

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**BAZI 3-SÜBSTİTÜEHETARİLAMİNOFTALİTLERİN SENTEZİ,
YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN SPEKTROSKOPİK, DENEYSEL X-
IŞINI KIRINIMI VE TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP TANRIKULU

DENİZLİ, HAZİRAN - 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**



**BAZI 3-SÜBSTİTÜEHETARİLAMİNOFTALİTLERİN SENTEZİ,
YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN SPEKTROSKOPİK, DENEYSEL X-
IŞINI KİRİNİMİ VE TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP TANRIKULU

DENİZLİ, HAZİRAN - 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

ZEYNEP TANRIKULU tarafından hazırlanan "BAZI 3-SÜBSTİTÜEHETARİLAMİNOFTALİTLERİN SENTEZİ, YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN SPEKTROSKOPİK, DENEYSEL X-İŞİNİ KİRİNİMİ VE TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ" adlı tez çalışmasının savunma sınavı 21.06.2019 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

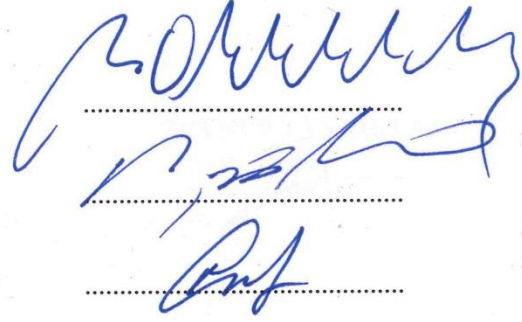
Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU

Üye
Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

Üye
Doç. Dr. Nazan KARAPINAR



Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21/08/2019 tarih ve ..33/19.... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Uğur YÜCEL

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

ZEYNEP TANRIKULU



ÖZET

**BAZI 3-SÜBSTİTÜEHETARİLAMİNOFTALİTLERİN SENTEZİ,
YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN SPEKTROSKOPİK, DENEYSEL X-IŞINI
KIRINIMI VE TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ZEYNEP TANRIKULU
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
(DANIŞMAN: PROF. DR. MUSTAFA ODABAŞOĞLU)
DENİZLİ, HAZİRAN - 2019**

Bu çalışmada, önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları beklenen, bazı 3-hetarilaminoftalit türevleri tek kademeli bir reaksiyonla sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik özellikleri FT-IR, ¹H-NMR, UV-VIS teknikleri ve X-ışınları kırınımı yöntemi ile incelendi. Teorik hesaplamalar, X-ışınları verileri kullanılarak *Gaussian09* paket programının Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) temel alınarak yapıldı. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi B3LYP/6311G(d,p) temel bazı ile geometri optimizasyonu (bağ uzunlukları ve bağ açıları), yük yoğunluğu, dipol moment, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) enerjileri ve kimyasal reaktivite parametreleri (elektronegatiflik, kimyasal sertlik ve yumuşaklık, vb.) belirlendi. Ayrıca, ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri, titreşim frekansları ve enerji geçişleri hesaplatıldı. Spektroskopik ve X-ışınları kırınımı ile elde edilen deneysel sonuçlar, teorik hesaplamalarla elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Ftalit (İsobenzofuranon), Spektroskopi, X-Işınları Kırınımı, Hesaplamalı Kimya Yöntemleri, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi

ABSTRACT

**SYNTHESIS OF SOME 3-SUBSTITUTEDPHTHALIDES AND
EXAMINATION OF STRUCTURAL PROPERTIES BY SPECTROSCOPIC,
EXPERIMENTAL X-RAY DIFFRACTION AND THEORETICAL
METHODS
MSC THESIS
ZEYNEP TANRIKULU
PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
CHEMISTRY ENGINEERING
(SUPERVISOR: PROF. DR. MUSTAFA ODABASOGLU)
DENİZLİ, JUNE 2019**

Some 3-hetarylaminophthalide derivatives which are intended to have significant biological activities were synthesized by a single-step reaction. The spectroscopic properties of the synthesized compounds were determined by FT-IR, ¹H-NMR, UV-VIS techniques and X-ray diffraction method. The theoretical calculations were made based on the density functional theory of the Gaussian program using X-ray data. Geometry optimization (bond lengths and bond angles), charge density, molecular electrostatic potential (MEP), the highest occupied molecular orbital (HOMO) energies, the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energies and chemical reactivity parameters (electronegativity, chemical hardness and softness etc.) were determined by Density Functional Theory (DFT/B3LYP/6311G(d,p)). ¹³C-NMR chemical shift values, vibration frequencies and energy transitions were also calculated. The experimental results obtained by spectroscopy and X-ray diffraction were compared with the results obtained by the theoretical calculations.

KEYWORDS: Phthalide (Isobenzofuranone), Spectroscopy, X-Ray Diffraction, Computational Chemistry Methods, Density Functional Theory

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	x
SEMBOL LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR LİSTESİ	xv
ÖNSÖZ	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı.....	8
2. FTALİTLERİN GENEL YAPISI VE ÖZELLİKLERİ	10
2.1 Doğal Ftalitler	10
2.1.1 Ftalitlerin Bitkiler Aleminde Yayılışları	13
2.1.1.1 Biyosentezleri.....	15
2.1.2 Fiziksel Özellikleri.....	15
2.1.3 Kullanım Alanları	16
2.1.4 Bitkilerden İzolasyon, Teşhis ve Miktar Tayinleri	16
2.1.5 Ftalitleri İçeren Bitkilerin Farmakolojik Etkileri ve Tıbbi Amaçla Kullanımları	32
2.2 Ftalitlerin Sentezi	35
2.2.1 Ftalik Asit Türevlerinin İndirgenmesi ile Ftalit Sentezi.....	36
2.2.2 <i>Orto</i> -Lityumlama Yöntemiyle Ftalit Sentezi	38
2.2.3 β -Keto Asitler ve Ftaldehidik Asitten Ftalitlerin Sentezi.....	40
2.2.4 Siklizasyon Yöntemiyle Ftalitlerin Sentezi.....	42
2.2.5 Ester ve Ketonlardan Ftalit Sentezi.....	48
2.2.6 <i>Orto</i> -Dialdehitlerden Ftalit Sentezi.....	53
2.2.7 İndan Türevlerinden Ftalit Sentezi.....	56
2.2.8 <i>Orto</i> -Siyano Benzaldehitlerden Ftalit Sentezi	58
2.3 5-Süstitüe Ftalitlerin Sentezi.....	61
2.4 Ftalitlerin Reaksiyonları.....	65

3. MATERYAL VE YÖNTEM	71
3.1 Materyal	71
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	71
3.1.2 Kullanılan Cihazlar	72
3.2 Yöntem.....	72
3.2.1 3-Hetarilamino Ftalitlerin Sentezi.....	72
3.2.1.1 3-((5-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Sentezi.....	73
3.2.1.2 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (II) Sentezi.....	74
3.2.1.3 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (III) Sentezi.....	74
3.2.1.4 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV) Sentezi.....	75
3.2.1.5 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) Sentezi.....	75
3.2.1.6 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) Sentezi.....	76
3.2.1.7 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) Sentezi	76
3.2.1.8 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) Sentezi.....	77
3.2.1.9 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3H)-on (IX) Sentezi.....	77
4. BULGULAR VE SONUÇLAR.....	78
4.1 X-Işını Kırınımı	78
4.1.1 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Bileşiğinin İncelenmesi	78
4.1.2 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (II) Bileşiğinin İncelenmesi.....	90
4.1.3 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (III) Bileşiğinin İncelenmesi.....	97
4.1.4 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV) Bileşiğinin İncelenmesi	103
4.1.5 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) Bileşiğinin İncelenmesi.....	112
4.1.6 3-((4-klor-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) Bileşiğinin İncelenmesi.....	119
4.1.7 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) Bileşiğinin İncelenmesi	125
4.1.8 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) Sentezi Bileşiğinin İncelenmesi.....	131
4.1.9 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3H)-on (IX) Bileşiğinin İncelenmesi.....	137
4.2 UV-VIS Spektrumu	145

4.2.1	3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) Bileşığının UV-VIS Spektrumu.....	145
4.3	Fourier Dönüşümlü Infrared (FT-IR) Spektrumu	154
4.3.1	3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) Bileşığının FT-IR Spektrumu	154
4.4	Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumu.....	173
4.4.1	3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) Bileşığının NMR Spektrumu	173
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	181
6.	KAYNAKLAR	186
7.	ÖZGEÇMİŞ	199

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: 3-Arilaminofthalit sentezi	9
Şekil 2.1: Ftalit yapısı	10
Şekil 2.2: Ftalitlerin izolasyonunda kullanılan perkolasyon yöntemi	17
Şekil 2.3: Ftalitlerin izolasyonunda kullanılan maserasyon yöntemi	17
Şekil 4.1: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiğinin molekül yapısı	78
Şekil 4.2: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) kristalinin deneysel ve teorik değerleri arasındaki korelasyon grafikleri a) bağ uzunluğu, b) bağ açısı, c) torsiyon açısı.....	82
Şekil 4.3: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	83
Şekil 4.4: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiği için N—H...N, C—H...O hidrojen bağları ve C—H... π etkileşimlerinin gösterimi [Cg1 = C2-C7 halkasının merkezi; Cg2 = C1-O1 halkasının merkezi].....	84
Şekil 4.5: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	87
Şekil 4.6: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri	88
Şekil 4.7: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiğinin molekül yapısı	90
Şekil 4.8: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	93
Şekil 4.9: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiği için hidrojen bağ gösterimi.....	94
Şekil 4.10: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	95
Şekil 4.11: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri.....	96
Şekil 4.12: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) bileşiğinin molekül yapısı	97
Şekil 4.13: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	100

Şekil 4.14: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) kristaline ait hidrojen bağları ve C—H... π etkileşimlerinin gösterimi [Cg1 = C9-C13 halkasının merkezi; Cg2 = C2-C7 halkasının merkezi].....	101
Şekil 4.15: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	102
Şekil 4.16: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri.....	102
Şekil 4.17: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiğinin molekül yapısı.....	103
Şekil 4.18: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma.....	107
Şekil 4.19: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiği için N—H...N, C—H... π hidrojen bağ etkileşimlerinin gösterimi [Cg1= C16-C21 halkasının merkezi, Cg2= C2-C7 halkasının merkezi].....	109
Şekil 4.20: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiği için asimetrik birimlerin O3...H5 hidrojen bağlarıyla birbirine bağlanmasının gösterimi	109
Şekil 4.21: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	111
Şekil 4.22: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri.....	111
Şekil 4.23: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin molekül yapısı	112
Şekil 4.24: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma.....	115
Şekil 4.25: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin C5 zincir oluşumunun gösterimi	116
Şekil 4.26: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin C5 zincirlerinin R ₂ ² (8) motifli hidrojen bağlarıyla bağlanışının gösterimi [Cg1=C1-O2 halkasının merkezi].....	117
Şekil 4.27: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	118
Şekil 4.28: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri.....	118
Şekil 4.29: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiğinin molekül yapısı	119
Şekil 4.30: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma.....	122
Şekil 4.31: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiği için N—H...O hidrojen bağ etkileşiminin gösterimi	123
Şekil 4.32: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	124
Şekil 4.33: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri.....	124
Şekil 4.34: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin molekül yapısı	125

Şekil 4.35: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	128
Şekil 4.36: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin R ₄ ⁴ (24) halka motifinin oluşumu gösteren kısmi diyagram	129
Şekil 4.37: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	130
Şekil 4.38: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri	130
Şekil 4.39: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin molekül yapısı	131
Şekil 4.40: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	134
Şekil 4.41: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin N—H...N hidrojen bağ ve C—O... π etkileşiminin gösterimi [Cg1= C1-O2 halkasının merkezi]	135
Şekil 4.42: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	136
Şekil 4.43: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri	136
Şekil 4.44: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) bileşiğinin molekül yapısı	137
Şekil 4.45: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma	141
Şekil 4.46: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) için hidrojen bağlarının gösterimi	142
Şekil 4.47: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)	143
Şekil 4.48: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri	143
Şekil 4.49: I bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	145
Şekil 4.50: II bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	146
Şekil 4.51: III bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	147
Şekil 4.52: IV bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	148
Şekil 4.53: V bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	149
Şekil 4.54: VI bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	150
Şekil 4.55: VII bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	151
Şekil 4.56: VIII bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	152
Şekil 4.57: IX bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	153
Şekil 4.58: I bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	155
Şekil 4.59: I bileşiğinin deneysel ve teorik FT-IR değerleri arasındaki korelasyon grafiği	156
Şekil 4.60: II bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	157
Şekil 4.61: III bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	159
Şekil 4.62: IV bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	161
Şekil 4.63: V bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	163
Şekil 4.64: VI bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	165
Şekil 4.65: VII bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	167

Şekil 4.66: VIII bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik.....	169
Şekil 4.67: IX bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik	171
Şekil 4.68: I bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu	174
Şekil 4.69: I bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹³ C-NMR spektrumu	174
Şekil 4.70: I bileşiğinin teorik ¹³ C-NMR spektrumu.....	175
Şekil 4.71: II bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu	176
Şekil 4.72: III bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu.....	176
Şekil 4.73: IV bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu	177
Şekil 4.74: V bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu.....	177
Şekil 4.75: VI bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu	178
Şekil 4.76: VII bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu	178
Şekil 4.77: VIII bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹ H-NMR spektrumu.....	179
Şekil 4.78: IX bileşiğinin deneysel ¹ H-NMR spektrumu	179

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Doğada sık olarak rastlanan ftalitler ve izole edildikleri bitkiler.....	14
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal maddeler ve saflık dereceleri	71
Tablo 4.1: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	79
Tablo 4.2: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	80
Tablo 4.3: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	80
Tablo 4.4: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å , °)	81
Tablo 4.5: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å , °)	84
Tablo 4.6: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler.....	86
Tablo 4.7: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (I) için elektronik reaktivite parametreleri	88
Tablo 4.8: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	91
Tablo 4.9: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	92
Tablo 4.10: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	92
Tablo 4.11: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å , °)	93
Tablo 4.12: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å , °)	94
Tablo 4.13: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler.....	95
Tablo 4.14: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (II) için elektronik reaktivite parametreleri	96
Tablo 4.15: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	98
Tablo 4.16: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	98
Tablo 4.17: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å^2).....	99
Tablo 4.18: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å , °)	99

Tablo 4.19: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)	100
Tablo 4.20: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (III) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler.....	101
Tablo 4.21: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	104
Tablo 4.22: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	104
Tablo 4.23: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) için kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²)	105
Tablo 4.24: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)	106
Tablo 4.25: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)	108
Tablo 4.26: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IV) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler	110
Tablo 4.27: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	113
Tablo 4.28: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	113
Tablo 4.29: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²)	114
Tablo 4.30: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları(Å, °)	114
Tablo 4.31: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)	116
Tablo 4.32: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (V) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler	117
Tablo 4.33: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	120
Tablo 4.34: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	120
Tablo 4.35: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) için kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²)	121
Tablo 4.36: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları(Å, °)	121
Tablo 4.37: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) kristaline ait hidrojen bağ geometrisi (Å, °)	122
Tablo 4.38: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VI) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler	123
Tablo 4.39: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	126
Tablo 4.40: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	126
Tablo 4.41: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	127

Tablo 4.42: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)	127
Tablo 4.43: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) kristaline ait hidrojen bağ geometrisi (Å, °)	128
Tablo 4.44: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VII) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler	129
Tablo 4.45: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	132
Tablo 4.46: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	132
Tablo 4.47: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²).....	133
Tablo 4.48: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)	133
Tablo 4.49: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)	134
Tablo 4.50: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (VIII) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler	135
Tablo 4.51: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler	138
Tablo 4.52: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å ²)	138
Tablo 4.53: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran 1(3 <i>H</i>)-on (IX) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å ²)...	139
Tablo 4.54: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)	140
Tablo 4.55: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °).....	141
Tablo 4.56: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-on (IX) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler.	142
Tablo 4.57: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin karakteristik özellikleri	144
Tablo 4.58: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV-VIS absorpsiyon değerleri ve elektronik geçişleri	153
Tablo 4.59: I bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	156
Tablo 4.60: II bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	158
Tablo 4.61: III bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri.....	160
Tablo 4.62: IV bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	162
Tablo 4.63: V bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri.....	164
Tablo 4.64: VI bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	166
Tablo 4.65: VII bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	168
Tablo 4.66: VIII bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri.....	170
Tablo 4.67: IX bileşiğinin FT-IR (cm ⁻¹) spektrum değerleri	172
Tablo 4.68: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin karakteristik gerilme titreşimleri ve korelasyon değerleri.....	173
Tablo 4.69: I bileşiğinin deneysel ve teorik ¹³ C-NMR (ppm) spektrum değerleri.....	175

Tablo 4.70: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin DMSO ortamındaki ^1H -NMR (ppm) spektrum değerleri	180
Tablo 4.71: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin teorik ^{13}C -NMR (ppm) spektrum değerleri.....	180
Tablo 5.1: Sentezlenen bileşiklerin erime noktası ve verim sonuçları.....	181
Tablo 5.2: Sentezlenen bileşiklerin deneysel ve teorik olarak hesaplanan bileşiklerin karakteristik UV-VIS dalga boyları	184
Tablo 5.3: Sentezlenen bileşiklerin karakteristik C=O gerilme titreşimleri ve teorik olarak hesaplanmış titreşim değerleri.....	185

SEMBOL LİSTESİ

AcOH	:	Asetik asit
AcOEt	:	Etil asetat
AgOTf	:	Gümüş triflorometansülfonat
B3LYP	:	LYP korelasyon fonksiyoneli ile Becke'nin üç parametrelili hibrit fonksiyoneli
[Cp*RhCl₂]₂	:	Pentametilsiklopentadienil rodyum diklorür dimer
DBU	:	1,8-diazabisiklo [5.4.0]-undec-7-en
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
EtOH	:	Etanol
Et₃N	:	Trietilamin
MeOH	:	Metanol
Pd/C	:	Palladyum/Karbon
THF	:	Tetrahidrofuran
TMSCl	:	Trimetilsilil klorür

KISALTMA LİSTESİ

HOMO	:	En yüksek dolu moleküler orbital
FT-IR	:	Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi
LUMO	:	En düşük boş moleküler orbital
UV-VIS	:	Ultraviyole-görünür spektroskopisi
YFT	:	Yoğunluk fonksiyoneli teorisi
yy	:	Yüzyıl
¹³C-NMR	:	¹³ C Nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
¹H-NMR	:	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, önemli biyolojik aktiviteye sahip olması beklenen bazı 3-hetarilaminoftalit türevleri sentezlenmiştir ve sentezlenen bileşiklerin yapısal özellikleri spektroskopik ve X-ışını kırınımı yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Spektroskopik ve X-ışını kırınımı ile elde edilen deneysel sonuçlar teorik verilerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bileşiklerin X-ışını kırınımı yöntemiyle yapıların incelenmesi için verilerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Orhan BÜYÜKGÜNGÖR'e ve Dr. Öğr. Üyesi Nevzat KARADAYI'ya teşekkür ederim. Ayrıca, NMR spektrumlarının çekilmesi için gerekli yardımı sağlayan Hakkı Yasin ODABAŞOĞLU'na ve teorik hesaplamalarda desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Niyazi DÜDÜK'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyip sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan aileme ve çalışmalarım boyunca beni canı gönülden destekleyen sevgili müstakbel eşim Erkan YILMAZ'a teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Ftalit (isobenzofuran-1(3*H*)-on), birkaç bitki familyası ile bazı mantar ve ciğer otu türleriyle sınırlı olan küçük, doğal bileşik grubudur. Esas olarak Asya, Avrupa ve Amerika'da tedavi amaçlı geleneksel olarak kullanılan farklı bitki türlerinin biyoaktif bileşenleri olarak bilinir (Leon ve diğ. 2017). Ftalitlerin kimyası ile ilgili ilk çalışmalara 19. yy'nin sonunda başlanmış ve bu çalışmalardan elde edilen verilere göre ftalit, kereviz (*Apium graveolens*) esansiyel yağının koku bileşeni olarak tanımlanmıştır (Ciamician ve Silber 1897). Geçmiş yüzyılın ilk yarısında ftalitler, Asya geleneksel tıbbında yaygın olarak kullanılan *Cnidium Officinale*¹ ve *Ligusticum Acutilobum*² türleri ile gıda ve çeşni olarak kullanılan Selam otu (*Levisticum Officinale*) türünden izole edilmişlerdir. 20. yy'nin ikinci yarısında ftalitler Papatyagiller (*Asteraceae*), Baklagiller (*Leguminosae*), Orkidegiller (*Orchidaceae*) ve Sedef otugiller (*Rutaceae*) gibi bazı bitki familyalarının yanı sıra esas olarak Maydonozgiller (*Umbelliferae=Apiaceae*) familyasından izole edilmiştir (Leon ve diğ. 2017).

Geleneksel tıpta kullanılan *Ligusticum Chuanxiong*³, Çin Melek otu (*Angelica Sinensis*), *Cnidium Officinale*, *Angelica Acutiloba*⁴ ve *Ligusticum Porteri*⁵ bitkilerinde yer alan ftalitler ayrıca *Penicillium*, *Alternaria* ve *Pestalotiopsis* gibi bazı mantar türlerinin ve ciğer otu türlerinin de bileşenlerindedir (Leon ve diğ. 2017).

Doğal ftalit türevlerinin çoğu, antibakteriyel⁶, antifungal⁷, insektisidal⁸, sitotoksik⁹ ve antienflamatuar¹⁰ gibi farklı biyolojik aktivite gösterirler. Konuyla ilgili son zamanlarda yapılan bir araştırmada, özellikle *Apiaceae* türünden izole

¹ Apiaceae familyasındaki çiçekli bitki cinsidir.

² Apiaceae familyasındaki çiçekli bitki cinsidir.

³ Elli temel bitkiden biri olarak kabul edilen havuç ailesindeki bir çiçekli bitkidir.

⁴ Apiaceae familyasından çok yıllık bir bitkidir.

⁵ Osha olarak bilinen, özellikle güneybatı Amerika Birleşik Devletleri'nde, Rocky Dağları ve kuzey Meksika'nın bazı bölgelerinde bulunan çok yıllık bir bitkidir.

⁶ Bakterilerin yaşamasını durduran veya üremesini önleyen kimyasal madde.

⁷ Mantar enfeksiyonlarında kullanılan sentetik farmakolojik ajandır.

⁸ Böcek öldürücü.

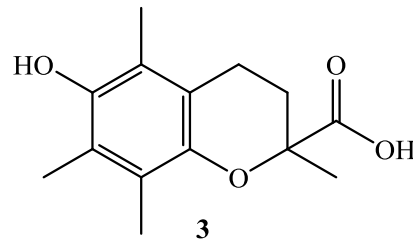
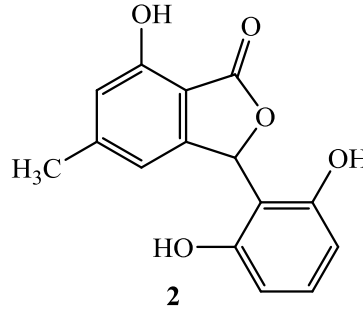
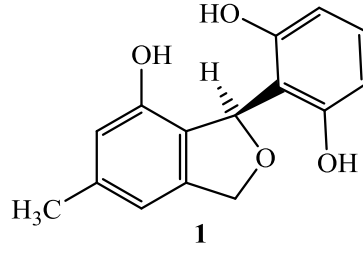
⁹ Hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren maddedir.

¹⁰ İltihap önleyicidir.

edilen ve tıbbi alanda kullanılan bileşikler antikolinergik¹, antispazmodik², düz kas ve merkezi kas gevşetici gibi biyolojik aktivite gösterirler (Leon ve diğ. 2017).

Ftalitler, monomerik ve dimerik ftalitler olmak üzere iki yapısal gruba ayrılır. Bazı monomerik ftalitler ise İnce, Alzheimer ve Parkinson gibi belirli nörolojik hastalıklara etki gösterir (Leon ve diğ. 2017).

Ftalit çekirdeği sentetik ve doğal ürünlerin yapısında yer alan bir birimdir ve ftalit türevleri doğal olarak oluşan laktonların önemli bir sınıfını temsil eder.

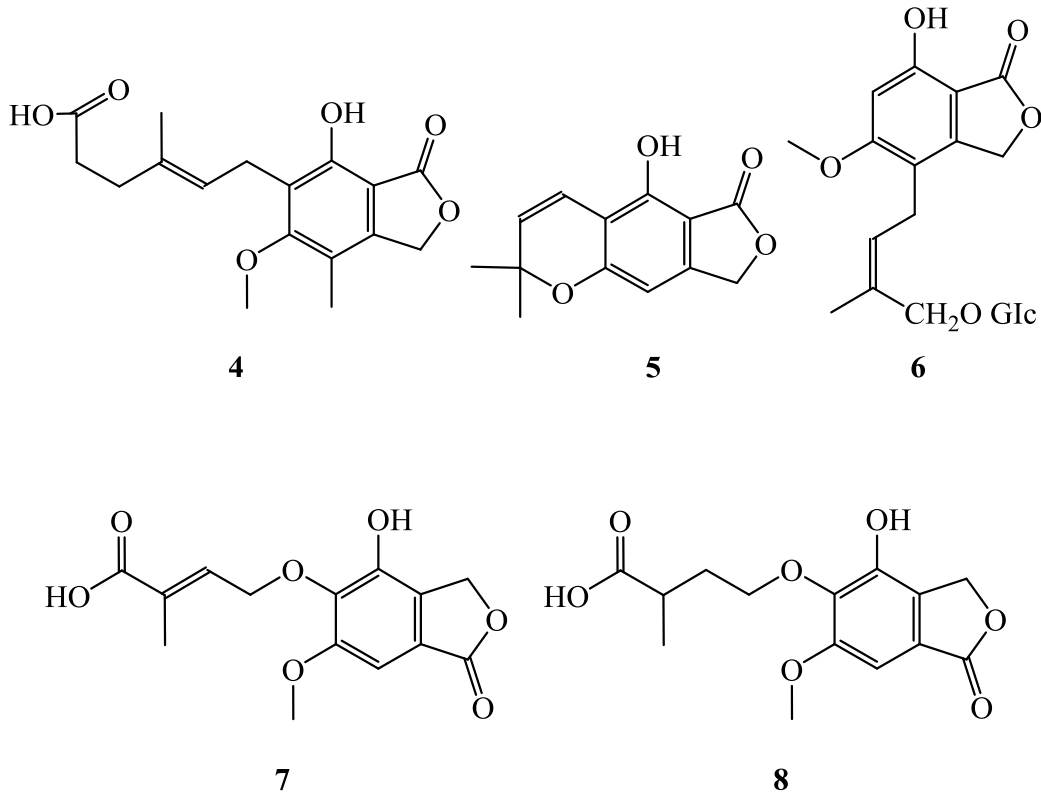


Pestasin (1) ftalat doğal ürünlerinin ilk üyesidir ve güçlü antioksidan aktivite ile orta derecede antifungal özellik gösterir (Karmakar ve diğ. 2009). İsopestasin (2), en az bir vitamin E türevi olan Trolox (3) kadar antioksidan özellik gösterir (Strobel ve diğ. 2002).

¹ Parasempatik sinir sisteminden doku ve organlara giden uyarıları önleyen, bu uyarıların etkisini ortadan kaldıran etkidir.

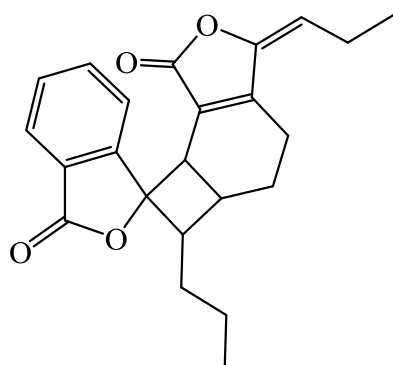
² Spazm giderici

Kemoterapi potansiyeli olan mikofenolik asit (4) (Bedfordp ve diğ. 1973), aldoz redükdaz inhibitörü olan salfredin B11 (5), antibakteriyal özelliğe sahip olan arenoftalit A (6) (Mali ve Babu 1998), antifungal özellik gösteren (*E*)-4-((4-hidroksi-6-metoksi-1-okso-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)-2-metilbut-2-enoik asit (7) ve 4-((4-hidroksi-6-metoksi-1-okso-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oksi)-2-metilbutanoik asit (8) bileşikleri (Takahashi ve diğ. 2005), neurotransmitter reseptörü olan (*E*)-6-propil-3-propiliden-3,4,5,5a,6,7a-hekzahidro-1*H*,3'*H*spiro[siklobuta[*e*]isobenzofuran-7,1'-isobenzofuran]-1,'-dion (9) bileşiği (Deng ve diğ. 2006), sitotoksik ve diğer birçok biyolojik aktivite gösteren 3-(2-furil) ftalit (10) türevleri (Dmitriev ve diğ. 2005) doğal kaynaklardan izole edilen ve yapılarında ftalit birimlerini taşıyan bileşiklerdir. Ayrıca sentetik olarak hazırlanan ve antispasmodik, herbisidal¹ ve insektisidal özellik gösteren benzilidenftalitler (11), pestisit² ve sitotoksik reaktif olarak da kullanılırlar (Kundu ve diğ. 1998).

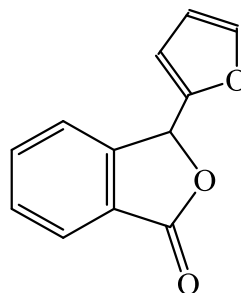


¹ Bitki öldürücü.

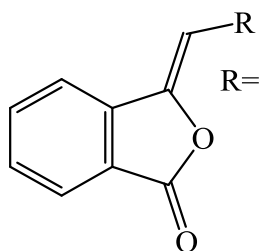
² Zararlı organizmaları engellemek için kullanılan maddedir.



9



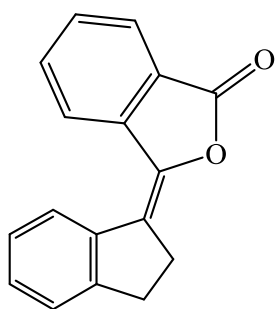
10



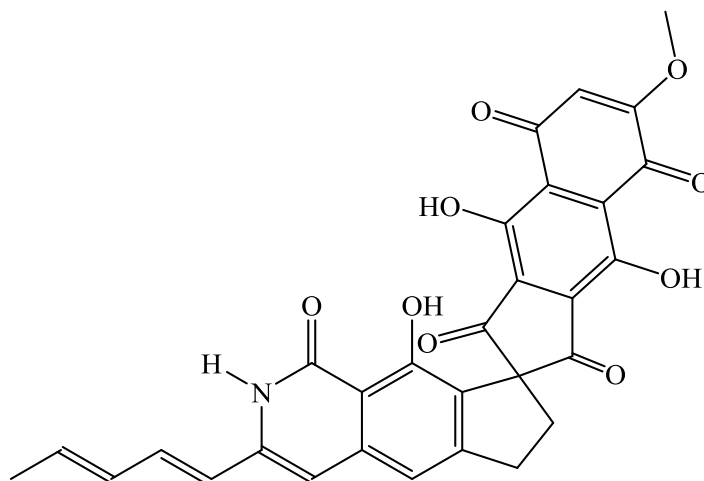
11

R=

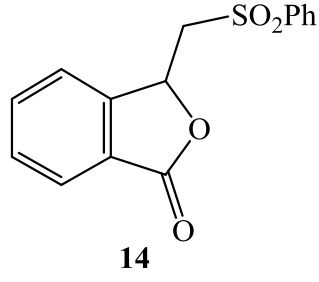
H, Ph, (C₆H₄Cl-*m*),
 (1-naftil), (CH₂OH),
 (CHOHCH=CHMe),
 [CH(OH)Ph],
 [CH(OH)C₆H₄Me-*o*],
 [CH(OH)C₆H₄Me-*p*],
 [CH(OH)C₆H₄OMe-*o*],
 [CH(OH)C₆H₄OMe-*p*],
 [CH(OH)C₆H₃(OCH₂O)_{3,4}](CO₂Me)



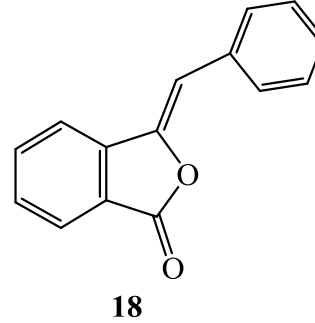
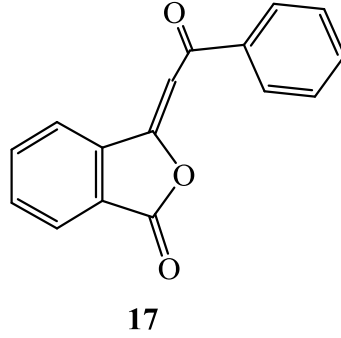
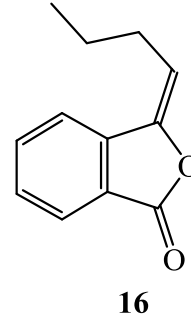
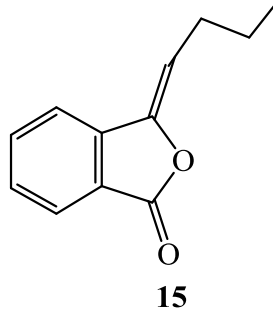
12



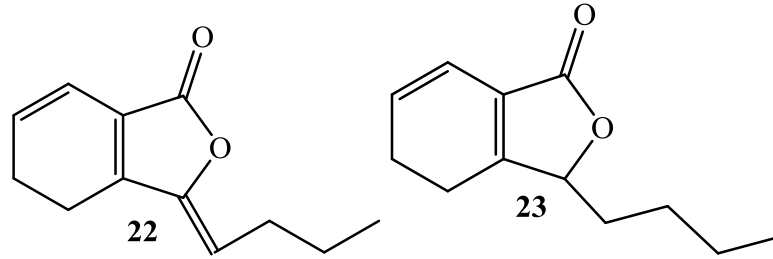
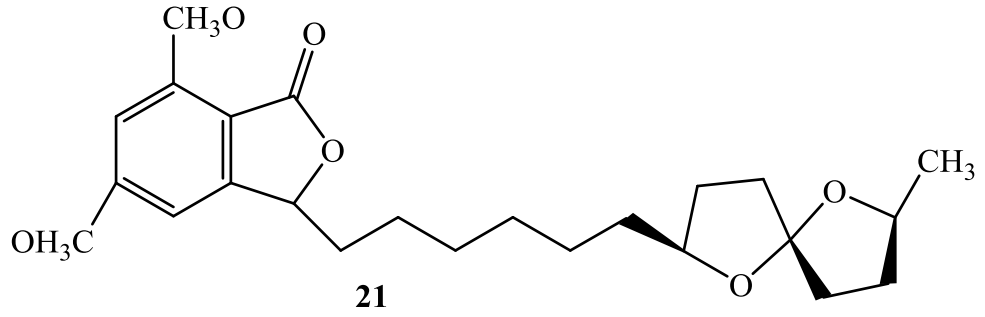
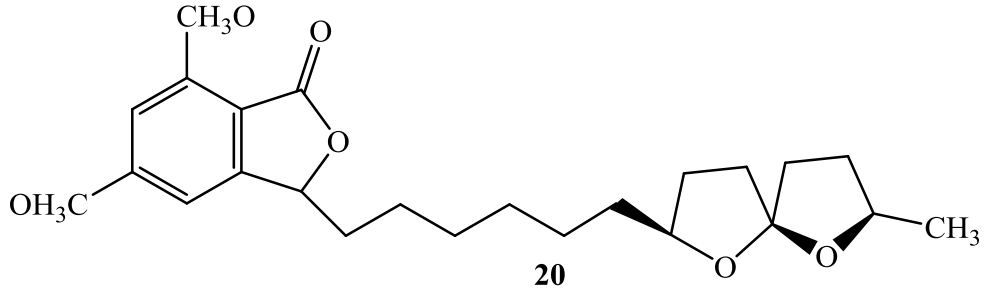
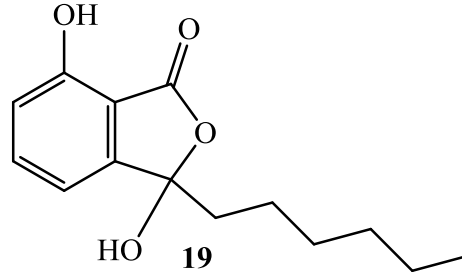
13



İndanilidenftalit (12) gibi bazı türevler, kemoterapatik etkili frederikamisin-A (13) gibi bileşiklerin sentezinde kullanılır (Nakamura ve diğ. 2004). 3-fenilsülfonilftalitler (14) ise makrosiklik antibiyotiklerin sentezinde kullanılan süstitüe naftalinlerin hazırlanmasında kullanılır (de Koning ve diğ. 2002).



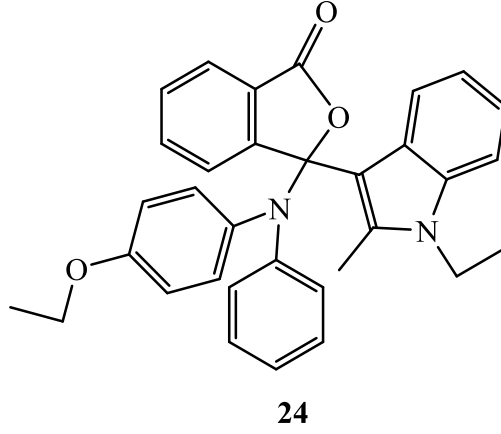
Doğal kaynaklardan izole edilen (*Z*)-3-butilidenftalit (15) güçlü bir insektisitken (*E*)-izomer (16) hormonal etkiye sahiptir (Tsukamoto ve diğ. 2006). 3-Fenilidenftalitler (17) ve bunların türevleri bitki büyüme hormonu olarak kullanılır (Bousquet ve diğ. 1975). Stirilftalitler (18) ise ısı ve basınca duyarlı renk değıştiren bileşikler olarak kullanılır (Mali ve diğ. 1997).



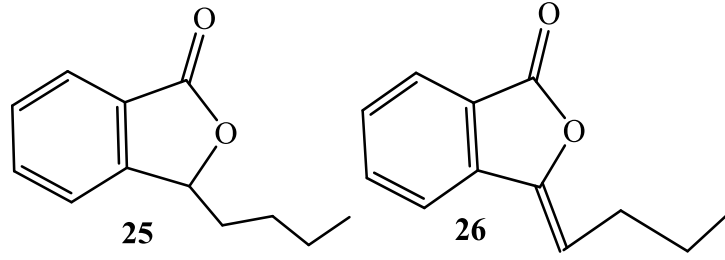
Corollosporine (19) *Staphyococcus aureus*¹'a karşı antibakteriyal etki gösterir (Liberra ve diğ 1998). CJ-12,954 (20) ve CJ-13,014 (21) *Helikobakter pilori*²'ye karşı antibiyotik etki gösterirler (Dekker ve diğ. 1997). Z-Ligustilit (22) ve Senkyunolit A (23) antitümör etki gösterir (Liu ve diğ. 1984).

¹Bakteri türüdür.

² Mide ve oniki parmak bağırsağının çeşitli alanlarına yerleşen, gram, mikroaerofilik bir bakteridir.

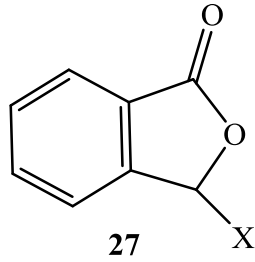


3-((4-etoksifenil)-fenilamino)-3-(1-etil-2-metil-3-indolil)isobenzofuran-1(3*H*)-on (24) ve benzeri bileşikler basınca duyarlı karbonsuz kopyalama sistemleri (Schmidt ve diğ. 1984), termal işaretleme sistemleri ve hektografik kopyalama sistemlerinde kullanılan ftalit türevleridir (Puzin ve diğ. 2004).

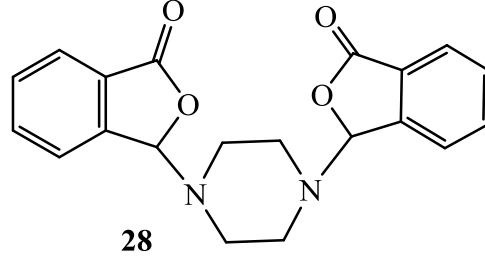


3-*n*-butilftalit (25), kerevizde bulunur ve laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle antitümör etkisi gösteren bir bileşiktir (Elango ve diğ. 1983; Zheng ve diğ. 1993). Ayrıca kereviz ve kereviz tohumlarının tansiyon düşürücü etkiye sahip olduğu, gut ve romatizma tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Le ve diğ. 1991^{a, b}; Tsi ve diğ. 1997; Gijbels 1983; Uhlig ve diğ. 1987).

Melek otu ekstraktının başta kadın hastalıkları olmak üzere huzursuzluk, sinirlilik, korku, endişe, karamsarlık, baş ağrısı, migren, sinirsel kaynaklı kalp çarpıntıları, histeri, sinirsel kaynaklı mide şişkinlikleri, mide bulantısı, menopoz rahatsızlıkları, mide ve karın ağrıları, safra kesesi rahatsızlıkları, kalp bölgesindeki ağrılar ve sürekli kabızlık halleri olmak üzere pek çok rahatsızlığa iyi geldiği bilinmektedir (Zhong ve diğ. 1954, Xian ve diğ. 1997). Bu amaçlarla kullanılan ekstraktlarda bulunan bileşiklerden ikisi ftalit türevidir (25), (26).



- a. X= morfolino
- b. X= piperidino
- c. X= N[CH₂CH(CH₃)₂]₂
- d. X= N(CH₂Ph)₂



Sentetik bazı 3-aminoftalitler (27), (28); antifungal, antibakteriyel ve mutajenik aktiviteye sahiptirler (Maslat ve diğ. 2003).

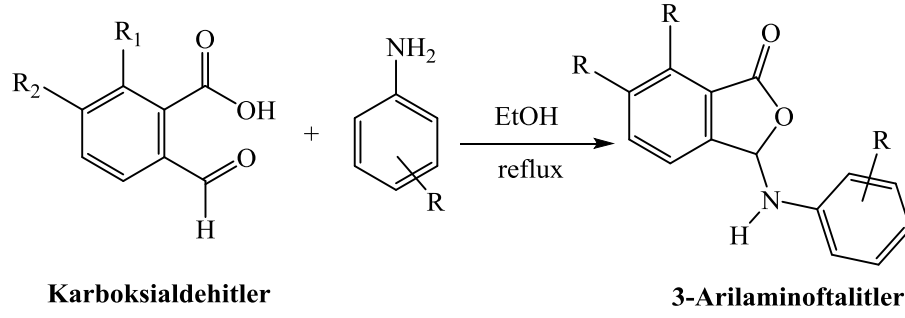
1.1 Tezin Amacı

Geniş biyolojik aktiviteye sahip olan ftalit çekirdeğine yeni fonksiyonel gruplar bağlanması, yeni bileşiklere ilave biyolojik aktiviteler kazandırması ya da mevcut biyolojik aktivitelerini daha da artırması muhtemeldir. Bu düşünceden hareketle yeni ftalit türevleri sentezlenmesi amaçlanmıştır. X-ışınları difraksiyon verileri kullanılarak *Gaussian09* paket programı yardımıyla tek kristali hazırlanabilen moleküllerin gaz fazı ve çözelti halinde yalıtılmış durumda kararlı yapıları, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) ile incelenmiştir. YFT çerçevesinde potansiyel enerji yüzeyleri üzerindeki global minimumlara karşılık gelen en kararlı geometriyi bulmak üzere geometri optimizasyonu, yük yoğunluğu, dipol momentler, moleküler elektrostatik potansiyeller, sınır orbitalleri (HOMO ve LUMO) ve sertlik değerleri B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile belirlenerek spektroskopi ve x-ışınları kırınımı ile elde edilen deneysel sonuçların teorik olarak desteklenmesi çalışmanın temel amacını oluşturmuştur.

Sentezlerde kullanılmak üzere seçilen piridin ve pirimidin türevleri, sentezlenecek ftalitlerin biyolojik aktivitelerini artırabilecek ve yan grupları içerecek ürünleri verebilecek bileşikler olmasına dikkat edilmiştir. Ftalit çekirdeğine bağlanacak olan yeni heterohalkaların ilave biyolojik özellikler kazandırması kuvvetle muhtemeldir. Çıkış maddelerinin seçiminde ürünlerin biyolojik

aktivitelerinin yükseltilmesi ve çeşitlendirmesine katkı sağlaması beklenen bileşikler kullanılmıştır.

Bu çalışmada önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları beklenen bazı 3-hetarilaminoftalit türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1.1). Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik ve X-ışınları kırınımı yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

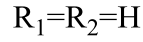
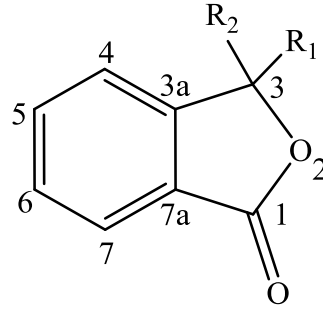


Şekil 1.1: 3-Arylaminoftalit sentezi

2. FTALİTLERİN GENEL YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

2.1 Doğal Ftalitler

Ftalit yapısındaki bileşikler, (isobenzofuran-1(3*H*)-on) iskeleti taşırlar.



Isobenzofuran-1(3*H*)-on

Şekil 2.1: Ftalit yapısı

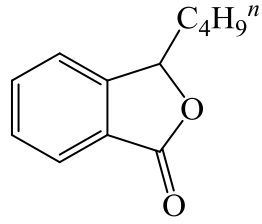
Doğada rastlanan ftalitlerde ana iskelet iki şekilde olabilir;

1. Homosiklik halka kısmen ya da tamamen doymuş olabilir ve bu halka substitüent taşımaz. Lakton halkasında ise substitüent bakımından iki olasılık vardır; $R_1=H$, $R_2=$ alkil veya $R_1, R_2=$ alkiliden olabilir.
2. Homosiklik halka daima aromatik yapıda ve substitüe durumdadır. R_1, R_2 hidrojen ya da oksijen içeren gruplar olabilir.

Bu değişikliklere göre, bitkiler aleminde rastlanan ftalit yapısındaki bileşiklerin sınıflandırılması doğada sık rastlanan örnekleriyle birlikte aşağıda görülmektedir (Şarer ve Kökdil 1992);

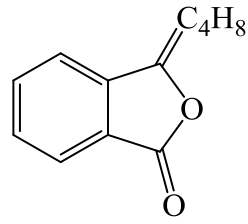
I. Lakton Halkasından Süstitüe Ftalitler

- Aromatik yapılı

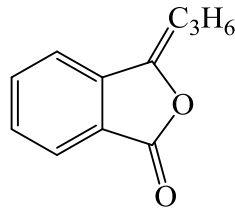


3-butilftalit

3-butilisobenzofuran-1(3H)-on



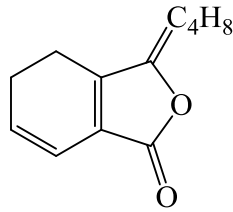
3-butilidenftalit



3-propilidenftalit

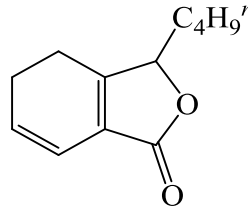
3-butilidenisobenzofuran-1(3H)-on

- Dietilenik yapılı



Ligustilit

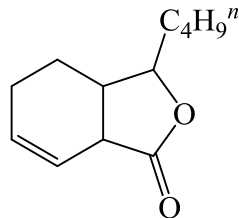
3-pentiliden-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3H)-on



Senkyunolit (sedanenolit)

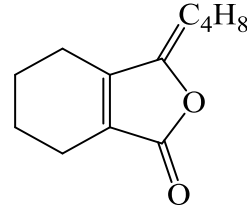
3-butil-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3H)-on

- Monoetilenik yapılı



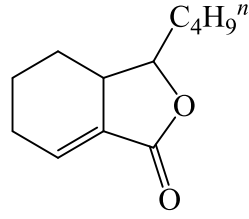
Knidilit

3-butil-3a,4,5,7a-tetrahidro
isobenzofuran-1(3H)-on



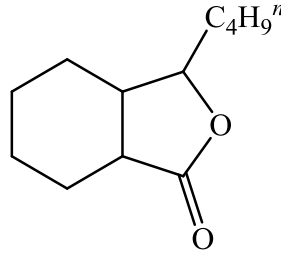
Sedanonikanhidrit

3-pentiliden-4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3H)-on



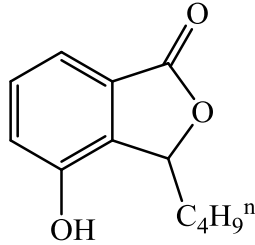
Neoknidilit
3-pentil-3a,4,5,6-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on

- Doymuş yapılı

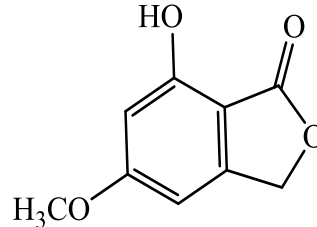


3-butil heksahidroftalit
3-pentilheksahidro-
isobenzofuran-1(3*H*)-on

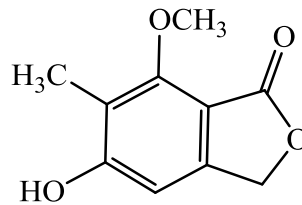
II. Homosiklik Halkadan Süstitüe Ftalitler



4-hidroksibutilftalit
3-butil-4-hidroksi
isobenzofuran-1(3*H*)-one



7-hidroksi-5-metoksi ftalit
7-hidroksi-5-metoksi
isobenzofuran-1(3*H*)-on



Nidulol
5-hidroksi-7-metoksi-6-metil
isobenzofuran-1(3*H*)-on

Ayrıca bu bileşiklerin izomerlerine, epoksimonomer, dimer ve glikozitlerine de doğadaki bitkilerde rastlanmaktadır. Örneğin; izobutilidenftalit, (Z)-6, 7-epoksiligustilit, angeolit, riligustilit pediglukozit gibi. Doğada diğer bazı büyük moleküller de ftalit yapısı taşımaktadır. Ancak bu tip bileşiklerin sözü edilen ftalitler gibi koku ve tad ajanı olma özellikleri yoktur.

2.1.1 Ftalitlerin Bitkiler Aleminde Yayılışları

Ftalit iskeletine sahip bileşikler, özellikle *Umbelliferae* familyası bitkilerinde yaygın olarak bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Papatyagiller (*Compositae*) [Balkaymak (*Helichrysum italicum* G. Don), Altın otu (*Helichrysum Arenarium* (L) Moench) vb.], Buğdaygiller (*Gramineae*) [Beyaz yulaf (*Avena Sativa* L.)], Baklagiller (*Leguminosae*) (*Peltogyne pubescens* Benth, *P. Venosa* Benth.), Zeytingiller (*Oleaceae*) (*Forsythia japonica* Makino), Kantarongiller (*Gentianaceae*) (*Gentiana pedicellata* Wall., *G. Pyrenaica* L.), *Aspergillus nidulans*¹, *Aspergillus Terreus*² familyalarında ftalit türevi bileşikler saptanmıştır.

Günümüze denk yapılan araştırmalar sonucu doğada sık rastlanan ftalitler ve izole edildikleri bitkiler Tablo 2.1’de görülmektedir.

Ftalitleri taşıyan uçucu yağlar; bitkilerin kök, rizom, meyve ya da otsu kısımlarından elde edilmektedir. Ftalitlerin uçucu yağ içindeki miktarı, uçucu yağın elde edildiği bitki ve organa göre değişir (% 0,1-3). Uçucu yağ miktarı, genelde meyvelerde oldukça yüksek olduğundan ftalit oranı da diğer organlara göre fazladır (Şarer ve Kökdil 1992).

¹ Askılı mantarlar bölümünde yer alan pek çok iplikli mantarlardan biri olan ve ökaryotik hücre biyolojisini çalışmak için kullanılmış önemli bir araştırma organizmasıdır.

² Toprakta bulunan bir mantardır ve cinsel üreme yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir.

Tablo 2.1: Doğada sık olarak rastlanan ftalitler ve izole edildikleri bitkiler

FTALİT BİTKİ	Ligustilit (E/Z)	3-bütülden ftalit	3-bütül ftalit	Senkyunolit	Neoknidilit	Knidilit	Sedanonik Asit
<i>Angelica Sp.</i>	+	+	+				
<i>Anethum Sp.</i>	+		+	+	+		
<i>Apium Sp.</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Archangelica Sp.</i>	+						
<i>Bifora Sp.</i>	+			+	+		
<i>Capnophyllum Sp.</i>	+						
<i>Cenalophium Sp.</i>	+		+		+		
<i>Cnidium Sp.</i>	+	+	+	+		+	+
<i>Conioselinum Sp.</i>	+	+					
<i>Coriandrum Sp.</i>	+				+		
<i>Levisticum Sp.</i>	+	+	+	+			
<i>Ligusticum Sp.</i>	+	+	+			+	+
<i>Meum Sp.</i>	+	+	+				
<i>Oppapanax Sp.</i>	+	+	+	+		+	
<i>Petroselinum Sp.</i>	+	+	+	+			
<i>Peucedanum Sp.</i>	+			+	+		
<i>Silaum Sp.</i>	+	+	+	+	+		
<i>Silaus Sp.</i>	+			+			
<i>Todoroa Sp.</i>	+			+			

2.1.1.1 Biyosentezleri

Ftalitlerin biyosentezleri üzerindeki çalışmalar Selam otu (*Levisticum Officinale Koch.*) bitkisi üzerinde yürütülmüş ve bitkinin ana ftaliti olan ligustilit'in biyosentez yolunun altı molekül asetat ünitesinin baş-kuyruk şeklindeki bağlantısı ile meydana geldiği sonucuna varılmıştır (Mitsubishi ve Namura 1966). Sonraki yıllarda *Cnidium Officinale*, *Ligusticum Wallichii* ve *Meum Athamanticum* (Ayı rezenesi) üzerinde yapılan çalışmalarda diğer ftalitlerin muhtemelen Z-ligustilit'den türedikleri ve biyosentetik yollarının aynı olduğu saptanmıştır (Kaouadji ve Pouget 1986).

2.1.2 Fiziksel Özellikleri

- Ftalitler sıvı bileşiklerdir.
- Kaynama noktası, 70- 234°C arasında değişmektedir.
- Yoğunlukları 1'den büyüktür.
- Polarize ışığı çevirirler ve refraksiyon indeksleri 1,47-1,57 arasındadır.
- Alkol ve eterde çözünürler (Guenther 1966).

Ftalitler genellikle kokulu maddelerdir. Bazen buldukları bitkilerin karakteristik tad ve kokusunu verirler. Örneğin, 3-butilftalit ve sedanolit, kerevizin (*Apium graveolens*) karakteristik tad ve kokusunu vermektedir. Bu nedenle bitkilerden izole edilen ya da sentezlenen ftalitler, gıda ve parfümeri sanayinde kullanılmaktadır (Şarer ve Kökdil 1992).

Yapılan çalışmalarda, *Apiaceae* türlerinin kokuları ftalitlerin yapılarına bağlı olduğu saptanmıştır. Buna göre tipik kereviz kokusu için lakton halkasındaki 3 nolu karbona bir hidrojen atomu ve bir alkil grubu gereklidir. Eğer iki hidrojen de alkil ile süstitüe ise koku hafiflemektedir. Aril grubu olursa koku kaybolmaktadır. Alkiliden grubu bulunursa koku kuvvetlenmekte, uzun alkil zinciri ise keskin kokuya neden olmaktadır. Tetra ve heksahidroftalitlerin kereviz kokusu ve benzeri kokuyu en iyi veren bileşikler olduğu bildirilmektedir (Şarer ve Kökdil 1992).

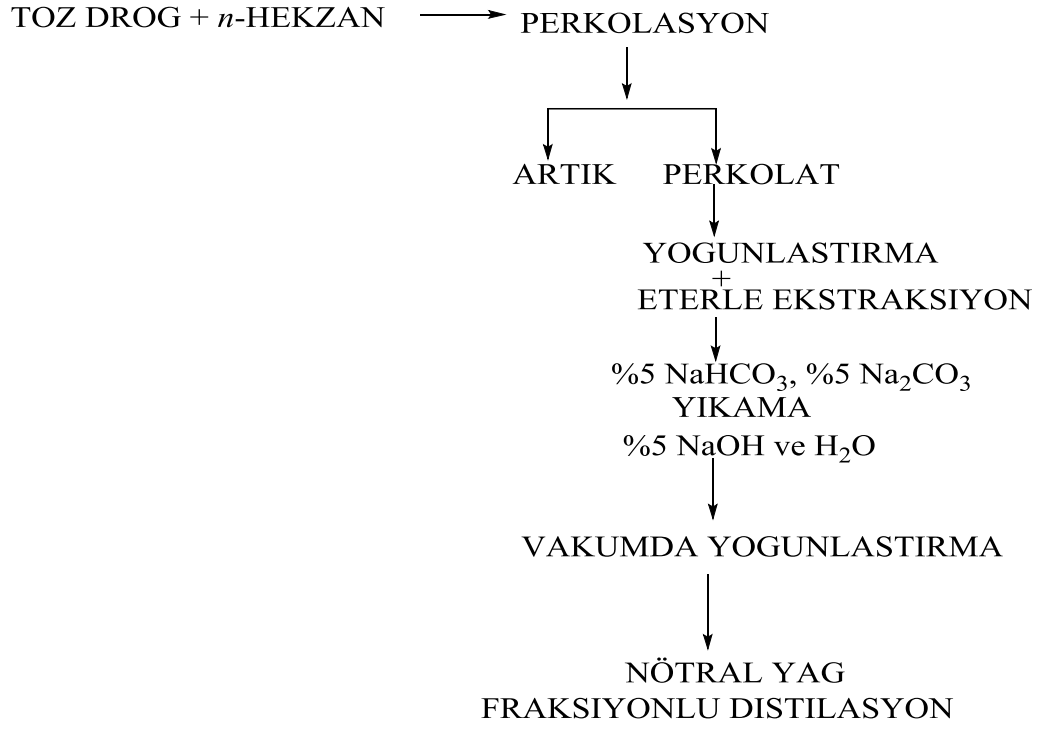
2.1.3 Kullanım Alanları

- Fungisidal
- Bakterisidal
- Herbisidal
- Antioksidan
- Analgesik
- Kalp ve dolaşım sistemleriyle ilgili hastalıkların tedavisinde
- Basınca duyarlı karbonsuz kopyalama sistemleri ve termal işaretleme sistemlerinde
- Sıcaklık, basınç ve pH'a göre farklı özellik gösteren polimerlerin yapımında kullanılırlar.

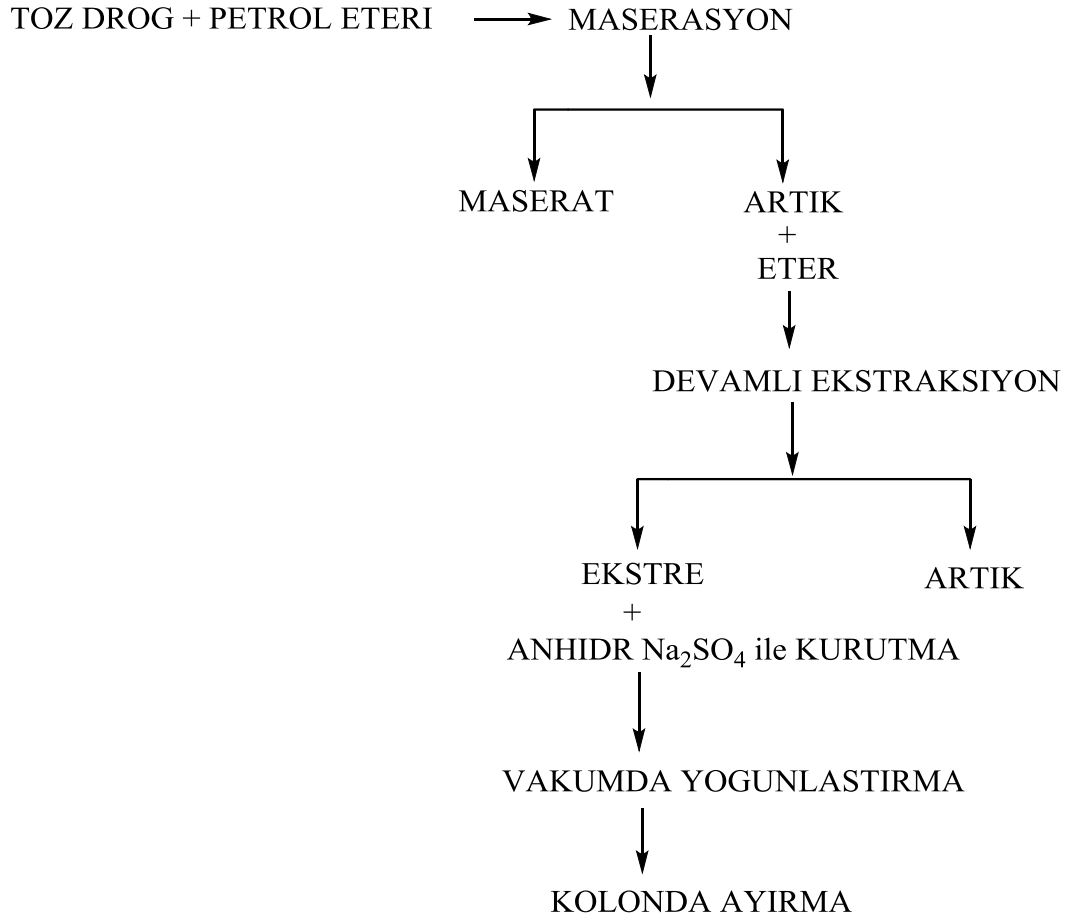
2.1.4 Bitkilerden İzolasyon, Teşhis ve Miktar Tayinleri

Ftalitlerin bitkisel ekstraktlarda teşhis ve izolasyonları; genellikle az oranda bulunmaları, yapılarının yakın oluşu ve bazılarının havada kolayca okside olmasından dolayı oldukça güçtür. Bu nedenle ftalitlerin teşhisi için pek çok reaktif denenmiş ve hiçbiri spesifik bulunamamıştır. Ftalitlerin teşhisi için fenilhidrazin-ferriklorür ve anisaldehit-sülfürik asit reaktiflerinin İnce Tabaka Kromatografisi'nde kullanılabilir olduğu belirtilmektedir (Gijbels 1983). Ftalit izolasyonunda ilk uygulanan yöntem hidrodistilasyondur. Fakat bu işlem sonunda sıcaklık ve suyun etkisi ile yan ürünler oluşmaktadır. Bu nedenle ftalit izolasyonunda daha çok perkolasyon ve maserasyon yöntemleri uygulanmaktadır (Şarer ve Kökdil 1992).

Perkolasyon yönteminde, toz edilmiş drog, *n*-hekzan ile muamele edilir ve işlem sonunda ele geçen nötral yağdan fraksiyonlu distilasyon ile ftalitler izole edilir (Şekil 2.2). Maserasyon yönteminde ise drog, önce petrol eteriyle sonra ise dietileterle muamele edilir. Ele geçen yağ, kolon kromatografisi ile içerdiği ftalitlere ayrılır (Şekil 2.3) (Şarer ve Kökdil 1992).



Şekil 2.2: Ftalitlerin izolasyonunda kullanılan perkolasyon yöntemi



Şekil 2.3: Ftalitlerin izolasyonunda kullanılan maserasyon yöntemi

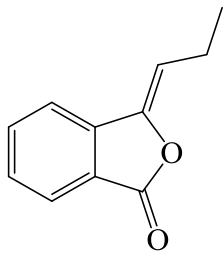
Bitkilerden izole edilen ftalitlerin teşhisi için kromatografik ve spektroskopik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunlar İnce Tabaka Kromatografisi, Gaz Sıvı Kromatografisi, Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi, Gaz Kromatografisi- Kütle Spektroskopisi ile Ultraviyole, Infrared, Nükleer Magnetik Rezonans ve Kütle Spektroskopileridir (Şarer ve Kökdil 1992).

Ftalitlerin İnce Tabaka Kromatografisi ile teşhisinde adsorban olarak en çok silikajel kullanılır. Çözücü olarak da kloroform, toluen ve metanolden yararlanılır (Şarer ve Kökdil 1992).

Bir karışımdaki tüm ftalitlerin kesin olarak ayırımı için son yıllarda daha çok Gaz-Sıvı Kromatografisi ve Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi kullanılmaktadır. Gaz-Sıvı Kromatografisi ile analizde % 10 SF 96, % 10 Carbowax 20 M v.b sabit fazlardan yararlanılmakta, Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi analizlerinde ise RP-18, µ-porasil, Zorbax-Sil, v.b. kolonlar kullanılmaktadır (Şarer ve Kökdil 1992).

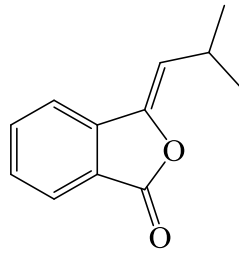
Ftalitlerin miktar tayinleri, bu bileşikleri içeren karışımların Gaz-Sıvı Kromatografisi analizi sonucunda elde edilen kromatogramlarla ilgili pik alanlarının ölçülmesiyle yapılır (Şarer ve Kökdil 1992).

Apiaceae bitki türü familyasından izole edilen bileşenler, ftalit ve bunlara karşılık gelen dihidro, tetrahidro ve dimer izole yapılardan oluşurlar. Bu bitkilerin birçoğunun çeşitli etnobotanik uygulamalara sahip olduğu bildirilmiş ve izole edilen ftalit türevleri yapı çeşitliliği yönünden gruplandırılmıştır. 29-42 nolu bileşikler ftalit, 43-56 nolu bileşikler ftalitlerin dihidro, 57-78 nolu bileşikler ftalitlerin tetrahidro ve 79-94 nolu bileşikler ise ftalitlerin dimer izole yapılarını göstermektedir (Beck ve Chou 2006).



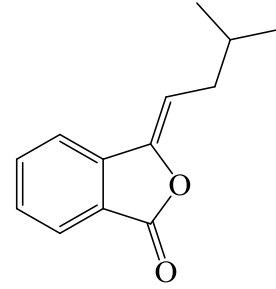
29

(Z)-3-propiliden
isobenzofuran-1(3H)-on



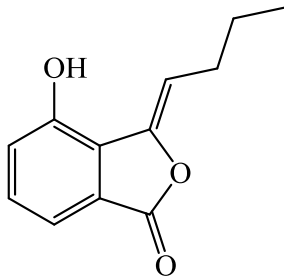
30

(Z)-iso-bütülden ftalit
(Z)-3-(2-metilpropiliden)
isobenzofuran-1(3H)-on



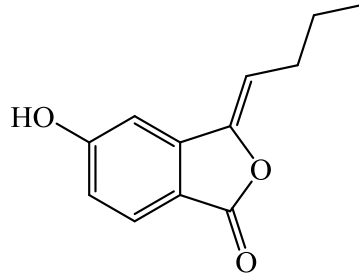
31

(Z)-iso-validen ftalit
(Z)-3-(3-metilbütiliden)
isobenzofuran-1(3H)-on



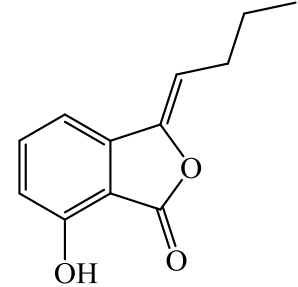
32

senkyunolit B
(Z)-3-bütülden-4-hidroksi
isobenzofuran-1(3H)-on



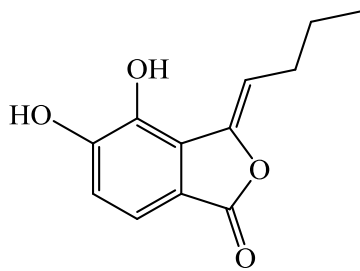
33

senkyunolit C
(Z)-3-bütülden-5-hidroksi
isobenzofuran-1(3H)-on



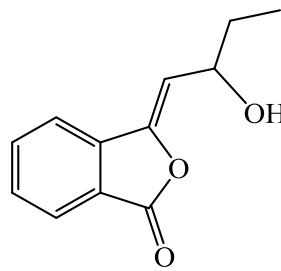
34

3-butiliden-7-hidroksi ftalit
(Z)-3-bütülden-7-hidroksi
isobenzofuran-1(3H)-on



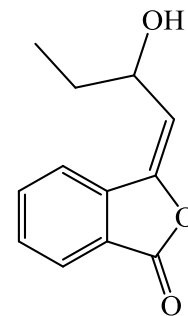
34

(Z)-3-bütülden-4,5-dihidroksi
isobenzofuran-1(3H)-on



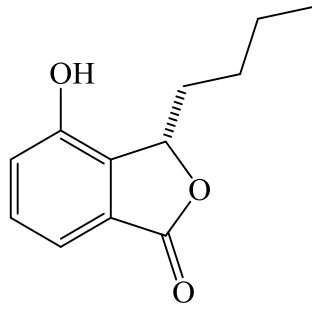
35

(Z)-senkyunolit E
(Z)-3-(2-hidroksibutiliden)
isobenzofuran-1(3H)-on



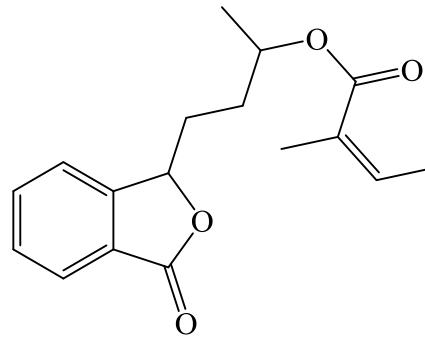
36

(E)-senkyunolit E
(E)-3-(2-hidroksibutiliden)
isobenzofuran-1(3H)-on



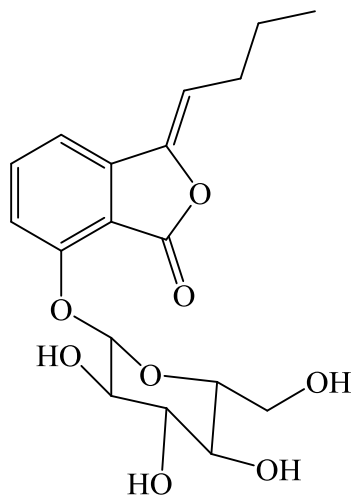
37

(*S*)-3-bütill-4-hidroksi
isobenzofuran-1(3*H*)-on



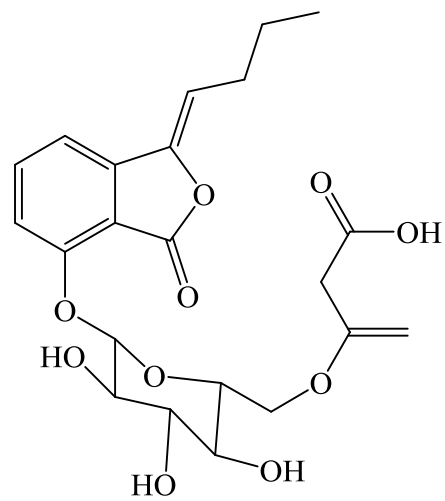
38

10-angeloil-3-bütill
ftalit



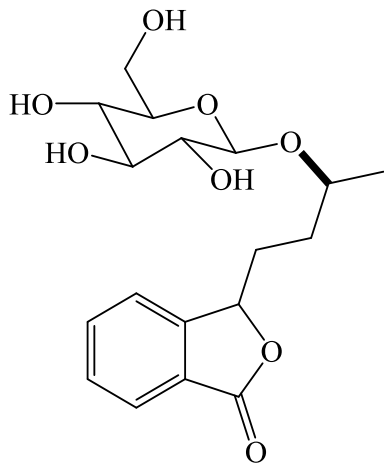
39

7-hidroksibütilliden ftalit-
7-O-glukoziit



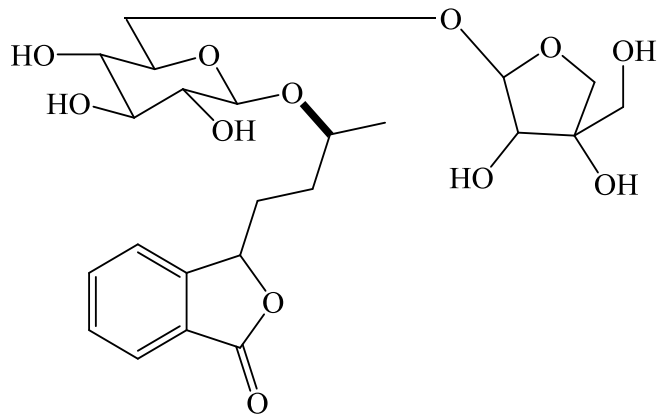
40

7-hidroksibütilliden ftalit-
7-O-(6'-malonil)-glukoziit



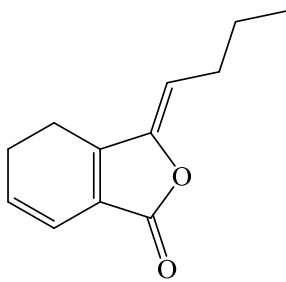
41

seleftalit A



42

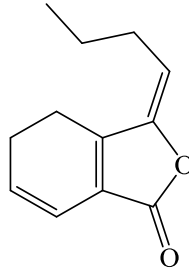
seleftalit B



43

(Z)-ligustilit

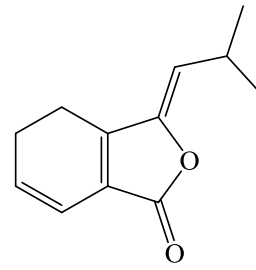
(Z)-3-bütülden-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



44

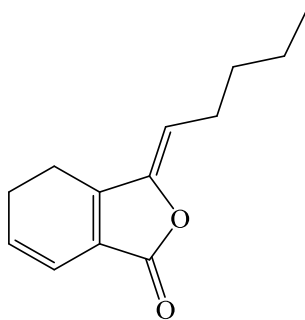
(E)-ligustilit

(E)-3-bütülden-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



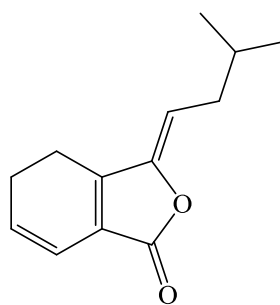
45

(Z)-iso-bütülden-3a,4-dihidroftalit
(Z)-3-(2-metilpropiliden)-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



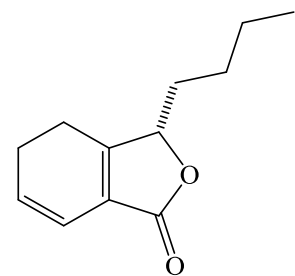
46

(Z)-validen-4,5-dihidro ftalit
(Z)-3-pentiliden-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



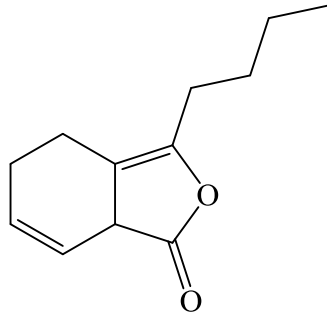
47

(Z)-iso-validen-3a,4-dihidro ftalit
(Z)-3-(3-metilbütülden)-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



48

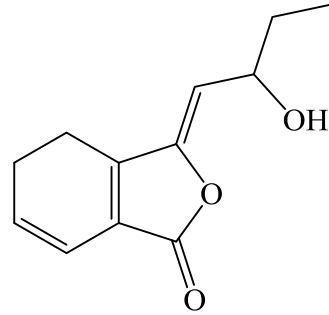
senkyunolit A
(S)-3-bütül-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



49

3-bütül-5,6-dihidro-4H-
isobenzofuranon

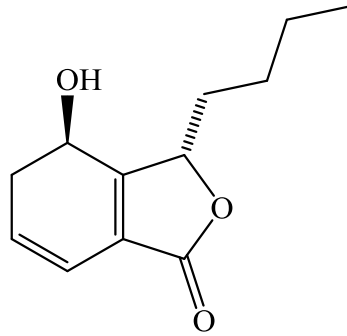
(*Z*)-3-bütül-5,7a-dihidro
isobenzofuran-1(4*H*)-on



50

senkyunolit F

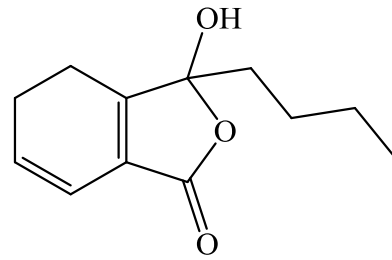
(*Z*)-3-(2-hidroksibütülden)-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



51

senkyunolit K

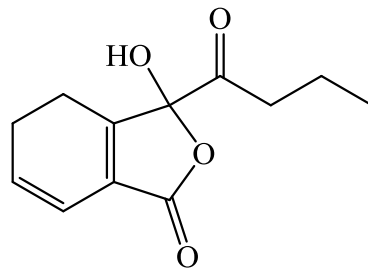
(3*S*,4*R*)-3-bütül-4-hidroksi-4,5-
dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



52

senkyunolit G

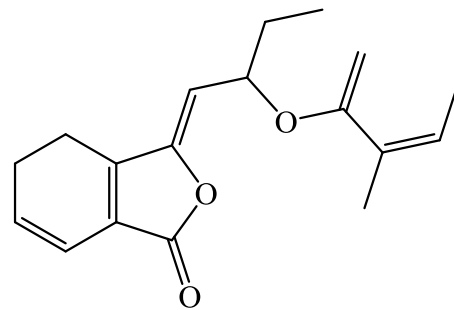
3-bütül-3-hidroksi-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



53

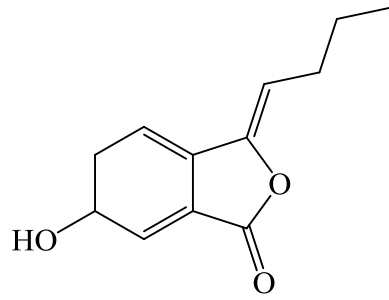
senkyunolit D

3-bütiril-3-hidroksi-4,5-dihidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



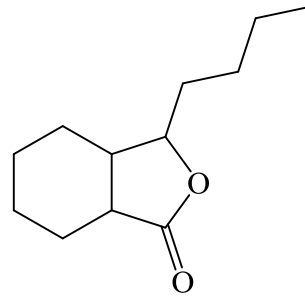
54

senkyunolit F'nin
angeleoil esteri



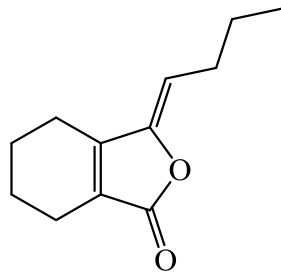
55

(*Z*)-3-bütülden-6-hidroksi-5,6-dihidro isobenzofuran-1(3*H*)-on



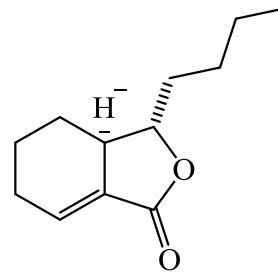
56

3-bütülheptahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on



57

(*Z*)-6,7-dihidro ligustilit

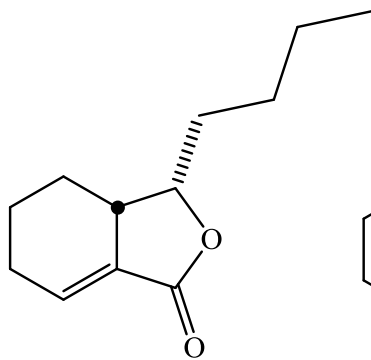


58

Neo knidilit

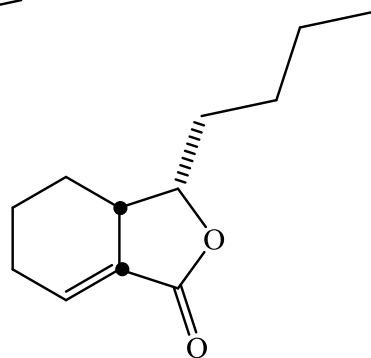
(*Z*)-3-bütülden-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

(*S*)-3-bütül-1-okso-1,4,5,6,-tetrahidro isobenzofuran-3a(3*H*)-ide



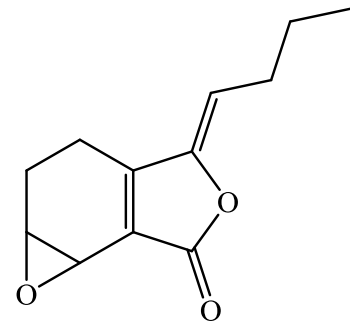
59

isoknidilit



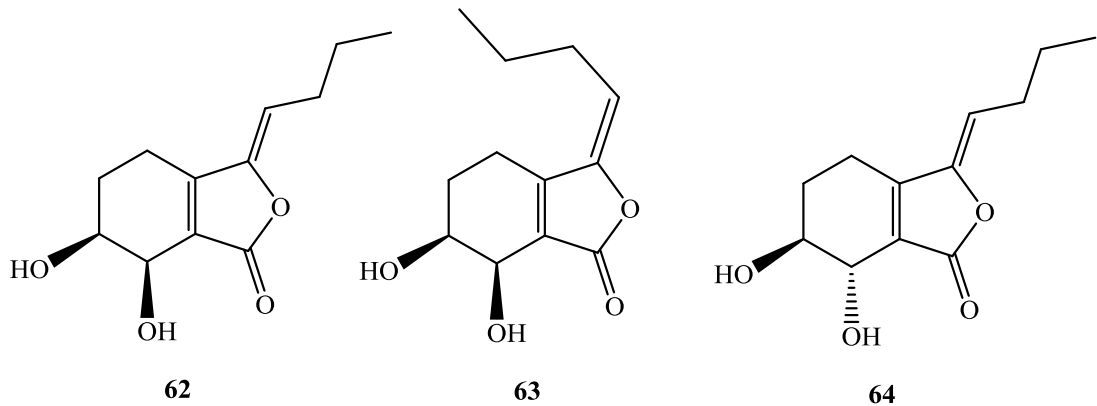
60

knidilit



61

(*Z*)-6,7-epoksiligustilit

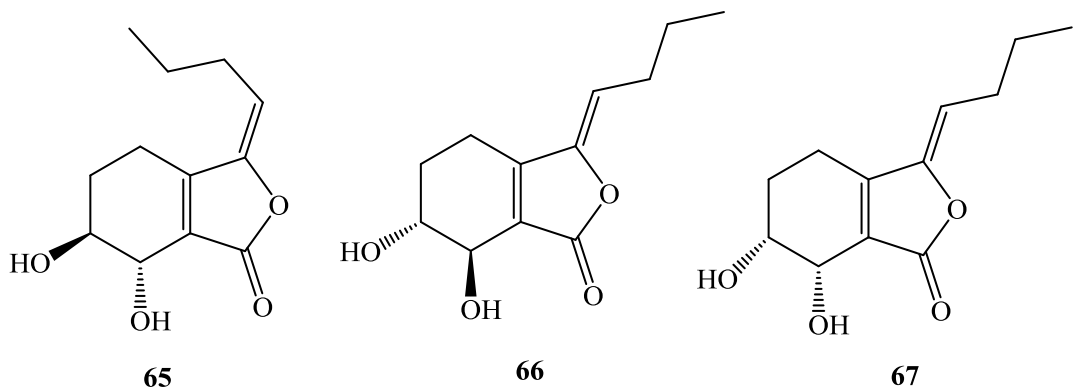


senkyunolit H

(6*S*,7*R*,*Z*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

(6*S*,7*R*,*E*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

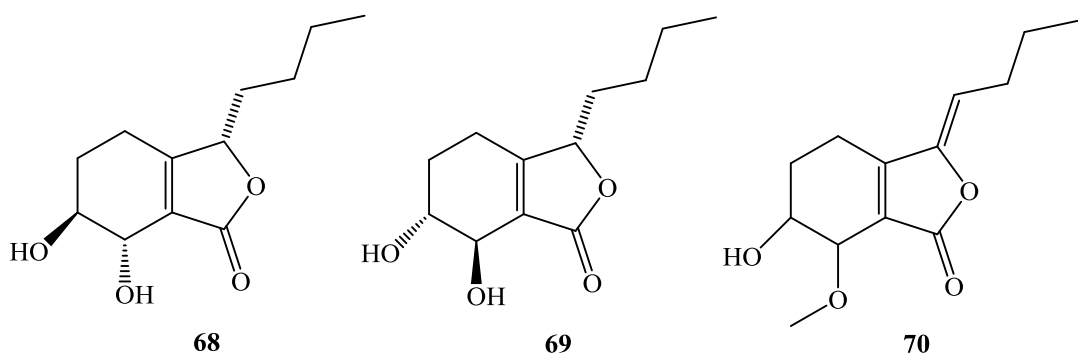
ligustilidol
(6*S*,7*R*,*Z*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on



(6*S*,7*S*,*E*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

senkyunolit I
(6*R*,7*R*,*Z*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

cis-6,7-dihidroksi-ligustilil
(6*R*,7*S*,*Z*)-3-bütülden-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on



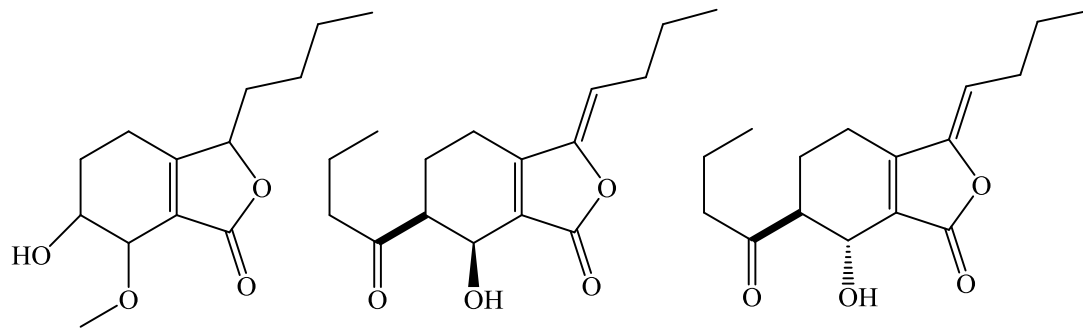
senkyunolit N

(3*S*,6*S*,7*S*)-3-bütül-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

senkyunolit J

(3*S*,6*R*,7*R*)-3-bütül-6,7-dihidroksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on

(*Z*)-6-hidroksi-7-metoksidihidroligustilil
(*Z*)-3-bütülden-6-hidroksi-7-metoksi-4,5,6,7-tetrahidro isobenzofuran-1(3*H*)-on



71

NG-072

3-bütül-6-hidroksi-7-metoksi-
4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on

72

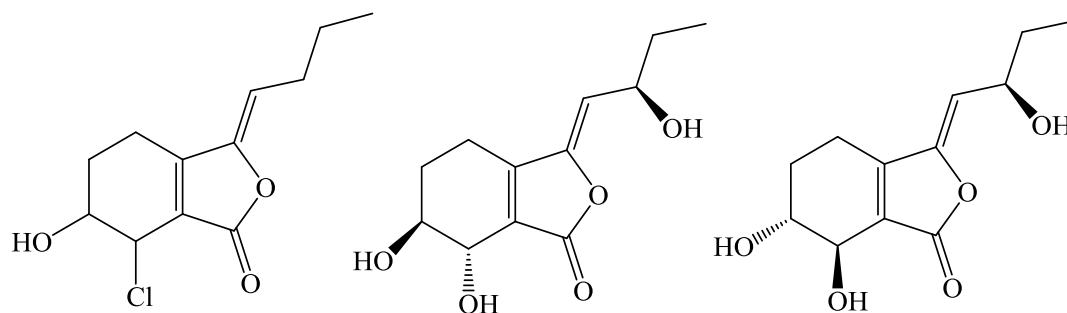
senkyunolit Q

(6*S*,7*S*,*Z*)-3-bütülden-6-bütiril-
7-hidroksi-4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on

73

senkyunolit M

(6*S*,7*R*,*Z*)-3-bütülden-6-bütiril-
7-hidroksi-4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on



74

senkyunolit L

(*Z*)-3-bütülden-7-kloro-
6-hidroksi-4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-onn

75

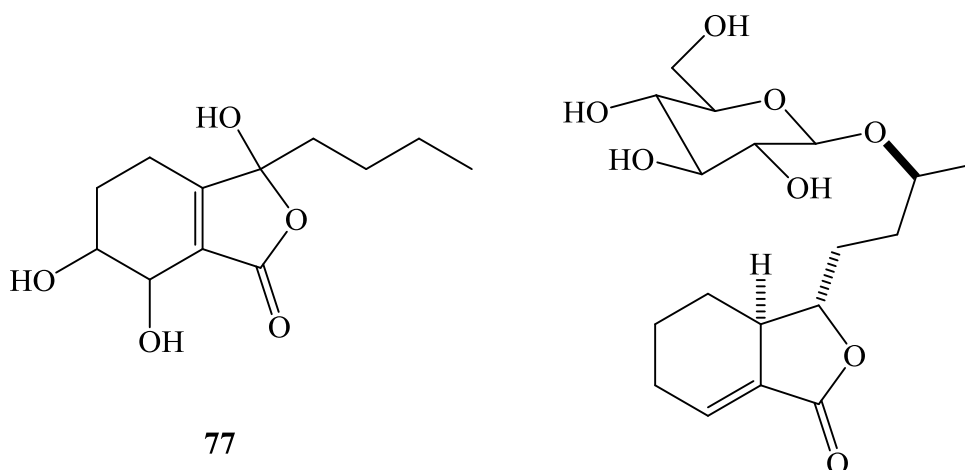
senkyunolit R

(*Z*)-3-bütülden-7-kloro-
6-hidroksi-4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-onn

76

senkyunolit S

(6*R*,7*R*,*Z*)-6,7-dihidroksi-
3-((*R*)-2-hidroksibütülden)-
4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on

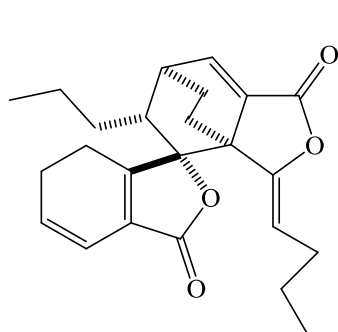


77

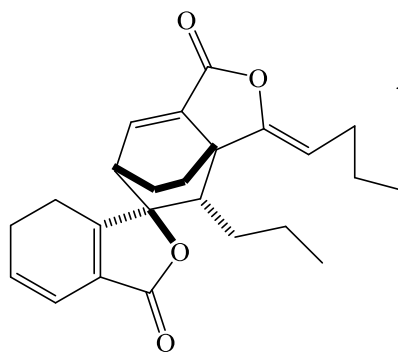
3-bütül-3,6,7-trihidroksi-
4,5,6,7-tetrahidro
isobenzofuran-1(3*H*)-on

78

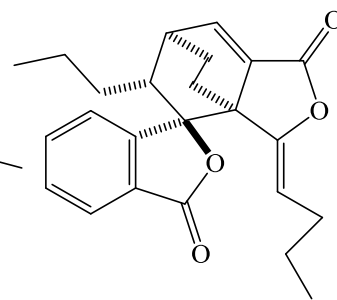
seleftalit C



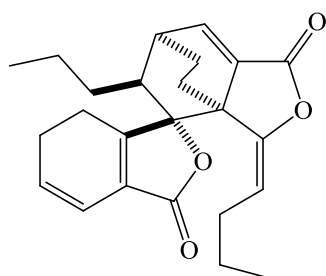
79
tokenolit B



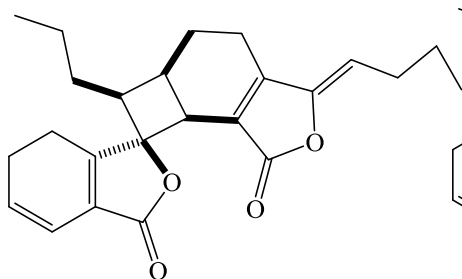
80
E-232



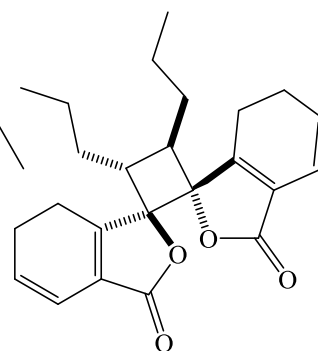
81
ansaspirolit



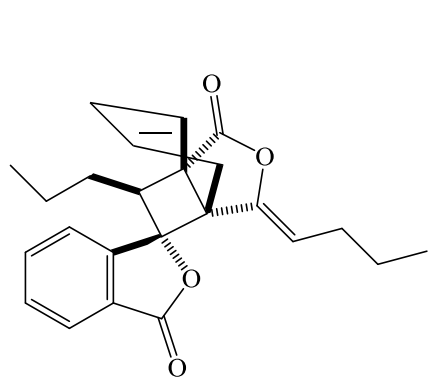
82
angeolit



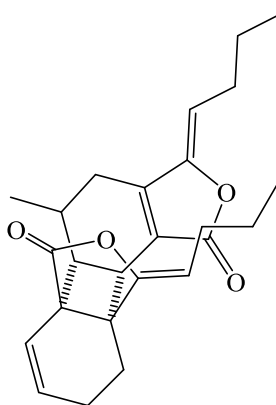
83
riligustilit



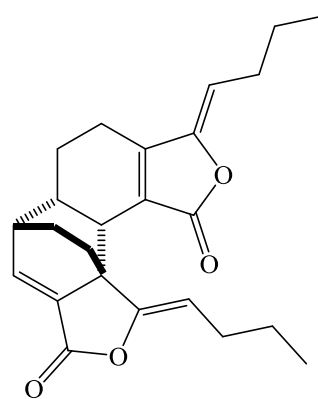
84
angelikolit



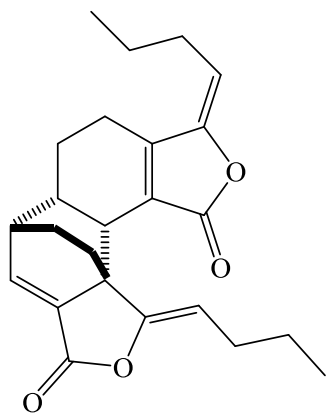
85
sinaspirolit



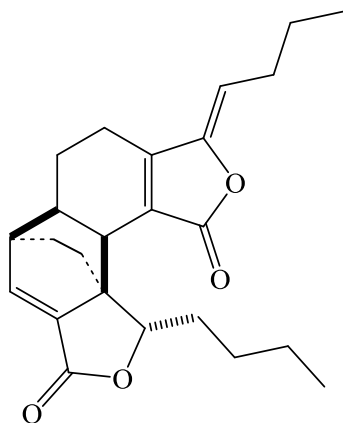
86
takinolit A



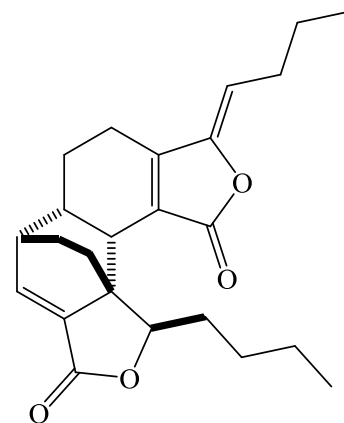
87
levistolit A



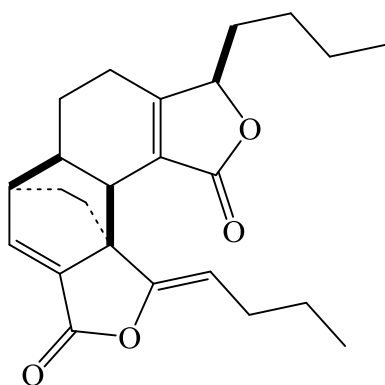
88
senkyunolit O



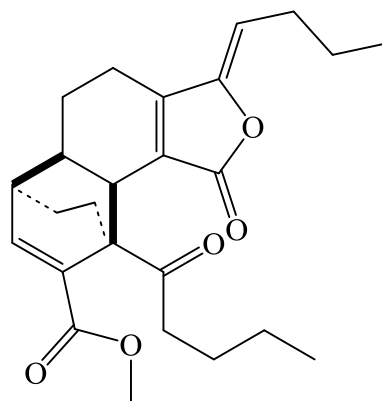
89
senkyunolit P



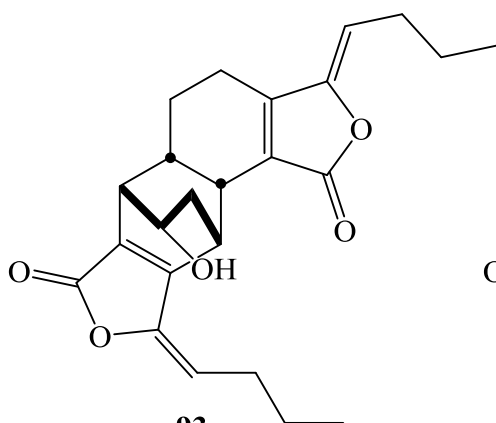
90
(3'*R*)-Z-3', 8'-dihidro
-6,6',7,3a'-digulistil



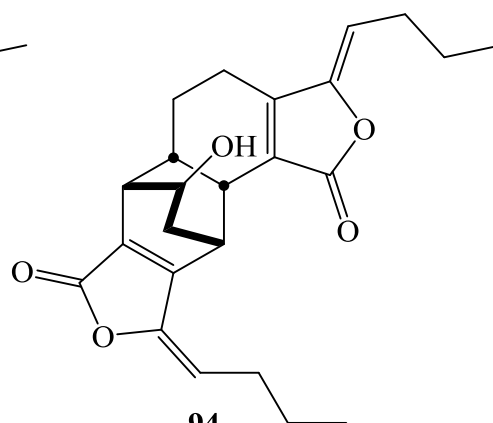
91
3,8-dihidro-diligustil



92
walklit

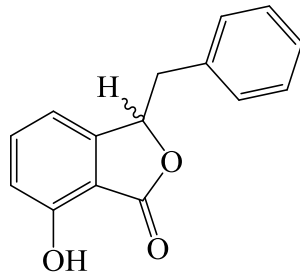


93
chuanxiong-nolit A



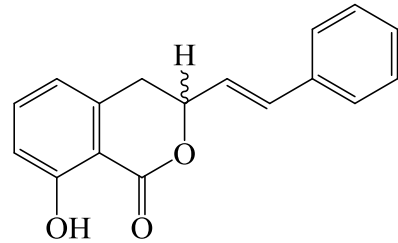
94
chuanxiong-nolit B

Tifaftalit (bir benzil ftalit) (95) ve tifarın (96) olarak adlandırılan iki yeni fenolik bileşik, *Typha capensis* bitki türünün rizomlarından izole edilmiştir. *Typha capensis*, Güney Afrika’da yaygın olarak bulunan sağlam, kamyş benzeri bir bitkidir (Van Wyk ve diğ. 1997). Bitkinin rizomları; hamilelikte doğumu kolaylaştırmak, zührevi hastalıklar, dismenore (ağrılı adet), ishal, dizanteri ve erkek gücü ve libidoyu güçlendirmek için kullanılır (Watt ve Breyer-Brandwijk, 1962; Hutchings ve diğ. 1996). Rizomların izole edilmesi ile (95) ve (96) gibi bileşiklerin yanı sıra afzelechin, epiafzalechin, (+)-katehin, (-)-epikatehin ve türevleri gibi bileşikler tanımlanmıştır. (95) ve (96) bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. (95) bileşiğinin yapısında 7-hidroksi ftalit grubunun olduğu teşhis edilmiş ve spektral verileri bilinen (97) bileşiği ile karşılaştırılarak benzer iskelet yapılarına sahip olduğu teyit edilmiştir. Tifaftalit olarak adlandırılan bu bileşik 7-hidroksi-3-benzilftalit olarak tanımlanmıştır. Bileşik (95)’den elde edilen süzütüden kolon kromatografisi ile bileşik (96) ve sitosterol ayrılmıştır. Bileşik (96)’nın spektral verileri, (98) bileşiği gibi bilinen dihidroisokumarinlerle karşılaştırılması ile 8E-hidroksi-3-[2-(fenil)etenil]dihidro-isokumarin olarak yapısı doğrulanmıştır (Shode ve diğ. 2002).



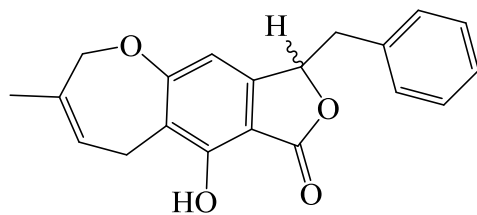
95

Tifaftalit
3-benzil-7-hidroksi
isobenzofuran-1(3*H*)-on



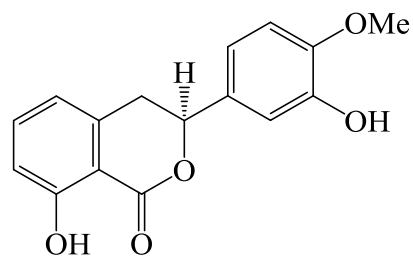
96

Tifarın
(*E*)-8-hidroksi-3-stiril
isokroman-1-on



97

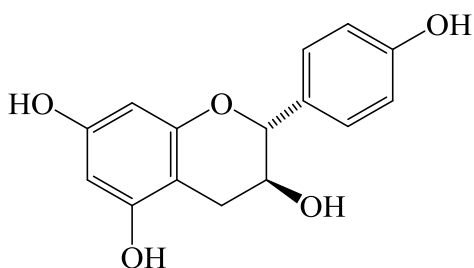
9-benzil-6-hidroksi-3-metil-
5,9-dihidrooksepino[2,3-*f*]
isobenzofuran-7(2*H*)-on



98

8*E*-hidroksi-3-[2-(fenil)etenil]
dihidro-isokumarin

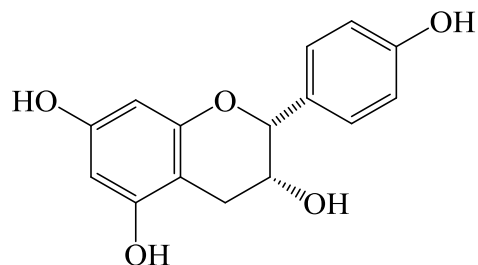
(*S*)-8-hidroksi-3-
(3-hidroksi-4-metoksifenil)
isokroman-1-on



99

afzelechin

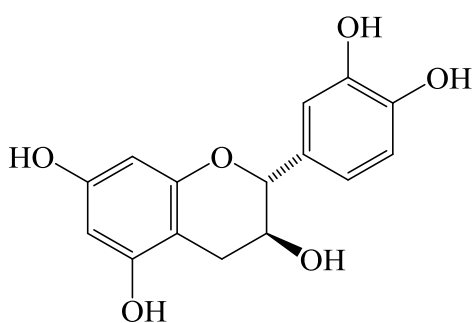
(2*R*,3*S*)-2-(4-hidroksifenil)
kroman-3,5,7-triol



100

epiafzelechin

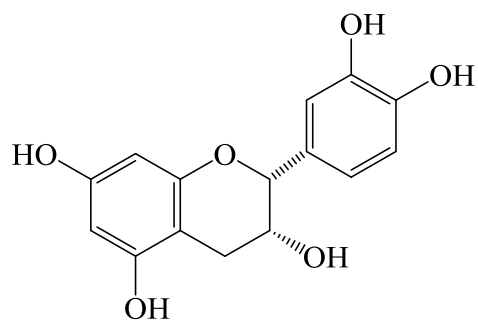
(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroksifenil)
kroman-3,5,7-triol



101

(+)-katehin

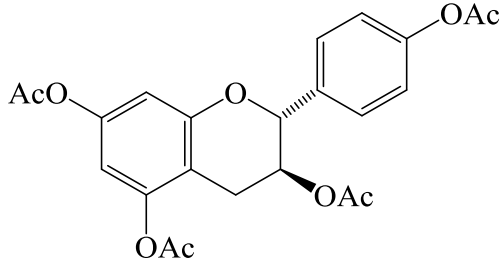
(2*R*,3*S*)-2-(3,4-dihidroksifenil)
kroman-3,5,7-triol



102

(-)-epikatehin

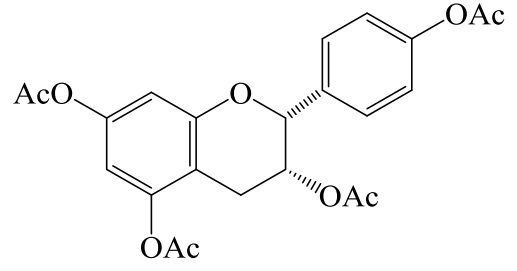
(2*R*,3*R*)-2-(3,4-dihidroksifenil)
kroman-3,5,7-triol



103

afzelechin tetraasetat

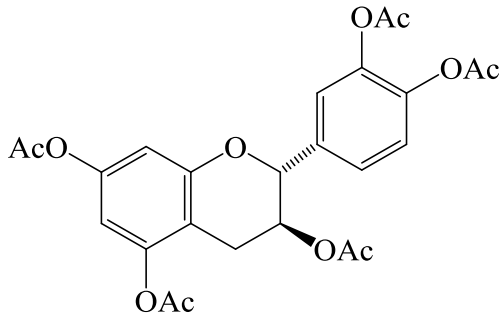
(2*R*,3*S*)-2-(4-asetoksifenil)
kroman-3,5,7-tril triasetat



104

epiafzelechin tetraasetat

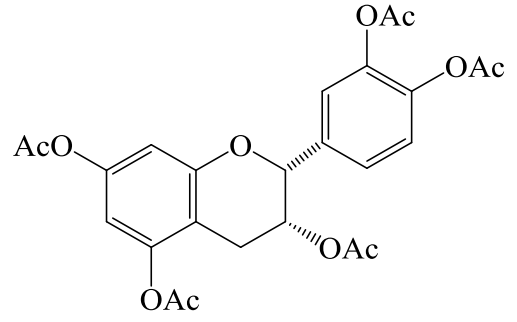
(2*R*,3*R*)-2-(4-asetoksifenil)
kroman-3,5,7-tril triasetat



105

katehin pentaasetat

(2*R*,3*S*)-2-(3,4-diasetoksifenil)
kroman-3,5,7-tril triasetat



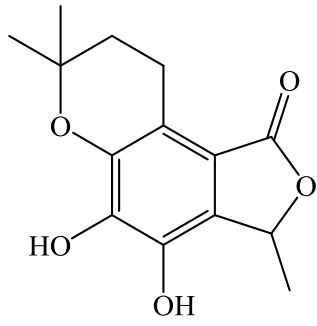
106

epikatehin pentaasetat

(2*R*,3*R*)-2-(3,4-diasetoksifenil)
kroman-3,5,7-tril triasetat

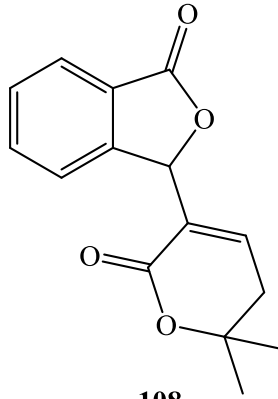
(107), (108), (109), (110), (111), (112), (113) ve (114) bileşikleri, 3-sübstitüe ftalitlerin doğal bileşik grubuna örnektir (Mal ve diğ. 2007; Maleki ve diğ. 2015). (114) bileşiği *Cryphonectria parasitica*¹ kültüründen izole edilmiştir ve domates fidelerinin oluşumunu olumsuz yönde etkiler (Mal ve diğ. 2007).

¹ Kestane kanserine neden olan patojenik bir mantardır.



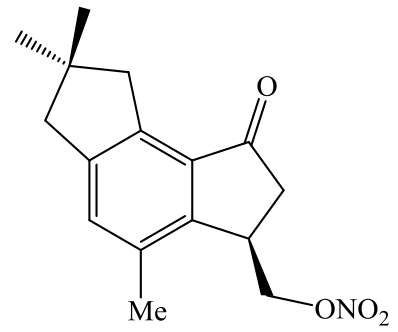
107

fuskinarin



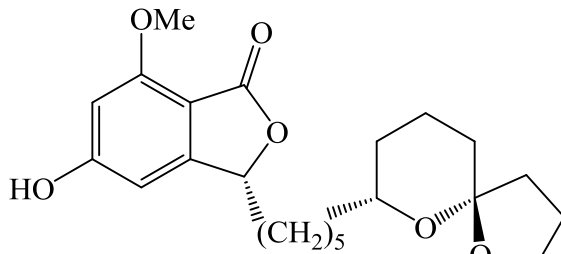
108

katalpalakton



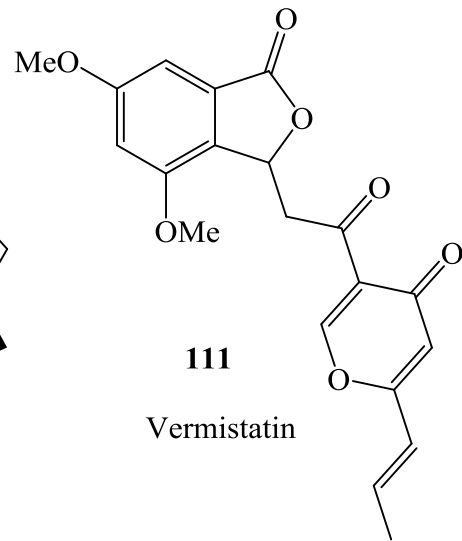
109

alisopterosin E



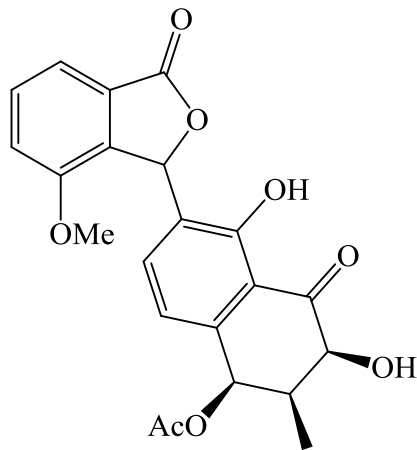
110

(+)-spirolaksin



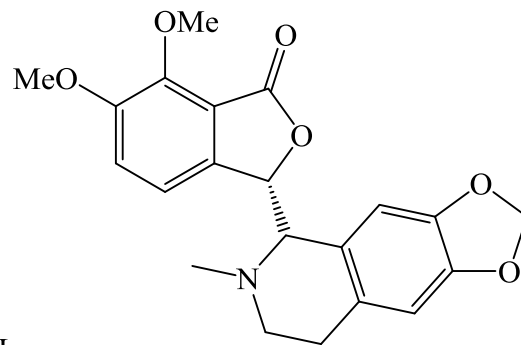
111

Vermistatin



112

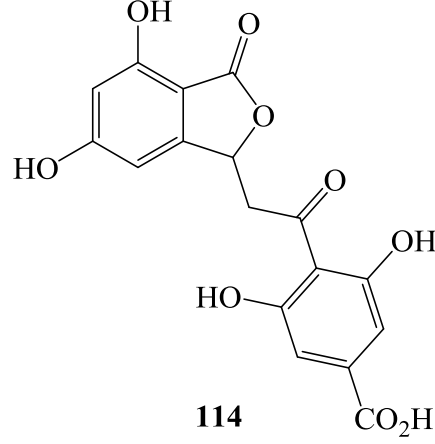
Rubiginon H



113

(-)-Hidrastin

(1), (2) ve (114) nolu bileşikler *Pestalotiopsis microspora*¹’den izole edilmiştir (Karmakar ve diğ. 2009).



kriponeitrik asit

2.1.5 Ftalitleri İçeren Bitkilerin Farmakolojik Etkileri ve Tıbbi Amaçla Kullanımları

Ftalitleri taşıyan bitkiler, özellikle Doğu ve Güneydoğu Asya’da uzun yıllardır tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Bu bitkilerin ftalitlerden ileri gelen ve tedavide kullanımlarına neden olan farmakolojik etkileri, günümüze kadar yapılan çalışmalarla ancak bir dereceye kadar aydınlatılabilmektedir. Bu araştırmalar sonucu ftalitlerin antihelmentik², antikolinergik, spazmolitik³, sedatif⁴, antikonvülzan⁵ ve antiastmatik⁶ etkiler gösterdikleri belirtilmiştir.

Bazı alkilftalitlerin antihelmentik etki gösterdikleri eskiden beri bilinmektedir. Bu tip ftalitlerin en az santonin [(3*S*,3*aS*,5*aS*,9*bS*)-3,5*a*,9-trimetil-3*a*,5,5*a*,9*b*-tetrahidronafto[1,2-*b*]furan-2,8(3*H*,4*H*)-dion] kadar, hatta daha fazla etkili olduğu saptanmıştır.

¹Poliüretanı parçalayabilen bir endofitik mantar türüdür.

²Bağırsak solucanlarını öldürücü.

³Spazm giderici

⁴Sakinleştirici

⁵Epilepsi nöbetleri, bipolar bozukluk, nöropatik ağrı gibi durumların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaç.

⁶Astım tedavisi

Ftalit yapısının santonin yapısına benzediği ve antihelmentik etkiden lakton grubu ile metil gruplu oksinaftalen halkasının sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Lakton halkasının açılması ile bileşikler inaktif hale geçmektedir (Gijbels 1983).

Mitsubishi ve diğ. (1960), butilidenftalitın antikolinergik olduğunu bildirmiştir. Knidilit ve Neoknidilitin ise daha az antikolinergik olduğu bulunmuştur. 1985 yılında *Angelica Acutiloba*'nın hekzanlı ekstraktları ile yapılan klinik çalışmalarda, ligustilitin antikolinergik aktivitesinin diğer C-3 süstitüe ftalitlerden (*n*-butilidenftalit gibi) daha kuvvetli olduğu saptanmıştır. Bütilftalit ise inaktiftir (Wagner ve diğ. 1985).

1966' da *Angelica Sinensis*'in spazmolitik aktivite gösteren ekstraktının etken maddesi olan ligustilit izole ve teşhis edilmiştir (Gijbels 1983). Takip eden yıllarda butilidenftalitın aktivitesinin ligustilitden daha kuvvetli olduğu bulunmuştur. Daha sonra butilftalit ve sedanonik asit laktonun da spazmolitik etkisi olduğu saptanmıştır (Shau ve diğ. 1987; Ko ve diğ. 1971).

Ko ve diğ. (1971), ligustilitin prostoglandin $F_{2\alpha}$ 'nın meydana getirdiği kontraksiyonu inhibe ettiğini saptamışlardır. Aynı araştırmacılar daha sonra *Ligusticum Wallichii*'den izole edilen butilidenftalitın prostoglandin $F_{2\alpha}$ 'nın uterus kontraksiyonunu (oksitosin ve asetilkolinin neden olduğu) araştırmışlardır. Bu bileşiğin papaverin [1-(3,4-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksiizokuinolin] gibi nonspesifik spazm giderici etkisi olduğunu, ancak etki mekanizmasının farklı olduğunu bildirmişlerdir (Gijbels 1983; Ko ve Lin 1977; Ko 1980).

Bjeldanes ve Kim (1978), 3-*n*-butilftalit ve sedanenolitin zayıf sakinleştirici etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Güneydoğu Çin' de epilepsi tedavisinde kullanılan *Apium Graveolens*'den izole edilen 3-*n*-butilftalit ve 3-*n*-butil-4,5-dihidroftalit fareler üzerinde yapılan deneylerde antiepileptik etki göstermişlerdir (Cracer ve Simon 1987).

Geleneksel Çin ilacı olan *Angelica Sinensis*'in uçucu yağı iki ana bileşik (ligustilit ve butilidenftalit) taşımaktadır. Ligustilit, asetilkolin veya histamin enjekte edilmiş kobaylarda antiastmatik etki göstermiştir. Benzer şekilde butilidenftalitın da antiastmatik etkisi olduğu saptanmıştır (Ko 1980; Cracer ve Simon 1987).

Ftalit içeren bitkiler Doğu ve Günaydoğu Asya'da tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılırken, bu kullanım Avrupa'da Asya'ya oranla çok daha azdır. Literatür verilerine göre ftalit içeren bitkiler arasında sık olarak kullanılanlar şunlardır;

- ***Angelica Anomala***: Çin'de soğuk algınlığı, başağrısına karşı kullanılmaktadır (Gijbels 1983). Hartwell'e göre tüm bitki göğüs kanseri tedavisinde etkilidir, kökler spesifik olmayan tümörlere karşı kullanılmaktadır (Hartwell 1971; Revolutionary Health Committee of Human Province 1978).
- **Çin Melek Otu (*Angelica Sinensis*)**: Menstrual (Adet döngüsü) düzensizlikler ve romatizmaya karşı kullanılmaktadır. Kökler in vivo olarak antiviral etki göstermektedir (Wagner ve diğ. 1985; Ko 1980; Revolutionary Health Committee of Human Province 1978). Ayrıca bitki, göğüs kanseri tedavisinde etkilidir (Hartwell 1971).
- **Kereviz (*Apium Graveolens*)**: Avrupa tıbbında kökler diüretik olarak kullanılmıştır. Avrupa'da halk arasında gut ve romatizmaya karşı kullanılmaktadır. Meyvelerinin uçucu yağı, Hindistan'da romatizmaya karşı ve antispazmodik olarak kullanılmıştır (Indian Pharmaceutical Codex 1953). Asya tıbbında ise karaciğer tümörleri tedavisinde kullanılmaktadır (Gijbels 1983; Uhlig ve diğ. 1987).
- **Selam Otu (*Levisticum Officinale*)**: Avrupa tıbbında diüretik, antispazmodik ve emanagog (regl düzenleyici ve uyarıcı) olarak kullanılmaktadır. Yapraklar ve gövde, sebze olarak ayrıca tadlandırma amacıyla kullanılır. Kökler günümüzde de diüretik olarak kullanılır. Hartwell'e göre bu tür, karaciğer ve dalak tümörlerinde etkilidir (Gijbels 1983; Hartwell 1971).
- **Ayı Rezenesi (*Meum Athamanticum*)**: Meyve ve kökleri eski Fransız ve İspanyol farmakopelerinde kayıtlıdır; kökler tad ajanı olarak, tonik, stomaşik (mide güçlendirici), spazmolitik, histeriye (kişilik bozukluğu) karşı ve uterus (rahim) hastalıklarında kullanılmıştır (Gijbels 1983).

Ayrıca *Cnidium Officinale*, *Angelica Acutiloba* türü ile birlikte obstetrik ve jinekolojik bozuklukların tedavisinde en popüler ham ilaçlardan biridir. Çin ve Japonya'da bu amaçla kullanıldığı bilinmektedir (Tsukamoto ve diğ. 2005).

Ftalitleri içeren bitkilerden gıda olarak da yararlanılmaktadır (Perry 1980). Ülkemizde ftalitleri içeren bitkiler diüretik, karminatif (gaz giderici) olarak ayrıca diğer ülkelerde olduğu gibi gıda maddesi olarak, tad ve koku vermek üzere de yemeklerde kullanılmaktadır (Baytop 1984).

Ftalitler üzerindeki araştırmalar geçmişten günümüze kadar uzanmakla birlikte, önceki yıllarda daha çok ftalitlerin teşhisleri, bitkilerden izolasyonları üzerinde durulmuş, farmakolojik etkileri üzerindeki araştırmalar ise son yıllarda hız kazanmıştır. Asya'da bu bitkilerin çeşitli kanser türlerinde etkili olması, Avrupa'da da araştırmacıların ftalit içeren bitkilere karşı ilgisi artmıştır. Ulusal Kanseri Enstitüsü'nde yapılan bir araştırma Z-butilidenftalitin ve *Levisticum Officinale* kök uçucu yağının sitostatik aktivitesi incelenmiştir. Saf madde ya da yağda böyle bir etki görülmemiştir (Gijbels 1983). Bir başka çalışmada da *Radix Angelicae*¹'nin tümörlere karşı aktivitesinin içerdiği ftalitlerden değil, polisakkarit tipi bileşiklerden ileri geldiği saptanmıştır (Wagner 1985). Ancak bu konudaki çalışmalar kesin bir sonuç verecek kadar yeterli düzeye ulaşmamıştır.

Bu konudaki araştırmaların hızlandırılması, ftalit içeren yeni bitkilerin belirlenmesi yanında, bu bileşiklere ait farmakolojik aktivitelerin bulunması ve kanser tedavisinde ftalitlerin gerçekten etkili olup olamayacaklarının saptanması bakımından büyük önem taşımaktadır.

2.2 Ftalitlerin Sentezi

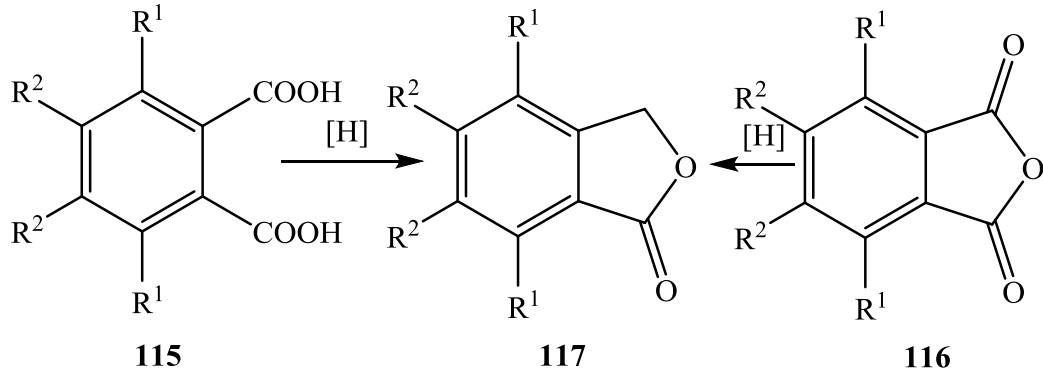
Ftalitler literatürde iki ana yöntemle sentezlenmiştir:

1. Ftalik asit türevlerinin indirgemesi (ftalik asit, ftalik esterler, ftalik anhidrit, ftalimid)
2. Benzil alkollerden veya benzoik asit türevlerinden *orto*-lityumlama yöntemiyle hazırlanan *o*-hidroksimetil benzoik asitlerin halkalaşması

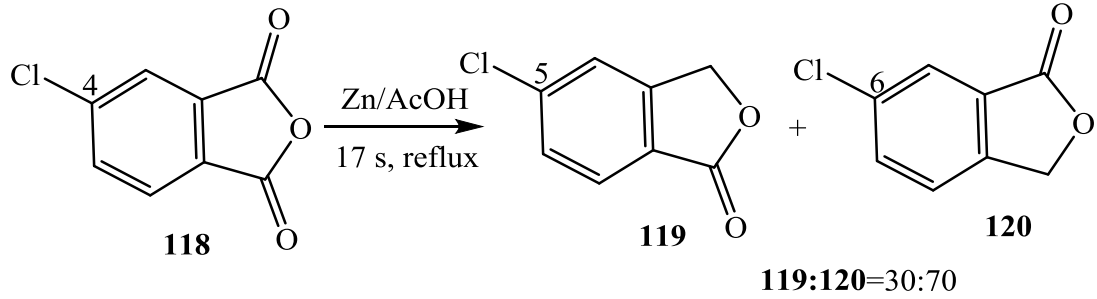
¹ Melek otu türünün köklerine verilen isimdir.

2.2.1 Ftalik Asit Türevlerinin İndirgenmesi ile Ftalit Sentezi

Simetrik olarak konumlanmış ftalik asitlerin (115) ve ftalik anhidritlerin (116) çeşitli indirgen maddeler tarafından indirgenmesi ile ftalitler (117) elde edilmiştir (Molnar 2015).

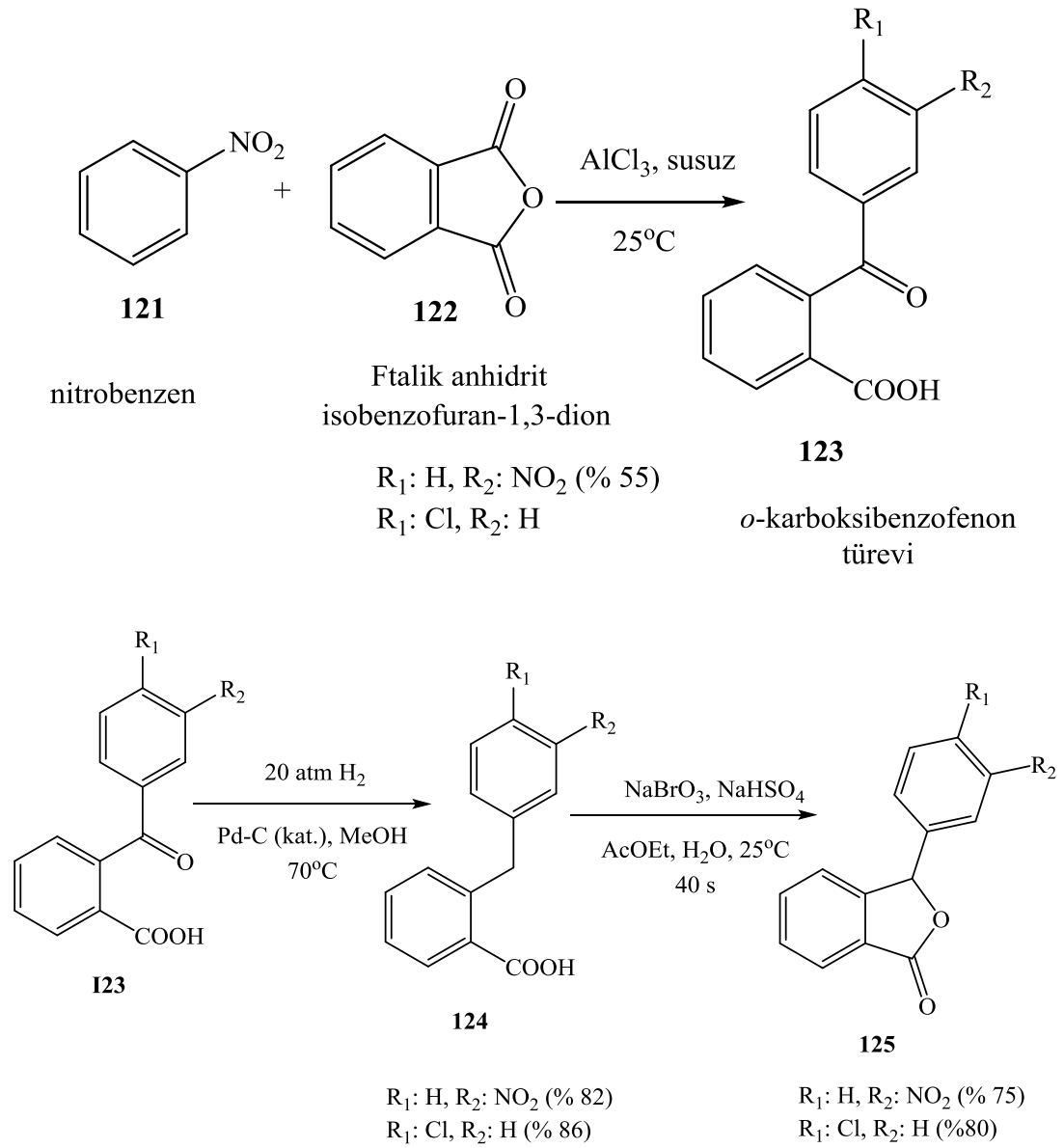


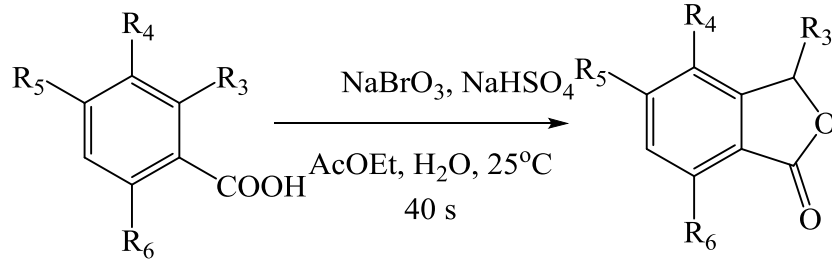
4-kloroftalik anhidrit (118) örneğinde gösterildiği gibi asimetric ftalik anhidritlerin Zn/AcOH ile indirgenmesi ile izomer ürünler meydana gelir (119), (120). Bu nedenle bu yöntem, ftalit sentezi için tercih edilen bir yöntem değildir (Molnar 2015).



Ftalik anhidrit (122) ile klor ve nitro benzenlerin (121) AlCl₃ katalizörlüğünde etkileştirilmesi ile *o*-karboksibenzofenon türevleri (123) elde edilir. Bu bileşiklerin uygun şartlarda indirgenmesi ile *o*-alkilbenzoik asit türevleri (124) ele geçer. *o*-alkilbenzoik asit türevleri NaBrO₃/NaHSO₃ yükseltgenme reaktifi ile oksitlenerek biyolojik olarak aktivite gösteren ilgili ftalit türevleri (125) sentezlenir. Birçok araştırmada biyolojik olarak aktivite gösteren çeşitli ftalitlerin sentezi için çok sayıda benzoik asit ve *o*-alkilbenzoik asit türevleri kullanılmıştır. Bu araştırmalarda

sentezlenen bileşiklerin sitotoksite, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri test edilmiştir (Bayer ve diğ. 2005).





126

127

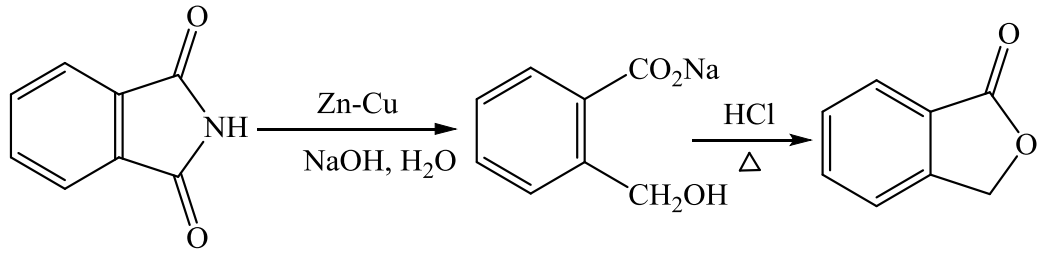
R₃, R₅, R₆: H, R₄: NO₂ (% 58)

R₃, R₄, R₆: H, R₅: Br (% 60)

R₃, R₄, R₅: H, R₆: NH₂ (% 17)

R₃: Et, R₄, R₅, R₆: H (% 51)

Ftalik anhidritler gibi ftalimidler de ftalit sentezlerinde başlangıç maddesi olarak kullanılabilirler. Bu yöntemle yapılan bir çalışmada Gardner ve Naylor Jr (1936), ftalimid (128) bileşiğini Zn-Cu katalizörlüğünde indirgeyerek elde edilen (129) bileşiğin asidik ortamda ısıtılması ile ftalit (130) sentezini başarmışlardır.



128

129

130

Ftalimid
isoindoline-1,3-dion

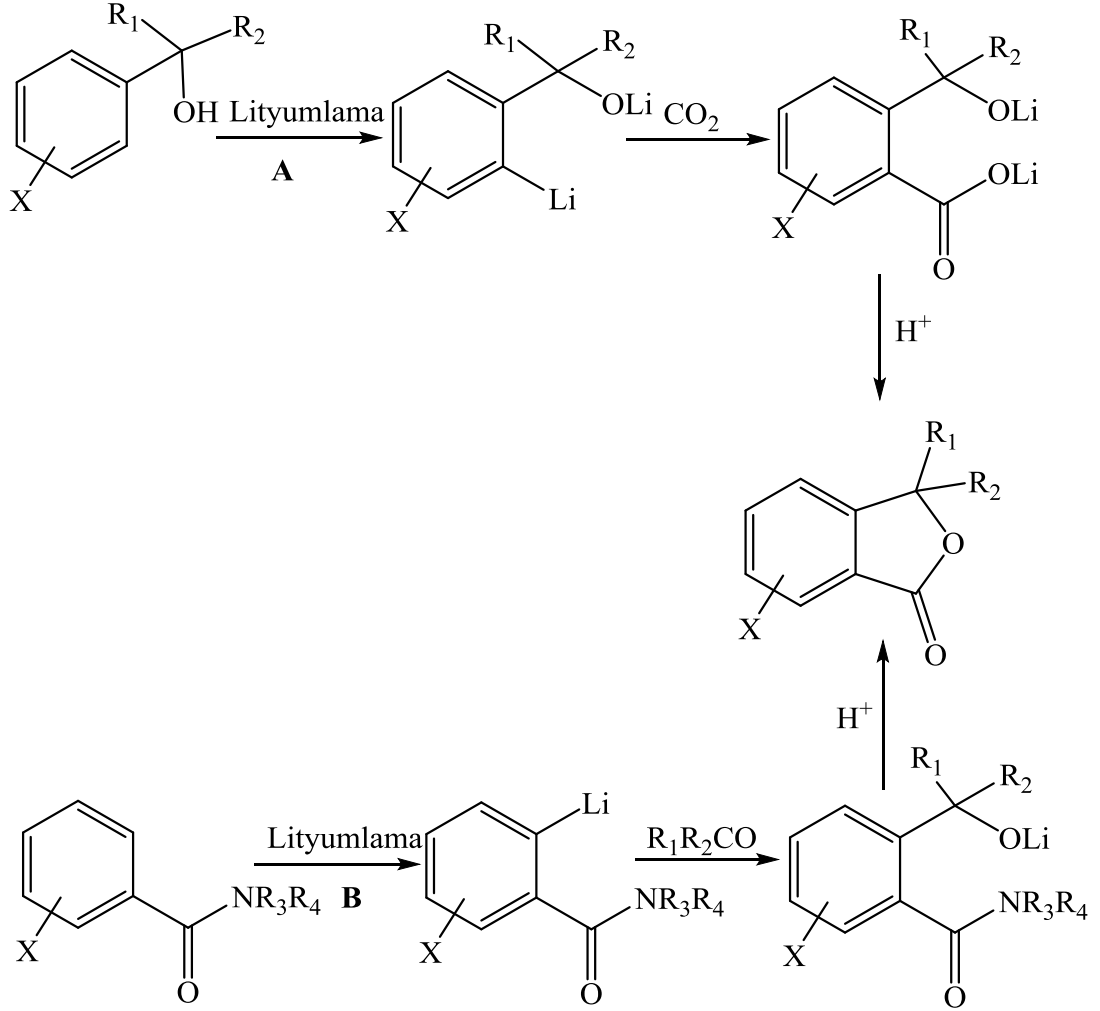
Sodyum 2-(hidroksimetil)
benzoat

isobenzofuran-1(3H)-on

2.2.2 *Orto*-Lityumlama Yöntemiyle Ftalit Sentezi

Alternatif bir sentez yöntemi olarak *orto*-lityumlama ile çeşitli ftalitler elde edilir. Uygun yönlendirici grup ve bir elektrofilik reaktif kullanılarak ftalit sentezlemek üzere *orto*-disüstitüe bileşikler hazırlanabilir. Bu amaçla benzil alkollerin *orto*-lityumlama (A) yoluyla *orto*-karboksilasyonu ve ardından siklizasyon reaksiyonu ile ftalitler elde edilir. Bununla birlikte, benzoik asitlerin bazı türevleri (örneğin; çeşitli amidler, dihidrooksazoller), *orto*-lityumlama reaksiyonlarındaki hidroksimetil gruplarına göre daha güçlü yönlendirici olduklarından ftalitlerin sentezi için başlangıç maddesi olarak daha çok kullanılırlar. Diğer bir yöntem (B), uygun

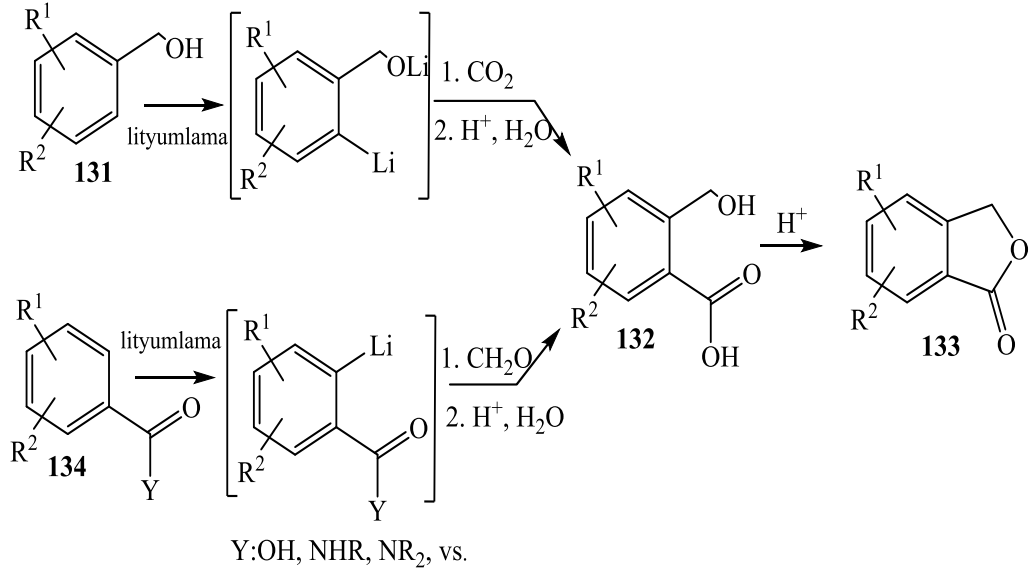
benzoik asit türevlerinin *orto*-lityumlanmasının ardından isteğe bağlı olarak süstitüe hidroksimetil grubunun bağlanmasından sonra oluşan bileşiğin asitle muamele edilmesiyle ftalitlerin elde edildiği yöntemdir (Faigl ve diğ. 2010).



R_1, R_2, R_3, R_4 : H, alkil, vb.

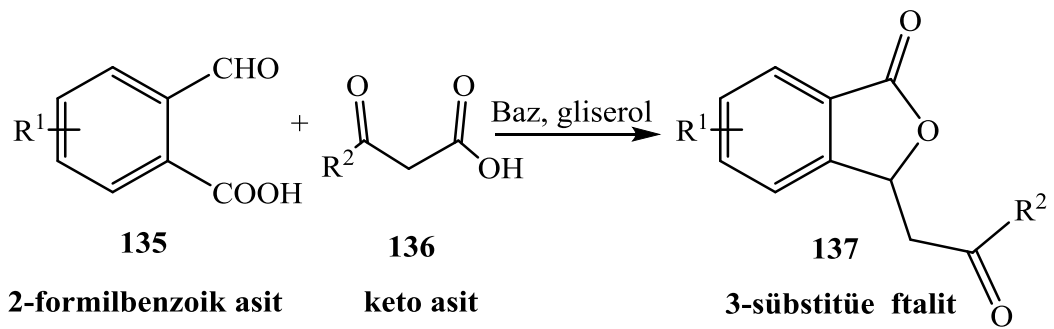
Benzil alkollerin (131) *orto*-lityumlanmasının ardından karboksilasyon ile *o*-hidroksimetil benzoik asitler (132) elde edilir. Elde edilen bileşiğin asit katalizli halkalaşmasıyla ftalitler (133) sentezlenir. Bu metod, hidroksimetil grubunun lityumlama reaksiyonlarındaki zayıf *orto*-yönlendirme etkisi ile sınırlanır. Benzoik asit türevlerinin *orto*-lityumlanmasının (134) ardından uygulanan hidroksimetilasyon reaksiyonu ile elde edilen bileşiğin asidik işlemlerden sonra *o*-hidroksimetilbenzoik asit türevlerine (132) dönüştürülmesi daha sık uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntemle *orto* konumunda lityumlanmış benzoik asit türevlerinin formillenmesi ve ardından

indirgenmesi ile yapılan sentez doğrudan hidroksimetilasyonla yapılan senteze göre daha yüksek verimle gerçekleşir (Molnar 2015).



2.2.3 β-Keto Asitler ve Ftaldehidik Asitten Ftalitlerin Sentezi

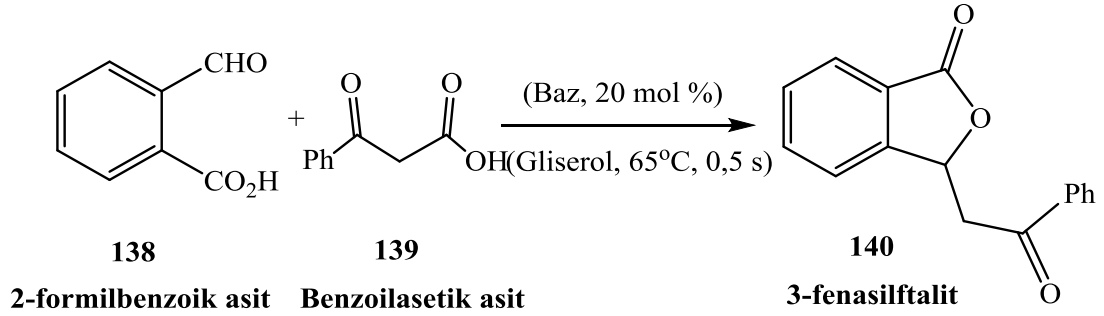
Jia ve Han (2017), gliserol içinde katalitik tek pot kademeli reaksiyonu yoluyla 2-formilbenzoik asit (135) ve β-keto asitlerinden (136) 3-sübstitüe ftalitlerin (137) sentezini gerçekleştirmişlerdir.



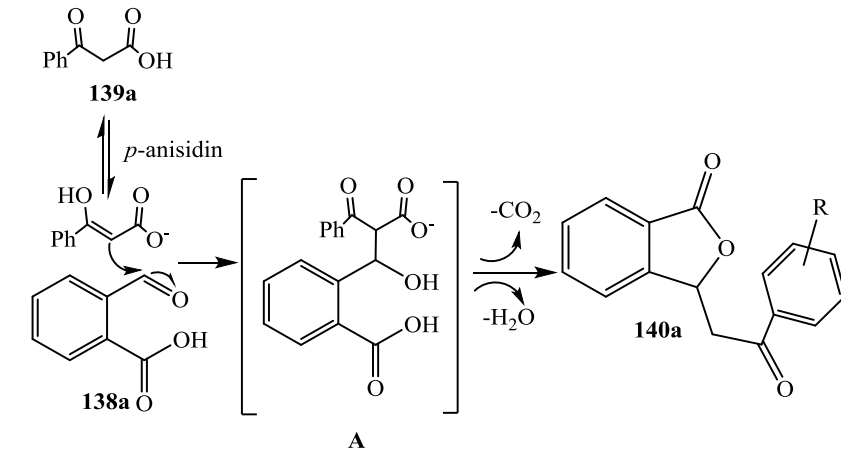
Çok sayıda biyoaktif bileşiğin yapıtaşı olan 3-sübstitüe ftalitler, antibakteriyel, anti-HIV, antifungal, antibiyotik, antitümör ve bağışıklık sistemini baskılayıcı (immünosupresif) gibi geniş bir farmakolojik aktivite sergilemektedirler. Ayrıca, izokumarinler, antrakionlar, antrasiklinler, çeşitli alkaloidler gibi birçok biyoaktif bileşiklerde bulunan önemli heterosiklik yapılardır. 3-sübstitüe ftalitlerin tek

pot kademeli reaksiyon yoluyla sentezi sıkça uygulanan yöntemlerdendir (Jia ve Han 2017).

2-formilbenzoik asit (138) ile benzoilasetik asit (139) reaksiyonundan 3-fenasilftalitler elde edilir. Reaksiyon gerçekleşmesi için bir baza ihtiyaç vardır. Baz olarak trietilamin (Et_3N) kullanıldığında reaksiyon % 32 verimle gerçekleşir. Verimi arttırmak için üçüncül, ikincil, birincil aminlerden yapılan çalışmalardan en iyi verimin birincil aminlerde gerçekleştiği görülmüştür. Genel olarak, en iyi sonuç, 0,5 saatte 65°C sıcaklıkta *p*-anisidin katalizörlüğünde elde edilmiş ve reaksiyonun verimi % 80 olarak bulunmuştur (Jia ve Han 2017).



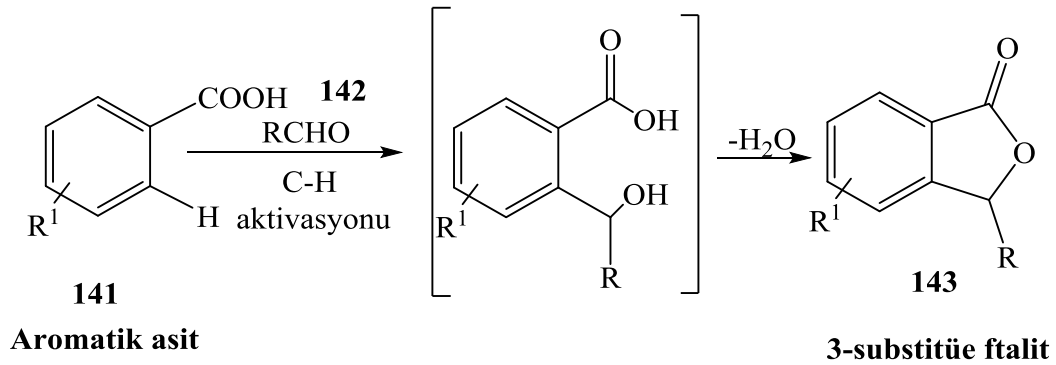
Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir. İlk olarak, 2-formilbenzoik asit aldol ara ürününü (A) vermek üzere bir baz eşliğinde benzoilasetik asit ile reaksiyona girer. Daha sonra, dekarboksilasyon ve ara ürünün laktanizasyonu (A) ile 3-fenasilftalit (140a) oluşur. Bu yöntemle elde edilen ftalit türevlerinin verimleri aşağıda gösterilmiştir (Jia ve Han 2017).



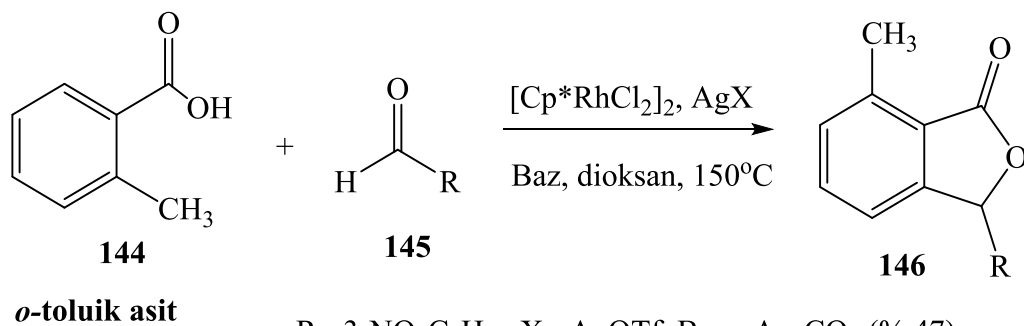
R = H (%80); R = 4-Me (%81); R = 4-MeO (%82); R = 4-Cl (%78); R = 4-F (%75)
R = 4-Br (%79); R = 3-Me (%80); R = 3-MeO (%82); R = 2-Me (%65)

2.2.4 Siklizasyon Yöntemiyle Ftalitlerin Sentezi

Kademeli siklizasyon yöntemi ile aromatik asit ve aldehitlerden 3-süstitüe ftalitler elde edilir. Reaksiyon rodyum katalizörü ile gerçekleşir. Genel olarak, 3-süstitüe ftalitlerin sentezi için çok aşamalı reaksiyonlar kullanılır. Geçiş metali katalizörlerinin geliştirilmesiyle 3-süstitüe ftalitlerin sentezi üzerine yapılan araştırmalar çoğalmıştır (Shi ve Li 2012). Örneğin; siklizasyon yöntemi ile aldehitler ve metil 2-iyodobenzoatların reaksiyonundan yüksek verimlerde ftalitler elde edilmiştir. Geçiş metali katalizörü olarak CoI_2 ve Zn katalizörleri de kullanılır (Cheng ve diğ. 2007; Rayabarapu ve diğ. 2004).

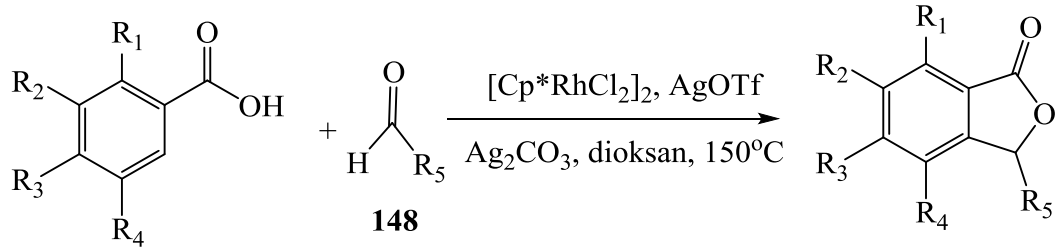


o-toluik asit (144) ve 3-nitrobenzaldehitin (145) reaksiyonu ile ftalit (146) elde edilir. Ag_2CO_3 ve AgClO_4 beraberinde ve $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ katalizörü ile yapılan reaksiyonun verimi oldukça düşüktür. Bazı optimizasyon çalışmalarından sonra en iyi sonuç, Ag_2CO_3 bazı, AgOTf katkı maddesi ve $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ katalizörü ile elde edilmiş ve reaksiyonun verimi % 81 olarak bulunmuştur (Shi ve Li 2012).

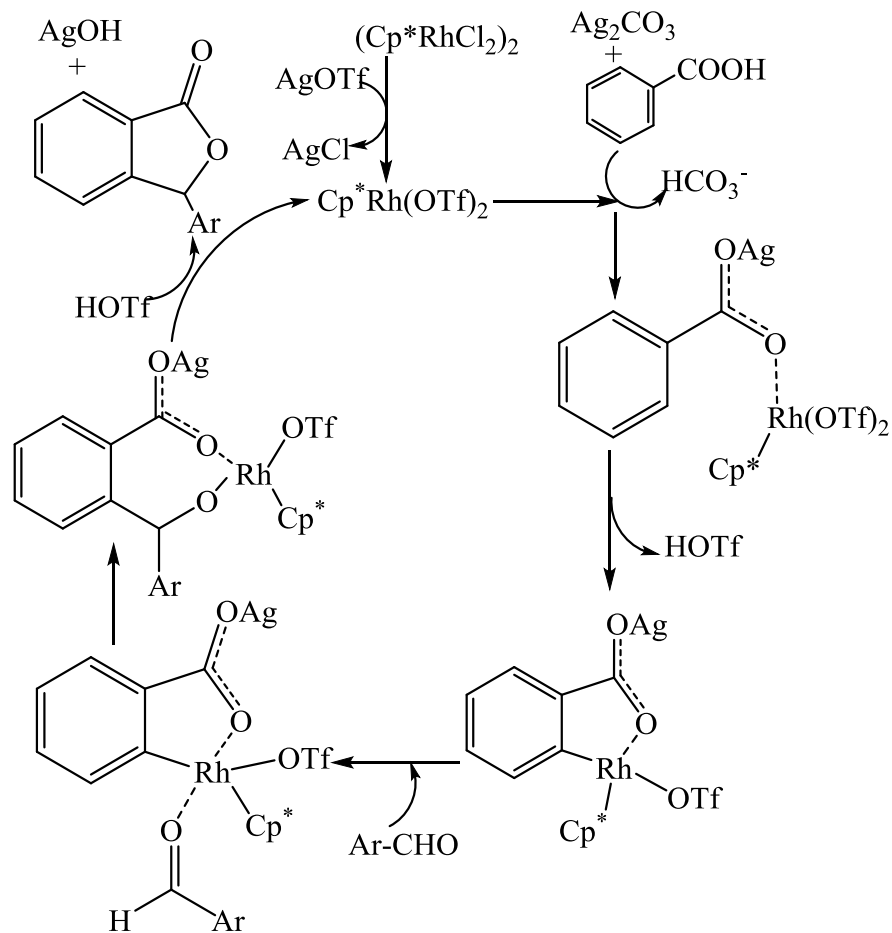


R = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, X = AgOTf , Baz = Ag_2CO_3 (% 47)
R = 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, X = AgOTf , Baz = Ag_2CO_3 (% 77)
R = 2- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, X = AgOTf , Baz = Ag_2CO_3 (% 76)
R = 3,5-(CF_3) $_2\text{C}_6\text{H}_4$, X = AgOTf , Baz = Ag_2CO_3 (% 81)

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre benzoik asit türevleri (147) ve 3,5-bis(triflormetil) benzaldehitin (148) reaksiyonu ile de ftalit elde edilir. Reaksiyon mekanizması ve verimleri aşağıdaki gibidir;

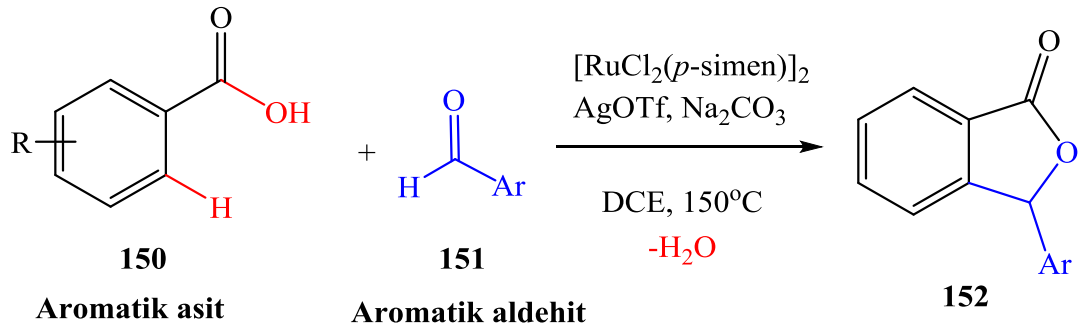


- 147** $R_5 = 3,5\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_3$
 $R_1=R_2=R_3=R_4=\text{H}$ (%35)
 $R_1=\text{H}, R_2=R_3=R_4=\text{MeO}$ (%90); $R_1=R_3=\text{Me}, R_2=R_4=\text{H}$ (% 72)
 $R_1=R_3=R_4=\text{H}, R_2=\text{Me}$ (%80); $R_1=R_3=R_4=\text{H}, R_2=\text{MeO}$ (%97)
 $R_1=\text{MeO}, R_2=R_3=R_4=\text{H}$ (%97), $R_1=R_2=R_4=\text{H}, R_3=\text{Me}$ (%81)
 $R_1=R_2=R_4=\text{H}, R_3=\text{OH}$ (%69)



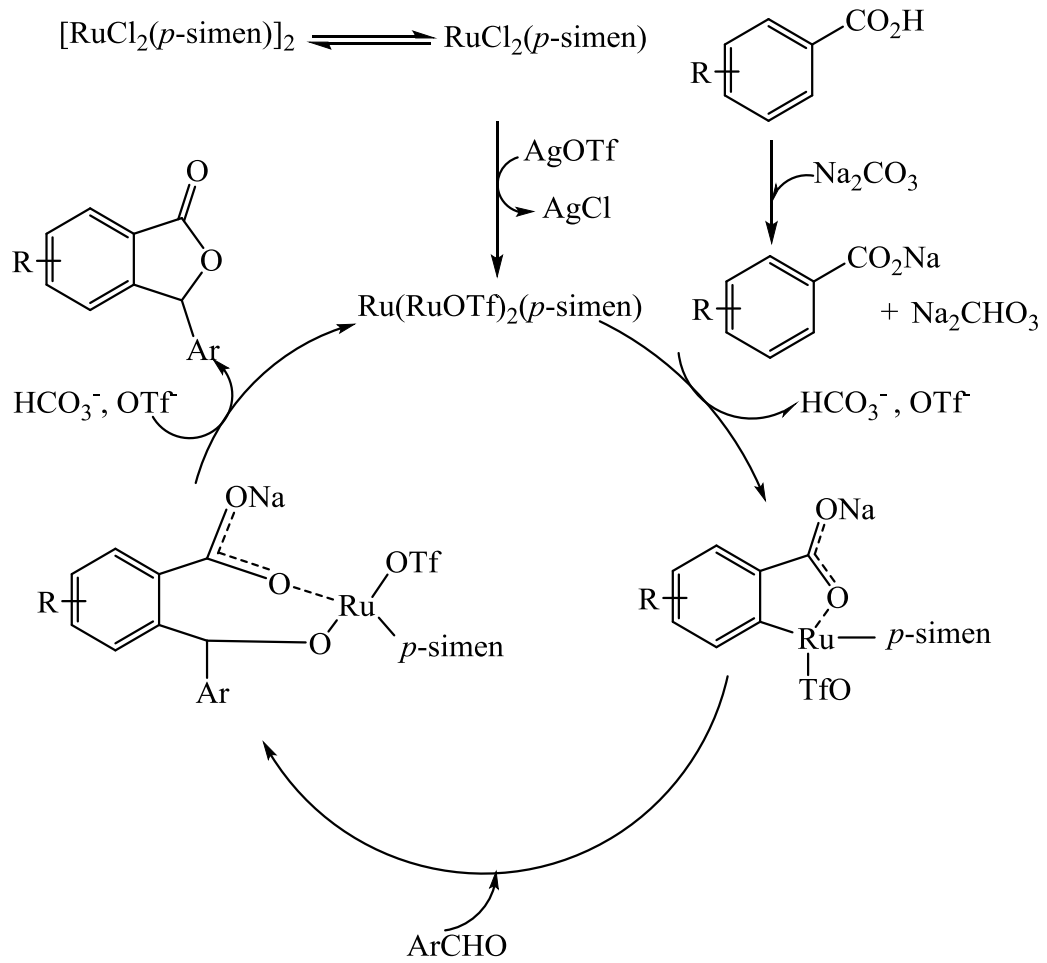
Bu çalışmalardan karboksil grubu tarafından aktive edilen aromatik *orto* C-H bağlarının rodyum (III) katalizörü ile etkileşmesi neticesinde 3-sübstitüe ftalitlerin elde edildiği bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde su dışında hiçbir yan ürün oluşmamıştır (Shi ve Li 2012).

Benzer şekilde, kademeli siklizasyon yöntemi ile aromatik asitler ve aldehitlerin reaksiyonundan 3-sübstitüe ftalitler elde edilir. Reaksiyon, yüksek verimli ve uygun maliyetli rutenyum(II) katalizörü ile gerçekleşir. Bu kademeli siklizasyon, C-H bağının polar C=O grubuna bağlanmasının ardından molekül içi nükleofilik sübstitüsyon (yerdeğiştirme) tepkimesinden meydana gelir (Fan ve diğ. 2017).

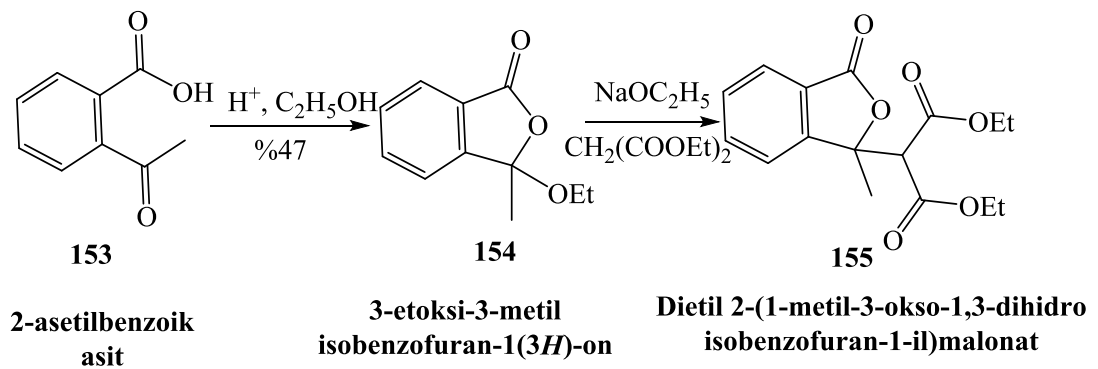


o-toluik asit ve *m*-nitrobenzaldehitin reaksiyonu $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ katalizörü, AgOTf ve Na_2CO_3 katkı maddesi eşliğinde gerçekleşir. Reaksiyonun verimi % 69 olarak bulunmuştur.

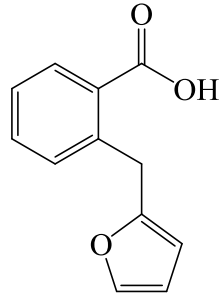
Ru (II) katalizli ftalit sentezi için reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir;



2-asetil benzoik asitin asidik etanol ortamındaki siklizasyon reaksiyonundan 3-etoksi-3-metil isobenzofuran-1(3*H*)-on (154) elde edilir. (154) bileşiğinin dietil malonat ile reaksiyonundan (155) bileşiği sentezlenir. Elde edilen bileşiğin verimi % 89 olarak bulunmuştur (Li ve diğ. 2006).

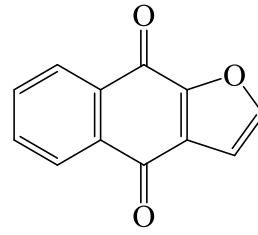


2-formilbenzoik asitleri (158) ve furan türevleri (159) ile kondenzasyon reaksiyonundan 3-füril ftalitler (160) elde edilir. Reaksiyon, asidik katalizör eşliğinde gerçekleşir. 3-fürilftalitler, nafto [2,3-b] furan-4,9-dionların (157) sentezinde kullanılan 2-karboksibenzilfuranların (156) halkalaşma ürünleridir. 3-fürilftalitlerin birçoğu bitkilerden izole edilir. Ayrıca sitotoksite ve diğer farmakolojik aktiviteleri de gösterirler. Reaksiyona su ilave edilmesiyle elde edilen ürünün verimi artar. İlk defa sentezlenen 3-füril ftalit bileşiğinin verimi, tepkime koşullarının değiştirilmesi ile artacağı öngürülür (Dmitriev ve diğ. 2005).



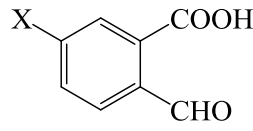
156

2-karboksibenzilfuran



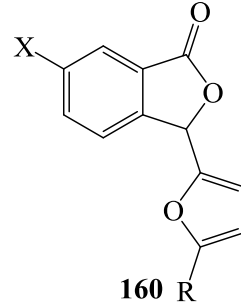
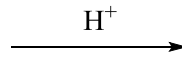
157

nafto [2,3-b]furan-4,9-dion

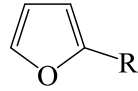


158

+

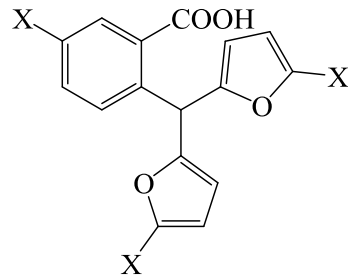


160



159

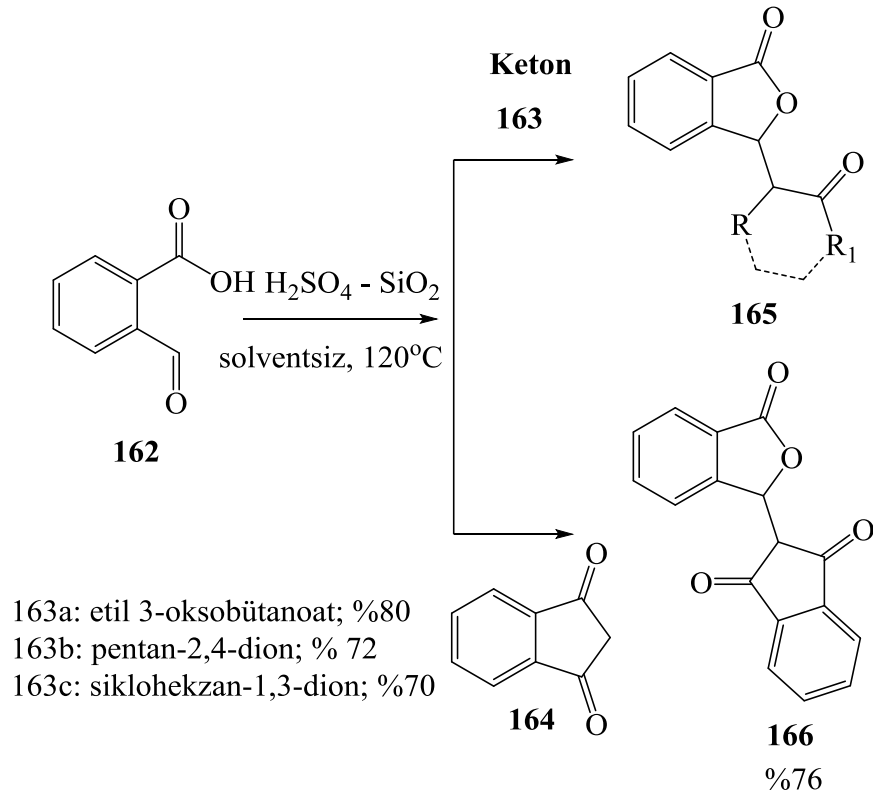
+



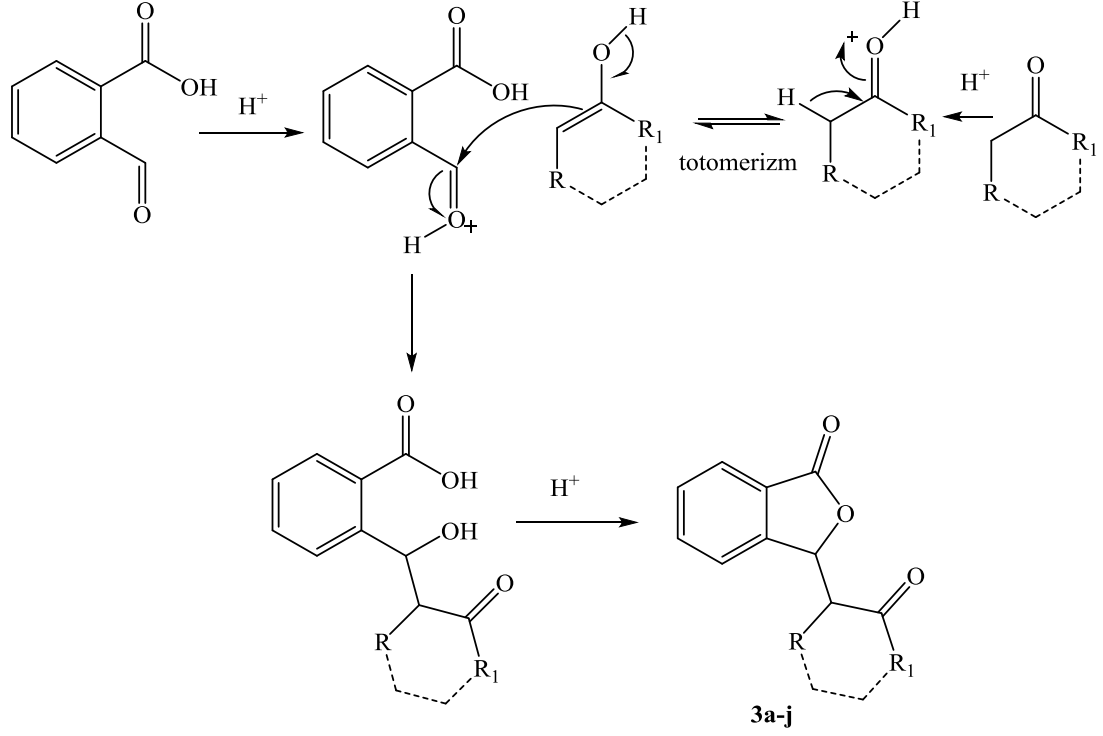
161

- X=H, R=Me (%14)
- X=I, R=Me (%24,4)
- X=NO₂, R=Me (18,8)
- X=H, R=*t*-Bu (%35)
- X=I, R=*t*-Bu (%42)
- X=NO₂, R=*t*-Bu (%37)

Ftalitlerin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin arasında kuvvetli asit ve bazlar tarafından katalize edilen siklizasyon reaksiyonları da yer alır. Bu yöntemlerin bazılarında güçlü, korozif ve zararlı asit ve bazların kullanılması, düşük verime ve uzun reaksiyon süresine yol açar. Son yıllarda, katı asitlerin heterojen katalizör olarak kullanılması organik sentezin farklı alanlarına olan ilgiyi arttırmıştır. Heterojen katı asitler, homojen katı asit katalizörlerine göre daha çok avantaja sahiptir. Heterojen katı asitler, filtreleme yöntemiyle reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılabilir ve yeniden kullanılabilir. Ancak bu katalizörün ana dezavantajı düşük özgül yüzey alanına sahip olmasıdır. Bu yüzden yüzey alanının artırılması veya katalizörün etki ettiği aktif alan sayısının artırılması önemlidir. Bu amaca ulaşmak için katalizör genellikle yüksek yüzey alanı olan katı bir desteğin yüzeyine tutturulur. Katalizörün katalitik davranışı desteğin özelliğine bağlıdır. Özellikle alümina ve silika destekli katalizörler düşük maliyet, kolay hazırlanma ve geri dönüşüm gibi avantajlara sahiptir. Silika destekli sülfürik asit katalizörü eşliğinde, metilaril veya siklik ketonlar (163 veya 164) ile ftalaldehidik asitin (162) reaksiyonundan yüksek verimle ftalit elde edilir (Maleki ve diğ. 2015).

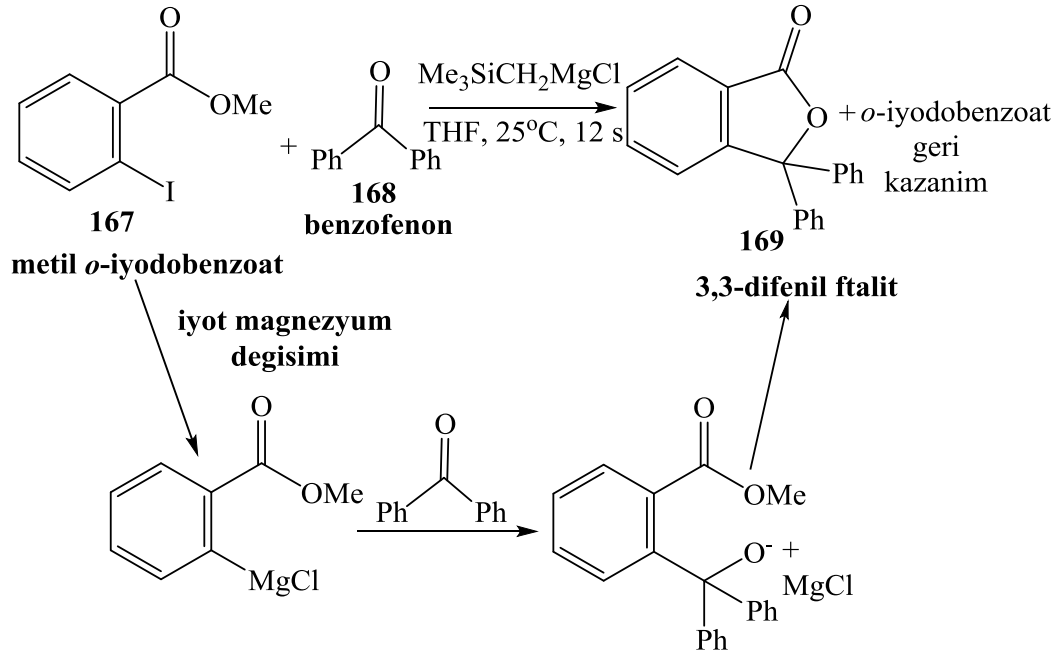


Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterildiği gibi iki aşamalıdır. İlk aşamada gerçekleşen aldol kondenzasyonunun ardından siklizasyon reaksiyonuyla ftalit oluşur.

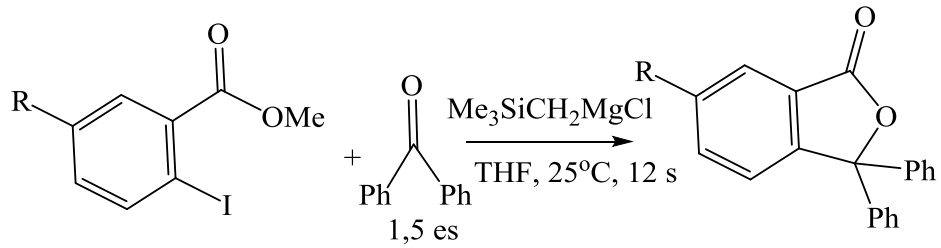


2.2.5 Ester ve Ketonlardan Ftalit Sentezi

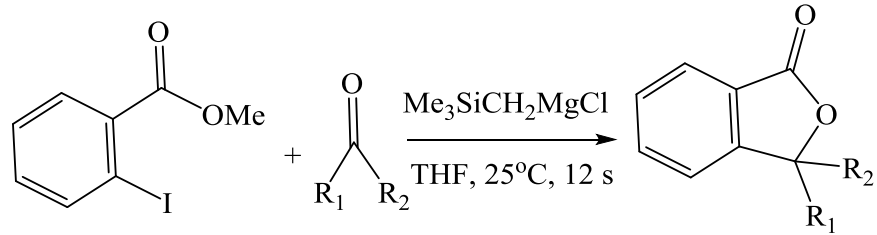
İyot-magnezyum değişim reaksiyonu ile ester (örn; metil *o*-iyodobenzoatlar) ve ketonlardan ftalit elde edilir. Reaksiyon, silil metil grignard katalizörü (Me_3SiCH_2MgCl) ile gerçekleşir. Aşağıda metil *orto*-iyodobenzoat (167) ve benzofenon (168) reaksiyonundan elde edilen 3,3-difenil ftalit (169) sentezi gösterilmektedir. Sentezlenen bileşiğin verimi % 40 olarak bulunmuştur (Nakamura ve diğ. 2017).



Çeşitli ester ve ketonlardan elde edilen ftalit türevleri ve verimleri aşağıdaki gibidir;



R= Me(%69), R=F(%51), R=Cl(%53), R=Br(%51)

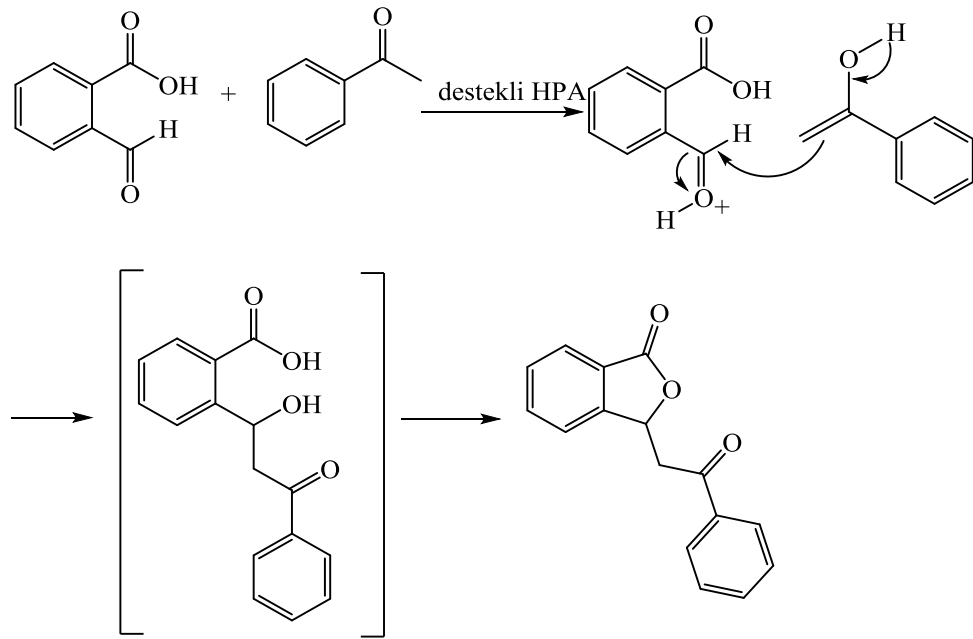
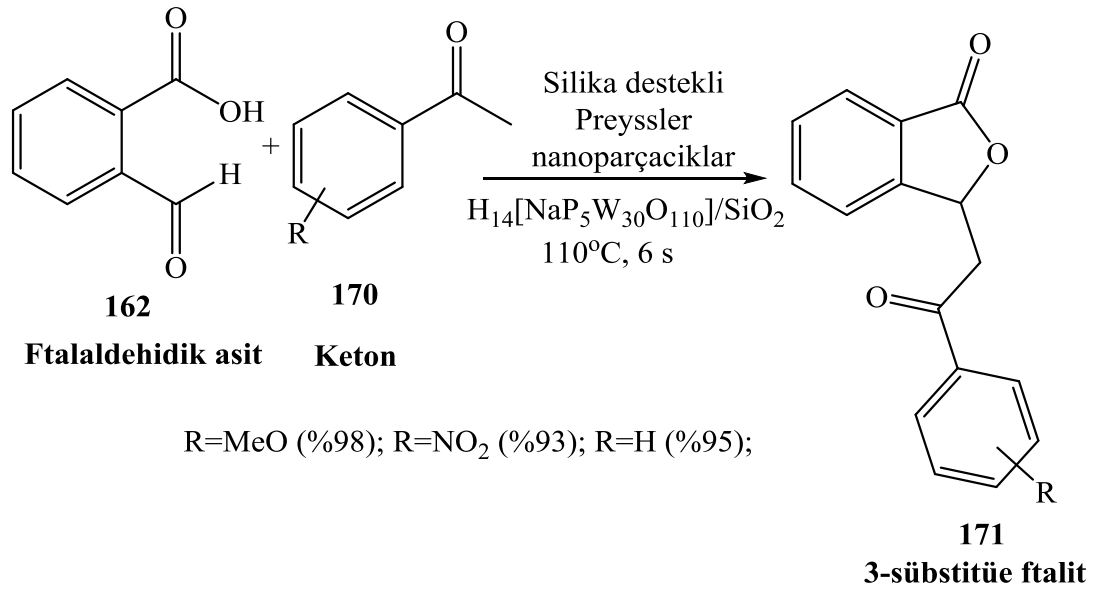


R₁= R₂= 4-MeOC₆H₄ (%66); R₁= R₂= 4-ClC₆H₄ (%38)

R₁= C₆H₅, R₂= Me (% 0); R₁= C₆H₅, R₂= i-Pr (% 78)

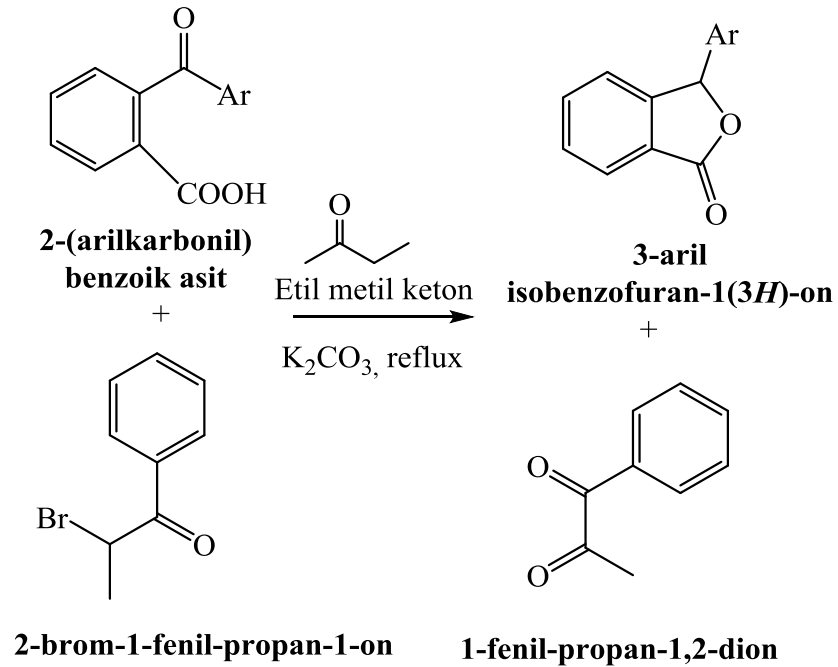
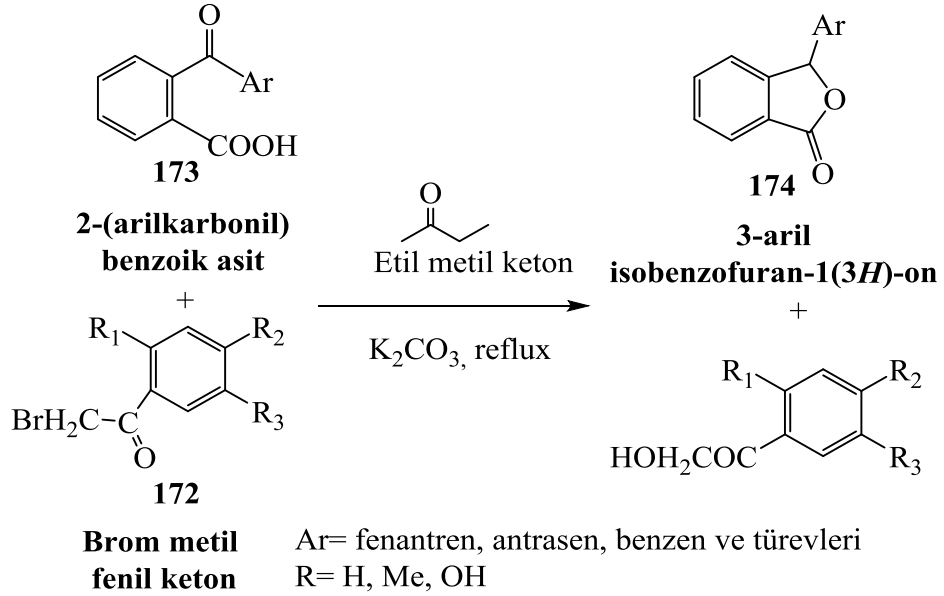
Benzer şekilde, ftalaldehidik asit (162) ile siklik ketonların (170) kademeli tek pot reaksiyonundan 3-sübstitüe ftalitler elde edilir. Reaksiyon, silika destekli Preyssler nanoparçacıkları (H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀]/SiO₂) ile gerçekleşir. Silika destekli Preyssler nanoparçacıkları, yüksek dönüşüm, düşük sıcaklıkta çalışma ve yeniden

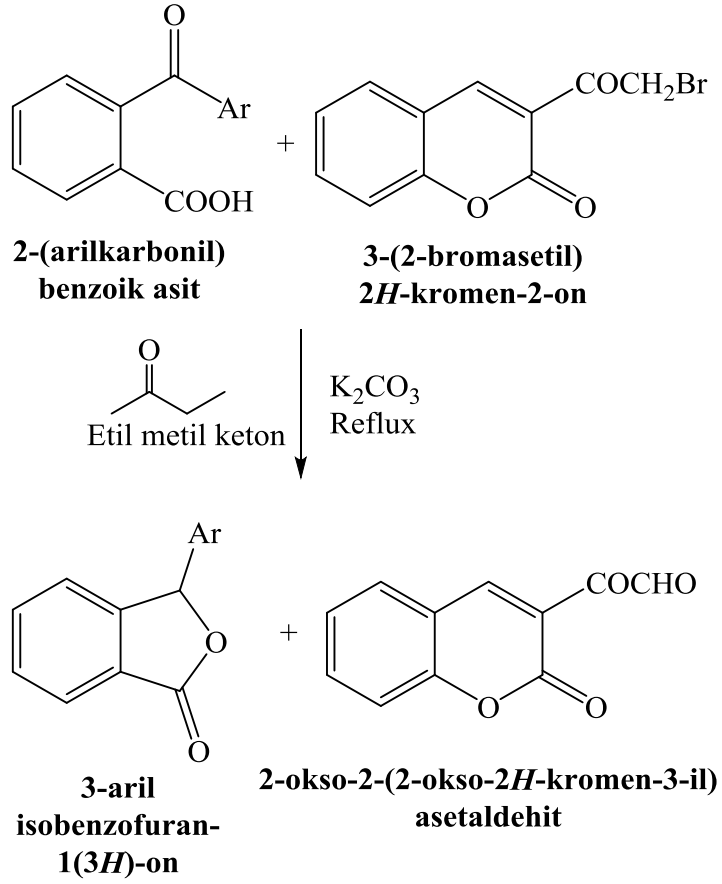
kullanılma gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Elde edilen ftalit türevlerinin verimleri ve reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir (Heravi ve diğ. 2009).



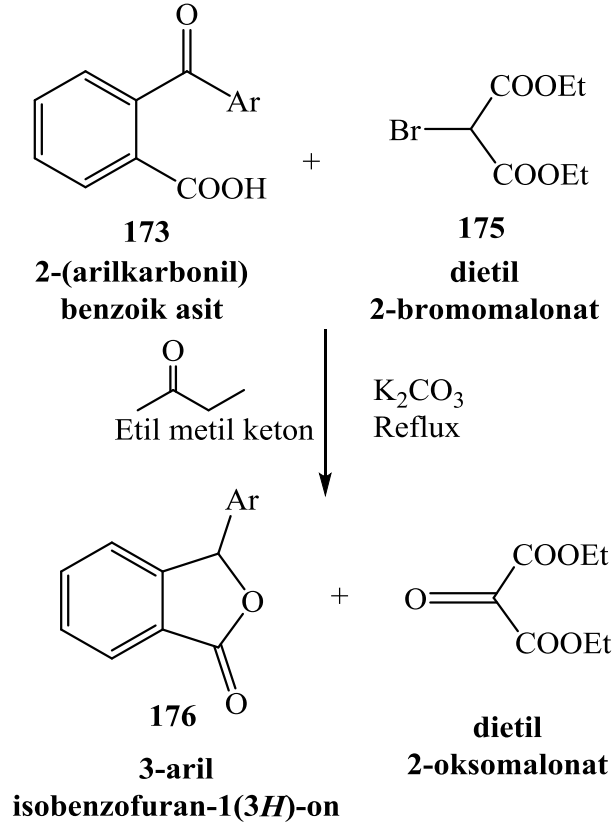
Aril grubuna sahip 3-substitüe ftalitler iki yöntemle sentezlenir;

1. Farklı asetofenon, propiofenon, kumarinoil asetofenonunun brom türevleriyle (172) *o*-aril benzoik asidin (173) geri soğutucu altında kaynatılması ile ftalitler elde edilir. Reaksiyon, susuz K_2CO_3 ve etil metil keton ortamında gerçekleşir (Nalini V. ve Poonam 2012).





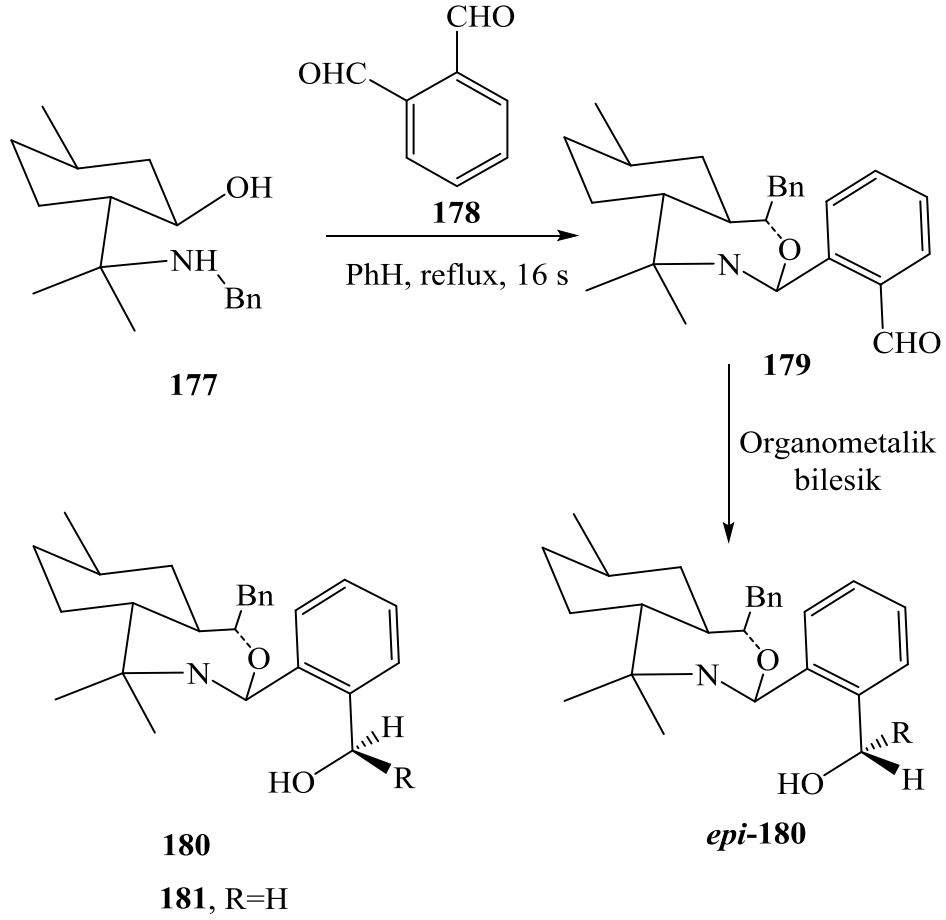
2. Birinci yöntemle aynı reaksiyon ortamına sahip, *o*-aril benzoik asit (173) ve brom dietil malonatın (175) geri soğutucu altında kaynatılması ile de ftalitler elde edilir (Nalini V. ve Poonam 2012).



2.2.6 *Orto*-Dialdehitlerden Ftalit Sentezi

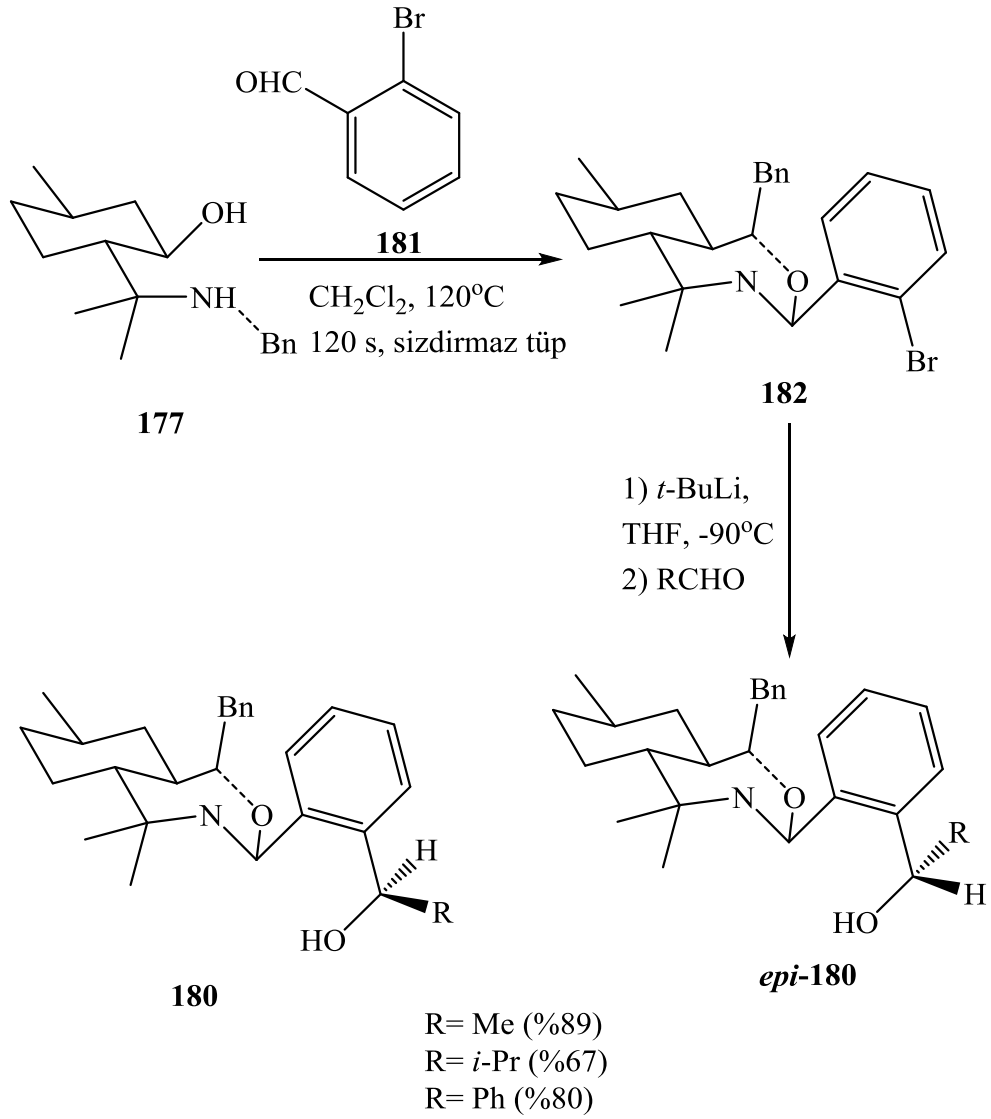
Enantiyomerik saflıkta 3-sübstitüe ftalitler iki adımda sentezlenir;

Birinci adımda, ilk olarak (-)-8-benzilaminomentol (177) ve *o*-ftaldehidin (178) kondenzasyon reaksiyonundan perhidro-1,3-benzoksazin (179) elde edilir. Elde edilen bileşik, farklı organometalik bileşiklerle reaksiyona sokularak alkollere (180) dönüştürülür (Pedrosa ve diğ. 2006).

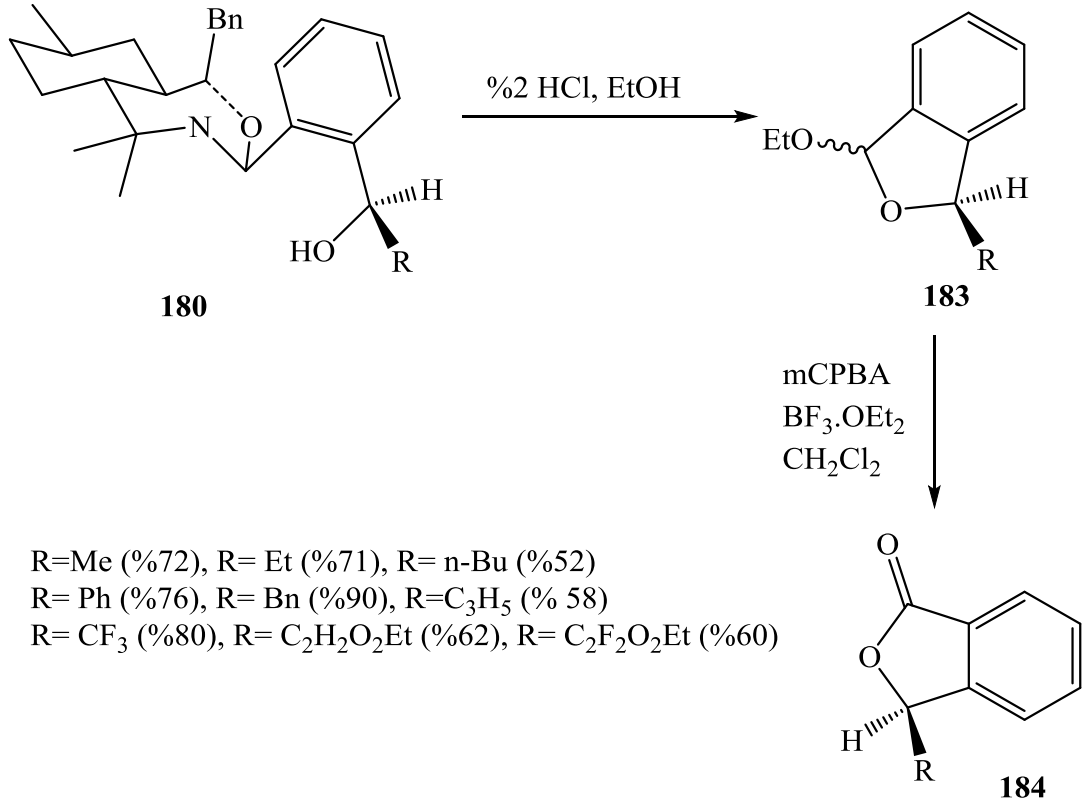


R=Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, Ph, Bn gibi.

(-)-8-benzilaminomentol (177) ile *o*-brombenzaldehitin (181) kondenzasyon reaksiyonundan tek diastereoizomer olarak 182 bileşiği elde edilir. Elde edilen bileşiğin verimi % 65'dir. 182 bileşiği tetrahidrofuran (THF) ortamında ve 90°C sıcaklıkta *t*-Butillityum (*t*-BuLi) reaktifi ile muamele edildiğinde organolityum türevine dönüşür. 90°C sıcaklıkta, organolityum türevinin uygun aldehit ile reaksiyonundan benzilik alkoller (180) elde edilir. Benzilik alkollerin alternatif sentez yöntemi yukarıda ifade edilen yönteme göre daha düşük verim ve distereo seçiciliğe sahiptir (Pedrosa ve diğ. 2006).



İkinci adımda, birinci adımda sentezlenen alkoller ftalitlere dönüştürülür. Benzilik alkollerden (180) ftalitlerin (184) elde edilmesi de iki adımda gerçekleşir; Öncelikle benzilik alkoller, seyreltik alkolik HCl çözeltisiyle tepkimeye girer ve N,O-ketal yapısının hidrolitik bölünmesiyle asetallerin (183) eşit molde *cis* ve *trans* izomerleri oluşur. Daha sonra 183 bileşiği, mCPBA (Meta-klorperoksibenzoik asit), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Bor triflorür etil eterat) ve CH_2Cl_2 (metilen klorür) ile muamele edilerek yüksek verimde enantiyosaf ftalitler (184) elde edilir. Elde edilen ftalit türevlerinin verimleri aşağıda verilmiştir (Pedrosa ve diğ. 2006).

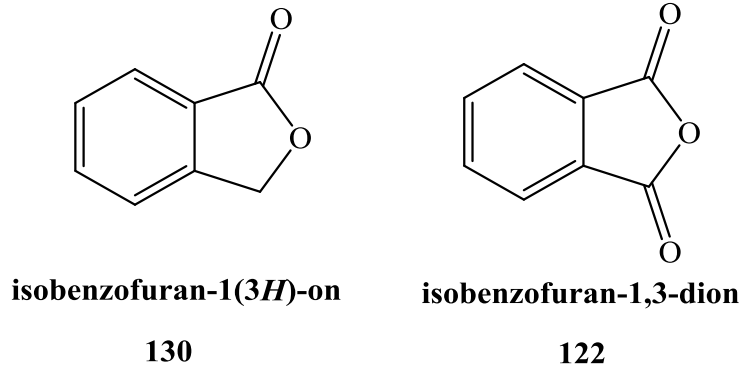


2.2.7 İndan Türevlerinden Ftalit Sentezi

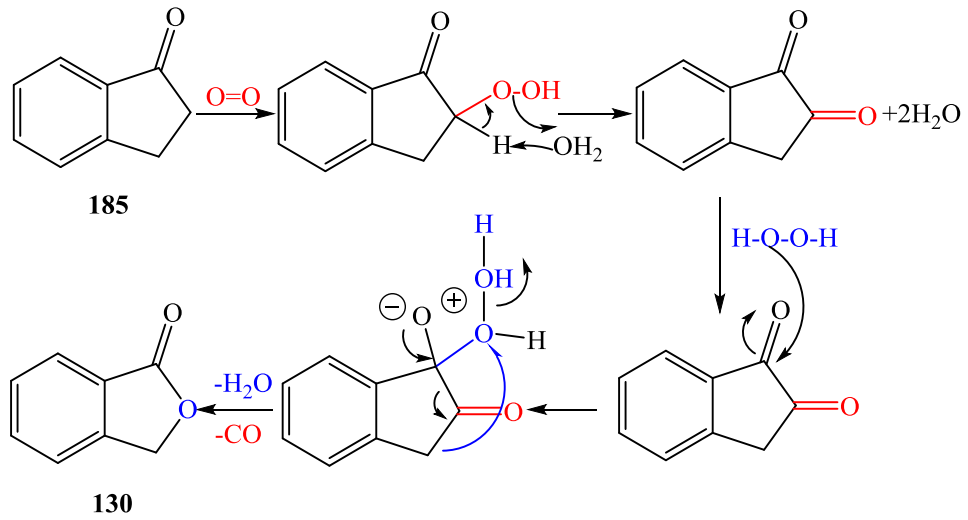
Subkritik su, normal kaynama noktası (100°C) ve kritik sıcaklık (374°C) arasındaki sıcaklıklarda basınç altında bulunan sıvı sudur (Kuş 2012; Klose ve Naberuchin 1986). Suyun anormal özelliklerinin birçoğu çok güçlü hidrojen bağından kaynaklanır. Subkritik sıcaklık aralığının üstünde, hidrojen bağları bozulur ve genellikle sıcaklığın artırılması beklenenden daha fazla özelliğin değişmesine sebep olur (Klose ve Naberuchin 1986). Su daha az polar hale gelir ve metanol veya etanol gibi bir organik çözücü davranışı sergiler (Kuş 2012).

Subkritik suyun özelliğinden ve moleküler oksijenin subkritik sudaki yüksek çözünürlüğünden dolayı bir organik çözücü ve metal tuzları/kompleksleri olmadan indan türevlerinden isobenzofuran-1(3*H*)-on (130) ve isobenzofuran-1(3*H*)-dion (122) elde edilebilir. İndan türevleri, subkritik sudaki moleküler oksijen ile isobenzofuran-1(3*H*)-on'a ve moleküler oksijen ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ile isobenzofuran-1(3*H*)-dion'a yükseltgenir. Reaksiyon, Kornblum–DeLaMare reaksiyonu olarak bilinen ve katalizöre ihtiyaç olmadan tek adımda gerçekleşir.

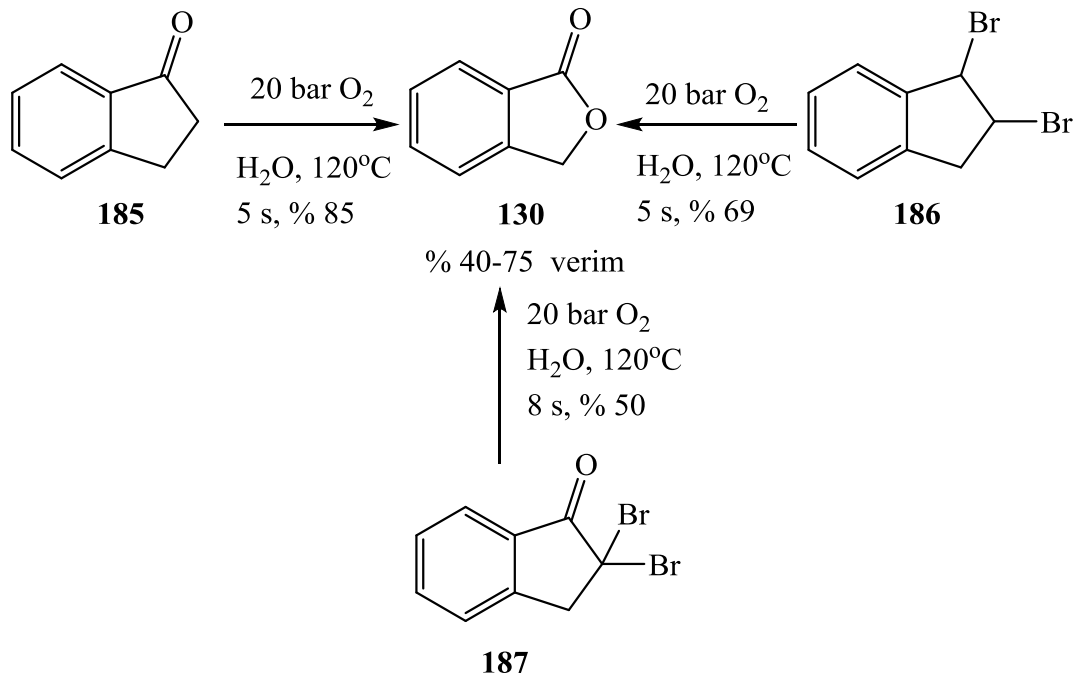
Ayrıca basit, ekonomik ve çevreye uyumlu bir sentez yöntemidir ve subkritik su altındaki sentez çalışmalarına örnek oluşturur (Kuş 2013).



İndan türevlerinin isobenzofuran-1(3*H*)-on'a dönüşüm reaksiyonunun mekanizması aşağıda verilmiştir. Mekanizmaya göre, ilk olarak oksijeni Kornblum–DeLaMare reaksiyonu ile karbonil grubu oluşturmak için hidroperoksit oluşturacak şekilde α -karbon atomuna saldırır. Diketon, Baeyer-Villiger reaksiyonu yoluyla lakton oluşturmak için reaksiyon sırasında oluşan hidrojen peroksit ile etkileşir. Elde edilen bileşikten bir mol karbonmonoksitin (CO) ayrılması ile ftalit (130) elde edilir.

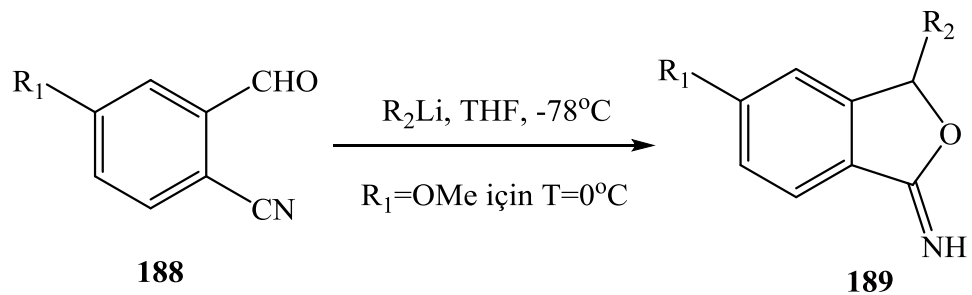


Sentezler, subkritik sudaki moleküler oksijen ile gerçekleşir. 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (185) ve 1,2-dibrom-2,3-dihidro-1*H*-inden (186) yüksek verimlerde isobenzofuran-1(3*H*)-on'a (130) okside olur. 2-brom-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (187) moleküler oksijenle yükseltgenmesinden daha düşük verimde (%50) ftalit (130) elde edilir.



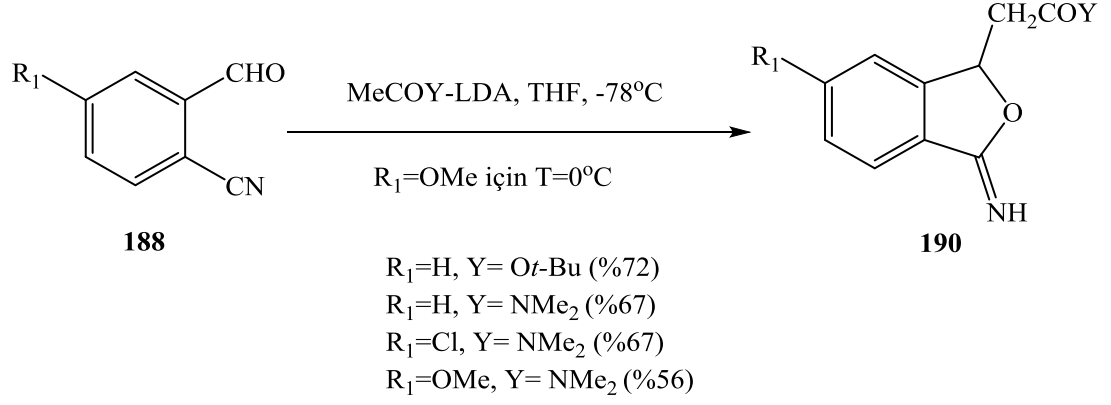
2.2.8 Orto-Siyano Benzaldehitlerden Ftalit Sentezi

2-siyanobenzaldehitler (188) ve *t*-bütil asetat ve *N,N*-dimetilasetamidin organolityum veya lityum enolatları gibi nükleofillerle reaksiyonundan 3-süstitüe 3*H*-isobenzofuran-1-ilidenaminler (189) elde edilir. Bu ürünlerden bazıları, hidroklorik asit ile muamele edilerek 3-süstitüe ftalit sentezlenir (Kobayashi ve diğ. 2011).

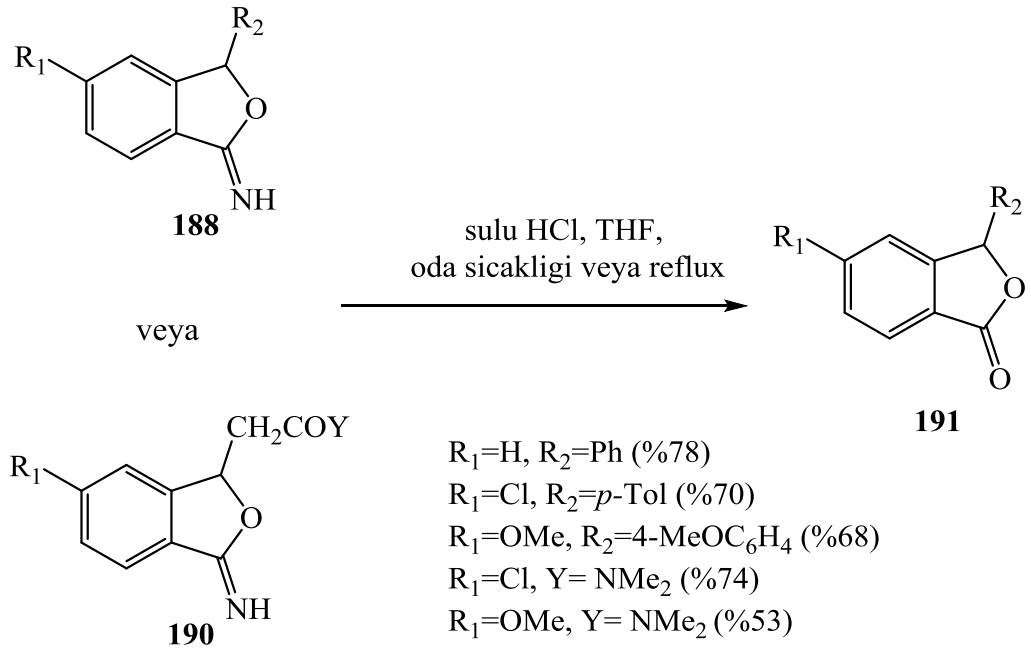


- R₁=H, R₂=Ph (%58)
- R₁=H, R₂=*n*-Bu (%42)
- R₁=H, R₂=*t*-Bu (%36)
- R₁=Cl, R₂=Ph (%56)
- R₁=Cl, R₂=*p*-Tol (%52)
- R₁=OMe, R₂=4-MeOC₆H₄ (%42)

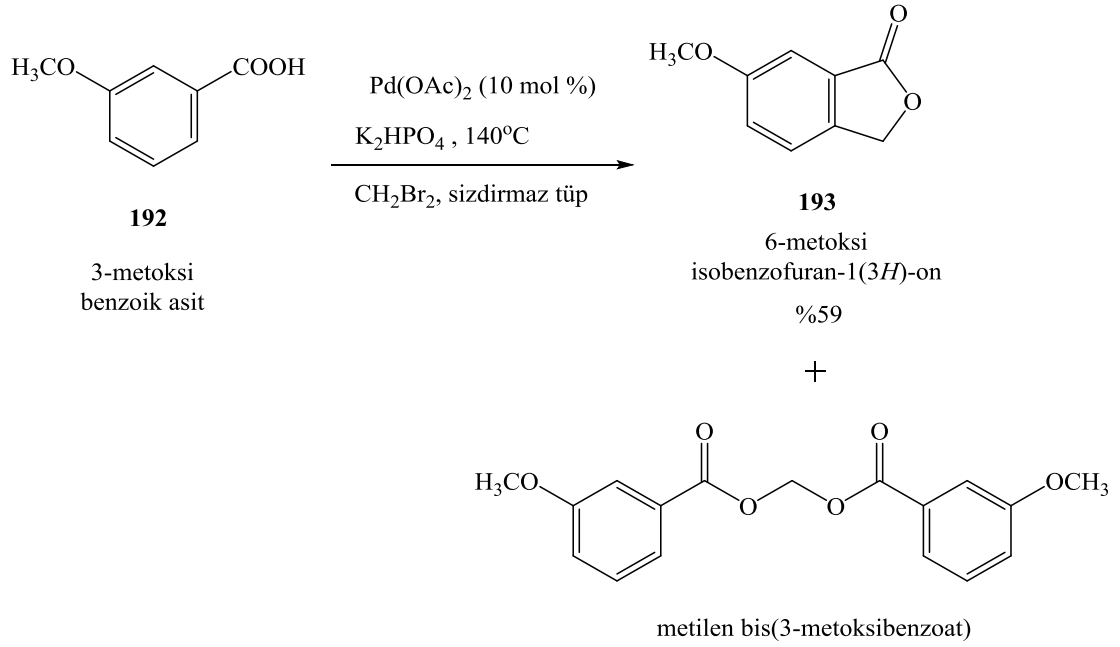
188 bileşiği ve *t*-bütil asetat ve *N,N*-dimetilasetamidin lityum enolatları ile reaksiyonundan 2-(3-imino-1, 3-dihidroizobenzofuran-1-il) asetik asit türevleri (190) sentezlenir. Elde edilen bileşik, 3-süstitüe ftalit sentezi için alternatif bir başlangıç maddesidir.

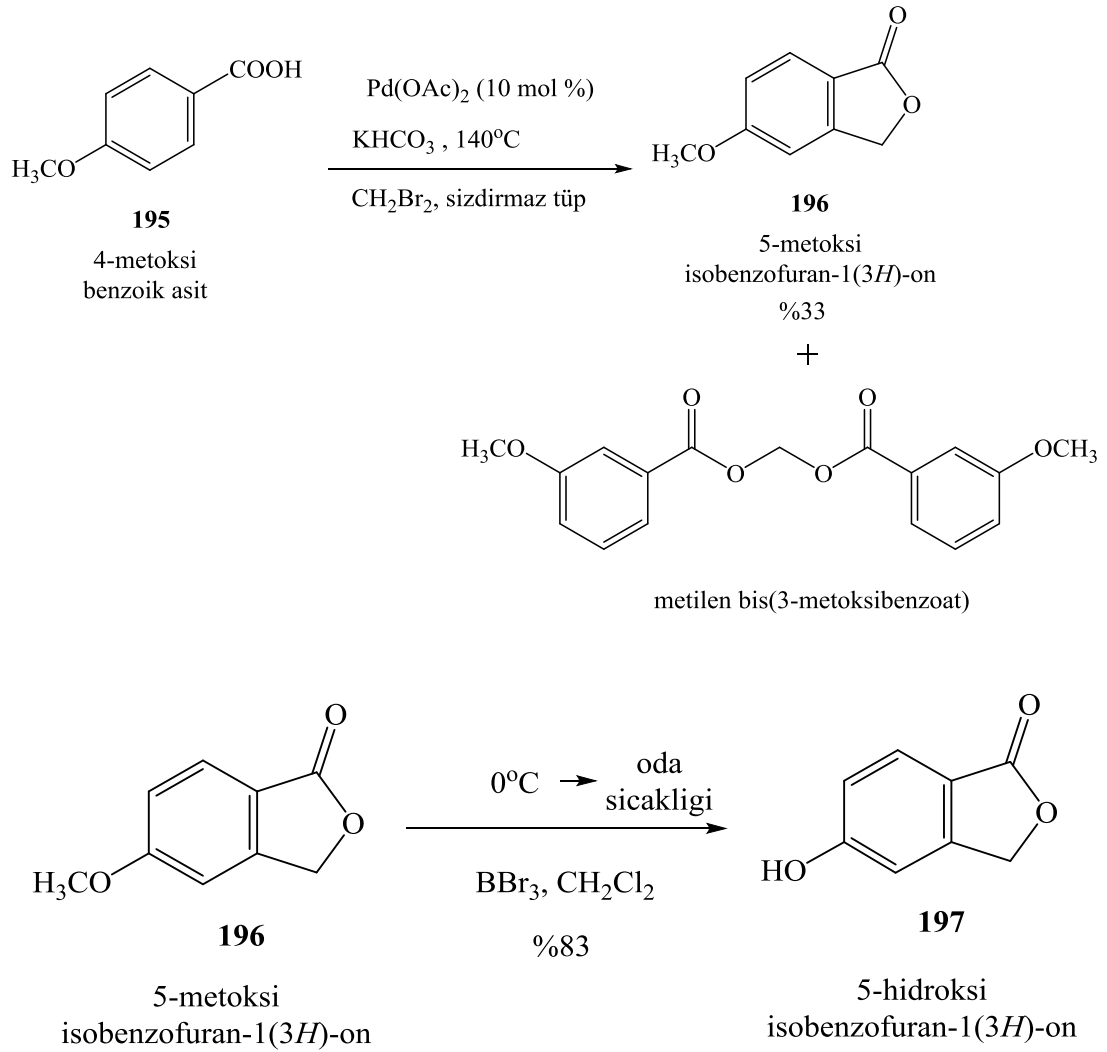


189 ve 190 bileşiği asidik koşullar altında hidroliz edilerek 3-süstitüe ftalit (191) elde edilir.



Benzoik asitler (192 ve 195) Palladyum (II) asetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), Potasyum bikarbonat (KHCO_3) ve dibrommetan (CH_2Br_2) ile tepkimeye girerek metoksi ftalitler (193 ve 196) elde edilir. Elde edilen bileşiklerin bor tribromür (BBr_3) ile reaksiyonundan hidroksile ftalitler (194 ve 197) sentezlenir (Teixeira ve diğ. 2014).



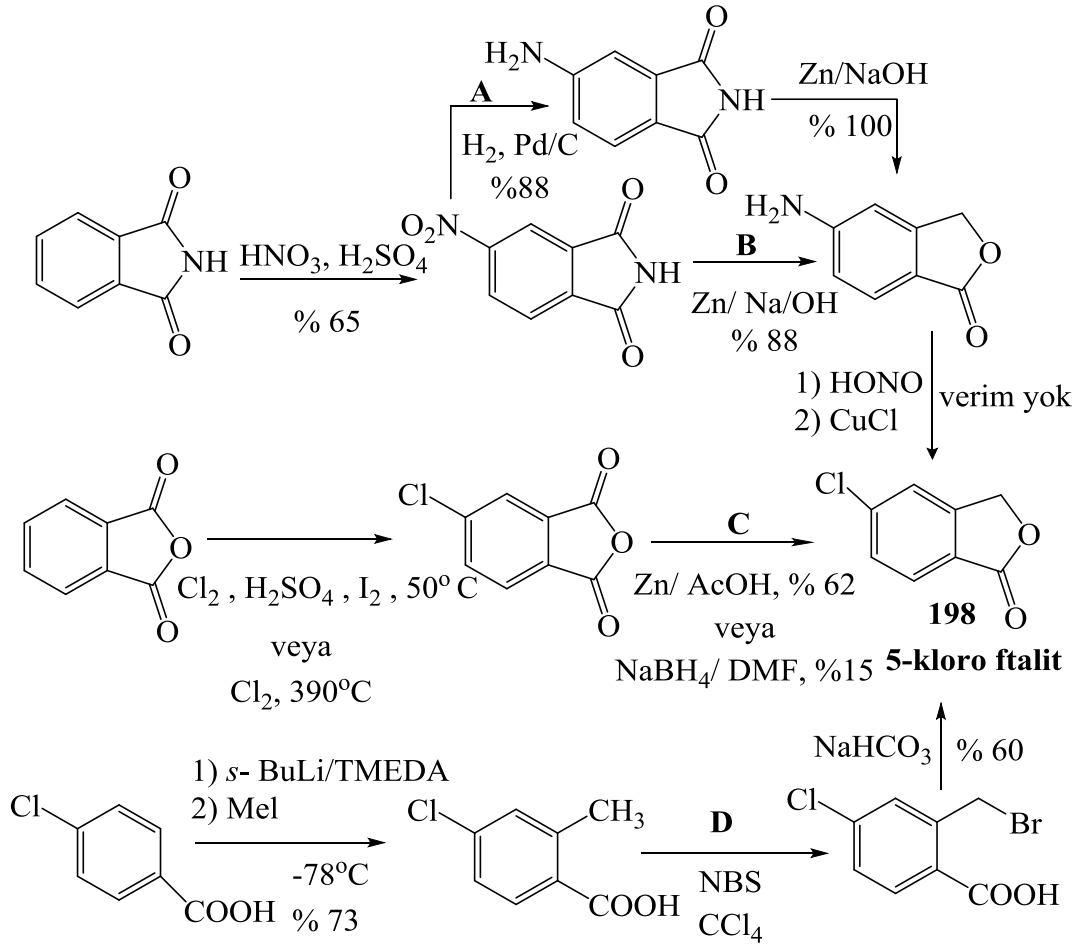


2.3 5-Süstitüe Ftalitlerin Sentezi

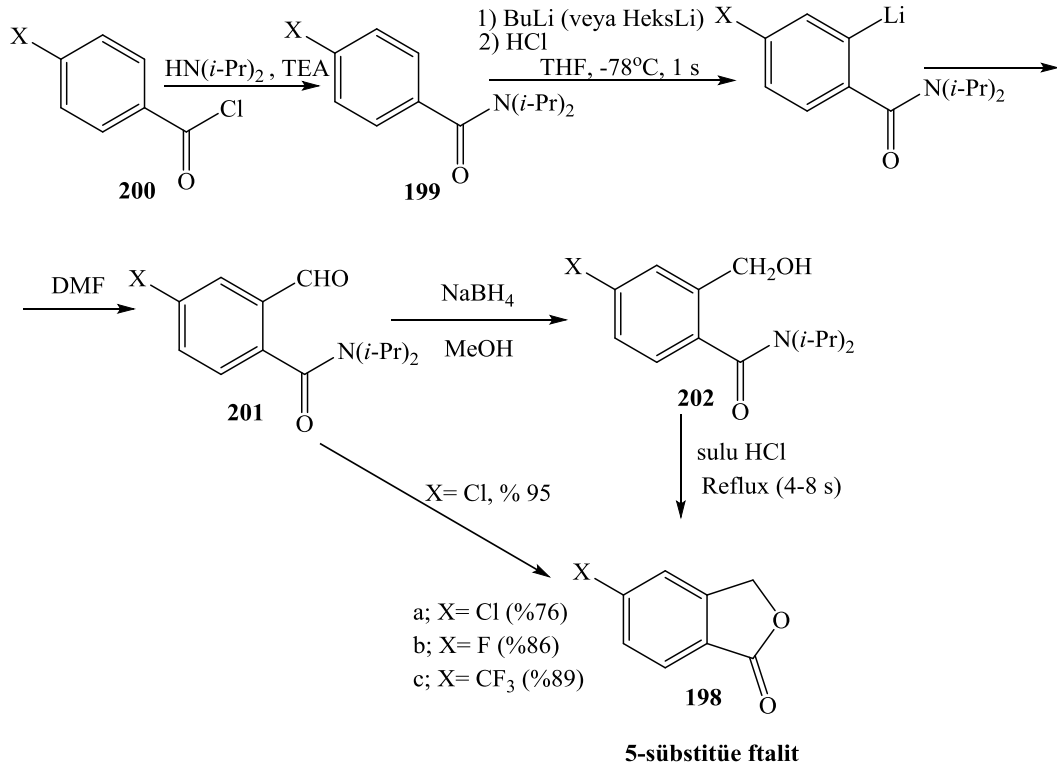
Ftalit, ilaç ve ilaç adaylarında önemli bir yapı olduğu için çeşitli ftalit türevleri geliştirilmiştir (Faigl ve diğ. 2010). Bu türevlerden biri olan 5-süstitüe ftalitler, literatürde çeşitli yöntemlerle sentezlenir ve 5-süstitüe ftalitlerin ara ürünleri, antidepresan ilacı olan sitolopram ve onun optikçe aktif benzeri olan essitolopramın üretim sürecinde kullanılır (Hilden ve diğ. 2004; Castaner ve diğ. 1979; Sorbera ve diğ. 2001).

Literatürde dört ayrı yolla sentezlenen (A, B, C, D) 5-klor ftalitin (198) reaksiyonları aşağıda verilmiştir. Ancak literatür prosesleri çeşitli dezavantajlara sahiptir. Örneğin; Sayısız reaksiyon aşaması içerir ve düşük verimli ürünler elde

edilir. Ayrıca karbontetraklorür (CCl₄) veya çinko kullanımının çevreye olan zararlı etkisinden dolayı bu proseslerin uygulanmasından kaçınılır (Faigl ve diğ. 2010).

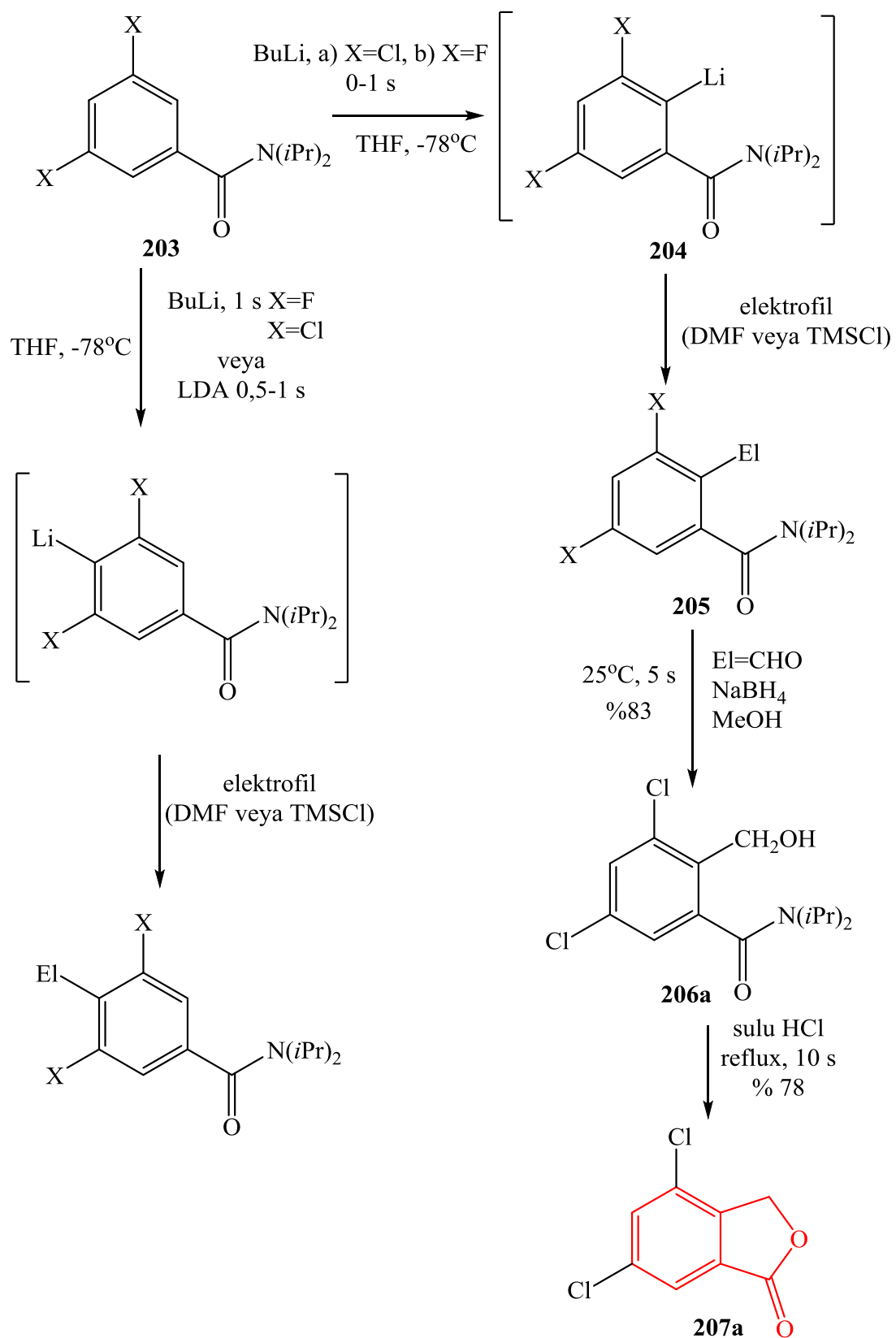


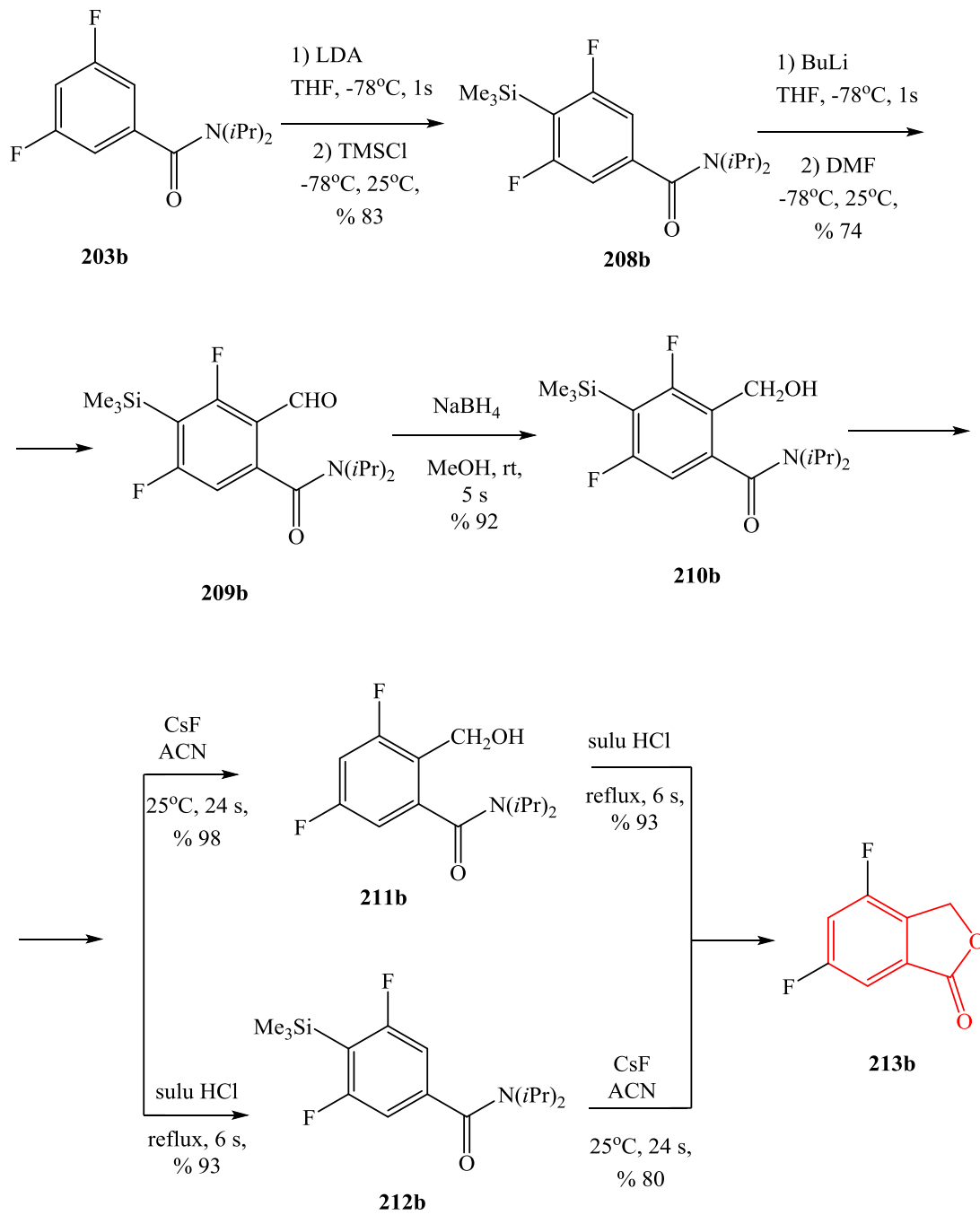
Yukarıdaki proseslerin dezavantajlarından dolayı *ortho*-lityumlama yöntemiyle 5-süstitüe ftalitler sentezlenir. Prosedürün temel adımı, dimetil formamid (DMF) ile formillemeyi takip eden 4-klor-*N,N*-diizopropilbenzamin (199a) *ortho*-lityumlanmasıdır. Formil grubunun sodyum borohidrit ile indirgenmesinin ardından halkalaşma ile yüksek verimde 5-klor ftalit (198) elde edilir (%76). Hidroksimetil ara ürünü (202a) izole edilmeden formil türevinin (201a) sodyum borhidrür ile indirgenmesinin ardından asidik siklizasyon ile 5-klor ftalit (198) elde edilir. Bileşiğin verimi % 95'dir (Faigl ve diğ. 2010).



Yukarıda açıklanan 5-klor ftalitın sentezine benzer şekilde 3,5-diklor- N,N -diisopropilbenzamidin (3,5-diflor- N,N -diisopropilbenzamid) orto lityumlanması ile 4,6-diklor (207a) ve 4,6-diflor ftalitler (213b) de sentezlenebilir (Molnar ve diğ. 2011).

N,N -diisopropilkarbomilin orto-lityumlanmasında s -bütil lityum (sBuLi) yerine bütil lityum (BuLi) veya heksil lityum (HexLi) reaktiflerinin de kullanılması önemli bir avantajdır. Bu yöntemle 5-klor ftalitın sentezi % 92-95 verimle gerçekleştirilir (Molnar ve diğ. 2011).



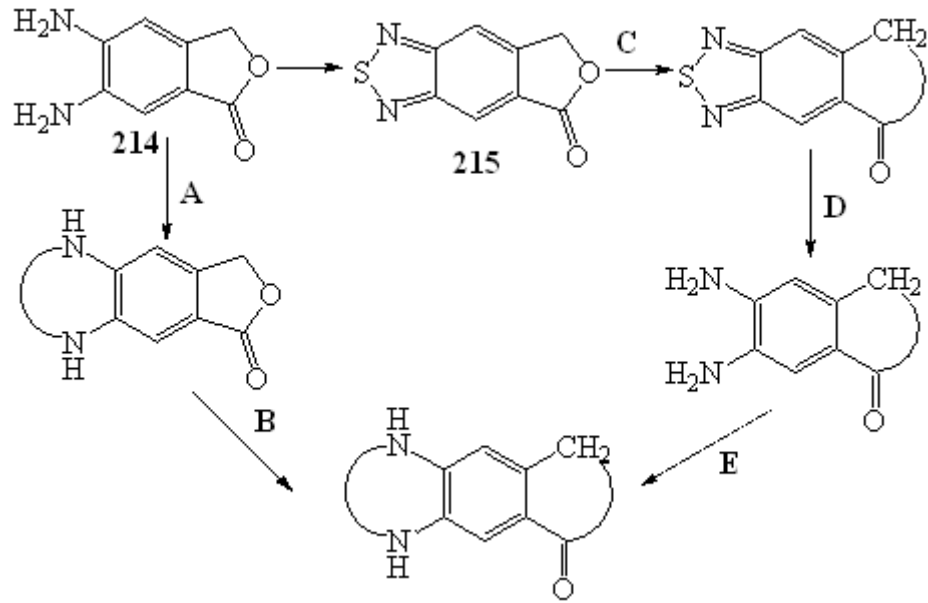


2.4 Ftalitlerin Reaksiyonları

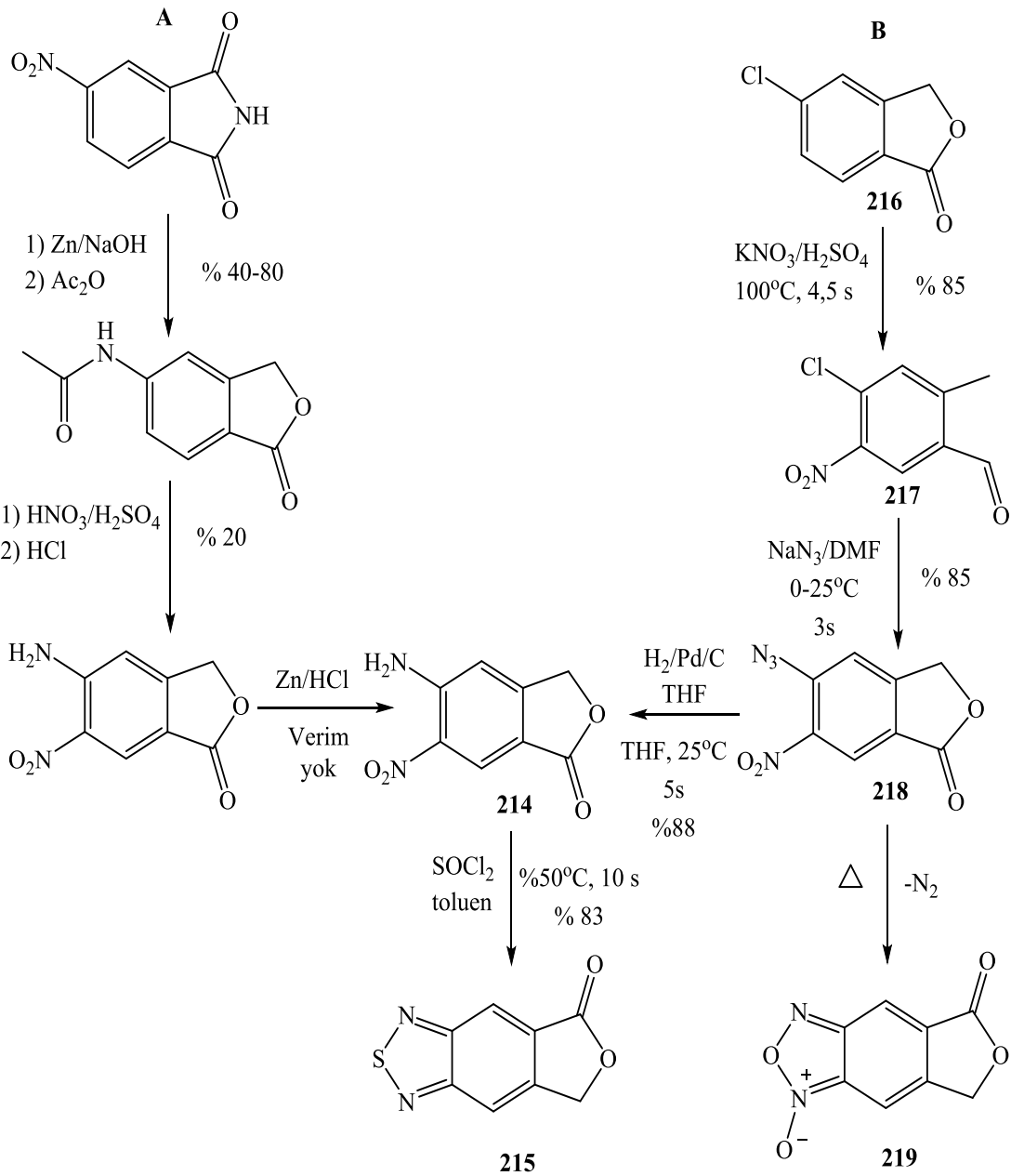
Ftalitler, heterosiklik yapıların ve tıp kimyasının çok yönlü yapıtaşlarıdır. Bu yüzden heterosiklik bileşiklerin sentezinde sıklıkla kullanılırlar.

5,6-diaminoftalit (214) ve tiyadiazolftalit (215) bileşikleri heterosiklik yapıların eldesinde ve bazı organik bileşik türevlerinin sentezinde kullanılan başlangıç bileşikleridir (Molnar ve diğ. 2012).

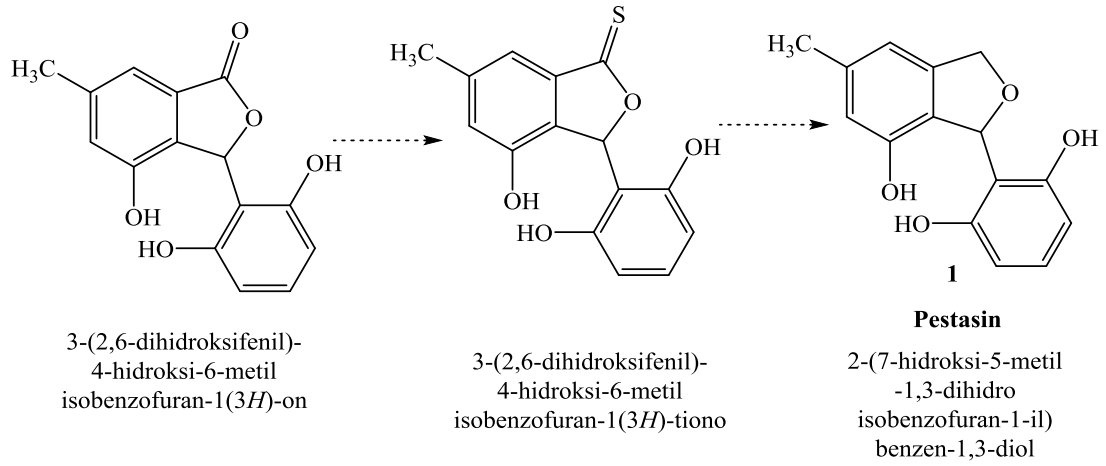
o-fenilendiamin de ftalit gibi daha karmaşık heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılır. Bu iki yapının aynı molekülde bulunması yeni heterosiklik bileşiklerin sentezine imkan tanır. 214 ve 215 bileşiklerinin bu amaçla kullanımı aşağıda gösterilmiştir.



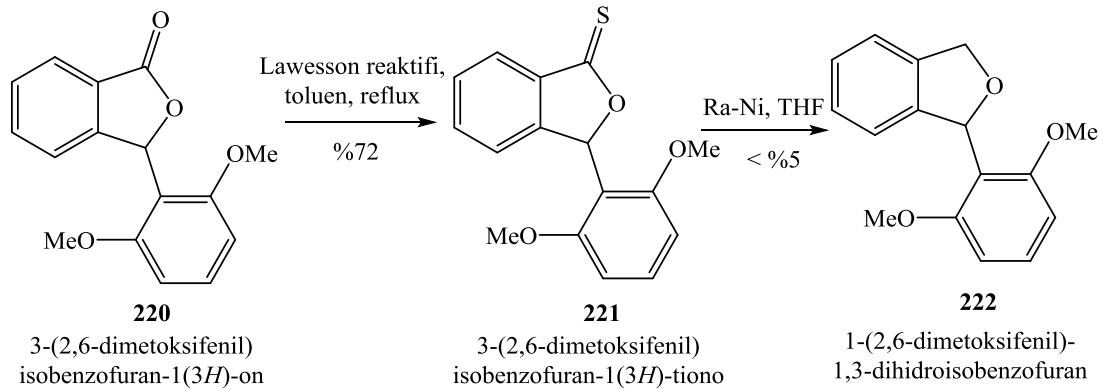
214 ve 215 bileşiklerinin literatürde bulunan sentez yöntemi (A) ile yeni sentez yöntemi (B) aşağıda verilmiştir. Yeni sentez yönteminde, 5-klor ftalit (216) nitrolanması ile 5-klor-6-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (217) elde edilir. Klor atomununun azit anyonu ile nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonuna göre yer değiştirmesi 5-azido-6-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (218) bileşiğini verir. 218 bileşiğinin katalitik indirgenmesi ile 5,6-diaminoftalit (214) oluşur. Son olarak, 214 bileşiğinin tiyonil klorür ile halkalaşmasından tiyadiazolftalit (215) elde edilir.



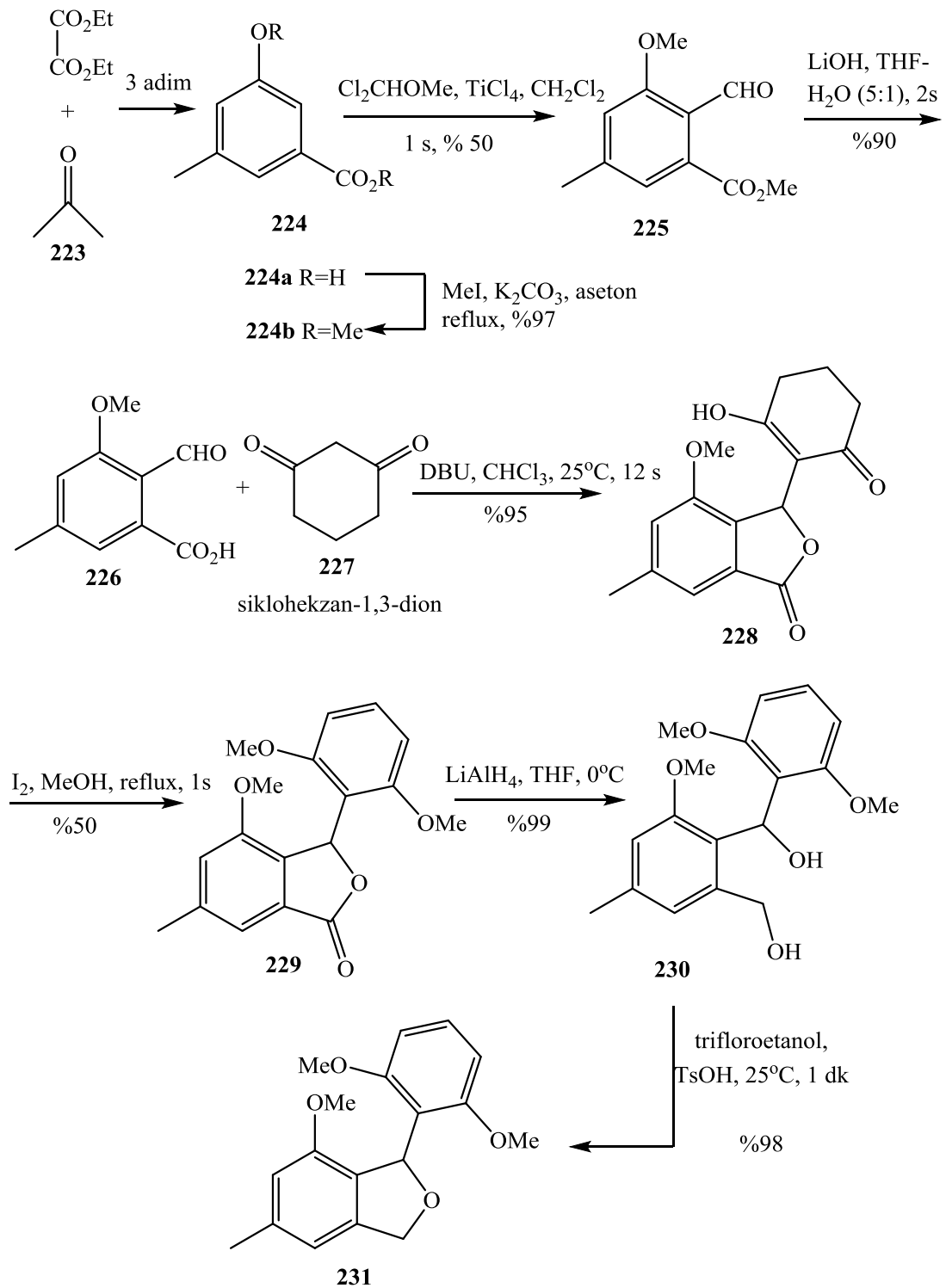
Ftalitler kullanılarak sentezlenen bir başka bileşik pestasindir. Ftalitin hidrodesülfürizasyon yolu ile pestasine (1) dönüşümü aşağıda gösterilmiştir (Karmakar ve diğ. 2009).



Bir tionoftalitın hidrodesülfürizasyonu ile ftalana dönüşüm reaksiyonu aşağıda verilmiştir. Ftalitin (220) Lawesson reaktifi ile etkileşmesi ile tionolakton (221) elde edilir. Elde edilen bileşiğin (221), Raney nikel muamele edilmesiyle çok düşük verimde ftalan (222) sentezlenir (Karmakar ve diğ. 2009).

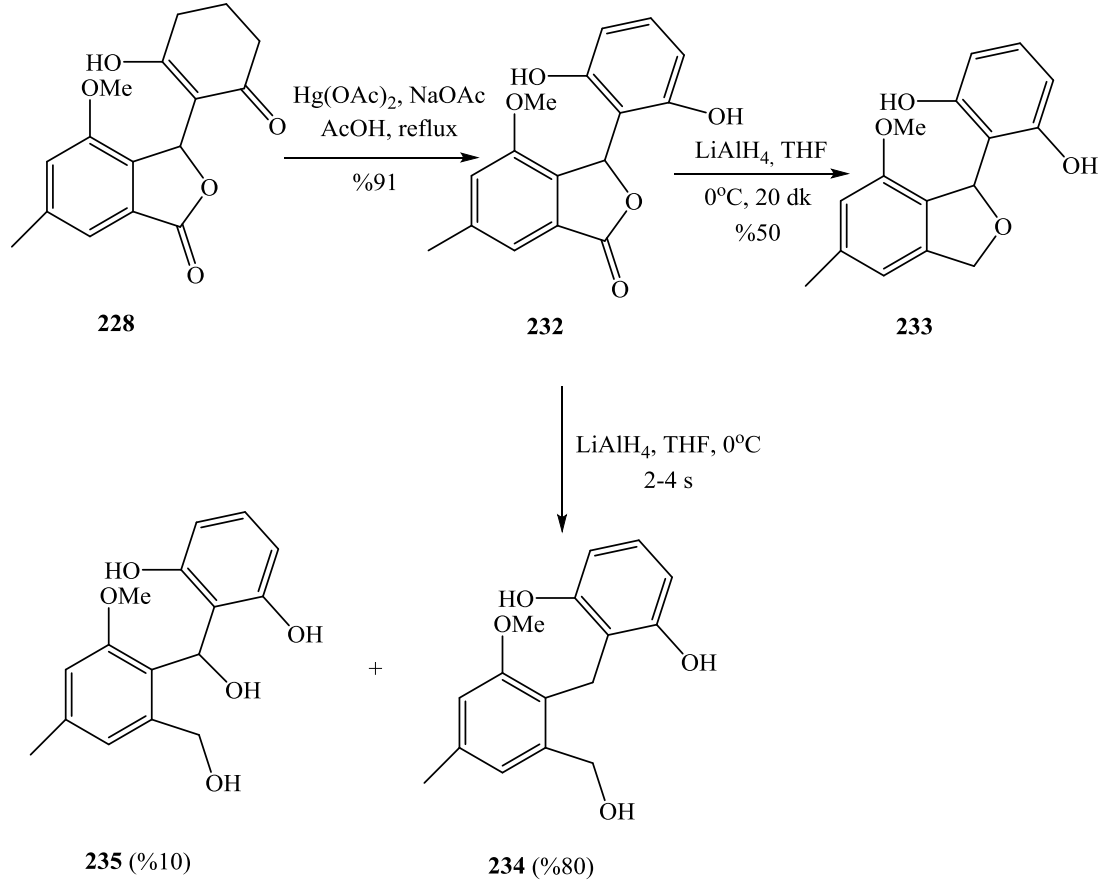


Permetil eter pestasin de ftalitler kullanılarak sentezlenen bileşiklerdir. Aseton (223) ile dietil oksalatın reaksiyonundan hidroksibenzoik asit (224a) elde edilir. Elde edilen bileşik asetonda MeI ve K_2CO_3 ile reaksiyona sokularak 224b bileşiği sentezlenir. 224b bileşiği formilleme reaksiyonu ile formil ester (225) oluşur ve formil esterin LiOH ile hidrolize edilmesiyle ftalaldehidik asit (226) meydana gelir. 226 bileşiğinin sikloheksan-1,3-dion (227) ile kondenzasyon reaksiyonundan 3-sikloheksenilftalit (228) sentezlenir. 228 bileşiğinin iyot ve metanol ortamında geri soğutucu altındaki işleminden sonra trimetoksiarilftalit (229) elde edilir. 229 bileşiğinin $LiAlH_4$ ile indirgenmesinden sonra elde edilen bileşiğin (230) halkalaşması ile permetil eter pestasin (231) elde edilir. Permetil pestasin bileşiğinin verimi %98'dir (Karmakar ve diğ. 2009).



Monometil eter pestasin de permetil eter pestasin gibi ftalitler kullanılarak sentezlenen bileşiklerdir. 228 bileşiminin civa (II) asetat [Hg(OAc)₂], sodyum asetat (NaOAc) ve asetik asit (AcOH) ortamında geri soğutucu altında kaynatılması ile

resorsinolilfitalit (232) elde edilir. Elde edilen bileşğin indirgenmesinden sonra monometil eter pestasin (233) oluşur. Oluşan bileşğin verimi permetil eter pestasin (231) bileşğine göre daha düşüktür (%50) (Karmakar ve diğ. 2009).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez kapsamında sentezlerde kullanılan karboksialdehitler ve hetarilaminler ticari olarak mevcut olduğundan satın alınma yoluyla temin edilmiştir. Kullanılan tüm kimyasal maddeler, saflık dereceleri ile birlikte Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal maddeler ve saflık dereceleri

Kimyasal Madde	Saflık (%)
Ftalaldehidik asit (2-formilbenzoik asit)	98
6,7-dimetoksi ftalaldehidik asit (6-formil-2,3-dimetoksi benzoik asit)	98
2-aminopirimidin	97
3-aminopiridin	99
2-amino-5-metil piridin	99
2-amino-6-metil piridin	98
2-amino-4,6-dimetil pirimidin	98
2-amino-4,6-dimetoksi pirimidin	98
2-amino-4-klor-6-metil pirimidin	98
2-amino-5-metilthiazol	98
2-amino-4,6-dimetil pirimidin	95
Etil alkol (Abs)	99,9
Etil alkol (Ticari)	96
Asetonitril	99,9

3.1.2 Kullanılan Cihazlar

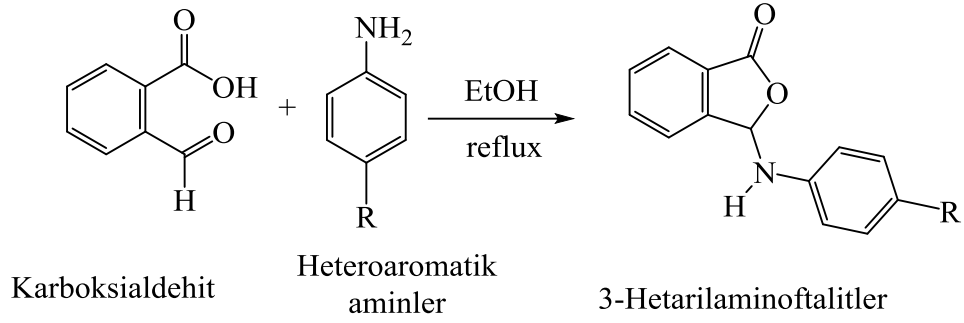
- Erime noktası tayini için Stuart SMP30 model erime noktası cihazı
- UV-VIS spektrumlarının çekilmesi için Optizen Pop UV Spektrofotometresi
- IR spektrumlarının çekilmesi için Agilent Technologies Carry 630 model FT-IR Spektrofotometresi
- Kristal yapılarının çözümünde STOE IPDS II Difraktometresi
- NMR spektrumlarının çekilmesi için Magritek Spinsolve 60/Karbon Spektrofotometresi
- *Gaussian09* paket programı kullanılarak teorik hesaplamalar elde edilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 3-Hetarilamino Ftalitlerin Sentezi

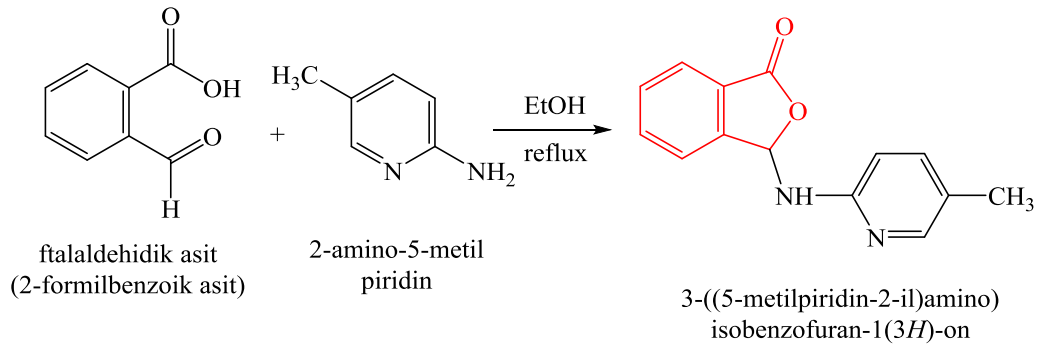
Ftalitler üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen tez kapsamında sentezlenen türevler literatürde yer almamaktadır. Science Finder Scholar data bazında yapılan tarama ile literatürde yer almayan bileşikler olduğu görülmüştür. Arilaminoftalitler üzerine yapılan daha önceki çalışmalar ise genellikle homoaromatik aminlerle gerçekleştirilen sentezlerdir (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2006, 2007, 2008). Sentezlenen hetarilftalitler ile ilgili çok az çalışma mevcuttur (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2006^{e,f,g}).

Çalışmada sentezlenen tüm ftalitler, heteroaromatik halka içeren aminler (piridin ve pirimidin türevleri) ve karboksi aldehytler kullanılarak tek kademeli bir reaksiyon ile elde edilmiştir (Şekil 3.1) (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2006^e). Sentezi gerçekleştirilen bileşikler, uygun çözücüler kullanılarak tek kristal haline getirilmiştir.



Şekil 3.1: 3-Hetarilaminoftalit sentezi

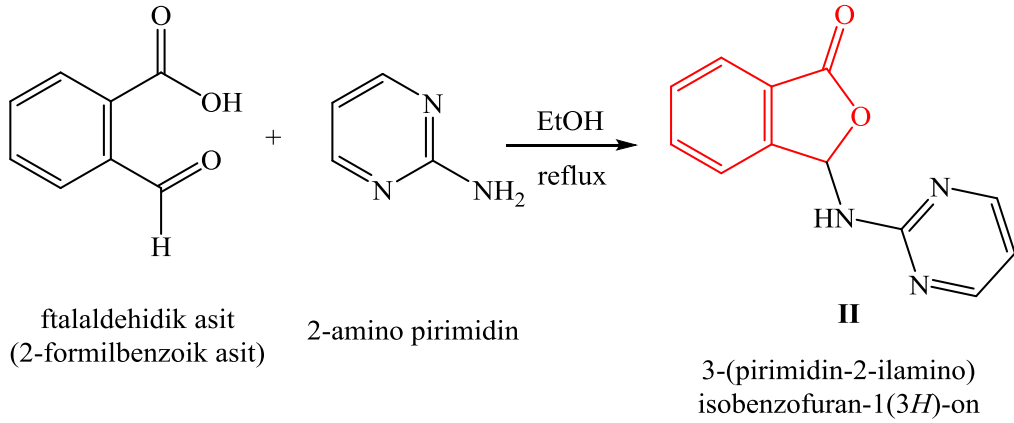
3.2.1.1 3-((5-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Sentezi



1,50 gr (0,01 mol) ftalaldehidik asit 50 ml etanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1,081 gr (0,01 mol) 2-amino-5-metil piridin ilave edildi. Çözelti, geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Reaksiyon sonunda çözelti soğumaya bırakıldı ve çöken kısım süzülüp kurutuldu. Elde edilen ürün, etanol ile saflaştırıldı. 3-((5-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) bileşiği saflaştırıldıktan sonra bu bileşiğin tek kristalleri, asetonitril çözeltisinin oda sıcaklığında yavaş bir şekilde uçurulmasıyla elde edildi. Verim: % 82, erime noktası: 168-169°C'dir.

Diğer ftalit türevleri de aynı şekilde sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin isimleri, erime noktaları, verimleri ve tek kristallerin hazırlandığı çözücüler aşağıda verilmiştir.

3.2.1.2 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (II) Sentezi

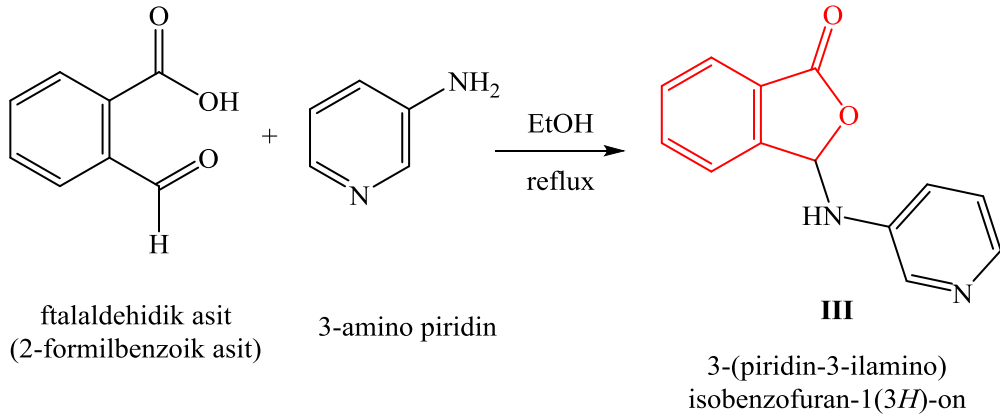


Verim: % 64; Erime noktası: 215,3-216,4°C.

Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol.

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

3.2.1.3 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on¹ (III) Sentezi



Verim: % 95; Erime noktası: 159,5-160,5°C.

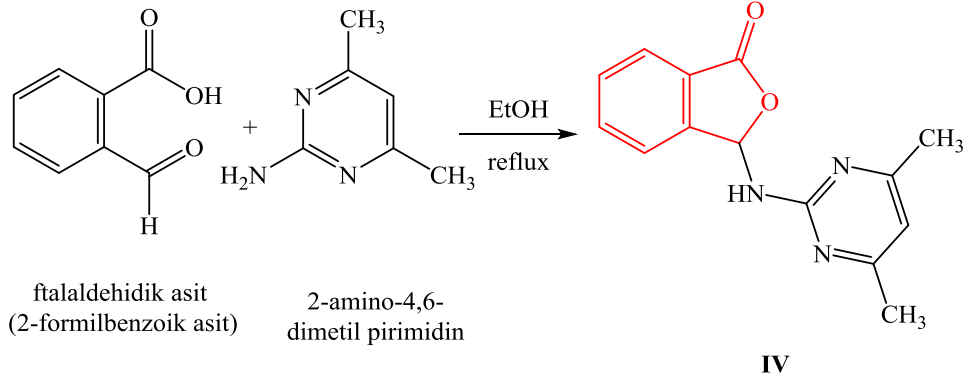
Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol.

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

¹Bu bileşik ilk defa 2006 yılında sentezlenmiştir (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2006^d).

3.2.1.4 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV)

Sentezi



3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino)
isobenzofuran-1(3H)-on

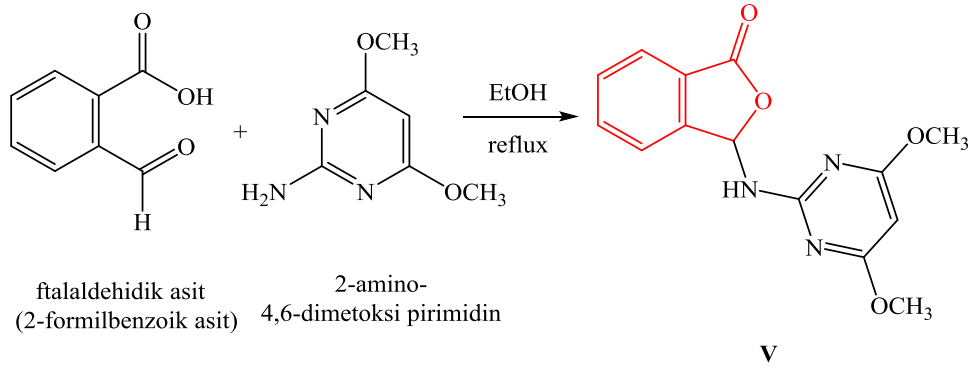
Verim: % 90; Erime noktası: 177,5-178°C.

Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol.

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

3.2.1.5 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V)

(V) Sentezi



3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino)
isobenzofuran-1(3H)-on

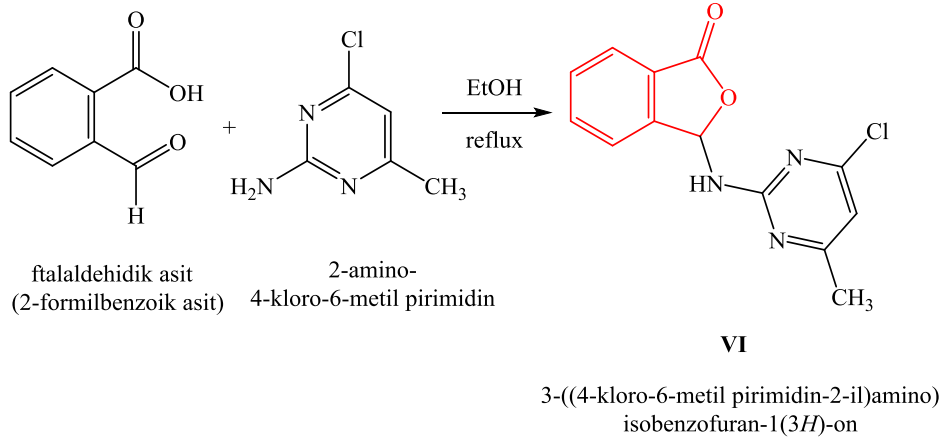
Verim: % 89; Erime noktası: 187,8-188,8°C.

Saflaştırmada kullanılan çözücü: Asetonitril

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

3.2.1.6 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on

(VI) Sentezi



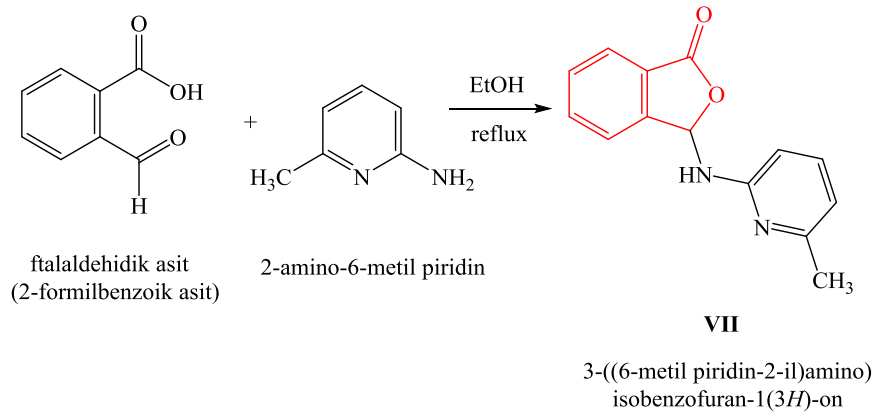
Verim: % 94; Erime noktası: 164,4-165,5°C.

Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

3.2.1.7 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on ¹ (VII)

Sentezi



Verim: % 66; Erime noktası: 152,0-152,9°C.

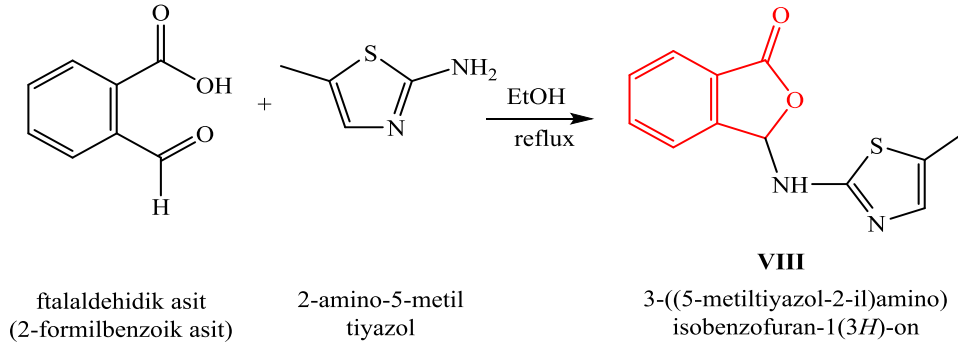
Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Etanol.

¹Bu bileşik ilk defa 2007 yılında sentezlenmiştir (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2007^b).

3.2.1.8 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII)

Sentezi



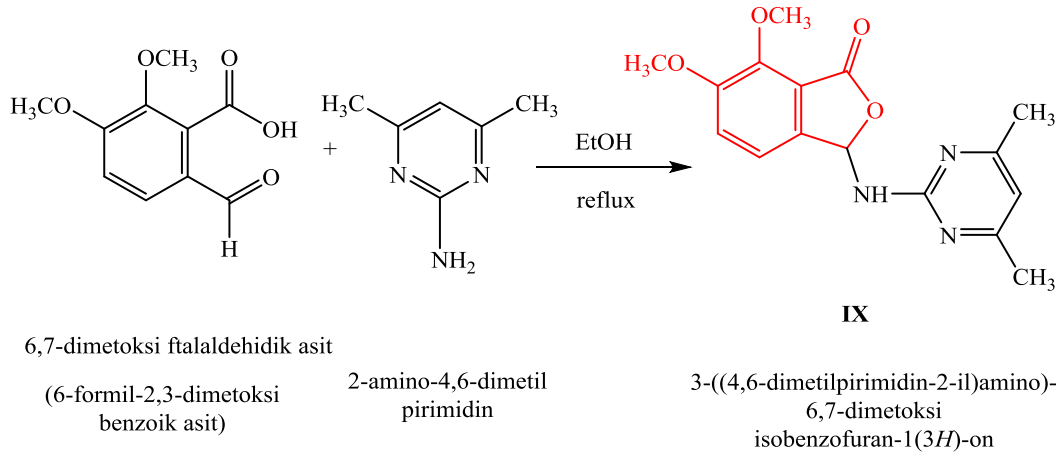
Reaksiyon, geri soğutucu altında 18 saat kaynatılarak gerçekleştirildi.

Verim: % 31; Erime noktası: 197,5-198,2°C.

Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol.

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Asetonitril.

3.2.1.9 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3H)-on (IX) Sentezi



Verim: % 90; Erime noktası: 199-203,5°C.

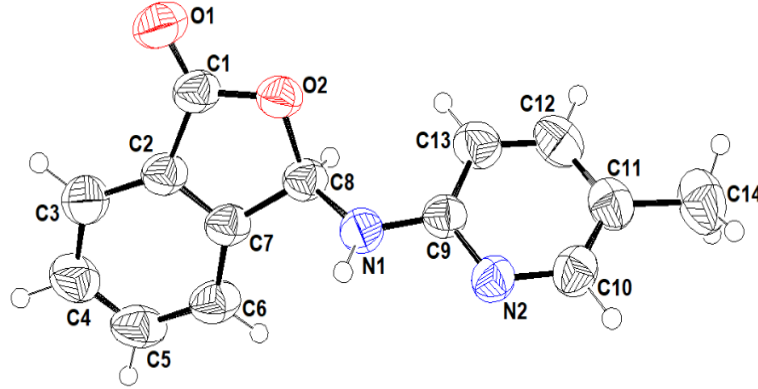
Saflaştırmada kullanılan çözücü: Etanol

Tek kristallerin hazırlandığı çözücü: Etanol

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

4.1 X-Işını Kırınımı

4.1.1 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.1: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.1’de I molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Tüm difraksiyon ölçümleri, grafit tek renkli MoK α radyasyonu ve bir STOE IPDS 2 difraktometresi kullanılarak oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. I molekülüne ait kristal yapı verileri Tablo 4.1, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.2, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.3 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.4’de verilmiştir.

I molekülünün geometrisi (Şekil 4.1), 3-(6-Metil-2-piridilamino) isobenzofuran-1 (3*H*) –on için bulunan ortalama geometriden önemli bir farkı yoktur (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2007). Şekil 4.1’de gösterildiği gibi molekül yapısı bir ftalit grubu ve azot atomuyla birbirine bağlanmış bir 5-metil-2-piridilamino

grubundan oluşur. Ftalit grubu (C1-C8/O2) düzlemseldir, ortalama düzlemden en büyük sapma $-0,026 \text{ \AA}$ (O2 için)'dir. Düzlemsel ftalit grubu ile piridil halkası arasındaki dihedral açı $62,10^\circ$ 'dir. C1-O1 bağ uzunluğu ($1,2041(1) \text{ \AA}$) çift bağa karşılık gelir ve benzofuranon karbonil grubunun özelliklerini taşır. 5-metoksi ftalit'de bu bağ uzunluğu $1,209(2) \text{ \AA}$, (3Z,3'Z)-3,3'-(etan-1,2-diiliden)-bis (isobenzofuran-1(3H)-on)'da $1,2007(18) \text{ \AA}$ (Paxiao ve diğ. 2012; Ono ve diğ. 2009). $1,4016(1) \text{ \AA}$ olan C8—N1 arasındaki bağ uzunluğu, 3-(6-Metil-2-piridilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2007) ve 3-(benzo[d]tiyazol-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (Xing ve diğ. 2018) bileşiklerindeki C—N tekli bağ uzunlukları ile uyumludur. Bu bileşiklerdeki C-N bağ uzunlukları sırasıyla $1,401(2) \text{ \AA}$ ve $1,404(5) \text{ \AA}$ 'dur. I molekülü, 3-(6-Metil-2-piridilamino) isobenzofuran-1(3H)-on izomeri ile karşılaştırıldığında C8-O2 ($1,4873(1) \text{ \AA}$) bağı çok az kısalırken C1-O1 ($1,2041(1) \text{ \AA}$) ve C1-O2 ($1,3483(1) \text{ \AA}$) bağlarının çok az uzadığı anlaşılır. Bu molekülde C1-O1, C1-O2 ve C8-O2 bağ uzunlukları sırasıyla ($1,201(2) \text{ \AA}$), ($1,343(2) \text{ \AA}$), ($1,491(2) \text{ \AA}$)'dır.

Tablo 4.1: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	$C_{14}H_{12}N_2O_2$
Molekül ağırlığı	240,26
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P 21n
Birim hücre boyutları (a, b, c)	8,0712(7), 6,6762(4), 23,005(2) Å
Birim hücre hacmi (V)	1225,01(17) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	98,813(7)°
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	504
Yoğunluk (D _x)	1,303 Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	Mo K α
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,089 mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	296 K
Kristal ve rengi	Prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,80*0,52*0,24 mm
T _{min} , T _{max}	0,9595, 0,984
Kırınım ölçüm metodu	ω taraması
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h= -6→10, k= -8→8, l= -28→28
θ_{min} , θ_{max}	1,792-26,493 °
Ölçülen yansıma	5782
Bağımsız yansıma	2461
2 $\sigma(I)$ dan büyük yansımalar	1691
R _{int}	0,0558
Parametre sayısı	211
S	0,932
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0,0347
wR(F ²)	0,0926
W	$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0563P)^2]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
$\Delta\rho_{min}$, $\Delta\rho_{max}$	-0,156-0,109 e Å ⁻³

Tablo 4.2: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değıştirme parametreleri (Å²)

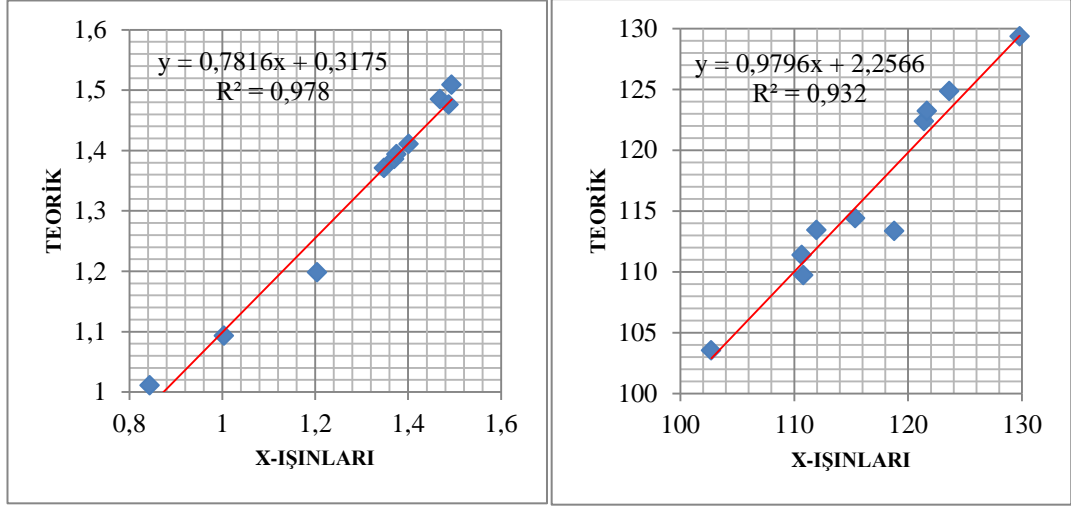
Atom	x	y	z	U _{iso} */U _{eq}
O1	0,17482(13)	0,11803(17)	0,28041(4)	0,0717(3)
O2	0,24515(11)	0,39207(14)	0,33395(3)	0,0562(3)
N1	0,41255(15)	0,54570(17)	0,41699(5)	0,0539(3)
N2	0,38148(14)	0,73520(15)	0,49774(4)	0,0504(3)
C1	0,28252(18)	0,2269(2)	0,30482(5)	0,0553(3)
C2	0,46569(17)	0,2122(2)	0,30950(5)	0,0536(3)
C3	0,5633(2)	0,0667(3)	0,28822(7)	0,0685(4)
C4	0,7346(2)	0,0922(3)	0,29868(7)	0,0748(5)
C5	0,8053(2)	0,2583(3)	0,32888(6)	0,0709(4)
C6	0,70735(19)	0,4021(3)	0,35027(6)	0,0626(4)
C7	0,53550(16)	0,3754(2)	0,34010(5)	0,0518(3)
C8	0,39991(17)	0,5060(2)	0,35664(5)	0,0513(3)
C9	0,34130(16)	0,70967(18)	0,43962(5)	0,0482(3)
C10	0,32424(18)	0,8991(2)	0,52133(6)	0,0561(3)
C11	0,22682(19)	1,04472(19)	0,49055(6)	0,0583(4)
C12	0,1824(2)	1,0099(2)	0,43116(7)	0,0675(4)
C13	0,2359(2)	0,8431(2)	0,40516(6)	0,0635(4)
C14	0,1717(3)	1,2295(3)	0,52009(12)	0,0822(5)
H1	0,4641(19)	0,461(2)	0,4405(7)	0,061(4)
H3	0,512(2)	-0,050(3)	0,2669(8)	0,091(5)
H4	0,809(3)	-0,008(2)	0,2836(8)	0,093(6)
H5	0,924(2)	0,273(2)	0,3338(7)	0,079(5)
H6	0,753(3)	0,521(3)	0,3709(8)	0,088(5)
H8	0,3872(16)	0,6337(17)	0,3333(5)	0,046(3)
H10	0,3549(19)	0,916(2)	0,5635(7)	0,066(4)
H12	0,113(2)	1,101(2)	0,4069(8)	0,091(5)
H13	0,204(2)	0,818(2)	0,3641(8)	0,078(5)
H14A	0,069(4)	1,274(4)	0,5023(11)	0,144(10)
H14B	0,253(3)	1,339(3)	0,5191(10)	0,129(8)
H14C	0,168(3)	1,206(3)	0,5602(11)	0,126(9)

Tablo 4.3: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) kristali için atomik yer değıştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O1	0,0495(6)	0,1045(8)	0,0600(5)	-0,0202(5)	0,0046(5)	-0,0124(5)
O2	0,0406(5)	0,0812(6)	0,0464(4)	-0,0057(4)	0,0052(4)	0,0039(4)
N1	0,0600(7)	0,0622(7)	0,0381(5)	0,0029(5)	0,0029(5)	0,0115(6)
N2	0,0524(7)	0,0538(6)	0,0450(5)	-0,0008(5)	0,0071(4)	-0,0011(5)
C1	0,0468(7)	0,0805(9)	0,0381(6)	-0,0048(6)	0,0050(5)	0,0001(7)
C2	0,0446(7)	0,0765(8)	0,0396(6)	-0,0029(6)	0,0063(5)	0,0010(6)
C3	0,0571(9)	0,0898(11)	0,0588(8)	-0,0151(8)	0,0095(7)	0,0067(8)
C4	0,0562(10)	0,1087(13)	0,0609(8)	-0,0075(9)	0,0133(7)	0,0197(9)
C5	0,0405(8)	0,1186(14)	0,0541(7)	0,0046(8)	0,0089(6)	0,0042(9)
C6	0,0469(8)	0,0922(11)	0,0486(7)	-0,0006(7)	0,0069(6)	-0,0082(8)
C7	0,0458(7)	0,0738(8)	0,0358(5)	0,0031(6)	0,0066(5)	0,0003(6)
C8	0,0480(8)	0,0658(8)	0,0394(6)	0,0023(6)	0,0042(5)	0,0004(6)
C9	0,0465(7)	0,0533(7)	0,0445(6)	0,0039(5)	0,0057(5)	-0,0018(6)
C10	0,0570(9)	0,0578(8)	0,0545(7)	-0,0048(6)	0,0121(6)	-0,0073(7)
C11	0,0498(8)	0,0521(7)	0,0755(9)	-0,0006(7)	0,0178(6)	-0,0055(6)
C12	0,0621(10)	0,0645(9)	0,0759(10)	0,0146(8)	0,0100(8)	0,0123(7)
C13	0,0631(10)	0,0718(9)	0,0533(7)	0,0081(7)	0,0017(6)	0,0118(7)
C14	0,0770(13)	0,0571(10)	0,1174(17)	-0,0134(10)	0,0300(12)	-0,0024(9)

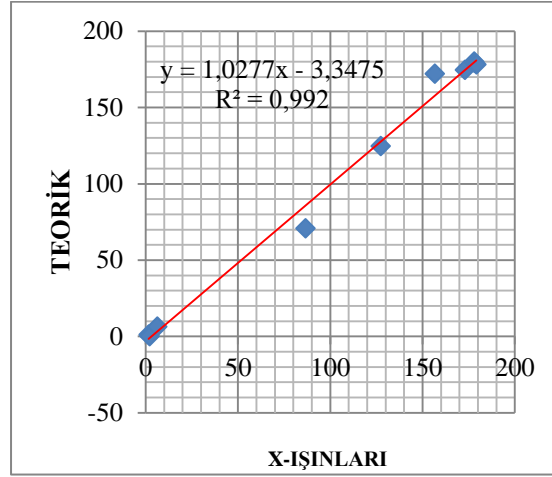
Tablo 4.4: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,2042(16)	1,198	1,206	1,2040
	C1-O2	1,3482(16)	1,371	1,362	1,348
	C1-C2	1,4691(19)	1,485	1,479	1,469
	C2-C7	1,3704(18)	1,386	1,388	1,371
	C7-C8	1,4938(19)	1,509	1,508	1,494
	C8-N1	1,4016(16)	1,411	1,409	1,402
	C8-O2	1,4873(16)	1,476	1,490	1,487
	C9-N1	1,3754(17)	1,394	1,394	1,376
	C8-H1	1,004(12)	1,093	1,091	1,004
	N1-H4	0,844(15)	1,011	1,011	0,847
Bağ Açıları	O1-C1-O2	121,67(13)	123,207	122,425	121,669
	O1-C1-C2	129,81(13)	129,352	129,526	129,823
	N1-C8-O2	111,97(11)	113,433	112,746	111,973
	O2-C8-C7	102,73(10)	103,519	103,059	102,755
	N1-C8-H8	110,8(7)	109,725	110,397	110,796
	N2-C9-N1	115,36(10)	114,402	114,534	115,363
	N2-C9-C13	121,40(12)	122,369	122,169	121,401
	C9-N1-C8	123,64(11)	124,843	124,894	123,652
	C9-N1-H1	118,8(10)	113,348	113,725	118,876
	C1-O2-C8	110,67(10)	111,372	111,129	110,669
Torsiyon Açıları	O1-C1-C2-C7	178,05(14)	-179,945	-179,787	178,037
	O2-C1-C2-C7	-2,15(14)	0,064	0,147	-2,131
	O1-C1-C2-C3	-1,6(2)	-0,954	-0,770	-1,671
	O2-C1-C2-C3	178,16(13)	179,055	179,164	178,160
	C6-C7-C8-O2	-179,20(12)	-178,097	-178,266	-179,186
	N2-C9-N1-C8	-172,97(12)	174,540	172,006	-172,974
	C13-C9-N1-C8	6,3(2)	-6,304	-9,053	6,295
	O2-C8-N1-C9	-86,69(16)	-70,710	-72,508	-86,673
	C7-C8-N1-C9	156,75(12)	171,831	170,774	156,743
	N1-C8-O2-C1	-127,39(12)	-124,501	-124,473	-127,394



a) Bağ Uzunluğu (Å)

b) Bağ Açısı(°)



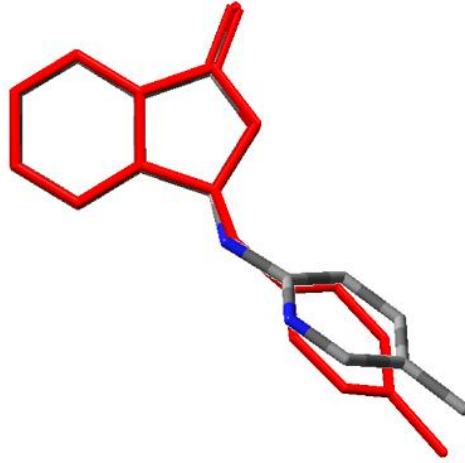
c) Torsiyon Açısı (°)

Şekil 4.2: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) kristalinin deneysel ve teorik değerleri arasındaki korelasyon grafikleri a) bağ uzunluğu, b) bağ açısı, c) torsiyon açısı

(B3LYP/6-311G(d, p)) yöntemiyle elde edilen sonuçların teorik ve deneysel değerleri arasındaki korelasyon grafikleri (Şekil 4.2), teorik değerlerin (gaz fazı) deneysel olarak elde edilen değerlerle ne kadar uyum sağladığını anlamak için hazırlanmıştır. Korelasyon grafiği hesaplamasında, doğrusal korelasyon değeri (R^2), I bileşiğinin x ışınları verileriyle hesaplanan değerlerin birbirlerine yakın olduğunu göstermektedir (R^2 (bağ uzunluğu için) = 0,978; R^2 (bağ açıları için) = 0,932; R^2 (torsiyon açıları için) = 0,992). Sonuç olarak, (B3LYP/6-311G(d,p)) yönteminin deneysel değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür.

I bileşiğinin bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları için hesaplanan korelasyon değeri sentezlenen diğer ftalitler için de yapılmış ve sonuçlar ilgili bölümlerde verilmiştir.

Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapıların karşılaştırılmasında izlenen yollardan biri de molekül iskeletlerinin birbirleriyle örtüştürülmesidir. Şekil 4.3, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrilerin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün ftalit kısımları tamamen örtüşürken, piridil kısımları açısal sapma göstermiştir. Bu aynı zamanda bağ açıları için bulunan R^2 (0,932) değeri ile desteklenir. Bu sapma, kristal yapıda moleküller arası etkileşmenin varlığına delil olarak gösterilebilir.



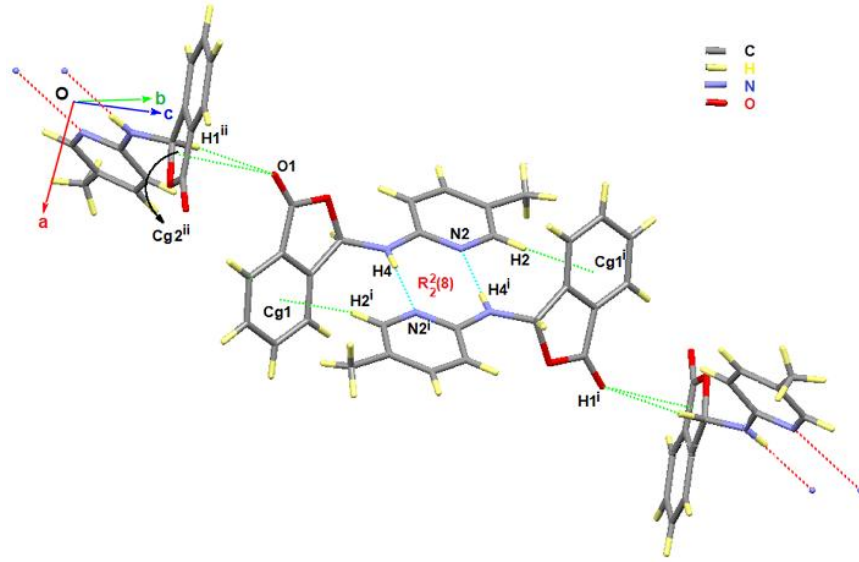
Şekil 4.3: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri çakıştırma

I bileşiğinde moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H...N ve C—H...O hidrojen bağları etkileşimiyle $R_2^2(8)$ halka ve C(6) zincir motiflerini meydana getirmiştir (Etter 1990). Moleküller arası hidrojen bağları üç boyutlu bir ağ oluşturur ve zayıf C—H... π ve C—O... π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilir (Tablo 4.5, Şekil 4.4). Bu etkileşimler, I bileşiğinin katı halde kararlılığını artırır.

Tablo 4.5: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
N1—H4...N2	0,84	2,18	3,0215(3)	174
C8—H1...O1 ⁱⁱ	1,00	2,59	3,2063(3)	120
X—H	Cg	H...Cg (Å)	X—H...Cg (°)	X...Cg (Å)
C10—H2	Cg1 ⁱ	2,94	146	3,7861(3)
Y...X	Cg	X...Cg (Å)	Y—X...Cg (°)	Y...Cg (Å)
C1—O1	Cg2 ⁱⁱ	3,0952(3)	138,65(1)	4,0775(4)

Simetri kodları: (i) -x, -y, -z; (ii) 1/2-x, 1/2 + y, 1/2-z, Cg1 = C2-C7 halkasının merkezi; Cg2 = C1-O1 halkasının merkezi



Şekil 4.4: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) bileşiği için N—H...N, C—H...O hidrojen bağları ve C—H... π etkileşimlerinin gösterimi [Cg1 = C2-C7 halkasının merkezi; Cg2 = C1-O1 halkasının merkezi]

Benzer moleküllerde olduğu gibi, C7-C8 (1,4938(1) Å) bağı C1-C2 (1,4690(1) Å) bağından daha büyüktür. Bununla birlikte, C1-C2 bağındaki kısalma bağlandığı aromatik halkayı neredeyse hiç etkilemez. Sübstitüe grupların aromatik halkaların aromatikliği üzerinde etkili olup olmadıkları HOMA (The harmonic oscillator model of aromaticity index) indeksi ile incelenebilir. Halkalar için HOMA indeksi eşitliği aşağıda verilmiştir (Kruszewski ve Krygowski 1972; Krygowski 1993):

$$\text{HOMA} = 1 - \left[\frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - R_{\text{opt}})^2 \right] \quad (1)$$

(1) eşitliğinde, n halkadaki bağların sayısı, $\alpha=257,7$, C-C bağları için $R_{opt}=1,388 \text{ \AA}$ 'a eşit sabitlerdir. Saf aromatik bileşikler için, HOMA indeksi 1'e, aromatik olmayan bileşikler için 0'a eşittir. HOMA indeksleri, 0,800-0,990 veya 0,500-0,800 aralığında ise bu değerler sırasıyla aromatik veya nonaromatik halkalara karşılık gelir (Filarowski ve diğ. 2002; 2008). I molekülünde C2-C7 halkası için hesaplanan HOMA indeksleri 0,998'dir. Bu sonuç, C2-C7 halkasının aromatik olduğunu ve aromatik yapının özellikle konjuge C = O grubundan etkilenmediğini gösterir.

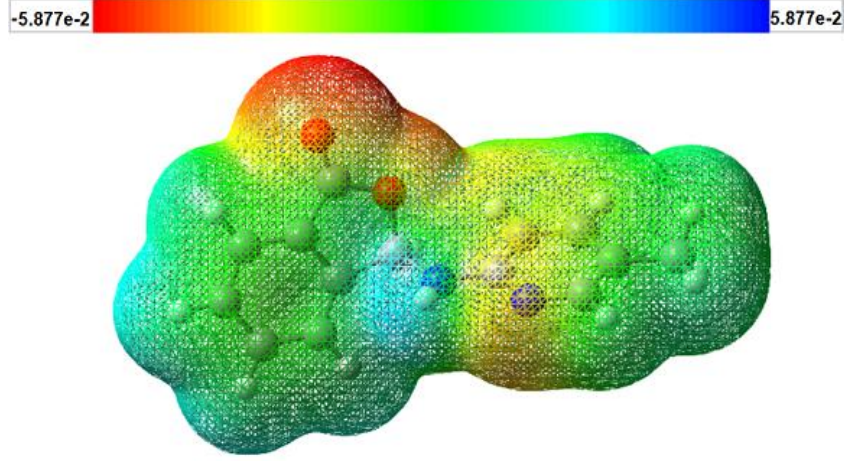
Mulliken yük dağılımı en eski ve hala en yaygın kullanılan yöntemdir (Mulliken 1955). Mulliken yükleri deneysel sonuçları kantitatif olarak tahmin etmekten ziyade kalitatif tahminler yapmak için kullanılır (Hohenberg ve Kohn 1964). I bileşiğinin mulliken yük analizi, B3LYP/6-311G(d, p) yöntemiyle gaz fazı ve etanol çözeltilisinde hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, negatif yükler incelenen molekülün en yüksek elektronegatifliğe sahip O ve N atomları üzerindedir. Pozitif yükler, elektronegatifliği düşük olan H atomları üzerinde yer alır. Ayrıca, iskelet atomlarında en yüksek pozitif yükler sırasıyla C1 (+0,405 a.u.) ve C9 (+0,373 a.u.) karbonlarında bulunur. Bu sonuç, I molekülünde nükleofillerden en çok etkilenen merkezlerin bu karbon atomları olduğunu göstermektedir. Bu veriler, Tablo 4.5'teki moleküller arası etkileşimleri açıkça ortaya koyar. O ve N atomları üzerinde büyük miktarda negatif yük ve H atomları üzerinde net pozitif yükün varlığı, kristal yapıda moleküller arası hidrojen bağlarının oluşabileceğini gösterir.

Tablo 4.6: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,405	0,404
C2	-0,160	-0,157
C3	-0,029	-0,040
C4	-0,086	-0,096
C5	-0,080	-0,087
C6	-0,051	-0,049
C7	-0,135	-0,118
C8	0,264	0,262
C9	0,373	0,366
C10	0,090	0,076
C11	-0,213	-0,225
C12	0,019	0,013
C13	-0,197	-0,200
C14	-0,259	-0,257
N1	-0,430	-0,430
N2	-0,351	-0,377
O1	-0,302	-0,357
O2	-0,328	-0,347

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), moleküler davranışların reaktivitesini, moleküler aktiviteyi ve hidrojen bağı etkileşimlerini görsel olarak sunmak için kullanılan bir yöntemdir (Tamer 2016). MEP yüzeyinde elektrostatik potansiyelin değerleri renk kodlama sistemi ile belirlenir. MEP haritası üzerinde en negatif potansiyel (molekülün tamamı üzerinden çekirdeğe göre elektron yoğunluğunun fazla olduğu bölge) kırmızı ile gösterilirken en pozitif potansiyeli (kısmi pozitif yüklerin olduğu bölge) göstermek için mavi renk kullanılır (Saraç 2018). B3LYP/6-311G(d, p) yöntemi ile optimize edilen I bileşiği için moleküler elektrostatik potansiyel hesaplanmıştır ve üç boyutlu yüzey haritası Şekil 4.5'de gösterilmektedir.

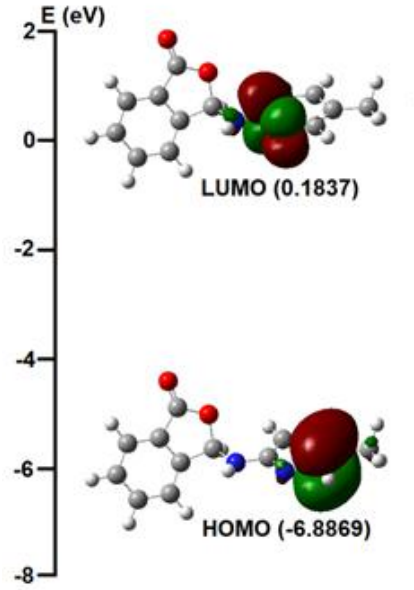
Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,877e^{-2}$ ile $+5,877e^{-2}$ arasında değişmektedir. Molekül üzerindeki en negatif bölge ftalit halkasındaki oksijenlerde pozitif bölge ise NH grubunda yer alır.



Şekil 4.5: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (I) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

Gaz fazında optimize geometrideki molekülün toplam enerjisi -800,9 hartree, dipol momenti 4,1349 debye, çözelti ortamında ise molekülün toplam enerjisi -800,91 hartree, dipol momenti 5,7053 debye olarak hesaplanmıştır.

Moleküler orbital teorisine göre; en yüksek enerjili dolu moleküler orbital HOMO (En yüksek dolu moleküler orbital), en düşük enerjili boş moleküler orbital LUMO (En düşük boş moleküler orbital) olarak adlandırılır. HOMO ve LUMO orbitalleri kimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynarlar. HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark, molekülün kimyasal kararlılığı olarak tanımlanabilir. Gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir. I bileşiğinin UV spektrumu etanolde, NMR spektrumu ve biyolojik aktivitesi DMSO içerisinde ölçüldüğünden bileşiğin HOMO ve LUMO enerjileri de bu çözücülerde hesaplanmıştır. HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki en küçük ΔE değeri DMSO'da bulunmuştur ($\Delta E_{(\text{gaz fazı})} = 7,0706 \text{ eV}$; $\Delta E_{(\text{etanol})} = 6,9667 \text{ eV}$; $\Delta E_{(\text{DMSO})} = 6,4804 \text{ eV}$). ΔE değerlerindeki farklılık, çözücü polaritesinden π^* orbitallerinin etkileşiminin bir sonucudur. π^* orbitalleri, kolayca polarize olabilen bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, çözücü polaritesi arttıkça π^* orbitallerin kararlılığı artar (Silverstein ve diğ. 1991). Başka bir deyişle, π^* orbitalinin enerjisi düştüğü için polar çözücülerde ΔE küçülür (Dielektrik sabiti_(etanol) = 24,3; Dielektrik sabiti_(DMSO) = 47,2).



Şekil 4.6: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

Bir molekülün HOMO ve LUMO enerji değerleri biliniyorsa, molekülün elektronik reaktivite parametreleri bulunabilir. Yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilerle kimyasal reaktivite anlaşılabilir ayrıca elektron ilgisi ($A = -E_{LUMO}$), iyonlaşma potansiyeli ($I = -E_{HOMO}$), kimyasal sertlik ($\eta = \Delta E/2$), kimyasal yumuşaklık ($\sigma = 1/2\eta$), elektronegatiflik ($\chi = (I+A)/2$), elektrofilite indeksi ($\omega = \mu^2/2\eta$), kimyasal potansiyel ($\mu = -\chi$) ve elektronik yapılarla ve kimyasal reaktiviteye bağlı olan nükleofilite indeksi ($N = 1/\omega$) gibi birçok özellik belirlenebilir (Pearson 1986, 1989; Parr ve Pearson 1983; Geerlings ve diğ. 2003; Parr ve diğ. 1999; Ghiasi ve Parseh 2014; Landeros-Martinez ve diğ. 2017; Parr ve Yang 1989; Aboelnaga ve diğ. 2016). I bileşiğine ait elektronik reaktivite parametreleri, Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) için elektronik reaktivite parametreleri

$E_{(HOMO)}$ (eV)	$E_{(LUMO)}$ (eV)	ΔE (eV)	I (eV)	A (eV)	
-6,8869	0,1837	7,0706	6,8869	-0,1837	
χ (eV)	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω (eV)	μ (eV)	N (eV)
3,3516	3,5353	0,1414	1,5887	-3,3516	0,6294

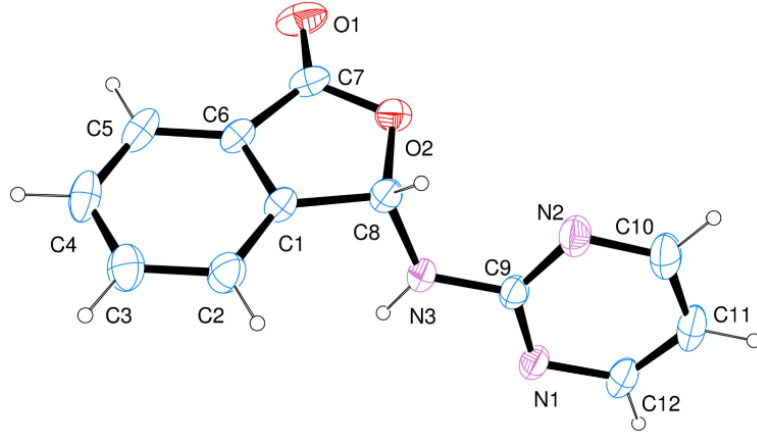
Bir molekülün kimyasal sertliği ve yumuşaklığı, molekülün kimyasal kararlılığının iyi bir göstergesidir. HOMO–LUMO enerji farkından, molekülün sert mi yoksa yumuşak mı olduğu tespit edilebilir. Orbitaller arasında büyük enerji farkına sahip moleküller sert, küçük enerji farkına sahip moleküller yumuşak moleküller olarak tanımlanır. Küçük bir HOMO-LUMO enerji farkı elektronik uyarılma için küçük enerji gerektiği anlamına gelir. Bu nedenle, HOMO-LUMO orbitaller arasında küçük enerji farkına sahip yumuşak moleküller, sert moleküllerden daha kolay polarize olurlar (Pearson 1986, 1989; Parr ve Pearson 1983; Geerlings ve diğ. 2003; Parr ve diğ. 1999; Ghiasi ve Parseh 2014; Landeros-Martinez ve diğ. 2017; Parr ve Yang 1989; Aboelnaga ve diğ. 2016). Nispeten büyük HOMO-LUMO enerji farkı, I bileşiğinin kimyasal olarak sert bir molekül olduğunu gösterir.

Bir molekülün Lewis asidi veya bazı olup olmadığı elektronegatiflik (χ) değeri ile belirlenir. Büyük χ değeri asitleri, küçük χ değeri bazları karakterize eder. Tablo 4.7'ye göre, I bileşiği Lewis asidi olarak tanımlanabilir (Pearson 1986, 1989; Parr ve Pearson 1983; Geerlings ve diğ. 2003; Parr ve diğ. 1999; Ghiasi ve Parseh 2014; Landeros-Martinez ve diğ. 2017; Parr ve Yang 1989; Aboelnaga ve diğ. 2016).

Domingo ve diğ. (2002, 2008), elektrofillerin sınıflandırılmasını elektrofilitite indeksine göre güçlü ($\omega > 1.50$ eV), orta ($1.50 > \omega > 0.80$ eV) ve marjinal ($\omega < 0.80$ eV) olarak sınıflandırır. Ayrıca, sınıflandırma nükleofilitite indeksine göre de yapılır. Buna göre nükleofiller güçlü ($N > 3.00$ eV), orta ($3.00 > N > 2.00$ eV) ve marjinal ($N < 2.00$ eV) olarak tanımlanır (Jaramillo ve diğ. 2008). Tablo 4.7'ye göre, I bileşiği güçlü bir elektrofil ve marjinal bir nükleofildir.

I molekülü için yapılan tüm hesaplamalar sentezlenen diğer ftalit molekülleri için de yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kristal yapılarına ait veriler, atomik yer değiştirme parametreleri, moleküllerin çakıştırılması, mulliken yük dağılımları, moleküler elektrostatik potansiyelleri, moleküller arası etkileşmeleri, HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkları ve elektronik reaktivite parametreleri ilgili bölümlerde verilmektedir.

4.1.2 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.7: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.7’de II molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler 293(2) K’de yapılmıştır. II molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.8, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.9, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.10 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.11’de verilmiştir.

Şekil 4.7’de gösterildiği gibi molekül yapısı bir ftalit grubu ve azot atomuyla birbirine bağlanmış bir 2-amino pirimidin grubundan oluşur. Ftalit grubu (C7-C8/O2) düzlemseldir, ortalama düzlemden en büyük sapma 0,026 Å (C4 için)’dir. Düzlemsel ftalit grubu ile pirimidin halkası arasındaki açı 73.33(6)^o’dir. C7-O1 bağ uzunluğu (1,1895(16) Å) çift bağa karşılık gelir ve I bileşiğindeki gibi benzofuranon karbonil grubunun özelliklerini taşımaktadır. 1,4073(15) Å olan C8—N3 arasındaki bağ uzunluğunun, I bileşiğindeki C—N tekli bağ uzunluğu ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu bağın uzunluğu 1,4016(1) Å’dır. II molekülü için C7-O1, C7-O2 ve C8-O2 bağ uzunlukları sırasıyla (1,1895(16) Å), (1,3371(17) Å), (1,4610(15) Å)’dır.

II bileşiğinin deneysel ve teorik olan karakteristik bazı bağ uzunluklarının kıyaslanmasından şu sonuçlar çıkarılır. Deneysel olarak C7-O1 için gözlenen bağ uzunluğu 1,1895(16) Å iken bu değer teorik olarak hesaplanan gaz fazı, etanol

çözeltisi ve DMSO’da sırasıyla 1,198 Å, 1,206 Å, 1,18951 Å olduğu tespit edilmiştir. Deneysel olarak C8-N3 için gözlenen bağ uzunluğu 1,4073(15) Å iken bu değer teorik olarak hesaplanan gaz fazı, etanol ve DMSO çözeltisinde sırasıyla 1,422 Å, 1,416 Å, 1,40726 Å olduğu görülmüştür. Teorik olarak hesaplanan bağ uzunlukları değerleri, deneysel değerlerle karşılaştırıldığında teorik değerlerin daha uzun olduğu görülmüştür ve deneysel sonuçlara en yakın olarak DMSO çözeltisinde bulunan değerler olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni teorik değerlerin gaz halindeki moleküllerden, deneysel değerlerin ise katı haldeki moleküllerden hesaplanmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 4.8: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂
Molekül ağırlığı	227,22
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P21/c
Birim hücre boyutları (a, b, c)	12,1963(6), 7,6336(3), 11,6896(6) Å
Birim hücre hacmi (V)	1088,29(9) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	90,400(4)°
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	472
Yoğunluk (D _x)	1,387 Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	Mo K α
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,098 mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	293(2) K
Kristal ve rengi	Prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,80*0,617*0,490 mm
T _{min} , T _{max}	0,9471, 0,9660
Kırınım ölçüm metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h= -15→15, k= -9→9, l= -15→15
θ_{min} , θ_{max}	1,74-28,05°
Ölçülen yansıma	17478
Bağımsız yansıma	2507
2 σ (I)dan büyük yansımalar	2047
R _{int}	0,047
Parametre Sayısı	155
S	1,044
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0,0376
wR(F ²)	0,1051
W	1/[$\sigma^2(F_o^2) + (0,0509P)^2 + 0,1123P$] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
$\Delta\rho_{min}$, $\Delta\rho_{max}$	-0,122-0,136 e Å ⁻³
Sönüm metodu	SHELXL-2016/6 (Sheldrick 2016)
Sönüm katsayısı	0,020(3)

Tablo 4.9: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değıştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,81006(9)	0,47206(17)	0,51826(10)	0,0554(3)
C2	0,81167(12)	0,3204(2)	0,58256(13)	0,0735(4)
C3	0,86707(14)	0,1781(2)	0,54164(16)	0,0885(5)
C4	0,92014(13)	0,1867(2)	0,44048(16)	0,0897(5)
C5	0,92075(11)	0,3380(2)	0,37717(13)	0,0785(5)
C6	0,86377(8)	0,48125(18)	0,41753(10)	0,0583(3)
C7	0,84567(10)	0,6559(2)	0,36807(12)	0,0672(4)
C8	0,75252(10)	0,64198(17)	0,53715(10)	0,0587(3)
C9	0,57046(10)	0,74570(16)	0,58254(9)	0,0546(3)
C10	0,54752(15)	1,0067(2)	0,66702(13)	0,0844(5)
C11	0,43603(14)	0,9865(2)	0,66102(12)	0,0800(4)
C12	0,39786(12)	0,8358(2)	0,61235(11)	0,0698(4)
H2	0,775751	0,315125	0,652389	0,088
H3	0,868294	0,074643	0,583623	0,106
H3A	0,610132	0,522702	0,518011	0,073
H4	0,956811	0,088429	0,413446	0,108
H5	0,958717	0,343991	0,308562	0,094
H8	0,779450	0,697827	0,607406	0,070
H10	0,575621	1,108543	0,699515	0,101
H11	0,388589	1,071539	0,688832	0,096
H12	0,322431	0,819349	0,607149	0,084
N1	0,46310(8)	0,71144(14)	0,57204(9)	0,0598(3)
N2	0,61695(10)	0,88770(16)	0,62865(10)	0,0734(3)
N3	0,63810(8)	0,61961(14)	0,54180(9)	0,0605(3)
O1	0,87919(9)	0,71798(19)	0,28178(10)	0,0987(4)
O2	0,78086(7)	0,74797(12)	0,43758(9)	0,0709(3)

Tablo 4.10: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) kristali için atomik yer değıştirme parametreleri (Å²)

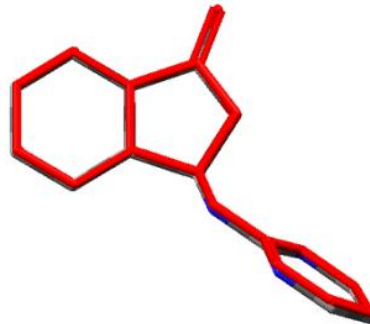
Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0,0454(5)	0,0650(7)	0,0559(6)	-0,0008(5)	0,0038(4)	0,0072(5)
C2	0,0680(8)	0,0810(10)	0,0717(8)	0,0146(7)	0,0074(6)	0,0175(7)
C3	0,0776(9)	0,0792(10)	0,1087(12)	0,0144(9)	-0,0035(9)	0,0289(8)
C4	0,0729(9)	0,0921(12)	0,1041(12)	-0,0151(10)	-0,0056(8)	0,0403(8)
C5	0,0503(7)	0,1142(13)	0,0710(8)	-0,0173(8)	0,0063(6)	0,0210(7)
C6	0,0406(5)	0,0775(8)	0,0568(6)	-0,0026(6)	0,0032(4)	0,0049(5)
C7	0,0459(6)	0,0880(10)	0,0677(8)	0,0096(7)	0,0060(5)	-0,0076(6)
C8	0,0536(6)	0,0613(7)	0,0611(7)	-0,0041(5)	0,0069(5)	0,0026(5)
C9	0,0608(7)	0,0544(7)	0,0486(6)	0,0007(5)	0,0103(5)	0,0104(5)
C10	0,1029(12)	0,0733(10)	0,0771(9)	-0,0255(7)	0,0099(8)	0,0136(8)
C11	0,0941(10)	0,0789(10)	0,0670(8)	-0,0121(7)	0,0122(7)	0,0352(8)
C12	0,0674(8)	0,0806(9)	0,0615(7)	0,0002(6)	0,0111(6)	0,0259(7)
N1	0,0571(5)	0,0623(6)	0,0603(6)	-0,0001(5)	0,0123(4)	0,0134(5)
N2	0,0772(7)	0,0693(7)	0,0738(7)	-0,0196(6)	0,0083(5)	0,0068(6)
N3	0,0519(5)	0,0543(6)	0,0754(6)	-0,0092(5)	0,0146(4)	0,0051(4)
O1	0,0745(6)	0,1361(11)	0,0858(7)	0,0382(7)	0,0172(5)	-0,0140(7)
O2	0,619(5)	0,0622(6)	0,0887(6)	0,0113(5)	0,0120(5)	-0,0013(4)

Tablo 4.11: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C7-O1	1,1895(16)	1,198	1,206	1,18951
	C7-O2	1,3371(17)	1,372	1,364	1,33706
	C7-C6	1,469(2)	1,484	1,478	1,46930
	C8-O2	1,4610(15)	1,466	1,481	1,46099
	C6-C1	1,3533(16)	1,386	1,388	1,35329
	C1-C8	1,4919(17)	1,510	1,508	1,49193
	C8-N3	1,4073(15)	1,422	1,416	1,40726
	C9-N3	1,3562(14)	1,379	1,379	1,35626
	C9-N1	1,3401(16)	1,343	1,344	1,34010
C9-N2	1,3352(17)	1,339	1,339	1,33512	
Bağ Açıları	O1-C7-O2	120,94(15)	123,084	122,315	120,941
	O1-C7-C6	130,05(14)	129,501	129,685	130,055
	C7-O2-C8	109,70(10)	111,474	111,218	109,709
	O2-C8-N3	109,77(10)	111,881	111,786	109,767
	C8-N3-H3A	118,9	118,147	118,606	118,889
	C8-N3-C9	122,22(11)	123,531	123,872	122,220
	N3-C9-N1	115,20(11)	115,238	115,325	115,196
	N3-C9-N2	117,41(11)	118,094	118,120	117,408
Torsiyon Açıları	O1-C7-O2-C8	-179,51(13)	-178,731	-178,893	-179,515
	N3-C8-O2-C7	-119,50(11)	-125,149	-124,794	-119,496
	O2-C8-N3-C9	-79,45(14)	-85,613	-84,064	-79,450
	N1-C9-N3-C8	174,28(11)	165,512	170,716	174,280
	N2-C9-N3-C8	-6,12(17)	-16,146	-10,455	-6,123

II molekülü için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açılarının deneysel ve teorik sonuçları arasındaki korelasyon (R^2) değerleri sırasıyla 0,979; 0,933; 0,995 olarak bulunmuştur. Teorik değerlerin deneysel sonuçlar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Şekil 4.8, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün ftalit ve pirimidin kısmı hemen hemen örtüşmüştür.



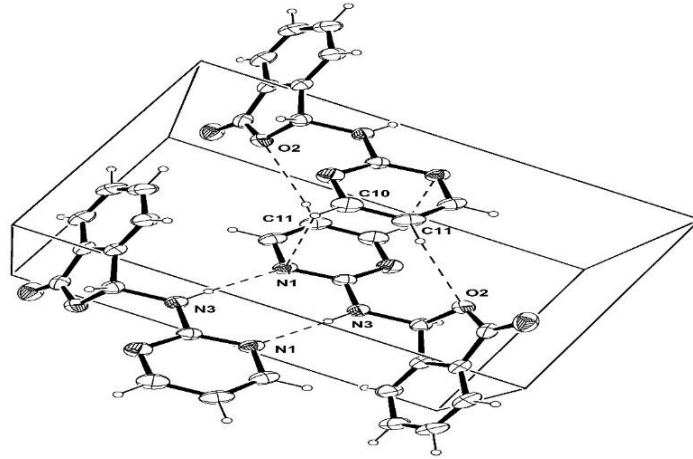
Şekil 4.8: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri çakıştırma

II bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.12 ve Şekil 4.9’da verilmiştir. II bileşiğinde moleküller, kristal yapıda N—H···N ve C—H···O hidrojen bağlarını oluştururlar.

Tablo 4.12: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
C8—H8···O1 ⁱ	0,98	2,45	3,4125(18)	166,4 4
C10—H10···N1 ⁱⁱ	0,93	2,83	3,4308(17)	123,7 2
C11—H11···O2 ⁱⁱⁱ	0,93	2,88	3,5203(17)	126,9 3
N3—H3A···N1 ^{iv}	0,86	2,263	3,1077(16)	170,9 3

Simetri kodları: (i) x, -y+3/2, z+1/2; (ii) -x+1, y+1/2, -z+3/2; (iii) -x+1, -y+2, -z+1; (iv) -x+1, -y+2, -z+1



Şekil 4.9: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) bileşiği için hidrojen bağ gösterimi

II molekülünde de I molekülünde olduğu gibi C1—C8 (1,4919(17) Å) bağı C7—C6 (1,469(2) Å) bağından daha büyüktür. II molekülünde C1—C6 halkası için hesaplanan HOMA indeksi 0,864’dür (Filarowski ve diğ. 2002, 2008). Bu sonuç, C1—C6 halkasının aromatik olduğunu gösterir.

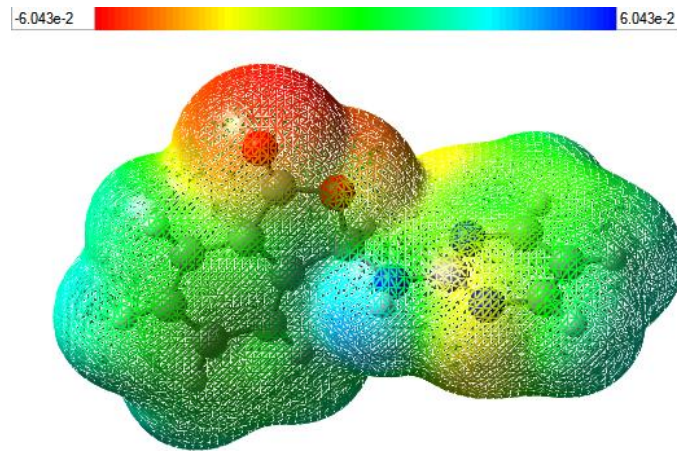
II bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, negatif yükler incelenen molekülün en yüksek elektronegatifliğe sahip O ve N

atomları üzerindedir. Pozitif yükler, elektronegatifliği düşük olan H atomları üzerindedir. Ayrıca, en yüksek pozitif yükler sırasıyla C7 (+0,400 a.u.) ve C9 (+0,469 a.u.) karbonlarında bulunur. Bu sonuç, II molekülündeki nükleofillerden en çok etkilenen merkezlerin bu karbon atomları olduğunu göstermektedir. Bu veriler, Tablo 4.12'deki moleküller arası etkileşimleri açıkça ortaya koyar. O ve N atomları üzerinde büyük miktarda negatif yük ve H atomları üzerinde net pozitif yükün varlığı, kristal yapıda moleküller arası hidrojen bağlarının oluşabileceğini gösterir.

Tablo 4.13: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	-0,137	-0,124
C2	-0,046	-0,047
C3	-0,080	-0,087
C4	-0,088	-0,097
C5	-0,027	-0,039
C6	-0,163	-0,158
C7	0,400	0,402
C8	0,266	0,280
C9	0,469	0,471
C10	0,106	0,102
C11	-0,238	-0,242
C12	0,096	0,094
N1	-0,339	-0,364
N2	-0,355	-0,379
N3	-0,407	-0,416
O1	-0,303	-0,357
O2	-0,319	-0,342

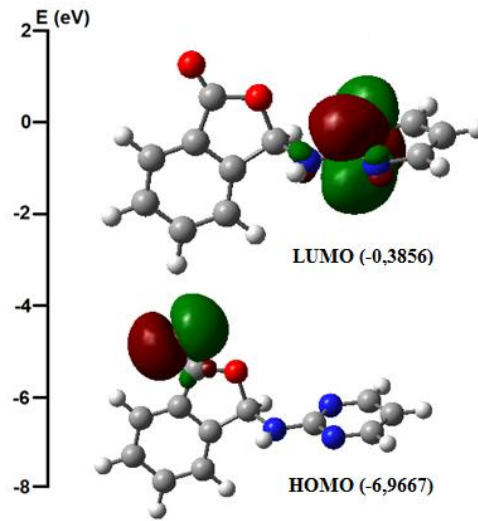
II bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.10'da gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-6,043e^{-2}$ ile $+6,04e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.10: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (II) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

Gaz fazında optimize geometride molekülün toplam enerjisi $-777,62$ hartree, dipol momenti $4,8427$ debye, çözeltili halinde optimize geometride ise $-777,63$ hartree, $6,5633$ debye olarak elde edilmiştir.

Gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.11’de gösterilmiştir. HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki en küçük ΔE değeri gaz fazında bulunmuştur ($\Delta E_{(\text{gaz fazı})} = 6,5811$ eV; $\Delta E_{(\text{etanol})} = 6,7852$ eV; $\Delta E_{(\text{DMSO})} = 6,9058$ eV).



Şekil 4.11: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (II) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

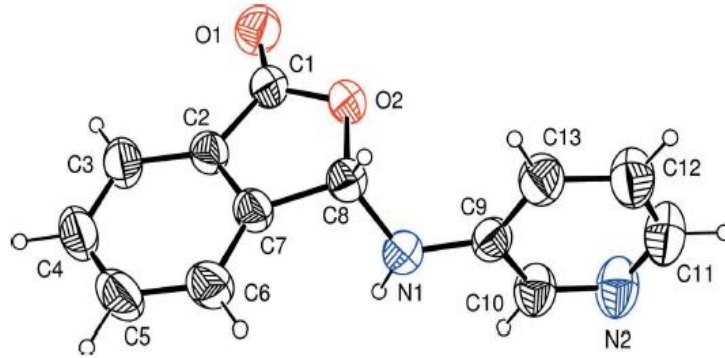
II bileşiği için elektronik reaktivite parametreleri, Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.14: 3-(Pirimidin-2-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (II) için elektronik reaktivite parametreleri

$E_{(\text{HOMO})}$ (eV)	$E_{(\text{LUMO})}$ (eV)	ΔE (eV)	I (eV)	A (eV)	
-6,9667	-0,3856	6,5811	6,9667	0,3856	
χ (eV)	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω (eV)	μ (eV)	N (eV)
3,6762	3,2906	0,1519	2,0535	-3,6762	0,4869

Nispeten büyük HOMO-LUMO enerji farkı, I bileşiginde olduğu gibi II bileşiginde kimyasal olarak sert bir molekül olduğunu gösterir. Tablo 4.14'e göre, II bileşiği Lewis asidi olarak tanımlanır (Pearson 1986, 1989; Parr ve Pearson 1983; Geerlings ve diğ. 2003; Parr ve diğ. 1999; Ghiasi ve Parseh 2014; Landeros-Martinez ve diğ. 2017; Parr ve Yang 1989; Aboelnaga ve diğ. 2016). Ayrıca Tablo 4.14'e göre, II bileşiği güçlü bir elektrofil ve marjinal bir nükleofildir (Jaramillo ve diğ. 2008).

4.1.3 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (III) Bileşiginin İncelenmesi



Şekil 4.12: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3H)-on (III) bileşiginin molekül yapısı

Şekil 4.12'de III molekülünün kristal yapısı görülmektedir. III bileşiği, 2006 yılında moleküler ve kristal yapısı X-ışınları difraksiyonuyla incelenmiştir (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2006^d). Ölçümler, oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. III molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.15, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.16, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.17 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.18'de verilmiştir.

III bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.18, Tablo 4.57).

Tablo 4.15: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) bileşiminin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂
Molekül ağırlığı	226,23
Kristal sistemi	Ortorombik
Uzay grubu	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Birim hücre boyutları (a, b, c)	5,8236 (5), 7,9820 (7), 24,5229 (17) Å
Birim hücre hacmi (V)	1139,92 (16) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	90°
γ	90°
Yoğunluk (D _x)	1,318 Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,09 mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	296 K
Kristal ve rengi	Kare levha ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,74*0,52*0,09 mm
T _{min} , T _{max}	0,939, 0,992
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
θ _{min} , θ _{max}	1,66- 26,0°
Ölçülen Yansıma	9694
Bağımsız Yansıma	1327
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	1110
R _{int}	0,040
Parametre Sayısı	159
S	1,07
R[F ₂ > 2_(F ₂)]	0,034
wR(F ²)	0,091
w	1/[σ ² (F _o ²) + (0.0563P) ² + 0.0337P] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,12- 0,11e Å ⁻³
Sönüm metodu	SHELXL97 (Sheldrick, 1997)
Sönüm katsayısı	0,047(8)

Tablo 4.16: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,2401(4)	0,2490(3)	0,05503(7)	0,0543(5)
C2	0,2727(4)	0,4295(2)	0,06127(7)	0,0522(5)
C3	0,1410(5)	0,5606(3)	0,04184(9)	0,0654(6)
C4	0,2130(6)	0,7198(3)	0,05356(10)	0,0756(8)
C5	0,4089(6)	0,7475(3)	0,08402(10)	0,0790(8)
C6	0,5407(5)	0,6165(3)	0,10350(9)	0,0678(6)
C7	0,4696(4)	0,4560(2)	0,09120(7)	0,0525(5)
C8	0,5744(4)	0,2909(2)	0,10526(8)	0,0536(5)
C9	0,6961(4)	0,1211(2)	0,18322(7)	0,0537(5)
C10	0,6318(4)	0,0685(3)	0,23493(9)	0,0678(6)
C11	0,8877(5)	-0,1442(4)	0,23544(11)	0,0820(8)
C12	0,9634(5)	-0,1051(3)	0,18464(10)	0,0797(7)
C13	0,8636(5)	0,0293(3)	0,15747(9)	0,0684(6)
H3	0,0086	0,5414	0,0216	0,079
H4	0,1288	0,8108	0,0408	0,091
H5	0,4532	0,8570	0,0916	0,095
H6	0,6721	0,6357	0,1241	0,081
H8	0,7252	0,2809	0,0879	0,064
H10	0,5170	0,1283	0,2527	0,081
H11	0,9555	-0,2340	0,2534	0,098
H12	1,0799	-0,1671	0,1683	0,096
H13	0,9098	0,0568	0,1223	0,082
N1	0,5958(4)	0,2655(2)	0,16186(7)	0,0588(5)
N2	0,7229(4)	-0,0611(3)	0,26056(8)	0,0804(6)
O1	0,0884(3)	0,1719(2)	0,03293(6)	0,0754(5)
O2	0,4132(3)	0,16902(16)	0,08073(5)	0,0603(4)
H1	0,470(5)	0,312(3)	0,1835(10)	0,084(8)

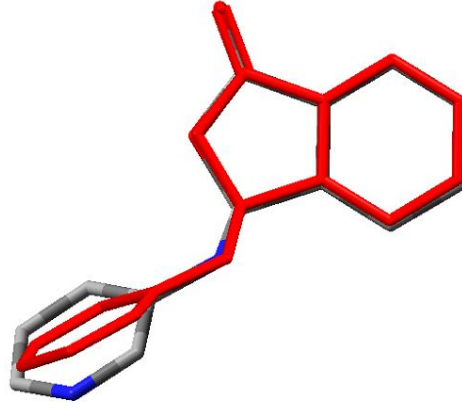
Tablo 4.17: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ¹²	U ¹³	U ²³
C1	0,0645(13)	0,0467(10)	0,0516(10)	-0,0008(10)	-0,005(9)	0,0010(8)
C2	0,0614(13)	0,0462(9)	0,0489(9)	0,0026(10)	0,0053(9)	0,0022(7)
C3	0,0746(16)	0,0563(11)	0,0654(11)	0,0139(13)	0,0015(11)	0,0076(9)
C4	0,105(2)	0,0490(12)	0,0729(14)	0,0181(14)	0,0103(16)	0,0108(10)
C5	0,120(2)	0,0399(10)	0,0776(14)	-0,0022(14)	0,0156(16)	-0,0008(10)
C6	0,0878(18)	0,0491(11)	0,0666(12)	-0,0095(12)	-0,0002(13)	-0,0026(9)
C7	0,0644(13)	0,0420(9)	0,0511(9)	-0,0004(10)	0,0039(9)	0,0010(8)
C8	0,0624(12)	0,0472(10)	0,0511(10)	-0,0006(9)	-0,0008(9)	0,0004(8)
C9	0,0574(12)	0,0521(10)	0,0517(9)	-0,0045(9)	-0,0076(10)	0,0027(8)
C10	0,0678(14)	0,0720(14)	0,0635(11)	0,0058(13)	0,0051(11)	0,0135(11)
C11	0,0752(17)	0,0887(17)	0,0821(16)	0,0186(15)	0,0003(14)	0,0269(14)
C12	0,0765(17)	0,0829(16)	0,0797(15)	0,0208(14)	0,0060(14)	0,0128(13)
C13	0,0792(15)	0,0677(13)	0,0583(11)	0,0065(13)	0,0057(11)	0,0079(10)
N1	0,0742(12)	0,0537(9)	0,0484(8)	0,0063(9)	-0,0028(8)	0,0005(7)
N2	0,0808(14)	0,0863(14)	0,0742(12)	0,0096(14)	0,0075(11)	0,0289(11)
O1	0,0881(12)	0,0645(9)	0,0737(10)	-0,0148(10)	-0,0183(9)	0,0017(8)
O2	0,0809(11)	0,0399(7)	0,0600(7)	0,0026(8)	-0,0110(8)	-0,0004(6)

Tablo 4.18: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,206(3)	1,197	1,205	1,205
	C1-O2	1,350(3)	1,372	1,363	1,349
	C2-C7	1,377(3)	1,386	1,388	1,378
	C7-C8	1,493(3)	1,509	1,508	1,493
	C8-N1	1,408(2)	1,415	1,411	1,408
	C9-N1	1,395(3)	1,403	1,396	1,394
Bağ Açıları	O1-C1-O2	121,04(19)	123,156	122,401	121,062
	O1-C1-C2	130,2(2)	129,467	129,590	130,220
	N1-C8-O2	111,24(16)	113,612	112,808	111,232
	C8-N1-H1	114,6(15)	115,302	115,871	114,455
	C9-N1-C8	121,75(17)	122,965	123,675	121,761
Torsiyon Açıları	O1-C1-O2-C8	-179,00(19)	178,913	179,083	-179,001
	N1-C8-O2-C1	122,35(19)	124,776	124,461	122,355
	O2-C8-N1-C9	66,5(3)	69,535	71,544	66,532
	C10-C9-N1-C8	-153,5(2)	175,234	-178,111	-153,570
	N1-C9-C10-N2	-176,4(2)	-178,208	-178,075	-176,443

Şekil 4.13, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün ftalit kısımları I bileşiminde olduğu gibi tamamen örtüşürken, piridil kısımları açısız sapma göstermiştir. Bu sapma bağ açıları için bulunan R² (0,983) değeri ile desteklenir ve kristal yapıda moleküller arası etkileşimin olduğunu gösterir. Bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



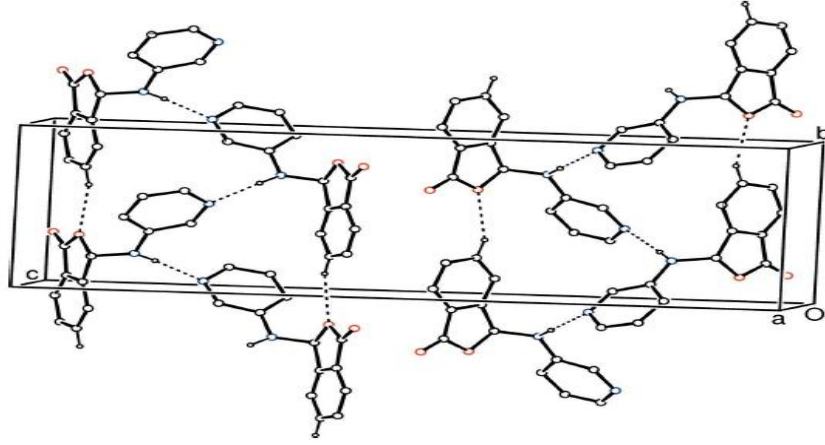
Şekil 4.13: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma

III bileşiğine ait moleküler etkileşim geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.19 ve Şekil 4.14'de verilmiştir. III bileşiğinde moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H \cdots N ve C—H \cdots O hidrojen bağları etkileşimi, R₃³(19) motiflerini meydana getirmiştir (Etter 1990). C—H \cdots π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilmiştir (Tablo 4.19, Şekil 4.14).

Tablo 4.19: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H \cdots A	D—H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D—H \cdots A (°)
N1-H1 \cdots N2 ⁱ	0,98	2,04(3)	2,996(3)	165(2)
C5-H5 \cdots O2 ⁱⁱ	0,93	2,52	3,366	152
C13-H13 \cdots O1 ⁱⁱⁱ	0,93	2,59	3,512(3)	170
C4-H4 \cdots Cg1 ^{iv}	0,93	3,35	4,075(3)	137
C11-H11 \cdots Cg2 ^v	0,93	2,83	3,746(3)	170

Simetri kodları: (i) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x+1, y, z$; (iv) $x-1/2, -y+3/2, -z$; (v) $-x+2, y-1/2, -z+1/2$, Cg1 = C9-C13 halkasının merkezi; Cg2 = C2-C7 halkasının merkezi



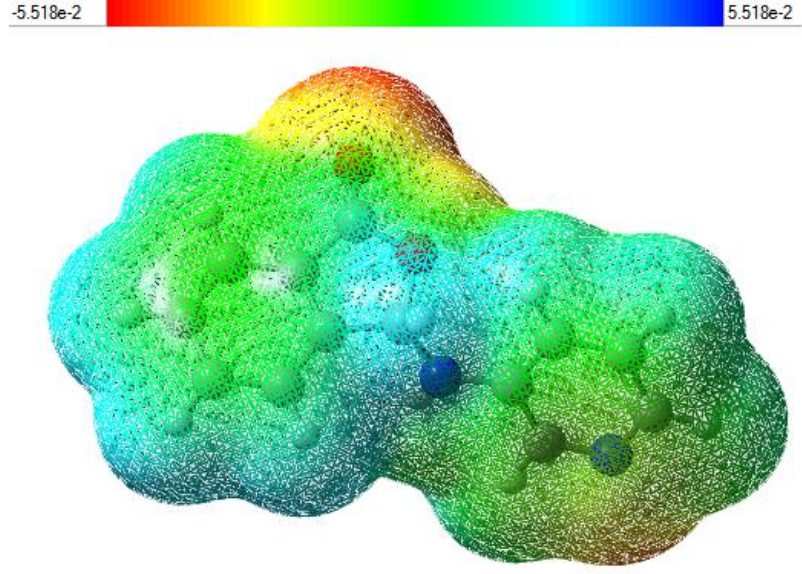
Şekil 4.14: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) kristaline ait hidrojen bağları ve C—H... π etkileşimlerinin gösterimi [Cg1 = C9-C13 halkasının merkezi; Cg2 = C2-C7 halkasının merkezi]

III bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.20’de verilmiştir.

Tablo 4.20: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

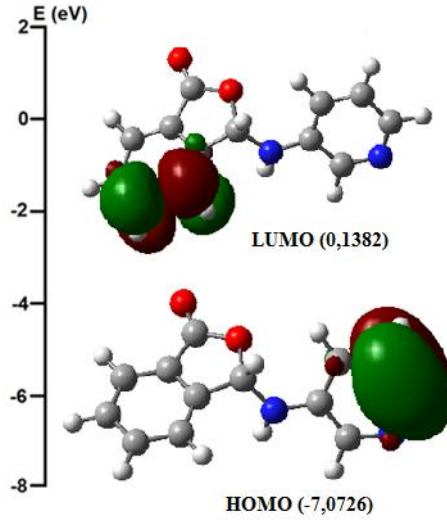
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,408	0,407
C2	-0,160	-0,157
C3	-0,028	-0,040
C4	-0,086	-0,095
C5	-0,079	-0,087
C6	-0,053	-0,050
C7	-0,138	-0,121
C8	0,251	0,257
C9	0,090	0,010
C10	0,053	0,044
C11	0,053	0,034
C12	-0,180	-0,191
C13	-0,011	-0,026
N1	-0,452	-0,455
N2	-0,287	-0,327
O1	-0,299	-0,356
O2	-0,332	-0,348

III bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.15’de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,518e^{-2}$ ile $+5,518e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.15: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

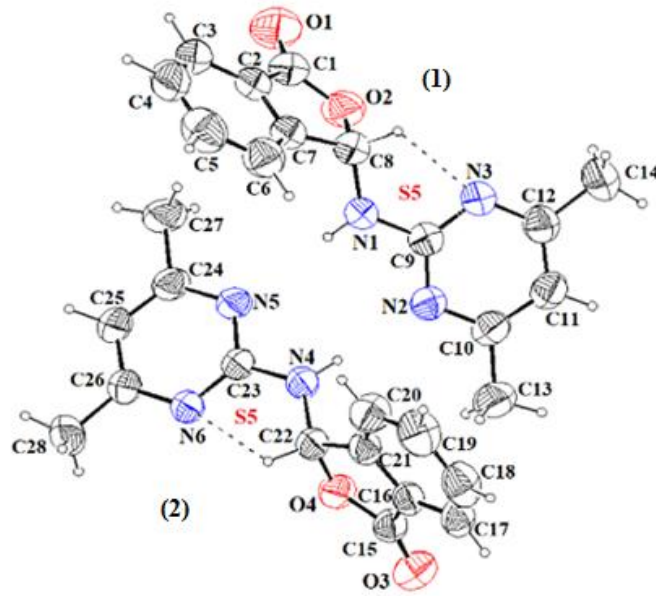
III bileşiğinin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.16'da gösterilmiştir.



Şekil 4.16: 3-(Piridin-3-ilamino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (III) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

III molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

4.1.4 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.17: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.17’de IV molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler, oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. IV molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.21, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.22, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.23 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.24’de verilmiştir.

IV bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.24, Tablo 4.57).

Tablo 4.21: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiminin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂
Molekül ağırlığı	255,27
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	P -1
Birim hücre boyutları (a, b, c)	7,9351(4), 11,1687(6), 16,1281(9) Å
Birim hücre hacmi (V)	1305,59(13) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	536
α	73,713(5)
β	80,362(5)
γ	72,882(4)
Yoğunluk (D _x)	1,299Mg m ⁻³
Kristal ve rengi	prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,64*0,55*0,46mm
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,090 mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	296 K
T _{min} , T _{max}	0,9543, 0,9682
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h= -9→10, k= -14→14, l= -20→20
θ _{min} , θ _{max}	1,97-28,03°
Ölçülen Yansıma	18886
Bağımsız Yansıma	6022
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	4173
R _{int}	0,0695
Parametre Sayısı	399
S	1,042
R[F ² > 2σ(F ²)]	0,0464
wR(F ²)	0,1434
W	1/[σ ² (F _o ²) + (0,0854P) ² + 0,0326P] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,240- 0,278e Å ⁻³

Tablo 4.22: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,2491(3)	0,49635(18)	0,48462(12)	0,0642(4)
C2	0,1546(2)	0,56644(16)	0,40887(11)	0,0568(4)
C3	0,1005(3)	0,69850(18)	0,37258(14)	0,0698(5)
C4	0,0163(3)	0,7391(2)	0,29923(15)	0,0797(6)
C5	-0,0135(3)	0,6514(2)	0,26171(16)	0,0834(6)
C6	0,0389(3)	0,5189(2)	0,29742(13)	0,0705(5)
C7	0,1222(2)	0,47824(15)	0,37252(11)	0,0548(4)
C8	0,1838(3)	0,34609(16)	0,42889(11)	0,0590(4)
C9	0,3049(2)	0,12427(15)	0,41763(10)	0,0523(4)
C10	0,4134(2)	-0,07787(15)	0,39666(11)	0,0559(4)
C11	0,3374(2)	-0,12656(17)	0,47773(12)	0,0595(4)
C12	0,2415(2)	-0,04032(17)	0,52661(11)	0,0579(4)
C13	0,5157(3)	-0,16385(18)	0,33934(14)	0,0787(6)
C14	0,1553(3)	-0,0842(2)	0,61492(13)	0,0783(6)
C15	0,5978(2)	-0,10713(15)	0,10874(10)	0,0501(3)
C16	0,4034(2)	-0,07008(14)	0,10826(9)	0,0471(3)
C17	0,2904(3)	-0,14089(18)	0,10171(11)	0,0594(4)
C18	0,1147(3)	-0,0800(2)	0,10023(13)	0,0713(5)
C19	0,0497(3)	0,0461(2)	0,10693(15)	0,0766(6)
C20	0,1614(3)	0,1160(2)	0,11463(14)	0,0681(5)
C21	0,3404(2)	0,05571(15)	0,11408(10)	0,0491(3)
C22	0,4941(2)	0,10980(15)	0,10987(10)	0,0502(4)
C23	0,5592(2)	0,27907(14)	0,15554(10)	0,0473(3)
C24	0,5963(2)	0,44365(16)	0,20100(11)	0,0546(4)
C25	0,6825(2)	0,48523(17)	0,12052(12)	0,0606(4)

Tablo 4.22 (devam): 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

C26	0,7031(2)	0,41597(15)	0,05965(11)	0,0539(4)
C27	0,5649(3)	0,5151(2)	0,27036(15)	0,0804(6)
C28	0,7946(3)	0,4519(2)	-0,02935(13)	0,0745(5)
H1	0,353(3)	0,2775(18)	0,3417(13)	0,059(5)
H3	0,117(3)	0,765(2)	0,4016(16)	0,098(7)
H4	-0,023(3)	0,836(2)	0,2746(15)	0,087(6)
H4A	0,461(3)	0,1406(19)	0,2268(14)	0,069(6)
H5	-0,073(4)	0,676(3)	0,2104(19)	0,107(8)
H6	0,026(2)	0,4502(18)	0,2704(13)	0,068(5)
H8	0,087(3)	0,3054(18)	0,4665(13)	0,069(5)
H11	0,345(3)	-0,213(2)	0,5010(13)	0,069(5)
H13A	0,518827	-0,252035	0,368520	0,118
H13B	0,459809	-0,140456	0,286613	0,118
H13C	0,634348	-0,154425	0,325989	0,118
H14A	0,176098	-0,176482	0,629339	0,117
H14B	0,204048	-0,059846	0,656384	0,117
H14C	0,030188	-0,044622	0,615980	0,117
H17	0,340(3)	-0,224(2)	0,0969(13)	0,071(6)
H18	0,044(3)	-0,121(2)	0,0916(17)	0,099(8)
H19	-0,077(4)	0,087(2)	0,1060(16)	0,096(7)
H20	0,122(3)	0,198(2)	0,1186(14)	0,081(7)
H22	0,515(2)	0,1647(16)	0,0520(11)	0,051(4)
H25	0,723(3)	0,5637(19)	0,1082(13)	0,074(6)
H27A	0,615643	0,587427	0,249872	0,121
H27B	0,439846	0,545339	0,284644	0,121
H27C	0,619055	0,458274	0,321038	0,121
H28A	0,833364	0,527889	-0,035219	0,112
H28B	0,895188	0,382021	-0,037828	0,112
H28C	0,713958	0,468936	-0,071997	0,112
N1	0,2904(2)	0,25445(13)	0,38525(10)	0,0612(4)
N2	0,39681(18)	0,04910(12)	0,36506(9)	0,0537(3)
N3	0,22549(19)	0,08702(13)	0,49594(9)	0,0568(3)
N4	0,4878(2)	0,17563(14)	0,17367(10)	0,0583(4)
N5	0,53313(17)	0,33948(12)	0,21957(8)	0,0502(3)
N6	0,64185(18)	0,31117(12)	0,07700(8)	0,0527(3)
O1	0,2992(2)	0,53787(17)	0,53505(10)	0,0928(5)
O2	0,27703(19)	0,36823(12)	0,49315(8)	0,0699(3)
O3	0,70328(18)	-0,20781(12)	0,10465(9)	0,0708(4)
O4	0,64768(15)	-0,00419(11)	0,11464(7)	0,0546(3)

Tablo 4.23: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) için kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0,0740(12)	0,0632(10)	0,0562(10)	-0,0226(8)	0,0028(9)	-0,0166(8)
C2	0,0591(9)	0,0557(9)	0,0519(9)	-0,0156(7)	0,0097(7)	-0,0156(7)
C3	0,0780(12)	0,0538(9)	0,0703(12)	-0,0178(9)	0,0178(10)	-0,0176(9)
C4	0,0835(14)	0,0603(11)	0,0758(14)	-0,0051(10)	0,0068(11)	-0,0085(10)
C5	0,0787(14)	0,0869(15)	0,0652(13)	-0,0003(11)	-0,0124(11)	-0,0071(11)
C6	0,0734(12)	0,0751(12)	0,0633(11)	-0,0150(9)	-0,0080(9)	-0,207(9)
C7	0,0549(9)	0,0543(9)	0,0520(9)	-0,0135(7)	0,0045(7)	-0,0142(7)
C8	0,0683(10)	0,0529(9)	0,0530(9)	-0,0146(7)	0,0041(8)	-0,0157(8)
C9	0,0570(9)	0,0504(8)	0,0497(9)	-0,0125(7)	-0,0023(7)	-0,0157(7)
C10	0,0628(10)	0,0488(8)	0,0567(9)	-0,0144(7)	-0,0122(8)	-0,0104(7)
C11	0,0698(11)	0,0476(9)	0,0606(10)	-0,0095(7)	-0,0120(8)	-0,0148(8)
C12	0,0604(10)	0,0599(9)	0,0532(9)	-0,0078(7)	-0,0083(8)	-0,0195(7)
C13	0,1044(16)	0,0548(10)	0,0689(12)	-0,0192(9)	-0,0039(11)	-0,0074(10)
C14	0,0898(14)	0,0743(12)	0,0617(12)	-0,0030(9)	0,0053(10)	-0,0278(11)
C15	0,0618(9)	0,0496(8)	0,0448(8)	-0,0130(6)	-0,0065(7)	-0,0215(7)
C16	0,0591(9)	0,0508(8)	0,0386(7)	-0,0096(6)	-0,0046(6)	-0,0265(7)
C17	0,0786(12)	0,0634(10)	0,0497(9)	-0,0129(8)	-0,0047(8)	-0,0404(9)
C18	0,0715(12)	0,0943(15)	0,0652(11)	-0,0138(10)	-0,0072(9)	-0,0524(11)

Tablo 4.23 (devam): 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) için kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

C19	0,0559(11)	0,0936(15)	0,0829(14)	-0,0134(11)	-0,0095(10)	-0,0294(10)
C20	0,0624(11)	0,0643(11)	0,0774(13)	-0,0178(9)	-0,0063(9)	-0,0159(9)
C21	0,0555(9)	0,0514(8)	0,0459(8)	-0,0110(6)	-0,0030(6)	-0,0239(7)
C22	0,0632(9)	0,0513(8)	0,0455(8)	-0,0160(7)	0,0015(7)	-0,0288(7)
C23	0,0536(8)	0,0465(7)	0,0487(8)	-0,0161(6)	-0,0013(6)	-0,0212(6)
C24	0,0560(9)	0,0565(9)	0,0630(10)	-0,0275(7)	-0,0004(7)	-0,0230(7)
C25	0,0686(11)	0,0541(9)	0,0710(11)	-0,0228(8)	0,0045(9)	-0,0330(8)
C26	0,0573(9)	0,0521(8)	0,0583(9)	-0,0161(7)	0,0017(7)	-0,0246(7)
C27	0,0962(15)	0,0880(13)	0,0856(14)	-0,0534(12)	0,0155(11)	-0,0497(12)
C28	0,0910(14)	0,0799(12)	0,0643(11)	-0,0176(9)	0,0130(10)	-0,0509(11)
N1	0,0771(10)	0,0494(7)	0,0530(8)	-0,0149(6)	0,0164(8)	-0,0207(7)
N2	0,0620(8)	0,0496(7)	0,0503(7)	-0,0137(6)	-0,0046(6)	-0,0147(6)
N3	0,0640(8)	0,0515(7)	0,0529(8)	-0,0118(6)	0,0023(6)	-0,0175(6)
N4	0,0853(10)	0,0578(8)	0,0462(8)	-0,0207(6)	0,0086(7)	-0,0408(7)
N5	0,0555(7)	0,0520(7)	0,0515(7)	-0,0215(6)	0,0004(6)	-0,0213(6)
N6	0,0634(8)	0,0534(7)	0,0501(7)	-0,0185(6)	0,0053(6)	-0,0288(6)
O1	0,1141(12)	0,1030(11)	0,0754(10)	-0,0382(9)	-0,0129(9)	-0,0320(9)
O2	0,0863(9)	0,0612(7)	0,0544(7)	-0,0143(6)	-0,0096(6)	-0,0059(6)
O3	0,0742(8)	0,0573(7)	0,0804(9)	-0,0207(6)	-0,0123(7)	-0,0097(6)
O4	0,0530(6)	0,0606(6)	0,0612(7)	-0,0236(5)	-0,0020(5)	-0,0250(5)

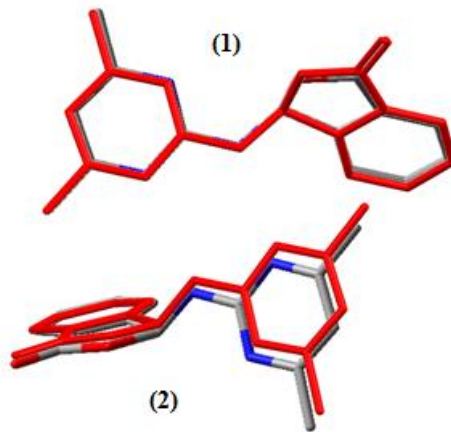
Tablo 4.24: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,210(2)	1,200	1,207	1,209
	C1-O2	1,352(2)	1,368	1,361	1,352
	C1-C2	1,446(3)	1,483	1,479	1,447
	C2-C7	1,380(2)	1,386	1,388	1,380
	O2-C8	1,480(2)	1,473	1,487	1,480
	C7-C8	1,488(2)	1,510	1,508	1,488
	C8-N1	1,398(2)	1,419	1,414	1,398
	N1-C9	1,377(2)	1,377	1,378	1,377
	C9-N2	1,337(2)	1,348	1,346	1,337
	C9-N3	1,326(2)	1,335	1,336	1,326
	N2-C10	1,340(2)	1,338	1,340	1,340
	C10-C13	1,491(2)	1,503	1,502	1,491
	N3-C12	1,343(2)	1,338	1,340	1,343
	C12-C14	1,489(3)	1,503	1,502	1,489
	C15-O3	1,199(2)	1,200	1,207	1,199
	C15-O4	1,3528(18)	1,368	1,361	1,353
	C15-C16	1,475(2)	1,483	1,479	1,475
	C16-C21	1,370(2)	1,386	1,388	1,370
	C21-C22	1,496(2)	1,510	1,508	1,497
	O4-C22	1,475(2)	1,473	1,487	1,475
C22-N4	1,4095(19)	1,419	1,413	1,4097	
N4-C23	1,3718(19)	1,377	1,378	1,372	
C23-N5	1,3422(18)	1,348	1,346	1,342	
N5-C24	1,3385(19)	1,338	1,340	1,339	
C24-C27	1,497(2)	1,503	1,502	1,497	
C23-N6	1,330(2)	1,335	1,336	1,330	
N6-C26	1,3381(19)	1,338	1,340	1,338	
C26-C28	1,500(2)	1,503	1,502	1,499	
Bağ Açılıarı	O1-C1-O2	122,12(19)	123,132	122,427	122,134
	O1-C1-C2	129,09(18)	129,259	129,507	129,093
	C1-O2-C8	110,27(14)	111,445	111,193	110,278
	O2-C8-N1	112,88(15)	112,092	112,142	112,892
	C8-N1-H1	119,4(13)	118,241	119,010	119,372
	C8-N1-C9	121,96(15)	122,304	122,410	121,962
	N1-C9-N2	115,46(14)	115,344	115,468	115,467
N1-C9-N3	117,43(14)	118,495	118,311	117,422	

Tablo 4.24 (devam): 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Bağ Açıları	O3-C15-O4	121,90(15)	123,131	122,427	121,924
	O3-C15-C16	129,82(14)	129,261	129,508	129,797
	C15-O4-C22	110,37(11)	111,445	111,194	110,377
	O4-C22-N4	111,98(14)	112,092	112,140	111,965
	C22-N4-H4A	118,9(13)	118,238	119,014	118,965
	C22-N4-C23	121,10(14)	122,307	122,414	121,110
	N4-C23-N5	115,41(13)	115,345	115,468	115,406
	N4-C23-N6	117,66(13)	118,494	118,312	117,656
Torsiyon Açıları	O1-C1-O2-C8	173,40(18)	178,989	178,046	173,368
	C1-O2-C8-N1	133,00(16)	127,267	127,448	132,992
	O2-C8-N1-C9	87,3(2)	91,673	84,605	87,249
	C8-N1-C9-N2	173,44(16)	-175,199	-177,865	173,466
	C8-N1-C9-N3	-5,6(3)	6,270	3,022	5,608
	O3-C15-O4-C22	174,36(15)	178,987	178,047	174,353
	C15-O4-C22-N4	134,52(13)	127,265	127,445	134,536
	O4-C22-N4-C23	94,74(18)	91,694	84,637	94,747
	C22-N4-C23-N5	175,22(15)	-175,199	-177,891	175,197
	C22-N4-C23-N6	-3,1(2)	6,271	2,993	3,117

Şekil 4.18, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. IV bileşiğinin (1) nolu molekülünde, iki yapıdaki molekülün ftalit ve pirimidin kısımları tamamen örtüşürken (2) nolu molekülünde ise sadece ftalit kısımları örtüşmüştür. Pirimidin kısmı açısal sapma göstermiştir. Bu sapma (2) nolu molekülün bağ açıları için bulunan R^2 (0,972) değeri ile desteklenir ve Bu farklılık, moleküller arası etkileşmenin bir sonucu olarak değerlendirilir. Bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



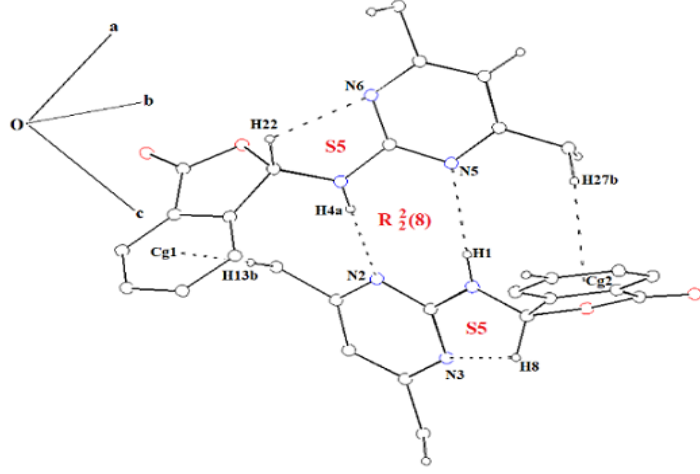
Şekil 4.18: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri çakıştırma

IV bileşiğine ait moleküler etkileşim geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.25, Şekil 4.19 ve Şekil 4.20’de verilmiştir. IV bileşiğinde moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H...N ve C—H...N hidrojen bağları etkileşimi, $R_2^2(8)$ ve S5 halka motifini meydana getirmiştir (Etter 1990). C—H... π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilir (Tablo 4.26, Şekil 4.19). Ayrıca moleküller arası C—H...O hidrojen bağ etkileşimleri de mevcuttur.

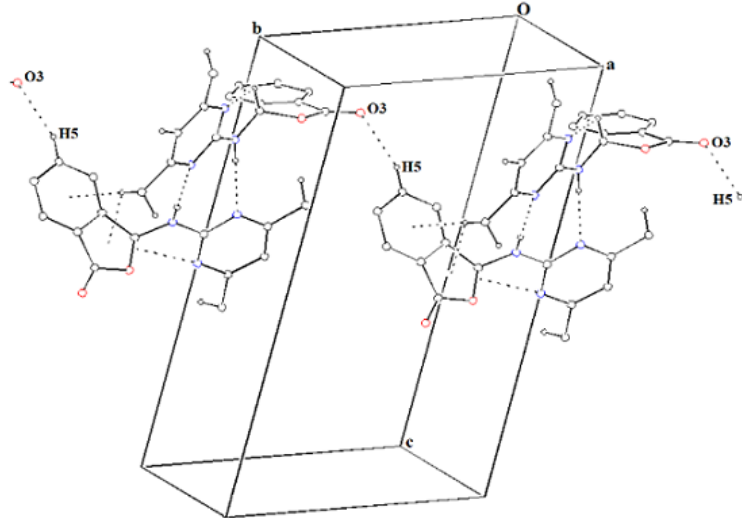
Tablo 4.25: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (IV) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
N1—H1...N5 ⁱ	0,81	2,30	3,1115(2)	179
N4—H4A...N2 ⁱ	0,86	2,22	3,0747(2)	179
C5—H5...O3 ⁱⁱ	0,95	2,48	3,3958(2)	161
C8—H8...N3	1,03	2,31	2,7299(2)	103
C22—H22...N6	0,98	2,31	2,7183(2)	104
C25—H25...O3 ⁱⁱⁱ	0,98	2,50	3,4164(2)	157
C27—H27C...O1 ^{iv}	0,96	2,53	3,3286(2)	141
X—H	Cg	H...Cg (Å)	X—H...Cg (°)	X...Cg (Å)
C13—H13B	Cg1 ⁱ	2,83	141	3,6212(2)
C13—H13B	Cg1 ⁱ	2,99	163	3,9206(2)
C14—H14C ^v		2,98	150	3,8415(2)
C27—H27B	Cg2 ⁱ	2,84	174	3,8004(2)
C27—H27B	Cg2 ⁱ	2,71	156	3,6053(2)
C28—H28C ^{vi}		2,89	147	3,7279(2)

Simetri kodları: (i) x, y, z; (ii) -1+x, 1+y, z; (iii) x, 1+y, z; (iv) 1-x, 1-y, 1-z; (v) -x, -y, 1-z; (vi) 1-x, 1-y, -z, Cg1= C16-C21 halkasının merkezi, Cg2= C2-C7 halkasının merkezi



Şekil 4.19: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiği için N—H...N, C—H... π hidrojen bağ etkileşimlerinin gösterimi [Cg1= C16-C21 halkasının merkezi, Cg2= C2-C7 halkasının merkezi]



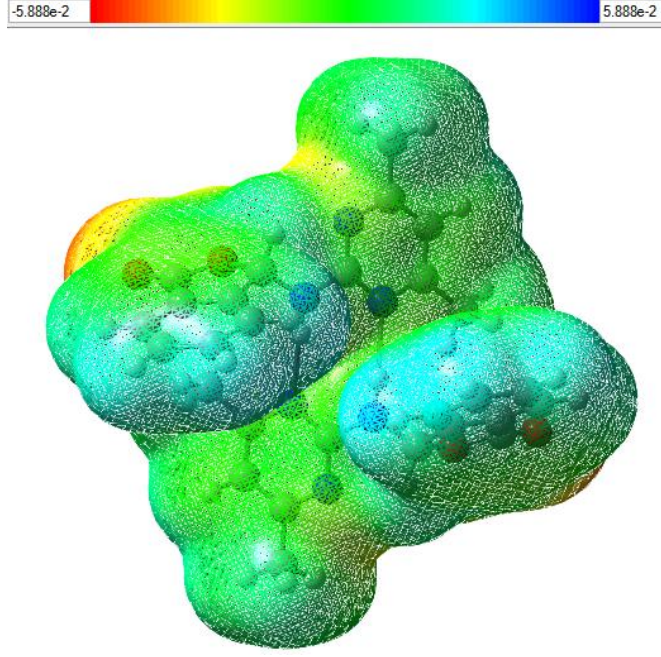
Şekil 4.20: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiği için asimetrik birimlerin O3...H5 hidrojen bağlarıyla birbirine bağlanmasının gösterimi

IV bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.26'da verilmiştir.

Tablo 4.26: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

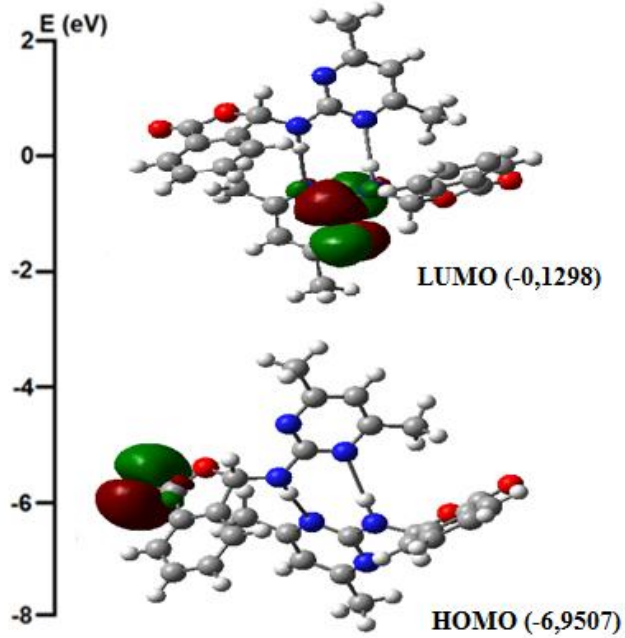
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,402	0,405
C2	-0,158	-0,165
C3	-0,037	-0,051
C4	-0,087	-0,091
C5	-0,083	-0,094
C6	-0,045	-0,050
C7	-0,116	-0,115
C8	0,254	0,277
C9	0,516	0,509
C10	0,142	0,134
C11	-0,175	-0,176
C12	0,103	0,102
C13	-0,277	-0,265
C14	-0,234	-0,240
C15	0,402	0,405
C16	-0,158	-0,165
C17	-0,037	-0,051
C18	-0,087	-0,091
C19	-0,083	-0,094
C20	-0,045	-0,050
C21	-0,116	-0,115
C22	0,254	0,277
C23	0,516	0,509
C24	0,142	0,134
C25	-0,175	-0,176
C26	0,103	0,102
C27	-0,277	-0,265
C28	-0,234	-0,240
N1	-0,442	-0,451
N2	-0,440	-0,448
N3	-0,398	-0,417
N4	-0,442	-0,451
N5	-0,439	-0,448
N6	-0,398	-0,417
O1	-0,315	-0,362
O2	-0,326	-0,347
O3	-0,315	-0,362
O4	-0,326	-0,347

IV bileşiminin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.21'de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,888e^{-2}$ ile $+5,888e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.21: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiğinin moleküler elektostatik potansiyeli (gaz)

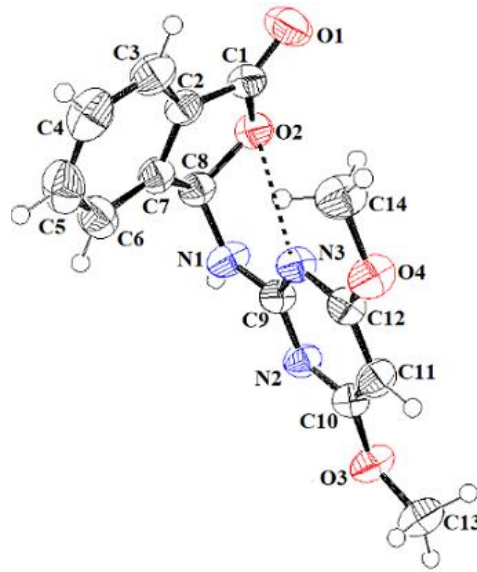
IV bileşiğinin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.22’de gösterilmiştir.



Şekil 4.22: 3-((4,6-dimetil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (IV) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

IV molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

4.1.5 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.23: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.23’de V molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler, oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. V molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.27, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.28, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.29 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.30’da verilmiştir.

V bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.30, Tablo 4.57).

Tablo 4.27: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) bileşiminin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄
Molekül ağırlığı	287,27
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P 21/c
Birim hücre boyutları (a, b, c)	7,9540(4), 21,4378(13), 7,8969(4) Å
Birim hücre hacmi (V)	1346,55(13) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	90,013(4)°
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	600
Yoğunluk (D _x)	1,417Mg m ⁻³
Kristal ve rengi	prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,71*0,37*0,16mm
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,106 mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	296 K
T _{min} , T _{max}	0,9446, 0,9841
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h= -10→10, k= -27→27, l= -10→10
θ _{min} , θ _{max}	1,90-28,06°
Ölçülen Yansıma	22293
Bağımsız Yansıma	3114
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	2107
R _{int}	0,0732
Parametre Sayısı	190
S	0,951
R[F ² > 2σ(F ²)]	0,0403
wR(F ²)	0,0925
W	1/[σ ² (F _o ²) + (0,0501P) ²] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,161-0,152 e Å ⁻³

Tablo 4.28: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,22731(18)	0,28638(7)	0,30658(19)	0,0436(3)
C2	0,40041(17)	0,30495(7)	0,34876(18)	0,0405(3)
C3	0,5514(2)	0,27823(8)	0,2997(2)	0,0517(4)
C4	0,6970(2)	0,30692(9)	0,3524(2)	0,0609(5)
C5	0,6912(2)	0,36085(10)	0,4471(2)	0,0650(5)
C6	0,5397(2)	0,38772(8)	0,4947(2)	0,0543(4)
C7	0,39344(18)	0,35812(7)	0,44514(17)	0,0401(3)
C8	0,21226(18)	0,37274(7)	0,48399(18)	0,0408(3)
C9	0,17196(18)	0,46537(6)	0,30438(17)	0,0387(3)
C10	0,12396(18)	0,55308(7)	0,15437(18)	0,0409(3)
C11	0,21127(18)	0,52965(7)	0,01758(18)	0,0443(3)
C12	0,27404(17)	0,47015(7)	0,03978(17)	0,0403(3)
C13	0,0742(2)	0,65080(8)	0,0198(2)	0,0577(4)
C14	0,4154(2)	0,38152(8)	-0,0678(2)	0,0586(4)
H1	0,104304	0,452898	0,535279	0,057
H3	0,554190	0,242306	0,233714	0,062
H4	0,800531	0,289728	0,323700	0,073
H5	0,791258	0,379706	0,480050	0,078
H6	0,536707	0,424357	0,557634	0,065
H8	0,192212	0,363048	0,603566	0,049
H11	0,226681	0,552159	-0,081874	0,053
H13A	0,015710	0,689223	0,040501	0,087
H13B	0,191964	0,659129	0,005638	0,087
H13C	0,030797	0,631663	-0,080991	0,087
H14A	0,472515	0,367869	-0,168224	0,088
H14B	0,491303	0,380013	0,026625	0,088

Tablo 4.28 (devam): 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

H14C	0,321158	0,354670	-0,046260	0,088
N1	0,15439(16)	0,43397(6)	0,45360(15)	0,0473(3)
N2	0,10180(15)	0,52171(5)	0,29860(15)	0,0418(3)
N3	0,25684(15)	0,43691(5)	0,18007(14)	0,0413(3)
O1	0,17743(16)	0,24426(5)	0,22042(17)	0,0655(3)
O2	0,12023(12)	0,32687(5)	0,38145(13)	0,0445(3)
O3	0,05069(14)	0,60973(5)	0,16028(14)	0,0533(3)
O4	0,35714(14)	0,44436(5)	-0,09097(13)	0,0530(3)

Tablo 4.29: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0,0469(8)	0,0359(8)	0,0479(8)	0,0027(7)	0,0011(6)	-0,0009(7)
C2	0,0408(8)	0,0387(8)	0,0419(8)	0,0057(6)	0,0029(6)	0,0003(6)
C3	0,0519(9)	0,0488(9)	0,0543(9)	0,0057(7)	0,0099(7)	0,0097(7)
C4	0,0401(9)	0,0766(13)	0,0661(11)	0,0161(10)	0,0097(8)	0,0083(8)
C5	0,0406(9)	0,0856(14)	0,0687(11)	0,0118(11)	-0,0038(8)	-0,0151(9)
C6	0,0558(10)	0,0578(10)	0,0494(9)	0,0001(8)	-0,0024(7)	-0,0128(8)
C7	0,0427(8)	0,0408(8)	0,0369(7)	0,0046(6)	0,0022(6)	-0,0020(6)
C8	0,0462(8)	0,0390(8)	0,0374(7)	0,0033(6)	0,0063(6)	0,0017(6)
C9	0,0425(7)	0,0368(7)	0,0366(7)	-0,0002(6)	0,0059(6)	-0,0002(6)
C10	0,0417(7)	0,0363(8)	0,0446(8)	0,0007(6)	0,0029(6)	0,0003(6)
C11	0,0474(8)	0,0454(9)	0,0402(7)	0,0071(7)	0,0062(6)	0,0005(7)
C12	0,0406(8)	0,0434(8)	0,0369(7)	-0,0028(6)	0,0064(6)	-0,0019(6)
C13	0,0611(10)	0,0455(9)	0,0665(11)	0,0152(8)	0,0043(8)	0,0072(8)
C14	0,0720(11)	0,0518(10)	0,0520(9)	-0,0048(8)	0,0191(8)	0,0117(8)
N1	0,0635(8)	0,0406(7)	0,0378(6)	0,0027(5)	0,0158(6)	0,0128(6)
N2	0,0487(7)	0,0361(7)	0,0406(6)	0,0016(5)	0,0078(5)	0,0043(5)
N3	0,0475(7)	0,0380(7)	0,0383(6)	-0,0002(5)	0,0084(5)	0,0024(5)
O1	0,0667(8)	0,0506(7)	0,0792(9)	-0,0161(7)	-0,0057(6)	-0,0084(6)
O2	0,0366(5)	0,0440(6)	0,0529(6)	0,0020(5)	0,0025(4)	0,0002(4)
O3	0,0649(7)	0,0409(6)	0,0540(7)	0,0091(5)	0,0116(5)	0,0128(5)
O4	0,0645(7)	0,0527(7)	0,0417(6)	0,0023(5)	0,0174(5)	0,0108(5)

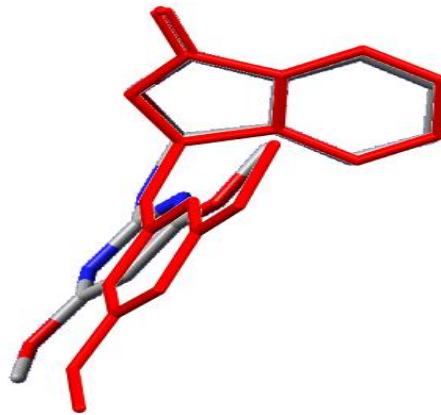
Tablo 4.30: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları(Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (DeneySEL)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,1983(18)	1,199	1,206	1,198
	C1-O2	1,3523(18)	1,373	1,365	1,352
	C1-C2	1,471(2)	1,482	1,476	1,471
	C2-C7	1,372(2)	1,384	1,386	1,372
	O2-C8	1,4692(18)	1,46	1,472	1,469
	C7-C8	1,506(2)	1,513	1,512	1,506
	C8-N1	1,4113(18)	1,426	1,422	1,412
	N1-C9	1,3643(18)	1,384	1,379	1,364
	C9-N2	1,3313(18)	1,33	1,33	1,331
	C9-N3	1,3387(17)	1,339	1,340	1,339
	N2-C10	1,3345(18)	1,335	1,338	1,334
	C10-O3	1,3478(17)	1,346	1,344	1,348
	O3-C13	1,4284(18)	1,426	1,434	1,429
	N3-C12	1,3244(18)	1,328	1,329	1,324
	C12-O4	1,3450(16)	1,339	1,339	1,345
O4-C14	1,4362(19)	1,438	1,44	1,436	

Tablo 4.30 (devam): 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları(Å, °)

Bağ Açıları	O1-C1-O2	121,57(14)	122,844	122,050	121,568
	O1-C1-C2	129,95(15)	129,575	129,820	129,956
	C1-O2-C8	110,91(11)	111,331	111,174	110,905
	O2-C8-N1	111,49(12)	112,875	112,336	111,491
	C8-N1-C9	124,91(12)	125,310	126,219	124,906
	N1-C9-N2	115,74(12)	114,672	114,897	115,740
	N1-C9-N3	117,41(12)	117,940	118,016	117,407
	C9-N2-C10	115,54(12)	115,982	116,058	115,536
	C9-N3-C12	114,86(12)	115,178	115,311	114,861
	N2-C10-O3	111,55(12)	113,176	113,008	111,550
	C10-O3-C13	118,15(12)	118,475	118,618	118,145
	N3-C12-O4	118,15(13)	119,630	119,631	118,154
	C12-O4-C14	116,51(12)	117,888	118,245	116,510
Torsiyon Açıları	O1-C1-O2-C8	178,20(14)	-178,646	-179,888	178,197
	C1-O2-C8-N1	133,40(12)	129,120	130,326	133,397
	O2-C8-N1-C9	-66,50(18)	-58,881	-61,423	-66,496
	C8-N1-C9-N2	176,98(14)	166,909	171,105	176,974
	C8-N1-C9-N3	-3,0(2)	-13,558	-9,201	-3,046
	N1-C9-N3-C12	-178,23(13)	-179,240	-179,092	-178,239
	N1-C9-N2-C10	177,91(13)	179,029	179,193	177,910
	C9-N2-C10-O3	-179,28(12)	-179,971	179,961	-179,278
	C9-N3-C12-O4	-179,60(12)	-179,439	-179,897	-179,610
	N2-C10-O3-C13	175,37(14)	-179,447	-179,777	175,384
	N3-C12-O4-C14	2,0(2)	1,988	0,42	2,035

Şekil 4.24, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle karşılaştırıldığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün ftalit kısımları tamamen örtüşürken, pirimidin kısımları açısal sapma göstermiştir. Bu sapma bağ açıları için bulunan R^2 (0,953) değeri ile desteklenir ve kristal yapıda moleküller arası etkileşmenin bir sonucu olarak değerlendirilir. Bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



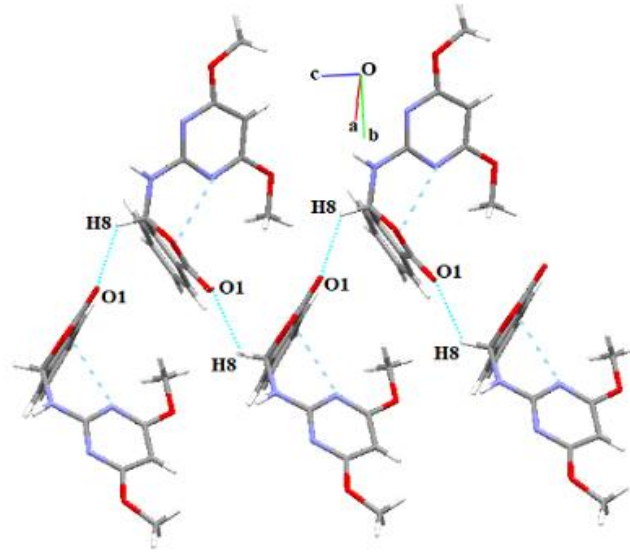
Şekil 4.24: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma

V bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.31, Şekil 4.25 ve Şekil 4.26’da verilmiştir. Moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu C—H...O hidrojen bağları, C5 zincirlerini oluşturmuştur (Şekil 4.25). N—H...N hidrojen bağlarının etkileşimi ise $R_2^2(8)$ motifini meydana getirmiştir (Şekil 4.26) (Etter 1990). C—O... π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilir.

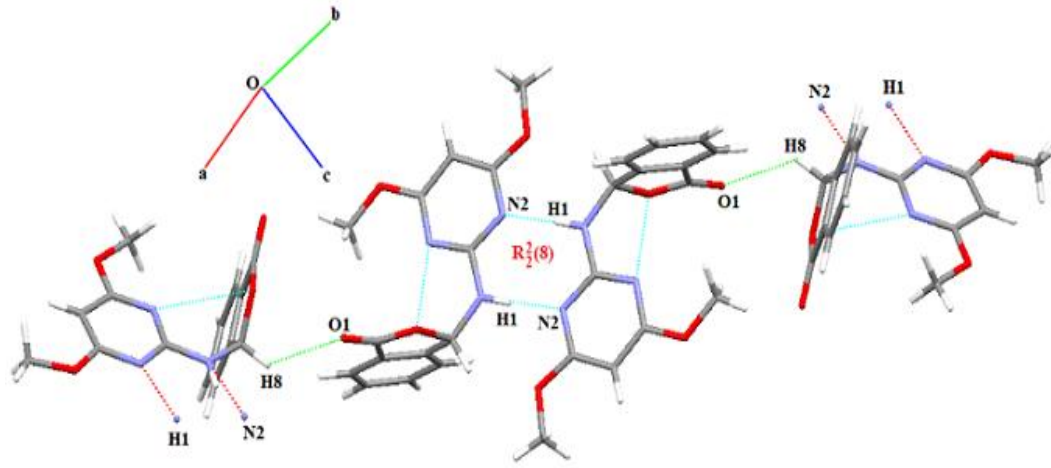
Tablo 4.31: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
N1—H1...N2 ⁱ	0,86	2,17	2,9810(2)	157
C8—H8...O1 ⁱⁱ	0,98	2,48	3,1393(2)	124
Y...X	Cg	X...Cg (Å)	Y—X...Cg (°)	Y...Cg (Å)
C1—O1	Cg1 ⁱⁱⁱ	3,1227(2)	140,76(1)	4,1209(2)

Simetri kodları: (i) -x, -y, 2-z; (ii) x, 1/2-y, 1/2+z (iii) x, 1/2-y, -1/2+z, Cg1=C1-O2 halkasının merkezi



Şekil 4.25: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (V) bileşiğinin C5 zincir oluşumunun gösterimi



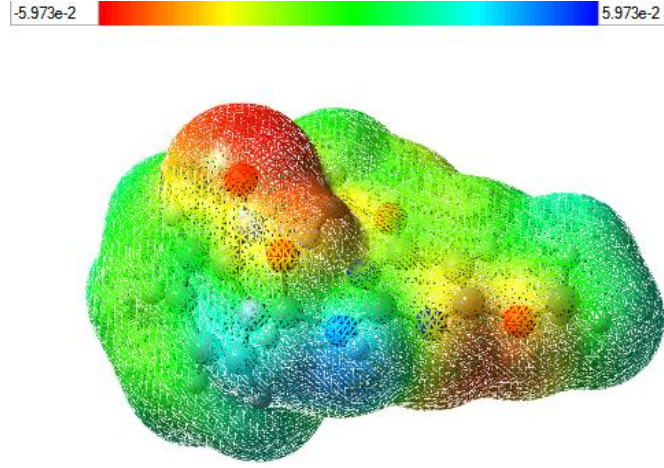
Şekil 4.26: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) bileşiğinin C5 zincirlerinin $R_2^2(8)$ motifli hidrojen bağlarıyla bağlanışının gösterimi [Cg1=C1-O2 halkasının merkezi]

V bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.32’de verilmiştir.

Tablo 4.32: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

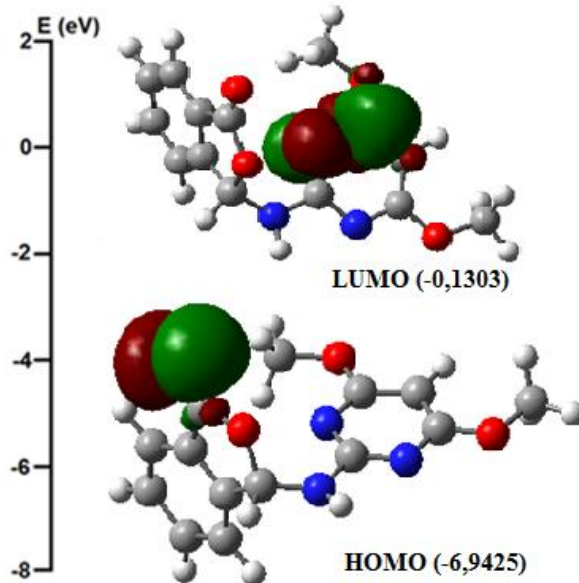
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,412	0,408
C2	-0,123	-0,12
C3	-0,050	-0,054
C4	-0,091	-0,099
C5	-0,081	-0,088
C6	-0,057	-0,064
C7	-0,094	-0,099
C8	0,233	0,256
C9	0,469	0,467
C10	0,366	0,362
C11	-0,281	-0,286
C12	0,381	0,378
C13	-0,143	-0,147
C14	-0,121	-0,118
N1	-0,408	-0,419
N2	-0,367	-0,398
N3	-0,426	-0,431
O1	-0,315	-0,366
O2	-0,322	-0,342
O3	-0,302	-0,325
O4	-0,34	-0,351

V bileşiminin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.27'de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,973e^{-2}$ ile $+5,973e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.27: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) bileşiminin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

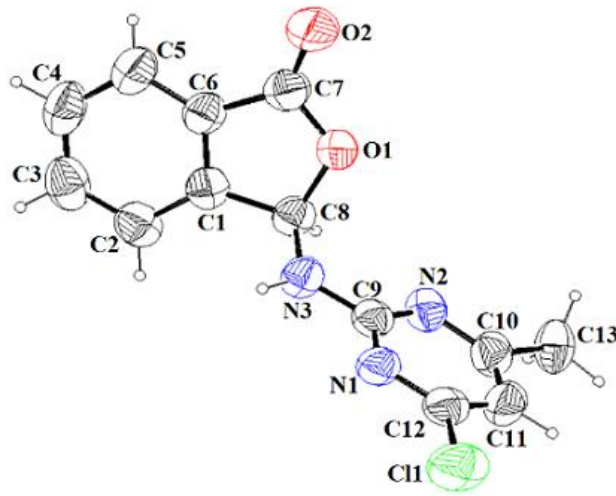
V bileşiminin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.28'de gösterilmiştir.



Şekil 4.28: 3-((4,6-dimetoksi pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (V) bileşiminin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

V molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

4.1.6 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.29: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.29’da VI molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler, 293(2) K’de yapılmıştır. VI molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.33, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.34, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.35 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.36’da verilmiştir.

VI bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.36, Tablo 4.57).

Tablo 4.33: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) bileşiminin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₂ O ₂
Molekül ağırlığı	275,69
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P21/c
Birim hücre boyutları (a, b, c)	10,0168(6), 9,7511(7), 14,2392(8) Å
Birim hücre hacmi (V)	1316,94(15) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	108,758(5)
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	568
Yoğunluk (D _x)	1,390 Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma katsayısı (μ)	0,291 mm ⁻¹
Sıcaklık (T)	293(2) K
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h=-12→12, k=-12→12, l=-18→17
θ _{min} , θ _{max}	2,15-27,12°
Ölçülen Yansıma	9915
Bağımsız Yansıma	2885
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	1795
R _{int}	0,1020
Parametre Sayısı	173
S	1,064
R [F ² > 2σ(F ²)]	0,0678
wR(F ²)	0,2486
W	1/[σ ² (F _o ²) + (0,1566P) ²] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,525-0,535e Å ⁻³
Sönme düzeltmesi	SHELXL-2016/6 (Sheldrick 2016)
Sönme katsayısı	0,005(5)

Tablo 4.34: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	Z	Uiso *Ueq
C1	0,6825(3)	0,2301(3)	0,1773(2)	0,0520(7)
C2	0,7065(4)	0,1315(4)	0,1153(3)	0,0634(9)
C3	0,6214(5)	0,1305(4)	0,0181(3)	0,0744(11)
C4	0,5146(4)	0,2244(4)	-0,0168(3)	0,0746(11)
C5	0,4882(4)	0,3241(4)	0,0451(3)	0,0677(9)
C6	0,5759(3)	0,3234(3)	0,1419(2)	0,0546(8)
C7	0,5773(4)	0,4159(4)	0,2243(3)	0,0637(9)
C8	0,7595(3)	0,2609(3)	0,2849(2)	0,0513(7)
C9	0,8490(3)	0,1535(3)	0,4459(2)	0,0493(7)
C10	1,0414(4)	0,2388(4)	0,5622(3)	0,0630(9)
C11	1,0230(4)	0,1461(4)	0,6304(3)	0,0682(10)
C12	0,9118(4)	0,0582(3)	0,5967(2)	0,0602(9)
C13	1,1650(3)	0,3425(4)	0,5920(3)	0,0641(9)
H2	0,778312	0,067367	0,138662	0,076
H3	0,704543	0,083027	0,330118	0,065
H3A	0,636335	0,065063	-0,024952	0,089
H4	0,458804	0,221372	-0,083066	0,090
H5	0,415475	0,387386	0,022323	0,081
H8	0,856676	0,287861	0,292570	0,062
H11	1,082955	0,143845	0,695604	0,082
H13A	1,221209	0,327406	0,659787	0,096
H13B	1,222248	0,330226	0,549945	0,096
H13C	1,128213	0,434218	0,584586	0,096
N1	0,8230(3)	0,0565(3)	0,50560(18)	0,0538(7)
N2	0,9522(3)	0,2448(3)	0,47025(19)	0,0558(7)
N3	0,7605(3)	0,1515(3)	0,35063(19)	0,0540(7)
O1	0,6831(3)	0,3787(2)	0,30517(16)	0,0597(6)
O2	0,5052(3)	0,5138(3)	0,2259(2)	0,0961(11)
Cl1	0,88216(14)	-0,06103(12)	0,67637(8)	0,0944(5)

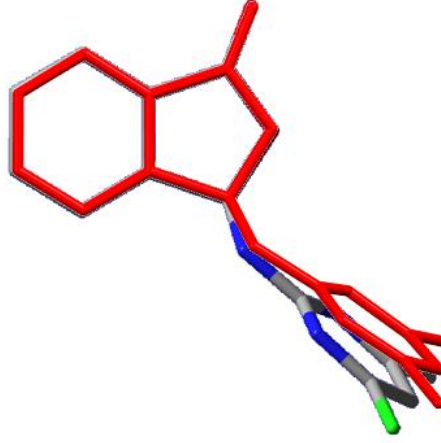
Tablo 4.35: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) için kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0,0600(18)	0,0532(16)	0,0476(16)	0,0030(12)	0,0240(14)	-0,0065(14)
C2	0,078(2)	0,0593(19)	0,061(2)	0,0006(14)	0,0345(17)	0,0020(16)
C3	0,105(3)	0,070(2)	0,058(2)	-0,0098(17)	0,041(2)	-0,015(2)
C4	0,089(3)	0,087(3)	0,0448(17)	-0,0024(17)	0,0165(17)	-0,020(2)
C5	0,068(2)	0,077(2)	0,0521(18)	0,0038(16)	0,0120(16)	-0,0066(17)
C6	0,0575(17)	0,0586(17)	0,0487(16)	0,0033(13)	0,0184(14)	-0,0019(14)
C7	0,066(2)	0,066(2)	0,0568(19)	0,0008(15)	0,0176(16)	0,0105(17)
C8	0,0537(17)	0,0522(16)	0,0482(15)	0,0044(12)	0,0166(13)	-0,0027(13)
C9	0,0521(16)	0,0488(15)	0,0497(16)	-0,0015(12)	0,0202(13)	0,0062(13)
C10	0,062(2)	0,070(2)	0,0560(19)	-0,0138(15)	0,0177(15)	0,0067(16)
C11	0,072(2)	0,081(2)	0,0469(17)	-0,0071(16)	0,0115(15)	0,0143(19)
C12	0,072(2)	0,0626(19)	0,0521(17)	0,0027(14)	0,0282(15)	0,0202(17)
C13	0,0528(17)	0,081(2)	0,0585(19)	-0,0185(16)	0,0170(15)	-0,0238(17)
Cl1	0,1262(10)	0,0955(8)	0,0720(7)	0,0238(5)	0,0464(7)	0,0268(7)
N1	0,0629(16)	0,0537(14)	0,0470(13)	0,0056(10)	0,0209(11)	0,0082(12)
N2	0,0570(15)	0,0579(15)	0,0540(15)	-0,0074(11)	0,0200(12)	-0,0017(12)
N3	0,0567(15)	0,0534(14)	0,0494(14)	0,0056(11)	0,0135(11)	-0,0083(11)
O1	0,0711(14)	0,0566(12)	0,0481(12)	-0,0031(9)	0,0144(10)	0,0091(10)
O2	0,097(2)	0,100(2)	0,0792(19)	-0,0130(16)	0,0110(15)	0,0462(17)

Tablo 4.36: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları(Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C7-O2	1,201(4)	1,197	1,205	1,201
	O1-C7	1,340(4)	1,373	1,365	1,340
	C6-C7	1,476(5)	1,484	1,478	1,476
	C6-C1	1,369(4)	1,386	1,388	1,369
	C1-C8	1,507(4)	1,510	1,508	1,507
	O1-C8	1,460(4)	1,463	1,476	1,459
	C8-N3	1,417(4)	1,424	1,419	1,417
	C9-N3	1,361(4)	1,376	1,373	1,361
	C9-N1	1,352(4)	1,347	1,349	1,352
	C9-N2	1,323(4)	1,333	1,333	1,323
	C12-N1	1,316(4)	1,311	1,312	1,316
	C11-C12	1,716(4)	1,759	1,766	1,716
	N2-C10	1,328(4)	1,339	1,341	1,328
C10-C13	1,549(5)	1,502	1,501	1,549	
Bağ Açıları	O2-C7-O1	120,9(3)	123,011	122,229	120,849
	O2-C7-C6	130,4(3)	129,610	129,812	130,455
	C7-O1-C8	111,3(2)	111,458	111,199	111,302
	O1-C8-N3	110,7(2)	111,798	111,590	110,749
	C8-N3-H3	119,6	118,326	118,726	119,624
	C9-N3-C8	120,7(2)	123,620	123,980	120,746
	N3-C9-N1	114,9(3)	114,896	115,052	114,891
	N3-C9-N2	118,4(3)	118,644	118,735	118,363
	C9-N1-C12	113,9(3)	115,188	115,028	113,897
	N1-C12-C11	115,9(3)	116,731	116,310	115,931
C9-N2-C10	116,8(3)	116,855	117,097	116,757	
N2-C10-C13	117,8(3)	116,593	116,839	117,772	
Torsiyon Açıları	O2-C7-O1-C8	-177,7(4)	-178,819	-178,933	-177,687
	N3-C8-O1-C7	-123,3(3)	-124,724	-124,482	-123,352
	O1-C8-N3-C9	-77,4(3)	-85,55	-85,565	-77,444
	N1-C9-N3-C8	168,8(3)	167,277	172,433	168,847
	N2-C9-N3-C8	-13,0(4)	-14,296	-8,674	-13,013
	N3-C9-N2-C10	-176,3(3)	-178,571	-178,265	-176,263
	N3-C9-N1-C12	178,5(3)	178,474	178,548	178,451
	C9-N1-C12-C11	179,0(2)	-179,937	179,888	179,023
C9-N2-C10-C13	178,7(3)	-179,596	179,823	178,701	

Şekil 4.30, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün flalit kısımları tamamen örtüşürken, pirimidin kısımları açısapma göstermiştir. Bağ açıları, bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



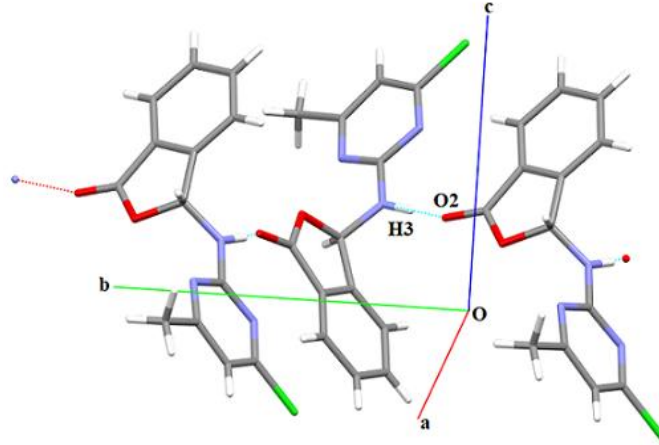
Şekil 4.30: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen moleülleri çakıştırma

VI bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.37 ve Şekil 4.31’de verilmiştir. Moleüllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H···O hidrojen bağları etkileşimi, C(6) zincir motiflerini meydana getirmiştir (Şekil 4.30) (Etter 1990).

Tablo 4.37: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VI) kristaline ait hidrojen bağ geometrisi (Å, °)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
N3—H3···O2 ⁱ	0,86	2,10	2,8653(2)	147

Simetri kodları: (i) 1-x, -1/2+y, 1/2-z



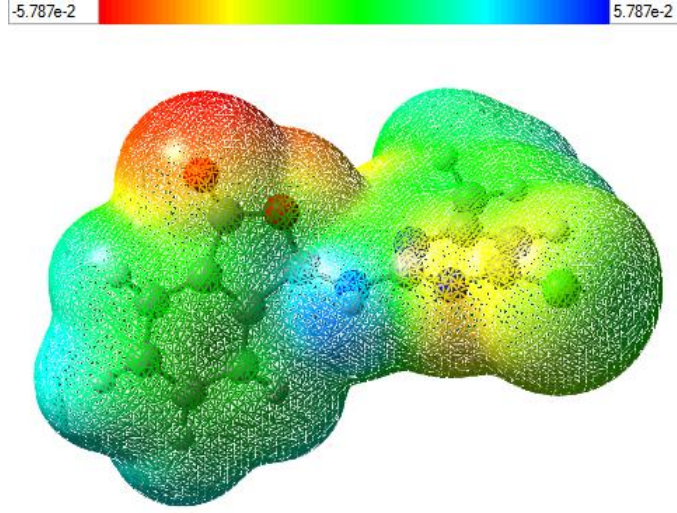
Şekil 4.31: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) bileşiği için N—H···O hidrojen bağ etkileşiminin gösterimi

VI bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.38’de verilmiştir.

Tablo 4.38: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

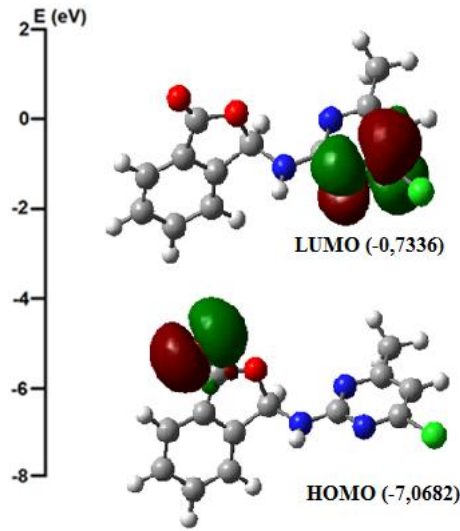
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	-0,140	-0,128
C2	-0,046	-0,046
C3	-0,080	-0,087
C4	-0,087	-0,096
C5	-0,026	-0,038
C6	-0,161	-0,156
C7	0,400	0,402
C8	0,266	0,280
C9	0,491	0,499
C10	0,103	0,106
C11	-0,099	-0,092
C12	0,081	0,081
C13	-0,234	-0,238
N1	-0,333	-0,356
N2	-0,389	-0,406
N3	-0,415	-0,422
O1	-0,319	-0,340
O2	-0,300	-0,355
Cl	-0,049	-0,070

VI bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.32’de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,787e^{-2}$ ile $+5,787e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.32: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

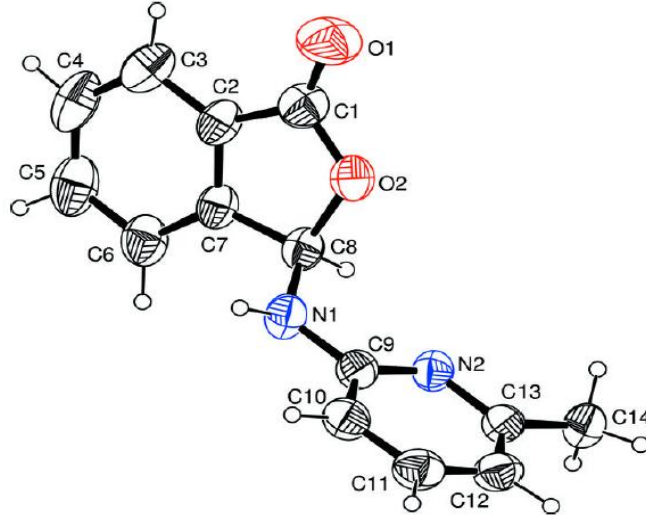
VI bileşiğinin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.33'de gösterilmiştir.



Şekil 4.33: 3-((4-kloro-6-metil pirimidin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VI) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

VI molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57'de verilmiştir.

4.1.7 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) Bileşiminin İncelenmesi



Şekil 4.34: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) bileşiminin molekül yapısı

Şekil 4.34’de VII molekülünün kristal yapısı görülmektedir. VII bileşiği, 2007 yılında moleküler ve kristal yapısı X-ışınları difraksiyonuyla incelenmiştir (Odabaşoğlu ve Büyükgüngör 2007^h). Ölçümler, oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. VII molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.39, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.40, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.41 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.42’de verilmiştir.

VII bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.42, Tablo 4.57).

Tablo 4.39: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂
Molekül ağırlığı	240,26
Kristal sistemi	Ortorombik
Uzay grubu	Pbca
Birim hücre boyutları (a, b, c)	10,1367 (7), 22,519 (2), 10,8253 (8) Å
Birim hücre hacmi (V)	2471,0(3) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	8
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	1008
Yoğunluk (D _x)	1,292 Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	MoK α
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,09 mm ⁻¹
Sıcaklık (T)	296 K
Kristal ve rengi	prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,64*0,36*0,14 mm
T _{min} , T _{max}	0,970, 0,990
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h = -12 \rightarrow 12, k = -27 \rightarrow 27, l = -13 \rightarrow 13
θ_{min} , θ_{max}	1,8-27,2 ^o
Ölçülen Yansıma	17021
Bağımsız Yansıma	2437
2 σ (I)dan Büyük Yansımalar	1265
R _{int}	0,056
Parametre Sayısı	212
S	0,89
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0,037
wR(F ²)	0,095
W	1/[σ^2 (F _o ²) + (0,0472P) ²] where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
$\Delta\rho_{min}$, $\Delta\rho_{max}$	-0,09-0,09 e Å ⁻³
Sönme düzeltmesi	SHELXL97 (Sheldrick, 1997)
Sönme katsayısı	0,0065 (8)

Tablo 4.40: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,9574(2)	0,06011(9)	0,3292(2)	0,0861(6)
C2	0,89111(19)	0,00431(7)	0,35851(16)	0,0757(5)
C3	0,9070(3)	-0,05216(11)	0,3075(2)	0,0988(7)
C4	0,8291 (4)	-0,09672(11)	0,3527(3)	0,1144(9)
C5	0,7376(3)	-0,08594(11)	0,4421(3)	0,1152(9)
C6	0,7198(3)	-0,03037(10)	0,4921(2)	0,0935(7)
C7	0,79959(19)	0,01458(7)	0,44879(16)	0,0699(5)
C8	0,80476(19)	0,07843(7)	0,48549(19)	0,0697(5)
C9	0,66928(16)	0,16633(7)	0,51600(16)	0,0662(5)
C10	0,56963(19)	0,20219(10)	0,4707(2)	0,0774(5)
C11	0,5581(2)	0,25831(10)	0,5175(2)	0,0854(6)
C12	0,6424(2)	0,27651(10)	0,6096(2)	0,0822(6)
C13	0,73612(17)	0,23811(8)	0,65240(16)	0,0698(5)
C14	0,8268(3)	0,25249(12)	0,7571(2)	0,0890(6)
H1	0,642(2)	0,0998(9)	0,402(2)	0,101(7)*
H3	0,975(2)	-0,0544(9)	0,2473(19)	0,097(7)*
H4	0,846(2)	-0,1345(13)	0,322(3)	0,149(10)*
H5	0,681(2)	-0,1199(13)	0,470(2)	0,145(9)*
H6	0,652(2)	-0,0223(10)	0,555(2)	0,127(9)*
H8	0,8356(16)	0,0860(7)	0,5700(17)	0,075(5)*
H10	0,5152(18)	0,1888(8)	0,4067(18)	0,092(6)*
H11	0,489(2)	0,2842(10)	0,4852(17)	0,104(7)*
H12	0,6383(19)	0,3151(9)	0,6451(19)	0,104(7)*
H14A	0,796(2)	0,2350(10)	0,839(2)	0,125(8)*
H14B	0,838(2)	0,2951(12)	0,767(2)	0,133(8)*
H14C	0,914(3)	0,2369(10)	0,741(2)	0,131(9)*
N1	0,68545(16)	0,10890(7)	0,46993(17)	0,0761(4)

Tablo 4.40 (devam): 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

N2	0,75182(13)	0,18310(6)	0,60452(13)	0,0676(4)
O1	1,04032(18)	0,07038(8)	0,25289(16)	0,1286(6)
O2	0,90927(13)	0,10288(5)	0,40304(13)	0,0841(4)

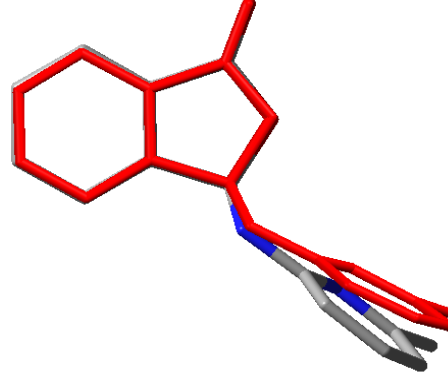
Tablo 4.41: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ¹²	U ¹³	U ²³
C1	0,0979(15)	0,0846(14)	0,0760(13)	0,0008(12)	0,0063(12)	0,0061(11)
C2	0,0993(14)	0,0608(11)	0,0671(11)	0,0033(10)	-0,0075(10)	0,0013(9)
C3	0,132(2)	0,0886(17)	0,0760(14)	0,0162(15)	-0,0067(15)	-0,0102(12)
C4	0,173(3)	0,0621(15)	0,108(2)	0,0023(17)	-0,029(2)	-0,0098(14)
C5	0,156(3)	0,0672(16)	0,123(2)	-0,0222(16)	-0,0116(19)	0,0085(15)
C6	0,1133(18)	0,0702(14)	0,0970(16)	-0,0151(12)	0,0007(14)	0,0097(12)
C7	0,0862(12)	0,0593(10)	0,0641(10)	-0,0044(9)	-0,0073(10)	0,0030(9)
C8	0,0821(12)	0,0608(10)	0,0662(12)	-0,0044(9)	-0,0026(10)	-0,0005(9)
C9	0,0693(11)	0,0625(11)	0,0669(11)	-0,0044(9)	0,0053(9)	0,0021(8)
C10	0,0692(12)	0,0848(14)	0,0781(12)	0,0037(10)	-0,0038(11)	0,0058(11)
C11	0,0792(14)	0,0812(14)	0,0958(16)	0,0155(11)	0,0072(12)	0,0070(12)
C12	0,0846(14)	0,0691(13)	0,0930(15)	0,0054(11)	0,0195(12)	-0,0039(11)
C13	0,0717(11)	0,0647(11)	0,0730(11)	-0,0081(9)	0,0128(9)	-0,0058(9)
C14	0,0944(17)	0,0871(15)	0,0855(16)	-0,0145(14)	0,0044(13)	-0,0210(12)
N1	0,0799(11)	0,0667(9)	0,0816(11)	0,0010(8)	-0,0150(9)	-0,0069(8)
N2	0,0709(9)	0,0630(9)	0,0688(9)	-0,0049(7)	-0,0005(7)	-0,0018(7)
O1	0,1376(13)	0,1322(14)	0,1159(12)	-0,0053(11)	0,0510(11)	0,0183(10)
O2	0,0910(9)	0,0629(7)	0,0984(9)	-0,0112(7)	0,0080(8)	0,0032(7)

Tablo 4.42: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,201(2)	1,199	1,207	1,200
	C1-O2	1,343(2)	1,370	1,361	1,342
	C1-C2	1,460(3)	1,485	1,479	1,462
	C2-C7	1,367(2)	1,386	1,388	1,360
	C7-C8	1,493(2)	1,509	1,507	1,497
	C8-O2	1,491(2)	1,471	1,489	1,484
	C8-N1	1,401(2)	1,422	1,413	1,399
	C9-N1	1,396(2)	1,396	1,394	1,393
	C9-N2	1,327(2)	1,330	1,332	1,323
Bağ Açıları	O1-C1-O2	121,7(2)	123,174	122,437	121,862
	O1-C1-C2	129,6(2)	129,363	129,477	129,373
	N1-C8-O2	111,15(15)	112,096	112,187	111,131
	C8-N1-H1	114,8(13)	115,497	116,685	114,789
	C9-N1-C8	120,81(16)	122,199	122,879	120,946
	N2-C9-N1	116,60(16)	117,373	117,553	116,723
	C9-N2-C13	117,60(15)	119,132	119,029	118,255
Torsiyon Açıları	O1-C1-O2-C8	177,9(2)	-178,891	-178,852	178,426
	N1-C8-O2-C1	-122,34(17)	-125,286	-125,232	-122,350
	O2-C8-N1-C9	-73,3(2)	-83,690	-81,702	-73,312
	C10-C9-N1-C8	160,99(17)	163,269	169,525	160,814
	N2-C9-N1-C8	-20,1(2)	-18,992	-12,210	-20,242
	N1-C9-N2-C13	-178,60(15)	-177,814	-177,696	-178,488

Şekil 4.35, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün flalit kısımları tamamen örtüşürken, piridin kısımları açısapma göstermiştir. Bağ açıları, bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



Şekil 4.35: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri çakıştırma

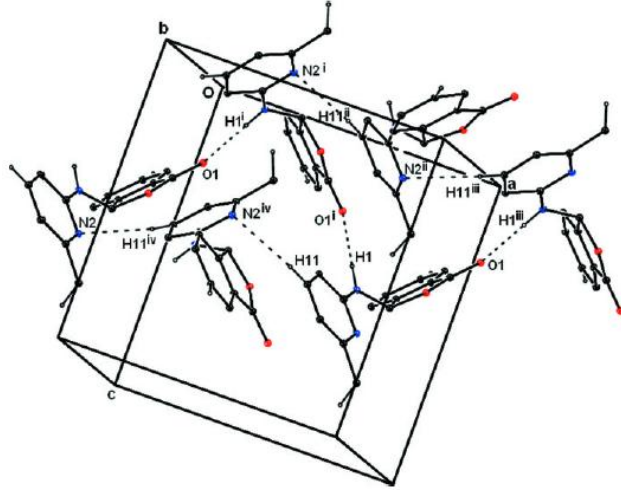
VII bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.43 Şekil 4.36’da verilmiştir.

VII bileşiğinde moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H···O ve C—H···N hidrojen bağları etkileşimi, $R_2^1(6)$ $R_4^4(24)$ $R_2^1(6)$ halka motiflerini meydana getirmiştir (Tablo 4.43, Şekil 4.36) (Etter 1990). Moleküller arası hidrojen bağları üç boyutlu bir ağ oluşturur ve C—H··· π ve π ··· π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilir (Tablo 4.43, Şekil 4.36). π ··· π etkileşimleri C2-C7 ve C9-C14 halkaları arasında oluşur.

Tablo 4.43: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VII) kristaline ait hidrojen bağ geometrisi (Å, °)

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N1-H1···O1 ⁱ	0,88(2)	2,08(2)	2,955(2)	174,9(19)
C4-H4···N2 ⁱⁱ	0,93(3)	2,78(3)	3,417(3)	126,99(18)
C11-H11···N2 ⁱⁱⁱ	0,97(2)	2,70(2)	3,623(2)	158,83(19)
C14-H14A···Cg1 ^{iv}	1,02(2)	2,98(2)	3,780(3)	136,3(2)

Simetri kodları: (i) $x-1/2, y, -z+1/2$; (ii) $-x+3/2, -y, z-1/2$; (iii) $x-1/2, -y+1/2, -z+1$; (iv) $x, -y+1/2, z+1/2$



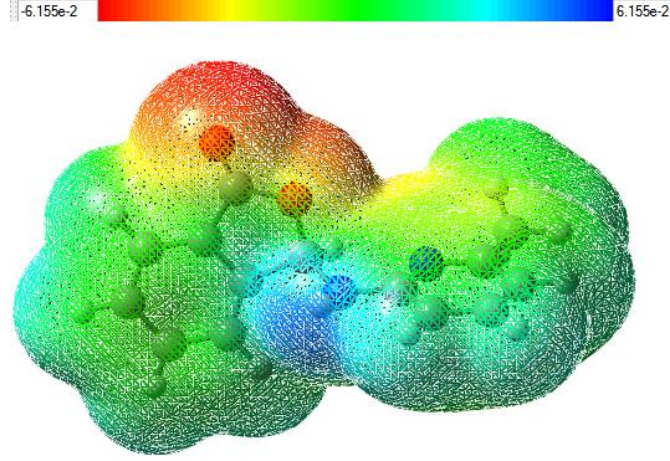
Şekil 4.36: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) bileşiğinin R₄⁴(24) halka motifinin oluşumu gösteren kısmi diyagram

VII bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.44’de verilmiştir.

Tablo 4.44: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

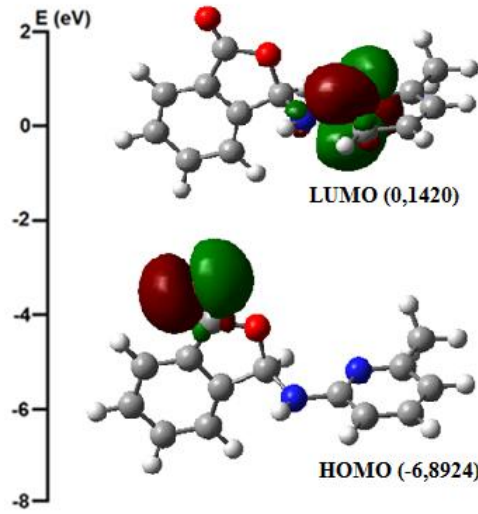
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,398	0,401
C2	-0,165	-0,160
C3	-0,029	-0,041
C4	-0,089	-0,098
C5	-0,081	-0,088
C6	-0,046	-0,049
C7	-0,134	-0,121
C8	0,255	0,273
C9	0,405	0,391
C10	-0,178	-0,184
C11	-0,006	-0,019
C12	-0,155	-0,168
C13	0,076	0,068
C14	-0,235	-0,243
N1	-0,424	-0,438
N2	-0,407	-0,427
O1	-0,306	-0,361
O2	-0,321	-0,345

VII bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.37’de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-6,155e^{-2}$ ile $+6,155e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.37: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

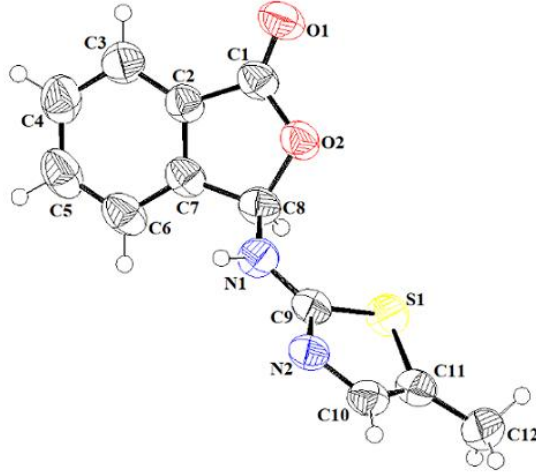
Gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.38’de gösterilmiştir.



Şekil 4.38: 3-((6-metil piridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VII) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

VII molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

4.1.8 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) Sentezi Bileşiminin İncelenmesi



Şekil 4.39: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) bileşiminin molekül yapısı

Şekil 4.39’da VIII molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler, oda sıcaklığında (296 K) yapılmıştır. VIII molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.45, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.46, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.47 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.48’de verilmiştir.

VIII bileşiği bir ftalit grubu ile azot atomuyla bağlanmış tiyazol grubundan oluşmasıyla diğer bileşiklerden hetaril grubu bakımından farklıdır. Bileşiğe ait diğer karakteristik X-ışınları verileri, sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.48, Tablo 4.57).

Tablo 4.45: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S
Molekül ağırlığı	246,28
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P 21/c
Birim hücre boyutları (a, b, c)	8,0550(6), 6,1386(3), 23,3228(18) Å
Birim hücre hacmi (V)	1142,77(14) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	97,724(6)
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	512
Yoğunluk (D _x)	1,431Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,273mm ⁻¹
Ortam sıcaklığı (T)	296 K
Kristal ve rengi	prizma ve renksiz
Kristal boyutları (max, mid, min)	0,59*0,56*0,52mm
T _{min} , T _{max}	0,9034, 0,9305
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h= -10→10, k= -7→7, l= -29→28
θ _{min} , θ _{max}	1,76- 27,27°
Ölçülen Yansıma	6272
Bağımsız Yansıma	2359
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	1656
R _{int}	0,0618
Parametre Sayısı	155
S	0,989
R[F ² > 2σ(F ²)]	0,0428
wR(F ²)	0,1200
W	1/[σ ² (F _o ²) + (0,0683P) ²] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,266- 0,187e Å ⁻³

Tablo 4.46: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekvalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} */ U _{eq}
O1	0,4042(2)	0,8338(3)	0,72214(6)	0,0714(5)
O2	0,41832(18)	0,5465(3)	0,66401(6)	0,0570(4)
N1	0,5113(2)	0,4081(3)	0,57834(6)	0,0558(5)
N2	0,3755(2)	0,2486(3)	0,49429(6)	0,0516(4)
S1	0,31838(8)	0,04665(10)	0,58578(2)	0,0610(2)
C1	0,4876(3)	0,7179(4)	0,69565(8)	0,0546(5)
C2	0,6677(2)	0,7272(4)	0,68998(7)	0,0524(5)
C3	0,7867(3)	0,8779(5)	0,71159(9)	0,0667(6)
C4	0,9480(3)	0,8461(5)	0,69927(10)	0,0748(7)
C5	0,9862(3)	0,6701(5)	0,66673(9)	0,0743(8)
C6	0,8657(3)	0,5190(5)	0,64523(9)	0,0663(7)
C7	0,7049(3)	0,5532(4)	0,65734(8)	0,0526(5)
C8	0,5490(3)	0,4232(4)	0,63900(8)	0,0531(5)
C9	0,4093(2)	0,2547(3)	0,55033(7)	0,0496(5)
C10	0,2769(3)	0,0694(4)	0,47758(9)	0,0549(5)
C11	0,2336(3)	-0,0598(4)	0,51934(9)	0,0561(5)
C12	0,1353(3)	-0,2667(4)	0,51531(11)	0,0695(6)
H1	0,555790	0,502184	0,557725	0,067
H3	0,759649	0,996013	0,733537	0,080
H4	1,031749	0,944472	0,713072	0,090
H5	1,095683	0,652182	0,659000	0,089
H6	0,892269	0,399772	0,623588	0,080
H8	0,560367	0,277038	0,656000	0,064
H10	0,241874	0,039712	0,438736	0,066
H12A	0,053398	-0,261024	0,541608	0,104
H12B	0,209503	-0,387291	0,525203	0,104
H12C	0,079833	-0,284728	0,476523	0,104

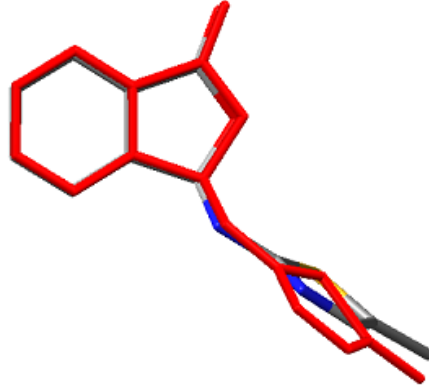
Tablo 4.47: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O1	0,0660(10)	0,0919(12)	0,0579(8)	-0,0181(8)	0,0138(7)	0,0092(9)
O2	0,0550(8)	0,0735(10)	0,0436(7)	-0,0051(7)	0,0113(6)	-0,0028(7)
N1	0,0710(12)	0,0621(12)	0,0349(7)	0,0020(7)	0,0093(7)	-0,0085(9)
N2	0,0604(10)	0,0566(11)	0,0386(8)	-0,0004(7)	0,0102(7)	0,0035(9)
S1	0,0756(4)	0,0624(4)	0,0466(3)	0,0064(2)	0,0141(3)	-0,0043(3)
C1	0,0579(12)	0,0690(14)	0,0371(9)	-0,0001(9)	0,0078(8)	0,0028(11)
C2	0,0535(11)	0,0657(14)	0,0380(9)	0,0001(9)	0,0066(8)	-0,0005(10)
C3	0,0666(14)	0,0805(17)	0,0525(11)	-0,0090(11)	0,0062(10)	-0,0059(13)
C4	0,0609(14)	0,106(2)	0,0569(13)	-0,0037(14)	0,0049(11)	-0,0165(15)
C5	0,0536(13)	0,120(2)	0,0499(12)	0,0059(13)	0,0099(10)	0,0006(15)
C6	0,0605(14)	0,0940(18)	0,0454(11)	-0,0009(11)	0,0112(10)	0,0097(14)
C7	0,0551(12)	0,0692(14)	0,0338(8)	0,0057(9)	0,0071(8)	0,0047(10)
C8	0,0644(13)	0,0594(14)	0,0360(9)	0,0024(8)	0,0082(8)	0,0024(10)
C9	0,0547(11)	0,0543(12)	0,0413(9)	0,0004(9)	0,0118(8)	0,0063(10)
C10	0,0581(12)	0,0607(14)	0,0459(10)	-0,0072(9)	0,0076(9)	0,0045(11)
C11	0,0582(13)	0,0544(13)	0,0572(11)	-0,0024(10)	0,0130(9)	0,0075(11)
C12	0,0692(15)	0,0581(15)	0,0824(15)	-0,0065(12)	0,0146(12)	-0,0021(12)

Tablo 4.48: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C1-O1	1,204(2)	1,197	1,204	1,204
	C1-O2	1,361(3)	1,375	1,367	1,361
	C1-C2	1,476(3)	1,484	1,478	1,475
	C2-C7	1,368(3)	1,386	1,388	1,368
	C7-C8	1,501(3)	1,51	1,508	1,501
	C8-O2	1,478(2)	1,466	1,478	1,479
	C8-N1	1,409(2)	1,421	1,418	1,410
	C9-N1	1,358(3)	1,386	1,382	1,358
	C9-N2	1,299(2)	1,294	1,298	1,299
	C9-S1	1,736(2)	1,766	1,766	1,736
	C11-S1	1,735(2)	1,764	1,765	1,735
	C10-N2	1,382(3)	1,379	1,383	1,382
C10-C11	1,338(3)	1,357	1,357	1,338	
C11-C12	1,492(3)	1,495	1,495	1,493	
Bağ Açılı	O1-C1-O2	121,3(2)	123,055	122,23	121,233
	O1-C1-C2	130,2(2)	129,601	129,875	130,240
	N1-C8-O2	111,16(17)	113,164	112,5	111,151
	C8-N1-H1	117,9	116,388	116,821	117,854
	C9-N1-C8	124,26(17)	123,391	123,653	124,278
	N1-C9-S1	123,21(13)	122,569	122,532	123,209
	C9-S1-C11	89,57(10)	88,467	88,653	89,561
	S1-C11-C12	121,23(16)	121,9	121,882	121,230
	N2-C9-N1	122,34(17)	122,409	122,653	122,361
	C9-N2-C10	109,94(17)	110,616	110,628	109,962
	N2-C10-C11	117,58(19)	117,537	117,548	117,559
C10-C11-C12	130,3(2)	129,648	129,710	130,260	
Torsiyon Açılı	O1-C1-O2-C8	-176,39(18)	-178,791	-179,032	-176,380
	N1-C8-O2-C1	-123,81(18)	-125,064	-124,659	-123,832
	O2-C8-N1-C9	-84,4(2)	-72,294	-73,204	-84,394
	S1-C9-N1-C8	-3,1(3)	-22,765	-18,278	-3,122
	N2-C9-N1-C8	178,84(19)	160,819	164,510	178,826
	N1-C9-N2-C10	176,62(18)	176,274	176,913	176,610
	N1-C9-S1-C11	-176,47(18)	-176,23	-176,910	-176,475
	C9-S1-C11-C12	177,04(18)	-179,401	-179,852	177,037
	C9-N2-C10-C11	0,5(3)	0,122	0,215	0,571
N2-C10-C11-C12	-177,39(19)	179,175	179,614	-177,414	

Şekil 4.40, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün ftalit kısımları tamamen örtüşürken, tiyazol kısımları açısapma göstermiştir. Bu sapma bağ açıları için bulunan R^2 (0,925) değeri ile desteklenir. Bağ açıları, bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



Şekil 4.40: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri çakıştırma

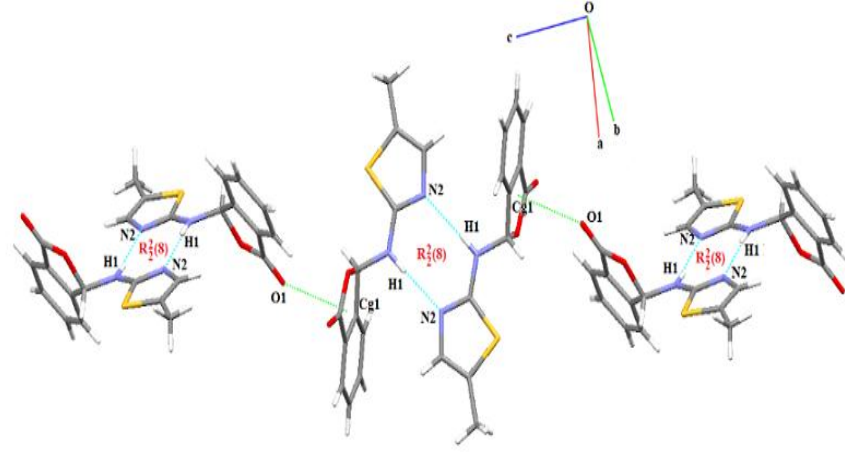
VIII bileşiğine ait moleküler arası etkileşim geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.49 ve Şekil 4.41’de verilmiştir.

VIII bileşiğinde moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H···N hidrojen bağ etkileşimleri $R_2^2(8)$ halka motifini meydana getirmiştir (Tablo 4.49, Şekil 4.41) (Etter 1990). C—O··· π etkileşimleri ile bu yapı güçlendirilir.

Tablo 4.49: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (VIII) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
N1—H1...N2 ⁱ	0,86	2,07	2,9253(2)	171
Y...X	Cg	X...Cg (Å)	Y—X...Cg (°)	Y...Cg (Å)
C1—O1	Cg1 ⁱⁱ	2,9764(2)	139,99(1)	3,9750(3)

Simetri kodları: (i) 1-x, -y, -z; (ii) 1-x, -1/2+y, 1/2-z, Cg1= C1-O2 halkasının merkezi



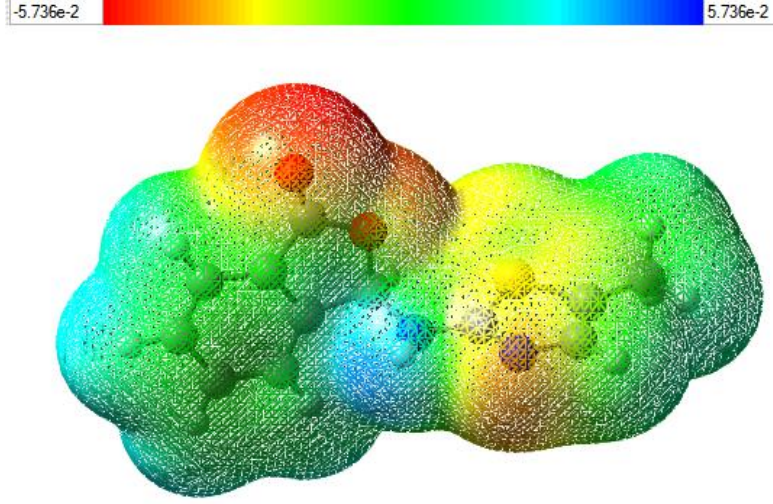
Şekil 4.41: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) bileşiğinin N—H...N hidrojen bağı ve C—O... π etkileşiminin gösterimi [Cg1= C1-O2 halkasının merkezi]

VIII bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.50’de verilmiştir.

Tablo 4.50: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

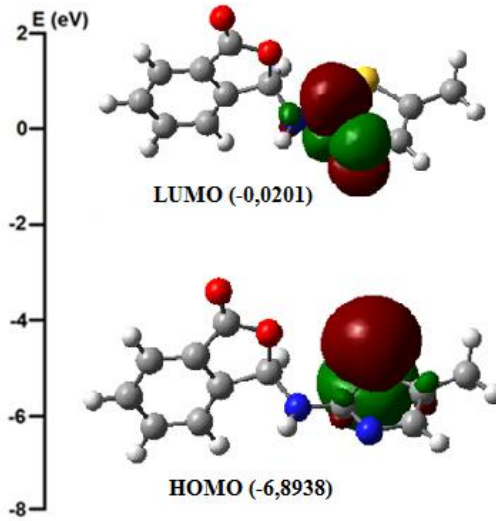
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	0,405	0,407
C2	-0,159	-0,155
C3	-0,027	-0,037
C4	-0,086	-0,095
C5	-0,80	-0,086
C6	-0,045	-0,044
C7	-0,147	-0,131
C8	0,226	0,231
C9	0,205	0,196
C10	0,089	0,069
C11	-0,357	-0,364
C12	-0,243	-0,242
N1	-0,381	-0,387
N2	-0,326	-0,356
O1	-0,297	-0,351
O2	-0,315	-0,337
S1	0,226	0,228

VIII bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.42’de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-5,736e^{-2}$ ile $+5,736e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.42: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

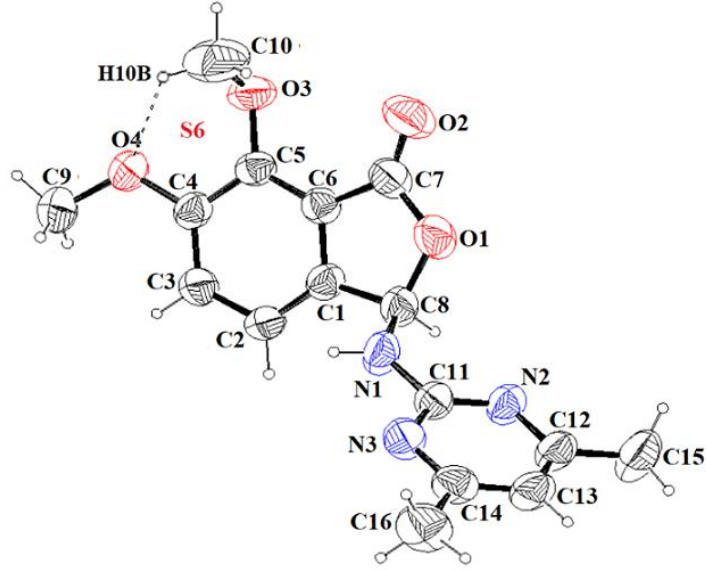
VIII bileşiğinin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.43’de gösterilmiştir.



Şekil 4.43: 3-((5-metiltiyazol-2-il)amino) isobenzofuran-1(3*H*)-on (VIII) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

VIII molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite ile ilgili elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi gibi veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

4.1.9 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3H)-on (IX) Bileşiğinin İncelenmesi



Şekil 4.44: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3H)-on (IX) bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4.44’de IX molekülünün kristal yapısı görülmektedir. Ölçümler, 293(2) K’de yapılmıştır. IX molekülüne ait kimyasal veriler Tablo 4.51, atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.52, atomik yer değiştirme parametreleri Tablo 4.53 ve seçilmiş deneysel ve teorik bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açılarının karşılaştırılması Tablo 4.54’de verilmiştir.

IX bileşiğine ait karakteristik X-ışınları verileri sentezlenen diğer bileşiklerden önemli farklılıklar göstermemektedir (Tablo 4.54, Tablo 4.57).

Tablo 4.51: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) bileşiğinin kristal yapısına ait veriler

Kapalı formül	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄
Molekül ağırlığı	315,32
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P 21/c
Birim hücre boyutları (a, b, c)	7,9788(5), 26,7305(11), 8,0241(5) Å
Birim hücre hacmi (V)	1560,56(16) Å ³
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
α	90°
β	114,233(4)°
γ	90°
Birim hücredeki elektron sayısı (F ₀₀₀)	664
Yoğunluk (D _x)	1,342Mg m ⁻³
Radyasyon çeşidi	MoKα
Radyasyon dalga boyu (λ)	0,71073 Å
Soğurma Katsayısı (μ)	0,098mm ⁻¹
Sıcaklık (T)	293(2)K
Kırınım Ölçüm Metodu	ω scan
Kırınım ölçüm metodu aralığı	h=-10→10, k=-33→32, l=-9→10
θ _{min} , θ _{max}	1,524-26,79°
Ölçülen Yansıma	10626
Bağımsız Yansıma	3233
2σ(I)dan Büyük Yansımalar	2403
R _{int}	0,0543
Parametre Sayısı	209
S	1,069
R[F ² > 2σ(F ²)]	0,0395
wR(F ²)	0,1173
W	1/[σ ² (F _o ²) + (0,0663P) ² + 0,0626P] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Δρ _{min} , Δρ _{max}	-0,127- 0,171e Å ⁻³
Sönüm methodu	SHELXL-2016/6 (Sheldrick 2016)
Sönüm katsayısı	0,0092(19)

Tablo 4.52: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	x	y	z	U _{iso} *U _{eq}
C1	0,18632(19)	0,67156(5)	0,5538(2)	0,0467(3)
C2	0,02531(19)	0,69261(5)	0,5429(2)	0,0500(4)
C3	0,00404(19)	0,74379(5)	0,5181(2)	0,0507(4)
C4	0,14076(19)	0,77322(5)	0,5030(2)	0,0468(3)
C5	0,30121(18)	0,75146(5)	0,50748(19)	0,0454(3)
C6	0,32212(18)	0,70037(5)	0,53654(19)	0,0456(3)
C7	0,4832(2)	0,66815(6)	0,5731(2)	0,0573(4)
C8	0,2545(2)	0,61876(5)	0,6012(2)	0,0542(4)
C9	-0,0116(3)	0,84983(6)	0,5097(3)	0,0742(5)
C10	0,5622(3)	0,80224(10)	0,6383(3)	0,1018(8)
C11	0,2565(2)	0,55509(5)	0,8230(2)	0,0505(4)
C12	0,2591(2)	0,47241(5)	0,7671(2)	0,0582(4)
C13	0,2675(2)	0,46275(6)	0,9379(3)	0,0624(4)
C14	0,2649(2)	0,50236(6)	1,0473(2)	0,0588(4)
C15	0,2573(3)	0,43174(6)	0,6374(3)	0,0843(6)
C16	0,2679(3)	0,49496(8)	1,2328(3)	0,0844(6)
H1	0,250582	0,626977	0,841964	0,073
H2	-0,066941	0,673007	0,551824	0,060
H3	-0,103674	0,758790	0,511555	0,061
H8	0,179342	0,595879	0,503695	0,065
H9A	0,000021	0,885090	0,494251	0,111
H9B	-0,127819	0,838327	0,420509	0,111
H9C	-0,004718	0,843545	0,630150	0,111
H10A	0,645873	0,821622	0,606225	0,153
H10B	0,502575	0,823598	0,693492	0,153
H10C	0,628727	0,776509	0,723095	0,153

Tablo 4.52 (devam): 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) için atomik koordinatlar ve izotropik veya ekivalent izotropik yer değiştirme parametreleri (Å²)

H13	0,274726	0,430012	0,979566	0,075
H15A	0,261119	0,399731	0,693068	0,126
H15B	0,147221	0,434248	0,527074	0,126
H15C	0,362559	0,435231	0,609074	0,126
H16A	0,272069	0,459829	1,259044	0,127
H16B	0,374431	0,511033	1,322268	0,127
H16C	0,159075	0,509263	1,236458	0,127
N1	0,2534(2)	0,60390(4)	0,76848(19)	0,0609(4)
N2	0,25427(18)	0,51950(4)	0,70648(19)	0,0547(3)
N3	0,25902(18)	0,54955(5)	0,98994(19)	0,0580(3)
O1	0,44242(16)	0,62129(4)	0,61007(18)	0,0692(4)
O2	0,63094(17)	0,67788(5)	0,5765(2)	0,0816(4)
O3	0,42960(15)	0,78027(4)	0,48029(16)	0,0605(3)
O4	0,13304(16)	0,82396(4)	0,48629(17)	0,0624(3)

Tablo 4.53: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran 1(3*H*)-on (IX) kristali için atomik yer değiştirme parametreleri (Å²)

Atom	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0,0542(8)	0,0398(7)	0,0481(9)	0,0034(6)	0,0230(6)	0,0005(5)
C2	0,0493(7)	0,0435(7)	0,0605(10)	0,0025(6)	0,0259(7)	-0,0051(6)
C3	0,0464(7)	0,0478(8)	0,0600(10)	0,0042(6)	0,0239(7)	0,0051(6)
C4	0,0569(8)	0,0381(7)	0,0475(9)	0,0053(6)	0,0235(7)	0,0012(5)
C5	0,0500(7)	0,0460(7)	0,0424(8)	0,0031(6)	0,0210(6)	-0,0055(6)
C6	0,0484(7)	0,0472(8)	0,0439(8)	0,0038(6)	0,0216(6)	0,0019(5)
C7	0,0590(9)	0,0604(9)	0,0610(11)	0,0100(7)	0,0332(8)	0,0108(7)
C8	0,0675(9)	0,0418(7)	0,0614(10)	0,0054(6)	0,0348(8)	0,0068(6)
C9	0,0834(12)	0,0478(9)	0,1045(16)	0,0048(9)	0,0519(11)	0,0128(8)
C10	0,0845(14)	0,1191(18)	0,0957(18)	-0,0229(14)	0,0309(12)	-0,0511(13)
C11	0,0567(8)	0,0414(7)	0,0581(10)	0,0074(6)	0,0284(7)	0,0055(6)
C12	0,0650(9)	0,0400(7)	0,0700(11)	0,0052(7)	0,0280(8)	-0,0013(6)
C13	0,0699(10)	0,0440(8)	0,0762(12)	0,0165(8)	0,0330(9)	0,0009(7)
C14	0,0587(8)	0,0592(9)	0,0636(11)	0,0175(8)	0,0302(8)	0,0064(7)
C15	0,1243(17)	0,0428(9)	0,0887(16)	-0,0028(8)	0,0465(13)	-0,0054(9)
C16	0,0996(14)	0,0893(14)	0,0763(14)	0,0270(11)	0,0481(11)	0,0125(11)
N1	0,0945(10)	0,0368(6)	0,0649(9)	0,0056(6)	0,0464(8)	0,0082(6)
N2	0,0675(8)	0,0388(6)	0,0608(9)	0,0053(5)	0,0293(6)	0,0027(5)
N3	0,0672(8)	0,0533(7)	0,0599(9)	0,0094(6)	0,0327(7)	0,0082(6)
O1	0,0765(7)	0,0545(6)	0,0931(10)	0,0189(6)	0,0514(7)	0,0219(5)
O2	0,0621(7)	0,0905(9)	0,1073(11)	0,0190(8)	0,0502(7)	0,0152(6)
O3	0,0647(6)	0,0598(6)	0,0654(8)	0,0018(5)	0,0351(6)	-0,0159(5)
O4	0,0776(7)	0,0381(5)	0,0853(9)	0,0094(5)	0,0472(6)	0,0058(5)

Tablo 4.54: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) kristali için bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açıları (Å, °)

Geometrik Parametreler	Atom Grupları	X-ışınları (Deneysel)	Gaussian (Teorik) Gaz Fazı	Gaussian (Teorik) Etanol	Gaussian (Teorik) DMSO
Bağ Uzunlukları	C7-O2	1,1963(19)	1,201	1,205	1,196
	C7-O1	1,3573(19)	1,367	1,365	1,357
	C7-C6	1,473(2)	1,488	1,482	1,473
	C6-C5	1,3839(19)	1,398	1,392	1,384
	C5-O3	1,3688(16)	1,352	1,362	1,369
	O3-C10	1,403(2)	1,439	1,442	1,403
	C5-C4	1,3930(19)	1,420	1,416	1,393
	C4-O4	1,3618(15)	1,357	1,356	1,362
	O4-C9	1,4227(19)	1,421	1,431	1,423
	O1-C8	1,4730(19)	1,465	1,479	1,473
	C8-N1	1,404(2)	1,421	1,416	1,404
	N1-H1	0,8600	1,010	1,010	0,86
	N1-C11	1,3732(18)	1,381	1,382	1,373
	C11-N2	1,329(2)	1,336	1,336	1,329
	C11-N3	1,339(2)	1,340	1,341	1,339
	N3-C14	1,3371(19)	1,336	1,338	1,337
	C14-C16	1,492(2)	1,504	1,503	1,492
N2-C12	1,3442(18)	1,338	1,341	1,344	
C12-C15	1,501(2)	1,503	1,502	1,501	
Bağ Açılı	O2-C7-O1	121,20(14)	121,730	121,557	121,200
	O2-C7-C6	130,43(15)	130,412	130,659	130,430
	C7-C6-C5	130,19(12)	130,870	129,767	130,194
	C6-C5-O3	122,40(12)	125,977	121,241	122,396
	C5-O3-C10	115,30(14)	118,479	115,943	115,303
	C6-C5-C4	117,54(12)	117,179	117,502	117,544
	C5-C4-O4	114,99(12)	115,100	115,426	114,992
	C4-O4-C9	118,53(12)	118,609	118,742	118,534
	C7-O1-C8	111,25(11)	111,724	111,595	111,256
	O1-C8-N1	111,32(12)	112,017	111,871	111,865
	C8-N1-C11	124,57(13)	123,779	123,992	124,568
N1-C11-N2	117,55(14)	117,961	117,996	117,553	
N1-C11-N3	114,50(13)	115,075	115,092	114,498	
Torsiyon Açılı	O2-C7-O1-C8	178,82(16)	-177,643	-179,707	178,823
	O2-C7-C6-C5	-4,7(3)	1,166	0,382	-4,655
	C7-O1-C8-N1	-119,93(15)	-124,850	-124,527	-119,926
	O1-C8-N1-C11	-84,89(19)	-85,146	-82,953	-84,889
	C8-N1-C11-N2	-2,3(2)	-15,385	-10,894	-2,349
	C8-N1-C11-N3	178,54(14)	166,210	170,298	178,536
	C7-C6-C5-O3	10,6(2)	-0,229	4,812	10,589
	C7-C6-C5-C4	-170,63(15)	176,931	-178,168	-170,634
C6-C5-C4-O4	175,78(13)	179,733	-179,474	175,776	

Şekil 4.45, X-ışını geometrisinin ve gaz fazındaki optimize edilmiş geometrinin birbiriyle çakıştığını göstermektedir. İki yapıdaki molekülün flalit kısımları tamamen örtüşürken, pirimidin kısımları açısal sapma göstermiştir. Bu sapma bağ açıları için bulunan R^2 (0,973) değeri ile desteklenir. Bağ açıları, bağ uzunlukları ve torsiyon açılarının korelasyon değerleri Tablo 4.57’de verilmiştir.



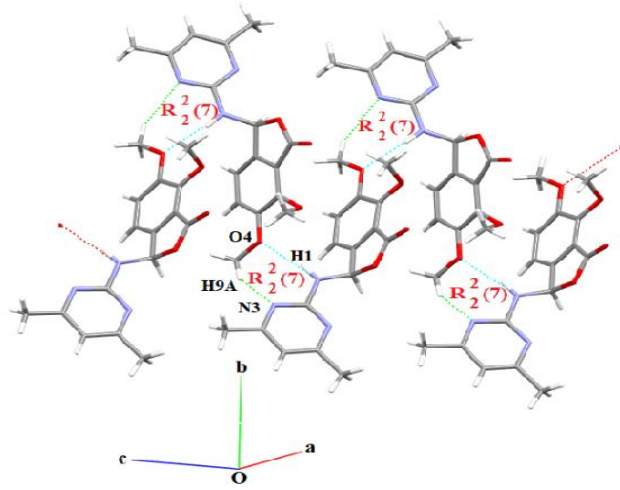
Şekil 4.45: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) bileşiğinin teorik (gaz fazı) ve deneysel geometri (kırmızı) ile çizilen molekülleri karşılaştırma

IX bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi ve gösterimi sırasıyla Tablo 4.55 ve Şekil 4.46’da verilmiştir. Moleküllerin kristal yapıda oluşturduğu N—H···O ve C—H···N hidrojen bağları etkileşimiyle $R_2^2(7)$ halka motiflerini meydana getirmiştir (Tablo 4.55, Şekil 4.46) (Etter 1990).

Tablo 4.55: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran 1(3*H*)-on (IX) kristaline ait moleküler etkileşim geometrisi (Å, °)

D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
N1—H1···O4 ⁱ	0,86	2,20	3,0122(2)	158
C2—H2···O2 ⁱⁱ	0,93	2,50	3,2903(2)	143
C9—H9A···N3 ⁱ	0,96	2,72	3,4930	138

Simetri kodları: (i) x, 1/2-y, -1/2+z (ii) 1+x, y, z



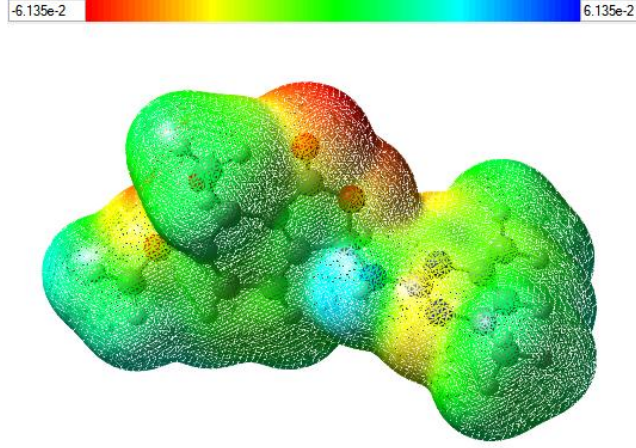
Şekil 4.46: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) için hidrojen bağlarının gösterimi

IX bileşiğinin mulliken yük analizi, gaz fazı ve etanol ortamında hesaplatılmıştır ve atomik yük değerleri Tablo 4.56’da verilmiştir.

Tablo 4.56: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) için atomlar üzerindeki teorik kısmi yükler

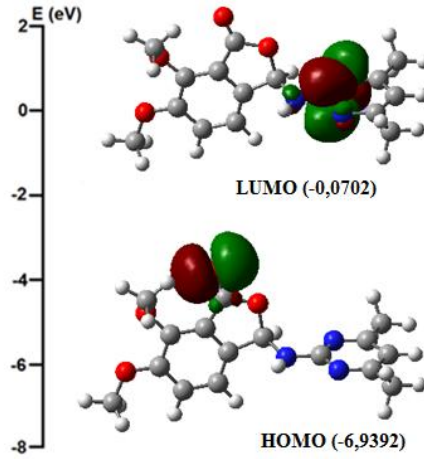
Atom	Mulliken Yükleri (Gaz fazı)	Mulliken Yükleri (Etanol)
C1	-0,148	-0,142
C2	-0,041	-0,046
C3	-0,110	-0,103
C4	0,174	0,187
C5	0,167	0,136
C6	-0,153	-0,132
C7	0,433	0,415
C8	0,260	0,278
C9	-0,138	-0,141
C10	-0,349	-0,120
C11	0,486	0,481
C12	0,102	0,101
C13	-0,159	-0,163
C14	0,094	0,095
C15	-0,235	-0,241
C16	-0,236	-0,244
N1	-0,417	-0,427
N2	-0,392	-0,414
N3	-0,377	-0,399
O1	-0,315	-0,345
O2	-0,317	-0,352
O3	-0,349	-0,376
O4	-0,326	-0,361

IX bileşiğinin 3D moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.47’de gösterilmektedir. Molekülün elektrostatik potansiyeli, $-6,135e^{-2}$ ile $+6,135e^{-2}$ arasında değişmektedir.



Şekil 4.47: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyeli (gaz)

IX bileşiğinin gaz fazındaki HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için yapılan hesaplamalar ve orbital şekilleri Şekil 4.48’de gösterilmiştir.



Şekil 4.48: 3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-6,7-dimetoksi isobenzofuran-1(3*H*)-on (IX) bileşiğinin gaz fazındaki moleküler orbital yüzeyleri

IX molekülünün yoğunluk fonksiyoneli yönteminden elde edilen verilere göre bulunan HOMO ve LUMO enerji değerleri, kimyasal reaktivite, elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite indeksi, kimyasal potansiyel, nükleofilite indeksi ile ilgili veriler Tablo 4.57’de verilmiştir.

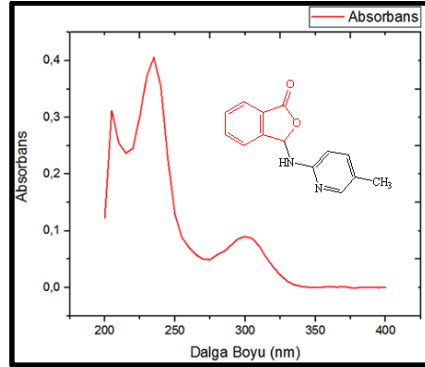
Tablo 4.57: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin karakteristik özellikleri

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Ftalit grubunda düzlemsellikten en çok sapan atom	O2; -0,026	C4; 0,026	C8; 0,014	C8; -0,081 C22; 0,073 -0,089	C8; 0,073	C1; 0,017	C2; -0,017	O2; -0,038	C6; 0,072
Ftalit grubu ile heteroaromatik halka arasındaki dihedral aç, (°)	62,10	73,33	87,28	(1); 59,24 (2); 70,0	85,81	78,51	83,21	69,41	68,31
R² (Bağ Uzunluğu)	0,978	0,979	0,977	(1); 0,950 (2); 0,980	0,984	0,983	0,982	0,981	0,985
R² (Bağ Açılımları)	0,932	0,933	0,983	(1); 0,950 (2); 0,980	0,953	0,934	0,988	0,925	0,973
R² (Torsiyon Açılımları)	0,992	0,995	0,984	(1),(2); 0,998	0,994	0,997	0,995	0,983	0,993
HOMA	0,998	0,864	0,971	(1); 0,941 (2); 0,944	0,976	0,954	0,921	0,970	0,984
En yüksek pozitif yükler (a.u.)	C1; (0,405) C9; (0,373)	C7; (0,400) C9; (0,469)	C1; (0,408) C8; (0,251)	C1, C15; (0,402) C9, C23; (0,516)	C1; (0,412) C9; (0,469)	C7;0,400 C9; 0,491	C1; (0,398) C9; (0,405)	C1; (0,405) C8; (0,226)	C7; (0,433) C11; (0,486)
Gaz fazı toplam enerji (hartree)	-800,9	-777,62	-761,56	-1712,58	-1006,75	-1276,57	-800,9	-1121,66	-1085,38
ΔE_{HOMO} (eV)	-6,8869	-6,9667	-7,0726	-6,9507	-6,9425	-7,0682	-6,8924	-6,8938	-6,9392
ΔE_{LUMO} (eV)	0,1837	-0,3856	0,1382	-0,1298	-0,1303	-0,7336	0,1420	-0,0201	-0,0702
ΔE_{HOMO-LUMO} (eV)									
Gaz fazı	7,0706	6,5811	7,2108	6,8209	6,8122	6,3346	7,0344	6,8737	6,8690
Etanol	6,9667	6,7852	7,1556	4,8875	6,8557	6,4497	7,0046	6,7446	6,8720
DMSO	6,4804	6,9058	7,3570	5,0187	6,8323	6,3760	7,1920	6,7376	7,0606
I (eV)	6,8869	6,9667	7,0726	6,9507	6,9425	7,0682	6,8924	6,8938	6,9392
A (eV)	-0,1837	0,3856	-0,1382	0,1298	0,1303	0,7336	-0,1420	0,0201	0,0702
χ (eV)	3,3516	3,6762	3,4672	3,5403	3,5364	3,9009	3,3752	3,4570	3,5047
η (eV)	3,5353	3,2906	3,6054	3,4105	3,4061	3,1673	3,5172	3,4369	3,4345
σ (eV⁻¹)	0,1414	0,1519	0,1387	0,1466	0,1468	0,1579	0,1422	0,1455	0,1456
ω (eV)	1,5887	2,0535	1,6671	1,8375	1,8358	2,4022	1,6195	1,7386	1,7882
μ (eV)	-3,3516	-3,6762	-3,4672	-3,5403	-3,5364	-3,9009	-3,3752	-3,4570	-3,5047
N (eV)	0,6294	0,4869	0,5998	0,5442	0,5447	0,4163	0,6175	0,5752	0,5592

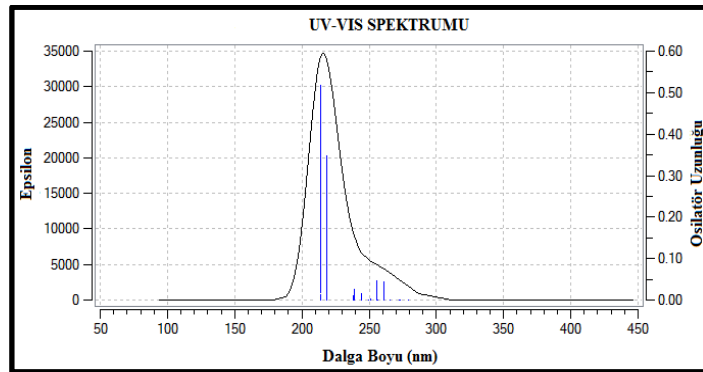
4.2 UV-VIS Spektrumu

4.2.1 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Bileşğinin UV-VIS Spektrumu

I bileşğinin etanolde kaydedilen UV-VIS spektrumunda 205 nm ($\epsilon=14746$ litre.mol⁻¹.cm⁻¹), 235 nm ($\epsilon=19100$ litre.mol⁻¹.cm⁻¹) ve 300 nm ($\epsilon=4249$ litre.mol⁻¹.cm⁻¹) dalga boylarında absorpsiyon gözlenmiştir (Şekil 4.49a). B3LYP/6311G (d,p) yöntemine göre elde edilen UV-VIS spektrumunda ise 213,81 nm ve 255,54 nm'de absorpsiyonlar gözlenmiştir (Şekil 4.49b). Gözlenen bu değerler aromatik halkaya ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri olduğu ve en şiddetli absorpsiyonun deneysel 235 nm, teorik 213,81 nm'de olduğu belirlenmiştir. Deneysel olarak 300 nm'de gözlenen $n \rightarrow \pi^*$ geçişi teorik hesaplamada net olarak gözlenememiştir.



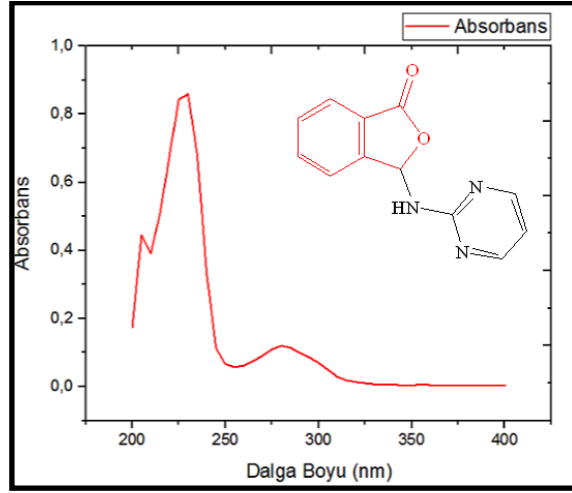
(a)



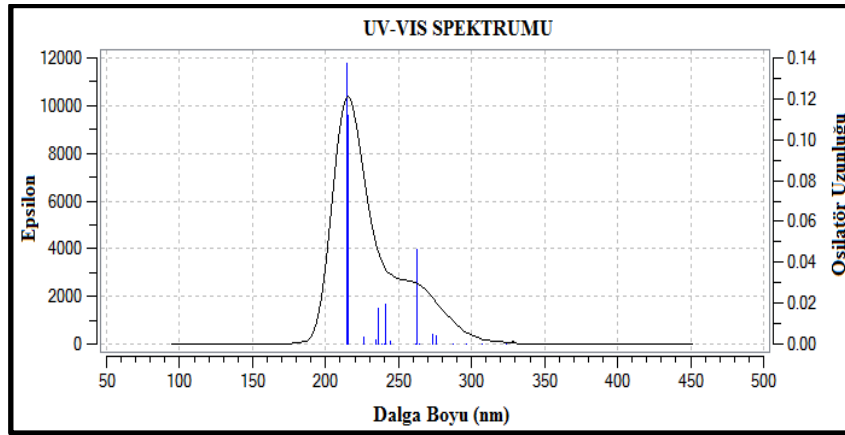
(b)

Şekil 4.49: I bileşğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları ve aynı bileşiklerin B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle hesaplanan teorik UV spektrumları aşağıda verilmiştir. UV spektrumlarından elde edilen veriler Tablo 4.58’de özetlenmiştir.

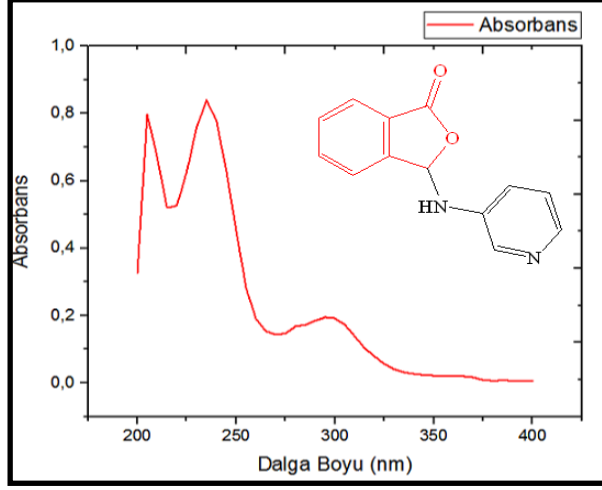


(a)

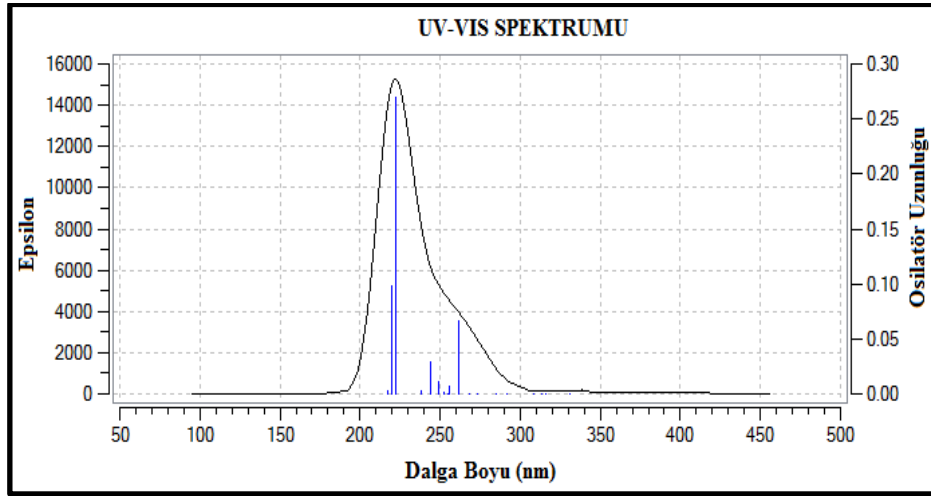


(b)

Şekil 4.50: II bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

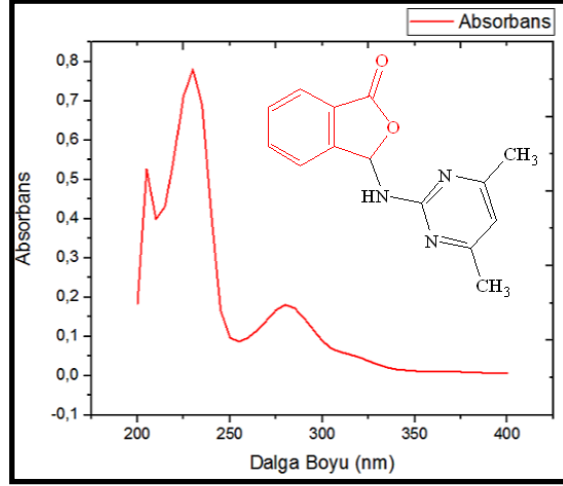


(a)

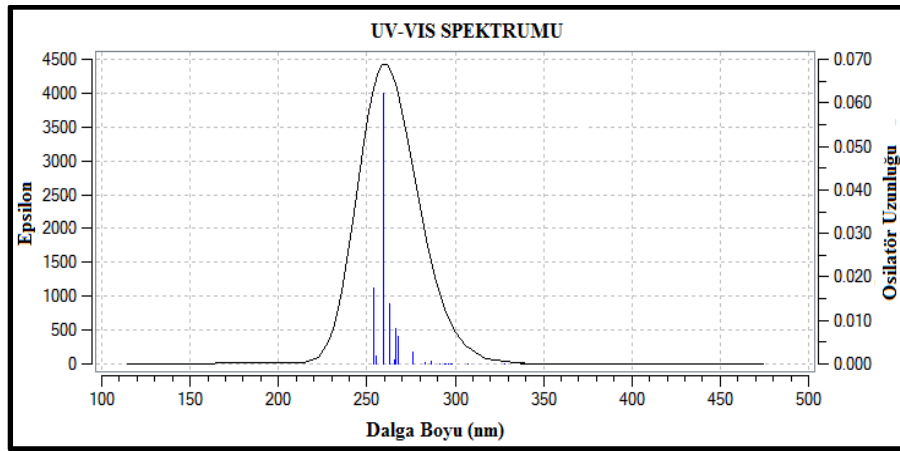


(b)

Şekil 4. 51: III bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

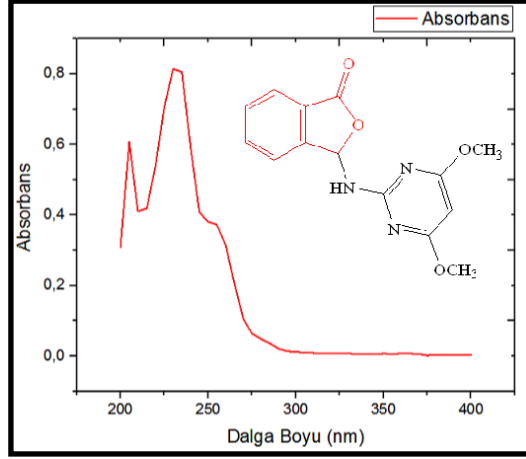


(a)

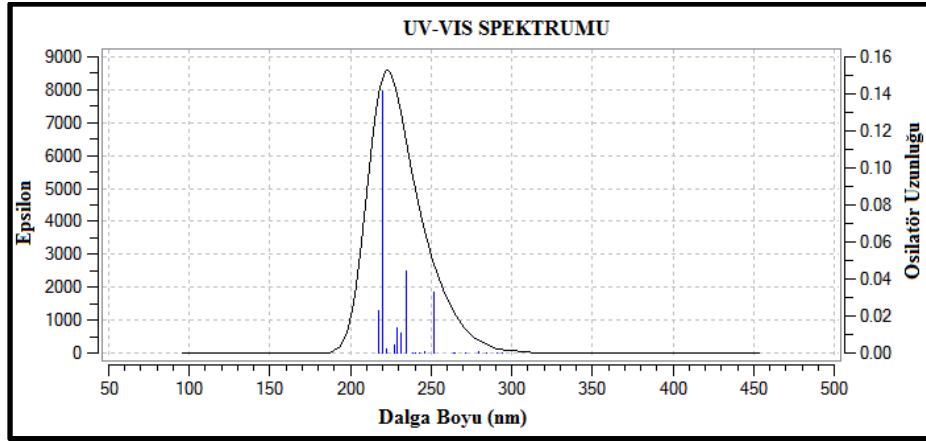


(b)

Şekil 4.52: IV bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

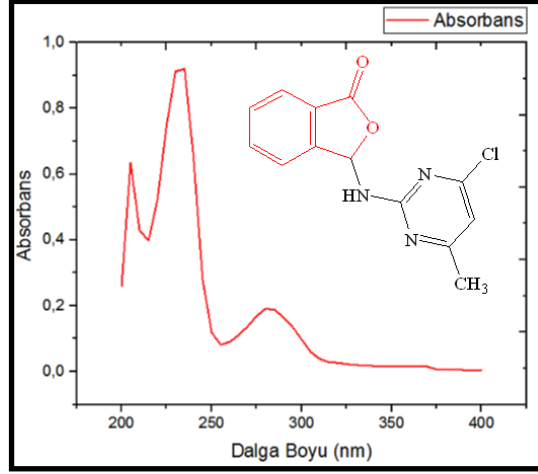


(a)

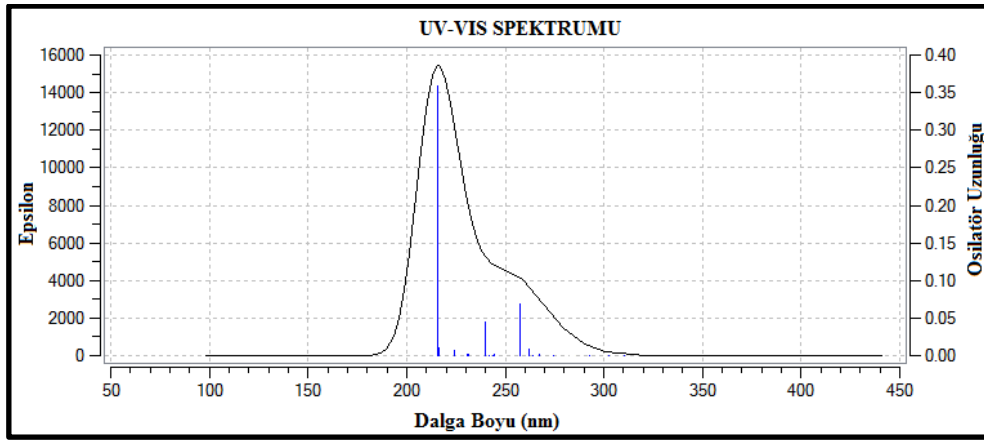


(b)

Şekil 4.53: V bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

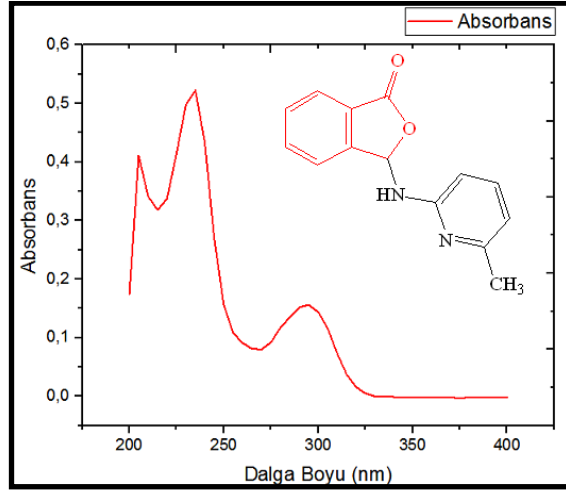


(a)

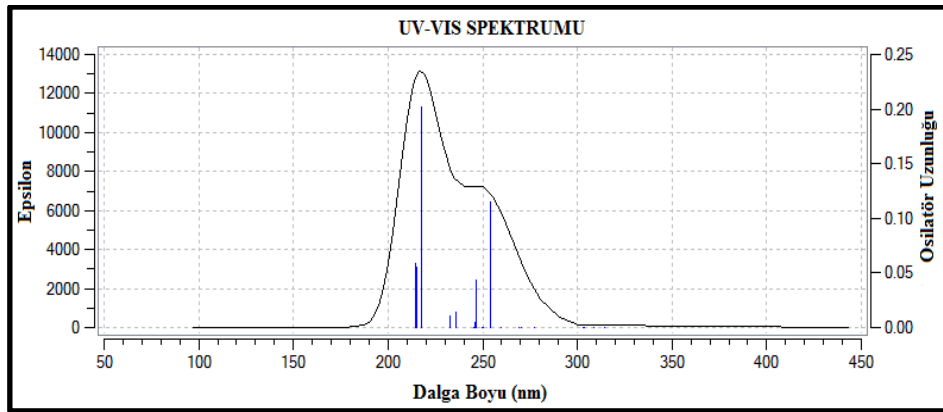


(b)

Şekil 4.54: VI bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

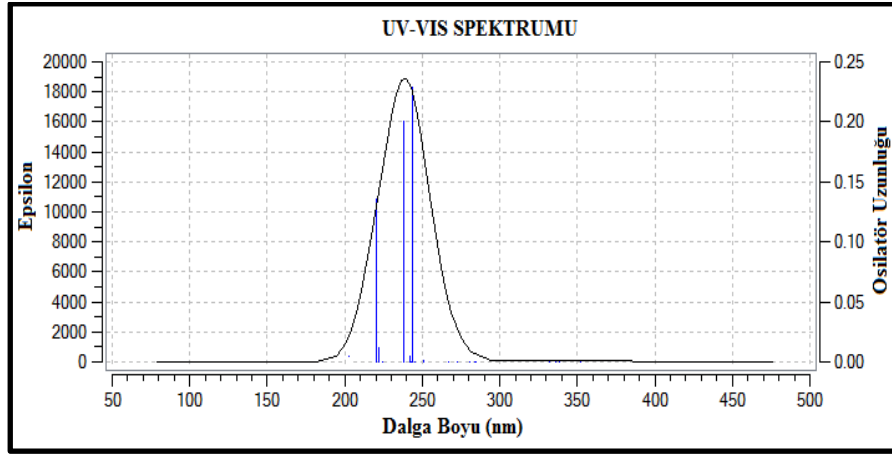
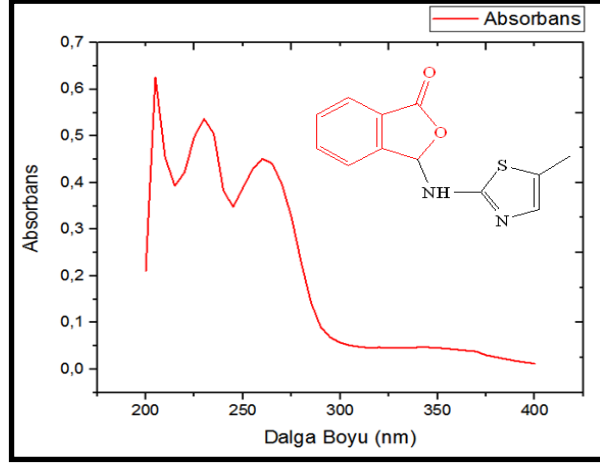


(a)

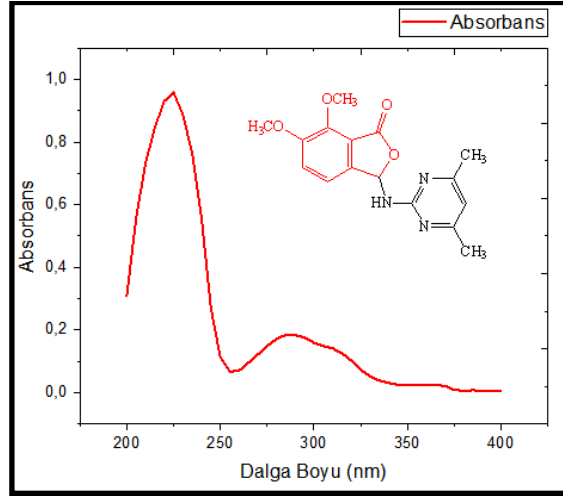


(b)

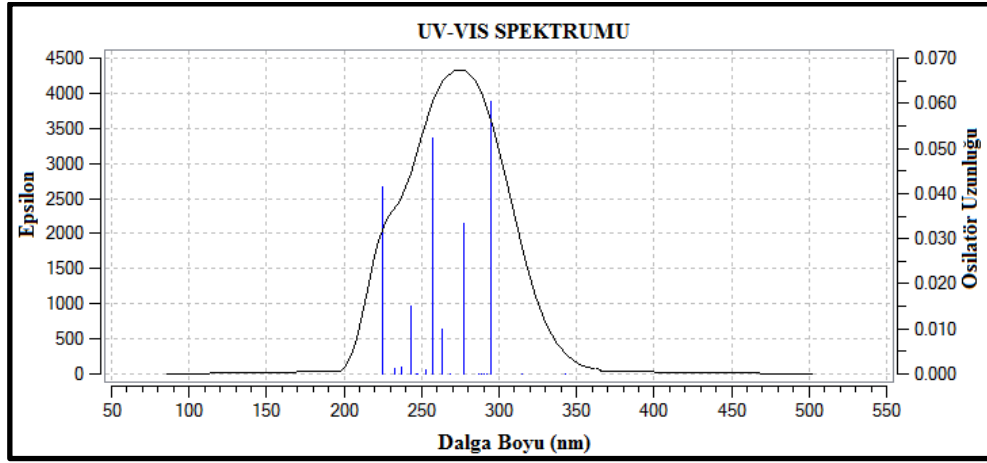
Şekil 4.55: VII bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik



Şekil 4.56: VIII bileşiminin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik



(a)



(b)

Şekil 4.57: IX bileşiğinin UV-VIS spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

Tablo 4.58: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV-VIS absorpsiyon değerleri ve elektronik geçişleri

Bileşik	UV-VIS			B3LYP/6-311G(d,p)		
		$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$
I	205	235	300	213,81	255,54	-
II	205	230	280	215,06	262,27	-
III	205	235	295	222,22	261,48	-
IV	205	230	280	259,38	-	-
V	205	230	-	222,64	-	-
VI	205	235	280	216,44	257,5	-
VII	205	235	295	217,43	246,43	-
VIII	205	230	260	238,09	-	-
IX		225	285	277,39	-	-

4.3 Fourier Dönüşümlü Infrared (FT-IR) Spektrumu

4.3.1 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

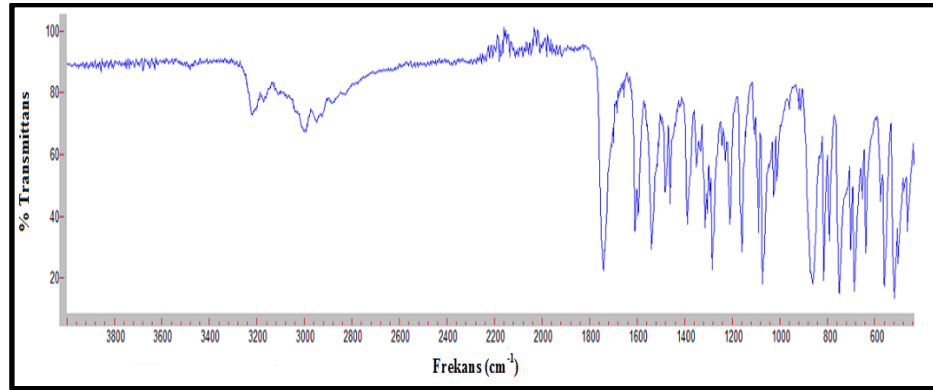
Sentezlenen bileşiklerin katı halde elde edilen FT-IR spektrumları ve DFT/B3LYP/6311G(d,p) yöntemine göre elde edilen teorik FT-IR spektrumları hesaplanmıştır. I bileşiğinin deneysel ve teorik IR spektrumu, sırasıyla Şekil 4.58 (a) ve (b)'de gösterilmiştir. Deneysel ve teorik IR spektrumları, birbirleriyle karşılaştırmak için skala faktörleri kullanılarak hesaplanmıştır. Gözlenen titreşim bantlarının hangi bağlara ait olduğu belirlenmiş, hesaplanan frekanslarla karşılaştırılmış ve veriler Tablo 4.59'da gösterilmiştir. Çeşitli sebeplerden dolayı hesaplanan frekanslar deneysel frekanslardan farklılık gösterir (Özel ve diğ. 2010; Gökçe ve Bahçeli 2013). Bu nedenle, hesaplanan frekanslar genellikle gözlemlenen frekanslar ile karşılaştırılırken bir ölçeklendirme faktörü kullanılır. Bu amaçla deneysel veriler ile teorik hesaplamalar arasındaki ilişkiyi incelemek için, teorik (gaz fazı) ve deneysel değerler arasında bir korelasyon grafiği çizilmiştir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen Pearson korelasyon katsayısı 0,992 olduğundan hesaplamaların deneysel verilerle uyuşmakta olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4.59) (Precomputed vibrational scaling factors, <https://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>).

Moleküllerdeki N-H titreşimleri, molekülden moleküle değişiklik göstermektedir. İkincil aminler, 3350-3310 cm^{-1} bölgesinde zayıf, tek gerilme bandı gösterir. Bu bantlar, hidrojen bağları ile daha uzun dalga boylarına kayar (Silverstein ve diğ. 1981). 3217 cm^{-1} 'deki absorpsiyon, yapıdaki güçlü moleküller arası N1-H4...N2 hidrojen bağlarından dolayı gözlenen N1-H4 gerilme titreşim pikidir. N1-H4 piki, B3LYP/6-311G(d,p) ile yapılan hesaplamada 3569 cm^{-1} olarak bulunmuştur. Deneysel ve teorik değerlerdeki fark, teorik hesaplamaların gaz fazında ve deneysel ölçümlerin ise katı fazda elde edilmesinden kaynaklanmaktadır.

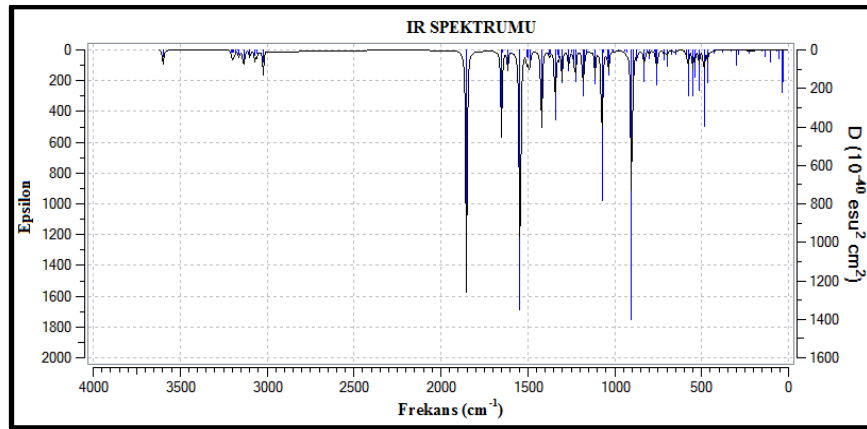
Literatürde, aromatik C-H gerilme bantları 3100-3000 cm^{-1} , düzlem içi eğilme bantları 1300-1000 cm^{-1} ve düzlem dışı eğilme 900-675 cm^{-1} bölgesinde görülür. Alkanlarda C-H gerilmesinden kaynaklanan absorpsiyon, 3000-2840 cm^{-1} bölgesinde meydana gelir. Bir metil grubu için iki eğilme titreşimi vardır. Bunlardan

ilki, simetrik eğilme titreşimi (1375 cm^{-1} 'e yakın), ikincisi, asimetrik eğilme titreşimidir (1450 cm^{-1} 'e yakın) (Silverstein ve diğ. 1981). Hesaplanan aromatik ve alifatik C-H gerilme ve eğilme titreşimleri deneysel değerlerle uyumludur.

İsobenzofuranlar için en önemli gerilme bandı C=O gerilme titreşimidir ve bu bant isobenzofuranon oluşumunu göstermektedir. Laktonların iki farklı C-O gerilme titreşimi vardır; ilki C=O ve ikincisi C-O bağıdır. Doymamış laktonlarda, çift bağ karbonil grubuna komşu olduğunda, karbonil grubu yaklaşık 1750 cm^{-1} 'de absorpsiyon yapar. C=O gerilme titreşimlerine göre daha az önemli olan C-O gerilme bantları $1300-1000 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenir (Silverstein ve diğ. 1981). Molekülün karakteristik titreşim bantlarından biri olan C=O grubunun gerilme titreşimi 1838 cm^{-1} , C-O gerilme titreşimi 1064 cm^{-1} olarak hesaplanmış, deneysel olarak bu titreşimler 1742 cm^{-1} ve 1071 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Deneysel ve teorik C=O gerilme frekanslarındaki fark, C1-O1...H1 ve C1-O1...Cg1'in etkileşiminden kaynaklanır.

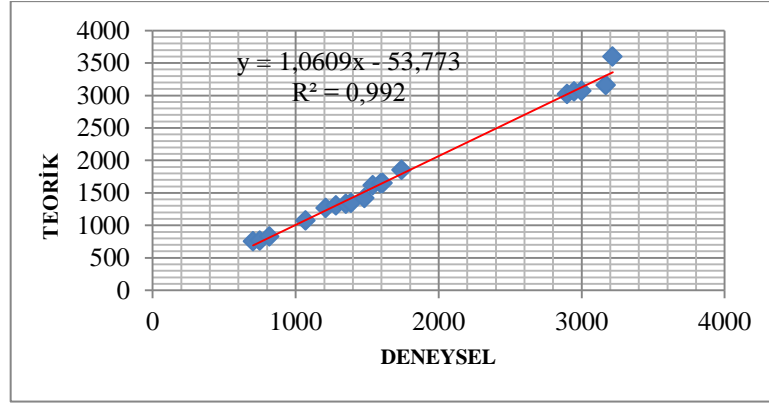


(a)



(b)

Şekil 4.58: I bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik



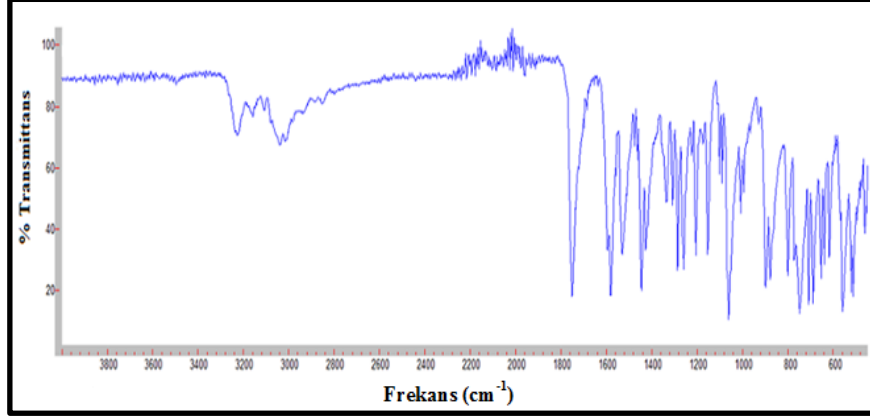
Şekil 4.59: I bileşiğinin deneysel ve teorik FT-IR değerleri arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 4.59: I bileşiğinin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

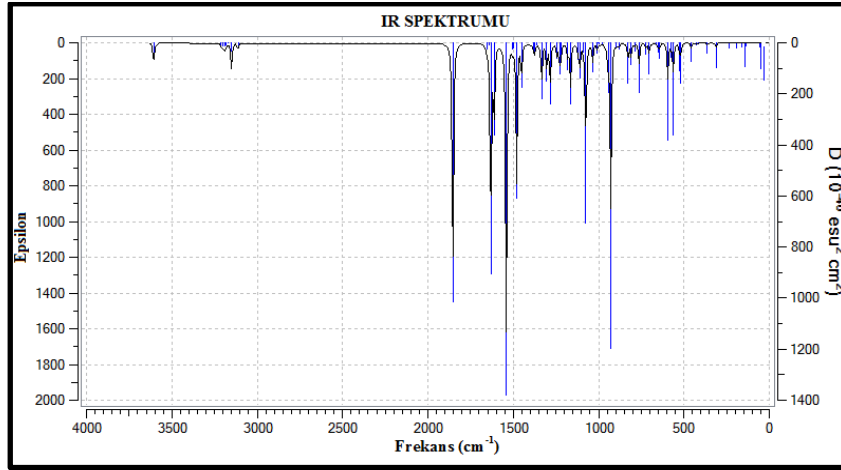
Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3217	3569
=C-H, $\nu_{\text{(C9/N2-C13 halka)}}$	3170	3176
=C-H, $\nu_{\text{(C2-C7 halka)}}$	-	3173
=C-H, $\nu_{\text{(C2-C7 halka)}}$	-	3166
=C-H, $\nu_{\text{(C9/N2-C13 halka)}}$	-	3135
=C-H, $\nu_{\text{(C9/N2-C13 halka)}}$	-	3109
C-H, $\nu_{\text{as(CH3)}}$	3000	3045
C-H, $\nu_{\text{(C8-H1)}}$	2949	3035
C-H, $\nu_{\text{s(CH3)}}$	2900	2997
C=O, ν	1742	1838
C=N, C=C, $\nu_{\text{(aromatik)}}$	1610	1638
C=N, C=C, $\nu_{\text{(aromatik)}}$	1596	1632
C-H, $\delta_{\text{(aromatik)}}$; $\gamma_{\text{(CH3)}}$	-	1610
C-H, $\delta_{\text{(aromatik)}}$; $\gamma_{\text{(CH3)}}$	1483	1406
C-H, $\delta_{\text{(C8-H1)}}$	-	1364
=C-H, $\delta_{\text{(aromatik)}}$	1388	1332
C-N, ν	1352	1319
=C-H, $\delta_{\text{(aromatik)}}$	1283	1293
=C-H, $\delta_{\text{(aromatik)}}$	1211	1254
C-O, ν	1071	1064
C-O, ν	-	896
=C-H, $\gamma_{\text{(aromatik)}}$	-	886
=C-H, $\gamma_{\text{(aromatik)}}$	817	822
=C-H, $\gamma_{\text{(aromatik)}}$	-	793
=C-H, $\gamma_{\text{(aromatik)}}$	751	756
=C-H, $\gamma_{\text{(aromatik)}}$	702	749

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme

Tez kapsamında sentezlenen diğer bileşiklerin FT-IR spektrumları ve B3LYP/6311G(d,p) yöntemine göre hesaplanan teorik hesaplamaları ile bu spektrumların karşılaştırılması aşağıdaki şekil ve tablolarda verilmiştir. Ayrıca, korelasyon değerleri ve karakteristik absorpsiyonlar Tablo 4.68’de verilmiştir.



(a)



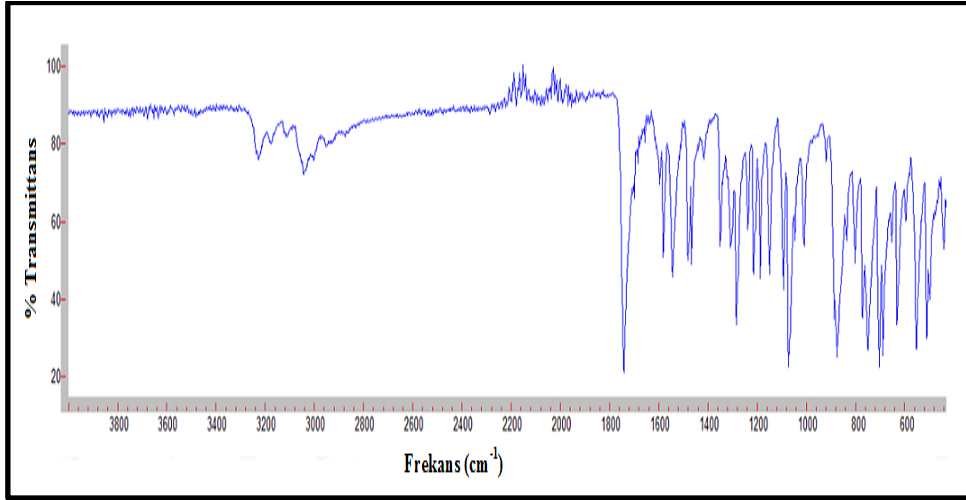
(b)

Şekil 4.60: II bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

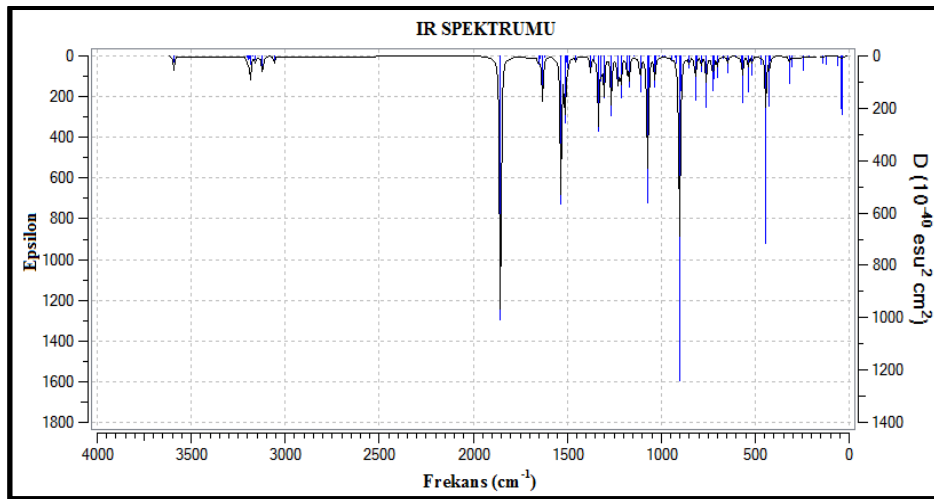
Tablo 4.60: II bileşiğinin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3220	3581
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C12 halka})}$	3157	3188
=C-H, $\nu_{(\text{C1-C6 halka})}$	-	3175
=C-H, $\nu_{(\text{C1-C6 halka})}$	-	3168
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C12 halka})}$	-	3130
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C12 halka})}$	-	3127
C-H, $\nu_{(\text{C8-H8})}$	3020	3089
C=O, ν	1751	1841
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1581	1620
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1531	1601
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1446	1486
C-H, $\delta_{(\text{C8-H8})}$	1339	1373
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1301	1365
C-N, ν	1205	1235
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1156
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1111
C-O, ν	1063	1067
C-O, ν	-	921
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	890
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	821
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	804
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	758
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	748	698

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



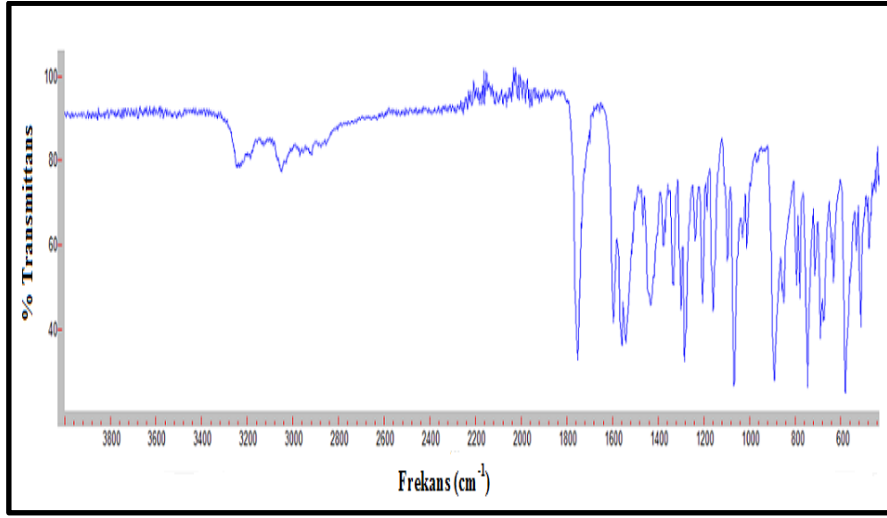
(b)

Şekil 4.61: III bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

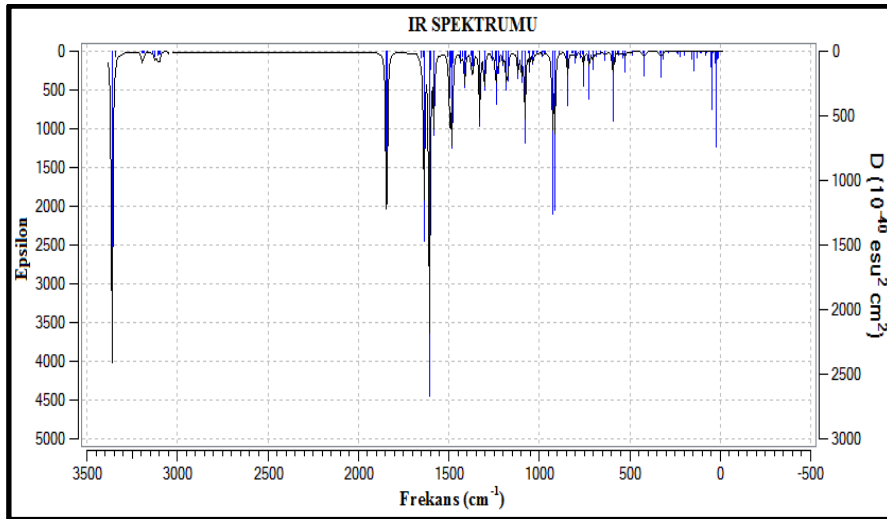
Tablo 4.61: III bileşiminin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

Grup	Deneyssel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3229	3567
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C13 halka})}$	3176	3181
=C-H, $\nu_{(\text{C2-C7 halka})}$	-	3177
=C-H, $\nu_{(\text{C2-C7 halka})}$	-	3170
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C13 halka})}$	-	3162
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C13 halka})}$	-	3099
C-H, $\nu_{(\text{C8-H8})}$	2990	3037
C=O, ν	1742	1842
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1597	1619
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1582	1606
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1480	1501
C-H, $\delta_{(\text{C8-H8})}$	-	1365
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1347
C-N, ν	1351	1309
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1284	1294
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1215	1256
C-O, ν	1071	1065
C-O, ν	-	896
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	887
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	812
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	781
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	751	755
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	702	723

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



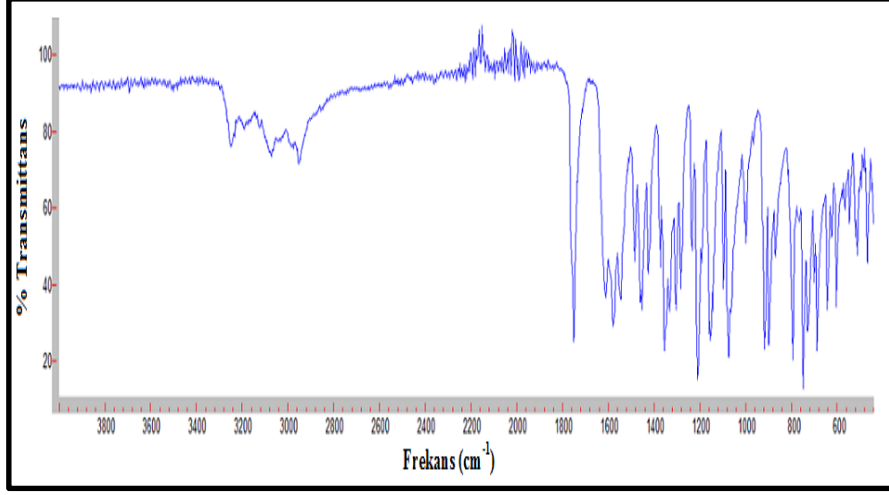
(b)

Şekil 4.62: IV bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

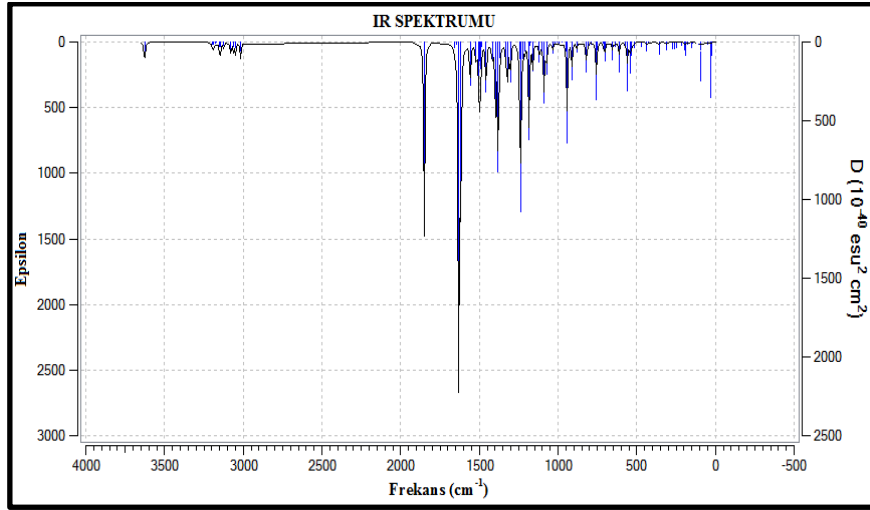
Tablo 4.62: IV bileşiminin FT-IR (cm⁻¹) spektrum değerleri

Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))	
		1	2
>N-H, ν	3240	3354	3354
>N-H, ν	3240	3334	3334
=C-H, $\nu_{(A=C2-C7, B=C16-C21 \text{ halka})}$	-	3190	3190
=C-H, $\nu_{(A=C9/N2-C12, B=C23/N5-C26 \text{ halka})}$	3188	3189	3189
=C-H, $\nu_{(A=C2-C7, B=C16-C21 \text{ halka})}$	-	3183	3183
=C-H, $\nu_{(A=C2-C7, B=C16-C21 \text{ halka})}$	-	3175	3175
=C-H, $\nu_{(A=C2-C7, B=C16-C21 \text{ halka})}$	-	3163	3163
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	3050	3132	3132
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	-	3116	3116
C-H, $\nu_{(A=C8-H8, B=C22-H22)}$	-	3103	3103
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	-	3092	3093
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	-	3089	3089
C-H, $\nu_s(CH3)$	-	3040	3040
C-H, $\nu_s(CH3)$	-	3034	3034
C=O, ν	1753	1840	1840
C=C, $\nu_{(aromatik)}$	1596	1651	1651
C=N, C=C, $\nu_{(aromatik)}$	1542	1604	1604
C-H, $\delta_{(aromatik)}$; $\gamma(CH3)$	-	1495	1495
C-H, $\delta_{(A=C8-H8, B=C22-H22)}$	-	1376	1376
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1283	1300	1300
C-N, ν	1205	1257	1257
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1160	1179	1182
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1098	1117	1179
C-O, ν	1068	1077	1077
C-O, ν	-	925	925
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	887	887
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	844	844
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	810	810
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	747	760	760
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	690	753	753

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



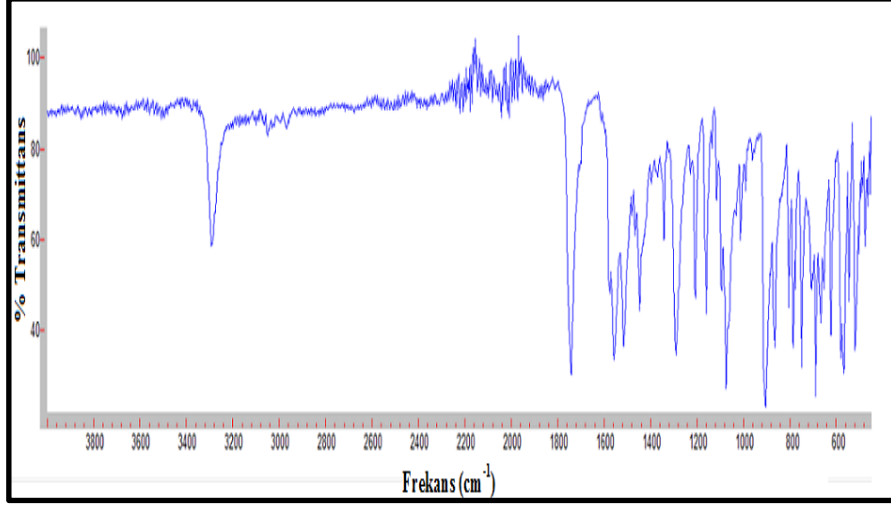
(b)

Şekil 4.63: V bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

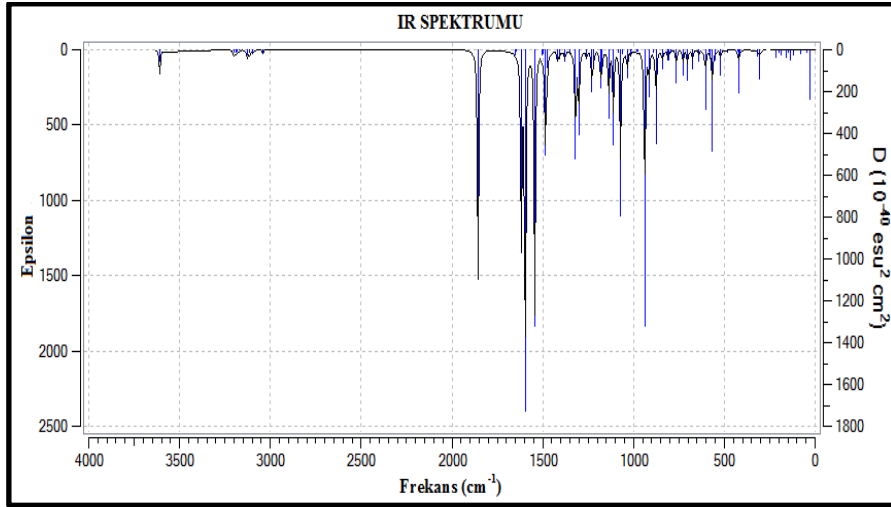
Tablo 4.63: V bileşiminin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

Grup	DeneySEL	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3248	3597
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C12 halka})}$	3190	3218
=C-H, $\nu_{(\text{C2-C7 halka})}$	-	3170
=C-H, $\nu_{(\text{C2-C7 halka})}$	-	3163
=C-H, $\nu_{(\text{C9/N2-C13 halka})}$	-	3154
=C-H, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$	-	3099
=C-H, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$	2976	3053
C-H, $\nu_{(\text{C8-H8})}$	2949	3036
C-H, $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)}$	-	3024
C-H, $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)}$	-	2991
C=O, ν	1752	1835
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1612	1618
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1577	1604
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{(\text{CH}_3)}$	1487	1509
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{(\text{CH}_3)}$	1454	1445
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{(\text{CH}_3)}$	1407	1407
C-H, $\delta_{(\text{C8-H8})}$	1353	1370
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1282	1359
C-N, ν	1211	1318
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1154	1310
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1293
C-O, ν	1075	1073
C-N, δ	-	988
C-O, ν	-	940
C-O, ν	-	934
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	904
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	796	873
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	750	812
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	804
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	783
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	751

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



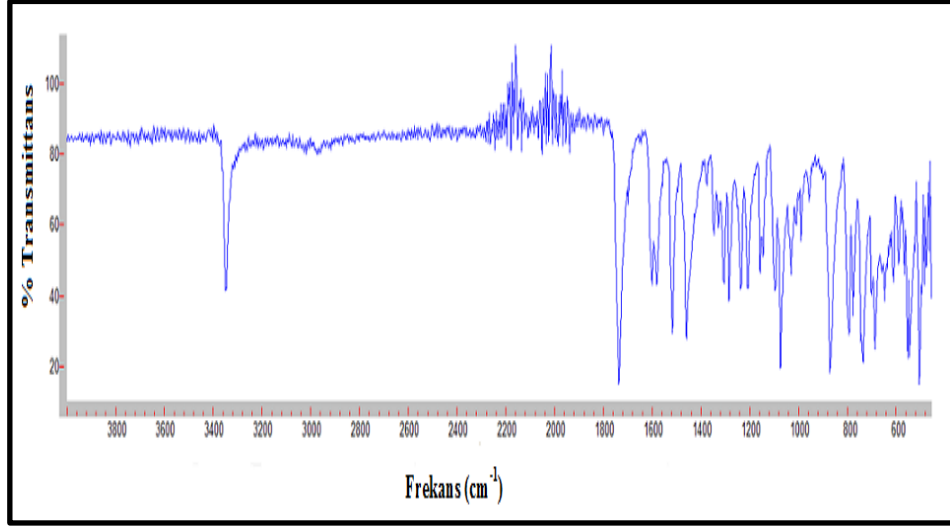
(b)

Şekil 4.64: VI bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

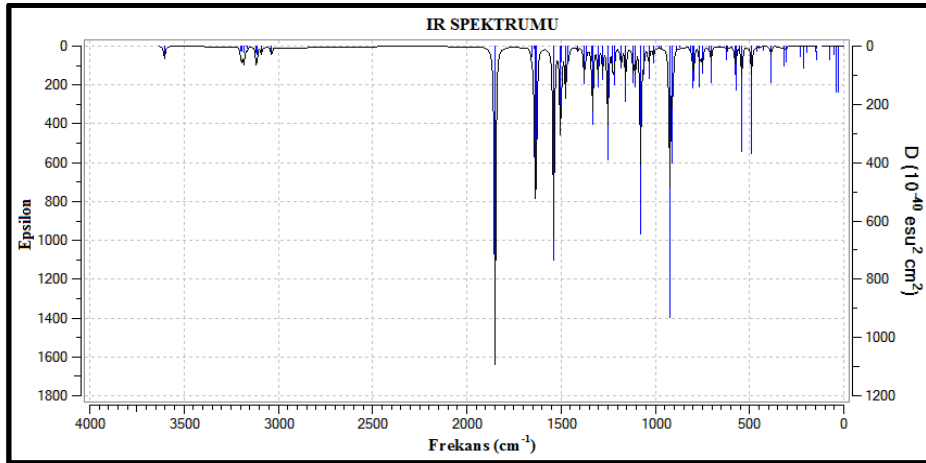
Tablo 4.64: VI bileşiminin FT-IR (cm⁻¹) spektrum değerleri

Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3290	3594
=C-H, $\nu_{(C9/N1-C12 \text{ halka})}$	-	3216
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3186
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3178
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3169
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3158
=C-H, $\nu_{as(CH3)}$	-	3113
C-H, $\nu_{(C8-H8)}$	2965	3100
=C-H, $\nu_{as(CH3)}$	-	3085
C-H, $\nu_s(CH3)$	-	3029
C=O, ν	1743	1848
C=C, $\nu_{(aromatik)}$	-	1647
C=C, $\nu_{(aromatik)}$	-	1636
C=N, C=C, $\nu_{(aromatik)}$	1555	1611
C-H, $\delta_{(aromatik)}$; $\gamma(CH3)$	1517	1589
C-H, $\delta_{(aromatik)}$; $\gamma(CH3)$	1449	1538
C-H, $\delta_{(aromatik)}$; $\gamma(CH3)$	-	1491
C-H, $\delta_{(C8-H8)}$	1343	1371
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1291	1313
C-N, ν	1207	1254
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1162	1224
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	-	1106
C-O, ν	1076	1067
C-O, ν	905	934
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	867	911
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	749	886
-C-Cl, ν	-	872
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	807
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	691	789
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	760

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



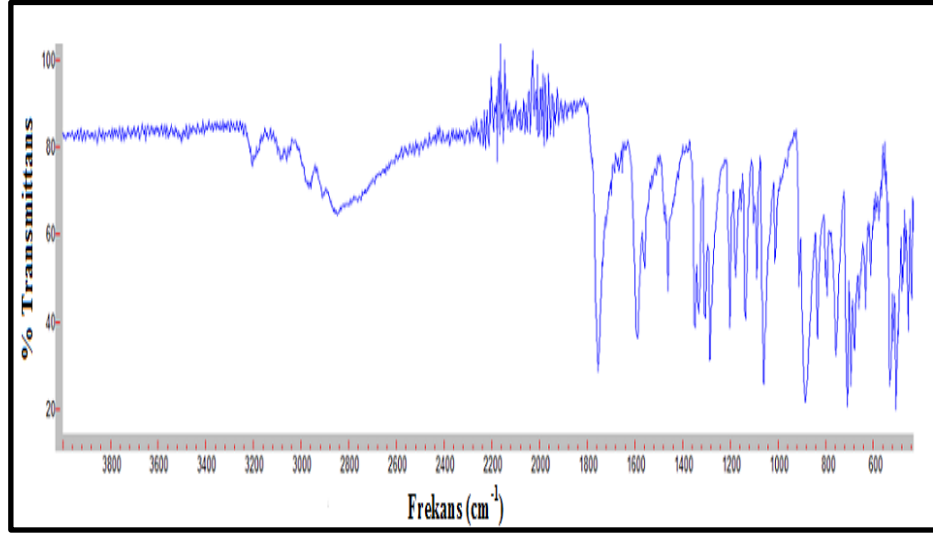
(b)

Şekil 4.65: VII bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

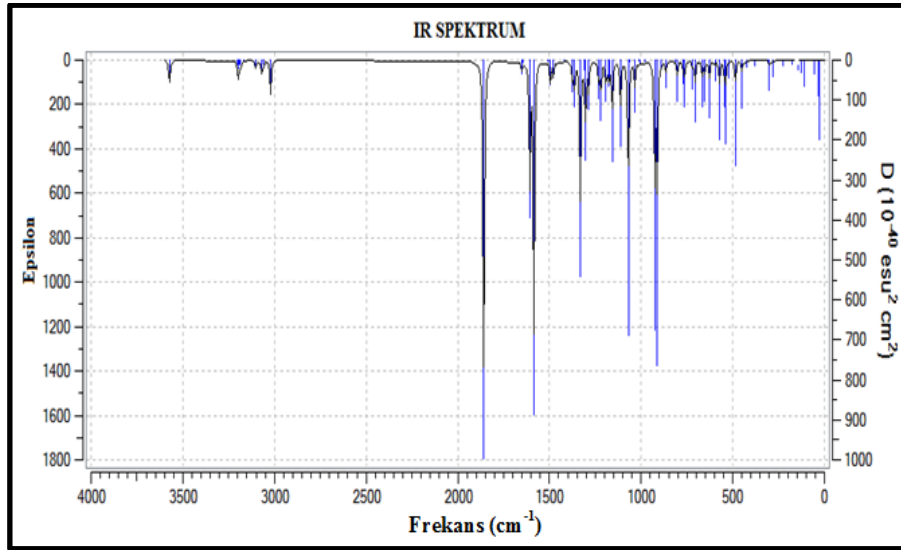
Tablo 4.65: VII bileşiğinin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

Grup	Deneyysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3347	3578
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3176
=C-H, $\nu_{(\text{C}9/\text{N}2-\text{C}13 \text{ halka})}$	-	3173
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3168
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3159
=C-H, $\nu_{(\text{C}9/\text{N}2-\text{C}13 \text{ halka})}$	-	3159
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3147
=C-H, $\nu_{(\text{C}9/\text{N}2-\text{C}13 \text{ halka})}$	-	3144
C-H, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$	-	3094
C-H, $\nu_{(\text{C}8-\text{H}1)}$	-	3093
C-H, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$	-	3069
C-H, $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)}$	-	3014
C=O, ν	1736	1837
C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	-	1643
C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	-	1632
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1600	1627
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1580	1619
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{(\text{CH}_3)}$	1460	1492
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{((\text{CH}_3))}$	-	1465
C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}; \gamma_{((\text{CH}_3))}$	-	1451
C-H, $\delta_{(\text{C}8-\text{H}8)}$	-	1367
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1286	1294
C-N, ν	1238	1269
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1097	1171
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1097
C-O, ν	1075	1070
C-O, ν	-	917
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	794	902
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	737	882
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	865
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	680	804
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	758

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



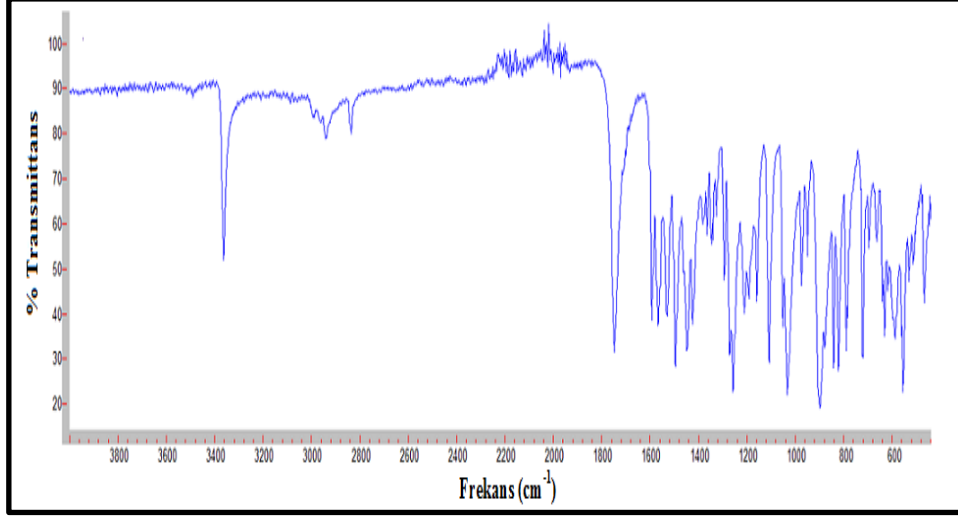
(b)

Şekil 4.66: VIII bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

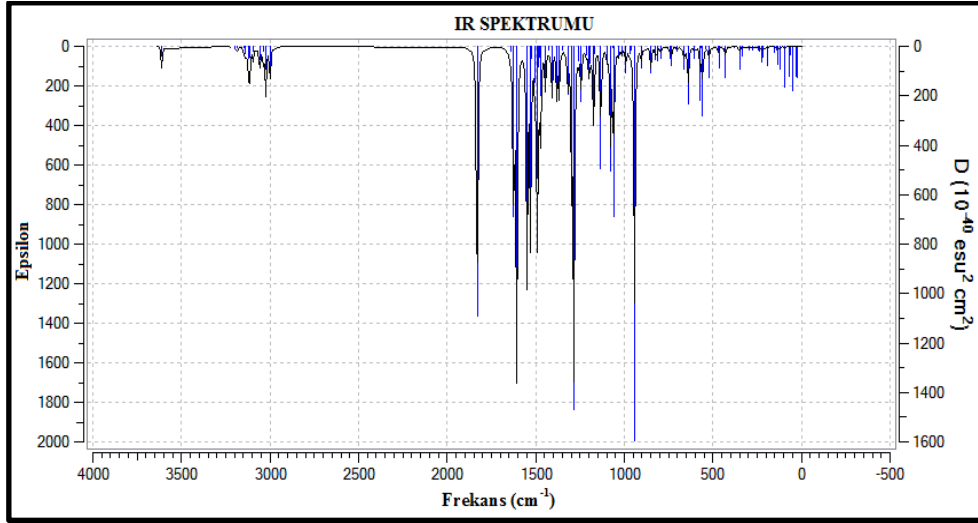
Tablo 4.66: VIII bileşiminin FT-IR (cm^{-1}) spektrum değerleri

Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3210	3555
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	3100	3184
=C-H, $\nu_{(\text{C}9/\text{N}2-\text{C}11 \text{ halka})}$	-	3182
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3177
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3168
=C-H, $\nu_{(\text{C}2-\text{C}7 \text{ halka})}$	-	3156
C-H, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$	2990	3054
C-H, $\nu_{(\text{C}8-\text{H}1)}$	2960	3047
C-H, $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)}$	2920	3006
C=O, ν	1754	1849
C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	-	1645
C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	-	1636
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1592	1599
C=N, C=C, $\nu_{(\text{aromatik})}$	1560	1577
C-H, $\delta_{(\text{CH}_3)}$	1463	1487
C-H, $\gamma_{(\text{CH}_3)}$	-	1471
C-H, $\gamma_{(\text{CH}_3)}$	-	1413
C-H, $\delta_{(\text{C}8-\text{H}8)}$	-	1356
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1286	1296
C-N, ν	1200	1280
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	1137	1225
=C-H, $\delta_{(\text{aromatik})}$	-	1186
C-O, ν	1060	1065
C-O, ν	-	907
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	886	887
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	861
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	-	808
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	756	797
=C-H, $\gamma_{(\text{aromatik})}$	700	758

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme



(a)



(b)

Şekil 4.67: IX bileşiğinin FT-IR Spektrumu a) Deneysel, b) Teorik

Tablo 4.67: IX bileşiminin FT-IR (cm⁻¹) spektrum değerleri

Grup	Deneysel	Teorik (B3LYP/6311G(d,p))
>N-H, ν	3362	3606
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3204
=C-H, $\nu_{(C11/N2-C14 \text{ halka})}$	-	3192
=C-H, $\nu_{(C1-C6 \text{ halka})}$	-	3181
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	3000	3143
C-H, $\nu_{as(CH3)}$	2980	3133
C-H, $\nu_{(C8-H8)}$	2940	3108
C-H, $\nu_s(CH3)$	2837	2996
C=O, ν	1748	1829
C=C, $\nu_{(aromatik)}$	-	1641
C=C, $\nu_{(aromatik)}$	-	1627
C=N, C=C, $\nu_{(aromatik)}$	1593	1622
C=N, C=C, $\nu_{(aromatik)}$	1569	1605
C-H, $\delta_{(aromatik)}, \gamma(CH3)$	1496	1528
C-H, $\delta_{(aromatik)}, \gamma(CH3)$	-	1486
C-H, $\gamma(CH3)$	-	1423
C-H, $\gamma(CH3)$	-	1405
C-H, $\delta_{(C8-H8)}$	-	1379
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1258	1317
C-N, ν	-	1258
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	1109	1241
=C-H, $\delta_{(aromatik)}$	-	1131
C-O, ν	1035	1060
C-O, ν	-	941
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	900	940
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	822	850
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	824
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	793
=C-H, $\gamma_{(aromatik)}$	-	742

as: Asimetrik; s: Simetrik; ν : Gerilme; δ : Düzlem içi eğilme; γ : Düzlem dışı eğilme

Tablo 4.68: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin karakteristik gerilme titreşimleri ve korelasyon değerleri

Bileşik	R ²	$\nu_{C=O}$		ν_{N-H}	
		FT-IR	B3LYP 6311G(d,p)	FT-IR	B3LYP 6311G(d,p)
I	0,992	1742	1838	3217	3569
II	0,998	1752	1789	3230	3214
III	0,993	1742	1842	3229	3567
IV	0,998	1753	1840	3240	3354
V	0,992	1752	1835	3248	3597
VI	0,996	1743	1838	3290	3594
VII	0,993	1736	1837	3347	3578
VIII	0,995	1754	1849	3210	3555
IX	0,998	1748	1829	3362	3606

4.4 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumu

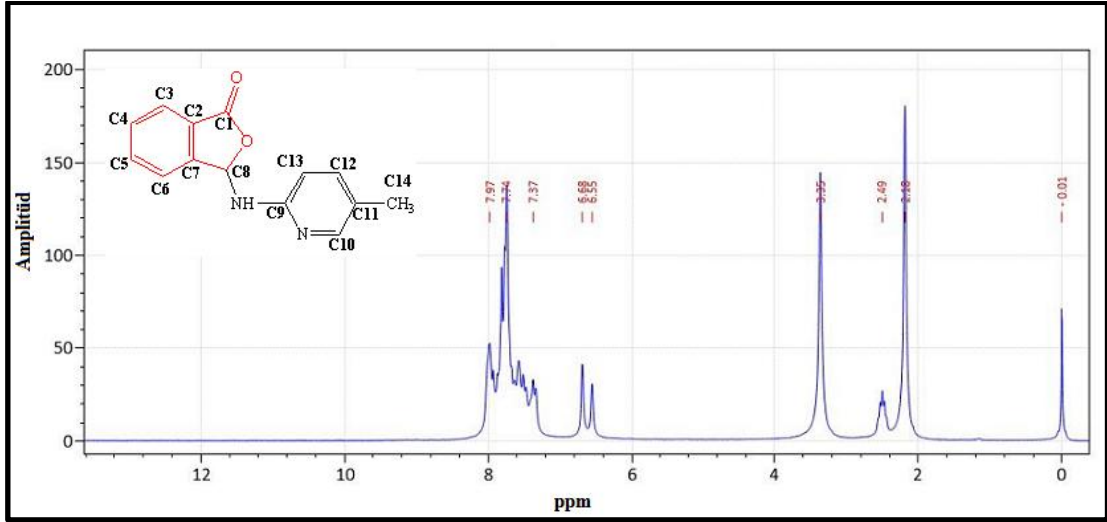
4.4.1 3-((5-metilpiridin-2-il)amino) isobenzofuran-1(3H)-on (I) Bileşiğinin NMR Spektrumu

NMR kimyasal kayma hesaplamaları, büyük moleküler sistemlerin yapılarını tayin etmek için kullanılmaktadır (Tamer 2016). Bu yüzden, bütün organik bileşiklerin sentezinde ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu çok kullanılır. Ayrıca, kaydedilen NMR spektrumları ile teorik olarak hesaplanan NMR verilerinin birlikte kullanımı daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar.

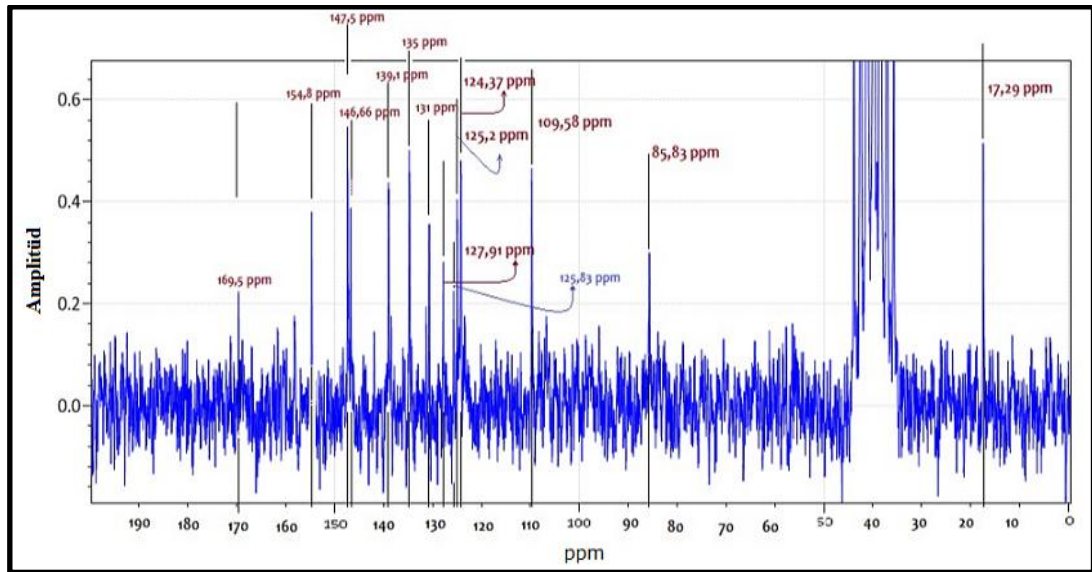
I bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.68, ¹³C-NMR spektrumu Şekil 4.69, GIAO/DFT/B3LYP/6311G(d,p) yöntemine göre hesaplanan teorik ¹³C-NMR spektrumu Şekil 4.70, deneysel ve teorik olarak hesaplanan ¹³C-NMR kimyasal kayma değerlerinin karşılaştırılması ise Tablo 4.69'da verilmiştir.

I bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumunda, 6,40-8,40 ppm aralığında gözlenen multipllet pikler aromatik protonlara aittir. NH protonundan kaynaklanan sinyal 3,35 ppm ve metil protonlarına ait sinyal ise 2,18 ppm'de gözlenmiştir. Sentezlenen 2-9 nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları aşağıda Şekil 4.71-Şekil 4.78'de verilmiş, ¹H-NMR spektrumlarından elde edilen veriler ise Tablo 4.70'de karşılaştırılmıştır.

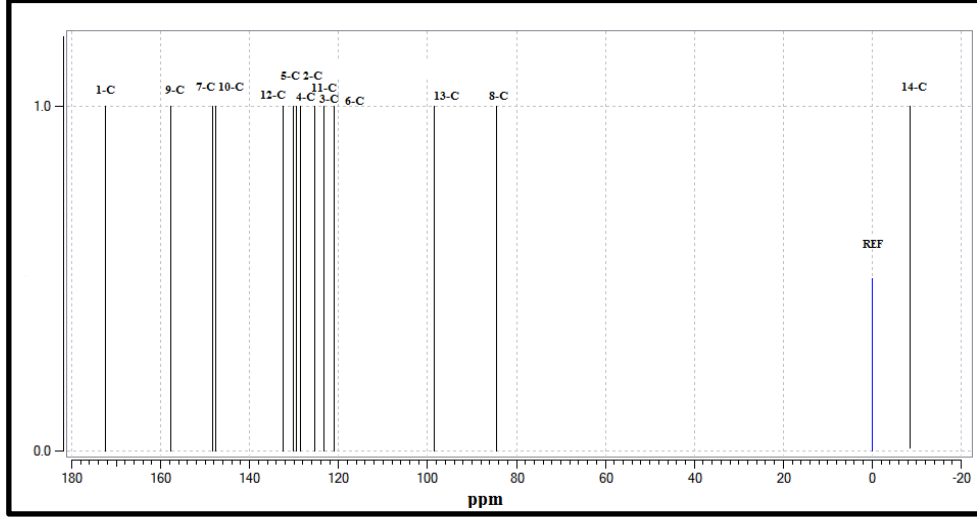
I bileşiminin deneysel ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.69), karbonil grubu karbon atomundan kaynaklanan sinyal 168,9 ppm'de gözlenmiştir. 109-155 ppm aralığında gözlenen pik değerleri ise aromatik karbonlara aittir Metil karbon atomu ise 17,29 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 4.68: I bileşiminin DMSO ortamındaki ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.69: I bileşiminin DMSO ortamındaki ^{13}C -NMR spektrumu

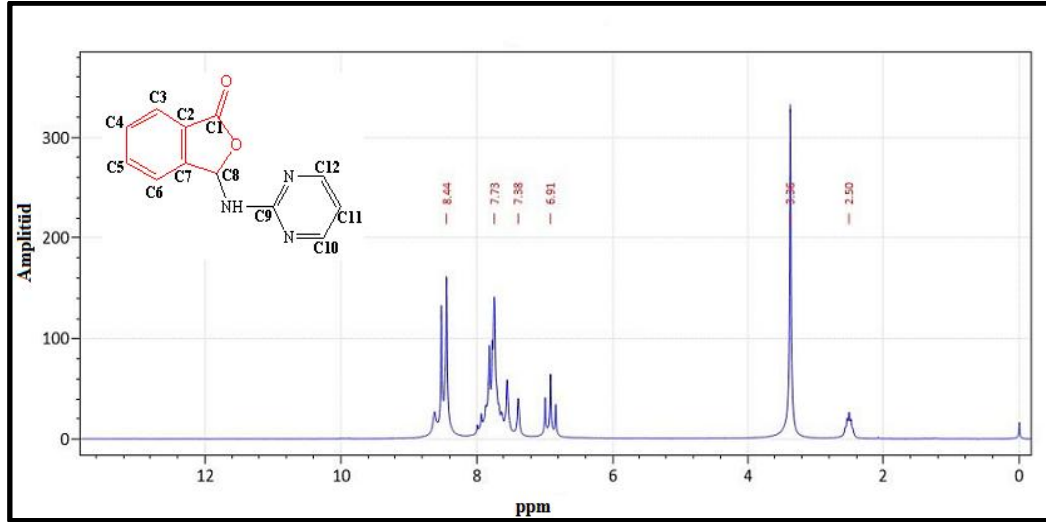


Şekil 4.70: I bileşiğinin teorik ^{13}C -NMR spektrumu

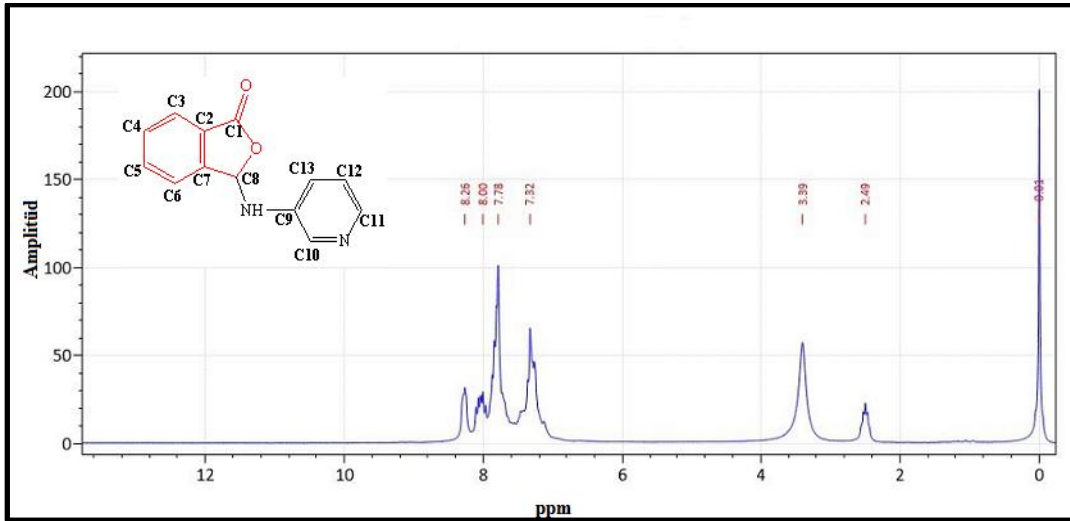
Tablo 4.69: I bileşiğinin deneysel ve teorik ^{13}C -NMR (ppm) spektrum değerleri

Atom	^{13}C -NMR	B3LYP 6-311G(d,p)	Atom	^{13}C -NMR	B3LYP 6-311G(d,p)
C1	169,5	168.9	C8	85,83	80.9
C2	131,0	126.0	C9	154,8	154.1
C3	125,2	119.6	C10	146,66	143.9
C4	127,91	125.1	C11	125,83	121.8
C5	135,0	126.5	C12	139,1	128.9
C6	124,37	117.8	C13	109,58	94.9
C7	147,5	144.8	C14	17,29	12.1

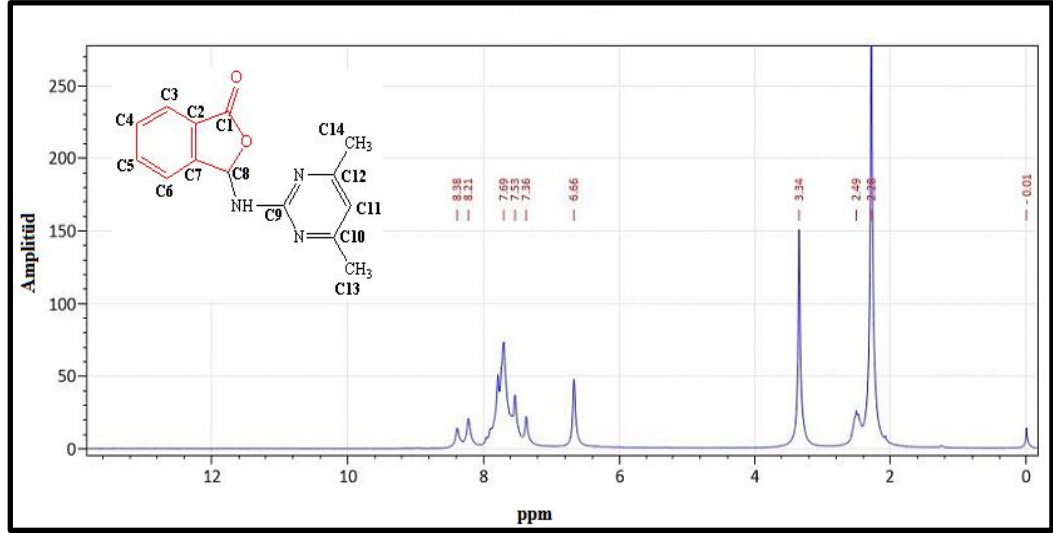
Şekil 4.69 ve Şekil 4.70'deki NMR spektrumları Tablo 4.69'da karşılaştırılmıştır. Tablo 4.69'a göre deneysel verilerle teorik hesaplamaların uyumlu olduğu görülmektedir. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin teorik hesaplamalarla bulunan ^{13}C -NMR verileri Tablo 4.71'de verilmiştir.



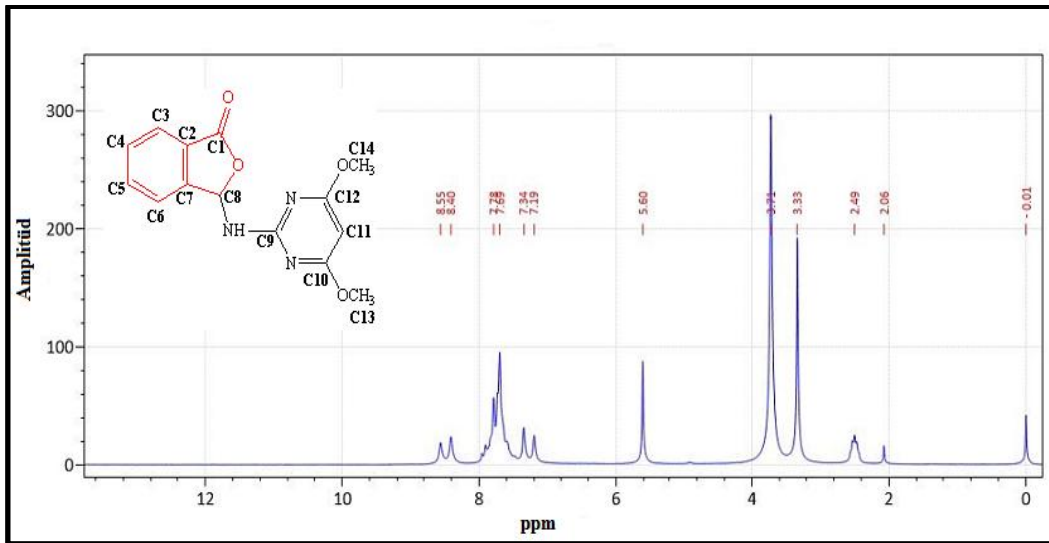
Şekil 4.71: II bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu



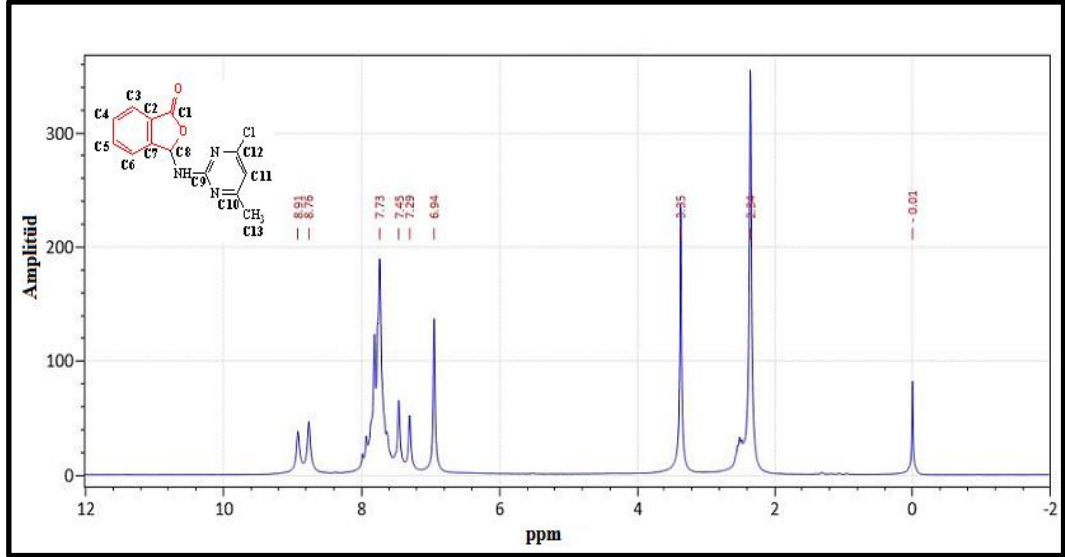
Şekil 4.72: III bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu



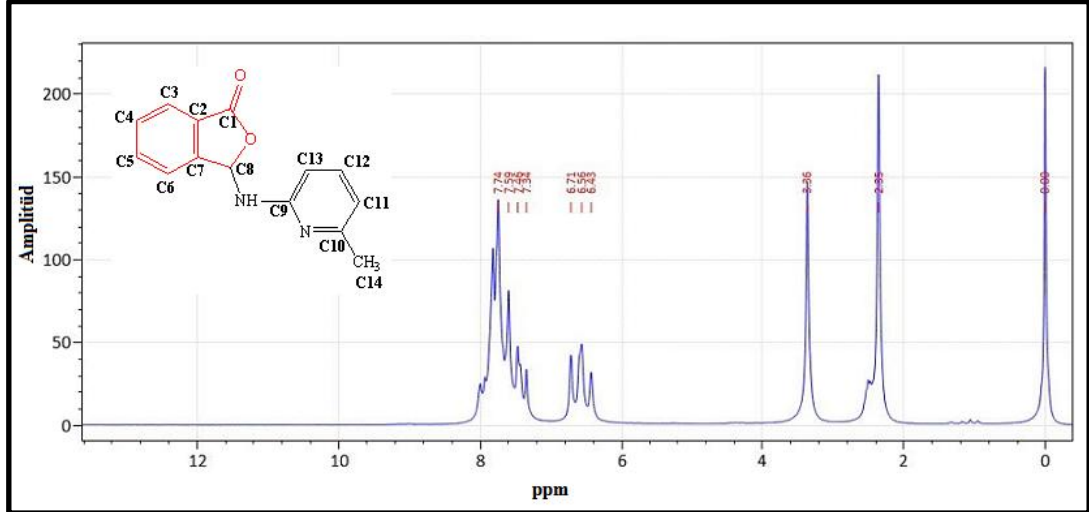
Şekil 4.73: IV bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu



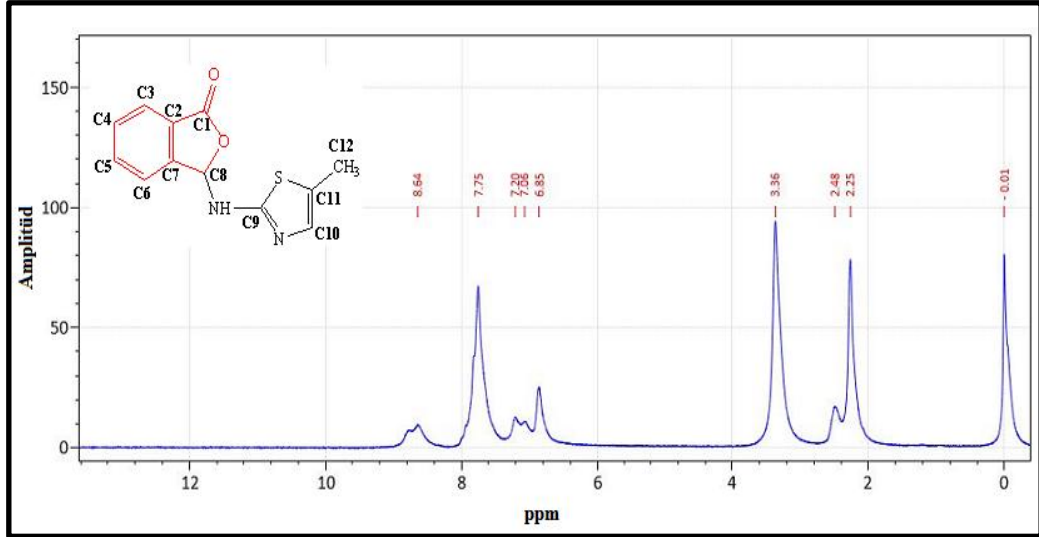
Şekil 4.74: V bileşiğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu



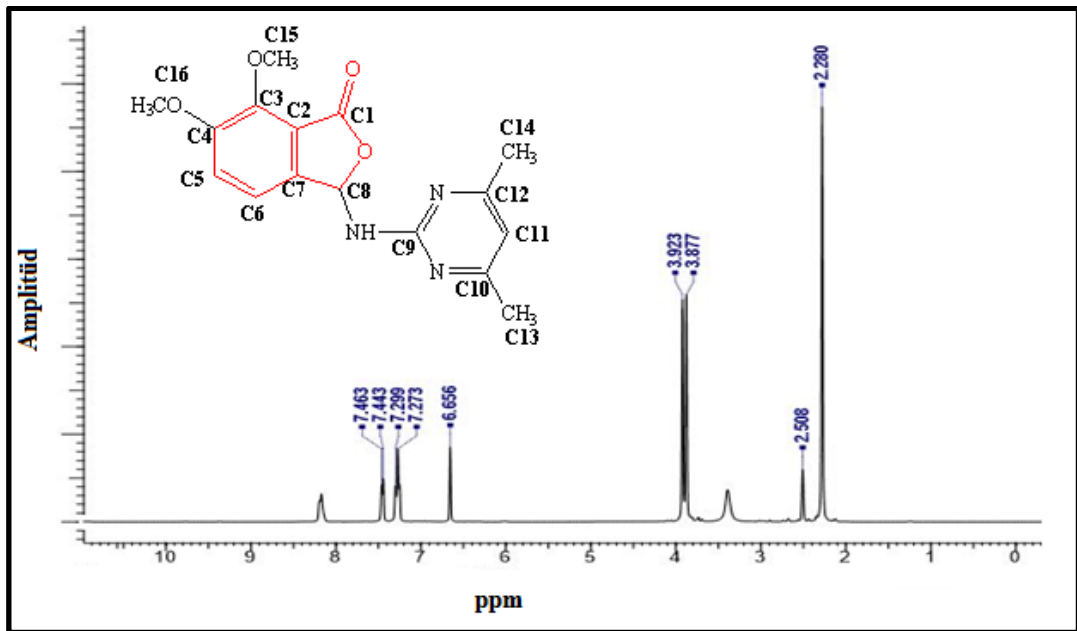
Şekil 4.75: VI bileşiğinin DMSO ortamındaki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.76: VII bileşiğinin DMSO ortamındaki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.77: VIII bileşğinin DMSO ortamındaki ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.78: IX bileşğinin deneysel ¹H-NMR spektrumu

Tablo 4.70: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin DMSO ortamındaki $^1\text{H-NMR}$ (ppm) spektrum değerleri

Bileşik	Aromatik protonlar	NH	CH_3	OCH_3
I	6,40-8,40 6,55-6,68 (C13-H)*	3,35	2,18	-
II	6,80-8,80 6,80-7,20 (C11-H)*	3,36	-	-
III	7,0-8,40	3,39	-	-
IV	6,40-8,40 6,66 (C11-H)*	3,34	2,28	-
V	5,60-8,80 5,60 (C11-H)*	2,49	-	3,20-4,00
VI	6,80-9,20 6,94 (C11-H)*	3,35	2,34	-
VII	6,40-8,20	3,36	2,35	-
VIII	6,60-9,0 6,85 (C10-H)*	3,36	2,25	-
IX	6,60-8,30 6,656 (C11-H)*	3,40	2,28	3,80-4,0

*Numaralandırılmış karbon atomuna bağlı proton spektrum değeridir.

Tablo 4.71: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin teorik $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm) spektrum değerleri

	II	III	IV*	V	VI	VII	VIII	IX
C1	165,9	169,4	127,8 126,3	148,2	168,2	168,1	170,4	166,7
C2	123,7	125,1	88,8 90,4	109,8	125,5	127,8	124,2	119,9
C3	116,9	117,7	83,1 79,4	99,8	119,2	117,4	118,3	147,9
C4	118,8	121,5	83,1 79,8	101,2	123,5	118,5	122,9	157,1
C5	121,8	126,4	86,1 87,1	106,2	124,0	122,9	126,9	109,5
C6	113,2	116,3	84,1 79,2	96,9	114,8	116,7	116,6	111,4
C7	143,6	147,3	105,2 104,8	130,8	143,5	145,4	143,9	139,1
C8	75,7	82,3	49,6 48,8	65,6	76,2	77,9	80,4	75,5
C9	160,1	140,4	115,3 116,2	139,9	159,5	154,4	163,7	160,1
C10	151,7	131,3	122,6 124,9	160,9	172,5	160,9	129,9	171,3
C11	102,7	131,6	71,7 71,9	54,0	102,5	104,9	125,6	100,8
C12	151,1	114,3	126,0 122,4	157,5	164,4	129,2	13,6	169,9
C13		108,9	19,3 19,1	19,9	2,9	97,9		-1,4
C14			19,8 19,1	20,7		-2,2		-0,5
C15								33,7
C16								32,3

*Kristal yapıda iki asimetrik molekül yer alır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında çoğunlukla yüksek verimlerle sentezlenen 9 adet ftalit bileşiğinden elde edilen tek kristallerin yapısal ve moleküler özellikleri, X-ışını kırınım yöntemiyle deneysel ve *Gaussian09* paket programının DFT/B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle teorik olarak incelenmiştir. Ayrıca ftalit bileşiklerinin erime noktaları, UV-VIS, FT-IR, ¹H-NMR spektrumları kaydedilmiş, teorik ¹³C-NMR spektrumları GIAO/DFT/B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle hesaplatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları ve deneysel verimleri Tablo 5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 5.1: Sentezlenen bileşiklerin erime noktası ve verim sonuçları

Bileşik	Erime Noktası (°C)	% Verim
I	168-169	82
II	215,3-216,4	64
III	159,5-160,5	95
IV	177,5-178	90
V	187,8-188,8	89
VI	164,4-165,5	94
VII	152-152,9	66
VIII	197,5-198,2	31
IX	199-203,5	90

Oda şartlarında çözücünün uçurulmasıyla tek kristal haline gelen bileşiklerin katı fazdaki moleküler yapılarının belirlenmesi amacıyla X-ışınları difraksiyon analizleri yapılmıştır. Elde edilen verilere göre moleküllerin bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları belirlenmiştir. Belirlenmiş moleküller arası etkileşmeler ortaya konulmuştur. Deneysel veriler kullanılarak DFT/B3LYP/6311G(d,p) yöntemiyle teorik hesaplamalar yapılmış, sonuçlar X-ışınları difraksiyon verileri ile karşılaştırılmıştır. Bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları karşılaştırılmasında

bileşiklerin bağ uzunlukları ve bağ açıları verilerinin uygun olduğu fakat torsiyon açılarında önemli sapmalar olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık katı faz ve çözelti ortamında farklı moleküller arası etkileşimlerin meydana gelmesinin bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Teorik hesaplamalar gaz fazında, etanol ve DMSO ortamında yapılmıştır. Hesaplanan geometrik parametrelerin deneysel değerlerle uyumluluğu karşılaştırıldığında en yakın değerlerin DMSO ortamında elde edildiği görülmüştür. Deneysel değerlere göre en fazla sapma gaz fazı hesaplamalarında görülmüştür. Bu farklılık, DFT'nin incelenen molekülü gaz fazında tek bir molekül olarak ele almasından ve moleküller arası etkileşimleri dikkate almamasından kaynaklanır. Deneysel ve teorik olarak elde edilen geometrik yapılar örtüşürülmüştür. Bileşiklerin ftalit kısımları birbirleriyle tamamen örtüşürken hetaril kısımları kısımları açılmal sapma göstermiştir. Bu açılmal sapma kristal yapıdaki moleküller arası etkileşimlerin bir sonucudur.

Mulliken yük dağılımı metodu ile atomlar üzerindeki yük dağılımı ve moleküller yapıların farklı özellikleri hakkında bilgiler elde edilmiştir. Negatif yüklerin incelenen molekülün en yüksek elektronegatifliğe sahip O ve N atomları, pozitif yükler ise elektronegatifliği düşük H atomları üzerinde toplandığı görülmüştür. Molekül üzerindeki reaksiyon noktalarını belirlemek için bileşiklerin MEP haritaları incelendiğinde ise en negatif bölgelerin molekül içi hidrojen bağına doğrulayacak şekilde karbonil grubu oksijen üzerinde yerleştiği görülmüştür. MEP haritasındaki bu sonuca göre, negatif potansiyel bölgesi elektronegatif atomlar üzerinde iken pozitif potansiyel bölgesi hidrojen atomlarının etrafındadır. Bu özellikler, bileşiğin kovalent olmayan etkileşimlere sahip olabileceği bölgeler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Mulliken yük analizi ve MEP verilerine göre karbonil grubu karbon atomu (C1) ile ftalit halkası ve hetaril grubunu birbirine bağlayan azot atomuna bağlı karbonların (C8 veya C9), nükleofillerden en çok etkilenen atomlar olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak Mulliken yük analizi ve MEP sonuçları birbirlerini destekler yöndedir.

Daha sonra molekül içi öncü moleküller orbital enerjileri ve toplam enerjileri hesaplanmıştır. Bileşiğin gaz fazı, etanol ve DMSO ortamında HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkı (ΔE) belirlemek için B3LYP/6311G(d,p) metodu kullanılmıştır. Tablo 4.57'de görüldüğü gibi gaz fazında hesaplanan ΔE değeri en

yüksek olanlar piridin türevleridir. İçlerinde en yüksek olan bileşik ise III nolu bileşiktir. ΔE değeri en düşük bileşik ise VI nolu bileşiktir. Gaz fazı ΔE değerleriyle çözültü ortamı değerleri karşılaştırıldığında paralellik bulunamamıştır. Bazı moleküllerin gaz fazı ΔE değerleri, ΔE_{etanol} ve ΔE_{DMSO} değerlerinden yüksek iken bazılarının küçüktür. Genelleme yapılabilecek kadar düzenlilik yoktur. Heterilamino kısmı aynı olan IV ve IX nolu bileşiklerin $\Delta E_{\text{gaz fazı}}$ değerleri de birbirine çok yakındır. Birbirine çok benzer olan I ve VII nolu bileşiklerin $\Delta E_{\text{gaz fazı}}$ değerleri de çok yakındır (sırasıyla 7,0706 eV ve 7,0344 eV). Gaz fazında hesaplanan enerjilerden yararlanılarak molekülün elektronik reaktivite parametreleri (Elektron ilgisi, iyonlaşma potansiyeli, kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektronegatiflik, elektrofilite ve nükleofilite indeksi gibi) belirlenmiştir. Bileşiklerin iyonlaşma potansiyeli (I) birbirine yakındır. En yüksek iyonlaşma potansiyeli III nolu bileşik (7,0726 eV), en düşük iyonlaşma potansiyeline sahip olan ise I nolu bileşiktir (6,8869 eV) (Tablo 4.57). Aynı heterilamino grubu taşıyan IV ve IX için I değerleri de yaklaşık olarak aynıdır (sırasıyla 6,9507 eV ve 6,9392 eV) (Tablo 4.57). Elektron ilgisi negatif olan bileşikler, piridin halkası taşıyanlar I, III ve VII nolu bileşiklerdir (sırasıyla -0,1837 eV, -0,1382 eV, -0,1420 eV) (Tablo 4.57). Pozitif değere sahip olan tiyazol ve pirimidinler içerisinde en yüksek elektron ilgisi değeri II nolu bileşiğe (0,3856 eV) aittir. Elektronegatifliği en yüksek olan bileşik yapısında elektronegatif atom taşıyan VI nolu bileşik, en düşük olan ise I nolu bileşiktir. Kimyasal sertliği en yüksek olan III nolu molekül en düşük olan ise VI nolu moleküldür. Beklenildiği gibi kimyasal yumuşaklığı en yüksek olan molekül, sertliği en düşük olan VI moleküldür. Elektrofilite indeksi en büyük olan elektron ilgisi en büyük olan VI molekülü, nükleofilite indeksi en büyük olan elektron ilgisi en küçük olan I moleküldür (Tablo 4.57). Genel olarak HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkının büyük olmasıyla sentezlenen bileşiklerin kararlı ve sert yapıda olduğu söylenebilir. Ayrıca elektrofilite ve nükleofilite indeksine göre sentezlenen bileşiklerin güçlü bir elektrofil ve marjinal bir nükleofil olduğu söylenebilir.

Sentezlenen bileşiklerin UV-VIS spektrumu yardımıyla enerji geçişleri hesaplanmıştır. Deneysel UV-VIS spektrumlarında gözlenen elektronik geçişler $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişleridir. Ancak teorik hesaplamalarda $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri net olarak gözlenememiştir. Tablo 5.2'de sentezlenen bileşiklerin deneysel ve teorik $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi dalga boyu değerleri verilmektedir.

Tablo 5.2: Sentezlenen bileşiklerin deneysel ve teorik olarak hesaplanan bileşiklerin karakteristik UV-VIS dalga boyları

Bileşik	UV-VIS Dalga Boyları (nm)	
	UV-VIS Spektrum	B3LYP/6311G(d,p)
I	$\pi \rightarrow \pi^* = 235$ $n \rightarrow \pi^* = 300$	213,81
II	$\pi \rightarrow \pi^* = 230$ $n \rightarrow \pi^* = 280$	215,06
III	$\pi \rightarrow \pi^* = 235$ $n \rightarrow \pi^* = 295$	222,22
IV	$\pi \rightarrow \pi^* = 230$ $n \rightarrow \pi^* = 280$	259,38
V	$\pi \rightarrow \pi^* = 230$	222,64
VI	$\pi \rightarrow \pi^* = 235$ $n \rightarrow \pi^* = 280$	216,44
VII	$\pi \rightarrow \pi^* = 235$ $n \rightarrow \pi^* = 295$	217,43
VIII	$\pi \rightarrow \pi^* = 205$ $n \rightarrow \pi^* = 260$	238,09
IX	$\pi \rightarrow \pi^* = 225$ $n \rightarrow \pi^* = 285$	277,39

Molekülün optimize yapısı kullanılarak titreşim frekansları hesaplanmıştır. Hesaplanan titreşim frekanslarının hangi titreşim türüne ait olduğunu belirleyebilmek için *Gaussian09-GaussView05* grafik ara yüzünde bulunan titreşim animasyonlarından yararlanılmıştır. Optimize edilen yapıların titreşim frekanslarını deneysel değerler ile uyumlu hale getirebilmek için ölçeklendirme faktörüyle çarpılıp düzeltilmiştir. Ftalit oluşumunu gösteren en önemli IR absorpsiyon karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimidir ve sentezlenen bileşiklerin karakteristik karbonil grubuna ait titreşim frekansları Tablo 5.3’de gösterilmiştir. Tablo 5.3’den de görüldüğü gibi hesaplanan değerler deneysel değerlere göre daha büyüktür. Bu durum teorik değerlerin gaz fazında, deneysel değerlerin ise katı fazda elde edilmesindedir.

Tablo 5.3: Sentezlenen bileşiklerin karakteristik C=O gerilme titreşimleri ve teorik olarak hesaplanmış titreşim değerleri

Bileşik	C=O Gerilme Titreşimi (cm ⁻¹)	
	FT-IR	B3LYP/6311G(d,p)
I	1742	1838
II	1752	1789
III	1742	1842
IV	1753	1840
V	1752	1835
VI	1743	1848
VII	1736	1837
VIII	1754	1849
IX	1748	1829

Sentezlenen bileşiklerin deneysel ¹H-NMR spektrumu ve GIAO/DFT/B3LYP/6311g(d,p) metoduna göre teorik ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Aromatik halkaya elektron verici grupların bağlanmasıyla (-CH₃, -OCH₃) halkadaki protonlar daha fazla perdelenir ve böylelikle sinyallerin daha yüksek alana kaydığı görülmüştür. Benzer şekilde elektron çekici gruplar elektron yoğunluğunu azalttığından absorpsiyonlar daha düşük alana kaymıştır (Tablo 4.70).

Sonuç olarak, tez kapsamında 3-süstitüe ftalit bileşikler sentezlenerek moleküler yapıları deneysel ve teorik olarak aydınlatılmıştır. Bu bileşikler, biyolojik aktif olma ihtimali yüksek olan bileşikler olup literatüre kazandırılarak biyokimya, tıp, eczacılık gibi alanlarda kullanım alanlarının araştırılması yararlı olacağı tahmin edilmektedir.

6. KAYNAKLAR

Aboelnaga, A., Hagar, M., and Soliman, S. M., “Ultrasonic Synthesis, Molecular Structure and Mechanistic Study of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of 1-Alkynylpyridinium-3-olate and Acetylene Derivatives”, *Molecules*, 21 (7), 848, (2016).

Bayer, E., Hayat, S., Atta-Ur-Rahman, Choudhary, M. I., Khan, K. M., Shah, S. T. A., Imran-Ul-Haq, M., Anwar, M. U., Voelter, W., “Efficient Synthesis of Isobenzofuran-1(3*H*)-ones (Phthalides) and Selected Biological Evaluations”, *Arzneimittelforschung*, 55 (10), 588-597, (2005).

Baytop, T., *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*, İstanbul, (1984).

Beck, J. J., and Chou, S., “The structural Diversity of Phthalides from the Apiaceae”, *J. Nat. Prod.*, 70, 891-900, (2007).

Bedfordp, C. T., Knittelt, P., Moneyg, T., Phillips, T., and Salisbury, P., *Can. J. Chem.*, 51, 691-697, (1973).

Bjaldanes, L. F., Kim, L. S., “Sedative Activity of Celery Oil Constituents”, *J. Food Sci.*, 43, 143-144, (1978).

Bousquet, E. W., Moran, M. D., Harmon, J., Johnson, A. L., and Summers, J. C., *J. Org. Chem.*, 40, 2208-2212, (1975).

Büyükgüngör, O., Odabaşoğlu, M., “3-Substituted Phthalides: IV 3-(4-chlorophenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2003-o2004, (2006^a).

Büyükgüngör, O., Odabaşoğlu, M., “3-Substituted Phthalides: XII 3-(4-Methyl piperidin-1yl) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2936-o2937, (2006^b).

Büyükgüngör, O., Odabaşoğlu, M., “3-Substituted Phthalides: XXI 3-(4-iodophenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o25-o27, (2007).

Castaner, J., Roberts, P. J., *Drugs Future*, 4, 407–410, (1979).

Chang, H., Jeganmohan, M., Cheng, C., “Highly Efficient Cyclization of *o* Iodobenzoates with Aldehydes Catalyzed by Cobalt Bidentate Phosphine Complexes: A Novel Entry to Chiral Phthalides”, *Chem. Eur. J.*, 13, 4356-4363, (2007).

Ciamician G., Silber, P., “Ueber die Sedanolsäure und das Sedanolid”, *Eur. Jour. Inorg. Chem.*, 30, 1427-1433, (1897).

Cracer, L. E., Simon, J. E., *Herbs, Spices and Medicinal Plants (Recent Advances in Botany Horticulture and Pharmacology)*, 2, USA: Oryx-Press, (1987).

Deng, S., Chen, S. N., Lu, J., Wang, Z. J., Nikolic, D., Van Breemen, R. B., Santarsiero, B. D., Mesecar, A., Fong, H. H. S., Farnsworth, N. R., and Pauli, G. F., *Phytochem. Anal.*, 17, 398–405, (2006).

Dekker, K. A., Inagaki, T., Gootz, T. D., Kaneda, K., Nomura, E., Sakakibara, T., Sakemi, S., Sugie, Y., Yamauchi, Y., Yoshikawa, N., “CJ-12,954 and its congeners, new anti-*Helicobacter pylori* compounds produced by *Phanerochaete velutina*: fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities”, *J Antibiot (Tokyo)*, 50, 833-839, (1997).

Dmitriev, A. S., Pilipenko, A. S., Abaev, V. T., and Butin, A. V., “New Synthesis of 3-(2-Furyl) Phthalides”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 41, 1102-1110, (2005).

de Koning C. B., Rousseau, A. L., van Otterlo W. A. L., *Tetrahedron*, 59, 7–36, (2002).

Domingo, L. R., Aurell, M. J., Perez, P., and Contreras, R., “Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels-Ald Reactions”, *Tetrahedron*, 58, 4417, (2002).

Domingo, L. R., and Perez, P., “Global and local reactivity indices for electrophilic/nucleophilic free radicals”, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 4350, (2013).

Elango, V., and Shamma, M., “A pyrolytic route to the phthalide-isoquinolines”, *The Journal of Organic Chemistry*, 48 (25), 4879-4881, (1983).

Etter, M. C., “Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds”, *Acc. Chem. Res.*, 23(4), 120-126, (1990).

Faigl, F., Thurner, A., Molnar, B., Simig, G., and Volk, B., “Manufacturing Synthesis of 5-Substituted Phthalides”, *Organic Process Research&Development*, 14, 617-622, (2010).

Fan, J., Wang, P., Wang, J., Zhao, X., Liu, Z., Wei, J., and Shi, X., “Ruthenium (II)-catalyzed synthesis of phthalides via the cascade addition and cyclization of aromatic acids with aldehydes”, *Sci. China Chem.*, 61, 153-158, (2018).

Filarowski, A., Koll, A., Glowiak, T., *J. Chem. Soc.*, 2, 835, (2002)

Filarowski, A., Kochel, A., Kluba, M., Kamounah, F. S., “Structural and aromatic aspects of tautomeric equilibrium in hydroxy aryl Schiff bases”, *J. Phys. Org. Chem.*, 21, 939, (2008).

Gardner, J. H., and Naylor Jr, C. A., “Phthalide”, *Org. Synth.*, 16, 71, (1936).

Geerlings, P., Proft, F. D., and Langenaeker, W., “Conceptual Density Functional Theory”, *Chem. Rev.*, 103 (5), 1793, (2003).

Ghiasi, R., Parseh, N., “Quantum Mechanical Study of the Structure, NBO and HOMO–LUMO Analysis of Molecule Oxaliplatinium”, *Journal of Applied Chemical Research*, 8, 25-33, (2014).

Gijbels, M. J. M., “Phthalides in Umbelliferae”, PhD Thesis, Drukkerij J. H. Pasmans B. V., S-Gravenhage, (1983).

Gökce, H., Bahçeli, S., “Analysis of molecular structure, spectroscopic properties (FT-IR, micro-Raman and UV–vis) and quantum chemical calculations of free and ligand 2-thiopheneglyoxylic acid in metal halides (Cd, Co, Cu, Ni and Zn)”, *Spectrochim. Acta Part A*, 116, 242, (2013).

Guenther, E., *The Essential Oils*, 2, 4, USA: D. Von Nostrand Company Inc., (1966).

Hartwell, I. L., “Plants Used Against Cancer”, *Lloydia*, 34 (31), 310-344, (1971).

Heravi, M. M., Rasmi, V., Bamoharram, F. F., Sadjadi, S., Fotouhi, L., Sadjadi, S., Bakavoli, M., “Synthesis of Isobenzofuran-1(3H)-ones with the Aid of Silica-Supported Preyssler Nanoparticles”, *Synthetic Communications*, 39, 4109–4116, (2009).

Hilden, L., Rummakko, P., Grumann, A., Pietikainen, P., “Process for the preparation of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile”, *Chem. Abstr.*, 140, (2004).

Hohenberg, P., and Kohn, W., “Inhomogeneous Electron Gas”, *Phys. Rev.* 136, B864, (1964).

Hutchings, A., Scott, A. H., Lewis, G., Cunningham, A., *Zulu Medicinal Plants, An Inventory*, South Africa: University Of Natal Press, (1996).

Jaramillo, P., Domingo, L. R., Chamorro, E., Perez, P., “A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials”, *Journal of Molecular Structure-Theochem*, 865, 68-72 (2008).

Jia, L., and Han, F., “Sustainable synthesis of 3-substituted phthalides via a catalytic one-pot cascade strategy from 2-formylbenzoic acid with β -keto acids in glycerol”, *Beilstein J. Org. Chem.*, 13, 1425-1429, (2017).

Kaouadji, M., Pouget, C., “Additional Phthalide Derivatives from *Meum Athamanticum*”, *J. Nat. Prod.*, 49 (1), 184-185, (1986).

Karmakar, R., Pahari, P., Mal, D., “A synthetic route to 1,3-dihydroisobenzofuran natural products: the synthesis of methyl ethers of pestacin”, *Tetrahedron Letters*, 50, 4042-4045, (2009).

Klose, M., Naberuchin, J. I., *Wasser-Struktur und Dynamik*, Berlin: Akademie-Verlag, (1986).

Ko, W. C., Whang, Y. T., “Comparison of the Spasmolytic Action Between *Ligusticum Wallichii* and *Cnidium Officinale*”, *Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih*, 23 (1), 40-48, (1971).

Ko, W. C., Lin, S. C., “Alkyl phthalides isolated from *Ligusticum Wallichii* Franch and their in vitro Inhibitory Effect on Rat Uterine Contraction Induced by Prostaglandin F₂ α ”, *Tai-wan I Hsueh Tsa Chih*, 79 (9), 669-677, (1977).

Ko, W. C., “A Newly Isolated Antispasmodic- Butylidene Phthalide”, *Japan J. Pharmacol.*, 30, 85-93, (1980).

Kobayashi, K., Matsumoto, K., and Konishi, H., “An efficient synthesis of 3-substituted 3*H*-isobenzofuran-1-ylidenamines by the reaction of 2-cyanobenzaldehydes with organolithiums and their conversion into isobenzofuran-1(3*H*)-ones”, *Heterocycles*, 83, 99-106, (2011).

Kruszewski, J., Krygowski, T. M., “Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model”, *Tetrahedron Lett.*, 13, 3839, (1972).

Krygowski, T. M., “Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of π -electron systems”, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 33(1), 70, (1993).

Kundu, N. G., Pal, M., and Nandi, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 56-568, (1998).

Landeros-Martinez, L-L., Glossman-Mitnik D., Orrantia-Borunda, E., Flores-Holguin, N., “Theoretical calculation of uv-vis, ir spectra and reactivity properties of tamoxifen drug: a methodology comparison”, *MOJ Biorg. & Org. Chem.*, 1, 87, (2017).

Leon, A., Del-Angel, M., Avila, J. L. and Delgado, G., “Phthalides: Distribution in Nature, Chemical Reactivity, Synthesis, and Biological Activity”, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 104, 127-246, (2017).

Le, Q. T., Elliott W. J., “Dose-response relationship of blood pressure and serum cholesterol to 3-n-butylphthalide, a component of celery oil”, *Clin Res.*, 39, 750A, (1991^a).

Le, Q. T., Elliott W. J., “Hypotensive and hypocholesterolemic effects of celery oil may be due to BuPh.”, *Clin Res.*, 39, 173A, (1991^b).

Li, G., Yin, D., and Liang, X., “A Facile Synthesis of 3-Substituted Phthalides”, *Synthetic Communications*, 34 (7), 1183-1189, (2004).

Liberra, K., Jansen, R., and Lindequist, U., “Corollosporine, a new phthalide derivative from the marine fungus *Corollospora maritima* Werderm. 1069.”, *Die Pharmazie*, 53 (8), 578-581, (1998).

Liu, L. et al., *Phytochemistry*, 23, 2033-2038, (1984).

Mal, D., Pahari, P., and Ranjan De, S., “Regiospecific synthesis of 3-(2,6-dihydroxyphenyl)phthalides: application to the synthesis of isopestacin and cryphonectric acid”, *Tetrahedron*, 63, 11781-11792, (2007).

Maleki, B., Koushki, E., Baghayeri, M., Ashrafi, S. S., “One-Pot Synthesis of Isobenzofuran-1(3H)-ones Using Sulfuric Acid Immobilized on Silica Under Solvent-Free Conditions and Survey Of Third-Order Nonlinear Optical Properties”, *J. Chil. Chem. Soc.*, 60, 2827-2831, (2015).

Mali, R. S., and Babu, K. N., J. “Naturally occurring prenylated phthalides: first total synthesis of salfredin B11”, *Chem. Research (S)*, 292-293, (1998).

Mali, R. S., Massey, A. P., Kulkarni, B. K., and Yeola, S. M., *Syn. Comm.* 27, 3449-3455, (1997).

Maslat, A. O., Al-Hamdany, R., Fataftah, Z., Mahrath, A. J., and Abussaud, M. J., “Genotoxicity, Antifungal and Antibacterial Activity of Newly Synthesizedn-(3-Phthalidyl) Amines and o-Benzoyl Benzamide Derivatives”, *Toxicol. and Environ. Chem.*, 85, 149-157, (2003).

Mitsubishi, H., Namura, M., “Constituents of Umbelloferous Plants, XII. Biogenesis of 3-butylphthalides”, *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 777-778, (1966).

Mitsubishi, H., Muramatsu, T., Nagai, U., Tashiro, H., “Constituents of Umbelliferae Plants”, *Chem. Pharm. Bull.*, 8, 243, (1960).

Molnar, B., “Synthesis of Phthalide Buildings Blocks”, Doktora Tezi, *Budapest Univesity of Technology and Economics*, Budapest, (2015).

Molnar, B., Simig, G., and Volk, B., “Synthesis of 4,6-Dichloro- and 4,6-Difluorophthalides: a Systematic Study on the Lithiation of 3,5-Dihalo-*N,N*-diisopropylbenzamides”, *Eur. J. Org. Chem.*, 1728-1735, (2011).

Molnar, B., Simig, G., Bako, T., Dancso, A., Volk, B., “Efficient syntheses of the versatile phthalide building blocks, 5,6-diam-inoisobenzofuran-1(3H)-one and 5*H*,7*H*-furo[3,4-*f*][2,1,3]benzothiadiazol-5-one”, *Tetrahedron Letters*, 53, 2922-2924, (2012).

Mulliken, R. S., “Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I”, *J. Chem. Phys.*, 23, 1833, (1955).

Nakamura, I., and Yamamoto, Y., “Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis”, *Chem. Rev.*, 104 (5), 2127-2198, (2004).

Nakamura, Y., Yoshida, S., and Hosoya, T., “Facile Synthesis of Phthalides from Methyl *ortho*-Iodobenzoates and Ketones via an Iodine-Magnesium Exchange Reaction Using a Silylmethyl Grignard Reagent”, *Chem. Lett.*, 46, 858–861, (2017).

Nalini V., P., and Poonam, Y., “Synthesis and Biological activities of some new Phthalides”, *Res. J. Chem. Sci.*, 2 (8), 57-61, (2012).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: I 3-(4-hydroxyphenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o1879-o1881, (2006^a).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: II 3-(4-methoxyphenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o1882-o1883, (2006^b).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: III 3-(2-methoxyphenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o1884-o1885, (2006^c).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: V 3-(3-pyridylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2088-o2089, (2006^d).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: VI 3-(2-pyridylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2079-o2080, (2006^e).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: VII 3-(4-methylpyridin-2-ylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2316-o2317, (2006^f).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: VIII 3-(Thiazol-2-ylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2866-o2868, (2006^g).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: IX 3-anilinoisobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2943-o2944, (2006^h).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: X 3-(4-ethoxyanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o2558-o2559, (2006ⁱ).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XI 3-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)amino]-2-benzofuran-1(3*H*)-one monohydrate”, *Acta Cryst.*, E62, o3042-o3043, (2006^j).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XIII 3-(4-fluoroanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4138-o4139, (2006^k).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XIV 3-(4-bromoanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4366-o4367, (2006^l).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XV 3-(2,6-dimethylanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4140-o4141, (2006^m).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XVI 3-{4-[4-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1ylamino)benzyl]phenylamino} isobenzofuran-1(3*H*)-one dimethylformamit solvate”, *Acta Cryst.*, E62, o4142-o4144, (2006ⁿ).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XVII 3-(4-acetyl anilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4145-o41479, (2006^o).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XVIII 3-[2-(trifluoro-methyl)anilino] isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4148-o4150, (2006^p).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XIX 3-[3-(trifluoromethyl)anilino] isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E62, o4151-o4153, (2006^r).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XX [2-Methyl-4-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylamino)phenyl]isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o23-o24, (2007^a).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXII 3-(Dimethylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o1560-o1561, (2007^b).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXIII 3-(4-Ethylanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o1562-o1564, (2007^c).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXIV 3-(4-Methylanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o1999-o2001, (2007^d).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXV 3-[2-(hydroxymethyl)phenylamino]isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o2159-o2161, (2007^e).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXVI 3-(3-Methoxyanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4296-o4297, (2007^f).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXVII 3-(5-Chloro-2-hydroxyanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4343-o4343, (2007^g).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXVIII 3-(6-Methyl-2-pyridylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4348-o4348, (2007^h).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXVIX 3-(4-butylphenylamino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4510-o4511, (2007ⁱ).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXX 3-(2-Fluoroanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4401-o4401, (2007^j).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXXI 3-(2-Bromoanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one”, *Acta Cryst.*, E63, o4668-o4668, (2007^k).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-Substituted Phthalides: XXXII 4-Methyl-N-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)benzenesulfonamide”, *Acta Cryst.*, E63, o4730-o4730, (2007^l).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “2-(3-Oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-ylamino)benzoic acid.”, *Acta Cryst.*, E64, o752-o753, (2008^a).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-(2-Chloroanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one.”, *Acta Cryst.*, E64, o754-o754, (2008^b).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-(2,4-Dichloroanilino) isobenzofuran-1(3*H*)-one.”, *Acta Cryst.*, E64, o755-o755, (2008^c).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-(4-Methylpiperazin-1-yl) isobenzofuran-1(3*H*)-one.”, *Acta Cryst.*, E64, o779-o779, (2008^d).

Odabaşoğlu, M., Büyükgüngör, O., “3-(2-Hydroxy-5-methylanilino) isobenzofuran-1(3H)-one.”, *Acta Cryst.*, E64, o780-o780, (2008^e).

Ono, K., Tokura, O., Tomura, M., “(3Z,3'Z)-3,3'-(Ethane-1,2-diylidene)-bis[isobenzofuran-1(3H)-one]”, *Acta Cryst.*, E65, o2118, (2009).

Ozel, A. E., Celik, S., Akyuz, S., Kecel, S., “Infrared and Raman spectroscopic and quantum chemical investigations of zinc halide complexes of 3-aminoquinoline”, *Vib. Spectrosc.*, 53, 151, (2010).

Paixao, D. A., Guilardi, S., Pereira, J. L., Teixeira, R. R., Arantes, J. F., “5-Methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one”, *Acta Cryst.*, E68, o3288, (2012).

Parr, R. G., and Pearson, R. G., “Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity”, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (26), 7512, (1983).

Parr, R. G., Yang, W., *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, New York: Oxford University Press, (1989).

Parr, R. G., v. Szentpaly, L., and Liu, S., “Electrophilicity Index”, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (9), 1922, (1999).

Pearson, R. G., “Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83, 8440, (1986).

Pearson, R. G., “Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry”, *J. Org. Chem.*, 54 (6), 1430, (1989).

Pedrosa, R., Sayalero, S., and Vicente M., “A direct efficient diastereoselective synthesis of enantiopure 3-substituted-isobenzofuranones”, *Tetrahedron*, 62, 10400-10407, (2006).

Perry, L. M., *Medicinal Plants of East and South East Asia: Attributed Properties and Uses*, Cambridge: MIT Press, (1980).

Puzin, Y. I., Chebaeva, T. V., Galinurova, E. I., Muslukhov, R. R., Monakov, Y. B., Syrkin, A. M., “Preparation of Phthalide-containing Methacrylates”, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 40, 1129-1131, (2004).

Rayabarapu, D. K., Chang, H. T., Cheng, C. H., “Synthesis of phthalide derivatives using nickel-catalyzed cyclization of o-haloesters with aldehydes”, *Chem. Eur. J.*, 10 (12), 2991-2996, (2004).

Revolutionary Health Committee of Human Province (Publ.), *Barefoot Doctor's Manual*, London: Routledge and Kegan Paul, (1978).

- Saraç, K., “4-Klorometil-6,8-dimetilkumarin Bileşiğinin Sentezi ve Teorik Kimyasal Hesaplamaları”, *BEÜ Fen Bil. Der.*, 7 (2), 311-319, (2018)
- Schmidt, P. J., and Hung, W. M., “3-(pyrrolo and 3-indolyl)-3-diphenylamino substituted phthalides”, *United States Patent 4431819*, (1984).
- Shau, S. J., Ho, Y. S., Chen, Y. P., Hsu, H. Y., “Analysis and Processing of Chinese Herbal Drugs: VI. The Study of Angelicae Radix”, *Planta Med.*, 53 (4), 377-378, (1987).
- Shi, X., and Li, C., “A Novel Rhodium-Catalyzed Cascade Cyclization: Direct Synthesis of 3-Substituted Phthalides from Aldehydes and Aromatic Acids”, *Adv. Synth. Catal.*, 354, 2933-2938, (2012).
- Shode, F. O., Mahomed, A. S., Rogers, C. B., “Typhaphthalide and typharin, two phenolic compounds from *Typha capensis*”, *Phytochemistry*, 61, 955-957, (2002).
- Silverstein, R. M., Bassler, G. C., and Morrill, T. C., *Spectrometric identification of organic compounds*, New York: John Wiley & Sons, (1981).
- Sorbera, L. A., Revel, L., Martin, L., Castaner, J., *Drugs Future*, 26, 115–120, (2001).
- Strobel, G., Ford, E., Worapong, J., Harper, J. K., Arif, A. M., Grant, D. M., Fung, P. C., and Ming Wah Chau R., “Isopestacin, an isobenzofuranone from *Pestalotiopsis microspora*, possessing antifungal and antioxidant activities”, *Phytochemistry*, 60 (2), 179-83, (2002).
- Şarer, E., Kökdil, G., “Doğal Ftalitler”, *FABAD Farm. Bil. Der.*, 17, 87-98, (1992).
- Şimşek Kuş, N., “Organic reactions in subcritical and supercritical water”, *Tetrahedron*, 68, 949-958, (2012).
- Şimşek Kuş, N., “One-step synthesis of substituted isobenzofuran-1(3H)-ones and isobenzofuran-1,3-diones from indane derivatives in subcritical media”, *Monatsh Chem.*, 144, 1183-1186, (2013).
- Takahashi, K., Koshino, Y. H., Narita, Y., and Yoshihara, T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69, 1018-1020, (2005).

Tamer, Ö., “Cis-2,6-bis(2-klorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-one bileşiği üzerine yapısal, spektroskopik, elektronik ve doğrusal olmayan optiksel araştırmalar”, *SAU Fen Bil. Der.*, 20 (3), 565-571, (2016).

Teixeria, R. R., Pereira, J. L., Da Silva, S. F., Guilardi, S., Paixao, D. A., Anconi, C. P. A., De Almeida, W. B., Ellena, J., Forlani, G., “Synthesis, characterization and phytotoxic activity of hydroxylated isobenzofuran-1(3H)-ones”, *Journal of Molecular Structure*, 1061, 61-68, (2014).

Tsukamoto, T., Ishikawa, Y., and Miyazawa, M., “Larvicidal and Adulticidal Activity of Alkylphthalide Derivatives from Rhizome of *Cnidium officinale* against *Drosophila melanogaster*”, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 5549-5553, (2005).

Tsukamoto, T., Nakatani, S., Yoshioka, Y., Sakai, N., Ishikawa, Y., and Miyazawa, M., *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 592-594, (2006).

Tsi, D., Tan, B. K. H., “Cardiovascular pharmacology of 3-n-butylphthalide in spontaneously hypertensive rats”, *Phytotherapy Research*, 11, 576-582, (1997).

Uhlig, J. W., Chang, A., Jen, J. J., “Effect of Phthalides on Celery Flavor”, *J. Food Sci.*, 52 (3), 658-660, (1987).

Van Wyk, B. E., Van Oudtshoorn, B., Gericke, N., *Medicinal Plants of South Africa*, South Africa: Briza Publications, (1997).

Wagner, H., Hikino, H., Farnsworth, N. R., *Economic and Medicinal Plants Research*, 1, London: Academic Press, 76-80, (1985).

Watt, J. M., Breyer-Brandwijk, M. G., *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, London: E. & S. Livingstone, (1962).

Xian, D. Z., Yao Yao, L. X., *Contemporary Pharmacology of Chinese Herbs.*, 1290-1291, (1997).

Xing, A-P., Zeng, D., Zhang, S-L., Guo, D-F., Chu, Y-X., “Crystal structure of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino) isobenzofuran-1(3H)-one, C₁₅H₁₀N₂O₂S”, *Z. Kristallogr.*, 0285, (2018).

Zheng, G., Kenney, P. M., Zhang, J., and Lam, L. K. T., “Chemoprevention of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by natural phthalides from celery seed oil”, *Journal Nutrition and Cancer*, 19, 77-86, (1993).

Zhong, H. Y., Xue, Z. Z., *Chinese Journal Medicine*, 40, 670, (1954).

“Precomputed vibrational scaling factors”, (27 Mart 2019),
<https://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep TANRIKULU

Doğum Yeri ve Tarihi : BALIKESİR/ 1990

Lisans Üniversite : GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Elektronik posta : zeyneptanrikulu10@gmail.com

İletişim Adresi : GAZİ OSMAN PAŞA MAH. 168. SOK.
NO:11/1 ALTIEYLÜL/BALIKESİR