

T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI Dİ VE TRIARİLİMİDAZOLİN-3-OKSİTLERİN MALEAT VE
MALEİMİDLER İLE HALKAKATILMA REAKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Habibe MERT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

BURSA-2006

T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI Dİ VE TRIARİLİMİDAZOLİN-3-OKSİTLERİN MALEAT VE
MALEİMİDLER İLE HALKAKATILMA REAKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Habibe MERT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Bu tez tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nevin ARIKAN

Prof. Dr. Necdet COŞKUN

Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL

ÖZET

Bazı Di Ve Triarilimidazolin-3-Oksitlerin Maleat Ve Maleimidler İle Halkakatılma Reaksiyonlarının Araştırılması

1,4-Diarilimidazolin 3-oksitlerin N-aril maleimidlerle benzen içinde reaksiyonu ile karşılık gelen *endo* katılma ürünleri baskın olarak elde edilmiştir. Kiral imidazolin 3-oksitlerin diastereospesifik (tetrahidroimidazo halkasının cis konfigürasyonu) ve diastereoseçici olarak reaksiyona girmesiyle *cis-endo* katılma ürünleri meydana gelmiştir. Maleimidin aromatik halkası üzerindeki süstitüent etkisi araştırılmıştır. Elektron çekici ve salıcı gruplar toplam verim üzerinde önemsiz etki göstermiş fakat *ekzo* ve *endo* diastereomerlerin oranı üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Katılma ürünleri sekonder aminler varlığında, beklenen çifte-cis eliminasyon ürünü yerine, ilginç ve beklenmeyen halkaaçılma reaksiyonları ile deoksijenlenmiş 3-imidazolin 3-oksitleri vermiştir.

Δ^3 -imidazolin 3-oksitler **1a-d** ve dimetil maleat **6** benzen içinde kaynatıldığında 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu sonucunda *ekzo* **7** ve *endo* **8** heksahidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat katılma ürünleri elde edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: siklik nitronlar, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları, 3-imidazolin 3-oksitler, sec-amin katalizli halkaaçılma, 3-imidazolin, izoksazolin

ABSTRACT**An investigation of the Cycloaddition Reactions Of Some Di And Triarylimidazoline-3-oxides With Maleate and Maleimides**

1,4-Diarylimidazoline 3-oxides react with N-arylmaleimides in benzene to give predominantly the corresponding *endo* adducts. Chiral imidazoline 3-oxides react diastereospecifically (*cis* configuration of the tetrahydroimidazo ring) and diastereoselectively to give *cis-endo* adducts. The effect of substituents on the aromatic ring of the maleimide was investigated. The presence of electron-withdrawing or releasing groups have minor effect on the total yields but more pronounced is the effect on the ratio of *exo* and *endo* diastereomers. The adducts undergo an interesting and unprecedented ring-opening in the presence of secondary amines to give deoxygenated 3-imidazoline 3-oxides instead of the expected double *cis* elimination products. Tertiary amines did not induce any reaction.

The same Δ^3 -imidazoline 3-oxides underwent 1,3-dipolar cycloaddition with dimethyl maleate **6** in benzene at reflux to give *exo* and *endo* hexahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-2,3-dicarboxylates **7** and **8**.

KEYWORDS: cyclic nitrene, 1,3-dipolar cycloaddition, 3-imidazoline 3-oxides, secondary amine induced ring-opening, 3-imidazoline, isoxazoline.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
FORMÜLLER TABLOSU	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Perisiklik Reaksiyonlar	3
2.1.1. Elektrosiklik Reaksiyonlar	4
2.1.2. Sigmatropik Çevrilmeler	5
2.1.3. Halkakatılma Reaksiyonları	6
2.1.3.1. Diels-Alder Reaksiyonları	8
2.1.3.2. $[2\pi+2\pi]$ Katılmalar	11
2.1.3.3. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	13
2.1.3.3.1. Diazoalkan'ların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	23
2.1.3.3.2. Azid İlid'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	24
2.1.3.3.3. Nitril Oksit'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	24
2.1.3.3.4. Nitril İlid'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	25
2.1.3.3.5. Nitronlar ve Halkakatılma Reaksiyonları	26
2.1.3.3.5.1. Nitronlar ve Sentez Yöntemleri	26
2.1.3.3.5.2. Nitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	29
2.1.3.3.5.2.1. Nitronların Alkenlerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	32
2.1.3.3.5.2.2. Nitronların Alkinlerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	37

3-DENEYSEL ÇALIŞMALAR	40
3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	40
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	40
3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar	40
3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları	41
3.2.2.1. İmidazolin 3-Oksitlerin Sentezi	41
3.2.2.2. N-arilmaleimidlerin Sentezi	43
3.2.2.3. (3a-i ve 4a-i) Hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen 1,3-dion'ların Sentezi	44
3.2.2.4. Diarilimidazolin 3-oksit'lerin N-fenilmaleimidlerle Halkakatılma Reaksiyonlarının Hızı Üzeride Çözücü Etkisinin İncelenmesi	54
3.2.2.5. (3) ve (4) Bileşiklerinin Baz katalizli Halkaaçılma Reaksiyonları. 2,5- Dihidro-1H-imidazol 5a-e Sentezi	54
3.2.2.6. İmidazoizoksazollerin Termal Halkaaçılma Reaksiyonları	57
3.2.2.7. (6) Dimetil Maleat Sentezi	57
3.2.2.8. Hekzahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik Asit Dimetil Esterlerin Sentezi	58
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
4.1. Di ve Triarilimidazolin 3-Oksit'lerin 1a-e N-arilmaleimid'ler 2 ile 1,3- Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	63
4.2. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyon'unun Hızı Üzerinde Çözücü Etkisinin İncelenmesi	67
4.3. 3,4 Bileşiklerinin Baz Katalizli Halkaaçılma Reaksiyonları	68
4.3.1. Dietilamin ile Halkaaçılma Reaksiyonları	68
4.3.2. Trietilaminle Halkaaçılma Reaksiyonları	71
4.4. 3 ve 4 Bileşiklerinin Retro 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	71
4.5. Di ve Triarilimidazolin 3-Oksit'lerin 1a-d Dimetil Maleat 6 ile 1,3- Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları	72

KAYNAKLAR	76
EKLER	
EK AÇIKLAMALAR A 3a-i, 4a-i, 5a-e, 7a-d, 8a-b Bileşiklerinin IR Spektrumları	83
EK AÇIKLAMALAR B 3a-i, 4a-i, 5a-e, 7a-b, 8a-d Bileşiklerinin ¹ H NMR Spektrumları	83
EK AÇIKLAMALAR C 3a-i, 4a-i, 5a-e, 7a-b, 8a-d Bileşiklerinin ¹³ C NMR Spektrumları	83
TEŞEKKÜR	114
ÖZGEÇMİŞ	115

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1.1. Elektrosiklik Reaksiyonlarla Sikloheksadien Oluşumu.....	4
Şekil 2.1.1.2. Sırasıyla cis-3,4-Dimetilsiklobüten ve trans-3,4-Dimetilsiklobütenin Elektrosiklik Halkaçılma Reaksiyonları.....	4
Şekil 2.1.2.1. Hidrojenin Suprafasyal ve Antarafasyal Kayması.....	5
Şekil 2.1.2.2. Çeşitli Sigmatropik Çevrilmeler.....	6
Şekil 2.1.3.1. (A) Diels-Alder Ve (B) 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarının Şematik Olarak Gösterimi.....	6
Şekil 2.1.3.2. Bütadien İle Sırasıyla Dimetil Maleatın Ve Dimetil Fumaratın Halkakatılma Reaksiyonları.....	7
Şekil 2.1.3.1.1. Diels-Alder Reaksiyonu İle Süstitüe Sikloheksen Oluşumu.....	8
Şekil 2.1.3.1.2. orto ve para Yönlenme Ürünleri.....	9
Şekil 2.1.3.1.3. Simetrik Olmayan Dienofillerin Diene Göre Yönlenmeleri.....	10
Şekil 2.1.3.1.4. <i>endo</i> ve <i>ekzo</i> yaklaşımlarda orbital etkileşimleri.....	10
Şekil 2.1.3.1.5. Furan İle Maleimidin Farklı Termal Koşullarındaki Halkakatılma Reaksiyonları.....	11
Şekil 2.1.3.2.1 $[2\pi+2\pi]$ Katılma Reaksiyonlar İle, (1) Siklobüten Sentezi (2) Siklobütan Diasit Anhidriti Sentezi.....	12
Şekil 2.1.3.2.2. Süstitüe Siklobütanon Sentezi.....	13
Şekil 2.1.3.3.1. A) Moleküller Arası(İntermoleküler) 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonu B)Molekül İçi (İntramoleküler)1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonu.....	14
Şekil 2.1.3.3.2. Tipik 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları (Carey ve Sundberg, 2000b).....	15
Şekil 2.1.3.3.3. A) Elektronca Zengin, B) Elektronca Eksik, C) Konjuge Dipolaraofillere Örnekler.....	17
Şekil 2.1.3.3.4. Firestone'un Önerdiği Mekanizma (1968, 1972).....	17
Şekil 2.1.3.3.5. Reaktanların π Orbitallerinin Etkileşimi İle Oluşan Geçiş Hali 1.....	18
Şekil 2.1.3.3.6. Sustmann'ın Sınır Orbital Etkileşimlerinin Gösterimi (Sustmann 1971).....	19
Şekil 2.1.3.3.7. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonunda Oluşabilecek Regioizomerler.....	19

Şekil 2.1.3.3.8. Dipolarofile Göre Syn Katılma.....	20
Şekil 2.1.3.3.9. Diazoalkanın Asimetrik Dipolarofillerle 1,3-Dipolar Halkakatılması...	21
Şekil 2.1.3.3.10. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonların Regioseçiciliğinin Tahmini. Her Bir Reaktanın HOMO ve LUMO Enerjileri Verilmiştir	21
Şekil 2.1.3.3.11. Geçiş Durumlarının Şematik Gösterimi.	22
Şekil 2.1.3.3.1.1. Diazometan'dan Pirazolin Türevlerinin Sentezi.....	23
Şekil 2.1.3.3.1.2. Diazometanın Stereoseçici 1,3-Dipolar Halkakatılması (Norman,1978).....	23
Şekil 2.1.3.3.2.1. 1,2,3-Triazol Sentezi.....	24
Şekil 2.1.3.3.2.2. p-Nitrofenil Azid ilid'in Stereospesifik <i>syn/anti</i> Halkakatılması.....	24
Şekil 2.1.3.3.3.1. <i>anti/syn</i> 2-İzoksazolin (4,5-Dihidroizoksazol) Sentezi.....	25
Şekil 2.1.3.3.3.2. İzoksazolidin Sentezi.....	25
Şekil 2.1.3.3.4.1. Nitril İlid'lerden Pirol Türevlerinin Sentezi.....	25
Şekil 2.1.3.3.4.2. Sübstitüe Pirolidinlerin Sentezi.....	26
Şekil 2.1.3.3.5.1.1. Nitronların Kanonik Şekilleri(Lamchen 1968).....	26
Şekil 2.1.3.3.5.1.2. Nitro Alkanlardan Nitron Eldesi (Vallee ve ark. 2001).....	27
Şekil 2.1.3.3.5.1.3. 2,3,4,5-Tetrahidropiridin 1-Oksit Sentezi.....	27
Şekil 2.1.3.3.5.1.4. İndol 3- ve 2- Dimetil Sübstitüe 1-Pirolin 1-Oksit Sentezi.....	28
Şekil 2.1.3.3.5.1.5. Δ^3 -İmidazolin 3-Oksitlerin Sentezi.....	28
Şekil 2.1.3.3.5.1.6. 1,4-Diaril- Ve 1,2,4-Triarilimidazolin 3-Oksitler İçin Sentez Yöntemleri.....	29
Şekil 2.1.3.3.5.2.1. Aldonitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları (Martin Ve Jones 2002).....	30
Şekil 2.1.3.3.5.2.2. Nitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarında Oluşabilecek Ürünlerin Stereokimyası.....	31
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.1. Monosübstitüe Dipolarofiller Ve Nitronun Sınır Orbital Etkileşimleri.....	32
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.2. 3 Bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.3. Perhidroimidazo-[1,5-B]-İzoksazolidinler 3 Sentezi Ve Retrosentezi.....	33
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.4. Optikçe Aktif Spiro Bileşiklerinin 3 Sentezi Ve Halkaaçılma İle İmidazollerin 4 Eldesi.....	34

Şekil 2.1.3.3.5.2.1.5. Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>B</i>]-Oksadiazol-(1H)-Tiyon'ların 3 Sentezi Ve Halka açılması İle Oksadiazolidin-5-Tiyon 4 Eldesi.....	34
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.6. Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>B</i>][1,2,4]Oksadiazol-2(H)-Onlar 3 Sentezi.....	35
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.7. Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>B</i>][1,2,4]Oksadiazol-2(H)-Onlar 3 TPP İle Retro Sentezi.....	36
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.8. İmidazooksadiazolonların 3 Sentezi Ve 3 Bileşiğinin Termal Ve Kimyasal Olarak Retrosentezi (Coşkun, 1997).....	36
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.9. 3a,4a,7a,7b -Tetrahidro-4-Oksatriazasiklo Penta[<i>a</i>]Pentalen-1,3-Dion'ların Sentezi.....	37
Şekil 2.1.3.3.5.2.2.1. Tetrahidroimidazo[1,5- <i>B</i>] İzoksazollerin 3 Sentezi Ve Termal Ve Bazik Halka açılma Reaksiyonlarıyla İmidazollerin 4 Eldesi.....	38
Şekil 2.1.3.3.5.2.2.2. 3a,4,5,6-Tetrahidroimidazo-[1,5- <i>B</i>]-İzoksazollerin Sekonder Amin Katalizli Çifte-cis Eliminasyonu (Coşkun Ve Ark. 2001).....	39
Şekil 4.1. Pirolidin-3-ollerin Asimetrik Sentezleri İçin Retrosentez Şeması.....	62
Şekil 4.1.1. Hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta[<i>a</i>]pentalen-1,3-dion'ların 3 ve 4 Sentezi.....	63
Şekil 4.1.2. 3a Bileşiği İçin Seçilmiş Bazı Kimyasal Kayma Değerleri ve Minimize Edilmiş 3d Modeli (Toplam Enerji:99.4078 Kcal/Mol).....	65
Şekil 4.1.3. 4a Bileşiği İçin Seçilmiş Bazı Kimyasal Kayma Değerleri ve Minimize Edilmiş 3d Modeli (Toplam Enerji:99.0050 Kcal/Mol).....	66
Şekil 4.1.4. cis <i>endo</i> Katılma Ürünü 4c Bileşiği İçin Seçilmiş Bazı Kimyasal Kayma Değerleri ve Minimize Edilmiş 3d Modeli (Toplam Enerji: 27.2092 Kcal/Mol).....	67
Şekil 4.3.1.1. 3 Ve 4 Bileşiklerinin Dietilaminle Halka açılması İle 5 Bileşiklerinin Sentezi.....	69
Şekil 4.3.1.2. 3 Ve 4 Katılma Ürünlerinin Halka açılması İle 5 Bileşiklerinin Sentezi İçin Önerilen Mekanizma.....	70
Şekil 4.3.1.3. Araürün Bisamid 4b' İçin Bazı Karakteristik Kimyasal Kaymaları.....	70
Şekil 4.4.1. 3,4 Bileşiklerinin Retro 1,3-Dipolar Halka katılma Reaksiyonu.....	71
Şekil 4.5.1. Hekzahidro-İmidazo[1,5- <i>B</i>]İzoksazol-2,3-Dikarboksilik Asit Dimetil Esterleri 7 Ve 8 Bileşiklerinin Sentezi.....	72
Şekil 4.5.2. 7a ve 8a bileşiklerinin NOESY korelasyonları.....	74

Şekil A-1;B-1;C-1. 3a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları.....	84
Şekil A-2;B-2;C-2. 3b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	85
Şekil A-3;B-3;C-3. 3c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	86
Şekil A-4;B-4;C-4. 3d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	87
Şekil A-5;B-5;C-5. 3e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	88
Şekil A-6;B-6;C-6. 3f Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	89
Şekil A-7;B-7;C-7. 3g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	90
Şekil A-8;B-8;C-8. 3h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	91
Şekil A-9;B-9;C-9. 3i Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	92
Şekil A-10;B-10;C-10. 4a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	93
Şekil A-11;B-11;C-11. 4b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	94
Şekil A-12;B-12;C-12. 4c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	95
Şekil A-13;B-13;C-13. 4d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	96
Şekil A-14;B-14;C-14. 4e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	97
Şekil A-15;B-15;C-15. 4f Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları	98
Şekil A-16;B-16;C-16. 4g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	99
Şekil A-17;B-17;C-17. 4h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	100
Şekil A-18;B-18;C-18. 4i Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	101
Şekil A-19;B-19;C-19. 4b' Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumlar.....	102
Şekil A-20;B-20;C-20. 5a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	103
Şekil A-21;B-21;C-21. 5b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	104
Şekil A-22;B-22;C-22. 5c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	105
Şekil A-23;B-23;C-23. 5d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	106
Şekil A-24;B-24;C-24. 5e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	107
Şekil A-25;B-25;C-25. 7a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	108
Şekil A-26;B-26;C-26. 7b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	109
Şekil A-27;B-27;C-27. 7c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	110
Şekil A.-28;B-28;C-28. 7d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları	111
Şekil A-29;B-29;C-29. 8a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları.....	112
Şekil A-30;B-30;C-30. 8b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları	113

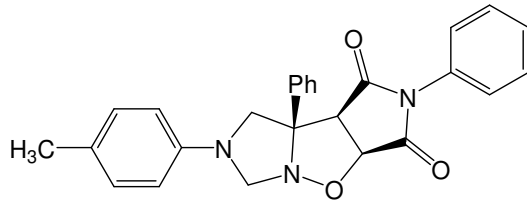
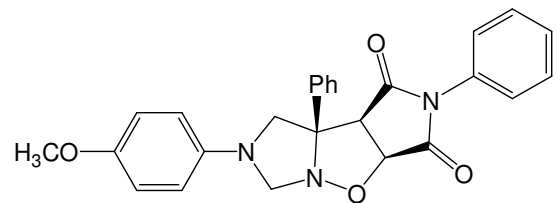
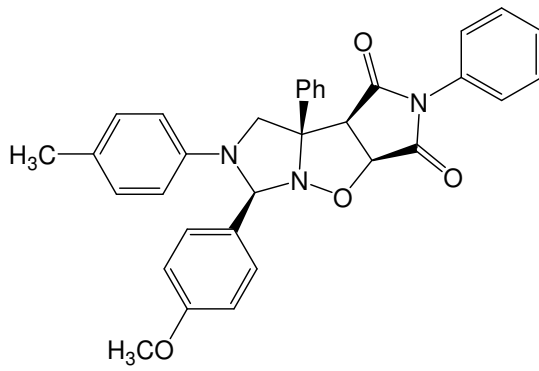
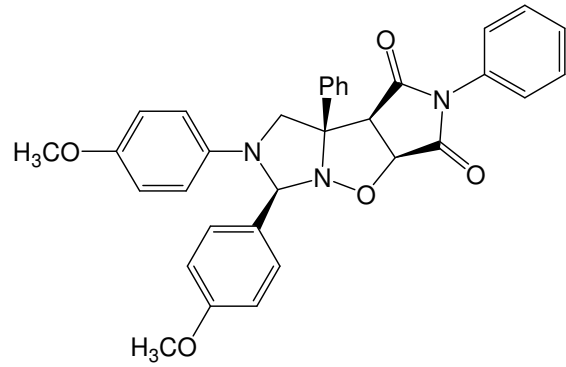
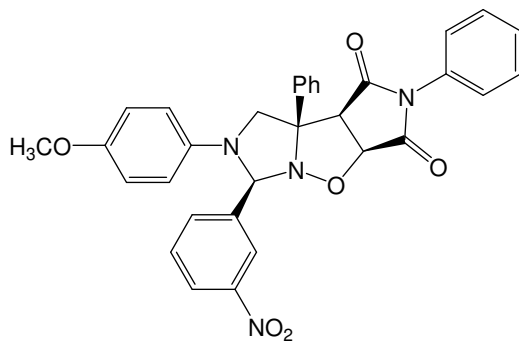
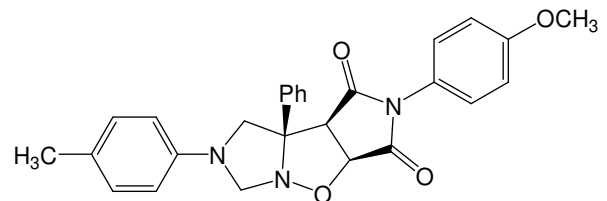
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.3.3.1. 1,3-Dipolar Bileşikler.....	16
Çizelge 4.1.1. (3) ve (4) Bileşiklerinin Toplam Verimleri, Verimleri ve <i>ekzo-endo</i> İzomer Oranları.....	63
Çizelge 4.1.2. 3 (<i>ekzo</i>) ve 4 (<i>endo</i>) Katılma Ürünleri İçin Karakteristik ¹ H NMR Verileri.....	65
Çizelge 4.2.1. 1a ile N-fenilmaleimidin 1,3-dipolar halkakatılmasında çözücü etkisi...	68
Çizelge 4.3.1.1. Başlangıç Bileşikleri, Ürün, Verim, Erime Noktası.....	69
Çizelge 4.5.1. 7 Ve 8 Bileşiklerinin Reaksiyon Süreleri, Toplam Verimleri, Verimleri, <i>ekzo-endo</i> Oranları.....	73
Çizelge 4.5.2. 7 (<i>ekzo</i>) ve 8 (<i>endo</i>) Katılma Ürünleri İçin Karakteristik ¹ H NMR Verileri.....	74

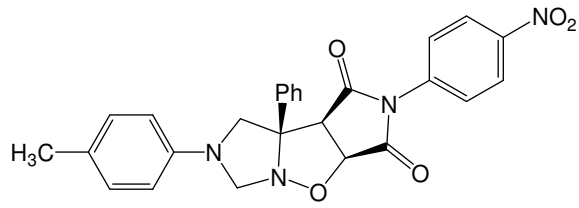
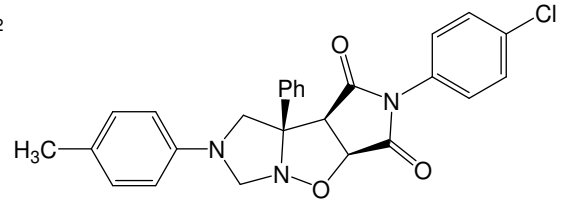
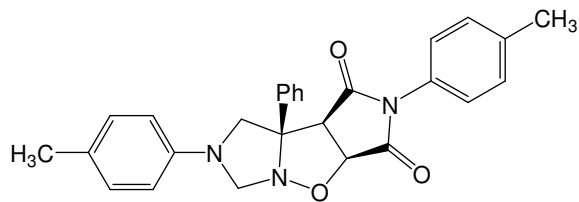
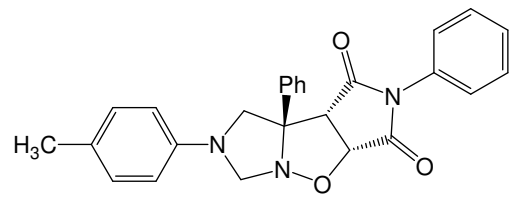
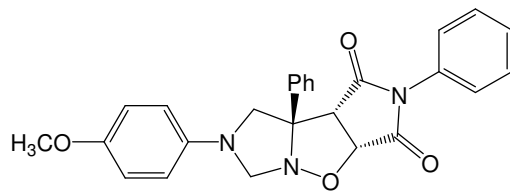
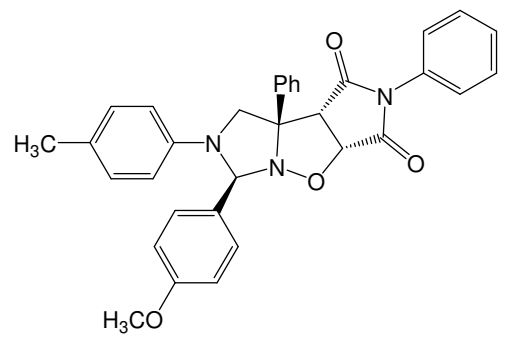
KISALTMALAR DİZİNİ

IR	İnfrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
DMAD	Dimetil asetilen dikarboksilat
HOMO	En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
LUMO	En düşük enerjili boş moleküler orbital
DMM	Dimetil Maleat
PMI	Fenilmaleimid
DCM	Diklorometan
MO	Moleküler Orbital

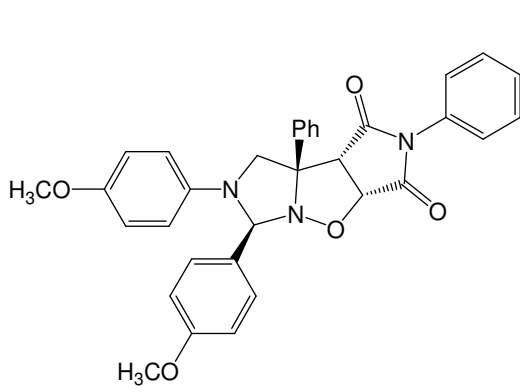
FORMÜLLER TABLOSU

**3a****3b****3c****3d****3e****3f**

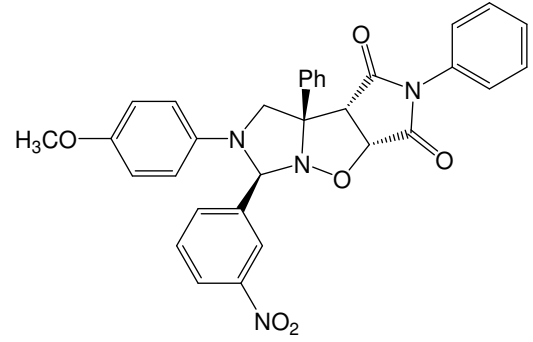
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)

**3g****3h****3i****4a****4b****4c**

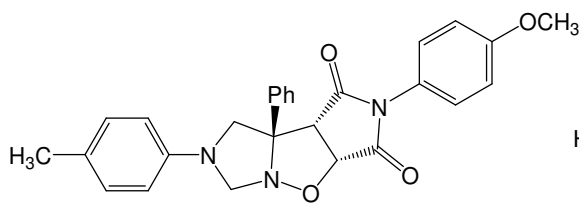
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



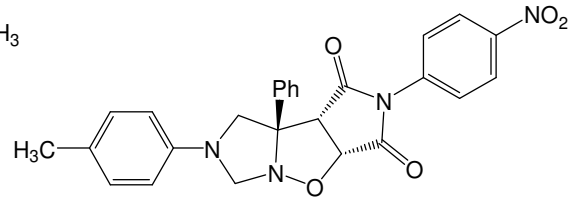
4d



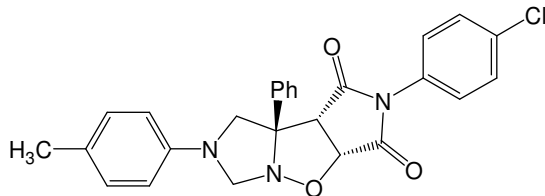
4e



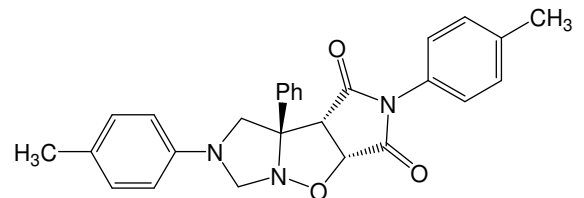
4f



4g

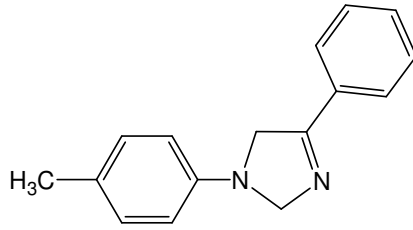
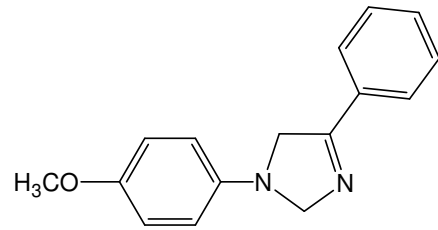
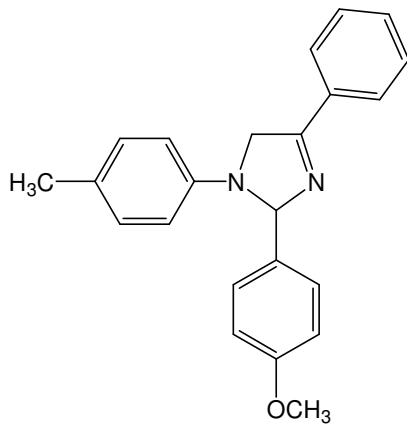
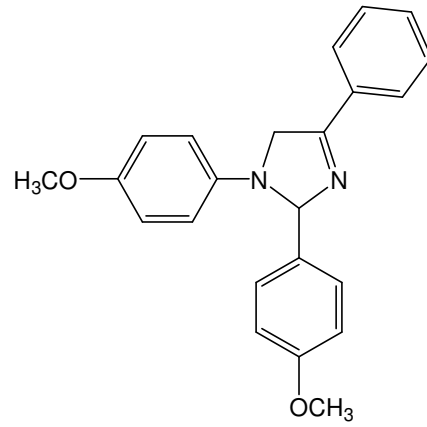
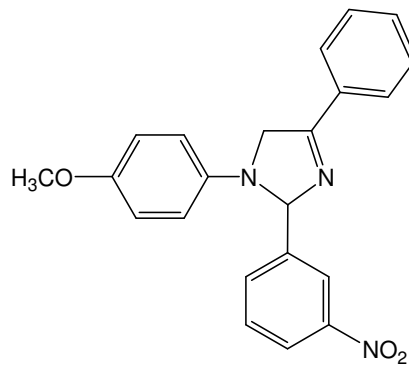


4h

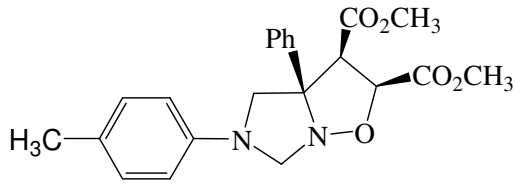


4i

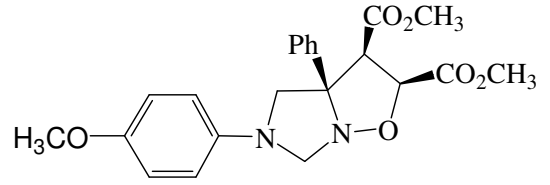
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)

**5a****5b****5c****5d****5e**

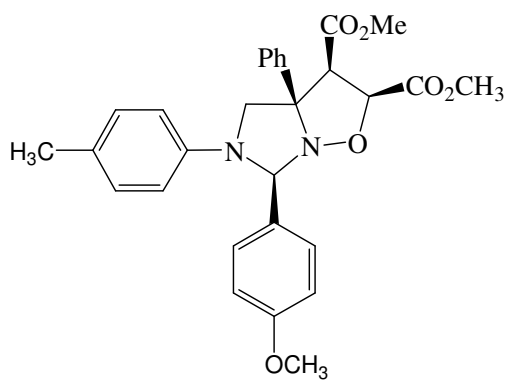
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



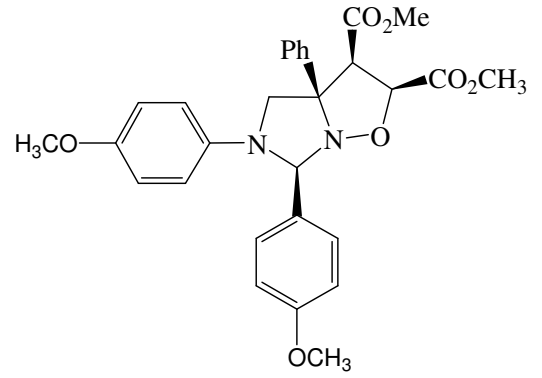
7a



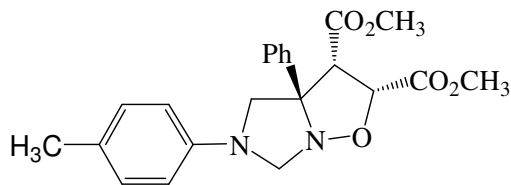
7b



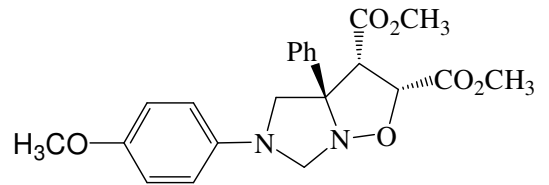
7c



7d



8a



8b

1. GİRİŞ

Beş üyeli heterohalkalı yapıların sentezinde oldukça önemli olan 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonlarının (Norman, 1978) önemi iyice artmaktadır. Nitronların 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonları, organik kimyada çeşitli heterosiklik sistemlerin sentezinde ve özellikle doğal ürünlerin analoglarının hazırlanmasında geniş olarak kullanılmaktadır (Torsell, 1988; Tuferiello, 1979; Breuer, 1989). Genellikle, kullanılan dipoller diazoalkanlar, alkil ve alil azidler, nitril iminler ve nitronlardır (Norman, 1978). Çok eski yıllardan beri bilinen nitronlar N,N-disüstitüe hidroksilaminlerin dehidrojenlenmesi, oksimlerin alkillenmesi ve N-monosüstitüe hidroksilaminlerin karbonil bileşikleri ile reaksiyonları gibi çeşitli yollardan sentezlenebilirler (Huisgen ve ark. 1964). Beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde çokça kullanılan yöntemlerden biri olan 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonlarında nitron dipolleri önemli rol oynamaktadır (Osborn ve ark. 2002). Çok bilinen bir dipol olan nitronların karbon-karbon, karbon-azot, karbon-sülfür ve azot-fosfor gibi çok çeşitli çoklu bağ sistemleri ile termal halkakatlama reaksiyonları sonucu çeşitli beş üyeli heterohalkalı sistemler elde edilir (Black ve ark., 1975; Padwa, 1976; Oppolzer, 1977). Nitronların çoklu bağ sistemlerine katılmasıyla oluşan heterohalkalı katılma ürünleri, yapılarındaki azot atomunun varlığı nedeniyle pek çok alkaloid ve doğal bileşikler açısından nitronları oldukça çekici yapar. Nitronların alkinler, alkenler, izosiyanatlar, izotiyosiyanatlar, fosforanlar, sülfenler, sülfenil ve tiyokarbonil bileşikleri gibi dipolarofillerle 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonları bilinmektedir. Reaksiyon sonunda alkinlerden izoksazolinler, izosiyanatlardan oksadiazolidinonlar, izotiyosiyanatlardan oksadiazolidintiyonlar, karbon disülfürlerden oksatiazolidintiyonlar elde edilir. Elde edilen katılma ürünleri genellikle yüksek verimde kolaylıkla izole edilirler fakat bazıları kararlı değildir ve bazen ilginç bileşiklere dönüşürler (Black ve ark. 1975).

1-Benzil-4-fenil- Δ^2 -imidazolin 3-oksit'in elektronca eksik monosüstitüe alkenlerle 4-süstitüe izoksazolin'leri verirken elektronca zengin monosüstitüe alkenlerle reaksiyon vermezler (Jones ve ark. 2000). Di ve triarilimidazolin 3-oksit'ler (Coşkun ve Sümengen, 1993) çeşitli dipolarofillerle (Coşkun, 1997a, 1997b; Coşkun ve Ay 1998; Coşkun ve ark. 2000a, 2001b, 2001c; Coşkun, 2001a, 2003b; Coşkun ve Tat 2003a, 2004b), potansiyel ilginç biyolojik aktivite gösteren, bisiklik halkakatlama

ürünlerini vermektedir. Diğer yandan, bu katılma ürünleri ilginç halkaaçılma reaksiyonları üzerinden yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezine kaynak oluştururlar (Coşkun, 2001; Coşkun ve Tat, 2003a; 2004b). Daha önce yapılan çalışmalarda, imidazolin 3-oksit'lerin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının regio- ve diastereoseçici olarak ilerlediği ve elde edilen katılma ürünlerinin çeşitli koşullar altında, özellikle dialkil aminler varlığında çifte-cis eliminasyonu gibi ilginç reaksiyonlar verdikleri bildirilmiştir (Coşkun ve ark. 2000a, 2001b, 2001c; Coşkun ve Tat, 2003a ve 2004b). Kiral 1-benzil-4-fenil-2-imidazolin 3-oksitlerle N-metil ve N-fenilmaleimidlerin *ekzo* katılma ürünleri son zamanlarda rapor edilmiştir (Jones ve ark., 2000). Çok yaygın olarak kullanılan C-fenil-N-metil nitronun sınır orbital enerjileri elektronca eksik dipolarofiller için HOMO kontrol göstermektedir (Houk ve ark., 1973).

Bu araştırma kapsamında, öncelikle daha önce yayınlanmış olan çalışmalarda (Coşkun ve Asutay, 1997a, 1999b) uygulanan prosedürle bir seri di ve triarilimidazolin 3-oksitlerin sentezi planlanmıştır. Daha sonra, hazırlanan di ve triarilimidazolin 3-oksitlerin **1** bir seri maleimidle halkakatılma reaksiyonu ve elde edilen katılma ürünlerinin stereokimyelerinin spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması hedeflenmiştir. Siklik nitronların **1** maleimidlerle **2** halkakatılma reaksiyonunda, maleimidin N-aril grubu üzerindeki süstitüentlerin toplam verim ve *endo-ekzo* seçiciliği üzerindeki etkilerinin araştırılması bu çalışmanın önemli hedeflerinden biri olmuştur. Diarilimidazolin 3-oksit **1** ile N-arilmaleimid'in **2** 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu üzerinde çözücü etkisinin incelenmesi planlanmıştır. İmidazolin oksitlerin, bir seri maleimid ile halkakatılma reaksiyonu sonucu elde edilen katılma ürünlerinin sekonder ve tersiyer aminler varlığında halkaaçılma reaksiyonlarının incelenmesi çalışmamızın en önemli hedeflerinden diğeri birisi olmuştur. Ayrıca, elde edilen katılma ürünlerinin termal ortamda davranışlarının araştırılması planlanmıştır. Yine çalışmamız kapsamında sentezlenen bazı di ve triarilimidazolin 3-oksitlerin dimetil maleat ile halkakatılma reaksiyonlarının incelenmesi ve katılma ürünlerinin yapılarının analitik ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması planlanmıştır. Katılma ürünlerin daha önce yayınlanan triarilimidazolin 3-oksitlerle aril izosiyanatların reaksiyonu sonucu meydana gelen bisiklik bileşiklerde (Coşkun 1997a, Coşkun 1997b) olduğu gibi antikanserojenik etki gösterip göstermediğinin belirlenmesi için ilgili kurumlara önerilmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 Perisiklik Reaksiyonlar

Organik kimyada birçok reaksiyonun mekanizma çalışmaları için araştırmalar yapıldığında, ilgili araürün için kanıt elde edilememektedir. Bu reaksiyonlarda, reaksiyon hızı sıklıkla çözücü polaritesine duyarsız olduğundan, yüksek polariteli geçiş durumu gereksiz gibi görünmektedir. Bu tür reaksiyonlar için serbest radikal araürünlerinin spektroskopik veya kimyasal yöntemlerle belirlenmesi çabaları başarısız olmuştur. Reaksiyon hızı, serbest radikal reaksiyonlarında olduğu gibi ne reaksiyon başlatıcıları ile hızlanmakta ne de reaksiyon inhibitörleri ile yavaşlamaktadır. Araürün için kanıtın olmaması, reaksiyonun bir basamakta meydana geldiği sonucunu vermektedir. Yani geçiş durumunda bağ oluşum ve bağ kırılmasının her ikisinde gerçekleşmektedir ancak bu olay eş zamanlı olmak zorunda değildir. Bu proseslere, eş zamanlı (concerted) reaksiyonlar denir. Unimoleküler ve bimoleküler eş zamanlı reaksiyonlara verilebilecek çok fazla örnek vardır (Carey ve Sundberg, 2000a).

Eş zamanlı reaksiyonların en önemli sınıfı perisiklik reaksiyonlardır. Perisiklik reaksiyonlar, reaktanların ve reaksiyon koşullarının ılımlı olması ayrıca reaksiyonun diğer organik reaksiyonlara göre oldukça “temiz” gerçekleşmesi nedeniyle sentez kimyası açısından oldukça önemlidir. Perisiklik reaksiyonlar, fazla polar olmayan reaktanların aktifleşmiş kompleksleri üzerinden valans elektronlarının yeniden düzenlenmesi şeklinde tanımlanabilir. “Eş zamanlı” olması, tek basamakta ve araürün oluşumu gerçekleşmeden meydana gelmesinden kaynaklanır. Perisiklik reaksiyonlar, reaktanlara göre biraz daha polar aktifleşmiş kompleks ile valans elektronlarının yeniden düzenlenmesi şeklinde gerçekleşir ve genellikle aralıksız elektron akımı nedeniyle küçük bir yük ayrımının olduğu, regio ve stereokimyasal kontrollü siklik geçiş durumu üzerinden ilerler. Siklik geçiş durumu, örtüşen orbitalerin düzenlenmesine tekabül etmelidir ki buda reaktan atomları arasında bağ etkileşimini korur. Geçiş durumu için gerekli olan enerji, reaktanların termal veya fotokimyasal uyarılmaları ile sağlanır. Woodward ve Hoffman tarafından açıklanan reaksiyon mekanizması, orbitallerin simetri özelliklerinden faydalanılarak anlaşılabilir. Ayrıca, Woodward ve Hofmann’ın yaklaşımları, orbital özelliklerinin diğer ilgili açıklamaları, başarılı

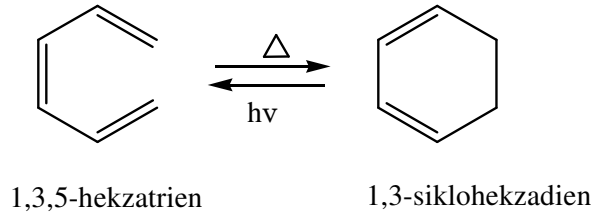
tahminler ve perisiklik reaksiyon sınıflarının açıklanmasında kullanılmaktadır (Carey ve Sundberg, 2000a).

Perisiklik reaksiyonlarının geçiş durumlarının modellenilmesi oldukça güçtür. Yarı empirik moleküler orbital, ab-initio moleküler orbital, yoğunluk fonksiyoneli gibi teoriler uygulanmış ve bazıları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır (Carey ve Sundberg, 2000a).

Orbital simetri faktörleri, stereokimya ve reaksiyon etkinliği gibi nedenlerden dolayı perisiklik reaksiyonlar üç sınıfta toplanmıştır.

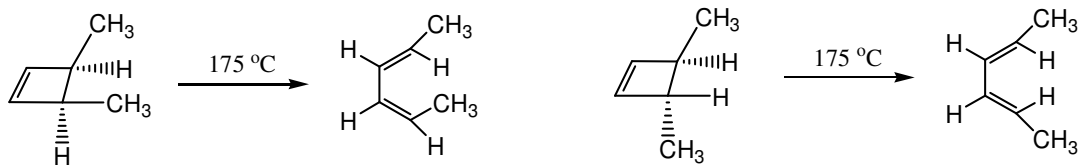
2.1.1 Elektrosiklik Reaksiyonlar

Perisiklik reaksiyonların ilk sınıfı olan elektrosiklik reaksiyonlar, lineer konjuge sistemlerinin uç π elektronları arasında, tek bağ oluşumu ile gerçekleşen bir reaksiyon ve aynı zamanda tersinir bir tepkime olarak tanımlanır (Carey ve Sundberg, 2000a). Elektrosiklik reaksiyonlarda halka kapanması, π sistemlerinin ucunda σ bağı oluşumu ile meydana gelir. Alkatrien ısı ile halka kapanma verir ve sikloheksadien oluşur; sikloheksadien ise fotokimyasal olarak halka açılır ve hekzatrien'i meydana gelir.



Şekil 2.1.1.1. Elektrosiklik reaksiyonlarla sikloheksadien oluşumu.

Elektrosiklik reaksiyonlara, örnek olarak siklobütenin termal halka açılmasıyla

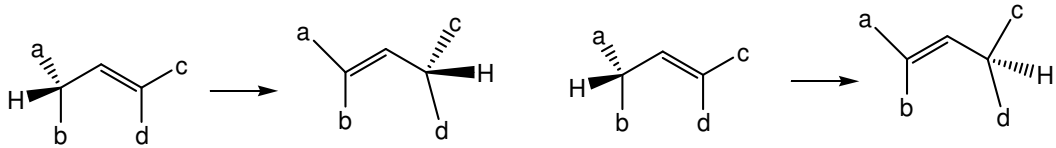


Şekil 2.1.1.2. Sırasıyla cis-3,4-dimetilsiklobüten ve trans-3,4-dimetilsiklobütenin elektrosiklik halka açılma reaksiyonları.

bütadien oluşumu da verilebilir. Dört üyeli siklobüten halkası gergin bir yapıda olduğundan termoliz ile halka açılması sürpriz değildir. Basit süstitüe siklobütenlerin aktivasyon enerjisi 30-35 kcal/mol arasındadır. Bu reaksiyonun en önemli özelliği yüksek stereoseçicilik göstermesidir. cis-3,4-Dimetilsiklobüten E,Z-2,4-hekzadiene dönüşürken trans-3,4-dimetilsiklobüten ürünleri E,E izomerine sahiptir. Cis-3,4-dimetilsiklobütenin halka açılmasıyla minör ürün olarak E,Z-izomerden daha kararlı E,E-2,4-hekzadien oluşur (Carey ve Sundberg, 2000a).

2.1.2. Sigmatropik Çevrilmeler

Perisiklik tepkimelerin orbital simetrisiyle ilgili diğer önemli bir sınıfı da sigmatropik çevrilme reaksiyonlarıdır. Sigmatropik çevrilmeler, molekül içinde σ bağı bir grubun komşu π elektronlu sistemin ucuna göç ederken elektronların yeniden düzenlenmesidir. π Elektronlarının eş zamanlı kayması söz konusudur. Sigmatropik çevrilmeler, göçen kısma ve π sistemi arasındaki ilişkiye bağılı olarak adlandırılır. Bu adlandırmada (i,j), sırasıyla göçen gruptaki atomun numarasını ve π sistemi üzerinde bağlanacağı atomun numarasını belirtir. Sigmatropik göç iki şekilde gerçekleşir. Göçen grup, π elektron sistemi ile aynı düzlem tarafında hareket ediyorsa göç 'suprafasyal', zıt taraftan hareket ediyorsa 'antarafasyal' olarak adlandırılır.

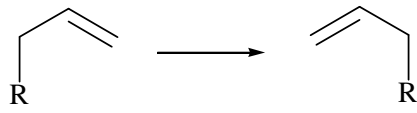


hidrojenin 1,3-suprafasyal kayması

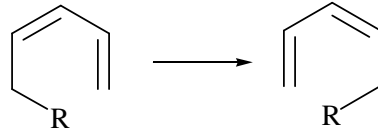
hidrojenin 1,3-antarafasyal kayması

Şekil 2.1.2.1. Hidrojenin suprafasyal ve antarafasyal kayması.

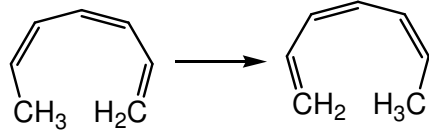
Sigmatropik çevrilmelerin bazı sınıfları şekil 2.1.2.2'de verilmiştir. Diğer eş zamanlı reaksiyonlardaki gibi etkileşen orbitallerin topolojisi ve reaksiyonun stereokimyası çeşitli sigmatropik çevrilmelerin kolaylığı ile belirlenebilir (Carey ve Sundberg, 2000a).



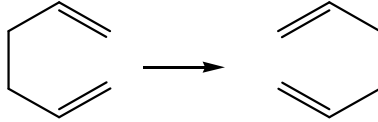
Alkil grubunun 1,3 kayması



Alkil grubunun 1,5 kayması



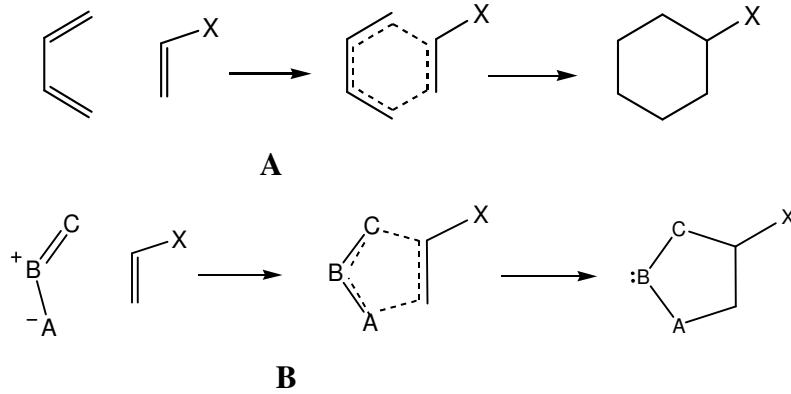
Hidrojenin 1,7-sigmatropik kayması



3,3-sigmatropik çevrilme (Cope çevrilmesi)

Şekil 2.1.2.2. Çeşitli Sigmatropik çevrilmeler.**2.1.3. Halkakatılma Reaksiyonları**

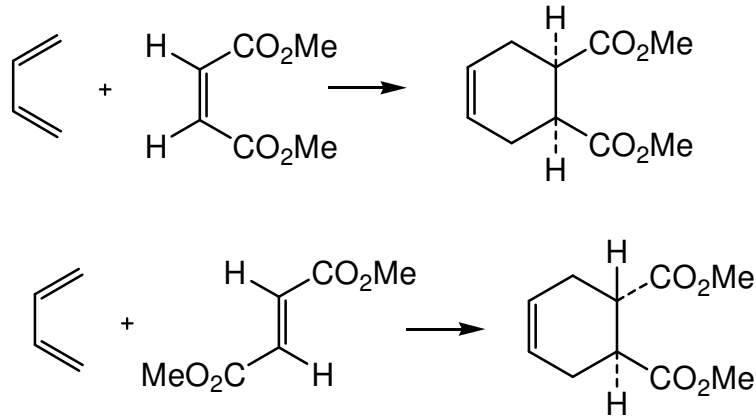
Halkakatılma reaksiyonları iki reaktif molekülün, yeni bir halka oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlardır. Reaksiyon mekanizması reaktan molekülleri ve ürün arasında araürün oluşumu gözlenmeden, tek basamakta, geçiş durumu üzerinden halka oluşumu şeklindedir. En ilgi çekici özelliği tek basamakta iki yeni bağ oluşumudur. Halkakatılma reaksiyonlarına verilebilecek en önemli iki örnek Diels-Alder ve 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarıdır (şekil 2.1.3.1).

**Şekil 2.1.3.1.** (A) Diels-Alder ve (B) 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının şematik olarak gösterimi.

Katılma, çoklu bağlı bileşiğin veya dipolün zıt taraflarında meydana gelebileceğinden ürünler farklı stereozomerlerdir. Bu nedenle, bu reaksiyonlardan elde edilen ürünler genellikle rasemiktir.

Halkakatılma reaksiyonlarının anlaşılması, Moleküler Orbital teorisi (MO) iskeletini içeren mekanizmaların formülasyon sonuçları ile sağlanır. Reaktanların ve ürünlerin moleküler orbitalleri üzerindeki araştırmalar, çoğu durumlarda reaktan orbitallerinin ürünlere problemsiz transformasyonun mümkün olduğuna açıklık getirir. Diğer bir durumda reaksiyon, orbitallerin simetri ve uzaysal yönelmelerini düşünmeksizin mümkün gibi görünsede, ayrıntılı incelenme yapıldığında reaksiyonun yüksek enerjili geçiş durumu gerektirdiği bulunmuştur. Reaktanlar ve geçiş durumu orbitalleri arasındaki ilişki ile halkakatılma reaksiyonları “izinli” yada “izinsiz” olarak tanımlanır. Aynı orbital simetri ilişkisi ile mümkün reaksiyonlar için regiokimya ve stereokimya tahmini yapılabilir.

Halkakatılma reaksiyonları stereospesifiktir. Örneğin dimetil maleat ve dimetil fumaratın butadien ile reaksiyonu sonucu sırasıyla *cis*- ve *trans*- siklohekzen-4,5-dikarboksilat meydana gelir (Norman, 1978).



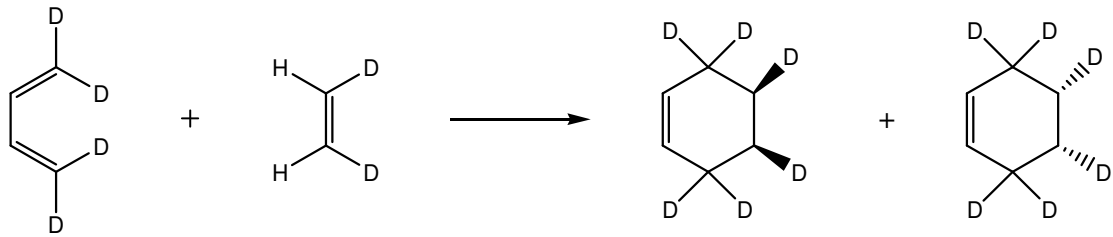
Şekil 2.1.3.2. Bütadien ile sırasıyla dimetil maleatın ve dimetil fumaratın halkakatılma reaksiyonları.

Diels-Alder reaksiyonlarında, [2+2] katılmalarda veya 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında reaksiyon hızı, substrattaki elektron salıcı veya elektron çekici gruplardan oldukça etkilenir.

Halkakatılma reaksiyonlarının çoğunda aktivasyon enerjisi, fazla ısı gerektirmez. Reaksiyonun ilerlemesi için ısı gereklidir ancak aşırı ısı reaksiyonun retrosentez yönünde ilerlemesine neden olur.

2.1.3.1. Diels-Alder Reaksiyonları

Diels-Alder halkakatılma reaksiyonu, konjuge bir dien ve dienofil olarak adlandırılan bir alkin veya alken arasında meydana gelir. Alken ve dienin halkakatılması ile süstitüe sikloheksen sentezi için oldukça faydalı bir metottur. 6π elektronlu eş zamanlı bu reaksiyon, orbital simetri terminolojisinde $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ halkakatılma reaksiyonları arasında izinli bir proses olarak yer alır. Sayılar sırasıyla dien ve dienofilin elektron sayısını, "s" ise suprafasyal orbital örtüşümünü ifade etmektedir. Reaksiyonun geçiş durumunda, dienin s-cis konformasyonda bulunması gerekir. Dien ve süstitüe alken (dienofil) yaklaşık olarak birbirlerine paralel düzlemlerde yaklaşır. Eğer dien ve dienofilin moleküler orbital düzlemleri birbirlerine paralel yaklaşırsa yani orbital etkileşimleri her iki reaktana göre suprafasyal olduğunda orbital örtüşmesi ile ürün oluşumu mümkündür. Stereospesifik özelliğini, butadien ile etilenin katılma reaksiyonu örneğinde görmek mümkündür (şekil 2.1.3.1.1.) (Carey ve Sundberg, 2000a).



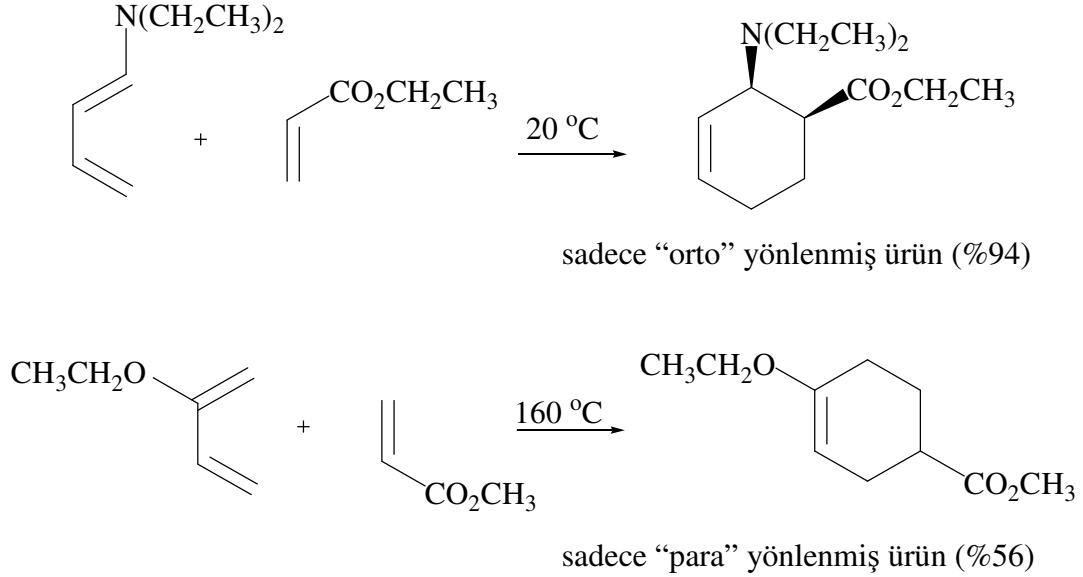
Şekil 2.1.3.1.1. Diels-Alder reaksiyonu ile süstitüe sikloheksen oluşumu.

π Orbitallerinin simetri özellikleri, dien ve dienofilin C-1 ve C-4 arasındaki kararlı etkileşimlere izin verir. Genellikle en güçlü etkileşim dienin HOMO'su (en yüksek enerjili dolu moleküler orbital) ile dienofilin LUMO'su (en düşük enerjili boş moleküler orbital) arasında görülür.

Diels-Alder katılmalarında güçlü elektronik süstitüent etkisi vardır. Elektron çekici grup taşıyan alkenler basit dienlere karşı daha etkindirler. En reaktif

dienofillerden bazıları, kinonlar, maleik anhidrid ve nitroalkenlerdir. Ayrıca α,β -doymamış aldehytler, esterler, ketonlar ve nitriller de etkin dienofiller arasında yer alır.

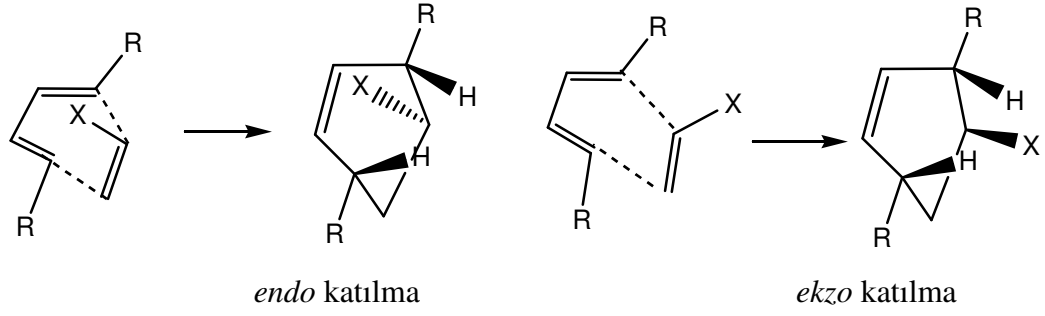
Dien ve alkenin simetrik olmadığı durumlarda regioseçicilik daha karmaşıktır. Genel olarak, öncelikle “orto” ve “para” yönlenme tercih edilir.



Şekil 2.1.3.1.2. orto ve para Yönlenme ürünleri

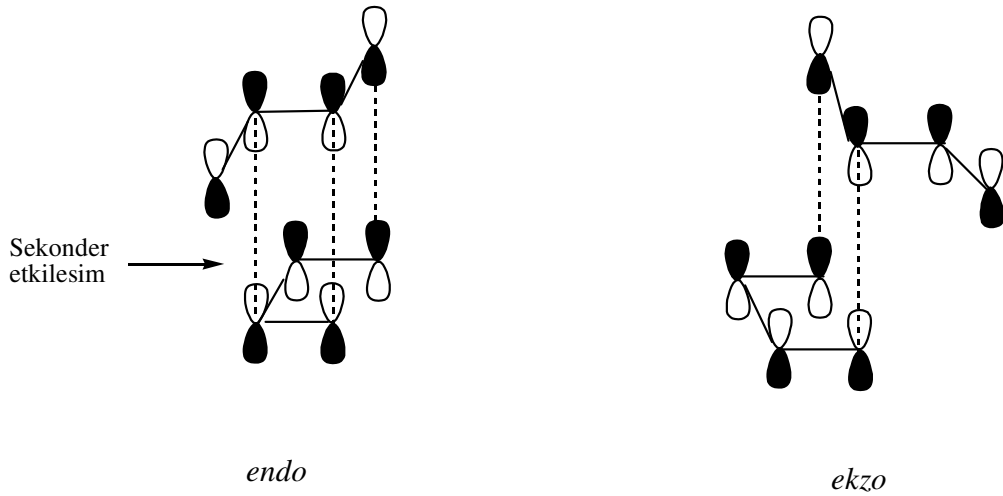
Bu öncelik sınır orbital teorisi ile de açıklanabilir. Dienofil elektron çekici bir grup ve dien elektron salıcı bir grup taşıdığı zaman, en güçlü etkileşim, dienin HOMO’su ile dienofilin LUMO’su arasında gerçekleşir. Reaksiyonun regiokimyası dien ve dienofilin orbital katsayılarının incelenmesi ile tahmin edilebilir. Bu da genellikle basit rezonans yapılarının çizilmesiyle yapılabilir.

Simetrik olmayan dienofillerin diene göre *endo* ve *ekzo* olmak üzere iki mümkün stereokimyasal yönlenmesi söz konusudur. *endo* Geçiş durumunda dienofil üzerindeki referans sübtitüent, dienin π orbitallerine doğru yönlenirken, *ekzo* geçiş durumunda bu sübtitüent π sisteminden uzağa yönlenir (Carey ve Sundberg, 2000a).



Şekil 2.1.3.1.3. Simetrik olmayan dienofillerin diene göre yönelmeleri.

Çoğu süstitüe bütadien türevleri için iki farklı geçiş durumu ile iki farklı stereozomerik ürün oluşur. Genellikle *endo* ürün, dien ve üzerinde (karbonil grubu gibi) elektron çekici bir grup bulunduran dienofil arasındaki sekonder orbital örtüşümü nedeniyle tercih edilir.

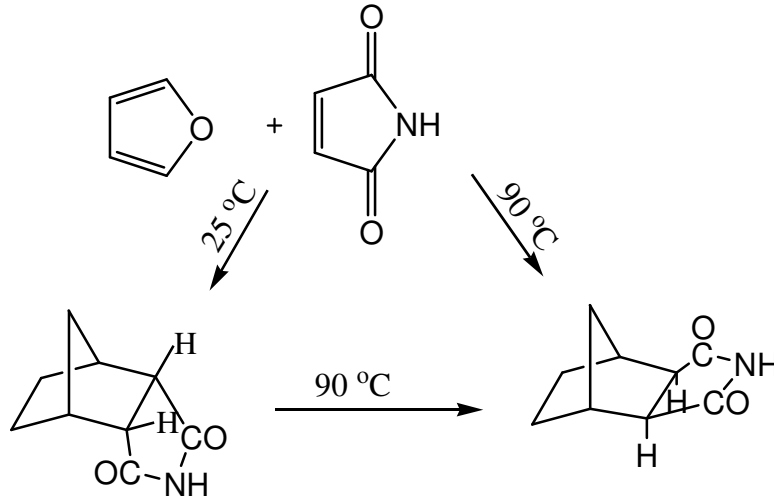


Şekil 2.1.3.1.4. *endo* ve *ekzo* yaklaşımlarda orbital etkileşimleri.

Deneysel ifadelerle belirtilen bu tercih Alder Kuralı olarak adlandırılır. Sıklıkla her iki stereozomer karışımı oluşur ve hatta bazen *ekzo* ürün daha baskındır. Fakat Alder kuralı Diels Alder reaksiyonlarının stereokimyalarının tahmini için yol göstermektedir. Bu kural ile stereoseçicilik tahminleri, *endo* ve *ekzo* geçiş durumları ile karşılaşıldıktan sonra, suprafasyal-suprafasyal halkakatılma reaksiyonlarının gerekli gördüğü şartlardan bağımsız olarak yapılır. Bazı spesifik durumlarda *ekzo:endo* oranı belirlemede muhtemel birkaç faktörün payı vardır. Bunlardan bazıları sterik etkiler, dipol-dipol

etkileşimleri ve London dağılım kuvvetleridir. MO açıklamaları, dienofil substitüentleri üzerindeki π orbitalleri ve dienin C-2 ve C-3 arasında oluşmuş π bağları arasındaki sekonder orbital etkileşimleri ile yapılır.

Diels-Alder reaksiyonları, reaktanların yapısına bağlı olarak genellikle yalnız veya inert bir çözücü içinde ısıtılarak veya yüksek basınçlarda gerçekleştirilir. Siklik dienlerde reaktanların suprafasyal-suprafasyal etkileşmeleri ile ürün oluşumunda, yine iki yönlendirme mümkündür. Siklopentadien dimerleşmesinde termodinamik olarak daha kararsız *endo* katılma ürünü baskınken, daha kararlı *ekzo* katılma ürünü oluşumu ise, ancak kinetik olarak tercihli katılma ürünü oluşumunun tersinir olduğu reaksiyon koşulları altında mümkündür.



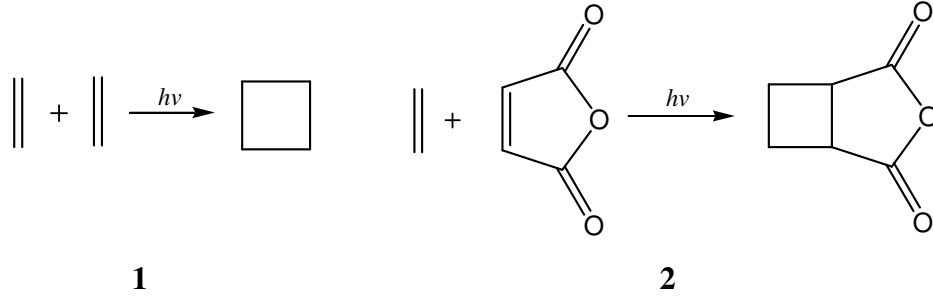
Şekil 2.1.3.1.5. Furan ile maleimidin farklı termal koşullarda halkakatılma reaksiyonları.

Daha kararsız *endo* ürün oluşumu 25 °C de daha hızlı ve baskındır fakat ürün 90 °C de hızla rektanlarla dengeye gelir ve oluşumu yavaşlar. Bu durumda daha kararlı *ekzo* izomer meydana gelir (Norman, 1978).

2.1.3.2. $[2\pi+2\pi]$ Katılmalar

Dört üyeli heterohalkalı yapılar, $[2\pi+2\pi]$ katılma reaksiyonları ile hazırlanabilirler fakat çoğu için bu reaksiyon genel değildir. $[2\pi+2\pi]$ katılmalarında

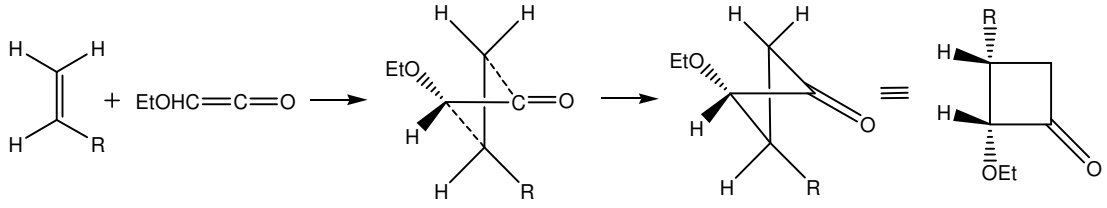
alken veya alkin, etilen veya etilen türevleriyle reaksiyonu sonucu dört üyeli halkalar oluşur.



Şekil 2.1.3.2.1 $[2\pi+2\pi]$ Katılma reaksiyonlar ile, (1) siklobüten sentezi
(2) siklobütan diasit anhidriti sentezi.

Olefinlerde, geçiş durumunda etkileşen orbitallerin geometrisi suprafasyal-suprafasyal olduğunda, $[2\pi+2\pi]$ katılmaları simetri izinli bir reaksiyondur. Olefinlerin $[2\pi+2\pi]$ katılmaları fotokimyasal koşullarda gerçekleşir. $[2\pi+2\pi]$ katılmaları sonucu gergin 4 üyeli halkalı yapılar oluşmasına rağmen $[4\pi+2\pi]$ katılma reaksiyonlarından daha az ekzotermiktir. Bununla birlikte, Hammond ilkesine göre, $[2\pi+2\pi]$ katılmalar $[4\pi+2\pi]$ katılma reaksiyonlarından daha yavaş gerçekleşir.

Siklobutanonların sentezi için keten ve alkenlerin $[2\pi+2\pi]$ halkakatılması uygun bir metottur. Keten-alken halkakatılmasının stereoseçiciliği Woodward-Hoffmann kuralları ile belirlenebilir (Carey ve Sundberg, 2000b). $[2\pi+2\pi]$ halkakatılma reaksiyonlarında, alternatif olarak bileşenlerden birisi suprafasyal iken diğeri antarafasyal olmalıdır. Bu nedenle bazı örneklerde geometrik sınırlamalarla karşılaşılabilir. Bu reaksiyon türüne verilebilecek en iyi örnekler; izosiyanat, izotiyosiyanat, karbodiimid ve keten gibi heterokümüle yapıların katılma reaksiyonlarıdır. Çünkü sp hibritleşmiş merkez atomuyla lineer geometriye sahip bu yapıların geçiş durumunda sterik etkiler minimuma indirgenmiştir. $[2\pi+2\pi]$ katılmaların gözlenen stereokimyası bu modele göre yapılan tahminlerle uyumludur. Etoksiketenin katılma reaksiyonlarından stereoizomerik E ve Z-2-büten ürünleri elde edilir. Monosüstitüe allenlerin siklobüten ürününde etoksi cis konumundadır. (Carey ve Sundberg, 2000a).

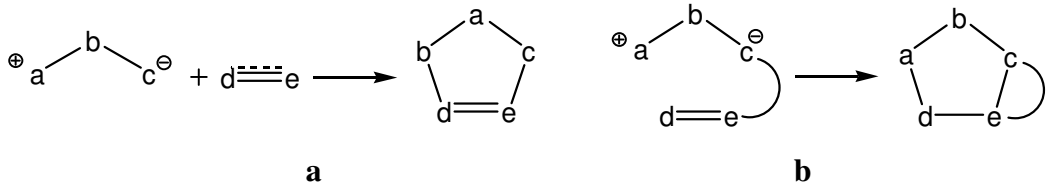


Şekil 2.1.3.2.2. Süstitüe siklobütanon sentezi.

Bu tahmin, alkil ve etoksi süstitüentlerinin birbirinden maksimum uzaklıkta bulunacak şekilde yapılır. $[2\pi+2\pi]$ katılmaları için Woodward-Hoffmann kuralları $[4\pi+2\pi]$ elektron kombinasyonları içinde geçerlidir. On veya daha çok sayıda katılan elektron kombinasyonu için araştırmalar kısıtlıdır (Carey ve Sundberg, 2000a).

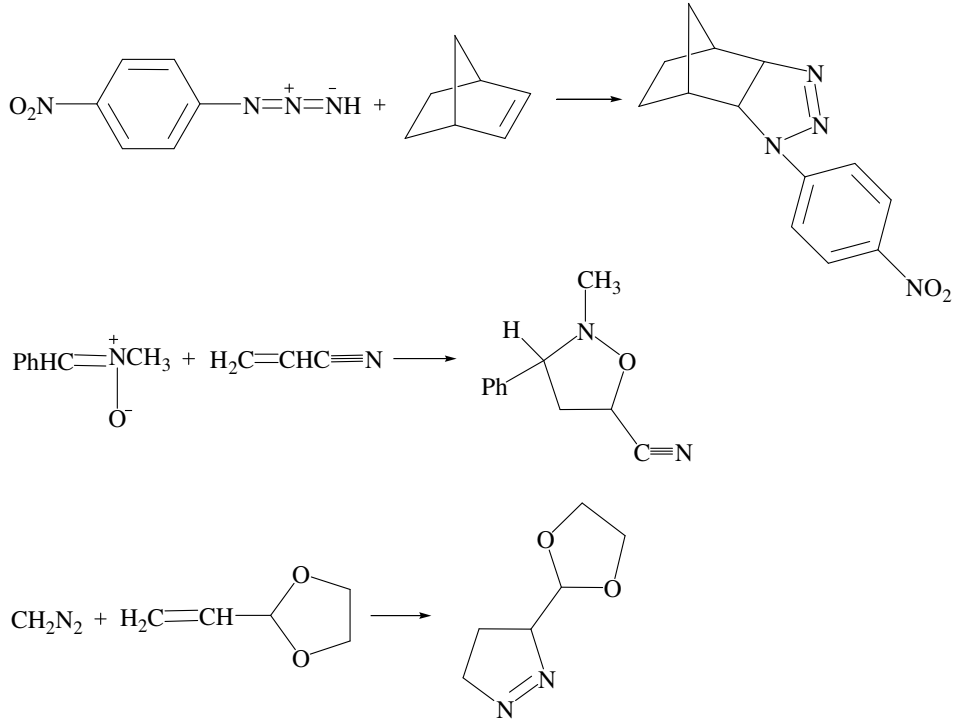
2.1.3.3. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Katılma reaksiyonlarının büyük bir sınıfını oluşturan 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları, 1,3-dipol ve dipolarofil olarak adlandırılan bir alken/alkin arasındaki reaksiyondur. 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları bimolekülerdir ve 1,3-dipolün çoklu bağ sistemine katılması ile beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılır. Diels-Alder reaksiyonlarının analogudur ve $[4\pi+2\pi]$ halkakatılma tipindedir (Huisgen 1963, Huisgen ve ark. 1965, Padwa 1976). Ayrıca, literatürde 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu $[3+2]$ halkakatılma olarakta belirtilir. $[3+2]$ isimlendirmesi, reaksiyona giren iki molekülde, etkileşen atomların sayısını ifade eder. Beş üyeli heterohalkalı yapıların çoğu, 1,3-dipol içeren bileşiklerle, C=C, C≡C, C=O ve C=N gibi doymamış sistemler (dipolarofil) arasında meydana gelen halkakatılma reaksiyonu sonucu oluşur. 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları heterosiklik bileşiklerin sentezi ve C-C bağ oluşumu için de oldukça faydalı bir reaksiyondur. Reaksiyon dipol ve dipolarofilin aynı yada farklı molekülde bulunma durumlarına göre ikiye ayrılır. Dipol ve dipolarofil farklı moleküllerde bulunuyorsalar moleküller arası aynı molekül içinde yer alıyorsa, molekül içi 1,3-dipolar halkakatılmasından bahsedilir (Padwa, 1976; Oppolzer, 1977). Şekil 2.1.3.3.1.'de a-b-c 1,3-dipolar bileşiğini, d=e ise dipolarofili ifade etmektedir.

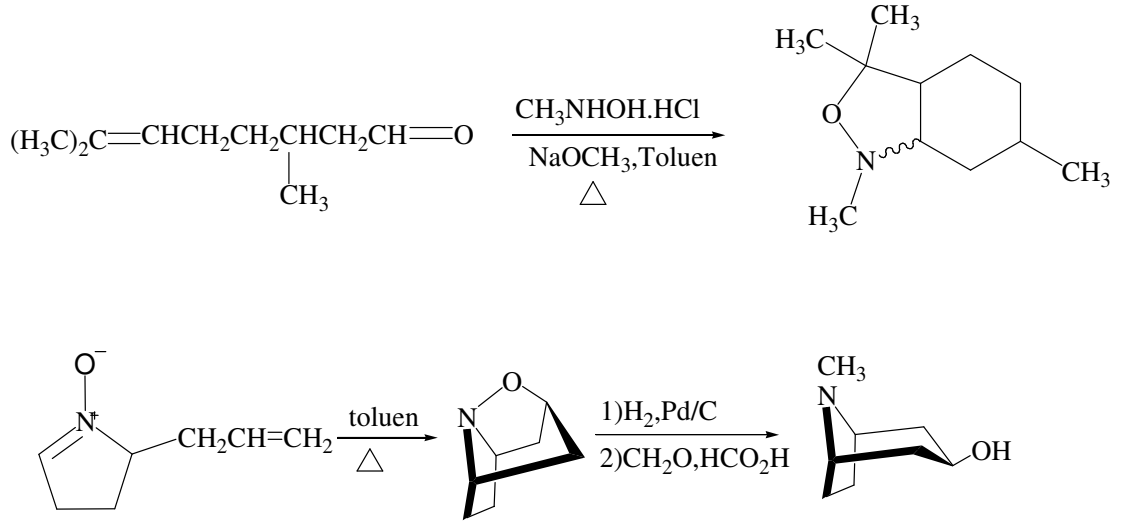


Şekil 2.1.3.3.1. a) Moleküller arası (intermoleküler) **b)** molekül içi (intramoleküler) halkakatılma reaksiyonları.

Şekil 2.1.3.3.2’de moleküller arası ve molekül içi 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarına örnekler verilmiştir.



Moleküller arası halkakatılma reaksiyonları



Molekül içi halkakatılma reaksiyonları

Şekil 2.1.3.3.2. Tipik 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları (Carey ve Sundberg,2000b).

Dipol ve dipolarofil arasındaki reaksiyon genel olarak dört profile açıklanabilir.

- Halkakatılma reaksiyonları, bağ oluşumunun eş zamanlı gerçekleştiği bir süreçtir. Örneğin, araürün oluşumu gözlenmez ancak bağ oluşumu eş zamanlıdır.
- Reaksiyon hızı, reaktanlar ve geçiş durumu arasında küçük polarite değişimine neden olabilen çözücü polaritesinden çok fazla etkilenmez. Bu durum reaktanlar ile geçiş durumu arasındaki polarite farkının az olmasından kaynaklanır.
- Dipol ve dipolarofil arasındaki reaksiyon hızı oldukça değişkendir. Bu durum ise, dipol ve dipolarofil arasındaki etkileşimi inceleyen sınır orbital teorisi ile açıklanabilir.
- Regioseçiciliği: Simetrik olmayan alkenlerin dipole katılma yönüne bağlı olarak iki mümkün regioizomer elde edilebilir.
- Stereoseçiciliği: Eş zamanlı reaksiyon olduğundan, çift bağların geometrisi, halkakatılma ürününe ilgili stereokimyanın belirlenmesi için anahtar rolü oynar.

Dipol yada dipolarofil olarak davranan yapıların çok çeşitli olması sebebiyle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezinde oldukça önemli yer tutar. 1,3-Dipol molekülleri (iki dolu bir boş orbitale sahip), allil anyonu ile izoelektroniktir ve 1,3-dipol üzerinde 4π elektronun dağıldığı bir sistemdir.

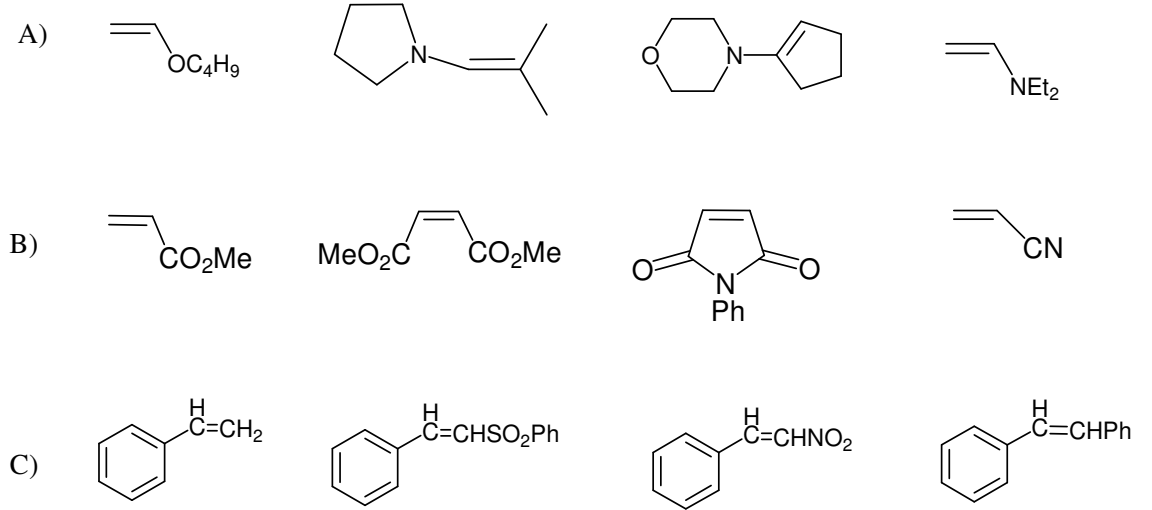
Yük dağılımı gösteren kanonik yapılar rezonans hibritleri olarak gösterilebilir. Bu tür bileşiklerin çoğu reaksiyon ortamında oluşur. Bununla birlikte diazoalkanlar ve azidler gibi ortamdaki izole edilebilen kararlı olan dipollerde vardır. Ancak termal olarak kararsız olan bu dipollerin çoğu sentezlendikten hemen sonra kullanılmalıdır. Kararlı dipollerde, genellikle merkez atom ortaklanmamış elektron çifti taşıyan karbondan farklı bir atomdur. Dipoller, sp^2 (allil tipi) ve sp (propargil-allil tipi) hibritleşmiş dipol olmak üzere iki genel sınıf olarak ayrılabilir (Çizelge 2.1.3.3.1).

Çizelge 2.1.3.3.1. 1,3-dipolar bileşikler.

sp hibritleşmiş	sp^2 hibritleşmiş
Azid $\text{HN}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{NR} \longleftrightarrow \text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{NR}$	Nitron $\text{R}_2\text{C}^{\ominus}-\text{N}^{\oplus}(\text{R})=\text{O} \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}(\text{R})-\text{O}^{\ominus}$
Nitril oksit $\text{RC}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{O} \longleftrightarrow \text{RC}^{\ominus}=\text{N}^{\oplus}=\text{O}$	Azometin ilid $\text{R}_2\text{C}^{\ominus}-\text{N}^{\oplus}(\text{R})=\text{CR}_2 \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}(\text{R})-\text{CR}_2^{\ominus}$
Nitril ilid $\text{RC}^{\ominus}=\text{N}^{\oplus}=\text{CHR}_2 \longleftrightarrow \text{RC}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{CR}_2$	Azometin imid $\text{RN}^{\ominus}-\text{N}^{\oplus}(\text{R})=\text{CR}_2 \longleftrightarrow \text{RN}=\text{N}^{\oplus}(\text{R})-\text{CR}_2^{\ominus}$
Diazoalkan $\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\oplus}=\text{CR}_2 \longleftrightarrow \text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{CR}_2$	

Her bir molekülün rezonans yapılarından en az birisi zıt yüklü olarak, 1,3-dipol karakteri taşır. Bu nedenle verdikleri reaksiyonlara, 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonları denir. Ancak formal pozitif yükleri negatif yükleri ile kompanse edilir. Ancak küçük net yükleri ve dipol momentleri vardır. 1,3-dipolar bileşiklerinin polaritelerinin yüksek olmaması, yük dağılımını daha gerçekçi göstermiştir. (Carey ve Sundberg, 2000b).

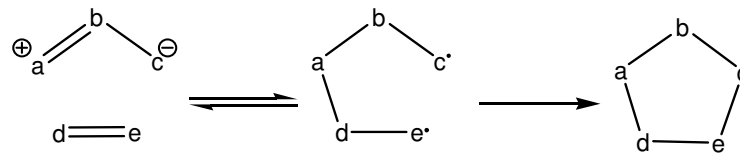
Reaksiyonda π bağı içeren dipolarofil, genellikle bir alken veya alkindir. İmin, azo, nitroso, nitril grubu gibi çoklu bağ içeren diğer yapılarda dipolarofil olarak davranır. Sübstitüe dipolarofiller Hook ve arkadaşları tarafından elektronca zengin (CH_2CHX , X; -R, -NR₂, -OR vb.) elektronca eksik (CH_2CHY , Y; -CHO, -CO₂R, -CN vb.) ve konjuge (CH_2CHZ , Z; -CH=CH₂, -Ph vb.) olarak 3 sınıfta toplanmıştır.



Şekil 2.1.3.3.3. A) Elektronca zengin, B) elektronca eksik, C) konjuge dipolarofillere örnekler.

1,3-dipollerin çeşitli dipolarofillere karşı etkinliği oldukça farklıdır. Reaksiyonda dipolarofil etkinliği, π bağı üzerindeki elektron çeken veya elektron salan gruplarla yani çoklu bağa konjuge durumdaki sübstitüentlerle ve reaksiyonda kullanılan 1,3-dipol yapısına bağlı olarak artar (Huisgen 1968). Huisgen bu durumu iki şekilde açıklamıştır. 1) π bağının polaritesi konjugasyonla artar, 2) İki yeni σ bağı oluşumu tam olarak eş zamanlı olmak zorunda değildir. Bu durumda, geçiş durumunda eşit olarak gerçekleşmeyen bağ oluşumu, kısmi yük oluşumuna neden olur (Huisgen 1968).

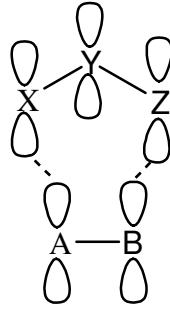
1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonun mekanizması 1960 ta Huisgen ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve tek basamakta, dört merkezli geçiş durumu üzerinden iki yeni bağ oluşum modeli önerilmiştir (Martin ve Jones 2002). Firestone, alternatif olarak diradikal araürün üzerinden spinlerin çiftleştiği iki basamaklı bir mekanizma (Firestone 1968, 1972) önermiş fakat kabul edilmemiştir.



Şekil 2.1.3.3.4. Firestone'un önerdiği mekanizma (1968, 1972).

Diğer bir alternatif mekanizma ise, polaritesi yüksek dipolarofillerle yapılan katılmalar için tamamen reddedilemeyen iki basamaklı bir reaksiyondur (Black ve ark 1975).

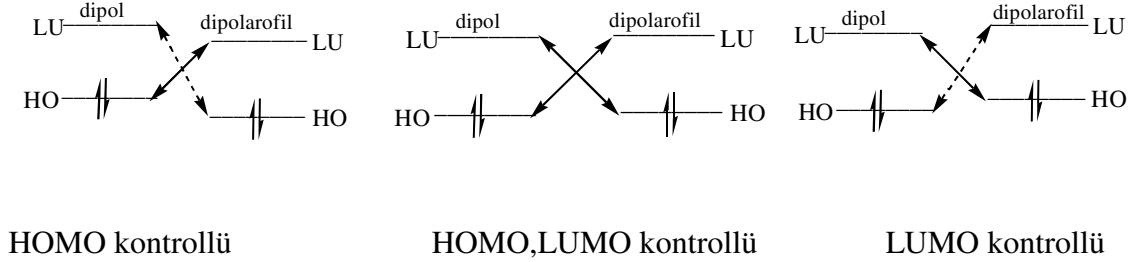
Dipol ile dipolarofilin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonunun geçiş durumu Sınır Moleküler Orbital Teorisi (FMO) ile açıklanmaktadır. FMO teorisi dipol ve dipolarofil arasındaki orbital etkileşimlerini açıklar. 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonlarının geçiş durumu **1**, dipolün 4π elektron sistemi ile dipolarofilin 2π sistemi arasındaki etkileşimi göstermektedir (şekil 2.1.3.3.5). Woodward-Hoffmann kurallarına dayanarak “termal izinli” bir prostestir (Gilchrist, 1985).



Şekil 2.1.3.3.5. Reaktanların π orbitallerinin etkileşimi ile oluşan geçiş hali **1**.

1,3-dipollerin farklı dipolarofillere karşı farklı biçimde etkinliği değişir. Sınır orbital teorisi bu değişiklik ve yeni dipolarofil etkinliği için faydalı açıklamalar getirir (Carey ve Sundberg, 2000a). Teori, reaktanlardan birinin dolu π orbitali ile diğerinin boş π^* orbitali arasında favori edilen etkileşim varsa, reaksiyonun **1** geçiş durumunu tercih ettiğini önermektedir. Orbitaler etkileşim için doğru fazda, sterik olarak mümkün, etkileşimleri güçlü ve orbital enerjileri birbirine yakın olmalıdır. Bu etkileşimler, iki reaktanın en yüksek enerjili dolu π orbital (HOMO) ve en düşük enerjili boş π^* -orbital (LUMO) arasında baskındır. Bunlar bağıl enerjilerine göre sınır orbitaller olarak adlandırılır. Bileşenlerden birisi güçlü nükleofil, diğeri güçlü elektrofil ise reaksiyon tercihlidir. Orbital enerjileri her iki bileşenin iskelet atomlarıyla ve bunların süstituentleri ile belirlenir. Daha elektronca eksik dipolarofiller daha düşük LUMO değerine sahipken, daha nükleofilik yapılar daha yüksek HOMO enerji değerine sahiptirler (Gilchrist, 1985). 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonları, 1,3-dipol ve dipolarofilin sınır orbitallerinin durumuna göre Sustmann tarafından üç tipte

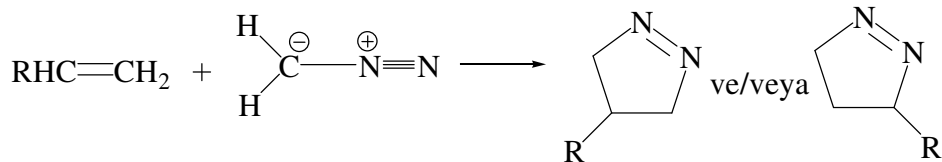
sınıflandırılmıştır. 1) HOMO-kontrollü (dipolün HOMO'su ile dipolarofilin LUMO'su arasındaki etkileşim en büyük, Sustmann tip I katılmalar) 2)HOMO,LUMO-kontrollü (her iki sınır orbitalinin etkileşimi büyük, Sustmann tip II katılmalar) 3) LUMO-kontrollü (dipolün LUMO'su ile dipolarofilin HOMO'su arasındaki etkileşim en büyük, Sustmann tip III katılmalar).



Şekil 2.1.3.3.6. Sustmann'ın sınır orbital etkileşimlerinin gösterimi
(Sustmann 1971).

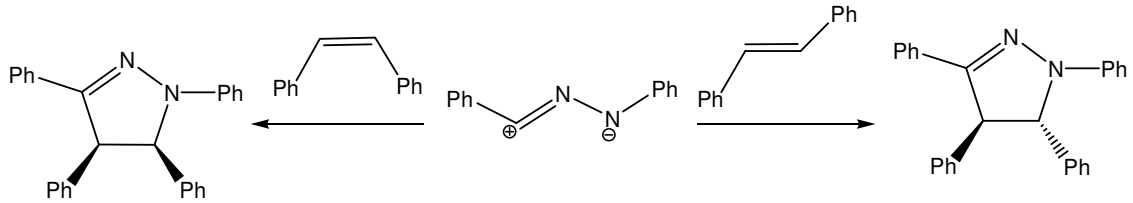
Kalitatif olarak HOMO-kontrollü reaksiyonların hızı, dipolün HOMO enerjisini arttıran sübstitüentlerle veya dipolarofilin LUMO enerjisini azaltan sübstitüentlerle (elektron çekici) artarken, LUMO-kontrollü reaksiyon hızı yavaşlayacaktır. Ters durumda, yani dipolün LUMO enerjisini azaltan veya dipolarofilin HOMO enerjisini arttıran sübstitüentler (elektron salıcı) HOMO-kontrollü reaksiyonları yavaşlatırken LUMO-kontrollü reaksiyonları hızlandıracaktır. HOMO,LUMO-kontrollü reaksiyonlarda iki sınır orbitalinin etkileşiminin artmasıyla reaksiyon hızı artacaktır (Hook ve ark. 1973b).

Simetrik olmayan dipolarofillere, dipolün hangi yönden katıldığına bağlı olarak iki regioizomer oluşur.



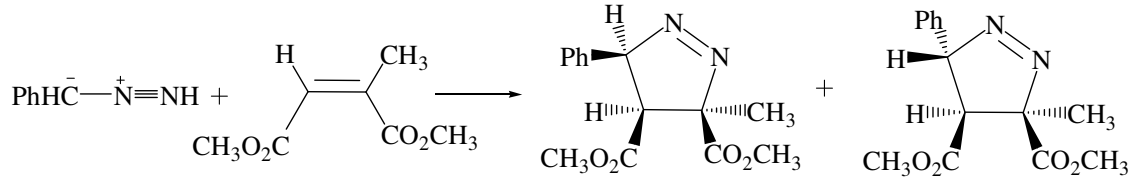
Şekil 2.1.3.3.7. 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonunda oluşabilecek regioizomerler.

Halka katılma reaksiyonlarında regio- ve diastereoselektiviteyi belirleyen en önemli etkiler; elektronik ve sterik etkilerdir. Hook ve arkadaşları 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonlarının hız ve regioseçiciliğini belirlemek için sınır orbital kuramını kullanmışlardır (Hook, 1967, Hook ve ark. 1973a, Sims and Hook 1973). Buna göre, reaksiyonda dipol etkinliği, dipolarofilin ve dipolün sınır orbitallerinin birbirini etkilemesiyle oluşan geçiş durumunun kararlılığı ile belirlenir (Sustmann, 1971; Hook, 1972, Hook ve ark., 1973a, Sims and Hook, 1973). 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında geçiş durumu sınır orbital etkileşimleri ile kararlı olması nedeniyle, halkakatılma reaksiyonunun bir basamakta gerçekleşmesi mümkündür. 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları için stereo- ve regiokimyanın tahmini ise Diels-Alder için yapılandan daha karmaşıktır. 1,3-Dipolar halkakatılma reaksiyonun çoğu örneğinde 1,3-dipolün 4π elektronu ile dipolarofilin 2π elektronu arasında bağ oluşumunun gerçekleştiği geçiş durumunda, dipolün dipolarofile karşı stereospesifik *syn* katılması sözkonusudur. Simetrik olmayan reaktanlar genellikle diastereomer karışımı verir, çünkü sıklıkla *endo* yönlenme zayıf veya önemsizdir. Bunun yanında, sterik faktörler ve Lewis asitleri ile koordinasyon, katılmada en tercihli yönlenmenin belirlenmesinde önemli rol oynar.



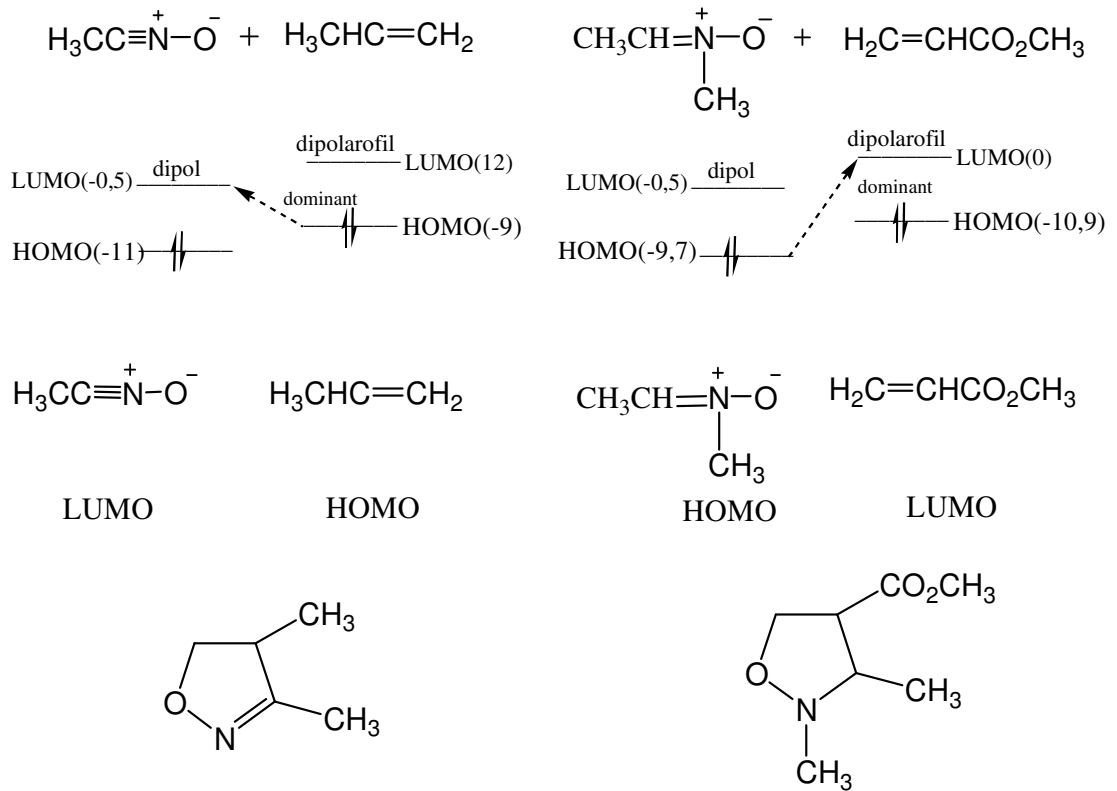
Şekil 2.1.3.3.8. Dipolarofile göre *syn* katılma.

Bazı dipollerin *syn* katılması ile iki mümkün stereoizomer oluşabilir. Bu, reaktan moleküllerinin iki farklı yönlenmesi ile analogu olan Diels-Alder reaksiyonlarında olduğu gibi *endo* ve *ekzo* geçiş durumu sonucu ortaya çıkar. Örneğin diazoalkanların, asimetrik dipolarofillerle katılması ile iki diastereomer elde edilir.



Şekil 2.1.3.3.9. Diazoalkanın asimetrik dipolarofillerle 1,3-dipolar Halkakatılması.

Regiokimyanın önceden tahmini için, orbital enerjilerinin hesaplanması veya tahmin edilmesiyle sınır orbitallerinin tanımlanması gerekir (Houk ve ark. 1973, 1977). Tercih edilen yönlenmeye bağlı olarak regioseçicilik, en yüksek katsayılı iki sınır orbitale sahip atomlar arasında bağ oluşumu ile belirlenir (Şekil 2.1.2.3.3.5.)

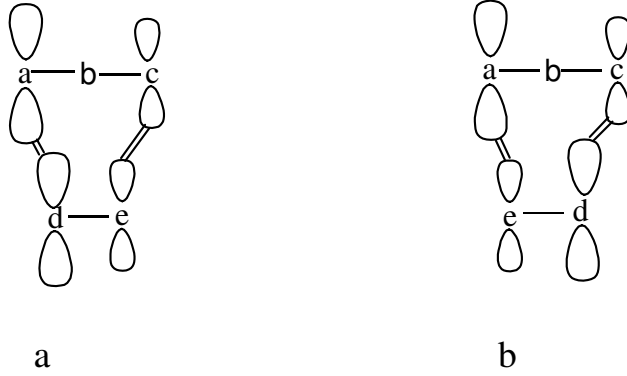


Tahmini yapılar

Şekil 2.1.3.3.10. 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonların regioseçiciliğinin tahmini. Her bir reaktanın HOMO ve LUMO enerjileri verilmiştir (Carey ve Sundberg, 2000b).

Regioseçiciliğin belirlenmesini sağlayan dipolarofil etkinliği, substitüent etkisi dışında, diğer birkaç yapısal faktörden de etkilenir. Yapısal gerginlik dipolarofil etkinliğini artırır. Örneğin gergin bir yapıya sahip norbornen, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında, sikloheksen'den daha reaktiftir. Konjuge fonksiyonel gruplar da genellikle reaktiviteyi artırır. Artan bu etkinlik, çoğu zaman elektron çekici süstitüentlerle kanıtlanır ancak elektron salıcı süstitüenti olan enaminler, enol eterleri ve diğer alkenler bazı 1,3-dipollere de oldukça etkin davranırlar (Carey ve Sundberg, 2000b).

1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında, regioseçicilik 1,3-dipol ve dipolarofilin sınır orbitalleri, HOMO ve LUMO katsayılarının belirlenmesi ile önceden tahmin edilebilir (Padwa, 1976).



Şekil 2.1.3.3.11. Geçiş durumlarının şematik gösterimi.

a Geçiş durumunda etkileşen orbital katsayı büyüklüklerinin farklı olması **b** geçiş durumundan daha kararlı olmasını sağlar (Hook ve ark.1973).

Halkakatılma reaksiyonları kinetik veya termodinamik kontrollü olarak yürür. Yüksek sıcaklıklarda termodinamik açıdan daha kararlı izomer baskın durumda olacaktır. Ürünlerin stereokimyası, seçilen substratın yapısı veya metal kompleks kullanımına bağlı olarak kontrol edilebilir .

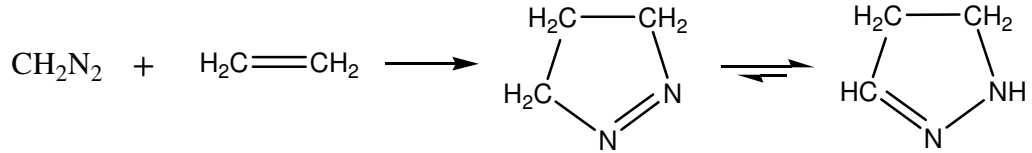
Reaksiyon hızı üzerinde çözücü polaritesinin etkisi, reaktanlar ve geçiş durumu arasında çok az polarite farkı olması nedeniyle ihmal edilebilecek kadar azdır. Çoğu dipolar halkakatılma reaksiyonları tersinir çözücü etkisine sahiptir. Örneğin reaksiyon polar çözücüler ile çok az yavaşlatılabilir. Bu nedenle dipolar halkakatılma reaksiyonlarının aktifleşmiş kompleksi reaktanlardan daha küçük dipol momente sahiptir (Huisgen, 1980). Çözücü etkisizliği ve 1,3-dipolar yapıların kararsızlığı, 1,3-

dipolar halkakatılma reaksiyonlarında reaksiyon koşullarının seçiminde pratik olarak sınırlamalar getirir (Gilchrist, 1985).

Çeşitli dipollerin olefinler ve asetilenlerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu aşağıda verilmiştir.

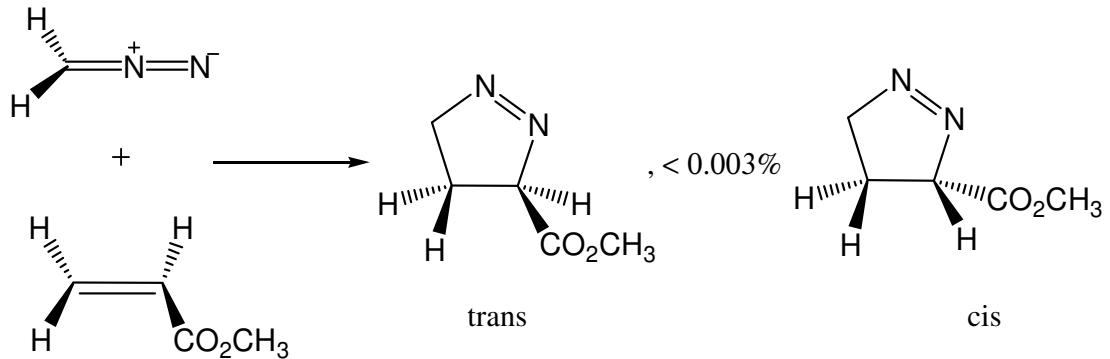
2.1.3.3.1. Diazoalkan'ların 1,3-dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Diazoalkanların olefinlerle, asetilenlerle, izosiyanatlarla, izotiyosiyanatlarla veya tiyokarbonil bileşikleriyle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu sonucu pirazol türevleri oluşmaktadır (Norman, 1978).



Şekil 2.1.3.3.1.1. Diazometan'dan pirazolin türevlerinin sentezi

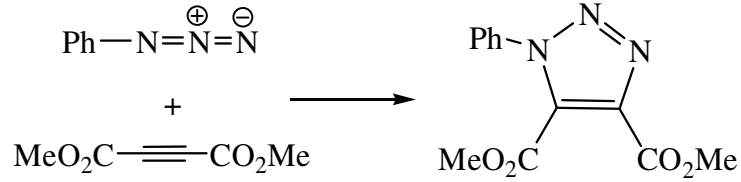
Elektronca zengin bir dipol olan diazometanın 1,3-dipolar halkakatılmaları Sustmann tip I katılma tipindedir. Diazometan elektron çekici-süstitüe alken veya alkinlerle (örneğin, akrilik asit esterleri ve türevleri) etilen veya asetilenden daha hızlı reaksiyon verir. Diazometan'ın sıklıkla seçici yönlemiş elektronca eksik asimetrik dipolarofillerle katılma reaksiyonu sonucu iki diastereomer meydana gelir.



Şekil 2.1.3.3.1.2. Diazometanın stereoseçici halkakatılması(Norman, 1978).

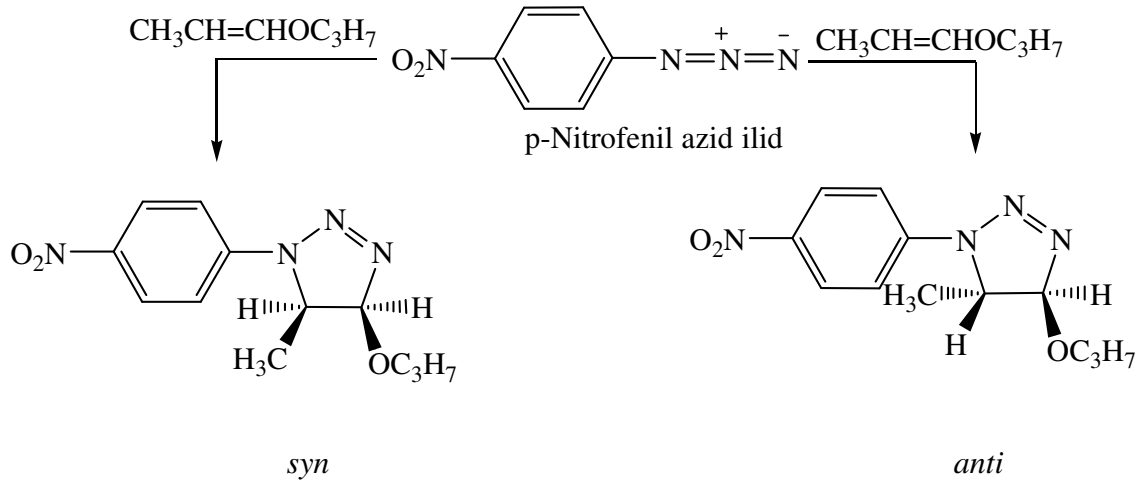
2.1.3.3.2. Azid İlid'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Azid ilidlerin çeşitli dipolarofillerle halkakatılması sonucu triazol türevleri meydana gelir.



Şekil 2.1.3.3.2.1. 1,2,3-Triazol sentezi.

Azid ilidlerin 1,3-dipolar halkakatılmasında, dipolarofile göre stereospesifik *syn* katılma gözlenir. *syn* Katılma ile iki mümkün stereoizomer oluşur. Bu sonuç 1,3 dipolar halkakatılma reaksiyonlarının analoğu olan Diels-Alder reaksiyonlarında olduğu gibi geçiş durumunda reaktan molekülerinin *endo* ve *ekzo* olmak üzere iki farklı yönelmesinden kaynaklanmaktadır (Carey ve Sundberg, 2000b).

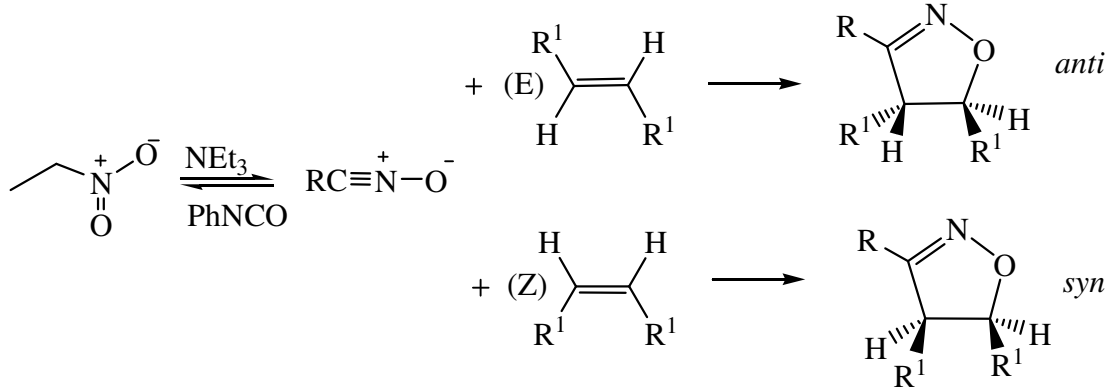


Şekil 2.1.3.3.2.2. p-Nitrofenil azid ilid'in stereospesifik *syn/anti* halkakatılması.

2.1.3.3.3. Nitril Oksit'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

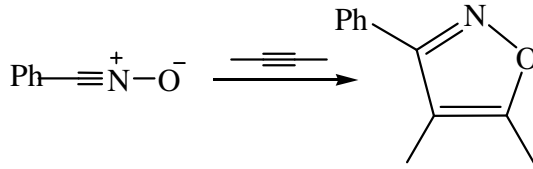
Nitril oksitler R-C≡N⁺-O⁻ ve Ar-C≡N⁺-O⁻ yapılarına sahiptir. Alifatik nitril oksitler

genellikle reaksiyon ortamında hazırlanırken, analogu aromatik nitril oksitler rezonans kararlılığı nedeniyle izole edilebilirler. Nitril oksitlerin alkenlerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonundan izoksazoller elde edilirler.



Şekil 2.1.3.3.3.1. *antisyn* 2-izoksazolin (4,5-dihidroizoksazol) sentezi.

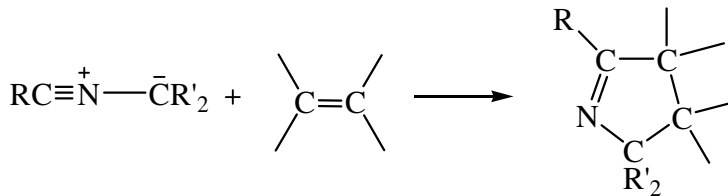
Benzonitril oksitin asetilenle 1,3-dipolar halkakatılması ile izoksazolidin türevleri elde edilir.



Şekil 2.1.3.3.3.2. İzoksazolidin sentezi.

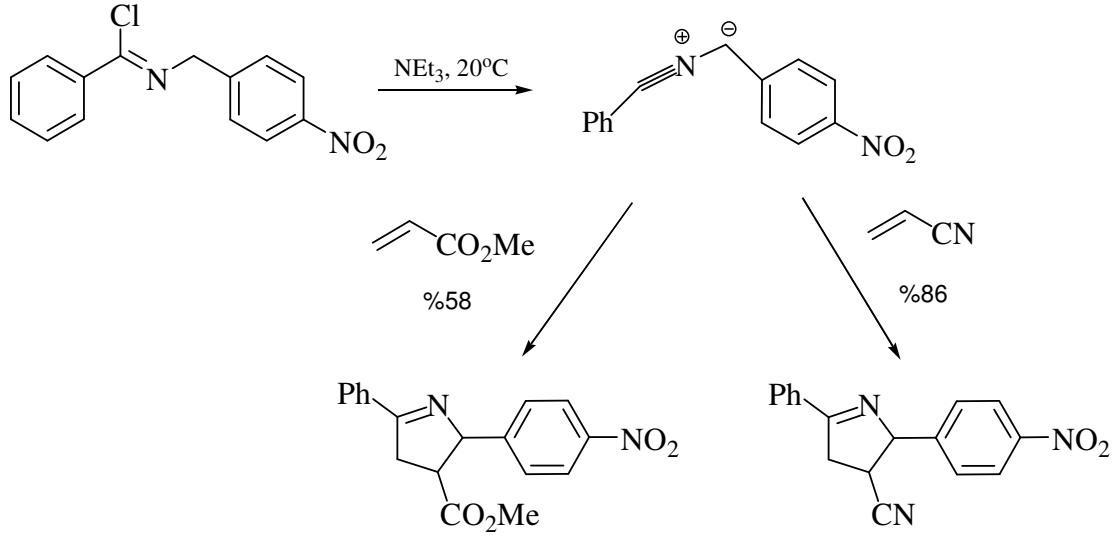
2.1.3.3.4. Nitril İlid'lerin 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Genellikle reaksiyon ortamında hazırlanan nitril ilid'lerin alkenlerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyon sonucu pirol türevleri meydana gelir (Norman, 1978).



Şekil 2.1.3.3.4.1. Nitril ilid'lerden pirol türevlerinin sentezi.

Nitril ilid'lerin reaksiyon ortamında oluşumu ve farklı dipolarofillerle halkakatilma reaksiyonuyla pirolidin türevleri elde edilir (Huisgen ve ark.,1962).

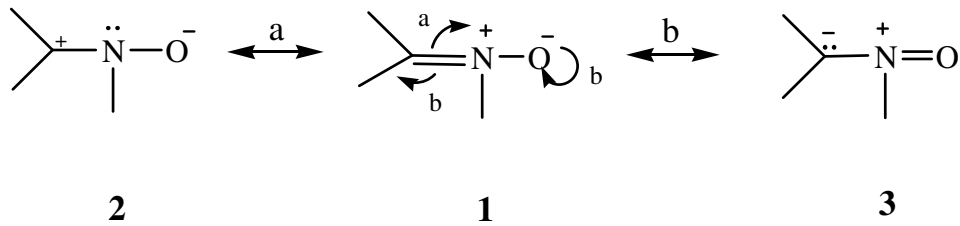


Şekil 2.1.3.3.4.2. Sübstitüe pirolidinlerin sentezi.

2.1.3.3.5. Nitronlar ve Halkakatilma Reaksiyonları

2.1.3.3.5.1. Nitronlar ve Sentez Yöntemleri

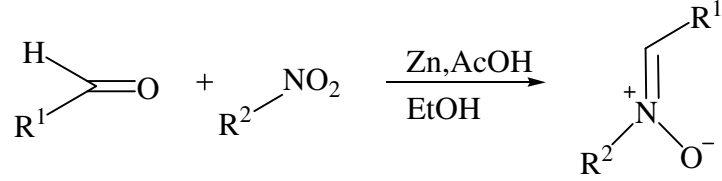
İlk defa 1890'da Beckman tarafından hazırlanan nitronlar (azometin oksitler) 1916'da Pfeifer tarafından azot-ketonun kısaltması olarak adlandırıldı.



Şekil 2.1.3.3.5.1.1. Nitronların kanonik şekilleri (Lamchen 1968).

Azot oksijen arasında alıcı-verici türde bağ içerdiğinden dolayı dipol karakteri taşıyan N-oksit grubunun rezonans yapılarından **1** kanonik şekli kullanılır (Lamchen 1968).

Nitronların farklı birçok sentez yöntemi bulunmaktadır. Çinko ve aldehitin aşırısı ile indirgenen nitro bileşiklerinden % 45-96 verimle nitronlar elde edilir. (Vallee ve ark. 2001)



Şekil 2.1.3.3.5.1.2. Nitro alkanlardan nitron eldesi (Vallee ve ark. 2001).

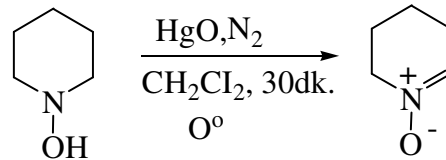
Mangan dioksit ile N,N-dialkilhidroksil aminlerin yükseltgenmesinden nitronlar %85-96 arasındaki verimlerle elde edilir (Cicchi ve ark.2001).

Civa oksit ile N,N-dialkilhidroksil aminlerin yükseltgenmesinden nitronlar elde edilir (Ali ve ark.2000).

Sekonder aminlerin MoO_4^{2-} ve WO_4^{2-} yükseltgenmesi sonucu nitronlar %55-92 verimlerle elde edilirler (Petrini ve ark.1995). Ayrıca sekonder aminlerin tungstat-hidrojen peroksit sistemi ile yükseltgenmesiyle nitronlar elde edilir (Katritzky ve ark. 2000, Collonna ve ark.2004).

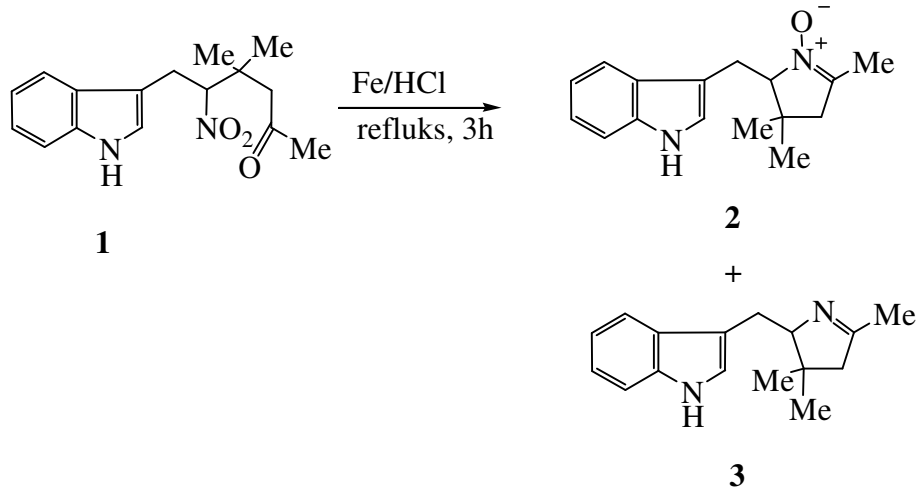
β -Amino nitronlar 4H-imidazol'lerin dimetil oksiran ile yükseltgenmesiyle %86-96 verimlerde sentezlenirler (Atzrodt ve ark., 2000).

Halkalı nitronların sentezinde en kullanışlı olan yöntemler sekonder hidroksilamin ya da sekonder aminlerin yükseltgenmesi ve oksimlerin alkillenmesidir. En yaygın kullanılan yükseltgenler HgO ve UHP/ WO_4^{2-} sistemidir. 2,3,4,5-Tetrahidropiridin 1-oksit, N-hidroksi piperidinin HgO ten yararlanılarak yükseltgenmesi ile elde edilebilir. Reaksiyon diklorometan içinde ve azot gazı atmosferinde gerçekleştirilir (Ali ve Wazeer, 1998).



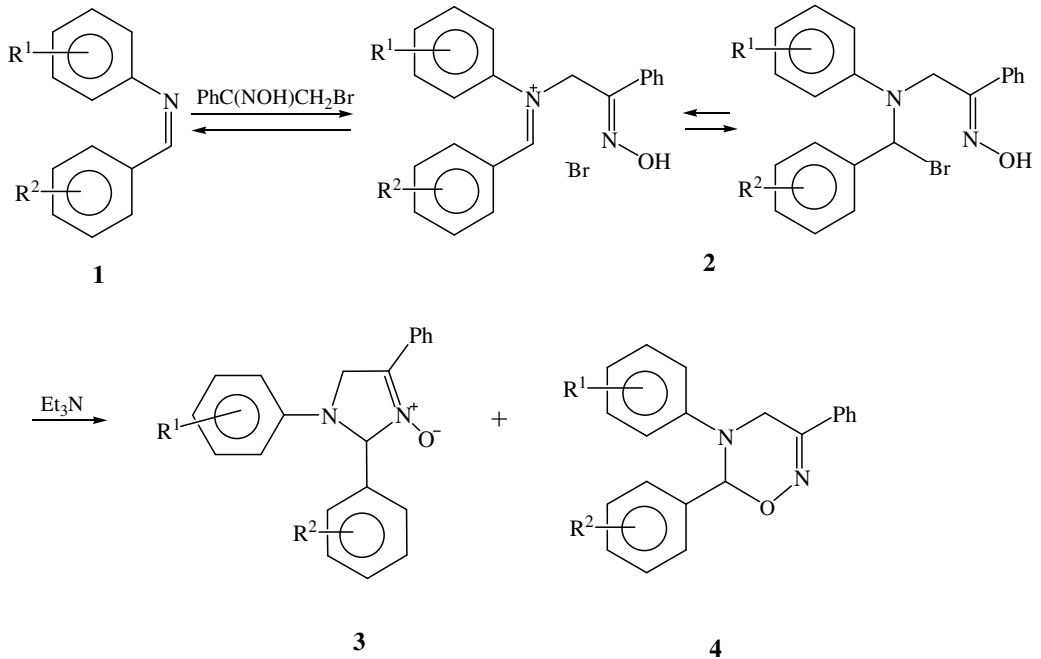
Şekil 2.1.3.3.5.1.3. 2,3,4,5-Tetrahidropiridin 1-oksit sentezi.

Halkalı nitronlara diğerk bir örnek pirolin 1-oksitlerin sentezidir. İndol 3- ve 2 dimetil sübtitüe 1-pirolin 1-oksitlerin sentezleri nitroketonun Fe ve HCl ile indirgenerek halkalaşması üzerinden gerçekleşebilmektedir. Reaksiyon sonunda pirolin 1-oksit **2** ve pirolin **3** yapılarında iki ürün meydana gelir. Kromatografik ayırma işleminden sonra %40 verim ile saf nitron elde edilir (Black ve ark., 1979).



Şekil 2.1.3.3.5.1.4. İndol 3- ve 2-dimetilsübtitüe 1-pirolin1-oksit sentezi.

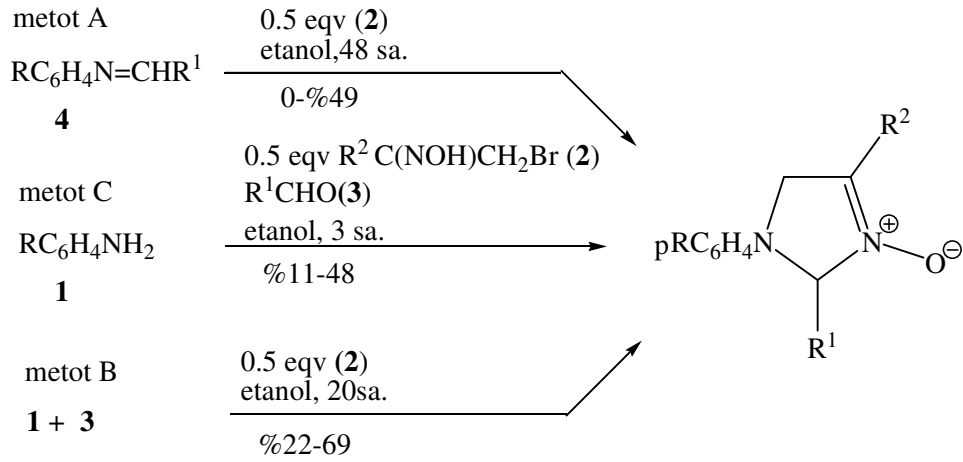
Δ^3 -imidazolin 3-oksit'ler, karşılık gelen aromatik Schiff bazları ile *syn*-2-bromasetofenon oksimin reaksiyonu ile hazırlanmışlardır.



Şekil 2.1.3.3.5.1.5. Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin sentezi.

Bazı örneklerde 5,6-dihidro-4H-1,2,5-oksadiazinler yan ürün olarak izole edilmiştir (Coşkun ve Sümengen, 1993).

İminlerin α -bromasetofenon oksim **2** ile etanoldeki reaksiyonu sonucu 1,4-diaril- ve 1,2,4-triarilimidazolin 3-oksitler elde edilirler (metot A). Aminler, aldehytler ve α -bromasetofenon oksim etanolde 20 saatte imidazolin 3-oksitleri verir (metot B). Üçüncü yol, α -anilinoasetofenon oksimlerin aldehytlerle reaksiyon ortamında oluşturulmasına dayanmaktadır (metot C) (Coşkun ve Asutay, 1997a, 1997b).

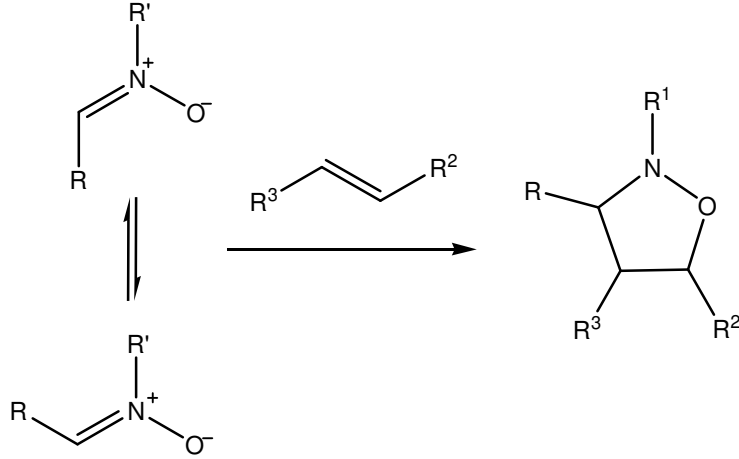


Şekil 2.1.3.3.5.1.6. 1,4-diaril- ve 1,2,4-triarilimidazolin 3-oksitler için sentez yöntemleri.

2.1.3.3.5.2. Nitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Nitronların 1,3-dipol karakterinden dolayı, C-C, C-N, C-S, C-P, N-S ve N-P gibi çeşitli çoklu bağ sistemleri ile 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonunu sonucu beş üyeli heterosiklik halka sistemleri elde edilir. Reaksiyon, genellikle nitronun bir karbonil bileşiğinden sentezi, halkakatılma ile beş üyeli halka sisteminin oluşumu ve son olarak halka parçalanmasıyla yeni bir karbonil bileşiği oluşumu şeklindedir. Nitronların halkakatılma reaksiyonlarının iki faydalı yönü vardır. 1) Kararlı beş üyeli heterohalkalı sistemlerin oluşumu 2) Halkakatılma ürünlerinin parçalanması sonucu, karbonil bileşiklerinin faydalı dönüşümleriyle karbonil kimyasına yeni bir yön kazandırmasıdır.

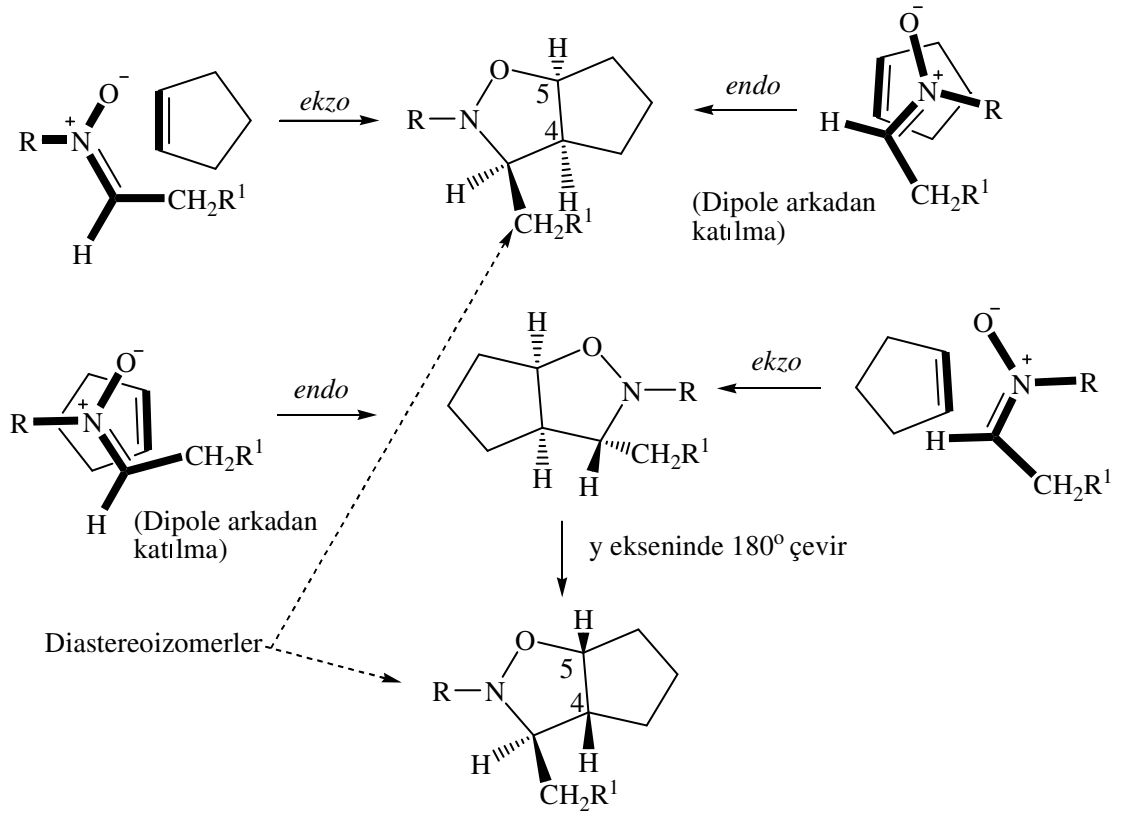
Siklik ve asiklik nitronlar 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonunda benzer regiokimyasal özellik göstermesine karşın farklı stereokimyasal özelliklere sahiptirler (Tufariello ve Ali 1978). Asiklik nitronlarda, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları başlamadan E/Z izomer dönüşümü gerçekleşebilir (Lamchen 1968).



Şekil 2.1.3.3.5.2.1. Aldonitronların 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları
(Martin ve Jones 2002).

Bu izomerler reaksiyon hızı yanında stereokimyasal sonuçları da değiştirirler (Boyle ve ark. 1971). Sterik engel nedeniyle E şeklindeki asiklik nitronlar büyük oranda regio ve stereoselektif özellik gösterirler (Ali ve Wazeer 1988).

Dipolarofile her zaman cis katılma nedeniyle alken üzerindeki sübstitüenlerin geometrik ilişkileriyle C-4 ve C-5'teki bağıl stereokimya belirlenebilir. Dipolün *syn* ve *anti* izomerleri, dipol ve dipolarofilin yaklaşımına bağlı olarak diastereoizomerik ürünlerin oluşumunu sağlar. Dipolarofilin *ekzo* ve *endo* yaklaşması sözkonusudur. Sekonder orbital etkileşimleri, Diels-Alder reaksiyonlarındaki kadar etkili değildir fakat sterik etkileşimler önemlidir (Carey ve Sundberg, 2000b).



Şekil 2.1.3.3.5.2.2. Nitronların 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonlarında oluşabilecek ürünlerin stereokimyası.

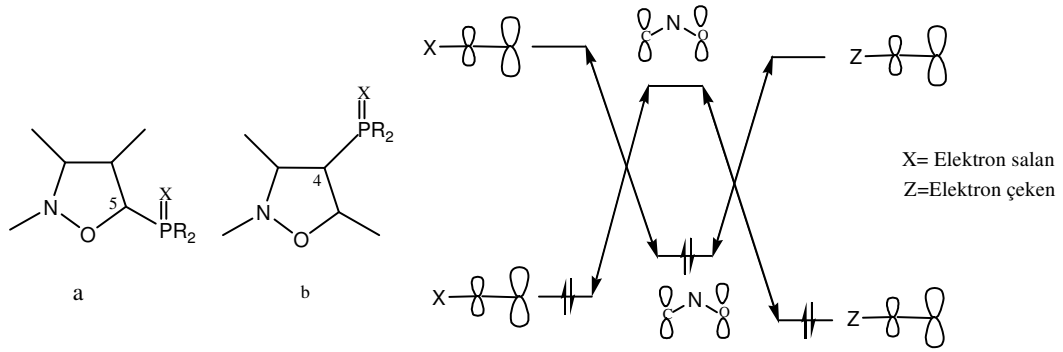
Nitronların iki yönde polarlanabilme özelliğinden dolayı, simetrik olmayan dipolarofillerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda, mümkün iki farklı regioizomerden biri diğerine göre daha baskındır (Tat 2001).

Nitronların alkinler, alkenler, izosiyanatlar, izotiyosiyanatlar, fosforanlar, sülfenler, sülfenil ve tiyokarbonil bileşikleri gibi dipolarofillerle 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonu inert bir çözücünde, ısıtılarak gerçekleştirilir. Reaksiyon sonunda, alkinlerden izoksazolinler, izosiyanatlardan oksadiazolidinonlar, izotiyosiyanatlardan oksadiazolidintiyonlar, karbon disülfürlerden oksadiazolidintiyonlar elde edilir. Elde edilen ürünler genellikle yüksek verimde kolaylıkla izole edilirler fakat bazıları kararlı değildir ve bazen ilginç bileşiklere dönüşürler (Black ve ark. 1975).

2.1.3.3.5.2.1. Nitronların Alkenlerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

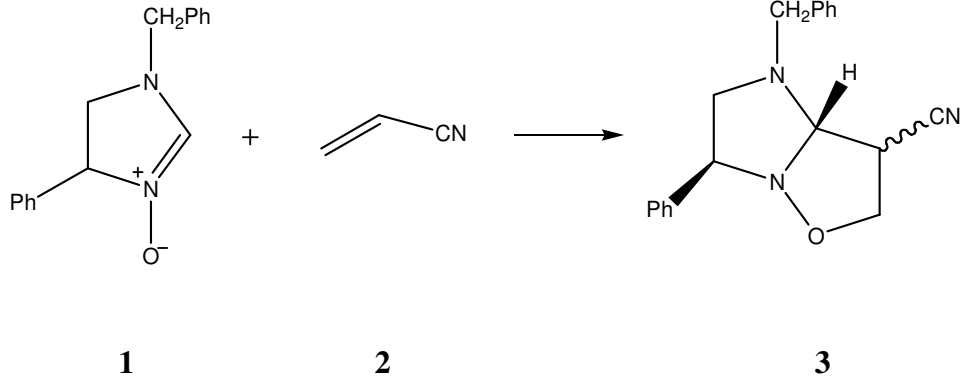
Nitronların alkenlerle halkakatılma reaksiyonu sonucu yüksek verimde izoksazolidinler elde edilir (Grashey 1960). İzoksazolidin halkasındaki azot atomu, halkayı birçok alkaloid ve ilgili diğer doğal ürünlerin sentezi açısından değerli yapar (Tufariello ve Mullen 1978). Ayrıca nitron ve alkenlerin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları organik sentez açısından önemli uygulamalara sahiptir. Bu reaksiyonun sentetik açıdan önemli olmasının başlıca nedeni izoksazolidinler üzerinden çok önemli olan başka bileşiklerin sentezlenmesine aracılık etmesidir.

Nitronların monosüstitüe alkenler ile halkakatılma reaksiyonunda alken süstitüentine bağlı olmaksızın regioselektivitenin sadece 5-süstitüe katılma ürünü verdiği inanıyordu (Huisgen 1963a, 1963b). İlerleyen çalışmalarda elektron çekici grup içeren alkenlerle gerçekleştirilen katılmalarda süstitüentin elektron çekici özelliğinin artmasıyla 4-süstitüe izoksazolidinlerin oluşumunun arttığı gözlenmiştir (Seild ve ark. 1969, Sims ve Hook 1973, Ali ve ark. 1979). Nitronların LUMO_{dipol}-HOMO_{dipolarofil} sınır orbitallerinin etkileşmelerinde **a** ürünün oluşumunu tercihli iken HOMO_{dipol}-LUMO_{dipolarofil} etkilerinde **b** ürünü tercih edilir (Brandi ve ark. 1990) (Şekil 2.1.3.3.5.1.2.1.1)



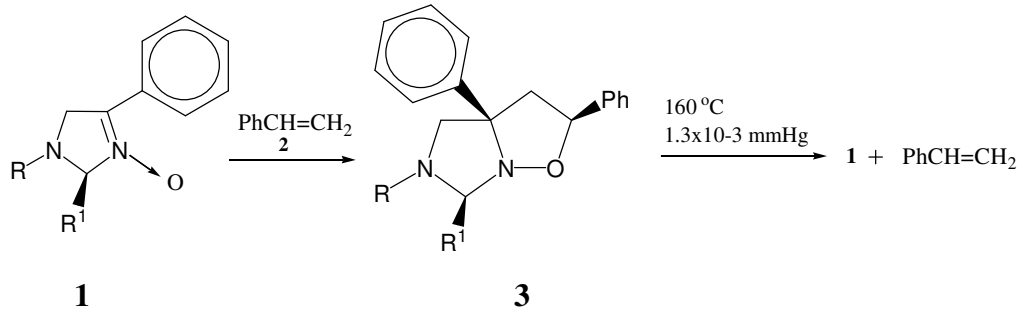
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.1. Monosüstitüe dipolarofiller ve nitronun sınır orbital etkileşimleri.

2-imidazolin 3-oksitin **1** akrilonitril **2** ile halkakatılması sonucu **3** bileşiği %23 verimle *endo* ve *ekzo* ürünlerin karışımı olarak elde edilmiştir (Jones ve ark. 2000).



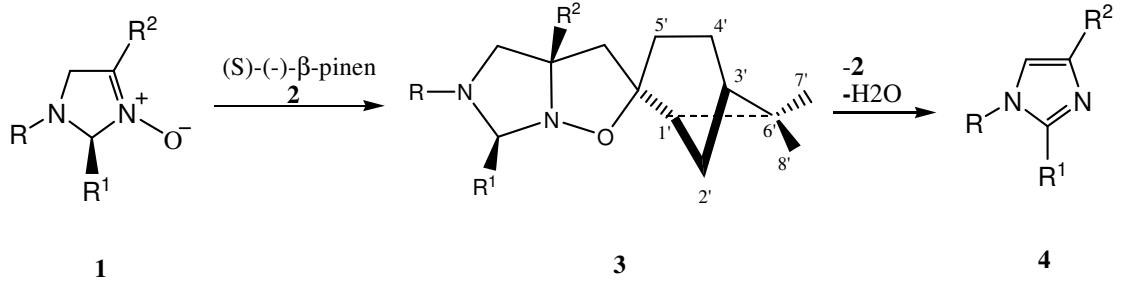
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.2. **3** Bileşiğinin sentezi

Δ^3 -imidazolin 3-oksitin **1** stiren **2** ile regio- ve diastereoseçici halkakatılması ile perhidroimidazo-[1,5-*b*]-izoksazolidinler **3** sentezlenmiştir. *cis* Katılma ürünü, imidazoizoksazolidin **3** yapısında bulunan bütün fenil gruplarının *cis* konumda bulunmasının, stirenin *ekzo* yaklaşması sonucu olduğu düşünülmüştür. Katılma ürünlerinin vakum altında 15-20 dakika ısıtılmasıyla yüksek verimde imidazolin 3-oksitler elde edilmiştir (Coşkun ve Ay 1998).



Şekil 2.1.3.3.5.2.1.3. Perhidroimidazo-[1,5-*b*]-izoksazolidinler **3** sentezi ve retrosentezi

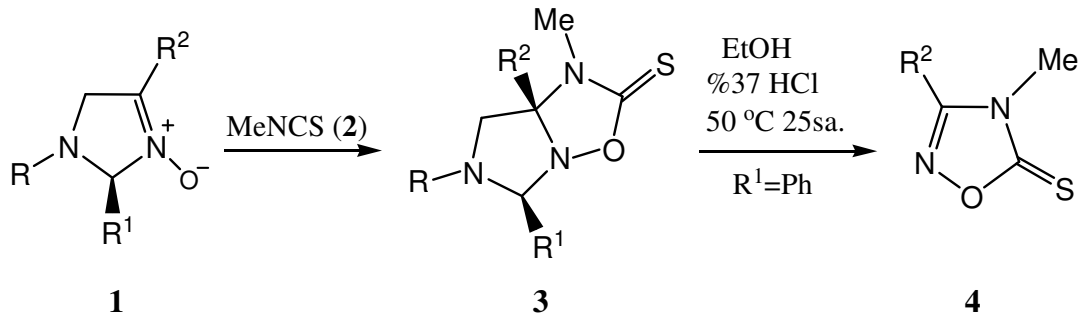
Akiral ve rasemik imidazolin 3-oksit'lerin **1** (S)-(-) β -pinen **2** ile regio ve diastereoseçici 1,3-dipolar halkakatılması ile optikçe aktif spiro bileşikleri **3** elde edilmiştir.



Şekil 2.1.3.3.5.2.1.4. Optikçe aktif spiro bileşiklerinin **3** sentezi ve halkaaçılma reaksiyonu ile imidazollerin **4** eldesi.

Homokiral imidazolin 3-oksit sentezi için uygun bir metot amaçlanarak elde edilen perhidroimidazoizoksazol **3** türevleri vakum altında katı olarak ve difenil eter içinde 200°C ısıtılmış fakat imidazoller elde edilmiştir (Coşkun ve ark. 2001a, 2001b).

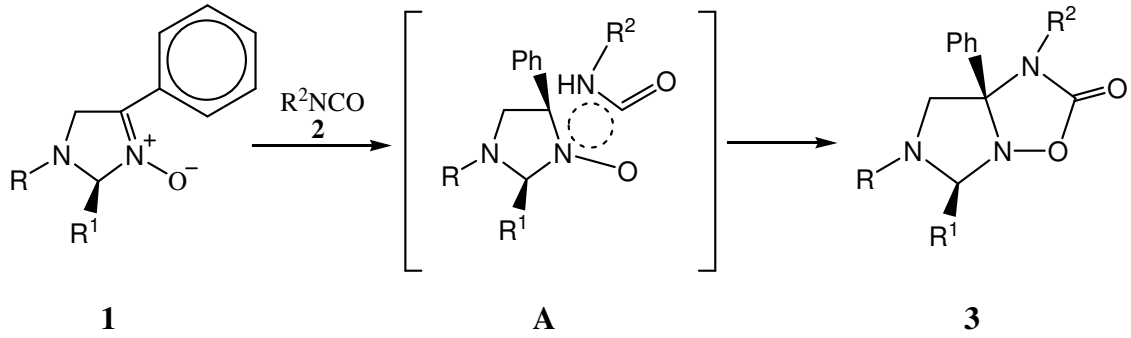
İzotiyosiyanatlar uygun dipollerle 1,2-1,3-1,4-katılma reaksiyonuna girerler. Analoğu olan izosiyanatatta katılma sadece C=N bağında gerçekleşirken izotiyosiyanatlarda katılma sıklıkla C=S bağında görülür. Nitron, nitrilimin ve benzeri yapılarla meydana gelen reaksiyonlarda katılma C=N bağında gerçekleşirken, diazo bileşikleri, alkilen oksit ve ketokarbenlerde katılma C=S bağında olur (Ulrich 1967). İmidazolin 3-oksitler **1** ile izotiyosiyanatların **2** regio ve diastereoseçici katılma reaksiyonu sonucu oluşan tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]-oksadiazol-(1H)-tiyonların **3** etanolde hidroklorik asitle 50°C 25 saat muamelesiyle [1,2,4]-oksadiazolidin-5-tiyon **4** oluşumu bildirilmiştir (Coşkun ve Tat 2003).



Şekil 2.1.3.3.5.2.1.5. Tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]-oksadiazol-(1H)-tiyon'ların **3** sentezi ve halkaaçılması ile oksadiazolidin-5-tiyon **4** eldesi

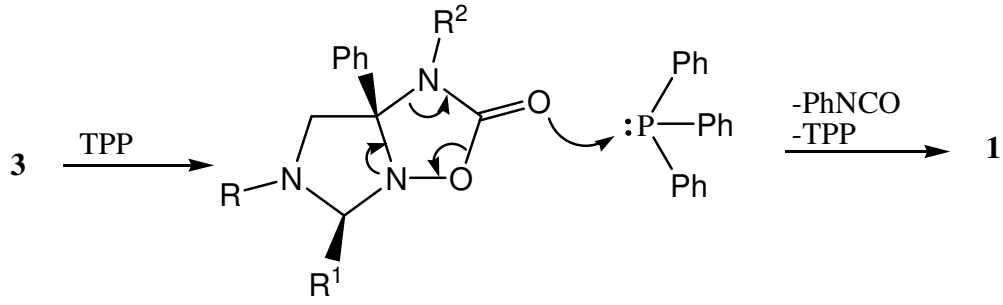
Nitronların izosiyanatlarla reaksiyonu sonucu oluşan 1,2,4-oksadiazolidin-5-on yapısı 1890'da Beckmann tarafından bulunmuştur. Elde edilen ürünün sodyum metoksitle etkileşmesi ile oluşan N-benzil-N'-fenilbenzamid bu yapının temel kaynağı olmuştur (Falshaw ve ark. 1987). Oda sıcaklığında kararlı olan 1,2,4-oksadiazolidin-5-on ısıtıldığında karbon dioksit ve amidin'e parçalanmaktadır. Ayrıca baz ile etkileşmesiyle yine amid oluşmaktadır. Halkakatılma ürünleri, yüksek sıcaklıkta termoliz ile aldo nitronlar ve izosiyanatlara dönüşmektedir (Black ve ark.1975).

Δ^3 -imidazolin 3-oksit **1** aril izosiyanat **2** ile, asetonitril veya THF içinde kaynatıldığında, regio ve diastereoseçici halkakatılmasıyla **A** geçiş durumu üzerinden 5,6,7,7a-tetrahidroimidazo-[1,5-b][1,2,4]oksadiazol-2(H)-on'lar yüksek verimle elde edilmiştir. Katılma ürünlerinin termal ve kimyasal olarak retro halkakatılması rapor edilmiştir (Coşkun 97a, Coşkun 97b).



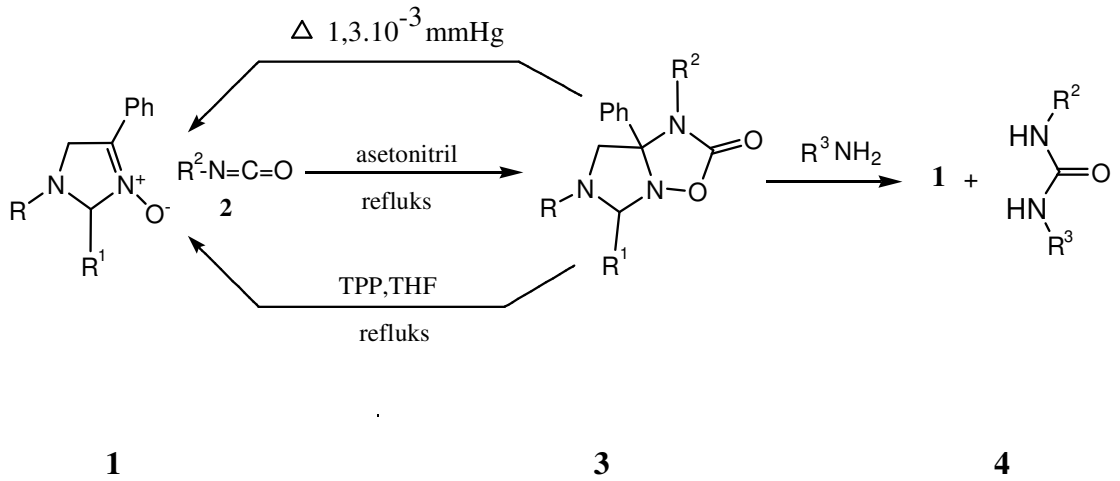
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.6. Tetrahidroimidazo-[1,5-b][1,2,4]oksadiazol-2(H)-onlar **3** Sentezi.

Katılma ürünü **3**'ün, halka açılma reaksiyonunu gerçekleştirmek amacıyla, fosforun oksijene olan ilgisinden yararlanılarak, trifenil fosfin ile etkileşme ile imidazolinler elde edilmeye çalışılmış ancak oluşan bileşiklerin karşılık gelen nitronlar olduğu belirlenmiştir.



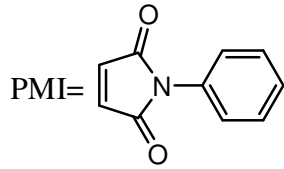
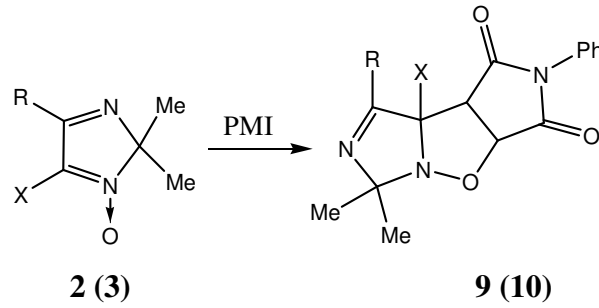
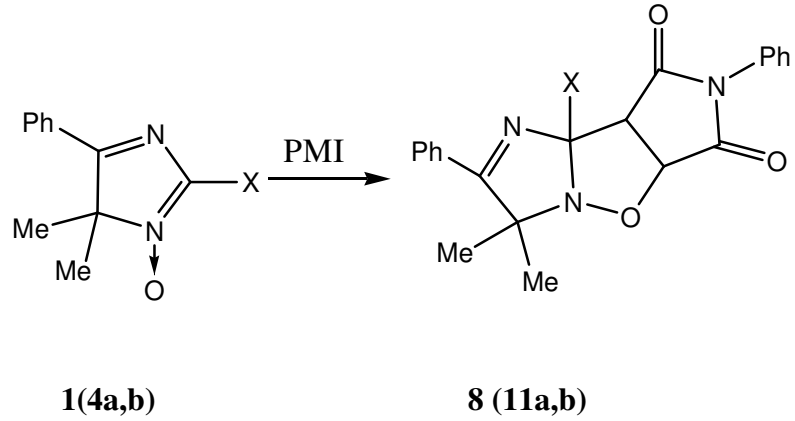
Şekil 2.1.3.3.5.2.1.7. Tetrahidroimidazo-[1,5-b][1,2,4]oksadiazol-2(H)-on'lar **3** TPP ile retro sentezi

İmidazooksadiazolanların vakum altında termal retrosentezi sonucu aril izosiyanat kaybedilmesiyle yine nitronlar elde edilmiştir.



Şekil 2.1.3.3.5.2.1.8. İmidazooksadiazolonların **3** sentezi ve **3** bileşiğinin termal ve kimyasal olarak retrosentezi (Coşkun, 1997)

2H-imidazol 1-oksit ve 4H-imidazol 3-oksitin aldo- ve α-metoksinitronlarının izosiyanat, fenil izosiyanat, N-fenilmaleimid ile siklik reaksiyonları sonucu karşılık gelen katılma ürünleri elde edilmiştir. **1,2,3** ve **4a,b** bileşiklerinin N-fenilmaleimid ile reaksiyonu sonucu **3a,4a,7a,7b**-tedrahidro-4-oksa-triazasiklopenta[a]pentalen-1,3-dionlar sırasıyla **8, 9, 10** ve **11a,b** elde edilir (Bakunova ve ark. 2001).



X= H (**3,4,10,11**); OMe (**1,2,8,9**), R= (a) Ph; (b) CH=NOMe

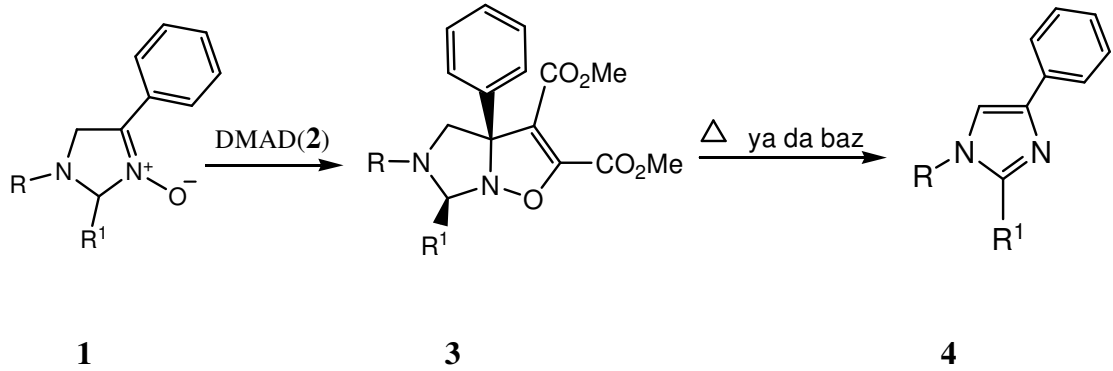
**Şekil 2.1.3.3.5.2.1.9. 3a,4a,7a,7b-tetrahidro-4-oksatriazasiklo penta[a]pentalen
-1,3-dionların Sentezi**

2.1.3.3.5.2.2. Nitronların Alkinlerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Nitronların çeşitli alkinlerle inter- ve intramoleküler 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu bilinmektedir (Padwa, 1976; Oppolzer, 1977). Nitronların alkinlerle reaksiyonu ile 4-izoksazolidin oluşur fakat izoksazolidinlerin kararsızlığı nedeniyle

parçalanma görülür. İzoksazollerin indirgenmeleri üzerinden 1,3-difonksiyonel bileşikler sentezlenebilir. Bu tür reaksiyonlarda regio- ve stereokimyasal kontrol dipol ve dipolarofil üzerindeki uygun süstitüentler seçilerek yapılır. Dipolarofilde güçlü elektron çekici gruplar stereoseçiciliği 4-süstitüe heterosiklik sistemlerin oluşumu yönünde değiştirir.

Nitronlarla alkenlerden daha hızlı reaksiyon veren asetilenlerin katılma reaksiyonu sonucu oluşan ürünler reaksiyon ortamından kolaylıkla izole edilebilirler. İmidazolin 3-oksitler'ler **1** DMAD **2** ile diastereoseçici halkakatılma reaksiyonu sonucu 3a,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-b] izoksazollerini **3** verirler. Elde edilen halkakatılma ürünlerinin termal ve bazik halkaaçılma reaksiyonları sonucu imidazoller **4** elde edilmiştir.

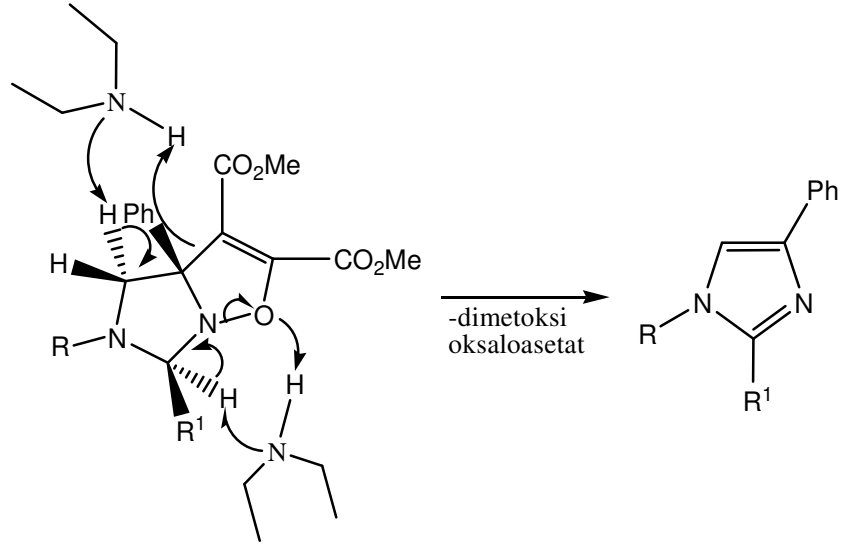


Şekil 2.1.3.3.5.2.2.1. Tetrahidroimidazo[1,5-b] izoksazollerin **3** sentezi ve termal ve bazik halkaaçılma reaksiyonlarıyla imidazol **4** eldesi.

cis-6-Fenil süstitüe halkakatılma ürünleri sekonder amin ile halkaaçılma reaksiyonlarına girerken, tersiyer aminlerle reaksiyon vermezler. Bu katılma ürünleri sodyum metoksit ile regio ve diastereoselektif Michael katılması ile 2-metoksi-3a,5,6-trifenilheksahidro-imidazo-[1,5-b]-izoksazol 2,3-dikarboksilik asit dimetil esterlerini verirler (Coşkun ve ark. 2000).

Halkaaçılma reaksiyonları için iyi bir yöntem olan çifte-cis eliminasyonda katalizör olarak sekonder aminler kullanılmaktadır. 5,6,7,7a-tetrahidroimidazo-[1,5-b][1,2,4]oksadiazol-2(H)-on'ların sekonder aminlerle muamelesiyle imidazoller elde edilirken tersiyer aminlerle karşılık gelen imidazolin 3-oksit'i verirler. R¹, H olduğu

durumlarda tersiyer amin eliminasyonu ile imidazoller elde edilir. R` H olduğu durumlarda trietilamin ve piridin trans eliminasyon verirken, sekonder aminle etkileşmeyle çifte-cis eliminasyon verirler (Coşkun 2001).



Şekil 2.1.3.3.5.2.2.2. 3a,4,5,6-tetrahidroimidazo-[1,5-*b*]-izoksazollerin sekonder amin katalizli çifte-cis eliminasyonu (Coşkun ve ark. 2001).

3-DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çalışmada sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Electro Thermal Digital erime noktası cihazı ile ölçülmüştür. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, Mattson 1000 FTIR cihazında alınmıştır, **8a** bileşiğinin ^1H , ^{13}C NMR spektrumları ve NOESY spektrumu Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümün'de Bruker dpx 400 MHz NMR cihazında ve diğer bileşiklerin ^1H ve ^{13}C , NOESY 1D NMR spektrumları Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde VARIAN AS 400 NMR cihazında alınmıştır, elementel analizleri Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, EuroEA 3000 cihazında yapılmıştır.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar

-Merck, 8.00028.1000	Asetofenon
-Riedel De Haen, 16212	THF
-Carlo Erba Reagenti, 447522	Dietil eter
-Merck 822314	4-Metoksibenzaldehit
-Merck 806765	3-Nitrobenzaldehit
-Merck 1.13351.	Toluen
-Merck 1.02431.	Kloroform
-Carlo Erba Reagenti, 4.2392	Asetonitril
-Riedel De Haen, 24515	Benzen
-Merck 1.06643	Sodyum Sülfat
-Merck 8.00408	Maleik anhidrit
-Merck 4579241	Asetik anhidrit
-Merck 803010	Dietilamin
-Merck 808352	Trietilamin

-Merck 8.00458	p-Anisidin
-Merck 1287720	4-Kloranilin
-Riedel De Haen, 527023	m-Nitroanilin
-Lachema 300.30	Anilin
-Riedel De Haen, 380501	Maleik asit
-Merck 808315	Toluidin
-Merck 1.133.51.	Metanol
-Merck 1.060.49	Diklorometan

3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları

3.2.2.1. İmidazolin 3-Oksitlerin Sentezi

Çalışmalarımızda kullandığımız imidazolin 3-oksitler 1 literatürde bilinen yöntemlerle sentezlendi (Coşkun ve Asutay, 1997a, 1999b).

Prosedür: Amin (47 mmol) etanolde (40ml) çözülür ve üzerine parça parça fenasil bromür oksim (23.5 mmol) ilave edilir. Oda sıcaklığında 20 dakika karıştırılır. Aldehit (47 mmol) damla damla ilave edilir ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan çökelti süzülür ve asetondan kristallendirilir (Coşkun ve Asutay, 1997a, 1999b).

(1a) 1-(4-Metilfenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %24; En. 119-220°C; Lit. (Coşkun and Asutay, 1997) En.223-224 °C

(1b) 1-(4-Metilfenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %21; En. 189-191 °C; Lit. (Coşkun and Asutay, 1997) En.189-190 °C

(1c) 1-(4-Metilfenil)-2-(4-metoksifenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %40; En.163-164 °C; Lit. (Coşkun and Asutay, 1997) En. 163-164 °C

(1d) 1,2-Bis-(4-metoksifenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %23; En. 200-201 °C ; beyaz iğne, IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1610 cm^{-1} .

^1H NMR CDCl_3 δ 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.81 (1H, dd, J = 14.0; 3.2), 5.14 (1H, dd, J = 14.0; 5.6), 6.10 (1H, dd, J = 5.6; 3.2), 6.57 (2H, d, J = 8.8), 6.82 (2H, d, J = 8.8), 6.94 (2H, d, J = 8.4), 7.45-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4), 8.34 (2H, dd, J = 7.6; 3.6).

^{13}C NMR CDCl_3 δ 53.4; 55.6; 55.9; 90.0; 113.9; 114.6; 115.3; 127.2; 128.9; 129.0; 129.6; 131.1; 134.5; 136.9; 138.8; 153.0; 161.2 .

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (374.43) için

Hesaplanan: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48

Bulunan: C, 73.75; H, 5.90; N, 7.45.

(1e) 1-(4-Metoksifenil)-2-(3-nitrofenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol 3-oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %26; Sarı iğne; En. 190-191 °C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1610 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 4.86 (1H, dd, J = 14.0; 3.2), 5.26 (1H, dd, J = 14.0; 5.6), 6.25 (1H, dd, J = 5.6; 3.2), 6.55 (2H, d, J = 9.2), 6.84 (2H, d, J = 9.2), 7.48-7.52 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.6), 8.06 (1H, d, J = 8.0), 8.29-8.33 (3H, m), 8.51 (1H, t, J = 2.0).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.9; 55.9; 89.1; 114.2; 115.5; 123.2; 123.4; 126.9; 127.2; 129.1; 130.1; 131.7; 134.9; 135.6; 138.3; 138.5; 148.0; 153.7.

Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (389.40) için

Hesaplanan: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79

Bulunan: C, 67.83; H, 4.90; N, 10.75.

3.2.2.2. N-arilmaleimidlerin Sentezi

N-arilmaleimid bileşiklerinden, p-nitrofenilmaleimid hariç kullanılan diğer N-arilmaleimidler literatürde bilinen yöntemle (Zentz ve ark. 2002) sentezlendi.

(2a,f,h,i) N-fenil-, 4-klorfenil-, 4-metoksifenil-, 4-metilfenilmaleimidlerin Sentezi

Prosedür : Azot gazı atmosferinde maleik anhidrit (9.8 g, 100 mmol) dietil eterde (100 ml) 5-10 °C de karıştırılarak, dietil eter (20 ml) içindeki amin damla damla ilave edilir. Oluşan süspansiyon 2 saat kaynatılır ve oda koşullarında soğutulur. Maleamik asit süzülür ve eter ile yıkanır. Verim: %95

Daha sonra, azot gazı altında, asetik anhidrit (20 ml) ve sodyum asetat (2g) karışımına maleamik asit (50 mmol, 9.55 g) ilave edilir. Oluşan süspansiyon su banyosunda 8 saat ısıtılır. Karışım soğutulur ve çözücü düşük basınç altında uçurulur. Kalıntı dietil eterde çözülür. Soğuk doygun NaHCO₃ sulu çözeltisi (2×30 ml) ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Süzülür ve çözücü uçurulur. Açık kahve renkli katı karışım elde edilir. Maleimid petrol eteri:eter (1:2) çözücü karışımında kristallendirilir (Zentz ve ark. 2002).

(2a) N-Fenilmaleimid

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: % 36; En. 89-90 °C; Lit.(Sivasamy and ark., 2003) En. 90-91 °C.

(2f) N-4-Metoksifenilmaleimid

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %20; En.139-140 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1712 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (3H, s), 6.85 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8), 7.25 (2H, d, J=8.8)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.52; 114.5; 127.6; 128.4; 134.2; 159.2; 168.8.

(2h) N-4-Klorfenilmaleimid

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %40; En. 112-113 °C; Lit. (Sivasamy and ark., 2003) En.114 °C.

(2i) N-4-Metilfenilmaleimid

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %54; En. 144-145 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1710 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 6.84 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.8), 7.27 (2H, d, J = 8.8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.2; 126.0; 128.4; 129.8; 134.2; 138.1; 169.7.

(2g) 4-Nitrofenilmaleimid Sentezi

Prosedür : Maleik anhidrit (6.04 mmol, 0.592 g) ve 4-nitro anilin (5.1 mmol, 0.72 g) polifosforik asit (7g) içinde 80 °C de su banyosunda 15 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı soğutulur ve su (50 ml) ilave edilir. Oluşan sarı çökelti süzülür ve vakum altında kurtulur.

Verim: %54; En. 153-154°C; Lit. (Sivasamy and ark., 2003) En.153-154 °C

IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1724 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (2H, s), 7.68 (2H, d, J = 9.6), 8.34 (2H, d, J = 9.6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 124.7; 125.7; 134.9; 137.3; 146.4; 168.8.

**3.2.2.3. (3a-i ve 4a-i) Hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta
[a]pentalen-1,3- dion'ların Sentezi**

Genel Prosedür: İmidazolin 3-oksitin (0.12 mmol) benzendeki (10 ml) çözeltilisine maleimid (0.48 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı **a,b,f-i** durumunda 10 saat, **c-e** durumunda 51 saat kaynatılarak karıştırılır. Çözücü uçurulur. Reaksiyon karışımı silika dolgulu kolondan petrol eteri/etil asetat (endo ürün, 3:1 petrol eteri /etil

asetat, ekzo ürün, 6 :1 petrol eteri /asetat etil) eluent sistemi ile izole edilir ve eter veya etanolden kristallendirilirler.

(3a) ekzo-2,3b-Difenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-sikllopenta[a]pentalen -1,3-dion

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %35; Beyaz iğne; En. 177-178°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1713 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s), 3.80 (1H, d, J = 8.8), 3.98 (1H, d, J = 7.6), 4.17(1H, d, J = 8.8), 4.53 (1H, d, J = 11.2), 4.79(1H, d, J = 11.2), 5.17 (1H, d, J = 7.6), 6.42 (2H, d, J = 8.0), 7.00-7.05 (4H, m), 7.31-7.40 (6H, m), 7.57 (2H, d, J = 7.2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 56.7; 56.8; 71.0; 80.7; 112.3; 126.2; 126.55; 126.9; 129.0; 129.2; 129.2; 129.4; 130.1; 131.3; 136.0; 143.6; 171.2; 174.1.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (425.48) için

Hesaplanan: C, 73.39; H, 5.45; N, 9.88

Bulunan: C, 73.34; H, 5.40; N, 9.95.

(3b) ekzo-5-(4-Metoksifenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi

Verim: %38; Beyaz iğne; En. 120-121°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 8.4), 3.98 (1H, d, J = 7.2), 4.12 (1H, d, J = 8.8), 4.53 (1H, d, J = 11.2), 4.76 (1H, d, J = 11.2), 5.17 (1H, d, J = 7.2), 6.46 (2H, d, J = 8.8), 6.83 (2H, d, J = 9.2), 6.99 (2H, d, J = 7.6), 7.30-7.40 (6H, m), 7.56 (2H, d, J = 7.2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 56.1; 56.9; 57.2; 71.5; 77.3; 80.8; 113.3; 115.4; 126.2; 126.5; 129.0; 129.1; 129.2; 129.4; 131.3; 136.1; 140.5; 152.3; 171.2; 174.1.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (441.48) için

Hesaplanan: C, 70.73; H, 5.25; N, 9.52

Bulunan: C, 70.80; H, 5.40; N, 9.42.

(3c) ekzo-6-(4-Metoksifenil)-2,3b-difenil -5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a- triaza siklopenta[a]pentalen-1,3-dion

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi

Verim: %33; Beyaz iğne; En. 167-168°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 7.6), 3.96 (1H, d, J = 9.2), 4.61 (1H, d, J = 9.2), 5.17 (1H, d, J = 7.6), 5.81 (1H, s), 6.43 (2H, d, J = 8.8), 6.58 (2H, d, J = 8.4), 6.89-7.18 (10H, m), 7.18-7.51 (4H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 55.5; 57.5; 57.7; 77.0; 79.7; 85.5; 113.4; 113.5; 126.1; 127.0; 127.4; 128.2; 128.6; 128.9; 129.1; 129.3; 129.9; 130.2; 131.3; 135.3; 144.0; 159.5; 171.1; 174.1.

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (531.60) için

Hesaplanan: C, 74.56; H, 5.50; N, 7.90

Bulunan: C, 74.60; H, 5.60; N, 7.78.

(3d) ekzo-5,6-Bis-(4-metoksifenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion.

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi

Verim: %32; Beyaz iğne; En. 165-166°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1712 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.92-3.96 (2H, iki örtüşme d, J = 7.6, 8.8), 4.61 (1H, d, J = 8.8), 5.19 (1H, d, J = 7.6), 5.76 (1H, s), 6.46 (2H, d, J = 8.4), 6.58 (2H, d, J = 8.0), 6.78 (2H, d, J = 8.4), 6.95-6.99 (3H, m), 7.08-7.14 (3H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.5; 55.9; 57.6; 57.8; 77.0; 79.7; 85.4; 113.5; 114.4; 115.1; 126.1; 127.0; 127.4; 128.3; 128.7; 128.9; 129.1; 129.3; 129.6; 135.3; 144.7; 152.6; 159.5; 171.1; 174.1.

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (547.60) için

Hesaplanan: C, 72.38; H, 5.34; N, 7.67

Bulunan: C, 72.32; H, 5.40; N, 7.60.

(3e) ekzo-5-(4-Metoksifenil)-6-(3-nitrofenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion.

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %33; Sarı iğne; En. 173-174°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$:1715 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 7.1), 3.96 (1H, d, J = 8.8), 4.70 (1H, d, J = 8.8), 5.21 (1H, d, J = 7.1), 5.85 (1H, s), 6.44 (2H, d, J = 8.8), 6.80 (2H, d, J = 8.8), 7.01-7.09 (5H, m), 7.18-7.38 (6H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6), 7.79 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.9; 57.2; 57.4; 77.1; 80.0; 85.3; 114.5; 115.3; 122.9; 123.2; 125.9; 126.9; 128.5; 129.0; 129.2; 129.3; 129.4; 131.2; 134.1; 134.3; 140.0; 140.2; 148.2; 153.1; 170.8; 173.8.

Anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ (562.57) için

Hesaplanan: C, 68.32; H, 4.66; N, 9.96

Bulunan: C, 68.30; H, 4.60; N, 9.98.

(3f) ekzo-2-(4-Metoksifenil)-3b-fenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %24; Beyaz iğne; En. 187-188°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 8.6), 3.96 (1H, d, J = 7.4), 4.16 (1H, d, J = 8.6), 4.52 (1H, d, J = 10.9), 4.78 (1H, d, J = 10.9), 5.15 (1H, d, J = 7.4), 6.41 (2H, d, J = 8.2), 6.87-6.94 (4H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.2), 7.31 (1H, t, J = 7.2), 7.37 (2H, t, J = 7.2), 7.55 (2H, t, J = 7.2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 55.7; 56.7; 56.8; 71.0; 77.2; 80.7; 112.3; 114.7; 123.8; 126.5; 126.8; 127.4; 129.2; 129.3; 130.1; 136.0; 143.6; 159.8; 171.5; 174.4.

Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (455.51) için

Hesaplanan: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22

Bulunan: C, 71.21; H, 5.50; N, 9.27.

**(3g) ekzo-2-(4-Nitrofenil)-3b-fenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a
- triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi

Verim: %35; Sarı iğne; En. 175°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$:1728 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s), 3.81 (1H, d, J = 8.8), 4.02 (1H, d, J = 7.2), 4.19 (1H, d, J = 8.8), 4.54 (1H, d, J = 10.8), 4.79 (1H, d, J = 10.8), 5.21 (1H, d, J = 7.2), 6.40 (2H, d, J = 8.4), 7.04 (2H, d, J = 8.4), 7.24-7.26 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0), 8.23 (2H, d, J = 9.2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 56.8; 56.9; 71.0; 77.2; 80.8; 112.4; 124.6; 126.4; 126.6; 127.1; 129.3; 129.5; 130.2; 135.8; 136.6; 143.5; 147.3; 170.5; 173.4.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ (470.48) için

Hesaplanan: C, 66.37; H, 4.71; N, 11.91

Hesaplanan: C, 66.40; H, 4.76; N, 11.90

**(3h) ekzo-2-(4-klorfenil)-3b-fenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza
-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %36; Beyaz iğne; En. 186-187°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$:1720 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 8.4), 3.97 (1H, d, J = 7.6), 4.16 (1H, d, J = 8.4), 4.52 (1H, d, J = 11.2), 4.78 (1H, d, J = 11.2), 5.16 (1H, d, J = 7.6), 6.41 (2H, d, J = 8.6), 6.95-6.98 (2H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.6), 7.31-7.40 (5H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 56.7; 56.8; 71.0; 77.2; 80.7; 112.3; 126.5; 127.0; 127.4; 129.2; 129.3; 129.6; 129.7; 130.1; 134.8; 135.9; 143.6; 171.0; 173.8.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (459.92) için

Hesaplanan: C, 67.90; H, 4.82; N, 9.14

Bulunan: C, 68.05; H, 4.96; N, 9.27.

**(3i) ekzo-3b-fenil -2,5-di-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta
[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %28; Beyaz iğne; En.194-195°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.78 (1H, d, J = 8.19), 3.95 (1H, d, J = 7.4), 4.15 (1H, d, J = 8.19), 4.52 (1H, d, J = 10.9), 4.78 (1H, d, J = 10.9), 5.14 (1H, d, J = 7.4), 6.41 (2H, d, J = 8.0), 6.88 (2H, d, J = 8.0), 7.03 (2H, d, J = 8.0), 7.17 (2H, d, J = 8.0), 7.30-7.37 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 7.6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 21.4; 55.7; 56.8; 71.0; 77.0; 80.7; 112.3; 126.0; 126.6; 126.8; 128.6; 129.1; 129.2; 130.0; 130.1; 136.0; 139.1; 143.6; 173.3; 174.2.

Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (439.51) için

Hesaplanan: C, 73.78; H, 5.73; N, 9.56

Bulunan: C, 73.75; H, 5.70; N, 9.50.

**(4a) endo-2,3b-Difenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta
[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: 65%; Beyaz iğne; En. 185-186°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1709 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 3.11 (1H, d, J = 10.1), 4.02 (1H, d, J = 8.6), 4.49 (1H, d, J = 9.4), 4.60 (1H, d, J = 10.1), 4.66 (1H, d, J = 9.4), 5.15 (1H, d, J = 8.6), 6.52 (2H, d, J = 8.6), 6.88 (2H, d, J = 7.0), 7.08 (2H, d, J = 8.6), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.4), 7.44 (2H, t, J = 7.4), 7.66 (2H, d, J = 7.4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7; 54.2; 59.8; 75.3; 80.6; 80.9; 115.0; 125.8; 126.5; 128.4; 128.9; 129.2; 129.3; 129.8; 130.2; 131.4; 141.5; 142.9; 173.0; 174.1.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (425.48) için

Hesaplanan: C, 73.39; H, 5.45; N, 9.88

Bulunan: C, 73.40; H, 5.33; N, 10.05.

(4b) *endo*-5-(4-Metoksifenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion.

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %62; Beyaz iğne; En. 182-183°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.05 (1H, d, J = 10.4), 3.75 (3H, s), 4.01 (1H, d, J = 8), 4.44 (1H, d, J = 9.6), 4.56 (1H, d, J = 10.0), 4.63 (1H, d, J = 9.6), 5.15 (1H, d, J = 8.0), 6.57 (2H, d, J = 8.5), 6.81 (2H, d, J = 8.5), 6.90 (2H, d, J = 7.4), 7.2-7.25 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.41), 7.43 (2H, t, J = 7.4), 7.66 (2H, d, J = 7.4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.8; 55.9; 59.8; 75.9; 80.8; 81.0; 115.2; 116.3; 125.8; 126.6; 128.4; 128.9; 129.2; 129.3; 131.4; 139.3; 141.58; 154.1; 173.0; 174.3.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (441.48) için

Hesaplanan: C, 70.73; H, 5.25; N, 9.52

Bulunan: C, 70.85; H, 5.33; N, 9.48

(4c) *endo*-6-(4-Metoksifenil)-2,3b-difenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %57; Beyaz iğne; En. 189-191°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1720 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.22 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 10.0), 4.04 (1H, d, J = 8.4), 4.77 (1H, d, J = 10.0), 5.16 (1H, d, J = 8.4), 5.64 (1H, s), 6.38 (2H, d, J = 8.6), 6.76 (2H, d, J = 8.6), 6.80 (2H, d, J = 7.4), 6.93 (2H, d, J = 8.2), 7.12 (2H, d, J = 8.6), 7.19-7.32 (4H, m), 7.37 (2H, t, J = 7.4), 7.60 (2H, d, J = 7.4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 52.7; 55.4; 59.4; 79.9; 80.3; 84.6; 114.2; 114.3; 126.0; 126.3; 127.9; 128.3; 128.7; 128.8; 129.0; 129.2; 129.9; 131.2; 131.5; 141.3; 141.6; 159.6; 172.9; 174.0.

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (531.60) için

Hesaplanan: C, 74.56; H, 5.50; N, 7.90

Bulunan: C, 74.45; H, 5.63; N, 7.85

**(4d) *endo*-5,6-Bis-(4-metoksifenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7-oksa
-2,5,6a-triaza-siklolopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %60; Beyaz iğne; En. 159-160°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 10.0$), 4.04 (1H, d, $J = 8.4$), 4.71 (1H, d, $J = 10.0$), 5.17 (1H, d, $J = 8.4$), 5.63 (1H, s), 6.41 (2H, d, $J = 9.0$), 6.69 (2H, d, $J = 9.0$), 6.74 (2H, d, $J = 8.6$), 6.85-6.87 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$), 7.21-7.33 (4H, m), 7.38 (2H, t, $J = 7.8$), 7.60 (2H, d, $J = 7.8$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.0; 55.4; 55.9; 59.4; 79.9; 80.4; 85.0; 114.1; 115.0; 115.6; 126.0; 126.2; 128.3; 128.8; 128.8; 129.1; 129.2; 131.2; 131.4; 137.7; 141.7; 152.9; 159.5; 172.9; 174.1.

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (547.60) için

Hesaplanan: C, 72.38; H, 5.34; N, 7.67

Bulunan: C, 72.35; H, 5.53; N, 7.51.

**(4e) *endo*-5-(4-Metoksifenil)-6-(3-nitrofenil)-2,3b-difenil-hekzahidro-7
-okza-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %41; Sarı iğne; En. 119-120°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1714; 1724 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 10.0$), 4.06 (1H, d, $J = 8.0$), 4.69 (1H, d, $J = 10.0$), 5.22 (1H, d, $J = 8.0$), 5.76 (1H, s), 6.41 (2H, d, $J = 8.8$), 6.71 (2H, d, $J = 9.2$), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$), 7.25-7.57 (10H, m), 8.05-8.08 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.1; 55.9; 59.5; 80.0; 80.3; 84.5; 115.2; 115.7; 122.7; 123.5; 125.8; 126.1; 126.3; 129.0; 129.2; 129.3; 129.4; 131.1; 133.7; 134.4; 140.8; 141.5; 148.6; 153.4; 172.7; 173.6.

Anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ (562.57) için

Hesaplanan: C, 68.32; H, 4.66; N, 9.96

Bulunan: C, 68.43; H, 4.59; N, 9.90.

**(4f) *endo*-2-(4-Metoksifenil)-3b-fenil -5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a
-triazasiklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %69; Beyaz iğne; En. 187-187.4°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1705 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 10.0), 3.75 (3H, s), 4.01 (1H, d, J = 8.4), 4.49 (1H, d, J = 9.6), 4.58 (1H, d, J = 10.0), 4.65 (1H, d, J = 9.6), 5.15 (1H, d, J = 8.4), 6.51 (2H, d, J = 8.2), 6.71 (2H, d, J = 8.9), 6.8 (2H, d, J = 8.9), 7.05 (2H, d, J = 8.2), 7.34 (1H, t, J = 7.02), 7.43 (2H, t, J = 7.4), 7.66 (2H, d, J = 7.4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7; 54.2; 55.7; 59.7; 75.3; 80.5; 80.8; 114.5; 115.0; 123.9; 125.8; 127.8; 128.3; 129.3; 129.7; 130.2; 141.6; 143.0; 159.7; 173.2; 174.3.

Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (455.51) için

Hesaplanan: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22

Bulunan: C, 71.09; H, 5.70; N, 9.25;

**(4g) *endo*-2-(4-Nitrofenil)-3b-fenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a
-triazasiklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %50; Sarı iğne; En. 176-177°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (3H, s), 3.08 (1H, d, J = 10.0), 4.05 (1H, d, J = 8.0), 4.47 (1H, d, J = 9.6), 4.59 (1H, d, J = 9.6), 4.62 (1H, d, J = 10.0), 5.19 (1H, d, J = 8.0), 6.50 (2H, d, J = 8.2), 7.05 (2H, d, J = 8.2), 7.14 (2H, d, J = 9.0), 7.36 (1H, t, J = 7.4), 7.43 (2H, t, J = 7.4), 7.65 (2H, d, J = 7.4), 7.54 (2H, d, J = 9.0).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7; 54.2; 59.9; 75.4; 80.7; 81.4; 115.1; 124.4; 125.8; 127.1; 128.6; 129.4; 130.4; 130.5; 136.8; 141.0; 142.6; 147.2; 172.3; 173.5.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ (470.48) için

Hesaplanan: C, 66.37; H, 4.71; N, 11.91

Bulunan: C, 66.30; H, 4.65; N, 11.85

**(4h) *endo*-2-(4-klorfenil)-3b-fenil-5-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza
-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %52; Beyaz iğne; En. 158-160°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 3.08 (1H, d, J = 10.0), 4.01 (1H, d, J = 8.0), 4.48 (1H, d, J = 9.6), 4.59 (1H, d, J = 10.0), 4.63 (1H, d, J = 9.6), 5.15 (1H, d, J = 8.0), 6.50 (2H, d, J = 8.4), 6.83 (2H, d, J = 9.2), 7.05 (2H, d, J = 8.4), 7.17 (2H, d, J = 9.2), 7.31-7.38 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.64-7.67 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7; 54.2; 59.8; 75.3; 80.6; 81.0; 115.0; 125.8; 127.8; 128.4; 129.4; 129.4; 129.8; 130.0; 130.3; 134.7; 141.4; 142.8; 172.8; 174.0.

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (459.92) için

Hesaplanan: C, 67.90; H, 4.82; N, 9.14

Bulunan: C, 68.00; H, 4.80; N, 9.22.

**(4i) *endo*-3b-fenil -2,5-di-p-tolil-hekzahidro-7-okza-2,5,6a-triaza
-siklopenta[a]pentalen -1,3-dion**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %60; Beyaz iğne; En. 178-179°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1706 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 10.0), 4.01 (1H, d, J = 8.4), 4.49 (1H, d, J = 9.2), 4.59 (1H, d, J = 10.0), 4.65 (1H, d, J = 9.2), 5.14 (1H, d, J = 8.4), 6.52 (2H, d, J = 8.0), 6.76 (2H, d, J = 8.0), 7.02 (2H, d, J = 8.0), 7.06 (2H, d, J = 8.0), 7.35 (1H, t, J = 7.6), 7.43 (2H, t, J = 7.2), 7.66 (2H, d, J = 7.2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 21.1; 54.0; 59.5; 75.0; 80.4; 80.6; 114.8; 125.6; 126.1; 128.1; 128.5; 129.0; 129.5; 129.6; 130.0; 138.8; 141.4; 142.8; 172.9; 174.0.

Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (439.51) için

Hesaplanan: C, 73.78; H, 5.73; N, 9.56

Bulunan: C, 73.70; H, 5.70; N, 9.50

3.2.2.4. Diarilimidazolin 3-oksit'lerin N-fenilmaleimidlerle Halkakatılma Reaksiyonlarının Hızı Üzeride Çözücü Etkisinin İncelenmesi

Genel prosedür : Çözücü (10 ml) içindeki imidazolin 3-oksitin (0.12 mmol) çözeltisine maleimid (0.48 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı **çizelge 4.2.1**'de (s. 68) **a,b,c,e** durumunda 10 saat, **d** durumunda 48 saat kaynatılarak karıştırılır. Çözücü uçurulur. Reaksiyon karışımı silika dolgulu kolondan petrol eteri/etil asetat sistemi ile izole edilir. İzole edilen katılma ürünleri eter veya etanolden kristallendirilirler. Sonuçlar **çizelge.4.2.1**'te verilmiştir.

3.2.2.5. (3) ve (4) Bileşiklerinin Baz katalizli Halka açılma Reaksiyonları.

2,5-dihidro-1H-imidazol 5a-e Sentezi

Genel Prosedür Metot A: **3** veya **4** (0.25 mmol) bileşikleri dietilamin (5 mL) içinde 23 saat kaynatılır. Çözücü uçurulur ve ürün petrol eteri etil asetat (2:1) eluent sistemiyle ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılır. Elde edilen imidazolinler eter veya etanolden kristallendirilir.

Genel Prosedür Methot B: Nitronların **1** (0.25mmol) maleimidlerle (1mmol) **2** halkakatılması ile elde edilen **3** ve **4** katılma ürünlerinin karışımları dietilamin (5 mL) içinde 23 saat kaynatılır. Çözücü uçurulur ve ürün petrol eteri etil asetat (2:1) eluent sistemiyle ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılır. Elde edilen imidazolinler eter veya etanolden kristallendirilir.

(5a) 4-fenil-1-p-tolil-2,5-dihidro-1H-imidazol

Bileşik metot B'ye göre sentezlendi.

Verim: %90; Beyaz iğne; En. 117-119°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$: 1631 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 4.57 (2H, t, J = 5.2), 5.43 (2H, t, J = 5.2), 6.52 (2H, d, J = 8.4), 7.11 (2H, d, J = 8.4), 7.38-7.53 (3H, m), 7.82-7.89 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.6; 55.3; 79.0; 112.2; 121.5; 127.6; 129.0; 130.3; 131.6; 136.0; 143.4; 169.3.

Anal. C₁₆H₁₆N₂ (236.31) için

Hesaplanan: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85

Bulunan: C, 81.30; H, 6.85; N, 11.90

**(4b') 5-(4-Metoksifenil)-3a-fenil-hekzahidro-imidazo[1,5-b]jizoksazol-2,3
-dikarboksilik asit 2-dietilamid 3-fenilamid**

Bileşik metot B'ye göre sentezlendi.

Verim: 18%; Beyaz iğne; En. 166-167°C; IR (KBr) ν_{NH} : 3445 cm⁻¹;

$\nu_{\text{C=O}}$: 1691 ve 1620 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (6H, t, J = 7.6), 2.58 (4H, q, J = 7.6), 3.17 (1H, d, J = 10.0), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 7.2), 3.95 (1H, d, J = 10.8), 4.12 (1H, d, J = 10.0), 4.72 (1H, d, J = 7.2), 4.95 (1H, d, J = 10.8), 6.50 (2H, d, J = 8.6), 6.70 (2H, d, J = 8.6), 6.94 (1H, t, J = 7.0), 7.09 (2H, t, J = 7.0), 7.21-7.35 (6H, m), 7.59 (2H, d, J = 7.8), 8.90 (1H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.3; 42.2; 55.8; 58.3; 66.7; 72.7; 79.4; 80.5; 115.0; 116.0; 120.1; 124.1; 125.9; 127.7; 128.7; 129.0; 138.2; 140.5; 144.7; 153.2; 168.6; 172.4.

Anal. C₃₀H₃₄N₄O₄ (514.62) için

Hesaplanan: C, 70.02; H, 6.66; N, 10.89

Bulunan: C, 70.10; H, 6.60; N, 10.85.

(5b) 1-(4-Metoksifenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol

Bileşik metot B'ye göre 39 saatte sentezlendi.

Verim: %100; Beyaz iğne; En. 129-130°C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$: 1631 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (3H, s), 4.55 (2H, t, J = 5.2), 5.41 (2H, t, J = 5.2), 6.56 (2H, d, J = 9.2), 6.91 (2H, d, J = 8.4), 7.45-7.51 (3H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.0).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.7; 56.1; 79.4; 113.0; 115.5; 127.6; 129.0; 131.7; 132.5; 140.4; 152.0; 169.7.

Anal. C₁₆H₁₆N₂O (252.31) için

Hesaplanan: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10

Bulunan: C, 76.20; H, 6.30; N, 11.05

(5c) 2-(4-Metoksifenil)-4-fenil-1-p-tolil-2,5-dihidro-1H-imidazol

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

(3c) Verim: %92; Beyaz iğne; En. 176-178°C

(4c) Verim: %98; Beyaz iğne; En. 176-178°C

IR (KBr) $\nu_{C=N}$: 1623 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J = 15.2; 3.6), 4.99 (1H, dd, J = 15.2; 6.0), 6.45 (1H, dd, J = 6.0; 3.6), 6.51(2H, d, J = 8.8), 6.89 (2H, d, J = 8.6), 7.02 (2H, d, J = 8.8), 7.39-7.48 (5H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.5; 55.5; 57.5; 91.6; 113.0; 114.5; 126.6; 127.9; 128.3; 128.9; 130.0; 131.6; 132.4; 133.1; 143.3; 159.7; 166.8.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (342.43) için

Hesaplanan: C, 80.67; H, 6.48; N, 8.18

Bulunan: C, 80.60; H, 6.40; N, 8.20

(5d) 1,2-Bis-(4-metoksifenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol

Bileşik metot B'ye göre sentezlendi.

Verim: %88; Beyaz iğne; En. 152-153°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$: 1623 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.73 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.69 (1H, dd, J = 14.8; 4.0), 4.99 (1H, dd, J = 14.4; 6.0), 6.40 (1H, dd, J = 6.0; 4.0), 6.55 (2H, d, J = 9.2), 6.81 (2H, d, J = 9.2), 6.9 (2H, d, J = 8.8), 7.4-7.5 (5H, m), 7.87-7.89 (2H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.5; 56.0; 57.9; 91.9; 113.8; 114.5; 115.2; 127.9; 128.3; 128.9; 131.5; 132.4; 133.2; 140.2; 152.0; 159.6; 166.9.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (358.43) için

Hesaplanan: C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82

Bulunan: C, 77.09; H, 6.10; N, 7.87

(5e) 1-(4-Metoksifenil)-2-(3-nitrofenil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

(3e) Verim: %92; Sarı iğne; En. 182-184°C

(4e) Verim: %92; Sarı iğne; En. 182-184°C

IR (KBr) $\nu_{C=N}$: 1623 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (3H, s), 4.74 (1H, dd, $J = 14.8; 4.0$), 5.08 (1H, dd, $J = 14.8; 5.6$), 6.49-6.54 (coincident 2H, d, $J = 9.0$ and 1H, dd, $J = 5.6; 4.0$), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$), 7.44-7.57 (4H, m), 7.86-7.88 (3H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.37 (1H, t, $J = 2.0$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.6; 58.5; 91.5; 114.1; 115.4; 122.44; 123.5; 127.9; 129.1; 130.1; 131.9; 132.0; 133.5; 139.7; 143.5; 149.0; 152.7; 168.4.

Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (373.40) için

Hesaplanan: C, 70.76; H, 5.13; N, 11.25

Bulunan: C, 70.80; H, 5.10; N, 11.14

3.2.2.6. İmidazoizoksazollerin Termal Halka açılma Reaksiyonları

Genel prosedür: **3b** ve **4b** katılma ürünleri vakum altında 190 °C'de 5 dakika ısıtıldı. TLC takibi ile ürünlerin tamamen nitron ve maleimide parçalandığı gözlemlendi.

3.2.2.7. (6) Dimetil Maleat Sentezi

Çalışmalarımızda kullandığımız dimetil maleat literatürde bilinen yöntemle sentezlendi (Ramalinga ve ark. 2002).

Prosedür: Maleik asit (2.04 g, 17.6 mmol), metanol (10 ml) ve iyot (50 mg) karışımı 15 saat kaynatılır. Reaksiyon TLC ile takip edilir. Reaksiyon sonrası fazla alkol uçurulur ve geriye kalan kısım eter ile ekstrakte edilir. Eter ekstraktı doygun sodyum tiyosülfat çözeltisi ve su ile yıkanarak sodyum sülfat ile kurutulur. Süzülür ve kolon kromatografisi (hekzan:eter, 9:1) ile ester izole edilir.

Verim : % 44; Sarı renkli yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$: 1730 cm^{-1} , $\nu_{C=C}$:1646 cm^{-1}
Lit. (Ramalinga ve ark. 2002) Sarı renkli yağimsı.

3.2.2.8. Hekzahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik Asit Dimetil Esterlerin Sentezi

Genel Prosedür: İmidazolin 3-oksitin (0.5 mmol) benzendeki (20 ml) çözeltilisine dimetil maleat (2 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı **1a**, **1b** durumunda 71 saat, **1c** ve **1d** durumunda 168 saat kaynatılarak karıştırılır. Çözücü uçurulur. Silika dolgulu kolondan petrol eteri/etil asetat sistemiyle (*ekzo* ürün, petrol eteri:asetat etil, 9 :1, *endo* ürün petrol eteri:etil asetat, 8:2) izole edilen ürünler eter veya etanolden kristallendirilir.

(7a) *ekzo* (2S,3R,3aR)-dimetil 5-p-tolil-3a-fenil-hekzahidroimidazo [1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Reaksiyon ortamından geri alınan nitron miktarı: 68 mg (0.27 mmol)

Verim: %35; En. 94-95 °C; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1757-1736 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.16 (3H, s), 3.50 (1H, d, J=9.6), 3.55 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.82 (1H, d, J =8.2), 4.16 (1H, d, J=10), 4.33 (1H, d, J = 9.6), 4.71 (1H, d, J=10), 4.81 (1H, d, J=8.2), 6.43 (2H, d, J=8), 6.96 (2H, d, J = 8), 7.22 (2H, m), 7.30 (2H,t, J=7.5), 7.59 (2H, d, J=8)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.73; 52.66; 52.90; 53.23; 61.02; 72.61; 78.10; 78.68; 113.65; 126.50; 127.55; 128.50; 129.17; 130.13; 140.93; 143.76; 168.95; 169.22.

Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (396.44) için

Hesaplanan: C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07

Bulunan: C, 66.60; H, 6.19; N, 7.13.

(7b) ekzo (2S,3R,3aR)-dimetil-5-(4-metoksifenil)-3a-fenil-hekzahidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Reaksiyon ortamından geri alınan nitron miktarı: 58 mg (0.28 mmol)

Verim: % 41; Yağımsı; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1740-1718 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.44 (1H, d, J=9.6) 3.59 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=8) 4.17 (1H, d, J =10), 4.47 (1H, d, J=9.6), 4.79 (1H, d, J = 10), 4.89 (1H, d, J=8), 6.56 (2H, d, J=9.2), 6.80 (2H, d, J=9.2) 7.30 (2H, d, J = 7.2), 7.37 (3H, t), 7.68 (2H, d, J=7.2)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.51; 52.78; 53.87; 60.73; 73.43; 78.23; 78.50; 11.51; 126.39; 126.48; 128.30; 128.55; 129.00; 140.14; 141.16; 152.78; 168.82; 169.00.

(7c) ekzo(2S,3R,3aR,6S)-dimetil6-(4-metoksifenil)-3a-fenil-5-p-tolil-hekzahidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Reaksiyon ortamından geri alınan nitron miktarı: 115 mg (0.32 mmol)

Verim: %30; En. 172-173 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1760-1737 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.20 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.70 (6H, s), 3.90 (1H, d, J = 9), 4.23 (1H, d, J=10), 4.37 (1H, H, J=10), 4.91 (1H, d, J=9), 5.77 (1H,s), 6.42 (2H, d, J=8.6), 6.62 (2H, d, J=8.4), 6.95 (2H, d, J=8.4), 7.04 (2H, d, J=8.6), 7.14 (3H, t), 7.41-7.43 (2H, q)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.56; 52.61; 52.79; 53.01; 55.42; 61.76; 78.00; 84.62; 113.50; 113.56; 126.48; 126.90; 127.99; 128.43; 128.94; 129.79; 130.39; 139.96; 143.56; 159.22; 169.08; 169.27.

Anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ (502.56) için

Hesaplanan: C, 69.31; H, 6.02; N, 5.57

Bulunan: C, 69.40; H, 5.91; N, 5.43

**(7d) ekzo (2S,3R,3aR,6S)-dimetil-5,6-bis(4-metoksifenil)-3a-fenilhekza
hidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Reaksiyon ortamından geri alınan nitron miktarı: 110 mg (0.29 mmol)

Verim: % 33; En. 154-155 °C; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1759-1734 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.20 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.70 (9H, t), 3.89 (1H, d, J = 9), 4.20 (1H, d, J=10), 4.34 (1H, d, J=10), 4.90 (1H, d, J=9), 5.75 (1H,s), 6.45 (2H, d, J=8.4), 6.63 (2H, d, J=9), 6.74 (2H, d, J=9), 7.06 (2H, d, J=8.4), 7.16 (3H, t), 7.42-7.45 (2H, q)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.61; 52.78; 53.44; 55.42; 55.93; 61.63; 77.67; 78.05; 84.96; 113.58; 114.48; 114.89; 126.46; 128.01; 128.46; 128.98; 130.53; 140.08; 140.23; 152.25; 159.26; 169.11; 169.31.

Anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ (518.56) için

Hesaplanan: C, 67.17; H, 5.83; N, 5.40

Bulunan: C, 67.24; H, 5.77; N, 5.31.

**(8a) endo (2S,3R,3aR)-dimetil 5-p-tolil-3a-fenil-hekzahidroimidazo
[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim : %10; En. 175-176 °C; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1758-1735 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.57 (1H, d, J =9.2), 3.67 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 9.2), 4.05 (1H, d, J=7.3), 4.27 (1H, d, J=11), 4.85 (1H, d, J=11), 5.14 (1H, d, J = 7.3), 6.45 (2H, d, J=8.4), 6.98 (2H, d, J=8.4), 7.17 (1H, m), 7.24 (2H,m), 7.45 (2H, d, J=7.43)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.74; 52.08; 52.88; 60.81; 63.64; 74.76; 78.64; 80.98; 114.20; 127.16; 128.42; 128.48; 128.61; 130.26; 138.53; 144.04; 169.14; 169.38.

Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (396.44) için

Hesaplanan: C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07

Bulunan: C, 66.58; H, 6.18; N, 7.15.

**(8b) *endo*(2S,3R,3aR)-dimetil5-(4-metoksifenil)-3a-fenil-hekzahidro
imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilat**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %14; En. 181-182 °C; IR(KBr) $\nu_{C=O}$: 1770-1735 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.12 (3H, s), 3.55 (1H, d, J=9.6), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s) 4.08 (1H, d, J=9.6), 4.11 (1H, d, J=6.8), 4.28 (1H, d, J = 10), 4.89 (1H, d, J=10), 5.25 (1H, d, J=6.8), 6.59 (1H, d, J=8), 6.82 (1H, d, J = 6.8), 7.28 (3H, t), 7.52 (2H, d, J=6.4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 51.95; 52.78; 55.94; 61.43; 63.79; 75.51; 78.93; 80.99; 115.14; 115.43; 126.96; 128.30; 128.45; 138.60; 140.43; 153.25; 169.08.

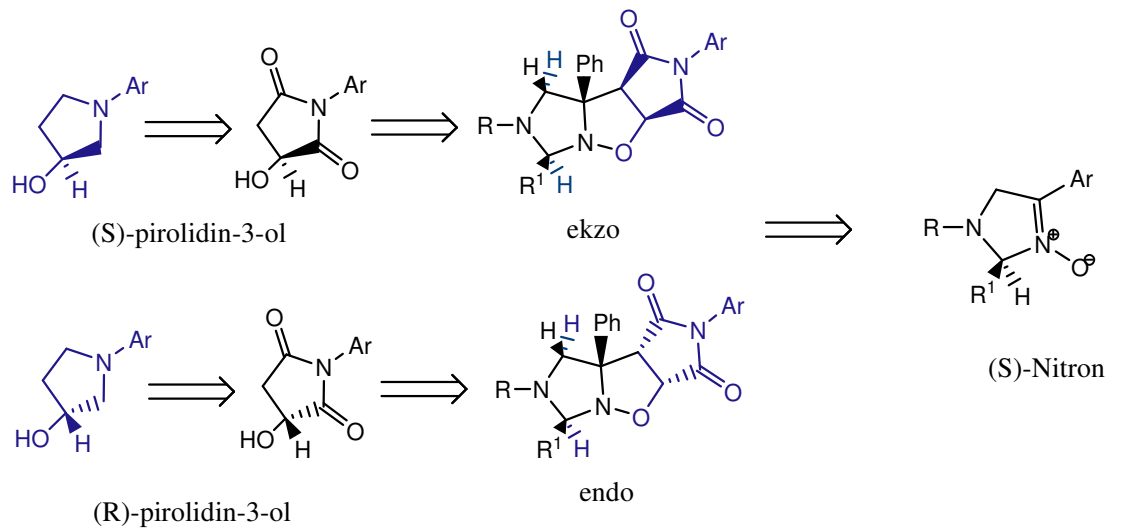
Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (412.44) için

Hesaplanan: C, 64.07; H, 5.87; N, 6.79

Bulunan: C, 63.97; H, 5.93; N, 6.84

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Daha önce grubumuz tarafından, di ve triarilimidazolin 3-oksitlerin farklı dipolarofillerle halkakatılma reaksiyonuyla potansiyel antikanser aktivitesi bilinen imidazoizoksazolidin'ler sentezlenmiştir (Coşkun, 1997a, 1997b; Coşkun ve Ay 1998; Coşkun ve ark. 2000a, 2001b, 2001c; Coşkun, 2001a, 2003b; Coşkun ve Tat 2003a, 2004b). Devam eden bu araştırma kapsamında, çalışmamızda, 1,4-diaril ve 1,2,4-triarilimidazolin 3-oksitlerin **1**, bir seri maleimid ve dimetil maleat ile uygun çözücünde 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları ile imidazoizoksazolidin'lerin sentezi gerçekleştirilmiş ve dipolar halkakatılma reaksiyonunun stereokimyası araştırılmıştır. Daha sonra maleimidlerle yapılan katılma reaksiyonlarından elde edilen ürünlerin sekonder ve tersiyer aminler varlığında halkaaçılma reaksiyonları ile, doğal ürün nojirimisininin glikosidaz inhibitör aktivitesinin keşfedilmesinden sonra ilgi çeken kiral 3-hidroksi pirolidilerin sentezi amaçlanmıştır (Bols, 1998). Retrosentetik planla ilişkili olarak, kiral pirolidin 3-ol'lerin sentez şeması şekil 4.1'de gösterilmektedir. (S)-Nitron *ekzo* ve *endo* katılma ürünleri verebilir. *ekzo* katılma ürünlerinin halkaaçılması (S)-pirolidin-2,5-dionları verirken, *endo* katılma ürünleri (R)-pirolidin-2,5-dionları verir. Her ikisinin indirgenmesiyle karşılık gelen kiral pirolidin-3-ol'ler elde edilebilir. Eğer (R)-nitrondan başlarsak, tersi durum gerçekleşebilecektir.

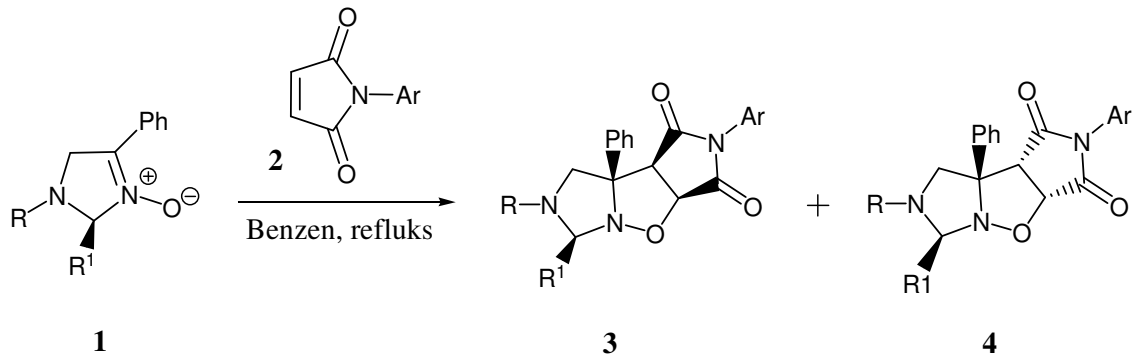


Şekil 4.1. Pirolidin-3-ollerin asimetrik sentezleri için retrosentez şeması.

Ancak katılma ürünlerinin halka açılma reaksiyonları ile pirolidin-2,5-dionlar yerine karşılık gelen imidazolin bileşikleri elde edilmiştir.

4.1. Di ve Triarilimidazolin 3-Oksit'lerin 1a-e N-arilmaleimid'ler ile 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Nitronlar **1a-i**, 4 equiv. maleimid **2** ile benzende kaynatılması sonucu yeni bir bileşik sınıfı heksahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion'lar *ekzo* **3** ve *endo* **4** bileşikleri yüksek verimlerde elde edildi (şekil 4.1.1, çizelge 4.1.1.).



Şekil 4.1.1. Heksahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta[a]pentalen-1,3-dion'ların **3** ve **4** Sentezi

Çizelge 4.1.1. (**3**) ve (**4**) Bileşiklerinin Toplam Verimleri, Verimleri ve *ekzo-endo* İzomer Oranları

	R	R ¹	Ar	Toplam verim (%)	Verim(%)		<i>ekzo-endo</i> ^a
					3	4	
a	4-MeC ₆ H ₄	H	Ph	100 ^b	38	65	1:1.86
b	4-MeOC ₆ H ₄	H	Ph	100 ^b	38	62	1:1.63
c	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	90 ^c	33	57	1:1.73
d	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	92 ^c	32	60	1:1.87
e	4-MeOC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₅	Ph	74 ^c	33	41	1:1.24
f	4-MeC ₆ H ₄	H	4-MeOC ₆ H ₄	93 ^b	24	69	1:2.88
g	4-MeC ₆ H ₄	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	85 ^b	35	50	1:1.43
h	4-MeC ₆ H ₄	H	4-ClC ₆ H ₄	88 ^b	36	52	1:1.44
i	4-MeC ₆ H ₄	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	88 ^b	28	60	1:2.14

^aizole halkakatılma ürünlerinin oranı.

^bReaksiyon süresi 10 saat.

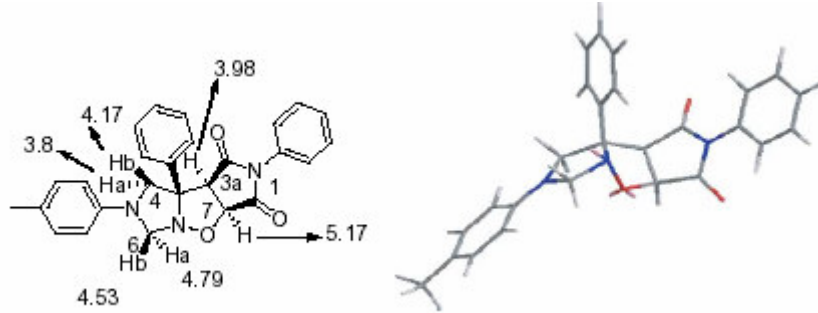
^cReaksiyon süresi 51 saat

C-2 süstitüe olmayan nitronlarla yapılan reaksiyonlar yaklaşık olarak 10 saatte tamamlanırken, C-2’de aril grubu bulunan nitronlar **1c-e** durumunda, aril grubunun sterik engelinden dolayı aynı verimi elde etmek için reaksiyon süresi 5 kat uzatılmıştır. Nitronlar **1a-d** nin N-fenilmaleimid ile halkakatılmasında *ekzo-endo* oranı yaklaşık olarak aynıdır. **1e** Durumunda (C-2’de 3-nitrofenil grubu bulunan), sterik engelin muhtemelen *endo* katılma ürünün geçiş durumu oluşumunu desteklememesi nedeniyle bu oran 1:1 yaklaşmaktadır. **2** Bileşiğinin aril grubu üzerindeki süstitüent etkisinin rolü, **1a, f-i** ile halkakatılmasında *ekzo-endo* oranına bakılarak anlaşılabilir. Çizelge 4.1.1’den görüldüğü üzere, elektron salıcı gruplar *endo* katılma oluşumunu desteklerken elektron çekici gruplar desteklemezler. *endo-ekzo* Oran dağılımında, sterik etkiler yanında N-2 ve N-5’teki aril halkaları arasındaki ve belkide N-5 ve piroolidin halkasındaki karboniller arasındaki sekonder orbital etkileşimleride etkilidir. Bu durum muhtemelen *endo* geçiş durumunun kararlı olmasını sağlamaktadır. **3** ve **4** bileşiklerinin yapılarından bağımsız olarak toplam verimleri üzerinde süstitüent etkisi aynı büyüklüktedir. Bu durum, elektron salıcı grupların elektronca eksik dipolarofil olan maleimidin LUMO enerjisini bir miktar arttırması ve böylelikle *ekzo* katılma ürün oluşumunu azaltması olarak açıklanır. Maleimidlerin **2** HOMO ve LUMO enerjilerinin hesaplanması bu sonucu doğrulamaktadır. Diğer yandan, nitron **1a** ve karşılık gelen maleimidin HOMO ve LUMO enerjilerinin hesaplanması ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, halkakatılmanın HOMO kontrollü olduğu açıkça görülmektedir. Aynı elektron salıcı gruplar muhtemelen N-2 fenillerin HOMO enerjilerini arttırarak N-5 aril grupları ile arasındaki π etkileşiminin daha iyi olmasını sağlamaktadır. Buna karşılık, elektron çekici gruplar elektronca eksik maleimidin LUMO enerjisini düşürmekte ve böylece *ekzo* ürün oluşumu artmaktadır. Fakat N-5 aril grupları arasındaki π etkileşimi daha düşüktür. **3** ve **4** katılma ürünleri için 1D ve 2D NMR deneyleri sonuçlarına dayanarak çizelge 4.1.2’te bazı karakteristik piklerin karşılaştırmaları yapılmıştır.

Çizelge 4.1.2. 3 (ekzo) ve **4** (endo) katılma ürünlerinin karakteristik ^1H NMR verileri

	ekzo						endo						
	3aH	4Ha	4Hb	6Ha	6Hb	7aH	3aH	4Ha	4Hb	6Ha	6Hb	7aH	
3a	3.98	3.80	4.17	4.79	4.53	5.17	4a	4.02	3.11	4.60	4.49	4.66	5.15
3b	3.98	3.79	4.12	4.76	4.53	5.17	4b	4.01	3.05	4.56	4.44	4.63	5.15
3c	3.92	3.96	4.61		5.81	5.17	4c	4.04	4.77	3.87		5.64	5.16
3d	3.92	3.96	4.61		5.76	5.19	4d	4.04	4.71	3.85		5.63	5.17
3e	3.92	3.96	4.70		5.85	5.21	4e	4.06	4.69	3.95		5.76	5.22
3f	3.96	3.79	4.16	4.78	4.52	5.15	4f	4.01	3.10	4.58	4.49	4.65	5.15
3g	4.02	3.81	4.19	4.79	4.54	5.21	4g	4.05	3.08	4.62	4.47	4.59	5.19
3h	3.97	3.79	4.16	4.78	4.52	5.16	4h	4.01	3.08	4.59	4.48	4.63	5.15
3i	3.95	3.78	4.15	4.78	4.52	5.14	4i	4.01	3.10	4.59	4.49	4.65	5.14

3a bileşiği ile yapılan NOESY 1D deneyleri **3a-b,f-i** katılma ürünlerinin *ekzo* stereokimyasını doğrulamaktadır. C-7a protonunun ışınlanması, 3Ha sinyalinin (%1) artırmaktadır.

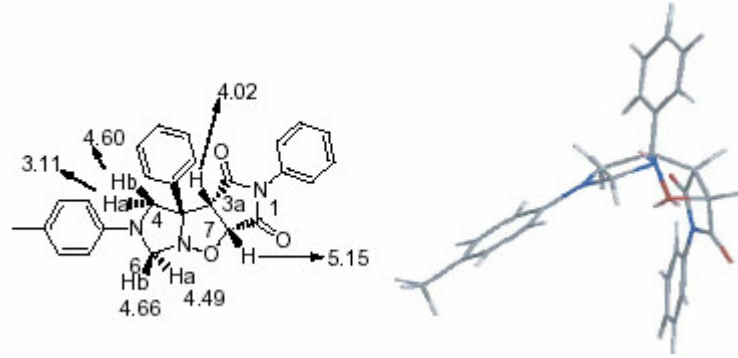


Şekil 4.1.2. **3a** bileşiği için seçilmiş bazı kimyasal kayma değerleri ve minimize edilmiş 3D modeli (toplam enerji:99.4078 kcal/mol)

6Ha'nın dubletinin ışınlanması, 6Hb (%12.72) ve N-tolil grubunun orto protonlarının (%6.66) sinyallerini artırmaktadır. 6Hb'nin ışınlanması ile 6Ha (%13.62), N-tolil (%3.92) ve 3b-fenilin (%2.93) orto protonlarının sinyallerini artırmaktadır. 4Hb'nin ışınlanması 4Ha, N-5 ve C-3b'deki iki fenilin orto protonlarını sırasıyla %19.0, 6.81 ve 9.13 oranında artırmaktadır. 3Ha'nın ışınlanması ile 7Ha (%3.3), 4Ha (%3.09) ve 3b-fenilin orto protonlarının (%0.5) sinyallerinde artış gözlemlendi. 4Ha'nın ışınlanması ile

4Hb (%18.7), 3aH (%6.17), 7aH (%1) ve N-tolil grubunun orto protonlarının sınıyalleri artmaktadır. 7Ha ışınılandığında 3aH (%1.75) ve 7.04 ppm'deki N-fenil grubunun orto protonlarının (%4) sinyallerinde artış gözlenmektedir. Son olarak 3b-fenillerinin orto protonları ışınılandığında 4Hb (%2.11) ve 6Hb (%0.5) sinyalleri artmaktadır. **3a**, **4a** ve **4c** bileşiklerinin (minimize edilmiş) önemsenmeyecek küçük konformasyon enerjileri, NOESY 1D deneyleri ile gözlenen korelasyon ile uyumludur. Diğer yandan, **3a** bileşiğinin toplam enerjisi **4a** bileşiğinin enerjisinden 4.4028 kcal/mol daha yüksektir.

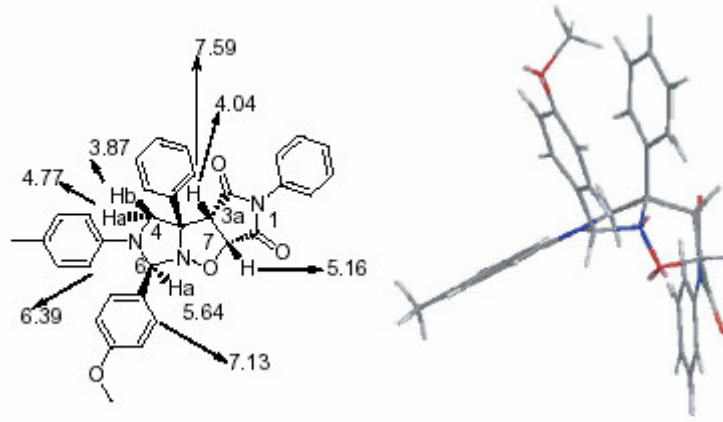
4a *endo* katılma ürünü için NOESY 1D deneyleri yapılmıştır.



Şekil 4.1.3. **4a** bileşiği için seçilmiş bazı kimyasal kayma değerleri ve minimize edilmiş 3D modeli (toplam enerji:99.0050 kcal/mol).

6Ha'nın ışınlanması ile 6Hb (%17.2), N-tolil grubunun orto protonları (%3.07) ve 4Ha (%0.66) sinyallerinde artış gözlemlendi. 4Ha ışınlanması ile 4Hb (%19.18), N-tolil ve 3b-fenilin orto protonlarının sinyalleri sırasıyla % 1.69 ve %0.9 arttığı gözlemlendi. 3Ha ışınlanması, 7Ha ve 3b-fenil orto protonlarına ait sinyalleri sırasıyla % 3.3 ve 2.66 oranında artırmaktadır. 4Hb ışınlanması ile 4Ha %17.71, N-tolil ve 3b-fenilin orto protonlarının sinyallerini sırasıyla %7.30 ve %2.59 oranında arttırmıştır. 3b-fenilin orto protonlarının ışınlanmasıyla, 4Hb ve 3aH sinyalleri sırasıyla %1.5 ve %1 arttırmaktadır.

C-3b ve C-6 daki fenillerin *cis* yönlenmesi, **4c** nin imidazolidin ve izoksazolidin halkasındaki karşılık gelen protonların ışınlanması ile kanıtlandı.



Şekil 4.1.4. cis-endo katılma ürünü **4c** bileşiği için seçilmiş bazı kimyasal kayma değerleri ve minimize edilmiş 3D modeli (toplam enerji: 27.2092 kcal/mol)

C-3a'daki protonun ışınlanması, 3b-fenilinin orto protonları (%3.61) ve 7aH (%3.98) protonu sinyalleri için artış vermektedir. 4Hb ışınlandığında 4Ha (%27.0), C-3b, N-5 ve C-6'daki fenillerin orto protonlarının sinyallerinde sırasıyla % 2.84, 2.58, 4.13 oranında artış gözlemlendi. 4Ha ışınlanması, 4Hb (%27.8), N-5 ve C-3b-fenil'in orto protonlarının sinyallerinde sırasıyla %10.0, 2.71 artış gösterdi. C-6H'ın ışınlanması ile C-6 ve N-5 fenillerinin orto protonlarının sinyallerini artırmaktadır. Eşit olmayan bu sonuçlar **4c-e** bileşiklerinin cis-*endo* konfigürasyonunun kanıtıdır.

4.2. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonunun Hızı Üzerinde Çözücü Etkisinin İncelenmesi

Nitron **1a** farklı çözücülerde 4 equiv. N-fenilmaleimid ile kaynatılarak, dipolar halkakatılma reaksiyonunun hızı ve ürün oranı üzerinde çözücü etkisi incelendi. Halkakatılma ürünü olarak heksahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta [a]pentalen-1,3-dion'lar **3a** ve **4a** elde edildi (şekil 4.1.1, çizelge 4.2.1.).

Çizelge 4.2.1. 1a ile N-fenilmaleimidin 1,3-dipolar halkakatılmasında çözücü etkisi

Çözücü	Reaksiyon süresi (saat)	Toplam verim (%)	Verim(%)	
			3a	4a
Benzen	10	100	35	65
Toluen	10	80	24	57
THF	10	56	23	33
DCM	48	39	19	20
Asetonitril	10	86	45	41

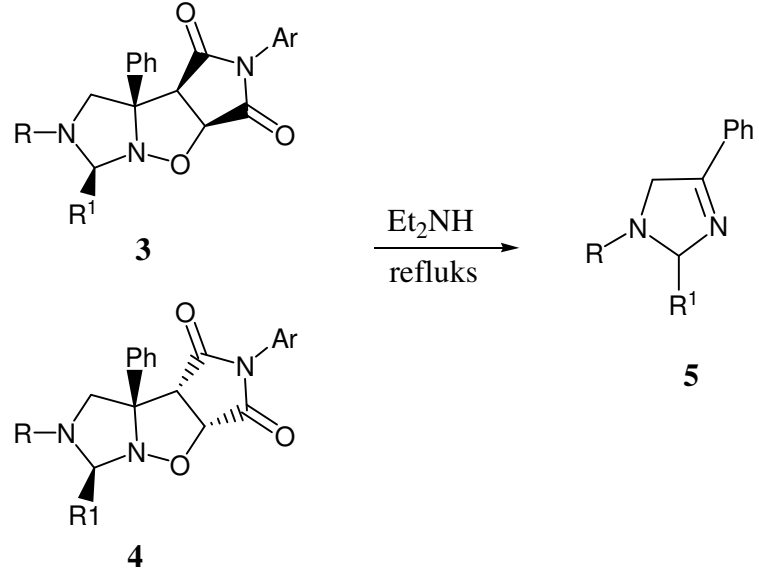
^a 10 saat reaksiyon süresinde, toplam verim %12, ekzo ve endo izomer oranı 1:2 dir.

Benzen, asetonitril ve toluen gibi çözücülerde reaksiyonun daha hızlı ilerlediği gözlemlendi. Reaksiyon, toluen içinde daha yüksek *endo* seçicilikle ilerlerken diklorometan, THF ve asetonitril içinde gerçekleşen halkakatılma reaksiyonunda seçicilik yoktur. Reaksiyon en yavaş 48 saate %39 verimle DCM'da gerçekleşir.

4.3. 3,4 Bileşiklerinin Baz Katalizli Halka açılma Reaksiyonları

4.3.1. Dietilamin ile Halka açılma Reaksiyonları

3,4 Bileşiklerinin dietilamin ile halka açılma reaksiyonları ile pirolidin 3-ol'lerin şekil 4.1'de gösterildiği üzere rasemik karışımlarını hazırlamak amacıyla izole ve karışım halindeki 3,4 bileşikleri dietil amin içinde kaynatıldı fakat yeni 3-imidazolin **5a-e** bileşikleri elde edildi (şekil 4.3.1.1, çizelge 4.3.1.1.).



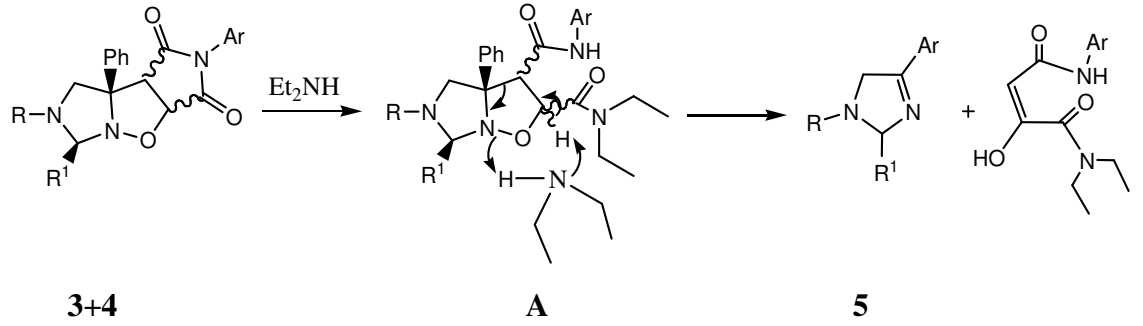
Şekil 4.3.1.1. 3 ve 4 bileşiklerinin dietilaminle halkaaçılması ile 5 bileşiklerinin Sentezi

Çizelge 4.3.1.1. Başlangıç Bileşikleri, ürün, Verim, Erime Noktası.

Başlangıç Bileşikleri	Ürün	Verim(%)	En.(°C)
3a+4a	5a	90	117-119
3b+4b	5b	100	129-130
4c	5c	92	176-178
3c	5c	98	176-178
3d+4d	5d	88	152-153
3e	5e	92	182-184
4e	5e	92	182-184

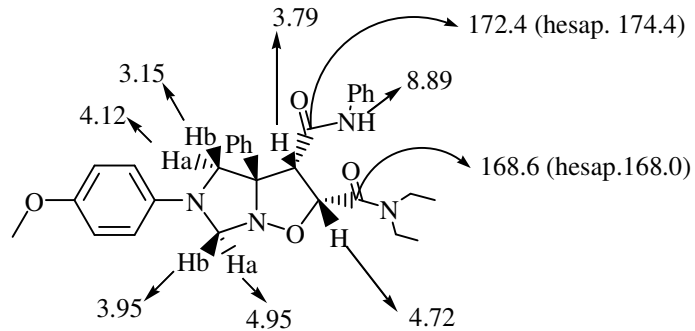
5a-e bileşiklerinin yapıları elementel analiz ve spektral metotlarla kolaylıkla karakterize edildi. C=N için karakteristik IR frekansları 1630 cm^{-1} civarında gözlemlendi. **5a,b** Durumunda C-2 ve C-5 teki metilen protonları arasındaki uzun mesafeli etkileşim sonucu iki protonluk triplet vermektedir. **5c-d** durumunda C-2 protonları ve C-5'teki AB arasında uzun mesafeli etkileşim gözlenmektedir.

3 ve **4** bileşiklerinin halkaaçılma reaksiyonu için muhtemel mekanizma şekil 4.3.1.2’de önerilmiştir. Dietilaminin nükleofilik atağı ile **A** araürünü oluşturmaktadır (**4b** durumunda izole edilebilir). Araürün, muhtemelen ikinci bir dietilamin ile eş zamanlı proton kopmasının gerçekleştiği halkaaçılma reaksiyonuna girerek imidazolinler **5** ve karşılık gelen oksaloasetik asit amidlerini vermektedir (şekil 4.3.1.2.).



Şekil 4.3.1.2. **3** ve **4** katılma ürünlerinin halkaaçılması ile **5** bileşiklerinin sentezi için önerilen mekanizma

İzole edilerek karakterize edilmiş (5-(4-metoksifenil)-3a-fenil-hekza hidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik asit 2-dietilamid 3-fenilamid (**4b'**) **A** araürünü, **3b** ve **4b** katılma ürünleri karışımlarının 23 saat dietilaminle kaynatılmasıyla reaksiyon ortamından izole edildi. **4b'**'nin dietilamin içinde 23 saat kaynatılmasıyla %92 verimle imidazolin **5b** elde edildi. 5-(4-metoksifenil)-3a-fenil-hekzahidroimidazo [1,5-b] izoksazol-2,3-dikarboksilik asit 2-dietilamid 3-fenilamid **4b'** yapısı NOESY 1D deneyleri ile aydınlatıldı (şekil 4.3.1.3).



C-4Hb'nin ışınlanması ile C-4Ha (%18.05), p-anisil (%3.58) ve C-3b fenilin orto protonlarının (%4.27) sinyallerinde artış gözlenmektedir. C-4Ha ışınlanmasıyla C-4Hb (%16.34), N-p-anisil (%7.20) ve C-3b fenilin orto protonlarına (%1.3) ait sinyallerde artma gözlenmektedir. C-3H ışınlandığı zaman, C-2H (%4.09), C-3b fenilin orto protonları (%2) ve 8.89 ppm'deki amid protonu sinyali artmaktadır. En son korelasyon doğru regioizomerin tanımlanmasını sağlamıştır. Elde edilen sonuçlara göre konfigürasyonun şekil 4.3.2 gösterildiği gibi olduğuna karar verildi.

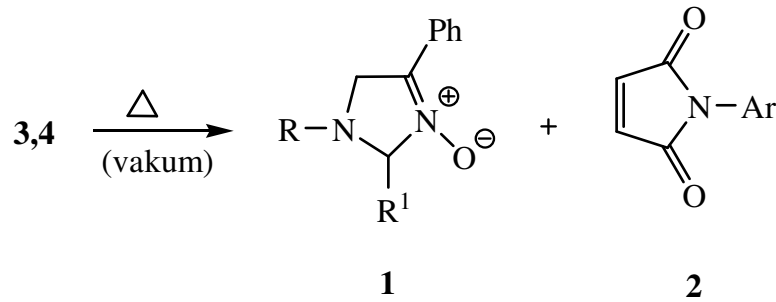
ekzo Halkakatılma ürünü **3a**'nın, nükleofilik katılma ürününü, *endo* katılma ürünü **4a**'dan daha hızlı verdiği gözlemlendi. Karşılık gelen katılma ürünlerinin TLC kontrollerinde kayboldukları reaksiyon süresi sırasıyla 1,5 ve 6 saattir.

4.3.2. Trietilaminle Halkaaçılma Reaksiyonları

3a-c ve **4a-c** bileşikleri trietilamin içinde 48 saat kaynatıldı fakat herhangi bir dönüşüm gözlenmedi. Başlangıç maddeleri reaksiyon ortamından geri alındı. Buna benzer davranışlar, nitronlar ve DMAD katılması ile elde edilen katılma ürünlerinin halkaaçılma reaksiyonlarında gözlenmiştir (Coşkun ve ark. 2000a, 2001b, 2001c).

4.4. 3 ve 4 Bileşiklerinin Retro 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

3 ve **4** katılma ürünlerin kondense fazda, düşük basınçta ısıtıldığında, retro halkakatılma reaksiyonu ile karşılık gelen imidazolin 3-oksit **1** ve maleimidler **2** elde edildi. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile takip edildi.



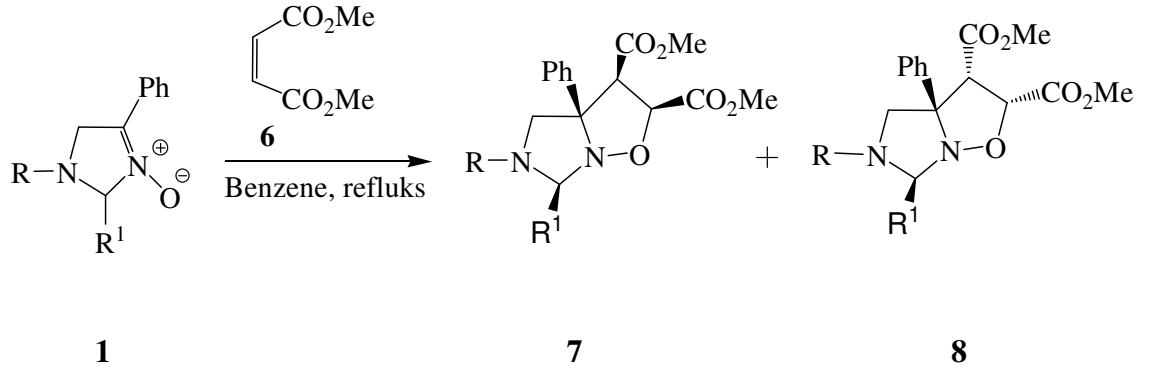
Şekil 4.4.1. 3,4 bileşiklerinin retro 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu.

Benzer imidazolin 3-oksitlerin izosiyanat ve stiren ile halkakatılma ürünlerinin vakum altında termal koşullarda retro 1,3-dipolar halkakatılması ile karşılık gelen imidazolin 3-oksitlerin elde edildiği bildirilmiştir. (Coşkun, 1997a, 1997b; Coşkun ve Ay 1998).

4.5. Di ve Triarilimidazolin 3-Oksit'lerin 1a-d Dimetil Maleat 6 ile 1,3- Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Dimetil maleat'ın (DMM) 3-alkoksipirolin N-oksitlerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu ile *ekzo-anti* izoksazolidinlerin sentezi bildirilmiştir (Cordero ve ark, 2002).

Bu çalışmada, dimetil maleat **6** imidazolin 3-oksitler **1a,b** ile benzen içinde 71 saat kaynatıldığında, heksahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik asit dimetil esterleri **7-8 a,b** elde edildi. Buna karşın, DMM'in imidazolin 3-oksitler **1c,d** ile 168 saat kaynatıldığında, ürün olarak **7c,d** bileşikleri meydana gelmektedir (şekil 4.5.1, çizelge 4.5.1.).



Şekil 4.5.1. Heksahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik asit dimetil esterleri **7** ve **8** bileşiklerinin sentezi.

Çizelge 4.5.1. 7 ve 8 Bileşiklerinin Reaksiyon Süreleri, Toplam Verimleri, Verimleri, ekzo-endo Oranları

	R	R ¹	Reaksiyon Süresi (saat)	Toplam verim (%)	Verim (%)		endo: ekzo
					7	8	
a	CH ₃ C ₆ H ₄	H	71	45	35	10	1:3.5
b	CH ₃ OC ₆ H ₄	H	71	55	41	14	1:3.0
c	CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ OC ₆ H ₅	168	30	30	-	-
d	CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ OC ₆ H ₅	168	33	33	-	-

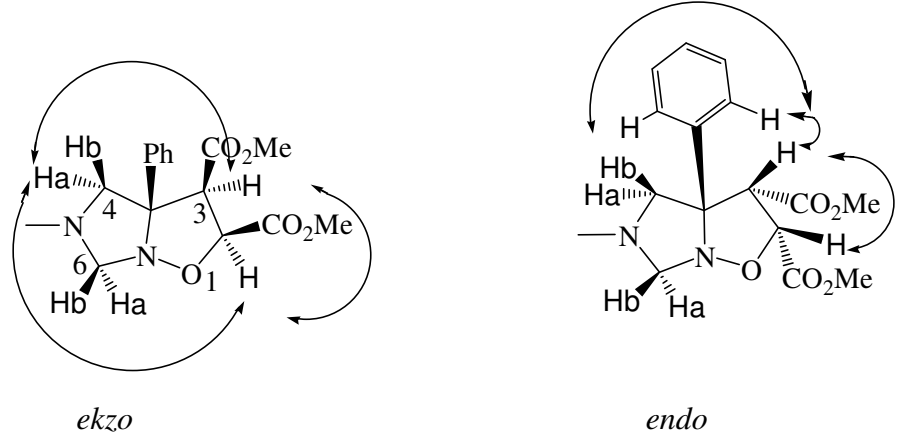
C-2 süstitüe olmayan nitronlarla **1a-b** yapılan reaksiyonlarda, 71 saatte yaklaşık verim yüzde 40 civarında iken , C-2'de aril grubu bulunan nitronlar **1c-d**, reaksiyon süresi iki kat uzatılmasına rağmen aril grubunun sterik engelinden dolayı toplam verim yüzde 30 civarındadır. Aynı nitronların **1a-b** maleimidlerle **2** halkakatılama ürünlerinin *endo:ekzo* oranı birbirine yakınken, dimetil maleat ile katılmasında bu oranın birbirine yakın olmadığı ve baskın olarak *ekzo* katılma ürünü oluşumu gözlenmiştir. Nitron **1c-d** durumunda büyük olasılıkla *endo* katılma ürünün geçiş durumu oluşumunun desteklememesi nedeniyle tek ürün olarak *ekzo* katılma ürünü oluşmaktadır.

Hekzahidro-imidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik asit dimetil esterlerin yapıları IR, ¹H, ¹³C NMR ve NOESY spektrumları ve elementel analiz sonuçları dayanarak aydınlatıldı. **7a-d** ve **8a,b** bileşiklerinin, C=O için karakteristik IR frekansları 1760-1735 civarındaki yarılmış karbonil piki şeklinde gözlendi. **7-8** bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında, karbonil karbonlarına ait karakteristik pikler 168; 169 ppm civarında görülmüştür. **7** (*ekzo*) ve **8** (*endo*) katılma ürünleri için karakteristik ¹H NMR değerleri de **çizelge 4.5.2.**'de verilmiştir.

Çizelge 4.5.2. 7 (*ekzo*) ve **8** (*endo*) katılma ürünleri için karakteristik ^1H NMR verileri

	ekzo						endo						
	C-2	C-3	4Ha	4Hb	6Ha	6Hb	C-2	C-3	4Ha	4Hb	6Ha	6Hb	
7a	4.81	3.82	3.50	4.33	4.71	4.16	8a	5.14	4.05	3.57	3.98	4.27	4.85
7b	4.89	3.86	3.44	4.47	4.79	4.17	8b	5.25	4.11	3.55	4.08	4.28	4.89
7c	4.91	3.90	4.23	4.37	5.77								
7d	4.90	3.89	4.20	4.34	5.75								

7a bileşiği için yapılan NOESY deneylerinde, 4.81 ppm de C-2 ve 3.82 ppm'de C-3'teki protonların ve bu protonların 4Ha protonu ile birbirlerine çapraz pikler vermesi, yapının *ekzo* olduğunu göstermektedir. **7a** bileşiği ile yapılan NOESY deneyleri **7b** katılma ürününde *ekzo* stereokimyasını doğrulamaktadır (şekil 4.5.2).

**Şekil 4.5.2.** **7a** ve **8a** bileşiklerinin NOESY korelasyonları

8a bileşiğinin NOESY deneyleri, 4.05 ppm'deki C-3 protonu, 5.14 ppm'de C-2, 3.98 ppm'de C-4Hb ve 6.45 ppm'de C-3a fenilin orto protonları ile çapraz pikler vermektedir. Bu sonuç yapının *endo* olduğunun kanıtıdır. **8b** bileşiğine ait karakteristik ^1H NMR sonuçlarının, **8a** bileşiğinin ait sonuçlarla uyumlu olması **8b** bileşiğinin *endo* stereokimyasını doğrulamaktadır (şekil 4.5.2).

7c ve **7d** bileşiklerinde C-6 daki tek protona ait kimyasal kayma değeri sırasıyla 5.77 ve 5.75 ppm'de birer singlettir. Aynı imidazolin 3-oksitlerin N-fenilmaleimidlerle halkakatılma ürünlerinde NOESY 1D sonuçlarına göre, C-3b ve C-6 daki fenillerin birbirine cis konumunda oldukları **4c**'nin imidazolidin ve izoksazolidin

halkasındaki karşılık gelen protonların ışınlaması ile kanıtlanmıştır. Aynı imidazolin 3-oksitlerle **1c-d** maleimidlerin katılma ürünlerinden, **3c** ve **3d** için C-6 daki tek protona ait kimyasal kayma değerleri sırasıyla 5.81, 5.76 ppm'de singlettir. Bu sonuçlar, **7c-d** bileşiklerinin C-6 daki tek protonlarına ait kimyasal kayma değerleri (sırasıyla 5.77; 5.75 ppm) ile uyumludur. Ayrıca **3c,d** bileşiklerindeki 3aH ve 7aH protonlarının kimyasal kaymaları ile **7c,d** bileşiklerinin C-3 ve C-2'ki benzer protonların kimyasal kayma değerleri de birbiri ile uyum göstermektedir. Bu sonuçlar göz önüne alınarak **7c-d** bileşiklerinde de C-3a ve C-6 daki fenil gruplarının birbirine göre cis yönlendiği ve ürünlerin cis *ekzo* oldukları belirlenmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada bazı di ve triarilimidazolin 3-oksitler **1** ile N-arilmaleimidler **2** halkakatılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Nitronlar **1a-b**, **f-i** N-arilmaleimid ile benzen içindeki reaksiyon sonucu baskın olarak karşılık gelen *endo* katılma ürünleri **4a-b**, **f-i** yüksek verimlerde elde edildi. Kiral imidazolin 3-oksitler **1c-e** N-fenilmaleimid ile halkakatılma reaksiyonuna girerek diastereospesifik olarak beklenen heksahidroimidazo halkasının cis konfigürasyonunu ve diastereoseçici olarak cis-*endo* katılma ürünleri **4a-c** verdi. Maleimidlerin fenil halkası üzerinde bulunan süstitüentlerin etkileri araştırıldı. Elektron çekici ve salıcı grupların toplam verim üzerinde az etki gösterdiği fakat *ekzo* ve *endo* diastereomer oranı üzerindeki etkilerinin daha belirgin olduğu gözlemlendi. *ekzo-endo* Oranı N-2 aril üzerinde elektron salıcı gruplar varlığında artarken, elektron çekici gruplar olduğu zaman azalmaktadır. Halkakatılma ürünleri **3** ve **4** sekonder aminler varlığında beklenen çifte-cis eliminasyon ürünleri yerine, ilginç halka açılma reaksiyonlarına girerek 3-imidazolinler elde edildi. Bu, 3-imidazolinlerin sentezi için oldukça uygun bir yöntemdir. Tersiyer aminlerle muamele edildiğinde herhangi bir dönüşüm gerçekleşmemektedir. **3** ve **4** katılma ürünleri kondense fazda, düşük basınçta ısıtıldığında, retro halkakatılma reaksiyonu ile karşılık gelen imidazolin 3-oksit **1** ve maleimidler **2** elde edildi.

İmidazolin 3-oksitler **1** ile dimetil maleat **6** ile halkakatılması ile heksahidroimidazo[1,5-b]izoksazol-2,3-dikarboksilik asit dimetil esterlerinin sentezi gerçekleştirildi. Nitron **1a-b** durumunda baskın ürün olarak *ekzo* katılma ürünü elde edilirken, **1c-d** durumunda tek ürün olarak *ekzo* katılma ürünü elde edildi. Katılma ürünlerinden bir kısmı (**3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **4d**, **4f**), antikansorejenik etkilerinin araştırılması için ABD NCI-Bethesda laboratuvarı tarafından kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

ACHESON, S. M. 1976. "Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds". John Wiley, New York, p. 362.

ALİ SK. A.; HASSAN, A., WAZEER, M.I.M., SAEED, M.T.,SİDDİQUİ, M.N. 2000. Regio And Mechanism Of Oxidation Of N-Benzyl-N-Alkyl Hydroxylamines To Nitron. J. Phys. Org.Chem., 13, p. 443-451.

ALİ, SK. A. AND WAZEER, M. I. 1988. The Regiochemistry Of 1,3-Dipolar Cycloaddition Of A Cyclic Nitron. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, p. 597-605.

ATZRODT, J.; ECKERT, R.; GORLS H. 2000. Synthesis Of β -Aminonitrones By Regioselective Oxidation Of 4-H İmidazole. J. Prakt. Chem., 3, p. 245-248.

BAKUNOVA, S.M.; KİRİLİYUK, I. A.; GRİGOR'EV, I.A. 2001. 1,3-Dipolar Cycloaddition Of Cyclic A-Methoxynitrones, Derivatives Of 2H-İmidazole-1-Oxides And 4H-İmidazole-3-Oxide. Russian Chem. Bull., Int. Ed, 50, p. 882-889.

BLACK, D.ST.C. AND WATSON, K.G. 1973. Aust. J. Chem., 26, p. 2473-2489.

BLACK, D.ST.C.; CROZIER, R.F; DAVIS, V.C. 1975. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones. Synthesis, p. 205-221.

BLACK, D.ST.C.; CRAİG, D.C.; DEB-DAS, AND KUMAR N.; WRİGHT, A.T. 1992. Nitrones And Oxaziridines XLIV Synthesis Of Indol-3- And -2-Methyl Substituted 1-Pyrroline 1-Oxides. Tetrahedron Lett., 33, p. 839-840.

BOYLE, L.W.; PEAGRAM, M. J; WHİTHAM, G. H. 1971. Relative Reactivities Of Normal And Angle Strained Cyclo Olefins On 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions-rotational Barriers in Nitrones. J. Chem. Soc., B, p. 1728.

BRANDÌ, A.; CÌCCHÌ, S.; GOTÌ, A., PIETRUSIEWICZ, K.M AND WISNIEWSKI, W. 1990. Tetrahedron, 46, p. 7093-7104.

BREUER E. 1989. In Nitrones, Nitronates and Nitroxides, Eds. S. Patai and Rappoport, Wiley Sons, Chichester, p.245.

BOLLS, M. 1998. Acc. Chem.Res., 31, p. 1-8.

CAREY, FRANCÌS A. ve SUNDBERG RÌCHARD J. 2000. Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism, 4th Edition, Kluwer Academic / P.Publishers, p. 605-642.

CAREY, FRANCÌS A. ve SUNDBERG RÌCHARD J. 2000. Advanced Organic Chemistry, Part B: Reaction and Synthesis, 4th Edition, Kluwer Academic / P.Publishers, p.331-351.

CÌCCHÌ, S.; MARRADÌ, M.; GOTÌ, A.; BRANDÌ, A. 2001. Manganese Dioxide Oxidation Of Hydroxylamines To Nitrones. Tetrahedron Lett., 42, p. 6503-6505.

COLLONNA, S.; PÌRONTÌ, V.; CARREA, G.; PASTA, P.; ZAMBÌANCHÌ, F. 2004. Oxidation Of Secondary Amines By Molecular Oxygen And Cyclohexanone Monooxygenase. Tetrahedron, 60, p. 569-575.

COŞKUN, N. ve ASUTAY, O. 1997. A Novel Synthesis of 1,4-Diaril- and 1,2,4-Triaril- Δ^3 -İmidazolin 3-Oxides. Chim. Acta Turc, 25, p. 69-72.

COŞKUN, N.; ASUTAY, O. 1999. A Convenient Synthesis of 1,4-diaril- and 1,2,4-Triaril- Δ^3 -imidazolin 3-oxides. Chim. Acta Turc., 27, p. 17-23.

COŞKUN, N., SÜMENGEN, D. 1993. New Methods For The Synthesis of Imidazoline N-oxides. Synthetic Communications, 23, p. 1699-1706.

COŞKUN, N. 1997a. Regio And Diastereoselective Addition of Imidazoline 3-oxides To Aryl Isocyanates. *Tetrahedron Lett.*, 38, p. 2299-2302.

COŞKUN, N. 1997b. Regio And Diastereoselective Addition of Imidazoline 3-oxides To Aryl Isocyanates. *Tetrahedron*, 53, p. 13873-13882.

COŞKUN, N. VE AY, M. 1998. Regio and Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Imidazoline 3-Oxides to Styrene. *Heterocycles*, 48, p. 537-544.

COŞKUN, N.; TAT, F.T., GÜVEN Ö. Ö.; ÜLKÜ, D.; ARICI, C., 2000. The First Examples of Di- and Triaryl -3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazoles and Their Ring-opening Reactions. *Tetrahedron Lett.*, 41, p. 5407-5409.

COŞKUN, N.; TAT, F.T., GÜVEN Ö. Ö., 2000. Synthesis Of Di- And Cis-Triaryl -3a,4,5,6-Tetrahydroimidazo[1,5-*B*]isoxazoles And Their Ring Opening Reaction. *Tetrahedron*, 57, p. 3413-3417.

COŞKUN, N.; TAT, F.T., GÜVEN Ö. Ö. 2001. The First Regio- And Diastereoselective Synthesis of Homochiral Perhydroimidazoisoxazoles via The 1,3-Dipolar Cycloaddition of Imidazoline 3-Oxides With (1S)-(-)- β -pinene. *Tetrahedron Asymmetry*, 12, p. 1463-1467.

COŞKUN, N. 2001. Secondary Amine Mediated Ring-Opening of Tetrahydroimidazo[1,5-*b*] [12,4]oxadiazol-2(1H)-ones. *Turk J. Chem*, 25, p. 267-272.

COŞKUN, N.; TAT, F.T., 2003. Synthesis and Ring Opening Reactions of Tetrahydroimidazo[1,5-*b*] [12,4]oxadiazol-2(1H)-thiones. *Phosphorus*, 178, p. 881-886.

COŞKUN, N.; TAT, F.T. 2004. Synthesis and Ring Opening Reactions of Tetrahydroimidazo [1,5-*b*] [12,4]oxadiazol-2(1H)-thiones. *Turk J. Chem*, 28, p. 1-7.

COŞKUN, N.; MERT H.; AND ARIKAN N. 2006. Dipolar cycloadditions of imidazoline 3-oxides with N-arylmaleimides. Synthesis and diethylamine induced ring-

opening of *exo* and *endo* hexahydro-7-oxa-2,5,6a-triaza-cyclopenta[*a*]pentalene-1,3-diones. Tetrahedron, 62, p. 1351-1359.

FALSHAW, P.C.; TAYLOR, B.F.; BELL, A.M.T.; BRIDGES, J.; CROSS, R.; TAYLOR, G.A.; WHITTAKER, C.I. 1987. Cycloadducts Of Nitrones With Isocyanates: 1,2,4- Or 1,3,4-Oxadiazolidinones. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, p. 2593-2596.

FIRISTONE, R.A. 1972. Application of Linnet Electronic Theory to Organic Chemistry. Org. Chem., 37, p. 2181-2191.

FOYE, O.W. 1989. "Principles of Medicinal Chemistry", Lea and Febiger, Philadelphia, p. 737.

GILCHRIST, T. L. 1985. Heterocyclic Organic Chemistry, Reader in Org. Chemistry. Great Britain. p. 81-83.

GRASHEY, R., HUISGEN, R. AND LEITERMANN, H. 1960. Tetrahedron Lett., 12, p. 9-13.

HOOK, K.N.; SIMS, J.; WATTS, C.R. VE LUSKUS, L.J. 1973. Frontier Molecular Orbitals of 1,3-Dipoles and Dipolarophiles. J. Am. Chem. Soc., 95, p. 7301-7315.

HOUK, K.N.; SIMS, J.; DUKE, JR.; STROZIER, W.R.; VE GEORGE, K. 1973. J. Am. Chem. Soc., 95, p. 7287.

HOUK, K. N. 1967. In Pericyclic Reaction, Vol. II, A. P. Marchand and R.E. Lehr, eds., Academic press, New York, p. 181-271.

HOOK, K.N.; SIMS, J.; CHANG, Y-M. 1975. Mechanisms Of 1,3-Dipolar Cycloadditionc To Highly Electron-Deficient Dipolarophiles. Tetrahedron lett., 50, p. 4445-4448.

HUISGEN, R. 1963a. Angew. Chem., 75, p. 604.

HUISGEN, R. 1963b. Angew. Chem. Internat. Edit. 2, p. 633.

HUISGEN R.; GRASHEY, R.; VE SAUER, J. 1964. In "Chemistry of the Alkenes", S. Patai, Ed., Interscience, London, p.806-867.

HUISGEN, R., 1968. J.Org. Chem., 33, p. 2291-2297.

HUISGEN, R.; GOTTHARDT, H.; AND GRASHEY, R. 1968. Angew. Chem., 75, p. 604.

HUISGEN,R.; MARTÍN-RAMOS,V. AND SCHEER,W. 1971. Tetrahedron Lett., p. 477-479.

JONES, R. C. F., MARTÍN J. N., SMITH P. 2000. Journal of Heterocyclic Chemistry., 37, p. 481-486.

KATRITZKY, A.R.; CUI, X.; LONG, Q.; YANG, B.; WILCOX, A.L.; ZHANG, Y.K. 2000. Efficient and Facile Routes to Nitrones. Org. Prep. Proced. Int., 32, p.175.

LAMCHEN, M. 1968. Mechanism of Molecular Migrations, 1, Ed., B.S. Thyagarajan, p. 54.

MARTÍN , J.N. VE JONES, R.C.F. 2002. The Chemistry of Heterocyclic Compounds,59; Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Product. Edited by Albert Padwa and William h. Pearson. J. Wiley and Sons, Chapter I, p. 2.

NORMAN R.C.O. 1978. Principles of Organic Synthesis, Chapman and Hall, London, p. 296-299.

OPPOLZER, W. 1977. Intramolecular [4+2] and [3+2] Cycloadditions in Organic Synthesis. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., p.10-23.

OSBORN, H.M.I; GEMMEL, N.;HARWOOD, M.L., 2002. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions Of Carbohydrate Derived Nitrones And Oximes.J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, p. 2419-2438.

PADWA, A.; FÍSERA , L.; KOEHLER, F.K.; RODRUGÍEZ, A. AND WONG, G.S.K. 1984. J. Org. Chem., 49, p. 276-281.

PADWA, A. 1976. Intra Molecular 1,3-Dipolar Cycloadditions reactions Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 15, p.123-180.

PETRÌNÌ, M.; POLÌMANTÌ, O.; MARCANTONÌ, E. 1995. Oxidation Of Scondary Amines To Nitrones Using Urea-Hydrogenperoxide Complex (UHP) And Metal Catalysts. Tedrahedron Lett., 36, p. 3561-3562.

PELLETIER, S.W., 1970. "Chemisty of the Alkaloids", Van Nost-Rand Reinhold Company, New York, p. 424.

PÌSANESCHÌ, F.; MONÌCA, C. D.; CORDERO, F. M.; BRANDÌ, A. 2002. Solid-Phase Access To Polyhydroxypyrrolizidines By 1,3-Dipolar Cycloaddition Of (S)-3-Alkoxyppyrraline N-Oxides To Maleate And Crotonate Derivatives. Tedrahedron Lett., 43, p. 5711-5714.

RAMALÌNGA K.; VÌJAYALAKSHMÌ P. AND KAÌMAL T. N. B. 2002. A mild and efficient method for esterification and transesterification catalyzed by iodine. Tetrahedron Lett., 43, p. 879–882.

SEILD, H.; HUISGEN, R.; KNOIR, R. 1969. Chem. Ber., 102, p.904.

SÌMS, J. AND HOOK, K.N. 1973. J. Am. Chem. Soc., 95, p. 5798-5800.

SIVASAMY, P.; MEENAKSHISUNDARAM, M.; VIJAYAKUMAR, C.T. 2003. A Study On The Effect Of Para Substitution On The Thermal Degradation Of Poly N-Arylmaleimides. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, p. 68-69, 51-59.

SUSTMANN, R. 1971. Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition Reactions, 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 29, p. 2717-2720.

SUSTMANN, R. 1974. *Pure Appl., Chem.*, 40, p. 596.

TAT, F. 2001. İmidazolin 3-oksitlerin bazı dipolarofillerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının araştırılması. Doktora Tezi, Z. Karaelmas Üniversitesi, Zonguldak.

TORSELL K. B. G, 1988. In *Nitril Oxides, Nitrones, Nitronates in Organic Synthesis. Novel Staretegies in Synthesis*, VCH Publ., Inc., Weinheim, p.75.

TUFARIELLO J.J. AND MULLEN, G.B. 1978. *J. Amer. Chem. Soc.*, 100, p. 3638.

TUFARIELLO J.J. AND ALI, SK.A. 1978. Stereochemistry Of Nitronone Cycloaddition –DL-Allosedamine And DL- Sedrine. *Tetrahedro Lett.*, 47, p. 4647-4650.

ULRICH, H. 1967. *Cycloaddition Reactions of Heterocumulene.* Acedemic Pres; New York, p. 817-826.

VELLEE, Y.; DAVID, M.;DENIS, J.;PHILOUZE, C.; DURIF, A. 2004. Synthesis and Crystal Structure of (R,4R)-3-[(N-benyl-N-hydroxy-amino)-(1H-indol-3-yl)-methyl]-oxadiazolidin-2-one. *C.R.Chimie*, 7, p. 41-44.

ZENTZ, F.; VALLA, A.; GUILLOU, R. L.; LABIA, R.; MATHOT, A-G, SIROT, D. 2002. Synthesis And Antimicrobial Activites Of N-Substituted İmides. *Il Farmaco*, 57, p. 421–426.

EK AÇIKLAMALAR A

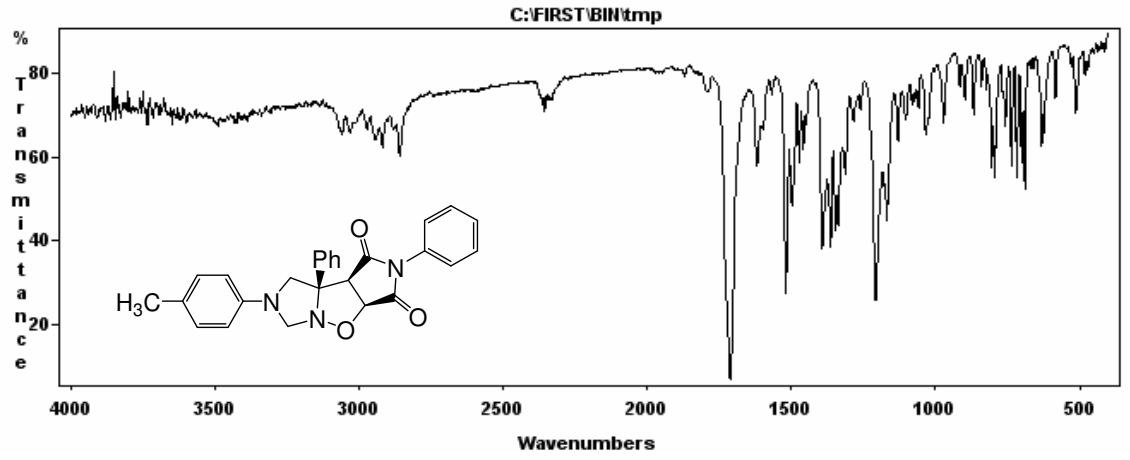
**3a-i, 4a-i, 4b', 5a-e, 7a-d, 8a,b BİLEŞİKLERİNİN IR
SPEKTRUMLARI**

EK AÇIKLAMALAR B

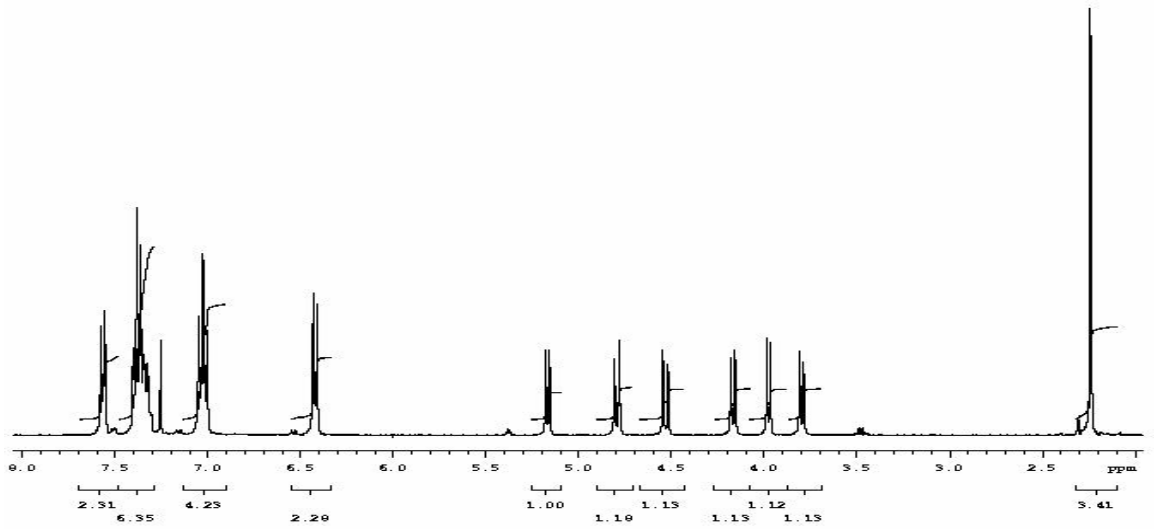
**3a-i, 4a-i, 4b', 5a-e, 7a-d, 8a,b BİLEŞİKLERİNİN ¹H NMR
SPEKTRUMLARI**

EK AÇIKLAMALAR C

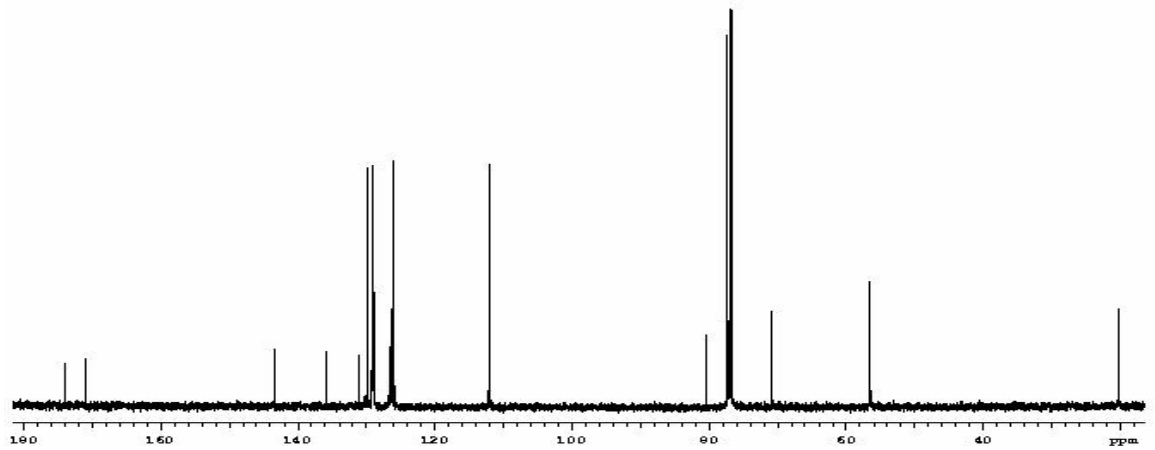
**3a-i, 4a-i, 4b', 5a-e, 7a-d, 8a,b BİLEŞİKLERİNİN ¹³C NMR
SPEKTRUMLARI**



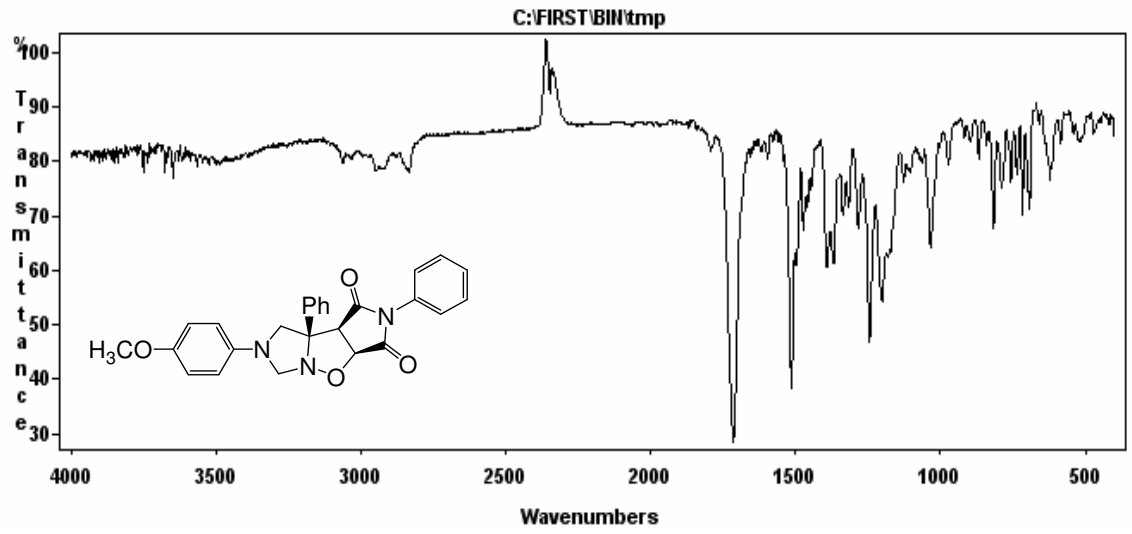
Şekil A.1. 3a Bileşiğinin IR Spektrumu



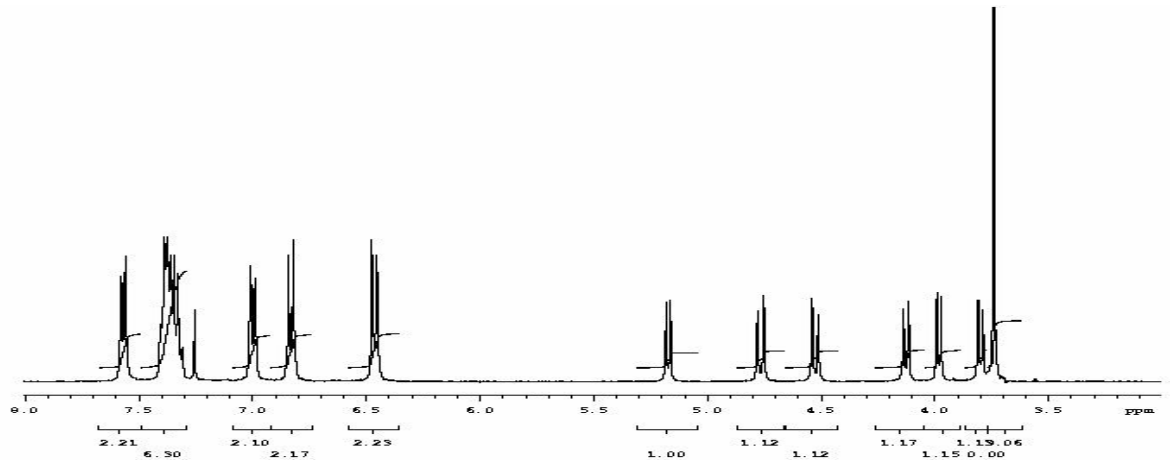
Şekil B.1. 3a Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



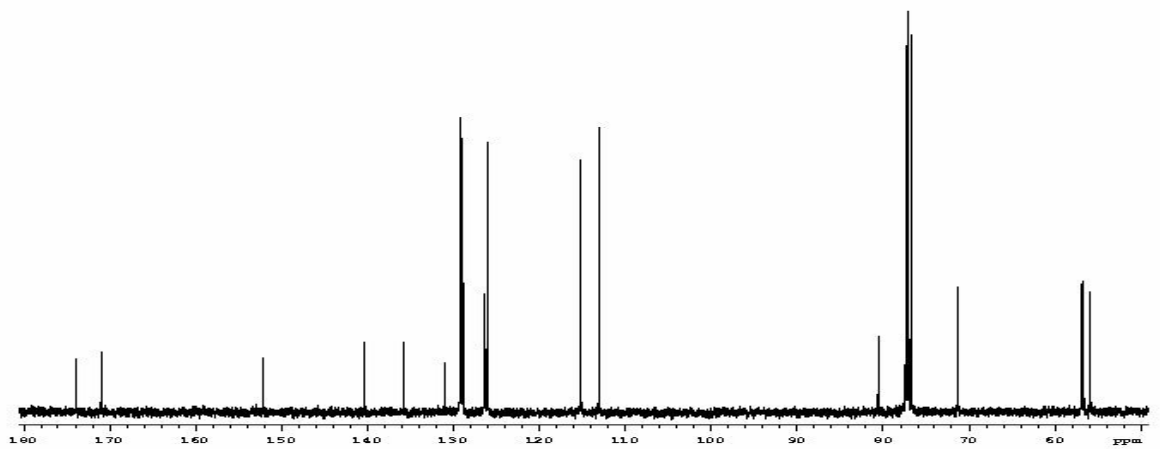
Şekil C.1. 3a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



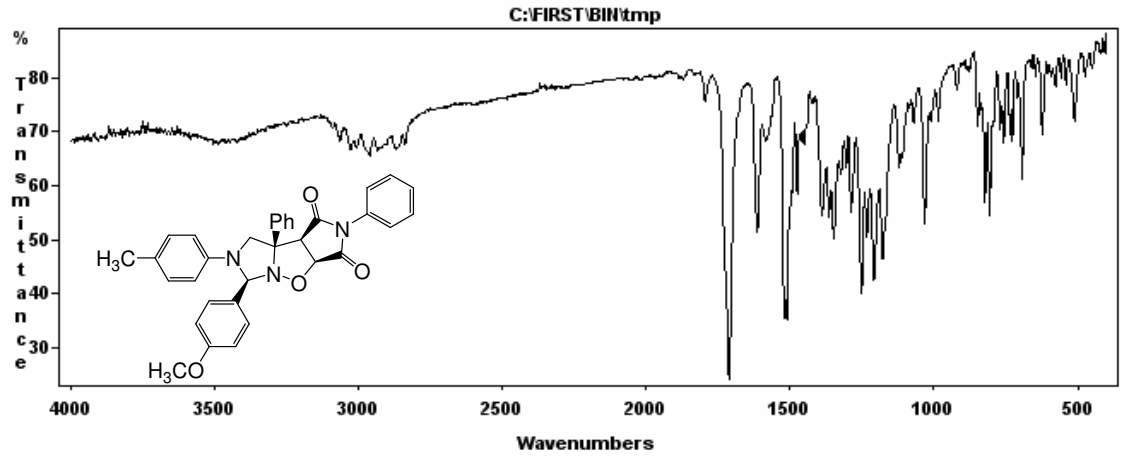
Şekil A.2. 3b Bileşiğinin IR Spektrumu



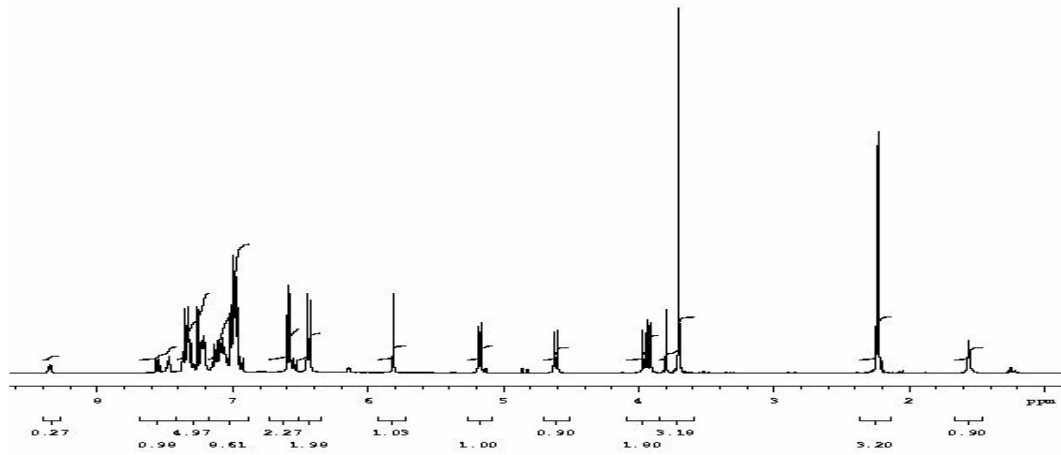
Şekil B.2. 3b Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



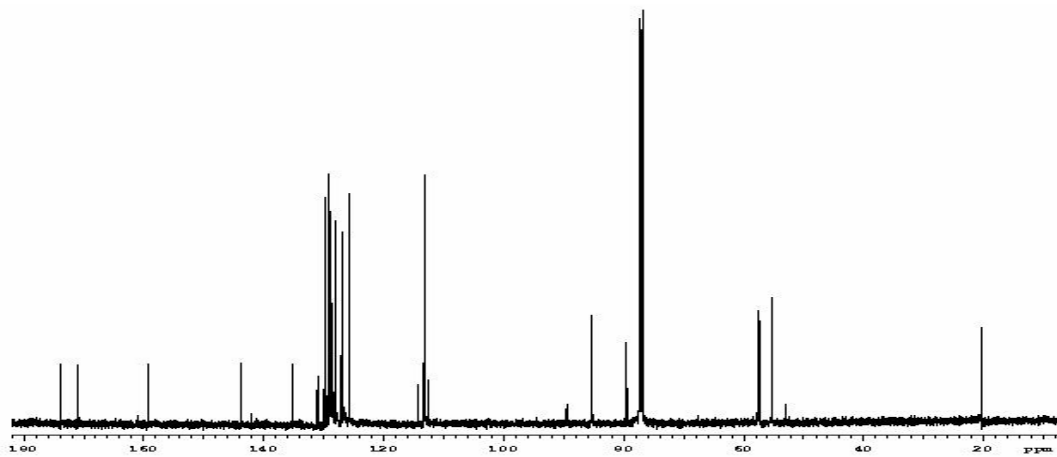
Şekil C.2. 3b Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



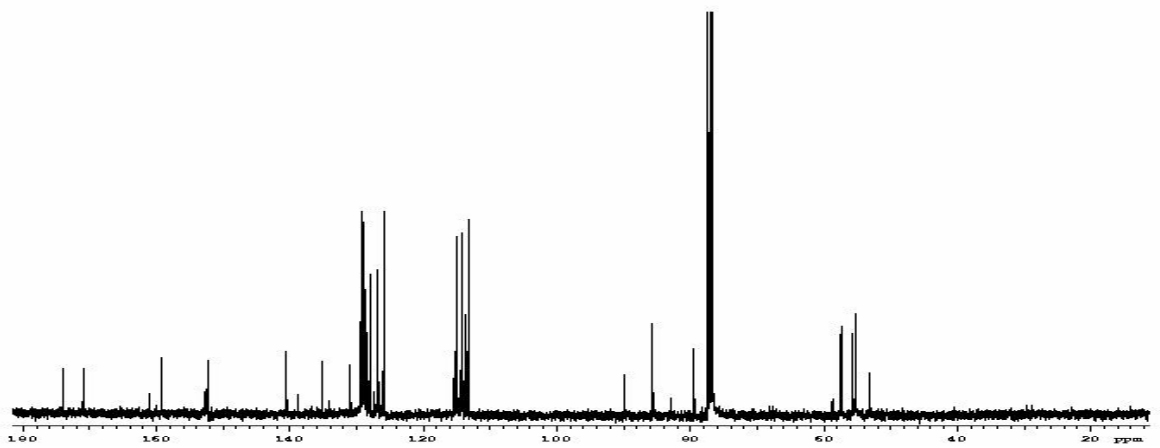
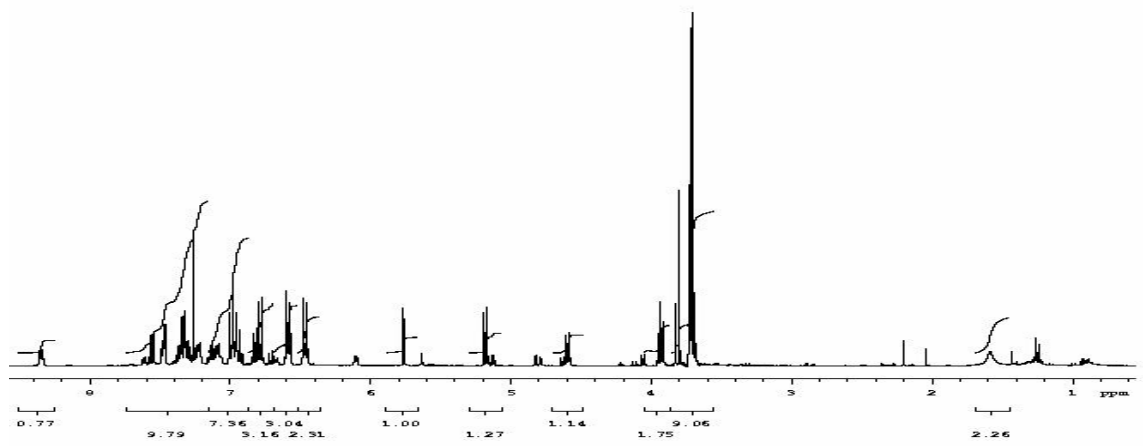
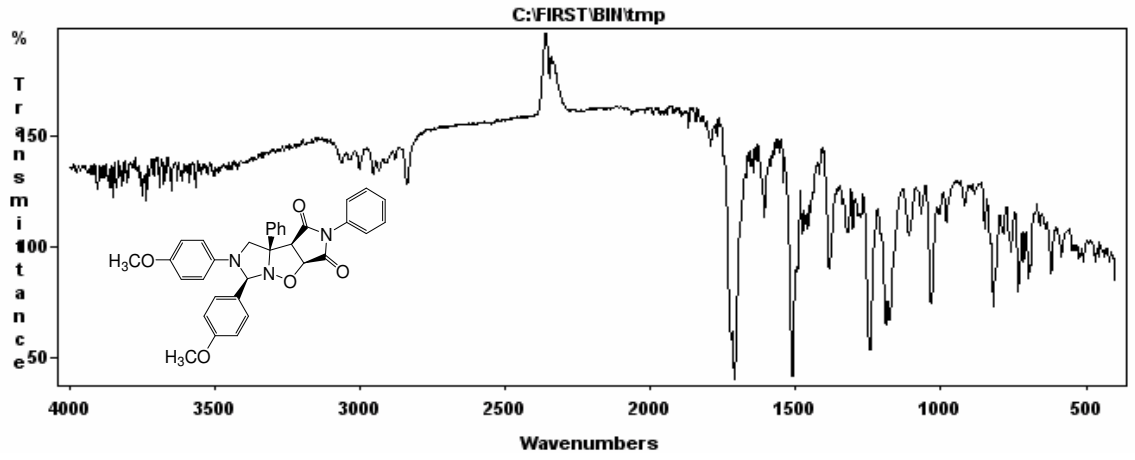
Şekil A.3. 3c Bileşiğinin IR Spektrumu

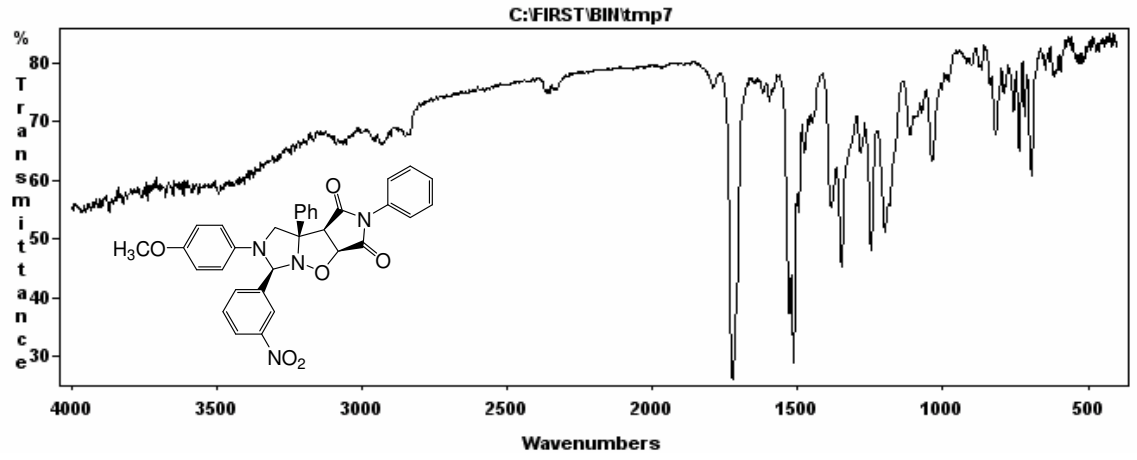


Şekil B.3. 3c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

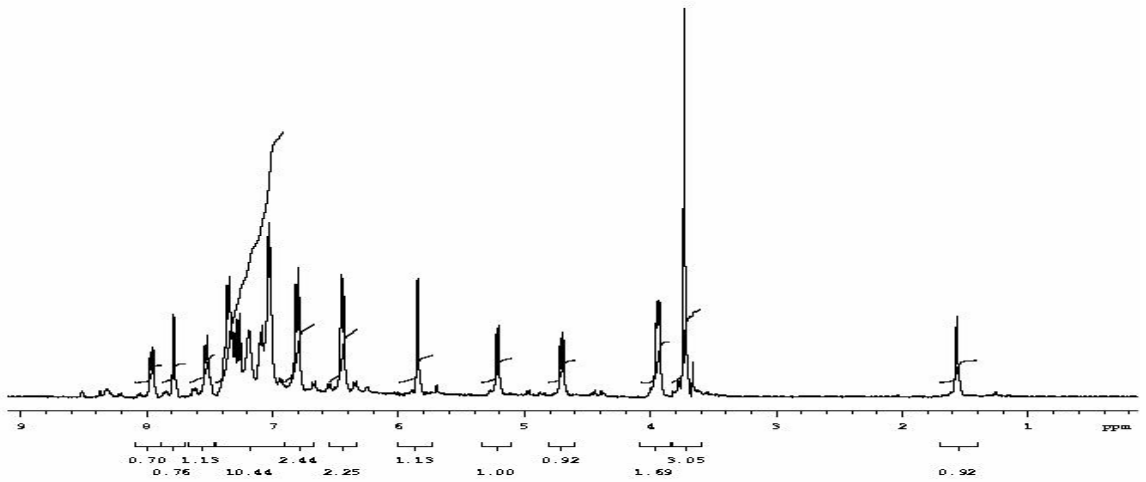


Şekil C.3. 3c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

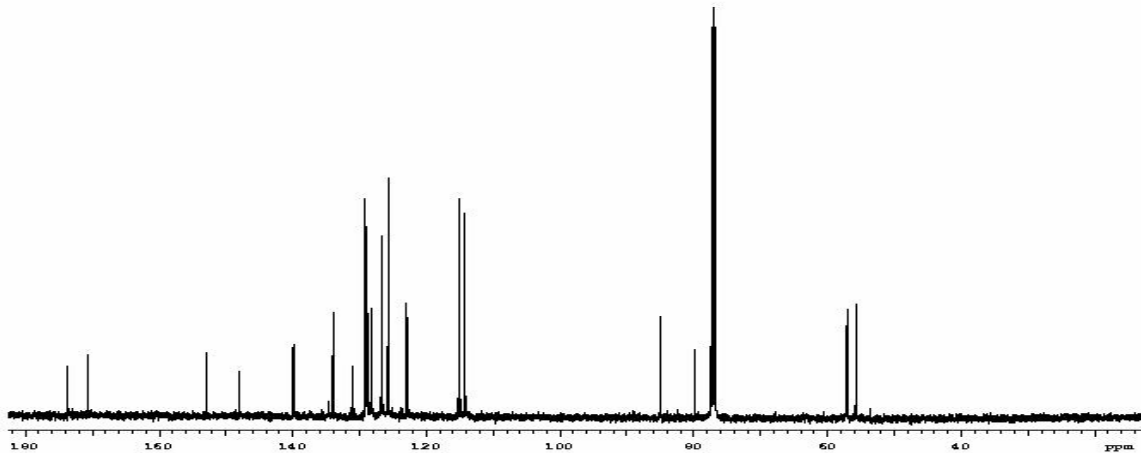




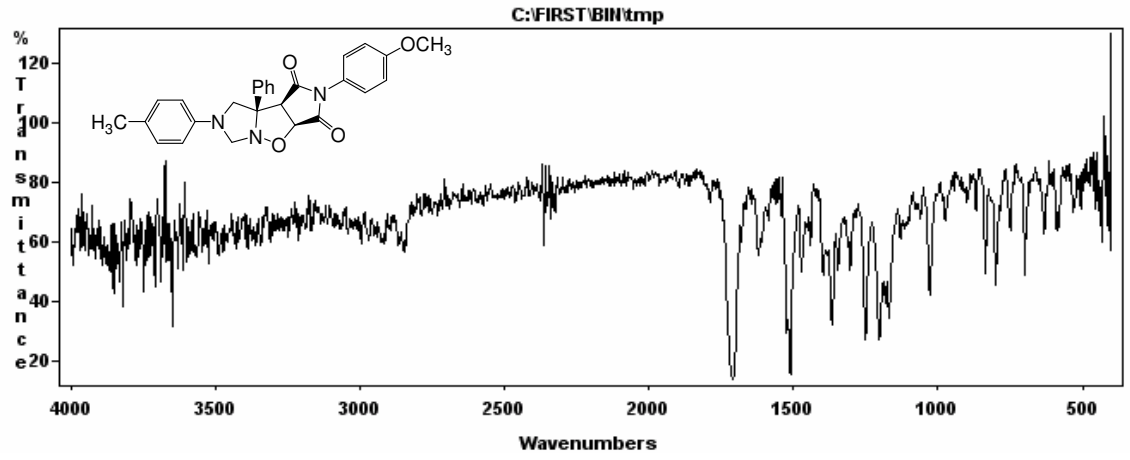
Şekil A.5. 3e Bileşiğinin IR Spektrumu



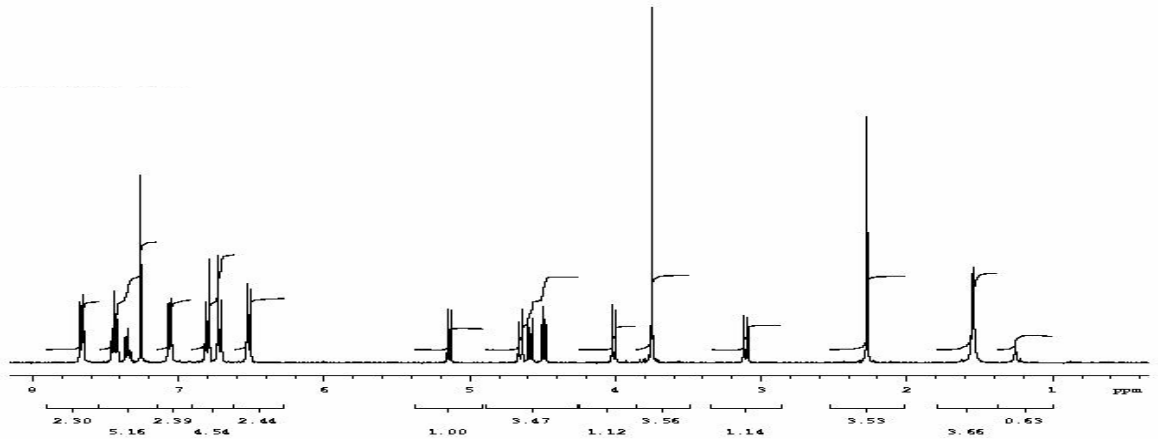
Şekil B.5. 3e Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



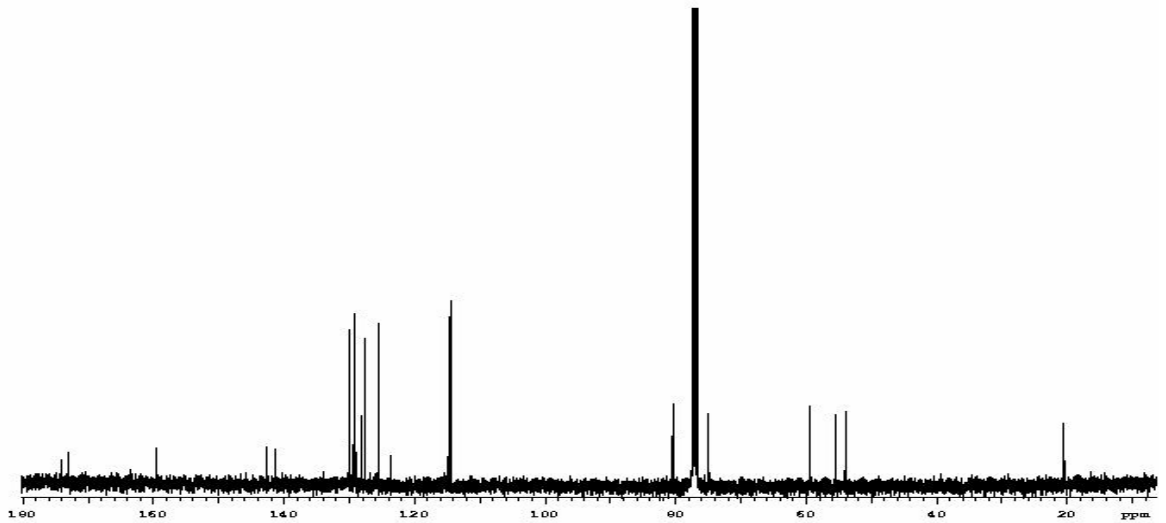
Şekil C.5. 3e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



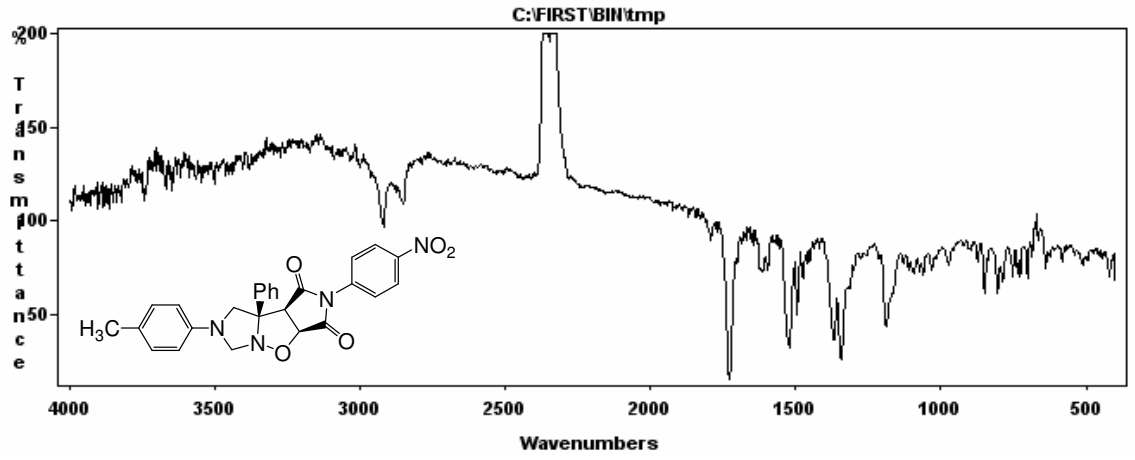
ekil A.6. 3f Bileşiğinin IR Spektrumu



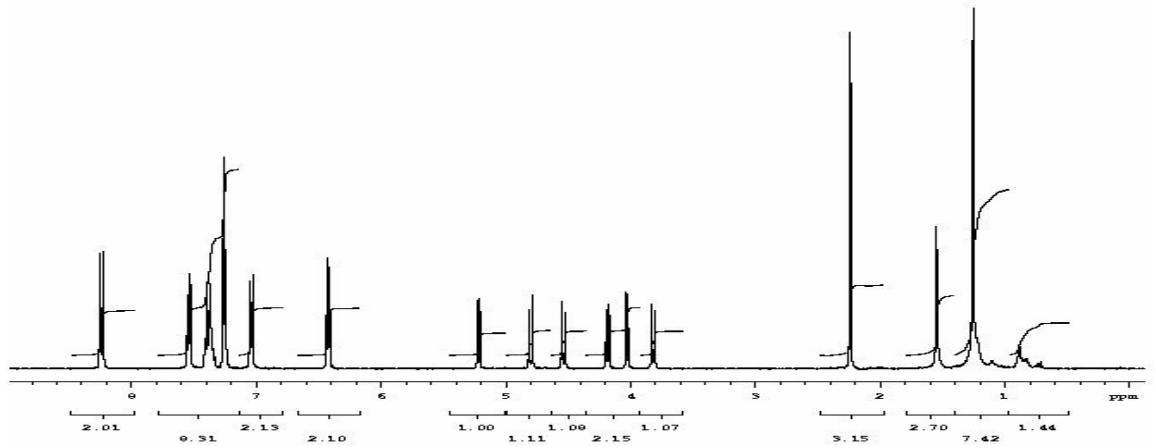
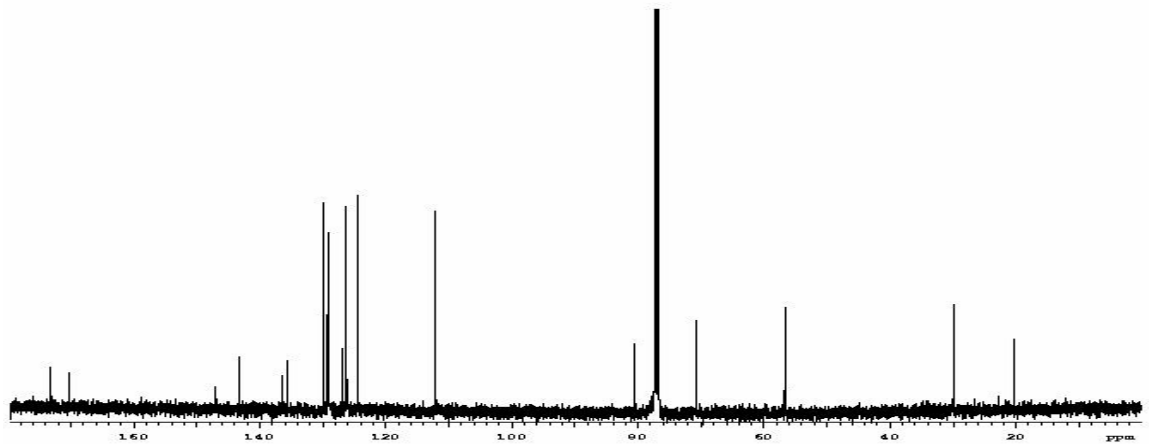
Şekil B.6. 3f Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

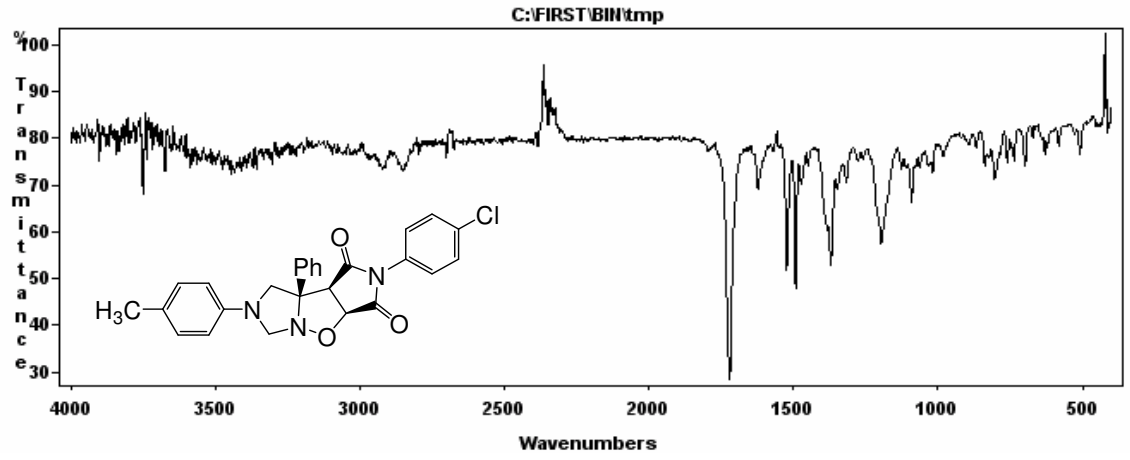


Şekil C.6. 3f Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

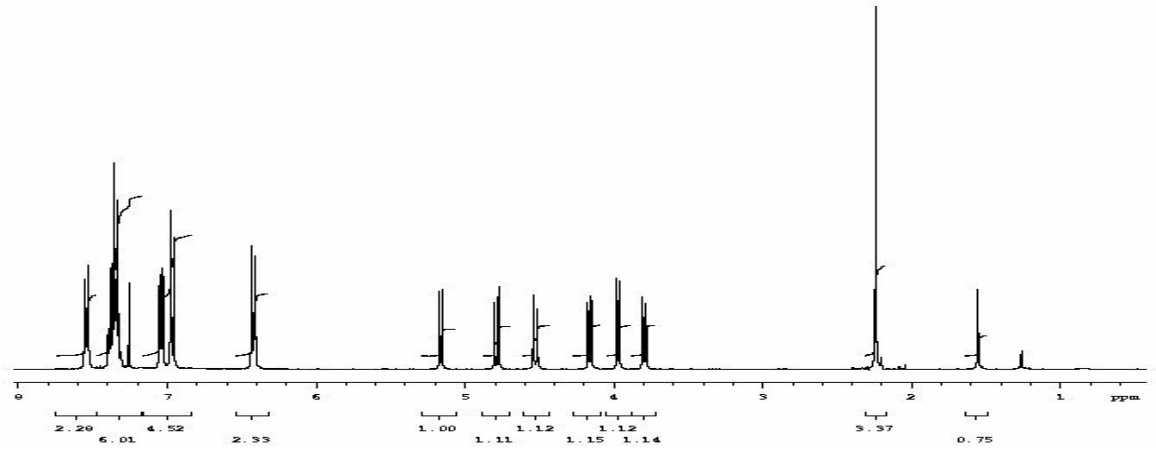


Şekil A.7. 3g Bileşiğinin IR Spektrumu

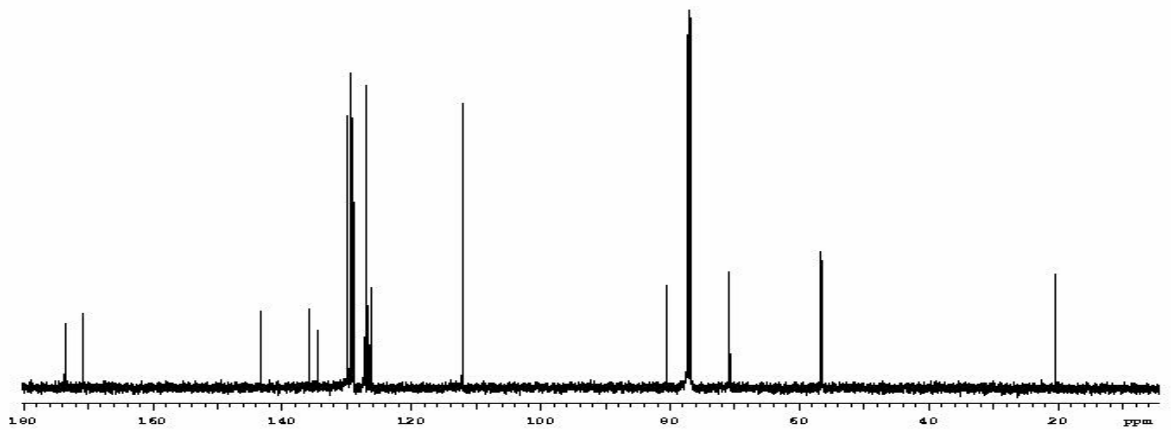
Şekil B.7. 3g Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.7. 3g Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



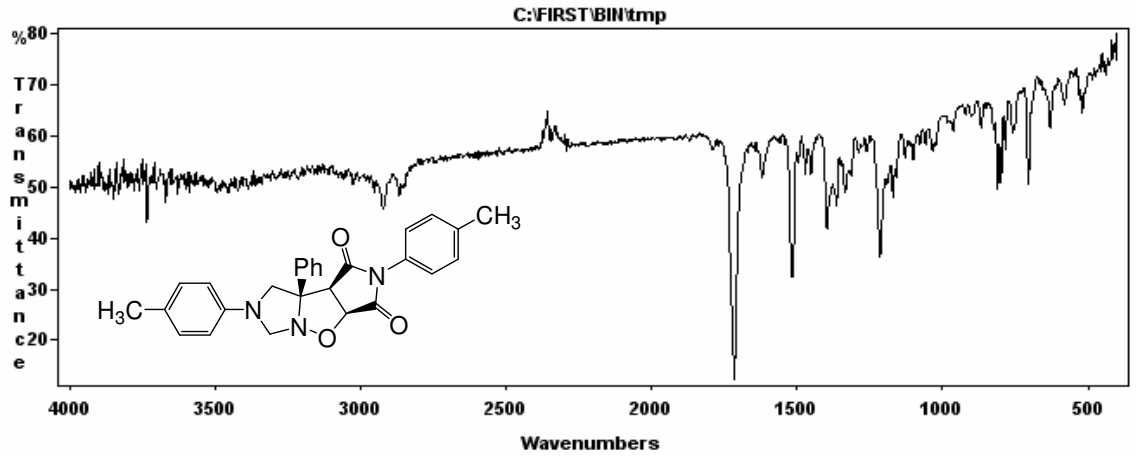
Şekil A.8. 3h Bileşiğinin IR Spektrumu



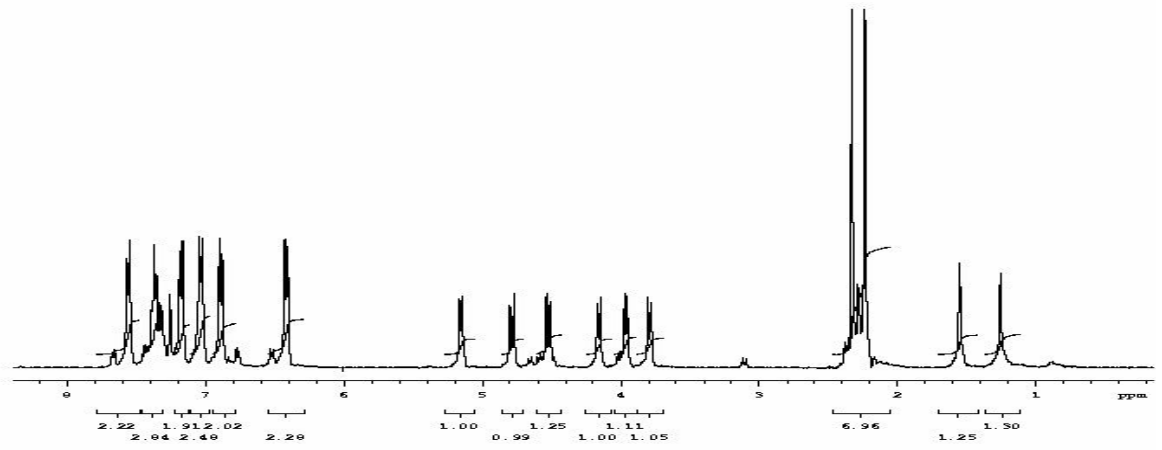
Şekil B.8. 3h Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



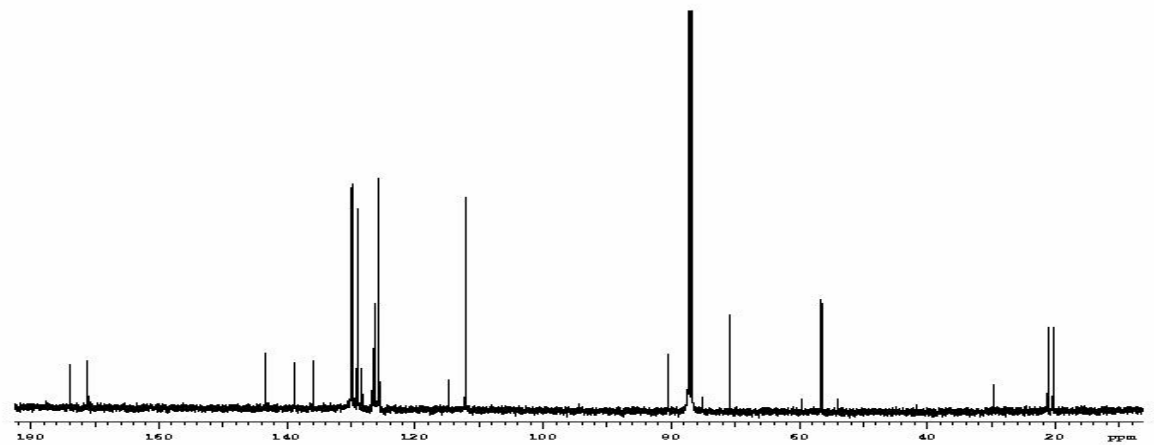
Şekil C.8. 3h Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



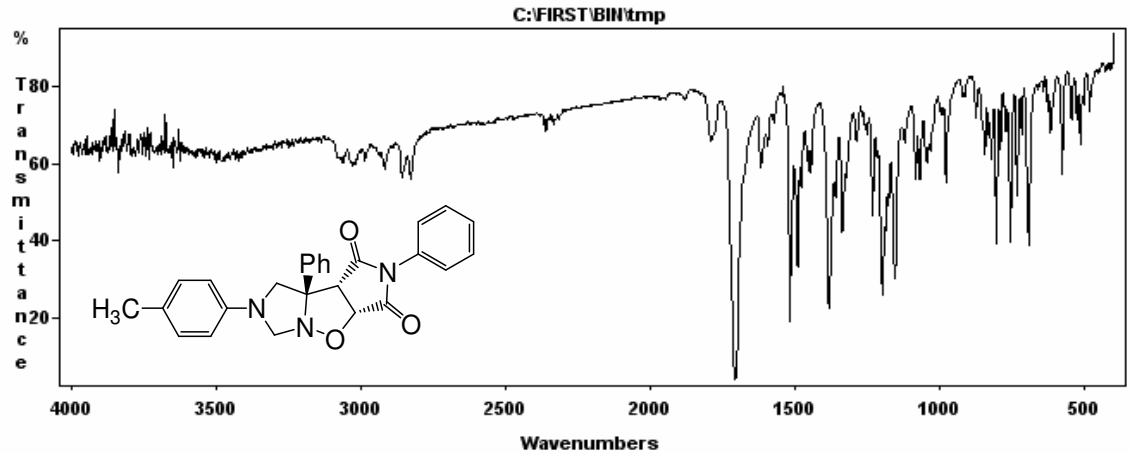
Şekil A.9. 3i Bileşiğinin IR Spektrumu



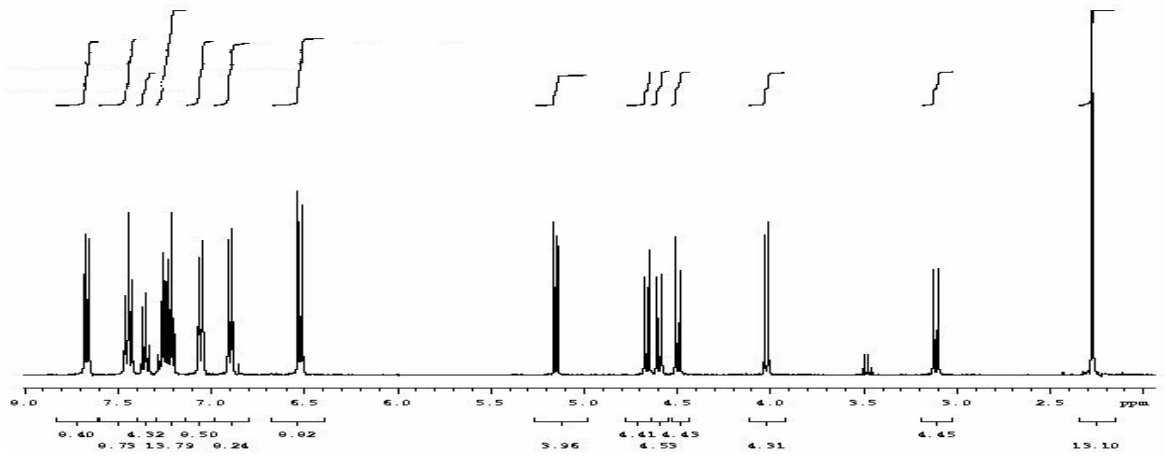
Şekil B.9. 3i Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



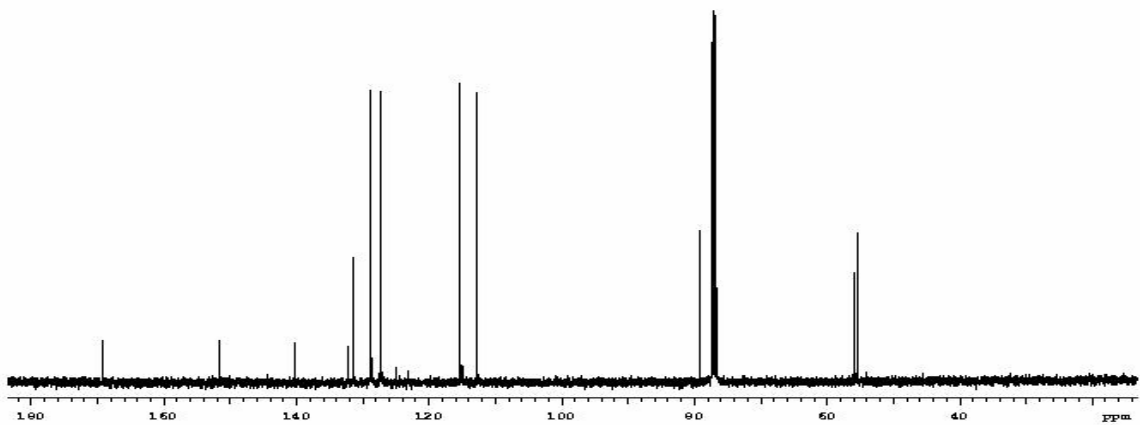
Şekil C.9. 3i Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



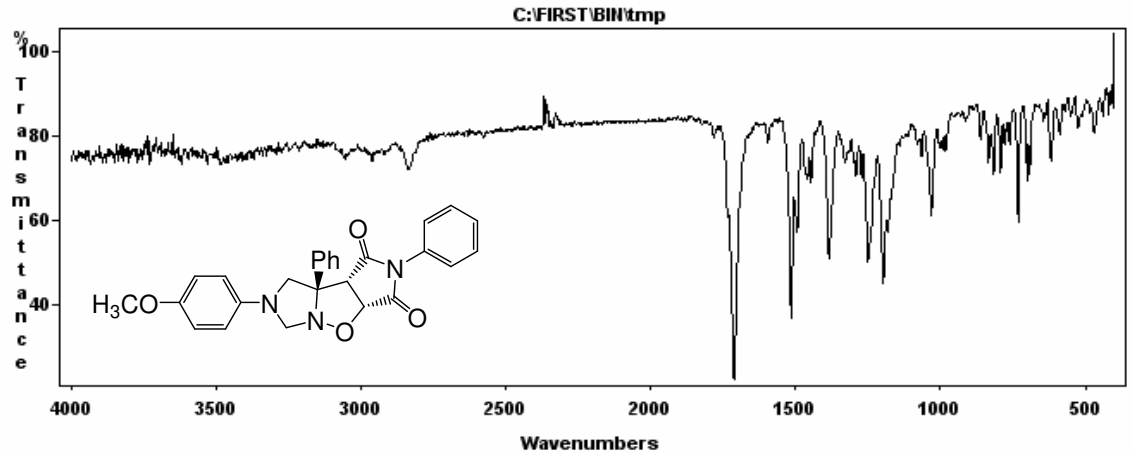
Şekil A.10. 4a Bileşiğinin IR Spektrumu



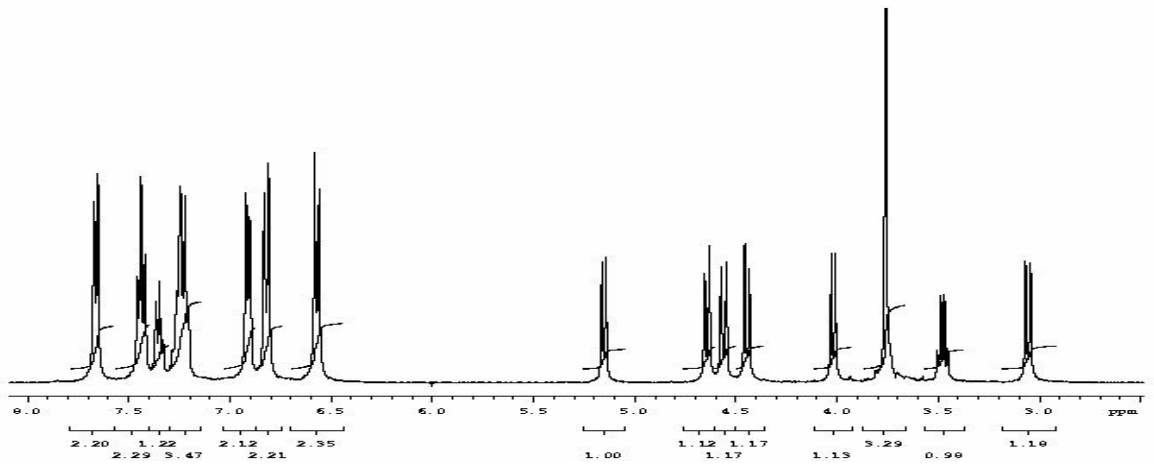
Şekil B.10. 4a Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



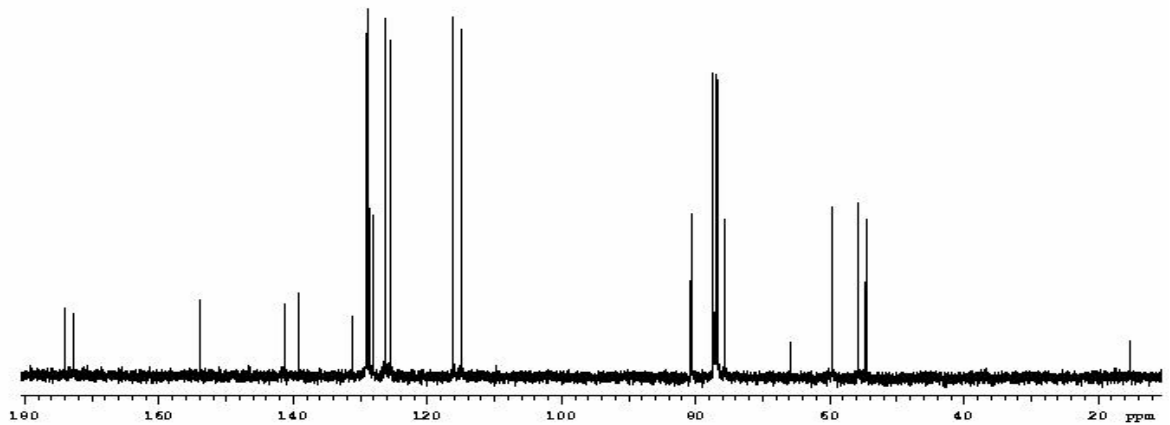
Şekil C.10. 4a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



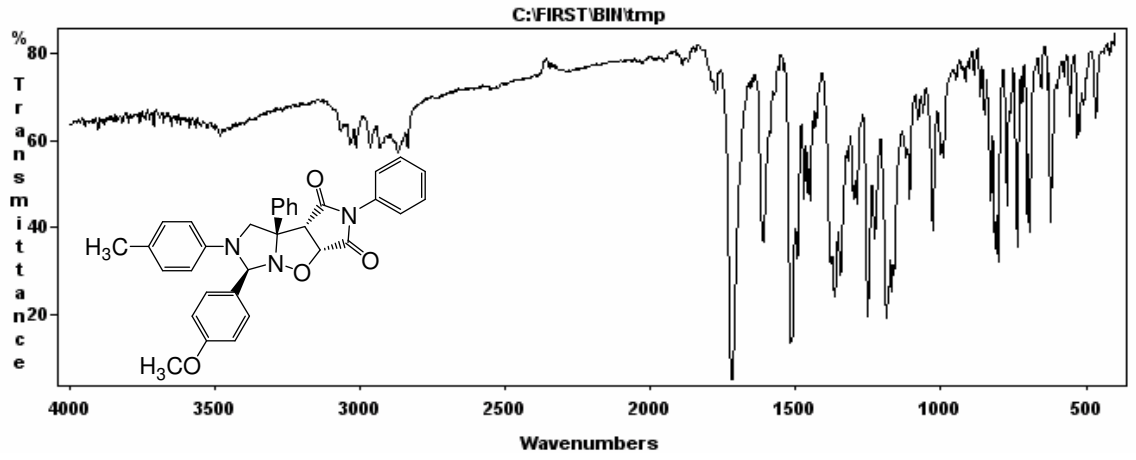
Şekil A.11. 4b Bileşiğinin IR Spektrumu



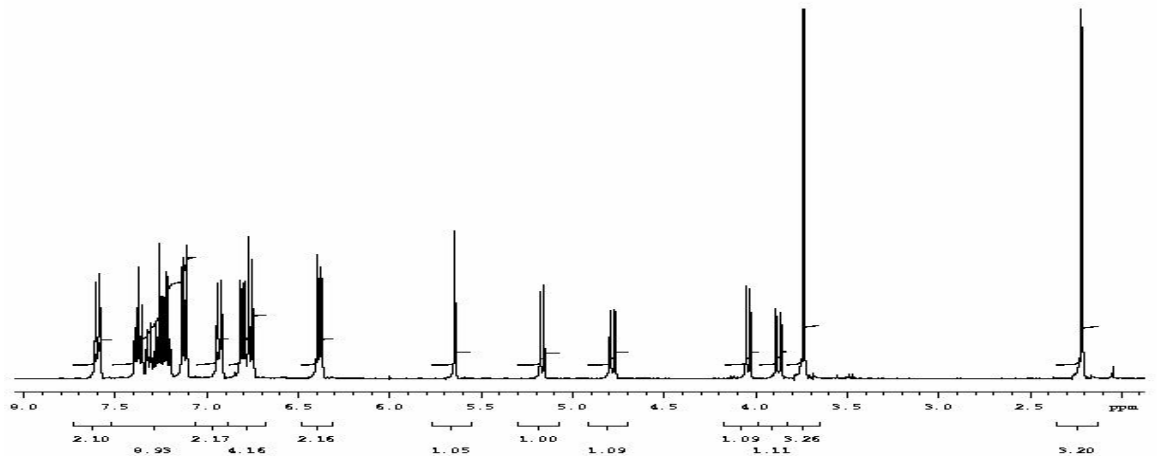
Şekil B.11. 4b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



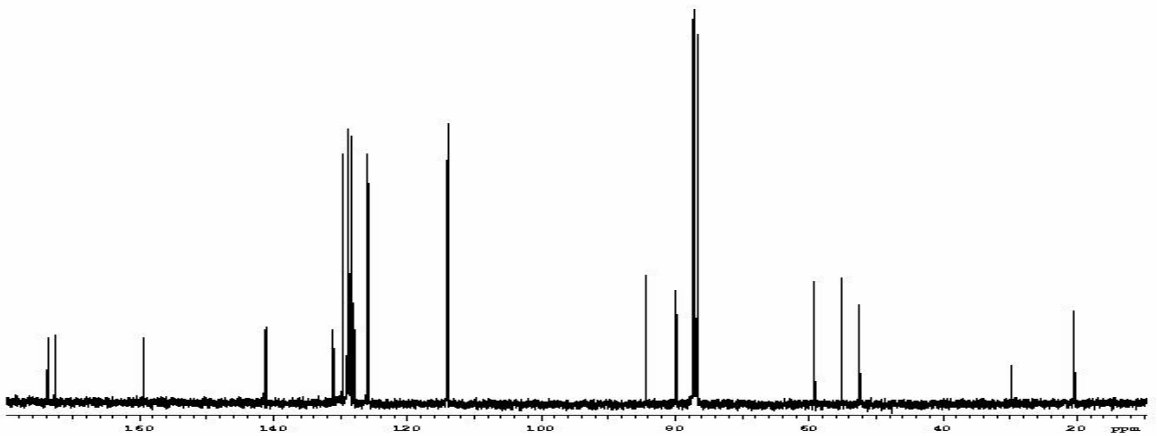
Şekil C.11. 4b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



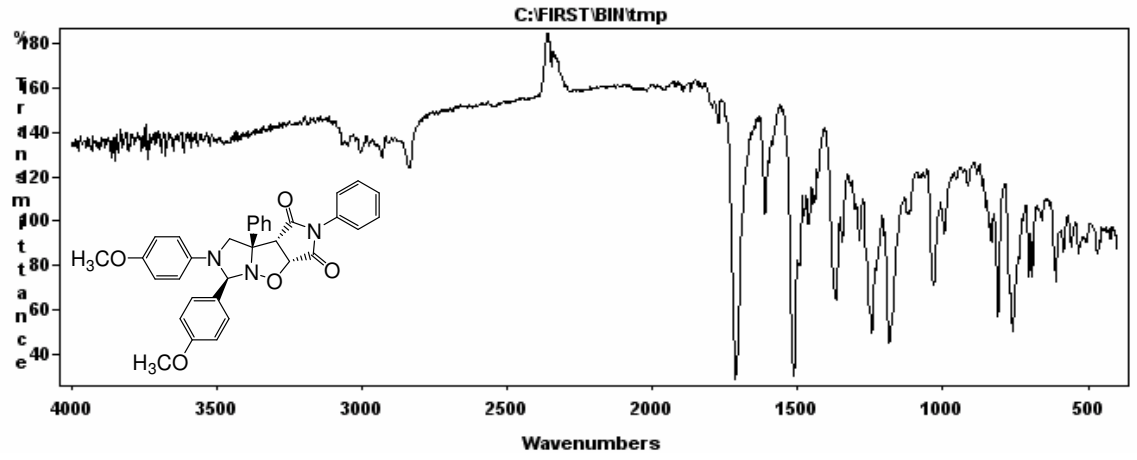
Şekil A.12. 4c Bileşiğinin IR Spektrumu



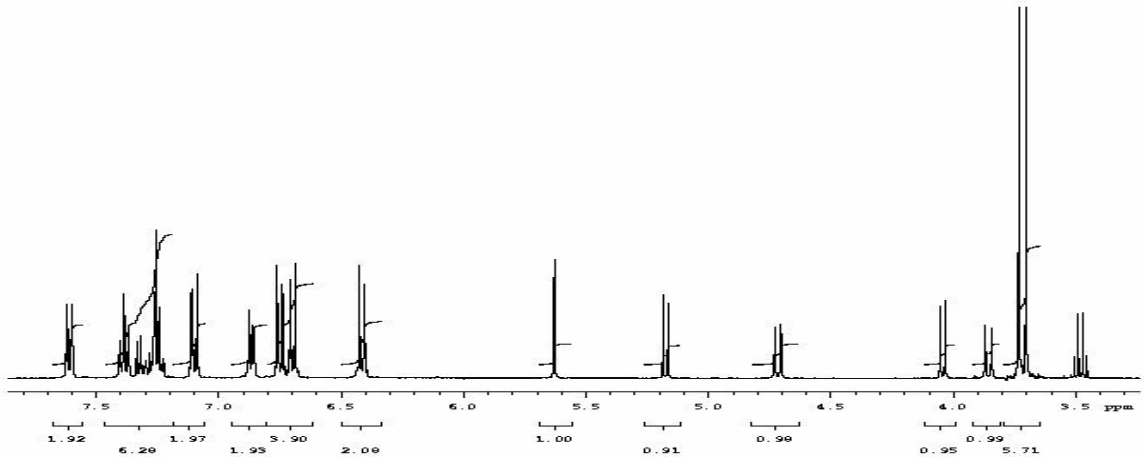
Şekil B.12. 4c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



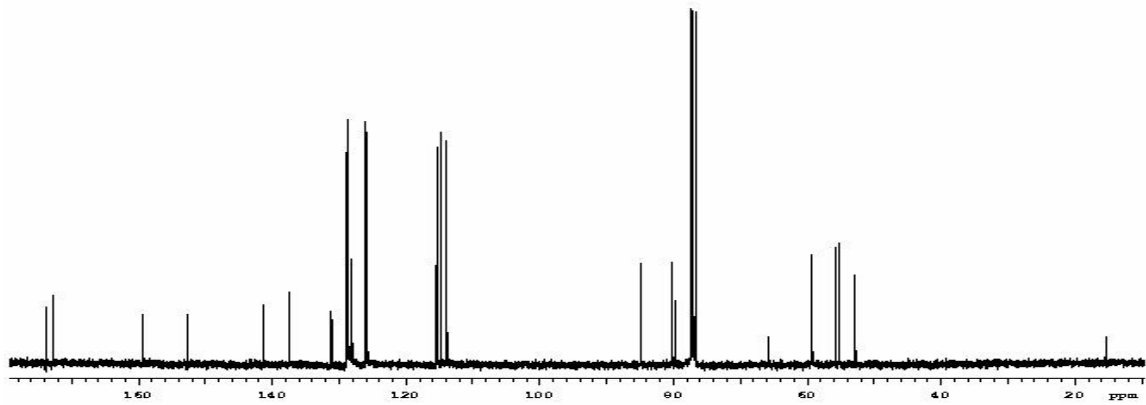
Şekil C.12. 4c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



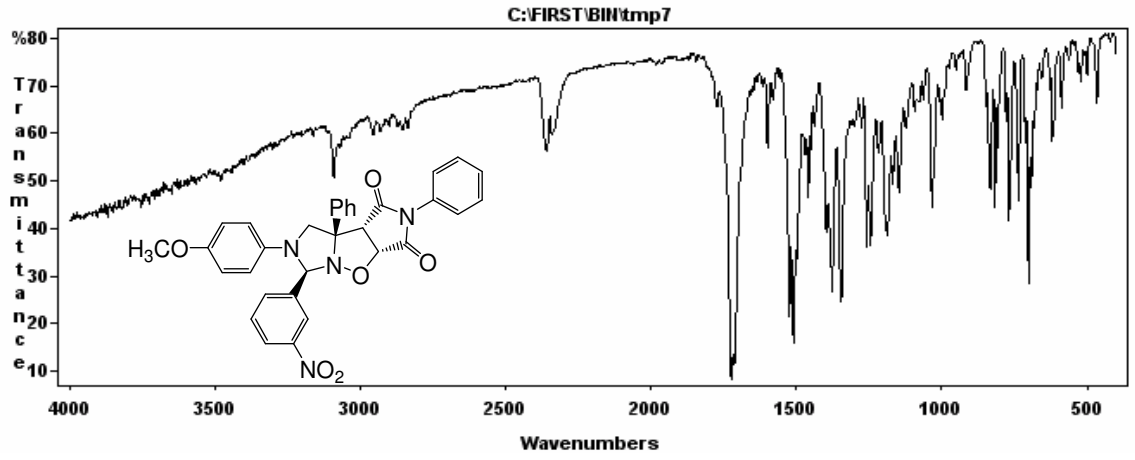
Şekil A.13. 4d Bileşiğinin IR Spektrumu



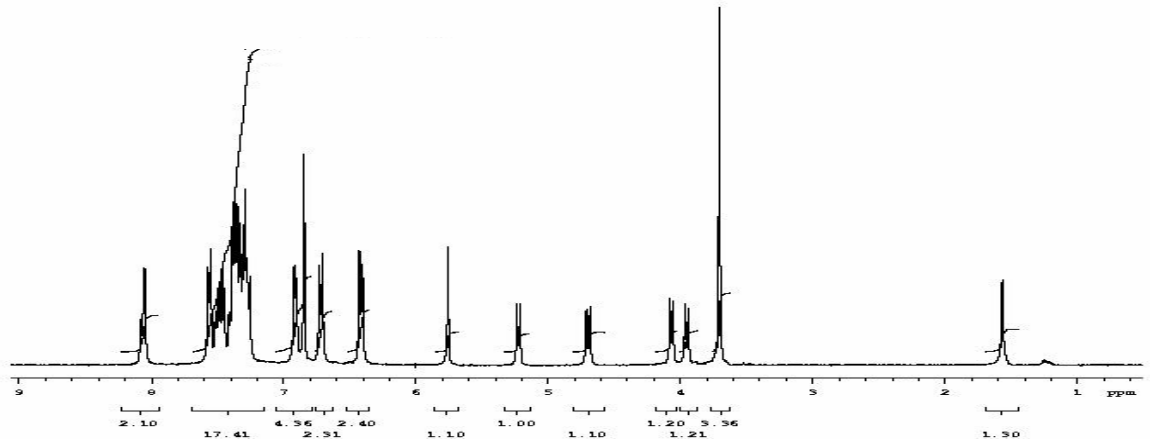
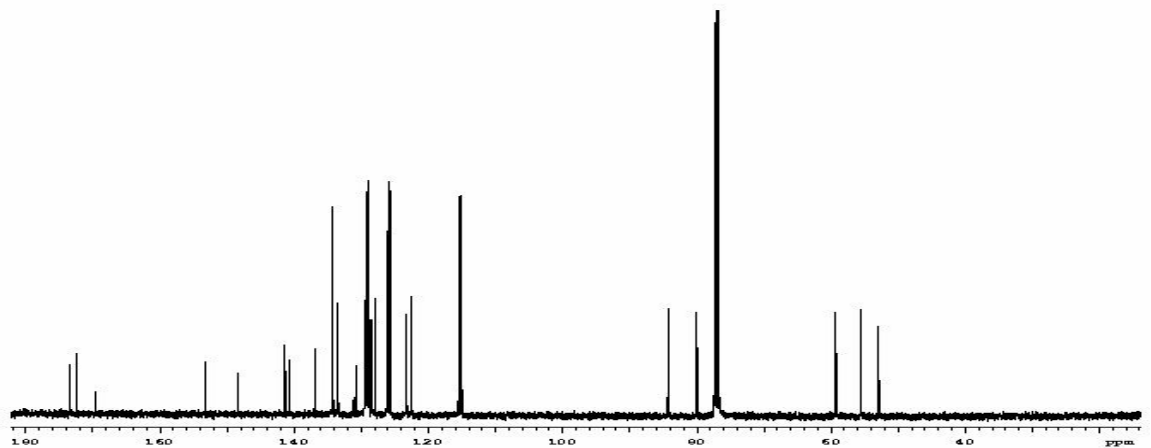
Şekil B.13. 4d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

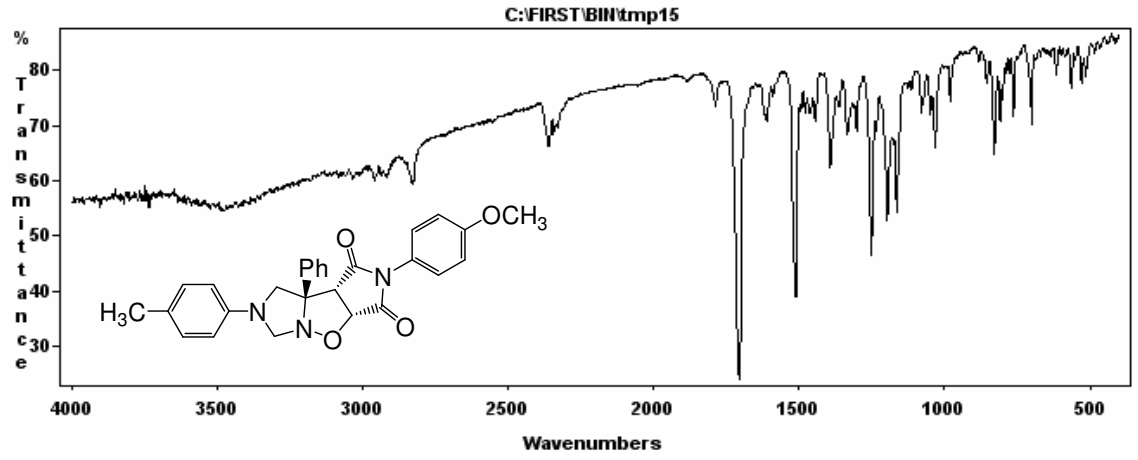


Şekil C.13. 4d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

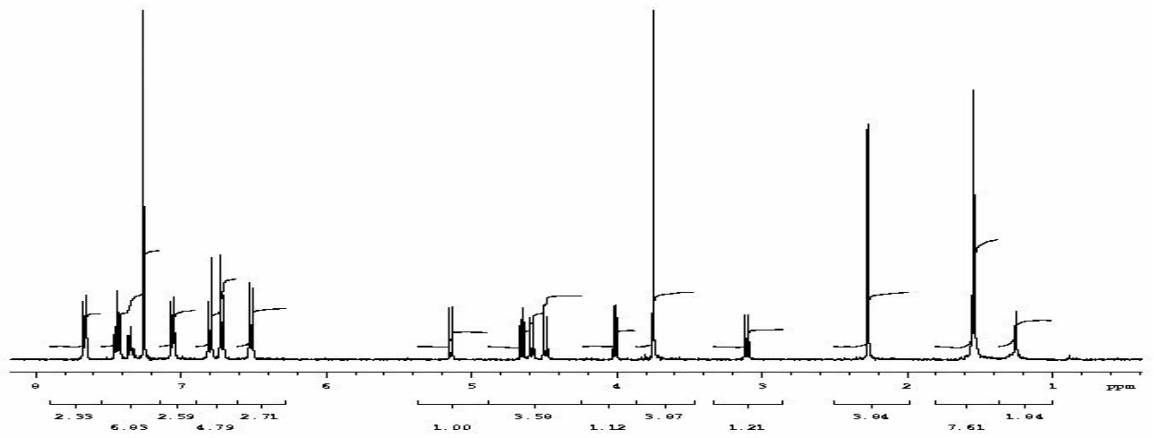


Şekil A.14. 4e Bileşiğinin IR Spektrumu

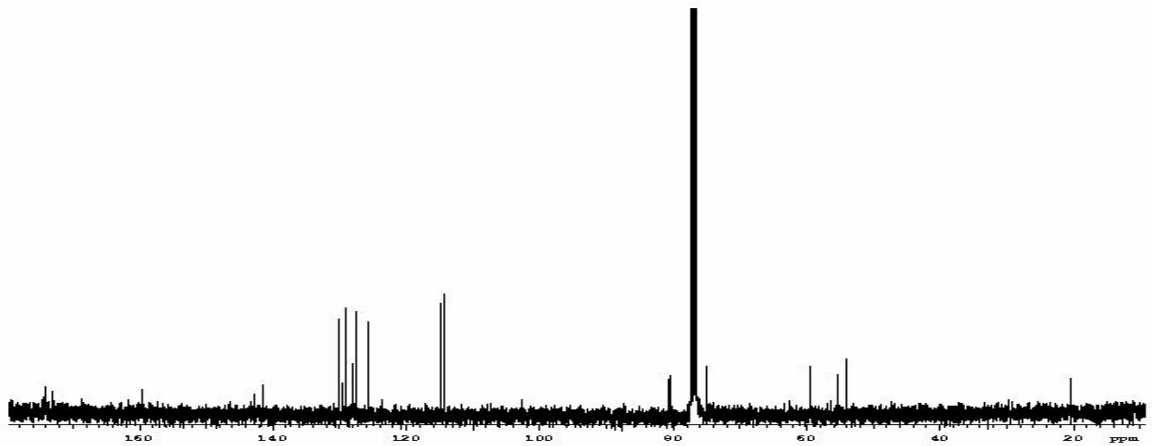
Şekil B.14. 4e Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.14. 4e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



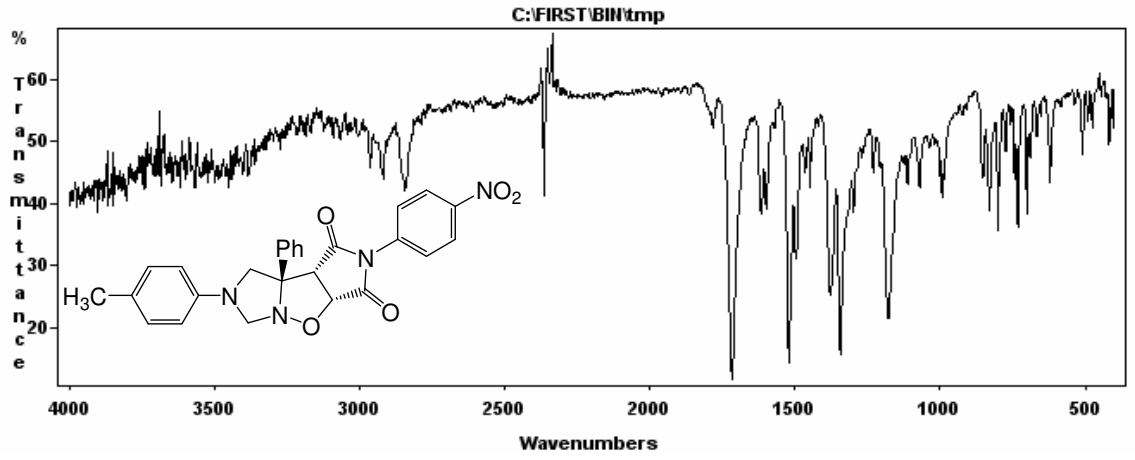
Şekil A.15. 4f Bileşiğinin IR Spektrumu



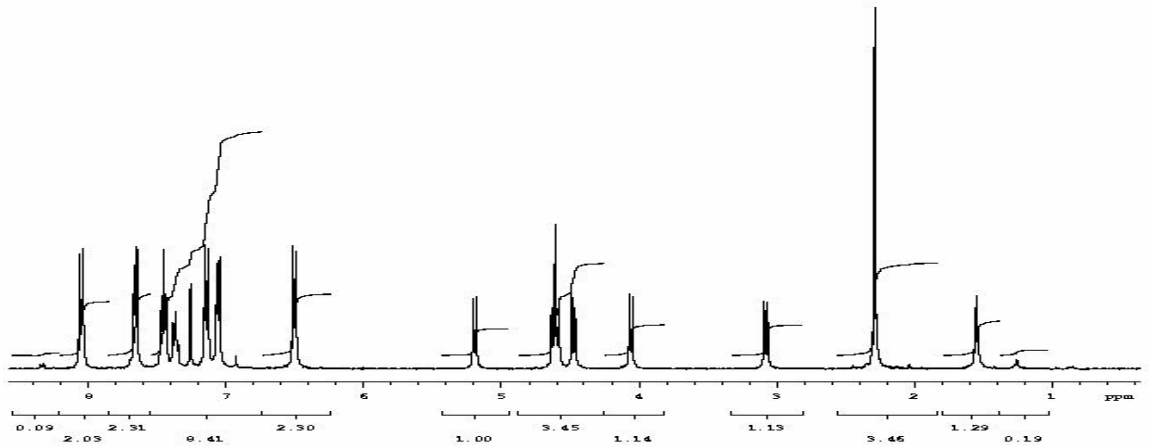
Şekil B.15. 4f Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



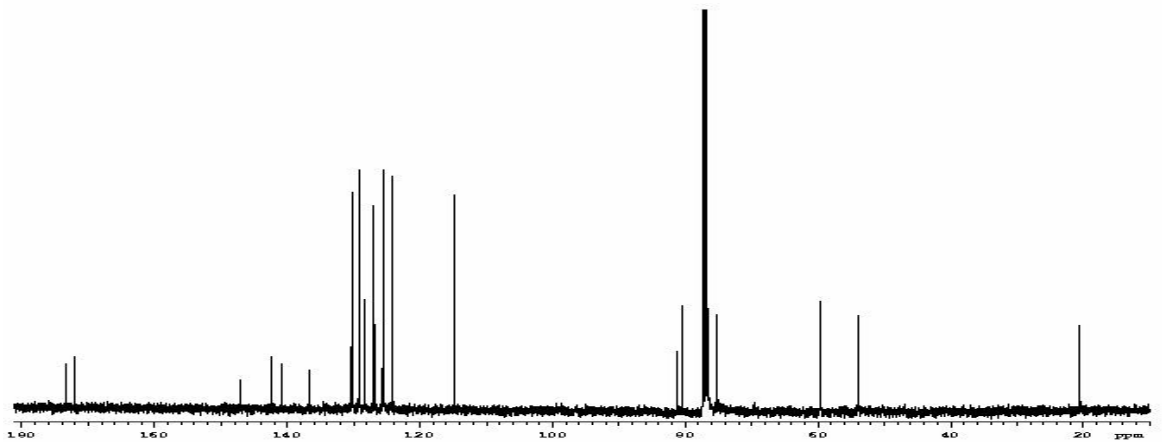
Şekil C.15. 4f Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



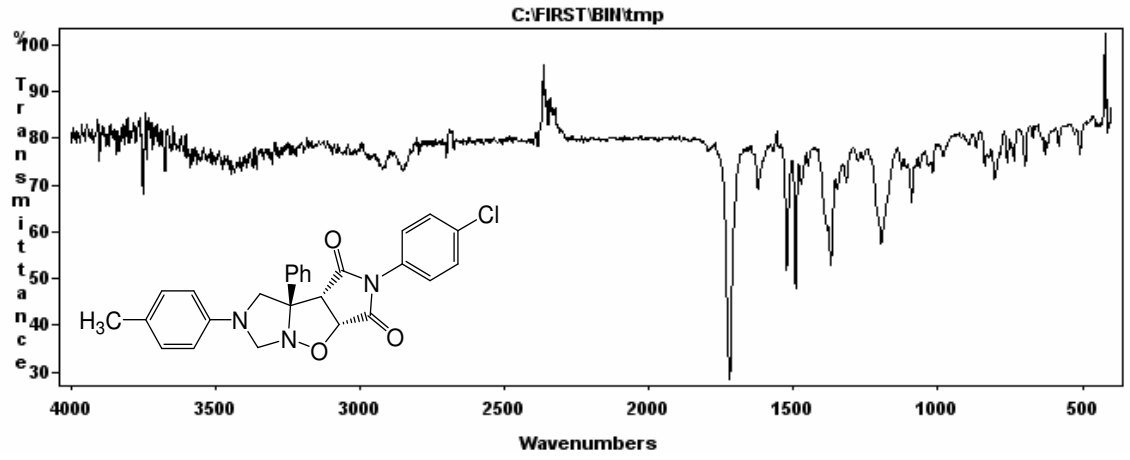
Şekil A.16. 4g Bileşiğinin IR Spektrumu



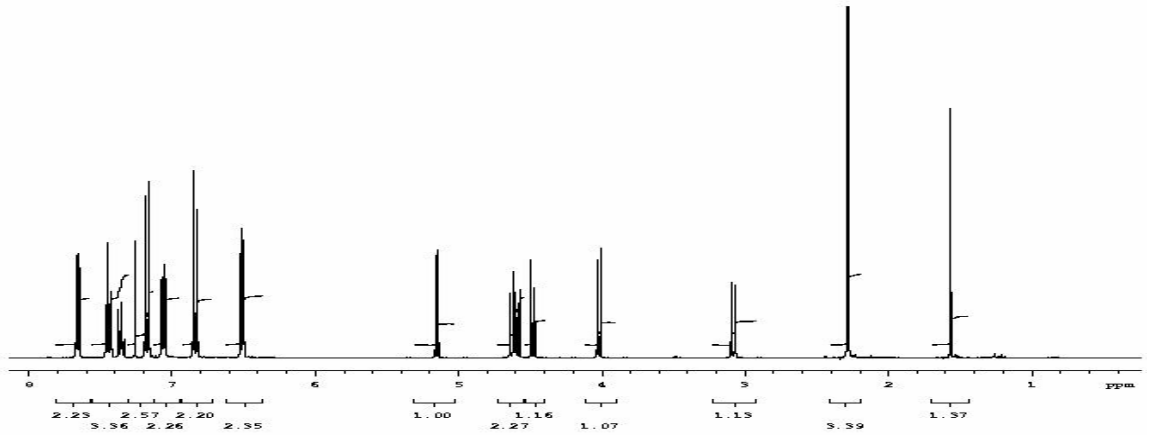
Şekil B.16. 4g Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



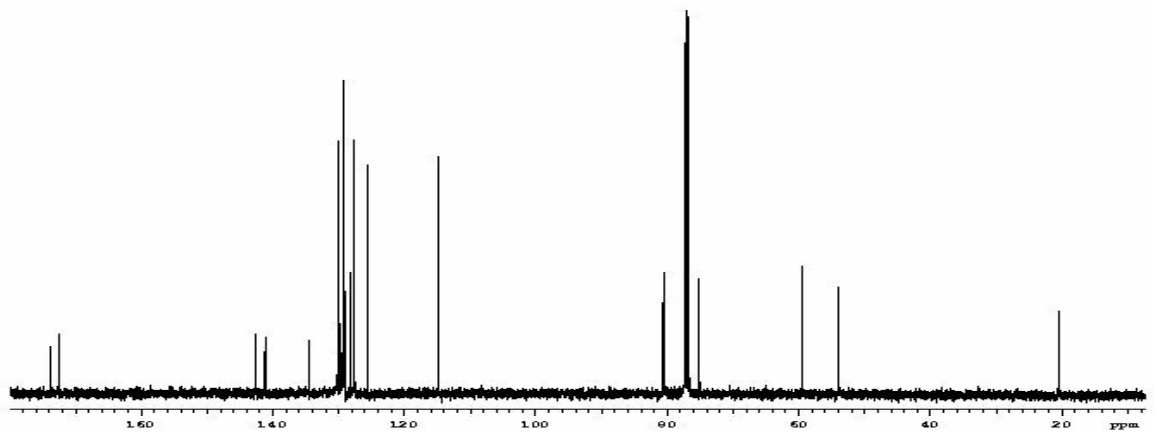
Şekil C.16. 4g Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



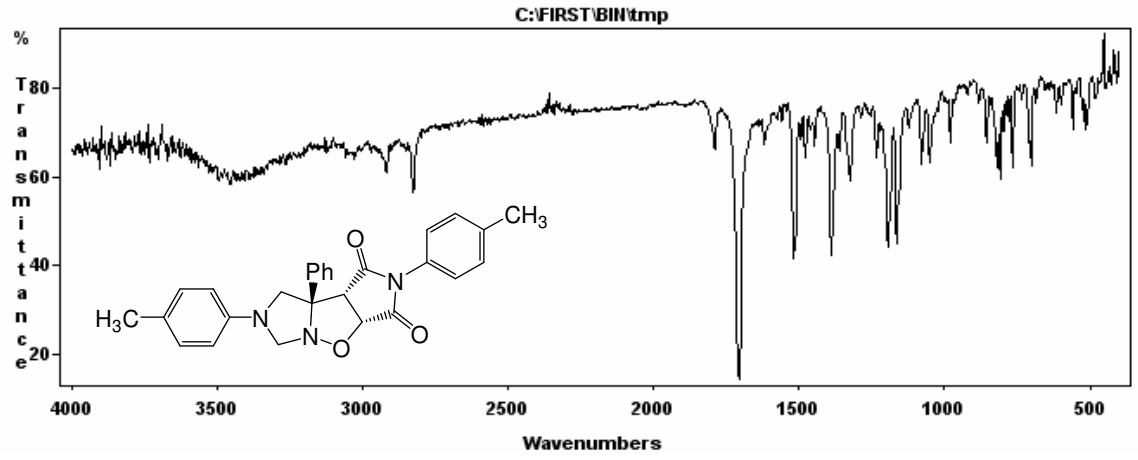
Şekil A.17. 4h Bileşiğinin IR Spektrumu



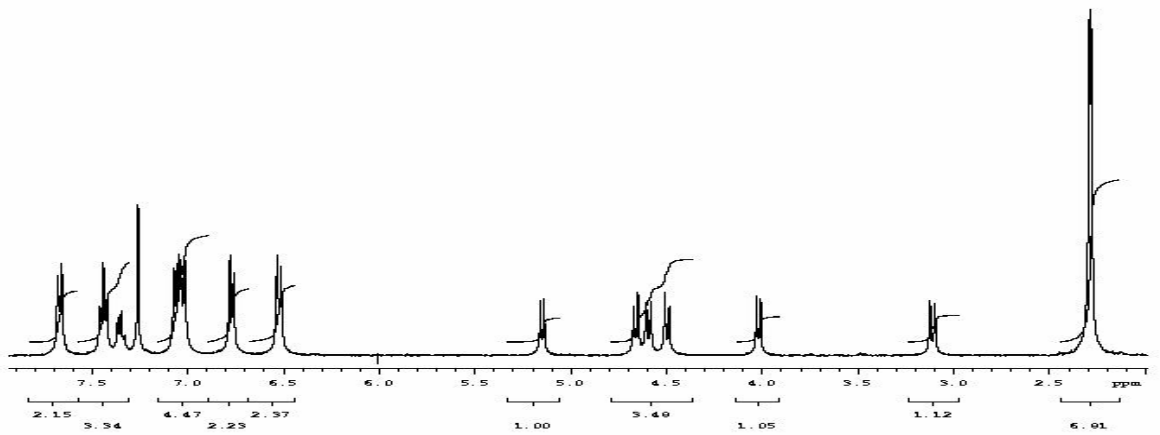
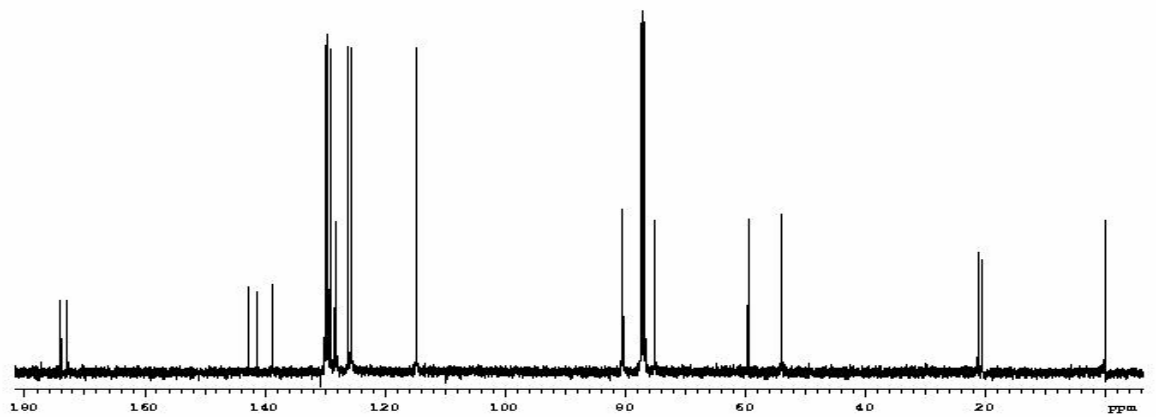
Şekil B.17. 4h Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

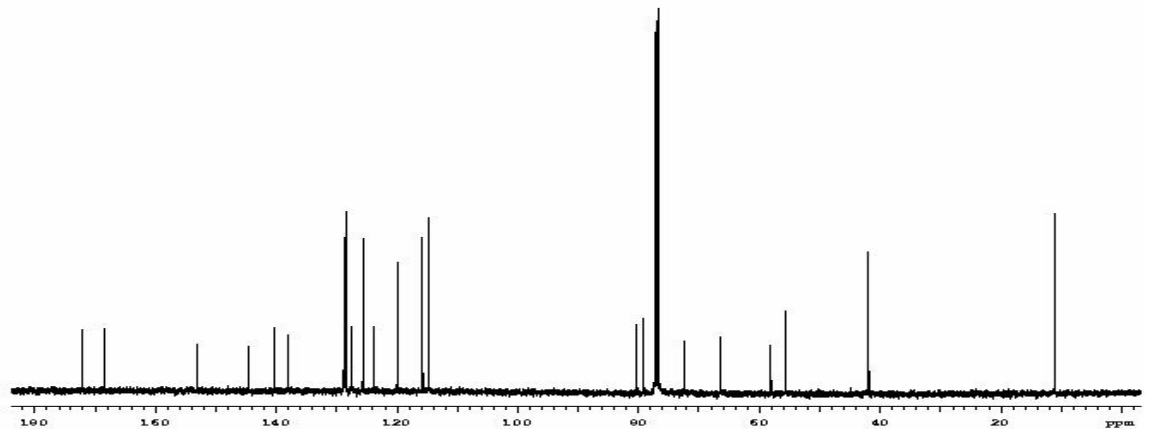
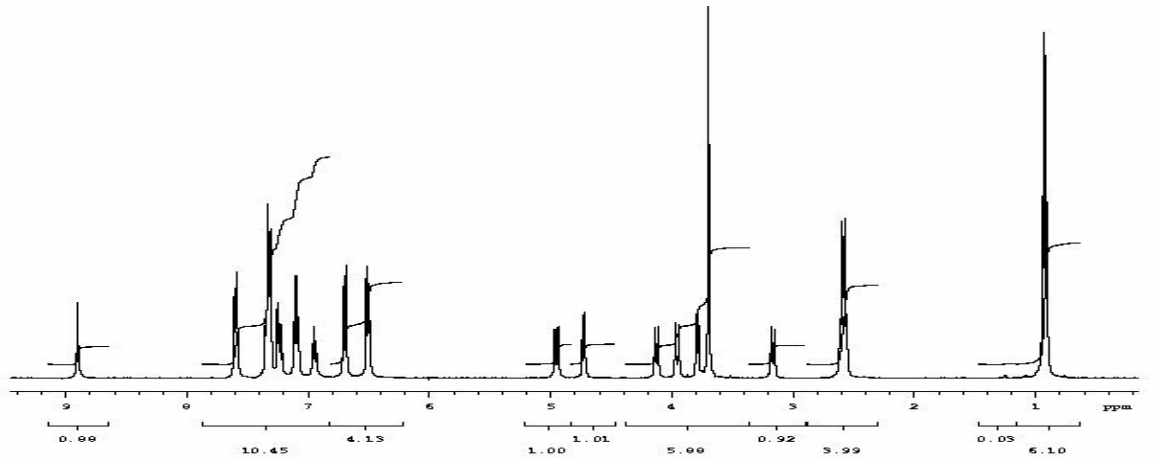
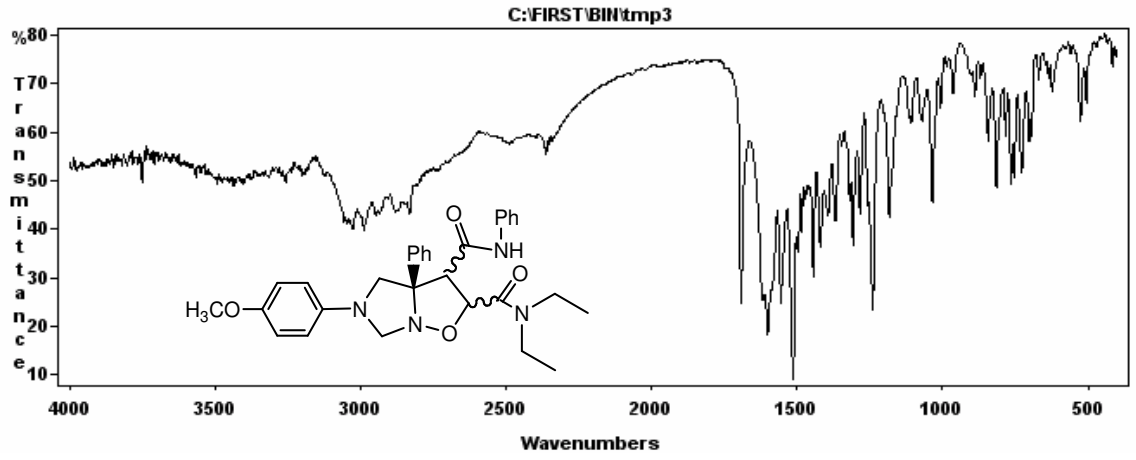


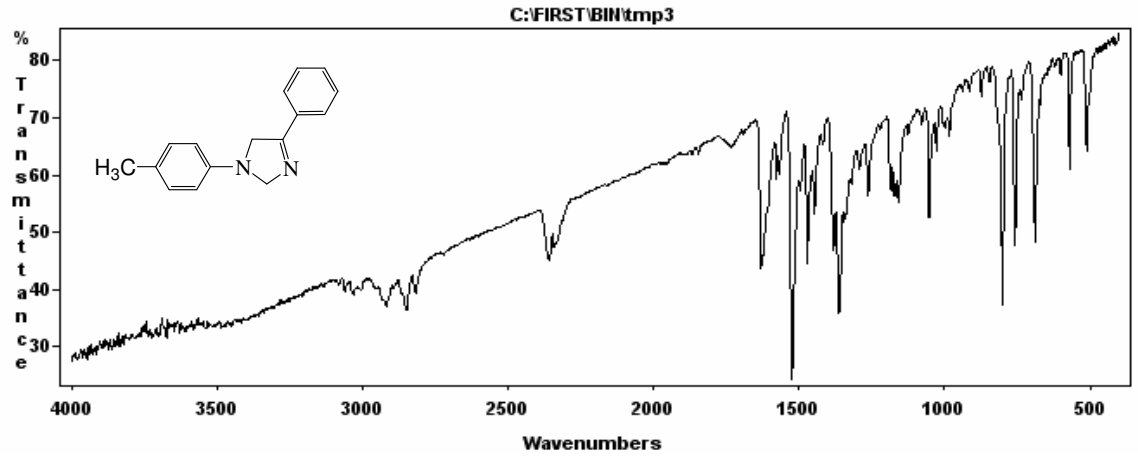
Şekil C.17. 4h Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



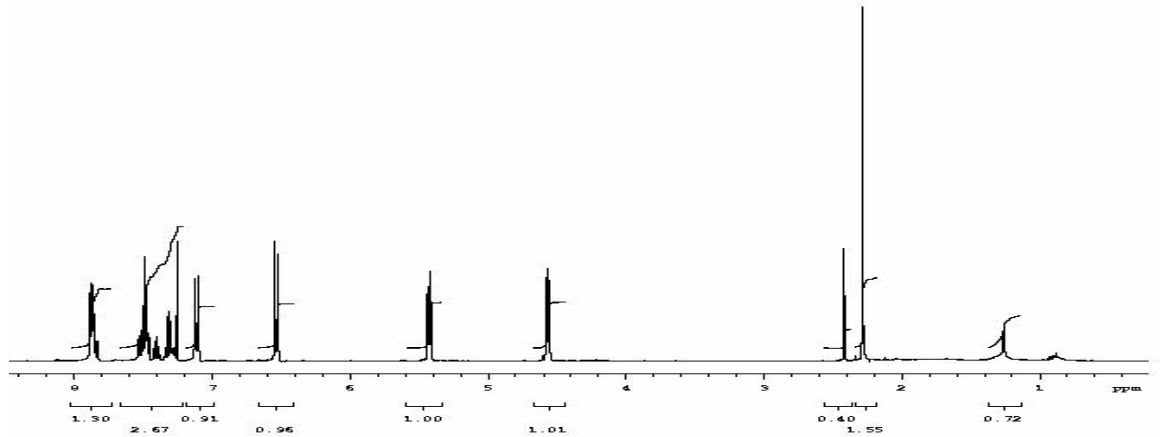
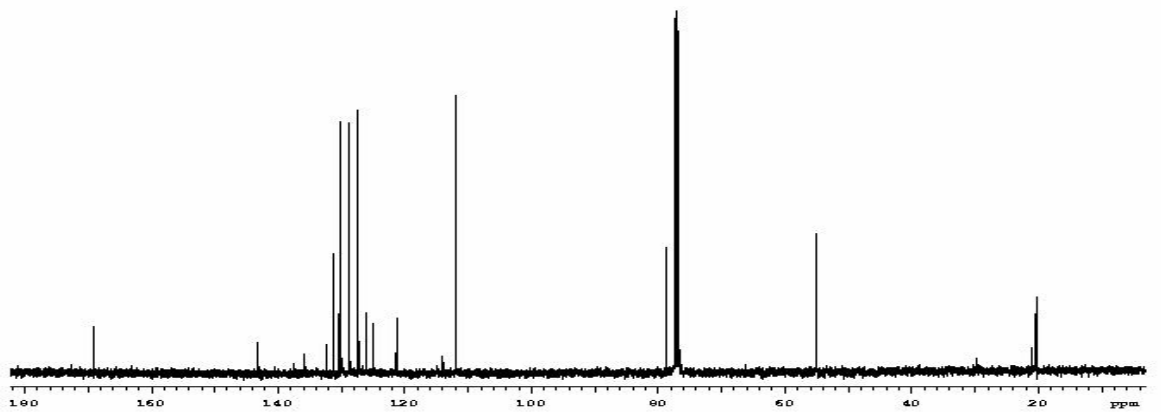
Şekil A.18. 4i Bileşiğinin IR Spektrumu

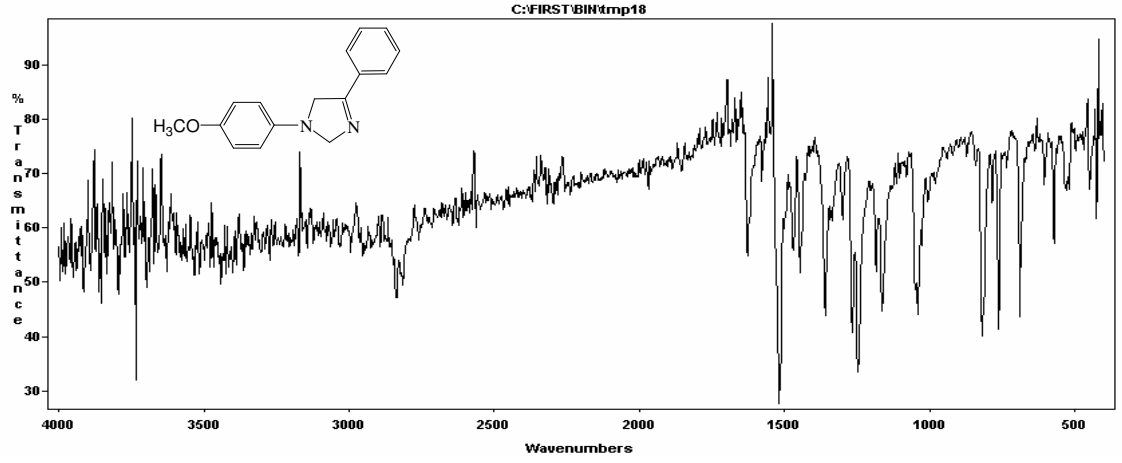
Şekil B.18. 4i Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.18. 4i Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



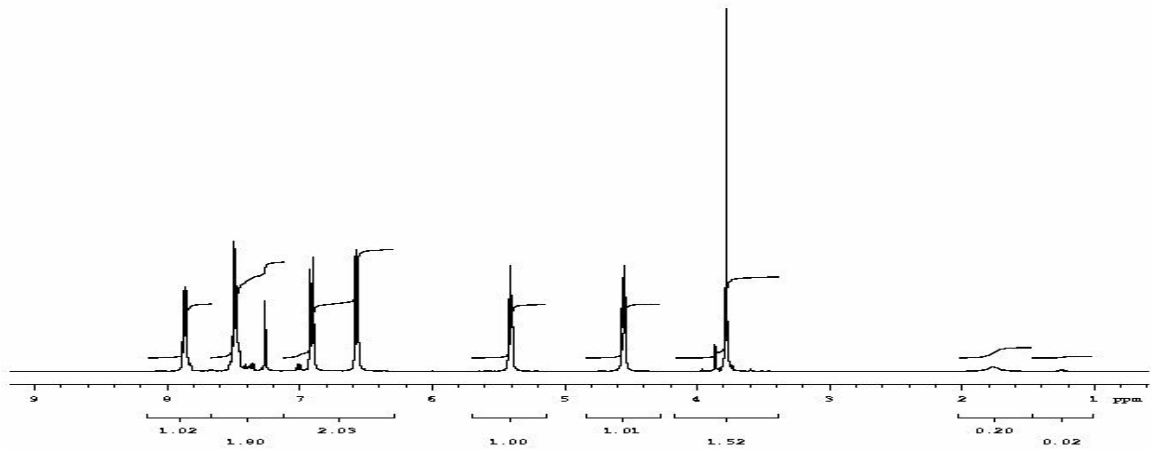


Şekil A.20. 5a Bileşiğinin IR Spektrumu

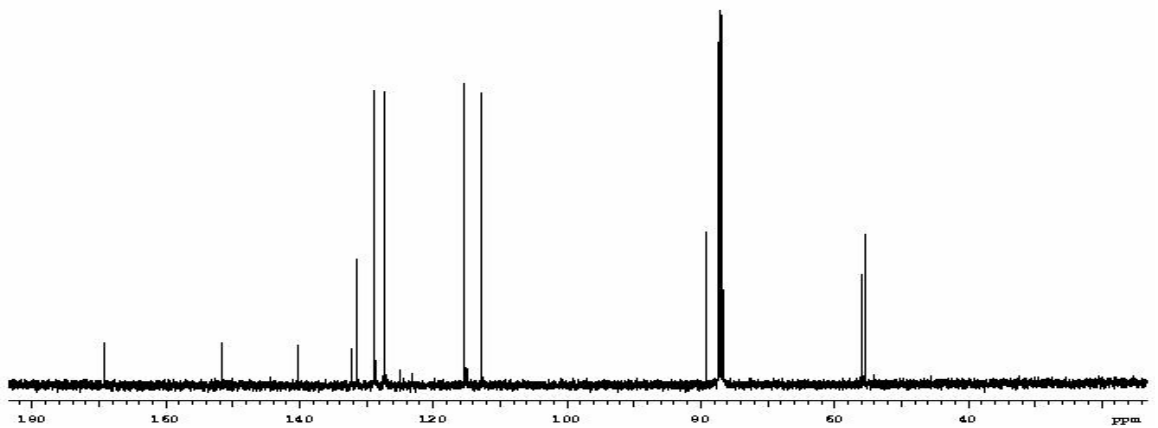
Şekil B.20. 5a Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.20. 5a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



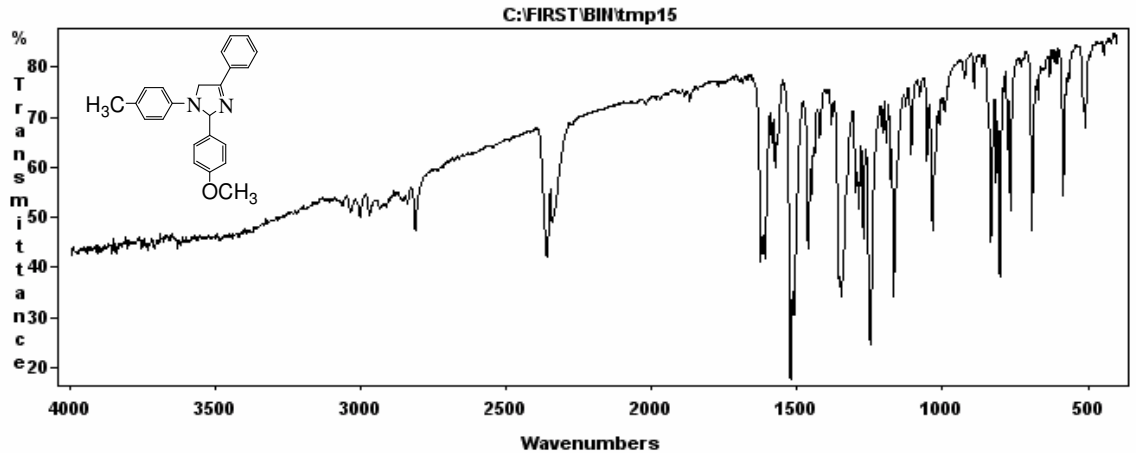
Şekil A.21. 5b Bileşiğinin IR Spektrumu



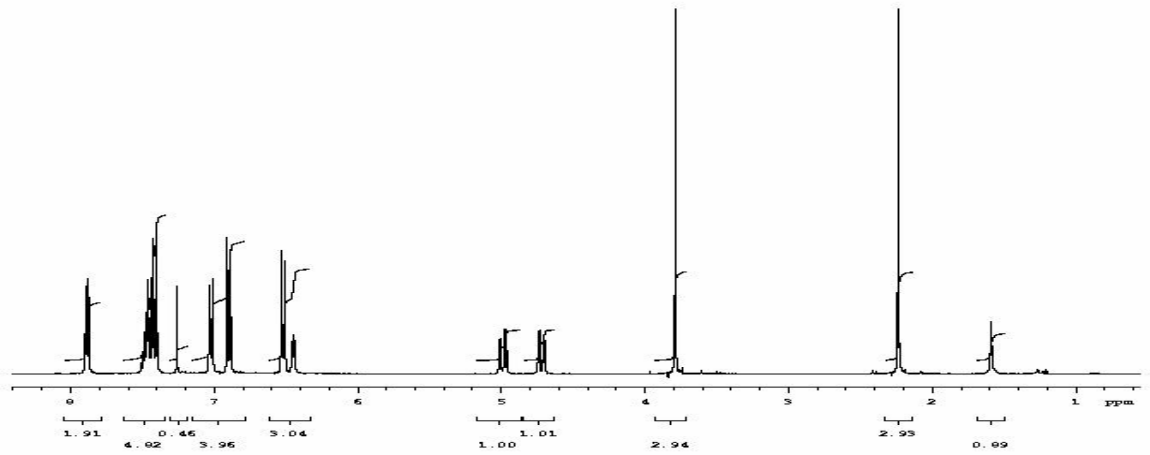
Şekil B.21. 5b Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



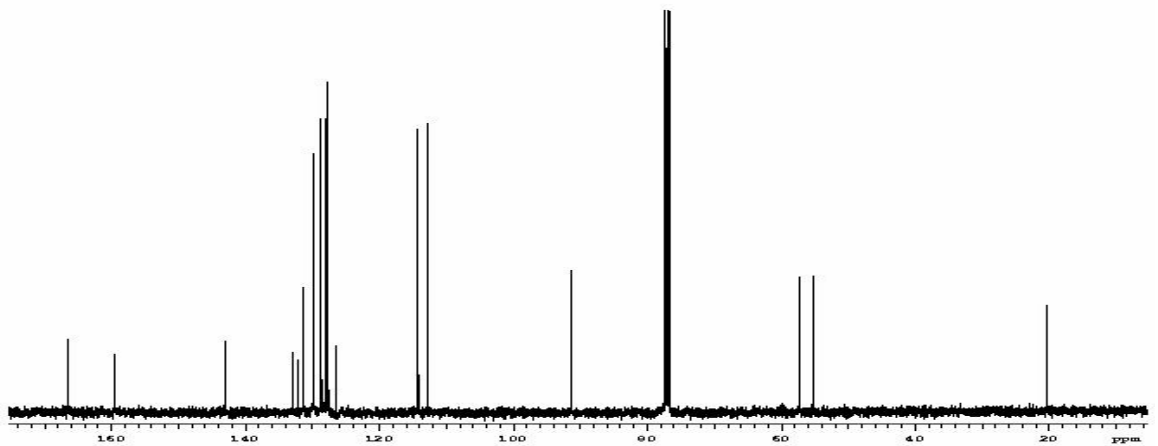
Şekil C.21. 5b Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



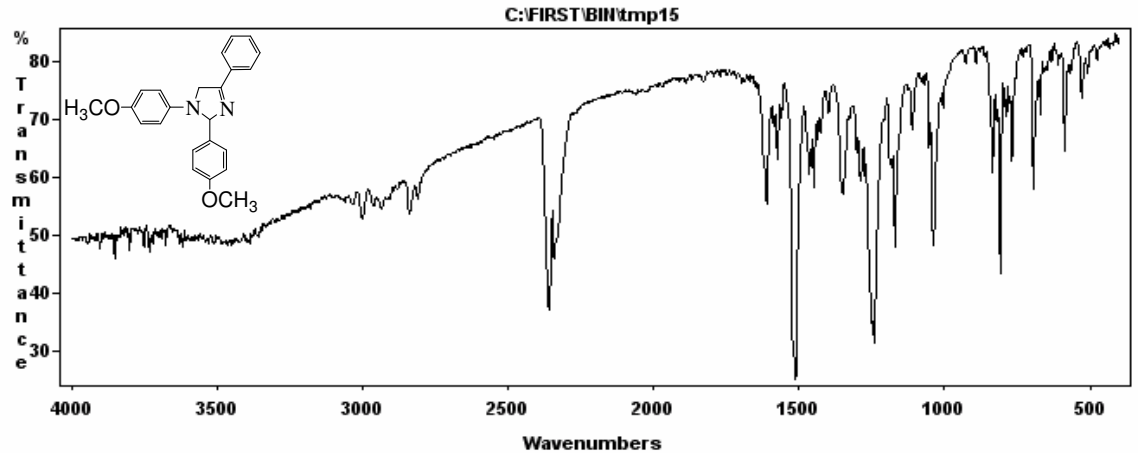
Şekil A.22. 5c Bileşiğinin IR Spektrumu



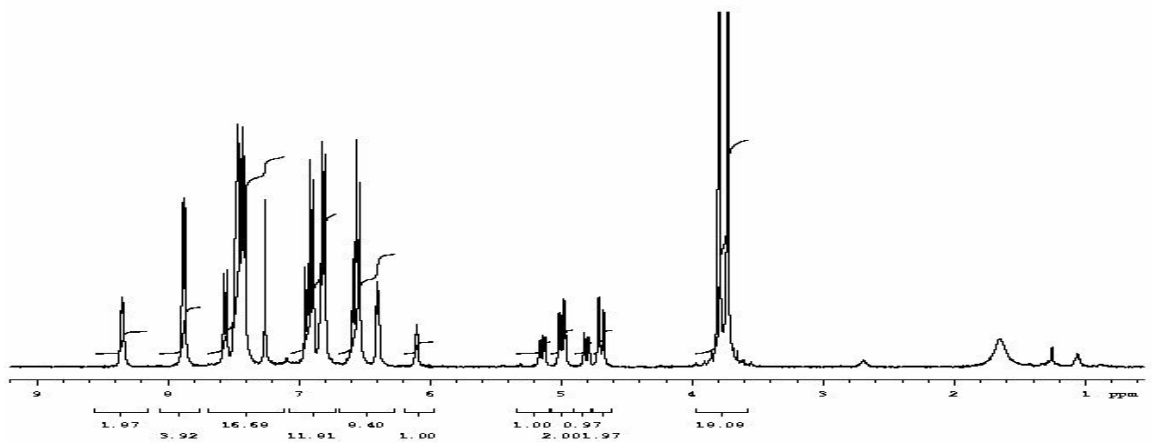
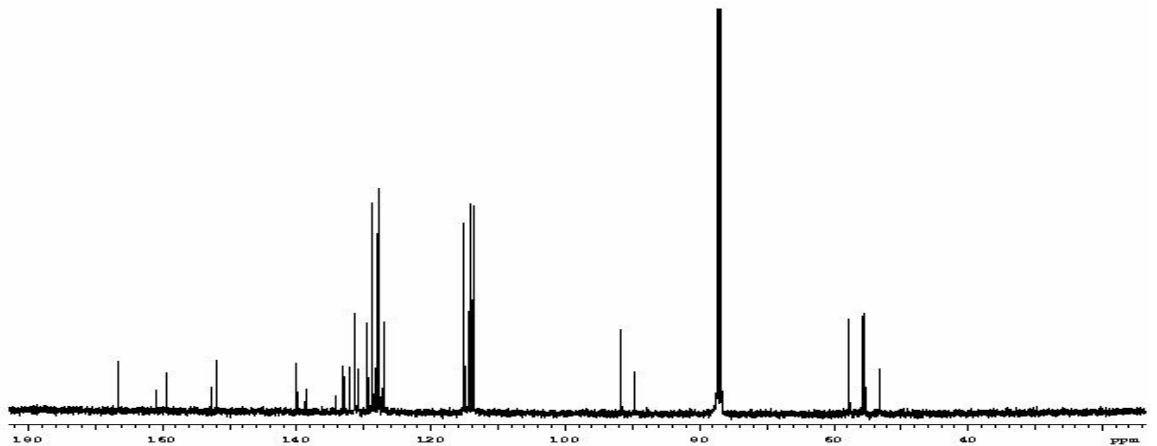
Şekil B.22. 5c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

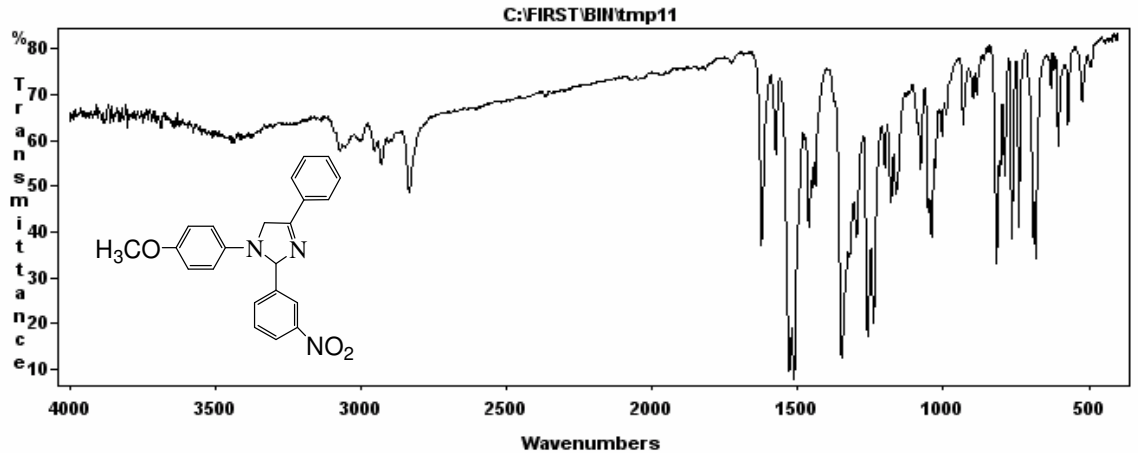


Şekil C.22. 5c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

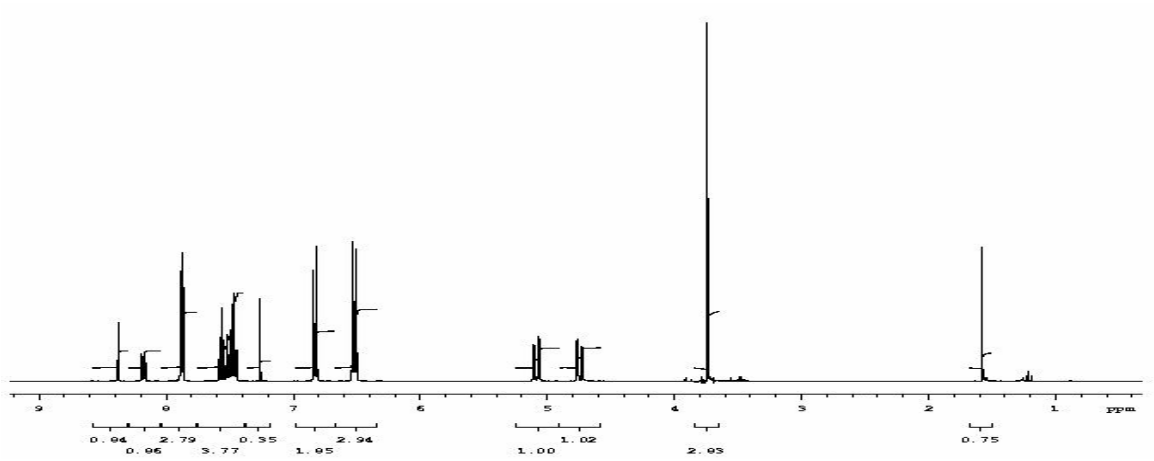
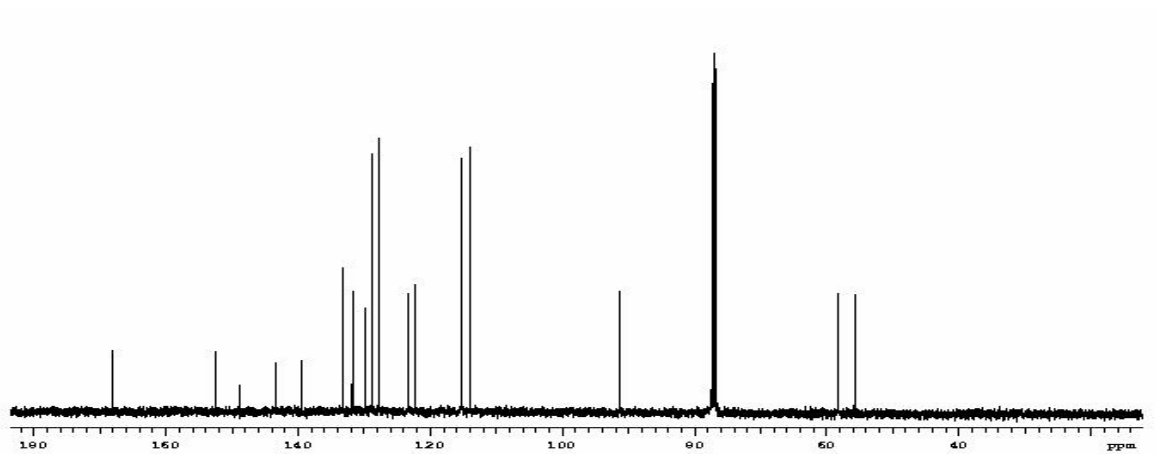


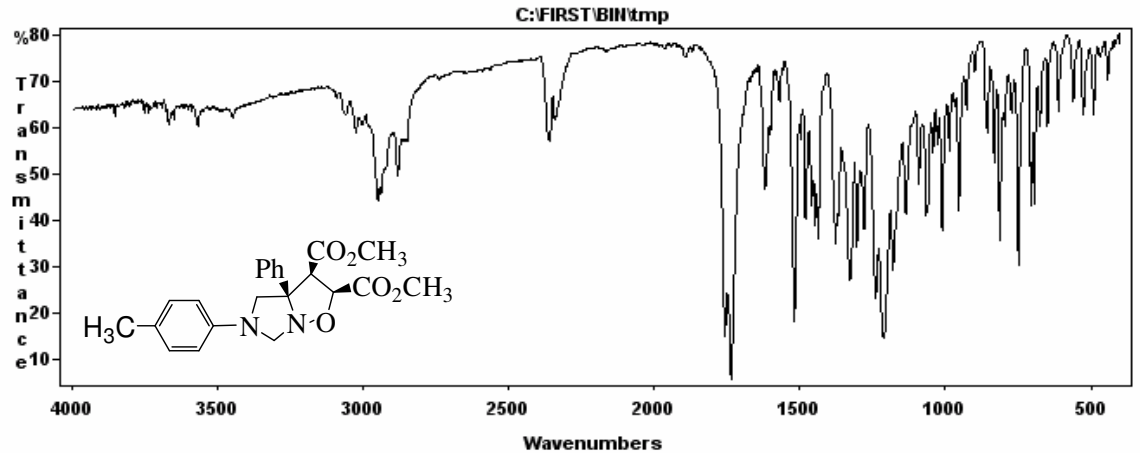
Şekil A.23. 5d Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.23. 5d Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.23. 5d Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

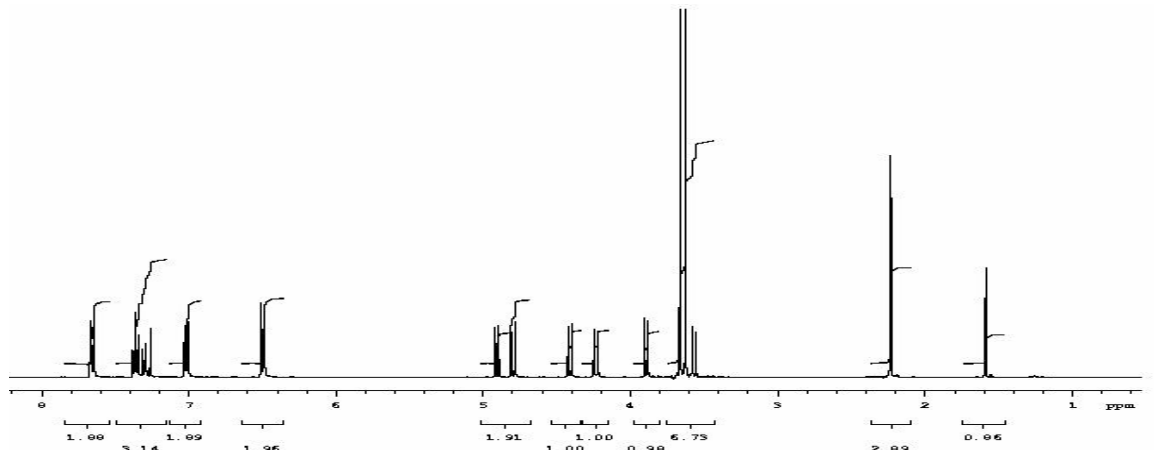
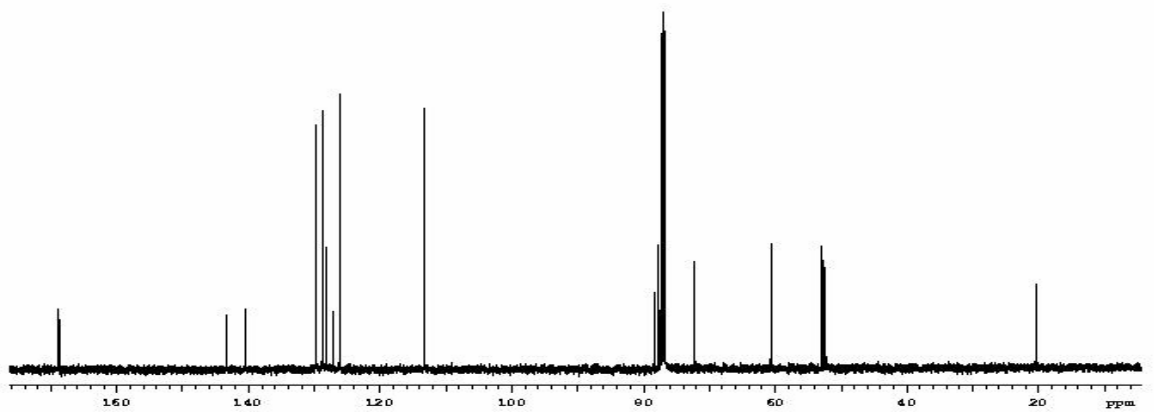


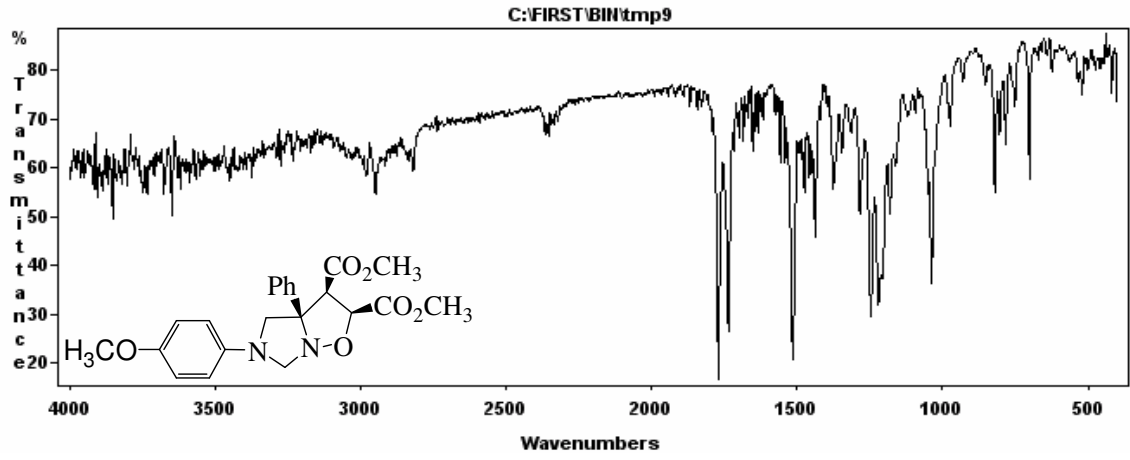
Şekil A.24. 5e Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.24. 5e Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.24. 5e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.

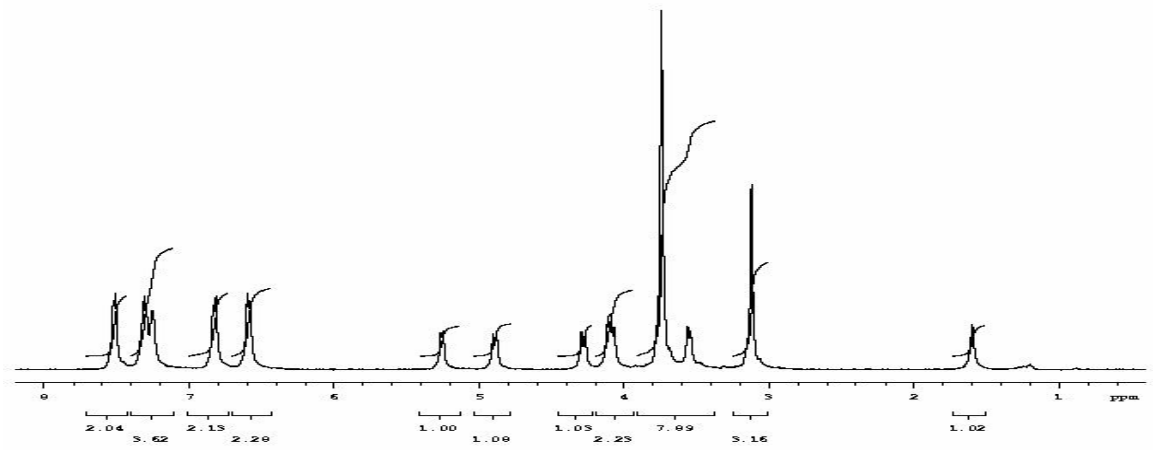
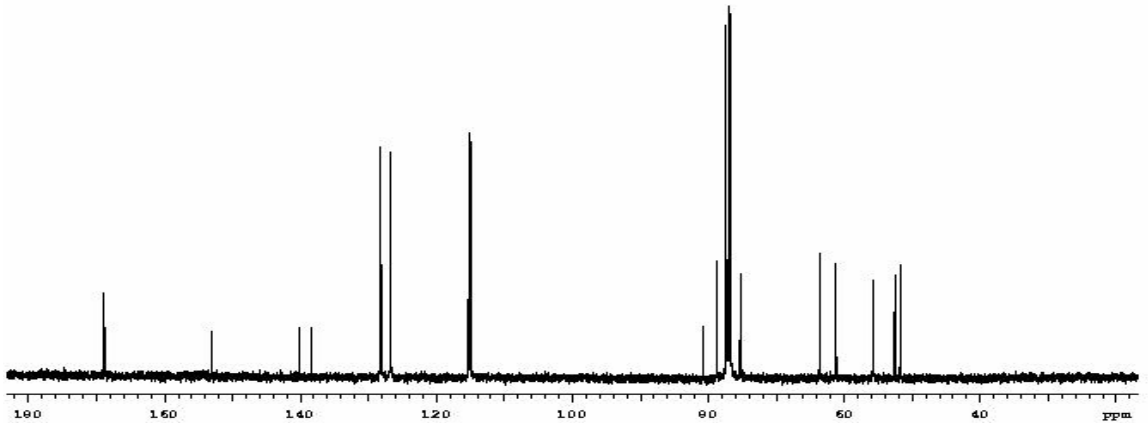


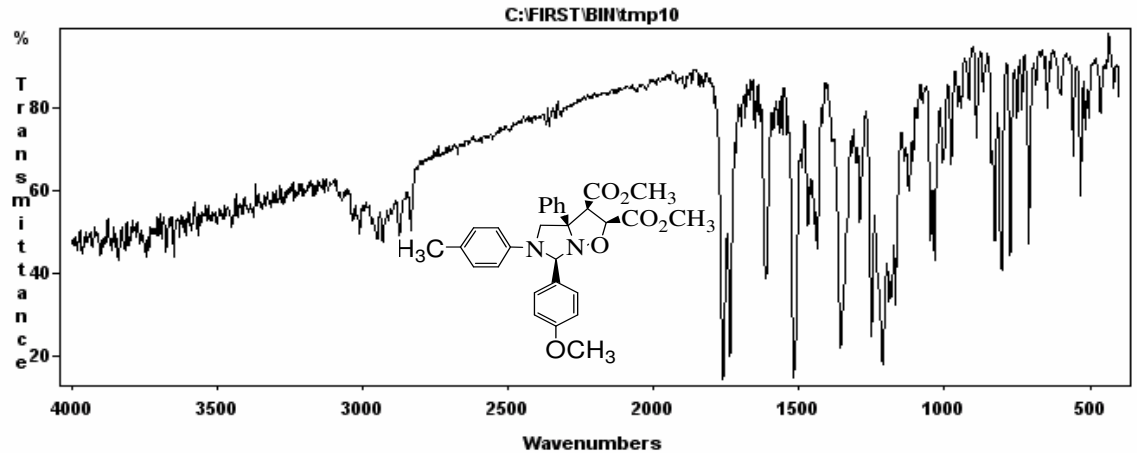
Şekil A.25. 7a Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.25. 7a Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.25. 7a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu.

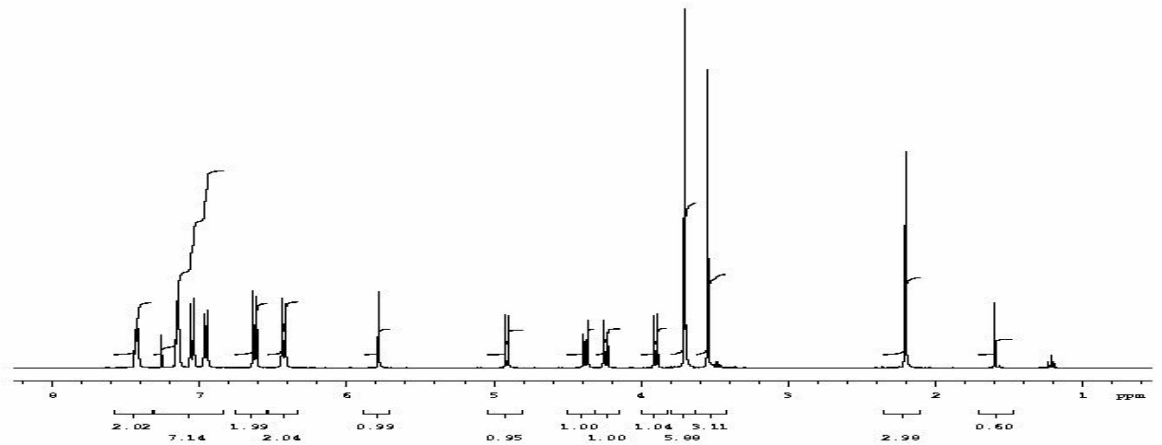
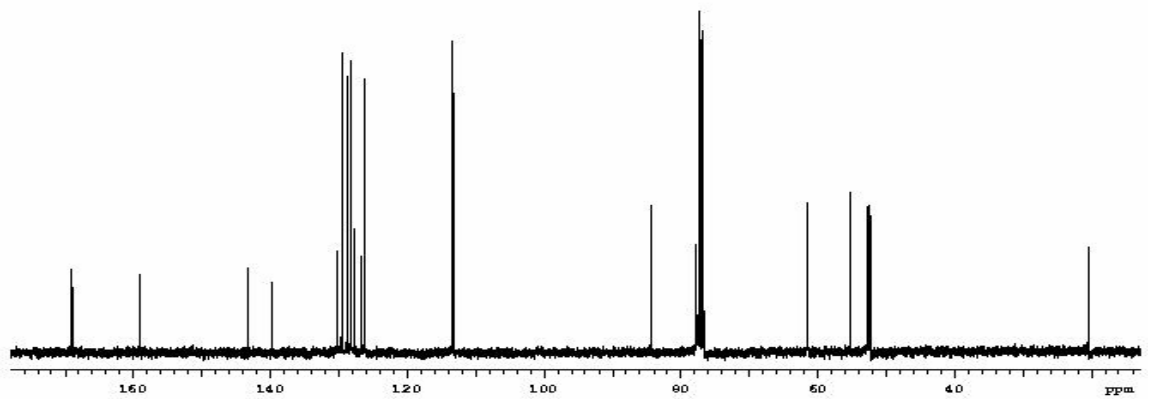


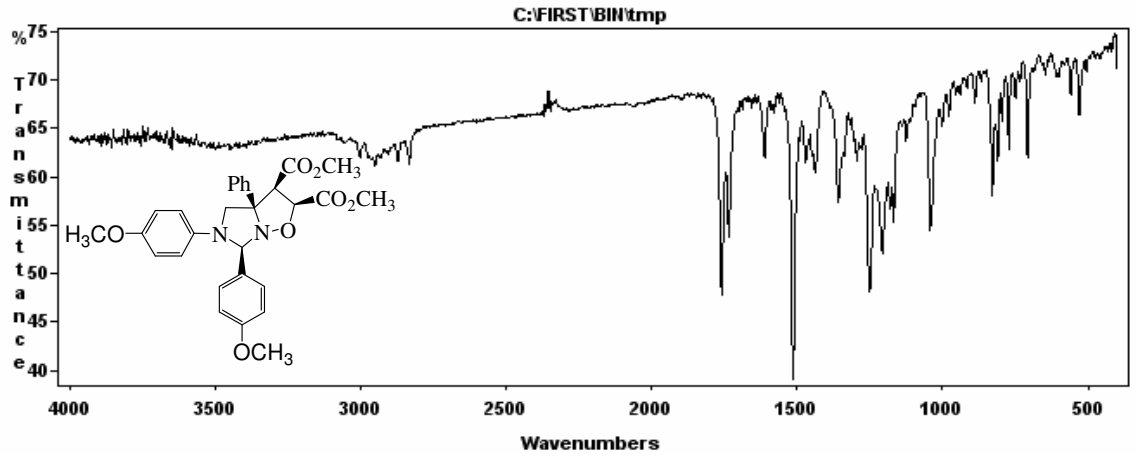
Şekil A.26. 7b Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.26. 7b Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.26. 7b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

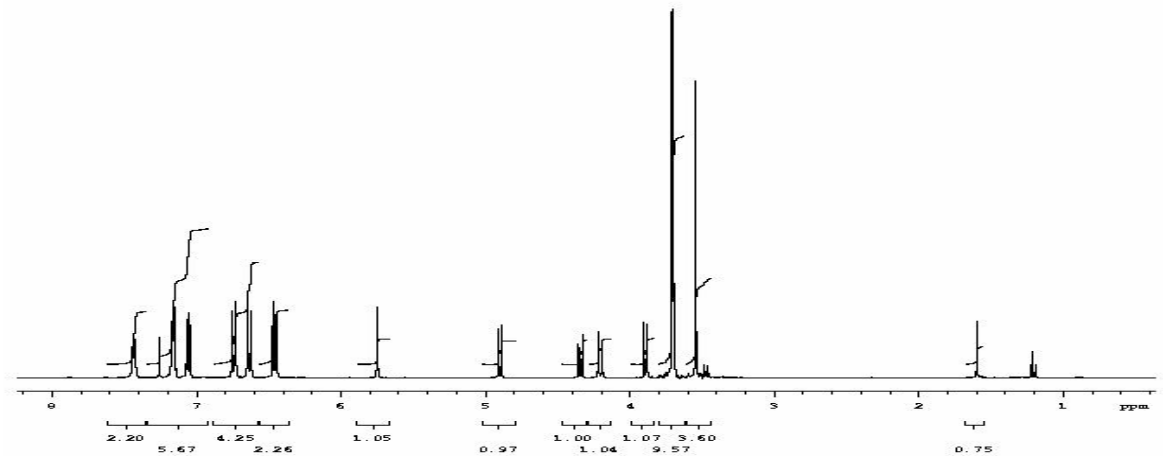


Şekil A.27. 7c Bileşiğinin IR Spektrumu

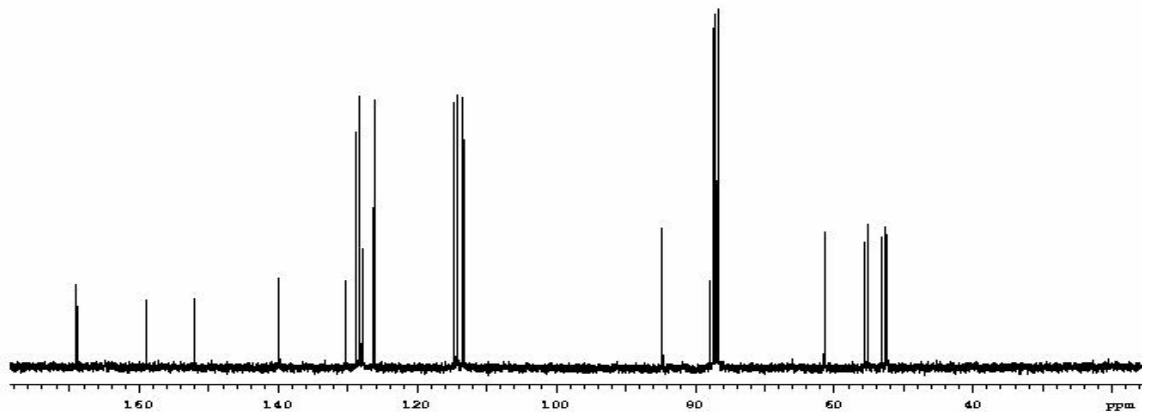
Şekil B.27. 7c Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.27. 7c Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



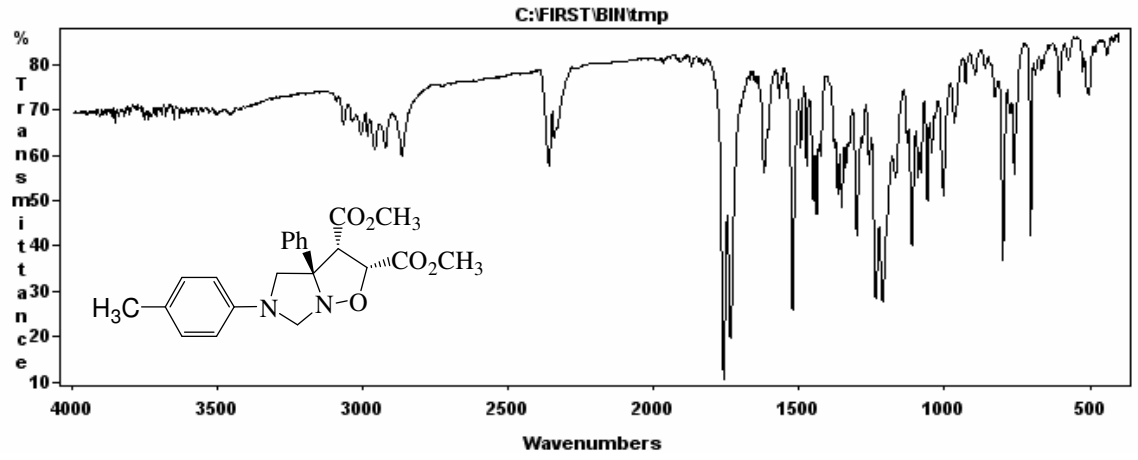
Şekil A.28. 7d Bileşiğinin IR Spektrumu



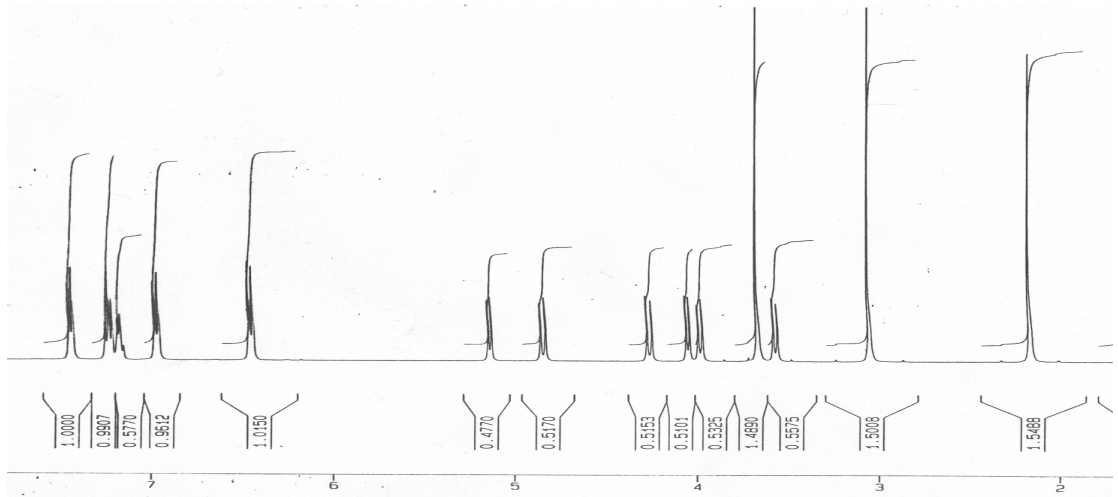
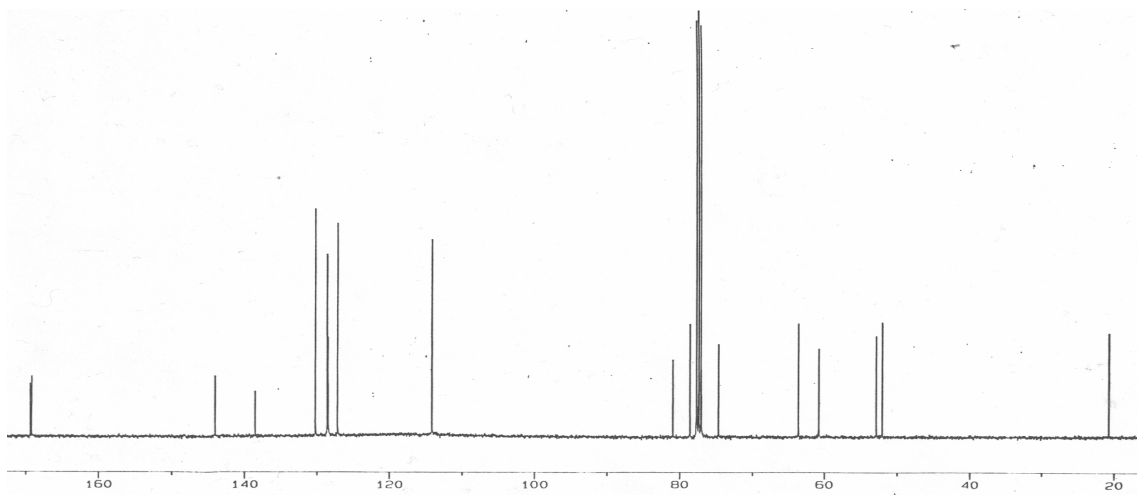
Şekil B.28. 7d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

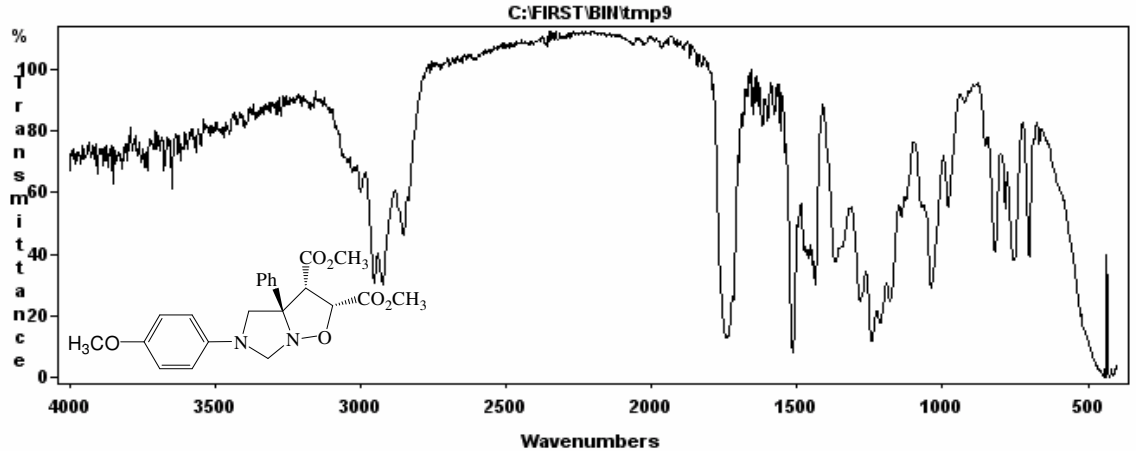


Şekil C.28. 7d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu.

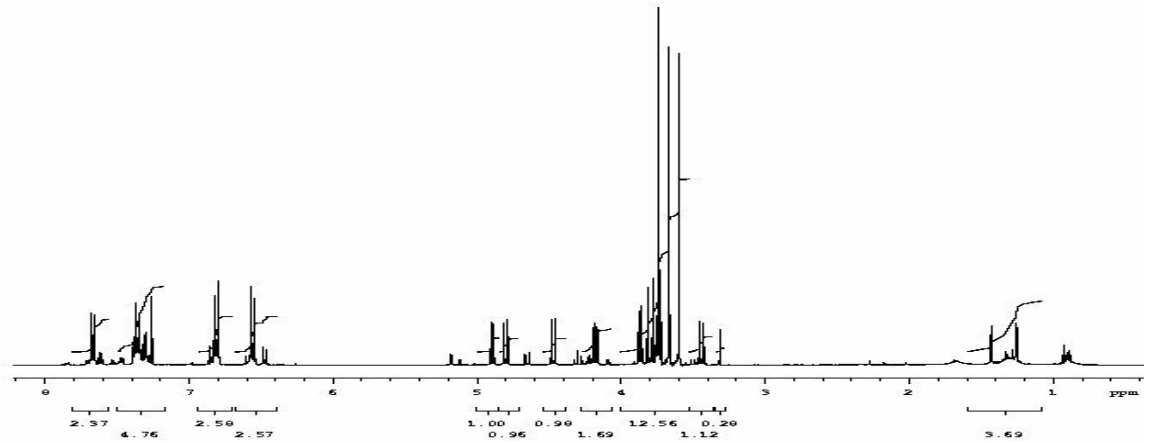


Şekil A.29. 8a Bileşiğinin IR Spektrumu

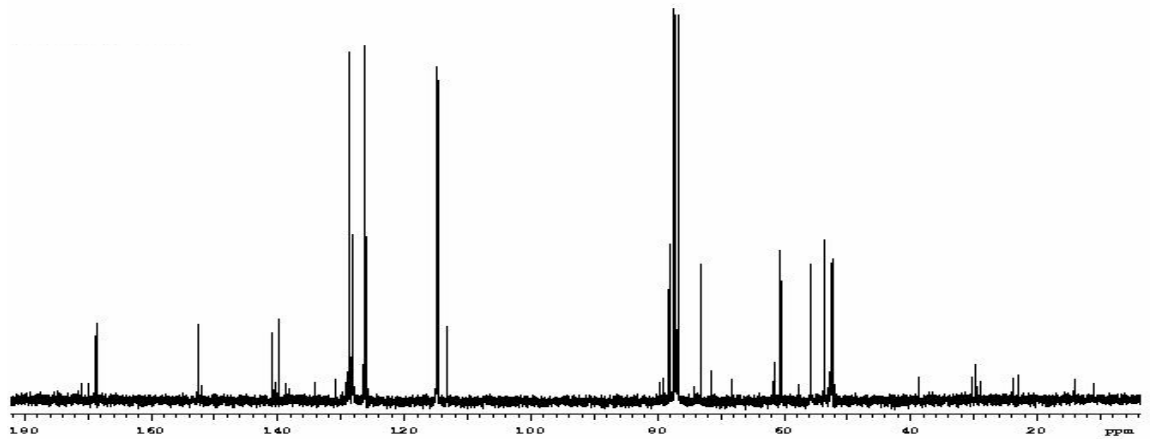
Şekil B.29. 8a Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.29. 8a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil A.30. 8b Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil B.30. 8b Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil C.30. 8b Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

TEŞEKKÜR

Yaptığım çalışmanın her aşamasında yardımlarından ve yorumlarından dolayı değerli hocam Necdet Coşkun'a, yardımlarından ve her konuda desteğinden dolayı danışman hocam, Yrd. Doç. Dr. Nevin Arıkan'a, bu günlere gelmemin yegane sebebi olan, sıkıntılarımı ve sevinçlerimi uzakta olsa paylaştığım anlayışlı ve sabırlı biricik aileme, manevi desteği ile her zaman yanımda olan başta Aylin Öztürk olmak üzere ev arkadaşlarıma, yardım ve desteklerinden dolayı Araş. Gör. Mustafa Er, Araş. Gör. Meliha Çetin ve tüm laboratuvar arkadaşlarıma, bu çalışmanın tamamlanabilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu'na sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Antalya'da doğdu. İlk ve orta okulu Serik Kazım Karabekir İlköğretim okulunda, liseyi Serik Lisesi'nde okudu. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.