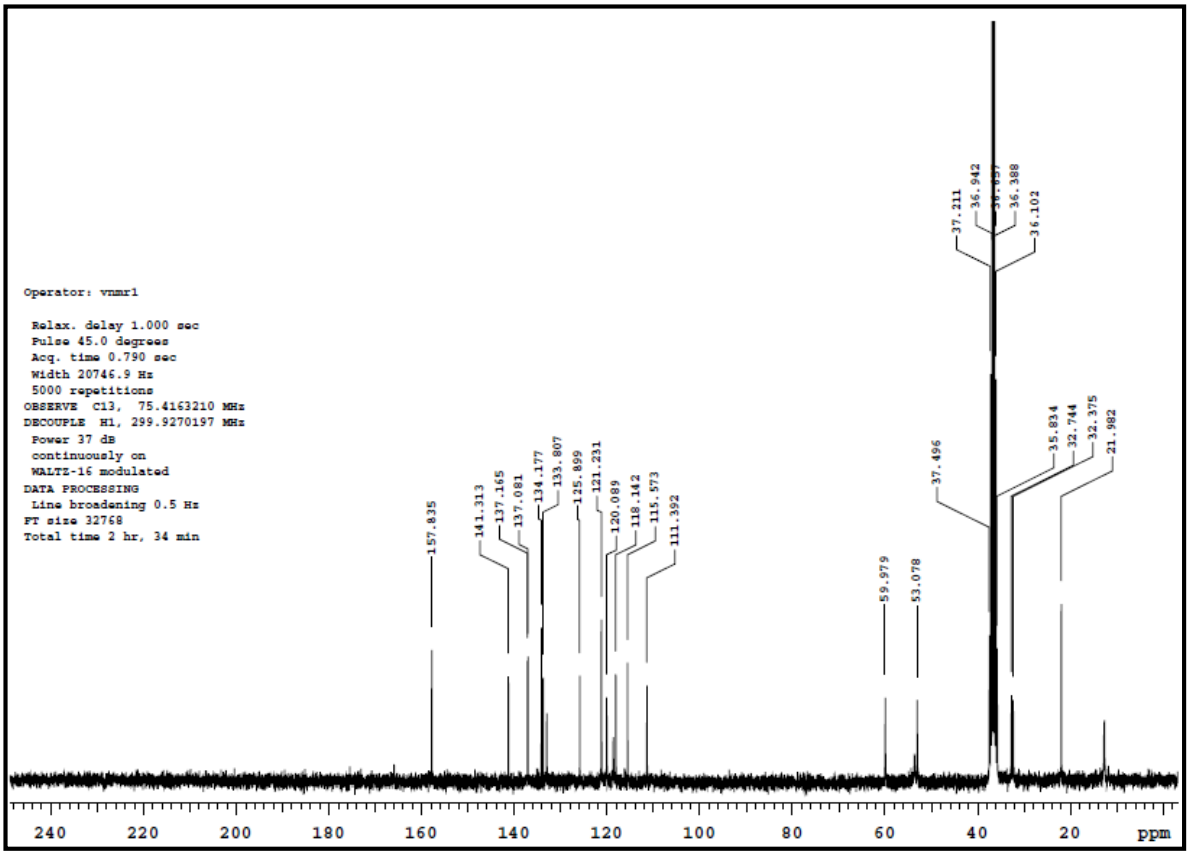
Şekil 3.38: (10) Bileşiğinin MS spektrumu

(10) Bileşiğinin [62] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler (CH_3) δ= 1.09 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 2.49-2.56 ppm'de multiplet, siklopentandaki hidrojenler; (CH_2) δ= 2.91-3.22 multiplet, (-OH) δ= 3.42 ppm'de singlet ve siklopentan ve hidroksi bağına bağlanmış karbondaki hidrojenler; (CH) ve (CH_2-OH) δ= 3.83-3.99 ppm'de multiplet, (CH) δ= 5.00 ppm'de singlet ve (NH) δ= 10.63 ppm'de singlet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (C-OH) δ= 5.62 ppm'de singlet, (CH) δ= 6.62 ppm'de dublet, (CH) δ= 6.95 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.11 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.54 ppm'de dublet, (CH) δ= 8.31 ppm'de dublet ve (NH) δ= 10.82 ppm'de singlet, hidroklorür grubuna ait hidrojenler; (CH) δ= 9.76 ppm ve (CH) δ= 9.96 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.39: (10) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

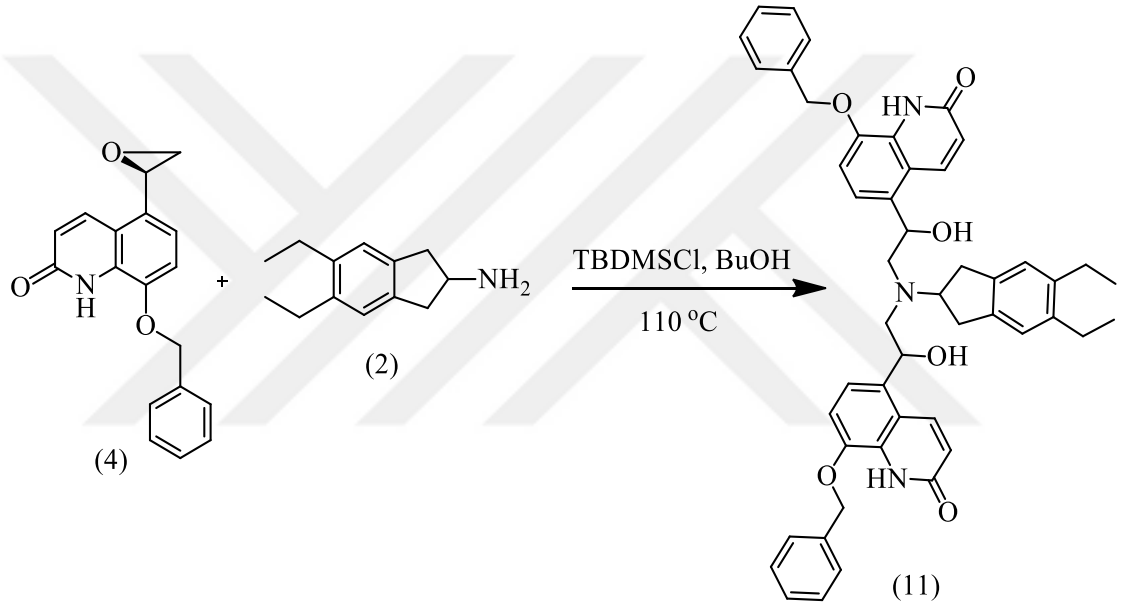
(10) Bileşiğinin [62] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 12.7 ppm, (CH_2) δ = 22.0, (N-CH) δ = 53.7 ppm ve (CH-OH) δ = 60.0 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 32.7 ppm ve (CH) δ = 53.1 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 111.4, 115.6, 118.7, 120.1, 121.2, 125.9, 133.0, 133.8, 134.2 ve 137.2 ppm, (C-OH) δ = 141.3 ppm ve (C=O) δ = 157.8 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.40: (10) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

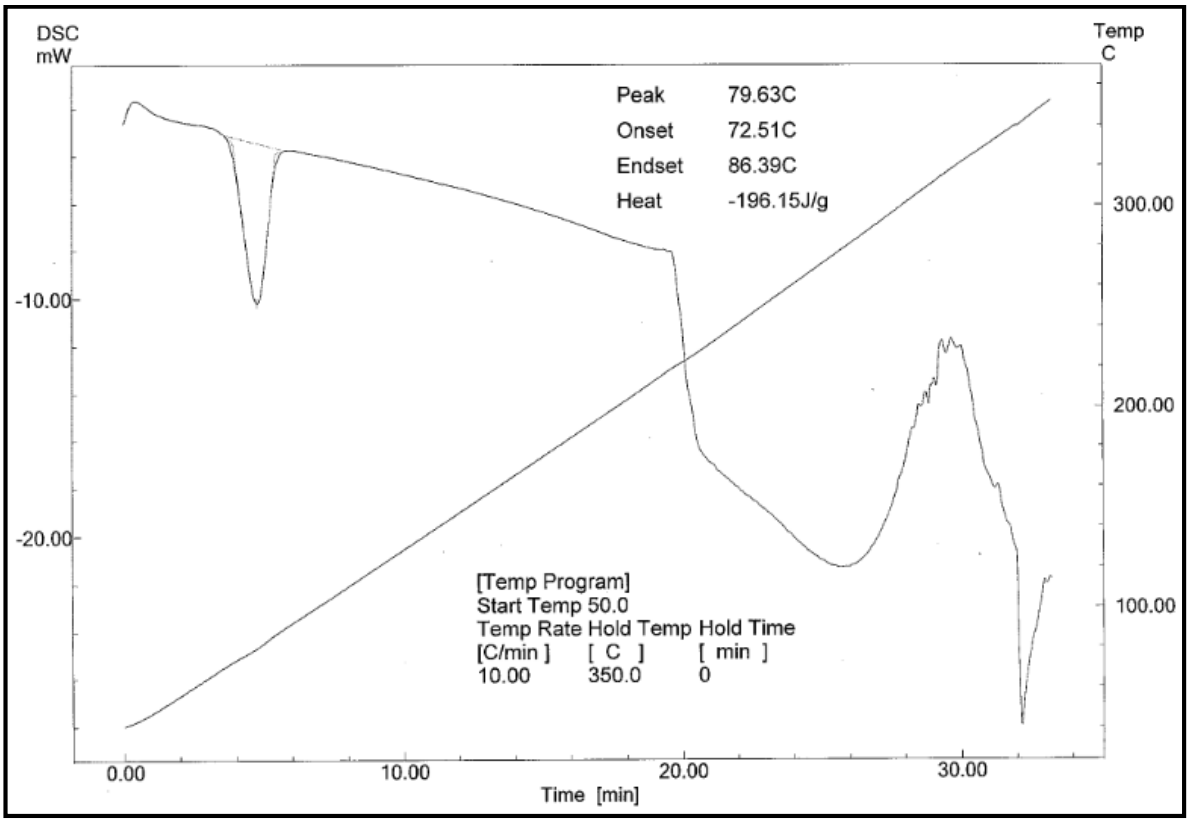
3.4.8. (11) Bileşiğinin Sentezi

1.00 g (3.41 mmol) (R)-8-(benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on **(4)** ve 0.64 g (3.41 mmol) 5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-indan-2-amin **(2)** 10 ml n-bütanol içerisine alındı. Karışıma 0.93 g (3.41 mmol) TBDMSCl ilave edildi. Karşım 3 saat 100 ºC'de karıştırıldı. Sürenin sonunda çözücü evapore edildi. Karışıma 25 ml n-heptan sonra da yavaş yavaş 7 ml etil asetat ilave edildi. Karışım 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan açık kahve renkli katılar süzüldü, 55-60ºC etüvde kurutuldu. 5,5'-(((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)azanedil)bis(1-hidroksietan-2,1-diil))bis(8-(benziloksi)kinolin-2(1H)-on **(11)** [61] elde edildi.



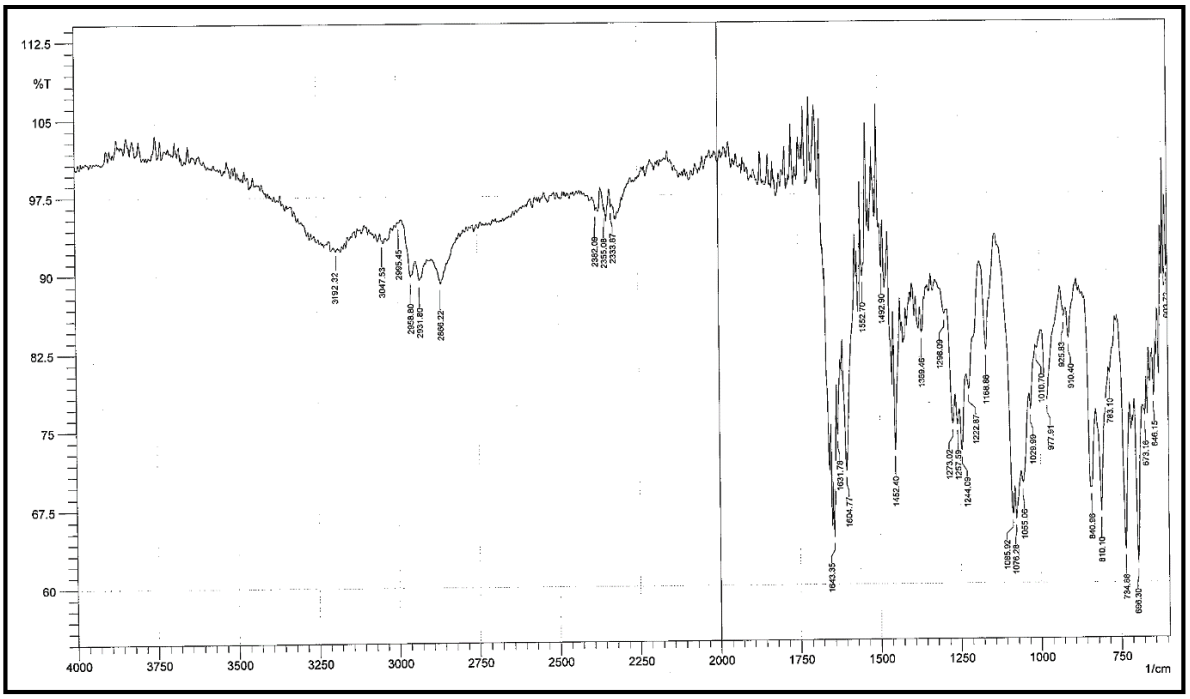
(3.10)

(11) Bileşiğinin [61] DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 79.6 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.41: (11) Bileşiğinin DSC Termogramı

(11) Bileşiğinin [61] FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3192 cm^{-1}'de, (N-H) bağlarının bantları ν= 2867 cm^{-1}'de karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1643 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1086 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2959 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3048 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1244 ve 1452 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1605 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.

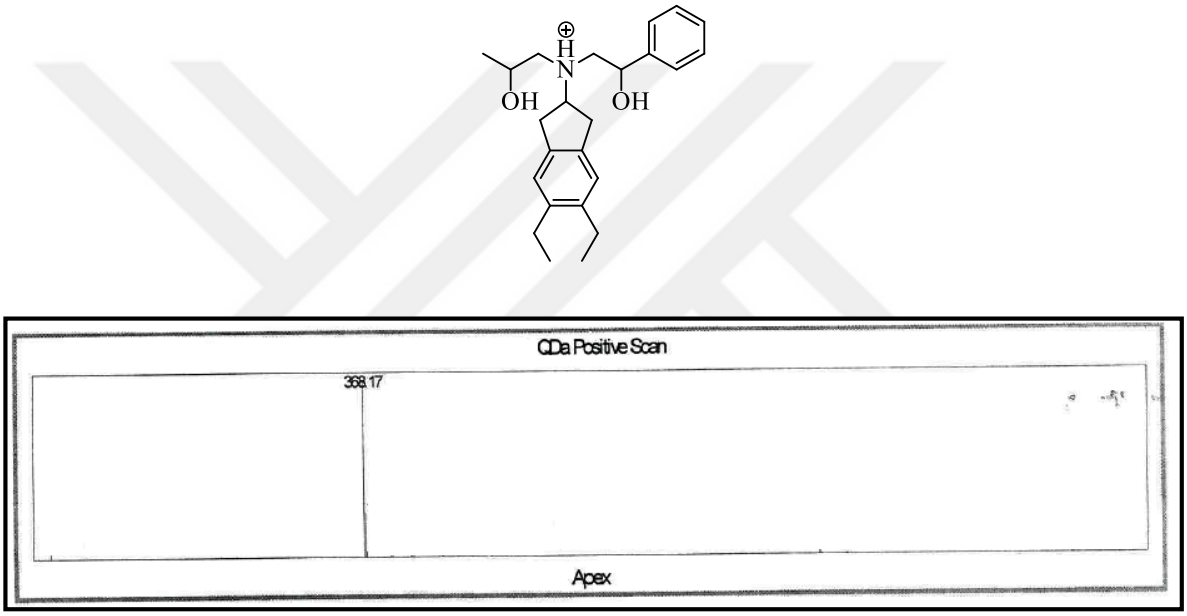


Şekil 3.42: (11) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

(11) Bileşiğinin [61] elementel analizi: Hesaplanan: C, %75.9; H, %6.4; N, %5.4; O, %12.4 Bulunan: C, 75.8; H, 6.3; N, 5.4; O, 12.5.

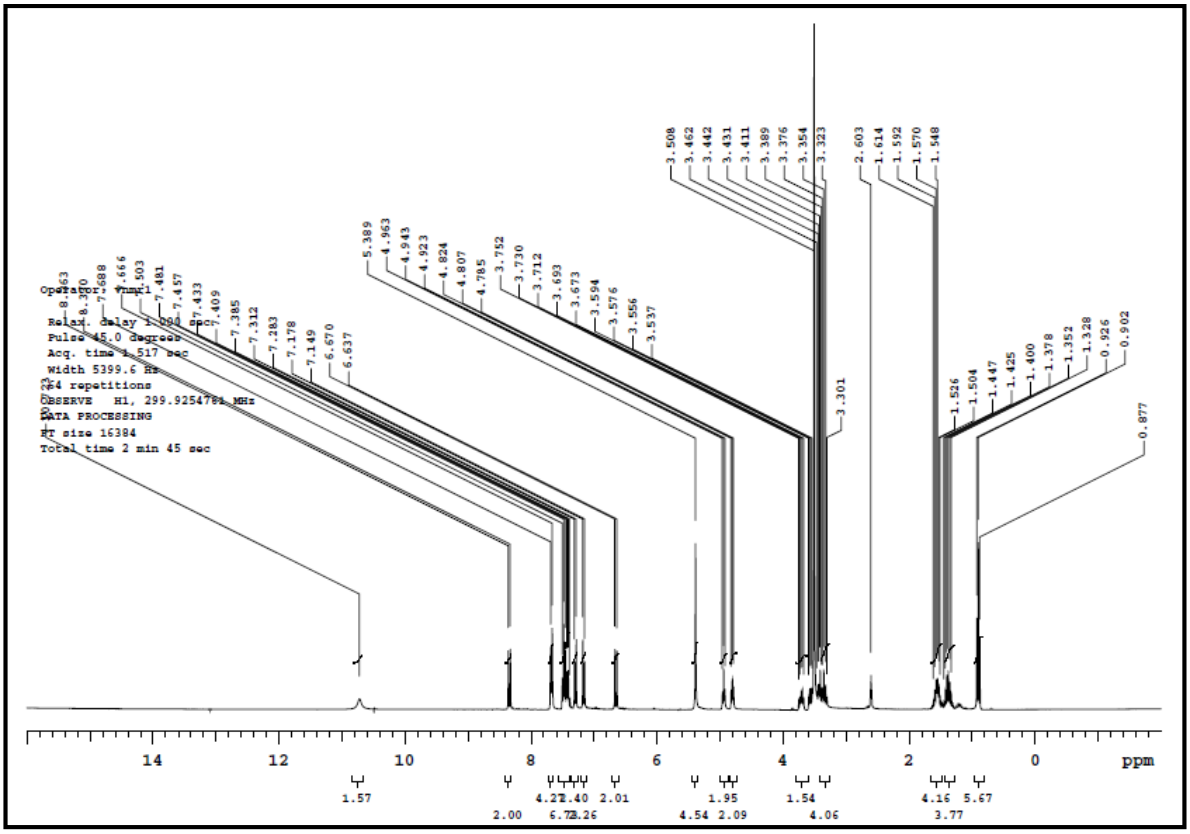
(11) Bileşiğinin [61] ($C_{49}H_{49}N_3O_6$, Gerçek mol kütlesi: 775.36 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, **(11)** bileşiğinin mol piki molekülün sistemde bozulması nedeni ile m/z = 368.2 $[M]^+$ olarak belirlendi. Bozunma molekülü ($C_{24}H_{34}NO_2^+$, 368.26 g/mol) olarak saptanmıştır.

Bozunan Molekülün Yapısı



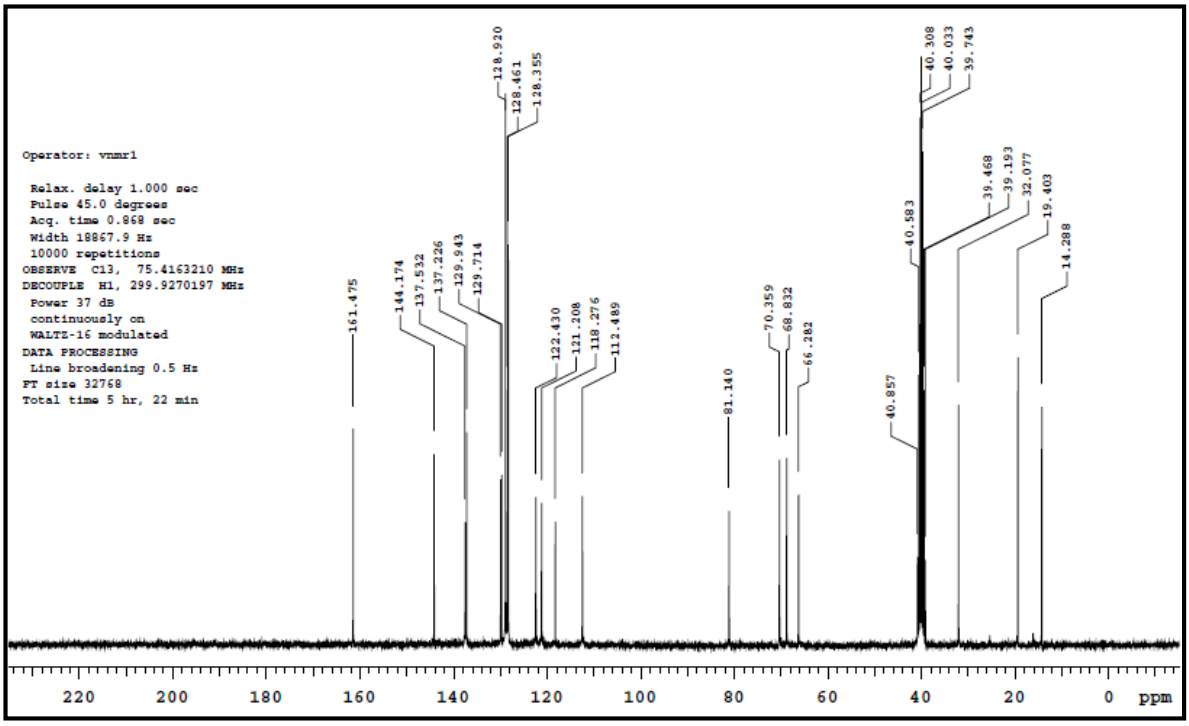
Şekil 3.43: (11) Bileşiğinin MS Spektrumu

(11) Bileşiğinin [61] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 0.90 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 1.33-1.53 ppm'de multiplet, (CH_2) δ= 1.55-1.61 ppm'de multiplet, (N-CH_2) δ= 3.30-3.51 ppm'de multiplet, (CH) δ= 3.54-3.75 ppm'de multiplet, (-OH) δ= 4.79-4.82 ppm'de multiplet, (CH-OH) δ= 4.94 ppm'de triplet ve (CH_2-O) δ= 5.39 ppm'de singlet, aromatik gruptaki hidrojenler; (CH) δ= 6.65 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.16 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.30 ppm'de dublet, (CH) δ= 7.39-7.50 ppm'de multiplet, (CH) δ= 7.68 ppm'de dublet, (CH) δ= 8.35 ppm'de dublet ve (NH) δ= 10.73 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.44: (11) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

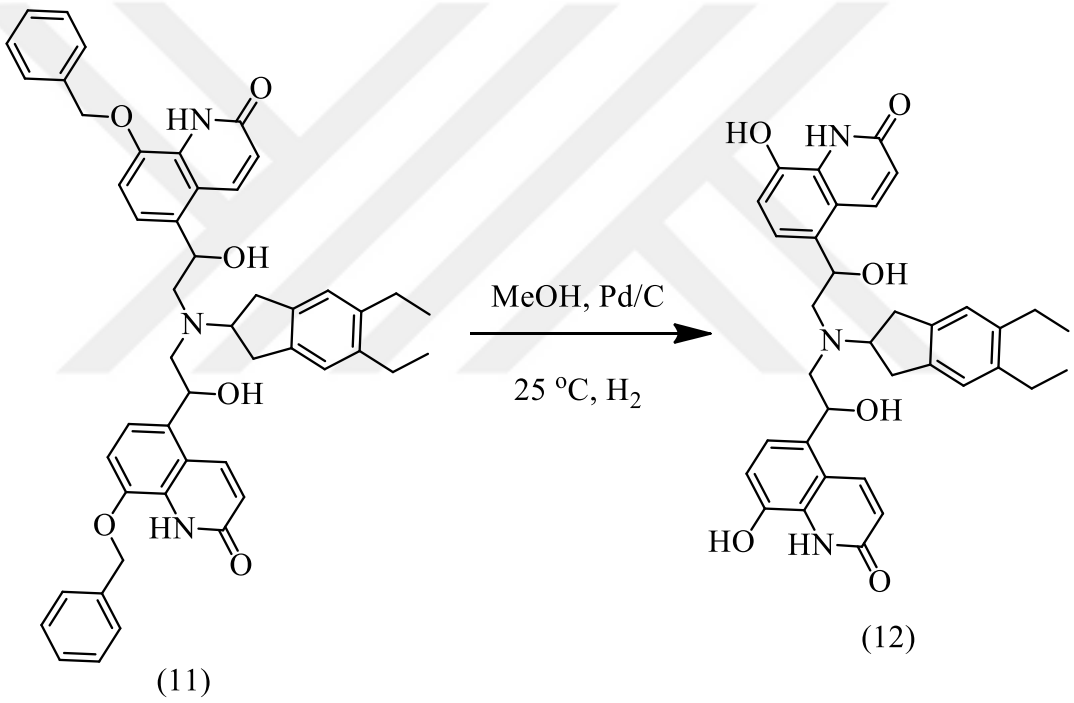
(11) Bileşiğinin [61] ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 14.3 ppm, (CH_2) δ = 19.4 ppm, (N-CH_2) δ = 66.3 ppm, (CH-OH) δ = 70.4 ppm ve (CH_2-O) δ = 81.1 ppm, siklopentan grubundaki karbonlar; (CH_2) δ = 32.1 ppm ve (CH) δ = 68.8 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) δ = 112.5, 118.3, 121.1, 122.4, 128.3, 128.5, 128.9, 129.7, 129.9, 137.2, 137.5 ve 144.2 ppm, (N-C=O) δ = 161.5 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.45: (11) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

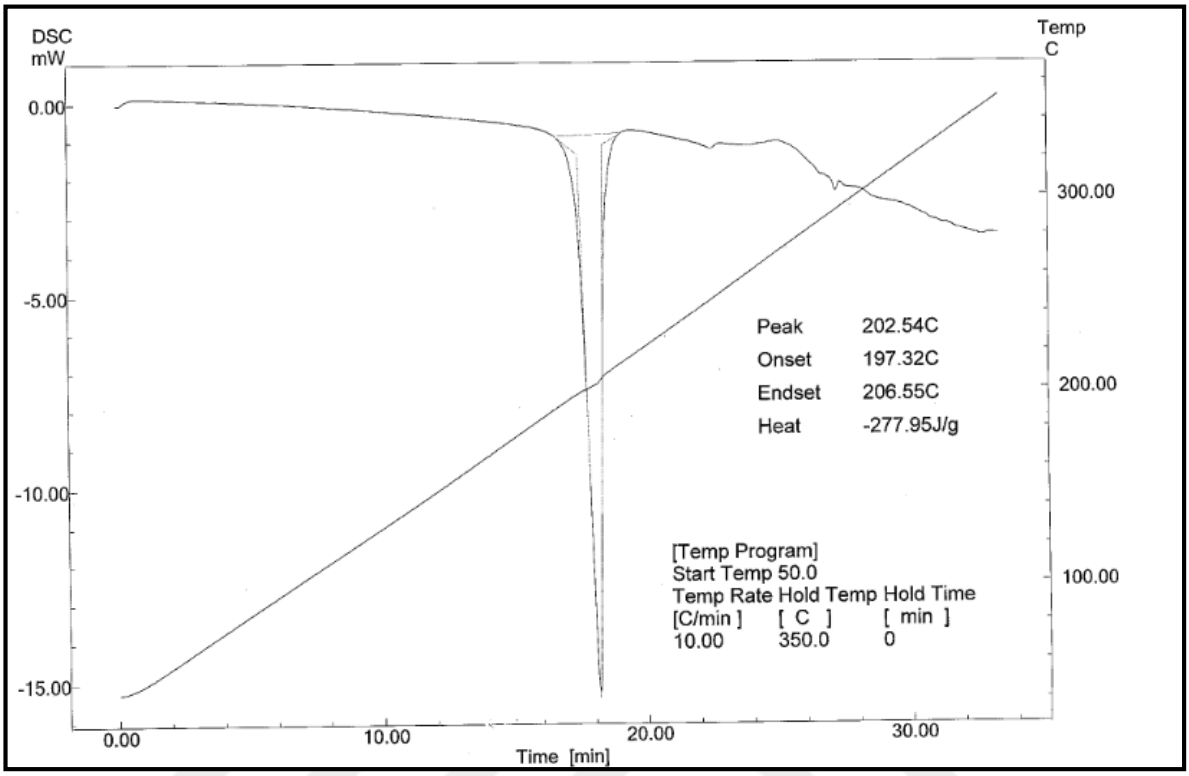
3.4.9. (12) Bileşiğinin Sentezi

1.00 g (1.29 mmol) 5,5'-(((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)azanedil)bis(1-hidroksietan-2,1-diil))bis(8-(benziloksi)kinolin-2(1H)-on **(11)**, 50 ml metanol ile çözüldü. 0.10 g %10'luk Pd/C ilave edildi. Karışım 4 saat oda sıcaklığında, 0.5 bar basınçta H_2 gazı altında karıştırıldı. Katalizör selit üzerinden süzüldü. Metanol kuruluğa kadar evapore edildi. Kalan yağımsı kısma 25 ml etanol ilave edildi. Karışım 85^oC'de 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve bu sıcaklıkta 1 gece karıştırıldı. Oluşan katılar süzüldü, 55-60^oC etüvde kurutuldu. Yeni 5,5'-(((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)azanedil)bis(1-hidroksietan-2,1-diil))bis(8-hidroksikinolin-2(1H)-on **(12)** bileşiği elde edildi.



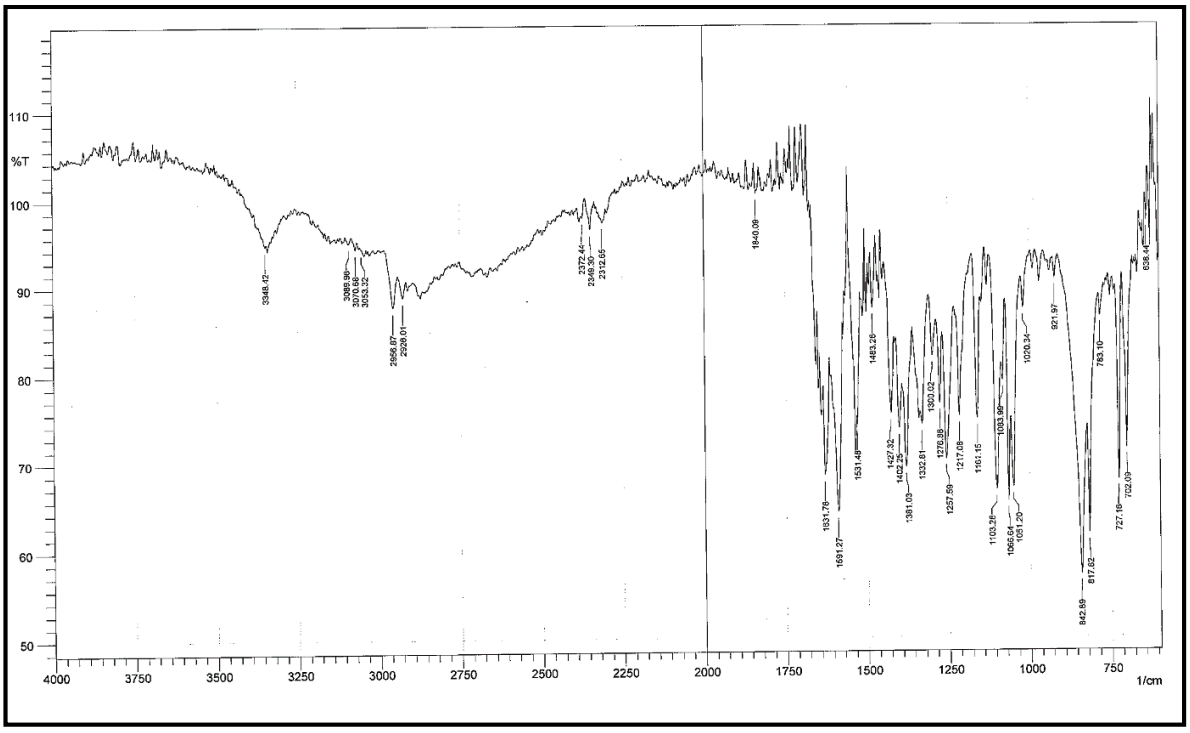
(3.11)

(12) Bileşiğinin DSC termogramında; katı maddenin erime noktası 202.5 ^{o}C olduğu saptandı.



Şekil 3.46: (12) Bileşiğinin DSC Termogramı

(12) Bileşiğinin FTIR spektrumunda; hidroksi (O-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3348 cm^{-1}'de, (N-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2928 cm^{-1}'de karbonil (C=O) bağlarının gerilme bantları ν= 1691 cm^{-1}'de, karbon oksijen (C-O) bağlarının gerilme bantları ν= 1103 cm^{-1}'de, alifatik karbon hidrojen (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 2957 cm^{-1}'de, aromatik halkalarda bulunan (C-H) bağlarının gerilme bantları ν= 3053 cm^{-1}'de, (C-N) bağının gerilme bantları ν= 1258 ve 1381 cm^{-1}'de, aromatik (C=C) bağlarının gerilme bantları ν= 1531 cm^{-1}'de olduğu gözlemlenmiştir.

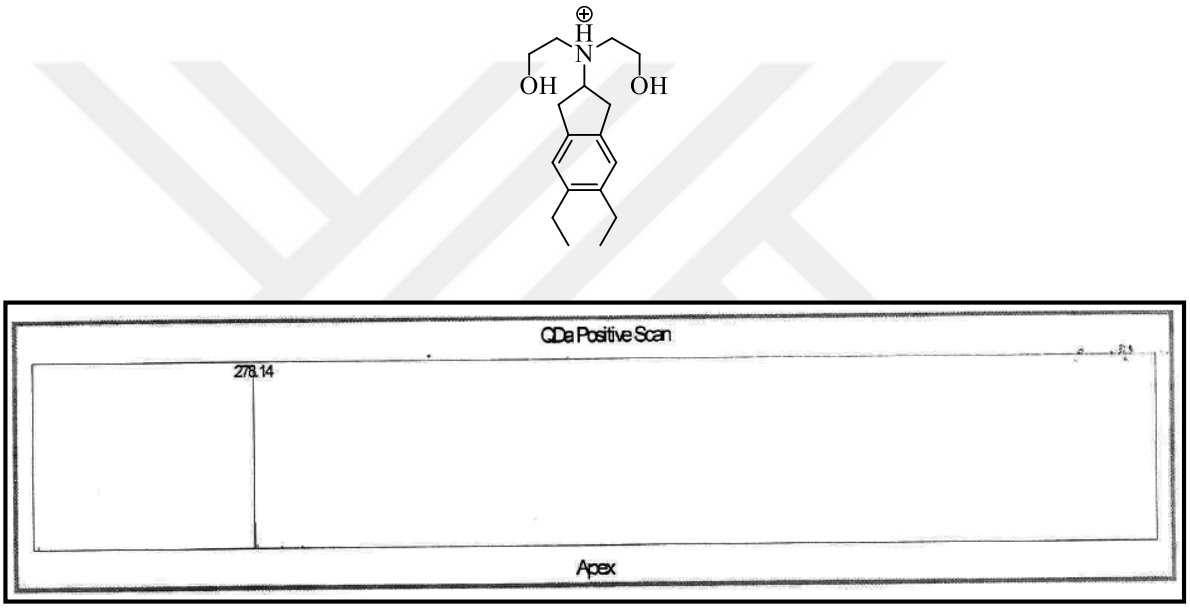


Şekil 3.47: (12) Bileşiğinin FTIR Spektrumu

(12) Bileşiğinin elementel analizi: Hesaplanan: C, %70.6; H, %6.3; N, %7.1; O, %16.12 Bulunan: C, 70.5; H, 6.2; N, 7.0; O, 16.2.

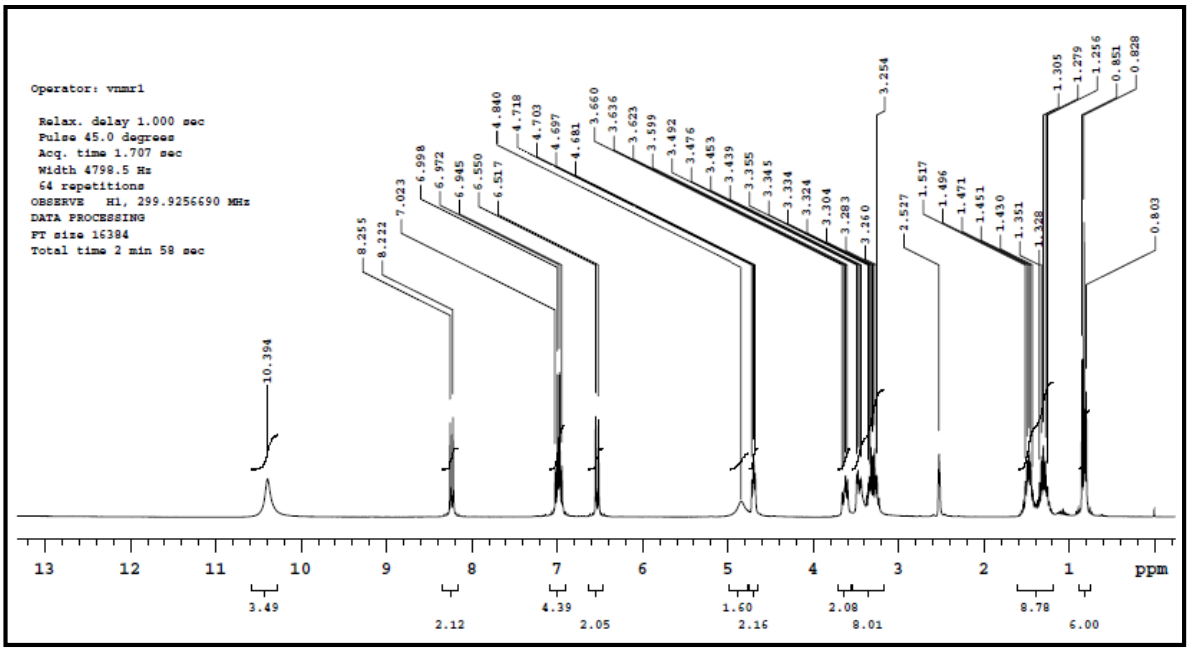
(12) Bileşiğinin ($C_{35}H_{37}N_3O_6$, Gerçek mol kütlesi: 595.27 g/mol) +ESI (Electrospray Ionization) tekniği ile yapılan kütle spektrumunda, (12) bileşiğinin mol piki molekülün sistemde bozulması nedeni ile m/z = 278.14 $[M]^+$ olarak belirlendi. Bozunma molekülü ($C_{17}H_{28}NO_2^+$, 368.26 g/mol) olarak saptanmıştır.

Molekülün Yapısı



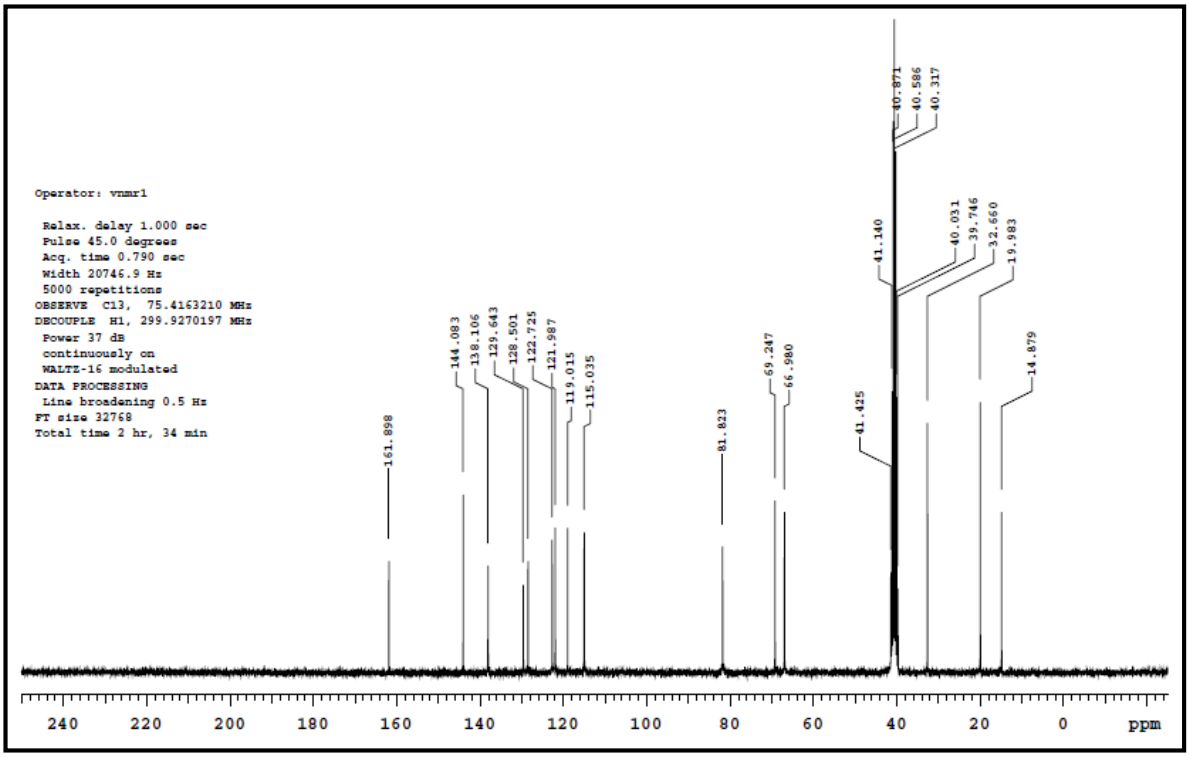
Şekil 3.48: (12) Bileşiğinin MS Spektrumu

(12) Bileşiğinin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki hidrojenler; (CH_3) δ= 0.83 ppm'de triplet, (CH_2) δ= 1.26-1.35 ppm'de multiplet, (CH_2) δ= 1.43-1.52 ppm'de multiplet, (N-CH_2), (CH-OH) ve (-OH) δ= 3.25-3.49 ppm'de multiplet ve siklopentandaki hidrojen; (CH) δ= 4.84 ppm'de singlet şeklinde gözlendi. Aromatik gruptaki hidrojenler; (CH-OH) δ= 3.60-3.66 ppm'de multiplet, (CH) δ= 4.68-4.72 ppm'de multiplet, (CH) δ= 6.53 ppm'de dublet, (CH) δ= 6.97 ppm'de quartet, (CH) δ= 8.24 ppm'de dublet ve (NH) δ= 10.39 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.



Şekil 3.49: (12) Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu

(12) Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) spektrumunda; alifatik gruptaki karbonlar; (CH_3) δ = 14.9 ppm, (CH_2) δ = 20.0 ppm, (N-CH_2) δ = 67.0 ppm ve (CH-OH) δ = 81.8 ppm, siklopentandaki karbonlar; (CH_2) δ = 32.7 ppm ve (CH) δ = 69.2 ppm, aromatik gruptaki karbonlar; (CH) karbonları δ = 115.0, 119.0, 122.0, 122.7, 128.5, 129.6 ve 138.1 ppm, (C-OH) δ = 144.1 ppm ve (N-C=O) δ = 161.9 ppm şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 3.50: (12) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

4. BULGULAR

4.1. KULLANILAN CİHAZLAR, EKİPMANLAR VE KİMYASAL MADDELER

4.1.1. Cihazlar ve Ekipmanlar

İnce Tabaka Kromatografisi: DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck), Rotavapor Cihazı: Heidolph Rotavac Valve, Kurutma Cihazı: Nüve FN 500, Erime Noktası Cihazı: Shimadzu DSC-60, Elementel Analiz Cihazı: Thermo FlashEA, Kütle Spektrometresi: Waters Acquity QDa, IR Spektrometresi: Shimadzu FTIR Spectrometer IR Prestige-21, ^{1}H ve ^{13}C NMR Spektrometresi: NMR Spectrometer Varian Mercury-300 MHz ve NMR Spectrometer Jeol-400 MHz

4.1.2. Kimyasal Maddeler

5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)** (Sinobright-Mianyang Vendinor Pharmaceuticals), 8-(Benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on **(3)** (Sinobright-Mianyang Vendinor Pharmaceuticals), Sodyum hidroksit (Merck), Metanol (Merck), Diklorometan (Sigma Aldrich), Magnezyum sülfat (Sigma Aldrich), İzopropil alkol (Merck), Potasyum Karbonat (Merck), Aseton (Merck), Tartarik Asit (Sigma Aldrich), n-bütanol (Merck), Etanol (Merck), Palladyum karbon (Teknik), Selit (Teknik), Maleik Asit (Merck), Asetonitril (Merck), Lityum Perklorat (Teknik), %37 Hidroklorik asit (Merck), Etil asetat (Merck), Ter-butil-dimetilsililklorür (Sigma Aldrich), n-heptan (Merck).

4.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLER

4.2.1. (5) Bileşiğinin Verileri

(R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-1-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** [59] bileşiği 2 farklı sentez yöntemi ile sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.70 g, Verim: %43 (1. Yöntem) / 0.85 g, Verim: %67 (2. Yöntem). Erime Noktası: 212.8 ^{o}C. MS (+ESI): m/z = 483.2 $(M+H)^{+}$. Mikro Analiz: $C_{31}H_{34}N_2O_3$ / Hesaplanan: C, %77.2; H, %7.1; N, %5.8; O, %10.0 Bulunan: C, 77.1; H, 7.1; N, 5.8; O, 9.9. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3095 (O-H), 1665 (C=O), 1103 (C-O), 2963 ($C\text{-}H_{alifatik}$), 3013 ($C\text{-}H_{aromatik}$), 3337 – 3379 ($N\text{-}H_{aromatik}$), 1269 – 1336 (C-N), 1585 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.15 (t, 6H, J = 15.0 Hz CH_3), 2.50-2.59 (m, 6H, CH_2, -OH), 2.90-3.13 (m, 6H, CH_2), 3.82 (s, 1H, CH), 3.96 (s, 1H, CH), 5.28 (m, 1H, CH), 5.32 (s, 2H, CH_2), 6.60 (d, 1H, J = 9.9 Hz, Ar-H), 6.98 (s, 2H, Ar-H), 7.23 (s, 2H, Ar-H), 7.31-7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.58 (d, 2H, J = 7.2 Hz, CH), 8.22 (d, 1H, J = 9.9 Hz, CH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.2 (CH_3), 25.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 53.9 ($N\text{-}CH_2$), 58.8 (CH), 67.0 (CH-OH), 70.3 (CH_2-O), 72.2 (CH-OH), 112.7, 117.2, 120.1, 122.9, 124.7, 128.4, 128.5, 128.9, 130.0, 131.8, 137.0, 137.2, 138.4, 140.2, 144.2 (Ar), 161.4 (N-C=O), 175.1 (COOH).

4.2.2. (6) Bileşiğinin Verileri

(R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum 3-karboksi-2,3-dihidroksipropiyonat **(6)** [60] bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.52 g, Verim: %61. Erime Noktası: 176.9 ^{o}C. MS (+ESI): m/z = 393.2 $[M+H]^{+}$. Mikro Analiz: $C_{24}H_{29}N_2O_3^{+}$ / Hesaplanan: C, %73.3; H, %7.4; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.2; H, 7.3; N, 7.1; O, 12.3. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3321 (O-H), 1633 (C=O), 1057 (C-O), 2963 ($C\text{-}H_{alifatik}$), 3030 ($C\text{-}H_{aromatik}$), 3322 ($N\text{-}H_{aromatik}$), 1229 – 1339 (C-N), 1607 (C=C). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.92-1.02 (m, 4H, CH_2), 1.08 (t, 6H, J = 16.0 Hz CH_3), 2.75-2.90 (m, 6H, CH_2), 3.15-3.25 (m, 2H, -OH), 3.72-3.90 (m, 3H, CH), 5.09-5.20 (m, 1H, -OH), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 6.92-6.94 (m, 3H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 8.13-8.17 (m, 1H, Ar-NH). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.2 (CH_3), 25.4 (CH_2), 39.6 (CH_2), 54.5

($N-CH_2$), 58.9 (CH), 67.6 (CH-OH), 72.3 (CH-OH), 114.4, 117.4, 120.3, 122.4, 124.7, 129.0, 130.3, 130.5, 137.1, 138.7, 140.1, 143.6, 143.7 (Ar), 161.3 (N-C=O). 175.0, 175.5 (COOH).

4.2.3. (7) Bileşiğinin Verileri

(R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum maleat **(7)** [60] bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.91 g, Verim: %97. Erime Noktası: 204.2 ^oC. MS (+ESI): m/z = 393.2 $[M+H]^+$. Mikro Analiz: $C_{24}H_{29}N_2O_3^+$ / Hesaplanan: C, %73.3; H, %7.4; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.2; H, 7.3; N, 7.1; O, 12.3. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3339 (O-H), 1663 (C=O), 1082 (C-O), 2963 ($C-H_{alifatik}$), 3040 ($C-H_{aromatik}$), 3389 ($N-H_{halka}$), 1244 – 1383 (C-N), 1601 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.13 (t, 6H, J = 15.0 Hz, CH_3), 2.52-2.60 (m, 5H, CH_2, CH), 3.06-3.27 (m, 6H, CH_2), 4.10 (m, 1H, CH-OH), 5.36-5.39 (m, 1H, Ar-OH), 6.07 (s, 2H, CH), 6.61 (d, 1H, J = 9.9 Hz, Ar-H), 7.02-7.04 (m, 3H, Ar-H), 7.21-7.23 (m, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, J = 9.9 Hz, Ar-NH), 10.60 (s, 1H, COOH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.1 (CH_3), 25.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 52.8 ($N-CH_2$), 58.3 (CH), 66.1 (CH-OH), 114.5, 117.2, 120.6, 122.8, 124.7, 128.8, 129.1, 137.5, 140.6 (Ar), 136.6 (CH), 144.1 (Ar-OH), 161.3 (N-C=O), 167.9 (COOH).

4.2.4. (8) Bileşiğinin Verileri

Yeni (R)-5,6-dietil-N-(2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-5-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-aminyum maleat **(8)** bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.34 g, Verim: %34. Erime Noktası: 170.9 ^oC. MS (+ESI): m/z = 395.3 $[M]^+$. Mikro Analiz: $C_{24}H_{31}N_2O_3^+$ / Hesaplanan: C, %72.9; H, %7.9; N, %7.1; O, %12.1 Bulunan: C, 72.8; H, 7.9; N, 7.0; O, 12.2. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3057 (O-H), 1659 (C=O), 1084 (C-O), 2961 ($C-H_{alifatik}$), 3028 ($C-H_{aromatik}$), 1240 – 1348 (C-N), 1572 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.13 (t, 6H, J = 15.0 Hz, CH_3), 2.45-2.58 (m, 7H, CH_2, -NH), 2.91-3.35 (m, 9H, CH2, CH), 4.04 (m, 1H, CH-OH), 5.02 (d, 1H, J = 9.9 Hz, -OH), 6.03 (s, 2H, CH), 6.78 (s, 1H, CH), 6.99-7.03 (m, 3H, CH), 8.83 (s, 1H, Ar-OH), 8.94 (s, 2H, COOH), 9.87 (s,

1H, NH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.2 (CH_3), 21.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 30.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 52.2 (N-CH_2), 58.2 (CH), 66.0 (CH-OH), 113.8, 120.7, 122.6, 124.8, 126.5, 129.7, 136.7, 137.6 (Ar), 140.7 (CH), 144.1 (Ar-OH), 167.8 (COOH), 169.8 (N-C=O).

4.2.5. (9) Bileşiğinin Verileri

8-(benziloksi)-5-(1-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-3-hidroksietil)kinolin-2(1H)-on **(9)** [61] bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.67 g, Verim: %36. Erime Noktası: 240.8 ºC. MS (+ESI): m/z = 483.2 $[M+H]^+$. Mikro Analiz: $C_{31}H_{34}N_2O_3$ / Hesaplanan: C, %77.2; H, %7.1; N, %5.8; O, %10.0 Bulunan: C, 77.1; H, 7.1; N, 5.8; O, 10.1. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3339 (O-H), 3394 (N-H), 1641 (C=O), 1060 (C-O), 2959 (C-$H_{alifatik}$), 3013 (C-$H_{aromatik}$), 1244 – 1381 (C-N), 1597 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.09 (t, 6H, J = 18.0 Hz, CH_3), 2.51-2.55 (m, 4H, CH_2), 2.91-3.35 (m, 5H, CH_2 ve CH), 3.83-3.93 (m, 4H, CH_2-OH ve -NH), 5.00 (s, 1H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2-O), 5.60 (s, 1H, -OH), 6.65 (d, 1H, J = 9.9 Hz, Ar-H), 6.94 (d, 2H, J = 6.3 Hz, Ar-H), 7.28-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.58-7.66 (m, 3H, Ar-H), 8.35 (d, 1H, J = 9.9 Hz, CH), 9.81 (s, 1H, HCl), 10.05 (s, 1H, HCl), 10.88 (s, 1H, Ar-NH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 16.0 (CH_3), 25.3 (CH_2), 35.7 (CH_2), 36.0 (CH), 56.5 (N-CH), 63.1 (CH_2-OH), 70.3 (CH_2-O), 112.7, 118.6, 121.8, 123.4, 123.6, 124.5, 128.4, 128.8, 130.1, 136.3, 137.0, 137.1, 137.4, 140.4, 144.8 (Ar), 161.2 (N-C=O).

4.2.6. (10) Bileşiğinin Verileri

5-(1-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-3-hidroksipropan-2-il)-8-hidroksikinolin-2(1H)-on **(10)** [62] bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.30 g, Verim: %37. Erime Noktası: 204.9 ºC. MS (+ESI): m/z = 393.2 $(M+H)^+$. Mikro Analiz: $C_{24}H_{28}N_2O_3$ / Hesaplanan: C, %73.4; H, %7.2; N, %7.1; O, %12.2 Bulunan: C, 73.4; H, 7.1; N, 7.2; O, 12.2. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 1643 (C=O), 1157 (C-O), 2961 (C-$H_{alifatik}$), 3007 (C-$H_{aromatik}$), 1242 – 1360 (C-N), 1600 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.09 (t, 6H, J = 15.0 Hz, CH_3), 2.49-2.56 (m, 4H, CH_2), 2.91-3.22 (m, 4H, CH_2),

3.42 (s, 1H, -OH), 3.83-3.99 (m, 3H, CH ve CH_2-OH), 5.62 (s, 1H, Ar-OH), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, Ar-H), 7.11 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, Ar-H), 8.31 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, Ar-H), 9.76 (s, 1H, HCl), 9.96 (s, 1H, HCl), 10.63 (s, 1H, -NH), 10.82 (s, 1H, Ar-NH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.7 (CH_3), 22.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 53.1 (CH), 53.7 (N-CH), 60.0 (CH-OH), 111.4, 115.6, 118.7, 120.1, 121.2, 125.9, 133.0, 133.8, 134.2, 137.2 (Ar), 141.3 (Ar=OH), 157.8 (N-C=O).

4.2.7. (11) Bileşiğinin Verileri

5,5'-(((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)azanedil)bis(1-hidroksietan-2,1-diil))bis(8-(benzil oksi)kinolin-2(1H)-on **(11)** [61] bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Açık kahverengi katı. 0.90 g, Verim: %68. Erime Noktası: 79.6 ºC. MS (+ESI): m/z = 368.2 $[M]^+$ (Bozunma). Mikro Analiz: $C_{49}H_{49}N_3O_6$ / Hesaplanan: C, %75.9; H, %6.4; N, %5.4; O, %12.4 Bulunan: C, 75.8; H, 6.3; N, 5.4; O, 12.5. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3192 (O-H), 2867 (N-H), 1643 (C=O), 1086 (C-O), 2959 (C-$H_{alifatik}$), 3048 (C-$H_{aromatik}$), 1244 – 1452 (C-N), 1605 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.90 (t, 6H, *J* = 15.0 Hz, CH_3), 1.33-1.53 (m, 4H, CH_2), 1.55-1.61 (m, 4H, CH_2), 3.30-3.51 (m, 4H, CH_2), 3.54-3.75 (m, 1H, CH), 4.79-4.82 (m, 2H, -OH), 4.94 (t, 2H, *J* = 12.0 Hz, CH), 5.39 (s, 4H, CH_2-O), 6.65 (d, 2H, *J* = 9.9, Ar-H), 7.16 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar-H), 7.30 (d, 2H, *J* = 9.9 Hz, Ar-H), 7.39-7.50 (m, 8H, Ar-H), 7.68 (d, 4H, *J* = 6.6 Hz, Ar-H), 8.35 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ar-NH), 10.73 (s, 2H, Ar-H). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 66.3 (N-CH_2), 68.8 (CH), 70.4 (CH-OH), 81.1 (CH_2-O), 112.5, 118.3, 121.1, 122.4, 128.3, 128.5, 128.9, 129.7, 129.9, 137.2, 137.5, 144.2 (Ar), 161.5 (N-C=O).

4.2.8. (12) Bileşiğinin Verileri

Yeni 5,5'-(((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)azanedil)bis(1-hidroksietan-2,1-diil))bis(8-hidroksikinolin-2(1H)-on **(12)** bileşiği sentezlenmiştir.

Bileşik: Beyaz kristal. 0.50 g, Verim: %64. Erime Noktası: 202.5 ºC. MS (+ESI): m/z = 278.1 $[M]^+$ (Bozunma). Mikro Analiz: $C_{35}H_{37}N_3O_6$ / Hesaplanan: C, %70.6; H, %6.3; N, %7.1; O,

%16.12 Bulunan: C, 70.5; H, 6.2; N, 7.0; O, 16.2. IR (ATR): v (cm^{-1}) = 3348 (O-H), 2928 (N-H), 1691 (C=O), 1103 (C-O), 2957 (C-$H_{alifatik}$), 3053 (C-$H_{aromatik}$), 1258 – 1381 (C-N), 1531 (C=C). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.83 (t, 6H, J = 14.4 Hz, CH_3), 1.26-1.35 (m, 4H, CH_2), 1.43-1.52 (m, 4H, CH_2), 3.25-3.49 (m, 8H, CH_2, CH-OH ve -OH), 3.60-3.66 (m, 2H, -OH), 4.68-4.72 (m, 2H, Ar-OH), 4.84 (s, 1H, CH), 6.53 (d, 2H, J = 9.9 Hz, Ar-H), 6.97 (q, 4H, J = 15.0 Hz Ar-H), 8.24 (d, 2H, J = 9.9, Hz, Ar-H), 10.39 (s, 2H, Ar-NH). ^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 14.9 (CH_3), 20.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 67.0 (N-CH_2), 69.2 (CH), 81.8 (CH-OH), 115.0, 119.0, 122.0, 122.7, 128.5, 129.6, 138.1 (Ar), 144.1 (Ar-OH), 161.9 (N-C=O).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmaların ardından, beta-amino alkoller, hem alkol hem de amin fonksiyonel gruplarını içermesi neticesinde, primer/sekonder yapıdaki alkil/aril aminler ile beta-halo alkol ya da oksiran ile yeni sentez yöntemleri keşfedilerek, yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşmiş ve sonuçta beta-amino alkol ürünü sentezlenmiştir.

İlk basamak reaksiyonda kullanılan beta-halo alkol ((R)-8-(benziloksi)-5-(2-bromo-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on **(3)**) ve asit formundaki amin (5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidroklorür **(1)**) (1:1) mol oranı yapılan reaksiyon sonucunda, bir nükleofil yapıdan ayrılmıştır. Ayrılan yere diğer nükleofil bağlanmış ve aynı anda gerçekleşen bu yapı sonucunda bir beta amino alkol bileşiği gerçekleşmiştir.

Aynı ürün için farklı bir sentez yöntemi ile de denemeler yapılmıştır. Burada bir epoksit/oksiran ((R)-8-(benziloksi)-5-(oksiran-2-il)kinolin-2(1H)-on **(4)**) ile serbest hal formundaki amin ve (5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin **(2)**) (1:1.2) mol oranıyla reaksiyonu çalışılmış, üç karbonlu gergin epoksit bağı, geometrisi yaklaşık 109.5°C'den 60°C'ye doğru zorlanması neticesinde, halka parçalanması ile başka ürünlere dönüşmesini kolayca olanak sağlamış, daha sonrasında ilk duruma benzer bir yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirmiştir. Her iki yöntem sonucunda oluşan ürün ise (R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** [59] olmuştur.

(R)-8-(benziloksi)-5-(2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino)-1-hidroksietil) kinolin-2(1H)-on 2,3-dihidroksipropanoat **(5)** [59] eldesi sırasında bir asit (tartarik asit) kullanılmış bu sayede istenilen madde çöktürülerek saf halde sentezlenmiştir. Burada kullanılan tartarik asidin diğer asitlere göre en büyük avantajı, yüksek oranda saf enantiyomerik ürün elde etmesine olanak sağlamasıdır. Farklı asitlerle yapılan çöktürme işleminde oluşan s-enantiyomer yapısı engellenmiştir.

(5) bileşiği [59] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{31}H_{34}N_2O_3$, MS spektrumu m/z = 483.2 $[M+H]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3095 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1269 ve 1336 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1665 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1585 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, hidroksi bağına bağlı

karbon hidrojeni multiplet olarak δ = 5.28 ppm'de, aromatik C-H bağı hidrojeni ise dublet olarak δ = 8.22 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.4 ppm'de, tartarik asit tuzundan gelen karbon δ = 175.1 ppm'de gözlenmiştir.

(5) bileşiği [59], tuz formda saf olarak elde edilen bir bileşiktir. Yeni bir sentez yöntemi elde edilmesi sağlanan bu maddenin sentez yöntemi esnasında oluşan ilgili bileşiklerin yapısını da tayin etmek gerekmiştir. Burada herbir yapının incelemesi yapıldığında ilgili bileşiklerin de birer beta-amino alkol olduğu tespit edilmiş ve her bir farklı yan ürün için ayrı sentez yöntemleri geliştirilerek yapılar aydınlatılmıştır.

Bu temelle yola çıkılarak genişletilen çalışmalar sonrasında, **(5)** bileşiğinin [59] yanında, yeni sentez yöntemleri kullanılarak **(6)** [60]**, (7)** [60]**, (8), (9)** [61]**, (10)** [62]**, (11)** [61] ve **(12)** bileşikleri sentezlenmiştir.

(6) bileşiği [60]**, (7)** bileşiği [60] ve yeni **(8)** bileşiği; **(5)** bileşiği [59] üzerinden sentezlenen, aril grubuna bağlı olan karbonun (C-O) bağının kopması sonucunda oluşan farklı serbest veya tuz formlarıdır.

(6) bileşiği [60] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{24}H_{28}N_2O_3^+$, MS spektrumu m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3321 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1229 ve 1339 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1633 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1607 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, aromatik gruba bağlı hidroksi bağındaki hidrojen, multiplet olarak δ = 5.09-5.20 ppm'de, aromatik yapıdaki N-H bağı hidrojeni de multiplet olarak δ = 8.13-8.17 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.3 ppm'de, tartarik asit tuzundan gelen karbonların da δ = 175.0 ve 175.5 ppm'de gözlenmiştir.

(7) bileşiği [60] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{24}H_{29}N_2O_3^+$, MS spektrumu m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3339 cm^{-1}, aromatik kısımdaki azor karbon bağının gerilme bantları v = 1244 ve 1383 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1663 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1601 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, aromatik gruba bağlı hidroksi bağındaki hidrojen multiplet olarak δ = 5.36-5.39 ppm'de, aromatik yapıdaki N-H bağı

hidrojeni de multiplet olarak δ = 8.20 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spekturumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.3 ppm'de maleik asit tuzundan gelen karbon ise δ = 167.9 ppm'de gözlenmiştir.

Yeni **(8)** bileşiği için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{24}H_{30}N_2O_3^+$, MS spektrumu m/z = 395.3 $[M]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3057 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1240 ve 1348 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1659 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1572 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, aromatik gruba bağlı hidroksi bağının hidrojeni singlet olarak δ = 8.83 ppm'de, yine aromatik yapıdaki N-H bağı hidrojeni de multiplet olarak δ = 9.87 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 169.8 ppm'de maleik asit tuzunun karbonu ise δ = 167.8 ppm'de gözlenmiştir.

(9) bileşiği [61] ve **(11)** bileşiği [61], **(5)** bileşiği ile beraber reaksiyon içinde oluşan yer (rejyo) izomeri ve dimerdir.

(9) bileşiği [61] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{31}H_{34}N_2O_3$, MS spektrumu m/z = 483.2 $[M+H]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3339 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1244 ve 1381 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1641 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1597 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, hidroksinin hidrojeni singlet olarak δ = 5.60 ppm'de, aromatik N-H bağı hidrojeni ise singlet olarak δ = 10.88 ppm'de ve hidroklorik asit hidrojenleri de singlet olarak δ = 9.81 ppm ve 10.05 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.2 ppm'de, hidroksi bağına gelen karbon-hidrojen bağı karbonu ise δ = 63.1 ppm'de gözlenmiştir.

(11) bileşiği [61] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{49}H_{49}N_3O_6$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3192 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1244 ve 1452 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1643 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1605 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, hidroksinin hidrojeni multiplet olarak δ = 4.79-4.82 ppm'de, aromatik N-H bağı hidrojeni ise singlet olarak δ = 8.35 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR

spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.5 ppm'de, alifatik karbon azot bağı karbonu ise δ = 66.3 ppm'de gözlenmiştir.

(10) bileşiği [62], **(9)** bileşiğinden [61], son olarak da yeni **(12)** bileşiği de **(11)** bileşiğinden [61] sentezlenebilen, yine aril gruba bağlı karbonun yapmış olduğu (C-O) bağının kopması sonucu oluşan farklı formlarıdır.

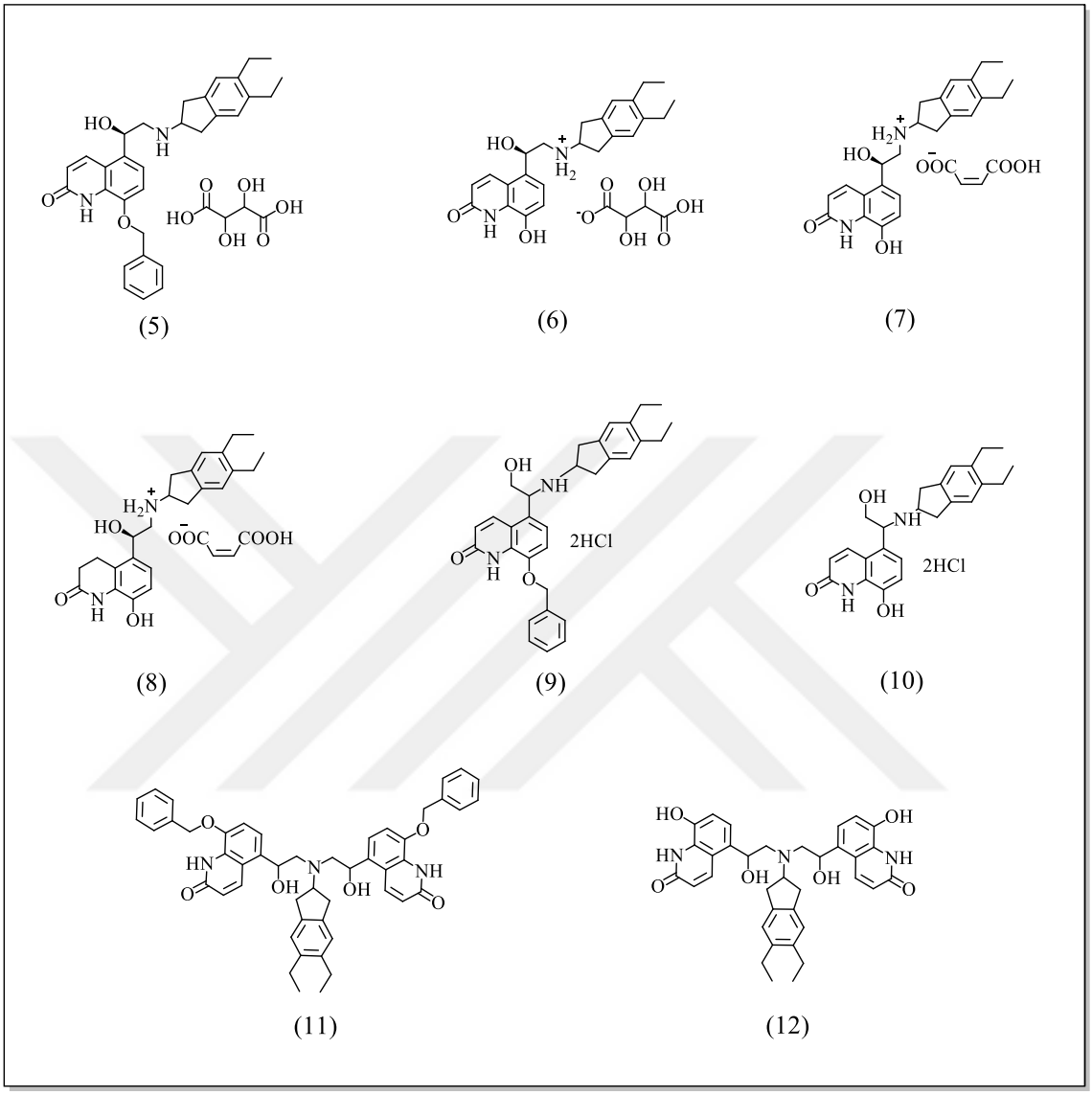
(10) bileşiği [62] için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{24}H_{28}N_2O_3$, MS spektrumu m/z = 393.2 $[M+H]^+$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1242 ve 1360 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1643 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1600 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, hidroksinin hidrojeni singlet olarak δ = 3.42 ppm'de, aromatik gruba bağlı olan hidroksi bağının hidrojeni ise singlet olarak δ = 5.62 ppm'de ve aromatik N-H bağı hidrojeni ise singlet olarak δ = 10.82 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik gruptaki karbon hidroksi bağındaki karbon δ = 141.3 ppm'de, karbon-azot bağı karbonu ise δ = 53.7 ppm'de gözlenmiştir.

Yeni **(12)** bileşiği için yapılan analizlerde, molekül formülü: $C_{35}H_{37}N_3O_6$ olarak vermiştir. IR spektrumu sonuçlarında alifatik gruptaki hidroksi bağındaki gerilme bantları v = 3348 cm^{-1}, aromatik kısımdaki karbon azot bağının gerilme bantları v = 1258 ve 1381 cm^{-1}, karbonil bağının gerilme bantları v = 1691 cm^{-1} ve C=C bağının gerilme bantları ise v = 1531 cm^{-1} olarak gözlenmiştir. ^{1}H-NMR spektrumunda, alifatik karbon-azot bağındaki karbon multiplet olarak δ = 1.43-1.52 ppm'de, aromatik gruba bağlı hidroksi bağının hidrojeni multiplet olarak δ = 3.60-3.66 ppm'de ve aromatik gruptaki N-H bağı hidrojeni de dublet olarak δ = 8.24 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C-NMR spektrumunda ise, aromatik grupta azota bağlı karbonil bağındaki karbon δ = 161.9 ppm'de, karbon azot bağı karbonu ise δ = 67.0 ppm'de gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin veri sonuçları detaylı olarak erime noktası tayini, kütle mol analizi, molekül formülü, IR ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Yapılan yüksek lisans çalışmasıyla, yeni sentez yöntemleri ile sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan organik moleküllerin, organik kimya alanı için önemli katkılar sağlayacağını ve başta temeli yine kimya olan ilaç sektörü olmak üzere, tüm organik kimya bilimine yararlı olması umulmaktadır.

5.1. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TOPLU GÖSTERİMİ



Şekil 5.1: Sentezlenen Bileşiklerin Toplu Gösterimi

KAYNAKLAR

[1]. Lizza, J.R., & Moura-Letts, G., 2017, Solvent-Directed Epoxide Opening with Primary Amines for the Synthesis of β-Amino Alcohols. *Synthesis*, *49*(06), 1231-1242.

[2]. Reetz, M.T., Drewes, M.W., & Schmitz, A., 1987, Stereoselective synthesis of β-amino alcohols from optically active α-amino acids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, *26*(11), 1141-1143.

[3]. Hertzberg, R., Monreal Santiago, G., & Moberg, C., 2015, Synthesis of the β3-Adrenergic Receptor Agonist Solabegron and Analogous N-(2-Ethylamino)-β-amino Alcohols from O-Acylated Cyanohydrins–Expanding the Scope of Minor Enantiomer Recycling. *The Journal of organic chemistry*, *80*(5), 2937-2941.

[4]. Solomons, G., Fryhle, C. And Snyder, S., 2013, *Organic Chemistry*, 11th ed, John Wiley & Sons, USA, ISBN: 978-1-118-13357-6 (cloth)

[5]. Lawrence, S.A., 2004, *Amines: synthesis, properties and applications*. Cambridge University Press.

[6]. https://www.britannica.com/science/amine#ref277701.

[7]. https://www.britannica.com/science/amine/Reactions-of-amines.

[8]. Bruice, P.Y., 2011, *Organic Chemistry: International Edition*. Pearson-Prentice Hall, USA, ISBN 13:978-0-321-69768-4

[9]. Kurban, S., 2016, *Azot ve Kükürt içeren yeni heterokinonların sentezi karakterizasyonu*, Doktora, Fen Bilimleri Enstitüsü

[10]. Tanyeli, C., & Sünbül, M., 2005, Asymmetric synthesis of 1,4-amino alcohol ligands with a norbornene backbone for use in the asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde. *Tetrahedron: Asymmetry*, *16*(11), 2039-2043

[11]. Chatterjee, S., 1998, Sphingolipids in atherosclerosis and vascular biology. *Arterio-sclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *18*(10), 1523-1533.

[12]. Hazra, B., Pore, V., Dey, S., Datta, S., Darokar, M., Saikia, D., & Thakur, A., 2004, Bile acid amides derived from chiral amino alcohols: novel antimicrobials and antifungals. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *14*(3), 773-777.

[13]. Karle, J.M., & Karle, I.L., 1989, Crystal and molecular structure of the antimalarial agent enpiroline. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *33*(7), 1081-1089.

[14]. Clarkson, C., Musonda, C.C., Chibale, K., Campbell, W.E., & Smith, P., 2003, Synthesis of totarol amino alcohol derivatives and their antiplasmodial activity and cytotoxicity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *11*(20), 4417-4422.

[15]. Bruneel, F., Thellier, M., Eloy, O., Mazier, D., Boulard, G., Danis, M., & Bédos, J.P., 2004, Transfusion-transmitted malaria. *Intensive care medicine*, *30*(9), 1851-1852.

[16]. Hine, J., & Khan, M.N., 1977, o-(Dimethylaminomethyl) benzyl alcohol. An improved model for serine esterases that is internally hydrogen bonded in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, *99*(11), 3847-3848.

[17]. Khan, M.N., 1985, 2-Endo-[(Dimethylamino) methyl]-3-endo-(hydroxymethyl) bicyclo [2.2. 1] hept-5-ene. A model for serine esterases in the aqueous cleavage of p-nitrophenyl acetate. *The Journal of Organic Chemistry*, *50*(24), 4851-4855.

[18]. Khan, M.N., 1986, Evidence for the formation and decay of o-(N,N-dimethylamino-methyl) benzyl acetate in the reaction of p-nitrophenyl acetate with o-(NN-dimethylaminomethyl) benzyl alcohol. *Journal of chemical research. Synopses*, (8), 290-291.

[19]. Hine, J., & Khan, M.N., 1992, Internal amine-assisted attack of alcoholic hydroxy group on esters: Serine esterase models. *Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry*, *31*(7), 427-435.

[20]. Werber, M.M., & Shalitin, Y., 1973, The reaction of tertiary amino alcohols with active esters: I. Acylation and deacylation steps. *Bioorganic Chemistry*, *2*(3), 202-220.

[21]. Werber, M. M., & Shalitin, Y.,1973, The reaction of amino alcohols with active esters: II. Catalysis of the acylation step by metal ions. *Bioorganic Chemistry*, *2*(3), 221-234.

[22]. Koito, T., Hirano, K., & Nakabeppu, K. I., 2002, Effective and environmentally friendly remover for photo resist and ashing residue for use in Cu/low-k process. *IEEE transactions on semiconductor manufacturing*, *15*(4), 429-433.

[23]. Flórez-Álvarez, J., Brocklehurst, K., Gallacher, G., & Resmini, M., 2002, Synthesis of an aminoalcohol hapten for the generation of catalytic antibodies. *Tetrahedron letters*, *43*(1), 171-174.

[24]. Bender, M.L.,1960, Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives. *Chemical Reviews*, *60*(1), 53-113.

[25]. Robert, J.D., and Kanamari, K., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1980, 77, 3095.

[26]. Péter, M., Van der Eycken, J., Bernáth, G., & Fülöp, F., 1998, Enzymatic resolution of alicyclic 1, 3-amino alcohols in organic media. *Tetrahedron: Asymmetry*, *9*(13), 2339-2347.

[27]. Kwon, S.J., & Ko, S.Y., 2002, Synthesis of statine employing a general syn-amino alcohol building block. *Tetrahedron letters*, *43*(4), 639-641.

[28]. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloramphenicol.

[29]. Loncaric, C., & Wulff, W.D., 2001, An efficient synthesis of (−)-Chloramphenicol via asymmetric catalytic aziridination: a comparison of catalysts prepared from triphenylborate and various linear and vaulted biaryls. *Organic letters*, *3*(23), 3675-3678.

[30]. Schluga, P., Hartinger, C.G., Galanski, M., Meelich, K., Timerbaev, A.R., & Keppler, B.K., 2005, Tumour-inhibiting platinum (II) complexes with aminoalcohol ligands: biologically important transformations studied by micellar electrokinetic chromatography, nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. *Analyst*, *130*(10), 1383-1389.

[31]. Küng, A., Galanski, M., Baumgartner, C., & Keppler, B.K., 2002, Reaction of (SP-4-2)-dichlorobis (2-hydroxyethylamine) platinum (II) with 5′-GMP under simulated physiological conditions, a CZE-ESI-MS study. *Inorganica chimica acta*, *339*, 9-13.

[32]. Oguni, N., & Omi, T., 1984, Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols. *Tetrahedron letters*, *25*(26), 2823-2824.

[33]. Smith, M.B., 1994, Organic Synthesis, McGraw-Hill. *New York*, 1313.

[34]. Reiners, I., & Martens, J., 1997, Suitably designed chiral amino alcohols: synthesis, resolution and application to the catalytic enantioselective reduction of aryl alkyl ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, *8*(2), 277-281.

[35]. Santhi, V., & Rao, J.M., 2000, Asymmetric reduction of prochiral ketones using in situ generated oxazaborolidines derived from amino alcohols of (1R)-camphor as catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry*, *11*(17), 3553-3560.

[36]. Falorni, M., Collu, C., & Giacomelli, G., 1996, Chiral ligands containing heteroatoms. 15.1 cyclic β-amino alcohols as chiral inductors for enantioselective reductions of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, *7*(9), 2739-2742.

[37]. Hirao, A., Itsuno, S., Nakahama, S., & Yamazaki, N., 1981, J. 35, 6409 (1994). Chem. Soc. *Chem. Commun*, *315*: 39.

[38]. Corey, E.J., Bakshi, R.K., & Shibata, S., 1987, Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society*, *109*(18), 5551-5553.

[39]. Tümerdem, R., Topal, G., & Turgut, Y., 2005, Asymmetric reduction of acetophenone using lithium aluminium hydride modified with some novel amino alcohol Schiff bases. *Tetrahedron: Asymmetry*, *16*(4), 865-868.

[40]. You, J.S., Gau, H.M., & Choi, M.C., 2000, Development of a family of β-amino alcohol ligands with two stereocenters for highly efficient enantioselective trimethylsilylcyanation of aldehydes. *Chemical Communications*, (19), 1963-1964.

[41]. I. Petra, D.G., Kamer, P.C., van Leeuwen, P.W., Goubitz, K., Van Loon, A.M., de Vries, J.G., & Schoemaker, H.E., 1999, Amino Alcohol Coordination in Ruthenium (II)-

Catalysed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *European journal of inorganic chemistry*, *1999*(12), 2335-2341.

[42]. Vanguru, S., Jilla, L., Sajja, Y., Bantu, R., Nagarapu, L., Nanubolu, J. B., & Manga, V., 2017, A novel piperazine linked β-amino alcohols bearing a benzosuberone scaffolds as anti-proliferative agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *27*(4), 792-796.

[43]. Cunico, W., Gomes, C.R., Ferreira, M.L., Ferreira, T.G., Cardinot, D., de Souza, M.V., & Lourenço, M.C., 2011, Synthesis and anti-mycobacterial activity of novel amino alcohol derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, *46*(3), 974-978.

[44]. Carey, F.A., 2003, *Organic chemistry 5th edition* McGraw.

[45]. Shivani, Pujala, B., & Chakraborti, A.K., 2007, Zinc (II) perchlorate hexahydrate catalyzed opening of epoxide ring by amines: applications to synthesis of (RS)/(R)-propranolols and (RS)/(R)/(S)-naftopidils. *The Journal of organic chemistry*, *72*(10), 3713-3722.

[46]. Azizi, N., & Saidi, M.R., 2005, Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water. *Organic letters*, *7*(17), 3649-3651.

[47]. Cepanec, I., Litvić, M., Mikuldaš, H., Bartolinčić, A., & Vinković, V., 2003, Calcium trifluoromethanesulfonate-catalysed aminolysis of epoxides. *Tetrahedron*, *59*(14), 2435-2439.

[48]. Loh, T.P., Huang, J.M., Xu, K.C., Goh, S.H., & Vittal, J.J., 2000, A remote substituent as a control element in indium-mediated allylation reactions in aqueous media: highly diastereoselective synthesis of 1, 3-amino alcohols. *Tetrahedron Letters*, *41*(33), 6511-6515.

[49]. Menche, D., Arikan, F., Li, J., & Rudolph, S., 2007, Directed reductive amination of β-hydroxy-ketones: Convergent assembly of the ritonavir/lopinavir core. *Organic letters*, *9*(2), 267-270.

[50]. Bartlett, P.A., 1980, Stereocontrol in the synthesis of acyclic systems: applications to natural product synthesis. *Tetrahedron*, *36*(1), 2-72.

[51]. Hayashi, Y., Urushima, T., Shin, M., & Shoji, M., 2005, The stereoselective synthesis of α-substituted β-amino secondary alcohols based on the proline-mediated, asymmetric, three-component Mannich reaction and its application to the formal total synthesis of nikkomycins B and Bx. *Tetrahedron*, *61*(48), 11393-11404.

[52]. Tanyeli, C., Odabaş, S., Erdem, M., Çakır, E., & Keskin, E., 2007, Asymmetric synthesis of novel 1, 4-aminoalcohol ligands with norbornene and norbornane backbone: use in the asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde. *Tetrahedron: Asymmetry*, *18*(19), 2349-2357.

[53]. Brown, H.C., Choi, Y.M., & Narasimhan, S., 1982, Selective reductions. 29. A simple technique to achieve an enhanced rate of reduction of representative organic compounds by borane-dimethyl sulfide. *The Journal of Organic Chemistry*, *47*(16), 3153-3163.

[54]. McKennon, M.J., Meyers, A.I., Drauz, K., & Schwarm, M., 1993, A convenient reduction of amino acids and their derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, *58*(13), 3568-3571.

[55]. Anderson, M.O., Sherrill, J., Madrid, P.B., Liou, A.P., Weisman, J.L., DeRisi, J.L., & Guy, R.K., 2006, Parallel synthesis of 9-aminoacridines and their evaluation against chloro-quine-resistant Plasmodium falciparum. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *14*(2), 334-343.

[56]. Madrid, P. B., Liou, A. P., DeRisi, J. L., & Guy, R. K., 2006, Incorporation of an Intramolecular Hydrogen-Bonding Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines Enhances Activity against Drug-Resistant P. falciparum. *Journal of medicinal chemistry*, *49*(15), 4535-4543.

[57]. Patil, S.D., & Mali, R.S., 1985, A Convenient Total Synthesis of Bharatamine and Iso bharatamine. *Chemischer Informationsdienst*, *16*(42).

[58]. Bergmeier, S.C., The synthesis of vicinal amino alcohols. *Tetrahedron*, 2000, *17*(56), 2561-2576.

[59]. David B., Ian B., Bernard C., Robin A.F., 2002, *(EP1183240B1) B_2-Adrenoceptor Agonists*, EPO. Art. 99(1).

[60]. Bonde-Larsen A.L., Sainz Y.F., Retuerto J.I. & Nieto J.G., 2014, *(WO2014044566) Methods for the preparation of indacaterol and pharmaceutically acceptable salts thereof,* WIPO, Art. 21(3).

[61]. Matthew W.B., Nikolay Z., Klavs F.J. & Timothy F.J., 2010, Aminolysis of epoxides in a microreactor system: A continuous flow approach towards the synthesis of indacaterol and metoprolol, *Organic Process Research & Development*, 14, 432–440

[62]. Xinyue G., Anthony Y.W., Gang X., Yali L., Yongmei M., Ying Z., Yi L., Jinyan L., Haining Y., Li P., Yuyang Z., Bin L. & Maosheng C., 2018, Synthesis and biological evaluation of b_2-adrenoceptor agonists bearing the 2-amino-2-phenylethanol scaffold, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 424-435

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Hüseyin Salihoğlu
Doğum Yeri	Fatih / İstanbul
Doğum Tarihi	23.01.1988
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	0531 555 15 94
E-Posta Adresi	huseyin_salihoglu@yahoo.com.tr
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Yıldız Teknik Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Organik Kimya

Makale ve Bildiriler