

Bölüm 7

AMİT TÜREVİ MOLEKÜLLERİN ÖNEMİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ; YENİ SÜBSTİTÜE AMİT TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ

Özgür YILMAZ¹

GİRİŞ

Amit fonksiyonel grubuna sahip olan moleküllerin farmakoloji, agrokimya ve plastik kimyası gibi birçok alanda kullanım alanı bulması ve önemli biyolojik aktivitelerinin olması, amitleri organik kimyada en önemli fonksiyonel gruplardan bir tanesi yapmaktadır¹⁻⁵. Amit fonksiyonel grubuna sahip ve ilaç etken maddesi olarak kullanılan Valsartan (1), Bupivakain (2), Atorvastain (3) ve Lidokain (4) gibi birçok molekül mevcuttur (Şekil 1). Ayrıca amitler, aminler gibi önemli diğer moleküllerin sentezlenmesinde de ara ürün olarak kullanılabilir^{6,7}. Bu önemli özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, amit moleküllerinin sentezlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiş ve hala yeni yöntemler geliştirilmeye devam edilmektedir^{8,9}. Amit molekülleri temel olarak, karboksilli asitlerin ya da açıl klorürlerin primer aminlerle olan tepkimesi ile kolaylıkla sentezlenebilmektedir¹⁰. Bunun yanı sıra Schmidt reaksiyonu¹¹, Staudinger reaksiyonu¹², Ugi reaksiyonu¹³ ve Beckmann düzenlenmesi^{14,15} gibi birçok metot literatürde bilinmekte ve amit türevi moleküllerin sentezlenmesi için kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin çoğunda geçiş metali kullanımının gerekli olması ve bu yöntemlerin uygulanabilirdiği çıkış moleküllerinin kısıtlı olması, yeni yöntemlerin geliştirilmesi konusunda çalışmaları arttırmıştır. Amit türevlerinin bilinen ya da yeni yöntemlerle sentezlenmesi ve biyolojik olarak öneminin incelenmesi üzerine yapılan bazı çalışmalar “literatür özeti” başlığı altında verilmiştir.

¹ Dr.Özgür YILMAZ, Mersin Üniversitesi, yilmazozgur@mersin.edu.tr

Sonuç

Diels-Alder tepkimesi üzerinden sentezlenen açıl klorür türevi molekülün (27) süstitüe anilinler (28a-f) ile reaksiyonları sonrasında literatürde bilinmeyen altı adet *trans*-diamit molekülü (29a-f) sentezlenmiştir. Ürünler yüksek verimlerle elde edilmiş ve tüm moleküllerin yapıları NMR teknikleri, FTIR ve LC-MS spektrumları ile aydınlatılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışmanın yapılması aşamasında laboratuvar imkanlarını ve desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ'a teşekkür ederim.

Anahtar Kelimeler: Amitler, Sentez, Açıl Klorür

KAYNAKLAR

1. Yılmaz Ö. Synthesis of *trans*-diamide derivatives from fumaryl chloride and determination of DPPH scavenging activity of synthesized molecules. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, **2020**, 7, 143. doi.org/10.18596/jotcsa.627805
2. Legacy C, Wang A, Emmert M. H. Iron-Catalyzed C-H Oxidation of Tertiary, Aliphatic Amines to Amides under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1. doi: 10.1002/anie.201507738.
3. Ghorpade S. A, Sawant D. N, Sekar N., Triphenyl borate catalyzed synthesis of amides from carboxylic acids and amines. *Tetrahedron* **2018**, 74, 6954-6958. doi:10.1016/j.tet.2018.10.030
4. Han Q, Xiong X, Li S., An efficient, green and scale-up synthesis of amides from esters and amines catalyzed by Ru-MACHO catalyst under mild conditions. *Catalysis Communications* **2015**, 58:85-88. doi:10.1016/j.catcom.2014.08.036.
5. Hong G, Wu S, Zhu X, Mao D, Wang L, Peroxide-mediated direct synthesis of amides from aroyl surrogates. *Tetrahedron* **2016**, 72 (3):436-441. doi:10.1016/j.tet.2015.11.063.
6. Di Gioia, M. L, Belsito, E. L, Leggio, A, Leotta, V, Romio, E, Siciliano, C, Liguori, A, Reduction of amide carbonyl group and formation of modified amino acids and dipeptides. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 2062. doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.02.074
7. Chen X, Wua J, Shang Z, Chen M, Sun Y, Lv J, Lei M, Zhang P, A novel hydride-mediated reductive rearrangement of amide: a facile synthesis of pyrimidyl and triazinyl amines, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 495. doi:10.1016/j.tetlet.2007.11.096
8. Lanigan R.M, Starkov P, Sheppard T.D, Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78 (9):4512-4523. doi:10.1021/jo400509n.
9. Renuka M.K, Gayathri V, Synthesis of secondary amides by direct amidation using polymer supported copper(II) complex. *Polyhedron* **2018**, 148:195. doi:10.1016/j.poly.2018.04.004.
10. Valeur E, Bradley M, Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem Soc Rev.*, **2009**, 38 (2):606-631. doi:10.1039/b701677h.
11. Ribelin T, Katz C.E, English D.G, Smith S, Manukyan A.K, Day V.W, Neuenswander B, Poutsma J.L, Aubé J, Highly Stereoselective Ring Expansion Reactions Mediated by Attractive Cation-π Interactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (33):6233-6235. doi:10.1002/anie.200801591
12. Damkaci F, DeShong P, Stereoselective Synthesis of α- and β-Glycosylamide Derivatives from Glycopyranosyl Azides via Isoxazoline Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125 (15):4408-4409. doi:10.1021/ja028694u.
13. Ugi I, The π-Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary

- Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1962**, *1* (1):8-21. doi:10.1002/anie.196200081.
14. Hashimoto M, Obora Y, Sakaguchi S, Ishii Y, Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73* (7):2894-2897. doi:10.1021/jo702277g.
 15. Anuradha, Kumari S, Layek S, Pathak D.D, Chitosan supported Zn(II) mixed ligand complexes as heterogeneous catalysts for one-pot synthesis of amides from ketones via Beckmann rearrangement, *Journal of Molecular Structure* **2017**, *1130* 368. doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.10.053
 16. Yan Y, Xu X, Jie X, Cheng J, Bai R, Shuai Q, Xie Y, Selective and facile synthesis of α,β -unsaturated nitriles and amides with N-hydroxyphthalimide as the nitrogen source *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 2793. doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.06.011
 17. Sathe P A, Karpe A S, Parab A A, Parade B S, Vadagaonkar K S, and Chaskar A C, Tandem synthesis of aromatic amides from styrenes in water, *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 2820. doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.06.021
 18. Srivastava V, Singh P K., and Singh P. P, Visible light photoredox catalysed amidation of carboxylic acids with amines, *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 40. doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.11.050
 19. Roy S, Roy S, Gribble G W, Metal-catalyzed amidation, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9867. doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.065
 20. e Sana A, Khan S W, Zaidi J H, Ambreen N, Khan K M, Perveen S, Syntheses and antimicrobial activities of amide derivatives of 4-[(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxo]-4-oxobutanoic acid, *Natural Science* **2011**, *3*, 855. doi.org/10.4236/ns.2011.310110.
 21. Baytas S N, Inceler N, Orhan D D, Ozkan S, Synthesis, Characterization and Antioxidant and Antimicrobial Properties of New Ester and Amide Derivatives of Indole-2-Carboxylic Acid, *J. Pharm. Sci.*, **2011**, *36*, 53.
 22. Karla M R, Barla T, Corey E J, Useful Applications of Enantioselective (4 + 2)-Cycloaddition Reactions to the Synthesis of Chiral 1,2-Amino Alcohols, 1,2-Diamines, and β -Amino Acids, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 18, 4956-4959. doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02437
 23. Li X, Liu J, Li X, Liu H, Liu H, Li Y, et al. Recent advance in the synthesis of (1,1-difluoroethyl) arenes, *Journal of Fluorine Chemistry* **2018**, *216*, 102. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.10.011
 24. Fang X, Huang Y, Chen X, Lin X, Bai Z, Huang K-W, et al. Preparation of fluorinated biaryls through direct palladium-catalyzed coupling of polyfluoroarenes with aryltrifluoroborates, *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, *151*, 50. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.03.017
 25. Rzhavskiy S A, Aghshina A A, Chesnokov G A, Griбанov P S, Topchiy M A, Nechaev M S, and Asachenko A F, Solvent- and transition metal-free amide synthesis from phenyl esters and aryl amines, *RSC Advances* **2019**, *9*, 1536. Doi.10.1039/C8RA10040C
 26. Ding Y, Zhang X, Zhang D, Chen Y, Wu Z, Wang P, Xue W, Song B, and Yang S, Copper-catalyzed oxidative amidation between aldehydes and arylamines under mild conditions, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 831. Doi.10.1016/j.tetlet.2014.12.113
 27. Yilmaz M K, İnce S, Yilmaz S, Keleş M, Palladium(II) catalyzed Suzuki CC coupling reactions with imino- and amino-phosphine ligands, *Inorganica Chimica Acta* **2018**, *482*, 252. doi.org/10.1016/j.ica.2018.06.013
 28. Yilmaz Ö, Bekfelavi EY, Simsek Kus N, Tunç T, Sahin E (2016) Synthesis of tricyclic ring systems: [2+2] ketene addition reaction for preparation of tricyclic ketone, alcohol, and lactone derivatives. *Chem. Pap.* 71: 929. doi.org/10.1007/s11696-016-0013-7.
 29. Yilmaz MK, Güzel B (2014) Iminophosphine palladium(II) complexes: synthesis, characterization, and application in Heck cross-coupling reaction of aryl bromides. *Applied Organometallic Chemistry* **28**: 529-536. doi: 10.1002/aoc.3158.
 30. Yilmaz M K, Palladium(II) complexes with new bidentate phosphine-imine ligands for the Suzuki C-C coupling reactions in supercritical carbon dioxide, *The Journal of Supercritical Fluids* **2018**, *138*, 221. doi.10.1016/j.supflu.2018.04.022