

**2-AMİNOARİLASİLBENZOTRİAZOL
ORTAMLI ANTRANİLİK ASİT
ESTERLERİNİN, TİYOESTERLERİNİN,
AMİTLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Şule KÖKTEN
Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı
Şubat-2013

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Şule Köktenin “2-Aminoarilasilbenzotriazol Ortamlı Antranilik Asit Esterlerinin, Tiyoesterlerinin Amitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Doktora Tezi 18.01.2013 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. ŞEREF DEMİRAYAK

Üye : Prof. Dr. ALAATTİN GÜVEN.....

Üye : Prof. Dr. ÖZDEN ÖZEL GÜVEN.....

Üye (İkinci Danışmanı):Yard.Doç. Dr. İLHAMİ ÇELİK.....

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

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

2-AMİNOARİLASİLBENZOTRİAZOL ORTAMLI ANTRANİLİK ASİT ESTERLERİNİN, TİYOESTERLERİNİN, AMİTLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Şule KÖKTEN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN
İkinci Danışman: Yrd. Doç. Dr. İlhami ÇELİK
2013, 129 sayfa

Bakterilerin, bitkilerin ve hayvanların temel biyokimyasal reaksiyonlarında ara ürün olarak ortaya çıkan antranilik asit, doğada yaygın olarak bulunan birçok bileşiğin de başlangıç maddesidir. Bu bileşikler arasında alkaloidler, DIMBOA gibi bitki sinyalizasyon bileşikleri ve indol-3-asetik asit bulunur. Aynı zamanda, antranilik asitin ester, tiyoester ve amit türevleri sentetik organik kimyada çeşitli heterosikliklerin sentezinde yaygın olarak kullanılırlar. Antranilik asitin doğada yaygın olarak bulunması ve türevlerinin sentetik süreçlerdeki işlevselliği, antranilik asit türevlerinin sentezinde kullanılabilecek daha kullanışlı yeni yöntemlerin ve reaktiflerin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır. *N*-Asilbenzotriazoller ise, uzun yıllardır asilleme ajanı olarak kullanılan bileşiklere alternatif olarak, esterlerin, tiyoesterlerin ve amitlerin sentezinde daha ılımlı reaksiyon şartları sunmaktadır. Bu amaçla bu tez çalışmasında öncelikli olarak, benzotriazol metodolojisi kullanılarak, antranilik asit, benzotriazol ve DCC arasındaki reaksiyondan tamamı yeni *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazoller sentezlendi. Sonrasında, antranilik asit esterleri, tiyoesterleri ve amitleri, literatür yöntemlerinden farklı yeni bir yöntemle, *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin çeşitli alkol, tiyoalkol ve aminlerle muamele edilmesinden yüksek verimlerle elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antranilik asit, Benzotriazol, *N*-Asilbenzotriazoller, Ester, Tiyoester, Amit.

ABSTRACT

Ph. D Thesis

***N*-(2-AMINOARYLACYL)BENZOTRIAZOLE MEDIATED ANTHRANILIC ACID ESTERS, THIOESTERS AND AMIDES SYNTHESIS AND THEIR CHARACTERIZATION**

Şule KÖKTEN

Anadolu University
Graduate School of Science
Chemistry Program

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nevin KANIŞKAN

Co-supervisor: Asst. Prof. Dr. İlhami ÇELİK

2013, 129 pages

Anthranilic acid which appears as an intermediate in the major biochemical pathways of bacteria, plants and animals is also the starting material for many compounds widely distributed in nature. Among these are alkaloids, plant signalling compounds like DIMBOA and indole-3-acetic acid. Besides this, anthranilic acid and its ester, thioester and amide derivatives are widely used in synthetic organic chemistry for the synthesis of various heterocycles. Due to its wide presence in nature and the functionality of its derivatives in synthetic processes, there is a need to develop more useful new methods and reagents which can be used in the synthesis of anthranilic acid derivatives. *N*-Acylbenzotriazoles provide more moderate reaction conditions in the synthesis of esters, thioesters and amides alternative to the compounds which have been used as acylating agents for many years. Therefore, in this work, novel *N*-(2-aminoarylacyl)benzotriazoles were first synthesized from the reaction between anthranilic acid, benzotriazole and DCC using benzotriazole methodology. Then, anthranilic acid esters, thioesters and amides were prepared in high yields with a new method different from literature by treating *N*-(2-aminoarylacyl)benzotriazoles with various alcohols, thioalcohols and amides. The structures of all compounds were determined by various spectroscopic methods.

Keywords: Anthranilic acid, Benzotriazole, *N*-Acylbenzotriazole, Ester, Thioester, Amide.

TEŞEKKÜR

Öncelikle çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN'a, yalnızca bu tezi yazarken değil tüm yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca bilgisini ve zamanını benimle cömertçe paylaştığı için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını doktora tezi olarak planlayan ve yürütülmesi esnasında değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ikinci danışmanım Sayın Yard. Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bölümümüzün imkanlarında yararlanmamı sağlayarak bu çalışmayı tamamlama fırsatını veren Anadolu Üniversitesi Kimya Bölümü Başkanlığına teşekkür ederim.

Her altı ayda bir yapılan toplantılar ile çalışmamın ilerlemesini sağlayan Tez İzleme Komitesi Üyeleri Sayın Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e ve Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a teşekkür eder, tez çalışmamda jüri olma nezaketini gösterdikleri için Prof. Dr. Alaettin GÜVEN'le birlikte bütün jüri üyelerine ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans ve doktora çalışmalarım boyunca ilgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, sağladıkları sıcak atmosferden ötürü çalışmalarımı daha huzurlu bir ortamda gerçekleştirmemi sağlayan sevgili Kimya Bölümü hocalarına, çalışanlarına ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bütün eğitimim boyunca hep yanımda olan ve her konuda desteklerini gördüğüm başta annem Gülsüm KÖKTEN olmak üzere bütün aileme en derin teşekkürlerimi sunarım.

Şule KÖKTEN

Şubat 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. <i>N</i> -(2-AMİNOARİLASİL) BENZOTRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ	3
3. ANTRANİLİK ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ	8
4. ANTRANİLİK ASİT TİYOESTERLERİNİN SENTEZİ	10
5. ANTRANİLİK ASİT AMİTLERİNİN SENTEZİ	12
6. DENEYSEL ÇALIŞMA	15
6.1. Genel Deneysel Çalışmalar	15
6.2. Maddelerin Sentezi	15
6.2.1. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin (37a-p) Sentezi	15
6.2.1.1. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin (37a-p) Sentezi için Genel Yöntem	15
6.2.1.2. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazoller (37a-p) için Deneysel Çalışmalar	15
6.2.2. Antranilik Asit Esterlerinin (41a-p) Sentezi	22
6.2.2.1. Antranilik Asit Esterlerinin (41a-p) Sentezi için Genel Yöntem	22

6.2.2.2. Antranilik Asit Esterler (41a-p) için Deneysel Çalışmalar	22
6.2.3. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin (44a-k) Sentezi	28
6.2.3.1. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin (44a-k) Sentezi için Genel Yöntem	28
6.2.3.2. Antranilik Asit Tiyoesterlerin (44a-k) için Deneysel Çalışmalar	28
6.2.4. Antranilik Asit Amitlerinin (48.1a-g, 48.2a-i, 48.3a-h) Sentezi	32
6.2.4.1. Birincil Antranilik Asit Amitlerinin (48.1a-g) Sentezi için Genel Yöntem	32
6.2.4.2. Birincil Antranilik Asit Amitler (48.1a-g) için Deneysel Çalışmalar	32
6.2.4.3. İkincil ve Üçüncül Antranilik Asit Amitlerinin (48.2a-i, 48.3a-h) Sentezi için Genel Yöntem	35
6.2.4.4. İkincil Antranilik Asit Amitleri (48.2a-i) için Deneysel Çalışmalar	35
6.2.4.5. Üçüncül Antranilik Asit Amitleri (48.3a-h) için Deneysel Çalışmalar	38
7. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7.1. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	42
7.2. Antranilik Asit Esterlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	45
7.3. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	46
7.4. Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	48
7.4.1. Birincil Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	48

7.4.2. İkincil Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	49
7.4.3. Üçüncül Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması	50
KAYNAKLAR	52
Ek-1 <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazol Bileşiklerinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	61
Ek-2 Antranilik Asit Esterlerinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	77
Ek-3 Antranilik Asit Tiyoesterlerinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	93
Ek-4 Antranilik Asit Amitlerinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	104
Ek-5 Yan Ürün 37'e ve 37'f'nin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	128

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.1. Biyolojik ve farmakolojik öneme sahip bazı antranilik asit türevleri	1
1.2. Benzotriazol (BtH) ve <i>N</i> -asilbenzotriazol molekülü	2
2.1. Diğer aktive edici gruplar ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması	4
2.2. Halojen türevleri ile benzotriazol bileşiklerinin karşılaştırılması	4
2.3. Benzotriazolün yer değiştirme ve katılma reaksiyonları	5
2.4. <i>N</i> -Asilbenzotriazoller için literatürde yer alan sentez yöntemleri	6
2.5. <i>N</i> -Asilbenzotriazollerin literatürdeki kullanım alanları	7
2.6. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil) benzotriazoller için geliştirilen sentez yöntemi	7
3.1. Antranilesterin literatürdeki çalışmalarda kullanılan yararlı türevleri	8
3.2. Antranilesterler için literatürdeki sentez yöntemleri	9
3.3. Antranilik asit esterleri için geliştirilen sentez yöntemi	10
4.1. Antraniltiyoesterlerin literatürde var olan sentez yöntemleri	11
4.2. Antranilik asit tiyoesterleri için geliştirilen sentez yöntemi	11
5.1. Yapısında amit bağı içeren bazı ilaçlar	12
5.2. Antranilamitler için literatürdeki sentez yöntemleri	13
5.3. Sentezlenmesi planlanan antranilik asit amitleri ve geliştirilen sentez yöntemi	14
7.1. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması	42
7.2. <i>N</i> -(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin sentezi sırasında oluşan yan ürün	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

7.1. Sentezlenen <i>N</i> -(2-aminoarilasil)benzotriazollerin 37a-p % verimleri	43
7.2. Oluşan yan ürünlerin hedef ürünlerle verim kıyaslaması	44
7.3. Sentezlenen antranilik asit esterlerinin 41a-p % verimleri	45
7.4. Sentezlenen antranilik asit tiyoesterlerinin 44a-k % verimleri	47
7.5. Sentezlenen birincil antranilik asit amitlerinin 48.1a-g % verimleri	49
7.6. Sentezlenen ikincil antranilik asit amitlerinin 48.2a-i % verimleri	50
7.7. Sentezlenen üçüncül antranilik asit amitlerin 48.3a-h % verimleri	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

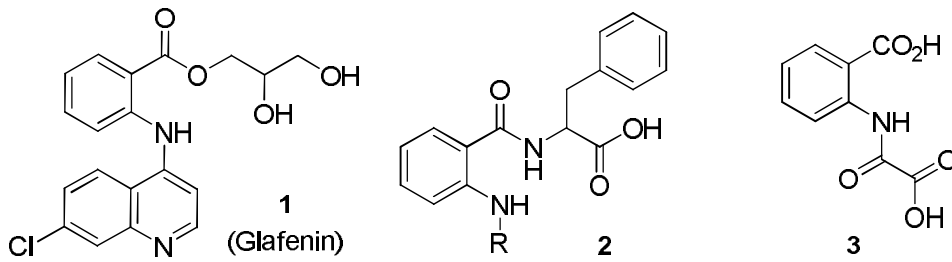
AIBN	: Azobisisobütironitril
BAC	: Bisaminometil Siklo Hekzan
Boc	: <i>t</i> -Butiloksikarbonil
Bt	: Benzotriazolil
BtH	: Benzotriazol
°C	: Celcius (Santigrat derece)
¹³ C-NMR	: Karbon – 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
CDI	: Karbonil Diimidazol
cm ⁻¹	: Dalga Sayısı
d	: Doublet
DCC	: Disiklohekzil Karbodiimid
dd	: Doublet'in doublet'i
DIMBOA	: 2,4-Dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EDC	: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid
EI	: Electron Impact Ionization
E.N.	: Erime Noktası
ESI	: Electrospray İonization
Et	: Etil
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
GC-MS	: Gaz Kromatografisi – Kütle Spectrometresi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HOSu	: <i>N</i> -Hidroksisüksinimid
HOBt	: <i>N</i> -Hidroksibenzotriazol
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
IR	: Infrared (Kızılötesi) Spektroskopisi
<i>J</i>	: Eşleşme Sabiti

m	: Multiplet
Me	: Metil
MHz	: Megahertz
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ph	: Fenil
ppm	: Milyonda bir birim
Pr	: Propil
q	: Quartet
quin	: Quintet
R	: Alkil veya Aril süstituent
s	: Singlet
sep	: Septet
sex	: Sextet
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Trimetilsilan

1. GİRİŞ

Karbonil grubu içeren bileşikler doğada bolca bulunurlar ve bunların birçoğu biyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Hormonlar, vitaminler, aminoasitler, ilaçlar ve tatlandırıcılar karbonil grubu içeren ve her gün etkileştığımız bileşiklerden sadece birkaçıdır. Oksijen atomu üzerindeki kısmi negatif yükün ve karbon atomu üzerindeki kısmi pozitif yükün yol açtığı polarlaşma karbonil grubunun karbon atomunu nükleofilik saldırılara açık hale getirmektedir. Ancak karboksilik asitler hidroksil grubunun zayıf bir çıkıcı grup olması ve bazik ortamlarda oksijen anyonunun daha da kötü bir çıkıcı grup haline gelmesi yüzünden nükleofilik asil yer değiştirmelerine karşı isteksizlik gösterirler. Kararlılıkları ve düşük reaktiviteleri yüzünden karboksilik asitler karbonil grubu içeren bileşikler arasından en yaygın olanıdır. Karbonil grubunu içeren bileşikler, kompleks organik yapıların sentezinde yapı taşı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Bakterilerin, bitkilerin ve hayvanların önemli biyokimyasal reaksiyonlarında oluşan antranilik asit, alkaloidler, DIMBOA ve indol-3-asetik asit gibi birçok doğal bileşiğin sentezinde ara ürün ya da başlangıç maddesi olarak karşımıza çıkar [1]. Aynı zamanda, aromatik bir amino asit olan L-triptofan sentezi için de önemli bir bileşiktir [2]. Doğal süreçlerde sıklıkla karşımıza çıkan antranilik asitin birçok türevi biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahiptirler ve bazıları tıbbi amaçlarla kullanılırlar. Antranilik asitin ester türevi olan Glafenine **1** analjezik olarak kullanılan bir bileşiktir [3]. Literatürde sentezlenmiş bir amit türevi **2** ise kolesistokinin hormonuna karşı reseptör antagonisti olarak geliştirilmiştir [4]. Başka bir antranilik asit türevi de **3** protein-tirozin fosfat inhibitörü olarak geliştirilmiştir [5] (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Biyolojik ve farmakolojik öneme sahip bazı antranilik asit türevleri

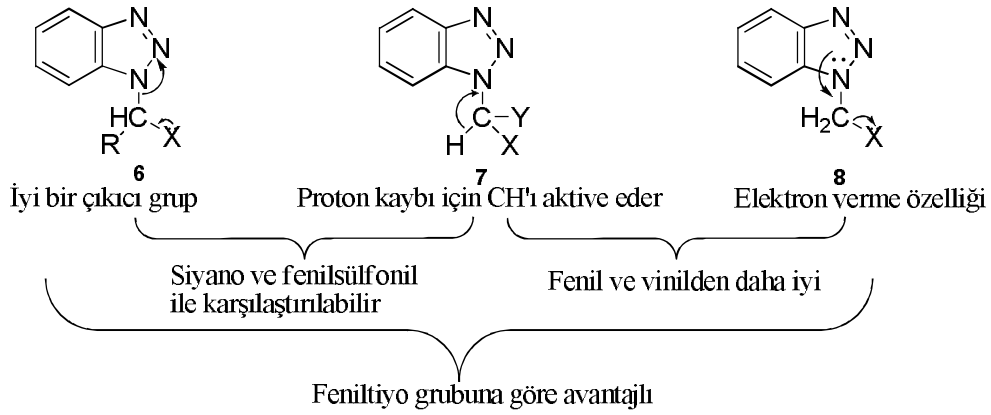
yaygın olarak bulunan antranilik asitin türevlerinin sentetik organik kimyada giderek artan bir öneme sahip olması nedeniyle, bu tez çalışmasında antranilik asit esterlerinin, tiyoesterlerinin ve amitlerinin *N*-asilbenzotriazol ortamı sentezi planlandı. Bu amaçla ilk aşamada, orto konumunda bulunan amino grubunu korumadan, antranilik asitin benzotriazol **4** ile reaksiyonundan tamamı yeni *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazoller hazırlandı. Hazırlanan *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin çeşitli alkol, tiyoalkol ve aminlerle reaksiyonundan antranilik asit esterleri, tiyoesterleri ve amitleri, bu bileşikler için önerilen literatür yöntemlerinden farklı yeni bir yöntemle sentezlendi.

2. *N*-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Benzotriazol **4**, karbonil grubunu aktive etmek için son yıllarda yaygın olarak kullanılan sentetik yardımcılarından biridir. Bir maddenin sentetik açıdan önemli olabilmesi için birkaç özelliğe sahip olması gerekir. Öncelikle sentez basamaklarının başında kolaylıkla yer almalı, sentez işlemleri esnasında kararlı olmalı ve eğer mümkünse molekülün diğer bölümlerinde aktive edici bir etki gösterebilmelidir. Ayrıca, reaksiyon sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabilmelidir [20]. Benzotriazol **4**, bütün bu karakteristik özelliklere sahip olduğu kanıtlanmış yararlı bir sentetik bileşiktir. Ucuz ve kararlı olmasının yanında etanol, benzen, toluen, kloroform ve DMF içinde çözünebilmektedir. Ayrıca reaksiyon ortamından uzaklaştırıldıktan sonra geri kazanılıp, tekrar kullanılabilir. Benzotriazol **4**, bağlı olduğu gruba göre kimyasal reaksiyonlarda: **i)** çıkıcı grup gibi davranır, **ii)** proton kaybını aktive eder, **iii)** katyonu kararlı kılar, **iv)** anyon oluşumunu sağlar veya **v)** radikal başlatıcı olarak davranır [20, 21].

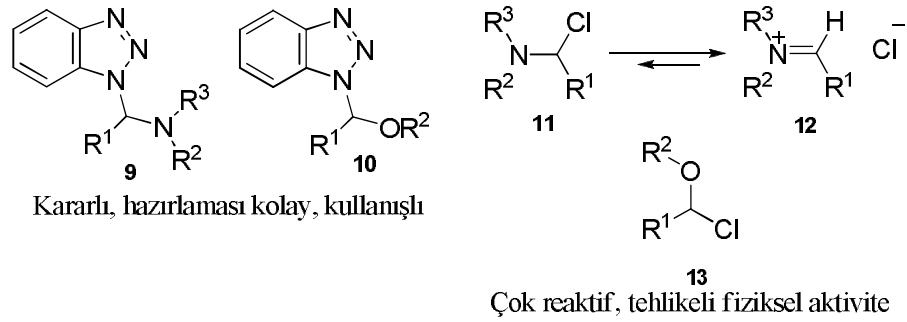
Benzotriazolün **4** kimyasal reaksiyonlardaki davranışları diğer aktive edici gruplar ile kıyaslandığında, benzotriazolün **4** çıkıcı ve α -CH proton aktivasyonu özelliğinin siyano ve fenilsülfonil grupları ile eşdeğer düzeyde olduğu görülmektedir. Ayrıca, benzotriazol bileşiğinin **4** α -CH proton aktivasyonu ve elektron verme özelliği, hem fenil hem de vinil gruplarının aktivasyonundan daha iyidir. Bu üç özelliği bir arada taşıyan çok az grup bulunmaktadır. Bu

maddelerden biri de feniltiyo grubudur. Ancak benzotriazol **4** feniltiyo grubuna göre de daha fazla avantaja sahiptir [20] (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Diğer aktive edici gruplar ile benzotriazol bileşiğinin karşılaştırılması

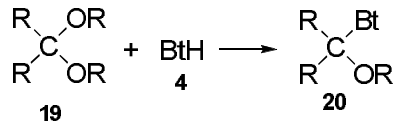
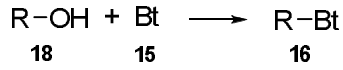
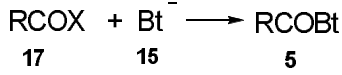
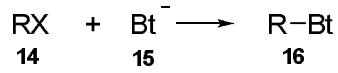
Benzotriazol **4**, çıkıcı özeliğinden dolayı birçok yönü ile halojen sübstitüenti ile de karşılaştırılabilir. Amin ve eter fonksiyonel gruplarına α -konumunda benzotriazolil grubu bulunan bileşikler hazırlaması kolaydır. Bu bileşikler kararlıdır, uçucu değildirler ve halojenli türevleri **7** ve **9**'a kıyasla daha kullanışlıdır. Çünkü halojenli türevlerin reaktiviteleri bir hayli fazladır ve reaktif olarak kullanılamayacak kadar çok zehirlidirler [20] (Şekil 2.2.).



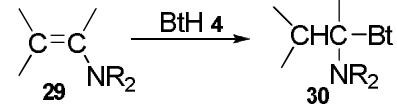
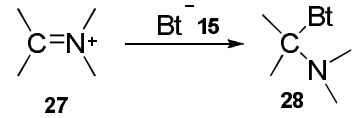
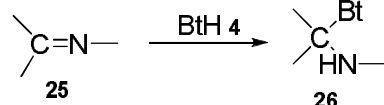
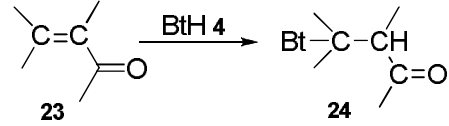
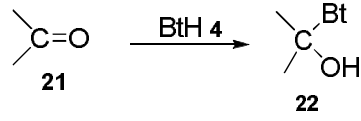
Şekil 2.2. Halojen türevleri ile benzotriazol bileşiklerinin karşılaştırılması

Benzotriazol **4**, bir moleküle çeşitli yollarla bağlanabilir. 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. Diğer taraftan benzotriazol aldehitlere (ve aldehitin konjuge analoglarına), iminlere, iminyum tuzlarına ve enaminlere katılma reaksiyonları da gerçekleştirebilir [20] (Şekil 2.3.).

Yerdeğiştirme Reaksiyonları



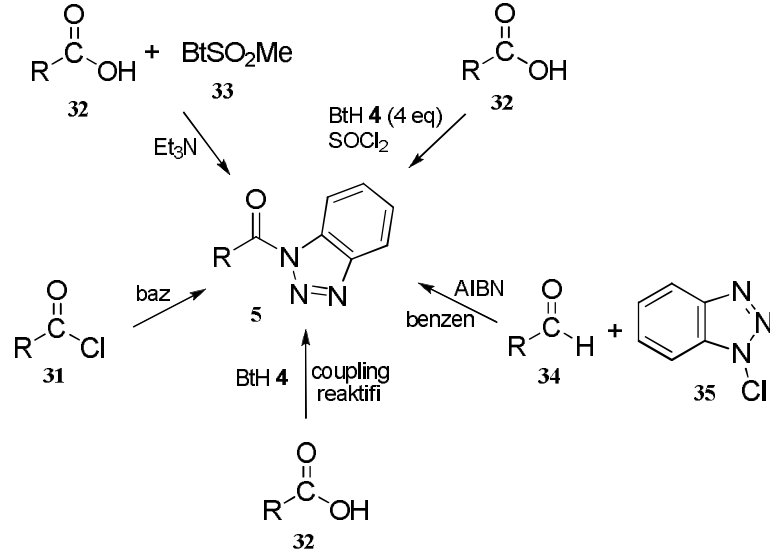
Katılma Reaksiyonları



Şekil 2.3. Benzotriazolün yer değıştirme ve katılma reaksiyonları

N-Asilbenzotriazoller **5**, benzotriazol **4** ile çeşitli karboksilik asit ve türevleri arasındaki yer değıştirme reaksiyonlarından elde edilmiş aktif karbonil bileşikleridir. Bu bileşiklerin asilleme ajanı olarak kullanımı yeni değildir. H. A. Staab 1960’larda yaptığı çalışmada asilimidazolün ve diğer asilazollerin asilleme ajanı olarak sağladığı avantajları göstermiştir. Asilazoller geleneksel olarak kendilerine karşılık gelen asit klorürlerden elde edilir [23]. Şüphesiz ki *N*-asilbenzotriazoller de asit klorürlerin **i**) 1-(trimetilsilil)benzotriazol ile [24], **ii**) 1-(tribütilstanil)benzotriazol ile [25] ve **iii**) 1-(hidroksimetil)benzotriazol ile [26, 27] reaksiyonundan hazırlanabilir. Literatürde *N*-asilbenzotriazollerin **5** sentezinde Katritzky ve grubu tarafından geliştirilmiş iki yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ilkinde metilsülfonilbenzotriazol karşı saldırı reaktifi olarak kullanılmaktadır. Karboksilik asitlerden *N*-asilbenzotriazollere **5** dönüşüm, trietil amin varlığında, sülfonik anhidrit ve benzotriazol anyonunun oluşturduğu ara ürün üzerinden gerçekleşir [28]. İkinci yöntemde fazla miktarda kullanılan benzotriazol **4** varlığında karboksilik asitler tiyonil klorür ile muamele edilip *N*-asilbenzotriazoller **5** sentezlenmiştir [29, 30]. Literatürde yer alan bir diğer yöntemde ise *N*-asilbenzotriazoller **5** aldehit ve *N*-klorobenzotriazol arasında geçen reaksiyondan elde edilmişlerdir [31]. *N*-asilbenzotriazollerin **5** sentezinde

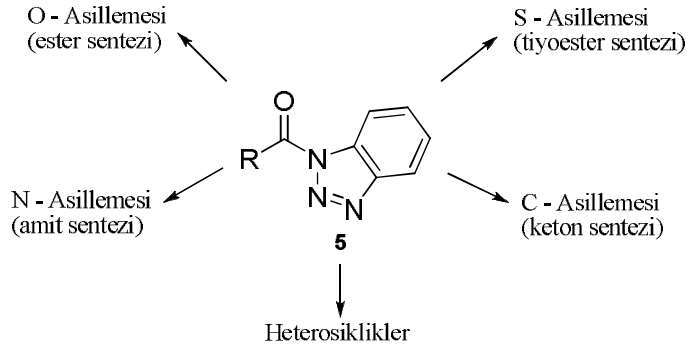
coupling reaktifleri de kullanılmaktadır. Ancak literatürde bu yönteme genellikle Boc ile korunan aminoasitlerden karşılık gelen *N*-asilbenzotriazoller **5** sentezlemek için başvurulmuştur [32] (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. *N*-Asilbenzotriazoller için literatürde yer alan sentez yöntemleri

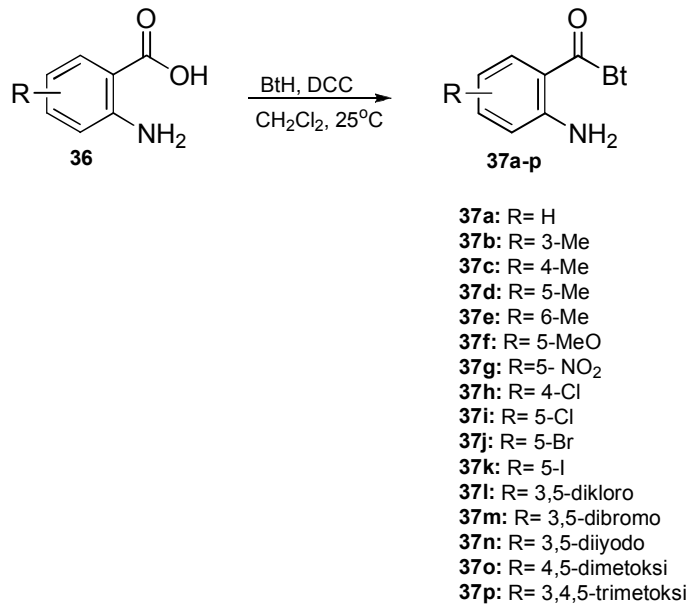
N-Asilbenzotriazoller **5** asilleme için kullanılan diğer aktif karbonil türevlerinin aksine birçok avantaja sahiptirler. Bu bileşikler **i)** kristal yapılu katı bileşiklerdir, **ii)** organik çözücülerde çözünürler, **iii)** nem çekmezler, hava ile temas ettiğinde kararlıdır, tartılabilir ve bozunmadan saklanabilirler, **iv)** sulu ortamlarda kullanılabilirler, **v)** geniş bir aralıktaki fonksiyonellikle uyumludurlar, **vi)** kiral kararlılığa sahiptirler, **vii)** seçicidirler, **viii)** karboksilik asitlerden direkt olarak elde edilebilirler ve **ix)** benzotriazol reaksiyon sonunda geri kazanılıp tekrar kullanılabilir [30].

Kararsız, eldesi ve saklanması zor diğer asilleme ajanlarının aksine kararlı katı bileşikler oldukları ve oda sıcaklığında bozunmadan saklanabildikleri için *N*-asilbenzotriazoller heterosikliklerin sentezinde [33-35], *N*-asillemelelerinde [28, 36, 37], *O*-asillemelelerinde [37-39], *S*-asillemelelerinde [40, 41] ve *C*-asillemelelerinde [42-44] reaktif olarak sıklıkla kullanılırlar (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. *N*-Asilbenzotriazollerin literatürdeki kullanım alanları

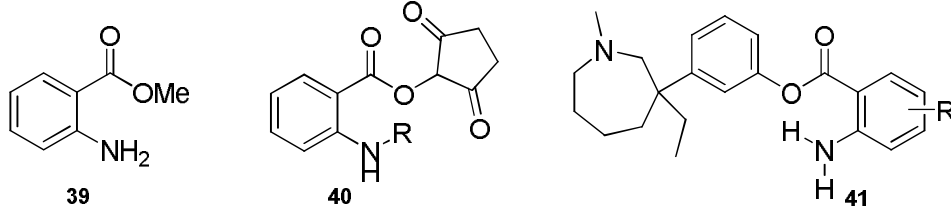
Sahip olduğu avantajlardan ötürü ve birçok bileşiğin sentezinde kullanıldığı için *N*-asilbenzotriazollerin **5** farklı türevlerinin sentezi büyük önem taşımaktadır. Bugüne kadar birçok alkil, aril, heterosiklik, doymamış ve farklı fonksiyonel gruplar içeren karboksilik asitlerden *N*-asilbenzotriazoller **5** sentezlenmiştir. Ancak orto konumunda amino grubu bulunan aromatik karboksilik asitlerden *N*-asilbenzotriazol **5** sentezine dair bir çalışma literatürde yer almamıştır. Bu tez çalışmasının ilk aşamasında, serbest halde olan amino grubu herhangi bir koruyucu grupla korunmadan, antranilik asit, DCC ve benzotriazol molekülü arasında gerçekleşen reaksiyondan tamamı yeni *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazoller **37a-p** aşağıdaki akım şeması takip edilerek sentezlenmiştir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller için geliştirilen sentez yöntemi

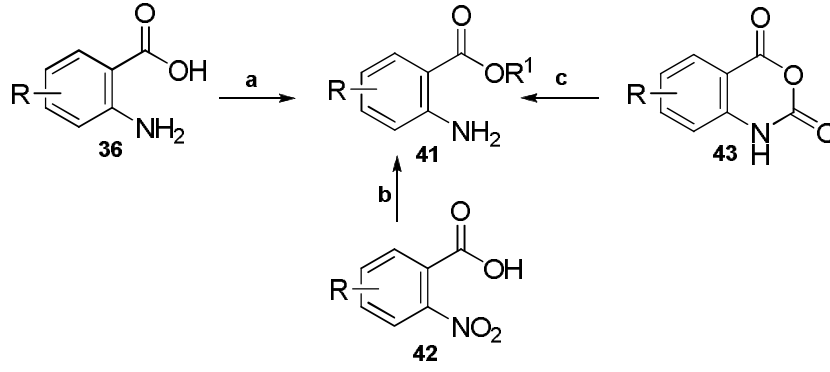
3. ANTRANİLİK ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ

Esterlerin birçoğu hoş kokulu bileşiklerdir. Bu yüzden ilaç, parfümeri ve aroma endüstrisinde çok büyük öneme sahiptirler. Özellikle antranilik asitin metil esteri **39** parfüm endüstrisinin önemli bir bileşenidir ve alkollü ya da alkolsüz birçok içecekte kullanılmaktadır. Yıllık üretimi ise yaklaşık 1000 tondur [45, 46]. Ayrıca antranilik asitin *N*-hidroksisüksinimid esterleri **40** kinolin türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır [47]. Antranilik asitin bazı ester türevlerine kuşları mahsulden uzak tutmak için geliştirilen tarım ilaçlarında da sıklıkla rastlanır [48]. Bazı antranilik asit esterleri ise biyolojik aktiviteye sahiptirler [49]. Literatürdeki bir çalışmada, doğum ve bazı böbrek problemleri ile ilişkili ağrıyı tedavi etmek için kullanılan meptazinol isimli ilacın etkisini arttırmak ve vücuda verdiği zararı azaltmak için, meptazinoldaki hidroksil grubu antranilik asitle maskelenerek antranilik asitin ester **41** türevi elde edilmiştir [18] (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Antranilesterin literatürdeki çalışmalarda kullanılan yararlı türevleri

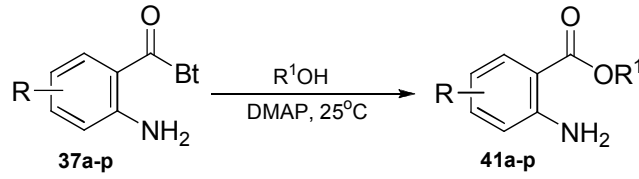
Antranilesterler **41** için literatürde var olan sentez yöntemleri **(a)** antranilik asitin çeşitli asit katalizörler (H₂SO₄, SOCl₂, HCl vs) varlığında alkoller ile reaksiyonunu [45, 49, 50], **(b)** 2-nitrobenzoikasitin çeşitli asit katalizörler (H₂SO₄, SOCl₂, HCl vs) varlığında alkoller ile reaksiyonunu ve daha sonra nitro grubunun Pd/ C varlığında katalitik olarak hidrojenlendirilmesini [51-53] ve **(c)** izatoik anhidrit ile çeşitli alkollerin reaksiyonunu [54, 55] içermektedir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Antranilesterler için literatürdeki sentez yöntemleri

Esterleşme reaksiyonları genellikle kuvvetli asidik ortamlara ihtiyaç duyar. Bu yüzden, orto konumunda amino grubu bulunduran antranilik asitten geleneksel yollarla ester sentezlemek bir hayli zordur. Geleneksel yöntemlerde yüksek verim elde edebilmek için fazla miktarda asit ve alkol kullanımı gerekir [45, 49]. Bazı literatür çalışmalarında ise serbest haldeki amino grubu bir koruyucu grup ile korunmuştur [18]. Diğer taraftan başlangıç maddesi olarak izatoik anhidrit kullanımı ise düşük bölgesel seçiciliğe ya da olası transesterleşmeye yol açmaktadır [54]. Literatür yöntemlerinden bazıları ise uzun reaksiyon basamakları [51-53], düşük verimler [50] ve hazırlaması zor reaksiyon şartları ve reaktifleri içermesi gibi dezavantajlara sahiptir [55].

Yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü, antranilik asitin ester türevlerini hazırlamak için daha yumuşak reaksiyon şartlarına sahip ve hazırlaması kolay reaktiflerin kullanımını içeren daha basit ve kullanışlı bir yöntem yararlı olacaktır. Bu amaçla bu tez çalışmasının ikinci aşamasında sentezlenen *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazoller ile çeşitli alkoller arasındaki reaksiyondan aşağıdaki akım şeması takip edilerek antranilik asit esterlerinin **41a-p** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3.).



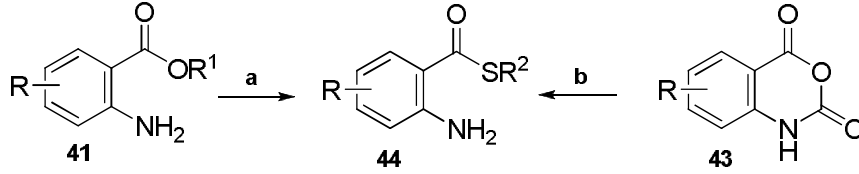
- 41a:** R= H, R¹= Benzil
41b: R= H, R¹= Ph
41c: R= 3-Me, R¹= 4-OMe-Ph
41d: R= 4-Me, R¹= 2-Etoksietil
41e: R= 5-Me, R¹= Ph
41f: R= 6-Me, R¹= Siklopentil
41g: R= 5-MeO, R¹= Sikloheksil
41h: R= 4-Cl, R¹= İzopropil
41i: R= 5-Cl, R¹= Pr
41j: R= 5-Br, R¹= 3-Fenilpropil
41k: R= 5-I, R¹= 4-Cl-Ph
41l: R=3,5-dikloro, R¹= Pr
41m: R= 3,5-dibromo, R¹= Pentil
41n: R= 3,5-diiodo, R¹= Sikloheksil
41o: R= 4,5-dimetoksi, R¹= 2-Bromoetil
41p: R= 3,4,5-trimetoksi, R¹= 4-Pentenil

Şekil 3.3. Antranilik asit esterleri için geliştirilen sentez yöntemi

4. ANTRANİLİK ASİT TİYOESTERLERİNİN SENTEZİ

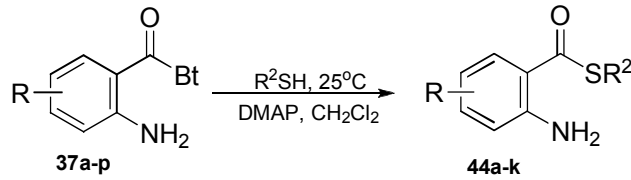
Tiyoesterler oksijenli benzerlerine göre nükleofillere karşı çok daha reaktif ve seçicidirler. Biyolojik sistemlerde, örneğin asil koenzim A ve S-asetil dihidrolifolik asit gibi, önemli bir rol oynarlar. Tiyoesterler, ılımlı asil transfer reaktifleri olarak [56], ketonların sentezinde ara ürün olarak [57], asimetrik aldol reaksiyonlarında [58] ve makrosiklik laktonların hazırlanmasında kullanılmaktadır [59]. Tiyoesterlerin organik sentezlerdeki öneminin artması bu bileşiklerin farklı türevlerinin elde edilmesine yönelik çalışmaların hız kazanmasına yol açmıştır. Antraniltiyoesterler **44** ise organokalaylardan keton elde etmek için kullanılan yararlı substratlardır [60]. Literatürde, kemoterapiye direnç gösteren kötü huylu hücrelere karşı belirgin bir aktiviteye sahip simetrik disülfidlerin sentezinde antraniltiyoesterlerin kullanımını içeren bir çalışma mevcuttur. Aynı çalışmada antraniltiyoesterler bazı yeni kinolon türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır [7]. Farklı bir çalışmada ise çeşitli heterosiklik yapıların sentezinde ara ürün olarak kullanılmıştır [61].

Literatürde var olan yöntemlerde; **(a)** antranilester ile tiyoalkollerin termoliz reaksiyonundan [62] ve **(b)** izatoik anhidrit ile çeşitli tiyoalkoller arasındaki reaksiyondan [54, 61, 63] antraniltiyoesterler **44** elde edilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Antraniltiyoesterlerin literatürde var olan sentez yöntemleri

Görüldüğü üzere kinolonlar gibi önemli heterosiklik maddelerin sentezinde kullanılan antraniltiyoesterlerin **44** sentezi ile ilgili literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemler ya yüksek reaksiyon sıcaklıklarına ihtiyaç duymakta [62] ya da hazırlanması zor izatoik anhidrit kullanımını içermektedir [54, 61, 63]. Antranilik asit tiyoesterleri **44** için daha yumuşak reaksiyon şartlarına sahip ve uygulanabilirliği daha fazla olan bir yöntem ihtiyacı duyulduğu açıktır. Bu yüzden, bu tez çalışmasının üçüncü aşamasında sentezlenen *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazoller ile çeşitli tiyoalkoller arasındaki reaksiyondan aşağıdaki akım şeması takip edilerek tamamı yeni antranilik asit tiyoesterlerinin **44a-k** sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.2).

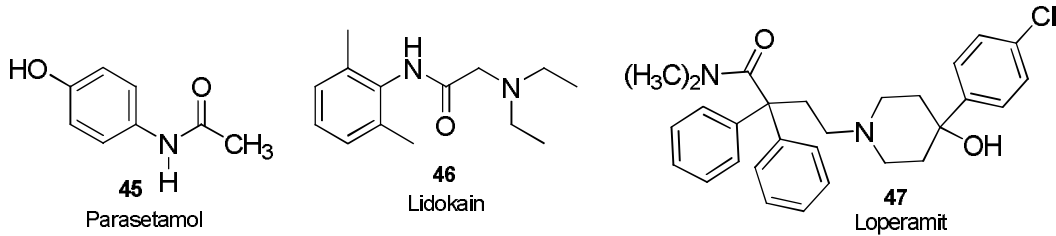


- 44a:** R= H, R²= 2-Tiyoetil
44b: R= 3-Me, R²= Ph
44c: R= 3-Me, R²= Etilasetil
44d: R= 4-Me, R²= Ph
44e: R= 5-Me, R²= 2-Tiyoetil
44f: R=6-Me, R²= Et
44g: R= 4-Cl, R²= Etilasetil
44h: R= 5-Cl, R²= Et
44i: R= 5-Br, R²= Ph
44j: R= 5-I, R²= Et
44k: R= 4,5-dimetoksi, R²= Etilasetil

Şekil 4.2. Antranilik asit tiyoesterleri için geliştirilen sentez yöntemi

5. ANTRANİLİK ASİT AMİTLERİNİN SENTEZİ

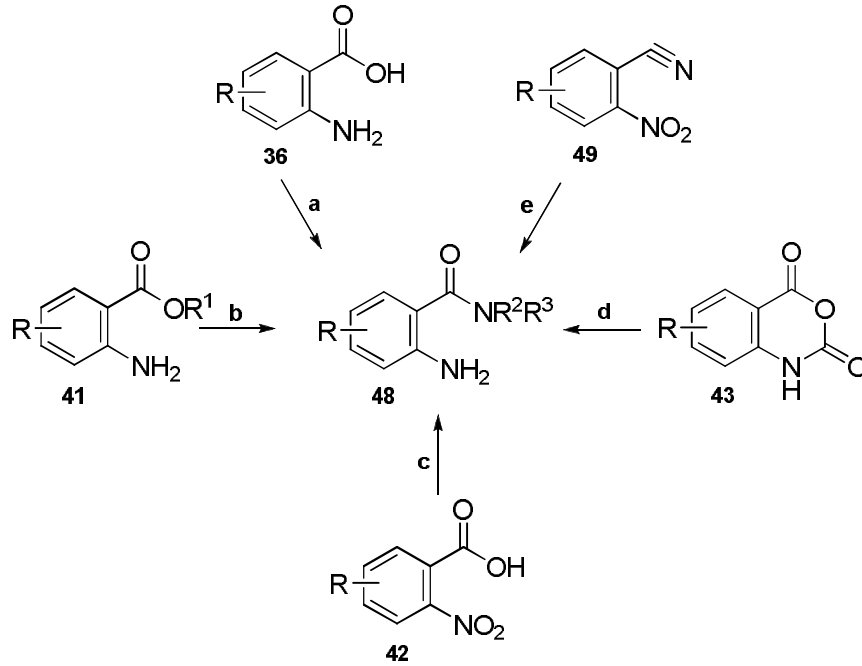
Amitler plastik ve kağıt gibi endüstrinin farklı alanlarında yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca peptitler ve proteinler gibi birçok doğal bileşik ile potansiyel birçok ilaç (parasetamol **45**, lidokain **46**, loperamit **47** vb.) yapısında amit bağı içermektedir [64] (Şekil 5.1.). Bu yüzden amitlerin sentetik organik kimyadaki önemi büyüktür ve bu bileşiğin farklı türevlerinin sentezini içeren çalışmalar literatürde yerini almıştır. Yararlı bir amit türevi olan antranilik asit amitleri **48**, tıp ve eczacılık açısından önemli bir bileşik grubunu temsil eden, antikanser, diüretik, antiinflamatuvar, antikonvülsan ve antihipertansif gibi biyolojik aktivitelere sahip çeşitli kinazolon ve kinazolinon bileşiklerinin sentezinde başlangıç maddesi ya da ara ürün olarak kullanılırlar [9, 13, 65, 66]. Ayrıca, anksiyolitik ve sakinleştirici gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip çeşitli benzodiazepin bileşiklerinin sentezinde de kullanılırlar [15, 66]. Antranilik asit amitinin bazı türevleri ise biyolojik aktivite gösterirler [49, 67] ya da heterosikliklerin sentezinde kullanılan yararlı bileşiklerden o-aminonitrillerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar [47].



Şekil 5.1. Yapısında amit bağı içeren bazı ilaçlar

Bu bileşiklerin sentezi ile ilgili olarak literatürde bulunan sentez yöntemlerinde; **(a)** çeşitli reaktiflerin varlığında (SOCl_2 [49, 68], EDC / HOBt [69], CDI [70], BAC [71], HOSu / DCC [72], DCC / HOBt [13]) antranilik asit ile aminlerin reaksiyonundan, **(b)** antranilester ile aminlerin reaksiyonundan [73], **(c)** 2-nitrobenzoik asitin SOCl_2 ile aktive edilip bir aminle reaksiyonu ve ikinci basamakta ise katalitik olarak nitro grubunun indirgenmesinden [19, 74, 75] **(d)** izatoik anhidrit ile çeşitli aminlerin reaksiyonundan [54, 75] ve **(e)** 2-nitrobenzitrillerin kontrollü olarak hidrolizi ve sonrasında nitro grubunun

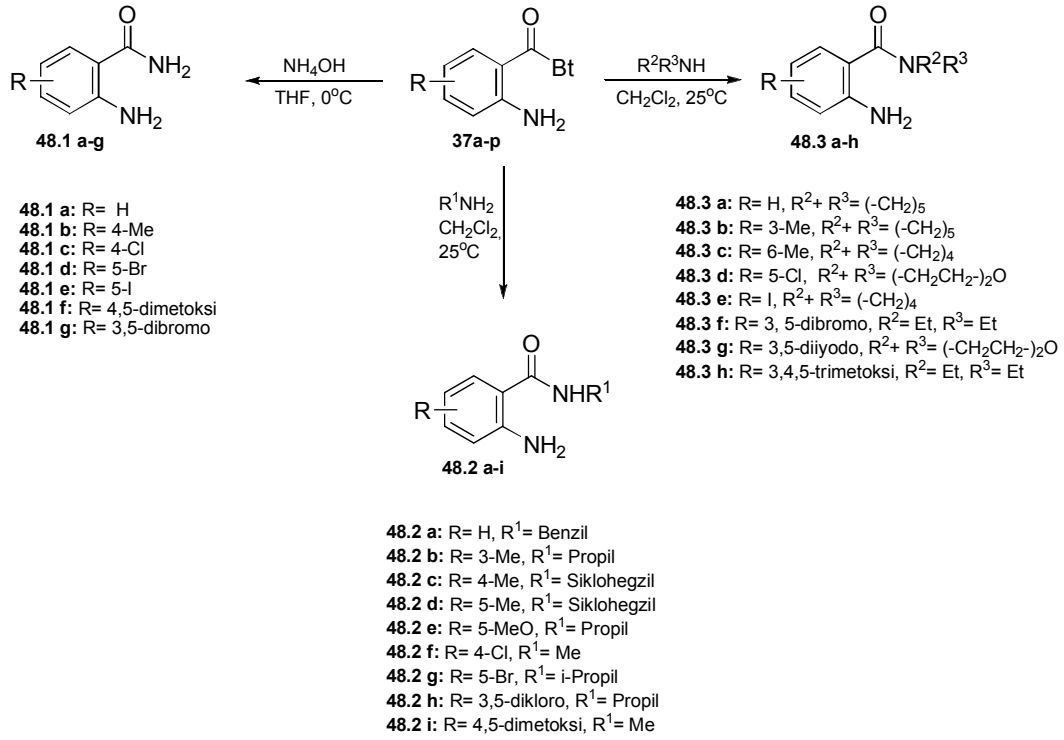
katalitik olarak indirgenmesinden [76, 77] antranilamidler **48** elde edilmiştir (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Antranilamidler için literatürdeki sentez yöntemleri

Literatürdeki bu yöntemlerden bazıları uygulanabilirliğinin sınırlı olması, sert reaksiyon şartlarına ve karmaşık reaksiyon basamaklarına sahip olması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu yöntemlerden bazıları birden fazla reaksiyon basamağı içerdiği için, oluşan ürünlerin saflaştırılması zordur ve bu da düşük verimlere yol açar [67, 76, 77]. Ayrıca, yapısında serbest halde amino grubu bulunduran antranilik asitin aktivasyonu zor olduğu için bazı yöntemlerde bu grup koruyucu bir grupla korunmuştur [19]. Bazı literatür yöntemleri ise yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyar [49, 68]. Eşleşme reaktiflerinin kullanıldığı yöntemler ise susuz reaksiyon şartlarına gereksinim duyar ve aktif antranilik asit ara ürünleri genellikle saklanamazlar, nemli ortamlarda kullanılamazlar ya da izole edilemezler [13, 69-72]. Antranilamidlerin izatoik anhidritlerden eldesi ise iyi bilinen genel bir yöntemdir. Ancak bu yöntemde uygun izatoik anhidritlerin hazırlanması fosgen kullanımını içermektedir. Bu nedenlerden dolayı antranilik asit amitlerini hazırlamak için basit reaksiyon basamaklarına sahip yeni yöntemler ile kullanışlı reaktifler avantaj sağlayacaktır. Literatür yöntemlerinin sahip olduğu dezavantajlardan ve *N*-asilbenzotriazollerin uzun yıllardır asilleme ajanı olarak

kullanılan bileşiklere alternatif olarak, daha ılımlı reaksiyon şartları sunmasından dolayı, bu tez çalışmasının son aşamasında sentezlenen *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin amonyak, birincil ve ikincil aminler ile reaksiyonundan birincil **48.1a-g**, ikincil **48.2a-i** ve üçüncül **48.3a-h** amitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Sentezlenmesi planlanan antranilik asit amitleri ve geliştirilen sentez yöntemi

6. DENEYSEL ÇALIŞMA

6.1. Genel Deneysel Çalışmalar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo cihazı ile tayin edildi ve doğrulanmadı. NMR spektrumları DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içinde, Bruker Advance 500 DPX spektrometresi ile TMS standardına göre ¹H için 500 MHz ve ¹³C için 125 MHz de kaydedilmiştir. Bütün bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer 100 FTIR cihazı ile ve GC-MS spektrumları ise Thermo Finnigan PolarisQ cihazı ile alındı. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller ile antranilamitlerin elementel analizleri Thermo Finnigan Flash EA 1112 cihazı ile gerçekleştirildi. Antranilester ve tiyoesterlerin kütle tayinleri Water SYNAPT MS System HRMS spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile 70 – 230 mesh silika jelde gerçekleştirildi.

6.2. Maddelerin Sentezi

6.2.1. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin (37a-p) Sentezi

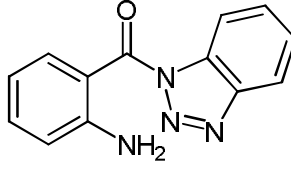
6.2.1.1. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin (37a-p) Sentezi için Genel Yöntem

Antranilik asit veya süstitüe türevi ile (1,2 mmol) benzotriazolün (1 mmol) diklorometan içerisindeki karışımına oda sıcaklığında DCC (1,4 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı bir gece karıştırmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde CH₂Cl₂ ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edildi.

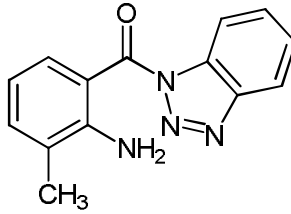
6.2.1.2. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller (37a-p) için Deneysel Çalışmalar

(2-Aminofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37a). Sarı katı (0.928 g, % 78); E.N. 132-133°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3476, 3356, 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 5.81 (br s, 2H); ¹³C NMR δ 167.3, 151.9, 145.7, 135.4, 134.3, 132.7, 129.9, 125.9, 120.2, 117.0, 116.5, 114.5, 111.8; MS (EI): *m/z* [*M*⁺] C₁₃H₁₀N₄O için Hesaplanan:

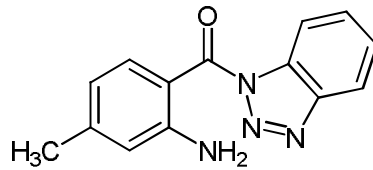
238.08, Bulunan: 238.0; C₁₃H₁₀N₄O için Hesaplanan: C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52, Bulunan: C, 65.63; H, 4.28; N, 23.63.



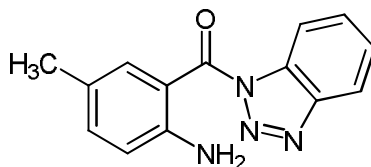
(2-Amino-3-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37b). Sarı katı (1.03 g, % 82); E.N. 99-100°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3473, 3369, 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.8, 150.3, 145.7, 136.1, 132.7, 132.4, 129.8, 125.9, 123.2, 120.1, 115.8, 114.4, 111.3, 17.5; MS (EI): m/z [M⁺] C₁₄H₁₂N₄O için Hesaplanan: 252.10, Bulunan: 252.0; C₁₄H₁₂N₄O için Hesaplanan: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Bulunan: C, 66.72; H, 4.92; N, 22.38.



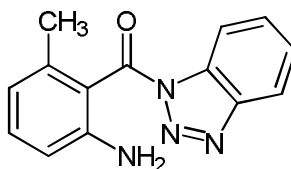
(2-Amino-4-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37c). Sarı katı (0.958 g, % 76); E.N. 135-136°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3465, 3351, 1675 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61-6.59 (m, 2H), 6.22 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.0, 153.4, 147.7, 146.5, 135.0, 133.6, 130.5, 126.5, 120.7, 118.8, 117.7, 115.1, 109.9, 22.0; MS (EI): m/z [M⁺] C₁₄H₁₂N₄O için Hesaplanan: 252.10, Bulunan: 252.0; C₁₄H₁₂N₄O için Hesaplanan: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Bulunan: C, 66.57; H, 4.76; N, 22.22.



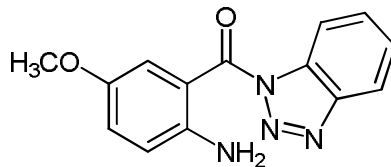
(2-Amino-5-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37d). Sarı katı (0,504 g, % 40); E.N. 104-106°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3477, 3367, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.67 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 168.3, 150.8, 146.6, 137.5, 134.4, 133.5, 130.6, 126.6, 120.8, 117.8, 115.2, 112.5, 20.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 252.10, Bulunan: 252.0; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Bulunan: 66.91; H, 4.90; N, 22.25.



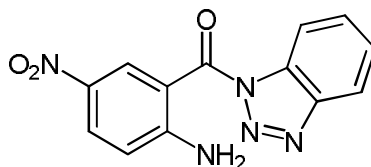
(2-Amino-6-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37e). Sarı katı (0.315 g, % 25); E.N. 106-108°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3436, 3369, 1707 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 168.9, 146.4, 145.6, 137.5, 132.2, 131.3, 130.5, 126.5, 120.6, 120.4, 119.3, 114.5, 114.4, 20.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 252.10, Bulunan: 252.0; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Bulunan: C, 66.50; H, 4.80; N, 22.43.



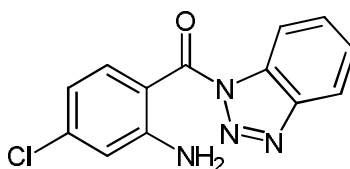
(2-Amino-5-metoksifenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37f). Sarı katı (0.188 g, % 14); E.N. 107-109°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3478, 3371, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.80 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 166.9, 150.7, 146.3, 145.7, 132.7, 130.0, 126.0, 124.9, 120.1, 118.8, 115.8, 114.6, 112.1, 55.9; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ için Hesaplanan: 268.09, Bulunan: 268.0; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ için Hesaplanan: C, 62.69; H, 4.48; N, 20.9. Bulunan: C, 62.51; H, 4.61; N, 20.89.



(2-Amino-5-nitrofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37g). Sarı katı (0.09 g, % 32); E.N. 172 – 174°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3459, 3347, 1673 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR δ 166.5, 149.4, 147.6, 146.0, 142.6, 133.1, 132.3, 130.6, 126.6, 122.0, 120.5, 115.7, 114.6, 114.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ için Hesaplanan: 283.07, Bulunan: 283.0; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 55.12; H, 3.20; N, 24.73. Bulunan: C, 55.44; H, 3.14; N, 24.38.

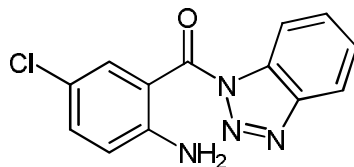


(2-Amino-4-klorofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37h). Sarı katı (1.25 g, % 92); E.N. 160-162°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3464, 3338, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.94 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 167.3, 153.6, 146.6, 142.6, 136.6, 133.4, 130.8, 126.8, 120.9, 117.8, 117.0, 115.2, 110.9; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 272.04, Bulunan: 272.0; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 57.25; H, 3.33; N, 20.54. Bulunan: C, 57.28; H, 3.40; N, 20.58.

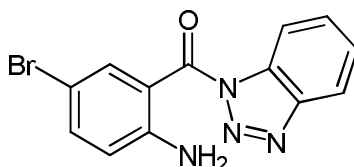


(2-Amino-5-klorofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37i). Sarı katı (1.01 g, % 74); E.N. 153-155°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3465, 3333, 1679 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 2.3$, 1H), 6.78 (d, $J =$

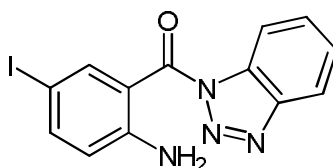
8.9 Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H) ^{13}C NMR δ 167.3, 151.3, 146.6, 136.2, 134.0, 133.4, 131.0, 126.9, 121.8, 121.0, 119.1, 115.2, 113.2; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 272.04, Bulunan: 271.9; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 57.25; H, 3.33; N, 20.54. Bulunan: C, 57.36; H, 3.36; N, 20.33.



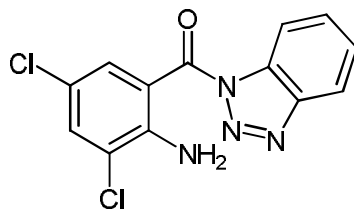
(2-Amino-5-bromofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37j). Sarı katı (0.840 g, % 53); E.N. 151-153°C; IR ν_{max} (KBr) 3465, 3330, 1677 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 166.2, 150.7, 145.7, 138.0, 136.1, 132.5, 130.1, 126.2, 120.3, 118.7, 114.5, 113.1, 107.7; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 315.99, Bulunan: 315.9; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 49.23; H, 2.86; N, 17.67. Bulunan: C, 49.27; H, 2.95; N, 17.54.



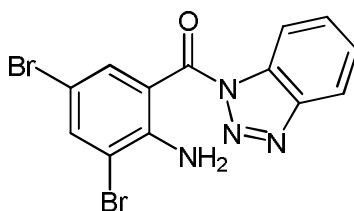
(2-Amino-5-iyodofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37k). Sarı katı (1.00 g, % 55); E.N. 138-140°C; IR ν_{max} (KBr) 3489, 3382, 1691 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.86 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 166.0, 151.2, 145.7, 143.3, 142.0, 132.5, 130.2, 126.2, 120.2, 119.1, 114.5, 113.9, 76.1; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 363.98, Bulunan: 363.9; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 42.88; H, 2.49; N, 15.39. Bulunan: C, 43.00; H, 2.59; N, 15.17.



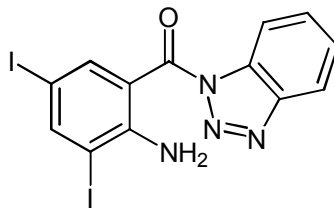
(2-Amino-3, 5-diklorofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37l). Sarı katı (1.43 g, % 93); E.N. 170-172°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3486, 3367, 1679 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 6.26 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 166.0, 146.4, 145.8, 134.5, 132.5, 132.2, 130.4, 126.4, 121.2, 120.4, 120.3, 114.6, 113.3; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 306.00, Bulunan: 305.9; $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 50.65; H, 2.62; N, 18.18. Bulunan: C, 50.87; H, 2.76; N, 17.86.



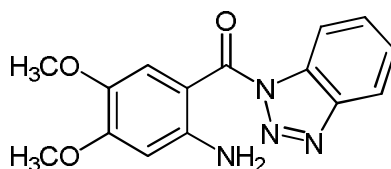
(2-Amino-3, 5-dibromofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37m). Sarı katı (1.64 g, % 83); E.N. 174-176°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3488, 3366, 1608 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 165.8, 147.5, 145.8, 140.1, 135.8, 132.5, 130.4, 126.4, 120.4, 114.6, 113.8, 111.5, 106.9; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 393.90, Bulunan: 393.8; $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 39.32; H, 2.03; N, 14.11. Bulunan: C, 39.56; H, 2.19; N, 13.78.



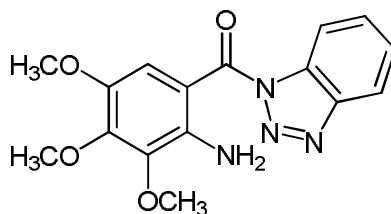
(2-Amino-3, 5-diiodofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37n). Sarı katı (1.57 g, 64%); E.N. decomposed $> 220^\circ\text{C}$; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3489, 3375, 1667 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.30 – 8.19 (m, 4H), 7.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.35 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 165.8, 151.6, 149.9, 145.8, 142.6, 132.5, 130.4, 126.4, 120.4, 114.5, 113.8, 87.3, 75.9; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: 489.87, Bulunan: 489.7; $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan: C, 31.80; H, 1.64; N, 11.41. Bulunan: C, 32.00; H, 1.78; N, 11.33.



(2-Amino-4, 5-dimetoksifenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37o). Sarı katı (1.04 g, % 70); E.N. 93-95°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3470, 3361, 1672 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.05 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 165.9, 156.6, 150.6, 145.5, 140.8, 133.0, 129.6, 125.7, 120.0, 115.0, 114.5, 102.7, 99.0, 56.4, 56.0; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ için Hesaplanan: 298.10, Bulunan: 298.0; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ için Hesaplanan: C, 60.39; H, 4.73; N, 18.78. Bulunan: C, 60.45; H, 4.79; N, 18.89.



(2-Amino-3, 4, 5-trimetoksifenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37p). Sarı katı (1.23 g, % 75); E.N. 115-117°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3465, 3342, 1664 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.08 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 166.3, 148.8, 145.6, 144.0, 143.5, 139.9, 132.9, 129.8, 125.8, 120.0, 114.6, 111.1, 105.2, 61.0, 60.5, 56.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ için Hesaplanan: 328.11, Bulunan: 328.0; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ için Hesaplanan: C, 58.53; H, 4.91; N, 17.07. Bulunan: C, 58.70; H, 4.93; N, 17.24.



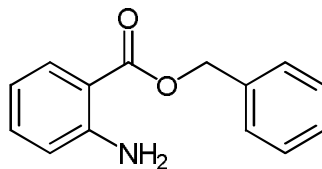
6.2.2. Antranilik Asit Esterlerinin (41a-p) Sentezi

6.2.2.1. Antranilik Asit Esterlerinin (41a-p) Sentezi için Genel Yöntem

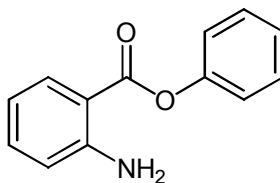
N-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller (1 mmol) ile çeşitli alkoller (1 mmol) DMAP (1.1 mmol) katalizörlüğünde 12 saat oda sıcaklığında karıştırmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde farklı oranlarda hazırlanmış etilasetat – hegzan ya da diklorometan ile saflaştırılarak esterler elde edildi.

6.2.2.2. Antranilik Asit Esterler (41a-p) için Deneysel Çalışmalar

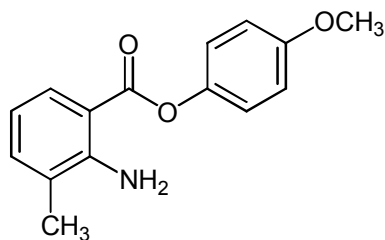
Benzil 2-aminobenzoat (41a). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.120 g, % 53). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3487, 3376, 1694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.96 (d, $J=$ 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=$ 7.3 Hz, 2H), 7.43 (t, $J=$ 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, $J=$ 7.0 Hz, 1H), 7.30 (t, $J=$ 7.7 Hz, 1H), 6.68 (t, $J=$ 7.3 Hz, 2H), 5.77 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 167.9, 150.6, 136.3, 134.3, 131.4, 128.6, 128.2, 128.0, 116.7, 116.3, 110.7, 66.0; MS (EI) m/z : 227.1 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 228.101905 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 228.1014.



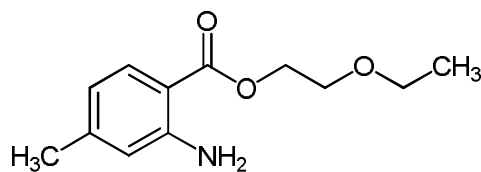
Fenil 2-aminobenzoat (41b). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Beyaz katı (0.171 g, % 80). E.N. 70 – 71 $^{\circ}\text{C}$. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3468, 3363, 1691 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 8.14 (d, $J=$ 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, $J=$ 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, $J=$ 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, $J=$ 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=$ 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.81 (br s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 166.9, 151.3, 150.8, 134.9, 131.6, 129.5, 125.8, 122.0, 116.8, 116.4, 109.7. MS (EI) m/z : 213.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 214.0868 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 214.0863.



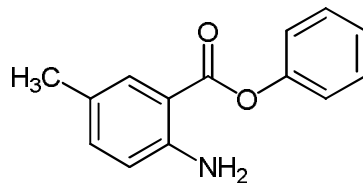
4-Metoksifenil 2-amino-3-metilbenzoat (41c). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli katı (0.234 g, % 91). E.N. 136 – 137°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3490, 3361, 1709 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.91 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 168.7, 158.2, 150.7, 145.2, 136.3, 130.3, 123.8, 123.5, 116.5, 115.2, 109.9, 56.0, 17.6; MS (EI) m/z : 257.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ için Hesaplanan, m/z 258.1130 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 258.1122.



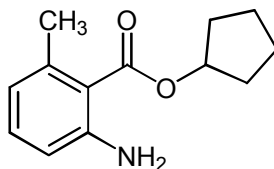
2-Etoksietil 2-amino-4-metilbenzoat (41d). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.150 g, % 67). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3479, 3371, 1689 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 – 6.49 (m, 2H), 5.67 (br s, 2H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 168.0, 150.5, 144.9, 131.4, 117.8, 116.8, 108.4, 68.5, 66.7, 63.4, 21.7, 15.2; MS (EI) m/z : 223.1 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ için Hesaplanan, m/z 224.1287 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 224.1276.



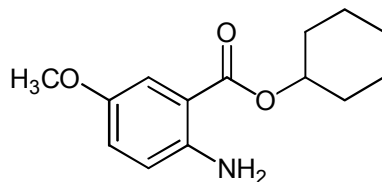
Fenil 2-amino-5-metilbenzoat (41e). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:5). Sarı renkli katı (0.178 g, % 78). E.N. 60 – 61°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3486, 3378, 1704 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.93 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 167.9, 151.8, 150.1, 136.9, 131.9, 130.3, 126.5, 126.3, 122.8, 117.7, 110.2, 20.4; MS (EI) m/z : 227.1 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 228.1025 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 228.1028.



Siklopentil 2-amino-6-metilbenzoat (41f). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.120 g, % 55). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3481, 3377, 1683 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.47 – 5.44 (m, 1H), 5.15 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 2H), 1.70 – 1.68 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 169.1, 149.0, 139.9, 131.8, 120.4, 114.6, 65.9, 32.9, 23.8, 23.0, 15.3; MS (EI) m/z : 219.1 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 220.1338 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 220.1325.

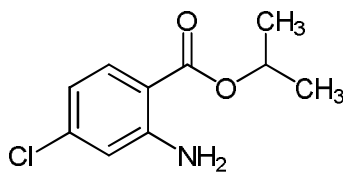


Siklohegzil 2-amino-5-metoksibenzoat (41g). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.235 g, % 94). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3479, 3375, 1689 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 2H), 5.03 – 5.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.98 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.80 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 167.3, 150.7, 144.7, 122.4, 118.3, 114.0, 112.0, 72.6, 55.9, 31.7, 25.5, 23.7; MS (EI) m/z : 249.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ için Hesaplanan, m/z 250.1443 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 250.1444.

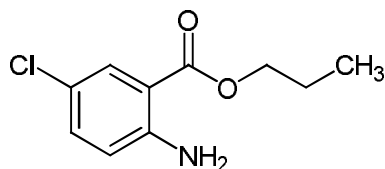


İzopropil 2-amino-4-klorobenzoat (41h). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:10). Sarı renkli sıvı (0.178 g, % 84). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3480, 3372, 1689 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 5.22 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 167.1, 151.2, 139.8, 132.6, 116.6, 115.9, 110.0, 67.9, 22.0; MS (EI) m/z : 213.1

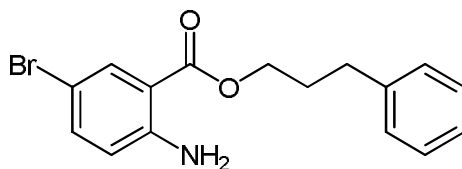
[M⁺]; HRMS (ESI) C₁₀H₁₃ClNO₂ için Hesaplanan, *m/z* 214.0635 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 214.0634.



Propil 2-amino-5-klorobenzoat (41i). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli sıvı (0.206 g, % 97). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3485, 3373, 1694 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.85 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 5.77 (br s, 2H), 4.25 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.79 (m, 2H), 1.05 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ 167.3, 149.0, 134.0, 130.4, 120.6, 118.0, 111.8 66.3, 22.1, 10.6; MS (EI) *m/z*: 213.2 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₀H₁₃ClNO₂ için Hesaplanan, *m/z* 214.0635 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 214.0645.

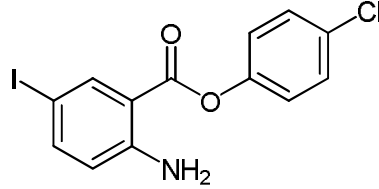


3-Fenilpropil 2-amino-5-bromobenzoat (41j). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.328 g, % 98). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3487, 3376, 1694 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.96 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H), 7.25 (d, *J*= 7.5 Hz, 3H), 6.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 5.79 (br s, 2H), 4.32 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 2.81 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 2H); ¹³C-NMR δ 167.1, 149.4, 141.1, 136.8, 133.3, 128.5, 128.4, 126.1, 118.4, 112.2, 107.3, 64.1, 32.4, 30.2; MS (EI) *m/z*: 334.0 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₆H₁₇BrNO₂ için Hesaplanan, *m/z* 334.0443 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 334.0438.

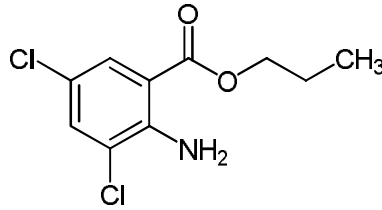


4-Klorofenil 2-amino-5-iyodobenzoat (41k). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Pembe renkli katı (0.360 g, % 97). E.N. 96 – 97°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3460, 3353, 1694 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 8.36 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*= 8.8, 2.3 Hz,

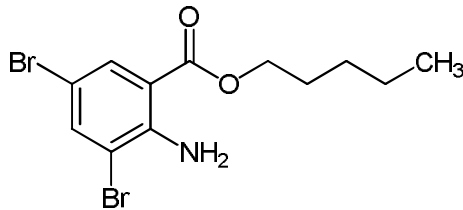
1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H); ^{13}C -NMR δ 166.3, 151.6, 149.9, 144.0, 140.5, 132.2, 130.4, 124.0, 119.7, 112.0, 76.4; MS (EI) m/z : 372.9 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$ için Hesaplanan, m/z 373.9445 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 373.9460.



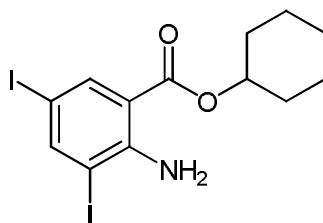
Propil 2-amino-3,5-diklorobenzoat (41l). Yürütücü: Hekzan. Beyaz katı (0.228 g, % 92). E.N. 33 – 35°C. IR ν_{max} (KBr) 3496, 3356, 1698 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (sex, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C -NMR δ 167.8, 146.3, 134.1, 130.1, 121.5, 120.4, 113.2, 67.1, 22.2, 10.6.; MS (EI) m/z : 247.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 248.0245 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 248.0236.



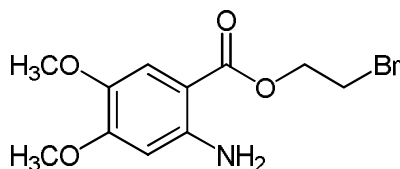
Pentil 2-amino-3,5-dibromobenzoat (41m). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Renksiz sıvı (0.322 g, % 88). IR ν_{max} (KBr) 3484, 3355, 1694 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.43 – 1.41 (m, 4H), 0.96 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C -NMR δ 166.6, 146.6, 139.0, 133.0, 113.0, 111.1, 106.4, 65.4, 28.3, 28.1, 22.4, 14.0; MS (EI) m/z : 364.9 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 363.9548 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 363.9555.



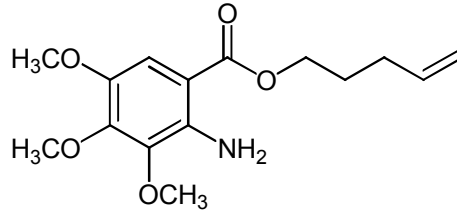
Sikloheksil 2-amino-3,5-diiodobenzoat (41n). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Beyaz katı (0.430 g, % 91). E.N. 64 – 66°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3477, 3363, 1688 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (br s, 2H), 4.98 (p, J = 4.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 3H), 1.49 – 1.41 (m, 3H); ^{13}C -NMR δ 166.7, 151.3, 150.1, 140.7, 114.1, 87.7, 76.2, 74.2, 31.8, 25.5, 24.0.; MS (EI) m/z : 471.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NO}_2$ için Hesaplanan, m/z 471.926475 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 471.9175.



2-Bromoetil 2-amino-4,5-dimetoksibenzoat (41o). Yürütücü: CH_2Cl_2 . Beyaz katı (0.074 g, % 24). E.N. 95 – 96°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3449, 3341, 1669 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.35 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.61 (br s, 2H), 4.59 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H); ^{13}C -NMR δ 167.0, 155.2, 147.4, 140.7, 112.6, 101.5, 99.3, 63.4, 56.4, 55.8, 29.2.; MS (EI) m/z : 304.0 [M^+]. HRMS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ için Hesaplanan, m/z 304.017889 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 304.0182.



4-Pentenil 2-amino-3,4,5-trimetoksibenzoat (41p). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:4). Sarı renkli sıvı (0.266 g, % 90). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3492, 3375, 1687 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.18 (s, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.70 (br s, 2H), 5.09 (dd, J = 15.5, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 10.0, 1.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (quin, J = 7.0 Hz, 2H); ^{13}C -NMR δ 167.6, 147.4, 143.5, 140.9, 140.4, 137.6, 115.3, 108.5, 105.1, 63.8, 60.9, 60.3, 56.5, 30.3, 28.0; MS (EI) m/z : 295.1 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ için Hesaplanan, m/z 296.1498 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 296.1489.



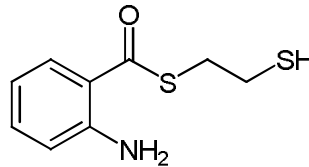
6.2.3. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin (44a-k) Sentezi

6.2.3.1. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin (44a-k) Sentezi için Genel Yöntem

N-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller (1 mmol) ile çeşitli tiyoalkoller (1 mmol) DMAP (1.1 mmol) katalizörlüğünde diklorometan içerisinde 2 – 6 saat oda sıcaklığında karıştırmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü rotaryde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde etilasetat – hegzan (1:3) ya da diklorometan ile saflaştırılarak tiyoesterler elde edildi.

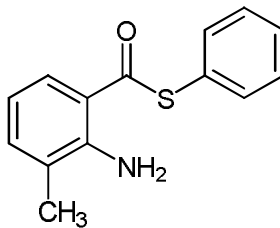
6.2.3.2. Antranilik Asit Tiyoesterler (44a-k) için Deneysel Çalışmalar

S-2-Merkaptoetil 2-aminobenzotiyoat (44a). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli sıvı (0.170 g, % 80). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3479, 3368, 1641 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.67 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H); ^{13}C -NMR δ 192.1, 148.3, 134.5, 130.2, 118.1, 117.1, 116.4, 32.8, 24.9.; MS (EI) m/z : 213.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}_2$ için Hesaplanan, m/z 214.03548 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 214.0358.

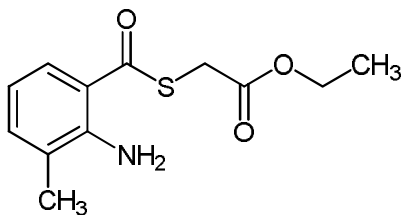


S-Fenil 2-amino-3-metilbenzotiyoat (44b). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.268 g, % 85). E.N. 118 – 120°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3497, 3377, 1651 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 5H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.95 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C -NMR δ 191.8, 147.8, 135.7, 135.4, 129.4, 129.2, 128.3, 128.2, 123.6, 117.1, 115.9, 17.4; MS (EI) m/z :

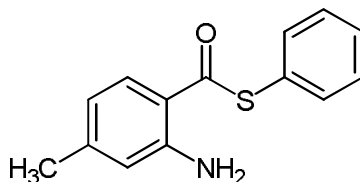
243.0 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₄H₁₄NOS için Hesaplanan, *m/z* 244.0796 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 244.0791.



Etil 2-(2-amino-3-metilbenzoiltiyo)asetat (44c). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.252 g, % 100). E.N. 58 – 60°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3482, 3369, 1741, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.83 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 6.64 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.25 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ 191.2, 169.3, 146.8, 135.4, 128.3, 123.5, 117.1, 115.9, 61.8, 31.4, 17.3, 14.2.; MS (EI) *m/z*: 253.0 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₂H₁₆NO₃S için Hesaplanan, *m/z* 254.0851 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 254.0854.

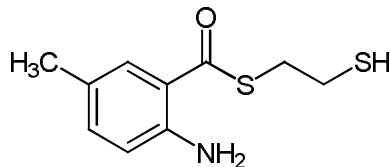


S-Fenil 2-amino-4-metilbenzotiyoat (44d). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.236 g, % 97). E.N. 101 – 102°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3437, 3346, 1639 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.92 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 5H), 6.57 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.87 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H); ¹³C-NMR δ 190.7, 148.6, 145.8, 135.7, 130.3, 129.1, 128.1, 118.1, 117.2, 115.5, 21.7.; MS (EI) *m/z*: 242.8 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₄H₁₄NOS için Hesaplanan, *m/z* 244.0796 (M+H⁺); bulunan, *m/z* 244.0785.

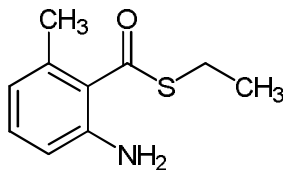


S-2-Merkaptoetil 2-amino-5-metilbenzotiyoat (44e). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli sıvı (0.162 g, % 71). IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3479, 3368, 1641

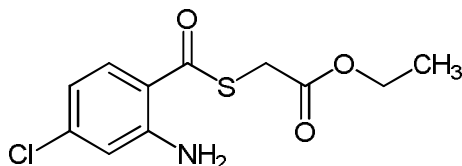
cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.96 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 191.9, 146.1, 135.8, 129.7, 125.6, 118.0, 117.3, 32.8, 24.9, 20.4.; MS (EI) m/z : 227.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ için Hesaplanan, m/z 228.05113 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 228.1030.



S-Etil 2-amino-6-metilbenzotiyoat (44f). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli sıvı (0.146 g, % 74). IR ν_{max} (KBr) 3468, 3381, 1652 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 – 6.56 (m, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 196.7, 143.1, 135.5, 130.6, 126.4, 120.5, 114.1, 24.1, 20.0, 14.8.; MS (EI) m/z : 195.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$ için Hesaplanan, m/z 196.07906 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 196.0795.

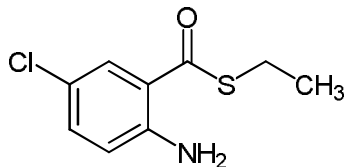


Etil 2-(2-amino-4-klorobenzoiltiyo)asetat (44g). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.248 g, % 91). E.N. 108 – 110°C. IR ν_{max} (KBr) 3472, 3355, 1734, 1655 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 – 6.65 (m, 2H), 5.96 (br s, 2H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 190.2, 169.0, 149.1, 140.9, 131.6, 116.9, 116.3, 116.1, 61.9, 31.3, 14.2.; MS (EI) m/z : 273.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3\text{S}$ için Hesaplanan, m/z 274.0305 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 274.0316.

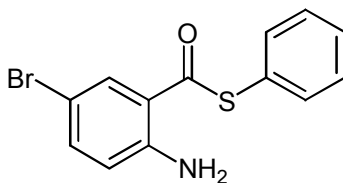


S-Etil 2-amino-5-klorobenzoitiyoat (44h). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı renkli sıvı (0.208 g, % 97). IR ν_{max} (KBr) 3481, 3367, 1635 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ

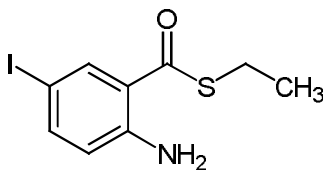
7.87 (d, $J= 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J= 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.05 (q, $J= 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J= 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR δ 192.6, 146.5, 134.2, 129.3, 120.7, 119.2, 118.5, 23.5, 14.8; MS (EI) m/z : 214.9 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNOS}$ için Hesaplanan, m/z 216.024438 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 216.0249.



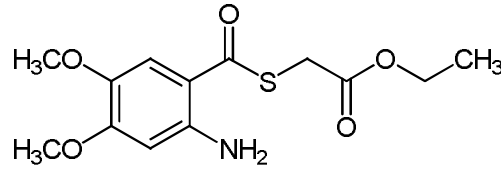
S-Fenil 2-amino-5-bromobenzotiyoat (44i). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.282 g, % 92). E.N. 146 – 148°C. IR ν_{max} (KBr) 3485, 3371, 1653 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 8.14 (d, $J= 2.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 5H), 7.39 (dd, $J= 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 5.86 (br s, 2H); ^{13}C -NMR δ 190.7, 147.4, 137.4, 135.6, 132.3, 129.7, 129.3, 127.3, 118.9, 118.8, 107.4.; MS (EI) m/z : 308.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrNOS}$ için Hesaplanan, m/z 307.9745 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 307.9751.



S-Ethyl 2-amino-5-iodobenzothioate (44j). Yürütücü: Etil Asetat / Hekzan (1:3). Sarı katı (0.295 g, % 96). E.N. 76 – 78 °C. IR ν_{max} (KBr) 3421, 3319, 1628 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 8.16 (d, $J= 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J= 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, 8.9 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 3.05 (q, $J= 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR δ 192.3, 147.3, 142.3, 138.4, 120.8, 119.3, 75.8, 23.5, 14.8.; MS (EI) m/z : 307.0 [M^+]; HRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{INOS}$ için Hesaplanan, m/z 307.9606 ($\text{M}+\text{H}^+$); bulunan, m/z 307.9621.



Etil 2-(2-amino-4,5-dimetoksibenzoilthiyo)asetat (44k). Yürütücü: CH₂Cl₂. Sarı katı (0.268 g, % 90). E.N. 117 – 119°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3468, 3355, 1733, 1635 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (br s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C-NMR δ 189.8, 169.4, 155.7, 145.5, 140.9, 111.4, 109.4, 99.2, 61.8, 56.5, 55.9, 31.3, 14.2.; MS (EI) m/z : 299.2 [M⁺]; HRMS (ESI) C₁₃H₁₇NO₅S için Hesaplanan, m/z 299.0827 (M+H⁺); bulunan, m/z 299.0820.



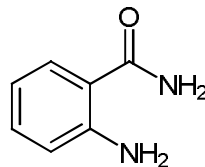
6.2.4. Antranilik Asit Amitlerinin (48.1a-g, 48.2a-i, 48.3a-h) Sentezi

6.2.4.1. Birincil Antranilik Asit Amitlerinin (48.1a-g) Sentezi için Genel Yöntem

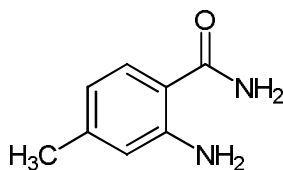
THF’da (10 ml) çözünmüş *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazol (1 mmol) ve fazla miktardaki amonyum hidroksit (10 mmol) buz banyosunda 2 saat karıştırmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde Etilasetat – Hegzan (1:1) ile saflaştırılarak birincil amitler, beyaz renkli katılar olarak, elde edildiler.

6.2.4.2. Birincil Antranilik Asit Amitler (48.1a-g) için Deneysel Çalışmalar

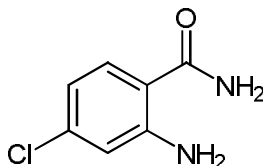
2-Aminobenzamit (48.1a). Beyaz katı (0.130 g, % 96); E.N. 112-113°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3409.5, 3316.0, 3201.3, 1660.4 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.74 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR δ 172.8, 151.5, 133.2, 130.0, 117.6, 115.6, 114.8; MS (EI): m/z [M⁺] C₇H₈N₂O için Hesaplanan: 136.06, bulunan: 136.0; C₇H₈N₂O için Hesaplanan: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58. bulunan: C, 61.95; H, 6.28; N, 20.20.



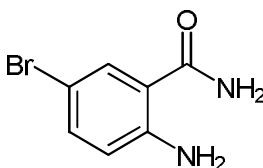
2-Amino-4-metilbenzamid (48.1b). Beyaz katı (0.140 g, % 93); E.N. 148-149°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3409.5, 3294.8, 3172.3, 1674.9 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.65 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.54 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 172.8, 151.7, 143.0, 130.0, 117.7, 116.9, 112.2, 21.7; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 150.07, bulunan: 150.0; $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 63.98; H, 7.19; N, 18.64. Bulunan: C, 64.21; H, 7.19; N, 18.20.



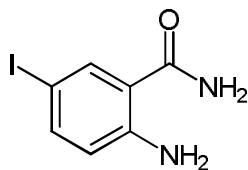
2-Amino-4-klorobenzamid (48.1c). Beyaz katı (0.150 g, % 88); E.N. 180-182°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3496.3, 3351.7, 3164.6, 3085.5, 1667.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.80 (br s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 172.0, 152.8, 137.6, 131.8, 116.3, 115.2, 113.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 170.02, bulunan: 170.0; $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 49.27; H, 4.13; N, 16.42. Bulunan: C, 49.18; H, 4.48; N, 16.06.



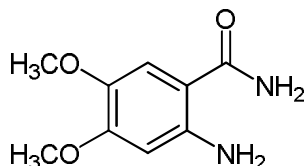
2-Amino-5-bromobenzamid (48.1d). Beyaz katı (0.200 g, % 93); m.p. 185-187°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3395.1, 3287.1, 3164.6, 1674.9 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.86 (br s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.71 (br s, 2H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 170.5, 149.8, 134.8, 131.2, 119.0, 115.6, 105.2; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 213.97, bulunan: 214.0; $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 39.09; H, 3.28; N, 13.03. Bulunan: C, 39.40; H, 3.57; N, 12.88.



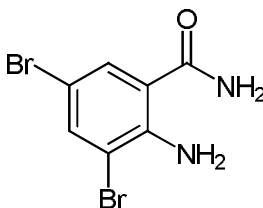
2-Amino-5-iyodobenzamit (48.1e). Beyaz katı (0.232 g, % 89); E.N. 177-178°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3395.1, 3287.1, 3172.3, 1674.9 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.85 (br s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 171.4, 151.1, 141.2, 137.8, 120.2, 117.3, 75.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 261.95, bulunan: 262.0; $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 32.08; H, 2.69; N, 10.69. Bulunan: C, 32.45; H, 3.01; N, 10.36.



2-Amino-4,5-dimetoksibenzamit (48.1f). Beyaz katı (0.160 g, % 82); E.N. 148-149°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3438.5, 3337.2, 3238.0 cm^{-1} , 1681.6; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.58 (br s, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.44 (br s, 2H), 6.30 – 6.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 172.4, 154.3, 148.1, 140.2, 114.1, 105.3, 100.8, 57.4, 55.9; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ için Hesaplanan: 196.08, bulunan: 196.0; $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ için Hesaplanan: C, 55.09; H, 6.17; N, 14.28. Bulunan: C, 55.28; H, 6.54; N, 13.92.



2-Amino-3,5-dibromobenzamit (48.1g). Beyaz katı (0.250 g, % 85); E.N. 214-215°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3366.1, 3322.7, 3179.1, 1652.7 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.06 (br s, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.80 (br s, 2H); ^{13}C NMR δ 170.7, 147.3, 137.9, 131.9, 118.0, 111.5, 106.0; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 291.88, bulunan: 291.9; $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 28.60; H, 2.06; N, 9.53. Bulunan: C, 28.85; H, 2.43; N, 9.23.

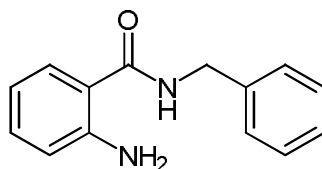


6.2.4.3. İkincil ve Üçüncül Antranilik Asit Amitlerinin (48.2a-i, 48.3a-h) Sentezi için Genel Yöntem

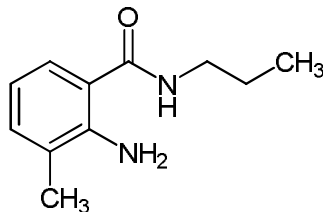
N-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller (1 mmol) ile çeşitli birincil ve ikincil aminler (1.2 mmol) diklorometan (10 ml) içerisinde 2 – 6 saat oda sıcaklığında karıştırmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde etilasetat – hegzan (1:3) ile saflaştırılarak ikincil ve üçüncül amitler elde edildi.

6.2.4.4. İkincil Antranilik Asit Amitleri (48.2a-i) için Deneysel Çalışmalar

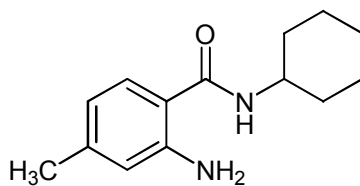
2-Amino-N-benzilbenzamid (48.2a). Beyaz katı (0.160 g, % 71); E.N. 121 – 122°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3467.4, 3359.4, 3301.5, 1638.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR δ 169.2, 148.8, 138.3, 132.4, 128.8, 127.8, 127.6, 127.1, 117.4, 116.7, 115.9, 43.8; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 226.11, bulunan: 226.1; $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38. Bulunan: C, 74.02; H, 6.37; N, 12.09.



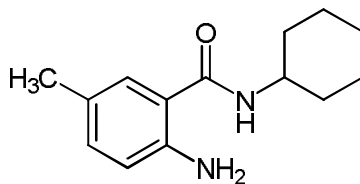
2-Amino-3-metil-N-propilbenzamid (48.2b). Beyaz katı (0.152 g, % 79); E.N. 105 – 106°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3424.0, 3301.5, 1623.8 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.40 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (sex, J = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 170.9, 147.7, 133.8, 125.6, 124.6, 116.8, 41.7, 23.1, 17.6, 11.6; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 192.12, bulunan: 192.1; $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57. Bulunan: C, 68.68; H, 8.36; N, 14.36.



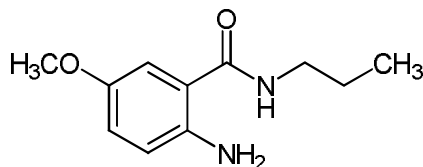
2-Amino-N-sikloheksil-4-metilbenzamidit (48.2c). Beyaz katı (0.200 g, % 86); E.N. 150 – 151°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3474.1, 3359.4, 3301.5, 1638.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.57 (br s, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.65 (m, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.20 – 1.28 (m, 3H); ^{13}C NMR δ 168.4, 148.6, 142.6, 126.9, 117.9, 117.7, 114.0, 48.2, 33.3, 25.6, 24.9, 21.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 232.15, bulunan: 232.1; $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Bulunan: C, 72.01; H, 8.69; N, 11.86.



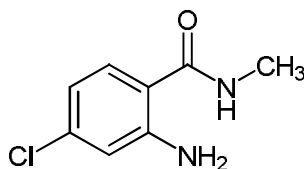
2-Amino-N-sikloheksil-5-metilbenzamidit (48.2d). Beyaz katı (0.200 g, % 86); E.N. 201 – 202°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3417.2, 3294.8, 1631.5 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.40 (br s, 2H), 3.95 – 3.93 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 1.79 – 1.76 (m, 2H), 1.69 – 1.66 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 169.4, 146.2, 133.7, 127.9, 127.2, 118.6, 118.0, 48.6, 33.5, 25.8, 25.1, 20.6; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 232.15, bulunan: 232.1; $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Bulunan: C, 72.15; H, 8.85; N, 11.84.



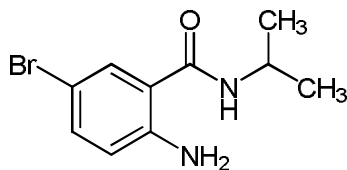
2-Amino-5-metoksi-N-propilbenzamid (48.2e). Beyaz katı (0.171 g, % 82); E.N. 72 – 74°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3413.4, 3301.5, 1654.6 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.64 (sex, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 169.0, 151.3, 142.0, 118.8, 118.7, 118.1, 112.3, 56.1, 41.5, 23.0, 11.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ için Hesaplanan: 208.12, bulunan: 208.1; $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ için Hesaplanan: C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45. Bulunan: C, 63.48; H, 7.86; N, 13.74.



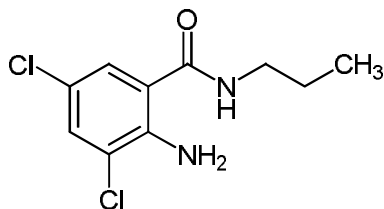
2-Amino-4-kloro-N-metilbenzamid (48.2f). Beyaz katı (0.172 g, 93%); E.N. 96 – 97°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3467.4, 3366.1, 3337.2, 1638.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.66 (br s, 2H), 2.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 169.3, 149.7, 137.9, 128.4, 116.6, 116.5, 114.5, 26.6; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 184.03, bulunan: 184.0; $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 52.03; H, 4.91; N, 15.17. Bulunan: C, 52.34; H, 5.22; N, 14.86.



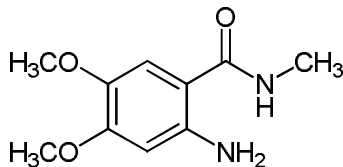
2-Amino-5-bromo-N-izopropilbenzamid (48.2g). Beyaz katı (0.224 g, % 87); E.N. 188 – 189°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3467.4, 3366.1, 3287.1, 1631.5 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.53 (br s, 2H), 4.24 (sep, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR δ 168.3, 148.5, 135.5, 130.3, 119.6, 118.8, 108.3, 42.0, 23.0; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 256.02, bulunan: 256.0; $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 46.71; H, 5.10; N, 10.89. Bulunan: C, 46.69; H, 5.43; N, 10.55.



2-Amino-3,5-dikloro-N-propilbenzamid (48.2h). Beyaz katı (0.234 g, % 95); E.N. 143 – 144°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3430.7, 3287.1, 1638.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.39 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.66 (sex, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 168.6, 144.5, 132.3, 126.1, 122.0, 120.8, 118.8, 41.9, 23.0, 11.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 246.03, bulunan: 246.0; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 48.58; H, 4.89; N, 11.33. Bulunan: C, 48.82; H, 5.23; N, 11.07.

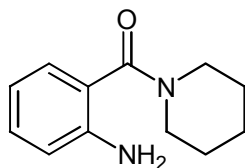


2-Amino-4,5-dimetoksi-N-metilbenzamid (48.2i). Beyaz katı (0.176 g, % 84); E.N. 117 – 119°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3455.8, 3390.2, 3336.2, 1631.5 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.84 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.40 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 169.7, 153.1, 144.6, 140.8, 110.9, 107.3, 100.8, 56.9, 55.7, 26.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ için Hesaplanan: 210.09, bulunan: 210.1; $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ için Hesaplanan: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33. Bulunan: C, 57.08; H, 6.66; N, 13.61.

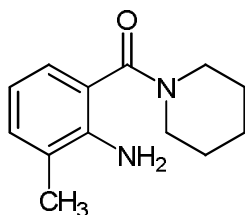


6.2.4.5. Üçüncül Antranilik Asit Amitleri (48.3a-h) için Deneyisel Çalışmalar

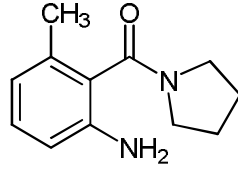
(2-Aminofenil)(piperidin-1-il)metanon (48.3a). Beyaz katı (0.184 g, % 90); E.N. 74 – 76°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3488.5, 3359.4, 3251.4, 1652.7 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 6H); ^{13}C NMR δ 169.7, 145.4, 130.3, 127.6, 120.5, 117.4, 116.6, 26.4, 26.2, 24.6; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 204.12, bulunan: 204.1; $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Bulunan: C, 76.56; H, 8.22; N, 13.77.



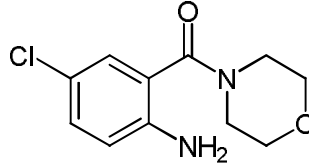
(2-Amino-3-metilfenil)(piperidin-1-il)metanon (48.3b). Beyaz katı (0.188 g, % 86); E.N. 80 – 81°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3430.7, 3351.7, 1617.0 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.05 (s, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (s, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 6H); ^{13}C NMR δ 170.1, 143.5, 131.2, 125.4, 123.3, 120.0, 117.0, 26.2, 26.1, 24.6, 17.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 218.14, bulunan: 218.1; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 71.53; H, 8.31; N, 12.83. Bulunan: C, 71.19; H, 8.31; N, 13.20.



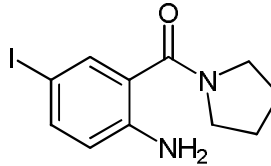
(2-Amino-6-metilfenil)(pirolidin-1-il)metanon (48.3c). Beyaz katı (0.192 g, % 94); E.N. 78 – 79°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3430.8, 3330.5, 3229.2, 1617.0 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 170.0, 143.4, 135.1, 130.0, 125.4, 121.0, 114.2, 47.6, 45.5, 26.1, 24.8, 19.1; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 204.12, bulunan: 204.0; $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Bulunan: C, 70.92; H, 8.17; N, 13.67.



(2-Amino-5-klorofenil) (morfolino) metanon (48.3d). Açık sarı katı (0.216 g, % 90); E.N. 130 – 131°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3424.0, 3337.2, 3236.9, 1617.0 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 8H); ^{13}C NMR δ 169.6, 145.2, 131.5, 128.2, 122.9, 121.0, 118.7, 67.4 (2C); MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için Hesaplanan: 240.06, bulunan: 240.0; $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için Hesaplanan: C, 54.88; H, 5.83; N, 11.64. Bulunan: C, 54.89; H, 6.01; N, 11.34.

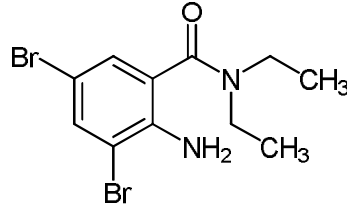


(2-Amino-5-iyodofenil)(pirolidin-1-il)metanon (48.3e). Kahverengi katı (0.280 g, % 89); E.N. 134 – 135°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3417.2, 3322.7, 3208.0, 1645.9 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.92 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 167.8, 145.6, 139.1, 136.2, 122.9, 118.8, 49.6, 46.1, 26.4, 24.4; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 316.00, bulunan: 315.9; $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ için Hesaplanan: C, 41.79; H, 4.15; N, 8.86. Bulunan: C, 42.07; H, 4.61; N, 8.60.

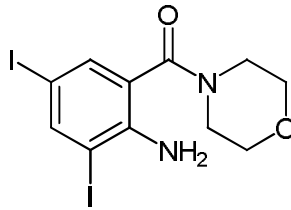


2-Amino-3,5-dibromo-N,N-diethylbenzamidit (48.3f). Renksiz sıvı (0.312 g, % 89); IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3452.9, 3344.9, 1617.0 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.41 (br s, 4H), 1.17 (br s, 6H); ^{13}C NMR δ 168.2, 141.7, 135.1, 128.6, 123.6, 111.0, 108.5, 43.4, 39.8, 39.5, 13.5; MS (EI): m/z [M^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ için Hesaplanan: 347.94, bulunan: 348.0;

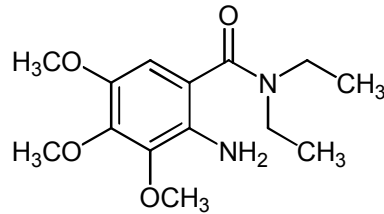
C₁₁H₁₄Br₂N₂O için Hesaplanan: C, 37.74; H, 4.03; N, 8.00. Bulunan: C, 37.69; H, 4.44; N, 7.85.



(2-Amino-3,5-diiodofenil) (morfolino) metanon (48.3g). Beyaz katı (0.440 g, % 96); E.N. 128 – 130°C; IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3467.4, 3378.7, 3336.2, 1631.5 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.84 (br s, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 8H); ¹³C NMR δ 167.5, 147.3, 145.3, 136.0, 120.8, 87.1, 77.7, 66.9, 31.0; MS (EI): m/z [M^+] C₁₁H₁₂I₂N₂O₂ için Hesaplanan: 457.89, bulunan: 457.9; C₁₁H₁₂I₂N₂O₂ için Hesaplanan: C, 28.84; H, 2.64; N, 6.12. Found: C, 29.03; H, 2.86; N, 6.45.



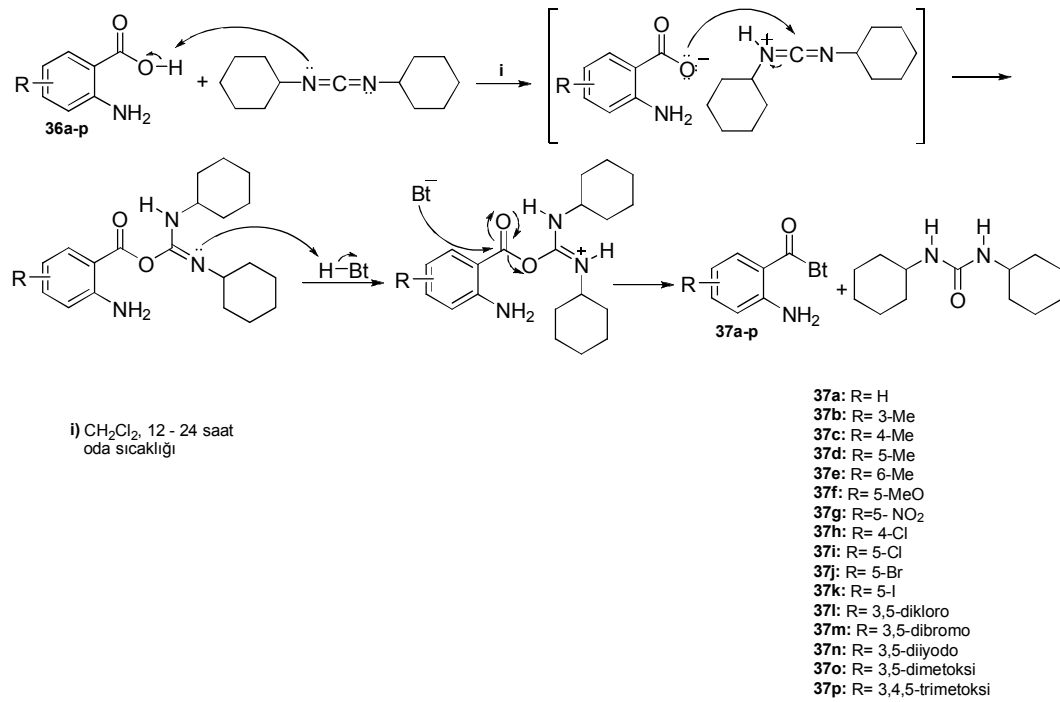
2-Amino-N,N-dietyl-3,4,5-trimetoksibenzamit (48.3h). Koyu sarı sıvı (0.262 g, % 93); IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3452.9, 3351.7, 1631.5 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.48 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (br s, 6H), 1.23 (s, 6H); ¹³C NMR δ 170.2, 145.2, 143.7, 141.9, 133.1, 116.5, 106.3, 60.9, 60.5, 56.7, 13.6; MS (EI): m/z [M^+] C₁₄H₂₂N₂O₄ için Hesaplanan: 282.15, bulunan: 282.1; C₁₄H₂₂N₂O₄ için Hesaplanan: C, 59.56; H, 7.85; N, 9.92. Bulunan: C, 59.19; H, 7.51; N, 10.29.



7. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

7.1. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(2-aminoarilasil)benzotriazoller **37a-p**, diklorometanda ve oda sıcaklığında, sübstitüe antranilik asit türevleri, benzotriazol ve DCC arasındaki reaksiyondan elde edildi. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** sentezi benzotriazol metodolojisi kullanılarak % 14 – 93 arasında verimlerde (Çizelge 7.1.) ve Şekil 7.1.'deki olası mekanizma üzerinden gerçekleştirilmiştir.



Şekil 7.1. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması

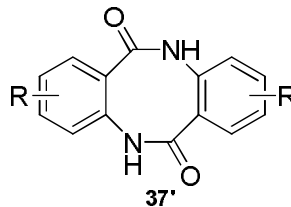
Sentezlenen bileşiklerin tamamı yenidir ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin sentezlendiğine dair belirleyici sinyalleri görebilmekteyiz. ¹H-NMR spektrumlarına bakıldığı zaman benzotriazol halkasındaki iki protona ait sinyallerin 8.56 – 8.17 ppm aralığında dublet olduğu ve eşleşme sabitlerinin de 8.3 Hz olduğu, benzotriazol halkasına ait diğer iki protonunda 7.77 – 7.52 ppm aralığında triplet olarak ve eşleşme sabitlerinin de 7.7 Hz civarında olduğu bulunmuştur. Amino grubundaki protonlara ait sinyallerin ise 8.25 – 4.14 ppm aralığında yayvan bir singlet olarak geldiği gözlenmiştir. ¹³C-

NMR spektrumları yorumlandığı zaman, karbonil karbonuna ait sinyallerin 168.9 – 165.8 ppm aralığında geldiği görülmektedir. Ayrıca yapıdaki fenil ve benzotriazol halkasında bulunan karbonlar için aromatik bölgede 156.6 – 102.7 ppm aralığında 12 tane sinyal gözlenmiştir. IR ve Elementel analiz sonuçları da *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** oluştuğunu destekleyen sonuçlar vermiştir.

Çizelge 7.1. Sentezlenen *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** % verimleri

Ürün	R	Verim (%)	E.N. (°C)	Ürün	R	Verim (%)	E.N. (°C)
37a	H	78	132 – 133	37i	5-Cl	74	153 – 155
37b	3-Me	82	99 – 100	37j	5-Br	53	174 – 176
37c	4-Me	76	135 – 136	37k	5-I	55	138 – 140
37d	5-Me	40	104 – 106	37l	3,5-dikloro	93	170 – 172
37e	6-Me	25	106 – 108	37m	3,5-dibromo	83	174 – 176
37f	5-MeO	14	107 – 109	37n	3,5-diiodo	64	bozundu > 220
37g	5-NO ₂	32	172 – 174	37o	4,5-dimetoksi	70	93 – 95
37h	4-Cl	92	160 – 162	37p	3,4,5-trimetoksi	75	115 – 117

N-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin sentezi, antranilik asitte bulunan amino grubu herhangi bir koruyucu grup ile korunmadan gerçekleştirilmesi amaçlandı. Ancak yinede bu reaksiyonlar esnasında bir yan ürünün **37'** oluştuğu gözlemlendi ve asıl üründen ayrıştırılarak yapısı tayin edildi (Şekil 7.2.). Bu yan ürünün oluşmasının nedeni olarak antranilik asitteki süstitüe grupların elektronik özellikleri ve konumları gösterilebilir. Çizelge 7.2.'de bazı *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin sentezi esnasında oluşmuş yan ürünler ile hedef ürünlerin verim kıyaslaması verilmektedir.



Şekil 7.2. *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** sentezi sırasında oluşan yan ürün

Çizelge 7.2. Oluşan yan ürünlerin hedef ürünlerle verim kıyaslaması

Hedef Ürün	Hedef Ürünün Verimi	Yan Ürün	Yan Ürünün Verimi
37b	%82	37'b	%4,5
37d	%40	37'd	%13
37e	%25	37'e	%27
37f	%14	37'f	%42
37i	%71	37'i	%5,2
37j	%53	37'j	%4,5

Çizelge 7.1. incelendiğinde en düşük verime sahip bileşiklerin **37d**, **37e**, **37f** ve **37g** bileşikler olduğu görülür. Çizelge 7.2. incelendiğinde ise çoğunlukla 5 konumunda sübstitüenti olan antranilik asitlerin benzotriazol ile aktivasyonu esnasında yan ürün oluştuğu görülür. Bu bileşiklerden yan ürüne kıyasla hedef ürünün verimi en düşük olan **37f** bileşiğidir. **37f**'nin veriminin düşük olmasının nedeni olarak yapıda amino grubuna para konumunda bulunan ve kuvvetli bir elektron verici grup olan metoksi sübstitüentinin amino grubunun nükleofilliğini arttırdığı ve yan ürün oluşumunu desteklediği öngörülmektedir. Verimi düşük olan **37e** bileşiği için ise hedef ürünün veriminin yan ürüne kıyasla düşük olmasının nedeni olarak metil grubunun yapmış olduğu sterik etki düşünülmektedir. Sentezi esnasında yan ürün oluşmadığı halde verimi bir hayli düşük **37g** bileşiğinde ise 5 konumunda kuvvetli bir elektron çekici grup olan nitro grubu bulunmaktadır. Yapıda amino grubuna para konumunda bulunan nitro grubu amino grubunun nükleofilliğini azaltarak yan ürün oluşumunu engellediği düşünülebilir. Reaksiyon veriminin düşük olması ise, nitro grubunun yapıda bulunan karbonil grubuna meta konumda bulunması ve karbonil karbonunun aktivitesini düşürmesi ile açıklanabilir. Diğer bileşiklerin sentezi esnasında ise her hangi bir yan ürün oluşumu gözlenmemiştir.

Oluşan yan ürünlerden **37'e** ve **37'f** bileşiklerinin yapıları ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. ¹H-NMR spektrumunda benzotriazole ait 8.56 – 8.17 ppm aralığında gelen iki dublet ve 7.77 – 7.52 ppm aralığında gelen iki triplet gözlenmemiştir. En belirgin kanıt ise yan ürün için önerilen yapıda bulunan iki tane amit karbonil karbonuna ait sinyallerin ¹³C-NMR spektrumunda

gözlenmesidir. Yan ürün **37'e** için önerilen yapıdaki iki metil grubuna ait protonların sinyalleri ^1H -NMR spektrumunda 2.90 ve 2.60 ppm'de singlet olarak, metil grubu karbonlarına ait sinyaller ise ^{13}C -NMR spektrumunda 22.6 ve 22.4 ppm'de gözlemlendi. Yan ürün **37'f** için önerilen yapıdaki metoksi gruplarına ait proton sinyalleri ^1H -NMR spektrumunda 3.94 ve 3.84 ppm'de, metoksi gruplarına ait karbon sinyalleri ise ^{13}C -NMR spektrumunda 56.4 ve 56.3 ppm'de gözlemlendi. NMR spektrumundan elde edilen veriler yan ürünler için önerilen yapıyı desteklemektedir (Ek 5).

7.2. Antranilik Asit Esterlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

Antranilik asit esterleri **41a-p** *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** çeşitli alkollerle DMAP katalizörlüğündeki reaksiyonu ile % 24 – 98 arasında verimlerde elde edildiler (Çizelge 7.3.).

Çizelge 7.3. Sentezlenen antranilik asit esterlerinin **41a-p** % verimleri

Ürün	R	R ¹	Verim (%)	Lit. Verim (%)	E.N. (°C)
41a	-	Benzil	53	90 ⁷⁸	yağımsı
41b	-	Ph	80	92 ⁵⁵	70 – 71
41c	3-Me	4-OMe-Ph	91	yeni	136 – 137
41d	4-Me	2-Etoksietil	67	yeni	yağımsı
41e	5-Me	Ph	78	yeni	60 – 61
41f	6-Me	Siklopentil	55	yeni	yağımsı
41g	5-OMe	Sikloheksil	94	yeni	yağımsı
41h	4-Cl	İzopropil	84	yeni	yağımsı
41i	5-Cl	Pr	97	yeni	yağımsı
41j	5-Br	3-Fenilpropil	98	yeni	yağımsı
41k	5-I	4-Cl-Ph	97	yeni	96 – 97
41l	3,5-dikloro	Propil	92	yeni	33 – 35
41m	3,5-dibromo	Pentil	88	yeni	yağımsı
41n	3,5-diiodo	Sikloheksil	91	yeni	64 - 66
41o	4,5-dimetoksi	2-Bromoetil	24	yeni	95 – 96
41p	3,4,5-trimetoksi	4-Pentenil	90	yeni	yağımsı

Sentezlenen antranilik asit esterlerinin **41a-p** NMR sonuçları değerlendirildiğinde ¹H-NMR spektrumunda benzotriazol halkasına ait 8.56 – 8.17 ppm aralığında gelen iki dublet ve 7.77 – 7.52 ppm aralığında gelen iki triplet gözlenmemiştir. Aynı zamanda *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** ¹³C-NMR spektrumunda gözlenen antranilik asitten ve benzotriazolden gelen fenil halkalarındaki karbon atomlarına ait 12 sinyalin yerine sadece antranilik asitten gelen fenil halkasına ait karbon atomları için aromatik bölgede 6 sinyal gözlenmiştir. Ester karbonil karbonuna ait sinyal ise 169.1 – 166.3 ppm aralığında gözlemlendi. Bunların yanında ester yapısındaki oksijene bağlı R gruplarına ait ¹H ve ¹³C-NMR’ındaki sinyaller yine bu yapıların oluştuğuna dair sağlam kanıtlar sağlamıştır. Yapılan Kütle ve IR spektroskopisi sonuçları da NMR çalışmaları ile uyumlu sonuçlar vermiştir.

Geliştirilen bu yöntemle alken, ester, alkil halojenür ve aromatik halka gibi sübstitüe gruplar içeren antranil esterler başarıyla sentezlendi. **41a** ve **41b**’nin dışında sentezlenen bütün antranilik asit esterleri yeni bileşiklerdir. Bu iki madde literatürde izatoik anhidritten yola çıkılarak sentezlenmişlerdir. Ancak daha öncede belirttiğimiz gibi uygun izatoik anhidrit bileşiğinin sentezi için fosgen kullanımı gerekmektedir. Geliştirdiğimiz yöntemde ise başlangıç maddeleri kolaylıkla sentezlenmekte ve geniş bir substrat çeşitliliği sunmaktadır.

7.3. Antranilik Asit Tiyoesterlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(2-Aminoarilasil)benzotriazoller **37a-p** ile çeşitli tiyoalkollerin DMAP katalizörlüğünde diklorometan içerisindeki reaksiyonundan antraniltiyoesterler **44a-k** elde edildi. Reaksiyonlar % 71 – 100 arasında verimlerde gerçekleşti (Çizelge 7.4.). NMR spektrumlarından alınan veriler yapıların oluştuğunu destekleyen sonuçlar vermiştir. Benzotriazol halkasının molekülden ayrıldığını ve istenilen ürünün oluştuğunu gösteren en önemli kanıtlardan biri benzotriazole ait karakteristik sinyallerin NMR spektrumunda gözlenmemesi ve de tiyoester karbonil karbonuna ait sinyallerin, başlangıç bileşiğindeki karbonil karbonunun verdiği sinyale kıyasla, ¹³C-NMR spektrumunda daha yüksek alanda 196.7 – 189.8 ppm aralığında gözlenmesidir. Bunlara ek olarak tiyoester yapısındaki

kükürde bağlı R grupları için ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumlarında gözlenen sinyaller yine bu yapıların oluştuğuna dair sağlam kanıtlar sunmuştur. Kütle ve IR spektroskopisinden elde edilen verilerde yapıların oluştuğunu desteklemektedir.

Çizelge 7.4. Sentezlenen antranilik asit tiyoesterlerinin **44a-k** % verimleri

Ürün	R	R ²	Verim (%)	E.N.
44a	-	2-Tiyoetil	85	yağımsı
44b	3-Me	Ph	80	118 – 120
44c	3-Me	Etilasetil	100	58 – 60
44d	4-Me	Ph	97	101 – 102
44e	5-Me	2-Tiyoetil	71	yağımsı
44f	6-Me	Et	74	yağımsı
44g	4-Cl	Etilasetil	91	108 – 110
44h	5-Cl	Et	97	yağımsı
44i	5-Br	Ph	92	146 – 148
44j	5-I	Et	96	76 – 78
44k	4,5-dimetoksi	Etilasetil	90	117 – 119

Geliştirilen bu yöntemle aromatik, alifatik, ditiyol ve ester gibi farklı sübstitüe gruplar içeren antranilik asit tiyoesterleri yüksek verim ile elde edildi (Çizelge 7.4.). Geliştirdiğimiz bu yöntemi zaten çok az olan literatür çalışmaları ile kıyasladığımızda, ağırlıklı olarak izatoik anhidritten antraniltiyoester sentezi gerçekleştirilmiş olduğu görülür. Literatürdeki bir çalışmada yüksek sıcaklıklar uygulanarak antraniltiyoester sentezi gerçekleştirilmiştir. Antraniltiyoesterler için geliştirdiğimiz yöntem: **1)** başlangıç maddelerinin kolaylıkla elde edilebilir, kararlı katı bileşikler olması, **2)** reaksiyonların oda sıcaklığında gerçekleşmesi ve **3)** kolon kromatografisi ile antraniltiyoesterlerin kolaylıkla ve saf olarak yüksek verimlerle elde edilmesi gibi birçok avantaja sahiptir.

7.4. Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** amonyakla, çeşitli birincil ve ikincil aminlerle reaksiyonundan birincil **48.1a-g**, ikincil **48.2a-i** ve üçüncül **48.3a-h** antranilamitler sentezlendi. Yapıda bulunan serbest haldeki amino grubuna rağmen, herhangi bir komplikasyon oluşmamış ve reaksiyonlar % 71 – 96 arasında verimlerde gerçekleşmiştir. Yapılan spektroskopik çalışmalar amitlerin oluştuğuna dair kuvvetli kanıtlar sunmuştur. Özellikle NMR spektrumlarında benzotrizaole ait karakteristik sinyallerin aromatik bölgede gözlenmemesi reaksiyon esnasında benzotriazol grubunun yapıdan ayrıldığını ve oluşan yapılara özgü sinyallerin gözlenmesi ise amitlerin oluştuğunu kanıtlamıştır. IR spektrumlarından ve Elementel Analiz çalışmalarından oluşan yapıları destekleyen sonuçlar elde edildi.

Antranilamitlerin sentezi için birçok yöntem ve reaktifin geliştirilmiş olduğundan daha önce de bahsetmiştik. Bu yöntemlerden bazılarının karbonil grubunun geleneksel yollarla aktivasyonunu içermekte ancak serbest haldeki amino grubu yüzünden bu reaksiyonun ve oluşan ara ürünlerin kullanımının ve saklanması zor olduğu bilinmektedir. Bazı yöntemler ise birden fazla basamak içermekte bu da oluşan ürünlerin saflaştırılmasını zorlaştırmakta ve verimi etkilemektedir. Antranilamitlerin sentezi için geliştirdiğimiz yöntem ise kararlı katı bileşikler olan *N*-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** kullanımını ve bu sayede zengin bir substrat çeşitliliği sunmaktadır. Ayrıca reaksiyonlar oda sıcaklığında, tek basamakta ve daha yumuşak şartlarda gerçekleşir.

7.4.1. Birincil Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

Birincil antranilik asit amitleri **48.1a-g** *N*-(2-aminoarilasil) benzotriazollerin **37a-p** fazla miktardaki % 27'lik amonyum hidroksit çözeltisi ile oda sıcaklığında THF içinde yaklaşık iki saat muamele edilmesi ile sentezlendi. Kolon kromatografisi ile saflaştırılan ürünler % 82 ile 96 arasında verimlerle elde edildiler (Çizelge 7.5.). Yapıları hem spektroskopik yöntemlerle hem de elementel analiz yöntemi ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıt,

^1H -NMR spektrumunda karbonile bağı amino grubunun her bir protonu için ayrı yerde gelen iki tane yayvan singlet gözlenmesidir. Bu sinyallerden biri 8.06 – 7.58 ppm’de diğeri 7.47 – 6.44 ppm aralığında gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatürde bu tip yapılar için verilen sonuçlarla da uyum göstermiştir [80]. Aynı zamanda *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** ^{13}C -NMR spektrumunda, aromatik bölgede gözlenen antranilik asitten ve benzotriazolden gelen fenil halkalarındaki karbon atomlarına ait 12 sinyalin yerine sadece antranilik asitten gelen fenil halkasına ait karbon atomları için 6 sinyal gözlenmiştir. Birincil amitlerdeki karbonil karbonuna ait sinyaller ise 172.8 – 170.5 ppm aralığında gözlemlendi. Yapılan spektroskopik ve elementel analiz çalışmalarına ek olarak sentezlenen bileşikler için keskin erime noktaları da gözlemlendi. Sentezlenen birincil amitlerin önerilen yöntemle elde edilen verimleri, literatürdeki verimleri ile kıyaslanabilir düzeydedir (Çizelge 7.5.).

Çizelge 7.5. Sentezlenen birincil antranilik asit amitlerinin **48.1a-g** % verimleri

Ürün	R	Verim (%)	Lit. Verimi (%)	E.N. (°C)
48.1a	H	96	90 ⁷⁹	112 – 113
48.1b	4-Me	93	86 ⁸⁰	148 – 149
48.1c	4-Cl	88	83 ⁸¹	180 – 182
48.1d	5-Br	93	100 ⁸²	185 – 187
48.1e	5-I	89	82 ⁸³	177 – 178
48.1f	4,5-dimetoksi	82	100 ⁸⁴	148 – 149
48.1g	3,5-dibromo	85	54 ⁸⁵	214 – 215

7.4.2. İkincil Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

N-(2-Aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** birincil aminlerle reaksiyonundan elde edilen ikincil antranilamitler **48.2a-i** % 71 – 95 arasında verimlerle sentezlendi (Çizelge 7.6.). Bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtlardan biri karbonile bağı amino grubunda bulunan proton için 6.35 – 5.82 ppm aralığında yayvan bir singlet gözlenmesidir. Bunların yanında amit yapısındaki azota bağı R gruplarına ait ^1H ve ^{13}C NMR’ındaki sinyaller yine bu yapıların oluştuğuna dair sağlam kanıtlar sağlamıştır. İkincil amitlerdeki karbonil karbonuna ait sinyaller ise 170.9 – 168.3 ppm aralığında gözlenmiştir.

Çizelge 7.6. Sentezlenen ikincil antranilik asit amitlerinin **48.2a-i** % verimleri

Ürün	R	R ¹	Verim (%)	Lit. Verimi (%)	E.N. (°C)
48.2a	H	benzil	71	95 ¹⁴	121 – 122
48.2b	3-Me	n-Pr	79	65 ⁸⁶	105 – 106
48.2c	4- Me	sikloheksil	86	yeni	150 – 151
48.2d	5- Me	sikloheksil	86	yeni	201 – 202
48.2e	5- MeO	n-Pr	82	yeni	72 – 74
48.2f	4-Cl	Me	93	74 ⁸⁷	96 – 97
48.2g	5-Br	izopropil	87	yeni	188 – 189
48.2h	3,5-dikloro	n-Pr	95	yeni	143 – 144
48.2i	4,5-dimetoksi	Me	84	80 ⁵²	117 – 119

Sentezlenen ikincil antranilik asit amitlerden **48.2c**, **48.2d**, **48.2 e**, **48.2g** ve **48.2h** yeni bileşiklerdir. **48.2a**, **48.2b**, **48.2f** ve **48.2i**'yi literatürdeki verimlerle kıyasladığımızda geliştirdiğimiz yöntemle nispeten daha iyi verimler elde edildiği Çizelge 7.6.'da görülmektedir.

7.4.3. Üçüncül Antranilik Asit Amitlerinin Sentezi ve Sonuçlarının Tartışılması

Üçüncül antranilamitler **48.3a-h** ise *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerin **37a-p** ikincil aminlerle reaksiyonundan % 77 – 96 arasında verimlerle elde edildiler (Çizelge 7.7.). Yapılarının tayininde ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Mass Spektroskopisinden faydalanıldı. Ayrıca elementel analiz ve IR spektrumlarından alınan sonuçlarla da yapılar desteklendi. Bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıt, amit yapısındaki azota bağlı R gruplarının verdiği sinyallerdir. Ayrıca, antranilik asitteki amino grubundaki iki proton için 4.84 – 3.79 ppm'de gelen yayvan singlet dışında başka yayvan singlet gözlenmemiştir. Üçüncül amitlerdeki karbonil karbonuna ait sinyaller ise 171.2 – 168.2 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu bileşiklerden **48.3a** ve **48.3b** dışındaki bileşikler yeni bileşiklerdir. **48.3a** ve **48.3b** bileşiklerinin verimleri literatür verimleri ile kıyaslanabilir düzeydedir. Ayrıca bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntem daha ılımlı reaksiyon şartlarına sahip olması ve *N*-(2-aminoarilasil)benzotriazollerden tek basamakta sentezlenmesi gibi avantajlara sahiptir.

Çizelge 7.7. Sentezlenen üçüncül antranilik asit amitlerin **48.3a-h** % verimleri

Ürün	R	R ¹ +R ²	Verim (%)	Lit. Verimi (%)	E.N. (°C)
48.3a	H	(-CH ₂) ₅	90	83 ⁷⁰	74 – 76
48.3b	3-Me	(-CH ₂) ₅	86	98 ⁷⁰	80 – 81
48.3c	6- Me	(-CH ₂) ₄	94	yeni	78 – 79
48.3d	5-Cl	(-CH ₂) ₄ O	90	yeni	130–131
48.3e	5-I	(-CH ₂) ₄	89	yeni	134–135
48.3f	3,5-Br	(-CH ₂ CH ₃) ₂	89	yeni	yağımsı
48.3g	3,5-diiyodo	(-CH ₂) ₄ O	96	yeni	128–130
48.3h	3,4,5-trimetoksi	(-CH ₂ CH ₃) ₂	93	yeni	yağımsı

Sonuç olarak bu çalışmada antranilik asit esterleri, tiyoesterleri ve amitlerinin sentezi için literatürden farklı, *N*-asilbenzotriazol ortamlı yeni bir yöntem geliştirildi. Öncelikli olarak süstitüe antranilik asitlerden benzotriazol kimyası kullanılarak tamamı yeni *N*-(2-aminoarilasıl)benzotriazol türevleri hazırlandı. Sentezlenen *N*-(2-aminoarilasıl)benzotriazollerin çeşitli alkol, tiyoalkol ve aminlerle reaksiyonundan antranilik asit esterleri, tiyoesterleri ve amitleri sentezlendi. Geliştirdiğimiz bu yöntem, literatür yöntemlerine kıyasla, **1)** hazırlaması kolay ve katı başlangıç bileşiklerinin kullanımı, **2)** tek basamakta ürün sentezi ve **3)** reaksiyonların oda sıcaklığında gerçekleşmesi gibi önemli avantajlara sahiptir. Ayrıca orto konumundaki amino grubunun korunmasına gerek kalmadan yüksek verimler elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Seighler, D. S., *Plant Secondary Metabolism*, Kluwer Academic Publishers, Norwell - Massachusetts, ABD, 1998.
- [2] Radwanski, E. R. ve Last, R. L., "Tryptophan Biosynthesis and Metabolism: Biochemical and Molecular Genetics," *The Plant Cell*, **7**, 921 – 934, 1995.
- [3] Badwan, A. A., Zughul, M. B. ve Omari, M. A., "Glafenine," *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, **21**, 197 – 232, 1992.
- [4] Varnavas, A., Lassiani, L., Valenta, V., Berti, F., Mennunic, L. ve Makovec, F., "Anthranilic Acid Derivatives: A New Class of Non-Peptide CCK₁ Receptor Antagonists," *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 741 – 751, 2003.
- [5] Andersen, H. S., Iversen, L. F., Jeppesen, C. B., Branneri, S., Norris, K., Rasmussen, H. B., Møller, K. B. ve Møller, N. P. H., "2-(Oxalylamino)-Benzoic Acid is a General, Competitive Inhibitor of Protein-tyrosine Phosphatases," *J. Biol. Chem.*, **275** (10), 7101 – 7108, 2000.
- [6] Mitsos, C., Zografos, A. ve Igglessi-Markopoulou, O., "Reactions of N-Hydroxysuccinimide Esters of Antranilic Acids with β -Keto Esters. A new route to 4-Oxo-3-quinolinecarboxylic Acid Derivatives," *Chem. Pharm. Bull.*, **48** (2), 211 – 214, 2000.
- [7] Soural, M., Hlavác, J., Hradil, P. ve Hajdúch, M., "Efficient Synthesis and Cytotoxic Activity of Some Symmetrical Disulfides Derived from the Quinolin-4(1*H*)-one Skeleton," *Eur. J. Org. Chem.*, **23**, 3867 – 3870, 2009.
- [8] Hradil, P., Grepl, M., Hlavác, J., Soural, M., Malon, M. ve Bertolasi, V., "Some New Routes for the Preparation of 3-Amino-2-phenyl-4(1*H*)-quinolinones from Anthranilamides," *J. Org. Chem.*, **71**, 819 – 822, 2006.
- [9] Siddiqui, I. R., Siddique, S. A., Srivastava, V., Singh, P. K. ve Singh, J., "A Novel Anthranilic Acid Based Multi-Component Strategy for Expedient Synthesis of 4(3*H*)-Quinazolinone N-nucleosides," *Arkivoc*, **xii**, 277 – 285, 2008.
- [10] Zhao, H., Fu, H. ve Qiao, R., "Copper-Catalyzed Direct Amination of Ortho-Functionalized Haloarenes with Sodium Azide as the Amino Source," *J. Org. Chem.*, **75**, 3311 – 3316, 2010.

- [11] Saemian, N., Arjomandi, O. K. ve Shirvani, G., "Synthesis of a Series of Carbon-14 Labelled 4-Aminoquinazolines and Quinazolin-4(3H)-ones," *J. Label Compd. Radiopharm.*, **52**, 453 – 456, 2009.
- [12] Jain, K. S., Bariwal, J. B., Phoujdar, M. S., Nagras, M. A., Amrutkar, R. D., Munde, M. K., Tamboli, R. S., Khedkar, S. A., Khiste, R. H., Vidyasagar, N. C., Dabholkar, V. V. ve Kathiravan, M. K., "A Novel Microwave-Assisted Green Synthesis of Condensed 2-Substituted-pyrimidin-4(3H)-ones Under Solvent-Free Conditions," *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 178 – 185, 2009.
- [13] Chung, Y. J., Jung, Y. S., Seong, C. M. ve Park, N. S., "An Efficient Synthesis of 3-Substituted Quinazolones," *Bull. Korean Chem. Soc.*, **19** (10), 1117 – 1119, 1998.
- [14] Petrov, J. S. ve Andreev, G. N., "Synthesis of 2,4(1H,,3H)-Quinazolin-4-one and 3-Substituted 2,4(1H,3H)-Quinazolin-4-ones," *Organic Prep. Proc.*, **37**(6), 560 – 565, 2005.
- [15] Shariat, M. ve Abdollahi, S., "Synthesis of Benzoxazinone Derivatives: A New Route to 2-(N-Phthaloylmethyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-one," *Molecules*, **9**, 705 – 712, 2004.
- [16] Khajavi, M. S., Montazari, N. ve Hosseini, S. S. S., "Reaction of Anthranilic Acid with Orthoesters: a New Facile One-pot Synthesis of 2-Substituted 4H-3,1-Benzoxazin-4-ones," *J. Chem. Research (S)*, 286 – 287, 1997.
- [17] Tani, J., Yamada, Y., Oine, T., Ochiai, T., Ishida, R. ve Inoue, I., "Studies on Biologically Active Halogenated Compounds. 1. Synthesis and Central Nervous System Depressant Activity of 2-(Fluoromethyl)-3-aryl-4(3H)-quinazolin-4-one Derivatives," *J. Med. Chem.*, **22** (1), 95 – 99, 1979.
- [18] Lu, M., Zhang, C., Hao, J. ve Qiu, Z., "Synthesis and Relative Bioavailability of Meptazinol Benzoyl Esters as Prodrugs," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2607 – 2609, 2005.
- [19] Asano, T., Yoshikawa, T., Usui, T., Yamamoto, H., Yamamoto, Y., Uehara, Y. ve Nakamura, H., "Benzamides and Benzamidines as Specific Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor and v-Src Protein Tyrosine Kinases," *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3529 – 3542, 2004.

- [20] 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.
- [21] Katritzky, A. R. ve Rachwal, S., "Synthesis of Heterocycles Mediated by Benzotriazole. 1. Monocyclic Systems," *Chem Rev.*, **110** (3), 1564 – 1610, 2010.
- [22] Katritzky, A. R. ve Rogovoy, B. V., "Benzotriazole: An Ideal Synthetic Auxiliary," *Chem. Eur. J.*, **9**, 4586 – 4593, 2003.
- [23] Staab, H. A., Bauer, H. ve Scheider, K.M., *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, Wiley-VCH, Germany, 1998.
- [24] Gasparini, J. P., Gassend, R., Maire, J. C. ve Elguero, J., "Etude dans la serie des organosilylazoles : I. Action des halogenures d'alkyle, des chlorures d'acide et des cetones halogenees," *J. Organomet. Chem.*, **188** (2), 141 – 150, 1980.
- [25] Gassend, R., Maire, J. C. ve Pommier, J. C., "Etude dans la serie des organostannylazoles III. Reactions de substitution nucleophiles avec les chlorures d'acides et les cetones halogenees," *J. Organomet. Chem.*, **137** (2), 185 – 192, 1977.
- [26] Gaylord, N. G., "Displacement Reactions in the Benzotriazole Series," *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1), 285 – 287, 1954.
- [27] Gaylord, N. G. ve Naughton, J. M., "Reactions of Carbinolamines. II. Acylation of 1-Hydroxymethyl-1H-Benzotriazole," *J. Org. Chem.*, **22** (9), 1022 – 1024, 1957.
- [28] Katritzky, A. R., He, H-Y. ve Suzuki, K., "N-Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Amides," *J. Org. Chem.*, **65**, 8210 – 8213, 2000.
- [29] Katritzky, A. R., Zhang, Y. ve Singh, S. K., "Efficient Conversion of Carboxylic Acids into N-Acylbenzotriazoles," *Synthesis*, **18**, 2795 – 2798, 2003.
- [30] Katritzky, A. R., Meher, N. K., Cai, C. ve Singh, S. K., "Preparation of N-Acylbenzotriazole Derivatives of Dicarboxylic Acids," *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **48**, 275 – 278, 2004.

- [31] Katritzky, A. R., Vakulenko, A. V. ve Jain, R., "The Preparation of N-Acylbenzotriazoles from Aldehydes," *Arkivoc*, **xiv**, 131 – 139, 2003.
- [32] Avan, İ., Tala, S. R., Steel, P. J. ve Katritzky, A. R., "Benzotriazole-Mediated Syntheses of Depsipeptides and Oligoesters," *J. Org. Chem.*, **76**, 4884 – 4893, 2011.
- [33] Katritzky, A. R., Mohapatra, P. P. ve Huang, L., "1, 3, 4-Oxadiazoles from Functionalized N-Acylbenzotriazoles and Acyl Hydrazides," *Arkivoc*, **ix**, 62 – 68, 2008.
- [34] Katritzky, A. R., Huang, T-B. ve Voronkov, M. V., "Polycyclic Heteroaromatics from Reactions of Acylbenzotriazoles with Aryl Isocyanates," *J. Org. Chem.*, **65**, 8069 – 8073, 2000.
- [35] Katritzky, A. R., Cai, C., Suzuki, K. ve Singh, S. K., "Facile Syntheses of Oxazolines and Thiazolines with N-Acylbenzotriazoles under Microwave Irradiation," *J. Org. Chem.*, **69**, 811 – 814, 2004.
- [36] Çelik, İ. ve Abdel-Fattah, A. A. A., "Convenient Synthesis of C-terminal di- and tri-peptide Amides from N-protected Dipeptidoylbenzotriazoles," *Tetrahedron*, **65**, 4923 – 4929, 2009.
- [37] Katritzky, A. R., Singh, S. K., Cai, C. ve Bobrov, S., "Direct Synthesis of Esters and Amides from Unprotected Hydroxyaromatic and -aliphatic Carboxylic Acids," *J. Org. Chem.*, **71**, 3364 – 3374, 2006.
- [38] Katritzky, A. R., Denisko, O. V., Fang, Y.; Zhang, L. ve Wang, Z., "Unexpected Reactions of Organozinc Reagents with N-Acylbenzotriazoles," *Arkivoc*, **xi**, 41 – 48, 2001.
- [39] Katritzky, A. R., Pastor, A. ve Voronkov, M. V., "An Efficient General Synthesis of 1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl Esters," *J. Het. Chem.*, **36** (3), 777 – 781, 1999.
- [40] Lin, S-M., Zhang, J-L., Chen, J-X., Gao, W-X., Ding, J-C., Sua, W-K. ve Wu, H-Y., "An Approach to the Synthesis of Thioesters and Selenoesters Promoted by Rongalite," *J. Braz. Chem. Soc.*, **21** (9), 1616 – 1620, 2010.
- [41] Katritzky, A. R., Shestopalov, A. A. ve Suzuki, K., "A New Convenient Preparation of Thiol Esters Utilizing N-Acylbenzotriazoles," *Synthesis*, **11**, 1806 – 1813, 2004.

- [42] Katritzky, A. R., Suzuki, K. ve Singh, S. K., "C-Acylation of 2-Methylfuran and Thiophene using *N*-Acylbenzotriazoles," *Croatica Chemica Acta*, **77** (1–2), 175 – 178, 2004.
- [43] Katritzky, A. R., Abdel-Fattah, A. A. A., Gromova, A. V., Witek, R. ve Steel, P. J., "α-Nitro Ketone Synthesis Using *N*-Acylbenzotriazoles," *J. Org. Chem.*, **70**, 9211 – 9214, 2005.
- [44] Wang, X. ve Zhang, Y., "Formation of 1,2-diketones by samarium diiodide promoted reaction of *N*-acylbenzotriazoles," *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5431 – 5433, 2002.
- [45] Yadav, G. D. ve Krishnan, M. S., "An Ecofriendly Catalytic Route for the Preparation of Perfumery Grade Methyl Anthranilate from Anthranilic Acid and Methanol," *Org. Process Res. Dev.*, **2**, 86 – 95, 1998.
- [46] Moio, L. ve Etievant, P. X., "Ethyl Anthranilate, Ethyl Cinnamate, 2,3-Dihydrocinnamate, and Methyl Anthranilate: Four Important Odorants Identified in Pinot noir Wines of Burgundy," *Am. J. Enol. Vitic.*, **46** (3), 392–398, 1995.
- [47] Shaabani, A., Maleki, A., Mofakham, H. ve Khavasi, H. R., "Novel Isocyanide-Based Three-Component One-Pot Synthesis of Cyanophenylamino-acetamide Derivatives," *J. Comb. Chem.*, **10**, 883 – 885, 2008.
- [48] Clark, L., Cummings, J., Bird, S. ve Aronov, E., "Acute Toxicity of the Bird Repellent, Methyl Anthranilate, to Fry of *Salmo salar*, *Oncorhynchus mykiss*, *Ictalurus punctatus* and *Lepomis macrochirus*," *Pestic. Sci.*, **39**, 313 – 317, 1993.
- [49] Mahiwal, K., Kumar, P. ve Narasimhan, B., "Synthesis, Antimicrobial Evaluation, ot-QSAR and mt-QSAR Studies of 2-Amino Benzoic Acid Derivatives," *Med. Chem. Res.*, **21**, 293 – 307, 2012.
- [50] Kazemi, F., Kiasat, A. R. ve Mombaini, B., "Na₂CO₃/SOCl₂: A Mild and Convenient Reagent for the Preparation of Isopropyl Carboxylates," *Phosphorus Sulfur*, **179**, 1187–1191, 2004.
- [51] Ogita, H., Isobe, Y., Takaku, H., Sekine, R., Goto, Y., Misawa, S. ve Hayashi, H., "Synthesis and Structure – Activity Relationship of Diarylamide

- Urea Derivatives as Selective Inhibitors of the Proliferation of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells,” *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1865 – 1871, 2002.
- [52] Ogita, H., Isobe, Y., Takaku, H., Sekine, R., Goto, Y., Misawa, S. ve Hayashi, H., “Synthesis and Structure–Activity Relationship of Diarylamide Urea Derivatives as Selective Inhibitors of the Proliferation of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 549 – 551, 2001.
- [53] Chang, D-J., Yoon, E-Y., Lee, G-B.; Kim, S-O., Kim, W-J., Kim, Yo-M., Jung, J-W., An, H. ve Suh, Y-G. “Design, Synthesis and Identification of Novel Colchicine-derived Immunosuppressant,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19** (15), 4416 – 4420, 2009.
- [54] Staiger, R. P. and Miller, E. B., “Isatoic Anhydride. IV. Reactions with Various Nucleophiles,” *J. Org. Chem.*, **24** (9), 1214 – 1219, 1959.
- [55] Lu, W., Chen, J., Liu, M., Ding, J., Gao, W. ve Wu, H., “Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Isatoic Anhydrides with Arylboronic Acids,” *Org. Lett.*, **13** (22), 6114 – 6117, 2011.
- [56] Mukaiyama, T.; Araki, M. ve Takei, H., “Reaction of S-(2-pyridyl) Thioates with Grignard Reagents. Convenient Method for the Preparation of Ketones,” *J. Am. Chem. Soc.*, **95** (14), 4763 – 4765, 1973.
- [57] Conrow, R. ve Portoghese, P. S., “Efficient Preparation of Polyfunctional α -Diketones from Carboxylic Acids,” *J. Org. Chem.*, **51** (6), 938 – 940, 1986.
- [58] Kobayashi, S., Uchiro, H., Fujishita, Y., Shiina, I. ve Mukaiyama, T., “Asymmetric Aldol Reaction Between Achiral Silyl Enol Ethers and Achiral Aldehydes by Use of a Chiral Promoter System,” *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (11), 4247 – 4252, 1991.
- [59] Back, T. G., “The Synthesis of Macrocyclic Lactones : Approaches to Complex Macrolide Antibiotics,” *Tetrahedron*, **33** (23), 3041 – 3059, 1977.
- [60] Wittenberg, R., Srogl, J., Egi, M. ve Liebeskind, L. S., “Ketone Synthesis under Neutral Conditions. Cu(I) Diphenylphosphinate-Mediated, Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters and Organostannanes,” *Org. Lett.*, **5** (17), 3033 – 3035, 2003.

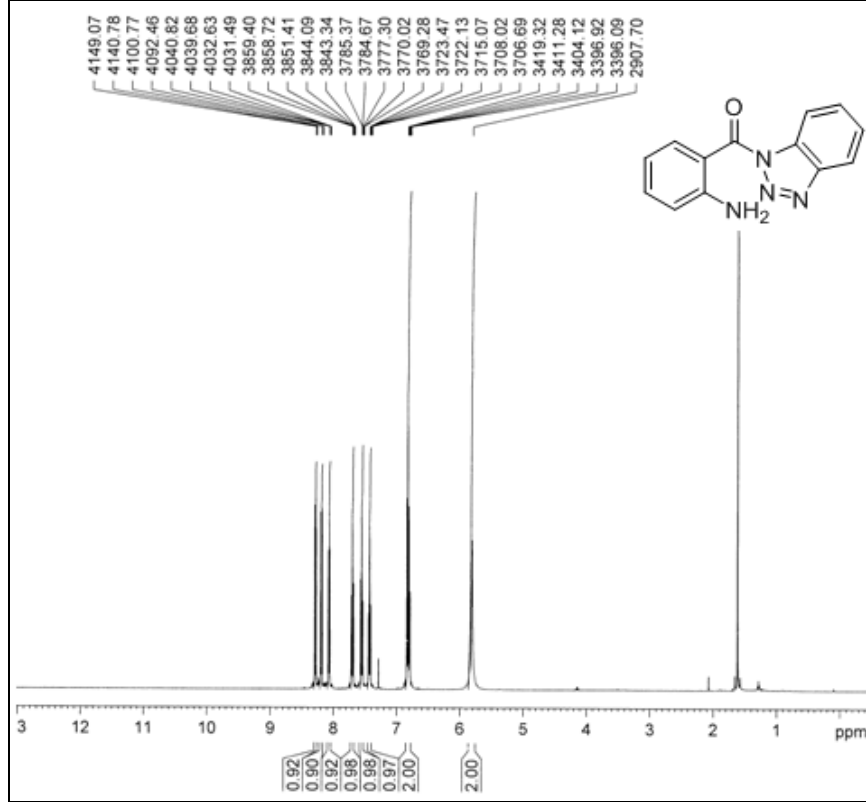
- [61] Fanning, A. T., Bickford, G. R. ve Roberts, T. D., "Preparation and Diazotization of Thioanthranilic Acid. Chemistry of 4-Oxo-3,4-dihydro-3,1,2-benzothiadiazine," *J. Am. Chem. Soc.*, **94** (24), 8505 – 8509, 1972.
- [62] Champlain, P., Luche, J-L., Marty, R. A. ve Mayo, P., "Flash Thermolysis: Multiple Sigmatropic Rearrangements in Ortho-substituted Aromatic Compounds," *Can. J. Chem.*, **54** (23), 3749 – 3756, 1976.
- [63] Temperini, A., Annesi, D., Testaferri, L. ve Tiecco, M., "A Simple Acylation of Thiols with Anhydrides," *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5368 – 5371, 2010.
- [64] Bettelheim, F. A., March, J., *Introduction to General, Organic and Biochemistry*, Sounders College Publishing, Fort Worth, 1998.
- [65] Subba Reddy, B. V., Venkateswarlu, A., Madan, C. ve Vinu, A., "Cellulose-SO₃H: an Efficient and Biodegradable Solid Acid for the Synthesis of Quinazolin-4(1H)-ones," *Tetrahedron Lett.*, **52**, 1891 – 1894, 2011.
- [66] Loseva, M. V. ve Bolotin, B. M., "Reaction of Anthranilic Acid and Methoxy- and Nitro-substituted Anthranilic Acid with p-Toluenesulfonyl Chloride in Pyridine," *Chem. Het. Comp.*, **10**, 1212 – 1215, 1972.
- [67] Nishimura, T., Iino, T., Mitsuya, M., Bamba, M., Watanabe, H., Tsukahara, D., Kamata, K., Sasaki, K., Ohyama, S., Hosaka, H., Futamura, M., Nagata, Y. ve Eiki, J., "Identification of Novel and Potent 2-Amino Benzamide Derivatives as Allosteric Glucokinase Activators," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 1357 – 1360, 2009.
- [68] Feng, Q., Liu, Z.-L., Xiong, L.-X., Wang, M. Z., Li, Y.-Q., ve Li, Z.-M., "Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Anthranilic Diamides Containing Modified N-Pyridylpyrazoles," *J. Agric. Food Chem.*, **58** (23), 12327 – 12336, 2010.
- [69] Kim, D., Wang, L., Hale, J. J., Lynch, C. L., Budhu, R. J., MacCoss, M., Mills, S. G., Malkowitz, L., Gould, S. L., DeMartino, J. A., Springer, M. S., Hazuda, D., Miller, M., Kessler, J., Hrin, R. C., Carver, G., Carella, A., Henry, K., Lineberger, J., Schleif, W. A. ve Emini, E. A., "Potent 1,3,4-Trisubstituted Pyrrolidine CCR5 Receptor Antagonists: Effects of Fused Heterocycles on Antiviral Activity and Pharmacokinetic Properties," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2129 – 2134, 2005.

- [70] Wright, W. B., Tomcufcik, A. S., Chan, P. S., Marsico, J. W. ve Press, J. B., "Thromboxane Synthetase Inhibitors and Antihypertensive Agents. 4.N-[(1H-Imidazol-1-yl)alkyl] Derivatives of Quinazoline-2,4(1H,SH)-diones, Quinazolin-4(3H)-ones, and 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on," *J. Med. Chem.*, **30** (12), 2277 – 2283, 1987.
- [71] Lee, J. S., Oh, Y. S., Lim, J. K., Yang, W. Y., Kim, I. H., Lee, C. W., Chung, Y. H. ve Yoon, S. J., "Benzotriazol-1-yl Alkyl Carbonate, A New Convenient and Inexpensive Coupling Agent to Prepare an Active Ester for the Synthesis of Amide," *Synth. Commun.*, **29** (14), 2547 – 2557, 1999.
- [72] Larsen, U. S., Begtrup, M. ve Martiny, L., "Tritium labelling of bromhexine via amide reduction with LiB_3H_4 ," *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **48**, 429 – 434, 2005.
- [73] Rivière-Baudet, M., Mor re, A. ve Dias, M., "A Simple General Method for Conversion of Functionalized Esters to Functionalized Amides," *Tetrahedron Lett.*, **33** (43), 6453 – 6456, 1992.
- [74] Asano, T., Yoshikawa, T., Nakamura, H., Ueharac, Y. ve Yamamoto, Y., "Synthesis and Biological Evaluation of Benzamides and Benzamidines: Structural Requirement of a Pyrimidine Ring for Inhibition of EGFR Tyrosine Kinase," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2299 – 2302, 2004.
- [75] Allison, B. D., Phuong, V. K., McAtee, L. C., Rosen, M., Morton, M., Prendergast, C., Barrett, T., Lagaud, G., Freedman, J., Li, L., Wu, X., Venkatesan, H., Pippel, M., Woods, C., Rizzolio, M. C., Hack, M., Hoey, K., Deng, X., King, C., Shankley, N. P. ve Rabinowitz, M. H., "Identification and Optimization of Anthranilic Sulfonamides as Novel, Selective Cholecystokinin-2 Receptor Antagonists," *J. Med. Chem.*, **49**, 6371 – 6390, 2006.
- [76] Sellstedt, J. H., Guinasso, C. J., Begany, A. J., Bell, S. C. ve Rosenthale, M., "Oxanilic Acids, a New Series of Orally Active Antiallergic Agents," *J. Med. Chem.*, **18** (9), 926 – 933, 1975.
- [77] Hunn, E. B., "The Utilization of para-Dichlorobenzene for Synthesis in the Diphenic Acid Series," *J. Am. Chem. Soc.*, **45** (4), 1024 – 1030, 1923.

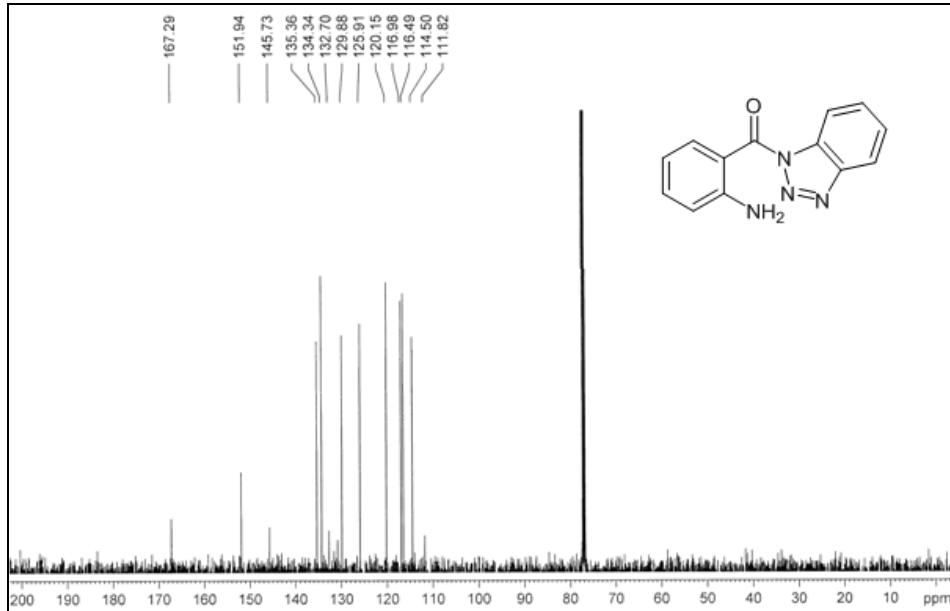
- [78] Venuti, M. C., "Isatoic Anhydride/4-Dimethylaminopyridine as a Reagent for *ortho*-Aminobenzoylation," *Synthesis*, **4**, 266 – 268, 1982.
- [79] Staiger, R. P. ve Wagner, E. C., "Isatoic Anhydride. II. Reactions of Isatoic Anhydride with Ammonia," *J. Org. Chem.*, **13**, 347 – 352, 1948.
- [80] Cheng, X., Vellalath, S., Goddard, R. ve List, B., "Direct Catalytic Asymmetric Synthesis of Cyclic Aminals from Aldehydes," *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15786 – 15787, 2008.
- [81] Javier, B. O. ve Manuel, A. L., *Method for Preparing Pyrimidone Derivatives with Antifungal Activity*, PCT Int. Appl. Patent No: WO 2001066519, 2001.
- [82] Varasi, M., Thaler, F., Abate, A., Carenzi, G., Mercurio, C. ve Minucci, S., *Preparation of Oxospirochromanepiperidine Derivatives and Analogs for Use as Histone Deacetylase Inhibitors*, PCT Int. Appl. Patent No: WO 2009127609, 2009.
- [83] Sardon, T., Cottin, T., Xu, J., Giannis, A. ve Vernos, I., "Development and Biological Evaluation of a Novel Aurora a Kinase Inhibitor," *ChemBioChem*, **10**, 464 – 478, 2009.
- [84] Wong, N. C. W., Tucker, J. E. L., Hansen, H. C., Chiacchia, F. S. ve McCaffrey, D., *Preparation of Phenyl dimethoxyisoquinolinone Derivatives and Analogs as Cardiovascular Agents*, ABD Patent No: 20080188467, 2008.
- [85] Eger, K., "Synthese und Reaktionen des 1,3-Didehydro-2,1,3-Benzothiadiazin-4-ons," *Arch. Pharm.*, **314** (2), 176 – 180, 1981.
- [86] Kornet, M. J., "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 3-Alkyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinazolinones," *J. Heterocycl. Chem.*, **29** (1), 103 – 105, 1992.
- [87] Barlaam, B. C., Foote, K. M. ve Ple, P., *Pyridine Compounds as Focal Adhesion Kinase Inhibitors and Their Preparation, Pharmaceutical Compositions and Use in the Treatment of Diseases*, PCT Int. Appl. Patent No: WO 2009153589, 2009.

EK – 1

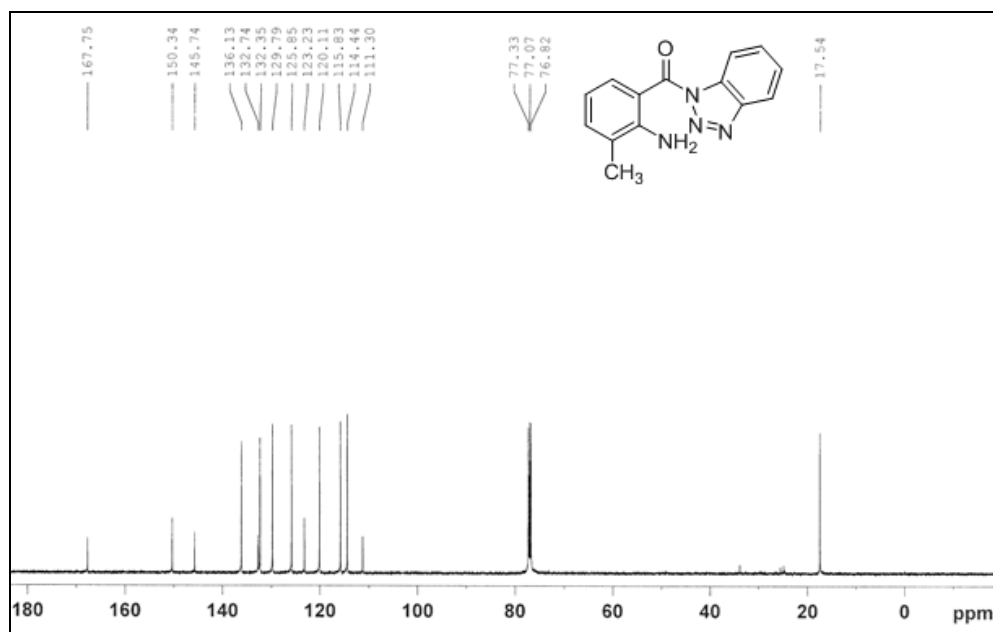
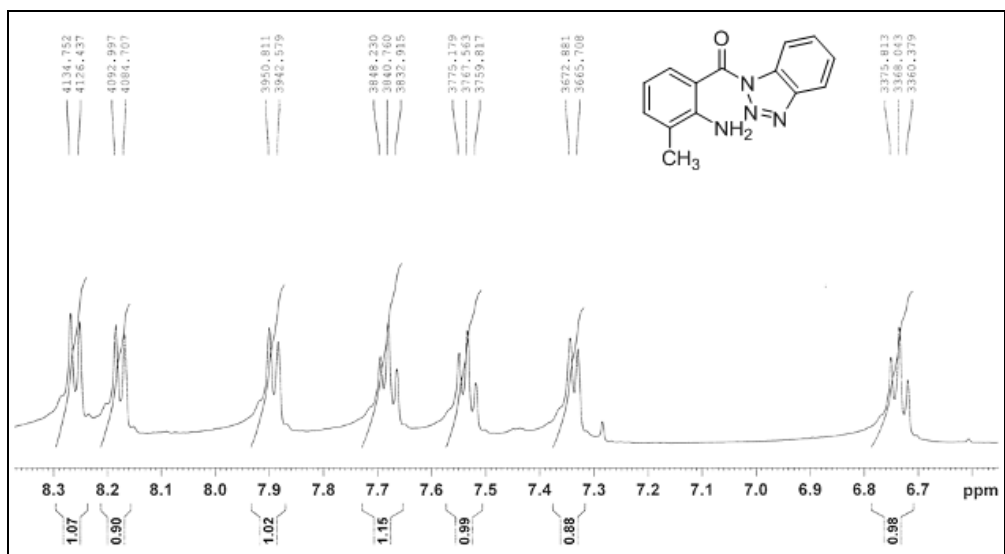
N-(2-Aminoarilasil)benzotriazol Bileşiklerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

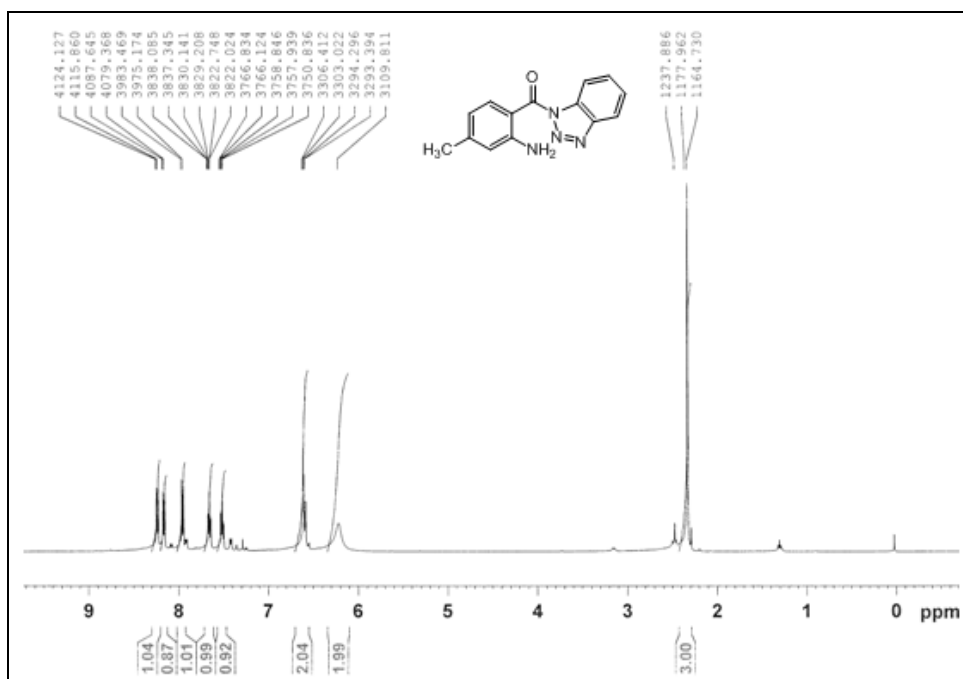


^1H -NMR: (2-Aminofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37a)

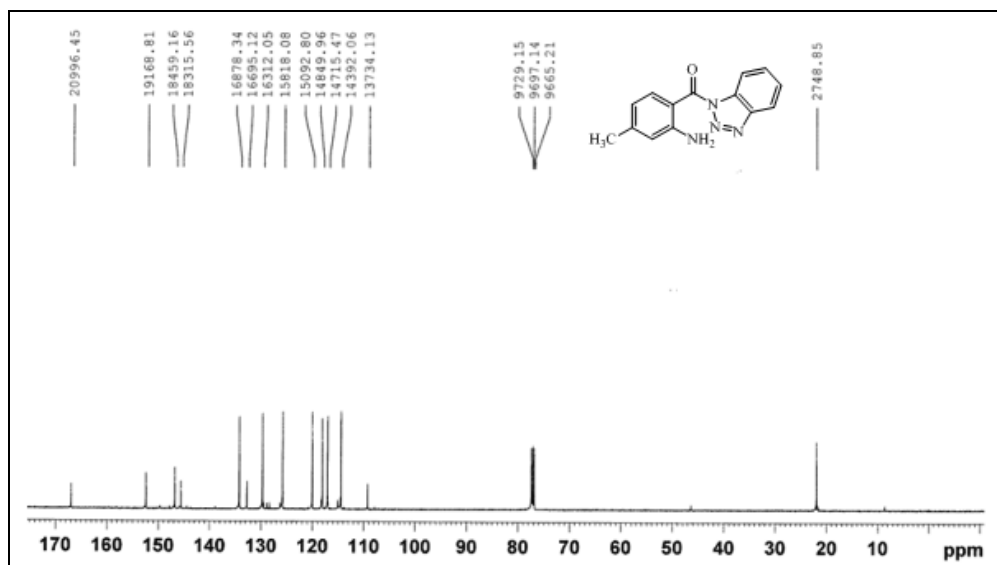


^{13}C -NMR: (2-Aminofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37a)

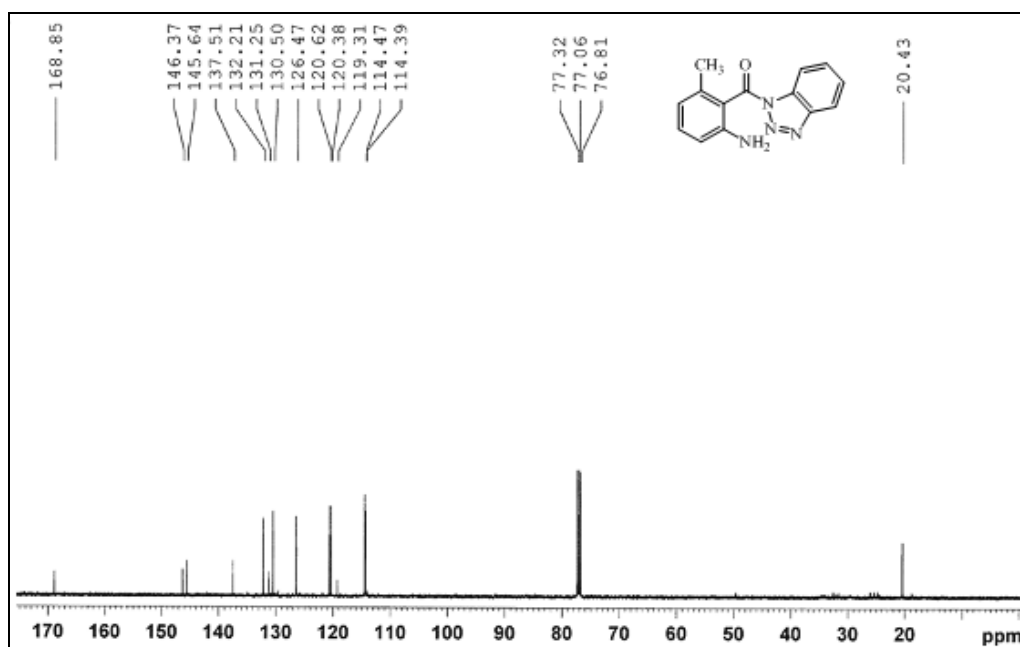
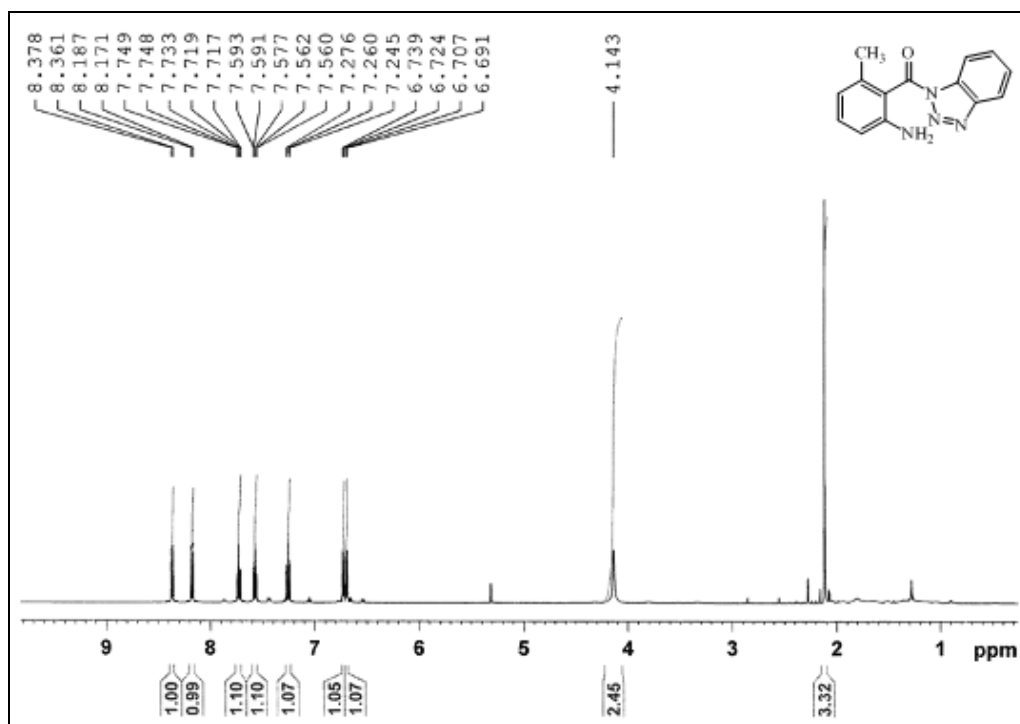


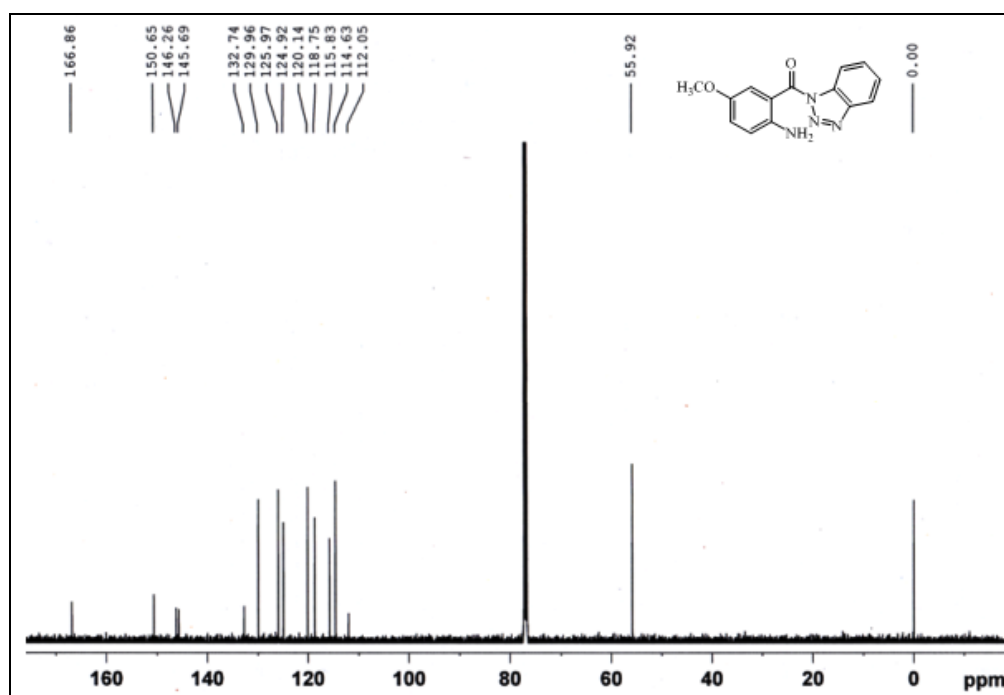
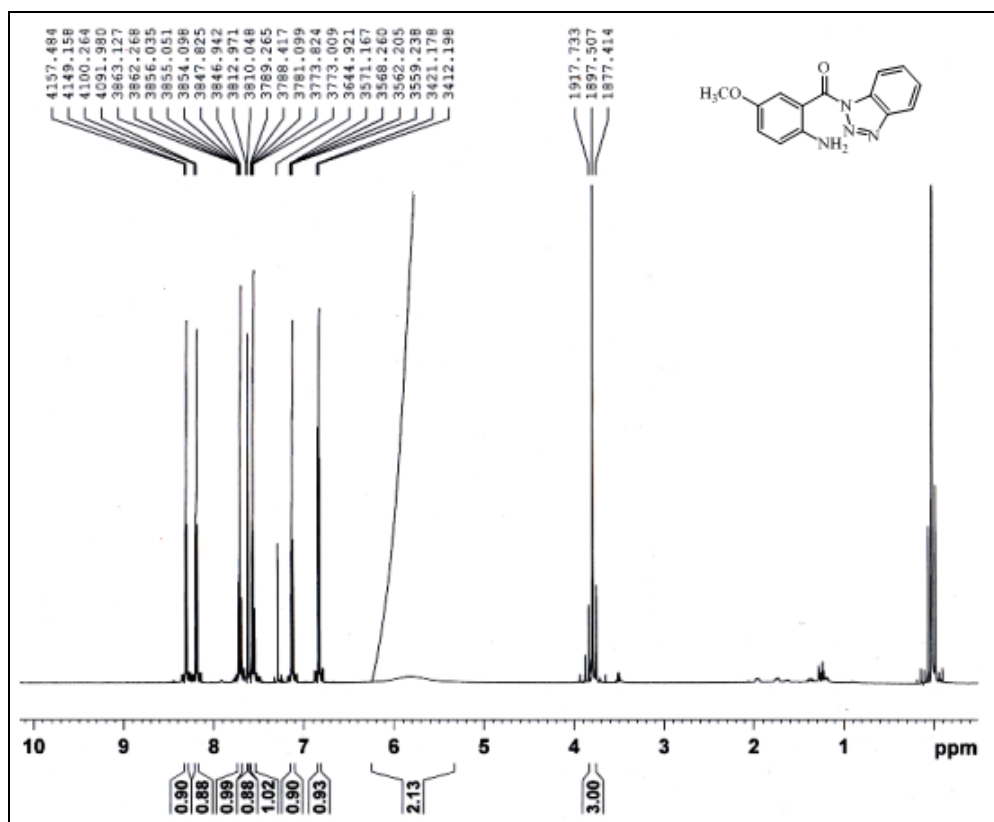


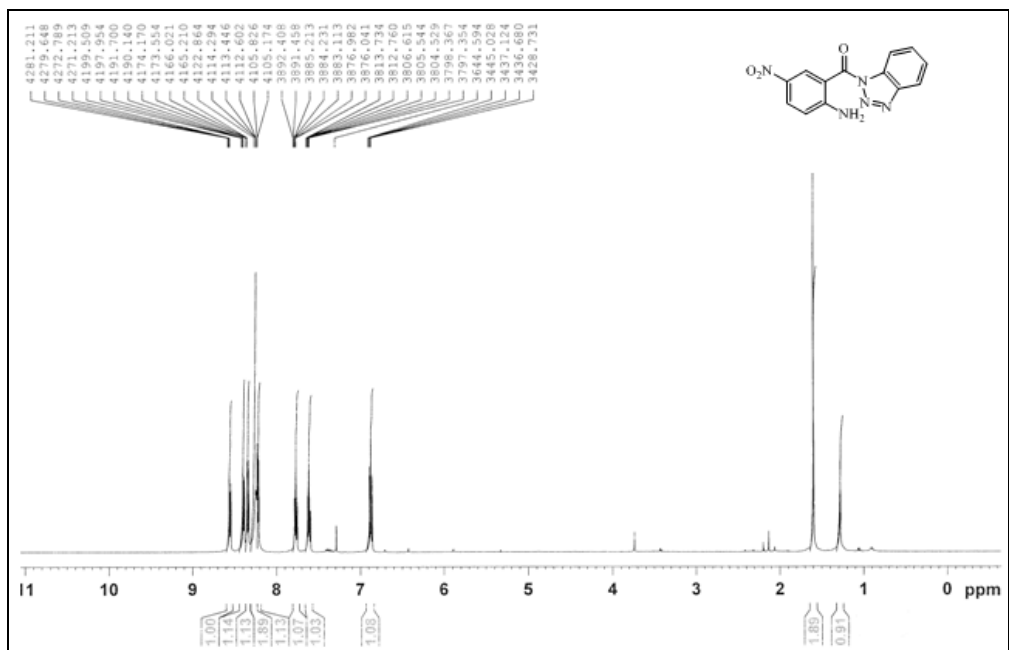
¹H-NMR: (2-Amino-4-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37c)



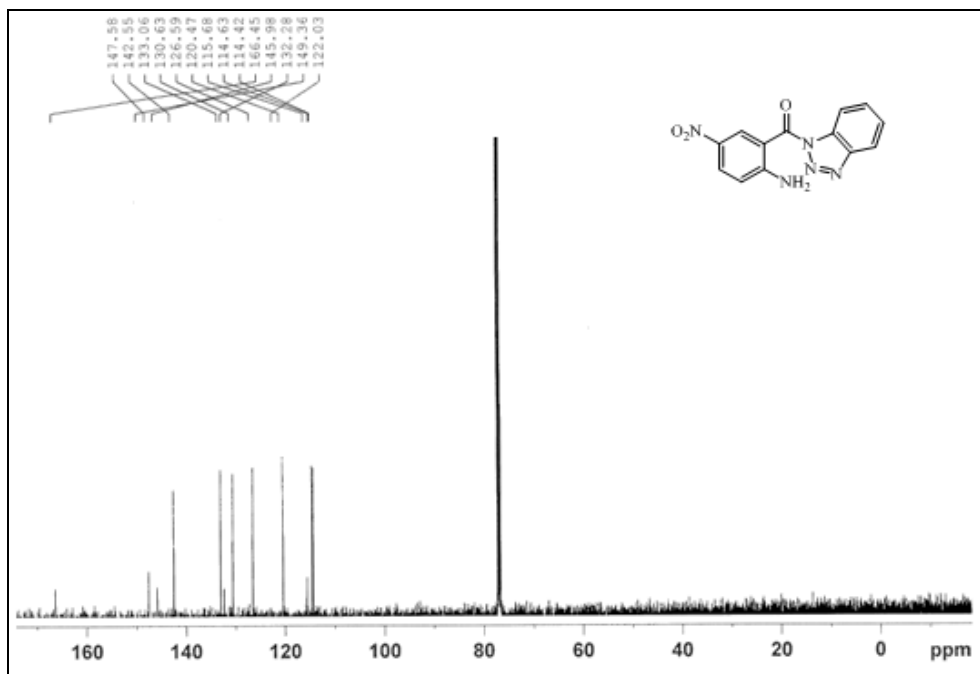
¹³C-NMR: (2-Amino-4-metilfenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37c)



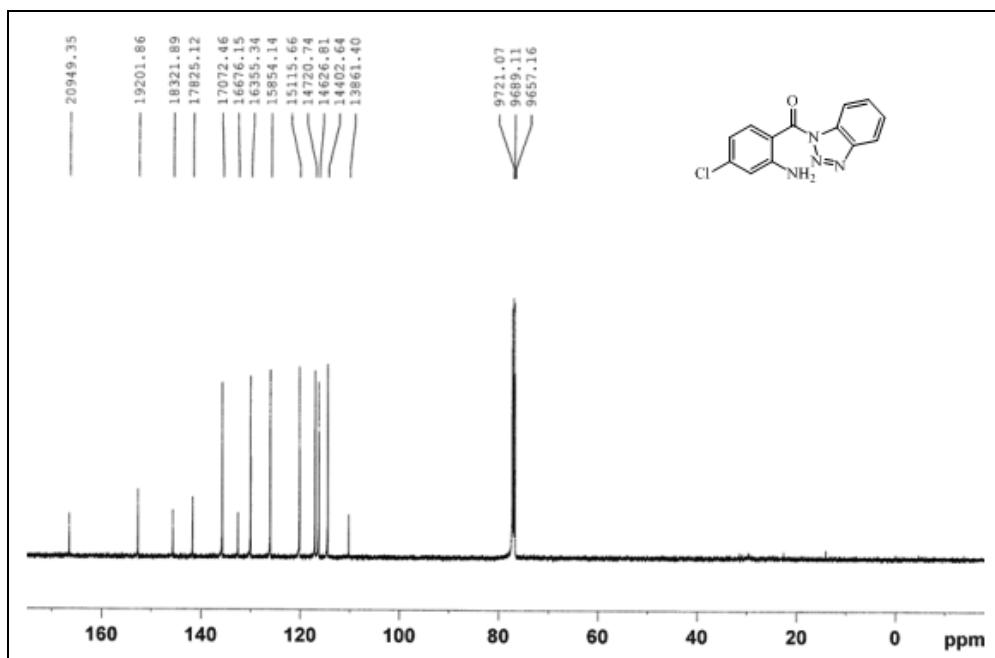
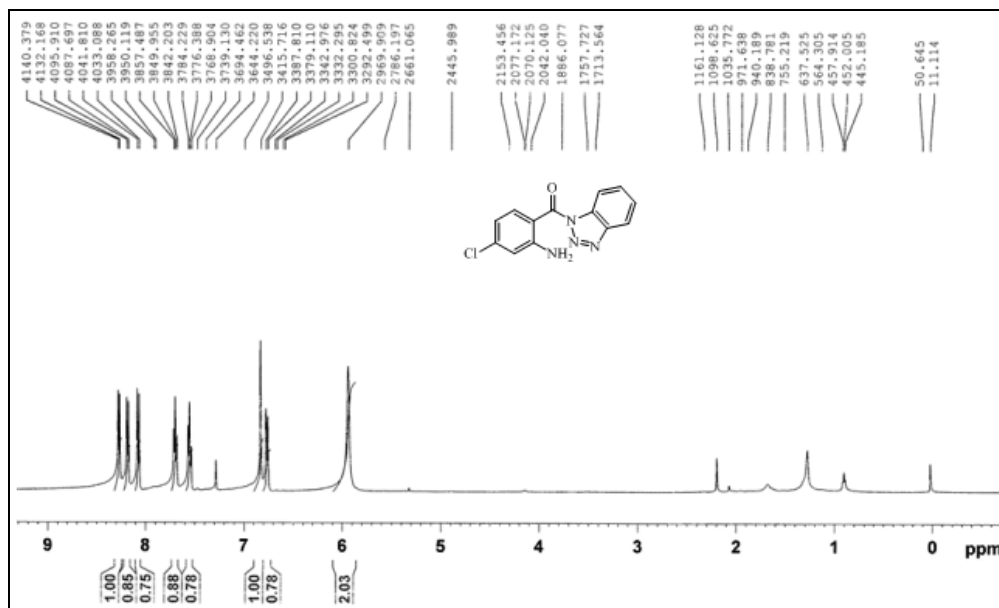


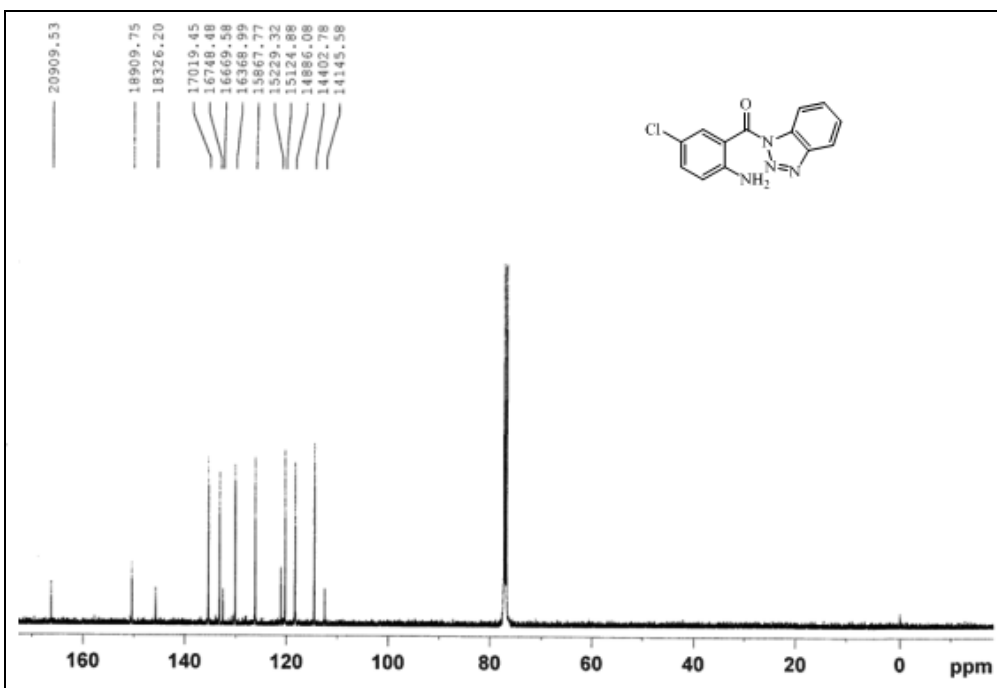
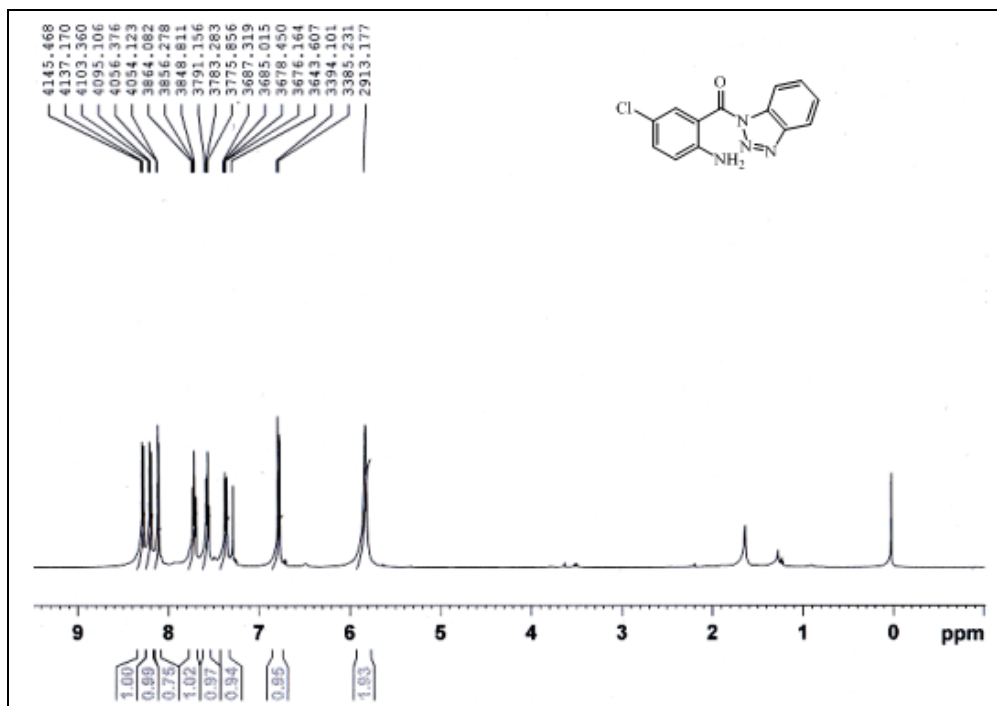


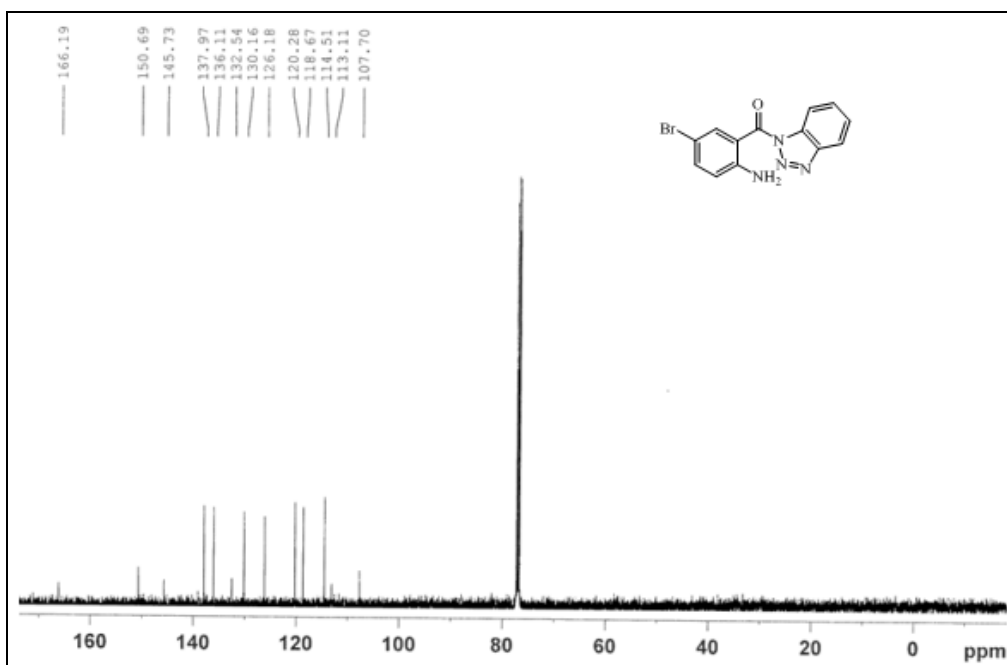
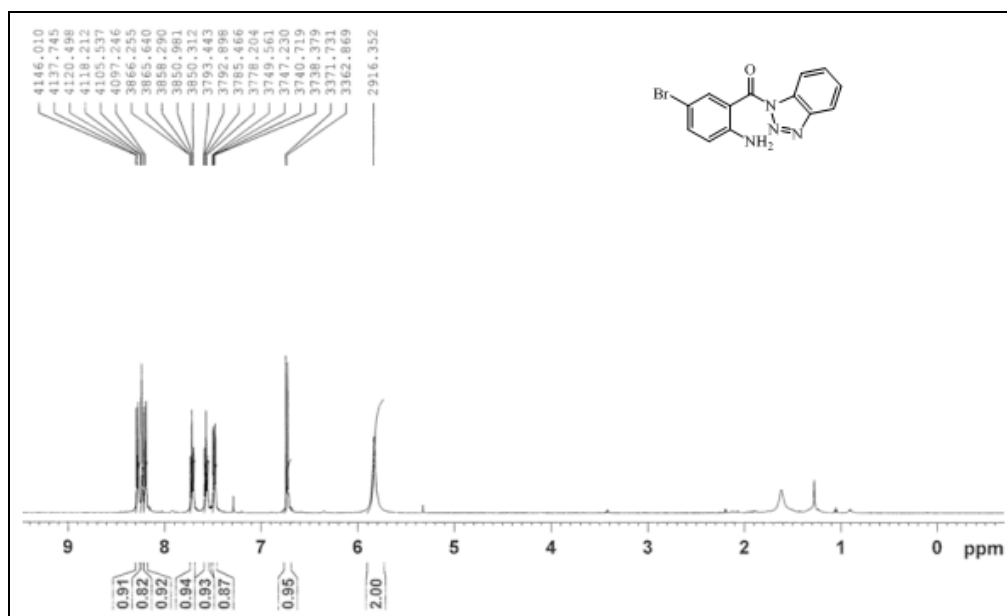
¹H-NHR: (2-Amino-5-nitrofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37g)

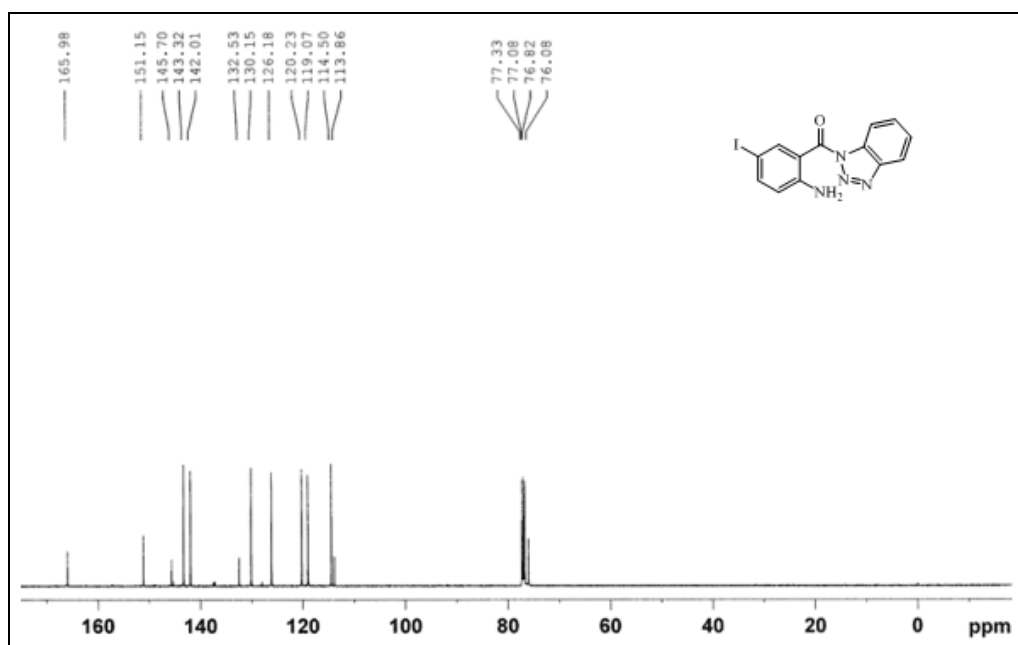
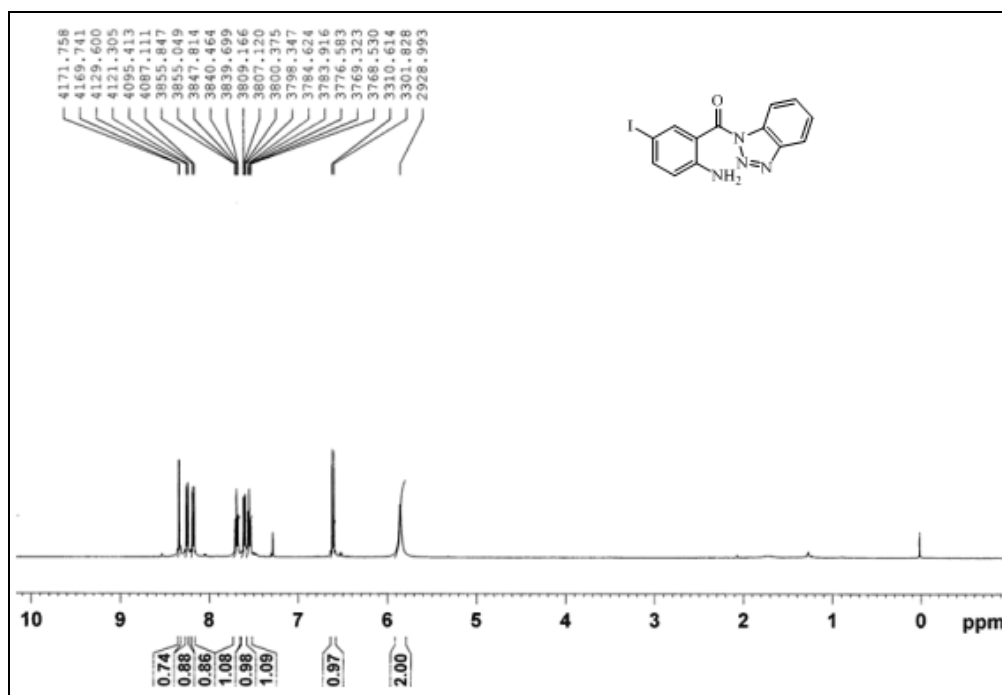


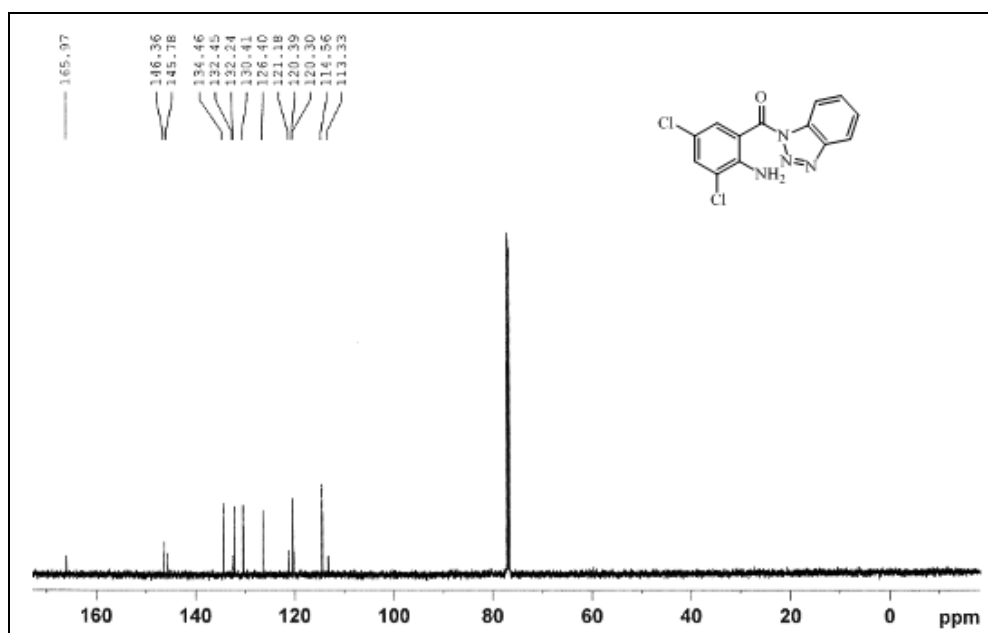
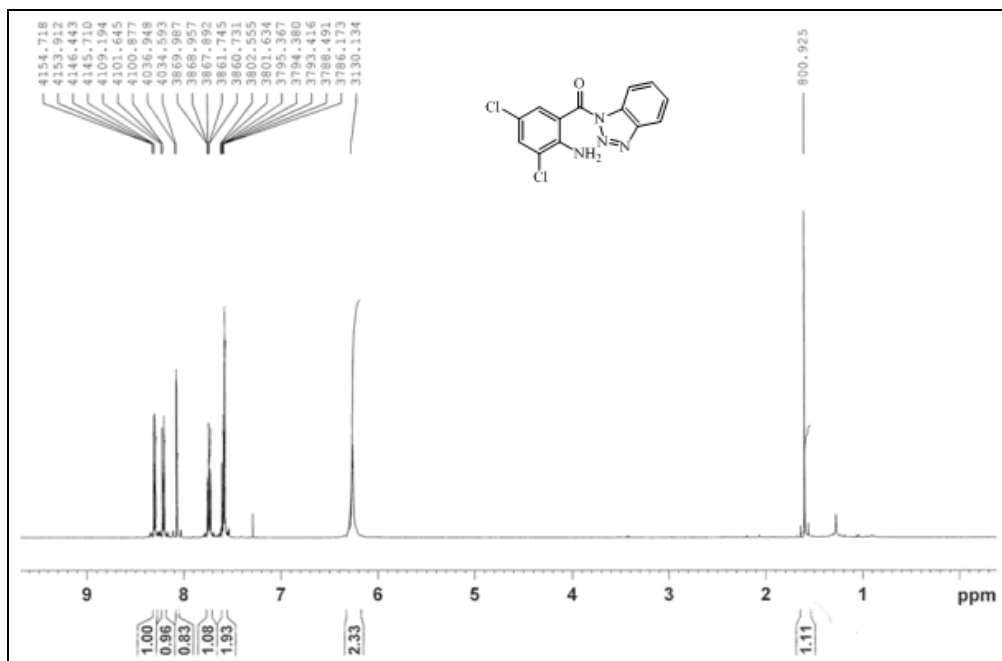
¹³C-NMR: (2-Amino-5-nitrofenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37g)

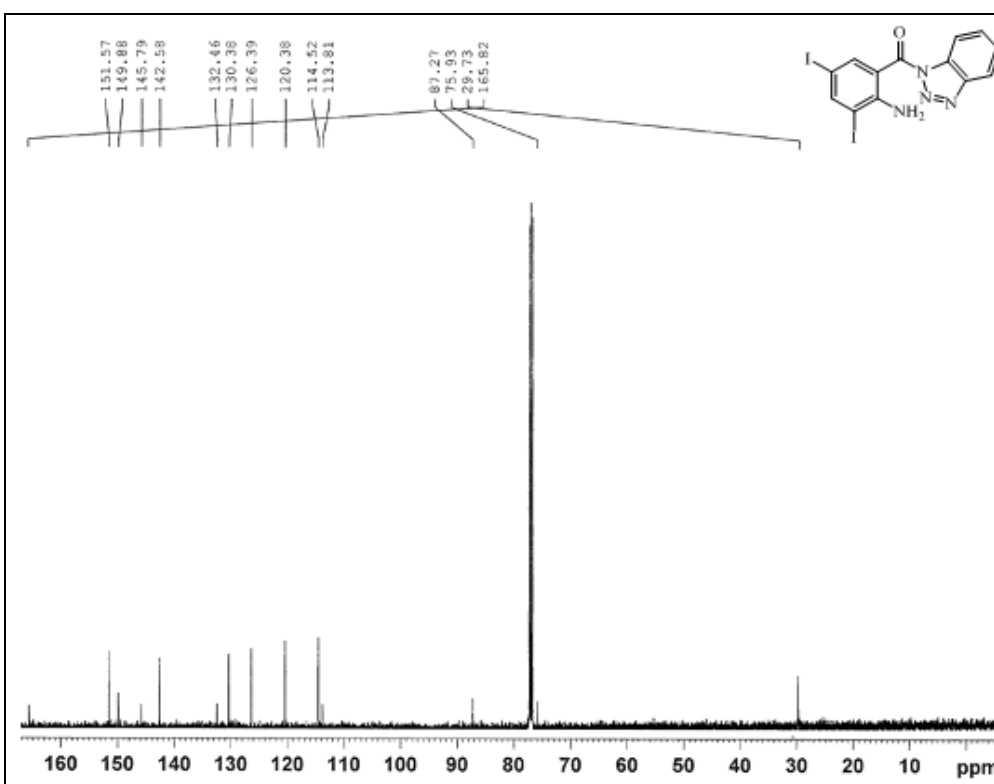
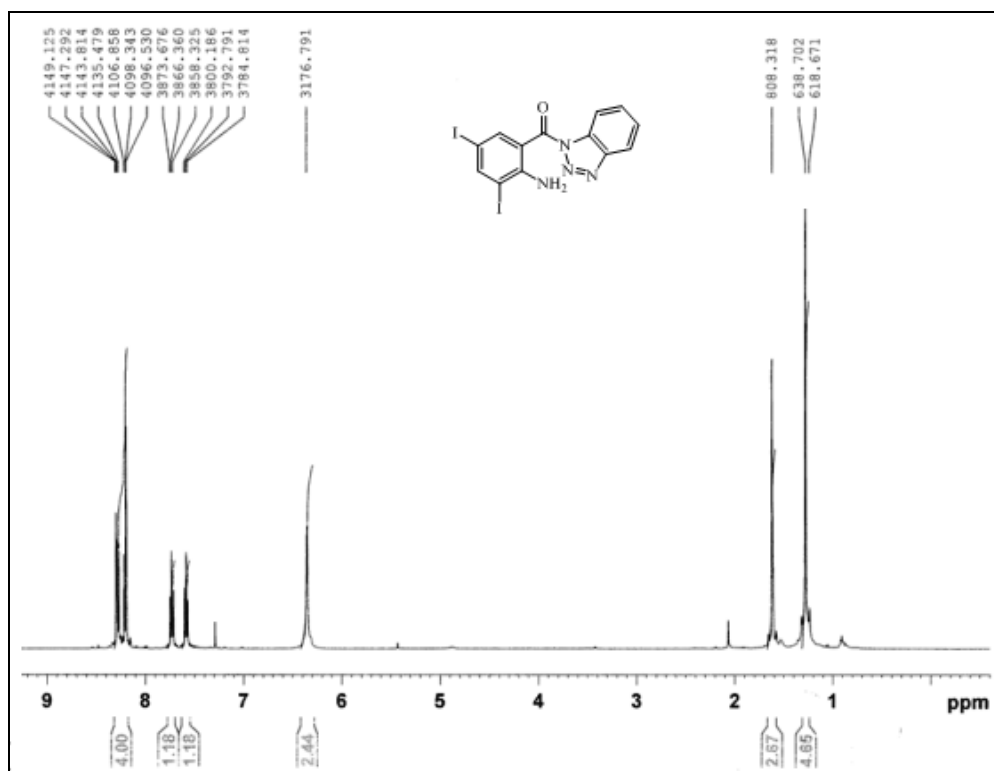


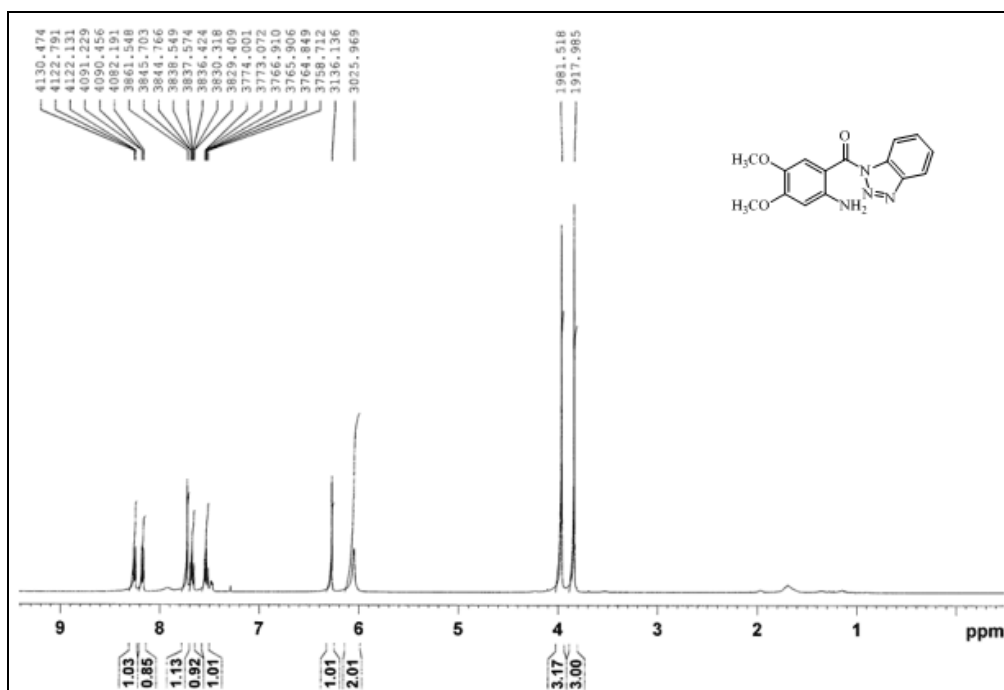




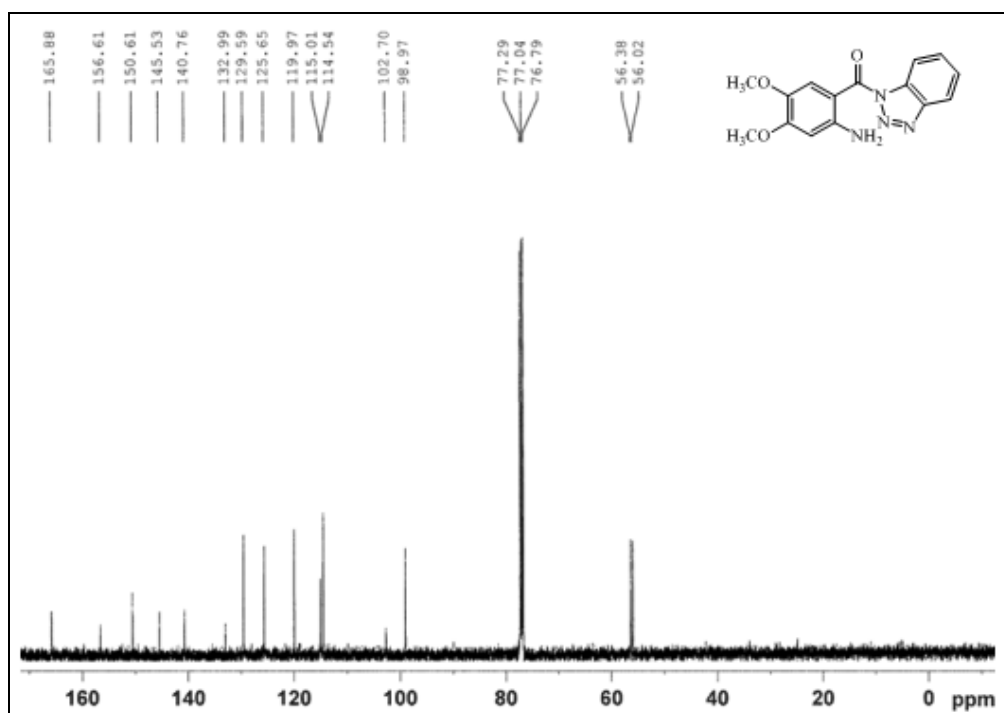




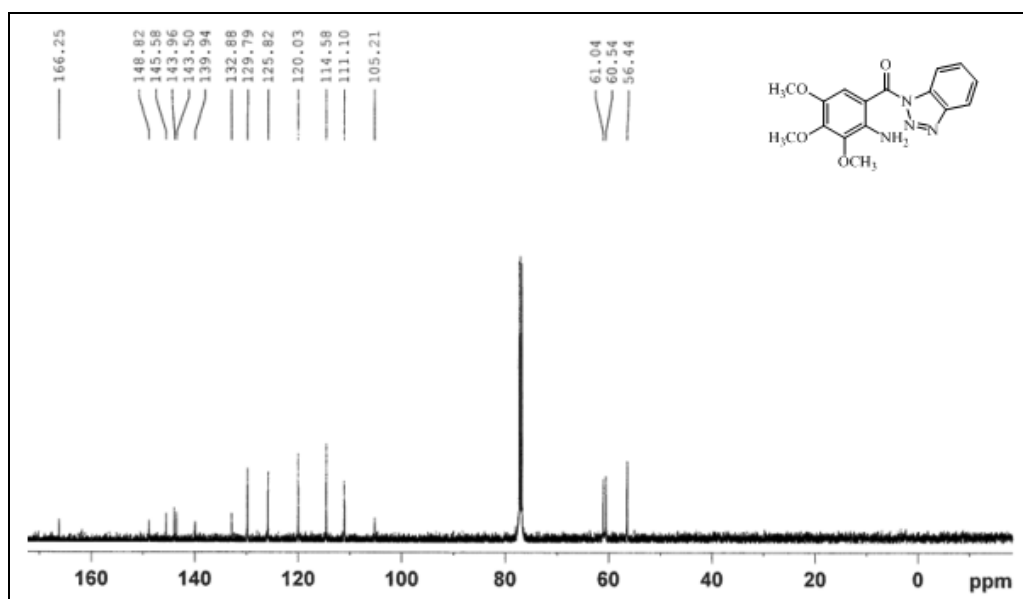
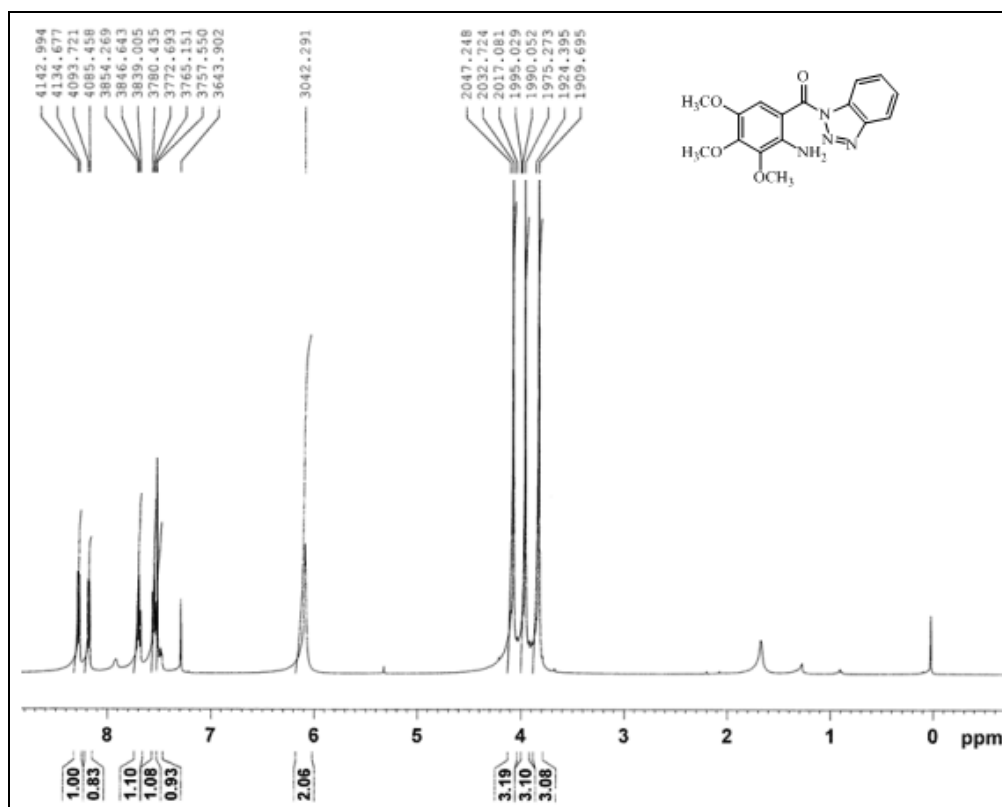




¹H-NMR: (2-Amino-4, 5-dimetoksifenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37o)

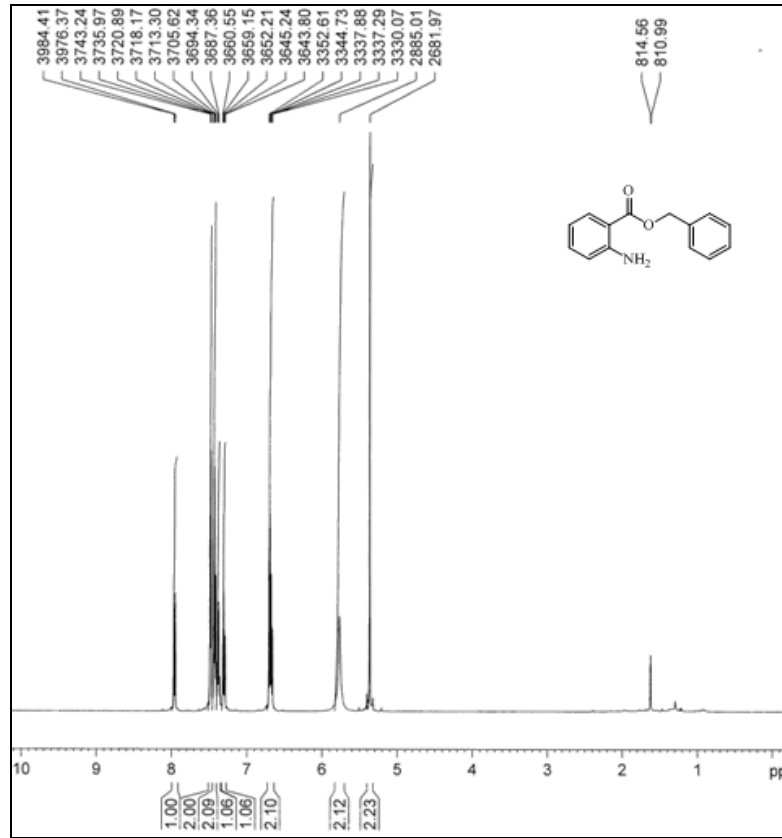


¹³C-NMR: (2-Amino-4, 5-dimetoksifenil) (benzotriazol-1-il)metanon (37o)

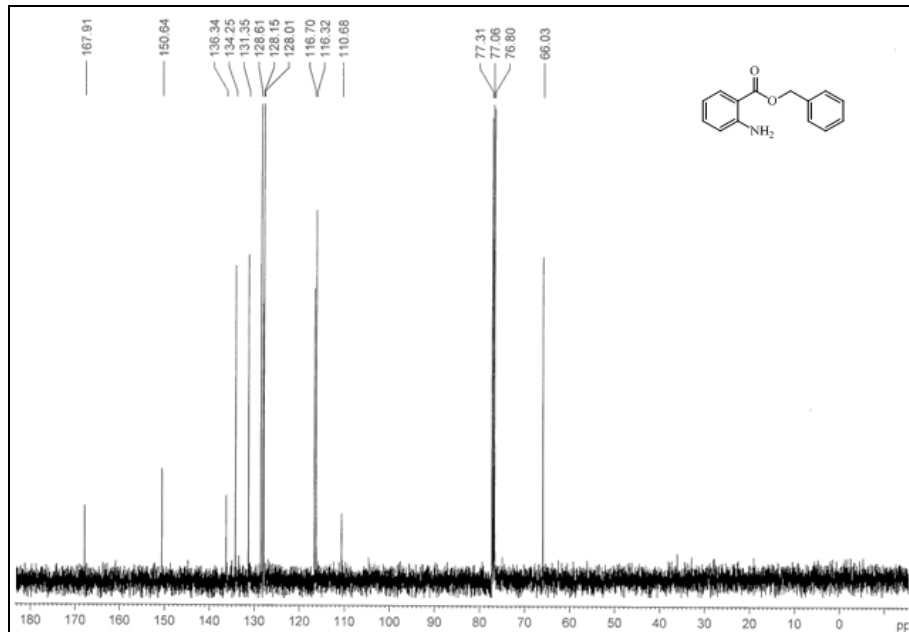


EK – 2

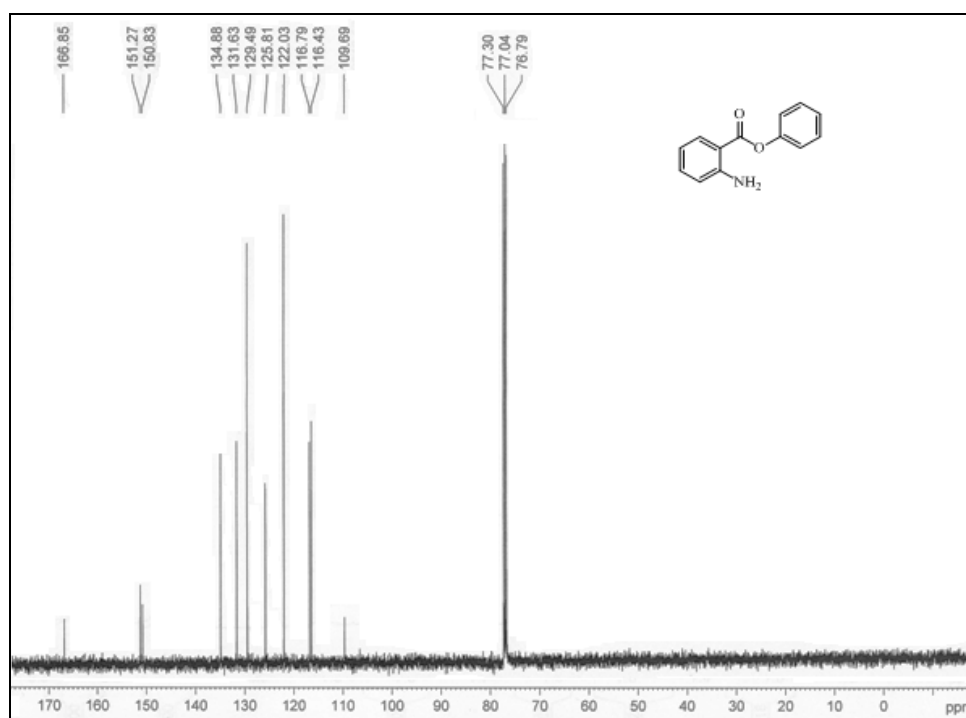
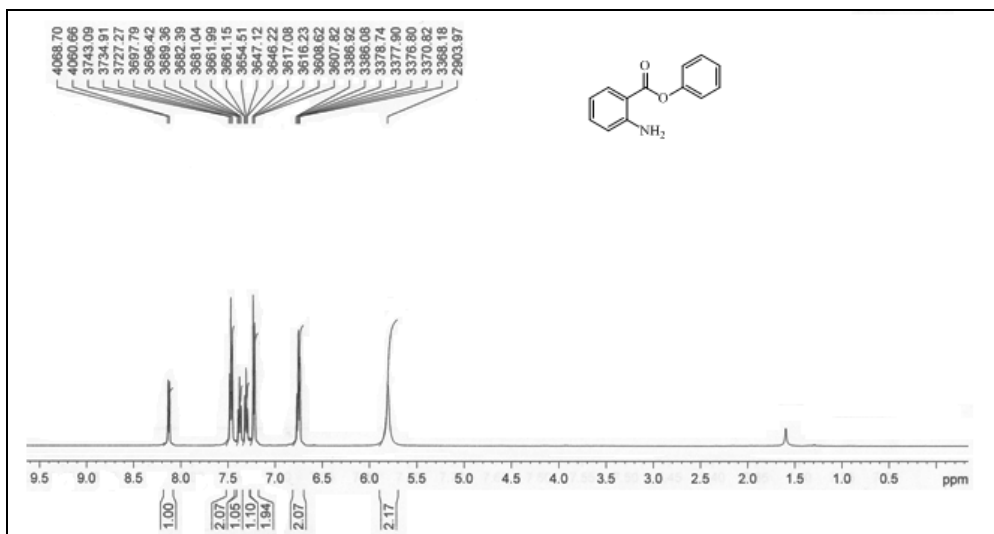
Antranilik Asit Esterlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

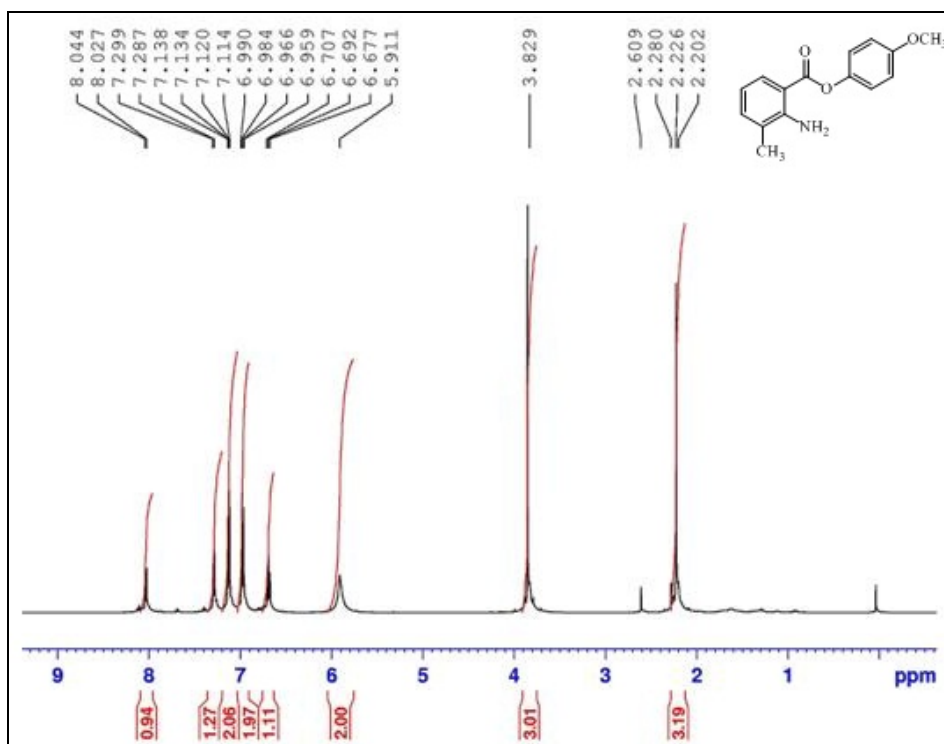


^1H -NMR: Benzil 2-aminobenzoat (41a)

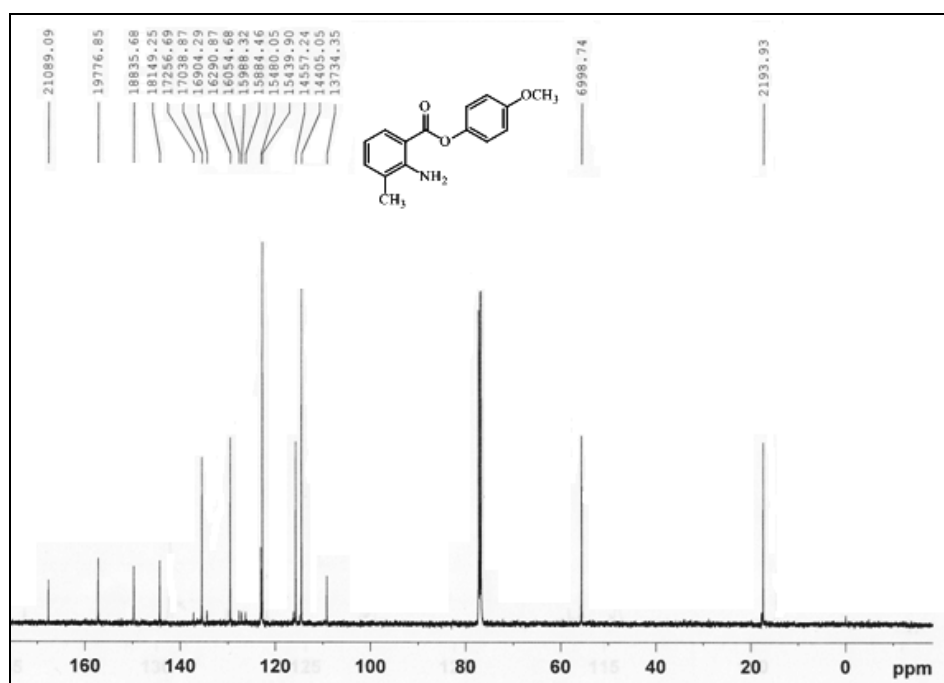


^{13}C -NMR: Benzil 2-aminobenzoat (41a)

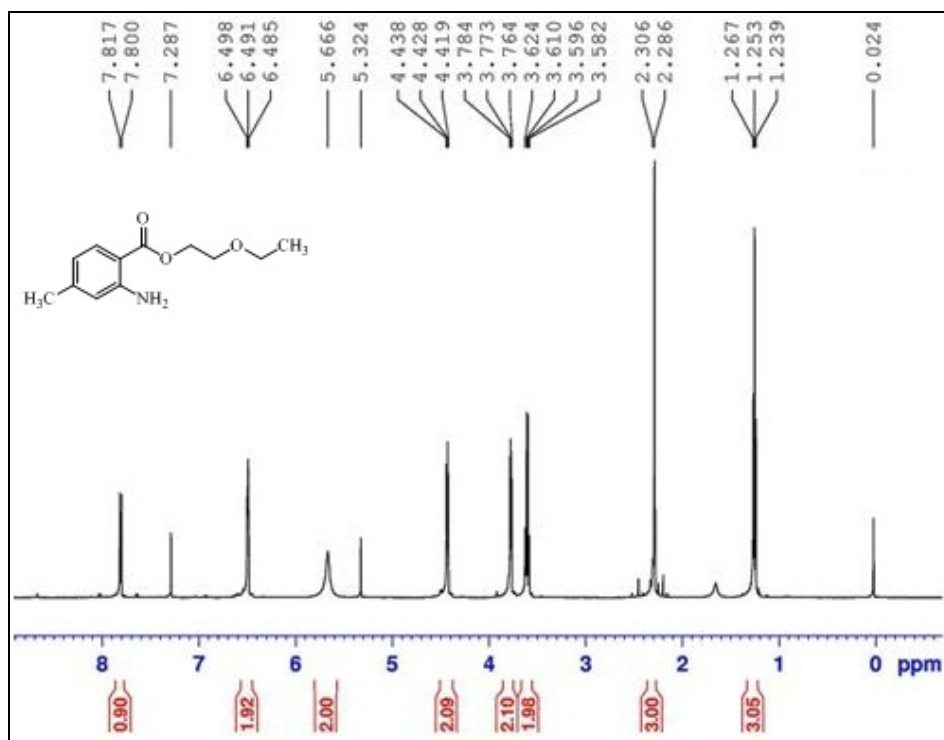




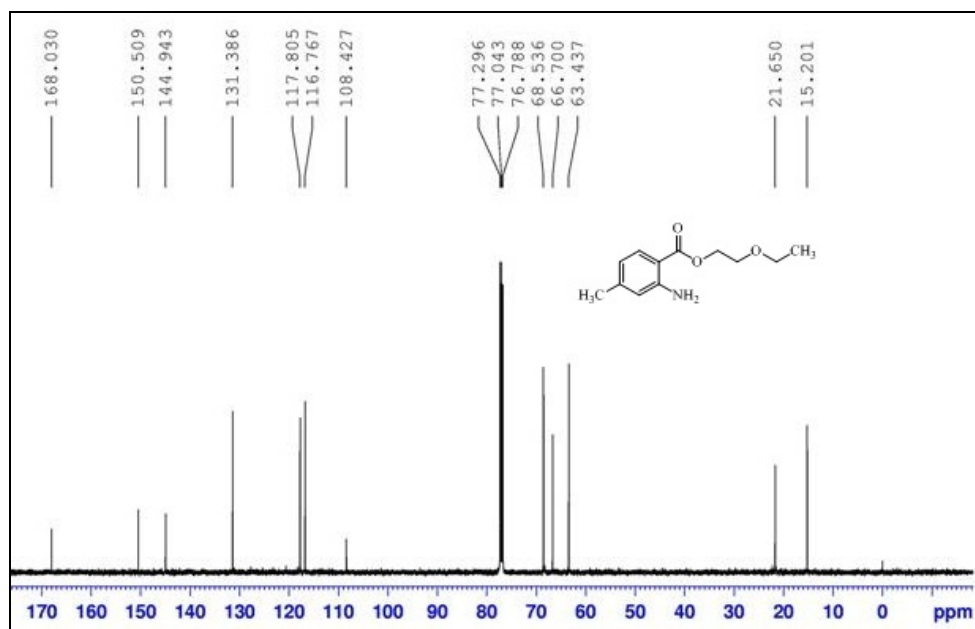
¹H-NMR: 4-Metoksifenil 2-amino-3-metilbenzoat (41c)



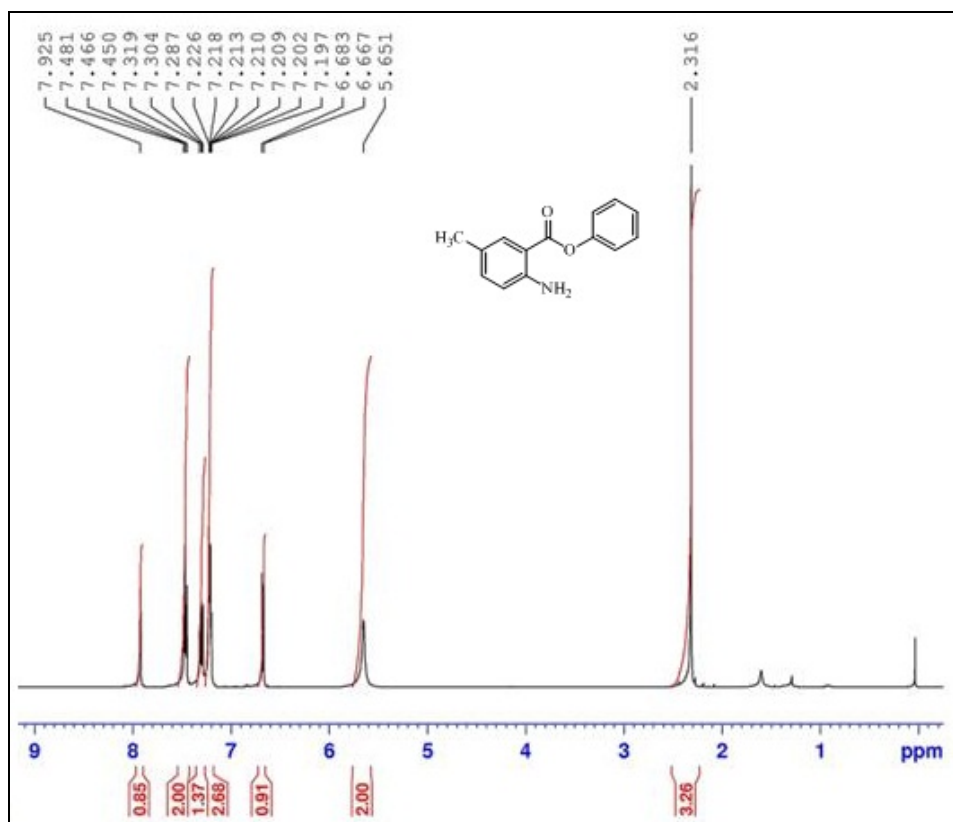
¹³C-NMR: 4-Metoksifenil 2-amino-3-metilbenzoat (41c)



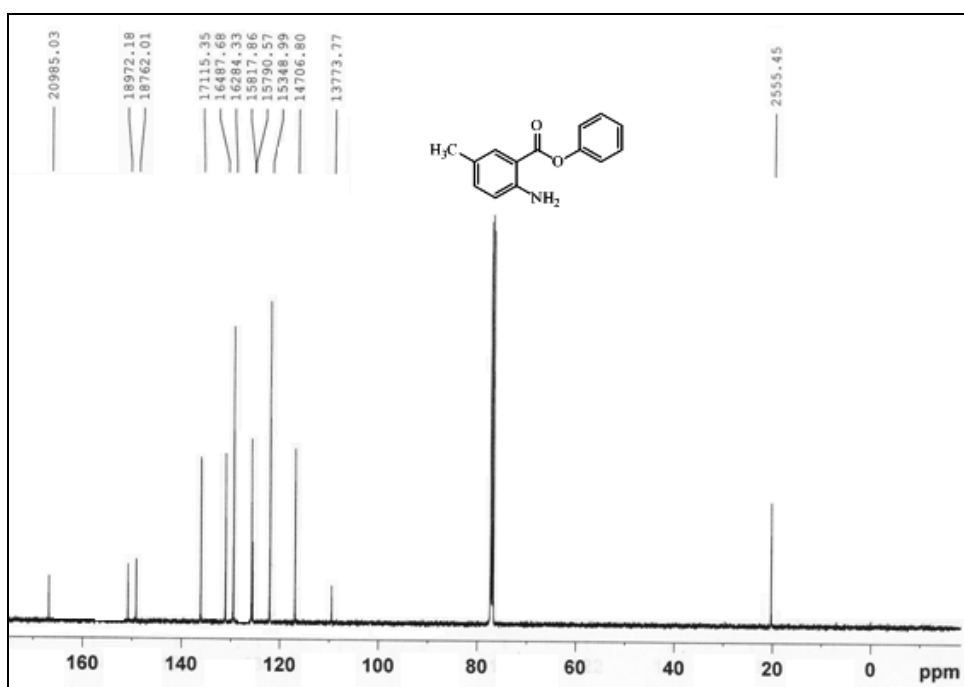
¹H-NMR: 2-Etoksietil 2-amino-4-metilbenzoat (41d)



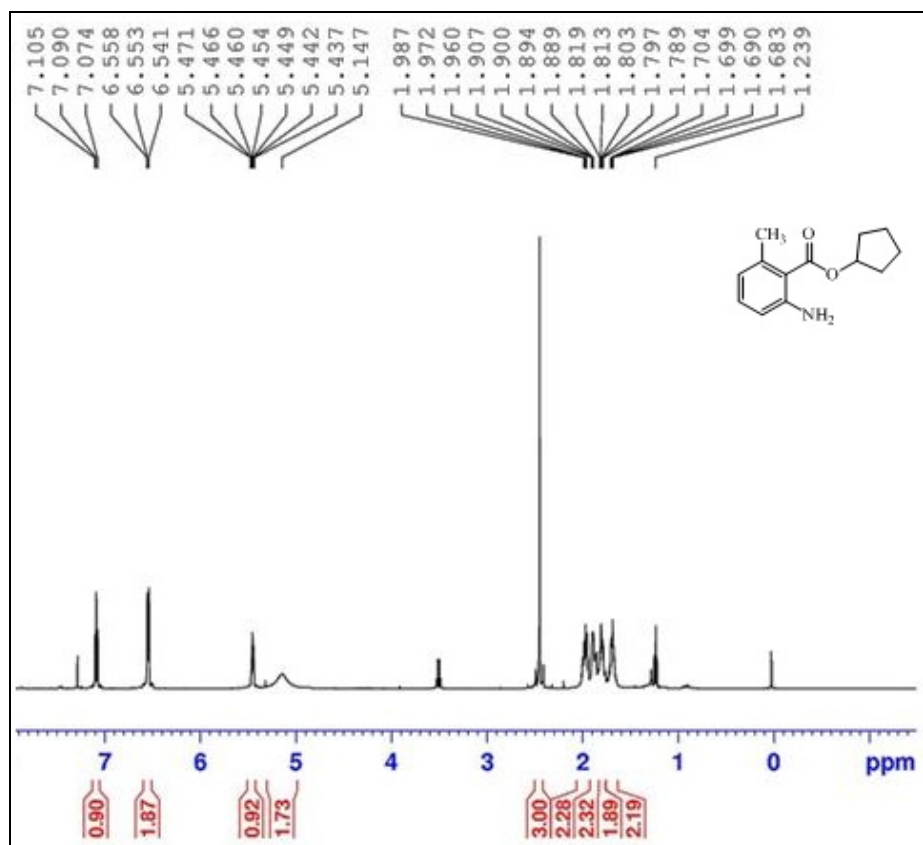
¹³C-NMR: 2-Etoksietil 2-amino-4-metilbenzoat (41d)



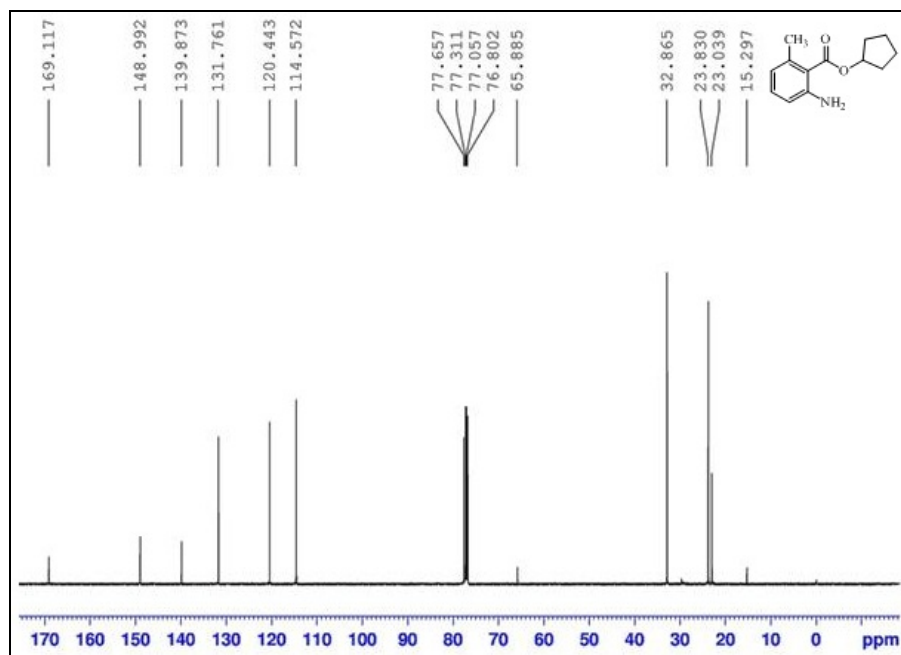
¹H-NMR: Fenil 2-amino-5-metilbenzoat (41e)



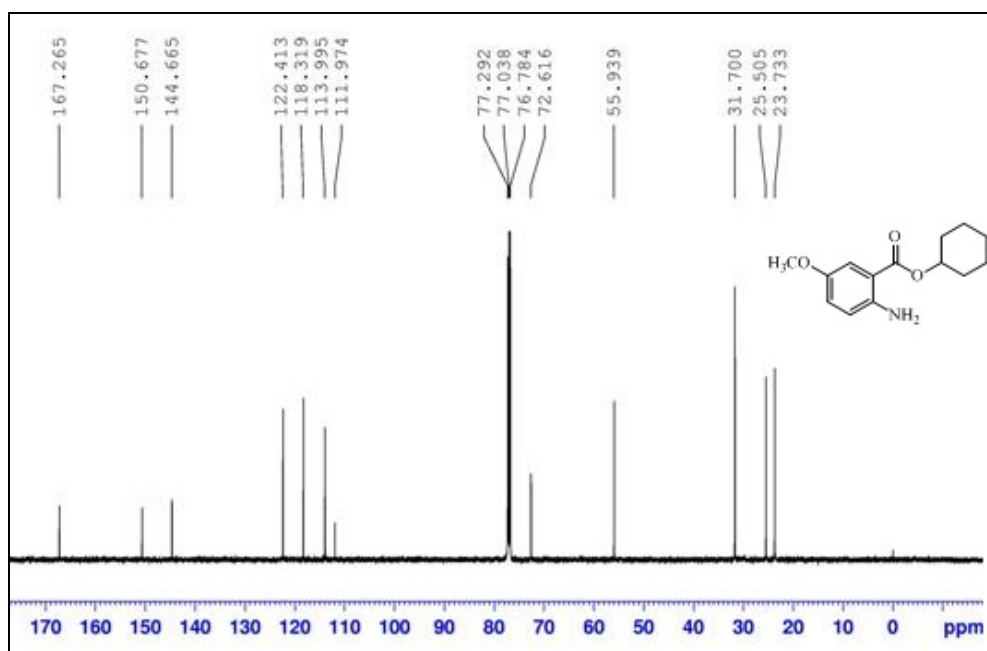
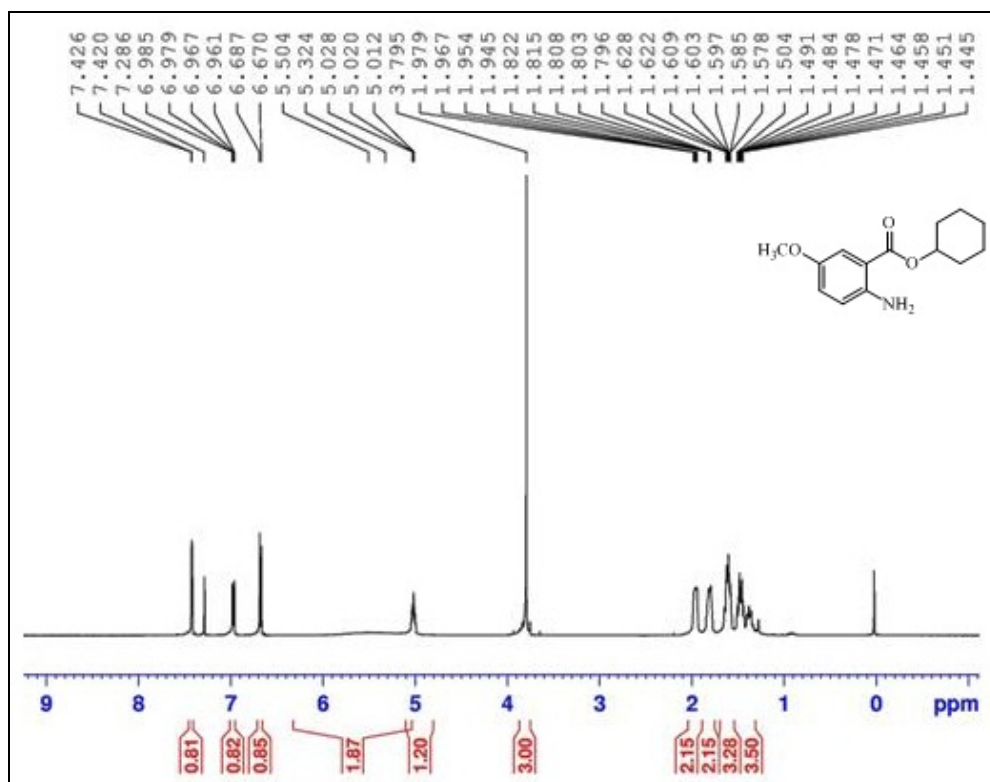
¹³C-NMR: Fenil 2-amino-5-metilbenzoat (41e)

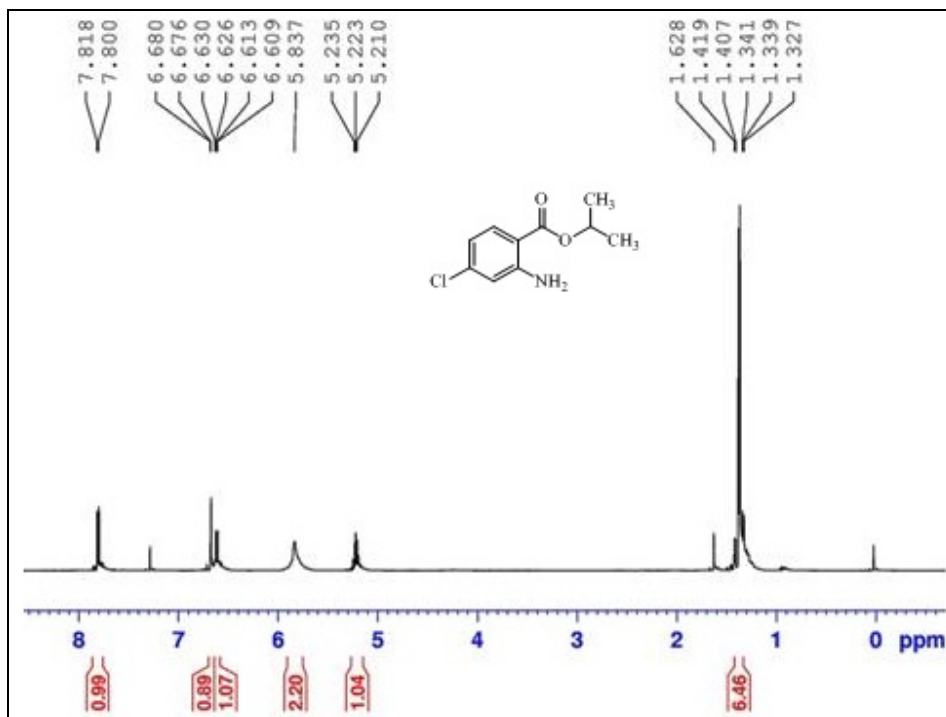


¹H-NMR: Siklopentil 2-amino-6-metilbenzoat (41f)

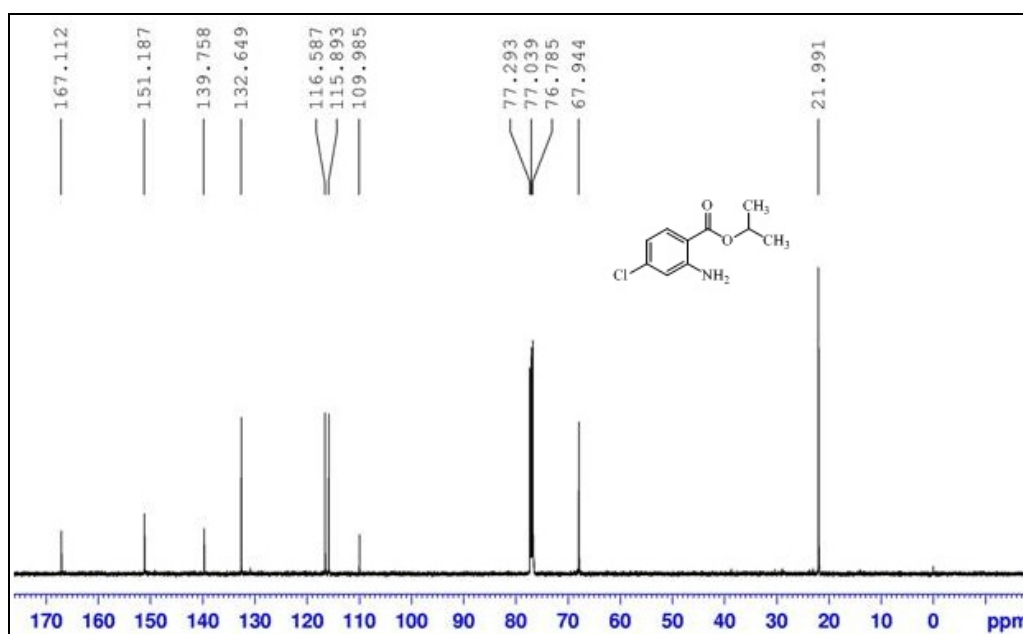


¹³C-NMR: Siklopentil 2-amino-6-metilbenzoat (41f)

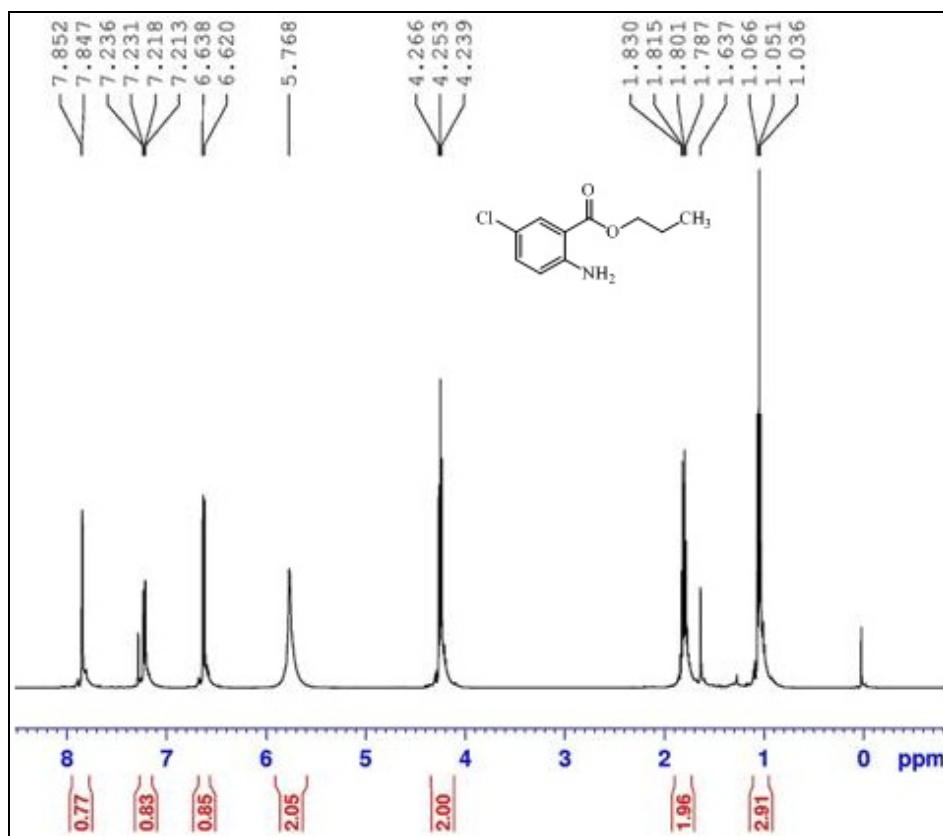




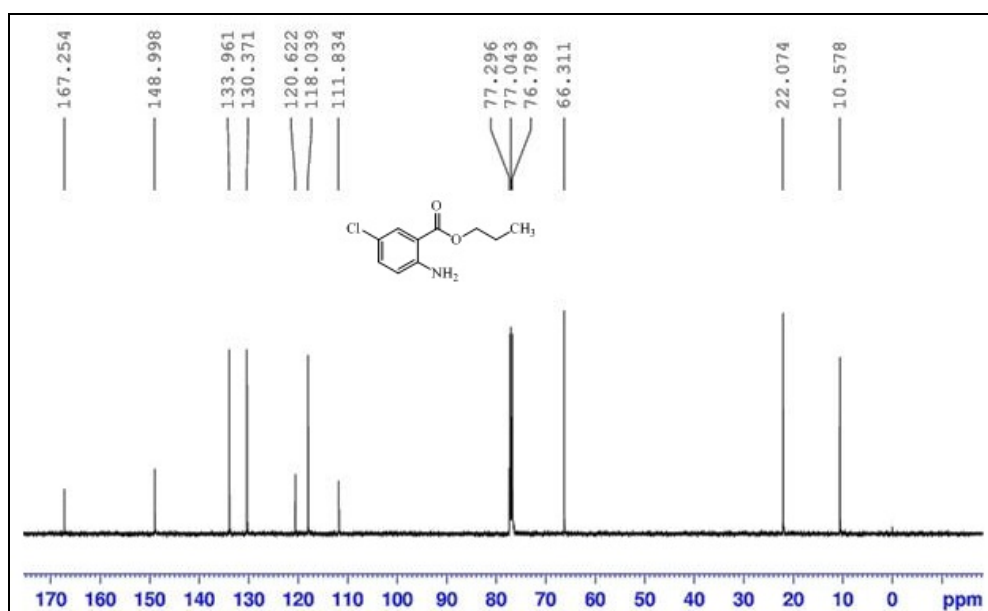
¹H-NMR: İzopropil 2-amino-4-klorobenzoat (41h)



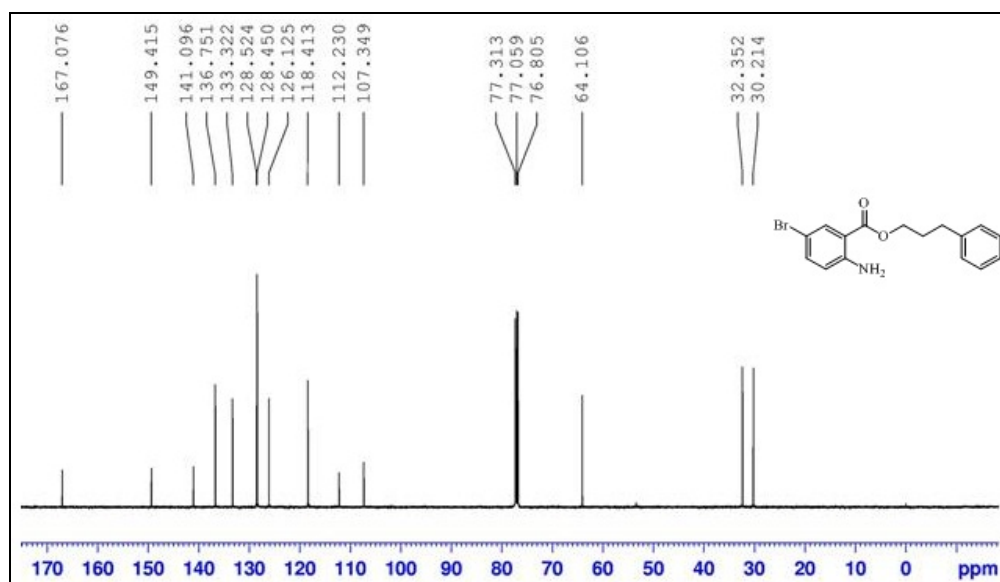
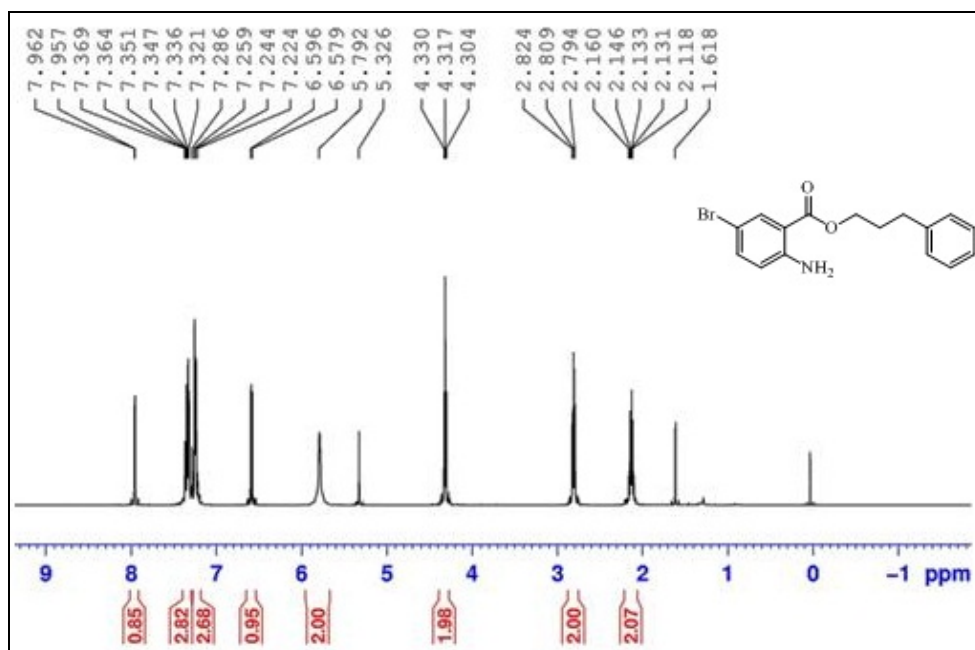
¹³C-NMR: İzopropil 2-amino-4-klorobenzoat (41h)

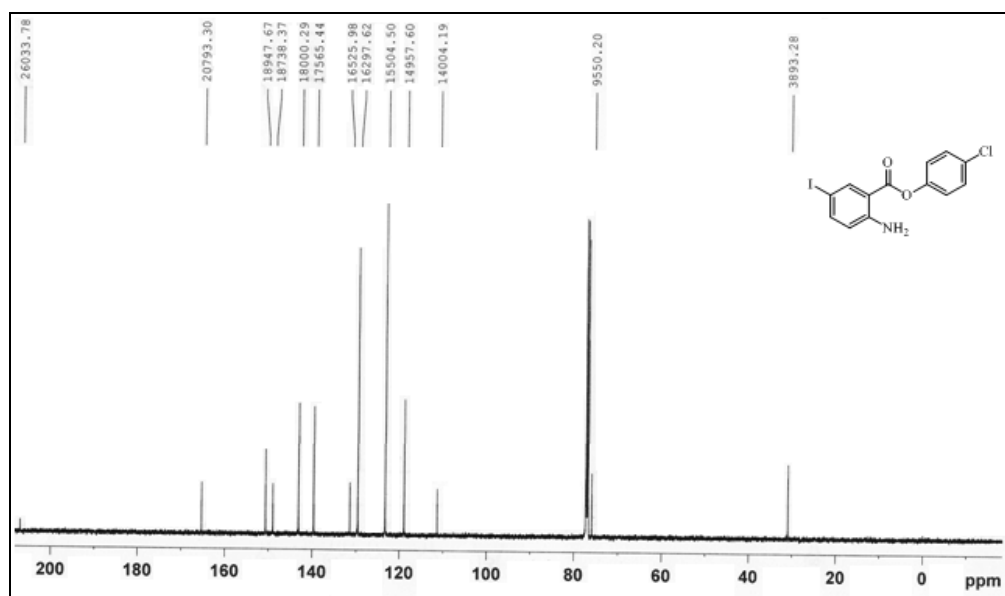
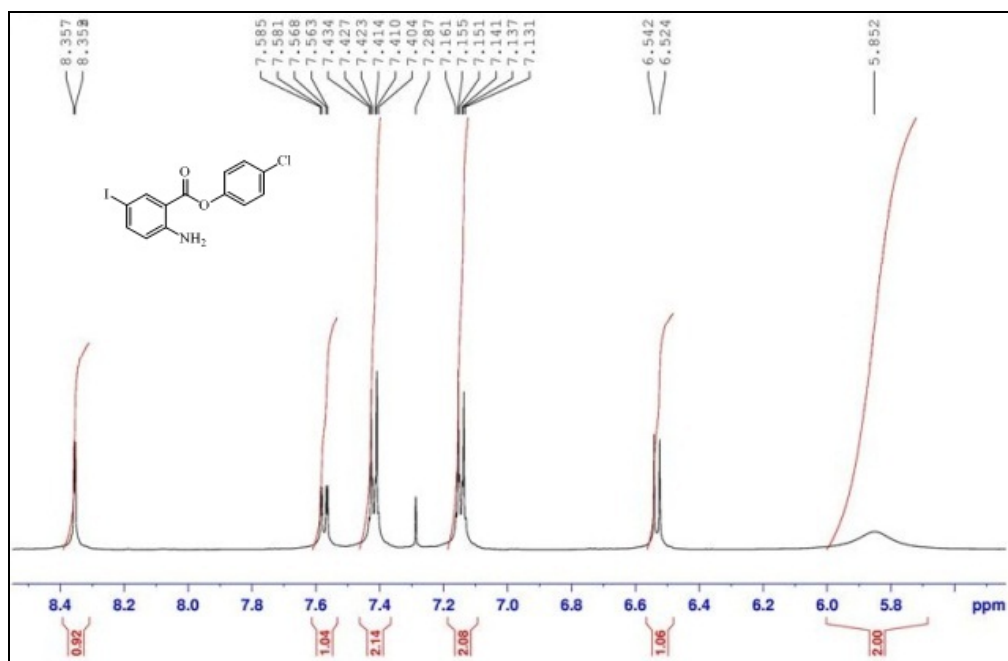


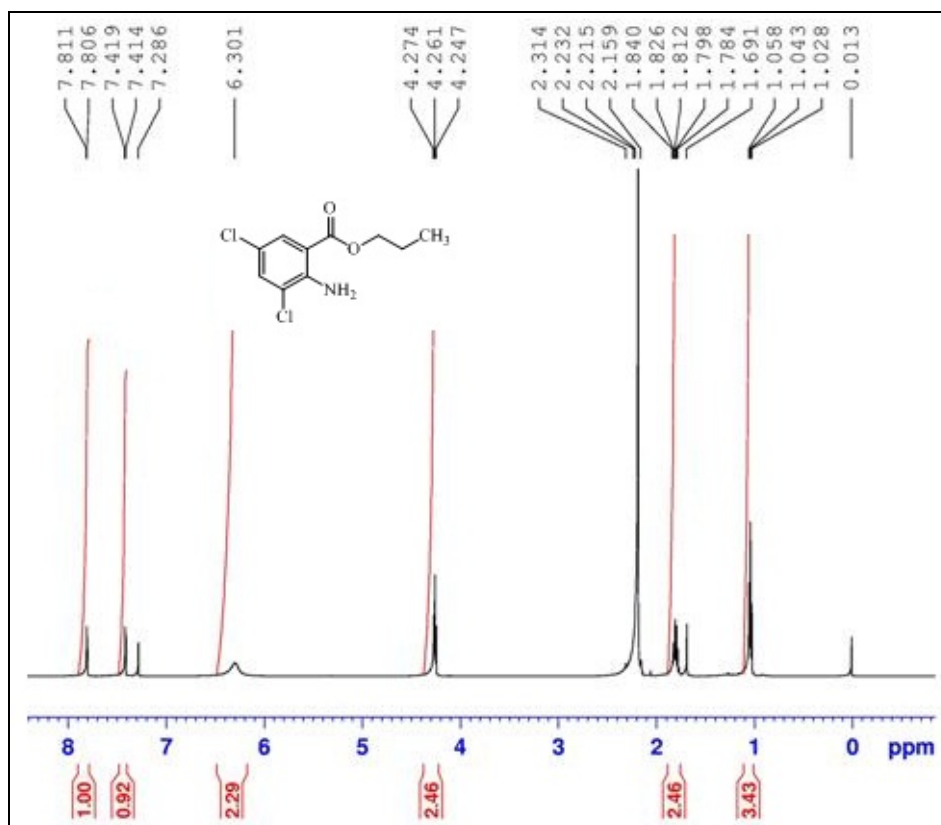
¹H-NMR: Propil 2-amino-5-klorobenzoat (41i)



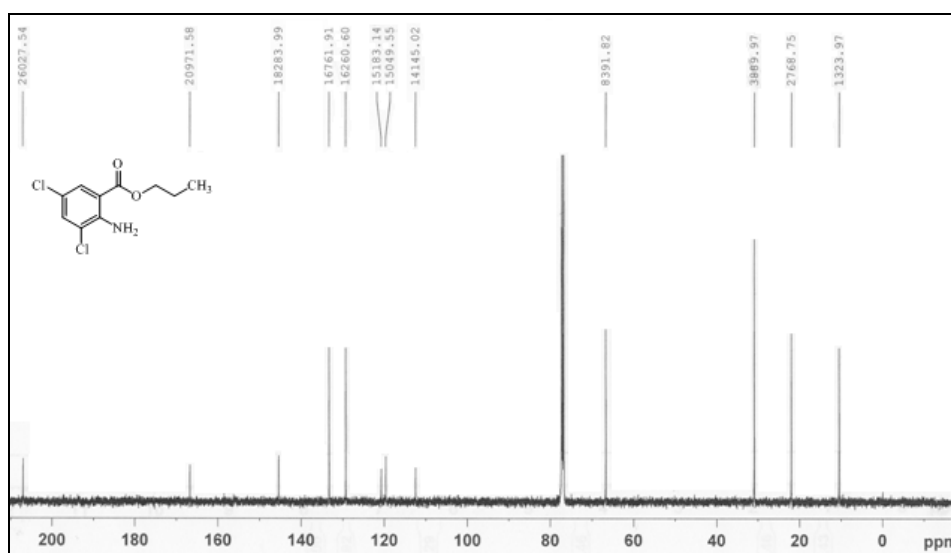
¹³C-NMR: Propil 2-amino-5-klorobenzoat (41i)



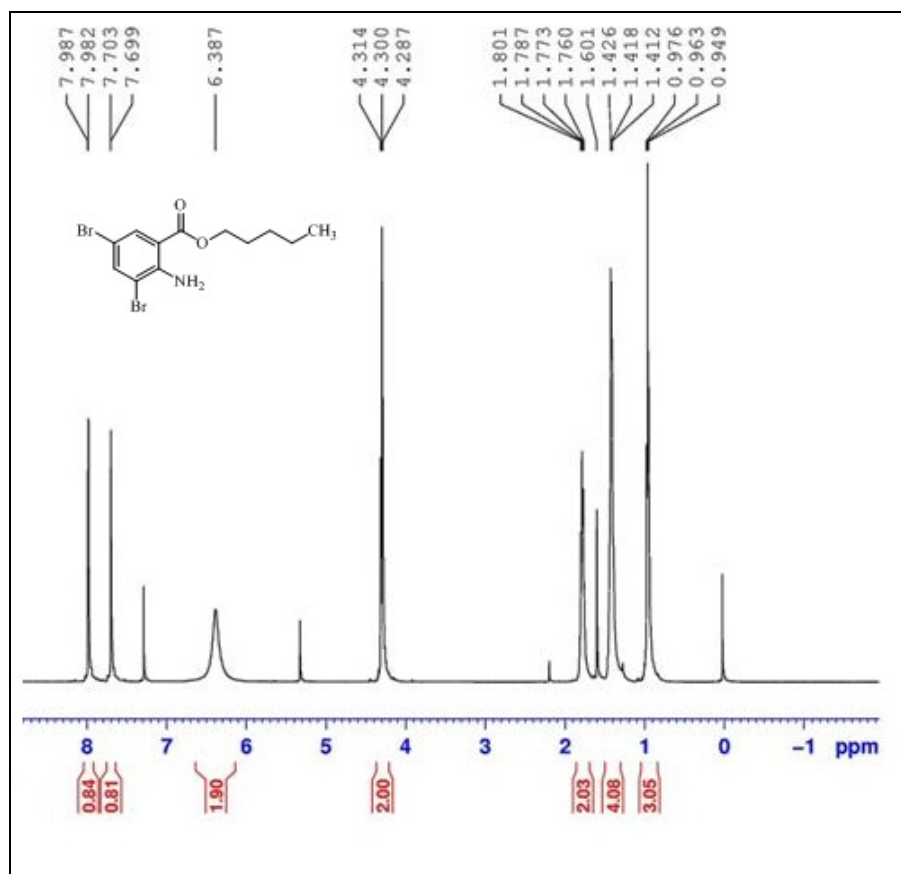




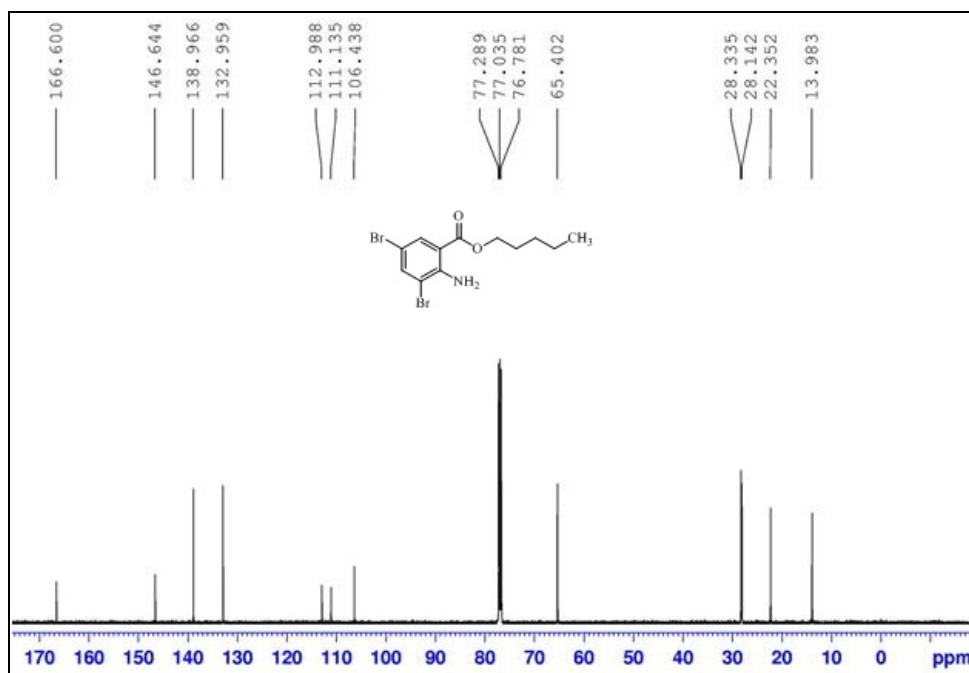
¹H-NMR: Propil 2-amino-3,5-diklorobenzoat (411)



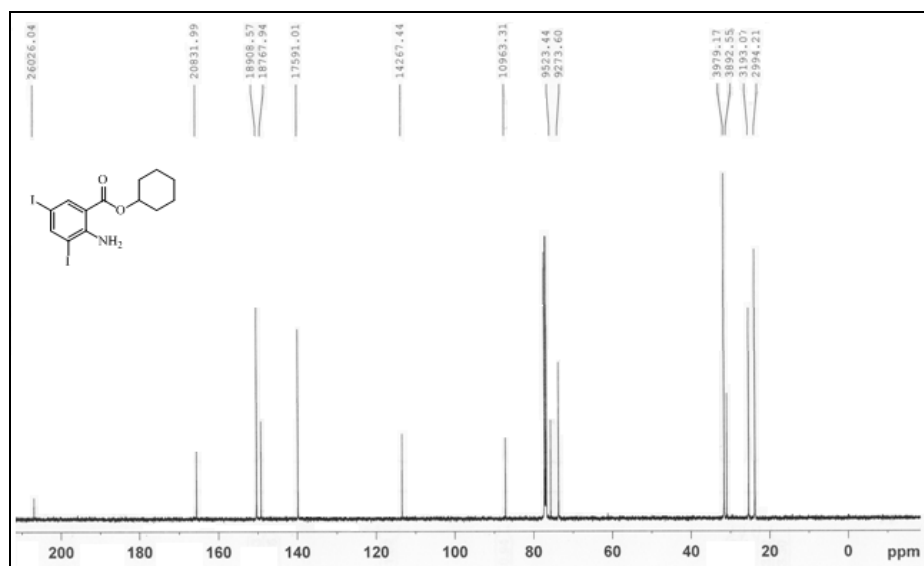
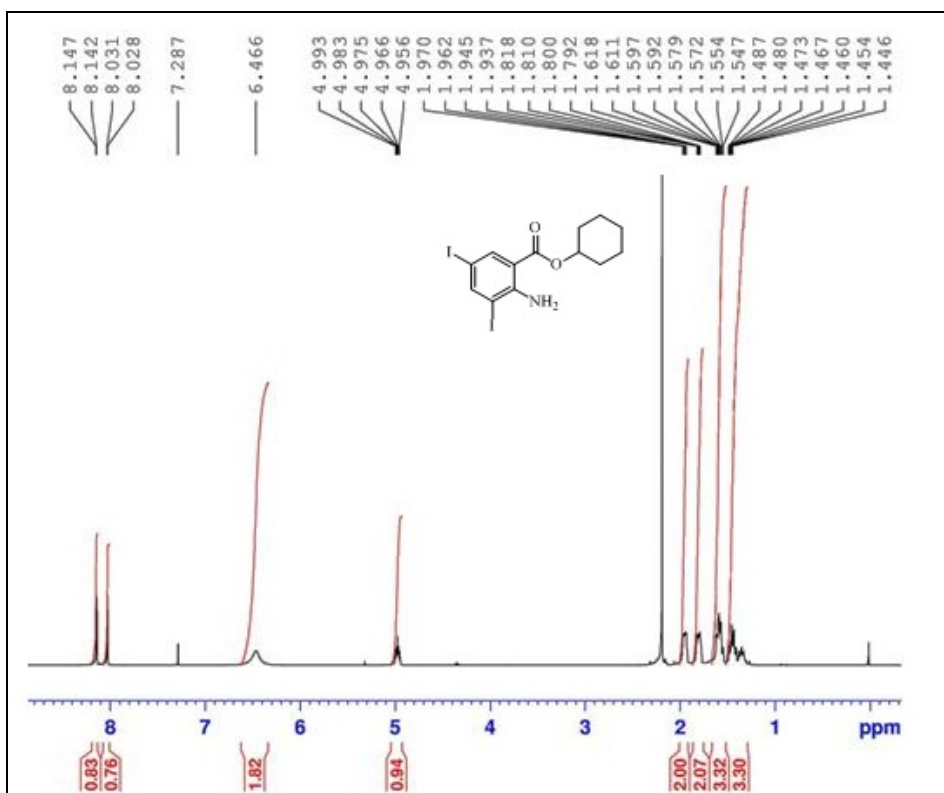
¹³C-NMR: Propil 2-amino-3,5-diklorobenzoat (411)

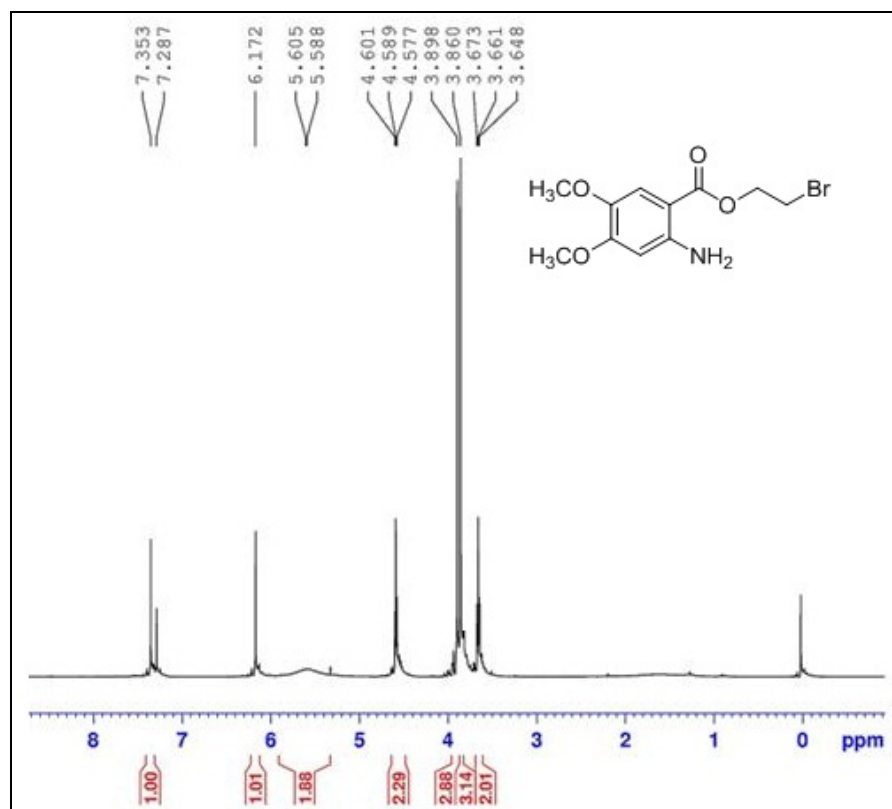


¹H-NMR: Pentil 2-amino-3,5-dibromobenzoat (41m)

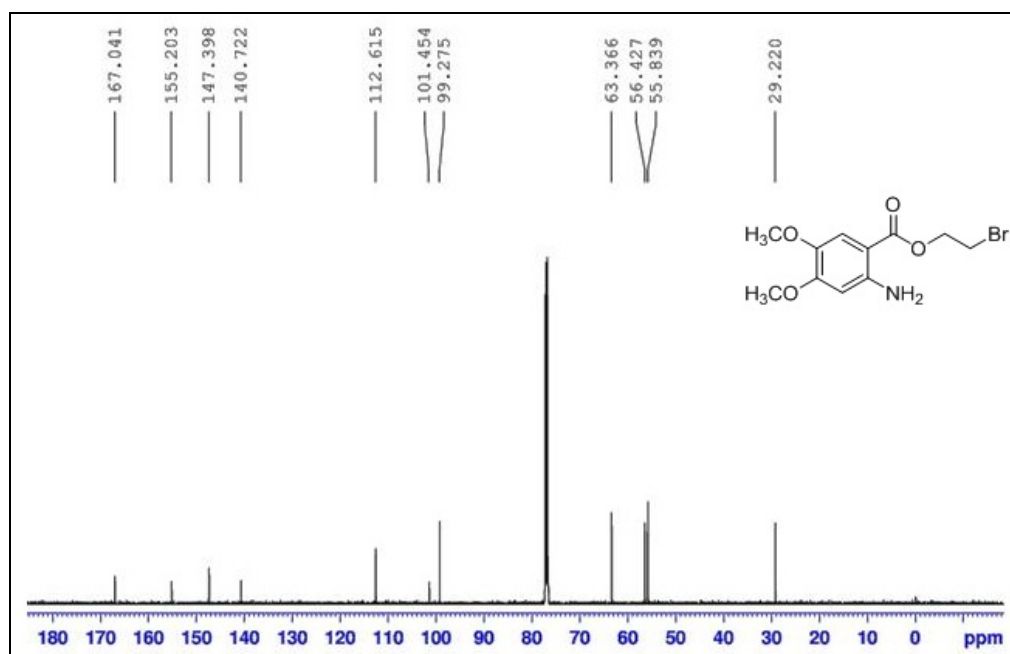


¹³C-NMR: Pentil 2-amino-3,5-dibromobenzoat (41m)

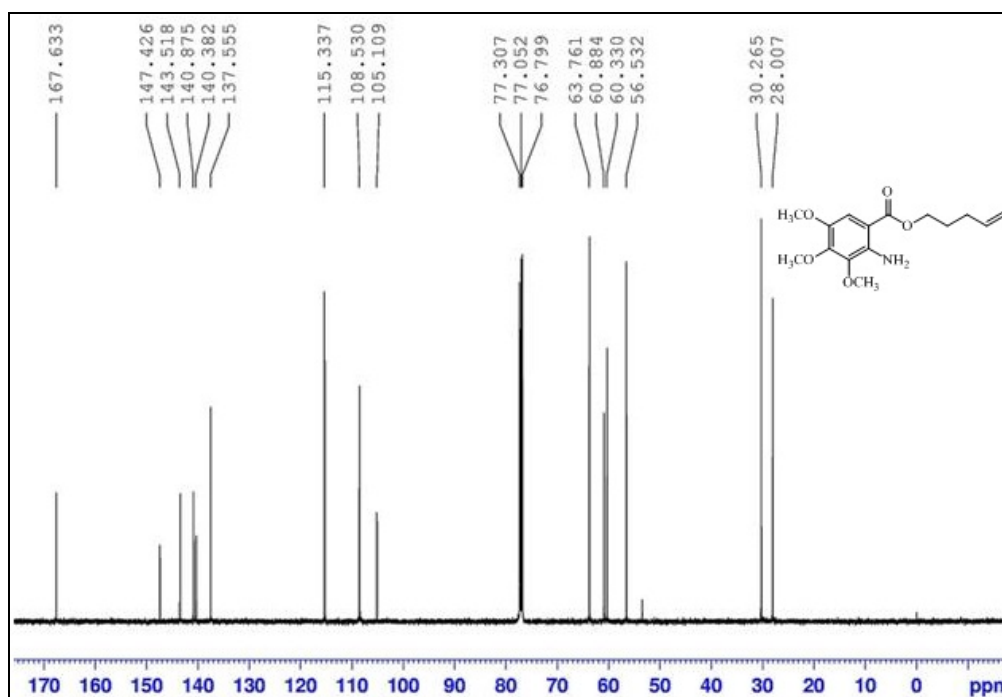
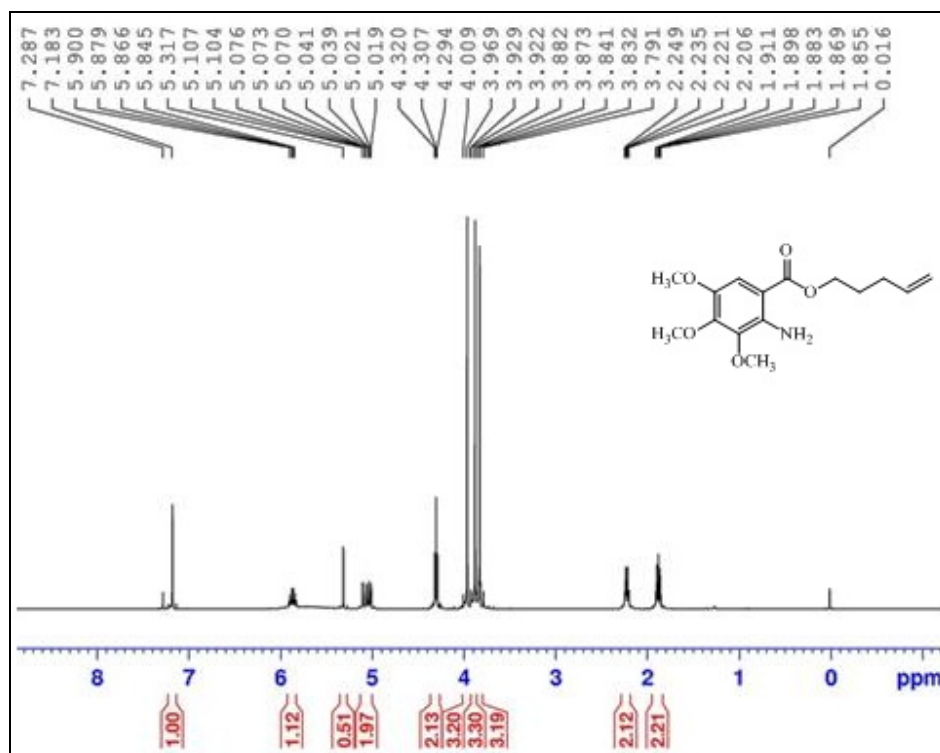




¹H-NMR: 2-Bromoetil 2-amino-4,5-dimetoksibenzoat (41o)

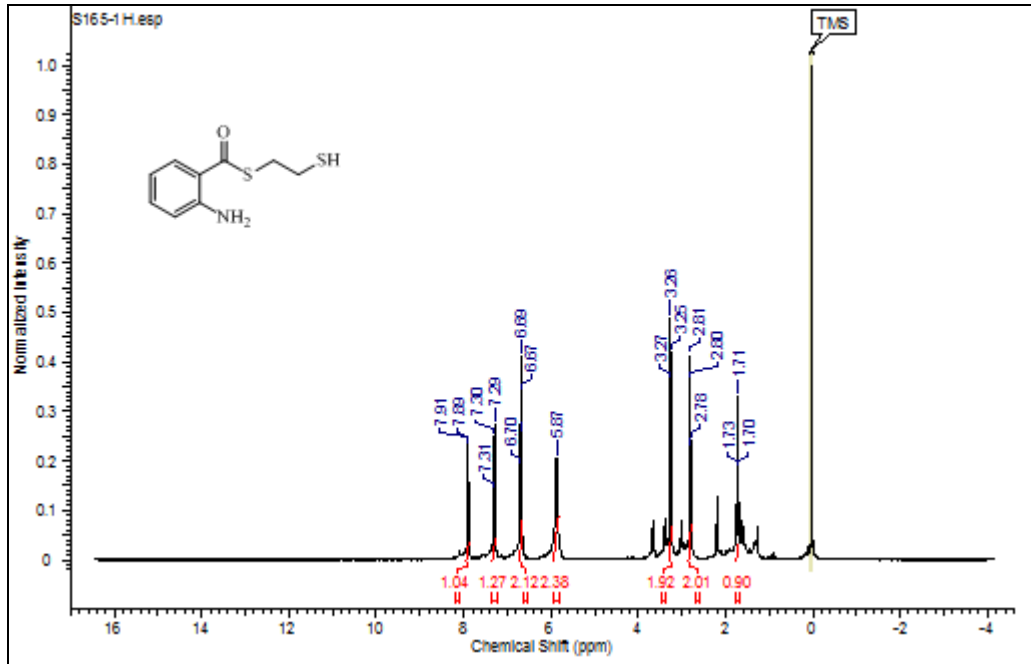


¹³C-NMR: 2-Bromoetil 2-amino-4,5-dimetoksibenzoat (41o)

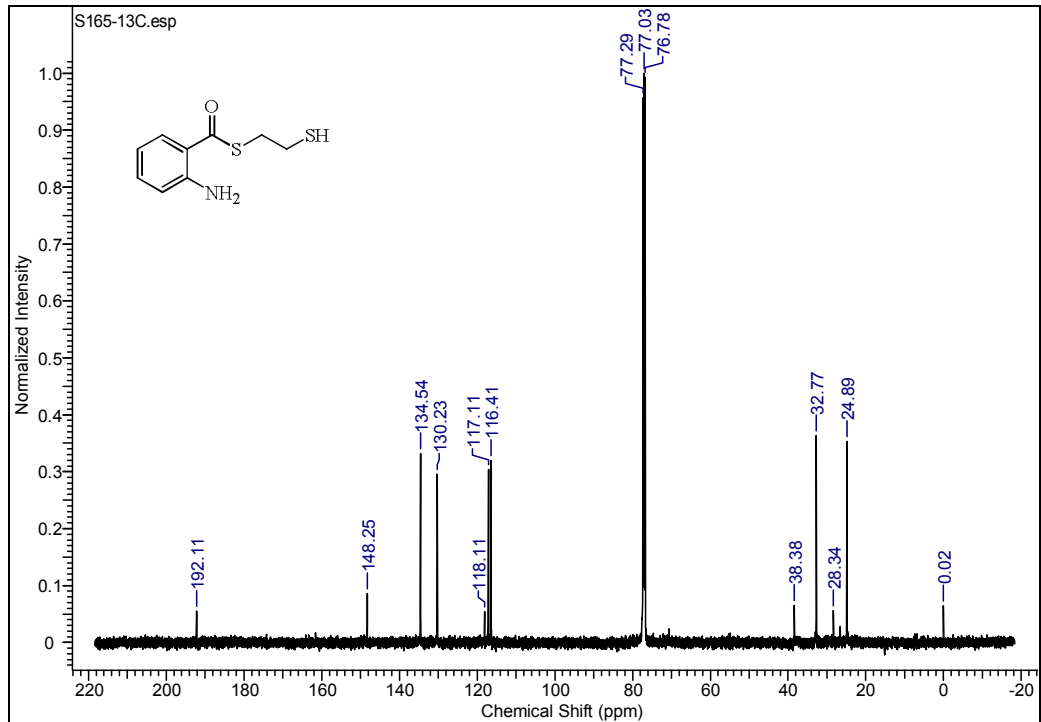


EK - 3

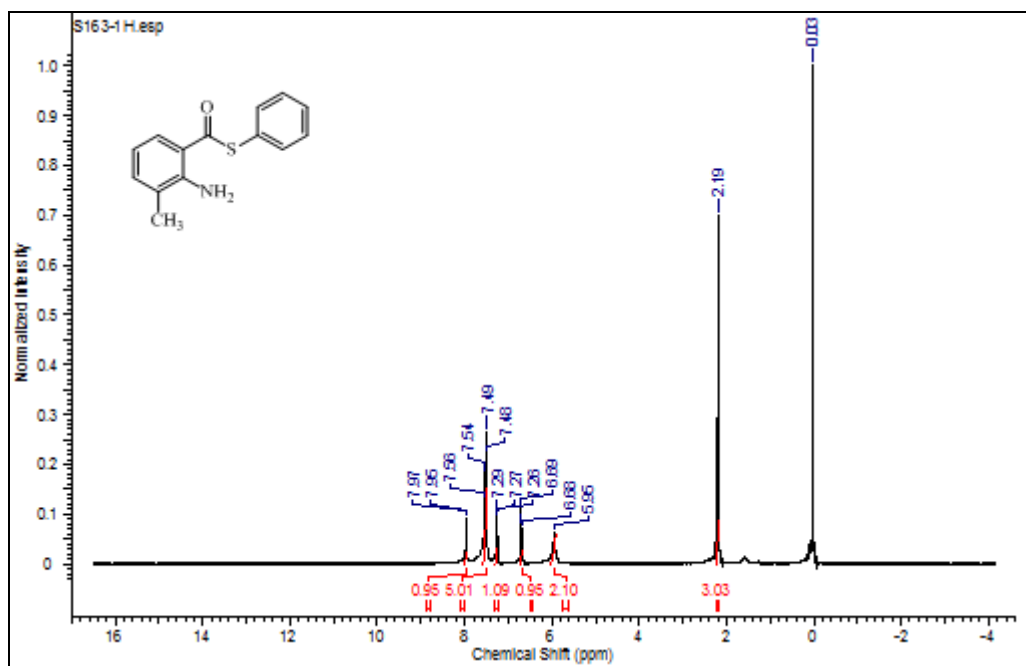
Antranilik Asit Tiyoesterlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



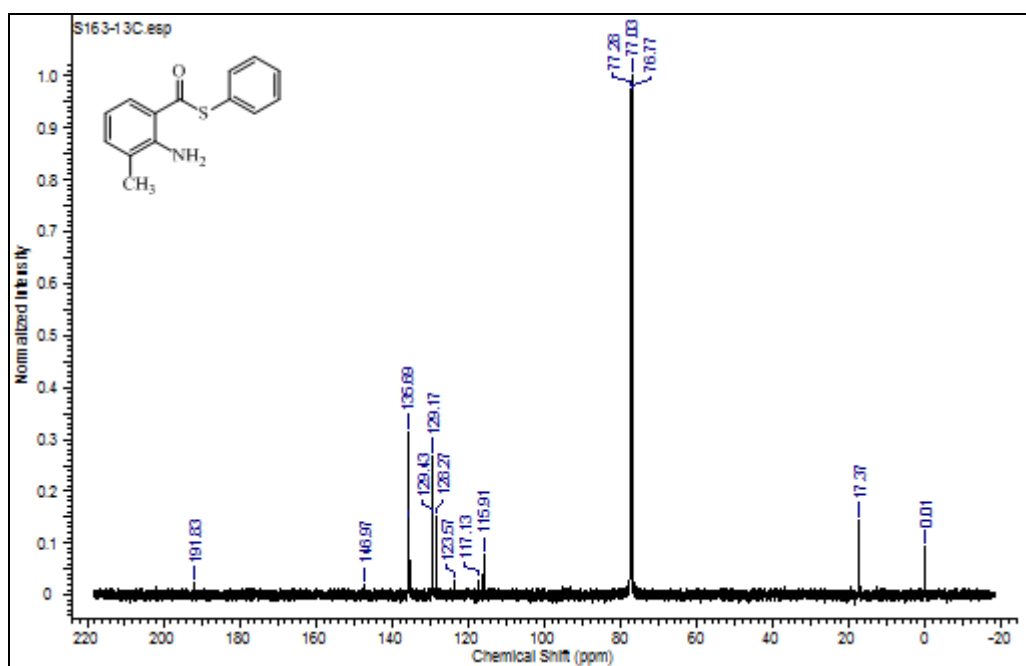
^1H -NMR: S-2-Merkaptoetil 2-aminobenzotiyoat (44a)



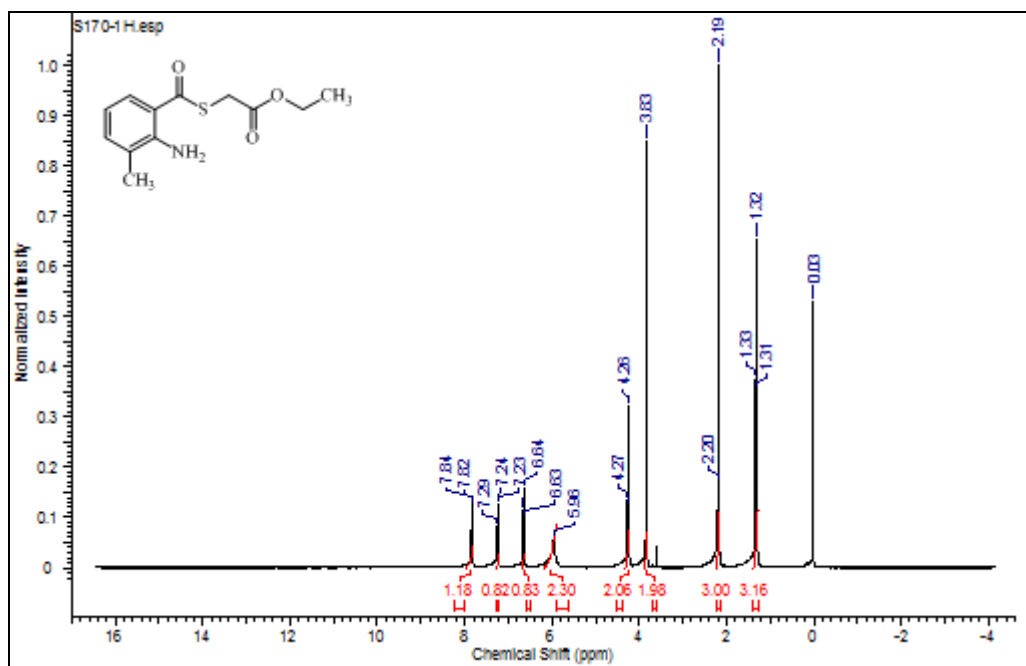
^{13}C -NMR: S-2-Merkaptoetil 2-aminobenzotiyoat (44a)



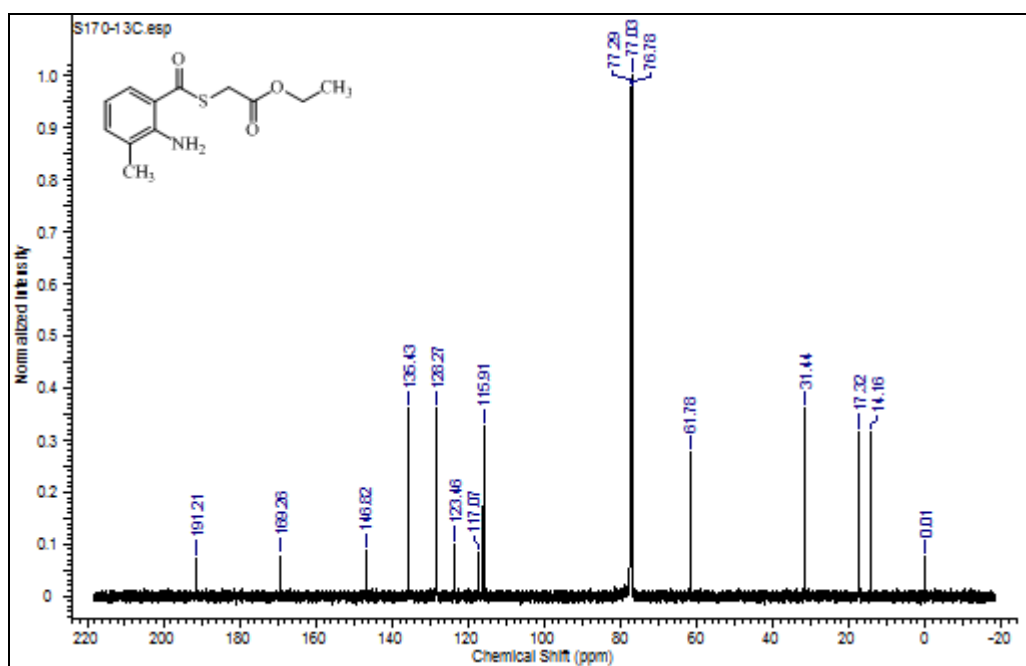
¹H-NMR: S-Fenil 2-amino-3-metilbenzotiyoat (44b)



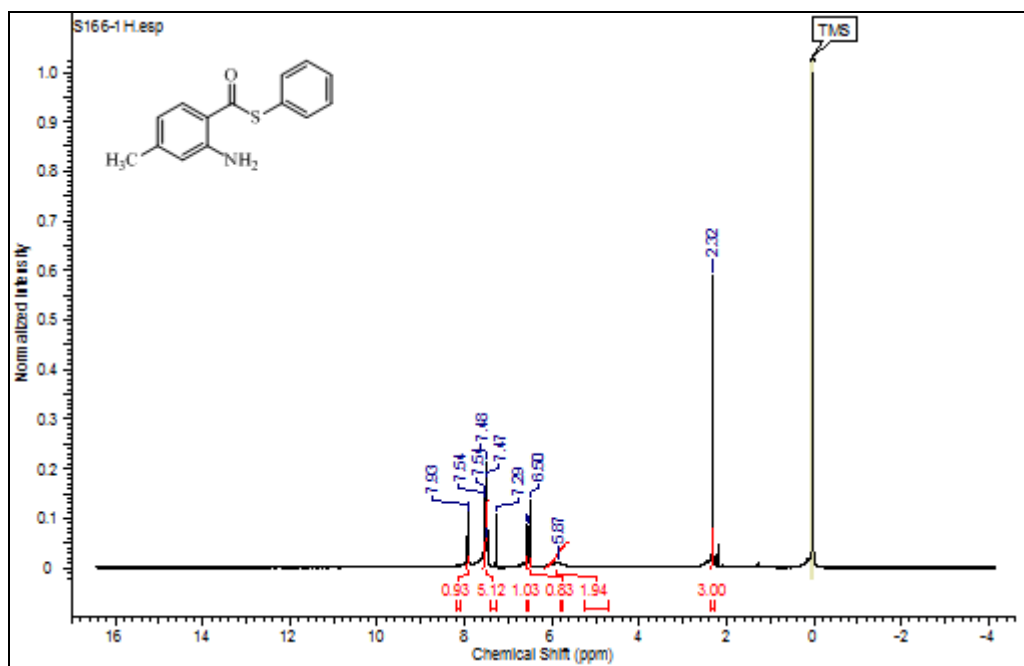
¹³C-NMR: S-Fenil 2-amino-3-metilbenzotiyoat (44b)



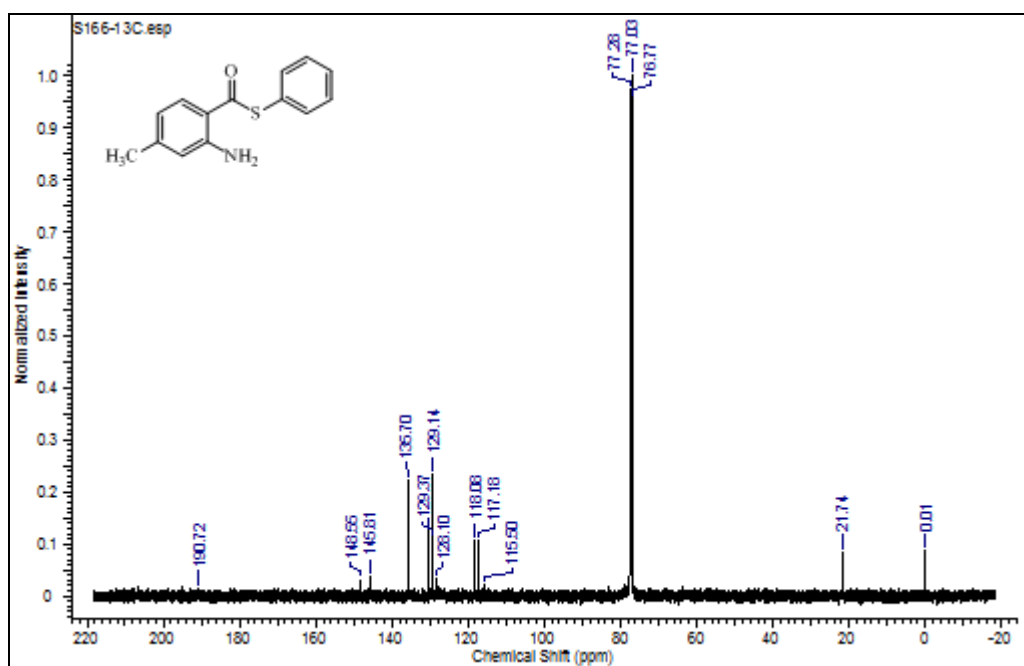
¹H-NMR: Etyl 2-(2-amino-3-metilbenzoiltiliyo)asetat (44c)



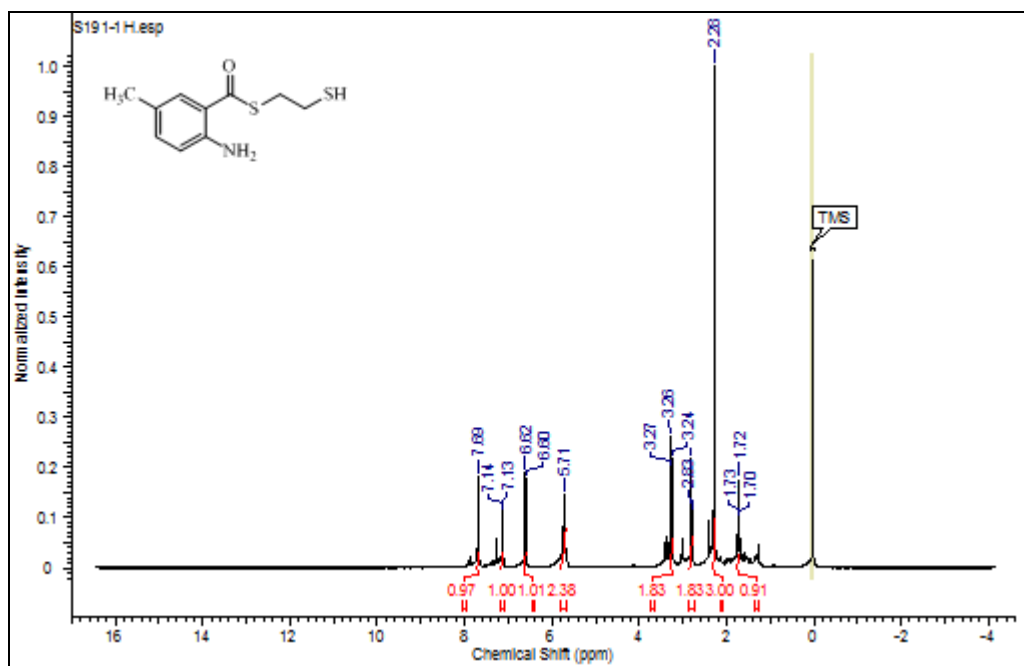
¹³C-NMR: Etyl 2-(2-amino-3-metilbenzoiltiliyo)asetat (44c)



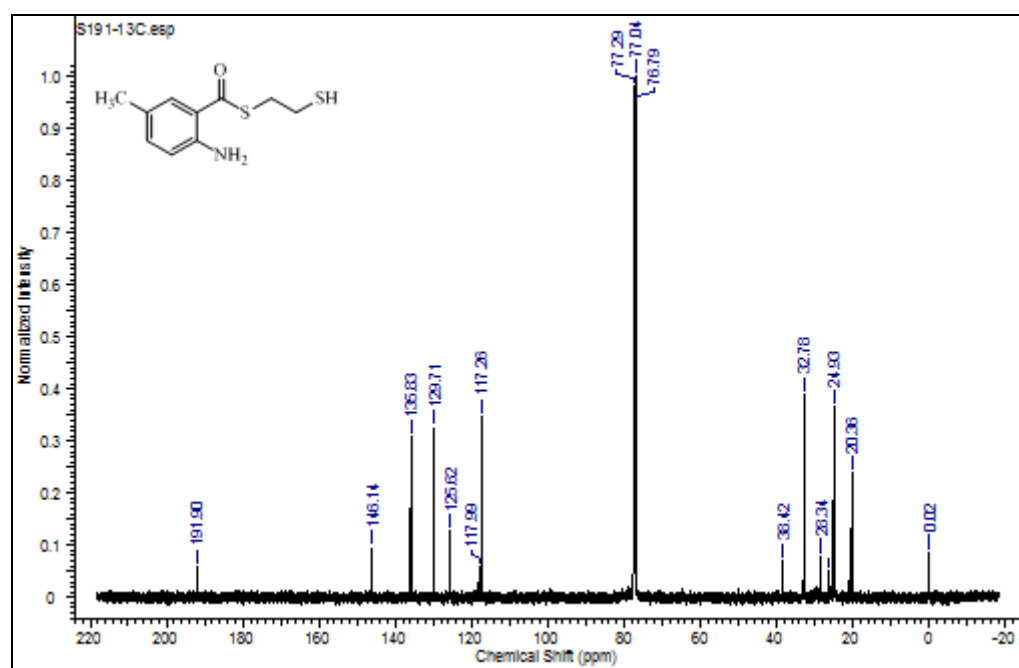
¹H-NMR: S-Fenil 2-amino-4-metilbenzotiyoat (44d)



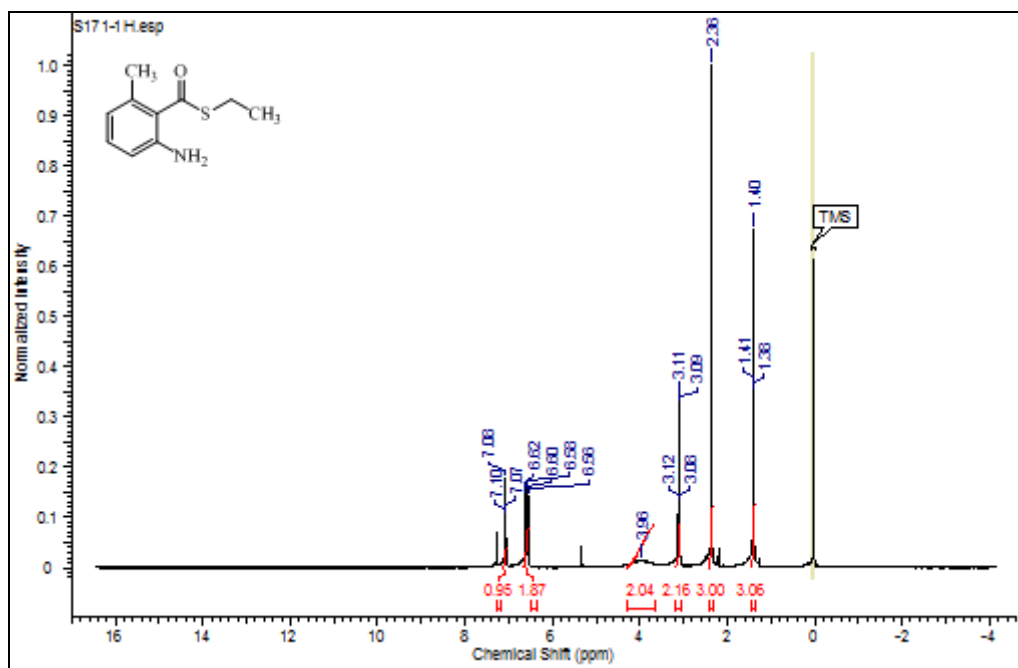
¹³C-NMR: S-Fenil 2-amino-4-metilbenzotiyoat (44d)



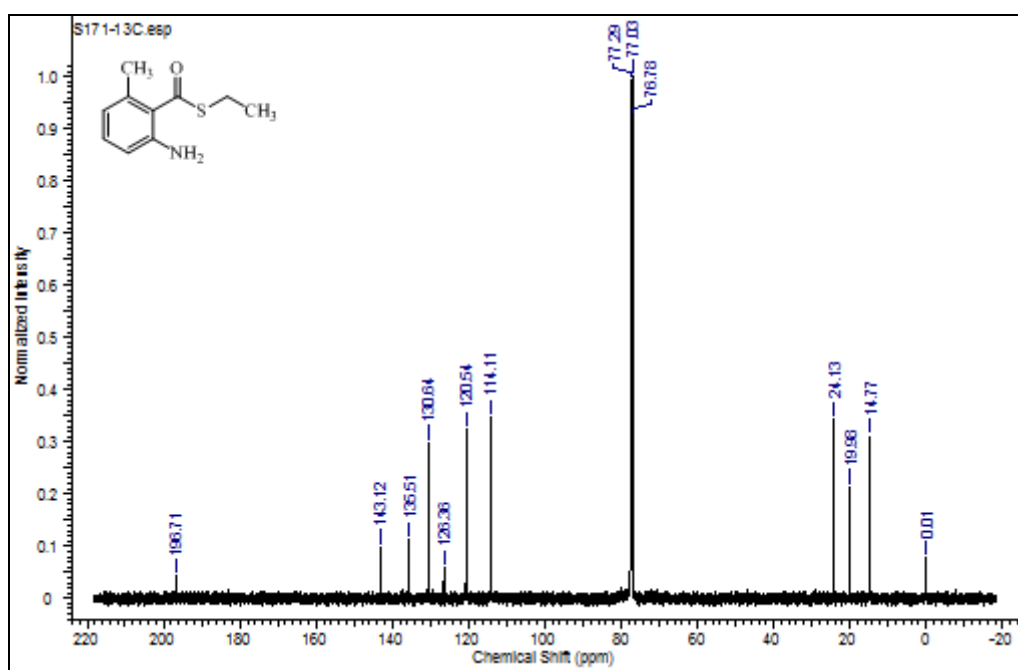
¹H-NMR: S-2-Merkaptoetil 2-amino-5-metilbenzotiyoat (44e)



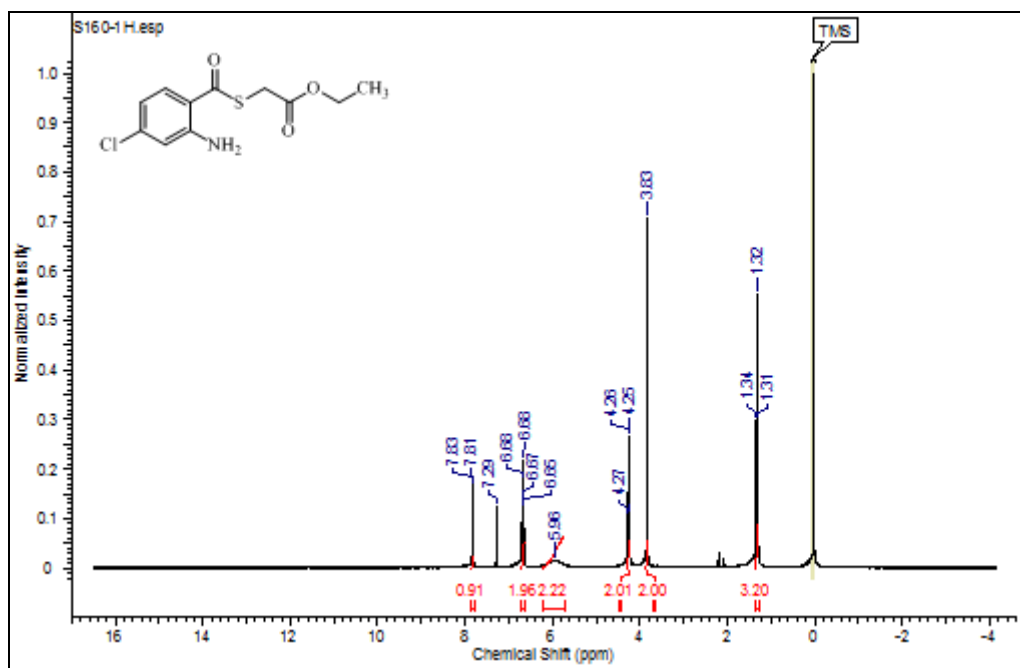
¹³C-NMR: S-2-Merkaptoetil 2-amino-5-metilbenzotiyoat (44e)



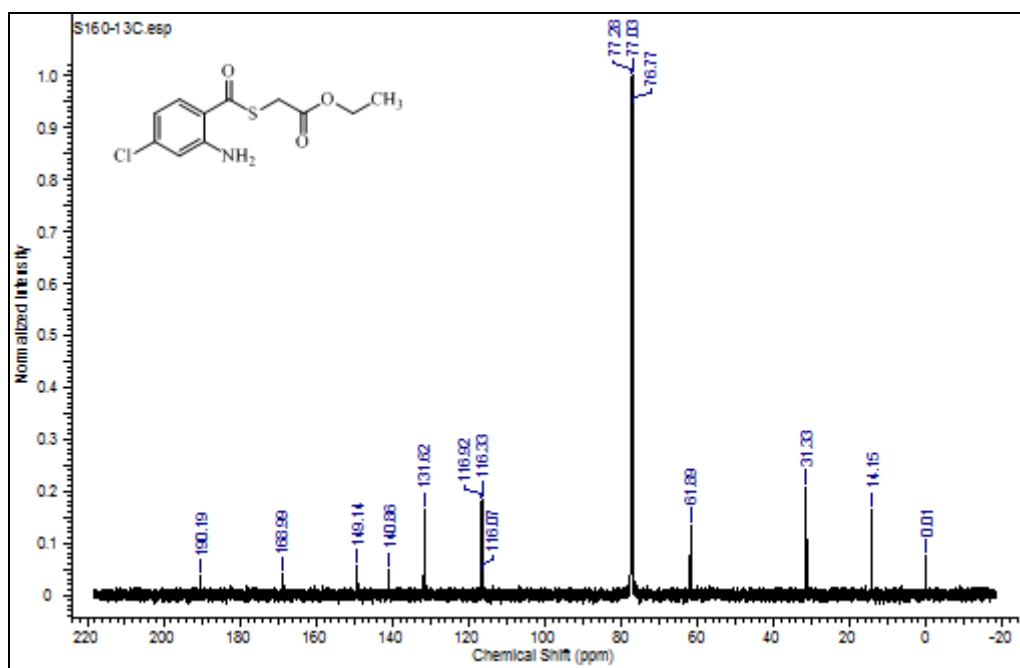
¹H-NMR: S-Ethyl 2-amino-6-metilbenzotiyoat (44f)



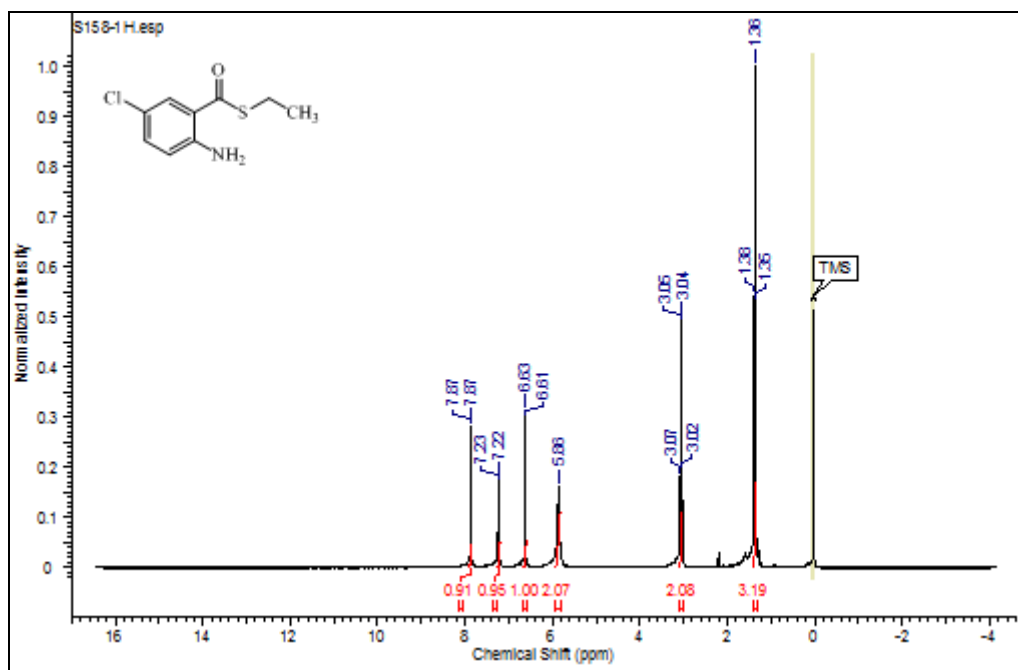
¹³C-NMR: S-Ethyl 2-amino-6-metilbenzotiyoat (44f)



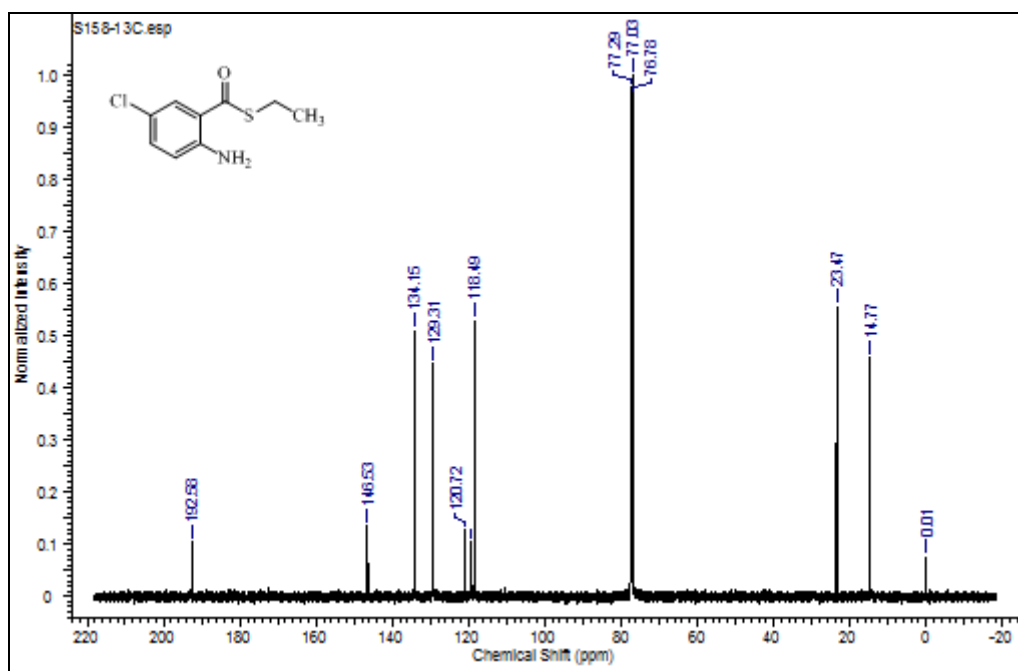
¹H-NMR: Etyl 2-(2-amino-4-klorobenzoil)asetat (44g)



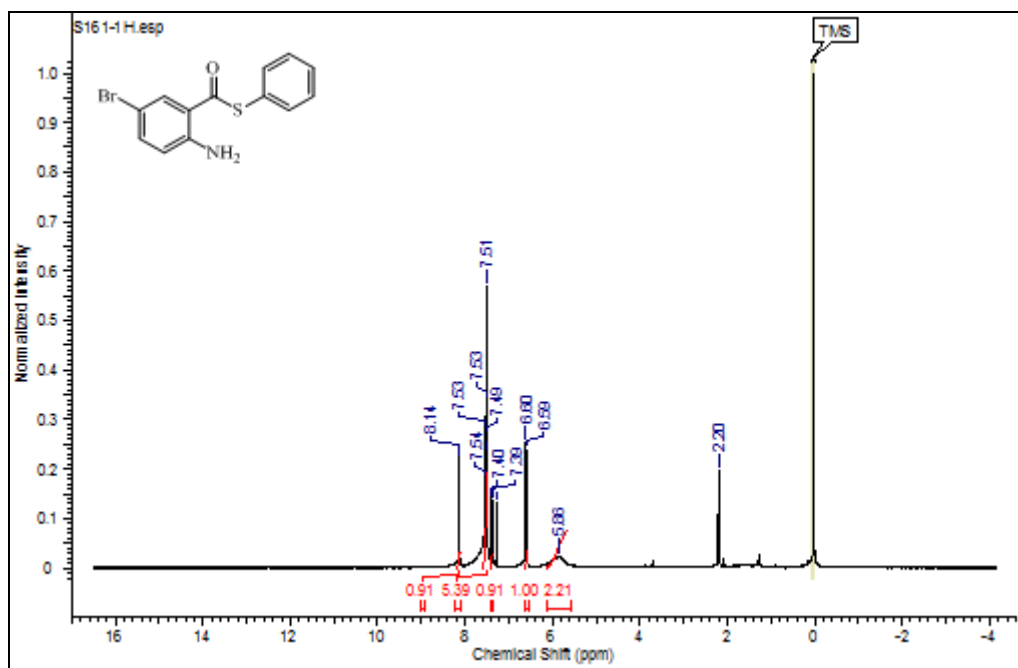
¹³C-NMR: Etyl 2-(2-amino-4-klorobenzoil)asetat (44g)



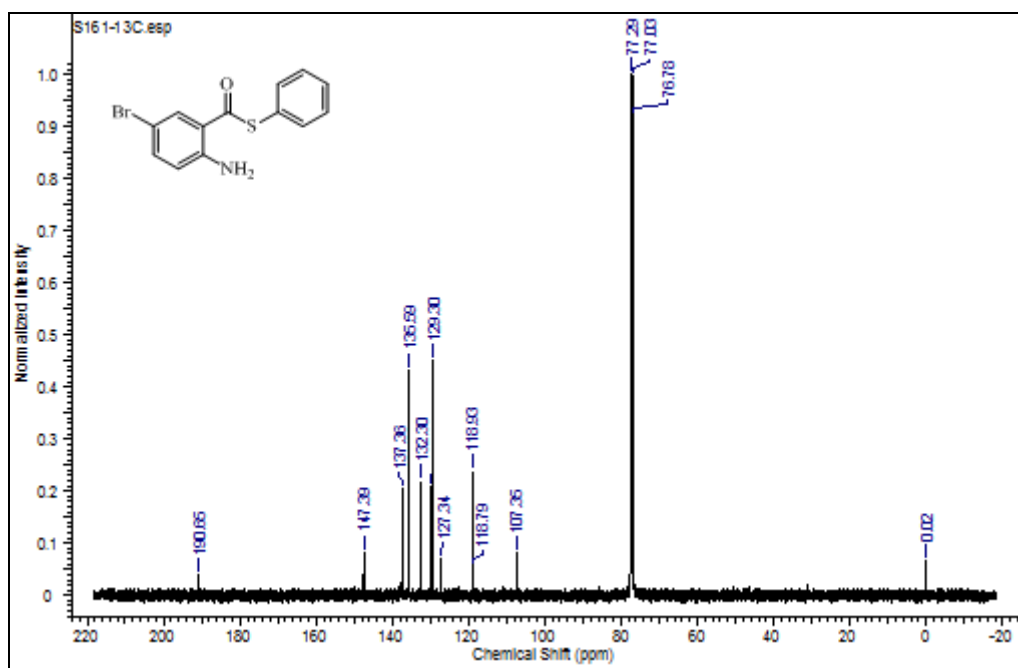
¹H-NMR: S-Etil 2-amino-5-klorobenzotiyat (44h)



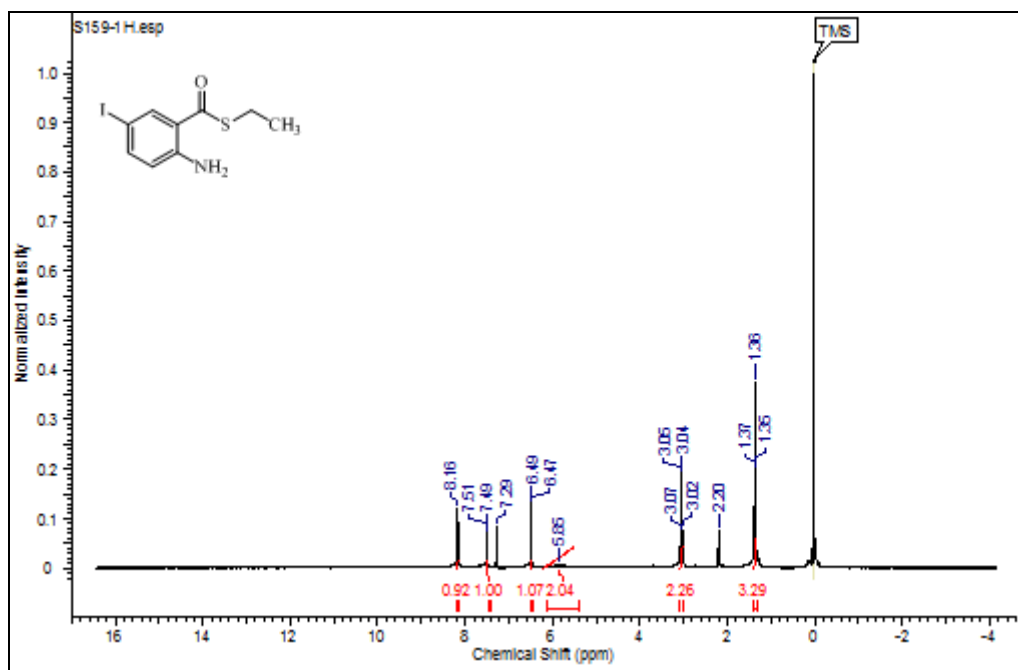
¹³C-NMR: S-Etil 2-amino-5-klorobenzotiyat (44h)



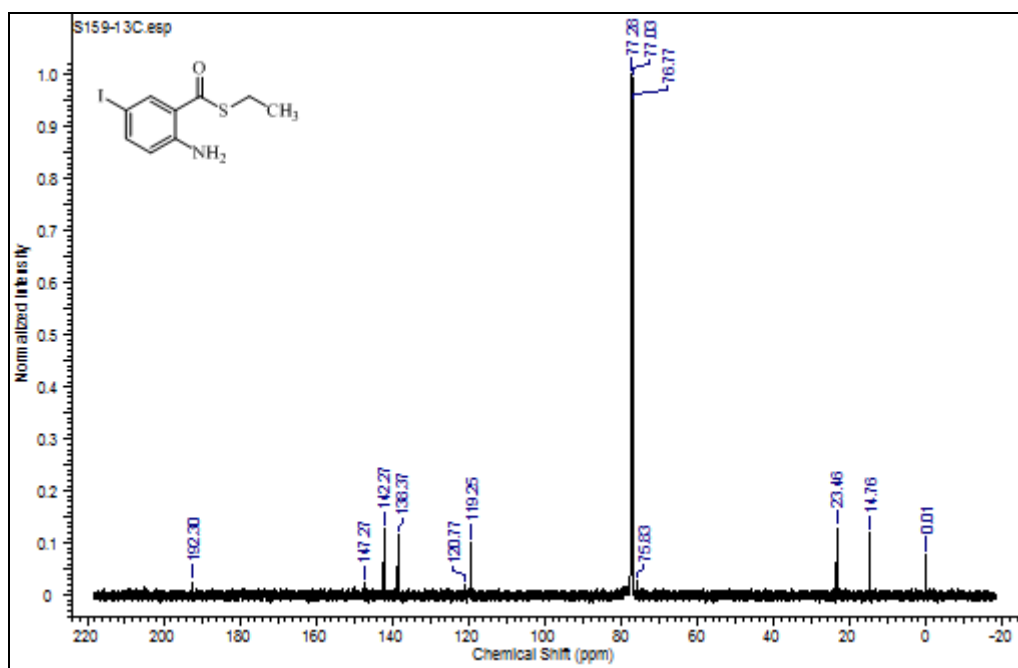
¹H-NMR: S-Fenil 2-amino-5-bromobenzotiyoat (44i)



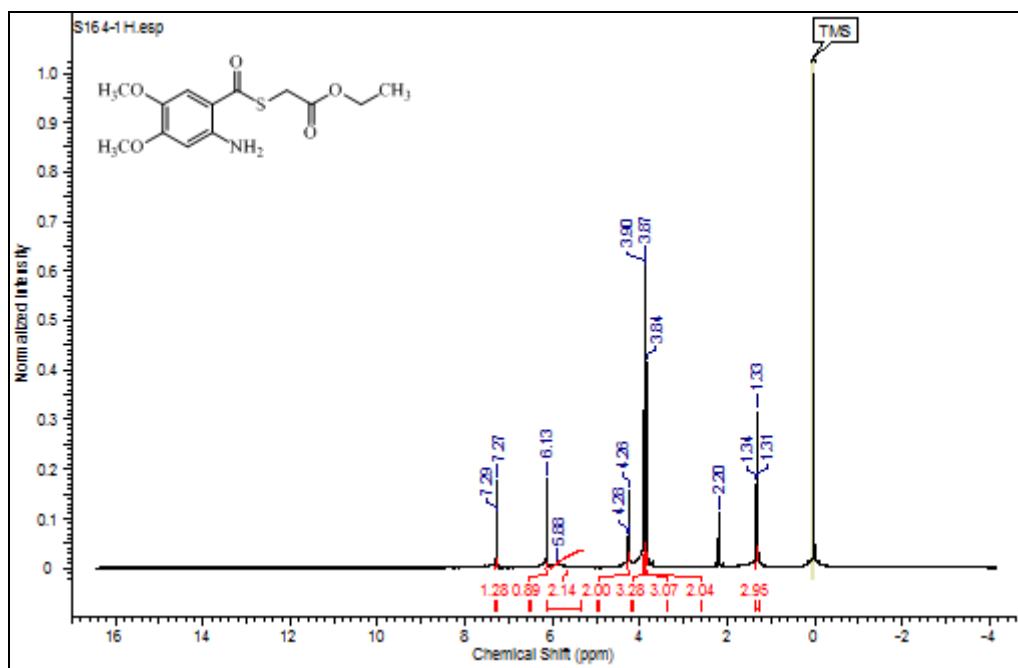
¹³C-NMR: S-Fenil 2-amino-5-bromobenzotiyoat (44i)



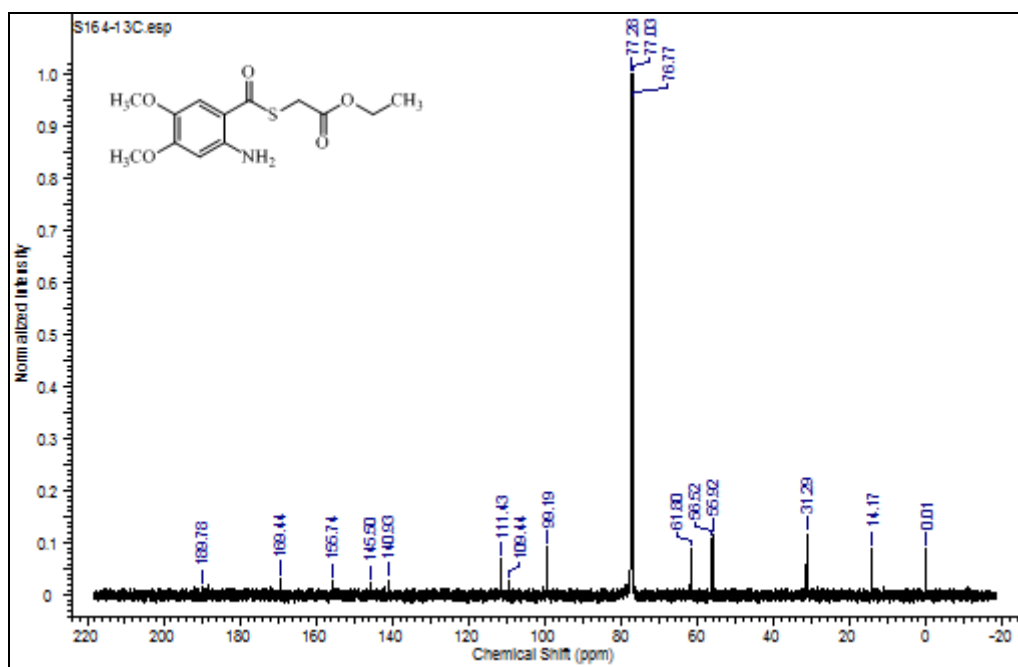
¹H-NMR: S-Ethyl 2-amino-5-iodobenzoate (44j)



¹³C-NMR: S-Ethyl 2-amino-5-iodobenzoate (44j)



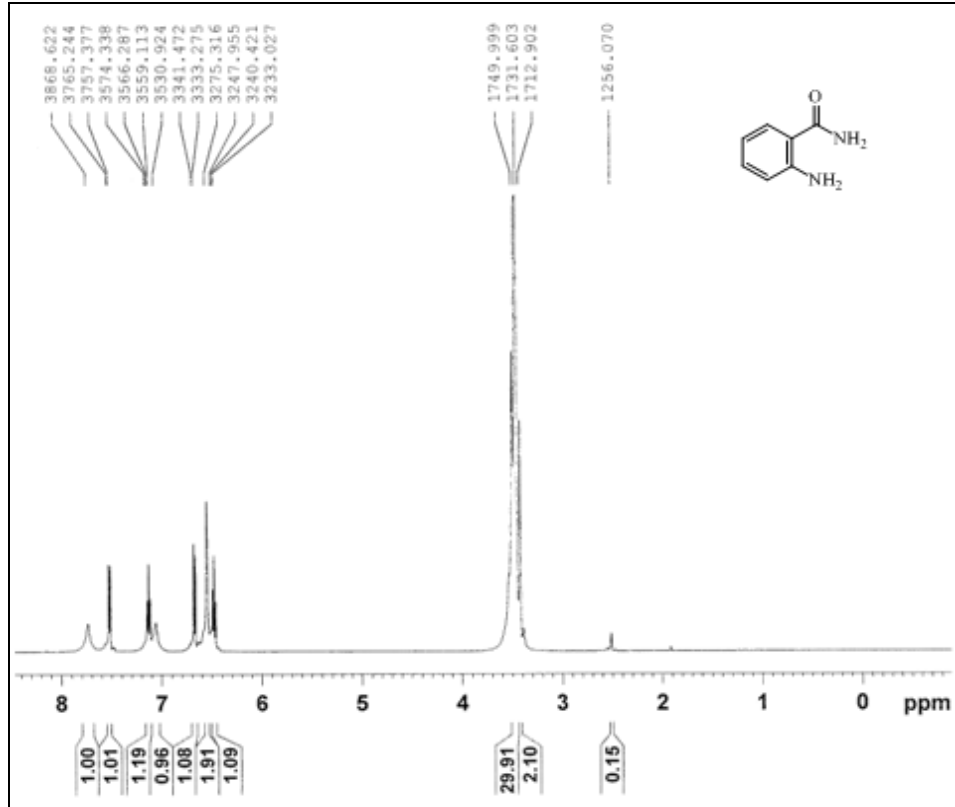
¹H-NMR: Etil 2-(2-amino-4,5-dimetoksibenzoiltiyo)asetat (44k)



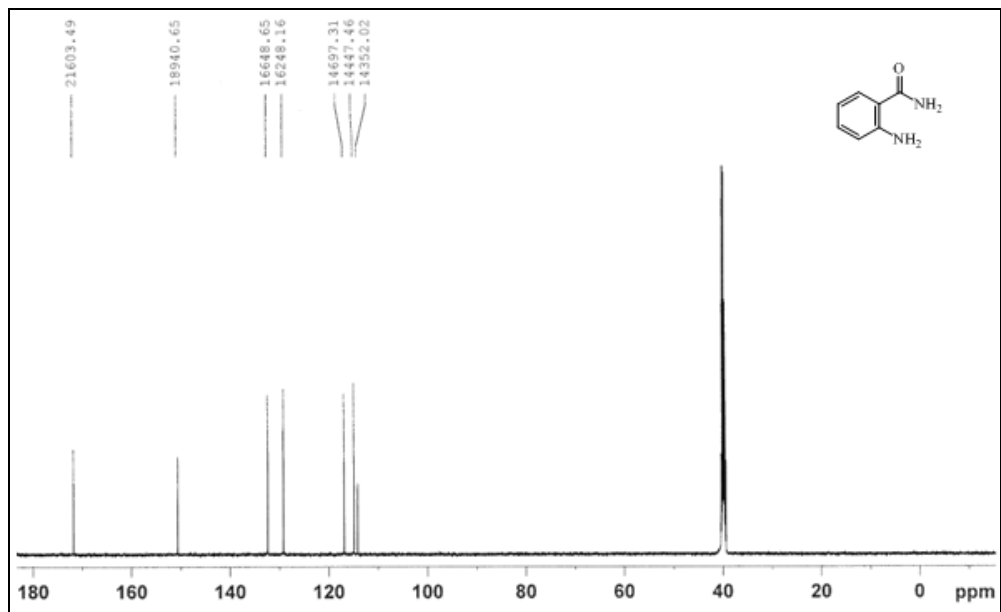
¹³C-NMR: Etil 2-(2-amino-4,5-dimetoksibenzoiltiyo)asetat (44k)

Antranilik Asit Amitlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

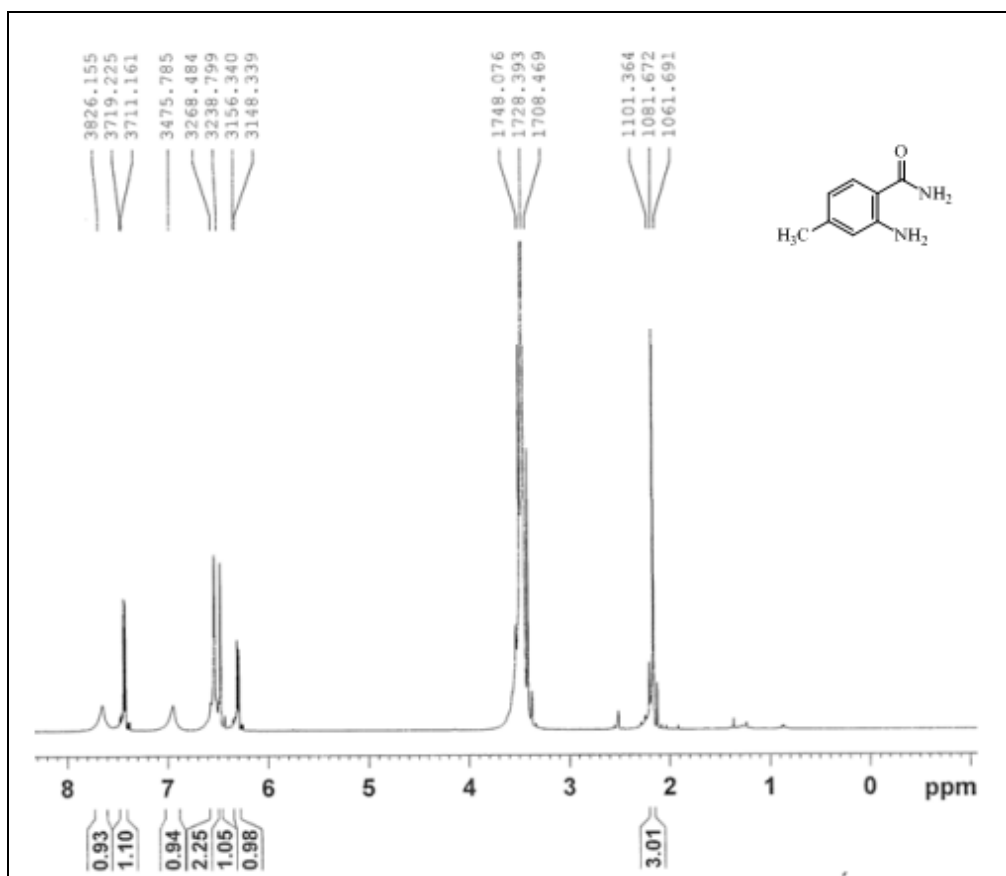
Birincil Antranilik Asit Amitlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



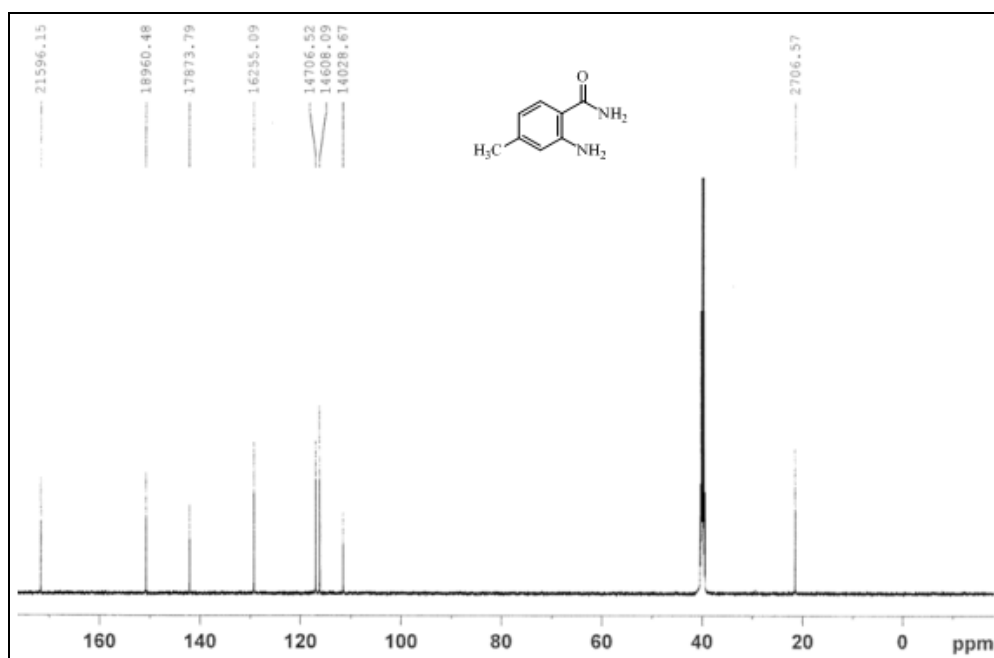
¹H-NHR: 2-Aminobenzamit (48.1a)



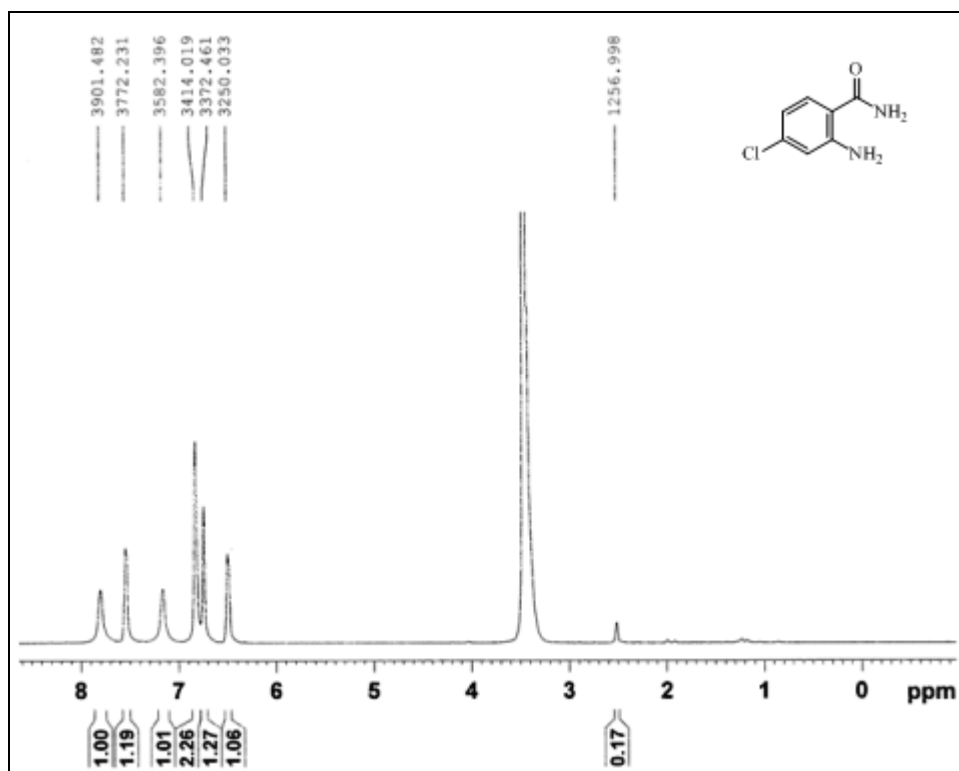
¹³C-NMR: 2-Aminobenzamid (48.1a)



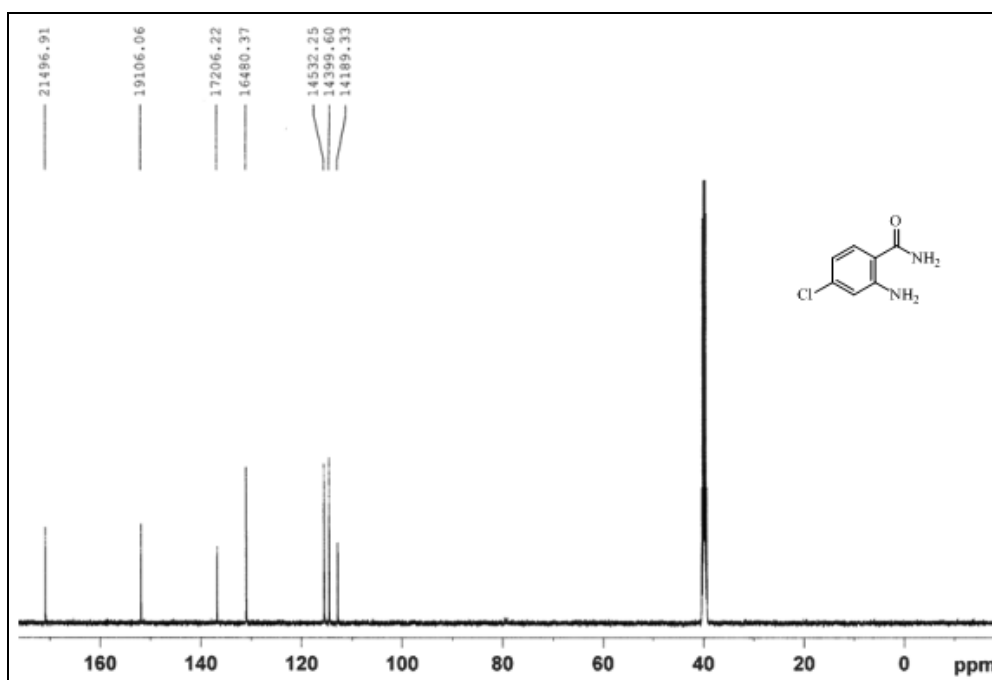
¹H-NMR: 2-Amino-4-metilbenzamid (48.1b)



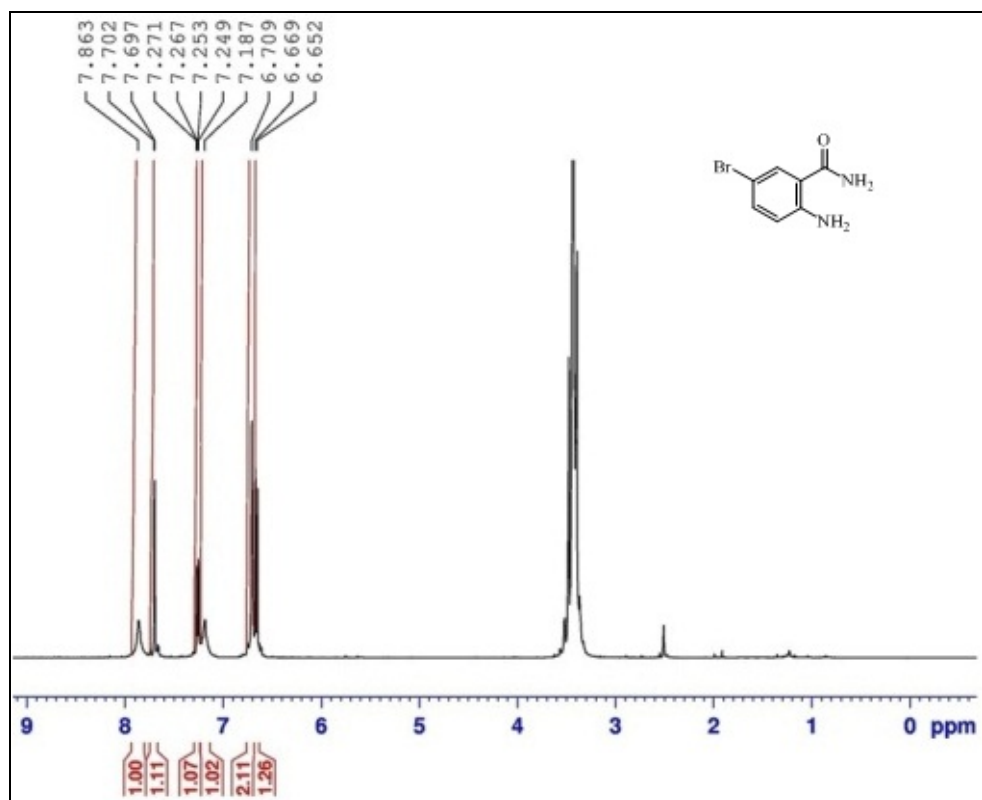
¹³C-NMR: 2-Amino-4-metilbenzamid (48.1b)



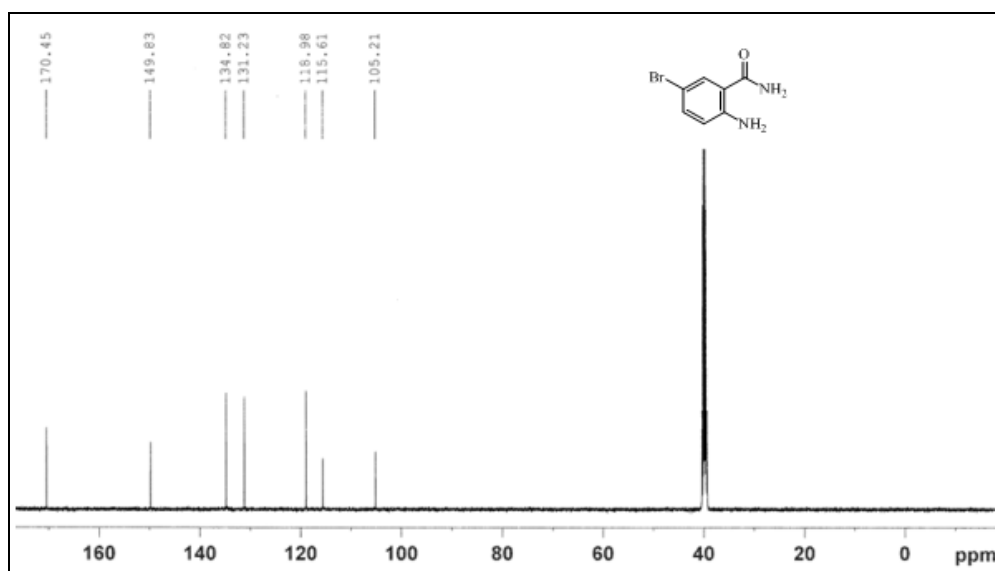
¹H-NHR: 2-Amino-4-klorobenzamit (48.1c)



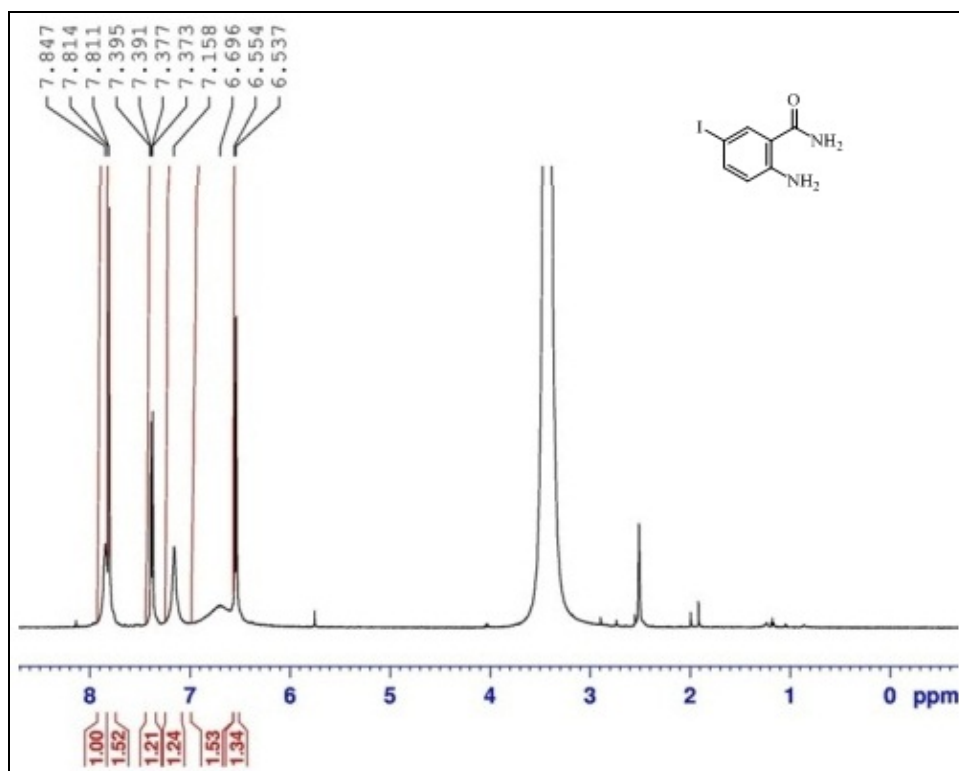
¹³C-NMR: 2-Amino-4-klorobenzamit (48.1c)



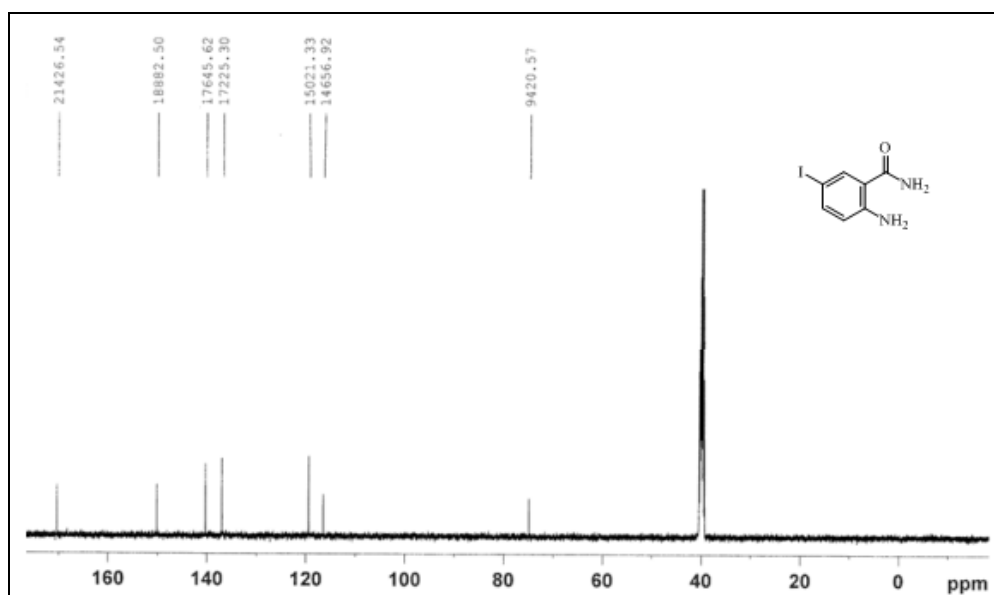
¹H-NMR: 2-Amino-5-bromobenzamid (48.1d)



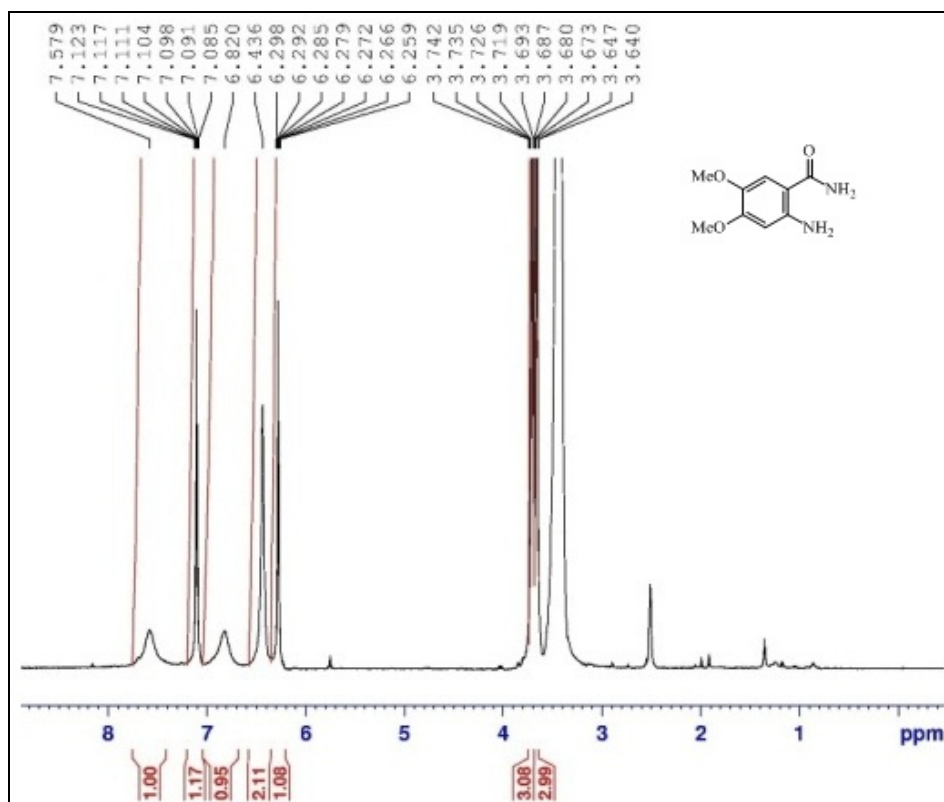
¹³C-NMR: 2-Amino-5-bromobenzamid (48.1d)



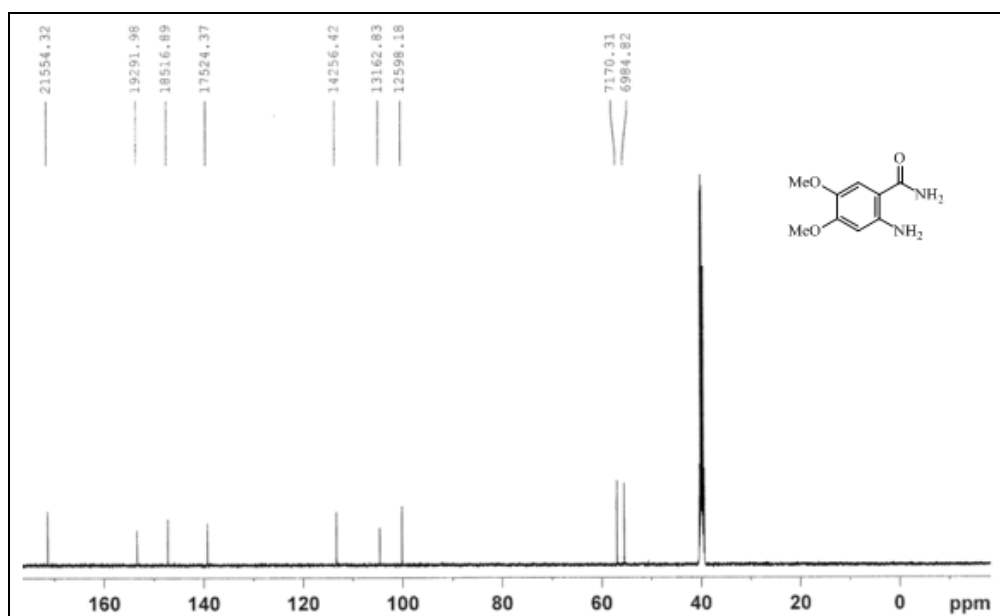
¹H-NMR: 2-Amino-5-iodobenzamid (48.1e)



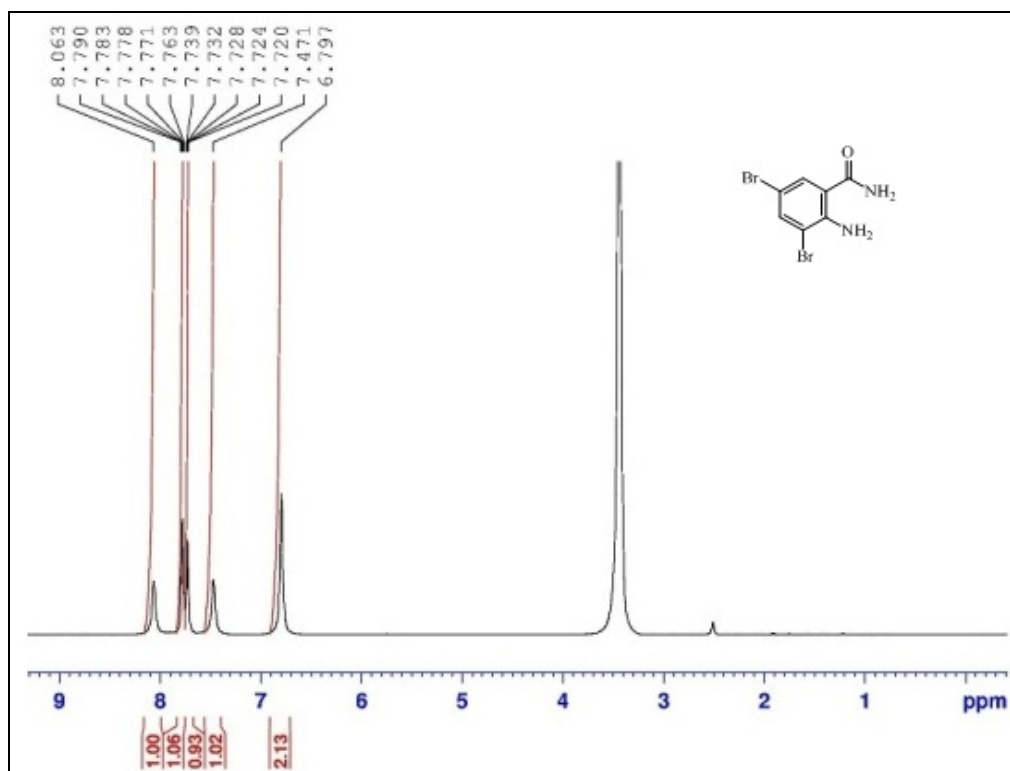
¹³C-NMR: 2-Amino-5-iodobenzamid (48.1e)



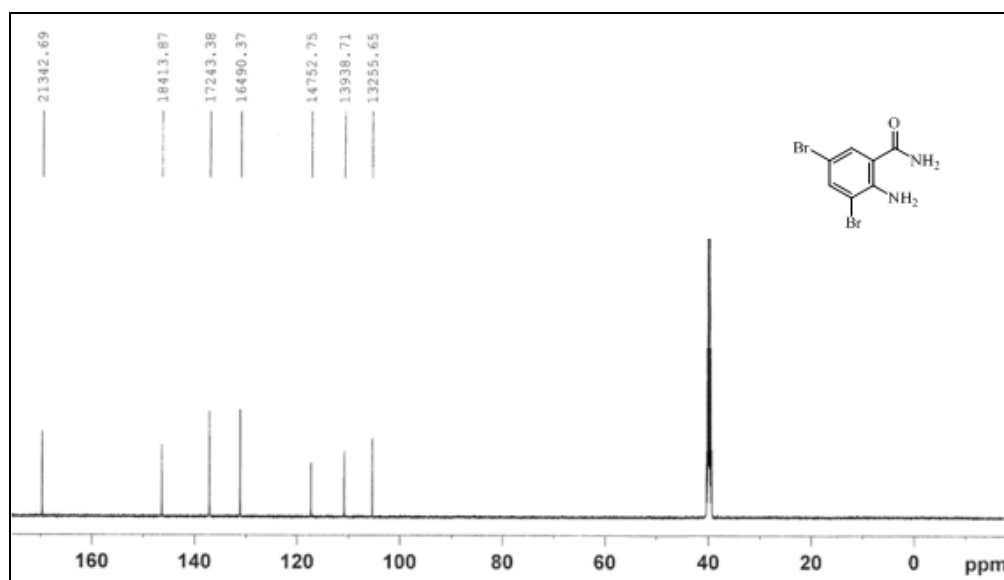
¹H-NMR: 2-Amino-4,5-dimetoksibenzamit (48.1f)



¹³C-NMR: 2-Amino-4,5-dimetoksibenzamit (48.1f)

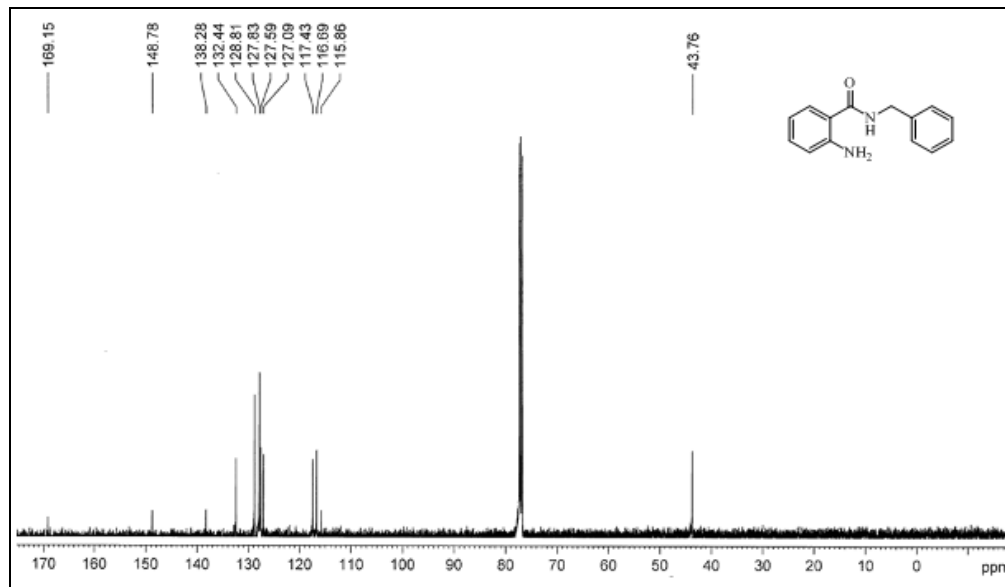
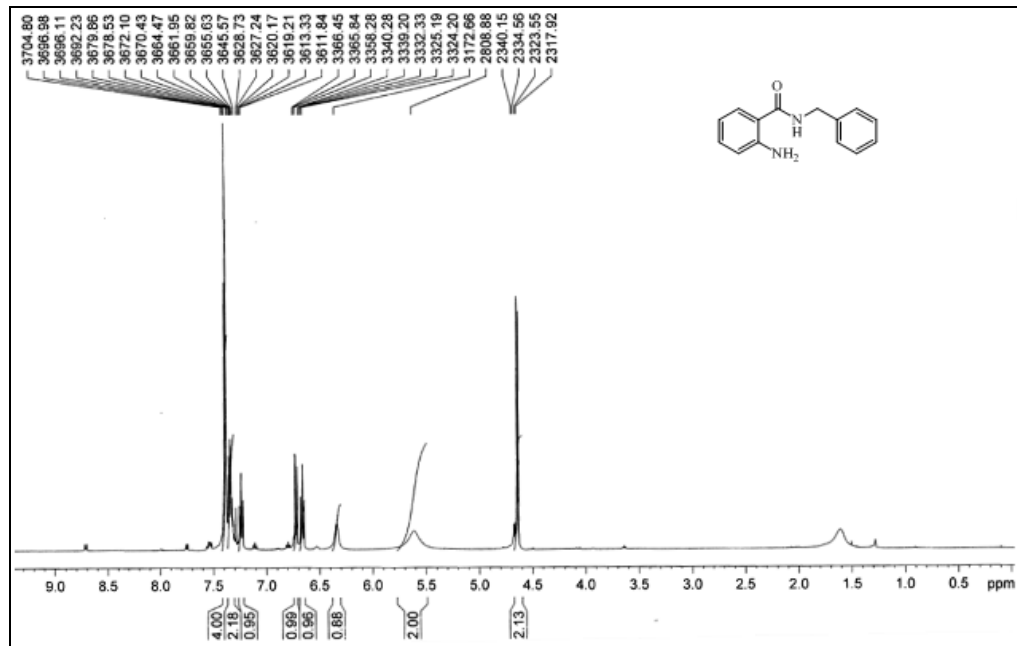


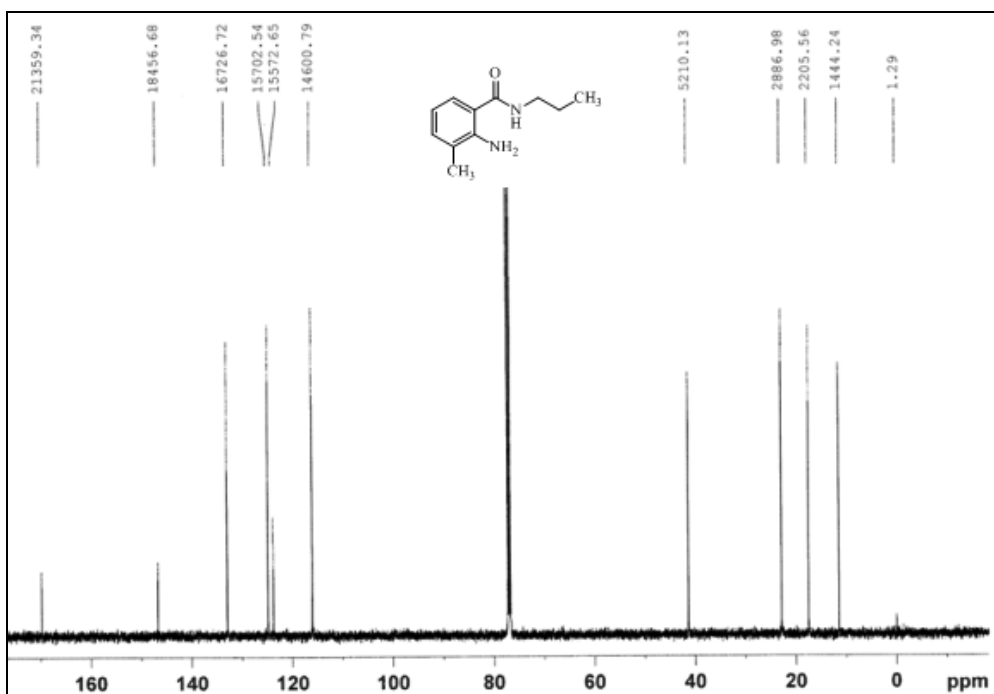
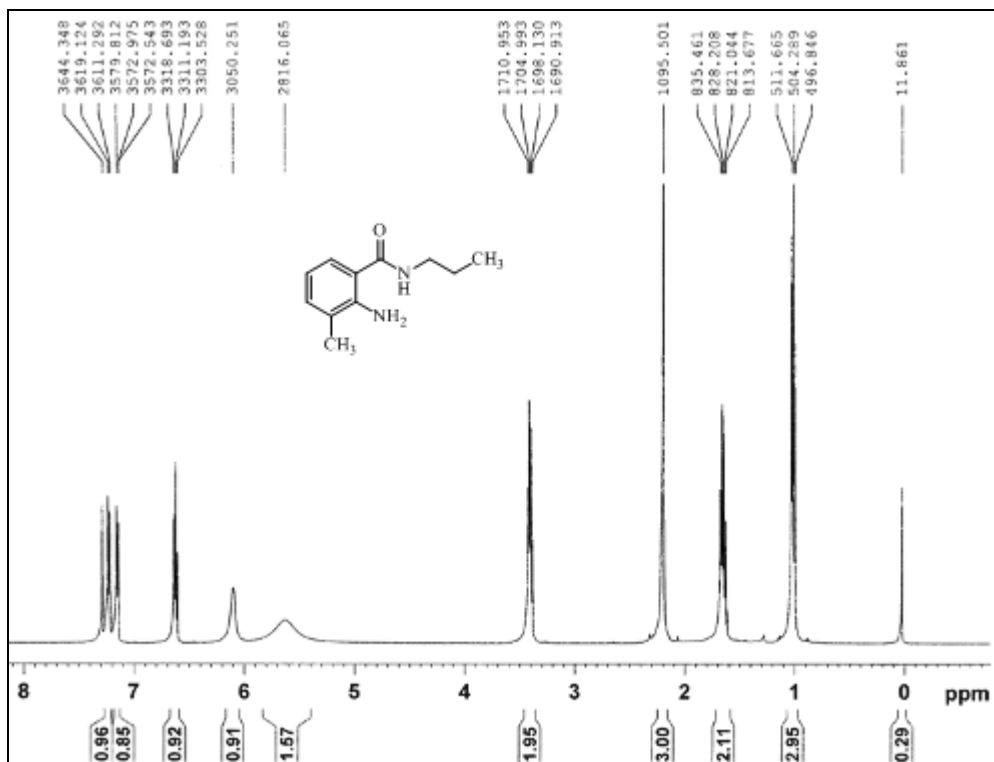
¹H-NMR: 2-Amino-3,5-dibromobenzamid (48.1g)

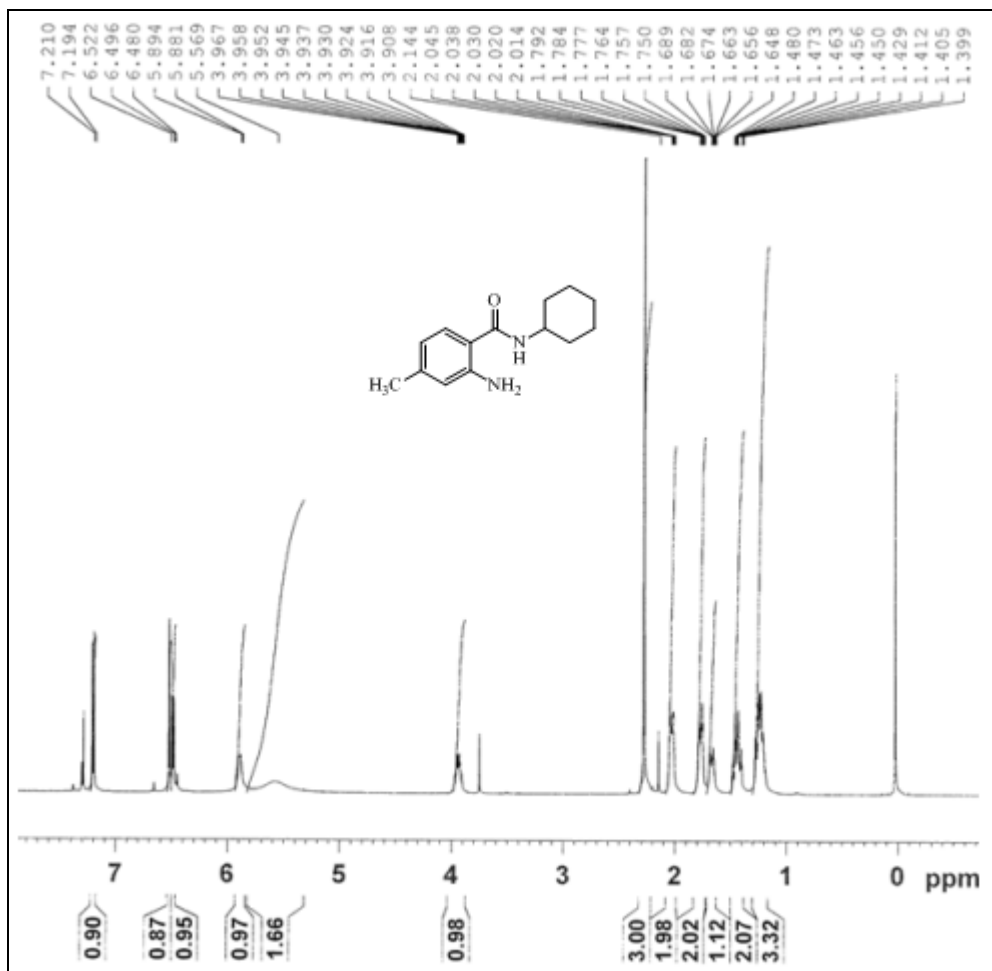


¹³C-NMR: 2-Amino-3,5-dibromobenzamid (48.1g)

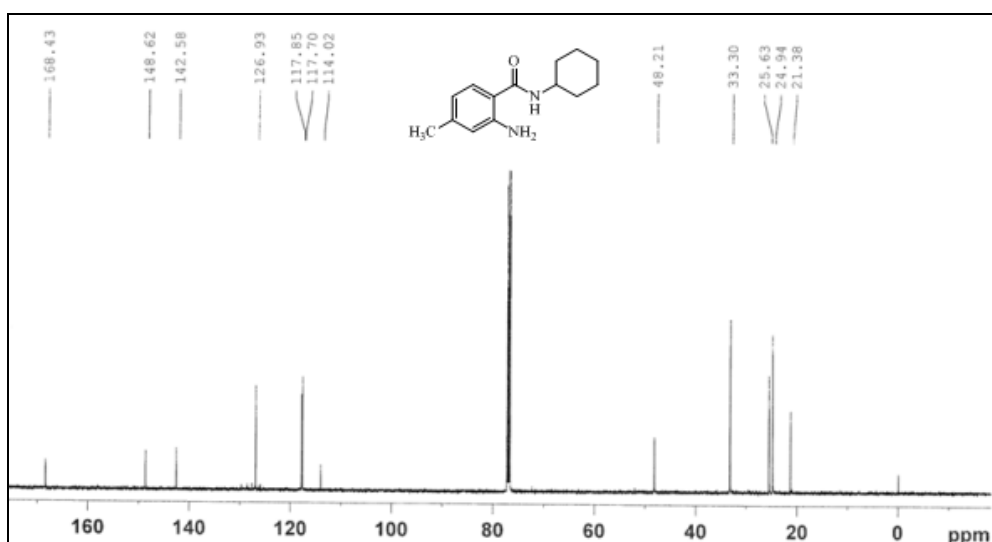
İkincil Antranilik Asit Amitlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



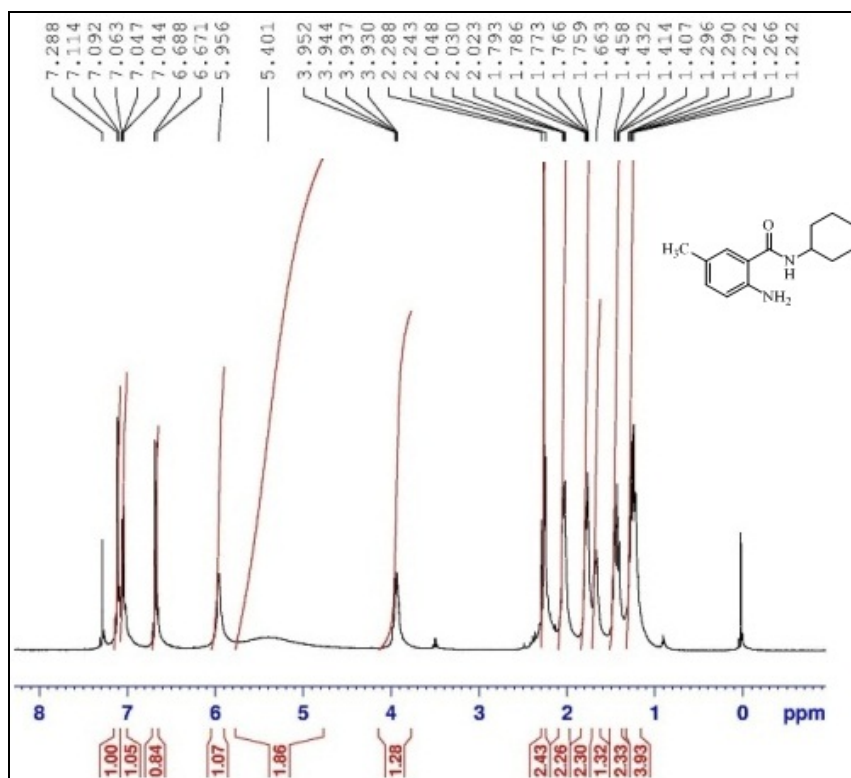




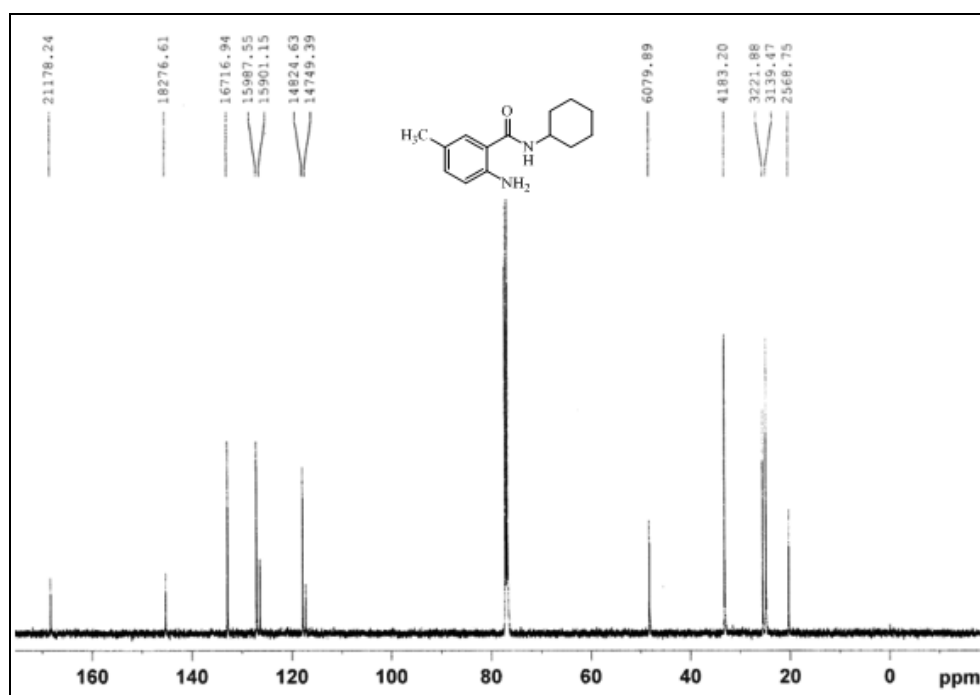
¹H-NMR: 2-Amino-N-sikloheksil-4-metilbenzamid (48.2c)



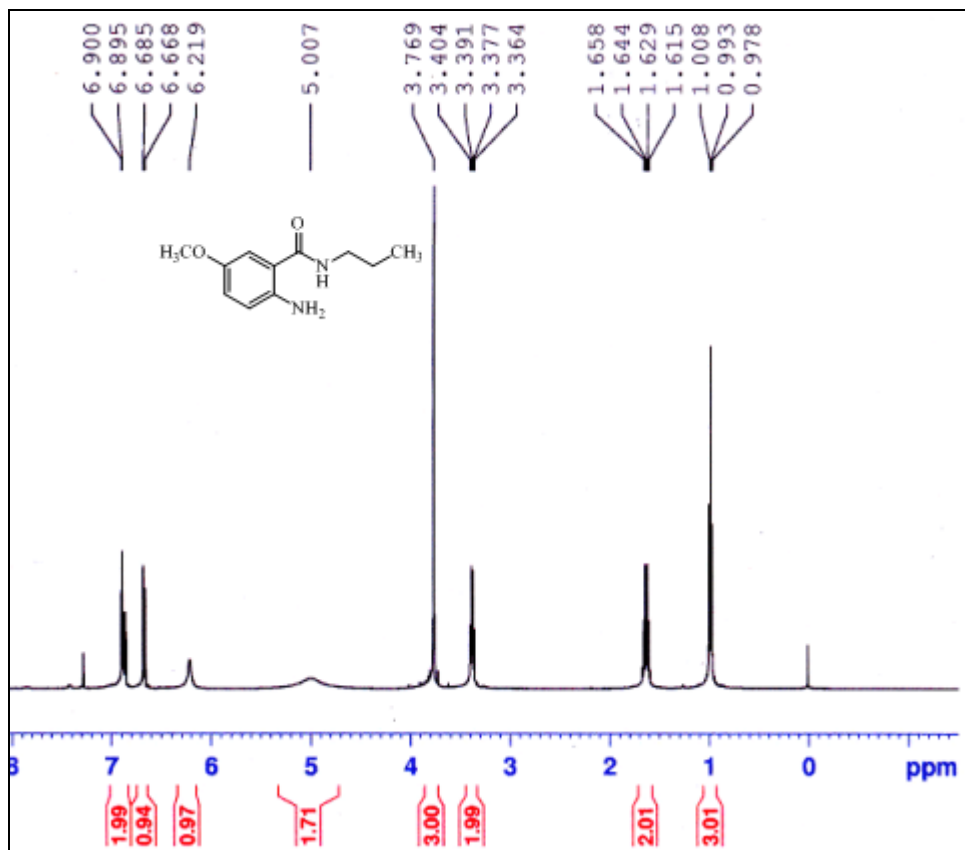
¹³C-NMR: 2-Amino-N-sikloheksil-4-metilbenzamid (48.2c)



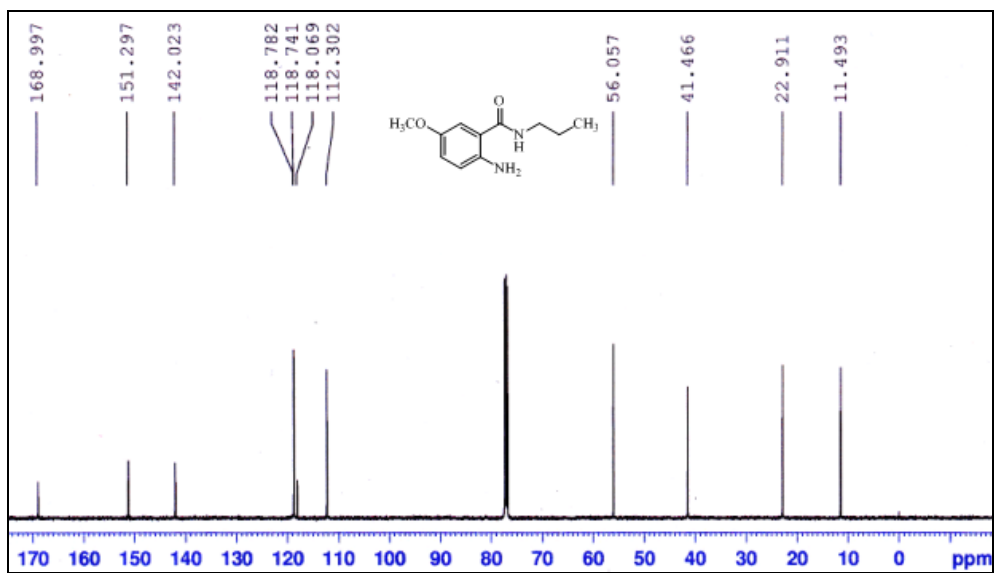
¹H-NMR: 2-Amino-N-sikloheksil-5-metilbenzamid (48.2d)



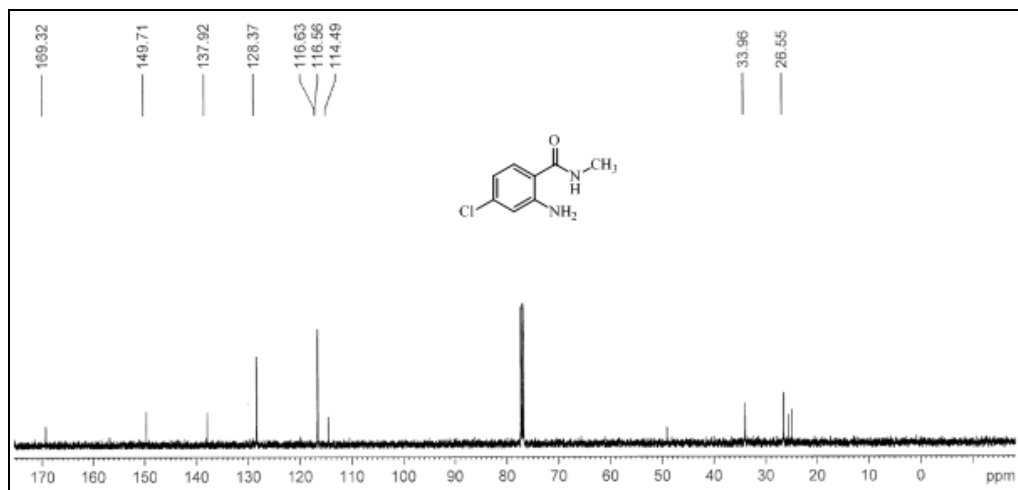
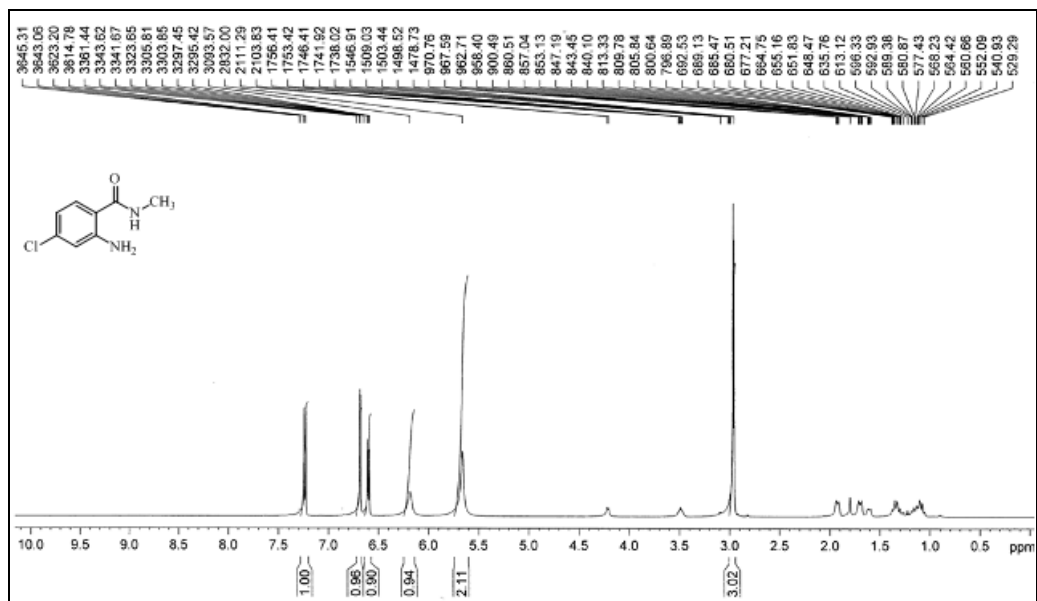
¹³C-NMR: 2-Amino-N-sikloheksil-5-metilbenzamid (48.2d)

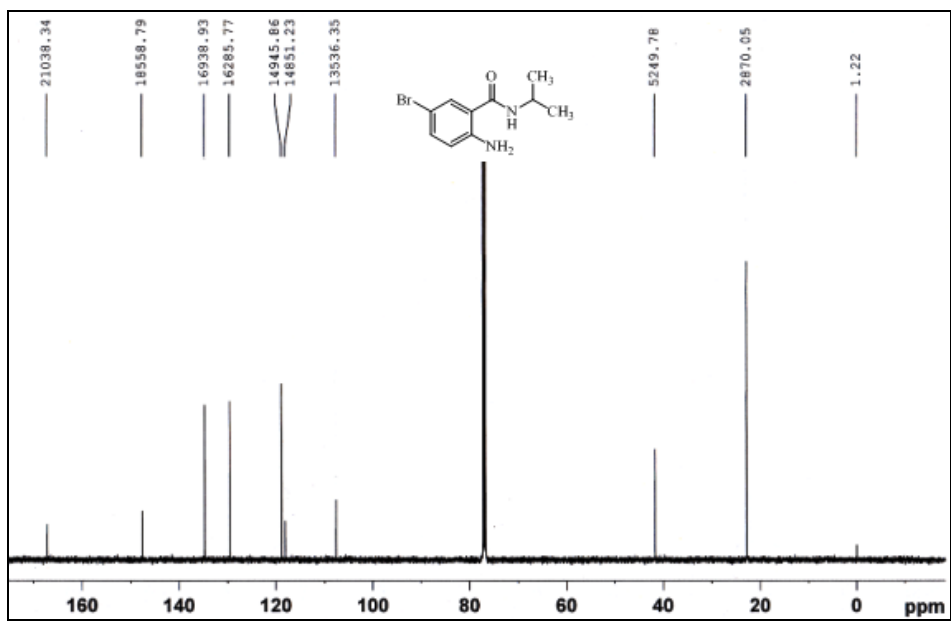
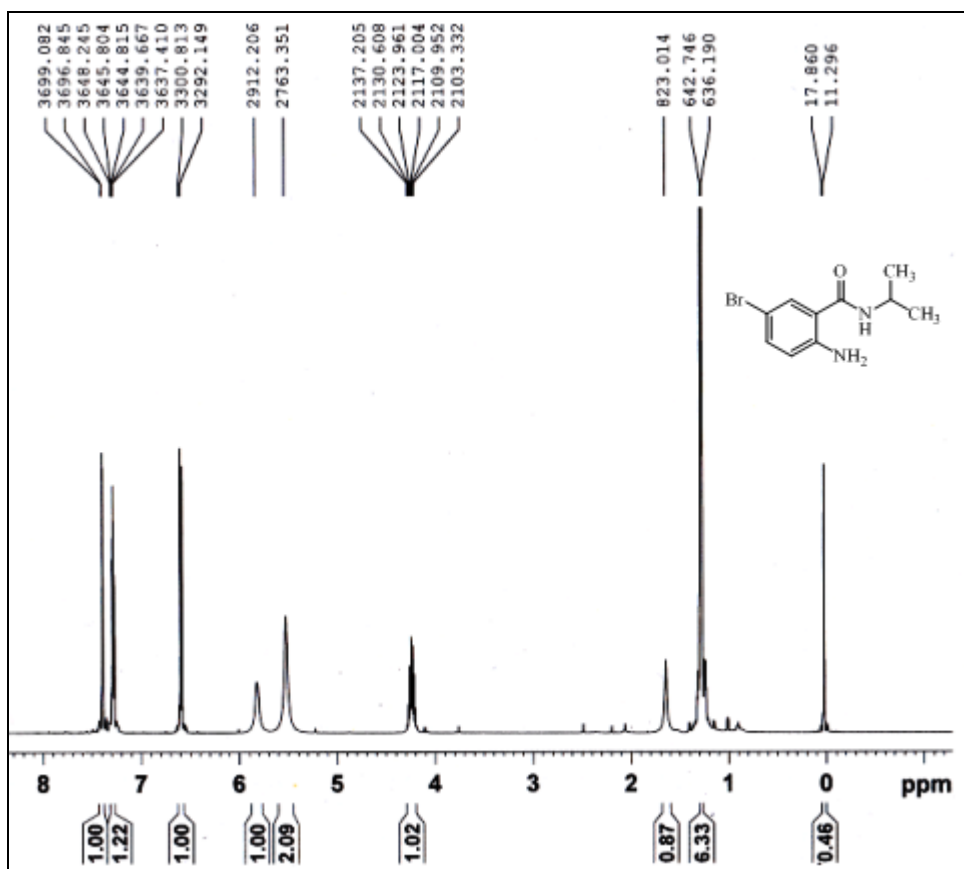


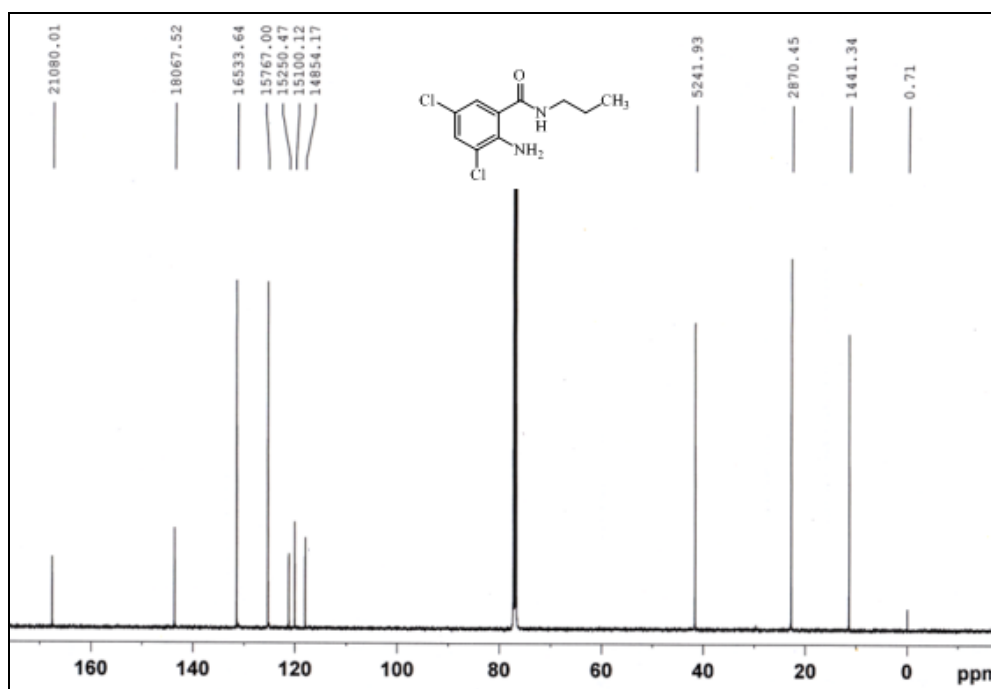
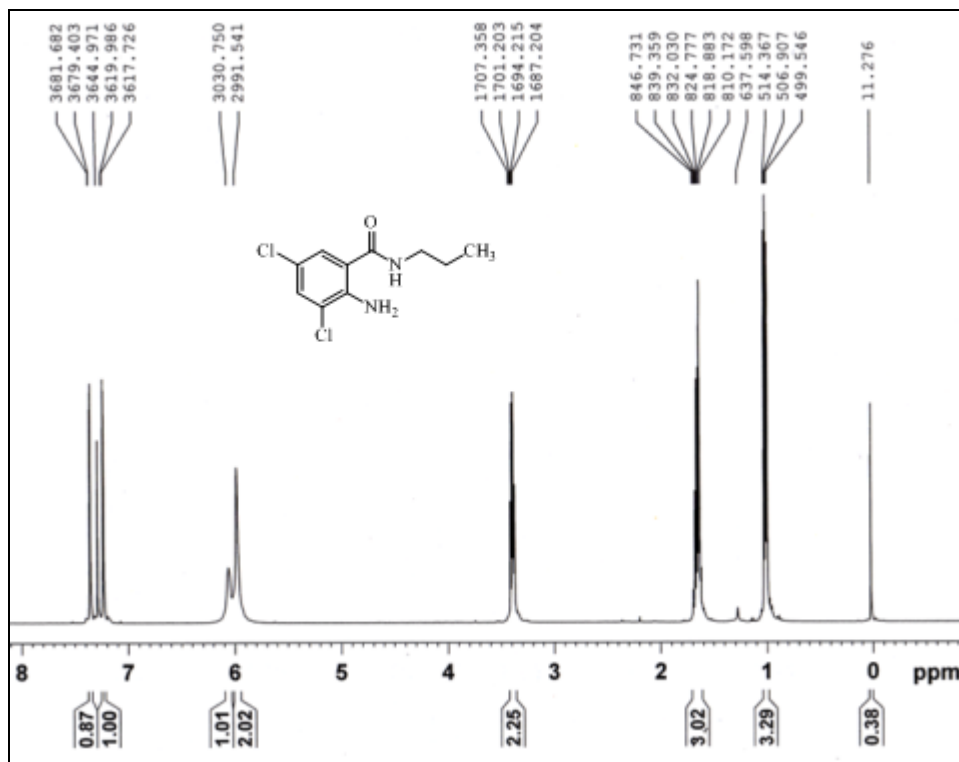
¹H-NMR: 2-Amino-5-metoksi-N-propilbenzamid (48.2e)

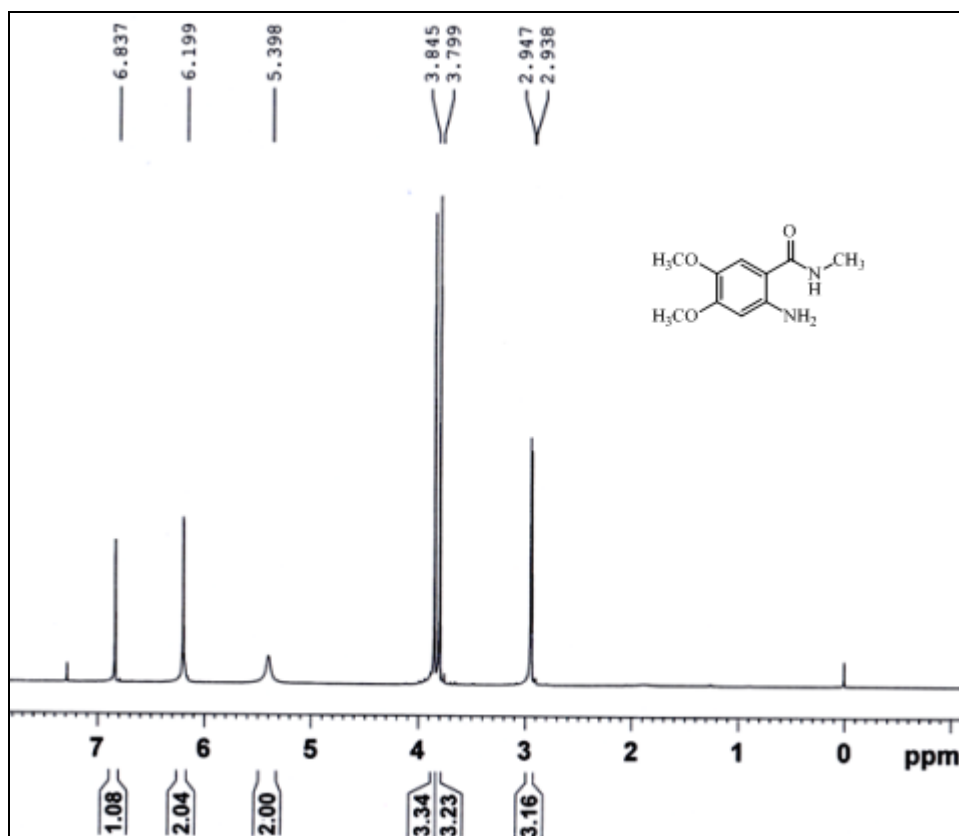


¹³C-NMR: 2-Amino-5-metoksi-N-propilbenzamid (48.2e)

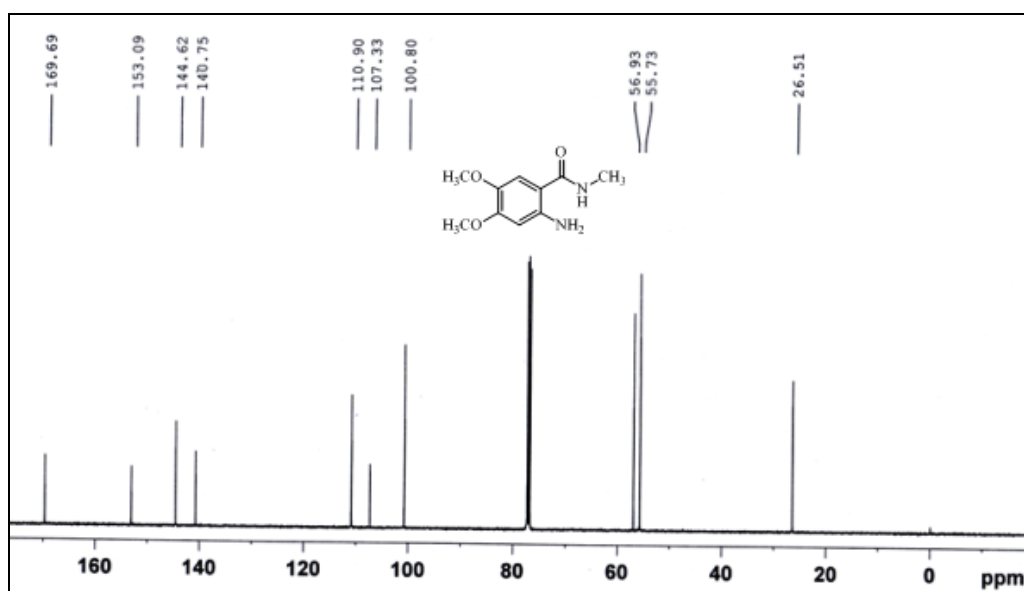






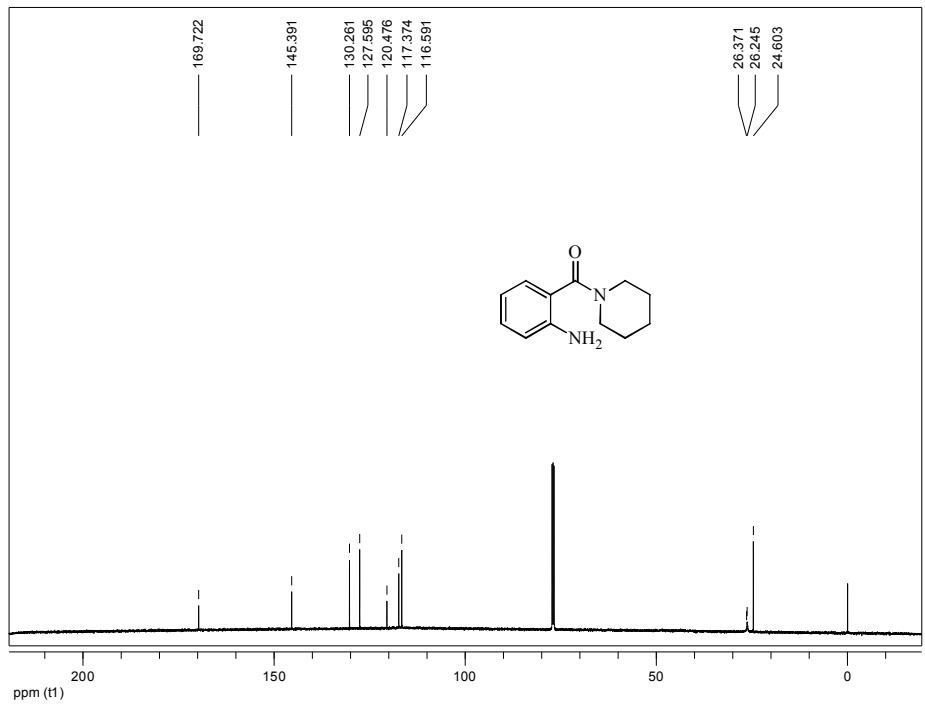
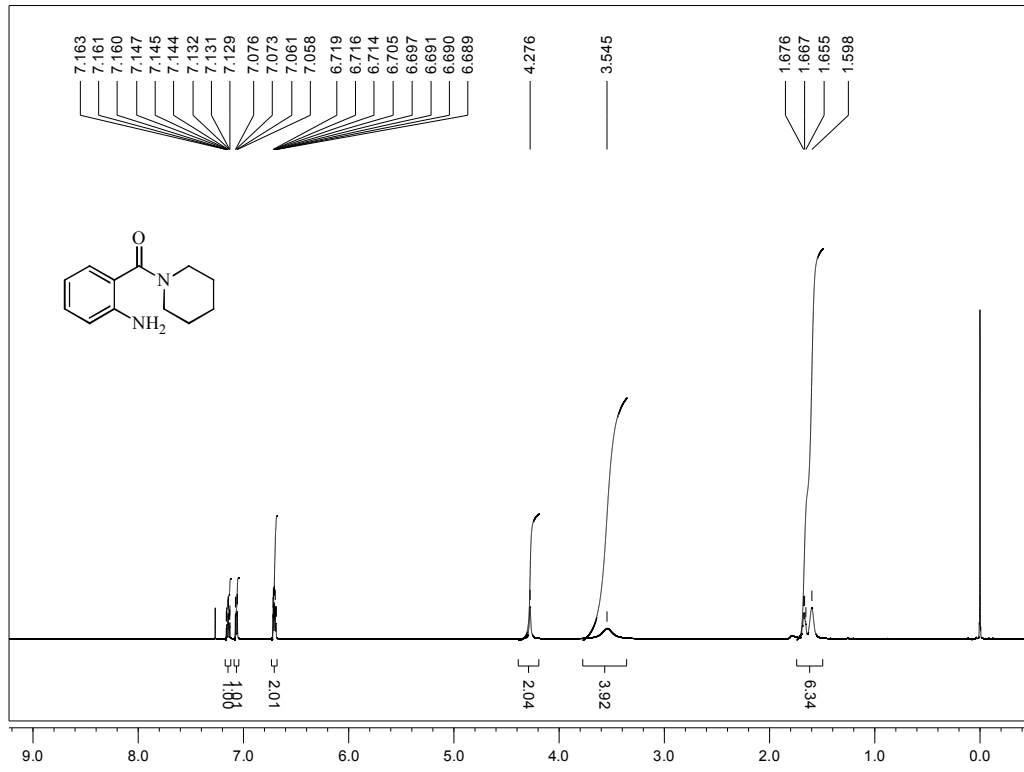


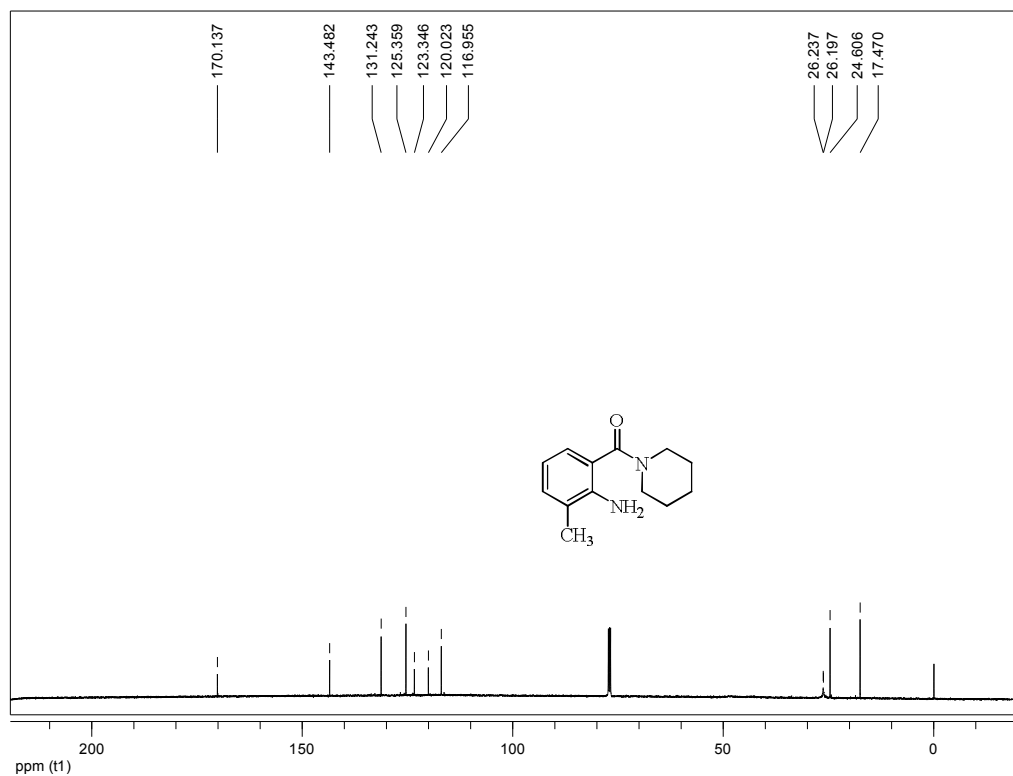
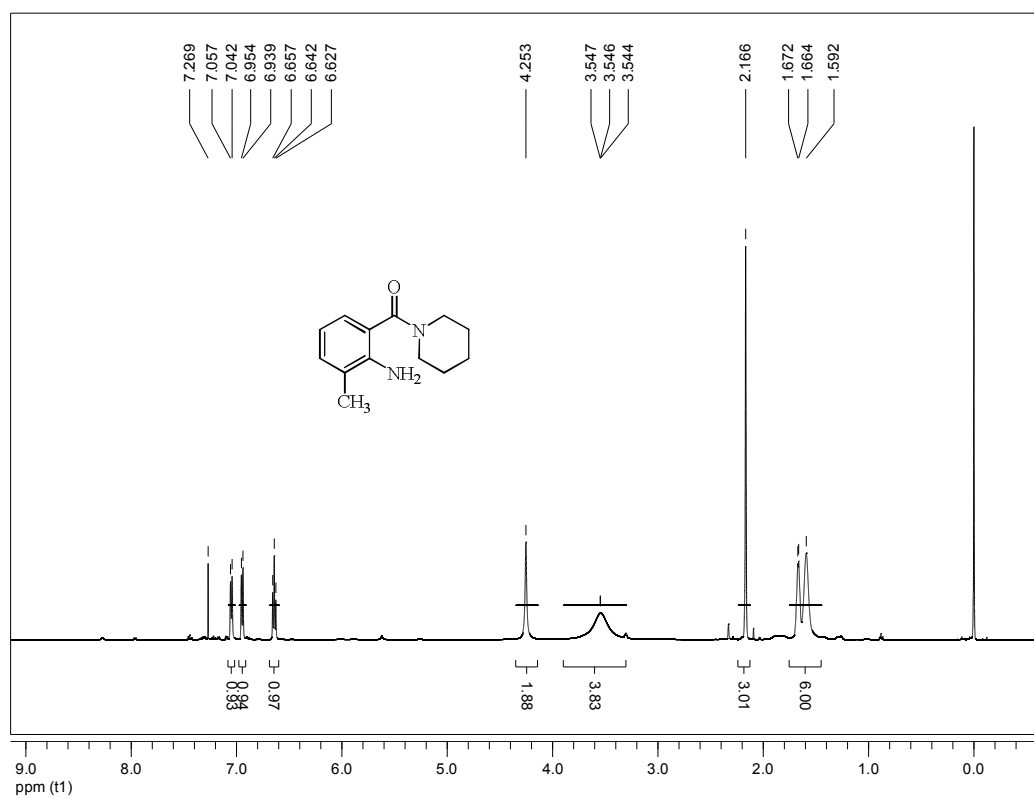
¹H-NMR: 2-Amino-4,5-dimetoksi-N-metilbenzamidit (48.2i)

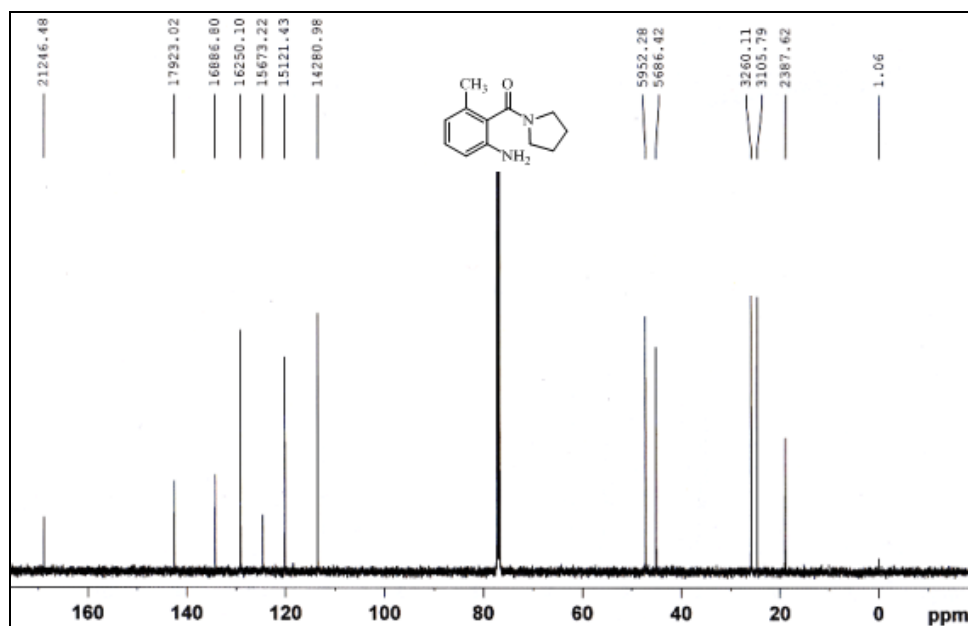
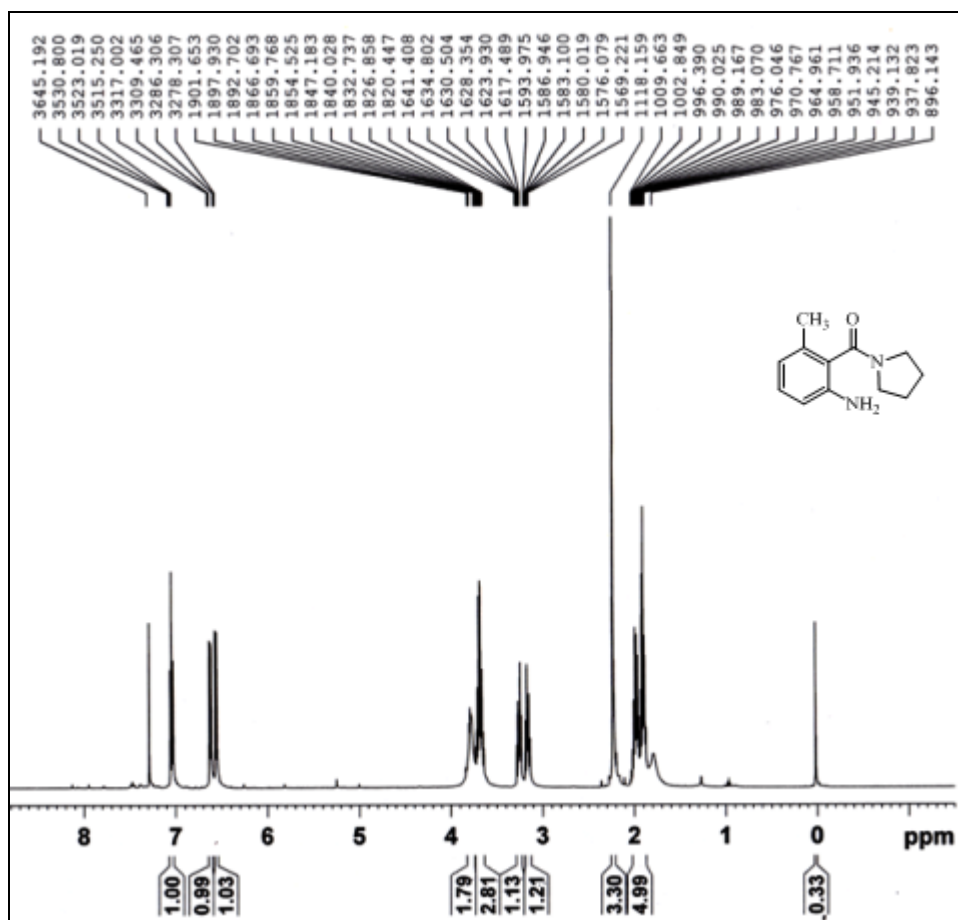


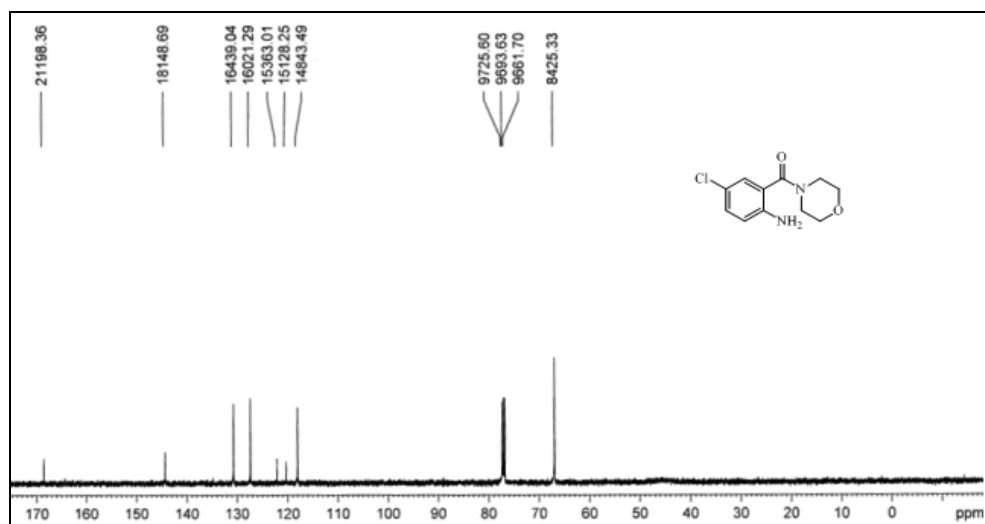
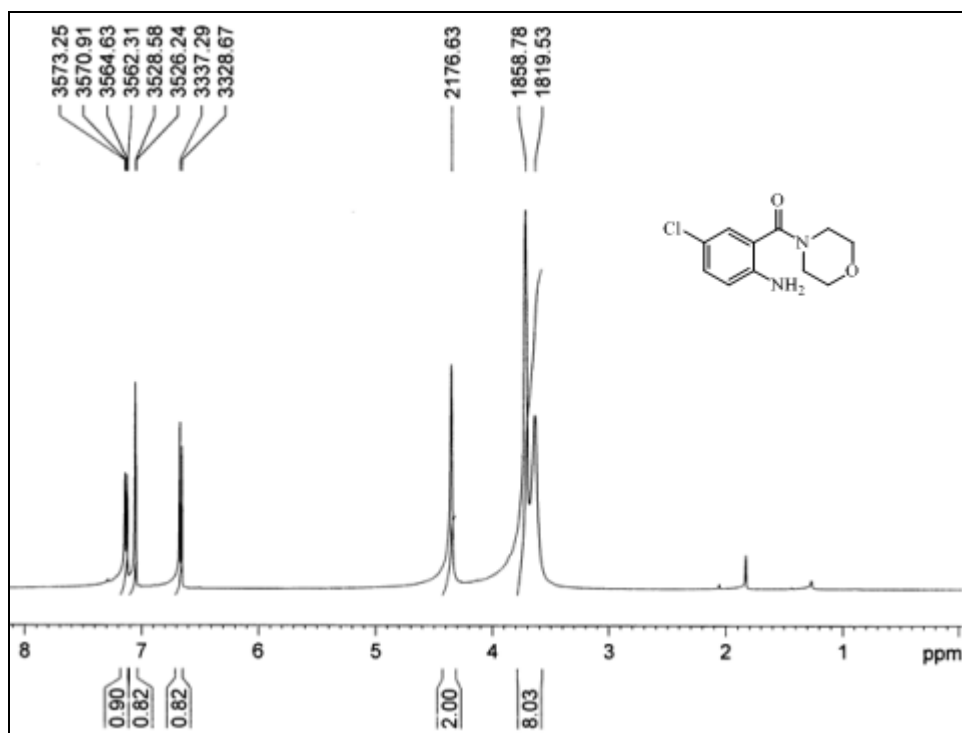
¹³C-NMR: 2-Amino-4,5-dimetoksi-N-metilbenzamidit (48.2i)

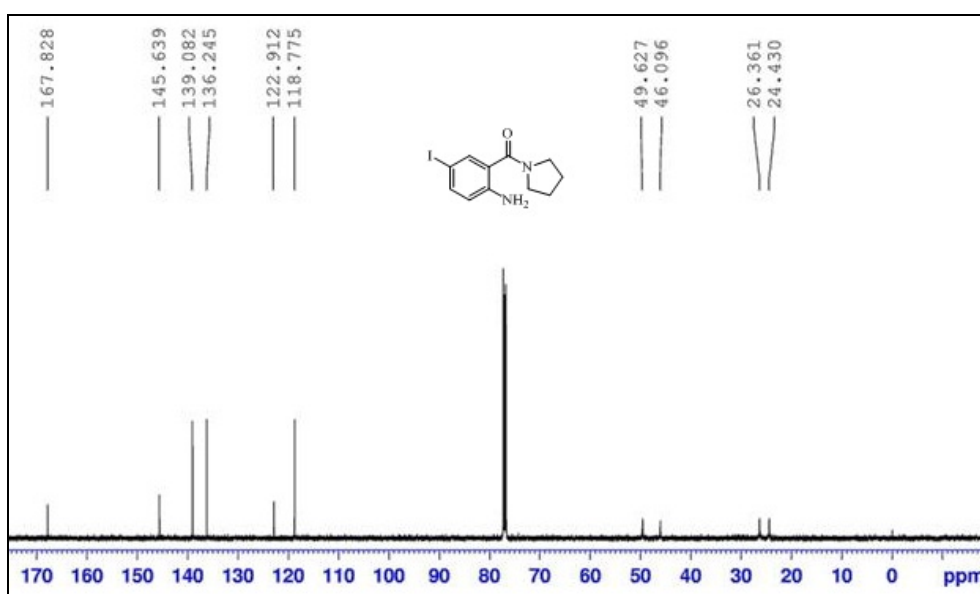
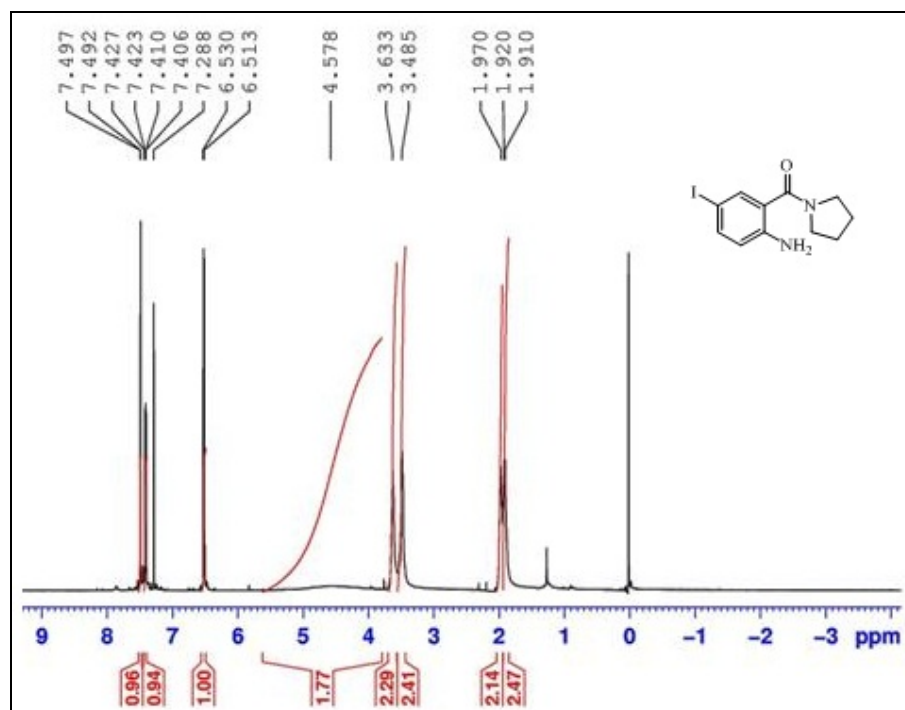
Üçüncül Antranilik Asit Amitlerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

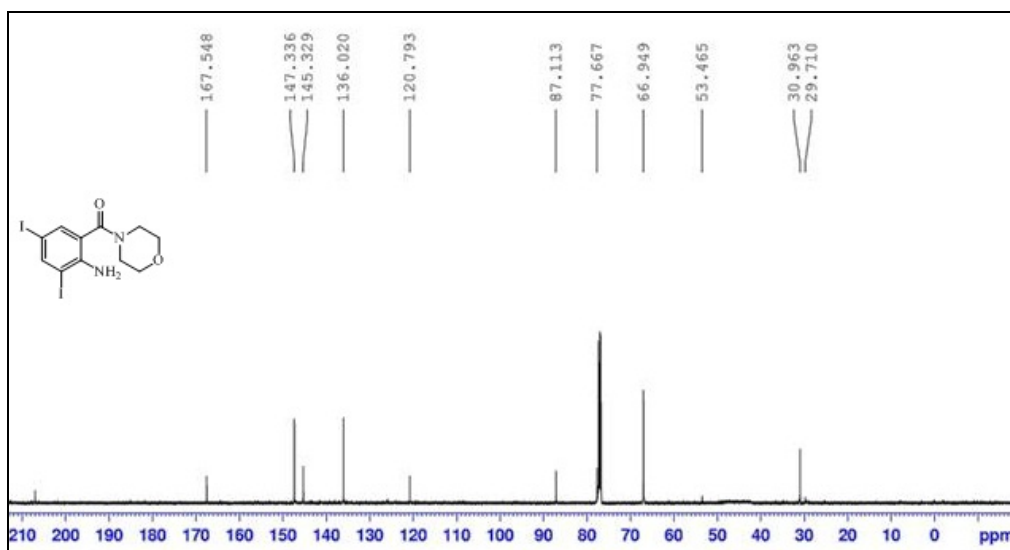
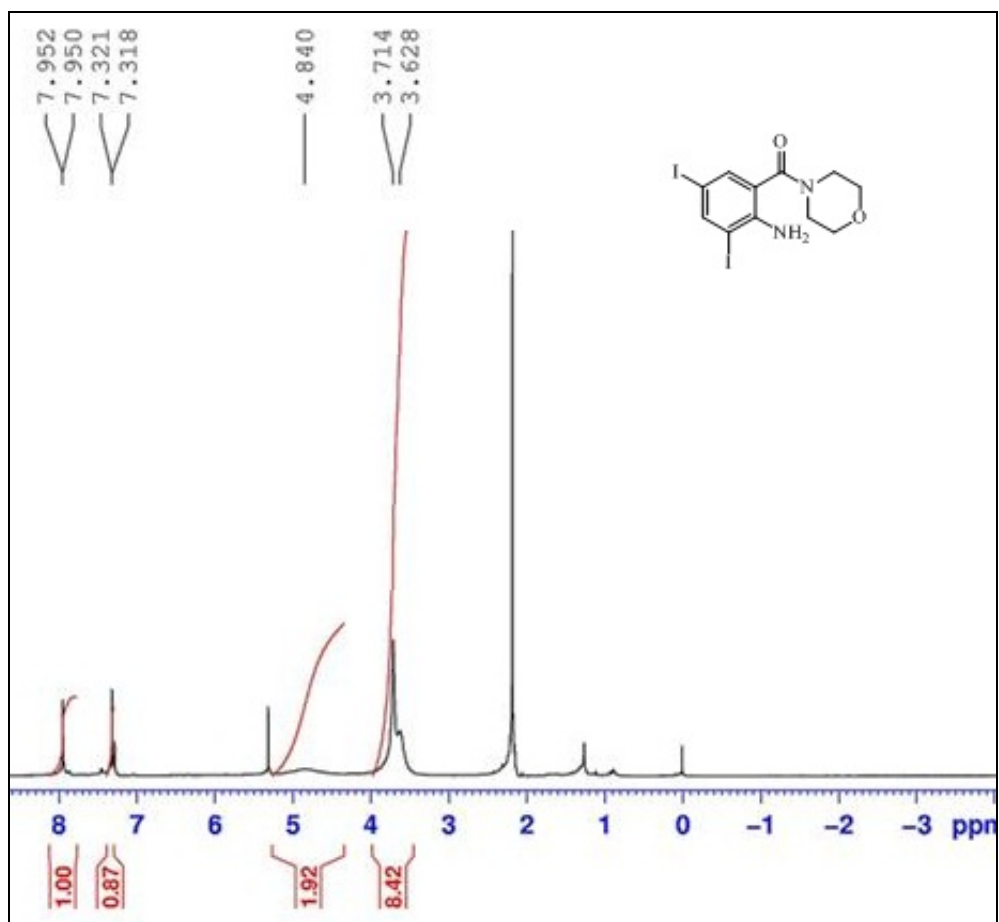


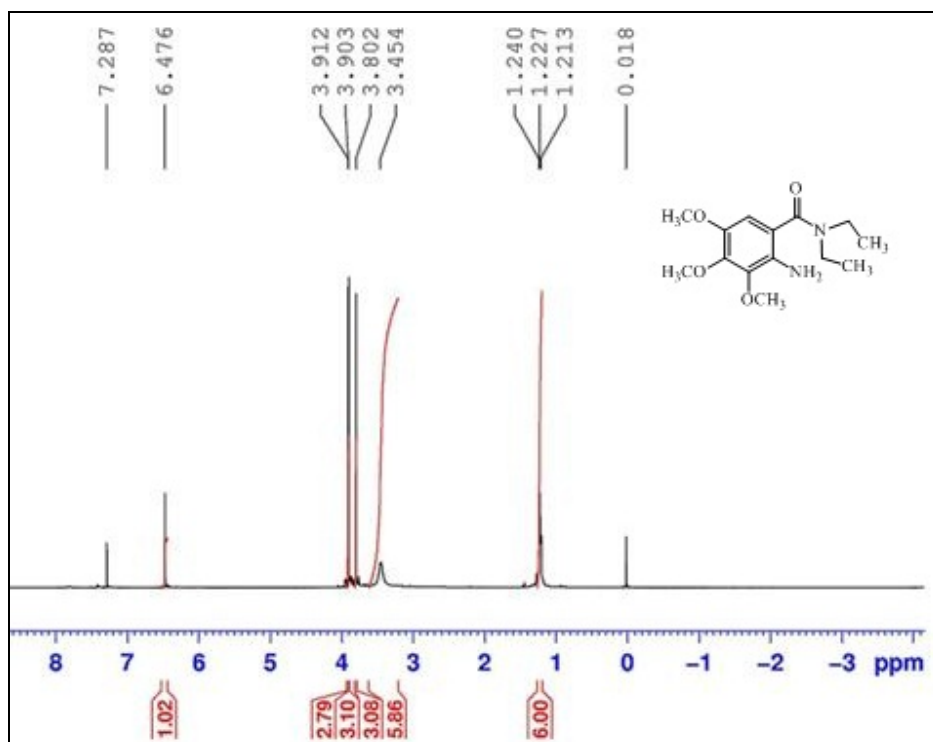




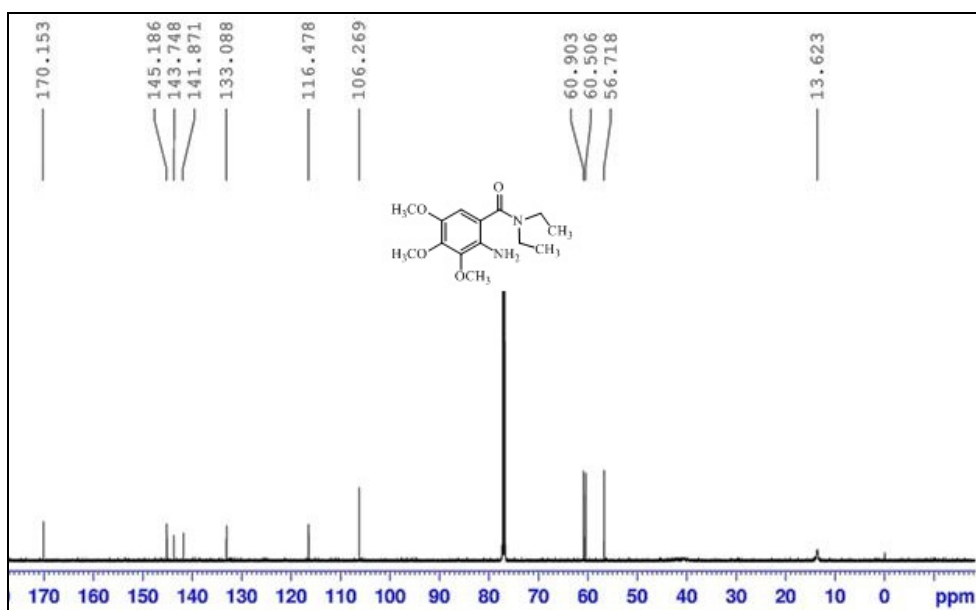








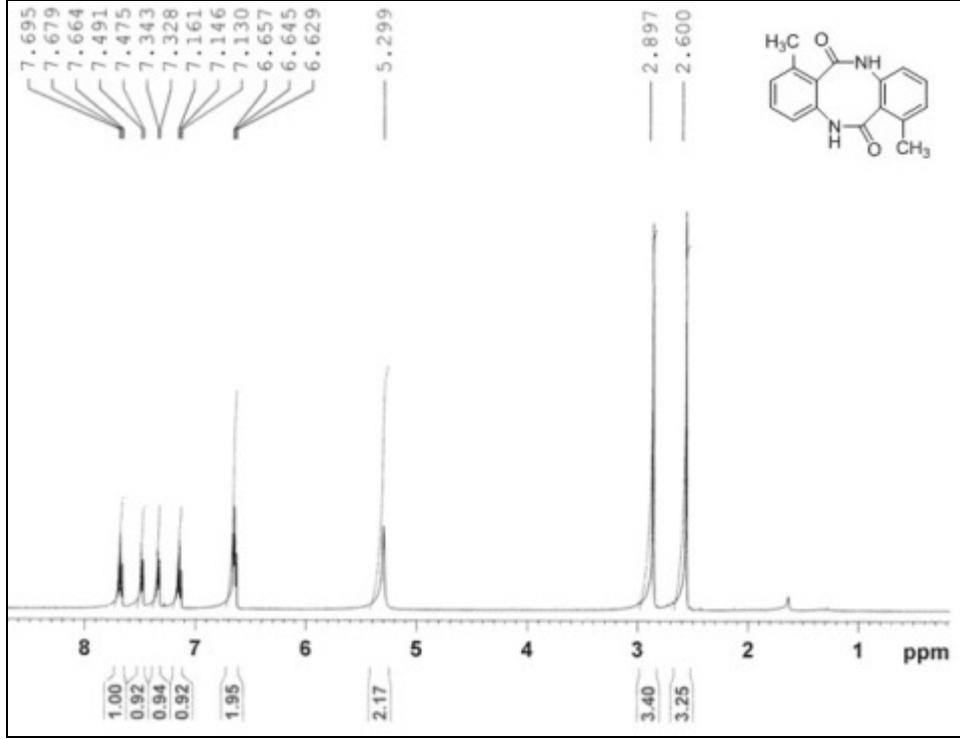
¹H-NMR: 2-Amino-N,N-diethyl-3,4,5-trimetoksibenzamit (48.3h)



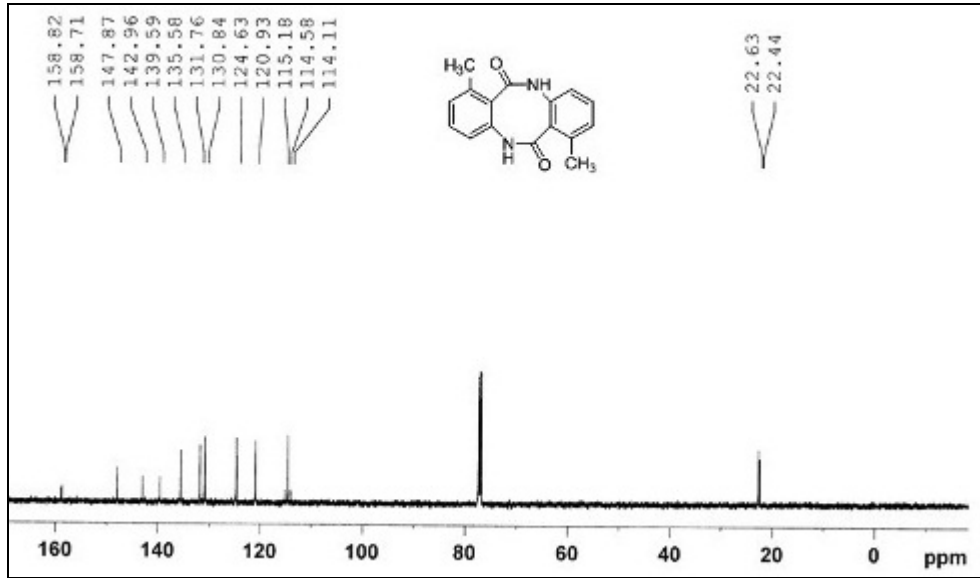
¹³C-NMR: 2-Amino-N,N-diethyl-3,4,5-trimetoksibenzamit (48.3h)

EK – 5

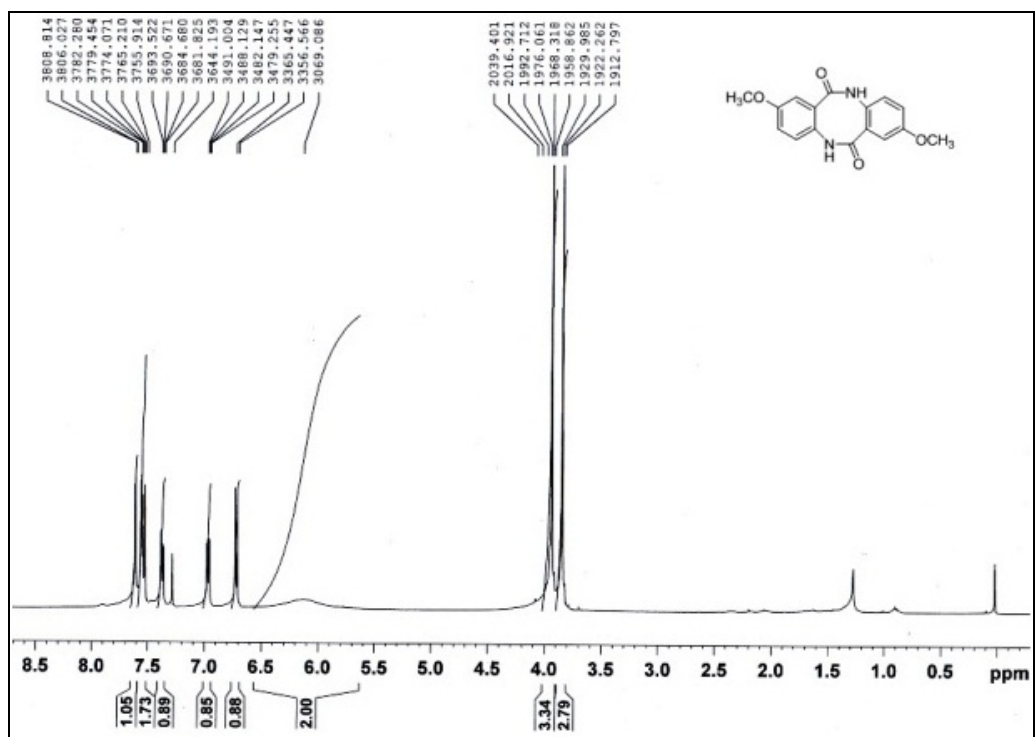
Yan Ürün 37'e ve 37'f'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



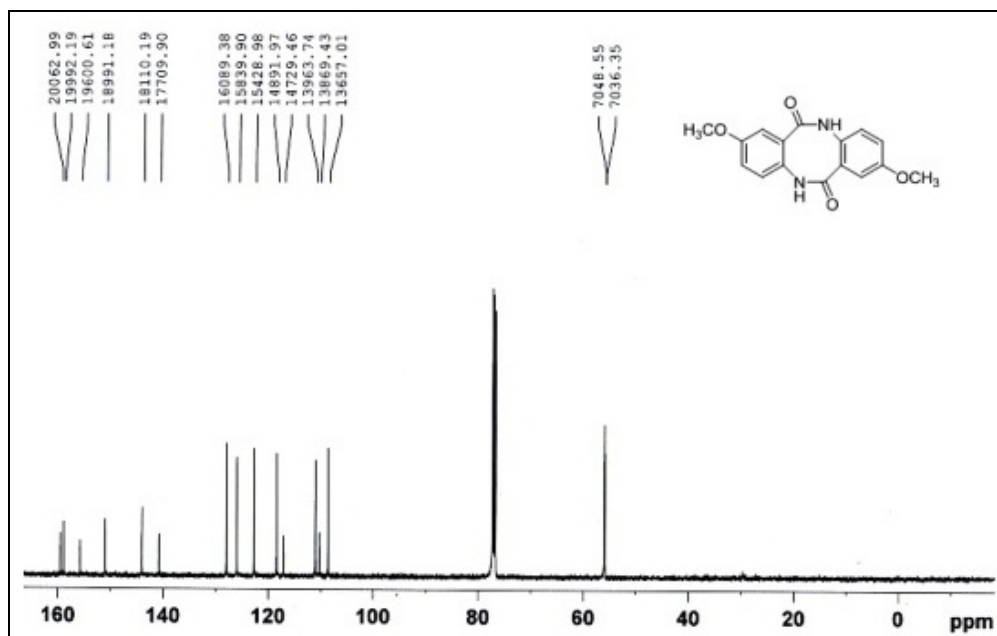
^1H – NMR: 37'e



^{13}C – NMR: 37'e



¹H – NMR: 37'f



¹³C – NMR: 37'f