

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**İMİDAZOL HALKASINA SAHİP HETEROBİSİKLIK SİSTEMLERİN
SENTEZİ İÇİN YENİ METOTLAR GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Volkan TAŞDEMİR
DANIŞMAN: Doç. Dr. Hasan GENÇ

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**İMİDAZOL HALKASINA SAHİP HETEROBİSİKLIK SİSTEMLERİN
SENTEZİ İÇİN YENİ METOTLAR GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Volkan TAŞDEMİR

Bu çalışma TUBİTAK tarafından (115Z894) No'lu proje olarak desteklenmiştir

VAN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Hasan GENÇ danışmanlığında, Volkan TAŞDEMİR tarafından sunulan "İmidazol Halkasına Sahip Heterobisiklik Sistemlerin Sentezi İçin Yeni Metotlar Geliştirilmesi" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 01 / 06 / 2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Erbil AĞAR

Üye : Prof.Dr. Arif KIVRAK

Üye : Doç.Dr. Hasan GENÇ

Üye : Dr.Öğr. Üyesi Engin ŞAHİN

Üye : Dr.Öğr. Üyesi Nurettin MENGES

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 08/06/2018 tarih ve 2018.1.28-7..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Volkan TAŞDEMİR

ÖZET

İMİDAZOL HALKASINA SAHİP HETEROBİSİKLIK SİSTEMLERİN SENTEZİ İÇİN YENİ METOTLAR GELİŞTİRİLMESİ

TAŞDEMİR, Volkan
Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan GENÇ
Haziran 2018, 199 sayfa

Bu çalışmada çıkış bileşiği olan *N*-propargil imidazol-2-aroil türevlerinin sentezi için ilk kademede imidazol türevi sentezlendi ve ikinci kademede propargil grubu içeren imidazol türevleri sentezlendi. Bu moleküllerin fonksiyonel karbonil grubu hidroksilamin hidroklorür ile kondenzasyonu sonucu oksim türevlerine dönüştürüldü ve altın, gümüş, bakır, palladyum, rutenyum, indiyum gibi lewis asitleri katalitik miktarlarda kullanılarak propargil oksim türevleri halkalaştırıldı. Sonuçta heterobisiklik yapıya sahip imidazol türevleri olan imidazolpirazin-*N*-oksit türevleri elde edildi.

Elde edilen bütün oksim türevlerinin ve halkalanma ürünlerinin yapıları LC-MS-MS (QExactive), GC-MS, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar kelimeler: Alkin Halkalaşması, *N*-propargil Oksim, Oksim Kondenzasyonu



ABSTRACT

DEVELOPING NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS OF HETEROBICYCLIC SYSTEMS WITH IMIDAZOLE RING

TAŞDEMİR, Volkan
Ph. D. Thesis, Chemistry Science
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hasan GENÇ
June 2018, 199 Pages

In this thesis, imidazole derivatives were synthesized and were used for the synthesis of *N*-propargyl imidazole-2-aryl derivatives, which is the starting compound. The functional carbonyl group of these molecules was converted to condensation oxime derivatives with hydroxylamine hydrochloride and the propargyl oxime derivatives were cyclized using catalytic amounts of Lewis acids such as gold, silver, copper, palladium, ruthenium and indium. Final reaction was resulted in imidazopyrazine *N*-oxide derivatives which are imidazole derivatives having a heterobicyclic structure.

The structure of all of the obtained oxime derivatives and cyclization products were illuminated by using spectroscopic methods like as LC-MS-MS(Q exactive), GC-MS, FT-IR, ¹H and ¹³C-NMR.

Keywords: Alkyne Cyclization, *N*-propargyl Oxime, Oxime Condensation

ÖN SÖZ

İmidazol halkası içeren heterosiklik/bisiklik yapılar, ilaç endüstrisinde, tarımsal ilaçlarda, sanayide ve daha birçok yerde kullanılması, imidazol bileşiklerinin önemini artırmaktadır. İmidazol iskeletine sahip heterobisiklik bileşikler önemli yapılar olmasına rağmen *N*-propargil imidazol-2-aroil türevleri ve bu türevlerin çeşitli metal katalizörlerle alkin halkalaşması üzerinden imidazolpirazin-*N*-oksit türevleri gibi yapılar hemen hemen hiç araştırılmamıştır. Heterosiklik bileşiklerin yeni türlerinin keşfi, ilaç tasarımı ile uğraşan ve biyolojik açıdan umut verici olan bu kimyasal alanda henüz keşfedilmemiş alanların olması araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Hem bilimsel hem de sektörel anlamda böylesine önem taşıyan bir konuyu bana doktora tez çalışması olarak öneren ve çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan danışman hocam, sayın Doç. Dr. Hasan GENÇ'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Doktora çalışmalarımda tez izleme komitemde ve tez savunma jürimde yer alan çok değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK, sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurettin MENGEŞ'e ve sayın Prof. Dr. Erbil AĞAR, sayın Dr. Öğr. Üyesi Engin ŞAHİN'e katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamızı (115Z894) No'lu proje olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu(TUBİTAK)'na teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarımda ilgisini üzerimde hissettiğim, araştırmacı kimliğime ışık tutan sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurettin MENGEŞ'e teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarımı Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü laboratuvarında yapmama izin veren merkez müdürümüz sayın Prof. Dr. Nahit AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında yardımlarını ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi İsrail TOZLU, Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN'a arkadaşlarım Arş. Görv. Burak KUZU, Kimyager Yunus GÜLTAKTİ ve Müh. Cengiz DEMİR'e teşekkür ederim.

Elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğünde görev yapan başta Merkez Müdürü Prof. Dr. Nahit AKTAŞ'a ve tüm personeline teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman üstümden eksik etmeyen sevgili anneme, benim üzerimdeki hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babama, desteklerini üzerimde hissettiğim kardeşlerime ve tez çalışmalarım esnasında her zaman destek olan hoşgörü ve sabır gösteren eşime şükranlarımı sunarım.

2018

Volkan TAŞDEMİR



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
EKLER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	3
2.1. Genel Bilgiler	3
2.2. İmidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri	4
2.3. <i>N</i> -propargil imidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri	5
2.4. Alkin Halkalanması	6
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	13
3.1. Materyal	13
3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	13
3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar	13
3.2. Yöntem	14
3.2.1. Kullanılan sentez yöntemleri	14
4. BULGULAR	17
4.1. İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	17
4.2. Propargil İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	17
4.2.1. Fenil(4-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (50).....	18
4.2.2. (4-Metoksifenil)(4-(4-metoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> - imidazol-2-il)metaon (51).....	18
4.2.3. (3,4-Dimetoksifenil)(4-(3,4-dimetoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (52).....	19

	Sayfa
4.2.4. Naftalin-2-il(4-(naftalin-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (53)	20
4.2.5. (4-Bromofenil)(4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (54)	20
4.2.6. Fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metanon (55).....	21
4.2.7. [1,1'-Bifenil]-4-il(4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (56).....	21
4.2.8. (4-Florofenil)(4-(4-florofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon (57).....	22
4.2.9. (1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)(tyofen-2-il)metanon (58).....	22
4.3. Propargil İmidazol Oksim Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	23
4.3.1. Fenil(4-fenil-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (50a).(Ek 19-20-21-22-23.).....	23
4.3.2. 1-(2-((Hidroksiimno)(fenil)metil)-4-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (50aa). (Ek 24-25-26-27-28.)	24
4.3.3. (4-Metoksifenil)(4-(4-metoksifenil-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (51a). (Ek 29-30-31-32-33.).....	25
4.3.4. 1-(2-((Hidroksiimino)(4-metoksifenil)metil)-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (51aa).(Ek 34-35-36-37-38.).....	25
4.3.5. (3,4-Dimetoksifenil)(4-(3,4-dimetoksifenil)-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (52a). (Ek 39-40-41-42-43.).....	26
4.3.6. 1-(4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((3,4-dimetoksifenil)(hidroksiimino)(metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-on Okism (52aa). (Ek 44-45-46-47-48.).....	27
4.3.7. Naftalin-2-il(4-(naftalin-2-il)-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (53a). (Ek 49-50-51-52-53.).....	27
4.3.8. 1-(2-((Hidroksiimino)(naftalin-2-il)metil)-4-(naftalin-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (53aa).(Ek 54-55-56-57-58.).....	28
4.3.9. (4-Bromofenil)(4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (54a). (Ek 59-60-61-62-63.)	29
4.3.10. 1-(4-(4-Bromofenil)-2-((4-bromofenil)(hidroksiimino)(metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (54aa). (Ek 64-65-66-67-68.).....	29

	Sayfa
4.3.11. Fenil(1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metanon Oksim (55a). (Ek 69-70-71-72-73.)	30
4.3.12. 1-(5-((Hidroksiimino)(fenil)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan- 2-on Oksim (55aa). (Ek 74-75-76-77-78.).....	31
4.3.13. (E)-[1,1'-Bifenil]-4-yl(4-([1,1'-bifenil]-4-yl)-1-(prop-2-in-1-il) -1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metanon Oksim (56a).(Ek 79-80-81-82-83.)	31
4.3.14. (E)-1-(4-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((E)-[1,1'-bifenil]-4il(hidroksiimino) metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-onOksim (56aa). (Ek 84-85-86-87-88.)	32
4.3.15. (4-Florofenil)(4-(4-florofenil)-1-(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-2- il)metanon Oksim (57a). (Ek 89-90-91-92-93.).....	33
4.3.16. 1-(4-(4-Florofenil)-2-((4-florofenil)(hidroksiimino)metil)-1 <i>H</i> - imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (57aa).(Ek 94-95-96-97-98.)	33
4.3.17. (1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)(tiyofen-2-yl)metanon Oksim(58a). (Ek 99-100-101-102-103.)	34
4.3.18.1-(5-((Hidroksiimino)(tiyofen-2-il)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan -2-on Oksim (58aa). (Ek 104-105-106-107-108.)	35
4.4. Halkalanma Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	35
4.4.1. 6-Metil-2,8-difenilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (50b). (Ek 109-110-111-112-113.)	36
4.4.2. 2,8-Bis(4-metoksifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (51b). (Ek 114-115-116-117-118.)	36
4.4.3. 6-Metil-2,8-di(naftalin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (53b). (Ek 119-120-121-122-123.)	37
4.4.4. 2,8-Bis(4-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (54b). (Ek 124-125-126-127-128.)	38
4.4.5. 6-Metil-8-fenilimidazo[1,5-a]pirazin 7-oksit (55b). (Ek 129-130-131-132-133.)	38
4.4.6. 2,8-Bis(4-florofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (57b). (Ek 134-135-136-137-138.)	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41

	Sayfa
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	61
ÖZ GEÇMİŞ	199



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.1. Şekil 5.1'deki tepkime şartları ve yüzdeleri.....	44
Çizelge 5.2. Kondenzasyon sonucu oluşan ürünlerin yüzdesi.....	47
Çizelge 5.3. Çeşitli çözücü ve katalizörlerle halkalanma oluşumu..	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Bazı Önemli İmidazol Türevleri.....	1
Şekil 2.1. İmidazol halkasının yapı iskeleti.....	3
Şekil 2.2. İmidazol yapısının tautomerik dönüşümü.....	4
Şekil 2.3. İmidazol sentezinde literatürde bulunan yöntemler.....	4
Şekil 2.4. Yükseltgenme ara ürünü üzerinden İmidazol sentezi.....	5
Şekil 2.5. <i>N</i> - propargil imidazol türevi.....	5
Şekil 2.6. <i>N</i> - propargil türevi.....	6
Şekil 2.7. <i>N</i> - propargil imidazol türevi.....	6
Şekil 2.8. <i>N</i> - propargil türevi.....	6
Şekil 2.9. Yedi üyeli halkaya sahip imidazol türevinin sentezi.....	7
Şekil 2.10. İmidazolopiridin iskeletinin sentezi.....	7
Şekil 2.11. İmidazopiridin iskeletinin sentezinde üç komponentli reaksiyon.....	7
Şekil 2.12. İmidazolopiridin iskeletinin gümüş tuzu üzerinden siklizasyonu.....	8
Şekil 2.13. İmidazopiridin iskeleti için yeni bir yaklaşım.....	8
Şekil 2.14. Alkin halkalaşma.....	9
Şekil 2.15. Bazik alkin halkalaşması.....	9
Şekil 2.16. İmidazol iskeletine sahip oksazin türevi.....	10

Şekil	Sayfa
Şekil 2.17. Reaktif kontrollü 2-karbonil süstitüe 1-alkinimidazolün regioselektif hidroalkoksilasyon halkalanması.....	10
Şekil 2.18. Aldehit grubu içeren imidazol türevinin 6-endo-dig halkalanması.....	11
Şekil 2.19. Etin imidazol türevinin regioselektif halkalanması.....	11
Şekil 4.1. İmidazol türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması	17
Şekil 4.2. Propargil imidazol türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması	18
Şekil 4.3. Propargil imidazol oksim türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması	23
Şekil 4.4. Halkalanma türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması	36
Şekil 5.1. Aril imidazol için genel reaksiyon şeması	41
Şekil 5.2. Sentezlenen imidazol türevleri.....	41
Şekil 5.3. 58 ve 55 imidazol türevlerinin sentezi	42
Şekil 5.4. <i>N</i> -propargil imidazol için genel reaksiyon şeması.....	42
Şekil 5.5. Sentezlenen <i>N</i> -propargil imidazol türevleri	43
Şekil 5. 6. Oksim kondenzasyonu.....	44
Şekil 5. 7. Allen oluşumu üzerinden genel reaksiyon şeması	45
Şekil 5. 8. Kondenzasyonlar için genel reaksiyon şeması.....	46
Şekil 5.9. Halkalanmalar için genel reaksiyon şeması.....	46
Şekil 5.10. Oksim kondenzasyonları için genel reaksiyon şeması.....	47
Şekil 5.11. Sentezlenen oksim türevleri	48
Şekil 5.12. Sentezlenen dioksim türevleri	49

Şekil	Sayfa
Şekil 5.13. Oksim oluşum mekanizması	50
Şekil 5.14. Propargil fenil imidazol oksim eldesi.....	51
Şekil 5.15. Halkalanmalar için genel reaksiyon şeması	54
Şekil 5.16. Elde edilen halkalaşma sonrası ürünler	54
Şekil 5.17. Halkalanma oluşum mekanizması.....	55
Şekil 5.18. İmidazolopirazin- <i>N</i> -oksit sentezi (50b).....	55



EKLER DİZİNİ

Ek	Sayfa
Ek 1. 50 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Ek 2. 50 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	62
Ek 3. 51 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	63
Ek 4. 51 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	64
Ek 5. 52 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	65
Ek 6. 52 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	66
Ek 7. 53 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Ek 8. 53 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	68
Ek 9. 54 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	69
Ek 10. 54 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
Ek 11. 55 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Ek 12. 55 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
Ek 13. 56 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Ek 14. 56 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	74
Ek 15. 57 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	75
Ek 16. 57 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	76
Ek 17. 58 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	77
Ek 18. 58 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	78

Ek	Sayfa
Ek 19. 50a Bileşığının ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Ek 20. 50a Bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	80
Ek 21. 50a Bileşığının IR spektrumu.....	81
Ek 22. 50a Bileşığının hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	82
Ek 23. 50a Bileşığının bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	83
Ek 24. 50aa Bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	84
Ek 25. 50aa Bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	85
Ek 26. 50aa Bileşığının IR spektrumu.....	86
Ek 27. 50aa Bileşığının hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	87
Ek 28. 50aa Bileşığının bulunan LS-MS-MS spektrumu	88
Ek 29. 51a Bileşığının ¹ H-NMR spektrumu.....	89
Ek 30. 51a Bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	90
Ek 31. 51a Bileşığının IR spektrumu.....	91
Ek 32. 51a Bileşığının hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	92
Ek 33. 51a Bileşığının bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	93
Ek 34. 51aa Bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	94
Ek 35. 51aa Bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	95
Ek 36. 51aa Bileşığının IR spektrumu.....	96
Ek 37. 51aa Bileşığının hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	97

Ek	Sayfa
Ek 38. 51aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	98
Ek 39. 52a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	99
Ek 40. 52a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu	100
Ek 41. 52a Bileşiminin IR spektrumu.....	101
Ek 42. 52a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	102
Ek 43. 52a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	103
Ek 44. 52aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	104
Ek 45. 52aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	105
Ek 46. 52aa Bileşiminin IR spektrumu.....	106
Ek 47. 52aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	107
Ek 48. 52aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	108
Ek 49. 53a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	109
Ek 50. 53a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	110
Ek 51. 53a Bileşiminin IR spektrumu.....	111
Ek 52. 53a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	112
Ek 53. 53a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	113
Ek 54. 53aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	114
Ek 55. 53aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu	115
Ek 56. 53aa Bileşiminin IR spektrumu.....	116

Ek	Sayfa
Ek 57. 53aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	117
Ek 58. 53aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	118
Ek 59. 54a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	119
Ek 60. 54a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	120
Ek 61. 54a Bileşiminin IR spektrumu.....	121
Ek 62. 54a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	122
Ek 63. 54a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	123
Ek 64. 54aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	124
Ek 65. 54aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	125
Ek 66. 54aa Bileşiminin IR spektrumu.....	126
Ek 67. 54aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	127
Ek 68. 54aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	128
Ek 69. 55a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	129
Ek 70. 55a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	130
Ek 71. 55a Bileşiminin IR spektrumu.....	131
Ek 72. 55a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	132
Ek 73. 55a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	133
Ek 74. 55aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	134
Ek 75. 55aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	135

Ek	Sayfa
Ek 76. 55aa Bileşiminin IR spektrumu.....	136
Ek 77. 55aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	137
Ek 78. 55aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	138
Ek 79. 56a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	139
Ek 80. 56a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	140
Ek 81. 56a Bileşiminin IR spektrumu.....	141
Ek 82. 56a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	142
Ek 83. 56a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	143
Ek 84. 56aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	144
Ek 85. 56aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	145
Ek 86. 56aa Bileşiminin IR spektrumu.....	146
Ek 87. 56aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	147
Ek 88. 56aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	148
Ek 89. 57a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	149
Ek 90. 57a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	150
Ek 91. 57a Bileşiminin IR spektrumu.....	151
Ek 92. 57a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	152
Ek 93. 57a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	153
Ek 94. 57aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	154

Ek	Sayfa
Ek 95. 57aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu	155
Ek 96. 57aa Bileşiminin IR spektrumu.....	156
Ek 97. 57aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	157
Ek 98. 57aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	158
Ek 99. 58a Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	159
Ek 100. 58a Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu	160
Ek 101. 58a Bileşiminin IR spektrumu	161
Ek 102. 58a Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	162
Ek 103. 58a Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu.....	163
Ek 104. 58aa Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu	164
Ek 105. 58aa Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu	165
Ek 106. 58aa Bileşiminin IR spektrumu.....	166
Ek 107. 58aa Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu	167
Ek 108. 58aa Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	168
Ek 109. 50b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	169
Ek 110. 50b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	170
Ek 111. 50b Bileşiminin IR spektrumu	171
Ek 112. 50b Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	172
Ek 113. 50b Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	173

Ek	Sayfa
Ek 114. 51b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	174
Ek 115. 51b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	175
Ek 116. 51b Bileşiminin IR spektrumu	176
Ek 117. 51b Bileşiminin hesaplanan GS-MS spektrumu	177
Ek 118.51b Bileşiminin bulunan GS-MS spektrumu	178
Ek 119. 53b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	179
Ek 120. 53b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	180
Ek 121. 53b Bileşiminin IR spektrumu	181
Ek 122. 53b Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	182
Ek 123. 53b Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	183
Ek 124. 54b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	184
Ek 125. 54b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	185
Ek 126. 54b Bileşiminin IR spektrumu	186
Ek 127. 54b Bileşiminin hesaplanan GS-MS spektrumu	187
Ek 128. 54b Bileşiminin bulunan GS-MS spektrumu	188
Ek 129. 55b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	189
Ek 130. 55b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	190
Ek 131. 55b Bileşiminin IR spektrumu	191
Ek 132. 55b Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	192

Ek	Sayfa
Ek 133. 55b Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	193
Ek 134. 57b Bileşiminin ¹ H-NMR spektrumu.....	194
Ek 135. 57b Bileşiminin ¹³ C-NMR spektrumu.....	195
Ek 136. 57b Bileşiminin IR spektrumu	196
Ek 137. 57b Bileşiminin hesaplanan LS-MS-MS spektrumu.....	197
Ek 138. 57b Bileşiminin bulunan LS-MS-MS spektrumu	198



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

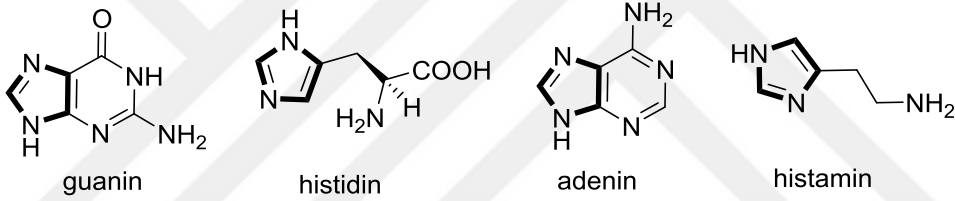
Simgeler	Açıklama
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
h	Saat
L	Litre
mM	Milimolar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı

Kısaltmalar	Açıklama
Ar	Aril
¹³C NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
d	Dublet
dd	Duble of dublet (dubletin dubleti)
DMF	Dimetil Formamit
DMSO-<i>d</i>₆	Döterodimetilsülfoksit
EN	Erime noktası
Et	Etil
Eter	Dietileter
H₂SO₄	Sülfürik Asit
¹H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans

HCl	Hidroklorik Asit
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi
KN	Kaynama Noktası
LC-MS-MS	Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektrometresi
m	Multiplet
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil Grubu
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
TEA	Trietilamin
s	Singlet

1. GİRİŞ

İmidazol halkası beş üyeli iki azot atomuna sahip önemli bir bileşiktir. Azol ailesinin üyesi olan imidazol elektronca zengin olup, hem proton alan hem de proton veren olarak davranmaktadır. Ayrıca zayıf etkileşimlerle proteinlere bağlanabilmektedir. Doğada yaygın olarak bulunan imidazol halkası, insan metabolizmasında birçok biyolojik etki gösteren bir bileşiktir. Doğadaki örneklerden olan guanin, histidin, adenin ve histamin gibi bileşikler biyolojik dengede hayati önem taşımaktadır. Bu sebeple yeni tür imidazol türevlerinin sentezi için yapılacak araştırmalar yoğun ilgi çekmekte ve çekmeye devam etmektedir.



Şekil 1.1. Bazı önemli imidazol türevleri.

Son on yıldır, birçok heterosiklik molekül alkin halkalaşması üzerinden sentezlenmiştir. Alkin gruplarının uygun katalizörler seçerek ılıman şartlarda halkalanmasını gerçekleştirmek mümkündür (Müller ve Beller, 1998; Hashmi, 2007; Li ve ark., 2008; Gilmore ve Alabugin, 2011; Krause ve Winter, 2011; Dorel ve Echavarren, 2015). Yan ürünün oluşmaması veya çok az oluşması, saflaştırmanın yapılmadan ürünün izolasyonunun mümkün olması, katalitik halkalanmaların avantajlarındandır. Alkin siklizasyonunda seçicilik çoğunlukla çıkış bileşiğine ve/veya seçilen katalizöre göre (altın, gümüş, bakır, paladyum ve rutenyum v.b.) oldukça yüksektir. Bu da kolay metotların geliştirilmesine katkı sağlar. Doğal bileşiklerin birçoğunda bulunan ve biyoaktif etken maddenin temelini oluşturan imidazol halkasına sahip heterobisiklik iskelet yapısı bilinmemekte ve keşfedilmeyi beklemektedir. İmidazol halkasının öneminden dolayı yeni sentezlenecek türevlerin biyoaktivite gösterebileceği tahmin edilmektedir. Bu tür heterobisiklik sistemlerin eldesi için uygulanabilir sentetik

yaklaşımların geliştirilmesi, sentezlenememiş imidazol iskeletine sahip heterobisiklik sistemlerin eldesine olanak sağlayabilir.

Bu çalışmada imidazol iskeletinin bulunduğu, literatürde bilinmeyen heterobisiklik bileşiklerin sentezi seçici ve yüksek verimlerle elde edilebilecek imidazol halkasına sahip heterosiklik/bisiklik moleküllerin, alkin halkalanması üzerinden sentezi için uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi ve bu türevlerin saflaştırılıp karakterize edilmesi amaçlanmıştır.



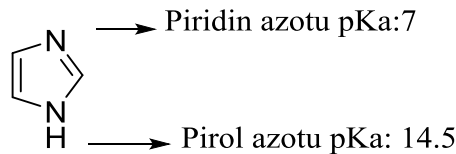
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1. Genel Bilgiler

Aromatik heterohalkalı bileşikler, yapısında karbon ve hidrojen atomu dışında atom veya atomlar bulunduran bileşiklerdir. Bu tür bileşikler beşli ya da altılı halka şeklinde olabilirler. Beş üyeli heterohalkalı aromatik bileşiklere pirol, pirazol, furan, tiyofen ve 1,3 konumunda iki azot içeren imidazol örnek verilebilir. Bu bileşikler gerek doğada bulunan gerekse sentetik olarak elde edilen birçok bileşiğin temel iskeletini oluşturan heterosiklik halkalardır (Uyar, 2001).

İmidazol halkasına sahip birçok bileşik geniş anlamda kliniklerde birçok hastalığın tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. İmidazol halkası ilk olarak 1858 yılında glioksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiştir. İmidazol ihtiva eden bileşiklerin ilaç endüstrisinde, tarımsal ilaçlarda, sanayide ve daha birçok yerde kullanılmasının bir sonucu olarak rapor edildiği tarihten beri, imidazol halkasına sahip bileşiklerin sentezi artan bir hızla ilgi çekmeye devam etmektedir. İmidazol iskeletinin öneminden dolayı birçok araştırma grubu bu iskeletin sentezi için farklı reaksiyon şartları ve farklı reaktifler kullanarak sentetik metotlar ortaya koymuştur.

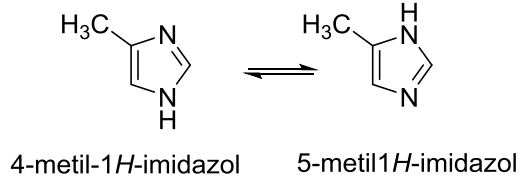
İmidazol bileşiği yüksek polariteye sahip olduğundan suda ve polar çözücülerde çözünebilir, renksiz ve kokusuz bir bileşiktir. İmidazol halkasında bulunan N-H protonu hem asidik hemde bazik karakter özelliği gösterir. Halkanın asidik kısmını pirol azotu oluştururken, halkanın bazik kısmını piridin azotu oluşturur (Şekil 2.1) (Hoffmann, 1953; Grimmett, 1970). Bu özelliğinden dolayı zwitter iyonları gibi asidik ve bazik ortama duyarlılık sağlar (Jacques ve ark., 2012).



Şekil 2.1. İmidazol halkasının yapı iskeleti.

Ayrıca halkadaki N-H protonunun gevşek olması moleküller arasında güçlü hidrojen bağları oluşturmasını sağlar ve bu özelliğinden dolayı da kaynama noktası beklenenden

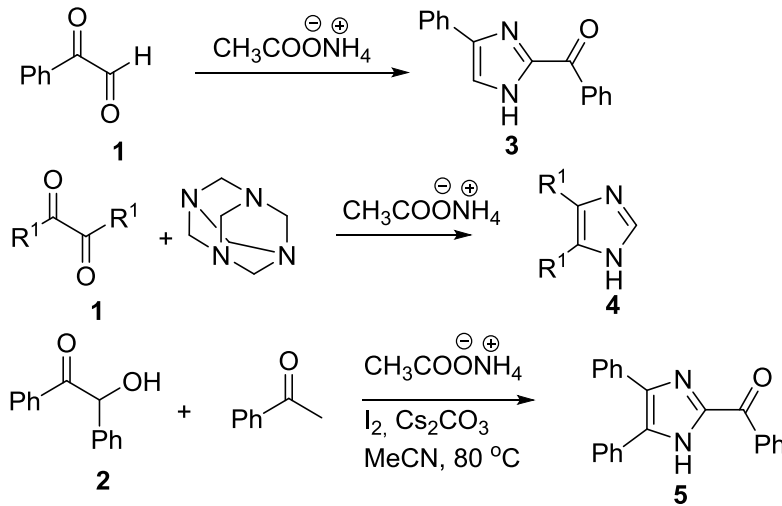
yüksektir. (KN: 256°C, EN:90°C) İmidazol halkasındaki azot atomunda bulunan hidrojen halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir. Bu yüzden herhangi bir grup bağlandığında iki tautomerik formu bulunduğundan adlandırma yapılırken süstitüe azot üzerinden başlanması dikkate alınmalıdır (Şekil 2.2) (Joule ve Mills, 2000).



Şekil 2.2. İmidazol yapısının tautomerik dönüşümü.

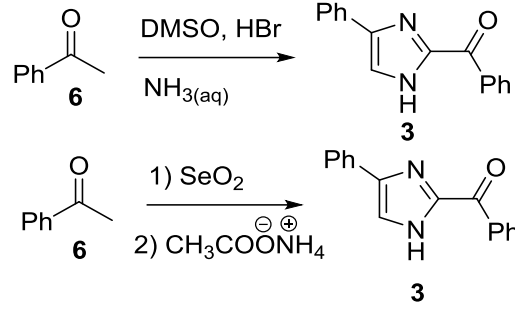
2.2. İmidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Gliksal (**1**) veya benzil (**2**) iskeletine sahip moleküllerin amin veya amonyum asetat ile etkileştirilmeleri ile imidazol iskeleti (**3**, **4**, **5**) sentezlenebilmektedir (Şekil 2.3) (Zuliani ve ark., 2007; Khalili ve ark., 2009; Kayagil ve Demirayak, 2011; Xue ve ark., 2014).



Şekil 2.3. İmidazol sentezinde literatürde bulunan yöntemler.

Asetil (**6**) gruplarının yükseltgenmesiyle oluşan gliksal ara ürününe amin türevleri eklenerek gerçekleştirilen halkalanma tepkimeleri sonucu imidazol türevleri (**3**) elde edilebilmektedir (Şekil 2.4) (Nagaraj ve ark., 2012a; Liu ve ark., 2014).

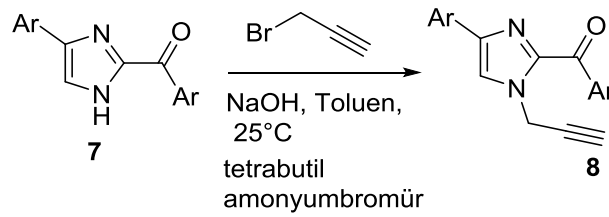


Şekil 2.4. Yükseltgenme ara ürünü üzerinden imidazol sentezi.

Yukarıda verilen literatür örneklerinden anlaşıldığı gibi imidazol iskeletinin (3, 4) ve (5) sentezi, glioksal (1), benzil (2), asetil (6) iskeletine sahip moleküllerin amin veya amonyum asetat ile etkileştirilmeleri sonucu gerçekleşmektedir. Örneklerde genellikle reaksiyon tek kademede yürütülmüş ve yardımcı reaktifler kullanılmıştır.

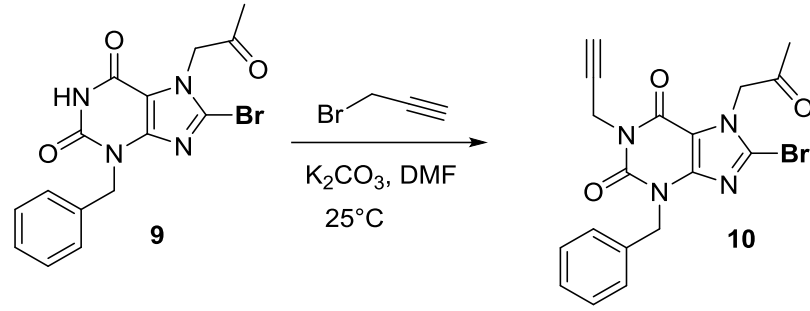
2.3. *N*-propargil İmidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri

İmidazol türevi (7) toluen içerisinde kuvvetli bir baz ile oda sıcaklığındaki tepkimesinden imidazolde bulunan N-H protonunun kopmasını takiben ortama propargil bromür ilave edilmiş ve *N*-propargil imidazol türevi (8) %85-90 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.5) (Abbiati ve ark., 2006).



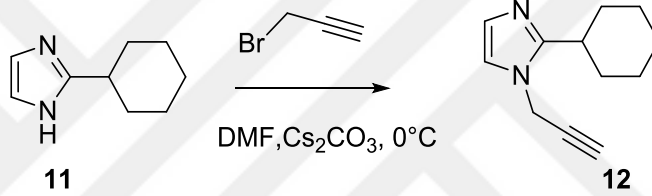
Şekil 2.5. *N*- propargil imidazol türevi.

Başka bir çalışmada imidazol türevi (9) dimetilformamid içerisinde çözülerek kuvvetli bir baz olan K_2CO_3 ile tepkimesinden N-H protonu koparılarak propargil bromür ilave edilmiş ve %77 verimle *N*-propargil imidazol türevi (10) sentezlenmiştir (Şekil 2.6) (Baraldi ve ark., 2008).



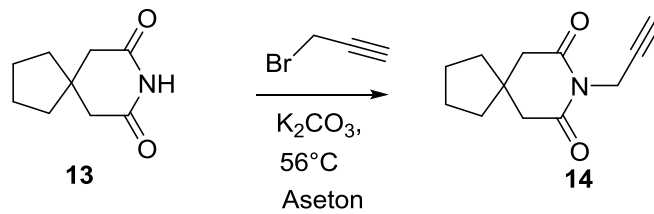
Şekil 2.6. *N*- propargil türevi.

Sikloheksil-imidazol türevi (**11**) dimetilformamid içerisinde sezyum karbonat ile protonu koparılarak %81 verimle propargillenmiştir (**12**) (Şekil 2.7) (Mombelli ve ark., 2013).



Şekil 2.7. *N*- propargil imidazol türevi.

8-azaspiro[4,5]decane-7,9-dion bileşiği (**13**) potasyum karbonat ile aseton içerisinde N-H protonu koparılarak propargil bromür eklenmiş ve reaksiyonun sonunda %100 verimle *N*-propargil 8-azaspiro[4,5]decane-7,9-dion (**14**) sentezlenmiştir (Şekil 2.8) (Ishizumi ve ark., 1991).

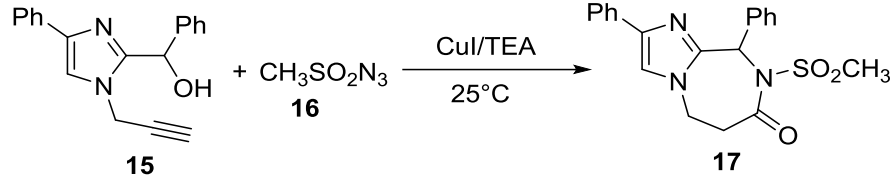


Şekil 2.8. *N*- propargil türevi.

2.4. Alkin Halkalanması

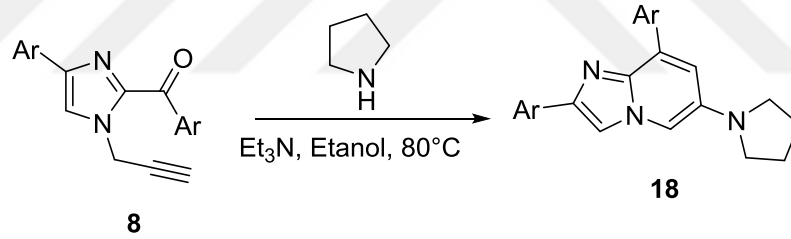
İmidazol halkasına bağlı propargil grubunu (**15**) sülfonazit grubu (**16**) ile bakır katalizörlüğünde oda sıcaklığında halkalanmaya tabi tutulmuş ve sonuçta imidazol

halkasına kondenze olmuş yedi üyeli yeni bir halkaya sahip heterobisiklik bileşik (**17**) elde edilmiştir (Şekil 2.9). Reaksiyonların ılıman şartlarda yürütüldüğü ve ürünlerin verimlerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nagaraj ve ark., 2012a).



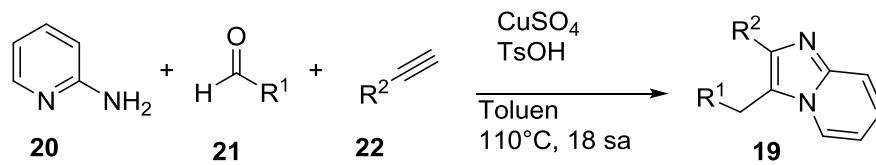
Şekil 2.9. Yedi üyeli halkaya sahip imidazol türevinin sentezi.

İmidazol halkasına sahip heterobisiklik bileşiklerinin sentezi için imidazol bağlı propargil grubu (**8**) sekonder aminlerle benzanolasyona (benzannulation) uğratılmış ve imidazopiridin iskeleti (**18**) sentezlenmiştir (Nagaraj ve ark., 2012b). Heterobisiklik sistemlerin öneminden dolayı bu tür çalışmalar literatürde önemli bir yere sahiptir (Şekil 2.10).



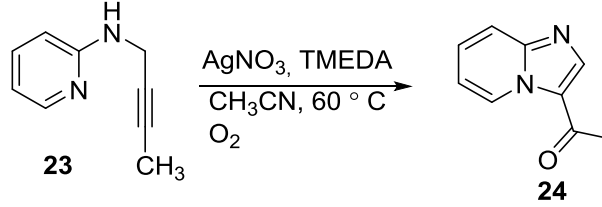
Şekil 2.10. İmidazolpiridin iskeletinin sentezi.

İmidazopiridin iskeletinin (**19**) sentezi için amino piridin (**20**) bulunan üç komponentli tek kademe reaksiyon yürütülmüş, reaksiyonda bakır(II) tuzu kullanılmış ve asidik ortamda toluen içerisinde ısıtılmıştır (Liu ve ark., 2010). Reaksiyonun türevlendirilmesi de aldehit (**21**) ve alkin gruplarına (**22**) bağlı yapılar üzerinden yapılmıştır (Şekil 2.11).



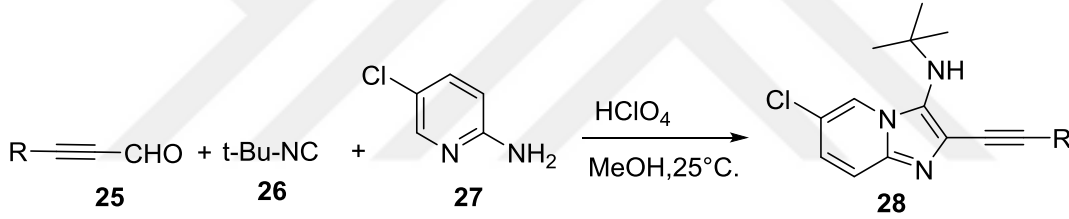
Şekil. 2.11. İmidazopiridin iskeletinin sentezinde üç komponentli reaksiyon.

Piridine bağlı propargil grubunun (**23**) gümüş tuzu ile halkalaşması oksijen gazı varlığında yürütülmüş ve reaksiyon sonucunda önemli bir heterobisiklik sistem olan imidazopiridin (**24**) iyi bir verimle sentezlenmiştir (Mohan ve ark., 2013) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. İmidazopiridin iskeletinin gümüş tuzu üzerinden halkalaşması.

Yapılan çalışmada -inal (**25**), izonitril (**26**) ve aminopiridin (**27**) kullanılarak asidik ortamda ılıman şartlarda imidazopiridin türevleri (**28**) sentezlenmiştir (Tber ve ark., 2015) (Şekil 2.13).

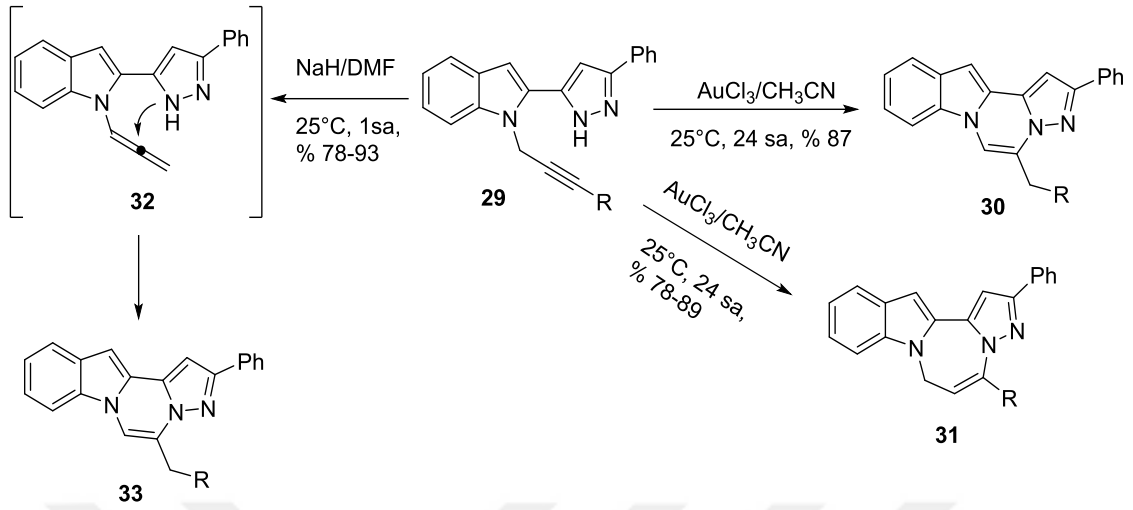


Şekil. 2.13. İmidazopiridin iskeleti için yeni bir yaklaşım.

Alkinler sentetik kimyada yaygın olarak kullanılır. Alkinler, Au(I), Au(III), Pt(II), Pd(II), Ag(I) ve I(I) gibi metallerle koordine edilebilen ve halkalanmaya yol açan nükleofilik ataklara duyarlıdır. Gümüş katalizli heterosiklizasyonlar altın katalizli heretohalkalanmalarla karşılaştırıldığında çok azdır (Liu ve ark., 2013a).

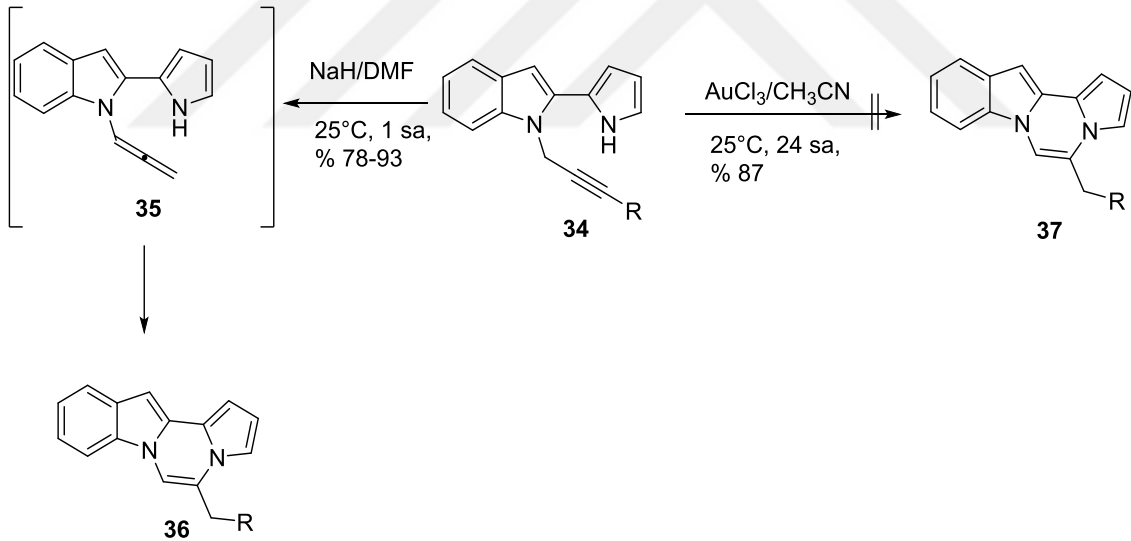
2-(3-Fenil-1*H*-pirazol-5-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol bileşiğinin (**29**) alkin grubu H iken metal katalizli 6-exo-dig (**30**), R grubu bağlı iken metal katalizli yani AuCl₃ katalizörlüğünde MeCN içerisinde oldukça yüksek bir verimle 7-endo-dig (**31**) ve aynı zamanda bu bileşikler DMF içerisinde NaH allen (**32**) üzerinden 6-exzo-dig (**33**) halkalaşması gerçekleştirilmiştir (Basceken ve ark., 2015)(Şekil 2.14).

Fakat indole pirol (**34**) bağlı iken yapılan metal katalizli halkalanmanın (**37**) olmadığı baz katalizli yani DMF içerisinde NaH ile ekinleştirildiğinde yüksek bir verimle



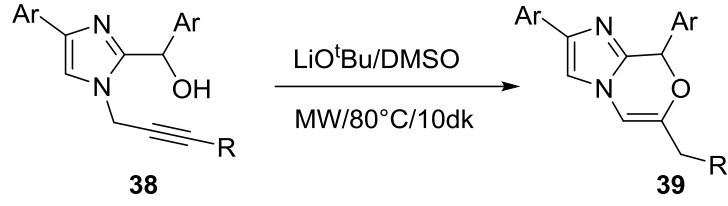
Şekil 2.14. Alkin halkalaşması.

allen (**35**) üzerinden 6-exo-dig (**36**) halkalanmanın gerçekleştiği rapor edilmiştir (Şekil 2.15) (Basceken ve ark., 2015).



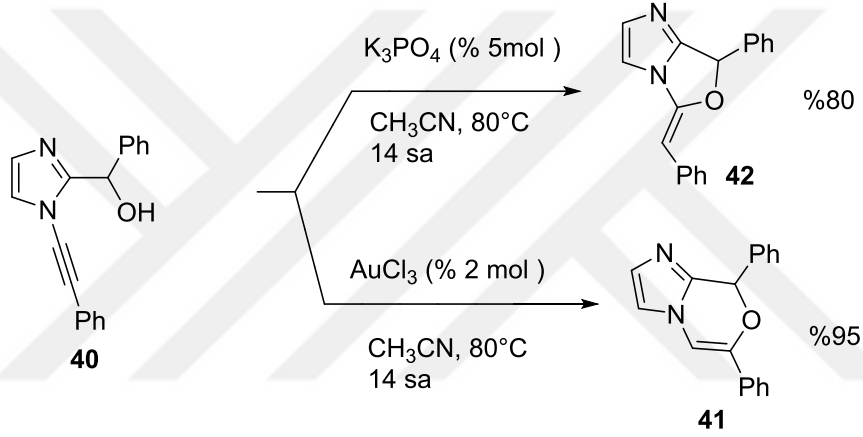
Şekil 2.15. Bazık alkin halkalaşması.

Metal ya da Lewis asit-bazları katalitik olarak farklı başlangıç materyalleriyle tepkimesinden eksosiklik ya da endosiklik halkalanma verirler. *N*-propargil imidazol metanol (**38**) türevleri lityum tert-bütoksit ile siklize edilerek oksazin (**39**) türevlerini yüksek verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.16) (Nagaraj ve Muthusubramanian, 2016).



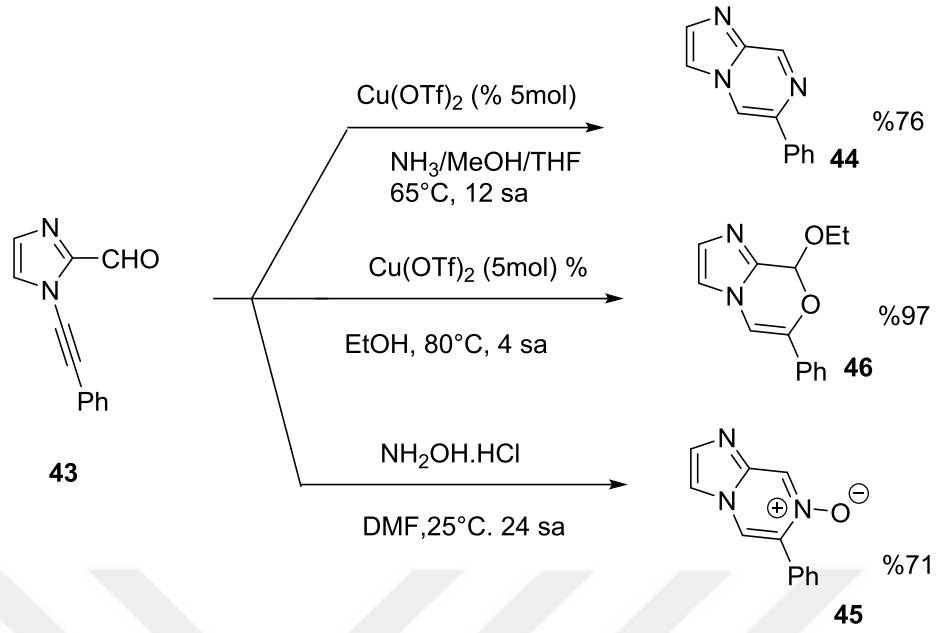
Şekil 2.16. İmidazol iskeletine sahip oksazin türevi.

2- karbonil süstitüe 1-alkinimidazol (**40**) türevleri AuCl_3 katalizörlüğünde CH_3CN içersinde 6-endo-dig (**41**) verirken, K_3PO_4 ile 5- exo-dig (**42**) halkalanma ürünü vermektedir (Şekil 2.17) (Laroche ve ark., 2014).



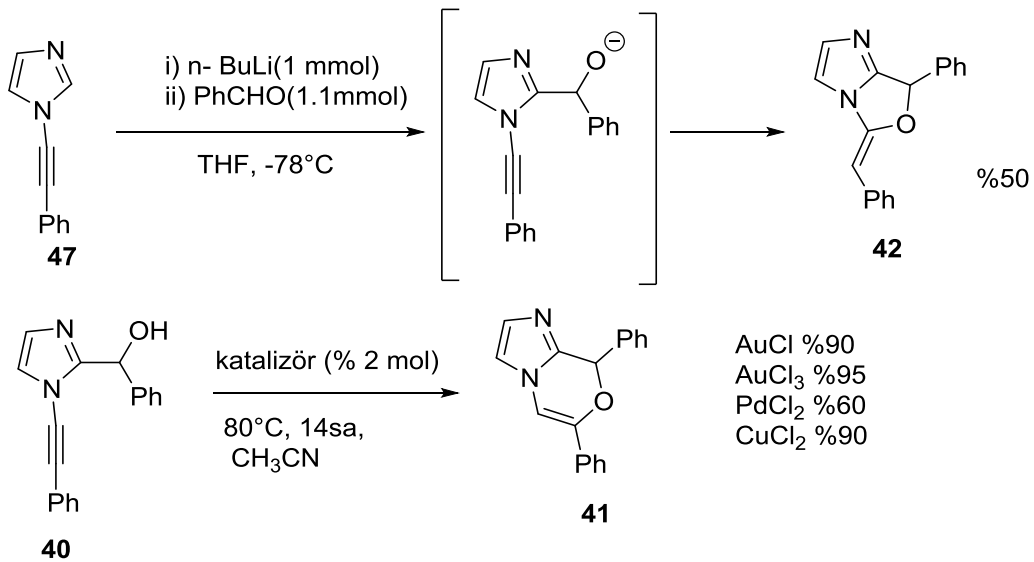
Şekil 2.17. Reaktif kontrollü 2- karbonil süstitüe 1-alkinimidazolün regioselektif hidroalkoksilasyon halkalanması.

Aldehit grubu içeren etinimidazol (**43**) türevleri $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, NH_3/MeOH ve THF ile reaksiyonundan 6-endo-dig fenilimidazopirazin (**44**) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, EtOH ile reaksiyonundan 6-endo-dig etoksi-imidazooksazin (**46**) ve $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, DMF ile reaksiyonundan fenilimidazopirazin-oksit (**45**) halkalanma ürünlerinin iyi bir verimle elde edildiği rapor edilmiştir (Şekil 2.18) (Laroche ve ark., 2014).



Şekil 2.18. Aldehit grubu içeren imidazol türevinin 6-endo-dig halkalanması.

Bir başka çalışmada etin imidazol türevli (**47**) nükleofilik reaksiyonlarla 5-exo-dig halkalanma verirken (**42**), AuCl , AuCl_3 , PdCl_2 ve CuCl_2 metalleriyle yapılan reaksiyonlarda 6-endo-dig halkalanma (**41**) verdiği rapor edilmiştir (Şekil 19) (Laroche ve Kerwin, 2009).



Şekil 2.19. Etin imidazol türevinin regioselektif halkalanması.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Merck, Sigma Aldrich, Fluka ve Alfa Easer gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan benzen, toluen, etil alkol, THF v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanıldı. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlardan bileşiklerin sentezlenmesi ve analiz sonuçlarının kontrolü için gerektiği yerlerde faydalanılacaktır.

3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı.
- Heidolp 4100 Marka Rotary Evaporator.
- Memmert UN55 marka etüv.
- Millipore marka vakum pompası
- Denver instrument SI-234 marka hassas terazi.
- DC Alufolien kieselgen 60 F 254 merk İTK levhaları.
- Camag İTK (254/366 nm) lambası.
- WiseStir marka çoklu magnetik ısıtıcılar.

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, FT-IR spektrumları, GC-MS spektrumları ve LC-MS-MS spektrumları Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez (BUAM) Laboratuvarında;

- Thermo LC-MS-MS (QExactive) analiz cihazı.
- Thermo ITQ 900 MS-Trace GC-Ultra

- ^1H ve ^{13}C NMR için Agilent 400/54/A5C Premium marka NMR cihazı (içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl_3 ve DMSO ozucleri kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm birimi ile verilmiştir.)
- Thermo Nicolet iS10 FT-IR (fourier dönüşümlü kızılıtesisi spektrometresi (FTIR)) cihazı üzerinden alınmıştır. Bant genişlikleri cm^{-1} cinsinden verilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kullanılan sentez yöntemleri

Propargil grupları içeren imidazol türevleri hedeflenen halkalı ürünlerin sentezi için kullanılacaktır. Halkalanma için çıkış bileşiği ve istenen ürüne göre, altın, gümüş, bakır, paladyum, rutenyum, indiyum gibi lewis asitleri katalitik miktarlarda kullanılacaktır. ıkış bileşiği olan *N*-propargil imidazol-2-aroil trevilerinin sentezinde ilk kademedede imidazol türevi sentezlenecek ve ikinci kademedede propargil grubu içeren imidazol türevleri sentezlenecektir. Elde edilecek olan propargil içeren imidazol bileşikleri üzerinden halkalanma gerçekleştirilecektir.

Kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, ozcnn cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun ozclerde reaktiflerin kaynatılmasıyla ve belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu ozcler kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; GC-MS, LC-MS-MS (QExactive), FT-IR, ^1H -NMR ^{13}C -NMR spektrometresinden faydalanılmıştır. FT-IR ve

NMR spektrumlarının değerlendirilmesinde FT-IR ve NMR korelasyon tabloları, literatür bilgileri ve bazı yardımcı kitaplardan faydalanılmıştır.

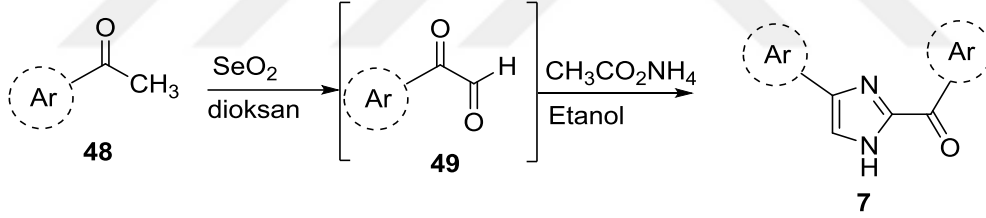




4. BULGULAR

4.1. İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

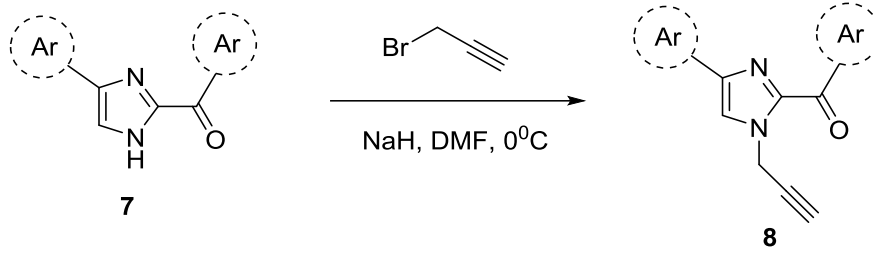
50 mL'lik bir balon içerisine 1 mmol aril metil keton (**48**) 7 mL 1,4-Dioksan içerisinde çözüldü ve çözücüye 2.5 mmol (0.275 g) Selenyum(IV)oksit (SeO_2) eklenerek kaynama sıcaklığında karıştırıldı. İTK yöntemiyle reaksiyonun bittiği anlaşılınca reaksiyon balonunda oluşan metalik Selenyum (Se^0) süzgeç kağıdı ile süzülerek ayrıldı. Çözelti fazı oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Diğer taraftan 50 mL'lik bir beher içerisinde 5 mmol (0.385 g) amonyumasetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) tartılarak 10 mL etanolde çözüldü. Oda sıcaklığına ulaşan süzüntü (**49**) nolu bileşiğin üzerine etanol çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında karıştırıldı ve 30 dk sonra 30 ml buzlu-su karışımı bulunan 150 mL'lik bir beher içerisine balondaki çözelti ilave edildi. Katı oluşumu gözlenince (30 dk sonra) çökelek ve çözücü karışımı, goach krozesi ile ayrıldı ve kurutuldu (**7**) (Burak, K., 2016).



Şekil 4.1. İmidazol türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması

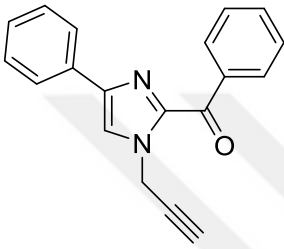
4.2. Propargil İmidazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

50 mL'lik bir balon içerisine 1mmol aril imidazol türevi (**7**) ve çözücü olarak 5 mL kuru DMF eklendi. Buz-su karışımı ortamında 1,6 mmol NaH tartılarak çözelti üzerine eklendi. 1 saat sonra 1,4 mmol propargil bromür çözelti üzerine eklendi. 8 saat sonra İTK yöntemiyle reaksiyonun bittiği anlaşılınca aril propargil imidazol türevi (**8**) reaksiyondan alındı. Ekstrakte edildi (15x3 mL etil asetat 25mL saf su). Organik tabaka susuz MgSO_4 ile kurutulurak süzüldü ve yüksek vakum altında çözücü uzaklaştırıldı.



Şekil 4.2. Propargil imidazol türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması

4.2.1. Fenil(4-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (50)

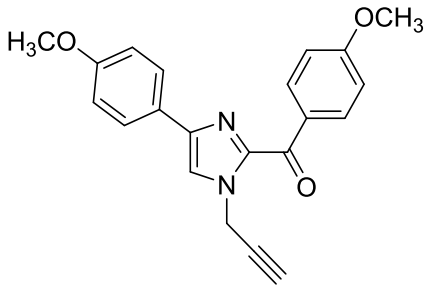


Verim: 203 mg (%71); sarı katı; E.N: 95-105°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52-8.49 (m, 2H, Ar-H), 7.88-7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, Ar-H), 7.64-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.30 (m, 1H, Ar-H), 5.33 (d, *J* = 2.65 Hz, 2H, CH₂), 2.57 (t, *J* = 2.65 Hz, 1H, CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 183.6, 141.9, 141.8, 136.9, 133.1, 133.0, 131.3, 128.7, 128.1, 127.7, 125.3, 120.9, 77.1, 75.1, 38.7.

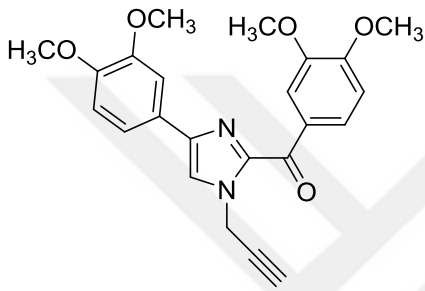
4.2.2. (4-Metoksifenil)(4-(4-metoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (51)



Verim: 263 mg (%76); açık sarı katı; E.N: 83-85°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, J = 8.96 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, J = 8.87 Hz, 2H, ArH), 7.64 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (m, 4H, Ar-H), 5.33 (d, J = 2.58 Hz, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.54 (t, J = 2.58 Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 163.6, 159.2, 142.0, 141.5, 133.7, 129.8, 126.5, 126.0, 119.5, 114.0, 113.4, 77.3, 74.8, 55.5, 55.3, 38.5.

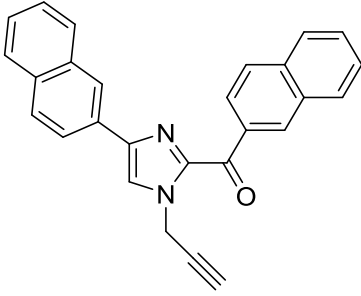
4.2.3. (3,4-Dimetoksifenil)(4-(3,4-dimetoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (52)



Verim: 329 mg (%81); sarı katı; E.N: 91-93°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, J = 2.01, 8.58 Hz, 1H, Ar-H), 8.14 (d, J = 2.01 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (s, 1H, Ar-H), 7.40 (d, J = 1.97 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, J = 1.97, 8.27 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, J = 8.58 Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, J = 8.27 Hz, 1H, Ar-H), 5.32 (d, J = 2.58 Hz, 2H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.58 (t, J = 2.58 Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 181.7, 153.4, 149.1, 148.7, 148.3, 142.0, 141.5, 129.6, 126.6, 126.3, 119.8, 117.6, 113.4, 111.3, 110.0, 108.4, 77.2, 74.8, 56.1, 56.0, 55.9, 55.8, 38.6.

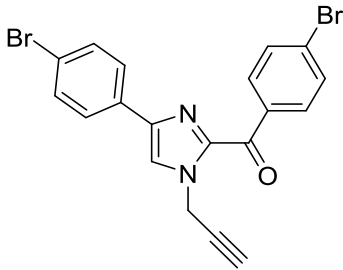
4.2.4. Naftalin-2-il(4-(naftalin-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (53)



Verim: 305 mg (%81); kahverengi jel.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (bs, 1H, Ar-H), 8.44 (dd, $J= 1.71, 8.64$ Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (bs, 1H, Ar-H), 8.06 (d, $J= 8.05$ Hz, 1H, Ar-H), 8.01-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.93-7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.86-7.84 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.45 (m, 2H, Ar-H), 5.41 (d, $J= 2.58$ Hz, 2H, CH_2), 2.60 (t, $J= 2.58$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 142.3, 141.8, 135.6, 134.2, 134.1, 133.6, 133.0, 132.4, 130.5, 130.1, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 126.3, 126.2, 125.9, 123.7, 123.6, 121.2, 76.7, 75.2, 38.8.

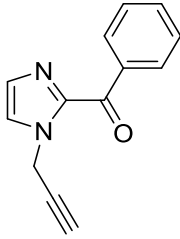
4.2.5. (4-Bromofenil)(4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (54)



Verim: 376 mg (%85); sarı katı; E.N: 140-145°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J= 8.57$, 2H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.70 (d, $J= 8.49$, 2H, Ar-H), 7.65 (d, $J= 8.57$, 2H, Ar-H), 7.52 (d, $J= 8.49$, 2H, Ar-H), 5.35 (d, $J= 2.59$ Hz, 2H, CH_2), 2.58 (t, $J= 2.59$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.3, 141.7, 140.9, 135.5, 132.8, 131.8, 131.4, 128.5, 126.7, 121.6, 121.1, 76.7, 75.4, 38.9.

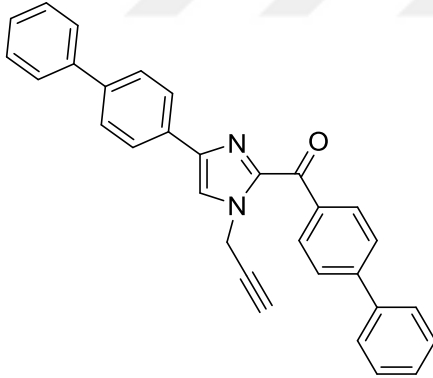
4.2.6. Fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-5-il)metanon (55)



Verim: 191 mg (%91); açık sarı jel.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28-8.26 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.28 (d, $J = 1.04$ Hz, 1H, Ar-H), 5.33 (d, $J = 2.61$ Hz, 2H, CH_2), 2.53 (t, $J = 2.61$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 142.2, 137.0, 132.9, 130.9, 130.8, 129.6, 128.1, 124.9, 76.9, 74.9, 38.5.

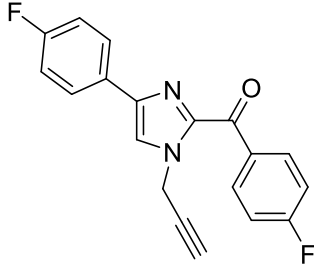
4.2.7. [1,1'-Bifenil]-4-il(4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (56)



Verim: 311 mg (%71); açık kahverengi; E.N: 160-162°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (m, 2H, Ar-H), 7.97 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (s, 1H, Ar-H), 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (m, 6H, Ar-H), 7.44 (m, 6H, Ar-H), 5.40 (d, $J = 2.60$ Hz, 2H, CH_2), 2.59 (t, $J = 2.60$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.1, 145.6, 142.1, 141.5, 140.7, 140.3, 140.1, 135.6, 132.1, 131.9, 128.9, 128.8, 128.2, 127.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.8, 125.7, 120.9, 77.2, 75.2, 38.8.

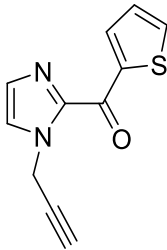
4.2.8. (4-Florofenil)(4-(4-florofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon (57)



Verim: 299 mg (%93); sarı katı; E.N: 110-113°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J= 5.47, 9.02$ Hz, 2H, Ar-H), 7.80 (dd, $J= 9.02, 5.47$ Hz, 2H, Ar-H), 7.71 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (t, $J= 8.65$ Hz, 2H, Ar-H), 7.10 (t, $J= 8.65$ Hz, 2H, Ar-H), 5.34 (d, $J= 2.61$ Hz, 2H, H-22), 2.57 (t, $J= 2.61$ Hz, 1H, H-24). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 181.8, 167.1, 164.6, 163.7, 161.2, 141.7, 141.0, 134.1, 134.0, 133.1, 133.0, 129.2, 129.1, 126.9, 126.8, 120.5, 115.7, 115.5, 115.4, 115.1, 76.9, 75.2, 38.8.

4.2.9. (1-(Prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-5-il)(tiyofen-2-il)metanon (58)

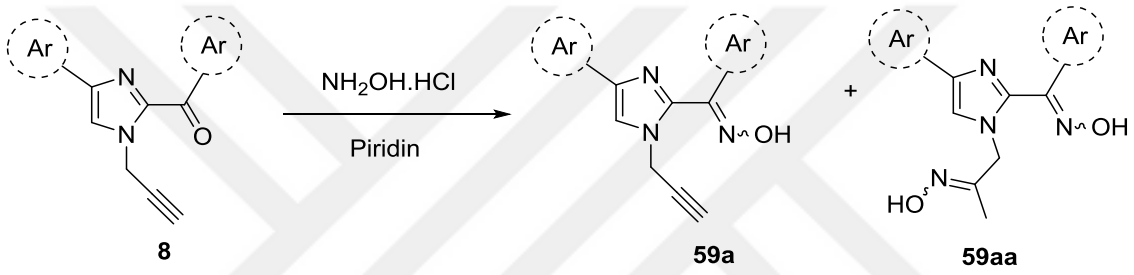


Verim: 149 mg (%69); koyu kahverengi jel.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (dd, $J= 1.25, 3.87$ Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (dd, $J= 1.25, 4.93$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (d, $J= 0.97$ Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (d, $J= 0.97$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (dd, $J= 3.87, 4.93$ Hz, 1H, Ar-H), 5.33 (d, $J= 2.61$ Hz, 2H, CH_2), 2.51 (t, $J= 2.61$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 141.5, 141.4, 136.7, 136.3, 135.6, 129.4, 128.0, 125.1, 75.0, 38.4.

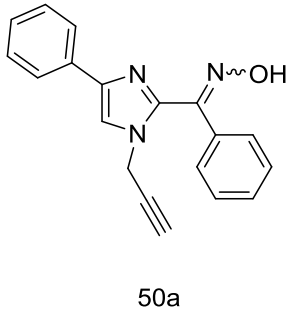
4.3. Propargil İmidazol Oksim Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

50 mL lik bir balon içerisine aril propargil imidazol türevi (**8**) tartılarak konuldu. Üzerine 2.5 mL piridin ve 3mmol $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ilave edilerek kaynama sıcaklığında karıştırıldı. İTK yardımıyla kontrol edilen reaksiyon 4 saat sonra reaksiyon ortamından alındı. İki ürün gözlemlendi (**59a**, **59aa**). Ekstrakte edildi (15x3 mL etil asetat 25mL saf su). Organik tabaka susuz MgSO_4 ile kurutularak süzüldü ve yüksek vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. İki ürün kolon kromatografisi yöntemiyle (yürütücü olarak kloroform, etilasetat ve n-hekzan'ın farklı oranları ile) ayrıldı.



Şekil 4.3. Propargil imidazol oksim türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması

4.3.1. Fenil(4-fenil-1-(prop-2-inil)-1H-imidazol-2-il)metanon Oksim (**50a**).(Ek 19-20-21-22-23.)

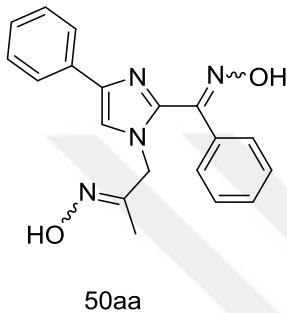


7 saat: kolon kromatografi: Kloroform/EtOAs (2:1); Verim: 208 mg (%69); sarı katı; E.N: 193-195°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3293, 3275, 3065, 2976, 2799, 2127, 1732, 1607, 1576, 1557, 1481, 1458. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21(s, 1H), 7.91 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, $J= 1.23, 8.31$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.35 (m, 5H, Ar-H), 7.23-7.18 (m,

1H, Ar-H), 4.79 (d, $J = 2.55$ Hz, 2H, CH₂), 3.41 (t, $J = 2.55$ Hz, 1H, CH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 147.9, 140.9, 140.5, 135.2, 134.3, 129.8, 129.0, 128.8, 127.2, 127.1, 124.8, 117.4, 78.7, 76.8, 36.5. LC-MS-MS Anal. Hesaplanan C₁₉H₁₅N₃O [M+H]: m/z 302.12879, Bulunan: m/z 302.12973.

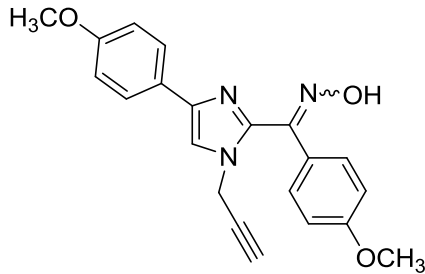
4.3.2. 1-(2-((Hidroksiimno)(fenil)metil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (50aa). (Ek 24-25-26-27-28.)



7 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (2:1); Verim: 103 mg (%31); sarı katı; E.N: 240-243°C.

FT-IR(ATR cm⁻¹): 3057, 2807, 1741, 1673, 1607, 1483, 1457, 1443. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H, Ar-H), 7.74 (dd, $J = 1.18, 8.29$ Hz, 2H, Ar-H), 7.50-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.38-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.21-7.17 (m, 1H, Ar-H), 4.59 (s, 2H, CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 151.4, 147.9, 140.9, 140.8, 135.3, 134.4, 129.7, 128.9, 128.8, 127.2, 126.9, 124.7, 117.9, 50.8, 12.1. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan C₁₉H₁₈N₄O₂[M+H]: m/z 335.15025, Bulunan: m/z 335.15115.

4.3.3. (4-Metoksifenil)(4-(4-metoksifenil)-1-(prop-2-inil)-1*H*-imidazol-2-il)metanon Oksim (51a). (Ek 29-30-31-32-33.)

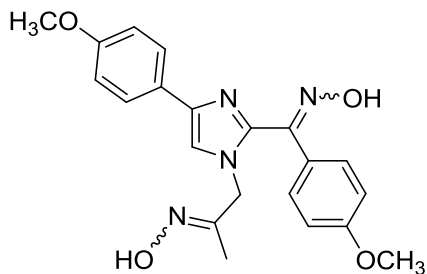


51a

3 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (2:1); Verim: 170 mg (%47); kahverengi katı; 205-207°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3286, 3080, 2974, 2938, 2841, 2032, 1732, 1606, 1564, 1511, 1494, 1452. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H, CH), 7.67-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.41 (m, 2H, Ar-H), 6.95-6.90 (m, 4H, Ar-H), 4.74 (d, $J= 2.54$ Hz, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (t, $J= 2.54$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160.6, 158.6, 147.6, 140.8, 140.4, 128.6, 127.7, 127.1, 126.1, 116.0, 114.4, 114.3, 78.8, 76.7, 55.6, 55.5, 36.4. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]: m/z 362.14992, Bulunan: m/z 362.15060.

4.3.4. 1-(2-((Hidroksiimino)(4-metoksifenil)metil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (51aa). (Ek 34-35-36-37-38.)

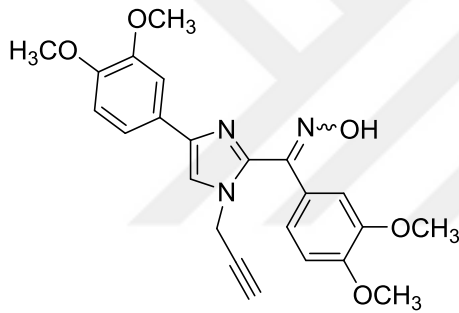


51aa

3 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (2:1); Verim: 209 mg (%53); kahverengi katı; E.N: 163-165°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3012, 2934, 2836, 2050, 1739, 1661, 1618, 1600, 1586, 1486, 1448, 1425. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 ppm (s, 1H, NOH), 10.87 ppm (s, 1H, NOH), 7.66 ppm (d, $J= 8.72$ Hz, 2H, Ar-H), 7.61 ppm (s, 1H, Ar-H), 7.42 ppm (d, $J= 8.72$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 ppm (dd, $J= 5.32, 8.72$ Hz, 4H, Ar-H) 4.55 ppm (s, 2H, CH_2), 3.75 ppm (3H, OCH_3), 3.73 ppm (3H, OCH_3), 1.60 ppm (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160.5, 158.5, 151.5, 147.7, 140.9, 140.7, 132.00, 128.6, 128.3, 127.9, 127.2, 126.0, 116.5, 114.4, 55.6, 55.5, 50.8, 12.1. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H]: m/z 395.17138, Bulunan: m/z 395.17242.

4.3.5. (3,4-Dimetoksifenil)(4-(3,4-dimetoksifenil)-1-(prop-2-inil)-1H-imidazol-2-il)metanon Oksim (52a). (Ek 39-40-41-42-43.)

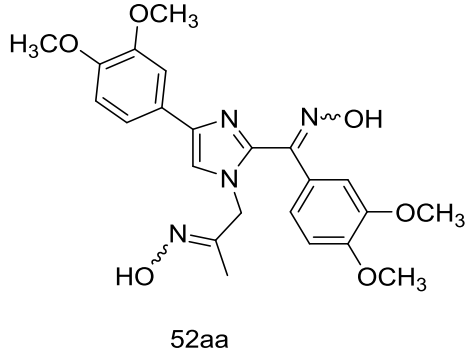


52a

18 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 105 mg (%25); açık sarı katı; E.N: 206-208°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3287, 3084, 2958, 2926, 2851, 2019, 1724, 1599, 1583, 1513, 1460, 1416. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H, CH), 7.32 (d, $J= 2.05$ Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.25 (m, 2H, Ar-H), 6.93 (dd, $J= 1.37, 8.50$ Hz, 2H, Ar-H), 6.81 (dd, $J= 2.05, 8.50$ Hz, 1H, Ar-H), 4.72 (d, $J= 2.54$ Hz, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.75-3.73 (m, 9H, OCH_3), 3.41 (t, $J= 2.54$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 150.5, 149.3, 149.0, 148.2, 147.6, 140.9, 140.2, 127.8, 127.4, 121.1, 117.1, 116.3, 112.5, 111.6, 109.3, 108.6, 78.8, 76.7, 56.0, 55.9, 55.8, 36.3. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H]: m/z 422.17105, Bulunan: m/z 422.17245.

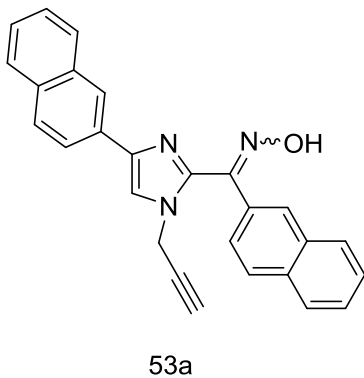
4.3.6. 1-(4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((3,4-dimetoksifenil)(hidroksiimino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (52aa). (Ek 44-45-46-47-48.)



18 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 340 mg (%75); açık sarı katı; E.N: 183-186°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3437, 3103, 2981, 2903, 2834, 2357, 2016, 1674, 1600, 1513, 1462, 1418. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H, CH), 7.33-7.23 (m, 4H, Ar-H), 6.91 (dd, $J= 3.04, 8.43$ Hz, 2H, Ar-H), 4.53 (s 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151.5, 150.5, 149.3, 149.0, 148.1, 147.7, 140.9, 140.7, 128.0, 127.6, 121.1, 117.0, 116.7, 112.4, 111.6, 109.2, 108.7, 55.9, 55.8, 50.8, 12.0. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ [M+H]: m/z 455.19251, Bulunan: m/z 455.19376.

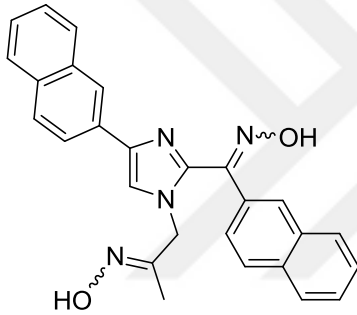
4.3.7. Naftalin-2-il(4-(naftalin-2-il)-1-(prop-2-inil)-1*H*-imidazol-2-il)metanon Oksim (53a). (Ek 49-50-51-52-53.)



6 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (2:1); Verim: 321 mg (%80); açık kahverengi katı; E.N: 105-107°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3655, 3287, 3054, 2360, 2128, 1728, 1630, 1505, 1465, 1447. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H, CH), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 4H, Ar-H), 7.89-7.84 (m, 5H, Ar-H), 7.51-7.44 (m, 4H, Ar-H), 4.88 (d, $J= 2.46$ Hz, 2H, CH_2), 3.43 (t, $J= 2.46$ Hz, 1H, CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 148.1, 140.9, 140.7, 133.8, 133.7, 132.9, 132.7, 132.5, 131.8, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 127.1, 126.7, 125.9, 123.9, 122.6, 118.1, 78.7, 76.9, 36.6. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ [M+H]: m/z 402.16009, Bulunan: m/z 402.16165.

4.3.8. 1-(2-((Hidroksiimino)(naftalin-2-il)metil)-4-(naftalin-2-il)-1H-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (53aa). (Ek 54-55-56-57-58.)

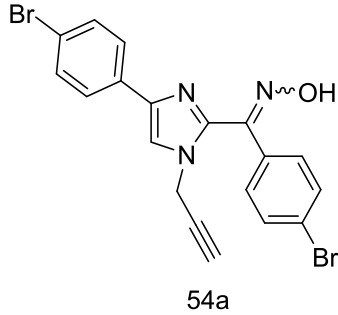


53aa

6 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (2:1); Verim: 180 mg (%20); açık kahverengi katı; E.N: 172-175°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3655, 3054, 2980, 2970, 2924, 2852, 2360, 1725, 1630, 1601, 1450, 1418. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.43(s, 1H, Ar-H), 8.01-7.93 (m, 8H, Ar-H), 7.52-7.39 (m, 6H, Ar-H), 4.77 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 152.0, 151.5, 148.9, 148.3, 144.2, 141.4, 141.1, 140.2, 133.9, 133.7, 133.3, 133.1, 132.6, 132.1, 130.6, 129.0, 129.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.1, 126.8, 125.9, 124.0, 122.7, 118.8, 51.1, 12.3. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H]: m/z 435.18155, Bulunan: m/z 435.18265.

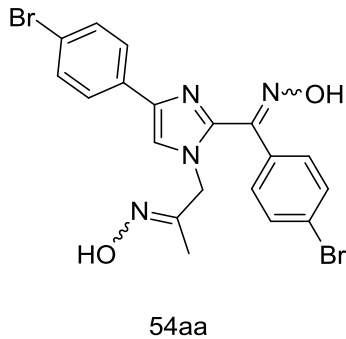
4.3.9. (4-Bromofenil)(4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-inil)-1H-imidazol-2-il)metanon Oksim (54a). (Ek 59-60-61-62-63.)



12 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (4:1); Verim: 270 mg (%59); açık kahverengi katı; 186-188°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3294, 3093, 2924, 2799, 1725, 1586, 1551, 1515, 1482, 1445. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H, CH), 7.72-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.43 (m, 2H, Ar-H), 4.79 (d, $J=2.55$ Hz, 2H, CH_2), 3.40 (t, $J=2.55$ Hz, 1H, CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.0, 140.1, 139.8, 134.3, 133.5, 131.9, 131.8, 129.1, 126.8, 123.3, 119.9, 118.1, 78.5, 77.0, 36.7. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ [M+H]: m/z 457.94981, Bulunan: m/z 457.95187.

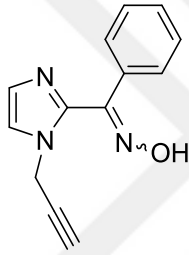
4.3.10. 1-(4-(4-Bromofenil)-2-((4-bromofenil)(hidroksiimino)metil)-1H-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (54aa). (Ek 64-65-66-67-68.)



12 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (4:1); Verim: 201 mg (%41); açık sarı katı; E.N: 229-231°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3655, 3287, 3055, 2980, 2927, 2361, 1724, 1630, 1602, 1552, 1450, 1423. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H, CH), 7.71-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.41 (m, 2H, Ar-H), 4.59 (s, 2H, CH_2), 1.61 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.4, 151.3, 147.1, 140.7, 139.7, 134.5, 133.7, 131.8, 129.1, 126.8, 123.2, 119.7, 118.8, 67.8, 12.1. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: m/z 490.97128, Bulunan: m/z 490.97275.

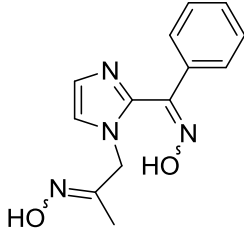
4.3.11. Fenil(1-(prop-2-inil)-1H-imidazol-5-il)metanon Oksim (55a).(Ek 69-70-71-72-73.)



3 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 149 mg (%66); açık yeşil katı; E.N: 140-143°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3257, 3157, 3060, 2957, 2925, 2855, 2612, 2128, 1886, 1725, 1615, 1577, 1524, 1457, 1424. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (d, $J= 1.23$ Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.07 (d, $J= 1.23$ Hz, 1H, Ar-H), 4.76 (d, $J= 2.61$ Hz, 2H, CH_2), 3.33 (t, $J= 2.61$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 148.1, 140.1, 135.4, 129.7, 128.7, 127.9, 127.2, 121.1, 78.8, 76.6, 36.2. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$: m/z 226.09749, Bulunan: m/z 226.09779.

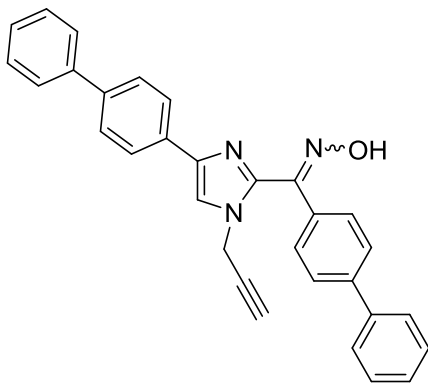
4.3.12. 1-(5-((Hidroksiimino)(fenil)metil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (55aa). (Ek 74-75-76-77-78.)



3 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 88 mg (%34); açık yeşil katı; E.N: 174-176°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3118, 2955, 2925, 2854, 1888, 1699, 1615, 1456, 1426. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.35 (ddd, $J=2,74, 5.20, 7.34$ Hz, 3H, Ar-H), 7.26 (d, $J=1.06$ Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (d, $J=1.06$ Hz, 1H, Ar-H), 4.55 (s, 2H, CH_2), 1.55 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151.5, 148.1, 140.5, 135.5, 129.6, 128.9, 128.7, 127.1, 121.6, 60.8, 11.9. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H]: m/z 259.11895, Bulunan: m/z 259.11972.

4.3.13. Bifenil-2-yl(4-(bifenil-2-il)-1-(prop-2-inil)-1*H*-imidazol-2-il)metanon Oksim (56a). (Ek 79-80-81-82-83.)

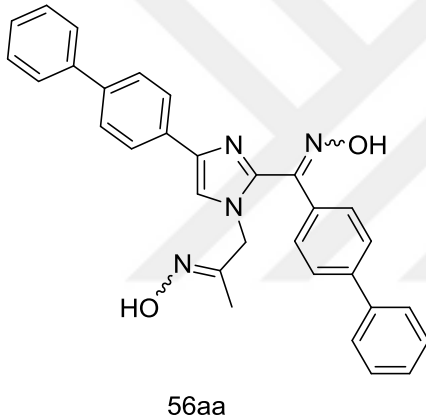


56a

24 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 285 mg (%63); kahverengi katı; E.N: 191-195°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3287, 3055, 3030, 2956, 2925, 2853, 2135, 1948, 1723, 1599, 1578, 1554, 1454, 1445. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H, CH), 7.86 (d, $J=8.35$ Hz, 2H, Ar-H), 7.72-7.67 (m, 9H, Ar-H), 7.61 (d, $J=8.35$ Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (dd, $J=7.47, 13.71$ Hz, 5H, Ar-H), 4.83 (d, $J=2.43$ Hz, 2H, CH_2), 3.43 (t, $J=2.43$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.6, 141.4, 140.5, 140.3, 139.8, 138.6, 134.2, 133.5, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 127.7, 127.3, 127.1, 126.8, 125.4, 117.7, 78.7, 76.9, 36.6. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 454.19139, Bulunan: m/z 454.19281.

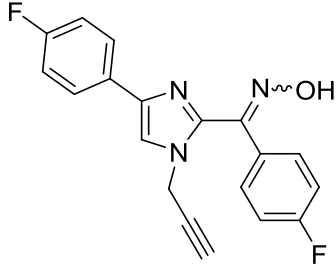
4.3.14. Bifenil-2-il(4-(bifenil-2-il)-1-(prop-2-inil)-1H-imidazol-2-il)propan-2-on Oksim (56aa). (Ek 84-85-86-87-88.)



24 saat: kolon kromatografi: n-hekzan/EtOAs (1:1); Verim: 180 mg (%37); açık kahverengi katı; E.N: 154-156°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3647, 3287, 3055, 3030, 2959, 2925, 2853, 2359, 1948, 1723, 1599, 1579, 1555, 1484, 1454. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (E/Z 2:8) δ 12.16 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=2.98, 8.02$ Hz, 2H, Ar-H), 7.70-7.67 (m, 8H, Ar-H), 7.64-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.48-7.43 (m, 5H, Ar-H), 5.02 (s, 0.40H), 4.64 (s, 1.60H), 1.77 (s, 0.60H), 1.66 (s, 2.40H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151.4, 147.7, 141.3, 141.0, 140.5, 140.3, 139.9, 138.5, 134.4, 133.7, 130.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.2, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 126.3, 125.3, 50.9, 12.2. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 487.21285, Bulunan: m/z 487.21475.

4.3.15. (4-Florofenil)(4-(4-florofenil)-1-(prop-2-inil)-1*H*-imidazol-2-il)metanon Oksim (57a). (Ek 89-90-91-92-93.)

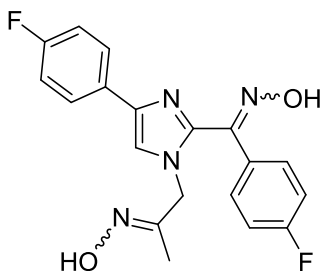


57a

3 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (4:1); Verim: 219 mg (%65); açık sarı katı; E.N: 171-174°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3646, 3302, 2981, 2929, 2852, 2359, 2037, 1565, 1509, 1508, 1451, 1419. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H, CH), 7.80-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.15 (m, 4H, Ar-H), 4.79 (d, $J= 2.55$ Hz, 2H, CH_2), 3.39 (t, $J= 2.55$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 164.4, 162.8, 162.0, 160.4, 146.9, 140.2, 131.6, 129.3, 126.7, 117.3, 115.9, 115.7, 78.6, 76.9, 36.6. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ [M+H]: m/z 338.10995, Bulunan: m/z 338.11057.

4.3.16. 1-(4-(4-Florofenil)-2-((4-florofenil)(hidroksiimino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-on Oksim (57aa). (Ek 94-95-96-97-98.)

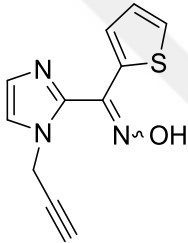


57aa

3 saat: kolon kromatografi: Kloroform /EtOAs (4:1); Verim: 130 mg (%35); açık sarı katı; E.N: 232-235°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3655, 2981, 2916, 2850, 2359, 2342, 1891, 1705, 1599, 1563, 1506, 1452, 1427, 1404. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (E/Z 3:7) δ 12.14 (s, 0.70H), 11.79 (s, 0.30H), 10.86 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.69-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.57-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.22-7.16 (m, 3H, Ar-H), 4.99 (s, 0.70H), 4.60 (s, 1.30H), 1.74 (s, 1H), 1.61 (s, 2H), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 151.8, 151.4, 147.6, 147.0, 140.8, 140.0, 132.6, 129.4, 129.3, 126.7, 126.6, 117.9, 115.9, 115.7, 50.9, 12.1. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H]: m/z 371.13141, Bulunan: m/z 371.13266.

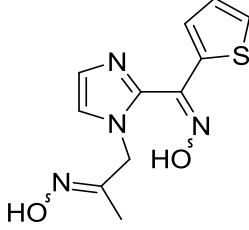
4.3.17. (1-(Prop-2-inil)-1H-imidazol-5-il)(tiyofen-2-il)metanon Oksim (58a). (99-100-101-102-103.)



24 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (1:1); Verim: 152 mg (%66); koyu kahverengi katı; E.N: 176-179°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3287, 3111, 2927, 2745, 1850, 1727, 1595, 1508, 1452, 1417. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.54 (dd, $J= 1.23, 5.09$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (d, $J= 1.23$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, $J= 1.23$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (dd, $J= 3.66, 5.09$ Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (dd, $J= 1.23, 3.66$ Hz, 1H, Ar-H), 4.76 (d, $J= 2.57$ Hz, 2H, CH_2), 3.34 (t, $J= 2.57$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 144.2, 139.0, 138.8, 129.2, 129.0, 128.0, 127.7, 121.5, 78.7, 76.6, 36.4. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ [M+H]: m/z 232.05391, Bulunan: m/z 232.05408.

4.3.18. 1-(5-((Hidroksiimino)(tiyofen-2-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-on
Oksim (58aa). (Ek 104-105-106-107-108.)

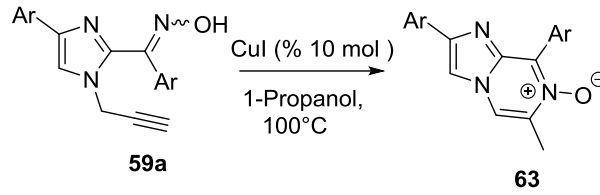


24 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (1:1); Verim: 90 mg (%34); beyaz katı; E.N: 183-185°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3110, 3074, 2980, 2806, 1675, 1605, 1511, 1482, 1452. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (E/Z 3:7) δ 12.61 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H, Ar-H), 7.48-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.23 (s, 1H, Ar-H), 7.11-7.05 (m, 2H, Ar-H), 4.97 (s, 0.63H, CH_2), 4.75 (s, 1.31H, CH_2), 1.57 (s, 2.01H, CH_3), 1.46 (s, 0.94H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 152.4, 151.7, 142.4, 142.3, 141.8, 141.6, 132.4, 132.3, 131.6, 131.5, 131.4, 131.3, 128.3, 128.2, 126.2, 126.1, 123.3, 122.3, 50.3, 44.9, 16.6, 11.8. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]$: m/z 265.07537, Bulunan: m/z 265.07596.

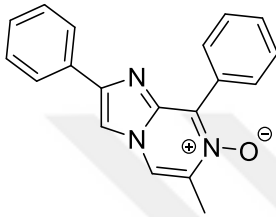
4.4. Halkalanma Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür 1

Aril propargil imidazol oksim türevi (**50a**) 1mmol tartılarak 25 mL lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 5mL 1-propanol ilave edildi. Katalitik miktarda CuI eklenerek kaynama sıcaklığında karıştırıldı. İTK yardımıyla kontrol edilen reaksiyon 3 saat sonra reaksiyon ortamından alındı. Ekstrakte edildi (15x3 mL etil asetat 25mL saf su). Organik tabaka susuz MgSO_4 ile kurutularak süzüldü ve yüksek vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katılar Kolon kromatografisi yöntemiyle (n-hekzan /EtOAs 1:1) saflaştırıldı. Kolondan sonraki saf ürün, NMR elde edilemediğinden, elde edilen ürün, İTK plakasından (n-hekzan / EtOAs 5: 1) saflaştırıldı. (**50b**).



Şekil 4.4. Halkalanma türevlerinin sentezi için genel reaksiyon şeması.

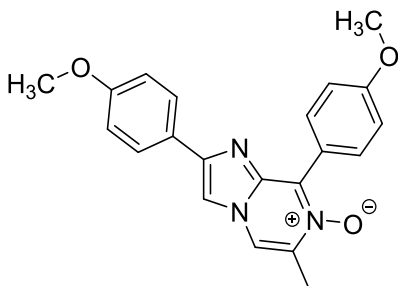
4.4.1. 6-Metil-2,8-difenilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (50b). (109-110-111-112-113.)



3 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (1:1); Verim: 250 mg (%83); kahverengi katı; E.N: 193-195°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3140, 3038, 2969, 2925, 2163, 1732, 1660, 1604, 1576, 1496, 1489. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 6.91$ Hz, 2H, Ar-H), 7.93-7.89 (m, 3H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, Ar-H), 7.55-7.48 (m, 4H, Ar-H), 7.41 (t, $J = 7.36$ Hz, 2H, Ar-H), 2.51 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 132.6, 131.0, 130.3, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 126.3, 116.9, 108.8, 15.5. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$: m/z 302.12879, Bulunan: m/z 302.12958.

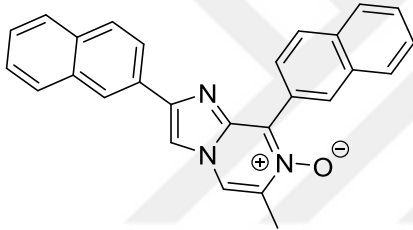
4.4.2. 2,8-Bis(4-metoksifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (51b). (Ek 114-115-116-117-118.)



6 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (5:1); Verim: 177 mg (%49); kahve rengi katı; E.N: 203-205°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3275, 3133, 3080, 2957, 2919, 2850, 2837, 2361, 1719, 1603, 1512, 1497, 1457, 1442. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88-8.86 (m, 2H, Ar-H), 7.98-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.08-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.01-6.98 (m, 2H, Ar-H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.55 (d, $J=0.92$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 159.9, 147.6, 146.6, 137.6, 131.3, 129.0, 127.6, 126.2, 114.1, 113.9, 113.7, 108.0, 55.4, 55.3, 21.1. GC-MS Anal. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$:m/z 361.14209, Bulunan: m/z 361.14227.

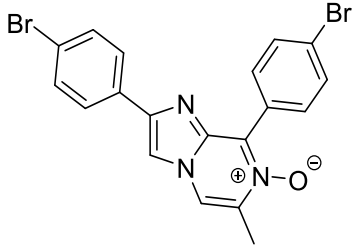
4.4.3. 6-Metil-2,8-di(naftalin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (53b). (Ek 119-120-121-122-123.)



6 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (5:1); Verim: 120 mg (%30); açık kahverengi katı; E.N: 109-112°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3276, 3122, 3058, 2920, 2851, 2359, 2344, 1725, 1630, 1608, 1481, 1432. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (m, 1H, Ar-H), 8.88 (d, $J=8.67$ Hz, 1H, Ar-H), 8.58 (s, 1H, Ar-H), 8.18-8.11 (m, 3H, Ar-H), 8.05-7.96 (m, 5H, Ar-H), 7.58-7.50 (m, 5H, Ar-H), 2.63 (d, $J=1.32$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 146.9, 138.0, 134.4, 133.5, 130.7, 129.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.0, 126.4, 126.2, 126.0, 125.3, 124.3, 114.6, 109.4, 21.2. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ [M+H]: m/z 402.16009, Bulunan: m/z 402.16107.

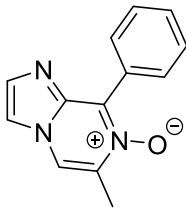
4.4.4. 2,8-Bis(4-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (54b). (Ek 124-125-126-127-128.)



24 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (8:1); Verim: 151 mg (%33); koyu kahverengi katı; E.N: 140-142°C.

FT-IR (ATR cm^{-1}): 3270, 3124, 3070, 2957, 2917, 2850, 1929, 1724, 1614, 1584, 1563, 1473, 1461, 1442. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78-8.77 (m, 1H, Ar-H), 8.76-8.75 (m, 1H, Ar-H), 7.91-7.86 (m, 4H, Ar-H), 7.69-7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.58 (m, 2H, Ar-H), 2.57 (d, $J=0,94$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.0, 134.9, 132.1, 131.9, 131.8, 131.5, 131.2, 127.8, 125.0, 122.6, 114.8, 109.0, 21.0. GC-MS Anal. Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$: m/z 456.94199, Bulunan: m/z 456.94171.

4.4.5. 6-Metil-8-fenilimidazo[1,5-a]pirazine 7-oksit (55b). (Ek 129-130-131-132-133.)

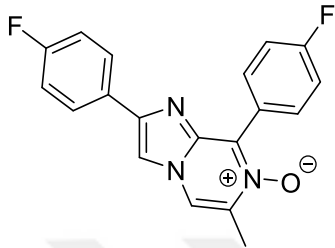


8 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (5:1); Verim: 74 mg (%33); koyu kahverengi katı; E.N: 143-146°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3068, 2923, 2852, 2357, 1676, 1641, 1613, 1577, 1487, 1446. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.61 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (d, $J=0,91$ Hz, 1H, Ar-H), 7.80 (d, $J=0,96$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=0,96$ Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.49 (m, 3H, Ar-H), 2.58 (t, $J=0,91$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 149.2, 137.8, 136.1,

134.8, 130.9, 130.2, 129.5, 128.4, 114.9, 113.3, 21.0. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $C_{13}H_{11}N_3O$ [M+H]: m/z 226.09749, Bulunan: m/z 226.09837.

4.4.6. 2,8-Bis(4-florofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin 7-oksit (57b). (Ek 134-135-136-137-138.)



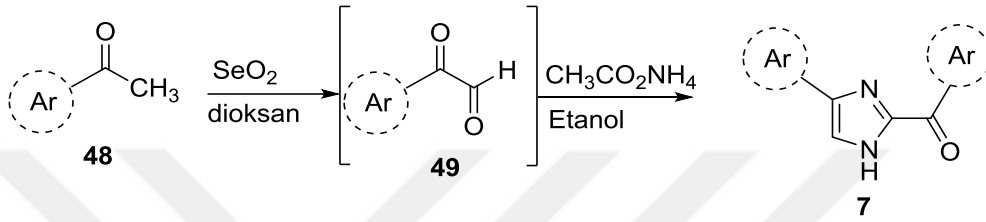
3 saat: kolon kromatografi: n-hekzan /EtOAs (1:1); Verim: 222 mg (%66); beyaz katı; 134-136°C.

FT-IR(ATR cm^{-1}): 3287, 3134, 2981, 2925, 2844, 1601, 1587, 1504, 1475, 1452, 1415. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33(dd, $J= 5.52, 8.80$ Hz, 2H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.90-7.87 (m, 2H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.26-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.13-7.09 (m, 2H, Ar-H), 2.53 (bs, 3H, CH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 164.3, 162.3, 161.9, 148.0, 133.5, 128.8, 128.0, 116.8, 115.8, 115.7, 115.0, 114.8, 108.4, 15.5. LC-MS-MS Anal.Hesaplanan $C_{19}H_{13}F_2N_3O$ [M+H]: m/z 338.10995, Bulunan: m/z 338.11078.



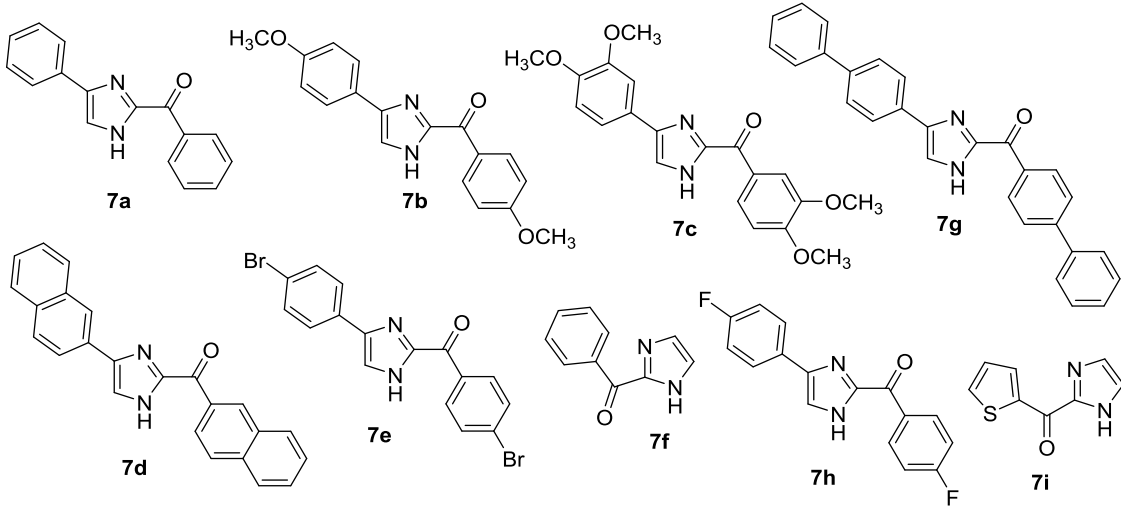
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İmidazol iskeleti için ilk olarak Şekil 5.1’de gösterildiği gibi asetofenon (**48**) bileşiği SeO_2 ile yükseltgenerek benzil (**49**) bileşiğine dönüşmekte ve daha sonra NH_4OAc ile tepkimesi sonucu istenilen imidazol iskeleti, fenil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il) metanon (**7**) elde edildi (Kuzu, B., 2016).



Şekil 5.1. Aril imidazol için genel reaksiyon şeması.

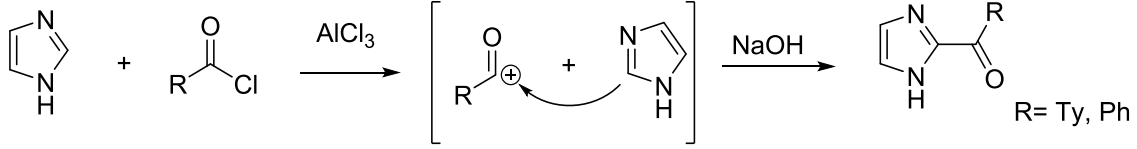
Bu çalışmada kullanılan (**7a**, **7b**, **7c**, **7d**, **7e**, **7f**, **7g**, **7h** ve **7i**) imidazol türevleri sırasıyla asetofenon, parametoksi asetofenon, 2,3-di metoksi asetofenon, 1-(naftalin-2-il)etanon, parabromo asetofenon, 1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanon ve parafloro asetofenon çıkış bileşikleri yukarıda bahsedilen aynı metot kullanılarak Şekil 5.2’deki imidazol türevleri sentezlendi.



Şekil 5.2. Sentezlenen imidazol türevleri.

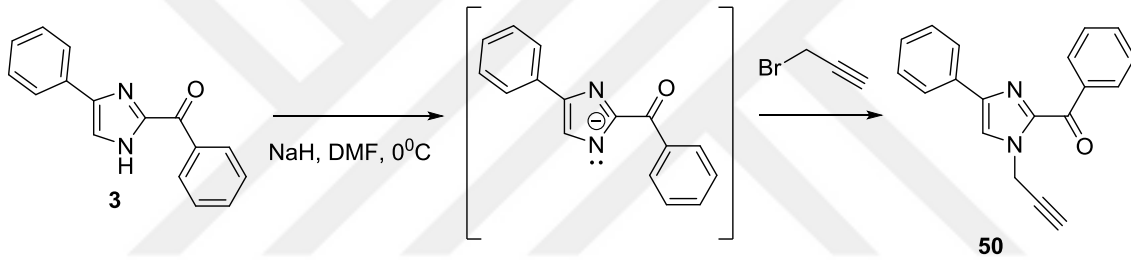
Bu bileşiklerden (**7i** ve **7f**) imidazol türevleri (Şekil 5.3), bahsedilen metot dışında satın alınan imidazol bileşiği lewis asiti AlCl_3 ile sırasıyla tenoil klorür ve benzoil klorürle

tepkimesi sonucu oluşan ürün, ortamdaki tuzun bazla muamele edilerek uzaklaşmasıyla (**7i** ve **7f**) elde edildi.



Şekil 5.3. 58 ve 55 imidazol türevlerinin sentezi.

İkinci aşamada Şekil 5.4'te gösterildiği gibi fenil imidazol (**3**) 0°C de DMF'te çözümlenerek üzerine NaH ilave edildi. Fenil imidazol (**3**) bileşiğinin NH protonu koparıldı ve ortamdaki hiç izole etmeden üzerine propargil bromür eklenerek *N*-propargil fenil imidazol (**50**) elde edildi.



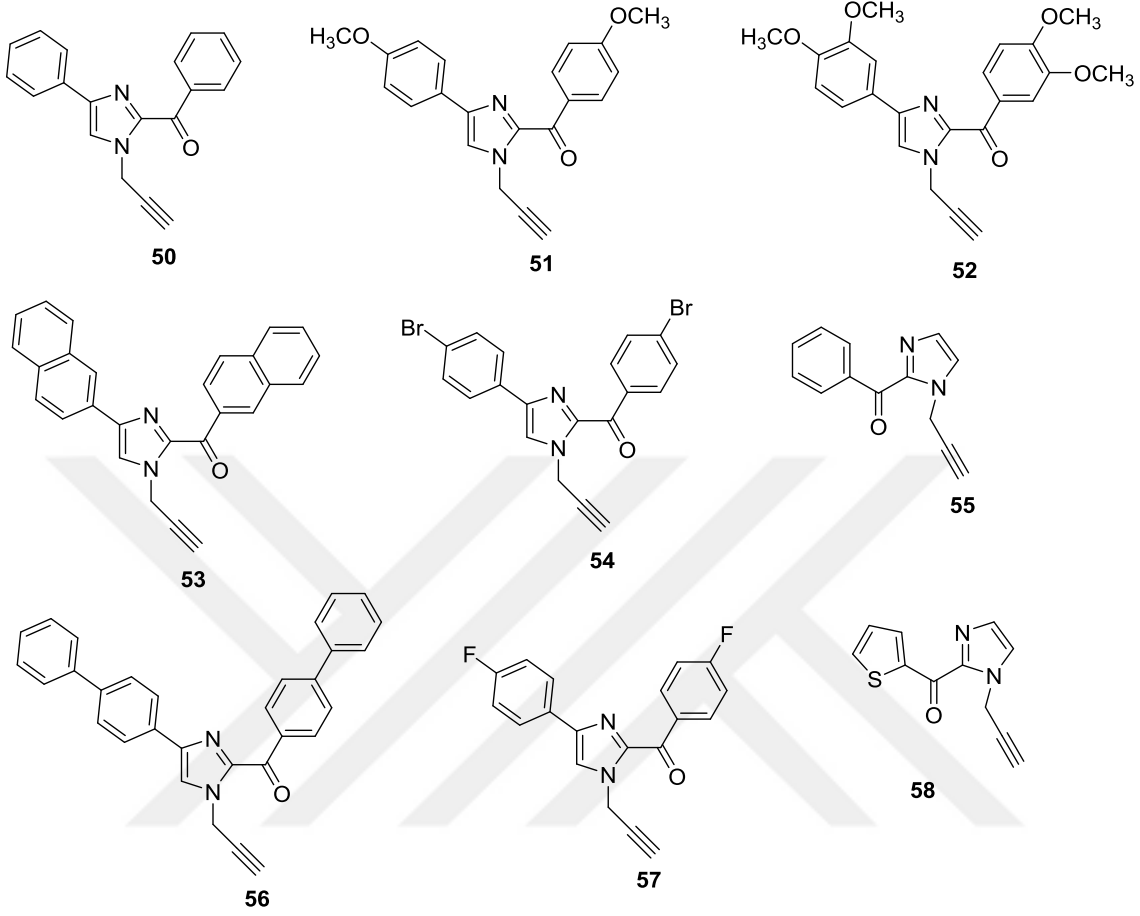
Şekil 5.4. *N*-propargil imidazol için genel reaksiyon şeması.

İkinci aşamada kullanılan metot ile Şekil 5.5'te gösterilen *N*-propargil imidazol türevlerinin (**50**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**, **56**, **57** ve **58**) sentezi başarıldı.

Elde edilen türevlerin yapı analizlerinin yorumlanmasını (Şekil 5.4) propargil fenil imidazol (**50**) için yapacak olursak;

(**50**) bileşiğinin ¹H-NMR (400 MHz/CDCl₃) spektrumunda (Ek 1), δ= 8.51 ppm'de gözlenen multipler 2H protonu, 7.87 ppm'de gözlenen multipler 2H protonu fenil halkasındaki protona, 7.74 ppm'de gözlenen singlet sinyal imidazol halka protonuna, 7.61 ppm'deki multipler 1H proton, 7.53 ppm'deki multipler 2H, 7.43 ppm'deki multipler 2H ve 7.32 ppm'deki multipler 1H fenil halkasındaki protonlardan kaynaklanmaktadır. Halkaya bağlı alkin grubunun CH₂ protonları δ= 5.33 ppm'de rezonans olmuştur ve bunların komşu alkin grubuyla olan yarımlanmasından dolayı sinyal dublete yarılmış yarımlama sabitide *J*= 2.65 Hz olarak hesaplanmıştır. Propargil grubundaki alkin fonksiyonel grubuna ait CH protonu δ= 2.57 ppm'de rezonans olmuştur. Sinyal CH₂ protonlarından

dolayı triplet olarak gözlenmiştir. Bu sinyalin yarıлма sabiti de CH_2 yarıлма sabiti ile aynı olup, $J= 2.65$ Hz olarak hesaplanmıştır.



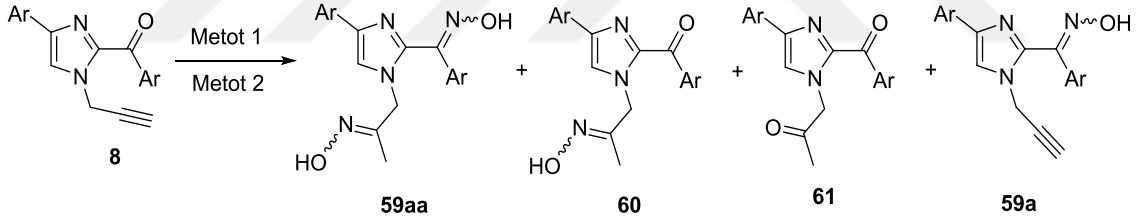
Şekil 5.5. Sentezlenen *N*-propargil imidazol türevleri.

(50) bileşiğinin ^{13}C -NMR (400 MHz/ CDCl_3) spektrumunda (Ek 2), $\delta=183.6$ ppm' deki sinyal karbonil grubundaki karbona ait, 141.9 ppm' deki sinyal imidazol halkasındaki C_2 karbonuna ait, 141.8 ppm'deki sinyal imidazol halkasındaki C_4 karbonuna ait, 136.9, 133.1, 133.0, 131.3, 128.7, 128.1, 127.7, 125.3 ppm'deki sinyaller imidazol halkası dışında kalan aromatik halka karbonlarından kaynaklanmakta ve 120.9 ppm'deki sinyal ise imidazol halkasında bulunan C_5 karbonuna, 77.1 ppm'deki sinyal alkin grubunda bulunan kuarterner karbon atomuna, 75.1 ppm'deki sinyal alkin grubunda bulunan CH karbonuna ve 38.7 ppm'de görülen sinyal ise propargil grubundaki CH_2 karbonuna ait kimyasal kaymayı temsil eder.

Başlangıç bileşiğinde bulunan -NH protonunun gözükmemesi, propargil grubunun protonlarının spektrumda gözükmesi, karbonil grubunun karbon atomunun ^{13}C -

NMR'ında gözükmesi ve ayrıca oluşan bileşiğin karbonlarının örtüşmesi (**50**) nin oluştuğunu kanıtlamaktadır.

İmidazol iskeletine sahip propargil grubu bulduran bileşikler, sentezlenecek olan maddelerin çıkış bileşikleri olarak sentezlendi. Bu tür çıkış bileşikleri üzerinden katalizörler kullanılarak ılıman reaksiyon şartları oluşturup heterobisiklik moleküllerin sentezi gerçekleştirildi. Bu kapsamda sentezlenen çıkış bileşiği (**8**) hidroksil aminle tepkimeye sokulmuş metot 1 Çizelge 5.1'de gösterdiği gibi hidroksil amin hidroklorür'ün HCl'ini uzaklaştırmak için trietilamin (TEA) kullanıldığında 24 saat sonra İTK yöntemiyle başlangıç ürünün (**8**) bittiği ve oluşan ürünleri birbirinden izole etmek için kolon ile ayırma yöntemi kullanılarak oksim oluşumunun (Şekil 5.6) (**59aa**) %88 oranında hem alkin ucundan hemde fonksiyonel karbonil grubundan bağlanğını, %10 oranında sadece alkin ucundan (**60**) bağlandığını ve %2 oranında ise alkin grubunu asetonile çevirdiğini (**61**) ayrıca (**62**) bileşiğinin ise hiç oluşmadığı tesbit edildi. Metot 2 Çizelge 5.1' de gösterildiği gibi TEA kullanmadan deney tekrarlandığında ise 24 saat sonra İTK yöntemiyle hiçbir ürün oluşmadığı başlangıç bileşiğinin (**8**) olduğu belirlendi.

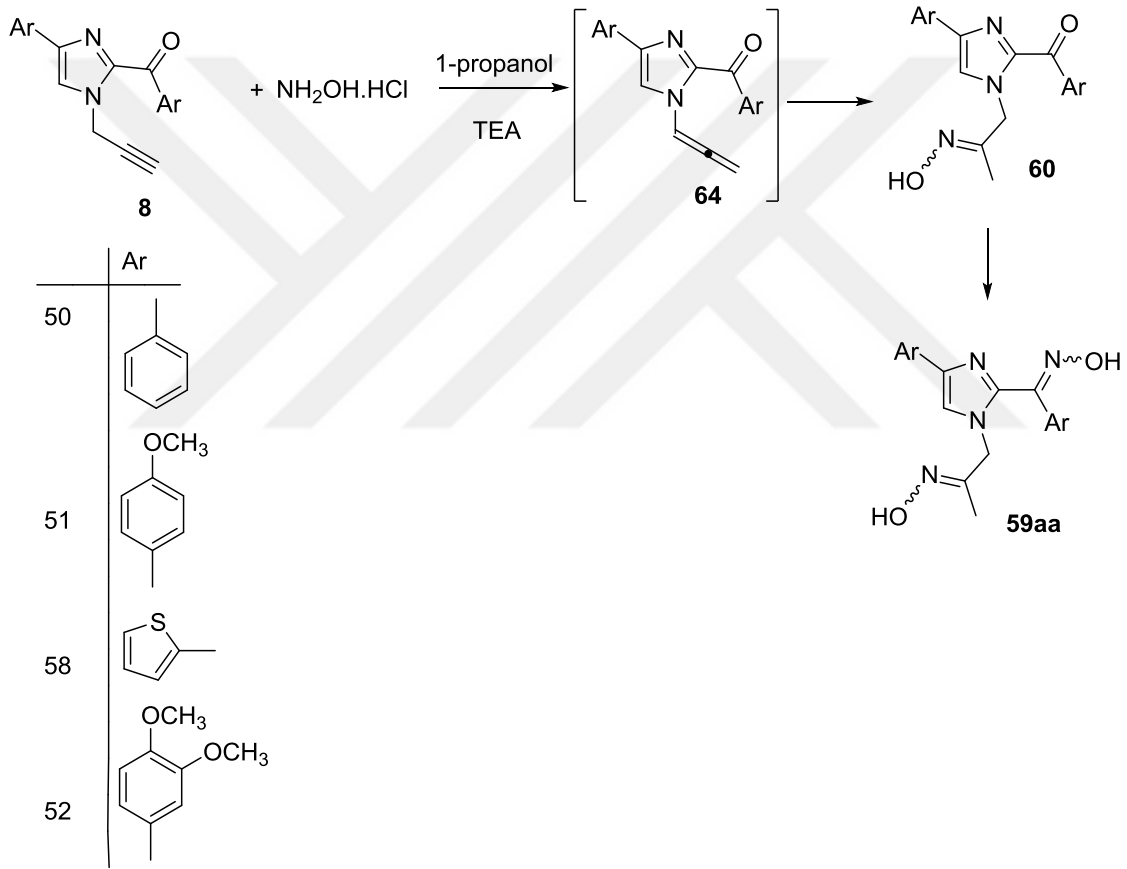


Şekil 5.6. Oksim kondenzasyonu.

Çizelge 5.1. Şekil 5.1.'deki tepkime şartları ve yüzdeleri

TEPKİME ŞARTLARI		ÜRÜNLER (%)				ZAMAN/ SA
		59aa	60	61	59a	
Metot 1	NH ₂ OH.HCl, TEA, Propanol, kaynama	88	10	2	-	24
Metot 2	NH ₂ OH.HCl, Propanol, kaynama	-	-	-	-	24

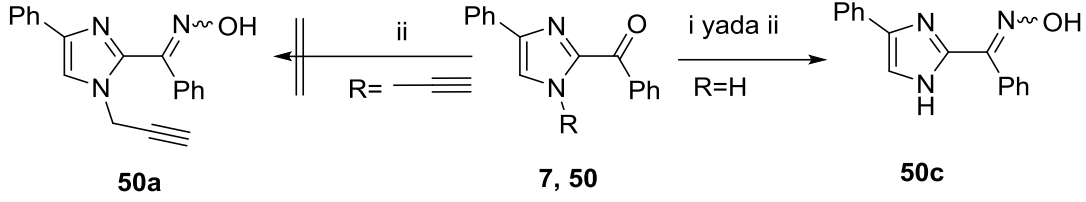
Oksim deneyi sırasında elde edilen ürünlerin karakterizasyonları sonucunda alkin grubunun oksime dönüştüğü belirlendi. Alkin grubunun TEA kullanıldığında (**8**) bileşiğini allene dönüştüğü ve ortamdaki su molekülleri ile asetonil grubuna (**61**) dönmüş olabileceği düşünüldü. Bu nedenle 1-propanol içerisinde moleküler sieve eklendikten sonra deney tekrarlandı. Sürenin uzadığı fakat aynı ürünlerin (**59aa**, **60**, **61**) elde edildiği görüldü. Birçok deneysel denemelerden sonra $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 'in HCl grubunu uzaklaştırmak için ortama eklenen TEA'nın alkin grubunu allene (**64**) dönüştürdüğü ve tepkimenin allen üzerinden (**60**) gerçekleştiği daha sonra bir şekilde karbonile atak yaparak (**59aa**) bileşiklerinin oluştuğu tahmin edilmektedir (Şekil 5. 7).



Şekil 5.7. Allen oluşumu üzerinden genel reaksiyon şeması.

Fenil imidazol (**7**) bileşiği hidroksil amin hidroklorür ile $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 'in HCl grubunu uzaklaştırmak için ortama eklenen TEA 1-propanol içerisinde 100°C de karıştırıldığında imidazol (**7**) bileşiğinde bulunan fonksiyonel karbonil grubunun oksime dönüştüğü (**50c**) ve ayrıca başka bir beherde hidroksil amin hidroklorür ile $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 'in HCl grubunu uzaklaştırmak için ortama TEA eklenerek elde edilen

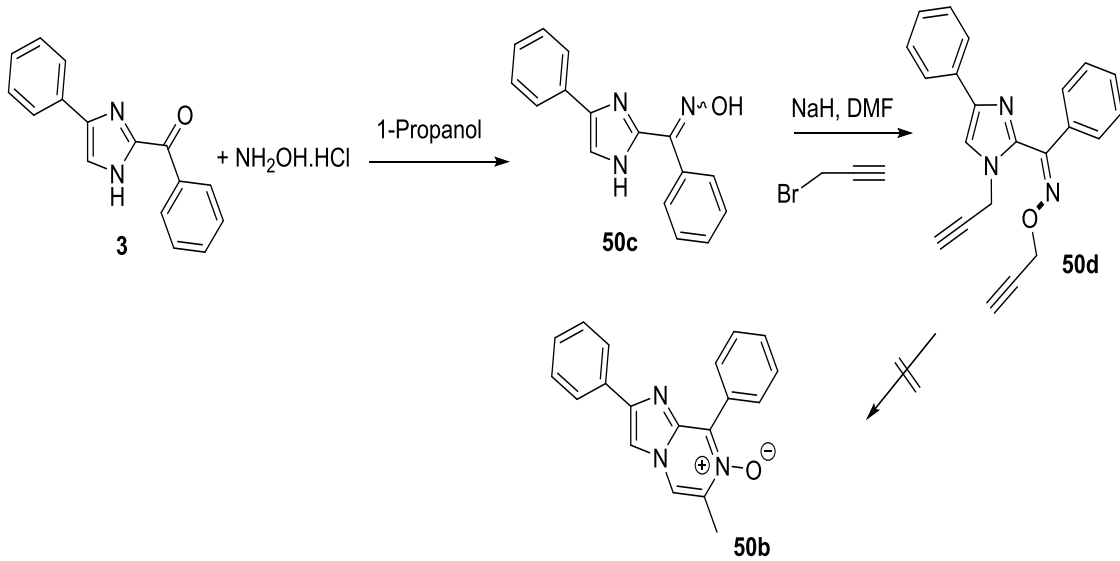
çözelti 1-propanol içerisinde çözülen (7) bileşiğine eklenip 100°C de karıştırıldığında karbonil grubunun oksime (50c) dönüştüğü belirlendi.



- i) $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$, TEA, propanol, kaynama
ii) NH_2OH , propanol, kaynama

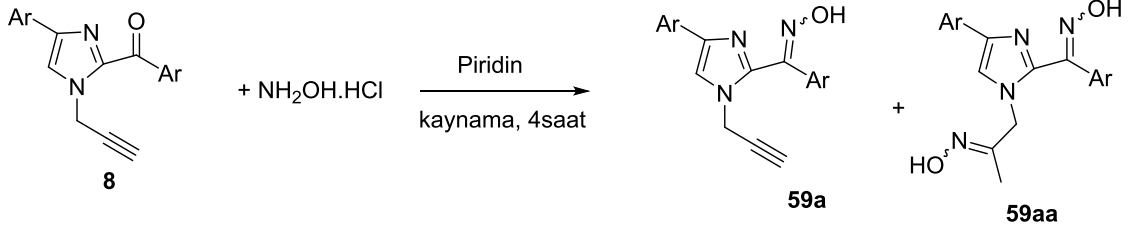
Şekil 5.8. Kondenzasyonlar için genel reaksiyon şeması.

Fakat propargil fenil imidazol (50) ile yapıldığında (50a) bileşiği elde edilememiştir (Şekil 5.8). Yaşanan sorunlardan sonra, imidazol halkasına propargil grubu bağlanmadan oksim yapılması ve daha sonra bazik ortamda propargil grubu ile süstitüe edilerek çeşitli çözücü ve katalizörlerle Şekil 5.9' te gösterilen (50b) bileşiğinin sentezi tasarlanmıştır. Bunun için fenil imidazol (3) bileşiği hidroksil amin hidroklorür ile 1-propanol içerisinde 100°C de tepkimeye sokularak Şekil 5.9' de gösterilen imidazol iskeletine oksim bağlanarak (50c) elde edildi. Daha sonra elde edilen (50c) molekülü NaH ile muamele edilerek oksimde bulunan OH grubu protonu ve imidazolde bulunan NH protonu koparıldı. Ortama propargil bromür eklenerek süstitüe edilmiş (50d) bileşiği sentezlendi.



Şekil 5.9. Halkalanmalar için genel reaksiyon şeması.

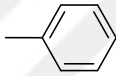
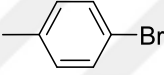
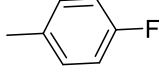
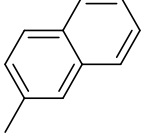
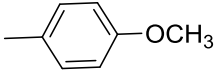
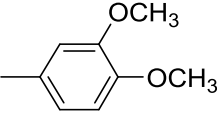
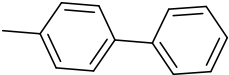
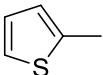
Elde edilen (**50d**), TFA, InCl_3 , Cs_2CO_3 gibi katalizör ve çeşitli çözücü ortamlarında halkalaşma denenmiş fakat halkalaşma gerçekleştirilememiştir.



Şekil 5.10. Oksim kondenzasyonları için genel reaksiyon şeması.

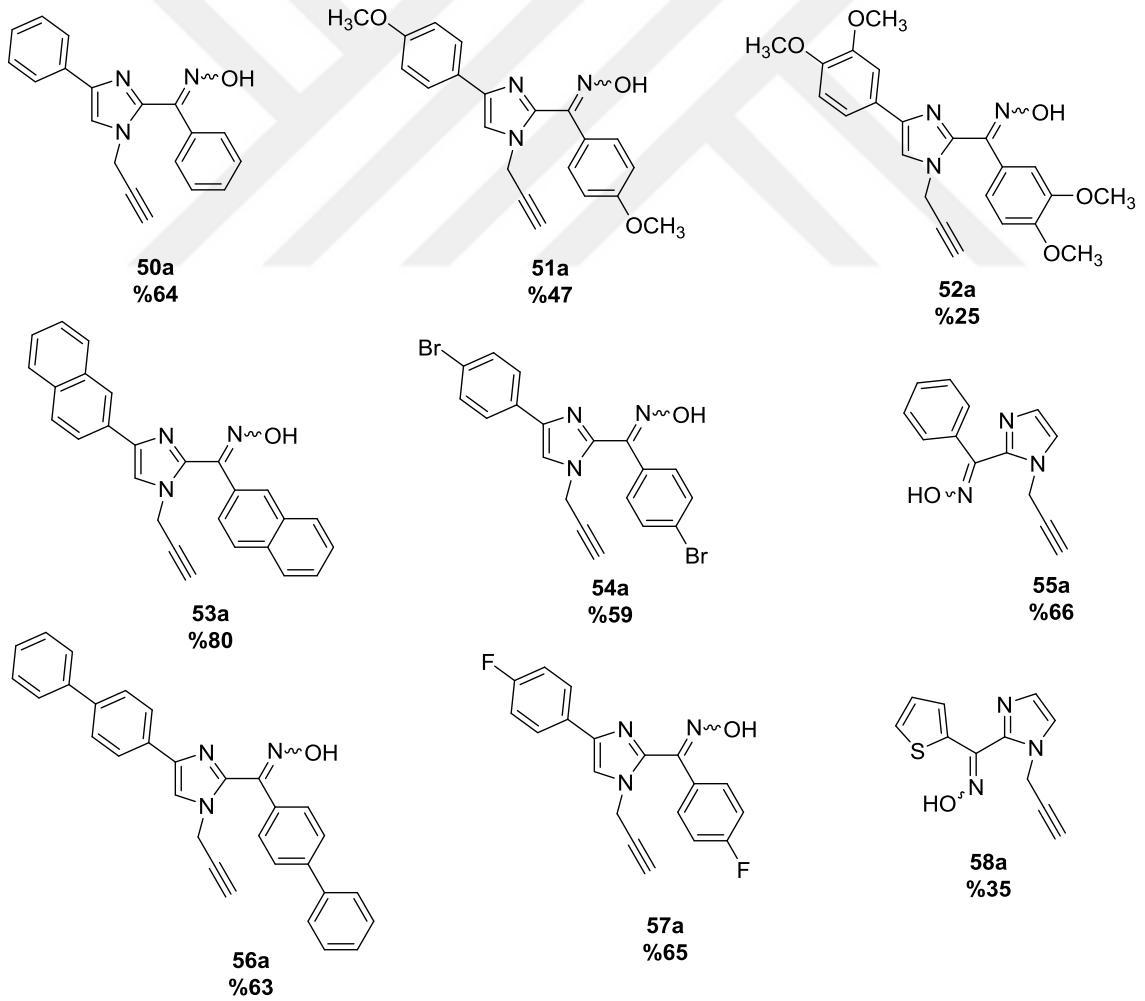
Bunun üzerine tekrar *N*-propargil imidazol (**8**) üzerinden kondenzasyonun gerçekleştirilebilmesi üzerine yoğunlaşıldı.

Çizelge 2. Kondenzasyon sonucu oluşan ürünlerin yüzdesi

Ar	%59 a	% 59aa
H	66	34
	64	36
	59	41
	65	35
	80	20
	47	53
	25	75
	63	37
	35	65

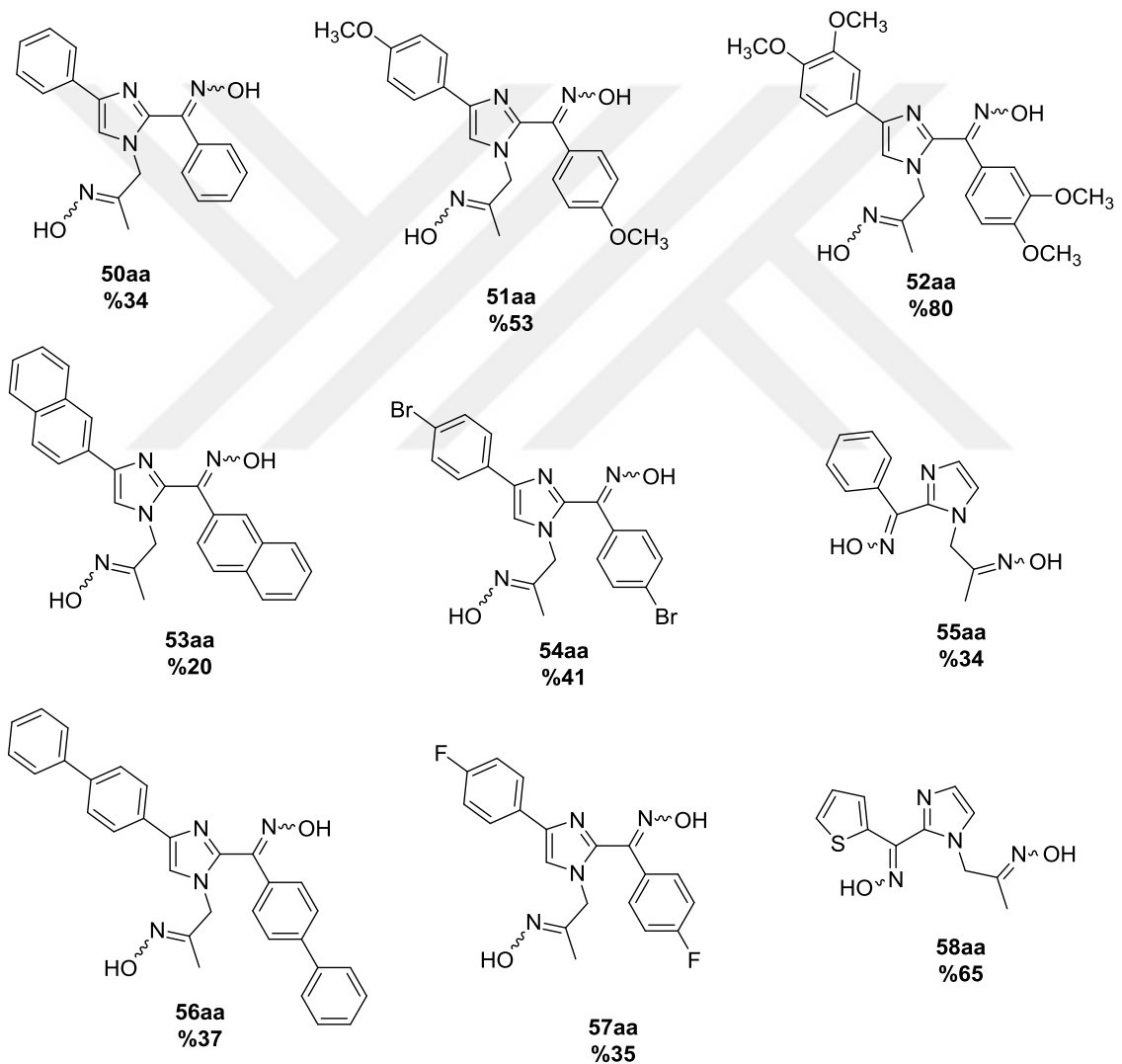
Hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$)'ün hidroklorür HCl grubunu uzaklaştırmak için hem solvent hemde baz olarak piridin kullanılarak 4 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldığında İTK yöntemiyle iki ürünün oluştuğu belirlendi (Şekil 5.10). Ürünlerin karakterizasyonu yapıldığında karbonile bağlı oksim (**59a**) ve karbonille birlikte propargil grubuna bağlı dioksim türevi (**59aa**) elde edildi. Piridin katalizör olarak kullanıldığında ise tepkime süresinin çok uzadığı görüldü.

Propargil fenil imidazole (**50**) Şekil 5.10' te gösterilen $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 'in HCl grubunu uzaklaştırmak için hem solvent hemde baz olarak piridin kullanılarak 4 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldığında İTK yöntemiyle başlangıcın bittiği gözlemlendi ve 2 kloroform / 1 etil asetat kullanılarak yapılan kolon yöntemiyle % 64 verimle (**50a**), %36 verimle (**50aa**) elde edildi.



Şekil 5.11. Sentezlenen oksim türevleri.

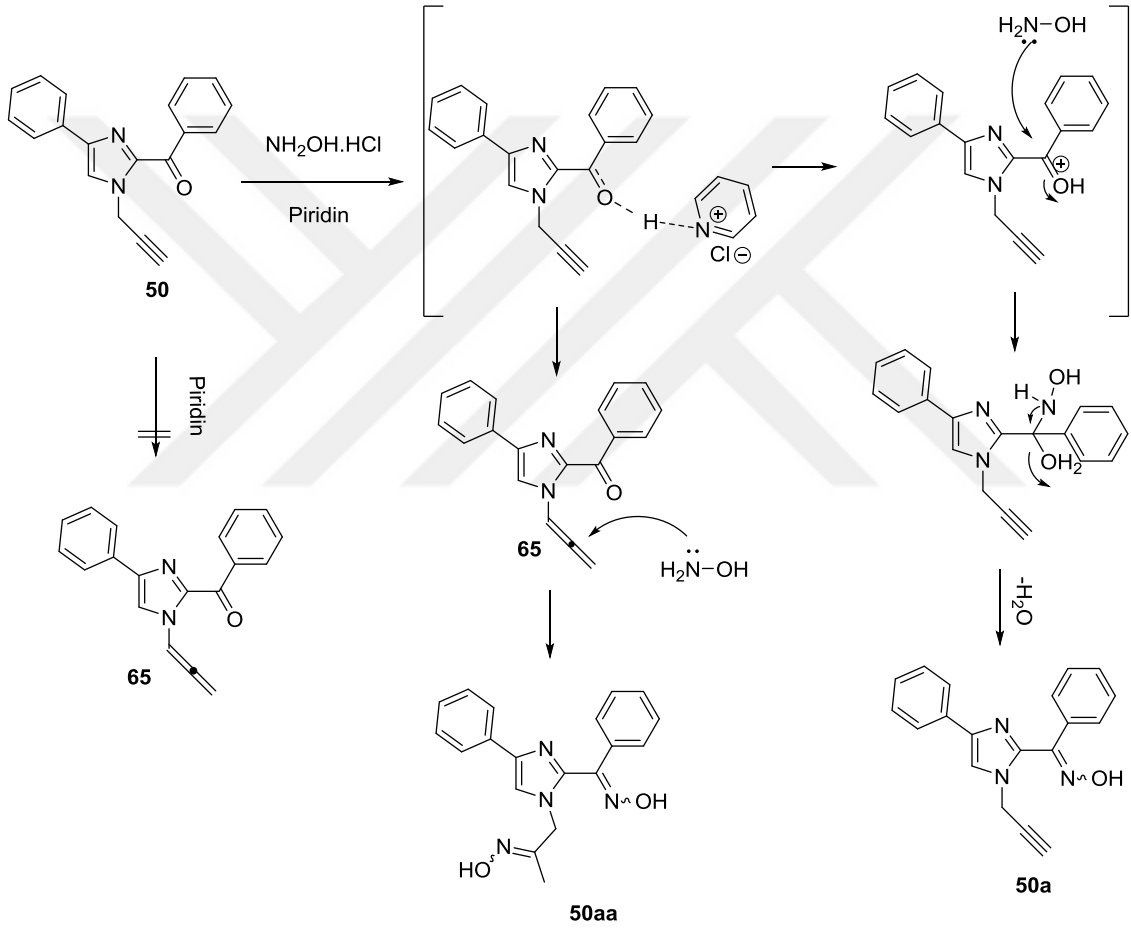
Diğer oksim türevleri aynı metot kullanılarak sentezlendi. Kolon ile farklı oranlarda ve farklı çözücü ile izolasyonları gerçekleştirildi. Çizelge 2’ de gösterilen %47 verimle (**51a**), %53 verimle (**51aa**), %25 verimle (**52a**), %75 verimle (**52aa**), %80 verimle (**53a**), %20 verimle (**53aa**), %59 verimle (**54a**), %41 verimle (**54aa**), %66 verimle (**55a**), %34 verimle (**55aa**), %63 verimle (**56a**), % 37 verimle (**56aa**), %65 verimle (**57a**), %35 verimle (**57aa**), %35 verimle (**58a**) ve %35 verimle (**58aa**) bileşiklerinin (Şekil 5.11-12) eldesi gerçekleştirildi.



Şekil 5.12. Sentezlenen diosim türevleri.

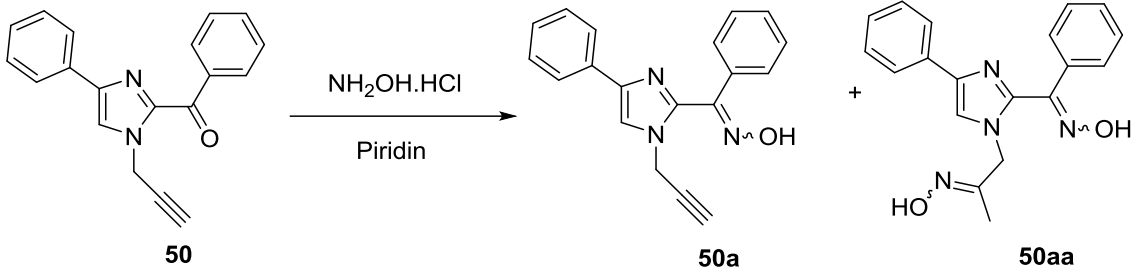
Propargil fenil imidazol oksimin (**50a**), propargil fenil imidazolün (**50**) propargil grubunun allene dönüştürerek mi yoksa fonksiyonel karbonil grubuna hidroksil aminin

atak yaparak mı gerçekleştiğini belirleyebilmek için ve aynı zamanda oksim oluşum mekanizmasını belirlemek için, propargil fenil imidazol (**50**) sadece piridin içerisinde bir gün kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Propargil grubunun allen olup olmadığı kontrol edildi. Sonuç olarak propargil fenil imidazolün (**50**) allene (**65**) dönüşmediği, tepkimenin fonksiyonel karbonil grubunu piridinyum klorür tuzunun aktifleştirdiği ve diğer taraftan ortamda serbest bulunan NH_2OH 'ın propargil grubunun bir kısmını allen (**65**) yaparak propargil grubuna da bağlandığı düşünülmektedir (Şekil 5.13).



Şekil 5.13. Oksim oluşum mekanizması.

Elde edilen türevlerin yapı analizlerinin yorumlanması (Şekil 5.14) propargil fenil imidazol oksim (**50a** ve **50aa**) için yapacak olursak;



Şekil 5.14. Propargil fenil imidazol oksim eldesi.

(50a) bileşiğinin IR (ATR) spektrumunda (Ek 21) 3276 (cm^{-1})’de gözlenen sinyal $-\text{OH}$ grubu, 3065 (cm^{-1})’de gözlenen sinyal aromatik CH ve 2976 (cm^{-1})’de gözlenen sinyaller alifatik C-H gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. (cm^{-1})’deki sinyal $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 1576, 1482, 1459, 1439, 1417 (cm^{-1})’deki sinyaller fenil ve imidazol halkasındaki C-C, C-N gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

(50a) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumunda (Ek 19), $\delta=12.21$ ppm’de gözlenen singlet $-\text{OH}$ protonuna, 7.91 ppm’de gözlenen singlet sinyal imidazol halka protonuna, 7.75 ppm’deki dublet of dublet ($J=1.23, 8.31$ Hz, 2H), 7.52-7.50 ppm’deki multiplet 2H, 7.40-7.35 ppm’deki multiplet 5H ve 7.23-7.18 ppm’deki multiplet 1H fenil halkasındaki protonlardan kaynaklanmaktadır. Halkaya bağlı alkin grubunun CH_2 protonları $\delta = 4.79$ ppm rezonans olmuştur ve bunların komşu alkin grubuyla olan yarılmışından dolayı sinyal dublete yarılmış yarıлма sabitide $J=2.55$ Hz olarak hesaplanmıştır. Propargil grubundaki alkin fonksiyonel grubuna ait CH protonu $\delta = 3.41$ ppm’de rezonans olmuştur. Sinyal CH_2 protonlarından dolayı triplet olarak gözlenmiştir. Bu sinyalin yarıлма sabiti de CH_2 yarıлма sabiti ile aynı olup, $J=2.55$ Hz olarak hesaplanmıştır.

(50a) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumunda (Ek 20), $\delta=147.9$ ppm’ deki sinyal oksim grubundaki karbona ait, 140.9 ppm’ deki sinyal imidazol halkasındaki C_2 karbonuna ait, 140.6 ppm’deki sinyal imidazol halkasındaki C_4 karbonuna ait, 135.2, 134.3, 129.8, 129.0, 128.8, 127.2, 127.1, 124.8 ppm’deki sinyaller imidazol halkası dışında kalan aromatik halka karbonlarından kaynaklanmakta ve 117.4 ppm’deki sinyal ise imidazol halkasında bulunan C_5 karbonuna, 78.7 ppm’deki sinyal alkin grubunda bulunan kuarterner karbon atomuna, 76.8 ppm’deki sinyal alkin grubunda bulunan CH karbonuna ve 36.5 ppm’de görülen sinyal ise propargil grubundaki CH_2 karbonuna ait kimyasal kaymayı temsil eder.

Başlangıç bileşiğinde bulunan fonksiyonel karbonil grubunun hidroksil aminle reaksiyonundan oksim oluşmasını, karbonil grubunun karbon atomunun NMR'ında gözükmemesi ile, oluşan bileşiğin karbonlarının örtüşmesi ve alınan kütle spektroskopisi sonucu m/z: 301.12973 çıkması (**50a**) nin oluştuğunu kanıtlamaktadır.

(**50aa**) bileşiğinin IR (ATR) spektrumunda (Ek 26) 3057 (cm⁻¹)'de gözlenen sinyal -OH, 2808 (cm⁻¹)'de gözlenen sinyal alkil CH grubuna ait titreşim bandı olarak yorumlanabilir. 1742-1673 (cm⁻¹)'deki sinyal C=N grubuna, 1607,1483, 1457, 1443, 1418 (cm⁻¹)'deki sinyaller fenil ve imidazol halkasındaki C-C, C-N gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

(**50aa**) bileşiğinin ¹H-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Ek 24), δ= 12.12 ve 10.88 ppm'de gözlenen singlet sinyaller -OH protonlarına, 7.78 ppm'de gözlenen singlet sinyal imidazol halkasına ait protona, 7.74 ppm'deki dublet of dublet (J= 1.18, 8.29 Hz, 2H), 7.50-7.47 ppm'deki multiplet 2H, 7.38-7.31 ppm'deki multiplet 5H ve 7.21-7.17 ppm'deki multiplet 1H fenil halkasındaki protonlardan kaynaklanmaktadır. Azot atomuna bağlı olan asetonil grubunun CH₂ protonları δ= 4.59 ppm'de singlet sinyal olarak rezonans olduğu görülmektedir. Asetonil grubunun CH₃ protonları δ= 1.62 ppm'de singlet sinyal olarak görülmektedir.

(**50aa**) bileşiğinin ¹³C-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Ek 25), δ= 151.4-147.9 ppm' deki kimyasal kaymalar oksim grubundaki karbonlara ait, δ= 140.9 ppm' deki sinyal imidazol halkasındaki C₂ karbonuna ait, 140.7 ppm'deki sinyal imidazol halkasındaki C₄ karbonuna ait, 135.3, 134.4,129.7, 128.9, 128.8, 128.8, 127.2, 126.9, 124.7 ppm'deki sinyaller imidazol halkası dışında kalan aromatik halka karbonlarından kaynaklanmakta ve 117.9 ppm'deki sinyal ise imidazol halkasında bulunan C₅ karbonuna, 50.8 ppm'deki sinyal asetonil grubunda bulunan CH₂ karbonuna ve 12.1 ppm'de görülen sinyal ise asetonil grubundaki CH₃ karbonunu temsil etmektedir.

Başlangıç bileşiğinde bulunan fonksiyonel karbonil grubunun hidroksil aminle reaksiyonundan oksim oluşmasını, karbonil grubunun karbon atomunun NMR'ında gözükmemesi ile, oluşan bileşiğin alkin grubunun karbonlarının gözükmemesi aksine CH₃ karbon atomunun gözükmesi, ayrıca ¹H-NMR spektrumunda 12.12 ile 10.88 de iki singlet 1'er H proton görünmesi ve alınan kütle spektroskopisi sonucu m/z: 335.15115 çıkması (**50aa**) nin oluştuğunu kanıtlamaktadır.

Propargil oksim türevleri sententezlendikten sonra halkalanma için alkin halkalanmasında kullanılan metal tuzları kullanıldı. Literatürden alınan çalışmalarda metal katalizli alkin halkalanlarında AgOTf, AgCO₃, AuCl, AuCl₃, CuI, Pd(OAc)₂, AuBr₃, PtCl₂, InCl₃, PtCl₂(PPh)₃, Au(PPh)₃OTf, (Kumar ve ark., 2013; Liu ve ark., 2013(a); Liu ve ark., 2013(b); Mo ve ark., 2013; Guven ve ark., 2015; Taskaya ve ark., 2015) gibi metal tuzları katalitik miktarlarda (% 1 mmol- 10 mmol) kullanılmıştır. Son on yıldır alkin halkalaşması ile sayısız yeni tür heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve bu konu üzerine hala artan bir hızla çalışmalar devam etmektedir.

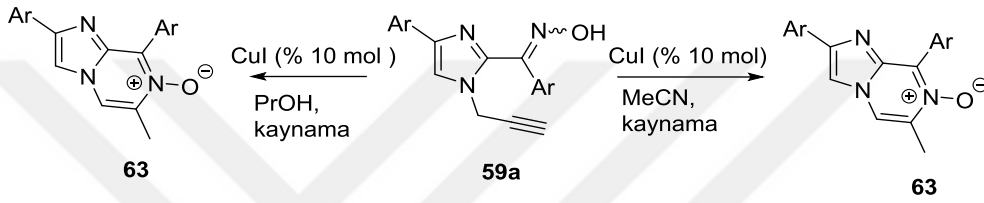
Çizelge 5.3. Çeşitli çözücü ve katalizörlerle halkalanma oluşumu

GİRİŞ	KATALİZÖR	ÇÖZÜCÜ	SICAKLIK (°C)	%Verim
1	AuCl+AgSbF ₆	DCE	Kaynama	-
2	AuCl ₃ or AuBr ₃	Aseton/ MeCN/CHCl ₃	Kaynama	-
3	InCl ₃	Aseton/MeCN/ MeOH	Kaynama	-
4	AgOTf	MeCN	Kaynama	-
5	Yb(OTf) ₃	MeCN	Kaynama	-
6	CsCO ₃	MeOH	Kaynama	-
7	AuCl	PrOH	Kaynama	-
8	CuI	MeCN	Kaynama	34
9	CuI	PrOH	Kaynama	83
10	FeCl ₃ .6H ₂ O	MeCN	Kaynama	-
11	TiCl ₄	MeCN	Kaynama	-
12	BF ₃ .OEt ₂	MeCN/DCM	Kaynama	-
13	Ph ₃ P+AuCl+ AgSbF ₆	DCM	Kaynama	-

Halkalanma için gerekli olan karbonile bağlı mono oksim (**50a**) türevleri Çizelge 5.3’de gösterildiği gibi dikloroetan (DCE), asetonitril (MeCN), diklorometan (DCM), aseton gibi polar aprotik ortamlarda ve 1-propanol gibi polar protik ortamda altın (I) klorür, altın (III) klorür, altın (III) bromür tuzları, gümüş trifleyt, gümüş hekzaflor

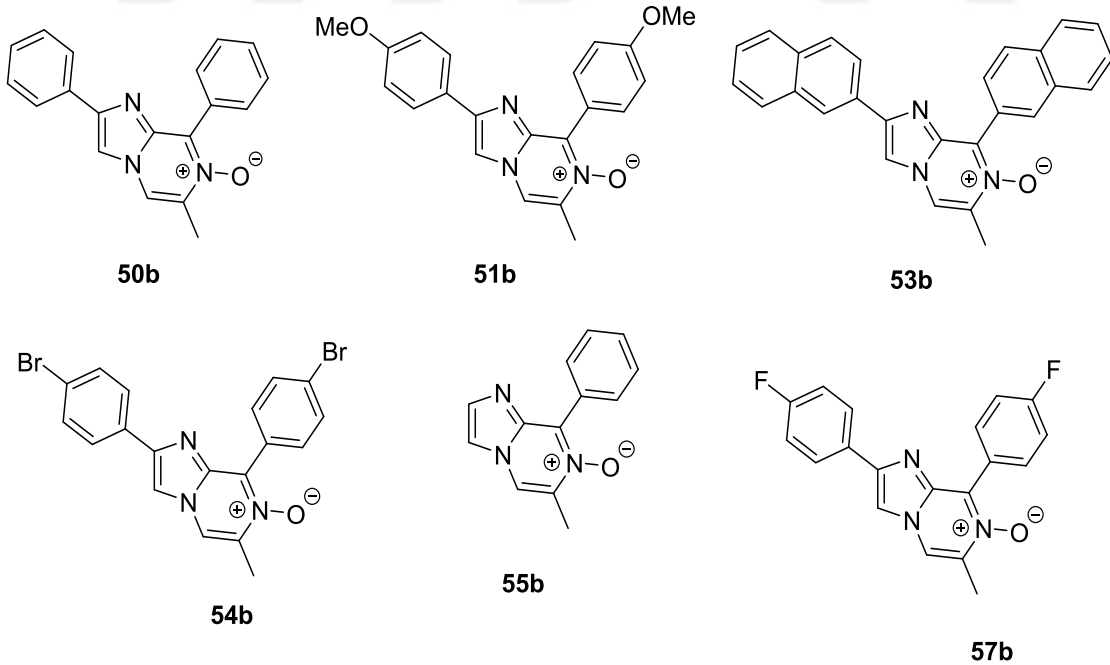
antimon, demir (III) klorür, tri fenil fosfin, bakır (I) iyodür metal katalizörlerle halkalanma denemeleri gerçekleştirildi.

Bu denemeler sonucunda çözücü olarak 1-propanol ve katalizör olarak CuI kullanıldığında imidazolopirazin-*N*-oksit (**63**) %83 verimle sentezlendi. Aynı katalizörle çözücü olarak asetonitril kullanıldığında yine imidazolopirazin-*N*-oksit (**63**) %34 verimle elde edildi. Sonuç olarak Şekil 5.16'de gösterilen halkalanma ürünlerinin sentezi 1-propanolde CuI kullanılarak çeşitli imidazolopirazin-*N*-oksit türevleri olan (**50b**, **51b**, **53b**, **54b**, **55b** ve **57b**)'nın sentezi başarılı.



Şekil 5.15. Halkalanmalar için genel reaksiyon şeması.

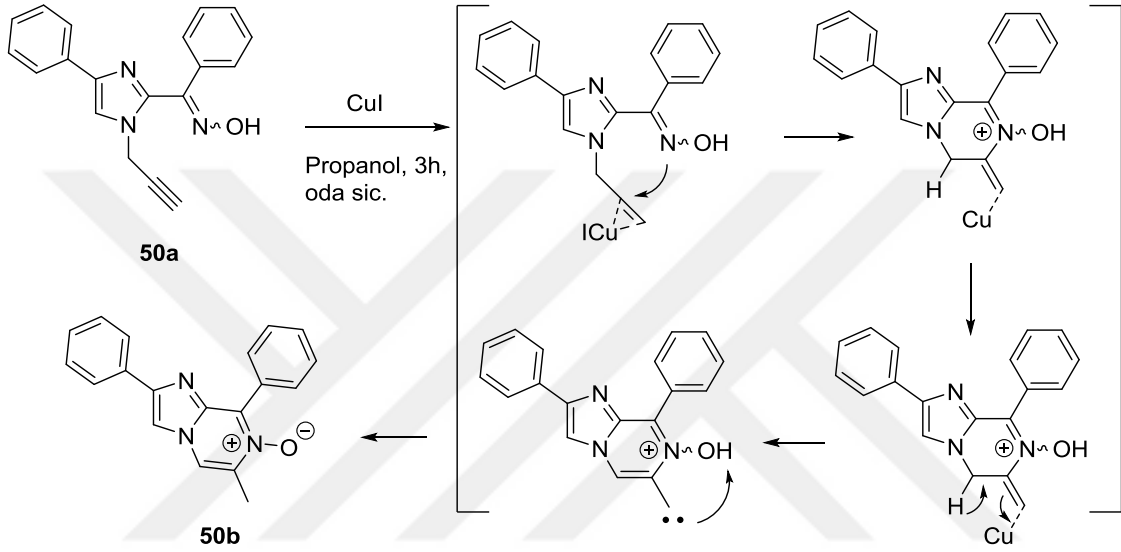
Yürütülen halkalanma reaksiyonları ile farklı halkalı sistemlere sahip imidazolopirazin-*N*-oksit türevleri sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 5.16. Elde edilen halkalaşma sonrası ürünler.

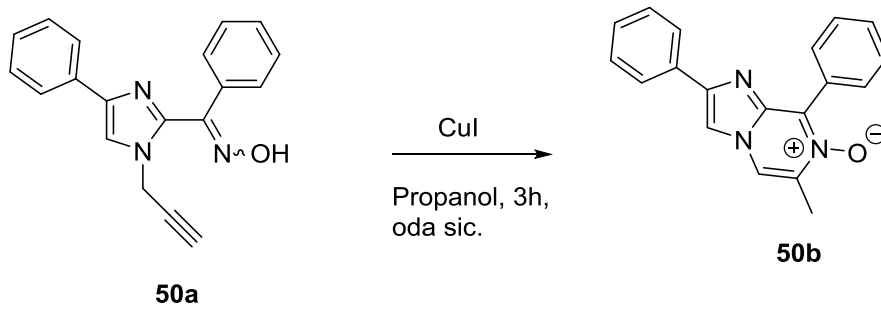
Uygulanabilir bir yöntemin ortaya çıkarılması ile birlikte ayrıca literatürde şimdiye kadar bulunmayan türde imidazol iskeletine sahip heterobisilik türevler sentezlendi.

Propargil fenil imidazol oksimin (**50a**), CuI ile kompleks oluşturarak oksimde bulunan azot atomunun alkin grubuna atak yapması sonucu halkalanma gerçekleşmektedir (Şekil 5.17).



Şekil 5.17. Halkalanma oluşum mekanizması.

Elde edilen türevlerin yapı analizlerinin yorumlanmasını (Şekil 5.18) fenil imidazolopirazin-*N*-oksit (**50b**) için yapacak olursak;



Şekil 5.18. İmidazolopirazin-*N*-oksit sentezi (50b).

(**50b**) bileşiğinin IR (ATR) spektrumunda (Ek 111) 3140-3038 (cm^{-1})'de gözlenen sinyal aromatik halkadaki CH titreşimleri, 2969-2925 (cm^{-1})'de gözlenen sinyaller CH_3

gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. 1732 (cm⁻¹)’deki sinyal C=N grubuna, 1661, 1604, 1496, 1469, 1438 (cm⁻¹)’deki sinyaller fenil ve imidazol halkasındaki C-C, C-N gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir

(**50b**) bileşiğinin ¹H-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Ek 109), δ= 8.23 ppm’de gözlenen dublet (*J*= 6.91 Hz) 2H aromatik halka protonlarına, 7.93-7.89 ppm’de gözlenen mutiplet 3H sinyal aromatik halka protonuna, 7.78 ppm’deki singlet 1H sinyal imidazol halkasına ait protona, 7.55-7.48 ppm’deki mutiplet 4H, 7.41 ppm’deki triplet (*J*= 7.36 Hz) 2H fenil halkasındaki protonlardan kaynaklanmaktadır. δ = 2.51 ppm’de görülen singlet sinyal ise halkalaşan CH₃ protonlarına aittir.

(**50b**) bileşiğinin ¹³C-NMR (400 MHz/CDCl₃) spektrumunda (Ek 110), δ= 148.9 ppm’deki sinyal CH₃ grubunun bağlı olduğu karbona atomuna ait, 132.6 ppm’deki sinyal *N*-oksit bulduran halkadaki fenil grubunun bağlı olduğu karbon atomuna, 131.0 ppm’deki sinyal halkalanmış aromatik CH karbonuna, 130.3 imidazol halkasındaki C₂ karbonuna ait, 128.7 ppm’deki sinyal imidazol halkasındaki C₄ karbonuna ait, 128.6, 127.9, 127.8, 126.3, 116.9, sinyaller fenil karbonlarına ait sinyallerdir. 108.8, ppm’deki sinyal ise imidazol halkasında bulunan C₅ karbonuna, 15.5 ppm’deki sinyal halkalanmış CH₃ karbonunu temsil etmektedir.

Bir çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar fazla ise (elektron verici bir grubun bağlanması) meydana gelecek olan alan şiddeti de fazla olacağından, kimyasal kayma yüksek alanda gözlenecektir. Ters durumda bir çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar azalır ise (elektron çekici bir grubun bağlanması) kimyasal kayma aşağı alanda gözlenir (Balcı, M., 2013). Başlangıç bileşiğinde bulunan imin karbon atomu 140.9 ppm’de gelirken halkalanma sonrası aynı karbon atomu aromatiklik kazanarak daha yukarı alana kaymış, yine alkin grubundaki CH₂ karbon atomu halkalanma sonrası aromatik halka karbonu haline gelerek aşağı alana kaymış olması ve alınan kütle spektroskopisi sonucu *m/z*: 302.12958 çıkması **50b** nin oluştuğunu kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

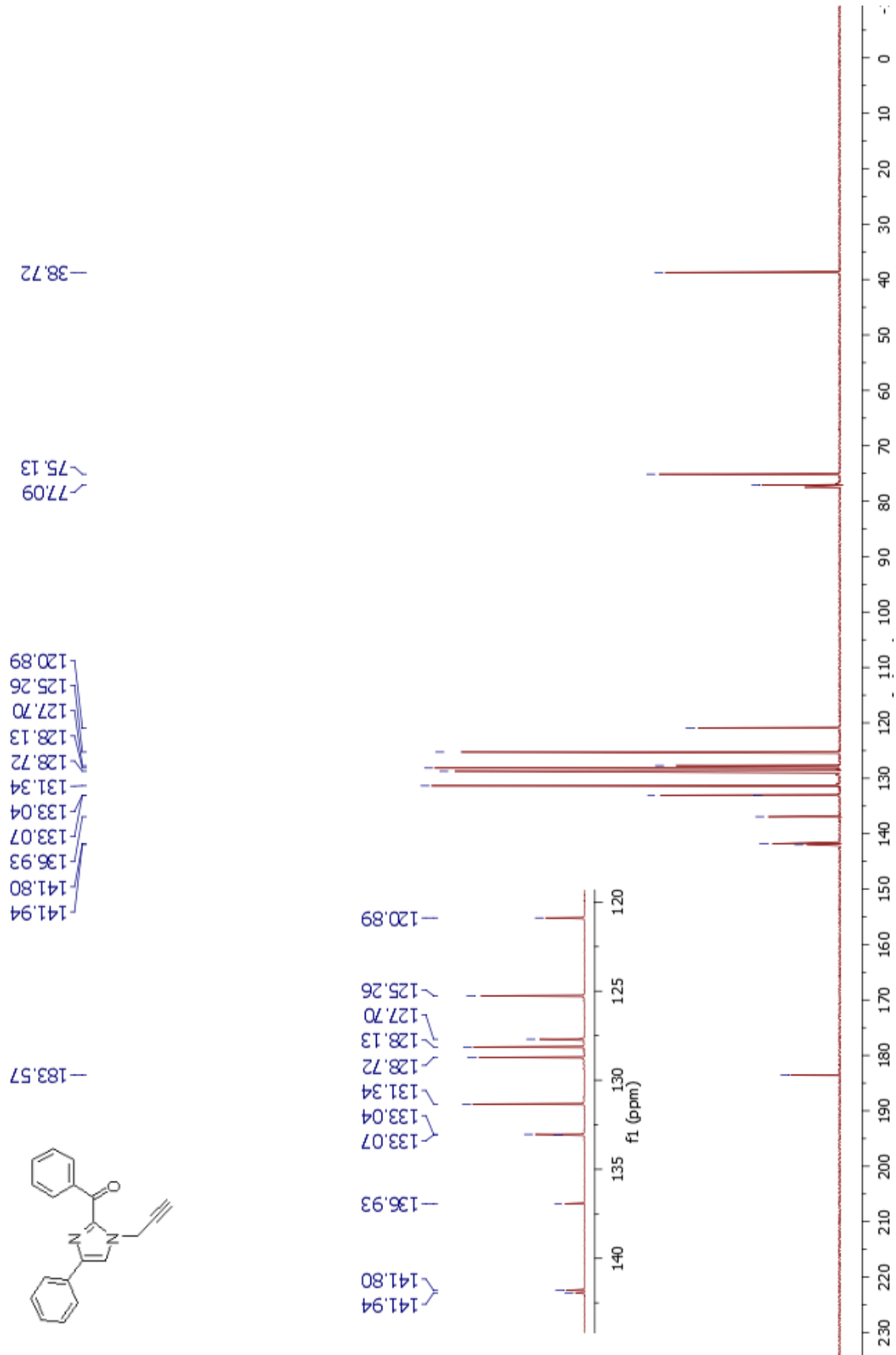
- Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E., 2006. TiCl₄/t-BuNH₂-promoted hydroamination/annulation of delta-keto-acetylenes: synthesis of novel pyrrolo[1,2-a]indol-2-carbaldehydes, *Organic Letters*, **21**: 4839-4842.
- Balci, M., 2013. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. ODTÜ Yayıncılık.
- Baraldi, P.G., Tabrizi, M.A., Gessi, S., Borea, A., 2008. Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **108**: 238-263.
- Basceken, S., Kaya, S., Balci, M., 2015. Intramolecular Gold-Catalyzed and NaH-supported cyclization reactions of N-propargyl indole derivatives with pyrazole and pyrrole rings: Synthesis of pyrazolodiazepinoindole, pyrazolopyrazinoindole, and pyrrolopyrazinoindole, *Journal of Organic Chemistry*, **80**: 12552-12561.
- Dorel, R., Echavarren, A. M., 2015. Gold(I)-Catalyzed activation of alkynes for the construction of molecular complexity, *Chemical Reviews*, **115**: 9028-9072.
- Gilmore, K., Alabugin, I. V., 2011. Cyclizations of alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for ring closure, *Chemical Reviews*, **111**: 6513-6556.
- Grimmett M 1970. Advances in imidazole chemistry. *Advan Heterocyclic Chemisrty*, **12**:103-183.
- Güven, S., Ozer, M. S., Kaya, S., Menges, N., Balci, M., 2015. Gold-Catalyzed oxime-oxime rearrangement, *Organic Letters*, **17**: 2660-2663.
- Hashmi, A. S. K., 2007. Gold-Catalyzed organic reactions, *Chemical Reviews*, **107**: 3180-3211.
- Hoffmann K., 1953. *Imidazole and Its Derivatives*, Interscience publishers, 1-22, New York, USA.
- Ishizumi, K., Kojima, A., Antoku, F., 1991. Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imindes (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (Tandospirone) and Rrelated compounds, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **39**: 2288-2300.
- Jacques P, Graff B, Diemer V, Ay E, Chaumeil H, Carré C, Malval J 2012. Negative solvatochromism of a series of pyridinium phenolate betaine dyes with increasing steric hindrance. *Chemical Physics Letters*, **531**: 242-246.
- Joule, J. A., and Mills, K., 2000. *Heterocyclic Chemistry Fourth Edition*. Oxford.
- Kayagil, İ., Demirayak, Ş., 2011. Synthesis of some 2,3,6,8-tetraarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives by using either reflux or microwave irradiation method, and investigation their anticancer activities, *Turkish Journal of Chemistry*, **35**: 13-24.
- Khalili, B., Tondro, T., Hashemi, M. M., 2009. Novel one-pot synthesis of (4 or 5)-aryl-2-aryloyl-(1H)-imidazoles in water and tauto-isomerization study using NMR, *Tetrahedron*, **65**: 6882-6887.
- Krause, N., Winter, C., 2011. Gold-Catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: A powerful access to karbo- and heterocycles, *Chemical Reviews*, **111**: 1994-2009.
- Kumar, A., Vachhani, D. D., Modha, S. G., Sharma, S. K., Parmar, V. S., Eycken, E. V. V., 2013. Post ugi gold(I)- and platinum(II)-catalyzed alkyne activation: Synthesis

- of diversely substituted fused azepinones and pyridinones, *Synthesis*, **45**: 2571-2582.
- Kuzu, B., 2016. *pH Duyarlı ve Solvatokromik Özelliğe Sahip Sensörlerin Geliştirilmesi ve Hücre Görüntülemesindeki Uygulamaları*, YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, VAN.
- Laroche, C., Kerwin, S. M., 2009. Efficient, Regioselective access to bicyclic imidazol[1,2-x]-heterocycles via Gold-and base-promoted cyclization of 1-alkynylimidazoles, *Journal of Organic Chemistry*, **74**: 9229-9232.
- Laroche, C., Gilbreath, B., Kerwin, S. M., 2014. Exploring the synthetic utility of 1-alkynylimidazoles: regiocontrolled cyclization to diverse imidazoazines and imidazoazoles, *Tetrahedron*, **70**: 4534-4539.
- Li, Z., Brouwer, C., He, C., 2008. Gold-catalyzed organic transformations, *Chemical Reviews*, **108**: 3239-3265.
- Liu, C., Dai, R. J., Yao, G. W., Deng, Y. L., 2014. Synthesis of 2-aryl-(4 or 5)-aryl-1*H*-imidazoles and 2-hydroxy-3,6-diaryl-pyrazines via a cascade process, *Arkivoc*, **4**: 146-163.
- Liu, J., Fang, Z., Zhang, Q., Liu, Q., Bi, X., 2013a. Silver-catalyzed isocyanide-alkyne cycloaddition: A general and practical method to oligosubstituted pyrroles, *Angewde Chemical International Edition*, **27**: 52-6958.
- Liu, P., Fang, L.-S., Lei, X., Lin, G.-Q., 2010. Synthesis of imidazo[1,2a]pyridines via three-component reaction of 2-aminopyridines, aldehydes and alkynes, *Tetrahedron Letters*, **51**: 4605-4608
- Liu, Y., Zhen, W., Dai, W., Wang, F., Li, X., 2013b. Silver(I)-Catalyzed addition-cyclization of alkyne-functionalized azomethines, *Organic Letters*, **15**: 874-877.
- Mo, J., Kang, D., Eom, D., Kim, S. H., Lee, P. H., 2013. Gold-catalyzed sequential alkyne activation for the synthesis of 4,6-disubstituted phosphorus 2-pyrone, *Organic Letters*, **15**: 26-29.
- Mohan, D. C., Rao, S. N., Adimurthy, S., 2013. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: Water-mediated, hydroamination and silver-catalyzed aminoxygenation , *Journal of Organic Chemistry*, **78**: 1266-1272.
- Mombelli, P., L. Chapelain, C., Munzinger, N., Joliat, E., Illarionov, B., Schweizer, W.B., Hirsch, A.K.H., Fischer, M., Bacher, A., Diederich, F., 2013. Imidazole-and benzimidazole-based inhibitors of the ispE: Targeting the substrate-binding site and the triphosphate-binding loop of the ATP site, *European Journal of Organic Chemistry*, 1068-1079.
- Müller, T. E., Beller, M., 1998. Metal-initiated amination of alkenes and alkynes, *Chemical Reviews*, **98**: 675-703.
- Nagaraj, M., Boominathan, M., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., 2012a. Microwave-assisted metal-free synthesis of 2,8-diaryl-6-aminoimidazo-[1,2-a]pyridine via amine-triggered benzannulation, *Synlett*, **23**: 1353-1357.
- Nagaraj, M., Boominathan, M., Perumal, D., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., 2012b. Copper(I)-catalyzed cascade sulfonimidate to sulfonamide rearrangement: Synthesis of imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-7(6*H*)-one, *Journal of Organic Chemistry*, **77**: 6319-6326.
- Nagaraj, M., Muthusubramanian, S., 2016. Transition metal-free, base-promoted hydroalkoxylation: Synthesis of substituted imidazo[2,1-c][1,4]oxazines, *Journal of Chemistry Scientific*, **128**: 451-458.

- Taskaya, S., Menges, N., Balci, M., 2015. Gold-catalyzed formation of pyrrolo- and indolo-oxazin-1-one derivatives: The key structure of some marine natural products, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **11**: 897-905.
- Tber, Z., Hiebel, M.-A., Hakmaoui, A., Akssira, M., Guillaumet, G., Berteina-Raboin, S., 2015. Metal free formation of various 3-iodo-1*H*-pyrrolo[3',2':4,5]imidazo-[1,2-a]pyridines and [1,2-b]pyridazines and their further functionalization, *Journal of Organic Chemistry*, **80**: 6564-6573.
- Uyar, T., 2001. *Organik Kimya*. Güneş Kitapevi.
- Xue, W.-J., Li, H.-Z., Gao, F.-F., Wu, A., 2014. Synthesis of trisubstituted imidazoles via a convergent reaction network from methyl ketones and benzoin, *Tetrahedron*, **70**: 239-244.
- Zuliani, V., Cocconcelli, G., Fantini, M., Ghiron, C., Rivara, M., 2007. A practical synthesis of 2,4(5)-diarylimidazoles from simple building blocks, *Journal of Organic Chemistry*, **72**: 4551-4555.

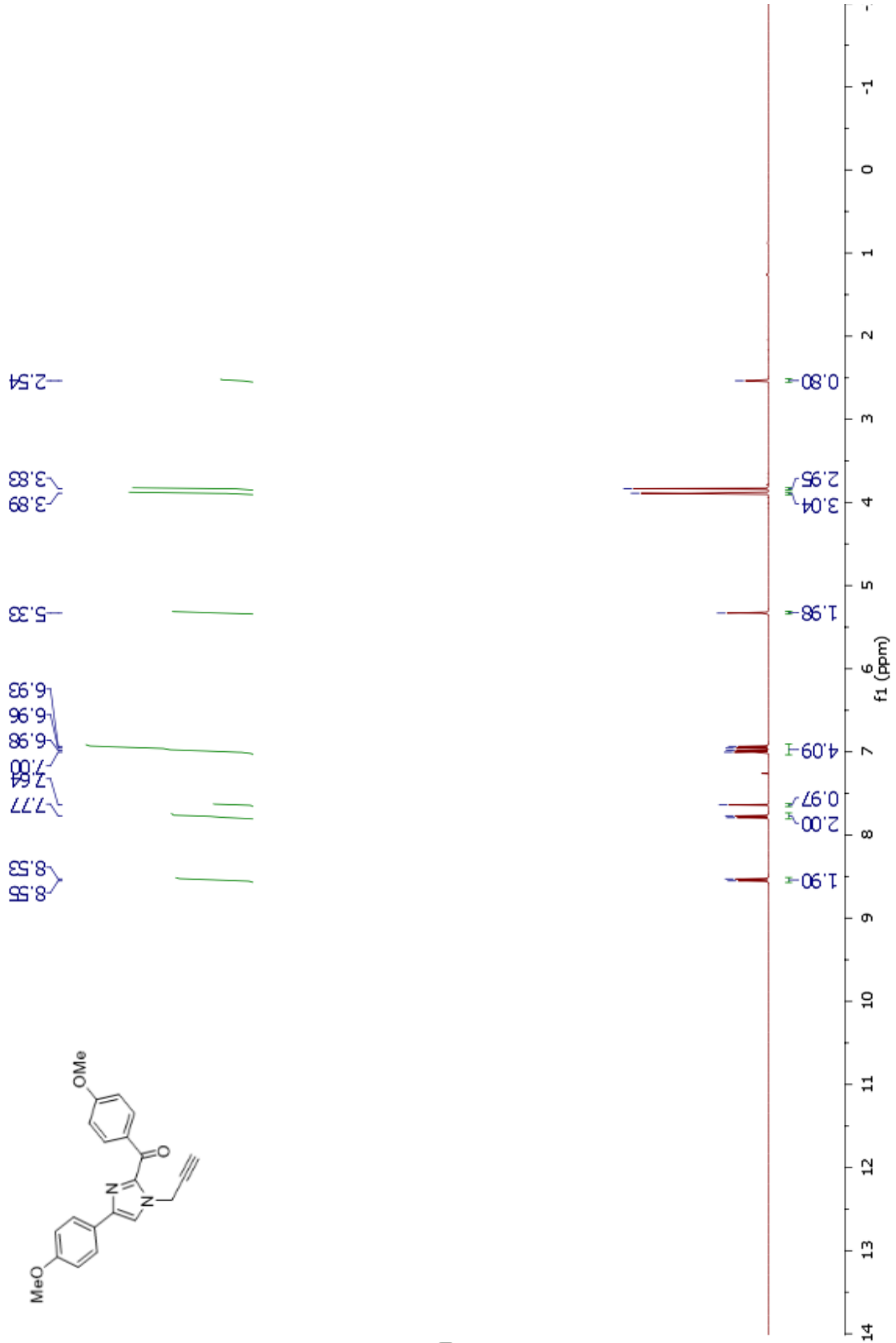


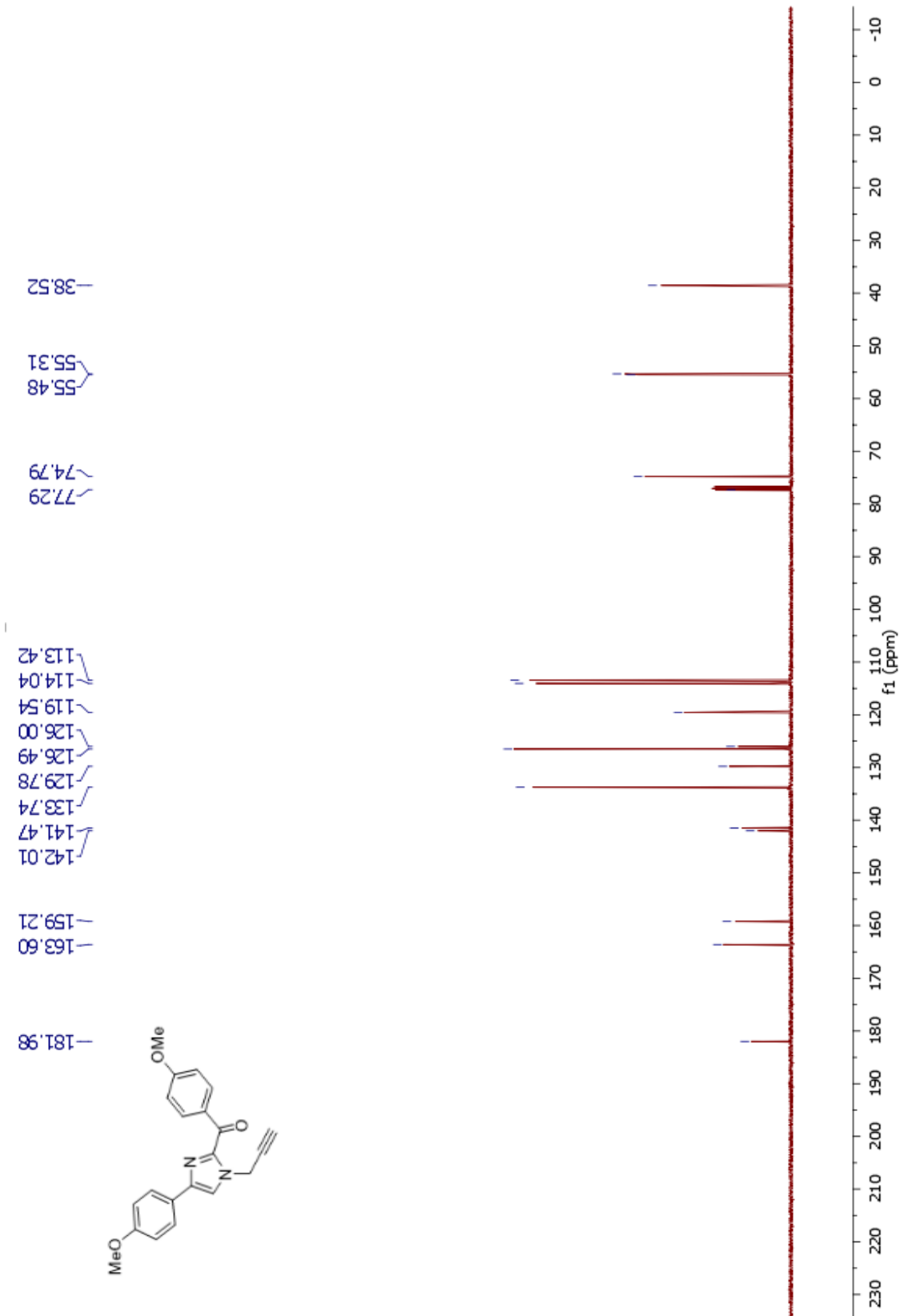




Ek 2. 50 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

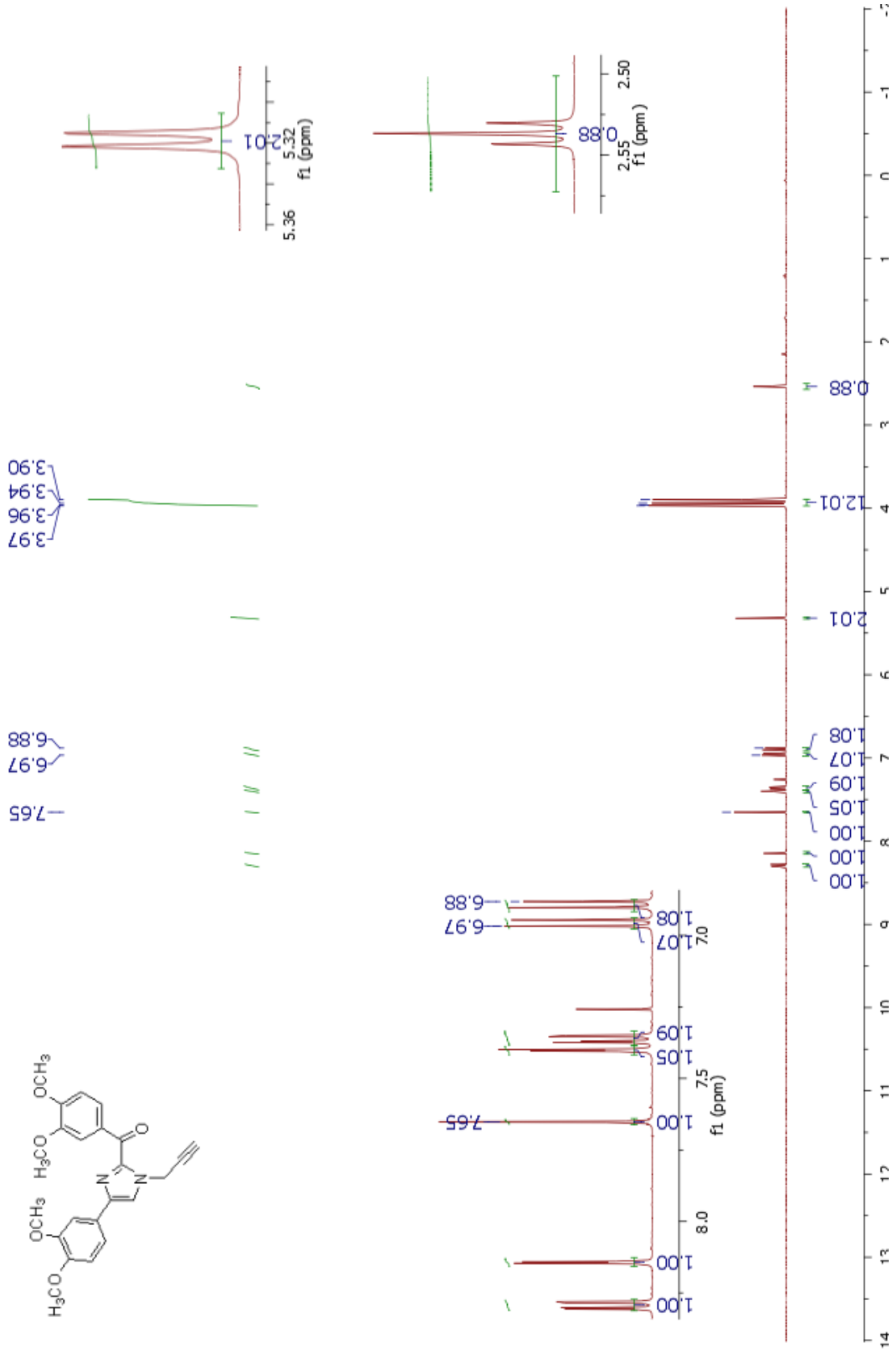
51

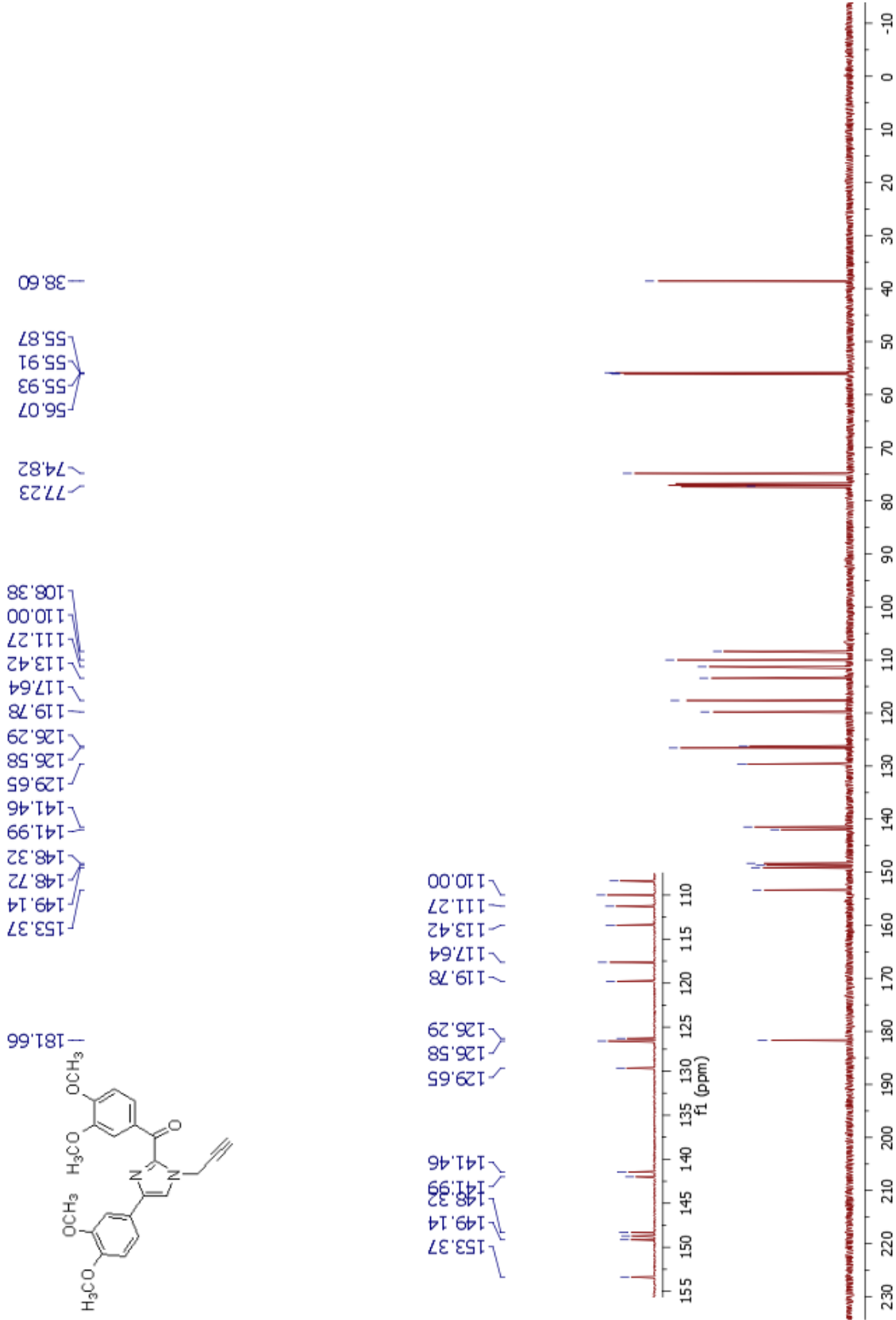
Ek 3. 51 Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 4. 51 Bileşinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

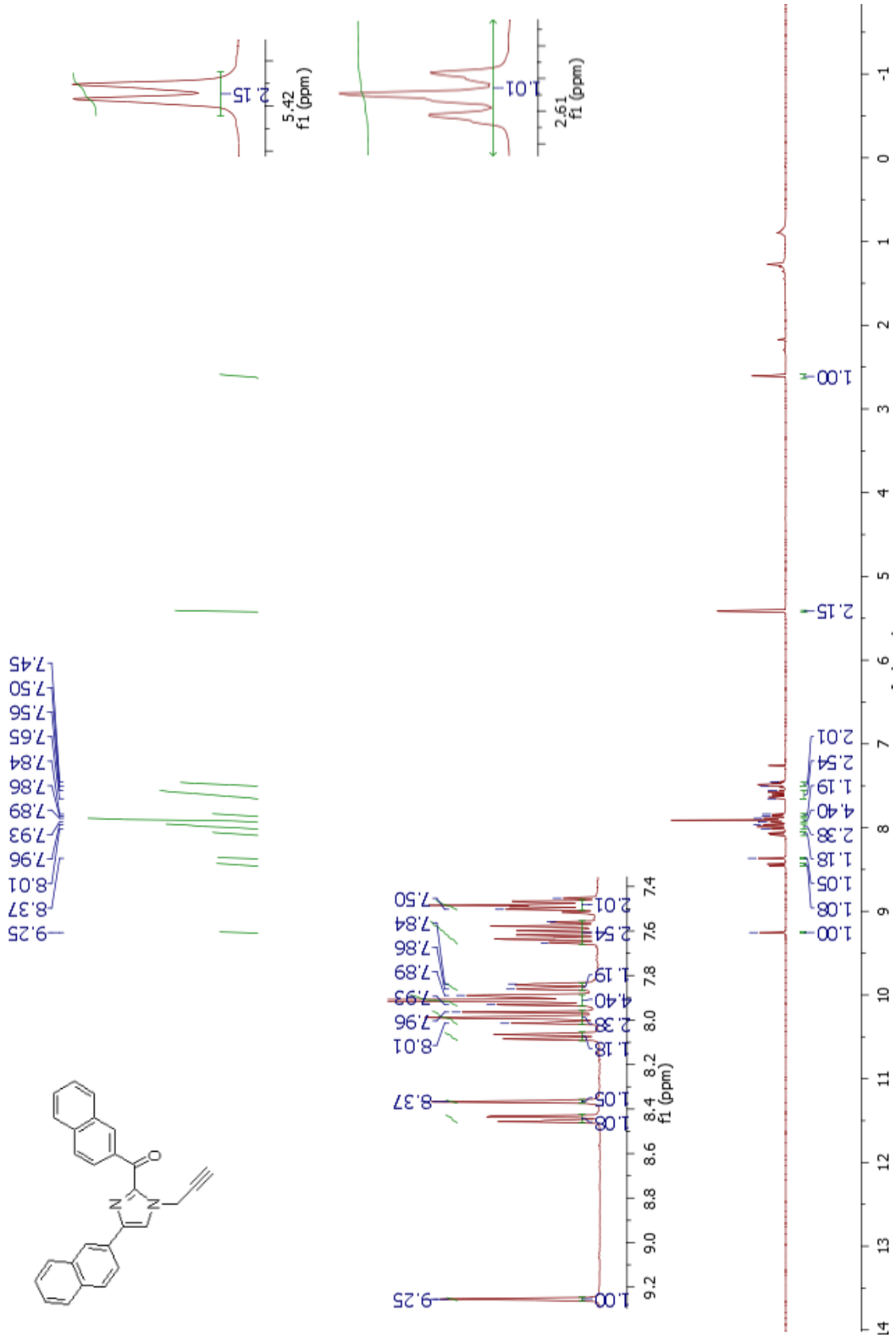
52

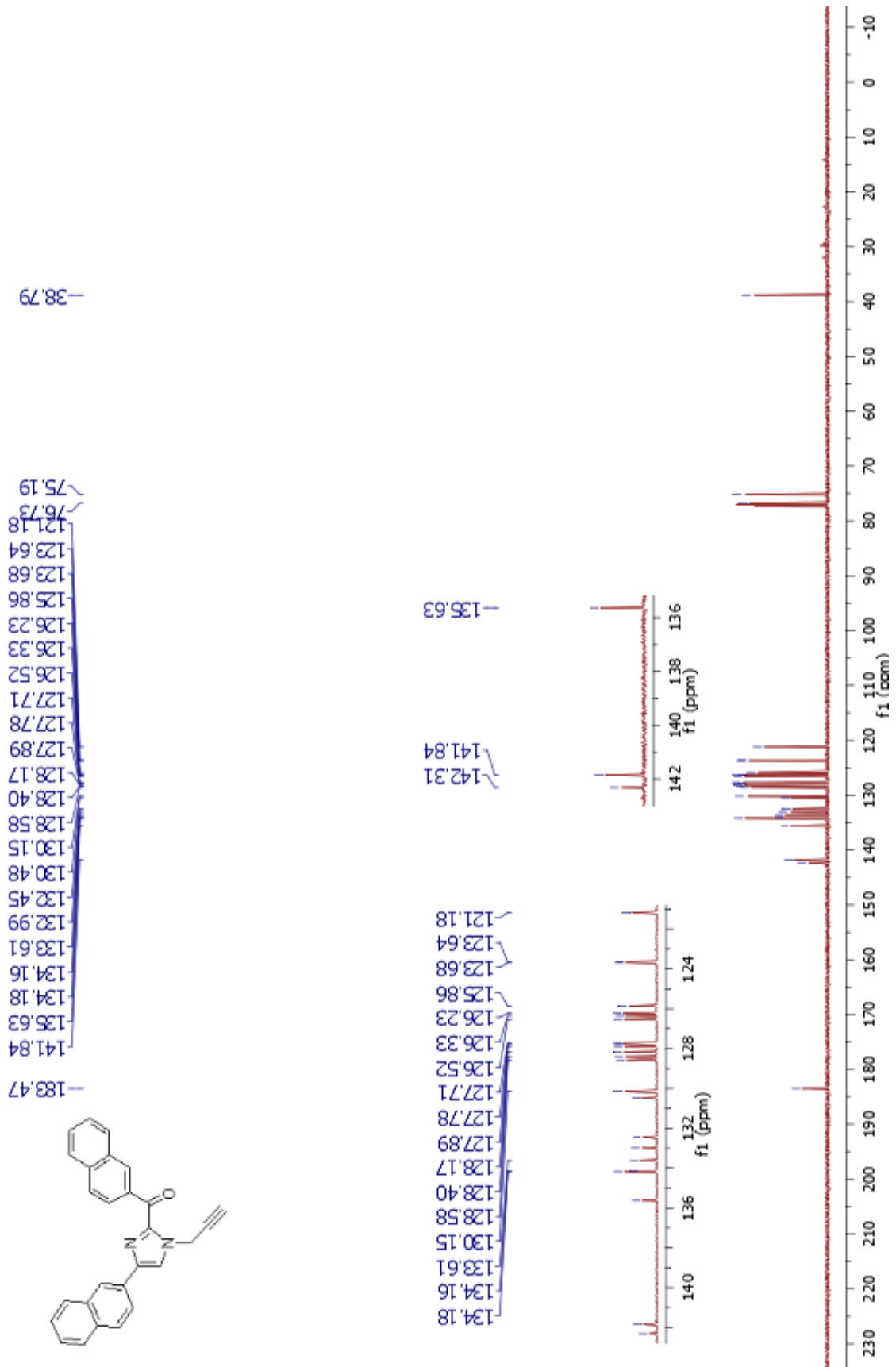
Ek 5. 52 Bileşinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 6. 52 Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu.

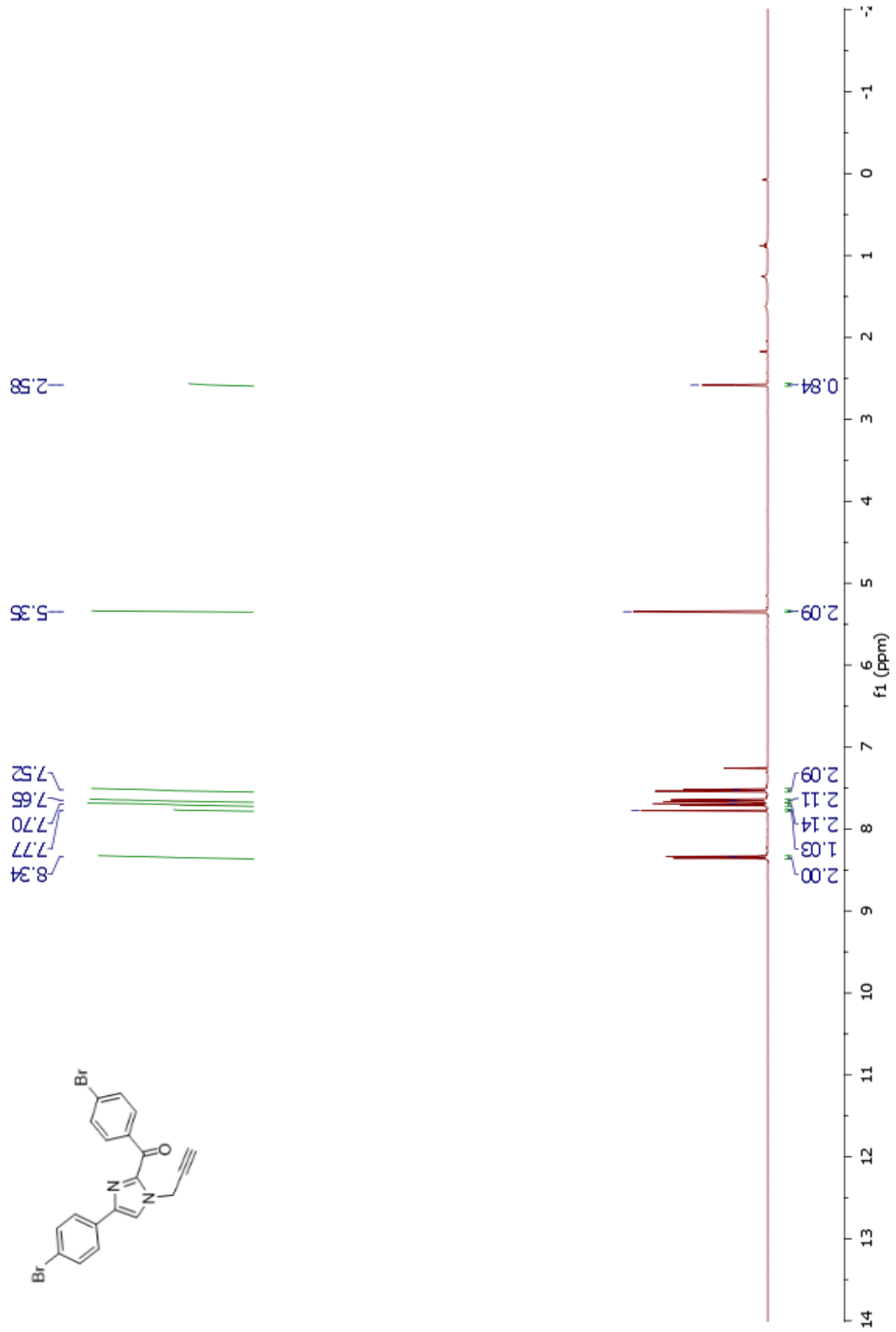
53

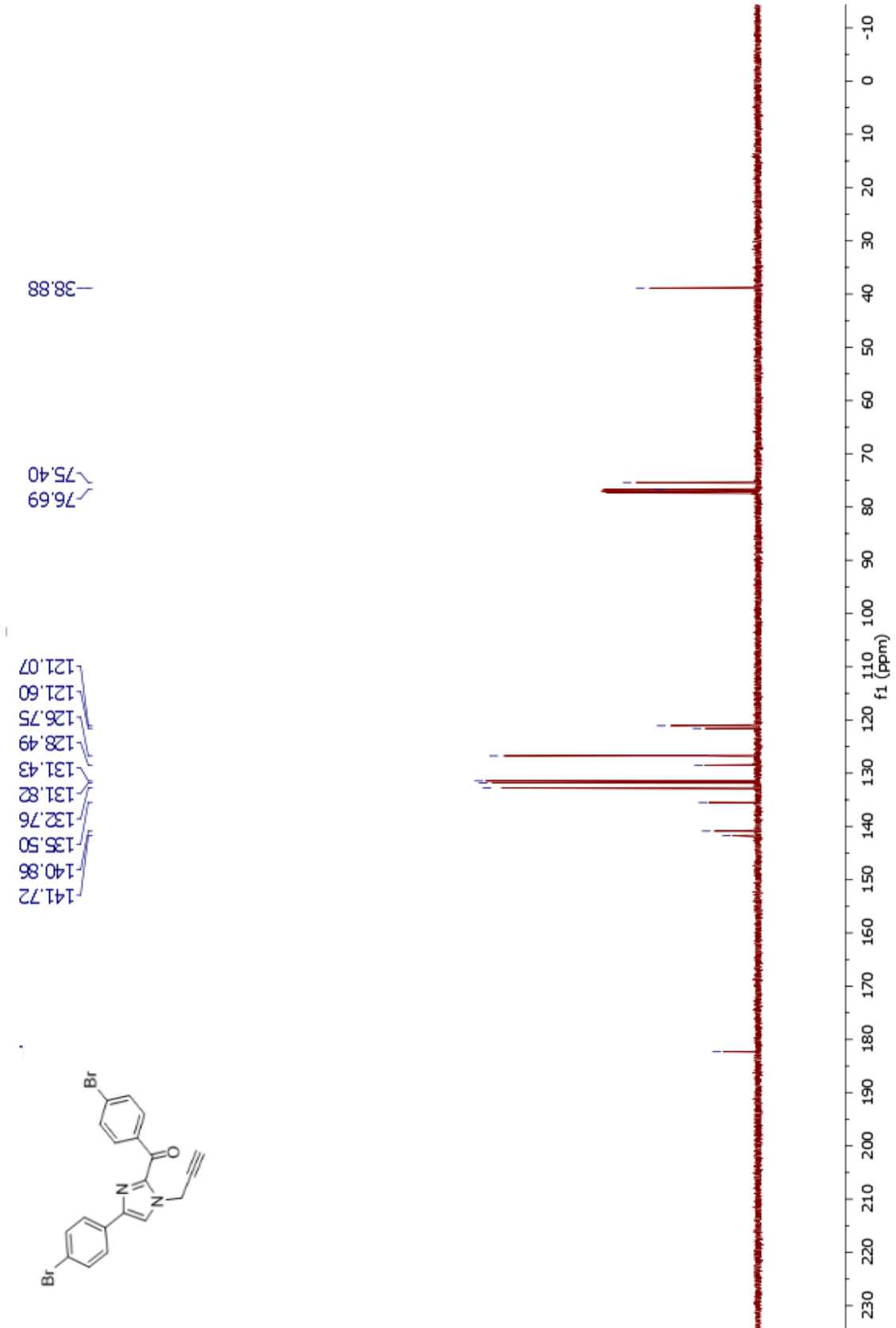
Ek 7. 53 Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 8. 53 Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

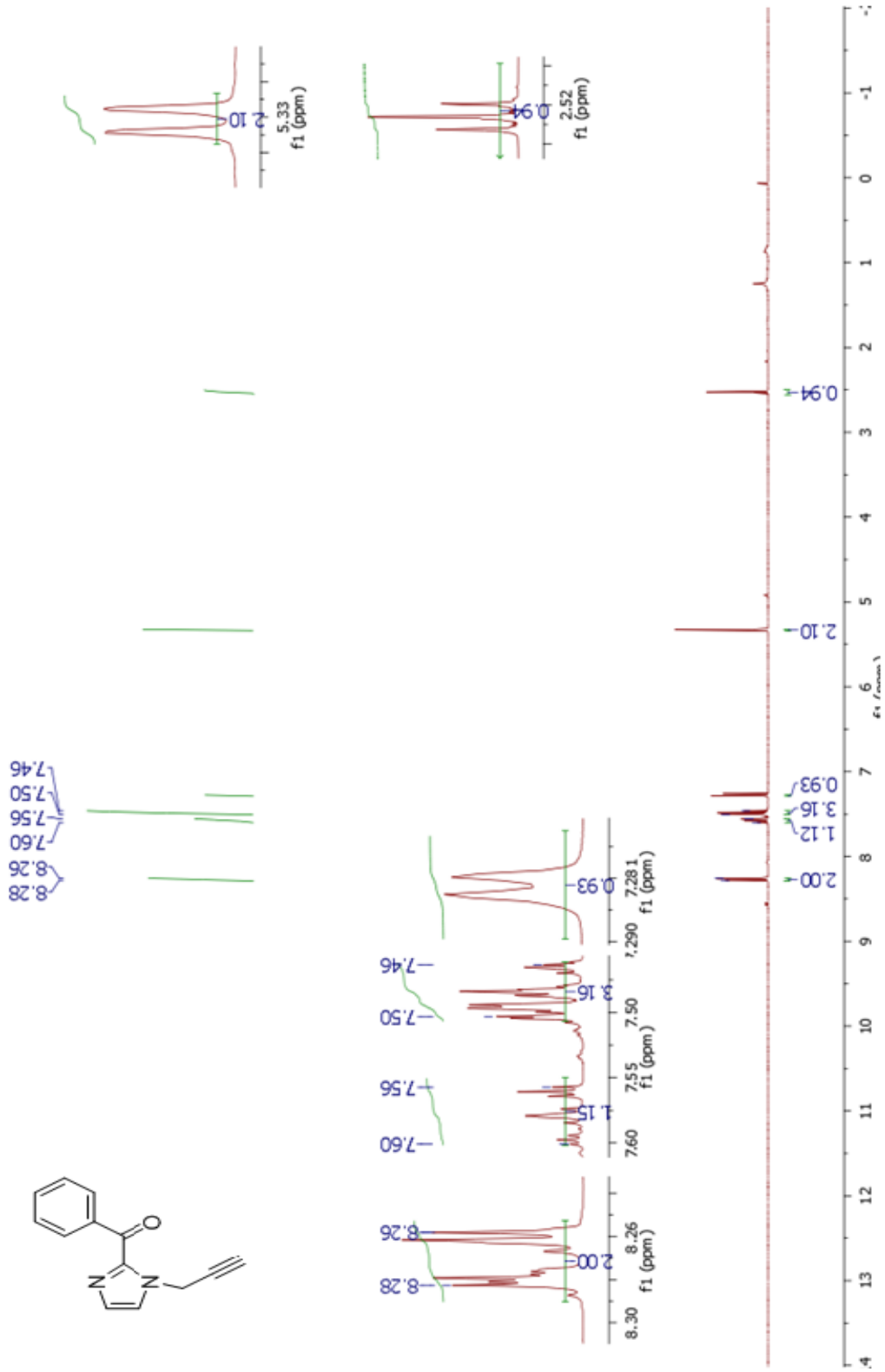
54

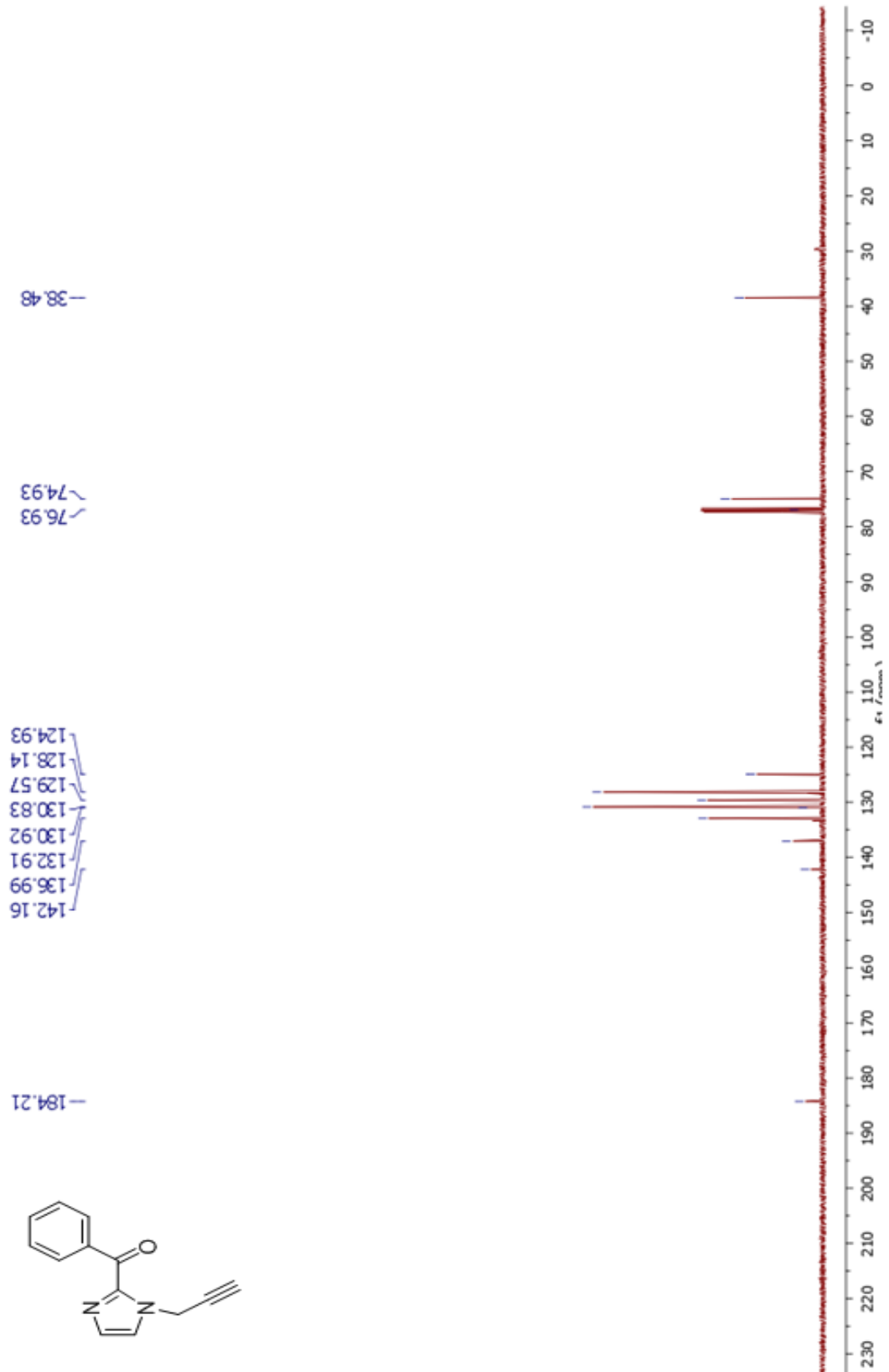
Ek 9. 54 Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 10. 54 Bileşinin ^{13}C -NMR spektrumu.

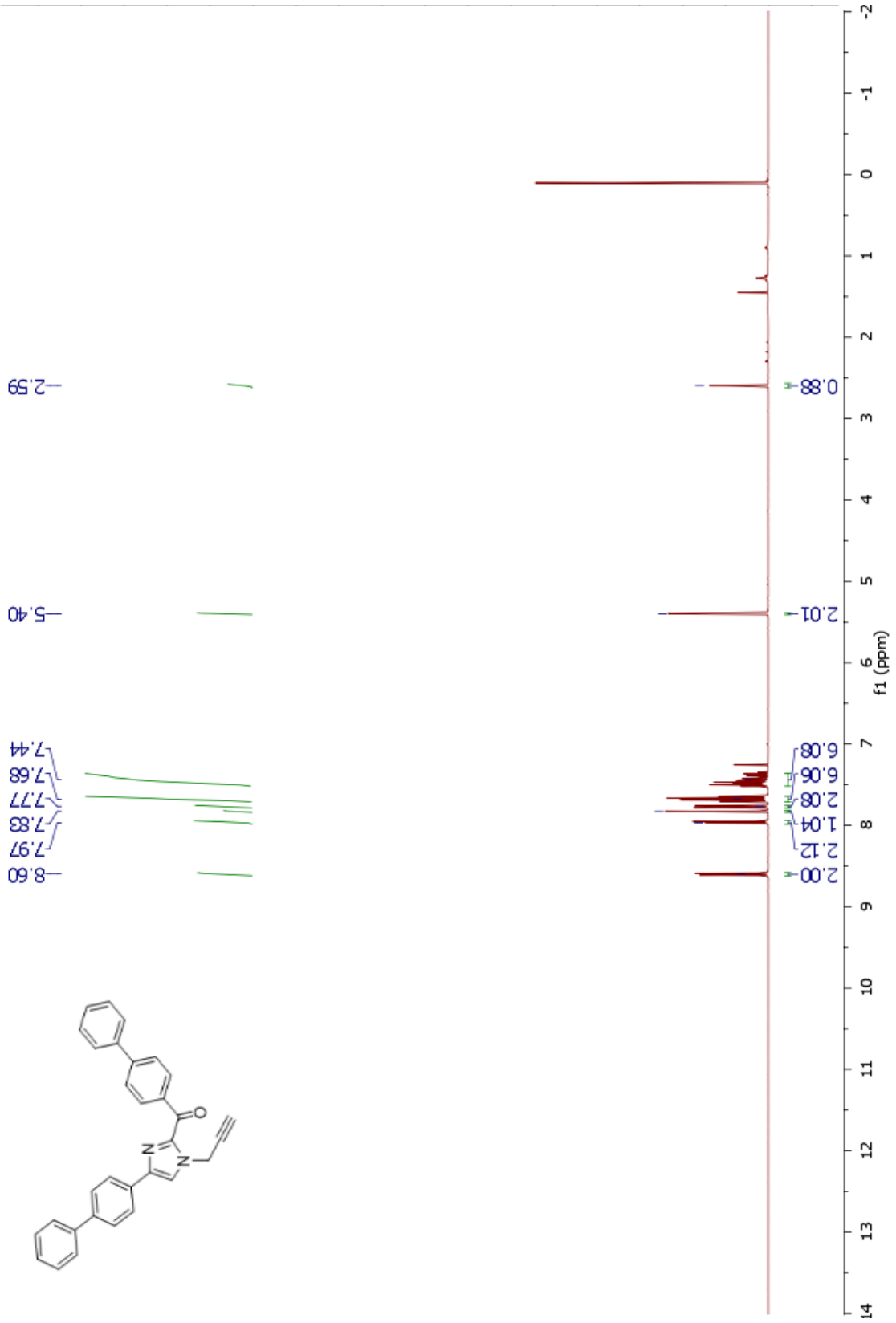
55

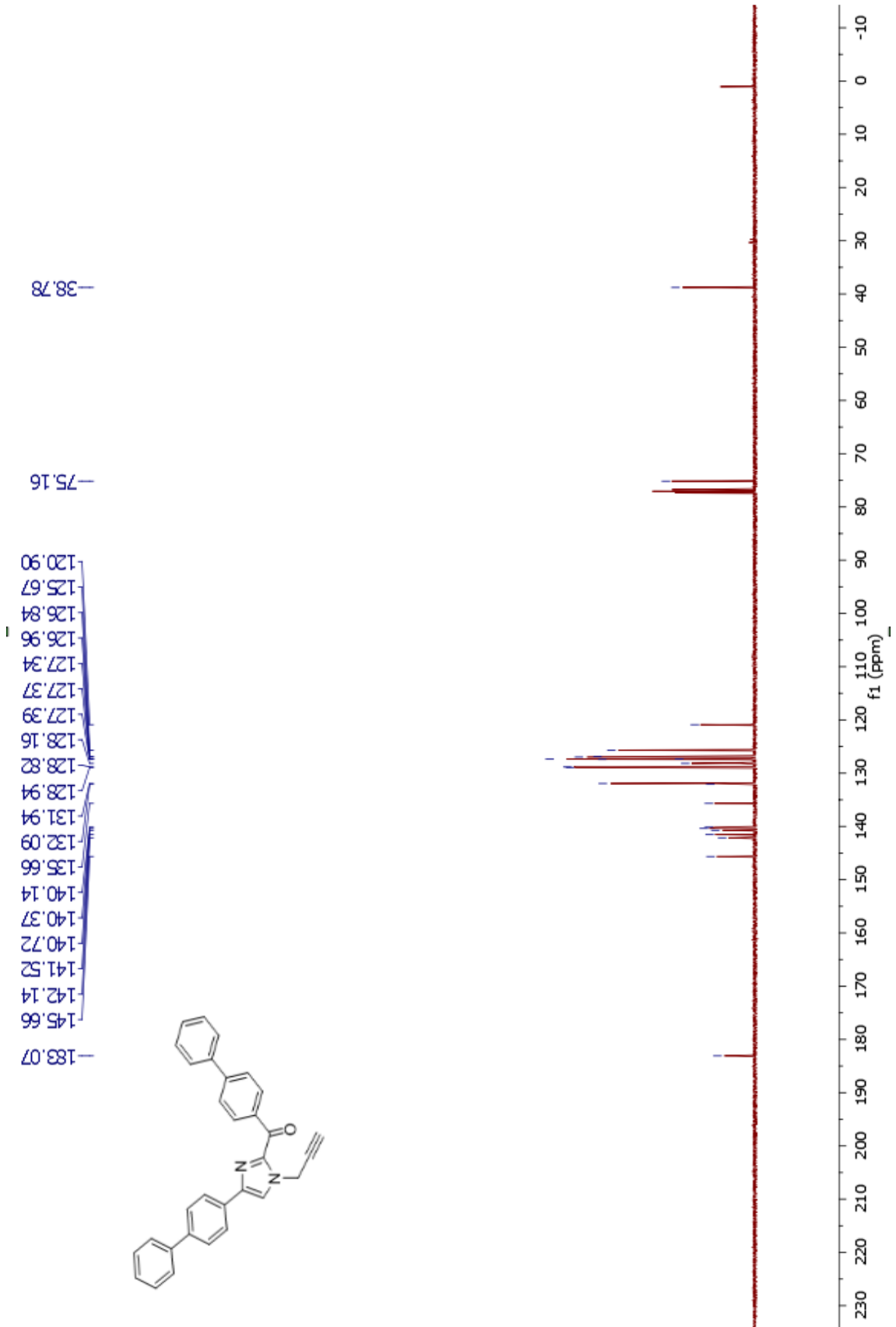
Ek 11. 55 Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 12. 55 Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

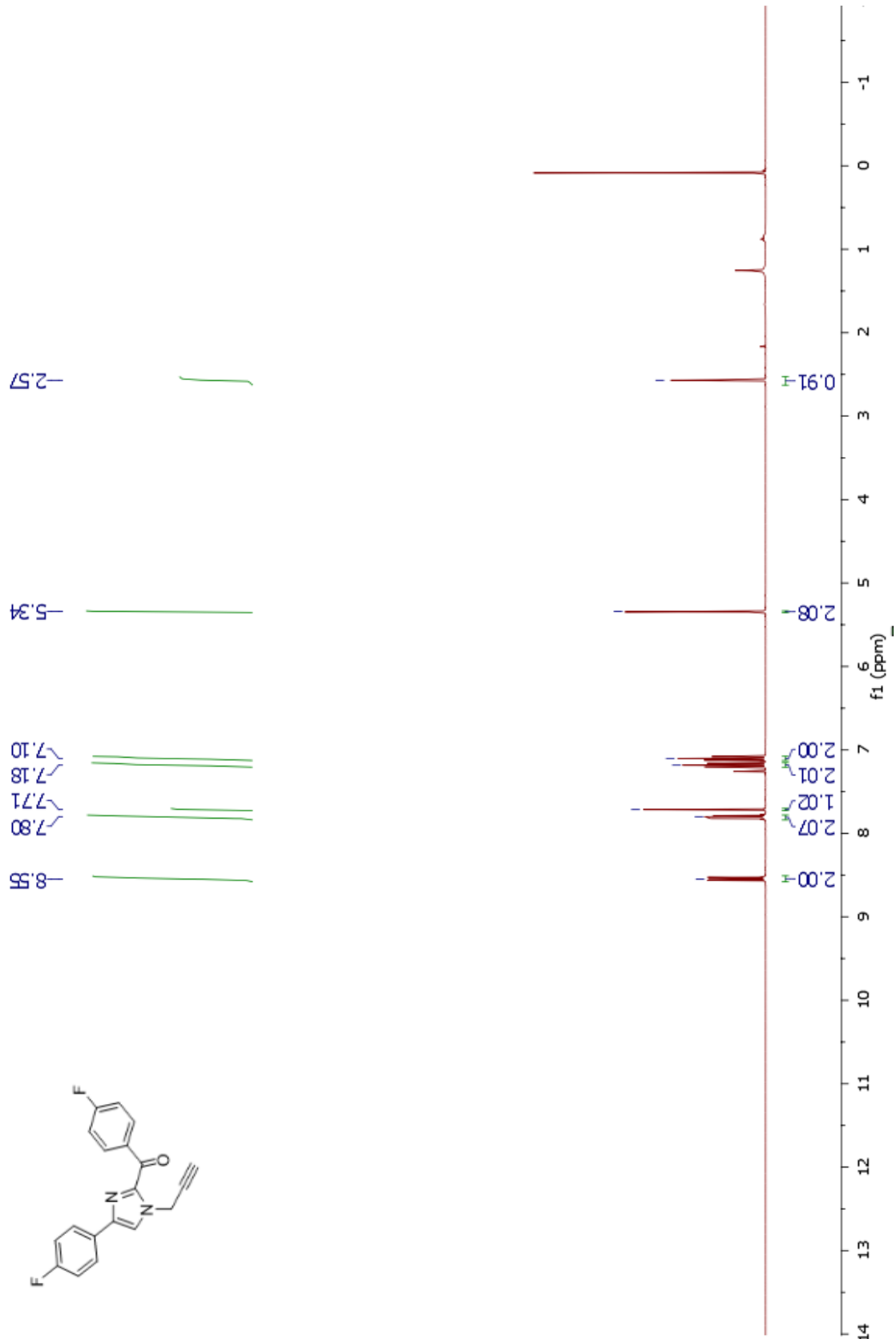
56

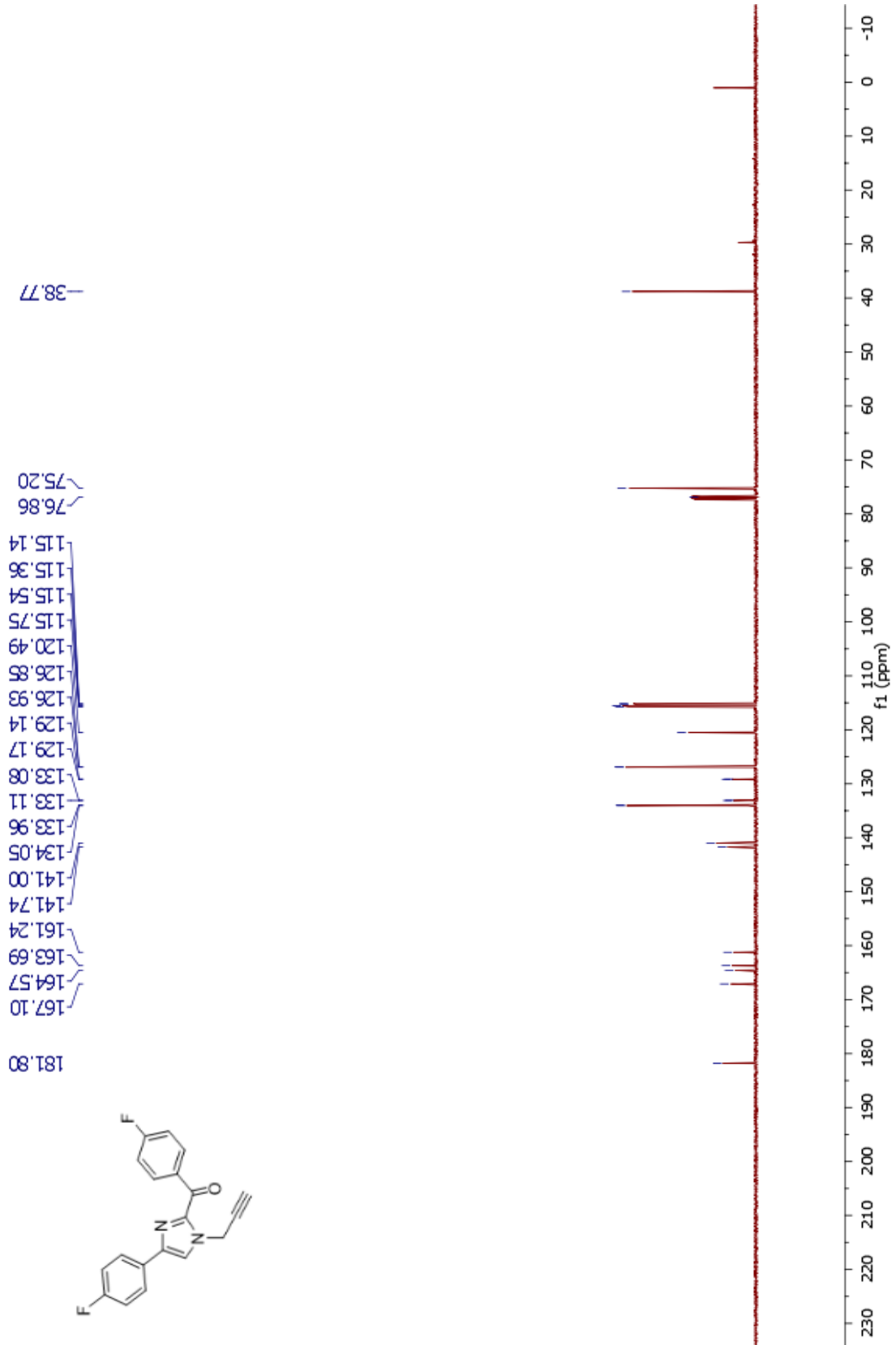
Ek 13. 56 Bileşinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 14. 56 Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

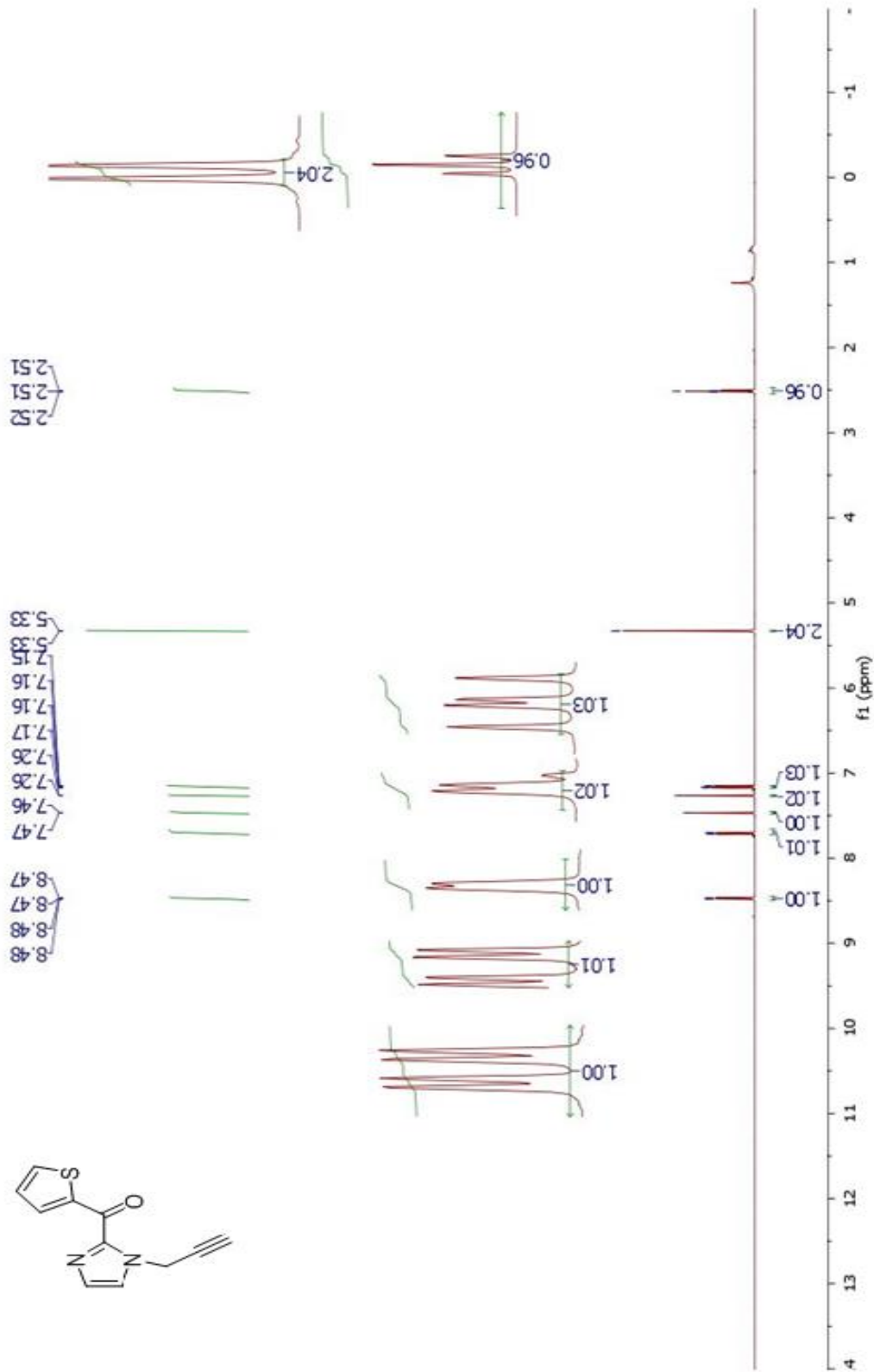
57

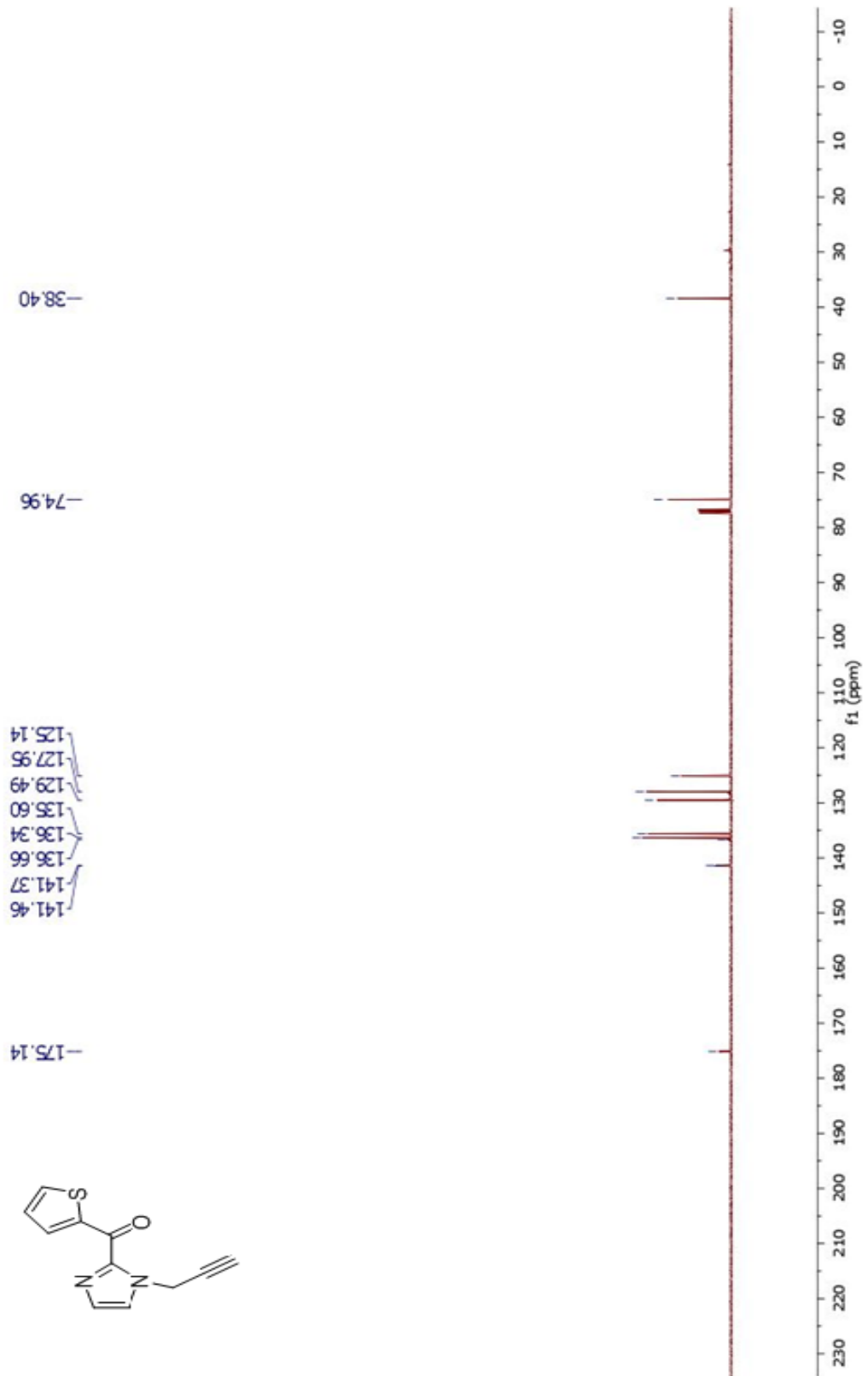
Ek 15. 57 Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



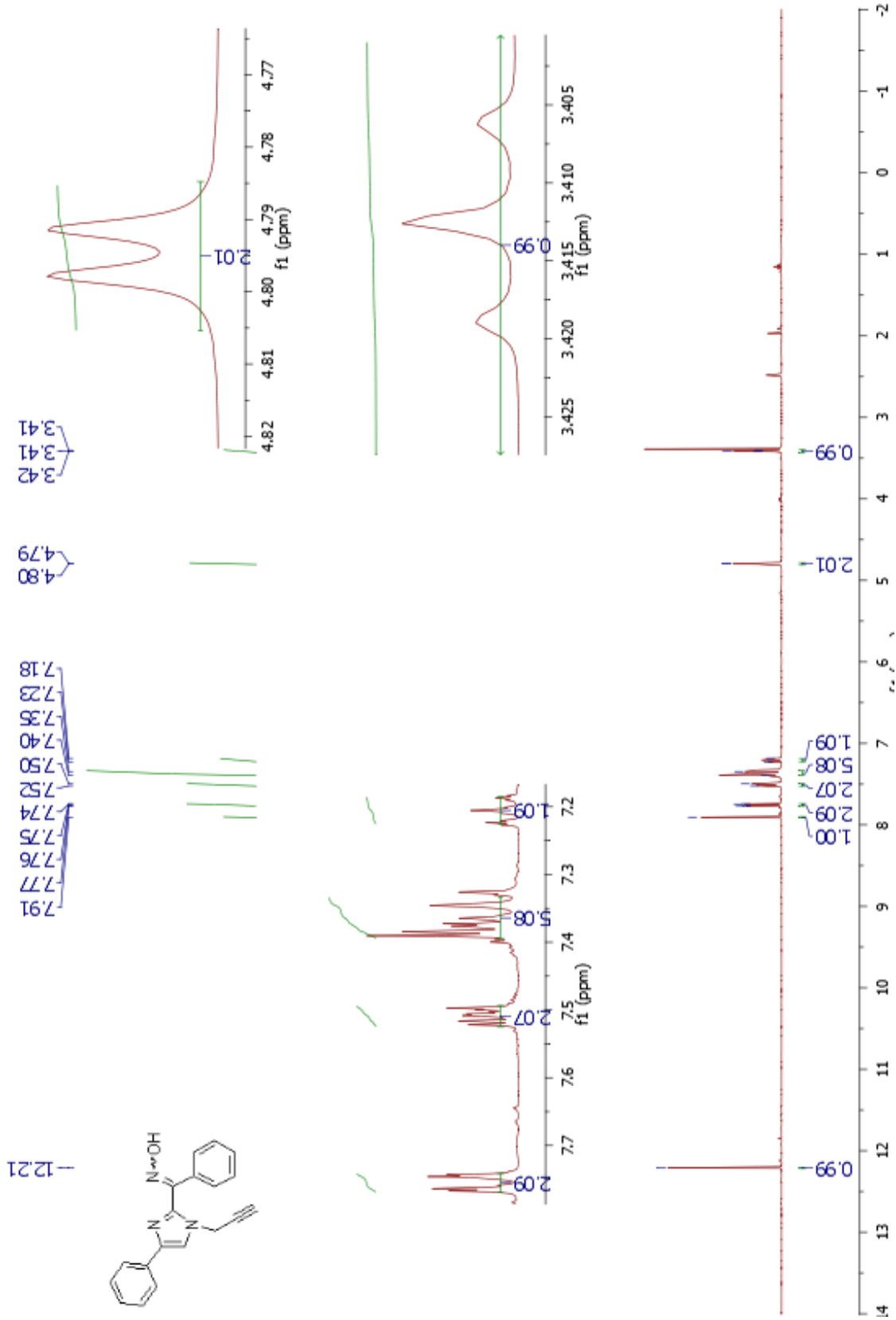
Ek 16. 57 Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

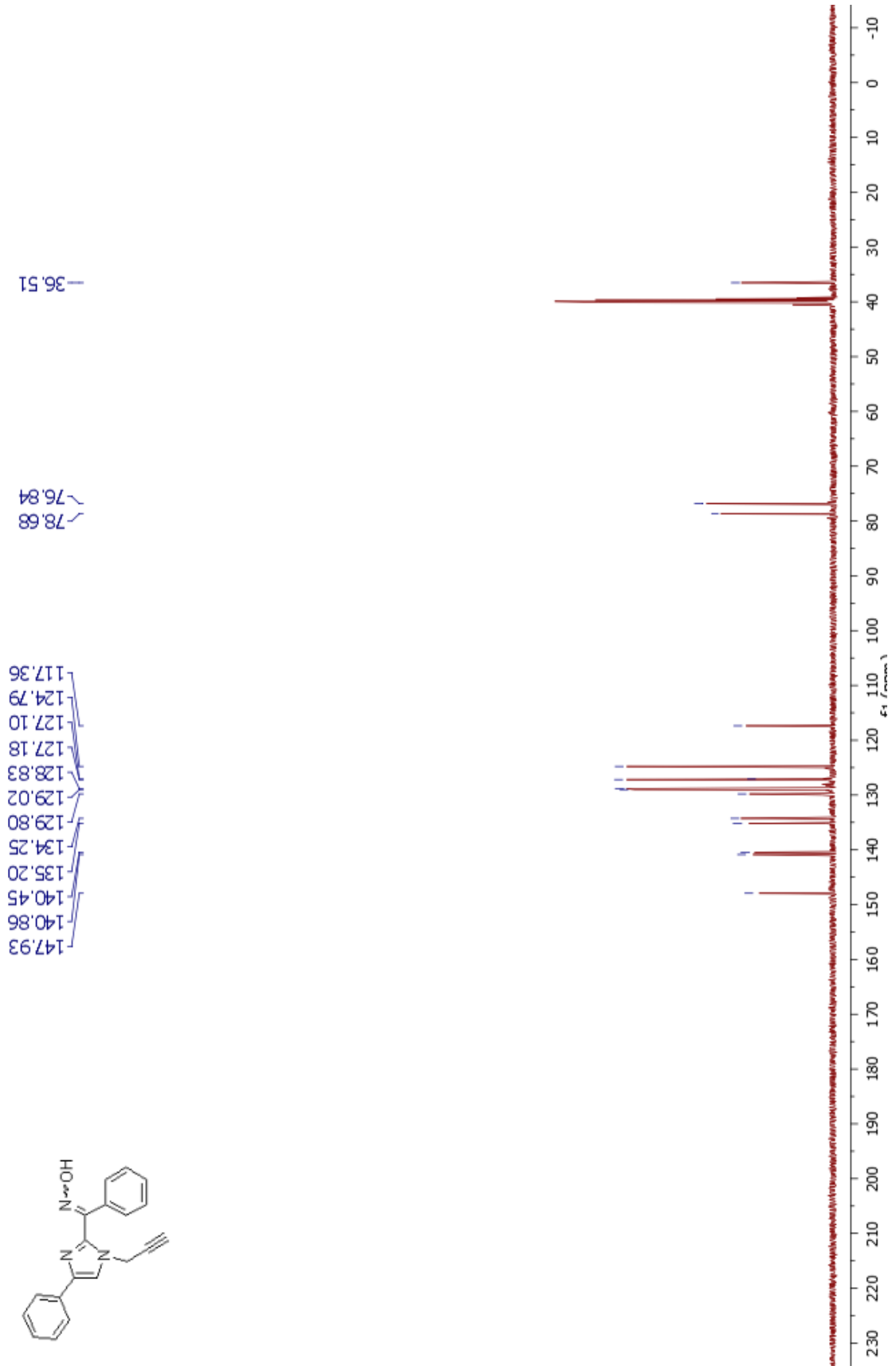
58

Ek 17. 58 Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

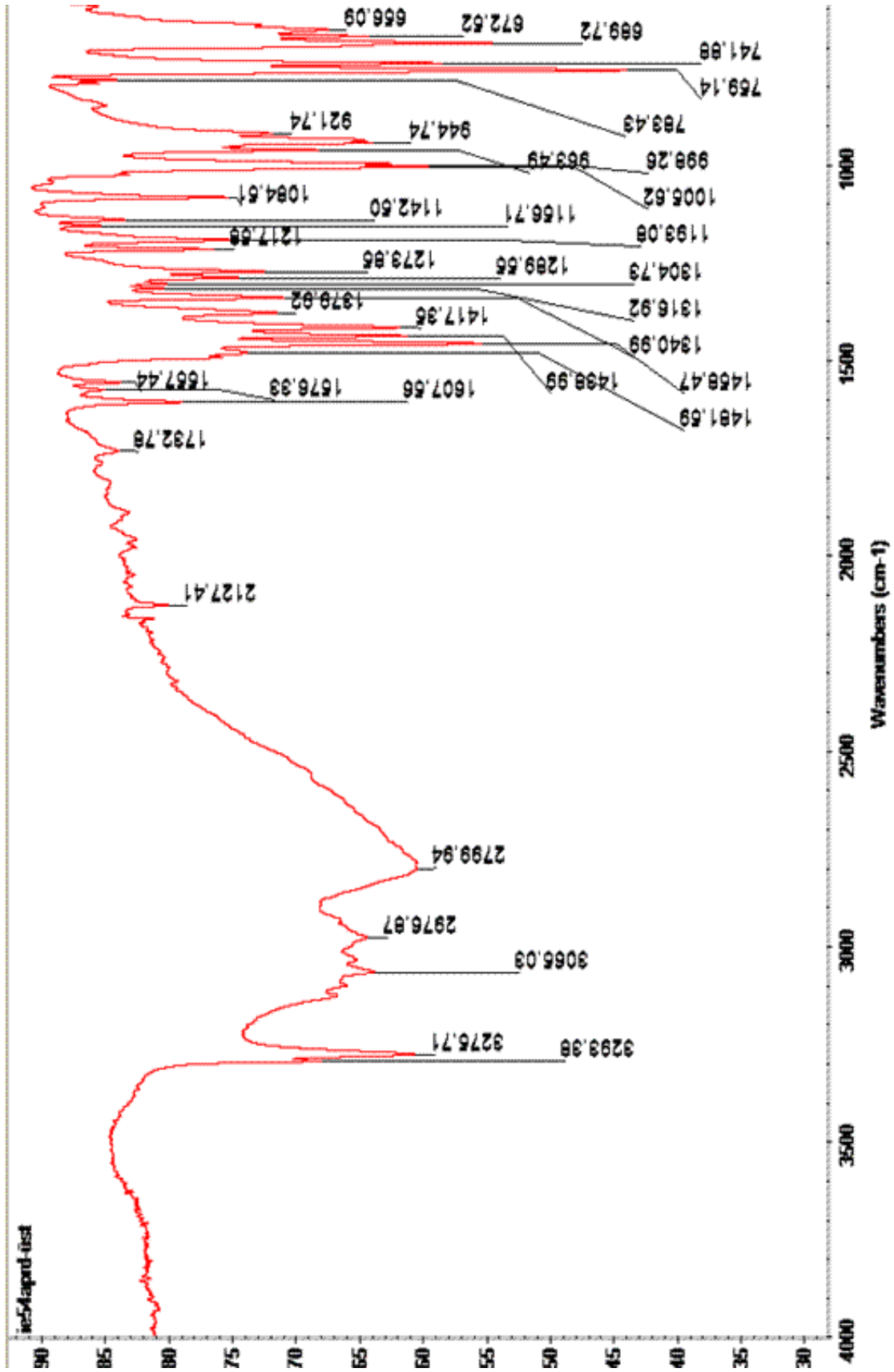
Ek 18. 58 Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

50a

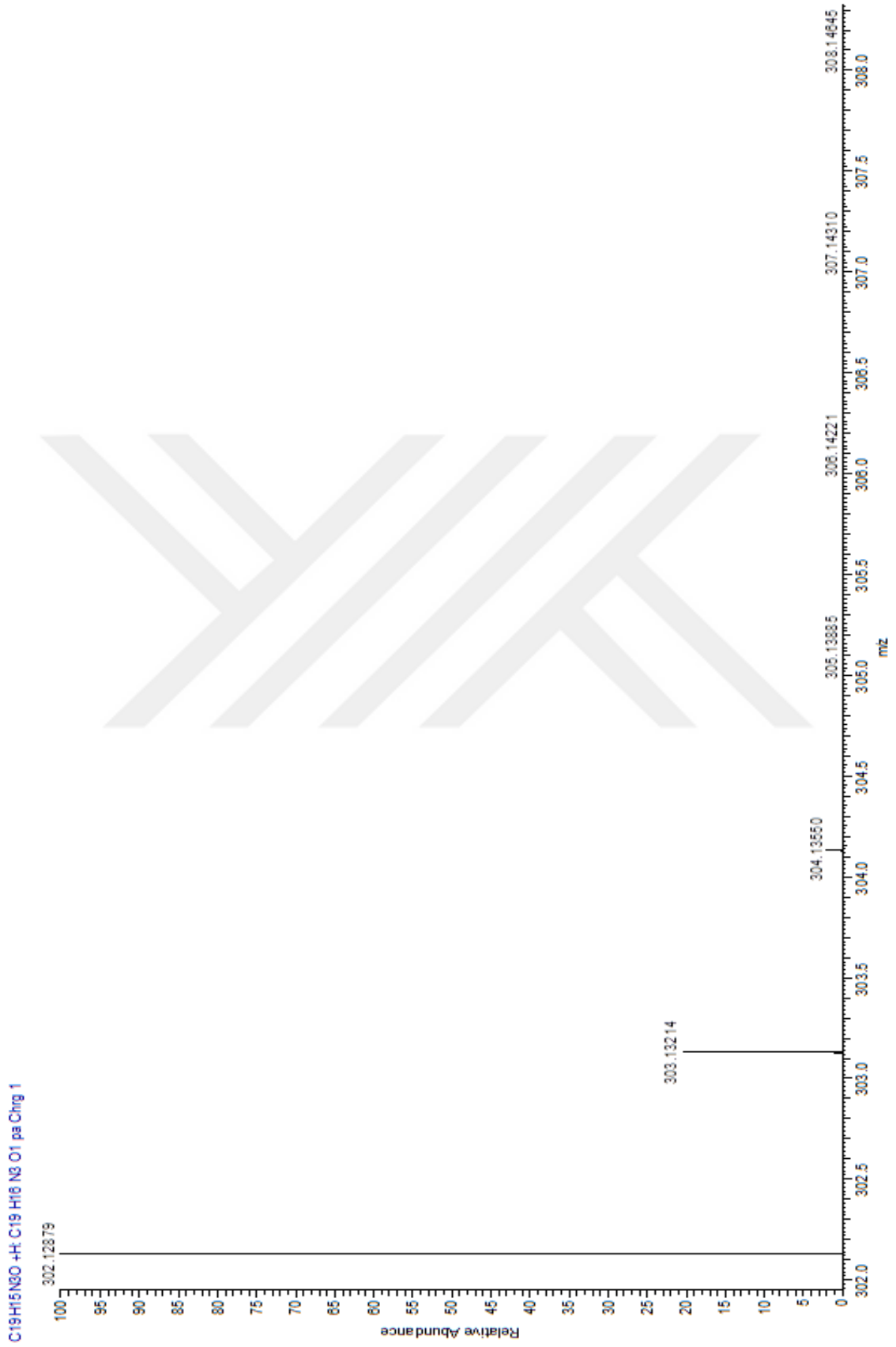
Ek 19. 50a Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



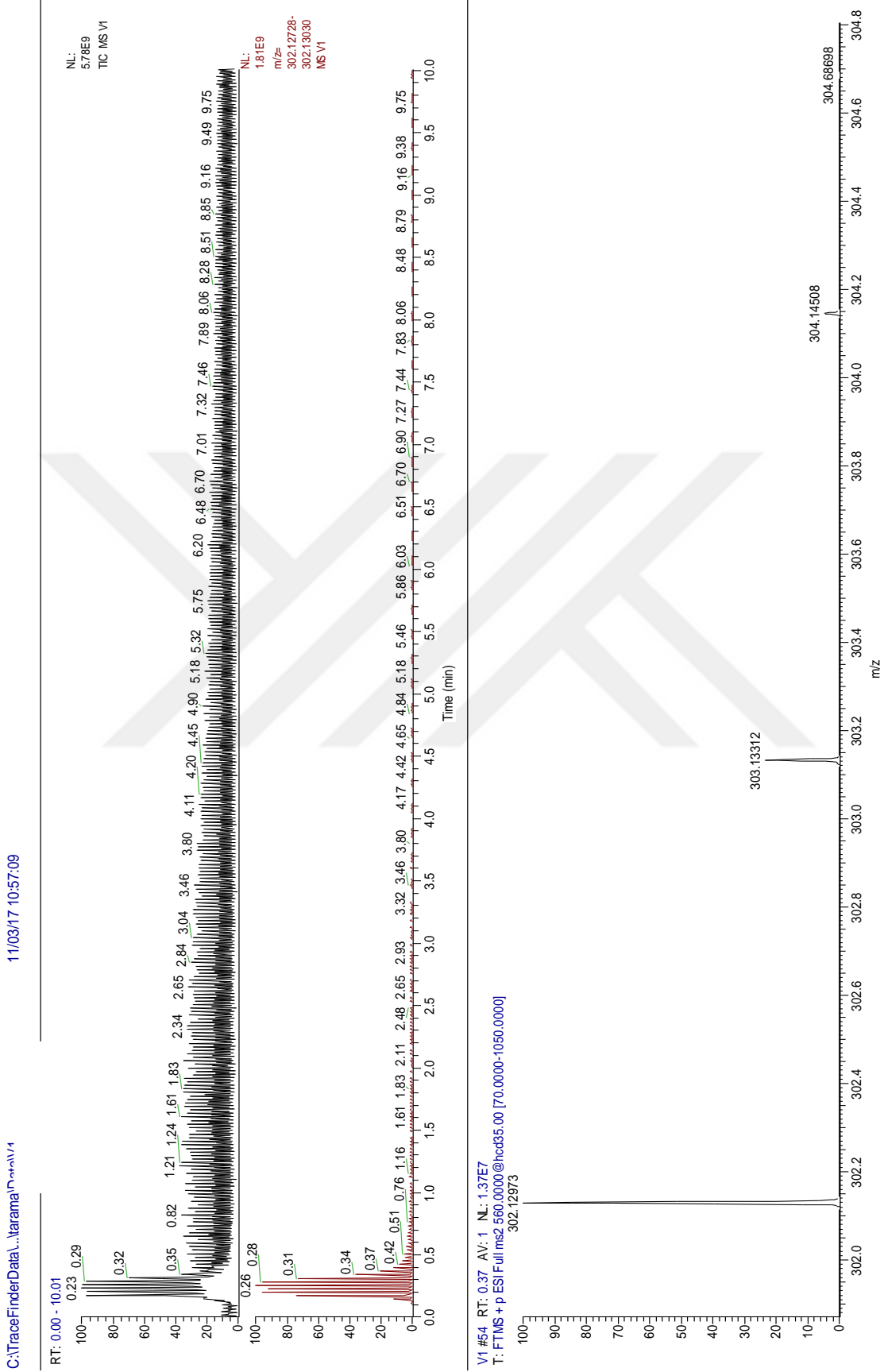
Ek 20. 50a Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Ek 21. 50a Bileşğinin IR spektrumu.

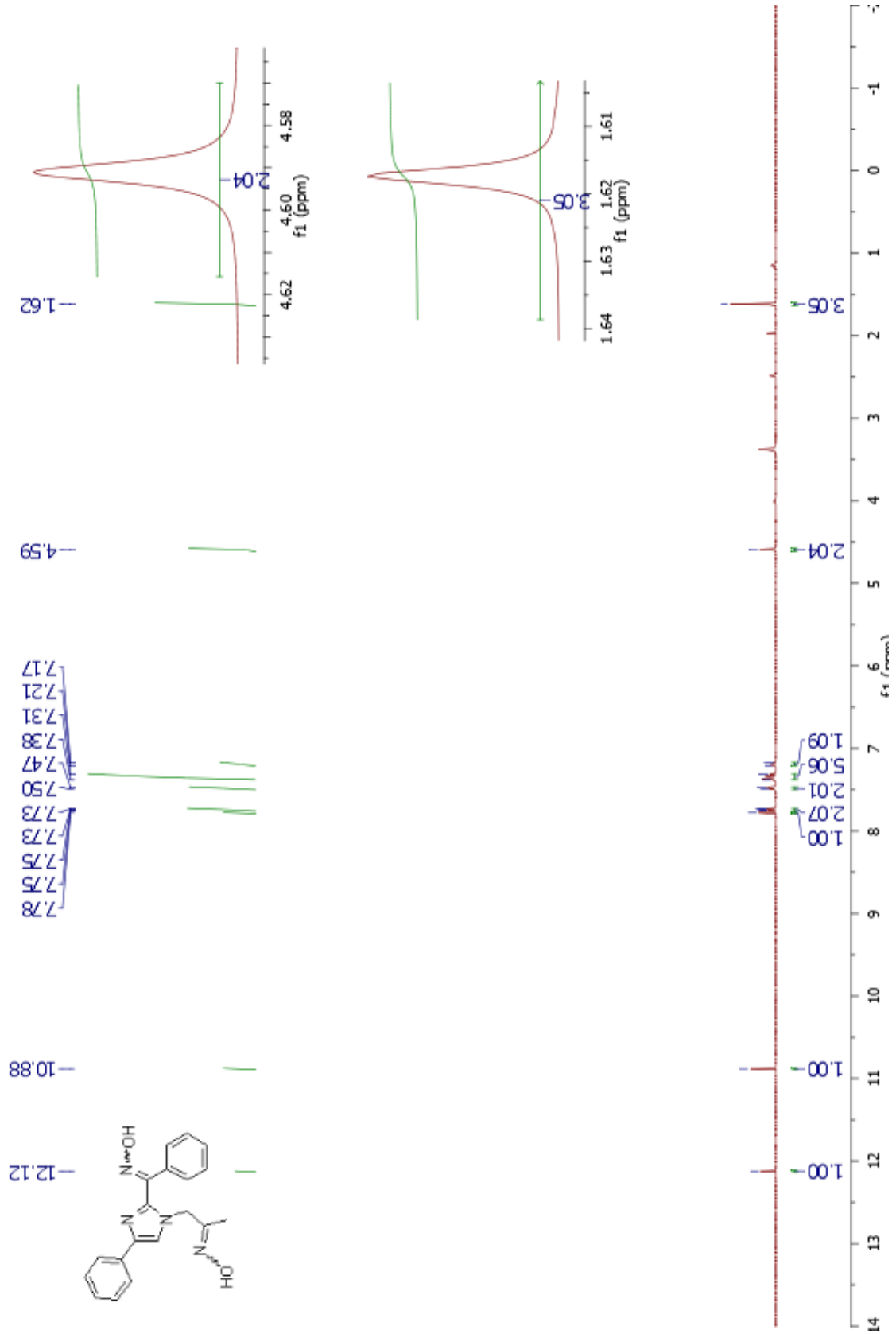


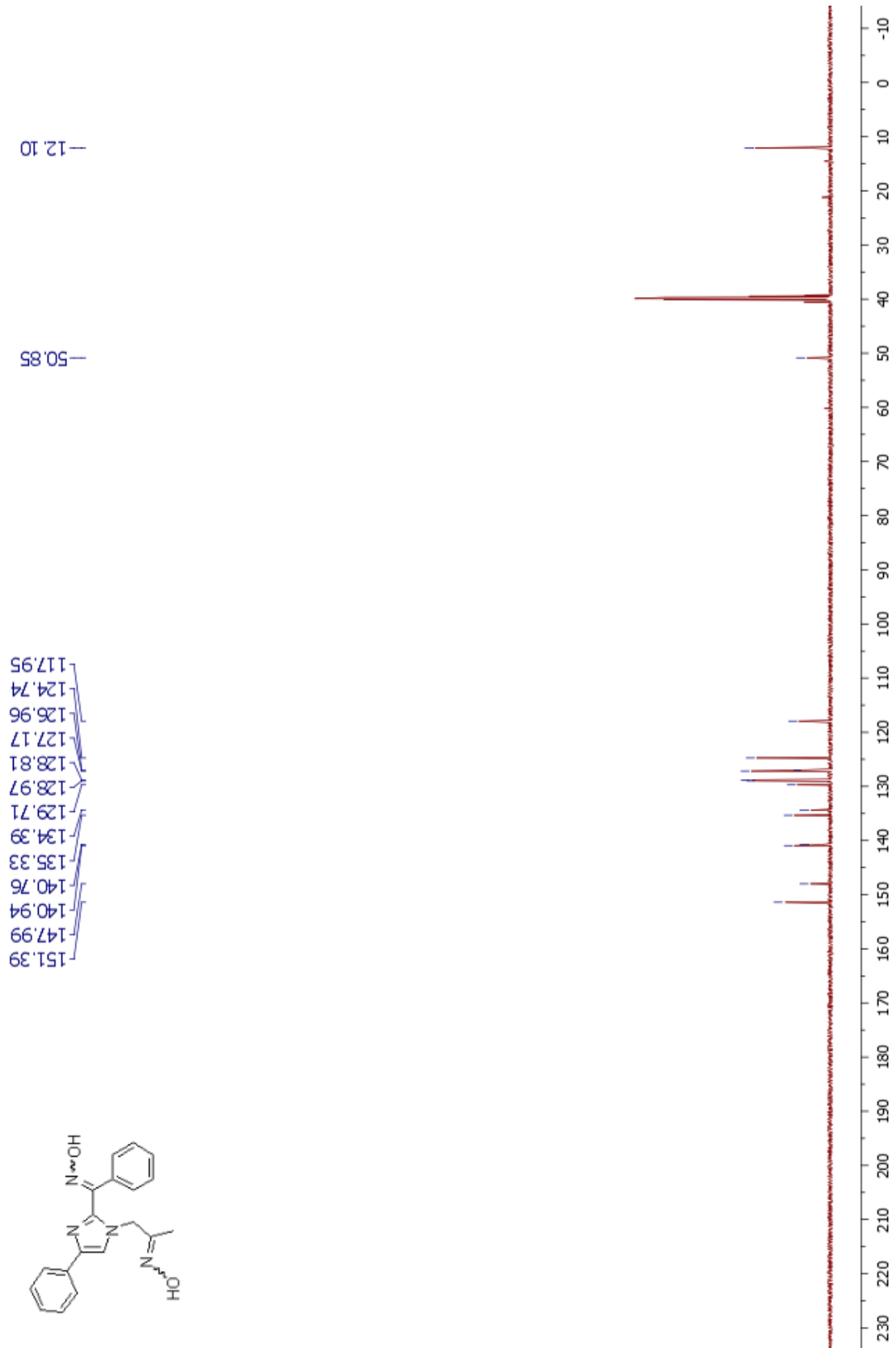
Ek 22. 50a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan $C_{19}H_{15}N_3O + H^+$:302.12879 spektrumu.



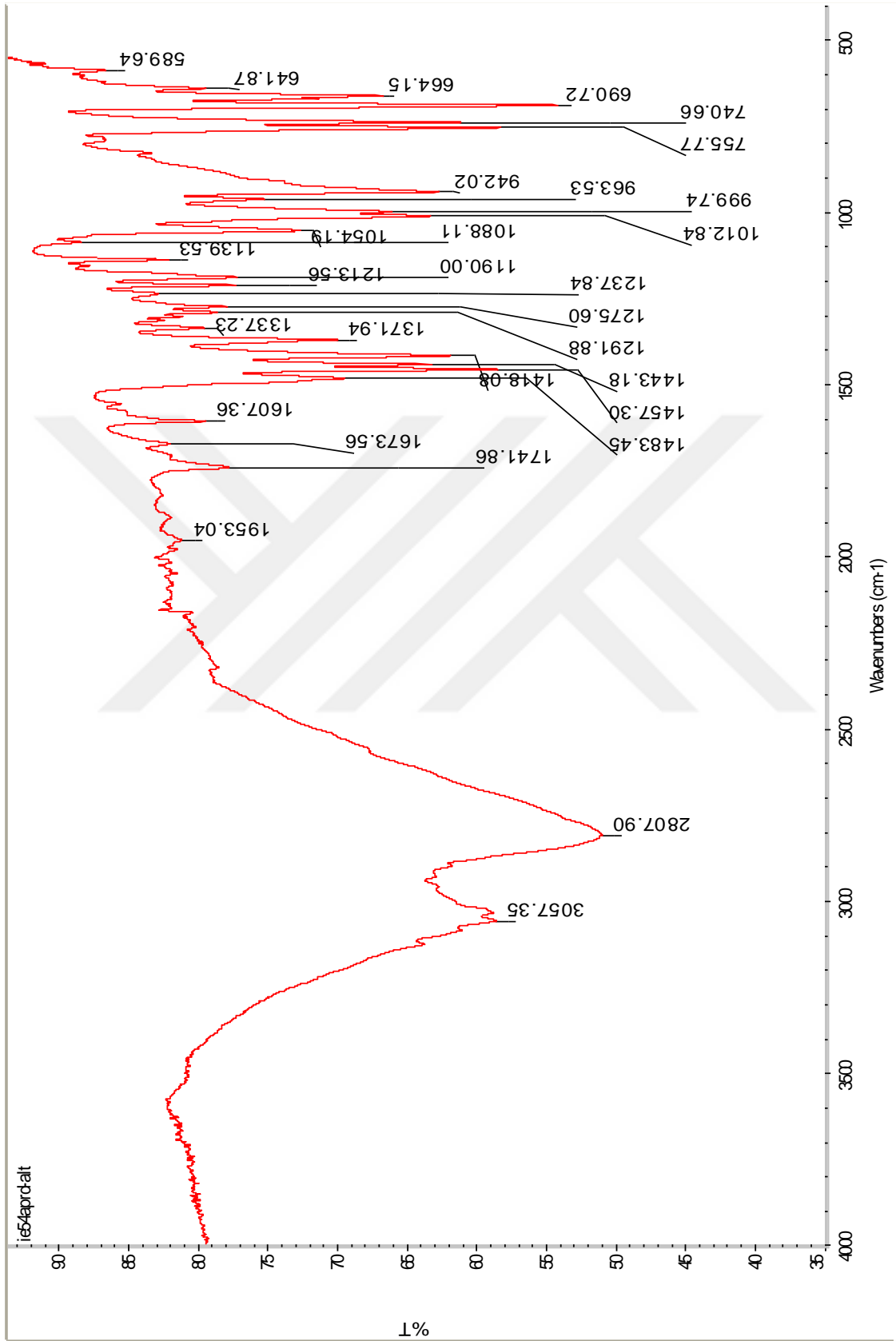
Ek 23. 50a Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{19}H_{15}N_3O^+H$:302.12973 spektrumu.

50aa

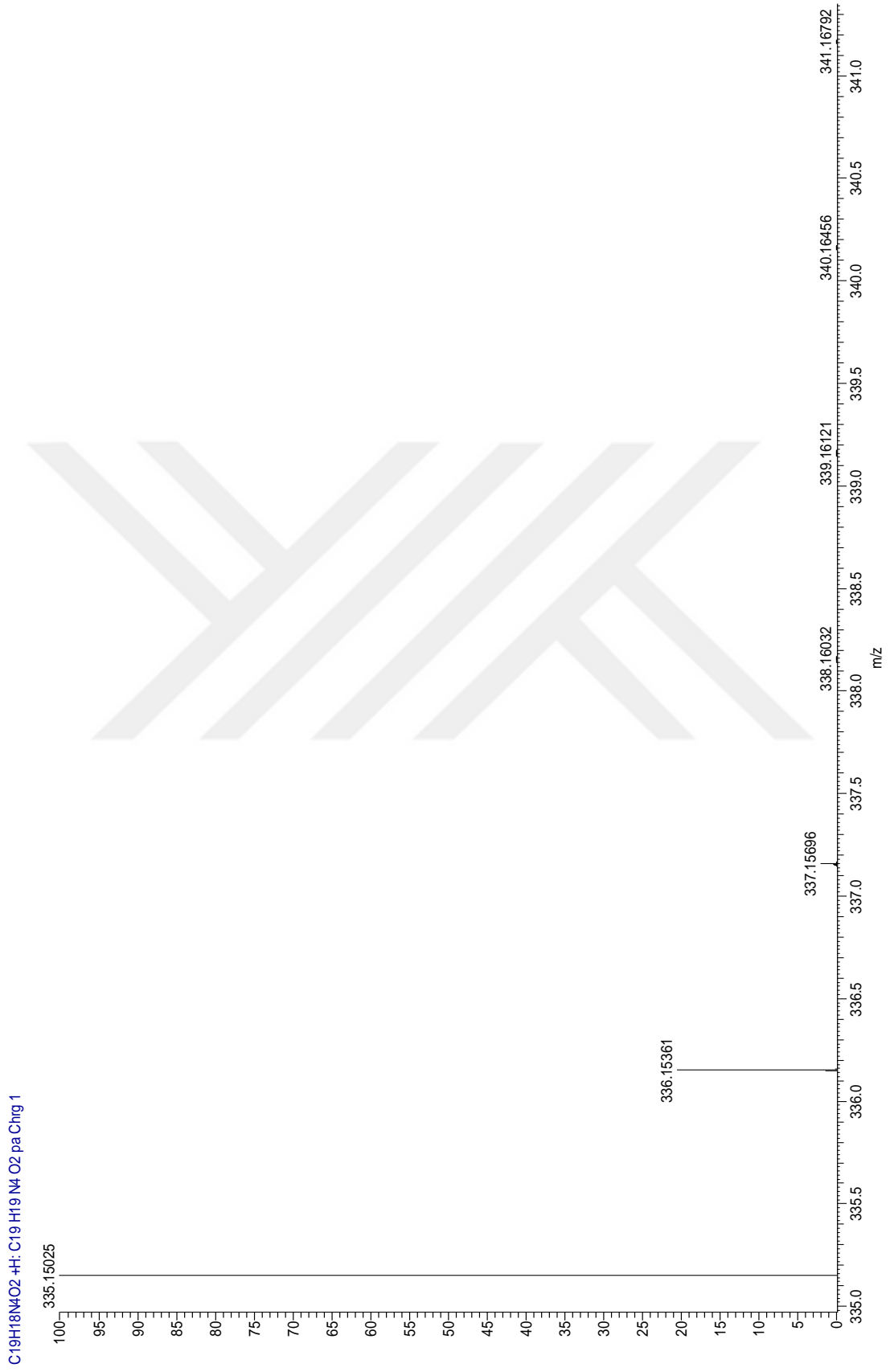
Ek 24. 50aa Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 25. 50aa Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



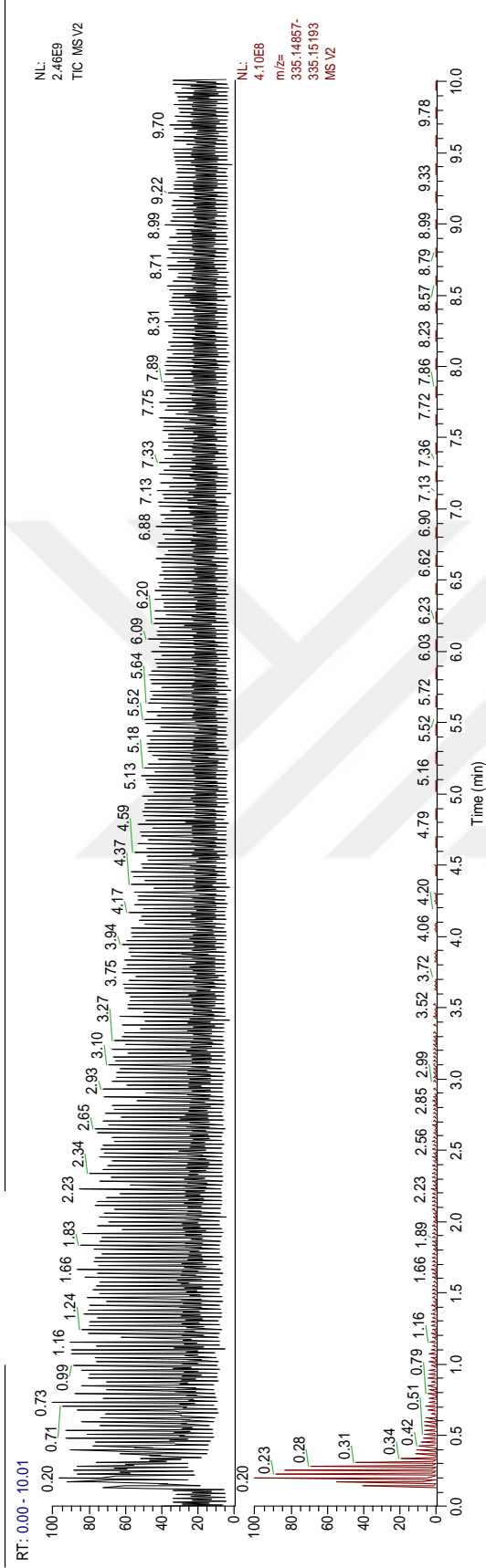
Ek 26. 50aa Bileşğinin IR spektrumu.



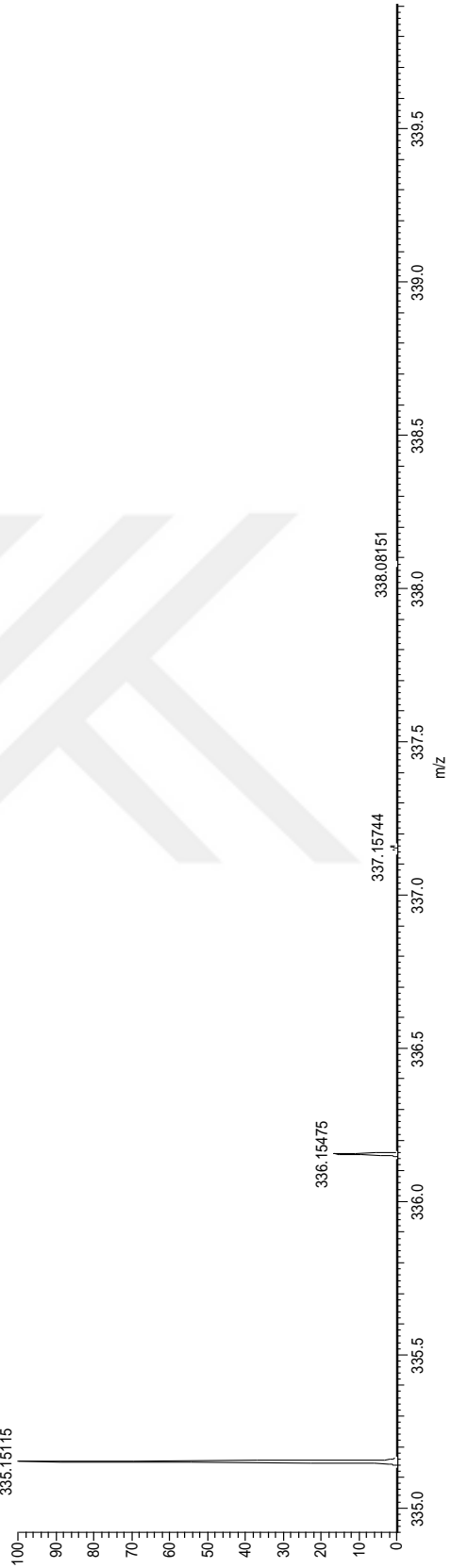
Ek 27. 50aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₈N₄O₂ +H: 335.15025 spektrumu.

11/03/17 11:07:47

C:\TraceFinderData\...tarama\...v2

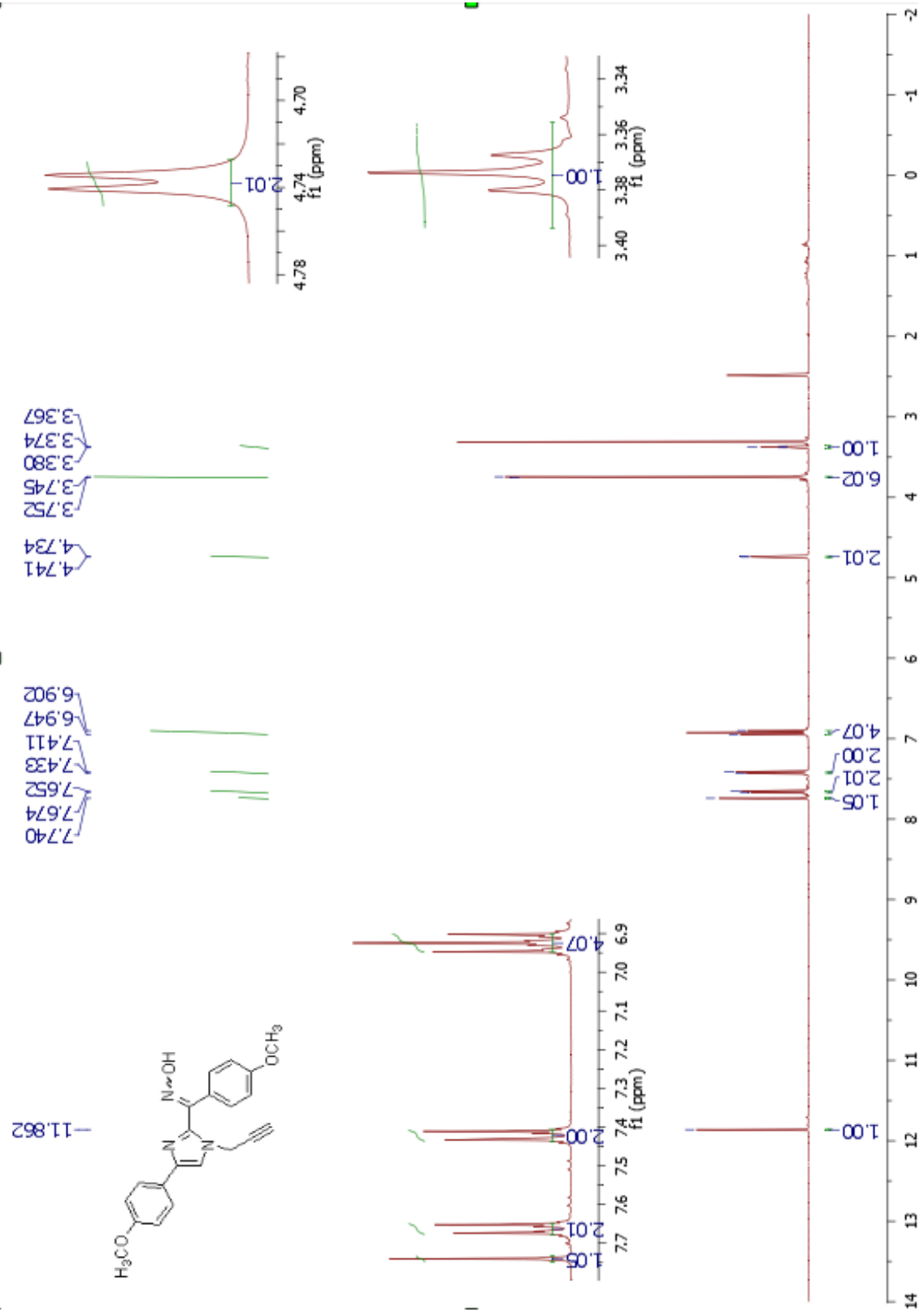


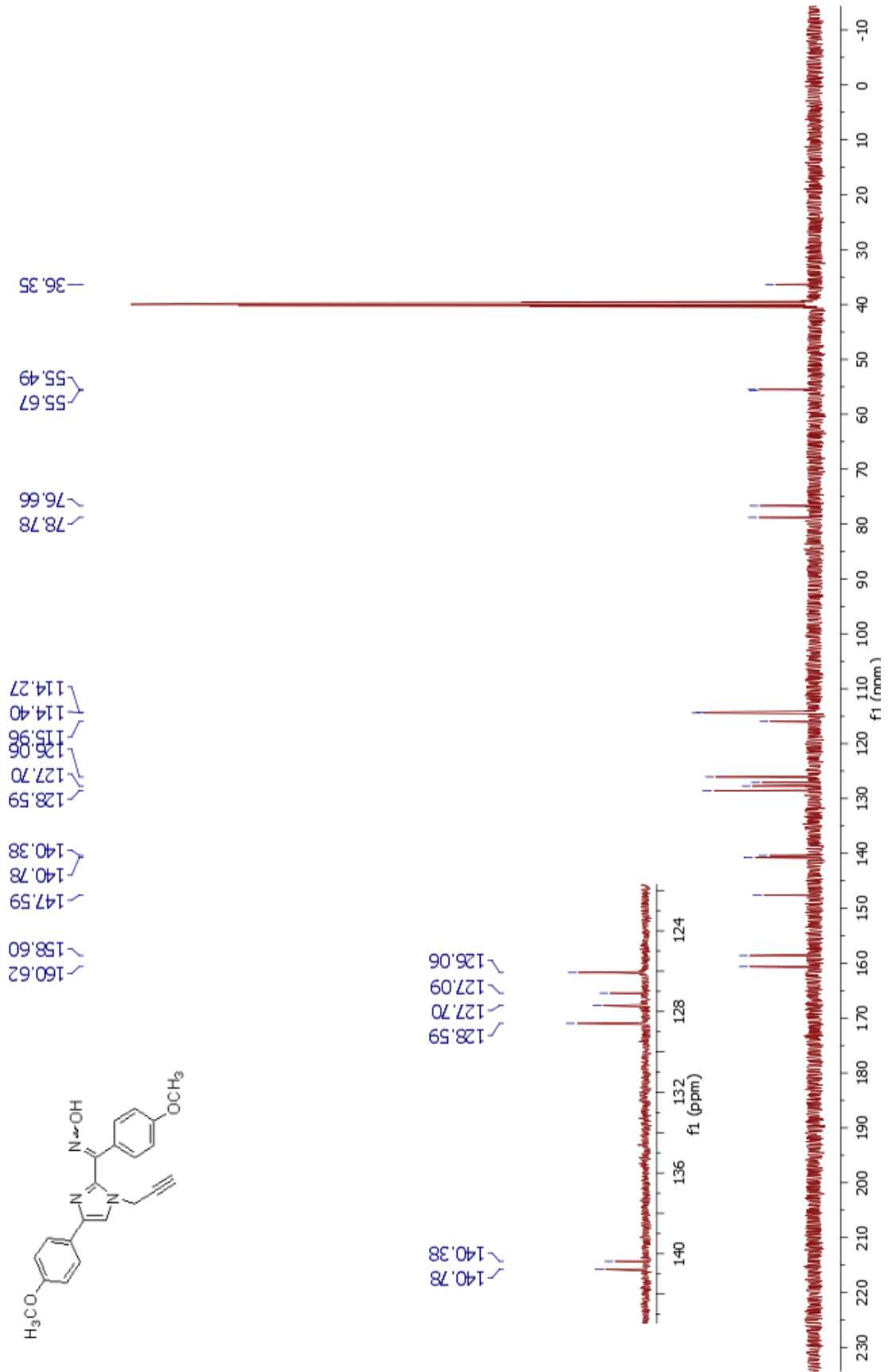
V2 #30 RT: 0.20 AV: 1 NL: 2.11E7
T: FTMS + p ESI Full MS 2.560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]



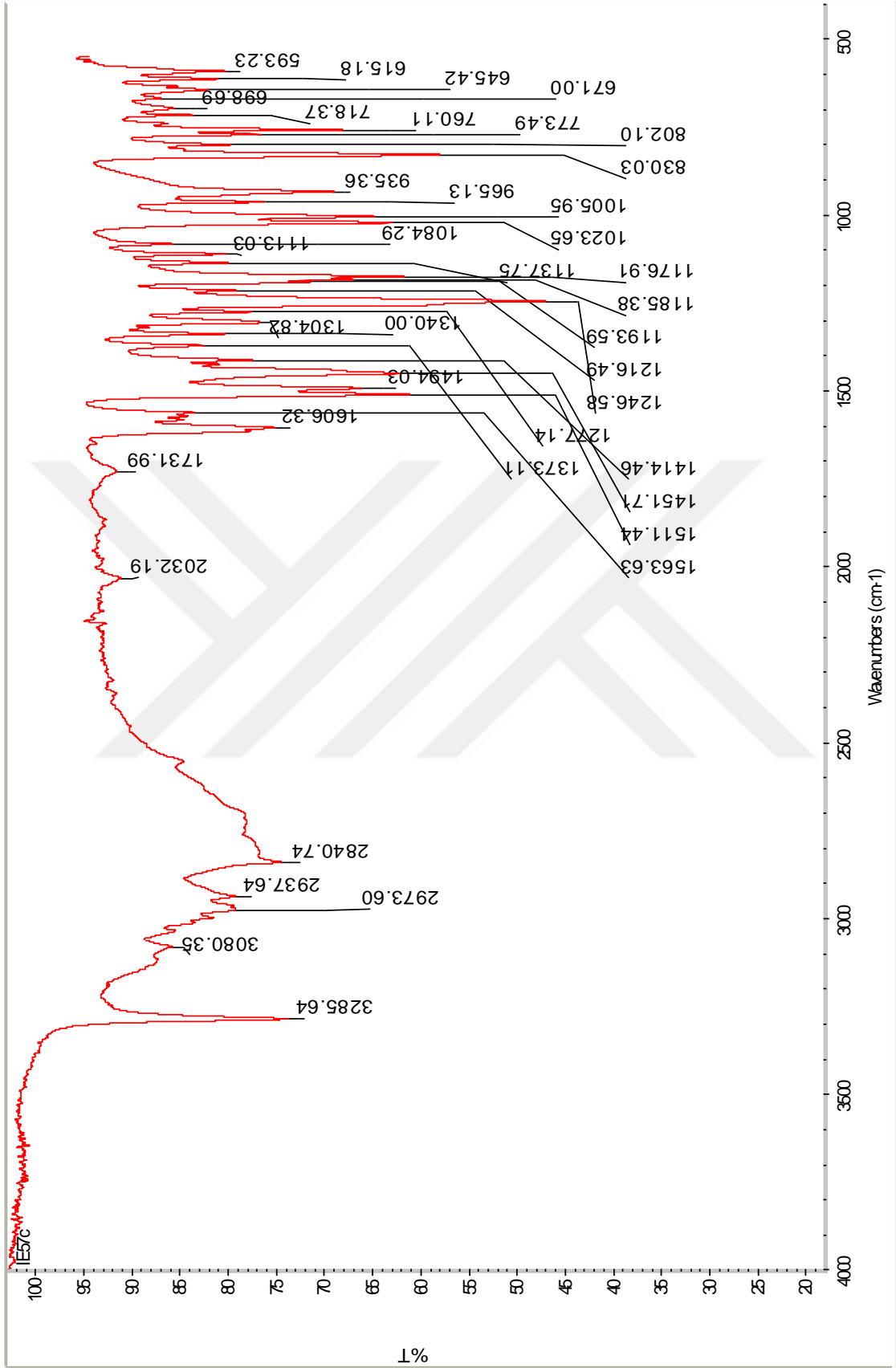
Ek 28. 50aa Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{19}H_{18}N_4O_2^+H$: 335.15115 spektrumu.

51a

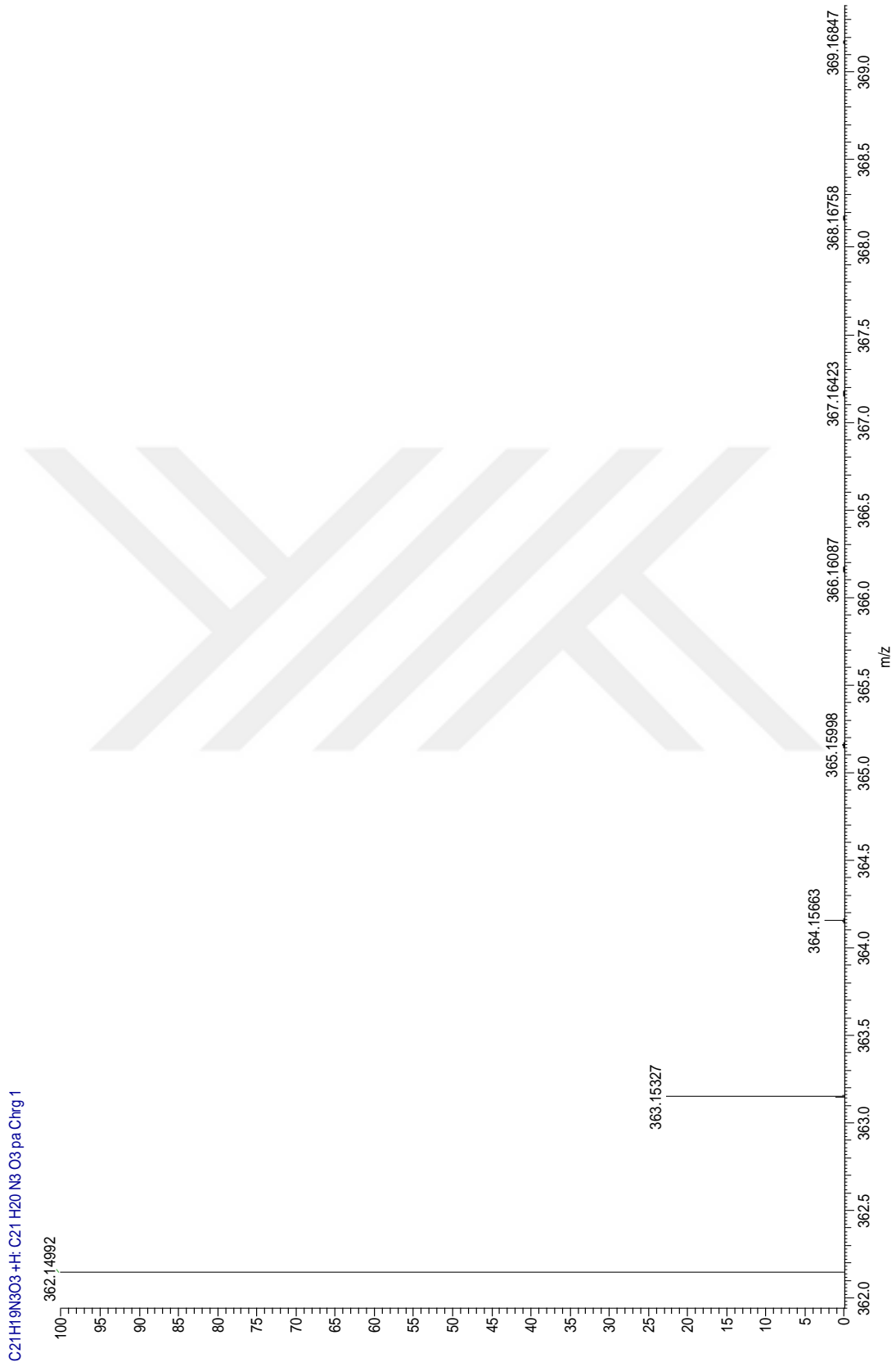
Ek 29. 51a Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 30. 51a Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

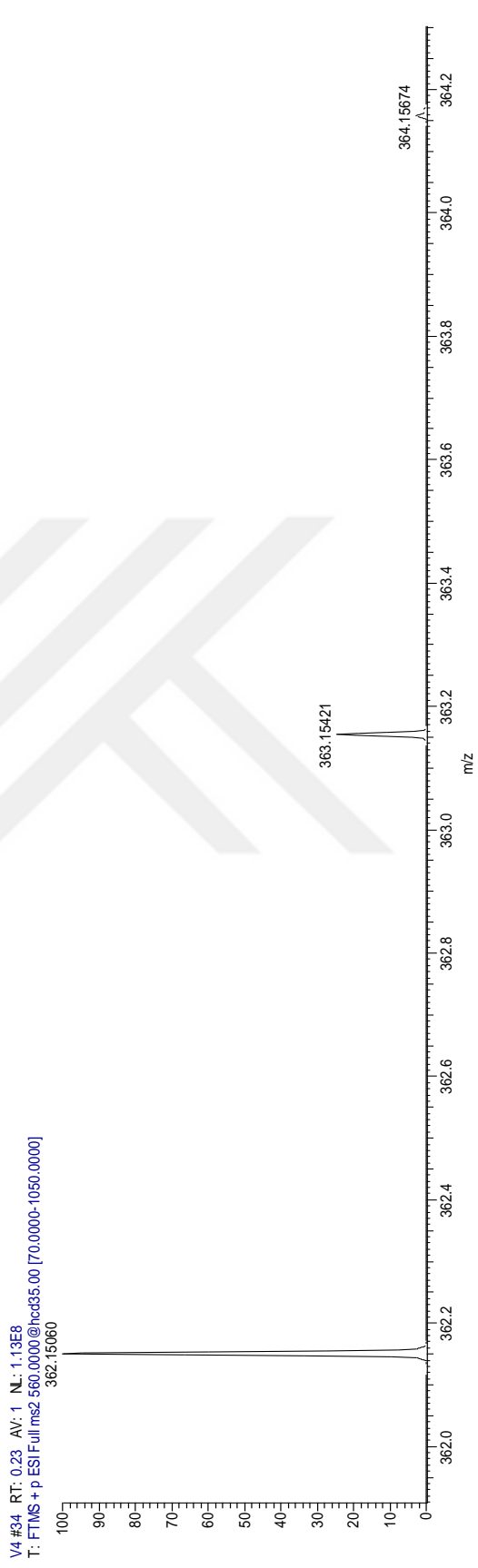
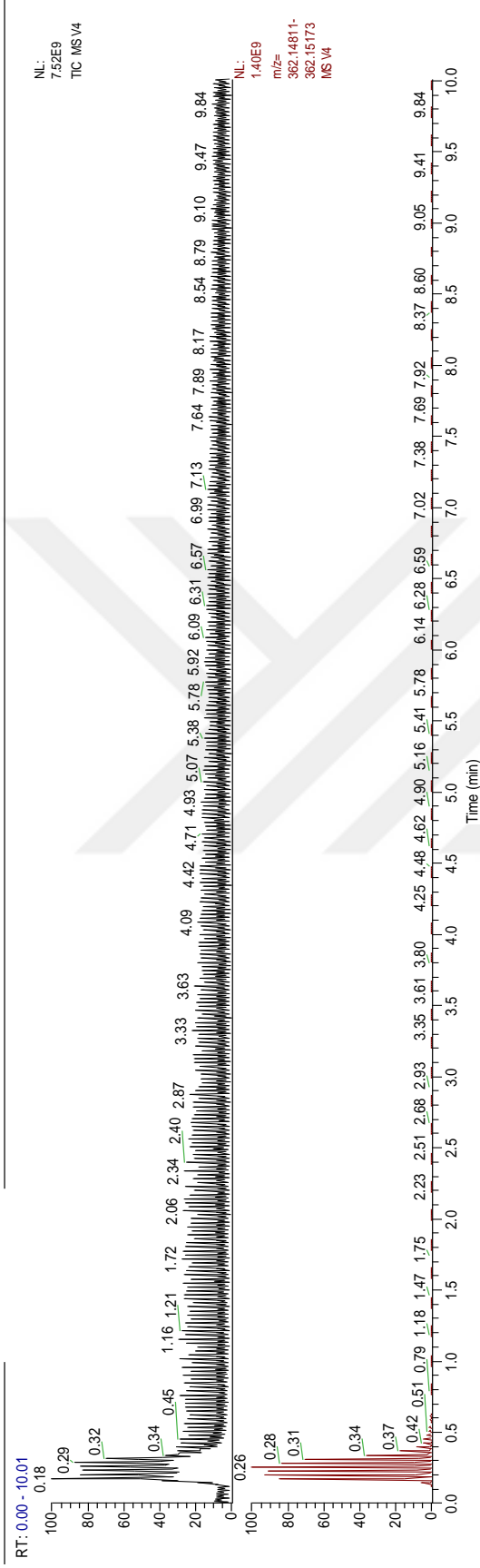


Ek 31. 51a Bileşğinin IR spektrumu.



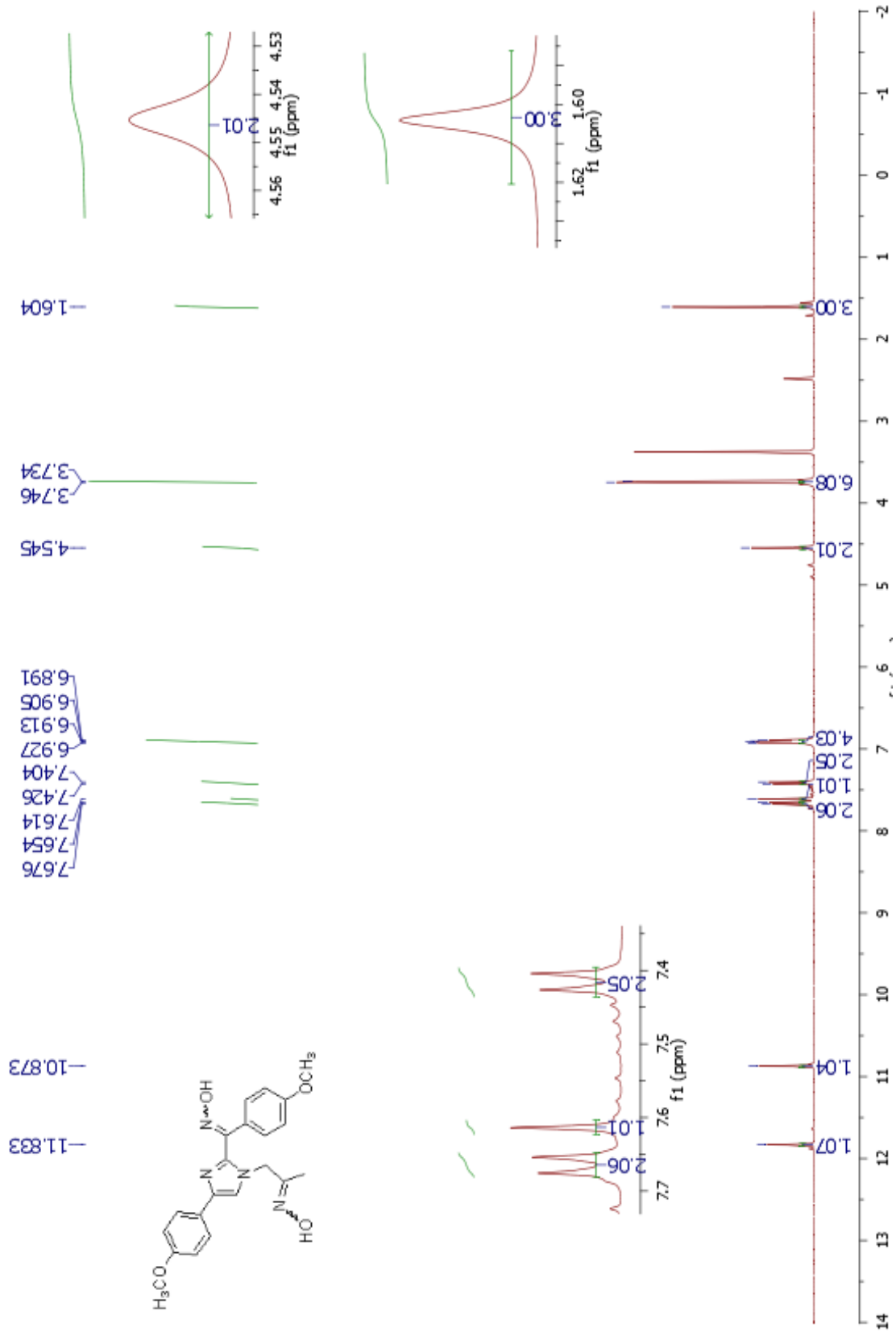
Ek 32. 51a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₂₁H₁₉N₃O₃ +H: 362.14992 spektrumu.

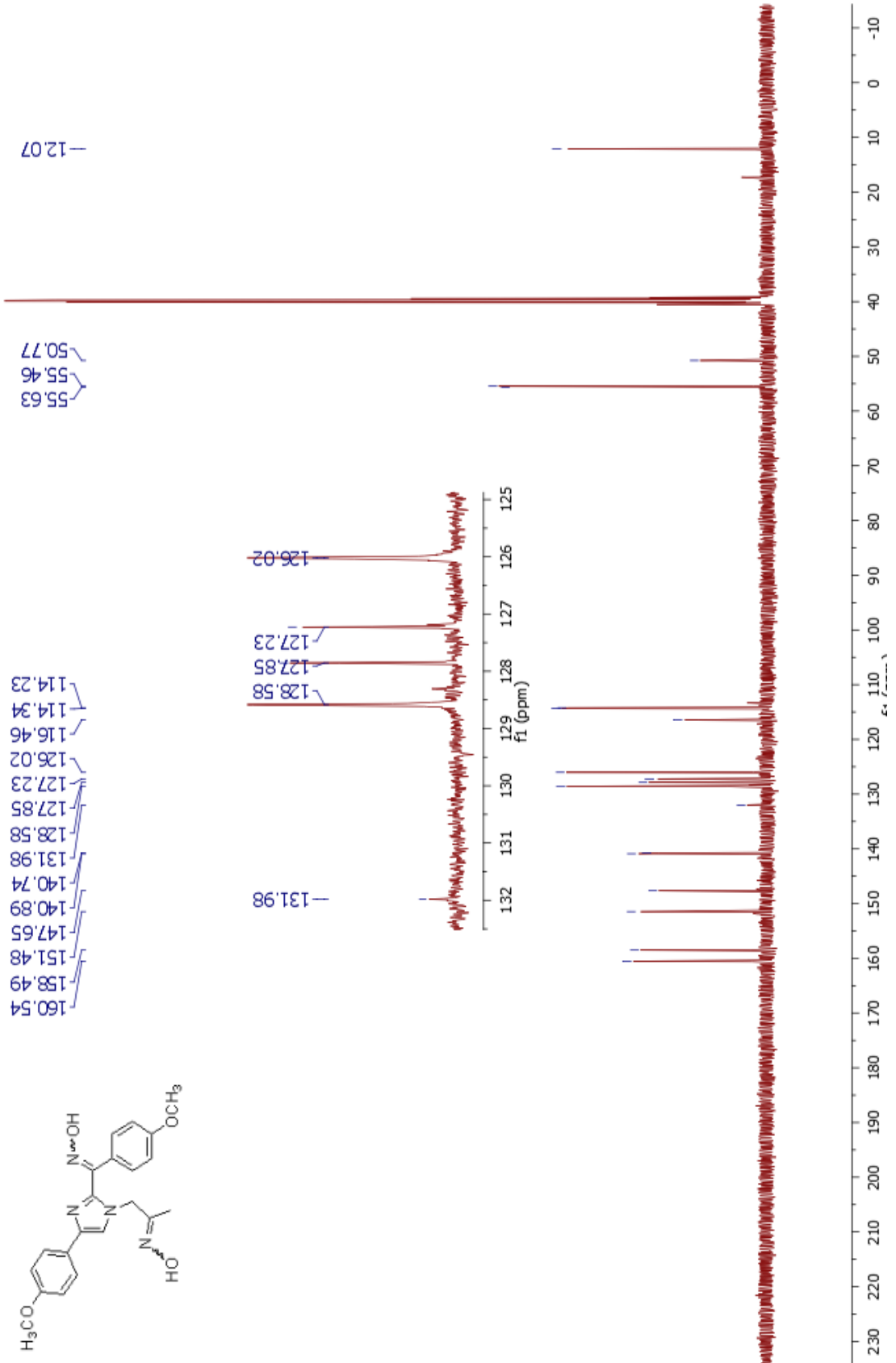
C:\TraceFinder\Data\...laramea\...V4 11/03/17 11:29:00



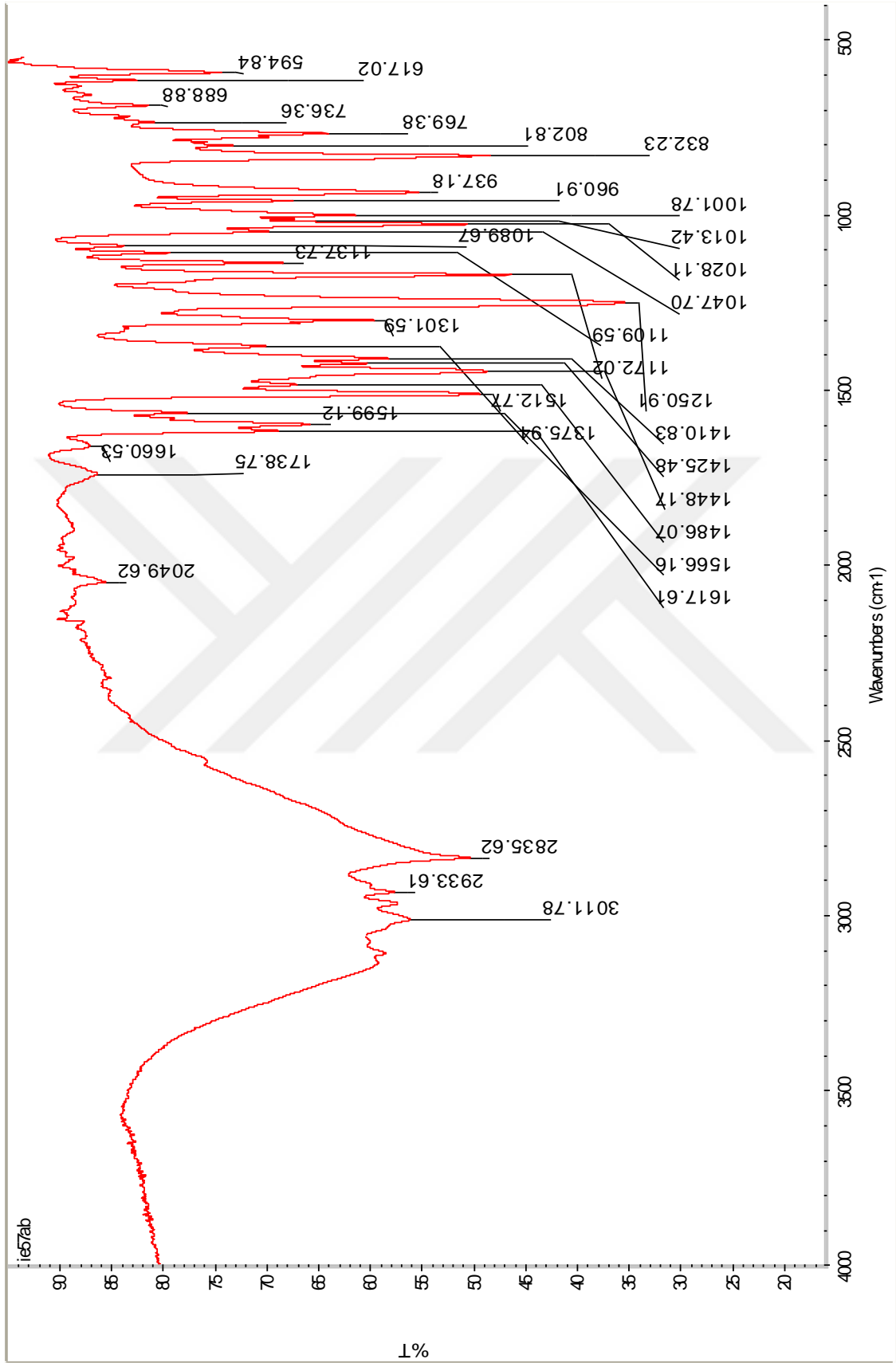
Ek 33. 51a Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{21}H_{19}N_3O_3^+H$: 362.15060. spektrumu.

51aa

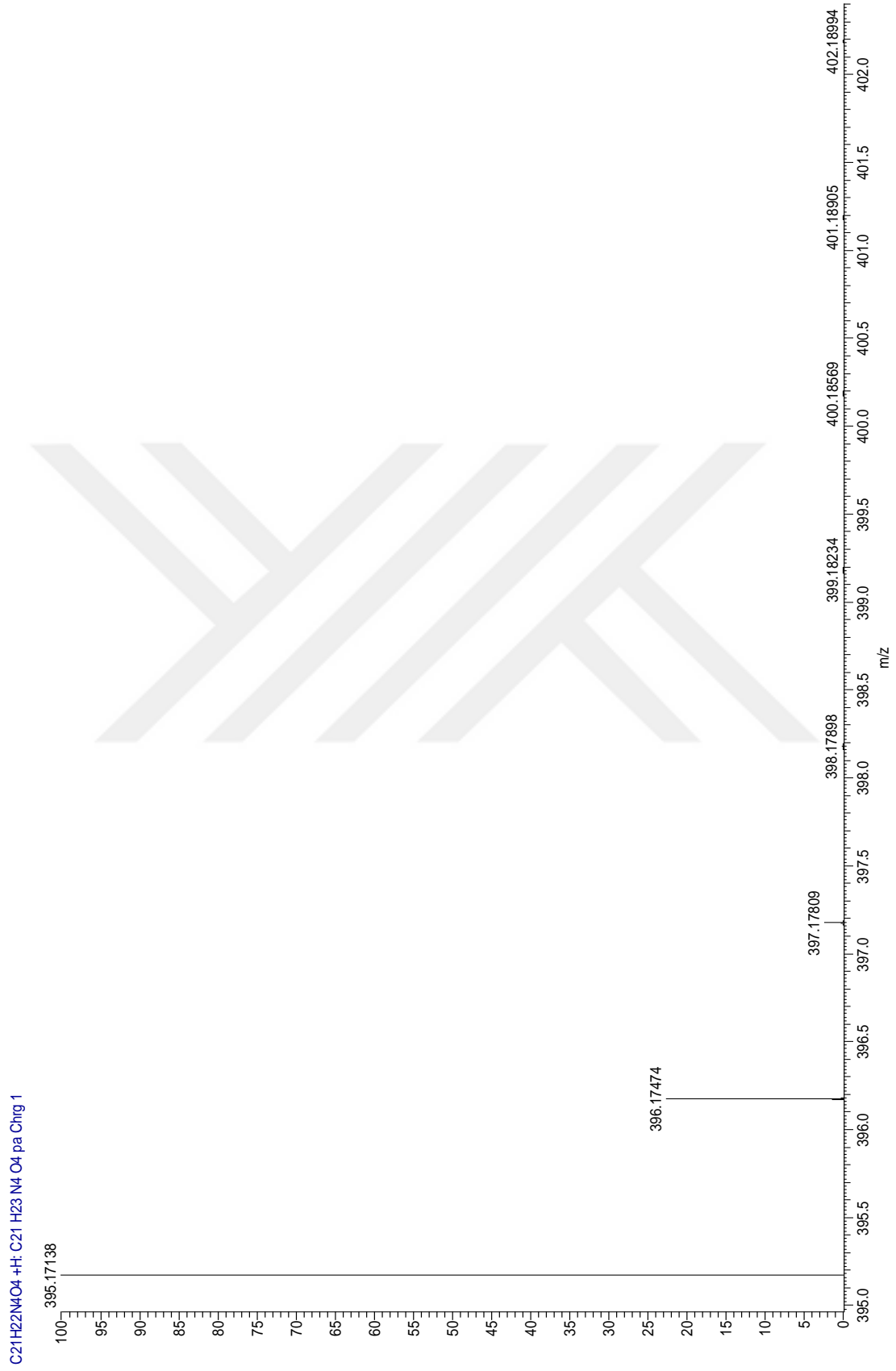
Ek 34. 51aa Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 35. 51aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

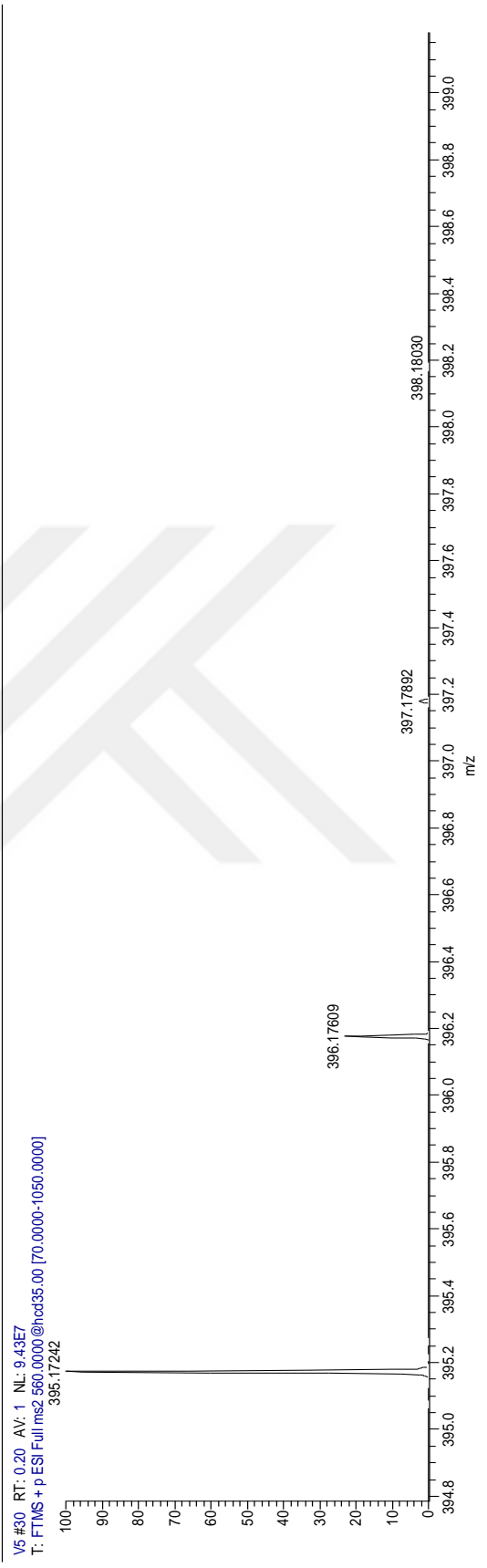
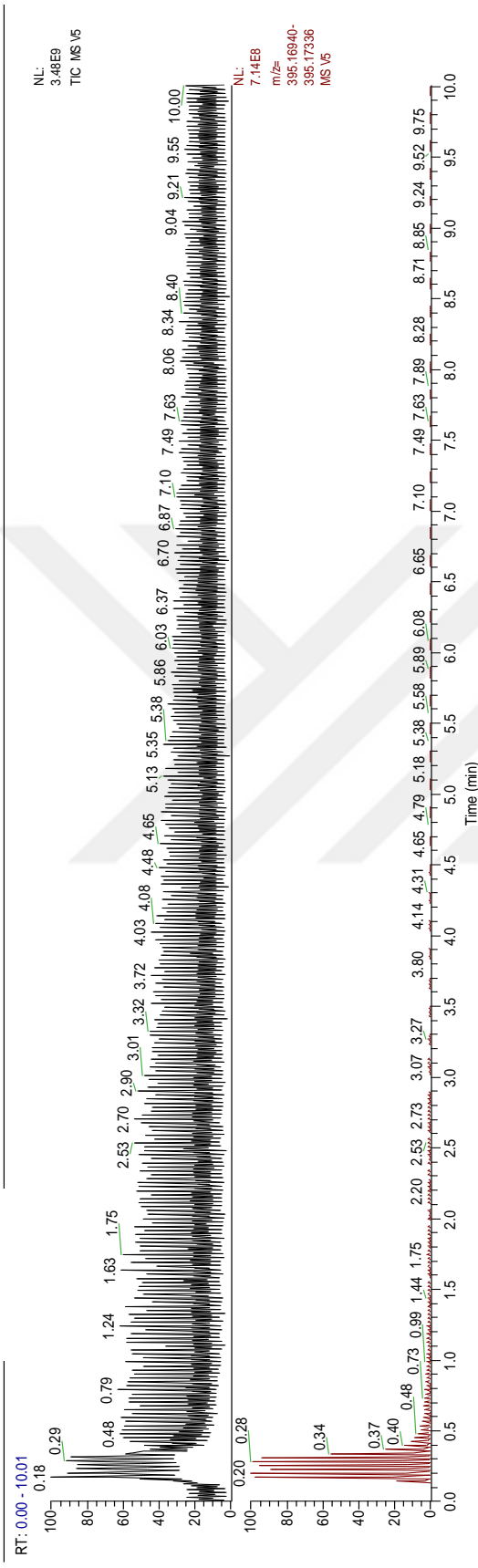


Ek 36. 51aa Bileşğinin IR spektrumu.



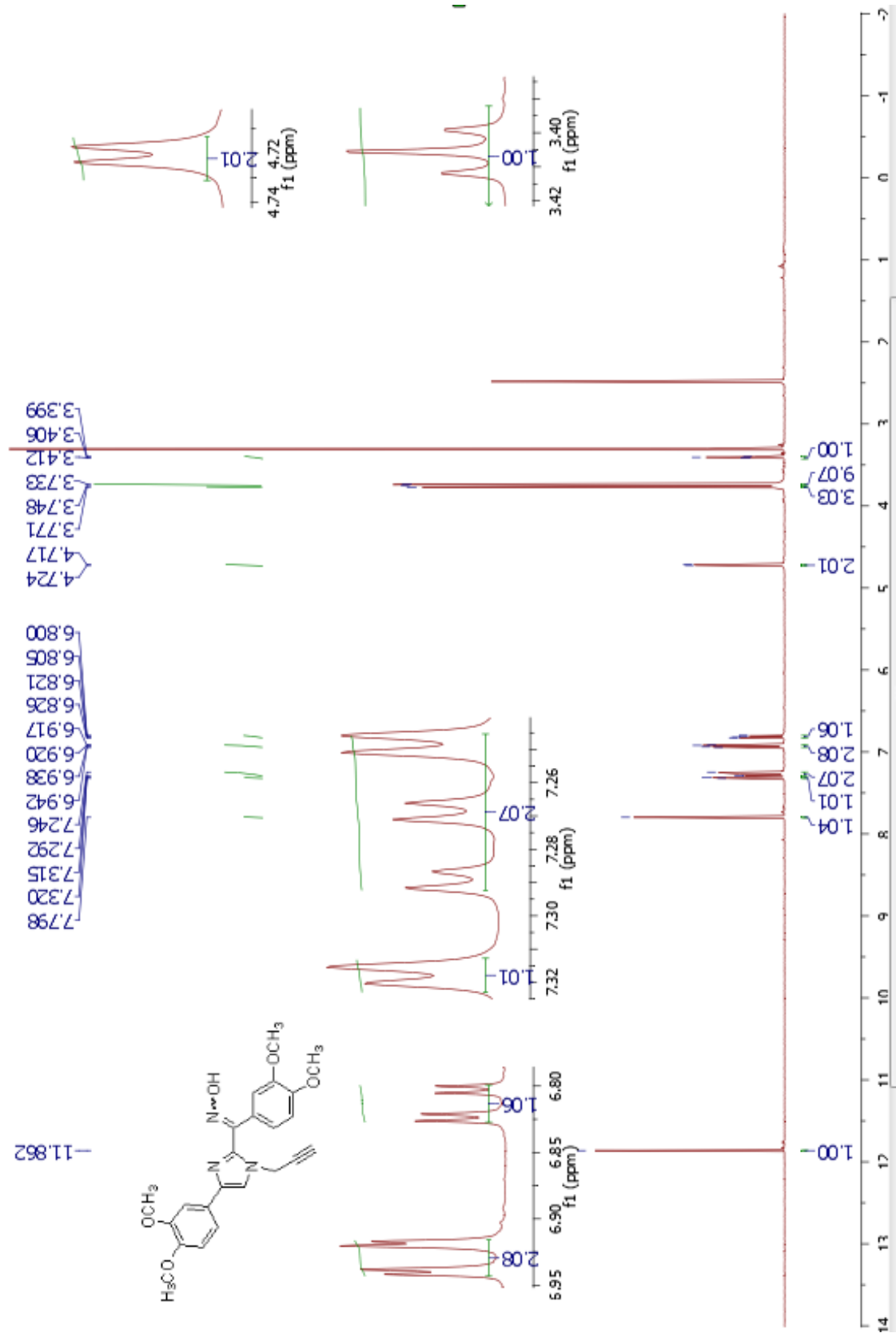
Ek 37. 51aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₂₁H₂₂N₄O₄ +H: 395.17138. spektrumu.

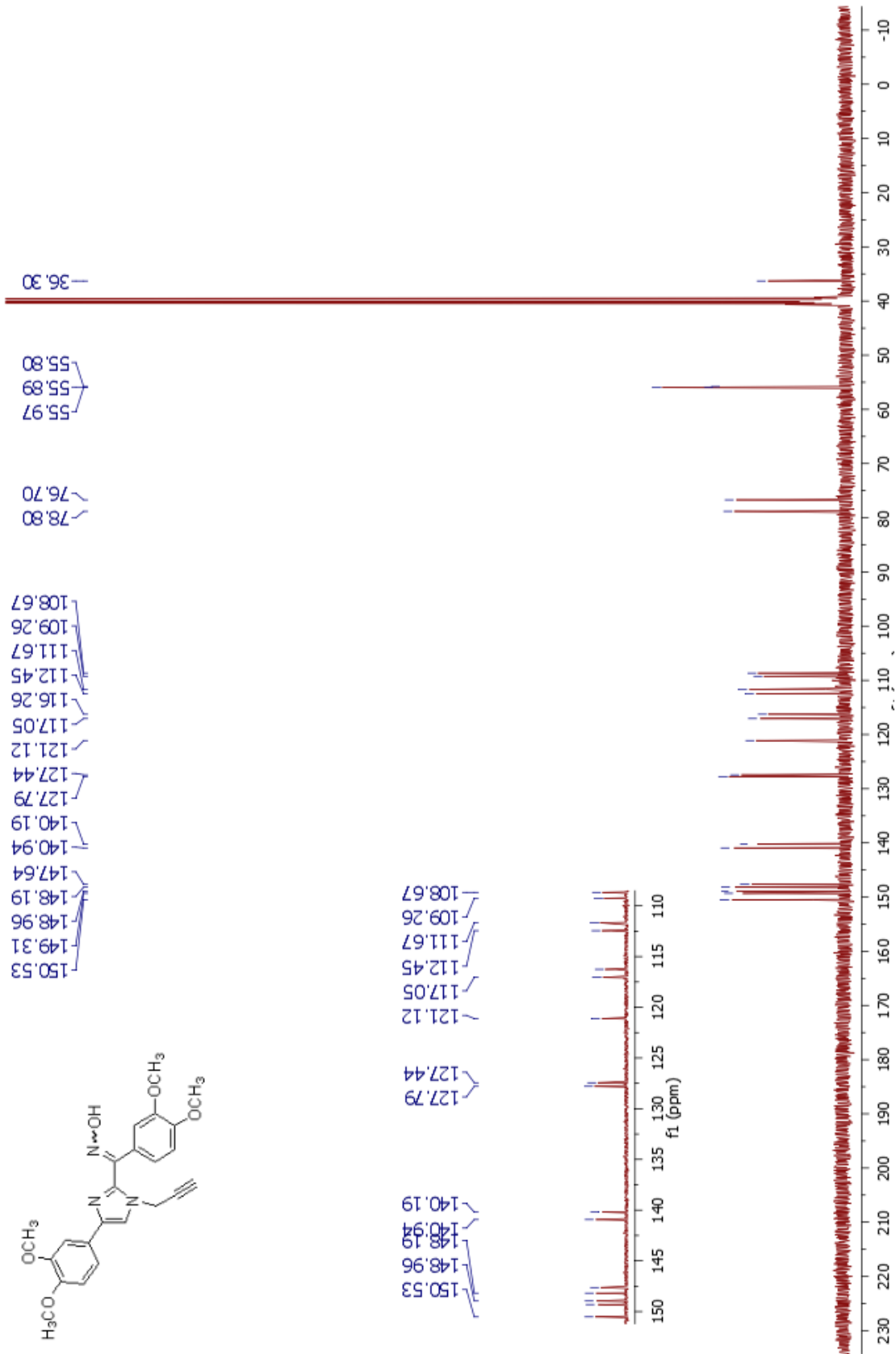
C:\TraceFinderData\...Marama\... 11/03/17 11:39:41



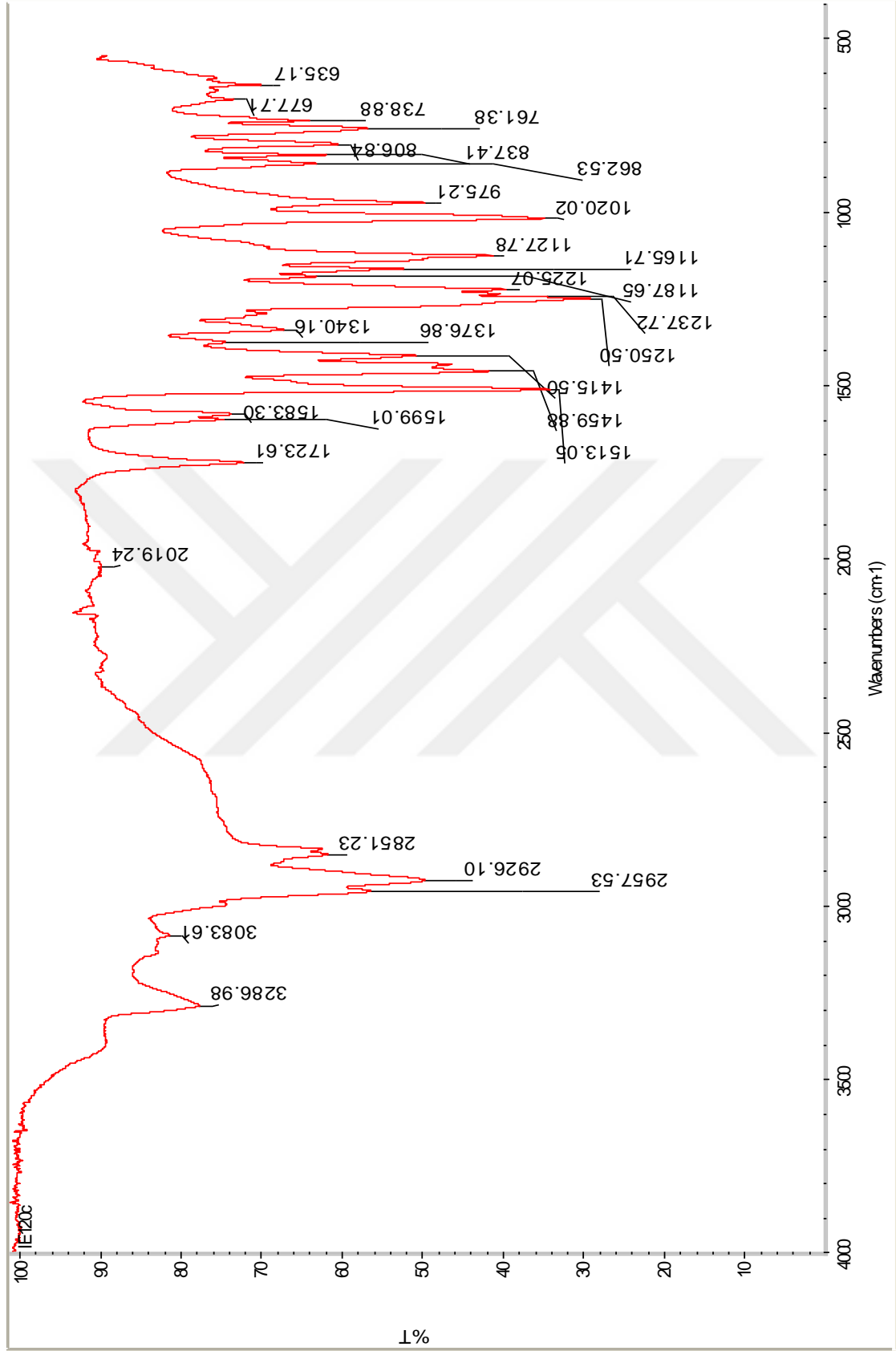
Ek 38. 51aa Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{21}H_{22}N_4O_4^+H$: 395.17242 spektrumu.

52a

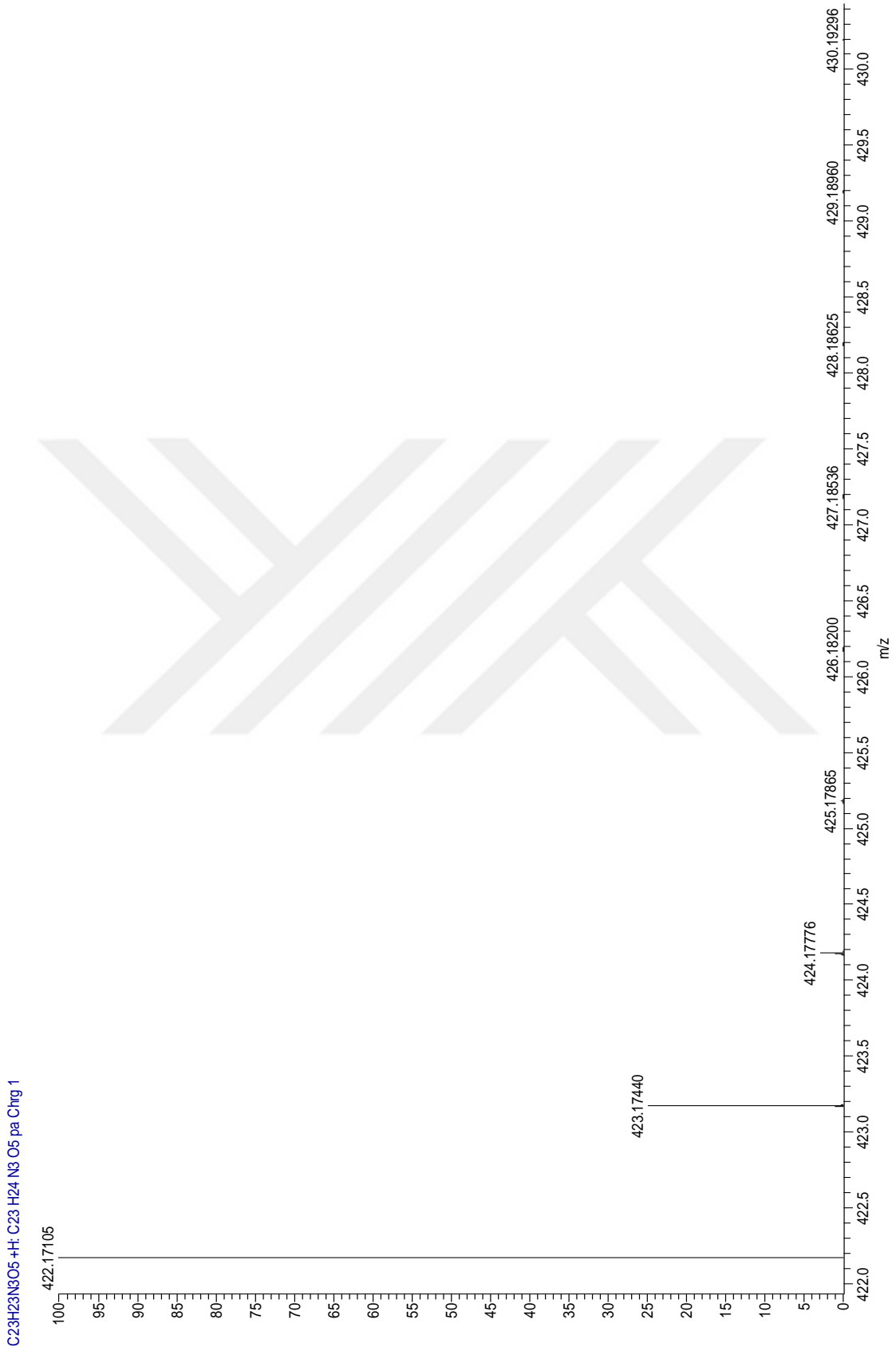
Ek 39. 52a Bileşinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



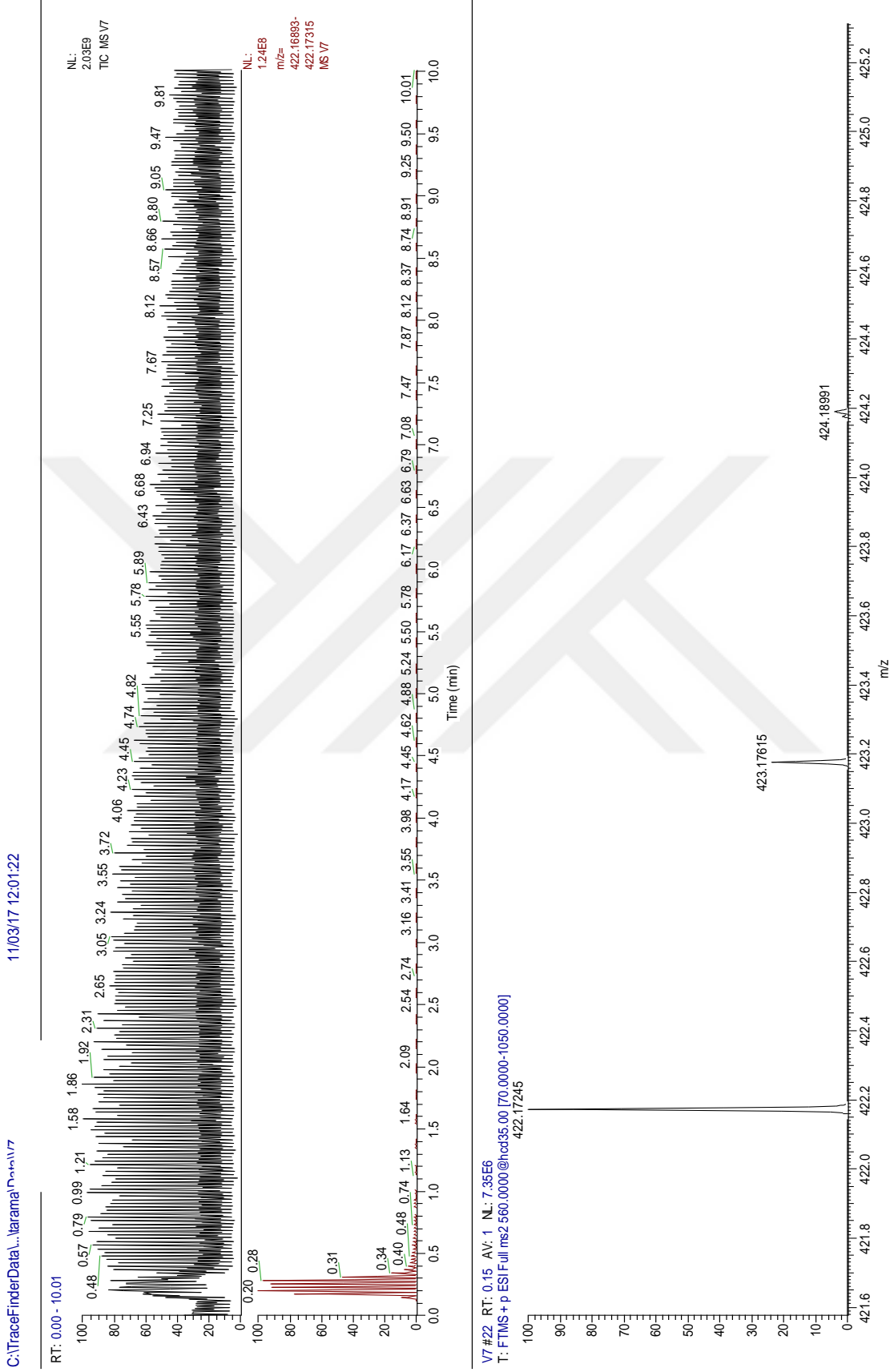
Ek 40. 52a Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Ek 41. 52a Bileşğinin IR spektrumu.

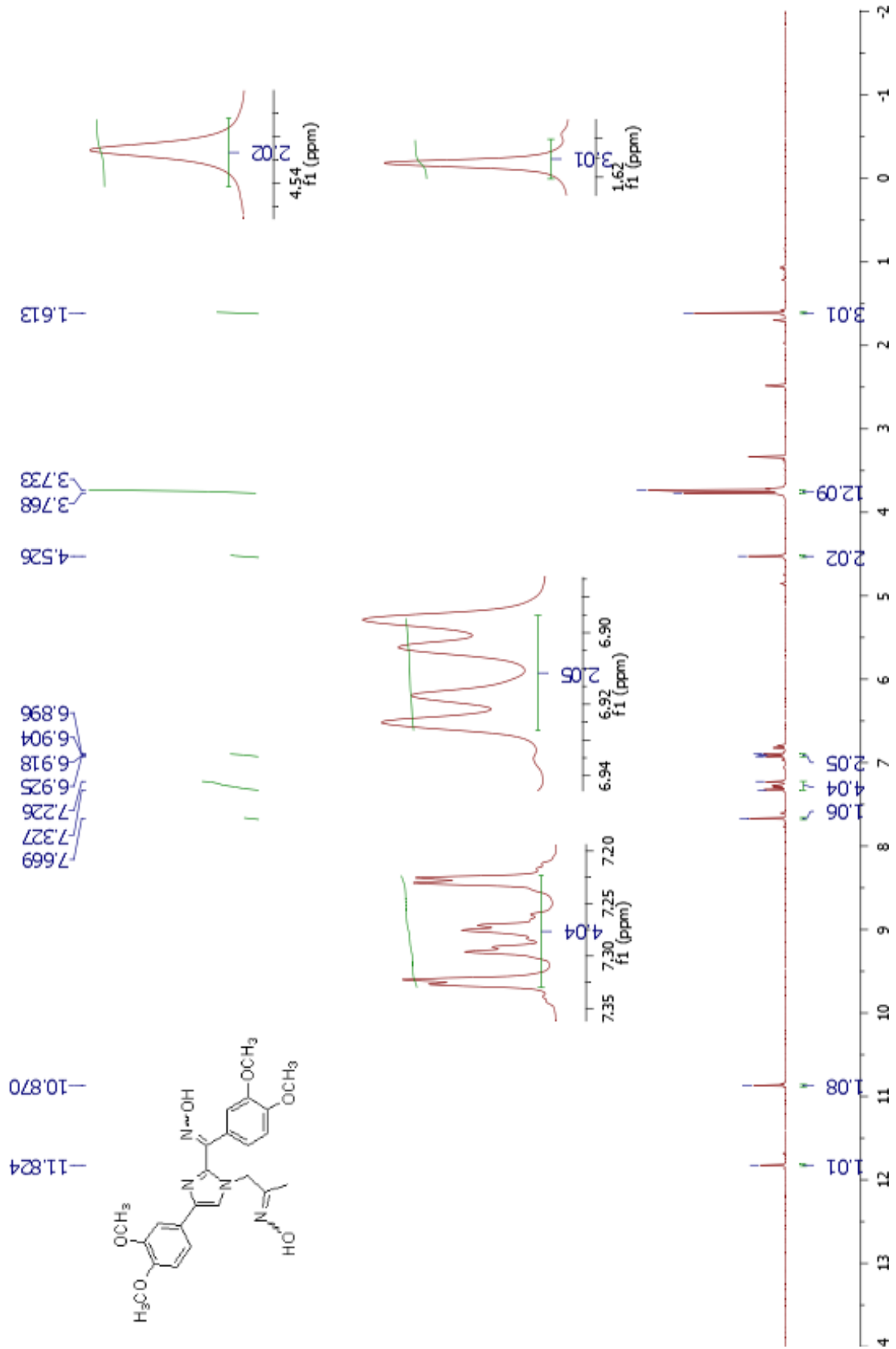


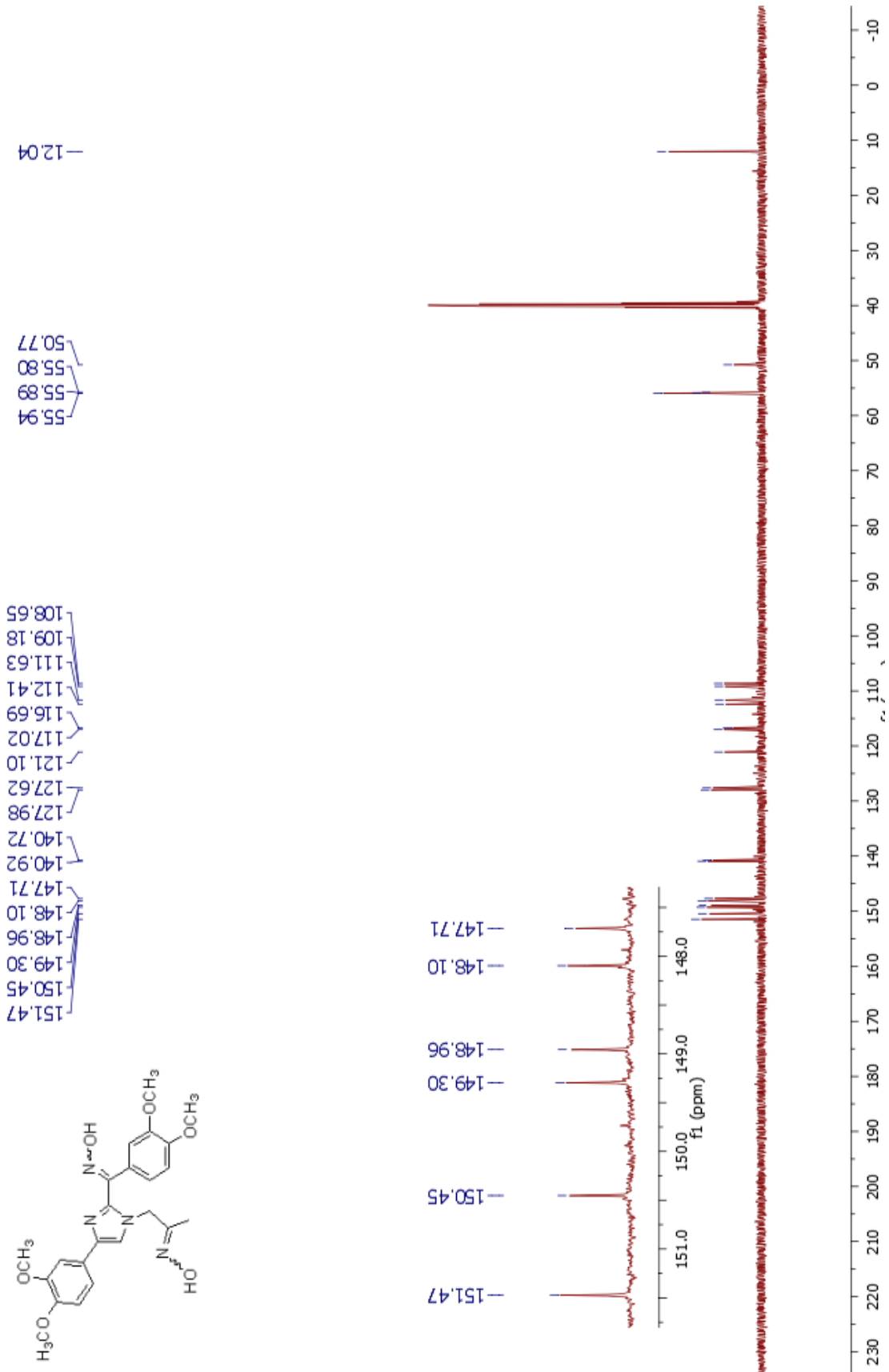
Ek 42. 52a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₂₃H₂₃N₃O₅⁺H: 422.17105. spektrumu.



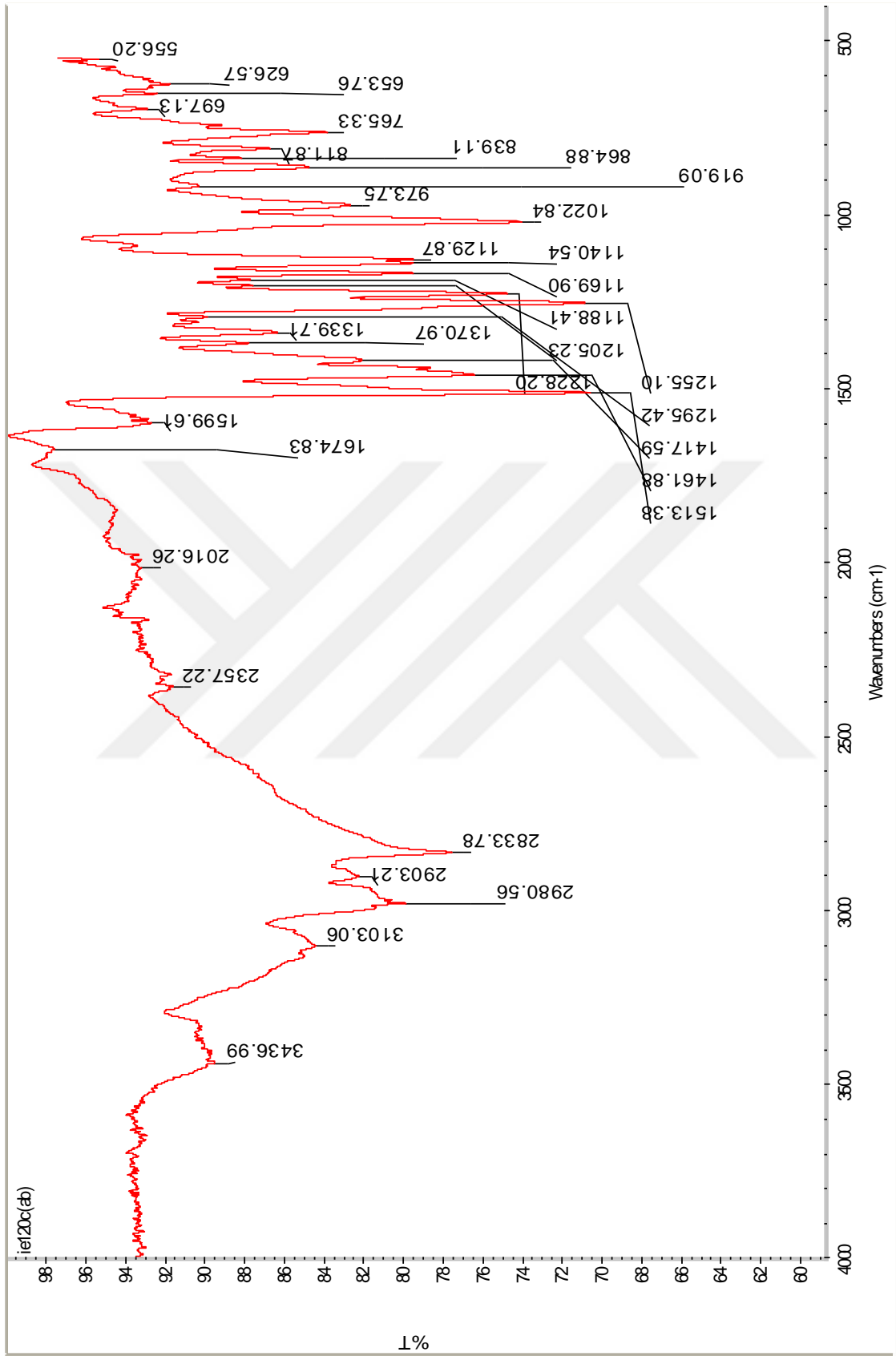
Ek 43. 52a Bileşğinin LC-MS-MS bulunan C₂₃H₂₃N₃O₅⁺H: 422.17245. spektrumu.

52aa

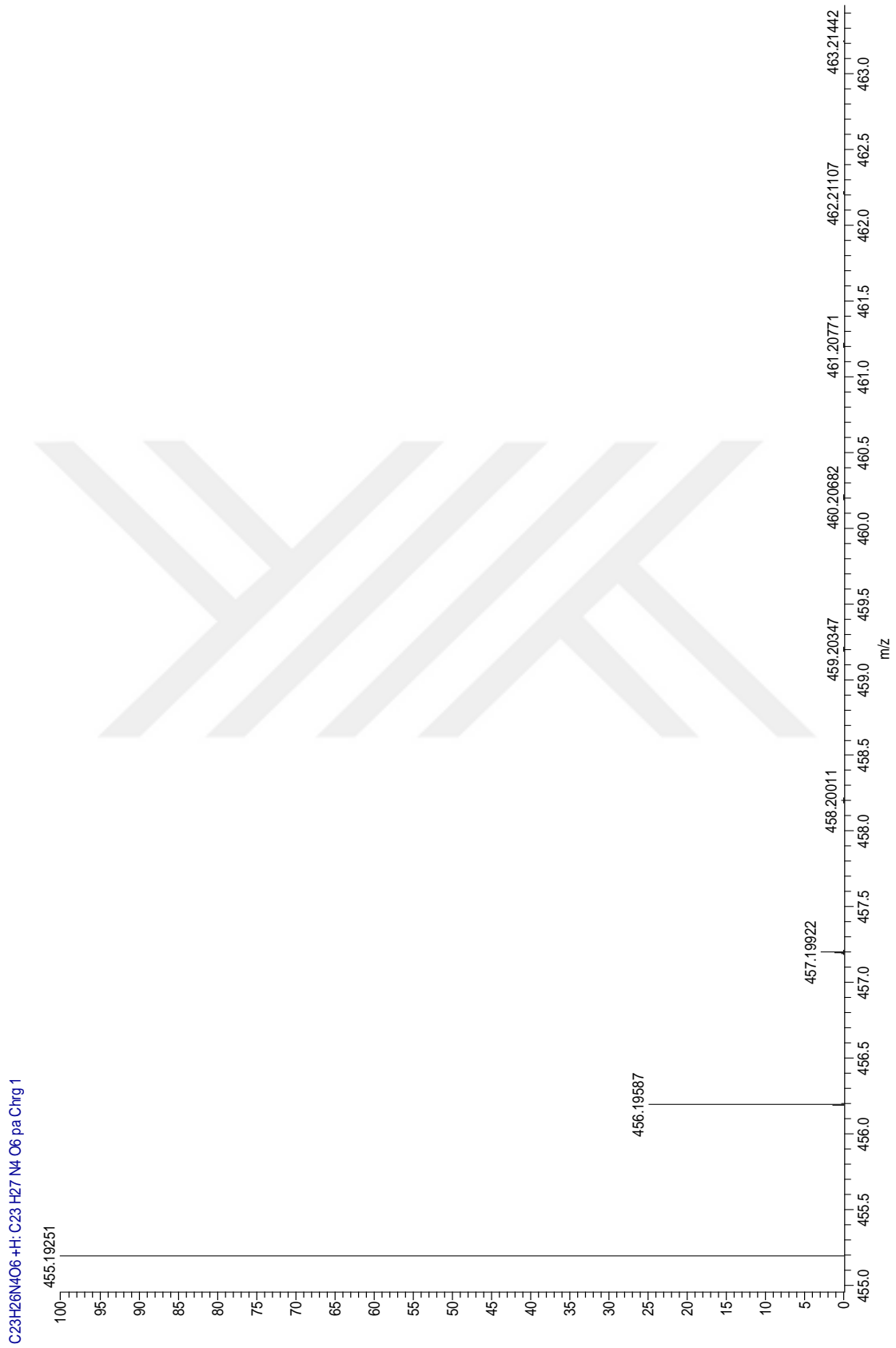
Ek 44. 52aa Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



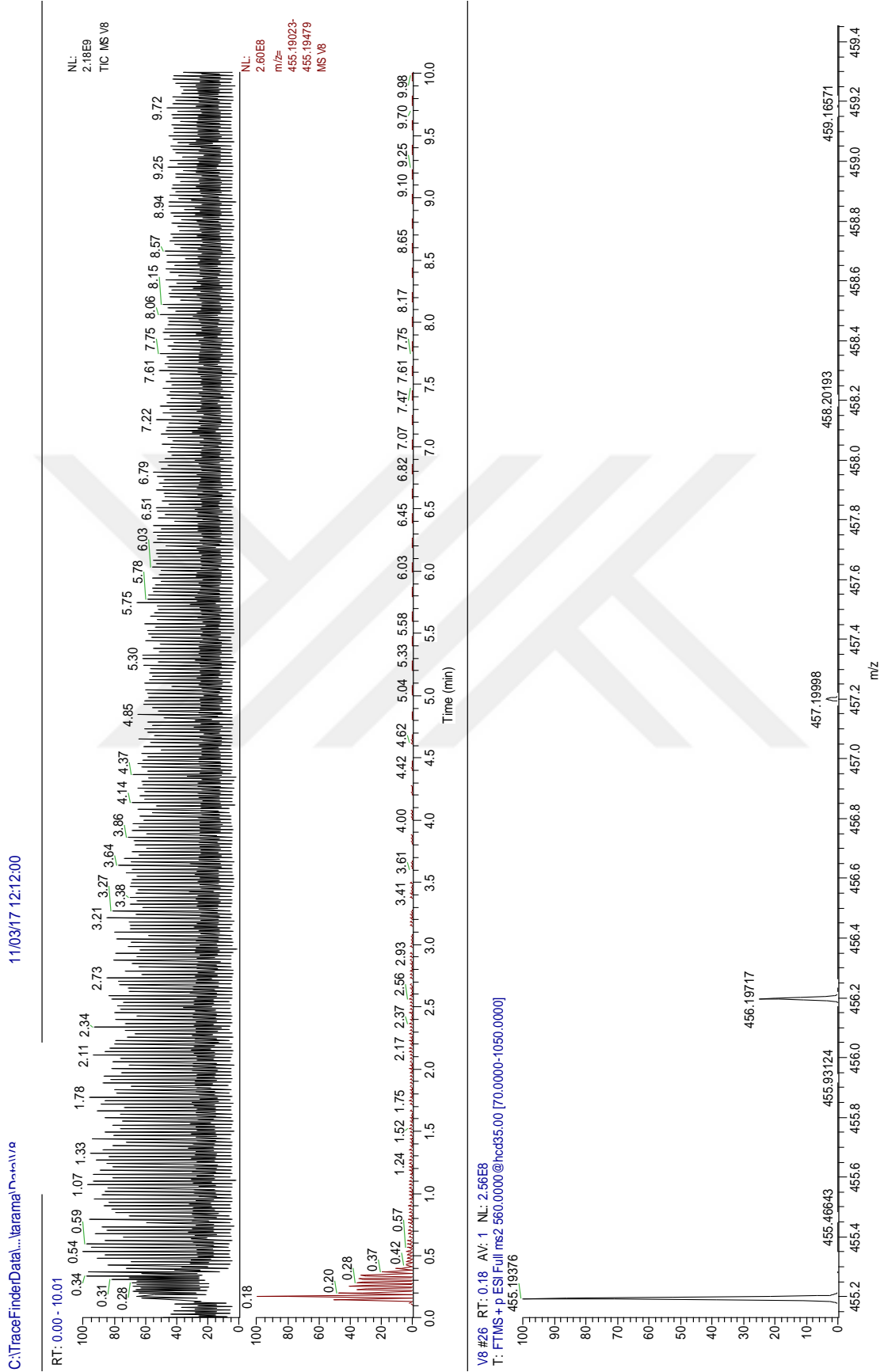
Ek 45. 52aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



Ek 46. 52aa Bileşğinin IR spektrumu.

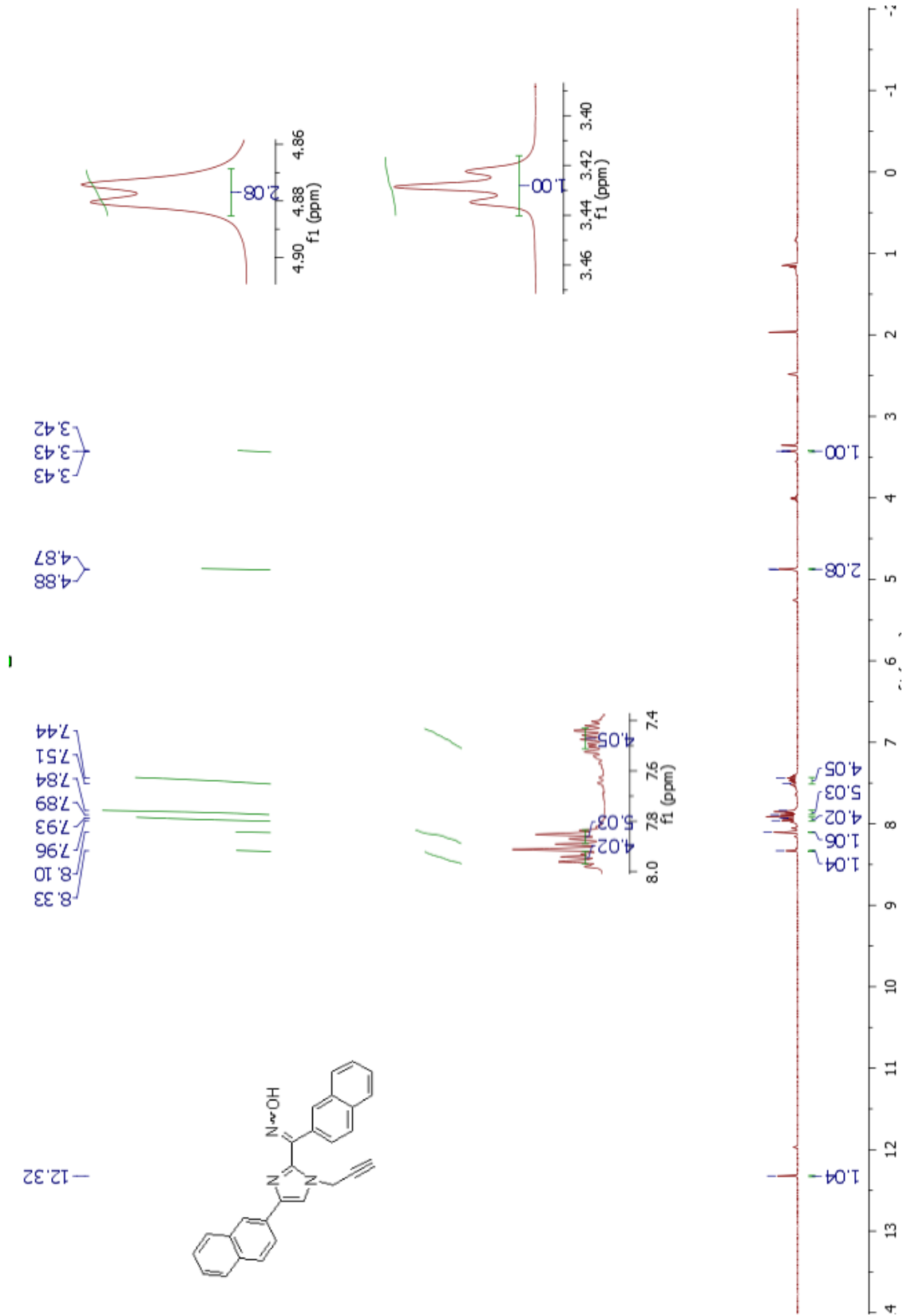


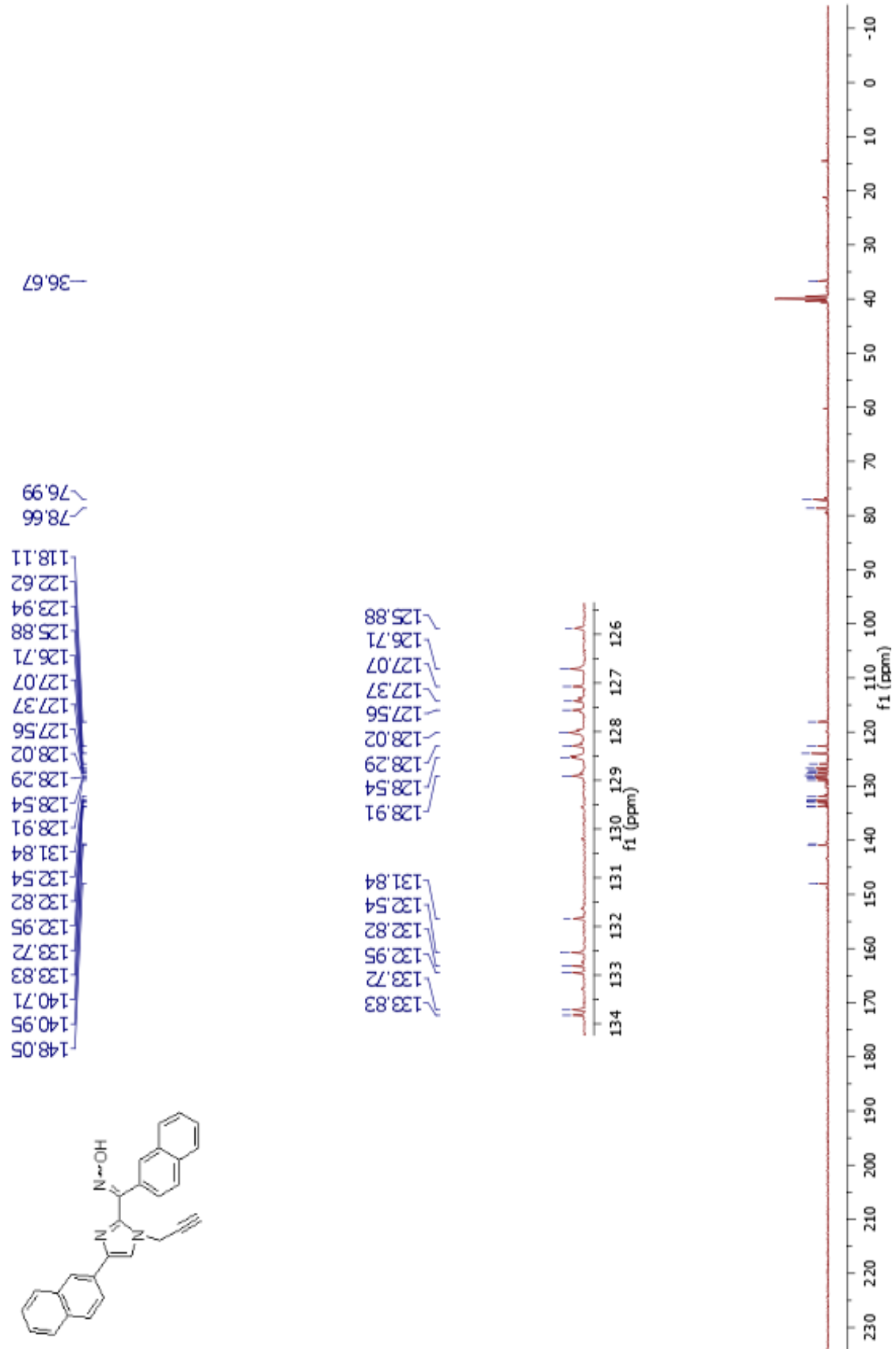
Ek 47. 52aa Bileşiginin LC-MS-MS hesaplanan C₂₃H₂₆N₄O₆ +H: 455.19251 spektrumu.



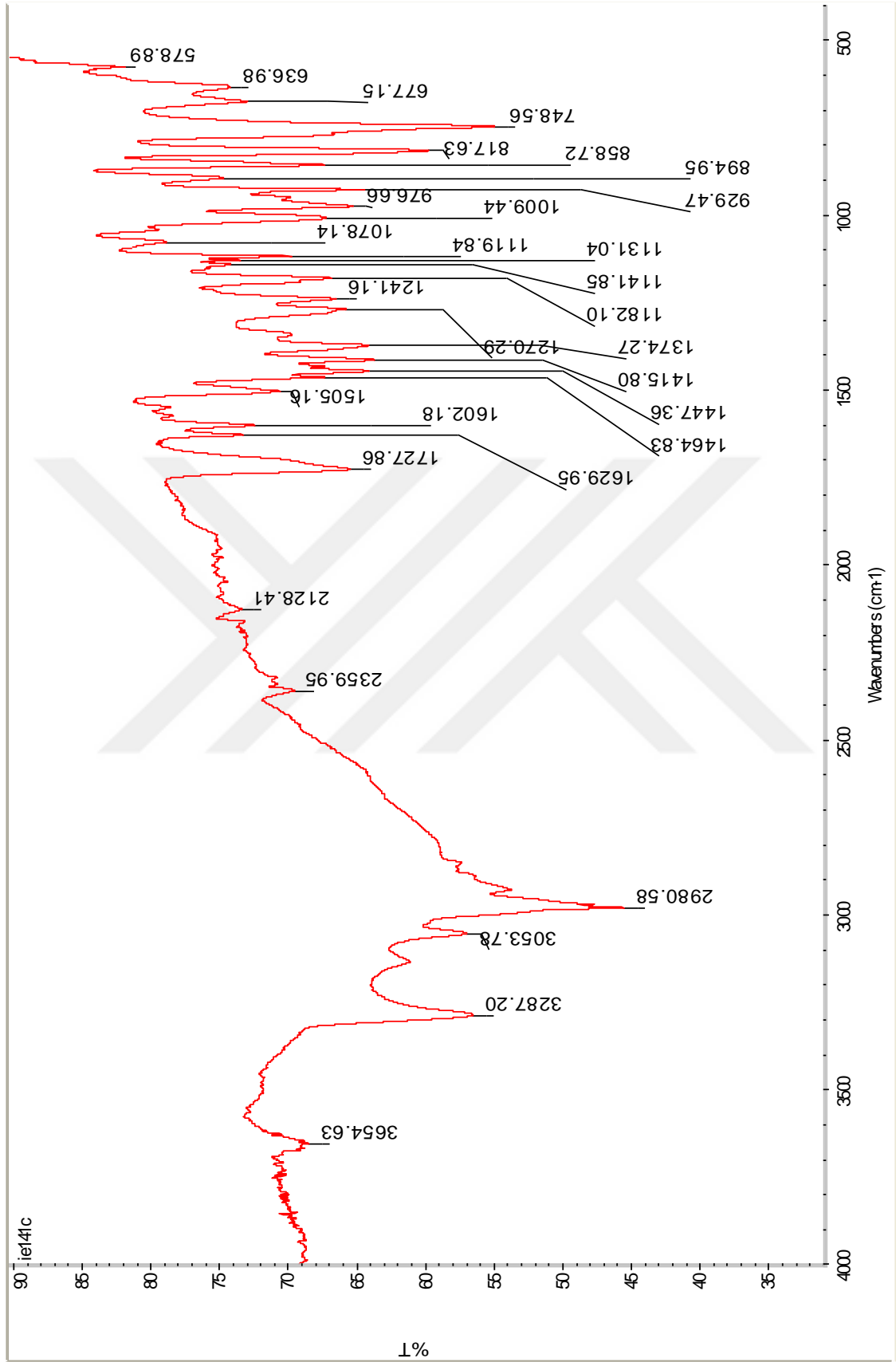
Ek 48. 52aa Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{23}H_{23}N_3O_5^+H$: 455.19376 spektrumu.

53a

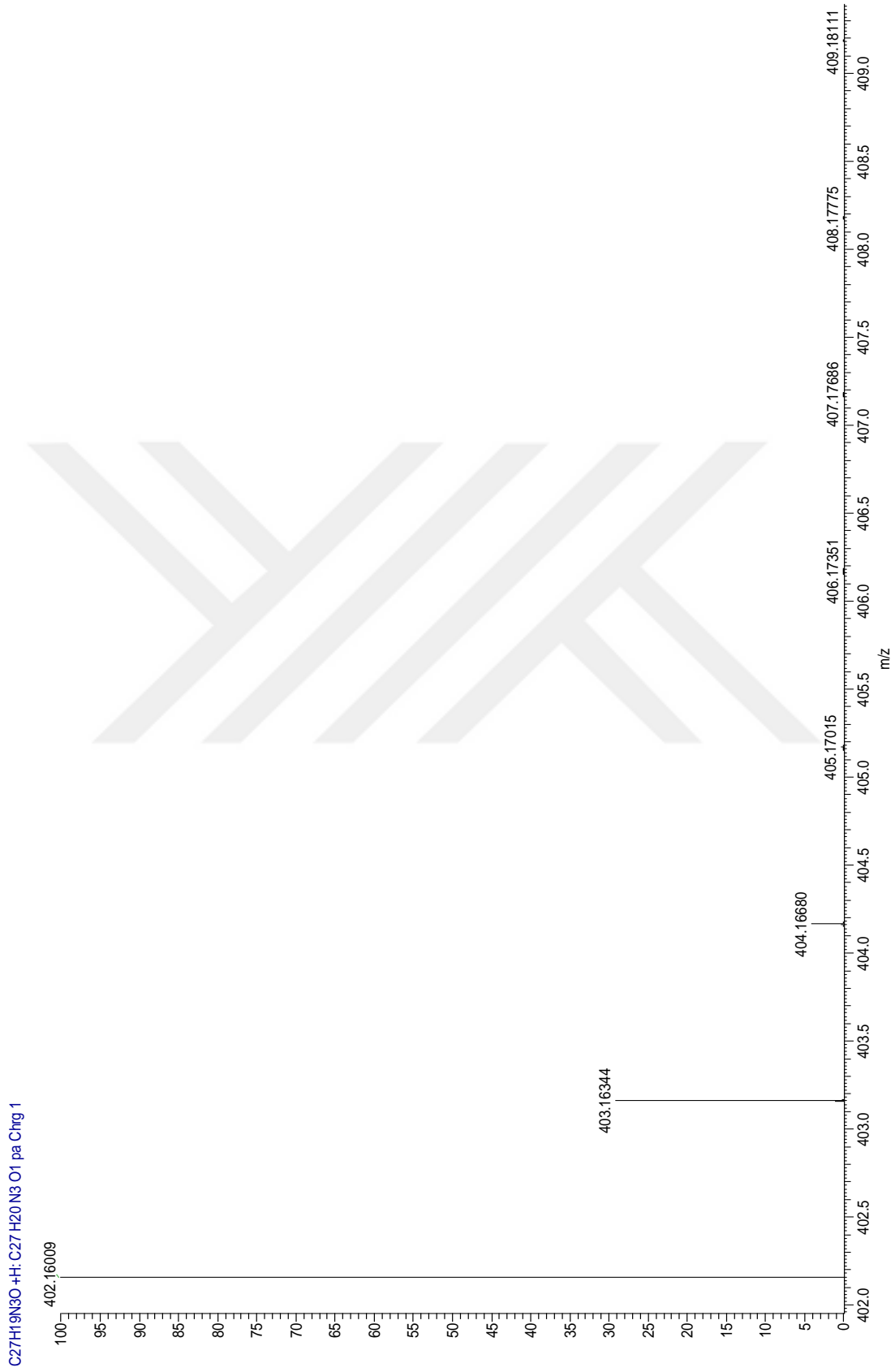
Ek 49. 53a Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



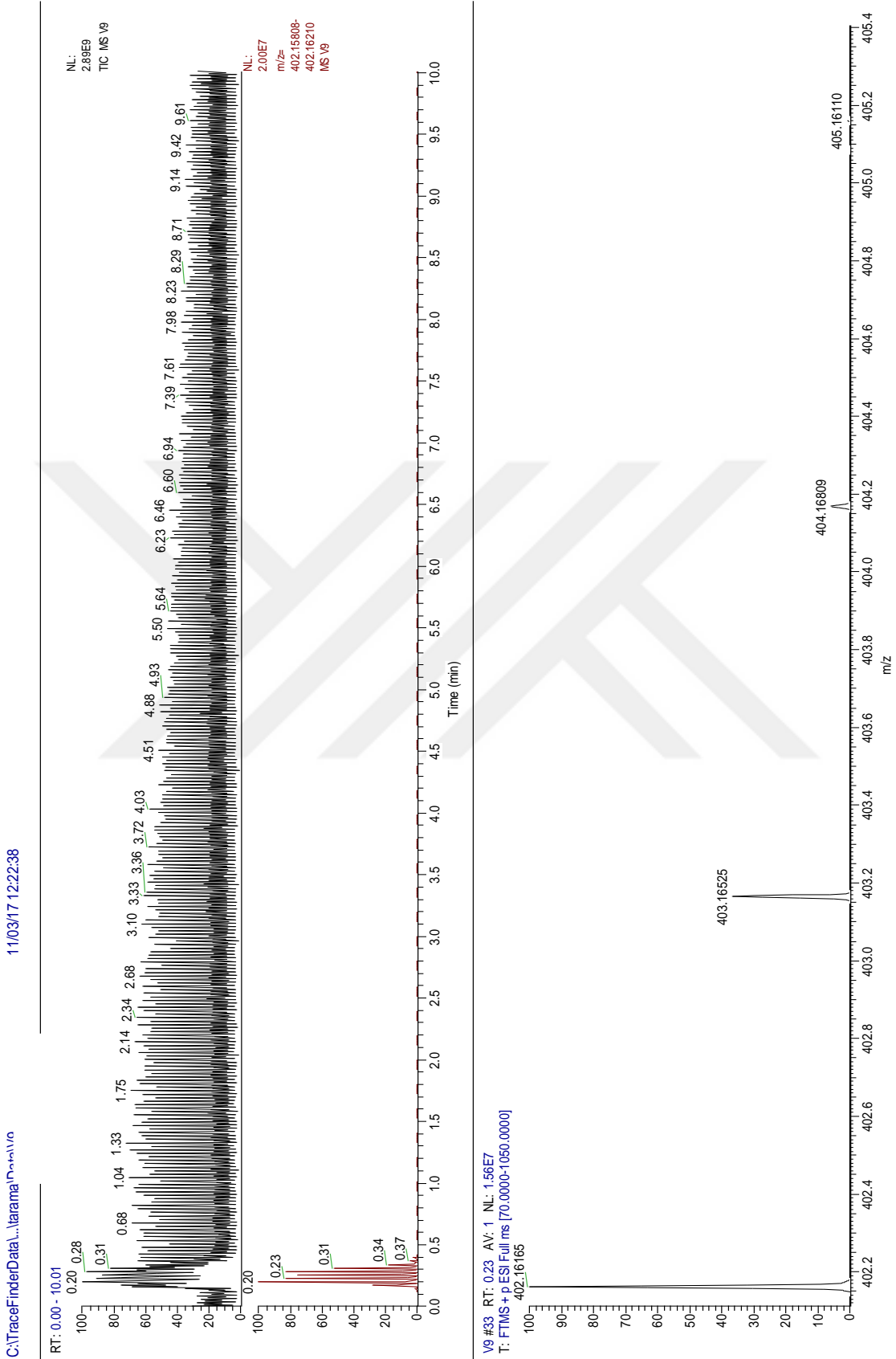
Ek 50. 53a Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Ek 51. 53a Bileşğinin IR spektrumu.

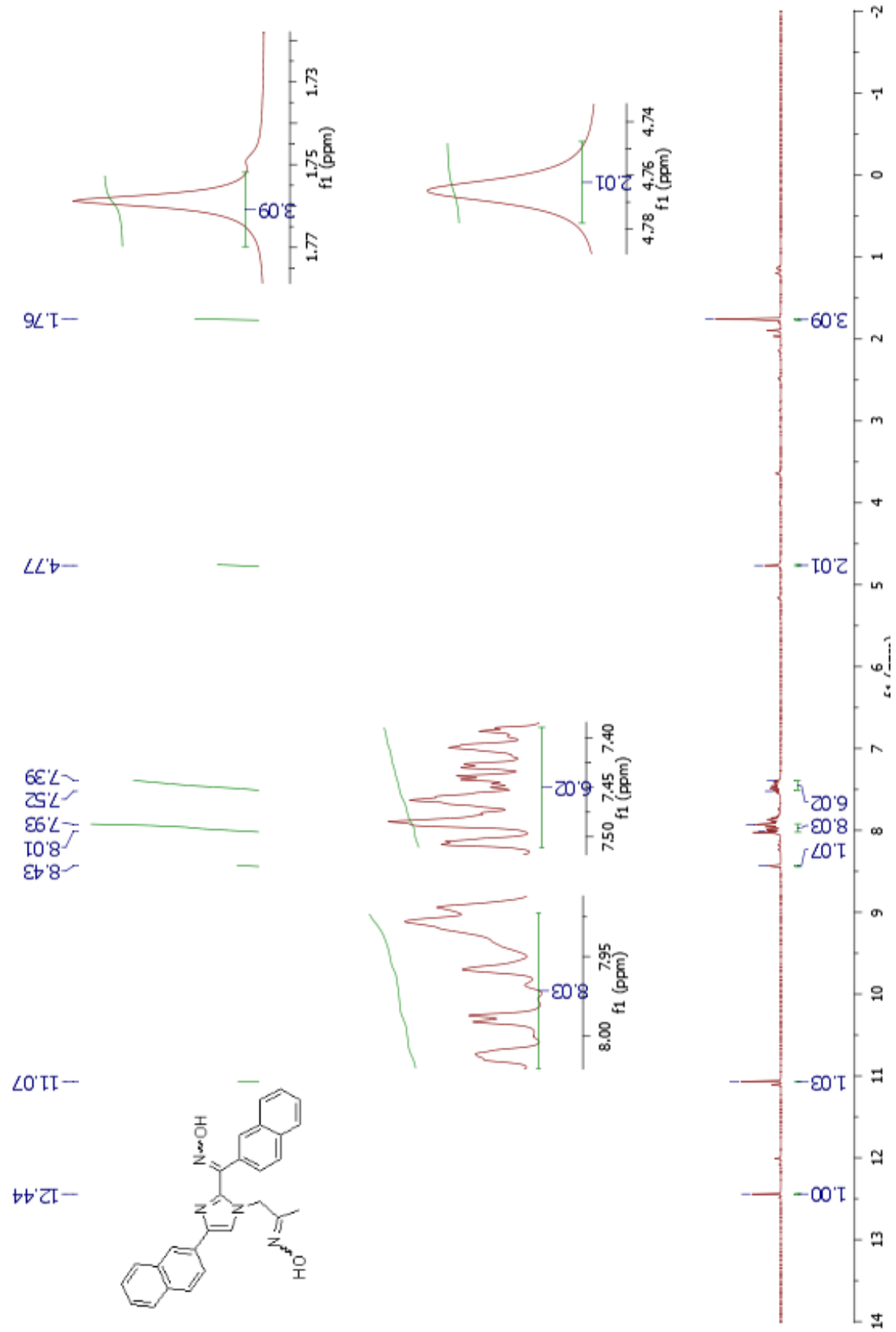


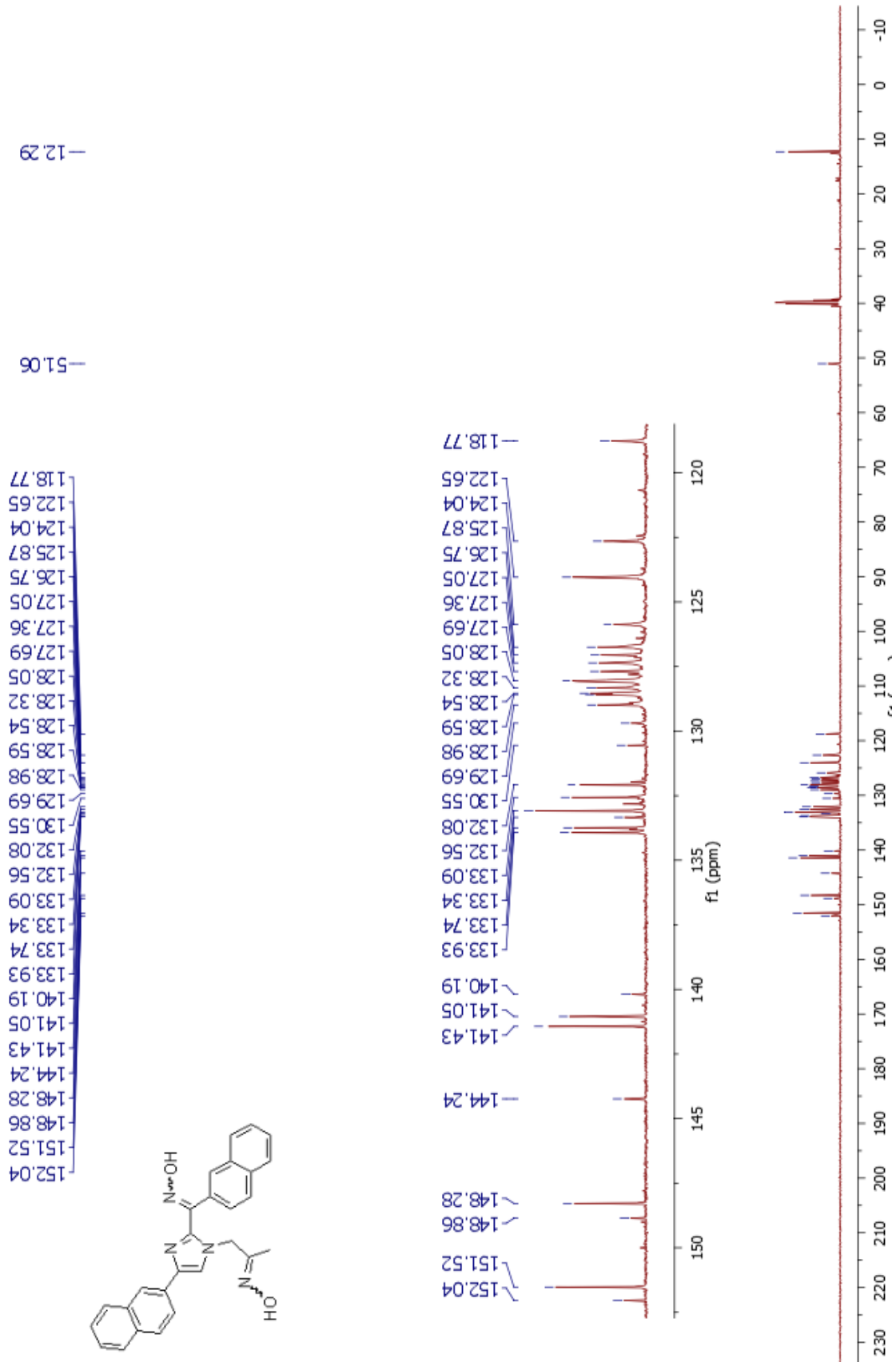
Ek 52. 53a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₂₇H₁₉N₃O +H: 402.16009 spektrumu.



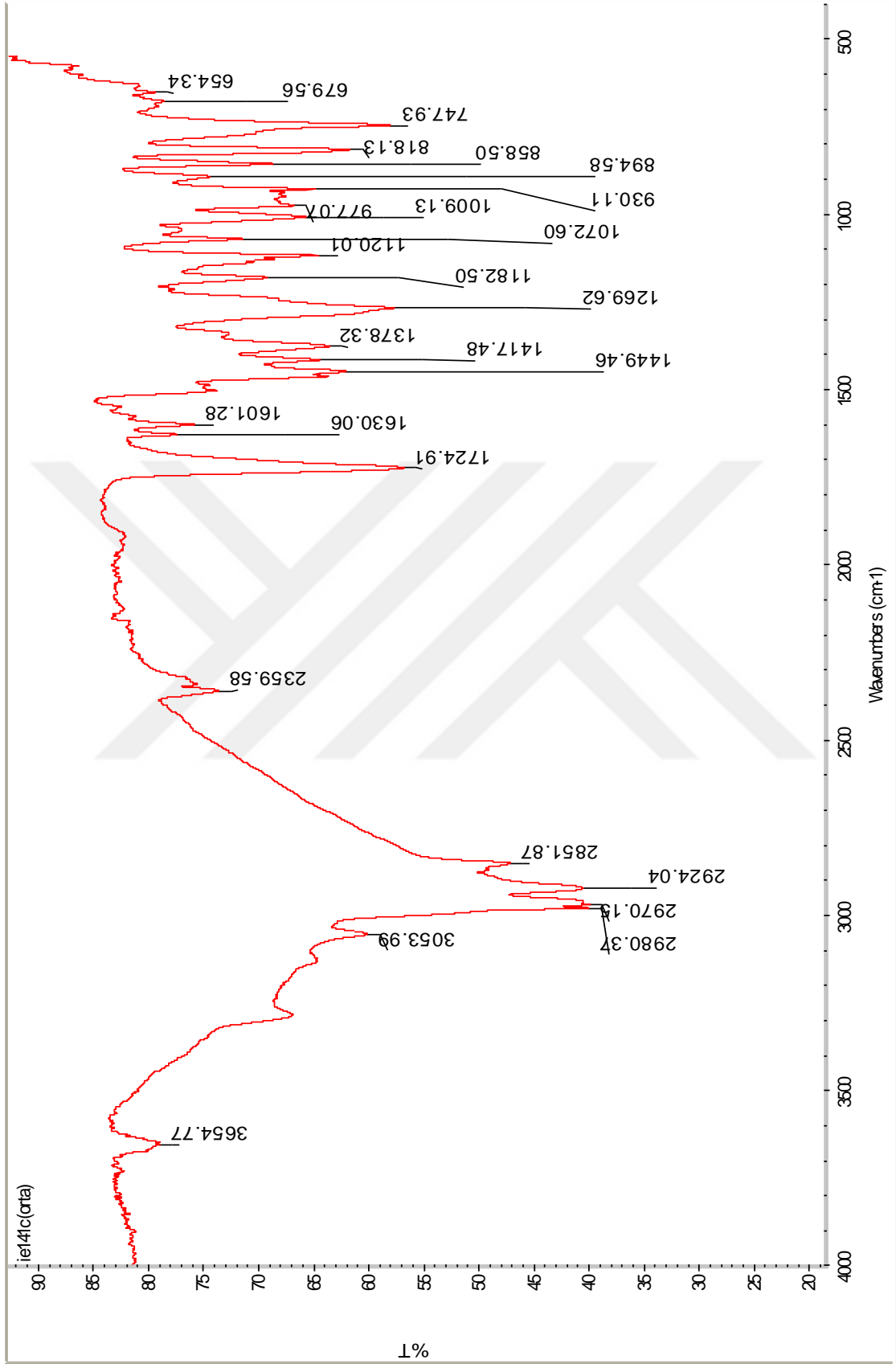
Ek 53. 53a Bileşığının LC-MS-MS bulunan $C_{27}H_{19}N_3O^+H$: 402.16165 spektrumu.

53aa

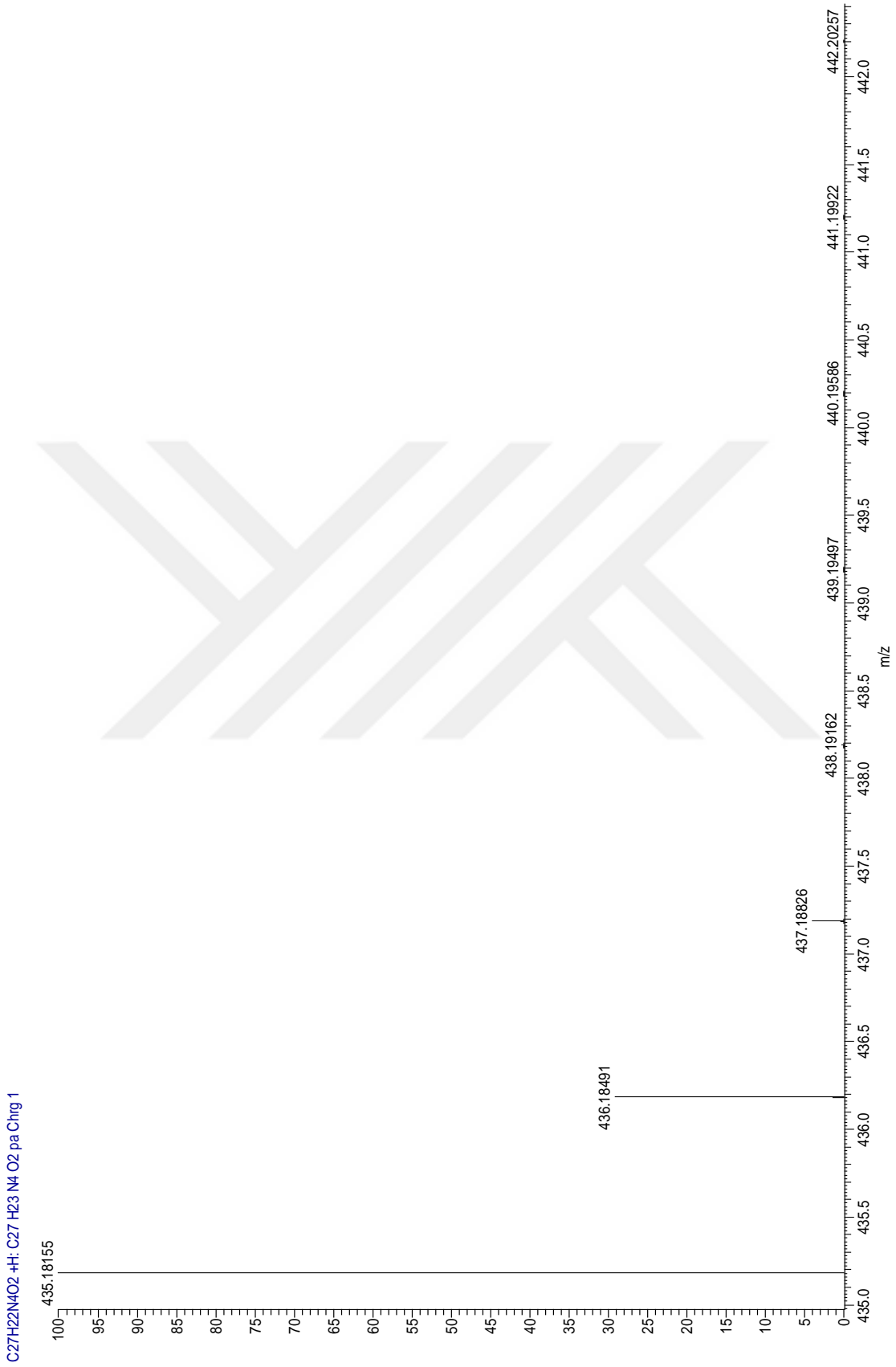
Ek 54. 53aa Bileşiminin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 55. 53aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



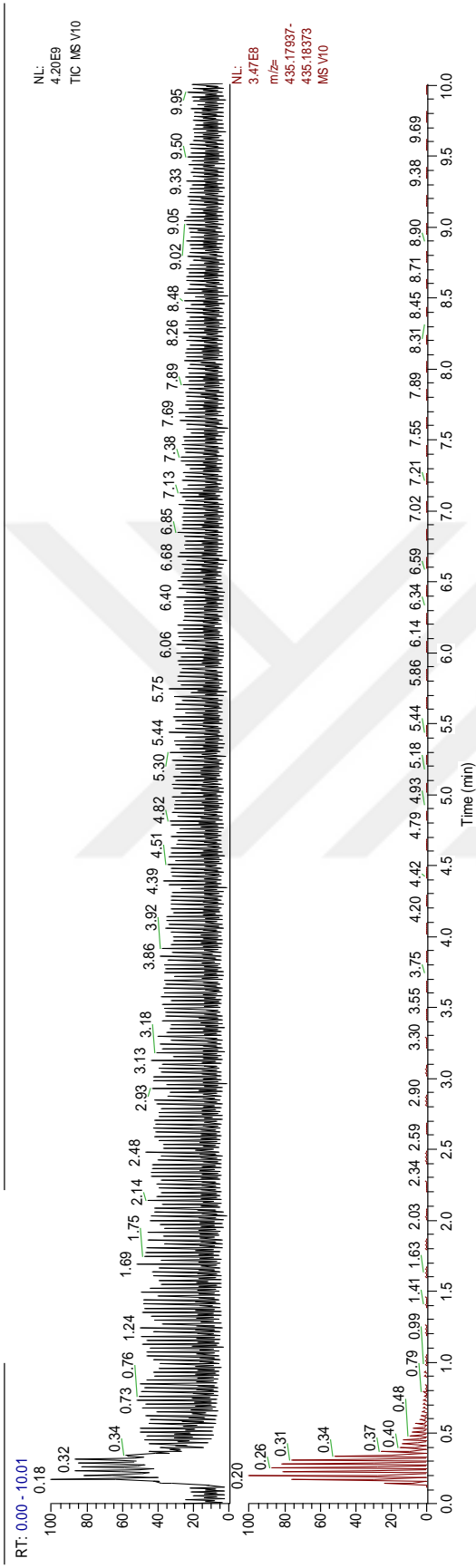
Ek 56. 53aa Bileşğinin IR spektrumu.



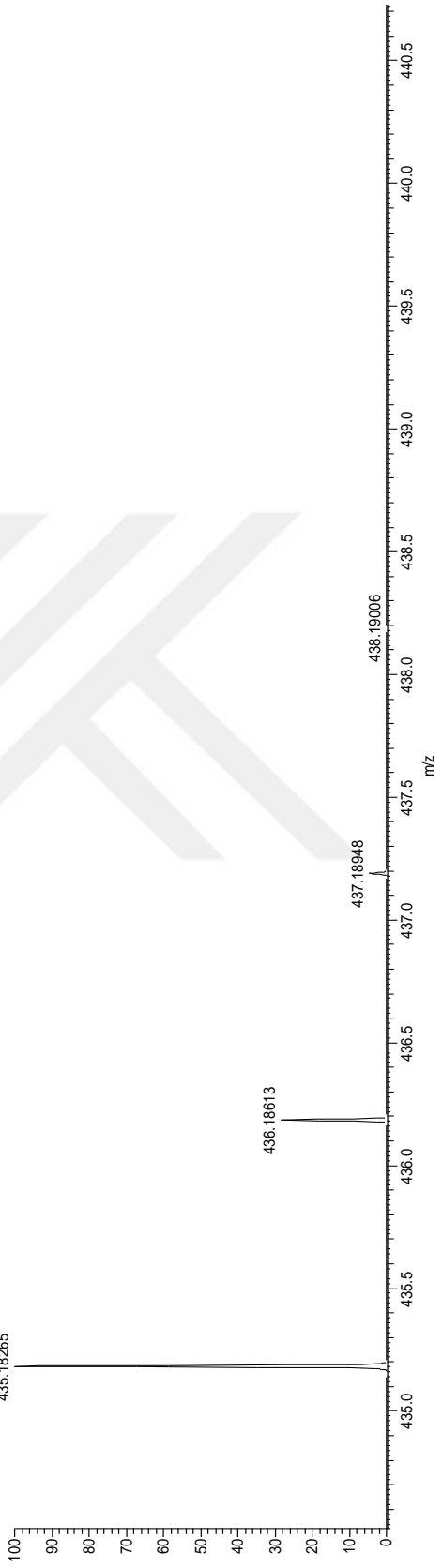
Ek 57. 53aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₂₇H₂₂N₄O₂ +H: 435.18155 spektrumu.

11/03/17 12:33:18

C:\TraceFinder\Data\... \arama\... \nl

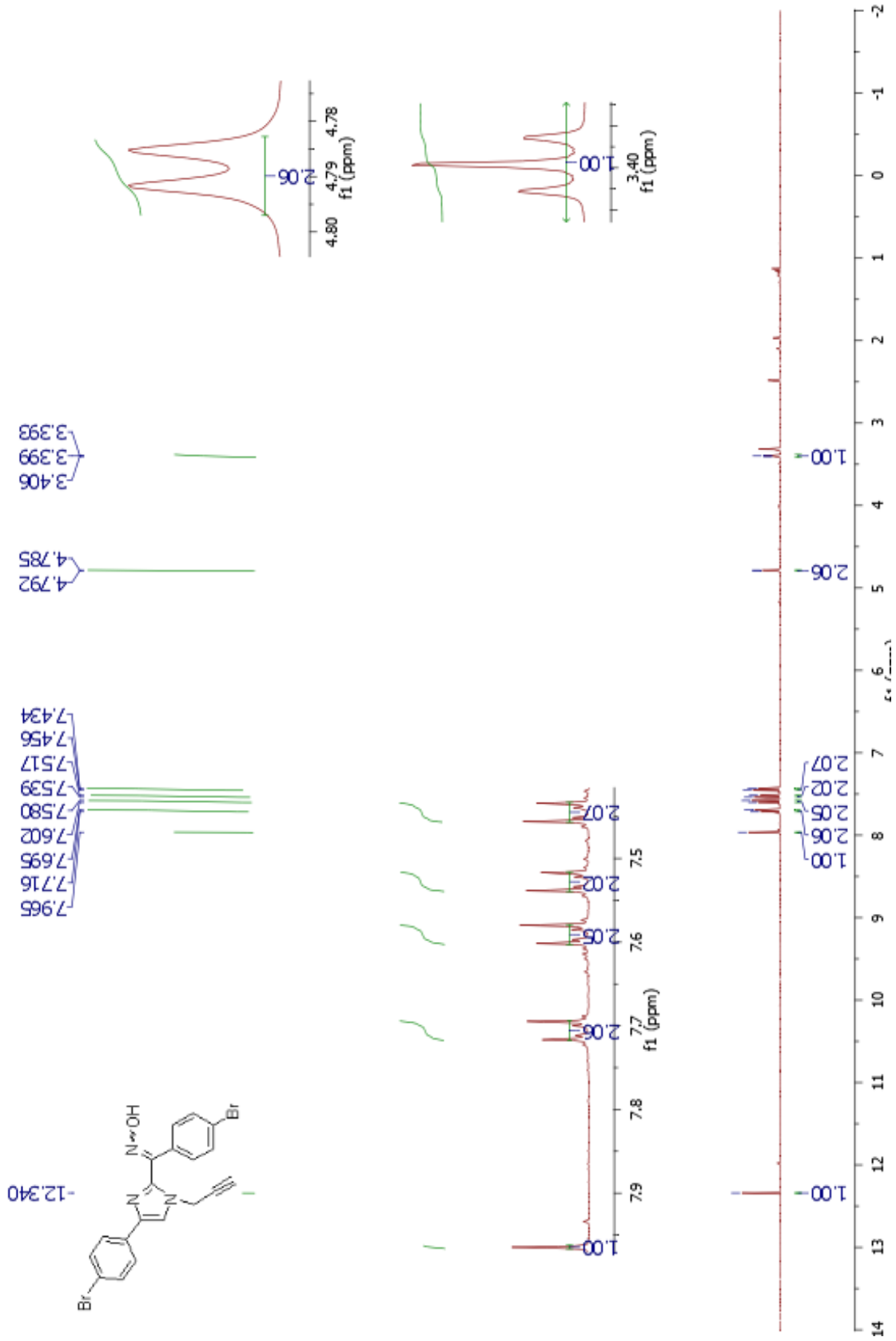


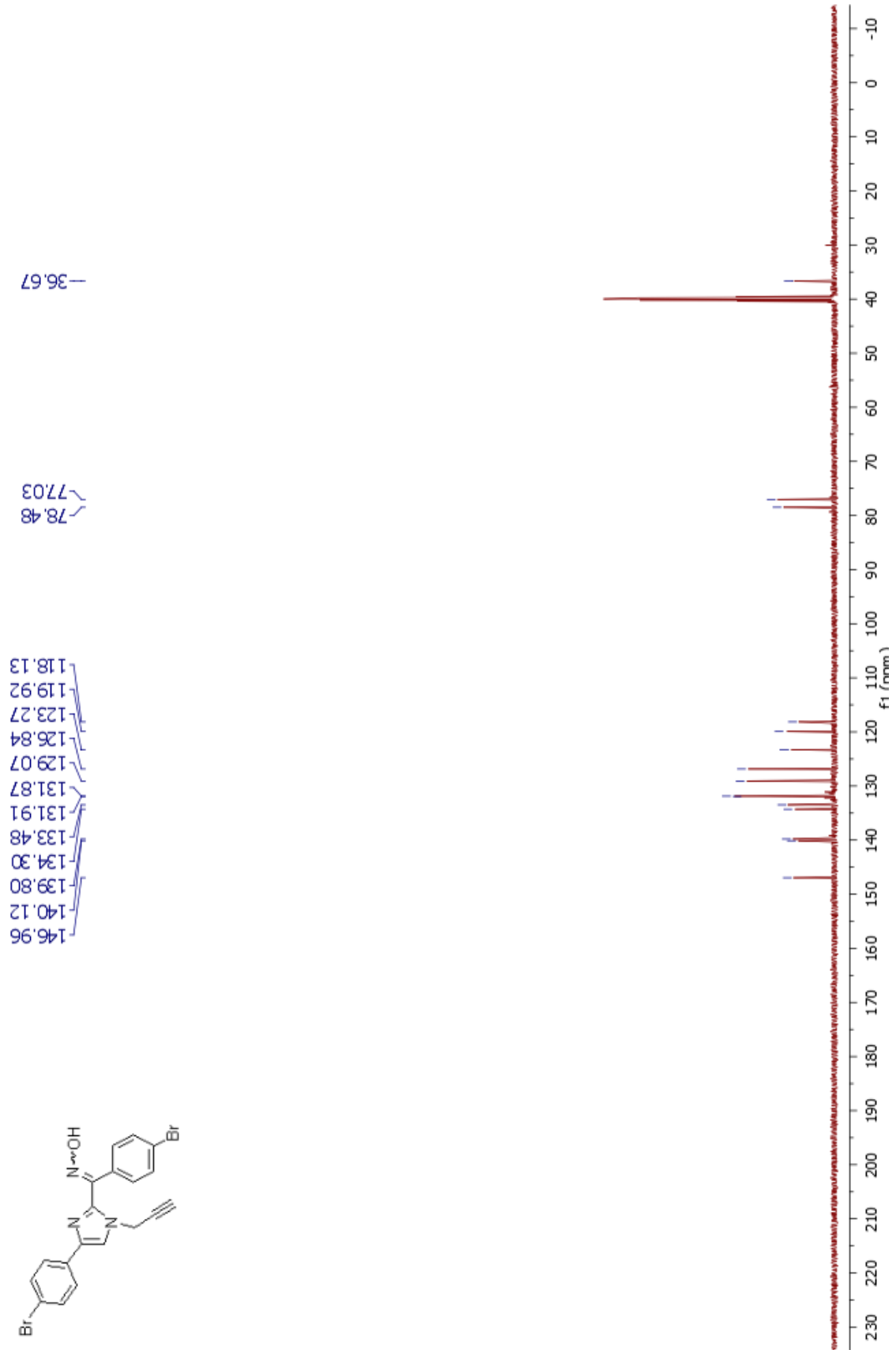
V10 #42 RT: 0.29 AV: 1 NL: 9.91E7
T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]
435.18265



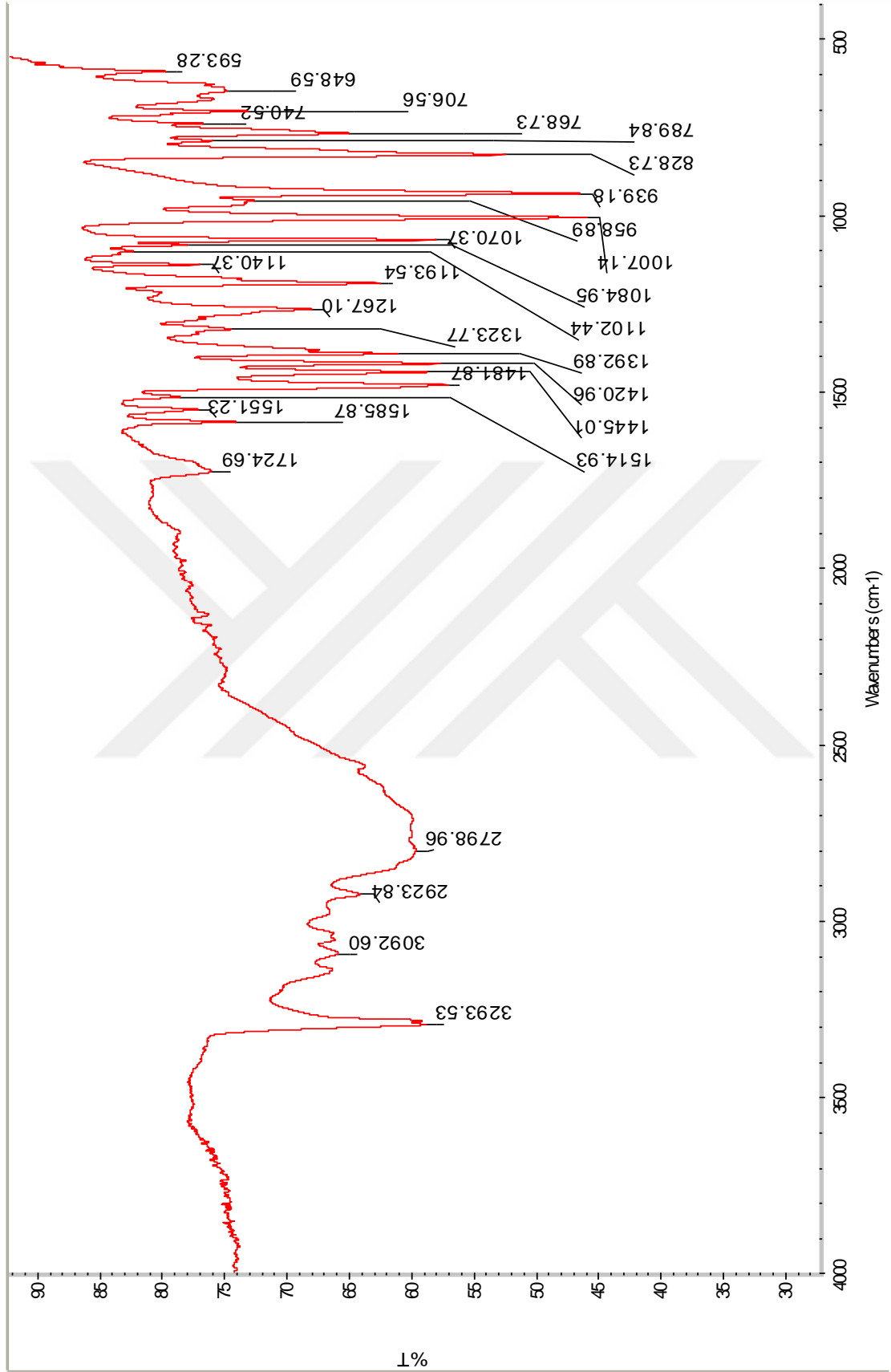
Ek 58. 53aa Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{27}H_{22}N_4O_2^+H$: 435.18265 spektrumu.

54a

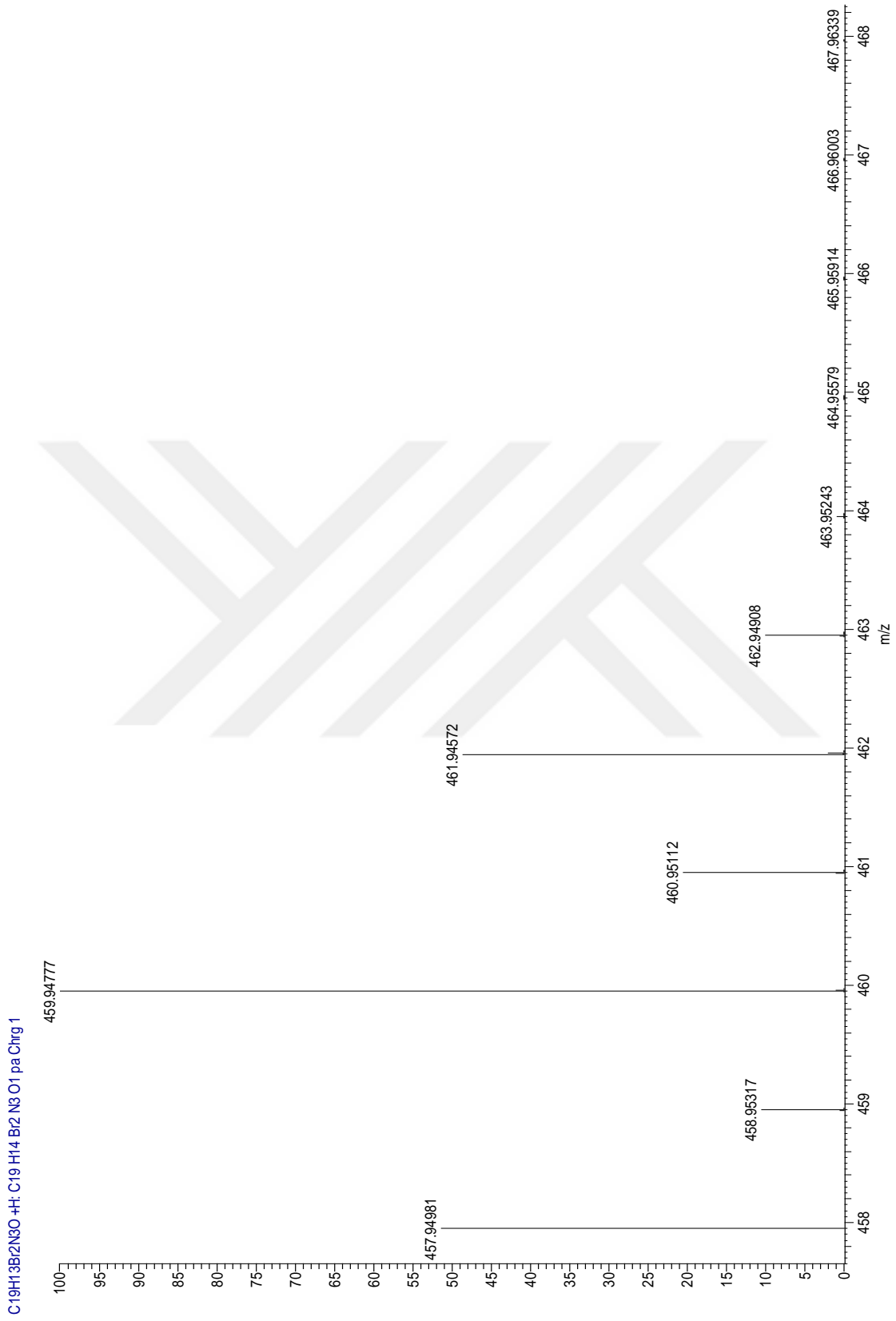
Ek 59. 54a Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



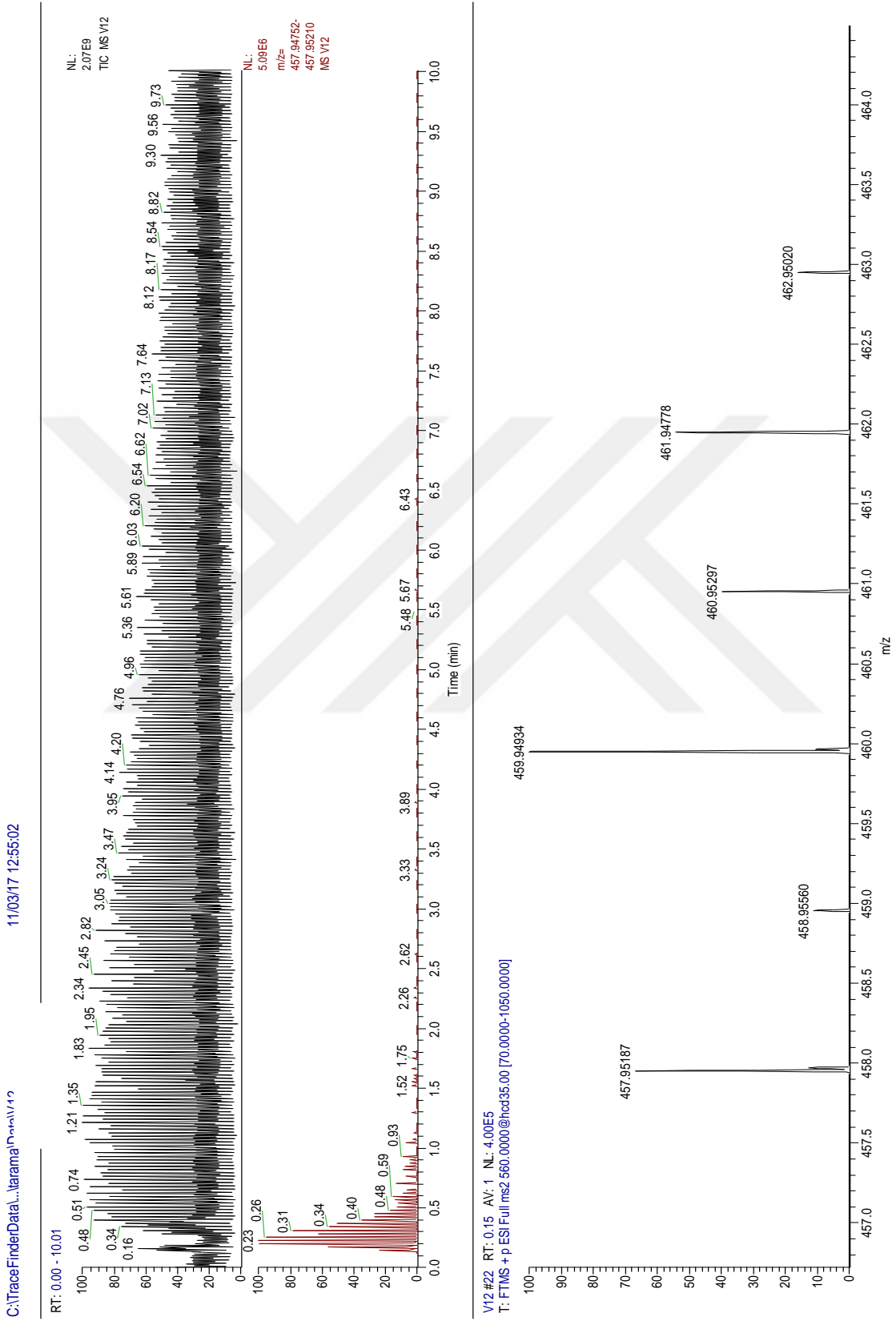
Ek 60. 54a Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Ek 61. 54a Bileşğinin IR spektrumu.

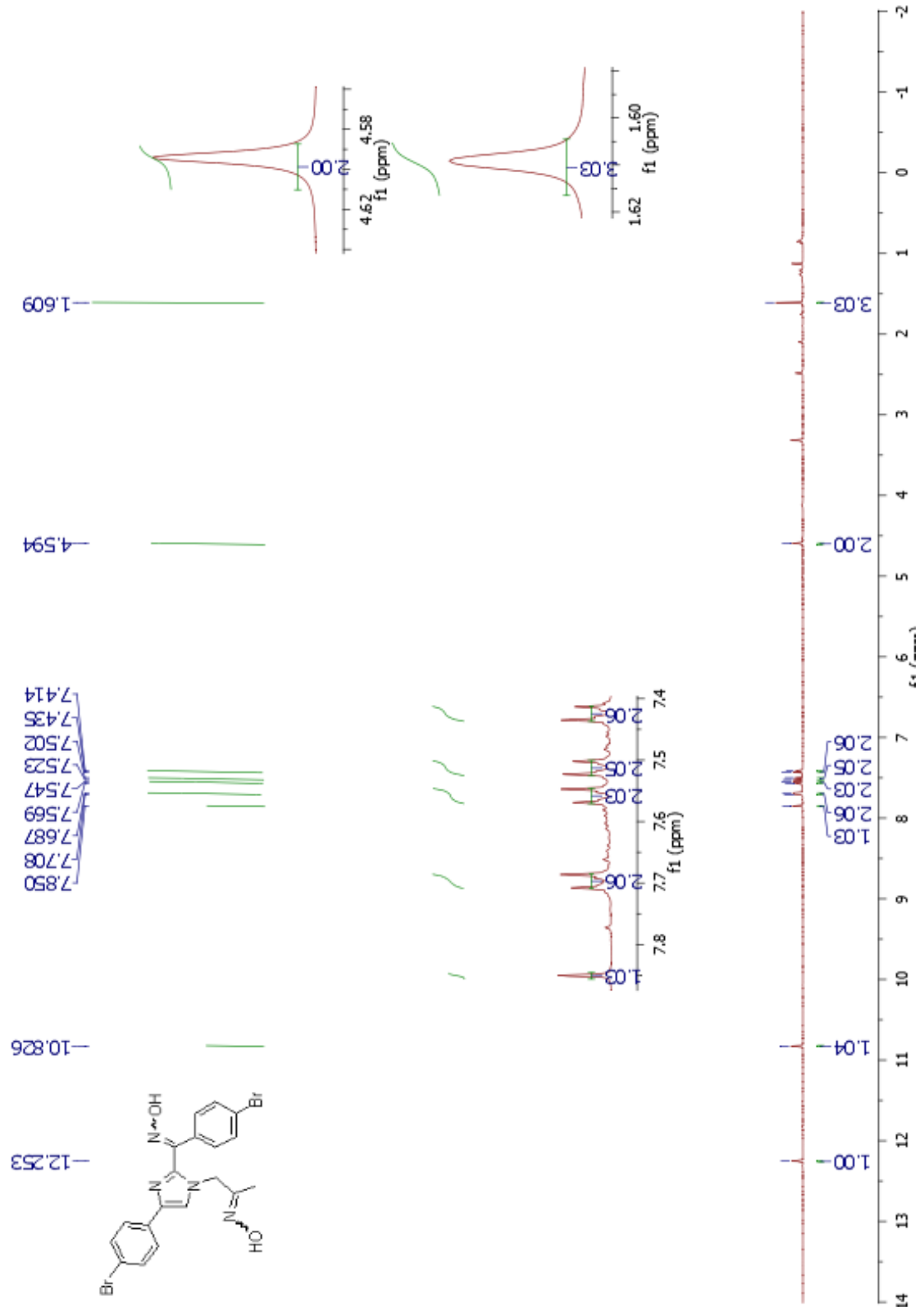


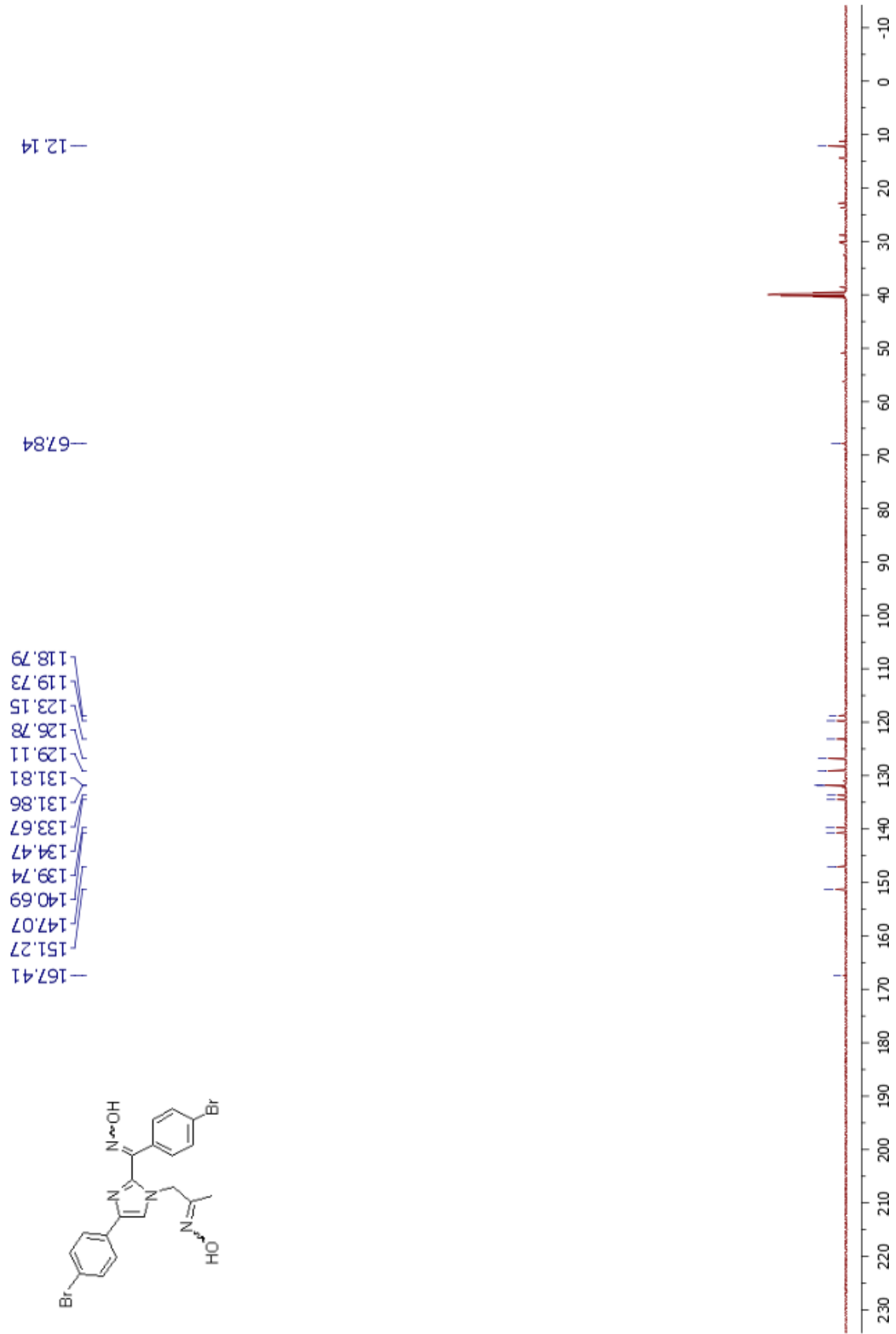
Ek 62. 54a Bileşığının LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₆Br₂N₄O₂⁺H: 457.94981 spektrumu.



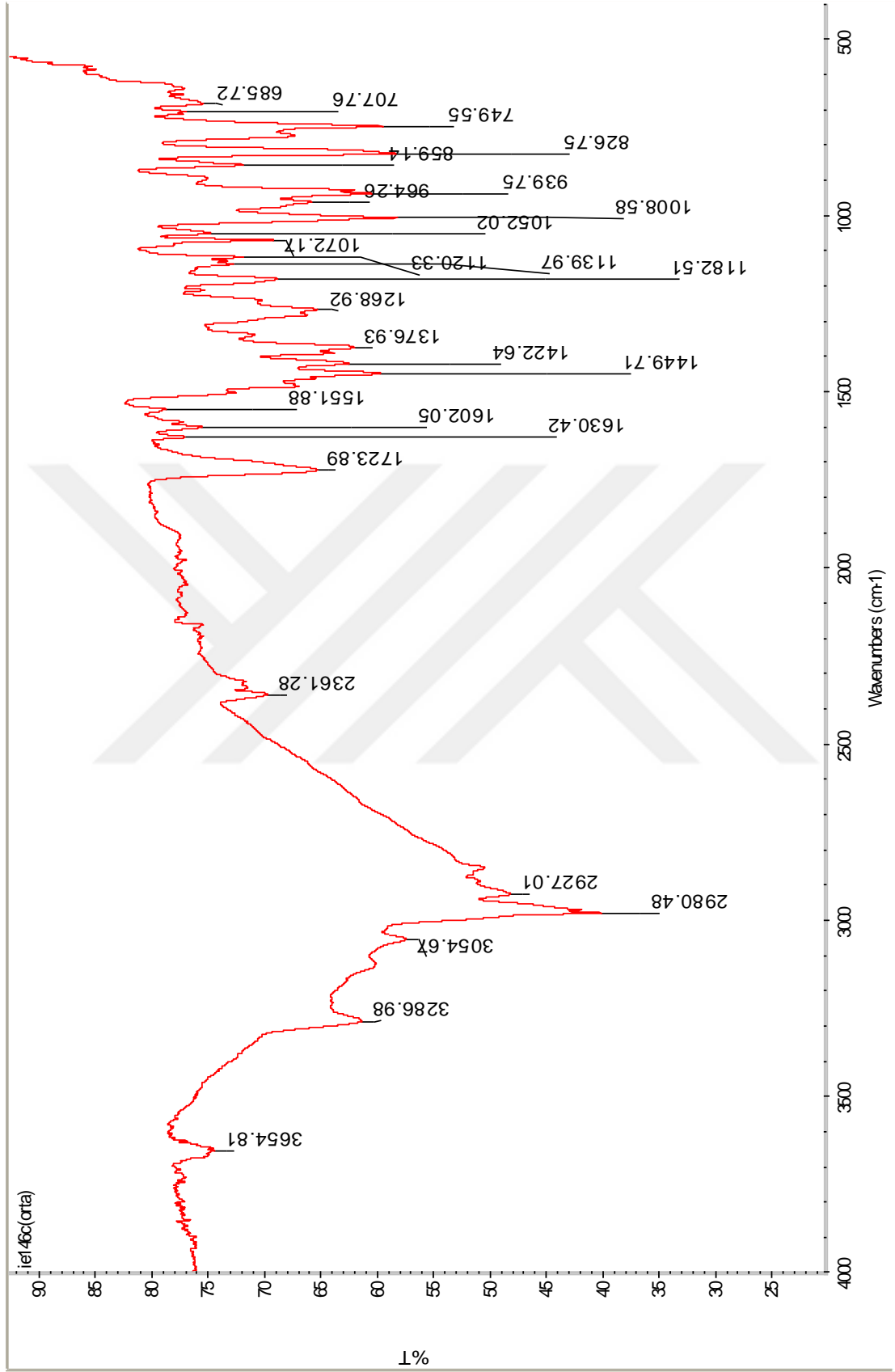
Ek 63. 54a Bileşğinin LC-MS-MS bulunan C₁₉H₁₆Br₂N₄O₂⁺H: 457.95187 spektrumu.

54aa

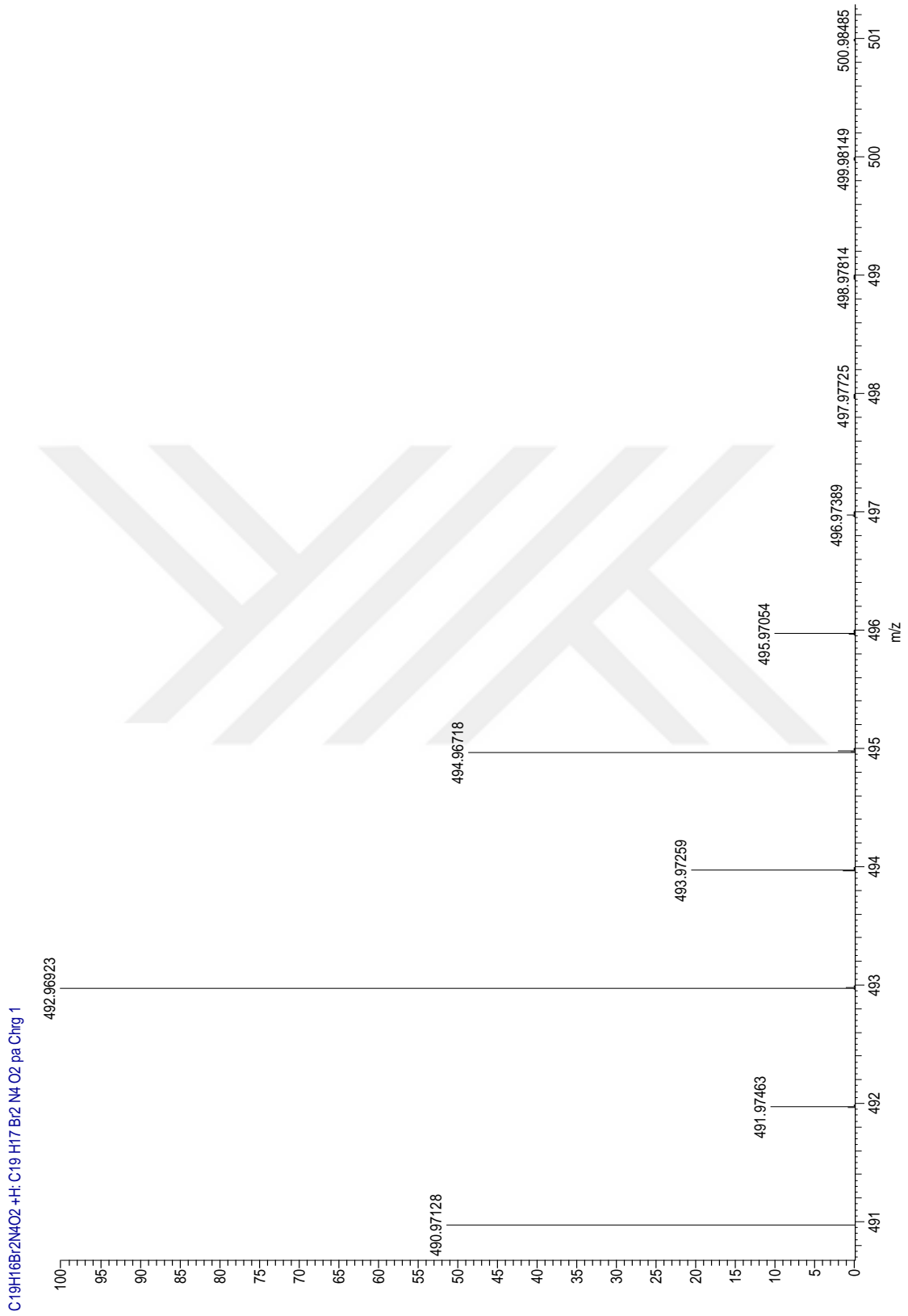
Ek 64. 54aa Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 65. 54aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

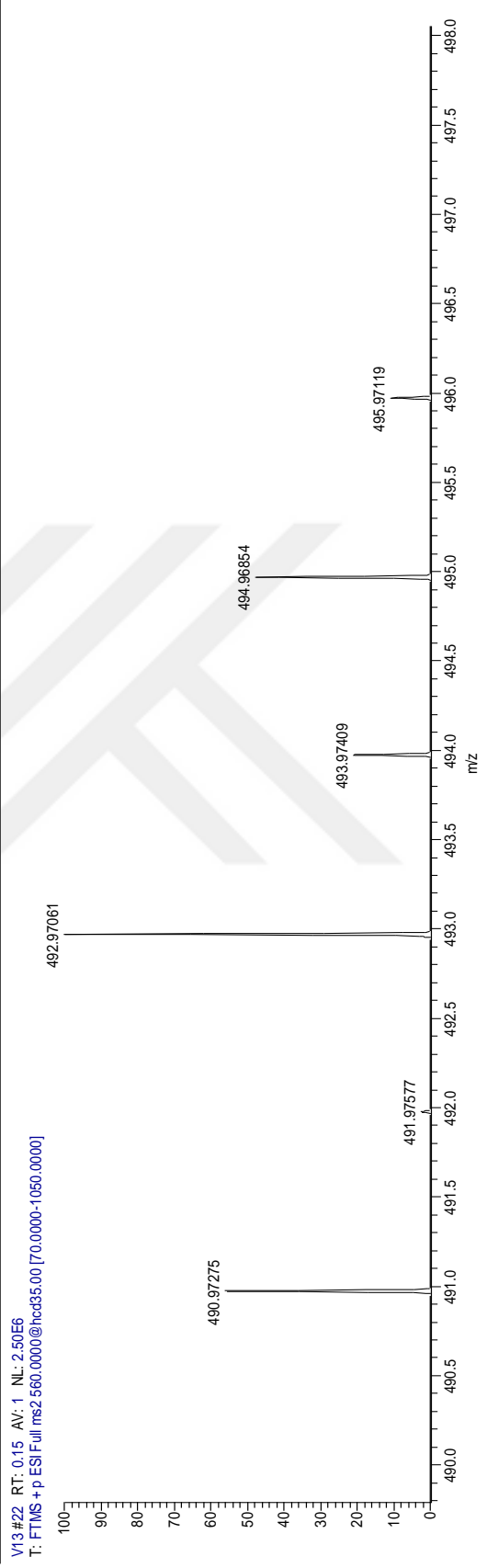
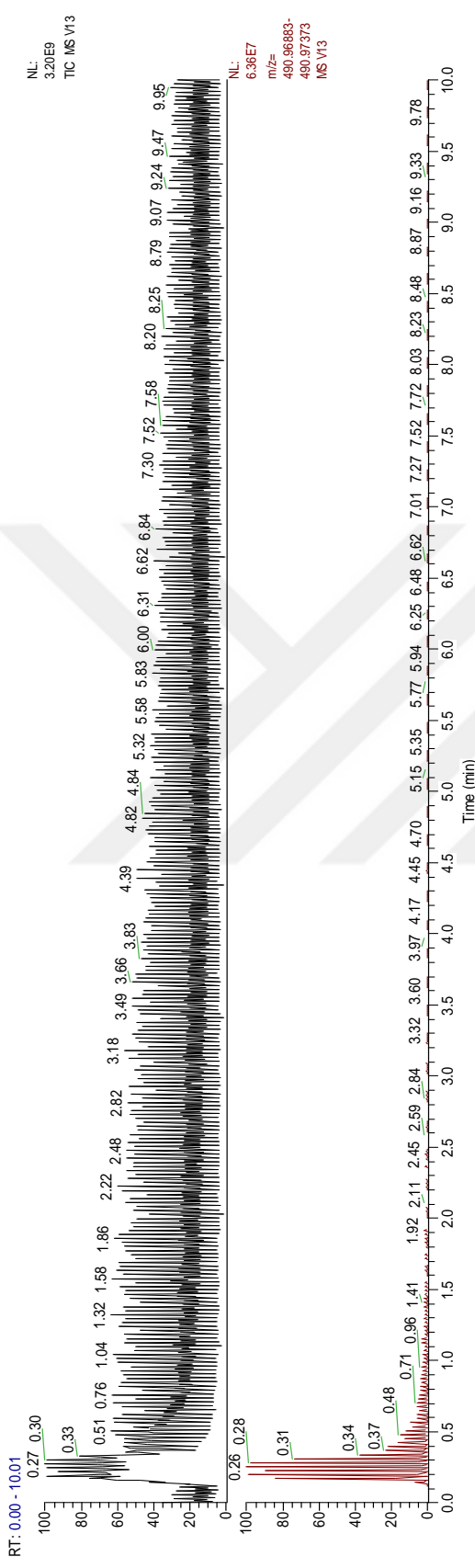


Ek 66. 54aa Bileşğinin IR spektrumu.



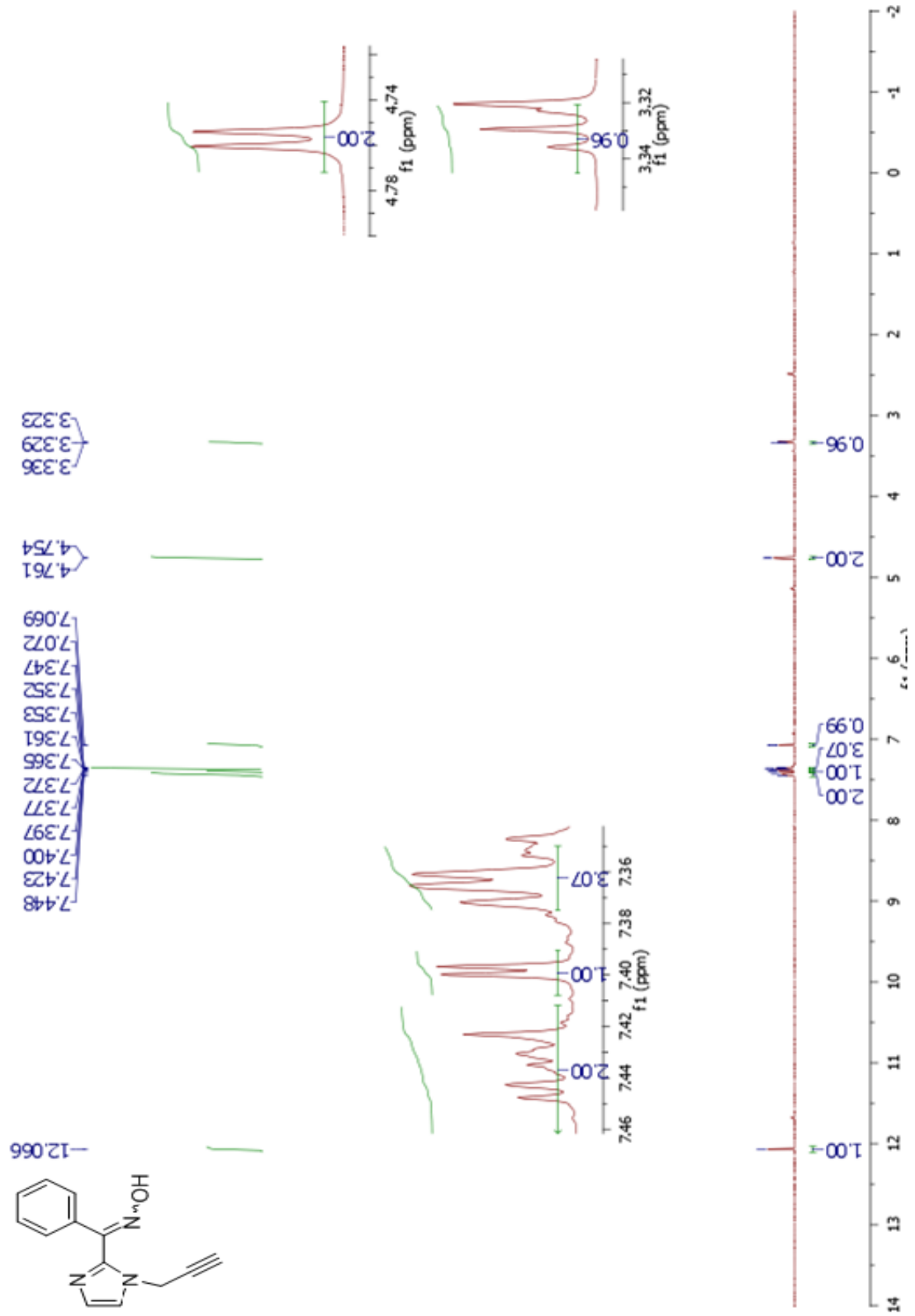
Ek 67. 54aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan $C_{19}H_{16}Br_2N_4O_2 + H^+$: 490.97128 spektrumu.

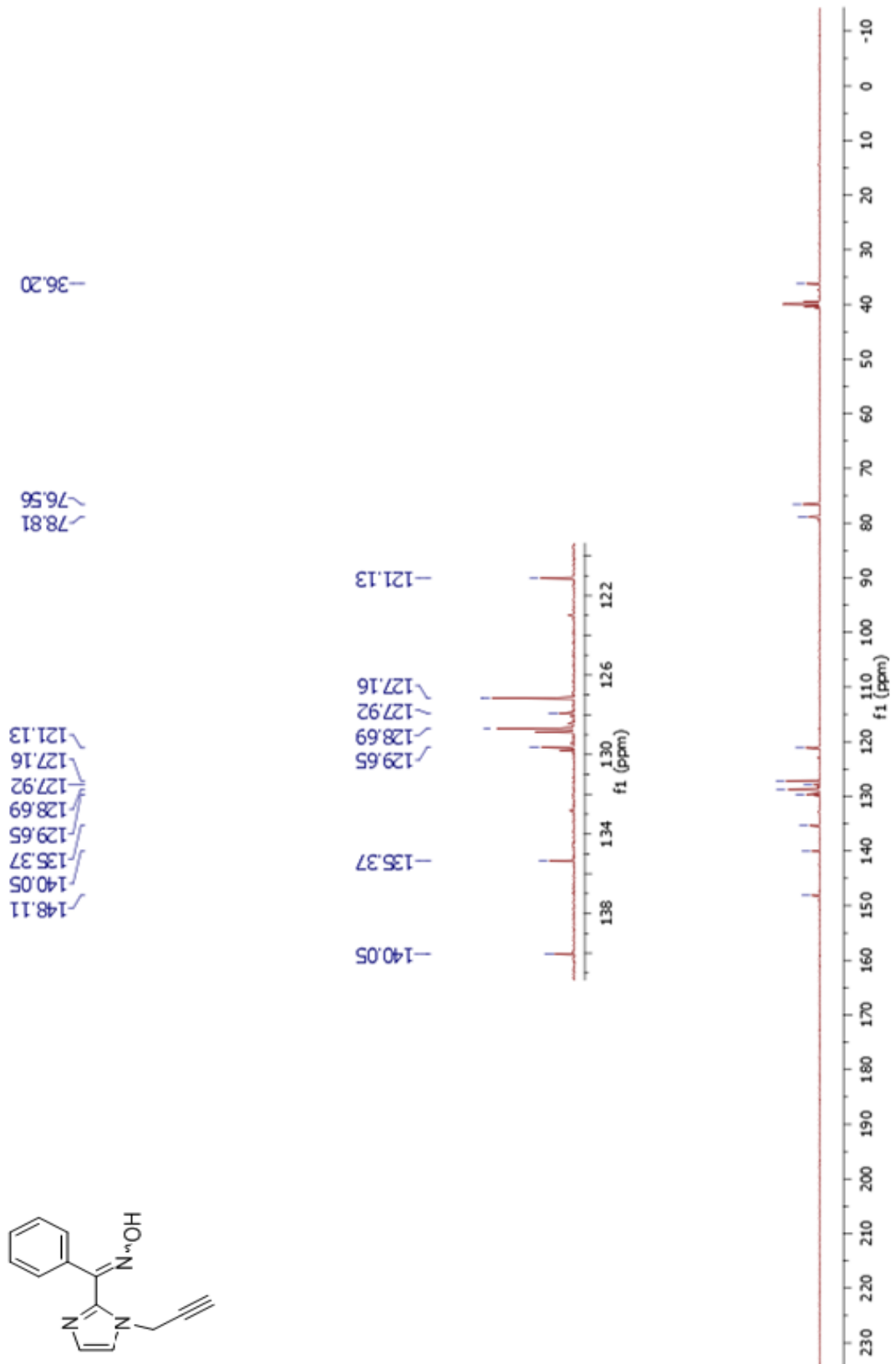
C:\TraceFinderData\... \arama\... \12 11/03/17 13:05:40



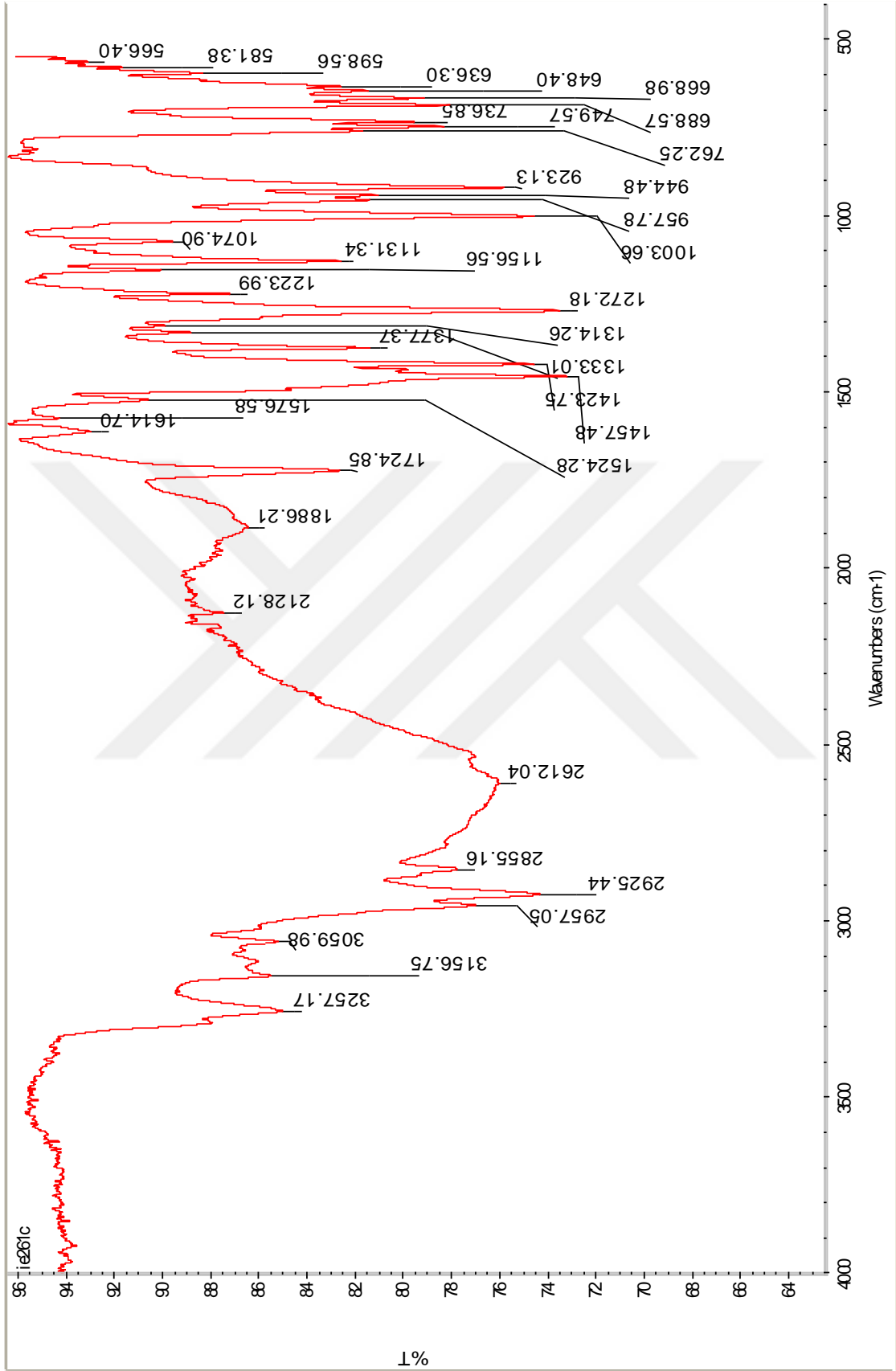
Ek 68. 54aa Bileşinin LC-MS-MS bulunan $C_{19}H_{16}Br_2N_4O_2^+H$: 490.97275 spektrumu.

55a

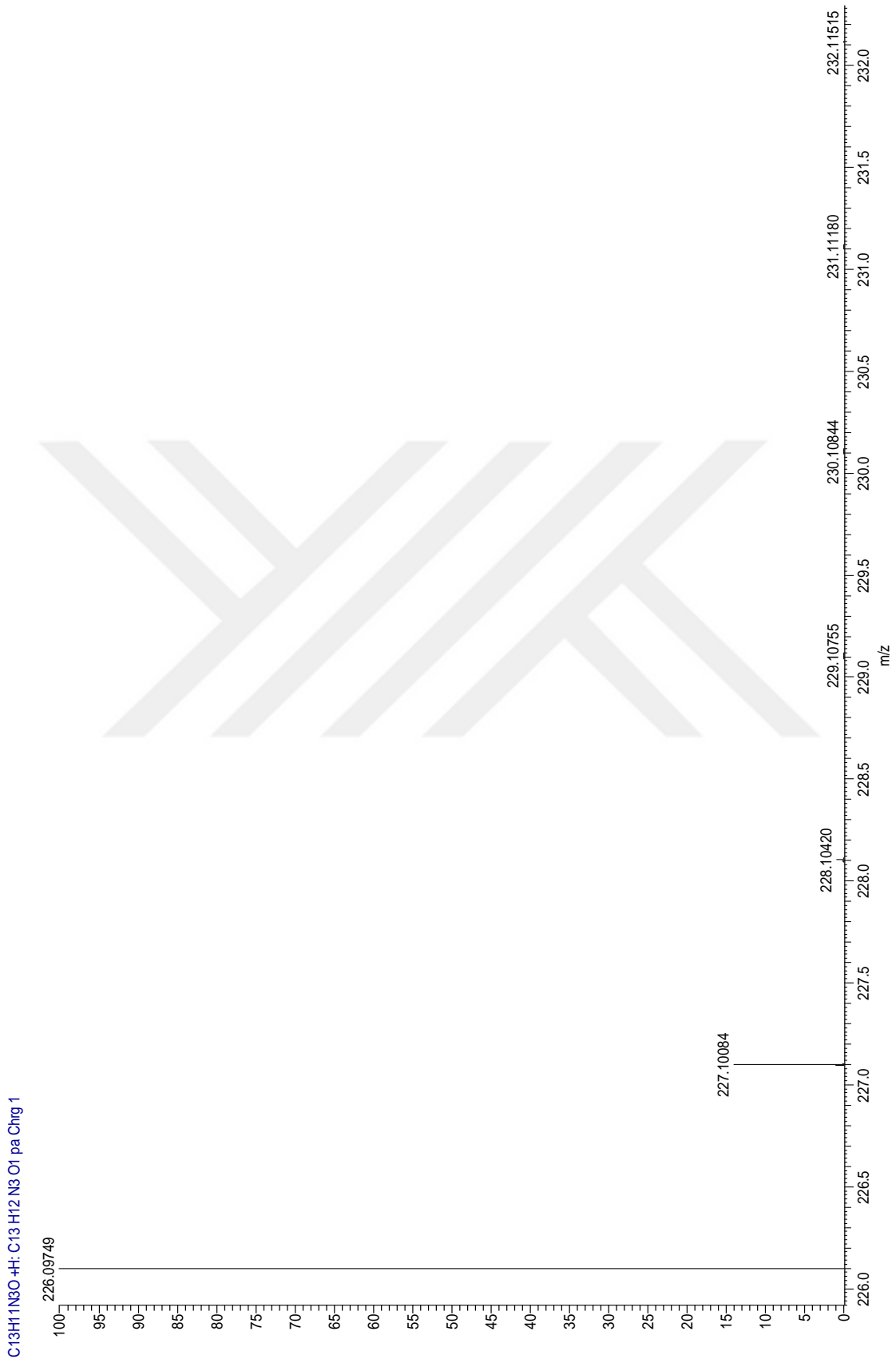
Ek 69. 55a Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 70. 55a Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.

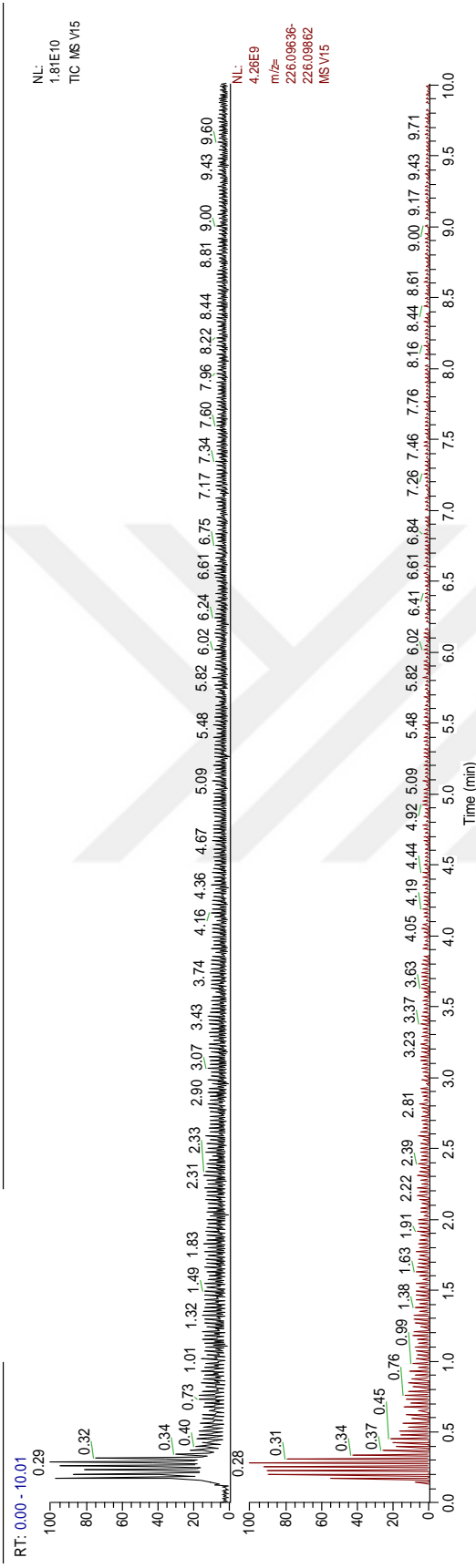


Ek 71. 55a Bileşğinin IR spektrumu.

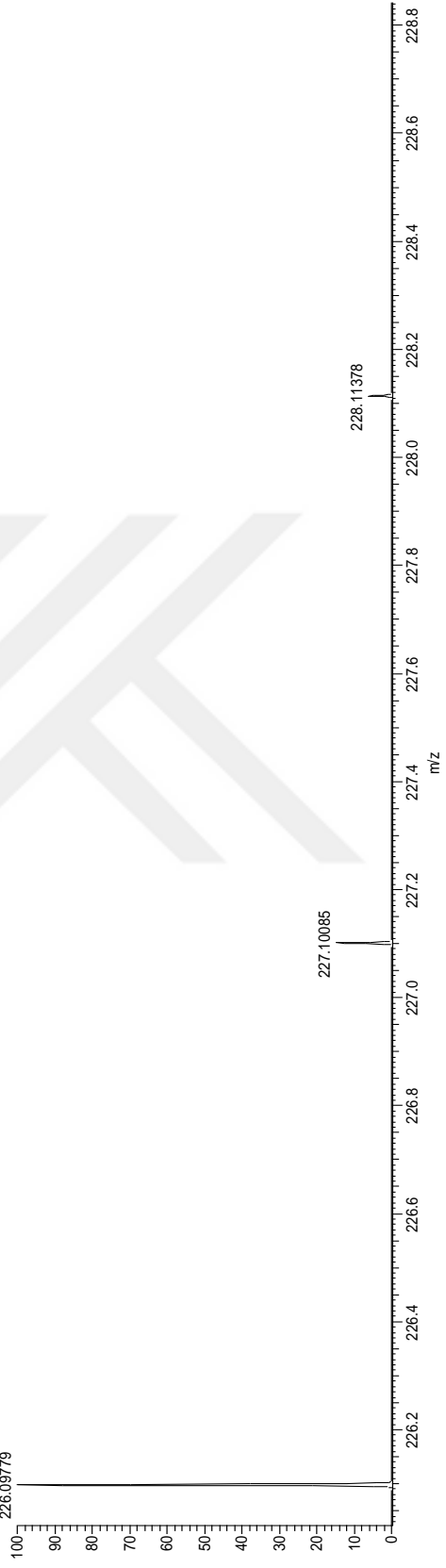


Ek 72. 55a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan $C_{13}H_{11}N_3O^+H$: 226.09749 spektrumu.

C:\TraceFinderData\...karama\N...1103\17 13.27.24

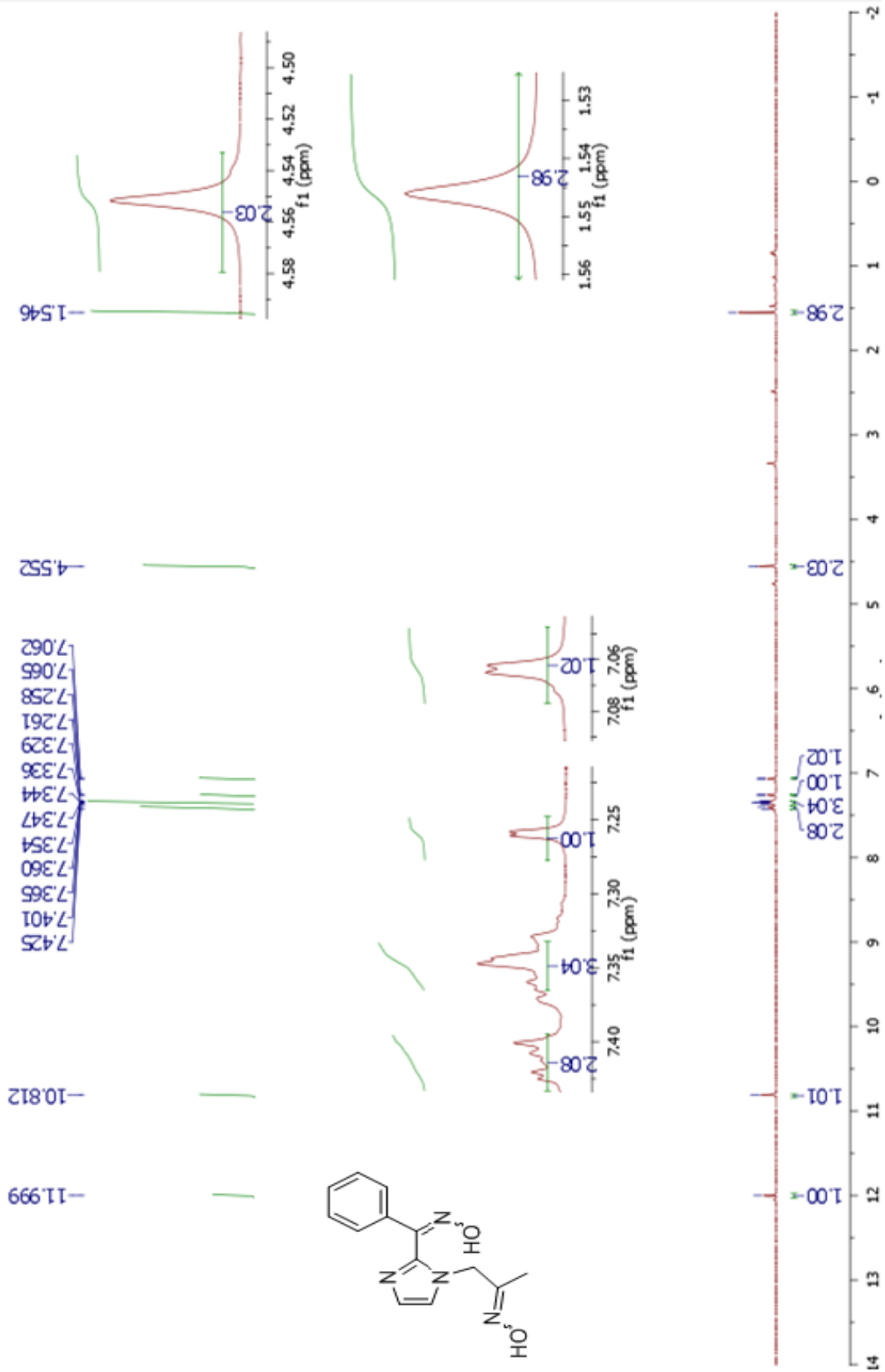


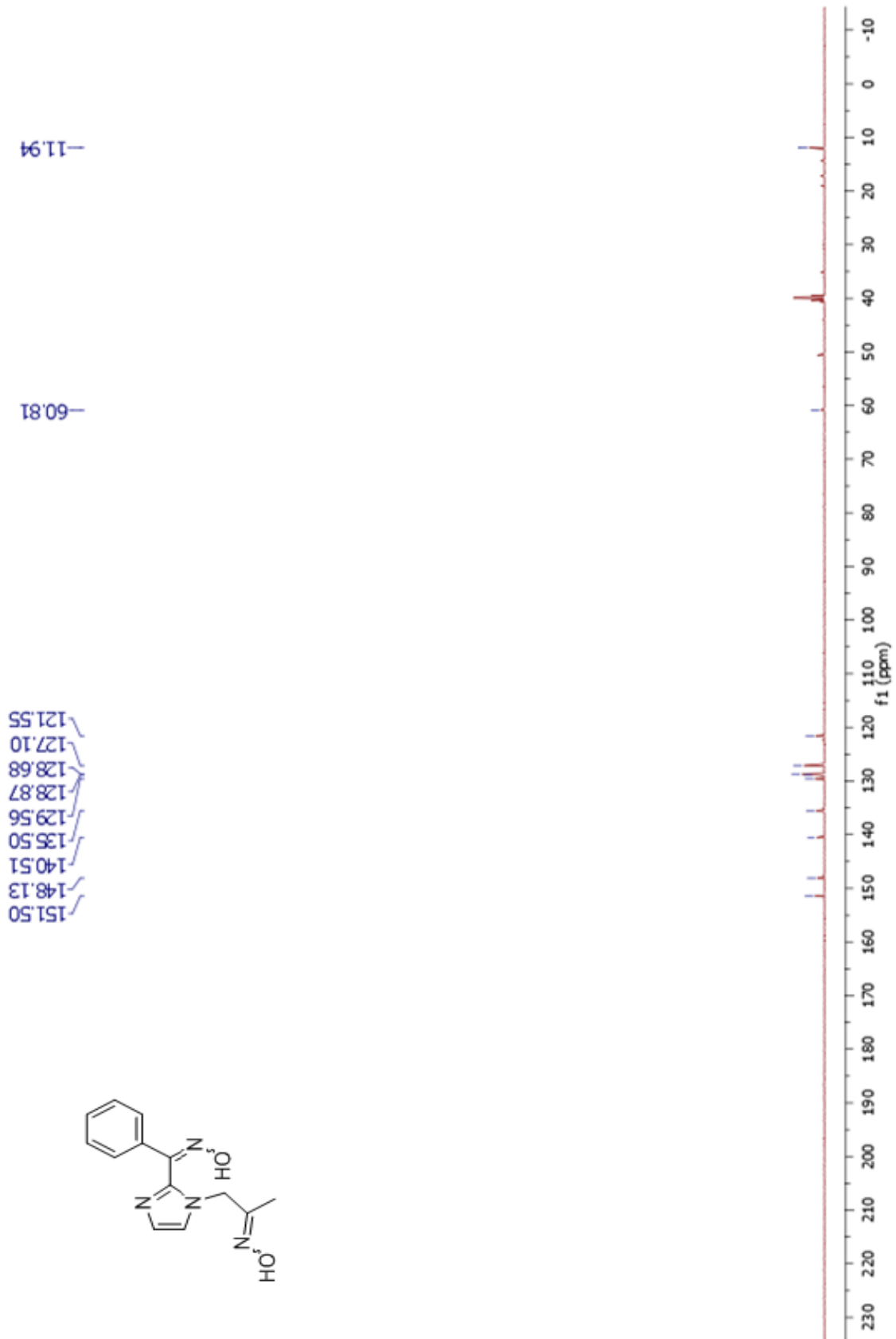
V15 #26 RT: 0.18 AV: 1 NL: 3.61E7
 T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]
 226.09779



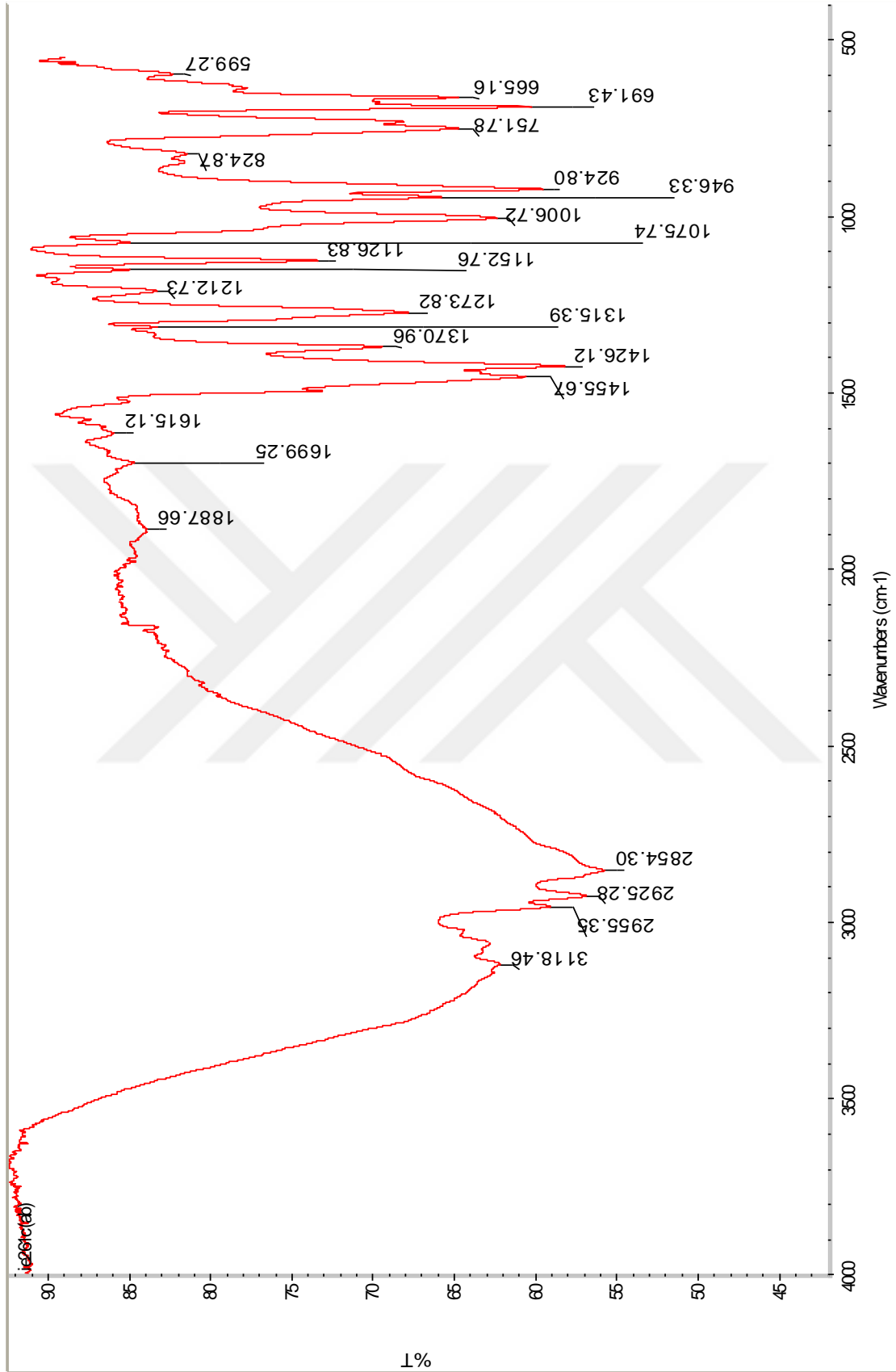
Ek 73. 55a Bileşiğinin LC-MS-MS bulunan C₁₃H₁₁N₃O⁺H: 226.09779 spektrumu.

55aa

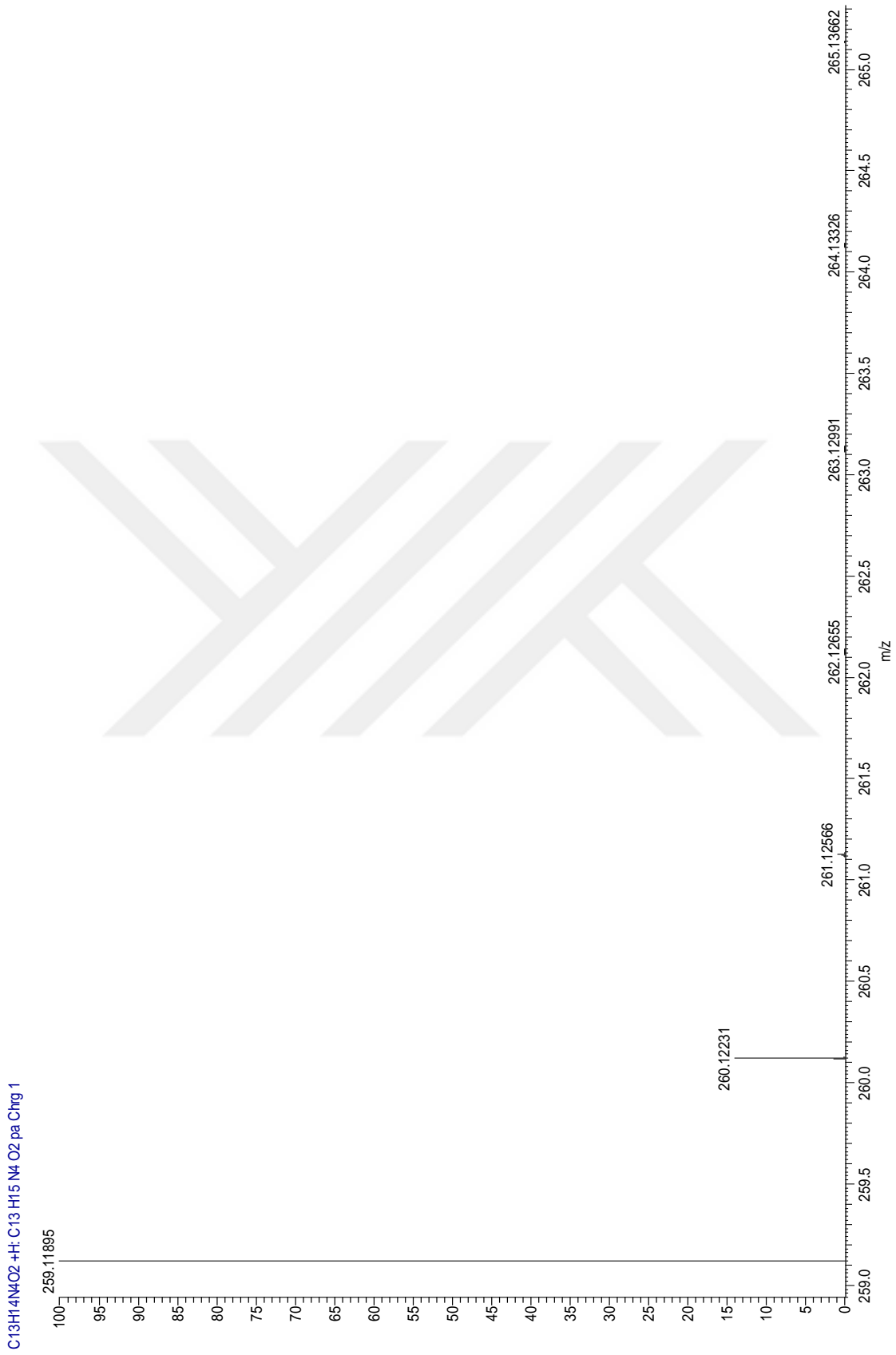
Ek 74. 55aa Bileşiminin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 75. 55aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



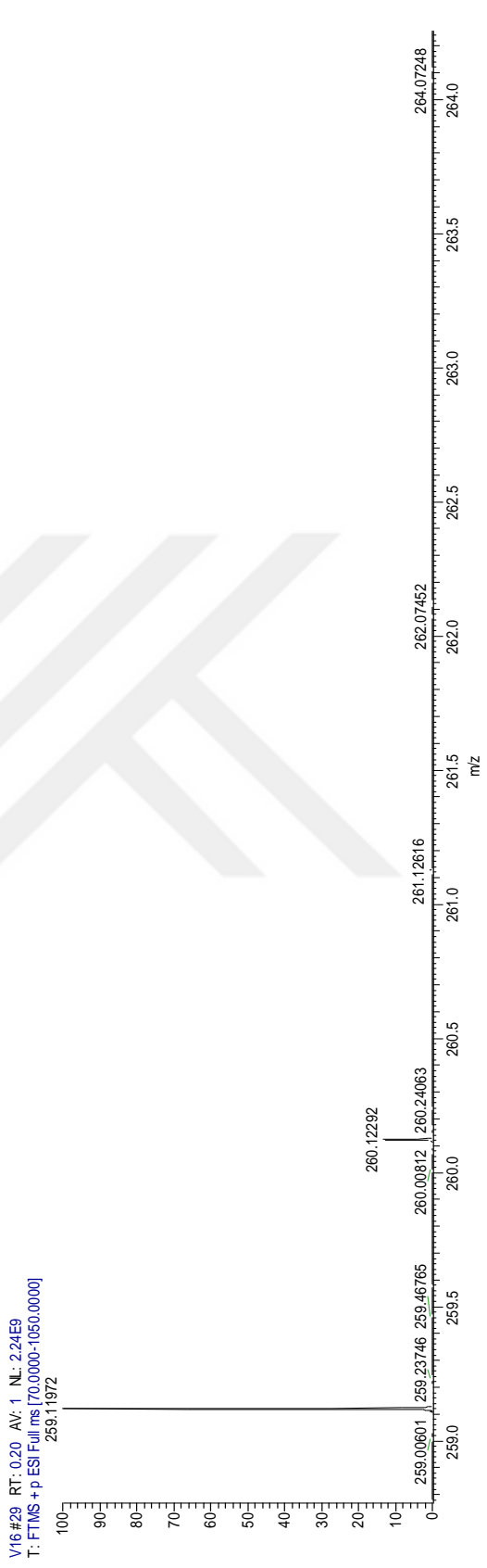
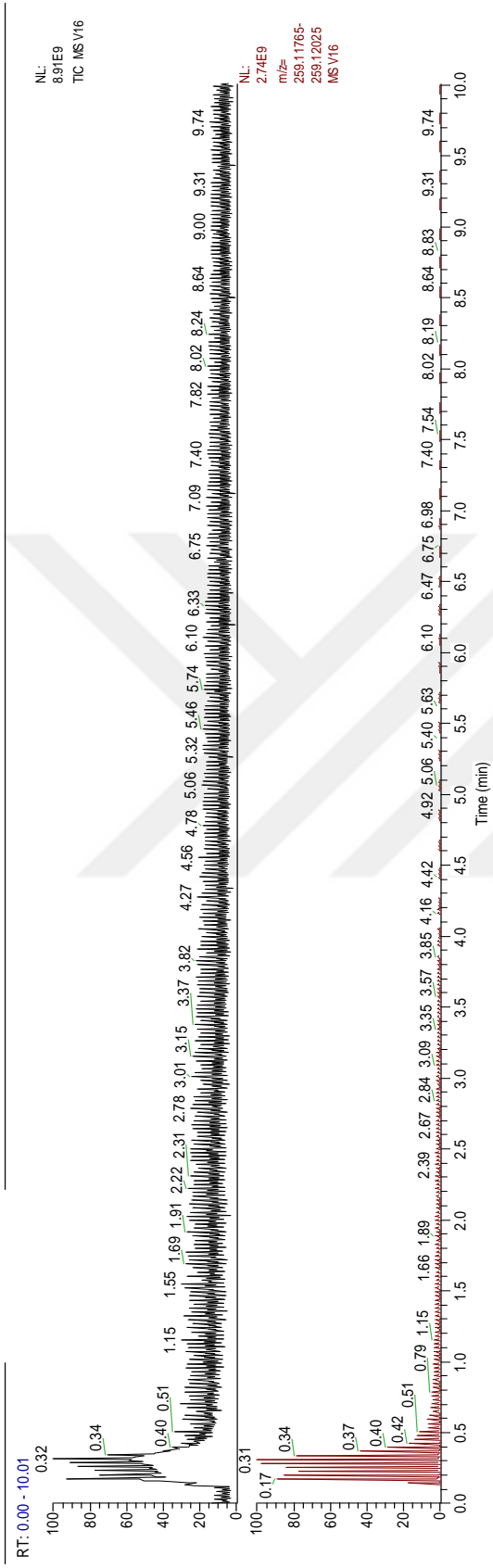
Ek 76. 55aa Bileşğinin IR spektrumu.



Ek 77. 55aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan $C_{13}H_{14}N_4O_2 + H^+$: 259.11895 spektrumu.

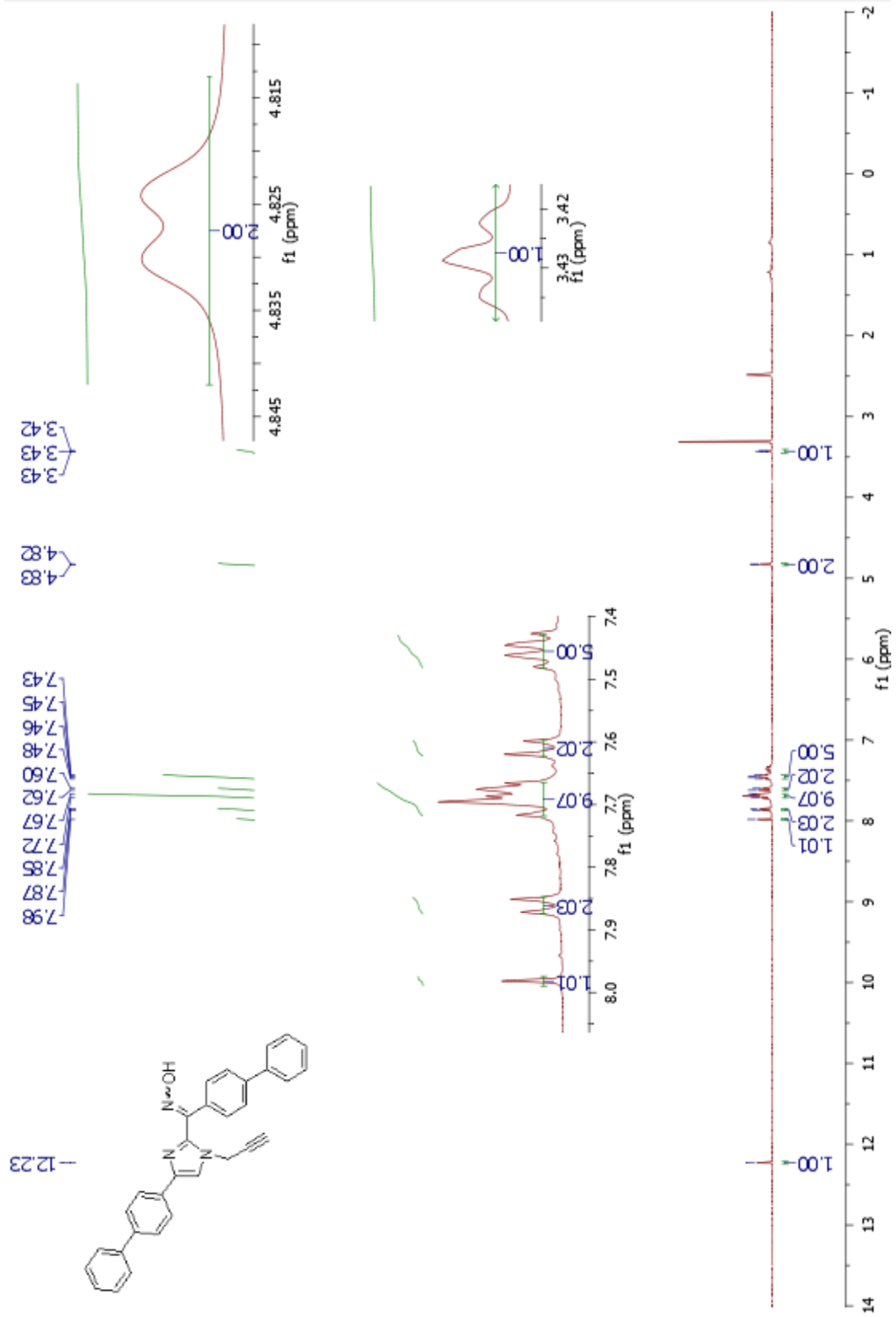
11/03/17 13:38:30

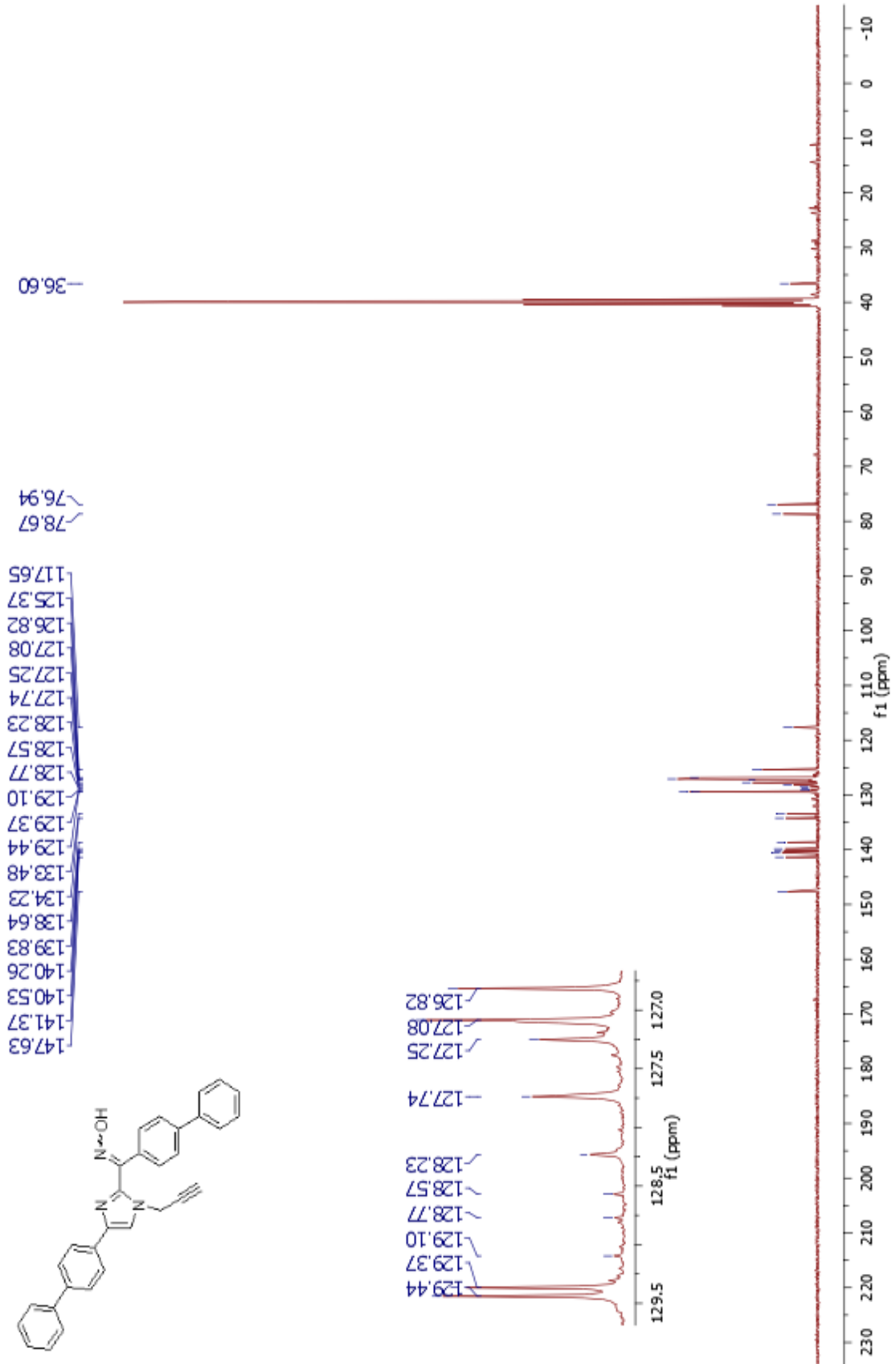
C:\TraceFinderData\...arama\...v16



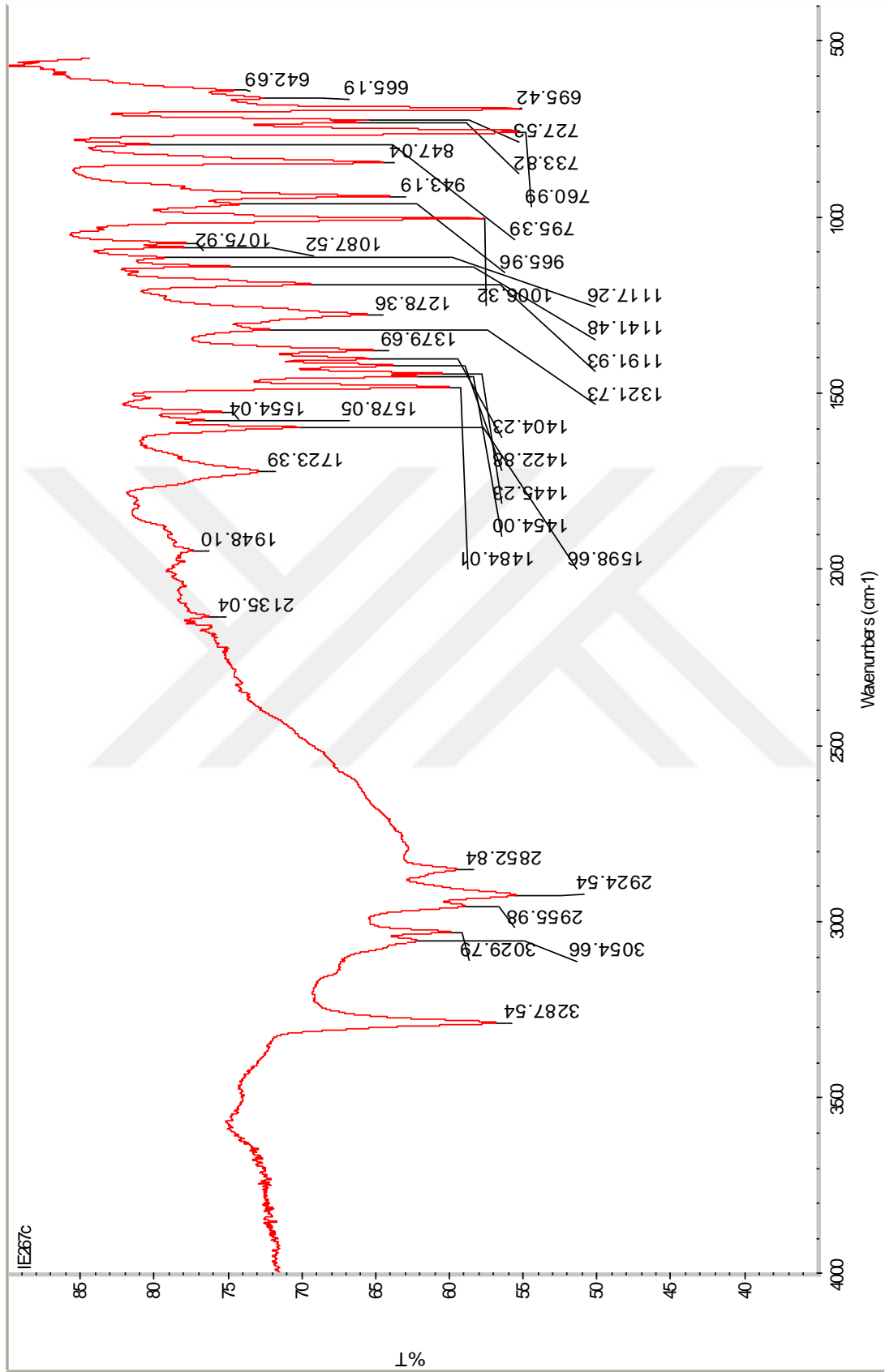
Ek 78. 55aa Bileşiginin LC-MS-MS bulunan C₁₃H₁₄N₄O₂⁺H: 259.11972 spektrumu.

56a

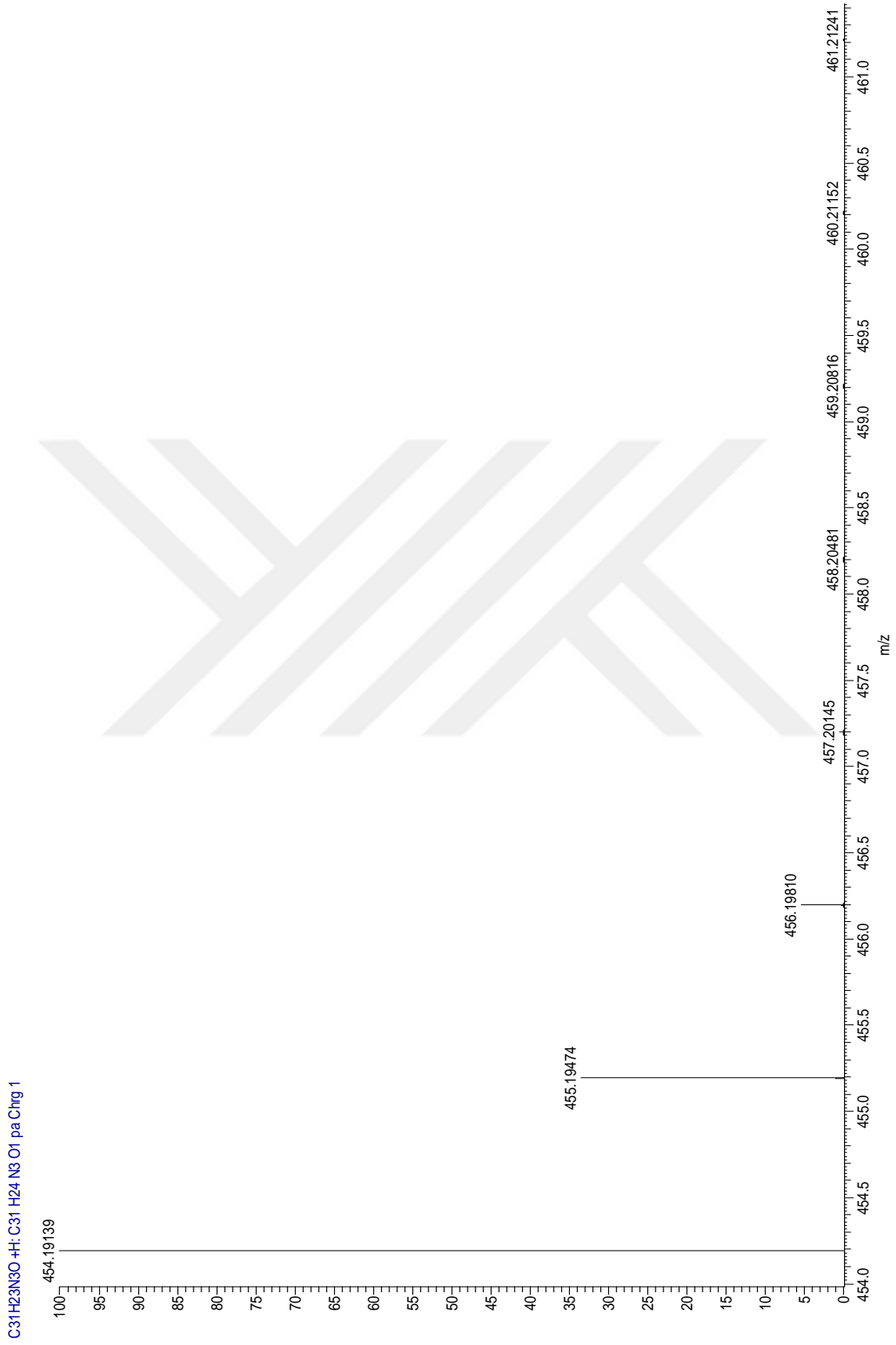
Ek 79. 56a Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 80. 56a Bileşinin ¹³C-NMR spektrumu.



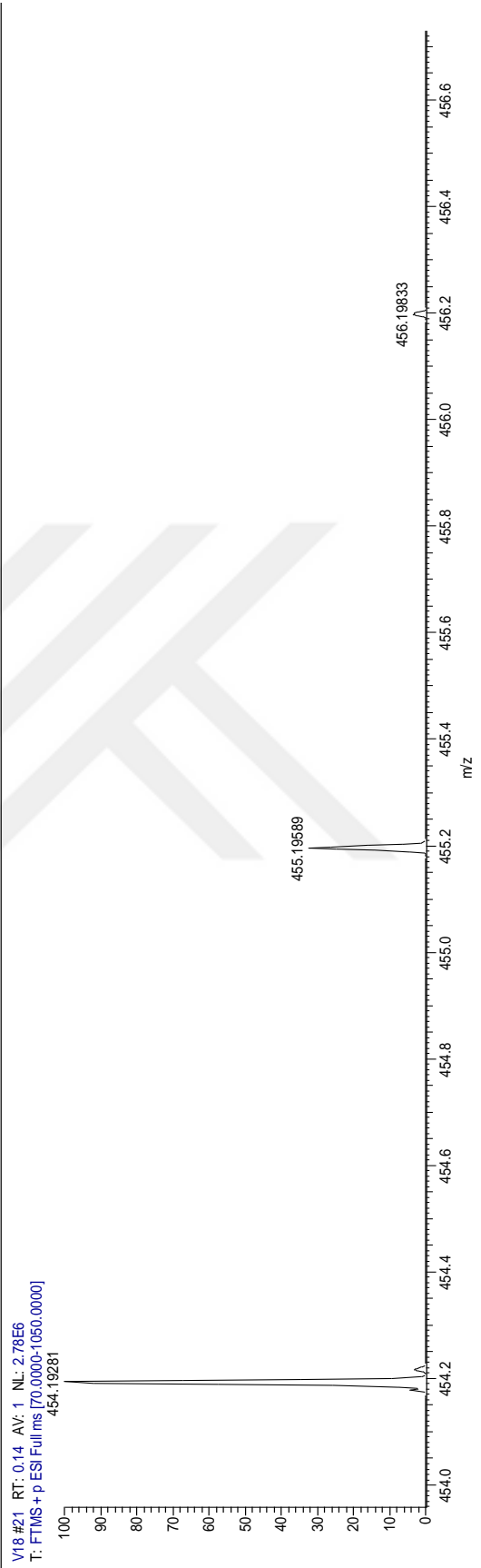
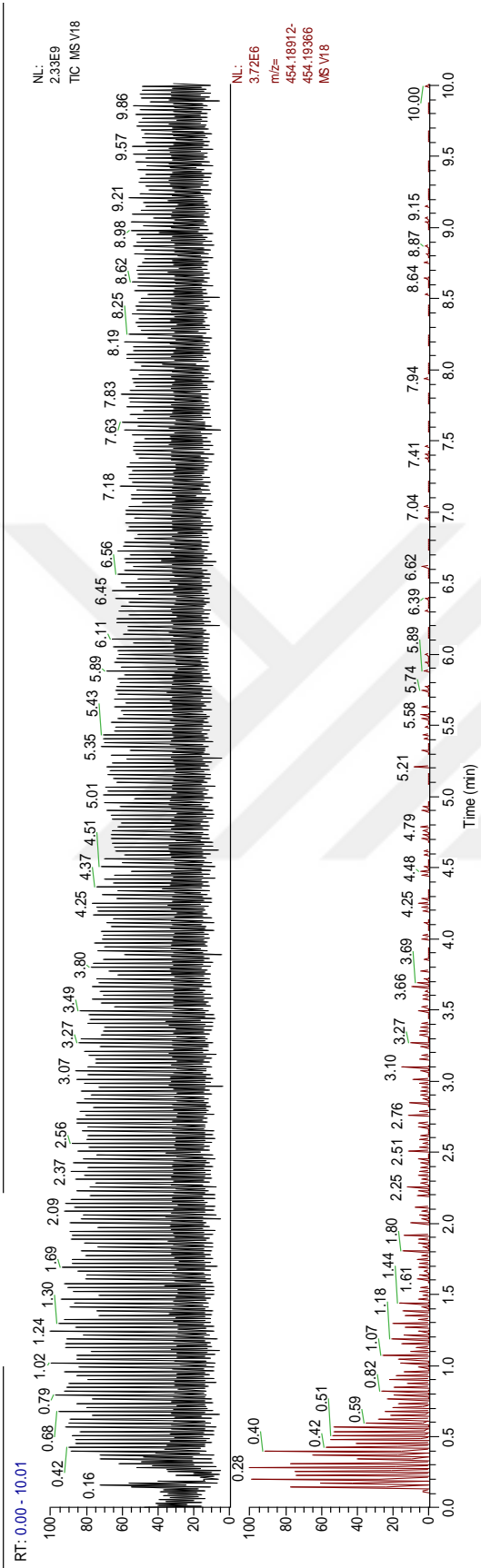
Ek 81. 56a Bileşinin IR spektrumu.



Ek 82. 56a Bileşığının LC-MS-MS hesaplanan C₃₁H₂₃N₃O +H: 454.19139 spektrumu.

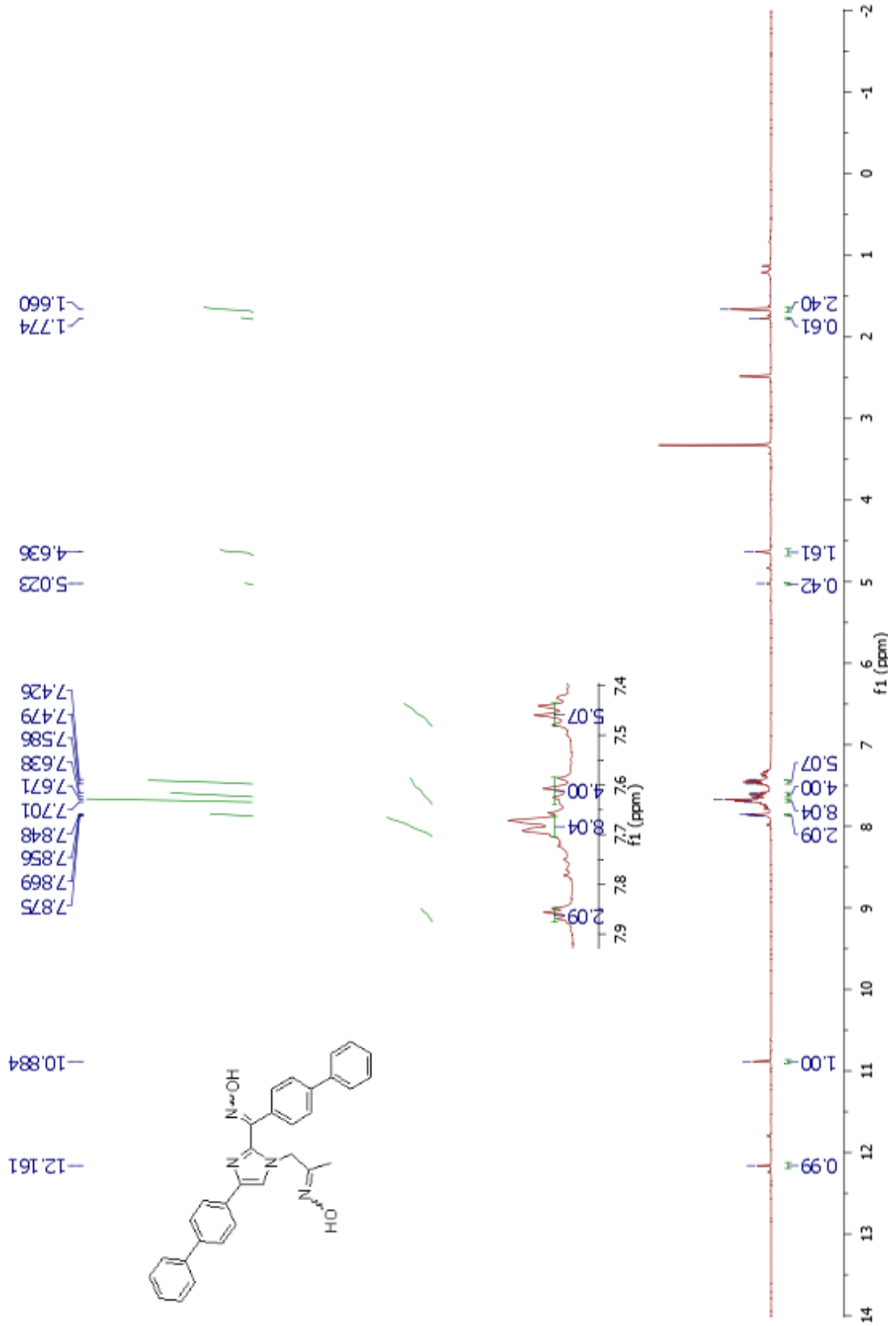
11/03/17 14:00:12

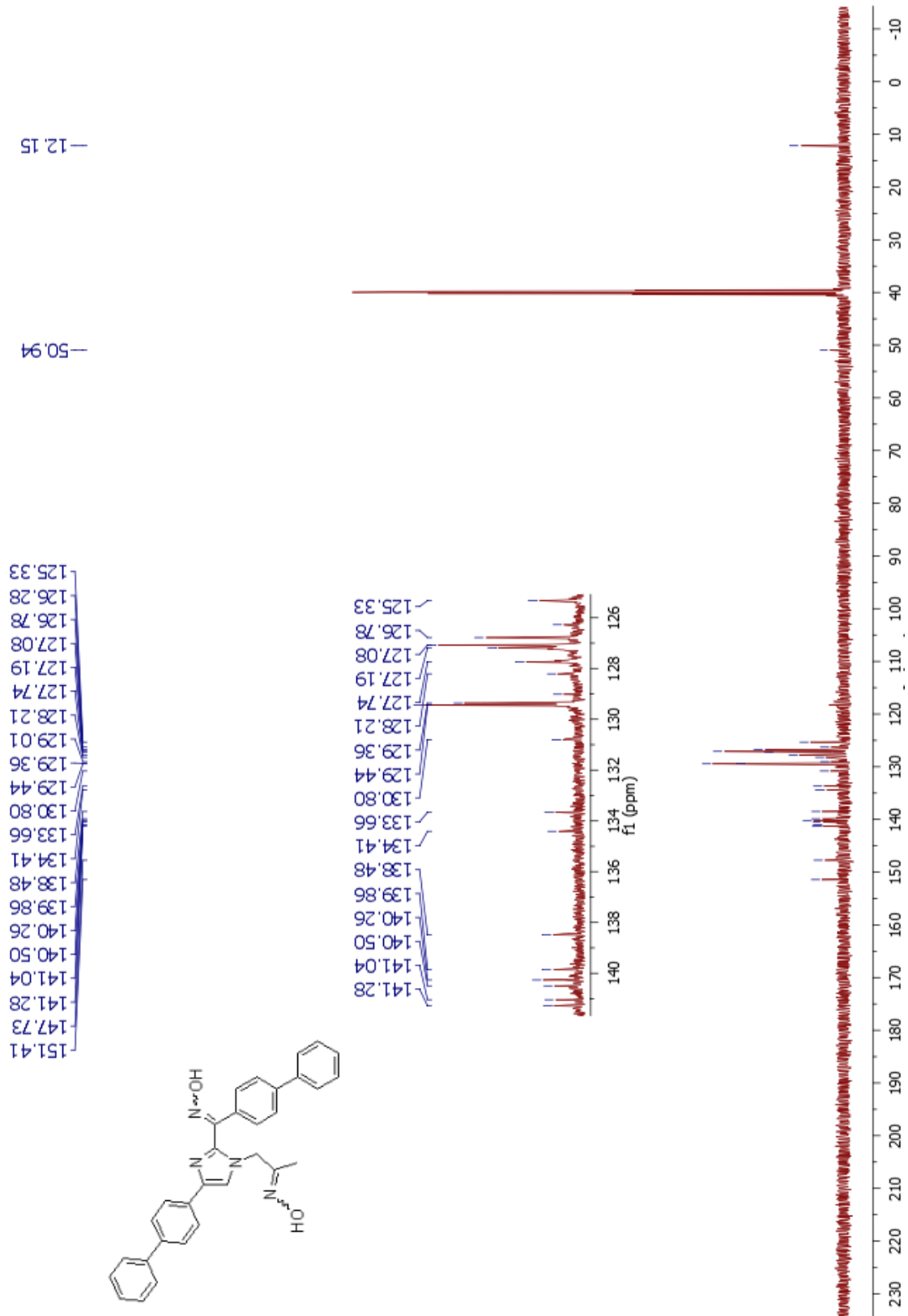
C:\TraceFinder\Data\...karama\11-03-17\119



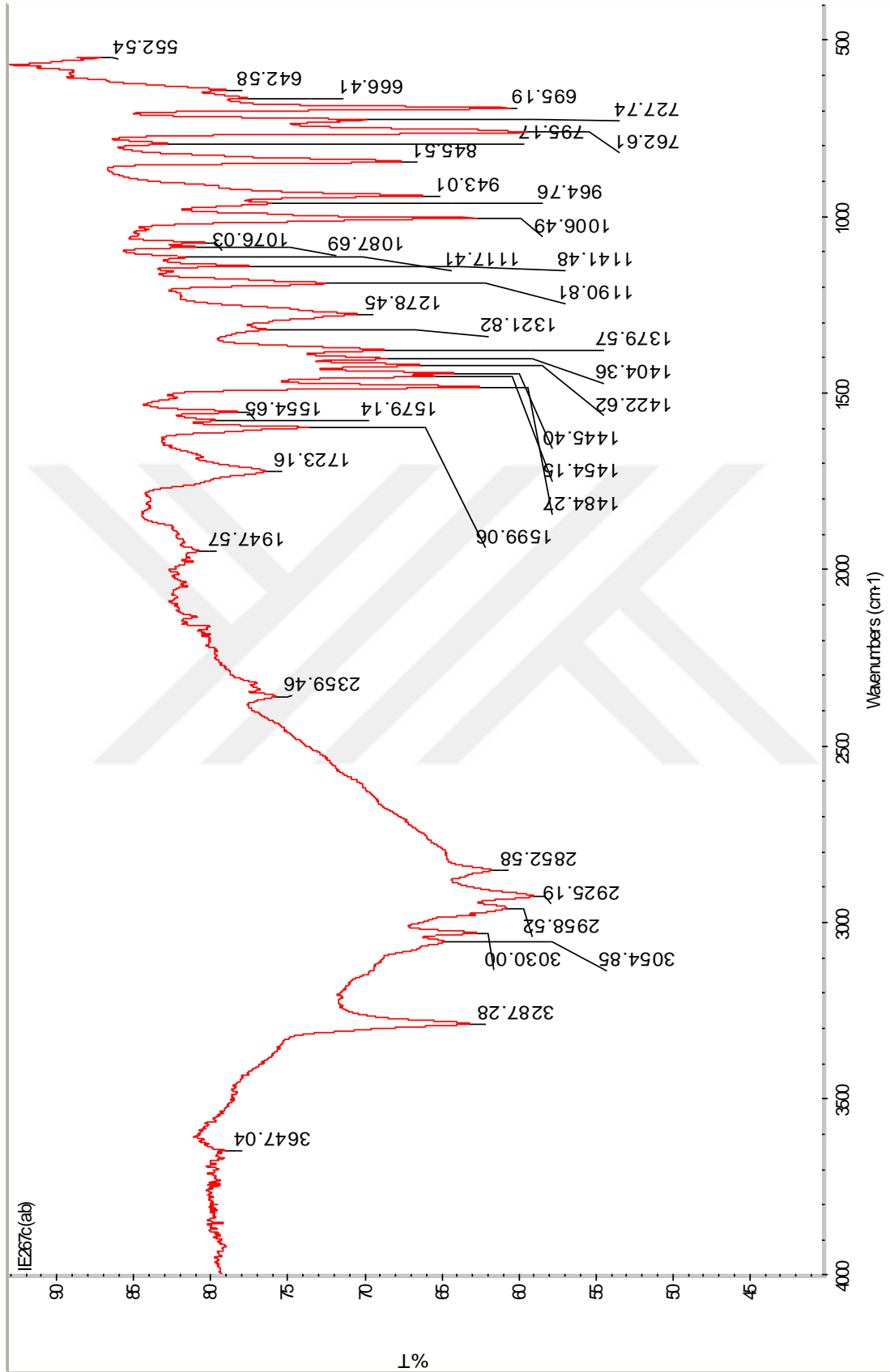
Ek 83. 56a Bileşığının LC-MS-MS bulunan $C_{31}H_{23}N_3O^+H$: 454.19281 spektrumu.

56aa

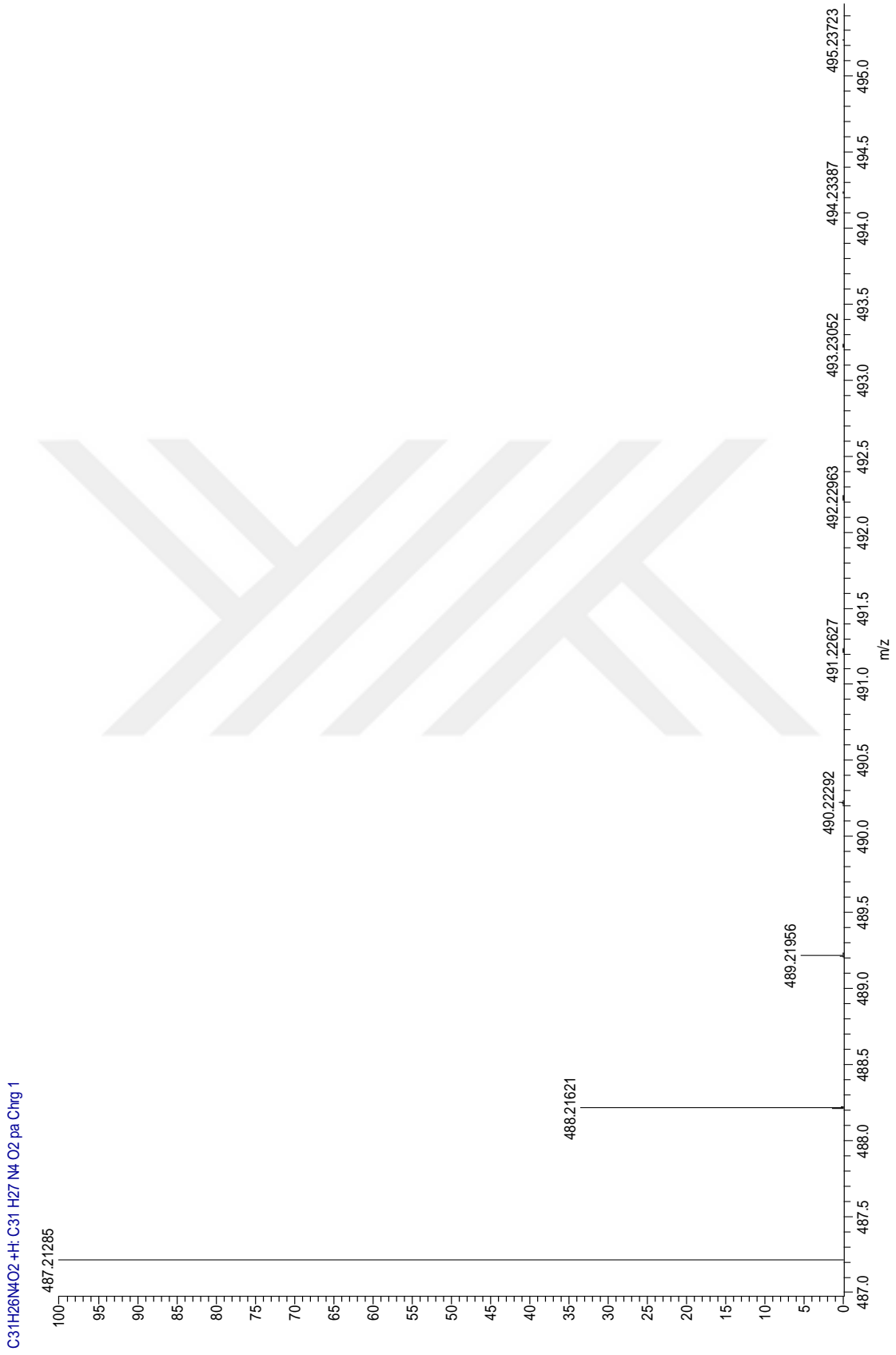
Ek 84. 56aa Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 85. 56aa Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

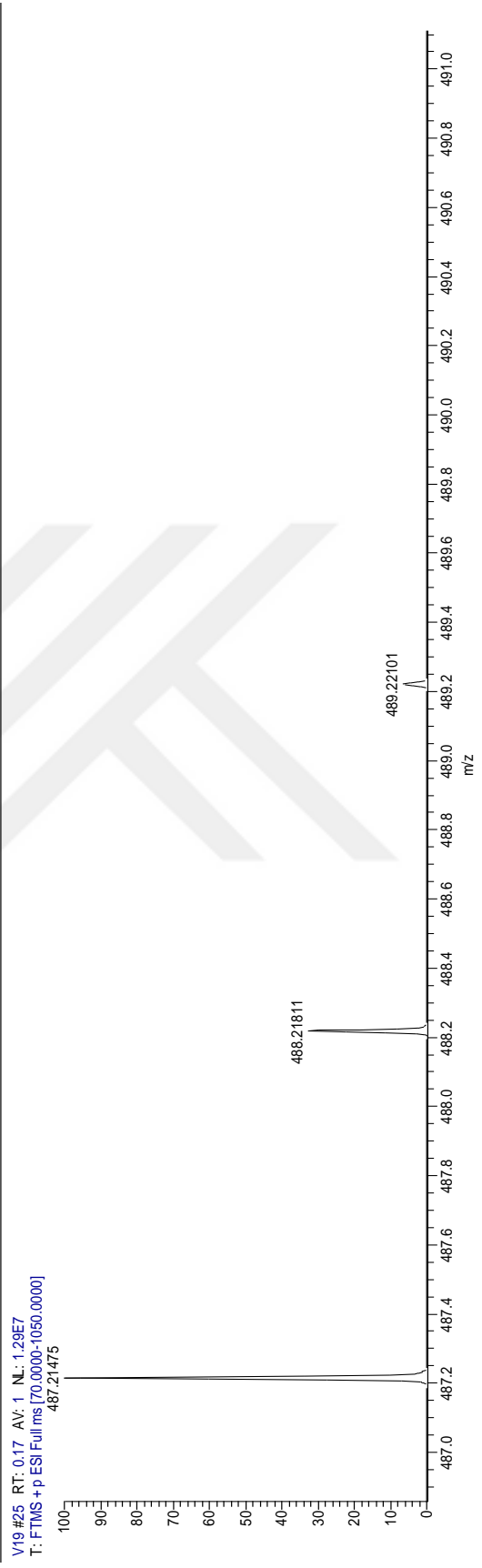
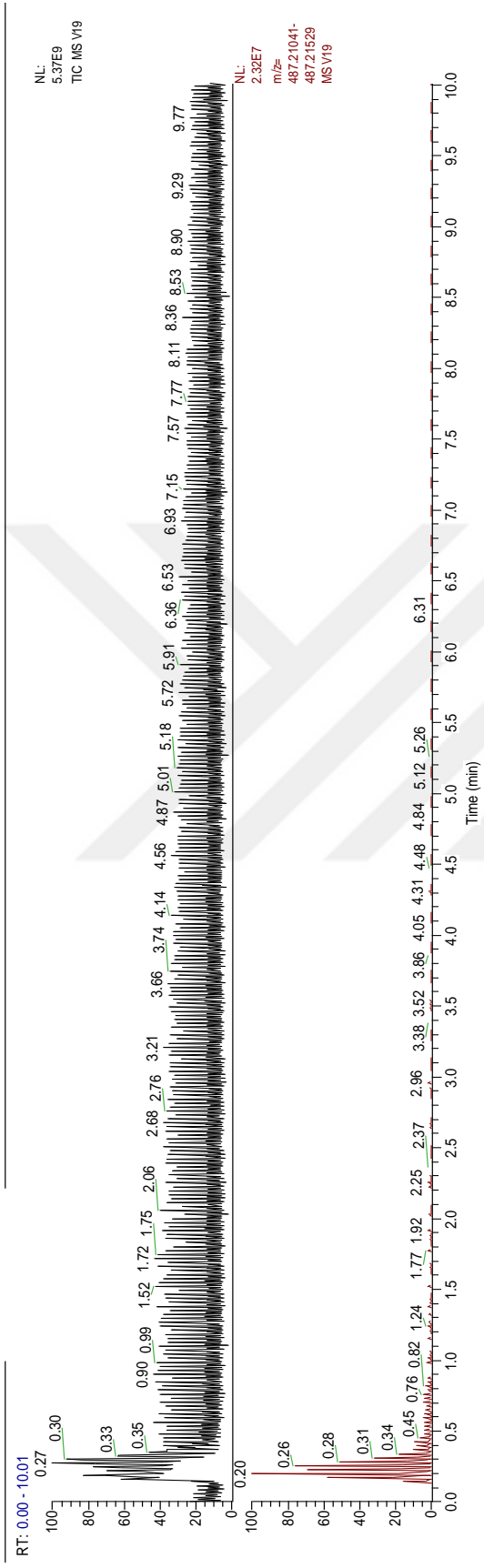


Ek 86. 56aa Bileşğinin IR spektrumu.



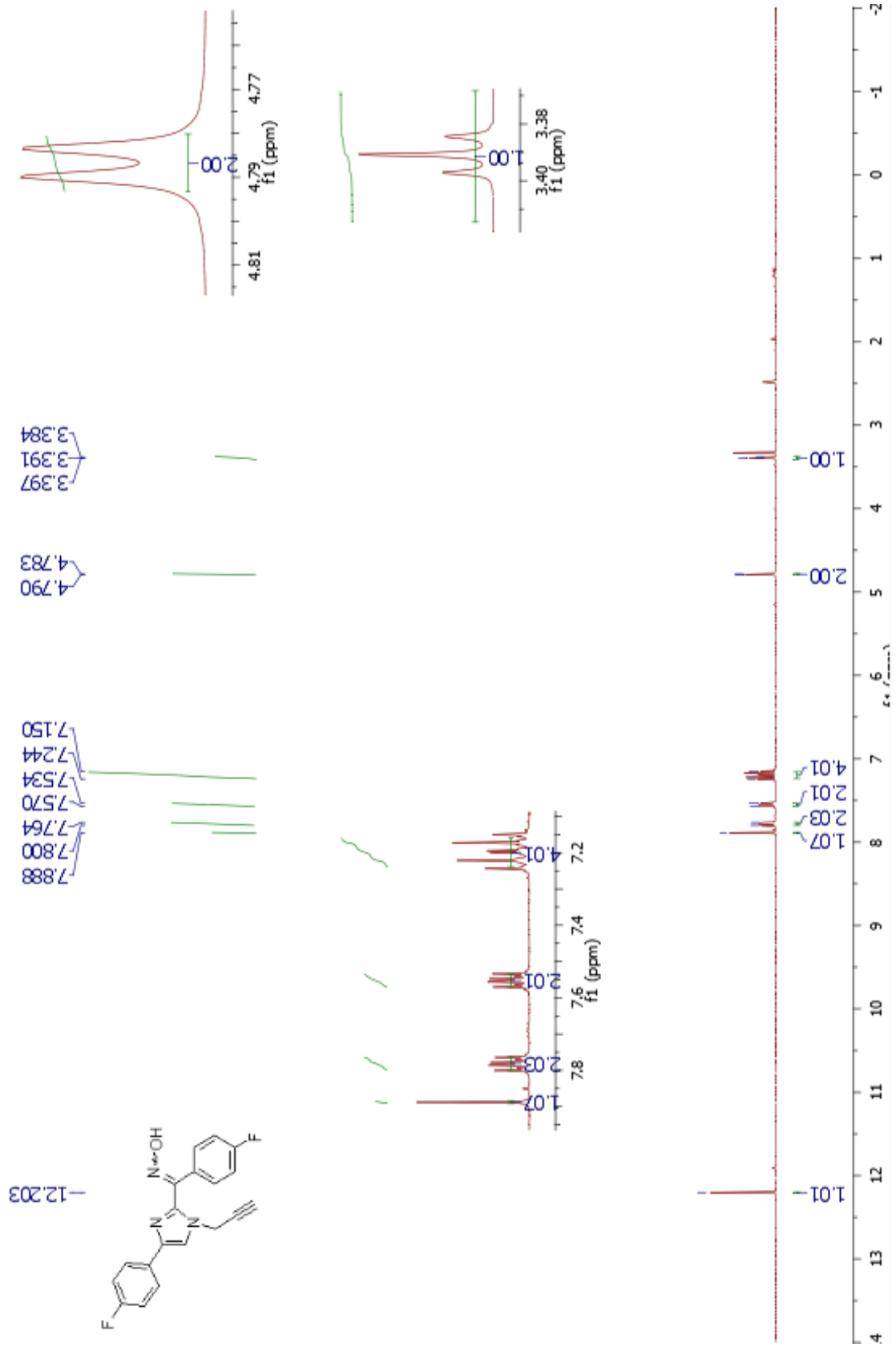
Ek 87. 56aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₃₁H₂₆N₄O₂ +H: 487.21285 spektrumu.

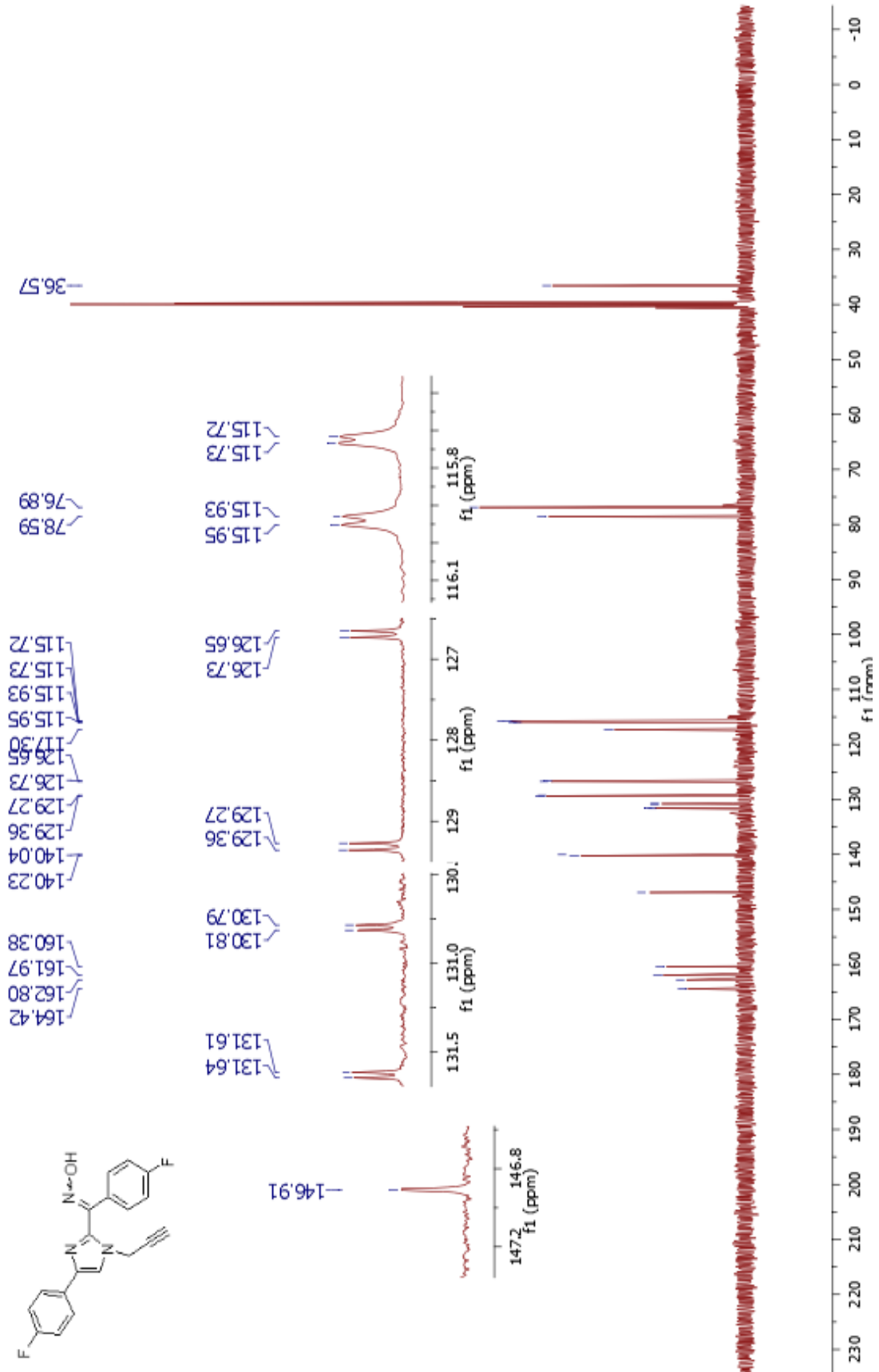
C:\TraceFinder\Data\...taranga\... 11/03/17 14:11:18

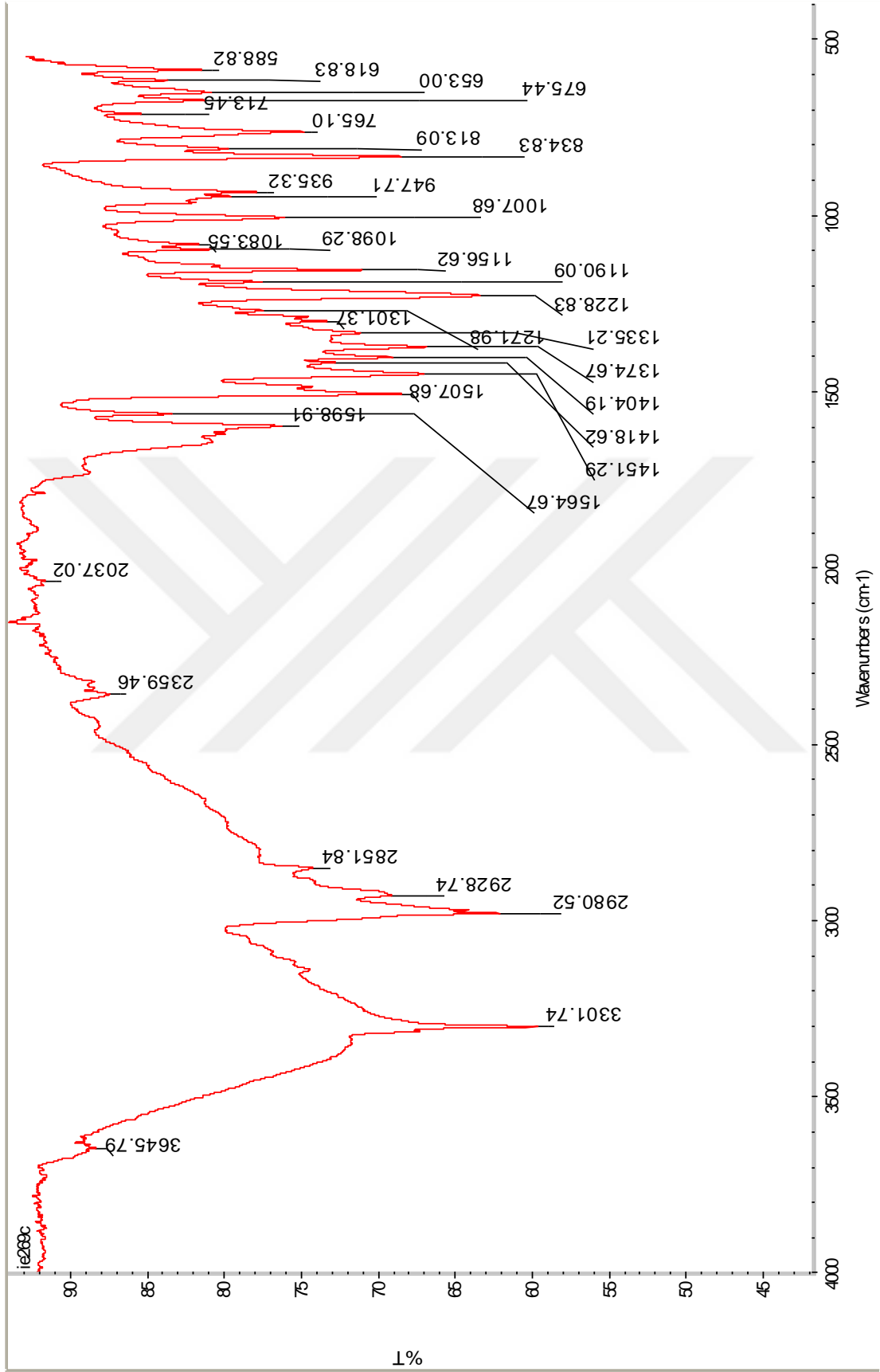


Ek 88. 56aa Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{31}H_{26}N_4O_2^+H$: 487.21475 spektrumu.

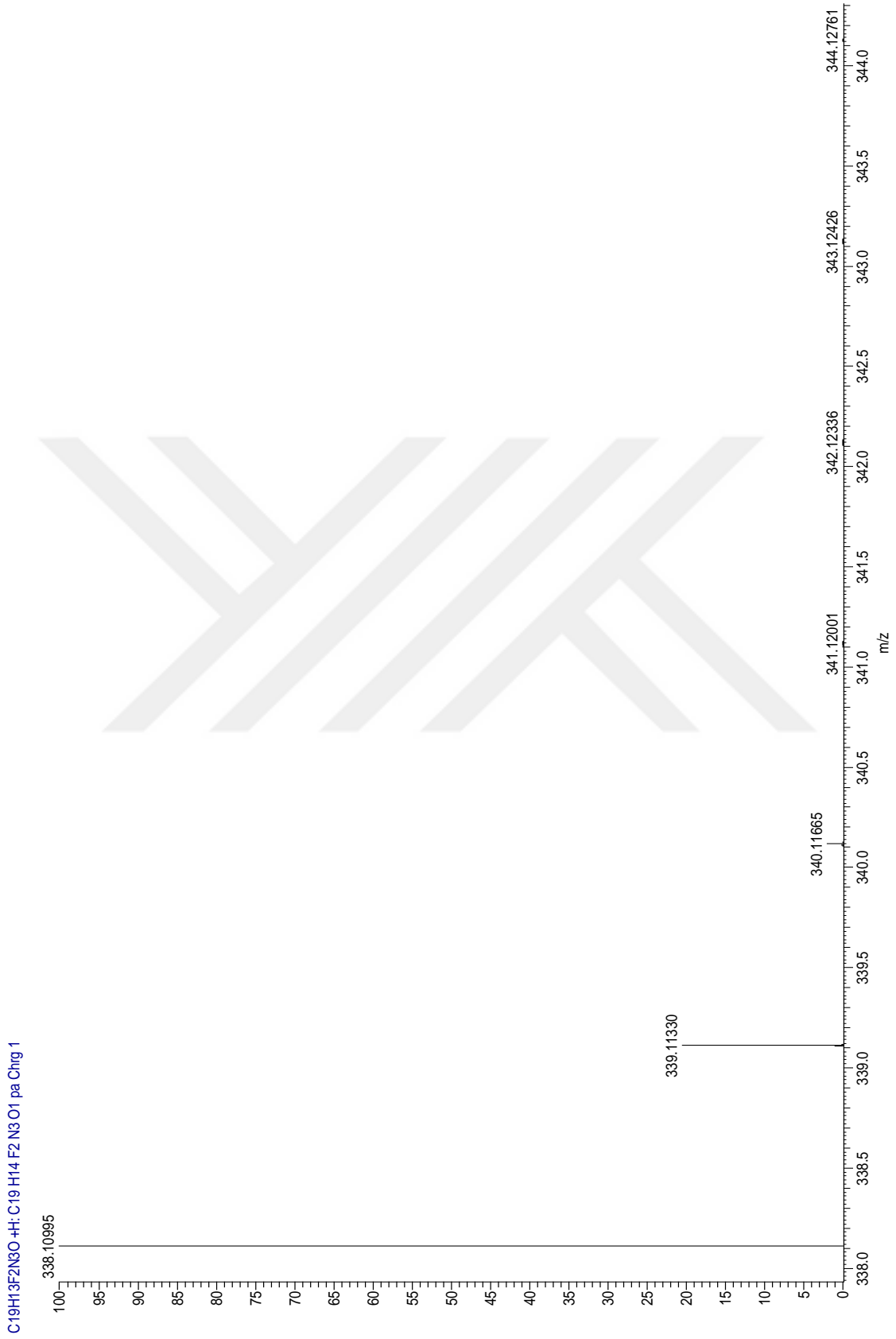
57a

Ek 89. 57a Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.

Ek 90. 57a Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

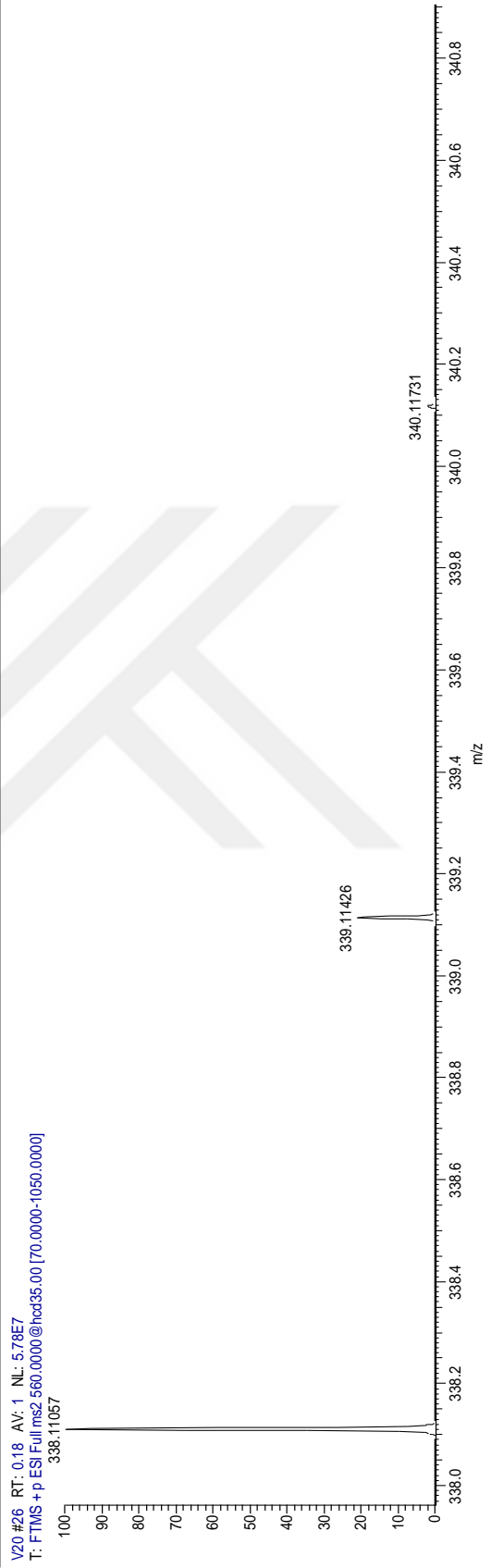
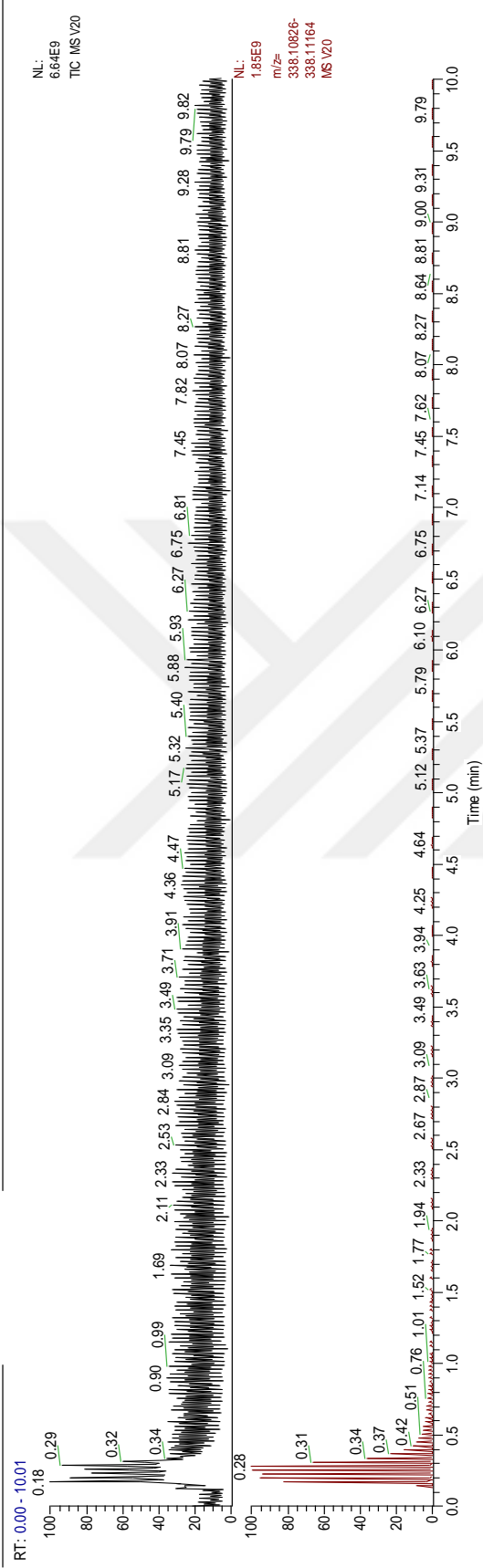


Ek 91. 57a Bileşinin IR spektrumu.



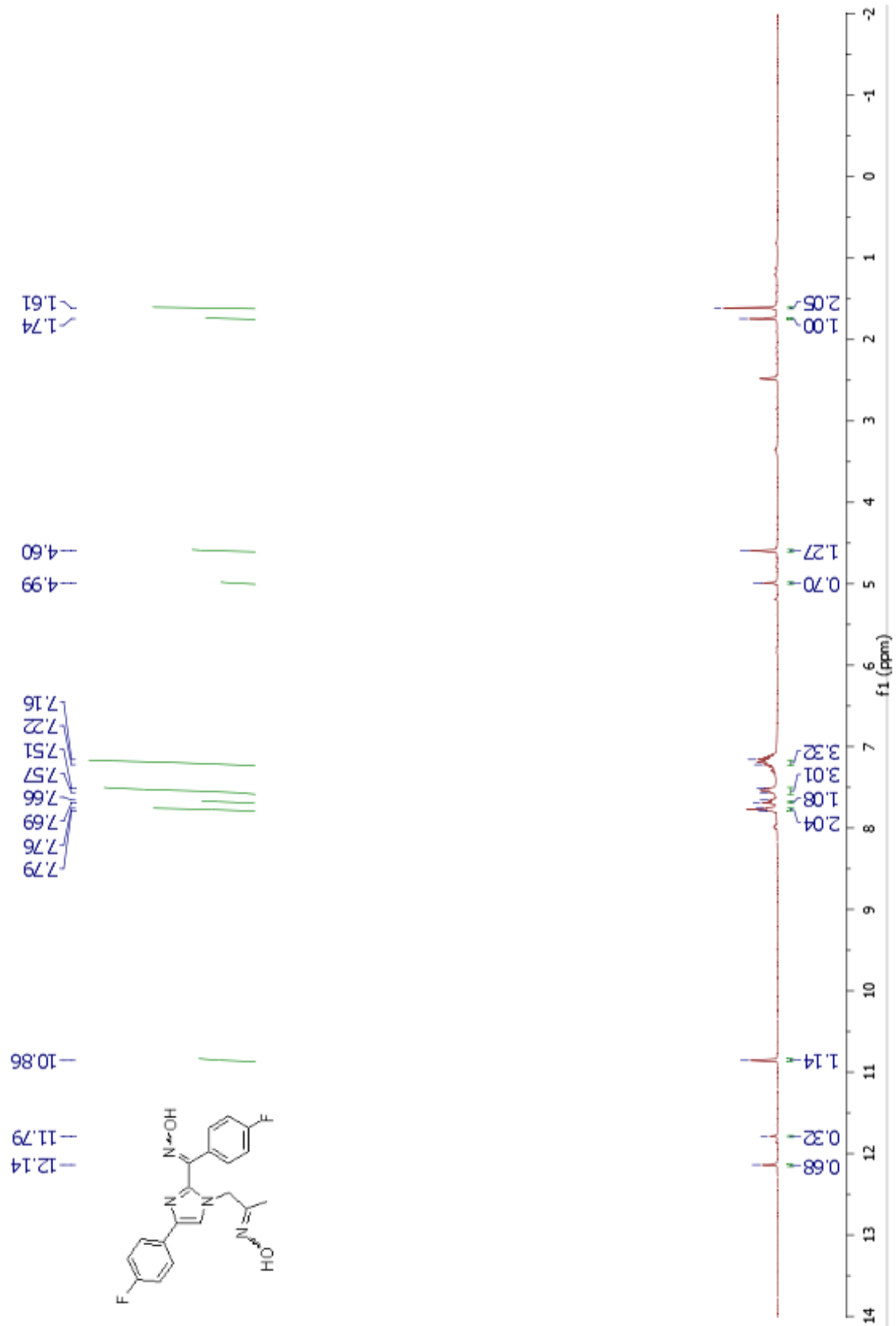
Ek 92. 57a Bileşığının LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₃F₂N₃O⁺H⁺: 338.10995 spektrumu.

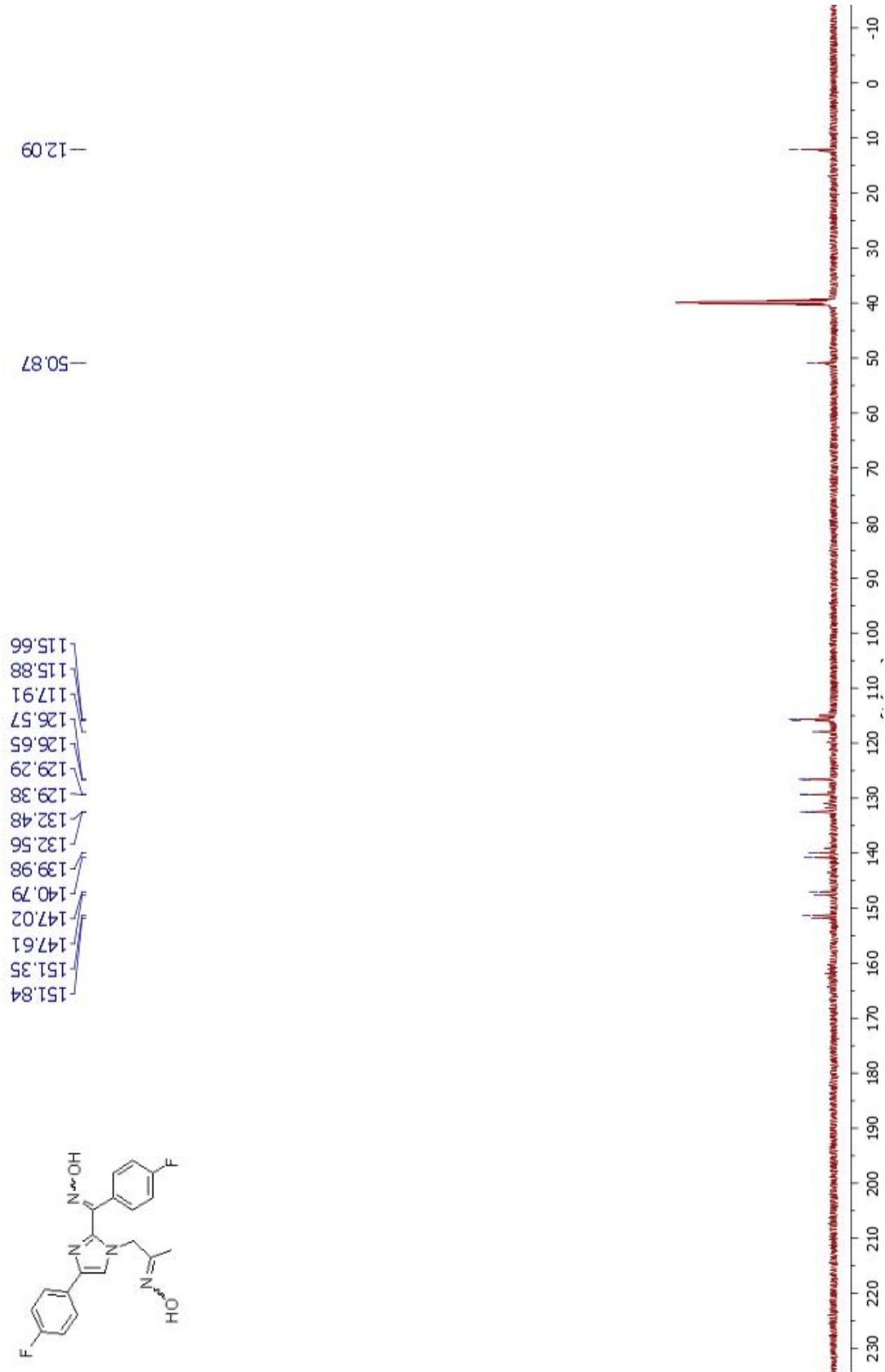
C:\TraceFinderData\...tarama\... 11/03/17 14:22:23



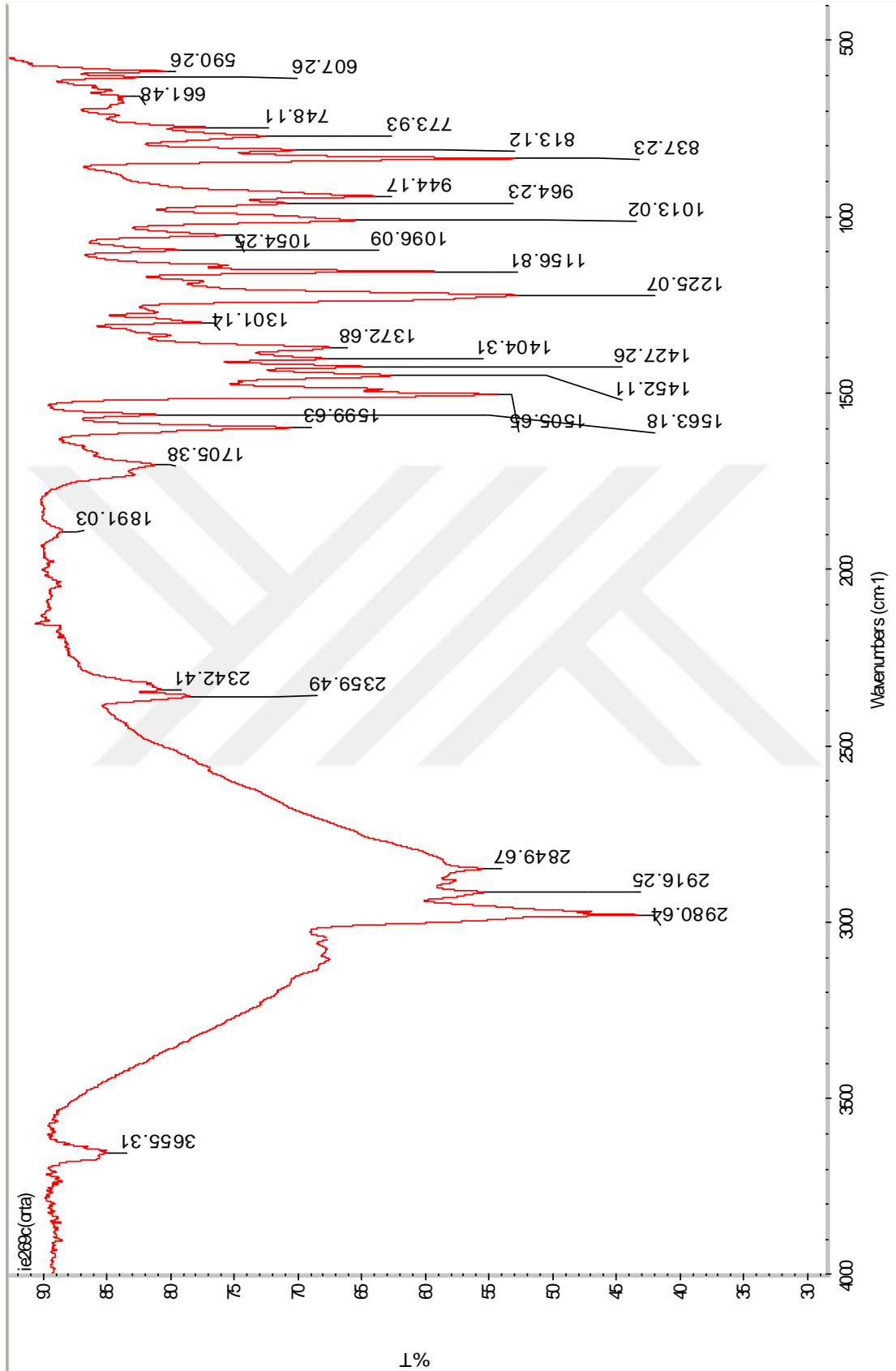
Ek 93. 57a Bileşiginin LC-MS-MS bulunan $C_{19}H_{13}F_2N_3O^+H$: 338.11057 spektrumu.

57aa

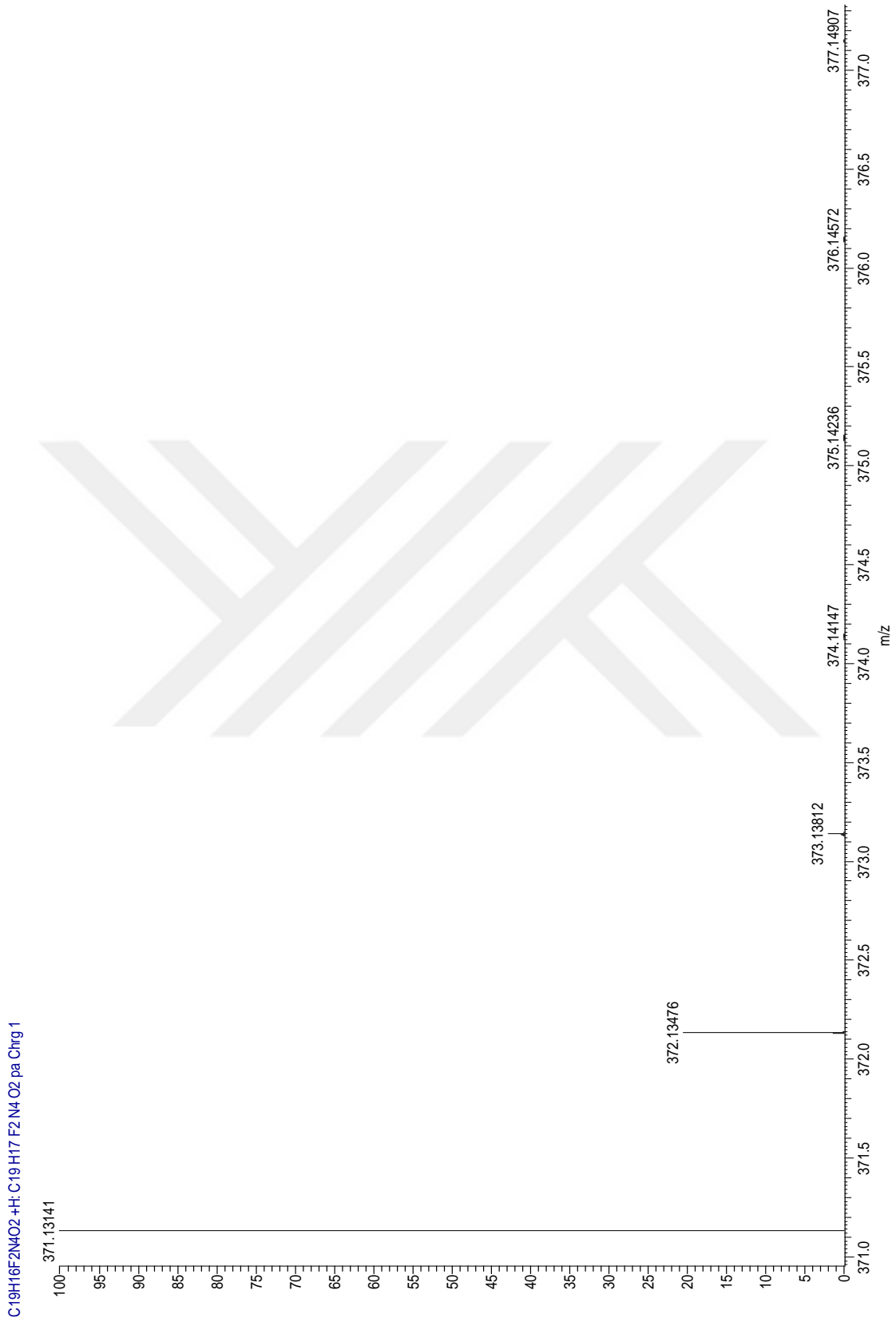
Ek 94. 57aa Bileşığının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 95. 57aa Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu.

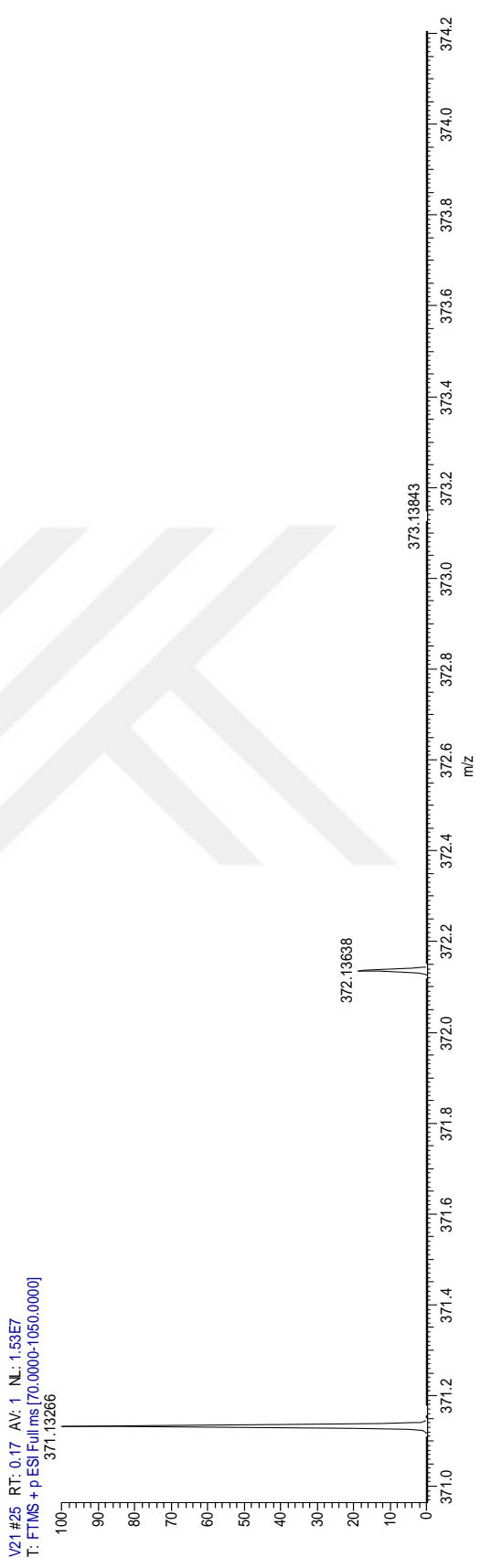
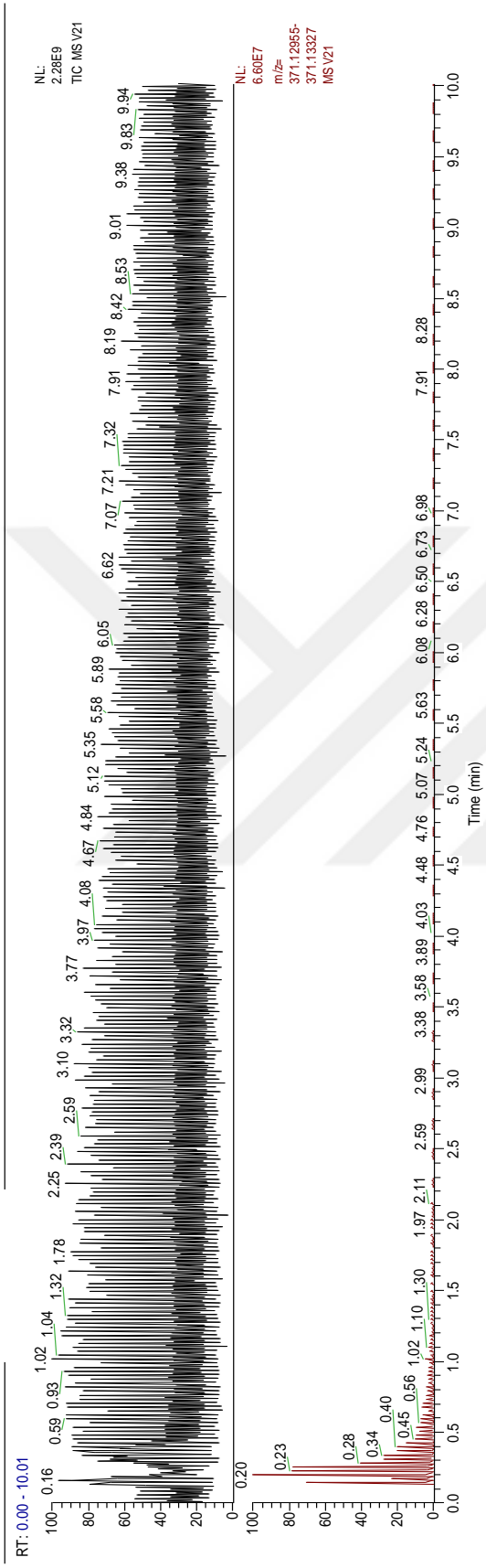


Ek 96. 57aa Bileşğinin IR spektrumu.



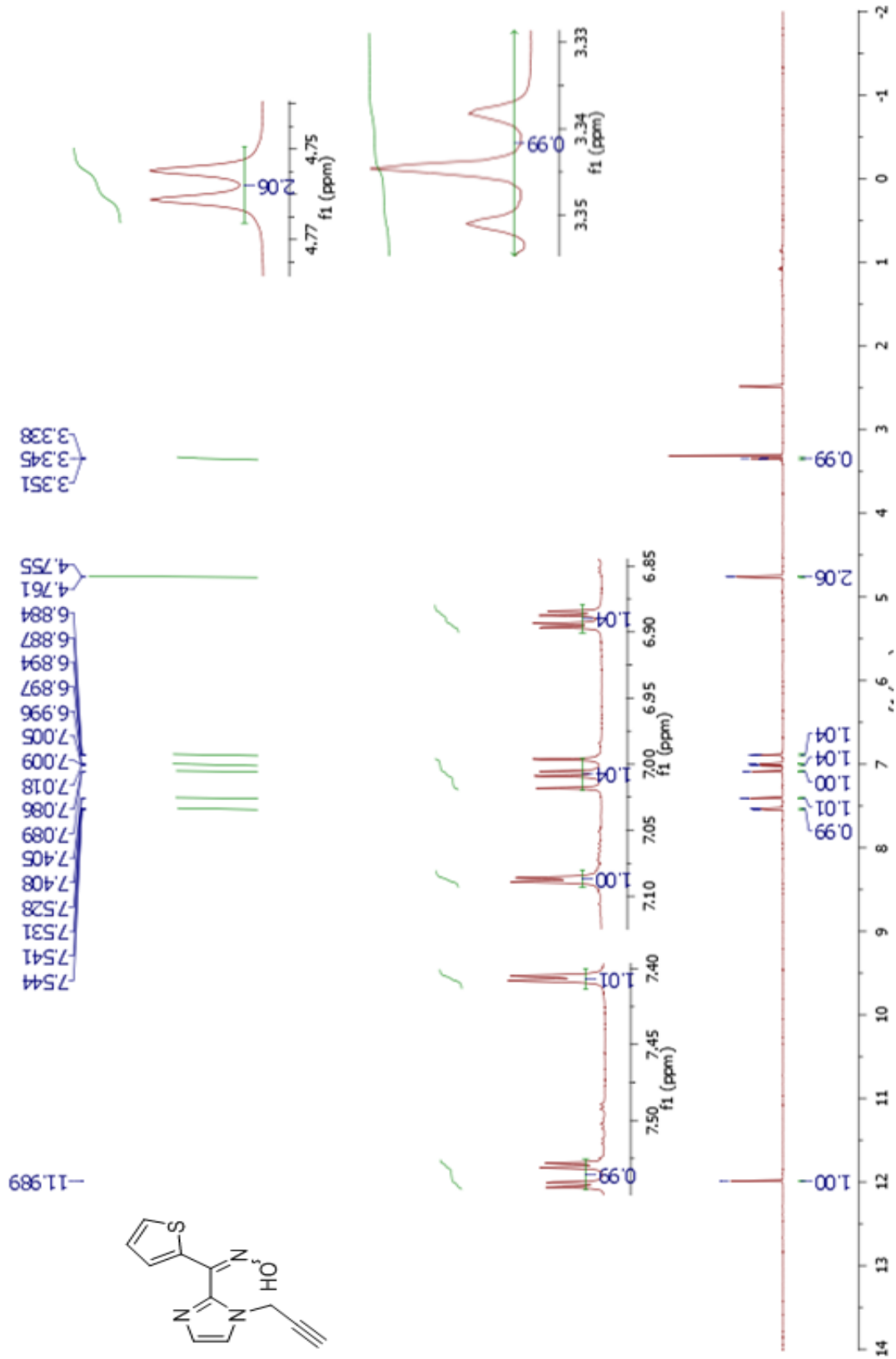
Ek 97. 57aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₆F₂N₄O₂⁺H: 371.13141 spektrumu.

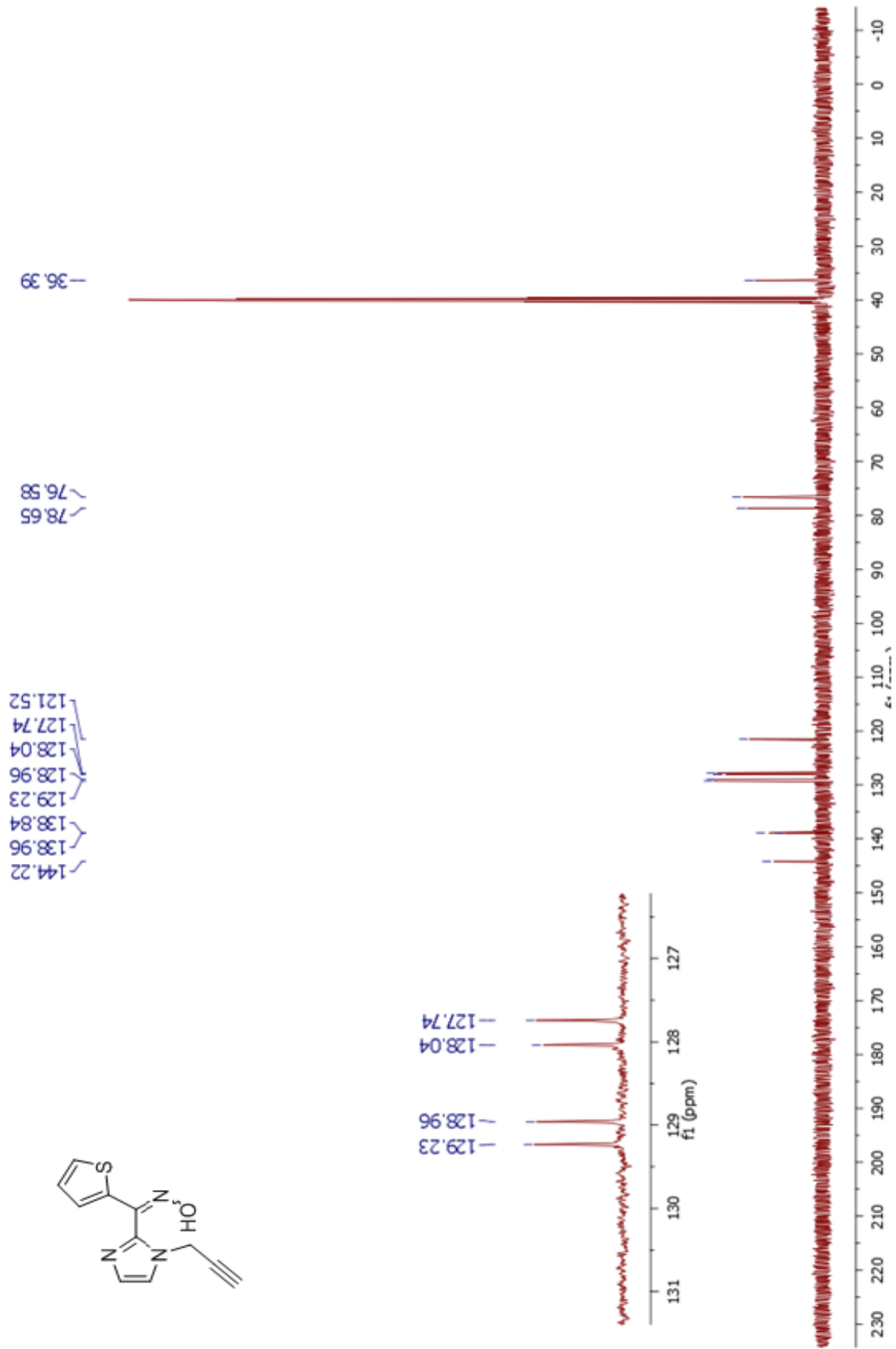
C:\TraceFinder\Data\...laranga\10-01\11\11
11/03/17 14:33:02



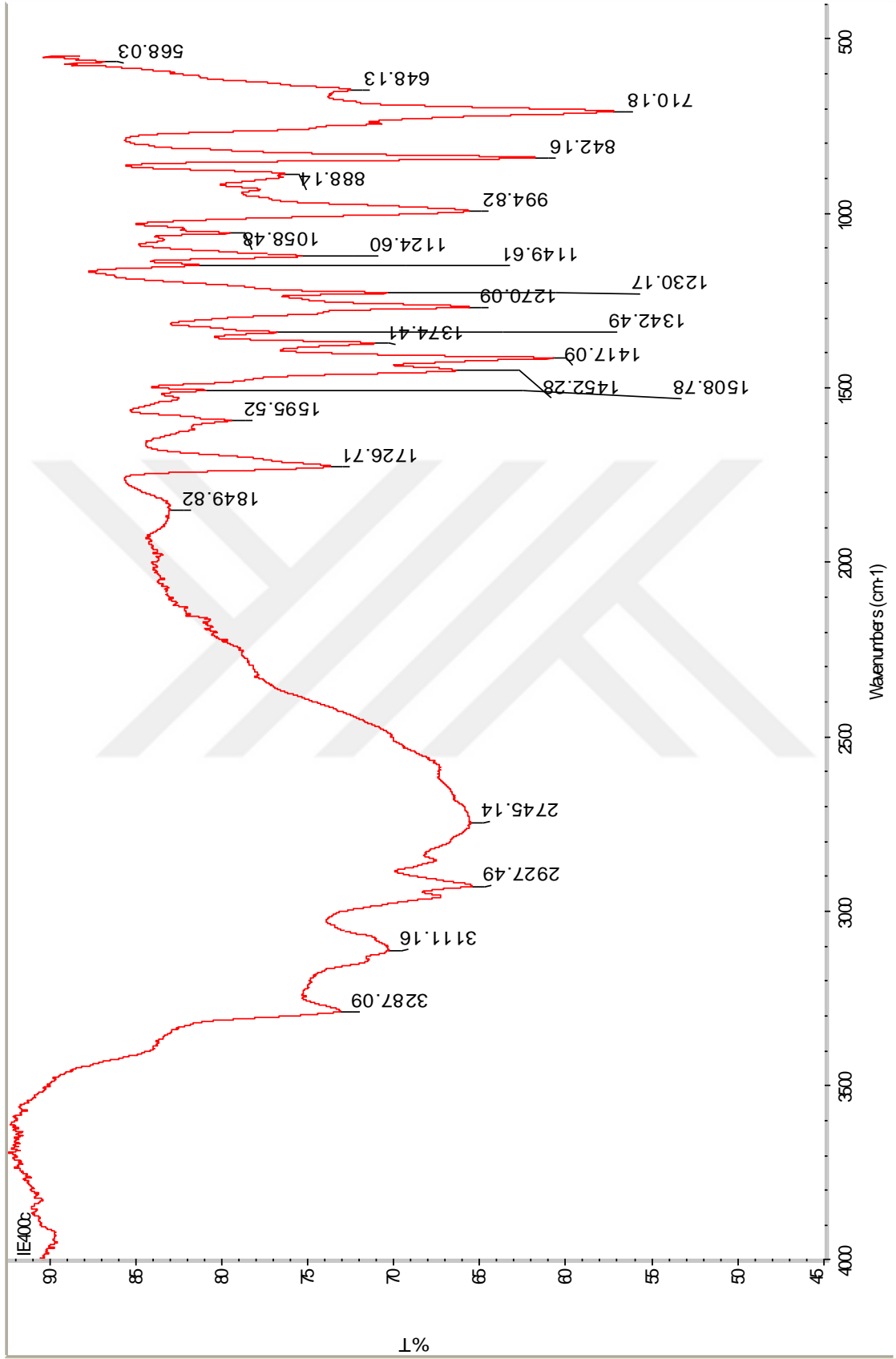
Ek 98. 57aa Bileşğinin LC-MS-MS bulunan C₁₉H₁₆F₂N₄O₂⁺H: 371.13266 spektrumu.

58a

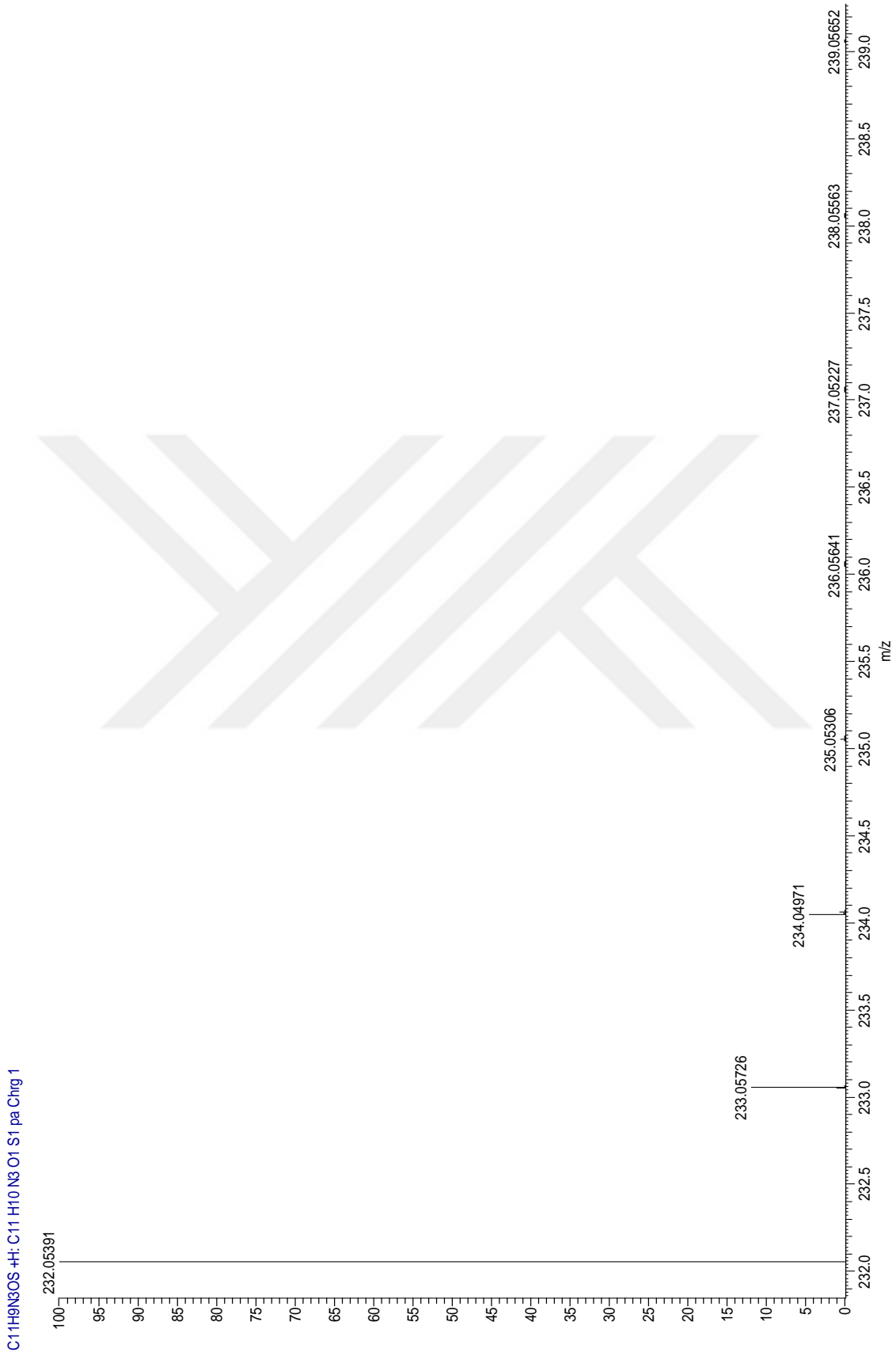
Ek 99. 58a Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 100. 58a Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



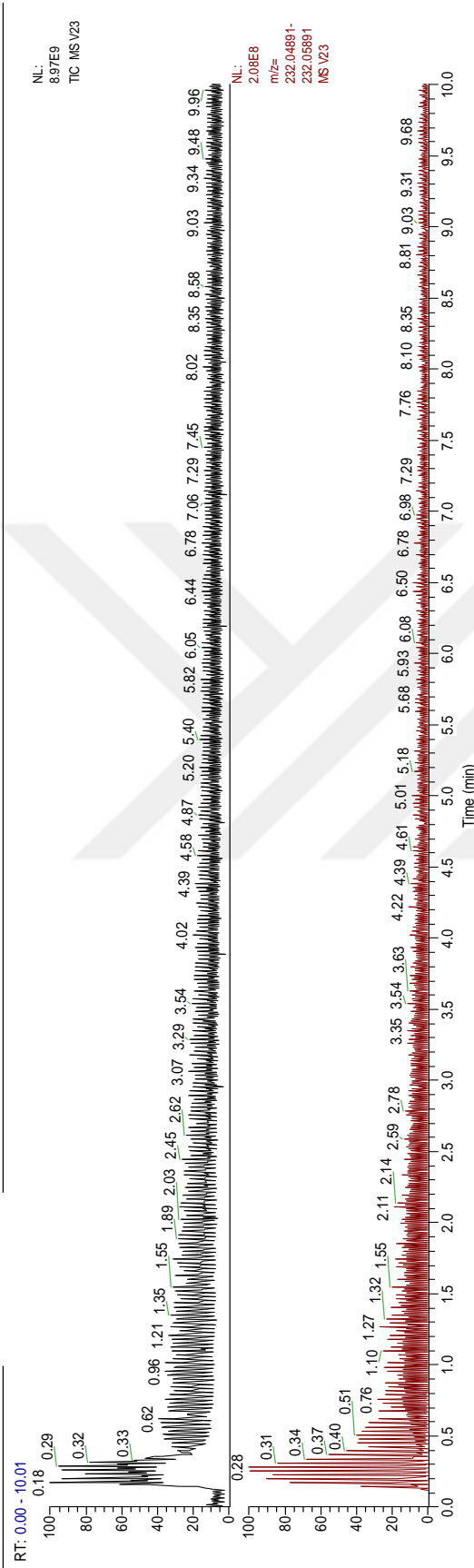
Ek 101. 58a Bileşğinin IR spektrumu.



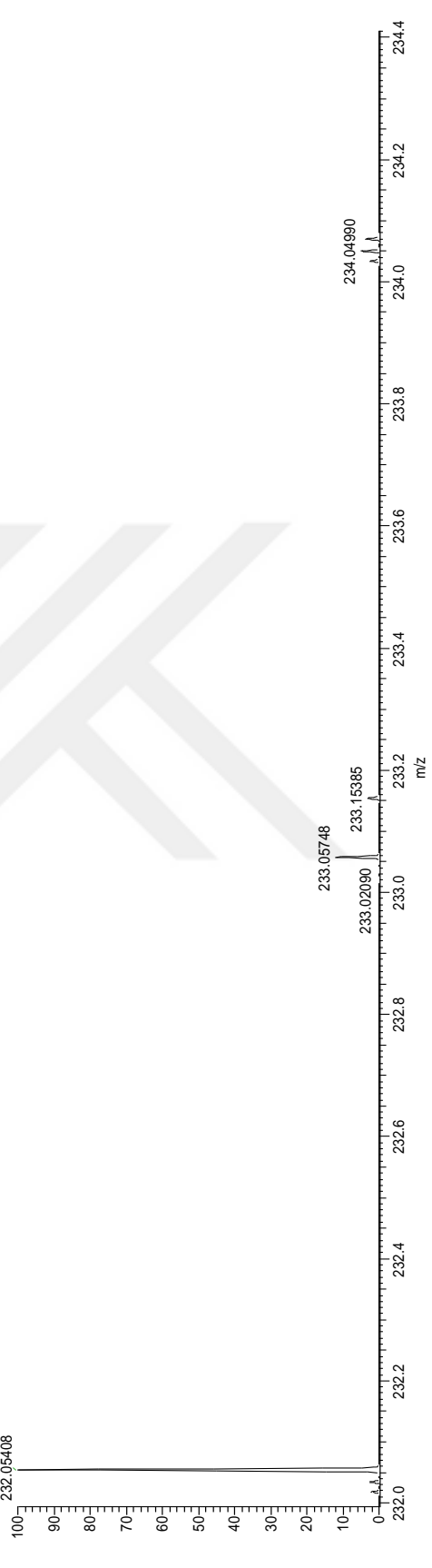
Ek 102. 58a Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₁₁H₉N₃OS +H: 232.05391 spektrumu.

11/03/17 14:54:47

C:\TraceFinderData\...Narama\...V23

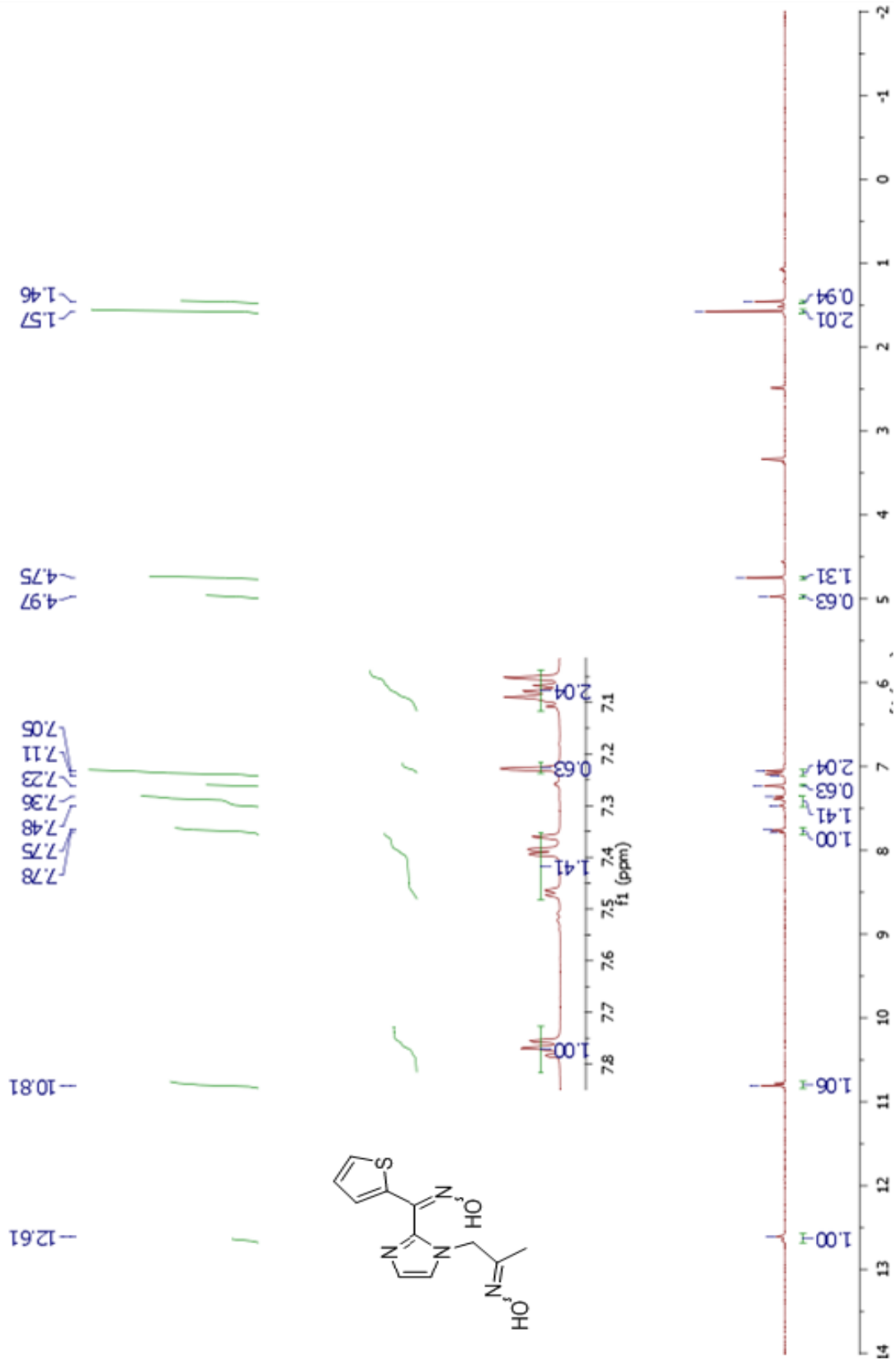


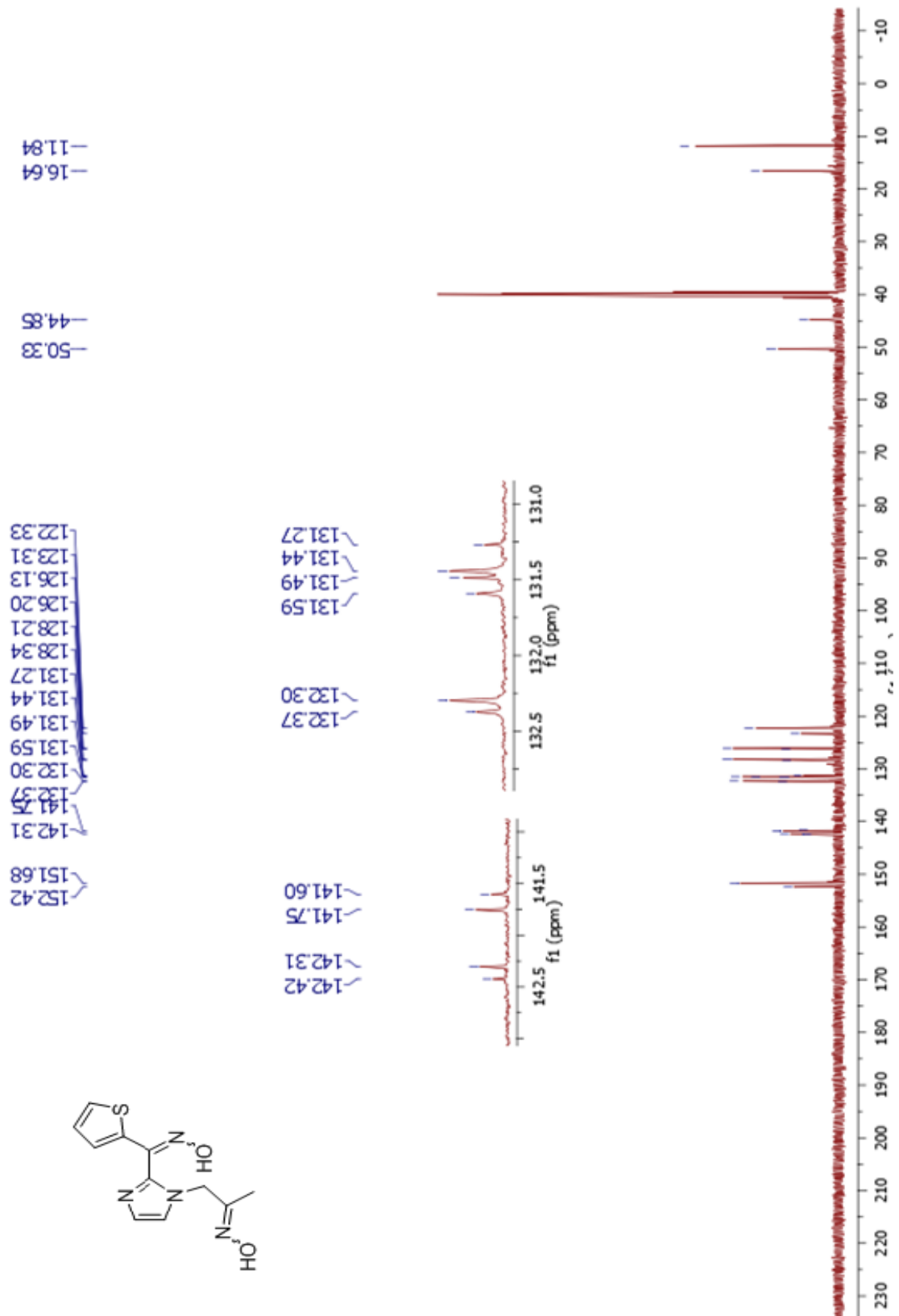
VZ3 #19 RT: 0.13 AV: 1 NL: 7.99E6
T: FTMS - pESI Full ms [70.0000-1050.0000]



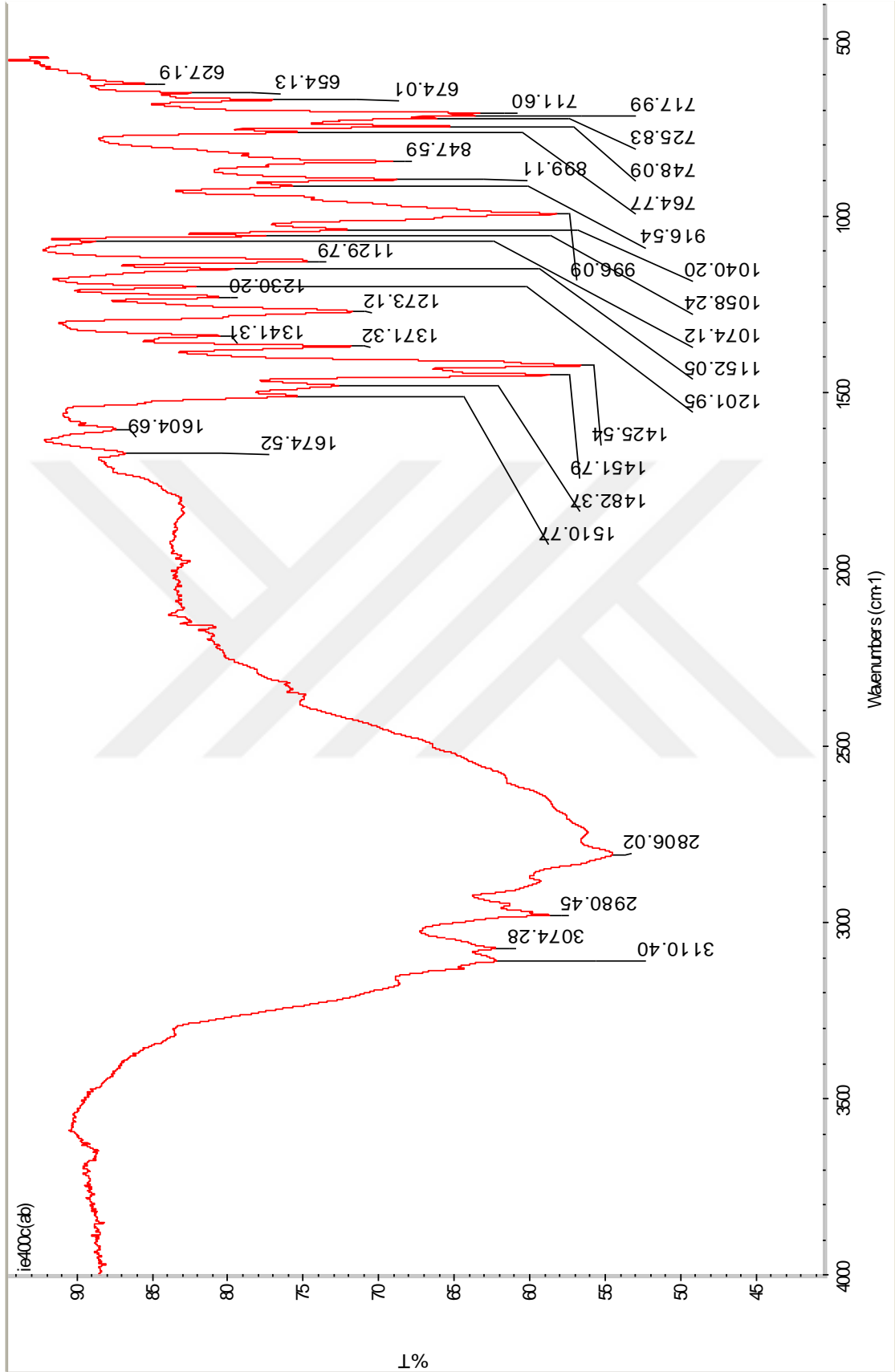
Ek 103. 58a Bileşığının LC-MS-MS bulunan C₁₁H₉N₃OS⁺H: 232.05408 spektrumu.

58aa

Ek 104. 58aa Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 105. 58aa Bileşinin ^{13}C -NMR spektrumu.



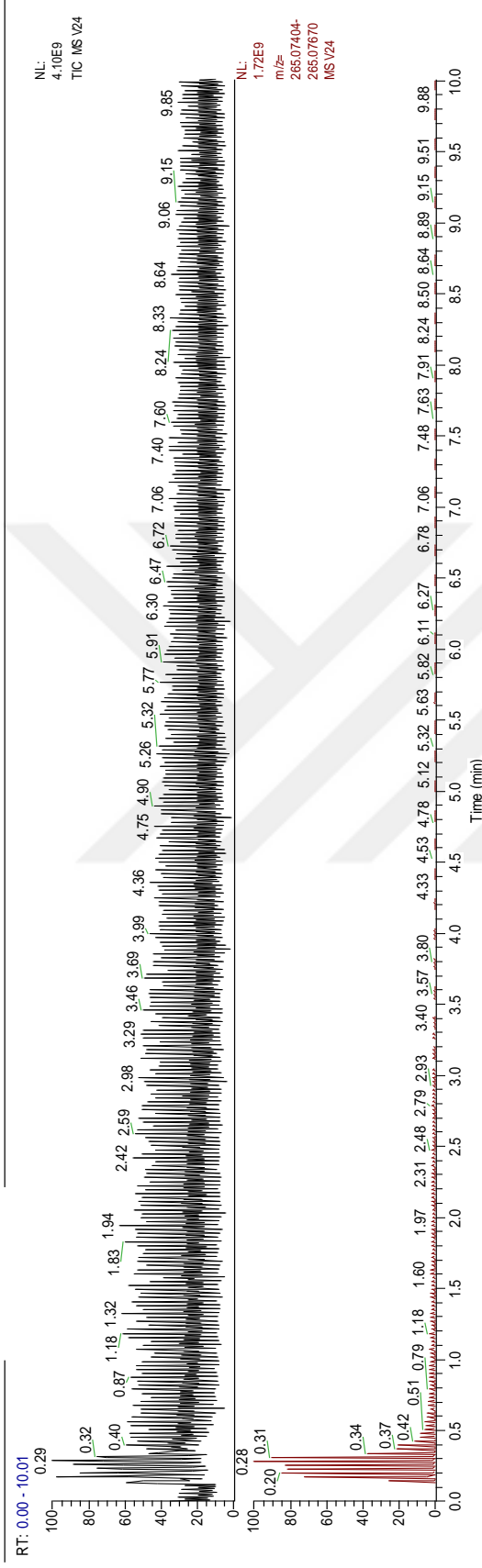
Ek 106. 58aa Bileşğinin IR spektrumu.



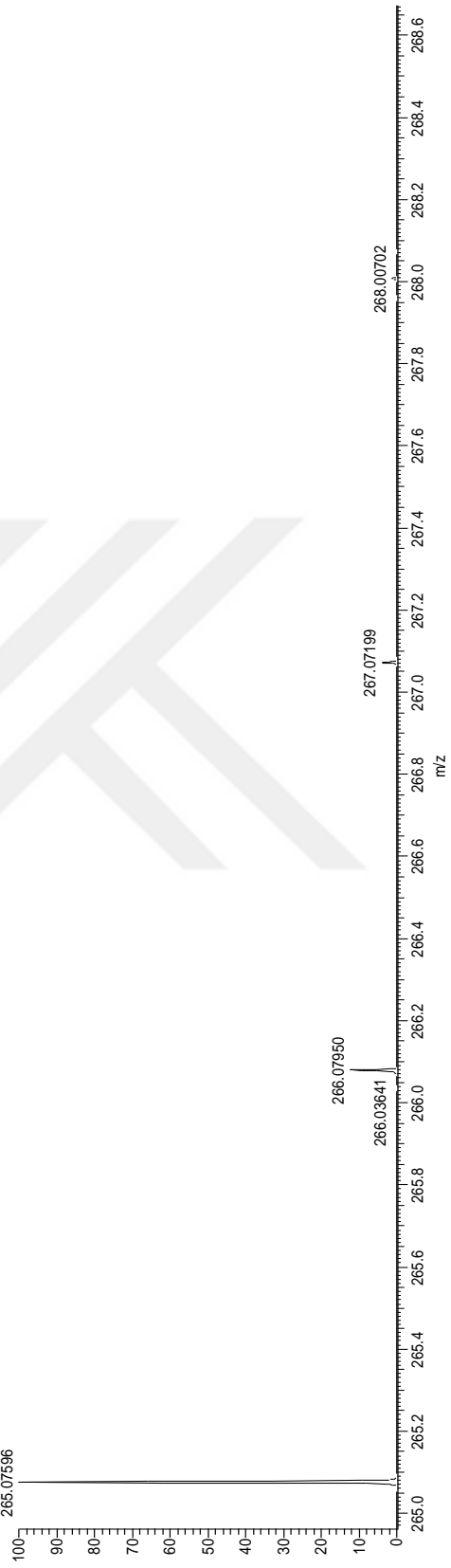
Ek 107. 58aa Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₁₁H₁₂N₄O₂S⁺H⁺: 265.07537 spektrumu.

11/03/17 15:05:24

C:\TraceFinderData\... \arama\... \V24

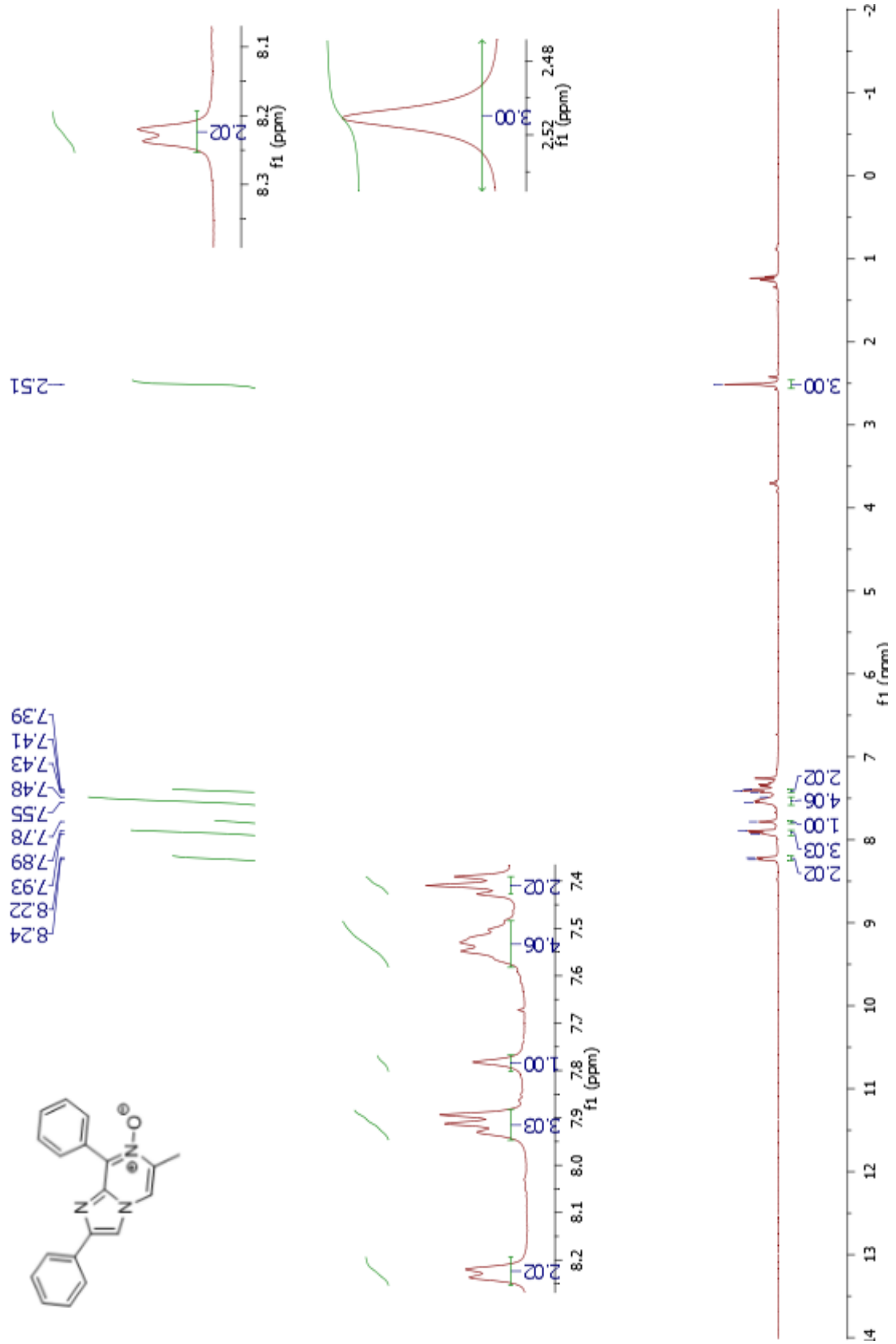


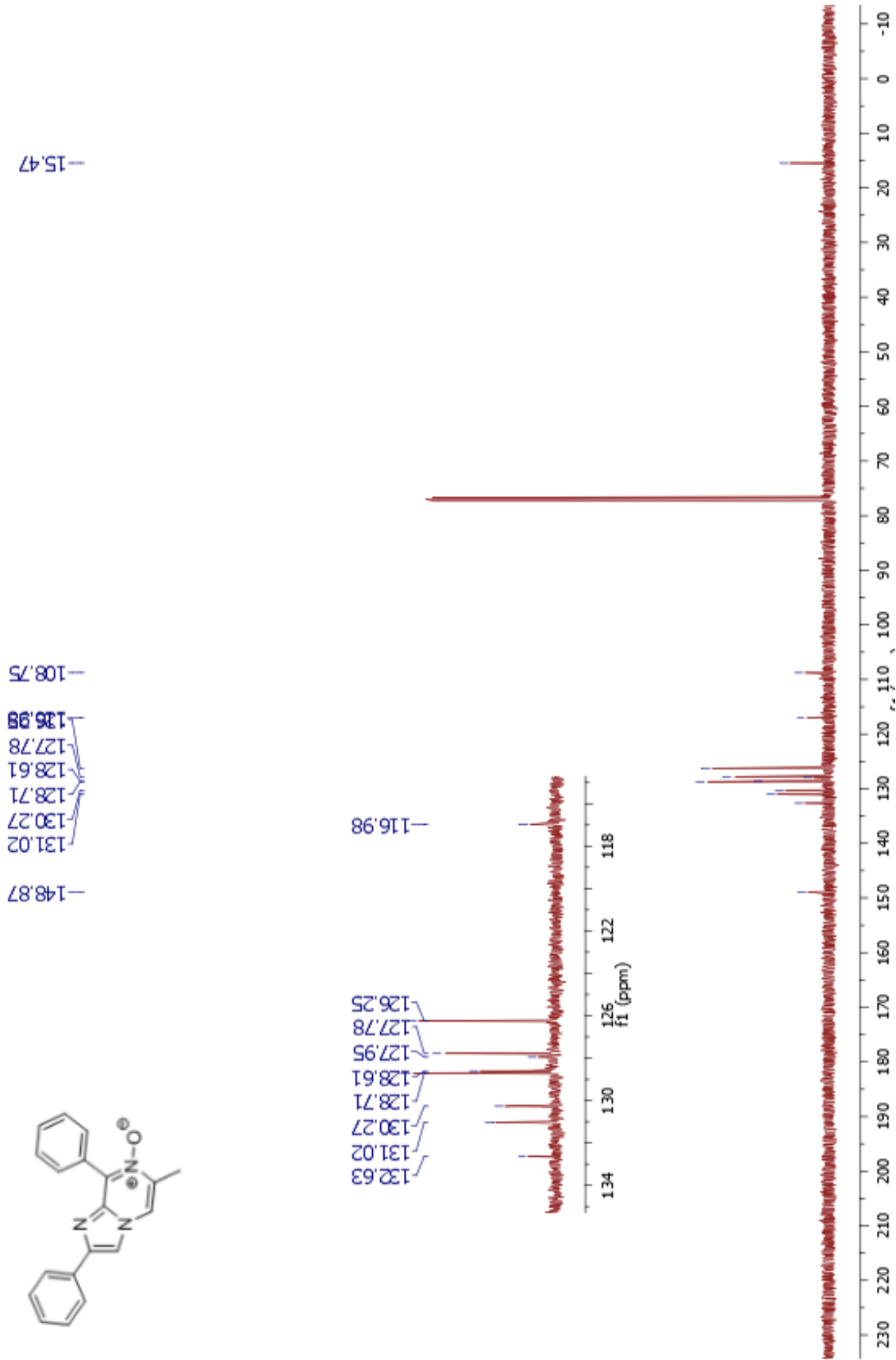
V24 #26 RT: 0.18 AV: 1 NL: 7.71E7
T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]
265.07596



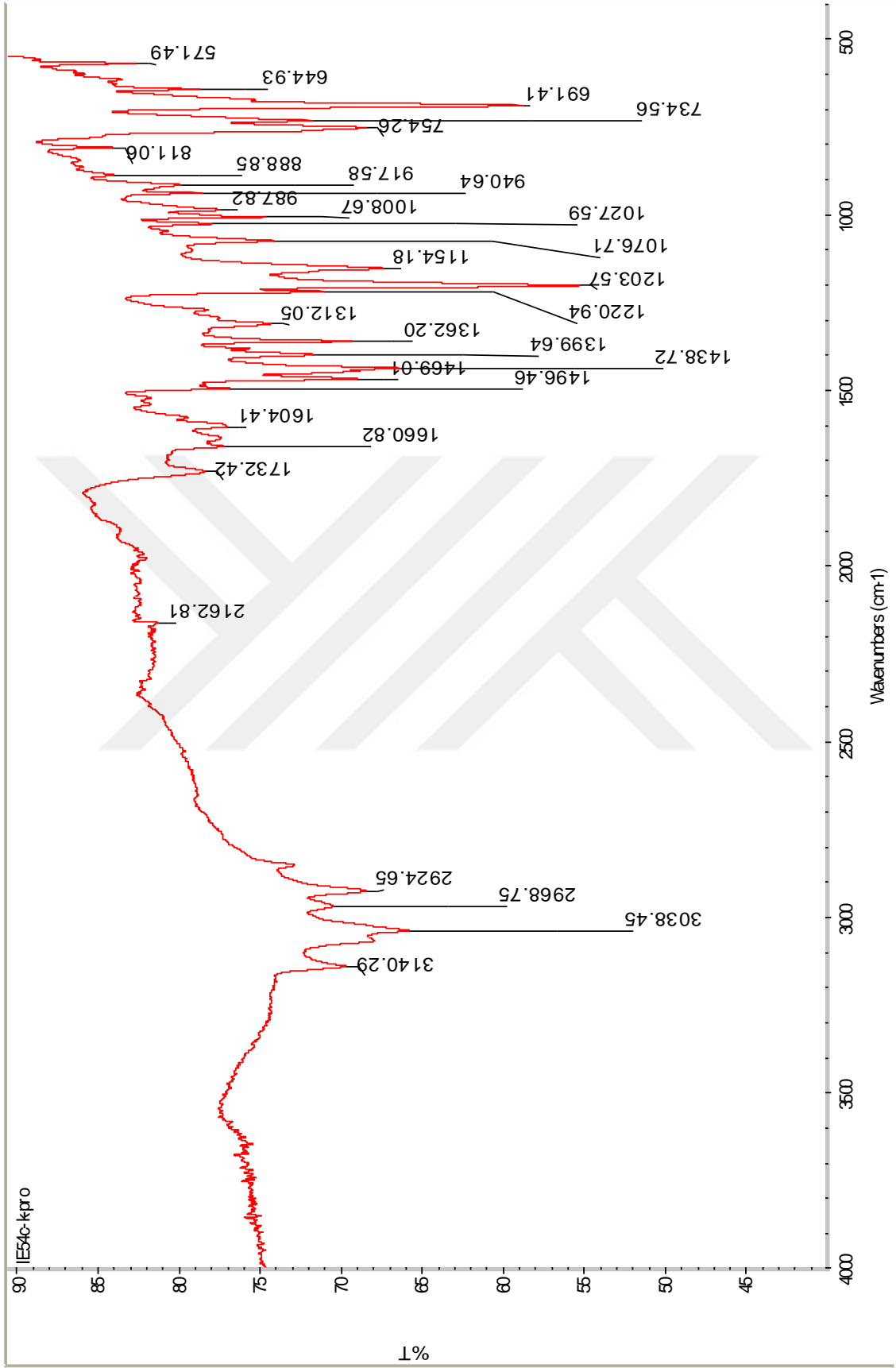
Ek 108. 58aa Bileşinin LC-MS-MS bulunan $C_{11}H_{12}N_4O_2S^+H$: 265.07596 spektrumu.

50b

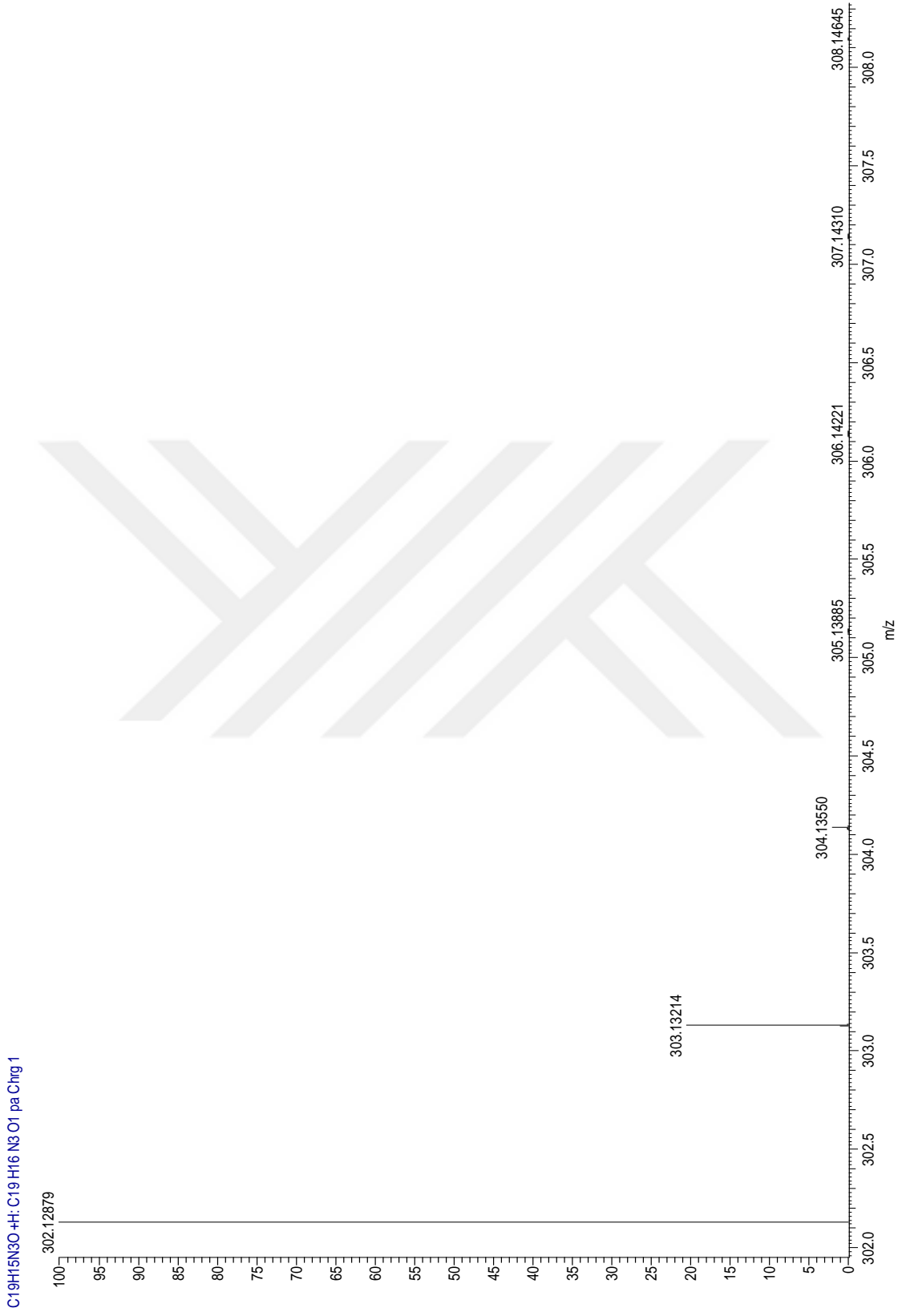
Ek 109. 50b Bileşinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 110. 50b Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

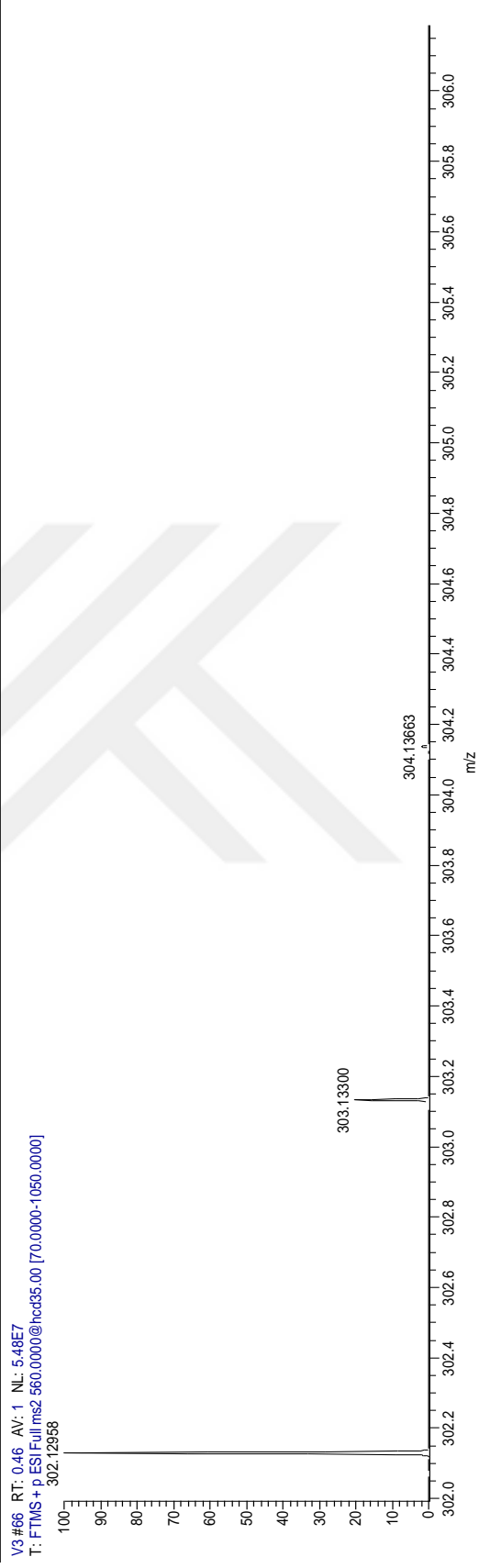
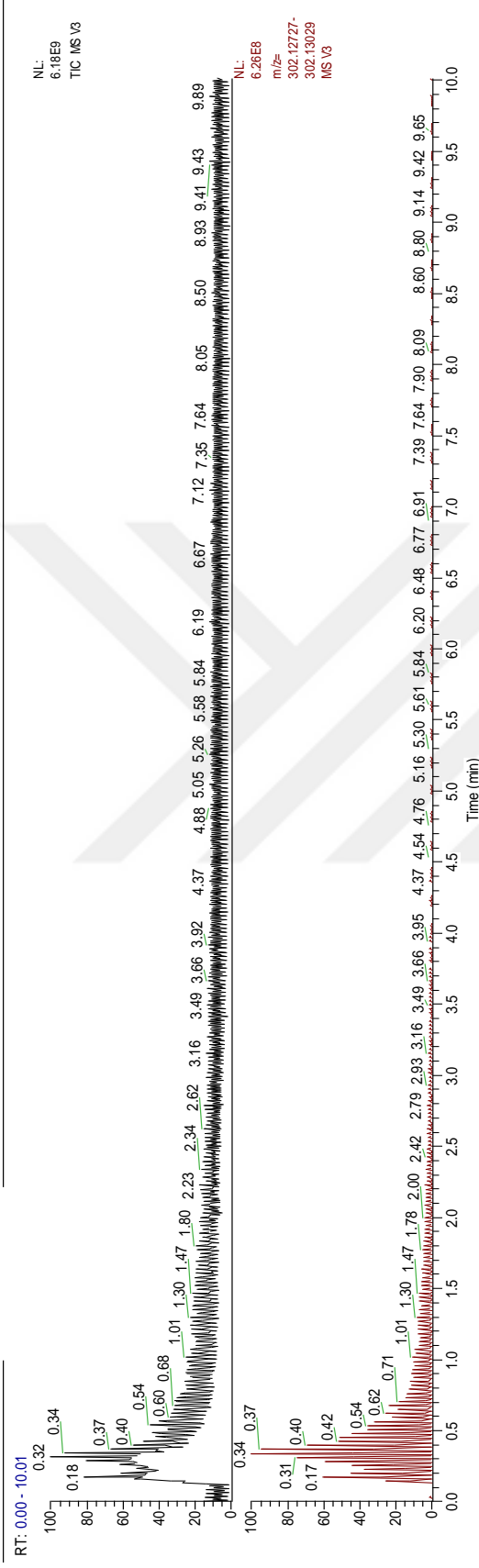


Ek 111. 50b Bileşinin IR spektrumu.



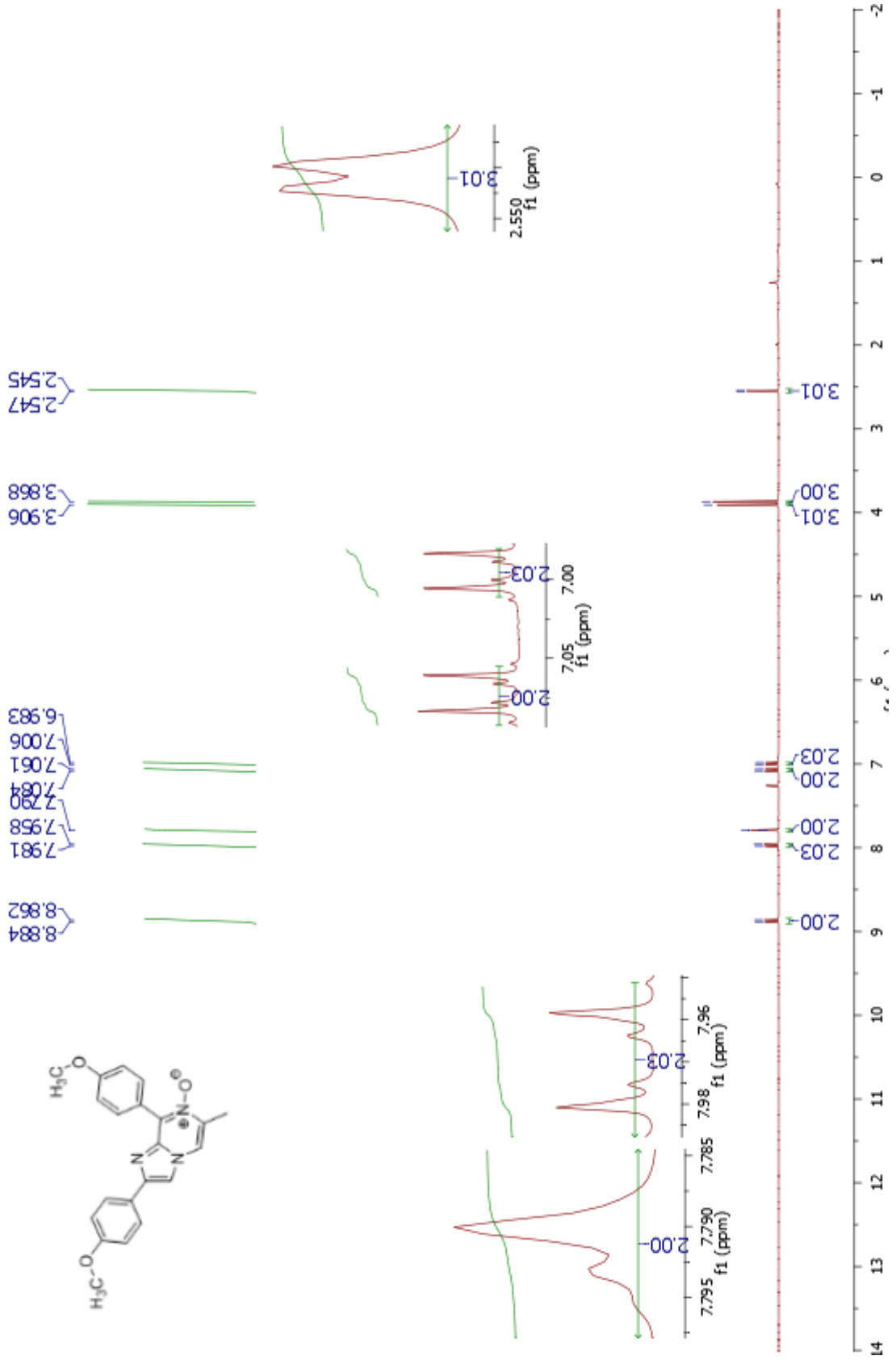
Ek 112. 50b Bileşiminin LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₅N₃O⁺H⁺: 302.12879 spektrumu.

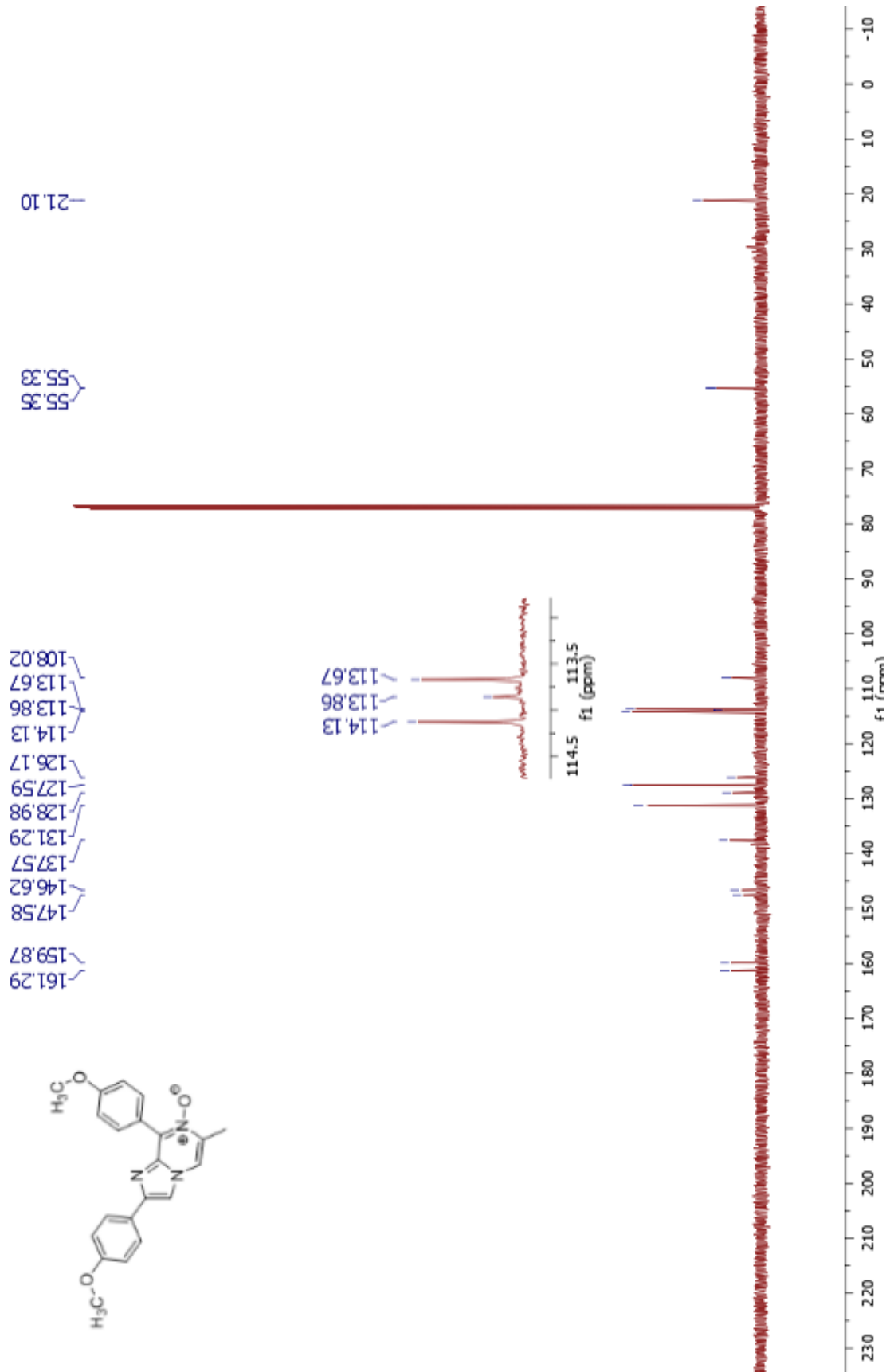
C:\TraceFinderData\...karama\... 11/03/17 11:18:22



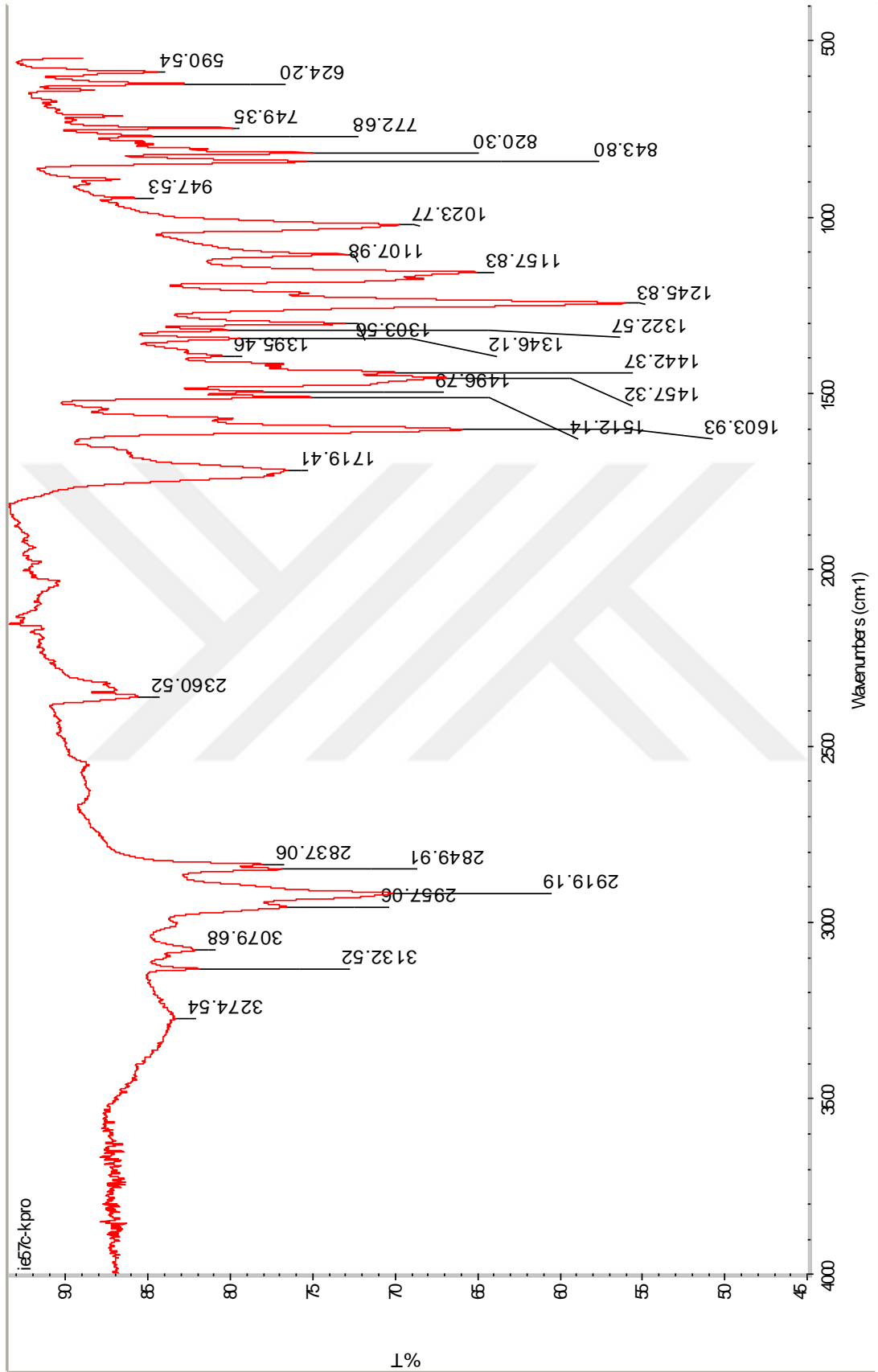
Ek 113. 50b Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{19}H_{15}N_3O^+H$: 302.12879 spektrumu.

51b

Ek 114. 51b Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

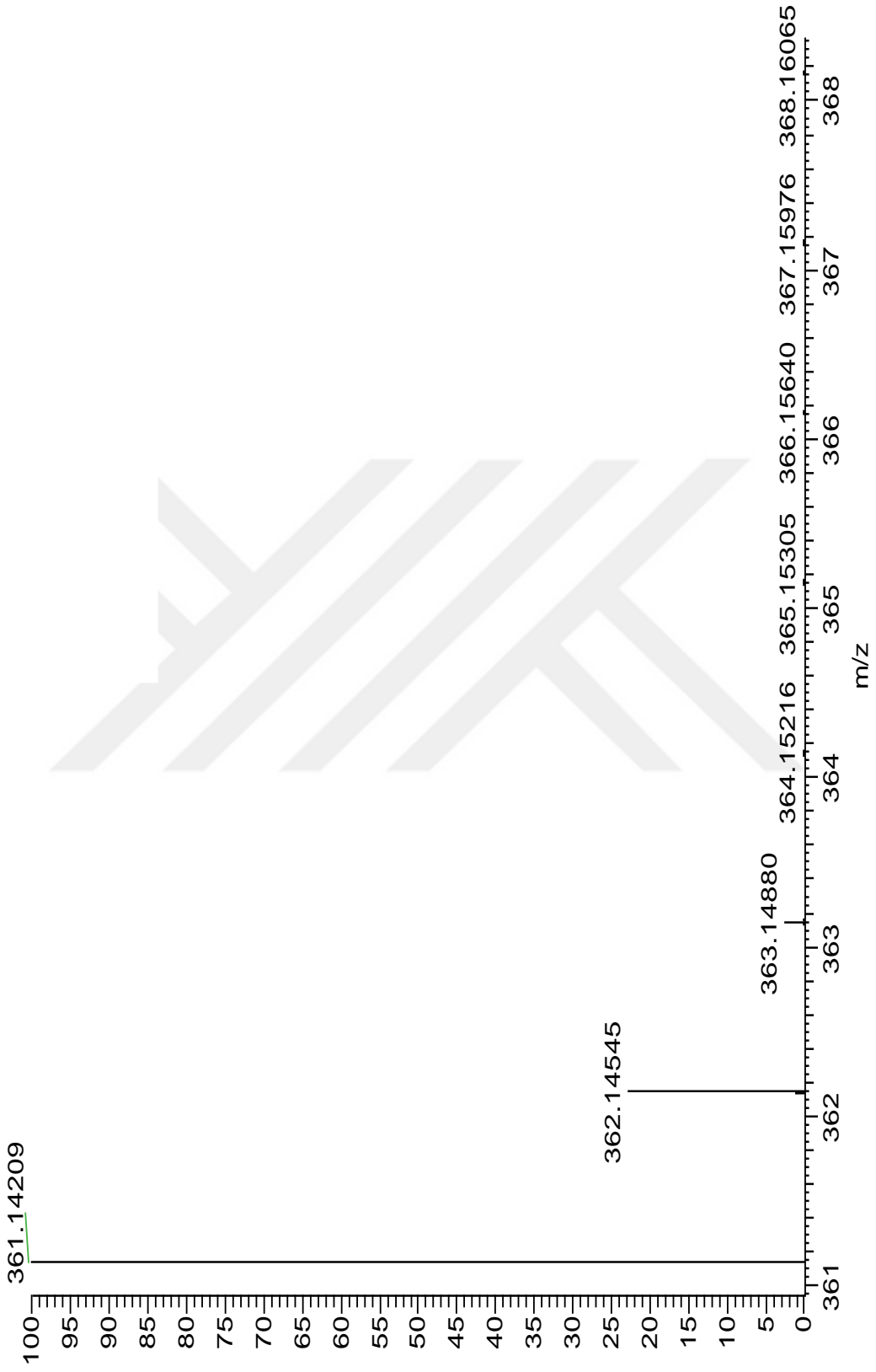


Ek 115. 51b Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

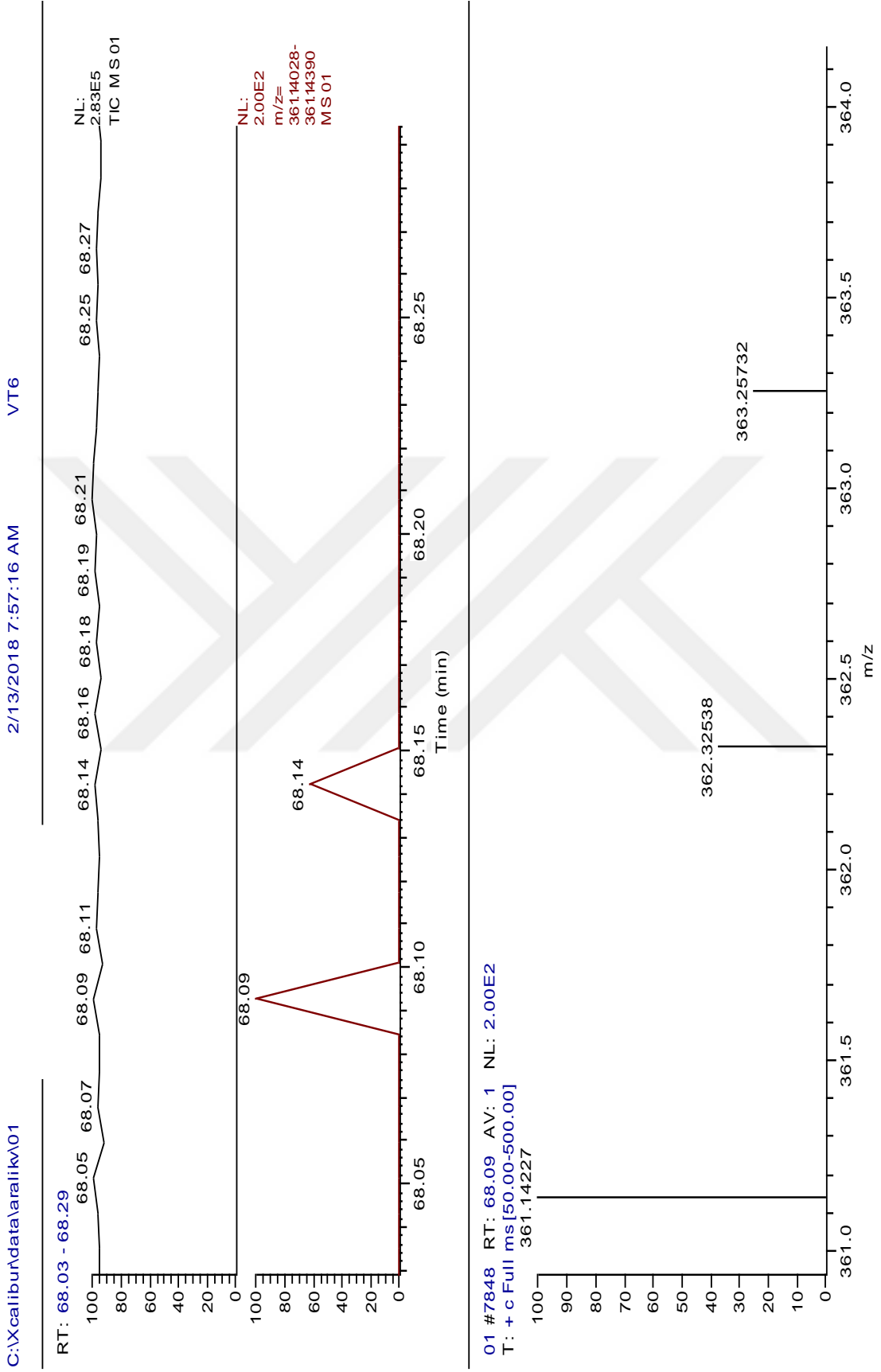


Ek 116. 51b Bileşinin IR spektrumu.

C₂₁H₁₉N₃O₃: C₂₁ H₁₉ N₃ O₃ pa Chrg 1

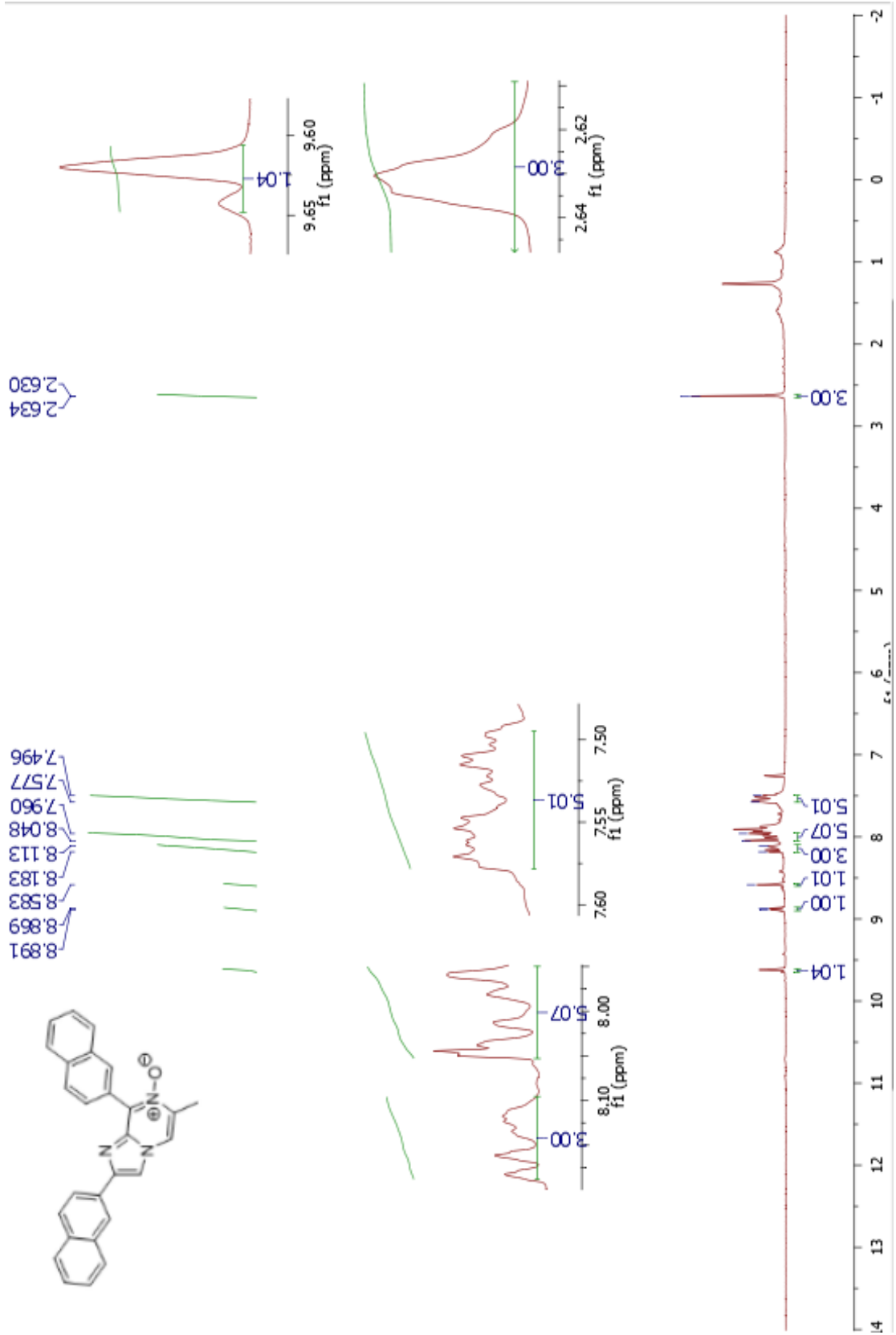


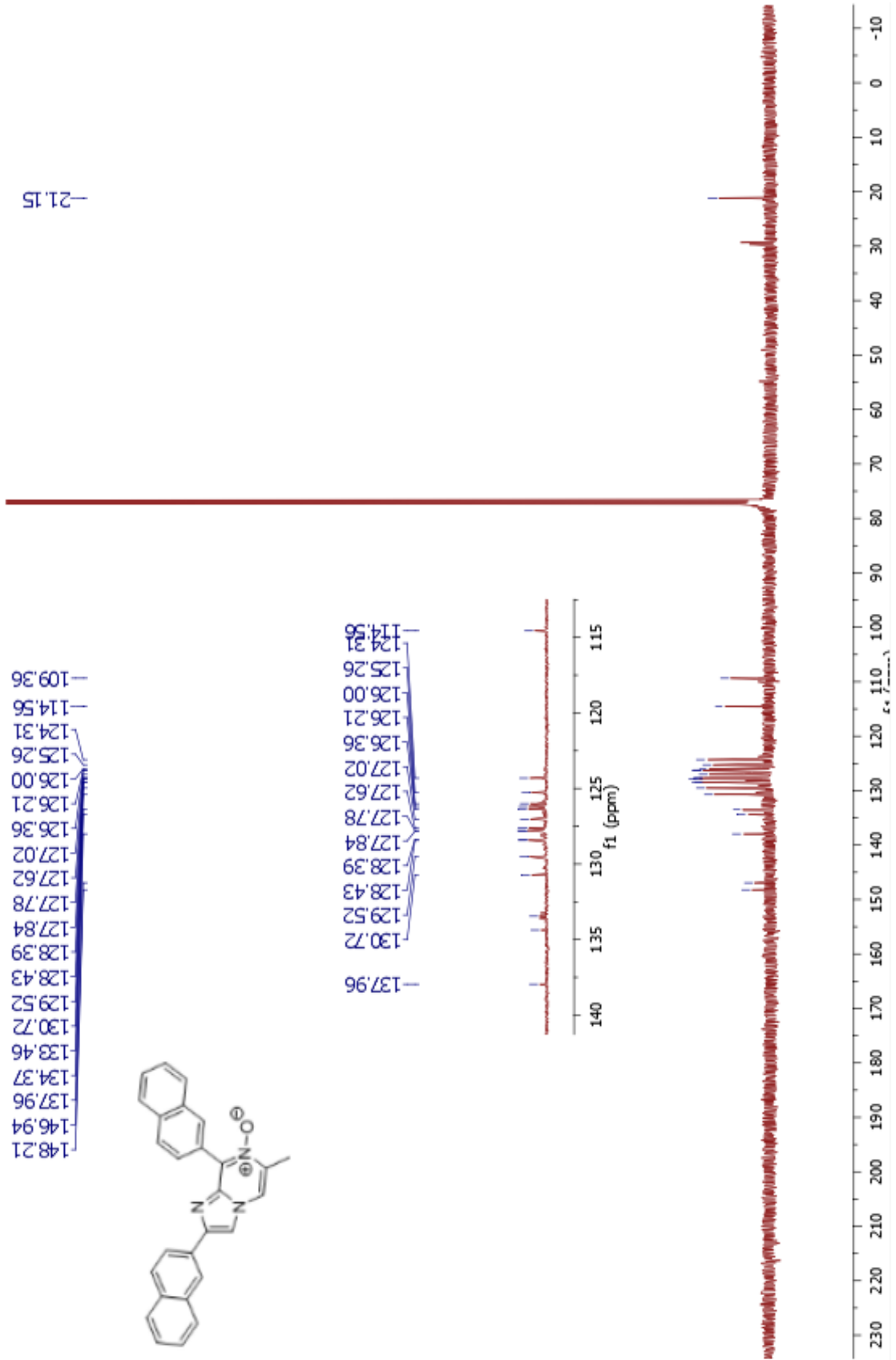
Ek 117. 51b Bileşğinin GC-MS hesaplanan C₂₁H₁₉N₃O₃: 361.14209 spektrumu.



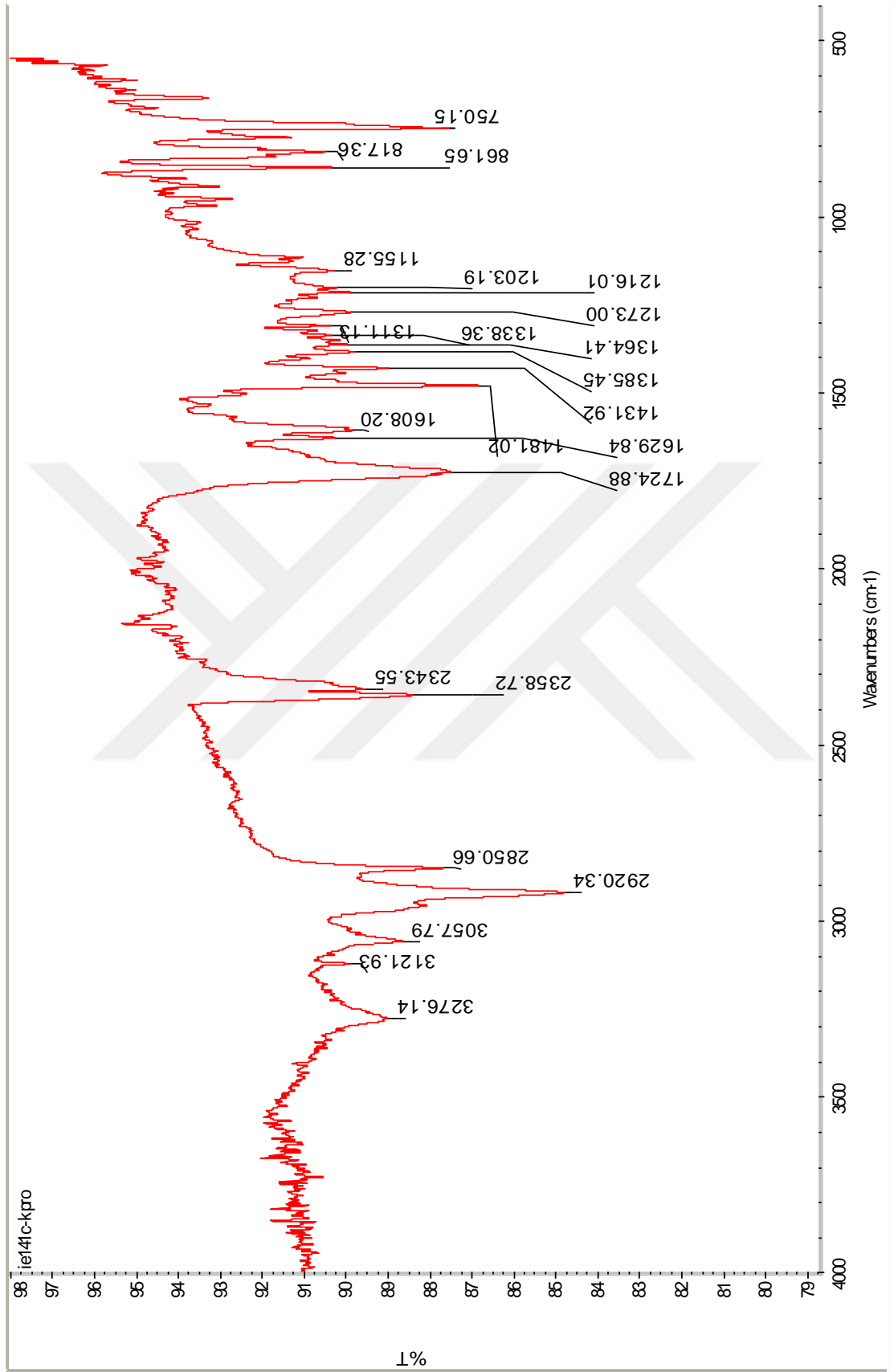
Ek 118. 51b Bileşğinin GC- MS bulunan C₂₁H₁₉N₃O₃: 361.14227 spektrumu.

53b

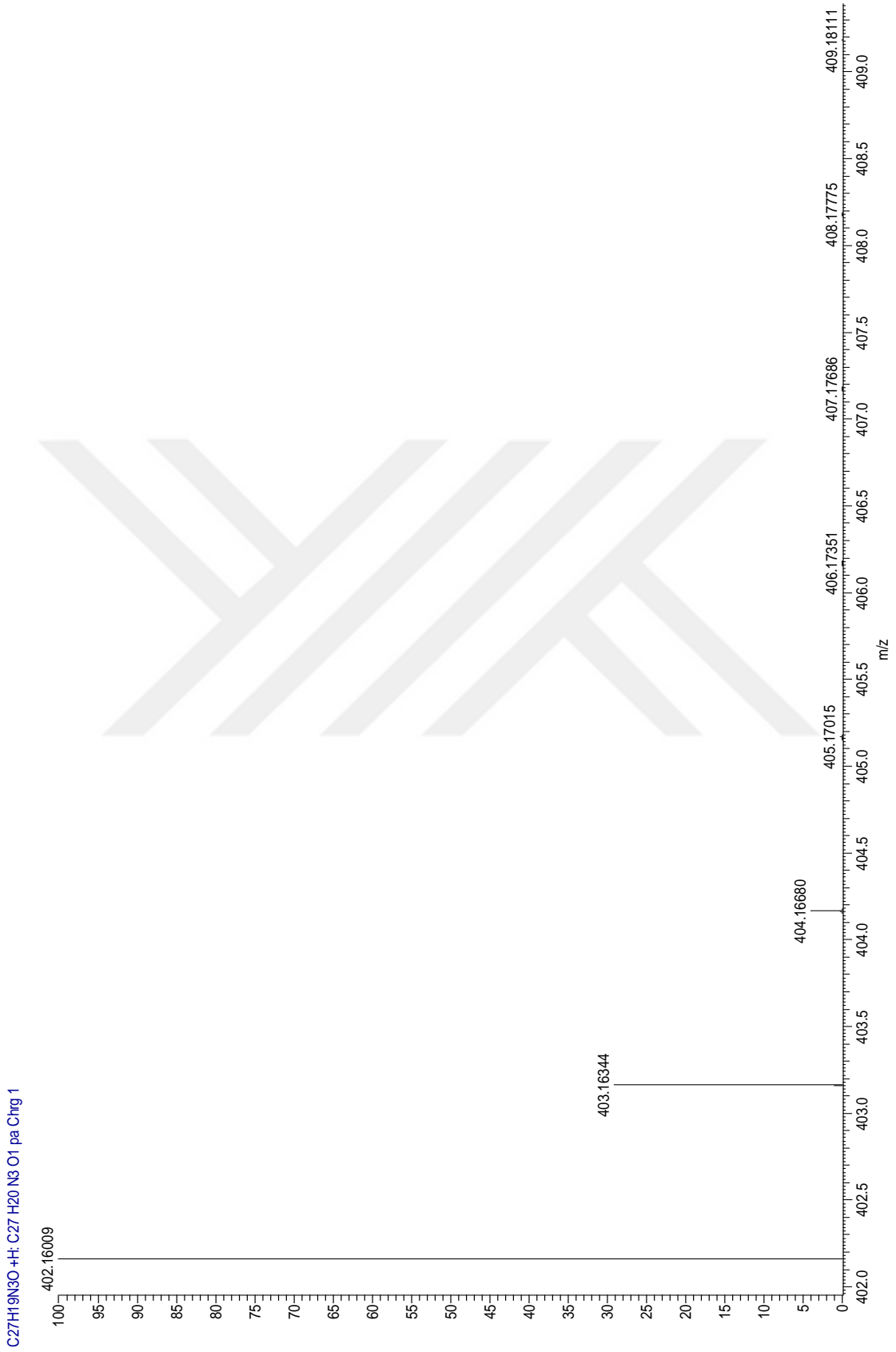
Ek 119. 53b Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 120. 53b Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



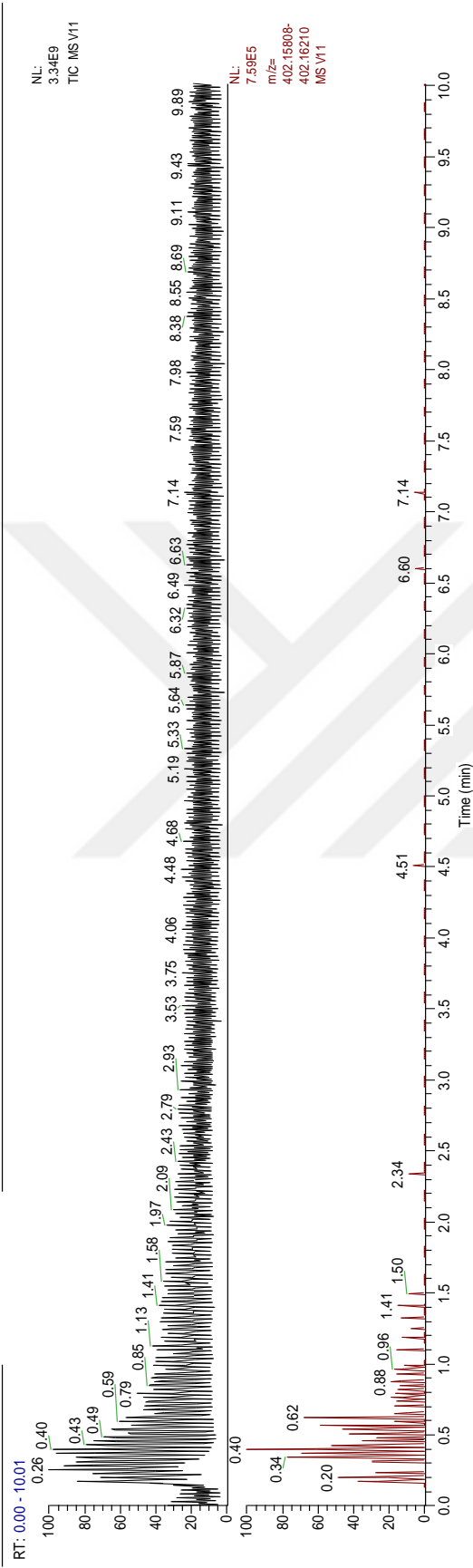
Ek 121. 53b Bileşinin IR spektrumu.



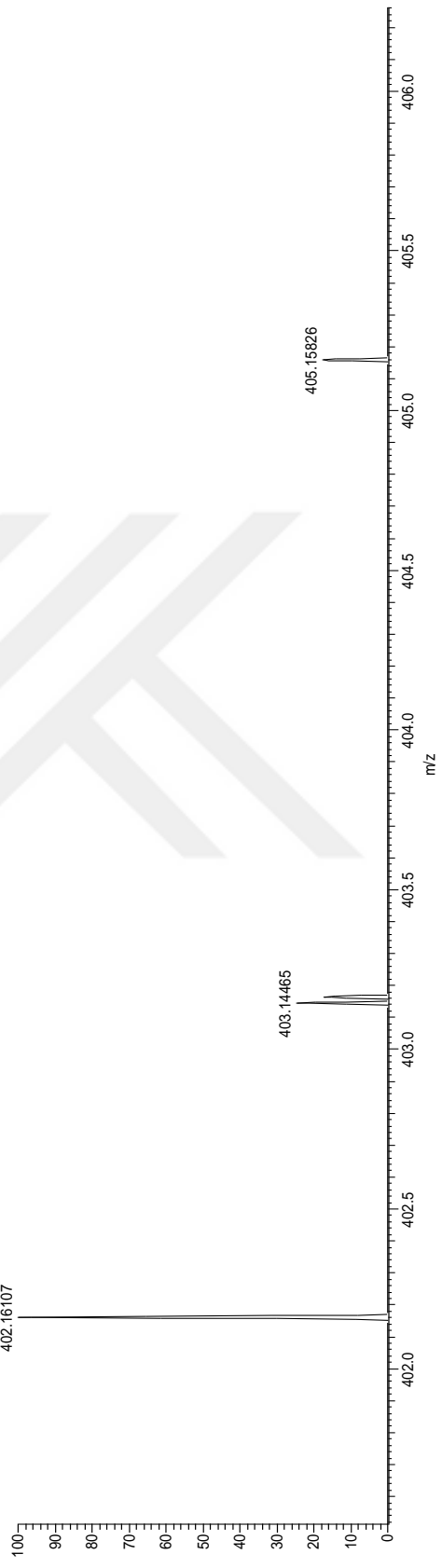
Ek 122. 53b Bileşığının LC-MS-MS hesaplanan C₂₇H₁₉N₃O⁺H: 402.16009 spektrumu.

11/03/17 12:43:56

C:\TraceFinder\Data\...larang\...1\14

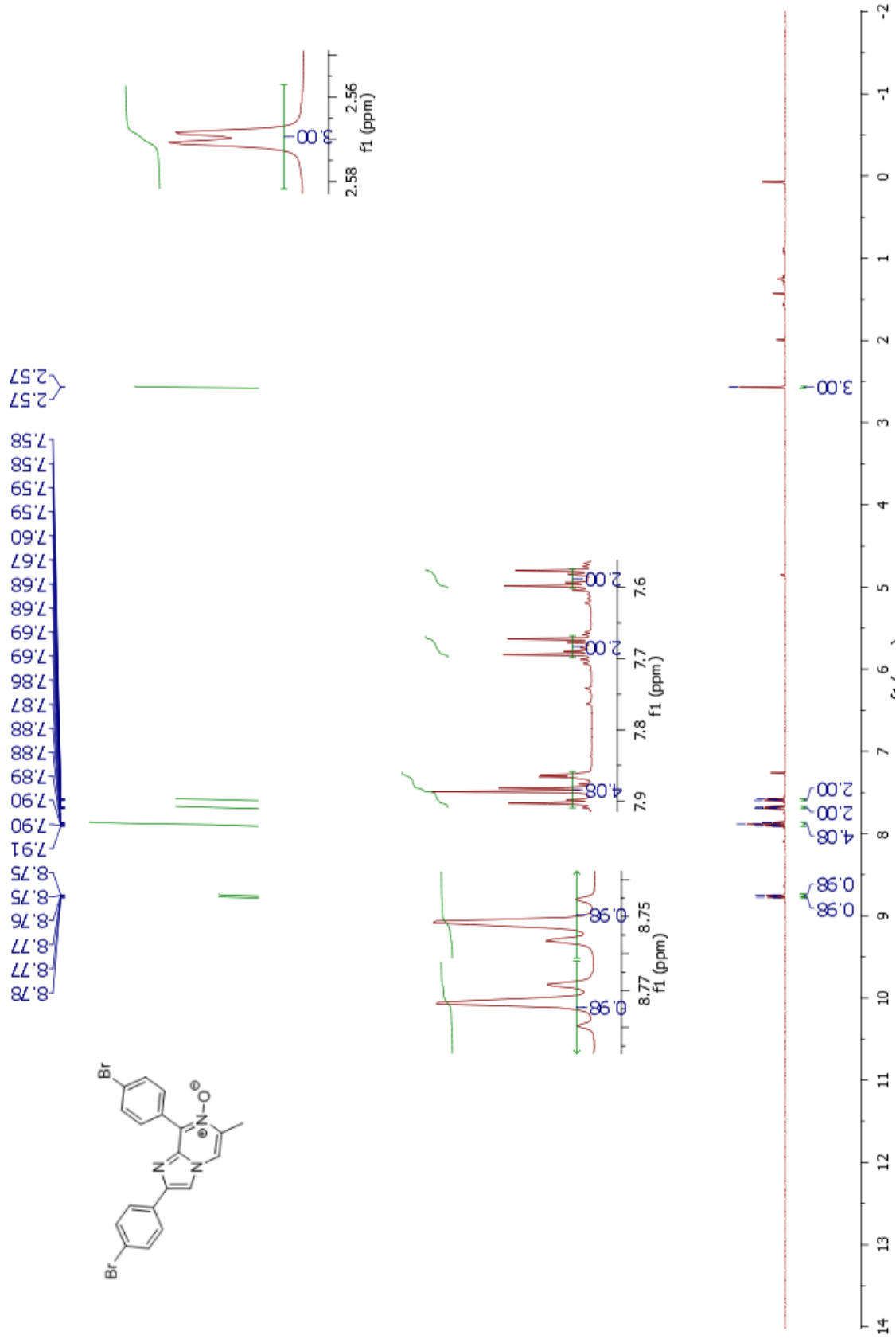


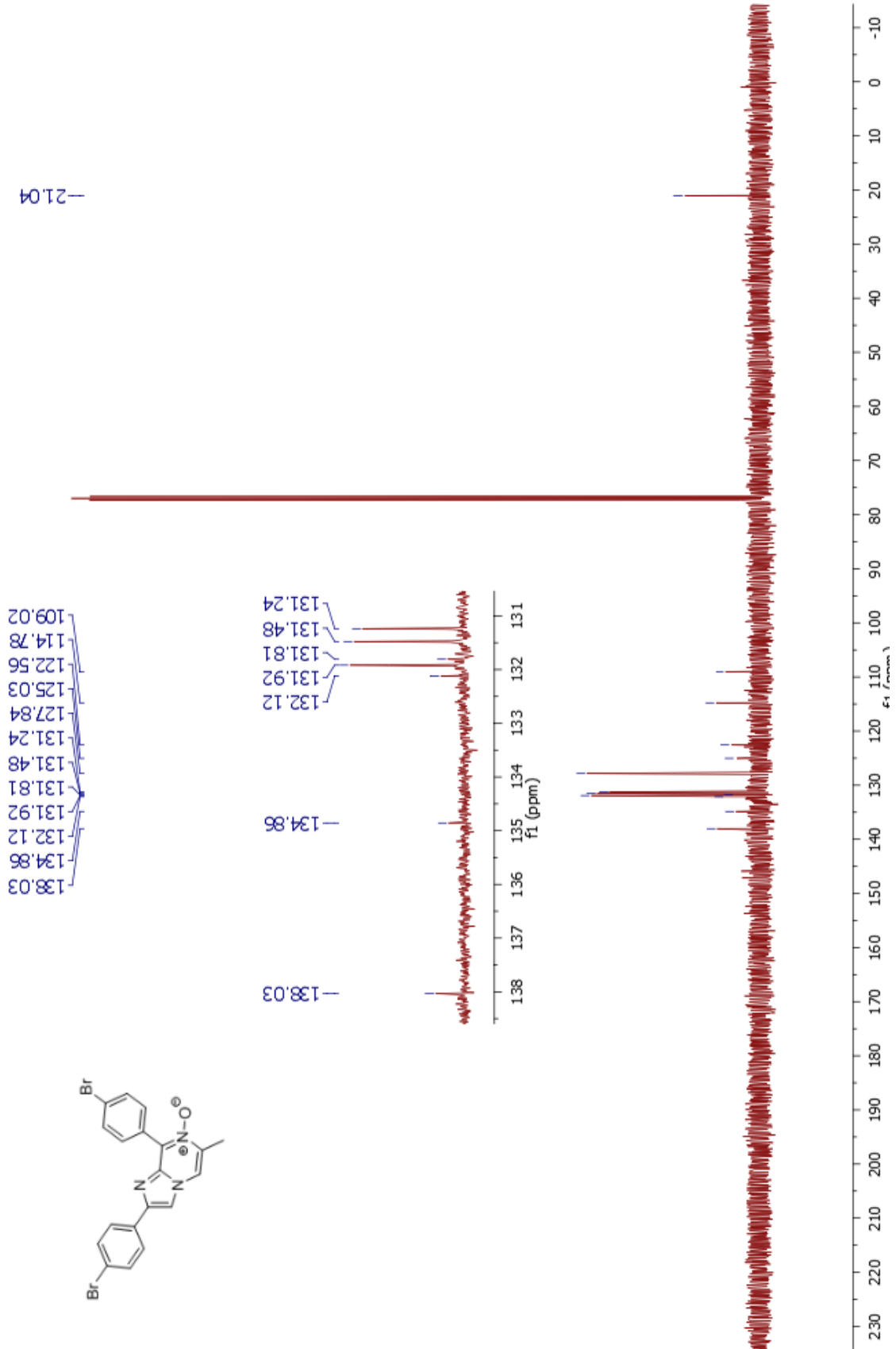
V11 #58 RT: 0.40 AV: 1 NL: 7.21E5
T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]
402.16107



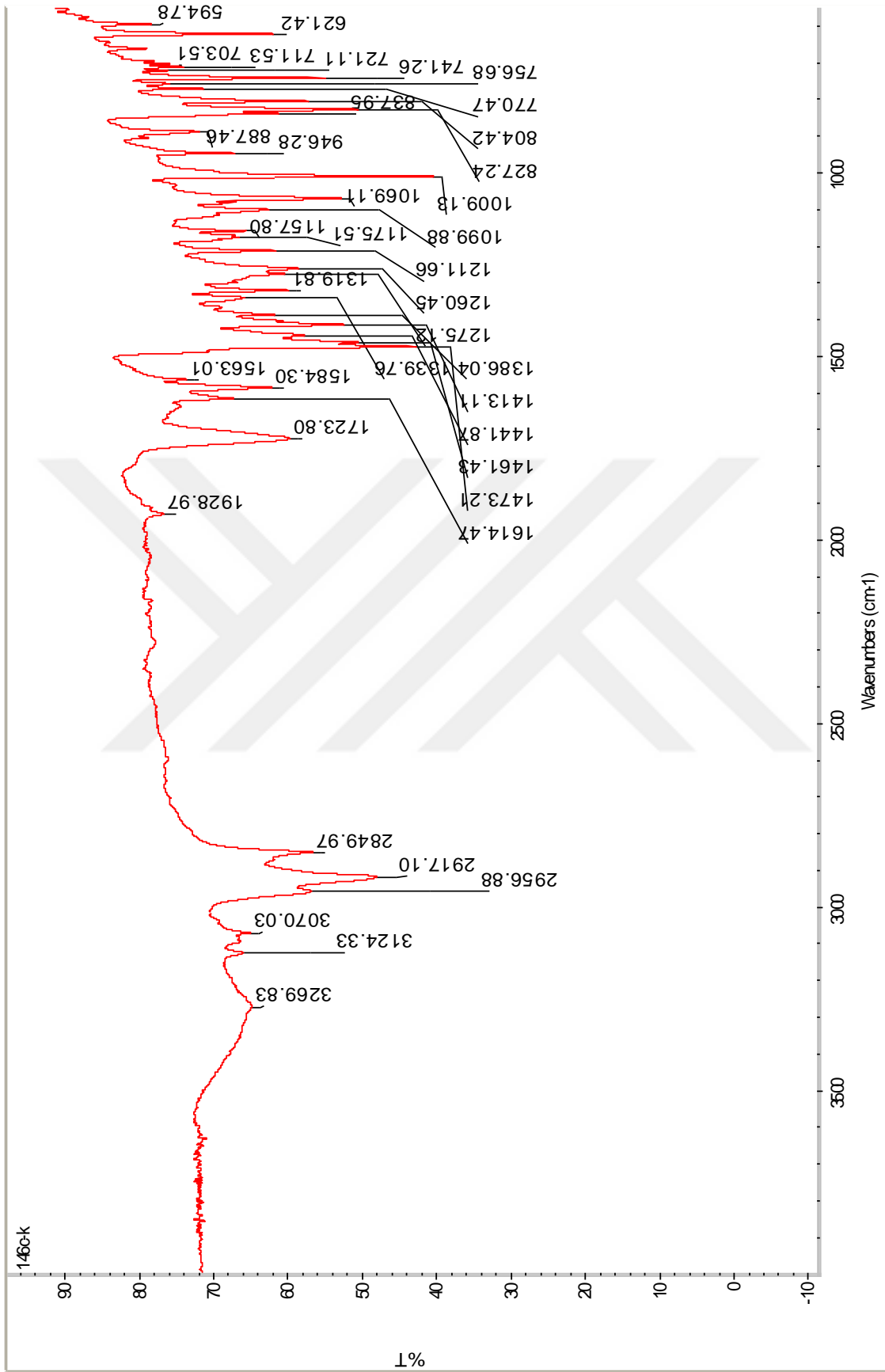
Ek 123. 53b Bileşiminin LC-MS-MS bulunan $C_{27}H_{19}N_3O^+H$: 402.16107 spektrumu.

54b

Ek 124. 54b Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.

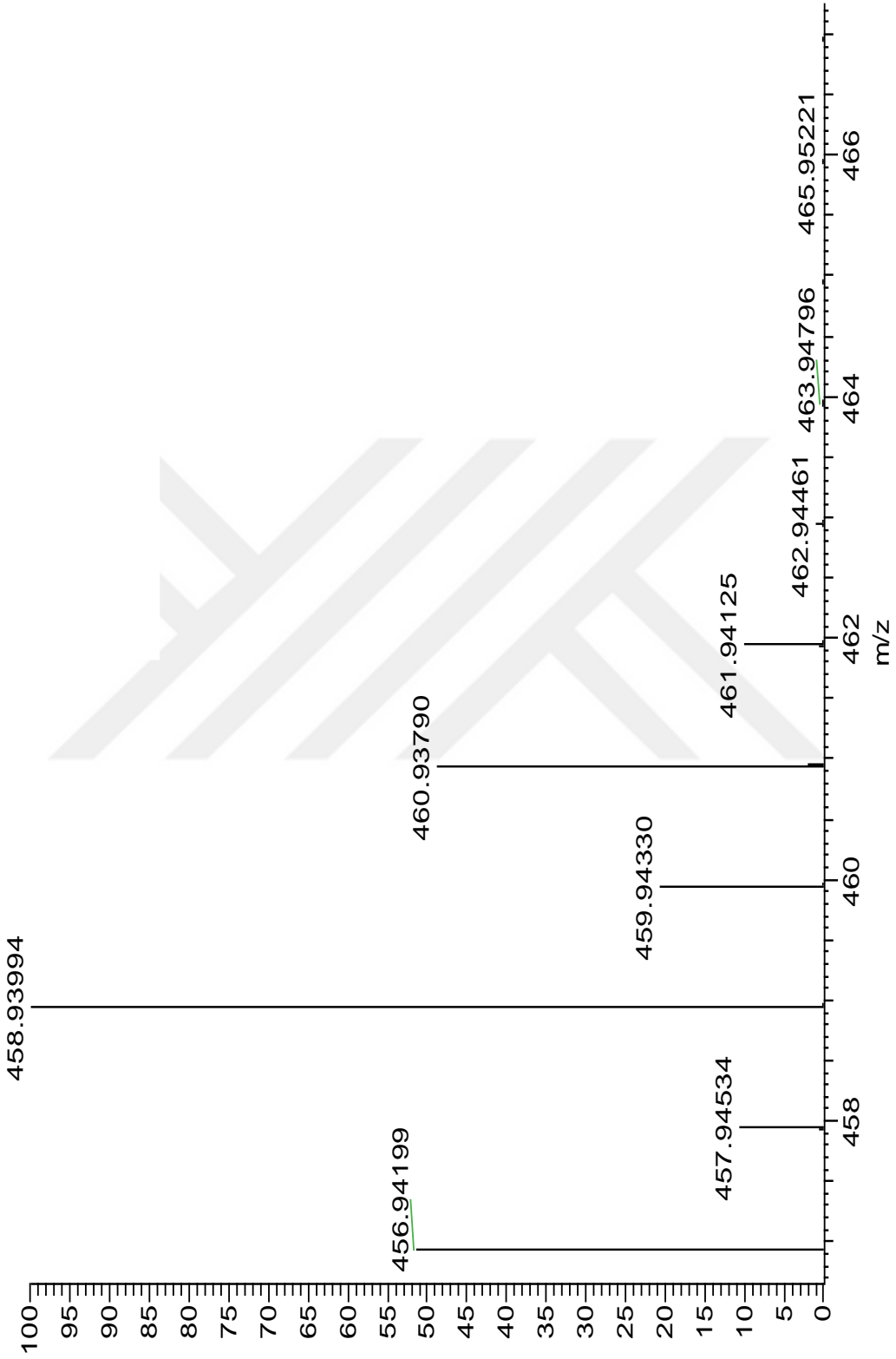


Ek 125. 54b Bileşğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



Ek 126. 54b Bileşğinin FT-IR spektrumu.

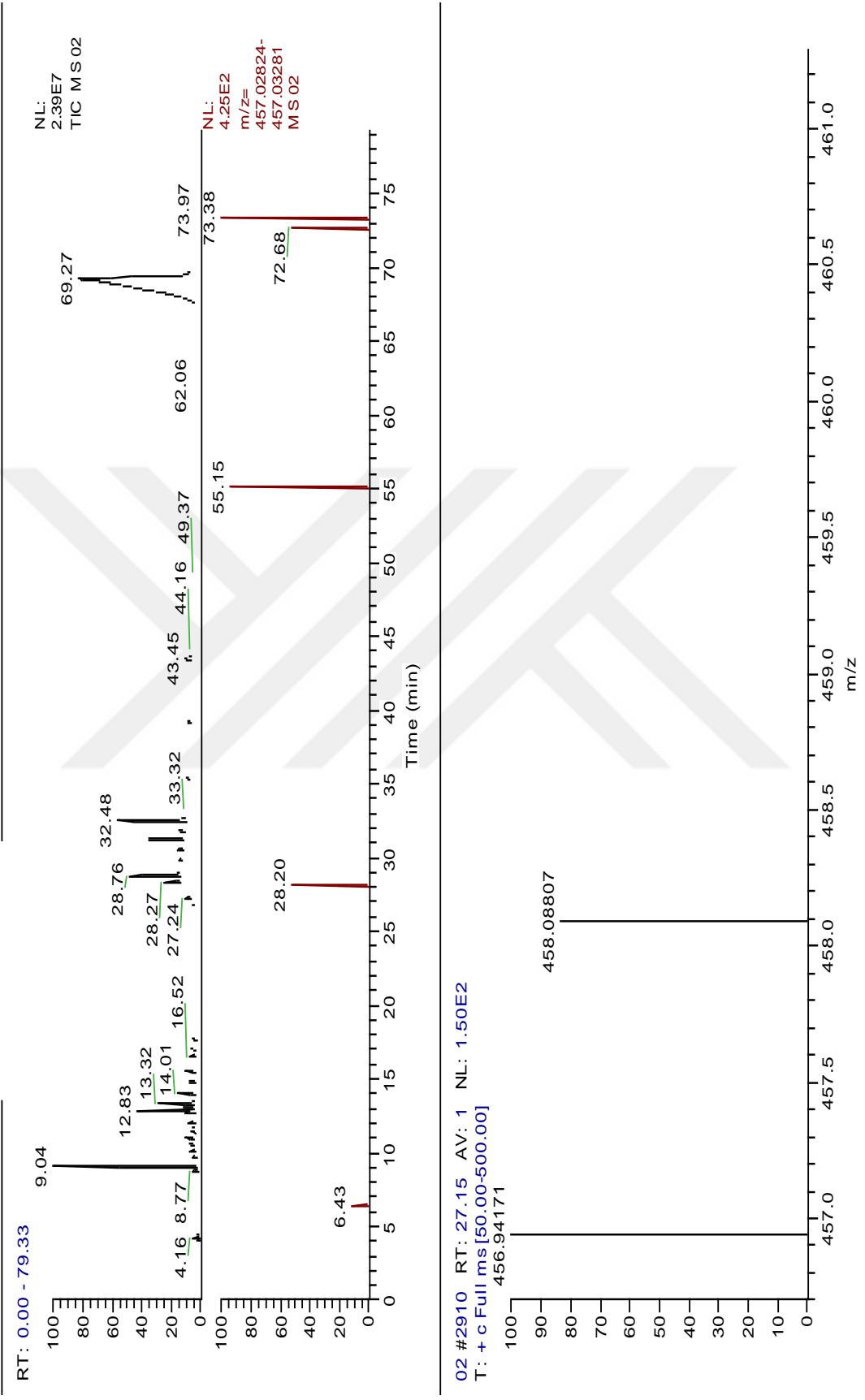
C₁₉H₁₃Br₂N₃O: C₁₉H₁₃Br₂N₃O₁ pa Chrg 1



Ek 127. 54b Bileşğinin GC- MS hesaplanan C₁₃H₁₁N₃O: 456,94199 spektrumu.

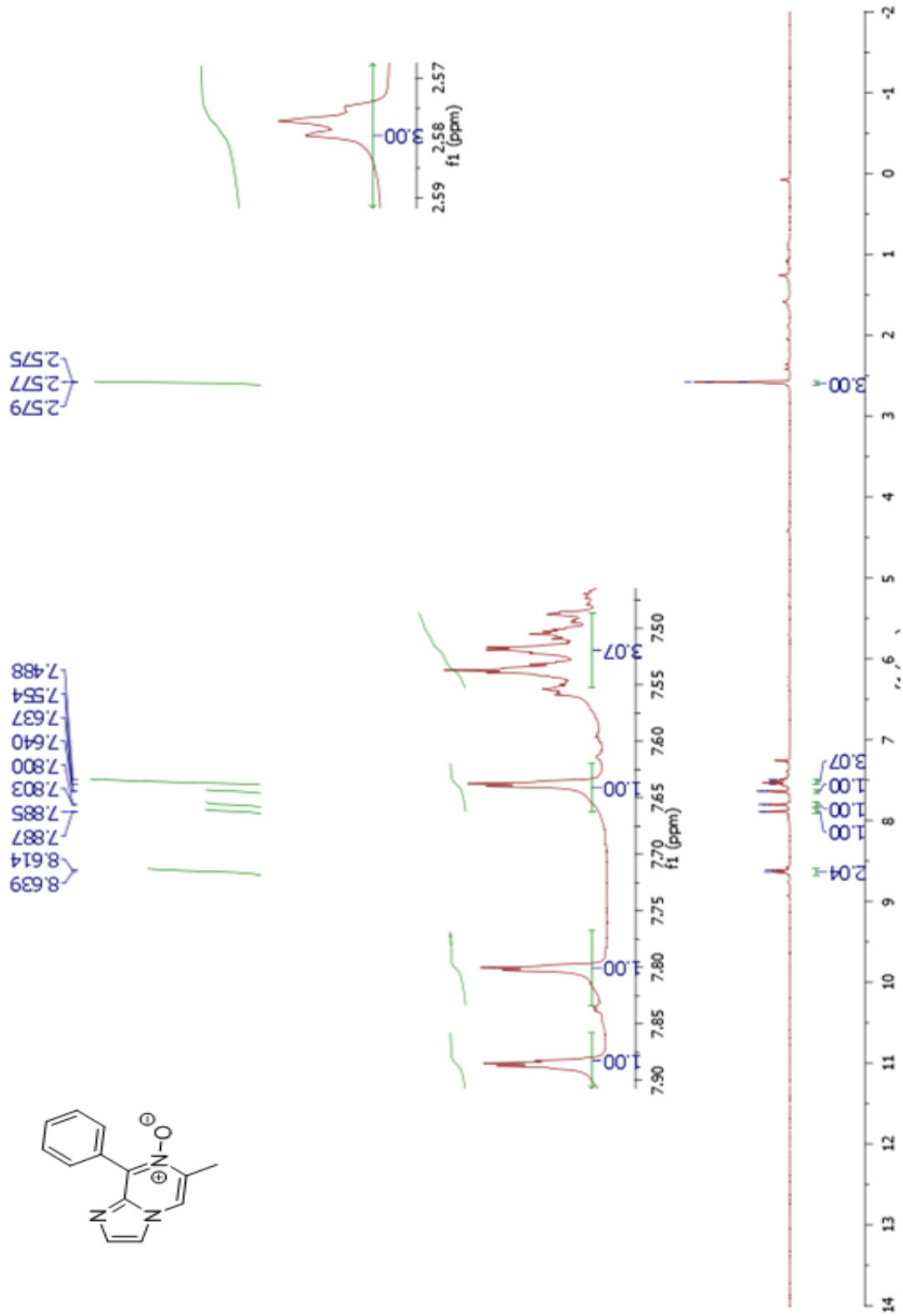
4/11/2018 2:19:53 PM V32T

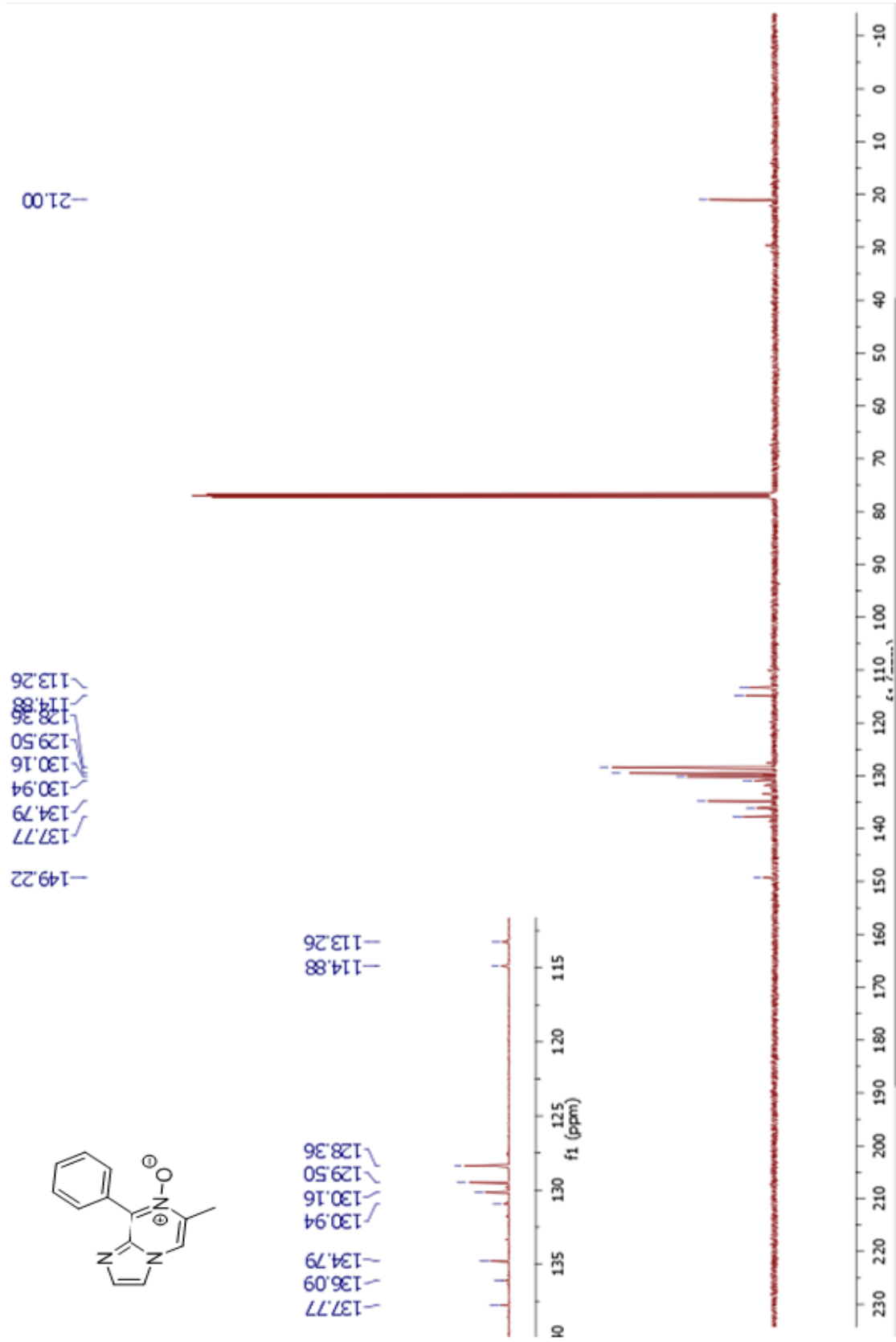
C:\Xcalibur\data\aralik\02



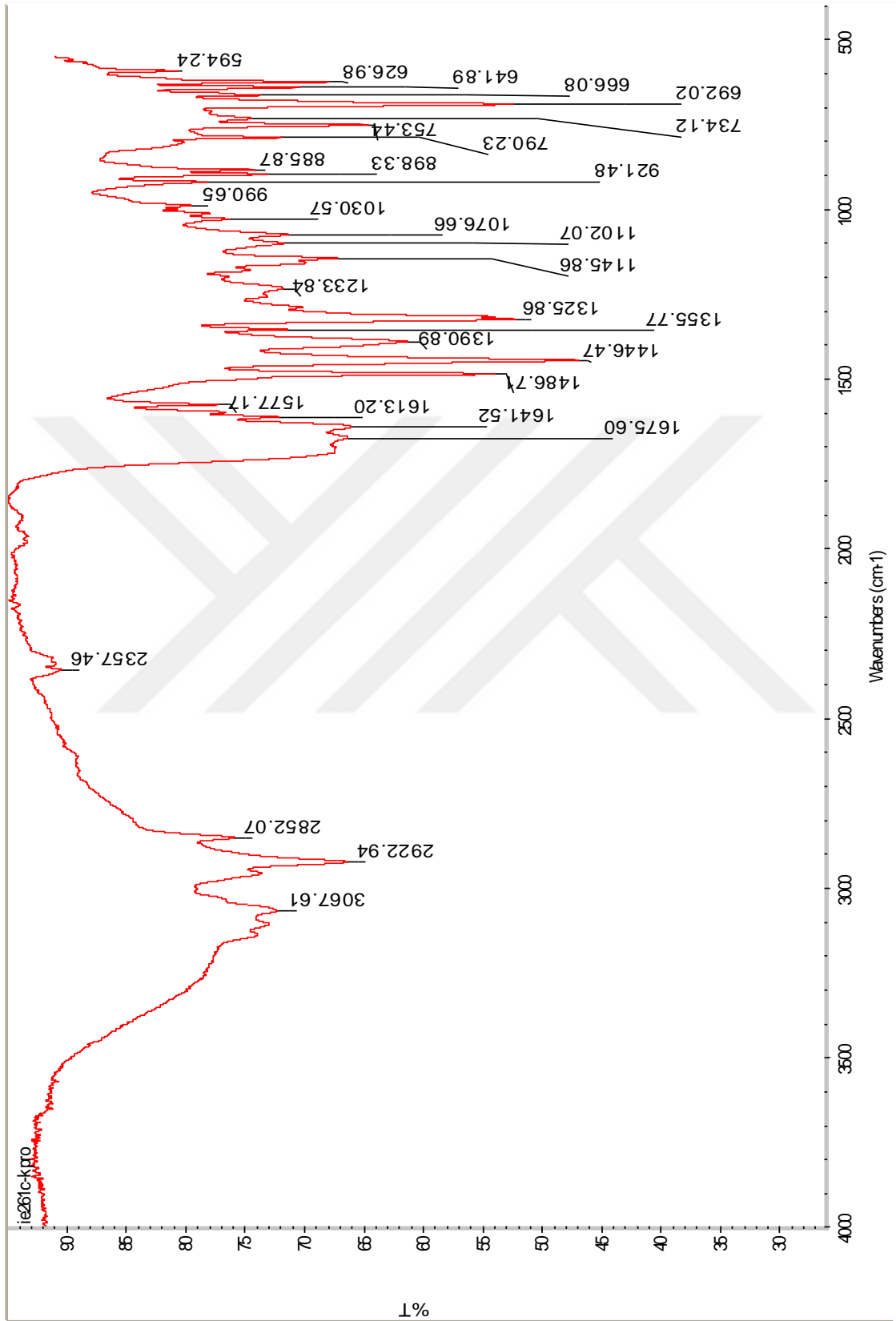
Ek 128. 54b Bileşğinin GC- MS bulunan C₂₁H₁₉N₃O₃: 456.94171 spektrumu.

55b

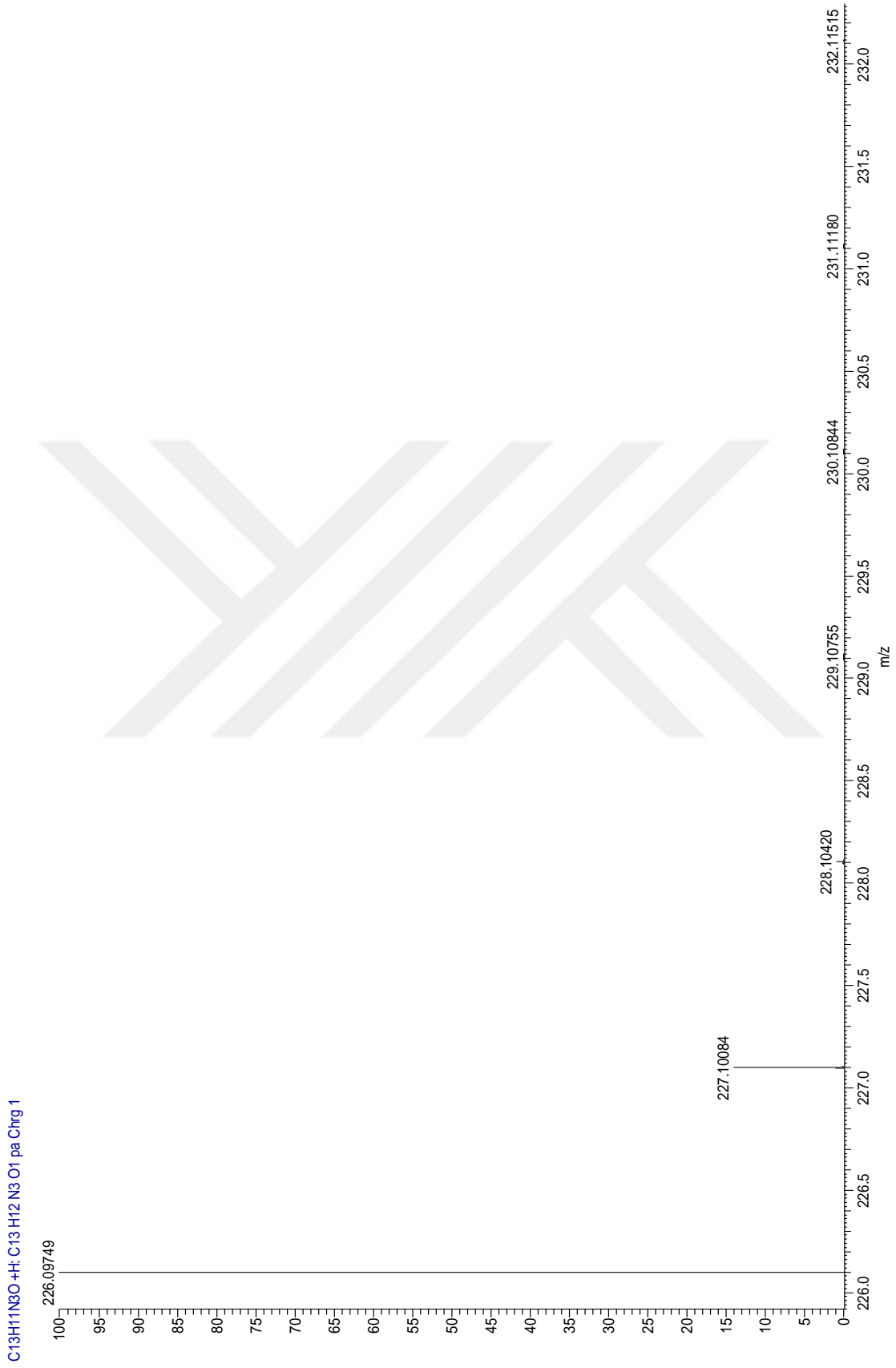
Ek 129. 55b Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Ek 130. 55b Bileşinin ^{13}C -NMR spektrumu.

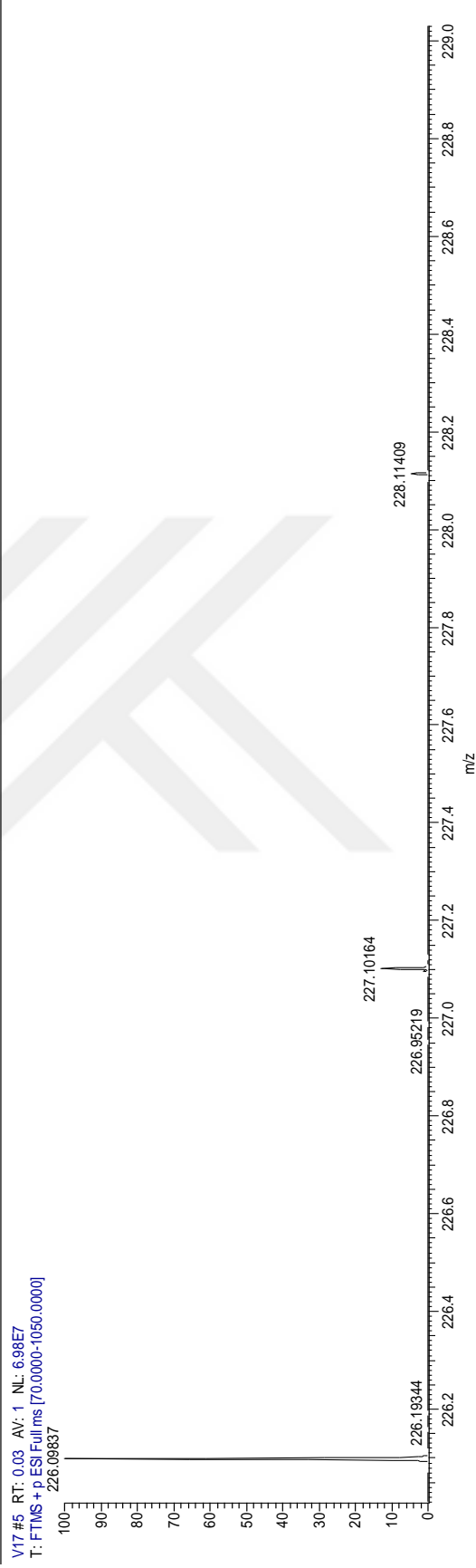
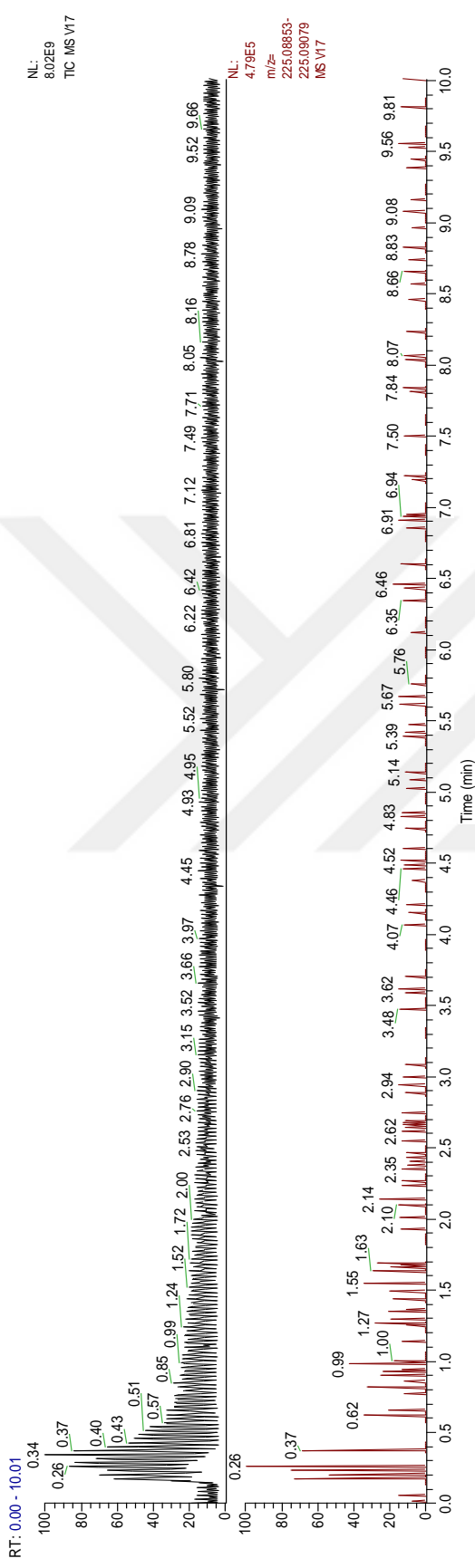


Ek 131. 55b Bileşinin IR spektrumu.



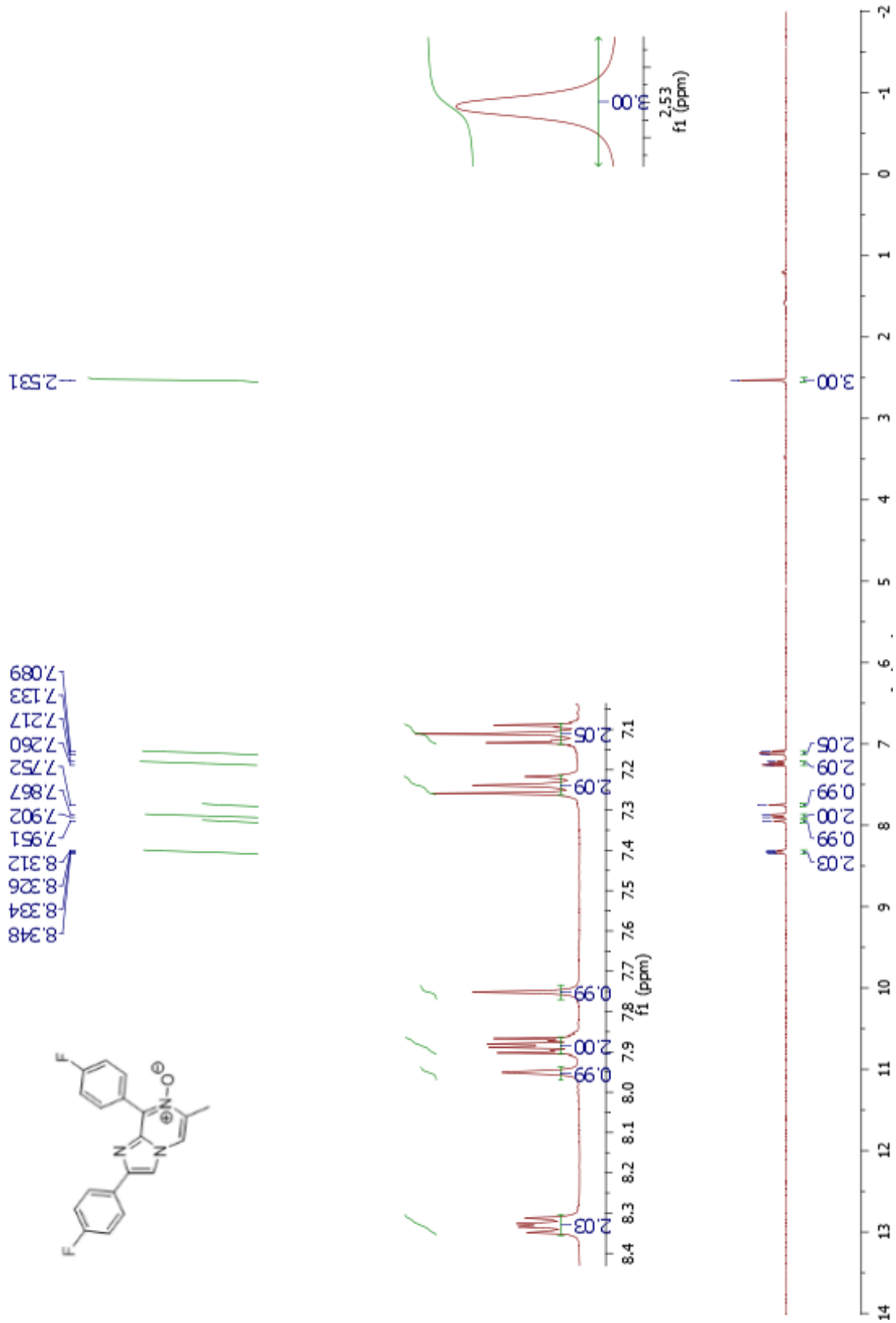
Ek 132. 55b Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan $C_{13}H_{11}N_3O + H^+$: 226.09749 spektrumu.

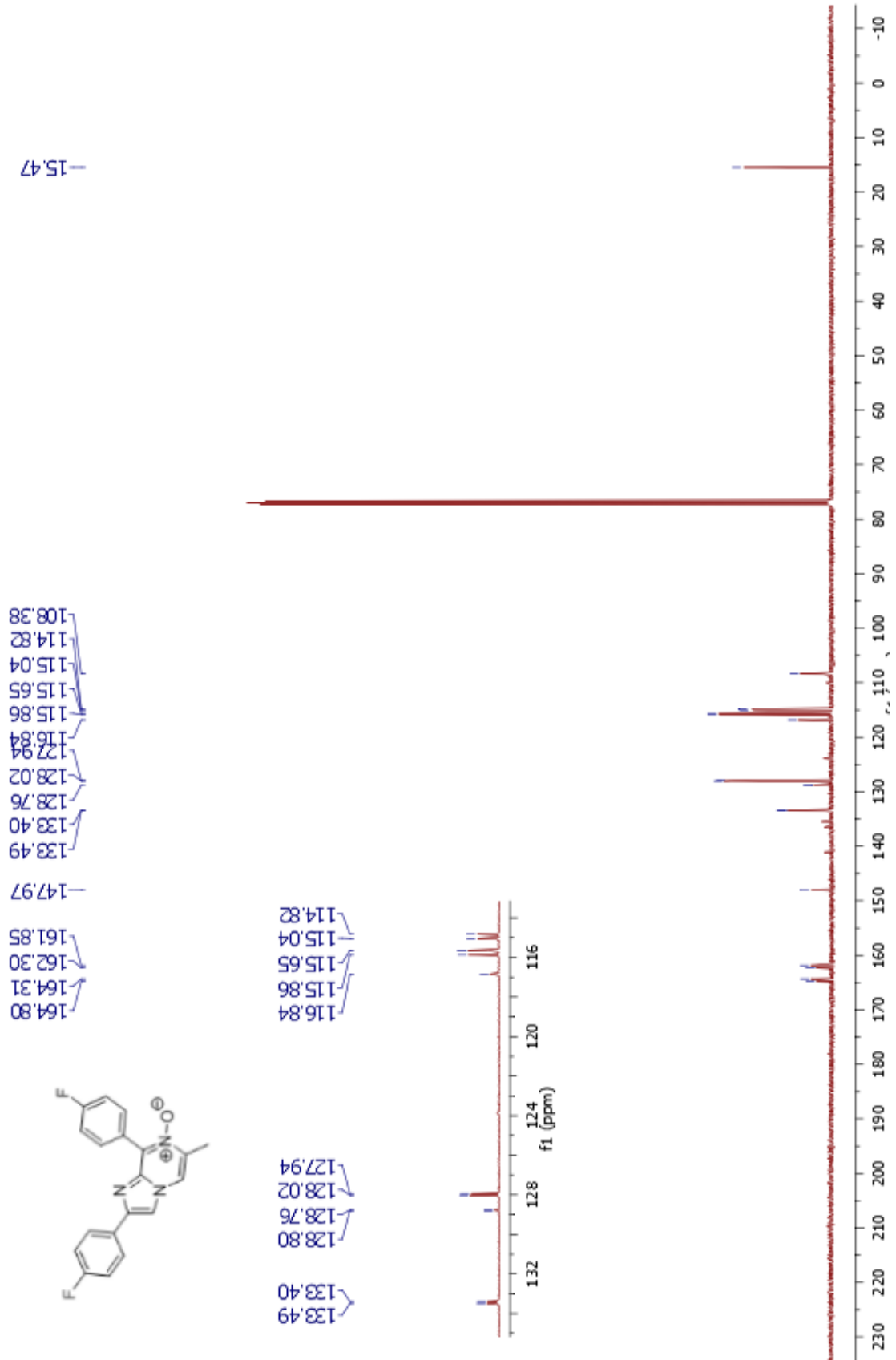
C:\TraceFinder\Data\...karaman\...v17 11/03/17 13:49:08



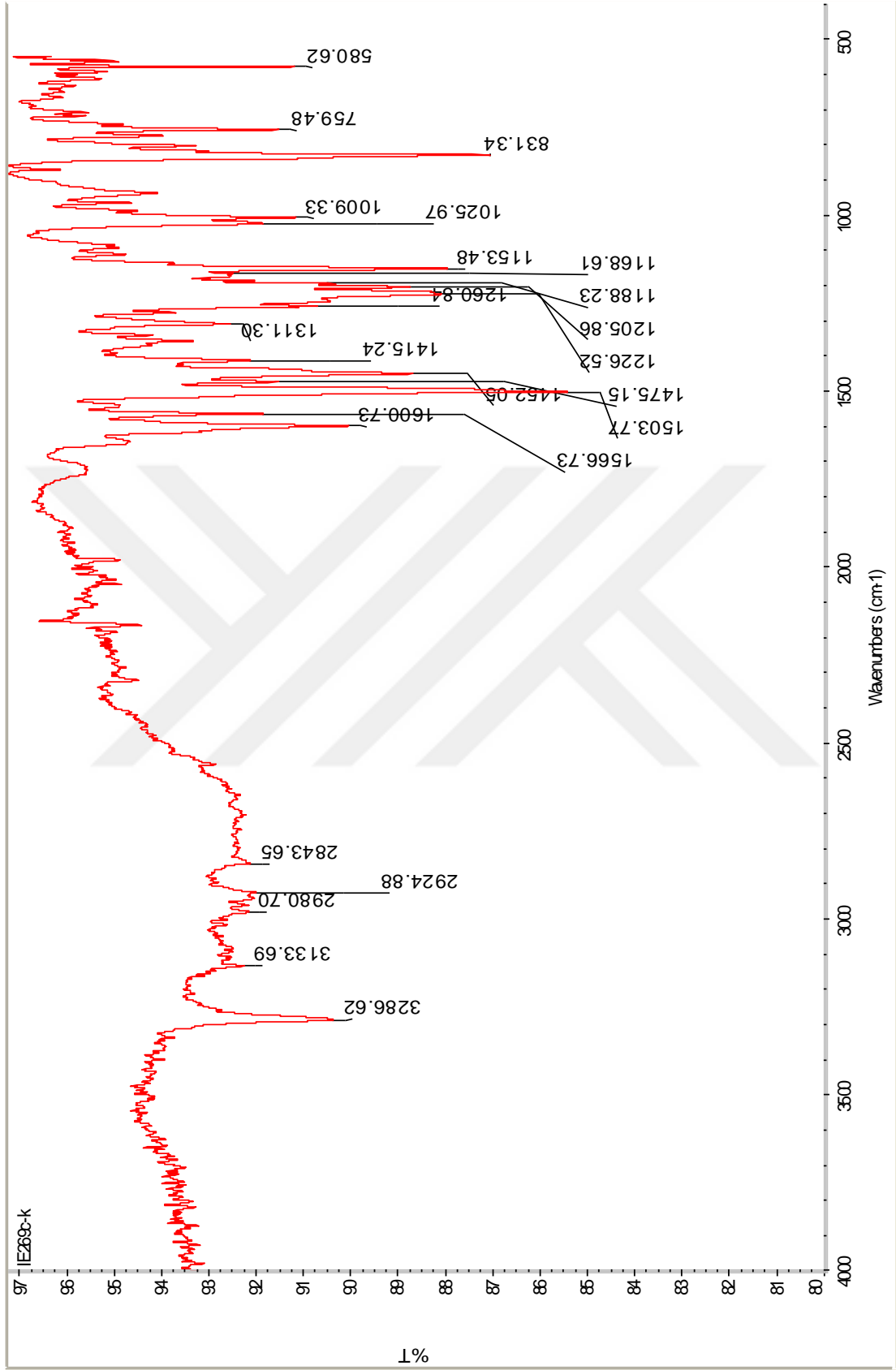
Ek 133. 55b Bileşiğinin LC-MS-MS bulunan C₁₃H₁₁N₃O⁺H: 226.09837 spektrumu.

57b

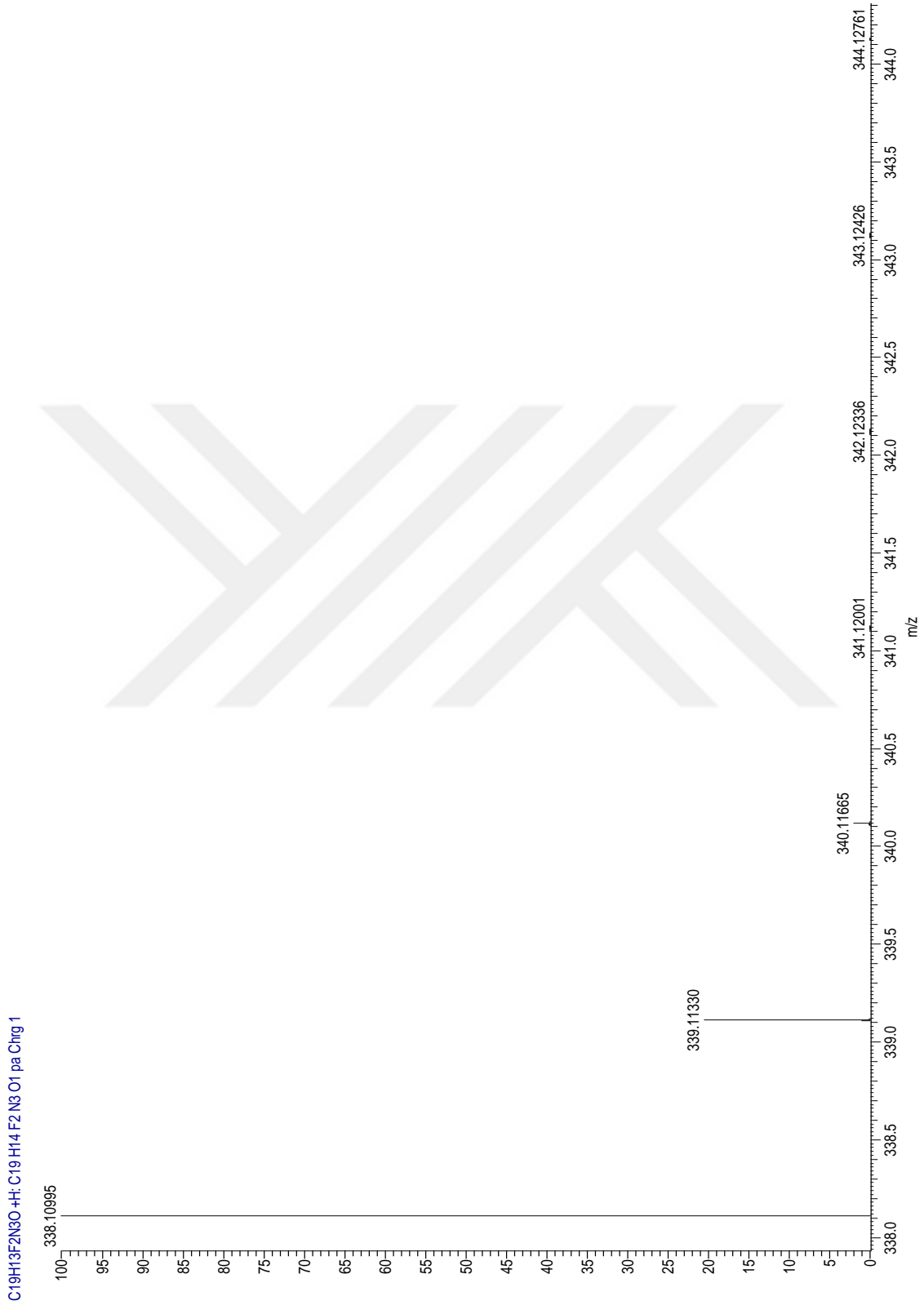
Ek 134. 57b Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu.



Ek 135. 57b Bileşinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.





Ek 136. 57b Bileşiminin IR spektrumu.



Ek 137. 57b Bileşğinin LC-MS-MS hesaplanan C₁₉H₁₃F₂N₃O⁺H⁺: 338.10995 spektrumu.

ÖZ GEÇMİŞ

1985 yılında Gümüşhane’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Gümüşhane’de tamamlayarak 2003 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesinde Kimya Öğretmenliği Programı Bölümü’nde Lisans eğitimine başladı. 2008 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Eğitimi Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. Yüksek Lisans eğitimini 2010 yılında tamamladı. 2010 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü’nde Uzman olarak göreve başladı. 2015 yılında doktora eğitimine Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda başladı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü’nde Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve biri kız, biri erkek olmak üzere ikiz babasıdır.

T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLIK RAPORU	
Tarih: 20/06/2018	
Tez Başlığı / Konusu:	
<p>İmidazol Halkasına Sahip Heterobisiklik Sistemlerin Sentezi İçin Yeni Metotlar Geliştirilmesi</p> <p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 233 sayfalık kısmına ilişkin, 19/06/2018 tarihinde şahsım/tez danışmamın tarafından turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 19 (on dokuz) dur.</p> <p>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimedен daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) <p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>	
<p>20/06/08 Tarih ve İmza</p>	
<p>Adı Soyadı: Volkan TAŞDEMİR Öğrenci No: 149102200 Anabilim Dalı: Kimya Programı: Doktora Stüdyo: Y. Lisans <input type="checkbox"/> Doktora <input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR</p> <p> Prof. Dr. Mustafa GENC</p>	<p>ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR</p> <p> Prof. Dr. Suzal ŞENSOY</p>