

**N-ALKİL SÜBSTİTÜE FÜRİL NİTRONLARIN ELDESİ VE BUNLARIN
HALKAKATILMA REAKSİYONLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Taner ERDOĞAN

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Bilim Uzmanlığı Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

Haziran, 2005

KABUL:

Taner ERDOĞAN tarafından hazırlanan "N-ALKİL SÜBSTİTÜE FURİL NİTRONLARIN ELDESİ VE BUNLARIN HALKAKATILMA REAKSİYONLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Bilim Uzmanlığı Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.
27/06/2005

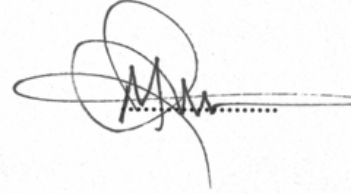
Başkan: Doç. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN (ZKÜ)



Üye : Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN (AÜ)



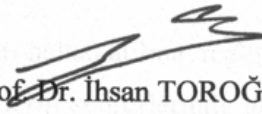
Üye : Yrd. Doç. Dr. Mahmut KÖSE (ZKÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

12.7/2005



Prof. Dr. İhsan TOROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Bilim Uzmanlığı Tezi

N-ALKİL SÜBSTİTÜE FURİL NİTRONLARIN ELDESİ VE BUNLARIN HALKAKATILMA REAKSİYONLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Taner ERDOĞAN

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN

Haziran 2005, 85 Sayfa

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları uzun yıllardan beri beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan, organik kimyada önemli bir yer tutan genel reaksiyonlardır. Çok kullanışlı olmalarına karşın ancak 1980'lerin başlarından itibaren bu reaksiyonlar önemli doğal bileşiklerin sentezlerinde kullanılmaktadır.

İzoksazolidin ve izoksazolin türevleri, nitronların 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu ürünleridir. Bu bileşiklerin çok çeşitli kompleks doğal bileşiklerin sentezlerinde anahtar görevi görmesinin yanı sıra, kendi fonksiyonları da günümüzde organik kimyanın ilgi alanıdır.

Bu çalışmada öncelikle, bir 1,3-dipol olan α -furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitron (**6**) sentezlenmiş ve daha sonra çeşitli dipolarofillerle halkakatılma

ÖZET (devam ediyor)

reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen yapılar çeşitli spektroskopik metotlarla aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında, antibakteriyel, antifungal ve antikonvülzan aktivitelere sahip oldukları bilinen, bir gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil) grubu bulunduran ve diğer benzer yapılardan hareketle, α -furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitronun (**6**) sentezi sırasında ara basamakta elde edilen 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanonun (**4**) indirgenmesi sonucu alkolü ve bu alkolün benzil eter türevleri sentezlenmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik metotlarla aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler : 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonları, nitron, furan, benzimidazol, benzil eter, antibakteriyel, antifungal, antikonvülzan.

Bilim Kodu: 405.02.01

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

THE SYNTHESIS OF N-ALKYL SUBSTITUTED FURYL NITRONES AND STUDIES ON THE CYCLOADDITION REACTIONS OF THESE

Taner ERDOĞAN

**Zonguldak Karaelmas University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Thesis Advisor : Assoc. Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN

June 2005, 85 pages

1,3-Dipolar cycloaddition reactions are general reactions which have been widely used for many years in the synthesis of five-membered heterocyclic compounds and taking an important place in organic chemistry. Even though their very usefulness, they have been used in the synthesis of significant natural products since early 1980s.

Isoxazolidine and isoxazoline derivatives are the resulting compounds of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones. In addition to the key function of these compounds in the synthesis of various complex natural products, their own functions of these compounds are the concern of the organic chemistry nowadays.

In this study firstly, a 1,3-dipole, α -furan-2-yl- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ylmethyl)-*N*-methylnitron (6) was synthesized and then the cycloaddition reactions of this compounds with various dipolarophiles were realized. The synthesized structures were identified by

ABSTRACT (continued)

various spectroscopic methods.

In the second part of the study, being inspired of some structures which include a gem-phenyl-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl) group and the other similar structures having antibacterial, antifungal and anticonvulsant activity, the alcohol was synthesized by the reduction of the compound 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1-(furan-2-yl)etanone (**4**), obtained at the intermediate step during the synthesis of α -furan-2-yl- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ylmethyl)-*N*-methylnitrone (**6**). The benzyl ether derivatives of this alcohol was also synthesized and their structures were identified by various spectroscopic methods.

Keywords : 1,3-Dipolar cycloaddition reactions, nitron, furan, benzimidazole, benzyl ether, antibacterial, antifungal, anticonvulsant.

Science Code: 405.02.01

TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyerek bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkanların sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde görev yapmakta olan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma ayrıca ZKÜ Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her bakımdan yardımcı olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama ve kardeşime, ayrıca varlığıyla hayatımı yeniden şekillendiren, bana her zaman mutluluk, huzur ve güç veren, yaşam kaynağım, henüz altı aylık sevgili eşim Fatma'ya sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR.....	xvi
 BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
 BÖLÜM 2 KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1 1,3-DİPOLLER.....	3
2.2 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARINDA MEKANİZMA....	6
2.3 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARINDA SINIR MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİ.....	9
2.4 NİTRONLAR.....	12
2.5 FURFURİL NİTRONLARIN ALKENLERLE OLAN 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI.....	18
2.6 α -FURAN-2-İL- α -İMİDAZOL-1-İLMETİL-N-METİLNİTRONUN ALKENLERLE OLAN 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI.....	22
2.7 BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP İMİDAZOL GRUBU İÇEREN BENZİL ETER TÜREVLERİ.....	25
 BÖLÜM 3 DENEYSEL KISIM.....	30
3.1 α -FURAN-2-İL- α -(1 <i>H</i> -BENZO[<i>d</i>]İMİDAZOL-1-İLMETİL)-N- METİLNİTRON (6) SENTEZİ.....	30
3.1.1 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) sentezi.....	30

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.1.2	α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitron (6) sentezi	31
3.2	α -FURAN-2-İL- α -(1 <i>H</i> -BENZO[<i>d</i>]İMİDAZOL-1-İLMETİL)- <i>N</i> -METİLNİTRONUN (6) HALKAKATILMA REAKSİYONLARI	31
3.2.1	α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitronun (6) stiren (7) ile halkakatılma reaksiyonu: 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (8) sentezi	32
3.2.2	α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitronun (6) 4-klorstiren (9) ile halkakatılma reaksiyonu: 1-((5-(4-Klorfenil)-3-(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (10) sentezi	32
3.2.3	α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitronun (6) etil fenilpropiolat (11) ile halkakatılma reaksiyonu: Etil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) sentezi	33
3.2.4	α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitronun (6) DMAD (13) ile halkakatılma reaksiyonu: Dimetil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) sentezi	33
3.3	FURİL VE BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE BENZİL ETERLERİN (17) SENTEZİ	34
3.3.1	2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) sentezi	34
3.3.2	1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17a) sentezi	34
3.3.3	1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17b) sentezi	35
3.3.4	1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17c) sentezi	35
3.3.5	1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17d) sentezi	36
3.3.6	1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17e) sentezi	36
3.3.7	1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17f) sentezi	37
	BÖLÜM 4 BULGULAR VE TARTIŞMA	38

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

4.1 FURİL SÜBSTİTÜE NİTRON (6) SENTEZİ	38
4.2 FURİL SÜBSTİTÜE NİTRONUN (6) 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI.....	39
4.3 FURİL VE BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE BENZİL ETERLERİN (17) SENTEZLERİ.....	43
KAYNAKLAR.....	45
BİBLİYOGRAFYA	50
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI.....	53
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	61
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	69
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI	77
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının genel gösterimi.....	1
2.1 1,3-Dipollerin temel rezonans yapıları.....	3
2.2 Propargil-allenil anyon tip ve allenil anyon tip 1,3-dipoller.....	4
2.3 Allil anyon tip ve propargil-allenil anyon tip 1,3-dipoller.....	5
2.4 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Huisgen tarafından önerilen mekanizma	6
2.5 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Firestone tarafından önerilen mekanizma	6
2.6 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Firestone ve Huisgen tarafından öne sürülen mekanizmalar	7
2.7 Benzonitril oksitin, <i>trans</i> -didötero etilenle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu	8
2.8 Tip1, Tip2 ve Tip3 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları	9
2.9 Sübstitüentlerin HOMO ve LUMO enerjileri üzerindeki etkisi.....	11
2.10 <i>Endo</i> ve <i>ekzo</i> yaklaşım sonucu izoksazolidin oluşumu	12
2.11 Genel nitron yapısı	12
2.12 Aldonitronlar ve ketonitronlar	13
2.13 Nitronlar için genel rezonans yapıları	13
2.14 İzoksazolidin ve izoksazolin oluşumu	14
2.15 Elektronca zengin olefinler (alkil ve aril vinil eterler)'e ait halkakatılma reaksiyonları.....	15
2.16 Nitron-alken halkakatılması ile regio- ve stereoizomer oluşumu	17
2.17 <i>Endo</i> ve <i>ekzo</i> yaklaşımlara ait orbital örtüşmeleri	17
2.18 Ekonazol ve mikonazolün molekül yapıları.....	26
2.19 Gem-fenil-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetil) grubu.....	26
4.1 5-Sübstitüe ve 4-sübstitüe izoksazolidin yapıları.....	41
4.2 Bennett et al. (1989) tarafından sentezlenen 5-sübstitüe <i>cis</i> ve <i>trans</i> izomerler.....	43
A.1 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.2 α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitron (6) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	54
A.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (8) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	55
A.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (10) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	55
A.5 Etil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	56
A.6 Dimetil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	56
A.7 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	57
A.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17a) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	57
A.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17b) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	58
A.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17c) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	58
A.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17d) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	59
A.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17e) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	59
A.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17f) bileşiğine ait FT-IR spektrumu	60
B.1 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	62
B.2 α -Furan-2-il- α -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitron (6) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	62
B.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (8) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	63
B.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (10) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	63
B.5 Etil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	64
B.6 Dimetil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
B.7 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	65
B.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17a) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	65
B.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17b) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	66
B.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17c) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	66
B.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17d) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	67
B.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17e) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	67
B.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17f) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	68
C.1 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
C.2 α-Furan-2-il-α-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitron (6) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	70
C.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (8) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
C.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (10) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
C.5 Etil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
C.6 Dimetil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
C.7 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	73
C.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17a) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	73
C.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17b) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	74
C.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17c) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	74
C.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	75

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
C.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	75
C.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17f) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	76
D.1 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	78
D.2 α-Furan-2-il-α-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-ilmetil)- <i>N</i> -metilnitron (6) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	78
D.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	79
D.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3-(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (10) bileşiğine ait kütle spektrumu	79
D.5 Etil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) bileşiğine ait kütle spektrumu	80
D.6 Dimetil 3-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) bileşiğine ait kütle spektrumu	80
D.7 2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	81
D.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	81
D.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17b) bileşiğine ait kütle spektrumu	82
D.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17c) bileşiğine ait kütle spektrumu	82
D.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17d) bileşiğine ait kütle spektrumu	83
D.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17e) bileşiğine ait kütle spektrumu	83
D.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (17f) bileşiğine ait kütle spektrumu	84

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	Çeşitli nitron-olefin halkakatılmalarına ait 4- ve 5-regioizomer oranları 16
2.2	Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar 27
2.3	Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol sübstitüe bazı keton ve alkol türevleri 28
2.4	Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol sübstitüe bazı eterik yapılar 28
4.1	Gerçekleştirilen halkakatılma reaksiyonları..... 40
4.2	Benzil eterlerin (17) sentezlerine ait reaksiyonlar 44

KISALTMALAR

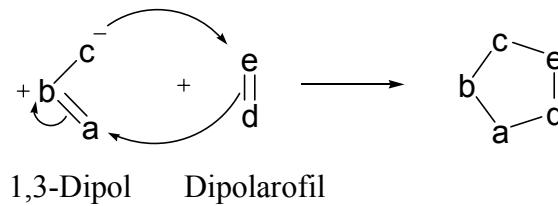
- HOMO : En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
LUMO : En düşük enerjili boş moleküler orbital
DMAD : Dimetil asetilendikarboksilat
DMF : Dimetilformamit

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları, birçok beş üyeli heterohalkalı bileşiğin sentezinde kullanılan çok yönlü, geniş kapsamlı ve son derece önemli genel reaksiyonlardır (Huisgen et al., 1964; Padwa, 1984; Wong and Padwa'dan, 1984). 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının genel tanımı ilk olarak 1960'ların başlarında Huisgen tarafından yapılmıştır (Huisgen et al., 1964; Wong and Padwa'dan, 1984). Bundan sonra bu tür reaksiyonların tam olarak anlaşılması için yoğun çabalar sarf edilmiştir. 1980'lerin hemen başlarında bu reaksiyonlar, kompleks doğal bileşiklerin sentezlerinde kullanılmaya başlanmıştır (Tufariello, 1979; Wovkulich and Uskokovic, 1981; Confalone et al., 1980; Vedejs and Martinez, 1980; Smith and Livinghouse, 1983; Kozikowski and Ishida, 1980; Kozikowski and Chen, 1981; Kozikowski and Stein, 1982; Kozikowski and Scripko, 1984). Günümüzde de bu reaksiyonlar organik kimyada önemli bir yer tutmaktadır.

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları 1,3-dipolün, üç orbitalindeki dört elektron ile, bir çoklu π - bağı sistemi olan dipolarofilin iki elektronu arasında meydana gelen katılma reaksiyonlarıdır (Şekil 1.1). Bu katılma reaksiyonları $[4\pi + 2\pi]$ halkakatılmaları olarak bilinir (Koehler and Padwa, 1984). Yani 1,3-dipollerin, alkenlerle ve alkinlerle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları, dipolden gelen 4π ve dipolarofilden gelen 2π - elektronu ile olur. Bunun anlamı şudur: 1,3-Dipolün üç p_z orbitali ve dipolarofilin iki p_z orbitali örtüşmektedir (Gothelf and Jørgensen, 1998).



Şekil 1.1 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının genel gösterimi.

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları çoğunlukla regioselektiftir ve yönelim, sınır moleküler orbital teori kullanılarak önceden, doğru bir şekilde tahmin edilebilir (Houk et al., 1973a, 1973b).

Bir 1,3-dipol temel olarak, allil anyon sistemleri gibi dört π - elektronunun üç atomik merkez üzerine dağıldığı sistemlerdir. Bu üç atom, karbon, oksijen ve azotun çok farklı kombinasyonları olabilirken bir dipolarofil ise, herhangi ikili ya da üçlü bağ sistemleri olabilir (Wong and Padwa, 1984). Dipolarofiller genel olarak bir alken ya da alkin olmasına rağmen, iminler, sülfenler ve ketenler gibi çok çeşitli tipte doymamış bileşikler de olabilir (Huisgen, 1963a, 1963b; Matzinger and Padwa'dan, 1987). Aynı şekilde 1,3-dipol olarak davranabilen çok sayıda bileşik vardır.

Çok çeşitli dipol ve dipolarofil arasında böyle bir katılma reaksiyonunun yüksek oranda regio- ve stereoselektivite ile meydana gelebilmesi bu reaksiyonların beş üyeli heterohalkaların sentezlerinde geniş bir uygulama alanı bulmasına sebep olmuştur. Farklı yapılara sahip çok sayıda 1,3-dipol ve dipolarofil türünün varlığı, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını oldukça kapsamlı ve özellikle heterohalkalı bileşiklerin hazırlanmasında son derece kullanışlı hale getirmektedir.

Son yıllarda 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu ile ilgili araştırmalar bu reaksiyonların stereokimyası üzerine yoğunlaşmıştır (Gothelf and Jørgensen, 1998). 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının stereokimyası, uygun substrat seçimi ya da katalizör olarak kullanılan metal kompleksleri ile kontrol edilmektedir (Gothelf and Jørgensen, 1998).

Bu çalışmanın amaçlarından biri benzimidazol ve furil süstitüe nitron sentezinin ardından bu nitronun çeşitli 1,3-dipolarofillerle olan halkakatılma reaksiyonlarını incelemektir. Çalışmanın bir diğer amacı ise biyolojik aktiviteye sahip çeşitli benzil eter türevlerinin sentezini gerçekleştirmektir ki bunlar nitron sentezinde ara basamakta elde edilen furil ve benzimidazol süstitüe ketonun indirgenmesi sonucu elde edilen alkolün çeşitli benzil eterleridir. Bunlara benzer yapıların bir takım antibakteriyel, antifungal ve antikonvülzan aktivitelere sahip oldukları bilinmekte ve ticari olarak da kullanılmaktadır.

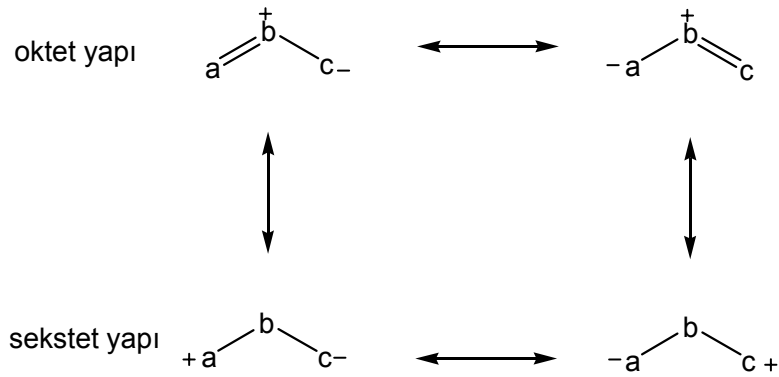
BÖLÜM 2

KAYNAK ARAŞTIRMASI

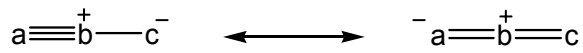
2.1 1,3-DİPOLLER

Bir 1,3-dipol, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu veren a-b-c yapıları olarak tanımlanır ve Şekil 2.1'deki gibi gösterilir (Padwa, 1984). Propargil-allenil anyon tip 1,3-dipoller çizgisel yapıdayken allil anyon tip 1,3-dipoller bükük yapıdır (Şekil 2.2).

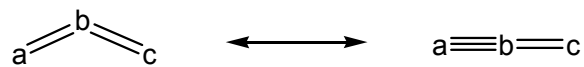
(A) Allil Anyon Tip



(B) Propargil / Allenil Anyon Tip

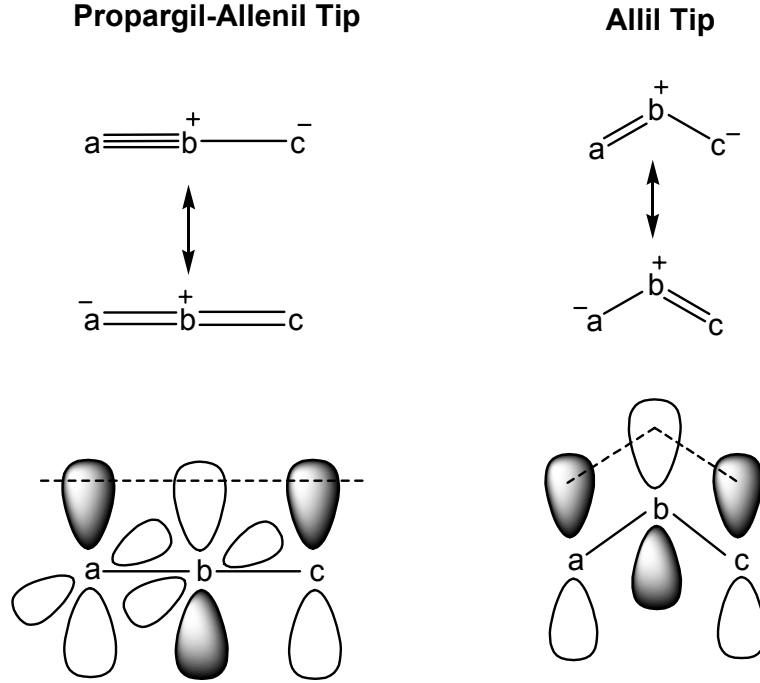


(C) Hipervalent gösterim



Şekil 2.1 1,3-Dipollerin temel rezonans yapıları.

1,3-Dipollerin tarihi Curtius'e kadar gider. Curtius 1883'te diazoasetik esterin sentezini gerçekleştirmiş (Curtius, 1883), nitronlar ise ilk defa Beckmann tarafından sentezlenmiştir (Beckmann, 1890; Gothelf and Jørgensen'den, 1998).



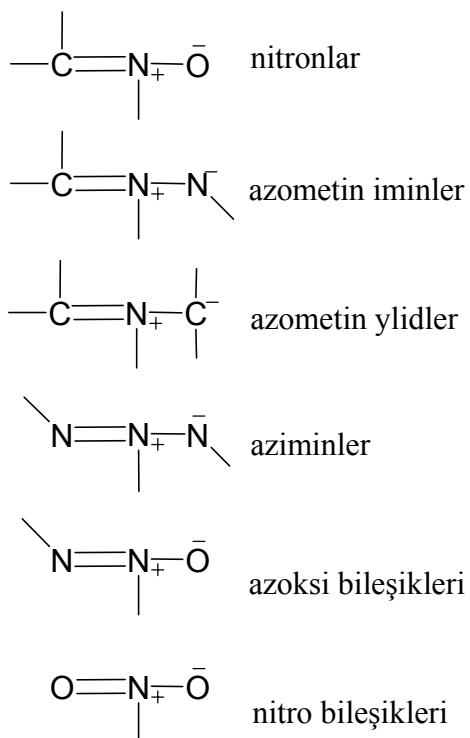
Şekil 2.2 Propargil-allenil anyon tip ve allenil anyon tip 1,3-dipoller.

1,3-Dipoller için elektron oktetine sahip üç merkezin bulunduğu iki rezonans yapı ve a veya c'nin elektron sekstetine sahip olduğu iki yapı yazılabilir (Şekil 2.1 (A) ve Şekil 2.1 (B)). Merkez atom b, azot, oksijen ya da kükürt olabilir (Şekil 2.1 (A)) (Gothelf and Jørgensen, 1998). Propargil/allenil anyon tip 1,3-dipoller çizgiseldir ve merkez atom b, ancak azot olabilir (Şekil 2.1 (B)). Bazen 1,3-dipoller hipervalent yapıda da gösterilebilir (Şekil 2.1 (C)) (Gothelf and Jørgensen, 1998).

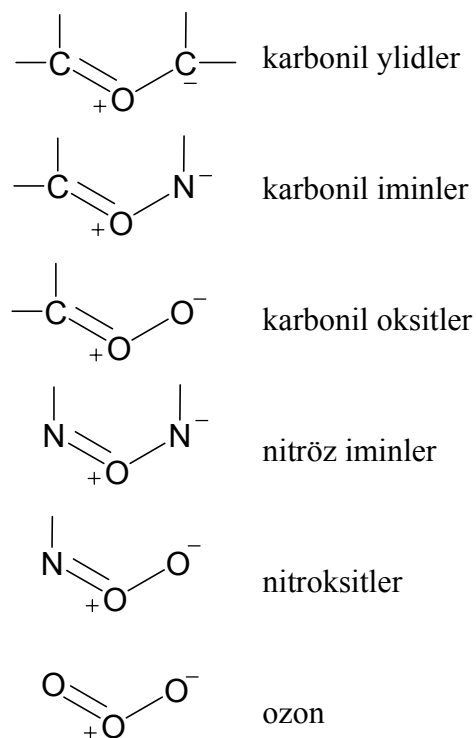
Allil anyon tipinde 12, propargil/allenil anyon tipinde 6 dipol elde edilmiştir (Gothelf and Jørgensen, 1998). Bu dipoller Şekil 2.3'te sınıflandırılmıştır.

Allil Anyon Tip

Azot atomunun ortada olduğu yapılar

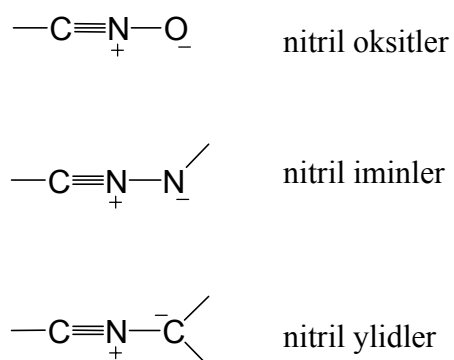


Oksijen atomunun ortada olduğu yapılar

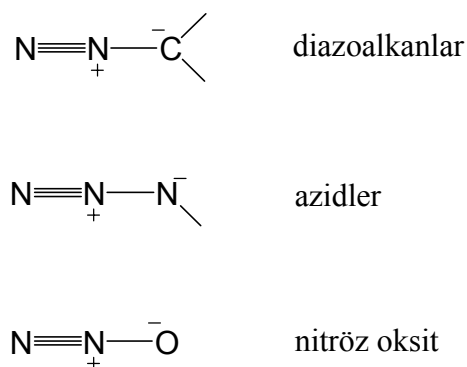


Propargil/Allenil Anyon Tip

Nitrilyum Betainler



Diazonyum Betainler

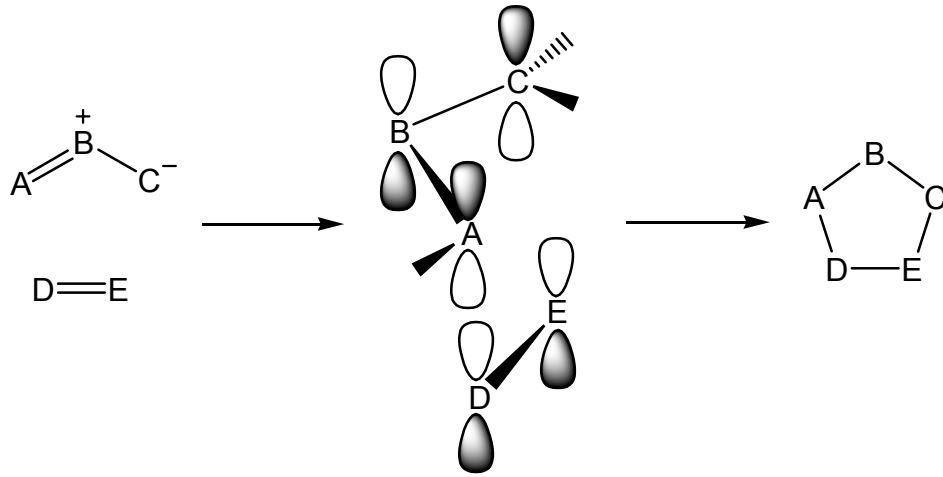


Şekil 2.3 Allil anyon tip ve propargil-allenil anyon tip 1,3-dipoller.

2.2 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARINDA MEKANİZMA

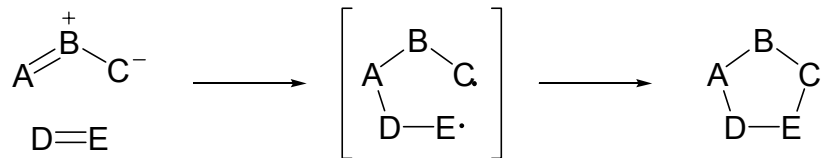
1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının mekanizması düşünüldüğünde, bununla ilgili olarak başlıca iki görüş öne çıkmaktadır. Bu iki görüş, 1,3-dipolün, dipolarofile katılması sırasında oluşan iki yeni σ -bağının birlikte mi yoksa arka arkaya mı oluştuğuyla ilgilidir.

1960’larda 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının mekanizmaları üzerine yoğun tartışmalar olmuştur (Houk et al., 1995). Huisgen, yeni iki σ -bağının oluşumunun birlikte gerçekleştiğini fakat tam olarak eş zamanlı olmadığını, geçiş halinin bir kısmı yük taşıdığını öne sürmüştür (Huisgen, 1963b, 1968, 1976) (Şekil 2.4).



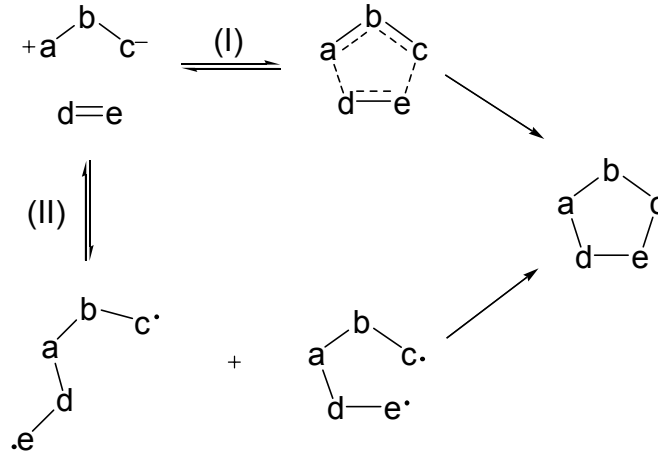
Şekil 2.4 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Huisgen tarafından önerilen mekanizma.

Buna karşın Firestone, reaksiyonun diradikal ara ürün oluşumu üzerinden yürüyen iki basamaklı bir mekanizmayla gerçekleştiğini öne sürmüştür (Firestone, 1968, 1970, 1972, 1977) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Firestone tarafından önerilen mekanizma.

Şekil 2.6'da Huisgen ve Firestone'un öne sürdüğü mekanizmalar birlikte gösterilmiştir. Burada (I) nolu yol, Huisgen tarafından öne sürülen tek basamaklı mekanizmayı, (II) nolu yol ise Firestone tarafından öne sürülen diradikal ara ürün içeren iki basamaklı prosesi göstermektedir (Matzinger and Padwa, 1987).

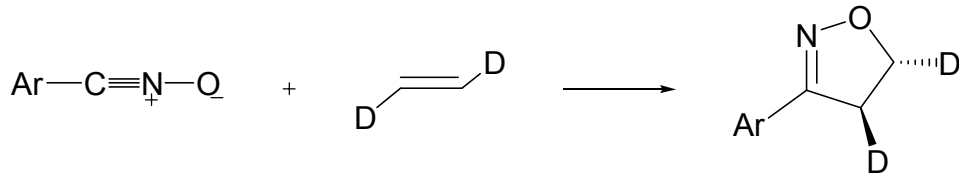


Şekil 2.6 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları için Firestone ve Huisgen tarafından öne sürülen mekanizmalar.

Firestone'un, reaksiyonun diradikal ara ürün içeren iki basamaklı procesten oluştuğunu düşünmesinin temelinde, düşük çözücü etkileri, bazı durumlarda oluşan yan ürünler gibi diğer bazı deneysel gerçekler ve bu faktörlerin regioselektiviteyi kontrol ettiği fikri vardır (Firestone, 1968, 1970, 1972, 1977).

Diğer bir durum da reaksiyonun stereospesifik olması durumudur ki bu durumu iki basamaklı bir prosesle izah etmek zordur (Houk et al., 1995).

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının stereospesifikliği temel alındığında, birlikte fakat eş zamanlı olmayan mekanizma daha çok kabul görmektedir; örneğin benzonitril oksitin, *trans*-didötero etilenle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu yalnızca *trans*-izoksazolini vermektedir (Şekil 2.7) (Gothelf and Jørgensen, 1998).



Şekil 2.7 Benzonitril oksitin, *trans*-didötero etilenle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu.

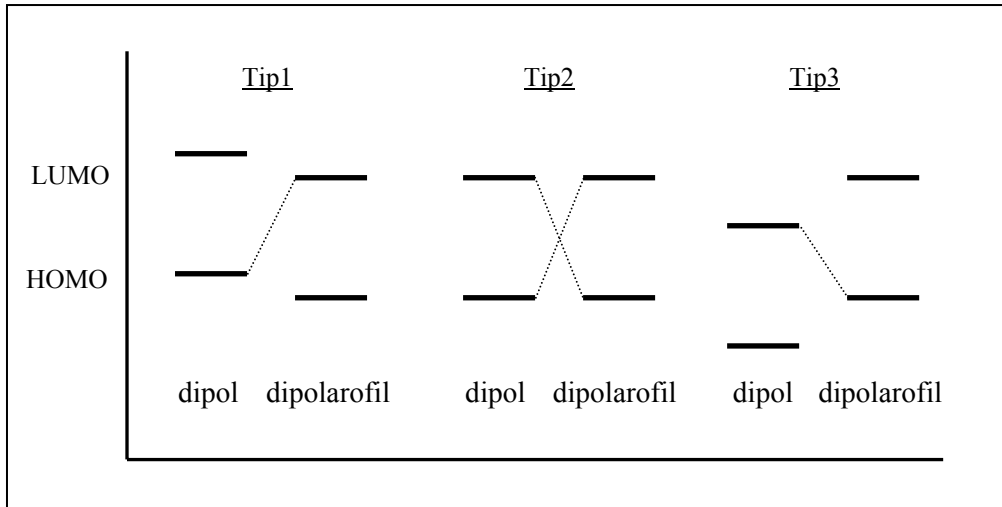
Bir diradikal ara ürün ise, terminal bağda 180° lik bir rotasyona izin verecek ve böylece *trans* ve *cis* izomerlerin bir karışımı elde edilecektir (Gothelf and Jørgensen, 1998).

Birlikte fakat eş zamanlı olmayan tek basamaklı reaksiyon mekanizması için kanıtlar detaylı kinetik çalışmalardan elde edilmiştir (Huisgen, 1963a, 1963b, 1976). Reaksiyon için oldukça büyük negatif entropi değişimi, yüksek oranda tercih edilen geçiş hali tarafından sağlanır (Alder et al., 1971, Wong and Padwa'dan, 1984). Yüksek oranda tercih edilen geçiş halinin, dipolün zwitter iyonik yapısı ile çözücü arasındaki koordinasyonla sağlandığı fikri kabul görmektedir ki bu, halkakatılma reaksiyonlarının veriminin çözücü polaritesinden bağımsız olduğuna işaret eder (Huisgen, 1961, 1962, 1965, 1967; Bailey, 1966; Wong and Padwa'dan, 1984; Scheiner et al., 1965; Ledwith, 1966; Linn, 1965; Kadaba, 1966).

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının birlikte fakat eş zamanlı olmayan tek basamaklı mekanizma üzerinden yürüdüğü fikri deneysel sonuçlarla ve teorik hesaplamalarla desteklenmiştir. Birlikte fakat eş zamanlı olmayan mekanizma, izotop etkileri, aktivasyon parametreleri, çözücü etkileri, selektivite, etkinlik sırası ve özellikle stereoselektivite gibi tüm deneysel gözlemleri başarılı bir şekilde açıklayabilen tek mekanizma olup Diels-Alder reaksiyonları gibi düşük aktivasyon entalpileri, oldukça negatif aktivasyon entropileri, stereospesifik özellikleri, çözücü polaritesinden bağımsızlıkları 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları için önerilen, birlikte fakat eş zamanlı olmayan tek basamaklı mekanizmayı desteklemektedir (Gilchrist and Storr, 1977; Koehler and Padwa'dan, 1984). Nitekim şimdilerde, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının, birlikte fakat eş zamanlı olmayan mekanizma üzerinden yürüdüğüne dair genel bir fikir birliği söz konusudur (Huisgen, 1981; Padwa, 1984; Houk et al., 1995; Valentin et al., 2000).

2.3 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARINDA SINIR MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİ: REGİOSELEKTİVİTE VE STEREOSELEKTİVİTENİN KONTROLÜ

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarında regioselektivite üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır (Houk, 1972; Houk et al., 1973a, 1973b; Sims and Houk, 1973). 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarında regioselektivite ve reaktivite üzerine sübstitüentlerin etkilerini ortaya koymak için sınır moleküler orbital teori kullanılır. Reaksiyonun regioselektivitesi ve reaktivitesi, dipol ve dipolarofilin “en yüksek enerjili dolu moleküler orbitali” (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) ile “en düşük enerjili boş moleküler orbitali” (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) arasındaki etkileşim ile belirlenir (Houk, 1972, 1975; Houk et al., 1973a, 1973b; Sims and Houk, 1973; Sustmann, 1971). Sustmann, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını 1,3-dipol ve dipolarofilin sınır moleküler orbitallerinin bağli enerjilerine bağli olarak sınıflandırmıştır (Şekil 2.8) (Sustmann, 1971; Wong and Padwa’dan, 1984).



Şekil 2.8 Tip1, Tip2 ve Tip3 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları.

Buna göre Tip1 halkakatılma reaksiyonlarında dipolün HOMO'su ile dipolarofilin LUMO'su arasında bir etkileşim söz konusudur, reaksiyon HOMO kontrollüdür. Tip2 halkakatılma reaksiyonlarında dipolün HOMO'su ile dipolarofilin LUMO'su arasında bir etkileşim olabileceği gibi dipolün LUMO'su ile dipolarofilin HOMO'su arasında da bir etkileşim olabilir, etkileşimlerin her ikisi de önemlidir, reaksiyon HOMO-LUMO kontrollüdür. Tip3 halkakatılma reaksiyonlarında dipolün LUMO'su ile dipolarofilin

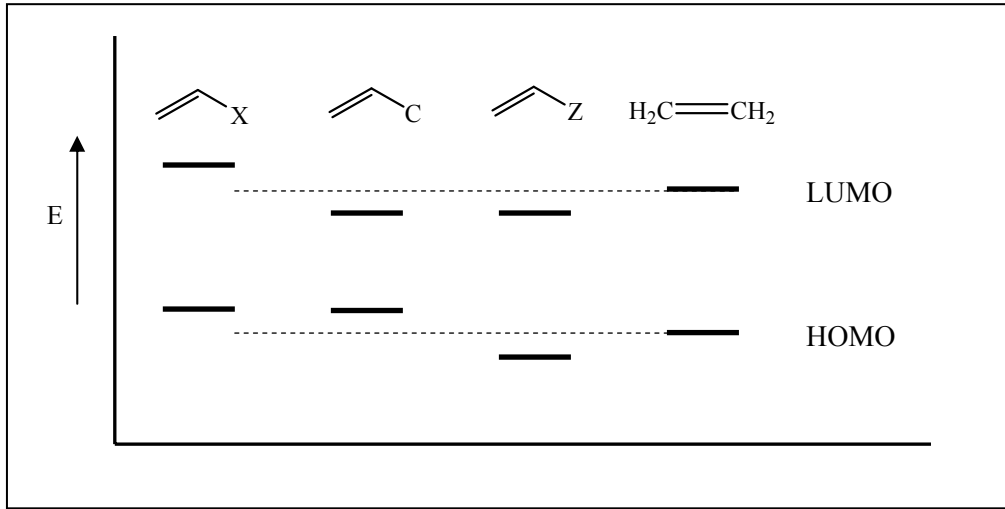
HOMO'su arasında bir etkileşim söz konusu olup reaksiyon LUMO kontrollüdür (Wong and Padwa, 1984).

Orbitaller arasında iyi bir etkileşim olabilmesi için bunların iyi bir şekilde örtüşmeleri ve enerjilerinin birbirlerine yakın olması gerekir (Fukui, 1971; Klopman, 1974; Wong and Padwa'dan, 1984).

Birçok dipol ve dipolarofil için HOMO ve LUMO enerjileri belirlenmiştir. LUMO enerjileri elektron ilgisi verilerinden elde edilebilirken HOMO enerjileri ampirik iyonlaşma potansiyellerinden elde edilebilmektedir (Fleming, 1976; Houk, 1977; Koehler and Padwa'dan, 1984).

Tip1 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları daha çok azometin ylidler ve azometin iminlerde görülürken Tip2 reaksiyonlara sıklıkla nitronlarda rastlanır. Nitril oksitlerin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları hem Tip2 hem de Tip3 olabileceği gibi, düşük HOMO enerjilerinden ötürü sıklıkla Tip3 olarak sınıflandırılır. Ozon ve nitroz oksitin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları Tip3'e örnek verilebilir (Gothelf and Jørgensen, 1998). Ancak bu sınıflandırma bazı durumlarda karışıklığa neden olabilmektedir.

Bununla birlikte, dipol ve dipolarofile bağlanan elektron çeken ya da elektron veren gruplar bu sınır moleküler orbital enerjilerinde farklılığa neden olarak reaksiyonun gidişini değiştirebilirler (Gothelf and Jørgensen, 1998). Sübstitüentlerin, hem dipolün hem de dipolarofilin moleküler orbital enerjileri üzerinde etkileri vardır (Houk et al., 1973a, 1973b). Elektron çeken gruplar HOMO ve LUMO enerjilerini düşürürken, elektron veren gruplar HOMO ve LUMO enerjilerini yükseltirler. Öte yandan eğer bir grup, moleküle bir konjugasyon sağlıyorsa, bu durumda HOMO enerjisi artarken LUMO enerjisi düşer (Şekil 2.9) (Wong and Padwa, 1984). Şekil 2.9, C, X ve Z gruplarının dipolarofilin HOMO ve LUMO enerjileri üzerindeki etkilerini göstermektedir (Houk, 1973a, 1973b; Wong and Padwa, 1984). Burada Z elektron çeken bir grup, X elektron veren bir grup, C ise dipolarofile konjugasyon özelliği sağlayan bir gruptur.



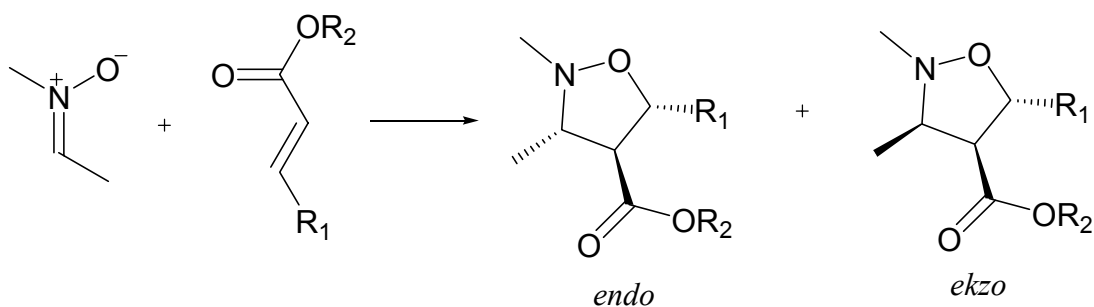
Şekil 2.9 Süstitüentlerin HOMO ve LUMO enerjileri üzerindeki etkisi.

Bu kalitatif tahminlere ilave olarak, deneysel verilerin yeterli olmadığı durumlarda, bilgisayar hesaplamaları da halkakatılma reaksiyonun tipinin tahmin edilmesine yardımcı olabilmektedir (Houk et al., 1973a, 1973b; Houk, 1975; Wong and Padwa, 1984).

Halkakatılma reaksiyonlarının regioselektivitesi 1,3-dipolün ve dipolarofilin HOMO ve LUMO katsayılarının bağıl büyüklükleri ile kontrol edilir (Houk et al., 1973a, 1973b; Houk, 1975; Matzinger and Padwa, 1987). Eğer reaksiyon HOMO kontrollü ise yani $\text{HOMO}_{\text{dipol}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ etkileşimi söz konusu ise 4-regioizomer, eğer reaksiyon LUMO kontrollü ise yani $\text{LUMO}_{\text{dipol}} - \text{HOMO}_{\text{dipolarofil}}$ etkileşimi söz konusu ise bu durumda 5-regioizomer oluşumu gözlenecektir.

1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarında, daha önce de bahsedildiği gibi regioselektivitenin yanı sıra stereoselektivite de söz konusudur. Halkakatılma reaksiyonu sonrasında iki kiral merkezin oluşumu söz konusu oluyorsa bu durumda çeşitli diastereomerler meydana gelebilmektedir (Huisgen, 1963a, 1963b; Padwa'dan, 1984).

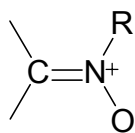
1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları, organik moleküllerde yeni kiral merkezlerin oluşturulmasında kullanılan oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Nitron gibi bir 1,3-dipolün bir alkenle reaksiyonu sonucu *endo* ve *ekzo* izomerler meydana gelir (Şekil 2.10) (Gothelf and Jørgensen, 1998).



Şekil 2.10 *Endo* ve *ekzo* yaklaşım sonucu izoksazolidin oluşumu.

2.4 NİTRONLAR

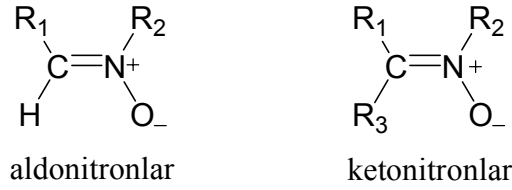
Nitronlar, Şekil 2.11’deki gibi bir grup içeren bileşikler olup ilk olarak 1890 yılında Beckmann tarafından sentezlenmiştir (Beckmann, 1890; Smith’den, 1938).



Şekil 2.11 Genel nitron yapısı.

Bunlara, karbonil bileşikleri ile aralarındaki benzerliği ifade etmek için nitrojen ve keton kelimelerinden hareketle “nitronlar” denilmiştir (Pfeifer, 1916, Smith’den, 1938). Çünkü bunlar bazı durumlarda aynen ketonlar gibi davranmaktadırlar (Smith, 1938). Nitronlar, açık zincirli yapıya sahip olabilecekleri gibi halkalı yapıda da olabilirler. Nitronlar bir çok reaksiyonlarında karbonil grubu gibi reaksiyon verirler. Ortadaki azot atomu, valensini 5’ten 3’e düşürmesi dışında reaksiyona katılmaz (Smith, 1938).

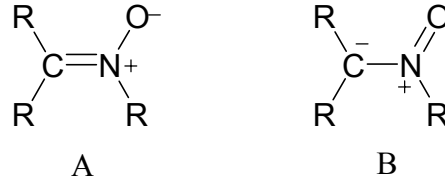
Nitronlar için bazen aldonitron ve ketonitron terimleri de kullanılmaktadır (Hamer and Macaluso, 1964). Ketonitronlar α -karbonlarında süstitüe bir aril ve/veya alkil grubu bulundurulurken aldonitronlar α -karbonunda bir proton bulundurulur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 Aldonitronlar ve ketonitronlar.

Nitronlar, nitron grubu içerisinde bir çift bağ içermesinden ötürü geometrik izomerlik göstermektedirler. Bu geometrik izomerliğin varlığı ilk olarak 1918 yılında Semper ve Lichtenstadt tarafından α -fenil- α -(*p*-tolil)-*N*-metilnitron için gösterilmiştir (Semper and Lichtenstadt, 1918). İzomerlerin konfigürasyonu, dipol moment çalışmaları ile belirlenmiştir (Smith'den, 1938). Elde edilen sonuçlar, *cis* izomerler için dipol moment değerlerinin 5.6 ve 6.3 D arasında, *trans* izomerler için ise 0.9 ve 1.7 D arasında değiştiğini göstermiştir (Barrow and Thorneycroft, 1939a, 1939b; Hamer and Macaluso, 1964).

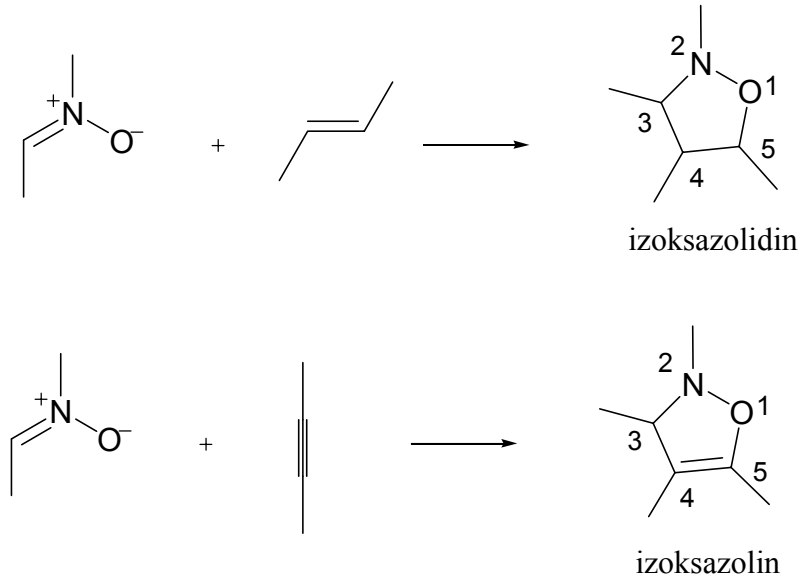
Nitronlar için iki rezonans yapısı yazılabilir (Şekil 2.13). Manyetik moment ölçümlerine ait sonuçlar A yapısının daha yüksek oranda tercih edildiğini göstermektedir (Hamer and Macaluso, 1964).



Şekil 2.13 Nitronlar için genel rezonans yapıları.

Nitronlar, diğer 1,3-dipoller gibi dört π - elektronunun, üç atomik merkez üzerine dağıldığı yapılardır. Yine bunlar da diğer 1,3-dipoller gibi, bir dipolarofil ile 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu verirler (Black et al., 1975; Oppolzer, 1977; Tufariello'dan, 1979). Nitronların 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları ile farklı fonksiyona ve yapıya sahip bileşikler sentezlenebilmektedir (Black et al., 1975; Oppolzer, 1977; Tufariello'dan, 1979).

Nitronlar, 1,3-dipollerin uzun zamandır bilinen ve üzerinde fazlaca çalışılmış bir sınıfını oluşturur (Huisgen et al., 1964; Black et al., 1975; Oppolzer, 1977). 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının regioselektivitesi daha önceden de bahsedildiği gibi sınır moleküler orbital teori (Fleming, 1976) ile açıklanabilmektedir (Tufariello'dan, 1979). Nitronların alkenlerle ya da alkinlerle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları sonucu sırasıyla izoksazolidinler ve izoksazolinler oluşur (Şekil 2.14). Bu reaksiyon organik kimyada sıkça kullanılan temel bir reaksiyondur.



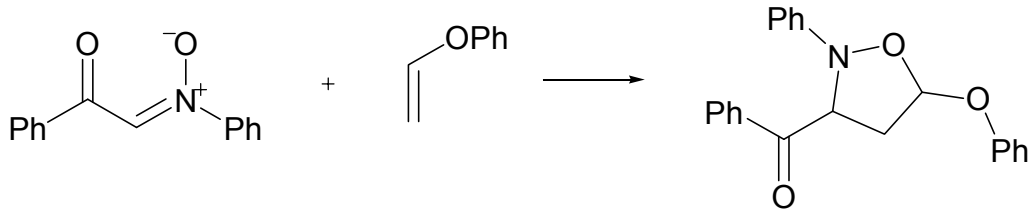
Şekil 2.14 İzoksazolidin ve izoksazolin oluşumu.

Nitronların, alkenlerle olan halkakatılma reaksiyonları genellikle yüksek regioselektivite ile 5-süstitüe izoksazolidinleri verir (Koehler and Padwa, 1984). Bu durum, nitronun LUMO'su ve dipolarofilin HOMO'su arasındaki maksimum örtüşmeyle açıklanabilir (Sustmann, 1971; Sims and Houk'dan, 1973). Gerçekte böyle bir katılma reaksiyonunda her iki etkileşimin de ($\text{HOMO}_{\text{dipol}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ ve $\text{LUMO}_{\text{dipol}} - \text{HOMO}_{\text{dipolarofil}}$ etkileşimleri) önemli olması beklenirken, nitronların elektronca zengin dipolarofillerle olan katılma reaksiyonları çoğu zaman LUMO kontrollüdür (Koehler and Padwa, 1984). Eğer dipolarofil elektronca fakir ise bu durumda $\text{HOMO}_{\text{dipol}}$ ve $\text{LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ etkileşimi baskın hale gelir (Tufariello, 1979). Houk et al., güçlü elektron çekici grup taşıyan alkenlerin 4-süstitüe izoksazolidinleri verdiğini önermişlerdir (Seidl et al., 1969; Houk et al., 1977; Ali et al., 1979; Wong and Padwa'dan, 1984; Sims and Houk, 1973; Joucla et al., 1978).

Nitronların alkenlerle ve alkinlerle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını sentetik açıdan önemli kılan başlıca neden, katılma reaksiyonu sonucu oluşan izoksazolidinler ve izoksazolinlerin çok önemli bazı kompleks moleküllerin sentezinde yapı taşı olarak kullanılabilir olmasıdır (Gothelf and Jørgensen, 1998).

Azot-oksijen bağının, orta düzey bir indirgen ortamdaki kararsız doğasından ötürü izoksazolidinler, özellikle alkaloidler, aminoasitler ve amino şekerler gibi farklı doğal bileşiklerin sentezinde çok kullanılan önemli ara ürünler olmuşlardır (Tufariello, 1979; Frederickson, 1997).

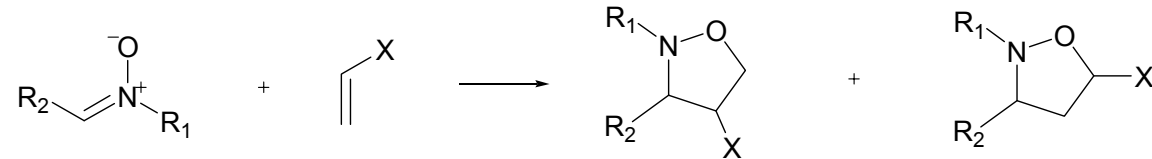
Nitronların, alkil ve aril vinil eterler gibi elektronca zengin olefinlerle olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları 5-süstitüe izoksazolidinleri verirler (Şekil 2.15) (Koehler and Padwa, 1984).



Şekil 2.15 Elektronca zengin olefinler (alkil ve aril vinil eterler)'e ait halkakatılma reaksiyonları.

Bununla birlikte elektronca fakir olefinler, 4-süstitüe izoksazolidinleri verme eğilimindedirler (Houk, 1977; Ali et al., 1977; Koehler and Padwa'dan, 1984; Joucla et al., 1978). Çizelge 2.1'de (Koehler and Padwa, 1984) çeşitli nitron-olefin halkakatılmalarına ait regioizomer oranları verilmiştir.

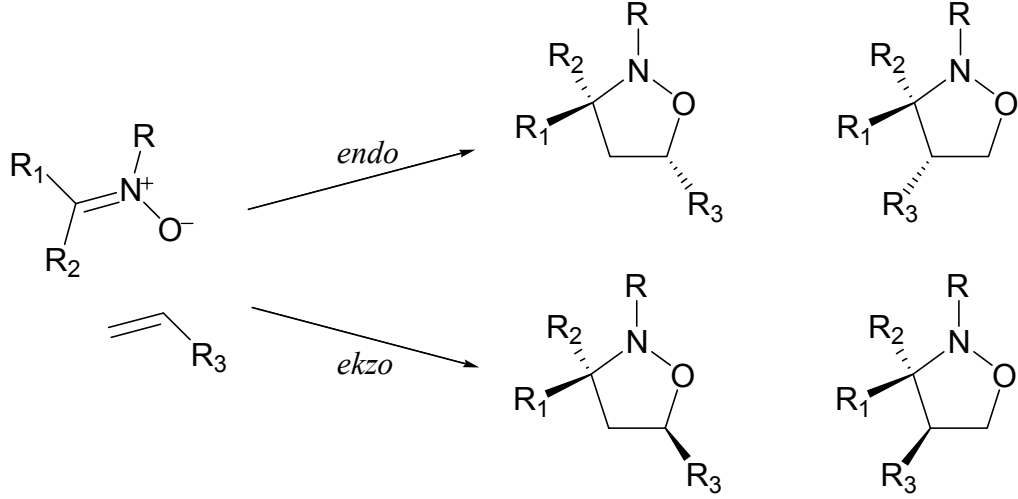
Çizelge 2.1 Çeşitli nitron-olefin halkakatılmalarına ait 4- ve 5-regioizomer oranları.

			
		4-regioizomer (%)	5-regioizomer (%)
R ₁ =R ₂ =Ph	X=Ph	0	100
R ₁ =R ₂ =Ph	X=COOCH ₃	30	70
R ₁ =CH ₃ , R ₂ =Ph	X=SO ₂ Ph	68	32
R ₁ =CH ₃ , R ₂ =Ph	X=NO ₂	100	0

Nitron-olefin halkakatılma reaksiyonları, 1,3-dipol ve/veya dipolarofilde bir kirallık olduğu takdirde, stereoselektif olarak gerçekleştirilebilir. Bu konuyla ilgili olarak son yıllarda kiral dipolün (Katagiri et al., 1997; Tamura et al., 1996; van den Broek, 1996; Goti et al., 1996a, 1996b; De March et al., 1995; Cicchi et al., 1995; Oppolzer et al., 1994; Brandi et al., 1994; Saito et al., 1994a, 1994b) ve/veya kiral dipolarofilin (Tejero et al., 1997; Busqué et al., 1996; Ina et al., 1996; Pyne, 1995; David et al., 1995; Armstrong et al., 1994; Saito et al., 1994a, 1994b) kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Aggarwal et al.'dan, 1998). Son yıllardaki çalışmalar metal kullanımı ile elde edilen uygun metal/dipol/dipolarofil kombinasyonlarının, reaksiyonun regioselektivite, stereoselektivite ve enantiyoselektivitesini hangi oranda değiştireceği üzerinedir (Aggarwal et al., 1998).

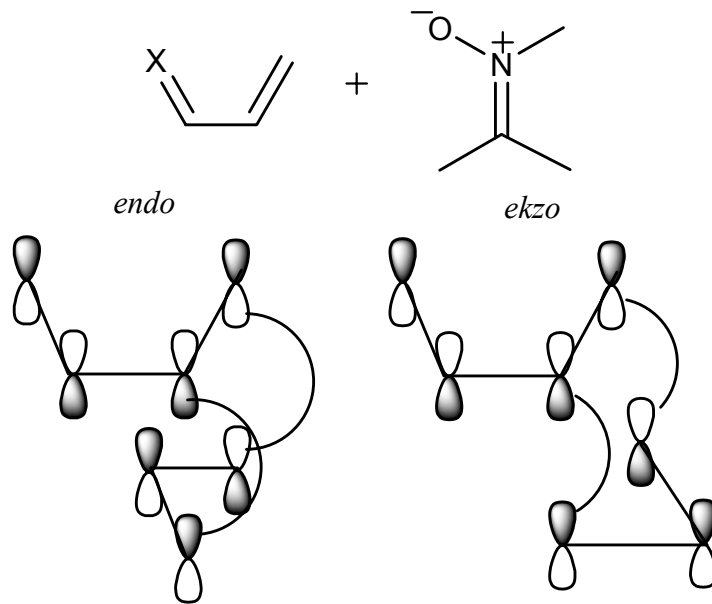
Nitronlar ve alkenler arasındaki 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları ile asimetrik izoksazolidinlerin sentezlerine dair çalışmalar yapılmıştır (Frederickson, 1997). Bir takım farklı kiral Lewis asiti, regio-, diastereo- ve enantiyoselektif dipolar nitron halkakatılma reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır (Confalone, 1988, Gothelf and Jørgensen, 2000; Kanemasa, 1998, Sibi et al., 2004). Elektrofilik olefinlerin, *endo* stereoizomerleri verdiği, yüksek enantiyoselektiviteye sahip örnekler mevcuttur (Kanemasa et al., 1998; Kobayashi and Kawamura, 1998; Jen et al., 2000; Iwasa et al., 2002; Sibi et al., 2004). *Ekzo* stereoizomerlerin elde edildiği hem yüksek kimyasal etkinliğinin hem de yüksek enantiyoselektivitenin sağlandığı metotlara ise rastlanamamaktadır (Sibi et al., 2004).

Nitron-alken halkakatılma reaksiyonu, nitron ve alkenin birbirlerine yaklaşımlarına göre, ikisi regioizomer ve diğer ikisi de stereoizomer olmak üzere dört farklı izomer oluşumu ile sonlanabilir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 Nitron-alken halkakatılması ile regio- ve stereoizomer oluşumu.

Şekil 2.17’de *endo* ve *ekzo* yaklaşımlar sonucu meydana gelen orbital örtüşmeleri gösterilmektedir.

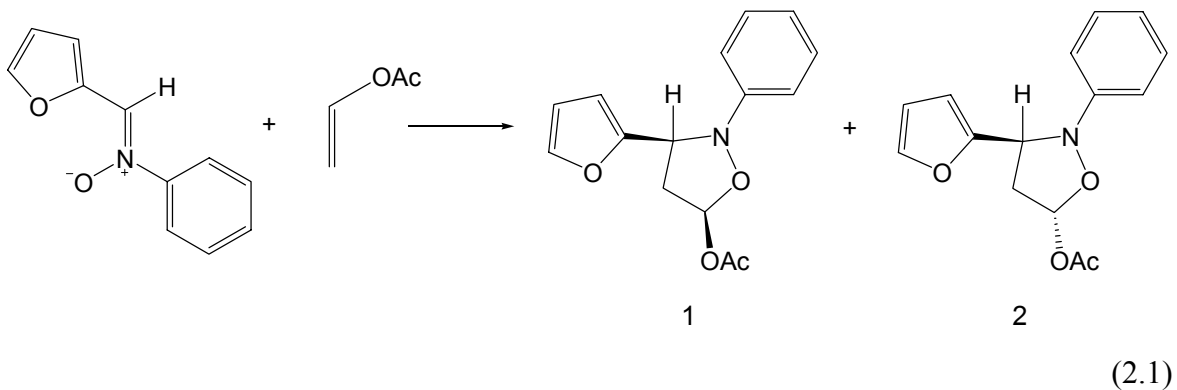


Şekil 2.17 *Endo* ve *ekzo* yaklaşımlara ait orbital örtüşmeleri.

2.5 FURFÜRİL NİTRONLARIN ALKENLERLE OLAN 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI

Literatürde, çeşitli *N*-sübstütüe furfuril nitronların çeşitli alkenlerle verdikleri 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları mevcuttur (Merino et al., 2000a, 2000b). Merino et al. (2000a, 2000b), furfural ve karşılık gelen *N*-sübstütüe hidroksil aminlerden elde ettikleri, *N*-benzil-*C*-(2-furil)nitron ve *N*-(4-metoksibenzil)-*C*-(2-furil)nitron ile çeşitli alkenlerin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını incelemişlerdir. Yapılan NOE deneyleri her iki nitronun da *Z* formunda sentez edildiğini, toluen içerisinde bir hafta boyunca reflaks edilmesine karşın *E* formuna dönüşmemesi ise elde edilen *Z* izomerin kararlı olduğunu göstermiştir (Merino et al., 2000b).

N-Benzil-*C*-(2-furil)nitron ve vinil asetat arasındaki 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu, nitron ve dipolarofilin, kloroform içerisinde 10 gün reflaks edilmesiyle gerçekleştirilmiştir (2.1). Elde edilen verim %36 olup, toplam ürünün %12'sini 1 nolu ürün, %88'ini ise 2 nolu ürün oluşturmaktadır. Aynı reaksiyon kloroform yerine toluen kullanıldığında %48 verimle gerçekleştirilmiş olup toplam ürünün %26'sını 1 nolu ürün, %74'ünü ise 2 nolu ürün oluşturmaktadır. Reaksiyon çözücüsüz ortamda gerçekleştirildiğinde ise ele geçen ürünün %40'ı 1 nolu ürün, %60'ı 2 nolu ürün, toplam verim ise %58 olmaktadır (Merino et al., 2000b).



N-Benzil-*C*-(2-furil)nitron ile etil vinil eter arasındaki 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu toluen içerisinde 10 gün reflaks süresi ile gerçekleştirilmiştir (2.2). Toplam verim %25 olmakla birlikte ürünün %40'ını 1 nolu ürün, %60'ını ise 2 nolu ürün oluşturmaktadır. Aynı reaksiyon çözücüsüz ortamda gerçekleştirildiğinde ise toplam verim %56 olmakta,

1
 2

(2.2)

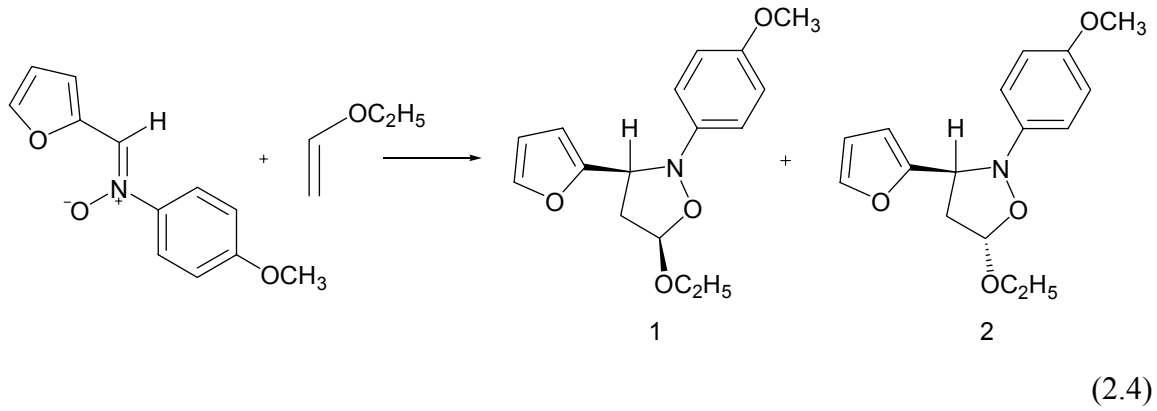
1

2

(2.3)

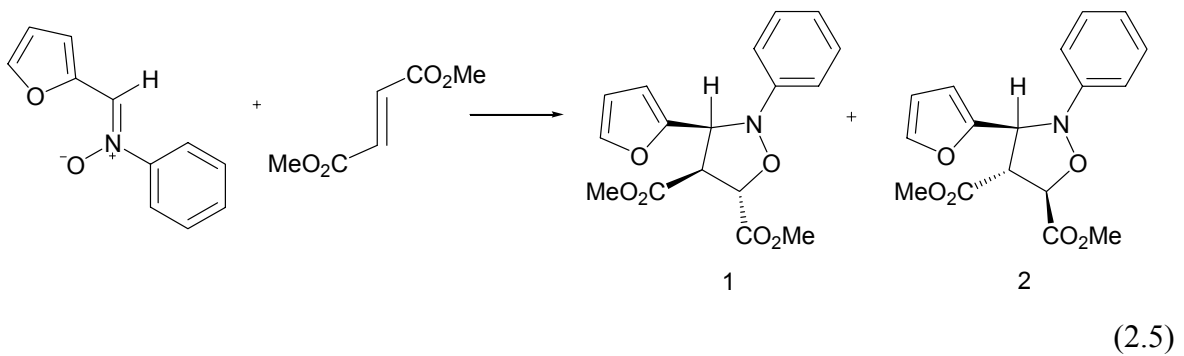
19

Her iki nitronun da gerek etil vinil eter ile gerekse vinil asetat ile olan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında 5-regioizomer meydana gelmiştir (Merino et al., 2000b).

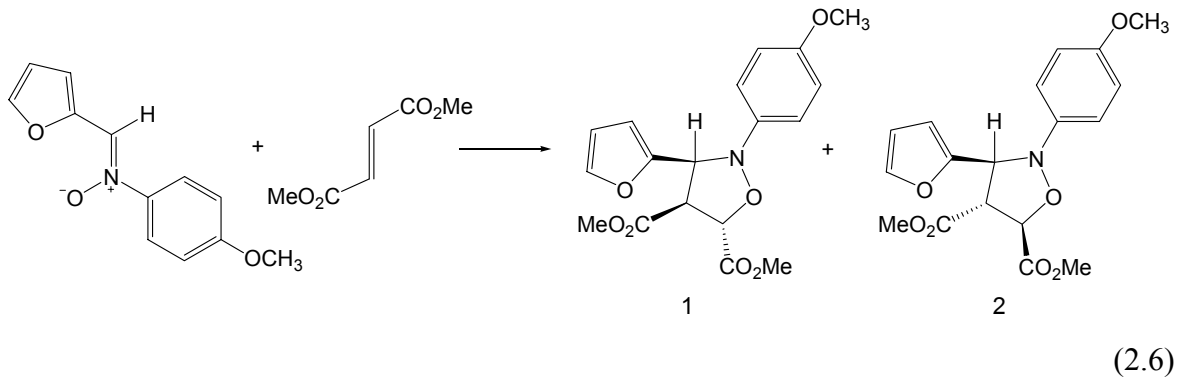


Yine Merino et al. (2000a) tarafından, aynı nitronların, dimetil fumarat ve dimetil maleat ile olan reaksiyonları da incelenmiştir.

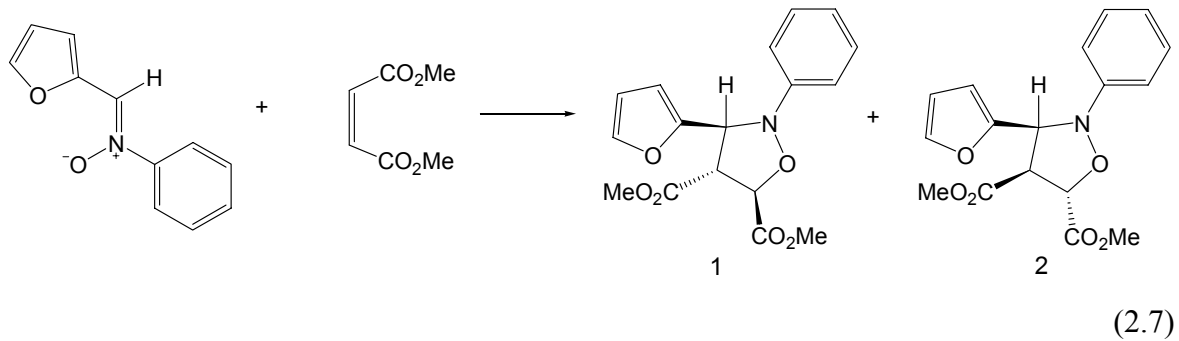
(2.5)'te *N*-benzil-*C*-(2-furil)nitron ile dimetil fumarat arasındaki reaksiyon gösterilmektedir. Reaksiyon diklormetan içerisinde 48 saat reflaks süresi ile gerçekleştirildiğinde, %47'si 1 nolu ürün %53'ü 2 nolu ürün olmak üzere %91 verimle gerçekleştirilmiştir. Aynı reaksiyon diklormetan yerine toluen kullanılıp reflaks süresinin 12 saat tutulduğu durumda toplam %54 verimle gerçekleştirilebilmiştir. Toplam ürünün %61'ini 1 nolu ürün, %39'unu ise 2 nolu ürün oluşturmaktadır (Merino et al., 2000a).



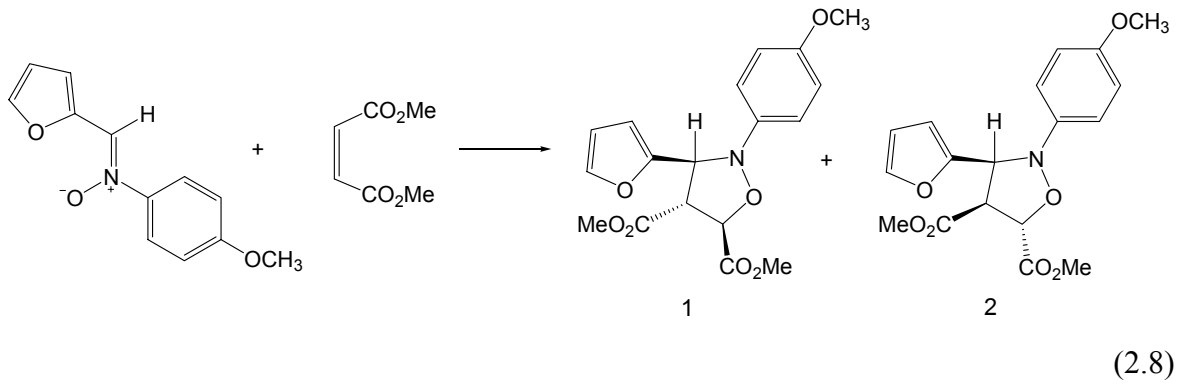
(2.6)'da aynı dipolarofilin *N*-(4-metoksibenzil)-*C*-(2-furil)nitron ile verdiği reaksiyon gösterilmektedir. Reaksiyon toluen içerisinde 12 saat reflaks süresi ile gerçekleştirildiğinde, %93'ü 1 nolu ürün, %7'si 2 nolu ürün olmak üzere toplam %86'lık verim elde edilmiştir (Merino et al., 2000a).



N-Benzil-*C*-(2-furil)nitron ile dimetil maleat arasındaki reaksiyonun 1,2-diklorethan içerisinde 16 saat reflaks süresi ile gerçekleştirilmesi durumunda %79 verim elde edilmiştir (2.7). Toplam ürünün %81'ini 1 nolu ürün, %19'unu 2 nolu ürün oluşturmaktadır. Aynı reaksiyon çözücü olarak toluen kullanıldığı ve reflaks süresinin 12 saat tutulduğu durumda ise %89 verimle meydana gelmiştir, ürünün ise %82'sini 1 nolu ürün, %18'ini 2 nolu ürün oluşturmaktadır (Merino et al., 2000a).



Aynı dipolarofilin *N*-(4-metoksibenzil)-*C*-(2-furil)nitron ile olan reaksiyonu (2.8), çözücünün toluen olduğu ve reflaks süresinin 12 saat tutulduğu ortamda %83 verimle meydana gelmiştir, toplam ürünün %85'ini 1 nolu ürün, %15'ini 2 nolu ürün oluşturmaktadır (Merino et al., 2000a).

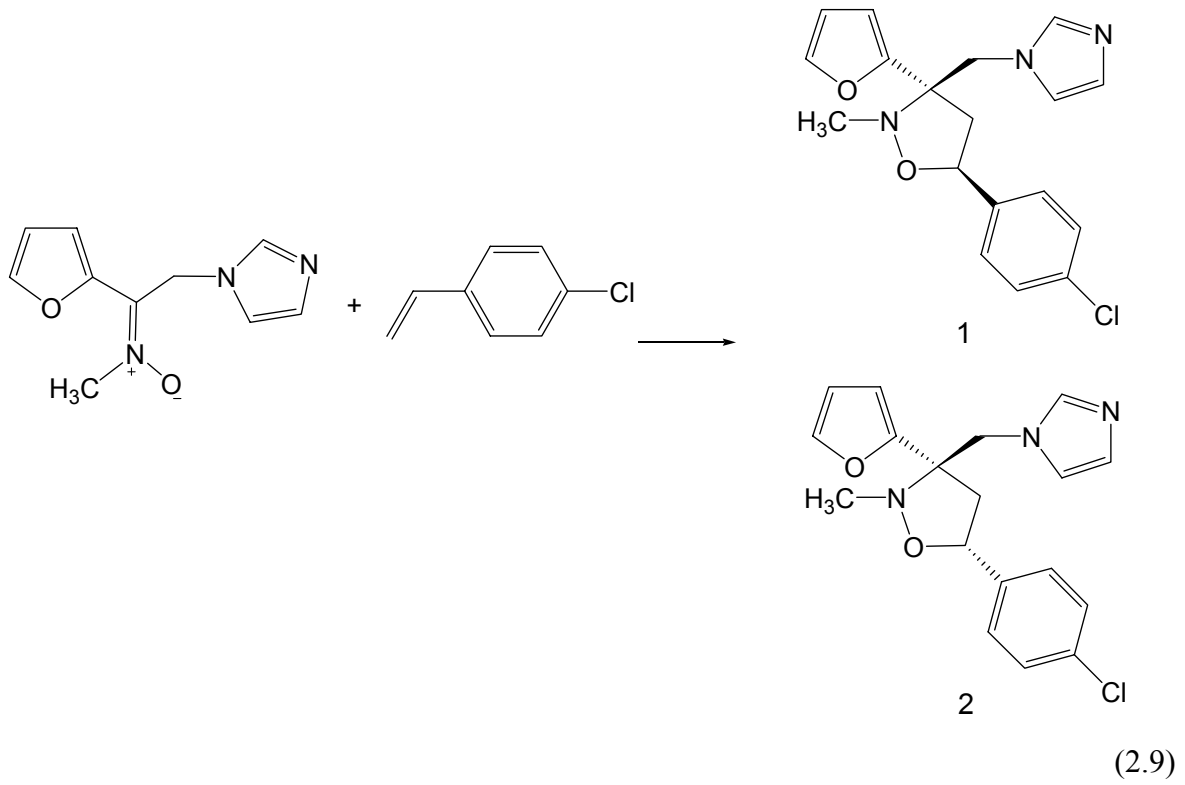


Gerek elektronca zengin dipolarofillerle (etil vinil eter, vinil asetat) gerekse elektronca fakir dipolarofillerle (dimetil fumarat, dimetil maleat) olsun, gerçekleştirilen 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında dipolarofilin elektron yoğunluğunun, reaksiyonun stereokimyasını değiştirmedeği görülmüştür (Merino et al., 2000a, 2000b).

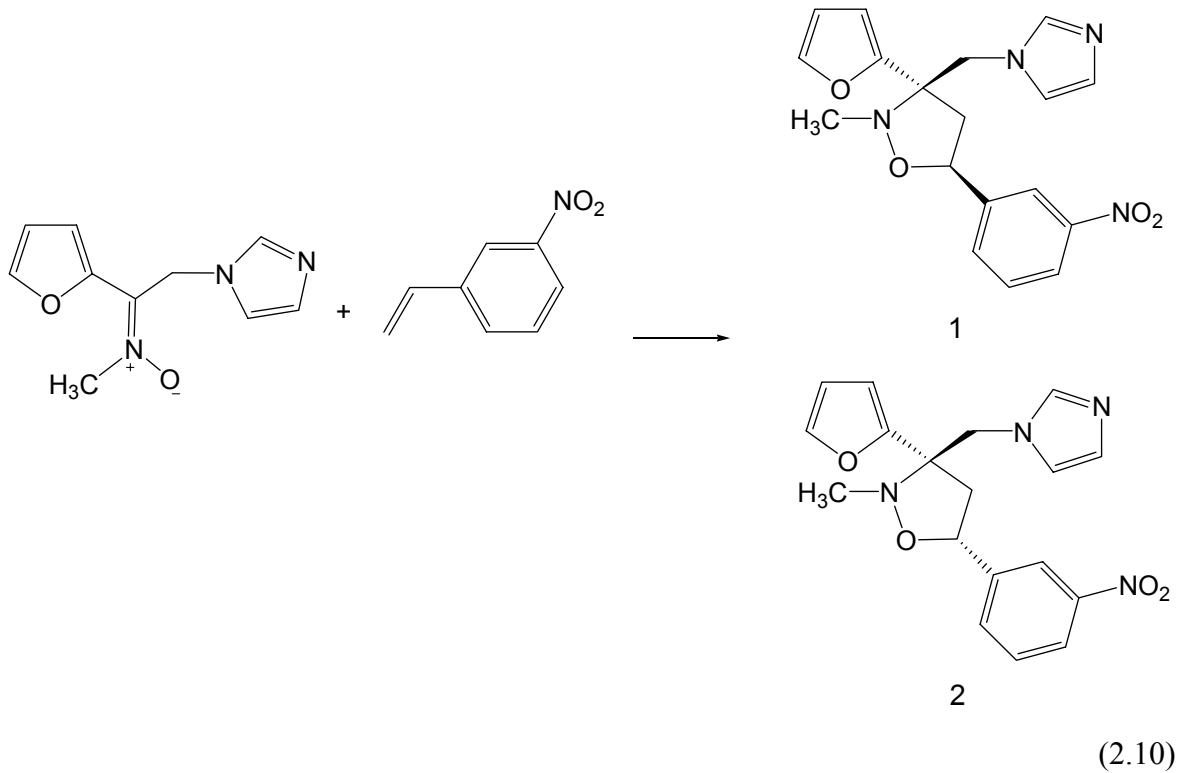
2.6 α - FURAN - 2 - İL - α - İMİDAZOL - 1 - İL METİL - N - METİL NİTRONUN ALKENLERLE OLAN 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI

Literatürde α -furan-2-il- α -imidazol-1-ilmetil-N-metilnitronun çeşitli alkenlerle verdikleri 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları mevcuttur (Bennett et al., 1989). Bennett et al. (1989), α -furan-2-il- α -imidazol-1-ilmetil-N-metilnitronun çeşitli dipolarofillerle verdiği 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını incelemişlerdir.

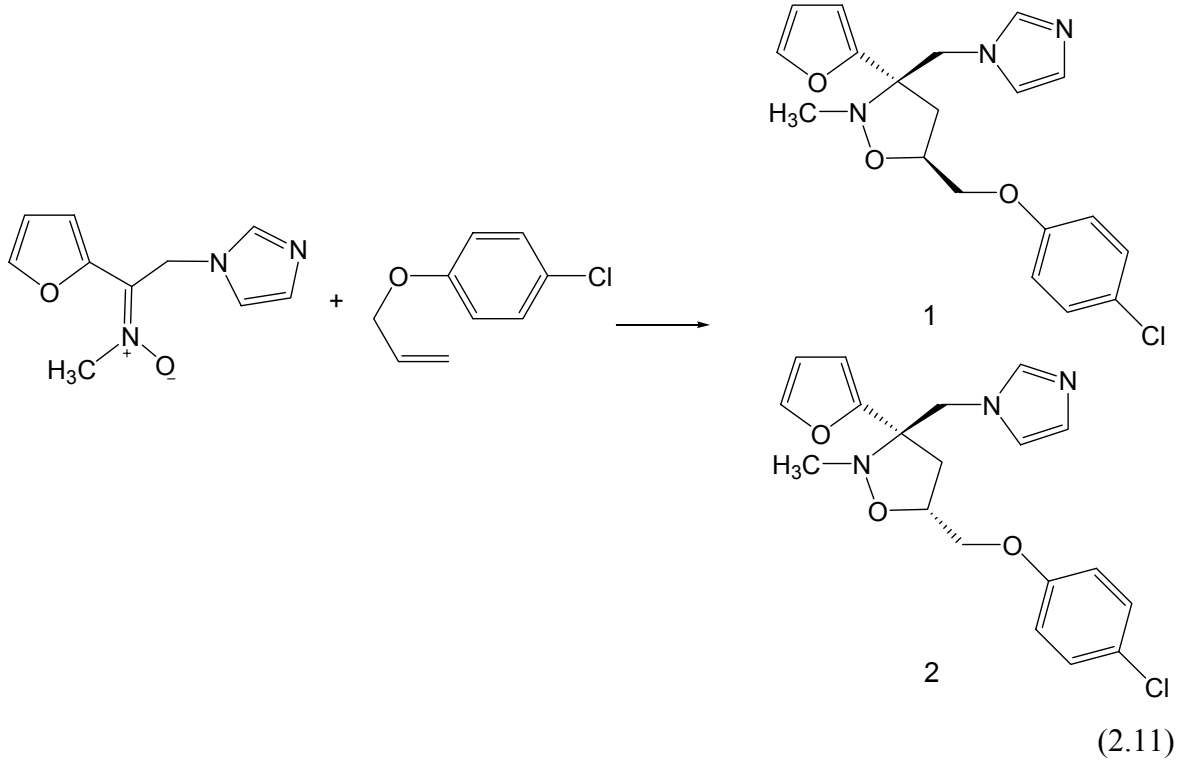
(2.9)'da α -furan-2-il- α -imidazol-1-ilmetil-N-metilnitronun 4-klorstiren ile verdiği 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu verilmiştir. Reaksiyon, toluen içerisinde 48 saat reflaks süresi ile toplam %16,5 verimle gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünün %62'si 1 nolu ürün, %38'si 2 nolu üründür (Bennett et al., 1989).



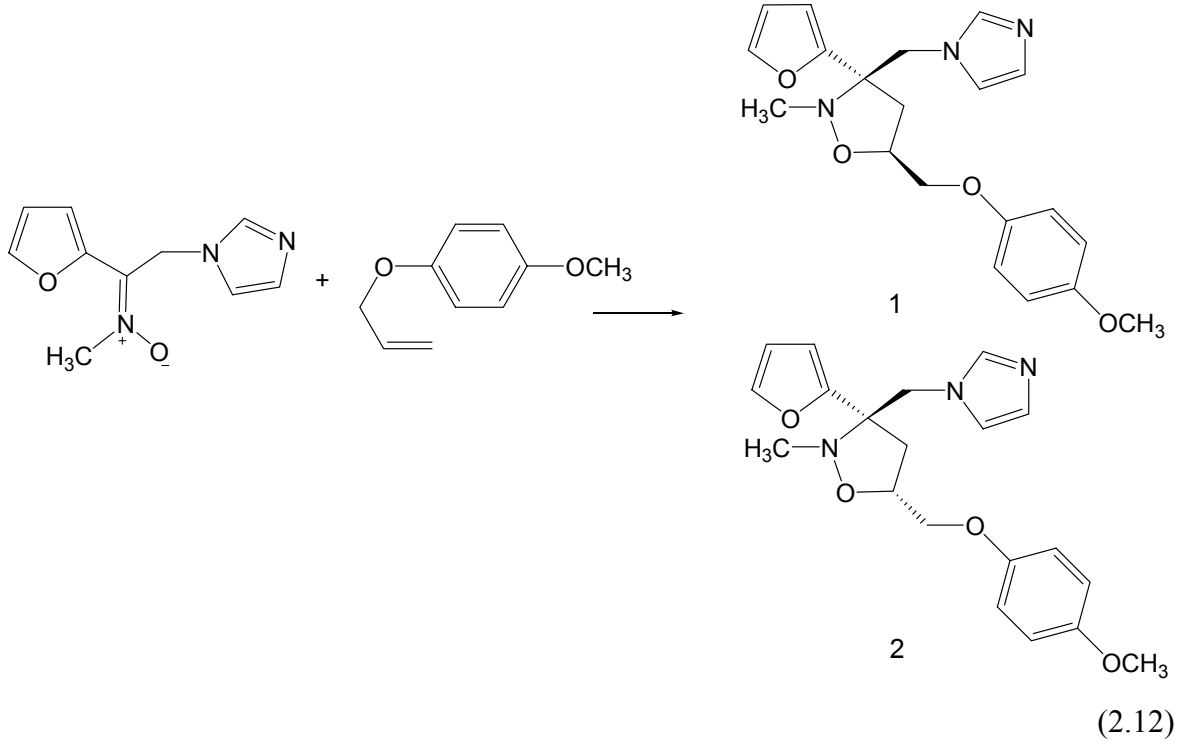
(2.10)'da aynı nitron ile 3-nitrostiren arasındaki 1,3-dipolar halkakatkılma reaksiyonu incelenmiştir. Reaksiyon, 48 saat reflaks süresi ile toluen içerisinde gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünün tamamı 2 nolu ürün olmakla birlikte verim %50'dir (Bennett et al., 1989).



Yine aynı nitronun allil 4-klorfenil eter ile olan reaksiyonu (2.11), nitron ve dipolarofilin toluen içerisinde 48 saat reflaks edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Verim %25 olup oluşan ürünün tamamı 1 nolu üründür (Bennett et al., 1989).

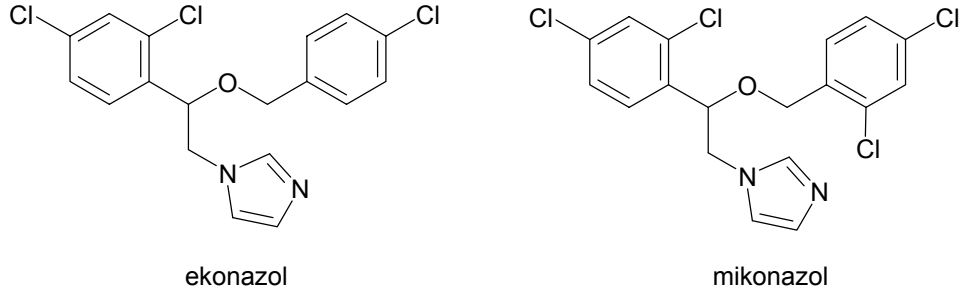


(2.12)'de yine α -furan-2-il- α -imidazol-1-ilmetil-*N*-metilnitronun başka bir dipolarofil olan allil metoksifenil eter ile verdiği 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu gösterilmiştir. Reaksiyon, nitron ve dipolarofilin yine 48 saat süreyle toluen içerisinde reflaks edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. %28 verimle sadece *trans* ürün olan 2 nolu ürün elde edilmiştir (Bennett et al., 1989).

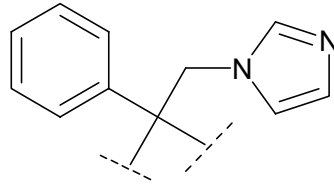


2.7 BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP İMİDAZOL GRUBU İÇEREN BENZİL ETER TÜREVLERİ

Klotrimazol (Buechel et al., 1983), mikonazol (Godefroi et al., 1969), ekonazol (Schär et al., 1976) ve ketokonazol (Drouhet and Dupont, 1987; Graybill et al., 1988; Negroni, 1988; Symoens and Cauwenbergh, 1983; Vanden-Bossche, 1984; Kirkpatrick, 1988; Heel et al., 1982; Thienpont et al., 1979) gibi (şekil 2.18) bir “gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)” grubu (Şekil 2.19) taşıyan çeşitli azol türevleri klinik kullanım amacıyla geliştirilmişlerdir. Bunlardan ekonazol ve mikonazol, 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1*H*-imidazolil)etanolün eteridir. Mikonazol ticari açıdan önemli ilk antimikotiktir fakat uygulama zorluğu, sınırlı spektrum aktivitesi ve bazı istenmeyen yan etkiler nedeniyle kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır (Lovey et al., 1992).



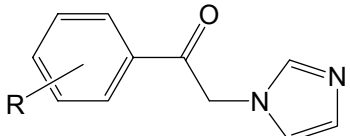
Şekil 2.18 Ekonazol ve mikonazolün molekül yapıları.



Şekil 2.19 Gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil) grubu.

Nardi et al. (1981) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon ve bunun fenil grubu üzerinden türevlendirilen çeşitli bileşikler sentezlenmiştir (Çizelge 2.2). Sentezlenen yapıların bir takım antikonvülzan etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir.

Çizelge 2.2 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

		
	R	Verim %
1	3,4-(OH) ₂	74
2	4-OH	82
3	4-NO ₂	58
4	4-NH ₂	54
5	4-CH ₃ CONH	82
6	4-CH ₃ SO ₂ NH	37
7	4-C ₆ H ₅ O	72
8	4-(<i>ter</i> -C ₄ H ₉)	80
9	4-(<i>sek</i> -C ₄ H ₉)	78
10	4-siklo C ₆ H ₁₁	57
11	2-C ₆ H ₅	46
12	3-C ₆ H ₅	40
13	4-C ₆ H ₅	70

Walker et al. (1981) tarafından daha önceleri yapılan bir çalışmada ise 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanol ve buna ait çeşitli eterik yapılar elde edilmiştir. Elde edilen bu yapıların antikonvülzan etkiye sahip oldukları belirtilmiştir.

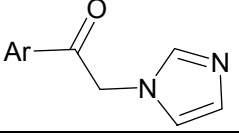
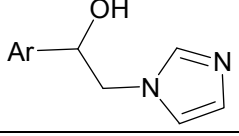
Pellicciari et al. (1984) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon ve 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-feniletanon sentezlenmiş, daha sonra 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-feniletanonun indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir.

Porretta et al. (1993) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon ile bunun fenil grubu üzerinden 4-süstitüe brom, klor, flor ve metil türevleri sentezlenmiş, daha sonra bu yapıların indirgenmesiyle alkoller elde edilmiştir.

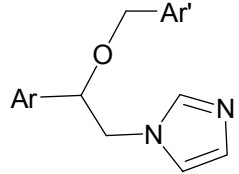
Wahbi et al. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada yine imidazol ve triazol içeren çeşitli ketonlar ile bunların alkoller (Çizelge 2.3) ve eterleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.4). Yapılan antifungal aktivite testleri, bu yapıların bir takım biyolojik aktiviteye sahip olduklarını, imidazol içeren yapıların ise triazollerden daha etkili olduğunu ortaya

koymuştur.

Çizelge 2.3 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol süstitüe bazı keton ve alkol türevleri.

		
	Ar	
1	3,4-Dimetoksifenil	
2	3,4-Metilendioksifenil	
3	1-Nafile	
4	2-Nafile	
5	2-Benzofuranil	

Çizelge 2.4 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol süstitüe bazı eterik yapılar.

		
	Ar	Ar'
1	2,4-Diklorfenil	3,4-Dimetoksifenil
2	2,4-Diklorfenil	3,4-Dimetilendioksifenil
3	2,4-Diklorfenil	1-Nafile
4	2,4-Diklorfenil	2-Nafile
5	2,4-Diklorfenil	2-Benzofuranil
6	3,4-Dimetoksifenil	2,4-Diklorfenil
7	3,4-Dimetilendioksifenil	2,4-Diklorfenil
8	1-Nafile	2,4-Diklorfenil
9	2-Nafile	2,4-Diklorfenil
10	2-Benzofuranil	2,4-Diklorfenil

Genel olarak çoğu imidazol analogu lipofilik bir yapıya sahip olmasından ötürü proteinlere bağlanma eğilimindedir. Bu nedenle enfeksiyon bölgesine ulaşan etken madde miktarı oldukça azalmaktadır. Moleküldeki fenil yerine furan bağlandığı takdirde moleküle ekstra bir polarlık sağlanmış olur. Buna bağlı olarak lipofilik özellik ve proteinlere bağlanma eğilimi azalırken molekülün sudaki çözünürlüğü artmaktadır. Bu nedenle enfeksiyon bölgesine ulaşması sırasında etken madde konsantrasyonunda gözlenen azalma miktarı düşürülmüş olur (Bennett et al., 1989).

BÖLÜM 3

DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Jasco FT-IR cihazında, NMR spektrumları ODTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Bruker DPX-400 400 MHz High Performance Digital FT-NMR cihazlarında alınmıştır. Maddelerin kütle spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında Waters Micromass 2Q cihazında ESI(+) metodu kullanılarak, NMR spektrumlarının bazıları da yine aynı laboratuvarında Varian Mercury 400 MHz FT-NMR cihazlarında alınmıştır. Bileşiklerin erime noktaları Stuart Scientific SMP 1 cihazında belirlenmiştir.

3.1 α - FURAN - 2 - İL - α - (1H - BENZO[d]İMİDAZOL-1-İLMETİL)-N-METİLNİTRON (6) SENTEZİ

Bu çalışmada kullanılmış olan α -furan-2-il- α -(1H-benzo[d]imidazol-1-ilmetil)-N-metilnitron (6) daha önce yayınlanan yöntemlere (Bennett et al., 1989) benzer şekilde sentezlenmiştir.

3.1.1 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) sentezi

0-5°C'ye soğutulmuş 2-asetilfuran (1) (30 mmol)'ın 18 mL dioksan/eter (1:2) içerisindeki çözeltisi üzerine brom (38 mmol) argon atmosferi altında 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. 20 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ilave edilir ve eterle ekstrakte edildikten sonra organik faz ayrılır, kurutulur ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalan kısım 12 mL dioksan/eter (4:1) karışımında çözülüp 0-5°C'ye soğutulmuş benzimidazol (3) (138 mmol)'ün 12 mL etanol içerisindeki süspansiyonuna, argon atmosferi altında, 1 saat içerisinde damla damla ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 18 saat daha karıştırıldıktan sonra karışım 20 mL su ile

seyreltilir ve kloroformla ekstrakte edilir. Organik faz ayrılıp kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırılır ve silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile keton (**4**) ayrılır (verim: %66, e.n.: 152-160°C. **IR** (KBr) 1673 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 5.43 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=1.6, 3.6 Hz), 7.25-7.35 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 50.4, 119.0, 120.0, 120.8, 123.8, 124.7, 134.5, 143.5, 144.0, 147.7, 151.2, 181.1. **ESI m/z** 227 (M+1, 100)).

3.1.2 α-Furan-2-il-α-(1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitron (**6**) sentezi

2-(1*H*-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) (16 mmol), *N*-metilhidroksilamin hidroklorür (**5**) (24 mmol) ve sodyum asetat (24 mmol)'ın 40 mL etanol içerisindeki süspansiyonu 72 saat süreyle oda sıcaklığında argon atmosferi altında karıştırılır. 72 saat sonunda süspansiyon 75 mL suyla seyreltilir ve potasyum karbonat ile nötralleştirilir. Kloroformla ekstrakte edildikten sonra organik faz ayrılarak sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ve silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile nitron (**6**) ayrılır (verim: %14, yağımsı. **IR** (neat) 1559 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 3.8 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.50 (1H, dd, J=1.8, 3.6 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 8.17 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 42.3, 50.7, 110.0, 113.1, 113.9, 120.8, 122.5, 123.3, 143.5, 144.0. **ESI m/z** 256 (M+1, 50), 169 (100)).

3.2 α-FURAN-2-İL - α - (1*H* - BENZO [d] İMİDAZOL - 1 - İLMETİL) - *N* - METİLNİTRONUN (**6**) HALKAKATILMA REAKSİYONLARI

Genel bir yöntem olarak nitron öncelikle toluen içerisinde çözülür ve bunun üzerine dipolarofil, nitron/dipolarofil (mol/mol) oranı 1:1.5 olacak şekilde ilave edilir ve reflaks yapılır.

3.2.1 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitronun (6) stiren (7) ile halkakatılma reaksiyonu: 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol (8) sentezi

Nitron (6) (0.30 mmol) 4 mL tolueen içerisinde çözülür ve bunun üzerine stiren (7) (0.45 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 48 saat reflaks yapılır. 48 saat sonunda reflaksa son verilir. Çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısım silika jel üzerinden, kloroform/metanol karışımında (50:1) kolon kromatografisi ile ayrılır ve izoksazolidin (8) ele geçer (verim: %17, yağimsı. **IR** (neat) 3116, 3054, 2923, 2884, 1658, 1608, 1492, 1450, 1357, 1249, 1141, 1087, 1006, 925, 879, 736, 690, 593 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 2.40-2.56 (1H+3H, m), 3.23 (1H, dd, J=9.2, 12.8 Hz), 4.58 (1H, d, J=13.6 Hz), 4.85 (1H, d, J=12.8 Hz), 5.61 (1H, dd, J=6.4, 8.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.45 (7H, m), 7.95 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.55 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 40.2, 42.7, 46.3, 52.4, 71.3, 111.2, 111.4, 111.7, 116.5, 125.7, 126.8, 128.4, 129.2, 132.1, 140.6, 144.1, 149.5. **ESI** m/z 360 (M+1, 100)).

3.2.2 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[d]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitronun (6) 4-klorstiren (9) ile halkakatılma reaksiyonu: 1-((5-(4-Klorfenil)-3-(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol (10) sentezi

Nitron (6) (0.30 mmol) 4 mL tolueen içerisinde çözülür ve bunun üzerine 4-klorstiren (9) (0.45 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 72 saat reflaks yapılır. 72 saat sonunda reflaksa son verilir. Çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısım silika jel üzerinden, kloroform/metanol karışımında (50:1) kolon kromatografisi ile ayrılır ve izoksazolidin (10) ele geçer (verim: %26, erime noktası: 170-172°C. **IR** (KBr) 3050, 2926, 1670, 1562, 1491, 1457, 1282, 1089, 1016, 885, 822, 746 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 2.50 (1H, dd, J=6.4, 13.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.23 (1H, dd, J=8.8, 13.2 Hz), 4.73 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.90 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.52-5.60 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.48-6.52 (1H, m), 7.14-7.44 (8H, m), 7.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 40.4, 41.7, 44.8, 51.1, 69.6, 111.2, 111.4, 111.7, 116.5, 125.7, 126.8, 128.4, 129.2, 132.1, 140.6, 144.1, 149.5. **ESI** m/z 394 (M+1, 100)).

3.2.3 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitronun (6) etil fenilpropiolat (11) ile halkakatılma reaksiyonu: Etil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (12) sentezi

Nitron (6) (0.30 mmol) 4 mL toluen içerisinde çözülür ve bunun üzerine etil fenilpropiolat (11) (0.45 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 96 saat reflaks yapılır. 96 saat sonunda reaksiyona son verilir. Çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısım silika jel üzerinden, kloroform/metanol karışımında (50:1) kolon kromatografisi ile ayrılır ve izoksazolin (12) ele geçer (verim: %18, yağımsı. **IR** (neat) 1692 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 0.97 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 3.91-4.01 (1H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.82 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.10 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.44 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.48 (1H, dd, J=1.8, 3.2 Hz), 6.97 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.14-7.34 (5H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.18 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 13.8, 41.7, 49.6, 60.1, 76.0, 99.8, 110.3, 110.5, 110.9, 120.2, 121.8, 122.6, 127.0, 127.6, 128.9, 130.7, 135.4, 143.0, 145.1, 149.6, 163.7, 166.0. **ESI** m/z 430 (M+1, 70), 137 (100)).

3.2.4 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitronun (6) DMAD (13) ile halkakatılma reaksiyonu: Dimetil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (14) sentezi

Nitron (6) (0.30 mmol) 4 mL toluen içerisinde çözülür ve bunun üzerine DMAD (13) (0.45 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 96 saat karıştırılır. 96 saat sonunda reaksiyona son verilir. Çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısım silika jel üzerinden, kloroform/metanol karışımında (50:1) kolon kromatografisi ile ayrılır ve izoksazolin (14) ele geçer (verim: %21, yağımsı. **IR** (KBr) 1724, 1698 cm⁻¹. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ 2.55 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.77 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.02 (1H, d, J=14.8 Hz), 6.42-6.44 (1H, m), 6.46-6.48 (1H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.75-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ 41.1, 48.3, 52.0, 53.2, 76.7, 105.1, 110.3, 111.1, 111.6, 120.1, 121.9, 122.7, 143.7, 144.7, 158.2, 163.1. **ESI** m/z 398 (M+1, 100)).

3.3 FURİL VE BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE BENZİL ETERLERİN (17) SENTEZİ

Benzil eterlerin (17) sentezleri daha önce yayınlanmış yöntemlere (Wahbi et al., 1995) benzer şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.3.1 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) sentezi

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (4) (1 mmol) 12 mL etanol içerisinde çözülür ve buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulur. Bunun üzerine 6 mL etanolde çözülmüş NaBH₄ (0,96 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı yarım saat kadar daha buz banyosunda karıştırıldıktan sonra reaksiyona bir buçuk saat oda sıcaklığında devam edilir. Reaksiyon karışımı, 1-2 mL eter ve doygun NaCl çözeltisi ile seyreltilir. Eterle ekstraksiyon yapılır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur, çözücü uzaklaştırılır ve beyaz renkli 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) ele geçer (verim: %92, e.n.:122-130°C. IR (KBr) 3412 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.00 (1H, s), 4.40 (1H, dd, J=7.8, 14.6 Hz), 4.50 (1H, dd, J=3.8, 14.6 Hz), 5.06 (1H, dd, J=3.8, 7.6 Hz), 6.22-6.31 (2H, m), 7.07-7.52 (5H, m), 7.82 (1H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 50.2, 67.1, 108.3, 110.6, 111.2, 120.7, 122.5, 123.5, 143.4, 153.9. ESI m/z 229 (M+1, 100)).

3.3.2 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (17a) sentezi

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (15) (0.149 mmol) 0.3 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.186 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.15 mL DMF içerisinde çözülmüş benzil klorür (16a) (0.149 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozular. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (17a) ayrılır (verim: %40, yağimsı. IR (neat) 1148, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.14 (1H, d, J=11.6 Hz), 4.38 (1H, dd, J=4.4, 14.4 Hz), 4.48 (1H, dd, J=7.6, 14.4 Hz), 4.42 (1H, d, J=11.6 Hz), 4.58 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.27-6.30 (1H, m),

6.90-6.94 (2H, m), 7.07- 7.12 (3H, m), 7.14-7.22 (3H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.71,-7.33 (1H, m), 7.84 (1H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 48.5, 71.1, 72.2, 109.8, 110.1, 110.8, 120.3, 122.5, 123.3, 128.0, 128.1, 128.6, 133.9, 137.1, 143.1, 143.5, 144.0, 150.7). ESI m/z 319 (M+1, 100)).

3.3.3 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (17b) sentezi

2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) (0.658 mmol) 1.4 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.823 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.5 mL DMF içerisinde çözülmüş 4-brombenzil bromür (**16b**) (0.658 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozulur. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (**17b**) ayrılır (verim: %34, yağimsı. IR (neat) 1149, 1076 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.09 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.35 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.39 (1H, dd, J=4.0, 14.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J=8.4, 14.8 Hz), 4.57 (1H, dd, J=3.6, 8.4 Hz) 6.24 (1H, J=3.6 Hz), 6.32 (1H, dd, J=1.8, 3.4 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17-7.25 (5H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.84 (1H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 46.3, 48.5, 70.3, 72.2, 109.7, 110.1, 110.8, 120.5, 122.0, 122.6, 123.3, 129.6, 131.7, 133.9, 136.1, 143.5, 143.6, 144.1, 150.6. ESI m/z 399 (M+1, 100)).

3.3.4 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (17c) sentezi

2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) (0.658 mmol) 1.4 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.823 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.5 mL DMF içerisinde çözülmüş 2,4-diklorbenzil klorür (**16c**) (0.658 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozulur. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü

uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (**17c**) ayrılır (verim: %45, yağımsı. **IR** (neat) 1145, 1091 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ 4.10 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J=4.0$, 14.0 Hz), 4.50 (1H, dd, $J=8.4$, 14.0 Hz), 4.56 (1H, dd, $J=4.0$, 8.4 Hz), 6.24 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.30-6.32 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.82 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ 48.5, 70.3, 72.3, 109.7, 110.1, 110.8, 120.5, 122.5, 123.3, 128.7, 129.3, 133.9, 134.0, 135.6, 143.6, 144.1, 150.7. **ESI** m/z 387 ($M+1$, 100)).

3.3.5 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17d**) sentezi

2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) (0.658 mmol) 1.4 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.823 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.5 mL DMF içerisinde çözülmüş 4-florbenzil bromür (**16d**) (0.658 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozulur. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (**17d**) ayrılır (verim: %26, yağımsı. **IR** (neat) 1153, 1087 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ 4.11 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 4.38 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J=4.2$, 14.2 Hz), 4.53 (1H, dd, $J=8.4$, 14.4 Hz), 4.60 (1H, dd, $J=4.0$, 8.4 Hz), 6.26 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.30-6.33 (1H, m), 6.77 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.19-7.24 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.03 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ 47.5, 69.2, 70.8, 108.8, 109.5, 114.1, 114.3, 118.7, 121.8, 122.4, 128.5, 128.6, 131.5, 132.4, 140.8, 142.3, 142.4, 149.3, 160.1, 162.6. **ESI** m/z 337 ($M+1$, 100)).

3.3.6 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17e**) sentezi

2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) (0.439 mmol) 0,95 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.548 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.35 mL DMF içerisinde çözülmüş 4-florbenzilbromür (**16e**) (0.439 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda

sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozular. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (**17e**) ayrılır (verim: %36, yağımsı. **IR** (neat) 1149, 1087 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ 4.29 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J=4.4$, 12.8 Hz), 4.56 (1H, dd, $J=8.0$, 14.4 Hz), 4.64 (1H, dd, $J=4.4$, 8.4 Hz), 6.29 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.30-6.33 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=1.8$, 8.2 Hz), 7.17-7.26 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J=1.4$, 6.2 Hz), 7.85 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ 48.5, 67.6, 73.1, 109.7, 110.3, 110.8, 120.5, 122.6, 123.3, 127.3, 129.2, 130.2, 133.6, 133.8, 133.9, 134.3, 143.7, 144.0, 150.4. **ESI** m/z 353 ($M+1$, 100)).

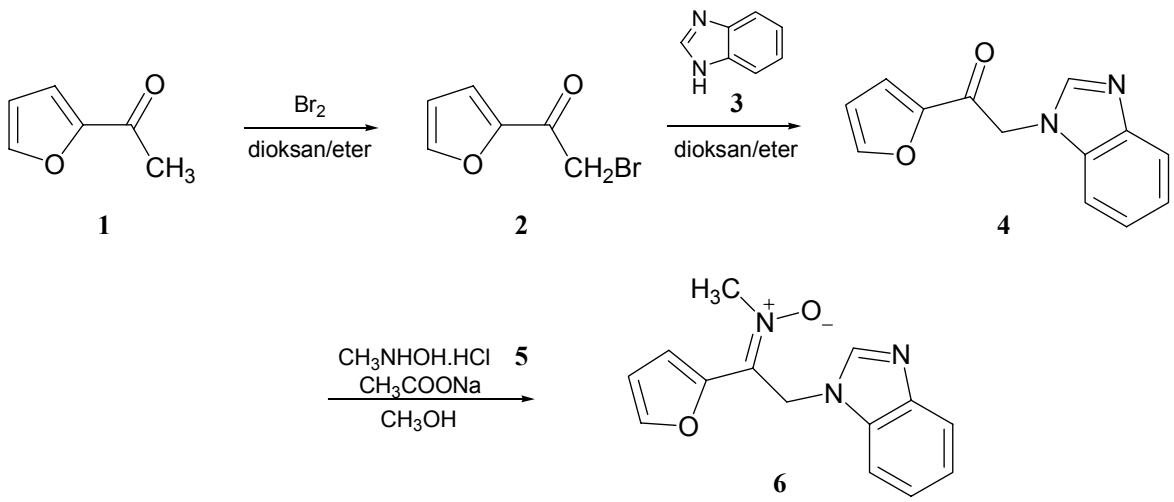
3.3.7 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17f**) sentezi

2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) (0.350 mmol) 0,75 mL DMF içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.438 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine 0.30 mL DMF içerisinde çözülmüş 2,6-diklorbenzil bromür (**16f**) (0.439 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırılır. 2 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozular. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstrakte edilir organik faz ayrılır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılıp silika jel üzerinden kloroform/metanol (50:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ürün (**17f**) ayrılır (verim %49, yağımsı. **IR** (neat) 1149, 1091 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) δ 4.17-4.54 (2H, m), 4.52 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.70 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.74-4.78 (1H, m), 6.32 (1H, dd, $J=2.0$, 2.8 Hz), 6.37 (1H, $J=2.8$ Hz) 7.01 (1H, dd, $J=7.0$, 9.0 Hz), 7.10 2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19-7.27 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.05 (1H, s). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) δ 48.3, 65.8, 73.4, 108.7, 108.8, 109.6, 118.3, 122.0, 122.6, 127.3, 129.1, 131.3, 132.1, 135.5, 142.0, 142.3, 149.3. **ESI** m/z 387 ($M+1$, 100)).

BÖLÜM 4

BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 FURİL SÜBSTİTÜE NİTRON (6) SENTEZİ



(4.1)

Literatürde nitron sentezine dair çeşitli yöntemler yer almaktadır. Bu yöntemlerden birisi karbonil bileşiğinin, bu bizim çalışmamızda bir ketondur, *N*-metilhidroksilamin hidroklorür ve sodyum asetat varlığında metanol içerisinde 72 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmasıdır (Mullen et al., 1988; Bennett et al., 1989).

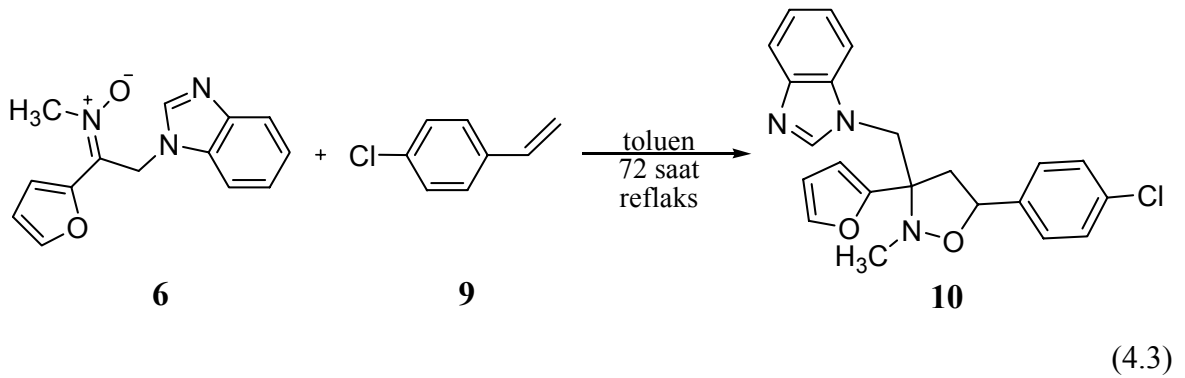
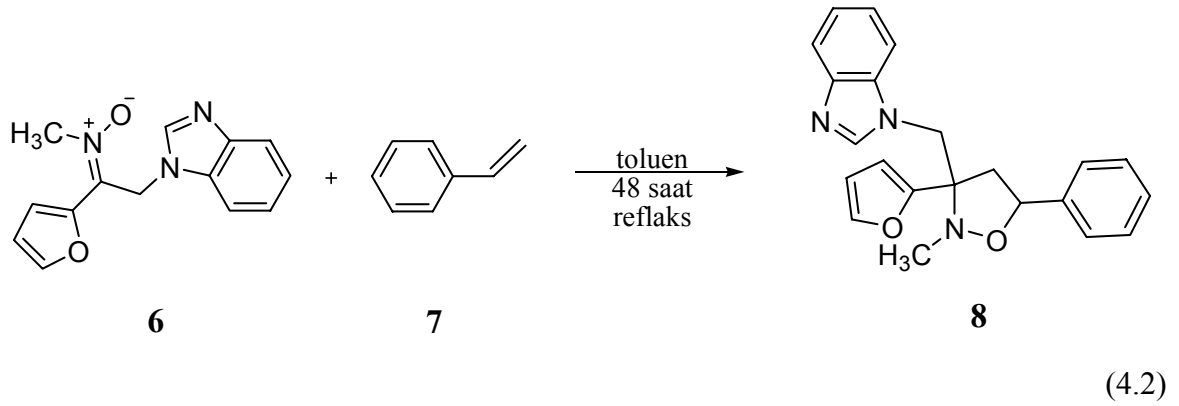
Burada öncelikle 1-(furan-2-il)etanon (**1**), dioksan/eter karışımında 0-5°C aralığında brom ilavesinin ardından oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırılması sonucu açıl grubu üzerinden %70 verimle bromlanmış ve 2-brom-1-(furan-2-il)etanon (**2**) elde edilmiştir.

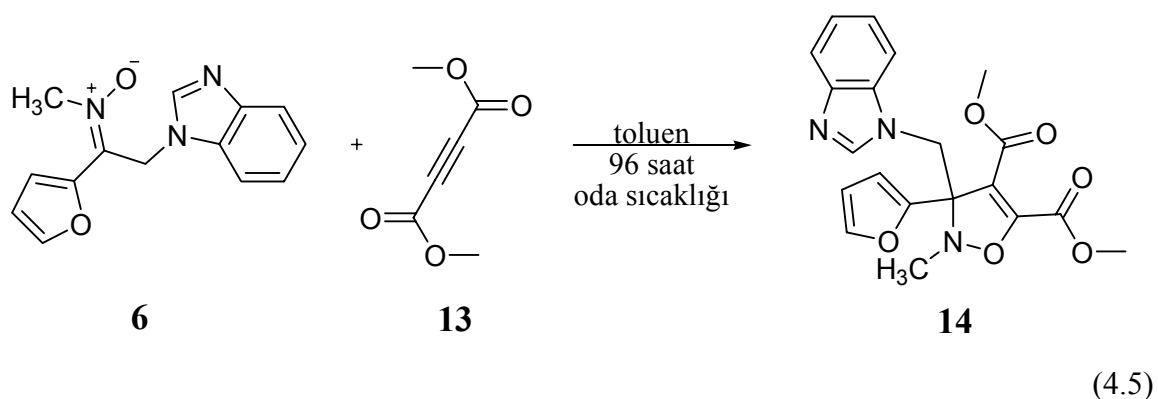
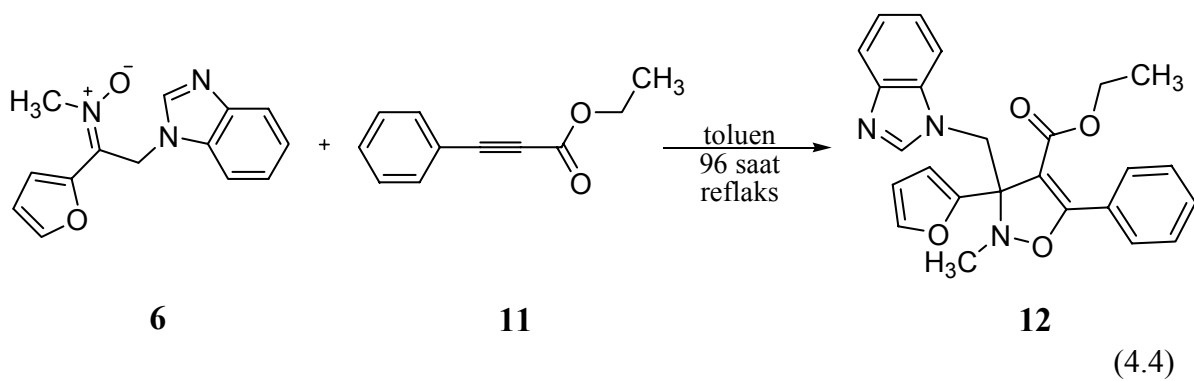
İkinci aşamada, 2-brom-1-(furan-2-il)etanona (**2**) bir yerdeğiştirme tepkimesiyle brom yerine benzimidazol (**3**) bağlanmıştır. Benzimidazol (**3**) metanol içerisinde çözülerek bunun üzerine 60 dakikayı aşkın sürede dioksan/eter karışımında çözülen 2-brom-1-(furan-2-il)etanon (**2**) ilave edilmiştir. İlave yine 0-5°C aralığında gerçekleştirildikten sonra oda

sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırılmıştır. 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) %80 verimle elde edilmiştir.

Bundan sonra nitron (**6**), yukarıda bahsedilen yöntemle *N*-metilhidroksilamin hidrojenklorür (**5**) ve sodyum asetat varlığında 72 saat sonunda %17 verimle sentezlenmiştir. Burada elde edilen nitronun *E* yapıda olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki benzer yapılar için elde edilen sonuçlar da yine bu şekildedir (Bennett et al., 1989).

4.2 FURİL SÜBSTİTÜE NİTRONUN (**6**) 1,3-DİPOLAR HALKAKATILMA REAKSİYONLARI





Halkakatılma reaksiyonları literatürdeki mevcut yöntemlere göre 1,3-dipol ve dipolarofilin toluen içerisinde reflaks edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Yalnız DMAD (**13**) ile olan reaksiyonda reflaksa gerek kalmadan oda sıcaklığında 96 saatte reaksiyon gerçekleştirilmiştir. 4-Klorstiren (**9**) ile olan halkakatılma reaksiyonunda ise reflaks süresi 72 saat, etil fenilpropiolat (**11**) ile reaksiyonda ise 96 saat tutulmuştur. Stiren (**7**) ile olan reaksiyonda ise 48 saat reflaks süresi yeterli olmuştur.

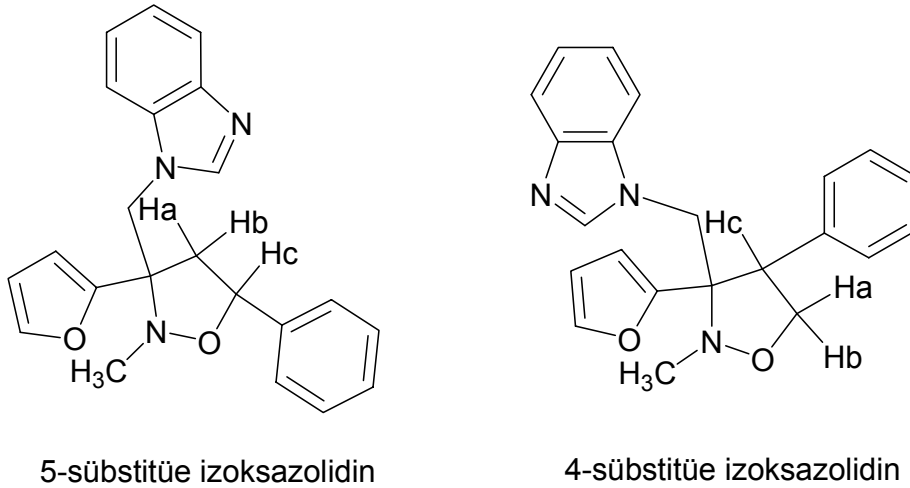
Reaksiyonlar, verimleri ile birlikte Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Gerçekleştirilen halkakatılma reaksiyonları.

	Dipolarofil	Reaksiyon Süresi	Verim %
1	Stiren (7)	48 saat reflaks	17
2	4-Klorstiren (9)	72 saat reflaks	26
3	Etil fenilpropiolat (11)	96 saat reflaks	18
4	DMAD (13)	96 saat oda sıcaklığı	21

Halkakatılma reaksiyonlarında tartışılması gereken iki husus vardır. Bunlardan birincisi katılmanın 4-regioizomeri mi yoksa 5-regioizomeri mi daha yüksek oranda verdiği ile, ikinci husus ise stereokimya ile ilgilidir.

(4.2) ve (4.3) nolu reaksiyonlarda 5-regioizomerin daha yüksek oranda oluşacağını beklemek yanlış olmayacaktır. İzoksazolidin halkası üzerinde dipolarofilden gelen sadece bir sübstitüent vardır ve bu sübstitüent, 4- konumuna göre daha az sterik engelli olan 5- konumunu tercih edecektir. Literatürde var olan benzer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Mullen et al., 1988; Bennett et al., 1989). Daha önce tartışıldığı gibi stiren (7) ve 4-klorstiren (9) gibi elektronca zengin olefinlerle olan halkakatılma reaksiyonlarında $LUMO_{dipol}$ ve $HOMO_{dipolarofil}$ arasındaki etkileşme sonucu 5-sübstitüe izoksazolidin oluşacağı beklenmelidir. 1H -NMR verilerinden hareketle oluşan ürünün 5-sübstitüe izoksazolidin olduğunu söylemek mümkündür. (4.2) ve (4.3)'te elde ettiğimiz her iki üründe Ha ve Hb protonlarına ait 1H -NMR sinyalleri 2.5 ve 3.2 ppm'de, Hc protonuna ait sinyal ise 5.5 ppm değerinin biraz üzerinde gelmiştir (Şekil 4.1). Eğer sübstitüent (fenil/4-klorfenil) 4- konumunda yer almış olsaydı (Şekil 4.1) moleküldeki Ha ve Hb protonlarına ait iki sinyalin 5.5 ppm civarında Hc'ye ait sinyalin ise 2.5-3.5 ppm gibi bir aralıkta gelmesi beklenirdi.



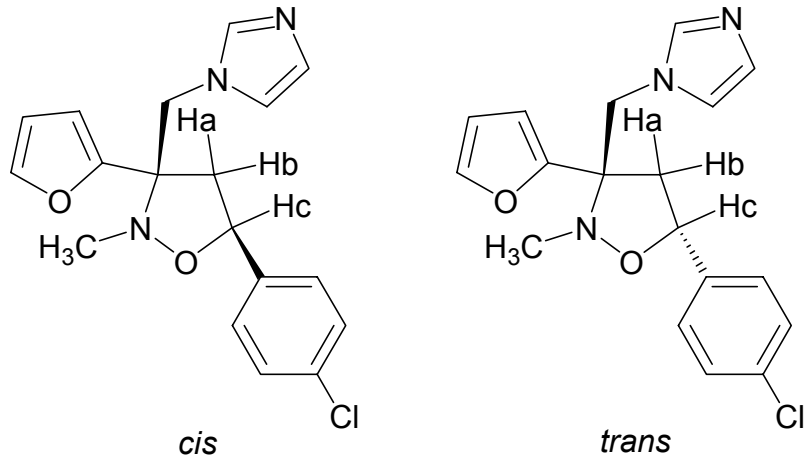
Şekil 4.1 5-Sübstitüe ve 4-sübstitüe izoksazolidin yapıları

(4.4) Nolu reaksiyonda da yine fenil grubunun 5- konumunda olduğu yapının daha yüksek oranda tercih edileceğini beklemek yanlış olmayacaktır. Fakat bu yapıda izoksazolin

halkasının 4- ve 5- konumlarında proton bulunmaması, oluşması muhtemel regioizomerlerin ^1H -NMR spektrumunda önemli bir farkın gözlenmesine engel olacaktır. Ancak $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ gibi elektron çekici bir grubun 4-pozisyonunda, $-\text{C}_6\text{H}_5$ gibi bir grubun ise 5-pozisyonunda olması sınır moleküler orbital teoriye ters düşen bir durum olmayacaktır.

(4.5) Nolu reaksiyonda regioizomer oluşma durumu, her iki konuma bağlanacak grubun da aynı olması nedeniyle söz konusu değildir.

Halkakatılma reaksiyonları üzerinde tartışılması gereken diğer bir durum ise daha önceden de belirtildiği gibi oluşan ürünlerin stereokimyası ile ilgilidir. Yapılan halkakatılma reaksiyonları sonucunda *cis* ve *trans* izomerlerin meydana gelmesi muhtemel olmakla birlikte bu çalışmada ayrı ayrı *cis* ve *trans* izomerler izole edilememiştir. (4.2) ve (4.3) nolu reaksiyonlarda elde edilen yapıların ise *cis* izomer olduğu düşünülmektedir. Bu noktada Bennett et al. (1989) tarafından yapılan çalışma bize iki önemli ipucu vermektedir. Bunlardan birincisi, Bennett et al. (1989) tarafından sentezlenen yapılarda *cis* izomerdeki Ha ve Hb protonlarına ait ^1H -NMR sinyallerinin sırasıyla 2.24 ve 3.03 ppm değerlerinde olup aralarındaki farkın 0.79 ppm gibi yüksek bir değere sahip olmasıdır. *Trans* üründe ise aynı sinyaller 2.52 ve 2.63 ppm değerlerinde gelmiş olup aralarındaki fark 0.11 ppm gibi nispeten küçük bir değerdir. İkincisi ise Hc protonuna ait kimyasal kayma değeri ile ilgilidir. Bennett et al. (1989) tarafından yapılan çalışmada Hc protonuna ait sinyal *cis* üründe 5.48 ppm’de, *trans* üründe ise 4.96 ppm’de gelmiştir (Şekil 4.2). (4.2) Nolu reaksiyonda elde ettiğimiz yapıya (**8**) ait Ha ve Hb protonlarına ait sinyaller 2.40-2.56 ve 3.23 ppm’de, Hc protonuna ait sinyal ise 5.61 ppm’de gelmiştir. Aynı değerler (4.3) nolu reaksiyondan elde edilen ürün (**10**) için sırasıyla 2.50 ve 3.23 ile 5.52-5.60 ppm’dir. Buna göre her iki reaksiyon sonucunda elde edilen üründe de (**8**, **10**) Ha ve Hb protonlarına ait sinyaller arasındaki farklar sırasıyla yaklaşık olarak 0.75 ve 0.73 ppm olup Bennett et al. (1989) tarafından yapılan çalışmadakilere benzer şekilde (*cis* izomerde 0.79 ppm) önemli ölçüde büyüktür. Yine Hc protonlarına ait 5.5 ppm civarındaki sinyaller de Bennett et al. (1989) tarafından yapılan çalışmadakine benzer şekilde *cis* izomerle uyumludur (*cis* izomerde bu sinyal 5.48 ppm’de, *trans* izomerde 4.96 ppm’de gelmektedir).



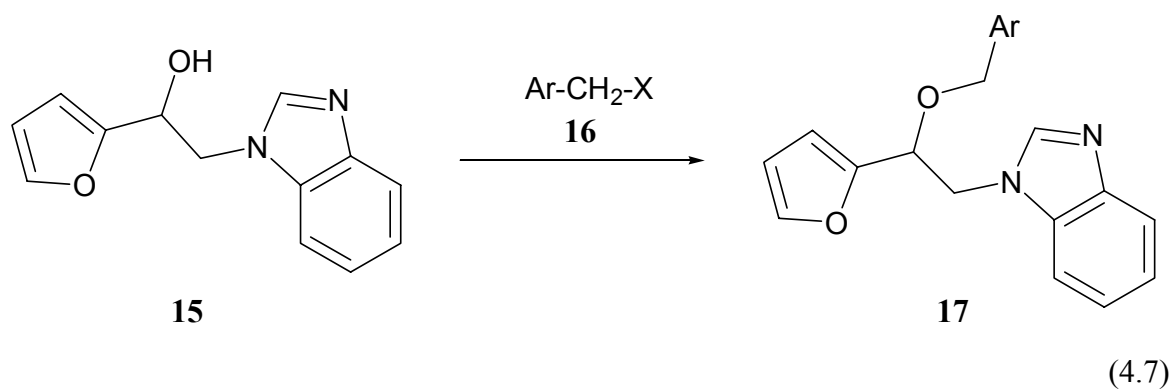
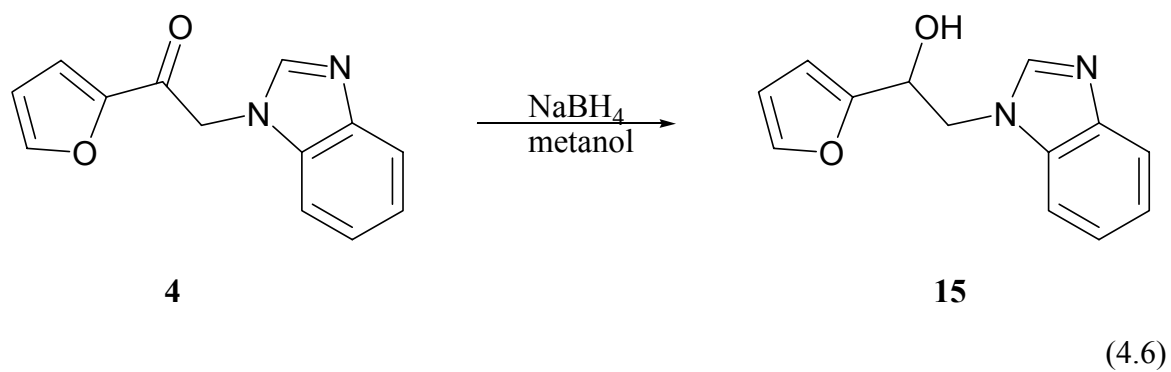
Şekil 4.2 Bennett et al. (1989) tarafından sentezlenen 5-süstitüe *cis* ve *trans* izomerler.

4.3 FURİL VE BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE BENZİL ETERLERİN (17) SENTEZLERİ

Yapılara ait çeşitli antifungal ve antibakteriyel etkilerin, daha önce de sözü edilen, gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil) grubu tarafından sağlandığı düşünülmektedir (Bennett et al., 1989). Fakat sahip oldukları bir takım istenmeyen özellikleri ortadan kaldırmak üzere fenil grubunun furil grubu ile yerdeğişimi gerçekleştirilmiş ve daha yüksek polarite, daha fazla suda çözünürlük, daha az lipofilik özellik, daha az protein etkileşimi ve aktivite gösterilecek bölgede daha yüksek konsantrasyon sağlanmıştır (Bennett et al., 1989).

Bu çalışmada moleküldeki fenil-furan değişiminin yanısıra imidazol-benzimidazol değişimi gerçekleştirilmiş olup biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezi planlanmıştır.

Bunun için öncelikle 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) sentezi gerçekleştirilmiş ve 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) NaBH₄ ile metanol içerisinde bir indirgeme reaksiyonuyla 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) indirgenmiştir (4.6). Bundan sonra alkol (**15**) NaH varlığında çeşitli benzil halojenürlerle tepkimeye sokularak bu molekülün çeşitli benzil eter yapıları sentezlenmiştir (4.7). Çizelge 4.2’de benzil eterlerin sentezleri ile ilgili reaksiyonlara ait verimler gösterilmiştir.



Çizelge 4.2 Benzil eterlerin (17) sentezlerine ait reaksiyonlar.

	Ar	X	Benzil halojenürler (16)	Benzil eterler (17)	Verim %
1	Fenil	Br	16a	17a	40
2	4-Bromfenil	Br	16b	17b	34
3	2,4-Diklorfenil	Cl	16c	17c	45
4	4-Florfenil	Br	16d	17d	26
5	4-Klorfenil	Cl	16e	17e	36
6	2,6-Diklorfenil	Br	16f	17f	49

KAYNAKLAR

- Aggarval, V. K., Grainger, R. S., Adams, H. and Spargo, P. L.,** (1998) 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of *trans*-2-Methylene-1,3-dithiolane 1,3-Dioxide with Nitrones. *J. Org. Chem.*, 63, 3481-3485.
- Armstrong, S.K., Collington, E.W., Stonehouse, J., and Warre, S.,** (1994) On the stereoselectivity of nitron addition to α -diphenylphosphinoylalkenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2825-2831.
- Bennett, G. A., Mullen, G. B., Mitchell, J. T., Jones, W. E., Allen, S. D., Kinsolving, C. R. and St. Georgiev, V.,** (1989) Studies on antifungal agents 30. Novel substituted 3-(2-furanyl)-3-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2-methyl-5-phenyl (or phenyloxymethyl)-isoxazolidines. *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 579-583.
- Brandi, A., Cicchi, S., Goti, A., Koprowski, M. and Pietrusiewicz, K. M.,** (1994) Kinetic Resolution in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Tartaric Acid-Derived Nitrones to 2,3-Dihydro-1-phenyl-1*H*-phospholes. An Enantioselective Approach to the 2,2'-Coupled Pyrrolidine-Phospholane Ring System. *J. Org. Chem.*, 59, 1315-1318.
- van den Broek, L. A. G. M.,** (1996) 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of homochiral cyclic nitrones derived from 1-deoxynojirimycin. *Tetrahedron*, 52, 4467-4478.
- Busqué, F., de March, P., Figueredo, M., Font, J., Monsalvatje, M., Virgili, A., Álvarez-Larena, Á. and Piniella, J. F.,** (1996) Diastereofacial Selectivity in the Cycloaddition of Nitrones to (*E*)- γ -Oxygenated α,β -Unsaturated Esters. *J. Org. Chem.*, 61, 8578-8585.
- Cicchi, S., Goti, A. and Brandi, A.,** (1995) A Five-Membered Enantiopure Cyclic Nitron from Malic Acid by Regioselective Oxidation of Cyclic Hydroxylamine. Synthesis of (1*S*,7*S*,8*aR*)-Octahydro-1,7-dihydroxyindolizine. *J. Org. Chem.*, 60, 4743-4748.
- Confalone, P. N., Pizzolato, G., Confalone, D. L. and Uskoković, M. R.,** (1980) Olefinic Nitron and Nitrile Oxide [3+2] Cycloadditions. A Short Stereospecific Synthesis of Biotin from Cycloheptene. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1954.
- David, D. M., Bakavoli, M., Pyne, S. G., Skelton, B. W. and White, A. H.** (1995) The 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of *C,N*-Diphenyl Nitron with Vinyl Sulfoximines. *Tetrahedron*, 51, 12393-12402.
- Firestone, R. A.,** (1968) On the Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Org. Chem.*, 33, 2285.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Firestone, R. A.,** (1972) Orientation in 1,3-Dipolar Cycloadditions According to the Diradical Mechanism. Partial Formal Charges in the Linnett Structures of the Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.*, 37, 13, 2181-2191.
- Frederickson, M.,** (1997) Optically Active Isoxazolidines *via* Asymmetric Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes: Applications in Organic Synthesis. *Tetrahedron*, 53, 2, 403-425.
- Fukui, K.,** (1971) Recognition of Stereochemical Paths by Orbital Interaction. *Acc. Chem. Res.*, 4, 57.
- Godefroi, E. F., Heeres, J., van Cutsem, J. and Janssen, P. A.,** (1969) The Preparation and Antimycotic Properties of Derivatives of 1-Phenethylimidazoles. *J. Med. Chem.*, 12, 784.
- Gothelf, K. V. and Jørgensen, K. A.,** (2000) Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones. *Chem. Comm.*, 1449-1458.
- Gothelf, K. V. and Jørgensen, K. A.,** (1998) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 98, 863-909.
- Goti, A., Cardona, F., Brandi, A., Picasso, S. and Vogel, P.,** (1996a) (1S,2S,7R,8aS)- and (1S,2S,7S,8aS)-trihydroxyoctahydroindolizine: Two new glycosidase inhibitors by nitron cycloaddition strategy. *Tetrahedron Asymm.*, 7, 1659-1674.
- Hamer, J. and Macaluso, A.,** (1964) Nitrones. *Chem. Rev.*, 4, 317-495.
- Houk, K. N.,** (1972) Regioselectivity and Reactivity in the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazonium Betaines (Diazoalkanes, Azides, and Nitrous Oxide). *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8953.
- Houk, K. N., Sims, J., Duke, Jr., R. E., Strozier, R. W. and George, J. K.,** (1973a) Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7287.
- Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R. and Luskus, L. J.,** (1973b) The Origin of Reactivity, Regioselectivity and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7301.
- Houk, K. N.,** (1975) The Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions. *Acc. Chem. Res.*, 11, 361.
- Houk, K. N., Gonzáles, J. and Li, Y.,** (1995) Pericyclic Reaction Transition States: Passions and Punctilios, 1935-1995. *Acc. Chem. Res.*, 28, 81-90.
- Huisgen, R.,** (1968) On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. A Reply. *J. Org. Chem.*, 33, 2291.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Huisgen, R.,** (1976) The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.*, 41, 3, 403-419.
- Ina, H., Ito, M. and Kibayashi, C.,** (1996) Enantioselective Total Synthesis of the Macrocyclic Spermidine Alkaloid (-)-Oncinotine. *J. Org. Chem.*, 61, 1023.
- Iwasa, S., Tsushima, S., Shimada, T. and Nishiyama, H.** (2002) Chiral bis(trialkylsiloxy-methyloxazoliny)pyridine ligands. Highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 58, 227.
- Jen, W. S., Wiener J. J. M. and Mac Millan D. W. C.,** (2000) New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 9874-9875.
- Kanemasa, S., Oderaotoshi, Y., Tanaka, J. and Wada, E.** (1998) Highly Endo- and Enantioselective Asymmetric Nitron Cycloadditions Catalyzed by the Aqua Complex of 4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline)-Nickel(II) Perchlorate. Transition Structure Based on Dramatic Effect of MS 4A on Selectivities. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 12355.
- Katagiri, N., Okada, M., Morishita, Y. and Kaneko, C.,** (1997) Synthesis of chiral spiro 3-oxazolin-5-one 3-oxides (chiral nitrones) via a nitrosoketene intermediate and their asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions leading to the EPC synthesis of modified amino acids. *Tetrahedron*, 53, 5725-5746.
- Kobayashi, S. and Kawamura, M.,** (1998) Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions between Nitrones and Alkenes Using a Novel Heterochiral Ytterbium(III) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 5840.
- Kohler, K. F. and Padwa, A.,** (1984) Isoxazolidines: Synthesis via Nitron Cycloadditions and Subsequent Chemistry Including Novel Approaches to Beta-Lactams. *Ph.D. Dissertation. Faculty of the Graduate School of Emory University.*
- Kozikowski, A. P. and Ishida, H.,** (1980) Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions in the Indole Series "The Nitrile Oxide Route to the Ergot Alkaloids". 1. Chanoclavine I. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4265.
- Kozikowski, A. P. and Scripko, J. G.,** (1984) NOC Approach to Spiroketal. A Total Synthesis of (±)-Talaromycin B. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 353.
- Kozikowski, A. P. and Stein, P. D.,** (1982) INOC Route to Carbocyclics: A Format Total Synthesis of (±)-Sarkomycin. *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4023.
- Linn, W. J.,** (1965) Tetracyanoethylene Oxide. 111. Mechanism of the Addition to Olefins. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3665.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Lovey, R. G., Elliot, A. J., Kaminski, J. J., Loenbenberg, D., Parmegiani, R. M., Rane, D. F., Girjavallahabhan V. M., Pike, R. E., Guzik, H., Antonacci, B. and Tomaine, T. Y. (1992) Izobenzofurans as Conformationally Constrained Miconazole Analogues with Improved Antifungal Potency. *J. Med. Chem.*, 35, 4221-4229.
- Matzinger, M. D. and Padwa, A., (1987) Novel Preparations of Heterocyclic Compounds. *Ph.D. Dissertation. Faculty of the Graduate School of Emory University.*
- Merino, P., Anoro, S., Merchan, F. L., Tejero, T. and Tuñon, V., (2000a) 1,3-Dipolar Cycloaddition of Furfuryl Nitrones with Acrylates. A Convenient Approach to Protected 4-Hydroxypyroglutamic Acids. *J. Org. Chem.*, 65, 1590-1596.
- Merino, P., Anoro, S., Merchan, F.L. and Tejero, T., (2000b) 1,3-Dipolar Cycloadditions of N-Benzyl Furfuryl Nitrones with Electron-rich Alkenes. *Molecules*, 5, 132-152.
- Mullen, G. B., Bennett, G. A., Swift, P. A., Kuipers, W. J. and St. Georgiev V., (1988) Synthesis of Novel N-[2-(1H-Azol-1-yl)-1-arylethylidene]methanamine N-oxides. *Liebigs Ann. Chem.*, 389-392.
- Nardi, D., Tajana, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M. J. and Subissi, A., (1981) Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(Benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -Phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles. *J. Med. Chem.*, 24, 727-731.
- Padwa, A., (1984) 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, *Wiley-Interscience: New York.*, Vol. 1, 1-176.
- Pellicciari, R., Curini, M. and Spagnoli, N., (1984) Preparation of 1-(aroylalkyl)-1H-imidazole and -Benzimidazole Derivatives of Pharmaceutical Interest. A New Synthetic Procedure. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 317, 38-41
- Porretta, G. C., Fioravanti, R., Biava, M., Cirilli, R., Simonetti, N., Villa, A., Bello, U., Faccendini, P. and Tita, A., (1993) Research on antibacterial and antifungal agents. X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1H-azol-1-yl) ethane derivatives. Anticonvulsant activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl) ethanol. *Eur. J. Med. Chem.*, 28, 749-760.
- Scheiner, P., Schomaker, J. H., Deming, S., Libbey, W. J. and Nowack, G.P., (1965) The Addition of Aryl Azides to Norbornene. A Kinetic Investigation. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 306.
- Sibi, M. P., Ma, Z. and Jasperse, C.P., (2004) Exo Selective Enantioselective Nitron Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 718-719.
- Sims, J. and Houk, K. N., (1973) Reversal of Nitron Cycloaddition Regioselectivity with Electron-Deficient Dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5798.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Smith, L. I.**, (1938) Aliphatic Diazo Compounds, Nitrones, and Structurally Analogous Compounds. *Chem. Rev.*, 23, 193.
- Smith, R. and Livinghouse, T.**, (1983) An expedient synthetic approach to the physostigmine alkaloids via intramolecular formamidine ylide cycloadditions. *J. Org. Chem.*, 48, 1554.
- Sustmann, R.** (1971) A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I.1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 12, 2717.
- Tejero, T., Dondoni, A., Rojo, I., Merchán, F. L., and Merino, P.**, (1997) 1,3-Dipolar cycloaddition of C-(2-thiazolyl)nitrones to chiral acrylates. Synthesis of enantiopure -amino-2-alkylthiazoles and 5-formylpyrrolidin-2-ones. *Tetrahedron*, 53, 3301-3318.
- Tufariello, J. J.**, (1979) Alkaloids From Nitrones. *Acc. Chem. Res.*, 11, 396.
- Valentin, C. D., Freccero, M., Gandolfi, R. and Rastelli, A.**, (2000) Concerted vs Stepwise Mechanism in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitroene to Ethene, Cyclobutadiene, and Benzocyclobutadiene. A Computational Study. *J. Org. Chem.*, 65, 6112-6120.
- Vanden-Bossche, H., Lauwers, W., Willemsens, G., Marichal, P., Cornellisen, F. and Cools, W.**, (1984) Molecular Basis for the Antimycotic and Antibacterial Activity of N-Substituted Imidazoles and Triazoles: the Inhibition of Isoprenoid Synthesis. *Pestic. Sci.*, 15, 188-198.
- Vedejs, E. and Martinez, G. R.**, (1980) Stereospecific Synthesis of Retronecine by Imidate Methylide Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7993.
- Wahbi, Y., Caujolle, R., Tournaire, C., Payard, M., Linas, M. D. and Seguela, J. P.**, (1995) Aromatic ethers of 1-aryl 2-(1H-azolyl)ethanol: study of antifungal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 30, 955-962.
- Walker, K. A. M., Wallach, M. B. and Hirschfeld, D. R.**, (1981) 1-Naphtylalkyl)-1H-imidazole Derivatives, a New Class of Anticonvulsant Agenst. *J. Med. Chem.*, 24, 67-74.
- Wong, G. S. K. and Padwa, A.**, (1984) Heterocycles via 1,3-Dipolar Cycloadditions and Radical Cyclizations, *Ph.D. Dissertation. Faculty of the Graduate School of Emory University*.
- Wovkulich, P. M. and Uskokovic, M. R.**, (1981) A Chiral Synthesis of L-Acosamine and L-Daunosamine via an Enantioselective Intramolecular [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3956.

BİBLİYOGRAFYA

- Alder, R., Baker, R. and Brown, T.,** (1971) Mechanisms in Organic Chemistry. *Wiley-Interscience*, New York.
- Ali, S. A., Senaratne, P.A., Illig, C.R., Meckler, H. and Tufariello, J.J.,** (1979) Nitronc cycloadditions. Regiochemistry. *Tetrahedron Lett.*, 4167.
- Bailey, A. S.,** (1966) *J. Chem. Soc. B.*, 819.
- Barrow, F. and Thorneycroft, F. J.,** (1939a) *J. Chem. Soc.*, 769.
- Barrow, F. and Thorneycroft, F. J.,** (1939b) *J. Chem. Soc.*, 773.
- Beckmann, E.** (1890) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23, 3331.
- Black, D. St. C., Crozier, R. F. and Davis V. C.,** (1975) *Synthesis*, 7, 205.
- Confalone, P. N. and Huie, E. M.,** (1988) *Org. React.*, 1.
- Curtius, T.,** (1883) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 16, 2230.
- De March, P., Figueredo, M., Font, M., Gallagher, T. and Milan, S.,** (1995) Synthesis of (S)-3,4-Dihydro-2-pivaloyloxymethyl-2H-pyrrole 1-Oxide. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2097-2098.
- Drouhet, E. and Dupont, B.,** (1987) *Rev. Infect. Dis.*, 9 (Suppl. 1), S4.
- Firestone, R. A.,** (1970) *J. Chem. Soc. A.*, 1570.
- Firestone, R. A.,** (1977) *Tetrahedron*, 33, 3009.
- Fleming, I.,** (1976) Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, *Wiley-Interscience*, New York.
- Fukui, K.,** (1970) *Fortschr. Chem. Forsch.*, 15, 1.
- Gilchrist, T. L. and Storr, R. C.,** (1977) Organic Reactions and Orbital Symmetry, 2nd Ed., *Cambridge University Press*, New York.
- Goti, A., Cardona, F. and Brandi, F.,** (1996b) *Synlett*, 761-765.
- Graybill, J. R., Stevens, D. A., Galgiani, J. N., Sugar, A. M., Craven, P. C., Gregg, C., Huppert M., Cloud, G. and Dismukes, W. E.,** (1988) *Antifungal Drugs*, Georgiev, V. St., Ed., New York Academy of Sciences, New York.

BİBLİYOGRAFYA (devam ediyor)

- Heel, R. C., Brogden, R. N., Carmine, A., Morley, P. A., Speight, T. M. and Avery, G. S., (1982) *Drugs*, 23, 1.
- Houk, K. N., Bimanand, A., Mukherjee, D., Sims, J., Chang, Y. M., Kaufmann, D. C. and Hamelin, H., (1977) *Heterocycles*, 7, 293.
- Huisgen, R., (1961) *Angew. Chem.*, 73, 170.
- Huisgen, R., (1962) *Liebigs. Ann. Chem.*, 653, 105.
- Huisgen, R., (1963a) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2, 565.
- Huisgen, R., (1963b) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2, 633.
- Huisgen, R., Grashey, R. and Sauer J., (1964) The Chemistry of Alkenes, S. Patai ed., Interscience, London, 806-878.
- Huisgen, R., (1965) *Chem. Ber.*, 98, 3992.
- Huisgen, R., (1967) *Chem. Ber.*, 100, 2494.
- Huisgen, R., (1981) *Pure Appl. Chem.*, 53, 171.
- Joucla, M., Tonnard, F., Gree, D. and Hamelin, J.J., (1978), *J. Am. Chem. Soc.*, 3535.
- Kadaba, P. D., (1966) Triazolines-II : Solvent effects on the 1,3-cycloaddition of diazomethane to schiff bases and the synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazolines. *Tetrahedron*, 22, 2453.
- Kanemasa, S., (2002) *Synlett*, 1371.
- Karlsson, S. and Hogberg, H.E., (2001) *Org. Prep. Proced. Int.*, 33, 103.
- Kirkpatrick, C. H., (1988) *Antifungal Drugs*, Georgiev, V. St., Ed., New York Academy of Sciences, New York.
- Klopman, J., (1974) Chemical Reactivity and Reaction Paths, *Wiley-Interscience*, New York.
- Kozikowski, A.P. and Chen, Y.Y., (1981) *J. Am. Chem. Soc.*, 46, 5248.
- Ledwith, A., (1966) *J. Chem. Soc. C.*, 1408.
- Negroni, R. (1988) *Antifungal Drugs*, Georgiev, V. St., Ed., New York Academy of Sciences, New York.
- Oppolzer, W., (1977) *Angewante Chem. Int. Ed. Engl.*, 16, 10.
- Oppolzer, W., Deerberg, J. and Tamura, O., (1994) *Helv. Chim. Acta*, 77, 554-560.

BİBLİYOGRAFYA (devam ediyor)

Pfeifer, (1916) *Ann.*, 411, 72.

Pyne, S.G., Safaei, G.J., Skelton, B.W. and White, A.H., (1995) *Aust. J. Chem.*, 48, 1511-1533.

Saito, S, Ishikawa, T., Kishimoto, N., Kohara, T. and Moriwake, T., (1994a) *Synlett*, 282-284.

Saito, S., Ishikawa, T. and Moriwake, T., (1994b) *Syntlett*, 279-281.

Schär, G., Kayser, F. H. and Dupont, M. C. (1976) *Chemotherapy*, 22, 221.

Seidl, H., Huisgen, R. and Knorr, R., (1969), *Chem. Ber.*, 102, 904.

Semper and Lichtenstadt, (1918) *Ber.*, 51B, 928.

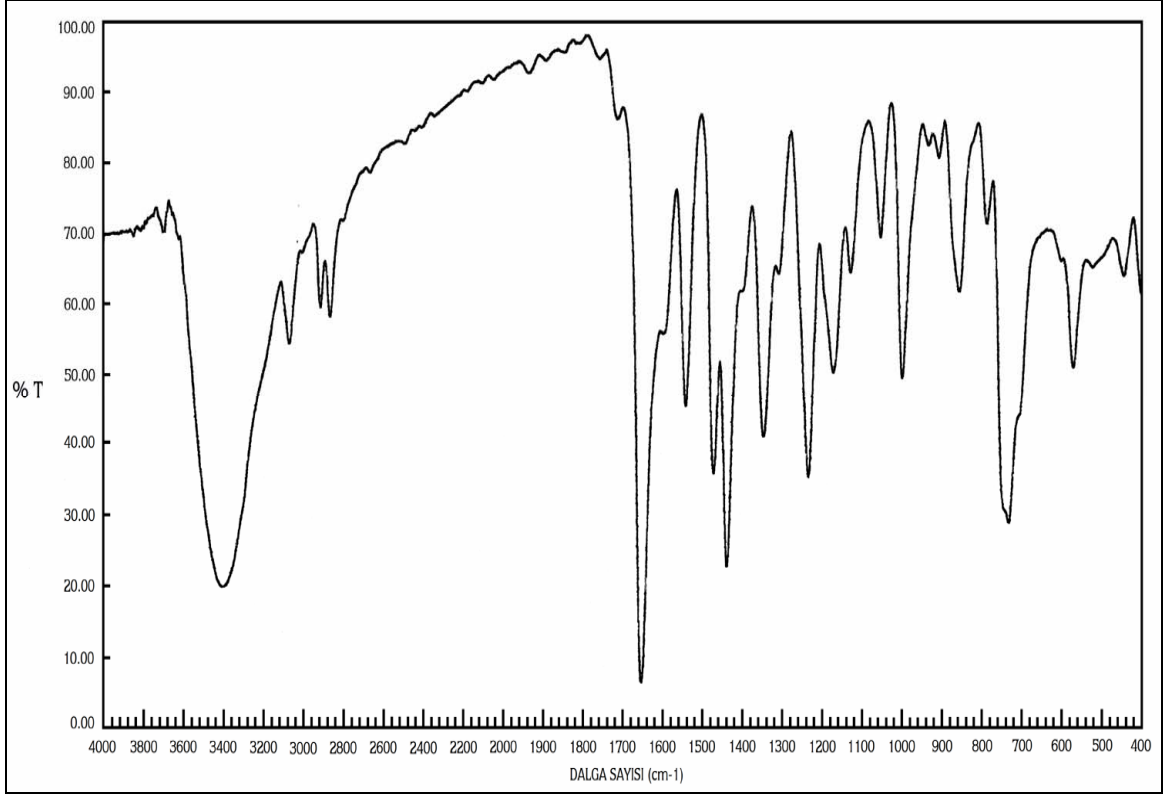
Symoens, J. and Cauwenbergh, G., (1983) *Prog. Drug. Res.*, 27, 63.

Tamura, O., Gotanda, K., Terashima, R., Kikuchi, N., Miyawaki, T. and Sakamoto, M., (1996) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1861-1862.

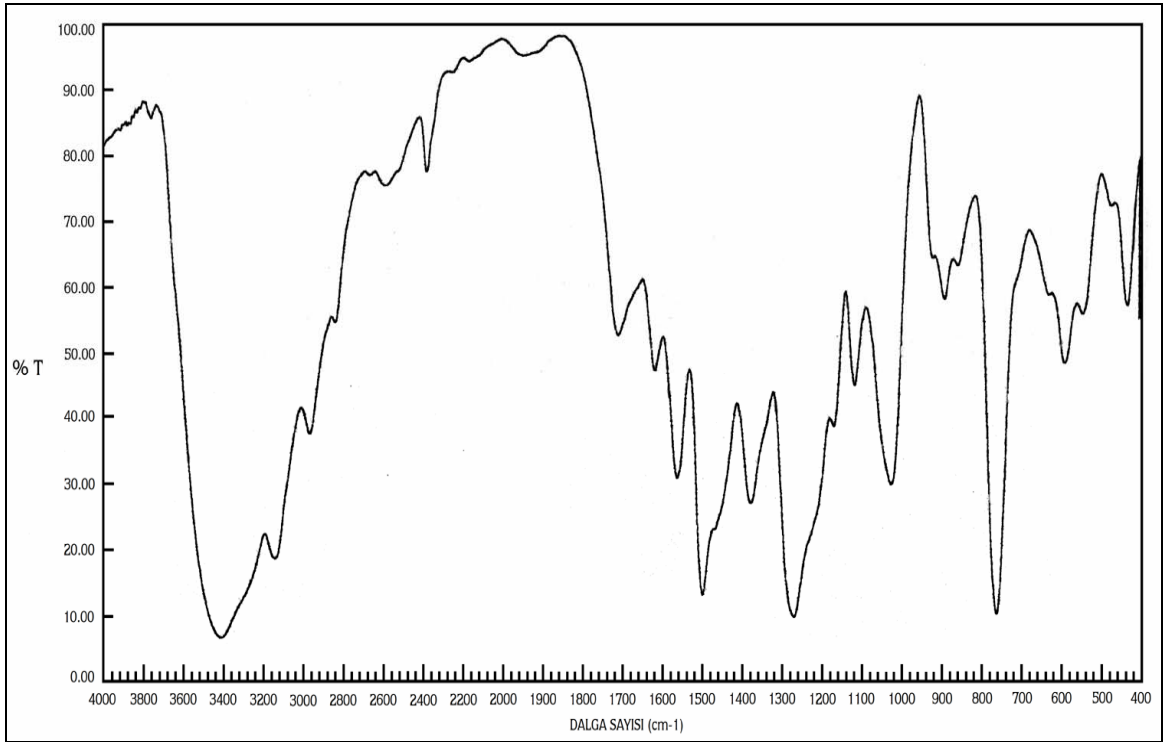
Thienpont, D., Van Cutsem, J., Van Gerven, J., Heeres, J. and Janssen, P. A., (1979) *J. Experientia*, 35, 606.

EK AÇIKLAMALAR A

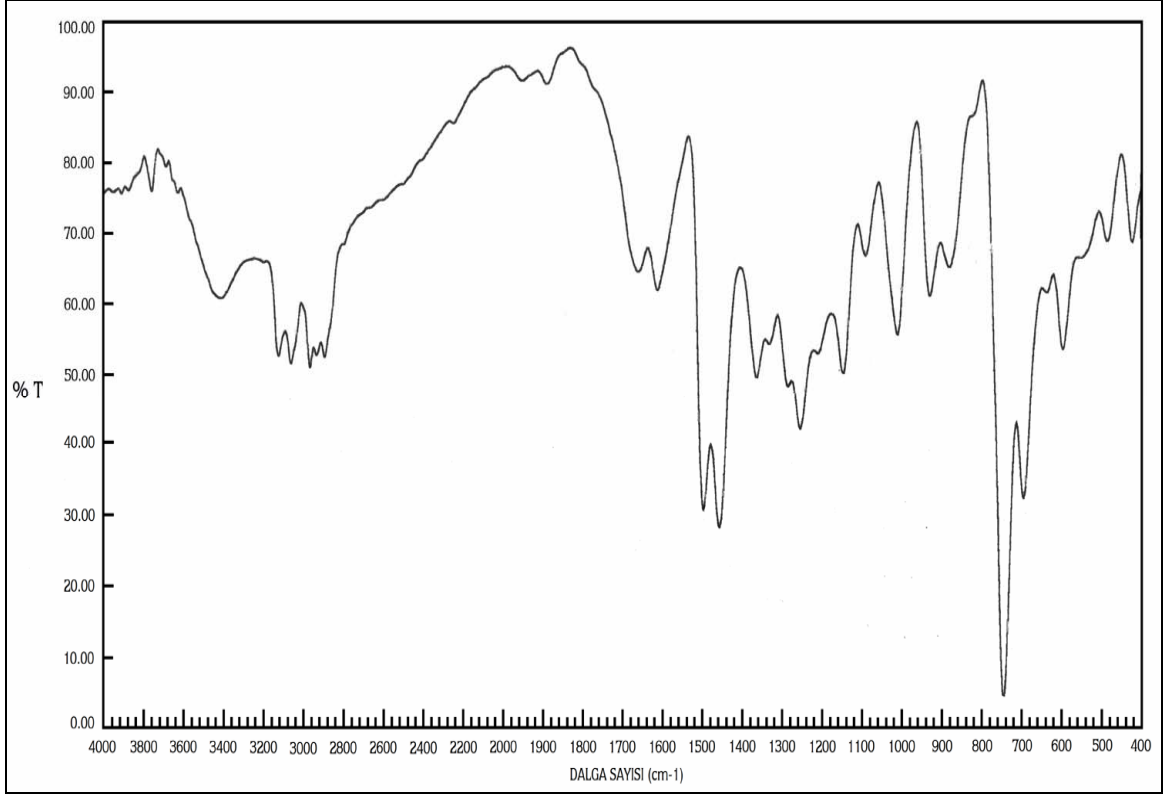
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



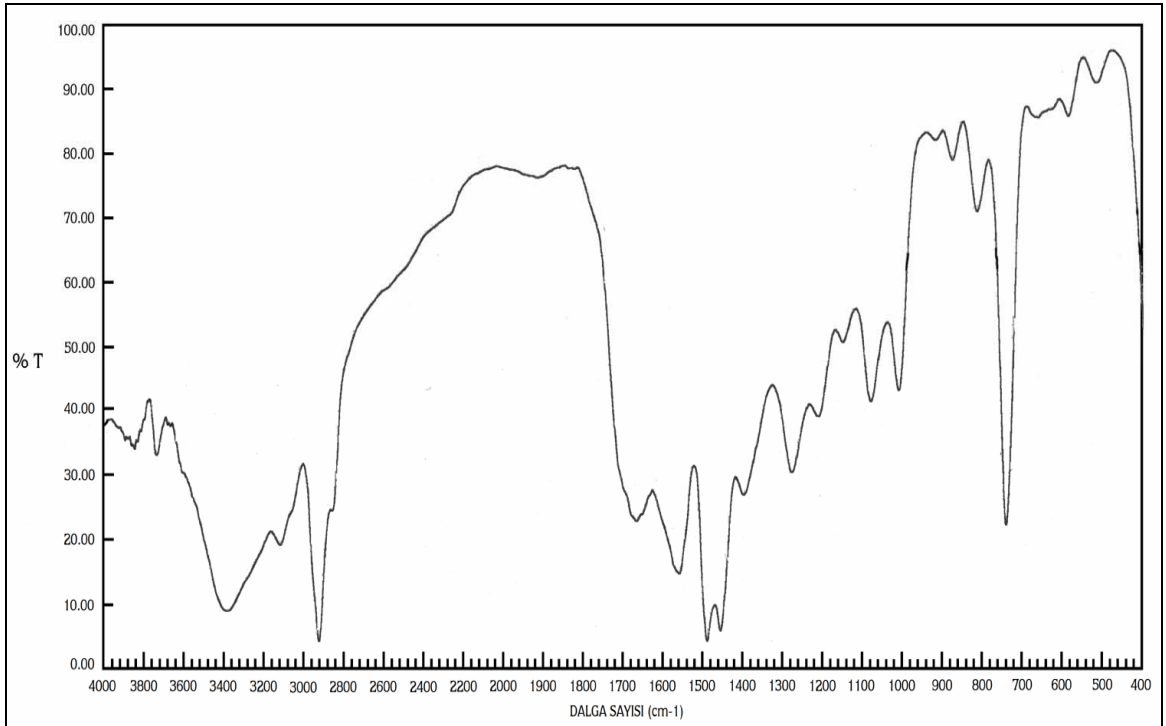
Şekil A.1 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



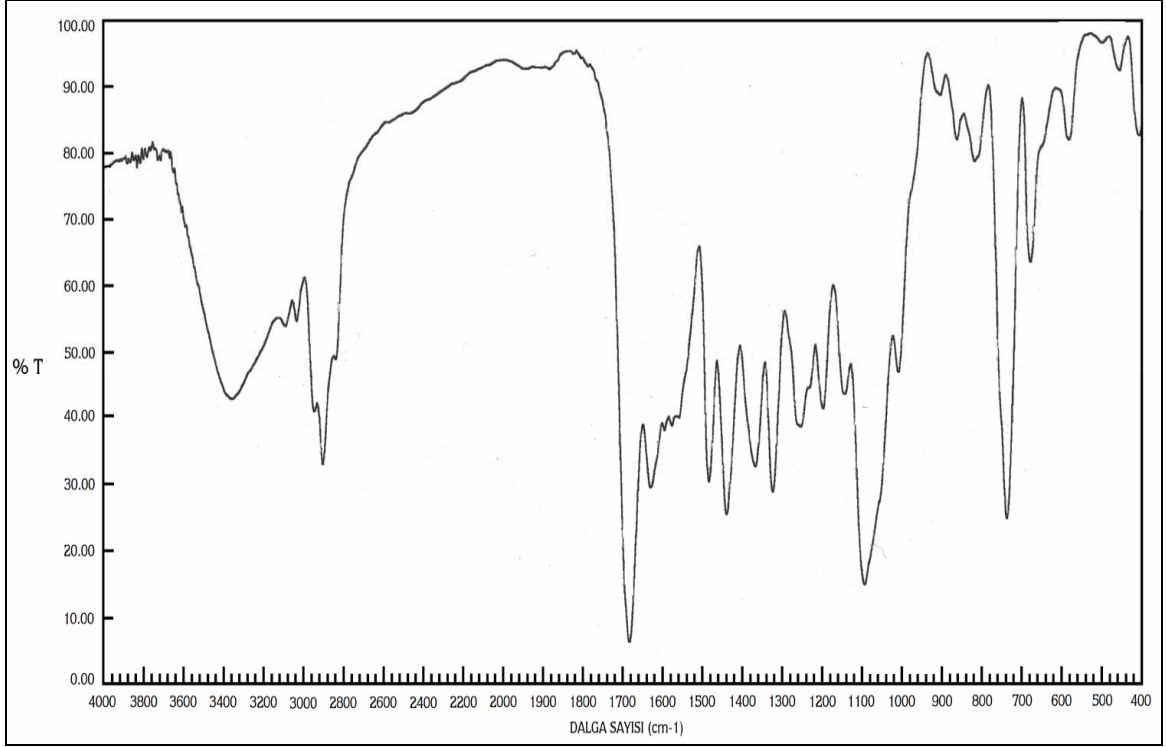
Şekil A.2 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitron (**6**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



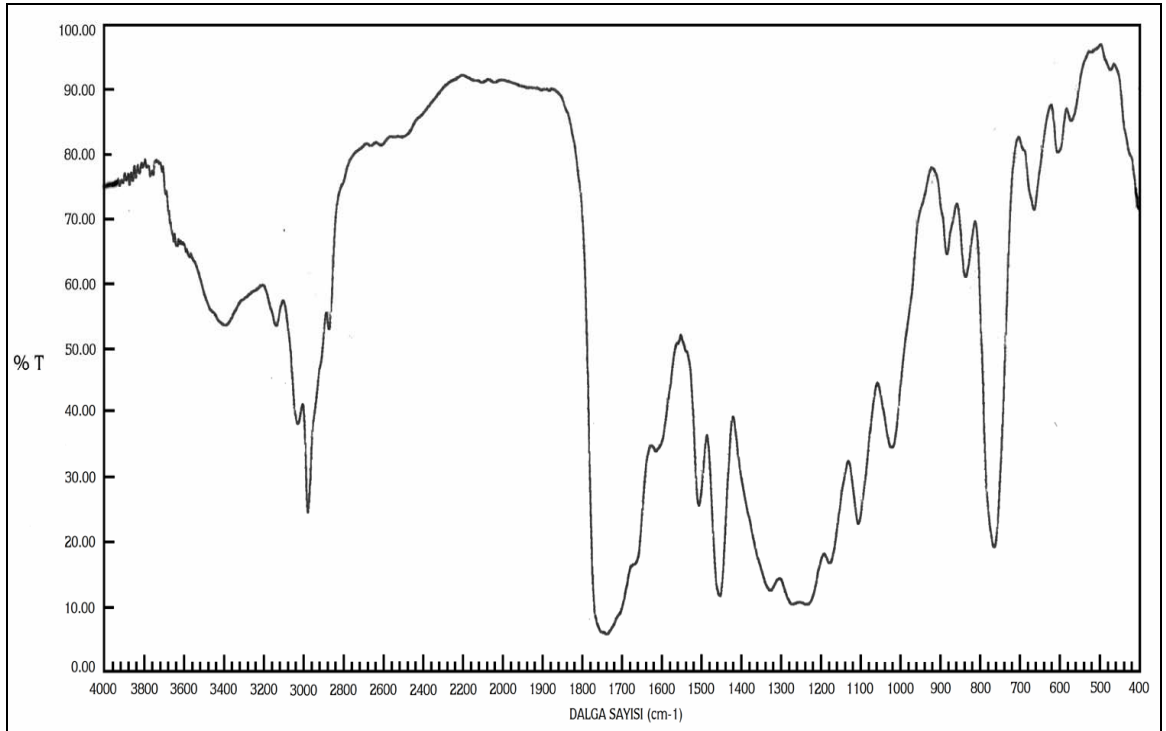
Şekil A.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**8**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



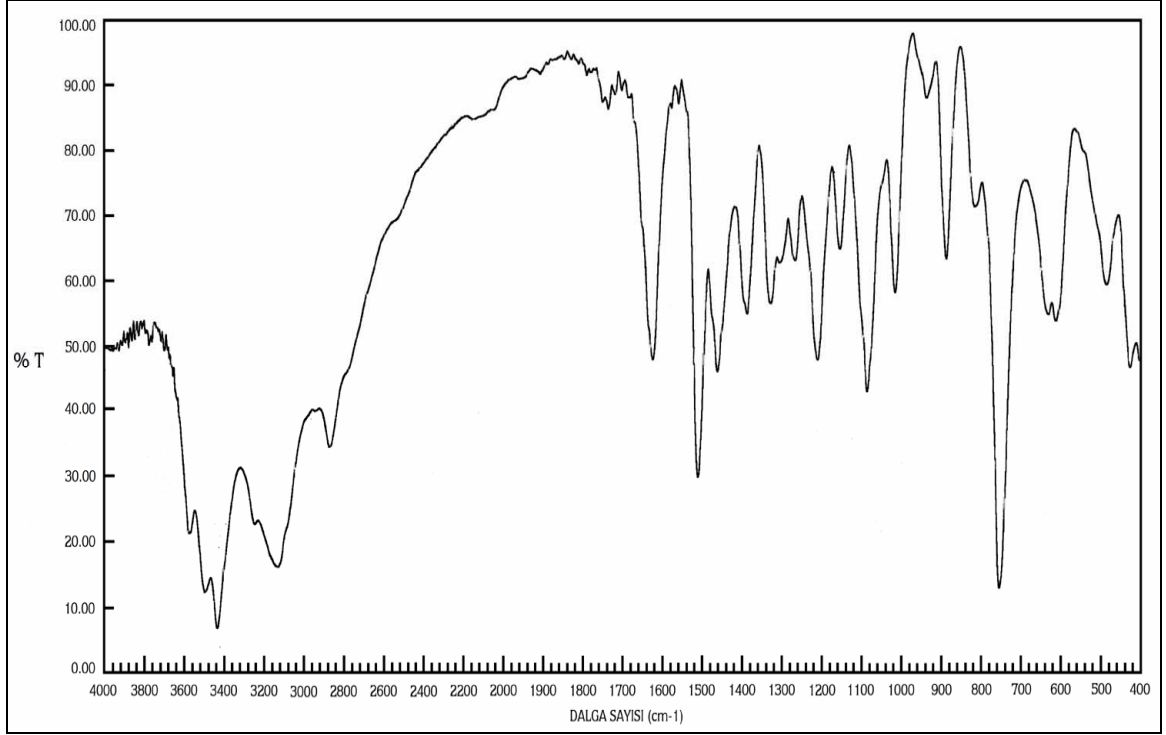
Şekil A.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**10**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



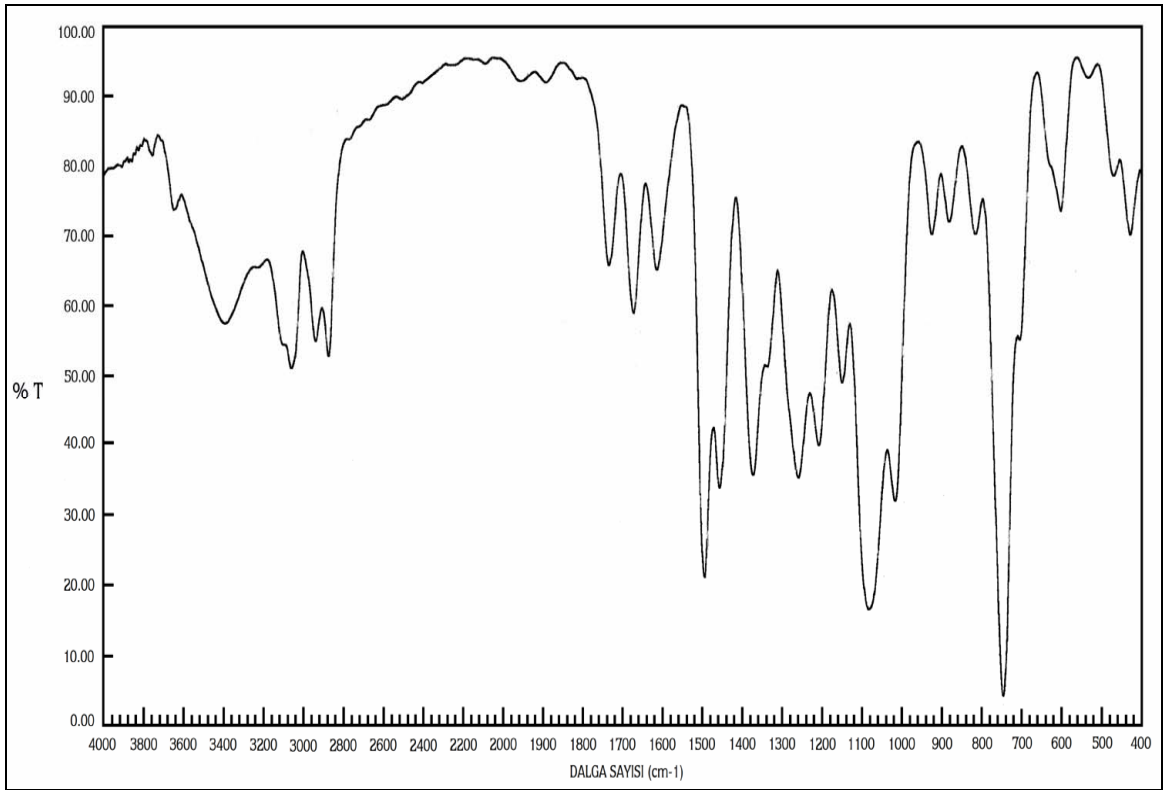
Şekil A.5 Etil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (**12**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



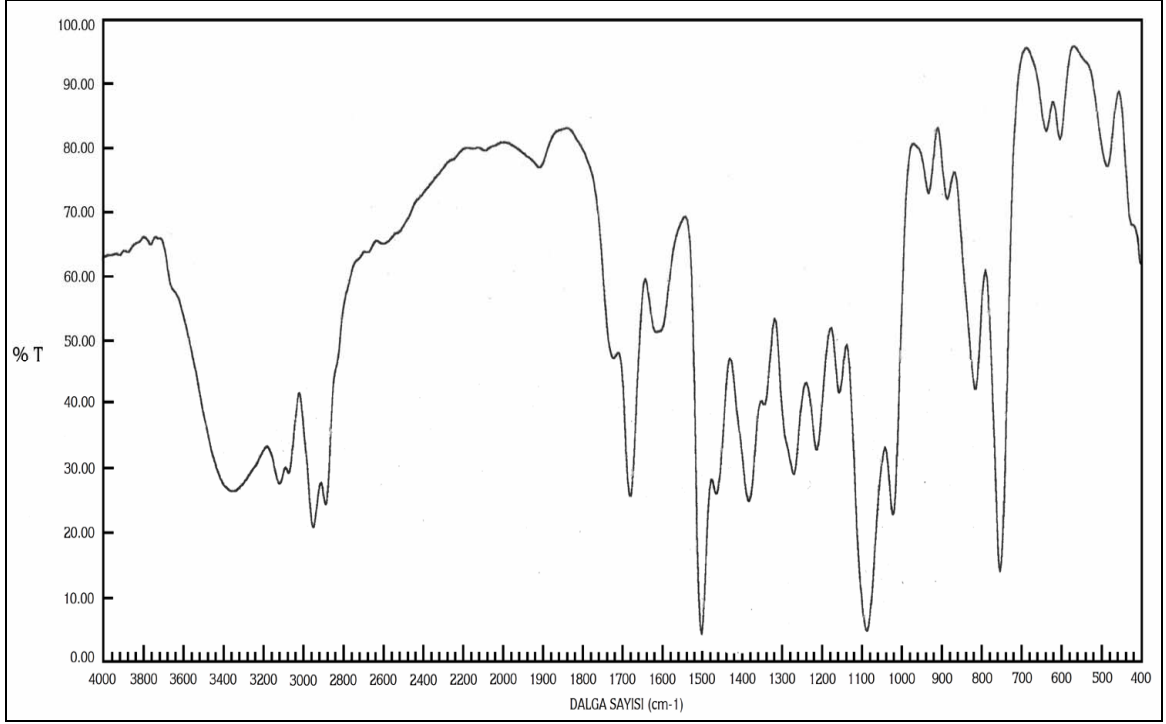
Şekil A.6 Dimetil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (**14**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



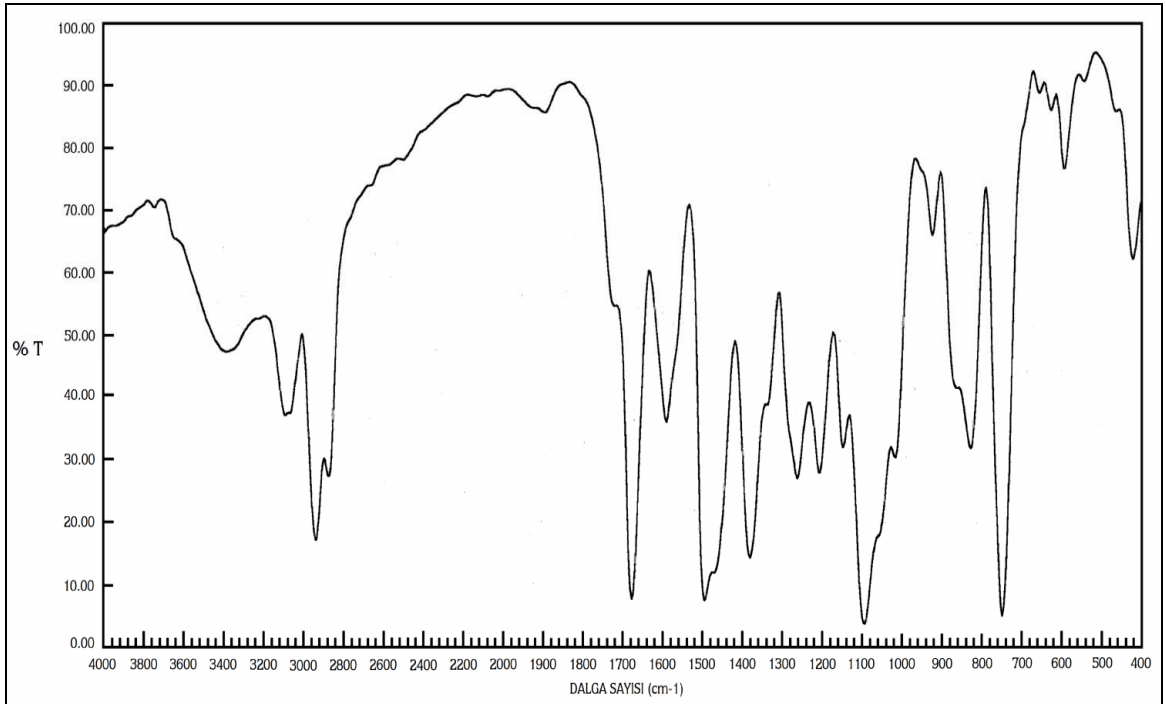
Şekil A.7 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



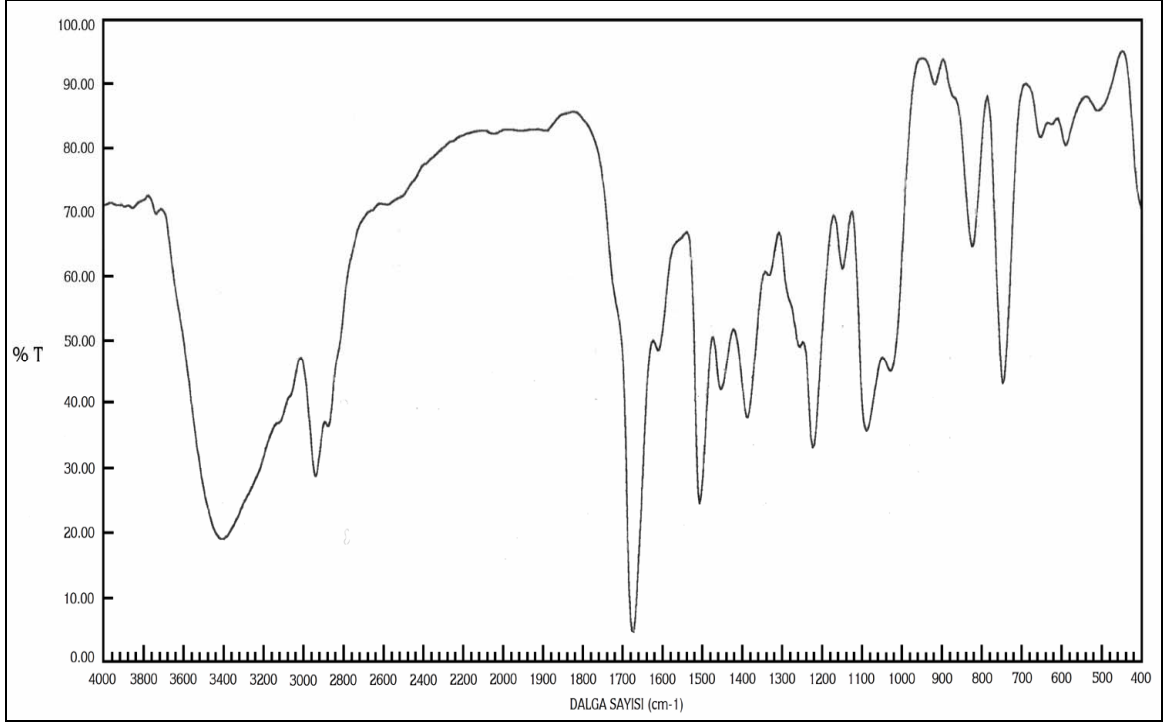
Şekil A.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17a**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



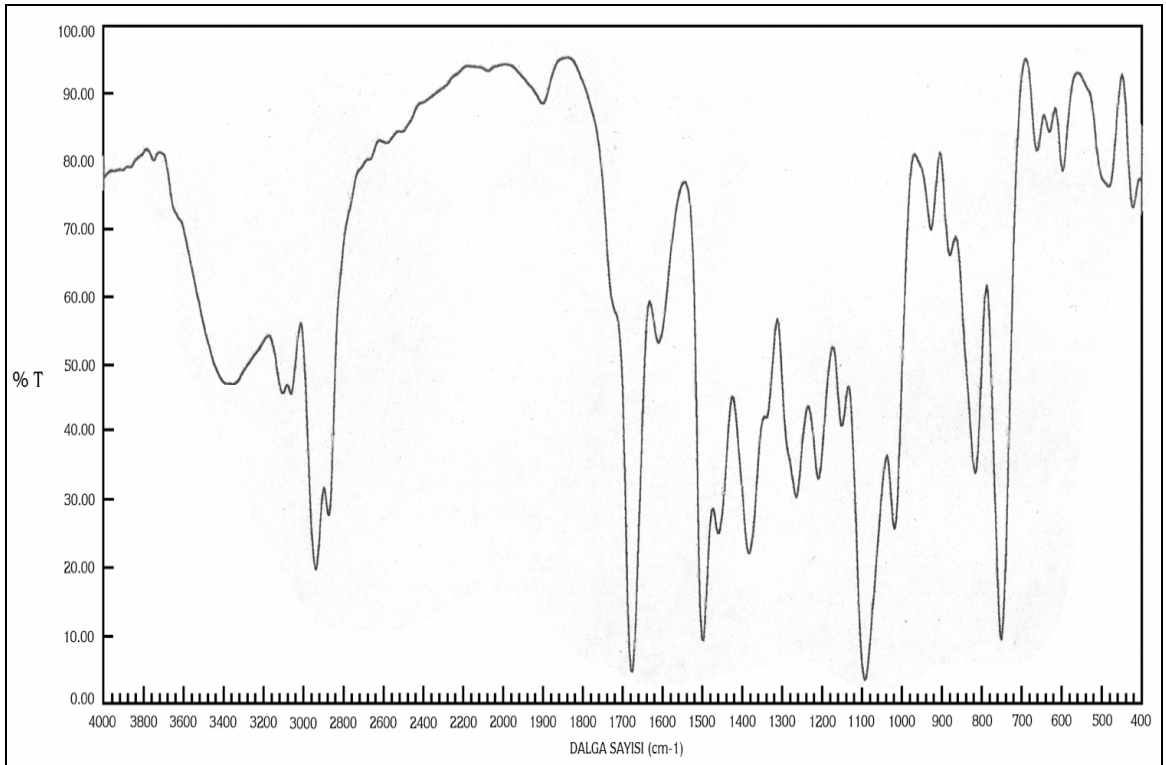
Şekil A.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17b**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



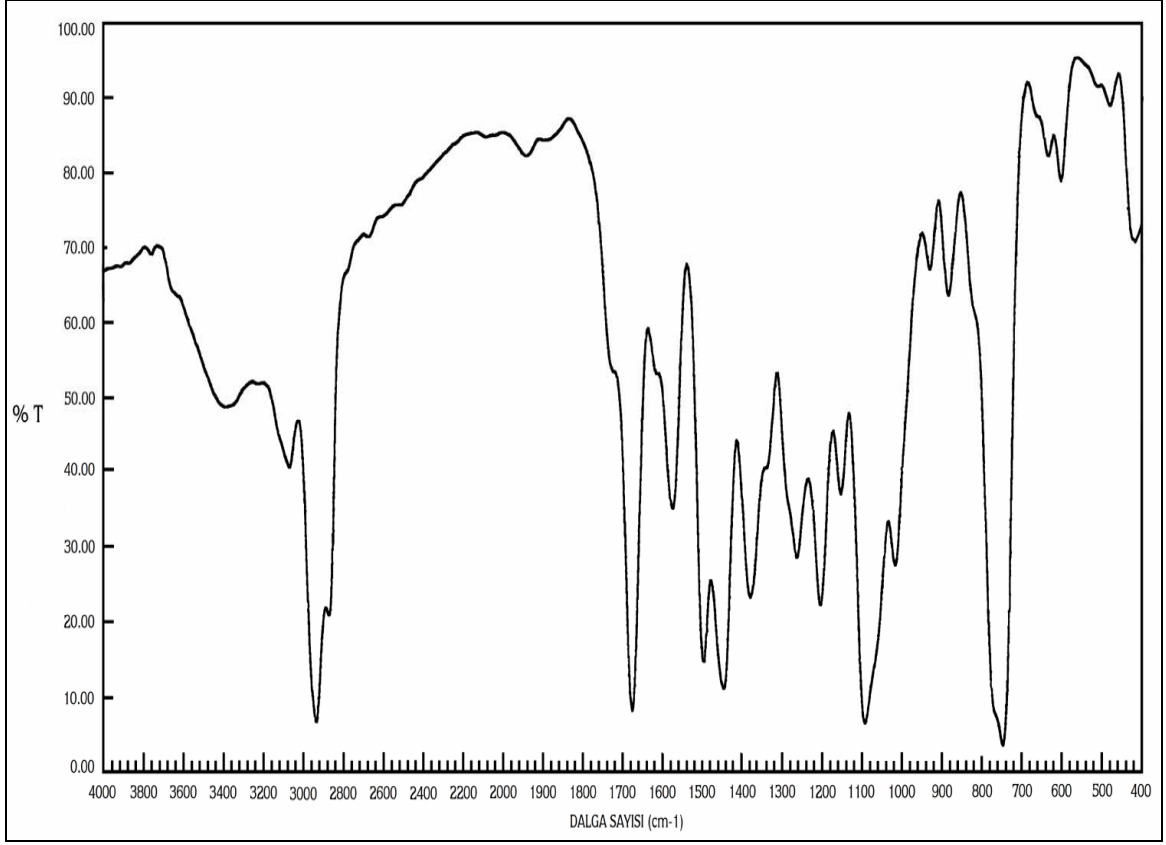
Şekil A.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17c**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil A.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17d**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



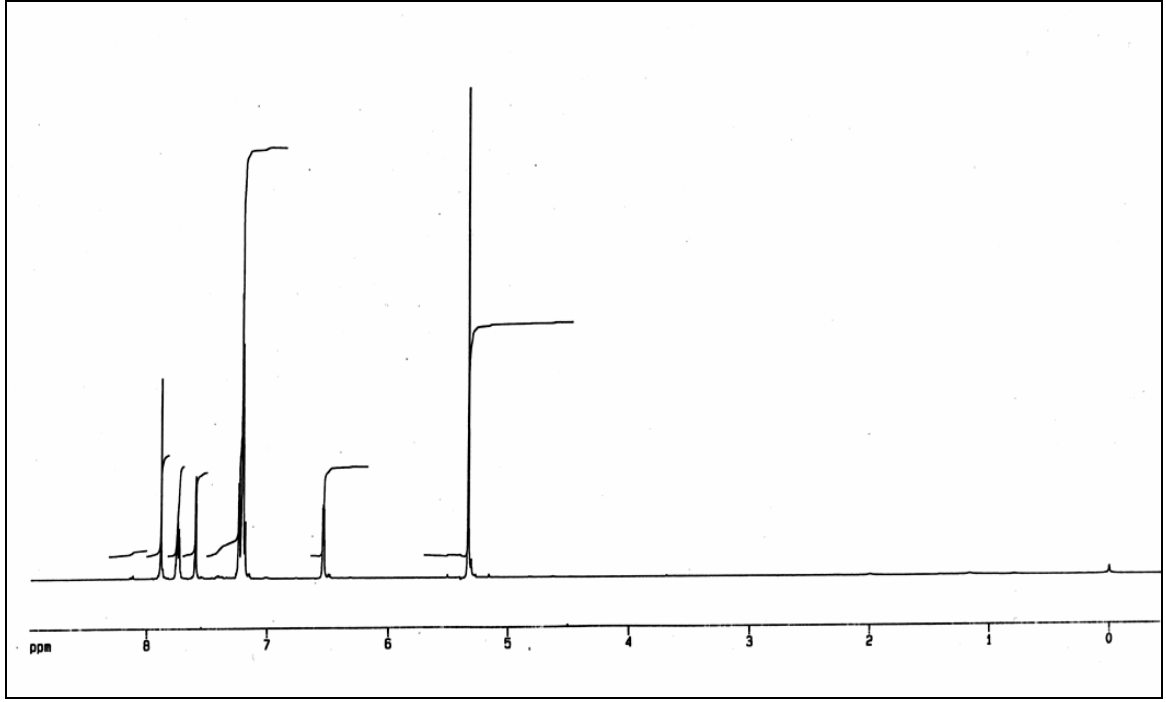
Şekil A.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17e**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu



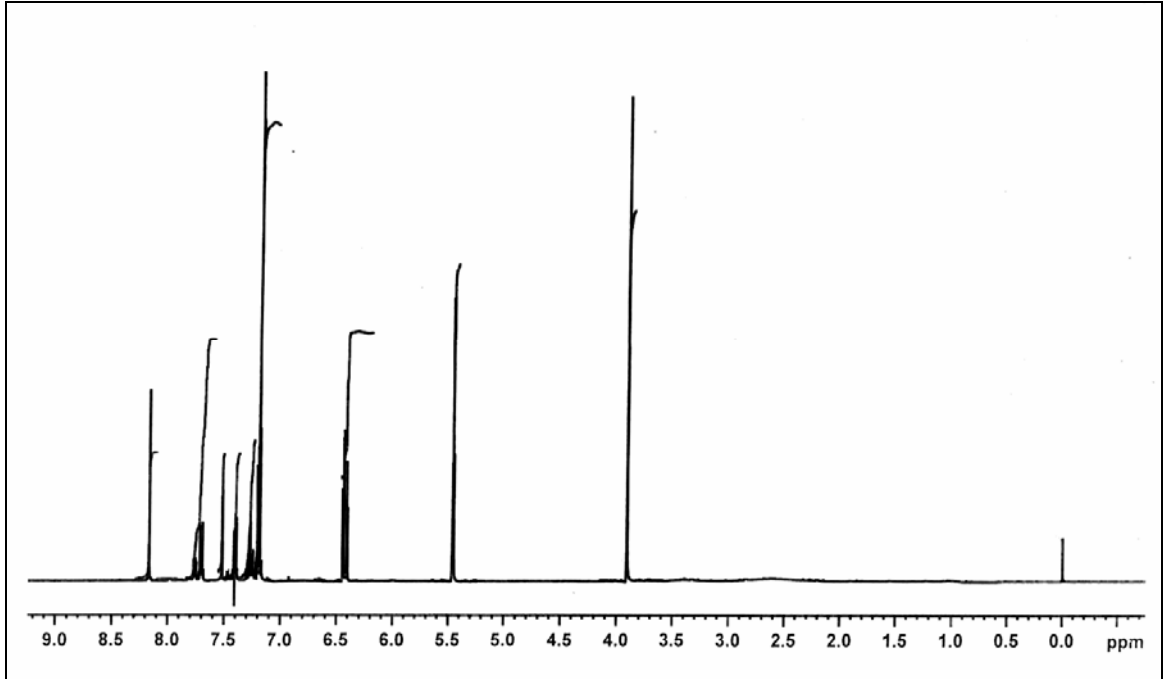
Şekil A.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17f**) bileşiğine ait FT-IR spektrumu

EK AÇIKLAMALAR B

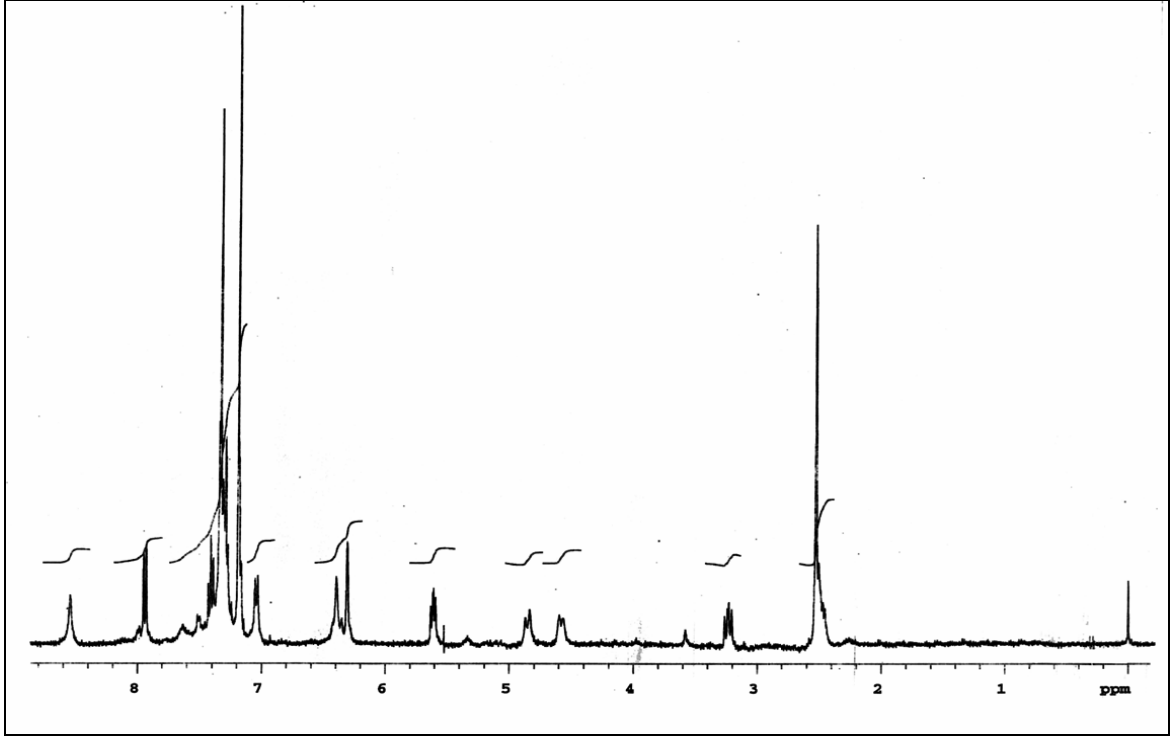
BİLEŞİKLERİN ¹H-NMR SPEKTRUMLARI



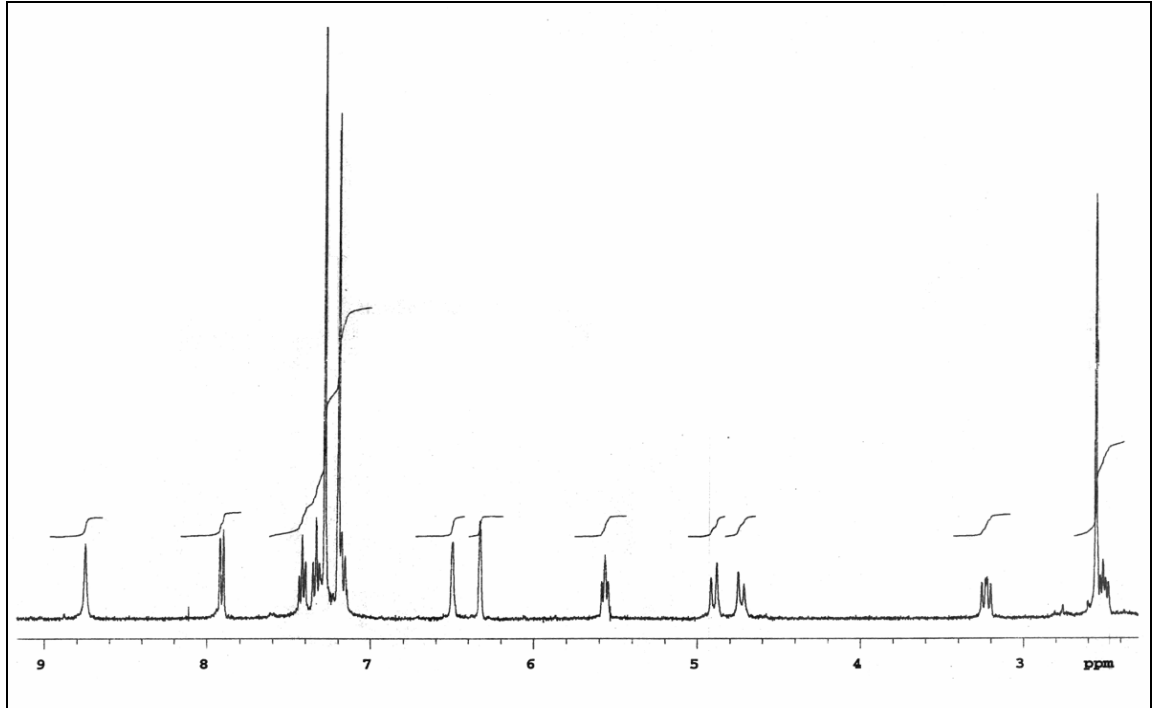
Şekil B.1 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



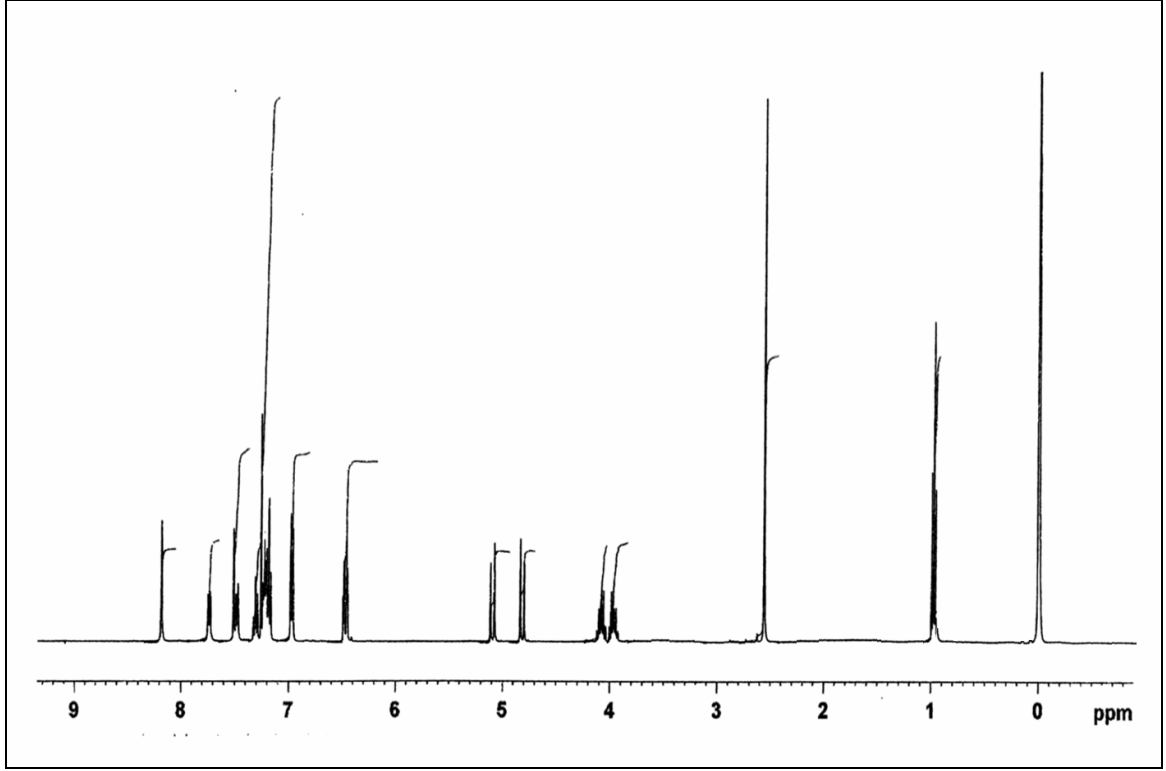
Şekil B.2 α-Furan-2-il-α-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitron (**6**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



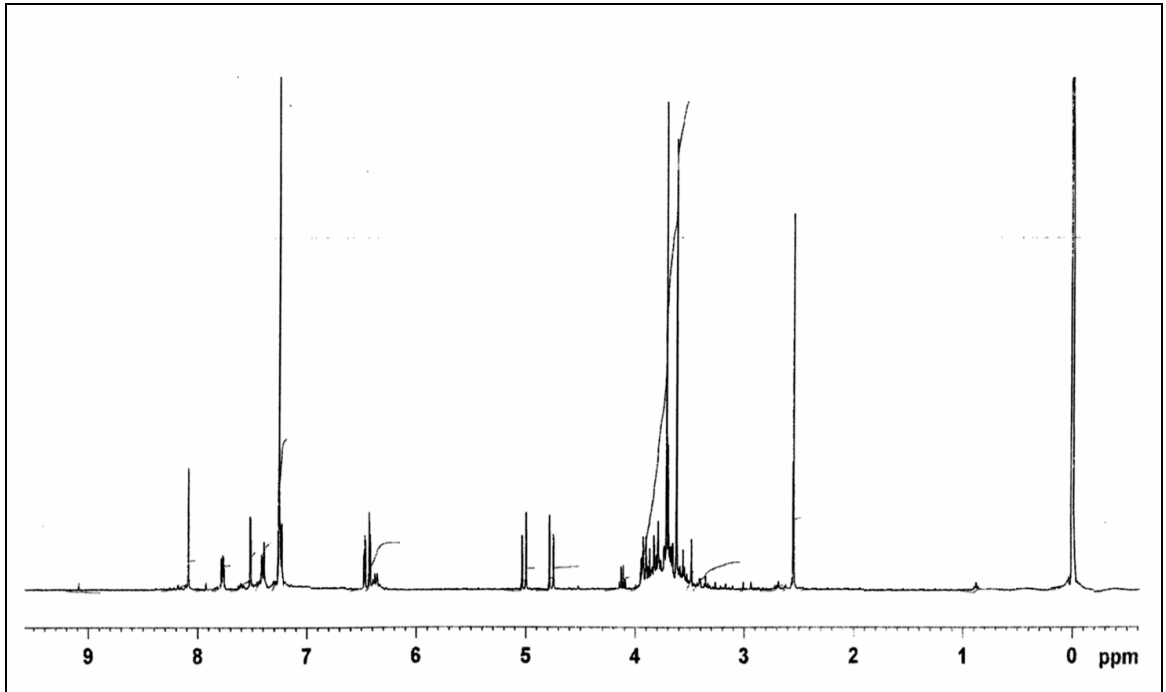
Şekil B.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**8**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



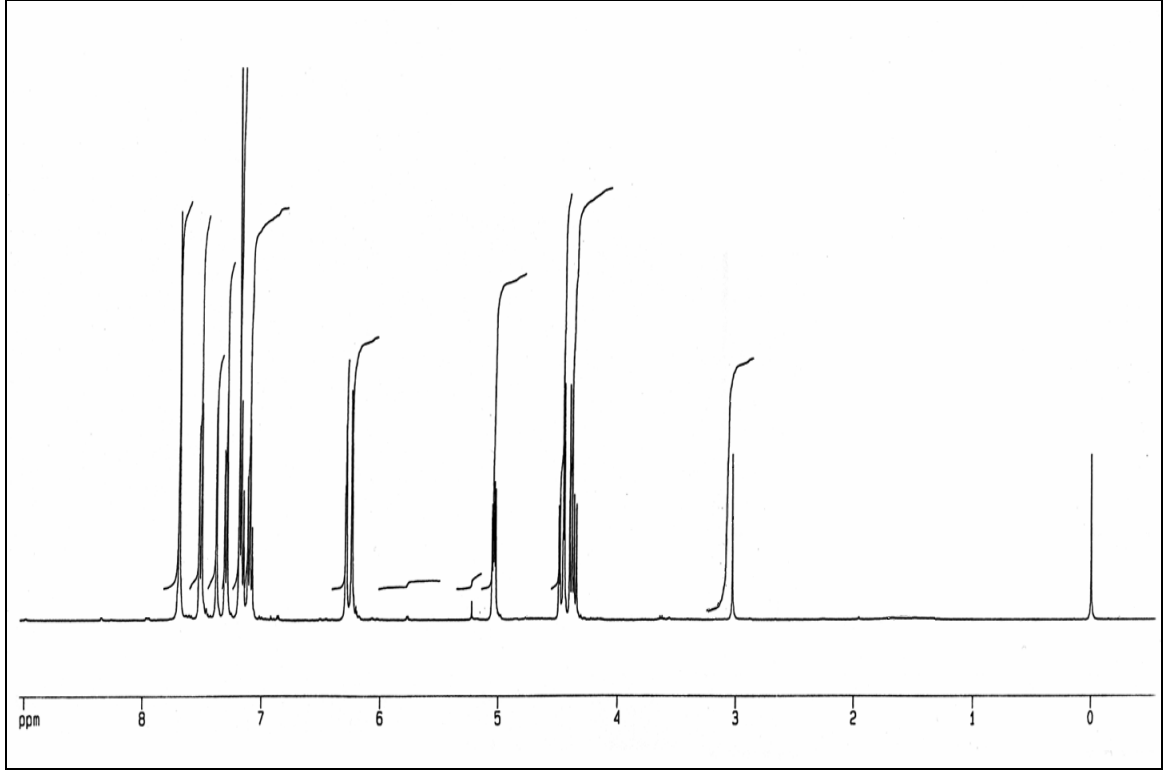
Şekil B.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**10**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



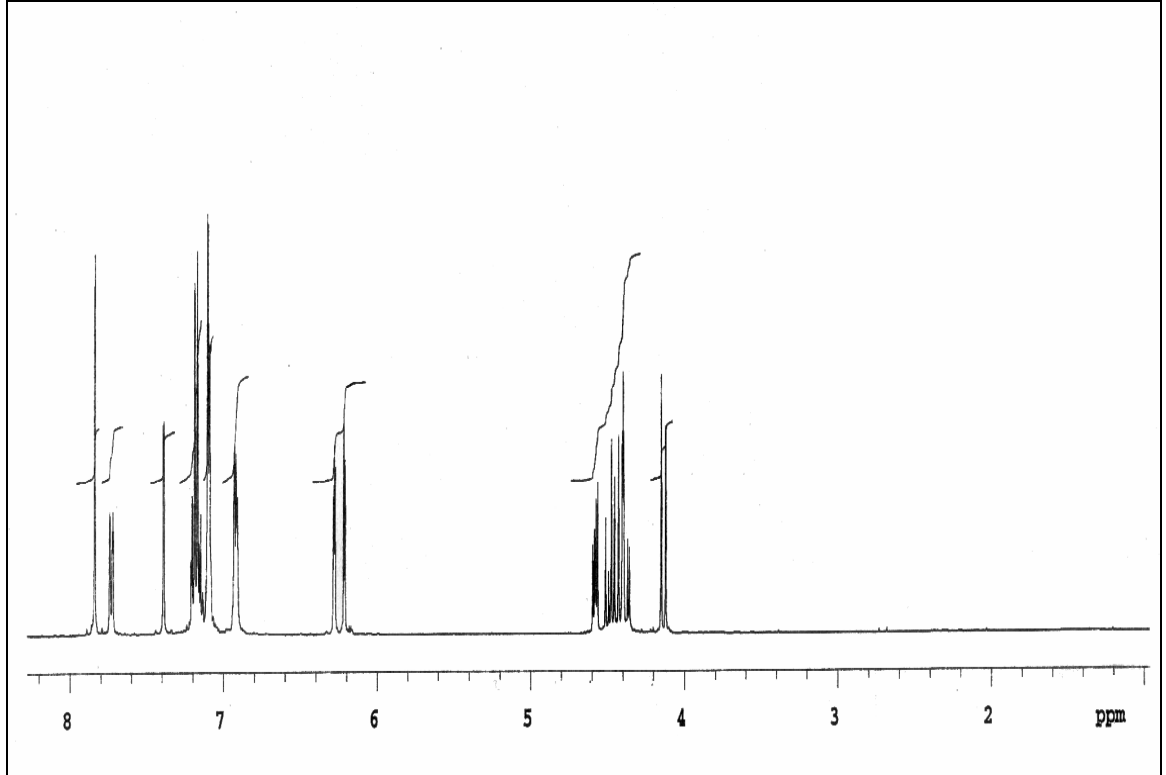
Şekil B.5 Etil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (**12**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



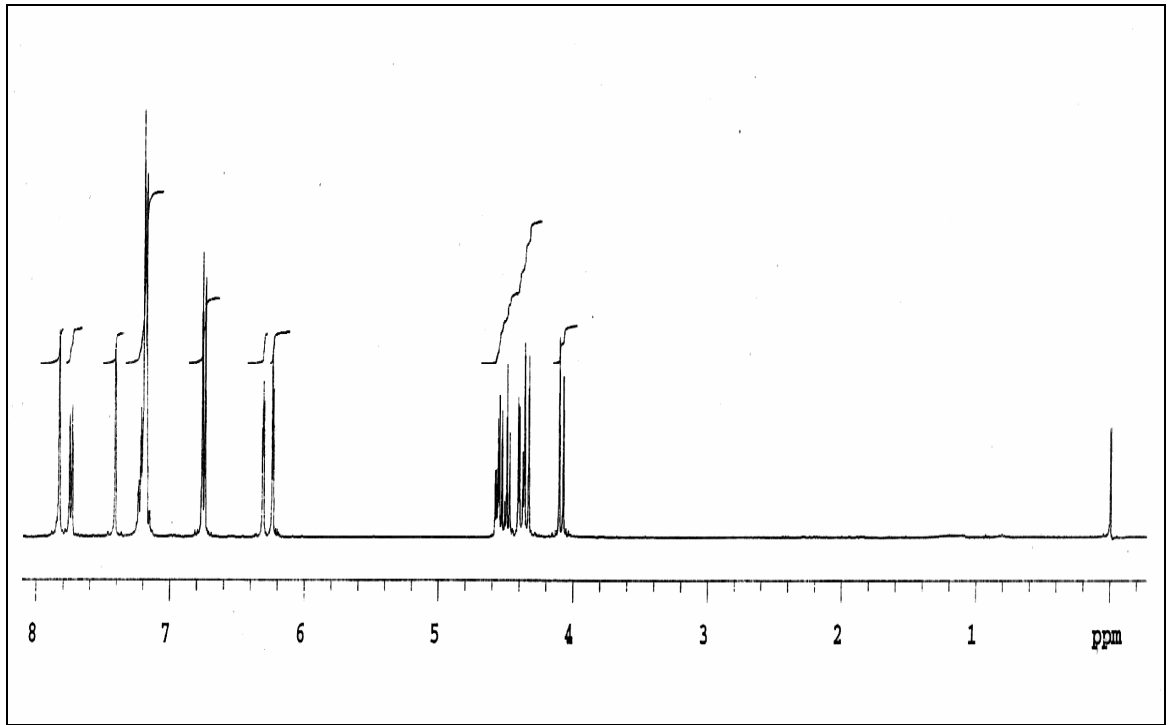
Şekil B.6 Dimetil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (**14**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



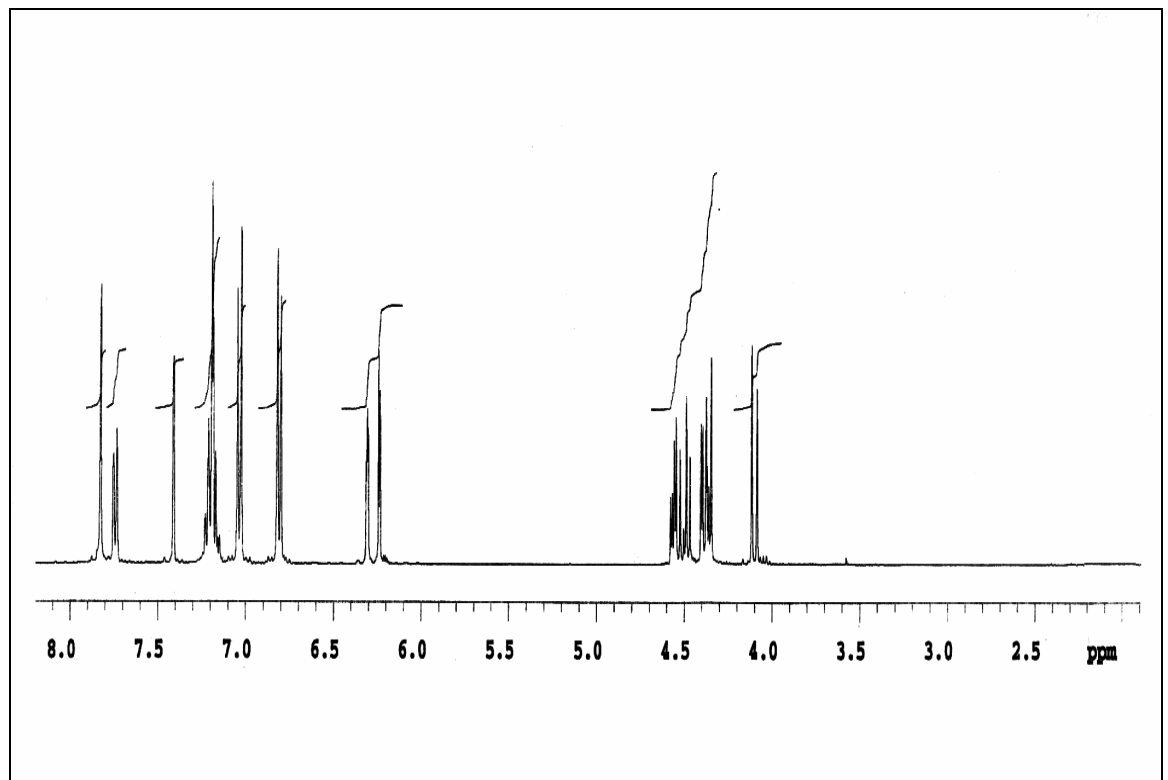
Şekil B.7 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



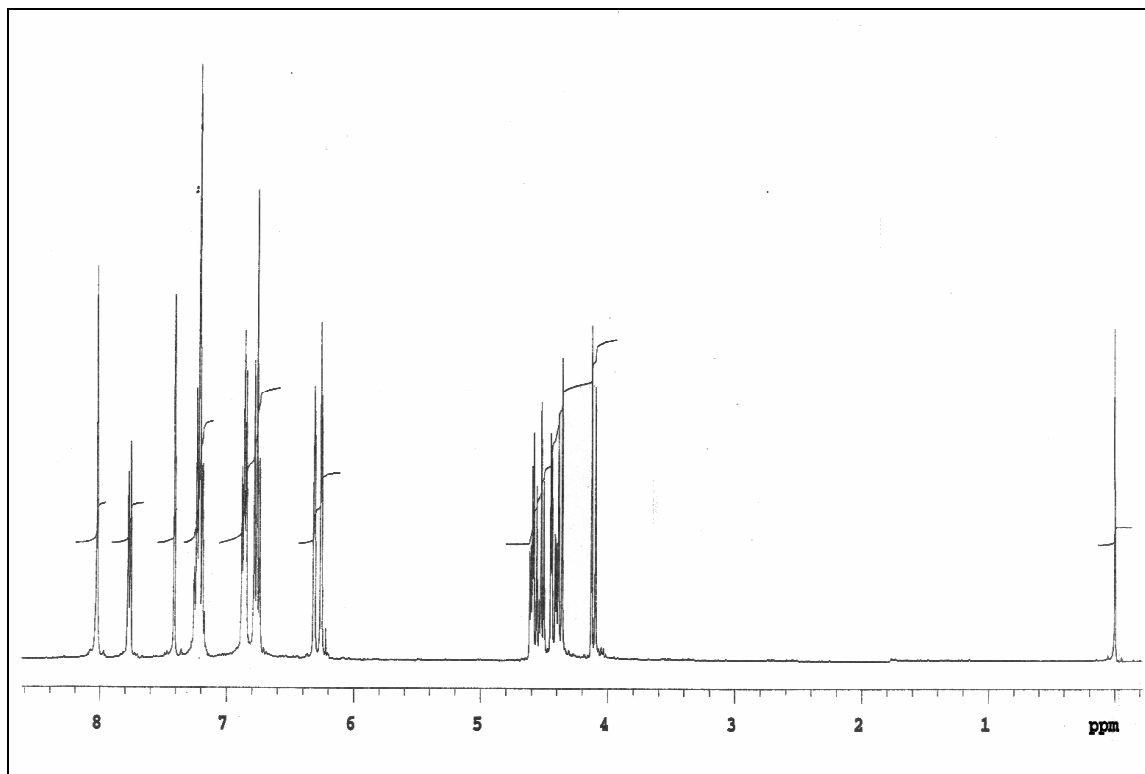
Şekil B.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17a**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



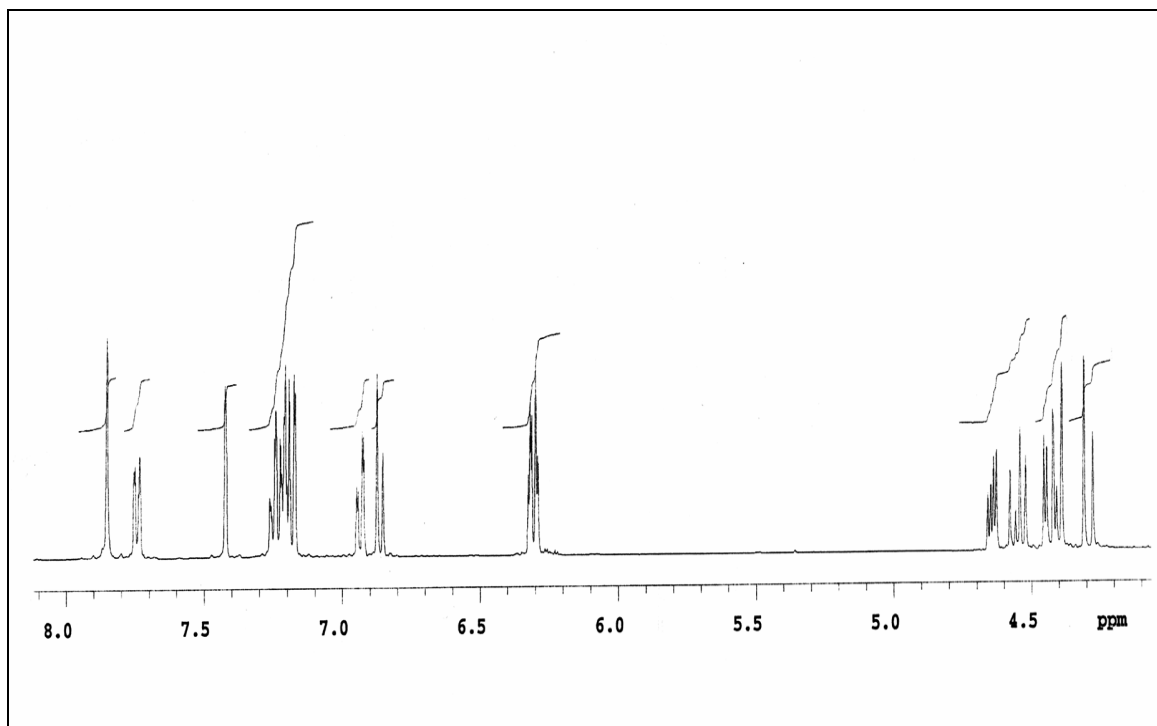
Şekil B.9 1-(2-(4-Brombenziloxy)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17b**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



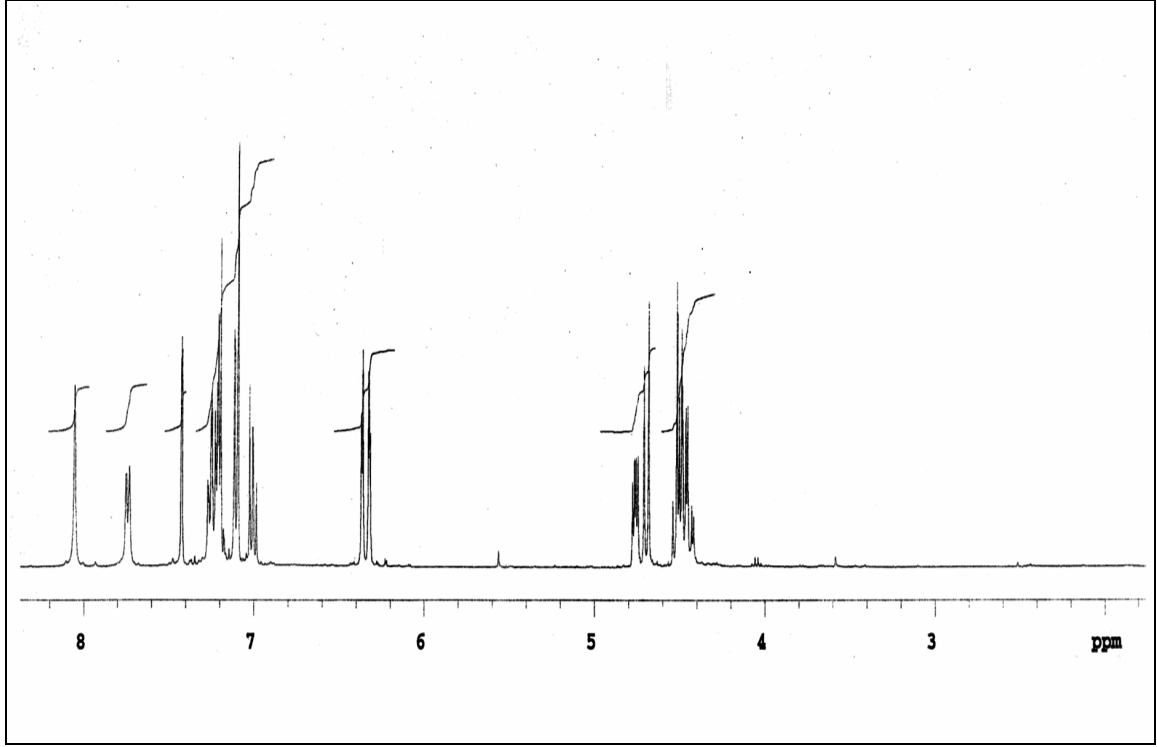
Şekil B.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloxy)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17c**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil B.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17d**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



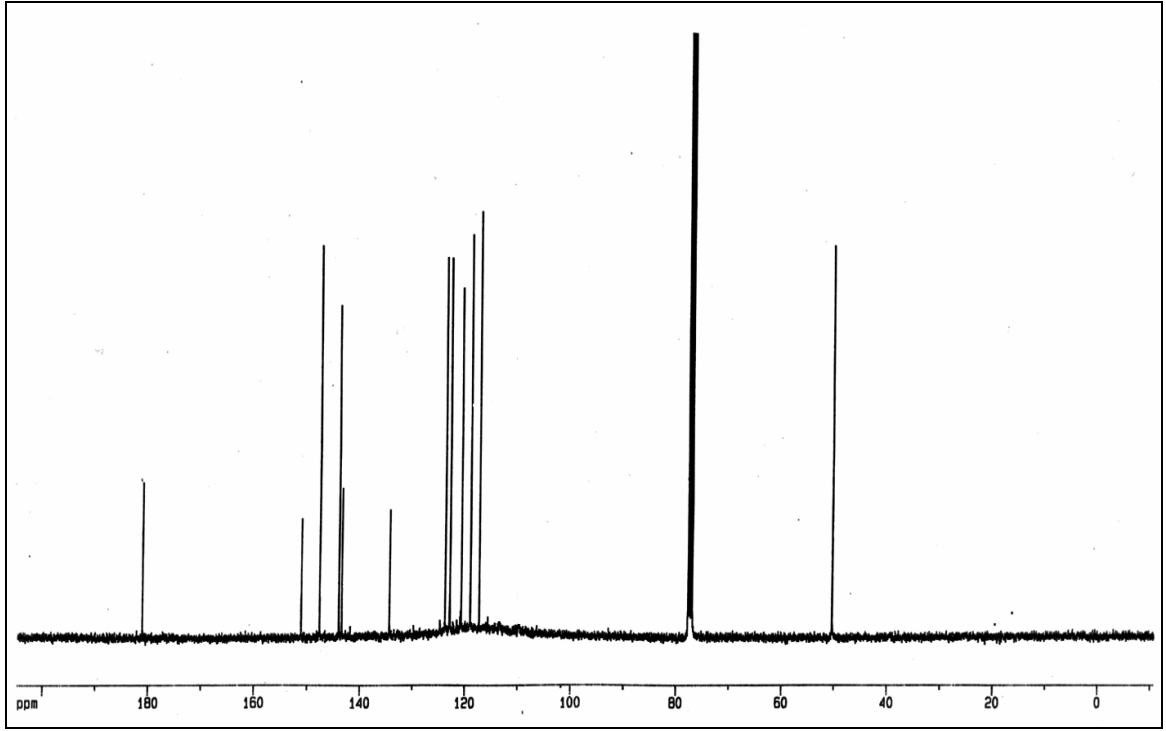
Şekil B.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17e**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



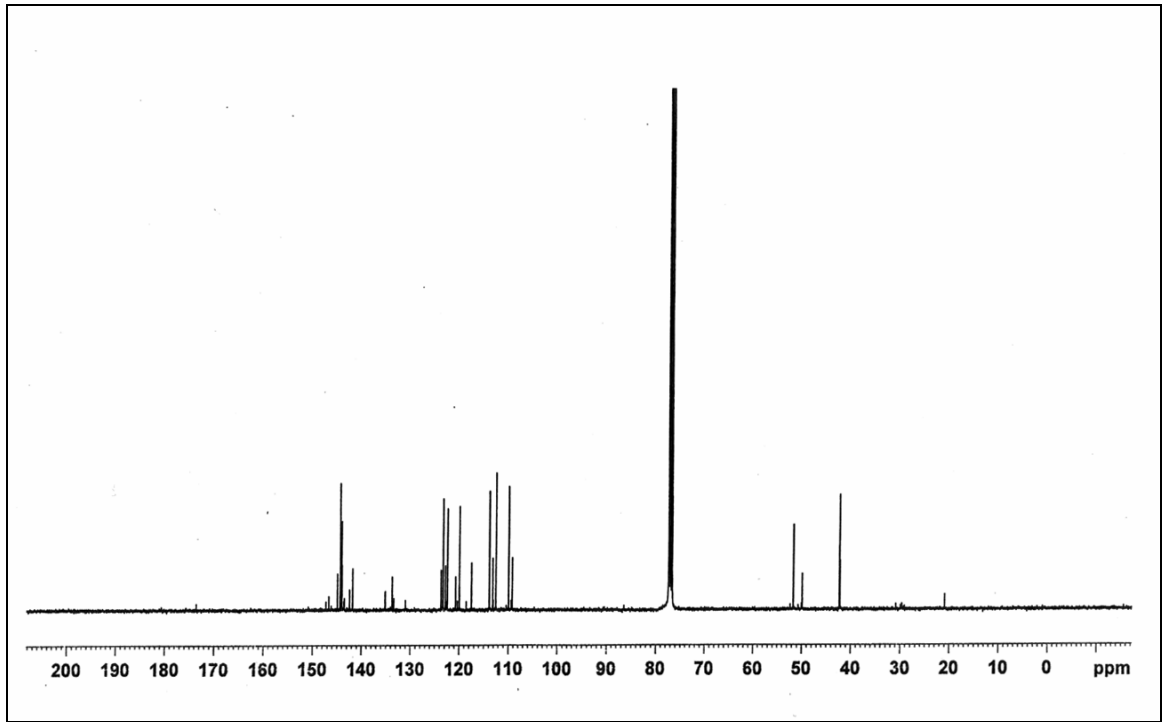
Şekil B.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17f**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

EK AÇIKLAMALAR C

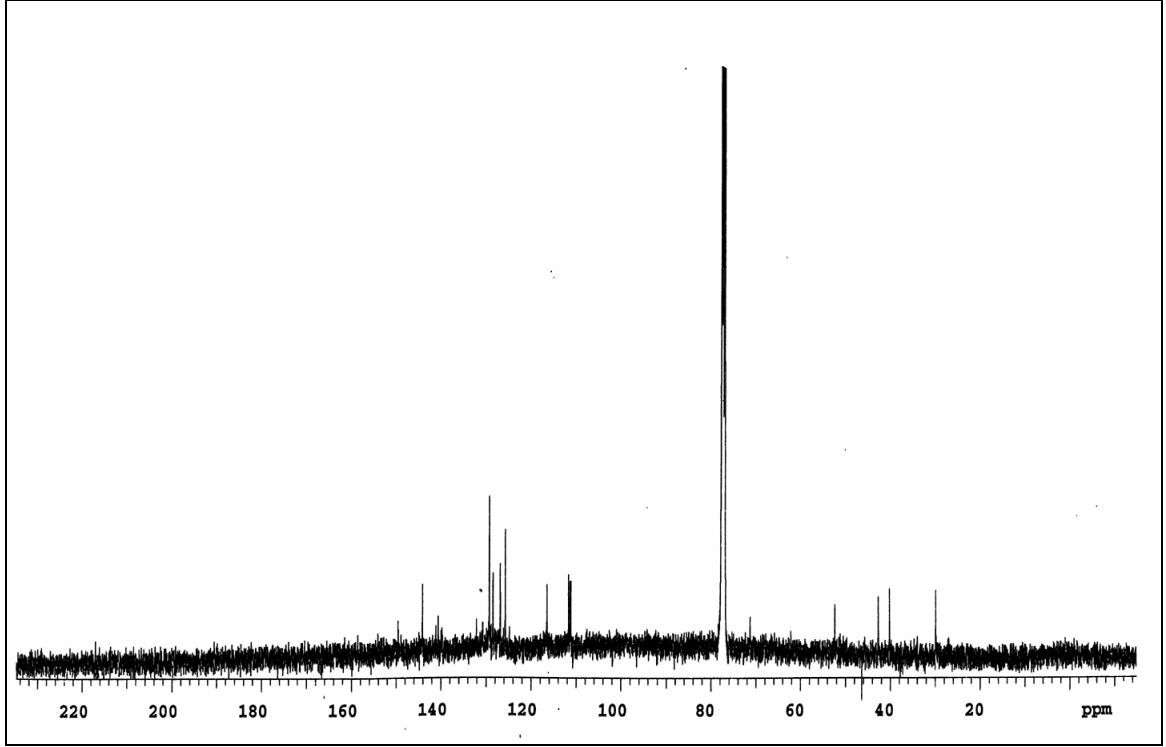
BİLEŞİKLERİN ¹³C-NMR SPEKTRUMLARI



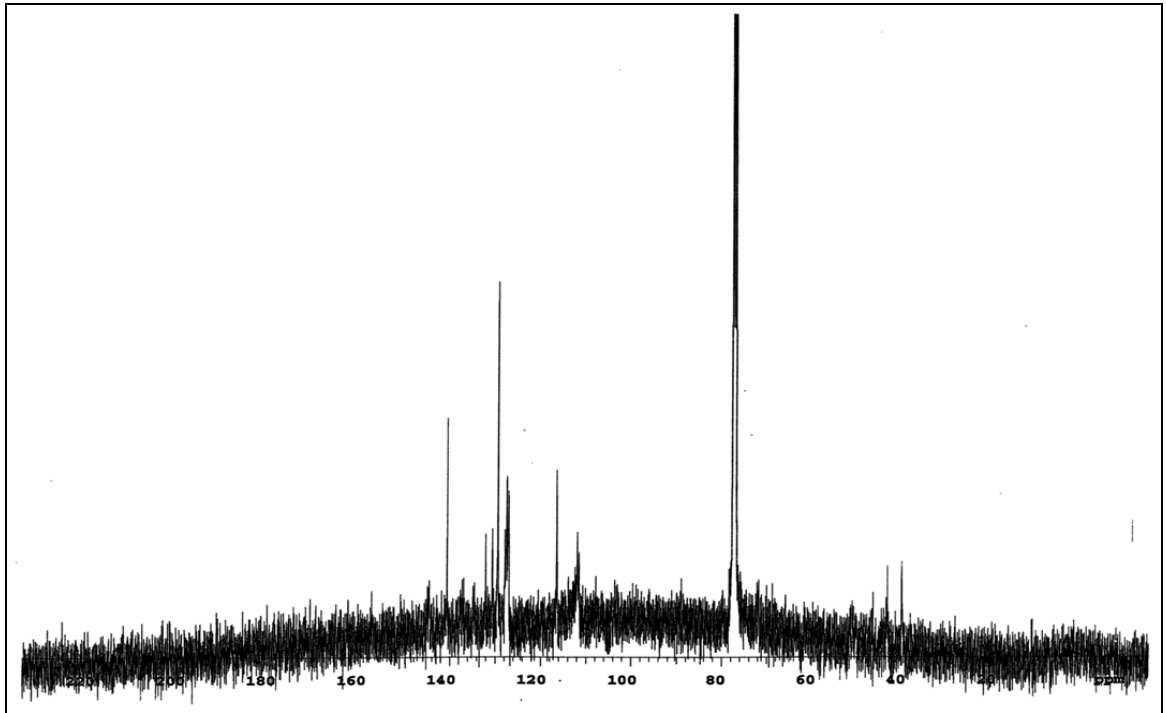
Şekil C.1 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**4**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



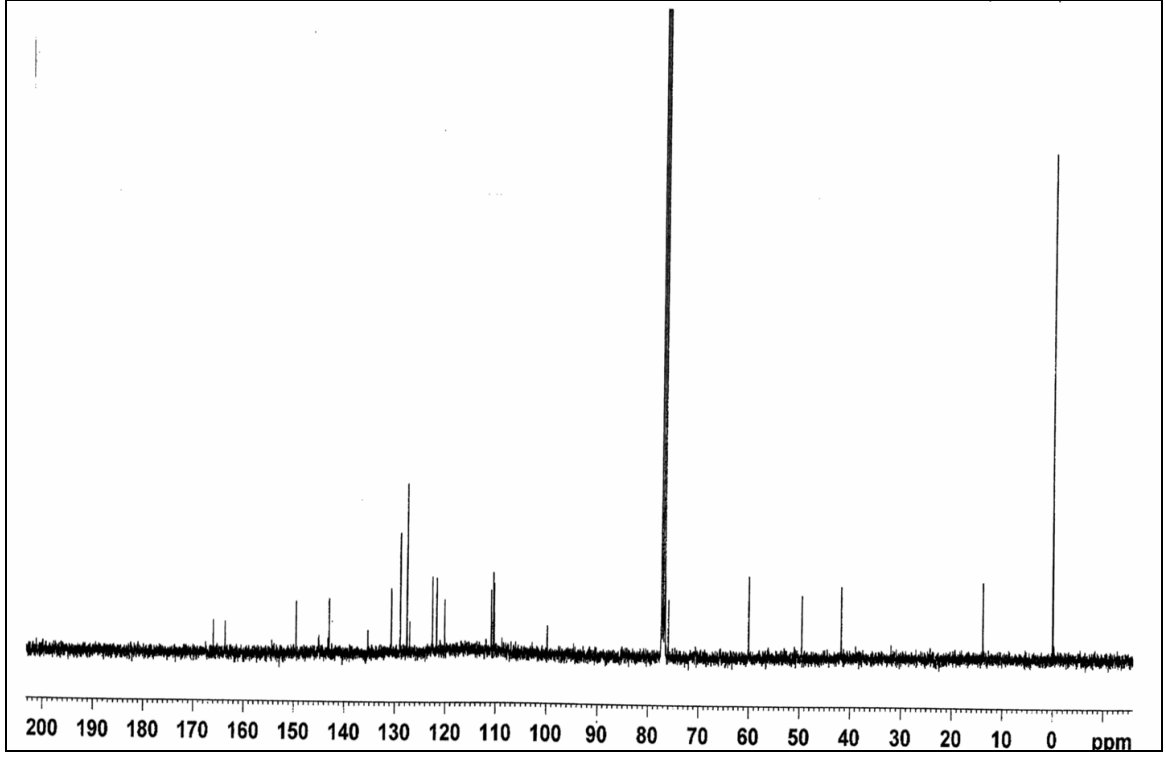
Şekil C.2 α -Furan-2-il- α -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-ilmetil)-*N*-metilnitron (**6**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



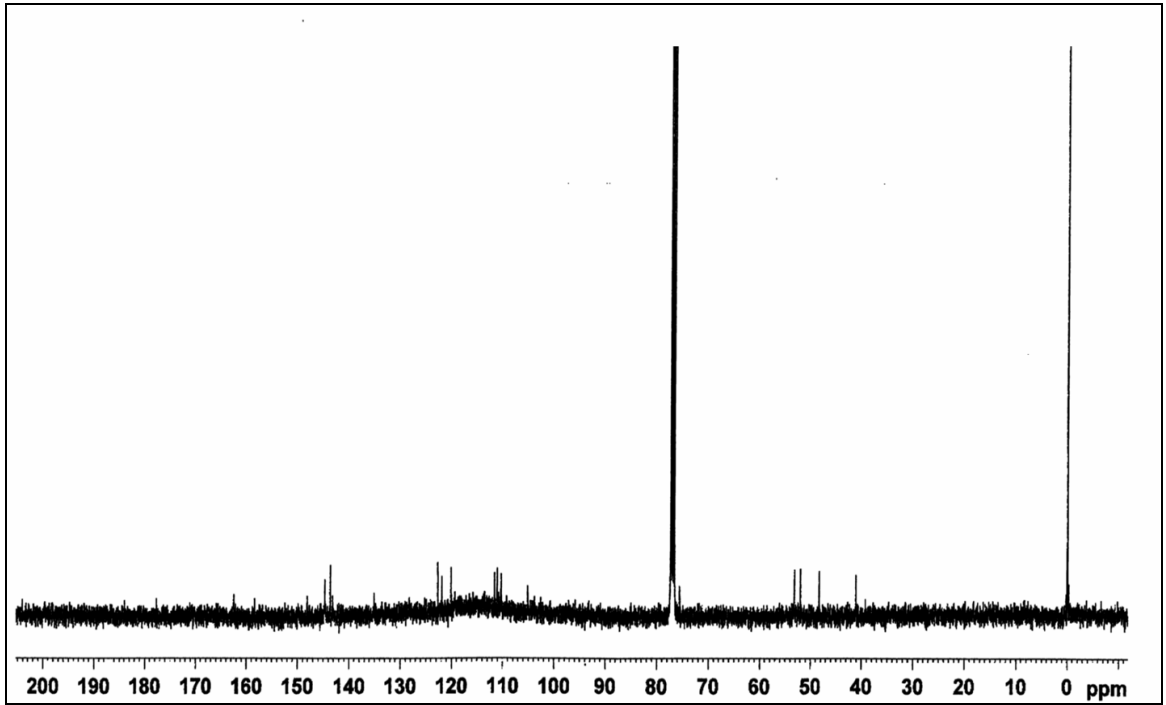
Şekil C.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **(8)** bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



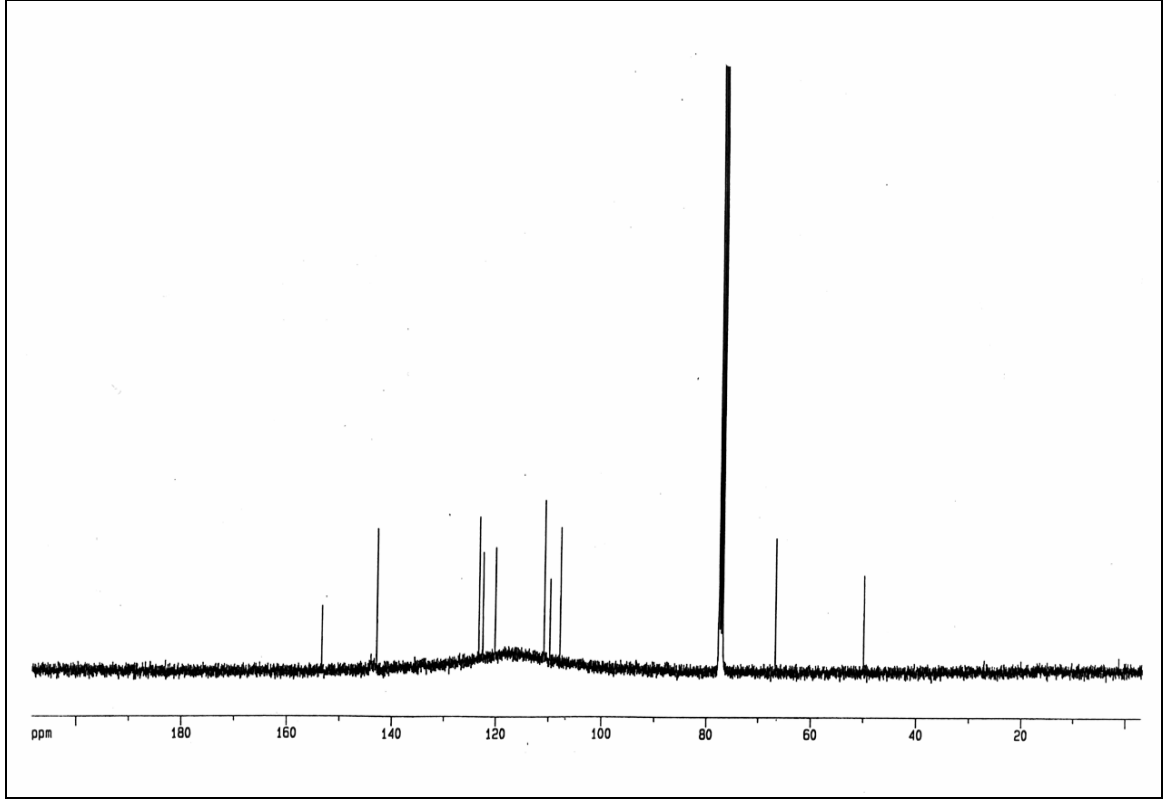
Şekil C.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **(10)** bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



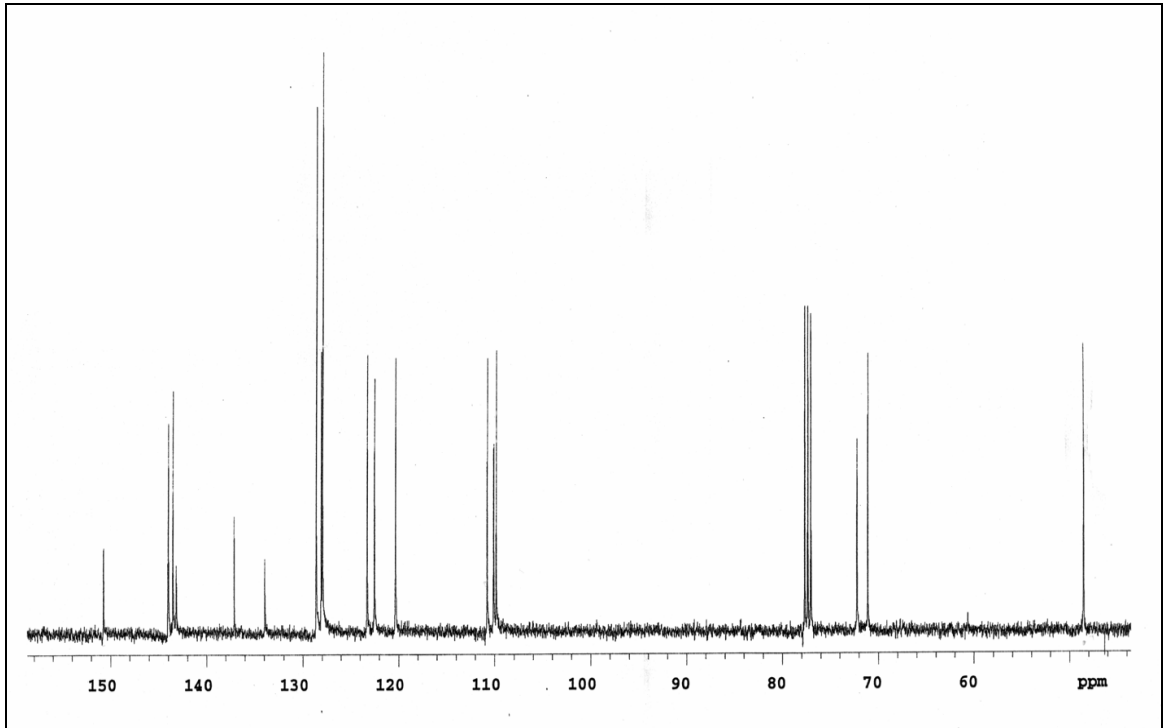
Şekil C.5 Etil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (**12**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



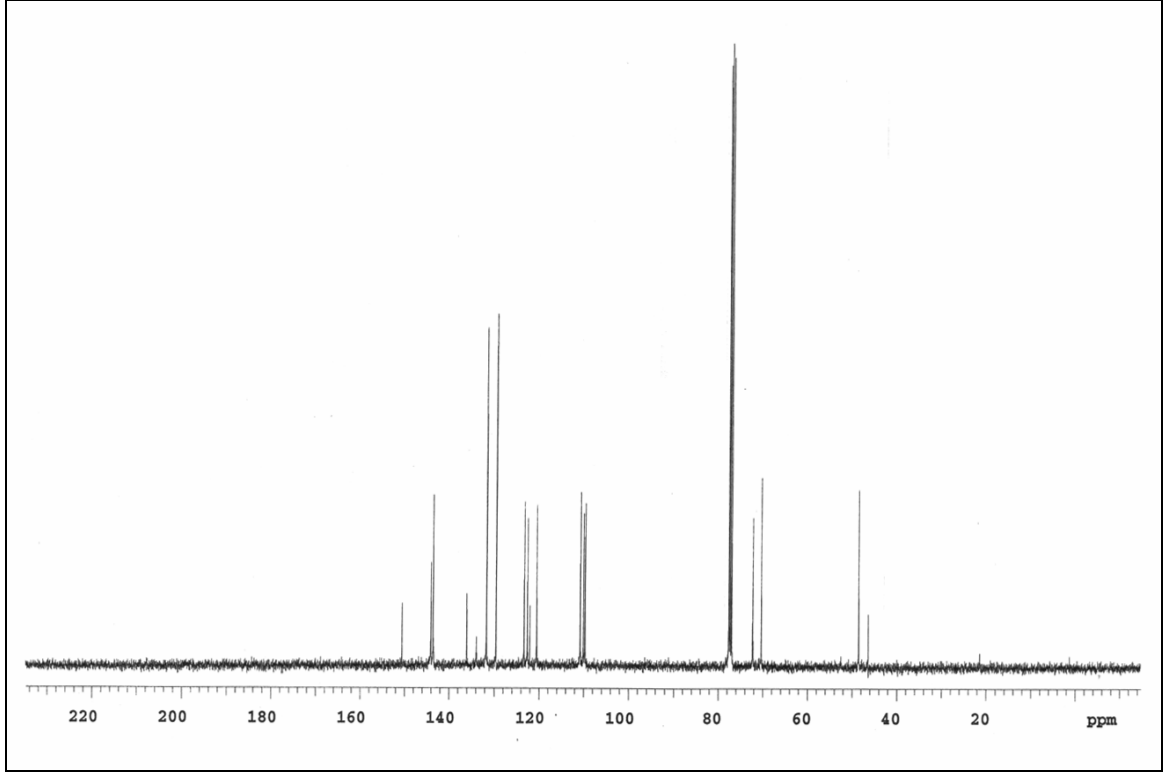
Şekil C.6 Dimetil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (**14**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



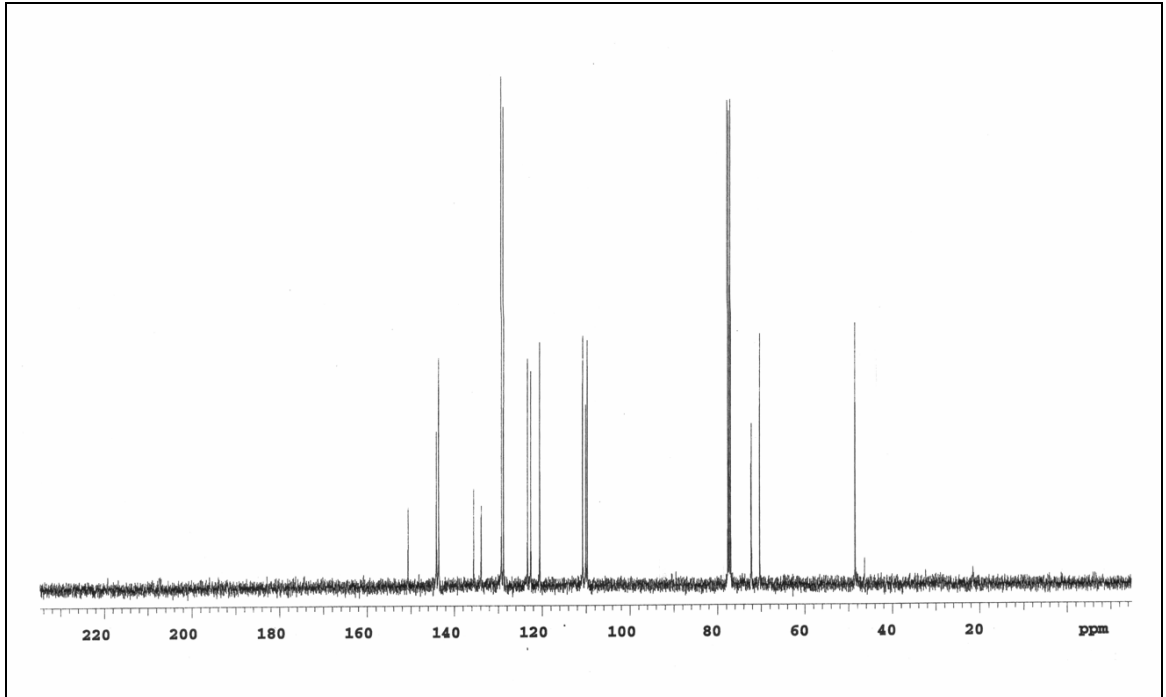
Şekil C.7 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**15**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



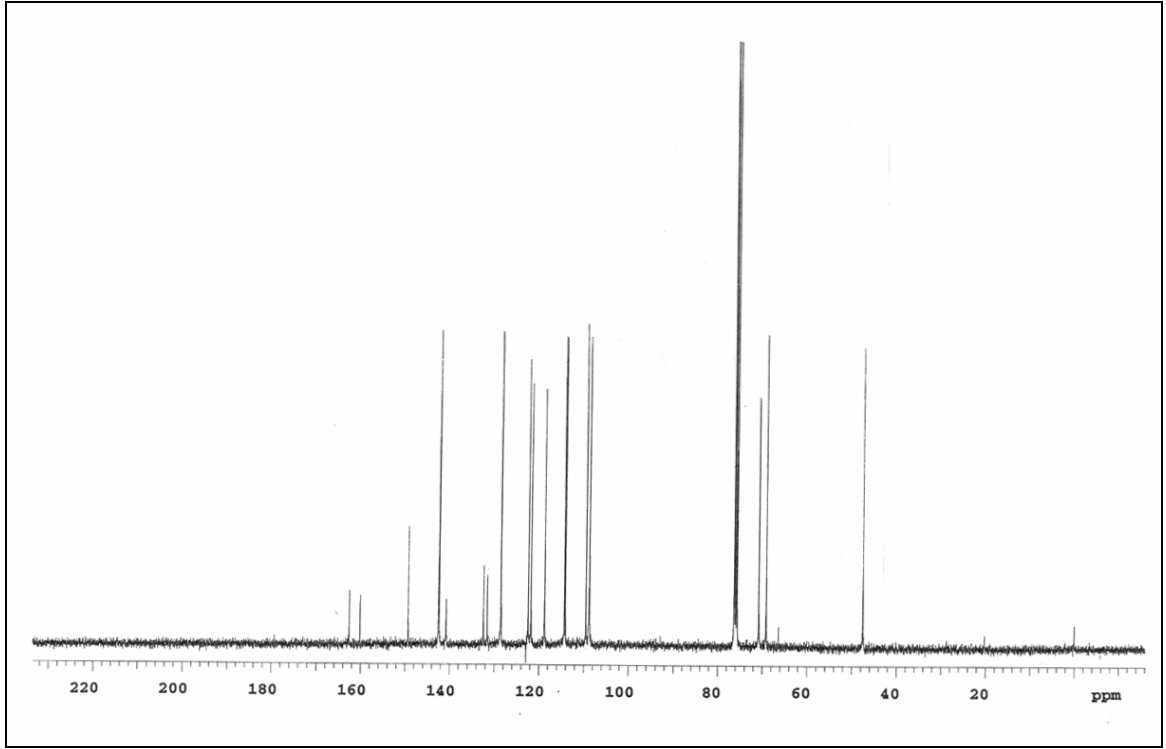
Şekil C.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17a**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



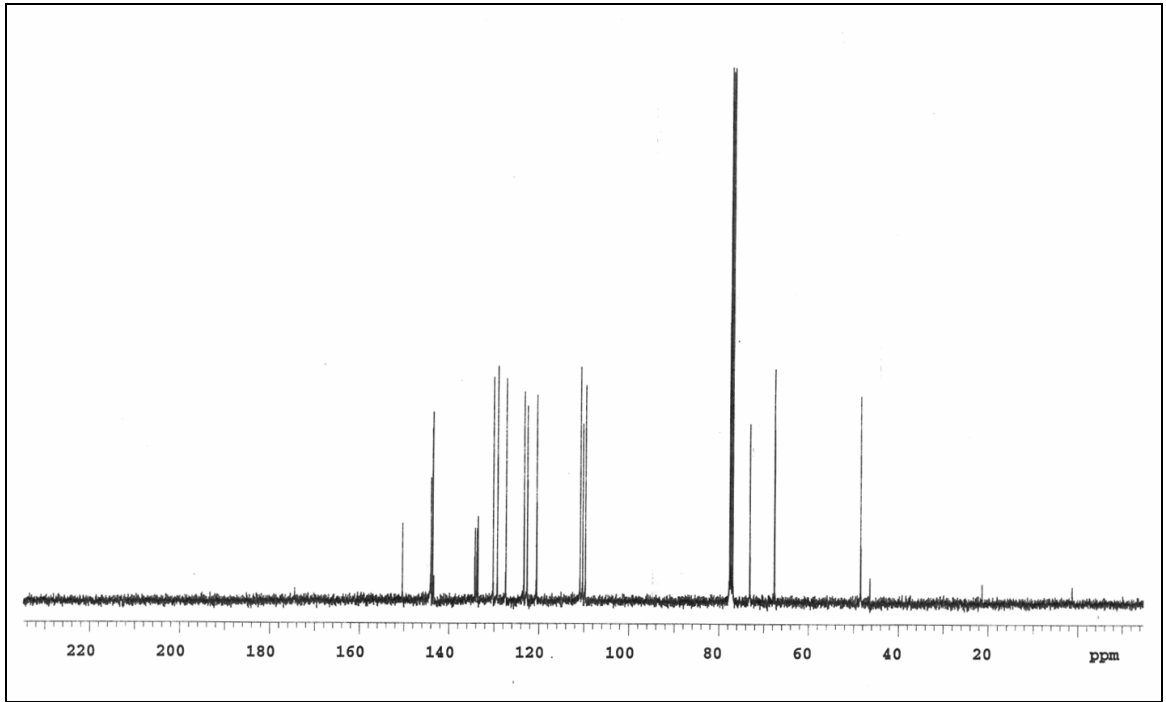
Şekil C.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17b**)
bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



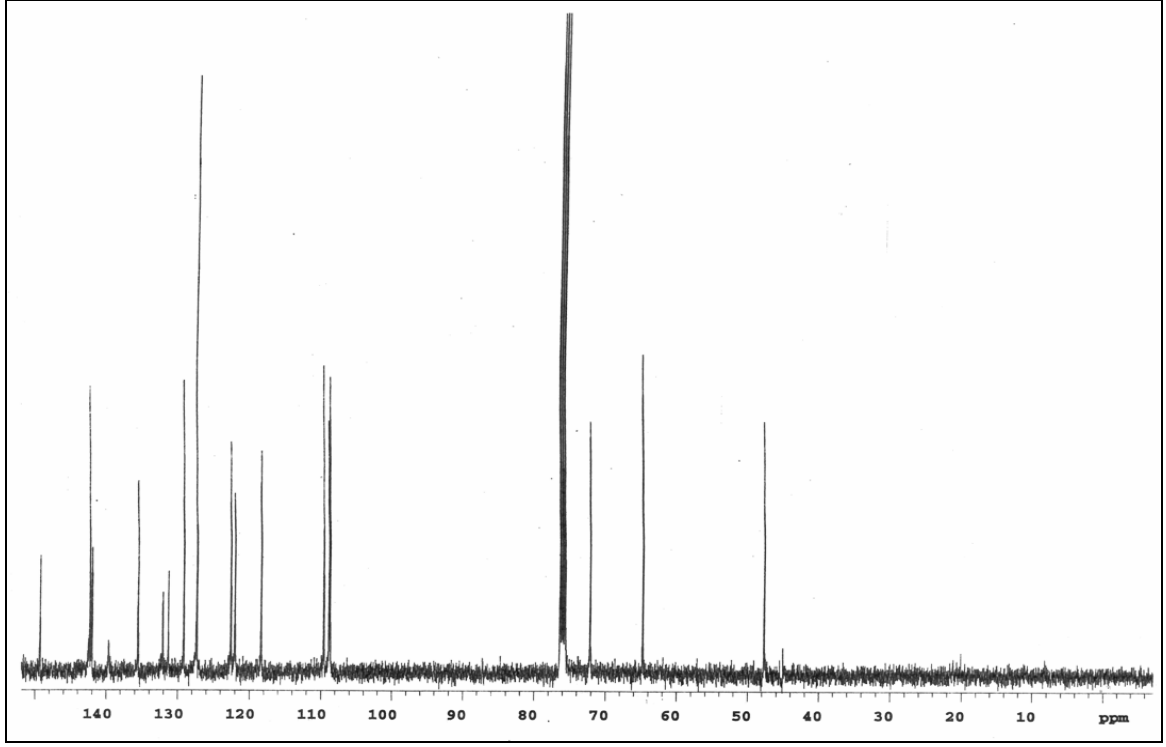
Şekil C.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17c**)
bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil C.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17d**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

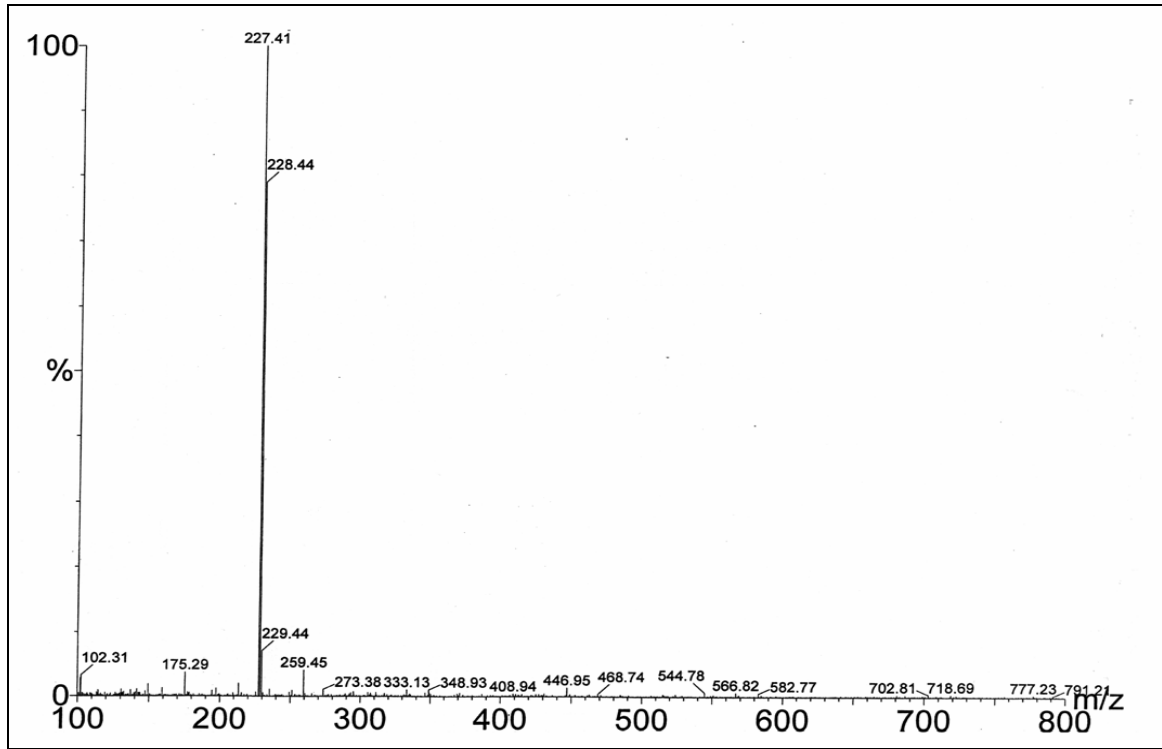


Şekil C.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17e**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

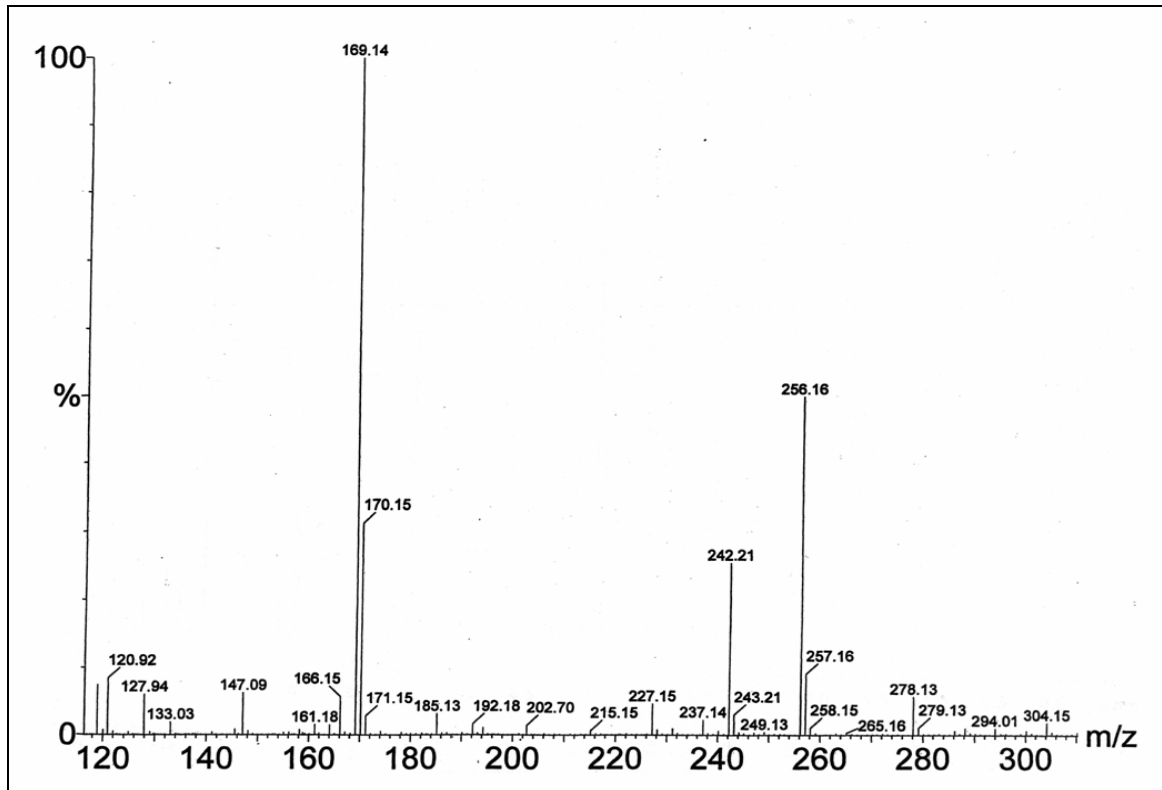


Şekil C.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17f**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

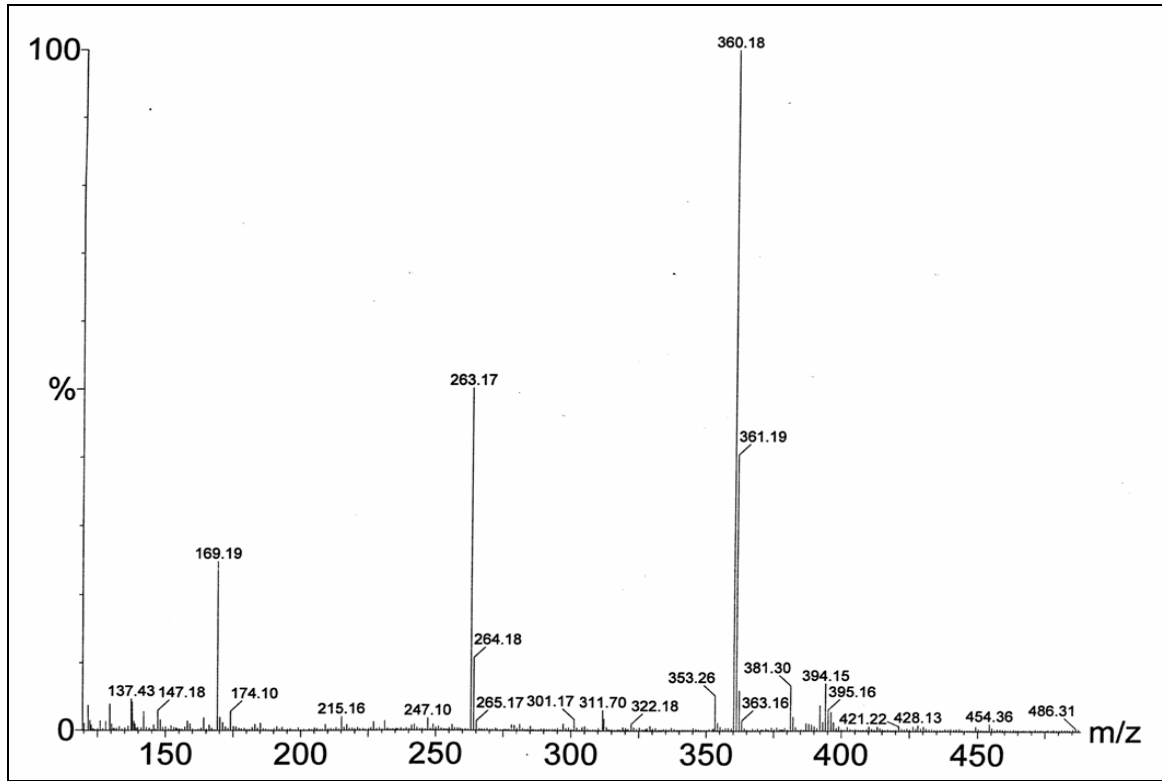
EK AÇIKLAMALAR D
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



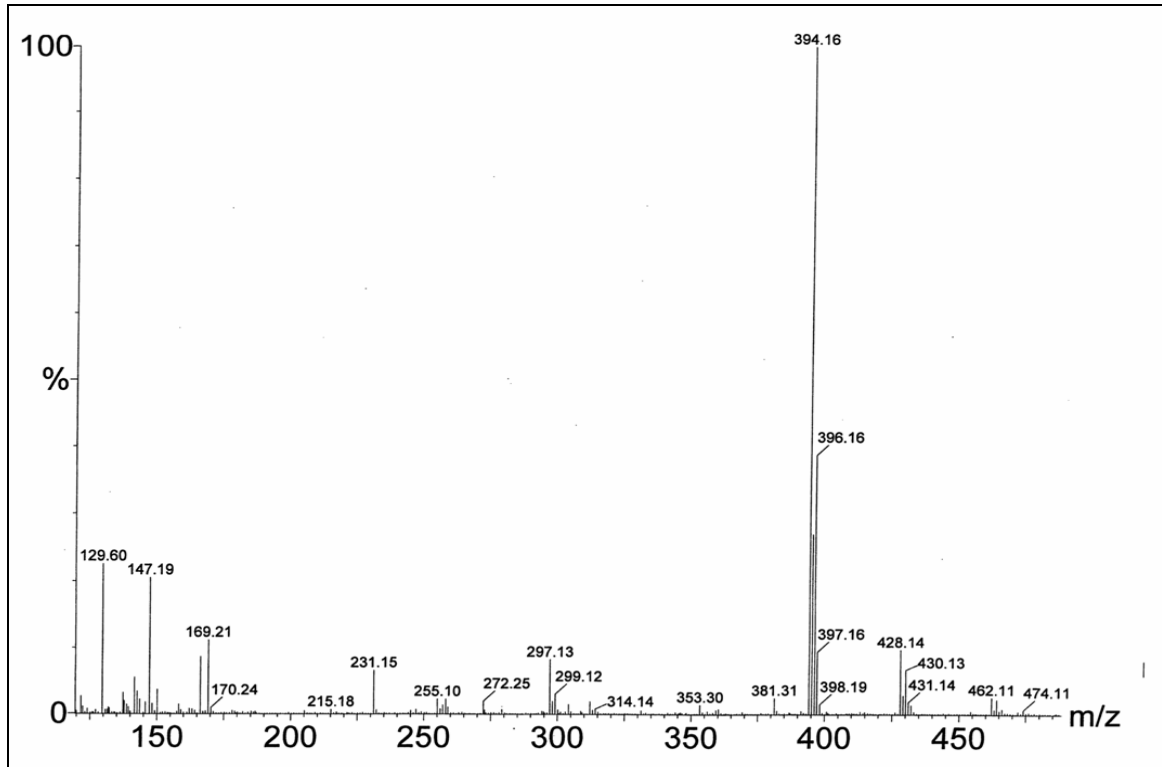
Şekil D.1 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(furan-2-yl)etanon (**4**) bileşiğine ait kütle spektrumu



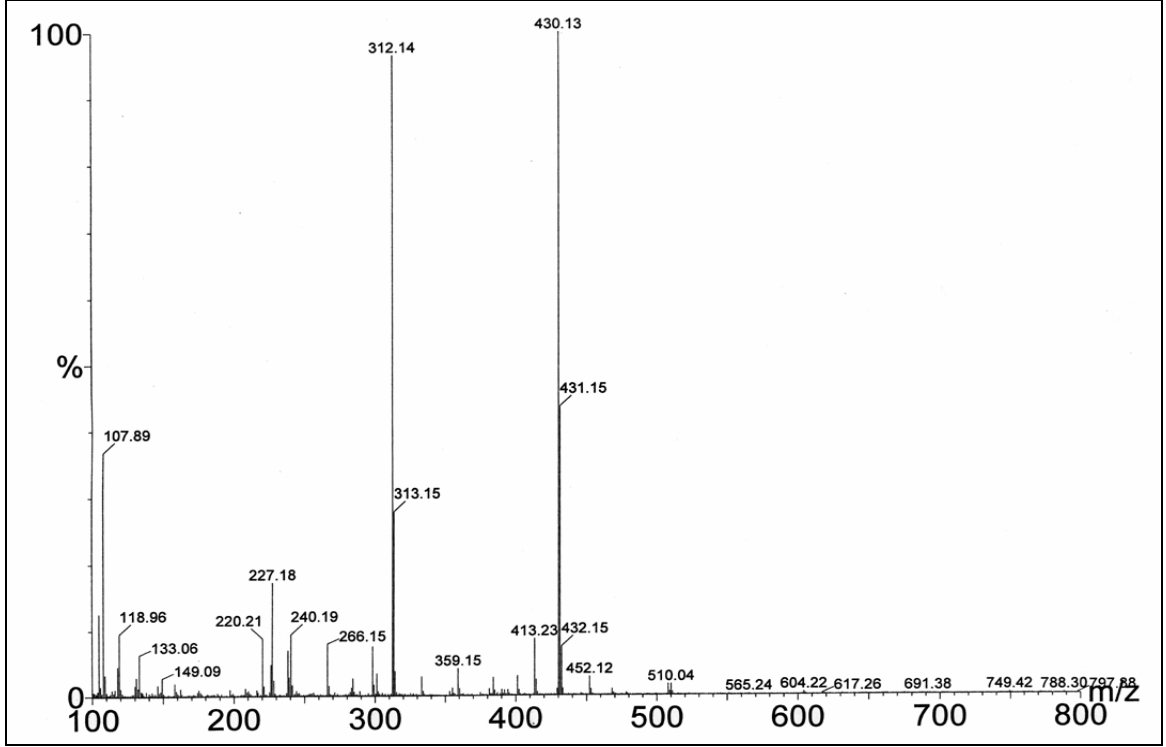
Şekil D.2 α -Furan-2-yl- α -(1H-benzo[d]imidazol-1-ylmetil)-N-metilnitron (**6**) bileşiğine ait kütle spektrumu



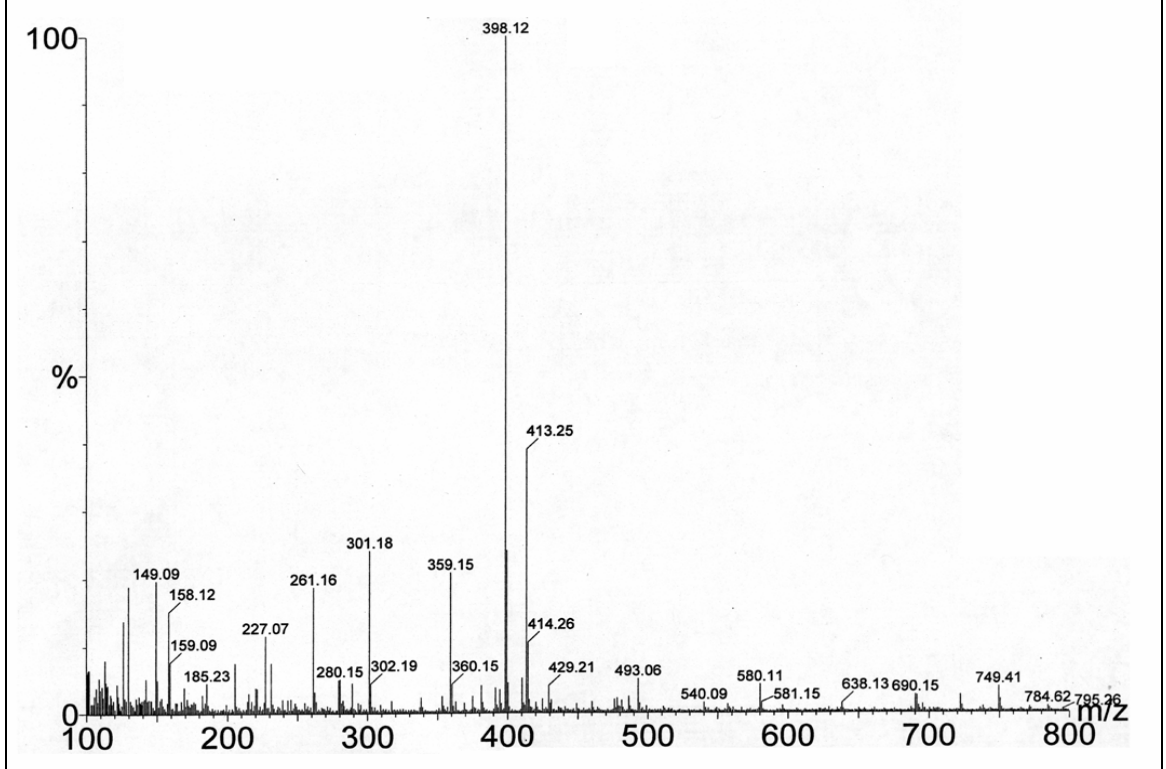
Şekil D.3 1-((3-(Furan-2-il)-2-metil-5-fenilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**8**) bileşiğine ait kütle spektrumu



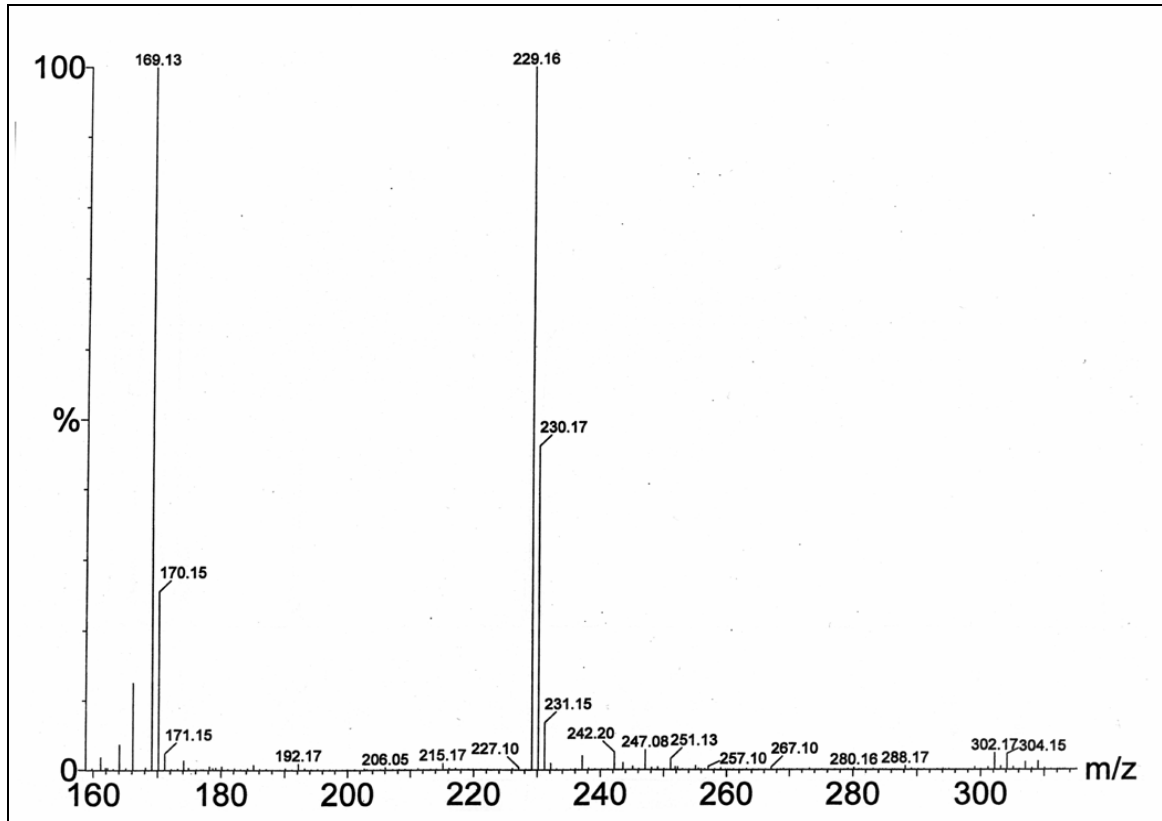
Şekil D.4 1-((5-(4-Klorfenil)-3-(furan-2-il)-2-metilizoksazolidin-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**10**) bileşiğine ait kütle spektrumu



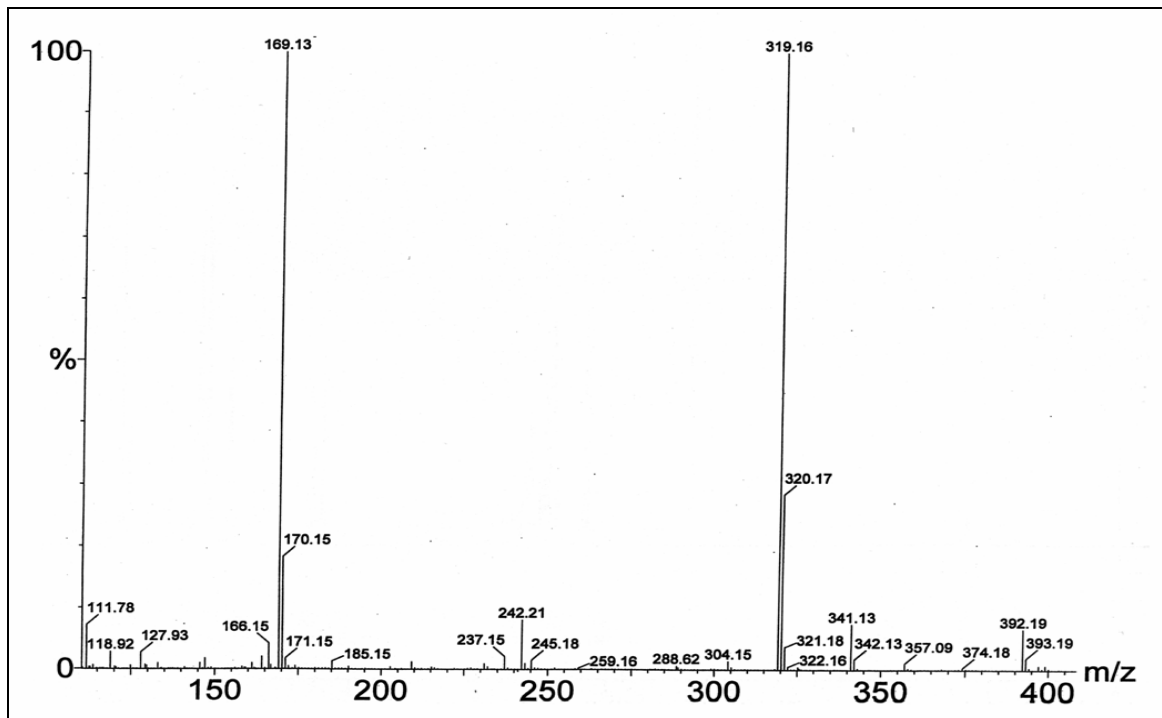
Şekil D.5 Etil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-5-fenil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilat (**12**) bileşiğine ait kütle spektrumu



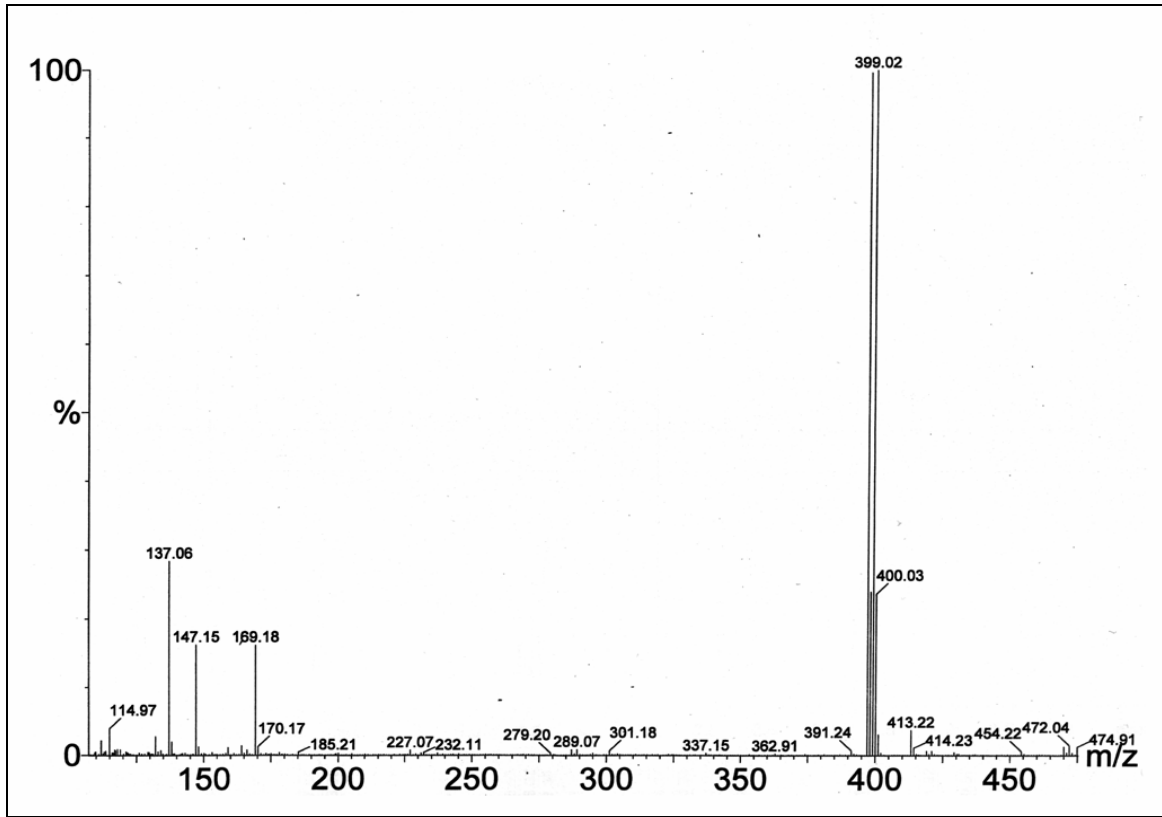
Şekil D.6 Dimetil 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)-2-metil-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilat (**14**) bileşiğine ait kütle spektrumu



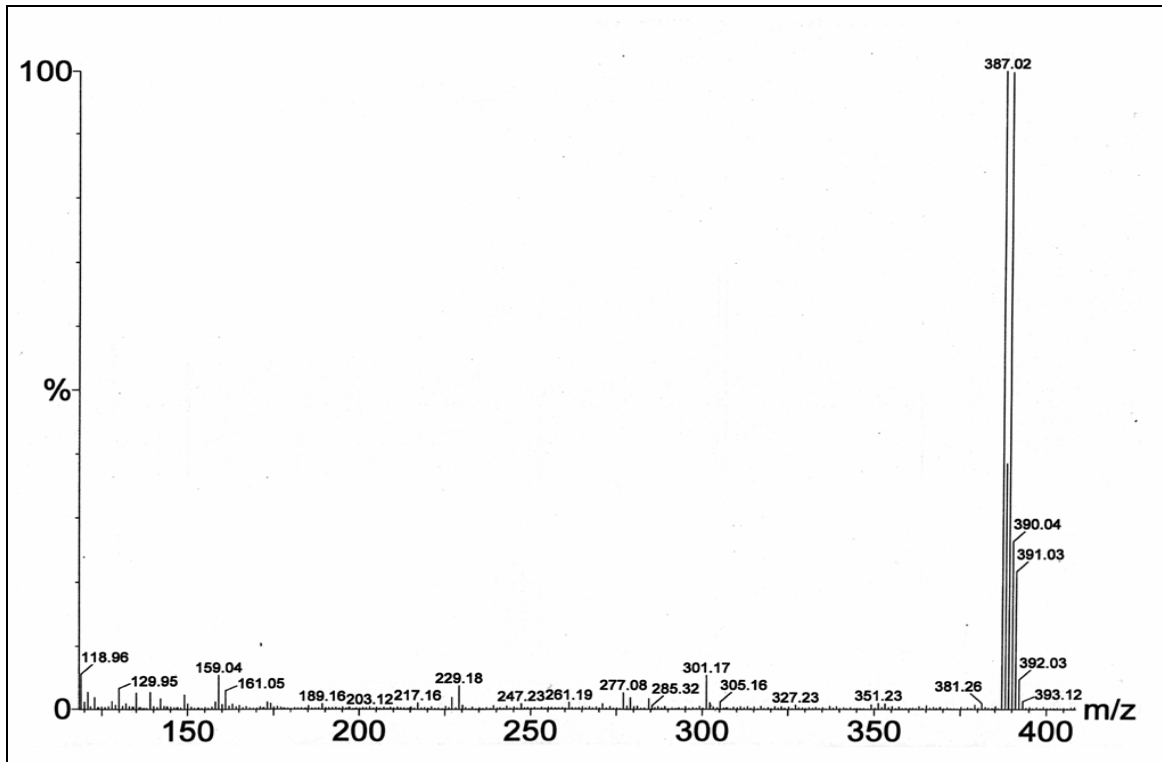
Şekil D.7 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(furan-2-yl)etanol (**15**) bileşiğine ait kütle spektrumu



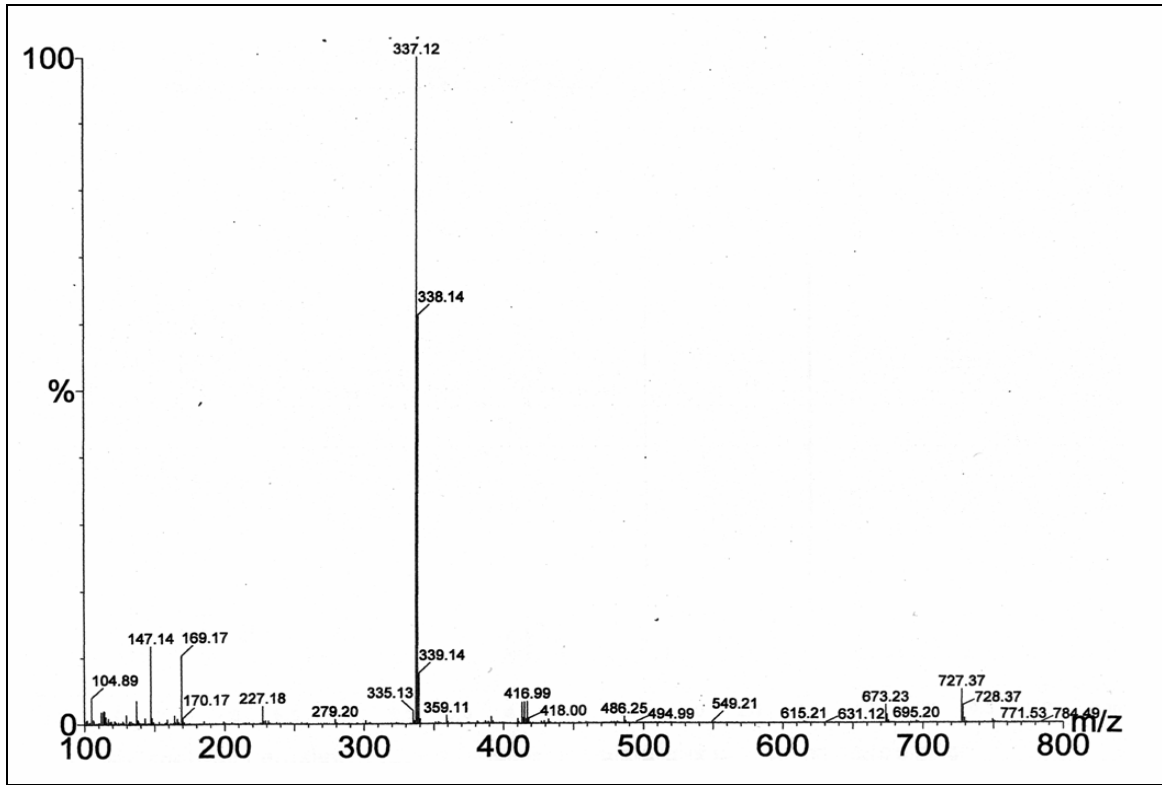
Şekil D.8 1-(2-(Benziloksi)-2-(furan-2-yl)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17a**) bileşiğine ait kütle spektrumu



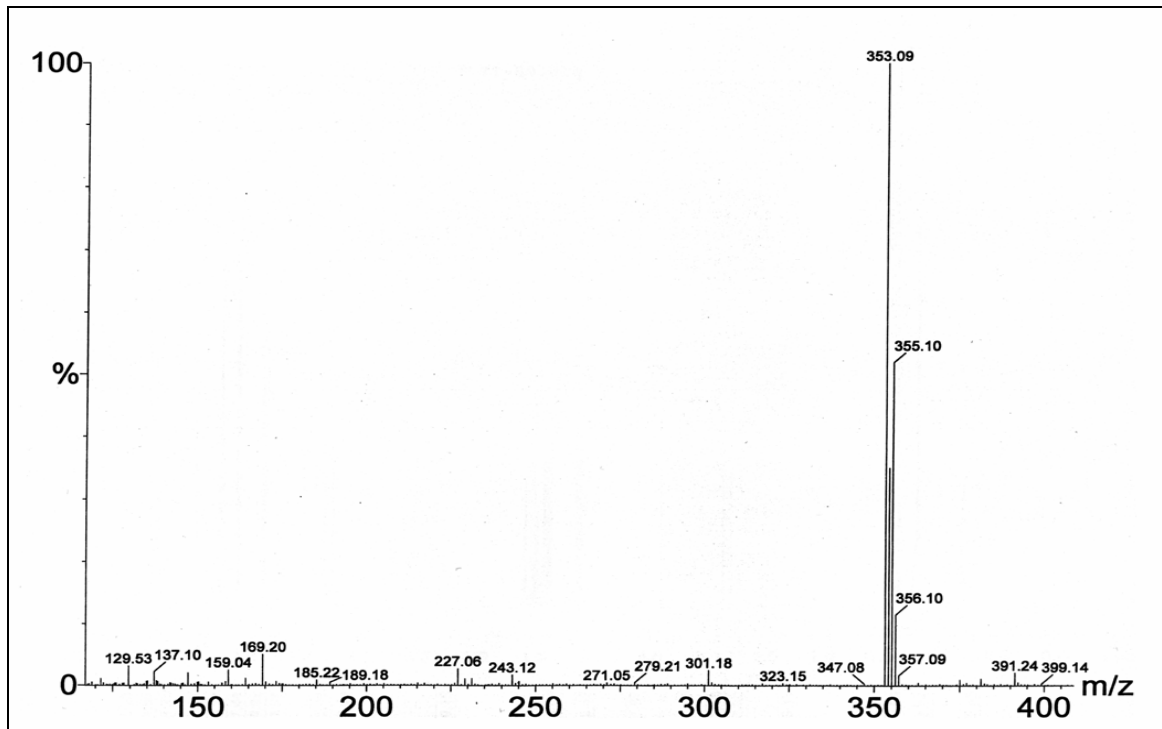
Şekil D.9 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17b**) bileşiğine ait kütle spektrumu



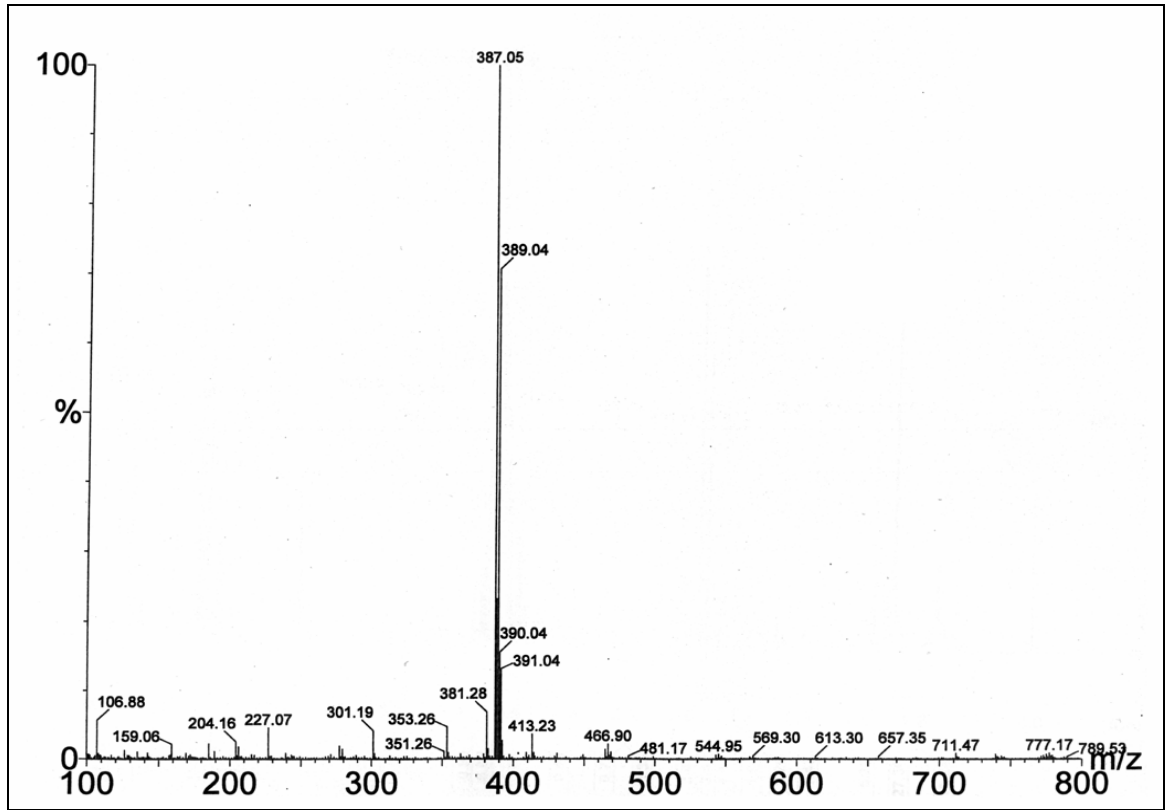
Şekil D.10 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (**17c**) bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil D.11 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17d**) bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil D.12 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17e**) bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil D.13 1-(2-(2,6-Diklorbenzil)-2-(furan-2-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**17f**) bileşiğine ait kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Taner ERDOĞAN 1979 yılında Amasya’da doğdu; ilköğrenimini Amasya’da, ortaöğrenimini Samsun’da tamamladı. Samsun Anadolu Lisesi’nden 1997 yılında mezun olduktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’ne girdi. 2001 yılında mezun olduktan sonra; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2002 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’ne Araştırma Görevlisi olarak atandı ve ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda öğrenimine, ZKÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde görevine devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü
67100 Zonguldak

Tel : 0 372 257 40 10 – 13 88

E-posta : taner_erdogan001@yahoo.com