

4-(Hetarilazoil)anilinlerin Skuaramik Asit Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Fatih EYDURAN^{1*}, Mine AYDOĞAN YERLİKAYA¹

ÖZET: Çalışmada, azo grubu taşıyan skuaramik asitlerin (bileşikler 4-6) sentezleri tek-kap içerisinde gerçekleştirildi. Bileşikler 4-6'nın sentezi için önce serbest amino grubu içeren azo boyarmaddeleri (bileşikler 1-3), diazo-kenetlenme yöntemiyle elde edildi. Bu yöntemde, çıkış bileşiği 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion, metanol ortamında, metanolün skuarik asit ile tekli yerdeğiştirmesi sonucunda elde edilmiş ve izole edilmeden bileşikler 4-6'nın sentezinde kullanılmıştır. Bileşikler 4-6, elde edilen bileşikler 1-3'ün 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion arasındaki tekli yerdeğiştirme tepkimesi sonucunda tek-kap içerisinde metanol ortamında düşük verimlerle sentezlenmiştir. Bileşikler 2, 4, 5 ve 6'nın kimyasal yapıları, spektroskopik yöntemler (FTIR, NMR) ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, farklı çözelti ortamlarında bileşikler 4-6'nın UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları alınmış ve değerlendirilmiştir. Bu sentez yönteminde, bileşikler 1-3, 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un -OCH₃ grubu ile -OH grubuna göre bişelik 3 hariç seçimli yer değiştirdiği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Azo, Skuarik asit, Spektroskopi, Skuaramik asit

Synthesis and Characterization of Squaramic Acid Derivatives of 4-(Hetarilazoil)anilines

ABSTRACT: In the study, synthesis of squaramic acids having azo group (compounds 4-6) were carried out in a one-pot. For the synthesis of compounds 4-6, firstly azo dyes bearing the free amine group (compounds 1-3) were obtained by the diazo-coupling method. In this method, the starting compound 3-hydroxy-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dione was obtained in the methanol medium as a result of the single substitution of methanol with squaric acid and used in the synthesis of compounds 4-6 without isolation. Compounds 4-6 were synthesized in a one-pot in a low yield in methanol medium as a result of single displacement reaction between compounds 1-3 and 3-hydroxy-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dione. Chemical structures of compounds 2, 4, 5, 6 were confirmed by spectroscopic methods (FTIR, NMR). In addition, UV-Vis absorption spectra of compounds 4-6 in different solutions were taken and evaluated. In this synthesis method, it was determined that compound 1 and 2 were selectively substituted with the -OCH₃ group of 3-hydroxy-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dione compared -OH group.

Key words: Azo, Squaric acid, Spectroscopy, Squaramic acid

¹ Fatih EYDURAN (Orcid ID: 0000-0003-0488-3691), Mine AYDOĞAN YERLİKAYA (Orcid ID: 0000-0001-8016-490X), Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Aydın, Türkiye

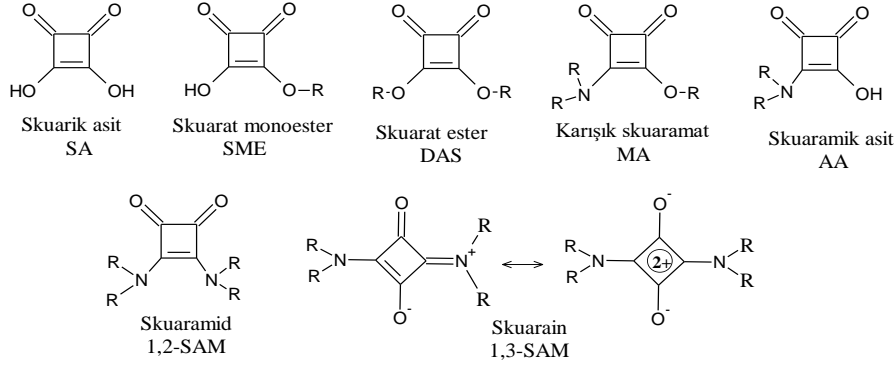
*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Fatih EYDURAN, e-mail: feyduran@adu.edu.tr

* Bu çalışma Mine AYDOĞAN YERLİKAYA TERZİ'nin Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir.

Geliş tarihi / Received: 20-03-2019
Kabul tarihi / Accepted: 07-10-2019

GİRİŞ

Skuarik asitin türevleri skuarat, amid, ester, karışık skuaramat ve amik asit'lerdir (Şekil 1). Bazı skuarik asit türevleri, moleküler taklitleri açısından dikkat çekmektedirler (Kitson, 2017). Karışık skuaramatlar, skuarinlerin (SAM) sentezinde ara bileşikler (Ivanovsky ve ark., 2007) olarak ve çeşitli biyolojik uygulamalarda yer aldıkları görülmektedir (Hutchings ve ark., 1998; Lim ve ark., 2003; Xu ve ark., 2005; Marin ve ark., 2007; Charton ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2012).



Şekil 1. Skuarat türevlerinin yapıları

Skuaramik asit türevleri (Şekil 1), literatürde skuaratların diğer türevlerinden daha az incelenmiştir. Yapılarında yer alan asidik hidroksil grubu sayesinde, Skuaramik asit'lerin geçiş metalleri içeren kompleksleri hazırlanabilmiştir (López ve ark., 2013a). PTPase inhibitörünün gelişimi için bir farmakofor olarak bazı skuaramik asitler sentezlenmiş (Xie ve ark., 2004) ve bazı skuaramik asitlerden Cu^{2+} için yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip kemodosimetre geliştirilmiştir (Sanna ve ark., 2010). Ayrıca, skuaratların (AA veya MA) (Şelik 1) nükleotit analoglarının antiviral ve antikanser ajanlar gibi biyolojik aktif bileşikler olarak kullanılabilirliği önerilmiştir (Seio ve ark., 2005).

p-Aminoazobenzen (Bileşik 3) gibi serbest amino grubu bulunan azo-amin boyarmaddelerinin (AD) (Şekil 2) N,N-dialkil türevlerine göre literatürlerde çok daha az yer almaktadır. Fonksiyonel boyarmaddeler olarak bilinen bazı skuarainler (1,3-SAM) (Şekil 1), skuarik asit ve iki eşdeğer primer aromatik aminlerden n-butanol/benzen veya toluen karışımı içinde de elde edilmiştir (Park ve ark., 2005). Bileşik 3 ile karşılık gelen 1,3-SAM'a ait bir patent mevcuttur (Sprenger, 1971).

Skuarik asitten doğrudan skuaramik asitlerin hazırlanmasına yönelik literatürde birkaç çalışma vardır (Xie ve ark., 2004; Sanna ve ark., 2010). Bu çalışmalarda yer alan skuaramik asitler, skuarik asidin aromatik aminlerin su içinde kaynatılması veya mikrodalga kullanılarak (López ve ark., 2013b) tepkimelerinden elde edilmiştir.

Skuaramik asitler, simetrik ya da asimetrik DAS'ların (Şekil 1) tekli yerdeğiştirmesi sonucu oluşan karışık amat'ının (Şekil 1) hidrolizlenmesi yoluyla da elde edilmiştir (Ivanovsky ve ark., 2007). Bu skuaramik asitler, dietil skuarat'ın (DES) asimetrik bir DAS olan disimetrik 3-t-butoksi-4-etoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'a (BES) dönüşümünü içeren üç aşamada hazırlanmıştır. Birinci aşamada, BES, reaksiyon ortamında THF içindeki DES'dan hazırlanır. BES'in kullanımı, amin ile ikili yerdeğiştirme tepkimesi sonucu simetrik 1,2-SAM'ların oluşumunu engellemektedir. İkinci aşamada, karışık amatlar, elde edilen BES'in etanol içerisinde anilin türevi ile tepkimesinden elde edilir ve üçüncü aşamada ise skuaramik asitler, elde edilen karışık amatlarının trifloroasetik asit gibi bir asitle hidrolizinden elde edilir (Charton ve ark., 2008).

Ayrıca, literatürde skuaramik asitlerin etanol içerisinde oda sıcaklığında bir alkil izosiyanat ve skuarik asit arasındaki reaksiyonundan sentezi de sunulmuştur (Mehrabi ve ark., 2013).

Azo boyarmaddeleri renklendiricilerin önemli bir bileşenidir. Azo boyarmaddelerin sentezinde; heterosiklik kenetlenme bileşenleri olarak, pirazol, indol, pirimidin, pirazon, imidazol, barbütirik asit ve piridon, hidroksil grubu içeren kinolin ve kinolonlar kullanılmaktadır (Schwander, 1981; Dawson, 1983). Azo boyarmaddelerinde kullanılan kenetlenme bileşenlerinin sayısının diazo bileşenlerinin sayısına göre azlığı, yeni kenetlenme bileşenlerinin sayısının artmasıyla giderilebilir. Diğer taraftan, reaktif azo boyarmaddeleri ise klorotriazin, sülfonik asit (Zollinger, 1990) gibi sınırlı sayıda reaktif gruplara sahiptir. Mevcut azo yapılarının özelliklerini değiştirmek amacıyla, bu azo yapılarına bazı fonksiyonel gruplar eklenebilir.

Serbest amino grubu içeren azo boyarmaddeler (AD), 2-hidroksi-3,4-dion-siklobütenil grubu ile bir skuaramik asit yapılarına dönüştürülebilir (Şekil 1). Skuarik asit, anilinler ile su içerisinde doğrudan skuaramik asitleri oluşturabilmektedir (Xie ve ark., 2004; Sanna ve ark., 2010; Lòpez ve ark., 2013b). Ancak, yaptığımız denemede su içerisindeki skuarik asit, bileşik 3 ile karşılık gelen skuaramik asidi (Bileşik 6) oluşturmamıştır. Literatürde sadece skuarik asidin metanol içinde 1,2- ve 1,3-SAM'lerin hazırlanmasına yönelik bir çalışma mevcuttur (Neuse ve Green, 1973). Skuarik asidin metanol ile tekli yerdeğiştirme ürünü olan 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'u (MSA) olduğu bilinmektedir (Cohen ve Cohen, 1966). AD'lerden skuarik asit ile Şekil 3'de belirtilen reaktif gruba sahip yeni skuaramik asitlerin (Bileşik 4-6) (AA) sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, bileşikler 4-6'nın elde edilmesi için önce bileşikler 1-3 (Şekil 2) hazırlanmış. Sonrasında hedeflenen bileşikler 4-6, tek-kap kullanılarak, skuarik asit ile metanol içerisinde oluşturulan 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion ve bileşikler 1-3'ün tekli yerdeğiştirme tepkimesinden elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler 2, 4, 5 ve 6'nın kimyasal yapıları FTIR, NMR spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Bileşikler 4-6 üzerine asit-baz etkisi UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları yoluyla ortaya konulmuştur.

MATERYAL VE YÖNTEM

Kullanılan Kimyasal Maddeler

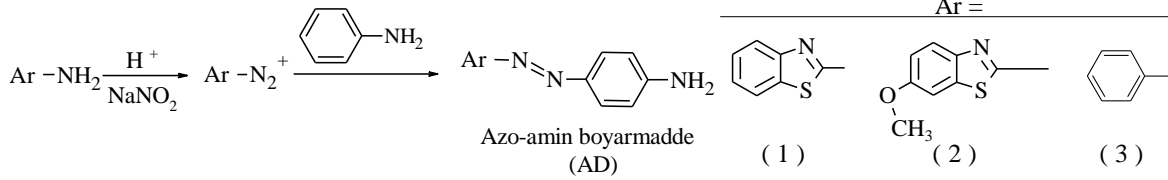
Anilin, 2-amino-1,3-benzotiyazol, 2-amino-6-metoksi-1,3-benzotiyazol, orto- H_3PO_4 , $NaNO_2$, KOH, CH_3COONa , kloroform ve dimetilsülfoksit (DMSO) SIGMA firmasından, metanol (MTN) MERCK firmasından satın alınmış ve saflaştırılmadan kullanılmıştır. Skuarik asit, ABCR firmasından satın alınmış ve sudan tekrar kristallendirilerek kullanılmıştır. Bileşik 1 ve 3'ün (AD) (Şekil 2) sentezleri literatürde mevcuttur (Furniss ark., 1989; Sokolowska ve ark., 2007; Zadrožna ve ark., 2008). Bileşik 4-6'nın sentezlerinde; Bileşik 1 ve 3 kimyasal yapıları aydınlatılmadan, bileşik 2 ise bu çalışmada sentezlenerek yapısı aydınlatıldıktan sonra AD bileşikleri olarak kullanılmıştır. 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion (MSA) ise, bileşik 4-6'nın (AA) (Şekil 2) sentezlerinde tepkime ortamında oluşturulmuştur.

Kullanılan Cihazlar

1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları VARIAN 200 MHz, FTIR spektrumları PERKIN ELMER Spektrum Two, UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları UNICAM UV2000 cihazlarında ve erime noktaları ELECTROTHERMAL 9100 ve STVART SMP30 cihazında kapiler içinde kaydedilmiştir. Absorpsiyon spektrumları, çözünürlük farklarına bağlı olarak, yaklaşık 10^{-6} - 10^{-7} M Dimetil sülfoksit (DMSO) ve metanol (MTN) çözeltileri içinde alınmıştır. Ayrıca, bileşik 4-6'nın üzerine asit ve bazın etkisini belirlemek için, bileşik 4-6'nın mentoldeki 2.5 mL çözeltilerine ayrı ayrı ve sırasıyla 0.1 mL baz (KOH, 0.1 M metanoldeki çözeltisi) ve 0.1 mL asit (HCl, 0.1 M metanoldeki çözeltisi) çözeltileri ilave edilerek spektrumları kaydedilmiştir.

Azo-amin Boyarmaddelerin Sentezi İçin Genel Yöntem (1-3)

Çalışmada, bileşik 1-3'ün sentezinde (AD) (Şekil 2); bileşik 1 ve 3 belirtilen literatürlere göre sentezlenmiştir (Furniss ark., 1989; Sokolowska ve ark., 2007; Zadrožna ve ark., 2008). Bileşik 2 ise kullanılan (hetero)aromatik aminin sırasıyla diazolanması ve bu diazonyum tuzunun anilin ile kenetlenme aşaması, literatürde verilen deneysel yöntemler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir (Furniss ark., 1989; Sokolowska ve ark., 2007; Zadrožna ve ark., 2008; Bodur, 2013).

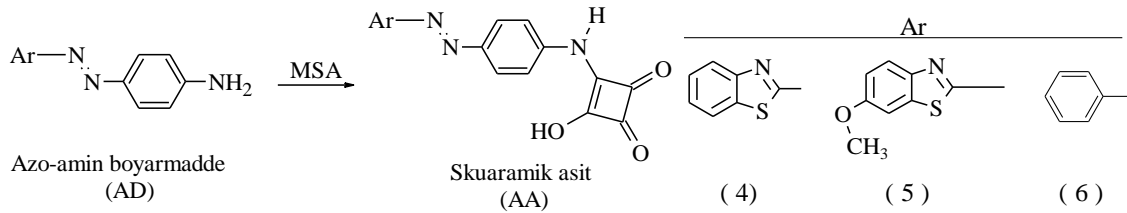


Şekil 2. Bileşikler 1-3'ün (AD) sentez tepkimesi

Bileşik 2'nin sentezi: 6-metoksi-2-amino benzotiyazol (1 g, 5.55×10^{-3} mol), 30 g o-fosforik asit (%85) içinde çözülür ve karışım -15°C 'ye soğutulur. Üzerine azar azar (0,38 g, 5.55×10^{-3} mol) katı sodyum nitrit (NaNO_2) eklenir ve buz banyosunda 1 saat karıştırılır. Aynı bir beherde (0.51 g, 5.55×10^{-3} mol) anilin 5 mL derişik HCl içinde çözülür. Çözelti $0-5^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur. Bu çözelti üzerine hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek buz banyosunda 15 dakika karıştırılmaya devam edilir. Üzerine 4.8 g sodyum asetatın 12 mL deki sulu çözeltisi eklenir ve bir saat karıştırmaya devam edilir. Elde edilen ham katı bileşik 2 kurutulur, etanolden kristallendirilir. e.n. = 230°C . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.887-7.865 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.749-7.727 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.580-7.574, 7.105-7.099 (dd, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.764-6.742 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.240 (s, 2H), 3.841 (s, 3H).

Skuaramik Asitlerin Sentezi İçin Genel Yöntem (4-6)

Çalışmada bileşik 4-6'nın (AA) (Şekil 3) sentezlerinde, literatürde SAM'lar için verilen yöntem (Neuse ve Green, 1973) değiştirilerek uygulanmıştır. Bileşikler 4-6, ortamda oluşturulan 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion (Cohen ve Cohen, 1966) ve sentezlenen bileşikler 1-3 arasındaki yerdeğiştirme tepkimesi sonucunda sentezlenmiştir. Bileşik 5 ve 6'nin sentezlerinde bileşik 4 için verilen sentez yolu uygulanmıştır.



Şekil 3. Bileşikler 4-6'nın (AA) sentez tepkimesi

Bileşik 4: Skuarik asit, 20 ml metanol içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatılır. Daha sonra oluşan berrak çözeltinin üzerine Skuarik asit'in yarım eşdeğer mol miktarında bileşik 1'den ilave edilir ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Elde edilen 4, süzülür, kurutulur, kloroform ile kaynatılıp süzülür (bileşik 3 için iki kez) ve kurutulur. Verim: %17, e.n. > 375°C . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.263 (s, 1H), 8.696 (s, 1H), 8.081-8.061 (dd, $J=4$ Hz, 1H), 7.897 (m, 2H), 7.064-7.051 (m, 5H) ppm aralığında diğer aromatik C-H için çoklu, sinyaller olarak gözlenmektedir (Şekil 5.5)

Bileşik 5: Verim: % 22. e.n. > 375°C . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.185 (s, 1H), 8.315 (s, 1H), 7.978-7.956 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.908-7.842 (m, 4H), 7.651-7.645 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.165-7.158:7.142-7.136 (dd, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.874 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O değişim) δ 8.315 (s, 1H), 7.974-7.951 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.852 (m, 4H), 7.627-7.620 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), δ 7.159-7.152:7.136-7.130 (dd, $J=1.2$ Hz, 1H), δ 3.856 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 205.15, 188.50, 176.60, 174.11, 159.22,

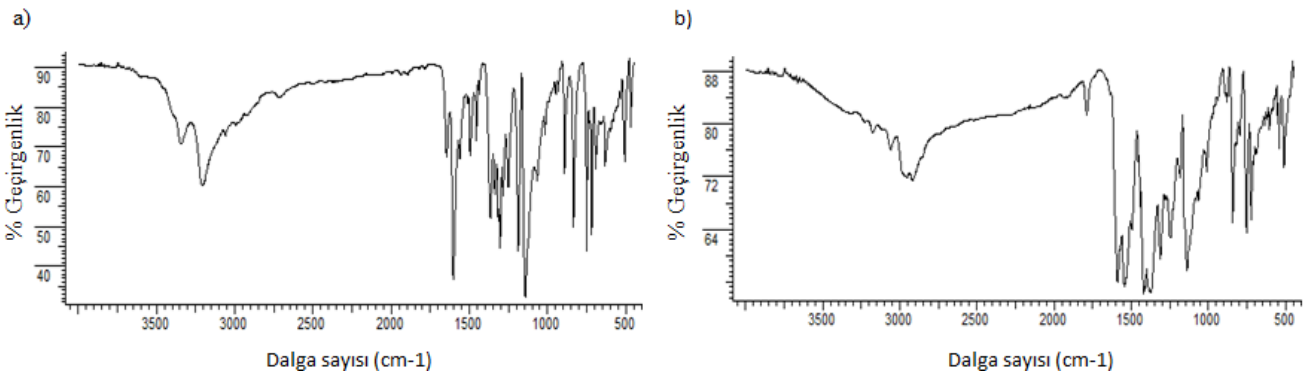
147.37, 147.28, 145.18, 135.76, 126.39, 125.19, 118.23, 116.69, 114.44, 105.60, 56.29.

Bileşik 6: Verim: % 13. e.n =353 °C (bozunma). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.778 (s, 1H), 8.307 (s, 1H), 7.850-7.761(m, 5H), 7.586–7.59-7.452 (m, 4H).

BULGULAR VE TARTIŞMA

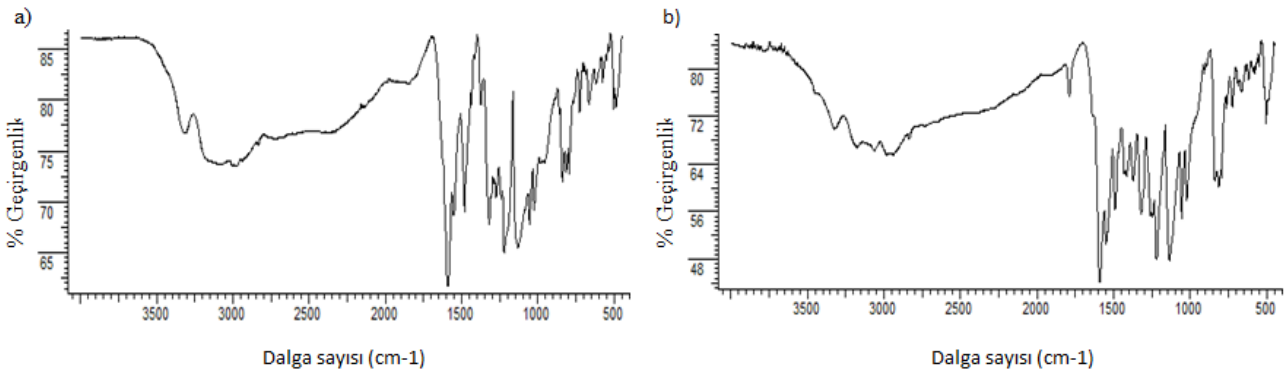
Spektroskopik

FTIR spektrumları: Bileşik 1'in FTIR spektrumu ile bileşik 4'ün spektrumu karşılaştırıldığında (Şekil 4) spektrumların farklı oldukları görülmektedir. Bileşik 4'ün, Şekil 4b'de verilen KBr içindeki FTIR spektrumunda; 3226 cm⁻¹ de N-H grubuna ait, 3174 ve 3061 cm⁻¹ de aromatik C-H gruplarına ait, 1789 cm⁻¹ de C=O grubuna ait, 1588 cm⁻¹ de C=N grubuna ait ve 1545 cm⁻¹ de aromatik C=C gruplarına ait gerilme bantları görülmektedir.



Şekil 4. a) Bileşik 1'in ve b) bileşik 4'ün FTIR spektrumları

Şekil 5a'da bileşik 2'nin KBr içinde alınan FTIR spektrumunda; N-H grubunun 3317 cm⁻¹'de, aromatik C-H gruplarının 3158-3000 cm⁻¹ arasında, C=N grubunun 1591 cm⁻¹'de ve C=C gruplarının 1550 cm⁻¹'de ortaya çıkan gerilme bantları görülmektedir.

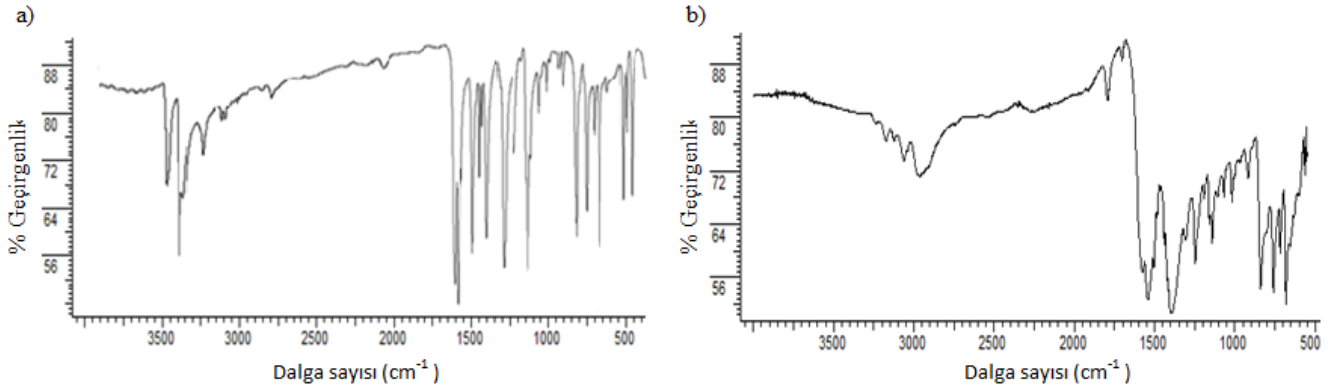


Şekil 5. a) Bileşik 2'in, b) Bileşik 5'in FTIR spektrumu

Bileşik 2'nin FTIR spektrumu bileşik 5'in spektrumu ile karşılaştırıldığında (Şekil 5) spektrumların farklılaşmış olukları görülmektedir. Şekil 5b'de bileşik 5'in KBr içinde alınan alınan FTIR spektrumunda; O-H grubuna ait 3447 cm⁻¹, N-H grubuna ait 3324 cm⁻¹, aromatik C-H gruplarına ait 3176 ve 3064 cm⁻¹, C=O gruplarına ait 1789 cm⁻¹, C=N grubuna ait 1591 cm⁻¹ ve C=C gruplarına ait 1549 cm⁻¹'de yer alan gerilme bantları görülmektedir. Bileşik 2'nin FTIR spektrumunda (Şekil 5a) gözlenmeyen ve bileşik 5'nin spektrumunda (Şekil 5b) 1789 cm⁻¹'de ortaya çıkan C=O gruplarına ait bant skuarik asit'in bileşik 2'ye bağlandığını göstermektedir.

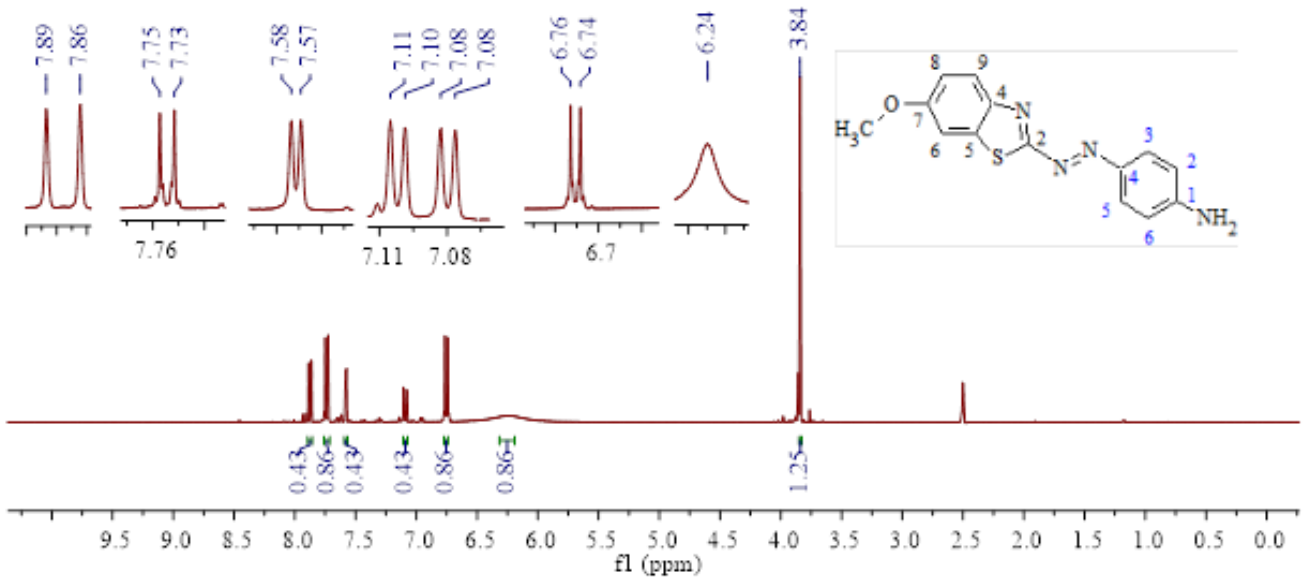
Bileşik 3'ün FTIR spektrumu bileşik 6'nın spektrumu ile karşılaştırıldığında (Şekil 6) spektrumların değişmiş olduğu görülmektedir. Şekil 6b'de bileşik 6'nın KBr içinde alınan alınan FTIR spektrumunda; N-H grubuna ait 3176 cm^{-1} , aromatik C-H gruplarına ait 3120 ve 3063 cm^{-1} , C=O gruplarına ait 1775 cm^{-1} , C=N grubuna ait 1579 cm^{-1} ve C=C gruplarına ait 1543 ve 1505 cm^{-1} 'de yer alan gerilme bantları görülmektedir.

Bileşikler 4-6'nın FTIR spektrumlarında (Şekil 4, 5 ve 6) 1789 ve 1775 cm^{-1} 'de C=O grubu ait gerilme bandlarının görülmesi (Manecke and Gauger, 1967; Gauger and Manecke, 1970) 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'dan bileşikler 4-6'nın oluştuğuna dair oldukça önemli bir kanıttır.



Şekil 6. a) Bileşik 3'ün b) bileşik 6'nın FTIR spektrumu

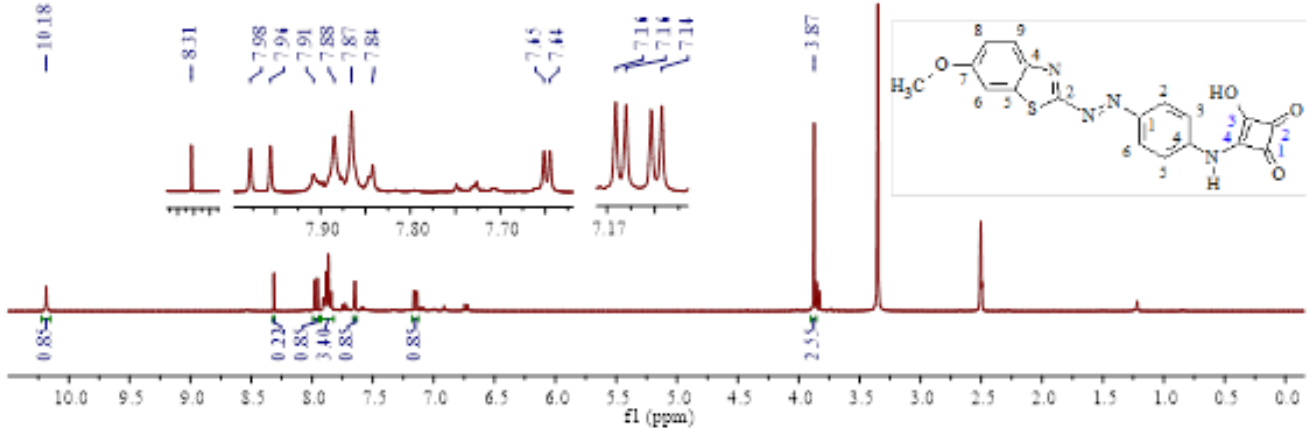
NMR spektrumları: Şekil 7'de bileşik 2'nin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda; protonlara ait sinyaller 7.887 - 7.865 ppm'de benzotiyazol halkası C₉-H için ikili, 7.749 - 7.727 ppm'de benzen halkası C_{3,5}-H için ikili, 7.580 - 7.574 ppm'de benzotiyazol halkası C₆-H için ikili, 7.105 - 7.099 ve 7.086 - 7.083 ppm'de benzotiyazol halkası C₈-H için ikili-ikili, $6,754$ - $6,742$ ppm'de benzen halkası C_{2,6}-H için ikili, $6,240$ ppm'de -NH₂ için yayvan tekli ve $3,841$ ppm'de -OCH₃ için tekli olarak gözlenmektedir.



Şekil 7. Bileşik 2'nin DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu

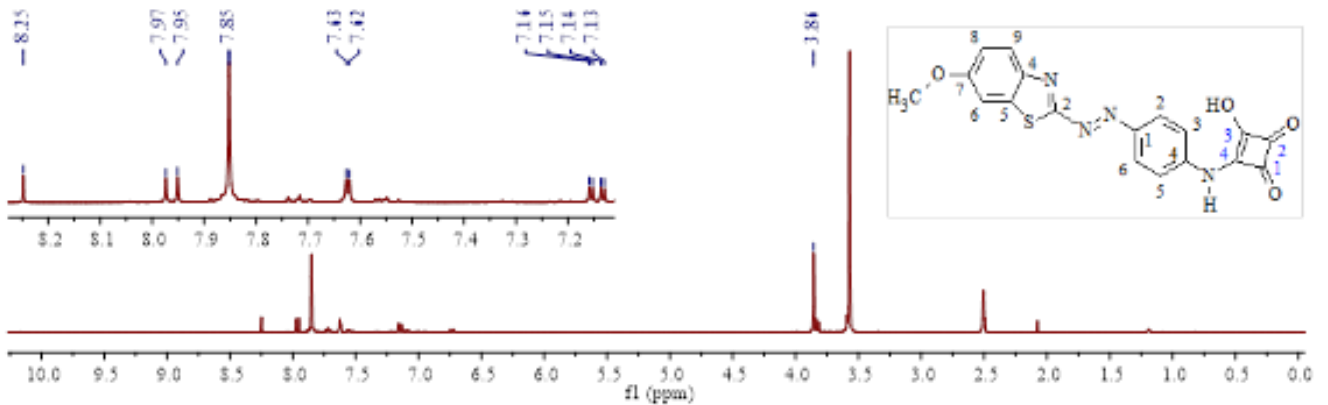
Şekil 8'de bileşik 5'in DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda; protonlara ait sinyaller 10.18 ppm'de N-H için tekli, 8.315 ppm'de O-H için tekli, 7.987 - 7.965 ppm'de benzotiyazol halkası C₉-H için ikili sinyal, 7.908 - 7.842 ppm benzen halkası C_{2,3,5,6}-H için çoklu, 7.651 - 7.645 ppm'deki

benzotiyazol halkası C₆-H için ikili, 7.165-7.158 ve 7.142-7.136 ppm deki C₈-H için ikili-ikili ve 3,874 ppm'de -OCH₃ için tekli olarak protonlara ait sinyaller gözlenmektedir (Xie ve ark., 2004). Bileşik 5'in ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 8) 7.908-7.842 ppm benzen halkası C_{2,3,4,6}-H için çoklu sinyallerin, bileşik 2'nin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 7) 7,749-6,727 ppm'de benzen halkası C_{3,5}-H protonlarının ikili sinyallerinin 6.764-7.742 ppm'de C_{2,6}-H için ikili sinyaline doğru kayma göstererek ortaya çıktığı görülmektedir.



Şekil 8. Bileşik 5'in DMSO-*d*₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu

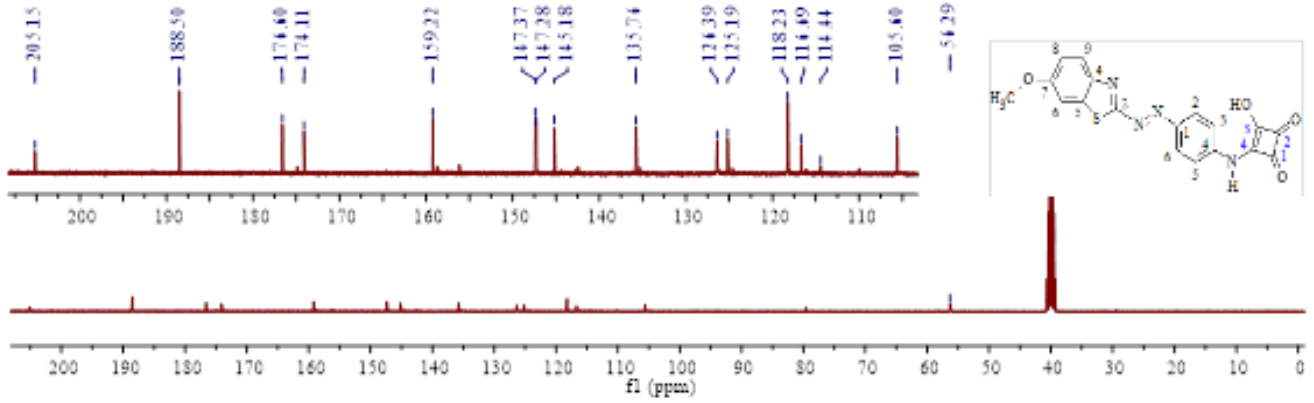
Şekil 9'da, bileşik 5'in DMSO-*d*₆ içerisinde D₂O ile çalkalama sonucu alınan ¹H-NMR spektrumunda; DMSO-*d*₆ içerisinde 10.18 ppm'deki N-H protonuna ait gözlenen tekli sinyalin D₂O ile çalkalama sonucunda kaybolduğu ve 8,315 ppm'deki O-H protonuna ait sinyalin ise 8,248 ppm'de şiddeti azalmış olarak gözlenmektedir. Diğer protonlara ait sinyaller ise 7,974-7,951 ppm'de benzotiyazol halkası C₉-H için ikili, 7,852 ppm'de benzen halkası C_{2,3,4,6}-H için tekli, 7,627-7,620 ppm'de benzotiyazol halkası C₆-H için ikili, 7,159-7,136 ppm'de C₈-H için ikili-ikili ve 3,856 ppm'de -OCH₃ için tekli olarak gözlenmektedir.



Şekil 9. Bileşik 5'in DMSO-*d*₆ içindeki D₂O çalkalamalı ¹H-NMR spektrumu

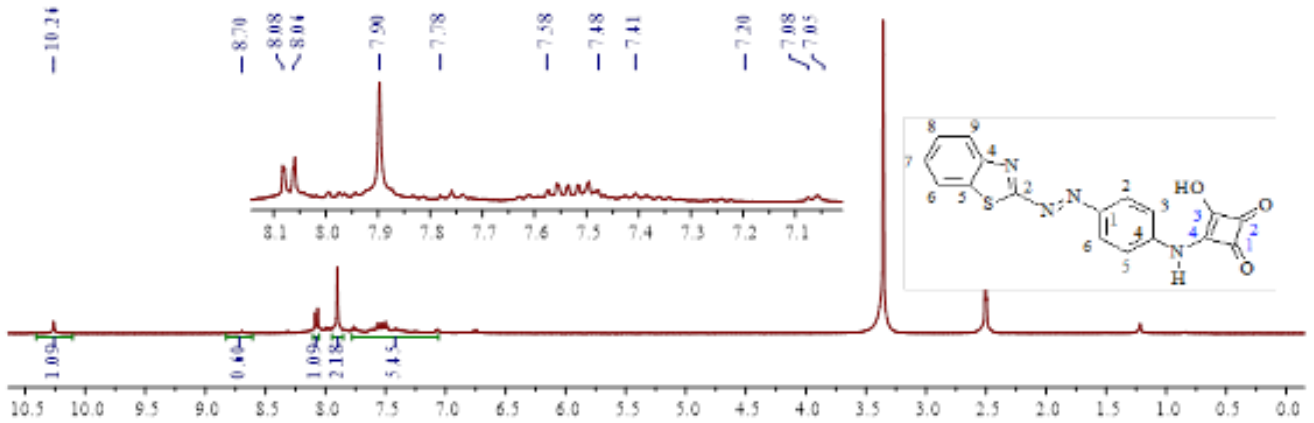
Şekil 10'da bileşik 5'in DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda; karbon atomlarının sinyalleri siklobüten halkası C₂ için 205.15, C₁ için 188.50, C₃ için 176.60, C₄ için 174.11 ppm'de, benzotiyazol halkası C₂ için 159.22, C₇ için 147.37, C₄ için 147.28 ppm'de, benzen halkası C₄ için 145.18, C₁ için 135.76 ppm'de, benzotiyazol halkası C₅ için 126.39, benzen halkası C_{3,5} için 125.19, C_{2,6} için 118.23 ppm'de, benzotiyazol halkası C₉ için 116.69, C₈ için 114.44, C₆ için 105.60 ppm'de ve -OCH₃ için 56.29 ppm'de gözlenmektedir (Xie ve ark., 2004).

Bileşik 5'in DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda 205.15-174.11 ppm arası 3-siklobüten1,2-dion halkası karbon atomlarına ve OCH_3 grubuna ait sinyallerinin gözlenmemesi, AD'lerin 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un $-\text{OCH}_3$ grubu ile seçimli olarak yerdeğiştirdiğini göstermektedir.



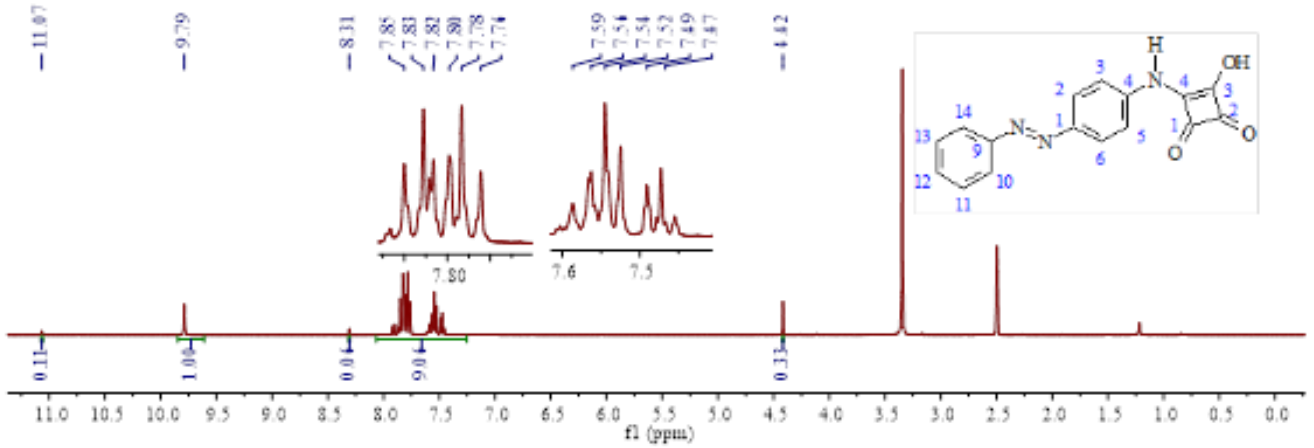
Şekil 10. Bileşik 5'in DMSO- d_6 içindeki ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 11'de bileşik 4'ün DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda; protonlara ait sinyaller 10.263 ppm'de N-H için tekli, 8.696 ppm'de O-H için tekli, 8,081–8,061 ppm'de benzotiyazol halkası $\text{C}_9\text{-H}$ için ikili-ikili, 7.897 ve 7.064-7.051 ppm aralığında aromatik C-H için çoklu sinyaller olarak gözlenmektedir (Şekil 5.5). Dolayısıyla, bileşik 2'ün 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion ile olan seçimli yerdeğiştirmesinin bileşik 1 için de gerçekleştiğini söyleyebiliriz.



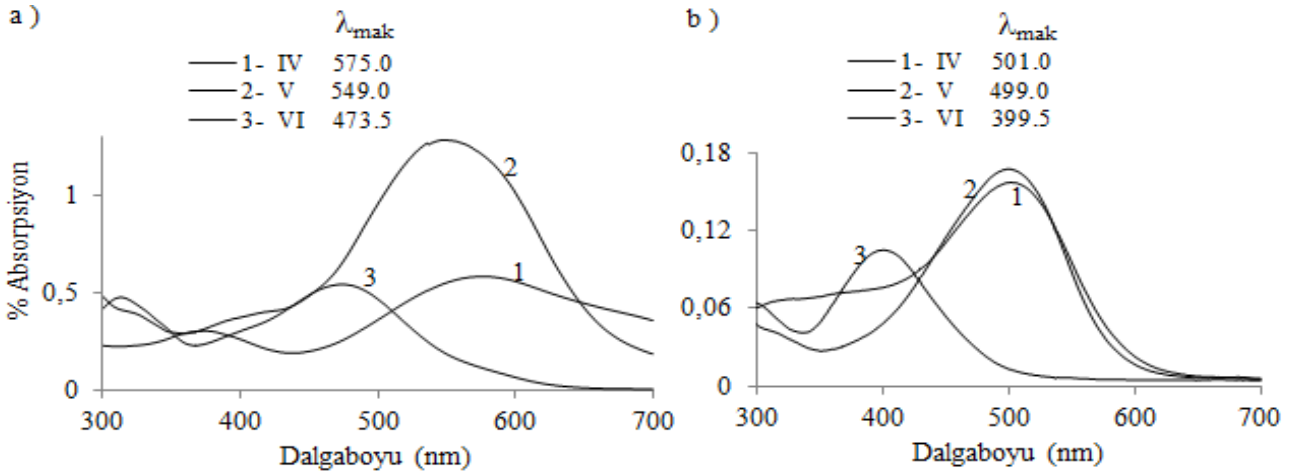
Şekil 11. Bileşik 4'ün DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu

Şekil 12'de, sentezde beraberinde elde edilen karışık amat yapısı ile bileşik 6'nın karışım halinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumu verilmektedir. Spektrumda protonlara ait sinyaller 9.778 ppm'de N-H için tekli, 8.307 ppm'de O-H için tekli, 7.850–7.761 ve 7.850-7.61 ppm aralığında iki benzen halkası C-H için çoklu sinyaller olarak gözlenmektedir. N-H ve aromatik protonların integrasyon oranı bileşik 6'nın skuaramik asit yapısında oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, spektrumda 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un bileşik 3 ile 6'nın yanı sıra ortamda integrasyon oranlarına göre az miktar karşılık gelen karışık skuaramat (Şekil 1) oluştuğunu göstermektedir. Bileşik 3'ün, 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion ile olan seçimli yerdeğiştirmesini büyük oranda gerçekleştirdiği söylenebilir. Tepkime sonucunda bileşik 4 ve 5 NMR saflıkta, bileşik 3 ise bir karışım olarak elde edilmiştir.



Şekil 12. Bileşik 6'nın DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu

UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları: Bileşikler 4-6'nın DMSO ve metanol içerisinde absorpsiyon bantları (Şekil 13) incelendiğinde; DMSO içinde bileşik 6'nın λ_{mak} değeri bileşik 4'e göre 101.5, bileşik 5'e göre 75.5 nm, metanol içinde bileşik 4'e göre 101.5, bileşik 5'ye göre 99.5 nm hipsokromik kayma gösterdiği görülmektedir. Bazı tiyazol ve benzotiyazol içeren AD'lerin (Şekil 2) karşılık gelen benzen içeren AD yapılarına kıyasla belirgin batokromik kayma göstermesi (Yen ve Wang, 2004; Yen ve Kuo, 2012) bizim bulgularımızı desteklemektedir.



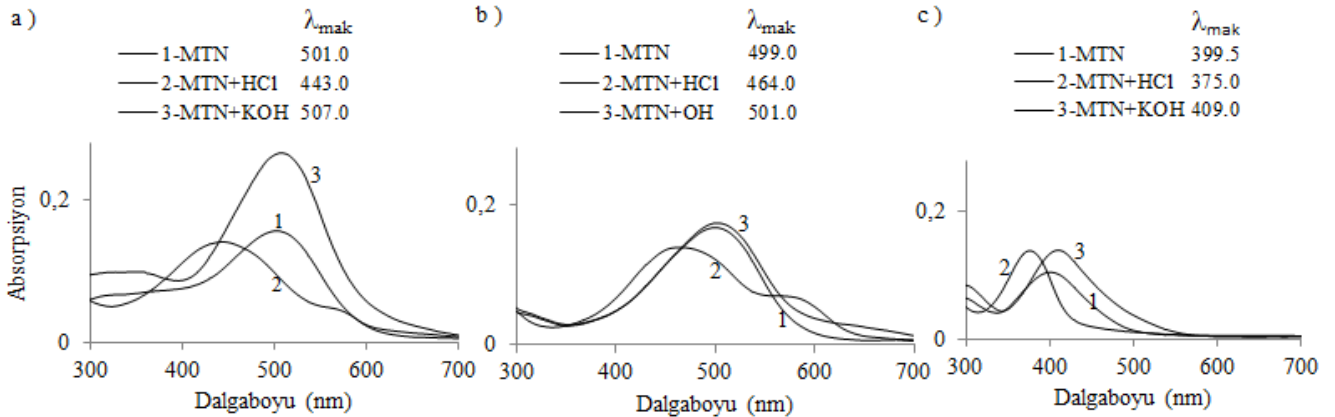
Şekil 13. Bileşik 4, 5 ve 6'nın absorpsiyon spektrumları a) DMSO b) metanol

Bileşik 6'nın DMSO içindeki λ_{mak} değeri ile Bileşik 3'ün literatürde verilen değeri ($\lambda_{\text{mak}}=403$ nm) (Zakerhamidi ve ark., 2012) arasındaki fark 70.5 nm'dir. Bileşik 6'nın metanoldeki değeri ile bileşik 3'ün literatürde verilen etanoldeki ($\lambda_{\text{mak}}=387$ nm) değeriyle olan fark ise 12.5 nm'dir. Bileşik 6, bileşik 3'e göre DMSO ve metanol içinde batokromik kaymalar göstermiş ve 3-hidroksi-3-siklobüten-1,2-dion-1-il grubu AD yapıları üzerinde batokromik etki yaratmıştır. Aynı şekilde, bileşik 4'ün DMSO içindeki λ_{mak} değeri, bileşiğin karşılık gelen karışık skuaramat yapısının literatürde verilen değeri (Bodur, 2013) ile karşılaştırıldığında λ_{mak} değeri arasındaki fark 75.0 nm'dir. Burada, 3-etoksi-3-siklobüten-1,2-dion-1-il grubunun 3-hidroksi-3-siklobüten-1,2-dion-1-il grubuna göre batokromik etki yaratmış olduğu da görülmektedir.

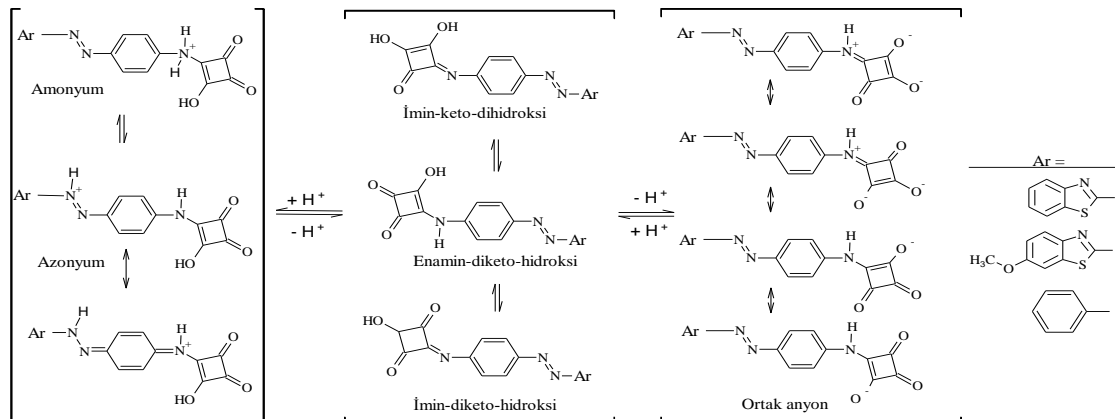
Bileşikler 4-6'nın farklı çözücüler içindeki λ_{mak} değerlerinde büyük kaymalar göstermesi dikkat çekmektedir. Bu tür büyük kaymalar çözücü etkisinden çok, bileşiğin olası farklı tautomerik yapılarından veya bileşiğin iyonlaşmasından kaynaklanabilir (Şekil 15). Absorpsiyon spektrumunda

isosbestik noktanın gözlenmesi olası bir tautomerik dengenin olduğuna dair önemli bir göstergedir (Peng ve ark., 1992; Gordon ve Gregory, 1983). Bileşikler 4-6'nın absorpsiyon spektrumlarında isosbestik noktanın gözlenmemesi, bileşiklerin çözücü içerisinde tek bir absorpsiyon bandının gözlenmesi bileşiklerin kararlı tek bir tautomerik formda olduğunu göstermektedir. Bileşikler 4-6'nın DMSO içinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumları ve özellikle bileşik 5'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu bileşiklerin çözücü ortamında baskın olarak en kararlı yapı olan enamin-diketo-hidroksi (Şekil 15) formunda bulunduğunu desteklemektedir. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, -OH grubuna ait sinyallerin beklenen integrasyon oranından küçük olması, çözücü içerisindeki iyonlaşmaya bağlanabilir.

İyonlaşmanın varlığını ortaya koymak amacıyla, bileşikler 4-6'nın metanoldeki çözeltilerine ayrı ayrı HCl ve KOH ilave edildiğinde (Şekil 14); HCl ilavesinin absorpsiyon bandlarında ikinci omuzlanma şeklinde bir bandın oluşumu ve beraberinde (6 hariç) λ_{mak} değerinde hipsokromik bir kaymaya neden olduğu, KOH ilavesinin ise λ_{mak} değerinde hafif bir batokromik kayma ve beraberinde hiperkromik bir artışa yol açtığı gözlenmiştir. MTN+HCl içinde oluşan ikinci bantların λ_{mak} 'ları bileşiklerin DMSO içindeki λ_{mak} 'ları ile aynı bölgede olduğun dolayı, bu bandların bileşiklerin iyonik halinin (eşlenik bazı) absorpsiyonundan kaynaklandığı söylenebilir. Bileşikler 4-6 protonlanabilir merkezlere sahiptir. 4-(N-izopropilamin)-3-etoksi-3-siklobüten-1,2-dion için yapılan teorik hesaplamada bileşiğin azot atomunun oldukça pozitif olduğu (Süleymanoğlu ve ark., 2012) belirtilmiştir. Buna göre, bileşiklerde ancak çok kuvvetli asit ortamlarda amonyum tautomerlerin (Şekil 15) oluşabileceği, azonyum tautomerlerin ise amonyum tautomere göre daha kolay oluşabileceği düşünülebilir. Elde edilen sonuçlar, metanol içerisinde bileşiklerin kısmen iyonlaştığına işaret etmektedir.



Şekil 14. a) Bileşik 4, b) bileşik 5, c) bileşik 6'nın metanol, metanol+HCl ve metanol+KOH içindeki absorpsiyon spektrumları



Şekil 15. Bileşikler 4-6'nın olası tautomerleri ve ortak iyon yapıları

Sentez

Bu çalışmada, skuaramik asitlerin hazırlanması için skuarik asidin metanol ile tepkimesi sonucunda 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un oluşumuna dayanan yöntem (Şekil 3) kullanılmış ve bileşikler 4-6 düşük verimlerle elde edilmiştir. Spektral verilere göre; Bileşik 3, 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion ile birlikte bileşik 6 ve karşılık gelen karışık amat'ı (Şekil 1) ile bir karışım oluşturmuştur. Sentez yöntemine göre, 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un -OH ve -OCH₃ gruplarının, kullanılan AD'ler ile yerdeğiştirmesinde -OCH₃ grubunun -OH grubuna göre bileşik 1 ve 2'nin seçimli olarak yerdeğiştirmişlerdir. Bileşik 3'ün ise Şekil 12'de görülen ¹H-NMR spektrumundaki integrasyon alan oranlarından yaklaşık 10:1 (Bileşik 6/MA) oranında yer değiştirdiği söylenebilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, bileşikler 4-6'nın (AA) elde edilmesi için önce bileşikler 1-3 (AD) hazırlanmıştır. Sonrasında hedeflenen bileşikler 4-6, tek-kap kullanılarak metanol içerisinde oluşturulan 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion'un (MSA) ve bileşikler 1-3'ün tekli yerdeğiştirme tepkimesi ile sentezlenmiştir (Şekil 3). Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları FTIR, NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşikler 4-6 üzerine asit-baz etkisi UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları yoluyla ortaya konulmuştur.

FTIR ve NMR verilerine göre bileşik 3 ve MSA'dan; bileşik 6 ve bileşiğin karşılık gelen MA'ını içeren bir karışım (Bileşik 6/MA proton integrasyon oranı 10:1) elde edilmiştir. Bileşik 1 ve 2 ise seçimli olarak bileşik 4 ve 5'i oluşturmuştur.

Bileşikler 4-6'nın UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumlarında, λ_{mak} değerleri kullanılan çözücüye bağlı olarak büyük kaymalar göstermektedir. Bu tür büyük kaymalar, bileşiğin olası farklı tautomerik yapılarının varlığına veya bileşiğin iyonlaşmasına bağlı olarak oluştuğu düşünülebilir. Ancak, bileşikler 4-6'nın absorpsiyon spektrumlarında, olası bir tautomerik dengenin varlığına dair önemli bir gösterge olan isosbestik (Zollinger, 1990) bir noktanın gözlenmemesi ve bileşiklerin çözücü içerisinde tek bir absorpsiyon bandının gözlenmesi bileşiklerin kararlı tek bir tautomerik formda olduğunu göstermektedir. Görünür bölge absorpsiyon spektrumlarında izosbestik noktanın gözlenmesi tautomerik formların dengede olmadığını göstermiştir. Metanol ve DMSO gibi proton alabilen çözücülerde bileşikler 4-6 pozitif solvatokromizm sergilemiştir ve kısmen anyonik formladırlar. Elde edilen bu sonuç, tautomerizm yerine ayrışma olgusuyla tutarlıdır (Peng ve ark., 1992). Genel olarak, bileşikler 4-6'nın DMSO içinde alınan ¹H-NMR spektrumları ve özellikle de bileşik 5'in ¹³C-NMR spektrumu, bu çözücü ortamında bileşikler 4-6'nın en kararlı enamin-diketo-hidroksi formunda (Şekil 15) bulunduğunu desteklemektedir. Ayrıca, ¹H-NMR spektrumlarında, -OH grubuna ait sinyallerin beklenen integrasyon oranından daha küçük olması, çözücü içerisindeki iyonlaşmaya bağlanabilir.

Skuaramik asitlerin (bileşikler 4-6) (AA) eldesi için skuarik asidin (SA) metanol ile tepkimesi sonucunda'un 3-hidroksi-4-metoksi-siklobut-3-en-1,2-dion (MSA) oluşturmasına dayanan yöntem kullanılmış. Kullanılan AD'lerin (bileşikler 1-3) MSA ile yerdeğiştirme tepkimesinde MSA'daki -OCH₃ grubunun -OH grubuna göre bileşik 3 hariç seçimli yer değiştirdiği belirlenmiştir. Bileşikler 4-6 düşük verimlerle elde edilmiştir. Anilin'in SA ile yapılan çalışmadan (Neuse ve Green, 1974) tepkime üzerine sıcaklık, tepkime süresi ve amin miktarı gibi faktörlerin etkisi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada SA'in anilinle metanol içindeki tepkimede karşılık gelen 1,3-SAM'i % 45 1,2-SAM'i ise % 4 verimlerle sentezlendiği kaydedilmiştir (Neuse ve Green, 1973). Bazı anilin türevlerinin su içinde SA ile karşılık gelen AA yapılarını (Şekil 3) oluturabilirken, bileşik 3'ün su içinde bileşik 6'yı oluşturmaması, bileşik

3'ün aniline göre nükleofilik gücünün düşük olduğu göstermektedir. Bu sonuçlar, bileşik 1-3'ün anilinlere göre AD'lerin nükleofilik güçlerinin yeterli gelmediğini ve verimlerin düşük olduğunu açıklamaktadır. AD'lerden skuaramik asitlerin (AA) sentezinde verim artışı 3-hidroksi-4-t-butoksikiklobut-3-en-1,2-dion'un kullanıldığı üç aşamalı asimetrik sentez yöntemiyle ile sağlanabilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından ADU/FEF-15009 numaralı proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Aydoğan M, 2107. Siklobürendion içeren yeni azo boyarmaddelerin sentezi ve spektroskopik özelliklerinin belirlenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi (Basılmış).
- Bodur G, 2013. Yeni skuar esteramid maddeleri, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi (Basılmış).
- Charton J, Charruault L, Dèprez-Poulain R, Dèprez B, 2008. Alkylsquarates as key intermediates for the rapid preparation of original drug-inspired compounds. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 11(4):294-303.
- Cohen S and Cohen SG, 1966. Preparation and Reactions of Derivatives of Squaric Acid. Alkoxy-, Hydroxy-, and Aminocyclobutenediones. *Journal of the American Chemical Society*. 88(7), 1533-1536.
- Dawson JF, 1983. The Structure and Properties of Disperse Dyes in Polyester Coloration. *J Soc. Dyers Color.*, 99 (7-8): 183–191.
- Furniss BS, Hannoford AJ, Smith PWG and Tatchell AR. 1989. *Vogel's Textbook of practical Organic Chemistry*. Longman scientific & Technical, s.952. England.
- Gauger J and Manecke G, 1970. Kondensationsprodukte der Quadratsäure mit primären und sekundären Aminen, *I. Chem. Ber.*, 103: 2696- 2706.
- Gordon PF and Gregory P. 1983. *Organic Chemistry in Colour*. Springer-Verlag, s.96-100. New York.
- Hutchings MG, Ferguson I, Allen S, Zyss J, Ledoux I, 1998. Non-linear Optical Properties of Squarate Esters and Amides. *J. Chem. Research, Snopses*, 5:244-245.
- Ivanovsky SA, Dorogov MV, Kravchenko DV, Ivachtchenko AV, 2007. Synthesis of the Substituted 3-Cyclobutene-1,2-diones. *Synthetic Communications*, 37: 2527–2542.
- Kitson SL. 2017. Squaryl Molecular Metaphors named publication of, AAs, Squaryl Molecular Metaphors – Application to Rational Drug Design and Imaging Agents. *Journal of Diagnostic Imaging in Therapy*, 4(1): 35-75.
- Kumar SP, Glória PMC, Gonçalves LM and Gut J, Rosenthal PJ, Moreira R, Santos MMM, 2012. Squaric acid: a valuable scaffold for developing antimalarials? *Med. Chem. Commun.*, 3: 489–493.
- Lim NC, Morton MD, Jenkins HA and Bruckner C, 2003. Squaric Acid N-Hydroxylamides: Synthesis, Structure, and Properties of Vinylogous Hydroxamic Acid Analogues. *J. Org. Chem.*, 68:9233-9241.
- López C, Sanna E, Carreras L, Vega M, Rotger C and Costa A, 2013a. Molecular Recognition of Zwitterions: Enhanced Binding and Selective Recognition of Miltefosine by a Squaramide-Based Host. *Chem. Asian J.* 8:84–87.
- López C, Vega M, Sanna E, Rotger C and Costa A, 2013b. Efficient microwave-assisted preparation of squaric acid monoamides in water. *RSC Adv.*, 3:7249–7253.
- Manecke G and Gauger J, 1967. Kondensationsprodukte der quadratsäure mit primären und sekundären aromatischen aminen. *Tetrahedron Letters*, 36:3509-3515.
- Marin SDL, Xu Y, Meijler MM and Janda KD, 2007. Antibody catalyzed hydrolysis of a quorum sensing signal found in Gram-negative bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17:1549–1552.
- Mehrabi H, Anary-Abbasinejad M and Pour SA, 2013. The formation of squaramic acids and squaryl diamides by the reaction of squaric acid with alkyl isocyanides. *Journal of Chemical Research*, 37(6):342–344.
- Neuse E and Green B, 1973. Amidierung von quadratsäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (4):633-635.

- Neuse E and Green BR, 1974. Dianilino Derivatives of Squaric Acid. *J. Org. Chem.*, 39(26):3881-3887.
- Park SY, Jun K and Oh SW, 2005. The Novel Functional Chromophores Based on Squarylium Dyes. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 26:428-432.
- Peng Q, Li M, Gao K and Cheng L, 1992. Hydrazone-Azo Tautomerism of Pyridone Azo Dyes. Part III-Effect of Dye Structure and Solvents on the Dissociation of Pyridone Azo Dyes. *Dyes and Pigments*, 296:271-286.
- Reichardt C, 1990. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, WILEY: s.408, New York.
- Sanna E, Martinez L, Royger C, Blasco S, González J, García-España E and Costa A, 2010. Squaramide-based reagent for selective chromogenic sensing of Cu(II) through a zwitterion radical. *Organic Letters*, 12(17): 3840-3843.
- Schwander H, 1981. Heterocyclic azo coupling components. *Dyes and pigments*, 3: 133–160.
- Seio K, Miyashita T, Sato K and Sekine M, 2005. Synthesis and Properties of New Nucleotide Analogues Possessing Squaramide Moieties as New Phosphate Isosters. *Eur. J. Org. Chem.*, 24: 5163–5170.
- Sokolowska J, Podsiadly R, Sochocka E, 2007. Synthesis and properties of some disazo disperse dyes derivatives 2-amino-6-phenylazobenzothiazole and 2-amino-6-(4'-nitro) phenylazobenzothiazole. *Dyes and Pigments*, 72: 223-227.
- Sprenger HE, 1971. Verfahren zur Herstellung von Qadratsaurederivaten einer neuen Klasse. DE Patent: 000001618211A.
- Süleymanoğlu N, Ustaş R, Alpaslan YB, Eyduran F, İskeleli NO, 2012. Experimental and theoretical investigation of the molecular and electronic structure of 3-ethoxy-4-isopropylaminocyclobut-3-ene-1,2-dione. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96: 35–41.
- Towns AD, 1999. Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo components. *Dyes Pigm.*,42:3–28.
- Ünsal M, 2013. Yeni skuarmamid maddeleri, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi (Basılmış).
- Xie J, Comeau AB, Seto CT. 2004. Squaric Acids: A new motif for designing inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Organic Letters*, 6(1): 83-86.
- Xu Y, Yamamoto N, Ruiz DI, Kubitz DS and Janda KD, 2005. Squaric monoamide monoester as a new class of reactive immunization hapten for catalytic antibodies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15:4304–4307.
- Yen MS and Wang IJ, 2004. Synthesis and absorption spectra of hetarylazo dyes derived from coupler 4-aryl-3-cyano-2-aminothiophenes. *Dyes and Pigments*, 61: 243–250.
- Yen MS and Kuo MC. 2012. Sol-gel synthesis of organiceinorganic hybrid materials comprising boehmite, silica, and thiazole dye. *Dyes and Pigments*, 94:349-354.
- Zdrožna I, Kaczorowska E, 2008. Relationship between structure and nonlinear optical properties of new bisazo chromophores. Theoretical and experimental study. *Struct Chem*, 19: 131–135.
- Zakerhamidi MS, Ghanadzadeh A, Moghadam M, 2012. Solvent effects on the uv/ visible absorption spectra of some aminoazobenzene dyes. *Chem Sci Trans.*, 1:1-8.
- Zollinger H, 1990. *Color chemistry: Synthese, properties and applications of organic dyes and pigments*. Colour Chemistry VCH, Weinheim, New York.