



**HETEROARİL-SUBSTİTUE
HİDROKİNOLİNONTÜREVLERİNİN
SPEKTRAL ANALİZLERİ**

Bariş ANIL

Danışman: Prof. Dr. Cavit KAZAZ

Doktora Tezi

Kimya Ana Bilim Dalı

2022

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

**HETEROARİL-SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON TÜREVLERİNİN SPEKTRAL
ANALİZLERİ**

(Spectral Analysis of Heteroaryl-Substituted Hydrokinolinone Derivatives)

DOKTORA TEZİ

Barış ANIL

Danışman: Prof. Dr. Cavit KAZAZ

Erzurum
Aralık, 2022

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

**HETEROARİL-SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON TÜREVLERİNİN
SPEKTRAL ANALİZLERİ**

Prof. Dr. Cavit KAZAZ danışmanlığında, Barış ANIL tarafından hazırlanan bu çalışma, 26/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği (26/12/2022)** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Ufuk ÖZGEN <i>Karadeniz Teknik Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Cavit KAZAZ <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Ferhan TÜMER <i>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Süleyman GÖKSU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Ahmet MARAŞ <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak *Prof. Dr. Cavit KAZAZ* danışmanlığında sunulan “HETEROARİL-SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON TÜREVLERİNİN SPEKTRAL ANALİZLERİ” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	% 13	30
Kuramsal Temeller	% 14	30
Materyal ve Metot	% 10	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	% 9	20
Sonuçlar ve Öneriler	% 2	20
Tezin Geneli	% 11	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Barış ANIL	Prof. Dr. Cavit KAZAZ
7.12.2022	7.12.2022
İmza: Aslı Islak İmzalıdır	İmza: Aslı Islak İmzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/...../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/...../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

Not: Bu form, Tezin son şekline uygun olarak bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tezin sonuna eklenmelidir.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, tez oluşumu ve yazımı aşamasında katkılarından dolayı, danışmanım Hocam Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ' a en kalbi duygularıyla teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez olarak sunulan bu çalışmada, spektral analizlerde kullandığım bileşiklerin sentezlenmesi hususunda Sayın Prof. Dr. Şeniz KABAN ve doktora öğrencisi Dr. Kadri Gökhan ÖZOKAN'a teşekkür ederim.

Kendileriyle birlikte aynı ortamda çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü ailesine teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aile bireylerime, eşim Derya ANIL ve kızım Gülce Sare ANIL'a özellikle evladı olmaktan gurur duyduğum devlete adanmışlığın vücut bulmuş hali olan rahmetli babam Demir ANIL'a ve katkısı olan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Barış ANIL

ÖZET

DOKTORA TEZİ

HETEROARİL-SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON TÜREVLERİNİN SPEKTRAL ANALİZLERİ

Bariş ANIL

Danışman: Prof. Dr. Cavit KAZAZ

Amaç: Bu tez çalışmasında, 2-amino-1-aril-7,7-dimetil-4-heteroaril-5-okso-1,4,5,6,7,8 heksahidrokinolin-3-karbonitril türevlerinin spektroskopik karakterizasyonları ve bileşiklerden birisine ait stereokimyanın belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma 2015-2018 yılları arasında Prof. Dr. Metin BALCI Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopi Laboratuvarında, ileri NMR teknikleri, dinamik NMR ve tek kristal X-ışını kırınım analiz yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yöntem: Çalışmada, heteroaril-substitue hidrokinolinon türevleri olan **3a-e** bileşikleri materyal olarak kullanılmıştır. Farklı sıcaklık denemeleri dâhil, tüm deneylere ait spektral veriler; oda sıcaklığı koşulları altında, ilgili numunelerden 40-50 mg alınarak ve 0.5 ml *d*-DMSO çözücüsü içerisinde çözülerek, 18 cm boyunda ve 5 mm çapında olan NMR tüplerine konulmak suretiyle 400 MHz NMR cihazında kaydedilmiştir.

Bulgular: Bileşikler **3a-e**'nin ^1H -NMR spektrumlarında, para sübstitue aril protonlarına ait sinyallerin dubletin dubleti olarak gözlenmesi gerekirken, sinyallerden birisi ~ 7.30 ppm'de geniş yayvan (broad) sinyal olarak ortaya çıkmaktadır. Oysaki bu tür sistemlerin analizinde aril halkasına bağlı protonlar arasındaki etkileşme sabitlerinin belirlenmesi ve aromatikliğin yorumlanması açısından önemlidir. Benzer bir durum aynı bileşiklerin karbon sinyalleri içinde geçerli olup, bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumunda ~ 130.0 ppm'de aril karbonlarına ait sinyallerinden biri hemen hemen nerdeyse hiç gözlenmemektedir. Dejenere olan aril halkası proton ve karbonlarına ait sinyallerin belirgin bir şekilde tesbit edilebilmesi için NMR cihazında farklı parameter, farklı konsatrasyonlar, NMR kaydırma reaktifleri ve farklı çözücüler kullanılarak defalarca yapılan ölçümlerde sonucun değişmediği bir durum söz konusuydu. Bu bağlamda çalışmalarımızı dinamik NMR üzerinde yoğunlaştırdık.

Sonuç: Aril halkasına ait proton ve karbon çekirdeklerine ait sinyal optimizasyonu, ileri NMR teknikleri, yüksek sıcaklık dinamik NMR deneyleri ile tesbit edilmiş ve sinyal dejenerasyonu ile ilgili tahminler ileri sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: 1D, 2D-NMR Teknikleri, ^1H - ^1H ve ^1H - ^{13}C -NMR Korelasyonları, Değişken Sıcaklık Ünitesi (Variable Temperature Unit-VTU), X-Ray.

Aralık 2022, 150 sayfa

ABSTRACT

DOCTORAL DISSERTATION

SPECTRAL INVESTIGATION OF SOMENEW HETARYL-SUBSTITUTED HYDROQUINOLINONE DERIVATIVES

Bariş ANIL

Supervisor: Prof. Dr. Cavit KAZAZ

Purpose: In this thesis, the spectroscopic characterizations of 2-amino-1-aryl-7,7-dimethyl-4-heteroaryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8 hexahydroquinoline-3-carbonitrile derivatives and intended to be determined of the stereochemistry of one of the compounds were purposed. The study was carried out using advanced NMR techniques, dynamic NMR and single crystal X-ray diffraction analysis method in Prof. Dr. Metin BALCI Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Laboratory between 2015-2018.

Method: Spectral data of all experiments, including different temperature trials; It was recorded in a 400 MHz NMR device by taking 40-50 mg of the relevant samples and dissolving them in 0.5 ml of d-DMSO solvent under room temperature conditions and placing them in NMR tubes with a length of 18 cm and diameter of 5 mm.

Findings: The In the ^1H -NMR spectra of compounds **3a-e**, while the signals of para substituted aryl protons should be observed as doublet of doublet, one of the signals appears as a broad signal at ~ 7.30 ppm. However, in the analysis of such systems, it is important to determine the interaction constants between the protons attached to the aryl ring and to interpret the aromaticity. A similar situation is valid for the carbon signals of the same compounds, one of the signals of the aryl carbons at ~ 130.0 ppm is almost never observed in the ^{13}C -NMR spectrum. In order to detect the signals of degenerate aryl ring protons and carbons clearly, there was a situation where the results did not change in measurements made repeatedly using different parameters, different concentrations, NMR shift reagents and different solvents in the NMR device. In this context, we focused our work on dynamic NMR.

Results: Signal optimization of the proton and carbon nuclei of the aryl ring was determined by advanced NMR techniques, high temperature dynamic NMR experiments, and predictions about signal degeneration were put forward.

Keywords: 1D, 2D-NMR Techniques, ^1H - ^1H and ^1H - ^{13}C -NMR Correlations, Variable Temperature Unit (VTU), X-Ray.

December 2022, 150 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ŞEMALAR DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xiv
GİRİŞ	1
Organik Moleküllerin Yapı Analizinde Kullanılan Spektroskopik Yöntemler	2
Kızıl Ötesi Soğurma Spektroskopisi (InfraRed IR)	2
Kütle Spektroskopisi (<i>Mass Spectroscopy-MS</i>)	5
Elementel Analiz	6
X-Işınları Kristalografisi	6
Çalışmanın Amacı	7
KURAMSAL TEMELLER	8
NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi	8
NMR Spektrumu	10
NMR Cihazı	11
NMR Magnet	12
NMR Prob (Probe)	13
Şim Bobini (Shims Coil)	14
Radyofrekans- <i>Rf</i> vericisi (<i>Radiofrequency Transmitter</i>)	15
Radyofrekans- <i>Rf</i> alıcısı (<i>Radiofrequency Receiver</i>)	18
NMR Sinyalinin Dijitalleştirilmesi	19
Diyamanyetik Anizotropi	24
NMR Spektrumlarının Yorumlanması	26
Bazı Organik Bileşiklerin NMR Spektroskopisi ile Analiz Yöntemleri	29
2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion'un spektral analizleri	34
MATERYAL ve METOT	37
Spektroskopik Olarak İncelenen Bileşiklerin Sentezi	37

Numunelerin Hazırlanması	38
Kimyasal Kayma Aralıkları (Referans, Çözücü ve Spektrum Penceresi).....	39
¹ H-NMR Puls Sekansları	42
¹³ C-NMR Puls Programları	43
¹³ C-NMR Puls Sekansları	44
¹³ C-NMR Edprosol Parametreleri.....	45
APT (Attached Proton Test-Bağlı Proton Testi) Puls Programları.....	46
DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) Puls Programları	48
COSY (COSY-gradient COrrrelation SpectroscopY) Puls Programları.....	50
NOESY (Nuclear Overhouse Enhancement <i>SpectroscopY</i>) Puls Programları	54
HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) Puls Programları.....	55
HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) Puls Programları.....	58
ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	63
Sentez ve Spektral Çalışmalar (<i>Süstitüe Heteroaril Hidrokinolinon Türevleri</i>).....	63
IR Çalışmaları	65
Kütle (Mass) Çalışmaları	65
NMR Çalışmaları	65
Dinamik NMR.....	67
NMR Spektrumları Üzerinde Dinamik Etkiler	71
Dinamik Değişimlerin NMR ile Ölçülmesi	72
Kimyasal Değişim Üzerindeki Dinamik Etkiler	75
X-Işınları Analizi	80
Spektral Bulgular	82
Bileşik 1: 2-(3-Methylthienylidene)malononitrile (C ₉ H ₆ N ₂ S).....	83
Bileşikler 3a-e'nin Sentezi İçin Genel Prosedür.....	84
Spektral Veriler (3a-d)	84
Kristalografi	102
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	104
KAYNAKÇA	107
EKLER	110
EK 1. İlgili bileşikler için Spektrumlar	110
ÖZGEÇMİŞ	127

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Fenolik Hidroksil Grubunun (Ph-OH) Kimyasal Kayma Değerleri (ppm).....	31
Tablo 2. Kullanılan Cihazların Özellikleri.....	37
Tablo 3. Çözücü, Yoğunluk, Sıcaklık, Cihaz ve 1D, 2D-NMR Tekniklerine Ait Parametreler	38
Tablo 4. NMR Deneylerine Ait Kısaltmalar.....	38
Tablo 5. Döteryumlu Çözücüler ve Onların Fiziksel Özellikleri.....	39
Tablo 6. Şim (shims) Parametreleri	40
Tablo 7. ¹ H-NMR Puls Program Parametreleri (3a-e)	40
Tablo 8. 1H-NMR Edprosol Parametreleri (Amplifikatör-F1+F2)	42
Tablo 9. ¹³ C-NMR Puls Program Parametreleri (3a-e).....	43
Tablo 10. ¹³ C-NMR Edprosol Parametreleri (Amplifikatör-F1+F2)	45
Tablo 11. J-modüle APT Puls Program Parametreleri (3a-e)	46
Tablo 12. DEPT-135 Puls Program Parametreleri (3a-e)	48
Tablo 13. COSY-NMR Puls Program Parametreleri (3a-e)	50
Tablo 14. NOESY-NMR Puls Program Parametreleri	54
Tablo 15. Gardyan HMQC-NMR Puls Program Parametreleri.....	56
Tablo 16. Gardyan HMBC-NMR Puls Program Parametreleri	58
Tablo 17. Parametre Dizinleri, Puls Programları ve Modifiye Parametreler.....	61
Tablo 18. X-ışını Kırınımı Parametreleri.....	62
Tablo 19. Düşük Sıcaklık Ünitesinde Ayarlanabilen Çalışma Sıcaklıkları	69
Tablo 20. Saf Metil Alkolün Farklı Sıcaklıklarda Ölçülen Kimyasal Kayma Değerleri.....	70
Tablo 21. Koalesans Sıcaklıkları ve Gibbs Serbest Aktivasyon Enerjileri.....	75
Tablo 22. Bir ve İki Boyutlu (1D, 2D)-NMR Parametreleri (<i>Topspin</i> 2.1 NMR programı) ...	83
Tablo 23. Bileşik 3a'nın Elementel Analiz Sonuçları	85
Tablo 24. Bileşik 3a'nın ¹ H, ¹³ C-NMR Spektral Verileri.....	86
Tablo 25. Bileşik 3b'nin Elementel Analiz Sonuçları	88
Tablo 26. Bileşik 3b'nin ¹ H, ¹³ C-NMR Spektral Verileri	88
Tablo 27. Bileşik 3c'nin Elementel Analiz Sonuçları	97
Tablo 28. Bileşik 3c'nin ¹ H, ¹³ C-NMR Spektral Verileri.....	97
Tablo 29. Bileşik 3d'nin Elementel Analiz Sonuçları	99
Tablo 30. Bileşik 3d'nin ¹ H, ¹³ C-NMR Spektral Verileri	100
Tablo 31. Bileşik 3e'nin Elementel Analiz Sonuçları	102
Tablo 32. Bileşik 3e'nin ¹ H, ¹³ C-NMR Spektral Verileri.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Farklı enerji seviyeleri arasındaki geçişler.....	2
Şekil 2. Titreşim gerilme ve eğilme hareketleri	2
Şekil 3. Benzaldehit bileşiğinin IR spektrumu (NIST Chemistry WebBook)	4
Şekil 4. Butirik asidin parçalanma ürünlerine ait kütle spektrumu	5
Şekil 5. Toluen bileşiğinin elementel analiz sonuçları.....	6
Şekil 6. Tek kristal X-Işınları (X-Ray Diffraction) kırınımı cihazı ve Bragg yasası	7
Şekil 7. Dibrom benzosiklobutenonbornen bileşiğinin X-Işınları analiz verileri	7
Şekil 8. Atom çekirdeklerinin spin enerji derecelerine göre manyetik alan yönelimleri	9
Şekil 9. Manyetik alan içerisindeki spin enerji farkları.....	9
Şekil 10. 4-Etoksi asetofenon bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	10
Şekil 11. NMR Spektrometre Cihazının Bileşenleri (Prof. Dr. Metin BALCI Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopi Laboratuvarı).....	12
Şekil 12. Süper iletken NMR magneti ve bileşenleri	13
Şekil 13. Probun ana parçalarına ait şematik görünümü	14
Şekil 14. Süper iletken magnet ve şim (shim) bobini	15
Şekil 15. Faz kayması (90 °C) kosinüsten sinüs modülasyonuna geçiş	17
Şekil 16. X-Eksenine sinüs modüle vektörel değişimler	18
Şekil 17. Dalga formunun ADC ile sayısallaştırılması [8 seviye (3 bit)].....	19
Şekil 18ab. ADC kullanılarak FID sinyalinin NMR sinyaline dönüşmesi	20
Şekil 19ab. Örnekleme oranının temsili üzerindeki etkisinin gösterimi.....	21
Şekil 20. Manyetik anizotropi (C=C ve C=O çift bağları)	23
Şekil 21. Benzen halkasının oluşturduğu manyetik anizotropi	24
Şekil 22. Asetilenin manyetik alanda oluşturduğu diyamanyetik anizotropi.....	24
Şekil 23. Etil alkol bileşiğinin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu	26
Şekil 24. Etil alkol bileşiğinin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu	27
Şekil 25a. <i>n</i> -Propanol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	28
Şekil 25b. <i>n</i> -Propanol bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	28
Şekil 26a. Etil Asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	28
Şekil 26b. Etil Asetat bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.	29
Şekil 27. Şalkon I'ın siklohekzenon (II), izoksazol (III) ve indazol (IV) türevlerinin sentezi.....	30
Şekil 28. Şalkon I'ın aseton-d ₆ , DMSO-d ₆ ve CCl ₄ içerisindeki ¹ H-NMR spektrumu.	31
Şekil 29. Şalkon I'ın ¹ H-NMR spektrumları (+ 25 ve + 95 °C)	32

Şekil 30. Şalkon bileşiğinin intramoleküler siklozasyonu (I → Ia)	33
Şekil 31. Süstitüe (7) 2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion bileşiklerinin sentezi.....	33
Şekil 32. Bileşik 7'nin [2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion] açık yapı formülü. ...	34
Şekil 33. Bileşik 7'nin ¹ H-15N-HMBC spektrumu (DMSO-d ₆).....	35
Şekil 34. Tek boyutlu (zg30) ¹ H-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)	42
Şekil 35. 400 MHz ¹ H-NMR FID sinyali.....	43
Şekil 36. 30 Derecelik farklı puls sekans dizileri.....	44
Şekil 37a. Bir boyutlu zgpg30 ¹³ C-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel).....	45
Şekil 37b. Bir boyutlu (zgpg30) NOE etkin, ¹³ C-NMR puls sekans dizisi	45
Şekil 38. ¹³ C-NMR FID sinyali (100 MHz).....	46
Şekil 39. J-module APT-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel).....	47
Şekil 40a. DEPT-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)	49
Şekil 40b. DEPT-45, 90, 135 puls sekans dizisi (Nanalysis, Benchtop NMR Blog)	50
Şekil 41a. COSY-45 puls sekans dizini (Bruker Manuel)	53
Şekil 41b. COSY-90, 45 puls sekans dizini (Bruker Manuel)	53
Şekil 42. NOESY-NMR puls sekans dizini (Bruker Manuel)	55
Şekil 43. HMQC-NMR puls sekans dizini (Bruker Manuel).....	58
Şekil 44. HMBC-NMR puls sekans dizini (Bruker Manuel)	61
Şekil 45. Süstitüe hetaroaril hidrokinolinon türevlerinin sentezi	64
Şekil 46. Bileşikler 3a-e'nin siklokondenzasyon reaksiyonu mekanizması	64
Şekil 47a. Bileşik 3e'nin oda sıcaklığındaki (298 K) ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	66
Şekil 47b. Bileşik 3e'nin oda sıcaklığındaki (298 K) ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).	66
Şekil 48. Değişken sıcaklık kontrol ünitesi	68
Şekil 49. Değişken sıcaklık ¹ H-NMR spektrumları (CH ₃ OH ~%99)	70
Şekil 50. Hidroklorik asit ve 2,6-dimetilpridin arasındaki kimyasal reaksiyon.....	71
Şekil 51. 2,6-lutidin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	71
Şekil 52. 2,6-dimetil pridinyum klorür tuzunun ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 53. 2,6-dimetil pridin ve 2,6-dimetil pyridinyum klorür'ün ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 54. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit bileşiğinin konformasyonel denge reaksiyonları	73
Şekil 55. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit ¹ H-NMR spektrumları (323, 328, 333 K).....	73
Şekil 56. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit ¹ H-NMR spektrumları (303, 308, 313, 318 K).....	74
Şekil 57. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit bileşiğinin koalesans sıcaklığı (318 K).....	74
Şekil 58a. Bileşik 3e'nin 323 K'de kaydedilen ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	76
Şekil 58b. Bileşik 3e'nin 323 K'de kaydedilen ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	76

Şekil 59. Bileşik 3e'nin 323 K'de kaydedilen DEPT-90,135 NMR spektrumları (DMSO-d ₆).....	77
Şekil 60. Bileşik 3e'nin COSY spektrumu (DMSO-d ₆).....	77
Şekil 61. Bileşik 3e'nin HMQC spektrumu (DMSO-d ₆)	78
Şekil 62. Bileşik 3e'nin genişletilmiş HMBC spektrumu-1 (DMSO-d ₆).....	79
Şekil 63. Bileşik 3e'nin genişletilmiş HMBC spektrumu-2 (DMSO-d ₆).....	80
Şekil 64. Bileşik 3e'nin moleküler yapısı (<i>MERCURY</i> -Program)	81
Şekil 65. Dimerler arasındaki hidrojen bağları	82
Şekil 66. Bileşik 3e'nin üç boyutlu kristal kafes yapısı	82
Şekil 67. Bileşik 1 [2-(3-Methylthienylidene)malononitrile].....	84
Şekil 68. Bileşikler 2-e [5,5-Dimetil-3-arilamino-2-sikloheksanon]	84
Şekil 69. Bileşik 3a'nın molekül yapısı.	85
Şekil 70. Bileşik 3a'nın VTU kontrollü (50 °C) ¹ H-NMR spektrumları (DMSO-d ₆)	86
Şekil 71. Bileşik 3a'nın VTU kontrollü (50 °C) ¹³ C-NMR spektrumları (DMSO-d ₆)	87
Şekil 72. Bileşik 3b'nin molekül yapısı	87
Şekil 73. Bileşik 3b'nin VTU Kontrollü (24.5 → 35 °C) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil 74. Bileşik 3b'nin VTU kontrollü (35 → 50°C) ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	89
Şekil 75. Bileşik 3b'nin VTU kontrollü (50 → 60 °C) ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	90
Şekil 76. Bileşik 3b'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	90
Şekil 77. Bileşik 3b'nin APT spektrumu (24.5 °C-DMSO-d ₆).....	91
Şekil 78. Bileşik 3b'nin DEPT-90, 135 spektrumları (24.5 °C-DMSO-d ₆).....	91
Şekil 79. Bileşik 3b'nin COSY spektrumu (50 °C-DMSO-d ₆).....	92
Şekil 80. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş COSY spektrumu-1 (50 °C-DMSO-d ₆).....	92
Şekil 81. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş COSY spektrumu-2 (50 °C-DMSO-d ₆)	93
Şekil 82. Bileşik 3b'nin HMQC spektrumu (50 °C-DMSO-d ₆)	93
Şekil 83. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş HMQC spektrumu-1 (50 °C-DMSO-d ₆).....	94
Şekil 84. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş HMQC spektrumu-2 (50 °C-DMSO-d ₆).....	94
Şekil 85. Bileşik 3b'nin HMBC spektrumu (50 °C-DMSO-d ₆).....	95
Şekil 86. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş HMBC spektrumu-1 (50 °C-DMSO-d ₆).....	95
Şekil 87. Bileşik 3b'nin Genişletilmiş HMBC spektrumu-2 (50 °C-DMSO-d ₆).....	96
Şekil 88. Bileşik 3c'nin molekül yapısı	96
Şekil 89. Bileşik 3c'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)...	98
Şekil 90. Bileşik 3c'nin VTU kontrollü (24.5→50 °C) ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	98

Şekil 91. Bileşik 3d 'nin moleköl yapısı	99
Şekil 92. Bileşik 3d 'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	100
Şekil 93. Bileşik 3d 'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	101
Şekil 94. Bileşik 3e 'nin moleköl yapısı	101
Şekil 95. Bileşikler 3a-e 'nin rezonans yapıları	104
Şekil 96. C-3 karbon atomunun kimyasal kayma değeri.....	105



ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1. Elektromanyetik spektrum	1
Şema 2. IR Işınlrın absorpsiyon bölge aralıkları.....	3
Şema 3. Farklı bağ türlerine ait IR absorpsiyon değeri (Master Organic Chemistry)	3
Şema 4. Transmitter dizaynı	16
Şema 5. Diplettör (diplexer) alıcı ve verici ayrımı.....	19
Şema 6. Diamanyetik ve paramanyetik kayma	21
Şema 7. Bazı fonksiyonel gruplara ait hidrojen çekirdeklerinin kimyasal kayma aralıkları ...	24
Şema 8. Bazı fonksiyonel gruplarının açık yapılarına ait ¹ H kimyasal kayma değeri.....	25
Şema 9. Bazı fonksiyonel gruplara ait karbon çekirdeklerinin kimyasal kayma aralıkları	25
Şema 10. Paskal üçgeni.....	26

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

T	: Manyetik alan şiddeti (Tesla)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
J	: Etkileşme sabiti (Hz)
Hz	: Hertz (frekans birimi- s^{-1})
MHz	: MegaHertz ($10^6 s^{-1}$)
ppm	: part per million (milyonda bir kısım)
s	: singlet
d	: dublet
bs	: Geniş singlet
dd	: dubletin dubleti
t	: Triplet
Rf	: Radyo frekans (R adio f requency)
T_1	: Longitudinal durulma (y-axis Longitudinal Relaxation)
T_2	: Transverse durulma (z-axis Transverse Relaxation)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans (N uclear M agnetic R esonance)
1H -NMR	: Proton NMR
^{13}C -NMR	: Karbon NMR
DEPT-90	: Polarizasyon transferi $^1H \rightarrow ^{13}C$ pozitif faz CH karbonları (D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer)
DEPT-135	: Polarizasyon transferi $^1H \rightarrow ^{13}C$ pozitif faz CH ve CH₃ , negatif faz CH₂ karbonları (D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer)
DMSO- d_6	: Döteryumlu dimetilsülfoksit çözücüsü (D i M ethyl S ulf O xide)
FID	: Serbest indüksiyon akımının azalması (F ree I nduction D ecay)
1D, 2D	: Bir ve iki boyutlu NMR (one, two dimensional)
COSY	: Homonükleer (1H - 1H) korelasyon (C orrelation S pectroscopy)
HMQC	: Heteronükleer (1H - ^{13}C / ^{19}F - ^{13}C vb.) çoklu kuantum korelasyon (H eteronuclear M ultiple Q uantum C orrelation)
HMBC	: Heteronükleer (1H - ^{13}C , 1H - ^{15}N vb) çoklu bağ korelasyon (H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation)
F1, F2	: İki boyutlu NMR spektrumlarındaki yatay/düşey eksenler
NOE- <i>diff</i>	: Uzaysal etkileşimler (1H - 1H) (N uclear O verhauser E ffect)
PFG	: Darbeli (puls) alan gradyan probu (P ulsed F ield G radient)
VTU	: Değişken sıcaklık ünitesi (V ariable T emperature U nit)

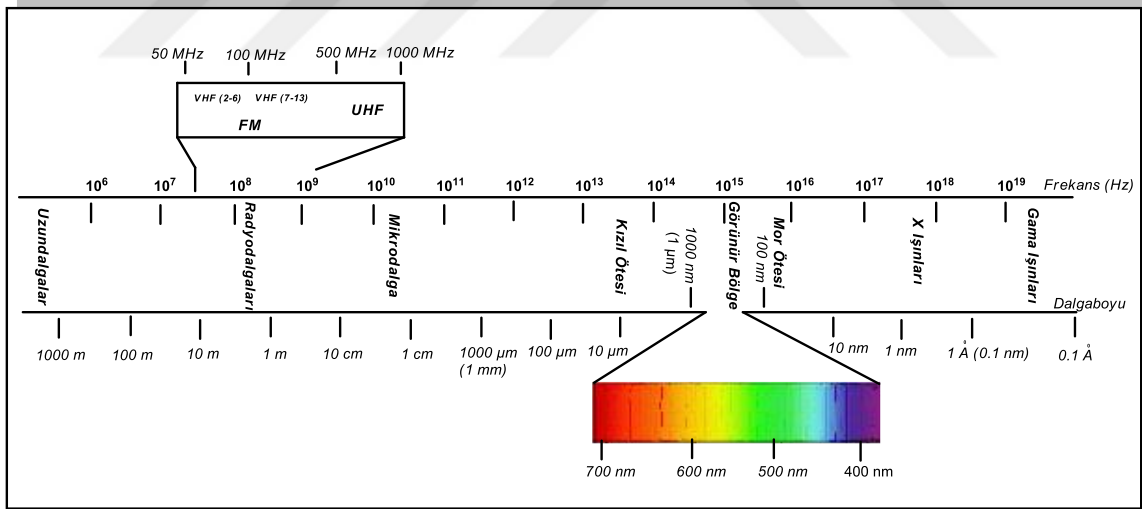
UV	: Morötesi ışınım (U ltra V iyole)
IR	: Kızıl ötesi soğurma spektroskopisi (I nfra R ed)
MS	: Kütle spektroskopisi (M ass <i>Spectroscopy</i>)
X-Ray	: X-Işınları spektroskopisi
CSA	: Chemical S hift A nisotropy)
ADC	: Analogdan dijitale dönüştürme (A nalogue to D igital C onverter)



GİRİŞ

Radyasyon enerjisi olarak da bilinen **spektroskopi**, elektromanyetik ışıma enerjisinin madde ile etkileşmesini inceleyen bilim dalı olarak ifade edilmektedir. Bu etkileşmeler **spektrometre** adı verilen cihazlarla yapılmaktadır. Spektrometrelerden elde edilen verilere ise **spektroskopik** ya da **spektral** veriler denmektedir. Bu verilerden genellikle dalga boyu veya frekansın bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan emisyon grafikler elde edilmektedir. Bu grafiklere aynı zamanda **spektrum** denilmektedir. Spektrumlar, numune içerisinde bulunan atomun, molekülün veya bileşenlerinin ne olduğu (kalitatif), bunların miktarları (kantitatif) ayrıca, atomun ve molekülün enerji düzeyleri, molekülün geometrisi ve molekülde bulunan kimyasal bağlar ve etkileşimleri hakkında da bize bilgi vermektedir.

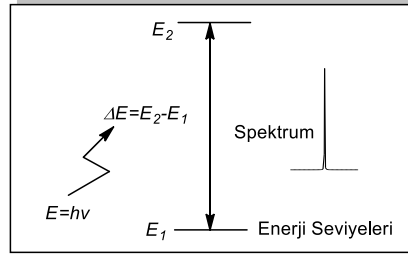
Atomlardan farklı türlerde yayılan enerjiler elektromanyetik ışın veya elektromanyetik dalgaları oluşturmaktadırlar. Gama (γ) ışınlarından başlayarak uzun dalga bölgesine kadar geniş bir yelpazeye sahip elektromanyetik ışımlar, dalga boyları ve frekans farklılıklarına göre **elektromanyetik spektrumu** oluştururlar (Şema 1).



Şema 1. Elektromanyetik spektrum

Organik bileşiklerin analizinde özellikle enstrümental adı verilen cihazların kullandığı ölçüm yöntemlerinden yararlanılır. Bir organik maddenin absorpsiyon (soğurma) spektrumu incelendiğinde molekülün yapısı hakkında pek çok bilgi elde edilebilir. Özellikle elektromanyetik ışımının organik moleküller tarafından absorbe edilmesi sonucunda elde edilen spektrumlar, molekülün yapısına ve moleküller arası bağlara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Spektroskopi aynı zamanda organik bileşiklerin yapısal analizlerinde, hangi tür bileşiklerin hangi tür ışımayı soğuracakları sorusunu da yanıtlamaktadır (Gündüz, 2005).

Basit anlamda spektroskopi molekül ya da atom çekirdeklerinin sahip olduğu farklı enerji seviyeleri arasındaki geçişlerin elektromanyetik ışıma enerjisi ile uyarılma neticesinde ortaya çıkan spektral verilerdir (Şekil 1). Bu verilerden elde edilen grafiklere **spektrum** adı verilmektedir (Keeler, 2002).



Şekil 1. Farklı enerji seviyeleri arasındaki geçişler

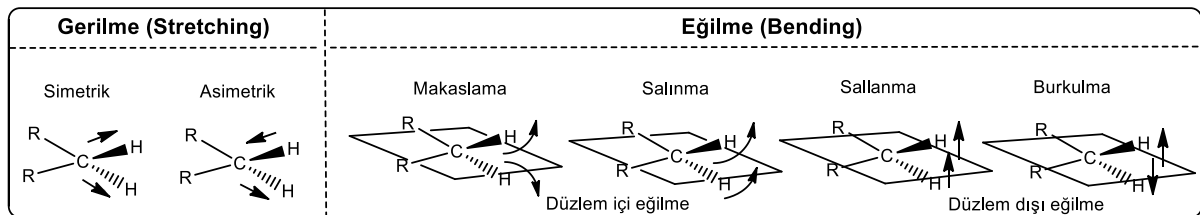
Organik moleküllerin yapı analizinde en çok kullanılan spektroskopik yöntemler, Kızıl Ötesi (InfraRed, IR) Soğurma Spektroskopisi, Kütle Spektrometresi (Mass), Elementel Analiz, Tek Kristal X-Işınları *Difraktometresi* (Single-Crystal X-Ray Diffraction) ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisidir.

Organik Moleküllerin Yapı Analizinde Kullanılan Spektroskopik Yöntemler

Kızıl Ötesi Soğurma Spektroskopisi (InfraRed IR)

Kızıl ötesi ışınlar ile bir molekülün titreşme ve dönme düzeyleri uyarılmaktadır. Bu ışıma enerjisi moleküldeki bağların kuvvetini etkilemez ve aynı zamanda elektronik uyarma da yapmaz; bunun yanı sıra atomların kütlelerine, bağların kuvvetine ve molekül geometrisine bağlı olarak bağların titreşme genliklerini artırır. Bundan dolayı kızıl ötesi soğurma spektroskopisine **titreşim spektroskopisi** de denmektedir.

Molekülleri oluşturan atomların sürekli hareketliliği bir titreşim oluşturmaktadır. Bu hareketlilik öteleme hareketleri, bir kimyasal bağ uzunluğunun periyodik olarak çoğalıp ya da azalması, bir eksen etrafında dönme hareketleri veya moleküldeki açıların periyodik olarak değişmesi şeklinde olup bu hareketlerin tümüne titreşim hareketleri denilmektedir. Moleküllerde ortaya çıkan titreşimler, eğilme ve gerilme hareketlerini oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2. Titreşim gerilme ve eğilme hareketleri

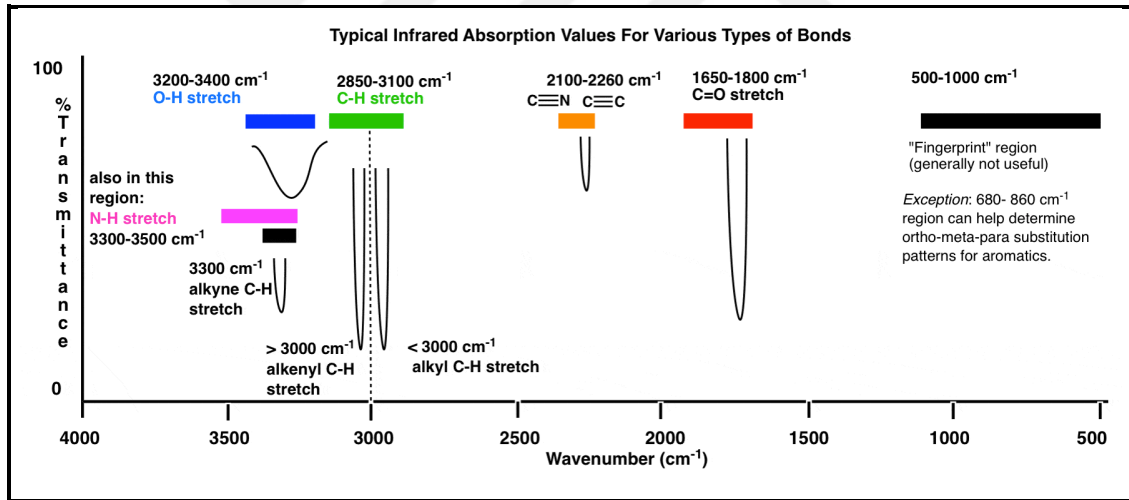
Titreşim spektrumları; titreşim sağlayan enerji düzeylerinin değişmesiyle birlikte ortaya çıkmaktadır. **InfraRed** bölgesinde bir titreşim bandının gözlenebilmesi için molekülün titreşimi sırasında elektriksel olarak dipol momentinin de değişmesi gerekmektedir.

Elektromanyetik spektrumda IR ışınların dalga boyu 780-1000000 nanometre (nm) arasında değişir. Bu aralık çok geniş olduğundan, dört absorpsiyon bölgesine ayrılarak incelenir (Şema 2).

IR Bölgesi	Dalga Boyu Aralığı	Dalga Sayısı Aralığı
Yakın	780-2500 nm 0.78-2.5 μ m	12800-4000 (cm^{-1})
Orta	2500-50000 nm 2.5-50 μ m	4000-200 (cm^{-1})
Uzak	50000-1000000 nm 50 -1000 μ m	200-10 (cm^{-1})
Çok Kullanılan	2500-15000 nm 2.5-15 μ m	4000-670 (cm^{-1})

Şema 2. IR Işınların absorpsiyon bölge aralıkları

InfraRed spektroskopisi ile yapılan analizlerde bir molekülün yapısı hakkında, aromatik ya da alifatik mi olduğu, bağların durumu ve bazı fonksiyonel grupların (R-COOR, R-COR, NO₂, SO₂, OH, CN vb.) varlığı gibi birçok bilgiler elde edilebilir (Şema 3).



Şema 3. Farklı bağ türlerine ait IR absorpsiyon değerleri (Master Organic Chemistry)

InfraRed spektrofotometreleri numuneden geçen ışık frekanslarının analiz edilerek bir spektrum haline getirilmesini sağlayan cihazlardır.

Organik madde spektrumlarının 200 cm^{-1} 'den sonra gelen kısmı özellikle <1000 cm^{-1} bölgesi bilimsel araştırmalar için önemlidir ve bu bölgeye **parmak izi** bölgesi denilmektedir. Parmak izi bölgesi genişletildiğinde numune hakkında ayrıntılı bilgi elde edilir (Gündüz, 2005).

IR spektrumlarında yatay eksen dalga sayısını, dikey eksen ise % geçirgenliği göstermektedir. IR spektrumları yorumlanırken moleküllerin absorbe ettiği bantlar iki bölgede

tanımlanır. IR bölgesinin $4000-1000\text{ cm}^{-1}$ arasında kalan kısım fonksiyonel grup bölgesi, $<1000\text{ cm}^{-1}$ olan kısım ise parmak izi bölgesidir.

IR analizlerinde soğrulan (absorplanan) ışınların dalga sayısı ve aynı zamanda geçen ışının miktarı belirlenerek birçok maddelerin yapı tayini ortaya çıkarılır.

Dalga sayısı ($1/\lambda$ dalga boyu-cm); ışının belli bir mesafe veya uzunluktaki dalga sayısı olup birimi $1/\text{cm}$ 'dir. Dalga sayısı aynı zamanda hem enerji hem de frekans ile doğru orantılıdır.

IR spektrumlarının analizi ile birlikte molekülün açık yapısını belirlemede, doymamışlık derecesinin bilinmesi kısmen de olsa önemli sayılabilir.

Doymamışlık derecesinin formülü: Moleküldeki [Çift bağ sayısı + 2 (Üçlü bağ sayısı) + Halka sayısı] olarak tanımlanır.

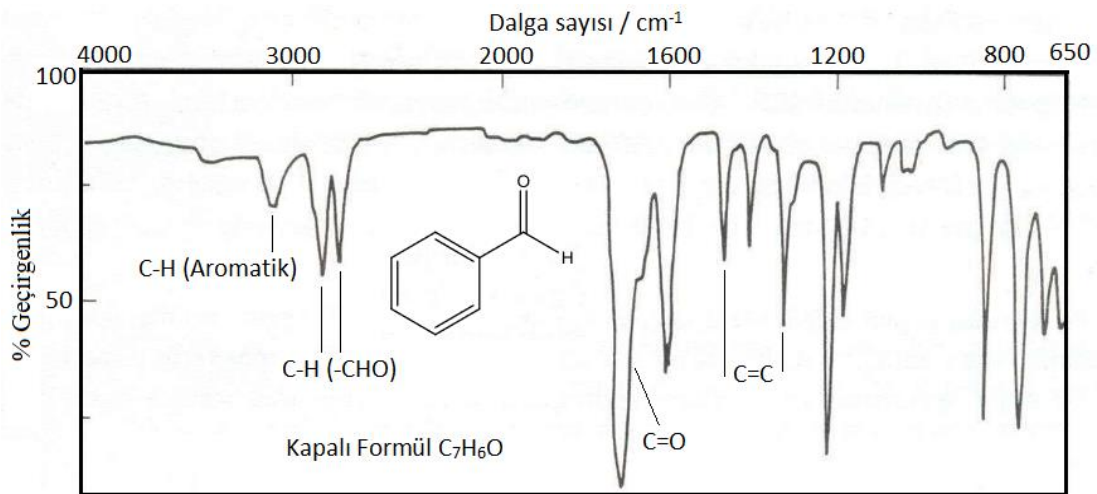
Örneğin; benzenin halkasının doymamışlık derecesi 4 asetilenin 2'dir.

Altta IR spektrumu benzaldehit bileşiğine aittir (Şekil 3). Daha önceden kapalı formülü $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$ belirlenen bu bileşiğin doymamışlık derecesi 5'dir.

Altta spektrum yorumlandığında 3080 cm^{-1} de gözlenen C-H gerilme bandı ile 1400 cm^{-1} ve 1600 cm^{-1} arasında bulunan C=C gerilmesine ait dört bant maddenin aromatik olduğunu ve 700 cm^{-1} ve 840 cm^{-1} de bulunan iki band ise aromatik halkada tek süstitüent olduğunu belirlemektedir.

Pik şiddeti yüksek olan 1760 cm^{-1} deki band C=O gerilmesine ait olup, 1210 cm^{-1} ve 2800 cm^{-1} de iki C-H gerilmesi bunun bir aldehit olduğunu gösterir.

IR spektrumundan elde edilen veriler ve bileşiğin kapalı formülü göz önünde bulundurulduğunda molekülün benzaldehit bileşiği olduğu anlaşılmaktadır.



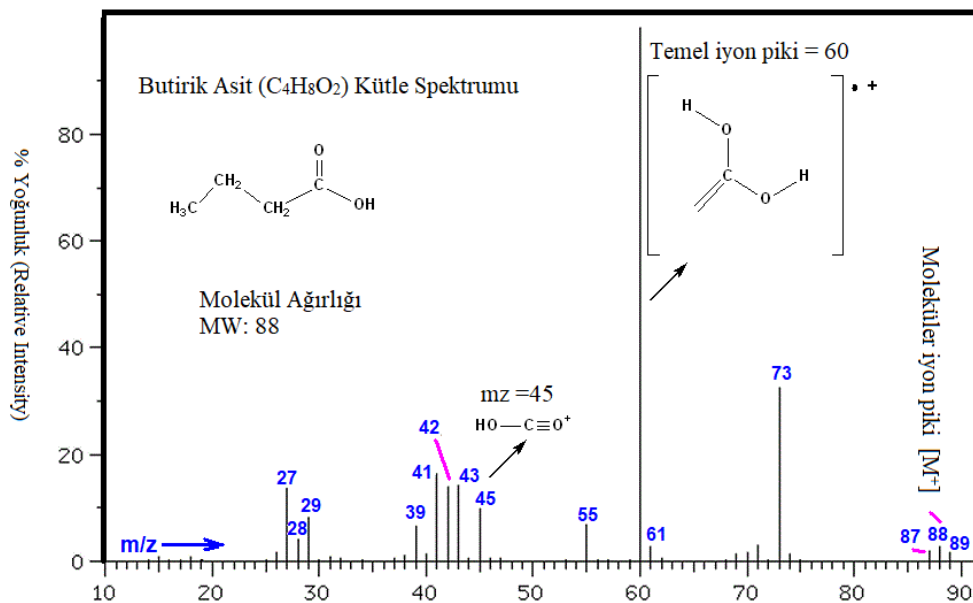
Şekil 3. Benzaldehit bileşiğinin IR spektrumu (NIST Chemistry WebBook)

InfraRed spektroskopisi molekülün yapısı hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Bu yüzden bu yöntem diğer yöntemlerden elde edilen bilgilerin destekleyicisi olarak kullanılmaktadır.

Kütle Spektroskopisi (*Mass Spectroscopy-MS*)

Bir numunenin özel bir düzenek kurularak, gaz halinde yüklü ve hareketli bileşenlerine dönüştürülmesi ve bunların kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayırma metoduna kütle spektroskopisi, bu amaca uygun kullanılan cihazlara da kütle spektrometresi denilir. İlk defa 1913 yılında Thomson tarafından kullanılarak neon gazının iki izotopu olduğu bulunmuştur. Geliştirilmiş olan bu cihaz sayesinde izotopların kütleleri ve yüzdeleri gerçeğe daha yakın bir şekilde kaydedilmiş, elementlerin atom kütleleri tabloları da yeniden düzenlenmiştir. Kütle spektroskopisi, izotop oranlarının tayini, organik ve inorganik maddelerin tayini, katı madde yüzeylerinin araştırılması ve çok çeşitli kompleks moleküllere uygulanması dolayısıyla çok geniş uygulama alanına sahiptir (Gündüz, 2005).

Bu yöntem kısaca özetlenecek olursa: organik moleküller önce yüksek enerjili elektron demetiyle bombardıman edilir, bu olay moleküllerin parçalanmasını ve iyonlaşması sağlar. Gaz fazı yardımıyla bu iyonlar kütle/yük (m/z) oranlarına göre hareketlendirilerek değişken manyetik alan içeren bir kolondan geçirilmektedir. Manyetik alan şiddeti artırıldıkça kütle/yük (m/z) oranlarına göre yüklü parçacıklar olarak hareket eden iyonlar artan kütle sırasıyla iyon toplayıcıya ulaşırlar ve her bir iyonik parçacığın bağıl miktarı kaydedilir. Sonuçta iyonların bağıl bolluğunun kütle/yük değerlerine karşı çizilmiş grafiği elde edilir (Şekil 4).



Şekil 4. Butirik asidin parçalanma ürünlerine ait kütle spektrumu

Elementel Analiz

Organik kimyada bir bileşiği oluşturan elementlerin yüzde oranların belirlemek için elementel Analiz yönteminden yararlanılır. Bu yöntemde özellikle, karbon, hidrojen, oksijen, kükürt ve azot (C, H, O, S ve N) elementlerinin yüzde oranları belirlenmektedir. Bir numuneden yaklaşık 2 mg katı veya sıvı içeren organik bileşik yüksek sıcaklıkta (950-1300 °C) saf oksijenli ortamda cihazın oksidasyon tüpünde parçalanarak oksitlenirler. Bu olay bir tür yanma olayıdır ve karbon elementi karbon dioksit (CO₂), hidrojen elementi suya (H₂O), azot elementi azot dioksit (NO₂) ve kükürt elementi kükürt dioksit (SO₂) olarak gaz halindeki bileşiklere dönüşmektedir. Bu bileşikler taşıyıcı inert bir gaz olan helyum (He) yardımıyla kromatografi kolonuna gönderilerek gaz karışımları cihazda ölçüm yapan dedektör vasıtasıyla yüzde cinsinden ölçülmekte ve numune içerisindeki karbon, hidrojen, oksijen, kükürt ve azot elementlerinin yüzde (%) miktarları hakkında bilgi elde edilmektedir (Şekil 5).



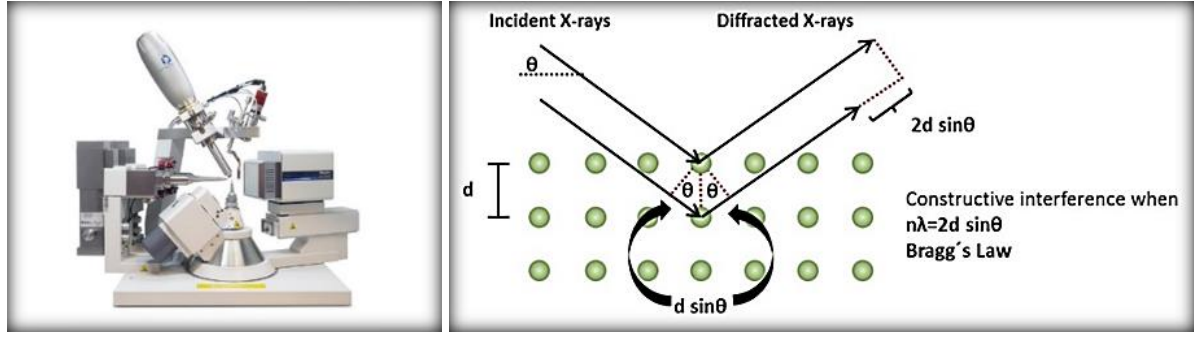
Şekil 5. Toluen bileşiğinin elementel analiz sonuçları

X-Işınları Kristalografisi

X-ışınları özellikle tıp biliminde çok sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup, 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından bulunmuştur. X-ışınları enerjileri yüksek olan, dalga boyları 0.1-100 Å arasında değişen, dalga ve tanecik özelliğine sahip elektromanyetik dalgalardır.

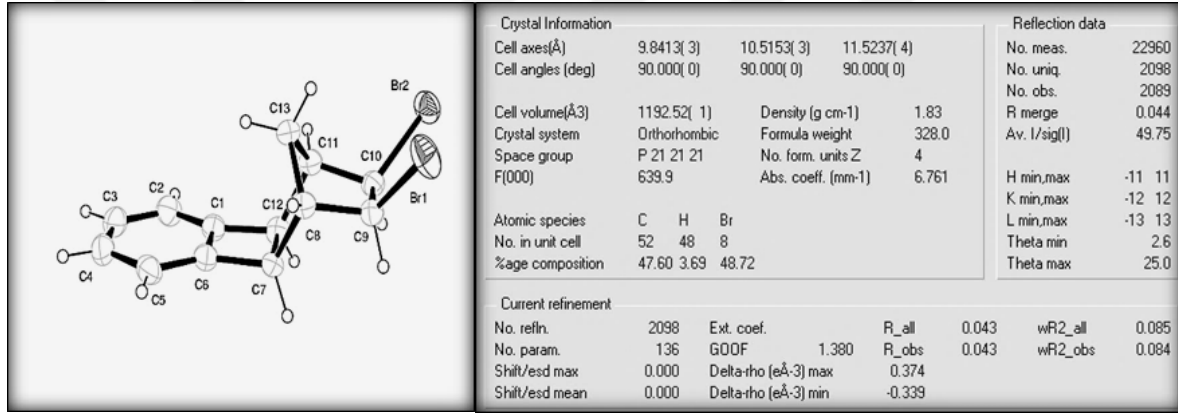
Temel prensibi Bragg eşitliğine ($2d \sin\theta = n\lambda$) dayalı olan X-ışınları kırınımı (X-ray Diffraction) cihazı (Şekil 6), kimya biliminde tek kristal özelliğine sahip organik moleküllerin yapı analizinde çok sık kullanılan bir yöntemlerden birisidir. Düzenli olarak istiflenmiş atom yapısına sahip olan tek kristal (Single-Crystal) molekül üzerinden X-ışınları geçirildiğinde, bu ışınlar kırılmaya uğratılarak bir kırınım deseni oluştururlar.

İyi kristallenmiş ve düzgün yüzeyli tek kristal örneklerden oldukça güçlü kırınım bantları elde edilmektedir. Bu kırınım bantlarına ait desendeki noktaların görüntüsü yorumlanarak, kristalin atom yapısı, molekül içindeki atomların birbirlerine göre konumları, atomlar arası oluşan bağlar, bağ açıları ve mesafeleri ile molekülün geometrisi hakkında bilgi elde edilmektedir.



Şekil 6. Tek kristal X-Işınları (X-Ray Diffraction) kırınımı cihazı ve Bragg yasası

Benzosiklobutenonorboren-dibromür bileşiğinin X-Ray analizi ve kristal yapısına ile veriler alttaki şekilde görülmektedir (Şekil 7). Bileşiğin üç boyutlu (3D) yapısı incelendiğinde, bileşik içinde bulunan sıklık yapıların aynı düzlem üzerinde bulunduğu ve brom atomlarının birbirlerine göre cis konfigürasyonda olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 7. Dibrom benzosiklobutenonorboren bileşiğinin X-Işınları analiz verileri (Anıl, 2008)

Çalışmanın Amacı

Organik kökenli bileşiklerin yapı analizinde üstte bahsedilen spektroskopik yöntemlerin yanı sıra, NMR spektroskopisi bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde bizlere daha detaylı bilgi sağlamaktadır. Bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak irdelenecek olan NMR spektroskopisi doktora çalışmalarımızın esasını oluşturmaktadır. Bileşiklerin yapı analizlerinin belirlenmesinde, yer alan cihazların kalibrasyonu, rezolüsyonu, parametre optimizasyonu ve bulundukları ortamın homojenizasyonu ve ayrıca ilgili cihazlarda kullanılan ileri düzeydeki yöntemler ya da teknikler büyük önem arz etmektedir. Bu tez kapsamında, rutin NMR deneylerine ait spektral verilerden elde edilen sonuçlarda, aril halkasına ait proton ve karbon pik atamalarının tam olarak tespit edilemediği bir seri 2-amino-1-aril-7,7-dimetil-4-hetiril-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonitril türevi yapıların aydınlatılması için ileri NMR tekniklerine ve tek kristal X-ışını çalışmalarına yer verilmektedir.

KURAMSAL TEMELLER

NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) Spektroskopisi

NMR Spektroskopisi, kuvvetli bir manyetik alan içerisinde yerleştirilen organik kökenli bir molekülde bulunan bazı atom çekirdeklerinin radyo frekansı alanındaki elektromanyetik ışınları absorblaması üzerine kurulmuş bir yapı aydınlatma yöntemidir. NMR spektroskopisi, az miktarda numune ile kısa süre içerisinde molekülün yapısı hakkında ayrıntılı bilgi vermesi itibarıyla diğer spektroskopik yöntemlere göre daha avantajlıdır.

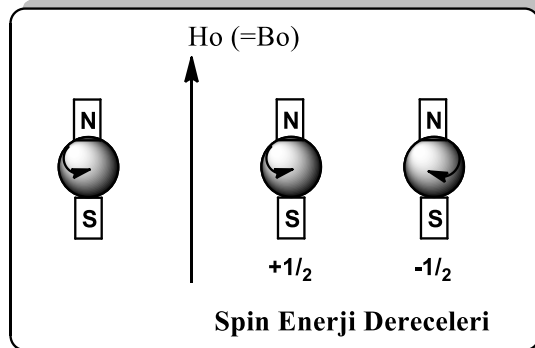
NMR spektroskopisi kimyacıların kullanım alanının yanı sıra diğer bilim (tıp, eczacılık, biyokimya gibi) alanlarına çok önemli katkılar sağlamaktadır.

1945 yılında Bloch ve Purcell isimli fizikçilerin ilk NMR sinyalini gözlemelerinin ardından, 1953 yılında yalnız proton çekirdeklerini rezonansa getirebilen doğal mıknatısla çalışan manyetik alan şiddeti 60 MHz [1.41 *Tesla* (T) veya 14,092 *gauss*] olan cihaz bileşiklerin yapı tayininde kullanılmaya başlandı. 1957 yılında ^{13}C çekirdeklerinin sinyali Lauterbur tarafından gözlenmiş olsa da, ^{13}C -NMR spektroskopisi ^{13}C çekirdeklerinin proton çekirdeklerine göre daha az duyarlı olması, bu spektroskopinin gelişimini bir süre ertelemiş olup, 1960 yılında ^{13}C çekirdeklerinden spektrum kaydedilmeye başlanmıştır. 1970 yıllarının başlarından itibaren gelişen teknoloji ile paralel olarak NMR spektroskopisi gelişmeye devam ederken, süper iletken mıknatıs özelliğine sahip sıvı Helyum sıcaklığında (4K, -269 °C) çalışan cihazların kullanılmaya başlaması ile asıl önemini kazanmıştır. Günümüz teknolojisinde manyetik alan şiddeti 28.2 *Tesla* (1.2 GHz) olan cihazlar kullanılmaktadır (Balci, 2005, 2007).

Atom çekirdeği ve elektronlar, atomu oluşturan yüklü taneciklerdir. Elektronlar kendi eksenleri etrafında dönerler yani bir "spin" hareketi yaparlar. Atom çekirdeklerinin çoğu da spin hareketi yapar. Atom çekirdeğinin temel yapı taşlarından proton ve elektronların spin kuantum sayısı (I) $I=1/2$ 'dir. Atom çekirdeklerinde *nükleon* olarak bilinen proton ve nötron sayıları çift sayı olduğunda; örneğin karbon atomunun üç izotopundan biri olan ^{12}C elementinde protonların sayısı 6, nötronların sayısı 6'dır. Dolayısıyla proton ve nötronların ters spinleri birbirini sömüştüreceklerinden bu tür çekirdeklerde tek bir yönde net spin gözlenmez, yani bu tür çekirdeklerde spin kuantum sayısı sıfırdır ($I=0$) ve bu türdeki çekirdekler NMR spektroskopisinde aktif değildir. Bu yüzden de bu tür çekirdekler NMR cihazında ölçülemez.

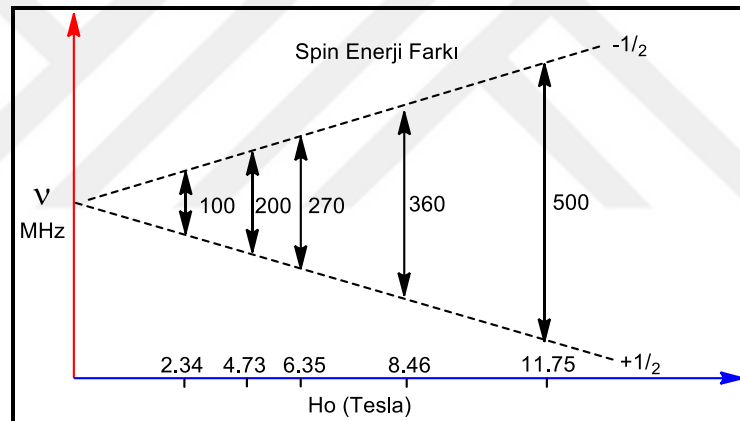
Kendi eksenini etrafında dönen her yüklü parçacığın etrafında bir manyetik alan oluşturduğu bilinmektedir. Dolayısıyla pozitif yüklü atom çekirdekleri kendi eksenleri etrafında

döndükleri için çevrelerinde bir manyetik alan meydana getirirler ve bir mıknatıs gibi davranış sergilerler. Atom çekirdeklerinin oluşturduğu manyetik alan aynı zamanda manyetik momentuma sahiptir. Vektörel bir büyüklük olan manyetik momentum vektörleri dış manyetik alan ($H_0 = B_0$) ile aynı ya da zıt yönlüdür (Şekil 8).



Şekil 8. Atom çekirdeklerinin spin enerji derecelerine göre manyetik alan yönelimleri

Atom çekirdeklerinin dış manyetik alan şiddetiyle ($H_0 \equiv B_0$) aynı yönlü $+1/2$ spin hali ve zıt yönlü $-1/2$ spin halleri iki farklı enerji seviyesini ortaya koymaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Manyetik alan içerisindeki spin enerji farkları

Bir çekirdeğin NMR’da aktif olması için ilgili çekirdeğin spin kuantum sayısının (I) sıfıra eşit olmamalıdır ($I \neq 0$). Örneğin, ^4He , ^{12}C , ^{16}O ve ^{32}S gibi hem proton hem de nötronların çift sayılarını içeren çekirdeklere spin kuantum sayısı sıfırdır ($I=0$) ve bu nedenle bu çekirdekler NMR’da aktif değildirler. Döteryum $^2\text{H(D)}$ ve azot ^{14}N çekirdeklerinin spin kuantum sayısı $I=1$ ’e ve bor ^{10}B çekirdeğinin spin kuantum sayısı $I=3$ ’e eşittir. Atom çekirdeklerinde proton sayısı veya nötron sayısı tek sayılı ise, spini yarımlı değer alır. Buna örnek olarak, spini $1/2$ olan ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , ^{57}Fe , spini $3/2$ olan ^7Li , ^{11}B , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{23}Na , ^{53}Cr , ^{63}Cu , ^{61}Ni , spini $5/2$ olan ^{55}Mn , ^{127}I ve spini $7/2$ olan ^{59}Co çekirdekleri verilebilir. NMR spektroskopisinde aktif olan ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P gibi çekirdeklerin de rezonans sinyalleri kaydedilmektedir. Manyetik alan şiddeti ve ayırım gücü yüksek bu cihazlarda proton

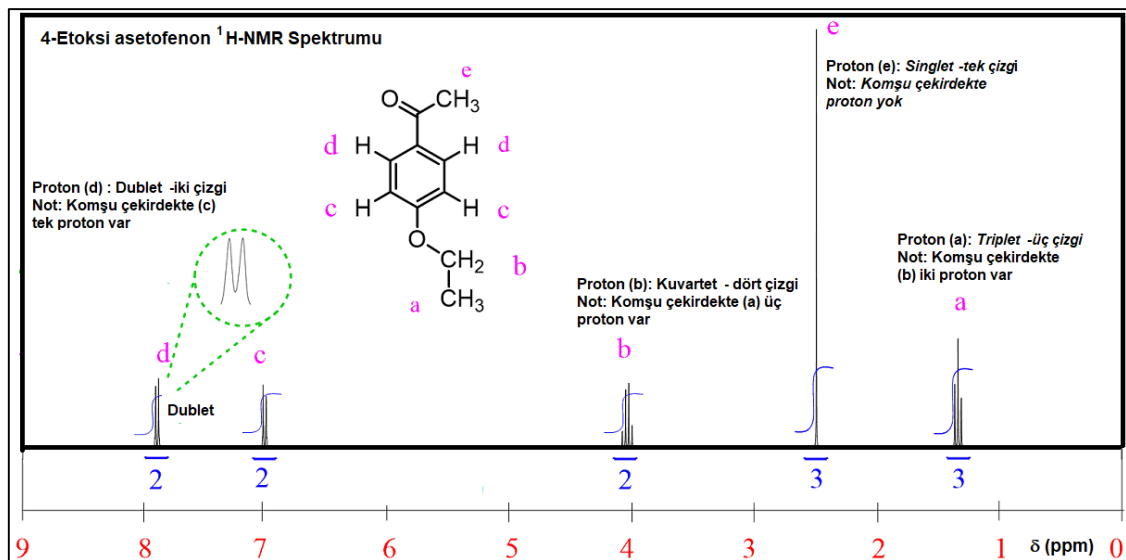
ve karbon çekirdeklerinin yanı sıra, spin kuantum numarası sıfırdan farklı olan ($I \neq 0$) çekirdekler rezonans olurlar.

NMR spektroskopisi, moleküldeki atomların elektromanyetik ışımanın belli bir bölgesini absorplamaları olayının gözlenmesine dayanır. NMR spektrumu NMR spektroskopisinde aktif olan atom çekirdeklerinin elektromanyetik ışımanın radyo dalgaları Rf bölgesini absorplaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Atom numarası ve atom kütle numarası çift olan atom çekirdekleri hariç (spin kuantum numarası sıfırdan farklı $I \neq 0$) çekirdekler mıknatıs gibi davranırlar ve bu atom çekirdeklerinin belirli bir manyetik momentleri vardır.

Düşük enerji düzeyindeki çekirdekler Rf ışımasını absorplar ise çekirdeklerden bir kısmı yüksek enerji düzeyine geçerler ve yüksek enerji düzeyinden tekrar düşük enerji düzeyine geri dönerler. Absorplanan Rf ışımasının frekansı, uygulanan manyetik alan şiddetiyle orantılıdır. Sonuç olarak düşük ve yüksek enerji düzeyleri arasında dinamik bir denge kurulur. Buna çekirdeğin manyetik rezonansı (Nükleer Manyetik Rezonans-NMR) denilir. Elektromanyetik ışımaya karşılık gelen absorplama bandı NMR sinyalini (pik) oluşturur.

NMR Spektrumu

NMR Spektroskopisinde absorpsiyon bantlarına aynı zamanda sinyal ya da pik denilmektedir. Absorpsiyon sonucu oluşan piklere karşı frekansların (Hz/ppm) işaretlenmesi ile elde edilen grafik NMR spektrumu olarak adlandırılır. NMR spektrumları bir bileşiğin yapısı hakkında aşağıdaki bilgileri vermektedir (Şekil 10).



Şekil 10. 4-Etoksi asetofenon bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

1. Spektrum üzerindeki sinyallerin pozisyonu (ppm) moleküldeki mevcut fonksiyonel grupları (aromatik, olefinik, alifatik vb.) göstermektedir. Sinyallerin en çok sıklıkta ortaya çıktıkları bölge genellikle 0-12 ppm arasındadır.
2. Moleküldeki protonların sayısı, integrasyon oranları olarak da bilinen sinyallerin altındaki sayılarla ya da sinyallerin üzerlerinde bulunan çizgilerin ölçülmesiyle belirlenmektedir (1H, 2H vb.)
3. Sinyal gruplarındaki yarılmalar, komşu gruplardaki çekirdeklerin sayısını ve etkileşen çekirdekleri ortaya çıkarır
4. NMR spektrumlarında kimyasal olarak eşit olmayan protonlar farklı sinyaller verirken, eşit olan protonlar tek bir sinyal vermektedir.
5. NMR cihazında sıcaklık parametreleri değiştirilerek moleküldeki dinamik prosesler belirlenmektedir.

NMR spektroskopisinde çözücü seçimi önemlidir. Döteryum, hidrojenin izotopu olduğundan hidrojenden farklı bir manyetik momente ve spine sahiptir. NMR’da aktif olmasına rağmen proton NMR’da döteryum çekirdeği rezonans olunca pik vermediği için döteryum içeren çözücüler NMR’da yaygın olarak kullanılmakta ve aynı zamanda referans alınmaktadırlar. Dötero kloroform ($\text{CDCl}_3 \sim 99\%$) $\text{CHCl}_3 \rightarrow 7.27$ ppm, dötero kloroform içinde su piki 1.65 ppm, döteryum oksit ($\text{D}_2\text{O} \sim 99\%$) + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \sim 4.7$ ppm), dötero kloroform-*d* dötero benzen-*d*₆ ($\text{C}_6\text{D}_6 \sim 99\%$) $\rightarrow$ dötero benzen içinde $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} \rightarrow 7.26$ ppm, dötero aseton-*d*₆ ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 \sim 99\%$) dötero aseton içinde içinde $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H} \rightarrow 2.05$ ppm + 2.78 (su piki), dimetil sülfoksit DMSO-*d*₆ ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3 \sim 99\%$) dötero dimetilsülfoksit içinde $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H} \rightarrow \sim 2.50$ ppm + 3.34 (su piki) ve dötero methanol ($\text{CD}_3\text{OD} \sim 99\%$) içinde $\text{CD}_3\text{OH} \rightarrow 3.31$ ppm gibi çözücüler yaygın olarak kullanılmaktadır.

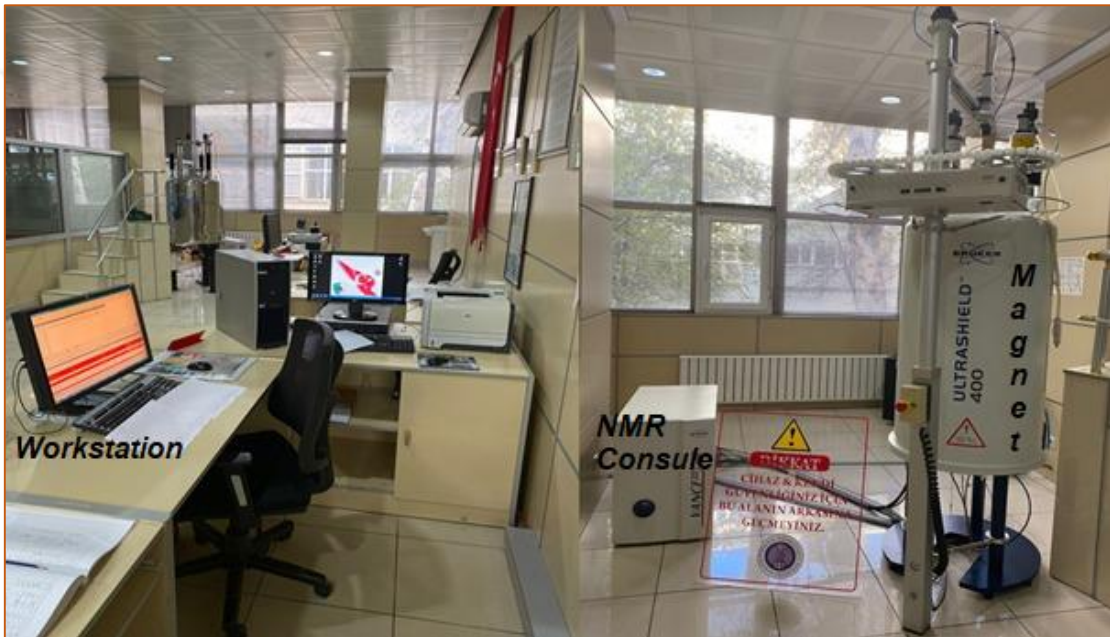
Bazı eski tip NMR cihazlarında referans olarak TetraMetilSilan (TMS) kullanılmaktadır. Döteryum oksit (D_2O) ile çalışılan ortamlarda tetrametilsilan çözünmediği takdirde, bunun yerine 2,2-dimetil-2-silapentan sodyum sülfonat $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-(CH}_2)_3\text{-SO}_3\text{Na}$ kullanılır. Döteryumlu çözücüler (solvent) organik grupların kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında standart olarak kullanılırlar.

NMR Cihazı

En basit şekliyle genel olarak NMR spektrometre cihazı şu bileşenlerden oluşur (Şekil 11).

- Yoğunluğu ve homojenliği sabit bir manyetik alan oluşturan **magnet**.

- Yüksek hassaslığa sahip, numune içindeki çekirdekleri uyarmak ve yaydıkları sinyalleri belirlemek için bir prob (Probe Section).
- Kısa sinyaller verebilen yüksek güçlü bir Rf verici (**NMR Console**).
- NMR sinyallerini yükseltmek için hassas bir Rf alıcı (NMR Console).
- NMR sinyallerini bilgisayar belleğinde depolanabilen biçime dönüştüren bir sayısallaştırıcı (*Workstation*).
- Sinyallerin etkileşimi ve ertelenmesini sağlayan bir sinyal programcısı (*Workstation*).
- Elde edilen bütün dataları işlemek ve deney esnasında her şeyi kontrol etmek için yüksek işlem kapasitesi ve yazılımına sahip bir bilgisayar (**Workstation**).



Şekil 11. NMR Spektrometre Cihazının Bileşenleri (Prof. Dr. Metin BALCI Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopi Laboratuvarı)

NMR Magnet

Süper iletken NMR magnetinin ayrıntılı yapısı alttaki şekilde görülmektedir (Şekil 12). Modern NMR spektrometrelerinde, kuvvetli bir manyetik alan [$H_0 (=B_1)$] oluşturmak için kalıcı süper iletken mıknatıslar kullanılmaktadır. Temel olarak böyle bir mıknatıs, düşük sıcaklıklarda [4.2 Kelvin (K)] içinden bir akımın geçtiği ve ardından kuvvetli bir manyetik alanın olduğu bir bobin sarmalıdır. Süper iletken bobinler genelde niyobyum titanyum (NbTi) ve niyobyum zirkonyum (NbZr) alaşımları arasında bulunur. Standart koşullar altında (4.2 Kelvin) çalıştırılan bu alaşımlar milimetrekare başına (mm^2) 3.000A'e kadar akım yoğunlukları taşırlar ve manyetik alan şiddeti yaklaşık 9.5 Tesla'ya (T) kadar manyetik alanlar meydana getirirler.

Düşük sıcaklıklarda bu tür süper iletkenlere uygulanan akım direnci sıfıra ulaşmaktadır. Yani kullanılan bobinin kendisi süper iletkendir. Böylece, akım bobinde çalışmaya ayarlandıktan sonra, sonsuza kadar devam edecek ve böylece daha fazla elektrik enerjisine ihtiyaç duymadan bir manyetik alan meydana getirecektir.

Kararlı yapıya sahip süper iletken mıknatıslar NMR için çok yararlıdır.

Bobinin süper-iletken kalabilmesi için düşük sıcaklıkta muhafaza edilmesi gerekir. Bunun için bobin sıvı helyum ceketinde muhafaza edilir.

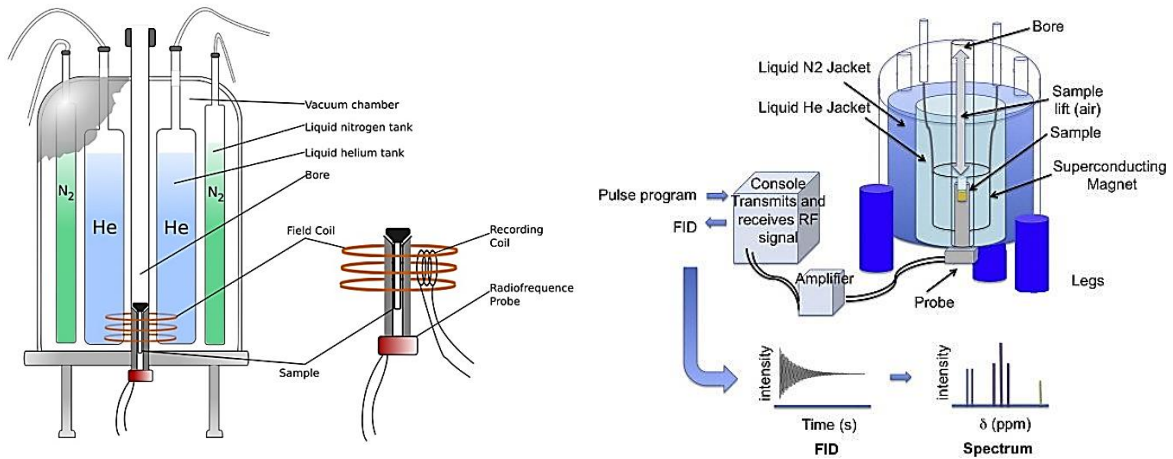
Sıvı helyum ceket de genellikle, çevresinde sıvı azot bariyeriyle ile temas ederek 77 Kelvin de (K) tutulan bir ısı kalkanı olarak nitelendirilecek bir ceketle muhafaza altına alınır.

Her iki ceket arasındaki ısı farkından dolayı sıvı helyum her ne kadar muhafaza edilse de zamanla miktarı azalmaktadır.

NMR spektrometresinin dış ortamdan ve ısı akışından daha fazla etkilenmemesi ve aynı zamanda manyetik alan ve süper iletkenliğin korunması vakum altındaki her iki ceketle bulunan oldukça pahalı sayılan sıvı helyum ve daha ucuz maliyetli sıvı azot vasıtasıyla sağlanmaktadır.

Çalışılacak numunenin sıvı helyum ve azot sıcaklıklarında olması statik olarak donma ve çözünmeme etkisi oluşturacağından dolayı cihazın prob (probe) kısmı oda sıcaklığıyla temas edecek şekilde tasarlanmıştır.

Prob oluşturulan manyetik alan içerisinde dikey bir boru şeklinde yerini alarak manyetik alan akışının numune ile etkileşmesi sağlamaktadır (TechnologyNetworks).

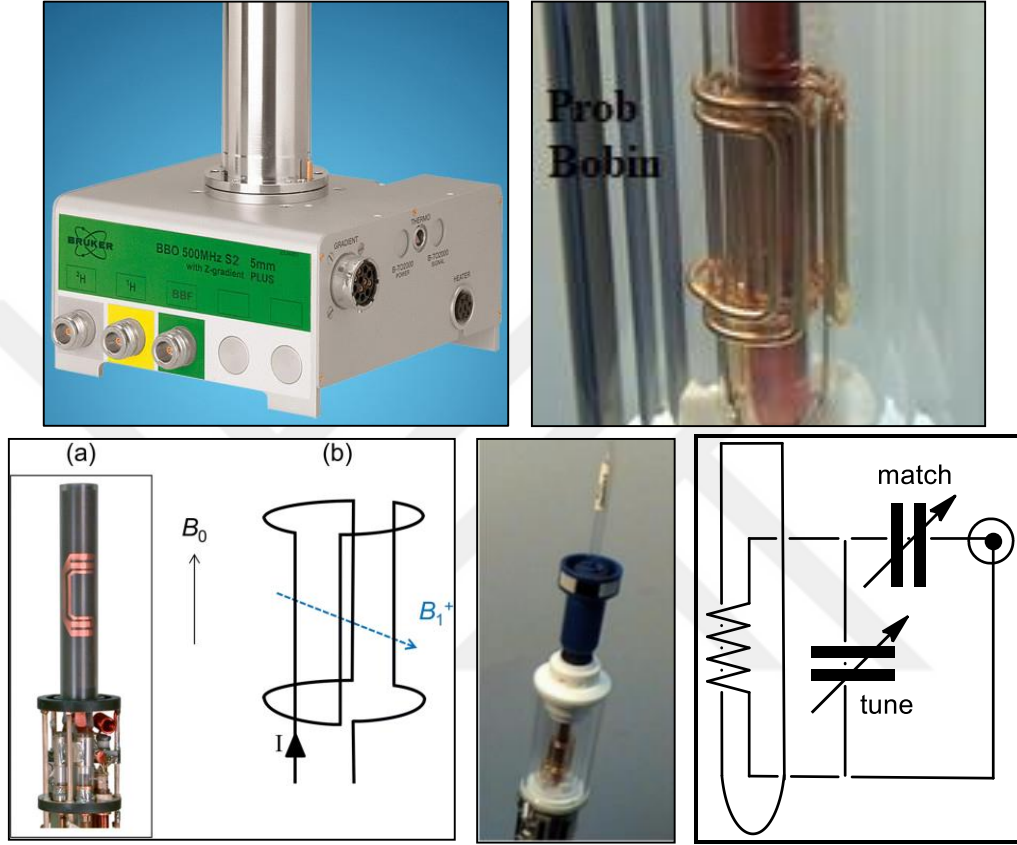


Şekil 12. Süper iletken NMR magneti ve bileşenleri

NMR Prob (Probe)

Prob basit anlatımla bobinlerin oluşturduğu manyetik alan merkezine daldırılan bir metal borudur. Prob magnetizasyonun uyarılması ve algılanması için kullanılan küçük

bobinlerin yanı sıra, bazı elektronik parçalar ve numuneyi yüksek ve düşük sıcaklıklara ayarlamak için özel parçalar ihtiva etmektedir. Prob içindeki bobinin indüktansı ve kapasitörünü Larmor frekansında (atom çekirdeğinin manyetik alan ile orantılı dönü hareketi) rezonans olacak şekilde ayarlayan tune/match karşılaştırması yapan elektronik ve mekanik devreler mevcut olup cihaz bu ayarları otomatik olarak yapabildiği gibi kullanıcılar vasıtasıyla da probun larmor frekans ayarları yapılabilir (Şekil 13).



Şekil 13. Probun ana parçalarına ait şematik görünümü

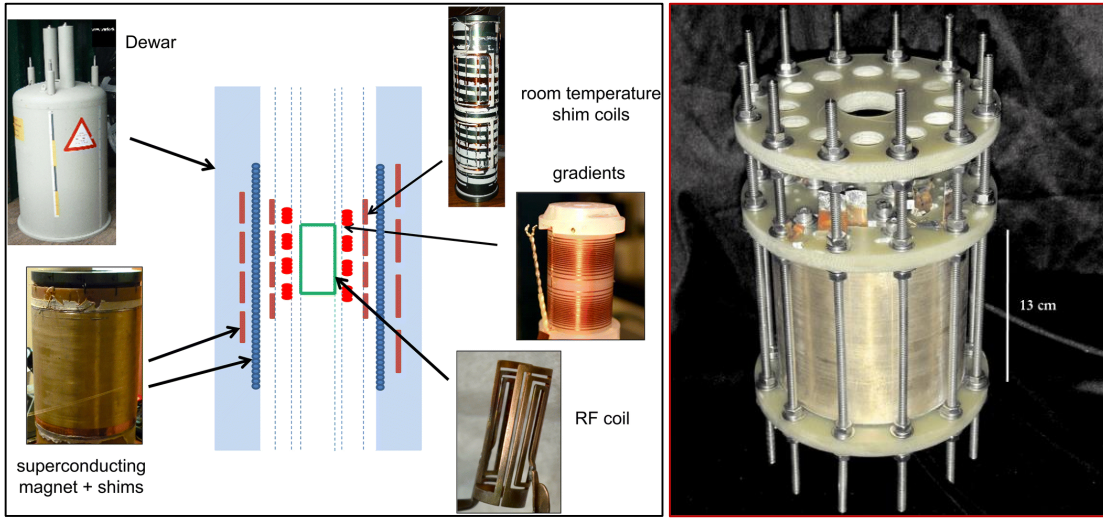
Prob, R_f sinyal verici ve sinyal alıcı ile eşleştirilerek bunlar arasındaki iletkenliği en üst düzeye çıkarır ve böylece cihazın hassiyeti de artırılmış olur. Probun larmor frekans ayarlarının manuel olarak yapılması zaman alıcı ve zordur. Modern NMR cihazlarında bu ayarlar otomatik olarak yapılabilmektedir.

Prob ayarının değişen çözücü veya çözücü içindeki iyon konsantrasyonunun değiştirilmesine karşı özellikle hassas olması yapılacak ölçümün kalitesi açısından büyük önem taşır.

Şim Bobini (Shims Coil)

NMR spektrumundaki sinyallerin 1Hz veya daha düşük sinyal genişlikleri sahip olarak kayıt edilmesi için numune üzerine uygulanan manyetik alan değişmemeli ve homojen

olmalıdır. Bu homojenliği sağlamak için prob içerisinde numunenin etrafı bir dizi şim (shim) bobini ile çevrelenmiştir (Şekil 14).



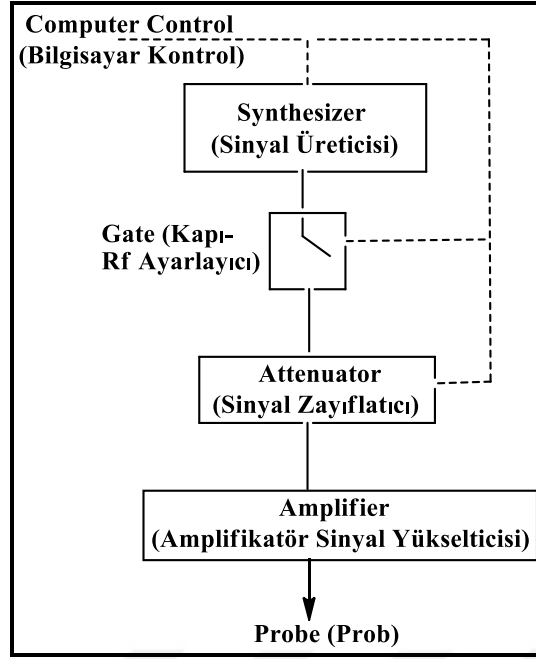
Şekil 14. Süper iletken magnet ve şim (shim) bobini

Bobinlerin her biri belirli bir uzaysal yönelime sahip küçük manyetik alanlar üretir. Modern spektrometreler 40 farklı bobin sargısına sahip olabilir, bu yüzden onları ayarlamak çok karmaşık bir iştir. Şim (shim) ayarları ürettikleri uzaysal alan profillerine göre x, y ve z olarak etiketlenmiş manyetik alanlardır. Şimlerin (shims) oluşturduğu manyetik alanlar, atomik orbitallerin açısalları olan küresel harmonik fonksiyonlardır.

Radyofrekans-Rf vericisi (Radiofrequency Transmitter)

Probun içerisine yerleştirilen numunenin Rf sinyalleri ile etkileşmesi gerekir. Transmitter olarak bilinen radyofrekans vericisi puls (pulse-darbe) olarak bilinen sinyalleri üreten spektrometrenin bir parçasıdır. NMR cihazlarında seçici ışınlama içeren deneyler için ayarlanabilen sabit bir frekans üreten bir Rf kaynağı bulunmaktadır. (Keeler, 2002)

Rf kaynağı bilgisayar arayüzü tarafından kolayca kontrol edilebilir ve genellikle bir frekans sentezleyicisi (synthesizer) olarak kullanılır. NMR cihazlarında kısa bir süre için Rf uygulanmasına ihtiyaç olduğundan bir Rf enerjisi darbesi oluşturmak için sentezleyici çıkışının geçitli (kapı-gate) olması gerekir. Kapı vasıtasıyla sentezlenen sinyalin uzunluğu ve zamanlaması kontrol edilebilir olması, zaman açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Rf'nin kaynağı olan sentezleyici, zayıflatıcı ve darbeleri oluşturmak için kullanılan kapıya ait bilgisayar kontrollü Rf vericisinin tipik düzenine (transmitter dizayn) ait şematik görünüm şema 4'de görülmektedir.



Şema 4. Transmitter dizaynı

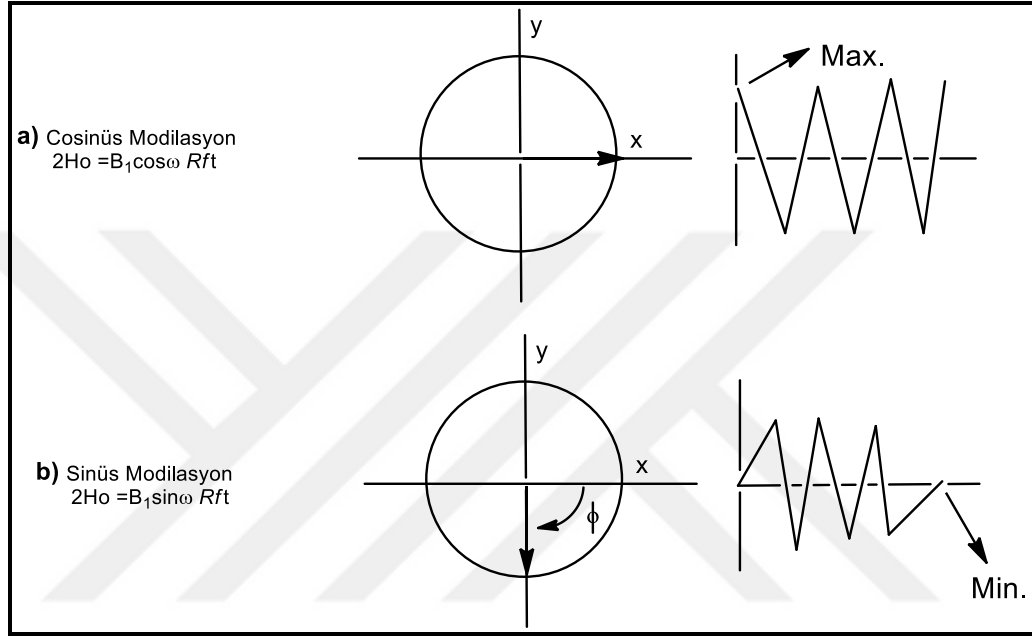
Rf kaynağı miliwatt (mW) seviyesinde genelde düşük akımla çalışır ve bu kaynak proba uygulandığında yararlı bir $H_0(=B_1)$ manyetik alanı sağlayacak kadar önemli miktarda güçlendirilmelidir. Bu küçük sinyali 100 W veya daha fazla güçte artıracak Rf amplifikatörleri mevcuttur. Açıkça prob'a ne kadar çok güç uygulanırsa, $H_0(=B_1)$ alanının yoğunluğu o kadar artar ve 90° 'lik açıyla oluşan etki o kadar kısa olur. Bu bağlamda manyetik alan içerisinde çekirdek popülasyonu artacağından NMR spektrumlarındaki sinyal şiddetlerinde artış meydana gelir.

Bununla birlikte, prob'un (probe) zarar görmemesi için uygulanabilecek güç miktarında bir sınır vardır. Radyofrekansın (Rf) gücü içerisinde akım geçen ve manyetik alan oluşumunu sağlayan bobinlere ayarlanarak uygulandığında, ayarlama kondansatöründe yüksek voltaj akımı oluşturur. Prob'da oluşacak bu yüksek voltaj akımı bobin ve kondansatörü (kapasitör) yok etme potansiyeline sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda tahmin edilemez ve düzensiz $H_0 = B_1$ alanlarına neden olacağından, genellikle üretici firmalar belirli bir prob için güvenli olan güç seviyesini belirtmektedirler.

Transmitter kartın ürettiği Radyofrekansın (Rf) gücü prob'daki bobine atom çekirdeklerinin larmor frekansını (ω_0) içerek şekilde olarak uygulanır. Larmor frekansı; manyetik alan içerisinde atom çekirdekleri salınım hareketi ile başlar. Bu salınım hareketi yalpalayan bir topacın yaptığı harekete benzerdir. Salınım hareketinin frekansı larmor denklemi $[\omega_0 = H_0(=B_1) \gamma]$ ile bulunabilir. Larmor frekansı genellikle NMR ve MR (magnetik rezonans görüntüleme) sisteminde önemli olan bir denklemdir.

NMR cihazında ölçümü yapılacak olan çekirdeklerin (^1H , ^{13}C , ^{19}F vb.) ve MR cihazında görüntülenecek maddenin larmor frekansı bellidir ve atom çekirdekleri o frekansta bir Radyofrekans (Rf) darbesi ile uyarılmalıdır.

Uyarılma sonucunda FID (**F**ree **I**nduction **D**ecay) olarak bilinen manyetik alan içindeki serbest indüksiyon akımının azalması 90° derecelik faz kayması ile optimize edilmektedir (Şekil 15). Bu durumda x eksenı boyunca $H_0(=B_1)$ alanı şu şekilde $[2H_0(=B_1)\cos\omega Rft]$ yazılabilir.



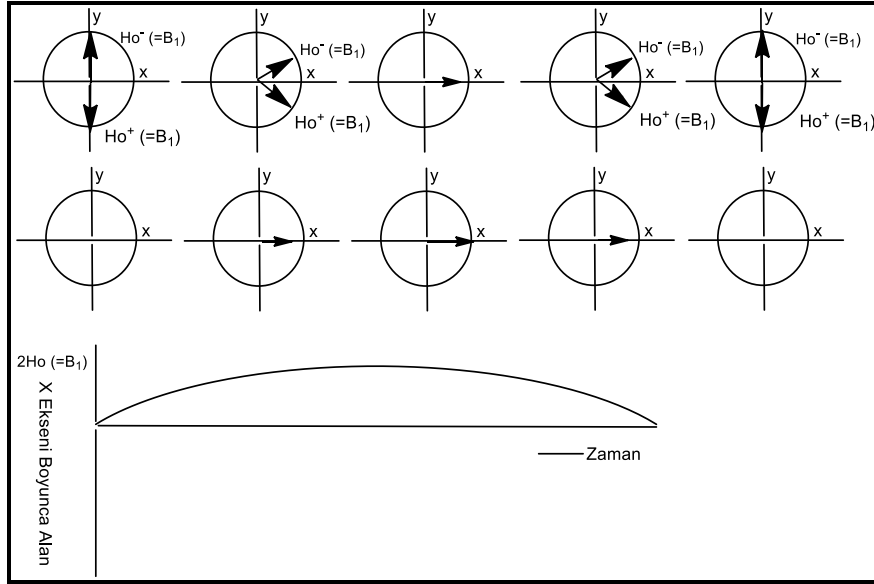
Şekil 15. Faz kayması (90°) kosinüsten sinüs modülasyonuna geçiş

Radyofrekansı (Rf) 90° dereceye kadar faz kaydırdığımızda ise alan bir sinüs işlevi ile modüle edilecektir bu durumda da $H_0(=B_1)$ alanı şu şekilde $[2H_0(=B_1)\sin\omega Rft]$ yazılabilir.

Kosinüs ve sinüs modülasyonları arasındaki fark, $H_0(=B_1)$ alanının maksimumda başlayıp minimuma doğru azalmasına neden olmaktadır.

Sinüs dalgasına göre x eksenı boyunca modüle edilmiş bir alanda vektörel büyüklüklere ait değişim **şekil 16**'da görülmektedir.

Alanın sıfırlandığı başlangıç noktasında zıt yönlü iki vektör, gelişme evresinde x yönüne doğru hareket etmekte ve vektörel büyüklükler x noktasında örtüşmektedir. Bu noktadan sonra magnetizasyonun azalması ile birlikte manyetik alana ait vektörler tekrar başlangıç noktasında ortaya çıkmaktadır.



Şekil 16. X-Eksenine sinüs modüle vektörel değişimler

$Ho(=B_1)$ alanı bir kosinüs dalgası ile modüle edilirse sonuç yaklaşık x doğrultulu, sinüs dalgası ile modüle edildiyse, sonuç y doğrultulu bir dalga fonksiyonudur. Radyofrekans (Rf) faz kaymasıyla, herhangi bir eksen etrafında farklı dalgalar oluşturabilmesi prob içerisinde çok fazla bobine ve onların oluşturduğu alanlara ihtiyaç kalmadığını göstermektedir.

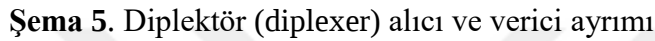
Radyofrekans- Rf alıcısı (Radiofrequency Receiver)

Probdan çıkan ve mikrovolt düzeyinde olan NMR sinyali (μV) çok küçüktür. Ancak modern elektron devreler (amplifikatörler) vasıtasıyla, bu sinyal dijital hale getirilebilecek bir seviyeye ulaşabilmektedir. Bu türdeki amplifikatörlerin minimum düzeyde ekstra düşük gürültü oluşturacakları şekilde tasarlanması gerekir (Keeler, 2002).

Bu amplifikatörlerin birincisi ön amplifikatör (ön yükseltici) veya *pre-amplificator* (pre-amp) olarak adlandırılır. Bu elektronik devreler genellikle probun mümkün olduğunca yakınına yerleştirilir. Prob ile NMR cihazına ait konsol arasında yer alan bu ön yükseltici (pre-amp), zayıf sinyalin spektrometre konsoluna bir kablo gönderilmeden önce güçlendirilmesi maksadıyla kullanılmaktadır.

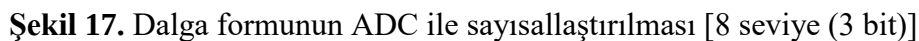
Bu arada çözülmesi gereken ek bir problem daha ortaya çıkmaktadır. Probdaki bobinin hem dönüşleri uyarmak hem de sinyali algılamak için kullanıldığı düşünüldüğünde, bu bir anda yüzlerce watt Rf gücünün uygulandığı ve bir sonraki adımda da birkaç μV 'luk bir sinyalin algılanmaya çalışıldığı anlamına gelir. Yüksek güçlü darbenin hassas alıcıda sona ermemesi ve böylece onu yok etmemesi sağlanmalıdır. Bu amaç ile alıcı ve vericinin bu ayrımı dipleksör (diplexer) olarak bilinen çift yönlü bir alet tarafından sağlanır (Şema 5).

```
graph LR; T[Transmitter (Radyofrekans Vericisi)] --> D[Diplexer (diplexer)]; D --> R[Receiver (Radyofrekans Alıcısı)]; R --> D; D <--> P([Probe (Prob)]); R --> C[Computer (Bilgisayar)]; C --> T;
```



Sinüs dalga biçimli FID sinyali, analogdan dijital çevirici olarak bilinen ve kısaca ADC olarak adlandırılan bir cihaz vasıtasıyla dijital sinyale dönüştürülmektedir. ADC sinyali düzenli aralıklarla örnekler ve FID sinyalinin veri noktaları olarak temsil edilmesini sağlamaktadır.

ADC'nin dijitalleştirdiği dalga formu sürekli olarak değişmektedir, ancak 3 bit ADC'nin çıkışı sadece 8 seviyeye sahiptir, bu nedenle yapması gereken şey basitçe mevcut giriş seviyesine en yakın seviyeyi çıkarmaktır (Şekil 17). Bu nedenle ADC çıkışlarının sayıları gerçek dalga formuna bir yaklaşımdır.

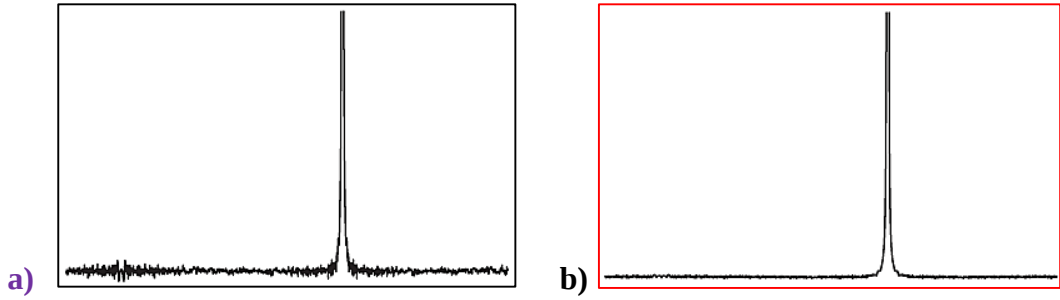


ADC'nin çıkışı sadece 8 seviyeden biri olabilir, bu nedenle sorunsuz bir şekilde değişen dalga formu 8 seviyeden birinde veri noktalarıyla tahmin edilmelidir. Bu nedenle doldurulmuş dairelerle gösterilen veri noktaları, gerçek dalga formuna bir yaklaşımdır.

Yaklaşım bit sayısını artırarak geliştirilebilir; Bu daha fazla çıkış seviyesi verir. Şu anda, 16 ila 32 bit arasında ADC, NMR spektrometrelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha fazla sayıda bite geçiş teknik hususlarla sınırlıdır.

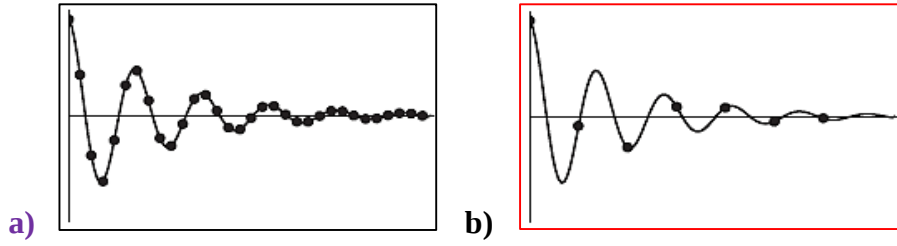
ADC'nin kullandığı yaklaşıklık sürecinin ana sonucu, spektrumdaki tepe noktalarının tabanı etrafında sayısallaştırma yan bantları olarak adlandırılan küçük yan bantlardan (side band) oluşan gürültü şeklinde bir orman oluşturulmasıdır. Gürültüye maruz kalmaları muhtemel olduğundan genellikle bunlar bir sorun değildir. Bununla birlikte, spektrum çok güçlü bir tepe içeriyorsa, ondan gelen yan bantlar yakındaki zayıf bir tepe noktasında görünmez hale gelebilir (Keeler, 2002). ADC'nin çözünürlüğünü, yani kullandığı bit sayısının iyileştirilmesi altta gösterildiği gibi sayısallaştırma yan bantlarını azaltır (Şekil 18ab).

Spektrum **a)**; 6 bit ADC (64 seviye) kullanılarak sayısallaştırılmış bir FID sinyalinin NMR sinyaline dönüşmüş şeklini göstermektedir. Dikey ölçek sayısallaştırma yan bantlarının açıkça görülebilmesi için 10 kat genişletme. Spektrum **b)**; 8 bitlik bir ADC (256 seviye) kullanılarak sayısallaştırılmış bir FID sinyalinin NMR sinyaline dönüşmüş şeklini göstermektedir.



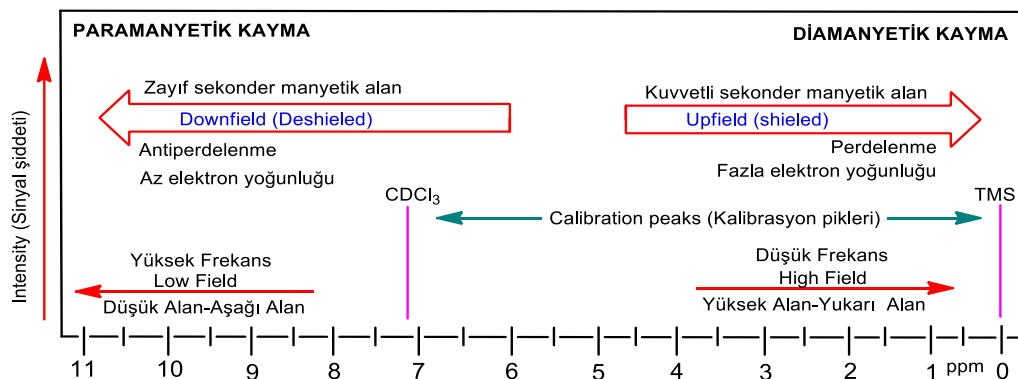
Şekil 18ab. ADC kullanılarak FID sinyalinin NMR sinyaline dönüşmesi

ADC'nin sinyali yalnızca düzenli aralıklarla örnekleyeceği göz önüne alındığında, FID sinyalini örnekleme sıklığının ne sıklıkta gerekli olduğu, yani veri noktaları arasındaki zaman aralığının ne olması gerektiği sorusu ortaya çıkar. Açıkça zaman aralığı çok uzun olursa dalga formunun önemli özellikleri kaçırılmış olur ve bu nedenle sayısallaştırılmış noktalar sinyalin zayıf bir temsili olacaktır. Örnekleme oranının temsili üzerindeki etkisinin gösterimi **şekil 19a** ve **şekil 19b**'de görülmektedir. **a)** Veri noktaları oldukça iyi FID sinyali **b)** Veri noktaları çok geniş çok zayıf FID sinyalini temsil etmektedir.



Şekil 19ab. Örneklem oranının temsili üzerindeki etkisinin gösterimi

Kimyasal kayma değeri NMR spektroskopisinde oldukça önemlidir. Çekirdekler bağlı oldukları atomlara ve uzaydaki konumlarına göre sinyal frekansları (rezonans) farklı bölgelerde ortaya çıkar. NMR eşitliğine ($\nu = \gamma H_0 / 2\pi$) göre, manyetik alanın (H_0) sabit olduğu bir ortamda bir bileşikteki tüm protonların, aynı frekansda (ν) rezonansa olması ve tek bir sinyal (pik) verecek şekilde ^1H -NMR spektrumunda gözlenmesi gerekirdi. Gerçek anlamda ise durum bu şekilde gözlenmez. Bunun nedeni; uygulanan dış manyetik alanının (H_0) bileşikte protonların çevresinde bulunan elektronların serbest hareketlerinden kaynaklanan ve uygulanan dış manyetik alan ile zıt yönde oluşan *sekonder* manyetik alanın oluşturduğu bu ikincil manyetik alan (H_1) nedeniyle, dış manyetik alanın bileşikteki her bir protona aynı derecede ulaşamamasıdır. Sekonder manyetik alan (H_1), dış manyetik alanın (H_0) etkisini azaltmaya ya da ortadan kaldırmaya çalışır. Çekirdek etrafında dış manyetik alanın etkisinin azalması olayına perdelenme (shielding) ya da gölgelenme etkisi denir. Bu bağlamda, protona ulaşan net manyetik alan şiddeti; $H = H_0 - H_1$ olur. Böylece bir bileşikteki H_1 değeri farklı olan protonlar ^1H -NMR spektrumlarında farklı frekans değerlerinde soğurma (absorbsiyon) yaparak farklı yerlerde rezonans sinyallerini (pik) meydana getirirler. Elektron yoğunluğu proton çevresinde ne kadar fazla ise, ikinci manyetik alanın (H_1) değeri de o kadar fazla olur ve bu durumda proton sinyaller manyetik alan şiddetinin az olduğu düşük frekansta gözlenir. Atom çekirdeklerinin etrafında oluşan elektron yoğunluğunun meydana getirdiği sekonder manyetik (H_1) alan ile dış manyetik alan H_0 'a karşı koymaya çalışmış olsa bile, bu etki diamanyetik etki yani perdeleme etkisi (gölgeleme=shielding) olarak bilinir. Bu olayın tersi ise antiperdeleme (gölgelememe=deshielding) etki olarak bilinen paramanyetik etkidir (Şema 6).



Şema 6. Diamanyetik ve paramanyetik kayma

Perdelenmenin derecesi, çekirdek etrafında elektronlar tarafından oluşturulan elektron bulutlarının yoğunluğuna bağlıdır. Yani, bir karbon atomuna bağlı hidrojenin perdelenme derecesi, aynı karbon atomuna bitişik komşu grupların indüktif ya da mezomerik (elektron verme ya da çekme) etkilerine bağlıdır. Bu durumda, felektronik çevreleri farklı olan hidrojen atomları, elektronlar tarafından farklı derecelerde perdelenerek, frekansları değişecek ve aynı zamanda rezonans olacakları bölge de değişikliğe uğrayacaktır. Böylece hidrojen ya da karbon çekirdekleri spektrumda değişik yerlerde sinyal (pik) vereceklerdir. Bunların haricinde molekül içinde bulunan aromatik yapılar, çift bağlar, hetero atom gibi indüktif ve mezomerik olarak elektron yoğunluğunu değiştiren gruplar kimyasal kaymayı etkileyen diğer faktörlerdir.

Bir bileşikteki (molekül) her proton, kimyasal çevresine bağlı olarak sinyal verir. Protonun çevresindeki indüksiyon akımının perdelenme etkisi ne kadar fazla olursa, atom çekirdeklerinin rezonansa gelmesi için uygulanan manyetik alan şiddetinin de o kadar fazla olması gerekir. Perdelenme etkisi ne kadar fazla ise, protonlar manyetik alan şiddetinin daha kuvvetli olduğu daha yani yüksek alandaki frekansı absorbe ederek pik oluştururlar. Bu etki, tüm organik moleküllerde diyamanyetizma akımına sebep olur.

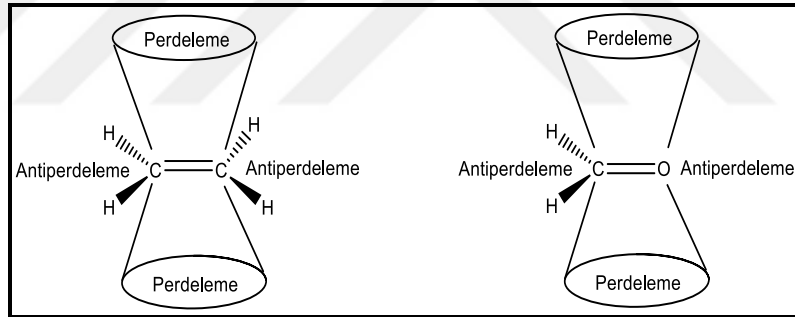
Paramanyetik etkenler perdelenme etkisini zayıf düşürebilir. Komşu grupların elektronegatifliği arttıkça, protonun çevresindeki elektron yoğunluğu azalır. Böylece dış manyetik alana (H_0) ters yönde oluşan H_1 manyetik alan şiddetinin değeri ve dolayısıyla elektronların diyamanyetik gölgeleme etkisi de azalır ve paramanyetik kayma artar ve bu sefer de protonlar manyetik alan şiddetinin daha düşük alandaki frekans ile rezonans olurlar. Kimyasal kaymayı etkileyen faktörler alttaki gibi sıralanmaktadır.

- Protonların etrafındaki elektronların meydana getirdiği lokal diyamanyetik etki,
- Komşu atom ve atom gruplarının meydana getirdiği farklı manyetik alanların etkisi,
- Manyetik anizotropi,
- Karbon atomunun hibridleşmesi,
- Sübstitüentlerin elektronegatifliği: Protonun bağlı olduğu karbona veya komşu karbona elektronegatif sübstitüentler $[O(3.5)>N(3.0)>S(2.5), F(4.0)>Cl(3.0)>Br(2.8)>I(2.5)]$ -periyodik tablo elektronegatiflik sıralaması bağlandığında hidrojen üzerinden elektron çeker ve hidrojen (proton) atomunun sinyali manyetik alan şiddetinin az olduğu düşük alana kayar.
- Elektronik etkenlerin toplamı: protona göre elektronegatifliği fazla olan halojenlerin sayılarının artışına bağlı olarak paramanyetik kayma da artış gösterir ve bu durumda protonların rezonans sinyalleri, bu artışa bağlı olarak daha aşağı alanda yani

manyetik alan şiddetinin daha az olduğu bölgede ortaya çıkar ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 5.32$ ppm, $\text{CH}_2\text{F}_2 \rightarrow 5.43$ ppm, $\text{CHCl}_3 \rightarrow 7.26$ ppm).

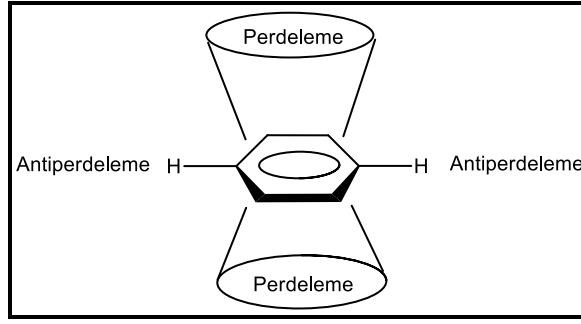
- **Manyetik Anizotropi** (Eşyönsüzlük-CSA-Chemical Shift Anisotropy)

Çift bağ, üçlü bağ içeren bazı bileşikler ile aromatik yapılarda, NMR piklerine ait kimyasal kayma değerlerinin beklenenden daha düşük ya da daha yüksek alana kaymasıdır. Delokalize olmuş π -elektronlarının dolanımlarından kaynaklanan ikincil manyetik alan, protonun indüklenmiş alandaki yerine bağlı olarak yakın protonlarda perdeleme ya da antiperdeleme etkisi yaratabilir. Etilenik protonlar ve aldehit protonu, ikili bağ etrafında dış manyetik alana (H_0) dik bir düzlemde dönen π -elektronlarının perdeleme bölgesi dışında, yani molekülün perdelenmeyen kısmında yer alır. Karbon-oksijen ve karbon-karbon çift bağları çevresinde oluşan manyetik anizotropi **şekil 20**'de görülmektedir. Bu tür bileşiklerde protonların bulunduğu yerdeki manyetik alan, dış manyetik alan (H_0) ile aynı yöndedir. Bu nedenle, bu hidrojenleri rezonansa getirmek için dış manyetik alan yani H_0 'dan daha az bir manyetik alan uygulanması gerekir ve bu yüzden de hidrojenlerin rezonansları beklenenden daha düşük alanda gözlenir. Etilenik hidrojenler δ : 4.5-6.5 ppm arasında, aldehit hidrojeni ise δ : 9.0-10.0 ppm arasında pik verir.



Şekil 20. Manyetik anizotropi ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{O}$ çift bağları)

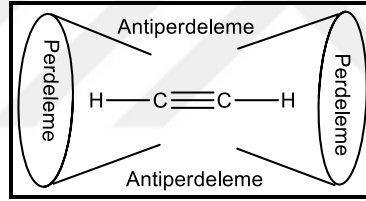
Aromatik bileşiklerde π -elektronlarının meydana getirdiği halka akımı, protonların perdelenmesine engel oluşturur (Şekil 21). Benzen bileşiğindeki hidrojenlerin bulunduğu yerdeki manyetik alan dış manyetik alan (H_0) ile aynı yöndedir. Benzen halkasının manyetik alanda oluşturduğu ikinci manyetik akım (manyetik anizotropi) antiperdeleme etkisi oluşturur. Bu manyetik anizotropi aromatik protonların rezonans sinyallerinin beklenenden daha düşük alanda ($\delta=6.0-8.5$ ppm) ortaya çıkmasına neden olur.



Şekil 21. Benzen halkasının oluşturduğu manyetik anizotropi

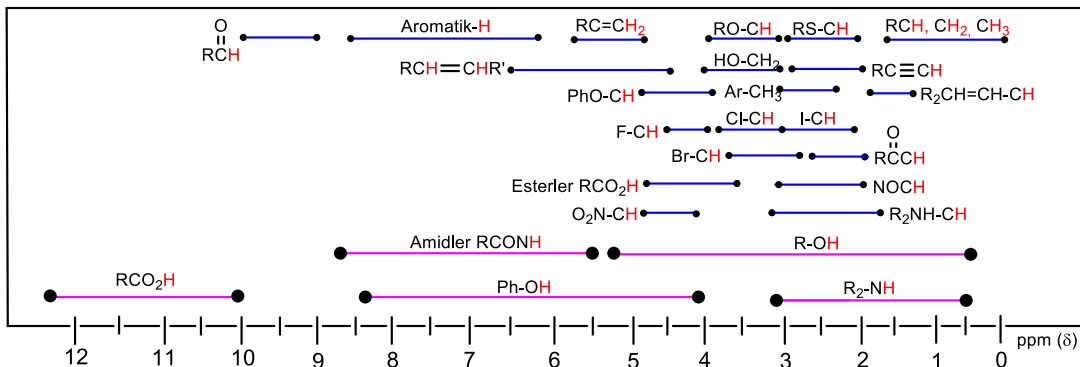
Diyamanyetik Anizotropi

Diyamanyetik anizotropi; NMR piklerinin beklenenden daha yüksek alanda çıkmasına sebep olmaktadır. Asetilen bileşiği için de böyle bir diyamanyetik anizotropi söz konusudur. Asetilen ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) doğrusal (lineer-çizgisel) yapısı nedeniyle üçlü bağların oluşturduğu ikinci manyetik alan dış manyetik alan ile ters yönde olduğundan üçlü bağ protonları kuvvetli bir şekilde perdelemektedir (Şekil 22). Bu bağlamda üçlü bağ protonları, diyamanyetik perdeleme ile daha yüksek alanda rezonansa gelir ve pikler daha yüksek alana kayar (δ : 2.0-3.0 ppm).



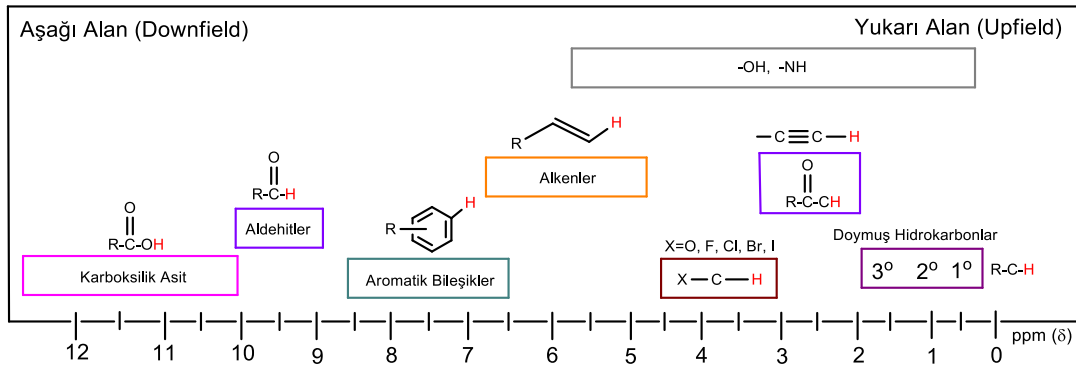
Şekil 22. Asetilenin manyetik alanda oluşturduğu diyamanyetik anizotropi

Organik moleküllerde yer alan bazı fonksiyonel gruplara ait **hidrojen** çekirdeklerinin NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma aralıkları **şema 7**'de görülmektedir.



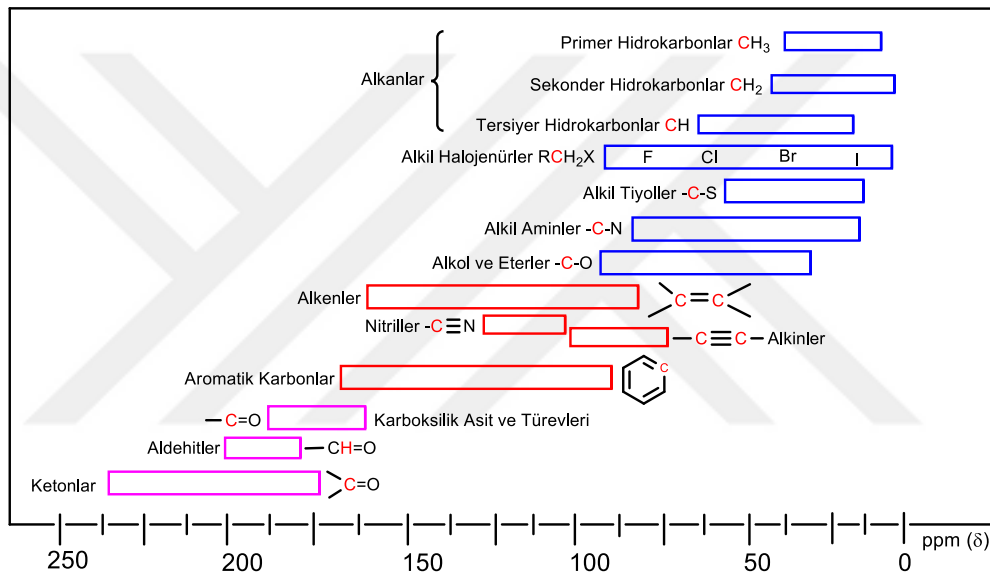
Şema 7. Bazı fonksiyonel gruplara ait hidrojen çekirdeklerinin kimyasal kayma aralıkları

Organik kökenli bileşiklerin açık yapılarına ait hidrojen çekirdeklerinin kimyasal kayma aralıkları **şema 8**'de ki gibidir.



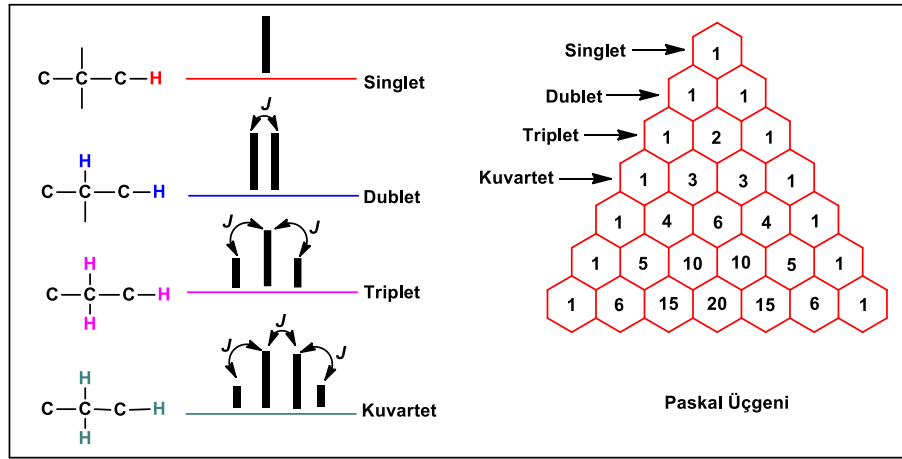
Şema 8. Bazı fonksiyonel gruplarının açık yapılarına ait ¹H kimyasal kayma değerleri

Organik moleküllerde yer alan bazı fonksiyonel gruplara ait karbon çekirdeklerinin NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma aralıkları **şema 9**'da gösterilmiştir.



Şema 9. Bazı fonksiyonel gruplara ait karbon çekirdeklerinin kimyasal kayma aralıkları

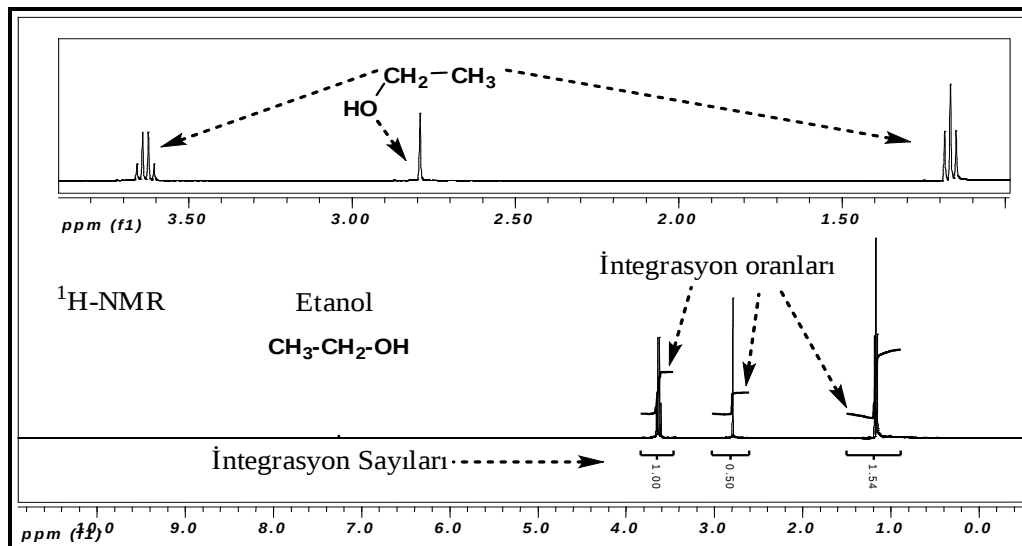
¹H-NMR spektroskopisinde bir çekirdeğin rezonans sinyali yani onun multiplietisi komşu çekirdekte bulunan protonlarla etkileşimi sonucunda proton sayısının +1 fazlası olarak yarımla gösterir. Bu olay kısaca **n+1** kuralı denir. **Paskal** üçgeni bu yarılmalar hakkında bize bilgi sunmaktadır (Şema 10).



Şema 10. Paskal üçgeni

NMR Spektrumlarının Yorumlanması

Yapı karakterizasyonunda, NMR spektrumlarının yorumlanması oldukça önemli sayılır. Basit moleküler üzerinde yapılan spektral çalışmalarda, ilk olarak etil alkol bileşiğinin ^1H , ^{13}C -NMR spektrumları irdelendi. Kapalı formülü $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, açık formülü $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ olan **etil alkol** bileşiği, daha çok kolonya ve alkollerde kullanılmakta ve karbohidratların (şekerler ve nişastalar) enzim ile katalizlenmiş fermantasyonu sonucu elde edilmektedir. Bu bileşiğin *Varian Mercury Plus* cihazında kaydedilen proton (^1H , 400 MHz) ve karbon (^{13}C , 100 MHz) NMR spektrumları **şekil 23** ve **şekil 24**'de görülmektedir (Kazaz, 2001).



Şekil 23. Etil alkol bileşiğinin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu

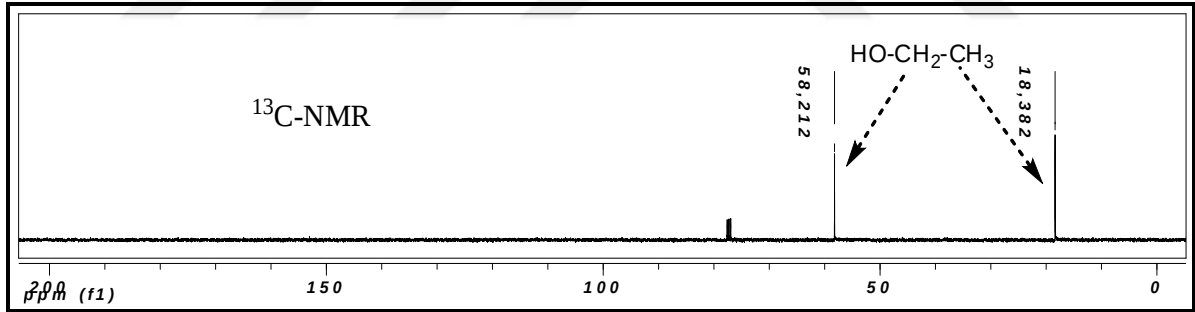
Şekil 23'de sinyallerin bulunduğu aralık ve onun genişletilmiş şeklinin üst tarafta verildiği ^1H -NMR spektrumunda, sinyal şiddetleri, yarımaları ve kimyasal kayma değerleri ($\delta=1.2, 2.7, 3.6$ ppm) birbirinden farklı olan üç sinyal görülmektedir. En sağdaki sinyal ($\delta=1.2$ ppm), metil ($-\text{CH}_3$) protonlarına aittir. Bu protonlar komşu metilenik protonlar ($-\text{CH}_2$) ile spin-spin etkileşmesi yapmak suretiyle komşu karbondaki protonların sayısının bir fazlası olan ($n+1$

kuralı) üçlü sinyal (triplet) vermektedir. Aynı şekilde metilenik protonlar (3.6 ppm), metil protonları ile etkileşerek dördü sinyal (kuartet) vermektedir. Hidroksil (-OH 2.7 ppm) protonu komşu karbondaki protonlar ile etkileşmediği için hidroksil grubuna ait protonun rezonans sinyalinin tekli bir sinyal (singlet) olduğu gözlenmektedir.

Moleküle bağlı olan süstitüe grup (-OH) göz önüne alındığında, protonların kimyasal kayma değerleri beklenen bölgededir.

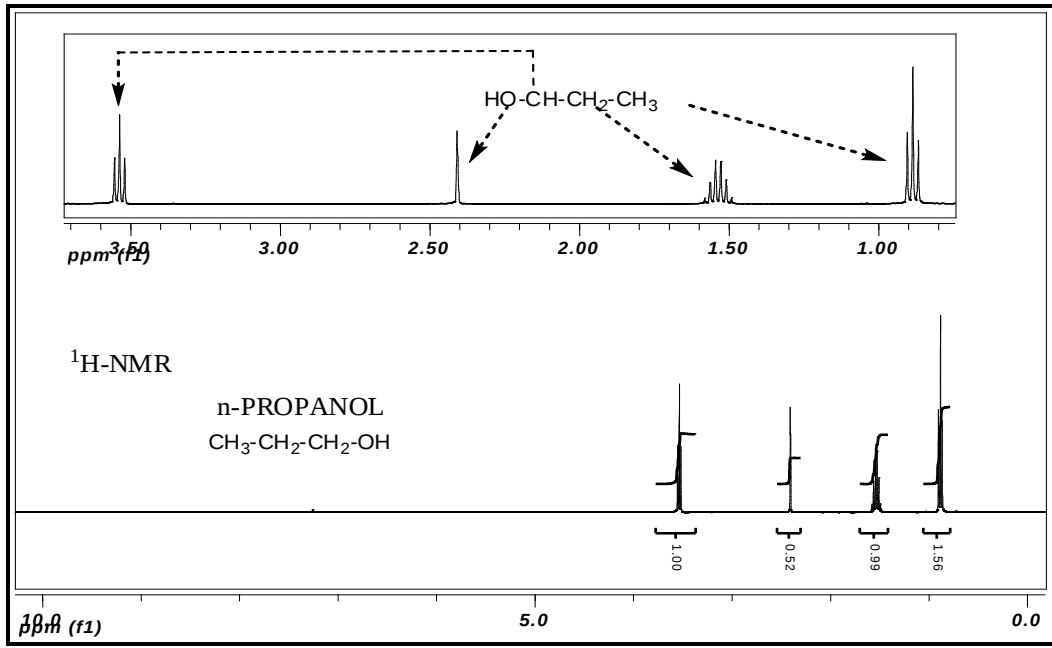
Kalitatif ve kantitatif yapı analizinde NMR spektrumunda belirlenen integrasyon değerleri, bağlı alan altında bulunan proton sayıları hakkında bilgi sunmaktadır. İntegrasyon çizgi oranları ya da sayıları moleküldeki protonların sayısı hakkında bilgi vermektedir. İntegrasyon sayıları 1.5, 0.5 ve 1 integrasyon oranları ile paralellik göstermektedir. Bu paralellik integrasyon çizgi oranlarıyla da uyum içerisindedir. İntegrasyon sayılarının iki katı alındığında karşımıza 3, 1, 2 sayıları çıkmaktadır. Bu sayıların da -CH₃, -OH, -CH₂ gruplarına ait protonlarının sayıları ile orantılı olduğu gözlenmektedir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 24), kimyasal kayma değerleri farklı olan üç sinyal gözlenmektedir. Kimyasal kayma aralığı δ=77, 78, 79 ppm'deki sinyaller çözücü moleküllerine (CDCl₃), geri kalan iki sinyalden birisi, hidroksil grubunun bağlı olduğu metilenik karbon (58.2 ppm), diğeri ise metil karbonuna (18.3 ppm) aittir.

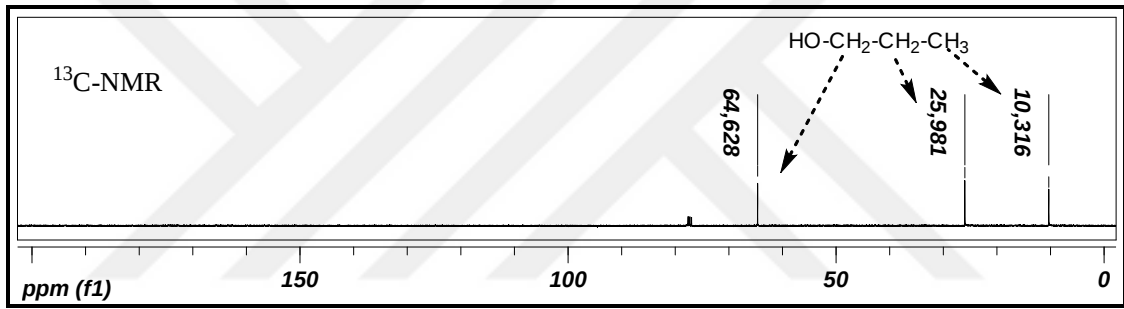


Şekil 24. Etil alkol bileşiğinin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu

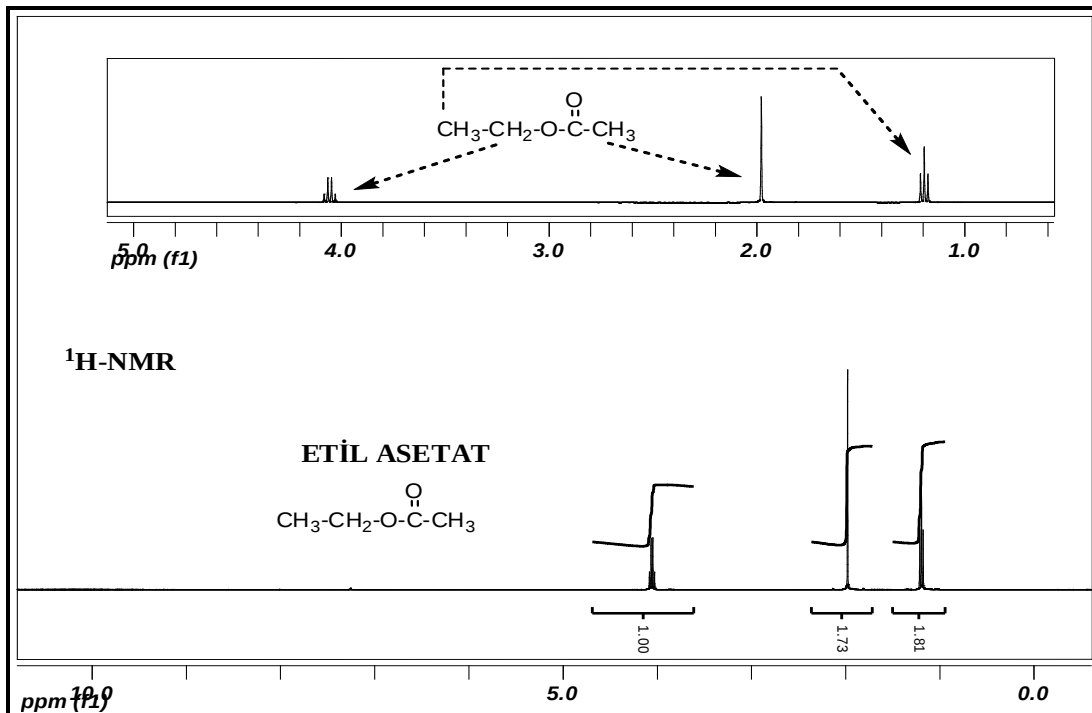
n-Propanol ve etil asetat bileşiklerinin ¹H, ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde **şekil 25ab** ve **şekil 26ab** spektrumlarından elde edilen verilerin kombine edilmesi sonucu, bileşiklerin açık yapılarının spektrumlar ile tamamen uyum içerisinde olduğu ortaya çıkmaktadır.



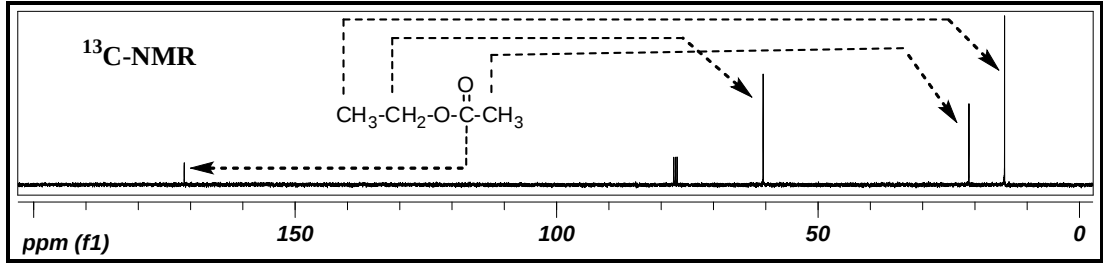
Şekil 25a. *n*-Propanol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 25b. *n*-Propanol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 26a. Etil Asetat bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 26b. Etil Asetat bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu.

Günümüz manyetik şiddeti yüksek olan NMR cihazları ile organik kökenli bileşiklerin yapı analizleri için geliştirilen teknolojiler vasıtasıyla, ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N ...vb gibi farklı çekirdeklerin ölçümü gerçekleştirilmektedir. Bunun yanı sıra yapı analizlerinde 1D, 2D-NMR teknikleri kullanılmakta olup, bu tekniklerden elde edilen bilgiler eşliğinde, bileşiklerin konstitüsyon, konfigürasyon ve konformasyon analizleri tespit edilebilmektedir.

Bazı Organik Bileşiklerin NMR Spektroskopisi ile Analiz Yöntemleri

Bilim insanları laboratuvar ortamlarında sentezledikleri ya da doğal olarak tabiatta bulunan ve izole edilebilen birçok organik kökenli bileşiğin açık yapı formüllerini belirlemek için; IR (*InfraRed*-Kızılaltı, Kızılötesi Işın), UV (*UltraViyole*-Morötesi Işınım), Kütle (Mass), NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*-Nükleer Manyetik Rezonans), Elementel Analiz, X-Işınları (*X-Ray*) vb. gibi spektroskopik yöntemler ışığında çalışmalar yapmışlardır.

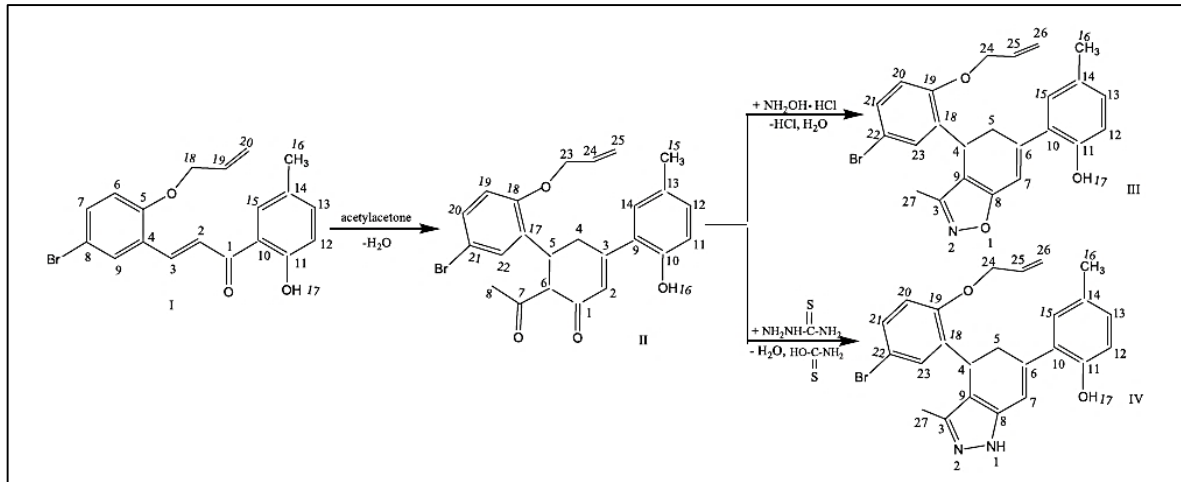
Günümüzde ileri düzeyde deneyler yapabilen ve daha da geliştirilmiş olan süper iletken NMR cihazları vasıtasıyla, organik kökenli bileşiklerin birçoğunun yapı analizleri kısa süreler içerisinde tespit edilebilmektedir. Bu bağlamda NMR spektroskopisi diğer spektroskopik yöntemler ile mukayese edildiğinde daha fazla avantajlara sahip olduğu ortaya çıkmaktadır.

Literatürde, NMR spektroskopisi ile organik kökenli moleküllerin yapı analizleri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birisi Mamedov ve grubuna aittir (Mamedov, 2015). Grubun 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada; 2-aliloksi kalkon türevlerinin sentezi ve onun bazı türevlerin NMR spektroskopisi ile yapılarının aydınlatılması gerçekleştirilmektedir. Çalışmada; bazı türevlerde O-H...O tipi molekül içi hidrojen bağı ve molekül içi siklizasyonun oluşumu, konformasyonel ve keto-enol tautomerik geçişlerin varlığı irdelenmektedir.

Kalkonlar ve türevleri, organik sentezde önemli ara maddelerdir. Fizyolojik önemi olan çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için başlangıç materyali olarak hizmet ederler. Farklı işlevsellikleri nedeniyle bu bileşikler, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antikanser,

antitüberküler, antiviral, antienflamatuar, antihiperglisemik ve benzeri gibi biyolojik aktiviteler sağlar (Nowakowska, B).

NMR sinyalleri sıcaklığa ve kimyasal değişim proseslerine duyarlıdır (Bakhmutov, 2004, Maharramov, 2008). Bu sistemlerin molekül içi ve moleküller arası dinamikleri hakkında fikir edinmek için, şalkon **I**'in (chalcone **I** - (2E)-3-[2-(allyloxy)5-bromophenyl]-1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-2-propen-1-one) sikloheksenon, izoksazol ve indazol türevlerine dinamik NMR yöntemleri uygulanmaktadır. Şalkon **I**'in sikloheksenon (**II**), izoksazol (**III**) ve indazol (**IV**) türevleri Şekil 27'de görülmektedir.

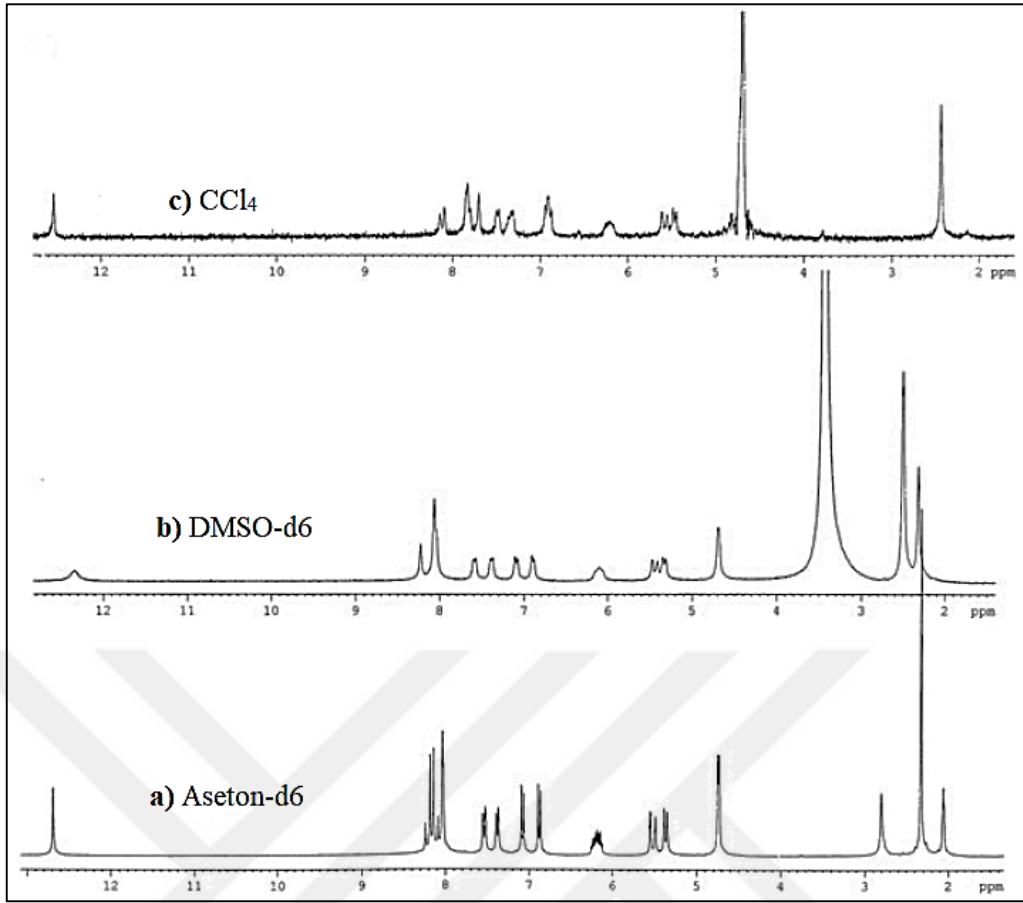


Şekil 27. Şalkon **I**'in siklohekzenon (**II**), izoksazol (**III**) ve indazol (**IV**) türevlerinin sentezi.

Sentezlenen bileşikler; hidroksil, karbonil, azot, brom grupları, aromatik halkalar ve doymamış bağlar içermektedir. Bu tür moleküllerin çözeltilerdeki davranışı ve moleküllerin dinamik süreçleri, teorik ve pratik anlamda ilgi çekicidir.

Bu bağlamda; (2E)-3-[2-(alliloksi)-5-bromofenil]-1-(2-hidroksi-5-metilfenil)-2-propen-1-on (**I**)'in siklohekzenon, izoksazol ve indazol türevleri gibi farmasötik potansiyeli olan bileşiklerin çözeltilerdeki dinamik geçişleri oldukça önemli sayılmaktadır.

Spektral araştırmaların başlangıç aşamasında; şalkon **I** [(2E)-3-[2-(alliloksi)-5-bromofenil]-1-(2-hidroksi-5-metilfenil)-2-propen-1-on] bileşiğinin farklı çözücülerde (Aseton-d₆, CCl₄ ve DMSO-d₆) ¹H-NMR spektrumları kaydedilmiştir (Şekil 28).



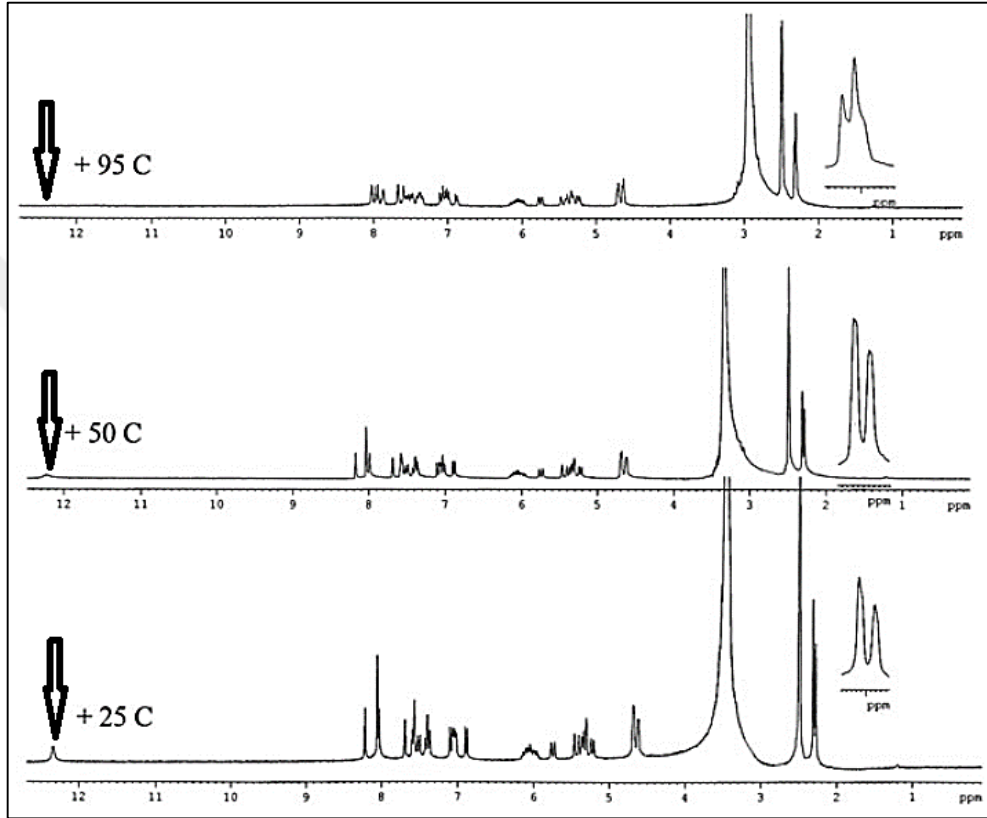
Şekil 28. Şalkon I'in aseton-d₆, DMSO-d₆ ve CCl₄ içerisindeki ¹H-NMR spektrumu.

Farklı çözücü, konsantrasyon ve sıcaklıklarda kaydedilen ¹H-NMR spektrumlarında sıcaklık ve konsantrasyon değişikliklerinin fenolik hidroksil grubunun (Ph-OH) kimyasal kayması (+25°C, 12.35 ppm ve +50°C, 12.21 ppm) üzerinde yalnızca zayıf bir etkisinin olabileceğini göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Fenolik Hidroksil Grubunun (Ph-OH) Kimyasal Kayma Değerleri (ppm)

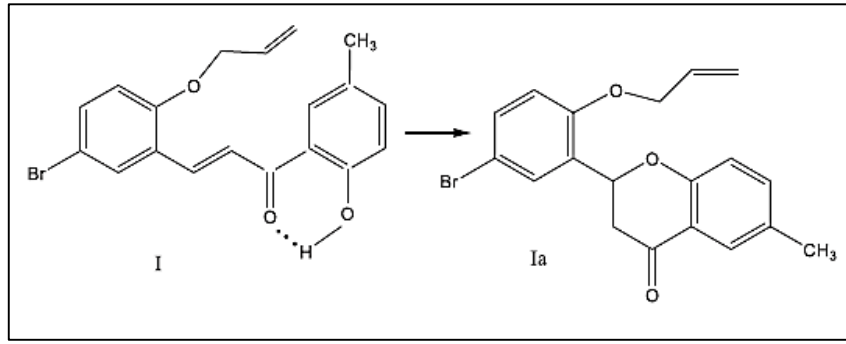
Şalkon I bileşiğine ait hidroksil grubunun farklı konsantrasyon ve sıcaklıklardaki kimyasal kayma (δ_{OH}) değerleri.			
Çözücü (Solvent)	Konsantrasyon % (Concentration)	Sıcaklık °C (Temperature)	Kimyasal Kayma (ppm) (δ_{OH})
Acetone-d ₆	5	25	12.70
	5	50	12.59
	0.1	25	12.61
DMSO-d ₆	5	25	12.35
	5	50	12.21
	0.1	25	12.29
CCl ₄	5	25	12.55
	5	50	12.41
	0.1	25	12.37

Molekül içi ya da moleküller arası hidrojen bağlarının büyük ölçüde konsantrasyona ve sıcaklığa bağlı olduğu bilinmektedir. Şalkon (**I**) bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde ve farklı sıcaklıklarda kaydedilen ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆ su sinyalinin (3.3 ppm) dışında, fenol hidroksilin protonunun 12.35 ppm’de ki integral yoğunluğu hızlı proton değişiminin bir sonucu olarak artan sıcaklıkla +25 → +95°C birlikte sürekli azaldığı gözlenmektedir. DMSO-d₆ solüsyonunda şalkon **I** bileşiğinin +25 ve +95°C sıcaklık aralığında birkaç gün sonra kaydedilen ¹H-NMR spektrumları **Şekil 29**’da görülmektedir



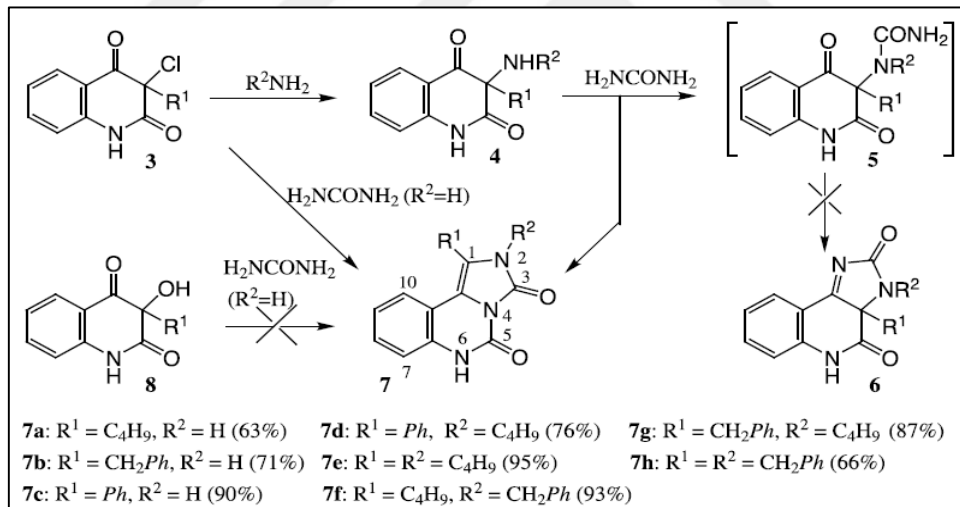
Şekil 29. Şalkon **I**’in ¹H-NMR spektrumları (+ 25 ve + 95 °C)

Bununla birlikte, bir hafta ve on gün sonra, sadece DMSO-d₆ çözültisinde, molekül **I**’e ait tüm sinyallerinin ikiye bölündüğü ¹H NMR spektrumlarında multitiplet şeklinde sinyaller ortaya çıktığı görülmektedir. Örneğin, 2.34 ppm’de metil protonlarına (CH₃) ait iki ayrı singlet görülmektedir. Bu sinyallerinden birisinin molekül **I** ve diğerinin de kapanma ürünü olan molekül **Ia**’ya ait olduğu anlaşılmaktadır. Spektral veriler ~8.66 kcal/mol enerjili O–H...O tipi intramoleküler (Schaefer, 1975) yani molekül içi hidrojen bağının oluşumunun doğrulandığını göstermektedir (Şekil 30).



Şekil 30. Şalkon bileşiğinin intramoleküler siklozasyonu (I $\rightarrow$ Ia)

NMR spektroskopisi ile moleküllerin yapı analizleri üzerine literatürde ki başka bir çalışma ise Antonin Klasek ve grubuna aittir (Antonin Klasek, 2003). Grubun 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada; 3-amino-1H,3H-kinolin-2,4-dion bileşikleri (**4**) asetik asit içinde üre ile reaksiyona sokularak yüksek verimlerde yeni 2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion (**7**) bileşiklerine dönüştürülmektedir (Şekil 31). Aynı bileşikler, 3-kloro-1H,3H-kinolin-2,4-dionlar ve üreden küçük verimlerle de olsa elde edilmektedirler. Hazırlanan 2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]kinazolin-3,5-dionlar bileşiklerinin yapısal analizleri ^1H , ^{13}C , ^{15}N -NMR ve IR spektrumları ve atmosferik basınç kimyasal iyonizasyon kütle spektrumları ile karakterize edilmektedir.



Şekil 31. Sübstitüe (**7**) 2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion bileşiklerinin sentezi

Literatürde birçok imidazol türevi tanımlanmıştır ve bu bileşiklerin yarıdan fazlası çeşitli açılardan biyolojik aktivite göstermektedirler.

Dolayısıyla imidazol türevi bileşiklerin elde edilmesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

Bu makalede de imidazol türevi olan **6** bileşiğinin sentezi üzerine bir dizin kimyasal reaksiyonlar gerçekleştirilmektedir.

Kimyasal proseslerde başlangıç materyali olan amin bileşiği **4**, önce yüksek verimlerde üretilen bir asetik asit çözeltisi içinde üre ile kaynatılmakta ve daha sonrada bileşiğin düzenlenmesi sonucunda **bileşik 6**'nın oluşması beklenmektedir.

Her ne kadar elementel analiz sonuçları beklenen **bileşik 6**'nın yapısı ile uyumlu olsa da, ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel sonuçları, beklenen yapı ile temelden uyuşmadığı ve keza bütül ve benzil gruplarına ait sinyallerin haricindeki diğer tüm sinyaller **bileşik 6**'nın yapısını desteklemediğini göstermektedir.

^{13}C -NMR'da **bileşik 6**'nın yapısı göz önünde bulundurulduğunda 165-170 ppm aralığında amid karbonili için bir sinyalin ve R^1 'bağlı olan kuaterner karbonun 60-80 ppm civarlarında görünmesi gerekli olduğu makalede vurgulanmaktadır.

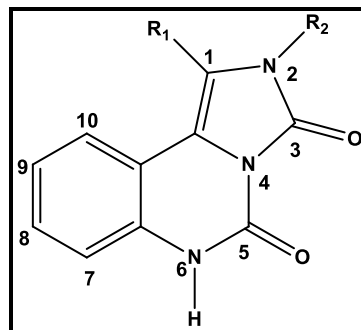
Makalede karbonil karbon aralıkları içerisinde yer alan 145 ve 148 ppm civarındaki sinyallerin molekülde bulunan iki karbonil grubuna ait olduğu ve ancak bu karbonil grupları karboksi amid yapısı ile uyumlu olamayacağı ve ilgili sinyallerin pozisyonuna göre bir üre tipi yapıya daha uygun olduğu ifade edilmektedir.

1D ve 2D-NMR deneylerinin sonuçları ve teorik olasılıklar aynı anda hesaba katıldığında başlangıç materyali olan amin bileşiği **4**'den, bileşik **7** [2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]kinazolin-3,5-dion] ve onun türevlerinin izole edildiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Literatür taramalarında **imidazo[1,5-c]kinazolin** iskelet yapısına sahip, 5-metil-4(2-aminofenil)imidazolün, N-siyano-ditiokarbonimidik asit dimetil ester ile reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanan 5-siyanoimino-5,6-dihidro**imidazo[1,5-c]kinazolin** bileşiğini tanımlayan tek bir rapor bulunmaktadır (Hoffman, 1983).

2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion'un spektral analizleri

Makalenin spektral çalışmalarında ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki tüm sinyaller, bileşik süstitüe **7**'nin önerilen yapısı ile uyumlu olarak COSY, HMBC ve HMQC deneyleri ile karakterize edilmektedir. Bileşiğin yapısındaki atomlara karşılık gelen sinyal atamaları aşağıdaki etkileşimlerle desteklenmektedir (Şekil 32).



7a: $\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2=\text{H}$ (%63) **7d:** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{C}_4\text{H}_9$ (%76) **7g:** $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{C}_4\text{H}_9$ (%87)
7b: $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (%71) **7e:** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_4\text{H}_9$ (%95) **7h:** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_2\text{Ph}$ (%66)
7c: $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (%90) **7f:** $\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2=\text{Ph}$ (%93)

Şekil 32. Bileşik **7**'nin [2,6-dihidro-imidazo[1,5-c]-kinazolin-3,5-dion] açık yapı formülü.

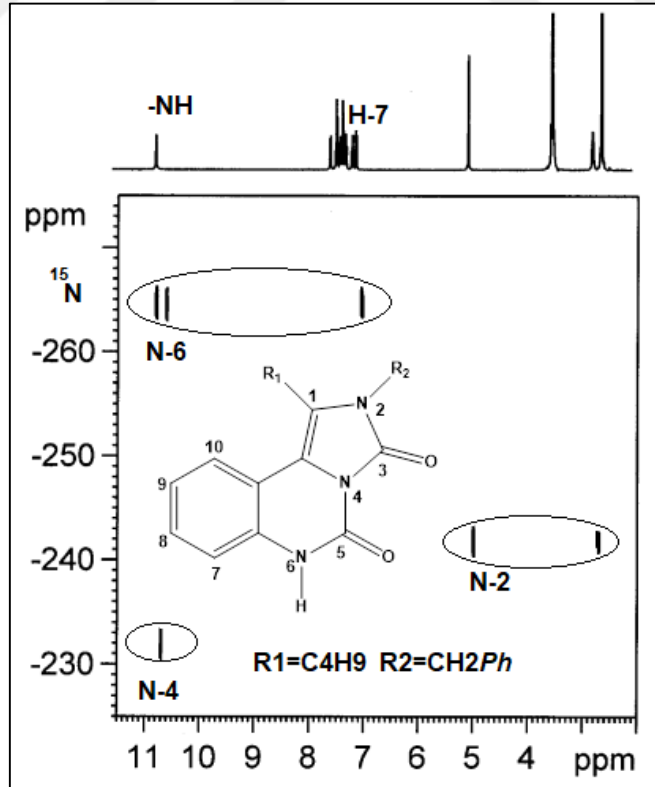
Bileşik 7c'nin proton ve karbon atamalarında uzak mesafe (long-range) ^1H - ^{13}C etkileşimlerini gösteren HMBC spektrumunda, H-10 protonunun C-1 karbonu ile 4 bağ üzerinden etkileştiği görülmektedir. Ayrıca uzaysal ^1H - ^1H etkileşimlerini gösteren gradyan seçimli (yüksek rezolüsyon-high resolution) NOESY spektrumunda da, H-7 protonunun H-6 protonu ile uzaysal etkileştiği belirlenmektedir.

Kinazolin türevlerine ait ^1H - ^{15}N etkileşimlerini (N—H, N—ArH) gösteren HMBC spektrumu literatürde rapor edilmiştir (Antonin Klasek, 2003).

Çalışmada azot atomlarının pozisyonlarını belirlemek için ^1H , ^{15}N -HMBC spektrumu kaydedilmektedir. Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumunda 10 ve 11 ppm arasındaki yayvan sinyalin (broad singlet) NH grubuna ait olduğu bilinmektedir.

Bileşik 7f'nin ^1H , ^{15}N -HMBC spektrumu -264.6 ppm'de rezonans olan sinyalin N-6 azot atomuna ait olduğu ve N-6 atomunun tek bağ üzerinden bağlı olduğu proton ile etkileşerek ikili kros pik (cross peak) yani dublet verdiği ifade edilmektedir (Şekil 33).

Tek bağ üzerinden ^1H - ^{15}N etkileşme sabiti ise 93.6 Hz [$^1J_{(1\text{H}-^{15}\text{N})} = 93.6 \text{ Hz}$] olarak ölçülmektedir. Bunun haricinde bileşik 7f'nin ^1H , ^{15}N -HMBC spektrumunda N-6 atomunun üç bağ üzerinden H-7 ile etkileştiği gözlenmektedir.



Şekil 33. Bileşik 7f'nin ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumu (DMSO-d₆)

^1H , ^{15}N -HMBC spektral verileri; N-6 azot atomu ve dolayısıyla -NHCO grubunun pozisyonlarını açık bir şekilde doğrulamaktadır.

^1H - ^{15}N -HMBC spektrumunda kimyasal kayma değeri $\delta=-232.0$ ppm'deki kros pikin N-4 azot atomuna ait olduğu ve N-4 azot atomunun üç bağ üzerinden NH grubunun protonu ile etkileştiğini göstermektedir $^3\text{J}(^1\text{H}-^{15}\text{N})$.

Diğer taraftan ^1H , ^{15}N -HMBC spektrumunda $\delta=-241.8$ ppm'deki sinyalin N-2 azot atomuna ait olduğu ve N-2 azot atomunun iki bağ üzerinden butil ve benzil-metilen (benzilik) protonları ile etkileştiği gözlenmektedir.

Makalede bileşik 7'nin diğer türevlerine ait proton ve karbon atamaları da benzer şekilde 1D ve 2D-NMR teknikleri ile aydınlatılmaktadır.



MATERYAL ve METOT

Spektroskopik Olarak İncelenen Bileşiklerin Sentezi

1D, 2D ileri NMR teknikleri ve dinamik NMR çalışmalarında kullanılan *heteroaril-substitue hidrokinolinon* bileşikler, Şeniz KABAN ve grubu tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Ana bilim dalı araştırma laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal açık yapı analizleri, ileri NMR teknikleri kullanılarak bölümümüz Prof. Dr. Metin BALCI NMR laboratuvarında yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır.

Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Alet ve Cihazlar

Bileşikler 3a-e'nin yapısını belirlemek için kullanılan X-ray analiz cihazı ve 400 MHz NMR spektrometresine ait özellikler **Tablo 2**'de görülmektedir.

Tablo 2. Kullanılan Cihazların Özellikleri

Spektrometre Bruker Avance III 400 MHz	Kriyo Magnet (Cryo-Magnet) Bruker-Ultrashield
¹ H Rezonans Frekansı 400 MHz	Yazıcı (Plotter) HP 1010A
¹³ C Rezonans Frekansı 100 MHz	Bilgisayar (Computer) Hp
Manyetik alan şiddeti 9.8 T	Ekran (Monitor) Hp
Puls Modifikasyonu (Pulse Modification) FT	60 Numunelik Otomatik Taşıyıcı (Autosampler) B-ACS 60
Frekans Rezolüsyonu (Frequency Resolution) 0.005 Hz	NMR Tüpleri (Wilmand Glass) WG-5 mm Otomatik pipet
Prob (Probe) PFG (Pulsed Field Gradient)	X-Işını Kırınım Cihazı (Difraktometre) Rigaku X-Ray
Prob Başlığı (5 mm PABBO BB-1H/D Z GRD Z108618/0199)	Tek Kristal X-Işını Kırınımı (Single Crystal X-Ray Diffraction): Işın Kaynağı Molybdenum (Mo) Tüp, CCD Dedektör (Charged Coupling Devices-Işık Kaynağından Gelen Foton Yakalayıcı)
Konfigürasyon (Configuration) spect	

Numunelerin Hazırlanması

NMR Cihazı vasıtasıyla yapılan spektral çalışmalar için numuneler, WG-5 mm (Wilmand Glass) NMR tüplerinde 20 mg numune üzerine 0,50 ml DMSO- d_6 Merck çözücüsü ilave edilerek ve homojen bir çözünürlük sağlanarak hazırlandı. Bir boyutlu (1D) NMR teknikleri olarak ^1H , ^{13}C , APT (**A**ttached **P**roton **T**est) ve DEPT (**D**istortionless **E**nhancement by **P**olarization **T**ransfer) ve iki boyutlu NMR teknikleri olarak da *g*HMBC (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation), *g*HMQC (**H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**oherence), *g*COSY **C**orrelation **S**pectroscop**Y** kullanıldı (Tablo 3).

NMR spektroskopisinde çok sıkça kullanılan NMR deneylerine ait kısaltmalar **Tablo 4**'de görülmektedir.

Tablo 3. Çözücü, Yoğunluk, Sıcaklık, Cihaz ve 1D, 2D-NMR Tekniklerine Ait Parametreler

Çözücü	Yoğunluk	Sıcaklık	Cihaz	1D-NMR	2D-NMR
DMSO- d_6	20 mg/ml	25 °C	^1H -NMR (400 MHz)	^1H	<i>g</i> COSY
		30 °C	^{13}C -NMR (100 MHz)	^{13}C	<i>g</i> HMQC
		40 °C		APT	<i>g</i> HMBC
		50 °C		DEPT	
		60 °C			

Tablo 4. NMR Deneylerine Ait Kısaltmalar

COSY	C orrelation S pectroscop Y
CPD	C omposite P ulse D ecoupling
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
DEPTQ	DEPT with retention of Q uaternaries
DOSY	D iffusion O rded S pectroscop Y
DQF	D ouble Q uantum F ilter
HMBC	H eteronuclear M ultiple- B ond C orrelation
HMQC	H eteronuclear M ultiple- Q uantum C orrelation

Tablo 4. NMR deneylerine ait kısaltmalar (*devamı*)

HSQC	H eteronuclear S ingle- Q uantum C orrelation
NOESY	N uclear O verhauser E ffect S pectroscop Y
ROESY	R otating-frame N O E S pectroscop Y
TOCSY	T otal C orrelation S pectroscop Y
UDEFT	U niform D riven E quilibrium F ourier T ransform

Kimyasal Kayma Aralıkları (Referans, Çözücü ve Spektrum Penceresi)

Özellikle dinamik NMR çalışmalarında yapılacak olan ölçümler için kullanılan çözücülerin fiziksel özellikleri gözönünde bulunduruldu (Tablo 5). Spektrumların kaydedilmesinde iç referans (Internal) olarak Tetra Metil Silan (TMS) ve çözücü olarak da dötero-dimetil sülfoksit- d_6 kullanıldı. Proton ve karbon NMR için spektrum genişlikleri için (spectral width), proton-NMR’da -1 ve 14 ppm, karbon-NMR’da ise -20 ve 240 ppm aralığı gözönünde bulunduruldu.

Tablo 5. Döteryumlu Çözücüler ve Onların Fiziksel Özellikleri

Çözücü (Solvent)	Proton (ppm)	Karbon (ppm)	Su Piki (ppm)	Erime Noktası	Kaynama Noktası
Asetik Asit- d_4	-COOH: 11.65 -CH ₃ : 2.04	-COOH: 179 -CH ₃ : 20.0	11.5	16	116
Aseton- d_6	2.05	206.7	2.0	-94	57
Asetonitril- d_3	1.94	-CN: 118.7 -CH ₃ : 1.4	2.1	-45	82
Benzen- d_6	7.16	128.4	0.4	5	80
Kloroform- d_1	7.26	77	1.5	-64	62
Döteryum Oksit- d_2	4.8	-	4.8	4	100
Dimetilsülfoksit DMSO- d_6	2.49	39.5	3.3	18	189
Methanol- d_4	-OH: 4.87 -CH ₃ : 3.31	49.2	4.9	-98	65

1D ve 2D-NMR yöntemlerine ait spektral verilerin elde edilmesinde **tablo 6**’da yer alan şim (shim) parametrelerinden yararlanıldı.

Tablo 6. Şim (shims) Parametreleri

Süper İletken Şim Parametreleri (Superconducting Shims)	Oda Sıcaklığı Şim Parametreleri (Room Temperature Shims)
Z0 Z1 Z2	Z0 Z1 Z2 Z3 Z4 Z5 Z6
X Y	X Y
ZX ZY XY	ZX ZY Z2X Z2Y XY
X2-Y2	X2-Y2
	ZXY Z(X2-Y2) X3 Y3

Bileşiklerin spektral analizleri için, Almanya menşeli Bruker markalı NMR cihazında, 1D ve 2D-NMR yöntemlerine ait puls program parametreleri, puls sekansları (pulse sequence) ve ayrıca X-ray analizlerinde aşağıdaki parametreler kullanılarak spektrumlar kayıt edildi.

¹H-NMR Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin ¹H-NMR spektrumlarını elde etmek için **Tablo 7**'de yer alan **zg30** (zero-go30) puls programı kullanıldı.

Tablo 7. ¹H-NMR Puls Program Parametreleri (**3a-e**)

PULPROG	zg30	...	E	Pulse program for acquisition
TD	65536			Time domain size
NS	4			Number of scans
DS	2			Number of dummy scans
SWH [Hz]	8012.82			Sweep width in Hz
AQ [s]	4.0894966			Acquisition time
RG	4			Receiver gain
DW [µs]	62.400			Dwell time
DE [µs]	6.50			Pre-scan-delay
D1 [s]	1.00000000			Relaxation delay; 1-5 * T1
TD0	1			Dimension of accumulation loop
▼ Channel f1				
NUC1	1H	Edit...		Nucleus for channel 1
P1 [µs]	10.50			F1 channel - 90 degree high power pulse
PL1 [dB]	-4.00			F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	23.59780502			F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	400.1324710			Frequency of observe channel

Table 7. ^1H -NMR Puls Program Parametreleri (3a-e devamı)

▼ Reference		
SI	32768	Size of real spectrum
SF [MHz]	400.1300000	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	16.18818	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function		
WDW	EM	Window functions for trf, xfb, ...
LB [Hz]	0.30	Line broadening for em
GB	0	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	Right limit for tm 0<TM2<1
▼ Phase correction		
PHC0 [degree]	-71.201	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	-9.717	1st order correction for pk
PH_mod	no	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction		
ABSG	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	10.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	0.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	Fid baseline modes for em, ft, xfb, ...
▼ Peak picking		
MI [rel]	0	Minimum intensity for pp
MAXI [rel]	10000.00	Maximum intensity for pp
PC	1.00	Peak detection sensitivity for pp
PSIGN	pos.	Peak sign for pp
PSCAL	global	Defines ref. peak for vertical scaling
SREGLST	1H.CDCI3	Region file for PSCAL = sreg/psreg
ASSFAC	0	Assign highest or second highest peak for scaling
ASSFACX	0	Same as ASSFAC but for automatic expansion of plots
ASSWID	0	Region excluded from second highest peak search
F1P [ppm]	10.2763	Left limit for pp
F2P [ppm]	-0.0206351	Right limit for pp
CY [rel]	15	Intensity of reference peak
▼ Automation		
AUNMP	proc_1d	Processing AU program
LAYOUT	+/1D_X+ppfile.xwp	Layout file for 'autoplot'
CURPLOT	HP LaserJet P2050 Series PCL6	Default plotter
▼ Miscellaneous		
TI		Arbitrary text
DATMOD	proc	Work on raw or processed data
DC	2	Factor for add/mul commands
ALPHA	0	Factor for ptilt / add2d
GAMMA	1	Factor for add2d
DFILT		Digital filter file name for filt
SIGF1 [ppm]	0.00000	Left limit for signal region

¹H-NMR Edprosol Parametreleri

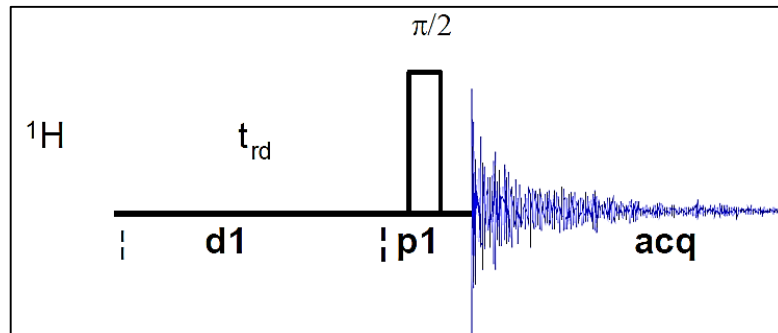
Prob başlığı (5 mm PABBO BB-1H/D Z GRD Z108618/0199) ve farklı çözümlere bağlı standart [Edprosol-Edit probehead and solvent depended parameters] ¹H-NMR parametreleri (amplifikatör-F1 + F2) için **Tablo 8**'de görülmektedir. 1D, 2D-NMR tekniklerine ait kanal ayarları $F1=^{13}C$, $F2=^1H$ güzergahlı kazanım parametreleri ile sağlanmaktadır.

Tablo 8. 1H-NMR Edprosol Parametreleri (Amplifikatör-F1+F2)

Please select the logical channel: ☒ F1 + F2 ☐ F3 ☐ Global					
Standard parameters for 1H on channel F1 routed to amplifier A1			Standard parameters for 1H on channel F2 routed to amplifier A1		
Description		pulse [usec]	power level	Description	
90 deg. transmitter	P90	0	120	90 deg. decoupler	P90
cpd	PCPDP	0	120	cpd	PCPDP
				2nd cpd (pow. gated)	PLCPD2
	mix time [s]	pulse [usec]	power level		
tocsy spin lock	PTOC	0.06	0	tocsy spin lock	PTOC
roesy spin lock	PROE	0.2	0	roesy spin lock	PROE
		field [Hz]	power level		
cw irradiation	PLCW		120	cw irradiation	PLCW
				NOE diff. irradiation	PLNOE
				homo decoupling	PLHD
				band homo decoupling	PLHC

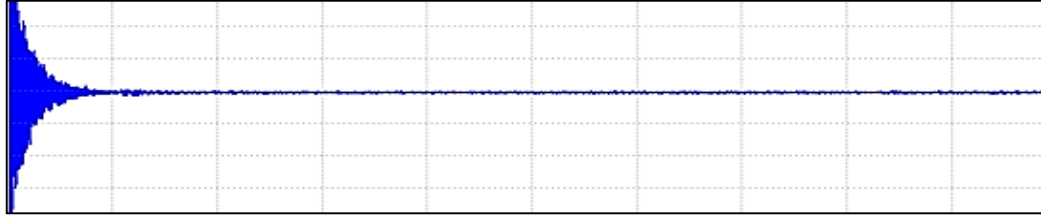
¹H-NMR Puls Sekansları

400 MHz NMR cihazından kaydedilen bir boyutlu 1H-NMR tek puls sekansına ait (1D 1H-NMR one-pulse sequence) görüntü **Şekil 34**'de görülmektedir. **Şekil 34** belirli zaman aralığı içerisindeki erteleme süresi (delay time) olarak da bilinen geri dönüşüm gecikmesi **d1** (saniye) ve $\pi/2$ olarak bilinen 90° derecelik **p1** (mikro saniye) pulsunu ihtiva eden basit bir puls sekans dizisidir. Burada kullanılan ilk puls (first pulse) **p1** aynı zamanda 30° derecelik Ernst ($p1*0.3$) açısına karşılık gelmekle beraber hızlı sekans tarama deneylerine kullanılmaktadır (Ernst, 1996). Bunu daha sonra FID sinyalinin sönüşümü ile birlikte spektrum kazanım süresi (acq- acquisition) takip eder. Puls programı, 90° derecelik veya 30° derecelik puls (darbe) kullanıldığında sırasıyla **zg** veya **zg30** olarak adlandırılır (Bruker-Basic 1D and 2D Experiments).



Şekil 34. Tek boyutlu (zg30) ¹H-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)

400 MHz ^1H -NMR cihazından kaydedilen proton çekirdeklerine ait FID (Free Induction Decay-serbest indüksiyon azalması) sinyali **şekil 35**'de görülmektedir.



Şekil 35. 400 MHz ^1H -NMR FID sinyali

^{13}C -NMR Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin ^{13}C -NMR spektrumlarını elde etmek için CPD tekniği (*Composite Programmed Decoupling-Carbon Proton Decoupling*) ve **zgpg30** (zero-go-power-gated) puls programı kullanıldı (Tablo 9).

Tablo 9. ^{13}C -NMR Puls Program Parametreleri (**3a-e**)

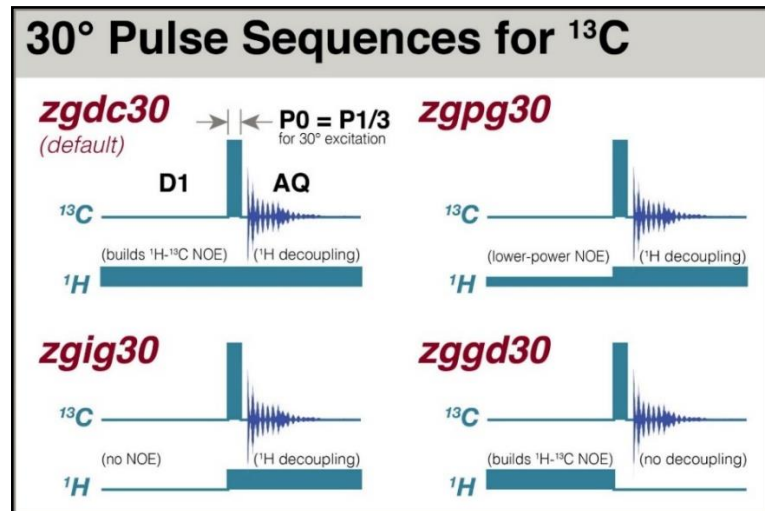
▼ General			
PULPROG	zgpg30	...	E Pulse program for acquisition
TD	16384		Time domain size
NS	1024		Number of scans
DS	2		Number of dummy scans
SWH [Hz]	24038.46		Sweep width in Hz
AQ [s]	0.3408372		Acquisition time
RG	32768		Receiver gain
DW [μs]	20.800		Dwell time
DE [μs]	6.50		Pre-scan-delay
D1 [s]	2.00000000		Relaxation delay; 1-5 * T1
d11 [s]	0.03000000		D11=30m
DELTA [s]	1.89999998		DELTA=d1-100m
TD0	1		Dimension of accumulation loop
▼ Channel f1			
NUC1	13C	Edit...	Nucleus for channel 1
P1 [μs]	10.00		F1 channel - 90 degree high power pulse
PL1 [dB]	-1.50		F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	47.89980698		F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	100.6228298		Frequency of observe channel
▼ Channel f2			
CPDPRG2	waltz16	...	E File name for cpd2
NUC2	1H	Edit...	Nucleus for channel 2
PCPD2 [μs]	80.00		F2 channel - 90 degree pulse for decoupling seq
PL2 [dB]	-1.00		Power PL2
PL2W [W]	11.82691860		Power PL2 in W
PL12 [dB]	14.00		F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
PL12W [W]	0.37400001		F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
PL13 [dB]	14.00		F2 channel - power level for second CPD/BB deco
PL13W [W]	0.37400001		F2 channel - power level for second CPD/BB deco
SFO2 [MHz]	400.1316005		Frequency of observe channel

Tablo 9. ^{13}C -NMR puls program parametreleri (3a-e devamı)

▼ Reference		
SI	32768	Size of real spectrum
SF [MHz]	100.6127690	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	219.45560	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function		
WDW	EM	Window functions for trf, xfb,...
LB [Hz]	1.00	Line broadening for em
GB	0	Gaussian max. position for gm, $0 < \text{GB} < 1$
SSB	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	Left limit for tm $0 < \text{TM1} < 1$
TM2	0	Right limit for tm $0 < \text{TM2} < 1$
▼ Phase correction		
PHC0 [degree]	175.642	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	-46.978	1st order correction for pk
PH_mod	no	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction		
ABSG	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	240.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-10.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	Fid baseline modes for em, ft, xfb,...

^{13}C -NMR Puls Sekansları

^{13}C -NMR spektroskopisinde 30° derecelik farklı puls sekansları bulunmaktadır (Şekil 36). Bu sekanslar içerisinde düşük güç kapılı power gated (**pg**) puls programı kullanılmakta olup, bu da NOE oluşumunu normalden daha düşük bir güçte gerçekleşmesini sağlamaktadır. (Pulse Sequences, NMR Facility Chemistry Department, [The University of Chicago](#))



Şekil 36. 30 Derecelik farklı puls sekans dizileri

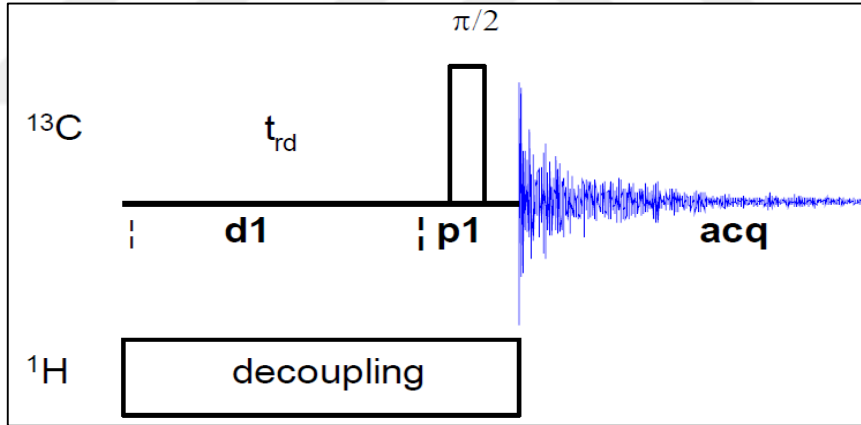
13C-NMR Edprosol Parametreleri

Prob başlığı (5 mm PABBO BB-1H/D Z GRD Z108618/0199) Edprosol ^{13}C -NMR parametreleri **Tablo 10**'da görülmektedir.

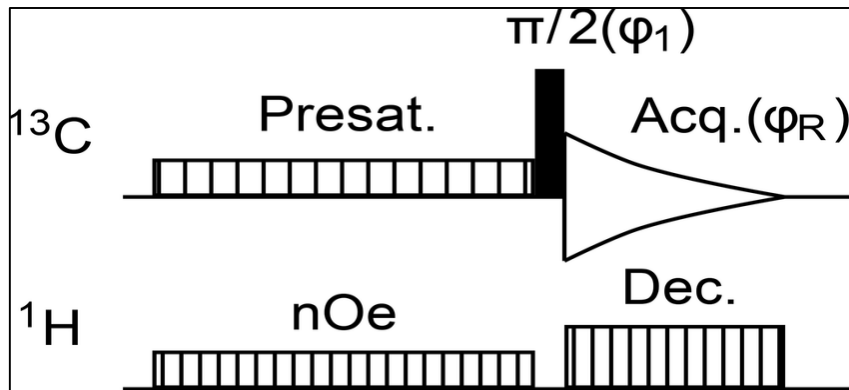
Tablo 10. 13C-NMR Edprosol Parametreleri (Amplifikatör-F1+F2)

Please select the logical channel: ☒ F1 + F2 ☐ F3 ☐ Global		
Standard parameters for 1H on channel F1 routed to amplifier A1		
Description		
90 deg. transmitter	P90	0 120
cpd	PCPDP	0 calc.
	mix time [s]	
tocsy spin lock	PTOC	0.06 0 120 calc.
roesy spin lock	PROE	0.2 0 120 calc.
	field [Hz]	
cw irradiation	PLCW	120 calc.
Standard parameters for 1H on channel F2 routed to amplifier A1		
Description		
90 deg. decoupler	P90	10.5 -4
cpd	PCPDP	0 120 calc.
2nd cpd (pow. gated)	PLCPD2	120
	mix time [s]	
tocsy spin lock	PTOC	0.06 0 120 calc.
roesy spin lock	PROE	0.2 0 120 calc.
	field [Hz]	
cw irradiation	PLCW	0.02 120 calc.
NOE diff. irradiation	PLNOE	0.02 120 calc.
homo decoupling	PLHD	80.03 45.47 calc.
band homo decoupling	PLHC	49.97 49.56 calc.

Şekil 37a, 100 MHz ^{13}C -NMR cihazından kaydedilen tek puls sekans dizisine (1D ^{13}C -NMR-one pulse sequence) aittir. **Şekil 37b**, NOE etkisi ile birlikte proton etkileşmesinin ortadan kalktığı (*gated decoupling*) tek boyutlu puls sekans dizisini göstermektedir.

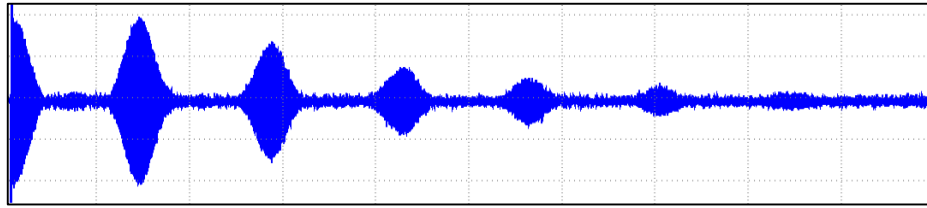


Şekil 37a. Bir boyutlu **zgpg30** ^{13}C -NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)



Şekil 37b. Bir boyutlu (**zgpg30**) NOE etkin, ^{13}C -NMR puls sekans dizisi (Canton, 2020)

100 MHz ^{13}C -NMR cihazından kaydedilen proton çekirdeklerine ait FID sinyali (Free Induction Decay-serbest indüksiyon akımının azalması) **şekil 38**'de görülmektedir.



Şekil 38. ^{13}C -NMR FID sinyali (100 MHz)

APT (Attached Proton Test-Bağlı Proton Testi) Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin APT-NMR spektrumlarını elde etmek için **Tablo 11**'de ki *J*-modüle spin eko tekniğine ait parametreler kullanıldı.

Tablo 11. *J*-modüle APT Puls Program Parametreleri (**3a-e**)

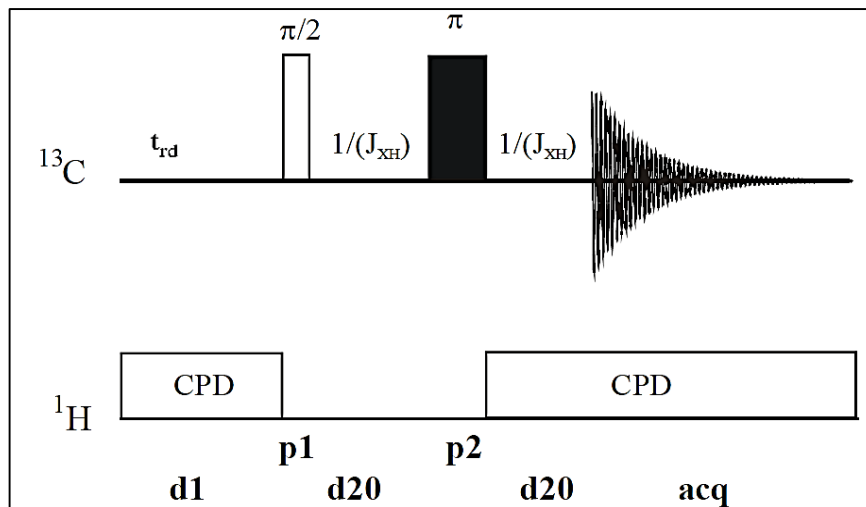
General		
PULPROG	jmod	Pulse program for acquisition
TD	65536	Time domain size
NS	2000	Number of scans
DS	4	Number of dummy scans
SWH [Hz]	24038.46	Sweep width in Hz
AQ [s]	1.3631988	Acquisition time
RG	16384	Receiver gain
DW [μs]	20.800	Dwell time
DE [μs]	6.50	Pre-scan-delay
CNST2	145.0000000	= J(XH)
CNST11	1.0000000	= 1 X, XH2 positive, XH, XH3 negative
D1 [s]	2.00000000	Relaxation delay; 1-5 * T1
d20 [s]	0.00689655	D20=1s/(cnst2*cnst11)
DELTA [s]	0.00001273	DELTA=p1*4/3.1416
TD0	1	Dimension of accumulation loop
Channel f1		
NUC1	13C	Nucleus for channel 1
P1 [μs]	10.00	F1 channel - 90 degree high power pulse
p2 [μs]	20.00	P2=p1*2
PL1 [dB]	-1.50	F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	47.89980698	F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	100.6228298	Frequency of observe channel
Channel f2		
CPDPRG2	waltz16	File name for cpd2
NUC2	1H	Nucleus for channel 2
PCPD2 [μs]	80.00	F2 channel - 90 degree pulse for decoupling seq
PL2 [dB]	-1.00	Power PL2
PL2W [W]	11.82691860	Power PL2 in W
PL12 [dB]	14.00	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
PL12W [W]	0.37400001	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
SFO2 [MHz]	400.1316005	Frequency of observe channel

Tablo 11. J-module APT Puls Program Parametreleri (devamı 3a-e)

▼ Reference		
SI	32768	Size of real spectrum
SF [MHz]	100.6127690	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	219.45560	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function		
WDW	EM	Window functions for trf, xfb, ...
LB [Hz]	1.00	Line broadening for em
GB	0	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	Right limit for tm 0<TM2<1
▼ Phase correction		
PHC0 [degree]	38.930	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	-104.722	1st order correction for pk
PH_mod	no	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction		
ABSG	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	170.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-5.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	Fid baseline modes for em, ft, xfb, ...

Bu teknikte numuneye 90° ($\pi/2$) ve 180° (π) derecelik radyo frekans pulsu (J-module) uygulanmaktadır. APT-NMR puls sekans dizisi Şekil 39’da görülmektedir.

APT tekniği moleküldeki kuaterner, primer, sekonder ve tersiyer karbonların ayırımında etkili bir yöntemdir. Bu teknikle alınmış spektrumlarda pozitif fazda yer alan sinyaller genelde kuaterner (-C) ve sekonder (-CH₂) karbonlar negatif fazda ise metin (-CH) ve metil (-CH₃) karbonları yer almaktadır.



Şekil 39. J-module APT-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)

DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) Puls Programları

DEPT-NMR (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) tekniği polarizasyon transferiyle bozunma olmadan iyileştirme anlamına gelmektedir. DEPT-90 NMR spektrumlarında yalnızca $-CH$ karbonları gözlenirken, DEPT-135 NMR spektrumlarında ise negatif fazda $-CH_2$ karbonları ve pozitif fazda da $-CH$ ve CH_3 karbonları gözlenmektedir. Bileşikler **3a-e**'nin DEPT-90 ve DEPT-135 spektrumlarını elde etmek için **Tablo 12**'de ki DEPT 90 ve DEPT 135 puls parametreleri kullanıldı.

Tablo 12. DEPT-135 Puls Program Parametreleri (**3a-e**)

General		
PULPROG	dept135	Pulse program for acquisition
TD	65536	Time domain size
NS	1024	Number of scans
DS	4	Number of dummy scans
SWH [Hz]	24038.46	Sweep width in Hz
AQ [s]	1.3631988	Acquisition time
RG	16384	Receiver gain
DW [μ s]	20.800	Dwell time
DE [μ s]	6.50	Pre-scan-delay
CNST2	145.0000000	= J(XH)
D1 [s]	2.00000000	Relaxation delay; 1-5 * T1
d2 [s]	0.00344828	D2=1s/(cnst2*2)
d12 [s]	0.00002000	D12=20u
DELTA [s]	0.00001273	DELTA=p1*4/3.1416
TD0	1	Dimension of accumulation loop

Channel f1		
NUC1	13C	Nucleus for channel 1
P1 [μ s]	10.00	F1 channel - 90 degree high power pulse
p2 [μ s]	20.00	P2=p1*2
PL1 [dB]	-1.50	F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	47.89980698	F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	100.6228298	Frequency of observe channel

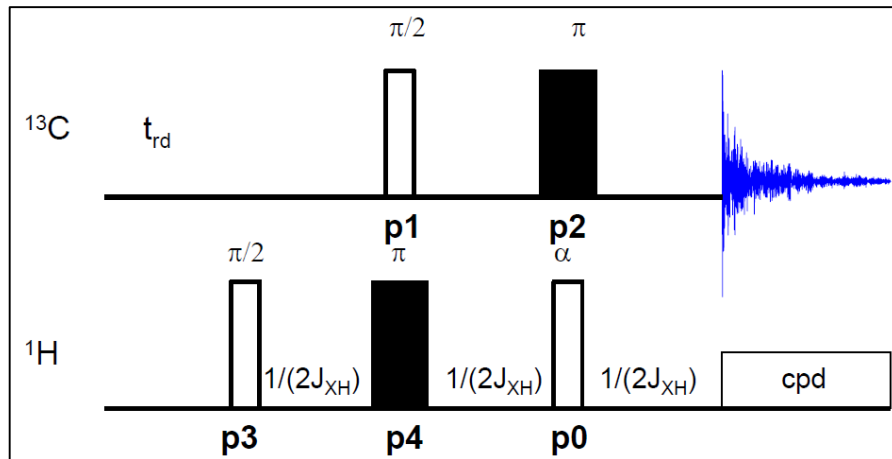
Channel f2		
CPDPRG2	waltz16	File name for cpd2
NUC2	1H	Nucleus for channel 2
P3 [μ s]	15.00	F2 channel - 90 degree high power pulse
p4 [μ s]	30.00	P4=p3*2
PCPD2 [μ s]	80.00	F2 channel - 90 degree pulse for decoupling seq
PL2 [dB]	-1.00	F2 channel - power level for pulse (default)
PL2W [W]	11.82691860	F2 channel - power level for pulse (default)
PL12 [dB]	14.00	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
PL12W [W]	0.37400001	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
SFO2 [MHz]	400.1316005	Frequency of observe channel

Tablo 12. DEPT-135 Puls Program Parametreleri (devamı 3a-e)

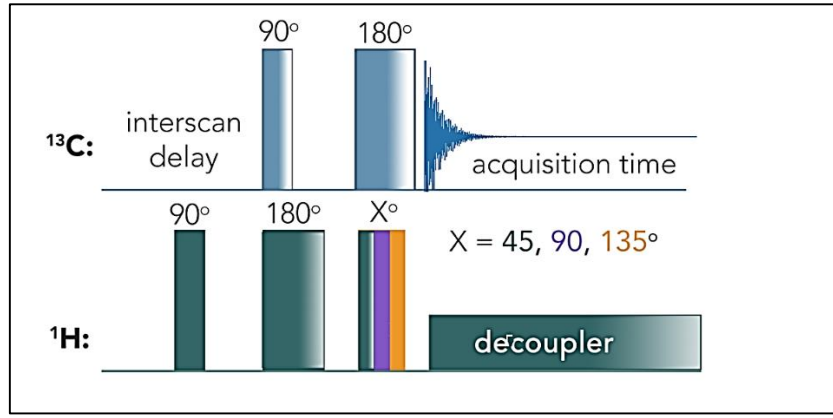
Reference		
SI	32768	Size of real spectrum
SF [MHz]	100.6127690	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	219.45560	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	Spectrum reference frequency
Window function		
WDW	EM	Window functions for trf, xfb, ...
LB [Hz]	1.00	Line broadening for em
GB	0	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	Right limit for tm 0<TM2<1
Phase correction		
PHC0 [degree]	-211.934	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	-9178.128	1st order correction for pk
PH_mod	no	Phasing modes for trf, xfb, ...
Baseline correction		
ABSG	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	170.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-5.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	Fid baseline modes for em, ft, xfb, ...

DEPT-NMR puls sekans dizinleri **Şekil 40a,b**'de görülmektedir. DEPT uyarılmış bir çekirdekten diğerine ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) polarizasyon aktarımlı ve çift rezonanslı bir puls programıdır.

Bu teknikte az da olsa Nuclear Overhauser Effect (NOE) geliştirmelerinden yararlanılmaktadır. Bu etki, DEPT-NMR spektrumlarında standart olarak ayrıştırılmış karbon türlerinin kaydedilmesi, 1D karbon ^{13}C -NMR spektrumlarına göre daha bir duyarlılık ile elde edilmektedir.



Şekil 40a. DEPT-NMR puls sekans dizisi (Bruker Manuel)



Şekil 40b. DEPT-45, 90, 135 puls sekans dizisi (Nanalysis, Benchtop NMR Blog)

Polarizasyon transferiyle geliştirilmiş DEPT dizisi, INEPT ve spin-eko APT spin-eko deneylerinin daha zekice geliştirilmiş bir kombinasyonudur. Nükleer spinlerin bu zekice manipülasyonu, hem sinyal güçlendirme ve hem de metin (CH), metilen (CH_2) ve metil (CH_3) rezonanslarına ait fazları ayrılmış spektrumların ortaya çıkmasını sağlar (Jacobsen, 2007). DEPT deneyleri DEPT-45, 90 ve 135 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. DEPT puls programı APT'den farklıdır. DEPT deneylerinde sinyal/gürültü oranındaki artış NOE etkisi ile giderilmektedir. DEPT deneylerinde kuaterner karbonların NMR spektrumlarında gözlenmemektedir.

COSY (COSY-gradient COrrrelation SpectroscopY) Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin iki boyutlu (2D-iki dimensional), COSY spektrumlarını elde etmek için standart Bruker COSYGPSW parametre setinde yer alan cosygpqf puls program dizini kullanıldı (Tablo13).

Tablo 13. COSY-NMR Puls Program Parametreleri (**3a-e**)

General		
PULPROG	cosygpqf	Pulse program for acquisition
TD	2048	Time domain size
NS	8	Number of scans
DS	4	Number of dummy scans
SWH [Hz]	5341.88	Sweep width in Hz
AQ [s]	0.1917428	Acquisition time
RG	64	Receiver gain
DW [μs]	93.600	Dwell time
DE [μs]	6.50	Pre-scan-delay
d0 [s]	0.00000300	D0=3u
D1 [s]	1.48689198	Relaxation delay, 1-5 * T1
d13 [s]	0.00000400	D13=4u
D16 [s]	0.00020000	Delay for homospoil/gradient recovery
in0 [s]	0.00018720	In0=inf1
INF1 [μs]	187.20	1/SW = 2 * DW

Tablo 13. COSY-NMR Puls Program Parametreleri (*devamı 3a-e*)

▼ Channel f1			
NUC1	1H	Edit...	Nucleus for channel 1
P0 [μs]	10.50		F1 channel - 20 to 90 degree high power pulse
P1 [μs]	10.50		F1 channel - 90 degree high power pulse
PL1 [dB]	-4.00		F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	23.59780502		F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	400.1324057		Frequency of observe channel
▼ Gradient channel			
GPNAM1	SINE.100	... E	SINE.100
GPZ1 [%]	10.00		10%
P16 [μs]	1000.00		Homospoil/gradient pulse

	F2	F1	Frequency axis
▼ Reference			
SI	1024	1024	Size of real spectrum
SF [MHz]	400.1300000	400.1300000	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	12.68737	12.68737	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function			
WDW	SINE	SINE	Window functions for trf, xfb,...
LB [Hz]	1.00	0.30	Line broadening for em
GB	0	0.1	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	0	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	0.1	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	0.9	Right limit for tm 0<TM2<1
▼ Phase correction			
PHC0 [degree]	0.000	0.000	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	0.000	0.000	1st order correction for pk
PH_mod	no	mc	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction			
ABSG	5	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	1000.00000	1000.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-1000.00000	-1000.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	no	Fid baseline modes for em, ft, xfb,...

▼ Miscellaneous			
TI			Arbitrary text
ALPHA	0	0	Factor for ptilt / add2d
GAMMA	0	1	Factor for add2d
LEV0	35.00		Lowest 2D contour level multiplication factor
NLEV	6		Number of positive contour levels
TOPLEV [%]	100.00		Highest 2D contour level
SIGF1 [ppm]	0.04000	0.00000	Left limit for signal region
SIGF2 [ppm]	-0.02000	0.00000	Right limit for signal region
XDIM	8192	64	Submatrix or subcube size
SPECTYP			Type of spectrum e.g. COSY, HMQC

Normal tek boyutlu (1D) NMR deneylerinde sinyaller, etkileşme gösteren çekirdekler arasında bazı zorluklara yol açabilecek eşleşme bilgilerini üst üste getirebilir ya da gizleyebilir. Bu gibi durumlarda, spektrumun bilgi içeriğini ikinci bir boyuta yayan bir iki boyutlu (2D) NMR deneyleri yardımcı olabilir. COSY deneyleri, 2 ve 3 bağ üzerinden (geminal ve visinal bağlanmalar olarak adlandırılır) hidrojen çekirdeklerinin etkileşmesi sonucunda yatay ve dikey eksenlerden indirilen dikmelerin doğrudan birleştiğinde çapraz tepeleri gösteren en kolay 2D-NMR deneyidir.

Çapraz tepelerin konumu, bitişik karbon atomlarına bağlı doğrudan etkileşen (eşleşmiş) protonlar arasında güçlü sinyaller oluşturmaktadır ve bu sinyallerin lopları (çapraz pik-cross peak), 4 bağ üzerinden (allilik etkileşme) olan etkileşmelerdeki sinyallerin lopları ile mukayese edildiliğinde daha çapraz piklerin tepe yapısı daha güçlü olarak gözlenmektedir.

Standart COSY deneyleri, istenmeyen sinyalleri ortadan kaldırmak için faz döngüsü gerektirir ve bu nedenle oldukça zaman alıcıdır. Bu bağlamda gradyanla güçlendirilmiş NMR tekniğinden yararlanılmaktadır. Gradyanla güçlendirilmiş NMR tekniğinde faz döngüsüne ihtiyaç duymadan yüksek çözünürlüklü nükleer manyetik rezonans spektrumları elde etmek mümkündür.

Gradyan metodolojisi, belirli bir manyetizasyon transfer yolunun yeniden fazlanması veya fazının kaldırılması olmak üzere iki amaç için yaygın olarak kullanılır. Dolayısıyla bu metodoloji faz tutarsızlıklarını bertaraf etmek için manyetik alan gradyan darbelerinin (puls) uygulanmasını içerir.

Aktif gradyanlar kullanılarak, istenmeyen enine manyetizasyonun fazı ardışık olarak bir gradyan darbesi ile giderilir. Bu, istenmeyen manyetizasyonu ve dolayısıyla bunlarla ilişkili sinyalleri (eksenel tepe noktaları) yok etmek için darbeleri alan gradyanlarını kullanan *gradyanla* seçilmiş COSY (gCOSY) kullanılarak büyük ölçüde önlenabilir. Kaliteli gCOSY spektrumları 5 dakika gibi kısa bir sürede elde edilebilir.

Büyüklik moduna göre gradyan COSY-NMR spektrumlarını kaydedilmesinde cosy-45 ve cosy-90 gibi birkaç basit iki puls (darbeli) program kullanılmaktadır. Bunlar, son darbenin açısına göre değişmektedir. Son darbe açısı için 20° ile 90° derece arasında herhangi bir değer seçilebilir. Bununla birlikte, 45° 'lik bir darbe açısı tavsiye edilmektedir, çünkü 45° 'lik bir darbe açısı ile kaydedilen NMR spektrumlarında basit bir çapraz tepe yapısı ile birlikte en iyi sinyal-gürültü oranı ortaya çıkmaktadır.

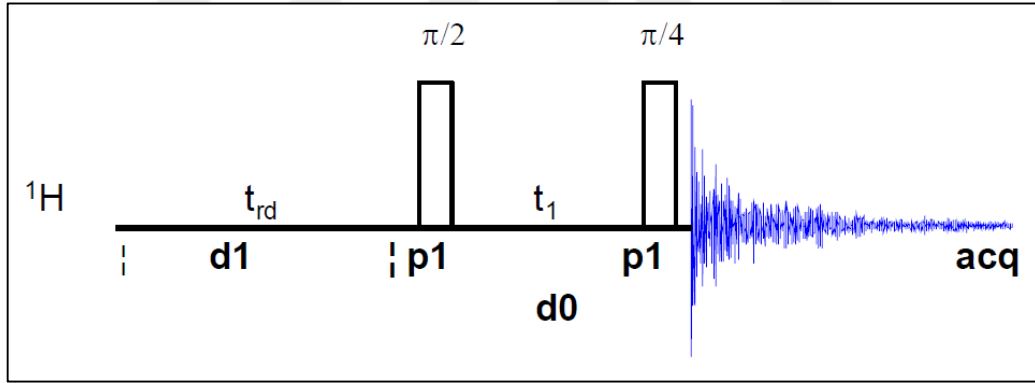
Bu deneylerden (cosy-45, 90) biri ile elde edilen sinyaller, hem F1 hem de F2 boyutlarında soğurucu ve dağıtıcı çizgi şekli katkılarına sahiptir.

Bu tüm tepe noktaları tamamen soğurucu olan spektrumu elde etmenin zor olduğunu ve sonuç olarak spektrumun büyüklük modunda görüntülenmesi gerektiği anlamına gelir. Bu deneyler vasıtasıyla 3 Hz'lik tipik bir spektral çözünürlük, büyük skaler eşleşmeleri çözmek için yeterlidir.

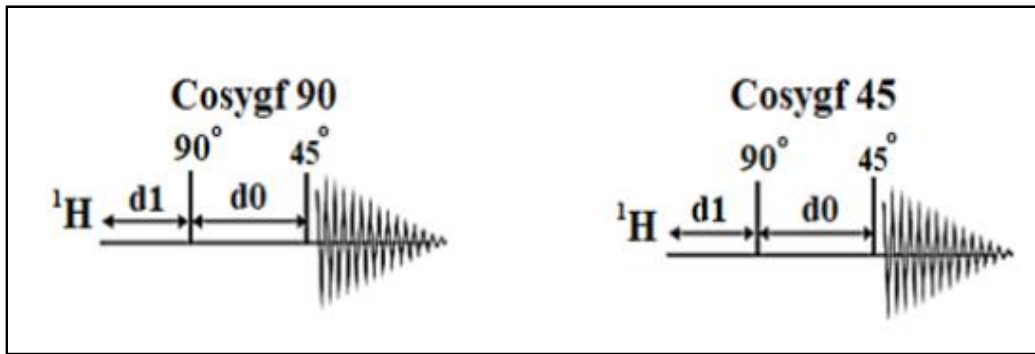
Şayet daha küçük etkileşme sabitlerine sahip (J) moleküllerin yapılarını çözmek için, deney süresini önemli ölçüde artıran ince dijital çözünürlük gereklidir.

Genel olarak, daha yüksek bir çözünürlük isteniyorsa DQF-COSY (double quantum filter-COSY) deneyi önerilmektedir..

Gradyan COSY-NMR puls sekans dizinleri **Şekil 41a,b**'de görülmektedir. **Şekil 41a,b**'de faz uyumu sağlamak için pulsar arası bekleme süresi denilen delay time $d1$ 'den önce numune üzerine radyo frekans pulsu uygulanmaktadır, bunu 90° derecelik pulsun ardından ve rölaksasyon (rahatlama) süresi $d0$ 'den sonra da 45 ya da 90 derecelik radyo frekansı (Rf) pulsarı (darbe) izlemektedir.



Şekil 41a. COSY-45 puls sekans dizini (Bruker Manuel)



Şekil 41b. COSY-90, 45 puls sekans dizini (Bruker Manuel)

NOESY (Nuclear Overhouse Enhancement Spectroscopy) Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin uzaysal hidrojen etkileşmelerini belirlemek için iki boyutlu (2D-2 dimensional) NOESY spektrumları kaydedildi. Ancak kaydedilen spektrumlarda sinyal optimizasyonu iyi olmadığı için NOESY spektrumları tezde yer almamaktadır. NOESY deneylerine ait puls program parametreleri **Tablo 14**'de görülmektedir.

Tablo 14. NOESY-NMR Puls Program Parametreleri

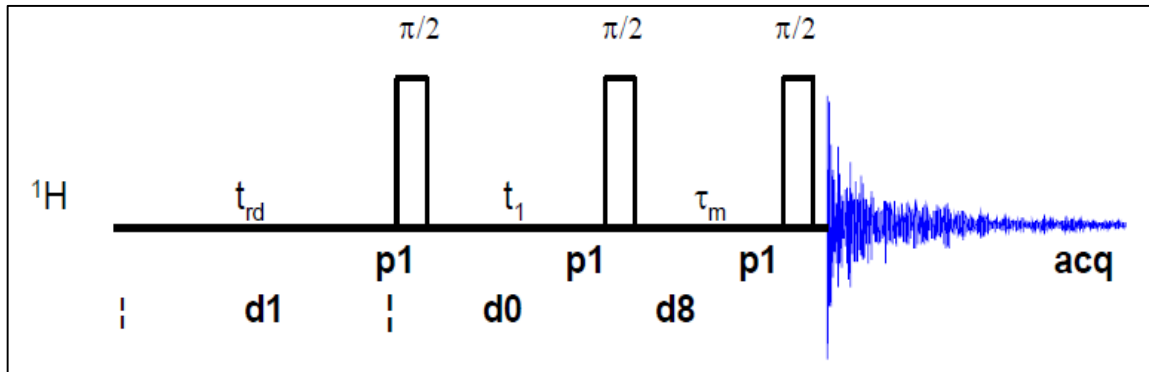
General				
PULPROG	noesyph	...	E	Pulse program for acquisition
TD	2048			Time domain size
NS	4			Number of scans
DS	2			Number of dummy scans
SWH [Hz]	4084.97			Sweep width in Hz
AQ [s]	0.2507252			Acquisition time
RG	64			Receiver gain
DW [μs]	122.400			Dwell time
DE [μs]	6.50			Pre-scan-delay
d0 [s]	0.00010903			D0=in0/2-p1*4/3.1416
D1 [s]	2.00000000			Relaxation delay; 1-5 * T1
D8 [s]	0.30000001			Mixing time
in0 [s]	0.00024480			In0=inf1
INF1 [μs]	244.80			1/SW = 2 * DW
ST1CNT	128			ST1CNT = td1 / (2)
Channel f1				
NUC1	1H	Edit...		Nucleus for channel 1
P1 [μs]	10.50			F1 channel - 90 degree high power pulse
PL1 [dB]	-4.00			F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	23.59780502			F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	400.1318419			Frequency of observe channel
Reference				
SI	1024	1024		Size of real spectrum
SF [MHz]	400.1300000	400.1300000		Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	9.70770	9.70770		Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	0.00		Spectrum reference frequency
Window function				
WDW	QSINE	QSINE		Window functions for trf, xfb, ...
LB [Hz]	0.00	0.30		Line broadening for em
GB	0.05	0.1		Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	2	2		Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0.2	0.1		Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0.7	0.9		Right limit for tm 0<TM2<1
Phase correction				
PHC0 [degree]	0.000	90.000		0th order correction for pk
PHC1 [degree]	0.000	-180.000		1st order correction for pk
PH_mod	pk	pk		Phasing modes for trf, xfb, ...

Tablo 14. NOESY-NMR Puls Program Parametreleri (*devamı*).

▼ Miscellaneous			
TI			Arbitrary text
ALPHA	0	0	Factor for ptilt / add2d
GAMMA	0	1	Factor for add2d
LEV0	35.00		Lowest 2D contour level multiplication factor
NLEV	6		Number of positive contour levels
TOPLEV [%]	100.00		Highest 2D contour level
SIGF1 [ppm]	0.04000	0.00000	Left limit for signal region
SIGF2 [ppm]	-0.02000	0.00000	Right limit for signal region
XDIM	8192	64	Submatrix or subcube size
SPECTYP			Type of spectrum e.g. COSY, HMQC

Bir COSY deneyi, protonları genellikle geminal veya yakın skaler spin eşleşmeleri yoluyla ilişkilendirirken, NOESY deneyi, uzaysal olarak yakın olan protonların korelasyonlarını göstermektedir. Bunlar bağlar yoluyla ya da uzaysal olarak birbirlerine yakın mesafede NOE transferi için önemli olan dipolar eşleşmedir.

Bununla birlikte NOE (sinyal artışı) etkisi, eşleşen bir protonun sinyalinin doygun (saturation) olması halinde, bir sinyalin yoğunluk değişikliğine de yol açar. Bu etki, rahatlama (relaxation/rölaksasyon) davranışına dayanır ve bir sinyal azalmasına neden olabileceği gibi bir sinyal artışına da yol açabilir. NOESY-NMR puls sekans dizini **Şekil 42**'de görülmektedir.

**Şekil 42.** NOESY-NMR puls sekans dizini (Bruker Manuel)

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) Puls Programları

Bileşikler **3a-e**'nin iki boyutlu (2D-iki dimensional), gradyan HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) spektrumlarını elde etmek için standart Bruker HMQCGP parametre setinde yer alan hmqcgpqf puls program dizini kullanıldı (Tablo 15).

Tablo 15. Gardyan HMQC-NMR Puls Program Parametreleri

▼ General		
PULPROG	hmqcgpqf	Pulse program for acquisition
TD	512	Time domain size
NS	16	Number of scans
DS	4	Number of dummy scans
SWH [Hz]	4000.00	Sweep width in Hz
AQ [s]	0.0640500	Acquisition time
RG	26008	Receiver gain
DW [μs]	125.000	Dwell time
DE [μs]	6.50	Pre-scan-delay
CNST2	145.0000000	= J(XH)
d0 [s]	0.00000300	D0=3u
D1 [s]	1.50000000	Relaxation delay, 1-5 * T1
d2 [s]	0.00344828	D2=1s/(cnst2*2)
d12 [s]	0.00002000	D12=20u
d13 [s]	0.00000400	D13=4u
D16 [s]	0.00020000	Delay for homospoil/gradient recovery
DELTA1 [s]	0.00222428	DELTA1=d2-p16-d16-d13-d12
in0 [s]	0.00002259	ln0=inf1/2
INF1 [μs]	45.17	1/SW(X) = 2 * DW(X)

▼ Channel f1		
NUC1	1H	Nucleus for channel 1
P1 [μs]	10.50	F1 channel - 90 degree high power pulse
p2 [μs]	21.00	P2=p1*2
PL1 [dB]	-4.00	F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	23.59780502	F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	400.1320007	Frequency of observe channel

▼ Channel f2		
CPDPRG2	garp	File name for cpd2
NUC2	13C	Nucleus for channel 2
P3 [μs]	10.20	F2 channel - 90 degree high power pulse
PCPD2 [μs]	70.00	F2 channel - 90 degree pulse for decoupling seq
PL2 [dB]	-1.50	F2 channel - power level for pulse (default)
PL2W [W]	47.89980698	F2 channel - power level for pulse (default)
PL12 [dB]	15.30	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
PL12W [W]	1.00076878	F2 channel - power level for CPD/BB decoupling
SFO2 [MHz]	100.6238364	Frequency of observe channel

▼ Gradient channel		
GPNAM1	SINE.100	SINE.100
GPNAM2	SINE.100	SINE.100
GPNAM3	SINE.100	SINE.100
GPZ1 [%]	50.00	50% for C-13, 70% for N-15
GPZ2 [%]	30.00	30%
GPZ3 [%]	40.10	40.1% for C-13, 50.1% for N-15
P16 [μs]	1000.00	Homospoil/gradient pulse

Tablo 15. Gardyan HMQC-NMR Puls Program Parametreleri (Devamı).

	F2	F1	Frequency axis
▼ Reference			
SI	1024	1024	Size of real spectrum
SF [MHz]	400.1300000	100.6127690	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	9.99838	220.01210	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function			
WDW	QSINE	QSINE	Window functions for trf, xfb,...
LB [Hz]	0.00	0.00	Line broadening for em
GB	0	0	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	2	2	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	0	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	0	Right limit for tm 0<TM2<1
▼ Phase correction			
PHC0 [degree]	0.000	0.000	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	0.000	0.000	1st order correction for pk
PH_mod	no	mc	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction			
ABSG	5	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	1000.00000	1000.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-1000.00000	-1000.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	no	Fid baseline modes for em, ft, xfb,...

HMQC (**H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**orrelation-Heteronükleer Çoklu Kuantum Korelasyon), proton sinyallerini doğrudan bağlı bir heteroatomla, çoğunlukla ^{13}C çekirdekleri ile ilişkilendiren NMR tekniği olarak bilinmektedir.

HMQC, uyarılmış ve gözlenen çekirdeğin aynı olduğu (protonlar) ve pulsar arasındaki bekleme süresinin (delay time) biraz daha fazla uzun olması ile birlikte hetero çekirdeğin dolaylı olarak tespit edildiği ters spektroskopi (inverse spectroscopy) olarak bilinen bir deneyidir.

HMQC deneylerinde istenmeyen sinyallerin bastırılması sadece faz döngüsü ile gerçekleştirilir. HETCOR gibi bazı eski NMR yöntemleri, protonların uyarılması ve magnetizasyon transferinden sonra hetero çekirdeğin doğrudan gözlemine dayanırken, inverse spektroskopinin avantajı, en yüksek jiromanyetik sabiti [γ (1H)] değerine sahip çekirdeğin saptanması ve böylece en yüksek duyarlılığın elde edilmesidir.

HMQC-NMR puls sekans dizini **Şekil 43**'de görülmektedir. HMQC-NMR puls programında hazırlık evresinden sonra proton çekirdekleri üzerine 90° derecelik puls gönderilir ve bu puls xyz koordinat düzleminde y yönünde transverse magnetizasyon oluşturur.

Diagram illustrating the HMQC-NMR pulse sequence (Bruker Manual):

- ^{13}C F2 ekseni
- $1/(2J_{\text{XH}})$
- $t/2$
- $t/2$
- $1/(2J_{\text{XH}})$
- cpd
- Algılama (detection)
- p3
- p3
- d2
- d1
- d2

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) Puls Programları

Tablo 16. Gardyan HMBC-NMR Puls Program Parametreleri

58

Tablo 16. Gardyan HMBC-NMR Puls Program Parametreleri (devamı)

▼ Channel f1			
NUC1	1H	Edit...	Nucleus for channel 1
P1 [μs]	10.50		F1 channel - 90 degree high power pulse
p2 [μs]	21.00		P2=p1*2
PL1 [dB]	-4.00		F1 channel - power level for pulse (default)
PL1W [W]	23.59780502		F1 channel - power level for pulse (default)
SFO1 [MHz]	400.1320007		Frequency of observe channel
▼ Channel f2			
NUC2	13C	Edit...	Nucleus for channel 2
P3 [μs]	10.20		F2 channel - 90 degree high power pulse
PL2 [dB]	-1.50		F2 channel - power level for pulse (default)
PL2W [W]	47.89980698		F2 channel - power level for pulse (default)
SFO2 [MHz]	100.6238364		Frequency of observe channel
▼ Gradient channel			
GPNAME1	SINE.100	... E	SINE.100
GPNAME2	SINE.100	... E	SINE.100
GPNAME3	SINE.100	... E	SINE.100
GPZ1 [%]	50.00		50% for C-13, 70% for N-15
GPZ2 [%]	30.00		30%
GPZ3 [%]	40.10		40.1% for C-13, 50.1% for N-15
P16 [μs]	1000.00		Homospoil/gradient pulse
Frequency axis			
	F2	F1	
▼ Reference			
SI	2048	1024	Size of real spectrum
SF [MHz]	400.1300000	100.6127690	Spectrometer frequency
OFFSET [ppm]	9.99838	220.01210	Low field limit of spectrum
SR [Hz]	0.00	0.00	Spectrum reference frequency
▼ Window function			
WDW	SINE	SINE	Window functions for trf, xfb, ...
LB [Hz]	0.00	0.00	Line broadening for em
GB	0	0	Gaussian max. position for gm, 0<GB<1
SSB	0	0	Sine bell shift SSB (0,1,2,...)
TM1	0	0	Left limit for tm 0<TM1<1
TM2	0	0	Right limit for tm 0<TM2<1
▼ Phase correction			
PHC0 [degree]	0.000	0.000	0th order correction for pk
PHC1 [degree]	0.000	0.000	1st order correction for pk
PH_mod	no	mc	Phasing modes for trf, xfb, ...
▼ Baseline correction			
ABSG	5	5	Degree of polynomial for abs (0..5)
ABSF1 [ppm]	1000.00000	1000.00000	Left limit for absf
ABSF2 [ppm]	-1000.00000	-1000.00000	Right limit for absf
BCFW [ppm]	1.00000	1.00000	Filter width for bc (sfil/qfil)
COROFFS [Hz]	0.00	0.00	Correction offset for BC_MOD=spol etc.
BC_mod	quad	no	Fid baseline modes for em, ft, xfb, ...

HMBC [Heteronuclear Multiple Bond Correlation-heteronükleer çoklu (2, 3, 4) bağ korelasyonu] spektroskopisi, uzak mesafe ^1H - ^{13}C bağlantılarını belirlemek için HMQC deneyinin değiştirilmiş bir versiyonudur.

Uzak mesafe kimyasal kayma korelasyon deneyi olduğu için ilişkili oldukları protondan yaklaşık 2-3 ve hatta 4 bağ uzaklıktaki karbon atomlarının kimyasal kayması hakkında bilgi sağlar.

Dolayısıyla moleküle ait kuaterner karbon atomlarının da kimyasal kayma değerleri tespit edilmiş olacaktır.

HMBC puls sekans dizini **Şekil 44**'de görülmektedir. Puls sekans dizisinde, hazırlık evresi (t_{rd}) için geçen süre ya da başka bir ifadeyle $d1$ bekleme süresini takip eden ilk proton (1H) çekirdekleri için 90° derecelik puls'dan sonra, $p1$ ve $p3$ pulsarı arasındaki bekleme süresinin ($d2$) sonunda karbon çekirdekleri (^{13}C) üzerine 90° derecelik puls gönderilmektedir.

Proton ve karbon çekirdekleri arasında ($^1H-^{13}C$) heteronükleer uzak mesafe etkileşimlerinin oluşturulması için tek bağ üzerinden proton karbon etkileşmelerini giderilmesi gerekmektedir. Bu maksatla $p1$ ve $p3$ arasındaki zaman dilimi içerisinde $[1/(2 \ ^1J_{XH}) \ X=C,F,P \ vb]$ düşük geçişli J filtresi uygulanmaktadır.

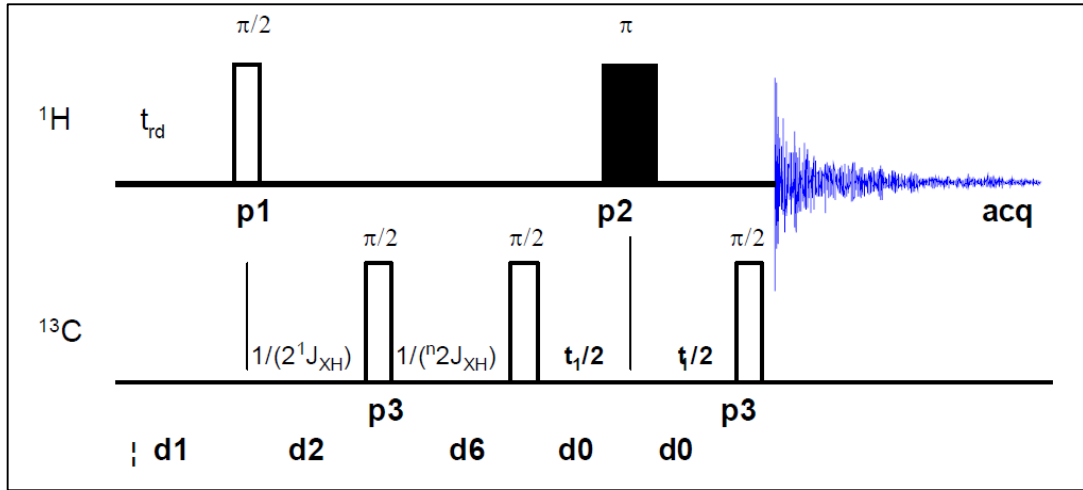
Tek bağ üzerinden istenmeyen etkileşme, alıcıya göre ilk karbon çekirdeklerine (^{13}C) uygulanan 90° derecelik puls faz çevrimi ile ortadan kaldırılır.

HMBC puls sekans dizisinde, yaklaşık 60 milisaniyelik (msec) $d2$ bekleme süresinden sonra, karbon çekirdekleri için ikinci (^{13}C) 90° derecelik puls uygulanmaktadır.

Bu ikinci puls uzak mesafe proton karbon ($^1H-^{13}C$) etkileşme sabitlerine (J) ait bağlantılar için istenen uzak mesafe heteronükleer etkileşmelerini meydana getirir.

Karbon çekirdekleri için gönderilen ikinci faz döngüsü ile birlikte, uzak mesafe etkileşmeleri olmaksızın proton çekirdeklerinden karbon çekirdeklerine sinyal taşınmaktadır.

HMBC puls sekans dizisinde, t_1 gelişim periyodundan sonraki son 90° derecelik karbon (^{13}C) pulsunun devamını $t2$ tespit periyodu takip etmektedir. t_2 sırasında tespit edilen sinyal, homonükleer 1H J -etkileşmeleri vasıtasıyla faz modüle edilmektedir.



Şekil 44. HMBC-NMR puls sekans dizini (Bruker Manuel)

2D-NMR spektrumu, t_1 ve t_2 'ye göre bir Fourier Transformasyon (FT-teknîği) dönüşümü ile elde edilmektedir. Uzak mesafe ^1H - ^{13}C etkileşmelerine ait çapraz pikler (cross peak), çekirdeklerin popülasyonu ve etkileşme sabitlerinin büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. HMBC (magnitude) spektrumlarında faz modülasyonu, birleşik bir soğurucu ve dağıtıcı çizgi şekli ile tepe noktalarına sahiptir. Piklerin tamamen soğurucu olması için NMR spektrumlarında faz düzeltmesi yapmak mümkün değildir ve bu nedenle NMR spektrumlarının büyüklük modunda (magnitude mode) sunulması gerekir.

Bileşiklerin yapı analizlerinde kullanılan 1D,2D-NMR deneyleri, parametre dizinleri, puls programları ve modifiye parametreleri **Tablo 17'**de görülmektedir.

Tablo 17. Parametre Dizinleri, Puls Programları ve Modifiye Parametreler

NMR Deneyleri	Parametreler Dizini	Puls Programı	Modifiye Parametreler
<i>1D-NMR Deneyleri</i>			
1D / ^1H -NMR	PROTON	zg30	d1, ns, sw, o1 (Hz), o1p (transmitter frekans offset-ppm)
1D / ^{13}C -NMR	C13CPD	zgpg30	d1, ns, sw, o1, o1p
1D / DEPT-135	C13DEPT-135	dept135	d1, ns, sw, o1, o1p
1D / DEPT-90	C13DEPT-90	dept90	d1, ns, sw, o1, o1p
1D / APT	C13APT	Jmod	d1, ns, sw, o1, o1p

Tablo 17. Parametre Dizinleri, Puls Programları ve Modifiye Parametreler (devamı)

NMR Deneyleri	Parametreler Dizini	Puls Programı	Modifiye Parametreler
<i>2D-NMR Deneyleri (^1H-^1H)</i>			
^1H - ^1H COSY (magnitude)	COSYGPSW	cosygpqf	d1, ns, o1, o1p, 1sw, 2sw
2D ^1H - ^1H NOESY (phase sensitive)	NOESYPHSW	noesygpqh	ns, o1, o1p, 1sw, 2sw, d8
2D ^1H - ^1H TOCSY (phase sensitive)	MLEVPHSW	mlevph	ns, o1p, 1sw, 2sw, d9
<i>2D-NMR Deneyleri (^1H-^{13}C)</i>			
^1H - ^{13}C HMQC (magnitude)	HMQCGP	hmqcgp	ns, o1p, o2p, 1sw, 2sw
^1H - ^{13}C HSQC (phase sensitive)	HSQCGP	hsqcetgpsi2	ns, o1p, o2p, 1sw, 2sw
^1H - ^{13}C HMBC (magnitude)	HMBCGP	hmqcgplpndqf	ns, o1p, o2p, 1sw, 2sw, d6

Rigaku tek kristal X-ışını kırınımı (Single Crystal X-Ray Diffraction) cihazında kullanılan parametreler **Tablo 18**'de görülmektedir.

Tablo 18. X-ışını Kırınımı Parametreleri

Chemical formula	No. of formula units per unit cell, Z
Formula Mass	Radiation type (MoK α)
Crystal system	Absorption coefficient, μ/mm^{-1}
a/Å	No. of reflections measured
b/Å	No. of independent reflections
c/Å	R _{int}
$\alpha/^\circ$ 90.00	Final R1 values ($I > 2\sigma(I)$)
$\beta/^\circ$ 90.00	Final wR(F ²) values ($I > 2\sigma(I)$)
$\gamma/^\circ$ 120.00	Final R1 values (all data)
Unit cell volume/Å ³	Final wR(F ²) values (all data)
Temperature/K	Goodness of fit on F ²
Space group	

ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Sentez ve Spektral Çalışmalar (*Süstitüe Heteroaril Hidrokinolinon Türevleri*)

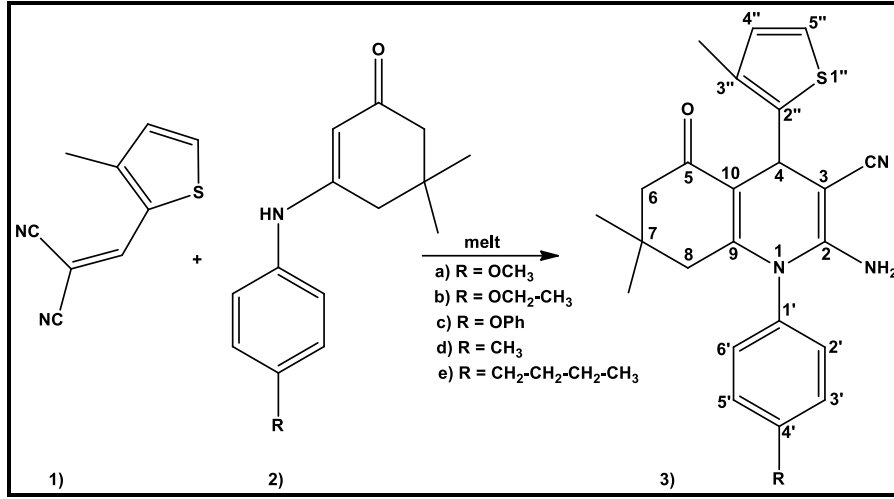
Doktora tezimizde literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, sentezi Kaban ve grubu (Kaban, 2007) tarafından gerçekleştirilen bazı yeni **heteroaril-substitue hidrokinolinon** türevlerinin NMR spektroskopisi ile spektral analizleri incelendi.

Son yıllarda, biyoaktif maddelerin yapı iskeletinde yer alan ve önemli rolleri nedeniyle heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi için çok yoğun çalışmalar yapılmıştır (Kazaz 2010). Kinolin ve hidrokinolin türevleri birçok farmasötik maddenin yapısına dâhil edilen en popüler N-heteroaromatik bileşiklerdir.

Birçok hidrokinolinon bileşiğinin antibakteriyel, antihipertansif, nöroleptik, antipiretik, analjezik, antiflojistik, antiplazmodiyal, intrinsik, sitotoksik, antiproliferatif, antimalaryal ve antikanser aktiviteler gibi geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesi sergilediği bilinmektedir (Morgan, 2002). Ayrıca, bu bileşikler alkaloidler, azastereoidler ve toksinler gibi doğal ürünlerin sentezinde önemli öncü maddelerdir (Fokialakis, 2002).

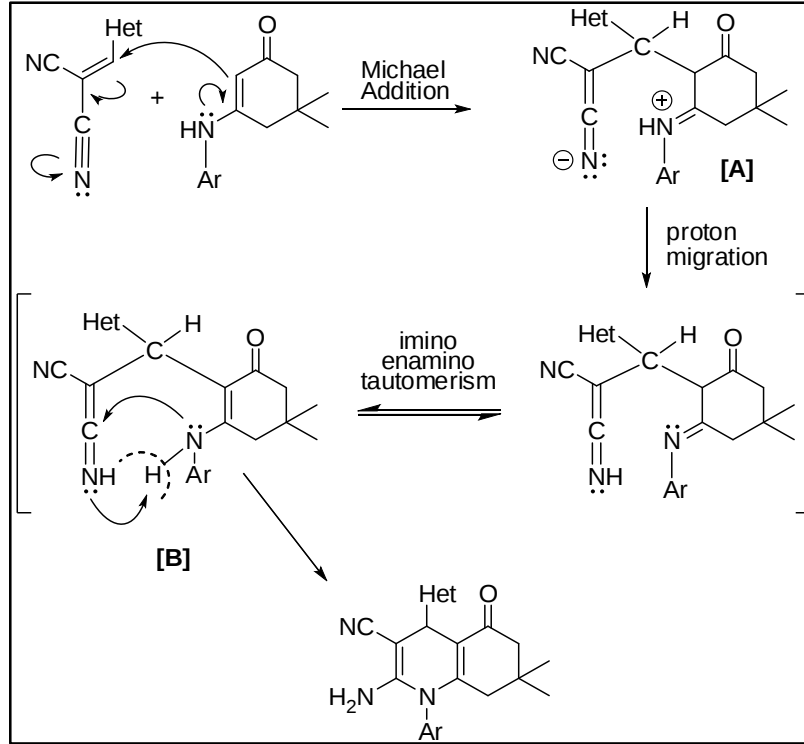
Solvent içermeyen reaksiyon şartları son zamanlarda büyük ilgi görmekte ve birçok avantaja sahip olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle azaltılmış kirlilik, süreç ve işlemede düşük maliyetler ve reaksiyonların daha basite indirgenmesi bağlamında solvent içermeyen reaksiyonları daha popüler hale getirmiştir (Tanaka, 2000). Solvent içermeyen reaksiyon ortamlarında katı halde veya eriyik halinde Knoevenagel yoğunlaşmaları ve Michael katılmaları son zamanlarda çok iyi performans göstermektedir (Kaupp, 2003).

Tezimizde, sentezi Kaban ve grubu tarafından gerçekleştirilen 2-Amino-1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonitril türevi bileşikleri **3a,e**'nin spektroskopik karakterizasyonları ve tek kristal X-ışını çalışmalarına yer verilmektedir (Şekil 45). Bileşik **3a,e**'nin **sentezi** bilindiği kadarıyla, Michael enaminon katılmalarının solventsiz koşullar altında katalizör kullanılmadan gerçekleştiği ilk deneydir.



Şekil 45. Sübstitüe hetaroaril hidrokinolinon türevlerinin sentezi

3a-e bileşikleri, 2-(3-metil tieniliden) malononitril (**1**) ve 5,5-dimetil-3-arilamino-2-sikloheksanon (**2**) bileşiklerinin eritilmesi sonucu elde edilmektedir. Bazı sübstitüe hetaril hidrokinolinon türevleri (Gao, 2008) daha önce bildirilmiş olmasına rağmen bu türevlerin oluşumu için kesin reaksiyon mekanizması henüz literatürde tanımlanmamıştır. Thumar ve Patel, (bazı kinolin türevlerinin sentezi için makul mekanik yol önerdiler. Öneride, heterosiklizasyonun imino ve enamino yoluyla gerçekleşebileceği ifade edilmektedir (Thumar, 2011). Kaban ve grubu tarafından **3a-e**'nin siklokondenzasyon reaksiyonu içinde benzer bir mekanizma önerilmektedir (Şekil 46).



Şekil 46. Bileşikler 3a-e'nin siklokondenzasyon reaksiyonu mekanizması

Üstteki reaksiyon mekanizmasına göre ilk aşamda, enaminonu β -karbonundan α,β -doymamış Knoevenagel ürününün β -karbonuna nükleofilik saldırısı ile meydana gelen bir Michael katılma olduğu varsayılmaktadır. Ortaya çıkan ara ürün [A], hem negatif yüklü enimin hem de iminyum gruplarını içermektedir.

Daha sonra, iminyum katyonundan bir proton, yapıdaki enimin azot atomuna göç etmektedir. Bu aşamayı sırasıyla ara ürün olan [B] ve sübstitüe amino grubunun, enimin grubuna 1,2-nükleofilik atağı ile imino-enaminotautomerizm izlemektedir.

Kaban ve grubu bu mekanizmanın, enaminon bileşiklerinin herhangi bir katalizör olmadan solventsiz koşullar altında Michael katılma reaksiyonlarında proton göçlerinin ortaya çıkarılması bağlamında çok önemli olduğunu vurgulamaktadırlar.

IR Çalışmaları

Yeni sentezlenen sübstitüe hetaroaril hidrokinolinon türevleri **3a-e** bileşiklerinin yapı analizleri ^1H , ^{13}C -NMR, Kütle, IR (FT), UV (visible), element analizi ve X-ışını kristalografisi kombinasyonu ile belirlendi.

IR spektrumlarındaki, 3481–3411 ve 3334–3311 cm^{-1} aralığındaki iki absorpsiyon bandı bileşiklerin 2-pozisyonunda amin parçasının N-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. Özellikle 2184–2172 cm^{-1} aralığındaki keskin $\text{C}\equiv\text{N}$ bandı ve 1652–1626 cm^{-1} aralığındaki konjuge $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{C}$ gruplarının güçlü bandları ürünler için son derece karakteristiktir.

Kütle (Mass) Çalışmaları

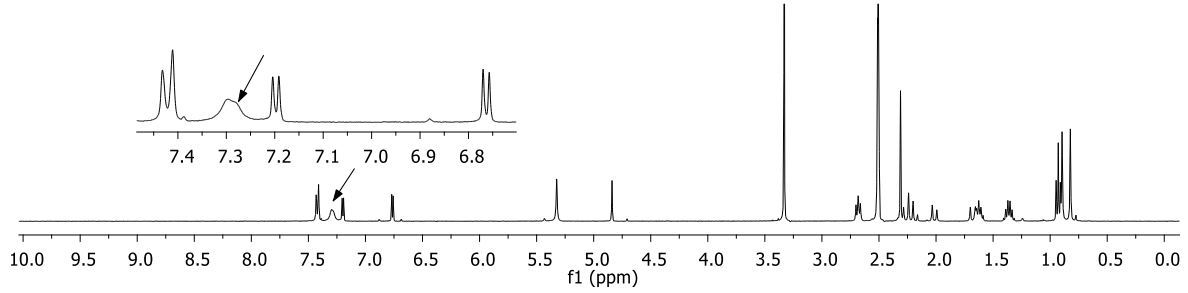
3a,b,d,e bileşiklerinin kütle spektrumlarında, moleküler iyonları sırasıyla m/z 419, 433, 403 ve 445 olarak pik göstermektedir. Diğer önemli parçalanmalar, sırasıyla m/z 322, 336, 306 ve 348'de parça iyonları tarafından kanıtlandığı gibi moleküler iyondan sübstitüe tiyenil grubunun kaybını da göstermektedir.

Ayrıca, **3a** ve **3c** MALDI-TOF kütle spektrumları, m/z ; 504.957 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 441.975 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ve 457.957 $[\text{M} + \text{K}]^+$ 'da moleküler kütle $\text{M} = 419$ ve $\text{M} = 481$ 'e karşılık gelen yarı moleküler iyon pikleri sırasıyla $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ve $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ formüllerini işaret etmekteydi.

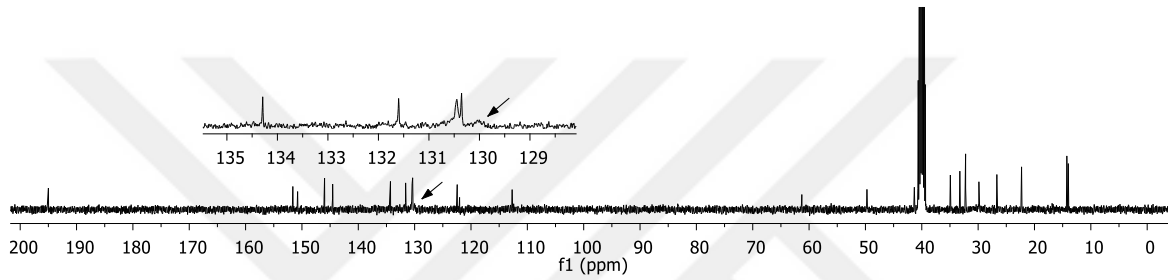
NMR Çalışmaları

Bileşiklerinin (**3a-e**) farklı sıcaklıklardaki yapı analizleri bir ve iki boyutlu homo ve heteronükleer (^1H , ^{13}C -NMR, DEPT 90-135, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC ve ^1H - ^{13}C HMBC) deneyler vasıtasıyla belirlendi.

Tezimizde, **3a-e** bileşiklerinden **3e**'nin tüm spektral verileri yer almaktadır. Bileşik **3e**'nin ^1H , ^{13}C -NMR spektrumları d-DMSO çözücüsü içerisinde ve oda sıcaklığında ölçüldü (Şekil 47a,b).



Şekil 47a. Bileşik **3e**'nin oda sıcaklığındaki (298 K) ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



Şekil 47b. Bileşik **3e**'nin oda sıcaklığındaki (298 K) ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).

Bileşik **3e**'nin ^1H , ^{13}C -NMR spektral verileri, bileşikteki karbon sinyal sayıları ve aril halkasının sinyal multitipleri dışında **Şekil 45**'de önerilen yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Bileşik **3e**'nin bazı fonksiyonel gruplarına ait olan protonların kimyasal kayma değerleri, ^1H -NMR spektrumundan kolaylıkla ortaya çıkarılabilir. Örneğin, **H-4** metin protonuna ait 4,50-5,00 ppm arasındaki singlet, heksahidrokinolin sisteminin oluşumu için yeterli bir kanıttır. Öte yandan, 0,50-5,50 arasındaki sinyaller alifatik protonlara (NH_2 dâhil) karşılık gelirken, 6,50-7,50 ppm arasındaki sinyaller tiyenil ve aril protonlarına karşılık gelmektedir. Kimyasal kayma değerleri 6,76-7,18 ppm'de ortaya çıkan tieynil halka protonları, $J=5.2$ Hz'lik bir etkileşme sabiti ile dubletin dubletini vermektedir.

Tüm seriler içerisinde, beklentilerin aksine bileşik **3e**'nin aril protonlarına ait ^1H -NMR spektrumunda, -7,30 ppm'de dublet vermesi gereken sinyallerinden birisinin yayvan sinyal (broad singlet) vermesi oldukça dikkat çekicidir. Aynı bileşiğin karbon sinyalleri için de benzer bir durum söz konusudur. Keza, **3e**'nin ^{13}C -NMR spektrumunda ~130,0 ppm'deki aril karbonlarından birine ait sinyal çok zor olduğu gözlenmekteydi.

Aril protonu ve karbonun sinyalleriyle ilgili problemlerin üstesinden gelmek için farklı çözücüler denendi. Denemeler sonrasında karbon sinyalinin belirgin bir şekilde ortaya çıkmadığı gözlemlendi. Farklı çözücülerdeki bu sonuçlar bizde aril grubunun bağ rotasyonundan kaynaklı olabileceği bu yüzden karbon sinyalinin belirgin olarak gözlenmediği düşüncesini oluşturdu. Tahminlerimiz bağ rotasyonunun sıcaklıkla değişim gösterebileceği yönündeydi. Bu maksatla NMR cihazının değişken sıcaklık ünitesini (VTU-Variable Temperature Unit) devreye sokarak dinamik NMR deneylerinin kullanılmasına karar verildi.

Dinamik NMR

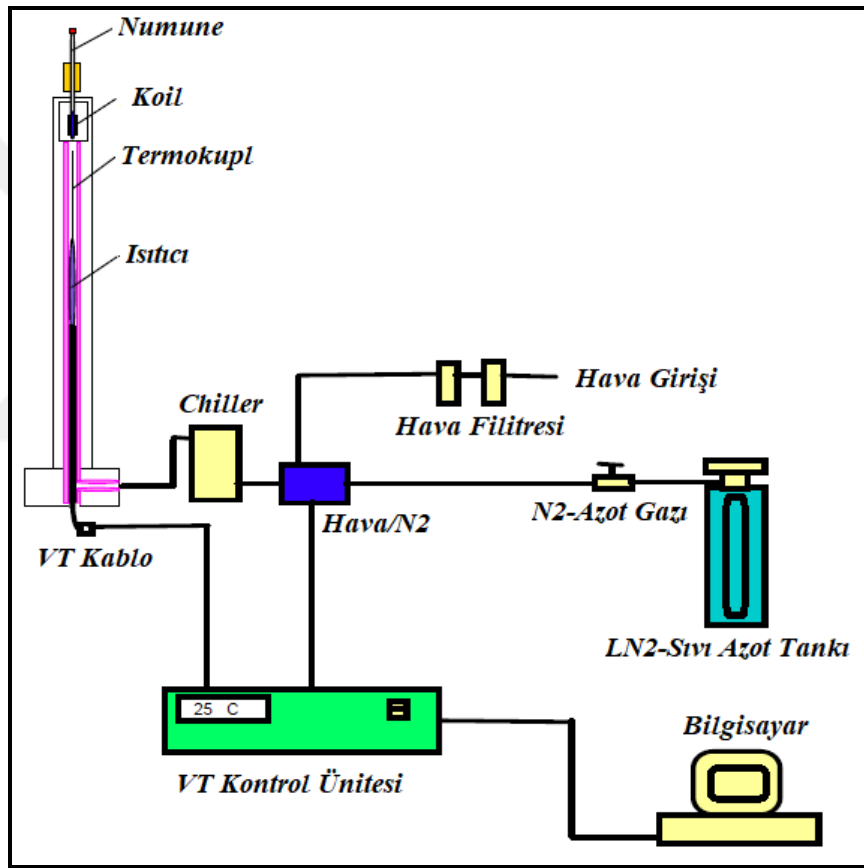
Dinamik NMR spektroskopisi, altta sıralanan ve moleküllerin yapı analizinde oldukça önemli sayılan enformatik bilgiler içermektedir. Dinamik özellik gösteren organik moleküllerde dinamik değişimler ile ilgili enformatik bilgiler, numunenin ısıtılması veya soğutulmasının bir ünite içerisinde gerçekleştirildiği VT (Variable Temperature) deneyi vasıtasıyla olumlu bir şekilde sonuçlanabilmektedir.

1. Halka ve çekirdek inversiyonları
2. C-C tekli bağları etrafındaki dönme hareketleri
3. Kısmi çift bağlarla ilgili dönme hareketleri
4. Değerlik tautomerizmi (Tekli ya da çiftli bağlarda, atomların veya grupların göçü olmaksızın hızla oluşturulduğu ve koptuğu bir tautomerizm türüdür)
5. Keto-enol tautomerizmi
6. Moleküller arasındaki proton değişimleri
7. Sıcaklığa bağlı reaksiyonlar ve denge süreçleri
8. Ara ürün değişim oranları ile ilgili belirgin olmayan prosesler veya değişim sürecine bağlı olarak NMR spektrumlarındaki sinyallerin geniş (broad) veya zayıf görünmesi.
9. Karboksilli asit, alkol, amin, amid protonları, hidrojen bağları veya benzer durumlar.
10. Keskin olarak gözükmeyen NMR spektrumlarındaki geniş rezonans sinyalleri.
11. Protonlar arasındaki değişim sonrası gözlenmesi gereken etkileşmelerin ortadan kalkması.
12. Sterik etkenler.

Sıvı haldeki NMR'de deneylerin çoğu oda sıcaklığında gerçekleştirilmektedir. Bazı durumlarda deneylerin, sıcaklık, numune döndürme hızı, titreşimler vb. gibi kontrollü bir ortamda gerçekleştirilmesi söz konusu olabilir.

Bu nedenle, sıcaklık derecesi veya ayarının numunenin gerçek sıcaklığı olup olmadığını bilmek önemlidir. NMR cihazlarının çoğu bir VT ünitesi (Değişken Sıcaklık Kontrol Üniteleri) ile donatılmıştır. Bu ünitelerde -150 ve +150 santigrat derecelerinde ölçüm yapılabilmektedir. Mevcut ünite (Shaoxiong Wu), bir hava/N₂ gaz kaynağı, sıcaklık monitörü ve soğutma ünitesi içerir. Ayrıca ısıtıcı ve termal kupl prob'da yerleşiktir (Şekil 48).

Deney sıcaklığı 5 °C'nin altında veya 100 °C'nin üzerinde ise, sıcaklık kontrolü için N₂-azot gazı kullanılması gerekmektedir. Chiller girişi N₂ gazını -80 °C'ye kadar soğutma yeteneğine sahiptir, transfer hattındaki ısı kaybı nedeniyle numunenin en düşük sıcaklığı yaklaşık -45 °C'dir. Daha düşük sıcaklık gerekiyorsa, VT ünitesi ile birlikte N₂ gazını soğutmak için düşük sıcaklıklı bir banyo kullanılabilir



Şekil 48. Değişken sıcaklık kontrol ünitesi

Sıvı oksijenin kaynama noktası 90 °K (-183 °C), sıvı azottan daha yüksektir, yani oksijen -183 °C'de sıvılaşırken sıvı azot sıcaklığı -196 °C'dir.

Düşük sıcaklıklar (kriyojen) için sıvı azot kullanılıyorsa, VT sistemi azot gazından normal havaya geçirilmeden önce tüm sistem oda sıcaklığına kadar ısıtılmalıdır.

VT kontrol ünitesi ile çalışma sıcaklığı, düşük sıcaklık aparatına konulacak olan organik bileşikler vasıtasıyla ayarlanabilir (Tablo 19).

Tablo 19. Düşük Sıcaklık Ünitesinde Ayarlanabilen Çalışma Sıcaklıkları

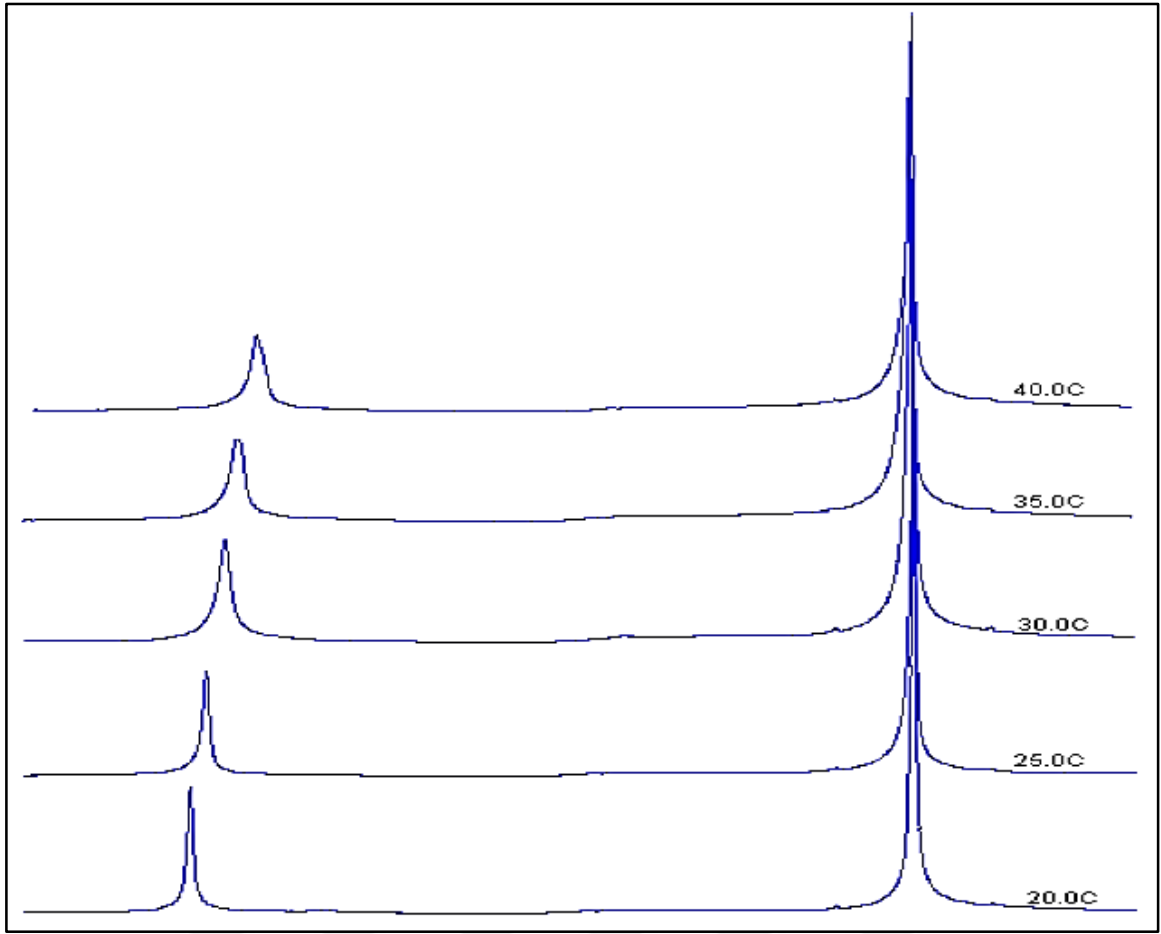
<i>Kriyojen Sistemi</i> (Cryogen System)	<i>Çalışma Sıcaklığı</i> (Operation Temperature)
Metil alkol-Sıvı azot (Methanol/Liquid Nitrogen)	-98 175
Siklo hekzan-Sıvı azot (Cyclohexene/Liquid Nitrogen)	-104 169
Metil-Siklo hekzan (Methyl Cyclohexane/Liquid Nitrogen)	-126 147
1,5-Hekzadien-Sıvı azot (1,5-Hexadiene/ Liquid Nitrogen)	-141 132
Sıvı azot (Liquid Nitrogen)	-196 77

Saf metil alkolün (CH_3OH) farklı sıcaklıklarda kayıt edilen ^1H -NMR spektrumları **Şekil 49**'da, numune üzerinde çok fazla olmayan sıcaklık kayıpları ile ölçülen kimyasal kayma değerleri ise **Tablo 20**'de görülmektedir.

Her ne kadar sıcaklığın kimyasal kaymaya olan etkisinin çok az olduğu bilinmesine rağmen, hidrojen bağı içeren moleküllerde elektronegatif atoma bağlı hidrojen elementi sıcaklıktan etkilenmektedir.

Bu yüzden saf metil alkol (CH_3OH) bileşiğinin 20 ve 40 santigrat derecelerde kaydedilen spektrumlardan hidroksil ($-\text{OH}$) grubuna ait sinyaller arasında 0.186 ppm'lik bir kimyasal kayma farkı oluşmaktadır.

Metil alkol (CH_3OH) bileşiğindeki metil protonlarına ait sinyalin kimyasal kayma değerlerinde ise belirgin bir değişiklik gözlenmediği ortaya çıkmaktadır.



Şekil 49. Değişken sıcaklık ^1H -NMR spektrumları (CH_3OH ~%99)

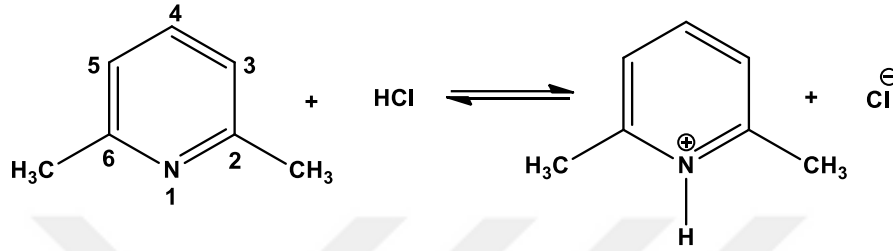
Tablo 20. Saf Metil Alkolün Farklı Sıcaklıklarda Ölçülen Kimyasal Kayma Değerleri

Sıcaklık Ayarı (Temperature Setting)	Kimyasal Kayma) (Chemical Shift)	Numune (CH_3OH) Sıcaklığı (Sample Temperature)
20 °C	1.624 ppm	19.33 °C
25 °C	1.578 ppm	24.19 °C
30 °C	1.532 ppm	28.95 °C
35 °C	1.482 ppm	34.02 °C
40 °C	1.438 ppm	38.37 °C

NMR Spektrumları Üzerinde Dinamik Etkiler

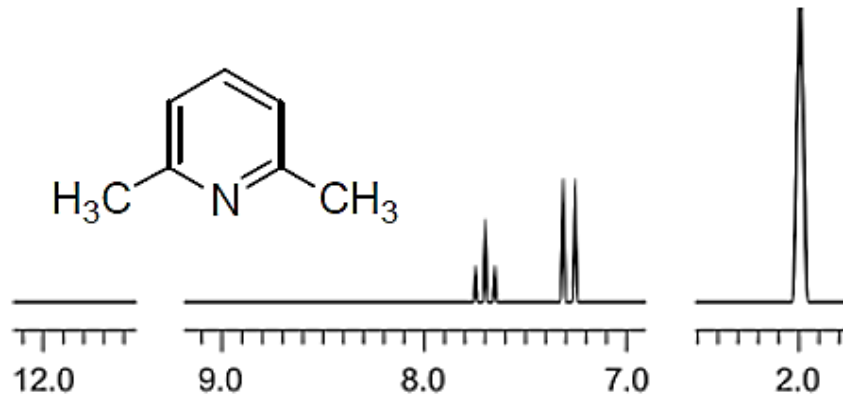
NMR zaman skalası vasıtasıyla (**NMR time scale**), pik genişlikleri ve kimyasal kayma farklılıklarına bağlı olarak, nanosaniye ve milisaniyeler içerisinde frekanslar arasındaki belirginlik tespit edilebilir.

Örneğin, aşağıdaki asit (hidroklorik asit) ve bazın (2,6-lutidin/2,6-dimetilpridin) kimyasal reaksiyonu göz önünde bulundurulduğunda oluşan tuz ile reaktantlar arasında çok hızlı bir dönüşüm söz konusudur (Şekil 50).



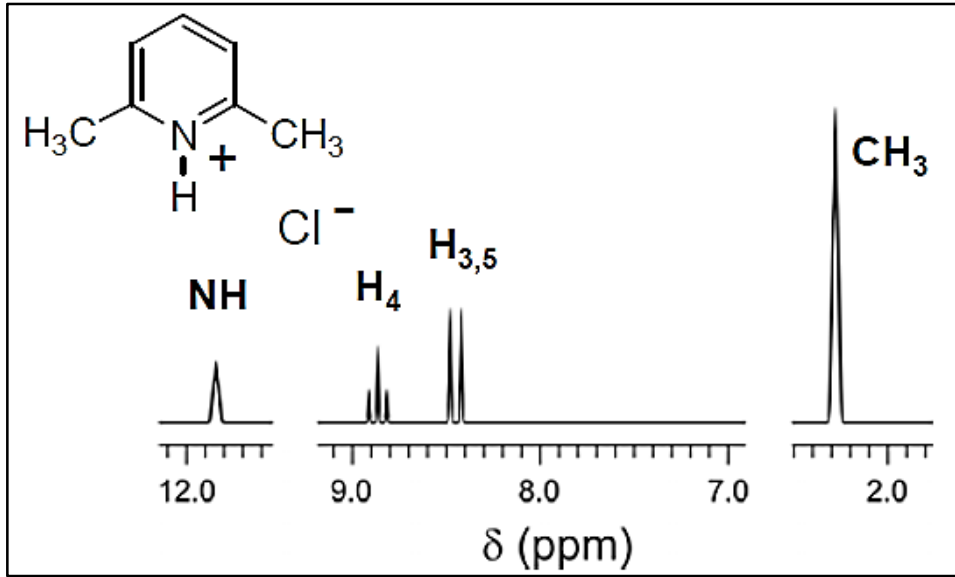
Şekil 50. Hidroklorik asit ve 2,6-dimetilpridin arasındaki kimyasal reaksiyon.

2,6-dimetilpridin (2,6-lutidin) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu Şekil 51’de görülmektedir. Aromatik protonlar H-3 ve H-5, yaklaşık ~7.25 ppm’de dublet verirken H-4 protonu ~7.7 ppm’de triplet vermektedir. Yaklaşık ~2.0 ppm’de ki tekli sinyal (singlet) ise 2 ve 6 numaralı karbon atomlarına bağlı simetrik metil gruplarına aittir.



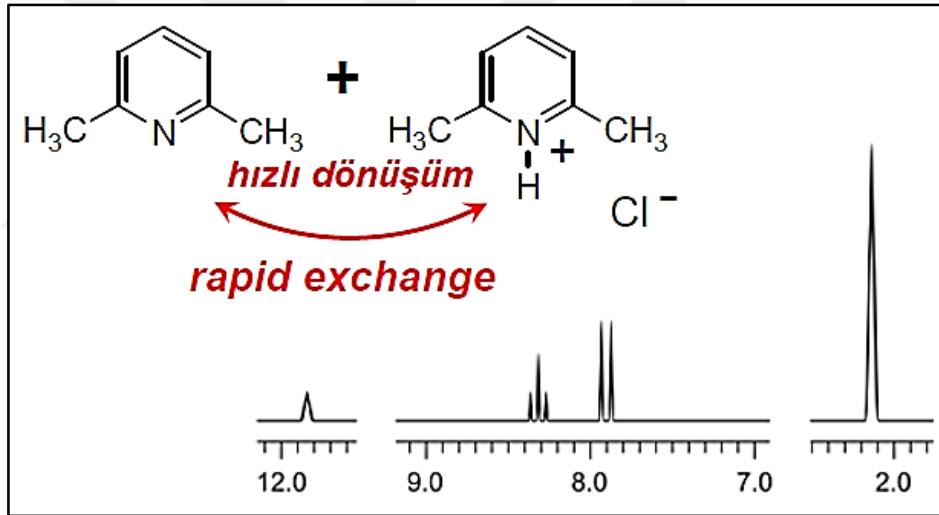
Şekil 51. 2,6-lutidin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

2,6-dimetil pridyum klorür tuzunun ¹H-NMR spektrumu Şekil 52’de görülmektedir. Azalan elektron yoğunluğuna bağlı olarak, bileşikteki metil ve aromatik protonların kimyasal kayma değerleri, 2,6-lutidin bileşiği ile mukayese edildiğinde oldukça aşağı alanda gözlenmektedir.



Şekil 52. 2,6-dimetil pridinyum klorür tuzunun ^1H -NMR spektrumu

Kimyasal değişime uğrayan çekirdeklerde kimyasal değişim, NMR zaman skalasından **daha hızlıysa** bileşenlerin sinyallerinin ortalaması alınır (Şekil 53).

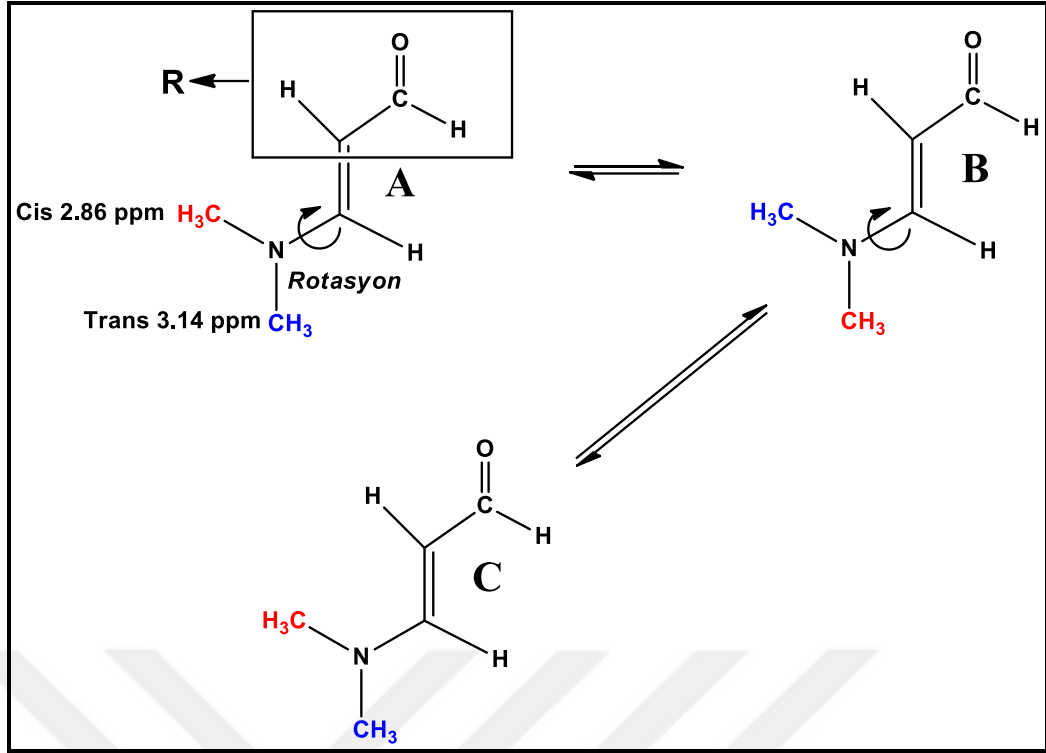


Şekil 53. 2,6-dimetil pridin ve 2,6-dimetil pyridinyum klorür'ün ^1H -NMR spektrumu.

Dinamik Değişimlerin NMR ile Ölçülmesi

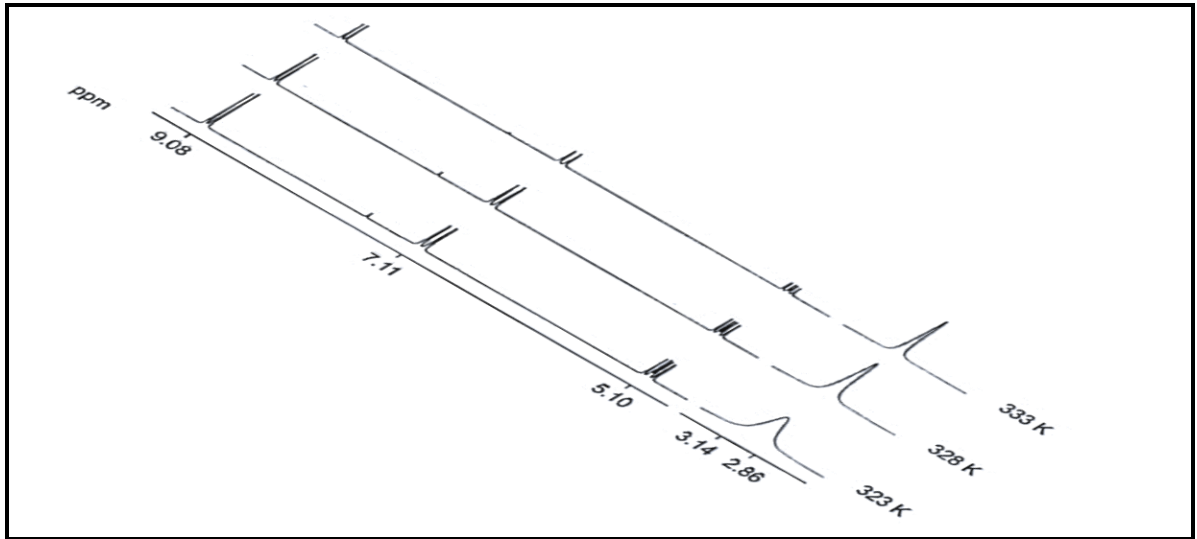
Kimyasal değişime uğrayan çekirdeklerde, şayet kimyasal değişim (dinamik denge) NMR zaman skalasından (ölçek) **daha yavaştır** ise bileşiği oluşturan tüm bileşenlerin sinyalleri gözlenmektedir.

Örneğin, Şekil 54'de görülen 3-(dimetilamino)akrilaldehit [3-(Dimethylamino)acrylaldehyde] bileşiğinin konformasyonel denge reaksiyonlarında, R grubuna göre metil gruplarının cis-trans dengesi, NMR zaman skalasına bağlı olarak farklılık arz etmektedir.



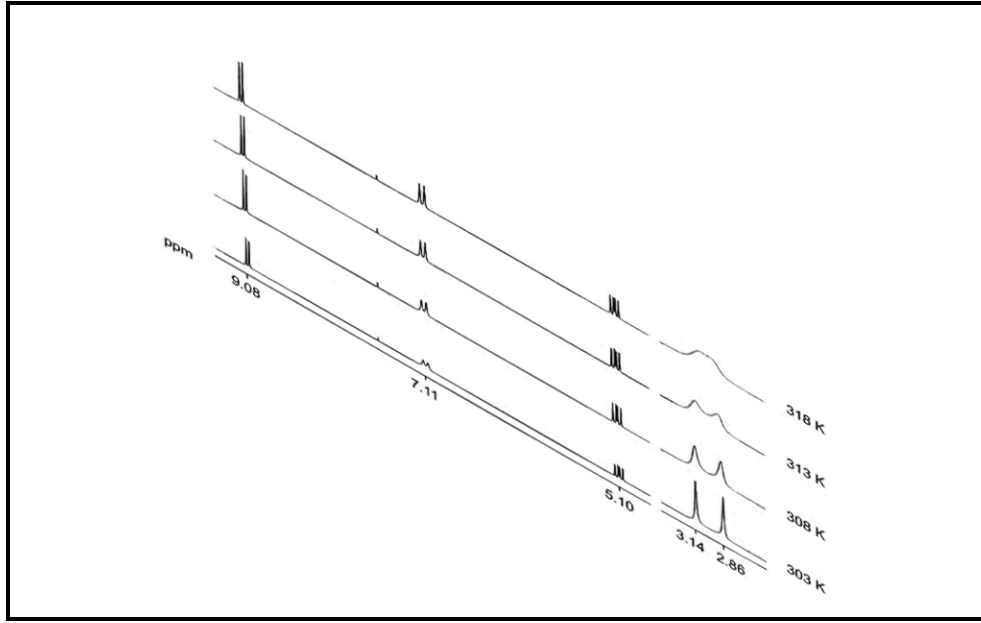
Şekil 54. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit bileşiğinin konformasyonel denge reaksiyonları

Bileşiğin oda sıcaklıklarının üzerinde ve 250 MHz NMR cihazında kaydedilen ^1H -NMR spektrumları, cis-trans dengesinin NMR zaman skalasından daha *hızlı* olduğu durumu yansıtmaktadır (Şekil 55).



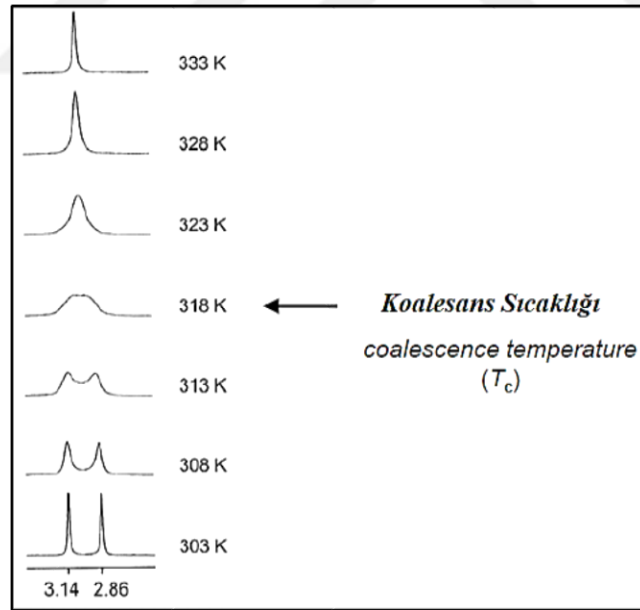
Şekil 55. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit ^1H -NMR spektrumları (323, 328, 333 K)

Aynı bileşiğin oda sıcaklıklarına yakın ve 250 MHz NMR cihazında kaydedilen ^1H -NMR spektrumları ise cis-trans dengesinin NMR zaman skalasından daha *yavaş* olduğu durumu yansıtmaktadır (Şekil 56).



Şekil 56. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit ^1H -NMR spektrumları (303, 308, 313, 318 K)

Spektrumlardaki 318 Kelvin sıcaklığı, **koalesans sıcaklığına** (coalescence temperature) karşılık gelmektedir (Şekil 57). *Koalesans sıcaklığı*; NMR cihazında frekansların ayırt edilemediği iki pikin birleştiği, değişim hızının pik frekansındaki farkla aynı olduğu sıcaklığı ifade etmektedir.



Şekil 57. 3-(Dimetilamino)akrilaldehit bileşiğinin koalesans sıcaklığı (318 K)

Metil gruplarının pik frekanslarının belirgin olduğu 303 Kelvin sıcaklığındaki iki ayrı singlet arasındaki mesafeden koalesans sıcaklığına ait hız sabiti ya da diğer ismi ile dönüşüm hız sabiti olan **k** değeri (1) numaralı formülden hesaplanabilmektedir. Burada $\Delta\nu$, değişimin gözlenmediği iki singlet arasındaki hertz cinsinden pik frekansları arasındaki farktır.

*Koalesans sıcaklığına ait dönüşüm hız sabiti (**k**);*

$$k = \pi (\Delta\nu) / \sqrt{2} = 3.14 (3.14\text{ppm}-2.86 \text{ ppm}) / \sqrt{2} = 0.622 \text{ ppm} \quad (1)$$

Frekans cinsinden denge hız sabiti 250 MHz NMR cihazında 1 ppm 250 Hz'e karşılık gelmektedir. Dönüşüm hız sabiti bu sayı ile çarpıldığında (2) numaralı eşitlikten frekans cinsinden hız sabiti bulunur.

$$k_{(\text{frekans})} = 0.622 \text{ ppm} \times 250 \text{ Hz} / \text{ppm} = 155 \text{ Hz} \quad \text{Hz} = \text{s}^{-1} \quad (2)$$

Kimyasal Değişim Üzerindeki Dinamik Etkiler

Sıcaklığa karşı hız değişiklikleri tanımlamak için kimyasal kinetikte kullanılan **Eyring** denkleminde ait (3) numaralı formülden serbest aktivasyon enerjisi ya da diğer adı ile Gibbs ($\Delta G^\ddagger$) serbest *aktivasyon* enerjisi hesaplanabilmektedir.

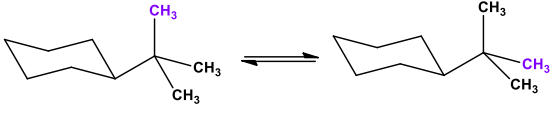
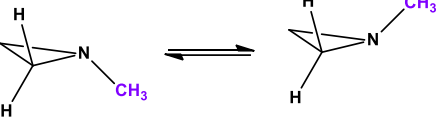
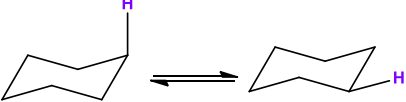
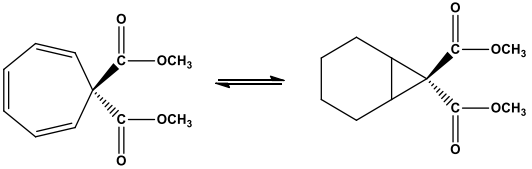
$$k = k_B T_c / h \times e^{-\Delta G^\ddagger / RT_c} \dots \dots \dots \Delta G^\ddagger = 15.5 \text{ kcal/mol} \quad (3)$$

k_B : Boltzmann constant ($1.381 \times 10^{-23} \text{ J/K}$), h : Planck's constant ($6.626 \times 10^{-34} \text{ J s}$),

R : Gaz sabiti (8.314 J/K.mol), T_c : *Koalesans sıcaklığı* (318 K).

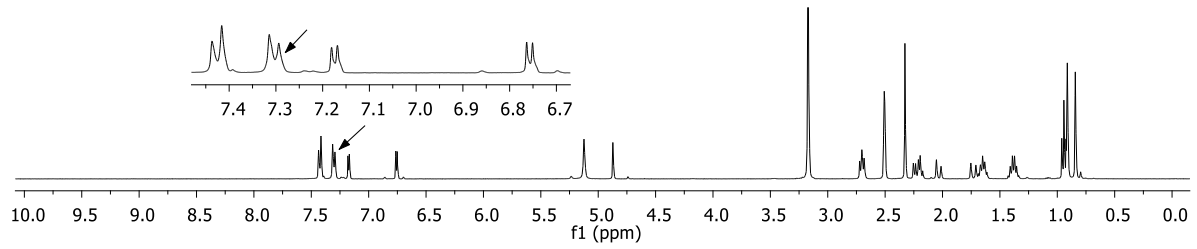
Altta farklı organik moleküllerin koalesans sıcaklıkları ve Gibbs serbest *aktivasyon* enerjileri **Tablo 21**'de görülmektedir.

Tablo 21. Koalesans Sıcaklıkları ve Gibbs Serbest Aktivasyon Enerjileri

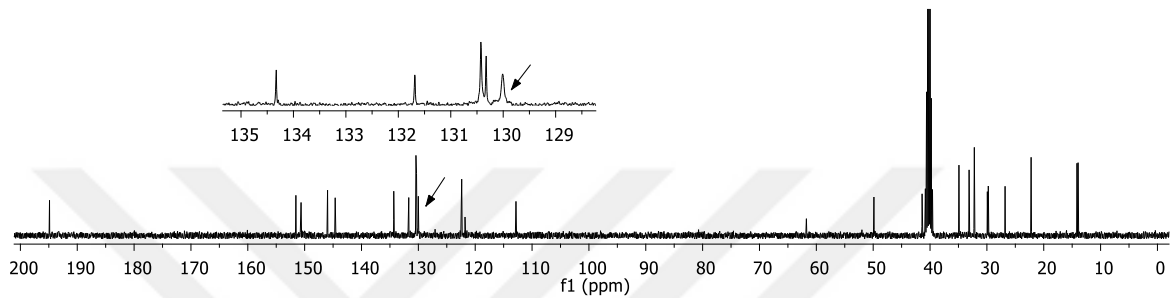
	$T_c \text{ (K)}$	$\Delta G^\ddagger_{T_c} \text{ (kcal/mol)}$
	123	6.3
	380	19.1
	193	10.2
	143	7.0

Dinamik NMR çalışmaları organik kökenli bileşiklerin yapı analizinde oldukça önemli enformatik bilgiler sağlamaktadır. Bu bağlamda, bileşik **3e**'nin ^1H , ^{13}C -NMR spektrumları VTU kontrol ünitesi ile farklı sıcaklıklarda ölçüldü (Şekil 58a,b).

VTU sıcaklık kontrol ünitesi 323 K'e çıkarıldığında aril halkasının protonlarından birine ait dublet sinyal ve karbon sinyali belirgin bir şekilde ortaya çıktı.



Şekil 58a. Bileşik **3e**'nin 323 K'de kaydedilen ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 58b. Bileşik **3e**'nin 323 K'de kaydedilen ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

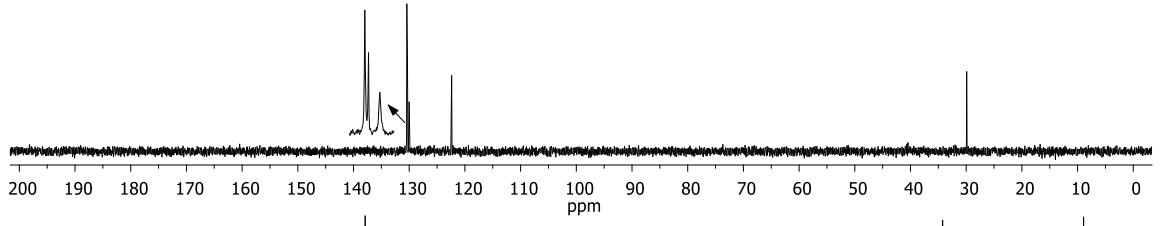
Bileşik **3e**'nin 323 K'deki tüm analizleri (^1H , ^{13}C DEPT 90-135, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC ve ^1H - ^{13}C HMBC) 1D,2D-NMR teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Her karbon tipi [C (kuaterner), CH, CH_2 ve CH_3], ^{13}C ve DEPT spektrumlarından açık bir şekilde tanımlandı. DEPT-90 NMR spektrumunda sadece pozitif fazda metin karbonları (CH) ve DEPT-135 NMR spektrumunda ise pozitif fazda metin (CH) metil (CH_3) ve negatif faz da da metilenik (CH_2) karbonlar ortaya çıkmaktadır.

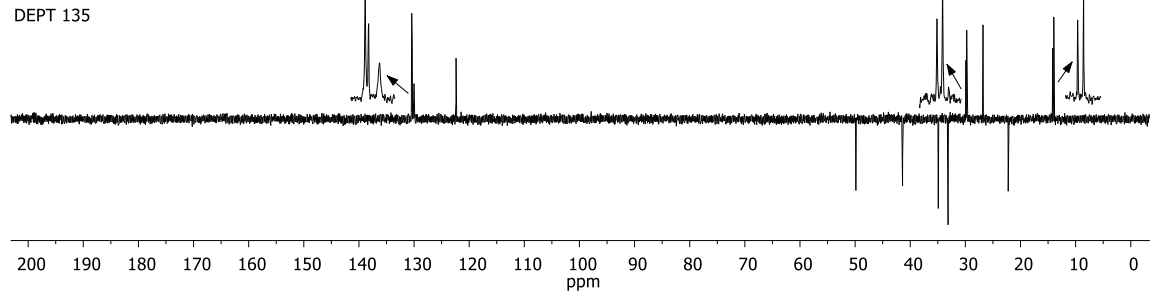
Bileşik **3e**'nin DEPT-90,135 NMR spektrumlarında molekülün yapısına uygun olarak beş metin (CH), beş metilen (CH_2) ve dört metil (CH_3) karbonu net bir şekilde gözlemlendi (Şekil 59).

Birisi karbonil grubu olmak üzere geri kalan on bir kuaterner karbon ^{13}C -NMR spektrumu ile belirlendi.

DEPT 90



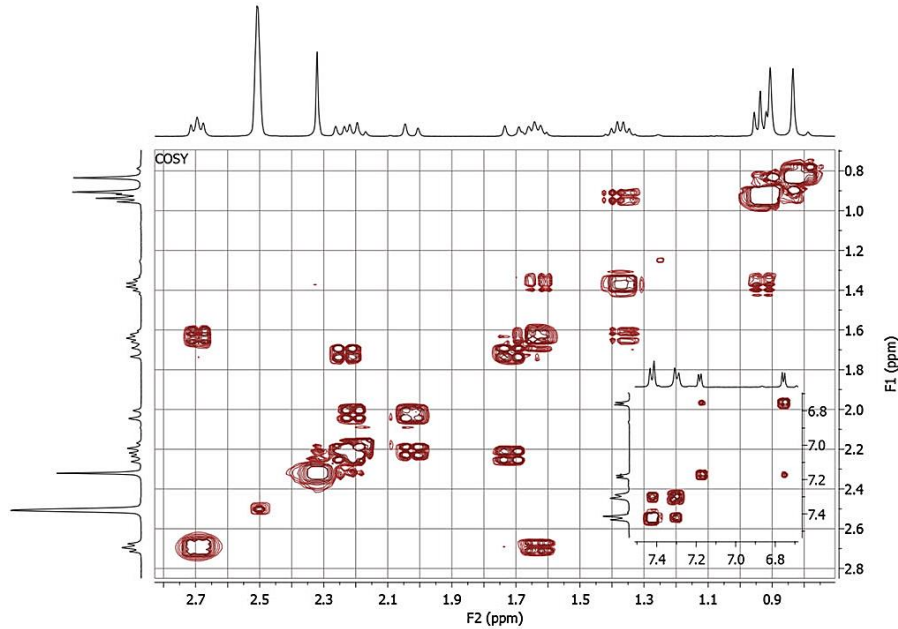
DEPT 135



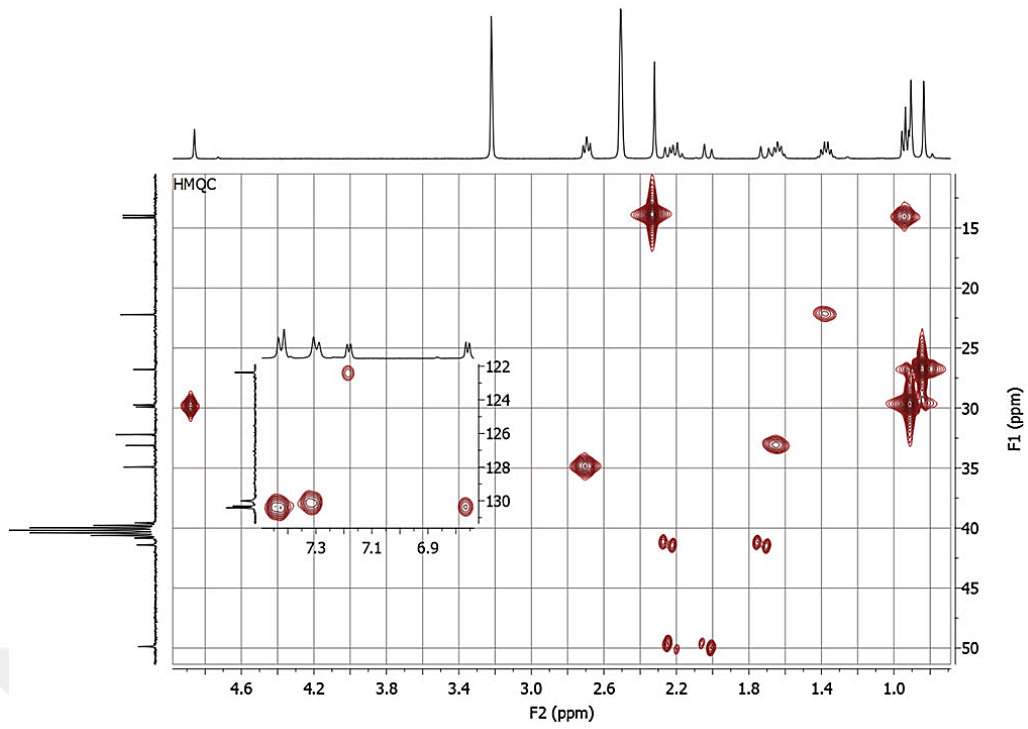
Şekil 59. Bileşik 3e'nin 323 K'de kaydedilen DEPT-90,135 NMR spektrumları (DMSO-d₆).

Bileşik 3e'nin tüm proton ve karbon pik atanmaları, COSY, HMQC ve HMBC spektrumlarındaki çapraz pik noktalarının korelasyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Şekil 60'da ki COSY ve Şekil 61'de ki HMQC spektrumlarında, bileşikteki alifatik protonlara ait 0.84, 0.91 ve 2.32 ppm'de ki üç singlet ve 0.94 ppm'de bir triplet sırasıyla, rezonans sinyalleri 26.8, 29.7, 13.9 ve 14.1 ppm'de ortaya çıkan karbon atomlarıyla korela olduğu gözlenmektedir. İlgili sinyaller ise sikloheksenona tiyenil halkası ve n-butil gruplarına ait metil gruplarına karşılık gelmektedir.



Şekil 60. Bileşik 3e'nin COSY spektrumu (DMSO-d₆)



Şekil 61. Bileşik **3e**'nin HMQC spektrumu (DMSO- d_6)

AB sistemini oluşturan **H-4** metin protonu 4,86 ppm'de singlet verirken, 2,03-2,21 ve 1,72-2,24 aralığındaki **H-6,6'** ve **H-8,8'** diastereotopik metilen protonlarının her biri $J=16.4$ ve 17.5 Hz'lik etkileşme sabitleri ile dublet vermekte ve H-4, H-6,6' ve H-8,8' protonlarına ait sinyaller sırasıyla, 29.9, 49.8 ve 41.4 ppm'deki karbon sinyalleriyle korelasyon sağlamaktadır.

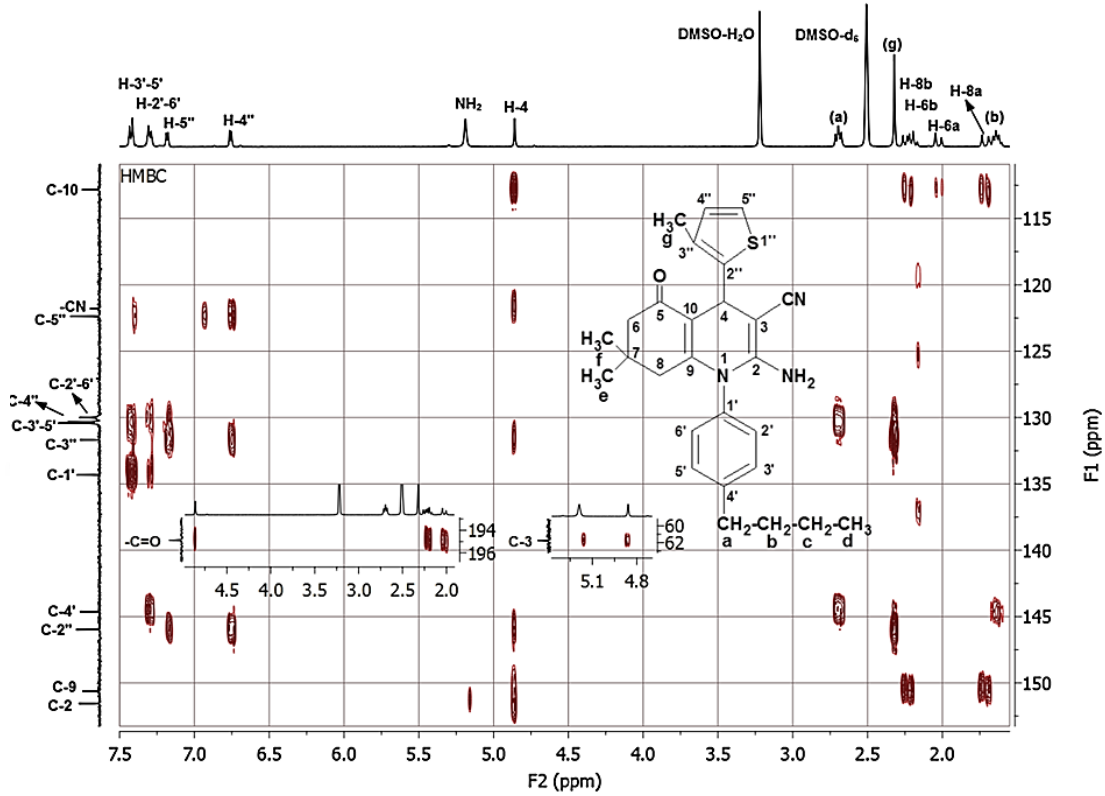
Etkileşme sabitleri yaklaşık $J \sim 7.5$ Hz olan ve kimyasal kayma değerleri 1.37 (hektet), 1.64 (pentet) ve 2.70 (triplet) ppm'de gözlenen n-bütil grubundaki metilenik protonlara ait rezonans sinyalleri, sırasıyla 22.2, 33.1 ve 34.9 ppm'de karbon rezonansları ile korelasyon göstermektedir.

Aynı zamanda bileşik **3e**'nin HMQC spektrumunda 6.76-7.18 ve 7.30-7.42 ppm'deki tienil ve aril halka protonları, sırasıyla 130.3-122.3 ve 130.0-130.4 ppm'deki karbon rezonansları korele olduğu görülmektedir.

Şekil 62 ve **Şekil 63**'deki spektrumlar bileşik **3e**'nin genişletilmiş HMBC spektrumlarını göstermektedir. Genişletilmiş HMBC spektrumu-1'de görülen çapraz piklerin korelasyonu proton ve karbonların [(6.76 ppm) H-4'' - (130.3 ppm) C-4'', (7.17) H-5''- (122.3) C-5'', (7.30) H-2'/H-6'-(130.0) C-2'/C-6', (7.42) H-3'/H-5'-(130.4) C-3'/C-5'] kesin konstitüsyonlarını işaret etmektedir.

Aynı şekilde 194.8 ppm'de ki kuaterner karbon, siklohekzenon halkasındaki karbonil grubunu işaret etmektedir. İlgili karbon genişletilmiş HMBC spektrumu-1'de H-4 (4.86) ve H-6,6' (1.72-2.24) protonları ile iki ve üç bağ üzerinden korelasyon vermektedir.

Kuaterner tiyeniil halka karbonlarına ait **C-2''** (145.9) ve **C-3''** (131.6) pik atamaları, **H-4''**, **H-5''**, **H-4** ve tiyeniil halkası metil grubu (**-CH₃**) ile genişletilmiş HMBC spektrumu-1'de ki çapraz pik korelasyonları ile desteklenmektedir.

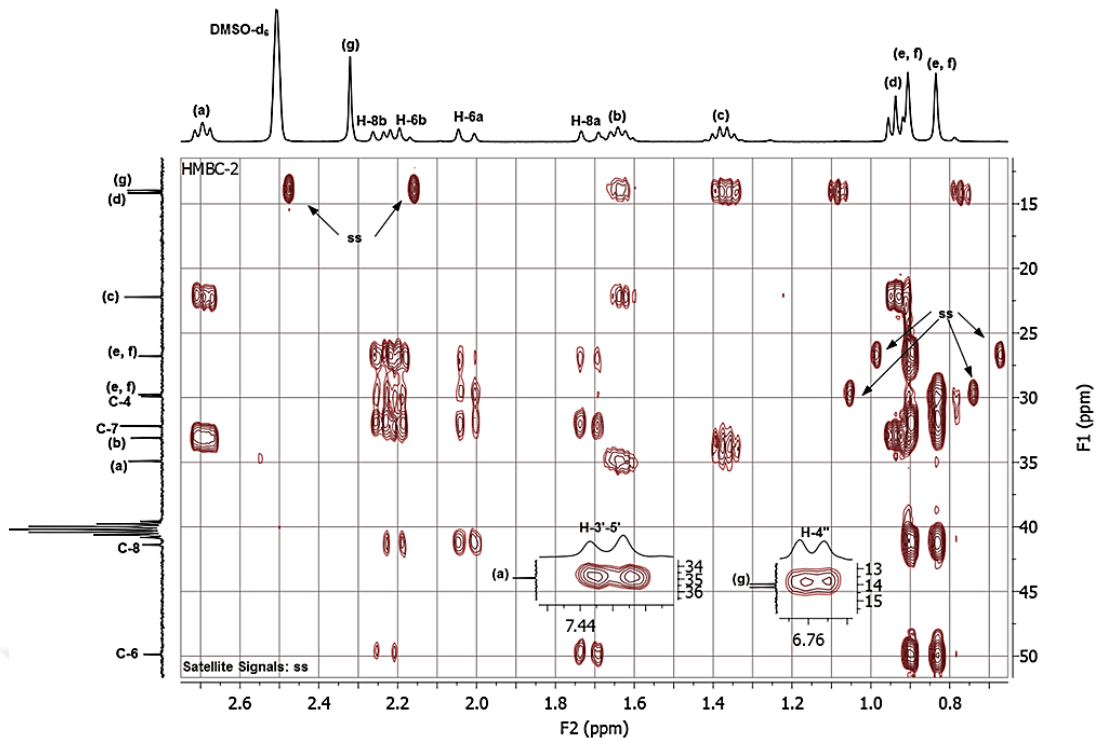


Şekil 62. Bileşik **3e**'nin genişletilmiş HMBC spektrumu-1 (DMSO-d₆).

Genişletilmiş HMBC spektrumu-1'de **H-4** (4.86 ppm) protonuna ait çapraz pik sinyalinin nitril grubuna (**-CN**) ait karbon ile üç bağ üzerinden korele olduğu görülmektedir. Kuaterner aril karbon atomları **C-1'** (134.3) ve **C-4'** (144.6), sırasıyla **H-3',5'** ve **H-2',6'** aril protonları ve n-bütill gruplarına ait metilenik protonlar **a** ve **b** ile aynı HMBC spektrumu-1'de iki ve üç bağ aracılığıyla korelasyon göstermektedir.

Diğer taraftan, (151.5 ppm) C-2, (61.7 ppm) C-3, (150.6 ppm) C-9 ve (112.8 ppm) C-10 kuaterner karbonların pik atamaları, amin grubu dahil NH₂ proton sinyalleri, **H-4** ile **H-6,6'** ve **H-8,8'** ile genişletilmiş HMBC spektrumu-1 korelasyonundan çıkarıldı.

Bileşik **3e**'nin diğer kuaterner karbon için pik atamaları, genişletilmiş HMBC spektrumu-2'de ki uzak mesafe etkileşimleri vasıtasıyla desteklendi (Şekil 77).



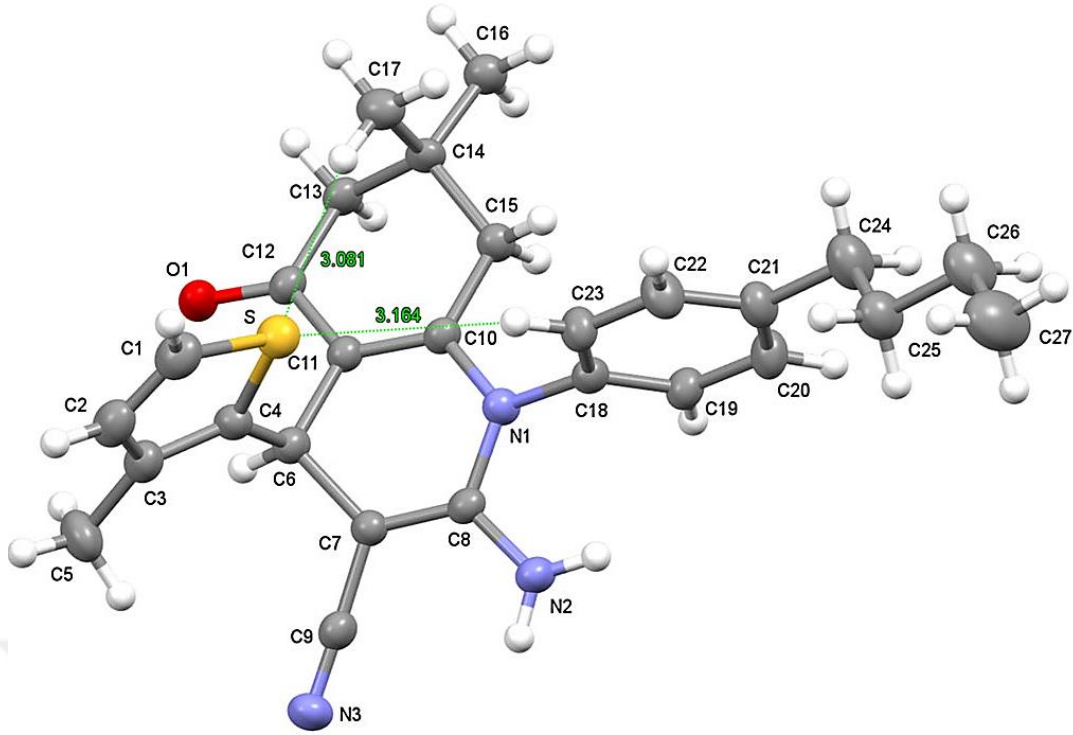
Şekil 63. Bileşik **3e**'nin genişletilmiş HMBC spektrumu-2 (DMSO-d₆).

Bileşik **3e**'nin genişletilmiş HMBC spektrumu-2'de kimyasal kayma değeri 32.2 ppm'de görünen kuaterner karbon **C-7**, α,β -doymamış sistemin metilenik protonları **H-6,6'** (2.03-2.21) ve **H-8,8'** (1.72-2.24) ve metil protonları [**-CH₃(e,f)**] ile iki bağ üzerinden korele olmaktadır.

X-Işınları Analizi

Bileşik **3e**'nin stereokimyası, *Rigaku* tek kristal X-ışını kırınımı cihazında ve *MERCURY*-programı kullanılarak doğrulandı.

Yer değiştirme elipsoidlerinin %30 olasılık düzeyinde çizildiği bileşik **3e**'nin molekül içi (intramolecular) moleküler yapısı ve hidrojen bağ modeli **Şekil 64**'de gösterilmektedir.



Şekil 64. Bileşik 3e'nin moleküler yapısı (MERCURY-Program)

Bileşik 3e, asimetrik birimde, monoklinik uzay grubu P21/n'de kristalize yapıya sahip molekül, sübtitüe gruplar içeren bisiklik forma sahiptir. Molekülün yapısında bulunan sikloheksenon halkası yarım sandalye yapısına sahiptir.

C12 atomu için C10...C11...C12...C13...C15 ortalama düzleminden maksimum sapma 0.038Å olarak belirlendi.

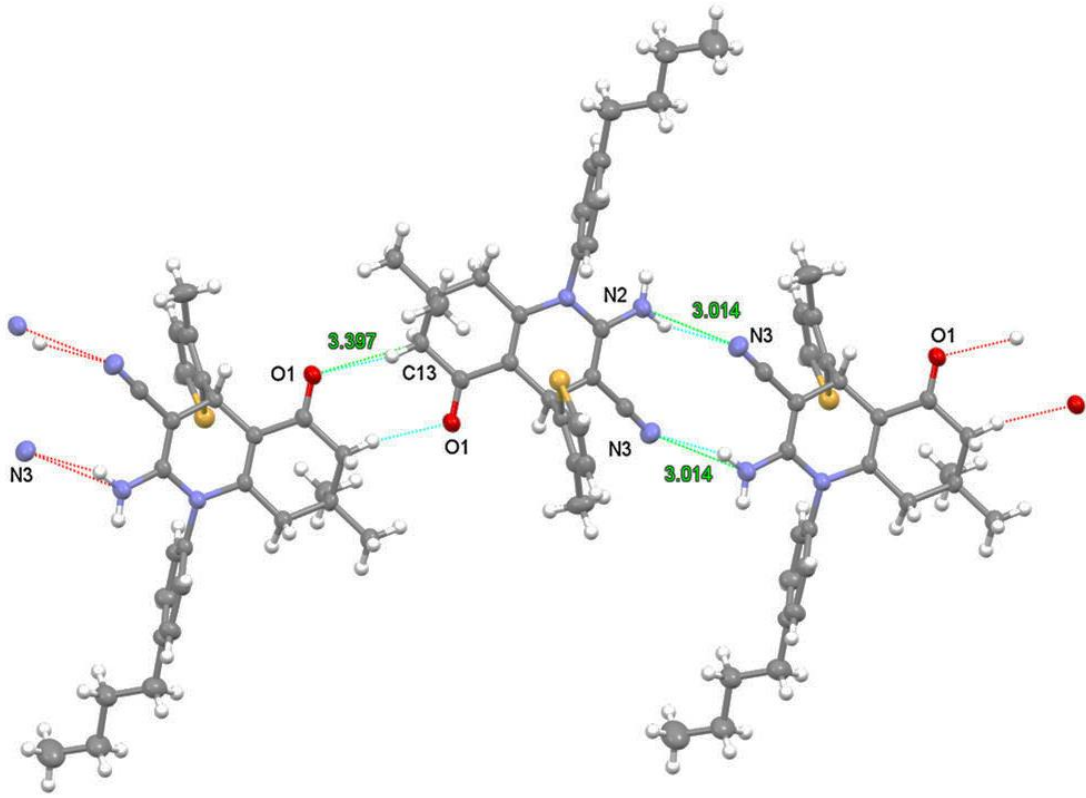
Sterik engelleme nedeniyle, bütıl-benzen kısmı esas olarak piridin birimine göre döndürölür.

Yapısında stereojenik C6 karbon atomu R-konfigürasyonuna sahiptir.

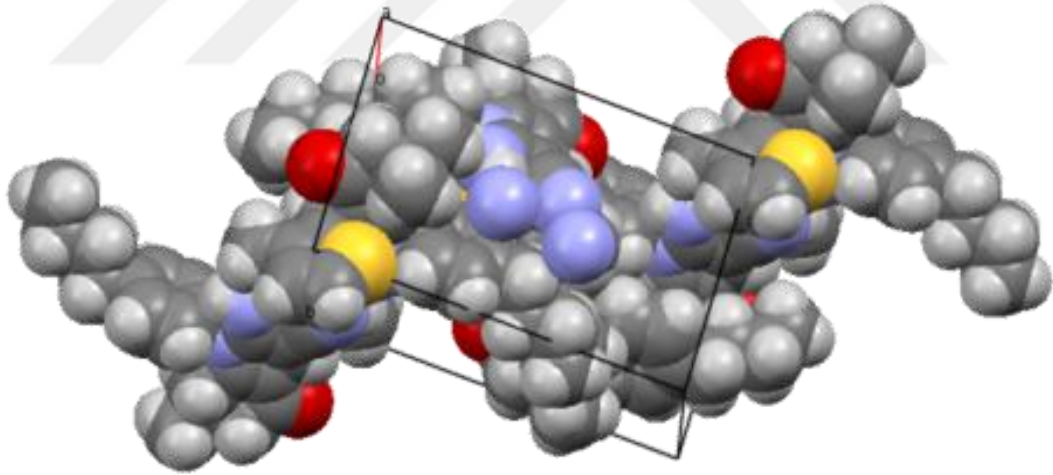
Moleküller arası hidrojen bağları, (N2-H...N3 ve C13-H...O1) sentrosimetrik (simetrik merkez) dimerler oluşturur ve dimerler de 1D-polimerik zincirleri oluşturur.

1D polimerik H-bağ modeli (kesikli çizgiler) ve dimerlerin H-bağları nedeniyle birbirine bağlanması Şekil 65'de üç boyutlu kristal kafes yapısı ise şekil 66'da görölmektedir.

Şekil 65 Dimerler arasındaki (intermolecular force) hidrojen bağları ve 1D polimerik H-bağ modeli (kesikli çizgiler) ve dimerlerin H-bağları ile bağlanışını göstermektedir.



Şekil 65. Dimerler arasındaki hidrojen bağları



Şekil 66. Bileşik 3e'nin üç boyutlu kristal kafes yapısı

Ayrıca, tiyenil-S atomu, sikloheksenon halkasına bitişik sübstitüe metil grubu ve bütillenbenzen H-atomları ile kısa temas geometrisindedir. Tüm bu etkileşimler kristal yapıyı ve moleküler yapıyı kararlı kılmaktadır.

Spektral Bulgular

Erime noktaları, bir Gallenkamp aygıtındaki bir kılcal boru içinde belirlendi ve düzeltilmedi. 400 MHz (^1H) ve 100 MHz (^{13}C) NMR spektrumları dötero-DiMetil SülfOksit

çözücüsü içerisinde (DMSO-d₆) Bruker NMR AVANCE-III 400 MHz (Bruker, Karlsruhe, Almanya) spektrometresinde kaydedildi.

1D, 2D NMR için spektral bulgular, Topspin 2.1 NMR programında aşağıdaki parametreler kullanılarak elde edildi (Tablo 22). Dâhili standart olarak tetrametilsilan (TMS) ve kimyasal kaymalar δ (ppm), etkileşme sabiti J değerleri ise Hz olarak verilmiştir.

Tablo 22. Bir ve İki Boyutlu (1D, 2D)-NMR Parametreleri (Topspin 2.1 NMR programı)

¹ H-NMR (1D-NMR deneysel verileri)
SFO1 (transmitter frequency-verici frekansı) = 400.132 <i>megahertz</i> (MHz); SWH (Spektrum genişliği-SpectralWidth) = 8223.68 Hz; AQ (Kazanım Süresi-Acquisition Time) = 0,9961972 s; P1 (pulse width-puls genişliği) = 10,50 μ s; NS (Taramaların Sayısı- Number of Scans) = 16; D1 (relexation delay-rölaksasyon bekleme süresi)=1,0 s. [s= saniye]
¹³ C-NMR (1D-NMR deneysel verileri)
SFO1=100,622 <i>megahertz</i> (MHz); SWH = 24038,46 Hz; AQ = 1.363 s; P1 = 10.00 μ s; D1 (relexation delay-rölaksasyon bekleme süresi)=2s; NS=1024.
2D-NMR (deneysel verileri)
P1 (90° derecelik puls genişliği) = 10.50 μ s; SWH; COSY = 5341.88 Hz; (AQ=0.1917428 s); HMQC=4045.31 Hz (AQ=0.1266164 s); HMBC=5208.33 Hz (AQ=0.393266 s); SW (¹³ C)=16666.66 Hz HMQC; 22347.83 Hz HMBC; TD (F2'de spektrum başına veri noktası sayısı); COSY=2048; HMQC=1024; HMBC=4096; (F1'deki zaman artışlarının sayısı); COSY=256; HMQC=128; HMBC=512, D1; COSY=1.48 s; HMQC=1.50 s; HMBC=1.50 s

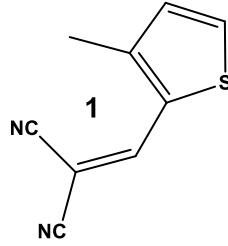
IR spektrumları, potasyum bromür peletleri olarak bir Perkin Elmer Spectrum One cihazı ile ölçülmüştür. Kütle spektrumları, bir GC/MS 6890/5973 (Hewlett Packard) cihazı ile elde edildi. MALDI-TOF kütle ölçümleri, bir Bruker auto-flex III akıllı ışın üzerine kaydedildi. Reaksiyonlar, eluent olarak etil asetat:heksan (1:1) kullanılarak silika jel plakaları (Merck, 5554) üzerinde gerçekleştirilen TLC ile izlendi.

Başlangıç malzemeleri ve reaktifler ticari kaynaklardan (Merck ve Fluka) satın alındı ve daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehit kullanılmadan önce damıtıldı.

Bileşik 1: 2-(3-Methylthienylidene)malononitrile (C₉H₆N₂S)

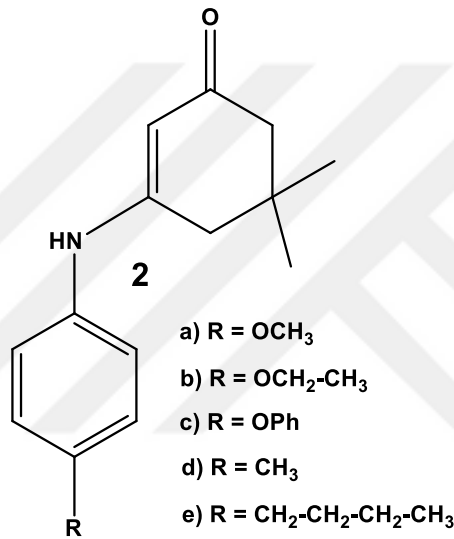
Bileşik 1 (Şekil 67): 10 ml etanol içinde 1.0 mmol malononitril ve 1.2 mmol 3-metiltiyofen-2-karboksaldehit karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan çökelti

süzüldü ve daha sonra üç kez soğutulmuş etil alkol ile yıkandı (Güvendi, 2010). Etanolden; [verim %85; sarı kristaller; mp 194 °C (ayrışma)].



Şekil 67. Bileşik 1 [2-(3-Methylthienylidene)malononitrile]

Bileşikler **2a-e** (Şekil 68): 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-sikloheksanon bileşikleri literatür verilerine göre sentezlenmiştir (Scott, 1993).



Şekil 68. Bileşikler **2a-e** [5,5-Dimetil-3-arilamino-2-sikloheksanon]

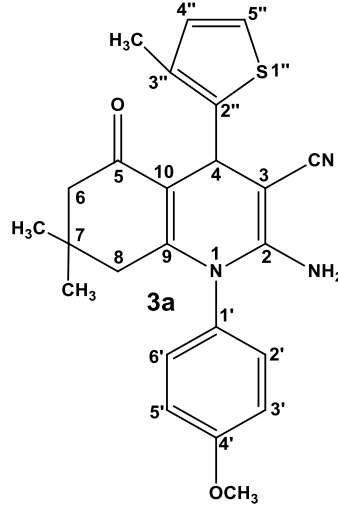
Bileşikler **3a-e**'nin Sentezi İçin Genel Prosedür

2-Amino-1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonitril bileşikleri **3a,e**'nin sentezi için, 1.0 milimol (mmol) 2-(3-metiltieniliden)malononitril (**1**) ve 1.2 mmol 5,5-dimetil-3-arilamino-2-sikloheksanon (**2a-e**) karışımı 200 °C'de 1 saat eritildi. Reaksiyon karışımı soğutuldu ve etanol ile yıkandı. Bileşikler **3a-e** etanol içerisinde yeniden kristalleştirme ile saflaştırıldı X-ışını kırınımı için uygun tek kristaller etanol çözeltisinin yavaş yavaş buharlaştırılmasıyla elde edildi.

Spektral Veriler (**3a-d**)

Bileşik **3a** (Şekil 69): 2-Amino-7,7-dimetil-1-(4-metoksifenil)-4-(3-metil-2-tienil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonitril bileşiği için genel prosedür izlenerek, **1** ve **2a**'nın %72 verimle, uçuk açık sarı bir kristal halinde eritilmesiyle elde edildi. Erime noktası

(mp); 235-237 °C olarak ölçüldü. Kırmızı ötesi (IR) soğurma sonuçları (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): C=C-C=O (1626), CN (2184), NH₂ (3436 ve 3317); Molekül Ağırlığı (M_A): 419.5 g/mol belirlendi.



Şekil 69. Bileşik **3a**'nın molekül yapısı.

Gerçek formülü C₂₄H₂₅N₃O₂S olan bileşik **3a**'nın elementel analiz sonuçları **Tablo 23**'de verilmiştir.

Tablo 23. Bileşik **3a**'nın Elementel Analiz Sonuçları

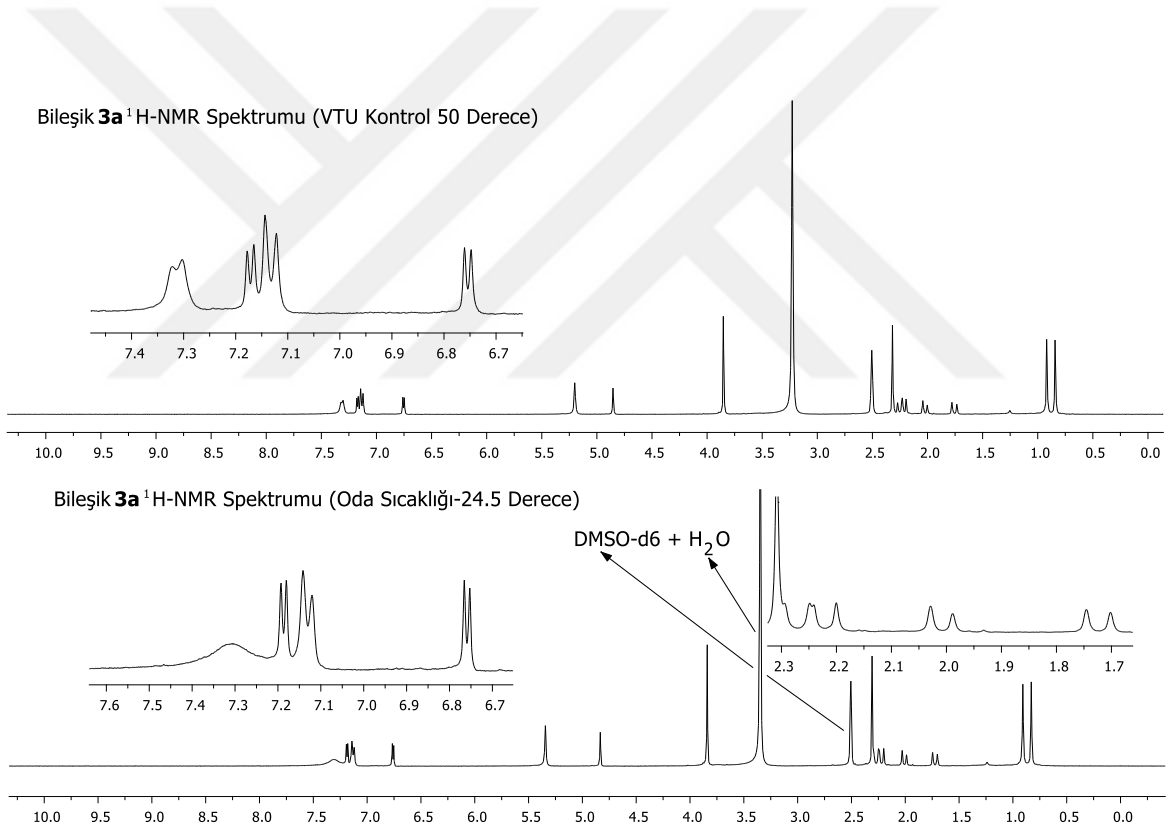
Bileşik 3a 'nın [C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S] Elementel Analiz Sonuçları	
Hesaplanan	Bulunan
68.71, C; 6.01, H; 10.01, N; S, 7.64 %	68.71, C; 6.01, H; 10.01, N; 7.64, S %

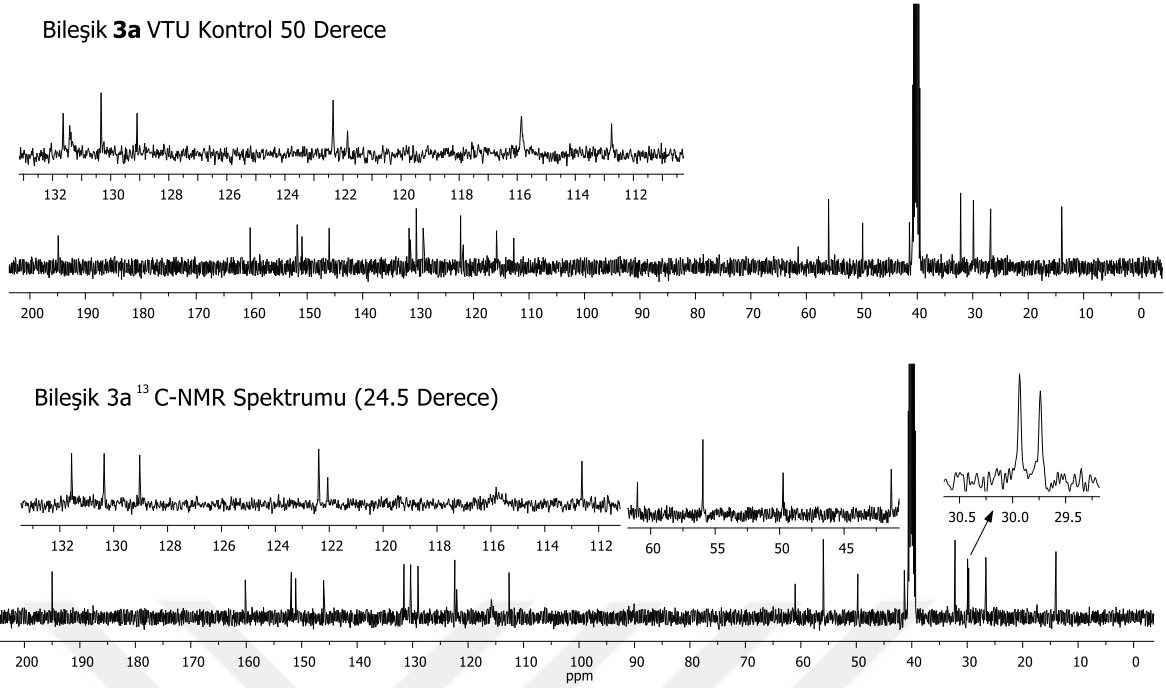
Bileşik **3a**'nın kütle sonuçları (GC-Gaz Kromatografisi / EI-MS m/z); 322 [M⁺-(3-metiltiyenil), % 100], 404 [M⁺-(CH₃), % 54], 419 [M⁺, % 88]; MALDI TOF m/z; 321.852 [M⁺-(3-metiltiyenil), % 73], [392.935, M⁺ CN, % 60], [417.957, M⁺ -1, % 100], [418.965, M⁺, % 59], [419.974, M⁺ +1, %57], [441.975, M⁺ +Na, %40], 457.957 [M⁺ + K, %4].

¹H, ¹³C-NMR verileri **Tablo 24**'de yer alan bileşik **3a**'nın değişken sıcaklık ünitesi (VTU) kontrollü ¹H, ¹³C-NMR spektrumları ise sırasıyla **Şekil 70** ve **Şekil 71**'de görülmektedir.

Tablo 24. Bileşik **3a**'nın ^1H , ^{13}C -NMR Spektral Verileri

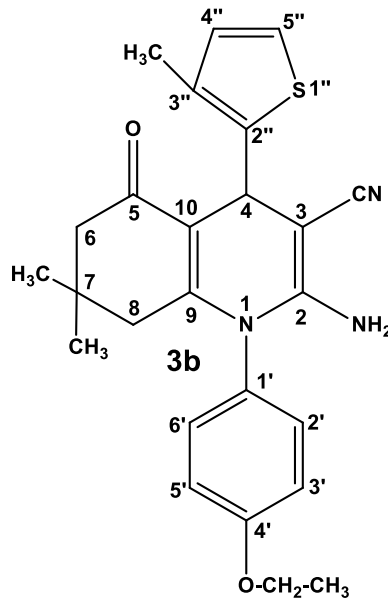
Bileşik 3a ^1H -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ ppm, 50 °C)	
(CH ₃ , 3H, s) 0.84, (CH ₃ , 3H, s) 0.92, (H-8, $^2J_{8,8'} = 17.6$ Hz, 1H, d) 1.76, (H-8', 1H, d) 2.24, (H-6, $^2J_{6,6'} = 15.7$ Hz, 1H, d) 2.03, (H-6', 1H, d) 2.21, (tiyenil-CH ₃ , 3H, s) 2.32, (OCH ₃ , 3H, s) 3.85, (H-4, 1H, s) 4.85, (NH ₂ , 2H, s) 5.20, (tiyenil H-4'', $^3J_{4'',5''} = 5.1$ Hz, 1H, d) 6.75, (tiyenil H-5'', 1H, d) 7.17, (H-3'/5', $^3J_{2'/6',3'/5'} = 8.8$ Hz, 2H, d) 7.14, (H-2'/6', 2H, d) 7.31.	
^{13}C -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ ppm, 50 °C)	
(tiyenil-CH ₃) 13.9, (-CH ₃) 26.8, (-CH ₃) 29.8, (C4) 29.9, (C7) 32.2, (C8) 41.4, (C6) 49.8, (OCH ₃) 56.0, (C3) 61.5, (C10) 112.7, (C3'/5') 115.9, (CN) 121.8, (C5'') 122.3, (C1') 129.1, (C4'')130.3, (C2'/6') 131.4, (C3'') 131.6, (C2'') 146.0, (C9) 150.9, (C2) 151.8, (C4') 160.3, (C5) 194.9.	

**Şekil 70.** Bileşik **3a**'nın VTU kontrollü (50 °C) ^1H -NMR spektrumları (DMSO-*d*₆)



Şekil 71. Bileşik **3a**'nın VTU kontrollü (50 °C) ¹³C-NMR spektrumları (DMSO-*d*₆)

Bileşik **3b** (Şekil 72): 2-Amino-7,7-dimetil-1-(4-etoksifenil)-4-(3-metil-2-tiyenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril bileşiği için genel prosedür izlenerek, **1** ve **2b**'nin, uçuk açık sarı bir kristal halinde % 74 verimde eritilmesiyle elde edildi. Erime noktası (melting point=mp): 193; °C; Kırmızı ötesi (IR) soğurma sonuçları (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): C=C-C=O (1630), CN (2180), NH₂ (3471 ve 3322); M_A: 433.5 g/mol.



Şekil 72. Bileşik **3b**'nin molekül yapısı

Gerçek formülü $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ olan bileşik **3b**'nin elementel analiz sonuçları **tablo 25**'de verilmiştir.

Tablo 25. Bileşik **3b**'nin Elementel Analiz Sonuçları

Bileşik 3b 'nin [$C_{25}H_{27}N_3O_2S$] Elementel Analiz Sonuçları	
Hesaplanan	Bulunan
69.25, C; 6.28, H; 9.69, N; 7.39, S %	68.32, C; 6.88, H; 8.79, N; 7.08, S %

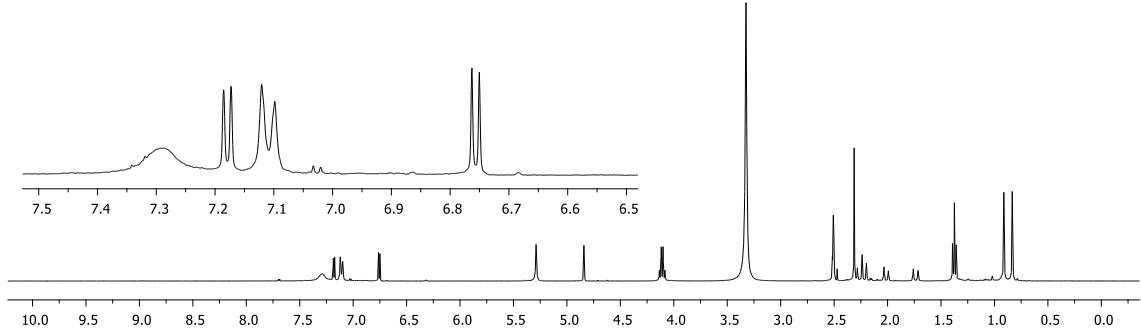
Bileşik **3b**'nin *kütle sonuçları* (GC-Gaz Kromatografisi / EI-MS m/z); 336 [M^+ -(3-metiltiyenil), 38 %], 362 [M^+ -(C_5H_{10}), 100 %], 377 [M^+ -(C_4H_8), 35 %], 418 [M^+ -(CH_3), 19 %], 433 [M^+ , 31 %].

1H , ^{13}C -NMR verileri **Tablo 26**'da yer alan bileşik **3b**'nin değişken sıcaklık ünitesi (VTU) kontrollü proton NMR spektrumları **Şekil 73** (24.5—35 °C), **şekil 74** (35—50 °C), **şekil 75** (50—60 °C), karbon NMR spektrumları **Şekil 76** (24.5—35 °C), APT **şekil 77**, DEPT-90, 135 **Şekil 78**, COSY spektrumları **Şekil 79**, **şekil 80** ve **şekil 81**, HMQC spektrumları **Şekil 82**, **Şekil 83**, **Şekil 84** ve HMBC spektrumları **Şekil 85**, **Şekil 86** ve **Şekil 87**'de görülmektedir.

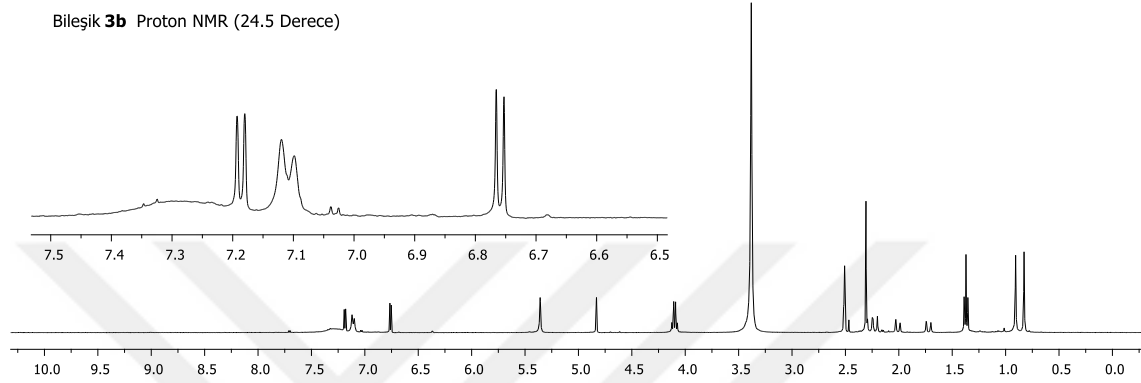
Tablo 26. Bileşik **3b**'nin 1H , ^{13}C -NMR Spektral Verileri

Bileşik 3b 1H -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ ppm, 50 °C)
(CH_3 , 3H, s) 0.84, (CH_3 , 3H, s) 0.92, (OCH_2CH_3 , $^3J = 7.0$ Hz, 3H, t) 1.38, (H-8, $^2J_{8,8'} = 17.5$ Hz, 1H, d) 1.76, (H-8', 1H, d) 2.24, ($^2J_{6,6'} = 16.5$ Hz, H-6, 1H, d) 2.03, (H-6', 1H, d) 2.21, (tiyenil- CH_3 , 3H, s) 2.32, (OCH_2CH_3 , $3J = 7.0$ Hz, 2H, q) 4.12, (H-4, 1H, s) 4.85, (NH_2 , 2H s) 5.20, (tiyenil H-4'', $^3J_{4'',5''} = 5.1$ Hz, 1H, d) 6.75, (tiyenil H-5'', 1H, d) 7.17, ($^3J_{2'/6',3'/5'} = 8.9$ Hz, H-3'/5', 2H, d) 7.11, (H-2'/6', 2H, d) 7.30.
^{13}C -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ ppm, 50 °C)
(tiyenil CH_3) 13.9, (OCH_2CH_3) 15.0, (CH_3) 26.8, (CH_3) 29.8, (C4) 29.9, (C7) 32.2, (C8) 41.4, (C6) 49.8, (C3) 61.4, (OCH_2CH_3) 64.0, (C10) 112.7, (C3'/5') 116.3, (CN) 121.9, (-5'') 122.3, (C1') 128.9, (C4'') 130.4, (C2'/6') 131.4, (C3'') 131.6, (C2'') 146.1, (C9) 150.9, (C2) 151.8, (C4') 159.6, (C5) 194.9.

Bileşik **3b** Proton NMR (35 Derece)

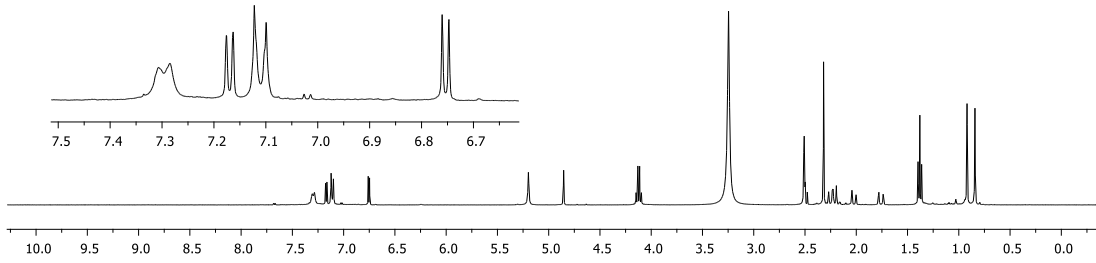


Bileşik **3b** Proton NMR (24.5 Derece)

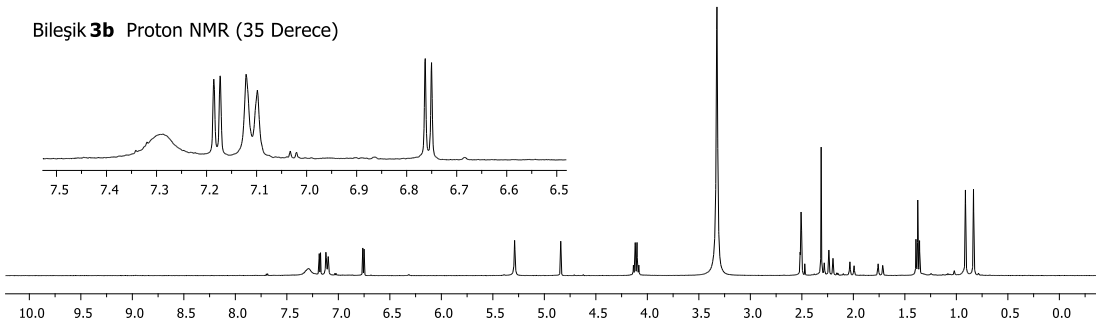


Şekil 73. Bileşik **3b**'nin VTU Kontrollü (24.5→35 °C) ^1H -NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

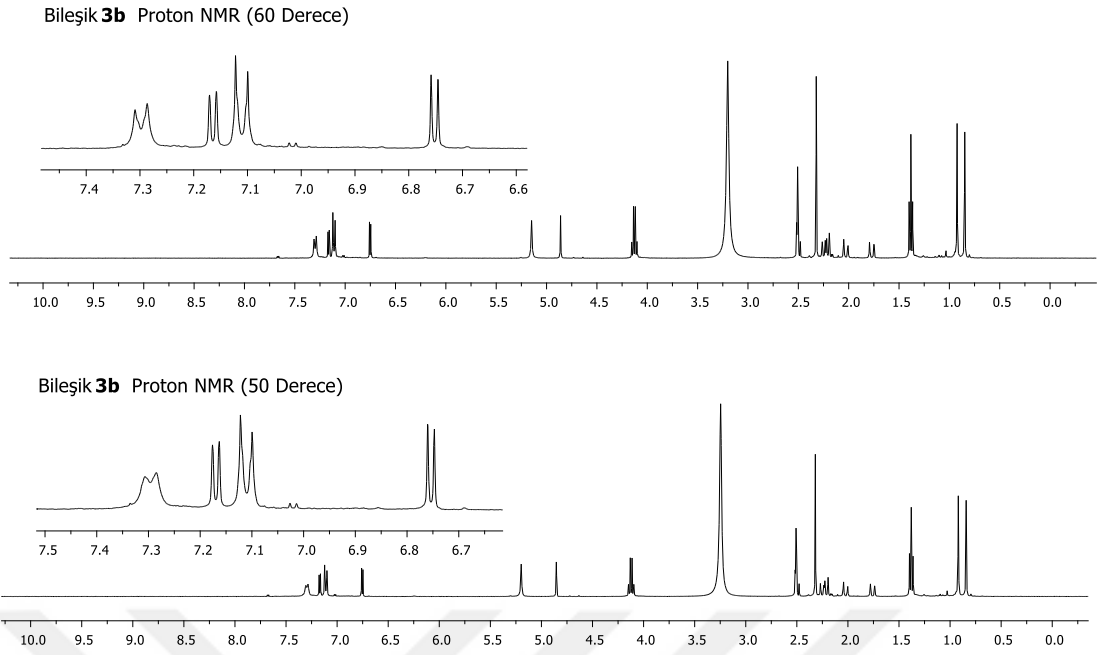
Bileşik **3b** Proton NMR (50 Derece)



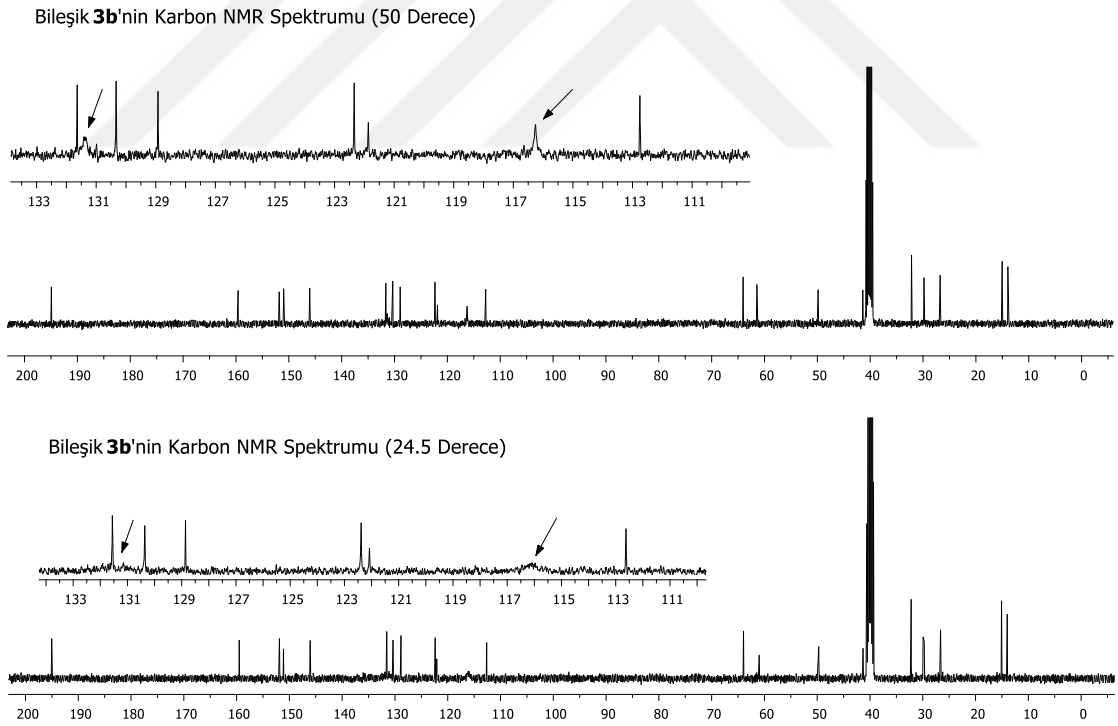
Bileşik **3b** Proton NMR (35 Derece)



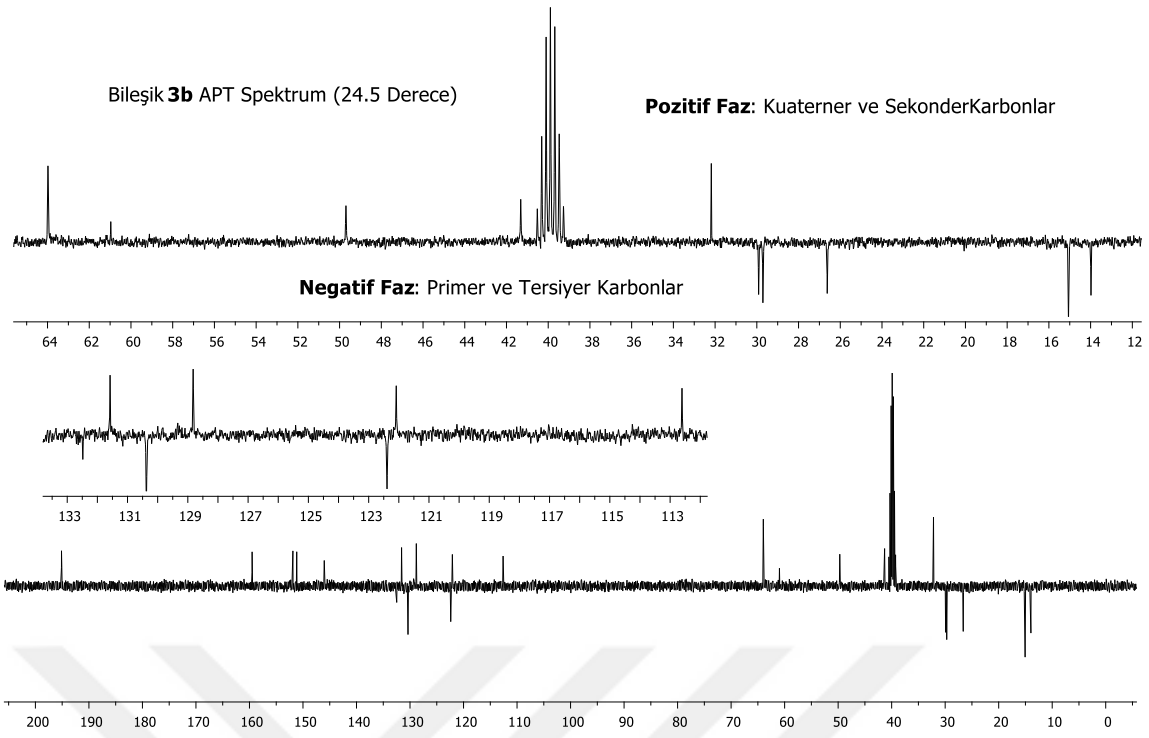
Şekil 74. Bileşik **3b**'nin VTU kontrollü (35→50°C) ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



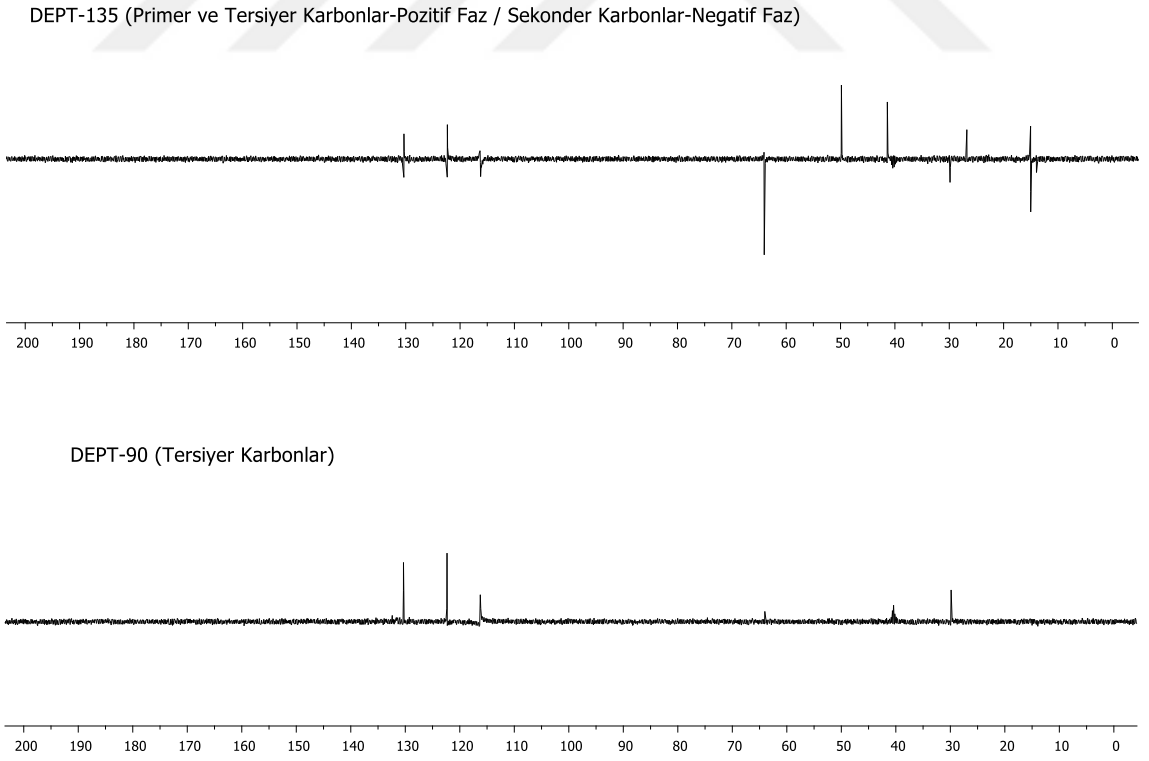
Şekil 75. Bileşik **3b**'nin VTU kontrollü (50→60 °C) ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 76. Bileşik **3b**'nin VTU kontrollü (24.5→50 °C) ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).

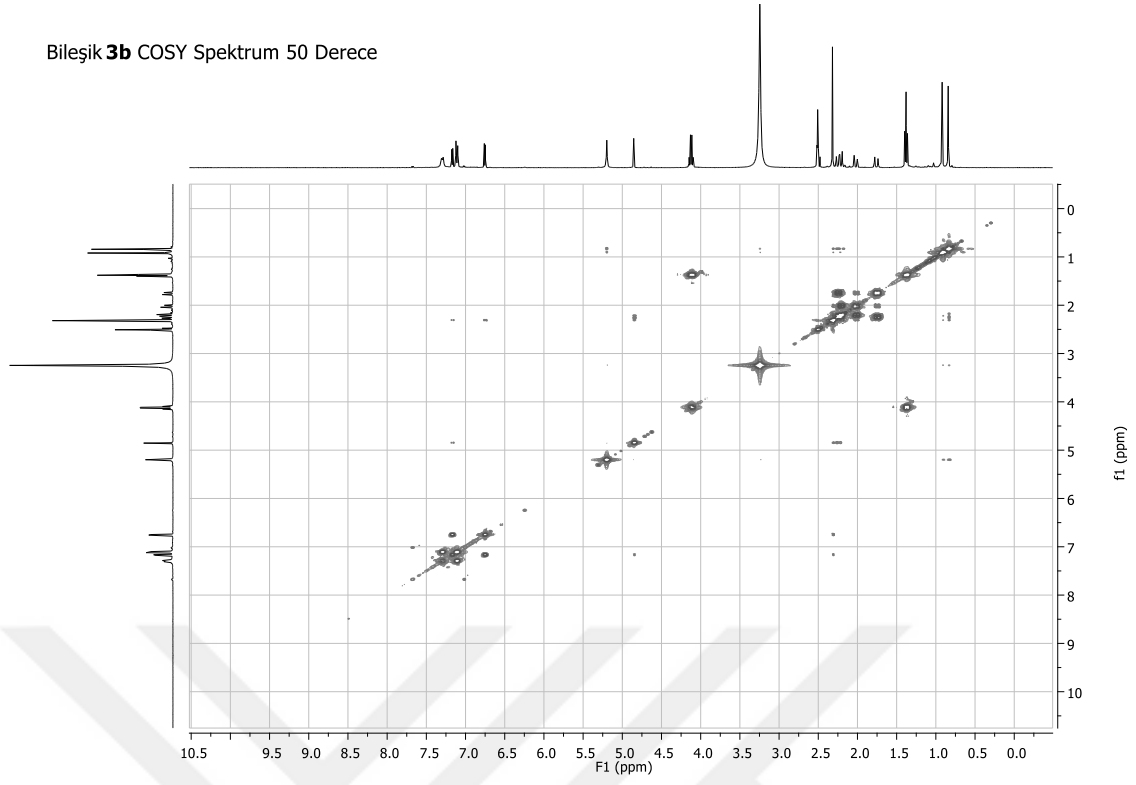


Şekil 77. Bileşik **3b**'nin APT spektrumu (24.5 °C-DMSO- d_6)



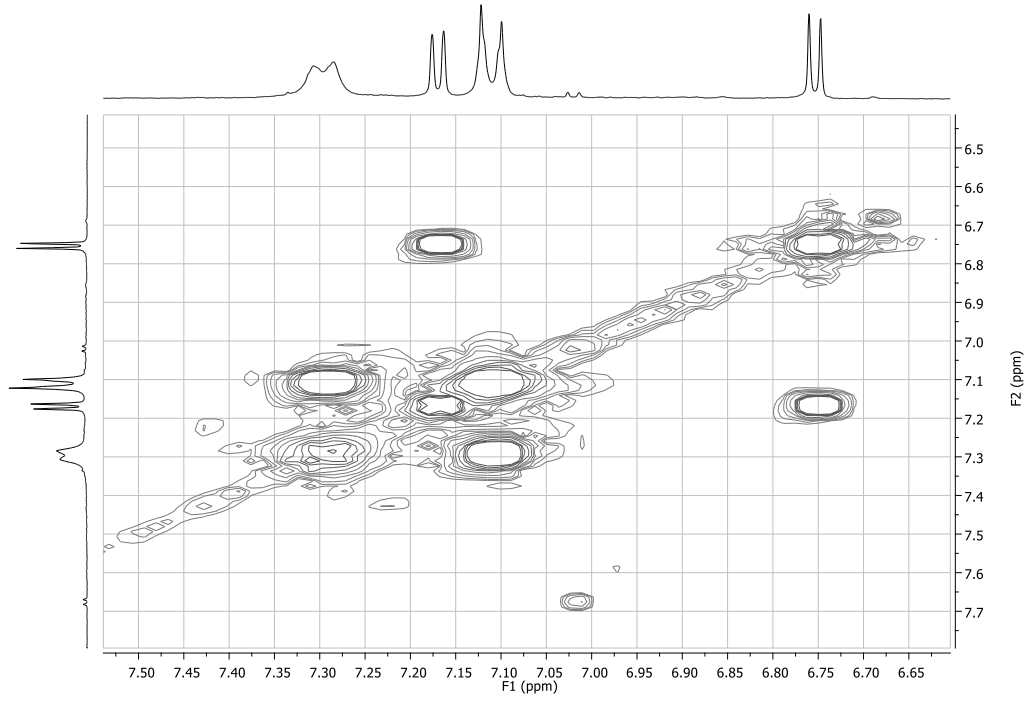
Şekil 78. Bileşik **3b**'nin DEPT-90, 135 spektrumları (24.5 °C-DMSO- d_6)

Bileşik **3b** COSY Spektrum 50 Derece

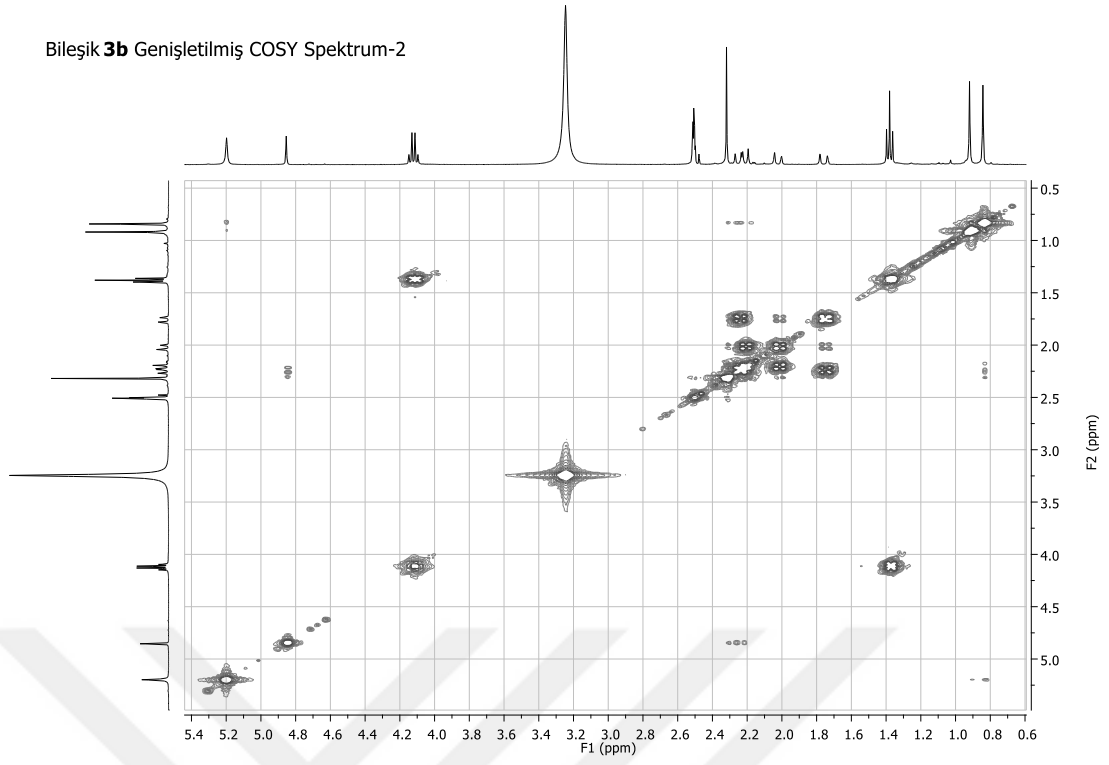


Şekil 79. Bileşik **3b**'nin COSY spektrumu (50 °C-DMSO-*d*₆)

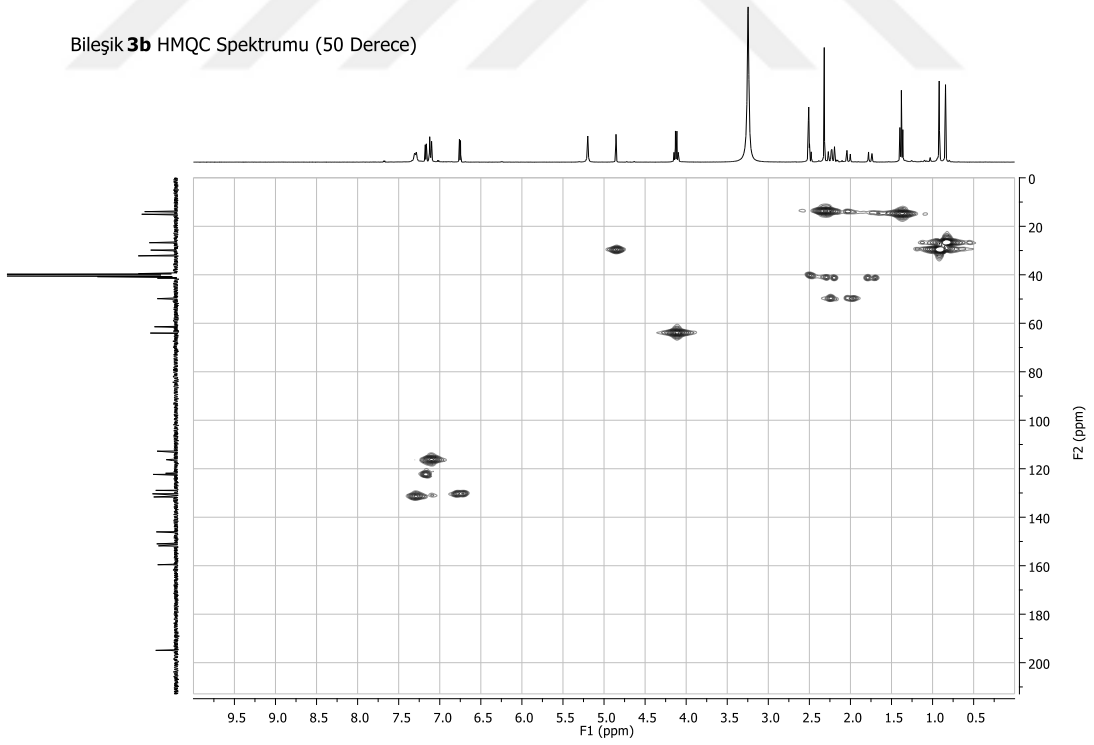
Bileşik **3b** Genişletilmiş COSY Spektrum-1



Şekil 80. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş COSY spektrumu-1 (50 °C-DMSO-*d*₆)

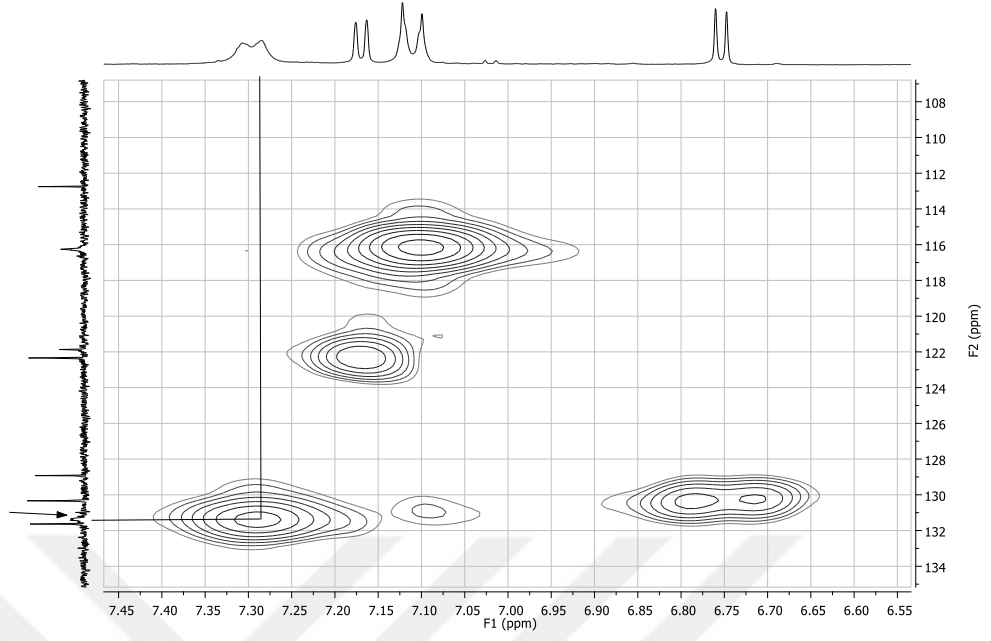


Şekil 81. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş COSY spektrumu-2 (50 °C-DMSO- d_6).



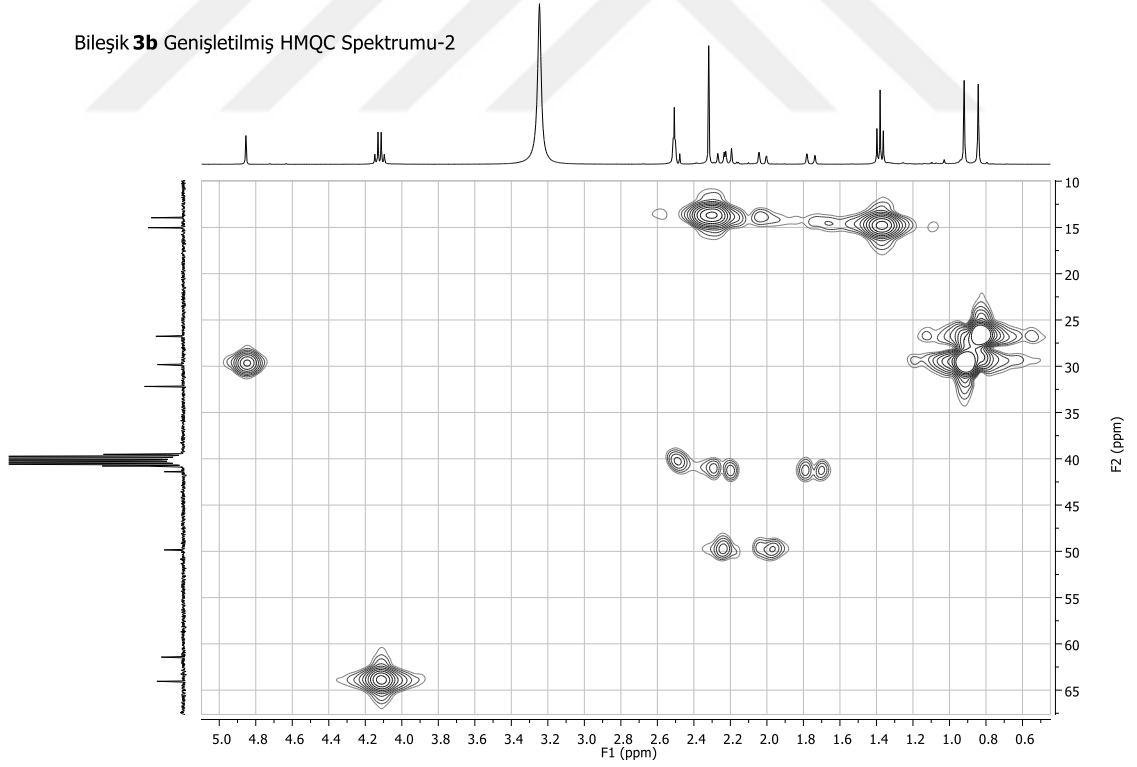
Şekil 82. Bileşik **3b**'nin HMQC spektrumu (50 °C-DMSO- d_6)

Bileşik **3b** Genişletilmiş HMQC Spektrumu-1

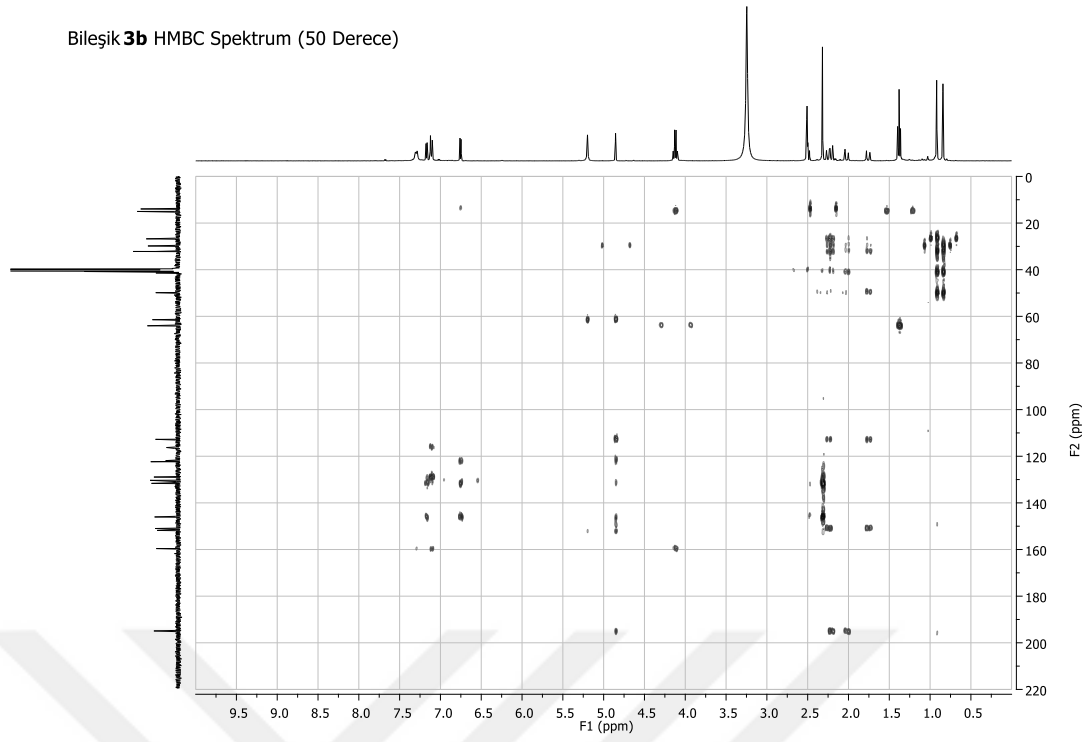


Şekil 83. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş HMQC spektrumu-1 (50 °C-DMSO- d_6)

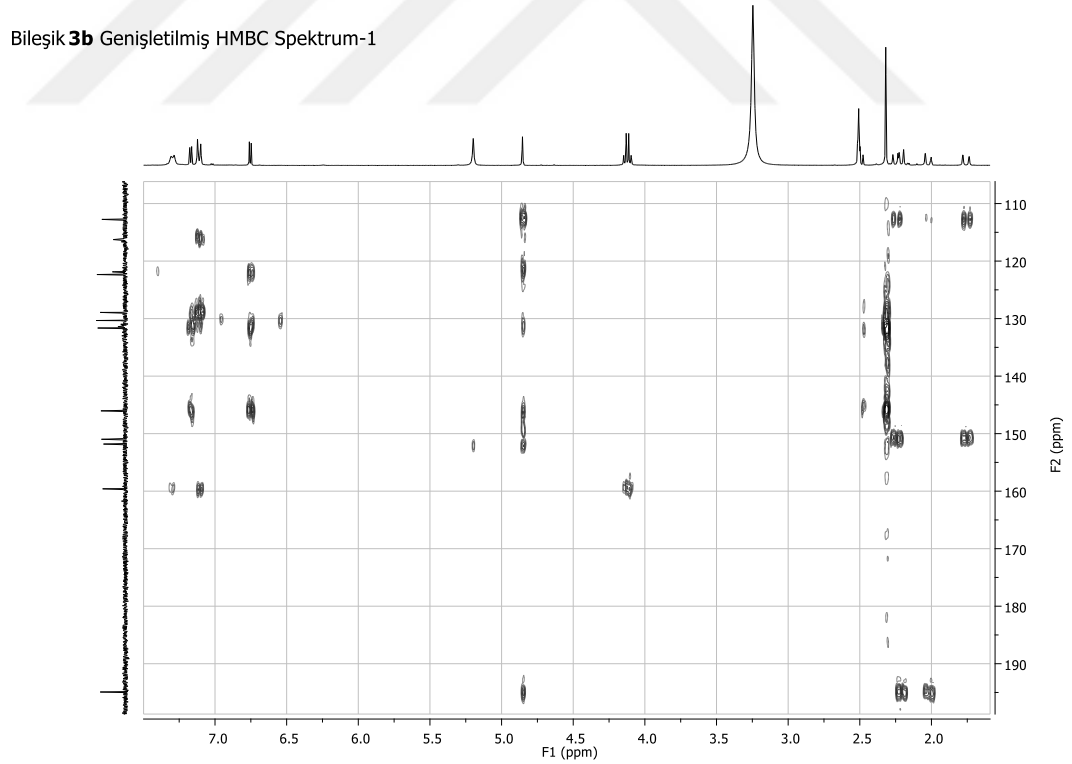
Bileşik **3b** Genişletilmiş HMQC Spektrumu-2



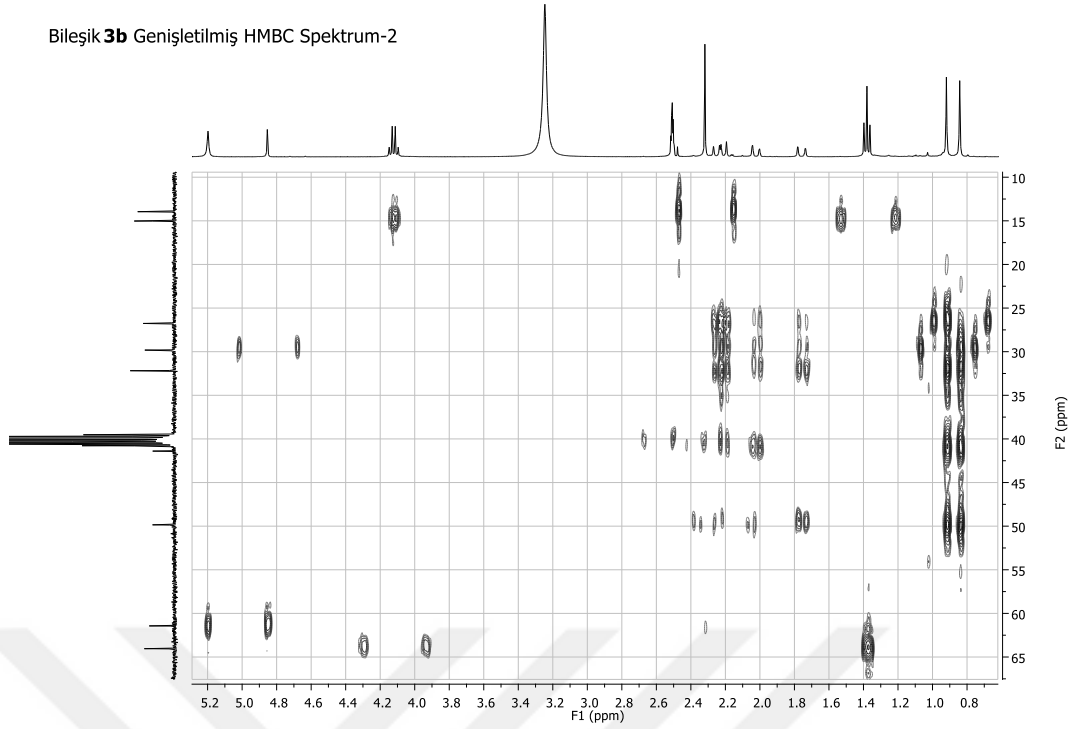
Şekil 84. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş HMQC spektrumu-2 (50 °C-DMSO- d_6)



Şekil 85. Bileşik **3b**'nin HMBC spektrumu (50 °C-DMSO- d_6)



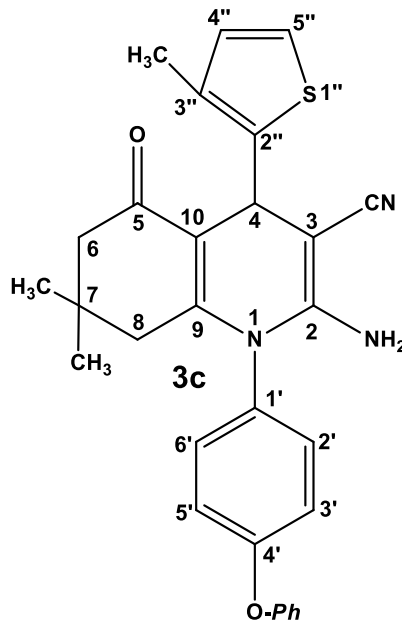
Şekil 86. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş HMBC spektrumu-1 (50 °C-DMSO- d_6)



Şekil 87. Bileşik **3b**'nin Genişletilmiş HMBC spektrumu-2 (50 °C-DMSO- d_6).

Bileşik **3c** (Şekil 88): 2-Amino-7,7-dimetil-1-(4-fenoksifenil)-4-(3-metil-2-tiyenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8 heksahidrokinolin-3-karbonitril bileşiği genel prosedür izlenerek, **1** ve **2c**'nin, uçuk açık sarı bir kristal halinde %75 verimle eritilmesiyle elde edildi.

Erime noktası (mp): 206 °C; Kırmızı ötesi (IR) soğurma sonuçları (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): C=C-C=O (1643), CN (2177), NH₂ (3451 ve 3311); M_A: 481.6 g/mol.



Şekil 88. Bileşik **3c**'nin molekül yapısı

Gerçek formülü $C_{29}H_{27}N_3O_2S$ olan bileşik **3c**'nin elementel analiz sonuçları **Tablo 27**'de verilmiştir.

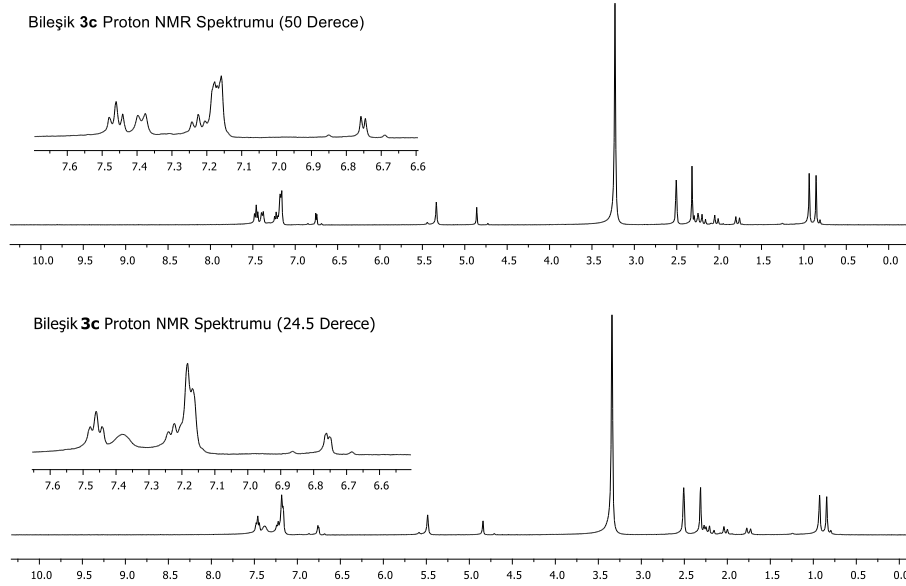
Tablo 27. Bileşik **3c**'nin Elementel Analiz Sonuçları

Bileşik 3c 'nin [$C_{29}H_{27}N_3O_2S$] Elementel Analiz Sonuçları	
Hesaplanan	Bulunan
72.32, C; 5.65, H; 8.72, N; 6.66, S %	71.67, C; 5.66, H; 8.63, N; 6.09, S %

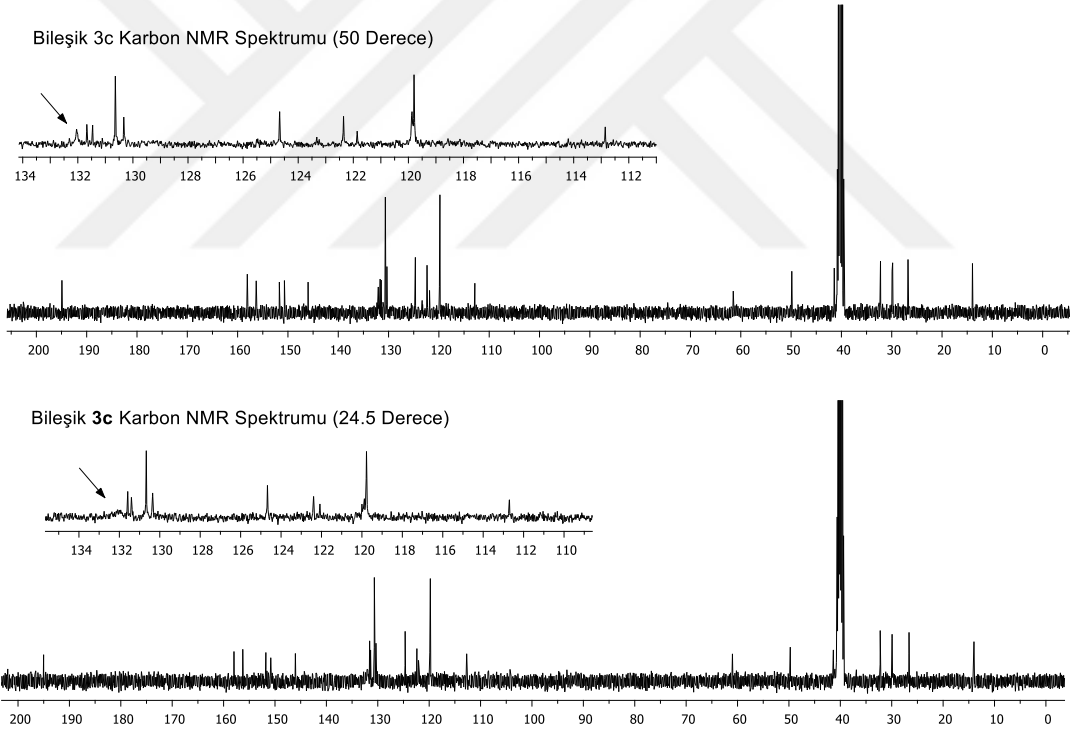
Bileşik **3c**'nin *kütle sonuçları* (MALDI TOF m/z): 383.870 [M^+ -(3-metiltiyenil), 100%], 454.937 [M^+ -CN, 61%], 480.959 [M^+ -1, 45%], 481.963 [M^+ , 54%], 482.985 [M^+ +1, 18%], 504.957 [M^+ +Na, 12%]. Oda sıcaklığında ki, 1H , ^{13}C -NMR verileri **Tablo 28**'de yer alan bileşik **3c**'nin değişken sıcaklık ünitesi (VTU) kontrollü proton NMR spektrumları **Şekil 89** (24.5 → 50 °C) ve karbon NMR spektrumları (24.5 → 50 °C) **Şekil 90**'da görülmektedir.

Tablo 28. Bileşik **3c**'nin 1H , ^{13}C -NMR Spektral Verileri

Bileşik 3c 1H -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ , ppm, 24.5 °C)
1H -NMR (<i>dötero</i> -DMSO, δ ppm, 25°C): (CH ₃ , 3H, s) 0.84, (CH ₃ , 3H, s) 0.93, (H-8, $^2J_{8,8'}$ = 17.3Hz, 1H, d) 1.76, (H-8', 1H, d) 2.22, (H-6, $^2J_{6,6'}$ = 16.1Hz, 1H, d) 2.03, (H-6', 1H, d) 2.19, (tiyenil-CH ₃ , 3H, s) 2.31, (H-4, 1H, s) 4.84, (NH ₂ , 2H, s) 5.49, (tiyenil H-4'', $^3J_{4'',5''}$ = 5.18 Hz, 1H, d) 6.76, (tiyenil H-5'', 1H, d) 7.17, (aryl, 9H, m) 7.20-7.52.
^{13}C -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, δ , ppm, 24.5 °C)
(tiyenil-CH ₃) 13.9, (CH ₃) 26.8, (CH ₃) 29.8, (C4) 29.9, (C7) 32.2, (C8) 41.4, (C6) 49.9, (C3) 61.5, (C10) 112.9, (CN) 121.9, (aril, heteroaril ve fenoksi; 15C) 119.4-152.5, (C4') 158.1, (C9) 150.7, (C2) 151.7, (C5) 194.9.

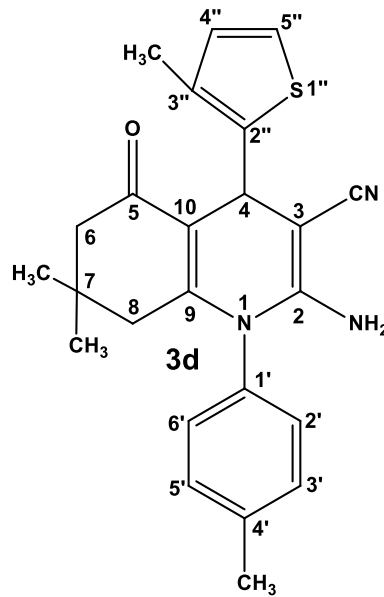


Şekil 89. Bileşik 3c'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 90. Bileşik 3c'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

Bileşik 3d (Şekil 91): 2-amino-7,7-dimetil-1-(4-metilfenil)-4-(3-metil-2-tiyenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril bileşiği genel prosedür izlenerek, 1 ve 2d'nin uçuk açık sarı bir kristal halinde %77 verimle eritilmesiyle elde edildi. Erime noktası (mp): 116-117 °C; Kırmızı ötesi (IR) soğurma sonuçları (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): C=C-C=O (1652), CN (2172), NH_2 (3411 ve 3334); M_A : 403.5 g/mol.



Şekil 91. Bileşik **3d**'nin molekül yapısı

Gerçek formülü $C_{24}H_{25}N_3OS$ olan bileşik **3d**'nin elementel analiz sonuçları **Tablo 29**'da verilmiştir.

Tablo 29. Bileşik **3d**'nin Elementel Analiz Sonuçları

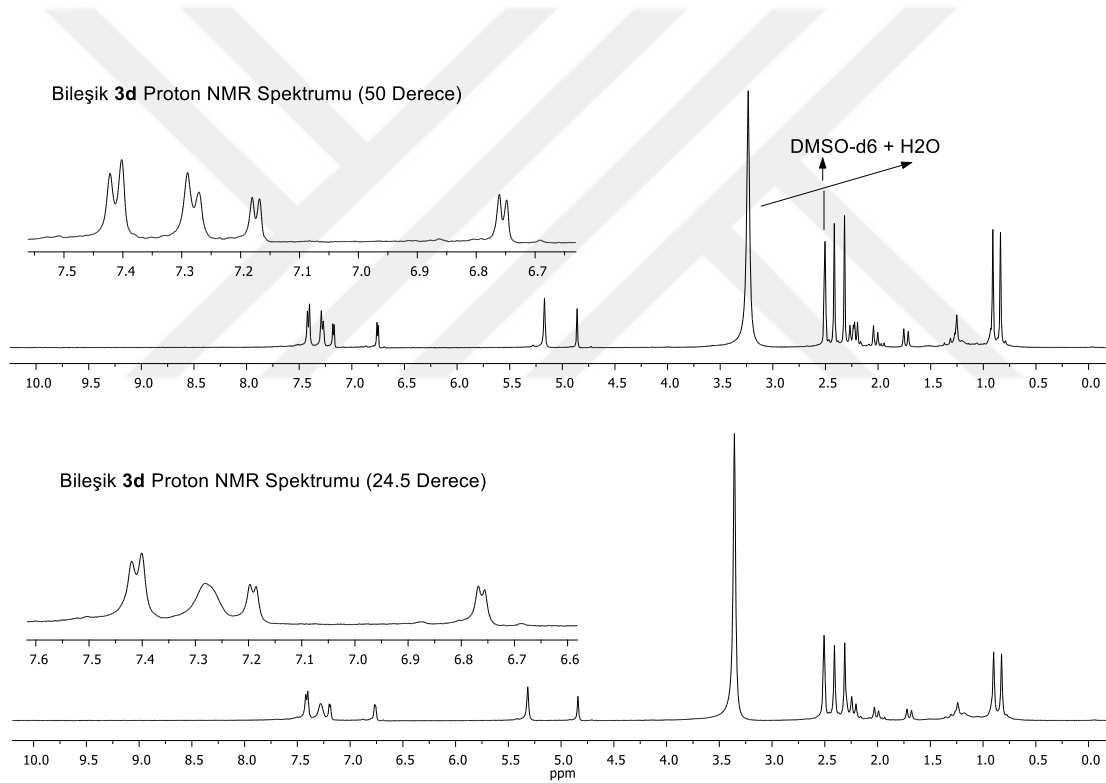
Bileşik 3d 'nin [$C_{24}H_{25}N_3OS$] Elementel Analiz Sonuçları	
Hesaplanan	Bulunan
71.43, C; 6.24, H; 10.41, N; 7.94, S %	70.14, C; 6.89, H; 9.33, N; 7.97, S %

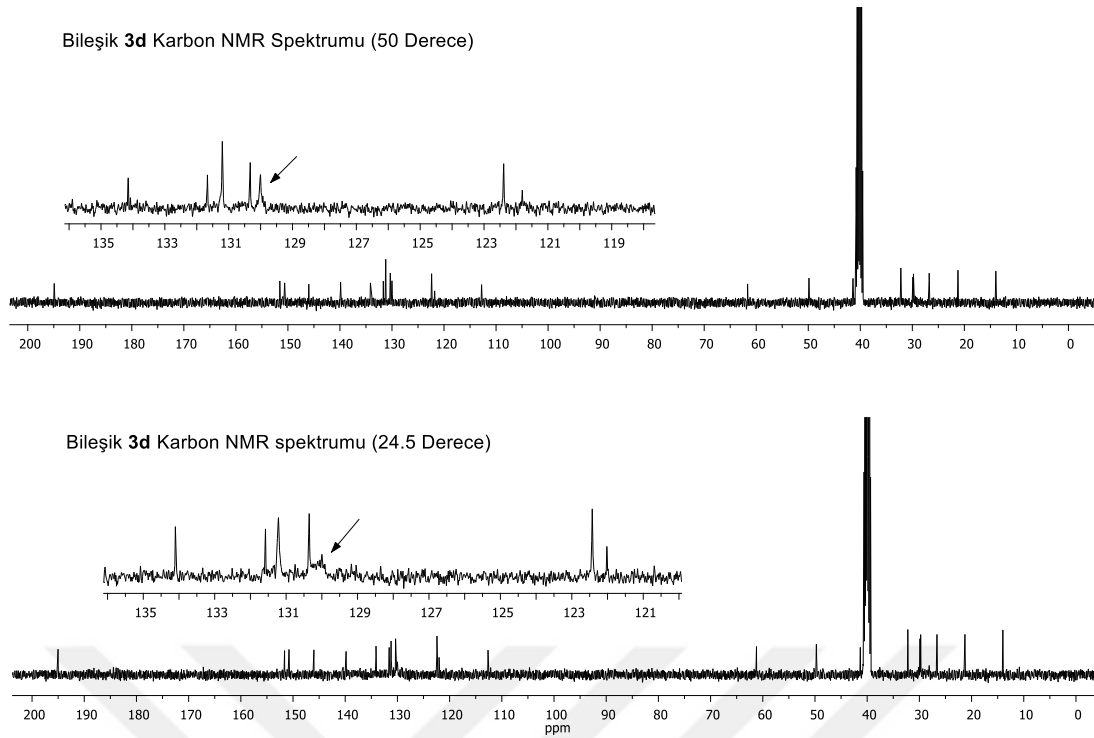
Bileşik **3d**'nin *kütle sonuçları* (GC/EI-MS m/z): 306 [M^+ -(3-metiltiyenil), 100%], 388 [M^+ -(CH₃), 61%], 403 [M^+ , 88%].

1H , ^{13}C -NMR verileri **Tablo 30**'de yer alan bileşik **3d**'nin değişken sıcaklık ünitesi (VTU) kontrollü proton NMR spektrumları **Şekil 92** (24.5→50 °C) ve karbon NMR spektrumları **Şekil 93** (24.5→50 °C)'de görülmektedir.

Tablo 30. Bileşik 3d'nin ^1H , ^{13}C -NMR Spektral Verileri

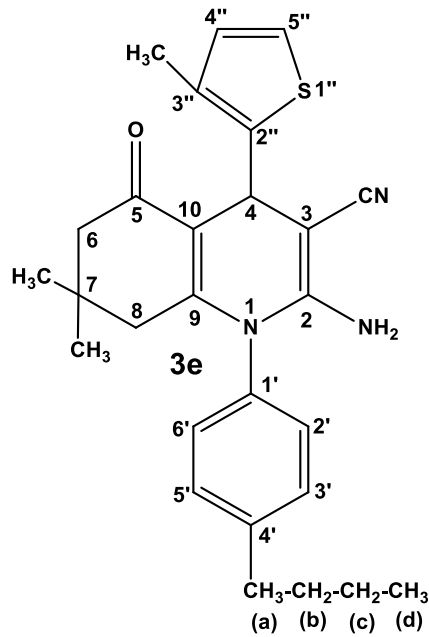
Bileşik 3d ^1H -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, 50 °C, δ , ppm)
(CH ₃ , 3H, s) 0.84, (CH ₃ , 3H, s) 0.91, (H-8, $^2J_{8,8'} = 17.6\text{Hz}$, 1H, d) 1.74, (H-8' 1H, d) 2.24, (H-6, $^2J_{6,6'} = 16.3\text{Hz}$, 1H, d) 2.03, (H-6', 1H, d) 2.21, (tiyenil-CH ₃ , 3H, s) 2.32, (p-tolil CH ₃ , 3H, s) 2.42, (H-4, 1H, s) 4.86, (NH ₂ , 2H, s) 5.17, (tiyenil H-4'', $^3J_{4'',5''} = 5.3\text{ Hz}$, 1H, d) 6.76, (tiyenil H-5'', 1H, d) 7.17, (aril H-2'/6', $^3J_{2'/6',3'/5'} = 7.9\text{ Hz}$, 2H, d) 7.28, (aril H-3'/5', 2H, d) 7.41.
^{13}C -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, 50 °C, δ , ppm)
(tiyenil-CH ₃) 13.9, (p-tolil CH ₃) 21.2, (CH ₃) 26.8, (CH ₃) 29.8, (C4) 29.9, (C7) 32.2, (C8) 41.4, (C6) 49.9, (C3) 61.7, (C10) 121.7, (CN) 121.8, (C5'') 122.4, (C2'/6') 130.0, (C4'') 130.3, (C3'/5') 131.2, (C3'') 131.7, (C1') 134.1, (C4') 139.8, (C2'') 145.9, (C9) 150.6, (C2) 151.5, (C5) 194.9.

**Şekil 92.** Bileşik 3d'nin VTU kontrollü (24.5 $\rightarrow$ 50 °C) ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 93. Bileşik **3d**'nin VTU kontrollü (24.5 → 50 °C) ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

Bileşik **3e** (Şekil 94): 2-amino-7,7-dimetil-1-(4-metilfenil)-4-(3-metil-2-tiyenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril bileşiği, genel prosedür izlenerek, **1** ve **2e**'nin eritilmesiyle uçuk açık sarı bir kristal halinde %80 verimle elde edildi. Erime noktası (mp): 190 °C; Kırmızı ötesi (IR) soğurma sonuçları ise (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): C=C-C=O (1646), CN (2182), NH_2 (3481 ve 3316); M_A : 445.5 g/mol.



Şekil 94. Bileşik **3e**'nin molekül yapısı

Gerçek formülü $C_{27}H_{31}N_3OS$ olan bileşik **3e**'nin elementel analiz sonuçları **Tablo 31**'de verilmiştir.

Tablo 31. Bileşik **3e**'nin Elementel Analiz Sonuçları

Bileşik 3e 'nin [$C_{27}H_{31}N_3OS$] Elementel Analiz Sonuçları	
Hesaplanan	Bulunan
72.77, C; 7.01, H; 9.42, N; 7.19, S %	72.14, C; 7.18, H; 9.27, N; 6.64, S %

Bileşik **3e**'nin *kütle sonuçları* (GC Gaz Kromatografisi / EI-MS m/z): 348 [M^+ -(3-methylthienyl), 100%], 430 [M^+ -(CH₃), 50%], 445 [M^+ , 84%].

Bileşik **3e**'nin değişken sıcaklık ünitesi (VTU-50 °C) kontrollü proton ve karbon NMR spektrumlarına ait spektral veriler **Tablo 32**'de görülmektedir. Aynı bileşiğin 1 ve 2 boyutlu NMR spektrumları tezimizde detaylı bir şekilde irdelenmiştir.

Tablo 32. Bileşik **3e**'nin 1H , ^{13}C -NMR Spektral Verileri

Bileşik 3e 1H -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, 50 °C, δ , ppm)
(CH ₃ , 3H, s) 0.84, (CH ₃ , 3H, s) 0.91, (n-butil CH₃ , $^3J \sim 7.5$ Hz, 3H, t) 0.94, (CH ₂ CH ₂ CH₂ CH ₃ , 2H, hekstet) 1.37, (CH ₂ CH₂ CH ₂ CH ₃ , 2H, p) 1.64, (H-8, $^2J_{8,8'} = 17.4$ Hz, 1H, d) 1.72, (H-8', 1H, d) 2.24, (H-6, $^2J_{6,6'} = 16.5$ Hz, 1H, d) 2.03, (H-6', 1H, d) 2.21, (tiyenil-CH ₃ , 3H, s) 2.32, (CH₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 2H, t) 2.70, (H-4, 1H, s) 4.86, (NH ₂ , 2H, s) 5.19, (tiyenil H-4'', $^3J_{4'',5''} = 5.3$ Hz, 1H, d) 6.76, (tiyenil H-5'', 1H, d) 7.18, (aril H-2'/6', $^3J_{2'/6', 3'/5'} = 8.0$ Hz, 2H, m), 7.42 (aril H-3'/5', 2H, m) 7.30.
^{13}C -NMR Dataları (<i>dötero</i> -DMSO, 50 °C, δ , ppm)
(tiyenil-CH ₃) 13.9, (n-butil CH ₃) 14.2, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 22.2, (CH ₃) 26.8, (CH ₃) 29.7, (C4) 29.9, (C7) 32.2, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 33.1, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 34.9, (C8) 41.4, (C6) 49.9, (C3) 61.7, (C10) 112.8, (-CN) 121.8, (C5'') 122.4, (C2'/6') 130.0, (C4'') 130.3, (C3'/5') 130.4, (C3'') 131.7, (C1') 134.3, (C4') 144.6, (C2'') 145.9, (C9) 150.6, (C2) 151.5, (C5) 194.9.

Kristalografi

Bileşik **3e**'nin tek kristal (single-crystal) yapısını tayin etmek için veri toplanmasında (iki boyutlu bir alan IP detektörü ile donatılmış) Rigaku R-AXIS RAPID-S (Four-Circle) difraktometre kullanıldı.

Veri toplanarak bir görüntü elde etmek için, grafit monokromat Mo-K α radyasyonu ($\lambda = 0.71073$ Å) ve $\Delta w = 5^\circ$ ile salınım tarama tekniği kullanılmıştır.

Tüm yansımaların esasına dayalı olan $[F2 > 2\sigma(F2)]$ kafes parametreleri en küçük kareler yöntemiyle belirlendi.

Yoğunlukların integrasyonu, Lorentz ve polarizasyon etkileri için düzeltme ve hücre iyileştirme Crystal Clear (Rigaku/MSI Inc.,2005) yazılımı kullanılarak yapıldı (Rigaku/MSI).

Kristal yapılar, SHELXS-97 (Sheldrick, 1997) kullanılarak doğrudan yöntemlerle çözüldü. Tam matrisli en küçük kareler (full-matrix least-squares), yine SHELXL-97 programı kullanılarak rafine edildi.

Bileşik **3e**'ye ait H atomları ilgili programlar vasıtasıyla geometrik olarak konumlandırıldı ve bir oturtma modeli (riding model) kullanılarak rafine edildi.

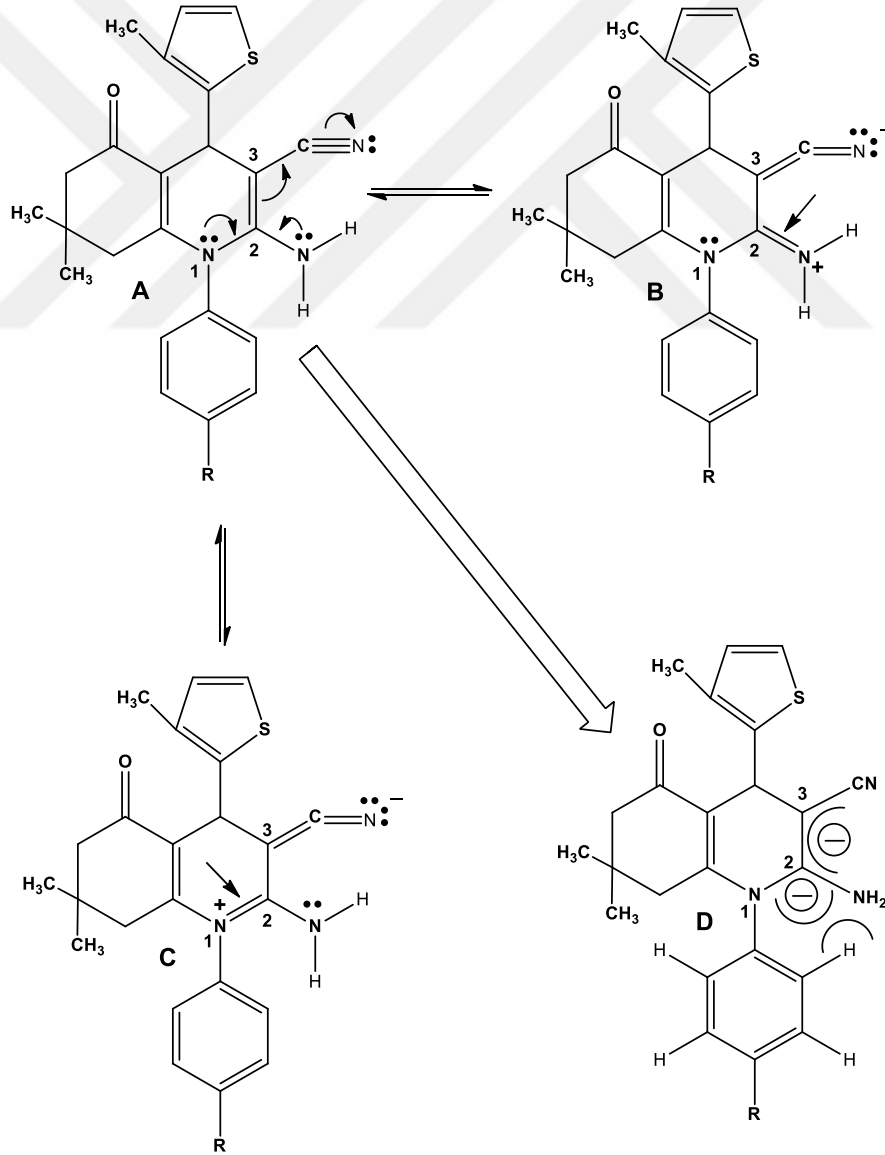
Bileşik **3e**'ye ait fourier haritalarındaki son fark, kimyasal öneme sahip hiçbir tepe noktası göstermedi.

Bileşik **3e** için kristal verileri: $C_{27}H_{31}N_3OS$, kristal sistem, uzay grubu: monoklinik, $P2_1/n$; (no:14); birim hücre boyutları: $a=15.1162$ (3), $b=10.0677$ (2), $c=17.4113$ (4) Å, $\alpha=90$, $\beta=111.2186$ (10), $\gamma=90^\circ$; hacim: 2470.11 (9) Å³; $Z=4$; hesaplanan yoğunluk: 1.198 g/cm³; emme katsayısı: 0.154 mm⁻¹; $F(000)=952$; θ -aralığı veri toplama: $2,2-26,7^\circ$; iyileştirme yöntemi: F^2 'de tam matris en küçük kare; veri/parametreler: 2818/289; F^2 uyumluluğu: 1.028; nihai R-endeksleri $[I > 2\sigma(I)]$: $R1=0.091$, $wR2=0.232$; en büyük tepe ve delik arasındaki fark: 0.280 ve -0.254 e Å⁻³.

CCDC-1400415, bileşik **3e**'den türetilecek makale için tamamlayıcı kristalografik verileri içerir. Bu veriler ücretsiz olarak <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retriving> veya html (CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; faks: +44 1223 336033; e-posta: depozit@ccdc.cam.ac.uk) adresinden elde edilebilir.

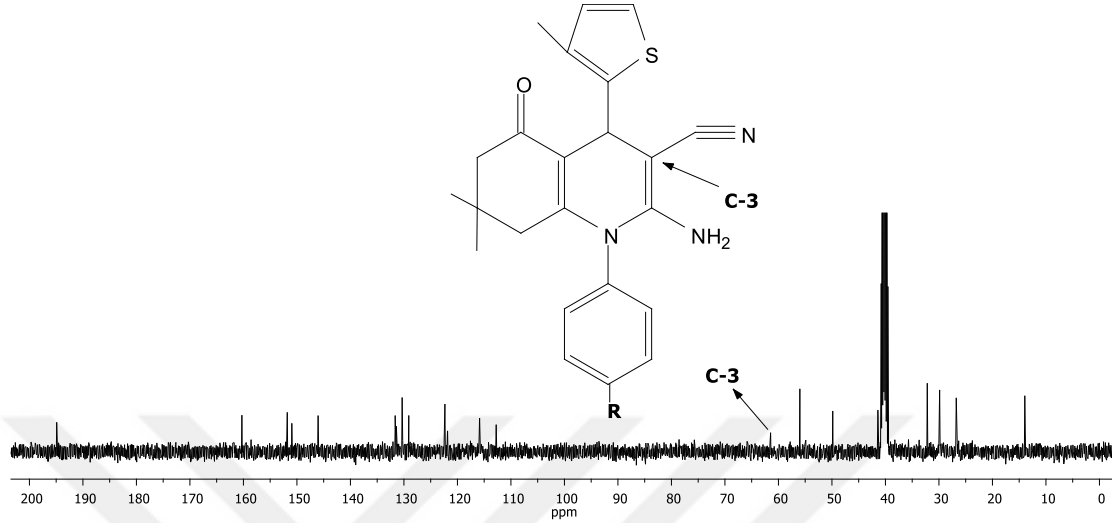
SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, sentezi Kaban ve grubu tarafından gerçekleştirilen bazı yeni **heteroaril-substitue hidrokinolinon** türevlerinin NMR spektroskopisi ile spektral analizleri incelenerek yapı analizleri gerçekleştirildi. Bileşik **3e**'nin konstitüsyon, konformasyon ve konfigürasyonları ile ilgili tüm ayrıntılı spektral verileri NMR spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınımı ile açık bir şekilde belirlendi. NMR ve X-ışını kırınımı çalışmalarından ve ayrıca **3a-e** bileşiklerinin rezonans yapıları da göz önünde bulundurulduğunda, siyano ve azot atomları arasında güçlü bir konjugasyon ve elektron yoğunluğu ortaya çıkmaktadır (Şekil 95).



Şekil 95. Bileşikler **3a-e**'nin rezonans yapıları

Bu elektron yoğunluğu, C-3 atomu üzerinde etkin bir perdeleme oluşturmakta ve bu nedenle tüm serilerde C-3 karbon atomunun kimyasal kayma değeri (60 ve 65 ppm) oldukça yüksek frekansta yani manyetik alan şiddetin fazla olduğu bölgede gözlenmektedir (Şekil 96).



Şekil 96. C-3 karbon atomunun kimyasal kayma değeri

C-2 ve C-3, ayrıca N-1 ve NH₂ atomları etrafındaki elektron yoğunluğunun oluşturduğu elektron bulutu N-1 atomuna bitişik fenil halkası orto protonları üzerinde bir siterik itme meydana getirebileceği ve bu yüzden de bağ rotasyonunun engellendiğini ve yine bunun da fenil halkası orto protonlarının sinyal multitipleri üzerinde bir dejenerasyon oluşturabileceğini tahmin etmekteyiz.

X-ışınları analizleri, tiyenil halkası kükürt atomu ile azot atomuna bitişik fenil halkasının orto protonları H-2',6' ve siklohekzenon halkası metil protonları arasında molekül içi (intramolecular) hidrojen bağlarının olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda ve yine X-ışınları analizleri vasıtasıyla moleküller arasında (intermolecular) hidrojen bağlarının var olduğu tesbit edilmiştir.

Bu bağlamda, **3a-e** bileşiklerine ait proton ve karbon NMR spektrumlarındaki aril proton ve karbon sinyallerinin dejenerasyonu ile ilgili sorunların, aril halkasının rotasyonundan kaynaklı olabileceği yönündedir. Dihidropiridin halkası üzerindeki arttırılmış elektron yoğunluğunun, dihidropiridin ve aril halkaları arasında sterik itme meydana getirdiğini ve bu nedenle aril halkasının dönme hareketi, siterik itme ve ayrıca tiyenil ve aril orto protonları arasındaki hidrojen bağı ile kısıtlanmaktadır.

Bu kısıtlanmanın ortadan kalkması için dinamik NMR çalışmalarına ağırlık verildi. Farklı sıcaklık deneyleri elde edilen sonuçları bir anlamda doğrulamaktadır.

İncelenen bileşiklerde dejenere olan sinyallerin belirgin bir şekilde tespit edilebilmesi için dinamik NMR çalışmalarından yararlanıldı. Bu çalışmalarda değişken dalga sıcaklık ünitesi kullanılarak (VTU-Variable Temperature Unit) farklı aralıklarda yüksek sıcaklık (323-333 K vb.) denemeleri gerçekleştirildi.

VTU kontrollü yüksek sıcaklık deneyleri ile kaydedilen ^1H , ^{13}C -NMR spektrumlarında, proton ve karbon sinyallerinin belirgin olarak ortaya çıkması, ileri sürdüğümüz rotasyon bariyerinin dinamik NMR çalışmaları vasıtasıyla ortadan kalktığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada bazı yeni sübstitue-hetaril hidrokinolinon türevlerinin yapısal karakterizasyonu, X-ışını kırınımı ve NMR spektroskopisi ile açık bir şekilde belirlendi. NMR çalışmaları, siyano ve amin grubu arasındaki güçlü konjugasyon nedeniyle C-3 atomunun etrafında büyük bir elektron yoğunluğunun olduğunu göstermiştir. Bu elektron yoğunluğu, C-3 atomu üzerinde etkin bir perdeleme oluşturmakta ve bu nedenle C-3 karbon atomunun kimyasal kayma değeri oldukça yüksek frekansta (61.74 ppm) gözlenmektedir. X-ışını analizi, moleküller arası hidrojen bağlarının yanı sıra tienil-S ve aril protonları H-2',6' arasında molekül içi hidrojen bağı olduğunu göstermektedir.

Aril protonu ve karbon sinyalleriyle ilgili sorunların bu molekül içi hidrojen bağından kaynaklandığı neticesini ortaya koymaktadır. Dihidropiridin halkası üzerindeki arttırılmış elektron yoğunluğunun, dihidropiridin ve aril halkaları arasındaki sterik itme meydana getirdiğini tahmin edilmektedir. Bu durumda, aril halkası, dihidropiridin halkasına yaklaşık olarak diktir ve tienil halkası ile molekül içi bir hidrojen bağı oluşturmaktadır. Sonuç olarak, aril halkasının dönme hareketi bu hidrojen bağı ile kısıtlanmakta ve yüksek sıcaklıklarda (323 K vb.) bu bariyer ortadan kalkmaktadır (Anıl, 2016).

KAYNAKÇA

- Antonin, K., Kamil, K., Antonin, L., Michal, H., 2003. 'Unprecedented reactivity of 3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea: an efficient synthesis of 2,6- dihydro-imidazo [1,5-c]quinazoline-3,5-diones'. *Tetrahedron*, 59 (8), 1283-1288..
- Anıl, B., 2008. '1D, 2D NMR teknikleri kullanılarak endo ve exo benzosiklobutenonbornen bromürlerin yapılarının aydınlatılması ve X-ray analizleriyle korrelasyonları'. (Yüksek Lisans Tezi), Fen Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi
- Anıl, B., Özokan, G. K., Kaban, Ş., Şahin, E., Kazaz, C., 2016. 'Synthesis and spectral investigation of some new hetaryl-substituted hydroquinolinone derivatives'. *Magn. Reson. Chem*, 54 (2), 184–189.
- Bakhmutov, V. I., 2004. 'Practical NMR relaxation for chemists'. Wiley, UK, England.
- Balcı, M., 2005. 'Basic ¹H and ¹³C NMR Spectroscopy'. Elsevier.
- Balcı, M., 2007. 'Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi'. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim Yayınları, Ankara.
- Bruker Manuel, 'Basic 1D and 2D Experiments', http://nmrlab.chem.upenn.edu/pdf%20files/basic_1d_and_2d_experiments.pdf
- Canton, M., Roe, Richard., Poigny, Stéphane., Renault, Jean. Hugues., Nuzillard, Jean. Marc., 2020. 'Multiple solvent signal presaturation and decoupling artifact removal in ¹³C{¹H} nuclear magnetic resonance'. *Magnetic Resonance*, 1(2), 155-164.
- Ernst, R. R., 1966. 'Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance'. *Review of Scientific Instruments*, 37 (1), 93-102.
- Fidan, İ., Kazaz, C., Şahin, E., Kaban, Ş., 2010. 'Synthesis and spectral investigation of some methyl-substituted 3-(2-pyridyl)-2-(2-thienyl)thiazolidin-4-one derivatives'. *Journal of Chemical Research*, 34 (5), 296-300.
- Fokialakis, N., Magiatis, P., Chinou, L., Mitaku, S., Tillequin, F., 2002. 'Megistoquinones I and II, Two Quinoline Alkaloids with Antibacterial Activity from the Bark of *Sarcomelicope megistophylla*'. *Chem. Pharm. Bull.* 50 (3), 413-414.
- Gao, S., Tsai, H. C., Tseng, C., Yao, F. C., 2008. 'Fluoride ion catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of 4H-chromene and N-arylquinoline derivatives in aqueous media'. *Tetrahedron*, 64 (38), 9143-914.
- Gündüz, T., 2005. 'Enstrümental Analiz'. Gazi Kitabevi, Ankara.
- Güvendi, M. H., 2010. '2-amino-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolinlerin sentezi'. (Doktora Tezi), Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Hoffman, J. M., Pietruszkiewicz, A. M., Habecker, C. N., Phillips, B. T., Bolhofer, W. A., Cragoe, E. J., Torchiana, M. L., Lumma, W. C., Baldwin, J. J., 1983. 'Conformational Requirements for Histamine H₂-Receptor Inhibitors: A Structure-Activity Study of Phenylene Analogues Related to Cimetidine and Tiotidine'. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26 (2), 140-144.
- Jacobsen, N. E., 2007. 'NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology'. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, Chapter 7.
- Kaban, Ş., Özokan, K. G., 2007. 'Yeni Hidrokinolinon Bileşiklerinin Sentezi'. (Doktora Tezi), Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Kaupp, G., Naimi-Jamal, Reza. M., Schmeyers. J., 2003. 'Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield'. *Tetrahedron*, 59 (21), 3752-3760.
- Kazaz, C., 2001. 'NMR Ders Notları'. *Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü*, Erzurum.
- Keeler, J., 2002. 'Understanding NMR Spectroscopy. University of Cambridge, Department of Chemistry'. [https://www.repository.cam.ac.uk/bitstream/handle/1810/257364/Understanding NMR Barcelona-2004.pdf](https://www.repository.cam.ac.uk/bitstream/handle/1810/257364/Understanding%20NMR%20Barcelona-2004.pdf).
- Maharramov, A. M., Bayramov, M. R., Mamedov, I. G., 2008. 'The Molecular Mobility of 2-Propenylphenols Capable of Hydrogen Bonding'. *Russian journal of Physical Chemistry*, 82 (7), 1229-1231.
- Mamedov, I. G., Bayramov, M. R., Mamedova Y. V., Maharramov, A. M., 2015. 'New synthesis on the basis 2-allyloxy chalcone and NMR studies its some derivatives'. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 53 (2), 147-153.
- Master Organic Chemistry, 'In IR spectroscopy we measure where molecules absorb photons of IR radiation'. <https://www.masterorganicchemistry.com>.
- Morgan, L. R., Jursic, S. B., Hooper, L. C., Neumann, D. M., Thangaraj, K., Leblanc, B., 2002. 'Anticancer Activity for 4,4'-Dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) Analogues and Their Abilities to Interact with Lymphoendothelial Cell Surface Markers'. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (23), 3407-3411.
- Nanalysis, 'DEPT a tool for ¹³C-peak assignments'. <https://www.nanalysis.com/nmready-blog/2015/11/19/dept-a-tool-for-13c-peak-assignments>.
- NIST (The National Institute of Standards and Technology) Chemistry WebBook, 'IR spectrum of Benzaldehyde'. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C100527>.
- Nowakowska, Z., Kedzia, B., Schroeder, G., 2008. 'Synthesis physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones'. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (4), 707-713.
- Pulse Sequences, NMR Facility Chemistry Department, The University of Chicago, <https://chemnmrlab.uchicago.edu/2020/05/04/optimized-default-13c-parameters/>
- Rigaku/MSK Inc., 9009 new Trails Drive, The Woodlands, TX 77381-5209, USA.
- Schaefer, T., 1975. 'A Relationship between Hydroxyl Proton Chemical Shifts and Torsional Frequencies in Some Ortho-Substituted Phenol Derivatives'. *The Journal of Physical Chemistry*, 79 (17), 1888-1890.
- Scott, K. R., Edafiogho, I. O., Richardson, E. I., Farrar, V. A., Moore, J. A., Tietz, E. I., Hinko, C. N., Chang, H., El-Assadi, A., Nicholson, J. M., 1993. 'Synthesis and Anticonvulsant Activity of Enaminones. 2. Further Structure-Activity Correlations'. *J. Med. Chem*, 36 (14), 1947-1955.
- Shaoxiong Wu., *NMR Research Center*, Chemistry Department, Emory University, 1515 Pierce Drive Atlanta, GA 30322.
- Sheldrick, G. M., 1997. 'SHELXS97 and SHELXL97'.
- Technology Networks, 'Internal components of an NMR spectrometer'. [https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/nmr-spectroscopy-principles interpreting-an-nmr-spectrum-and-common-problems-355891](https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/nmr-spectroscopy-principles-interpreting-an-nmr-spectrum-and-common-problems-355891).
- Tanaka, K., Toda, F., 2000. 'Solvent-Free Organic Synthesis'. *Chem. Rev*, 100 (3), 1025-1074.

Thumar, J. N., M. P. Patel, P. M., 2011. 'Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-Substituted Quinoline Derivatives of 1H-Pyrazole'. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, 344 (2), 91-101.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Barış ANIL
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Erzurum Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens. Kimya Anabilim Dalı (2008)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens. Kimya Anabilim Dalı (2022)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	
Rusça:	
Diğer	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kimyagerler Derneği	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	
Anıl Barış, Ozokan Kadri Gökhan, Kaban Şeniz, Sahin Ertan, Kazaz Cavit. 2016. 'Synthesis and spectral investigation of some new hetaryl-substituted hydroquinolinone derivatives', <i>Magnetic Resonance in Chemistry.</i> , 54/2: 184-189.	