

**BENZOTRIAZOL METODOLOJİSİ'NİN
BAZI SENTETİK UYGULAMALARI**

İlhami ÇELİK
Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı
Temmuz 2007

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlhami Çelik'in "**Benzotriazol Metodolojisinin Bazı Sentetik Uygulamaları**" başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Doktora Tezi 18.06.2007 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. NEVİN KANIŞKAN
Üye	: Prof. Dr. CEMİL ÖĞRETİR
Üye	: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK
Üye	: Prof. Dr. ALAATTİN GÜVEN
Üye	: Yard. Doç. Dr. HALİL BERBER

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET**Doktora Tezi****BENZOTRIAZOL METODOLOJİSİNİN
BAZI SENTETİK UYGULAMALARI****İlhami ÇELİK****Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı****Danışman: Doç.Dr. Nevin KANIŞKAN****İkinci Danışman: Prof. Dr. Alan Roy KATRITZKY****2007, 111 sayfa**

Son zamanlarda, benzotriazol metodolojisi organik sentezlerde bir çok yeni maddenin sentezinde yaygın olarak kullanılmakta ve giderek önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada ilk önce benzotriazol, uygun bir aldehit ve amitin kondenzasyonu ile N-(α -amidoalkil)benzotriazoller ara ürün olarak hazırlandı. Daha sonra N-(α -amidoalkil)benzotriazollerin çeşitli nitroalkan, alkin, ester ve diketonlarla reaksiyonu sonucu N-(β -nitroalkil)amit, N-asilproparjilamid ve β -(N-asilamino)alkil ester ve ketonlar elde edildi. İkinci olarak, benzotriazol, uygun bir aldehit ve tiyoamitin bilinen tek basamaklı reaksiyonu ile N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller hazırlandı. Daha sonra N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller ile çeşitli 1,3-dikarbonil bileşikleri, enol silil eter ve enaminlerin reaksiyonu ile β -tiyoamido-1,3-dikarbonil ve β -tiyoamido keton bileşikleri elde edildi. Bu tezde sentezlenen bileşiklerin çoğu ve geliştirilen yöntem yenidir.

Anahtar Kelimeler: Benzotriazol, Amit, N-(α -amidoalkil)benzotriazol, N-(β -nitroalkil)amit, N-asilproparjilamin, β -(N-asilamino)alkilester, ve keton, Tiyoamit, N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol, β -tiyoamido 1,3-dikarbonil, β -tiyoamido keton.

ABSTRACT**Ph.D. Thesis****SOME SYNTHETIC APPLICATION OF
BENZOTRIAZOL METHODOLOGY****İlhami ÇELİK****Anadolu University
Graduate School of Sciences
Chemistry Program****Supervisor: Assoc.Prof.Dr. Nevin KANIŞKAN
Co-Supervisor: Prof. Dr. Alan Roy KATRITZKY
2007, 111 pages**

Nowadays, benzotriazol methodology is commonly used for the synthesis of many novel compounds in organic syntheses and getting increasingly importance.

In this study, first of all, N-(α -amidoalkyl) benzotriazoles were prepared as an intermediate with the condensation of benzotriazole, an appropriate aldehyde and amide. After that, N-(β -nitroalkyl)amides, N-acylpropargylamines and β -(N-acylamino)alkyl esters and ketones were obtained by the reaction of N-(α -amidoalkyl)benzotriazoles with diverse nitroalkanes, alkynes, esters and diketones. As second, N-(α -thioamidoalkyl) benzotriazoles were prepared by known one-pot reaction from benzotriazol, an appropriate aldehyde and thiobenzamide. After that, β -thioamido 1,3-dicarbonyles and β -thioamido ketone compounds were obtained by the reaction of N-(α -thioamidoalkyl)benzotriazoles with diverse 1,3-dicarbonyl compounds, enol silyl ethers and enamines. Most of the compounds synthesized and the method developed in this thesis are novel.

Keywords: Benzotriazole, Amide, N-(α -amidoalkyl)benzotriazole, N-(β -nitroalkyl)amide, N-acylpropargylamines, β -(N-acylamino)alkyl ester and ketone, Thioamide, N-(α -thioamidoalkyl)benzotriazole, β -thioamido 1,3-dicarbonyle and β -thioamido ketone.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana rehberlik eden birinci danışmanım Sayın Doç. Dr. Nevin Kanışkan ve ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Alan Roy Katritzky'e sonsuz teşekkürler ederim. Ayrıca University of Florida'da bu çalışmayı tamamlama fırsatını bana tanıyan başta Sayın Prof. Dr. Lale ZOR, Sayın Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR ve bu tezde jürü olama inceliğini gösteren Sayın Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK, Sayın Prof. Dr. Alaattin GÜVEN ve Sayın Yard. Doç. Dr. Halil BERBER'e çok teşekkür ederim. Anadolu Üniversitesi'ne, tüm arkadaşlarıma ve Sayın hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim. Maddi ve manevi bu tezin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Derya Çelik ve benim bugünlere gelmemde büyük payı olan değerli ağabeyim ve aileme sonsuz teşekkürler.

İlhami Çelik

Temmuz 2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. NİTROALKANLARIN, ALKİNLERİN VE ESTERLERİN BENZOTRIAZOL ORTAMLI AMİDOALKİLASYONU.....	6
3. 1,3- DİKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN, ENOL SİLİL ETERLERİN VE ENAMİNLERİN TİYOAMİDOALKİLASYONU.....	12
4. DENEYSEL ÇALIŞMA	18
4.1. Genel Deneysel Çalışmalar	18
4.2. Ara Maddelerin Sentezi.....	18
4.2.1. <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazol (28a-i) Bilesiklerinin Hazırlanması İçin Genel Prosedür	18
4.2.1.1. <i>N</i> -Benzotriazol-1-il-metil-benzamit (28a)	19
4.2.1.2. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)-benzamit (28b)	19
4.2.1.3. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-3-metil-butil)-benzamit (28c)	20
4.2.1.4. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-3, 3-dimetil-butil)-benzamit (28d)	20
4.2.1.5. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-p-tolil-metil)-benzamit (28e).....	21
4.2.1.6. Dekanoik asit (benzotriazol-1-il-p-tolil-metil)-amit (28f)	21
4.2.1.7. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-tiofen-2-il-metill)-asetamit (28g)	22
4.2.1.8. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-pridin-3-il-metil)-	

2,2-dimetil-propilamit (28h)	22
4.2.1.9. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-naftalin-1-il-metil)-benzamid (28i)	23
4.2.2. <i>N</i> -(β -Nitroalkil)amidlerin Hazırlanması İçin Genel Prosedür	23
4.2.2.1. <i>N</i> -(2-Nitro-1- <i>p</i> -toliletil)benzamid (37a).....	24
4.2.2.2. <i>N</i> -(2-Metil-2-nitro-1- <i>p</i> -tolilpropil)benzamid (30b)	24
4.2.2.3. <i>N</i> -(2-Metil-1-nitrometilpropil)benzamid (30c).....	25
4.2.2.4. <i>N</i> -(1-İzopropil-2-metil-2-nitropropil)benzamid (30d).....	25
4.2.2.5. <i>N</i> -(1-İzopropil-2-nitrobutil)benzamid (30e)	26
4.2.2.6. <i>N</i> -(2-Nitroetil)benzamid (30f)	26
4.2.2.7. <i>N</i> -(2-Metil-2-nitropropil)benzamid (30g).....	27
4.2.2.7. <i>N</i> -[2-Metil-1-(1-nitrosikloheksil)propil]benzamid (30h)	27
4.2.2.8. Dekanoik asit (2-nitro-1- <i>p</i> -tolilpropil) amid (30i)	28
4.2.2.9. <i>N</i> -[3,3-Dimetil-1-(1-nitroetil)butil]benzamid (30j)	28
4.2.2.10. <i>N</i> -(2-Nitro-1-tiyofen-2-il-butil) asetamid (30k).....	29
4.2.2.11. 2,2-Dimetil- <i>N</i> -(2-nitro-1-piridin-3-il-butil) propionamid (30l)	29
4.2.3. <i>N</i> -Asilproparjilaminlerin Hazırlanması İçin Genel Prosedür (32a-f). 29	
4.2.3.1. <i>N</i> -(4-Metil-2-feniletilpentil)benzamid (32a).....	30
4.2.3.2. <i>N</i> -(3-Metil-1- <i>p</i> -toliletinilbutil)benzamid (32b).....	30
4.2.3.3. <i>N</i> -(1-İzopropil-3- <i>p</i> -tolilpropin-2-il)benzamid (32c)	31
4.2.3.4. <i>N</i> -(1-İzobutiloktin-2-il)benzamid (32d).....	31
4.2.3.5. <i>N</i> -(1-Tiofen-2-il-non-2-inil)asetamid (32e).....	32
4.2.3.6. 2,2-Dimetil- <i>N</i> -(3-fenil-1-piridin-3-il-prop-2-inil) propionamid (32f)	32
4.2.4. β - <i>N</i> - asilamino Asit Esterleri ve Ketonların Hazırlanması İçin Genel Prosedür (34a-h)	33
4.2.4.1. 3-Benzoilamino-5-metil-2-naftalin-1-il-hekzanoik asit metil ester (34a).....	33
4.2.4.2. 3- Benzoilamino -4-metil-2- naftalin -1-il-pentanoik asit metil ester (34b)	34
4.2.4.3. 3-Asetilamino-2-fenil-3-tiofen-2-il-propionik asit metil ester (34c).....	34

4.2.4.4. 2-Benzoil-3-benzoyilamino-5,5-dimetilhekzanoik asit etil ester (34d)	35
4.2.4.5. 2-(Benzoilamino- <i>p</i> -toluenilmetil)-3-okzobutirik asit metil ester (34e).....	35
4.2.4.6. 2-(Benzoilaminonaftalin-1-il-metil)-3-okzobutirik asit benzil ester (34f)	36
4.2.4.7. <i>N</i> -(2-Asetil-3-oxo-1-piridin-3-il-butil)-2,2- dimetilpropionamide (34g)	37
4.2.5. <i>N</i> -(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol Bilesiklerinin Hazırlanması İçin Genel Prosedür (36a-f).....	37
4.2.5.1. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)tiyobenzamit (36a)	37
4.2.5.2. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-3-metil-butil)tiyobenzamit (36b)	38
4.2.5.3. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-oktil)tiyobenzamit (36c)	38
4.2.5.4. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-3-fenil-propil)tiyobenzamit (36d)	39
4.2.5.5. <i>N</i> -(1-Benzotriazol-1-il-2-etil-hekzil)tiyobenzamit (36e)	40
4.2.5.6. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-siklohekzil-metil)tiyobenzamit (36f) ...	40
4.2.6. 1,3 Dikarbonil Bileşiklerinin Tiyoamidoalkilasyonu İçin Genel Prosedür (38a-s)	41
4.2.6.1. 2-(3-Metil-1-tiyobenzoilaminobutil)malonik asit dimetil ester (38a)	41
4.2.6.2. 2-(2-Metil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester (38b).....	42
4.2.6.3. 2-(Siklohekziltiyobenzoilaminometil)malonik asit di- <i>tert</i> -butil ester (38c)	42
4.2.6.4. 2-(2-Etil-1-tiyobenzoilaminohekzil)malonik asit dimetil ester (38d).	43
4.2.6.5. 2-Metil-2-(1-tiyobenzoilaminooktil)malonik asit dietil ester (38e).....	43
4.2.6.6. 2-Etil-2-(3-fenil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester (38f)	44
4.2.6.7. 2-Benzoil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit etil ester (38g)	44

4.2.6.8. 2-Benzoil-4-metil-3-tiyobenzoilaminopentanoik asit etil ester (38h)	45
4.2.6.9. 2-Asetil-4-metil-3-tiyobenzoilaminopentanoik asit metil ester (38i)	46
4.2.6.10. 2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit metil ester (38j)	46
4.2.6.11. 2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit etil ester (38k)	47
4.2.6.12. 2-Asetil-3-tiyobenzoilaminodekanoik asit benzil ester (38l).....	47
4.2.6.13. 2-Asetil-4-etil-3-tiyobenzoilaminooktanoik asit benzil ester (38m).....	48
4.2.6.14. <i>N</i> -(2-Asetil-1-izopropil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38n).....	49
4.2.6.15. <i>N</i> -(2-Benzoil-1-izopropil-3-okzo-3-fenilpropil) tiyobenzamit (38o)	49
4.2.6.16. <i>N</i> -(2-Asetil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38p).....	50
4.2.6.17. <i>N</i> -[1-(1-Benzoil-2-okzo-2-fenil-etil)-3-metil-butil] tiyobenzamit (38r).....	50
4.2.6.18. <i>N</i> -(1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)-3,3-dimetil-2-okzo- butil]oktil) tiyobenzamit (38s)	51
4.2.6.19. <i>N</i> -(2-Benzoil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38t).....	51
4.2.7. Enol Silil Eterlerin ve Enaminlerin Amidoalkilasyonu İçin Genel Prosedür(42a-m).....	52
4.2.7.1. <i>N</i> -(3-Okzo-1-feniletıl-3-fenilpropil)tiyobenzamit (42a).....	52
4.2.7.2. <i>N</i> -[1-Siklohekzil-3-(4-metoksifenil)-3-okzopropil] tiyobenzamit (42b)	53
4.2.7.3. <i>N</i> -{1-[2-(3-Bromofenil)-2-okzoetil]-3-metil-butıl} tiyobenzamit (42c)	53
4.2.7.4. <i>N</i> -(1-İzopropil-2-metil-3-okzo-3-fenilpropil) tiyobenzamit (42d)	54
4.2.7.4. <i>N</i> -(1-Siklohekzil-3-okzo-3-tiyofen-2-il-propil) tiyobenzamit (42e)	54

4.2.7.5. <i>N</i> -[1-(7-Metoksi-1-okzo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oktil] tiyobenzamit (42f-g)	55
4.2.7.6. <i>N</i> -(4,4-Dimetil-3-okzo-1-feniletilpentil) tiyobenzamit (42h)	56
4.2.7.7. <i>N</i> -[2-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)propil] tiyobenzamit (42i)	56
4.2.7.8. <i>N</i> -[3-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)butil]tiyobenzamit (42j)...	57
4.2.7.9. <i>N</i> -[1-(2-Okzo-sikloheksil)-3-fenilpropil] tiyobenzamit (42k)	57
4.2.7.9. <i>N</i> -[Sikloheksil-(2-okzo-sikloheksil)metil] tiyobenzamit (42l)	58
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	59
5.1. <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazolerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	59
5.2. <i>N</i> -(β -nitroalkil)amitlerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	61
5.3. <i>N</i> -Asilproparjilaminlerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	64
5.4. β -(<i>N</i> -asilamino)alkil Esterleri ve Ketonların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	66
5.5. <i>N</i> -(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	68
5.6. 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Tiyoamidoalkilasyonu İçin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	70
5.7. Enol Silil Eterlerin ve Enaminlerin Amidoalkilasyonu İçin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	74
KAYNAKLAR	77
EKLER.....	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Benzotriazol molekülü	1
1.2. Benzotriazol anyonunun ve katyonunun oluşumu	2
1.3. Diğer aktive edici gruplar ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması	2
1.4. Halojen türevleri ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması	3
1.5. Benzotriazol bileşiğinin yerdeğiştirme reaksiyonları.....	3
1.6. Benzotriazol bileşiğinin katılma reaksiyonları.....	4
1.7. Sentezlenmesi düşünülen amit türevlerine ait reaksiyonlar	5
1.8. Sentezlenmesi düşünülen tiyoamit türevlerine ait reaksiyonlar	5
2.1. Malonat, asetoasetat, siyanur anyonu, alkol, merkaptan, elektronca zengin aromatik, heteroaromatik bileşiklerinin ve aminlerin benzotriazol ortamda amido alkilasyonun literatüre göre sentez yöntemleri.	6
2.2. <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazol türevlerinin elde edilmesi reaksiyonu.....	7
2.3. <i>N</i> -(β -nitroalkil)amitlerin literatüre göre sentez yöntemleri.....	8
2.4. <i>N</i> -(β -nitroalkil)amit bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi.....	8
2.5. Proparjilaminlerin literatüre göre sentez yöntemleri.....	9
2.6. <i>N</i> -asil proparjil aminler için geliştirilen sentez yöntemi	10
2.7. β -(<i>N</i> -asilamino)alkil esterlerin literatüre göre sentez yöntemleri	10
2.8. β -(<i>N</i> -asilamino)alkil esterler ve ketonlar için geliştirilen sentez yöntemi ...	11
3.1. Tiyoamitlerin literatüre göre sentez yöntemleri.....	12
3.2. <i>N</i> -(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolün elde edilmesi reaksiyonu.....	13
3.3. <i>N</i> -(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolün çeşitli nükleofiller ile reaksiyonu.....	14
3.4. β -tiyoamido-1,3-dikarbonil bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi.....	15
3.5. β -tiyoamidoketonlar için geliştirilen yeni sentez yöntemi	17
5.1. <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazolün sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması.....	59
5.2. <i>N</i> -(β -nitroalkil)amitlerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması.....	62
5.3. <i>N</i> -Asilproparjilaminlerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması.....	64
5.4. β -(<i>N</i> -asilamino)alkil esterler ve ketonların sentezi için düşünülen olası	

sentez mekanizması.....	66
5.5. <i>N</i> -(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin sentezi için düşünölen olası sentez mekanizması.....	68
5.6. β -tiyoamido-1,3-dikarbonil bileşikleri için düşünölen olası sentez mekanizması.....	72
5.7. β -tiyoamidoketon bileşiklerinin eldesi için düşünölen sentez mekanizması.....	75

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
5.1. Sentezlenen <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazollerin 28 a-i % verimleri.....	.60
5.2. Sentezlenen <i>N</i> -(β -nitroalkil)amitlerin 30a-1 % verimleri63
5.3. Sentezlenen <i>N</i> -asilproparjilaminlerin 32a-f % verimleri65
5.4. β -(<i>N</i> -asilamino)alkil ester ve ketonların 34a-g % verimleri.....	.67
5.5. Sentezlenen <i>N</i> -(α -amidoalkil)benzotriazoller 36 a-f % verimleri.....	.69
5.6. Sentezlenen β -tiyoamido-1,3-dikarbonil 38a-t bileşikleri ve % verimleri.....	.73
5.7. Sentezlenen β -tiyoamidoketon 42a-1 bileşikleri ve % verimleri.....	.76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

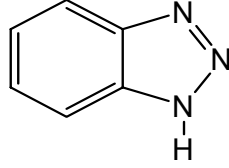
AlCl ₃	: Aliminyum Klorür
Bt	: Benzotriazol
°C	: Celcius (Santigrat derece)
CaH ₂	: Kalsiyum hidrür
CDCl ₃	: Döterokloroform
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan
¹³ C NMR	:Karbon – 13 Nükleer Magnetik Rezonans
d	: Dublet
dd	: Dublet'in dublet'i
dt	: Dublet'in triplet'i
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E. N.	: Erime Noktası
EtBr	: Etil bromür
EtMgBr	: Etil mağnezyum bromür
Hz	: Hertz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
J	: Eşleşme sabiti
m	: Multiplet
Mg	: Metalik Mağnezyum
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
<i>p</i> -TsOH	: <i>p</i> -Toluen sülfonik asit
q	: Kuartet
R	: Alkil veya aril substituenti
s	: Singlet
δ	: Kimyasal kayma değeri
t	: Triplet
T	: Sıcaklık
THF	: Tetrahidrofur

TiCl ₄	: Titanyum tetraklorür
<i>t</i> -KOBu	: Potasyum tersiyer bütoksit
TMS	: Tetrametilsilan
TMS	: Trimetilsilil
ZnBr ₂	: Çinko bromür

1. GİRİŞ

Benzotriazol **1** bir yüzyılı aşkın süredir bilinmesine rağmen kimyasal özellikleri açısından son yıllarda keşfedilmiş önemli bir bileşiktir. Kolay elde edilebilen ve ucuz olması yanında, etanol, benzene, toluen, kloroform ve dimetilformamid (DMF) gibi çözücülerde çözünürlüğü yüksektir. Benzotriazol **1** bileşiğinin pKa değeri 8.2 olduğundan dolayı bazik çözeltilerde daha yüksek oranda çözünürlüğe sahiptir [1].

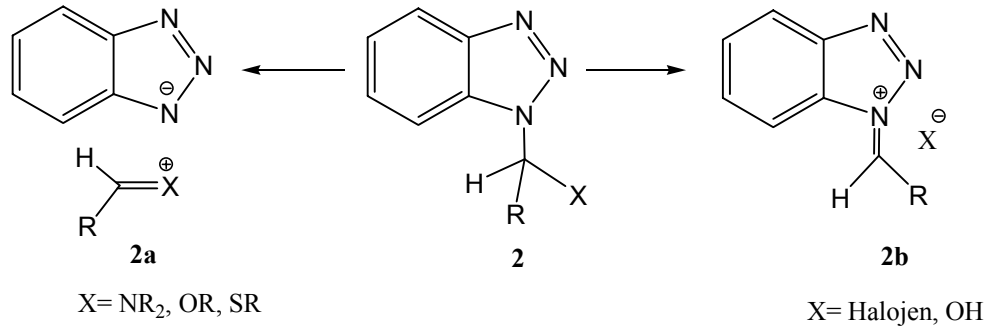
Bir maddenin sentetik açıdan önemli olabilmesi için birkaç özelliğe sahip olması gerekir. Öncelikle, sentez basamaklarının başında kolaylıkla yer alabilmelidir. İkinci olarak, sentez işlemleri sırasında kararlı olmalıdır. Üçüncü olarak da reaksiyon sonunda ortamdan uzaklaştırılması kolay olmalıdır. Benzotriazol **1** bütün bu karakteristik özelliklere sahip bir maddedir [1] (Şekil 1.1).



1

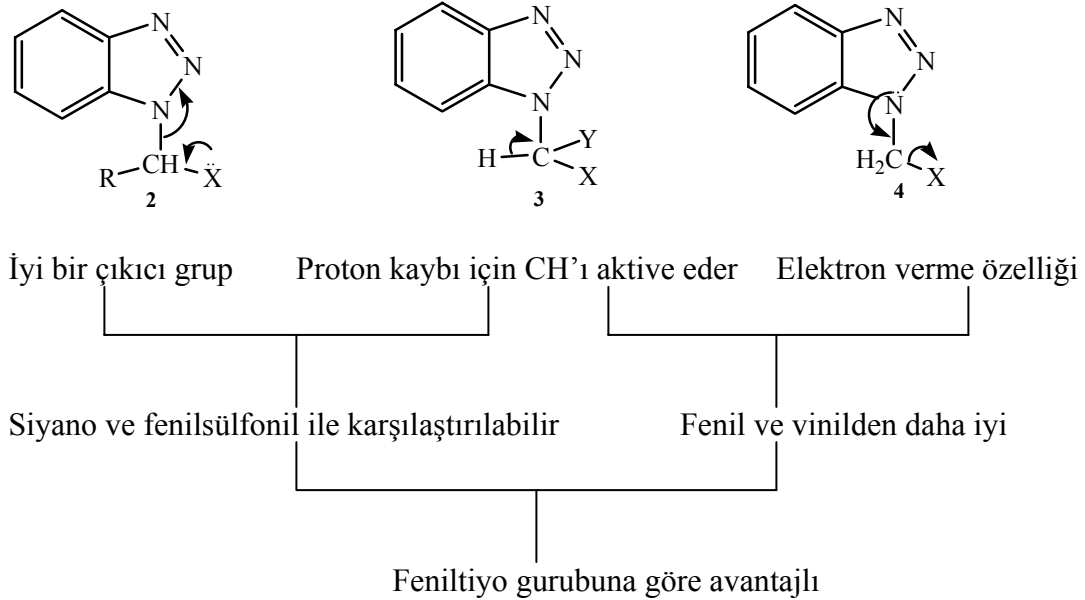
Şekil 1.1. Benzotriazol molekülü

Benzotriazolün *N*-süstitue türevleri **2** bazı ilginç özelliklere sahiptirler. Benzotriazol, hem elektron verme hem de elektron alma özelliğine sahiptir (Şekil 1.2). Bundan dolayı, α -konumunda heteroatom (çoğunlukla N, O, S) içeren bileşikler, benzotriazole birinci konumundaki azota bağlı olması durumunda iki yolla iyonize olabilirler. Bunlar, ya benzotriazol anyonu ile birlikte iminyum, tiyonyum veya oksonyum katyonu **2a** oluşturabilirler ya da benzotriazol katyonu ile heteroatom anyonunu **2b** oluştururlar [1].



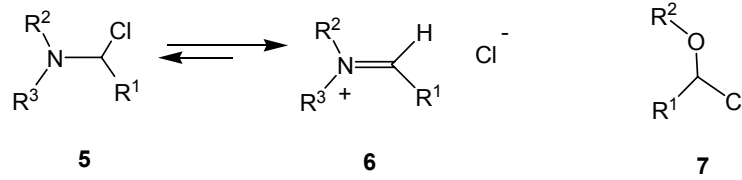
Şekil 1.2. Benzotriazol anyonunun ve katyonunun oluşumu.

Diğer aktive edici gruplar ile benzotriazol **1** bileşiği karşılaştırıldığı zaman, benzotriazolün çıkıcı özeliği ve α -CH proton aktivasyonu açısından siyano ve fenilsülfonil grupları ile karşılaştırılabilir. Ayrıca, benzotriazol **1** bileşiğinin α -CH proton aktivasyonu ve elektron verme özelliği, hem fenil hem de vinil aktivasyonundan daha iyidir. Bu üç özelliği bir arada taşıyan maddelerden biri de feniltiyo grubudur. Ancak benzotriazolil grubu, feniltiyo grubuna göre önemli avantaja sahiptir [1] (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Diğer aktive edici gruplar ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması

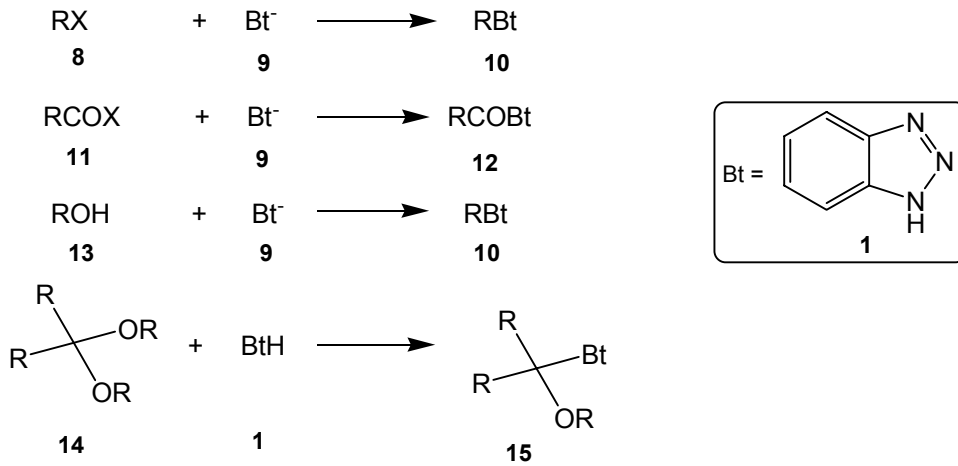
Benzotriazol bileşiği, çıkıcı özeliğinden dolayı birçok yönü ile halojen süstitüenti ile de karşılaştırılabilir. Benzotriazol grubunun α -konumunda amin ve eter yapısındaki bileşikler kararlı, uçucu olmayan, kolayca hazırlanabilir özelliklere sahiptir. Buna karşın halojenli türevleri **5** ve **7** fizyolojik olaylarda toksik olmasına karşın bir reaktif olarak kullanıldığında reaktiviteleri oldukça yüksektir [1] (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Halojen türevleri ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması

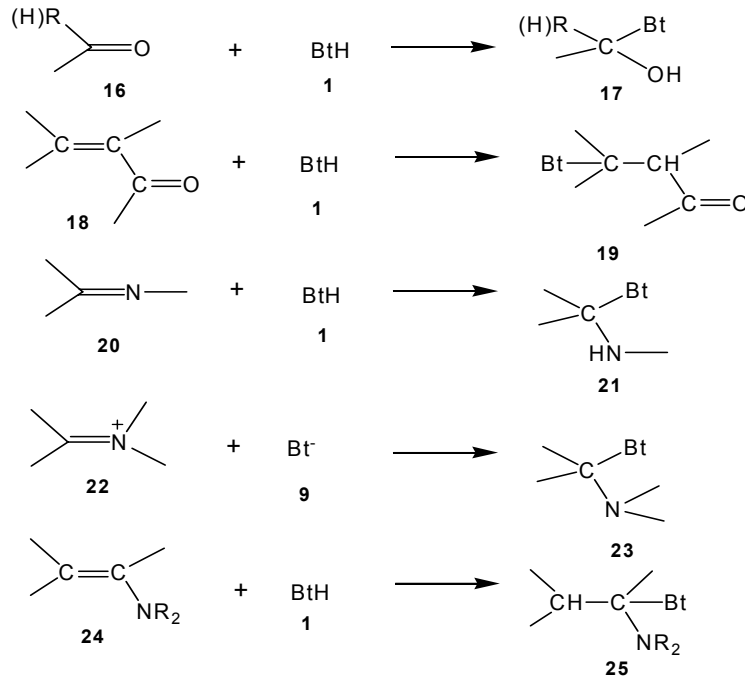
Benzotriazol, hem yer değiştirme (Şekil 1.5) hem de katılma reaksiyonlarına (Şekil 1.6) girebilir. Genellikle, bir benzotriazol türevi, ya alkil halojenürdeki halojen ile ya da asil halojenürdeki halojenle, alkoldeki hidroksi grubuyla ve asetal ya da ketaldeki alkoksi grubuyla yer değiştirebilir. Benzotriazolün diğer önemli bir özelliği de aldehitlere (ve aldehitin konjuge analoglarına), iminlere, iminyum tuzlarına ve enaminlere katılma reaksiyonları gerçekleştirebilmesidir [1].

Yerdeğiştirme Reaksiyonları;



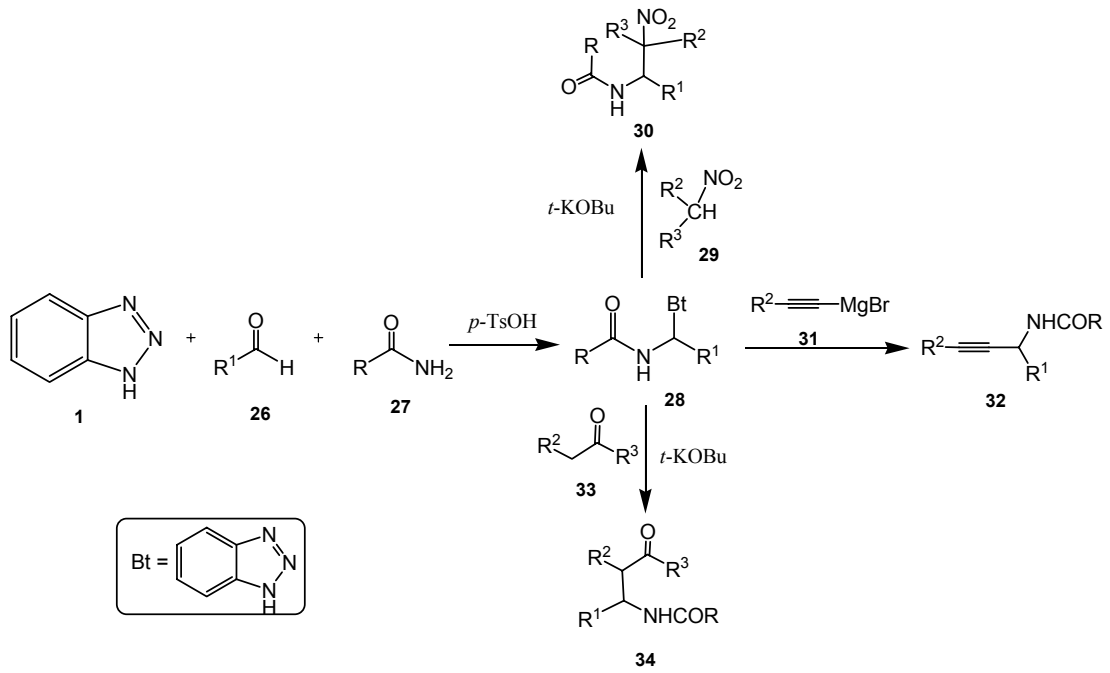
Şekil 1.5. Benzotriazol bileşiğinin yerdeğiştirme reaksiyonları

Katılma Reaksiyonları;

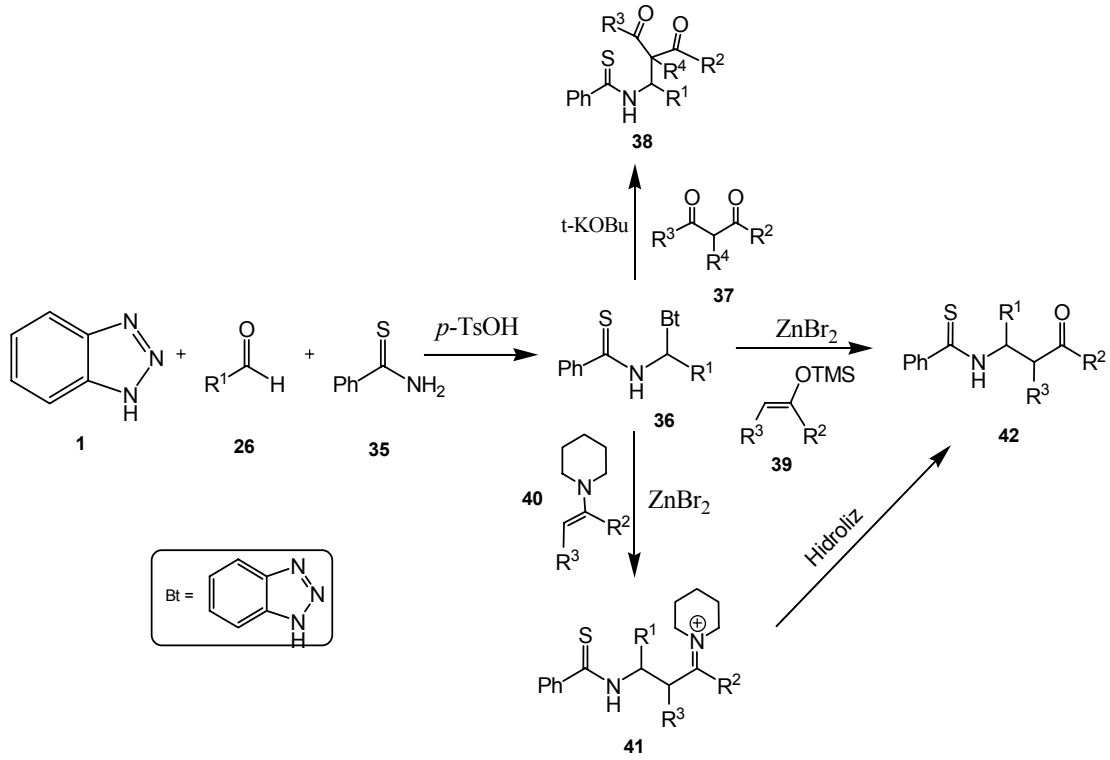


Şekil 1.6. Benzotriazol bileşiğinin katılma reaksiyonları

Bu çalışmasının ilk aşamasında, benzotriazolün, bir aldehit **26** ve bir amit **27** ile kondenzasyon reaksiyonu verme özelliğinden yararlanarak *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşikleri ara ürün olarak elde edilmesi planlanmıştır. Daha sonra, çeşitli karbon nükleofillerin, *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşiklerindeki benzotriazol grubunu elimine ederek, bir takım yeni *N*-(β -nitroalkil)amit **30**, *N*-asil proparjil amin **32**, β -(*N*-asilamino)alkil ester ve keton **34** bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır (Şekil 1.7). Tezin ikinci aşamasında ise, benzotriazolün, bir aldehit **26** ve bir tiyoamit **35** ile kondenzasyon reaksiyonu verme özelliğinden yararlanarak *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** bileşikleri ara ürün olarak elde edilmesi planlanmıştır. Daha sonra, çeşitli karbon nükleofillerin, *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** bileşiklerindeki benzotriazol grubunu elimine ederek, tamamı yeni olan β -tiyoamido-1,3-dikarbonil **38**, β -tiyoamidoketon **42** bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır (Şekil 1.8).



Şekil 1.7. Sentezlenmesi düşünülen amit türevlerine ait reaksiyonlar

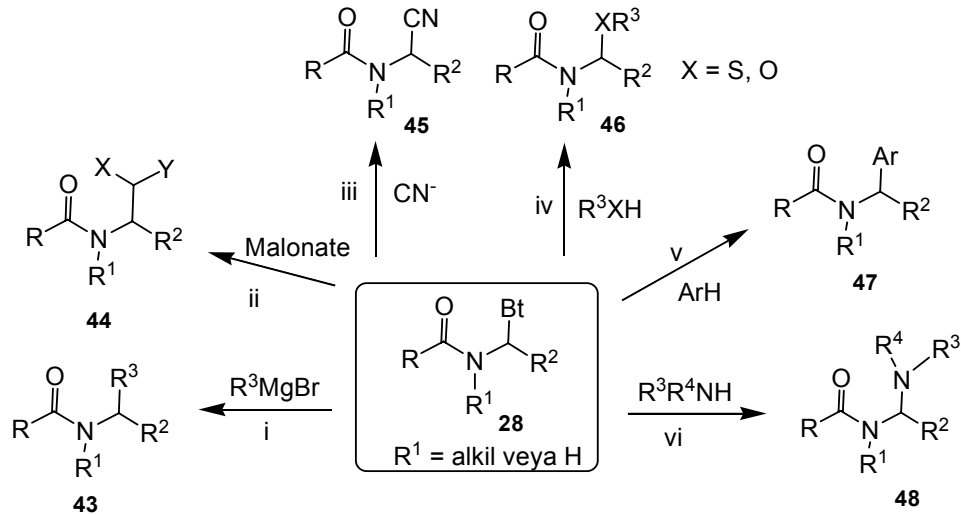


Şekil 1.8. Sentezlenmesi düşünülen tiyoamid türevlerine ait reaksiyonlar

2. NİTROALKANLARIN, ALKİNLERİN VE ESTERLERİN BENZOTRIAZOL ORTAMLI AMİDOALKİLASYONU

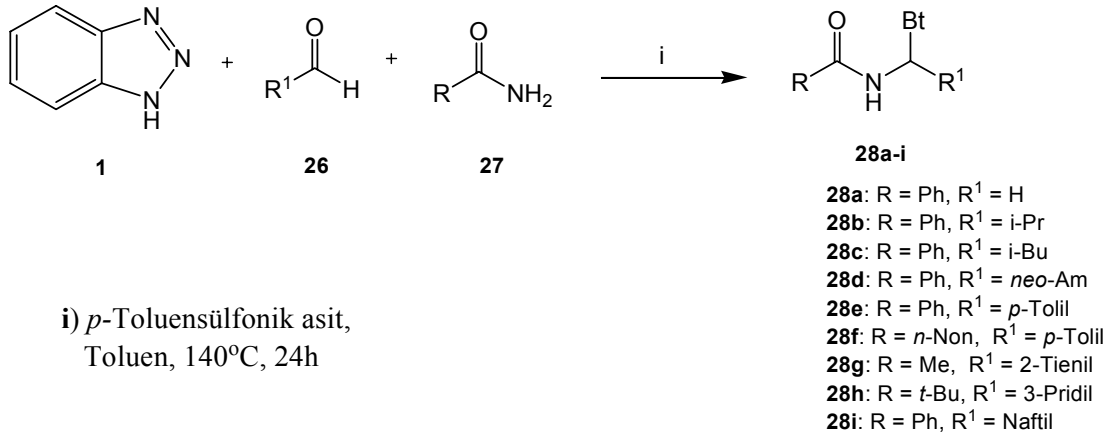
Benzotriazol **1**, bir aldehit **26** ve bir amitten **27** elde edilen N-(α -amidoalkil)benzotriazoller **28** çok yönlü amidoalkilasyon reaktifleridir. Benzotriazol ara ürünlü amidoalkilasyonu geniş çaptaki α -süstitue amitlere ulaşılmasını sağladığı için [2,3 ,4, 5,], organik sentezlerde Mannich reaksiyonuna alternatif olarak ilgi uyandırmıştır. Alken, allen, alkin ve (hetero)aromatik sistemleri içeren π -nükleofillerinin amidoalkilasyonu, azot içeren heterosiklik bileşiklerin [2, 3] alkaloidlerin [6, 7, 8] ve diğer azot içeren biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde yaygın bir adım olmuştur. Moleküliçi amidoalkilasyonu monosiklik [9, 10] bisiklik ve polisiklik sistemlerin sentezinde stereokontrollü olarak [11,12, 13] uygulanmıştır.

1988 yılında Katritzky grubu tarafından çalışılmaya başlanılan benzotriazol ortamı amidoalkilasyon, daha önce rapor edilen diğer yöntemlere göre büyük avantaj sağlamıştır. (i) Grignard [14], (ii) malonat, asetoasetat [15], (iii) siyanür anyonu [16], (iv) alkol, merkaptan [17, 18], (v) elektronca zengin aromatik, heteroaromatik bileşiklerinin [19], ve (vi) aminlerin [20] amidoalkilasyonu bu yöntemlerden bazılarıdır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. (i) Grignard, (ii) Malonat, asetoasetat, (iii) siyanür anyonu, (iv) alkol, tiol, (v) elektronca zengin aromatik, heteroaromatik bileşiklerinin ve (vi) aminlerin benzotriazol ortamında amidoalkilasyonun literatüre göre sentez yöntemleri.

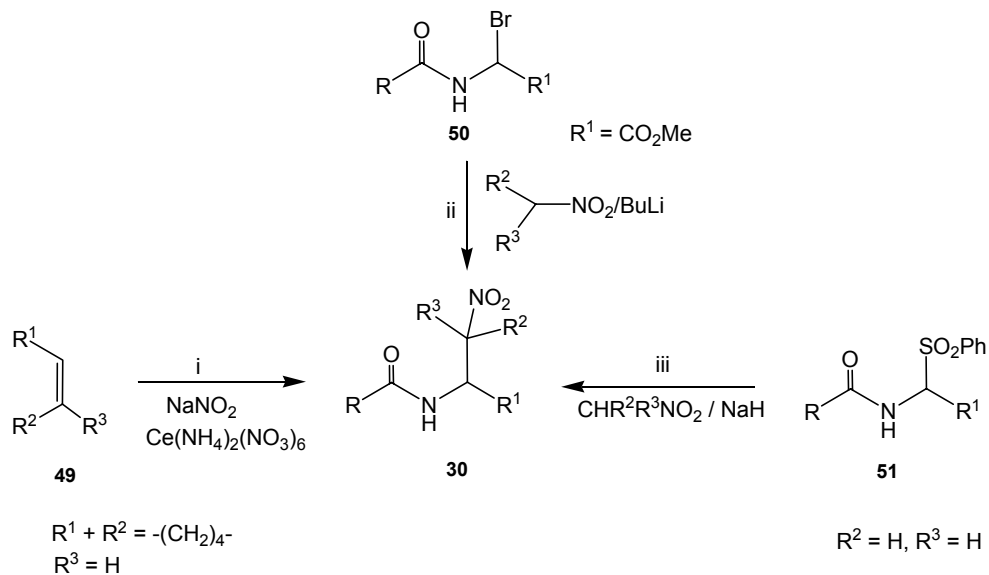
Tez çalışmasının bu aşamasında benzotriazol **1**, aldehit **26** ve bir amitin **27** kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşikleri ele alınmıştır. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşikleri aşağıdaki reaksiyon şemasında gösterildiği gibi elde edilmesi hedeflenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol türevlerinin elde edilmesi reaksiyonu

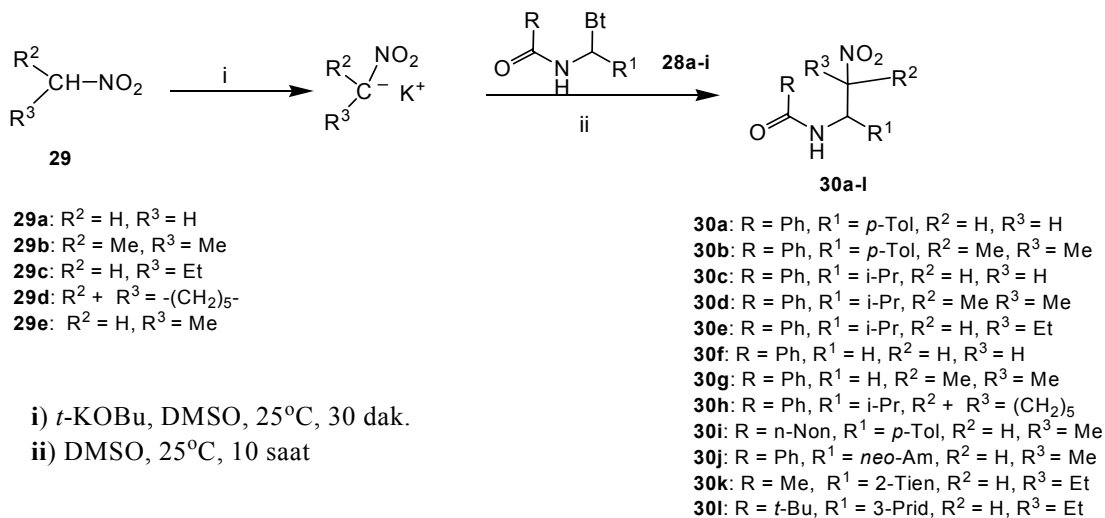
Nitroalkanların tuzları; nitro grubunu alıkoyabilen, indirgeyerek elimine edebilen veya keton [21], amin [22], oksim [23], ve nitrile [24] dönüştürebilen önemli türevleri sağlayan Micheal [25], Henry [26], Knoevenagel [27] ve nitro- Mannich [28] reaksiyonlarındaki karbon nükleofilleri gibi davranırlar. Bu yüzden diğer fonksiyonellikleriyle birlikte moleküler bir yapıda nitro grubunu içeren metodoloji hız kazanmıştır.

N-(β -nitroalkil)amitler **30** için bilinen sentez yöntemleri (Şekil 2.3); (i) Sodyum nitrit (NaNO₂) ve amonyum seryum nitrat Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ ile olefinlerin **49** nitroasetoamidoamidasyonu [29] (yöntemin dezavantajı sadece sikloalkenler ile sınırlı olmasıdır). (ii) α -bromoalkil amidlerin **50** nitroalkanların lityum tuzlarıyla nükleofilik sübtitüsüyonu [30] (yöntemin dezavantajı sadece α -Bromoglisin türevi ile sınırlı olmasıdır). (iii) α -amidoalkil sülfonların **51**, nitroalkanların sodyum tuzları ile reaksiyonu sonucu elde edilmesidir [31] (yöntemin dezavantajı nitrometanin amidoalkilasyonu ile sınırlı olmasıdır).



Şekil 2.3. N-(β-Nitroalkil)amitlerin 37 literatüre göre sentez yöntemleri

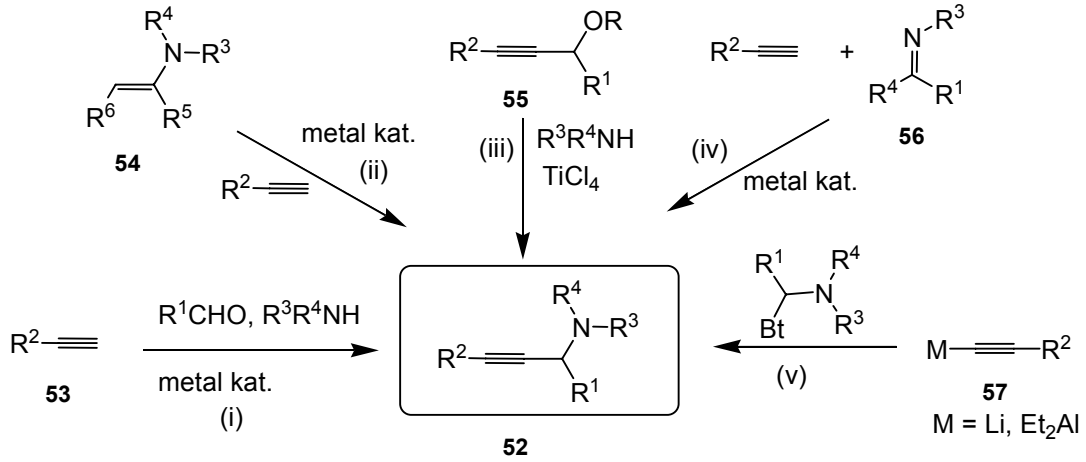
Bu bölümde N-(β-nitroalkil)amitler **30a-l** için geliştirilen yeni sentez yöntemleri ele alınmıştır. Bu yeni yöntemde nitroalkanların **29** asidik olan α-protonları potasyum *tersiyer* bütoksit (*t*-KOBu) ile kopartılarak nitroalkanların potasyum tuzu oluşturulmuş, oluşan bu ara ürün, N-(α-amidoalkil)benzotriazol **28** ile reaksiyona sokularak hedeflenen N-(β-nitroalkil)amit **30a-l** bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. N-(β-nitroalkil)amit bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi

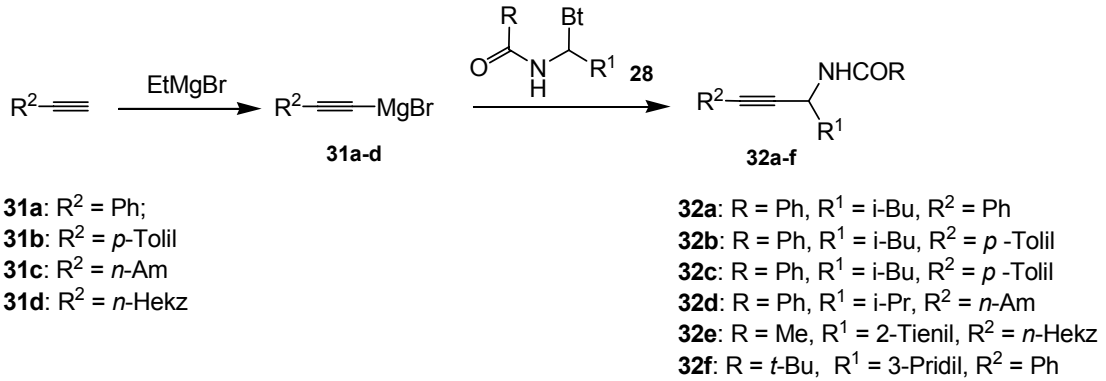
Proparjilaminler **52** önemli terapödik etkilere sahip bileşiklerdir [32]. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü, aldehit dehidrojenaz inhibitörü [33, 34] ve anti fungal etki bunlardan bazılarıdır [35]. Bunlar aynı zamanda allilik aminlerin ve diğer maddelerin sentezi için ara ürünlerdir [36].

Proparjilaminler **52**, daha önceleri aşağıdaki literatür yöntemleri kullanılarak hazırlanmıştır (Şekil 2.5). Bu yöntemler; i) Aldehit, alkin **53** ve ikincil aminin metal katalizli ortamda reaksiyonu sonucu elde edilmesi [37, 38, 39, 40], ii) Alkinlerin **53**, metal katalizli ortamda enaminlere **54** katılması sonucu elde edilmesi [41], iii) Proparjilesterlerin **55**, titanyum tetraklorür (TiCl₄) katalizörlüğünde aminasyonu [42], iv) İminlere **56**, terminal alkinlerin **53** metal katalizli ortamdaki reaksiyonu sonucu elde edilmesi [43], v) Alkinlerin, lityum ve aliminyum tuzlarıyla **57** N-(α -aminoalkil)benzotriazollerin alkinilasyonu sonucu elde edilmesidir [44, 45].



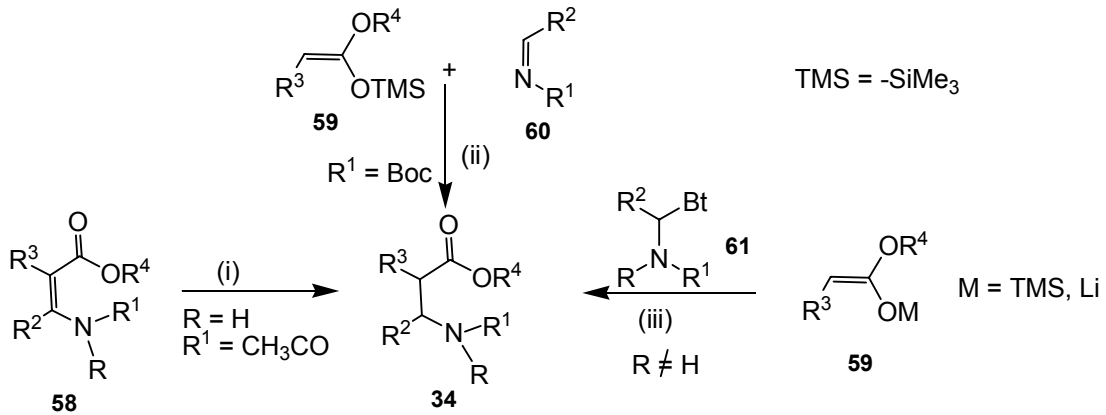
Şekil 2.5. Proparjilaminlerin literatüre göre sentez yöntemleri

N-asil proparjil aminler **32** ve türevlerinin sentezi için benzotriazol metodolojisi kullanılarak yeni sentez yöntemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntemde, Grignard bileşiği **31** ile N-(α -amidoalkil)benzotriazollerin **28** reaksiyonu sonucu benzotriazol elimine edilerek hedeflenen maddeler olan N-asil proparjil amin **32a-f** bileşikleri elde edilmiştir. Bu yöntem aşağıda gösterildiği gibi özetlenebilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. N-asil proparjil aminler için geliştirilen sentez yöntemi

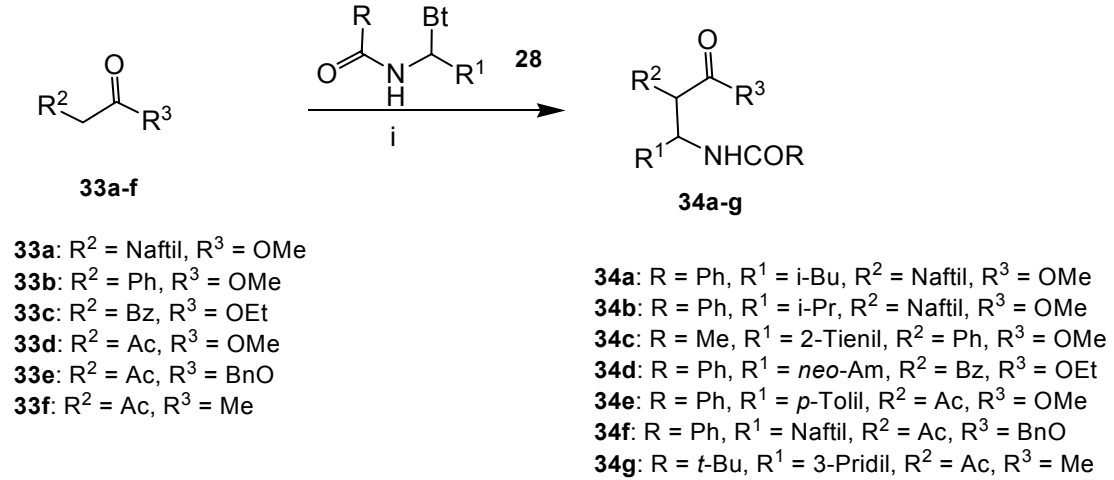
β -Amino karbonil bileşikleri **34** biyolojik önemi olan β -laktamlar ve β -aminoasitlerin sentezinde ara üründürler [46]. Bu nedenle, bu konuda pek çok sentetik çalışma yapılmıştır (Şekil 2.7). Bu sentetik çalışmalar şöyledir; (i) enantiyoselektif β -amino akrilatların **58** hidrejenasyonu [47, 48, 49], (ii) iminlere **60** farklı enolat **59** türevlerinin asimetrik katılması [50, 51], (iii) lantanit triflat [52] veya metil lityumla katalizlenen keten silil asetaller [53] ile N -(α -aminoalkil)benzotriazolün **61** reaksiyonlarıdır.



Şekil 2.7. β -(N -asilamino)alkil esterlerin literatüre göre sentez yöntemleri.

Daha önceleri, malonat ve asetoasetaller, susuz AlCl₃ katalizörlüğünde *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoller **28** ile reaksiyonları incelenmiştir [51]. Reaksiyon sonunda amidoalkillenmiş ürün olan β -(*N*-asilamino)alkil esterler elde edilmiştir. *N*-(α -aminoalkil)benzotriazollerden benzotriazolün nükleofilik sübstitüsyonunun etkinliği elektrofilik şartlarının karşılaştırılmasıyla gösterilmiştir.

Tezin bu bölümde β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve ketonlar, **34a-g** için yeni sentez yöntemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntemde ester, β -ketoester ve diketon **33a-f** bileşikleri ile *t*-BuOK'in reaksiyonu sonucu bu maddelerin enolatları ara ürün olarak elde edilmiştir. Daha sonra, bu ara ürünlerin *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoller **28** ile reaksiyonu sonucu benzotriazol elimine edilerek hedeflenen maddeler olan β -(*N*-asilamino)alkil ester ve keton **34a-g** bileşikleri tek basamakta elde edilmiştir (Şekil 2.8).



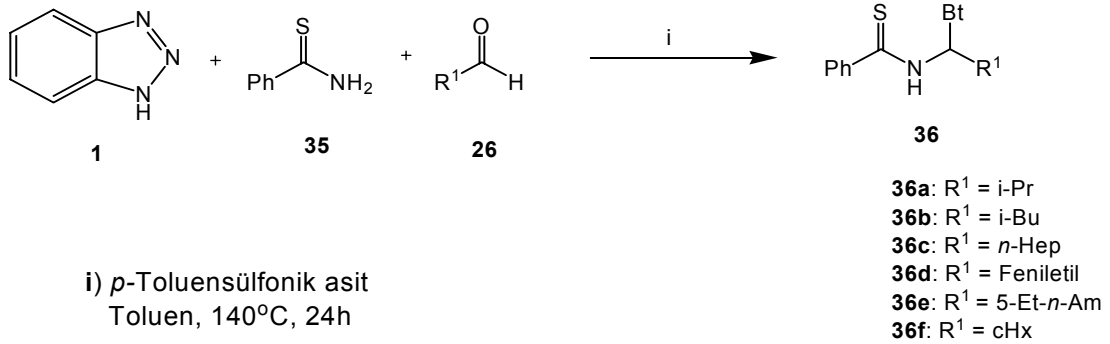
i) *t*-BuOK, DMSO, 25°C, 10 saat

Şekil 2.8. β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve ketonlar için geliştirilen sentez yöntemi.

(sadece tersiyer tiyoamidlerin kullanımı ile sınırlıdır).

Benzotriazol **1**, bir aldehit **26** ve bir tiyoamitin **35** Mannich tip reaksiyonu sonucu elde edilen *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller **36** çok yönlü amidoalkilasyon reaktifleridir. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazollerdeki **36** benzotriazolun **1** bağlı olduğu karbon hem elektrofilik merkez hem de nükleofil gibi davranır. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazollerdeki **36** benzotriazolün **1** elektron çekme özelliğinden dolayı, benzotriazolün bağlı bulunduğu karbona bağlı olan proton bir bazla rahatlıkla kopartılabilir ve oluşan karbanyon nükleofilik özellik kazanmış olur. Aynı şekilde benzotriazolun elektron çekme özelliğinden dolayı benzotriazolun bağlı bulunduğu karbon atomu elektrofilik merkez özelliğini kazanmış olur.

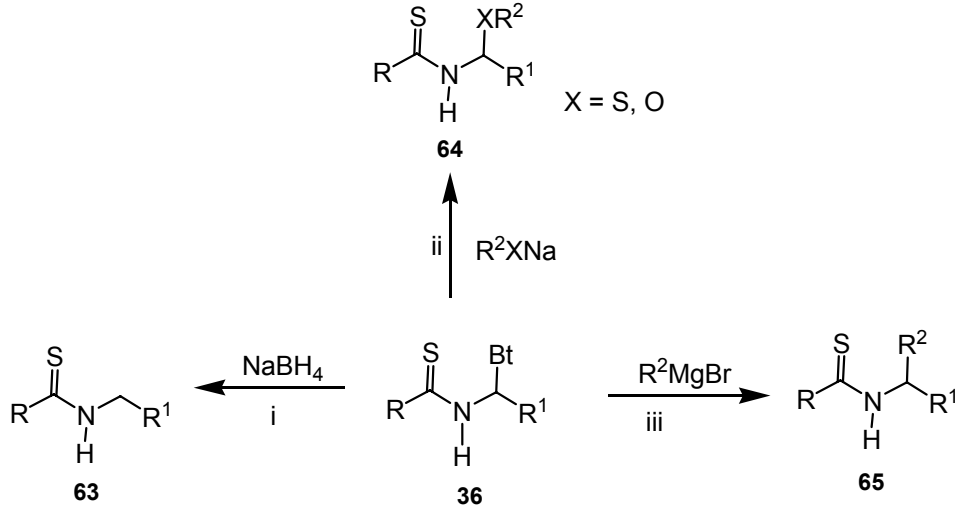
Tez çalışmasının bu aşamasında, benzotriazol **1**, aldehit **26** ve bir tiyoamitin, **35** kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller **36** ele alınmıştır. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller **36** aşağıdaki akım şemasında gösterildiği gibi elde edilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazollerin elde edilmesi reaksiyonu.

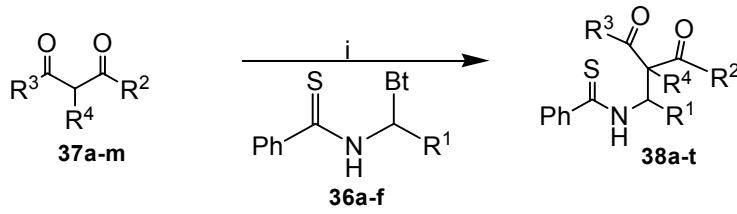
Benzotriazol ara ürünlü tiyoamidoalkilasyonu organik sentezlerde bir çok *N*-süstitue tiyoamitlerin elde edilmesinde kullanılması ilgi uyandırmıştır. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** ara ürünlü tiyoamidoalkilasyonu için yapılan çalışmalar şu şekilde özetlenebilir (Şekil 3.3); (i) *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazollerin **36** sodyum borhidrür ile indirgenmesi sonucu ikincil tiyoamitlerin **63** elde edilmesi, (ii) *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoller **36** O ve S

nükleofilleriyle yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu süstitüe ikincil tiyoamidlerin **64** elde edilmesi, (iii) N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin **36** Grignard reaktifiiyle reaksiyonu sonucu süstitüe ikincil tiyoamidlerin **65** elde edilmesi gibi özetlenebilir.



Şekil 3.3. N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin çeşitli nükleofiller ile reaksiyonu.

1,3-Dikarbonil **37a-m** bileşikleri (1,3-diketonlar, β -ketoesterler ve 1,3-diesterler) hem nükleofil hem de elektrophil gibi davrandıklarından dolayı bir çok kimyasal reaksiyonda ara ürün olarak önemli bir yere sahiptirler. 1,3-Dikarbonil **37a-m** bileşiklerinin çift aktiflenmiş alfa potonu asidik özelliğe sahiptir. Bundan dolayı 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri nükleofil olarak davranırlar. 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri aynı zamanda karbonil grupları taşıdığı için karbonil gruplarının bağlı olduğu karbon atomları elektrophilik merkez olarak da görev yapar. Özellikle 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri, biyolojik öneme sahip olan heterosiklik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır.



- 37a:** R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
37b: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = H
37c: R² = *t*-BuO, R³ = *t*-BuO, R⁴ = H
37d: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Me
37e: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Et
37f: R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
37g: R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
37h: R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
37i: R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
37j: R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
37k: R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
37l: R² = *t*-Bu, R³ = *t*-Bu, R⁴ = H
37m: R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = H

i) *t*-BuOK, 25°C, 2 saat

- 38a:** R¹ = *i*-Bu, R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
38b: R¹ = *i*-Pr, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = H
38c: R¹ = *c*Hx, R² = *t*-BuO, R³ = *t*-BuO, R⁴ = H
38d: R¹ = 5-Et-*n*-Am, R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
38e: R¹ = *n*-Hep, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Me
38f: R¹ = Feniletıl, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Et
38g: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
38h: R¹ = *i*-Pr, R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
38i: R¹ = *i*-Pr, R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
38j: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
38k: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = OEt, R⁴ = H
38l: R¹ = *n*-Hep, R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
38m: R¹ = 5-Et-*n*-Am, R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
38n: R¹ = *i*-Pr, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
38o: R¹ = *i*-Pr, R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
38p: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
38r: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
38s: R¹ = *n*-Hep, R² = *t*-Bu, R³ = *t*-Bu, R⁴ = H
38t: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = H

Şekil 3.4. β-tiyoamido 1,3-dikarbonil bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi

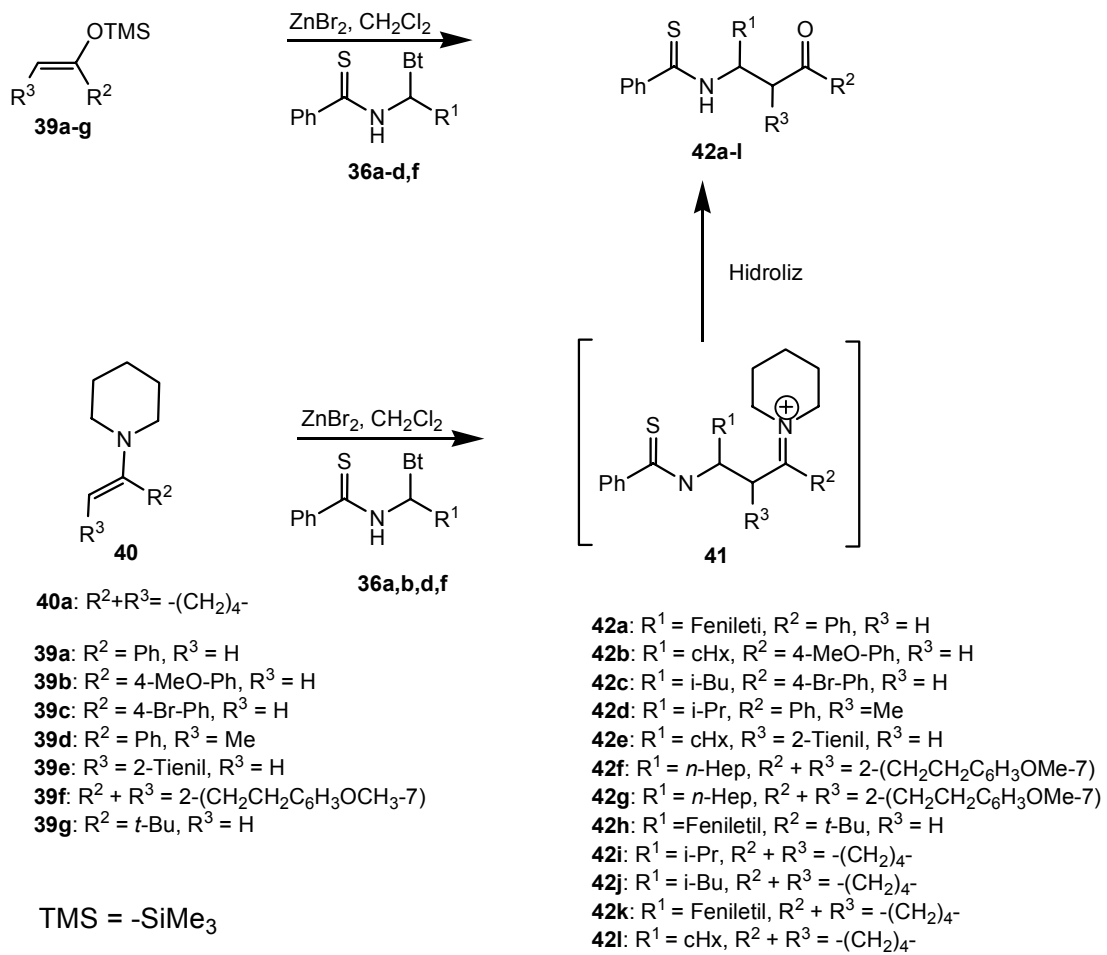
Tez çalışmasının bu bölümünde, geliştirilen yeni yöntemde, *N*-(α-tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerindeki benzotriazol **1** grubunun çıkıcı grup özelliğinden yararlanılarak, *N*-(α-tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşikleri ile 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri arasındaki reaksiyonlar incelenmiştir. Bu yöntemde öncelikli olarak 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşiklerinin α-protonu *t*-BuOK ile kopartılarak, *N*-(α-tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşikleri ile reaksiyonu sonucu hedeflenen maddeler olan β-tiyoamido-1,3-dikarbonil **38a-t** bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 3.4).

Ketonlar organik sentezlerde önemli yeri olan bileşiklerdir. Ketonlar hem nükleofil hem de elektrofil olarak davranırlar. Bundan dolayı ketonlar organik sentezlerde çok amaçlı olarak kullanılabilirler. Silil enol eterler ve enamınler ketonların eldesinde kullanılan önemli karbon nükleofilleridir. Silil enol eterler **39**, bir keton ve klorometilsilan ile bir baz katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucu elde

edilmiştir. Aynı şekilde enaminler **40** bir sikloketon ve bir sikloaminin reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerindeki benzotriazol **1** grubu elektron çekme özelliğinden dolayı benzotriazolün bağlı bulunduğu karbon atomu elektrofilik merkez özelliği taşıdığından dolayı çeşitli nükleofiller ile reaksiyona girer. Bu konuyla ilgili bir çok çalışma Katritzky ve grubu tarafından yapılmıştır.

β -Tiyoamidoketon **42a-l** bileşiklerinin eldesi ile ilgili bugüne kadar herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bundan dolayı tezin bu bölümünde β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşikleri, benzotriazol metodolojisi kullanılarak elde edilmesi hedeflenmiştir. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşikleri, çinko bromür ile karıştırılarak ara ürün elde edilmiştir. Daha sonra, ara ürüne, silil enol eter **39** bileşiği Micheal tipi katılma yaparak hedeflenen β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 3.5). Sikloketonlar için ise, enamin türevleri başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** bileşiğinin çinko bromür ile karıştırılması sonucu oluşan ara ürüne enamin ilave edilmiştir. Bu reaksiyon sonucu oluşan ara ürünün **41** hidrolizinin ardından hedeflenen β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. β -tiyoamidoketonlar için geliştirilen yeni sentez yöntemi

4. DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. Genel Deneysel Çalışmalar

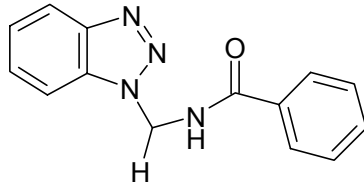
Erime noktaları Hot-Stage cihazı ile tayin edilmiştir. Bu erime noktaları kesin gözlenmesine rağmen, tek bir kere ölçüldüğü için kesin değildir. NMR spektrumları CDCl_3 içinde TMS standardına göre ^1H için 300 MHz ve ^{13}C için 75 MHz de kaydedilmiştir. Elementel analiz için Carlo Erba EA-1108 cihazı kullanılmıştır. DMSO ve toluen moleküler-siv ile kurutulmuştur. CH_2Cl_2 , CaH_2 ile kurutulup distillenmiştir. THF sodyum benzofenon karışımında saflaştırılmış ve taze distillenmiştir. EtMgBr , EtBr bileşiğinin metalik Mg ile reaksiyonundan hazırlanarak elde edilmiştir. ZnBr_2 , kullanılmadan önce 100°C de fırında kurutulmuştur. Kolon kromatografisi 200-425 mesh silikajel ile gerçekleştirilmiştir.

4.2. Ara Maddelerin Sentezi

4.2.1. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol (28a-i) Bileşiklerinin Hazırlanması İçin Genel Prosedür

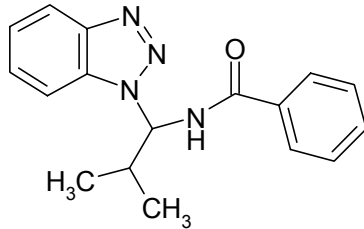
Benzotriazol **1** bileşiği, uygun aldehit **26** türevi ve uygun bir amit **27** türevi ile in situ ortamda toluen içinde katalitik miktardaki *p*-TsOH ilavesiyle Dean Starkın bağlı olduğu geri soğutucu altında yeterli miktarda suyun Dean Stark'da toplanıncaya kadar azot atmosferi altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına bırakıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına geldikten sonra karışımına çözücüsü rotary de uzaklaştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra yağimsı karışım dietil eterde kristallendirilerek *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** türevleri elde edildi [17].

4.2.1.1. *N*-Benzotriazol-1-il-metil-benzamit (28a)



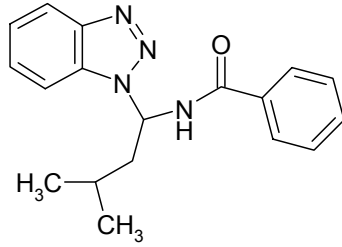
Dietil eterden beyaz palet şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 75), E.N: 176–178 °C (lit. [78] E.N: 177-179) ^1H NMR δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.65 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H) ^{13}C NMR δ 166.9, 145.4, 132.8, 132.2, 131.7, 128.2, 127.4, 127.2, 123.8, 118.9, 111.2, 51.7. Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Bulunan: C, 66.90; H, 4.80; N, 22.20.

4.2.1.2. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)-benzamit (28b)



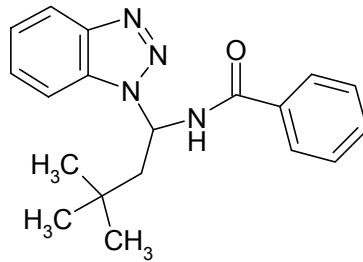
Dietil eterden beyaz palet şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 78), E.N: 165–167 °C (lit. [78] E.N: 191-193) ^1H NMR δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.65 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 167.3, 145.3, 133.5, 132.9, 132.3, 128.7, 128.0, 127.3, 124.3, 119.7, 110.1, 67.8, 33.3, 19.1, 18.9 Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03 Bulunan: C, 69.50; H, 6.40; N, 18.90.

4.2.1.3. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-3-metil-butil)-benzamid (28c)



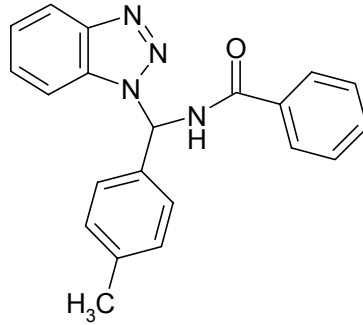
Dietil eterden beyaz toz şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 80), E.N: 142–145 °C ^1H NMR δ 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.41 (t, 7.5 Hz, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 2.58-2.29 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 167.2, 145.5, 133.1, 132.9, 132.2, 128.6, 127.9, 127.4, 126.6, 124.4, 119.5, 110.5, 61.8, 42.8, 24.7, 22.3, 22.2. Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: C, 70.11; H, 6.54; N, 18.17 Bulunan: C, 70.01; H, 6.24; N, 18.45.

4.2.1.4. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-3,3-dimetil-butil)-benzamid (28d)



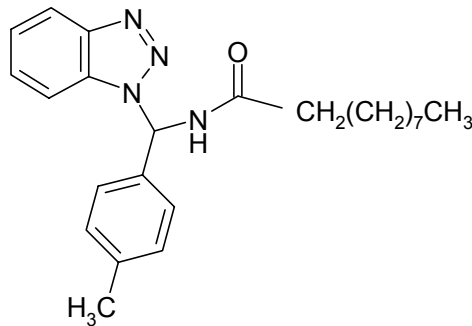
Dietil eterden beyaz toz şeklinde elde edilmiştir. (% 76), E.N: 180-182°C ^1H NMR δ 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H) ^{13}C NMR δ 166.7, 145.2, 132.8, 132.6, 132.2, 128.6, 128.9, 127.2, 124.3, 119.5, 110.4, 60.3, 47.5, 37.3, 30.3, 29.5. Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: C, 70.78; H, 6.68; N, 17.38 Bulunan: C, 70.51; H, 7.06; N, 17.32.

4.2.1.5. *N*-(Benzotriazol-1-il-p-tolil-metil)-benzamid (28e)



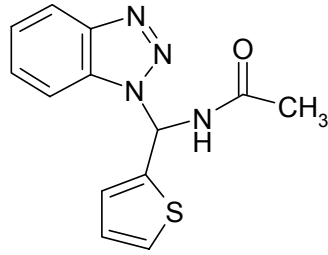
Dietil eterden beyaz toz seklinde kristaller elde edilmiştir. (% 84), E.N: 178-180 °C ^1H NMR δ 8.14-8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.82 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR δ 166.8, 145.7, 139.3, 133.4, 132.7, 132.4, 129.7, 128.7, 128.2, 127.9, 127.3, 126.3, 124.4, 120.0, 109.8, 64.6, 21.1. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 73.67; H, 5.30; N, 16.36 Bulunan: C, 73.60; H, 5.20; N, 16.20.

4.2.1.6. Dekanoik asit (benzotriazol-1-il-p-tolil-metil)-amid (28f)



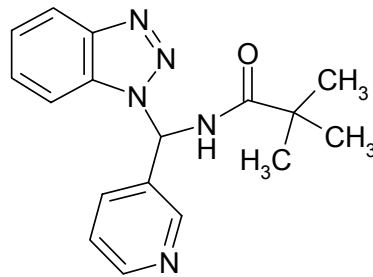
Dietil eterden beyaz plate seklinde kristaller elde edilmiştir. (% 63), E.N:177-179 °C ^1H NMR δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 5H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 12H), 0.91 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 173.1, 145.6, 139.0, 133.3, 132.6, 129.5, 127.8, 126.3, 124.2, 119.2, 109.9, 64.2, 36.1, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 25.1, 22.6, 21.0, 14.0. Hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: C, 73.43; H, 8.22; N, 14.27 Bulunan: C, 73.10; H, 8.60; N, 14.30.

4.2.1.7. *N*-(Benzotriazol-1-il-tiofen-2-il-metill)-asetamit (28g)



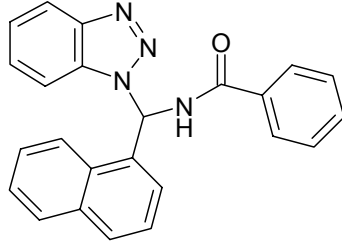
Dietil eterden sarı toz şeklinde elde edilmiştir. (% 67), E.N: 141-142 °C ^1H NMR δ 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6, Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.92 (AB, JAB = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 170.2, 145.4, 138.8, 132.3, 127.9, 126.9, 126.8, 126.7, 124.4, 119.7, 110.0, 61.0, 22.6. Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: C, 57.34; H, 4.44; N, 20.57. Bulunan: C, 57.16; H, 4.50; N, 20.21.

4.2.1.8. *N*-(Benzotriazol-1-il-ridin-3-il-metil)-2,2-dimetil-propilamit (28h)



Dietil eterden kahverengi küreler şeklinde elde edilmiştir. (% 65), E.N: 75-76 °C ^1H NMR δ 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 1.26 (s, 1H) ^{13}C NMR δ 178.4, 150.2, 147.8, 145.5, 134.2, 132.7, 132.5, 128.2, 124.6, 123.5, 119.9, 109.5, 62.5, 38.9, 27.1. Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$: C, 66.00; H, 6.19; N, 22.64. Bulunan: C, 65.71; H, 6.52; N, 22.79.

4.2.1.9. *N*-(Benzotriazol-1-il-naftalin-1-il-metil)-benzamid (28i)

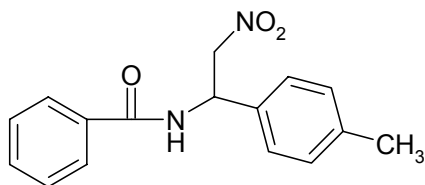


Dietil eterden beyaz kristaller şekilde elde edilmiştir. (% 68), E.N: 212-213 °C ¹H NMR δ 8.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 6H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.31-7.45 (m, 5H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H) ¹³C NMR δ 166.6, 144.3, 133.8, 132.7, 132.5, 132.4, 130.2, 128.9, 128.7, 127.6, 127.5, 126.8, 126.4, 125.1, 124.0, 122.7, 118.5, 103.3, 69.9 Hesaplanan C₂₄H₁₈N₄O: C, 76.17; H, 4.79; N, 14.80. Bulunan: C, 76.10; H, 4.60; N, 14.60.

4.2.2. *N*-(β-Nitroalkil)amidlerin Hazırlanması İçin Genel Prosedür

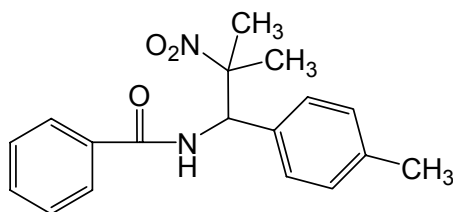
Nitroalkan (4 mmol) ve t-BuOK karışımı (4 mmol) 10 ml DMSO içerisinde oda sıcaklığında 40 dakika karıştırıldı. *N*-(α-amidoalkil)benzotriazol **28** (2 mmol) 10 ml DMSO'de çözüldükten sonra damla damla karışıma ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 40 ml su ilave edildi ve 4x25 ml etil asetat ile ekstre edildi. Ekstraksiyondan sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve daha sonra karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Geride kalan yağmsı madde hekzan/etil asetat (5:1) karışımında kolon kromatografisinde yürütüldü. Kolon kromatografisi sonucunda elde edilen fraksiyonlar toplanarak çözücüsü uzaklaştırıldı ve hedeflenen *N*-(β-nitroalkil)amidler **30a-l** elde edilmiştir.

4.2.2.1. *N*-(2-Nitro-1-*p*-toliletil)benzamid (30a)



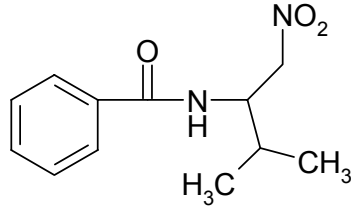
Etil asetat / heksan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 79), E.N: 147–148 °C. ^1H NMR δ 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53–7.38 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23–7.15 (m, 3H), 5.83 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 167.1, 138.7, 133.4, 133.3, 132.0, 129.9, 128.6, 127.0, 126.3, 78.2, 51.4, 21.1. Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Bulunan: C, 67.97; H, 5.72; N, 9.77.

4.2.2.2. *N*-(2-Metil-2-nitro-1-*p*-tolilpropil)benzamid (30b)



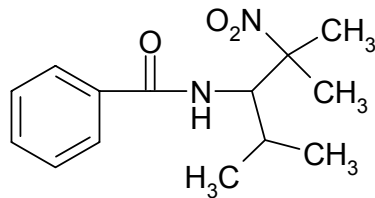
Etil asetat / heksan karışımından beyaz palet şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 82), E.N: 162–163 °C. ^1H NMR δ 7.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53–7.43 (m, 3H), 7.12 (s, 4H), 5.48 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.57 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 166.5, 138.5, 133.8, 133.1, 131.9, 129.4, 128.7, 127.5, 127.0, 90.5, 59.1, 25.8, 23.5, 21.0. Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97. Bulunan: C, 68.92; H, 6.44; N, 9.16.

4.2.2.3. *N*-(2-Metil-1-nitrometilpropil)benzamid (30c)



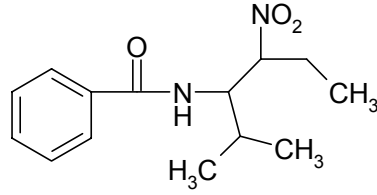
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz plateler şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 85), E.N: 142–143 °C. ^1H NMR δ 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56–7.42 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 4.46–4.37 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 167.3, 133.8, 131.9, 128.7, 127.0, 53.5, 29.9, 19.5, 19.2. Hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86. Bulunan: C, 61.27; H, 6.90; N, 11.85.

4.2.2.4. *N*-(1-İzopropil-2-metil-2-nitropropil)benzamid (30d)



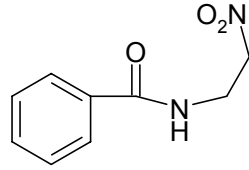
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz iğne şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 87), E.N: 125–126 °C. ^1H NMR δ 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 7.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 2.42–2.17 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 167.6, 133.9, 131.9, 128.8, 126.9, 89.6, 58.9, 28.3, 26.4, 24.0, 22.9, 15.7. Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 63.62; H, 7.63; N, 10.60. Bulunan: C, 63.91; H, 7.78; N, 10.79.

4.2.2.5. *N*-(1-İzopropil-2-nitroetil)benzamid (30e)



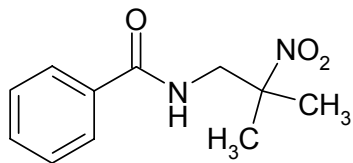
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz prizmalar şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 96), E.N: 159–160 °C. ^1H NMR δ 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J = 8.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 2.22–2.06 (m, 1H), 1.95–1.79 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 167.7, 133.9, 131.9, 128.7, 126.9, 91.2, 55.6, 28.9, 23.7, 20.2, 16.3, 10.4. Hesaplan $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 63.62; H, 7.63; N, 10.60. Bulunan: C, 63.92; H, 7.91; N, 10.62

4.2.2.6. *N*-(2-Nitroetil)benzamid (30f)



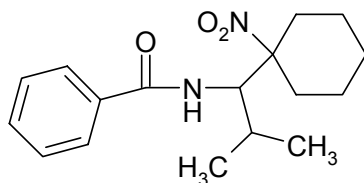
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz palet şeklinde kristaller elde edilmiştir. (% 54), E.N: 84–85 °C. ^1H NMR δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55–7.40 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 4.66–4.63 (m, 2H), 4.13–3.98 (m, 2H). ^{13}C NMR δ 168.0, 133.3, 132.0, 128.6, 127.0, 74.5, 37.1. Hesaplan $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 55.67; H, 5.19; N, 14.43. Bulunan: C, 55.96; H, 5.12; N, 14.51.

4.2.2.7. *N*-(2-Metil-2-nitropropil)benzamid (30g)



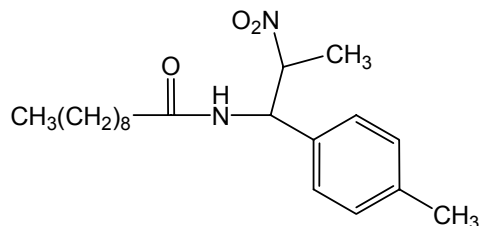
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz pizma kristaller elde edilmiştir. (% 86), E.N: 121–123 °C. ^1H NMR δ 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.54–7.40 (m, 3H), 6.79 (br s, 1H), 3.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.64 (s, 6H). ^{13}C NMR δ 167.8, 133.6, 131.9, 128.6, 126.9, 88.9, 46.4, 24.0. Hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60. Bulunan: C, 59.60; H, 6.42; N, 12.68.

4.2.2.7. *N*-[2-Metil-1-(1-nitrosikloheksil)propil]benzamid (30h)



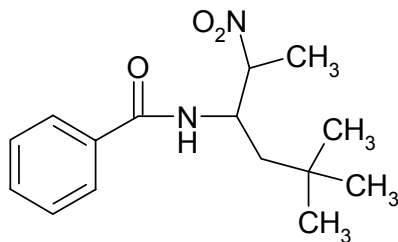
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz palet şeklinde elde edilmiştir. (% 93), E.N: 115–116 °C. ^1H NMR δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.56–7.47 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.30–2.21 (m, 1H), 1.86–1.59 (m, 6H), 1.36–1.11 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 167.5, 133.9, 131.9, 128.8, 126.9, 92.3, 58.3, 34.2, 31.8, 27.1, 24.5, 23.4, 22.0, 21.8, 15.1. Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20. Bulunan: C, 67.27; H, 8.13; N, 9.38.

4.2.2.8. Dekanoik asit (2-nitro-1-*p*-tolilpropil) amit (30i)



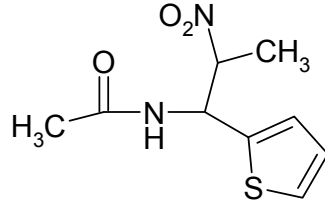
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz prizma kristaller elde edilmiştir [iki diastereoisomer 70:30]. (% 89), E.N: 79–81 °C. ^1H NMR δ 7.14–7.09 (m, 8H), 6.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47–5.39 (m, 2H), 5.02–4.91 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.26–2.19 (m, 4H), 1.62 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.52 (dd, J = 9.6, 6.9 Hz, 6H), 1.25 (br s, 24H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR δ 172.9, 172.7, 138.7, 138.3, 134.1, 132.7, 129.7, 129.6, 127.0, 126.4, 86.5, 85.3, 55.6, 54.9, 36.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 25.7, 25.6, 22.6, 21.1, 17.2, 15.6, 14.1. Anal. Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.93; H, 9.26; N, 8.04. Found: C, 69.26; H, 9.44; N, 7.99.

4.2.2.9. *N*-[3,3-Dimetil-1-(1-nitroetil)butil]benzamid (30j)



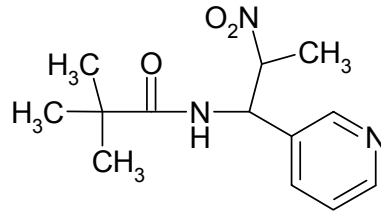
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz prizma kristaller elde edilmiştir [iki diastereoisomer 50:50] (% 81), E.N: 116–117 °C. ^1H NMR δ 7.82–7.76 (m, 4H), 7.57–7.42 (m, 6H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.83–4.64 (m, 3H), 4.49 (td, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 1.61–1.51 (m, 9H), 1.35 (dd, J = 14.7, 9.9 Hz, 1H), 0.96 (s, 18H). ^{13}C NMR δ 167.1, 166.8, 133.9, 133.8, 131.9, 131.9, 128.8, 128.8, 126.9, 126.9, 87.8, 86.3, 49.6, 48.2, 45.9, 42.0, 30.5, 30.3, 29.5, 29.5, 29.5, 16.6, 15.6. Hesaplanan. For $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.73; H, 7.97; N, 10.06. Bulunan: C, 65.04; H, 8.11; N, 10.09.

4.2.2.10. *N*-(2-Nitro-1-tiyofen-2-il-butil)asetamit (30k)



Etil asetat / hekzan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir [iki diastereoisomer]. (% 58), E.N: 113–115 °C. ^1H NMR δ 7.28–7.24 (m, 2H), 7.01–6.95 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84–5.75 (m, 2H), 4.90–4.80 (m, 2H), 2.11–2.03 (m, 8H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.05–0.97 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 169.8, 169.5, 140.3, 138.4, 127.4, 127.2, 126.5, 125.9, 125.4, 125.2, 92.9, 92.4, 50.7, 50.1, 25.1, 23.9, 23.2 (2C), 10.5, 10.4. Hesaplanan $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 49.57; H, 5.82; N, 11.56. Bulunan: C, 49.89; H, 5.88; N, 11.28.

4.2.2.11. 2,2-Dimetil-*N*-(2-nitro-1-piridin-3-il-butil)propionamit (30l)



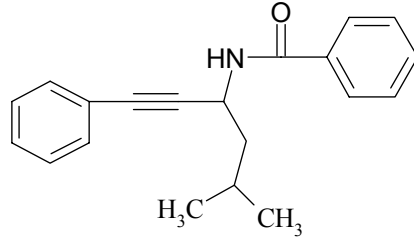
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 60), E.N: 192–193 °C. ^1H NMR δ 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz , 1H), 5.54 (dd, J = 4.5 Hz, 1H), 4.89–4.82 (m, 1H), 2.16–1.82 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 178.2, 149.5, 147.9, 133.8, 133.1, 123.7, 93.0, 51.5, 39.0, 27.4, 25.5, 10.3. Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04. Bulunan: C, 60.47; H, 7.80; N, 15.09.

4.2.3. *N*-Asilproparjilaminlerin Hazırlanması İçin Genel Prosedür (32a-f)

In situ ortamda 10 ml THF içerisinde hazırlanan 5 mmol etil magnezyum bromüre, 2.7 mmol alkin ilave edildi. Etan gazının ortamdan uzaklaşmaya kadar

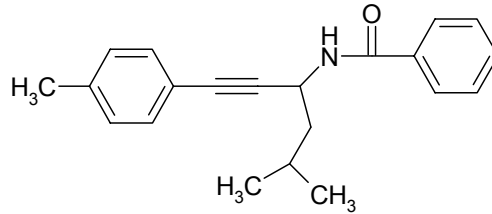
karışım kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına bırakıldı. 10 ml THF içerisinde çözülmüş olan 1.5 mmol *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşiği damla damla ilave edilerek karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırılmaya bırakıldı. 20 ml su ilave edildikten sonra 4x25 etil asetat ile ekstre edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu. Daha sonra çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Geride kalan yağmsı madde hekzan/etil asetat (5:1) karışımıyla kolonda yürütüldü. Toplanan fazların çözücüsü vakumda buharlaştırılarak hedeflenen madde olan *N*-asilproparjilaminler **32a-f** hekzan içerisinde kristallendirilerek elde edilmiştir.

4.2.3.1. *N*-(4-Metil-2-feniletılpentıl)benzamid (32a).



Hekzandan beyaz prizma kristaller elde edilmiştir. (63%), mp 95–96 °C. ¹H NMR δ 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53–7.41 (m, 5H), 7.31–7.27 (m, 3H), 6.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR δ 166.3, 134.2, 131.8, 131.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.0, 122.7, 88.7, 83.2, 45.4, 41.0, 25.4, 23.0, 22.1. Hesaplanan C₂₀H₂₁NO: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81. Deneysel: C, 82.24; H, 7.58; N, 4.89.

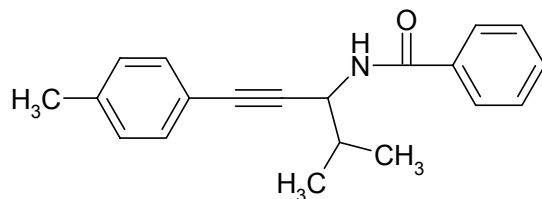
4.2.3.2. *N*-(3-Metil-1-*p*-toliletılbutıl)benzamid (32b)



Hekzandan beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (86%), mp 112–113 °C. ¹H NMR δ 7.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.58–7.62 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d,

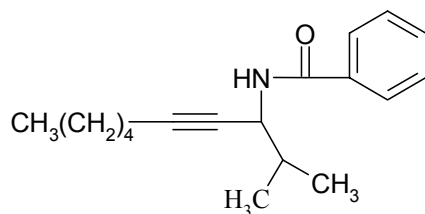
$J = 8.1$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.82–1.75 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 166.2, 138.4, 134.2, 131.6 (2C), 129.0, 128.5, 127.0, 119.5, 87.9, 83.2, 45.4, 41.0, 25.3, 22.9, 22.0, 21.4. Hesaplana $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$: C, 82.58; H, 7.59; N, 4.59. Deneysel: C, 82.31; H, 7.80; N, 4.56

4.2.3.3. *N*-(1-İzopropil-3-*p*-tolilpropin-2-il)benzamid (32c)



Hekzandan beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (85%), mp 128–129 °C. ^1H NMR δ 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR δ 166.5, 139.4, 138.5, 131.7, 129.1, 128.7, 127.0, 122.1, 119.58, 86.2, 84.3, 48.3, 33.3, 21.5, 19.1, 17.8. Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81. Deneysel: C, 82.54; H, 7.49; N, 4.73.

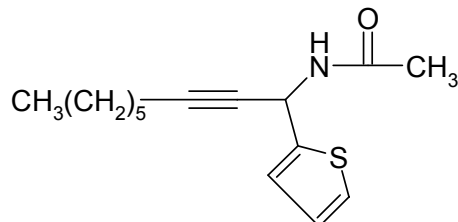
4.2.3.4. *N*-(1-İzobutiloktin-2-il)benzamid (32d).



Beyaz yağimsı madde elde edilmiştir. (80%). ^1H NMR δ 7.78, (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.65–7.40 (m, 3H), 6.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.23 (dt, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.58–1.26 (m, 7H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.9 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 166.1, 134.3, 131.5, 128.5, 126.9, 83.7, 76.4, 45.6, 40.8, 31.0, 28.3, 25.3, 22.9, 22.1, 18.6,

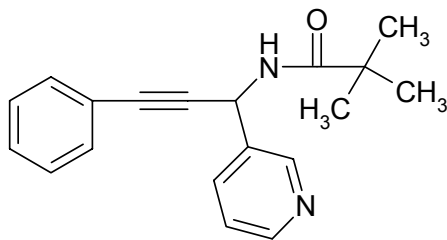
14.0.Hesaplanan C₁₉H₂₇NO: C, 79.95; H, 9.53; N, 4.91. Deneysel: C, C, 80.15; H, 9.96; N, 4.83.

4.2.3.5. *N*-(1-Tiofen-2-il-nonin-2-il)asetamit (32e).



Hekzandan beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (41%), mp 61–62 °C. ¹H NMR δ 7.21 (dd, *J* = 5.0, 4.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.23 (dt, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.56–1.51 (m, 2H), 1.42–1.29 (m, 6H), 0.89(t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 168.6, 143.7 126.6, 125.5, 125.1, 84.9, 77.4, 40.5, 31.2, 28.4, 28.3, 23.0, 22.4, 18.6, 14.0. Hesaplanan C₁₅H₂₁NOS: C, 68.40; H, 8.04; N, 5.32. Deneysel: C, 68.47; H, 8.20; N, 5.50.

4.2.3.6. 2,2-Dimetil-*N*-(3-fenil-1-piridin-3-il-propin-2-il)propionamit (32f)

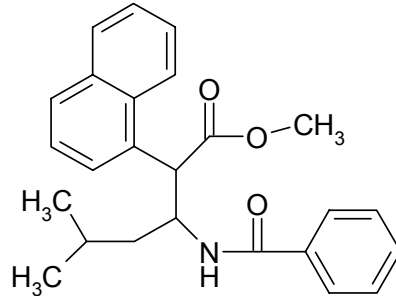


Hekzandan beyaz mikrokristaller şeklinde elde edilmiştir. (41%), mp 151–152 °C. ¹H NMR δ 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 6H), 6.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H). ¹³C NMR δ 176.8, 148.7, 148.1, 135.6, 134.4, 131.5, 128.9, 128.7, 123.6, 121.9, 87.9, 83.8, 42.2, 40.3, 38.1, 27.2. Hesaplana C₁₉H₂₀N₂O: C, 6 78.05; H, 6.89; N, 9.58. Deneysel: C, 6 78.14; H, 7.13; N, 9.55.

4.2.4. β -(*N*-asilamino)alkil Esterleri ve Ketonların Hazırlanması İçin Genel Prosedür (34a-h)

4 mmol ester veya diketon bileşiği **33** ve 4 mmol *t*-BuOK karışımı 10 ml DMSO içerisinde oda sıcaklığında 40 dakika karıştırıldı. 2 mmol *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** 10 ml DMSO'de çözüldükten sonra damla damla karışıma ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 40 ml su ilave edildi ve 4x25 ml etil asetat ile ekstre edildi. Ekstraksiyon işleminden sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Daha sonra etil asetat vakum altında uzaklaştırıldı. Geride kalan yağimsı madde hekzan/etil asetat (5:1) karışımında kolon kromatografisinde yürütüldü. Kolon kromatografisi sonucun da elde edilen fraksiyonlar toplanarak çözücüsü uzaklaştırıldı ve hedeflenen β -*N*-asilamino asitin esterleri ve ketonları **34a-h** elde edilmiştir.

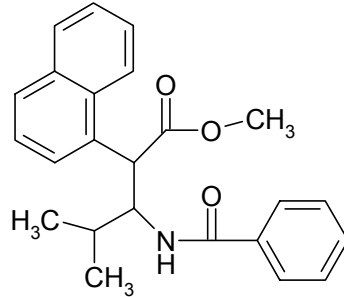
4.2.4.1. 3-Benzoilamino-5-metil-2-naftalin-1-il-hekzanoik asit metil ester (34a)



Etil asetat / hekzan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 92), E.N = 161–162 °C. ¹H NMR δ 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.60–7.39 (m, 8H), 6.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.96–4.87 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.20–1.95 (m, 1H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.45–1.32 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 173.7, 167.2, 134.5, 133.9, 132.2, 131.4, 131.8, 128.9, 128.5, 128.3, 127.0, 126.8, 126.1, 125.9, 125.1, 123.2, 52.0, 51.1, 49.6, 39.9, 25.3, 23.6, 21.1.

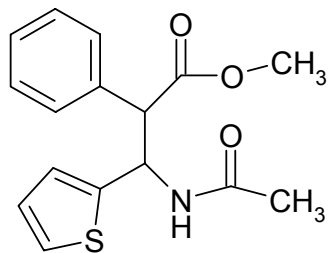
Hesaplanan $C_{25}H_{27}NO_3$: C, 77.09; H, 6.99; N, 3.60. Deneysel: C, 76.77; H, 6.76; N, 3.57.

4.2.4.2. 3-Benzoilamino -4-metil-2- naftalin -1-il-pentanoik asit metil ester (34b)



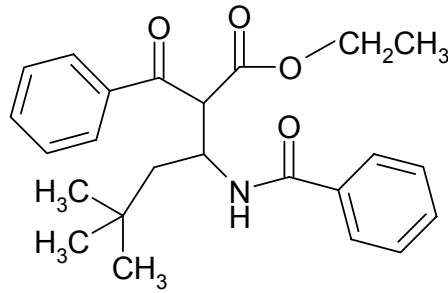
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir (iki diastereoizomer 1:3). (% 89), E.N = 150–152 °C. 1H NMR δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 8.0 Hz 3H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 5.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.21 (d t, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.08–3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.15–2.08 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.73 Hz, 1H), 1.1 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 1.08 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR δ 174.4, 172.6, 167.6, 166.7, 134.8, 134.1, 133.9, 132.0, 131.8, 131.7, 131.2, 130.9, 129.3, 128.5, 128.2, 126.8, 126.7, 126.3, 126.1, 125.9, 125.7, 125.5, 125.0, 124.9, 122.3, 122.1, 57.0, 55.2, 52.3, 51.8, 48.6, 46.5, 32.4, 31.2, 20.7, 20.2, 19.3, 16.1. Hesaplanan $C_{24}H_{25}NO_3$: C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73. Deneysel: C, 76.47; H, 7.06; N, 3.81.

4.2.4.3. 3-Asetilamino-2-fenil-3-tiofen-2-il-propionik asit metil ester (34c)



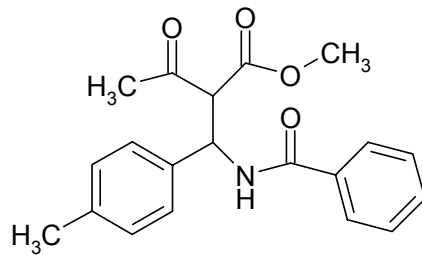
Etil asetat / heksan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 75), E.N = 166–168 °C. ^1H NMR δ 7.33–7.30 (m, 5H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.78 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 173, 169.2, 144.1, 134.9, 128.7, 128.1, 128.0, 126.8, 124.5, 124.4, 56.0, 52.3, 51.6, 23.2. Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 63.34; H, 5.65; N, 4.62. Deneysel: C, 62.99; H, 5.66; N, 4.51.

4.2.4.4. 2-Benzoil-3-benzoilamino-5,5-dimetilheksanoic asit etil ester (34d)



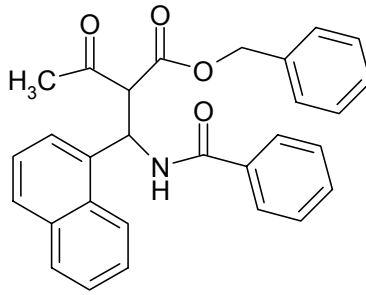
Etil asetat / heksan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 84), E.N = 131–132 °C. ^1H NMR δ 8.11–8.08 (m, 2H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.62–7.41 (m, 6H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (ddt, J = 9.6, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.34–4.06 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 14.7, 1.8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H). ^{13}C NMR δ 195.5, 168.8, 166.5, 136.0, 134.4, 134.0, 131.5, 129.0, 128.6, 128.5, 126.9, 61.6, 58.1, 47.2, 46.0, 30.6, 29.4, 13.9. Hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 72.89; H, 7.39; N, 3.54. Deneysel: C, 73.07; H, 7.54; N, 3.77.

4.2.4.5. 2-(Benzoilamino-*p*-toluenilmetil)-3-okzobutirik asit metil ester (34e)



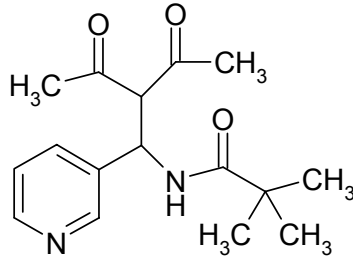
Etil asetat / hekzan karışımından beyaz prizmalar elde edilmiştir.(% 88), E.N = 193–194 °C. ^1H NMR δ 7.86–7.79 (m, 2H), 7.51–7.40 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.92 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 204.5, 167.8, 166.7, 137.5, 136.1, 134.1, 131.6, 129.4, 128.6, 127.1, 126.2, 62.0, 52.9, 52.6, 31.4, 21.0. Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Bulunan: C, 73.07, H, 7.54, N, 3.77.

4.2.4.6. 2-(Benzoilaminonaftalin-1-il-metil)-3-okzobutirik asit benzil ester (34f)



Etil asetat / hekzan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir (iki diastereoizomer) (% 96), E.N = 122–123 °C. ^1H NMR δ 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26–8.16 (m, 3H), 7.91–7.75 (m, 8H), 7.65–7.34 (m, 14H), 7.31–7.25 (m, 8H), 7.06–7.04 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 9, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 204.9, 200.9, 169.4, 167.3, 166.5, 166.4, 134.8, 134.5, 134.4, 134.1, 133.9, 133.6, 131.8, 131.6, 130.1, 129.9, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.1, 127.0, 127.0, 125.9, 125.2, 123.9, 123.7, 122.4, 121.9, 67.8, 67.3, 63.0, 60.5, 49.4, 48.1, 31.9, 28.8. Hesaplanan $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 77.14; H, 5.58; N, 3.10. Deneysel: C, 76.82; H, 5.43; N, 3.07.

4.2.4.7. *N*-(2-Asetil-3-oxo-1-piridin-3-il-butil)-2,2-dimetilpropionamit (34g)

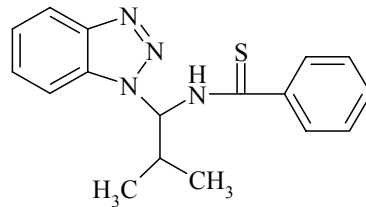


Etil asetat / heksan karışımından beyaz mikrokristaller elde edilmiştir. (% 90), E.N. =163.5 - 165.2 °C. ¹H NMR δ 8.60-8.50 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 5.87 (dd, J = 4.6, 3.6, Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). ¹³C NMR δ 205.3, 202.1, 178.3, 148.9, 147.8, 135.3, 134.1, 123.5, 69.3, 49.3, 38.9, 31.5, 29.7, 27.3. Hesaplanan C₁₆H₂₂N₂O₃: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65. Deneysel: C, 66.47; H, 7.94; N, 9.65.

4.2.5. *N*-(α-tiyoamidoalkil)benzotriazol Bileşiklerinin Hazırlanması İçin Genel Prosedür (36a-f)

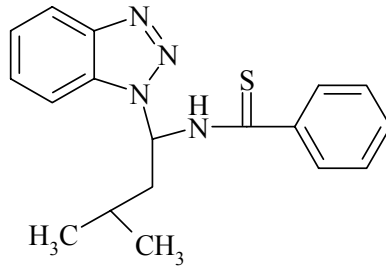
Benzotriazol **1** bileşiği, uygun aldehit **26** türevi ve uygun bir tiyoamit **35** türevi ile *in situ* ortamda toluen içinde katalitik miktardaki *p*-TsOH ilavesiyle Dean Stark'ın bağlı olduğu geri soğutucu altında yeterli miktarda suyun Dean Stark'da toplanıncaya kadar azot atmosferi altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına bırakıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına geldikten sonara karışımına çözücüsü rotary de uzaklaştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonara yağimsı karışım dietil eterde kristallendirilerek *N*-(α-tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşikleri elde edildi.

4.2.5.1. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)tiyobenzamit (36a)



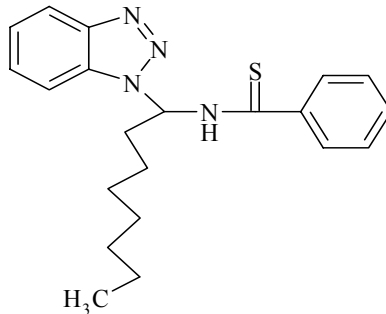
Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 65), E.N: 193-194°C (lit. [75] E.N =193-195°C) ^1H NMR δ 8.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 3.04 -2.95 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 201.1, 145.1, 140.9, 133.8, 131.8, 128.6, 128.1, 127.0, 124.4, 119.7, 110.5, 72.2, 37.4, 34.1, 18.9. Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C, 65.78; H, 5.84; N, 18.05 Bulunan: C, 65.77; H, 5.84; N, 17.91.

4.2.5.2. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-3-metil-butil)tiyobenzamit (36b)



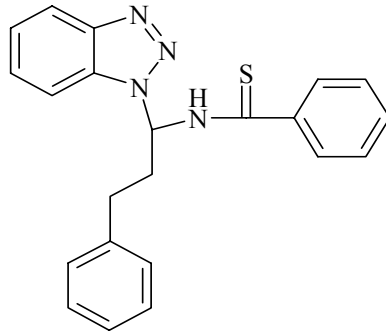
Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 67), E.N: 166.2-167.8°C ^1H NMR δ 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 -7.68 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 6H) ^{13}C NMR δ 200.2, 145.3, 140.8, 133.1, 131.8, 128.5, 128.0, 126.5, 124.4, 119.7, 110.5, 65.8, 43.4, 24.8, 22.7, 22.1. Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$: C, 66.64; H, 6.21; N, 17.27 Bulunan: C, 67.01; H, 6.32; N, 16.98.

4.2.5.3. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-oktil)tiyobenzamit (36c)



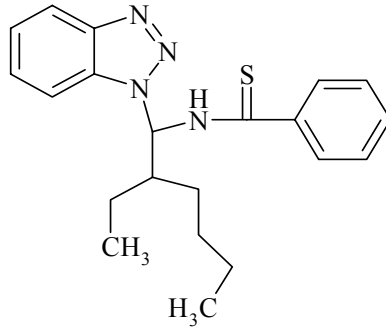
Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 50), E.N: 133-135°C (lit. [75] E.N =134-136°C) ^1H NMR δ 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.73 Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.49-7.26 (m, 5H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.45-1.22 (m, 12H), 0.84 (t, J = 6.3 Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 200.3, 145.3, 140.7, 133.2, 131.8, 128.5, 128.0, 126.9, 124.5, 119.6, 110.5, 67.3, 34.6, 31.6, 28.9, 25.0, 22.5, 14.0. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$: C, 68.82; H, 7.15; N, 15.29 Bulunan: C, 68.53; H, 7.05; N, 15.04.

4.2.5.4. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-3-fenil-propil)tiyobenzamit (36d)



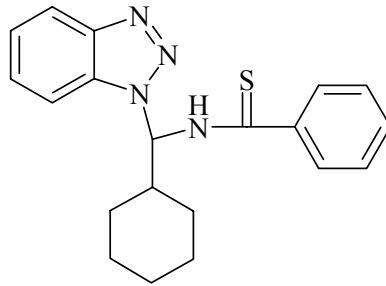
Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 54), E.N: 153-155°C ^1H NMR δ 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60- 7.48 (m, 2H), 7.48 -7.41(m, 1H), 7.38-7.31(m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H) ^{13}C NMR δ 200.2, 145.4, 140.6 139.4, 133.5, 131.9, 128.6, 128.4, 128.0, 126.9, 126.6, 124.5, 119.7, 66.7, 35.9, 31.3. Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$: C, 70.94; H, 5.41; N, 15.05 Bulunan: C, 70.71; H, 4.54; N, 14.87.

4.2.5.5. *N*-(1-Benzotriazol-1-il-2-etil-hekzil)tiyobenzamit (36e)



Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 33), E.N: 141-142°C ^1H NMR δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.47-7.26 (m, 7H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.25-1.02 (m, 9H), 0.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ^{13}C NMR δ 200.8, 145.2, 141.0, 133.7, 131.8, 128.6, 128.0, 126.8, 124.4, 119.8, 110.5, 69.3, 44.0, 28.0, 27.8, 22.6, 21.8, 13.8, 10.4. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$: C, 68.82; H, 7.15; N, 15.29 Bulunan: C, 68.51; H, 7.35; N, 15.26.

4.2.5.6. *N*-(Benzotriazol-1-il-sikloheksil-metil)tiyobenzamit (36f)



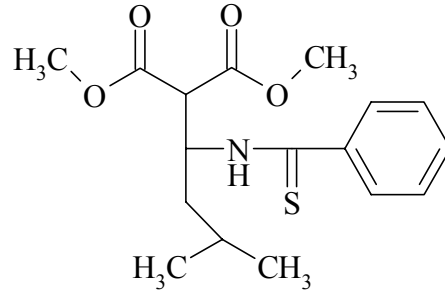
Dietil eterden sarı kristaller elde edilmiştir. (% 63), E.N: 197.6-198.5°C ^1H NMR δ 8.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 10.6$, 1H), 1.86 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.41-1.03 (m, 6H) ^{13}C NMR δ 201.0, 145.1, 140.9, 133.9, 131.8, 128.6,

126.9, 124.5, 119.8, 110.5, 71.1, 42.8, 29.3, 28.7, 25.8, 25.4, 25.1. Hesaplanan $C_{20}H_{22}N_4S$: C, 68.54; H, 6.33; N, 15.99 Bulunan: C, 68.84; H, 6.36; N, 15.91.

4.2.6. 1,3 Dikarbonil Bileşiklerinin Tiyoamidoalkilasyonu İçin Genel Prosedür (38a-t)

Uygun 1,3-dikarbonil **37** bileşiği (2 mmol) ve *t*-BuOK karışımı (2,4 mmol) 10 ml THF içerisinde oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** (2 mmol) 10 ml THF de çözüldükten sonra damla damla karışıma ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 40 ml su ilave edildi ve 4x25 ml etil asetat ile ekstre edildi. Ekstraksiyondan sonra organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve daha sonra karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Geride kalan yağimsı madde hekzan/etil asetat (3:1) karışımında kolon kromatografisinde yürütüldü. Kolon kromatografisi sonucunda elde edilen fraksiyonlar toplanarak çözücüsü uzaklaştırıldı ve hedeflenen maddeler **38a-t** elde edilmiştir.

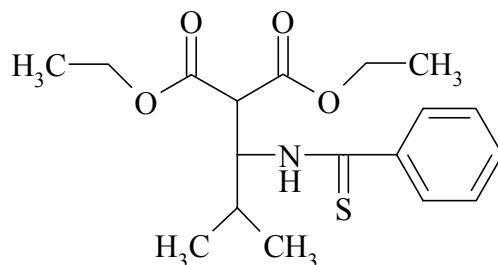
4.2.6.1. 2-(3-Metil-1-tiyobenzoilaminobutil)malonik asit dimetil ester (38a)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (% 92), E.N: 85.0–86.0 °C. 1H NMR δ 8.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48–7.36 (m, 3H), 5.62–5.56 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.88–1.66 (m, 2H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 199.2, 169.2, 168.1, 142.0, 131.1, 128.6, 126.8, 53.4, 53.2, 53.1,

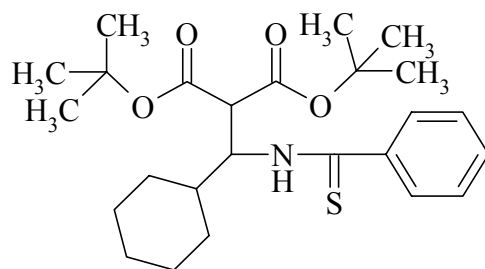
52.8, 41.6, 25.4, 22.7, 22.6. Hesaplanan $C_{17}H_{23}NO_4S$: C, 60.51; H, 6.87; N, 4.15.
Bulunan: C, 60.23; H, 6.86; N, 4.17.

4.2.6.2. 2-(2-Metil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester (38b).



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%93), E.N: 101.3–103.0 °C. 1H NMR δ 9.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.44–7.36 (m, 3H), 5.34 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.10–2.03 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR δ 199.7, 169.4, 167.8, 142.1, 131.0, 128.5, 126.7, 62.4, 62.0, 60.4, 52.2, 32.2, 19.8, 19.6, 14.0. Hesaplanan $C_{18}H_{25}NO_4S$: C, 60.51; H, 7.17; N, 3.99. Bulunan: C, 60.26; H, 7.27; N, 3.97.

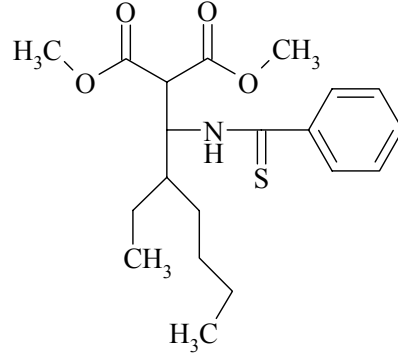
4.2.6.3. 2-(Sikloheksiltiyobenzoilaminometil)malonik asit di-*tert*-butil ester (38c).



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (% 84), E.N: 94.5–96.0 °C. 1H NMR δ 9.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.73$ Hz, 2H), 7.47–7.40 (m, 3H), 5.32 (dt, $J = 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.85–1.58 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.33–1.19 (m, 5H). ^{13}C NMR δ 199.3, 169.1, 167.2, 142.1, 130.8, 128.4, 126.8, 83.2, 82.9, 59.7, 56.0, 42.2, 30.0, 28.0, 27.7, 26.1,

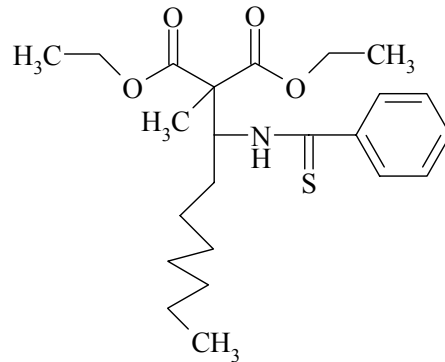
26.0. Hesaplanan $C_{25}H_{37}NO_4S$: C, 67.08; H, 8.33; N, 3.13. Bulunan: C, 67.30; H, 8.53; N, 3.13.

4.2.6.4. 2-(2-Etil-1-tiyobenzoilaminohekzil)malonik asit dimetil ester (38d).



Sarı yağmsı madde olarak elde edilmiştir. (%90), 1H NMR δ 8.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48–7.37 (m, 3H), 5.55–5.49 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.83–1.69 (m, 1H), 1.54–1.42 (m, 3H), 1.34–1.22 (m, 5H), 0.98–0.84 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 199.6, 199.5, 169.7, 168.2, 142.2, 142.1, 131.0, 130.9, 128.5, 126.7, 126.6, 57.3, 57.2, 53.0, 52.8, 51.4, 51.3, 41.8, 41.7, 28.9, 28.7, 28.4, 27.4, 23.0, 22.9, 22.2, 22.0, 14.0, 13.9, 11.0, 9.7. Hesaplanan $C_{20}H_{29}NO_4S$: C, 63.30; H, 7.70; N, 3.69. Bulunan: C, 63.11; H, 7.90; N, 3.63.

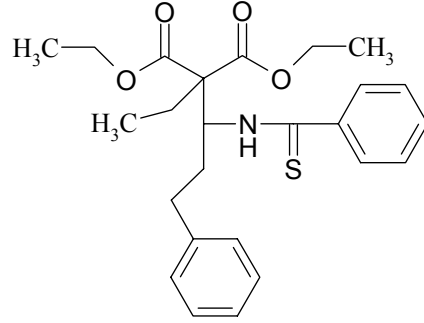
4.2.6.5. 2-Metil-2-(1-tiyobenzoilaminooktil)malonik asit dietil ester (38e).



Sarı yağmsı madde olarak elde edilmiştir. (%86), 1H NMR δ 8.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.52–7.40 (m, 3H), 5.43 (dt, $J = 7.3, 2.9$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 3H),

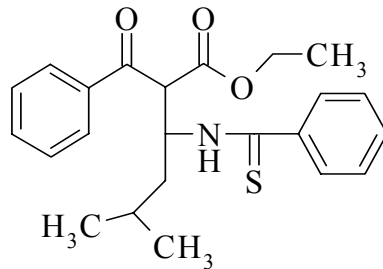
1.61–1.40 (m, 2H), 1.38–1.23 (m, 15H), 0.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 199.3, 171.6, 171.2, 142.2, 131.0, 128.5, 126.7, 62.3, 61.9, 59.4, 58.3, 31.8, 31.2, 29.7, 29.1, 26.2, 22.6, 19.6, 14.1, 14.0, 13.9. Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$: C, 65.52; H, 8.37; N, 3.32. Bulunan: C, 65.19; H, 8.67; N, 3.72.

4.2.6.6. 2-Etil-2-(3-fenil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester (38f)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%80), E.N: 55.0–57.0 °C. ^1H NMR δ 9.00 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.77–7.74 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 3H), 7.28–7.14 (m, 5H), 5.61 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.35–4.23 (m, 2H), 4.20–4.11 (m, 2H), 2.90–2.77 (m, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 1.92–1.75 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$, Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 199.4, 171.2, 170.4, 142.1, 141.6, 131.1, 128.6, 128.4, 128.3, 126.8, 126.0, 62.9, 62.0, 61.0, 58.9, 34.2, 32.8, 27.2, 14.1, 14.1, 10.0. Hesaplanan $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$: C, 68.00; H, 7.08; N, 3.17. Bulunan: 67.73; H, 7.15; N, 3.18.

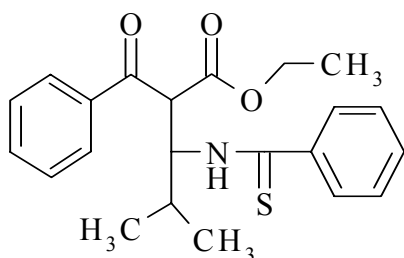
4.2.6.7. 2-Benzoil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit etil ester (38g).



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. [iki diastereoizomer 67:33] (%66), E.N: 98.0–101.0 °C. ^1H NMR δ 8.80–8.73 (m, 1H),

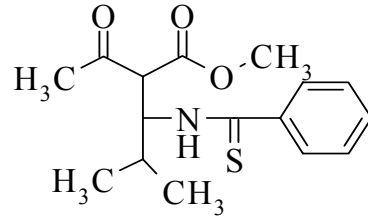
8.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.67H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.33H), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.65–7.34 (m, 7H), 5.62–5.57 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 0.33H), 4.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.67H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 1.32H), 4.17–4.13 (m, 0.66H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 1H), 1.65–1.56 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.05–1.00 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR δ 198.9, 198.8, 195.7, 194.4, 169.6, 168.6, 141.9, 136.0, 135.8, 134.3, 133.9, 131.2, 131.0, 129.1, 129.0, 128.6, 128.6, 128.5, 126.8, 62.2, 61.9, 55.6, 55.1, 54.1, 53.4, 42.1, 40.8, 25.5, 22.9, 22.8, 22.8, 22.3, 14.1, 13.9. Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$: C, 69.49; H, 6.85; N, 3.52. Bulunan: C, 69.40; H, 6.88; N, 3.47.

4.2.6.8. 2-Benzoil-4-metil-3-tiyobenzoilaminopentanoik asit etil ester (38h)



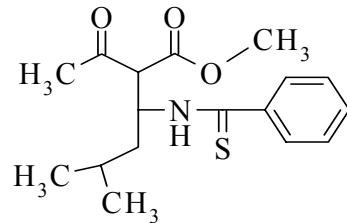
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. [iki diastereoizomer 52:48] (%70), E.N: 114.0–116.0 °C. ^1H NMR δ 9.49 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.48H), 9.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.52H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90–7.77 (m, 3H), 7.68–7.36 (m, 6H), 5.47 (dt, $J = 10, 2.8$ Hz, 0.48H), 5.36 (dt, $J = 10.0, 2.6$ Hz, 0.52H), 4.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.52H), 4.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.48H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.33–0.97 (m, 9H). ^{13}C NMR δ 199.7, 199.5, 196.3, 194.1, 170.1, 168.1, 142.2, 142.1, 136.0, 135.3, 134.4, 133.8, 130.9, 130.9, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8, 126.8, 62.6, 61.9, 61.7, 60.2, 53.9, 52.7, 32.6, 32.0, 20.1, 19.8, 14.0, 13.9. Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C, 68.90; H, 6.57; N, 3.65. Bulunan: C, 69.01; H, 6.71; N, 3.68.

4.2.6.9. 2-Asetil-4-metil-3-tiyobenzoilaminopentanoik asit metil ester (38i)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir [iki diastereoizomer 67:33] (%81), E.N: 116.0–118.0 °C. ^1H NMR δ 9.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.67H), 8.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.33H), 7.81–7.76 (m, 2H), 7.75–7.41 (m, 3H), 5.51 (dt, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 0.67H), 5.33 (dt, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 0.33H), 4.11–4.07 (m, 0.33H), 4.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.67H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.19–2.04 (m, 1H), 1.16–1.05 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 205.0, 202.3, 200.0, 199.9, 170.6, 168.6, 142.2, 141.7, 131.2, 131.0, 128.6, 128.6, 126.8, 126.7, 61.2, 59.7, 59.5, 57.6, 53.1, 52.7, 32.8, 31.7, 31.0, 29.6, 20.1, 20.1, 19.9, 19.8. Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.51; H, 6.89; N, 4.56. Bulunan: C, 62.40; H, 6.81; N, 4.68.

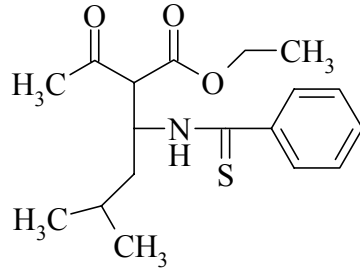
4.2.6.10. 2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit metil ester (38j)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. [iki diastereoizomer 67:33] (%90), E.N: 105–108.0 °C. ^1H NMR δ 8.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.67H), 8.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.33H), 7.74–7.73 (m, 2H), 7.48–7.36 (m, 3H), 5.77–5.68 (m, 0.67H), 5.70–5.47 (m, 0.33H), 4.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.33H), 3.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.67H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.93–1.71 (m, 2H), 1.69–1.41 (m, 1H), 1.10–0.95 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 203.7, 202.2, 199.0, 198.9, 170.2, 168.6, 141.8, 141.5, 131.2, 128.5, 126.8, 126.8, 61.1, 59.6, 53.4, 52.9, 52.6,

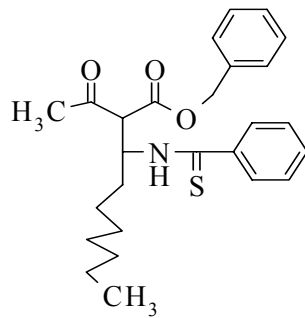
52.5, 42.0, 41.0, 30.8, 29.7, 25.5, 25.3, 23.0, 22.9, 22.4, 22.3. Hesaplanan $C_{17}H_{23}NO_3S$: C, 63.52; H, 7.21; N, 4.36. Bulunan: C, 63.79; H, 7.41; N, 4.35.

4.2.6.11. 2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit etil ester (38k)



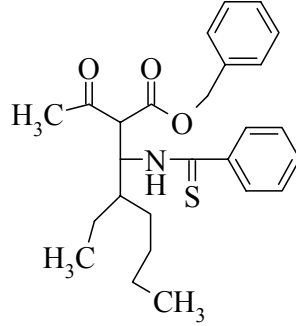
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. [iki diastereoizomer 56:44] (%79), E.N: 86.0–88.0 °C. 1H NMR δ 8.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.56H), 8.51 (d, $J = 8.7$, 0.44H), 7.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.48–7.35 (m, 3H), 5.76–5.67 (m, 0.56H), 5.54–5.45 (m, 0.44H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.44H), 3.93 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.56), 2.39 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.91–1.71 (m, 1H), 1.70–1.63 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.4H), 1.05–0.96 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 204.0, 202.3, 199.0, 198.9, 169.7, 168.2, 141.8, 141.5, 131.2, 131.1, 128.5, 128.5, 126.8, 126.7, 62.2, 61.8, 61.1, 59.8, 53.4, 52.6, 42.0, 41.1, 30.9, 29.6, 25.5, 25.3, 23.0, 22.8, 22.4, 22.4, 14.1, 14.0. Hesaplanan $C_{18}H_{25}NO_3S$: C, 64.45; H, 7.51; N, 4.18. Bulunan: C, 64.70; H, 7.69; N, 4.19.

4.2.6.12. 2-Asetil-3-tiyobenzoilaminodekanoik asit benzil ester (38l)



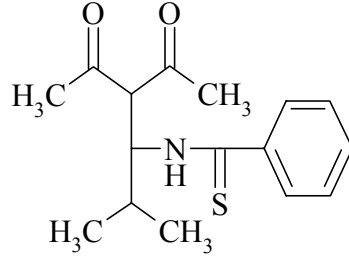
Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir. (iki diastereoizomer 60:40), (%57), ^1H NMR δ 8.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.6H), 8.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.4H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.47–7.33 (m, 8H), 5.66–5.63 (m, 0.6H), 5.44–5.39 (m, 0.4H), 5.26 (AB system, $JAB = 28.2, 12.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.4H), 3.99 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.6H), 2.35 (s, 1.8H), 2.31 (s, 1.2H), 1.92–1.81 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.39–1.26 (m, 10H), 0.87 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 203.8, 202.1, 199.0, 198.9, 169.6, 168.0, 141.7, 141.3, 134.8, 134.7, 131.2, 131.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.8, 126.7, 126.4, 67.9, 67.6, 61.1, 59.3, 55.1, 54.2, 33.1, 32.1, 31.7, 30.9, 29.4, 29.2, 29.0, 26.5, 26.2, 22.6, 14.0. Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$: C, 71.04; H, 7.57; N, 3.19. Bulunan: C, 71.86; H, 7.82; N, 3.24.

4.2.6.13. 2-Asetil-4-etil-3-tiyobenzoilaminooktanoik asit benzil ester (38m).



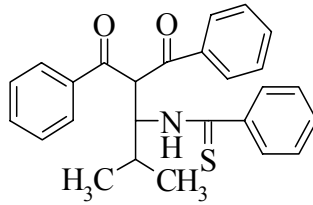
Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir. (iki diastereoizomer 63:37), (%80) ^1H NMR δ 9.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.63H), 8.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.37H), 7.74–7.71 (m, 2H), 7.68–7.21 (m, 8H), 5.69–5.53 (m, 1H), 5.39–5.03 (m, 2H), 4.02–4.05 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.51–1.24 (m, 8H), 0.94–0.83 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 204.7, 204.6, 199.5, 199.4, 169.8, 168.0, 141.9, 141.6, 134.7, 134.6, 131.1, 131.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.7, 126.6, 126.4, 126.3, 66.7, 66.6, 59.6, 59.5, 57.9, 57.8, 57.7, 57.6, 42.3, 42.2, 41.6, 41.5, 29.6, 29.5, 28.5, 28.4, 22.8, 22.7, 21.9, 21.8, 13.9, 13.8. Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$: C, 71.04; H, 7.57; N, 3.19. Bulunan: C, 70.73; H, 7.80; N, 3.15.

4.2.6.14. N-(2-Asetil-1-izopropil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38n).



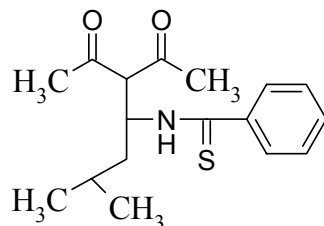
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%71), E.N:111.0–112.0 °C. ¹H NMR δ 9.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.55–7.40 (m, 3H), 5.42 (dt, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.08–1.04 (m, 6H). ¹³C NMR δ 206.9, 204.1, 200.0, 141.7, 131.2, 128.5, 126.8, 65.2, 60.5, 32.4, 31.8, 30.3, 20.3, 20.0. Hesaplanan C₁₆H₂₁NO₂S: C, 65.94; H, 7.26; N, 4.81. Bulunan: C, 66.18; H, 7.37; N, 4.99.

4.2.6.15. N-(2-Benzoil-1-izopropil-3-okzo-3-fenilpropil)tiyobenzamit (38o).



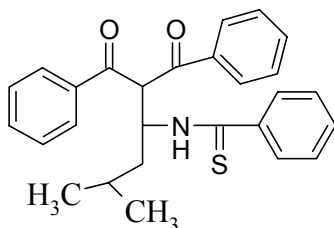
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%60), E.N: 61.0–62.0 °C. ¹H NMR δ 9.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74–7.45 (m, 9H), 6.04 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.40–2.33 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H). ¹³C NMR δ 199.7, 197.3, 194.2, 142.2, 136.0, 135.1, 134.1, 134.1, 130.9, 129.2, 129.1, 128.7, 128.4, 128.2, 126.9, 61.7, 54.9, 32.5, 20.4, 20.2. Hesaplanan C₂₆H₂₅NO₂S: C, 75.15; H, 6.06; N, 3.37. Bulunan: C, 74.90; H, 6.12; N, 3.76.

4.2.6.16. *N*-(2-Asetil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38p)



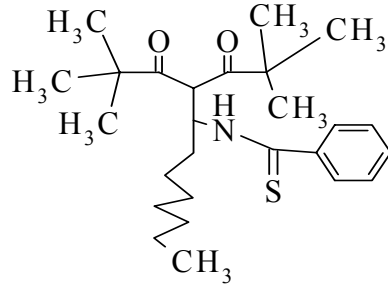
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%90), E.N: 91.0–93.0 °C. ¹H NMR δ 8.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48–7.35 (m, 3H), 5.65–5.60 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.43–1.34 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR δ 206.2, 204.1, 198.9, 141.4, 131.2, 128.5, 126.7, 66.9, 53.2, 41.3, 31.5, 30.4, 25.5, 22.6. Hesaplanan C₁₇H₂₃NO₂S: C, 66.85; H, 7.59; N, 4.59. Bulunan: C, 66.08; H, 7.66; N, 4.98.

4.2.6.17. *N*-[1-(1-Benzoil-2-okzo-2-phenil-etil)-3-metil-butil]tiyobenzamit (38r)



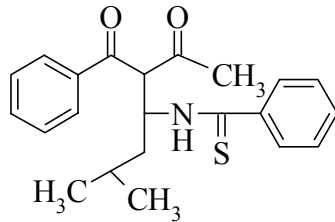
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%53), E.N: 62.0–64.0 °C. ¹H NMR δ 8.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.42 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.68–7.35 (m, 9H), 6.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.63–5.57 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.57–1.46 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 198.6, 196.5, 195.3, 141.3, 135.9, 135.5, 134.3, 133.8, 131.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 126.8, 56.9, 54.4, 40.5, 25.7, 23.0, 21.9. Hesaplanan C₂₇H₂₇NO₂S: C, 75.49; H, 6.33; N, 3.26. Bulunan: C, 75.28; H, 6.24; N, 3.59.

4.2.6.18. N-(1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)-3,3-dimetil-2-okzo-butil]oktil)tiyobenzamit (38s)



Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir. (%70). ^1H NMR δ 9.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51–7.40 (m, 3H), 5.32–5.29 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.54–1.41 (m, 3H), 1.33–1.22 (m, 18H), 1.21 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 213.1, 209.8, 197.8, 141.6, 131.0, 128.4, 126.8, 55.7, 54.8, 45.3, 45.2, 33.4, 31.7, 29.3, 29.1, 28.2, 26.6, 26.3, 22.5, 14.0. Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{S}$: C, 72.34; H, 9.57; N, 3.24. Bulunan: C, 72.05; H, 9.65; N, 3.64.

4.2.6.19. N-(2-Benzoil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamit (38t)



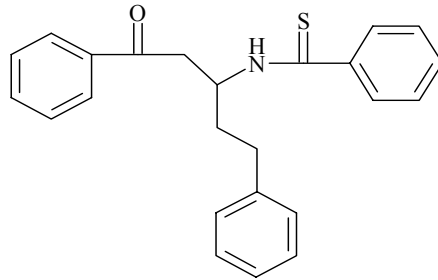
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (iki diastereoizomer 67:33). (%70), E.N: 136.0–138.0 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR δ 8.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14–8.11 (m, 2H), 7.92–7.89 (m, 1H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.68–7.40 (m, 5H), 5.64–5.60 (m, 1H), 5.18–5.15 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07–1.88 (m, 1H), 1.75–1.49 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.98 ($J = 6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR δ 204.8, 204.2, 199.0, 198.6, 197.5, 195.5, 141.8, 141.4, 136.1, 136.0, 134.4, 134.0, 131.2, 131.1, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 126.8, 126.7, 62.6, 61.9, 54.0, 53.8, 41.8, 40.5, 30.4, 30.3, 25.6, 25.5, 23.0,

22.7, 22.4, 22.1. Hesaplanan C₂₂H₂₅NO₂S: C, 71.90; H, 6.86; N, 3.81. Bulunan: C, 71.66; H, 6.86; N, 3.79.

4.2.7. Enol Silil Eterlerin ve Enaminlerin Amidoalkilasyonu İçin Genel Prosedür (42a-m)

N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** (2 mmol) ve çinko bromür (5 mmol) 20 ml diklorometan içerisinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma taze olarak hazırlanan silil enol eter **39** (2.5 mmol) veya ticari olarak elde edilen enaminler **40** (2.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 8 saat azot atmosferi altında (enamin ilavesi durumunda oda sıcaklığında 3 saat) karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra karışıma 30 ml metilen klorür ve 20 ml su ilave edilerek %10 luk NaOH çözeltisi ile ekstere edildi. Organik faz toplanarak MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra yağimsı madde hekzan/etil asetat (3:1) karışımında kolon kromatografisine sürülerek saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonların çözücü uçurularak hedeflenen maddeler **42a-m** elde edildirmiştir.

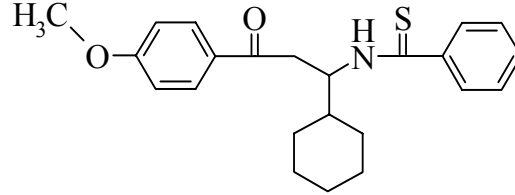
4.2.7.1. *N*-(3-Okzo-1-feniletıl-3-fenilpropil)tiyobenzamit (42a)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%78), E.N: 115.0–117.0 °C. ¹H NMR δ 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94–7.92 (m, 2H), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.27–7.13 (m, 5H), 5.30–5.25 (m, 1H), 3.50 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.16–2.04 (m, 1H). ¹³C NMR δ 199.8, 197.9, 141.6, 140.9, 136.6, 133.7, 131.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.7, 126.1, 53.1, 39.8, 34.5,

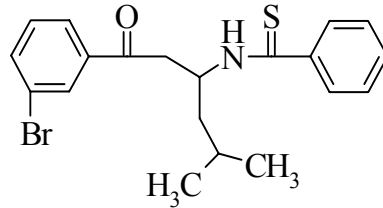
33.0. Hesaplanan $C_{24}H_{23}NOS$: C, 77.17; H, 6.21; N, 3.75. Bulunan: C, 77.03; H, 6.26; N, 3.93.

4.2.7.2. *N*-[1-Sikloheksil-3-(4-metoksifenil)-3-okzopropil]-tiyobenzamit (42b)



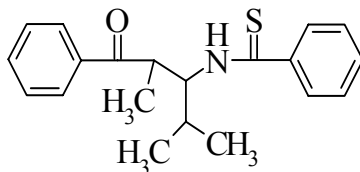
Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir. (%73). 1H NMR δ 8.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01–7.79 (m, 4H), 7.47–7.35 (m, 3H), 7.13– 6.93 (m, 2H), 5.02–4.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 18.0, 4.8 Hz, 1H), 2.05–1.92 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 4H), 1.26–1.12 (m, 5H). ^{13}C NMR δ 198.6, 197.7, 164.0, 141.9, 131.0, 130.4, 129.6, 128.4, 127.8, 126.7, 55.5, 39.7, 36.7, 30.3, 30.1, 25.9, 25.8. Hesaplanan $C_{23}H_{27}NO_2S$: C, 72.40; H, 7.13. Bulunan: C, 72.76; H, 7.14.

4.2.7.3. *N*-{1-[2-(3-Bromofenil)-2-okzoetil]-3-metil-butil}tiyobenzamit (42c)



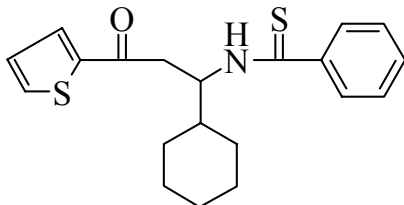
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%64), E.N: 72.0–74.0 °C. 1H NMR δ 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11–8.10 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88–7.70 (m, 3H), 7.49–7.34 (m, 4H), 5.31–5.24 (m, 1H), 3.50 (AB system, J_{AB} = 17.9 Hz, 5.4 Hz, 2H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 1H), 0.98 (d, J = 1.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR δ 198.4, 197.4, 141.8, 138.4, 136.5, 131.2, 130.4, 128.5, 126.7, 126.6, 123.2, 51.3, 42.0, 40.4, 25.7, 22.9, 22.4. Hesaplanan $C_{20}H_{22}BrNOS$: C, 59.41; H, 5.48; N, 3.64. Bulunan: C, 59.41; H, 5.52; N, 3.42.

4.2.7.4. *N*-(1-İzopropil-2-metil-3-okzo-3-fenilpropil)tiyobenzamit (42d)



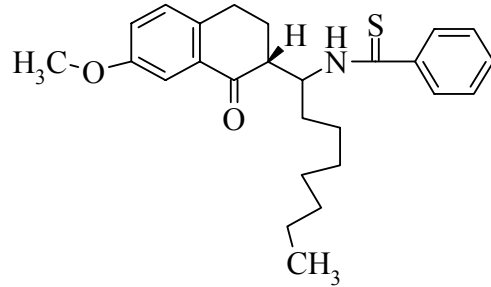
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%77), E.N: 125.0–126.0 °C. ^1H NMR δ 9.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53–7.41 (m, 5H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.11 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 206.0, 199.4, 141.9, 135.6, 134.0, 130.1, 129.1, 128.5, 128.3, 126.8, 64.8, 40.5, 32.1, 20.2, 20.1, 17.1. Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NOS}$: C, 73.80; H, 7.12; N, 4.30. Bulunan: C, 73.78; H, 7.37; N, 4.29.

4.2.7.4. *N*-(1-Sikloheksil-3-okzo-3-tiyofen-2-il-propil)tiyobenzamit (42e).

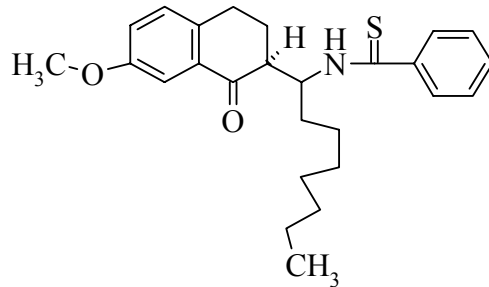


Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%51), E.N: 120.0–121.0 °C. ^1H NMR δ 8.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79–7.77(m, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48–7.37 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.30–4.97 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 17.7, 3.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 17.4, 4.8 Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 1H), 1.75–1.67 (m, 4H), 1.25–1.08 (m, 6H). ^{13}C NMR δ 197.9, 192.8, 143.8, 141.8, 134.6, 132.7, 131.0, 128.5, 126.5, 39.7, 37.8, 30.3, 30.1, 25.8, 25.7. Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NOS}_2$: C, 67.19; H, 6.48; N, 3.92. Bulunan: C, 66.82; H, 6.65; N, 3.88.

4.2.7.5.N-[1-(7-Metoksi-1-okzo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oktil]tiyobenzamit [iki ayrı diastereoizomer 73:27].



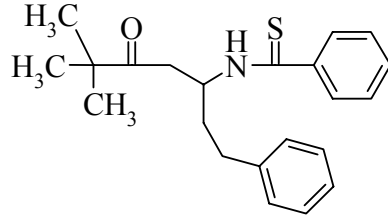
Birinci Diastereoizomer (42f): Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir (44%), ^1H NMR δ 9.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.49–7.36 (m, 3H), 6.83 (dd, $J = 6.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H) 5.06–4.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14–2.95 (m, 3H), 2.24–2.06 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 1H), 1.45–1.39 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 8H), 0.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 199.2, 197.1, 164.1, 146.8, 141.9, 131.0, 129.7, 128.5, 126.8, 126.4, 113.5, 112.5, 58.6, 55.5, 50.1, 32.0, 30.0, 29.6, 29.2, 29.1, 27.9, 26.7, 22.6, 14.1. Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$: C, 73.72; H, 7.85; N, 3.31. Bulunan: C, 73.61; H, 7.85; N, 3.29.



İkinci Diastereoizomer (42g): Sarı yağimsı madde olarak elde edilmiştir (16%), ^1H NMR δ 8.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.45–7.33 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 6.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.29–5.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09–2.93 (m, 3H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.23–2.01 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 198.8, 196.7, 163.7, 146.2, 14.9, 130.8, 129.5, 128.3, 126.5, 113.3, 112.3,

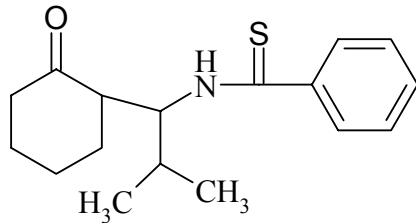
57.6, 55.4, 51.3, 34.1, 31.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.1, 28.5, 26.5, 22.5, 14.0. Hesaplanan $C_{26}H_{33}NO_2S$: C, 73.72; H, 7.85; N, 3.31. Bulunan: C, 73.48; H, 8.03; N, 3.50.

4.2.7.6. *N*-(4,4-Dimetil-3-okzo-1-feniletilpentil)tiyobenzamit (42h)



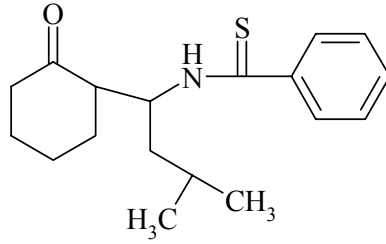
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%33), E.N: 109.0–111.0 °C. 1H NMR δ 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.48–7.30 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 3H), 5.17–5.10 (m, 1H), 3.02 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29–2.18 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.14 (s, 9H). ^{13}C NMR δ 216.9, 197.7, 141.6, 141.0, 131.1, 128.5, 128.4, 128.3, 126.7, 126.1, 53.0, 44.7, 38.1, 34.6, 33.1, 26.2. Hesaplanan $C_{22}H_{27}NOS$: C, 74.74; H, 7.70; N, 3.96. Bulunan: C, 74.95; H, 7.88; N, 3.96.

4.2.7.7. *N*-[2-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)propil]tiyobenzamit (42i)



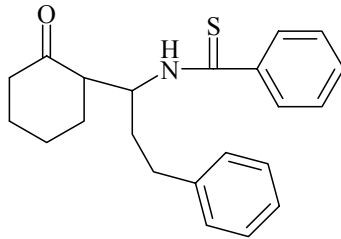
Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%55), E.N: 84.0–84.9 °C. 1H NMR δ 8.83 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.46–7.37 (m, 3H), 4.74 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.08–2.99 (m, 1H), 2.45–2.14 (m, 5H), 1.75–1.62 (m, 4H), 1.00 (t, J = 5.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR δ 215.4, 199.2, 141.9, 131.0, 128.5, 126.6, 63.3, 52.3, 43.4, 34.1, 31.6, 28.8, 25.3, 20.4, 20.0. Hesaplanan $C_{17}H_{23}NOS$: C, 70.55; H, 8.01; N, 4.84. Bulunan: C, 70.62; H, 8.42; N, 4.79.

4.2.7.8. *N*-[3-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)butil]tiyobenzamit (42j)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir (iki diastereoizomer 86:14). (%66), E.N: 82.0–83.0 °C. ^1H NMR δ 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.86H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.14H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48–7.35 (m, 3H), 5.18–5.10 (m, 0.86H), 4.86–4.79 (m, 0.14H), 3.05–3.01 (m, 0.14H), 2.82–2.78 (m, 0.86H), 2.42–2.31 (m, 3H), 2.19–2.03 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 2H), 1.79–1.59 (m, 4H), 1.48–1.39 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 214.9, 213.3, 198.6, 196.9, 141.9, 141.6, 131.0, 130.9, 128.4, 126.6, 55.7, 55.5, 55.4, 52.3, 43.4, 43.0, 42.4, 38.2, 33.6, 30.5, 28.5, 26.6, 25.7, 25.4, 25.2, 24.7, 23.6, 23.0, 22.7, 21.7. Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NOS}$: C, 71.24; H, 8.30; N, 4.62. Bulunan: C, 71.42; H, 8.61; N, 4.60.

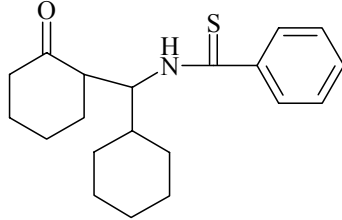
4.2.7.9. *N*-[1-(2-Okzo-sikloheksil)-3-fenilpropil]tiyobenzamit (42k)



Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir (iki diastereoizomer 55:45). (%69), E.N: 98.0–100.0 °C. ^1H NMR δ 8.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.55H), 8.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.45H), 7.74–7.66 (m, 2H), 7.44–7.28 (m, 3H), 7.27–7.13 (m, 5H), 5.18–5.11 (m, 0.55H), 4.90–4.83 (m, 0.45H), 3.03–2.98 (m, 0.45H), 2.82–2.63 (m, 2.55H), 2.37–2.22 (m, 3H), 2.20–1.71 (m, 4H), 1.67–1.65 (m, 3H). ^{13}C NMR δ 214.9, 213.3, 199.1, 197.6, 141.8, 141.6, 141.4, 141.3, 131.1, 131.0, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 126.7, 126.7, 126.0, 1226.0, 57.4, 57.3, 54.4, 52.3, 43.3,

42.4, 35.7, 33.5, 33.3, 32.9, 31.1, 30.6, 28.6, 26.7, 25.1, 24.8. Hesaplanan $C_{22}H_{25}NOS$: C, 75.17; H, 7.17; N, 3.98. Bulunan: C, 75.33; H, 7.33; N, 3.95.

4.2.7.9. N-[Sikloheksil-(2-okzo-sikloheksil)metil]tiyobenzamit (42I)

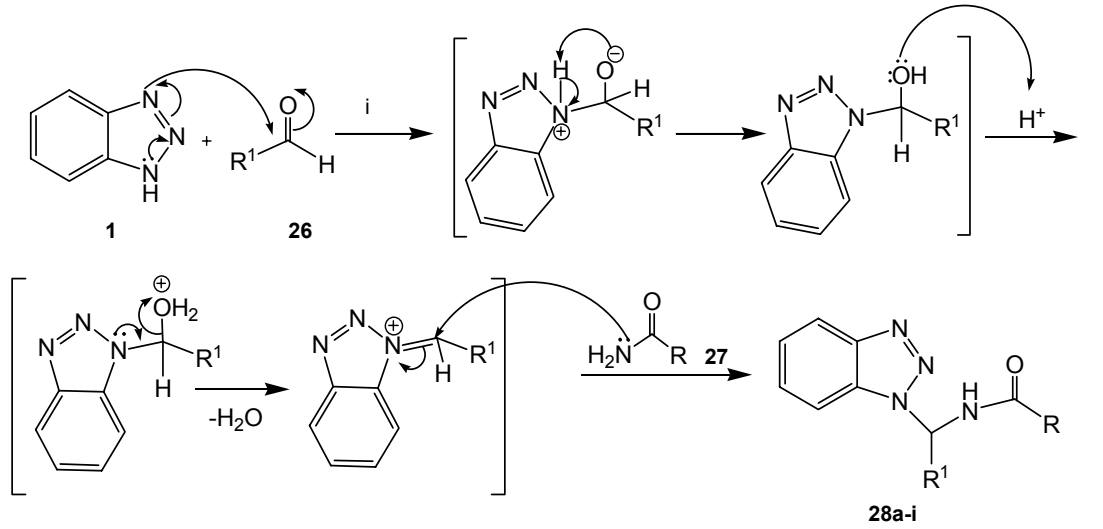


Etilasetat/hekzan karışımından sarı kristaller elde edilmiştir. (%73), E.N: 123.2–123.7 °C. 1H NMR δ 8.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48–7.36 (m, 3H), 4.80 (dt, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.03–3.01 (m, 1H), 2.45–2.29 (m, 3H), 2.17–2.11 (m, 1H), 1.88–1.60 (m, 10H), 1.20–1.06 (m, 5H). ^{13}C NMR δ 215.5, 199.1, 141.8, 131.1, 128.4, 126.6, 62.3, 51.8, 43.4, 40.8, 34.1, 30.7, 30.1, 28.8, 26.1, 26.0, 25.8, 25.3. Hesaplanan $C_{20}H_{27}NOS$: C, 72.90; H, 8.26; N, 4.25. Bulunan: C, 73.05; H, 8.57; N, 4.22.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Başlangıç maddesi olan *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoller **28a-i** literatürde [17] belirtildiği gibi benzotriazol **1**, bir aldehit **26** ve bir amitin **27** katalitik miktardaki para toluen sülfonik asit katalizörlüğünde kuru toluen içerisinde 140°C de 12-24 saat kaynatılması sonucu elde edilmiştir. Bu reaksiyonun hidroksialkilbenzotriazol ara ürünü üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Oluşan hidroksialkilbenzotriazol ara ürünün amid ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.1).



- 28a:** R = Ph, R¹ = H
- 28b:** R = Ph, R¹ = *i*-Pr
- 28c:** R = Ph, R¹ = *i*-Bu
- 28d:** R = Ph, R¹ = *neo*-Am
- 28e:** R = Ph, R¹ = *p*-Tolil
- 28f:** R = *n*-Non, R¹ = *p*-Tolil
- 28g:** R = Me, R¹ = 2-Tienil
- 28h:** R = *t*-Bu, R¹ = 3-Pridil
- 28i:** R = Ph, R¹ = Naftil

Şekil.5.1. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

N-(α -amidoalkil)benzotriazol **28 a-i**, benzotriazol metodolojisi kullanılarak yüksek verimle elde edilmesi, sonraki reaksiyonlar için avantaj sağlamaktadır (Çizelge 5.1).

N-(α -amidoalkil)benzotriazol maddelerinin **28a-i**, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ^1H NMR spektrumlarına bakıldığı zaman benzotriazol halkasına ait iki protonun 8.02 - 7.80 ppm aralığında iki ayrı dublet ve eşleşme sabitleri de 7.0 – 7.7 Hz arasında, benzotriazol halkasına ait diğer iki protonunda 7.60 - 7.40 ppm aralığında iki ayrı triplet olarak ve eşleşme sabitlerinin de 7.7 - 7.0 Hz aralığında değiştiği bulunmuştur. NH protonları 8 - 9 Hz eşleşme sabitine sahip dublet olarak 9.00 – 7.00 ppm aralığında gözlemlendi.

Çizelge.5.1. Sentezlenen *N*-(α -amidoalkil)benzotriazolün **28 a-i** % Verimleri

Bileşik	R	R ¹	Verim (%)	Erime Noktası °C
28a	Ph	H	75	176-178 ^a
28b	Ph	i-Pr	78	165-167 ^a
28c	Ph	i-Bu	80	142-145
28d	Ph	<i>neo</i> -Am	76	180-182
28e	Ph	<i>p</i> -Toill	84	178-180
28f	<i>n</i> -Non	<i>p</i> -Tolil	63	177-179
28g	Me	2-Tienil	67	141-142
28h	<i>t</i> -Bu	3-Pridil	65	75-76
28i	Ph	Naftil	68	212-213

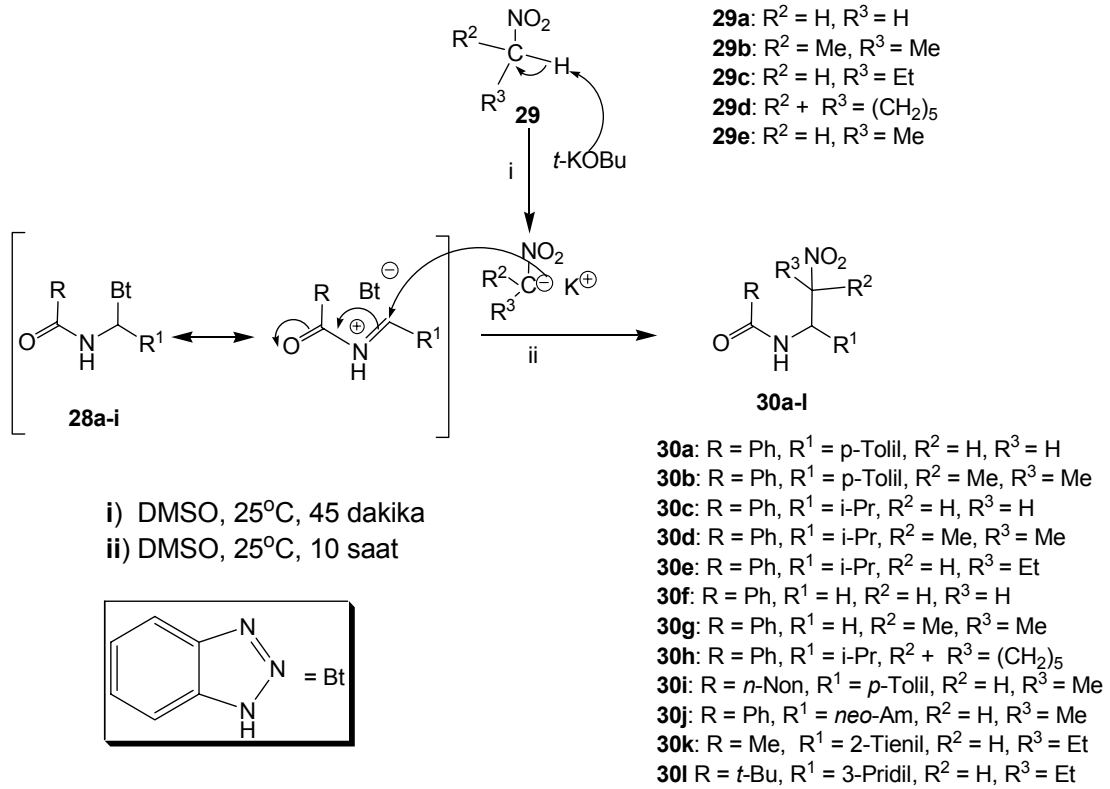
a: Lit. erime noktası

Benzotriazole α -konumundan komşu olan karbon atomuna bağlı olan protonların da, benzotriazol halkasından dolayı 7.06 - 6.90 ppm aralığında rezonans oldukları gözlemlenmiştir. Benzotriazole β -konumunda komşu olan karbon atomuna bağlı olan protonların da 2.58 – 2.29 ppm aralığında rezonans oldukları gözlemlenmiştir. Asiklik sübstitüentlere (R) ait alifatik protonların da 2.34 – 0.91 ppm aralığında multipler olarak rezonans oldukları gözlemlenmiştir. Yine aynı şekilde asiklik sübstitüentlere (R) ait aromatik protonların da 7.83 – 7.53 ppm aralığında multipler olarak rezonans

oldukları gözlenmiştir. N-(α -amidoalkil)benzotriazol **28a-i** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumları yorumlandığı zaman, karbonil grubundaki karbon atomuna ait sinyallerin 178.4 – 166.6 ppm aralığında benzotriazol halkasındaki karbon atomlarına ait sinyallerin 145.7, 134.0, 127.4, 124.4, 120.0, 111.0 ppm de rezonans oldukları, benzotriazol halkasına α -konumunda yer alan karbon atomlarına ait sinyallerin 51.7 – 66.9 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. N-(α -amidoalkil)benzotriazol maddelerindeki **28a-i**, asiklik substituentlere (R) ait aromatik karbon atomlarının ^{13}C NMR sinyalleri 132.8, 131.7, 128.2, 127.4 ppm de ve alifatik metil atomları da 22.6 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları da N-(α -amidoalkil)benzotriazolün **28a-i** oluştuğunu destekleyen sonuçlar vermiştir.

5.2. N-(β -Nitroalkil)amitlerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Nitroalkanların **29**, *t*-BuOK varlığında DMSO içinde, oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından nitroalkan tuzları ara ürün olarak elde edilmesinden sonra, reaksiyon karışımına N-(α -amidoalkil)benzotriazol **28a-i** ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldıktan sonra N-(β -nitroalkil)amit **30a-1**, bileşikleri yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 5.2). N-(β -nitroalkil)amit **30a-1**, bileşiklerinin eldesi için düşünülen olası reaksiyon mekanizması; nitroalkanların potasyum tuzları, N-(α -amidoalkil)benzotriazoldeki **28a-i** benzotriazol grubunu elimine ederek N-(β -nitroalkil)amitlerin **30a-1**, oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. *N*-(β-Nitroalkil)amitlerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

N-(β-nitroalkil)amit **30a-l** maddelerinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ¹H-NMR sonuçları değerlendirildiğinde, bu bileşiklerin oluştuğunu gösteren sinyaller, benzotriazol halkasına ait olan 8.02-7.80 ppm aralığındaki iki ayrı dublet ve 7.60 - 7.40 ppm aralığındaki iki ayrı triplet sinyalleri gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyaller 7.70 – 6.67 ppm aralığında 9.2-8.9 gibi eşleşme sabitlerine sahip olarak bazen dublet bazende multipler olarak gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumları yorumlandığı zaman karbonil grubundaki karbon atomuna ait sinyallerin 178.2 – 166.3 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Nitro grubuna komşu olan karbon atomlarına ait olan sinyaller de 97.0 – 86.0 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca, benzotriazol halkasındaki karbon atomlarına ait olan sinyaller 145.7, 134, 127.4, 124.4, 120.0, 111.0 ppm’de gözlenmemiştir. Elementel analiz sonuçları da *N*-(β-nitroalkil)amitlerin **30a-l**, oluştuğunu desteklemektedir.

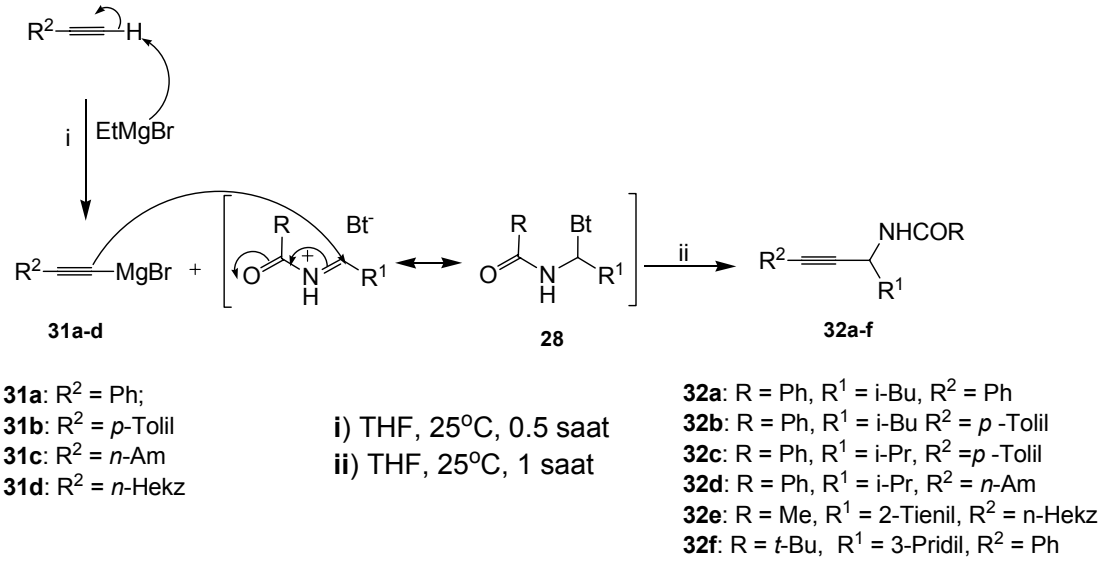
Çizelge 5.2. Sentezlenen *N*-(β -nitroalkil)amidlerin **30a-1** % verimleri

Bileşik	R	R ¹	R ²	R ³	Verim %	Erime Noktası °C
30a	Ph	<i>p</i> -Tolil	H	H	79	147-148
30b	Ph	<i>p</i> -Tolil	Me	Me	82	162-163
30c	Ph	<i>i</i> -Pr	H	H	85	142-143
30d	Ph	<i>i</i> -Pr	Me	Me	87	125-125
30e	Ph	<i>i</i> -Pr	H	Et	96	159-160
30f	Ph	H	H	H	54	84-85
30g	Ph	H	Me	Me	86	121-123
30h	Ph	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₅		93	115-116
30i	<i>n</i> -Non	<i>p</i> -Tolil	H	Me	89	79-81
30j	Ph	<i>Neo</i> -Am	H	Me	81	116-117
30k	Me	2-Tienil	H	Et	58	113-115
30l	<i>t</i> -Bu	3-Pridil	H	Et	60	192-193

N-(β -nitroalkil)amid **30a-1**, bileşiklerinin sentezi için geliştirilen bu yeni yöntemde **30i, j, k**, bileşikleri için iki diastereomer elde edilmiştir. Elde edilen bu diastereomerlerin oranı ¹H-NMR kullanılarak hesaplanmıştır. *N*-(β -nitroalkil)amidlerin literatürdeki genel sentezlerinden [29, 30, 31] bahsedilirken bu yöntemlerin bütün nitro alkanlara uygulanamadığından bahsedilmiştir. Bu çalışmada geliştirilen bu yeni yöntem, birincil nitroalkan, ikincil nitroalkan ve siklonitroalkanlara başarı ile uygulanmıştır. Aynı şekilde geliştirilen bu yeni yöntem de, *N*-(β -nitroalkil)amid **30a-1** bileşiklerindeki R¹ süstitüenti alifatik, aromatik ve heteroaromatik olarak elde edilmiş ve sonuç olarak geliştirilen bu yeni yöntem ile farklı süstitüentlere sahip *N*-(β -Nitroalkil)amid **30a-1** bileşikleri yüksek verimle elde edilmiştir.

5.3. *N*-Asilproparjilaminlerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Reaksiyon ortamında (*in situ*) THF içerisinde hazırlanan 5 mmol etil magnezyum bromüre, 2.7 mmol alkin türevleri ilave edilerek alkin magnezyum bromür **31** elde edilmiştir. Reaksiyon karışımına, oda sıcaklığında, THF içerisinde çözülmüş olan 1.5 mmol *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşiğinin ilavesinden sonra karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Saflaştırma işleminden sonra hedeflenen maddeler olan *N*-Asilproparjilaminler **32a-f** yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 5.3). *N*-Asilproparjilaminlerin eldesi için düşünülen reaksiyon mekanizması; reaksiyon ortamda (*in situ*) hazırlanan alkin magnezyum bromürlerin **31a-d**, *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **28** bileşiğindeki benzotriazol grubunu elimine etmesi sonucunda *N*-asilproparjilaminlerin **32a-f** oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. *N*-Asilproparjilaminlerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

N-asilproparjilamin **32a-f** bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elemental analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ¹H NMR'ı sonuçları değerlendirildiğinde, benzotriazole halkasına ait olan 8.02 - 7.80 ppm aralığındaki iki

ayrı dublet ve 7.60 - 7.40 ppm aralığındaki iki ayrı triplet sinyalleri gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 6.41 – 6.20 ppm aralığında dublet olarak, azotun α -konumunda yer alan protonun da 6.93 – 5.10 ppm aralığında **32a-b** bileşikleri için quartet **32c-e** bileşikleri için ise dubletin dubleti olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. Fenil halkasına ait sinyaller de beklenildiği gibi 7.86 – 7.11 ppm aralığında dublet ve multipler olarak gözlenmiştir. İzopropil grubundaki metillere ait sinyaller 1.56 – 0.9 ppm aralığında dublet olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. ^{13}C -NMR sonuçları değerlendirildiği zaman karbonil grubundaki karbon atomunun 176.8 -166.1 ppm aralığında rezonans oldukları, alkin grubuna ait olan karbon atomlarının da 88.7 -83.7 ve 84.3 – 76.4 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Ayrıca elementel analiz sonuçları da *N*-asilproparjilamin **32a-f** bileşiklerinin sentezlendiğini destekleyen sonuçlar vermiştir.

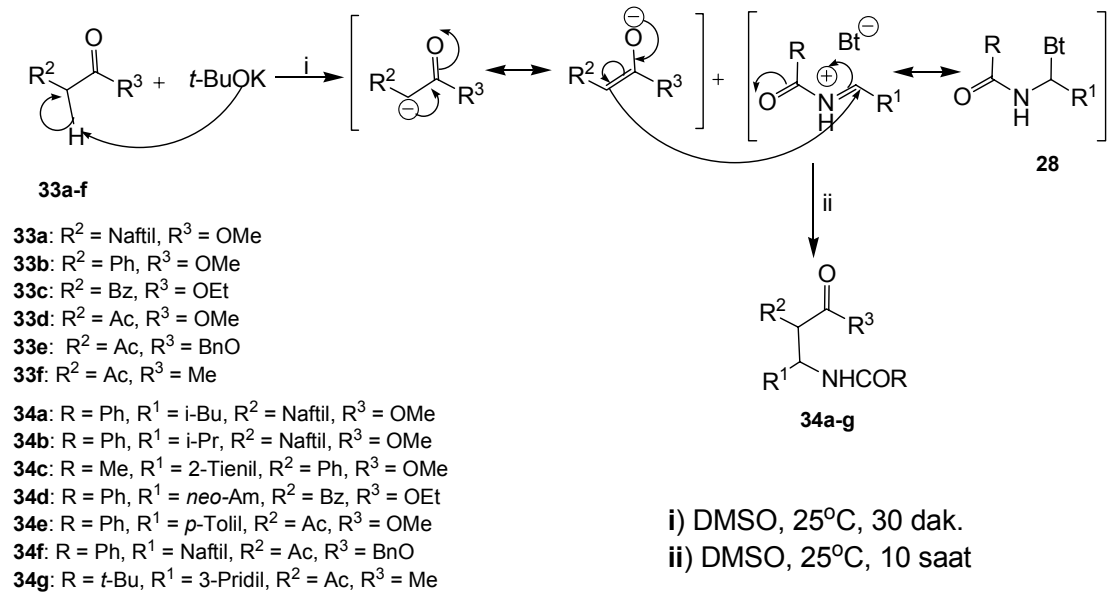
Çizelge 5.3. Sentezlenen *N*-Asilproparjilaminlerin **32a-f** % verimleri

Bileşik	R	R ¹	R ²	Verim %	Erime Noktası °C
32a	Ph	i-Pr	Ph	63	95-96
32b	Ph	i-Bu	<i>p</i> -Tolil	86	112-113
32c	Ph	i-Pr	<i>p</i> -Tolil	85	128-129
32d	Ph	i-Pr	<i>n</i> -Am	80	yağımsı
32e	Me	2-Tienil	<i>n</i> -Hekz	41	61-62
32f	<i>t</i> -Bu	3-Pridil	Ph	54	151-152

Benzotriazol metodolojisi kullanılarak geliştirilen bu yeni yöntem ile tamamı yeni olan alifatik, aromatik ve heteroaromatik *N*-asilproparjilamin **32a-f** bileşikleri yüksek verim ile elde edilmiştir.

5.4. β -(*N*-asilamino)alkil Esterleri ve Ketonların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Esterler **33a-b**, β -ketoesterler **33c-e** ve diketonların **33f** *t*-BuOK varlığında DMSO içinde, oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından bu bileşiklerin enolatları ara ürün olarak elde edilmesinden sonra, reaksiyon karışımına *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoler **28** ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 10 saat karıştırılıp saflaştırma işleminden sonra β -(*N*-asilamino)alkil ester ve keton **34a-g**, bileşikleri yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 5.4). β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve ketonların **34a-g** sentezi için önerilen olası reaksiyon mekanizması şekil 5.4 te gösterildiği düşünülmektedir. Burada ester **33a-b**, β -ketoester **33c-e** ve diketon **33f** bileşiklerinin asidik olan alfa protonları bir baz olan *t*-BuOK ile reaksiyonu sonucu bu maddelerin enolatları ara ürün olarak elde edildikten sonra, bu ara ürünlerin *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoller **28** ile reaksiyonu sonucu benzotriazol molekülünü elimine ederek hedeflenen maddeler olan β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve keton **34a-g** bileşiklerinin oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve ketonların sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

β -(*N*-asilamino)alkil esterler ve keton **34a-g** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ 'ı sonuçları değerlendirildiğinde benzotriazol halkasına ait olan 8.02-7.80 ppm aralığındaki iki ayrı dublet ve 7.60 - 7.40 ppm aralığındaki iki ayrı triplet sinyalleri gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 7.40 – 5.59 ppm aralığında dublet olarak, azota komşu olan karbon atomuna bağlı protonun 5.92 – 4.87 ppm de çevresindeki proton sayısına bağlı olarak çoğunlukla dubletin dubleti olarak, ester, β -keto ester ve diketon gruplarının çift aktiflenmiş olan alfa protonları da 5.10 – 3.85 ppm aralığında dublet olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. ^{13}C NMR sonuçları değerlendirildiği zaman

Çizelge 5.4. β -(*N*-asilamino)alkil ester ve ketonların **34a-g** % verimleri

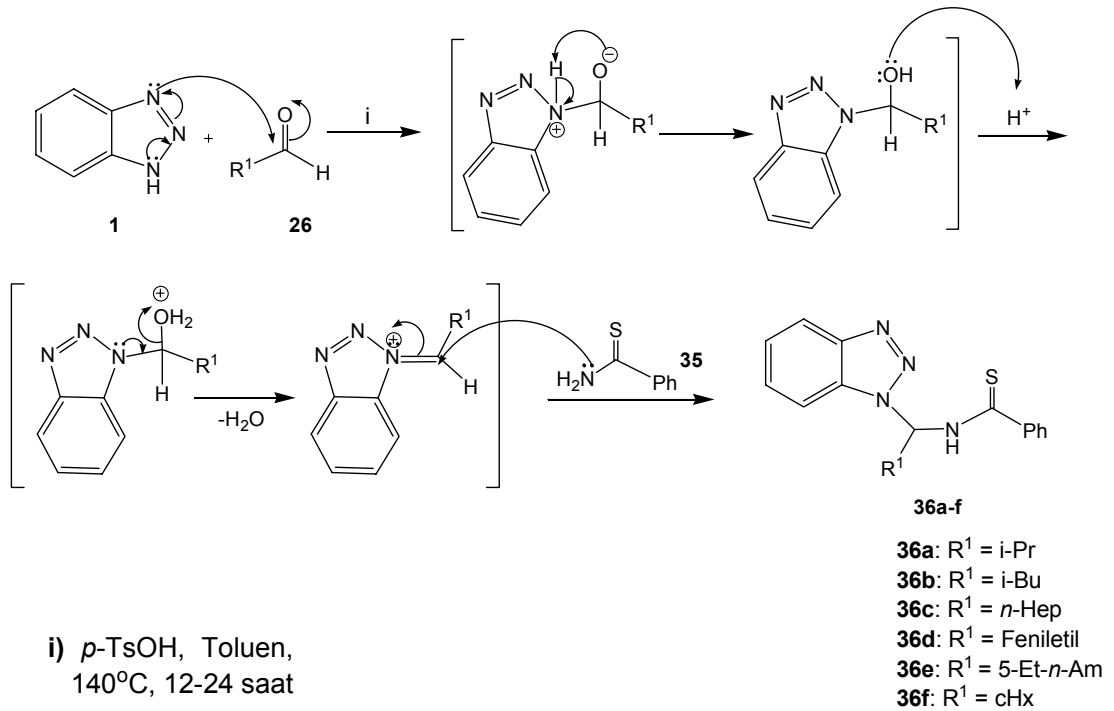
Bileşik	R	R ¹	R ²	R ³	Verim %	Erime Noktası °C
34a	Ph	i-Bu	Naftil	OMe	92	161-162
34b	Ph	i-Bu	Naftil	OMe	89	150-152
34c	Me	2-Tienil	Ph	OMe	75	166-168
34d	Ph	<i>neo</i> -Am	Bz	OEt	84	131-132
34e	Ph	p-Tolil	Ac	OMe	88	193-194
34f	Ph	Naftil	Ac	BnO	96	122-123
34g	t-Bu	3-Pridil	Ac	Me	90	163.5-165.2

zaman amid, ester ve keton gruplarındaki karbonil grupları sırasıyla 169.2 -167.2, 173.2 -172.6 ve 205.3 – 195.5 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir.

^1H NMR ve ^{13}C NMR sonuçları **34b** ve **34f** bileşikleri için iki diastereomer elde edildiğini, **34a**, **34c** - **34e** ve **34g** için tek bir izomerin elde edildiğini göstermiştir. Bu diastereomerlerin oranı $^1\text{H-NMR}$ 'ı sonuçlarına bakılarak hesaplanmıştır. Ayrıca elementel analiz sonuçları da β -(*N*-asilamino)alkil ester ve ketonların **34a-g** bileşiklerinin sentezlendiğini destekleyen sonuçlar vermiştir.

5.5. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoler **36a-f** literatürde [75] belirtildiği gibi benzotriazol **1**, bir aldehit **26** ve bir tiyoamitin **35** katalitik miktardaki *p*-TsOH katalizörlüğünde kuru toluen içerisinde 12-24 saat kaynatılması sonucu elde edilmiştir. Bu reaksiyonun hidroksialkilbenzotriazol ara ürünü üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Oluşan hidroksialkilbenzotriazol ara ürünün tiyoamit **35** ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin **36a-f** oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.5).



Şekil.5.5. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazolerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerinin ¹H-NMR'ı sonuçları değerlendirildiğinde NH protonuna ait sinyaller 8.72 – 8.02 ppm aralığında dublet

olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. Benzotriazol halkasına ait olan karakteristik sinyaller sırasıyla 8.04 – 8.01 ppm de dublet, 7.95 – 7.72 ppm de dublet 7.58 – 7.55 ppm de triplet ve 7.49 – 7.26 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Benzotriazol halkasının α -konumunda yer alan proton ile benzen halkasına ait protonlar 7.74 – 7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Alifatik protonlara ait sinyallerin de 3.04 – 0.84 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerinin ^{13}C -NMR'ı spektrumları değerlendirildiğinde C = S grubuna ait sinyallerin 201.0 – 200.1 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Benzotriazol halkasındaki karbon atomlarının sırasıyla 145.2, 133.5, 126.8, 124.6, 119.7 ve 110.5 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Benzotriazolün α -konumunda yer alan karbon atomuna ait sinyaller 72.2 – 65.8 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları, *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşiklerinin oluştuğunu destekleyen sonuçlar vermiştir. Bu bileşiklerin karakterizasyon sonuçları deneysel bölümde detaylı olarak verilmiştir.

Çizelge.5.5. Sentezlenen *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36 a-f** % Verimleri

Bileşik	R	R ¹	Verim (%)	Erime Noktası °C
36a	Ph	i-Pr	65	193-194 ^a
36b	Ph	i-Bu	67	166.2-167.8
36c	Ph	<i>n</i> -Hep	50	133-135
36d	Ph	Feniletıl	54	153-155
36e	Ph	5-Et- <i>n</i> -Am	33	141-142
36f	Ph	cHx	63	197.6-198.5

5.6 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Tiyoamidoalkilasyonu İçin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

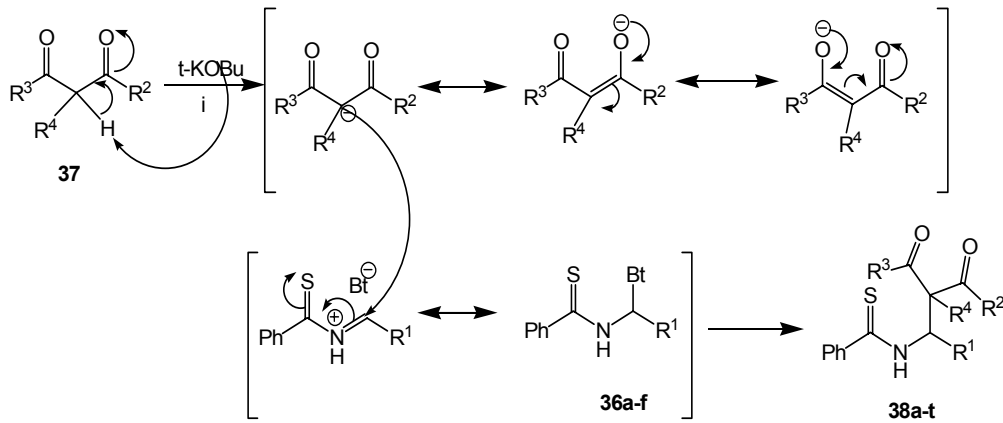
1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri *t*-KOBu varlığında THF içinde, oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından bu bileşiklerin enolatları ara ürün olarak elde edilmesinden sonra, reaksiyon karışımına N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazoler **36a-f** ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılıp saflaştırma işleminden sonra hedeflenen maddeler olan **38a-t** bileşikleri yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 5.6). Bu **38a-t** bileşiklerinin sentezi için önerilen olası reaksiyon mekanizması; Malonat (1,3-diester) **37a-e**, β -ketoester **37f-i** ve diketon **37j-m** bileşiklerinin asidik olan α -protonları bir baz olan *t*-BuOK ile reaksiyonu sonucu, bu maddelerin enolatları ara ürün olarak elde edildi. Daha sonra bu ara ürünlerin N-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazololler **36a-f** ile reaksiyonu sonucu benzotriazol molekülü elimine edilerek hedeflenen maddeler olan **38a-t** bileşiklerinin oluştuğu düşünülmektedir.(Şekil 5.6).

Malonat (1,3-diester) **37a-e** bileşiklerinin, N-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazololler **36a-f** ile reaksiyonu sonucu elde edilen **38a-f** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ sonuçları değerlendirildiğinde, 8.04 - 7.26 ppm aralığında benzotriazol halkasına ait olan sinyaller gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 9.23 – 8.65 ppm aralığında dublet olarak, azotun α -konumunda bulunan karbon atomuna bağlı protonların 5.61 – 5.32 ppm aralığında **38b**, **38c**, **38e** ve **38f** bileşikleri için dubletin tripleti olarak, **38a**, **38d** bileşikleri için 5.62 – 5.49 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Malonattaki çift aktiflenmiş alfa protonları **38a-d** bileşikleri için 3.90 – 3.34 ppm aralığında dublet olarak gözlenmiştir. **38e-f** bileşikleri için çift aktiflenmiş alfa protonları olmadığı için herhangi bir sinyal gözlenmemiştir. Tiyoamiddeki fenil halkasına ait protonlar 7.80 – 7.78 ppm aralığında dublet 2H ve 7.52 – 7.36 ppm aralığında multipler 3H olarak gözlenmiştir. Ayrıca malonat gurubuna ait olan metoksi ve etoksi protonları 4.34 – 3.69 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları değerlendirildiğinde benzotriazol halkasındaki karbon atomlarına ait

olan 145.2, 133.5, 126.8, 124.6, 119.7 ve 110.5 ppm'deki sinyaller gözlenmemiştir. C = S grubuna ait olan sinyaller 199.7 – 199.2 ppm aralığında, malonat grubundaki iki karbonil grubuna ait olan sinyaller sırasıyla 171.6 – 169.1 ve 171.2 – 167.2 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Ayrıca gözlenen bu sonuçların yanısıra elemental analiz sonuçları da **38a–f** bileşiklerinin oluştuğunu desteklemektedir.

Geliştirilen bu yeni yöntem ile sterik açıdan engelli olan malonat türevleri ile *N*-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazol **36a-f** bileşikleri arasındaki reaksiyonlarla da hedeflenen maddeler yüksek verim ile elde edilmiştir.

β -Ketoester **37f-i** bileşiklerinin *N*-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazol **36a-f** ile reaksiyonu sonucu elde edilen **38g-m** bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elemental analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ¹H-NMR sonuçları değerlendirildiğinde, 8.04 - 7.26 ppm aralığında benzotriazole halkasına ait olan sinyaller gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 9.49 – 8.80 ve 9.24 – 8.45 ppm aralığında farklı integrasyon oranlarına sahip iki ayrı dublet olarak gözlenmiştir. Bu bileşiklerin farklı integrasyon oranlarına sahip olması, iki diastereomerin oluştuğunu göstermektedir. Aynı şekilde ¹³C-NMR sonuçlarına bakıldığı zaman C = S ve diğer iki karbonil gruplarına ait ikişer sinyal gözlenmiştir. Bu sinyaller C = S, keton grubundaki karbonil ve ester grubundaki karbonil sinyalleri sırasıyla 205.0 – 199.5, 200.0 - 194.1 ve 170.6 – 168.0 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Aynı şekilde, **38g-m** bileşiklerinde diğer karbon atomlarına ait ikişer sinyal gözlenmiştir. Bütün bulunan bu sonuçlar iki diastereomerin oluştuğunu göstermektedir.



- 37a:** R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
37b: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = H
37c: R² = *t*-BuO, R³ = *t*-BuO, R⁴ = H
37d: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Me
37e: R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Et
37f: R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
37g: R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
37h: R² = Me, R³ = OEt, R⁴ = H
37i: R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
37j: R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
37k: R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
37l: R² = *t*-Bu, R³ = *t*-Bu, R⁴ = H
37m: R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = H

i) THF, 25°C, 20 dak.

ii) THF, 25°C, 2 saat

- 38a:** R¹ = *i*-Bu, R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
38b: R¹ = *i*-Pr, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = H
38c: R¹ = *c*Hx, R² = *t*-BuO, R³ = *t*-BuO, R⁴ = H
38d: R¹ = 5-Et-*n*-Am, R² = OMe, R³ = OMe, R⁴ = H
38e: R¹ = *n*-Hep, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Me
38f: R¹ = Feniletıl, R² = OEt, R³ = OEt, R⁴ = Et
38g: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
38h: R¹ = *i*-Pr, R² = Ph, R³ = OEt, R⁴ = H
38i: R¹ = *i*-Pr, R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
38j: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = OMe, R⁴ = H
38k: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = OEt, R⁴ = H
38l: R¹ = *n*-Hep, R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
38m: R¹ = 5-Et-*n*-Am, R² = Me, R³ = BnO, R⁴ = H
38n: R¹ = *i*-Pr, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
38o: R¹ = *i*-Pr, R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
38p: R¹ = *i*-Bu, R² = Me, R³ = Me, R⁴ = H
38r: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = Ph, R⁴ = H
38s: R¹ = *n*-Hep, R² = *t*-Bu, R³ = *t*-Bu, R⁴ = H
38t: R¹ = *i*-Bu, R² = Ph, R³ = Me, R⁴ = H

Şekil 5.6. β -tiyoamido 1,3-dikarbonil bileşikleri için düşünülen olası sentez mekanizması

Çizelge 5.6. Sentezlenen β -tiyoamido-1,3-dikarbonil **38a-t** bileşikleri ve % verimleri

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Verim %	Erime Noktası °C
38a	i-Bu	MeO	MeO	H	92	85-86
38b	i-Bu	EtO	EtO	H	93	101.3-103
38c	cHx	<i>t</i> -BuO	<i>t</i> -BuO	H	84	94.5-96
38d	5-Et- <i>n</i> -Am	MeO	MeO	H	90	Yağimsı
38e	<i>n</i> -Hep	EtO	EtO	Me	86	Yağimsı
38f	Feniletıl	EtO	EtO	Et	80	55-57
38g	i-Bu	Ph	EtO	H	66	98-101
38h	i-Pr	Ph	EtO	H	70	114-116
38i	i-Pr	Me	MeO	H	81	116-118
38j	i-Bu	Me	MeO	H	90	105-108
38k	i-Bu	Me	EtO	H	79	86-88
38l	<i>n</i> -Hep	Me	BnO	H	57	Yağimsı
38m	5-Et- <i>n</i> -Am	Me	BnO	H	80	Yağimsı
38n	i-Pr	Me	Me	H	71	111-112
38o	i-Pr	Ph	Ph	H	60	61-62
38p	i-Bu	Me	Me	H	90	91-93
38r	i-Bu	Ph	Ph	H	53	62-64
38s	<i>n</i> -Hep	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H	70	Yağimsı
38t	i-Bu	Ph	Me	H	70	136-138

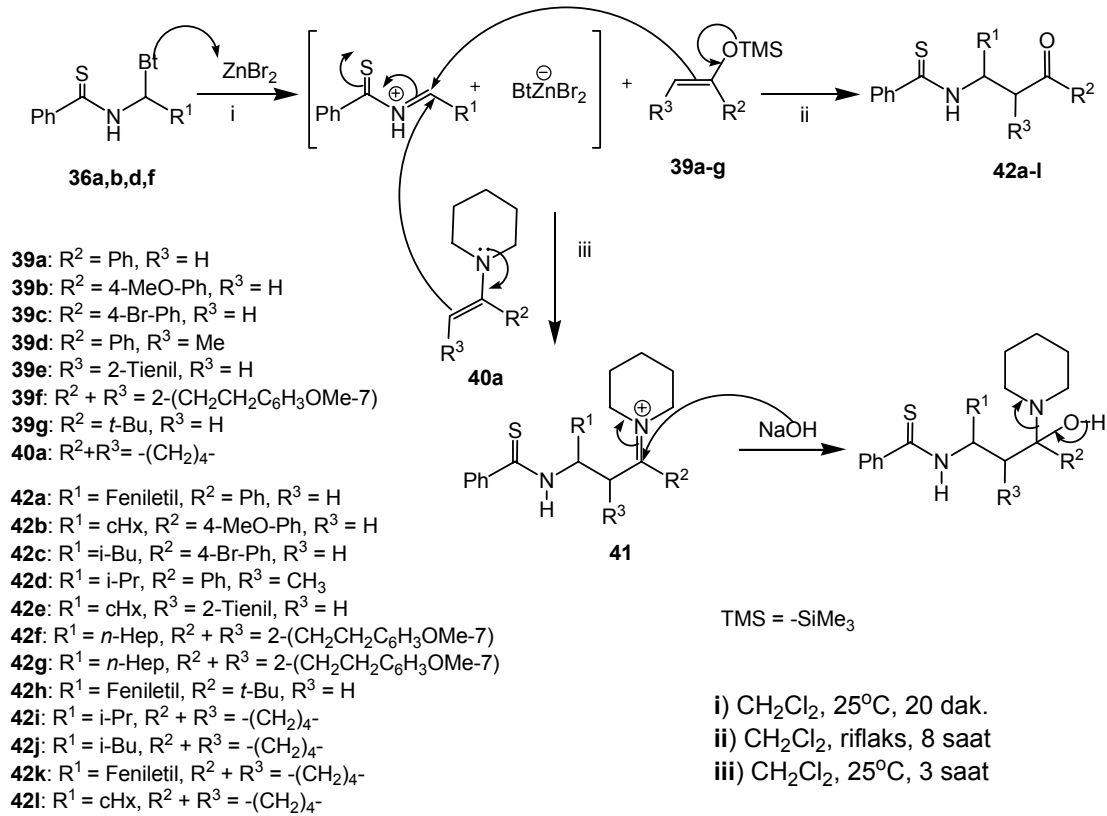
Diketon **37j-m** bileşiklerinin, *N*-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazoller **36a-f** ile reaksiyonu sonucu elde edilen **38n-t** bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ¹H-NMR'ı sonuçları değerlendirildiğinde, 8.04 - 7.26 ppm aralığında benzotriazole halkasına ait olan sinyaller gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 9.65 – 8.66 ppm aralığında dublet olarak gözlenmiştir. Azota komşu olan karbona bağlı olan proton 5.65 – 5.29 ppm aralığında **38n** için dubletin tripleti **38o** için triplet **38p-t** için ise multipler olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. Diketon grubunun çift aktiflenmiş protonu ise 6.13 – 4.25 ppm aralığında **38n-s** için dublet **38t** için ise multipler olarak gözlendi. ¹³C-

NMR sonuçları değerlendirildiğinde **38a-s** bileşiklerinin oluştuğuna dair temel pikler olan C = S ve iki karbonil grubuna ait olan sinyaller sırasıyla 213.1 – 198.6, 209.8 – 196.5, ve 200.0 – 194.2 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Simetrik olmayan 1,3-diketonların başlangıç maddesi olarak kullanılması sonucu iki diastereomer elde edilmiştir. Simetrik 1,3-diketonların **37j-m** başlangıç maddesi olarak kullanılması sonucu ise sadece bir izomer elde edilmiştir. Gözlenen bu sonuçların yanısıra elementel analiz sonuçları da **38a-t** bileşiklerinin oluştuğunu desteklemektedir.

β -Tiyoamido 1,3-dikarbonil **38a-t** bileşiklerinin sentezi için geliştirilen bu yeni yöntemde; *N*-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazoller **36a-f** bileşikleri kiral bir merkeze sahip 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri ile reaksiyonu sonucu iki diastereomer, kiral bir merkeze sahip 1,3-dikarbonil **37a-m** bileşikleri ile reaksiyonu sonucu bir izomer elde edilmiştir. Sonuç olarak geliştirilen bu yeni yöntem ile tamamı yeni olan β -tiyoamido 1,3-dikarbonil **38a-t** bileşikleri yüksek bir verimle sentezlenmiştir.

5.7. Enol Silil Eterlerin ve Enaminlerin Amidoalkilasyonu İçin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** ve çinko bromür metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında karıştırılarak tiyoasiliminyum iyonu elde edilmiştir. Daha sonra bu ara ürüne taze olarak hazırlanan silil enol eter **39** veya ticari olarak satılan enaminler **40** ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı 8 saat azot atmosferi altında kaynatılarak (enamin ilavesi durumunda oda sıcaklığında 3 saat) karıştırılarak hedeflenen maddeler olan β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşikleri elde edilmiştir (Çizelge 5.7). Reaksiyon için düşünülen olası reaksiyon mekanizması; *N*-(α -tiyoamidoalkil)benzotriazol **36** bileşikleri çinko bromür ile karıştırıldığı zaman benzotriazol anyonu ve tiyoasiliminyum katyonu oluşur. Daha sonra tiyoasiliminyum katyonuna, bir karbon nükleofil kaynağı olan silil enol eter veya enaminlerin katılmasının ardından ortama ilave edilen sodyum hidroksit ile hidrolizi sonucu β -tiyoamido keton **42a-l** bileşikleri elde edilmiştir.



Şekil 5.7. β -tiyoamido keton bileşiklerinin eldesi için düşünülen sentez mekanizması.

Silil enol eter ve enamınlerin, *N*-(α -tiyoaminoalkil)benzotriazoller **36a-f** ile reaksiyonu sonucu elde edilen β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşiklerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analizleri yardımıyla yapıları aydınlatılmıştır. ¹H-NMR'ı sonuçları değerlendirildiğinde, 8.04 - 7.26 ppm aralığında benzotriazole halkasına ait olan sinyaller kaybolmuştur. **42a-h** bileşikleri için NH protonlarına ait sinyallerin 9.53 – 8.31 ppm aralığında dublet olarak **42i-l** bileşikleri için ise NH protonlarına ait sinyallerin 8.86 – 8.68 ppm aralığında dublet olarak gözlenmiştir. **42a-h** bileşikleri için, 5.31 – 4.96 ppm aralığında multipler olarak rezonans olan sinyallerin N'a komşu olan karbona bağlı olan protonlar oldukları düşünülmüştür. **42i-l** bileşikleri için 1.75 – 1.59, 2.45 – 2.03 ve 3.08 – 2.99 ppm de yeni sinyallerin ortaya çıktıkları gözlenmiştir. Gözlenen bu yeni sinyallerin sikloheksan halkasına ait olduğu düşünülmektedir. ¹³C-NMR'ı sonuçları değerlendirildiğinde 216.9 – 198.4 ppm deki

sinyallerin tiyokarbonil grubuna ait olduğu ve 199.1 – 192.8 ppm de ortaya yeni çıkan sinyallerin de karbonil grubuna ait olduğu düşünülmüştür.

42f-g bileşikleri için iki ayrı izomer elde edilmiş ve elde edilen izomerler birbirinden ayrılmıştır. **42j-k** bileşikleri için iki izomer elde ediliş ve elde edilen bu izomerlerin oranı $^1\text{H NMR}$ 'ı kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 5.7. Sentezlenen β -tiyoamidoketon **42a-l** bileşikleri ve % verimleri

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)	Erime Noktası °C
42a	Feniletil	Ph	H	78	115-117
42b	cHx	4-MeOPh	H	73	Yağimsı
42c	i-Bu	4-BrPh	H	64	72-74
42d	i-Pr	Ph	Me	77	125-126
42e	cHx	2-Tienil	H	51	120-121
42f+g	<i>n</i> -Hep	2-[(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ OMe-7]		60 ^a	Yağimsı
42h	Feniletil	<i>t</i> -Bu	H	33	109-111
42i	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -		55	84-84.5
42j	i-Bu	-(CH ₂) ₄ -		66 ^b	82-83
42k	Feniletil	-(CH ₂) ₄ -		69 ^c	98-100
42l	cHx	-(CH ₂) ₄ -		73	123.2-123.7

^a İki ayrı izomer

^b İzomerik karisim 86:14

^c İzomerik karisim 55:45

KAYNAKLAR

- [1] Katritzky, A. R., Lan, X., Yang, J. Z. ve Denisko, O. V., "Properties and synthetic utility of N-substituted benzotriazoles," *Chem. Rev.*, **98**, 409-548, 1998.
- [2] Zaugg, H. E., " α -Amidoalkylation at carbon: recent advances - Part I," *Synthesis*, 85-110, 1984.
- [3] Speckamp, W. N. ve Hiemstra, H., "Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates," *Tetrahedron*, **41**, 4367-4416, 1985.
- [4] Hiemstra, H. ve Speckamp, W. N., *In Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 2, 1047-1048, 1991.
- [5] Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J., "New developments in the chemistry of N-acyliminium ions and related intermediates," *Tetrahedron*, **56**, 3817-3856, 2000.
- [6] Marson, C. M., "Synthesis via N-acyliminium cyclisations of N-heterocyclic ring systems related to alkaloids," *ARKIVOC*, **i**, 1-16, 2001
- [7] Gonzalez-Temprano, I., Sotomayer, N. J ve Lete, E., "Highly diastereoselective intramolecular α -amidoalkylation reactions of hydroxylactams derived from *N*-phenethylimides. enantioselective synthesis of dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolones," *Synlett.*, **06**, 593-597, 2002
- [8] Osante, I., Lete, E. ve Sotomayer, N., "Tandem Parham cyclisation— α -amidoalkylation reaction in the synthesis of the isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline skeleton of nuevamine-type alkaloids," *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1253-1256, 2004.
- [9] Bogolyubov, A. A., Chernysheva, N. B., Nesterov, V. V., Antipin, Y. ve Semenov, V. V., "1-Oxa-3-azapentalen-2-ones as precursors of *cis*-2-amino alcohols: synthesis from acetylenic alcohols, carbon dioxide and amines *via* intramolecular amidoalkylation of oxazolidinones," *ARKIVOC*, **iv**, 497-511 2000.

- [10] Jung, J.-W., Shin, D.-Y., Seo, S.-Y., Kim, S.-H., Paek, S.-M., Jung, J.-K. ve Suh, Y.-G., "A new entry to functionalized cycloalkylamines: diastereoselective intramolecular amidoalkylation of N,O-acetal TMS ether possessing allylsilane," *Tetrahedron Lett.*, **46**, 573-575, 2005.
- [11] Venkov, A. P., Likanov, L. K. ve Mollov, N. M., "A new variant of the Internal α -amidoalkylation reaction: synthesis of 1-aryl-3-oxo-2,3-dihydroisoquinolines and cryptostyline III," *Synthesis*, 486-487, 1982
- [12] Ardeo, A., Garcia, E., Arrasate, S., Lete, E. ve Sotomayer, N., "A practical approach to the fused β -carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3-a]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular α -amidoalkylation reaction," *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8445-8448, 2003.
- [13] Gonzalez-Temprano, I., Osante, I. ve Lete, E. ve Sotomayer, N., "Enantiodivergent synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines based on diastereoselective parham cyclization and α -amidoalkylation reactions," *J. Org. Chem.*, **69**, 3875-3885, 2004.
- [14] Katritzky, A. R., Drewniak, M. ve Lue, P., "The chemistry of benzotriazole. 10. A conceptually new approach to the synthesis of secondary amides and thioamides," *J. Org. Chem.*, **53**, 5854- 5856, 1988.
- [15] Katritzky, A. R., Pernak, J. ve Fan, W. Q., "N-(1-benzotriazol-1-ylalkyl)amides, versatile α -amidoalkylation reagents. Part 1. Alpha-amidoalkylation of CH acids," *J. Org. Chem.*, **56**, 4439-4443, 1991
- [16] Katritzky, A. R., Shobana, N., Harris, P. A., "A new synthesis of an amino acid based sweetener," *Org. Prep. Proceed. Int.*, 121-126, 1992.
- [17] Katritzky, A. R., Takahashi, I., Fan, W. Q. ve Pernak, J., "N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 3.¹ syntheses of open-chain N-protected-hemithioaminals," *Synthesis*, 1147-1150. 1991
- [18] Katritzky, A. R., Fan, W. Q., Black, M. ve Pernak, J., "N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 5. A general and convenient route to N-(α -alkoxyalkyl)amides," *J. Org. Chem.*, **57**, 547-549, 1992.

- [19] Katritzky, A. R., Pernak, J. ve Fan, W. Q., “N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 2. Amidoalkylation of aromatic compounds,” *Synthesis*, 868-870, 1991.
- [20] Katritzky, A. R., Urogdi, L. ve Mayence, A., “Benzotriazole-assisted synthesis of monoacyl aminals and their peptide derivatives,” *J. Org. Chem.*, **55**, 2206, 1990
- [21] Ballini, R.; Petrini, M., “Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction)” *Tetrahedron*, **60**, 1017-1047, 2004.
- [22] Hui, X., Desrivot, J., Bories, C., Loiseau, P. M., Franck, X., Hocquemiller, R. ve Figadere, B., “Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 815-820, 2006.
- [23] Gissot, A., N’Gouela, S., Matt, C., Wagner, A. ve Mioskowski, C., “NaNO₂-Mediated Transformation of Aliphatic Secondary Nitroalkanes into Ketones or Oximes under Neutral, Aqueous Conditions: How the Nitro Derivative Catalyzes Its Own Transformation,” *J. Org. Chem.*, **69**, 8997-9001, 2004
- [24] Czekelius, C. ve Carreira, E. M., “Convenient transformation of optically active nitroalkanes into chiral aldoximes and nitriles,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 612-615, 2005.
- [25] Krawczyk, H., Wolf, W. M. ve Sliwinski, M., “Nitroalkanes as nucleophiles in a self-catalytic Michael reaction,” *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2794-2798, 2002.
- [26] Trost, B. M., Yeh, V. S. C., Ito, H. ve Bremeyer, N., “Effect of ligand structure on the zinc-catalyzed Henry reaction. asymmetric syntheses of ()-denopamine and (-)-arbutamine,” *Org. Lett.*, **4**, 2621-2623, 2002.
- [27] Carey, F. A. ve Sundberg, R. J., *Advanced organic chemistr part B*, 4th ed.; New York, A.B.D., 100-102, 2000.
- [28] Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C., “Scope and Limitations of the Nitro-Mannich Reaction for the Stereoselective Synthesis of 1,2-Diamines,” *J. Org. Chem.*, **70**, 549-555, 2005

- [29] Reddy, M. V. R., Mehrotra, B. ve Vankar, Y. D., "A novel one pot nitroacetamidation of olefins using ceric ammonium nitrate-sodium nitrite-acetonitrile reagent system," *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4861-4864 1995.
- [30] Easton, C. J., Roselt, P. D. ve Tiekink, R. T., "Synthesis of side-chain functionalized amino acid derivatives through reaction of alkyl nitronates with α -bromoglycine derivatives" *Tetrahedron*, **51**, 7809-7822, 1995.
- [31] Ballini, R. ve Petrini, M., "Base assisted substitution of α -amidoalkyl sulfones by nitromethane anion. A new entry to functionalized α -amino acids," *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4449-4452, 1999.
- [32] Cossy, J., Schmitt, A., Cinquin, C., Buisson, D. ve Belotti, D., "Novel A-ring cleaved analogs of oleanolic and ursolic acids which affect growth regulation in NRP.152 prostate," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1699-1772, 1997
- [33] Yu, P. H., Davis, B. A. ve Boulton, A. A., "Aliphatic propargylamines: potent, selective, irreversible monoamine oxidase B inhibitors," *J. Med. Chem.*, **35**, 3705-3713, 1992
- [34] Shirota, F. N., DeMaster, E. G. ve Nagasawa, H. T., "Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from a hepatic microsomal system," *J. Med. Chem.*, **22**, 463-464, 1979.
- [35] Stütz, A., "Allylamine derivatives - a new class of active substances in antifungal chemotherapy," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **26**, 320-328, 1987.
- [36] Huffman, M. A., Yasuda, N., DeCamp, A. E. ve Grabowski, E. J. J., "Lithium alkoxides of cinchona alkaloids as chiral controllers for enantioselective acetylide addition to cyclic N-acyl ketimines," *J. Org. Chem.*, **60**, 1590- 1594, 1995.
- [37] Leadbeater, N. E., Torenius, H. M. ve Tye, H. *Molecular Diversity*, **7**, 135, **2003**
- [38] Wei, C. ve Li, C.-J., "A highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amines via C-H activation catalyzed by gold in water" *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9584-9585, 2003

- [39] Wei, C., Li, Z. ve Li, C.-J., “The first silver-catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine,” *Org. Lett.*, **5**, 4473-4475, 2003.
- [40] Shi, L., Tu, Y.-Q., Wang, M., Zhang, F.-M., ve Fan, C.-A., “Microwave-promoted three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine via C-H activation catalyzed by copper in water,” *Org. Lett.*, **6**, 1001-1003, 2004.
- [41] Koradin, C., Polborn, K. ve Knochel, P., “Enantioselective synthesis of propargylamines by copper-catalyzed addition of alkynes to enamines” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2535-2538, 2002.
- [42] Mahrwald, R. ve Quint, S., “TiCl₄-mediated amination of propargylic esters,” *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1655-1656, 2001.
- [43] Fishcher, C. ve Carreira, E. M., “Direct addition of TMS-acetylene to aldimines catalyzed by a simple, commercially available Ir(I) complex,” *Org. Lett.*, **3**, 4319-4321, 2001.
- [44] Katritzky, A. R., Gallos, J. K. ve Yannakopoulou, K., “A new general method for the synthesis of tertiary propargylamines (*N,N*-Dialkyl-2-alkynamines),” *Synthesis*, 31-33. 1989
- [45] Ahn, J. H., Joung, M. J. ve Yoon, N. M., “A new method of synthesis for propargylic amines and ethers via benzotriazole derivatives using sodium dialkynyldiethylaluminates,” *J. Org. Chem.* **64**, 488-492, 1999.
- [46] Mukerjee, A. K. ve Srivastava, R. C., “Syntheses of β -lactams,” *Synthesis*, 327-346, 1973.
- [47] Tang, W. ve Zhang, X., “Highly efficient synthesis of chiral β -amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation,” *Org. Lett.*, **4**, 4159-4161, 2002.
- [48] Zhou, Y.-G., Tang, W., Wang, W.-B., Li, W., ve Zhang, X., “Highly effective chiral ortho-substituted BINAPO Ligands (*o*-BINAPO): applications in Ru-catalyzed asymmetric hydrogenations of β -Aryl-Substituted β -(Acylamino)acrylates and β -Keto Esters,” *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4952-4953, 2002.
- [49] Hsiao, Y., Rivera, N. R., Rosner, T., Krska, S. W., Njolito, E., Wang, F., Sun, Y., Armstrong, III, J. D., Grabowski, E. J. J., Tillyer, R. D., Spindler, F. ve

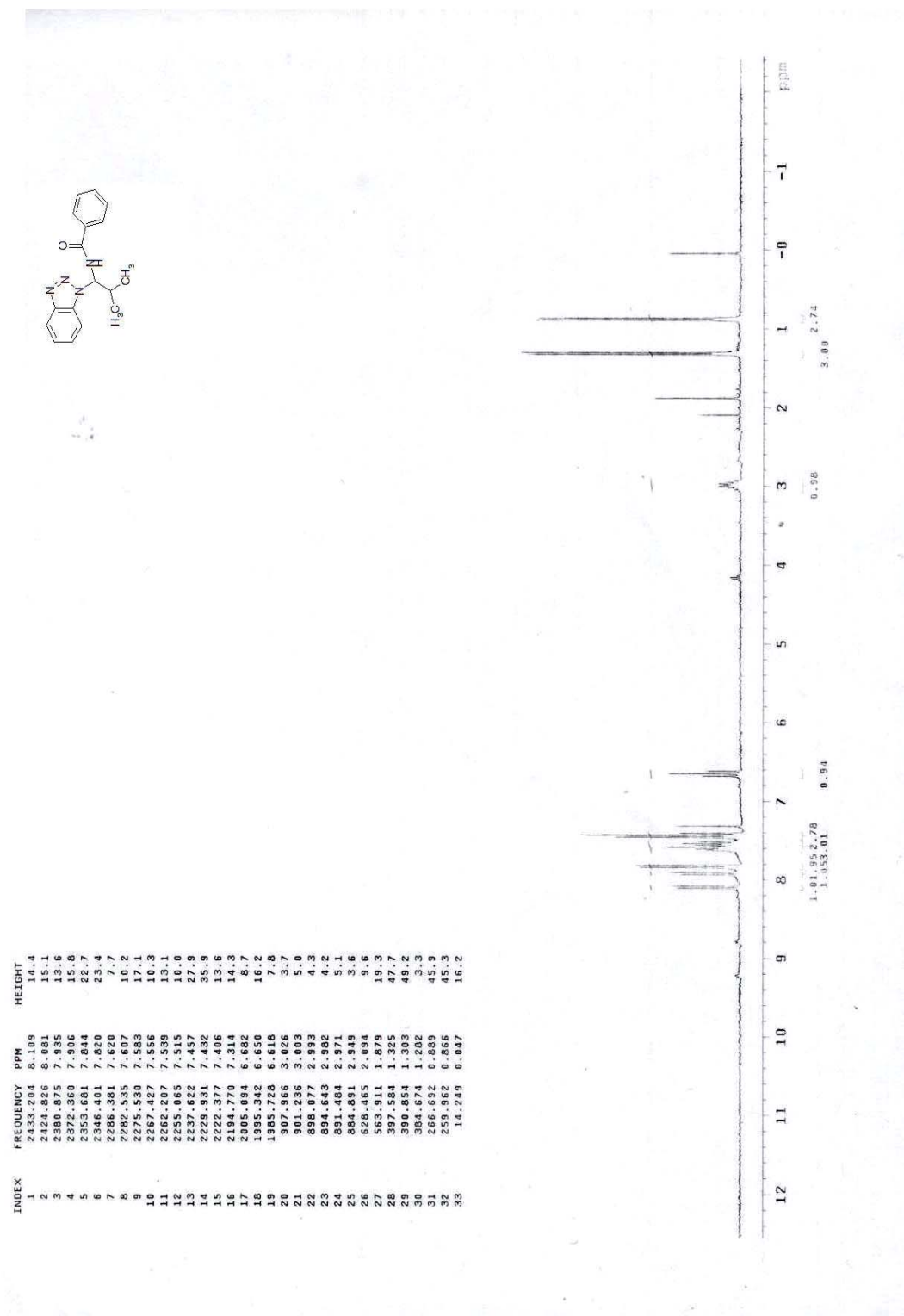
- Malan, C., "Highly efficient synthesis of β -amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation of unprotected enamines," *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9918-9919, 2004.
- [50] Wenzel, A. G. ve Jacobsen, E. N., "Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids," *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12964-12965, 2002.
- [51] Akiyama, T., Itoh, J., Yokota, K. ve Fuchibe, K., Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1566-1568, 2004.
- [52] Kobayashi, S., Ishitani, H., Komiyama, S., Oniciu, D. C. ve Katritzky, A. R., "A novel Mannich-type reaction: Lanthanide triflate-catalyzed reactions of N-(α -aminoalkyl)benzotriazoles with silyl enolates," *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3731-3734, 1996.
- [53] Katritzky, A. R., Shobana, N. ve Harris, P. A., "Preparation of β -aminoesters from ketene silyl acetals and N-(alkylamino)benzotriazoles," *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3999-4002, 1990.
- [54] Giordano, C. ve Belli, A., "Heterocycles by α -thioamidoalkylation of unsaturated compounds. Part VI¹. 6H-1,3,5-oxathiazines," *Synthesis*, 789-790, 1975.
- [55] Giordano, C., Belli, A., Erbea, R. ve Panossian, S., " α -Thioamidoalkylation of aldehydes. a general route to 6H-1,3,5-oxathiazines," *Synthesis*, 801-802. 1979
- [56] Giordano, C. ve Belli, A., "Heterocycles by α -Thioamidoalkylation of unsaturated compounds; Part VII. 4H-1,3,5-Dithiazines, a new class of heterocycles," *Synthesis*, 193-194, 1977.
- [57] Giordano, C. ve Belli, A., "Heterocycles by α -Thioamidoalkylation of unsaturated compounds; Part VIII. 4,4-Dialkyl-4H-1,3,5-thiadiazines and 4,4-dialkyl-4H-1,3,5-dithiazines," *Synthesis*, 476-477, 1977.

- [58] Giordano, C., Belli, A. ve Bellotti, V., "4H-1,3,5-Dithiazines from α -thioamidoalkylating agents, aldehydes, and hydrogen sulphide," *Synthesis*, 443-444, 1978
- [59] Abis, L., Giordano, C., Organica, C. de C. ve Edison M., "A new stereospecific synthesis of 5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines by polar 1,4-cycloaddition of thioamidoalkyl ions to olefins. Configurational and conformational nuclear magnetic resonance analysis of the products," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 771-774, 1973.
- [60] Sheibani, H., Mosslemin, M. H., Behzadi, S., Islami, M. R., Foroughi, H. ve Saidi, K., "A simple and an efficient approach to the synthesis of a special tautomer of 1,3-thiazinones and 1,3-oxazinones," *ARKIVOC*, xv, 88, 2005
- [61] Heatcock, C. H., Davidsen, S. K., Mills, S. G. ve Sanner, M. A., "Daphniphyllum alkaloids. 10. Classical total synthesis of methyl homodaphniphyllate" *J. Org. Chem.*, **57**, 2531-2544, 1992.
- [62] Magnus, P., Mendoza, J. S., Stamford, A., Ladlow, M. ve Willis, P., "Nonoxidative coupling methodology for the synthesis of the antitumor bisindole alkaloid vinblastine and a lower-half analog: solvent effect on the stereochemistry of the crucial C-15/C-18' bond," *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10232-10245, 1992.
- [63] Kim, G., Chu-Moyer, M. Y., Danishefsky, S. J. ve Schulte, G. K., "The total synthesis of indolizomycin," *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 30-39, 1993.
- [64] Niewiadomy, A., Matysiak, J. ve Macik-Niewiadomy, "In vitro evaluation of 2,4-dihydroxythiobenzanilides against various moulds," *G. Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, 243-248, 2001.
- [65] Matysiak, J., Niewiadomy, A. ve Macik-Niewiadomy, G., "In vitro inhibition properties of a new group of thiobenzanilides in relation to yeasts," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **10**, 119-123, 2000.
- [66] Matysiak, J., Niewiadomy, A., Macik-Niewiadomy, G. ve Kornilowicz, T. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 393, 2000.

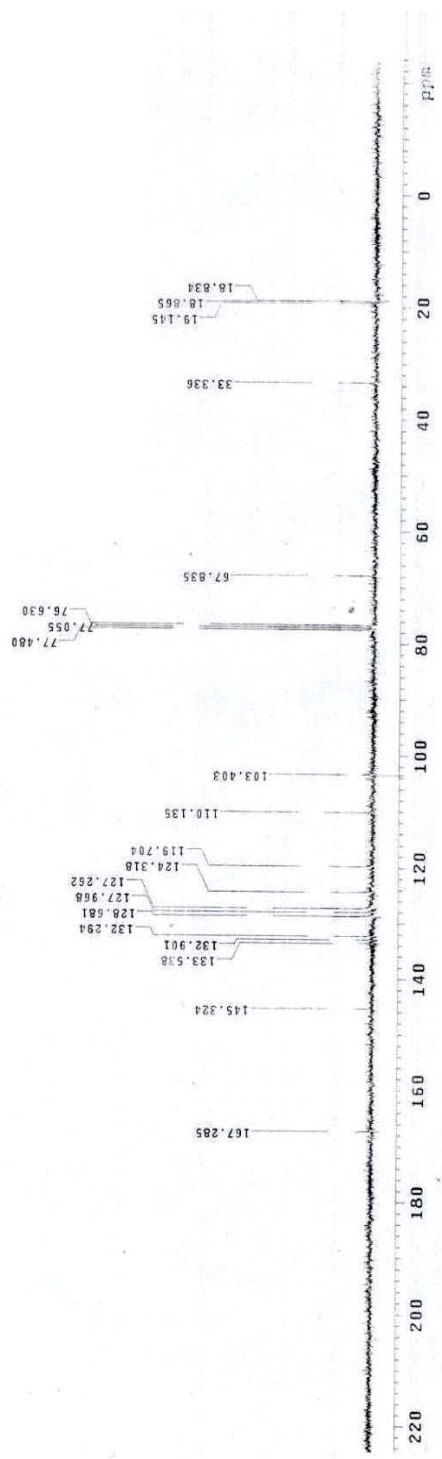
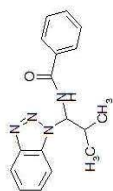
- [67] Legocki, J., Matysiak, J., Niewiadomy, A. ve Kostecka, M., "Synthesis and fungistatic activity of new groups of 2,4-dihydroxythiobenzoyl derivatives against phytopathogenic fungi," *J. Agric. Food. Chem.*, **51**, 362-368, 2003.
- [68] Scheeren, J. W., Ooms, P. H. J. ve Nivard, R. J. F., "A new synthesis of 1,2-benzocyclohepta-1,3-dien," *Synthesis*, 149-149, 1973.
- [69] Curphey, T. J., "Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane," *J. Org. Chem.*, **67**, 6461-6473, 2002.
- [70] Cava, M. P. ve Levinson, M. I., "Thionation reactions of lawesson's reagents," *Tetrahedron*, **41**, 5061-5087, 1985.
- [71] Kaleta, Z., Makowski, B. T., Soós, T. ve Dembinski, R., "Thionation using fluoruous Lawesson's reagent," *Org. Lett.*, **8**, 1625-1628, 2006.
- [72] Charette, A. B. ve Chua, P., "Thiolysis and hydrolysis of imino and iminium triflates: Synthesis of secondary and tertiary thioamides and ¹⁸O-labeled amides," *Tetrahedron Lett.*, **39**, 245-248, 1998.
- [73] Jagodziński, T., "A simple method for the synthesis of thiobenzamides by Friedel-Crafts reaction," *Synthesis*, 717-719, 1988.
- [74] Jagodzinski, T., Jagodzińska, E. ve Iowski, Z. J., "A friedel-crafts synthesis of m-substituted thiophenecarbothioamides," *Tetrahedron*, **42**, 3683-3688, 1986.
- [75] Kolakowski, R. V., Shangguan, N. ve Williams, L. J., "Thioamides via thiatriazolines," *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1163-1166, 2006.
- [76] Katritzky, A. R. ve Drewniak, M., "A general method for the n-alkylation of thioamide," *Tetrahedron Lett.* **29**, 1755-1758, 1988.
- [77] Katritzky, A. R., Drewniak, M., ve Lue, P., "The chemistry of benzotriazole. 10. A conceptually new approach to the synthesis of secondary amides and thioamides," *J. Org. Chem.*, **53**, 5854-5856, 1988.
- [78] Zbruyev, O. I., Stiasni, N. ve Kappe, O., "Preparation of thioamide building blocks via microwave-promoted three-component Kindler reactions," *J. Comput. Chem.*, **5**, 145-148, 2003.

EKLER

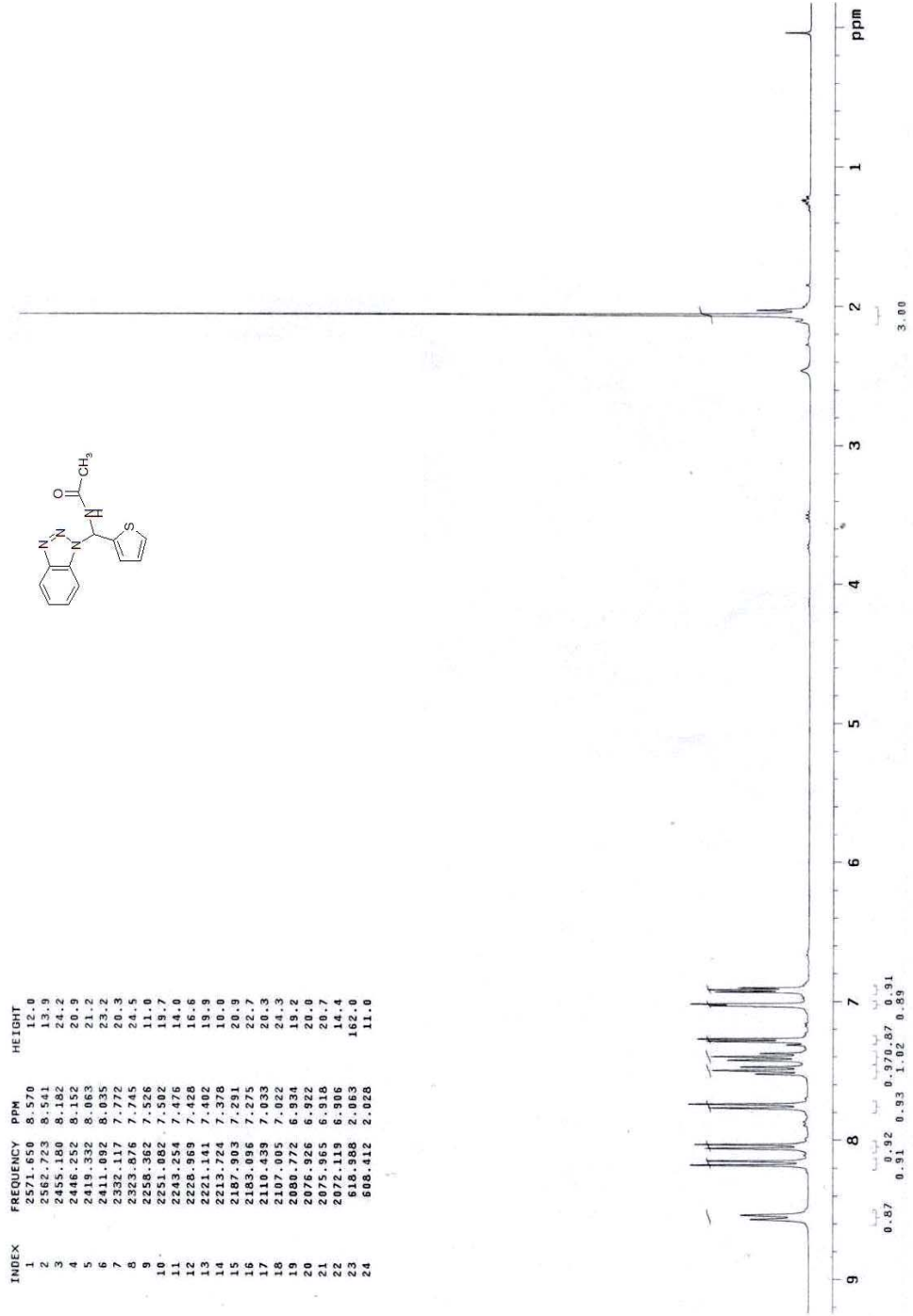
N-(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)-benzamid **28b** için ¹H-NMR spektrumu



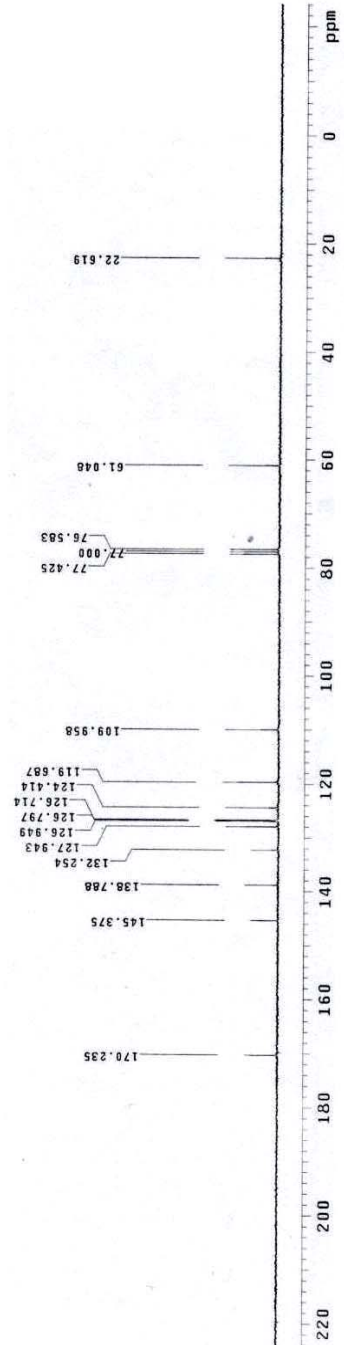
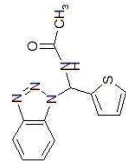
N-(1-Benzotriazol-1-il-2-metil-propil)-benzamid **28b** için ^{13}C -NMR spektrum



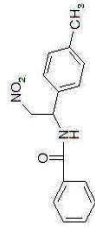
N-(Benzotriazol-1-il-tiofen-2-il-metill)-asetamit **28g** için ¹H-NMR spektrum



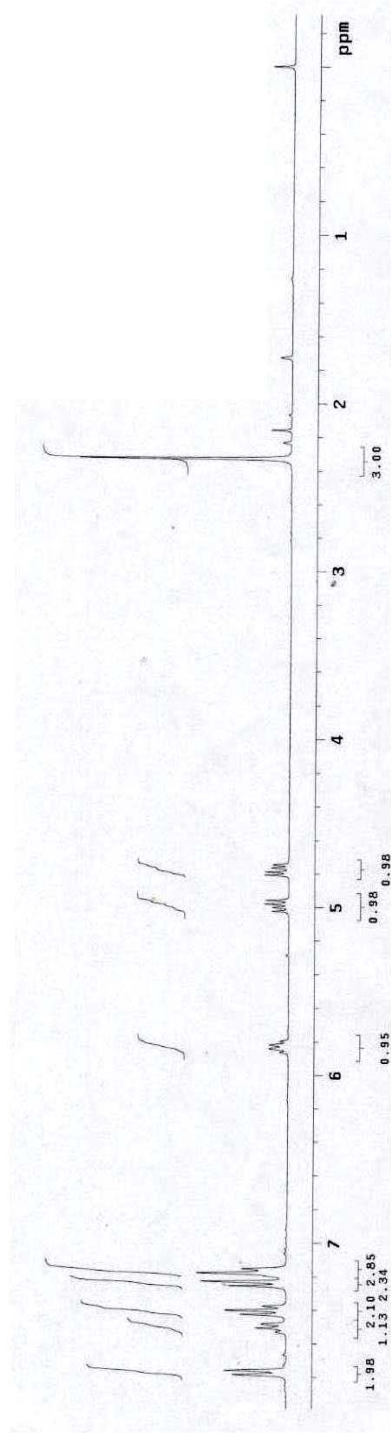
N-(Benzotriazol-1-il-tiofen-2-il-metill)-asetamit **28g** için ^{13}C -NMR spektrum



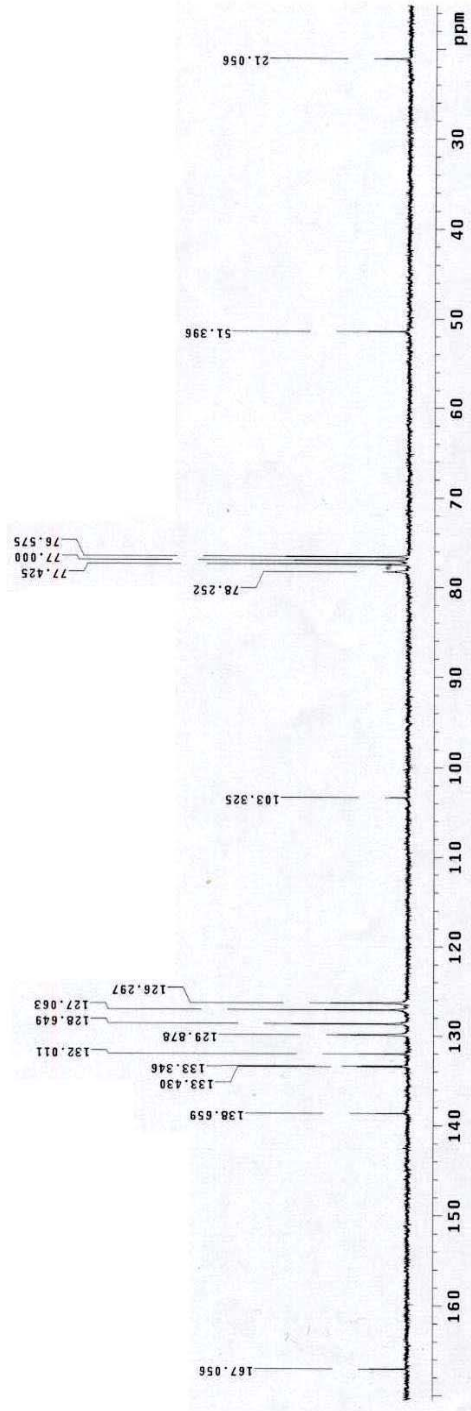
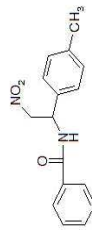
N-(2-nitro-1-*p*-toliletil)benzamid **30a** için ¹H-NMR spektrum



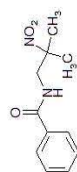
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	2336.548	7.787
2	2328.994	7.762
3	2260.183	7.532
4	2252.903	7.508
5	2245.487	7.483
6	2228.730	7.428
7	2221.176	7.402
8	2213.759	7.378
9	2177.285	7.256
10	2189.396	7.230
11	2184.425	7.180
12	2166.597	7.154
13	1799.278	5.863
14	1792.360	5.842
15	1746.230	5.820
16	1593.500	5.797
17	1590.264	5.763
18	1590.264	5.763
19	1494.336	4.981
20	1487.743	4.958
21	1442.556	4.807
22	1437.198	4.780
23	1429.645	4.764
24	1424.288	4.747
25	688.684	2.328
26	669.979	2.293
27	647.591	2.158
28	518.073	1.727
29	0.000	0.000



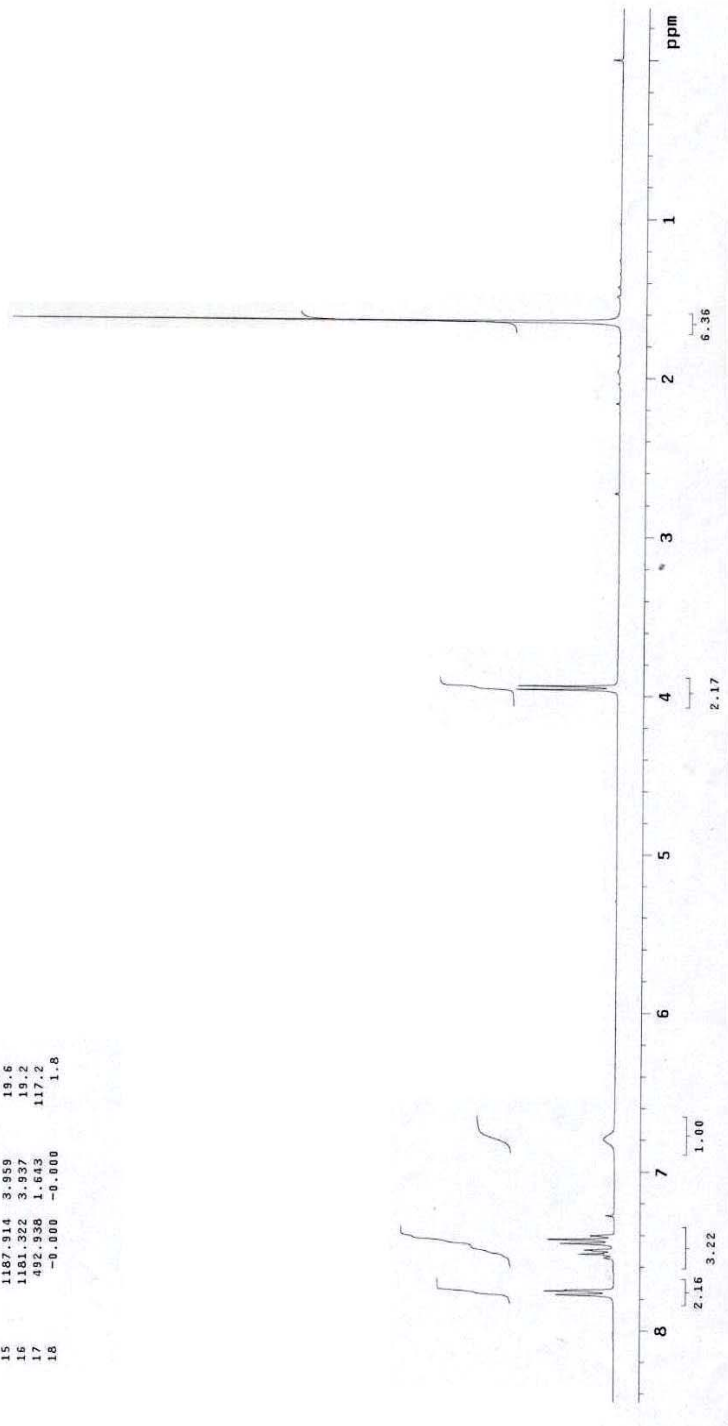
N-(2-nitro-1-*p*-toliletil)benzamid **30a** için ^{13}C -NMR spektrum



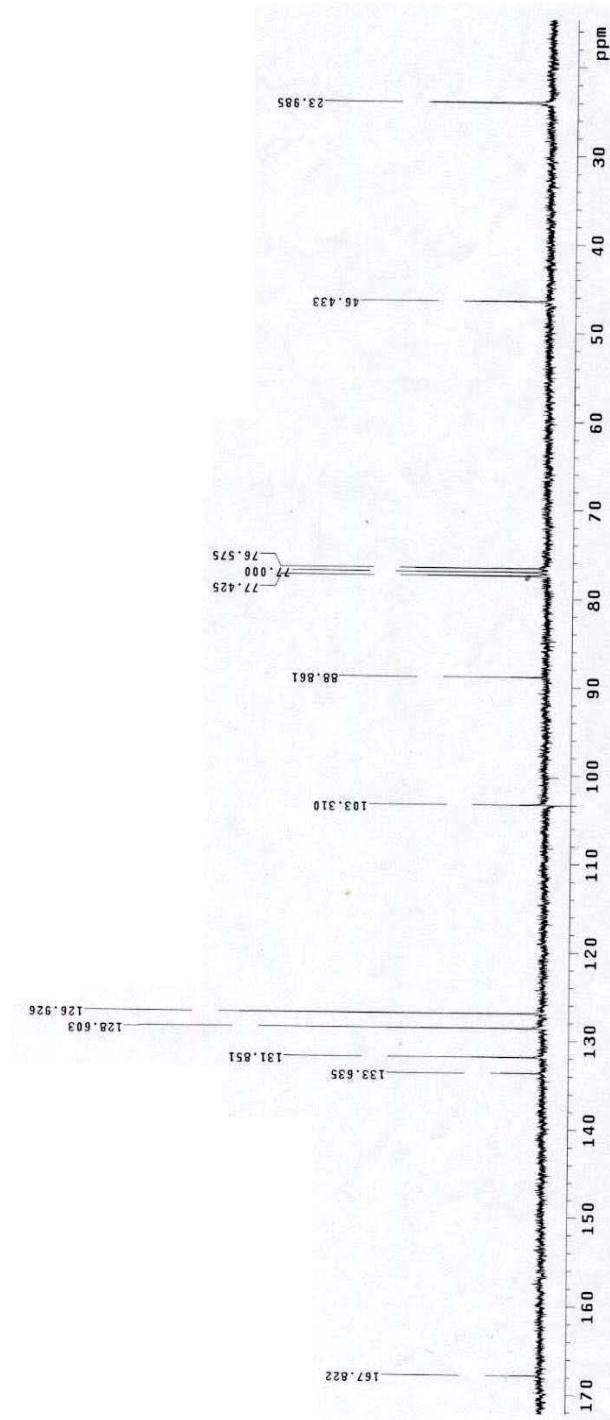
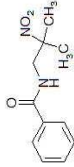
N-(2-metil-2-nitropropil)benzamid **30g** için $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



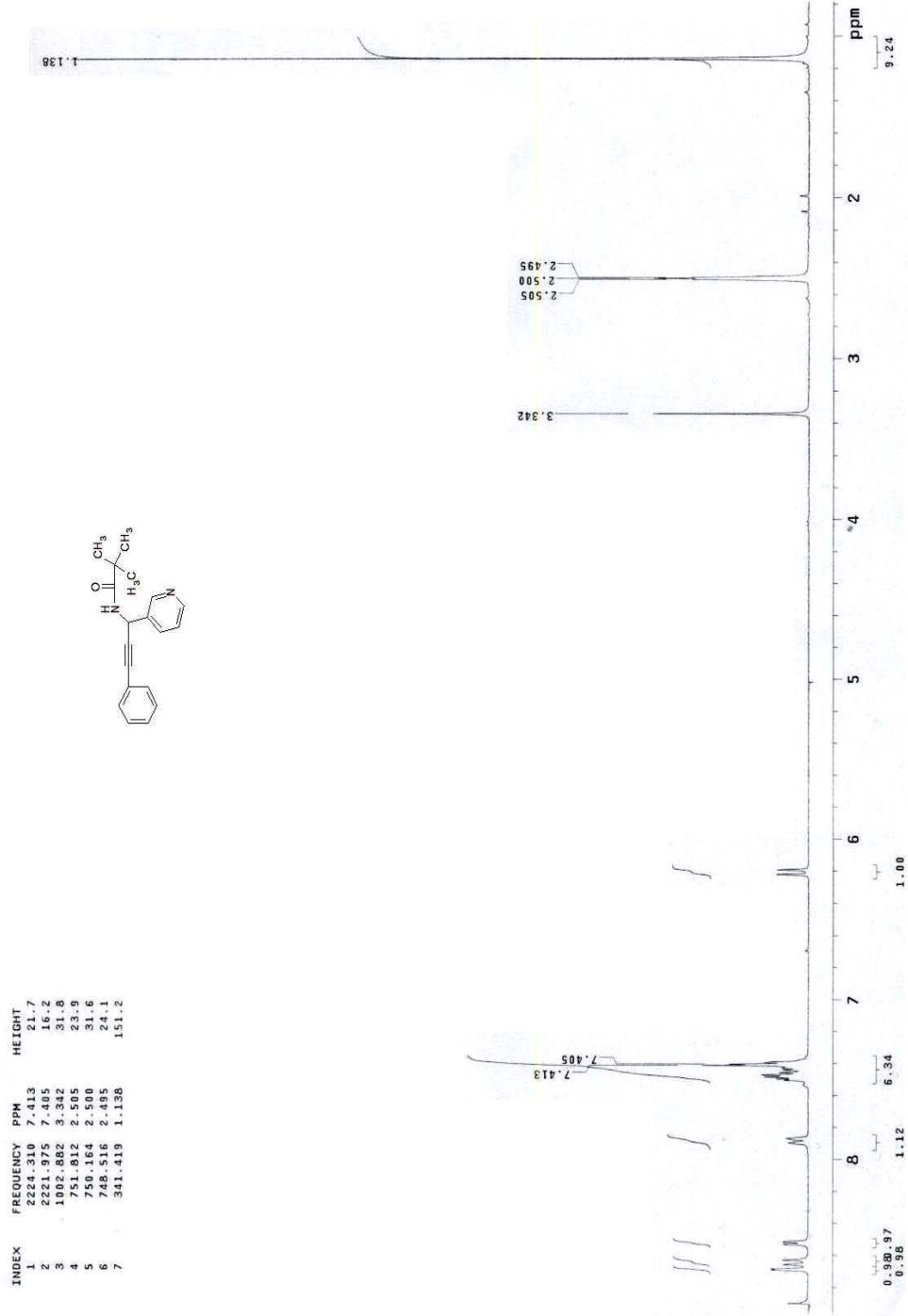
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2332.977	7.775	11.3
2	2325.835	7.751	13.5
3	2324.324	7.746	9.5
4	2262.930	7.541	2.1
5	2257.985	7.525	2.0
6	2255.513	7.517	6.9
7	2253.315	7.509	2.1
8	2249.470	7.497	4.2
9	2248.233	7.493	5.8
10	2236.147	7.452	10.4
11	2229.692	7.431	18.6
12	2226.456	7.427	12.9
13	2221.313	7.403	4.7
14	1896.505	6.784	2.2
15	1181.324	3.599	19.6
16	1181.322	3.592	19.2
17	482.826	-0.602	117.2
18	-81.008	-0.000	1.8



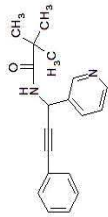
N-(2-metil-2-nitropropil)benzamid **30g** için ^{13}C -NMR Spektrumu



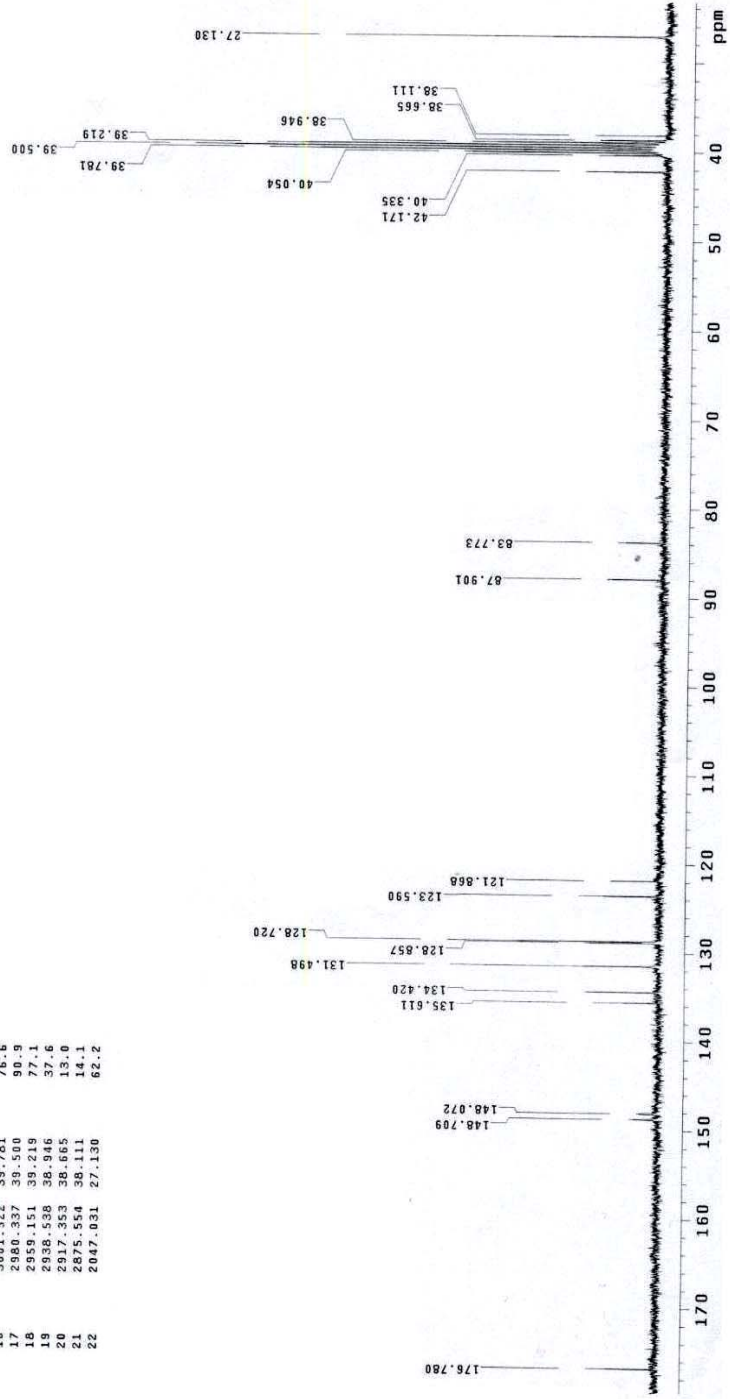
2,2-Dimetil-N-(3-fenil-1-piridin-3-il-propin-2-il)propionamid **32f** için $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



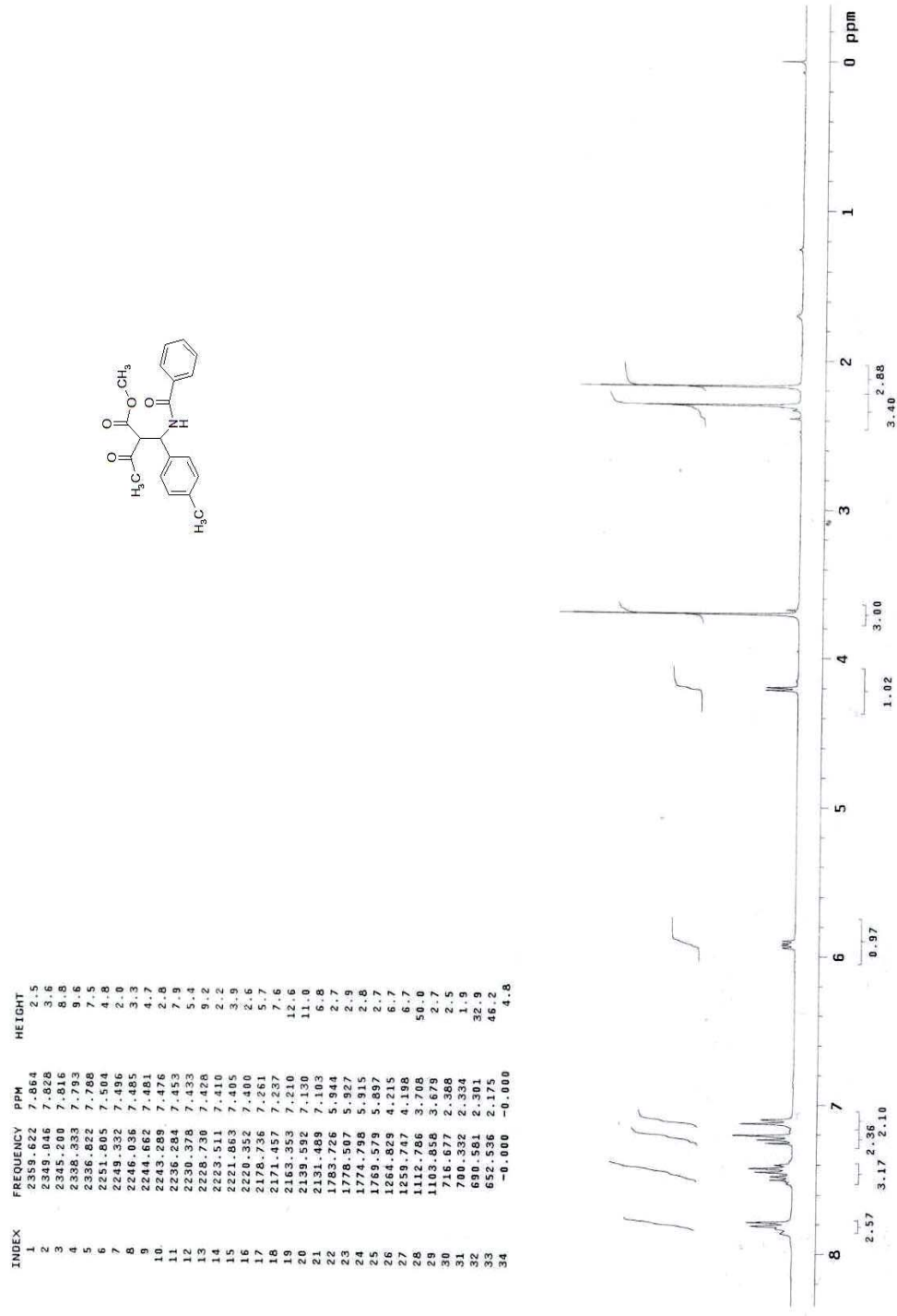
2,2-Dimetil-N-(3-fenil-1-piridin-3-il-propin-2-il)propionamid **32f** için ¹³C-NMR Spektrumu



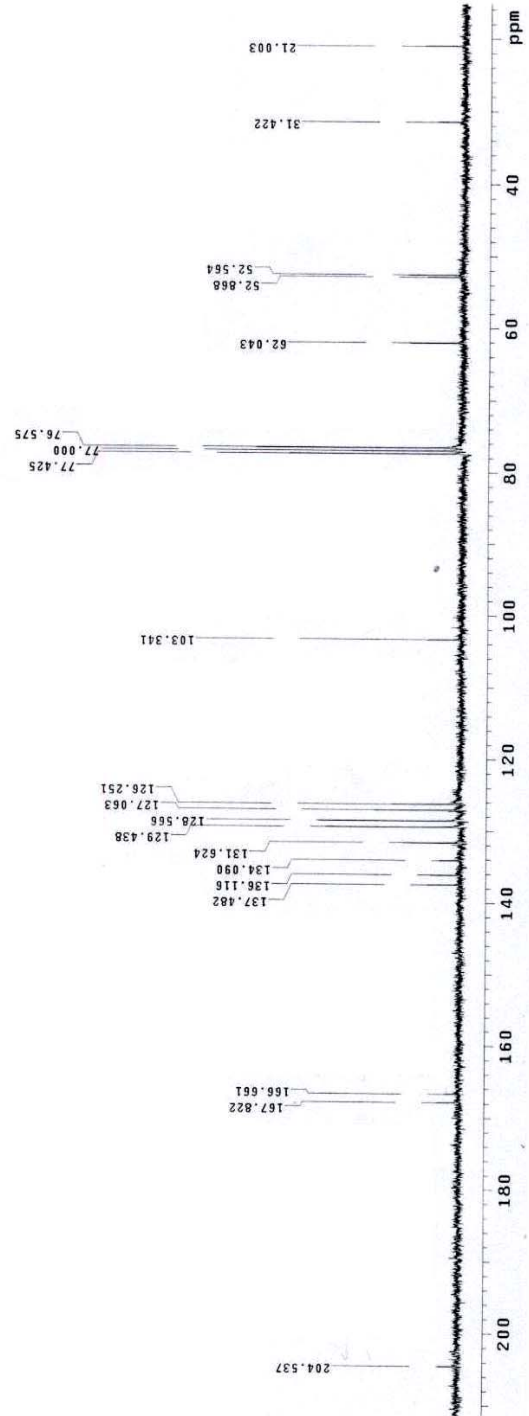
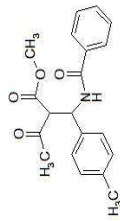
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	13338.307	176.780	13.2
2	11220.334	148.709	5.5
3	11172.237	148.072	4.0
4	10232.061	135.611	12.6
5	10142.166	134.420	14.3
6	9821.723	131.498	40.0
7	9722.465	128.857	14.3
8	9712.159	128.720	40.8
9	9325.095	123.590	15.5
10	9195.119	121.868	9.4
11	6632.251	87.901	10.8
12	6320.768	83.773	8.8
13	3181.685	42.171	15.7
14	3043.320	40.335	13.3
15	3022.135	40.054	39.1
16	3001.322	39.781	76.6
17	2880.337	39.500	90.9
18	2858.131	39.219	77.1
19	2836.528	38.946	37.6
20	2817.283	38.665	13.0
21	2815.634	38.111	14.1
22	2047.031	27.130	82.2



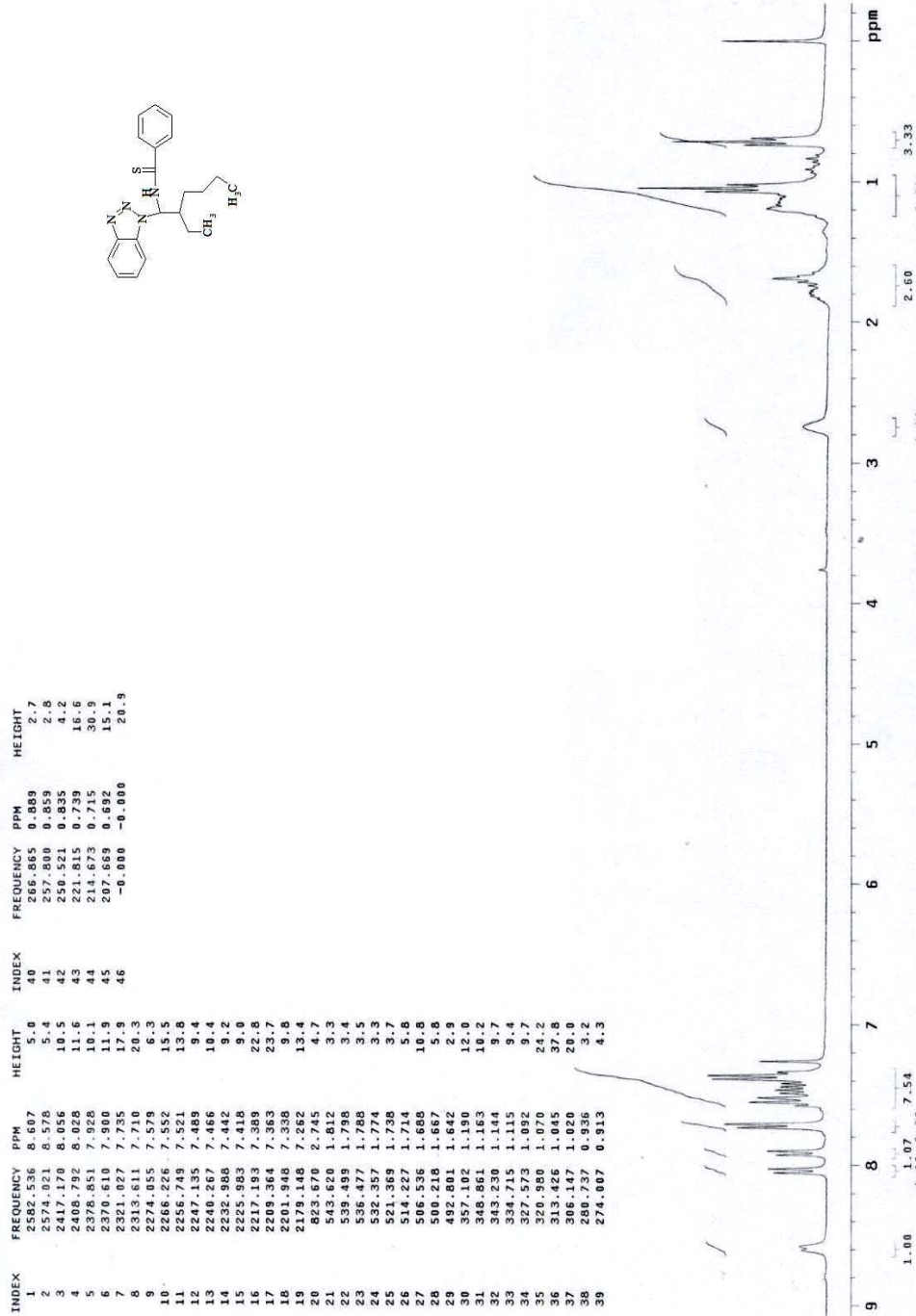
2-(Benzoilamino-*p*-toluenilmetil)-3-okzobutirik asit metil ester **34e** için ¹H-NMR Spektrumu



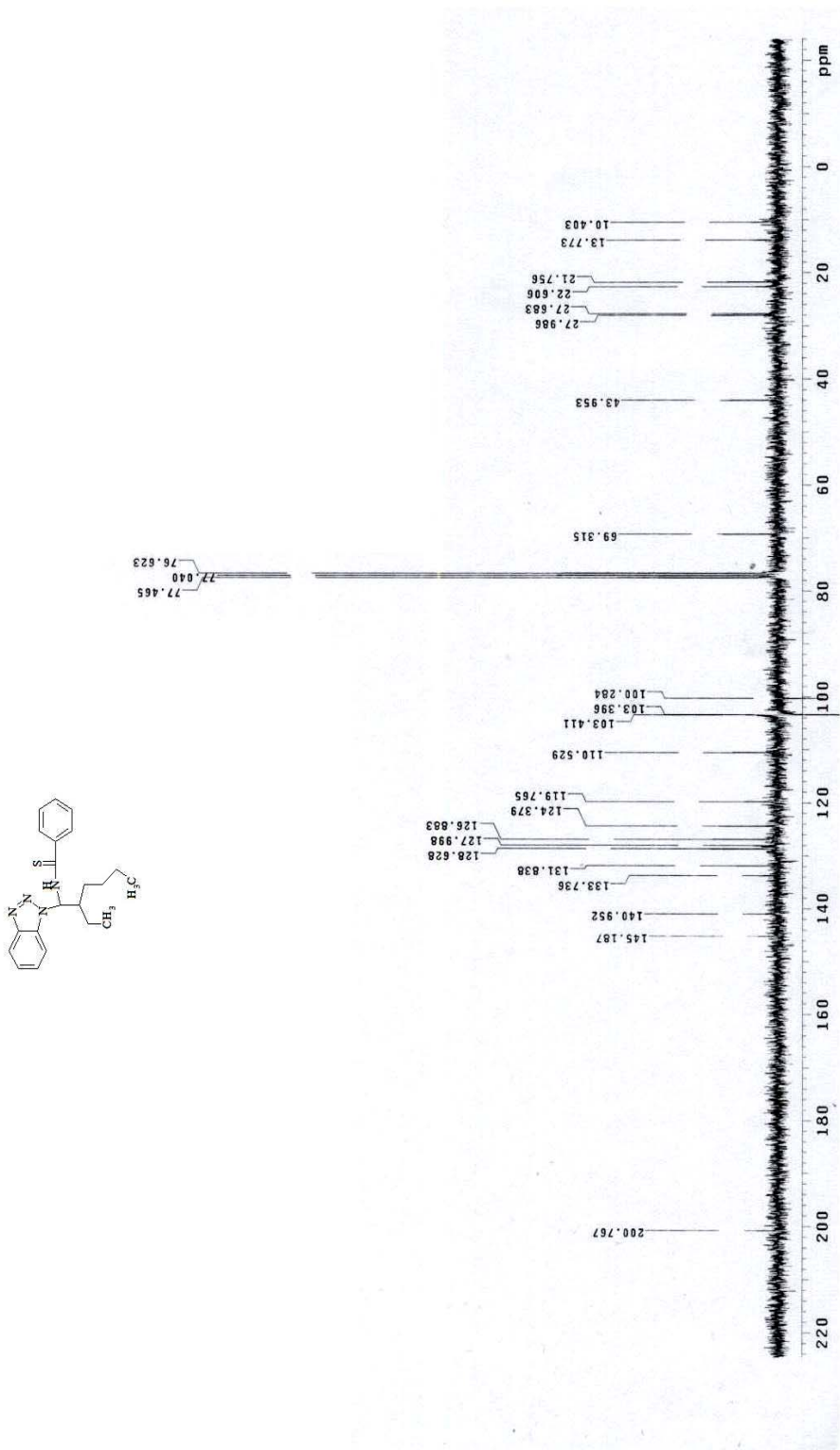
2-(Benzoilamino-*p*-toluenilmetil)-3-okzobutirik asit metil ester **34e** için ^{13}C -NMR Spektrumu



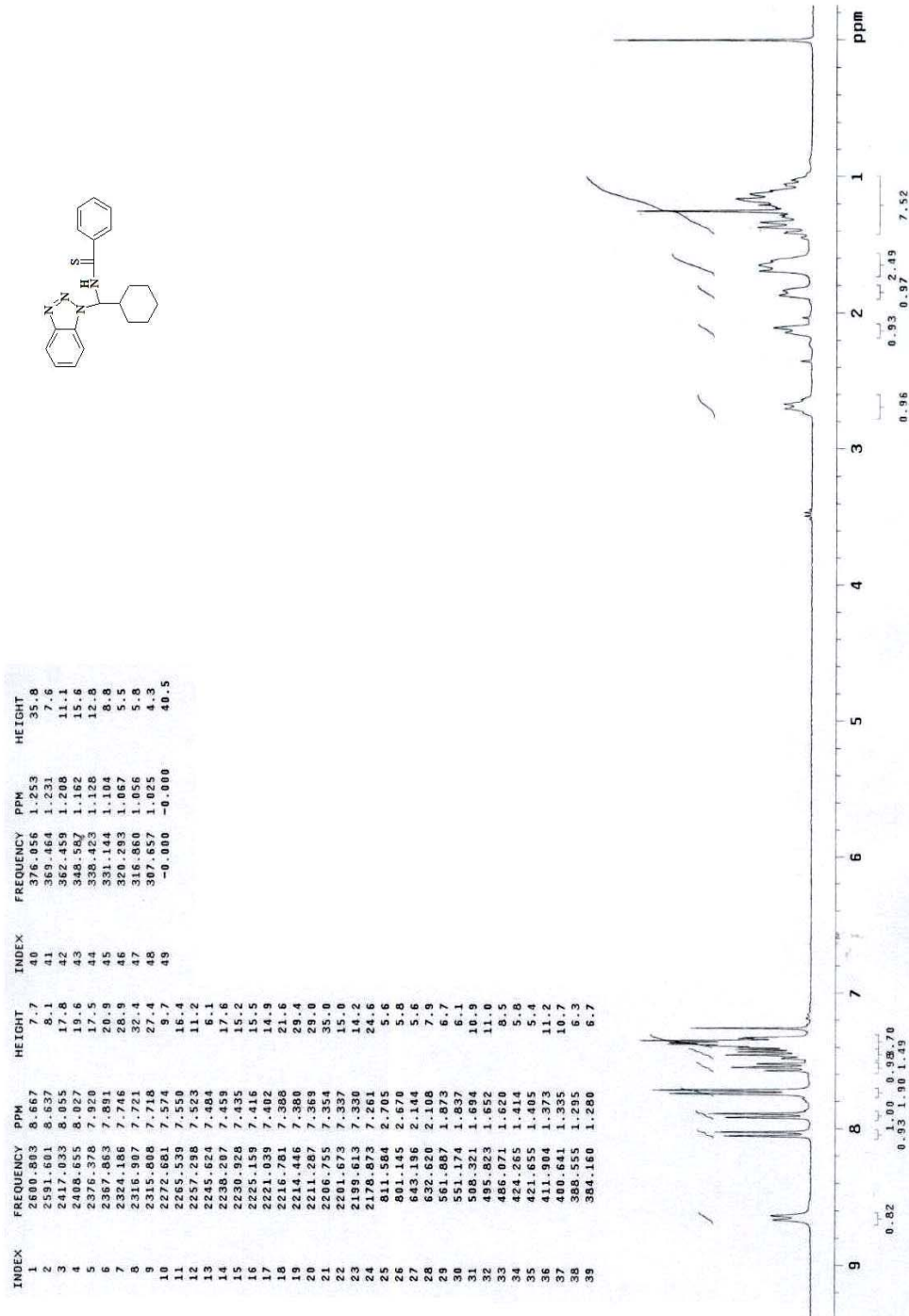
N-(1-Benzotriazol-1-il-2-etil-hekzil)tiyobenzamid **36e** için ¹H-NMR Spektrumu



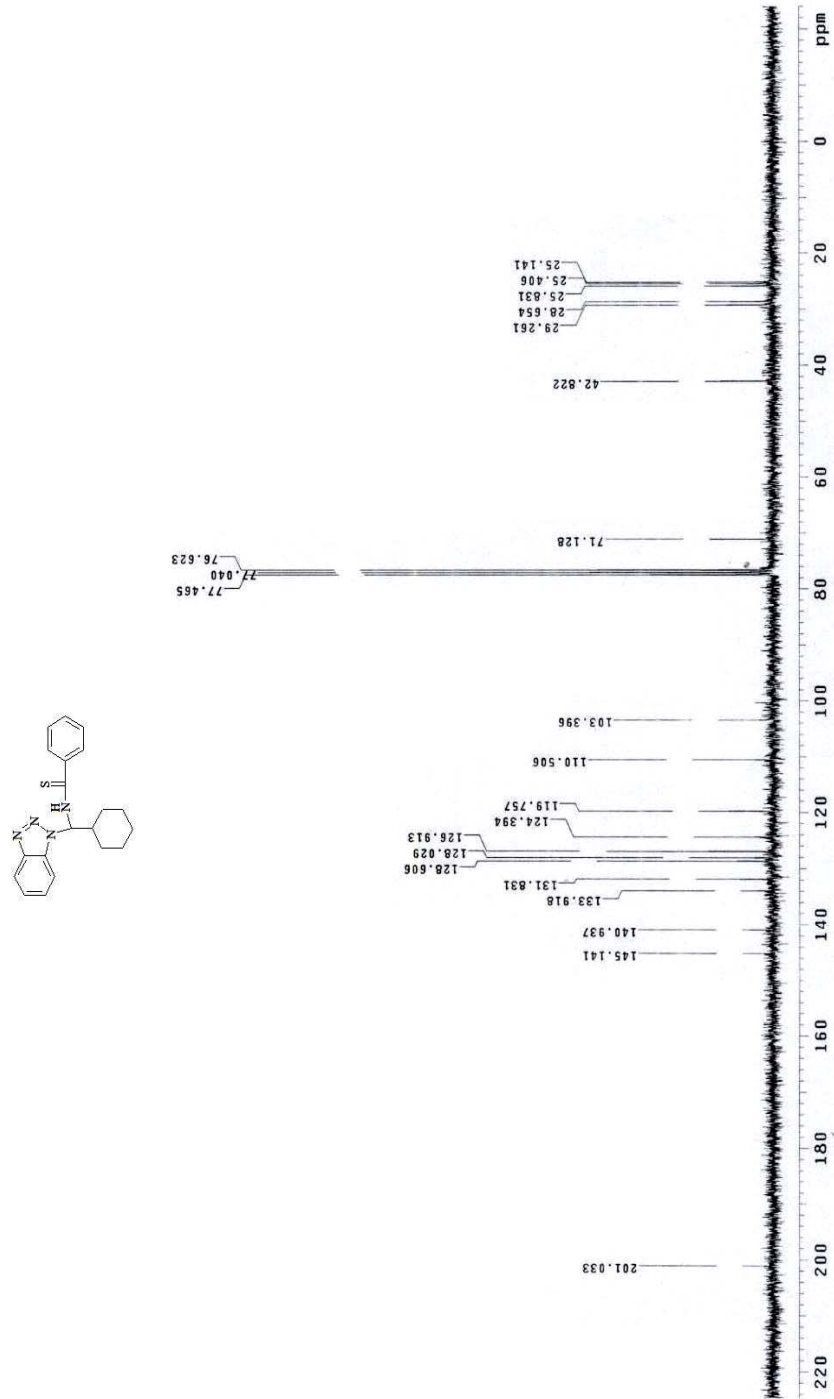
N-(1-Benzotriazol-1-il-2-etil-hekzil)tiyobenzamid **36e** için ^{13}C -NMR Spektrumu



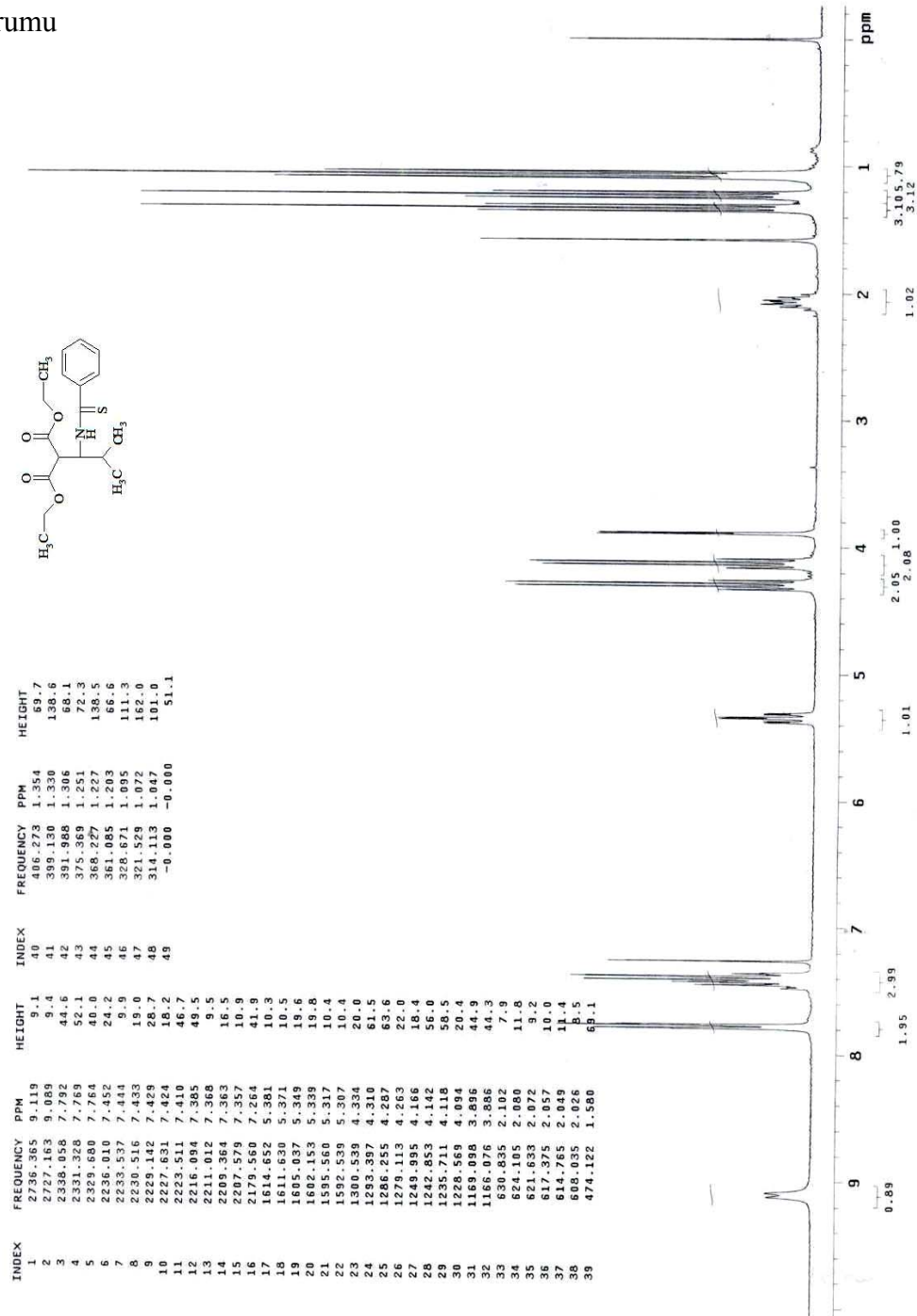
N-(Benzotriazol-1-il-sikloheksil-metil)tiyobenzamit **36f** için ¹H-NMR Spektrumu



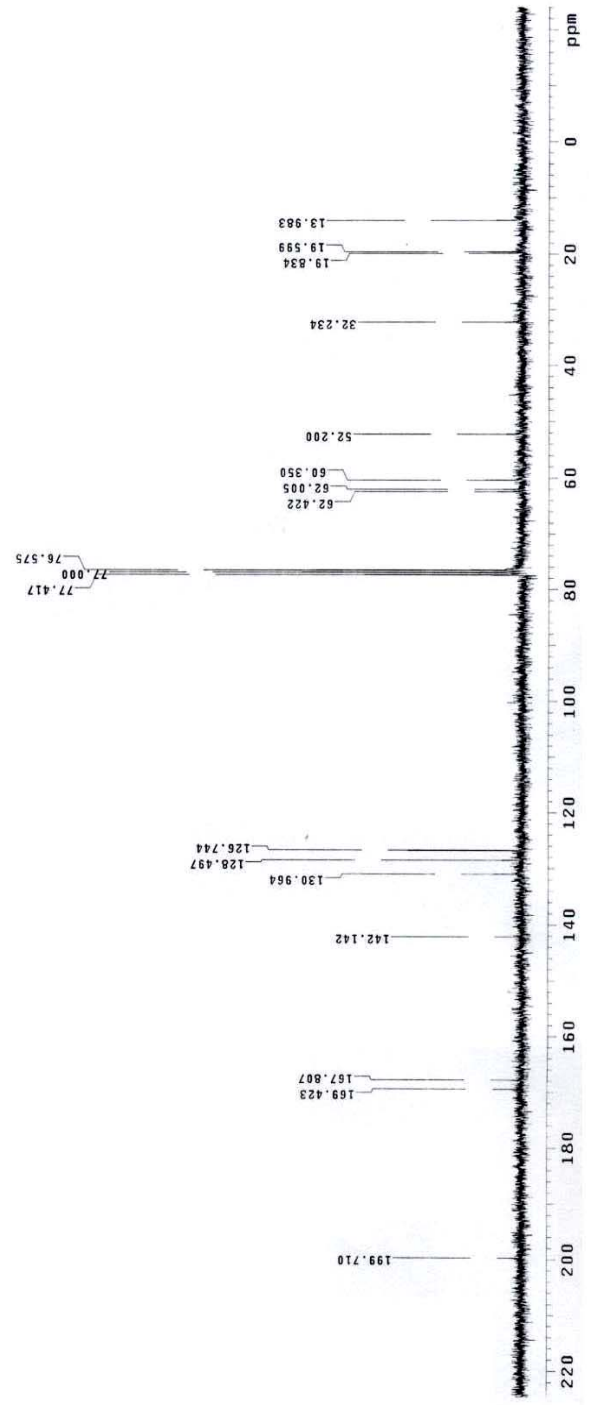
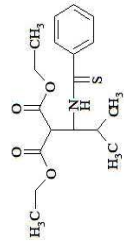
N-(Benzotriazol-1-il-sikloheksil-metil)tiyobenzamit **36f** için ^{13}C -NMR Spektrumu



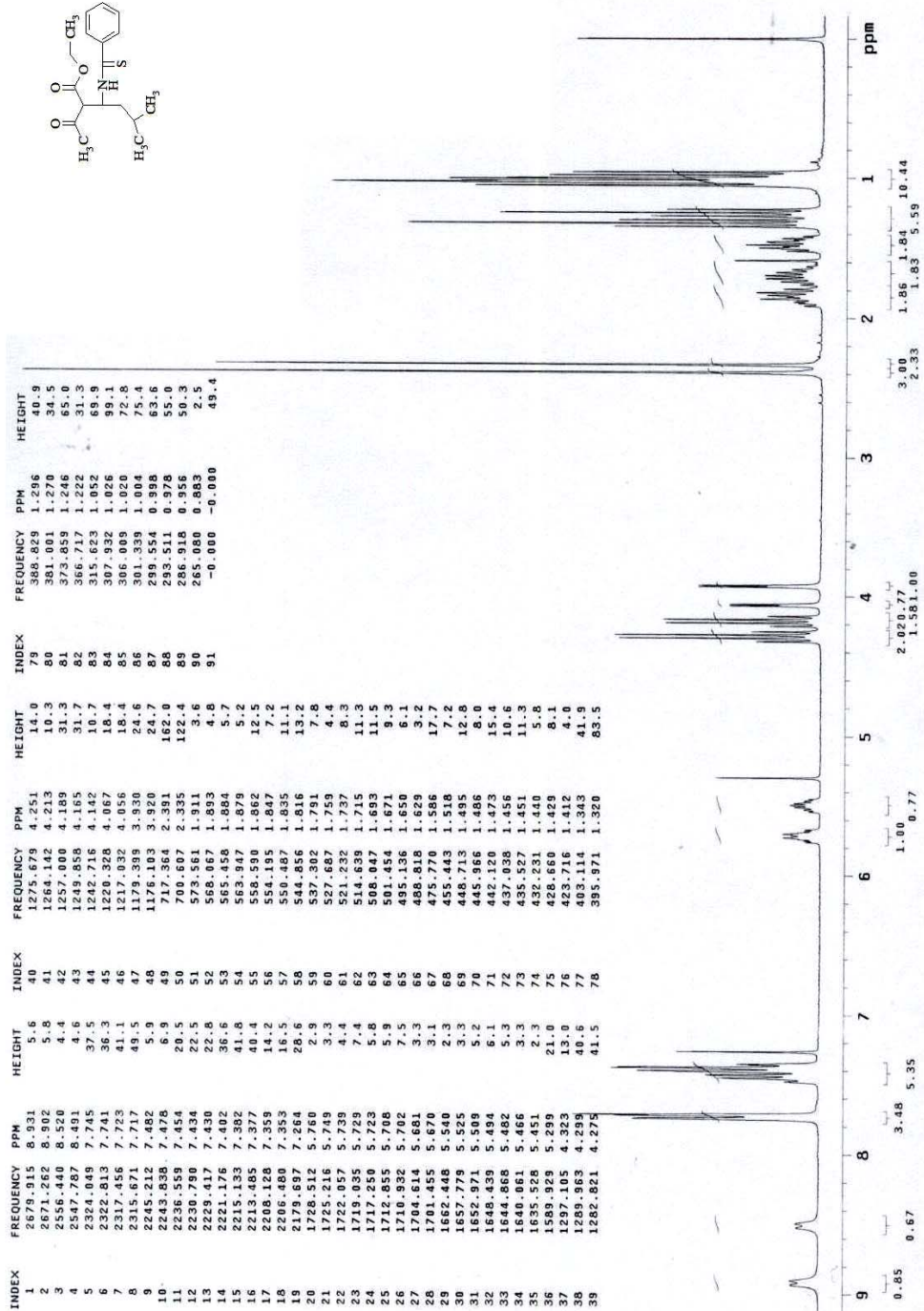
2-(2-Metil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester **48b** için ¹H-NMR Spektrumu



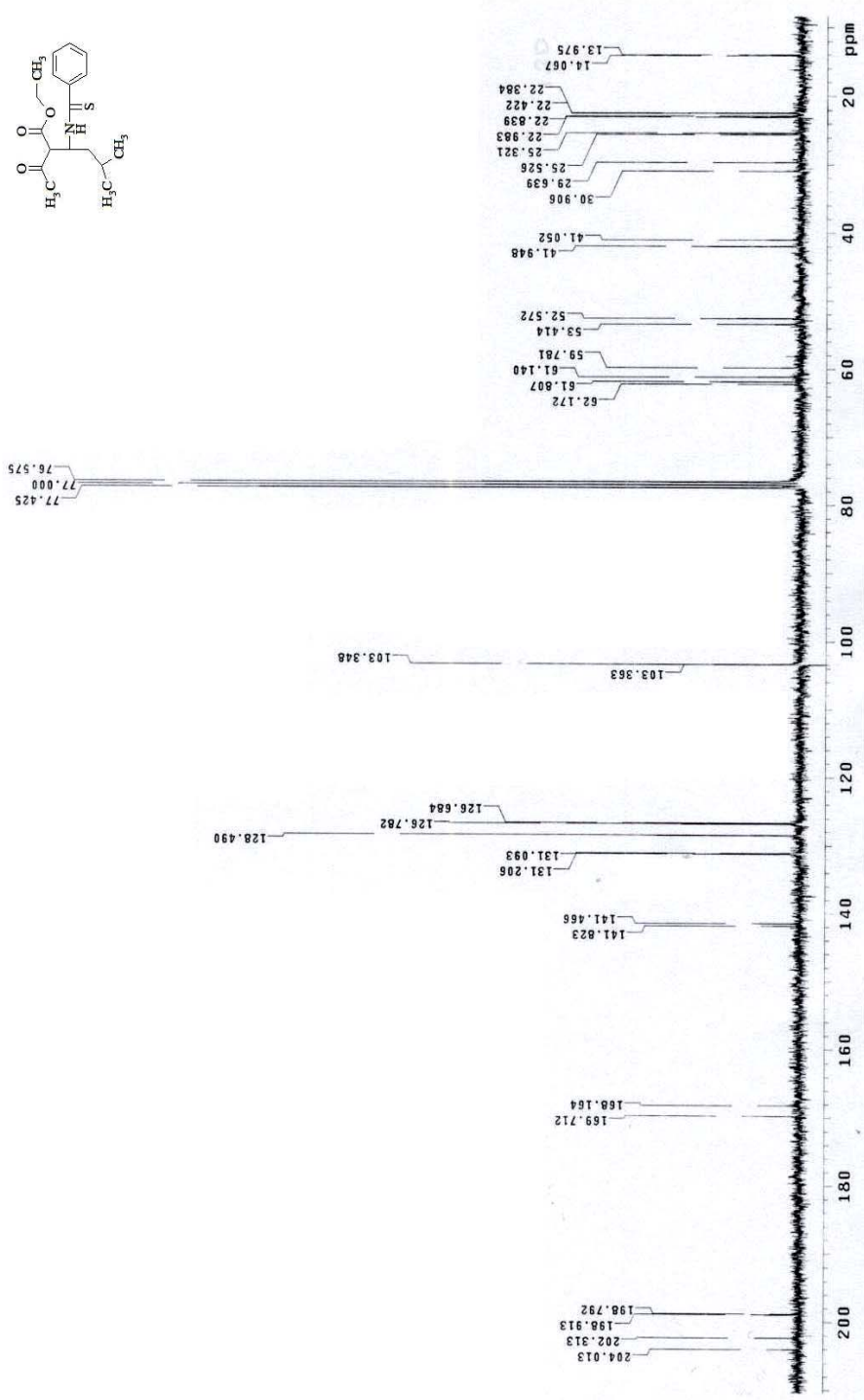
2-(2-Metil-1-tiyobenzoilaminopropil)malonik asit dietil ester **48b** için ^{13}C -NMR Spektrumu



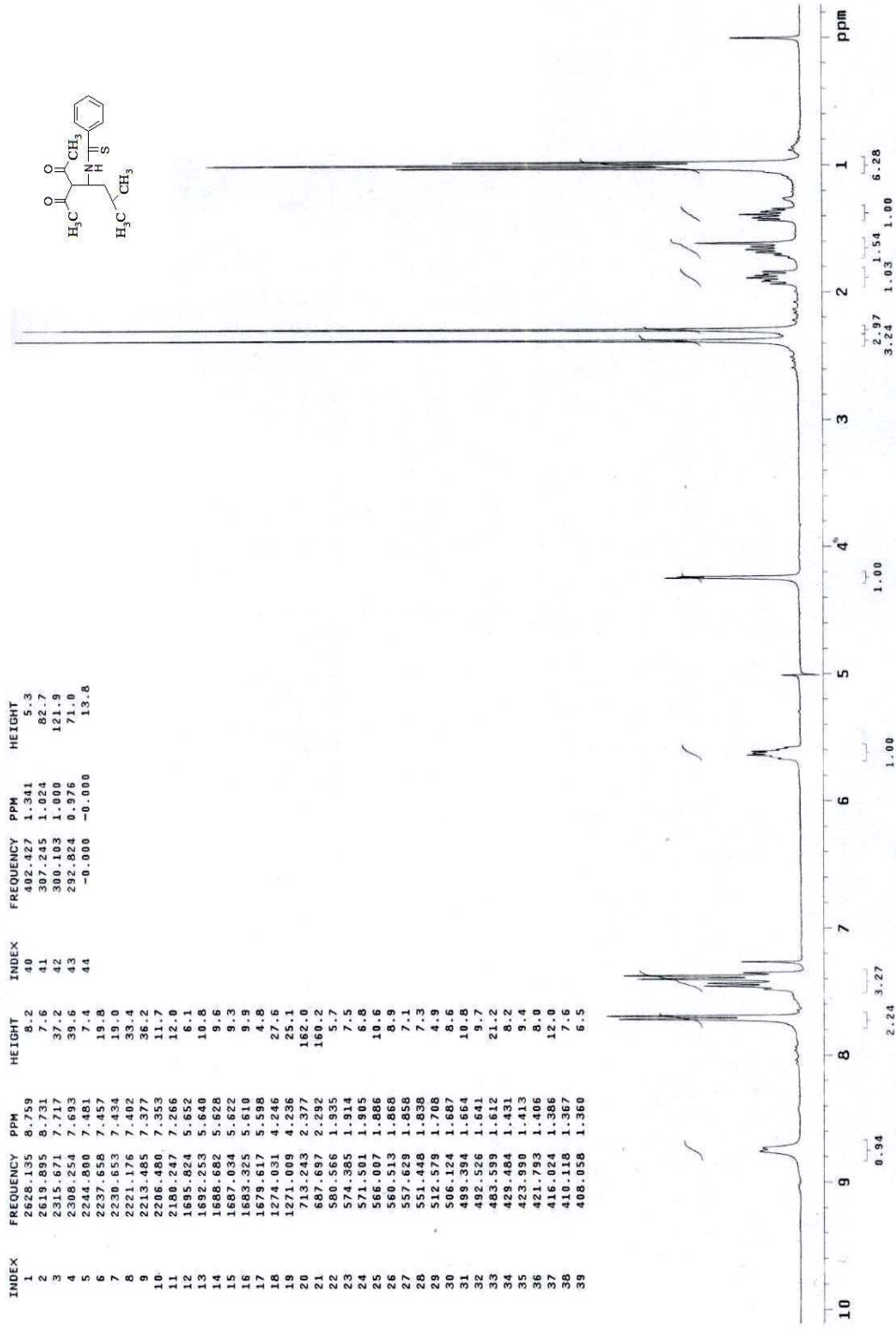
2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminoheksanoik asit etil ester **38k** için ¹H-NMR Spektrumu



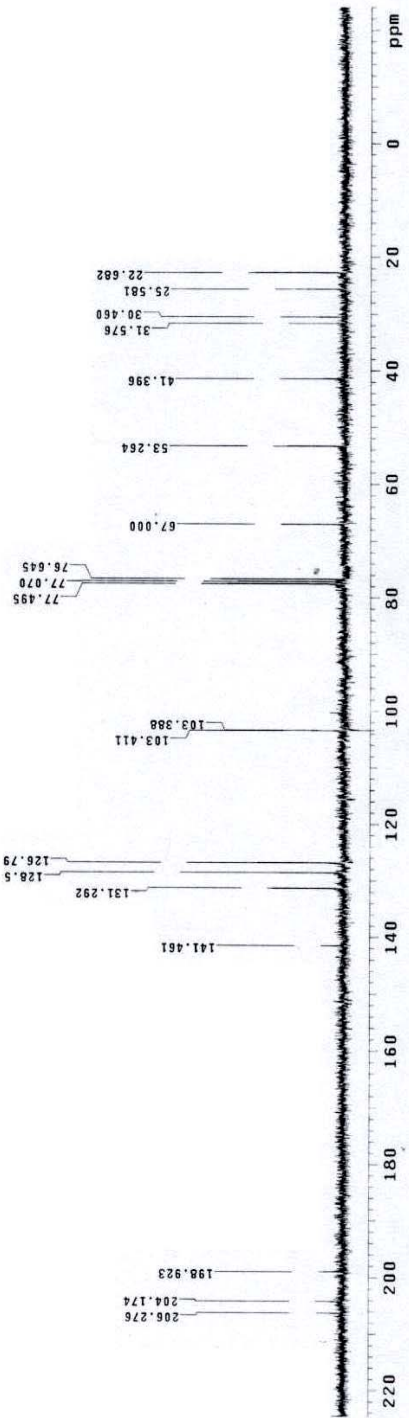
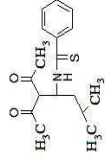
2-Asetil-5-metil-3-tiyobenzoilaminohekzanoik asit etil ester **38k** için ^{13}C -NMR Spektrumu



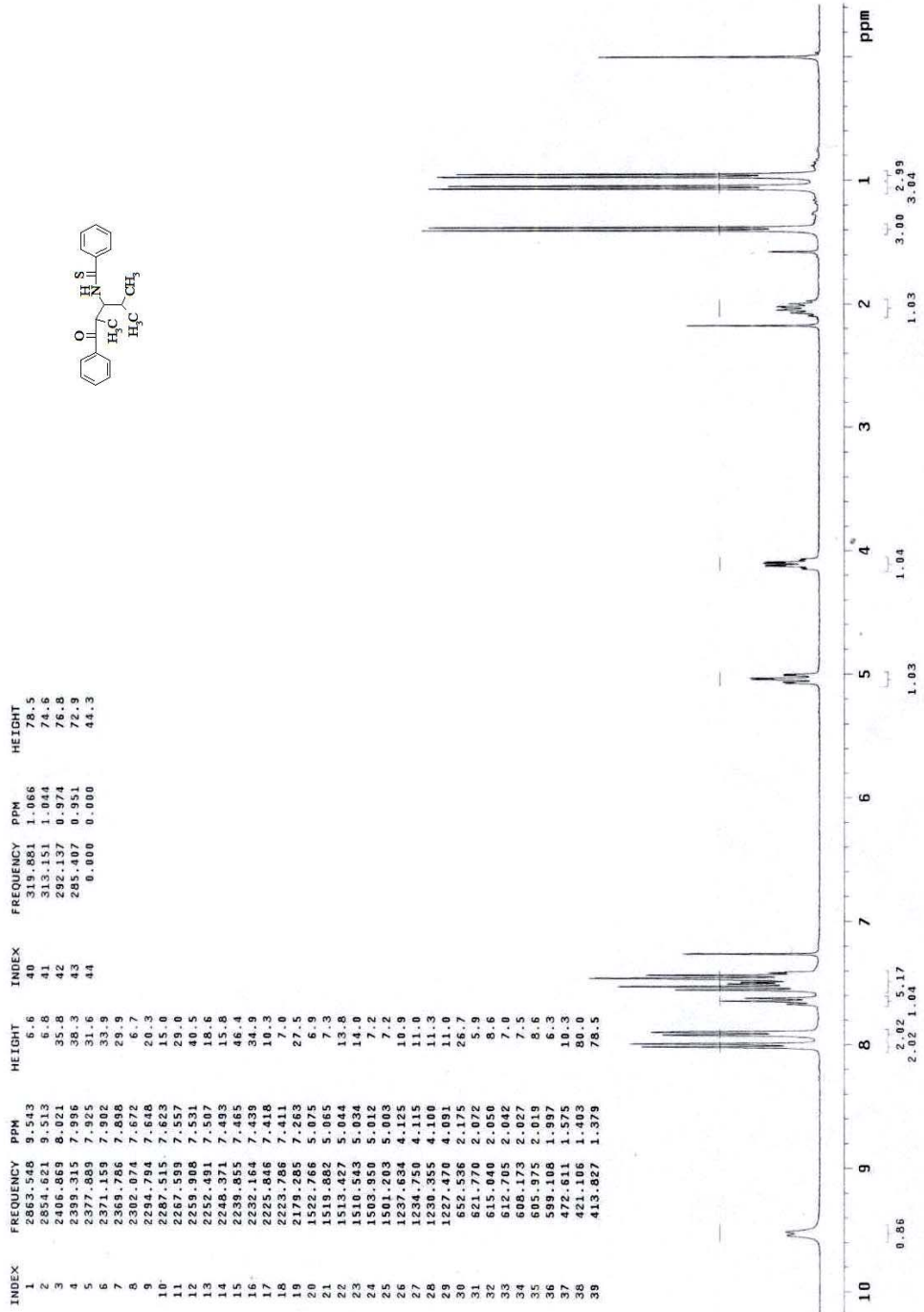
N-(2-Asetil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamid **38p** için ¹H-NMR Spektrumu



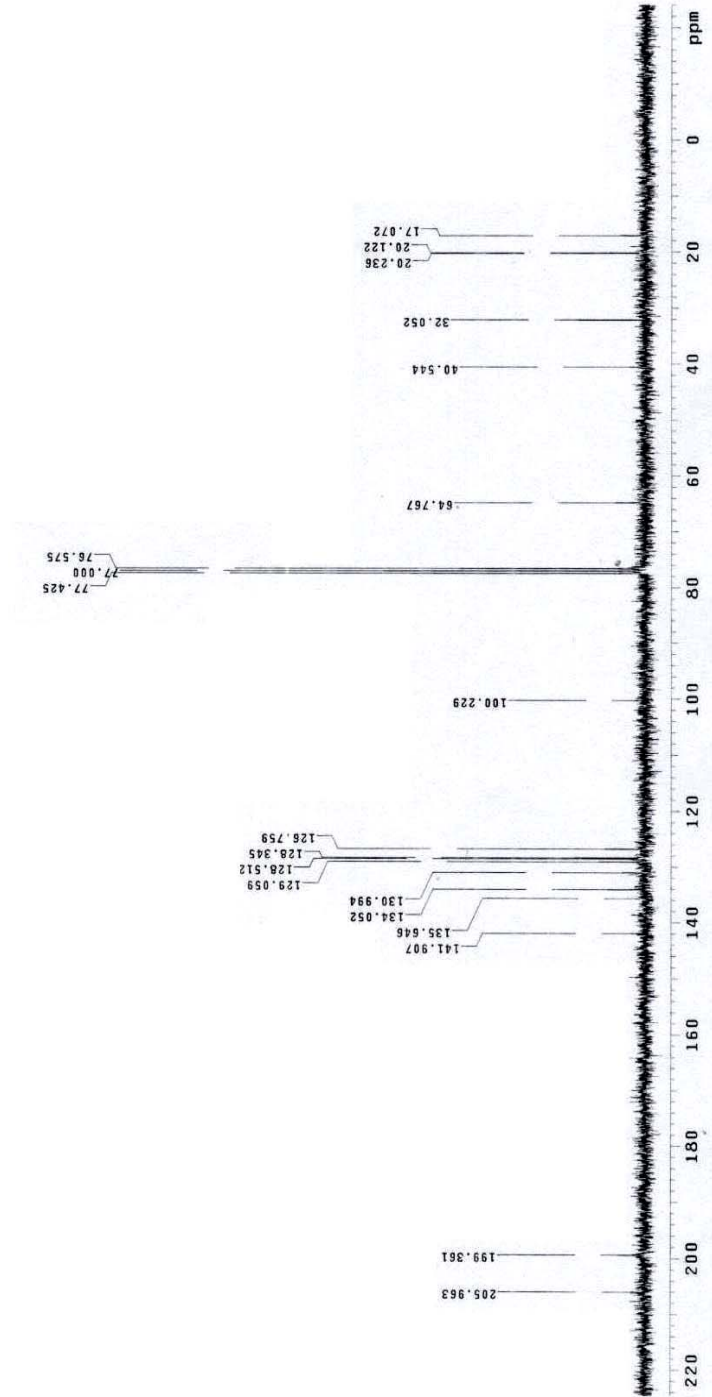
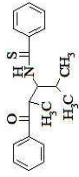
N-(2-Asetil-1-izobutil-3-okzobutil)tiyobenzamid **38p** için ^{13}C -NMR Spektrumu



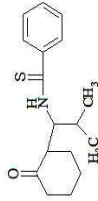
N-(1-İzopropil-2-metil-3-okzo-3-fenilpropil)tiyobenzamit **42d** ¹H-NMR Spektrumu



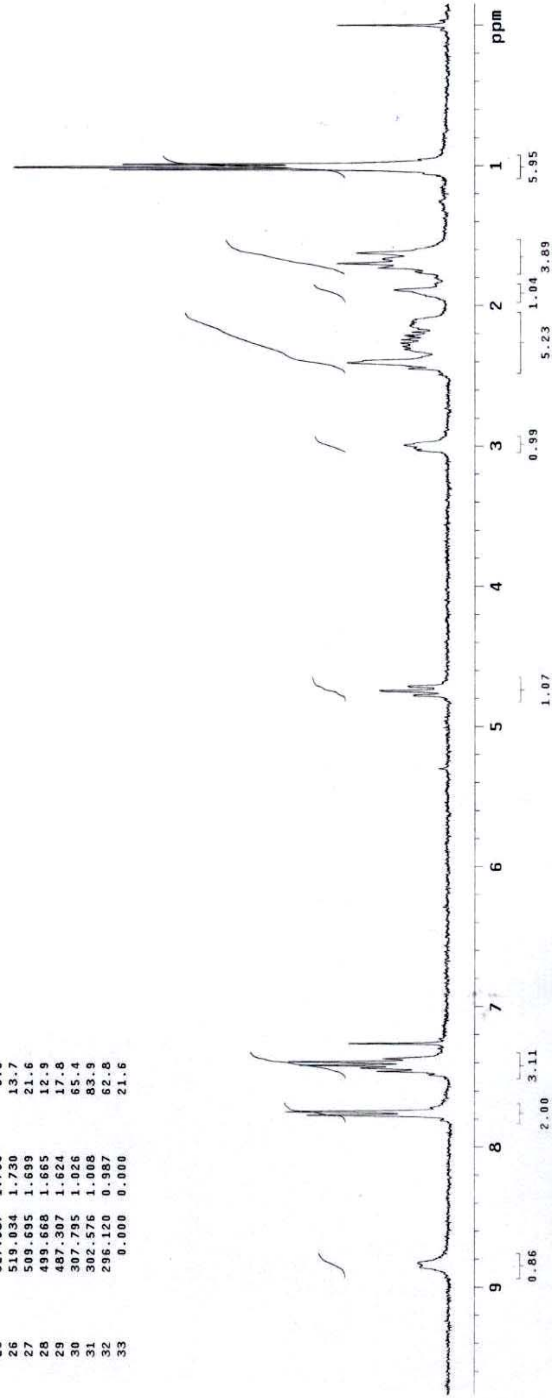
N-(1-İzopropil-2-metil-3-okzo-3-fenilpropil)tiyobenzamit **42d** ^{13}C -NMR Spektrumu



N-[2-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)propil]tiyobenzamit 42i ¹H-NMR Spektreumu



INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2650.798	8.834	6.1
2	2332.565	7.774	27.6
3	2325.423	7.750	31.7
4	2239.169	7.462	14.0
5	2232.164	7.439	17.2
6	2226.533	7.420	28.8
7	2218.979	7.395	31.0
8	2212.111	7.372	12.8
9	2180.109	7.265	19.4
10	1433.354	4.777	7.0
11	1423.327	4.743	13.5
12	1413.576	4.711	8.0
13	897.700	2.982	8.7
14	734.395	2.447	7.9
15	721.621	2.405	19.7
16	632.641	2.309	8.7
17	606.323	2.287	8.9
18	679.730	2.265	9.3
19	672.726	2.242	9.2
20	665.936	2.220	8.0
21	663.243	2.210	6.6
22	656.381	2.187	7.1
23	546.784	2.186	17.8
24	527.683	1.759	16.6
25	519.034	1.730	13.7
27	500.695	1.690	21.6
28	499.668	1.685	12.9
29	487.307	1.624	17.8
30	307.795	1.026	65.4
31	302.576	1.008	83.9
32	296.120	0.987	62.8
33	0.000	0.000	21.6



N-[2-Metil-1-(2-okzo-sikloheksil)propil]tiyobenzamit **42i** ¹³C-NMR Spektrumu

