

**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASIKLIK NİTRONLARIN BAZI DİPOLSEVENLERLE 1,3-DİPOLAR
HALKAKATILMA REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

Aylin ÖZTÜRK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

BURSA 2006

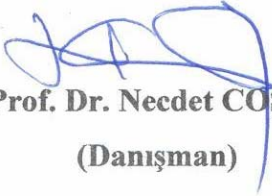
T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASİKLİK NİTRONLARIN BAZI DİPOLSEVENLERLE 1,3-DİPOLAR
HALKAKATILMA REKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Aylin ÖZTÜRK

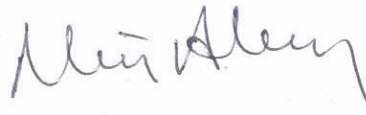
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez ~~28.04.2006~~ tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Necdet COŞKUN
(Danışman)


Prof. Dr. Rahmi BİLALOĞLU

Yrd. Doç. Dr. Nevin ARIKAN



ÖZET

Bazı Asiklik Nitronların DMAD ve N-Arilmaleimidlerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarının Araştırılması

Asiklik nitronların DMAD ile reaksiyonu **2a,c,e** olması durumunda kararlı 2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esterlerini vermektedir. Fenil halkasının C-3 karbonunda elektron salıcı grup taşıyan 4-izoksazolinler parçalanmaya uğrayarak fenilin C-3 karbonuna bağlı olarak karşılık gelen aldehitleri ve birbirinden ayırlamayan içinde izokinolinin bulunduğu tespit edilen ürün karışımını vermektedir. **2a** izoksazolininin oda sıcaklığında metoksit ile reaksiyonu oldukça fonksiyonel 4-hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit metil esterinin diastereoizomerik karışımını oluşturmaktadır. **2a-e** bileşiklerinin propilamin ile regioselektif reaksiyonu izoksazolinlerden **2** daha kararlı olan 5-propilkarbamoil-2,3-dihidroizoksazol-4-karboksilik asit metil esterlerini **3a-e** meydana getirmektedir.

1a nitronu elektron salıcı sübstitüent taşıyan arilmaleimidler ile *endo* seçicilik gösterir ve ana ürün olarak *ekzo* ürünü meydana getiren elektron çekici grup taşıyan maleimidlerden daha hızlı reaksiyon verir. N-Fenilmaleimid **13a** olması durumunda herhangi bir seçicilik gözlenmez. **1a**'nın ZnBr₂ kompleksinin **12a** N-arilmaleimidlerle reaktivitesinin serbest nitrona göre ters olduğu ve yöntemin *ekzo* seçicilikle ilerlediği kanıtlanmıştır. 4-Nitrofenilmaleimidlerin farklı sübstitüe nitronlar ile reaksiyonları yüksek verimle karşılık gelen *ekzo* 2-benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionları meydana getirmektedir. Dipolar halkakatılmaların *ekzo-endo* seçiciliğinin konsantrasyona bağlı olduğu kanıtlanmıştır. Düşük konsantrasyonlarda reaksiyon *ekzo* seçicilikle ilerlerken daha yüksek konsantrasyonlarda reaksiyonun seçiciliği ortadan kalkmıştır. Reaksiyon karışımına aromatik maddelerin ilave edilmesi reaktanların aromatik halkalarıyla π - π stacking etkileşimi oluşturmaları nedeniyle halkakatılma reaksiyonlarının seçiciliğini ve hızını etkilemektedir. *Endo* ürün daha önce görülmemiş yapısal özellik göstermektedir. Kimyasal ve spektral kanıtlar hidrojenin bağlı olduğu beş üyeli heterohalka içinde kararlı bir diradikalin oluştuğunu kanıtlamaktadır. Halkakatılma ürünlerinin halkaaçılma reaksiyonları karşılık gelen nitronları oluşturmaktadır. Sekonder aminlerin bulunduğu ortamda halkaaçılma reaksiyonları beklenen amidleri meydana getirmiştir. Tersiyer aminler ise hiçbir şekilde etkili olmamıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Dipolar halkakatılma, asiklik nitronlar, 4-izoksazolinler, pirol türevleri, 1H-pirol-3-karboksilik asit metil esteri, 2-arilpirolidin, DMAD, seçici amidasyon, π - π stacking, aromatik etkileşimler, *ekzo-endo* seçicilik.

ABSTRACT

Search for the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Acyclic Nitrones with DMAD and N-Arylmaleimides

Acyclic nitrones **1** were reacted with DMAD to give stable 2,3-dihydroisoxazole-4,5-dicarboxylic acid dimethyl esters in the cases of **2a,c,e**. The 4-isoxazolines having electron-donating groups on the phenyls at C-3 were shown to undergo unprecedented fragmentation to give the aldehyde corresponding to the phenyl at C-3 and an inseparable mixture containing isoquinoline. The reaction of isoxazoline **2a** with methoxide at room temperature afforded a diastereomeric mixture of highly functionalised 4-hydroxy-1-(methoxy-phenyl-methyl)-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester. Regioselective reaction of compounds **2a-e** with propylamine led to corresponding 5-propylcarbonyl-2,3-dihydroisoxazole-4-carboxylic acid methyl esters **3a-e** which were more stable than the parent isoxazoles **2**.

Nitrone **1a** reacts with arylmaleimides **13** having electron-donating substituents *endo* selectively and faster than with maleimides with electron-withdrawing groups where the main products are the corresponding *exo* adducts. The process was unselective in the case of N-phenylmaleimide **13a**. The reactivity of **1a** ZnBr₂ complex **12a** with N-arylmaleimides was proved to be reverse of the free nitrone and the process was shown to proceed *exo* selectively. The reaction of 4-nitrophenylmaleimide with a series of differently substituted nitrones **1a,b,e,i**, led predominantly to the formation of corresponding *exo* 2-benzyl-3,5-diphenyl-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6(5H,6aH)-diones in good yields. The *exo-endo* selectivity of the dipolar cycloaddition was proved to be concentration dependent process. At low concentrations the reaction is *exo* selective while at higher concentrations the process is unselective. Aromatic substances added to the reaction mixtures affect rates and the selectivity of the cycloaddition reaction by π - π stacking interactions with the aromatic rings of the reactants. The *endo* adducts show unprecedented structural features. The spectral and chemical evidences clearly revealed the formation of exclusively stable diradical where the hydrogen is involved in a five membered heterocycle. Retrocycloaddition of the cycloadduct produce the corresponding nitrones. The ring-opening in the presence of secondary amines give expected amides. Tertiary amines did not induce any reaction.

KEYWORDS: Dipolar cycloaddition, acyclic nitrones, 4-isoxazolines, pyrrole derivative, 1H-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester, 2-arylpiperidine, DMAD, selective amidation, π - π stacking, aromatic interactions, *exo-endo* selectivity.

| İÇİNDEKİLER | Sayfa No |
|--|-----------------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xi |
| KISALTMALAR DİZİNİ | xii |
| FORMÜLLER TABLOSU | xiii |
| | |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| | |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 3 |
| 2.1. Nitronlar | 3 |
| 2.1.1. Nitronların Tanımı | 3 |
| 2.1.2. Nitronların Sentez Yöntemleri | 4 |
| 2.1.2.1. Asiklik Nitronların Sentezi | 4 |
| 2.1.2.2. Halkalı Nitronların Sentezleri | 7 |
| 2.2. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları | 9 |
| 2.3. Nitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları | 11 |
| 2.3.1. Nitronların DMAD ile 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları | 14 |
| 2.4. Aromatik Etkileşimler | 17 |
| 2.4.1. Aromatik Etkileşimlere Polarizasyonun Etkisi | 19 |
| 2.4.2. Aromatik Etkileşimlerin Organik Reaksiyonlar Üzerine Etkisi | 24 |
| 2.5. Nitronların Spin Tuzak Reagenti Olarak Kullanımı | 29 |
| | |
| 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR | 31 |
| 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar | 31 |
| 3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar | 31 |
| 3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar | 31 |

| | |
|--|----|
| 3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları | 32 |
| 3.2.2.1. C-Aril-N-benzil Nitronların Sentezi | 32 |
| 3.2.2.2. 2-Benzil-3-aril-2,3-dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilik Asit Dimetil Esterlerinin Sentezi | 34 |
| 3.2.2.3. 2-Benzil-3-aril-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4- karboksilik Asit Metil Esterlerinin Sentezi | 37 |
| 3.2.2.4. Zn(II) Nitron Komplekslerinin Sentezi | 40 |
| 3.2.2.5. <i>Endo</i> ve <i>Ekzo</i> Dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)- Dionlar'ın Sentezi | 42 |
| | |
| 4-TARTIŞMA VE SONUÇ | 49 |
| | |
| 4.1. 4-İzoksazolinler 2 ile Amidlerin 3 Sentezleri ve Çevrilme Reaksiyonları | 50 |
| 4.2. Asiklik Nitronların ve Komplekslerinin N-Arilmaleimidler ile Dipolar Halkakatlma Reaksiyonlarının İncelenmesi | 55 |
| 4.2.1. Nitronların Çinko Komplekslerinin Hazırlanması | 56 |
| 4.2.2. Dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionların Sentezi | 57 |
| 4.2.3. 1a Nitronu ile N-Fenilmaleimidin Dipolar Halkakatlma Reaksiyonundaki <i>Ekzo-Endo</i> Seçicilik Üzerine Konsantrasyonun Etkisi | 63 |
| 4.2.4. 14 ve 15 Ürünlerinin Stereokimyası | 65 |
| 4.3. SONUÇ | 69 |
| | |
| KAYNAKLAR | 70 |
| | |
| EKLER | |
| | |
| EK AÇIKLAMALAR A 1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a,d-i, 15a,d-h, 17a Bileşiklerinin IR Spektrumları | 77 |
| EK AÇIKLAMALAR B 1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a-i, 15a-h, 17a Bileşiklerinin ¹ H NMR Spektrumları | 77 |

| | |
|---|-----|
| EK AÇIKLAMALAR C 1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a-i, 15a-h, 17a Bileşiklerinin ¹³ C NMR Spektrumları | 77 |
| TEŞEKKÜR | 119 |
| ÖZGEÇMİŞ | 120 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1.1. N- <i>tert</i> -butil- α -(2-piridil)nitronun (2-PyBN) ve 2,5,5-trimetil-1-pirolin-N-oksitin (M ₃ PO) Yapıları..... | 1 |
| Şekil 2.1.1.1. Nitronların Kanonik Şekilleri (Lamchen 1968)..... | 3 |
| Şekil 2.1.1.2. Aldonitronların İzomerleri (Ali ve ark. 2000)..... | 3 |
| Şekil 2.1.1.3. N- İzopropil –X-benziliden N-Oksit Bileşiklerinin E ve Z İzomerleri (Ali ark.2000)..... | 4 |
| Şekil 2.1.2.1.1 Asiklik Nitronların Sentez Şeması | 5 |
| Şekil 2.1.2.1.2 Asiklik Nitronların H ₂ O ₂ -WO ₄ ²⁻ Sistemi Üzerinden Sentezi (Coşkun ve Parlar 2005)..... | 5 |
| Şekil 2.1.2.1.3 N-Alkil Hidroksilaminlerden Nitron sentezi Coşkun ve Parlar 2005)..... | 6 |
| Şekil 2.1.2.1.4. Dibenzil Aminin MTO/H ₂ O ₂ Sistemiyle Nitrona Yükseltgenmesi (Murray ve Iyanar 1996)..... | 6 |
| Şekil 2.1.2.1.5. Hidroksilaminlerin Yükseltgenmesiyle Nitron Oluşumu (Ali ve ark 2000)..... | 6 |
| Şekil 2.1.2.1.6. N-Metilbenzilaminin Sikloheksanon Monooksijenaz İle Yükseltgenme Reaksiyonu (Colonna ve ark. 2004)..... | 7 |
| Şekil 2.1.2.1.7. Nitroalkanlardan Nitron Eldesi (Vallee ve ark 2001)..... | 7 |
| Şekil 2.1.2.2.1. 3,4-Dihidroizokinolin N-Oksit Sentezi (Petrini ve ark. 1995)..... | 8 |
| Şekil 2.1.2.2.2. 1,4-Diaril 1,2,4-Triaril İmidazolin 3-Oksit Sentezi (Coşkun ve Asutay 1999)..... | 8 |
| Şekil 2.1.2.2.3. İndol 3- ve 2-İlmetil Sübstitüe 1-Pirolin-1-oksitlerin Sentezi (Black ve ark. 1979)..... | 8 |
| Şekil 2.2.1. 1,3-Dipollerin Sınıflandırılması (Gothelf ve Jorgensen 1997)..... | 9 |
| Şekil 2.2.2. 1,3-Dipolar Halkakatlama Reaksiyonunun Mekanizması (Huisgen 1968)..... | 10 |
| Şekil 2.2.3. Fireston'un Önerdiği Mekanizma (Fireston 1972)..... | 10 |
| Şekil 2.2.4. a Geçiş Halinin b 'den Farklı Büyüklükteki Katsayılarından Dolayı Daha Büyük Bir Kararlılığa Sahip Olduğunun Şematik Gösterimi..... | 11 |

| | |
|---|----|
| Şekil 2.2.5. İnamoleküler 1,3-Dipolar Halkakatlılma Reaksiyonu (Padwa ve ark. 1995)..... | 12 |
| Şekil 2.2.6. C-Aril –N-fenil Nitronların Butenolid ile Halkakatlılma Reaksiyonları (Banerji ve ark. 2001)..... | 12 |
| Şekil 2.2.7. Δ^3 -İmidazolin 3-Oksitlerin Stiren ile Regio- ve Diastereoselektif Katılma Reaksiyonu (Coşkun ve Ay 1998)..... | 13 |
| Şekil 2.2.8. Trifenil Nitronun Elektronca Eksik ve Elektronca Zengin Dipolarofillerle 1,3-Dipolar Halkakatlılma Reaksiyonu (Gandolfi ve ark. 1989)..... | 13 |
| Şekil 2.3.1.1 3,4-Dihidroizokinolin 2-Oksitlerden İlidlerin Sentezi (Coşkun ve Tunçman 2006)..... | 14 |
| Şekil 2.3.1.2. İmidazol N-Oksit Türü Nitronlardan Elde Edilen İzoksazolinlerin Çevrilme Mekanizması (Bakunova ve ark. 2001)..... | 15 |
| Şekil 2.3.1.3. Δ^3 -İmidazolin 3-Oksitlerin 1 DMAD 2 ile 1,3-Dipolar Halkakatlılma Reaksiyonu (Coşkun ve ark. 2000)..... | 15 |
| Şekil 2.3.1.4. İmidazoizoksazollerin Çevrilmesiyle 2,3,5,6-Tetrahidro-1H-pirol[1,2-a]imidazol-5,6-dionların 5 Oluşumu (Jones ve ark. 2000)..... | 16 |
| Şekil 2.3.1.5. İzoksazolin Çevrilmesi Üzerinden Pirol Bileşiklerinin Oluşumu (Black ve ark.1975)..... | 16 |
| Şekil 2.3.1.6. C-(1-Metilindol-2-il)-N-metil Nitronun DMAD ile Katılma Reaksiyonu..... | 17 |
| Şekil 2.4.1. Aromatik Etkileşimlerin Geometrilere a Edge-to-Face(T-Modeli) Geometrisi b Offset Stacked Geometri c Face-to-Face Stacked Geometrisi (Waters 2002)..... | 18 |
| Şekil 2.4.1.1. R ₁ ve R ₂ Polarize Grup Taşıyan Aromatik Sistemlerin π - π Etkileşimlerinin Muhtemel Geometrilere (Hunter ve Sanders 1990)..... | 19 |
| Şekil 2.4.1.2. Pentaflorfenil Halkasının Elektron Salıcı yada Elektron Çekici Sübstitüent Taşıyan Fenil Halkasıyla Etkileşimi (Hunter ve ark. 2005)..... | 21 |
| Şekil 2.4.1.3. İminin Yapısal Formülü ve Kristal Yapısı (Jennigs ve ark. 1990)..... | 22 |
| Şekil 2.4.1.4. Asiklik Nitronunun Yapısal Formülü ve Kristal Yapısı (Jennings ve ark. 1976)..... | 22 |

| | |
|--|----|
| Şekil 2.4.1.5. Karboksilik Asitin Yapısal Formülü ve 3a Karboksilik Asitinin Kristal Yapısı (Gellman ve ark. 1995)..... | 23 |
| Şekil 2.4.1.6. Iverson ve ark. nın İnceledikleri Yapılar (Cubberly ve Iverson 2001)..... | 23 |
| Şekil 2.4.1.7. Porfirin-Porfirin Etkileşiminin Optimum Geometrisi..... | 24 |
| Şekil 2.4.2.1. [3,3]Ortoantrasenofanın Yapısal Formülleri (Mataka ve ark.1997)..... | 25 |
| Şekil 2.4.2.2. [3,3]Ortoantrasenofanın Maleimid ile Katılma Ürünleri..... | 26 |
| Şekil 2.4.2.3. Reagentler ve Reaksiyon Şartları i 4 eqv N-Arilmaleimid; Benzen, Reflüks ii Dietilamin, Reflüks, 23 h (Coşkun ve ark. 2006)..... | 27 |
| Şekil 2.4.2.4. Prostaglandin Öncüsünün Stereoselektif İndirgenmesi (Corey ve ark. 1972)..... | 27 |
| Şekil 2.4.2.5. 2-Benzil-5-benziliden Siklopentanonun Fotodimerleşmesi (Nishio 2005)..... | 28 |
| Şekil 2.4.2.6. 1,3-Bis(brommetil)-7-t-butilpiren ile 1,3-Bis(merkaptometil)benzenin Reaksiyonu (Tashiro ve ark.1993)..... | 28 |
| Şekil 2.4.2.7. Cis- Δ [M(l-moba) ₃] Kompleksinde l-Mentiloksi Grubuyla Fenil Halkası Arasındaki CH- π Etkileşimi..... | 29 |
| Şekil 2.5.1. DMPO ve DEPMPO Nitronlarının Yapıları ve Nitroksit Spin Ürününün Oluşum Mekanizması..... | 30 |
| Şekil 4.1. Asiklik Azometin İlidlerin A Retrosentetik Analizi..... | 49 |
| Şekil 4.1.1. 4-İzoksazolinlerin 2 ve Amidlerin 3 Sentezi..... | 50 |
| Şekil 4.1.2. (-)-Codonopsinine ve (-)-Codonopsine'nin Yapıları..... | 52 |
| Şekil 4.1.3. 10 ve 11 Bileşiklerinin Yapıları..... | 53 |
| Şekil 4.1.4. 4-İzoksazolinlerin 4-Hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik Asit Metil Esterlerine Çevrilme Mekanizması..... | 53 |
| Şekil 4.2.1.1. ZnBr ₂ -Nitron Komplekslerinin Sentezi..... | 56 |
| Şekil 4.2.1.2. Dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionların Sentezi..... | 57 |
| Şekil 4.2.1.3. Nitronların 1a-b MOPAC ile AM1'den Yararlanılarak Hesaplanan Elektrostatik Potansiyel Haritası..... | 59 |

| | |
|--|----|
| Şekil 4.2.1.4. <i>Endo</i> ve <i>Ekzo</i> Ürünlerinin π - π Stacking Komplekslerinin Ön Geçiş Halleri..... | 59 |
| Şekil 4.2.1.5. Metot A ve Metot B'ye Göre 14,15a-e Ürünlerinin 2.saatteki Toplam Verimlerinin Karşılaştırması..... | 60 |
| Şekil 4.2.1.6. Nitronların 1 ZnBr ₂ ile Muhtemel Koordinasyonu..... | 61 |
| Şekil 4.2.1.7. 1a ve 12a 'nın 13a-e ile Reaksiyonlarındaki <i>Ekzo-Endo</i> Seçiciliğinin Karşılaştırılması..... | 62 |
| Şekil 4.2.3.1. 1a ve 13a Bileşiklerinin Farklı Konsantrasyondaki Halkakatılma Reaksiyonlarına Ait Verimlerin Karşılaştırılması..... | 63 |
| Şekil 4.2.3.2. 1a Nitronu ile 13a Maleimidinin Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarının <i>Ekzo-Endo</i> Seçiciliği Üzerine Konsantrasyonun Etkisi..... | 64 |
| Şekil 4.2.4.1. 14f 'nin Bazı Seçilmiş Kimyasal Kayma Değerleri ve Minimize Enerji 3D Modeli..... | 66 |
| Şekil 4.2.4.2. 15f 'nin Bazı Seçilmiş Kimyasal Kayma Değerleri ve Minimize Enerji 3D Modeli..... | 66 |
| Şekil 4.2.4.3. 17a Bileşiğinin Bazı Karakteristik NMR Verileri..... | 68 |
| Şekil A-1;B-1;C-1. 1d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 78 |
| Şekil A-2;B-2;C-2. 1h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 79 |
| Şekil A-3;B-3;C-3. 1i Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 80 |
| Şekil A-4;B-4;C-4. 1j Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 81 |
| Şekil A-5;B-5;C-5. 2a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 82 |
| Şekil A-6;B-6;C-6. 2b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 83 |
| Şekil A-7;B-7;C-7. 2c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 84 |
| Şekil A-8;B-8;C-8. 2d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 85 |
| Şekil A-9;B-9;C-9. 2e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 86 |
| Şekil A-10;B-10;C-10. 2f Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 87 |
| Şekil A-11;B-11;C-11. 2g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 88 |
| Şekil A-12;B-12;C-12. 3a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 89 |
| Şekil A-13;B-13;C-13. 3b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 90 |
| Şekil A-14;B-14;C-14. 3c Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 91 |
| Şekil A-15;B-15;C-15. 3d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 92 |
| Şekil A-16;B-16;C-16. 3e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 93 |

| | |
|--|-----|
| Şekil A-17;B-17;C-17. 3g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 94 |
| Şekil A-18;B-18;C-18. 10 ve 11 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 95 |
| Şekil A-19;B-19;C-19. 12a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumlar..... | 96 |
| Şekil A-20;B-20;C-20. 12b Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 97 |
| Şekil A-21;B-21;C-21. 12d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 98 |
| Şekil A-22;B-22;C-22. 12h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 99 |
| Şekil A-23;B-23;C-23. 12j Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 100 |
| Şekil A-24;B-24;C-24. 14a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 101 |
| Şekil B-25;C-25. 14b Bileşiğinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 102 |
| Şekil B-26;C-26. 14c Bileşiğinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 103 |
| Şekil A-27;B-27;C-27. 14d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 104 |
| Şekil A-28;B-28;C-28. 14e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları | 105 |
| Şekil A-29;B-29;C-29. 14f Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları | 106 |
| Şekil A-30;B-30;C-30. 14g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları | 107 |
| Şekil A-31;B-31;C-31. 14h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 108 |
| Şekil A-32;B-32;C-32. 14i Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 109 |
| Şekil A-33;B-33;C-33. 15a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 110 |
| Şekil B-34;C-34. 15b Bileşiğinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 111 |
| Şekil B-35;C-35. 15c Bileşiğinin ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 112 |
| Şekil A-36;B-36;C-36. 15d Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 113 |
| Şekil A-37;B-37;C-37. 15e Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 114 |
| Şekil A-38;B-38;C-38. 15f Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 115 |
| Şekil A-39;B-39;C-39. 15g Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 116 |
| Şekil A-40;B-40;C-40. 15h Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 117 |
| Şekil A-41;B-41;C-41. 17a Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C NMR spektrumları..... | 118 |

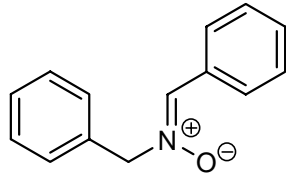
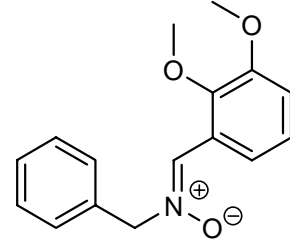
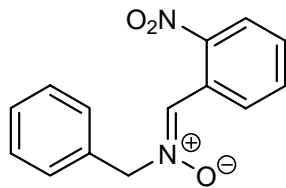
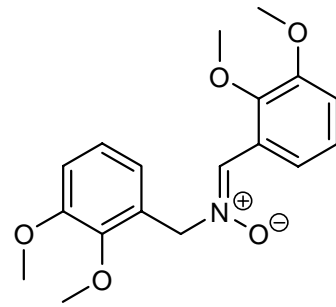
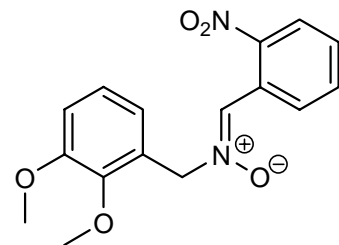
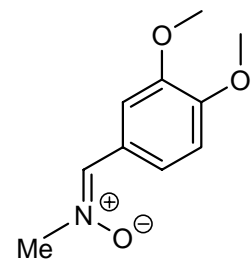
ÇİZELGELER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Çizelge 2.1.1.1 E ve Z Nitronların CDCl ₃ İçinde -10 °C Sıcaklıkta Kimyasal Kayma Değerleri (Ali ve ark. 2000)..... | 4 |
| Çizelge 2.4.1.1. Polarize Aromatik Sistemlerin π - π Stacking Etkileşimlerine Elektrostatik Katkısı (kj mol ⁻¹)..... | 20 |
| Çizelge 4.1. Nitronların 1 Verimleri, Erime Noktaları ve Karakteristik NMR Kaymaları..... | 50 |
| Çizelge 4.1.1. 2,3-Dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilik Asit Dimetil Esterleri 2 ve Amidlerin 3 Verimleri ve IR Verileri | 51 |
| Çizelge 4.1.2. 2 ve 3 Bileşiklerinin Karakteristik NMR Pikleri | 54 |
| Çizelge 4.2.1.1. Nitronlar 1 ve Komplekslerinden 12 Ekzo ve Endo 2-Benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionların 14a-i ve 15a-i Sentezi | 58 |
| Çizelge 4.2.4.1. 14 ve 15 Bileşiklerinin Karakteristik NMR Pikleri | 65 |

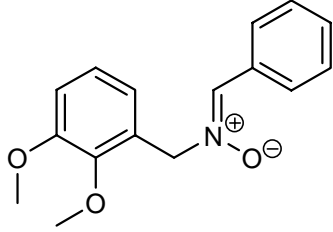
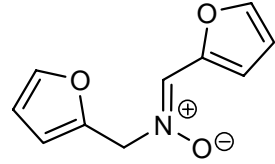
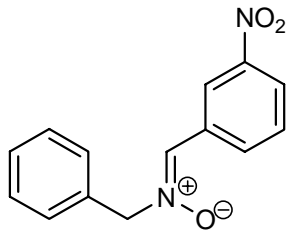
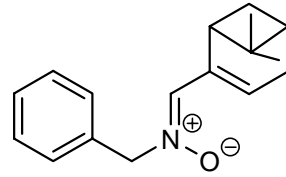
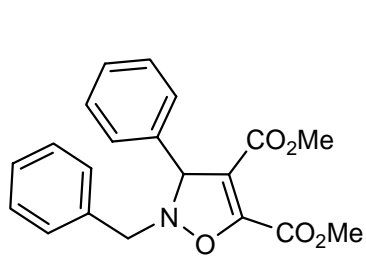
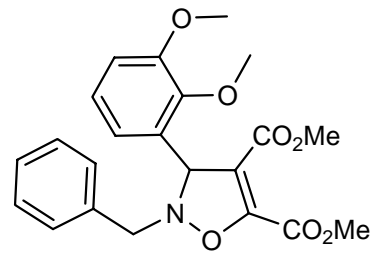
KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|------|---|
| IR | İnfrared Spektroskopisi |
| NMR | Nükleer Manyetik Rezonans |
| THF | Tetrahidrofüran |
| DMAD | Dimetilasetilendikarboksilat |
| HOMO | En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital |
| LUMO | En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital |

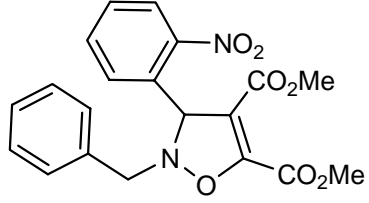
FORMÜLLER TABLOSU

**1a****1b****1c****1d****1e****1f**

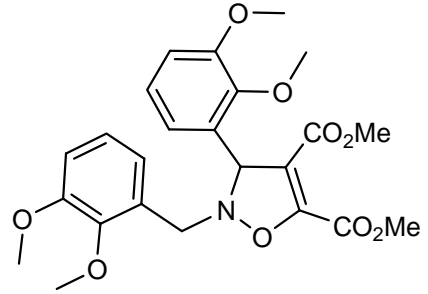
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)

**1g****1h****1i****1j****2a****2b**

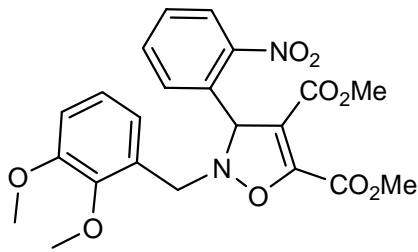
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



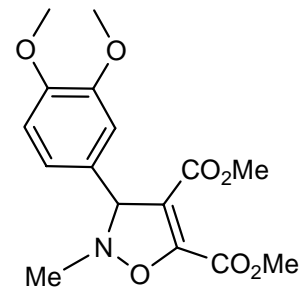
2c



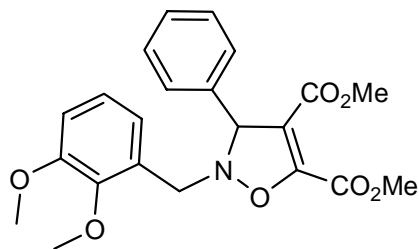
2d



2e

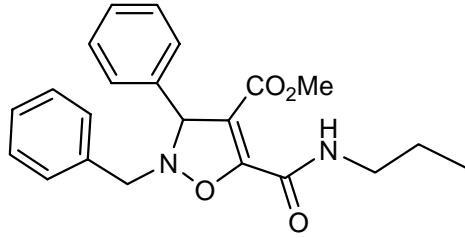


2f

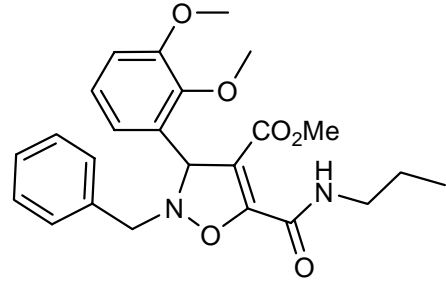


2g

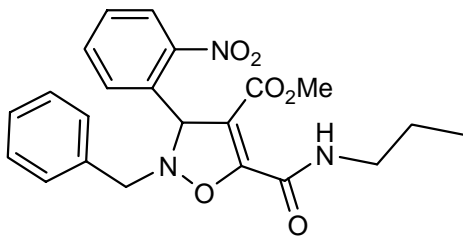
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



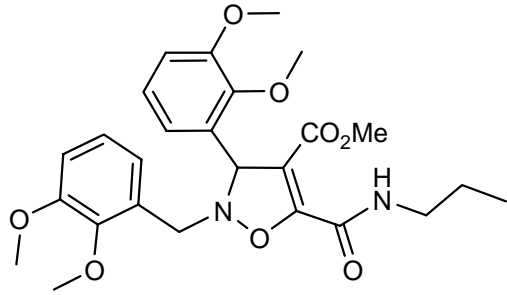
3a



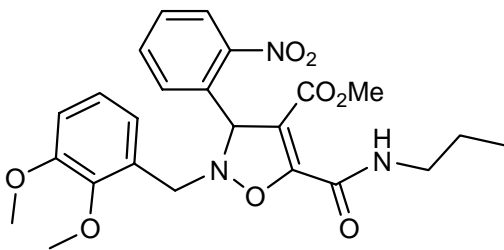
3b



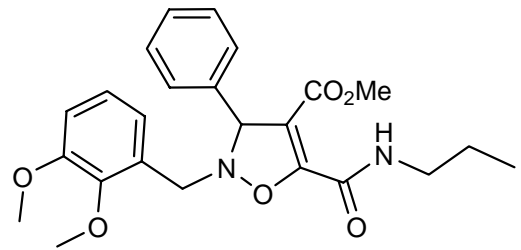
3c



3d

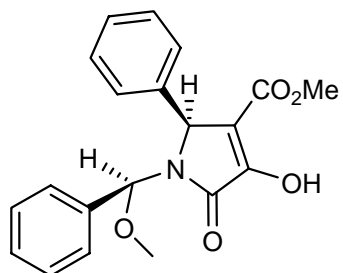


3e

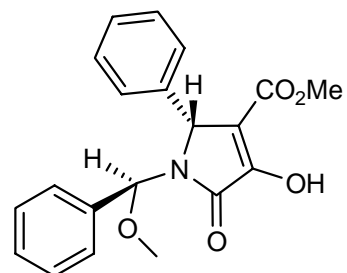


3g

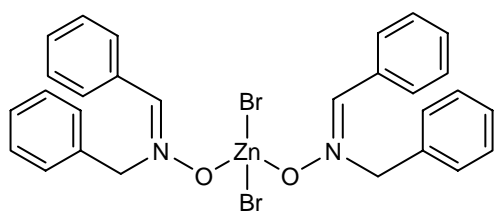
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



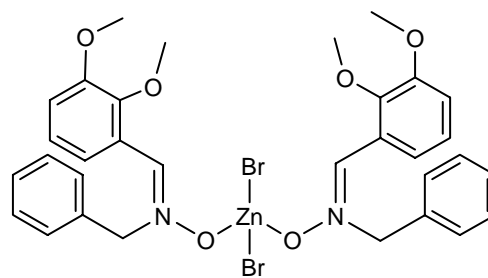
10



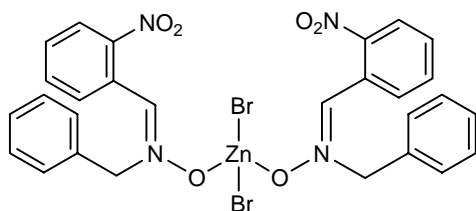
11



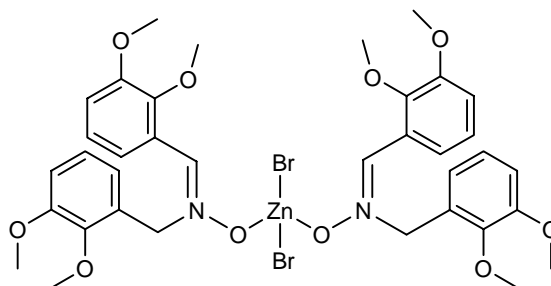
12a



12b

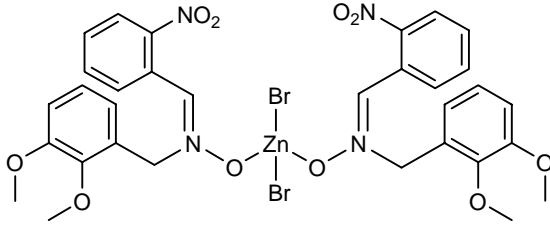


12c

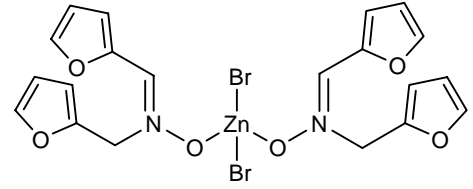


12d

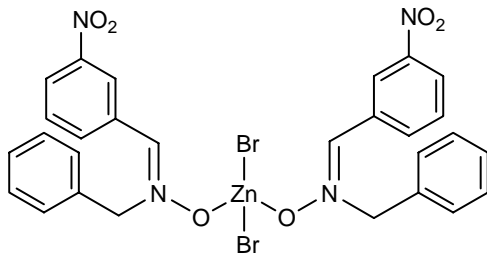
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



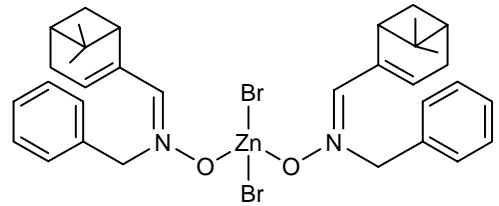
12e



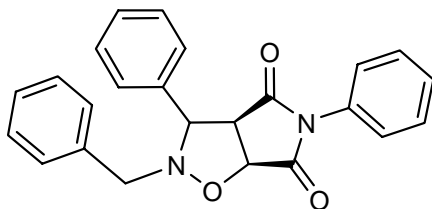
12h



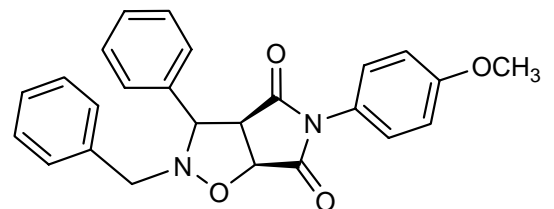
12i



12j

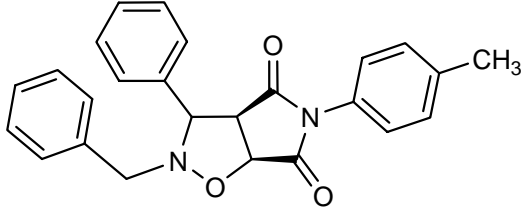


14a

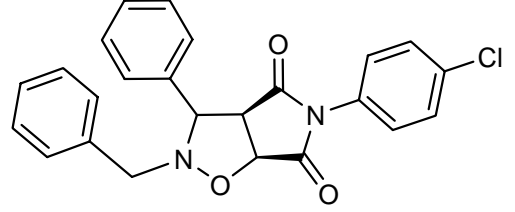


14b

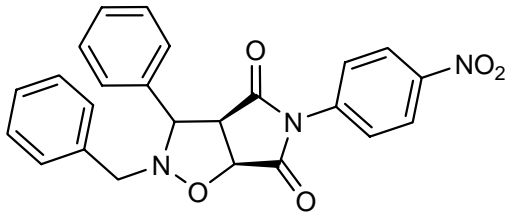
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



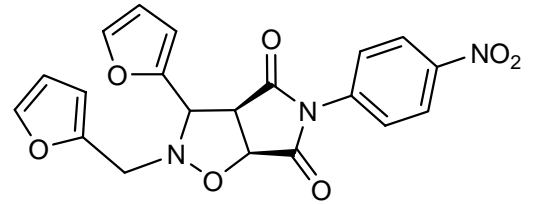
14c



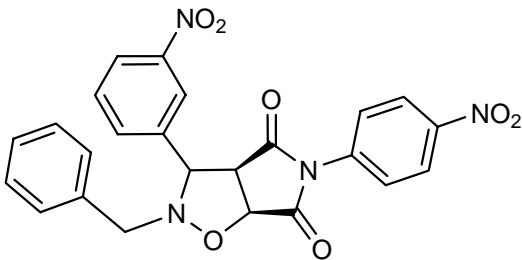
14d



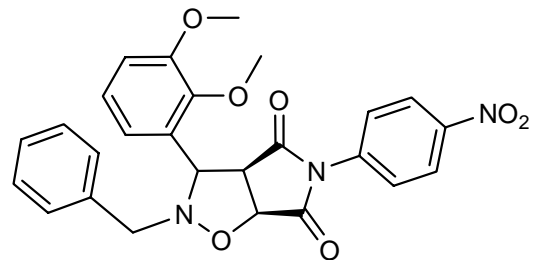
14e



14f

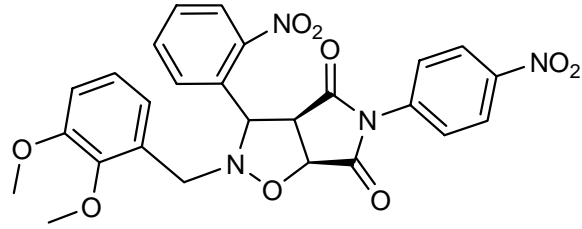


14g

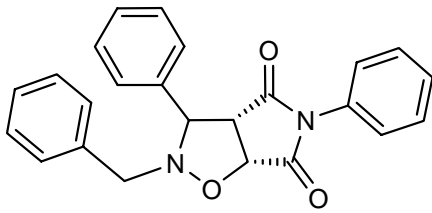


14h

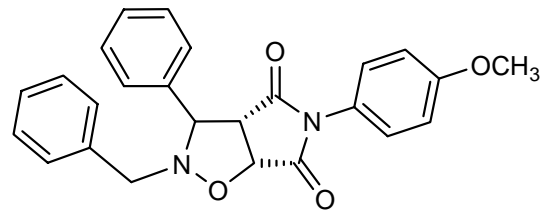
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



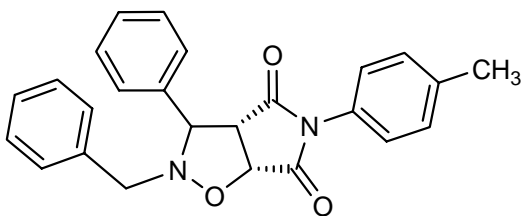
14i



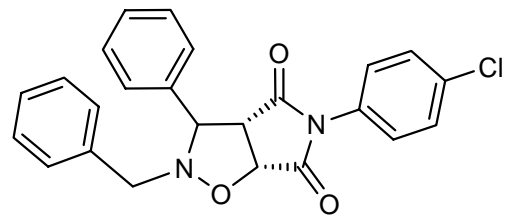
15a



15b

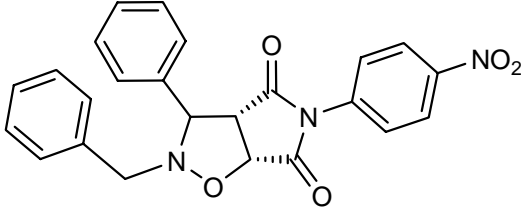


15c

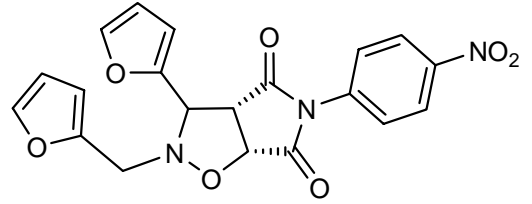


15d

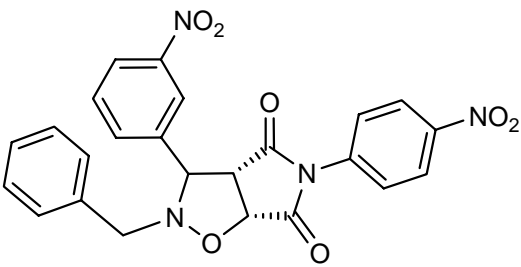
FORMÜLLER TABLOSU (Devam ediyor)



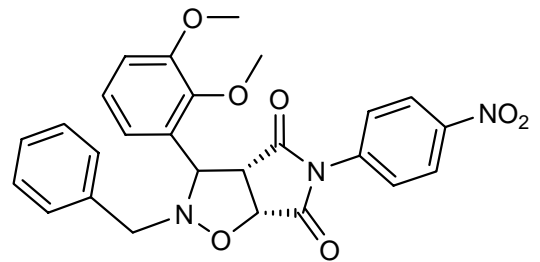
15e



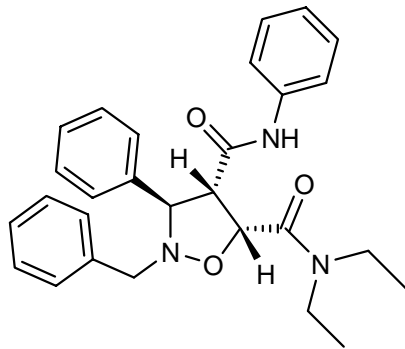
15f



15g



15h

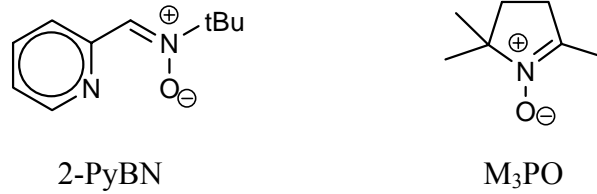


17a

1. GİRİŞ

1,3-Dipolar halkakatlma reaksiyonları yeni stereo merkezlere götürebilen önemli organik reaksiyonlardan biridir. Nitron tipik bir 1,3-dipolar halkakatlma reagentidir. Nitronların alken/alkinler ile dipolar halkakatlma reaksiyonları sadece stereoselektif değil aynı zamanda regioselektiftir. Bu reaksiyonlar heterohalka içinde azot atomu taşıyan bir çok doğal ürünün (alkaloidler, β -laktamlar, biotin, aminoşekerler ve aminoalkoller gibi) sentezinde oldukça kullanışlı ve verimlidir (Bian ve ark. 2004). Di- ve triarilimidazolin 3-oksitlerin (Coşkun ve Sümengen 1993), çeşitli dipolarofillerle (Coşkun 1997, Coşkun ve Ay 1998, Coşkun ve ark. 2000, Coşkun ve Tat 2003) ilginç potansiyel biyolojik aktivite gösteren bisiklik halka ürünlerini verdiği rapor edilmektedir. Nitronların asetilenlerle 1,3-dipolar halkakatlma reaksiyonları ile 4-izoksazolinler elde edilir. İzoksazolinler çoğunlukla kararsız bileşiklerdir ve çevrilme reaksiyonları ile önemli başka ürünleri meydana getirirler.

Nitronlar nitroksit radikallerine dönüşebilmeleri nedeniyle spin tuzak reagenti olarak kullanılabilir. Bu kullanım alanlarında metaller radikal oluşturma ve katalizör olma özelliklerinden dolayı önemli rol oynamaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde nitronların ligand olarak kullanıldığı birkaç metal kompleks örneği bilinmektedir. Bu komplekslerde α -aril- ve α -(2-hidroksi-1-naftil)nitronlar, salisilidenanilin- ve naftilidenanilin-N-oksitler, *N-tert*-butil- α -(2-piridil)nitronlar (2-PyBN) ve 2,5,5-trimetil-1-pirolin-N-oksitler (M_3PO) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan son ikisi önemli spin tuzak reagentleridir. Cu(II), Mn(II), Ni(II), Fe(II) ve Fe(III) tercih edilen metaller arasındadır (Frederik ve ark. 1998).



Şekil 1.1. *N-tert*-butil- α -(2-piridil)nitronun (2-PyBN) ve 2,5,5-trimetil-1-pirolin-N-oksitin (M_3PO) yapıları

Koordinasyon kimyası ve organometalik kimya seçici olarak muhtemel stereoisomerlerden birinin oluşumunu sağladığı için daima dikkat çekici olmuştur (Nishio 2005). Karbonilin konjuge olduğu nitronların allilik alkoller ile birçok katılma reaksiyonunda katalizör olarak Lewis asitlerinin kullanılması durumunda oldukça yüksek seçicilik gözlenmiştir (Merino ve ark. 2003).

Aromatik sistemler arasında meydana gelen güçlü çekim etkileri yıllardır bilinen bir kavramdır ve kimya ve biyolojide pek çok değişik olayı kontrol ettiği için oldukça büyük öneme sahiptir. Bu tür etkileşimlerin dubleks DNA'nın kararlılığının sağlanmasında, poliaromatik makromoleküllerin stabilizasyonunda ve bağ özelliklerinin belirlenmesinde, Alzheimer hastalığında amiloid β 'nin agregasyonunda rol aldıkları bilinmektedir (Hunter ve Sanders 1990). Polipeptit zincirindeki aminoasitlerin yan zincirleri arasında meydana gelen π - π etkileşimleri proteinlerin üçüncül yapılarını belirlemektedir. Aromatik etkileşimler asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar ve birçok katının moleküler düzenlenmesini kontrol ederler (Hunter ve Sanders 1990).

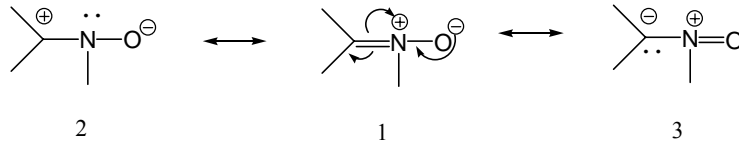
Bu araştırma kapsamında öncelikle literatürde bilinen yöntemlere göre (Coşkun ve Parlar 2005) sentezlenen bir seri asiklik nitronun DMAD ile dipolar halkakatılma reaksiyonu planlanmıştır. Elde edilen ürünlerin termal şartlar altında ve metoksinin bulunduğu bazik ortamdaki çevrilme reaksiyonlarının incelenmesi hedeflenmiştir. İmidazoizoksazolinlerin alkilbromasetat-Zn aracılığı ile kemoselektif transesterifikasyonunun gerçekleştiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve Er 2003). Bu çalışma kapsamında asiklik nitronların DMAD ile halkakatılma ürünlerinin propilamin ile verdikleri reaksiyonların regioseçiciliğinin incelenmesi amaç edinilmiştir. Nitronların 1,3-dipolar halkakatılmalarının stereokimyası ve potansiyel biyolojik aktiviteye sahip bisiklik izoksazolidinlerin sentezi üzerinde grubumuzun yapmış olduğu çalışmaların devamı olarak asiklik nitronların N-arilmaleimidlerle reaksiyonunun incelenmesi hedeflenmiştir. Reagentler üzerindeki aromatik grupların etkileşiminin reaksiyonun hızını, verimi ve stereokimyasını nasıl etkilediğini araştırmak için maleimidin N-aril grubu üzerindeki süstitüentlerin değiştirilerek bir seri reaksiyonun oluşturulması planlanmıştır. Lewis asitlerinin nitronların dipolar halkakatılma reaksiyonlarının stereokimyasını nasıl değiştirdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Halkakatılma ürünlerinin sekonder ve tersiyer aminler varlığındaki halkaaçılmalarının incelenmesi hedeflerimizden bir diğeri olmuştur.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Nitronlar

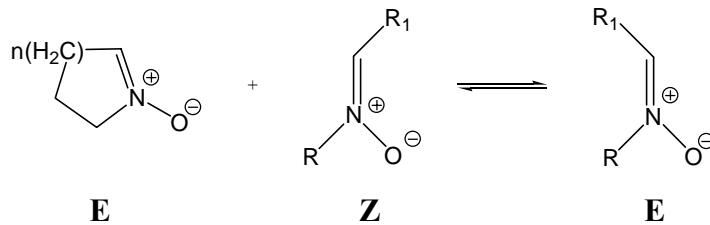
2.1.1. Nitronların Tanımı

Nitronlar ilk kez 1890 yılında Beckmann tarafından hazırlanmıştır. 1916 yılında Pfeifer tarafından azot-ketonun kısaltması olarak adlandırılmış olup azometin N-oksit içeren bileşikler ifade etmek için kullanılır.



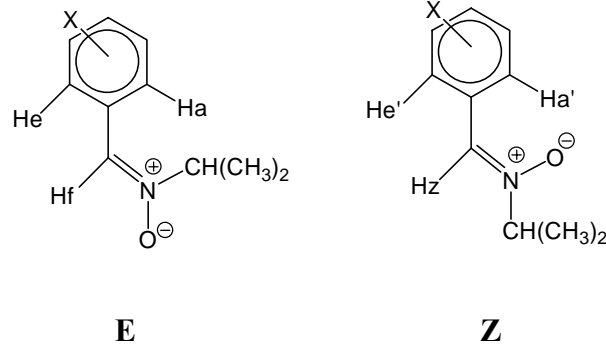
Şekil 2.1.1.1. Nitronların kanonik şekilleri (Lamchen 1968)

Nitronlar Şekil 2.1.1.1.'de verilen kanonik şekilleriyle gösterilebilir. 1,3-Dipolar yapı içerisinde pozitif yük azot atomu ile α -karbonu arasında delocalize olmaktadır (Sivasubramanian ve ark. 1998). **1** kanonik yapısında görüldüğü gibi C=N bağının düzlemsel olması nedeniyle nitronların **E** ve **Z** izomerlerinden bahsedilebilir (Bian ve ark. 2004). Siklik nitronlar **E** izomerinde bulunurken, asiklik nitronlar yüksek sıcaklıklarda **E**↔**Z** izomerizasyonu göstermektedir. **Z** izomeri daha kararlı iken **E** ise daha reaktif olan izomerdir (Ali ve ark. 2000).



Şekil 2.1.1.2. Aldonitronların izomerleri (Ali ve ark. 2000)

E ve **Z** izomerlerine ait protonların $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda farklı kimyasal kayma değerleri vardır. **E** izomerlerinin azometin protonları komşu N-O bağının anizotropik etkisi nedeniyle daha düşük alanda bulunmaktadır (Ali ve ark. 2000).



Şekil 2.1.1.3. N-İzopropil-X-benziliden-N-oksit bileşiklerinin **E** ve **Z** izomerleri (Ali ark. 2000)

Çizelge 2.1.1.1 **E** ve **Z** nitronların CDCl_3 içinde $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta kimyasal kayma değerleri (Ali ve ark. 2000)

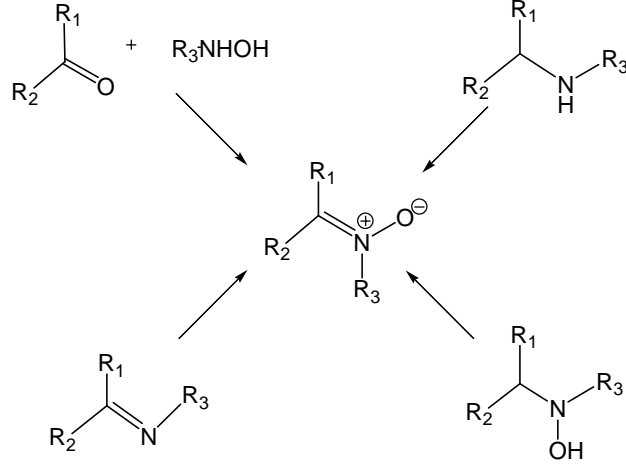
| Nitron | X | E (ppm) | | Z (ppm) | |
|--------|-------------------|--------------------|------|--------------------|------|
| | | Aromatik protonlar | Hf | Aromatik protonlar | Hz |
| a | H | 7.34(a,e) | 7.87 | 8.26(a',e') | 7.40 |
| b | p-NO ₂ | 7.51(a,e) | 7.90 | 8.44(a',e') | 7.67 |
| c | p-OMe | 7.24(a,e) | 7.84 | 8.24(a',e') | 7.36 |
| d | m-NO ₂ | - | 7.90 | 8.64(a',e') | 7.65 |

2.1.2. Nitronların Sentez Yöntemleri

2.1.2.1. Asiklik Nitronların Sentezi

Nitronlar çeşitli yollardan sentezlenebilir. Asiklik nitronlar için en kullanışlı olanları hidroksilamin, imin veya aminlerin yükseltgenmesi; N-monosübstitüe

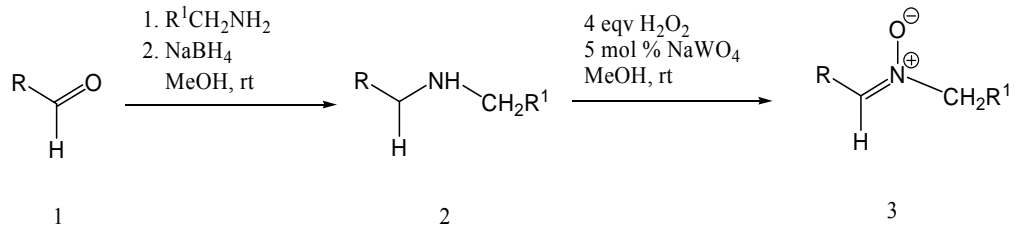
hidroksilaminlerin karbonil bileşikleriyle kondenzasyonu ve N,N-disübstitüe hidroksilaminlerin dehidrojenlenmesidir.



Şekil 2.1.2.1.1. Asiklik nitronların sentez şeması

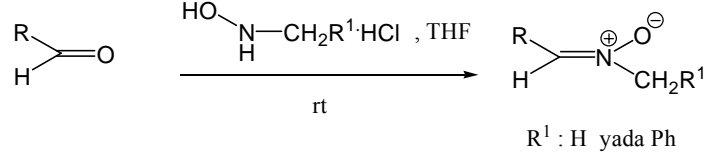
Marcantoni ve ark. sekonder aminlerin üre-hidrojen peroksit (UHP) kompleksi ve metal katalizli bir ortamda karşılık gelen nitronları verdiğini rapor etmiştir. Metal katalizör olarak Na₂WO₄, Na₂Mo₄, SeO₂ kullanılmış ve bunlar arasında en aktif olanın Na₂WO₄ olduğu görülmüştür (Marcantoni ve ark. 1995).

Sekonder aminlerin H₂O₂-WO₄²⁻ sistemi ile metanol içinde yükseltgenmesi üzerinden asimetrik asiklik nitronların sentezlendiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve Parlar 2005).



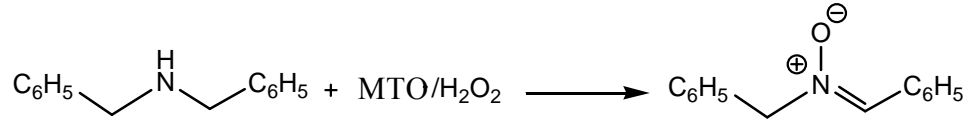
Şekil 2.1.2.1.2. Asiklik nitronların H₂O₂-WO₄²⁻ sistemi üzerinden sentezi
(Coşkun ve Parlar 2005)

Nitronların hidroksilaminolizi ile %83-98 verimle elde edilen N-alkil(benzil)-süstitüe hidroksilaminlerin aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu karşılık gelen nitronlar elde edilir (Coşkun ve Parlar 2005).



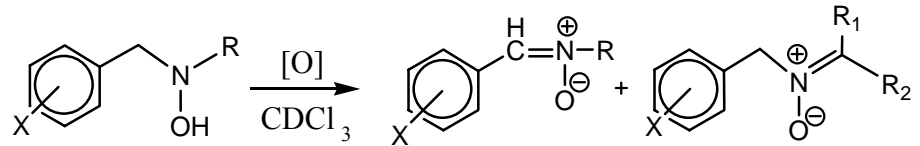
Şekil 2.1.2.1.3 N-Alkil hidroksilaminlerden nitron sentezi
(Coşkun ve Parlar 2005)

Dibenzil aminin metiltriokserenyum/hidrojenperoksit sistemiyle yükseltgenmesi sonucu oldukça yüksek verimle dibenzil nitron elde edilmektedir (Murray ve Iyanar 1996).



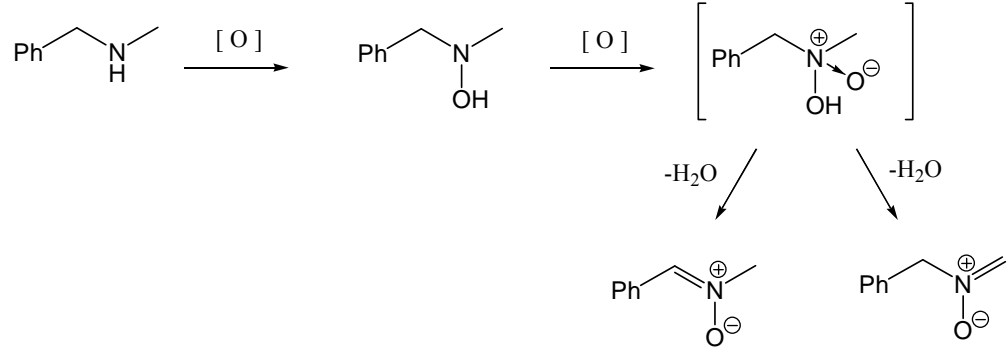
Şekil 2.1.2.1.4. Dibenzil aminin MTO/H₂O₂ sistemiyle nitrona yükseltgenmesi (Murray ve Iyanar 1996)

N,N-Dialkilhidroksilaminlerin HgO veya p-benzokinon (p-BQ) ile CDCl₃ içinde reaksiyonu sonucu nitronlar elde edilebilir (Ali ve ark 2000).



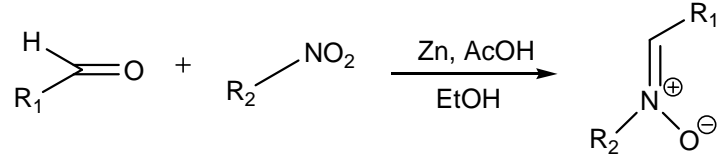
Şekil 2.1.2.1.5. Hidroksilaminlerin yükseltgenmesiyle nitron oluşumu
(Ali ve ark 2000)

Sekonder ve tersiyer aminlerin *Acinebacter Calcoaceticus*'tan elde edilen sikloheksanon monooksijenaz (CHMO) ile enzimatik yükseltgenmesi sonucunda nitronlar meydana gelir (Colonna ve ark 2004).



Şekil 2.1.2.1.6. N-Metilbenzilaminin sikloheksanon monooksijenaz ile yükseltgenme reaksiyonu (Colonna ve ark. 2004)

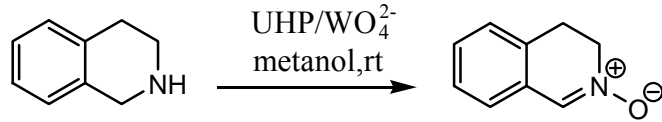
Nitro bileşiklerinin aldehitin aşırısının bulunduğu ortamda çinko ile indirgenmesi sonucunda nitronların elde edildiği rapor edilmiştir (Vallee ve ark 2001).



Şekil 2.1.2.1.7. Nitroalkanlardan nitron eldesi (Vallee ve ark 2001)

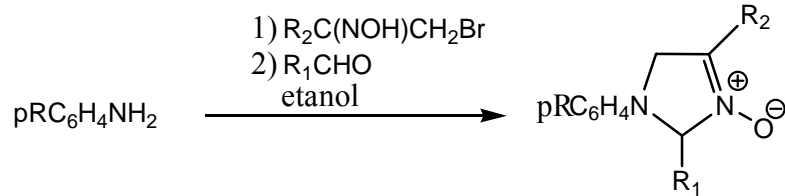
2.1.2.2. Halkalı Nitronların Sentezleri

Halkalı nitronların sentezleri için en çok kullanılan yöntemler hidroksilamin yada sekonder aminlerin yükseltgenmesi ve oksimlerin alkillenmesidir. 1,2,3,4-Tetrahidroizokinolinin metal katalizli bir ortamda (Na_2WO_4), üre-hidrojenperoksit ile yükseltgenmesi sonucu karşılık gelen halkalı nitronlar meydana gelir (Petrini ve ark. 1995).



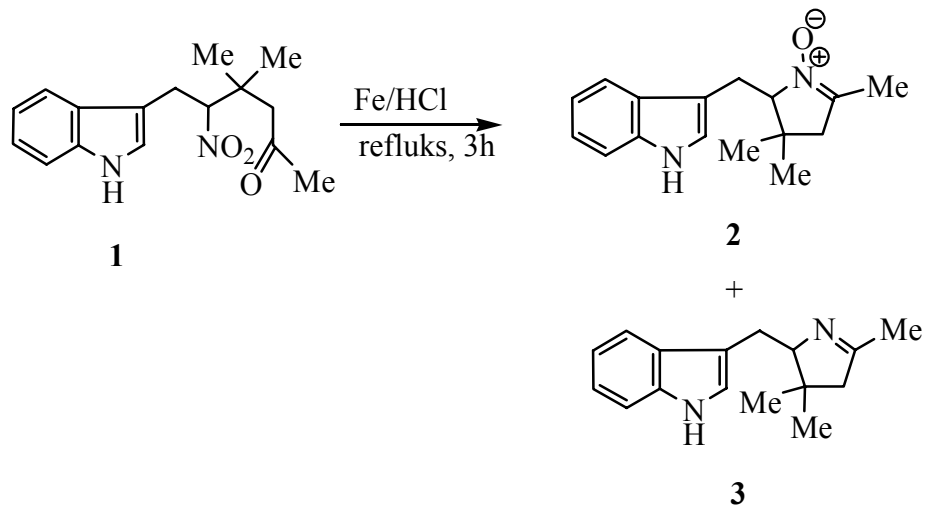
Şekil 2.1.2.2.1. 3,4-Dihidroizokinolin N-oksit sentezi (Petrini ve ark. 1995)

1,4-Diaril ve 1,2,4-triaril imidazolin 3-oksitlerin sentezi oksimler üzerinden gerçekleşmektedir. Anilin türevine α -bromasetofenonoksim katılması ve ardından benzaldehit yada formaldehit kondenzasyonu sonucu elde edilen iminyum iyonunun halkalaşması imidazolin 3-oksiti oluşturur (Coşkun ve Asutay 1999).



Şekil 2.1.2.2.2. 1,4-Diaril 1,2,4-triaril imidazolin 3-oksit sentezi (Coşkun ve Asutay 1999)

İndol 3- ve 2-ilmetil süstitüe 1-pirolin-1-oksitlerin sentezleri nitroketonun Fe ve HCl ile indirgenerek halkalaşması üzerinden gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonunda %40 verimle saf nitron elde edilmiştir (Black ve ark. 1979).

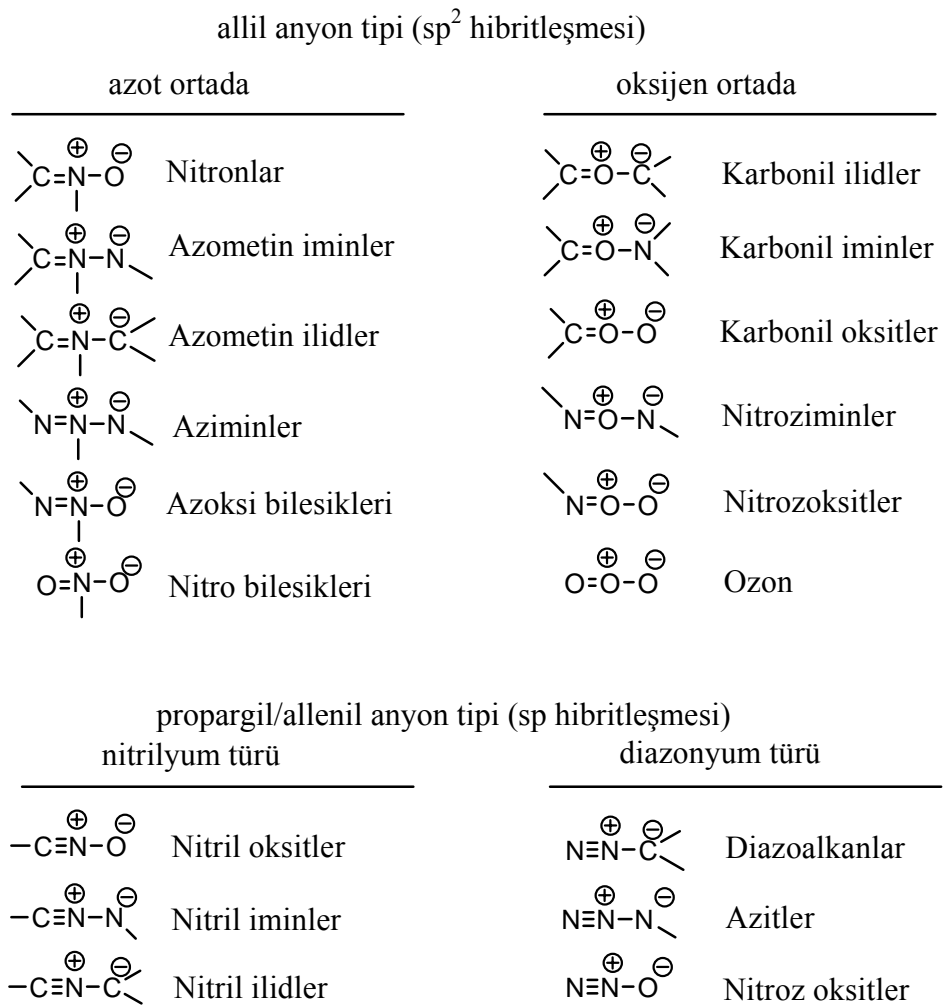


Şekil 2.1.2.2.3. İndol 3- ve 2-ilmetil süstitüe 1-pirolin-1-oksitlerin sentezi (Black ve ark. 1979)

2.2. 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

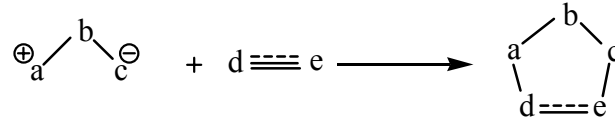
1,3-Dipoller 4π elektronunun üç atom üzerine dağıldığı sistemlerdir. Bu üç atom C, O ve N'un değişik kombinasyonlarından oluşabilir (Padwa 1976). Dipollerin halkakatılma gösterdiği ve dipolarofil olarak isimlendirilen bileşikler ise $C\equiv C$, $C=C$, $C\equiv N$, $C=N$, $C=O$ ve $C=S$ gibi fonksiyonel gruplar taşırlar.

Temel olarak 1,3-dipoller iki farklı sınıfta toplanabilir. a) allil anyon tipinde olanlar b) propargil /allenil anyon tipinde olanlar (Gothelf ve Jorgensen 1998).



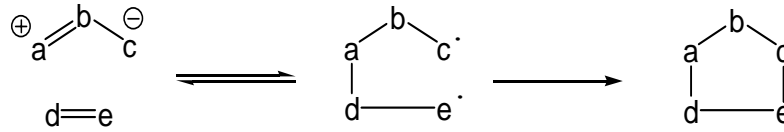
Şekil 2.2.1. 1,3-Dipollerin sınıflandırılması (Gothelf ve Jorgensen 1998)

1,3-Dipolar halkakatlama reaksiyonları 1,3-dipollerin çoklu bağlara katılmasıyla beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin oluştuğu reaksiyonlardır (Huisgen 1968).



Şekil 2.2.2. 1,3-Dipolar halkakatlama reaksiyonunun mekanizması (Huisgen 1968)

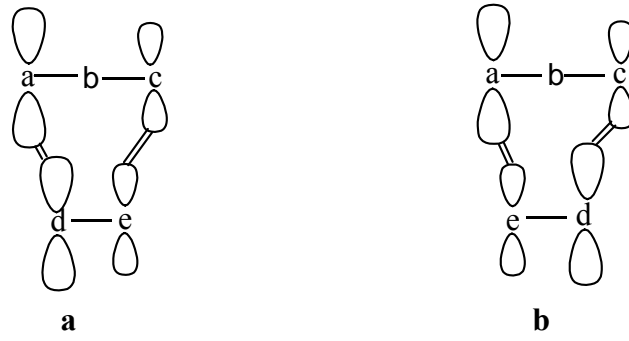
1,3-Dipolar halkakatlama reaksiyonları ilk kez Huisgen tarafından incelenmiştir. Huisgen'in önerdiği mekanizma tek basamaklı dört merkezli bir geçiş durumunu içermektedir. Burada oluşan iki yeni σ bağının aynı anda meydana gelme zorunluluğu yoktur. Alternatif olarak Fireston diradikalik geçiş durumu içeren bir mekanizma önermiş ama kabul edilmemiştir.



Şekil 2.2.3. Fireston'un önerdiği mekanizma (Fireston 1972)

Hook ve ark. 1,3-dipolar halkakatlama reaksiyonlarında hız ve regioselektiviteyi açıklayabilmek için sınır orbital metodunu kullanmışlardır. Bu metoda göre reaksiyonun seçiciliğini dipol ve dipolarofilin sınır orbitallerinin birbirini etkilemesiyle oluşan geçiş durumunun kararlılığı belirler (Sustmann 1971, Houk ve ark. 1973).

1,3-Dipol ve dipolarofilin HOMO ve LUMO katsayılarının belirlenmesi ile regioselektivite önceden tahmin edilebilir (Padwa 1976). Tercih edilen regioizomerik geçiş hali birbirini etkileyen orbitallerin daha büyük katsayıya sahip uçlarının etkileşmesi sonucu oluşur (Tat 2001).



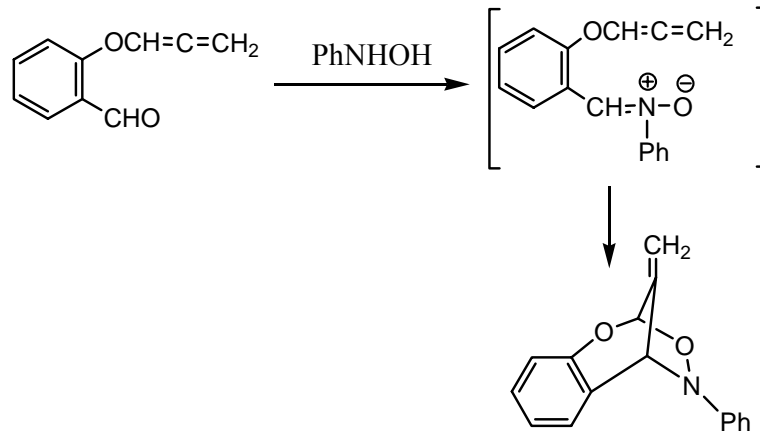
Şekil 2.2.4. a geçiş halinin **b**'den farklı büyüklükteki katsayılardan dolayı daha büyük bir kararlılığa sahip olduğunun şematik gösterimi

Sustmann 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarını 1,3-dipol ve dipolarofilin sınır orbitallerinin göreceli düzenine göre 3 tipe ayırmıştır. 1) HOMO-kontrollü (dipolün HOMO'su ile dipolarofilin LUMO'su arasındaki etkileşim en büyük) 2) HOMO, LUMO-kontrollü (her iki sınır orbitalinin etkileşimi büyük) 3) LUMO kontrollü (dipolün LUMO'su ile dipolarofilin HOMO'su arasındaki etkileşim en büyük) (Sustmann 1971).

2.3. Nitronların 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

Nitronlar alkin, alken, izosiyanat, izotiyosiyanat, fosforan ve sülfen gibi grupları taşıyan bileşiklerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu vermektedir. Oluşan beş üyeli heterohalkalı sistemler yapılarında azot atomu taşımaları nedeniyle pek çok alkaloid ve doğal bileşikler açısından nitronları oldukça çekici yapmaktadır. Bu reaksiyonların hepsi iki reagentin inert bir çözücü içinde ısıtılmasıyla gerçekleşir ve ürünler yüksek verimle izole edilebilir. Katılma ürünleri her zaman kararlı değildir (Black ve ark. 1975).

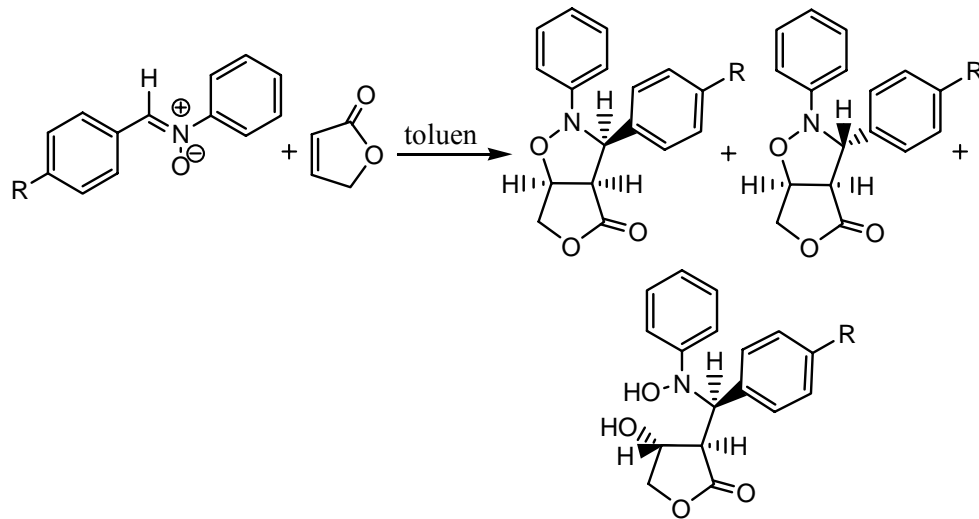
Nitronların 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları iki gruba ayrılır. Molekül içi halkakatılma reaksiyonlarında dipol ve dipolarofil aynı molekül içinde yer alırken moleküller arası halkakatılma reaksiyonlarında dipol ve dipolarofil farklı molekülde yer alır (Padwa 1976).



Şekil 2.2.5. İnamoleküler 1,3-dipolar halkakatlma reaksiyonu (Padwa ve ark 1995)

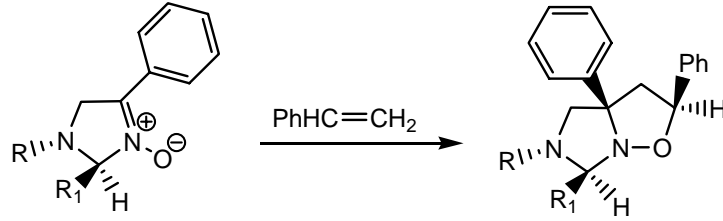
Nitron sisteminin iki yönde polarlanabilmesinden dolayı simetrik olmayan moleküllerde iki regioizomer meydana gelir. Fakat izomerlerden biri daha baskın durumdadır (Tat 2001).

Banerji ve ark. C-aril-N-fenil nitronların 1,2-disübstitüe olefinlerle olan reaksiyonları sonucunda karşılık gelen lakton butenolidlerin oluştuğunu rapor etmiştir. Reaktanların toluen içinde 12 saat ısıtılması ile iki stereoizomer ve bir miktarda butenolidin halkaaçılma ürünü ele geçmiştir (Banerji ve ark. 2001).



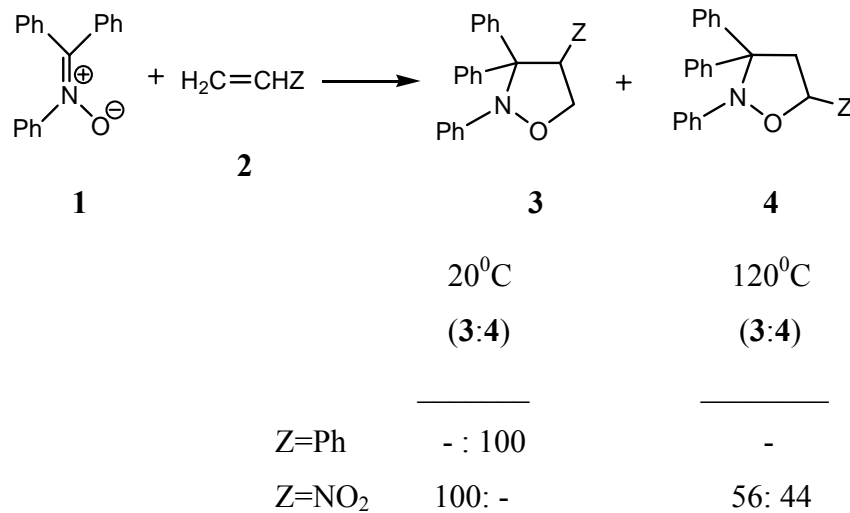
Şekil 2.2.6. C-Aril–N-fenil nitronların butenolid ile halkakatlma reaksiyonları (Banerji ve ark. 2001)

Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin stiren ile halkakatılma reaksiyonu sonucu regio- ve diastereoselektif olarak imidazoizoksazolidinlerin sentezlendiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir. İmidazolin sistemindeki bütün fenil grupları cis yönlenmiştir ve cis katılma ürünlerinin stirenin *ekzo* yaklaşması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (Coşkun ve Ay 1998).



Şekil 2.2.7. Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin stiren ile regio- ve diastereoselektif katılma reaksiyonu (Coşkun ve Ay 1998)

Trifenil nitronun 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonunda elektron çeken veya elektron salan süstitüentlerin bulunması regioizomerlerin oranını değiştirir. Kinetik kontrollü şartlar altında elektron salan dipolarofiller ile sadece 5-süstitüe izoksazolidin **4** meydana gelirken, elektron çeken grup taşıyan dipolarofiller ile baskın ürün olarak 4-süstitüe izoksazolidin **3** oluşmaktadır (Gandolfi ve ark. 1989).

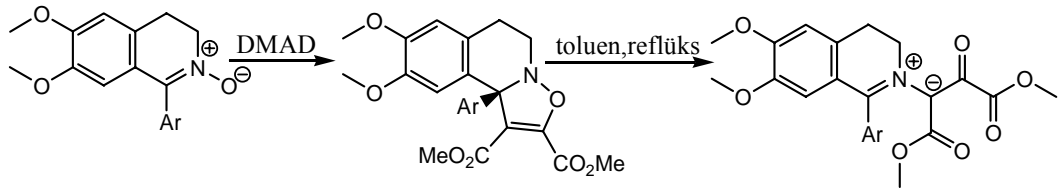


Şekil 2.2.8. Trifenil nitronun elektronca eksik ve elektronca zengin dipolarofillerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu (Gandolfi ve ark. 1989)

2.3.1. Nitronların DMAD ile 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonları

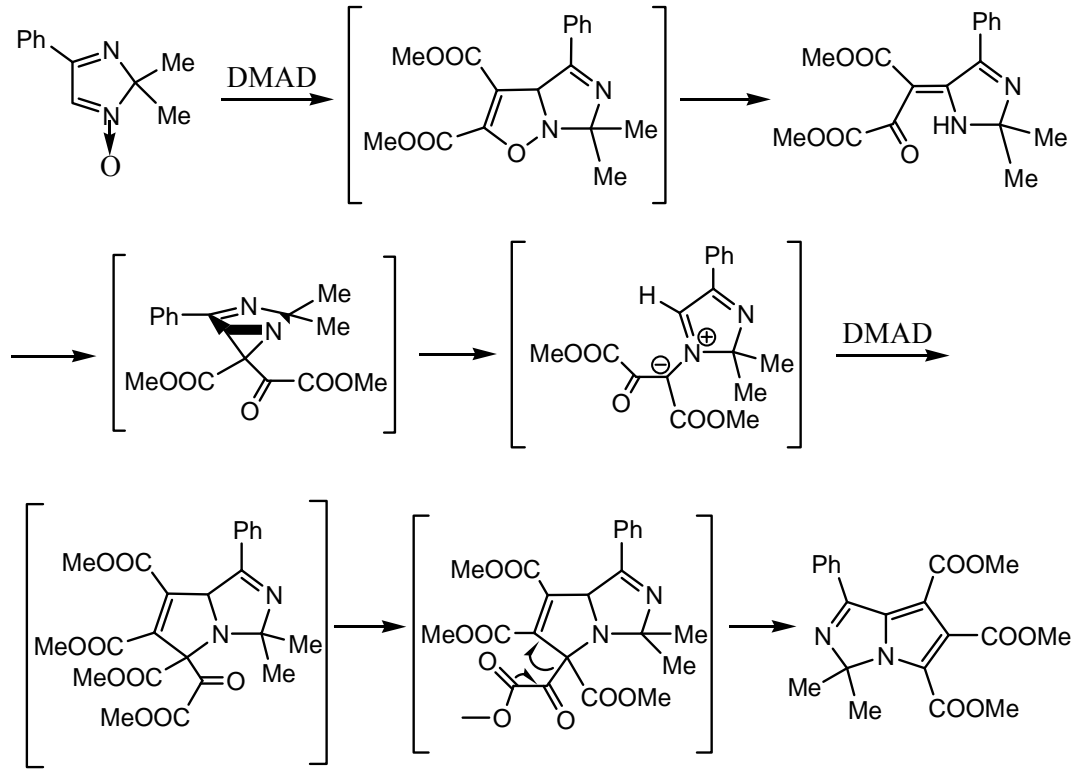
Nitronların asetilenlerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları sonucu 4-izoksazolinler (2,3-dihidro-1,2-oksazol) elde edilir (Black ve ark. 1975). İzoksazolin bileşikleri çoğunlukla kararsız bileşiklerdir ve çevrilme reaksiyonları ile ilginç yararlı bileşiklere dönüşürler.

Grubumuz tarafından 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin toluen içinde DMAD ile muamele edilmesi sonucu karşılık gelen izoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin elde edildiği rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin toluen içinde ısıtılması ile karşılık gelen ilidler yüksek verimle oluşmaktadır. Muhtemel mekanizma C-C bağının heterolitik olarak ayrışması ve 1,3-sigmatropik çevrilmeyi içermektedir (Coşkun ve Tunçman 2006).



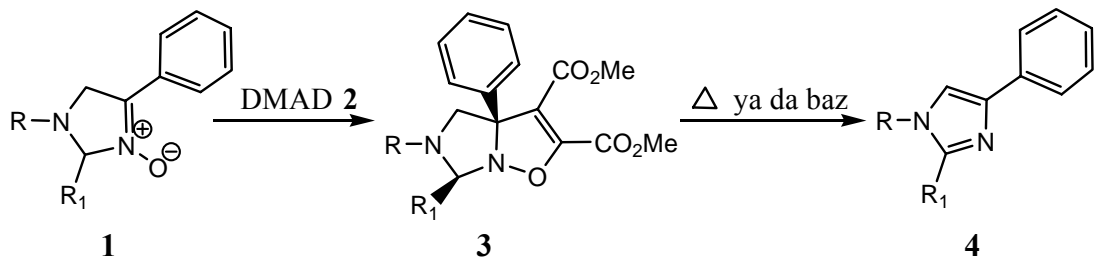
Şekil 2.3.1.1 3,4-Dihidroizokinolin 2-oksitlerden ilidlerin sentezi (Coşkun ve Tunçman 2006)

2H-İmidazol 1-oksit ve 4H-imidazol 3-oksit türü siklik aldo- ve α -metoksi nitronlar dimetilasetilendikarboksilat ile halkakatılma reaksiyonu vererek izoksazolin türevlerini oluştururlar. Oluşan izoksazolinler çok kararsız olduğu için çevrilme reaksiyonu sonucu aziridin üzerinden ilidlere dönüşür. İlidlerin ikinci mol DMAD molekülü ile halkakatılma reaksiyonu ile bisiklik yapıları aromatik bileşikler oluşur (Bakunova ve ark. 2001).



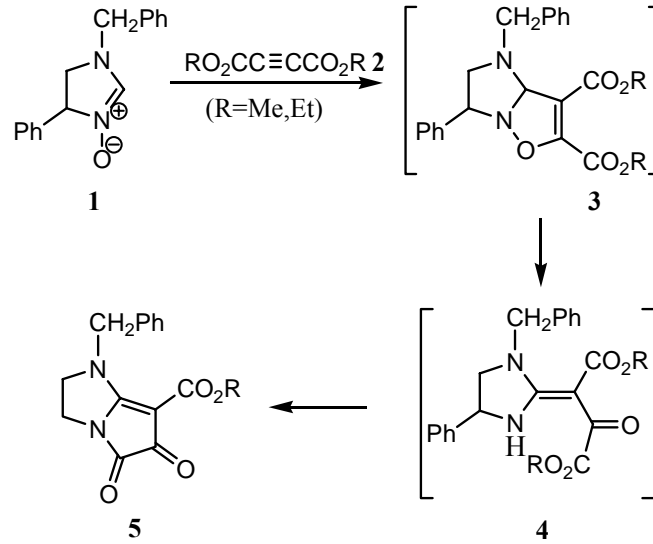
Şekil 2.3.1.2. İmidazol N-oksit türü nitronlardan elde edilen izoksazolinlerin çevrilme mekanizması (Bakunova ve ark. 2001)

Δ^3 -İmidazolin 3-oksitler **1** DMAD ile diastereoselektif olarak halkakatılma reaksiyonu vererek karşılık gelen imidazoizoksazoller **3** oluşturur. Bu bileşiklerin termal yada bazik koşullarda imidazole **4** dönüştüğü grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve ark. 2000).



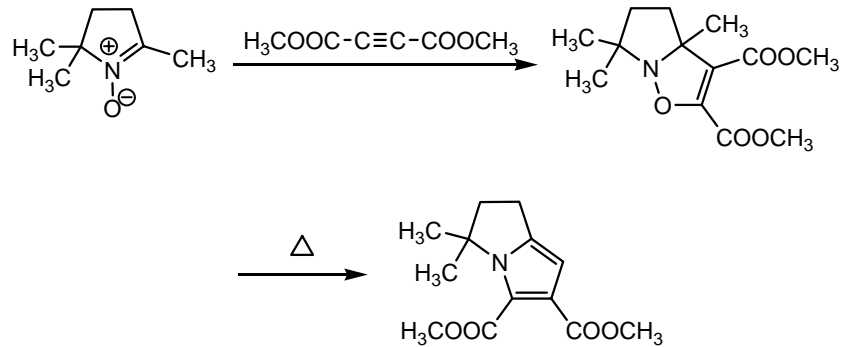
Şekil 2.3.1.3. Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin **1** DMAD **2** ile 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonu (Coşkun ve ark. 2000)

Dihidroimidazol N-oksitlerin **1** dimetil yada dietil butin-1,4-dionlar **2** ile reaksiyonları sonucu imidazoizoksazoller **3** elde edilir. Bu bisiklik katılma ürünlerindeki N-O bağının parçalanmasıyla ele geçen endiamin **4** ara ürünleri yeniden halkalaşarak 2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirol[1,2-a]imidazol-5,6-dionları **5** meydana getirir (Jones ve ark. 2000).



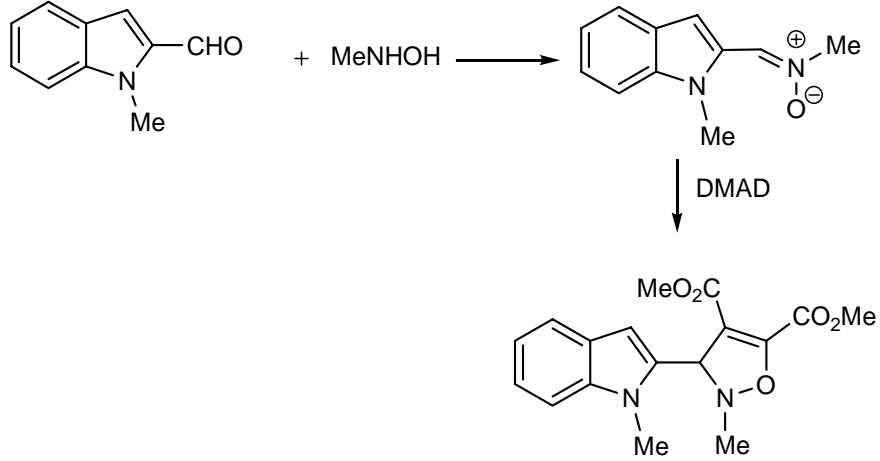
Şekil 2.3.1.4. İmidazoizoksazollerin çevrilmesiyle 2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirol[1,2-a]imidazol-5,6-dionların **5** oluşumu (Jones ve ark 2000)

2-Metilpirolin 1-oksitlerden elde edilen 4-izoksazolinler kararlı olarak izole edilebilir; ama, 130°C de çevrilmeye uğrayarak pirol halkalı bileşikleri meydana getirirler (Black ve ark.1975).



Şekil 2.3.1.5. İzoksazolin çevrilmesi üzerinden pirol bileşiklerinin oluşumu (Black ve ark.1975)

N-Metilhidroksilaminlerin 1-metilindol-2-karbaldehitlerle reaksiyonundan C-(1-metilindol-2-il)-N-metil nitronlar elde edilmiş ve bu nitronların DMAD ile 1,3-dipolar halkakatılması sonucu 3,4-dihidro izoksazoller sentezlenmiştir (Malamidau-Xenikaki ve ark. 1997).



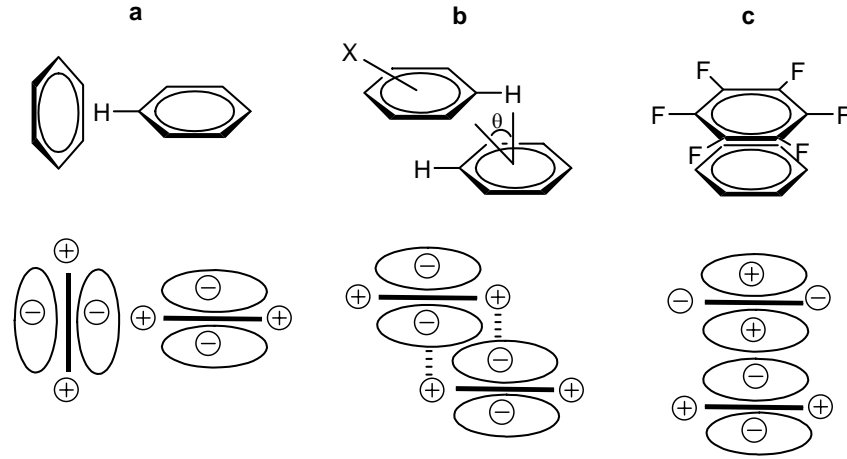
Şekil 2.3.1.6. C-(1-metilindol-2-il)-N-metil nitronun DMAD ile katılma reaksiyonu

2.4. Aromatik Etkileşimler

Aromatik etkileşimler Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik ve elektrostatik kuvvetlerden oluşmaktadır. Bu kuvvetlerin büyüklükleri ve bu etkileşime olan göreceli katkıları halen daha araştırma konusudur ve aromatik grupların farklı geometrilerde etkileşimleri nedeniyle oldukça karmaşık bir konudur (Waters 2002).

1990 yılında Hunter ve Sanders aromatik sistemler için bir model önermiştir. Aromatik halka negatif yüklü π elektron yoğunluğu olan iki alan arasında pozitif yüklü σ iskeleti olarak tanımlanır (Hunter ve Sanders 1990). Benzen halkasının net bir dipolü olmamasına rağmen halka yüzeyinde artmış bir elektron yoğunluğu, halka kenarlarında ise azalmış bir elektron yoğunluğu şeklinde bir yük dağılımı göstermektedir. Bu durum kuadrupol momenti artırır. Elektrostatik yapı aromatik halkaların kuadrupol momentlerinin değişiminden kaynaklanmaktadır (Waters 2002).

Aromatik sistemlerin etkileşme türleri üç farklı geometride incelenebilir. a) edge-to-face (T-modeli) geometrisi b) offset stacked geometri ve c) face-to-face stacked geometrisi.



Şekil 2.4.1. Aromatik etkileşimlerin geometrileri **a** edge-to-face (T-modeli) geometrisi **b** offset stacked geometri **c** face-to-face stacked geometrisi (Waters 2002)

Edge-to-face geometrisi CH- π etkileşimi olarak ele alınabilir ve katı fazda benzende meydana gelir. Benzenin kristal yapısı ilk olarak 1958 yılında Cox ve ark. tarafından incelenmiştir. Burley ve Petsko peptit ve proteinlerin tersiyer ve kuaterner kristalin yapılarının belirlenmesinde aromatik halkalar arasındaki edge-to-face etkileşimlerinin önemini saptamıştır (Jennings ve ark. 2001).

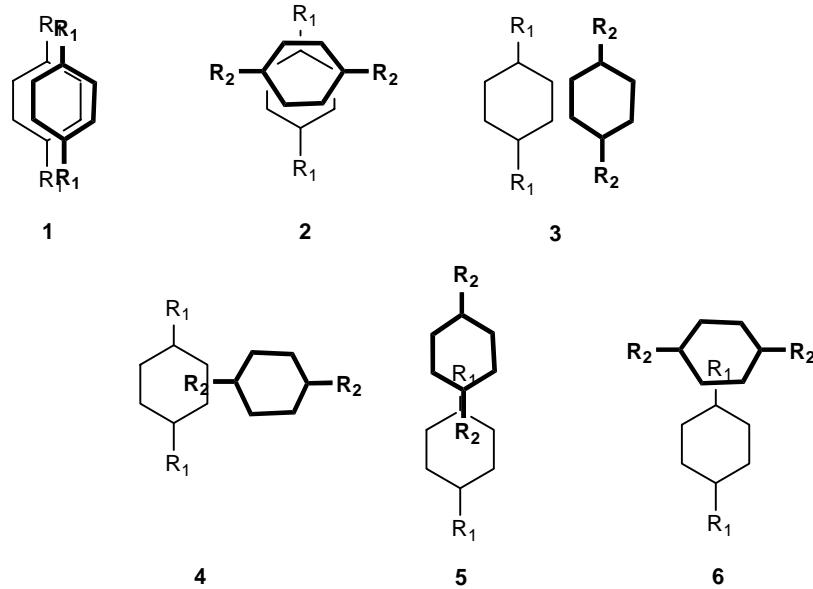
Offset stacked düzenlenme yaygın olarak proteinlerde bulunur ve DNA bazlarının istiflenmiş olduğu geometri türüdür. Bu geometride yüzeyin büyük bir kısmı örtülmüş olduğu için Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler önem kazanmıştır. Bu etkileşim türü aromatik iki halkadan birinin veya her ikisinin yüzeyindeki elektron yoğunluğu azaldığı zaman tercih edilir.

Face-to-face stacked geometri türünde zıt kuadrupol momenti olan çiftler söz konusudur. Bu geometride halka yüzeyleri arasında aktif ve güçlü bir çekim vardır. Benzen-perflorobenzen arasındaki etkileşim bu türe verilebilecek en iyi örnektir. İki molekül arasındaki π - π stacking etkileşiminin molekülün kararlılığına $15,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ kadar katkı sağladığı rapor edilmiştir (Waters 2002).

2.4.1. Aromatik Etkileşimlere Polarizasyonun Etkisi

Aromatik sistemler üzerinde güçlü polarize edebilen grupların varlığı elektrostatik etkileşimleri etkileyecektir. Face-to-face stacked geometride iki molekülünde nötral olması durumunda moleküller birbirini itmektir; ama, elektronca eksik olan bir grup itmeleri azaltacağı için etkileşimi kararlı hale getirecektir.

Hunter ve Sanders farklı üç sistem arasındaki etkileşimleri dikkate alarak polarizasyonun π - π etkileşimi üzerindeki etkisini incelemiştir. Kullanılan sistemler polarize olmayan π -sistemi benzen; elektron salıcı p-fenilendiamin ve elektron çekici p-benzokinon sistemleridir. Bu sistemlerin muhtemel yönelmeleri **şekil 2.4.1.1.**'de görülmektedir ve **çizelge 2.4.1.1.**'de ise bu yönelmelere ait π - π etkileşim enerjilerinin tahmini büyüklüğü verilmektedir. Negatif değerler etkileşimin çekim şeklinde olduğunu gösterirken pozitif değerler ise itme şeklinde olduğunu gösterir. Genel olarak offset stacked geometride (3 ve 6 yönelmeleri) moleküller arasında çekim söz konusu iken face-to-face stacked geometride (1 ve 2 yönelmesi) itme gözlenmektedir.



Şekil 2.4.1.1. R_1 ve R_2 polarize grup taşıyan aromatik sistemlerin π - π etkileşimlerinin muhtemel geometrileri (Hunter ve Sanders 1990)

Çizelge 2.4.1.1. Polarize aromatik sistemlerin π -stacking etkileşimlerine elektrostatik katkısı (kJ mol^{-1})

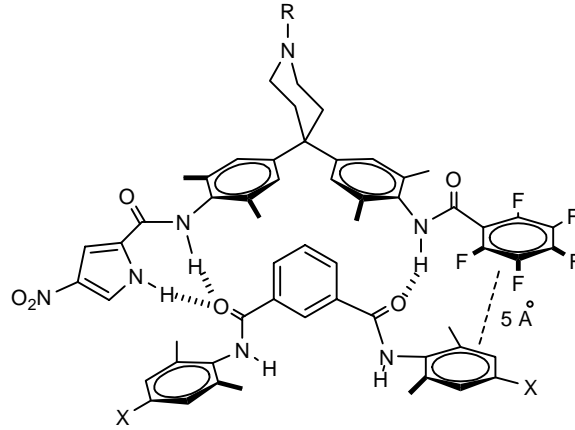
| $-\text{R}_1^{\text{b}}$ | $-\text{R}_2^{\text{b}}$ | geometriler ^a | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| -H | -H | 14.9 | 14.8 | -2.0 | -2.0 | -1.9 | -2.0 |
| -H | $-\text{NH}_2$ | 17.8 | 17.6 | -1.4 | -1.1 | -1.0 | -1.4 |
| -H | =O | -1.5 | -1.7 | -5.3 | 9.1 | 9.1 | -5.3 |
| =O | =O | 22.7 | -13.6 | -0.3 | -1.4 | 0.6 | -1.4 |
| =O | $-\text{NH}_2$ | 3.3 | -1.7 | -7.6 | -7.5 | 10.9 | 11.6 |
| $-\text{NH}_2$ | $-\text{NH}_2$ | 25.9 | 22.2 | -0.3 | -0.4 | -0.6 | -0.4 |

^a **şekil 2.4.1.1.**'de gösterilen yönlenmelerdir

^b -H, benzene; $-\text{NH}_2$, p-fenilendiamin; =O, p-benzokinona karşılık gelmektedir

DNA dubleksine üzerine yapılan aromatik stacking çalışmaları, bu etkileşimler üzerine hidrofobik etkilerin çok etkin olduğunu göstermektedir. Dubleks DNA'nın kararlılığında hidrofobik etkilerle birlikte polarlanabilirlikte önem taşımaktadır (Guckian ve ark. 2000).

Hunter ve ark. aromatik etkileşimlerin ölçümlerine dayalı çalışmalar yapmak için model bir sistem dizayn etmişler ve kloroform içinde edge-to-face etkileşim modeli üzerine elektronik etkilerin olduğunu belirlemişlerdir. Pozitif yüzeye sahip pentaflorfenil grubu elektronca zengin aromatiklerle güçlü bir çekim etkisi içindedir. Bu nedenle X-süstitüentinin elektron salıcı özelliği arttıkça stacking etkileşiminin büyüklüğüde artmaktadır. Pentaflorfenil grubu yerine fenil olması durumunda ise elektronca eksik aromatikler ile daha güçlü bir çekim oluşmaktadır (Hunter ve ark. 2005).



Şekil 2.4.1.2. Pentaflorfenil halkasının elektron salıcı yada elektron çekici sübstitüent taşıyan fenil halkasıyla etkileşimi (Hunter ve ark. 2005)

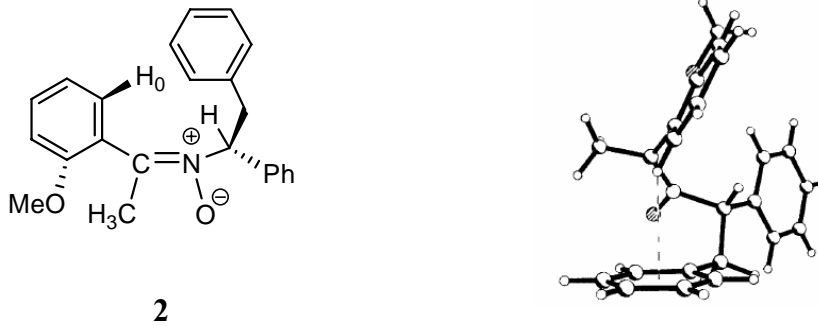
X-ışını kristalografisi ve NMR denemeleri aromatik halkalar arasındaki zayıf edge-to-face etkileşiminin katı fazda ve çözücü içinde organik molekülün konformasyonunu belirlediğini göstermektedir. Deneysel tahminler bu etkileşim enerjisinin yaklaşık $1,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ olduğunu göstermektedir (Jennings ve ark. 2001).

1983 yılında Nishio ve ark. aromatik modeller arasındaki çekici intramoleküler etkileşimlerin esnek asiklik alkol, keton ve sülfoksitin tercihli konformasyonunun belirlenmesinde önemli bir faktör olabileceğini ortaya çıkarmıştır (Jennings ve ark. 2001). Ama önerilen etkileşimin yapısı ve geometrisi hakkında araştırma yapılmamıştır. Jennings ve ark. sentezlenen asiklik moleküllerin çözelti içinde ve katı fazda moleküller arası edge-to-face etkileşimlerini ilk olarak tanımlayan ve kantifiye eden kişiler olmuşlardır. **Şekil 2.4.1.3.**'te verilen **1** imininin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda naftil protonunun yüksek alana beklenmeyen kayması böyle bir araştırmanın yapılmasına neden olmuştur. İminin X-ışını kristal yapısı naftil ve benzil halkalarının etkileşimi nedeniyle molekülün face-tilted-T geometrisinde olduğunu ve naftil ile benzil düzlemi arasında 48° 'lik bir açı bulunduğunu göstermektedir. 1-Naftil halkasının H_o ile gösterilen hidrojen atomu benzilik halka yüzeyinden $2,68 \text{ Å}$ uzaklığındadır (Jennings ve ark. 1990).



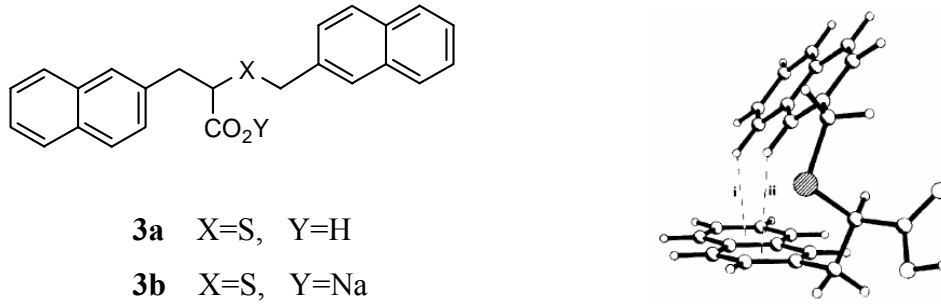
Şekil 2.4.1.3. İminin yapısal formülü ve kristal yapısı (Jennigs ve ark. 1990)

Kristal yapısı **şekil 2.4.1.4.**'te verilen asimetrik nitronda **2** 2-sübstitüe fenil halkasının H₀ hidrojeni ile benzil halkasının yüzeyi arasındaki uzaklık 2.73 Å olarak bulunmuş ve halka merkezleri arasındaki kayma 0.48 Å olarak belirtilmiştir. H₀ protonunun ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayması 5.73 ppm dir. (Jennings ve ark.1996).



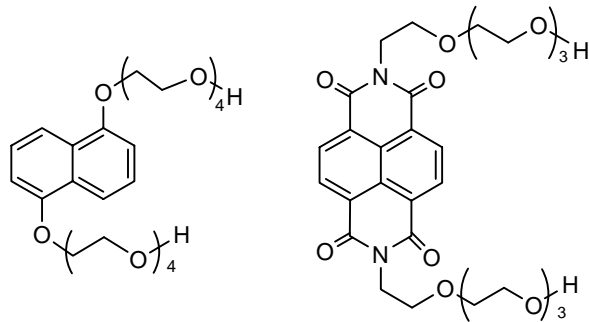
Şekil 2.4.1.4. Asiklik nitronun yapısal formülü ve kristal yapısı (Jennings ve ark.1996)

Gelmann ve ark. **3** karboksilik asitlerinin konformasyonlarının belirlenmesinde aril-aril etkileşimlerinin rolünü araştırmışlardır. Bu bileşiklerin kristal yapısı naftil halkalarının face-tilted-T düzenlenmesinde olduğunu ve iki peri hidrojeninin düzlem içi açısının iki bileşikte de 51° olduğunu göstermektedir (Gelmann ve ark. 1995).



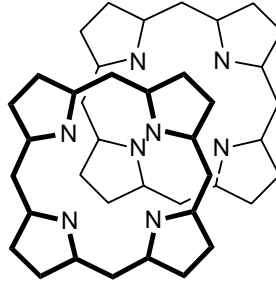
Şekil 2.4.1.5. Karboksilik asitin yapısal formülü ve **3a** karboksilik asitinin kristal yapısı (Gellman ve ark. 1995)

Iverson ve ark. 1,5-dialkoksi naftalen ve 1,4,5,8-naftalen tetrakarboksilik diimid bileşiklerinin aromatik etkileşimlerini ve bu etkileşimler üzerine çözücü etkisini incelemişlerdir. 1,5-Dialkoksinaftalenin elektronca zengin aromatik yüzeyi ile diimidin elektronca eksik aromatik yüzeyi arasındaki çekim nedeniyle kompleks face-to-face stacked geometrisine sahiptir. Eğer kompleks oluşumu öncelikle elektrostatik etkileşimlere bağlı olarak gerçekleşiyorsa, çözücü polaritesinin artışı, akseptör-donör çiftleri arasındaki etkileşimi azaltır; eğer kompleks oluşumu hidrofobik etkilere bağlı olarak gerçekleşiyorsa çözücü polaritesinin artışıyla assosiyasyon katsayısı artar (Cubberly ve Iverson 2001). Çözücü etkisi offset modeli için daha az gözlenirken edge-to-face modelinde neredeyse gözlenmemiştir.



Şekil 2.4.1.6. Iverson ve ark. nın inceledikleri yapılar (Cubberly ve Iverson 2001)

Hunter ve Sanders çözeltili içinde porfirin-porfirin etkileşimini incelemiştir. Optimum etkileşimin porfirinlerden birindeki pirol halkasının diğerinin merkezindeki π boşluğuna yerleşmesi durumunda oluşan offset stacked geometride meydana geldiği saptanmıştır. Porfirinin metallenmesiyle molekül içi polarizasyon arttığı için π - π etkileşimi de daha kuvvetli olmaktadır, ama geometrisinde değişim olmaz. Metalin bir ligand ile koordine olması metalporfirindeki etkileşimin büyüklüğünü artırır (Hunter ve Sanders 1990).

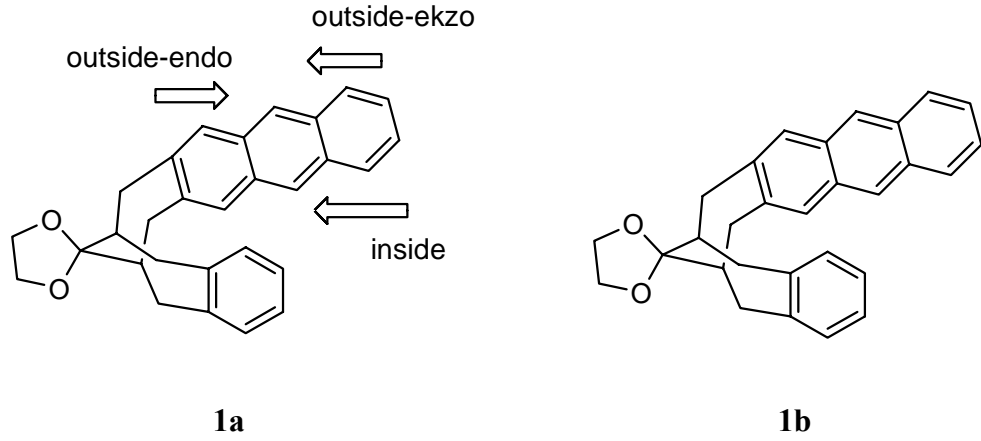


Şekil 2.4.1.7. Porfirin-porfirin etkileşiminin optimum geometrisi

2.4.2. Aromatik Etkileşimlerin Organik Reaksiyonlar Üzerine Etkisi

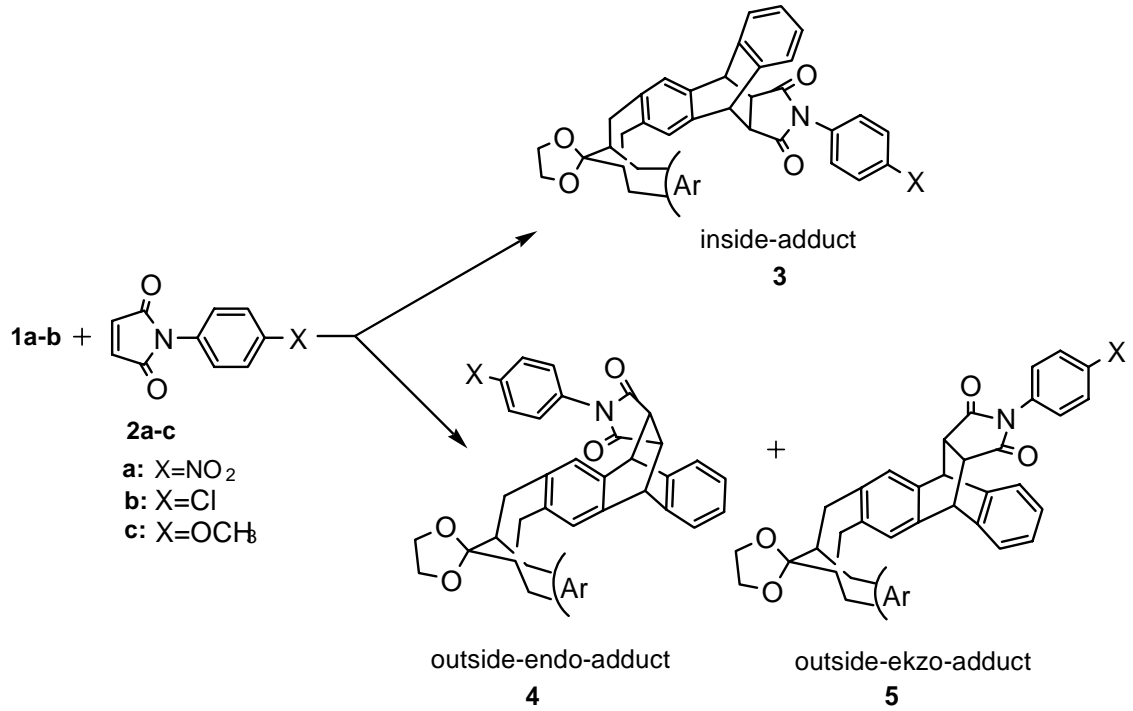
Aromatik etkileşimlerin organik reaksiyonlarda stereoselektiviteyi etkilediği bilinmektedir. Diels-Alder reaksiyonlarında tercihli olarak *endo* ürünün oluştuğu rapor edilmekte ve *endo* seçiciliğin üzerine farklı yorumlar yapılmaktadır (Nishio 2005). Öneriler arasında sterik etki, geçiş durumunun farklı polaritesi ve sekonder orbital etkileşimleri bulunmaktadır. Buna rağmen bilim toplulukları arasında reaksiyonların seçiciliğini belirleyen faktörler üzerinde tam bir anlaşmaya varılamamıştır. Garcia, Mayoral ve Salvatella Diels-Alder reaksiyonlarının mekanizmasını sekonder orbital etkileşimlerine dayandırarak açıklamışlar ve sterik etki, hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimlerin *endo* seçicilikte oldukça önemli olduğu sonucuna varmışlardır.

Mataka dienofil olarak [3,3]ortoantrasenofanı kullanarak Diels-Alder reaksiyonlarının stereoseçiciliğini incelemiştir. Dienofilin antrasen halkasına dıştan-*endo*, dıştan *ekzo* ve içten olmak üzere üç taraftan yaklaşması mümkündür (Mataka ve ark.1997).



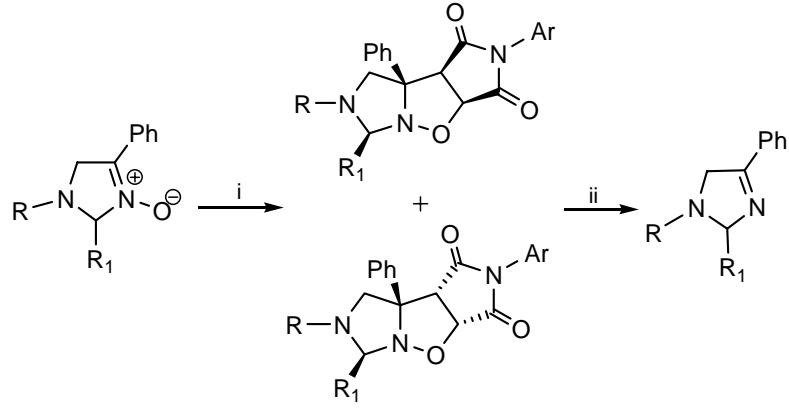
Şekil 2.4.2.1. [3,3]Ortoantrasenofanın yapısal formülleri (Mataka ve ark.1997)

Benzo- ve nafto-[3,3]ortoantrasenofanın **1a** ve **1b** N-(p-nitro, klor ve metoksi süstitüe)maleimidler **2a-c** ile muamele edilmesi sonucu içten katılma ürünü **3** ve dıştan katılma ürünü **4-5** miktarlarının yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu gözlenmiştir. Fenil halkası üzerindeki elektron çekici süstitüentler *endo* seçiciliği arttırmaktadır. Maleimidin fenil grubu ile ortofanın antrasen kısmı arasındaki etkileşim nedeniyle dıştan katılma reaksiyonunda sadece *endo* ürün **4** oluşmaktadır. Bu katılmayı favore eden ikinci bir etkileşim ise maleimid süstitüenti ile asetal köprüsündeki oksijenin ortaklanmamış elektronlarından biri arasında meydana gelmektedir. Maleimidin hacimli bir grup taşıması durumunda sterik etkiler nedeniyle *ekzo* izomer baskın olarak oluşmaktadır (Mataka ve ark.1997).



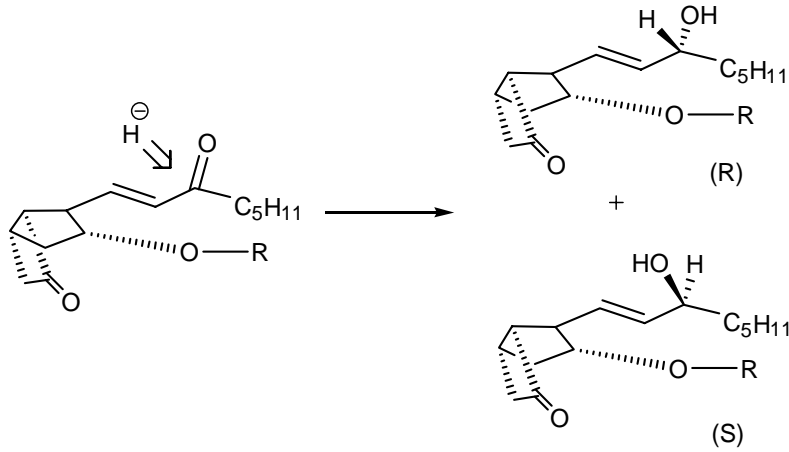
Şekil 2.4.2.2. [3,3]Ortoantrasenofanın maleimid ile katılma ürünleri

1,4-Diarilimidazolin 3-oksitlerin N-arilmaleimidlerle benzen içinde reaksiyonu sonucu *endo* katılma ürünlerinin baskın olarak elde edildiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve ark. 2006). Kiral imidazolin 3-oksitlerin diastereospesifik ve diastereoseçici olarak reaksiyona girmesiyle *cis-endo* katılma ürünleri meydana gelmektedir. Maleimidin aromatik halkası üzerindeki elektron çekici ve salıcı grupların *ekzo* ve *endo* diastereoizomer oranlarını etkilediği gözlenmiştir. Elektron salıcı gruplar *endo* seçiciliği arttırmaktadır. Benzen, asetonitril ve toluen gibi çözücülerde reaksiyon hızlı ilerlerken, diklorometanda oldukça yavaştır. THF ve asetonitril içinde gerçekleşen halkakatılma reaksiyonunda seçicilik gözlenmemektedir. Katılma ürünleri sekonder aminlerin varlığında ilginç ve beklenmeyen halka açılma reaksiyonları ile deoksijenlenerek 3-imidazolin 3-oksitleri vermektedir (Coşkun ve ark. 2006).



Şekil 2.4.2.3. Reagentler ve reaksiyon şartları **i** 4 eqv N- arilmaleimid;
benzen, reflüks **ii** dietilamin, reflüks, 23 h (Coşkun ve ark. 2006)

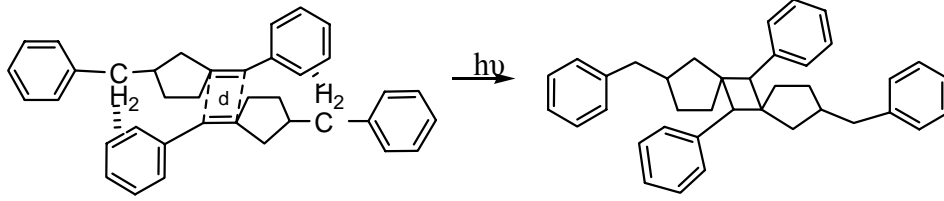
Corey ve ark. prostaglandin öncüsünün borhidrür ile stereoselektif indirgenmesini rapor etmiştir. R grubu yerine aromatik sübstitüent taşıyan ester kullanıldığında ($R=NHC_6H_4C_6H_5$ (p)), aromatik kısımların etkileşmesi sonucu oluşan sübstratın katlı konformasyonu, reagentin karbonilin iç tarafından yaklaşmasını engellediği için S-izomeri 92:8 oranında baskın olarak oluşmaktadır. $R=CH_3$ olması durumunda ise diastereomerik bir seçicilik gözlenmemiştir (Corey ve ark. 1972).



Şekil 2.4.2.4. Prostaglandin öncüsünün stereoselektif indirgenmesi (Corey ve ark. 1972)

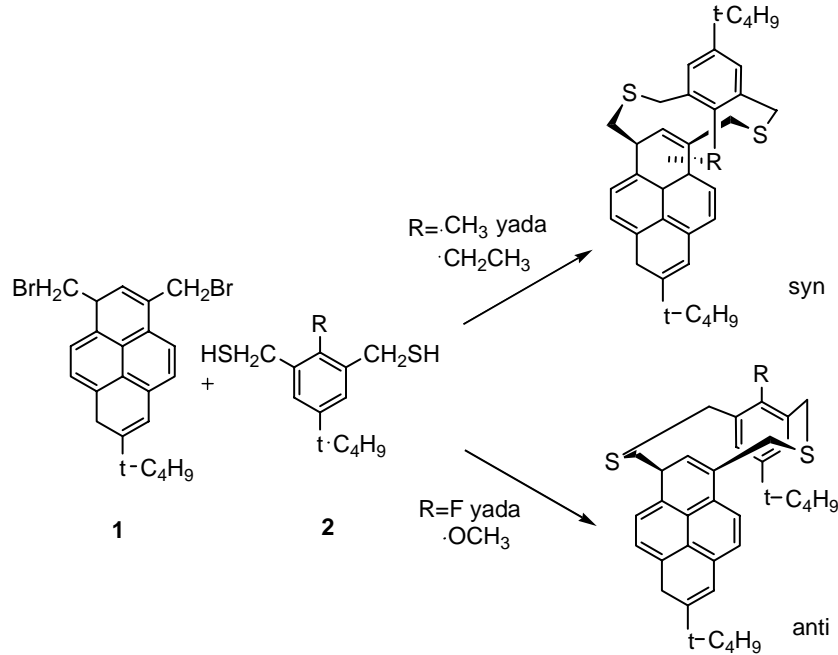
Honda 2-benzil-5-benziliden siklopentanonun **1** UV ışığıyla ışınlanması ile fotodimerleşmenin meydana geldiğini rapor etmiştir. 117 K'den 200 K'e kadar reaksiyon hızı artarken daha yüksek sıcaklıklarda hız sabiti azalmaktadır. 200 K'in

altında reaksiyon veren iki atomun moleküller arası uzaklığı 4.15 Å iken 330 K'de 4.19 Å a ulaşmıştır. Moleküllerden birinin metilen CH'ı ile diğer molekülün aromatik halkası arasında meydana gelen CH- π hidrojen bağı, halkakatılma ürününün geometrisini belirlemektedir (Nishio 2005).



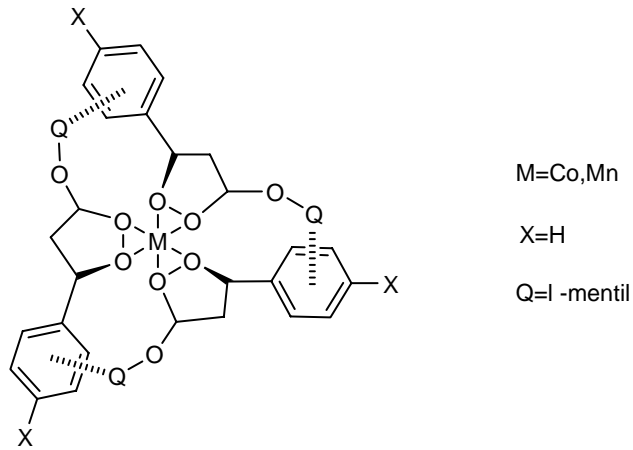
Şekil 2.4.2.5. 2-Benzil-5-benziliden siklopentanonun fotodimerleşmesi (Nishio 2005)

Tashiro ve ark. 1,3-bis(brommetil)-7-t-butilpiren **1** ve 1,3-bis(merkaptometil)benzen serilerinin **2** katılma reaksiyonlarında *syn* yada *anti* 2,11-ditia[3]metasiklo(1,3)pirenofan türevlerinin oluştuğunu rapor etmiştir. 9-metil ve 9-etil bileşiklerinde CH₃ yada CH₂CH₃ grupları ile piren aromatik halkası arasında CH- π etkileşimi nedeniyle tek ürün olarak *syn* izomer oluşmaktadır. R=OCH₃ ve F olması durumunda ise *syn* izomer için tercih edilmeyen bir etkileşim ortaya çıkmakta ve *anti* ürün baskın hale gelmektedir (Tashiro ve ark.1993).



Şekil 2.4.2.6. 1,3-bis(brommetil)-7-t-butilpiren **1** ile 1,3-bis(merkaptometil)benzenin **2** reaksiyonu (Tashiro ve ark.1993)

Koordinasyon bileşiklerinin stereoselektif oluşumunda birbirine yakın ligandlar içindeki aromatik halka ve CH grupları arasında güçlü çekim etkisi gözlenmektedir (Nishio 2005). Okawa benzer bir sonucu $[M(l-moba)_3]$ kompleksinin cis- Δ izomerinin seçimli oluşumu için gözlemiştir. Üç tane l-mentiloksi grubunun fenil halkalarıyla aromatik etkileşimi kompleksin kararlılığını arttırmaktadır. Fenil grubunun yerine naftil grubunun bağlanması stereoselektiviteyi daha da arttırmaktadır. X'in CH_3 olması durumunda seçicilik artarken, Br olması durumunda azalmaktadır (Nishio 2005).



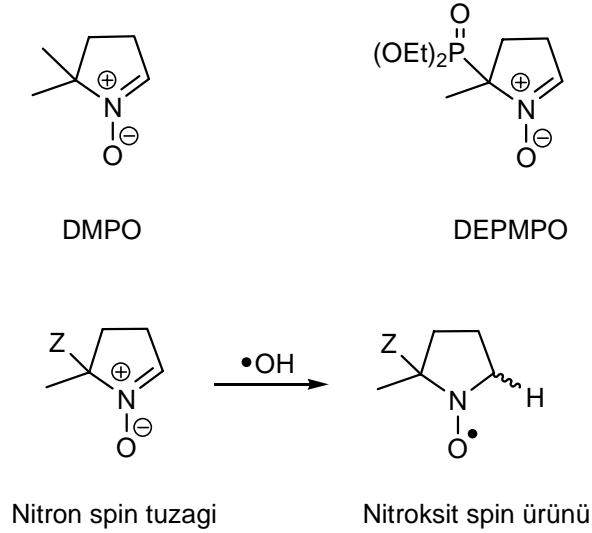
Şekil 2.4.2.7. cis- Δ $[M(l-moba)_3]$ kompleksinde l-mentiloksi grubuyla fenil halkası arasındaki CH- π etkileşimi

2.5. Nitronların Spin Tuzak Reagenti Olarak Kullanımı

Nitronlar ve nitroksitler son yıllarda çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılan fonksiyonel gruplar olarak karşımıza çıkmaktadır. Nitronlar daha çok doğal ürünlerin sentezinde, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarında, hücre içi ve hücre dışı uygulamalarda spin tuzak reagenti olarak kullanılırken; nitroksitler enantioselektif oksidasyon yöntemlerinde, kontrast madde olarak manyetik rezonans spektroskopisinde, radikal polimerizasyonunun oluşturulmasında ve spin etiketi olarak kullanılmaktadır (Zweier ve ark. 2004).

Radikal içeren biyolojik mekanizmaları anlayabilmek için etkili radikal tuzakları ve bunların tam karakterizasyonu gerekmektedir. Biyolojik olaylarda oluşan radikallerin spesifik dedeksiyonu elektron paramanyetik rezonans (EPR) spin tuzak yöntemleriyle yapılmaktadır. Bu yöntemlerde reagent olarak 5,5-dimetil-1-pirolin-N-oksit (DMPO) ve

5-dietoksifosforil-5-metil-1-pirolin-N-oksit (DEPMPO) oldukça yaygın kullanılmaktadır (Zweier ve ark. 2004).



Şekil 2.5.1. DMPO ve DEPMPO nitronlarının yapıları ve nitroksit spin ürününün oluşum mekanizması

Spin tuzak tekniğinin bazı organik reaksiyonların kinetik ve mekanistik çalışmalarında, Fenton-tipi reaksiyonlarda, hücre içi ve hücre dışı enzimatik reaksiyonlarda uygulamaları bulunmaktadır. Bu teknikte ortama çok reaktif radikal ile birleşebilecek ve daha kararlı radikal üretebilecek bir bileşik ilave edilir. Oluşan yeni radikal ESR ile gözlenebilir. En önemli radikal tuzaklardan biri olan DMPO ilk kez Janzen ve Iwamura tarafından tespit edilmiştir. Daha sonra fenil-*tert*-butilnitron (PBN)-tipi nitronlar da incelemeye alınmıştır. Bu spin tuzak reagentlerinin biyolojik sistemlerde radikal oluşturması üzerine yapılan çalışmalar bazı sınırlamalar taşımaktadır. Örneğin belli tip radikallere tuzak oluşturmak için belli nitron türleri gerekmektedir. Spin ürünlerinin EPR spektrumlarına bakarak hangi radikale tuzak oluşturulduğu anlaşılabilir (O_2^- ve $\cdot\text{OH}$ yada $\cdot\text{CH}_3$ ve $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$). Spin ürünleri kararsızdır, saklanması ve saflaştırılması zordur (Zweier ve ark. 2004).

3-DENEYSSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çalışmada sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Electro Thermal Digital erime noktası cihazı ile ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, Mattson 1000 FTIR cihazında; NMR spektrumları Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, VARIAN AS 400 NMR cihazında alınmıştır. Elementel analizler Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, EuroEA 3000 cihazında yapılmıştır.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| -Riedel De Haen 16212 | THF |
| -Carlo Erba Reagenti 447522 | Dietil eter |
| -Merck 1.02431 | Kloroform |
| -Riedel De Haen 24515 | Benzen |
| -Merck 1.01775 | Petrol eteri |
| -Merck 806765 | 3-Nitrobenzaldehit |
| -Aldrich D13.020-6 | 2,3-Dimetoksibenzaldehit |
| -Merck 808525 | 3,4-Dimetoksibenzaldehit |
| -Aldrich 21.324-3 | (1R)-(-) Mirtenal |
| -Sigma F-4259 | 2-Furfuraldehit |
| -Merck 802453 | 4-Klorbenzaldehit |
| -Merck 1.06643 | Sodyum Sülfat |
| -Aldrich D18,985-5 | 2,3-Dimetoksibenzilamin |
| -Merck 801812 | Benzilamin |
| -Merck 803010 | Dietilamin |
| -Merck 808352 | Trietilamin |
| -Merck S22682.723 | Propilamin |

| | |
|----------------------------------|--|
| -Aldrich D13,840-1 | DMAD |
| -Koch-Light Laboratories Ltd. | Na ₂ WO ₄ .6H ₂ O |
| -Merck 1.08600 | Hidrojen peroksit |
| -Merck 1.07739 | Silika jel |
| -Merck 1.13351 | Metanol |
| -Merck 801756 | Benzaldehit |
| -Merck 801452 | Anisol |
| -General Purpose Reagenti B15632 | ZnBr ₂ |

3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları

3.2.2.1. C-Aril-N-Benzil-Nitronların Sentezi

Çalışmamızda kullandığımız C-aril-N-benzil-nitronlar 1 literatürde bilinen yöntemle sentezlendi (Coşkun ve Parlar 2005).

Prosedür: Aldehid'in (10mmol) 15 mL metanol içindeki çözeltisine amin eklenir. Karışım oda sıcaklığında alkil aminler için 10 dk, benzil aminler için 1 saat karıştırılır. Ekimolar miktarda NaBH₄ porsiyonlar halinde ilave edilerek 1 saatte indirgeme tamamlanır. Çözücü uçurularak kloroform ilave edilir ve ekstraksiyon yapılır (4x15mL). Ekstrakt susuz Na₂SO₄ ile kurutularak süzülür ve çözücüsü uçurulur. Elde edilen sekonder amin 15 ml metanolde çözülerek üzerine %5 mmol Na₂WO₄.6H₂O ve yavaşça %35'lik H₂O₂ (40 mmol) eklenir. Karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra yaklaşık 25 mL su içine dökülerek kloroform ile ekstrakte edilir (4x15mL). Toplanan ekstraktlar susuz Na₂SO₄ ile kurutularak süzülür ve çözücüsü uçurulur. Nitronlar eterden kristallendirilerek saflaştırılır.

(1a) Benzil-benziliden-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %60; En. 82-83°C; Lit. (Coşkun ve Parlar 2005). En. 82-83°C

(1b) Benzil-(2,3-dimetoksi-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %50; En. 128-130°C; Lit. (Coşkun ve Parlar 2005). En. 120-122°C

(1c) Benzil-(2-nitro-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi

Verim: %65; En. 123-125°C; Lit. (Coşkun ve Parlar 2005). En. 120-121°C

(1d) (2,3-Dimetoksi-benzil)-(2,3-dimetoksi-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %75; En. 122-124°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1586 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.80 (1H, dd, J = 8.0, 1.2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 56.09; 56.10; 61.17; 61.67; 66.54; 113.66; 114.92; 120.88; 123.18; 124.44; 125.04; 127.51; 129.61; 147.32; 147.97; 152.06; 152.89.

(1e) (2,3-Dimetoksi-benzil)-(2-nitro-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %64; En. 101-103°C; Lit. (Coşkun ve Parlar 2005). En. 95-97°C

(1f) Metil-(3,4-dimetoksi-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %60; En. 127-128°C; Lit. (Coşkun ve Parlar 2005). En. 126-127°C

(1h) Furfuril-furiliden-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %55; En. 106-108°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1595 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.03 (2H, s), 6.42-6.57 (3H, m), 7.44-7.47 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 3.6$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 61.79; 111.31; 112.59; 112.68; 115.83; 125.16; 144.06; 144.26; 146.20; 146.93.

(1i) Benzil-(3-nitro-benziliden)-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %50; En. 150-152°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1531 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.10 (2H, s), 7.42-7.58 (7H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.62 (1H, d, $J = 8$), 8.98 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 72.01; 123.29; 124.77; 129.39; 129.61; 129.65; 129.77; 132.05; 132.13; 132.79; 133.77; 148.41.

(1j) Benzil-mirteniliden-amin oksit

Bileşik prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %12; En. 131-133°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1585 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (3H, s), 1.23 (1H, d, $J = 9.6$), 1.29 (3H, s), 1.63 (1H, s), 2.12-2.23 (1H, m), 2.40-2.56 (3H, m), 4.90 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.27-7.44 (5H, m), 7.75 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.15; 26.08; 31.50; 32.65; 37.81; 40.28; 46.30; 70.36; 128.74; 128.88; 129.11; 131.79; 133.54; 137.37.

3.2.2.2. 2-Benzil-3-Aril-2,3-Dihidroizoksazol-4,5-Dikarboksilik Asit Dimetil Esterlerinin Sentezi

Genel Prosedür: Nitronun **1** (1mmol) benzen (8mL) içindeki çözeltisine DMAD (1mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında **1a,b,d,f** olması durumunda 22 saat, **1c,e** olması durumunda 28 saat karıştırılır. Karışımın çözücüsü uçurulduktan sonra bileşik silika dolgulu kolonda petrol eteri/etil asetat eluent sistemi

ile izole edilir. Renksiz ve yağimsı olan bileşikler IR ve NMR spektroskopileri ile karakterize edilmiştir.

(2a) 2-Benzil-3-fenil-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %80; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1759;1713; $\nu_{C=C}$ 1657 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.26 (2H, AB sistem, J = 13.2), 5.23 (1H, s), 7.12-7.35 (10H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.14; 53.56; 63.67; 72.85; 109.51; 127.53; 128.30; 128.44; 128.79; 128.81; 129.73; 134.91; 139.64; 152.07; 159.73; 162.87.

(2b) 2-Benzil-3-(2,3-dimetoksi-fenil)-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %73; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1750;1710; $\nu_{C=C}$ 1654 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, AB sistem, J = 13.6), 5.75 (1H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.04(1H, t, J = 7.6), 7.27-7.39 (5H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.07; 53.49; 55.97; 60.97; 63.00; 67.06; 108.93; 112.66; 120.08; 124.55; 128.08; 128.64; 129.77; 132.94; 135.43; 147.22; 152.70; 152.80; 159.82; 162,83.

(2c) 2-Benzil-3-(2-nitro-fenil)-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %85; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1753;1716; $\nu_{C=C}$ 1658 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.35 (2H, AB sistem, J = 14.0), 6.21 (1H, s), 7.29-7.46 (6H, m), 7.55-7.69 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.4). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.29; 53.69; 64.42; 67.58; 108.91; 124.74; 128.32; 128.73; 129.24; 129.72; 129.81; 133.79; 134.83; 134.90; 148.70; 153.28; 159.24; 162.20.

(2d) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-(2,3-dimetoksi-fenil)-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %96; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1755;1712; $\nu_{C=C}$ 1652 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, AB sistem, J = 13.6), 5.81 (1H, s), 6.83-6.87 (3H, m), 6.97-7.04 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.04; 53.43; 55.99; 58.31; 61.01; 61.06; 67.49; 109.16; 112.29; 112.62; 120.15; 123.09; 124.05; 124.44; 129.64; 133.13; 147.28; 148.02; 152.61; 152.78; 152.89; 159.89; 162.89.

(2e) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-(2-nitro-fenil)-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %70; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1753;1717; $\nu_{C=C}$ 1657 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s) 4.42 (2H, AB sistem, J = 13.26), 6.27 (1H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.57-7.87 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.27; 53.49; 56.02; 58.61; 61.07; 67.83; 109.28; 112.62; 122.90; 124.09; 124.68; 128.47; 128.97; 129.14; 129.82; 131.20; 133.58; 133.73; 134.96; 148.07; 152.95; 153.02; 159.28; 162.28.

(2f) 3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-2-metil-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %40; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{C=O}$ 1752;1714; $\nu_{C=C}$ 1652 cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, s), 4.99 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.8$), 6.90-6.93 (2H, m), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 47.12; 51.89; 53.28; 55.89; 55.91; 75.98; 109.75; 110.20; 111.06; 119.71; 149.16; 149.20; 150.76; 159.45; 162.74.

(2g) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-fenil-2,3-dihidro-izoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %85; yağimsı; IR (doğrudan) $\nu_{\text{C=O}}$ 1750;1706; $\nu_{\text{C=C}}$ 1654 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (3H, s), 3.76 (3H,s), 3.86 (3H,s), 3.91 (3H,s), 4.34 (2H, AB sistem, $J = 13.2$), 5.29 (1H,s), 6.86-6.88 (1H, m), 7.00-7.04 (2H,m), 7.26-7.31 (5H,m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.05; 53.46; 55.98; 57.86; 61.18; 73.24; 109.74; 112.47; 123.12; 124.17; 127.57; 128.30; 128.64; 128.71; 129.04; 129.76; 139.95; 148.08; 151.97; 152.98; 159.75; 162.86.

3.2.2.3. 2-Benzil-3-aril-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik Asit Metil Esterlerinin Sentezi

Genel Prosedür: İzoksazolinin **2** (0.5 mmol) 5 mL metanol içindeki çözeltisine propilamin (1.5 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karıştırılır. Çözücüsü uçurularak ürün TLC ile saflaştırılır.

(3a) 2-Benzil-3-fenil-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %42; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1688;1669; ν_{NH} 3283 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, $J = 7.6$), 1.64 (2H, heks., $J = 7.6$), 3.40 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, AB sistem, $J = 13.26$), 5.86 (1H, s), 6.75-6.84 (3H, m), 6.96-7.05 (3H, m), 9.61(1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃): δ 11.75; 22.53; 41.79; 52.54; 62.98; 73.38; 107.10; 127.53; 128.26; 128.28; 128.69; 128.75; 129.91; 134.67; 140.43; 156.23; 156.63; 165.93.

(3b) 2-Benzil-3-(2,3-dimetoksi-fenil)-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %37; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1688;1669; ν_{NH} 3283cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, J = 7.6), 1.60 (2H, heks., J = 7.6), 3.34-3.48 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.27 (2H, AB sistem, J = 13.2), 5.80 (1H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.0), 7.27-7.40 (5H, m), 9.68 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.76; 22.56; 41.75; 52.56; 55.94; 60.76; 63.38; 67.51; 106.59; 112.40; 120.22; 124.44; 128.14; 128.66; 130.17; 133.74; 135.0; 146.99; 152.74; 156.69; 165.91.

(3c) 2-Benzil-3-(2-nitro-fenil)-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %33; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1694;1678; ν_{NH} 3282cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, J = 7.5), 1.63 (2H, heks., J = 7.5), 3.40 (2H, m), 3.56 (3H, s), 4.36 (2H, AB sistem, J = 13.26), 6.28 (1H, s), 7.22-7.75 (9H, m), 9.64 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.70; 22.47; 41.78; 52.81; 63.84; 67.64; 107.04; 124.11; 128.41; 128.74; 129.05; 130.05; 130.27; 133.70; 134.08; 135.66; 148.50; 156.09; 157.02; 165.04.

(3d) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-(2,3-dimetoksi-fenil)-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %40; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1691;1673; ν_{NH} 3287cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, $J = 7.2$), 1.64 (2H, heks., $J = 7.2$), 3.40 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, AB sistem, $J = 13.26$), 5.86 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 6.82-6.84 (2H, m), 6.96-7.05 (3H, m), 9.61 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 11.74; 22.55; 41.74; 52.50; 55.96; 56.01; 57.48; 60.87; 61.17; 67.99; 106.68; 112.38; 120.25; 123.72; 124.23; 124.37; 129.19; 133.87; 147.05; 148.12; 152.75; 152.88; 156.66; 156.88; 165.88.

(3e) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-(2-nitro-fenil)-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-dikarboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %30; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1694;1678; ν_{NH} 3280 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.41$), 1.61 (2H, heks., $J = 7.41$), 3.34 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.39 (2H, AB sistem, $J = 13.26$), 6.31 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.86-7.02 (2H, m), 7.37-7.77 (4H, m), 9.40 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 11.69; 22.47; 41.78; 53.10; 55.96; 57.80; 61.16; 68.07; 107.00; 112.72; 123.47; 124.23; 124.34; 128.53; 129.01; 130.05; 135.58; 148.05; 148.59; 152.92; 156.40; 157.14; 164.93.

(3g) 2-(2,3-Dimetoksi-benzil)-3-fenil-5-propilkarbamoil-2,3-dihidro-izoksazol-4-karboksilik asit metil esteri

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %42; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1691;1672; ν_{NH} 3280 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (3H, t, $J = 7.5$), 1.63 (2H, heks., $J=7.5$), 3.40 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.33 (2H, AB sistem, $J = 12.87$), 5.35 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.19-7.25 (5H, m), 9.69 (1H,s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 11.75; 22.53; 41.77; 52.51; 55.98; 56.97; 61.26; 73.68; 107.26; 112.37; 123.48; 124.32; 127.55; 128.15; 128.61; 128.77, 140.82; 148.054; 152.93; 156.12; 156.75; 165.98.

(10) ve (11) 4-Hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit metil esteri

Verim %55; En. 132°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1694;1678; ν_{NH} 3282cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.13 (3H, s, CHOMe), 3.45 (3H, s, CHOMe), 3.56 (3H, s, CO₂Me), 3.62 (3H, s, CO₂Me), 4.71 (1H, s, C-3H), 5.27 (1H, s, C-3H), 6.40 (2H, s, MeOCHN), 6.76-6.78 (2H, m), 6.87-6.94 (6H, m), 7.00-7.03 (3H, m), 7.22-7.29 (6H, m), 7.36-7.38 (3H, m), 9.0 (2H, brs, OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.19, MeO, eter; 52.22, MeO, eter; 56.09, MeO, ester; 56.99, MeO, ester; 57.77, C-3; 58.39, C-3, 84.28, NCO; 84.33, NCO; 114.10, C-4; 114.58, C-4; 126.23; 126.54; 127.70; 127.80; 127.87; 127.98; 128.36; 128.60; 128.75; 128.82; 134.89; 135.84; 136.34; 137.67; 156.51, C-5; 156.60, C-5; 165.63, C=O, 165.68, C=O; 165.83; C=O; 165.93, C=O.

3.2.2.4. Zn(II) Nitron Komplekslerinin Sentezi

Genel Prosedür: ZnBr₂'ün (0.5 mmol, 0.112g) THF (8mL) içindeki çözeltisine nitron (1mmol) ilave edilerek çok kısa bir süre oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü indirgenmiş basınç altında kurutularak eter ile muamele edilir ve toz haline getirilir.

(12a) Benzil-benziliden-amin oksit- ZnBr₂ kompleksi

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %75; Beyaz toz halinde; En. 165-168°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1628 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.34 (2H, s), 7.38-7.54 (10H, m), 8.22 (2H, d, J = 7.6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 70.1; 129.1; 129.6; 129.93; 130.59; 131.95; 133.54; 144.06.

(12b) N-(2,3-Dimetoksibenziliden)(fenil)metanamin oksit ZnBr₂ kompleksi

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %78; Beyaz toz halinde; En. 85-87°C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1618 cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J = 4.8$), 7.42 (3H, d, $J = 2.8$), 7.53 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, t, $J = 4.4$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 56.18; 62.24; 70.39; 117.78; 122.45; 123.35; 124.83; 129.43; 129.75; 130.51; 131.93; 139.78; 149.72; 152.17.

**(12d) N-(2,3-Dimetoksibenziliden)(2,3-dimetoksifenil)metanamin oksit
ZnBr₂ kompleksi**

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %87; Beyaz toz halinde; En. 130-133°C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$ 1625 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.97-7.09 (4H, m), 7.27 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.63 (1H, dd, $J = 6.4$; 3.6). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 56.13; 56.15; 61.30; 62.33; 65.45; 114.38; 117.42; 122.69; 123.39; 124.38; 124.72; 124.81; 125.75; 139.39; 148.14; 149.60; 152.14; 152.82.

(12h) Furan-2-il-N-(furan-2-ilmetilen)metanamin oksit ZnBr₂ kompleksi

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %51; Beyaz toz halinde; En. 124-126°C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$ 1632 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.34 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 3.2$; 1.6), 6.62-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 2.4$), 7.51 (1H, t, $J = 0.8$), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 1.2$), 8.14 (1H, d, $J = 3.6$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 60.66; 111.61; 114.05; 114.53; 123.16; 133.18; 144.49; 144.82; 144.88; 147.37.

(12j) N-((6,6-dimetilbisiklo[3.1.1]hept-2-en-2-il)metilen)(fenil)metanamin oksit ZnBr₂ kompleksi

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim %80; Beyaz toz halinde; En. 141-143°C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$ 1602 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83 (3H, s), 1.21 (1H, d, $J = 9.6$), 1.27 (3H, s), 1.61 (1H, s), 2.07 (1H, s), 2.43 (1H, s), 2.49 (3H, d, $J = 11.6$), 5.08 (2H, s), 6.73 (1H, s),

7.38 (3H, s), 7.45 (2H, s), 7.63 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.59; 26.07; 31.69; 33.65; 38.01; 40.14; 45.67; 69.50; 129.34; 128.48; 130.24; 132.26; 137.82; 141.65.

3.2.2.5. *Endo* ve *Ekzo* Dihidro-2H-Pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-Dionlar'ın Sentezi

Genel Prosedür Metot A: Asiklik nitronun **1** (0.25 mmol) benzen (5mL) içindeki çözeltisine N-arilmaleimid **13** (0.25 mmol) ilave edilerek ısıtılır (Reaksiyon süreleri **çizelge 4.2.1.1**.de verilmektedir). Reaksiyon tamamlanınca çözücü uçurularak ürünler silika dolgulu kolonda petrol eteri/etil asetat eluent sistemi ile izole edilir. *Endo* bileşikleri eter, *ekzo* izomerleri ise eter-etanol çözücü sistemi içinde kristallendirilerek saflaştırılır.

Metot B: Nitron komplekslerinin **12** (0.25 mmol) benzen (5mL) içindeki çözeltisine N-arilmaleimid **13** (0.5 mmol) ilave edilerek ısıtılır (Reaksiyon süreleri **çizelge 4.2.1.1**.de verilmektedir). Çözücü uçurularak ürünler silika dolgulu kolonda petrol eteri/etil asetat eluent sistemi ile izole edilir. *Endo* bileşikleri eter, *ekzo* izomerleri ise eter-etanol çözücü sistemi içinde kristallendirilerek saflaştırılır.

(14a) Ekzo-2-Benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %43; Beyaz iğne; En. 154-155 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1719 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (1H, dd, $J = 9.2$; 7.6, 3aH), 4.05 (2H, AB, $J = 15.21$, NCH_2), 4.19 (1H, d, $J = 8.97$, C3H), 5.04 (1H, d, $J = 7.41$, 6aH), 7.23-7.47 (15H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.1; 58.4; 72.4; 76.8; 126.2; 127.7; 128.0; 128.6; 128.7; 128.9; 129.2; 129.3; 129.4; 131.6; 133.8; 135.8; 172.2; 174.6. MS m/z 211 (M^+) nitronun.

(14b) Ekzo-2-Benzil-5-(4-metoksifenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %33; Beyaz iğne; En. 171-173°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.81 (3H,s), 3.82 (1H, t, $J = 8.58$, 3aH), 4.03 (2H, AB, $J = 15.21$, NCH_2), 4.19 (1H, d, $J = 8.8$, C3H), 5.05 (1H, d, $J = 7.2$, 6aH), 6.95 (2H,d, $J = 9.2$), 7.16 (2H, d, $J = 9.2$), 7.23-7.38 (10H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.8; 55.5; 58.0; 72.1; 76.8; 114.5; 127.2; 127.4; 127.8; 128.3; 128.5; 128.1; 129.1; 133.6; 135.6; 159.5; 172.2; 174.6.

(14c) Ekzo-2-Benzil-3-fenil-5-p-tolil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %37; Beyaz iğne; En. 147-150°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J = 8.8$; 7.2, 3aH), 4.03 (2H, AB, $J = 16.0$, NCH_2), 4.19 (1H, d, $J = 8.8$, C3H), 5.05 (1H, d, $J = 7.2$, 6aH), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$), 7.23-7.38 (12H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.3; 53.9; 58.0; 72.1; 76.5; 125.7; 127.4; 127.8; 128.3; 128.5; 128.7; 129.0; 129.1; 129.8; 133.6; 135.6; 138.8; 172.1; 174.5.

(14d) Ekzo-2-benzil-5-(4-klorfenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %48; Beyaz iğne; En. 174-175°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1720 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (1H, dd, $J = 8.8$; 7.2, 3aH), 4.03 (2H, AB, $J = 15.2$, NCH_2), 4.20 (1H, d, $J = 8.8$, C3H), 5.06 (1H, d, $J = 7.2$, 6aH), 7.20-7.42 (14H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.8; 58.0; 72.0; 76.4; 127.1; 127.4; 127.7; 128.3; 128.5; 129.1; 129.2; 129.4; 129.7; 133.4; 134.4; 135.4; 171.7; 174.1.

(14e) Ekzo-2-Benzil-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %50; Beyaz iğne; En. 166-168°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1721 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (1H, dd, $J = 9.2$; 7.6, 3aH), 4.05 (2H, AB, $J = 15.21$, NCH_2), 4.23 (1H, d, $J = 9.2$, C3H), 5.09 (1H, d, $J = 7.6$, 6aH), 7.25-7.41 (10H, m). 7.51 (2H, d, $J = 9.6$), 8.30 (2H, d, $J = 9.6$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.9; 58.1; 72.1; 76.4; 124.5; 126.4; 128.0; 127.6; 128.4; 128.6; 129.2; 129.4; 133.3; 135.2; 136.7; 146.9; 171.3; 173.7. MS m/z 211 (M^+) nitronun.

**(14f) (3R,3aR,6aS)-3-(furan-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)-5-(4-nitrofenil)
dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion**

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %20; Beyaz iğne; En. 161-163°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1727 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (1H, t, $J = 8.0$, 3aH), 4.09 (2H, AB, $J = 15.6$, NCH_2), 4.32 (1H, d, $J = 8.0$, C3H), 5.09 (1H, d, $J = 8.0$, 6aH), 6.30 (1H, d, $J = 2.8$). 6.35 (1H, d, $J = 2.8$) 6.40-6.42 (2H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46 (1H, brs), 7.59 (2H, d, $J = 9.2$), 8.33 (2H, d, $J = 9.2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 50.0; 52.0; 64.8; 76.3; 110.5; 110.6; 110.8; 124.5; 126.7; 136.8; 142.7; 143.9; 145.6; 147.1; 148.8; 171.4; 173.4.(1eksik) MS m/z 191 (M^+) nitronun.

**(14g) (3R,3aR,6aS)-2-Benzil-3-(3-nitrofenil)-5-(4-nitrofenil)-dihidro-2H
pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion**

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %60; Beyaz iğne; En. 115-117°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1726 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.94 (1H, t, $J = 8.0$, 3aH), 4.07 (2H, AB, $J = 14.8$, NCH_2), 4.30 (1H, d, $J = 8.0$, C3H), 5.14 (1H, d, $J = 8.0$, 6aH), 7.20-7.33 (5H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 8.19-8.22 (2H, m), 8.32 (2H, d, $J = 9.2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.0; 58.4; 70.9; 76.2; 122.7; 124.3; 124.6; 126.6; 127.9; 128.5; 128.9; 130.2; 133.9; 134.1; 135.7; 136.3; 147.2; 148.5; 171.1; 173.2. MS m/z 256 (M^+) nitronun.

**(14h) (3R,3aR,6aS)-2-Benzil-3-(2,3-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil)-dihidro
2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion**

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %53; Beyaz iğne; En. 90-92°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1727 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.90 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 8.8$; 7.2, 3aH), 3.99 (3H, s), 4.06 (2H, AB, $J = 15.6$, NCH_2), 4.60 (1H, d, $J = 8.8$, C3H), 5.09 (1H, d, $J = 7.2$, 6aH), 6.88-6.94 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 7.6$), 7.28-7.33 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$), 8.27 (2H, d, $J = 8.8$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.5; 55.7; 58.4; 60.9; 66.2; 76.4; 112.8; 117.5; 124.4; 124.5; 126.5; 127.3; 127.5; 128.4; 135.6; 136.7; 146.9; 147.5; 152.7; 171.3; 173.8. MS m/z 271 (M^+); nitronun.

**(14i) (3R,3aR,6aS)-2-(2,3-Dimetoksibenzil)-3-(2-nitrofenil)-5-(4-nitrofenil)
dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion**

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %74; Beyaz iğne; En. 212-214°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1723 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.02 (2H, AB, $J = 15.6$, NCH_2), 4.42 (1H, dd, $J = 8.4$; 8.0, 3aH), 4.77 (1H, d, $J = 8.4$, C3H), 5.12 (1H, d, $J = 8.0$, 6aH), 6.82-6.86 (1H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 9.2$), 7.55-7.57 (2H, m), 8.27 (2H, d, $J = 9.2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 53.0; 53.6; 55.9; 60.2; 68.4; 76.0; 112.5; 122.6; 124.0; 124.5; 125.7; 126.4; 127.9; 128.3; 129.5; 130.7; 133.8; 136.5; 147.0; 147.2; 149.1; 152.4; 171.4; 173.6. MS m/z 316 (M^+-16) nitronun aynı kütle spektrumunda nitrobenzil ve veratil fragmentlerini gösteren iki pik bulunmaktadır.

**(15a) Endo-(3R,3aR,6aS)-2-benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-
d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion**

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %43; Beyaz kristal; En. 164-165°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1713 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (2H, AB, $J = 14.4$, NCH_2), 3.90 (1H, dd, $J = 8.0$; 3.6, 3aH), 4.48 (1H, brs, C3H), 5.13 (1H, d, $J = 7.4$, 6aH), 7.23-7.6 (15H, m). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 75.90; 76.80; 125.00; 126.35; 127.53; 128.37; 128.47; 128.82; 128.93; 129.04; 129.34; 131.33; 136.01; 174.49. MS m/z 211 (M⁺) nitronun.

(15b) Endo-2-Benzil-5-(4-metoksifenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %54; Beyaz kristal; En. 159-161°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1727 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (2H, AB, J = 13.2, NCH₂), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, dd, J = 7.2; 2.8, 3aH), 4.42 (1H, brs, C3H), 5.09 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 7.01 (2H, d, J = 8.8), 7.21-7.45 (12H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.55; 75.92; 76.76; 114.50; 114.61; 123.90; 127.49; 127.56; 128.36; 128.77; 128.91; 134.17; 136.07; 159.76.

(15c) Endo-2-Benzil-3-fenil-5-p-tolil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]isoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %52; Beyaz kristal; En. 123-125°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1727 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.41 (3H, s), 3.81 (2H, AB, J = 14.0, NCH₂), 3.86 (1H, dd, J = 7.2; 3.2, 3aH), 4.43 (1H, brs, C3H), 5.09 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 7.21-7.45 (14H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.28; 56.80; 75.98; 76.70; 126.12; 127.48; 128.34; 128.44; 128.69; 128.76; 128.90; 129.97; 136.10; 139.16; 174.61.

(15d) Endo-2-Benzil-5-(4-klorfenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %40; Beyaz kristal; En. 180-182°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1715 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (2H, AB, J = 13.2, NCH₂), 3.86 (1H, dd, J = 7.2; 3.2, 3aH), 4.43 (1H, brs, C3H), 5.10 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 7.17-7.50 (14H, m). ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 56.84; 75.85; 76.70; 127.55; 128.37; 128.88; 128.95; 129.53; 129.78; 134.83; 135.97.

(15e) Endo-(3R,3aR,6aS)-2-benzil-5-(4-nitrofenil)-3-fenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %29; Beyaz kristal; En. 176-178°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1718 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (2H, AB, J = 14.0, NCH₂), 3.90 (1H, dd, J = 7.6; 3.2 3aH), 4.47 (1H, brs, C3H), 5.14 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 7.18-7.44 (10H, m). 7.65 (2H, d, J = 8.8), 8.35 (2H, d, J = 8.8). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 56.77; 75.75; 77.24; 124.57; 126.90; 127.62; 128.41; 129.05; 135.86; 136.76; 147.21. MS *m/z* 211 (M⁺) nitronun.

(15f) Endo-(3R,3aR,6aS)-3-(furan-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)-5-(4-nitrofenil)-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %41; Beyaz kristal; En. 128-130°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1726 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (2H, AB, J = 14.4, NCH₂), 4.03 (1H, d, J = 7.2, 3aH), 4.77 (1H, brs, C3H), 5.15 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 6.20 (1H, d, J = 2.8), 6.30-6.32 (1H, m) 6.40-6.46 (2H, m), 7.34 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 7.61 (2H, d, J = 9.2), 8.34 (2H, d, J = 9.2). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.3; 53.5; 63.4; 75.5; 77.2; 109.0; 110.5; 110.6; 111.4; 124.5; 126.9; 136.8; 142.4; 143.6; 147.2; 148.0; 149.1; 173.5. MS *m/z* 191 (M⁺) nitronun.

(15g) Endo-(3R,3aR,6aS)-2-benzil-3-(3-nitrofenil)-5-(4-nitrofenil)-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %24; Beyaz kristal; En. 188-192°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1729 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (2H, AB, J = 13.6, NCH₂), 3.91 (1H, dd, J = 7.6; 3.2, 3aH), 4.56 (1H, brs, C3H), 5.21 (1H, d, J = 7.6, 6aH), 7.14-7.18 (2H, m), 7.27-7.32 (4H, m), 8.22-8.28 (2H, m), 8.39 (2H, d, J = 9.2). MS *m/z* 256 (M⁺) nitronun.

(15h) Endo (3R,3aR,6aS)-2-benzil-3-(2,3-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil)-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion

Bileşik metot A'ya göre sentezlendi.

Verim %30; Beyaz kristal; En. 176-177°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1729 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.82 (2H, AB, J = 14.4, NCH₂), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, dd, J = 7.2; 2.8 3aH), 5.01 (1H, brs, C3H), 5.12 (1H, d, J = 7.2, 6aH), 6.96-7.02 (2H, m), 7.12-7.30 (7H, m), 7.66 (2H, d, J = 9.2), 8.37 (2H, d, J = 9.2). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.8; 56.4; 61.3; 76.2; 77.2; 112.6; 120.46; 124.5; 126.9; 127.3; 128.07; 128.3; 129.5; 136.5; 136.9; 147.2; 147.5; 152.9; 174.0. MS *m/z* 271 (M⁺); nitronun.

(17a) (3R,4S,5R)-2-Benzil-N⁵,N⁵-dietil-N⁴,3-difenilizoksazolidin-4,5-dikarboksamid

Prosedür: 15a ürünü (0.156 mmol) üzerine 3 mL dietil amin ilave edilerek 3 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımında çöken bileşik süzülerek saflaştırılır.

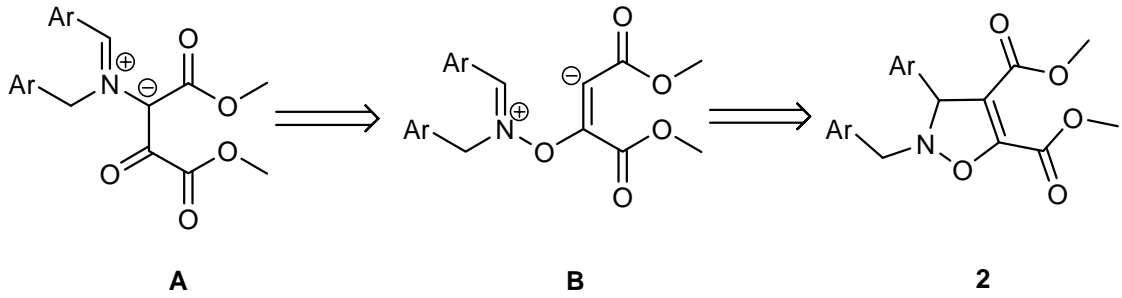
Verim %66; Beyaz toz halinde; En. 193-195°C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1689 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (6H, t, J = 7.2), 2.43 (4H, q, J = 7.2), 3.64 (1H, t, dublet ile çakışık J = 8.0; 7.2), 3.97 (2H, AB, J = 15.2), 4.50 (1H, d, J = 7.2), 4.93 (1H, d, J = 8.0), 6.98 (1H, t, J = 7.6), 7.13-7.50 (15H, m), 8.43 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.0; 41.9; 59.4; 61.3; 73.5; 79.9; 119.7; 123.8; 127.0; 127.9; 128.2; 128.6; 128.8; 137.9; 138.3; 138.8; 168.5; 173.2.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Nitronlar, 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarıyla oksijen ve azot bazlı fonksiyonel grup içeren halkakatılma ürünlerini oluşturmaktadır. Di- ve triarilimidazolün 3-oksitler (Coşkun ve Sümengen 1993, Coşkun ve Asutay 1997, Coşkun ve Asutay 1999) çeşitli dipolarofillerle (Coşkun 1997, Coşkun ve Ay 1998, Coşkun ve ark. 2000, Coşkun ve ark. 2001, Coşkun ve Yılmaz 2004) potansiyel ilginç biyolojik aktiviteye sahip halkalı bileşikler vermektir. İmidazolün 3-oksitlerin DMAD ile (Coşkun ve ark. 2000, Coşkun ve ark.2001) ve 3-fenil-propanoik asit alkil esterleri ile (Coşkun ve Yılmaz 2004) reaksiyonları kararlı katılma ürünlerini meydana getirmektedir.

Grubumuz tarafından izoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin toluen içinde ısıtılmasıyla yüksek verimle karşılık gelen ilidlerin oluştuğu rapor edilmiştir (Coşkun ve Tunçman 2006). Bu araştırma kapsamında **şekil 4.1.**'de gösterilen retrosentetik analiz şeması önerilmiştir; N-benzil(metil)-C-aril nitronların **1** hazırlanması, bunların DMAD ile halkakatılmalarının incelenmesi ve kararlı azometin ilidlerin oluşturulması yaptığımız çalışmanın önemli amaçları arasında yer almıştır. Bilindiği gibi nitronlar alkinler ile reaksiyona girdiklerinde kararlı olmayan ürünleri oluştururlar yada ürünler termal şartlar altında çevrilmeye uğrayarak kararlı ürünlere dönüşürler.



Şekil 4.1. Asiklik azometin ilidlerin **A** retrosentetik analizi

Nitronlar **1a-f** daha önce yayınlamış olduğumuz metoda göre hazırlanmıştır (Coşkun ve Parlar 2005). Verimler, erime noktaları ve bazı karakteristik NMR verileri **çizelge 4.1.**'de verilmiştir. NOESY 1D deneyleriyle bileşiklerin geometrisinin (Z)

olduğu kanıtlanmaktadır. **1f** olması durumunda benzilik metilen yada metilin ışınlanması ile imin hidrojeninin sinyalinde artış gözlenmektedir.

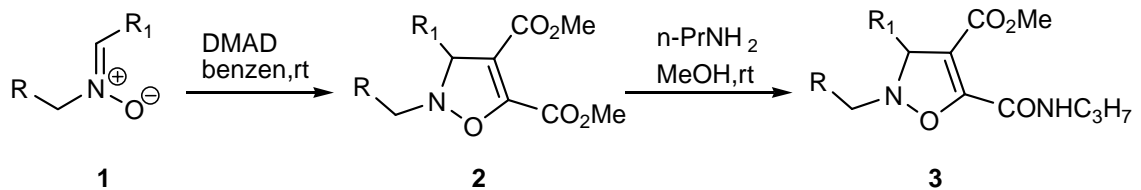
Çizelge 4.1. Nitronların **1** verimleri, erime noktaları ve karakteristik NMR kaymaları

| R | R ¹ | Verim (%) | E.N. (°C) | ¹³ C ve ¹ H NMR (δ ppm) | |
|--|--|-----------------------------------|-----------|---|----------------|
| | | | | NC(H ₂) | N=C(H) |
| Ph | Ph | 60 ^a | 82-83 | 71.67 5.07 | 129.62 7.40 |
| Ph | 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 50 ^a (90) ^b | 128-130 | 72.00 5.04 | 129.30 7.76 |
| Ph | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 65 ^a | 123-125 | 72.81 5.02 | 129.79 8.00 |
| 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 75 ^a | 122-124 | 66.54 5.13 | 129.61 7.91 |
| 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 64 ^a | 101-103 | 67.26 5.08 | 129.75 8.05 |
| H | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 60 ^a | 127-128 | 54.41 3.81 | 127.21 8.26 |

^aSekonder aminlerin H₂O₂/WO₄²⁻ sistemiyle yükseltgenmesi üzerinden sentezlenenler; ^bbenzil hidroksilamin hidroklorürlerin aldehit ile kondenzasyonundan elde edilenler

4.1. 4-İzoksazolinler **2** ile Amidlerin **3** Sentezleri ve Çevrilme Reaksiyonları

Nitronların **1a-e** DMAD ile benzen içinde oda sıcaklığındaki reaksiyonları yüksek verimle karşılık gelen izoksazolinleri oluşturmaktadır (**şekil 4.1.1.**, **çizelge 4.1.1.** ve **çizelge 4.1.2.**). Bileşikler kolon kromatografisiyle saflaştırıldığı gibi beklenmeden karakterize edilmiştir.



Şekil 4.1.1. 4-İzoksazolinlerin **2** ve amidlerin **3** sentezi

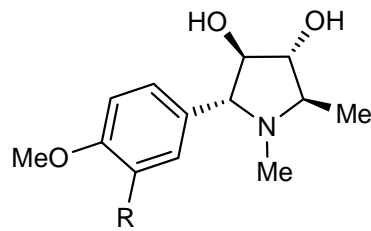
Çizelge 4.1.1. 2,3-Dihidroizoksazol-4,5-dikarboksilik asit dimetil esterleri **2** ve amidlerin **3** verimleri ve IR verileri

| R 1-3 | R₁ | Verim (2) (%) | RT. | V _{C=O} cm ⁻¹ | V _{C=C} cm ⁻¹ | Verim (3) (%) | V _{C=O} cm ⁻¹ | V _{NH} cm ⁻¹ |
|---|--|-------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| a Ph | Ph | 80 | 22 | 1759;1713 1657 | | 42 | 1688;1669 3283 | |
| b Ph | 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 73 | 22 | 1750;1710 1654 | | 37 | 1688;1669 3283 | |
| c Ph | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 85 | 28 | 1753;1716 1658 | | 33 | 1694;1678 3282 | |
| d 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 96 | 22 | 1755;1712 1652 | | 40 | 1691;1673 3287 | |
| e 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 70 | 28 | 1753;1717 1657 | | 30 | 1694;1678 3280 | |
| f H | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 55 | 22 | 1752;1714 1652 | | | | |
| g 2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | Ph | 85 | 22 | 1750;1706 1654 | | 42 | 1691;1672 3280 | |

2 bileşiklerinin IR spektrumlarında karbonil ve karbon-karbon çift bağının profili imidazolin 3-oksit yada 3,4-dihidroizokinolin 2-oksitin DMAD ile katılma ürünlerindeki ile aynıdır. 1750 cm⁻¹ deki absorpsiyon C5 teki ester karboniline aittir. 4-İzoksazolinlerin C4 ve C5 çift bağ karbonlarının karakteristik ¹³C NMR değerleri sırasıyla 107 ve 156 ppm dir. C3 karbonunun sinyali ise 70 ppm de gözlenmektedir.

4-İzoksazolinler kloroform içerisinde bırakıldığında 2 hafta sonraki NMR spektrumlarında **2a**'nın %50, **2b**'nin %75 ve **2d**'nin tamamen parçalandığı **2c,e**'nin ise bu süre içinde değişmeden kaldığı gözlenmiştir. Parçalanma ürünlerinden birinin C3 karbonundaki aril grubuna karşılık gelen aromatik aldehit olduğu kanıtlanmıştır. Kütle spektrumlarından yararlanılarak diğer parçalanma ürünleri arasında aziridin, 4-oksazolin ve izokinolin bulunduğu tespit edilmiştir.

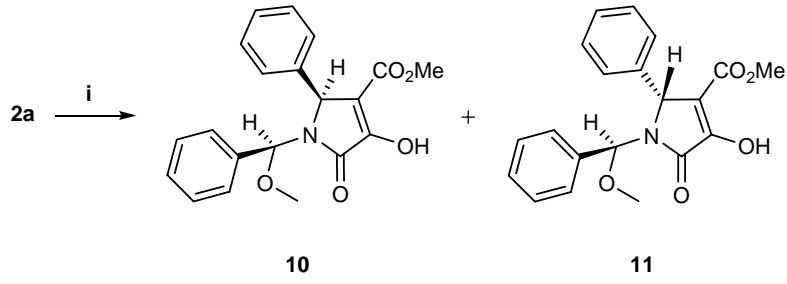
2 bileşiklerinin metanol içinde oda sıcaklığında metoksite ile 22 saat muamele edilmesi kompleks karışım vermektedir. Sadece, **2a** olması durumunda birbirinden ayrılamayan **10** ve **11** bileşikleri 1:1 oranında izole edilebilmiştir (**şekil 4.1.3.**). Oldukça fazla süstitüe 4-hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit metil esterleri bazı biyolojik aktif pirollere dönüştürülebilen önemli pirol türevlerindedir. 2-Fenil pirolidinler nikotin analoglarıdır (Mesnard ve ark. 2001). İyi bilinen 1 β -metilkarbapenem antibiyotikleri C-2 yan zinciri olarak (3S,5S)-*cis*-disüstitüe pirolidin halkası taşımaktadır, meropenemlerde olduğu gibi, S-4661 *Pseudomonas aeruginosa* içeren gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerini kapsayan geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir (Iso ve ark. 1996). J-114, 870, yine önemli antibakteriyel özelliğe sahip yeni bulunmuş bir karbapenemdir ve (3S,5R)-*trans*-disüstitüe pirolidin halkalı C-2 yan zinciri taşımaktadır (Imamura ve ark. 2000). (-)-Codonopsinine ve (-)-codonopsine (yapıları **şekil 4.1.2.** de görülmektedir) *Codonopsis clematidea*'dan 1969 yılında izole edilen 2-arilpirolidin alkaloidleridir. Penta-süstitüe pirolidin çekirdeği taşımaları ve merkezi sinir sistemini etkilemeksizin antihipertansif ve antibiyotik olarak biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle sentetik ve ilaç kimyasında oldukça ilgi çekici olmuştur (Chandrasekhar ve ark. 2005). 4-İzoksazolinlerin bazik ortamda çevrilmesiyle oluşan **10** ve **11** bileşiklerinin yapıları elementel analiz ve NMR analizlerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır (deneysel kısımda karakteristik proton ve karbon değerleri görülmektedir).



R=H (-)-codonopsinine

R=OMe (-)-codonopsine

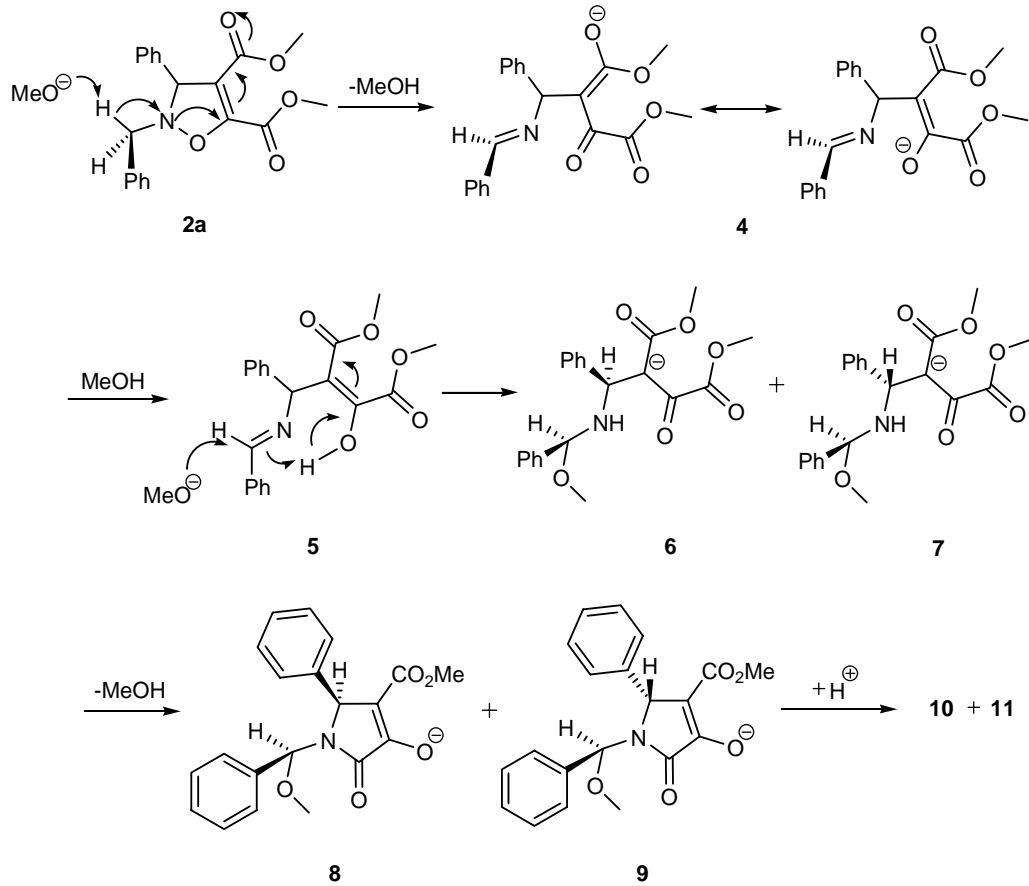
Şekil 4.1.2. (-)-Codonopsinine ve (-)-codonopsine'nin yapıları



Şekil 4.1.3. 10 ve 11 bileşiklerinin yapıları

Reagentler; i) MeO^- , MeOH, rt, 22 saat, H^+

2a'nın metoksit ile eliminasyonu, rezonans ile kararlı hale gelen imin enolatı **4** vermektedir. İmin enolatın kendisi yada protonlanmış şekli **5** metoksit ile katılmaya uğrayarak **6** ve **7** rasematlarını meydana getirir. **6** ve **7** amino enolatlarının molekül içi halkalaşmaları 2-okso-5-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-olatları **8**, **9** ve bunların protonlanması **10** ve **11** rasematlarını oluşturur.



Şekil 4.1.4. 4-İzoksazolinlerin 4-hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit metil esterlerine çevrilme mekanizması

Bazı 4-izoksazolinlerin oda sıcaklığında metanol içinde propilamin gibi bir primer amin ile muamele edilmesi seçici olarak amidlerin oluşumunu **3** sağlamaktadır (şekil 4.1.1. ve çizelge 4.1.1.). Verimler ve karakteristik IR spektral verileri çizelge 4.1.1.'de görülmektedir. **2** ve **3** bileşiklerinin karakteristik NMR verilerinin karşılaştırması çizelge 4.1.2.'de yapılmıştır. IR spektral karşılaştırmalarında görüldüğü gibi **2** bileşiğinin spektrumundaki 1750 cm^{-1} 'de gözlenen C-5'te bulunan ester karboniline ait pik kaybolmuştur. 5-Regioizomerine ait diğer bir delil ise 3.91 ppm de gözlenen metil singletinin yok olmasıdır. C-5 karbonilinin reaktifliğinin arttığı imidazoizoksazolinlerin alkil bromasetat-Zn aracılığı ile kemoselektif transesterifikasyonu (Coşkun ve Er 2003) ve alkoksiçinko tuzlarının katalizörlüğünde kemoselektif transesterifikasyon (Coşkun ve Er 2005) gibi çalışmalarda da gözlenmiştir.

Çizelge 4.1.2. **2** ve **3** bileşiklerinin karakteristik NMR pikleri

| 2-3 | 2 | | | | 3 | | | |
|----------|---------------------|-------|--------|--------|---------------------|-------|--------|------------------------|
| | NC(H ₂) | C3(H) | C4 | | NC(H ₂) | C3(H) | C4 | 4-CO ₂ (Me) |
| a | 63.67 | 72.85 | 109.51 | 159.73 | 62.98 | 73.38 | 107.10 | 156.63 |
| | 4.42 | 5.23 | | 3.64 | 4.28 | 5.27 | | 3.64 |
| b | 61.18 | 67.06 | 108.93 | 159.82 | 60.76 | 67.51 | 106.60 | 156.70 |
| | 4.27 | 5.75 | | 3.64 | 4.27 | 5.80 | | 3.59 |
| c | 64.42 | 67.58 | 108.91 | 159.24 | 63.84 | 67.64 | 107.04 | 157.02 |
| | 4.35 | 6.21 | | 3.62 | 4.36 | 6.28 | | 3.56 |
| d | 61.06 | 67.49 | 109.16 | 159.89 | 61.17 | 67.99 | 106.68 | 156.88 |
| | 4.34 | 5.81 | | 3.63 | 4.31 | 5.86 | | 3.64 |
| e | 61.07 | 67.83 | 109.28 | 159.28 | 61.16 | 68.07 | 107.00 | 157.14 |
| | 4.42 | 6.27 | | 3.63 | 4.39 | 6.31 | | 3.61 |
| f | | 75.99 | 109.75 | 159.45 | | | | |
| | | 4.77 | | 3.66 | | | | |
| g | 61.18 | 73.24 | 109.74 | 159.75 | 61.26 | 73.68 | 107.26 | 156.75 |
| | 4.34 | 5.29 | | 3.64 | 4.33 | 5.35 | | 3.63 |

Şaşırtıcı olan bir durum **3** bileşiklerinin kendi öncülerinden daha kararlı olmasıdır. Amidler önemli bir parçalanma göstermeden oda sıcaklığında aylarca saklanabilir. Metoksi grubunun propilamino grubuyla yer değiştirmesi C5 teki ester karbonilinin rezonansı nedeniyle elektron çekme kapasitesini azaltmaktadır. **3b** bileşiği oda sıcaklığında kararlı ise de THF içinde 17 saat ısıtıldığında 2,3-dimetoksibenzaldehit oluşturmaktadır.

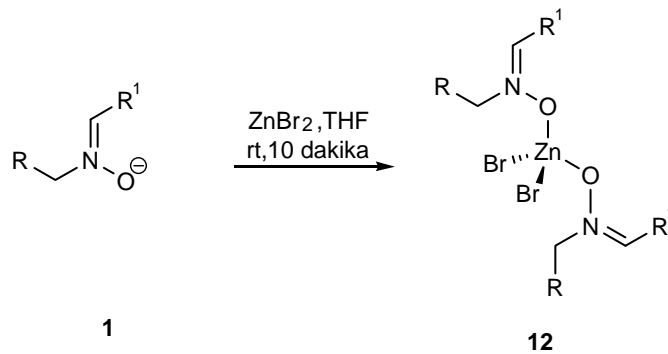
4.2. Asiklik Nitronların ve Komplekslerinin N-Arilmaleimidler ile Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarının İncelenmesi

İmidazolin 3-oksitlerin, 1,3-dipolar halkakatılmalarının regio- ve diastereoselektif olarak ilerlediği ve bu ürünlerin çeşitli şartlar altında ilginç reaksiyonlar verdiği, özellikle dialkilaminler ile duble cis eliminasyona uğradığı grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve ark. 2000, Coşkun ve ark. 2001, Coşkun 2001, Coşkun ve Tat 2004). Benzil-benziliden-amin oksitlerin 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarıyla 1,2,4-oksadiazolidinonların sentezi ve halkaaçılmaları üzerine yaptığımız çalışmalar (Coşkun ve Parlar 2006) literatürde bilinen asiklik nitronların katılma ürünlerinin halkaaçılma reaksiyonlarına önemli bir katkı sağlamıştır. İmidazolin 3-oksitlerin N-arilmaleimidlerle benzen ve toluen içindeki reaksiyonları seçici bir şekilde ilerletmekte ve *endo* ürün baskın olarak oluşmaktadır. *Ekzo-endo* oranı maleimidin aromatik halkası üzerinde bulunan elektron salıcı gruplarla azalmakta ve elektron çekici gruplarla artmaktadır (Coşkun ve ark. 2006). Son ürün dietilaminle reaksiyona sokulduğunda beklenen duble cis eliminasyon ürünleri yerine karşılık gelen di- ve triaril-3-oksitler oluşmuştur.

Nitronların **1** dipolar halkakatılmalarının stereokimyası ve potansiyel biyolojik aktiviteye sahip bisiklik izoksazolidinlerin sentezi üzerindeki araştırmalarımızın devamı olarak N-arilmaleimid **13** serisiyle asiklik nitronların **1** ve bunların ZnBr₂ komplekslerinin **12** reaksiyonlarını, oluşan ürünlerin sekonder ve tersiyer aminlerin varlığında halkaaçılmalarının incelenmesini planladık. Yine bu araştırma kapsamında maleimidin N-aril grubu üzerindeki sübstitüentlerin reaksiyon hızı, verimi ve *ekzo-endo* seçicilik üzerindeki etkisini araştırdık.

4.2.1. Nitronların Çinko Komplekslerinin Hazırlanması

Zn ile etil 2-bromasetatın reaksiyonundan hazırlanan Reformatsky reagenti ile nitronların THF içinde ısıtılması şaşırtıcı bir şekilde nitron-çinko komplekslerinin oluşumunu sağlamıştır. Bu durum bizi bu komplekslerin oda sıcaklığında THF içinde nitronlar **1** ile ekimolar miktardaki $ZnBr_2$ 'ün karıştırılmasıyla daha kısa sürede ve daha kolay sentezlendiği yolu geliştirmeye teşvik etti (**şekil 4.2.1.1.**). Çözücünün uzaklaştırılması ve eter ilave edilerek kalan kısmın toz haline getirilmesiyle karşılık gelen kompleksler elde edilmektedir. C-aromatik halkası üzerinde elektron çekici nitro grubu taşıyan nitronların kompleks oluşturabildiği 1H NMR spektrumundaki benzilik protonların kimyasal kaymalarından belirlenmektedir. Ama eter ile muamele edildiğinde tekrar ayrılma gözlenmiştir ve eter içinde kristallenen ürünlerin karşılık gelen nitronlar olduğu tespit edilmiştir. Buda C-aril halkasında elektron çekici grup taşıyan daha düşük bazik özelliğe sahip nitronların eter içinde daha kararsız kompleksler oluşturduğu anlamına gelmektedir. Bu kompleksler benzen içinde $ZnBr_2$ ve 2 ekivalent nitronun karıştırılmasıyla elde edilmiştir. C-sübstitüenti olarak alkenil yada elektron salıcı grup taşıyan aromatik halka olması durumunda kompleksler yüksek verimle izole edilmektedir. Komplekslerdeki imin karbonunun rezonansı serbest nitronlardakine göre yaklaşık 15 ppm daha düşük alandadır ve N-metilen hidrojeninin kayması 0.2 ppm düşük alanda gözlenmektedir. NOESY 1D deneyleri nitronun Z konfigürasyonda olduğunu göstermektedir.

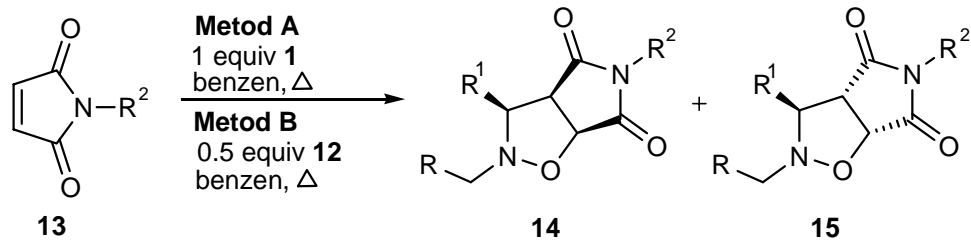


Şekil 4.2.1.1. $ZnBr_2$ -nitron komplekslerinin sentezi

Reagentler **1,12a**, R = R¹ = Ph; **1,12b**, R = Ph, R¹ = 2,3(MeO)₂C₆H₃; **1,12c**, R = Ph, R¹ = 2-NO₂C₆H₄; **1,12d**, R = 2,3(MeO)₂C₆H₃, R¹ = 2,3(MeO)₂C₆H₃; **1,12e**, R = 2,3(MeO)₂C₆H₃, R¹ = 2-NO₂C₆H₄; **1,12f**, R = H, R¹ = 3,4(MeO)₂C₆H₃; **1,12g**, R = 2,3(MeO)₂C₆H₃, R¹ = Ph; **1,12h**, R = furfural, R¹ = 2-fural; **1,12i**, R = Ph, R¹ = 3-NO₂C₆H₄; **1,12j**, R = Ph, R¹ = 6,6-dimetilbisklo[3.1.1]hept-2-en-2-il

4.2.2. Dihidro-2H-Pirololo[3,4-d]İzoksazol-4,6(5H,6aH)-Dionların Sentezi

Grubumuz tarafından yapılan çalışmanın devamı olarak (Coşkun ve ark. 2006) asiklik nitronlar ile imidazolin 3-oksitlerin maleimidlerle olan reaktivitelerini karşılaştırmak için **1a** nitronu 4 ekivalent N-fenilmaleimid ile daha önce belirtilen şartlarda reaksiyona sokulmuştur. 1,4-Diaril ve 1,2,4-triarilimidazolin 3-oksitlerde reaksiyon süresi 10 ve 51 saat arasında değişirken asiklik nitronlar ile reaksiyon 3 saatte tamamlanmaktadır. Maleimidin N-aril grubundaki süstitüentlerin reaksiyon hızı, verim ve *ekzo-endo* seçicilik üzerindeki etkisini açıklamak için de eşit miktardaki nitron **1a** ve maleimidler **3a-e** benzen içinde ısıtılmıştır (şekil 4.2.1.2., çizelge 4.2.1.1.).



Şekil .4.2.1.2. Dihidro-2H-pirololo[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionların sentezi

Reagentler **13a**, R² = Ph; **13b**, R² = 4-MeOC₆H₄; **13c**, R² = 4-MeC₆H₄; **13d**, R² = 4-ClC₆H₄; **13e**, R² = 4-NO₂C₆H₄

Çizelge 4.2.1.1. Nitronlar **1** ve komplekslerinden **12** *ekzo* ve *endo* 2-benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dionların **14a-i** ve **15a-i** sentezi

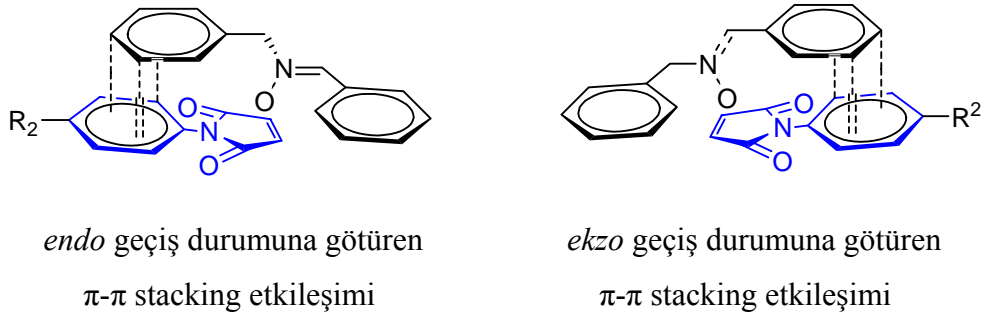
| 14-15 | Metod A | | | Metod B | | | | |
|--|-------------------------|-------------------|--------------|---|------------------|---|------------------|---------------------|
| | toplam verim (%) (saat) | 14 verim (%) | 15 verim (%) | <i>ekzo</i> ^b - <i>endo</i> ^b | toplam verim (%) | <i>ekzo</i> ^c - <i>endo</i> ^c | | |
| a R=R ¹ =R ² =Ph | 86 ^a | 5.5 | (71) | 43 | 43 | 1:1 | 15 ^{c1} | 1.3:1 |
| b R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeOC ₆ H ₄ | 87 | 2 | (87) | 33 | 54 | 1:1.6 | 11 ^{c2} | 1.4:1 |
| c R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ | 88 | 5.5 | (76) | 37 | 52 | 1:1.4 ^{a1} | 22 | 1.5:1 ^{c3} |
| R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ | 44 ^{a2} | 2 | | | | 1.1:1 ^{a2} | | |
| anizol varlığında | | | | | | | | |
| R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ | | 2 | | | | | 0 ^{c4} | |
| ZnBr ₂ varlığında | | | | | | | | |
| R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ | 53 ^{a3} | 2 | | | | 1:1.2 | | |
| nitrobenzen varlığında | | | | | | | | |
| R=R ¹ =Ph, R ² = 4-MeC ₆ H ₄ | | 2 | | | | | 9 ^{a4} | 1.2:1 |
| anizol varlığında (kompleks) | | | | | | | | |
| d R=R ¹ =Ph, R ² = 4-ClC ₆ H ₄ | 88 | 5.5 ^{a5} | (78) | 48 | 40 | 1.2:1 | 27 | 2.1:1 ^{c5} |
| e R=R ¹ =Ph, R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 79 | 5.5 ^{a6} | (57) | 50 | 29 | 1.7:1 | 60 | 4.6:1 |
| f R=R ¹ =2-furil | | | | | | | | |
| R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 61 | 7.5 | | 20 | 41 | 1:2 | 0 | |
| g R=Ph, R ¹ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | | | | | | | | |
| R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 84 | 14 | | 60 | 24 | 2.5:1 | 42 | 2:1 ^{c6} |
| h R=Ph, R ¹ =2,3(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | | | | | | | | |
| R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 83 | 5.5 | | 53 | 30 | 1.77:1 | 46 | 1.8:1 |
| i R=2,3(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , | | | | | | | | |
| R ¹ =2-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ² = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 88 | 13 | | 74 | 14 | 5.2:1 | 45 | 5.5:1 ^{c7} |

^aNitron ve maleimidin oranı 1:4, reaksiyon süresi 3 saat, verim kantitatif ve *ekzo-endo* oranı 1:1; 2. saatte toplam verim %71, *ekzo-endo* oranı 0.9:1; ^bizole edilmiş ve bazı durumlarda NMR ile tespit edilmiş ürünlerin oranı; ^cverim ve *ekzo-endo* oranları ¹H NMR ile belirlenmiştir **a** bileşiği olması durumunda ürün izole edilmiştir; ^{a1}2 saat sonraki verim %76, *ekzo-endo* oranı 1:1.2; ^{a2}1 ekivalent anizolün olması durumunda reaksiyon verimi 4.5 saat sonra %57, *ekzo-endo* oranı 1:1.2; ^{a3}reaksiyon 1 ekivalent nitrobenzen varlığında gerçekleştirildi, 1. saatte verim %49, *ekzo-endo* oranı 1.2:1; 5.5 saat sonra verim %74, *ekzo-endo* oranı 1:1; ^{a4}1. saatte verim %5, *ekzo-endo* oranı 1.1:1; 5.5 saatte verim %23, *ekzo-endo* 1.3:1; ^{a5}2 saat sonraki verim %78; ^{a6}ikinci saatteki verim %57, *ekzo-endo* oranı 1.9:1; 5.5 saat sonraki verim %79, *ekzo-endo* 1.7:1; 8.5 saatte verim %84, *ekzo-endo* 1.7:1; ^{a7}2. saatte verim %64, *ekzo-endo* 4.3:1; 5.5 saatte verim %82, *ekzo-endo* 4.6:1; 13. saatte verim %88, *ekzo-endo* oranı 5.22:1; ^{c1}2. saatteki verim %11 ve *ekzo-endo* oranı 1.6:1; 8.5 saat sonra verim %20, *ekzo-endo* 1.5:1; ^{c2}5.5 saatte verim %17, *ekzo-endo* oranı 1.2:1; 8.5 saat sonra verim %25, *ekzo-endo* 1.3:1; ^{c3}5.5 ve 8.5 saatlerdeki verimler %26-%29 ve oran 1.3:1; ^{c4}1 ekivalent ZnBr₂'nin bulunduğu ortamda reaksiyon verimi 4 saat sonra 0 dir; ^{c5}2. saatteki verim %17, *ekzo-endo* oranı 2.9:1; 6.5 ve 8.5 saatlerindeki verim %28-29, oran 2:1; ^{c6}3 saat sonraki verim %16, *ekzo-endo* 2:1; 8 saat sonra %34, *ekzo-endo* oranı 2:1; 28 saat sonra verim %49, *ekzo-endo* oranı 2.5:1; 52 saat sonra %50, *ekzo-endo* 3.6:1; ^{c7}3 saat sonra %29, *ekzo-endo* 11:1; 8. saatteki verim %43, *ekzo-endo* oranı 8:1; 28. saatteki verim %50, *ekzo-endo* oranı 3.9:1; 52 saat sonra verim %60, *ekzo-endo* 3.2:1.



Şekil 4.2.1.3. Nitronların **1a-b** MOPAC ile AM1'den yararlanılarak hesaplanan elektrostatik potansiyel haritası

1a nitronu elektron salıcı grup taşıyan arilmaleimidler **13b,c** ile *endo* seçicilikle reaksiyon vermektedir ve reaksiyon *ekzo* ürünü favore eden elektron çekici grup taşıyan maleimidlere **13d-e** göre daha hızlı ilerlemektedir. Metod N-fenilmaleimid **13a** olması durumunda seçicilik göstermemekte ve *ekzo-endo* oranı 1:1 olmaktadır (**çizelge 4.2.1.1.**).



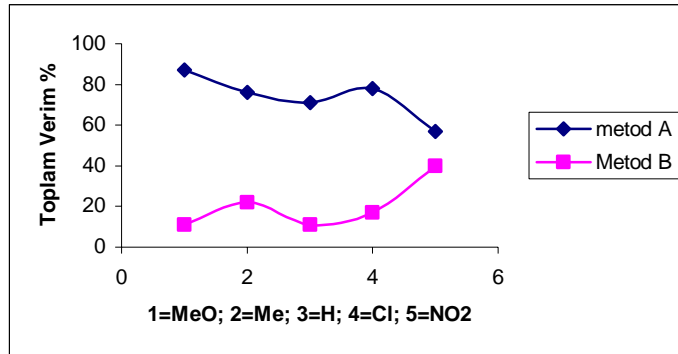
Şekil 4.2.1.4. *Endo* ve *ekzo* ürünlerinin π - π stacking komplekslerinin ön geçiş halleri

1a nitronunun **13a-e** ile halkakatılma reaksiyonundaki seçicilik bizi **şekil 4.2.1.4.**'te gösterilen etkileşimleri düşünmeye yöneltti. Elektronca zengin maleimidler elektronca eksik benzilik fenille etkileşerek *endo* ürünü oluştururken, elektronca eksik maleimidler nitronun elektronca zengin C-aromatik halkasıyla etkileşir ve karşılık gelen *ekzo* ürünü meydana getirir. Bu tür katılma reaksiyonlarında π - π stacking etkileşiminin rolünü incelemek için **1a** nitronunun **13c** maleimidiyle halkakatılma reaksiyonunu ekimolar miktarda anisol varlığında denedik (**çizelge 4.2.1.1.**). Şaşırtıcı bir şekilde anisolün reaksiyon hızını neredeyse yarı yarıya düşürdüğünü gözledik. Üstelik *ekzo-endo* oranı anisolsüz ortamdakine göre tam tersi bir durum göstererek 2.saatte iken 1.1:1 olmuştur. Anisol elektronca zengin bir aromatik halka olduğu için nitronun aromatik

halkasıyla π - π stacking etkileşimi meydana getirebilir. Bu nedenle *ekzo* ve *endo* geçiş durumlarına götüren ön geçiş halinde maleimidle yarış haline girmektedir. Anisolün benzilik halka ile etkileşimi tercih etmesi oldukça doğaldır. Ayrıca 4.5 saat sonra *ekzo-endo* oranı 1:1.2' ye ulaşmaktadır. Bu olay anisolün reaksiyon karışımında oluşan ürünlerin aromatik halkalarıyla da etkileşime girerek yeni bir denge oluşturmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde **1a** nitronunun **13a** maleimidiyle olan reaksiyonuna anisol ilave edildiğinde ilk 30.dakikada *ekzo-endo* oranı 1.2:1 olurken 5.5 saat sonra bu oran 1:1.1'e ulaşmaktadır. **1a** ve **13c**'nin reaksiyon karışımına ekimolar miktarda nitrobenzen ilave edilmesi reaksiyon hızını yavaşlatmaktadır ve 2.saatte *ekzo-endo* oranı 1:1.2 olmaktadır. Bu durum dipolarofilin *endo* yaklaşmasını favore eden elektronca eksik aromatik halkaların elektronca zengin C-aril halkalarıyla daha iyi etkileştiği yaklaşımına uyum sağlamaktadır. *Ekzo-endo* seçicilik reaksiyon sırasında değişmektedir. 1.saatteki verim %49 ve *ekzo-endo* oranı 1.2:1 iken 5.5 saat sonra verim %74'e ulaşmış, oranda 1:1'e düşmüştür. Buradaki nedende anisolde olduğu gibi nitrobenzenin yeni oluşan ürünler ile etkileşimi ve *ekzo* ürünün oluşumunu favore eden yeni bir dengenin meydana gelmesidir.

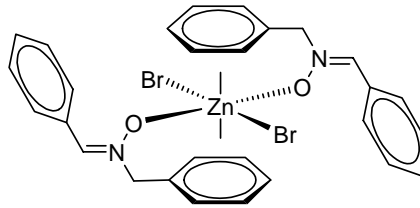
12a kompleksinin N-arilmaleimidler ile reaksiyonu serbest nitrona göre ters bir şekilde *ekzo* seçicilikle ilerlemektedir.

Serbest halde ve kompleks halindeki nitronların **1a,12a** maleimidlerle **13a-e** vermiş oldukları katılma reaksiyonlarına ait verimlerinin karşılaştırması **şekil 4.2.1.5.**'teki grafikte yapılmaktadır.



Şekil 4.2.1.5. Metot A ve Metot B'ye göre **14,15a-e** ürünlerinin 2.saatteki toplam verimlerinin karşılaştırması

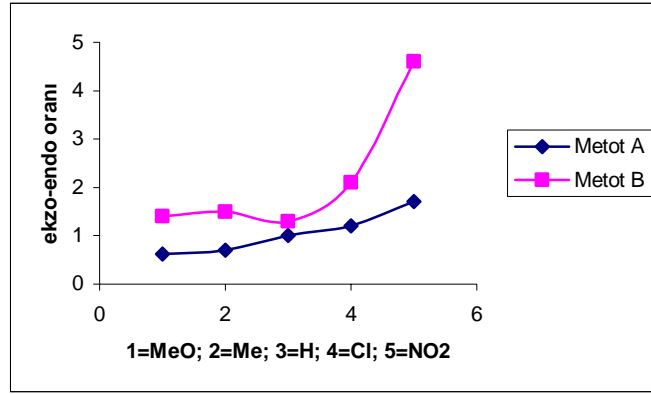
Şekil 4.2.1.5.'teki grafikten elektron çekici grupların halkakatılma reaksiyonunu yavaşlatırken elektron salıcı grupların hızlandırdığı görülmektedir. Komplekslerin reaksiyonlarında ise bunun tersi durumu geçerlidir. Nitron komplekslerinin halkakatılma reaksiyonları serbest nitronlarınkinden daha yavaş ilerlemektedir. Komplekslerin **12** sadece nitron oksijeninin koordinasyonu ile oluşan tetrahedral yapısı dipolarofilin yaklaşması için sterik açıdan tercihli bir yan oluşturmamaktadır. Ama deneysel sonuçlar *ekzo* tarafının tercihli olduğunu göstermektedir. Buradaki tek neden elektronik etkilerle açıklanamaz; çünkü, nitronun metal iyonu çevresindeki koordinasyonu C-aromatik halkasını daha da elektronca eksik yapmaktadır ve *ekzo* ürüne götüren π - π stacking etkileşimini favore etmeyecek bir faktör oluşturmaktadır. Ama böyle olmamış *ekzo* saldırı tercih edilir hale gelmiştir. Bu durum benzilik aromatik halkasıyla metal merkezi arasındaki muhtemel bir koordinasyon (**şekil 4.2.1.6.**) ile açıklanabilir.



Şekil 4.2.1.6. Nitronların **1** ZnBr₂ ile muhtemel koordinasyonu

Şekil 4.2.1.6.'da görülen koordinasyonu etkilemeyi ve böylece halkakatılmanın *ekzo-endo* seçiciliğini değiştirmeyi düşünerek **12a** kompleksiyle **13c** maleimidini ekimolar miktarda (maleimidin miktarında) anisol ile reaksiyona soktuk. Reaksiyon hızı anisolsüz ortamdakine göre daha da yavaşladı ve *ekzo-endo* oranında azalma gözlemlendi. Anisol, kompleksleşmemiş haline göre daha elektronca eksik olan C-fenil halkasıyla *ekzo* saldırıyı engelleyecek bir etkileşim içine girmektedir. *Ekzo-endo* oranının azalmasını açıklayan diğer bir olasılık; metal merkezindeki benzilik fenilin yerine anisolün koordine olmasıdır. Ama bu olasılık reaksiyon hızının artmasına neden olacağından dolayı daha az önem taşımaktadır. Maleimid halkasındaki elektron salıcı grupların halkakatılmayı yavaşlattığı açıkça görülmektedir. Elektron çekici gruplar da hızı azaltmaktadır; ama, elektron salıcılara göre daha düşük derecededir. Görünüşe göre dipolarofil ve kompleksler **12** arasında bir denge etkileşimi oluşmaktadır. Muhtemelen dipolarofil karşılıklı gelen karışık ligand kompleksini vermek üzere benzilik aromatik

halkasıyla yarışa girmektedir. Maleimidte elektron salıcı grupların olması durumunda kompleks, elektron çekici grup taşıyanlara göre daha kararlı olacaktır ve böylece daha düşük değişim hızına sahip olacaktır. Bu varsayımı kanıtlamak için **12a** kompleksi ile **13c** arasında 0.5 ekivalent (nitron kompleks miktarı kadar) $ZnBr_2$ 'nin bulunduğu ortamda halkakatılma reaksiyonunu denedik. Benzen içinde uzun süre ısıtmadan sonra herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir. Bu durum dipolarofilin ve/veya nitronun aromatik halkalarının $Zn(II)$ ile güçlü koordinasyonuna yeterli bir kanıt oluşturmaktadır. Başka bir koordinasyon tipinin HOMO-LUMO kontrollü halkakatılmaları hızlandırması beklenmektedir.



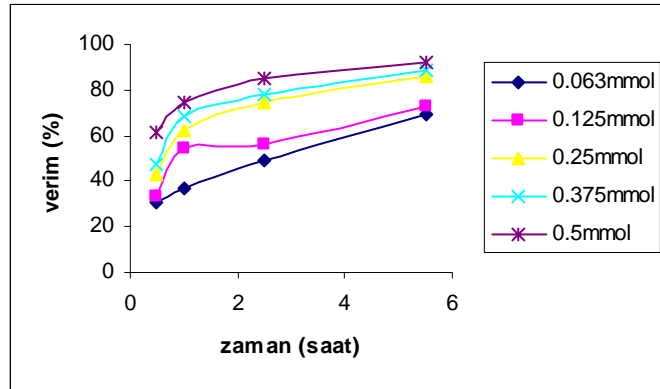
Şekil 4.2.1.7. **1a** ve **12a**'nın **13a-e** ile reaksiyonlarındaki *ekzo-endo* seçiciliğinin karşılaştırılması

1h nitronunun 4-nitrofenil maleimid ile reaksiyonu 2:1 oranında *endo* seçicilikle ilerlemektedir; ama, kompleksi **12h** ile oluşturulan reaksiyonda uzun süre ısıtmaya rağmen herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir. Muhtemelen C-2-furil halkası oksijeninin metal merkezine tutunması dipolün dipolarofil üzerine saldırısını engellemektedir. C-aril üzerinde elektron çekici nitro grubu taşıyan nitronlar elektron salıcı metoksi grubu taşıyanlara göre daha yavaş reaksiyon vermektedir (**çizelge 4.2.1.1.**). Ama her iki durumda da reaksiyonun *ekzo* seçiciliği süstitüentten bağımsız olarak ilerlemektedir. Elektron çekici grupların olması durumunda reaksiyon hızındaki azalma elektron salıcı gruplara göre daha düşük değerdedir. **1e** nitronu ile **12e** komplekslerinin katılma reaksiyonlarında biraz daha karmaşık bir durum ortaya çıkmaktadır ve bu durum elektronca eksik-elektronca zengin aromatik halkaların etkileşimiyle açıklanamamaktadır. O-nitrosüstitüe aromatik halkasının maleimidin

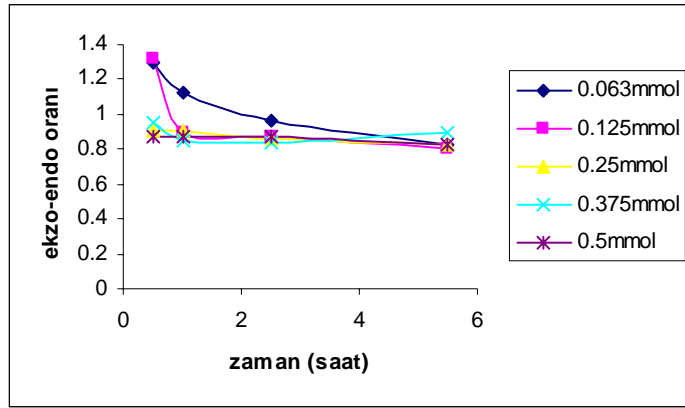
elektronca daha eksik 4-nitrosüstitüe aromatik halkasıyla etkileşmesinin 2,3-dimetoksisüstitüe aromatik halkasıyla etkileşmesine göre daha çok tercih edildiği görülmektedir. Aromatik halkalar arasında daha yaygın olarak düşünölen face-to-face ve face-to-edge (CH- π) geometrilerinden başka çok sayıda aromatik etkileşim türü bulunabilir. Süstitüentlerin heteroatomlarıyla aromatik halkalar arasında nadir olarak görölen etkileşimler stereokontrolü sağlayan faktörlerden başka biri olabilir.

4.2.3. 1a Nitronu ile N-fenilmaleimidin Dipolar Halkakatılma Reaksiyonundaki *Ekzo-Endo* Seçicilik Üzerine Konsantrasyonun Etkisi

Nitronların **1** dipolarofiller **13** ile dipolar halkakatılma reaksiyonlarının stereoseçiciliği üzerinde moleköller arası etkileşimlerin rolünü açıklamak için reaksiyonları farklı konsantrasyonlarda denedik ve belirli bir zaman içinde *ekzo-endo* oranı ile toplam değişimi inceledik. Reaksiyonlar benzenin kaynama sıcaklığında oluşturuldu ve karışım içinden alınan örneklerin CDCl₃ içinde NMR ölçümleri yapıldı. Sonuçlar **şekil 4.2.3.1.** ve **şekil 4.2.3.2.**'deki grafiklerde görölmektedir.



Şekil 4.2.3.1. 1a ve 13a bileşiklerinin farklı konsantrasyondaki halkakatılma reaksiyonlarına ait verimlerin karşılaştırılması



Şekil 4.2.3.2. 1a nitronu ile 13a maleimidinin dipolar halkakatılma reaksiyonlarının *ekzo-endo* seçiciliği üzerine konsantrasyonun etkisi

Grafiklerde görüldüğü gibi halkakatılma reaksiyonunun 30. dakikasında seyreltik çözeltiler ile daha fazla *ekzo* seçicilik oluşmaktadır. Konsantrasyonun 0.125 mmol olması durumunda *ekzo* seçicilik maksimumdur ve konsantrasyonun artmasıyla seçicilik azalmaktadır. Muhtemelen reaksiyonun ilk dakikalarında derişik çözeltilerde de *ekzo* ürün baskın olarak oluşmaktadır; ama, seyreltik çözeltilere göre daha çabuk dengeye gelmektedir. Her iki durumda da reaksiyon ilerledikçe ve ürünlerin miktarı arttıkça *ekzo-endo* oranı 1'e yaklaşmaktadır. Bu durum nitronun dipolarofille olduğu kadar halkakatılma ürünüyle de etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Reaksiyon sırasındaki *ekzo-endo* değişiminin halkakatılmaların tersinirliği nedeniyle oluşmadığını kanıtlamak için izole edilmiş *ekzo* ve *endo* ürünlerini benzen içinde ayrı ayrı ısıttık ve birbirine dönüşümünün olmadığını gözledik. Aynı ürünlerin nitron ve maleimid varlığında da ısıtılması yine ürün oluşumuna neden olmamıştır. 0.06 mmol konsantrasyondaki ortama ekimolar miktarda *ekzo* ürününün 14a katılmasıyla reaksiyon şaşırtıcı bir şekilde sonuçlanmaktadır. Reaksiyon hızı yarıya düşerken yarım saat sonraki verim %19.8, *ekzo-endo* oranı orijinal durumuna göre tamamen ters olup 1:2.29'a ulaşmaktadır. 1 saat sonraki toplam verim %35 ve *ekzo-endo* oranı 1:1.5 olmaktadır. Bu sonuç kesinlikle ürünün elektronca eksik üç aromatik halkasıyla nitronun elektronca zengin C-halkası arasında güçlü bir etkileşimin olduğunu ve maleimidin benzilik halkaya saldırdığını doğrulamaktadır.

Reaksiyon karışımının konsantrasyonunun artması yada azalması hızı etkilemektedir; ama, *ekzo-endo* seçiciliği değiştirmemektedir. Yani verilen sıcaklıkta kompleks oluşum denge sabiti ve ürün dağılımı sabit kalmaktadır. **1a**'nın 5 kat aşırısı **13a** ile 0.06 mmol konsantrasyondaki reaksiyonu yarım saat sonra %47 verim ve 1.15:1 oranı ile *ekzo-endo* karışımını vermektedir. 1 saat sonundaki verim %77 ve oran 1:1 iken, 2.5 saat sonra verim kantitatif miktarda ve oran 0.83:1 olmuştur.

4.2.4. 14 ve 15 Ürünlerinin Stereokimyaları

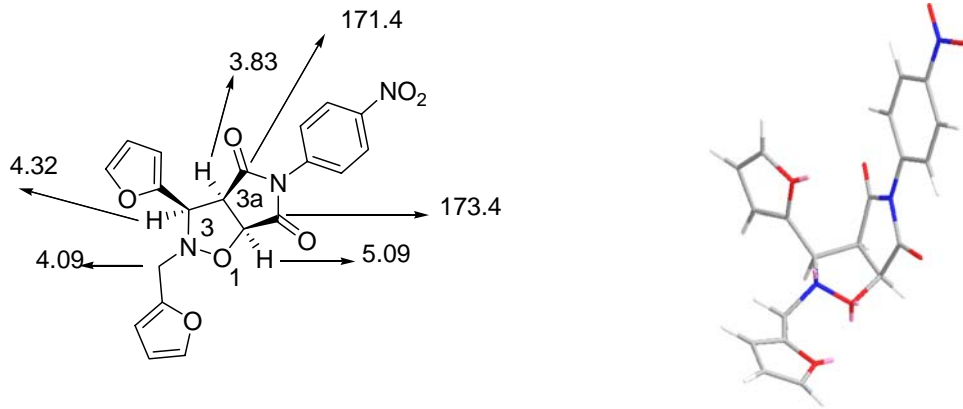
14 ve **15** ürünlerinin 1D ve 2D NMR deneyleriyle tespit edilen bazı karakteristik değerleri çizelge 4.2.4.1.'de görülmektedir.

Çizelge 4.2.4.1. **14** ve **15** bileşiklerinin karakteristik NMR pikleri

| | 14 ekzo | | | | | | 15 endo | | | | |
|----------|------------------|------|------|------|-------|-------|------------------|------|------|------|-------|
| | NCH ₂ | C3H | C3aH | C6aH | C4 | C6 | NCH ₂ | C3H | C3aH | C6aH | C6 |
| a | 4.05 | 4.19 | 3.82 | 5.04 | 172.2 | 174.6 | 3.86 | 4.48 | 3.90 | 5.13 | 174.5 |
| b | 4.03 | 4.19 | 3.82 | 5.05 | 172.2 | 174.6 | 3.81 | 4.42 | 3.86 | 5.09 | 174.5 |
| c | 4.03 | 4.19 | 3.82 | 5.05 | 172.1 | 174.5 | 3.81 | 4.43 | 3.86 | 5.09 | 174.6 |
| d | 4.03 | 4.20 | 3.82 | 5.06 | 171.7 | 174.1 | 3.81 | 4.43 | 3.86 | 5.10 | 174.6 |
| e | 4.05 | 4.23 | 3.88 | 5.09 | 171.3 | 173.7 | 3.80 | 4.47 | 3.90 | 5.14 | 173.8 |
| f | 4.09 | 4.32 | 3.83 | 5.09 | 171.4 | 173.4 | 3.80 | 4.77 | 4.03 | 5.15 | 173.5 |
| g | 4.07 | 4.30 | 3.94 | 5.14 | 171.1 | 173.2 | 3.86 | 4.56 | 3.91 | 5.21 | 173.2 |
| h | 4.06 | 4.60 | 3.95 | 5.09 | 171.3 | 173.8 | 3.82 | 5.01 | 3.99 | 5.12 | 174.0 |
| i | 4.02 | 4.77 | 4.42 | 5.12 | 171.4 | 173.6 | | | | | |

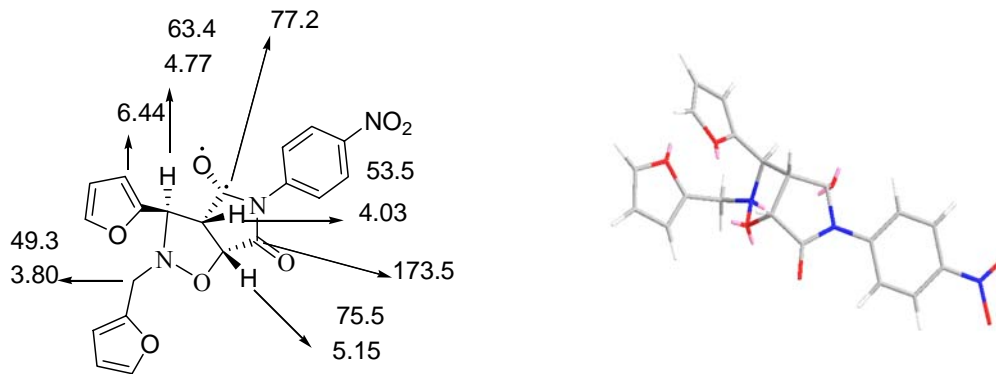
Asiklik nitronların termal şartlar altında E, Z dönüşümüne uğradığına inanılsa da yaptığımız çalışmalarda bu izomerizasyon ile ilgili herhangi bir değişim tespit etmedik. Reaksiyon karışımında E izomerine ait iminin CH protonunun ihmal edilebilir miktarda olduğu görülmektedir. Nitron **1** ve maleimidlerin **13** reaksiyonlarında *ekzo-endo* seçiciliği üzerine yapılan bütün tartışmalarda nitronun Z konfigürasyonu ile halkakatlanmaya uğradığı ispatlanmıştır.

Ekzo ürünlerinin **14a-i** stereokimyaları NOESY 1D deneyleriyle tespit edilmiştir ve **14f**'nin yapısı **şekil 4.2.4.1**'de görüldüğü gibidir.



Şekil 4.2.4.1. **14f**'nin bazı seçilmiş kimyasal kayma değerleri ve minimize enerji 3D modeli

6aH'nin ışınlanmasıyla 3aH'nin sinyalinde sadece %1.3'lük bir artış meydana gelmektedir. 3aH'nin ışınlanmasıyla ise 6H ve C-3H'nin sinyali %3.8 ve %4.4 artmaktadır. Yani bu protonlar izoksazolidin halkası ile aynı taraftadır ve ürün Z konfigürasyonlu nitronun *ekzo* saldırısıyla oluşmaktadır. **14f** ve **15f** bileşiklerinin minimize enerji konformasyonları (şekil 4.2.4.1. ve şekil 4.2.4.2.) NOESY 1D deneyleriyle desteklenmektedir.



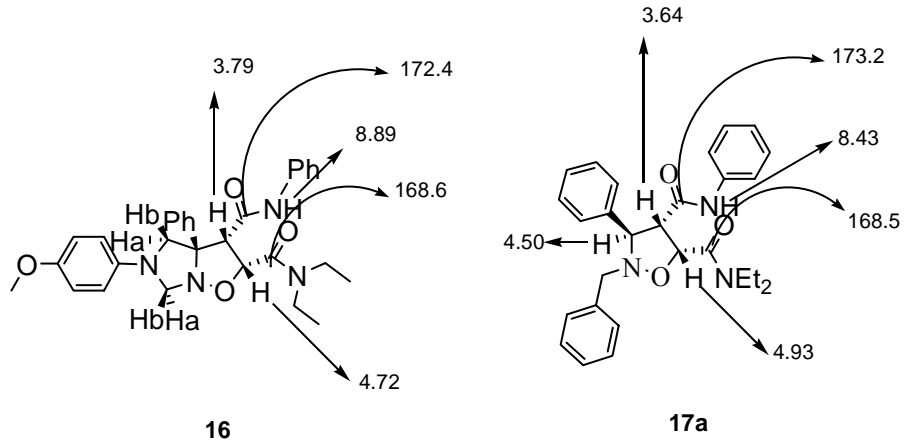
Şekil 4.2.4.2. **15f**'nin bazı seçilmiş kimyasal kayma değerleri ve minimize enerji 3D modeli

15 bileşiklerinin 1D ve 2D NMR sonuçları karşılık gelen **14**'ün izomeri olduğunu göstermektedir. Burada ilk şaşırtıcı nokta IR spektrumunda 3400 cm^{-1}

civarında gözlenen geniş piktir. Bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında 3.80 ppm civarında yaklaşık 0.3 ppm kadar yüksek alana kaymış benzilik hidrojenler için bir AB sistem gözlenmektedir. C-3 protonu **14**'teki analogu olan protona göre 0.4 ppm daha düşük alanda geniş singlet olarak çıkmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde bileşiğin CDCl_3 yada DMSO_{d-6} çözeltilerinde D_2O ile muamele edildiğinde sinyal ortadan kaybolmamaktadır. Üstelik **15f** bileşiğinin HMQC spektrumunda bu protonun C-3'e ait olduğu görülmektedir. C6aH ve C3aH'nin 7Hz'lik dubletleri sırasıyla 5.15 ppm ve 4.00 ppm'de çıkmaktadır. **15** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında yalnızca bir tane karbonil pikinin görülmesi *endo* ürün içinde molekül içi sıkışma nedeniyle C-4 karbonilinin π -bağının homolitik bölünmeye uğrayarak rezonansla kararlı hale gelen bir diradikali meydana getirdiğine ciddi bir kanıt oluşturmaktadır. Diradikalin oksil kısmı C-3 hidrojeniyle etkileşerek kararlı hale gelmektedir ve muhtemelen aynı protonun daha düşük alanda görülmesine neden olmaktadır. Böyle bir etkileşim komşu azot tarafından da favore edilebilir. Radikalin diğer nitrokarbonil kısmı piperidinon ve N-aromatik halkaları üzerinde delokalize olabilir. HMBC spektrumları C3aH ve C6aH protonlarının C6-karbonil karbonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak NOESY 1D deneyleri **şekil 4.2.4.2.**'de önerilen yapıyı doğrulamaktadır. C6aH'nin ışınlaması C3aH sinyalinde %3.2'lik artış meydana getirirken, C3aH'nin ışınlaması C6aH ve C3'teki furil halkasının C3' protonunun sinyallerini sırasıyla %11 ve %4 arttırmaktadır. C3H'taki geniş singletin ışınlaması aynı 2-furil halkası protonunun sinyalinin %2'lik bir artış göstermesine neden olur. **15g** için yapılan TOCSY 1D deneyleri C3, C3a ve C6a protonlarının aynı spin sistemi içinde olduğunu göstermektedir. C3H'nin geniş singletinin ışınlamasını içeren HOMODEC deneyleri C3aH'nin dd pikinin bir dublete dönüşümünü sağlamıştır (C6aH dubletinde olduğu gibi yarılma 7.2 Hz).

14 ve **15** bileşiklerinin kloroform, benzen, toluen ve ksilen gibi bir çözücü içinde ısıtılması herhangi bir ürün oluşumuna neden olmamıştır. **15f** ürünü THF içinde 10 saat ısıtılmış ama herhangi bir değişim gözlenmemiştir. **15a** ürününün dietilamin içinde 3 saat ısıtılması yüksek verimle karşılık gelen (3R,4S,5R)-2-benzil- N^5 , N^5 -dietil- N^4 ,3-difenilizoksazolidin-4,5-dikarboksamid bileşiğinin **17a** oluşmasını sağlamıştır. Son ürünün regio- ve stereokimyası IR ve NMR spektral verileriyle kolaylıkla açıklanabilmektedir ve benzer bir halka açılma ürünüyle **16** olan karşılaştırması **şekil 4.2.4.3.**'te verilmektedir. NOESY 1D deneyleri ürünün regio- ve stereokimyasını

doğrulamaktadır; 8.54 ppm'deki amid hidrojeninin ışınlanması 3.64 ppm'deki protonun sinyalinde %1.40 ve 7.45 ppm'deki orto protonun sinyalinde %4.3'lük artış meydana getirmektedir. 3.64 ppm'deki protonun ışınlanması 4.93 ve 8.54 ppm'deki protonların sinyallerinin sırasıyla %3.5 ve %1.8 artmasına neden olmaktadır. 4.50 ppm'deki C3H'nin ışınlanması sadece C3-aromatik halkası protonlarının ve benzilik protonların sinyallerinde %5.3 ve %3.4 artış sağlamaktadır. Son olarak C5-H'nin ışınlanmasının C4-H'nin sinyalinde %4.4'lük bir artış meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar şüphesiz *endo* ürünün C-6 karbonil karbonundan halkaaçılmasıyla oluşan ürünün **17a** yapısını kanıtlamaktadır.



Şekil 4.2.4.3. **17a** bileşiğinin bazı karakteristik NMR verileri

17a bileşiğinin yapısında geniş singlet artık 4.50 ppm'de görülen bir dublet olarak ortaya çıkmaktadır ve ikinci karbonilin karbon piki tekrar ortaya çıkmaktadır. **15** bileşiklerinin dietilamin ile halkaaçılma reaksiyonlarındaki regioseçiciliğin imidazolin 3-oksit ve maleimidten oluşan ürününki **16** ile aynı olduğu görülmektedir. Tersiyer aminler ile herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir. **14a** *ekzo* ürününün dietilamin ile 3 saat sonundaki reaksiyon karışımı incelendiğinde iki regioizomerik halkaaçılma ürünü ve reaksiyona girmeden kalmış **14a** ürünü tespit edilmiştir.

4.3. SONUÇ

Çalışmamızda asiklik nitronların DMAD ile halkakatılma reaksiyonları incelenmiş ve oluşan 4-izoksazolinlerin **2** bazı özellikleri araştırılmıştır. İzoksazolinler oldukça kararsız bileşiklerdir ve termal şartlar altında çevrilmeye uğramaktadırlar. Sentezlediğimiz **2** bileşiklerinin +4°C’de saklanması durumunda uzun süre korunabildiği tespit edilmiştir. Oda sıcaklığında kloroform içinde bekletildiklerinde ise azirin, oksazolin ve henüz parçalanmamış izoksazolinden oluşan bir karışım elde edilmiştir. 4-izoksazolinlerin propilaminler ile C5-ester karbonilinden seçici bir şekilde reaksiyona girerek öncülerinden daha kararlı olan amidlerin sentezlendiği görülmüştür. **2a** bileşiğinin metanol içinde metoksit ile reaksiyonu karşılık gelen pirolin 5-on’u oluşturmaktadır. Elde edilen 4-hidroksi-1-(metoksi-fenil-metil)-5-okso-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirol-3-karboksilik asit metil esterleri bazı biyolojik aktif pirollere dönüştürülebilen önemli pirol türevlerindedir. Yine çalışmamızda asiklik nitronların çinko komplekslerinin **12** sentezi için pratik bir yol geliştirilmiştir. Hem nitronların hem de komplekslerinin N-arilmaleimidlerle reaksiyonundan yüksek verimle elde edilen ve *ekzo* yada *endo* 2-benzil-3,5-difenil-dihidro-2H-pirol[3,4-d]izoksazol-4,6(5H,6aH)-dion olarak isimlendirilen yeni bir bileşik sınıfının sentezi ve halkaaçılma reaksiyonu rapor edilmiştir. Katalizör olarak Lewis asidinin bulunduğu ve bulunmadığı ortamlardaki halkakatılma reaksiyonlarının *ekzo-endo* seçiciliği üzerine süstitüent ve konsantrasyonun etkisi araştırılmıştır. Elektron salıcı grupların *endo* ürünü favore ederken elektron çekici grupların ağırlıklı olarak *ekzo* ürünü meydana getirdiği tespit edilmiştir. Nitronların aromatik halkaları ve N-arilmaleimidlerin aromatik halkalarının π - π stacking yarışı gözlenen seçiciliğin nedeni olarak tartışılmıştır. Bu çalışmada ilk kez olarak aromatik bileşikler halkakatılma reaksiyonlarının stereokontrolü için araç olarak gösterilmektedir ve bu amaca yönelik pek çok reaksiyon denenmiştir. *Endo* halkakatılma ürünlerinin daha önce görülmemiş diradikalik yapısı karakterize edilmiştir.

KAYNAKLAR

ALI, SK. A.; HASSAN, A.; WAZEER, M.I.M.; SAEED, M.T.; SIDDIQUI, M.N. 2000. Regio and Mechanism of Oxidation of N-Benzil-N-Alkil Hydroxylamines to Nitron. J. Phys. Org. Chem., 13, p. 443-451.

BAKUNOVA, M. S.; KIRILYUK, A. I. and GRIGOR'EV, A. I., 2001. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Cyclic α -Methoxynitrones, Derivatives of 2H-Imidazole 1-Okside and 4H-Imidazole 3-Oxides. Russian Chemical Bulletin, International Edition, 50, No. 5, pp. 882-889.

BANERJI, A. and SENGUPTA, P. 2001. Recent Studies on the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones. J Indian Inst. Sci., 81, pp. 313-323.

BIAN, W.; WANG, M.; LIU, P.; SUN, X.; FENG, D.; CAI, Z. 2004. The Density Functional Theory Study on the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbon-Methyl Nitron with Acrlonitrile. Journal of Molecular Structure (Thechem), 679, p. 73-87.

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

CHANDRASEKHAR, S.; JAGADESHWAR, V. and PRAKASH, S. J. 2005. Total Synthesis of the Alkaloid (-)-Codonopsinine From L-Xylose. Tetrahedron Lett., 46, pp. 3127-3129.

COREY, E. J.; BECKER, K. B.; VARMA, R. K. 1972. Efficient Generation of the 1S Configuration in Prostaglandin Synthesis. Attractive Interactions in Stereochemical Control of Carbonyl Reduction. J. Am. Chem. Soc., 94, pp. 8616-8618.

COLLONA, S.; PIRONTI, V.; CARREA, G.; PASTA, P. and ZAMBIANCHI, F. 2004. Oxidation of Secondary Amines by Molecular Oxygen and Cyclohexanone Monooxygenase. Tetrahedron, 60, pp. 569-575.

COŞKUN, N. and SÜMENGİN, D. 1993. New Methods For the Synthesis of Imidazoline N-Oxides. *Synthetic Communications*, 23, p.1699-1706.

COŞKUN, N. 1997. Regio and Diastereoselective Addition of Imidazoline 3-Oxides to Aryl Isocyanates. *Tetrahedron*, 53, p. 13873-13882.

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

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

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

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

COŞKUN, N. and PARLAR, A. 2005. One-Pot Synthesis and Hydroxylaminolysis of Asymmetrical Acyclic Nitrones. *Synthetic Communications*, 35, p. 2445-2451.

COŞKUN, N. and ER, M. 2003. Efficient and Chemoselective Alkyl Bromoacetate Zn Mediated Transesterification Method. *Tetrahedron*, 59, p. 3481-3485.

COŞKUN, N. and ER, M. 2005. New Alkoxyzinc Salts Mediated Chemoselective Transesterification Reactions. *Turk. J. Chem.*, p. 455-461.

COŞKUN, N. and ASUTAY; O. 1999. A Convenient Synthesis of 1,4-Diaryl- and 1,2,4-Triaryl- Δ^3 -Imidazoline 3-Oxides. *Chim. Acta Turc.*,27, p. 17-23.

COŞKUN, N.; MERT, H. and ARIKAN, N. 2006. Dipolar Cycloaddition of Imidazoline 3-Oxides with N-Arylmaleimides. *Tetrahedron*, 62, p. 1351-1359.

COŞKUN, N. and ASUTAY; O. 1997. A Novel Synthesis of 1,4-Diaryl- and 1,2,4-Triaryl- Δ^3 -Imidazoline 3-Oxides. *Chim. Acta Turc*, 25, p. 69-72.

COŞKUN, N. and TUNÇMAN, S. 2006. Synthesis of Stable Azomethine Ylides by the Rearrangement of 1,3-Dipolar Cycloadducts of 3,4-Dihydroisoquinoline-2-Oxides with DMAD. *Tetrahedron*, 62, p. 1345-1350.

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

COŞKUN, N. and YILMAZ, B. 2004. Synthesis of 4-Oxo-3a,4,5,6-Tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-3-Carboxylic Acid Esters. *Synthetic Communications*, Vol. 34, No. 9, p. 1-7.

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

CUBBERLY, S. M. and IVERSON, L. B. 2001. ^1H NMR Investigation of Solvent Effect in Aromatic Stacking Interaction. *J. Am. Chem. Soc.* 123, p. 7560-7563.

FREDERICK, A. V.; DICKMAN, H. M. and CRIST, R. D. 1998. Nitrones as Ligand in Complexes of Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Fe(II) and Fe(III) with N-*tert* Butyl- α -(2-Pyridyl)Nitrone and 2,5,5-Trimethyl-1-Pyrroline-N-Oxide. *Inorg. Chem.*, 37, p. 1446-1453.

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

GELMANN, S. H.; NEWCOMB, L. F.; HAQUE, T. 1995. Searching for Minimum Increments of Hydrophobic Collapse: Flexible Dinaphthyl Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 6509-6519.

GANDOLFI, R.; BURDISSO, M. and GRÜNANGER, P. 1989. Control of Regiochemistry in Nitrene Cycloadditions. Regioselectivity of the Reactions of Trisubstituted Nitrenes with Electron-Deficient and Conjugated Dipolarophiles. *Tetrahedron*, Vol. 45, No. 17, p. 5579-5594.

GUCKIAN, K. M.; SCHWEITZER, B. A.; REN, R. X. F.; SHEILS, C. J.; TAHMASSEBI, D. C.; KOOL, E. T. 2000. Factors Contributing to Aromatic Stacking in Water. Evaluation in the Context of DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2213-2222.

GOTHELF, V. K. and JORGENSEN, A. K. 1998. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 98, p. 863-909.

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

HUISGEN, R. 1968. Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Org. Chem.*, 33, p. 2291-2297.

HUNTER, A. C. and SANDERS, M. K. J. 1990. The Nature of π - π Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p. 5525-5534.

HUNTER, A. C.; COCKROFT, L. S.; LAWSON, R. K.; PERKINS, J. and URCH, J. C. 2005. Electrostatic Control of Aromatic Stacking Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, p. 8594-8595.

IMAMURA, H.; SHIMIZU, A.; SATO, H.; SUGIMOTO, Y.; SAKURABA, S.; MAKAJIMA, S.; ABE, S.; MIURA, K.; NISHIMURA, I.; YAMADA, K.; MORISHIMA, H. 2000. Tetrahedron, 56, p. 7705-7713.

ISO, Y.; IRIE, T.; NISHIO, Y.; MOTOKAWA, K.; NISHITANI, Y. 1996. J. Antibiotics, 49, p. 199-209.

JENNING, B. W.; BOYD, D. R.; EVANS, T. A.; MALONE, J. F.; O'SULLIVAN, W. O.; SMITH, A. 1996. Edge-to-Face Aromatic Interactions in Alkenes, Nitrones and Imines. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 2269-2270.

JENNING, B. W.; FARRELL, M. B. and MALONE, J. F. 2001. Attractive Intramolecular Edge-to-Face Aromatic Interactions in Flexible Organic Molecules. Acc. Chem. Res., 34, p. 885-894.

JONES, F. C. R.; MARTIN, N. J.; SMITH, P.; GELBRICH, T.; LIGHT, E. M. and HURSTHOUSE, B. M. 2000. Synthesis of Ene-1,1-Diamines and Pyrrolo[1,2- α]imidazolidiones by 4,5-Dihydroimidazole N-Oxide Cycloaddition and Isoxazoline Ring Opening. Chem. Commun., 1949-1950.

LAMCHEN, M. 1968. Mechanism of Molecular Migration, Vol. 1, Ed., B. S. Thyagorajan, p. 54.

MALAMIDOU-XENIKAKI, E.; STAMPELOS, X. N.; COUNTOULI-ARGYROPOULOU, E.; CARDIN, C. J.; TEIXEIRA, S. and KAVOUNIS, C. A., 1997. Formation and Reduction Reactions of 3-Indo-3-yl Isoxazolidines. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, p. 949-957.

MARCANTONI, E., M. PETRINI, O. POLIMANTI. 1995. Oxidation of Secondary Amines to Nitrones Using Urea-Hydrogen Peroxide Complex (UHP) and Metal Catalysts. Tetrahedron Letters, 36, 3561-3562.

MATAKA, S.; MA, J.; THIEMANN, T.; MIMURA, T.; SAWADA, T. and TASHIRO, M. 1997. Substituent Effect on the Selectivity of [3,3]Orthoanthracenophanes in the Diels-Alder Reaction with N-(p-Substituted phenyl)Maleimides. *Tetrahedron*, Vol. 53, No. 20, p. 6817-6824.

MATAKA, S.; MA, J.; THIEMANN, T.; RUDZINSKI, M. J.; TSUZUKI, N.; SAWADA, T. and TASHIRO, M. 1997. Diels-Alder Reaction of Anthraceno[3,3]Ortho-Benzophane and -Naphthophane. *Tetrahedron*, Vol. 53, No. 3. p. 885-902.

MERINO, P.; TESERO, T.; LAGUNA, M.; CERRADA, E.; MORENO, A. and LOPEZ, A. J. 2003. An Investigation of the Lewis Acid Mediated 1,3-Dipolar Cycloaddition Between N-Benzyl-C-(2-Pyridyl)Nitron and Allylic Alcohol. *Org. Biomol. Chem.*, 1, p. 2336-2342.

MESNARD, F.; GIRARD, D.; FLINIAUX, O.; BHOGAL, R. K.; GILLET, F.; LEBRETON, J.; MARC-ANDRE FLINIAUX, M. A.; ROBINS, J. R. 2001. *Plant Science*, 161, p. 1011-1018.

MURRAY, W. R. and IYANAR, K. 1996. Synthesis of Nitrones Using the Methyltrioxorhenium/Hydrogen Peroxide System. *J. Org. Chem.*, 61, p. 8099-8102.

NISHIO, M. 2005. CH/ π Hydrogen Bonds in Organic Reactions. *Tetrahedron*, 61, p. 6923-6950.

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

PADWA, A.; FISERA, L.; KOEHLER, F. K.; RODRUGIEZ, A. and WONG, G. S. K. 1984. Regioselectivity Associated with the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with Electron-deficient Dipolarophiles. *J. Org. Chem.*, 49, p. 276-281.

PADWA, A.; MESKE, M. and NI, Z. 1995. Synthesis of Novel Bicyclic Nitrogen Heterocycles by the Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones with Allenes and Alkynes. *Tetrahedron*, 51, 89-106.

SIVASUBRAMANIAN, S.; MOHAN, P.; THIRUMALAIKUMAR, M.; MUTHUSUBRAMANIAN, S. 1994. Synthesis and Separation of the E and Z Isomers of Simple Aldonitrones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, p. 3353-3354.

SUSTMANN, R. 1971. Simple Model for Substituent Effect in Cycloaddition Reactions, 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 29, p. 2717-2730.

TASHIRO, M.; YAMATO, T. and MIYAZAWA, A. 1993. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, p. 3127-3137.

TAT, F. 2001. İmidazolin-3-Oksitlerin Bazı Dipolarofillerle 1,3-Dipolar Halkakatılma Reaksiyonlarının Araştırılması. Doktora Tezi, Z. Karaelmas Üniversitesi, Zonguldak, 2-20.

WATERS, L. M. 2002. Aromatic Interactions in Model Systems. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6, p. 736-741.

VALLEE, Y.; GAUTHERONCHAPOULAN, V.; PAYDA, S. U.; CIVIDINO, P.; MASON, G. 2001. One-Pot Synthesis of Functionalized Nitrones From Nitro Compounds. *Synlett*, 8, p. 1281-1283.

ZWEIER, L. J.; VILLAMENA, A. F.; HADAD, M. C. 2004. Theoretical Study of the Spin Trapping of Hydroxyl Radical by Cyclic Nitrones: A Density Functional Theory Approach. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, p. 1816-1829.

EK AÇIKLAMALAR A

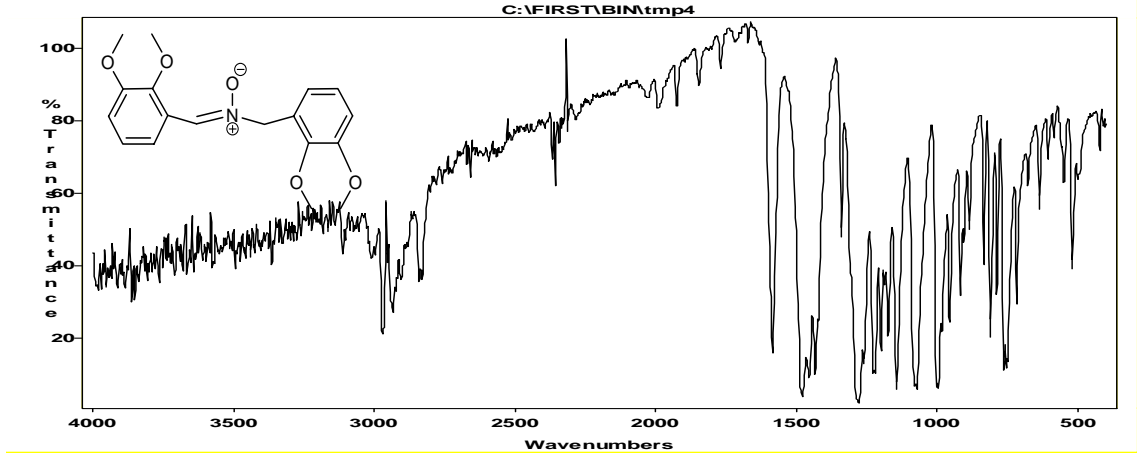
**1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a,d-i, 15a,d-h, 17a
BİLEŞİKLERİNİN IR SPEKTRUMLARI**

EK AÇIKLAMALAR B

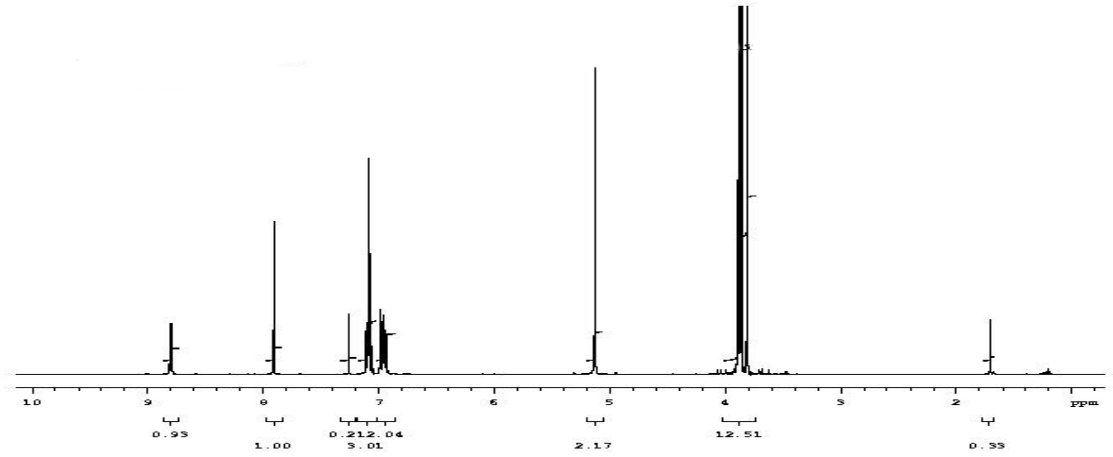
**1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a-i, 15a-h, 17a
BİLEŞİKLERİNİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI**

EK AÇIKLAMALAR C

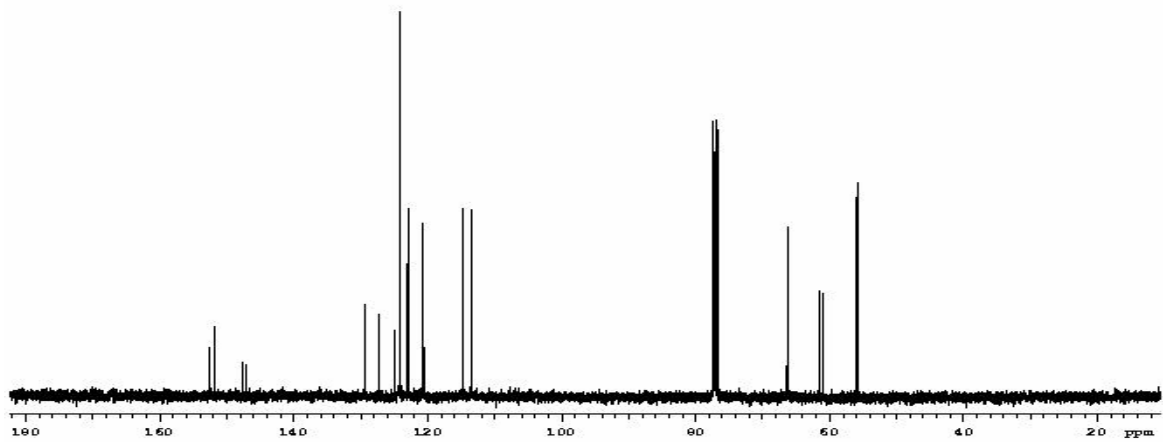
**1a-j, 2a-g, 3a-e,g, 10,11, 12a,b,d,e,h,i,j, 14a-i, 15a-h, 17a
BİLEŞİKLERİNİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI**



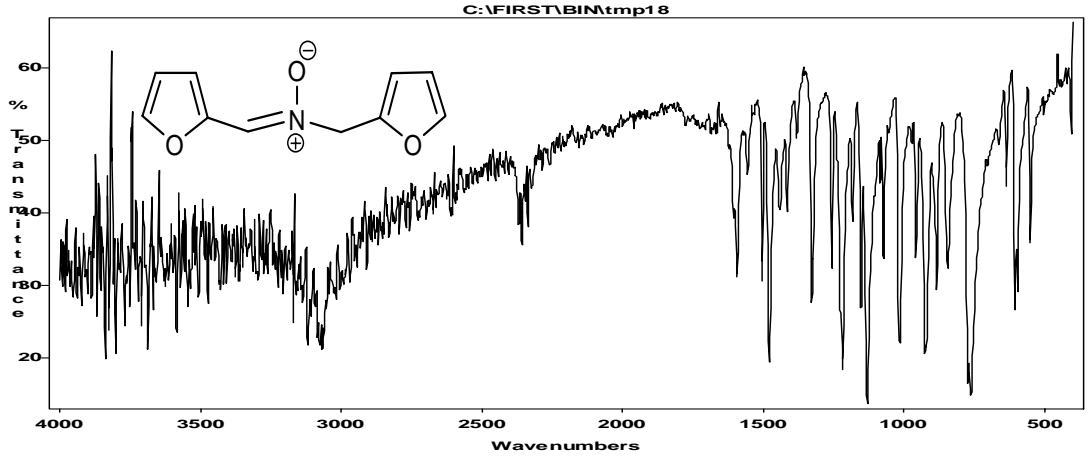
Şekil A.1. 1d Bileşiğinin IR Spektrumu



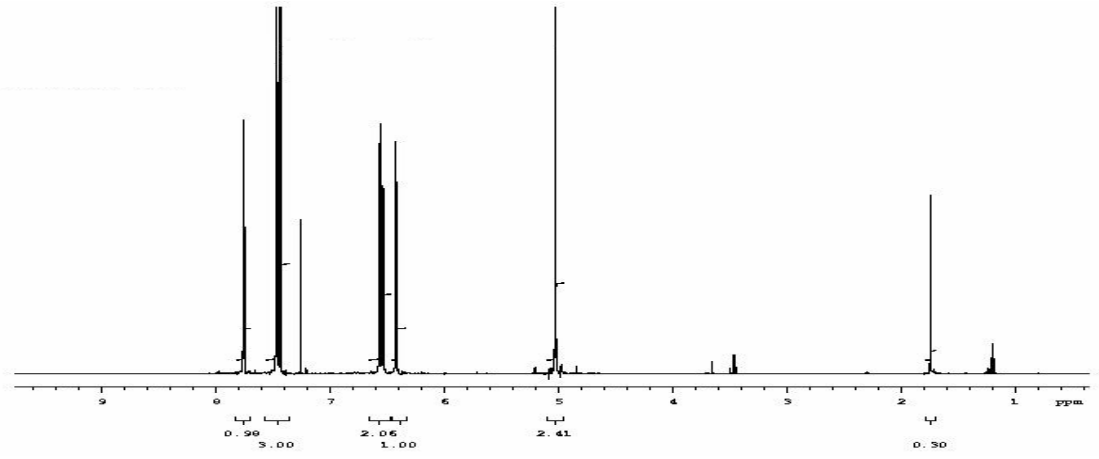
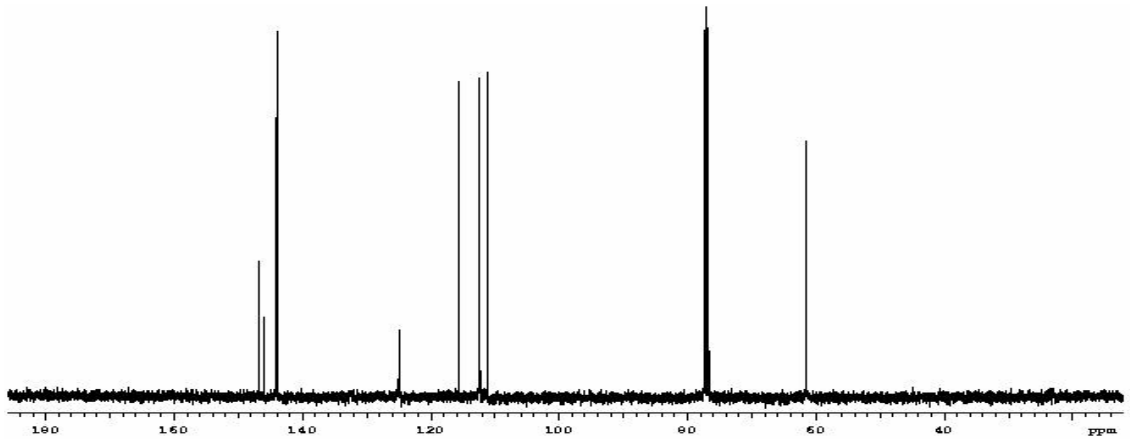
Şekil B.1. 1d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

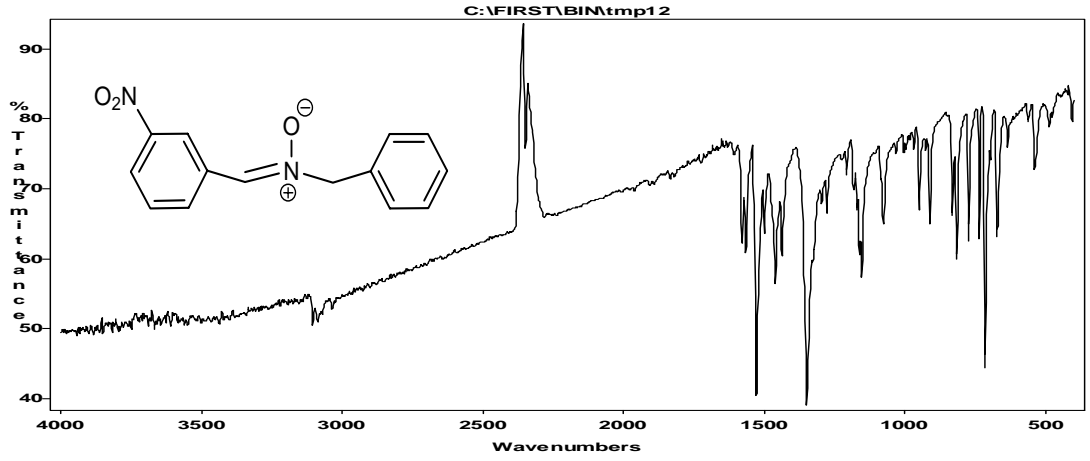


Şekil C.1. 1d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

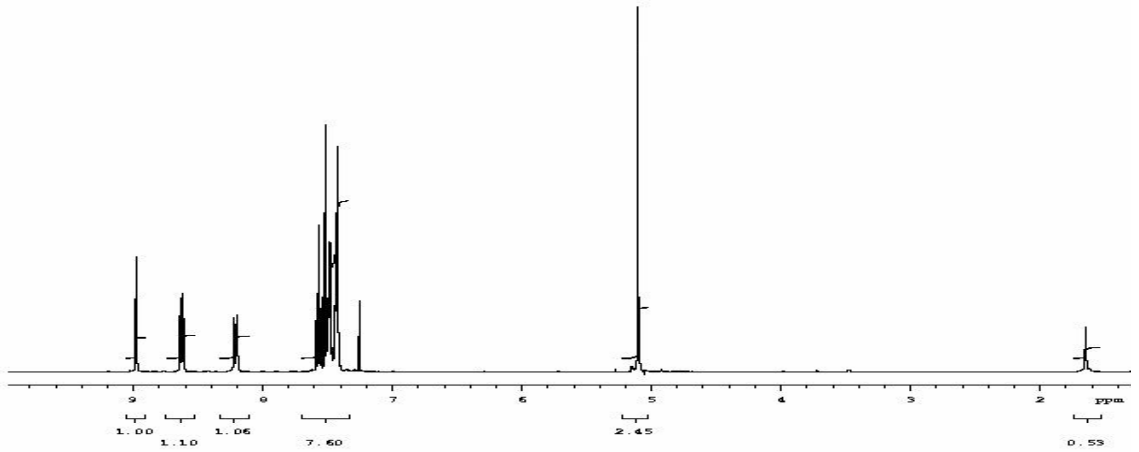


Şekil A.2. 1h Bileşiğinin IR Spektrumu

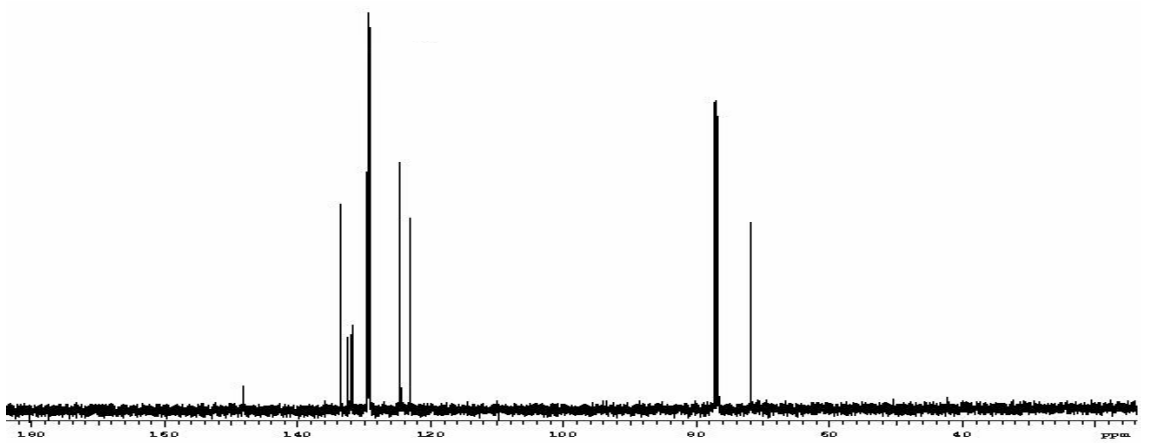
Şekil B.2. 1h Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.2. 1h Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



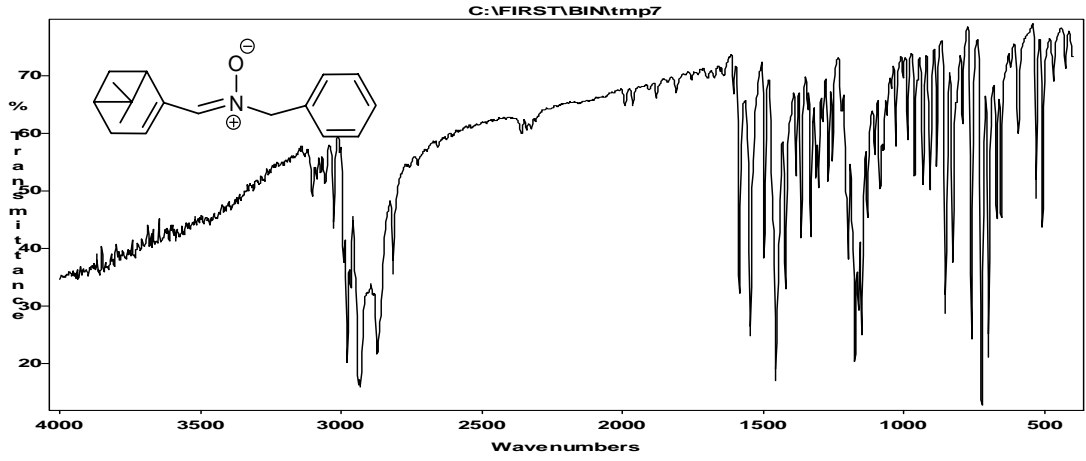
Şekil A.3. 1i Bileşiğinin IR Spektrumu



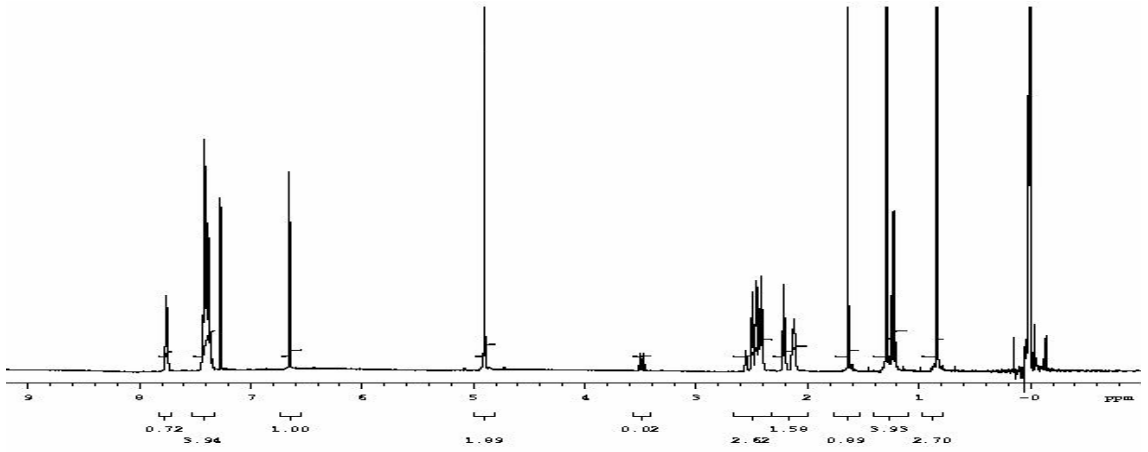
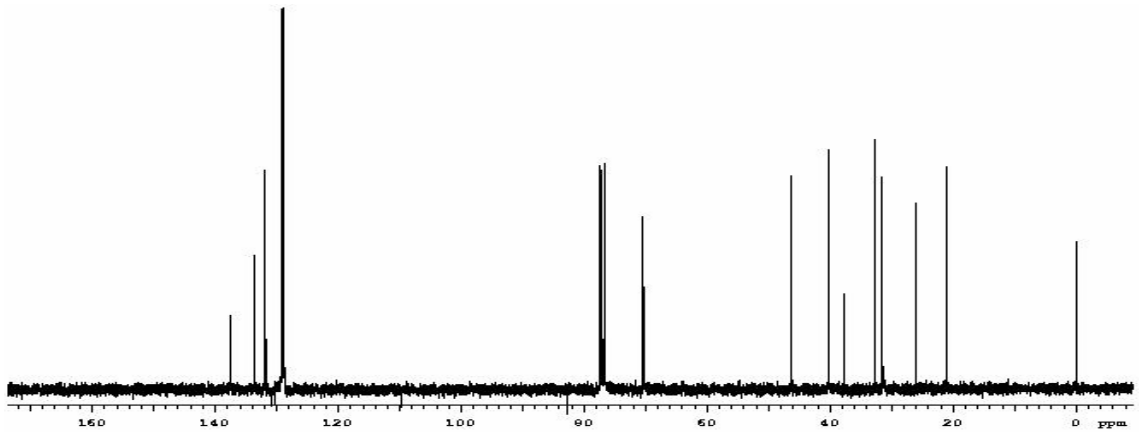
Şekil B.3. 1i Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

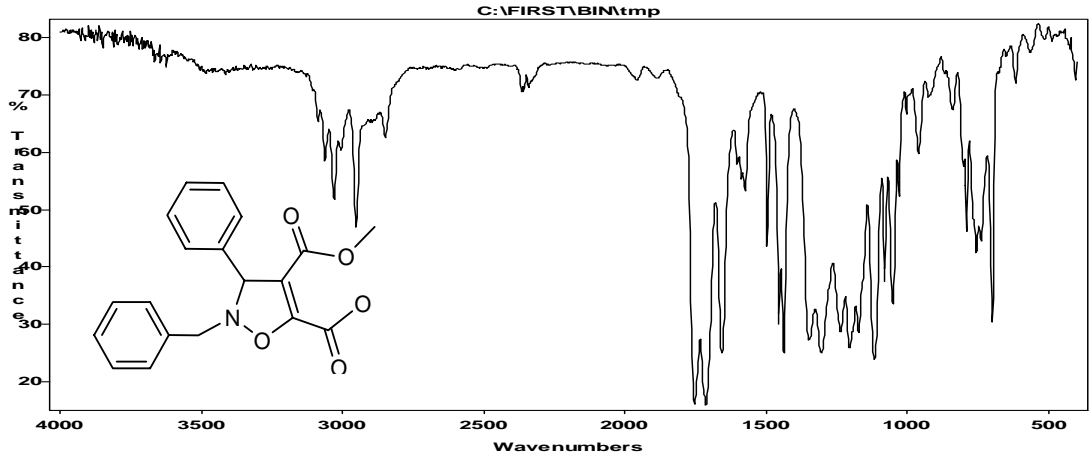


Şekil C.3. 1i Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

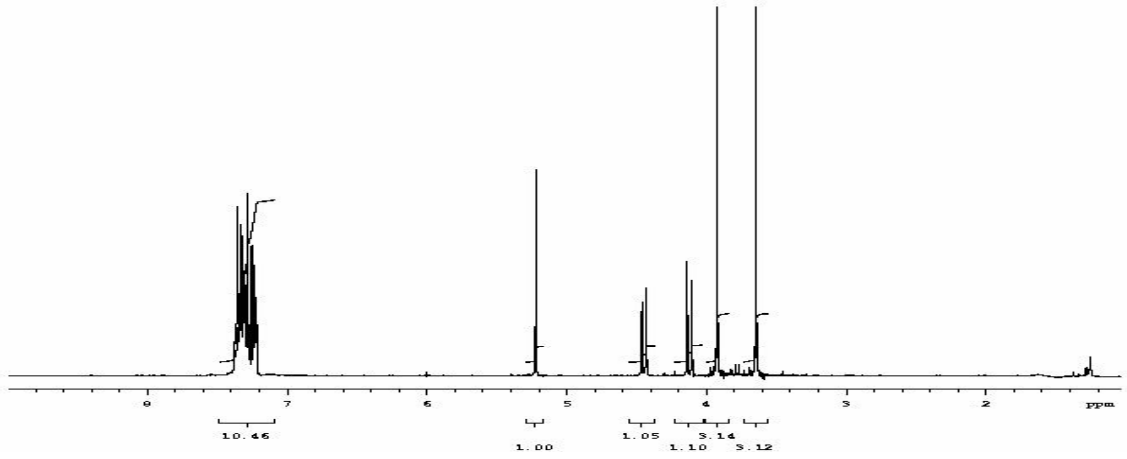


Şekil A.4. 1j Bileşiğinin IR Spektrumu

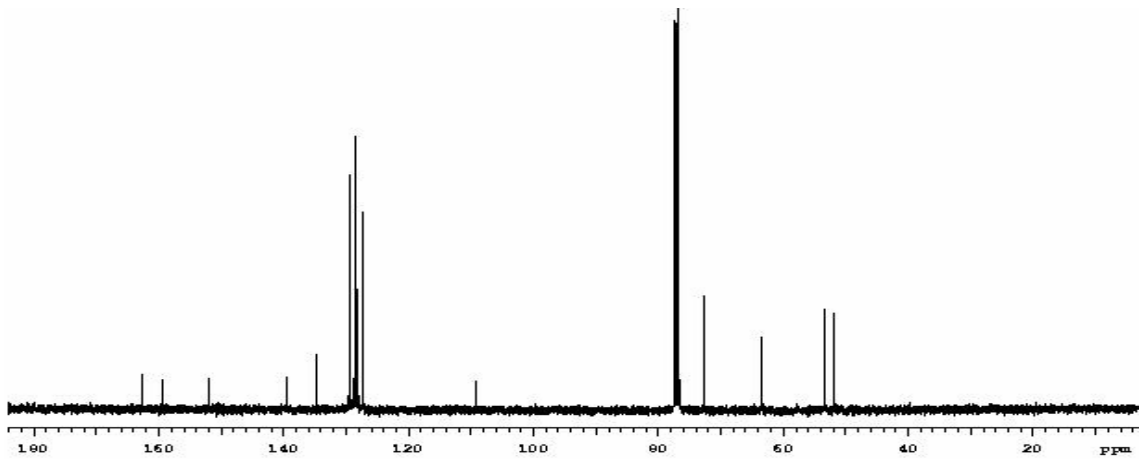
Şekil B.4. 1j Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.4. 1j Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



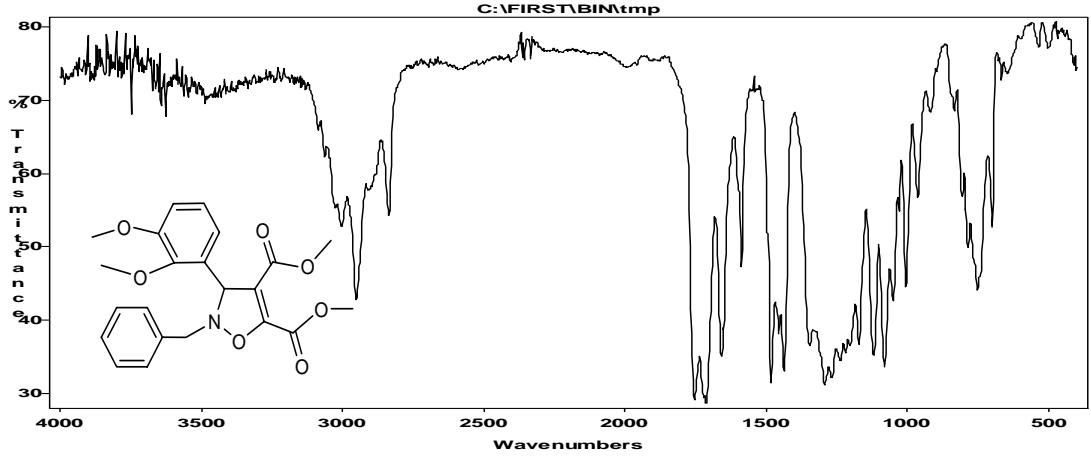
Şekil A.5. 2a Bileşiğinin IR Spektrumu



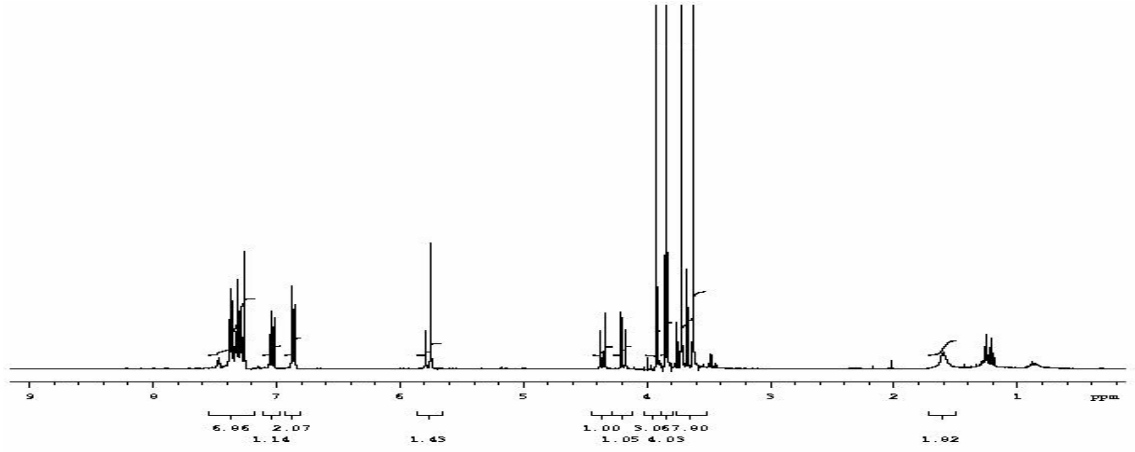
Şekil B.5. 2a Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



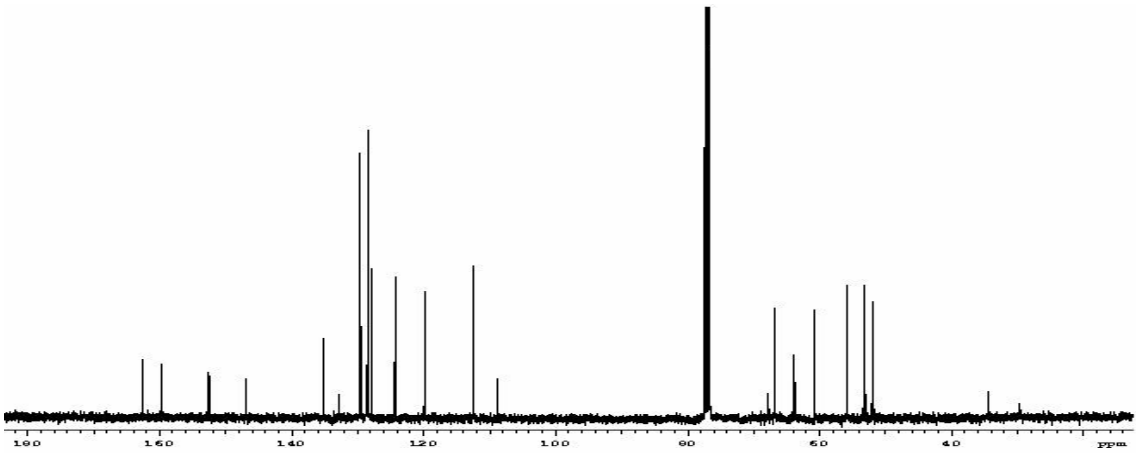
Şekil C.5. 2a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



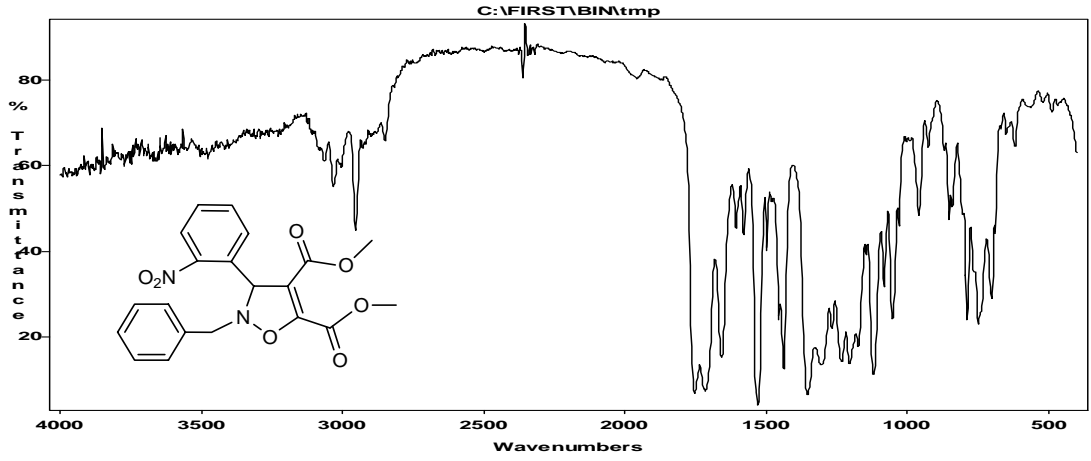
Şekil A.6. 2b Bileşiğinin IR Spektrumu



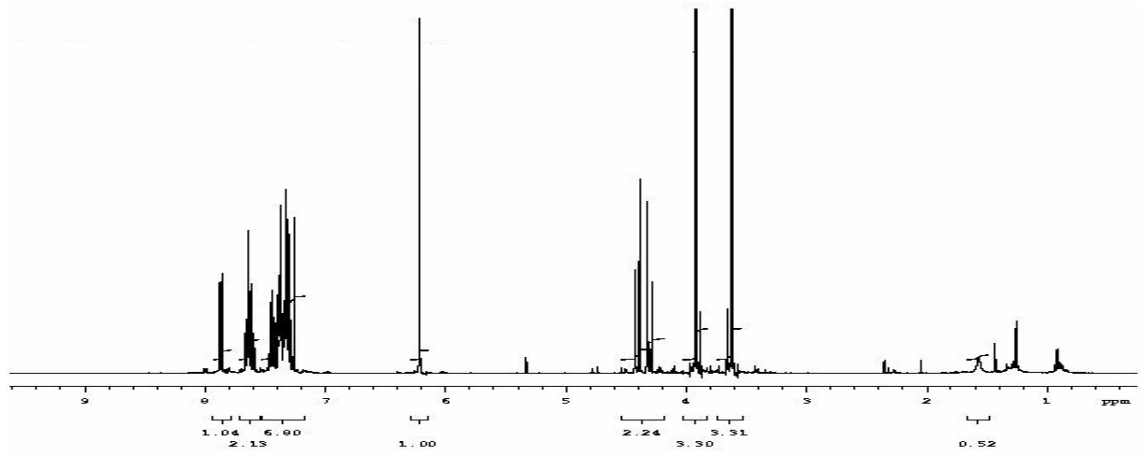
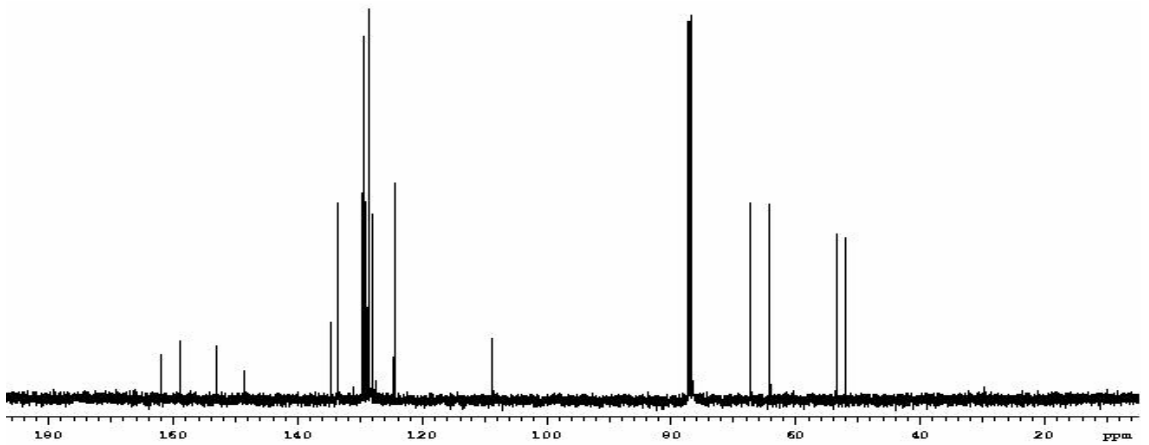
Şekil B.6. 2b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

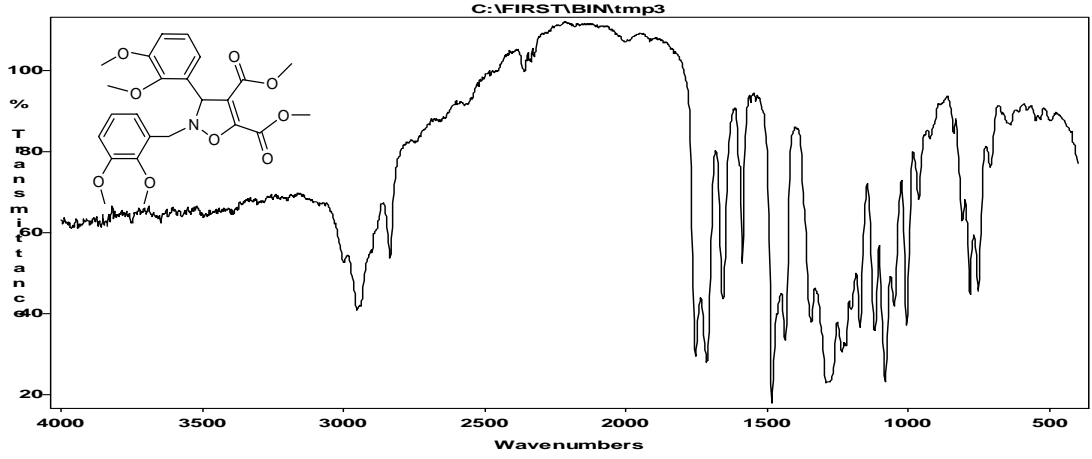


Şekil C.6. 2b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

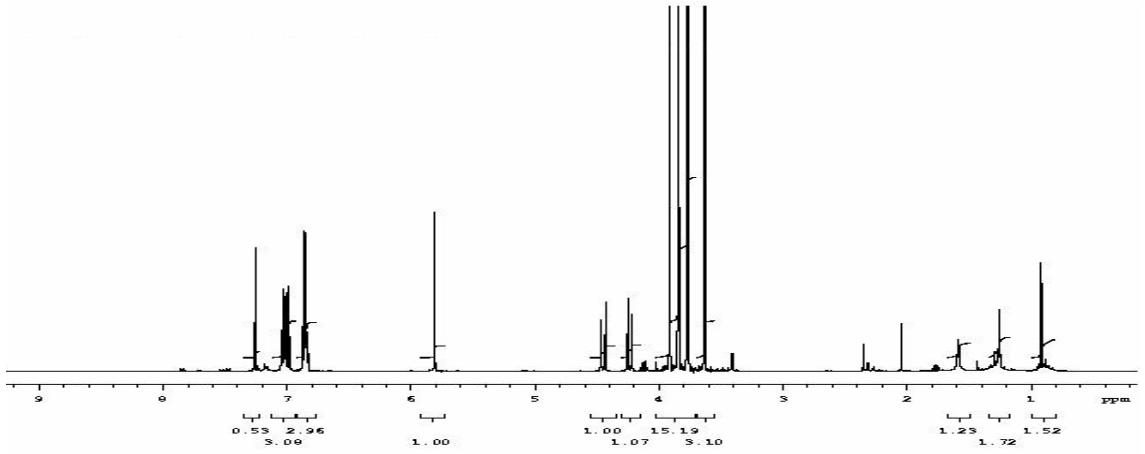
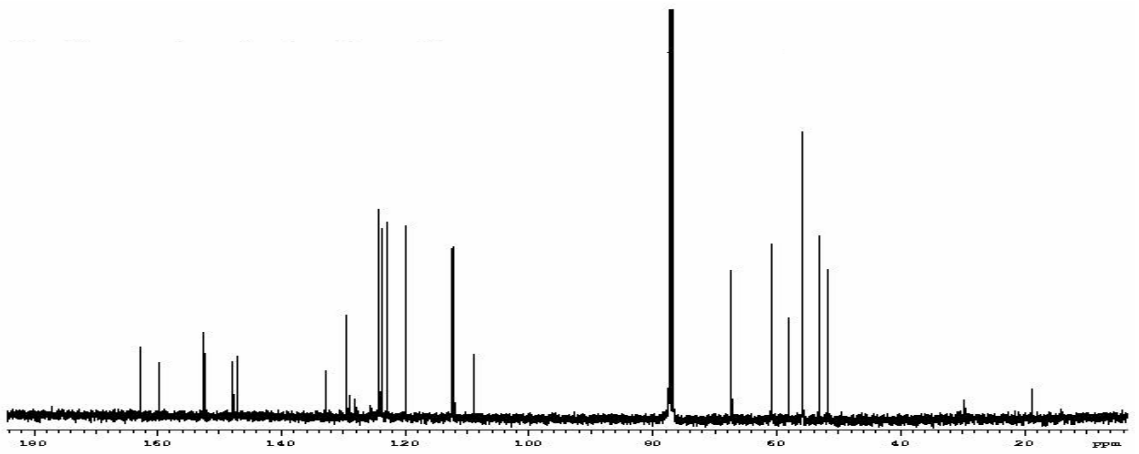


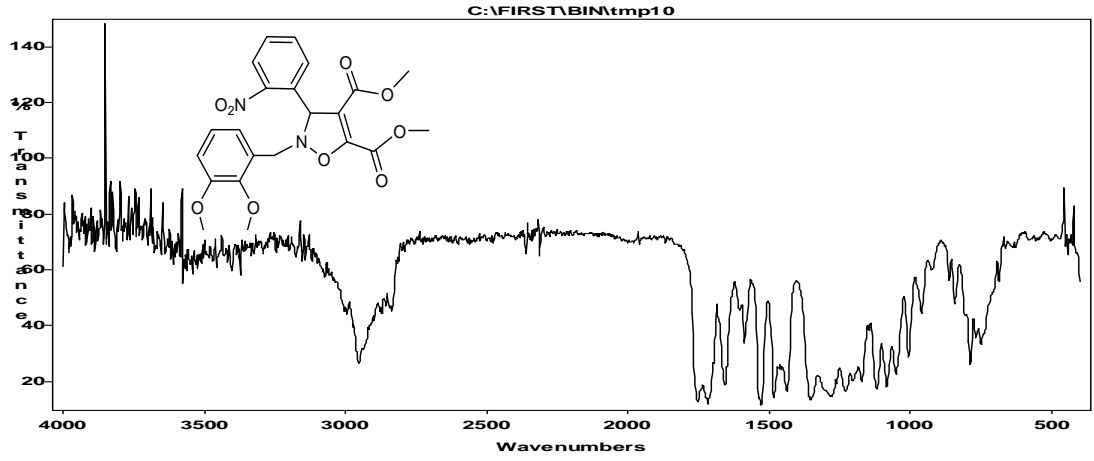
Şekil A.7. 2c Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.7. 2c Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.7. 2c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

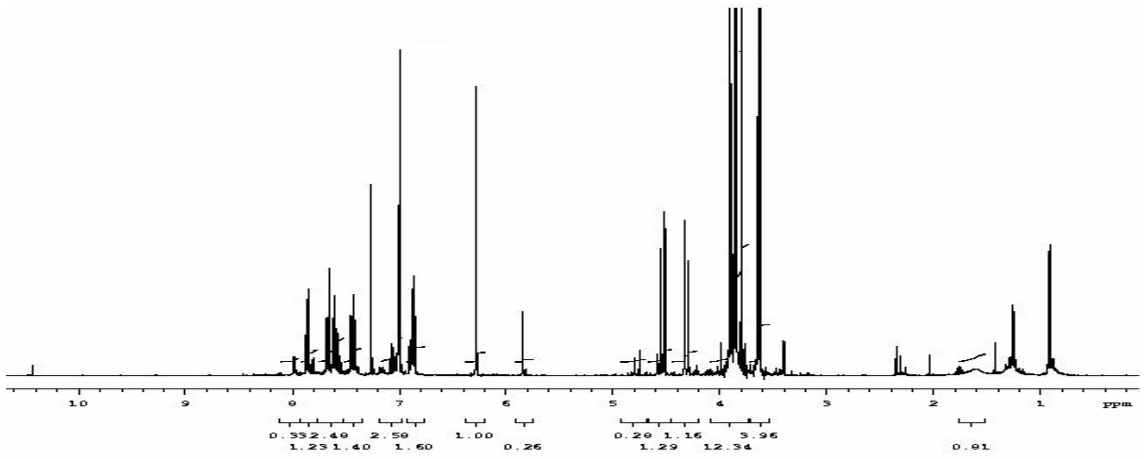
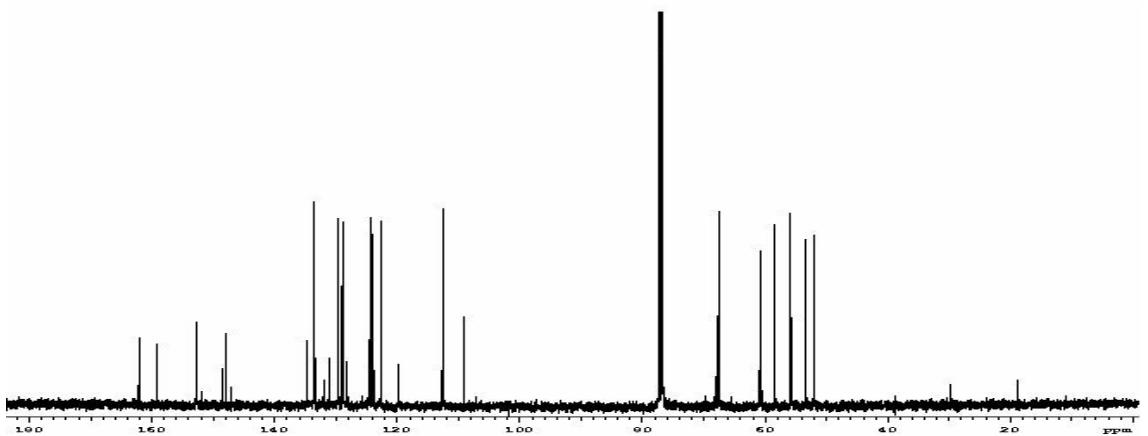


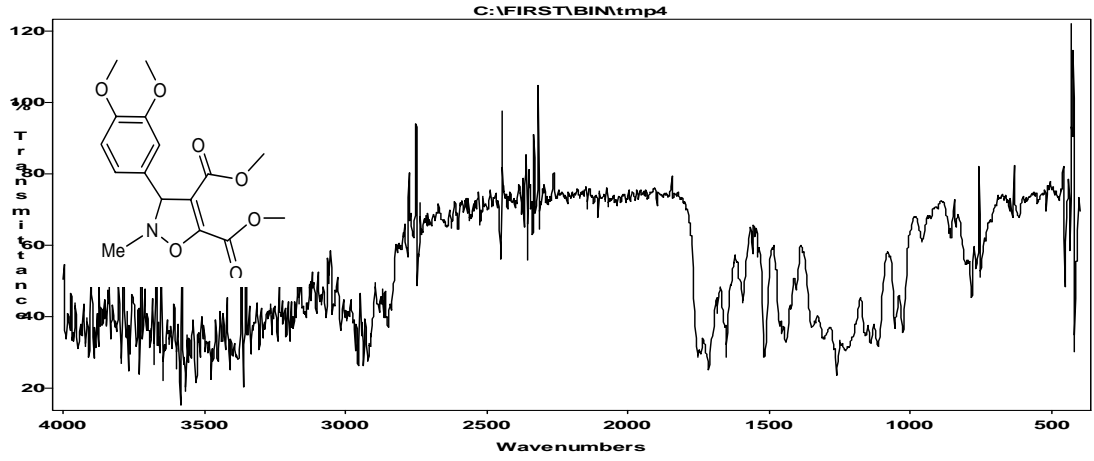
Şekil A.8. 2d Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.8. 2d Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.8. 2d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

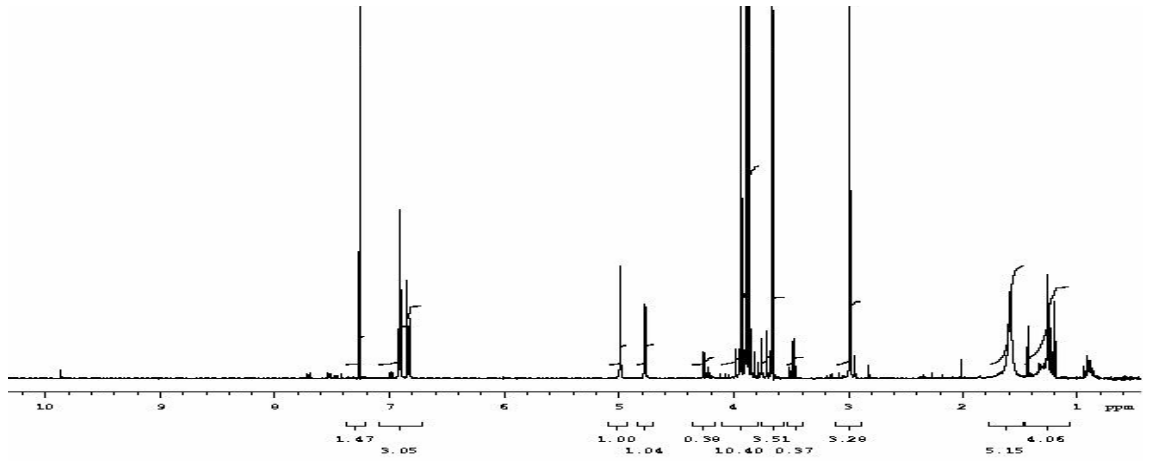


Şekil A.9. 2e Bileşiğinin IR Spektrumu

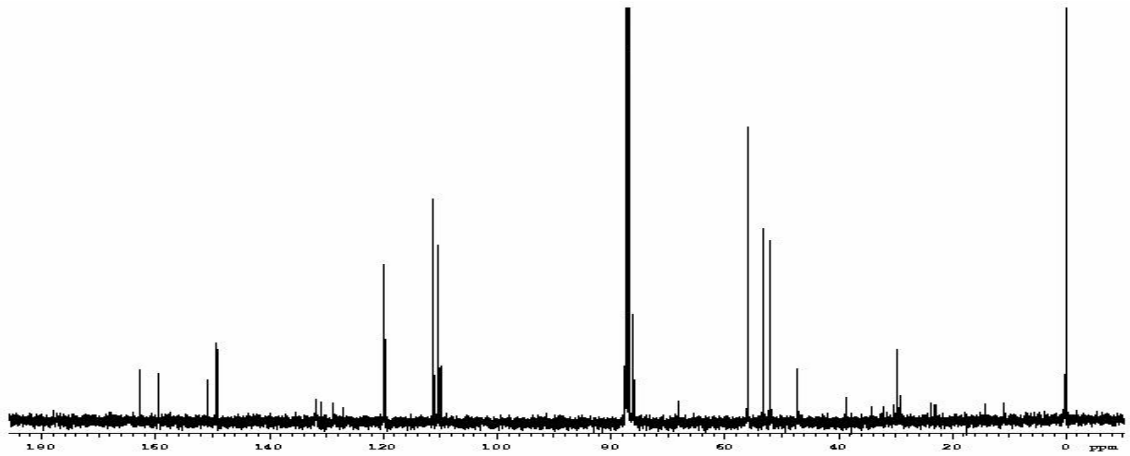
Şekil B.9. 2e Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.9. 2e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



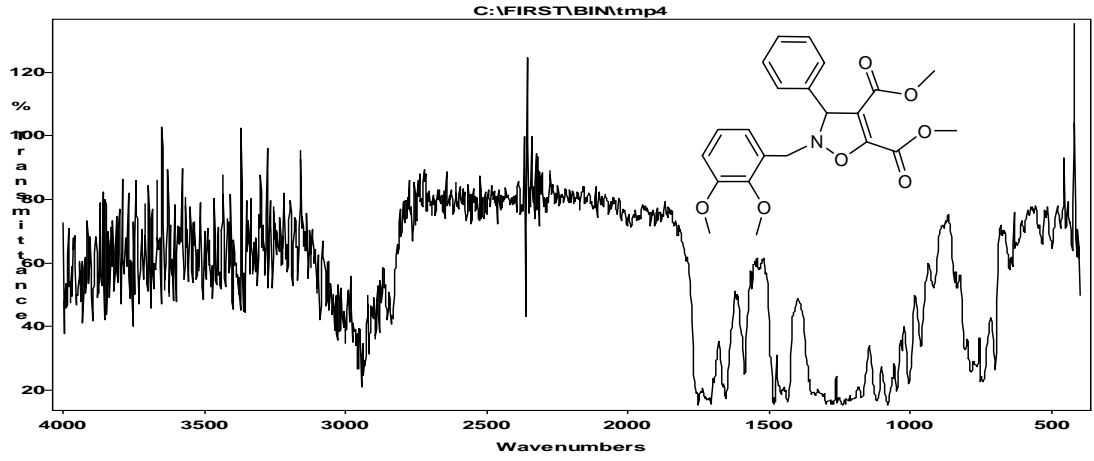
Şekil A.10. 2f Bileşiğinin IR Spektrumu



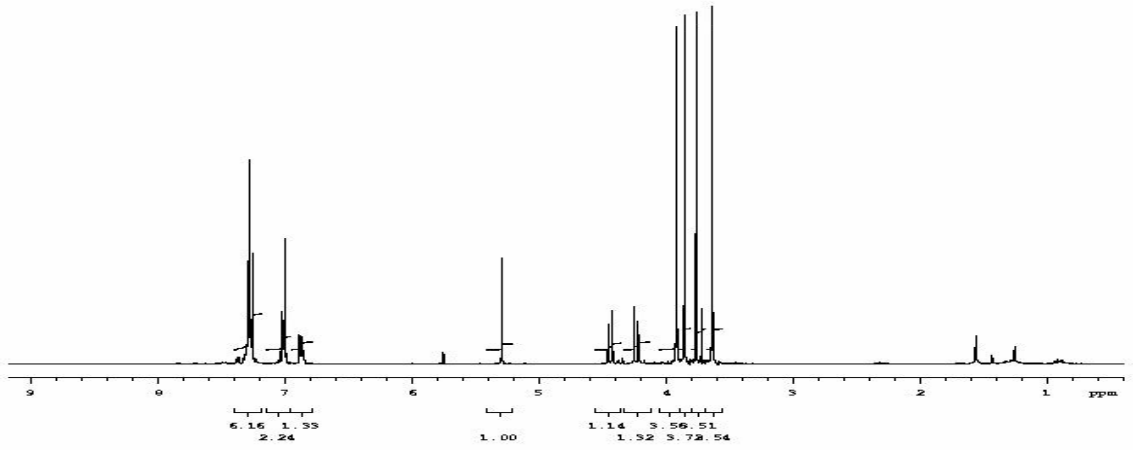
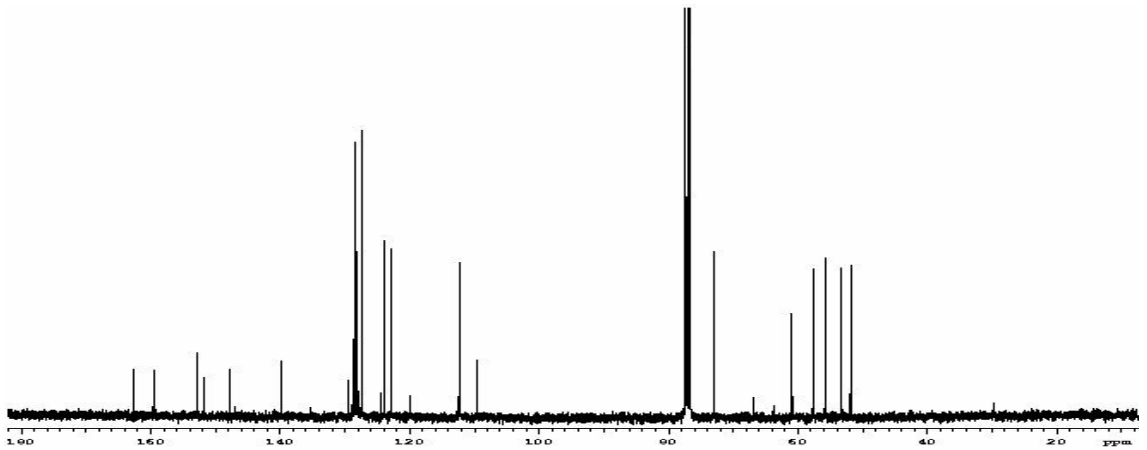
Şekil B.10. 2f Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

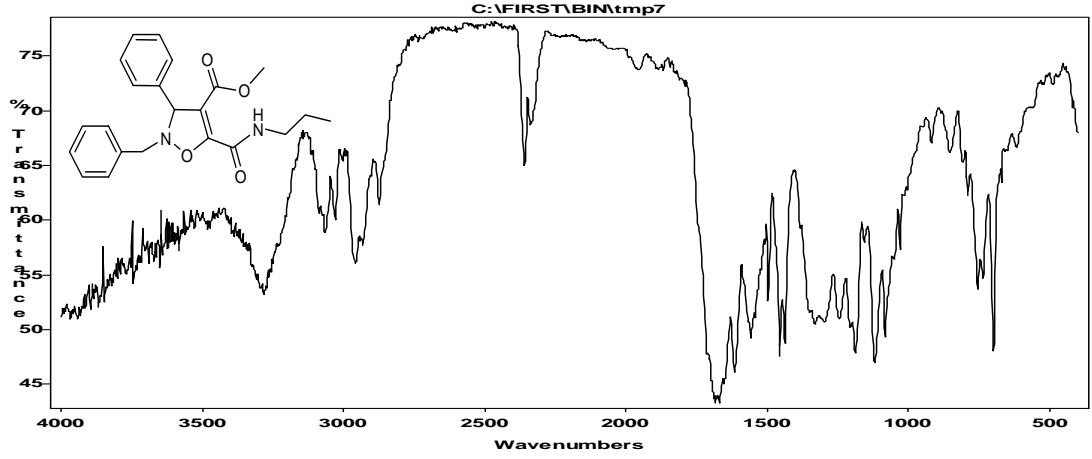


Şekil C.10. 2f Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

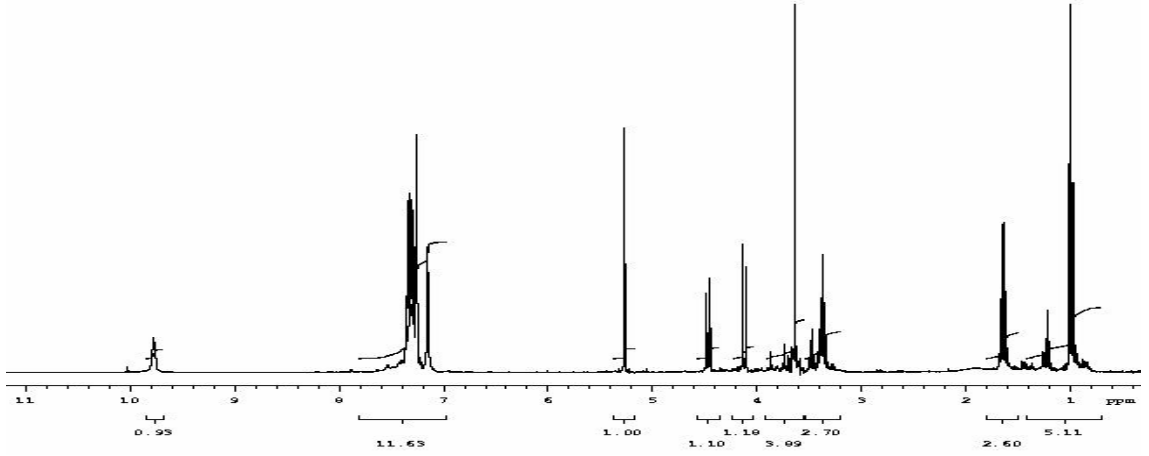


Şekil A.11. 2g Bileşiğinin IR Spektrumu

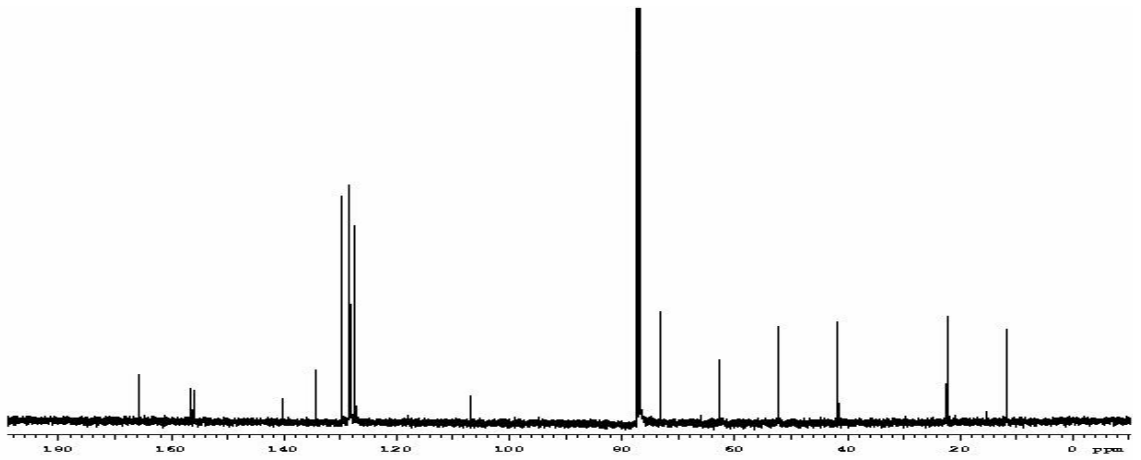
Şekil B.11. 2g Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.11. 2g Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



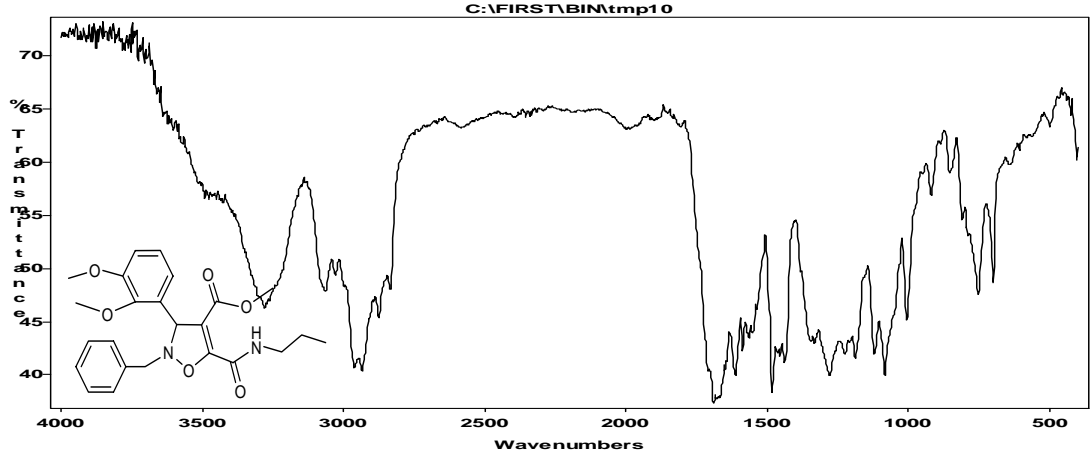
Şekil A.12. 3a Bileşiğinin IR Spektrumu



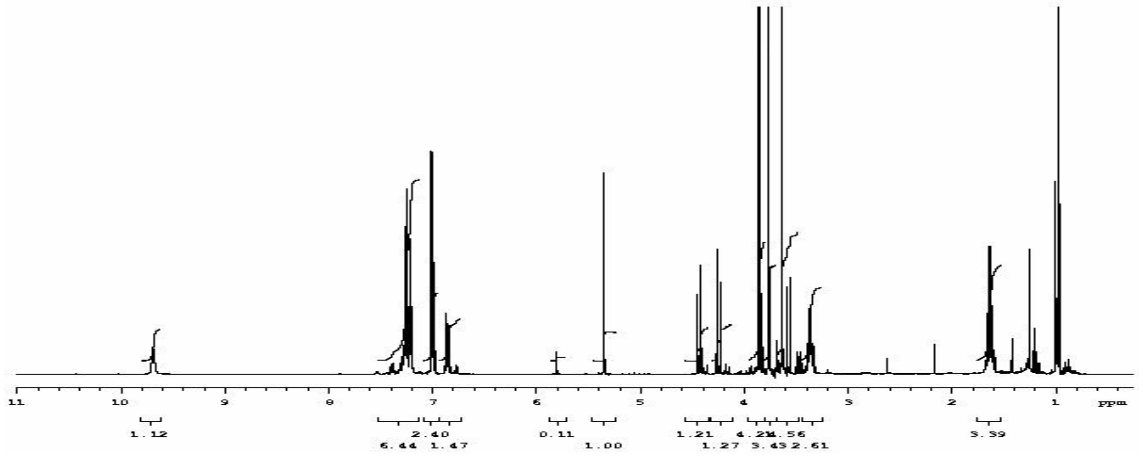
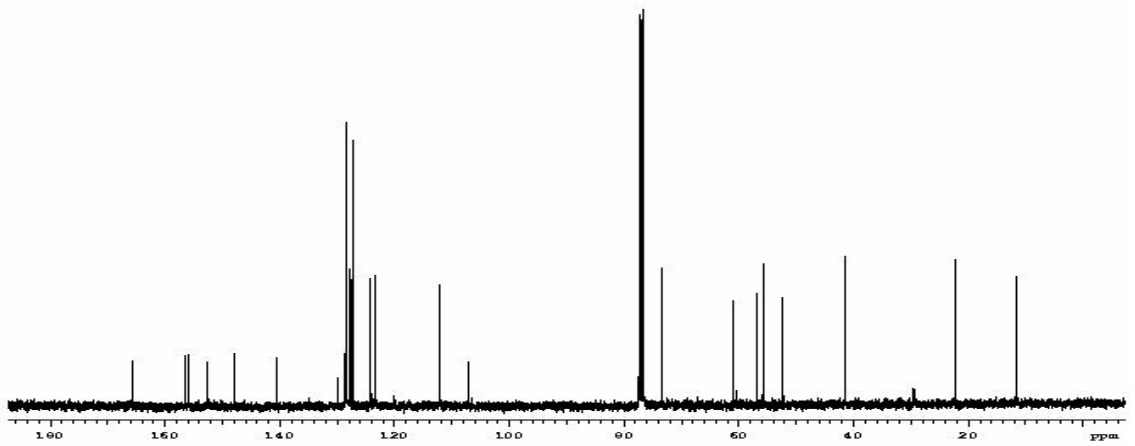
Şekil B.12. 3a Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

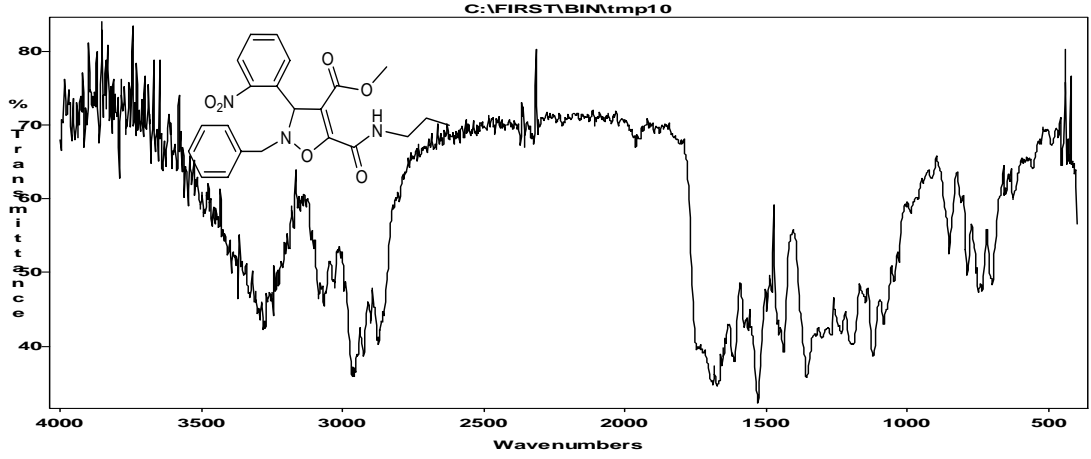


Şekil C.12. 3a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

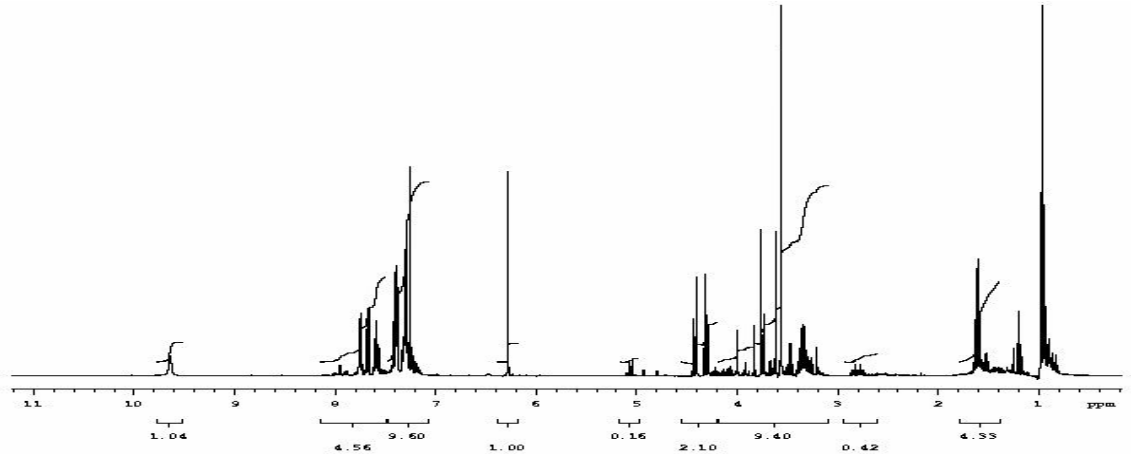


Şekil A.13. 3b Bileşiğinin IR Spektrumu

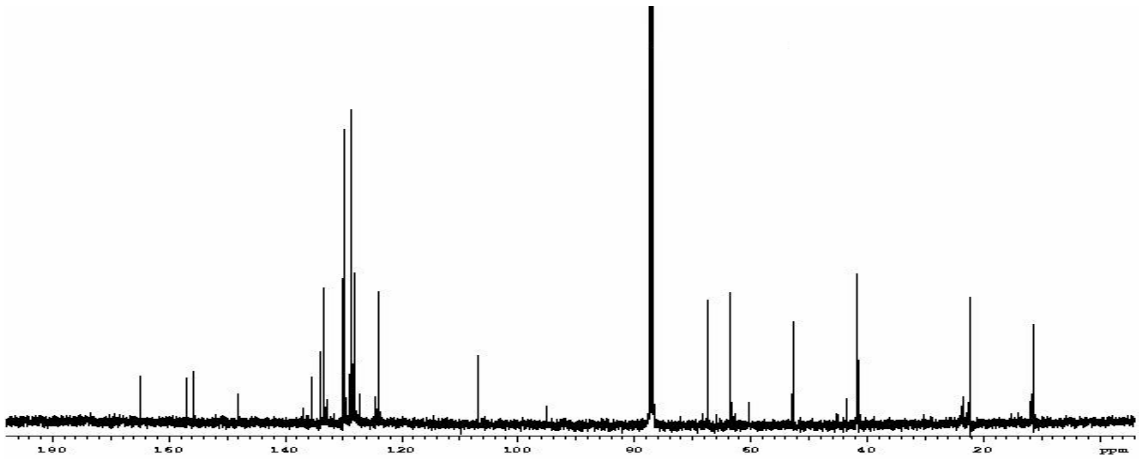
Şekil B.13. 3b Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.13. 3b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



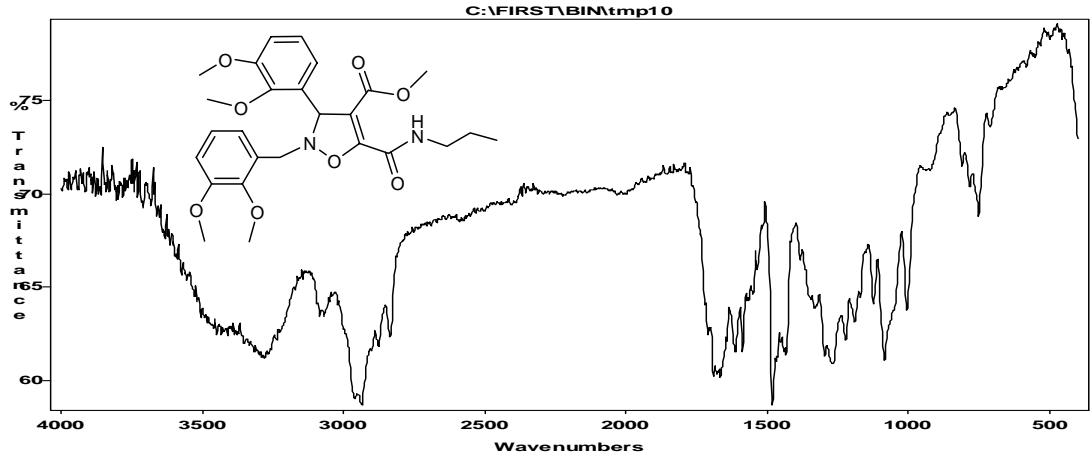
Şekil A.14. 3c Bileşiğinin IR Spektrumu



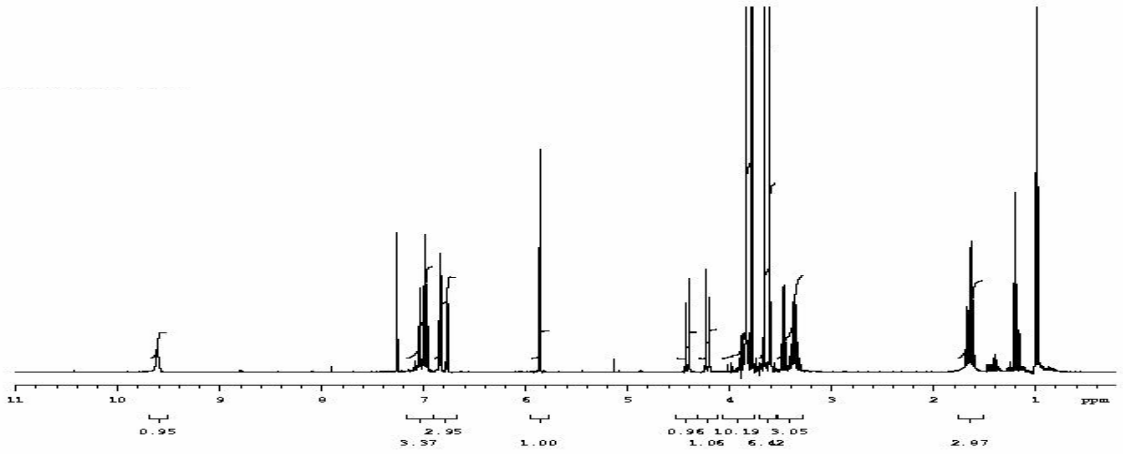
Şekil B.14. 3c Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



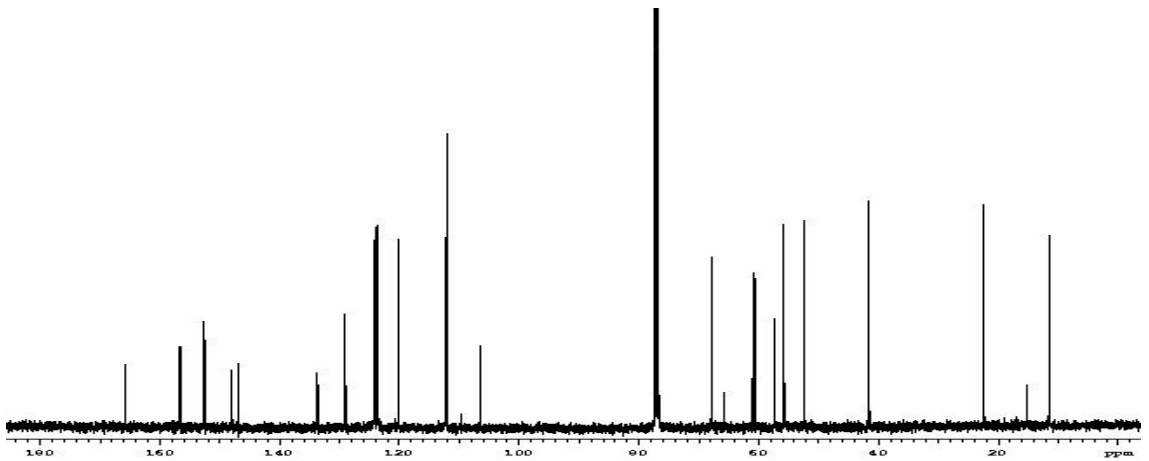
Şekil C.14. 3c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



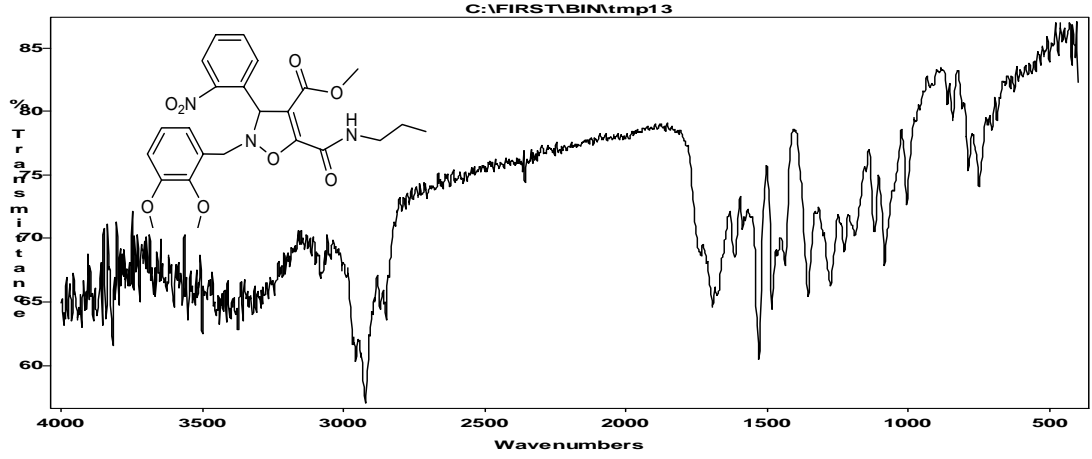
Şekil A.15. 3d Bileşiğinin IR Spektrumu



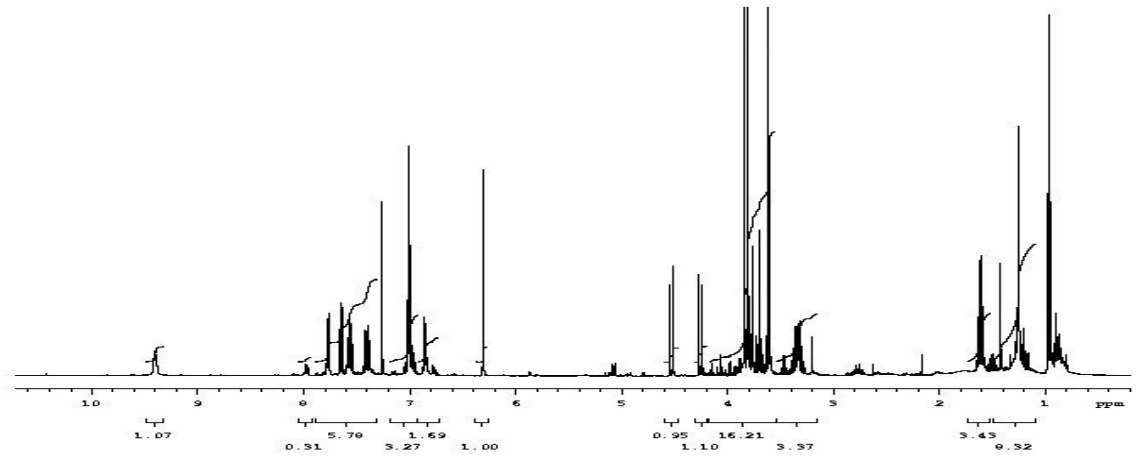
Şekil B.15. 3d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



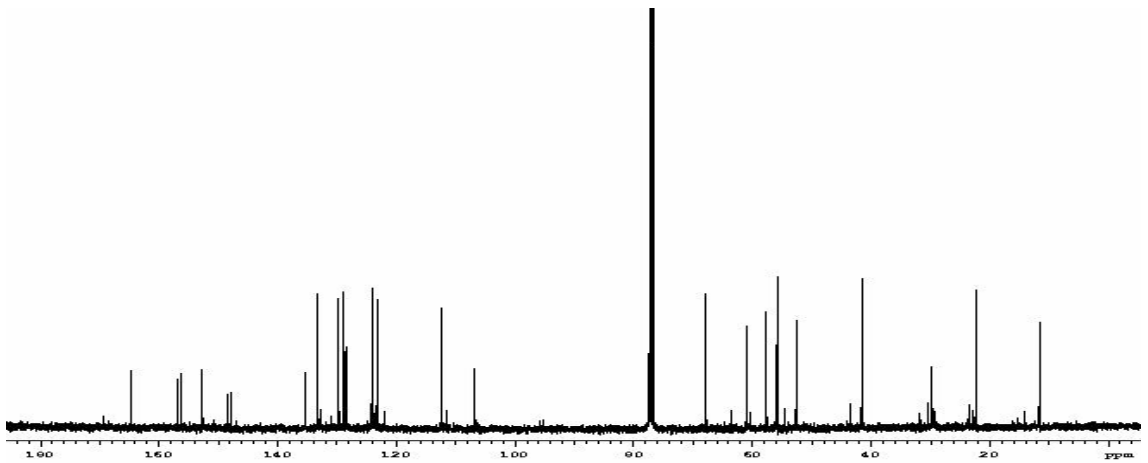
Şekil C.15. 3d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



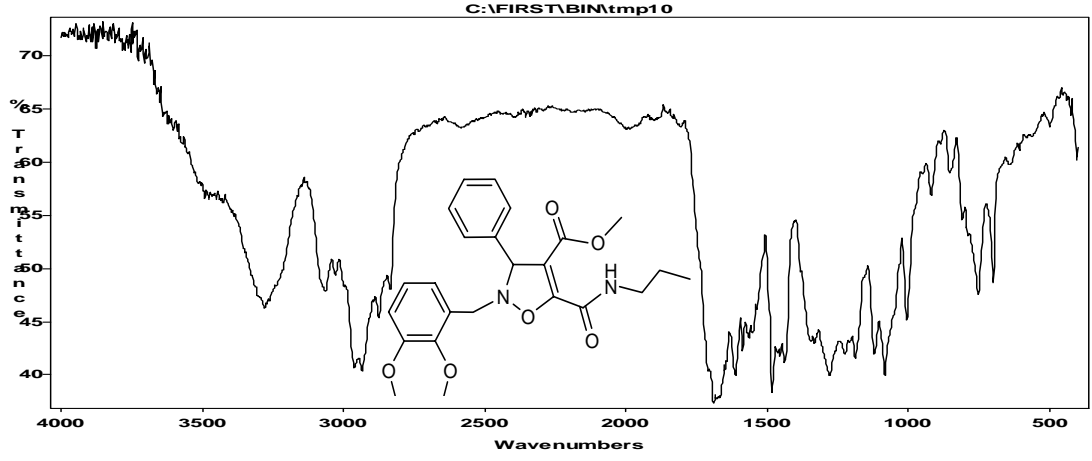
Şekil A.16. 3e Bileşiğinin IR Spektrumu



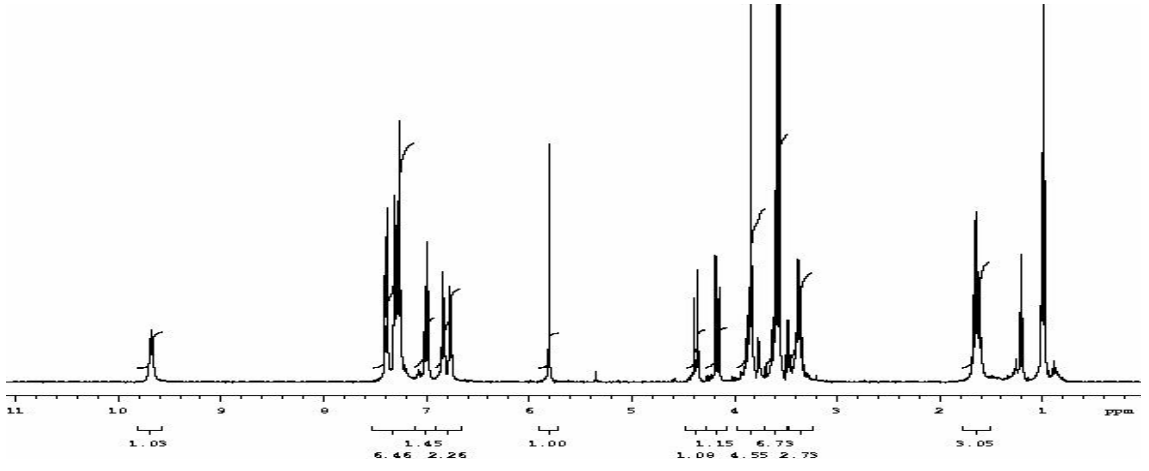
Şekil B.16. 3e Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



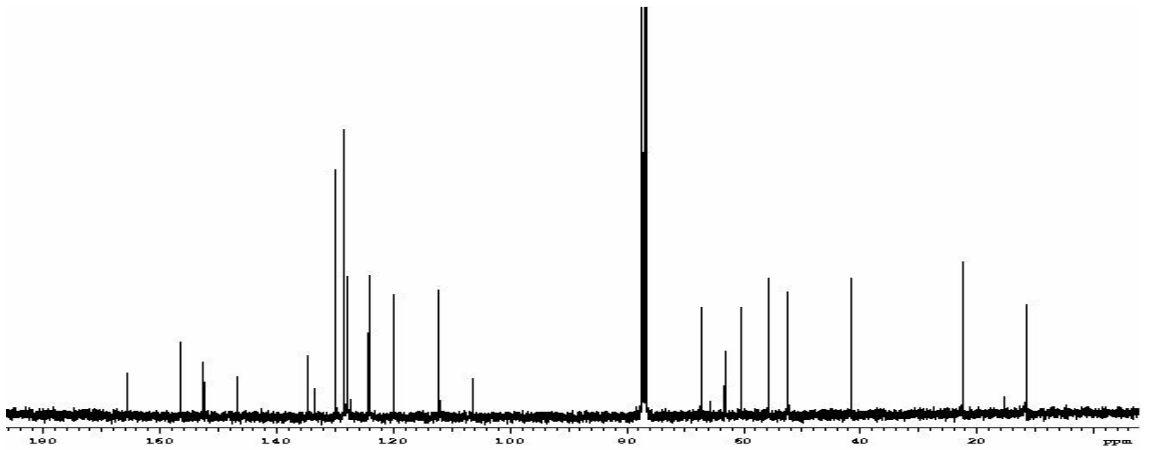
Şekil C.16. 3e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



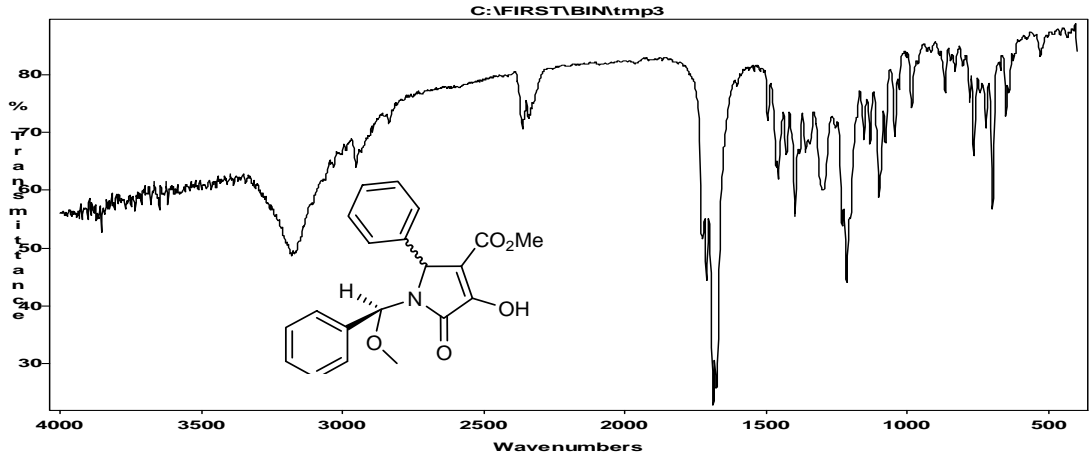
Şekil A.17. 3g Bileşiğinin IR Spektrumu



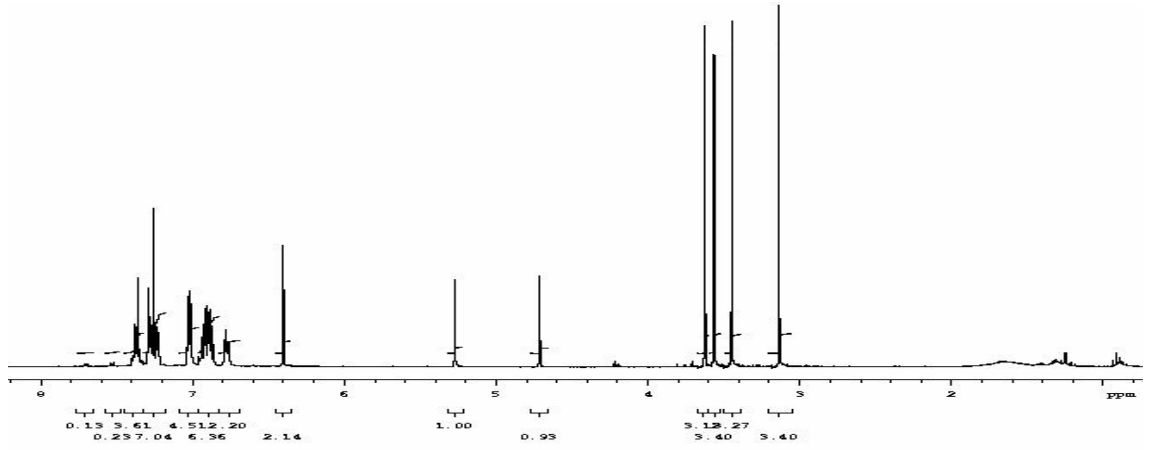
Şekil B.17. 3g Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



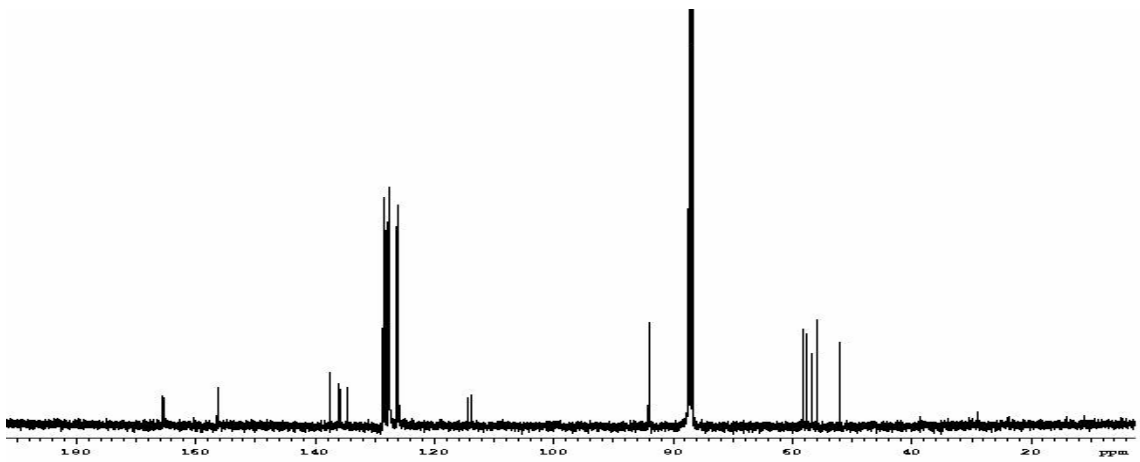
Şekil C.17. 3g Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



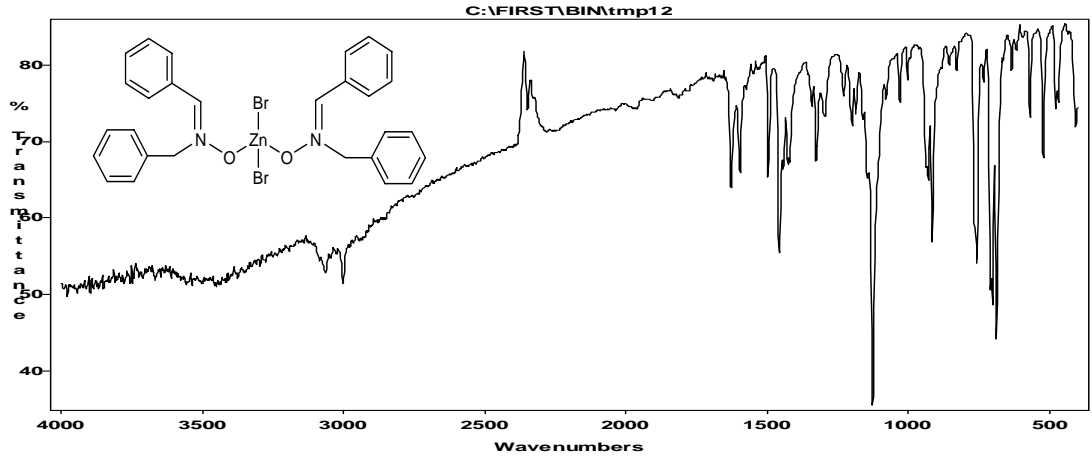
Şekil A.18. 10 ve 11 Bileşiklerinin IR Spektrumu



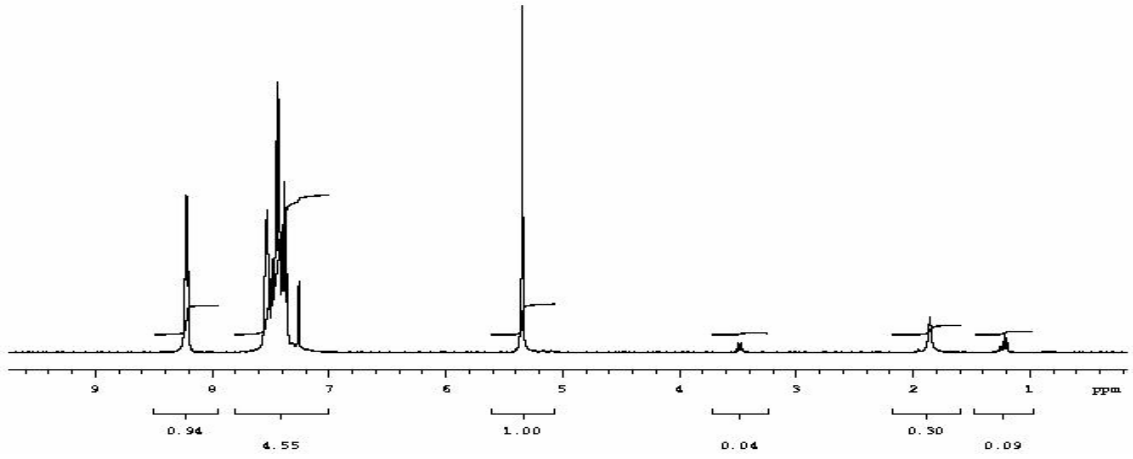
Şekil B.18. 10 ve 11 Bileşiklerinin ^1H NMR Spektrumu



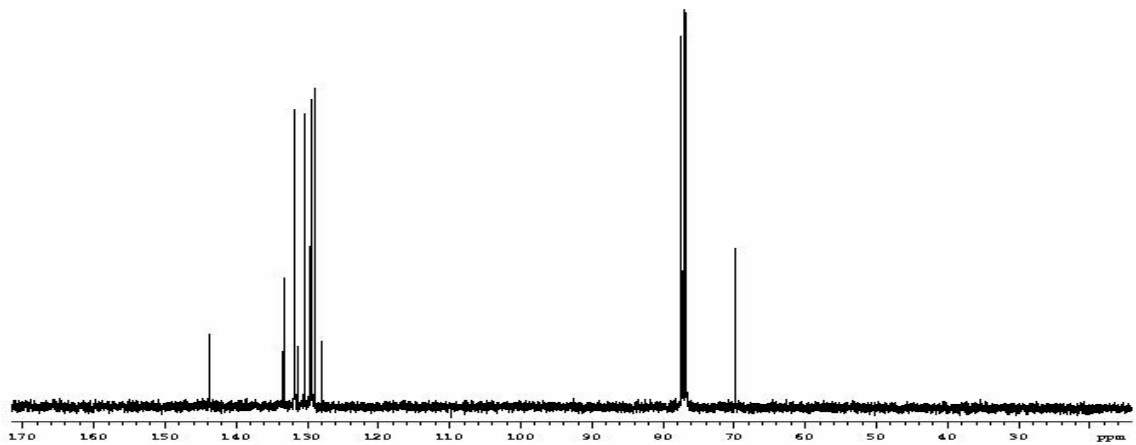
Şekil C.18. 10 ve 11 Bileşiklerinin ^{13}C NMR Spektrumu



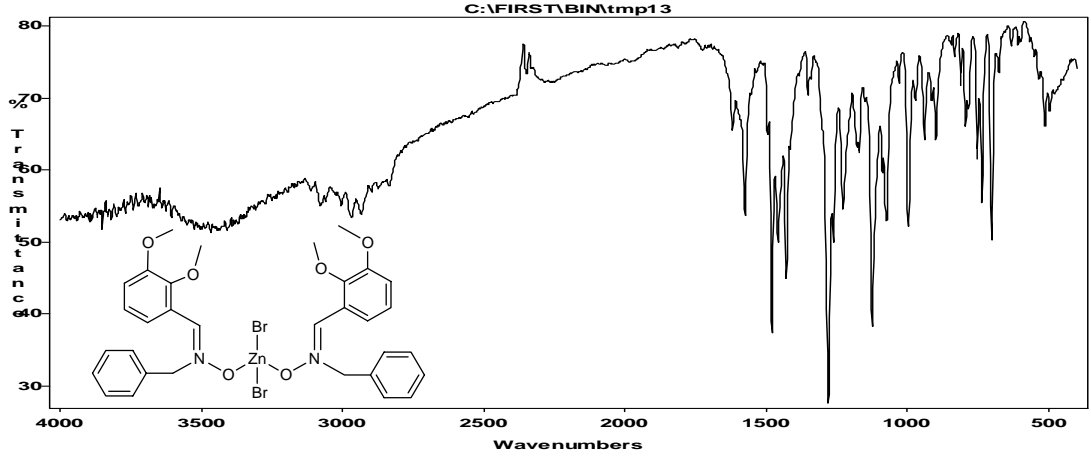
Şekil A.19. 12a Bileşiğinin IR Spektrumu



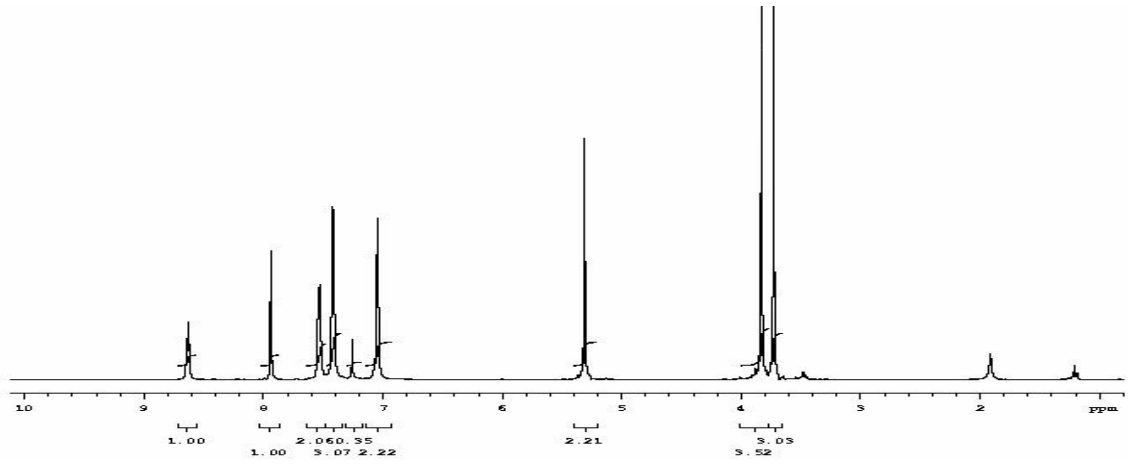
Şekil B.19. 12a Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



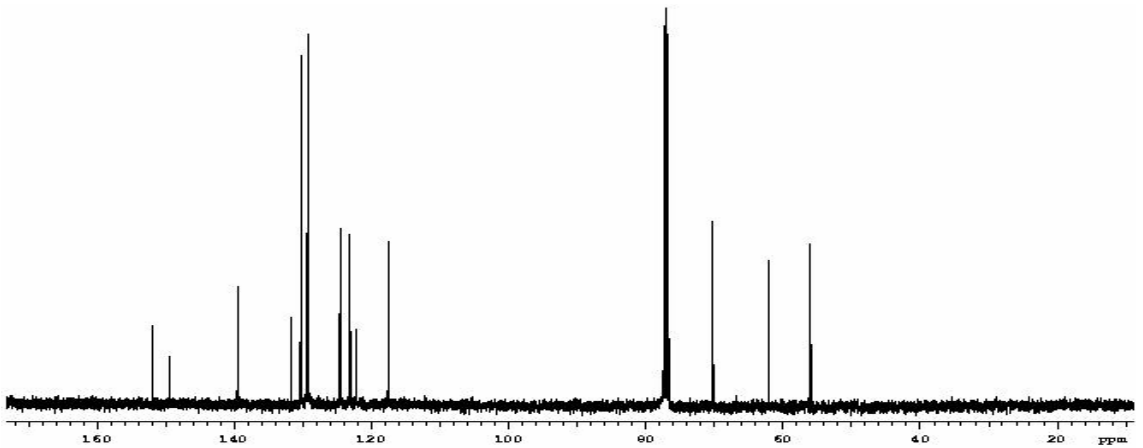
Şekil C.19. 12a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



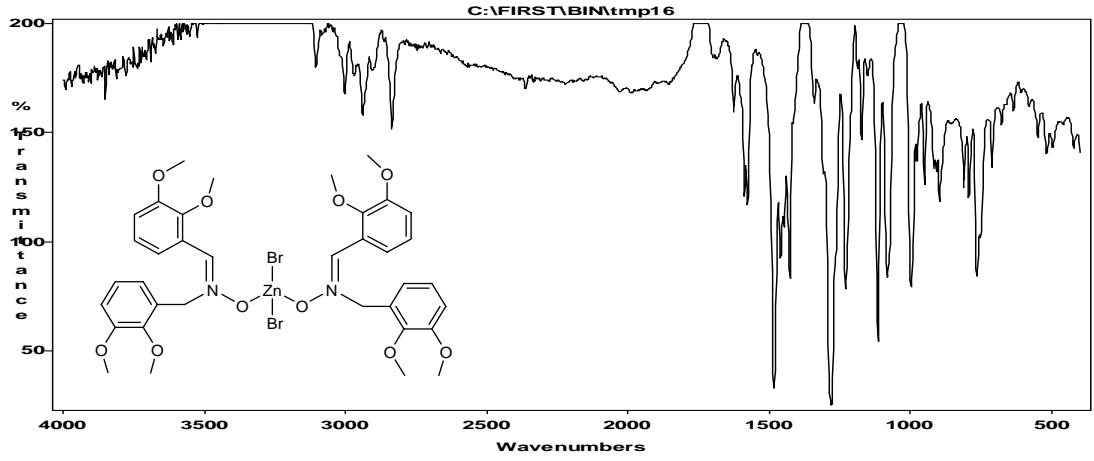
Şekil A.20. 12b Bileşiğinin IR Spektrumu



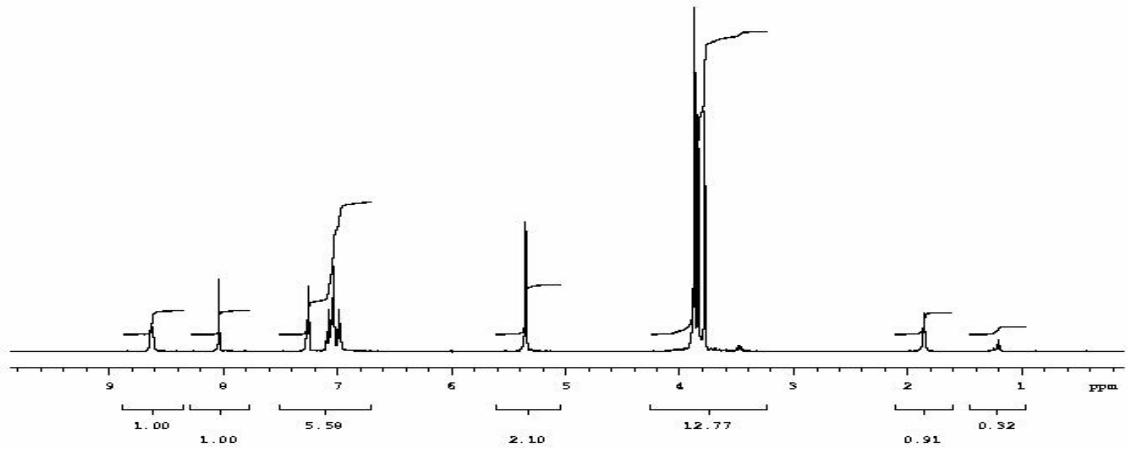
Şekil B.20. 12b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



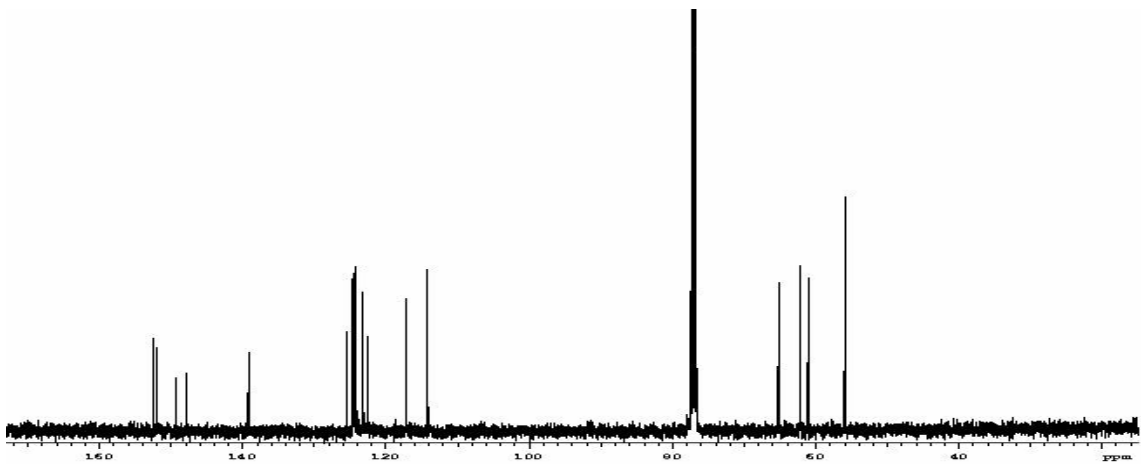
Şekil C.20. 12b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



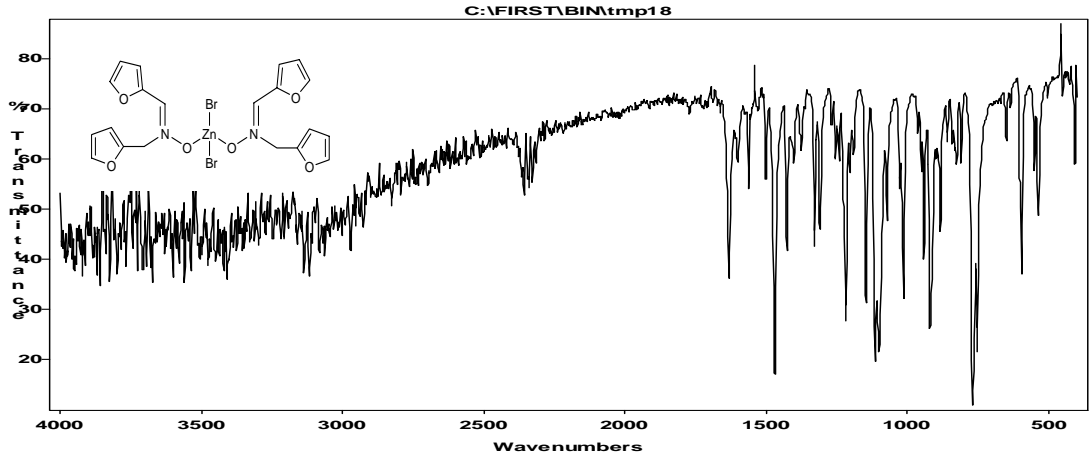
Şekil A.21. 12d Bileşiğinin IR Spektrumu



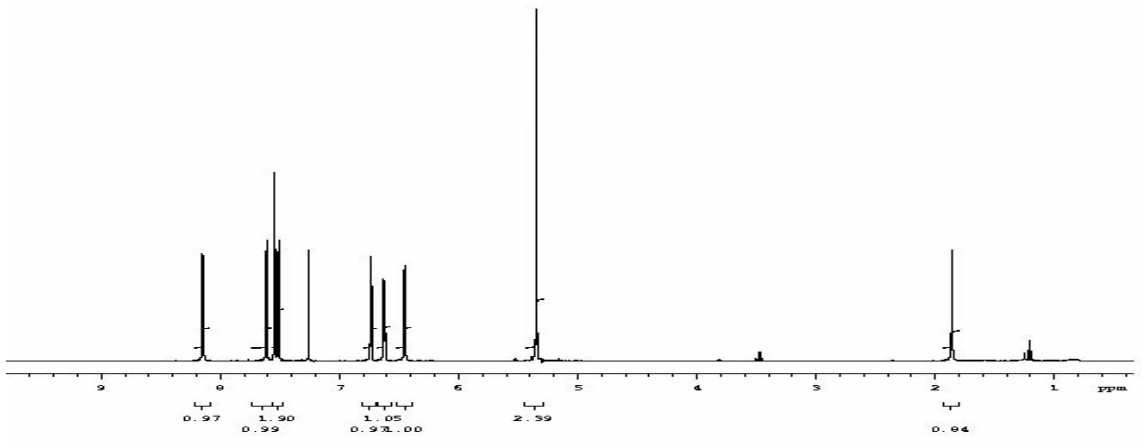
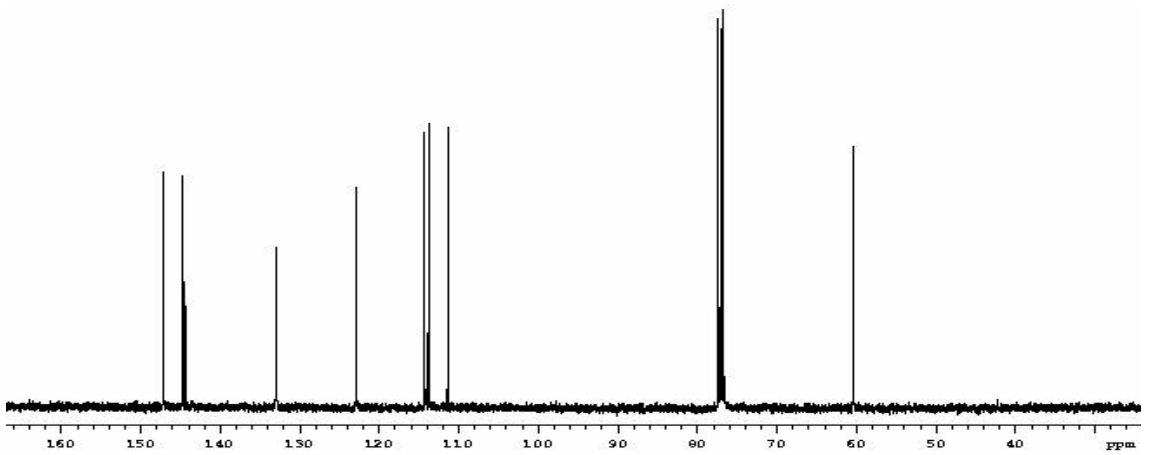
Şekil B.21. 12d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

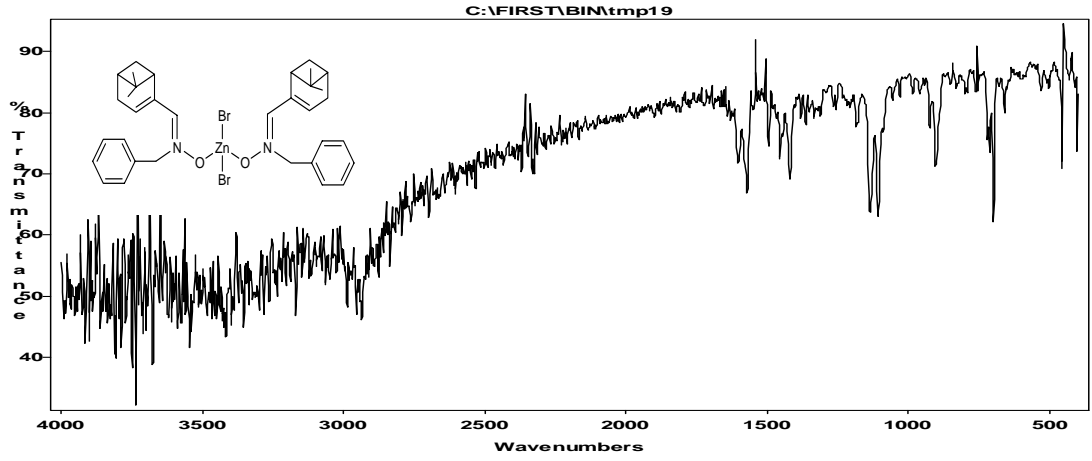


Şekil C.21. 12d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

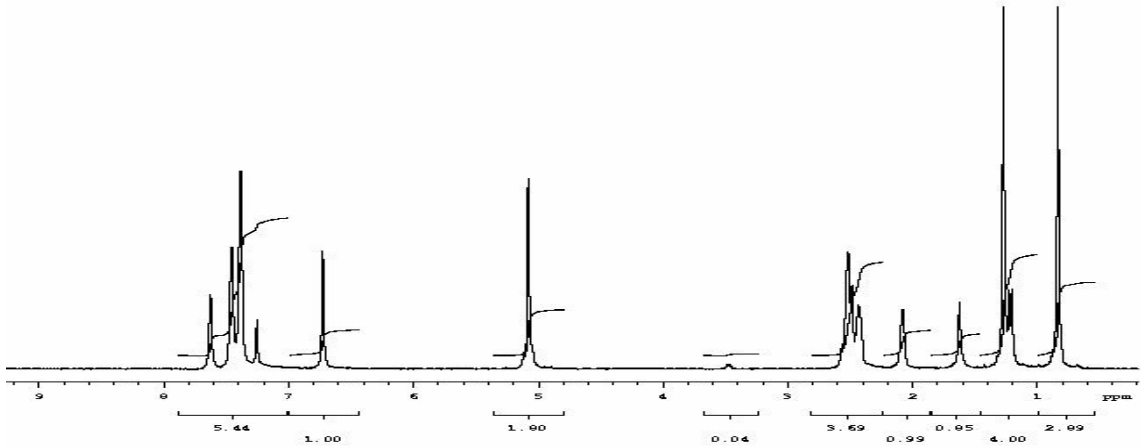
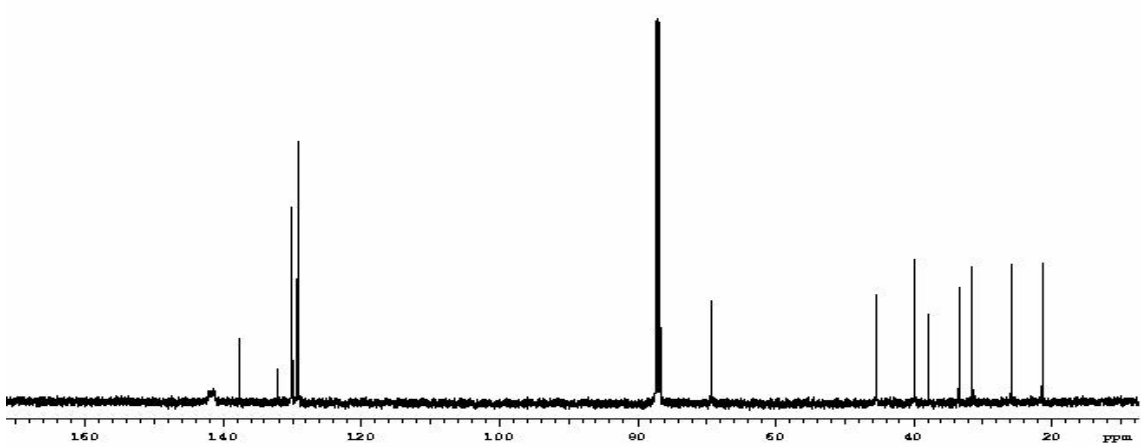


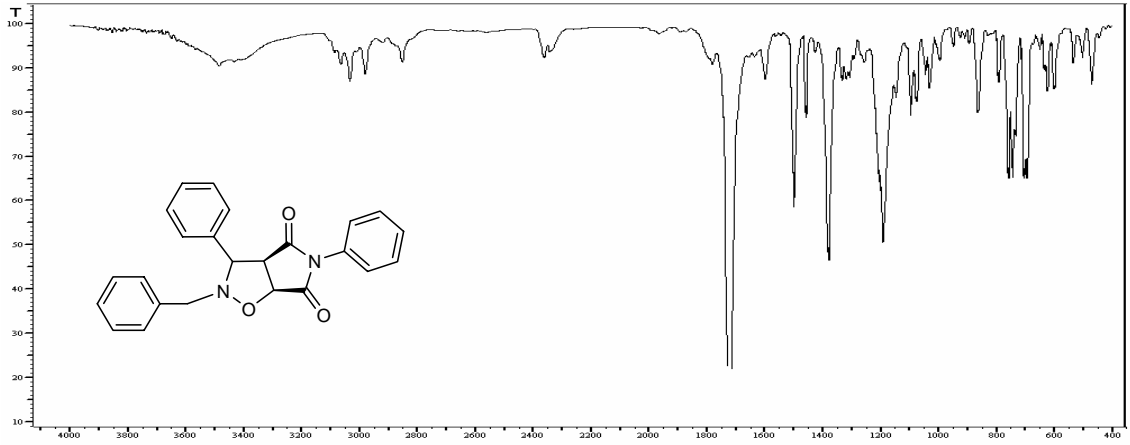
Şekil A.22. 12h Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.22. 12h Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.22. 12h Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

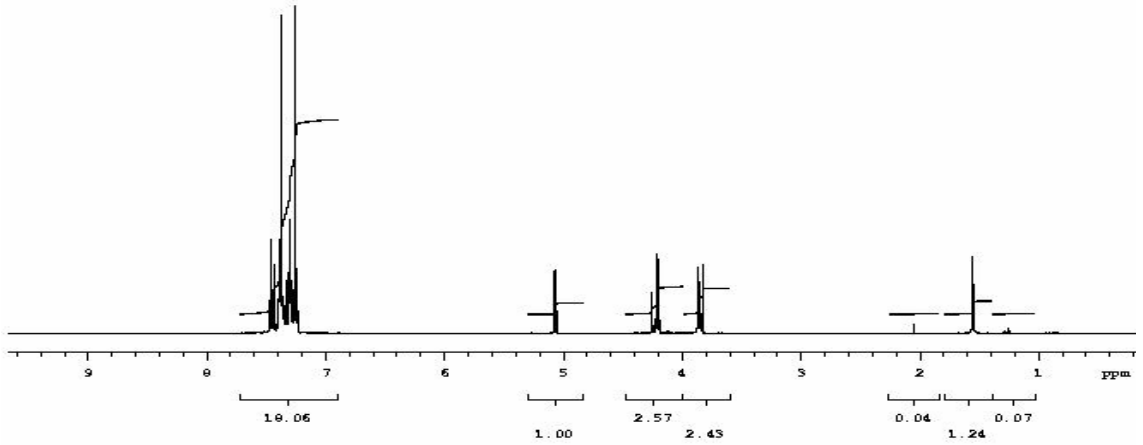
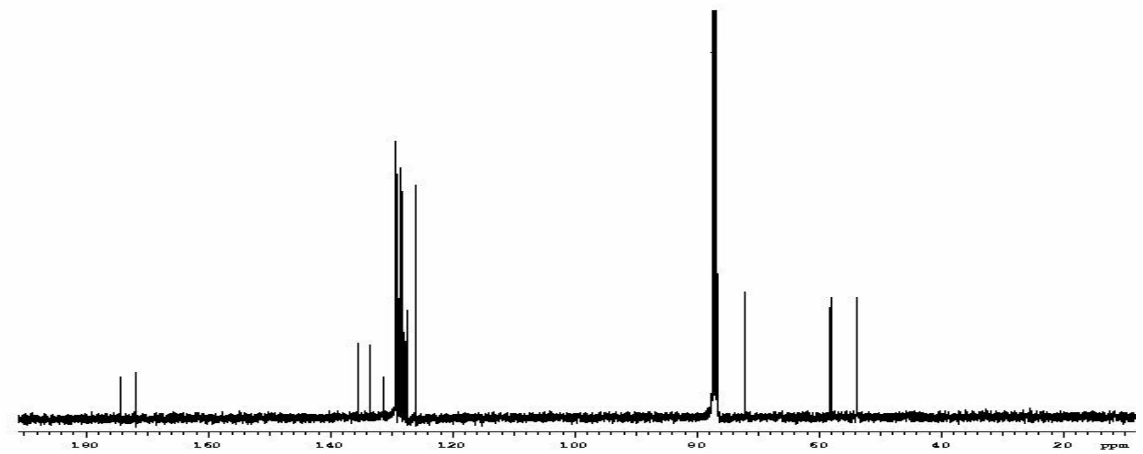


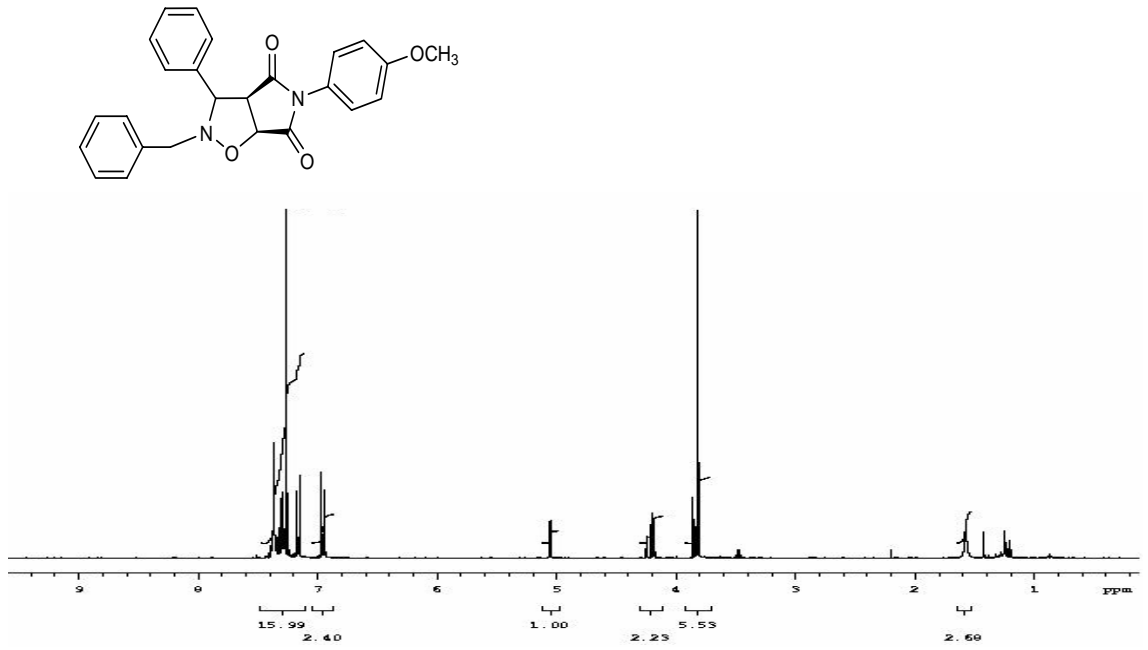
Şekil A.23. 12j Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil B.23. 12j Bileşiğinin ^1H NMR SpektrumuŞekil C.23. 12j Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

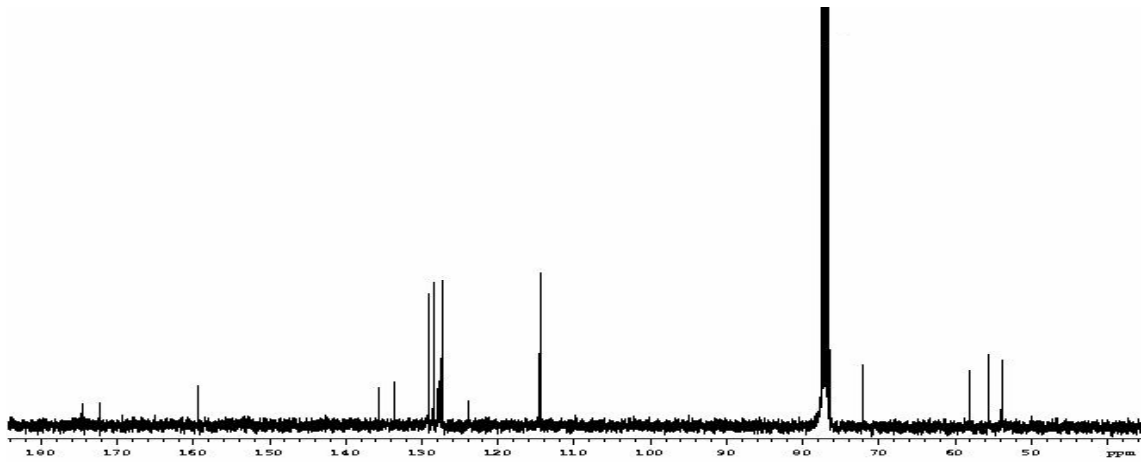


Şekil A.24. 14a Bileşiğinin IR Spektrumu

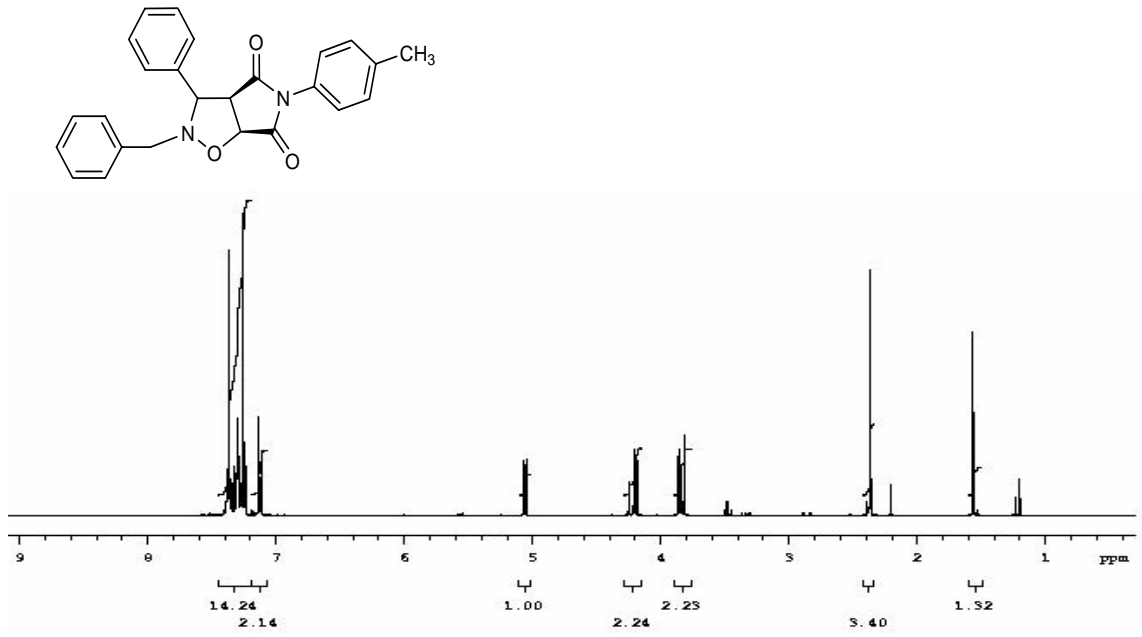
Şekil B.24. 14a Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.24. 14a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



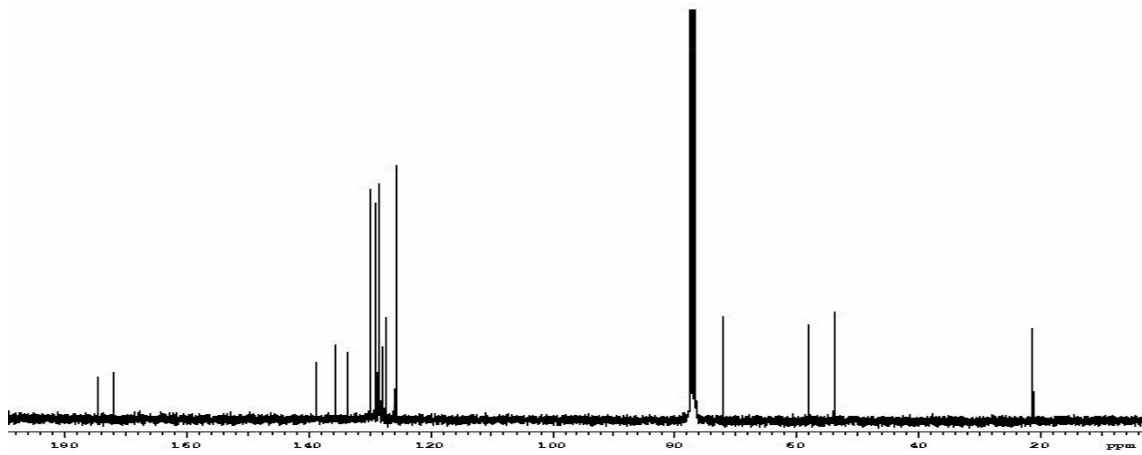
Şekil B.25. 14b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



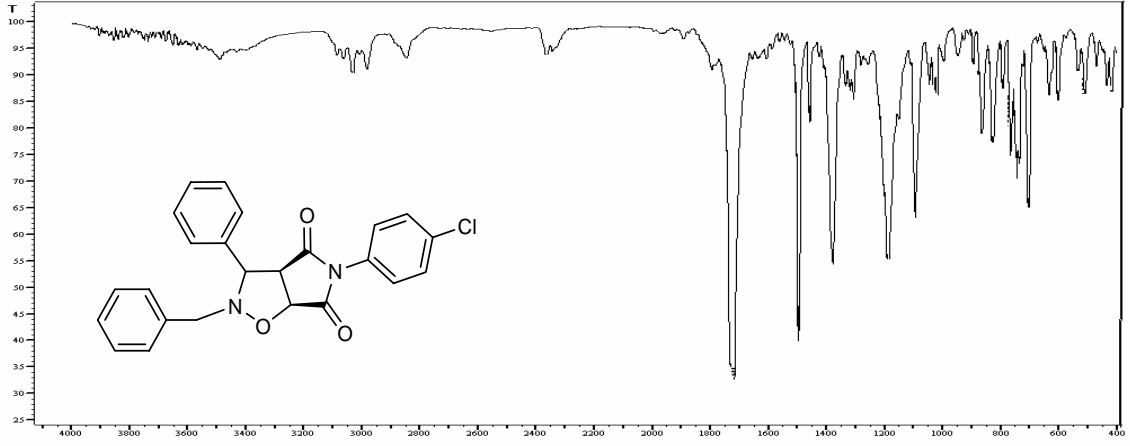
Şekil C.25. 14b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



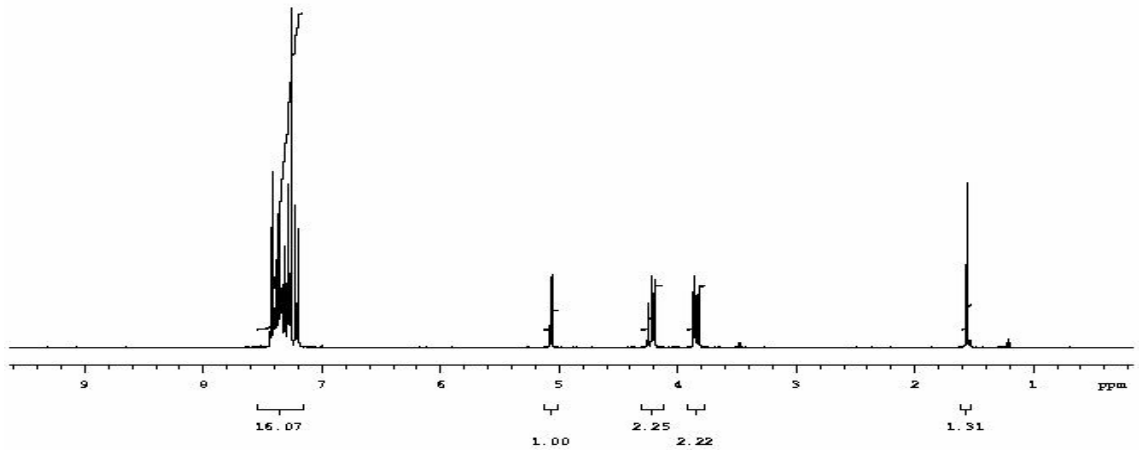
Şekil B.26. 14c Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



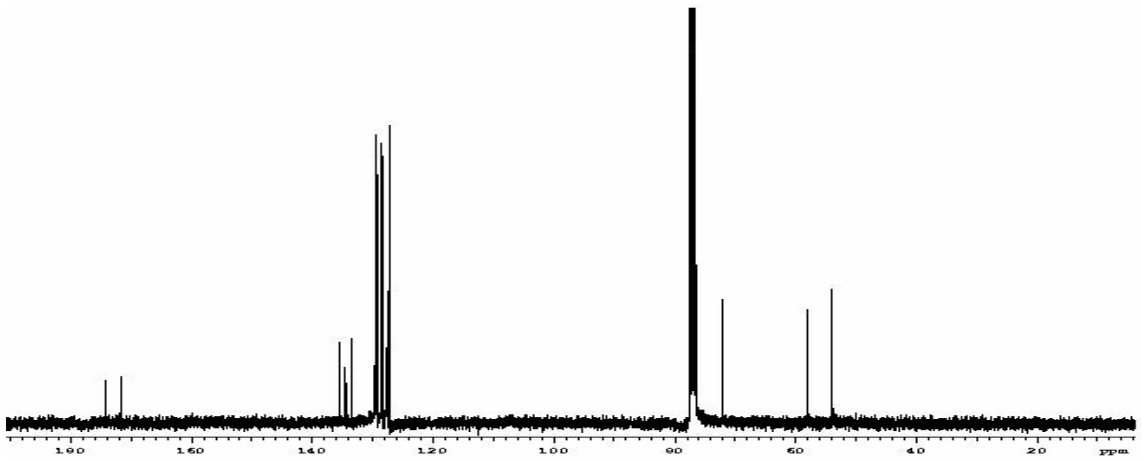
Şekil C.26. 14c Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



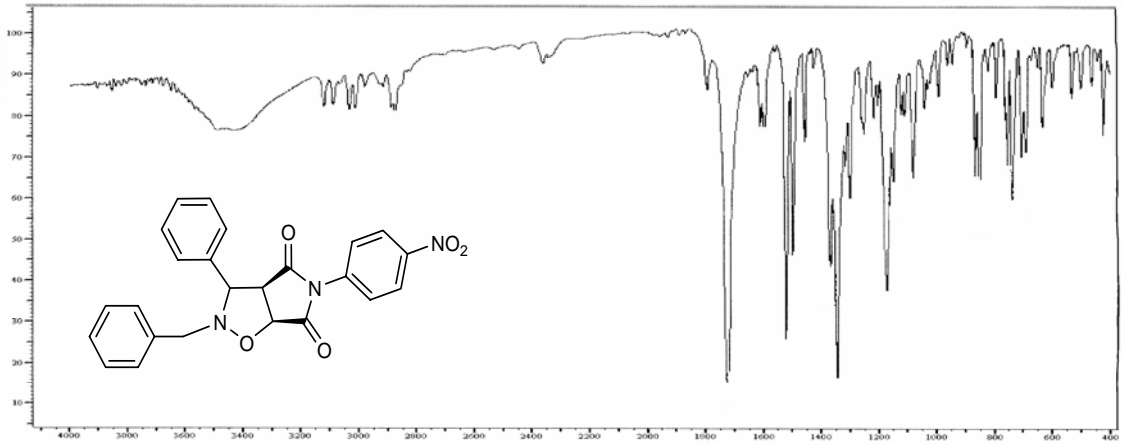
Şekil A.27. 14d Bileşiğinin IR Spektrumu



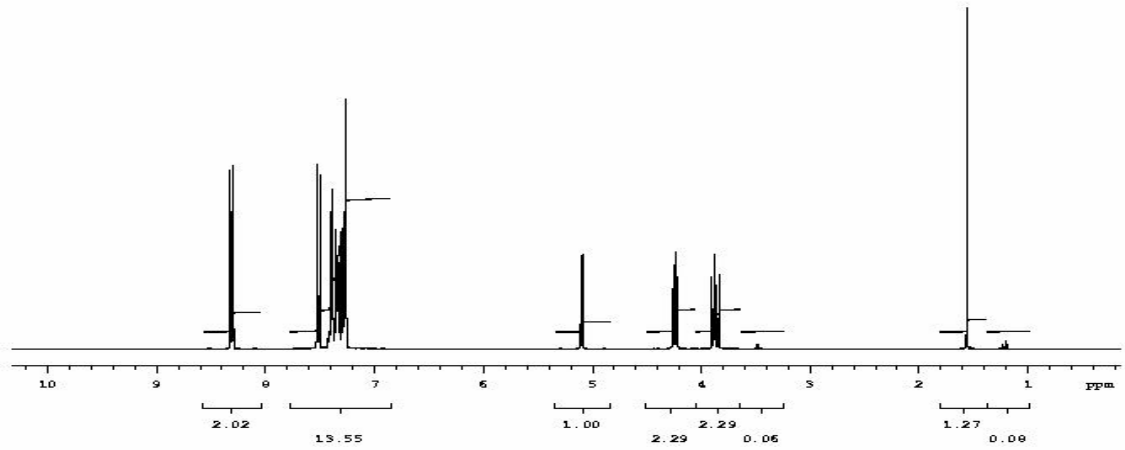
Şekil B.27. 14d Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



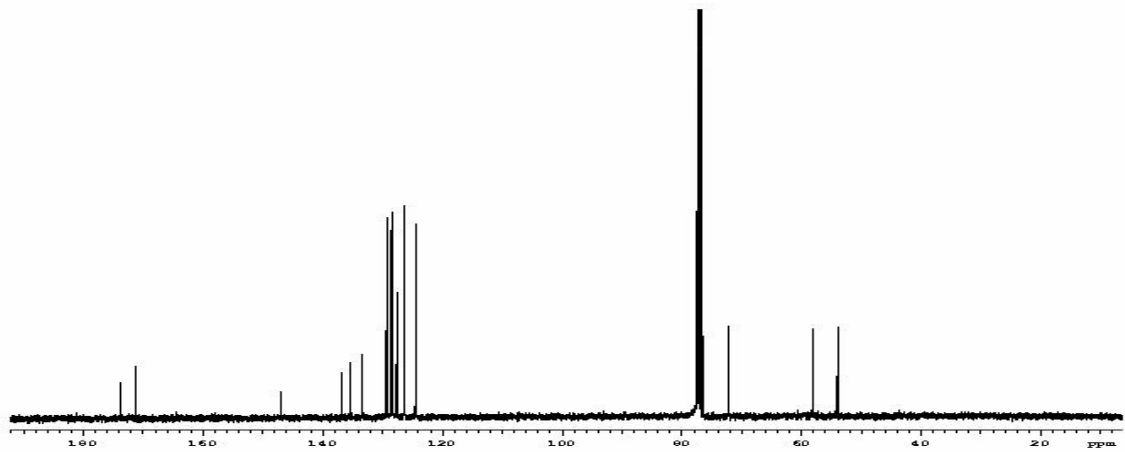
Şekil C.27. 14d Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



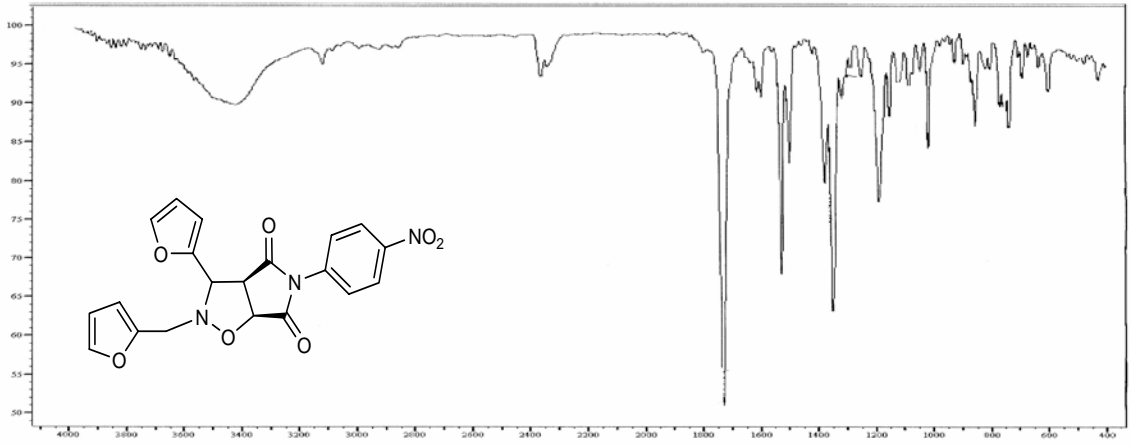
Şekil A.28. 14e Bileşiğinin IR Spektrumu



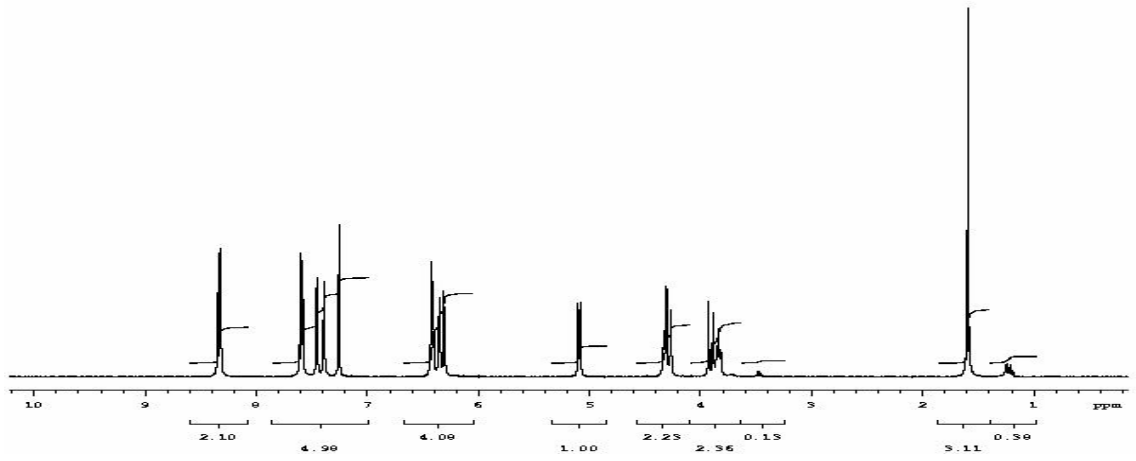
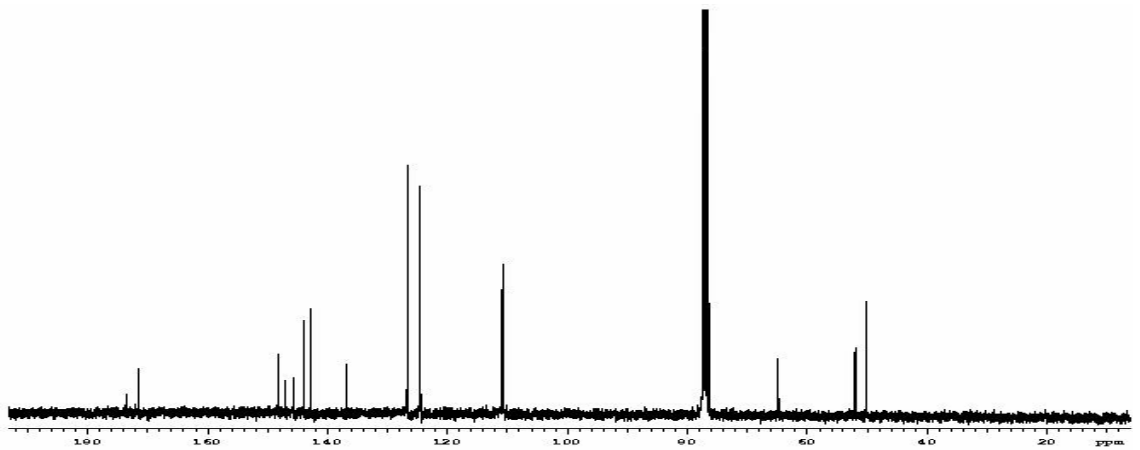
Şekil B.28. 14e Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

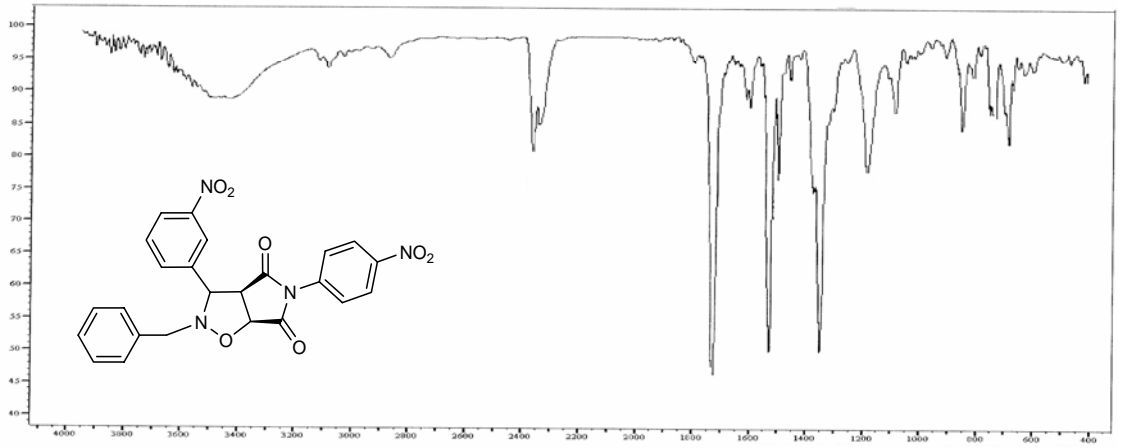


Şekil C.28. 14e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

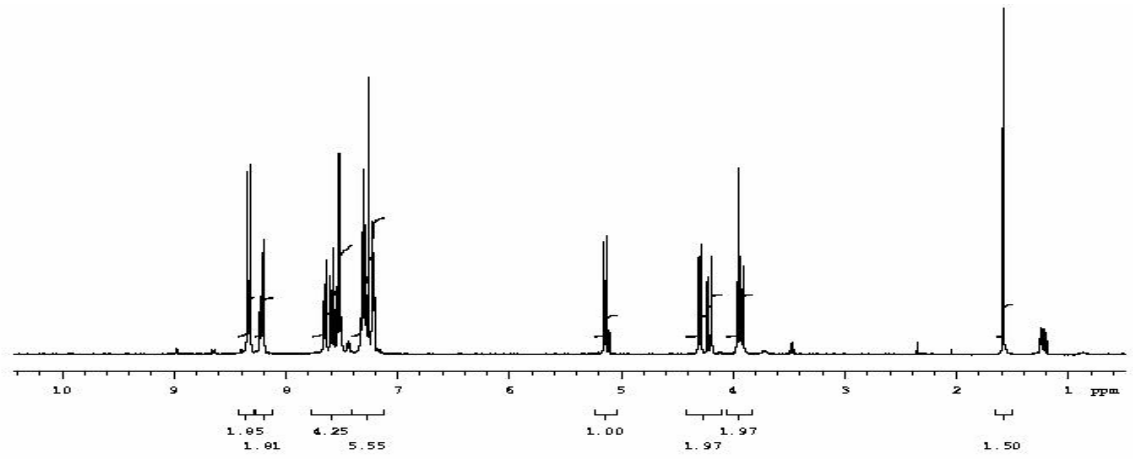


Şekil A.29. 14f Bileşiğinin IR Spektrumu

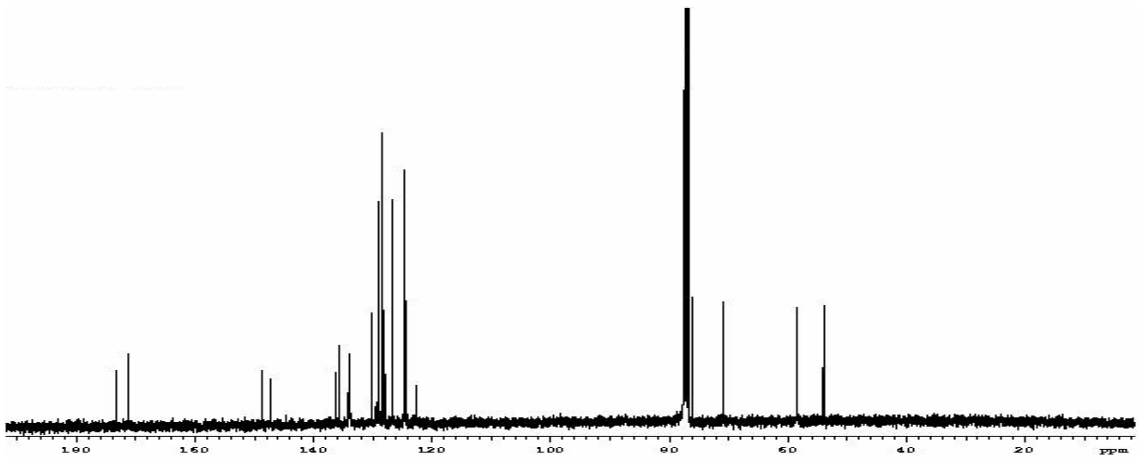
Şekil B.29. 14f Bileşiğinin ¹H NMR SpektrumuŞekil C.29. 14f Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



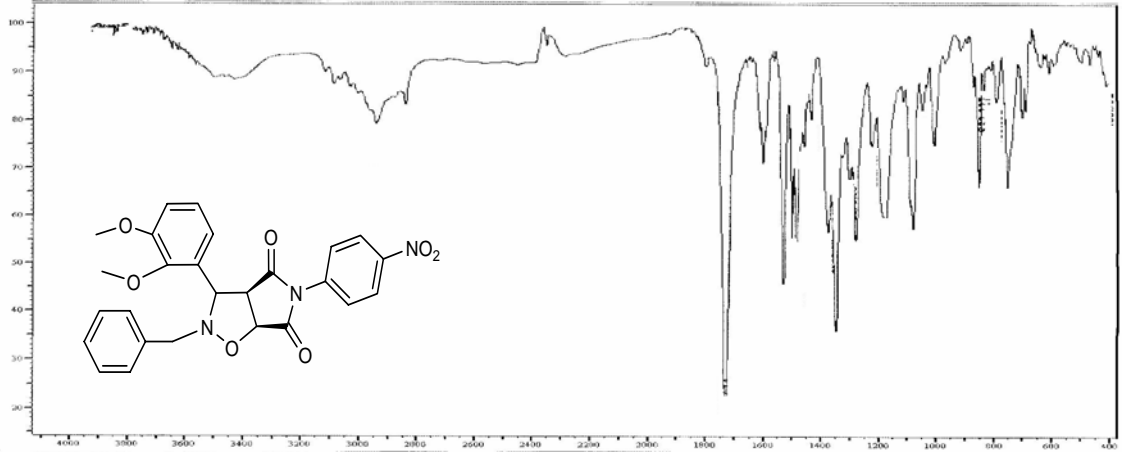
Şekil A.30. 14g Bileşiğinin IR Spektrumu



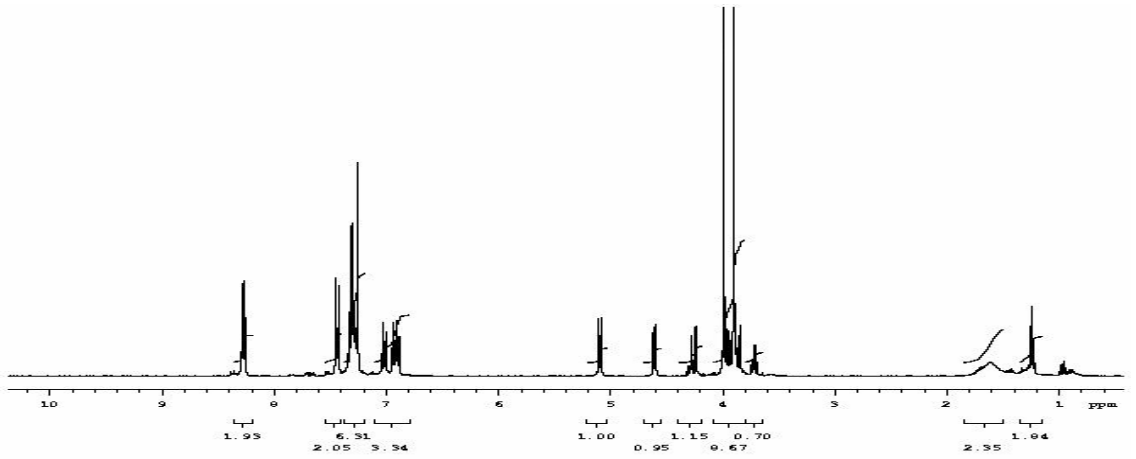
Şekil B.30. 14g Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



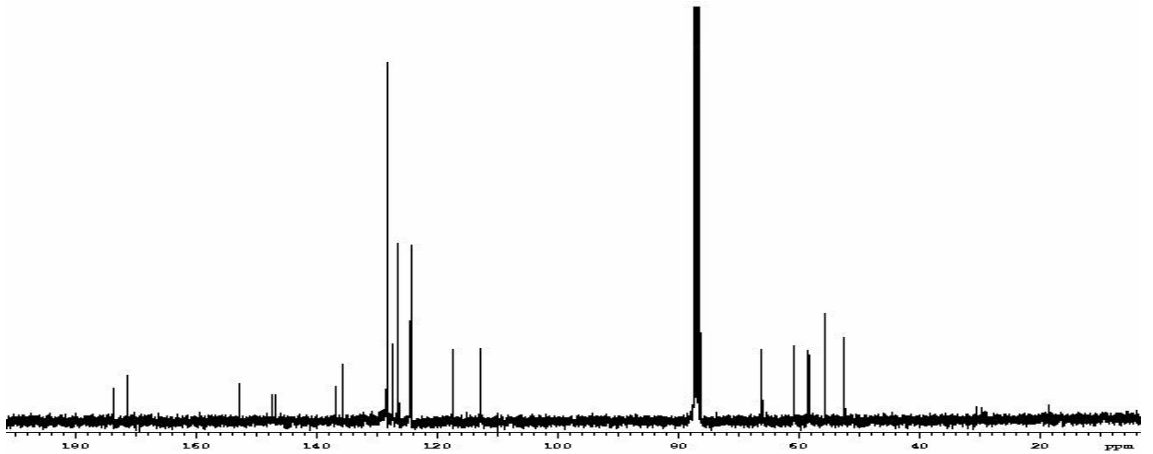
Şekil C.30. 14g Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



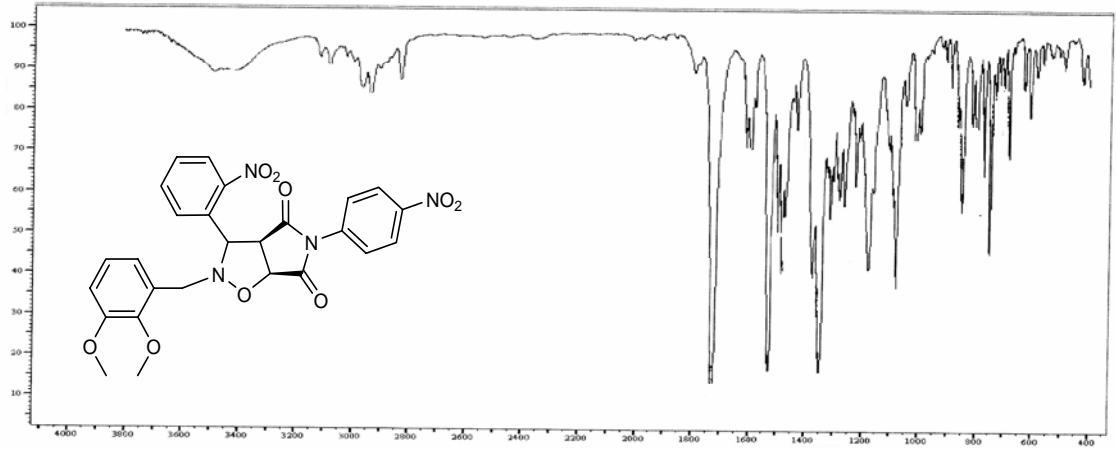
Şekil A.31. 14h Bileşiğinin IR Spektrumu



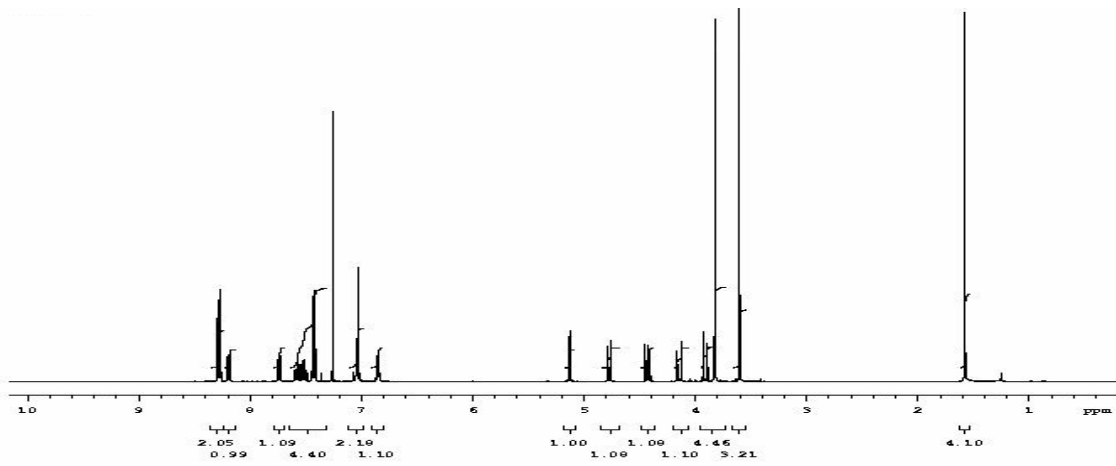
Şekil B.31. 14h Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



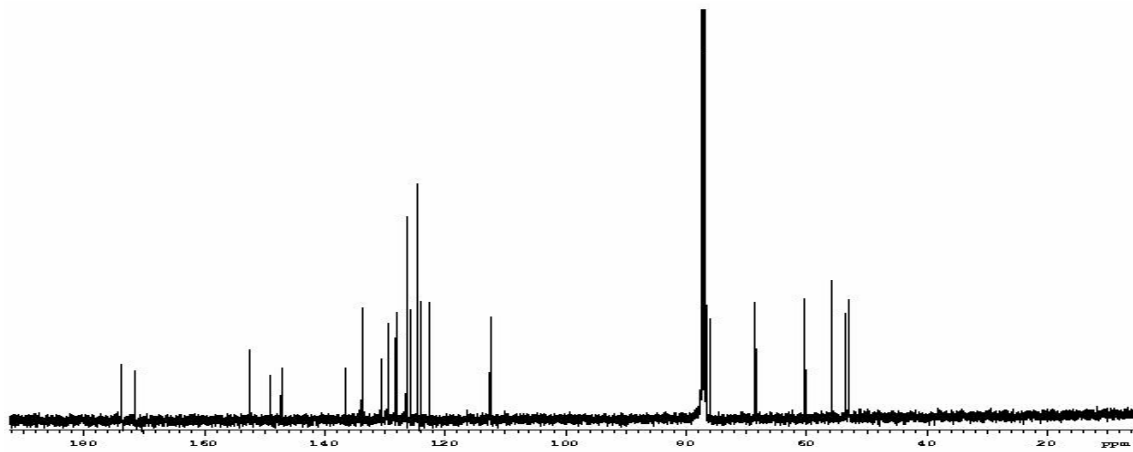
Şekil C.31. 14h Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



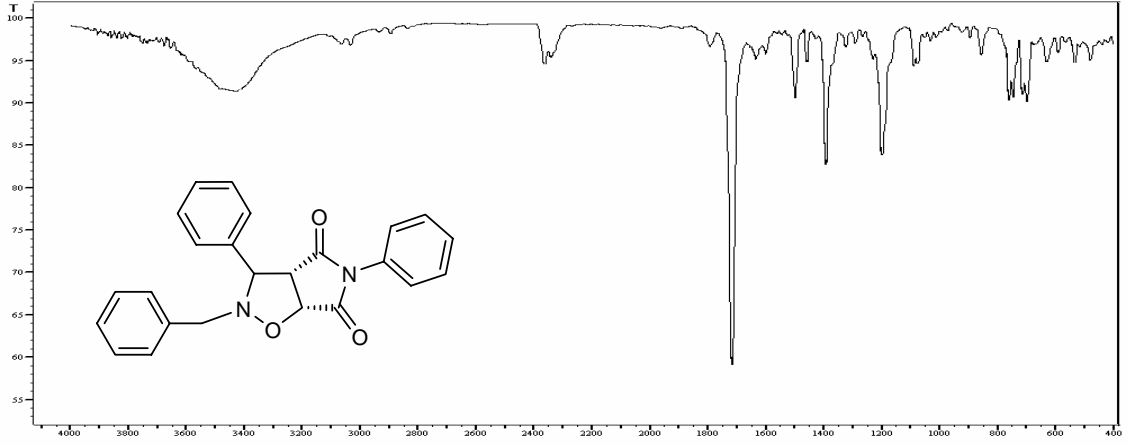
Şekil A.32. 14i Bileşiğinin IR Spektrumu



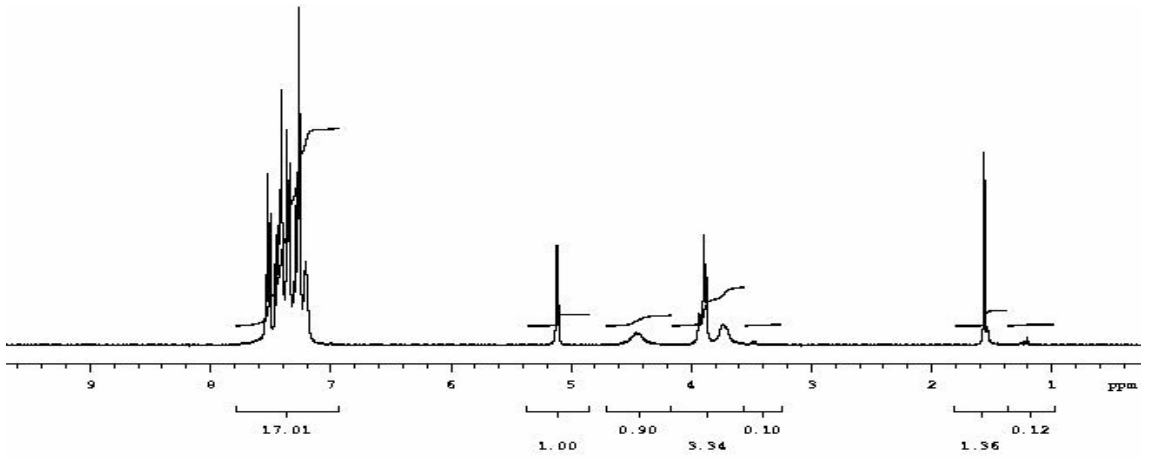
Şekil B.32. 14i Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



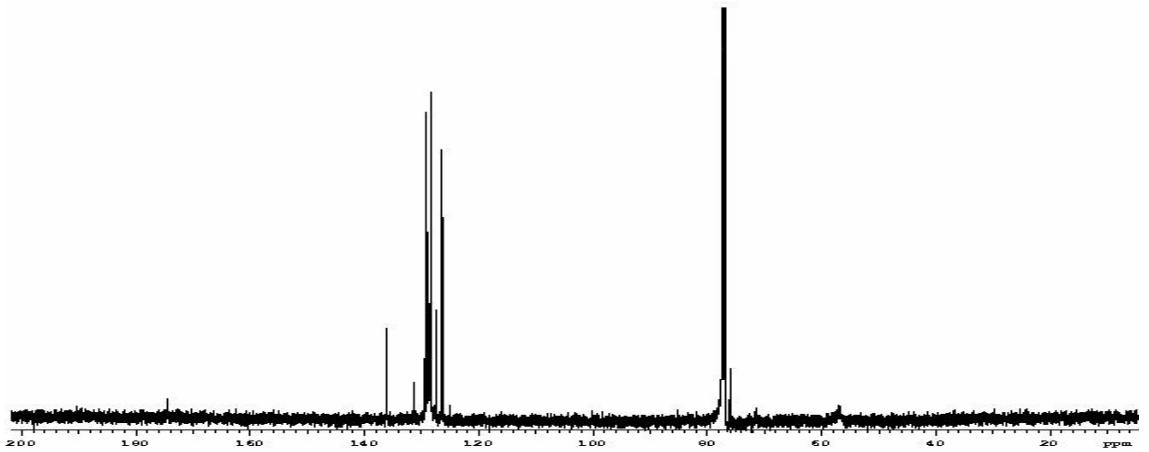
Şekil C.32. 14i Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



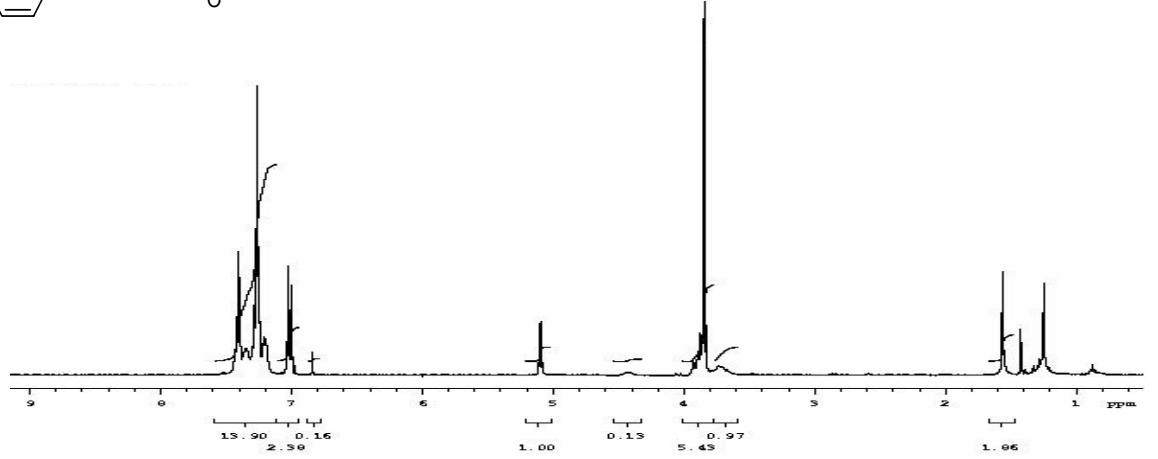
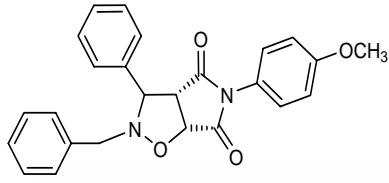
Şekil A.33. 15a Bileşiğinin IR Spektrumu



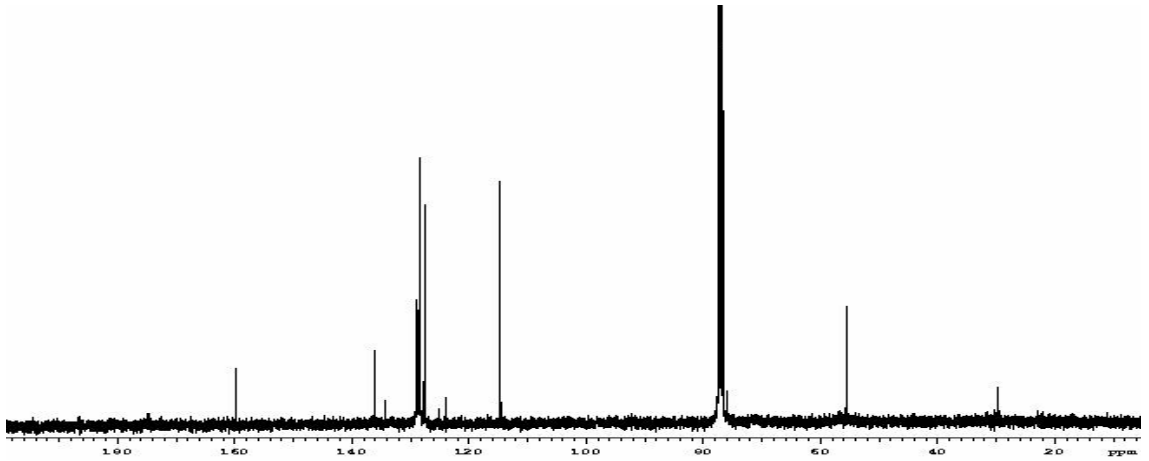
Şekil B.33. 15a Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



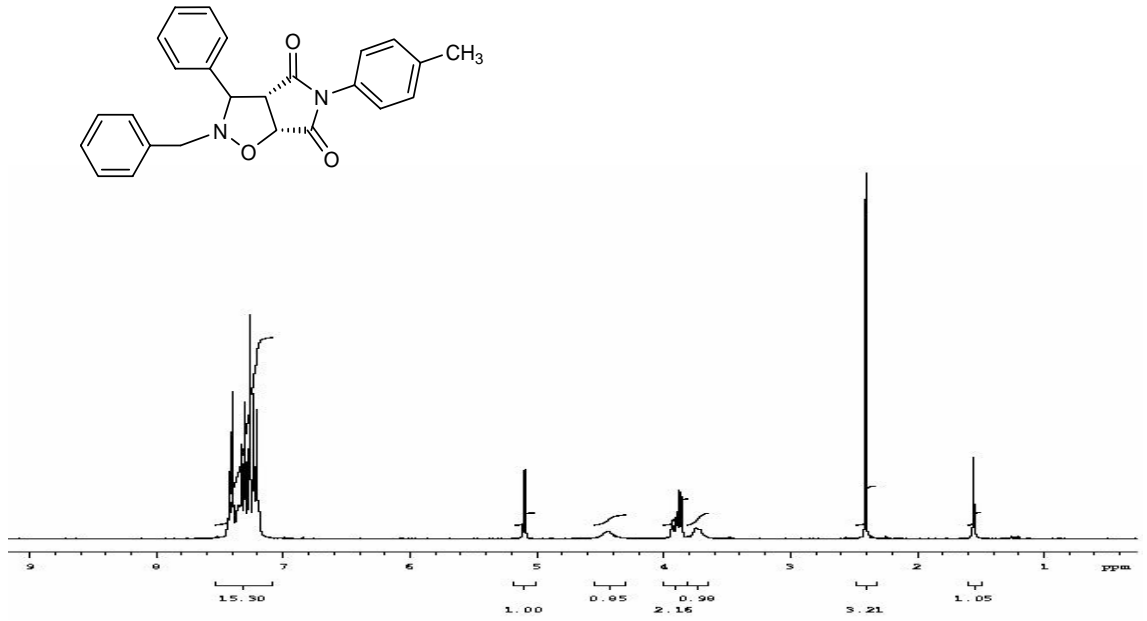
Şekil C.33. 15a Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



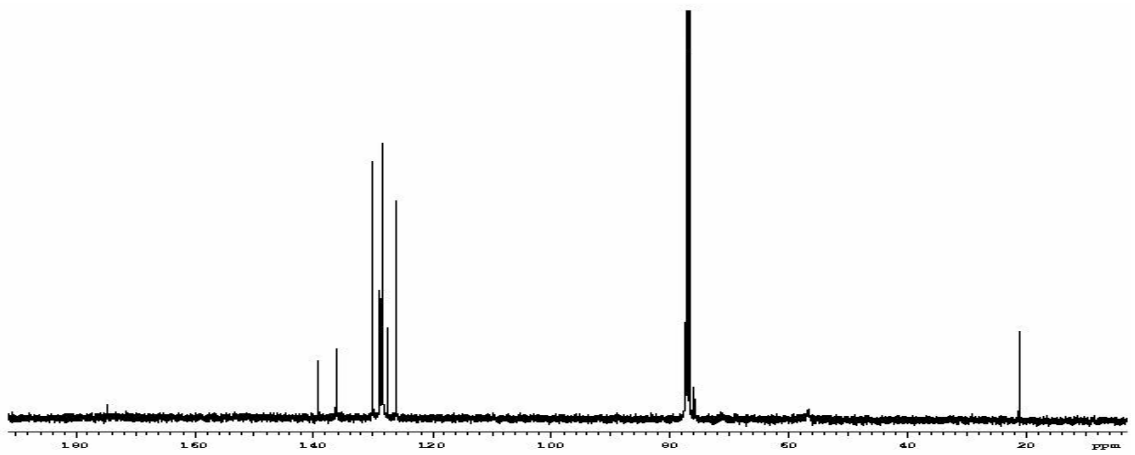
Şekil B.34. 15b Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



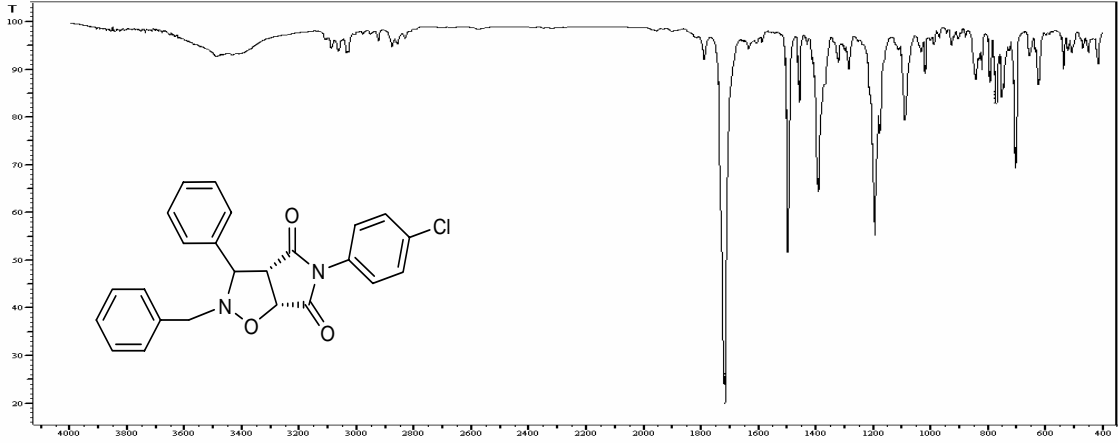
Şekil C.34. 15b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



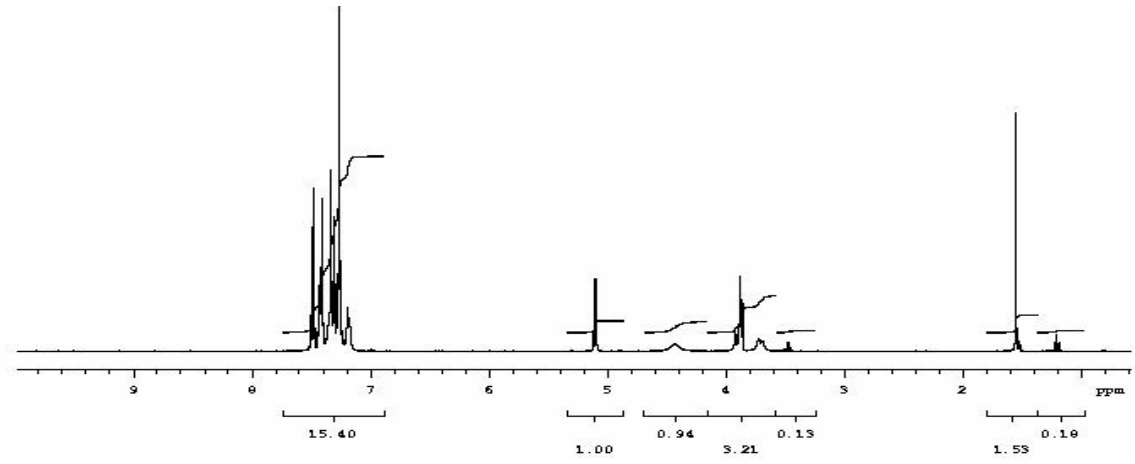
Şekil B.35. 15c Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



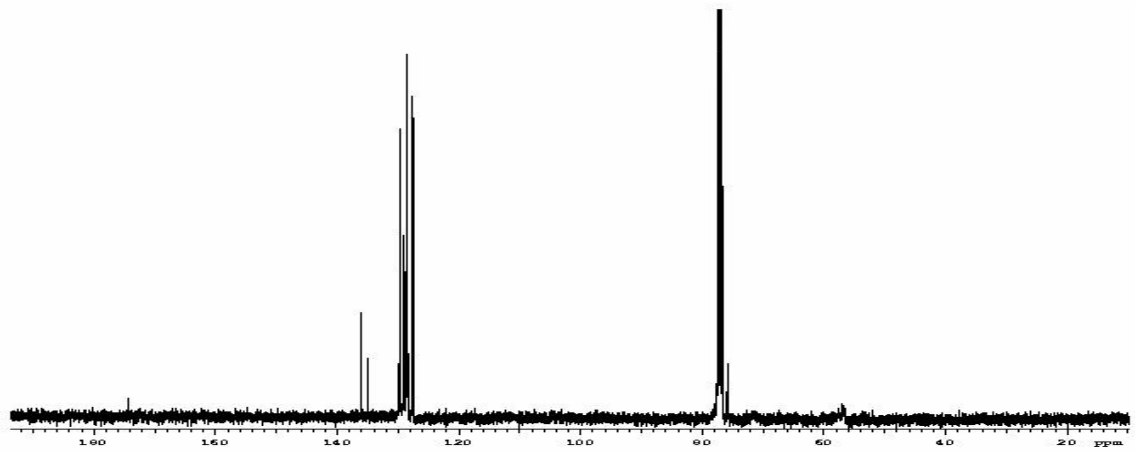
Şekil C.35. 15c Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



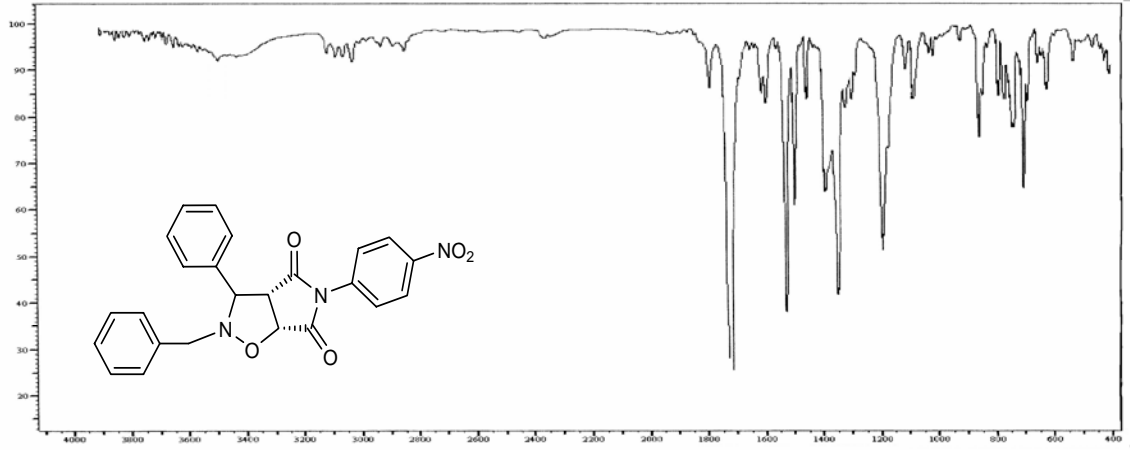
Şekil A.36. 15d Bileşiğinin IR Spektrumu



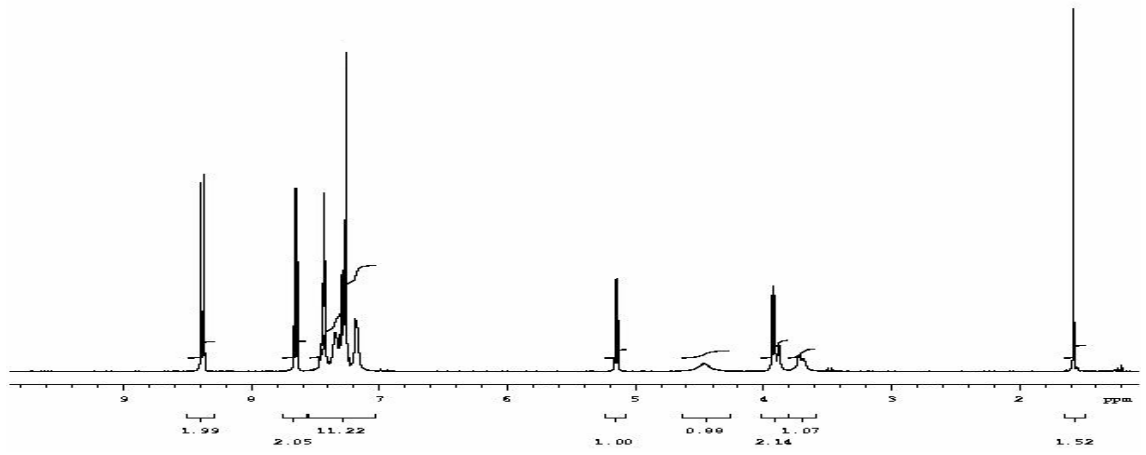
Şekil B.36. 15d Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



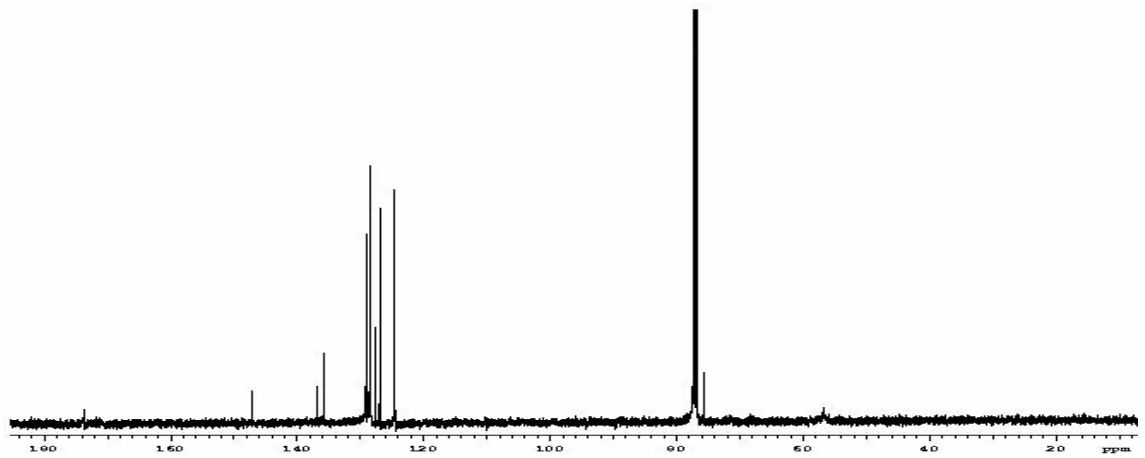
Şekil C.36. 15d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



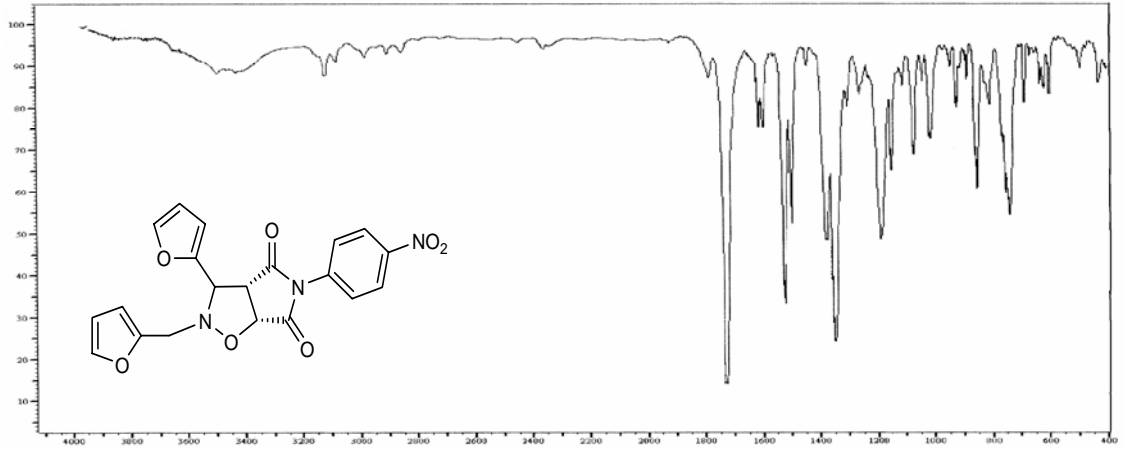
Şekil A.37. 15e Bileşiğinin IR Spektrumu



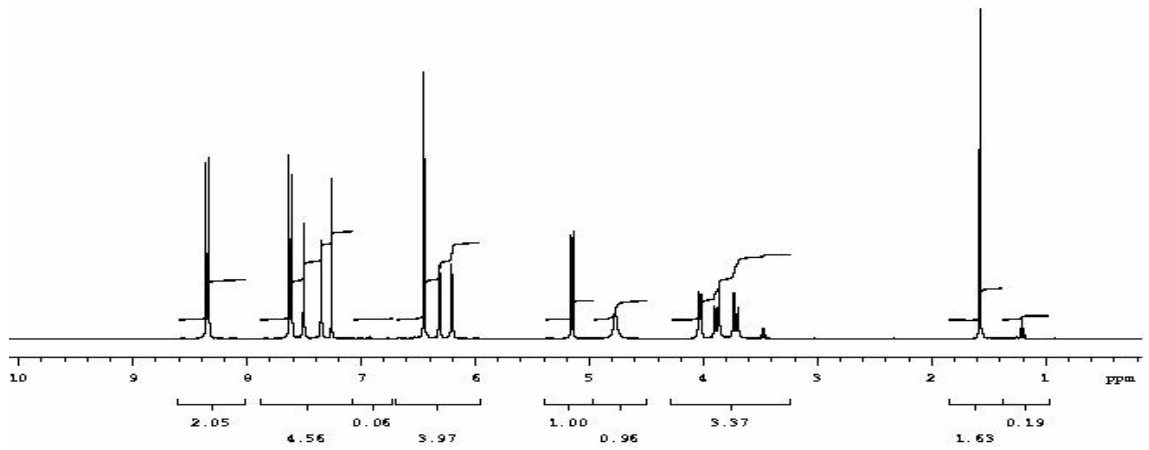
Şekil B.37. 15e Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



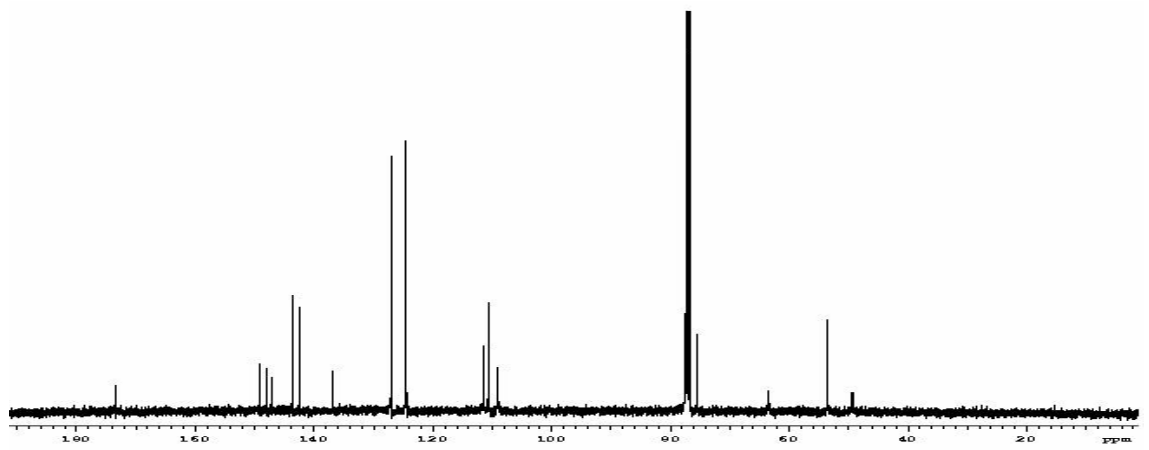
Şekil C.37. 15e Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



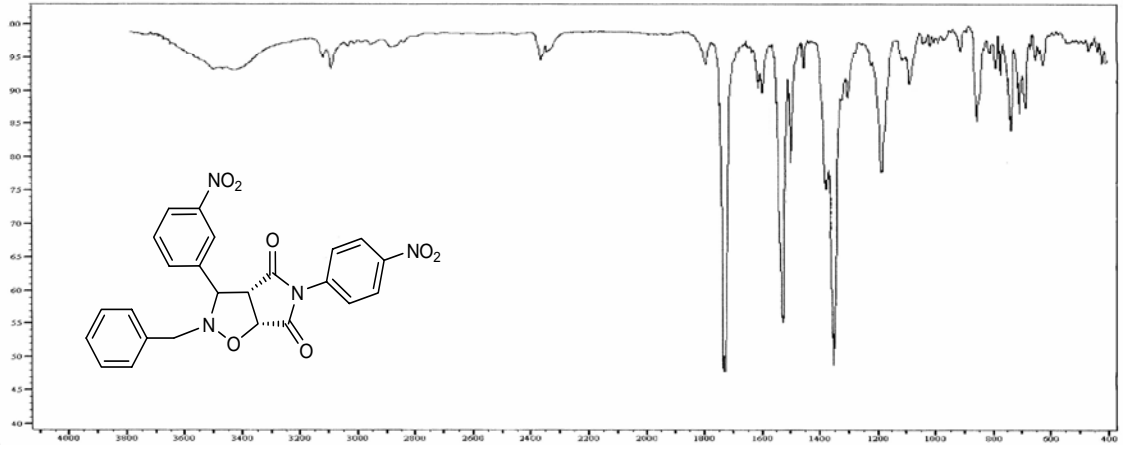
Şekil A.38. 15f Bileşiğinin IR Spektrumu



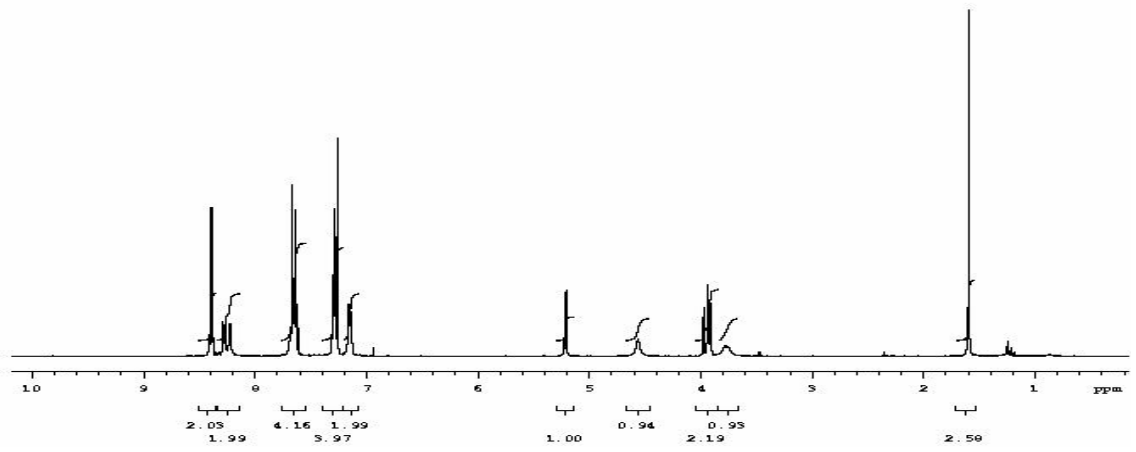
Şekil B.38. 15f Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



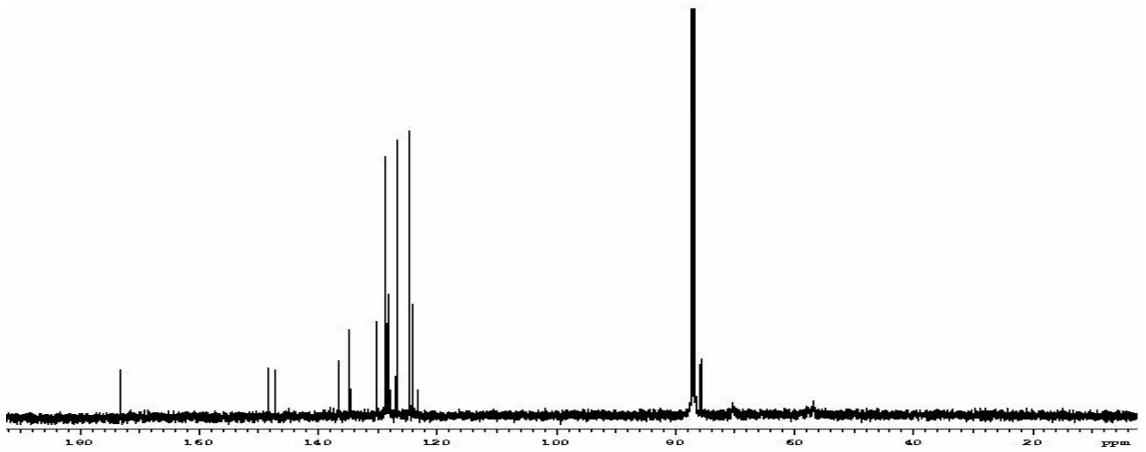
Şekil C.38. 15f Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



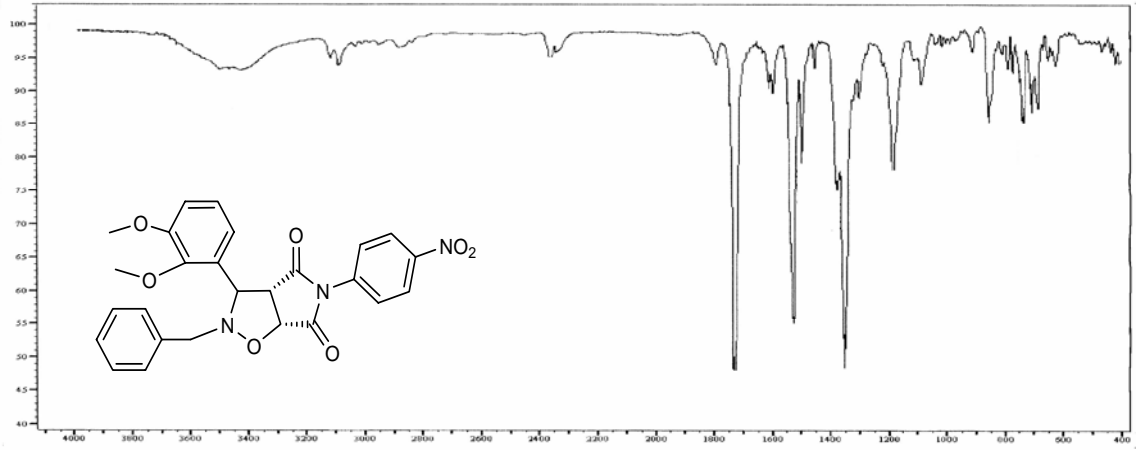
Şekil A.39. 15g Bileşiğinin IR Spektrumu



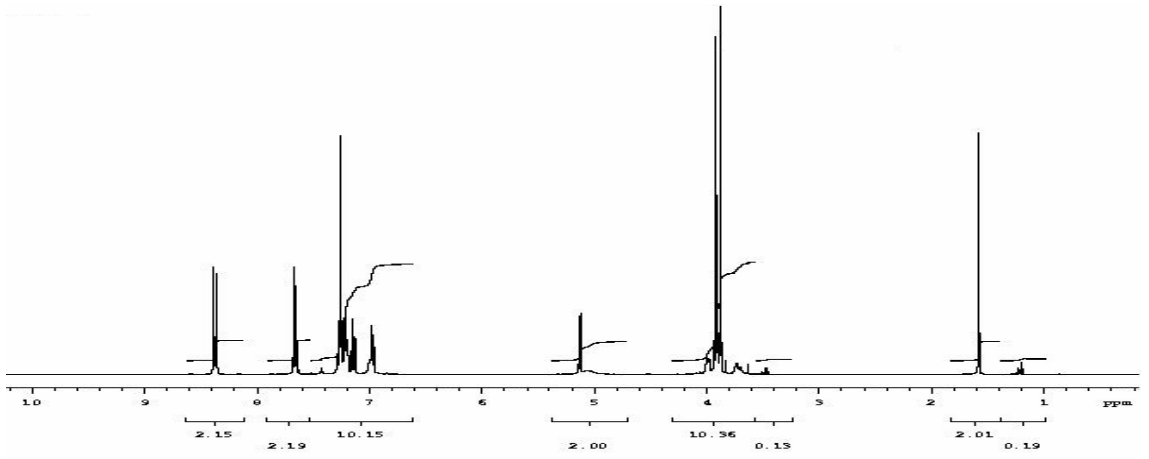
Şekil B.39. 15g Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



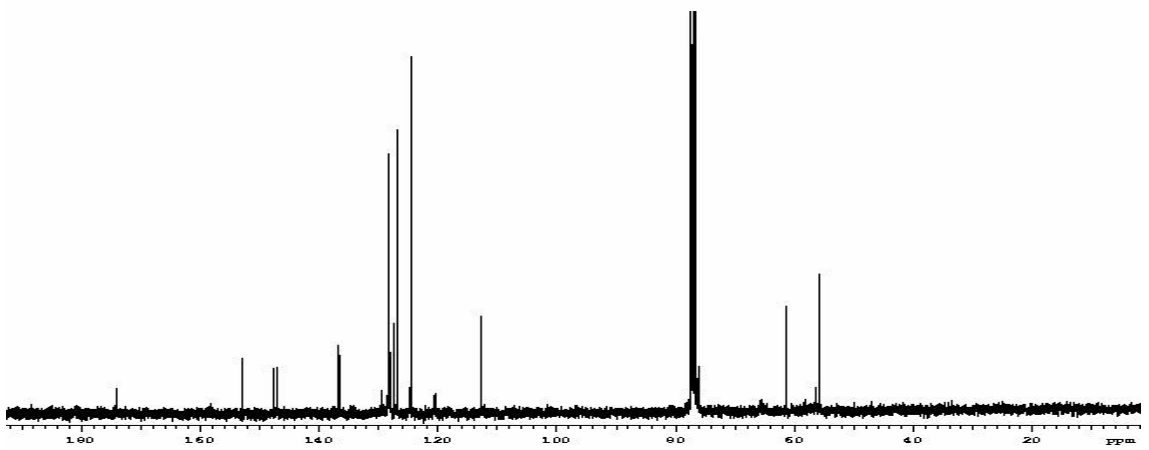
Şekil C.39. 15g Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



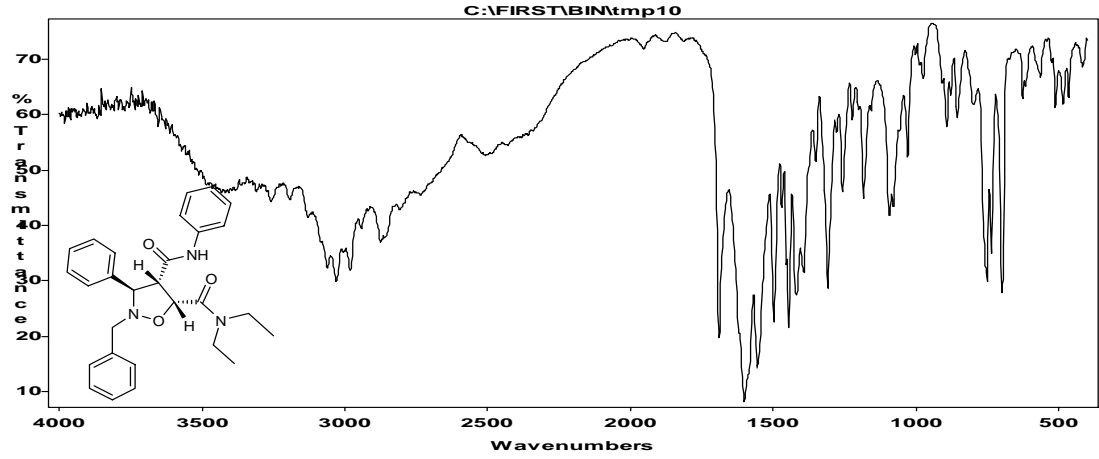
Şekil A.40. 15h Bileşiğinin IR Spektrumu



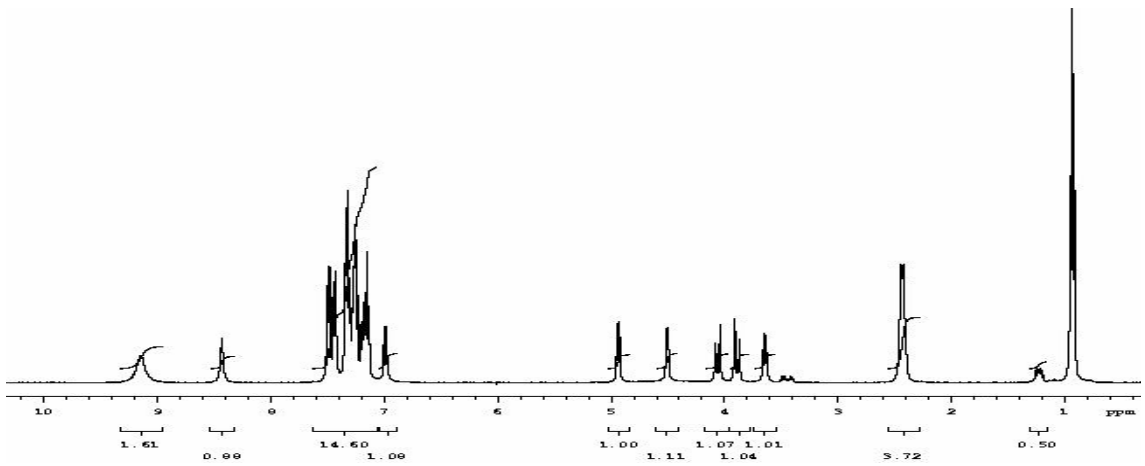
Şekil B.40. 15h Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



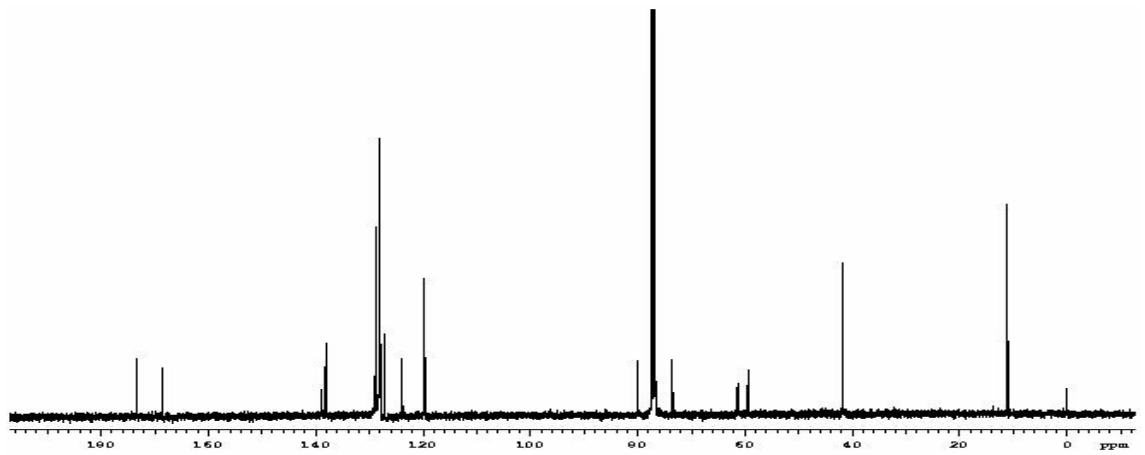
Şekil C.40. 15h Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil A.41. 17a Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil B.41. 17a Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil C.41. 17a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

TEŞEKKÜR

Bu tezin danışmanlığını üstlenen ve araştırma boyunca yardımlarından ve yorumlarından yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Necdet Coşkun'a; çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nevin Arıkan'a; başta Arş. Gör. Mustafa Er olmak üzere, Arş. Gör. Meliha etin'e, birlikte çalıştığım tüm laboratuvar arkadaşlarıma; maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anlayışlı ve sabırlı biricik aileme; sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaştığım arkadaşlarım Habibe Mert, Arş. Gör. Mürşide şafak ve Arş. Gör. Ümran Seven'e ve bu çalışmanın tamamlanabilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Ayvalık'ta doğdu. Sakarya İlköğretim Okulu'nu bitirdikten sonra liseyi Ayvalık Süper Lisesi'nde okudu. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde lisans öğrenimine başladı ve 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve 2003 yılından beri bu tez kapsamındaki araştırmalarına devam etti.