

**BAZI N-SÜBSTİTÜE
AZOLAKRİLATLARIN BAYLIS-
HILLMAN KATILMA ÜRÜNLERİNDEN
STEREOSEÇİCİ VE REGİOSEÇİCİ
OLARAK TEK BASAMAKTA SENTEZİ**

AYŞEN KÖSECELİ ÖZENÇ
Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı
Aralık-2015

**Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler
Müdürlüğü (BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1110F163**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ayşen Köseceli Özenç'in "Bazı N-Süstitüe Azolakrilatların Baylis-Hillman Katılma Ürünlerinden Stereoseçici ve Regioseçici Olarak Tek Basamakta Sentezi" başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 13. 11. 2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. İLHAMİ ÇELİK
Üye : Yrd. Doç. Dr. HALİL BERBER
Üye : Doç. Dr. TANER ARSLAN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI *N*-SÜBSTİTÜE AZOLAKRİLATLARIN BAYLIS-HILLMAN KATILMA ÜRÜNLERİNDEN STEREOSEÇİCİ VE REGİOSEÇİCİ OLARAK TEK BASAMAKTA SENTEZİ

Ayşen KÖSECELİ ÖZENÇ

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

2015, 87 sayfa

Hem doğal hem de sentetik birçok bileşiğin yapısında sıklıkla karşılaşılan azoller heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Antifungal, antibakteriyel, antidiyabetik, antitümör ve daha birçok terapötik etki gösterdikleri için azoller içeren organik bileşiklerin sentezi ilaç kimyasındaki en önemli hedeflerden biridir. Günümüze kadar, imidazol, benzimidazol ve benzotriazol gibi azoller içeren birçok ilaç geliştirilmiştir. Bu ilaçlar, sahip oldukları çok çeşitli biyolojik aktivitelerden dolayı kanserden AIDS'e, kalp rahatsızlıklarından ülsere kadar birçok hastalığın tedavisinde rahatlıkla kullanılmaktadırlar.

Azoller içeren bileşiklerin yüksek farmakolojik aktivite göstermeleri ve Baylis-Hillman ürünlerinin farklı fonksiyonelliğe sahip bileşiklerin hazırlanmasında uygun bir platform sunması sebebiyle bu tez çalışmasında *N*-açilazoller kullanılarak çeşitli *N*-sübstitüe azolakrilatların sentezi hedeflendi. İlk olarak, bir aldehit ile metil akrilatın çözücüsüz ortam kullanılarak, başarılı bir katalizör olan 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) varlığında reaksiyona sokulmasıyla başlangıç maddesi olan Baylis-Hillman ürünleri elde edildi. Daha sonra, *N*-açilazoller ve Baylis-Hillman ürünleri arasındaki reaksiyondan literatüre alternatif oluşturacak yeni bir yöntemle potasyum karbonat katalizörlüğünde çeşitli *N*-sübstitüe azolakrilatların sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımı ile aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar elementel analiz sonuçları ile desteklendi.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, Benzimidazol, Benzotriazol, *N*-Sübstitüe azolakrilatlar, *N*-Açilbenzotriazol, Baylis-Hillman

ABSTRACT

Master of Science Thesis

ONE POT SYNTHESIS OF SOME *N*-SUBSTITUED AZOLEACRYLATES AS STEREOSELECTIVE AND REGIOSELECTIVE FROM BAYLIS- HILLMAN ADDUCTS

Ayşen KÖSECELİ ÖZENÇ

Anadolu University
Graduate School of Science
Chemistry Program

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İlhami ÇELİK

2015, 87 pages

Azoles which appear in the structures of both natural and synthetic compounds constitute an important class of heterocyclics. Synthesis of organic compounds containing azole heterocyclics are one of the biggest goals in pharmaceutical science. Up to now, lots of drugs having azole units like imidazole, benzimidazole and benzotriazole have been developed. Due to their wide variety of biological activities, these drugs can be easily used in the treatment of many diseases such as cancer, AIDS, heart disease and ulcer.

Because compounds containing azole ring show good pharmacological activities and Baylis-Hillman adducts offer a suitable platform for the preparation of compounds with various functionalities, in this study it was aimed to synthesize *N*-substituted azoleacrylates using *N*-acylazoles. At first, in the presence of DABCO as a successful catalyst and in solvent free medium, Baylis-Hillman compounds were obtained from the treatment of an aldehyde with methyl acrylate. Then, the syntheses of *N*-substituted azoleacrylates were achieved from the reaction between *N*-acylazoles and Baylis-Hillman adducts with a new method alternative to the literature. Structures of compounds were characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectrum. Obtained results were supported by elemental analysis.

Keywords: Imidazole, Benzimidazole, Benzotriazole, *N*-Substitued azoleacrylates, *N*- Acylbenzotriazole, Baylis-Hillman

TEŞEKKÜR

Uzun soluklu yüksek lisans yolculuğum boyunca tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında bıkmadan değerli vaktini ayıran, laboratuvarımızın yelkenlerini rüzgarla dolduran, her aşamada çekinmeden destek olup, bilgi ve deneyimini cömertçe paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e ve çok değerli eşi Yrd. Doç. Dr. Derya ÇELİK'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, kendisiyle karşılaşmamın bir talih olduğunu bana her an hissettiren, multidisipliner bir şekilde her işin üstünden gelen, 'natamam değil, tastamam' düsturuyula, işlerindeki titizliğine hayranlık duyduğum, bilgisini ve deneyimini benimle paylaştığı ve sadece bu tez çalışmasında değil, hayatın her alanında müthiş bir özveriyle beni desteklediği için, öğretmen Sayın Dr. Şule KÖKTEN'e,

Kıymetli bilgilerini ve vakitlerini benimle paylaştıkları için, tez çalışmamda jüri olma nezaketini gösteren, çok değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER'e ve Sayın Doç. Dr. Taner ARSLAN'a,

Çalışmalarında alaka ve desteklerini benden esirgemeyen, sağladıkları imkanlarla çalışmalarımı daha iyi bir ortamda gerçekleştirmemi sağlayan saygıdeğer Kimya Bölümü hocalarına, çalışanlarına ve bana evinin, güzel yüreğinin kapılarını açan Fatoş YILDIZ başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca mesleği, bilgi ve birikimiyle çalışmalarında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen, en tesirli teskin edicim, zarif eşim Bilgisayar Mühendisi Selim ÖZENÇ'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak varlıkları ile huzur veren, tüm hayatım boyunca en büyük destekçim, aldığım her kararda maddi ve manevi her zaman arkamda duran, beni dünyanın en emniyetli şemsiyesi altında, büyük bir özveriyle yetiştiren, gölgesinde durdukça insanlık erdemlerimizi tazelediğimiz, kıymetli babacığım Avukat Mustafa KÖSECELİ'ye ve basit bir minnet ifadesi ile emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim, benden daha çok araştırıp, kitaplarımı benden önce okuyan kıymetli anneciğim Kamile KÖSECELİ başta olmak üzere canım aileme en kalbi duygularıyla sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması 19 Ocak 2011'de aramızdan ayrılan, değerli Hocamız Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e adanmıştır.

Ayşen KÖSECELİ ÖZENÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. BAYLIS-HILLMAN REAKSİYONLARI	4
3. AÇILAZOLLER	7
4. N-SÜBSTİTÜE AZOLAKRİLATLARIN SENTEZİ	13
4.1. <i>N</i> -Süstitüe-metil-2-((1-imidazolil)metil)-3-arilakrilatlar.....	14
4.2. <i>N</i> -Süstitüe-metil-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatlar...	16
4.3. <i>N</i> -Süstitüe metil 2-((1-benzotriazolil(metil))-3-arilakrilatlar....	18
5. DENEYSEL ÇALIŞMA	21
5.1. Materyal	21
5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler	21
5.1.2. Kullanılan cihazlar	21
5.2. Maddelerin Sentezi	21
5.2.1. <i>N</i>-Süstitüe-2-((1-imidazolil)metil)-arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem	21
5.2.1.1. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-fenilakrilat (57a)	22
5.2.1.2. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (57b)	22

5.2.1.3. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (57c).....	23
5.2.1.4. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (57d).....	23
5.2.1.5. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (57e).....	24
5.2.1.6. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (57f).....	24
5.2.1.7. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (57g).....	25
5.2.1.8. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (57h).....	25
5.2.1.9. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (57i).....	26
5.2.1.10. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (57j).....	26
5.2.2. <i>N</i> - Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3- arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem	27
5.2.2.1. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilat (59a).....	27
5.2.2.2. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (59b).....	28
5.2.2.3. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (59c).....	28
5.2.2.4. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (59d).....	29
5.2.2.5. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (59e).....	29
5.2.2.6. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (59f).....	30
5.2.2.7. (E)-Metil 2-((1-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (59g).....	30
5.2.2.8. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (59h).....	31
5.2.2.9. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (59i).....	31
5.2.2.10. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-2-(3-metiltiyofenil)akrilat (59j).....	32

5.2.3. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil)metil)-3- arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem.....	32
5.2.3.1. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3- fenilakrilat (61a).....	33
5.2.3.2. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3- fenilakrilat (62a).....	33
5.2.3.3. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(p- tolil)akrilat (61b).....	34
5.2.3.4. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(p- tolil)akrilat (62b)	34
5.2.3.5. (E)-Metil2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4- metoksifenil)akrilat (61c)	35
5.2.3.6. (E)-Metil2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4- metoksifenil)akrilat (62c)	35
5.2.3.7. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2- nitrofenil)akrilat (61d)	36
5.2.3.8. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2- nitrofenil)akrilat (62d)	36
5.2.3.9. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4- florofenil)akrilat (61e)	37
5.2.3.10. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4- florofenil)akrilat (62e)	37
5.2.3.11. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(3- klorofenil)akrilat (61f)	38
5.2.3.12. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3- klorofenil)akrilat (62f)	38
5.2.3.13. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2- piridinil)akrilat (61g)	39
5.2.3.14. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2- piridinil)akrilat (62g)	39
5.2.3.15. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4- piridinil)akrilat (61h)	40
5.2.3.16. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4- piridinil)akrilat (62h)	40
5.2.3.17. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2- furanil)akrilat (61i).....	41
5.2.3.18. (E)-Metil 2-((2-benzotriazol-2-il)metil)-3-(2- furanil)akrilat (62i)	41

5.2.3.19. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (61j).....	42
5.2.3.20. (E)-Metil 2-((2-benzotriazol-2-il)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (62j).....	42
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	43
6.1. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	43
6.2. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	45
6.3. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-benzotriazolil)metil)-3-arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	47
KAYNAKLAR	50
EK-I <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-arilakrilatların ¹ H NMR ve ¹³ C Spektrumları.....	56
EK-II <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatların ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	66
EK-III <i>N</i> -Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3-arilakrilatların Bt ¹ ve Bt ² karakterizasyonuna ait ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	71
EK-IV <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-Im-, BenzIm- ve Bt-il(metil))-3-arilakrilatların GS-MS Spektrumları.....	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.1. Doğada bulunan bazı önemli heterosiklik bileşikler.....	1
1.2. İmidazol, benzimidazol ve benzotriazol içeren bazı ilaçlar.....	2
2.1. DABCO katalizörlüğünde gerçekleşen Baylis-Hillman reaksiyonunun mekanistik gösterimi.....	4
2.2. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan nükleofiller.....	5
2.3. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan bazı azabisiklik katalizörler.....	6
3.1. İmidazol, benzimidazol ve benzotriazol halkası içeren açilazollerin reaktivite değerleri.....	8
3.2. <i>N</i> -Açilimidazolün literatürdeki sentez yöntemleri.....	9
3.3. <i>N</i> -Açilimidazol kullanılarak yapılan bazı çalışmalar.....	9
3.4. <i>N</i> -Açilbenzimidazollerin literatürdeki sentez yöntemleri.....	10
3.5. Literatürde <i>N</i> -açilbenzimidazol kullanılarak gerçekleştirilen sentezler.....	10
3.6. <i>N</i> -Açilbenzotriazoller için literatürde yer alan sentez yöntemleri.....	11
3.7. <i>N</i> -Açilbenzotriazol kullanılarak yapılan bazı çalışmalar.....	12
4.1. <i>N</i> -Süstitüe azolakrilatların sentezi için kullanılan literatür yöntemleri.....	14
4.2. İmidazol (ImH) halkası.....	15
4.3. <i>N</i> -Süstitüe metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-arilakrilatların sentezi.....	16
4.4. Benzimidazol halkasının tautomer gösterimi.....	16
4.5. <i>N</i> -Süstitüe metil-2-((1-benzoimidazolil)metil)-3-arilakrilatların sentezi.....	17
4.6. Benzotriazol halkası.....	18
4.7. <i>N</i> -Süstitüe metil 2-((1- ve 2-benzotriazolil(metil))-3-arilakrilatların sentezi.....	20
6.1. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-arilakrilatlar için önerilen sentez mekanizması.....	44
6.2. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-benzimidazolil(metil))-3-arilakrilatlar için önerilen sentez mekanizması.....	46

6.3. <i>N</i> -Süstitüe-2-((1-benzotriazolil(metil))-3-irilakrilatlar için önerilen olası sentez mekanizması.....	48
6.4. Sentezlenen <i>N</i> -süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3-irilakrilat ürününün Ortep diyagramı.....	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

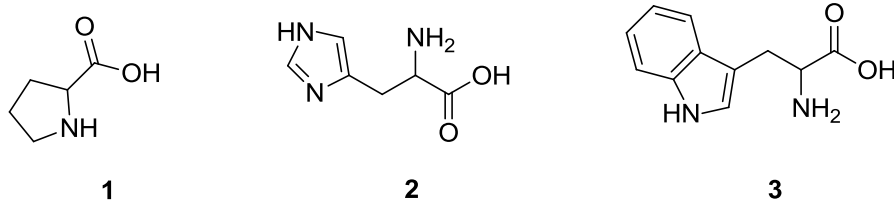
6.1. Sentezlenen <i>N</i> -süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-irilakrilatların % verimleri ve erime noktaları.....	43
6.2. Sentezlenen <i>N</i> -süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-iril akrilatların % verimleri ve erime noktaları.....	45
6.3. Sentezlenen <i>N</i> -süstitüe-2-((1- ve 2-benzotriazolil(metil))-3-irilakrilatların % verimleri ve erime noktaları.....	47

SİMGELER ve KISALTMALAR

AlBN	: Azobisizobütironitril
BenzIm	: Benzimidazol
BtH	: Benzotriazol
°C	: Celcius (Santigrat derece)
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
t	: Triplet
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
D	: Dublet
DABCO	: 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan
dd	: Dublet'in dubleti
EÇG	: Elektron Çekici Grup
E.N.	: Erime noktası
Hz	: Hertz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Im	: İmidazol
J	: Eşleşme Sabiti
m	: Multiplet
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	: Fenil
Pyr	: Piridin
R	: Alkil
S	: Singlet

1. GİRİŞ

Halkada karbon atomu dışında en az bir heteroatom bulunduran yapılara heterosiklik bileşikler denir. Doğada yaygın olarak bulunan bu bileşikler yaşamın sürdürülmesinde önemli bir rol oynarlar. Pirolin **1**, histidin **2** ve triptofan **3** gibi önemli aminoasitleri heterosiklik bileşiklere örnek olarak verebiliriz[1].

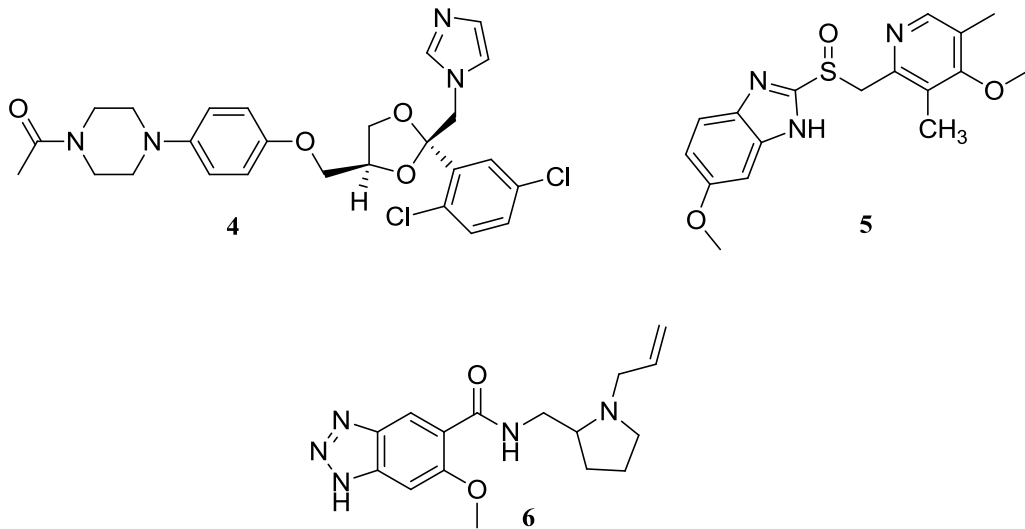


Şekil 1.1. Doğada bulunan bazı önemli heterosiklik bileşikler

Heterosiklik bileşiklerin yapısal farklılıkları fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip sayısız bileşiğin eldesine olanak sağlar. Bu sebeptendir ki heterosiklik bileşikler kozmetikten zirai mücadele ilaçlarına, gıda ve boya katkı maddelerinden yeni nesil polimerik katılara ve hatta akaryakıt ve benzin katkı maddelerine kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Şüphesiz ki heterosiklik bileşiklerin en önemli uygulama alanı biyolojik olarak aktif ve ilaç olarak kullanılacak bileşiklerin araştırıldığı ilaç kimyasıdır. Enfeksiyonları tedavi etmek için geliştirilen antimikrobiyal ajanlar geçtiğimiz yüzyılın en önemli tıbbi başarılarından biri olmuştur. Ancak, son yıllardaki artan antibakteriyel ve antifungal ilaç kullanımı bu ajanlara karşı direnç gelişimiyle sonuçlanmıştır. Mevcut antimikrobiyal ilaçlara karşı hızlı bir şekilde gelişen direnç sebebiyle, bakteri ve mantarların yol açtığı bulaşıcı hastalıklar dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu zorlukla mücadele etmenin bir yolu piyasada mevcut olan antibiyotiklerin doğru bir şekilde kullanımının sağlanması; bir diğeri ise yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesidir [1, 2].

Heterosiklik kimya tarihinde önemli bir rol oynayan azoller yapılarında azot içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler doğal ve sentetik birçok maddenin yapısında buldukları için farmasötik kimyada önemli bir yere sahiptirler. Azoller yapılarında barındıran bileşikler bakterilere, protozoa ve

helmintik türlere karşı etki gösterdikleri gibi mantarlara ve amiplere karşı da etki gösterirler. Bu yüzden birçok ilaç aktif bileşiğin yapısında azot içeren halkalara rastlanır. Sübstitüe azoller, bis azoller, azinler ve bis azolazinler antifungal, antiviral, antitümör, antienflamatuar, antiparazitik ve antialerjik etkili ilaçların öncül maddesidir [3]. Ketokonazol **4**, Omeprazol **5** ve Alizaprit **6** piyasada mevcut azol içeren ilaçlardan sadece bir kaçıdır. Bir imidazol türevi olan Ketokonazol **4** mantarlara karşı etki gösteren bir antibiyotiktir [4]. Mantarların sebep olduğu ağız, boğaz, yemek borusu, akciğer, idrar torbası veya cilt gibi vücudun çeşitli bölgelerindeki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Benzimidazol türevi olan Omeprazol **5** peptik ülser ve reflüde kullanılan bir proton pompa inhibitörü ilaç etken maddesidir [5]. Mide bulantısı ve kusma tedavisinde kullanılan Alizaprit **6** ise benzotriazol türevidir [6].



Şekil 1.2. İmidazol, benzimidazol ve benzotriazol içeren bazı ilaçlar

Yapısında azol grubu içeren bir diğer heterosiklik bileşik bir amit olan açilazollerdir. Normal amitlere oranla, nükleofilik reaksiyonlarda oldukça yüksek reaktivite gösterirler. Bu reaktivitenin derecesi halkadaki azot atomunun sayısına ve konumuna göre değişir. Ayrıca, aromatik karakterleri de reaktivitelerini olumlu yönde etkiler. Nükleofilik reaksiyonlarda gösterdikleri yüksek reaktivitelerinin yanı sıra, kolay hazırlanmaları ve yumuşak şartlarda reaksiyon vermeleri

nedeniyle sentetik organik kimyada birçok bileşimin hazırlanmasında alternatif yollar sunar [7].

Heterosiklik kimya tarihinde ve organik sentezlerde önemli bir yere sahip olan azollerin ve bunları yapısında barındıran bileşiklerin sentezine yönelik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Farmasötik kullanım açısından çoklu fonksiyonelliğe sahip ve daha fazla seçim şansı sunan azol içeren bileşikler için yeni sentez yöntemlerine her zaman ihtiyaç duyulmaktadır.

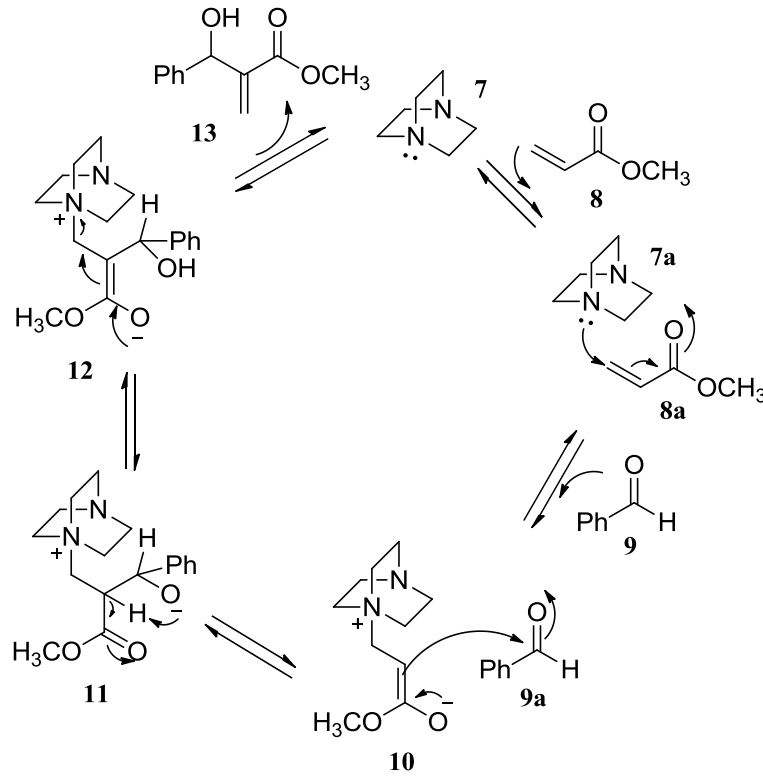
Baylis-Hillman katılma ürünleri yapılarında birbirine yakın konumda bulunan hidroksil, çift bağ ve elektron çekici bir grup gibi üç farklı fonksiyonel grup bulundurlar. Bu sayede çeşitli kimyasal dönüşümlerin gerçekleşebilmesi için uygun bir platform sunarlar. Bu ürünler heterosikliklerin ve biyolojik olarak aktif birçok bileşimin sentezinde kullanılan çok değerli sentetik yardımcılarıdır [8, 9].

Bakterilerin mevcut ilaçlara karşı küresel boyutta direnç geliştirmesi ve azolleri içeren bileşiklerin geniş bir spektrumda farmakolojik aktivite göstermeleri sebebiyle, bu tez çalışmasında geleneksel yöntemle sentezlenen Baylis-Hillman katılma ürünleri ile *N*-açilazoller arasındaki reaksiyondan, literatürden farklı yeni bir yöntem kullanılarak, *N*-süstitüe azolakrilatların sentezinin stereo- ve regioseçici olarak tek basamakta gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

2. BAYLIS-HILLMAN REAKSİYONLARI

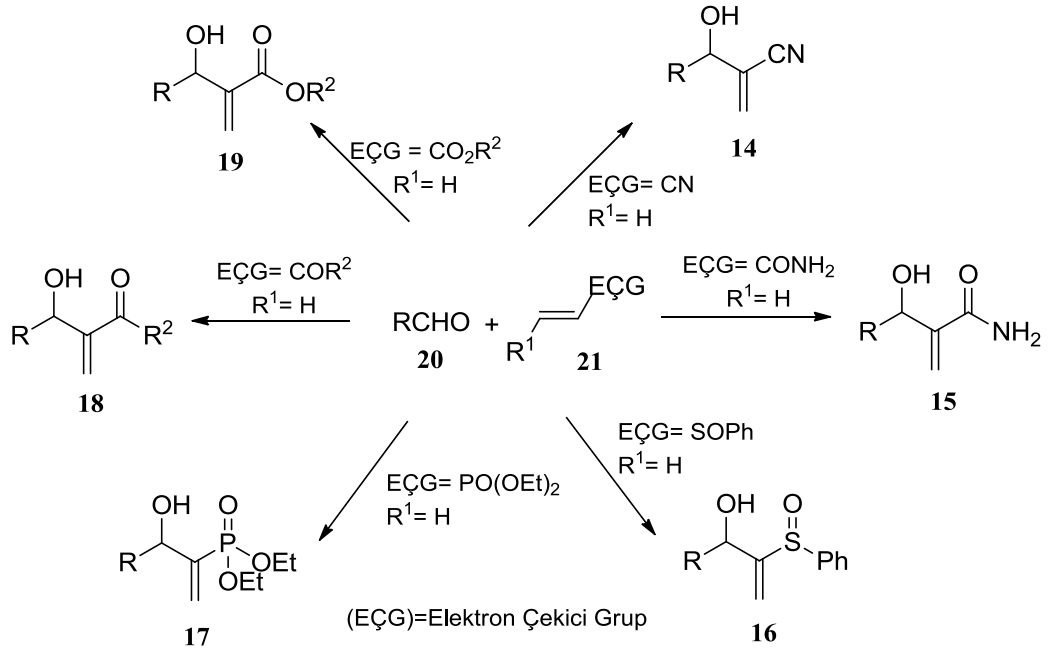
Baylis-Hillman reaksiyonları yumuşak koşullarda C-C bağı oluşumuna yol açtığı için organik kimya alanında çalışanların büyük ilgisini çekmiştir. Bu reaksiyonlar çok yavaş gerçekleşir, fakat geniş çaplı substrat ve katalizör kullanımına sahip olması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca, reaktantlardan gelen tüm atomlar sonuç ürününde yer aldığı için atom ekonomik olarak adlandırılır.

Baylis-Hillman reaksiyonları sonucunda elde edilen ürünler aktif alken türevi ile çeşitli elektrofiller arasındaki reaksiyonun bir tersiyer amin tarafından katalizlenmesi sonucu oluşan allilik alkollerdir. Bu ürünlerin kullanıldığı sentez reaksiyonları stereoselektif, regioselektif ve/veya kemoselektif olmaları nedeniyle sentetik organik kimya açısından önem taşır. Baylis-Hillman reaksiyonları üç basamakta tamamlanır. İlk olarak katalizörün aktif alkene Michael tipi katılması gerçekleşir. Bu basamağı aldol kondenzasyonu takip eder. Daha sonra proton göçü ve katalizörün ayrılışı ile allilik alkol elde edilir [8, 9] (Şekil 2.1).



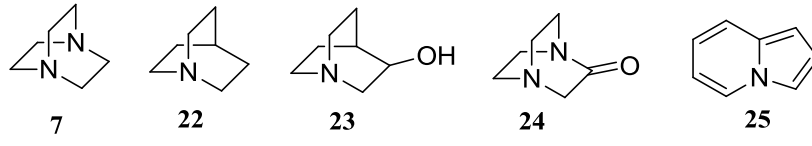
Şekil 2.1. DABCO katalizörlüğünde gerçekleşen Baylis-Hillman reaksiyonunun mekanistik gösterimi

Baylis-Hillman ürünleri hidroksil, çiftli bağ ve elektron çekici grup olmak üzere üç farklı grubu yapısında barındırdığı için birçok kimyasal dönüşüme mükemmel bir platform sunarlar. Bu yüzden bu ürünleri sentezlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda aktif alken türevi olarak alkil vinil ketonlar, alkil/aril akrilatlar, akrilonitriller, akrilamidler, vinil sülfonatlar ve vinil fosfonatlar nükleofil kaynağı olarak kullanılmıştır (Şekil 2.2). Bu bileşikler bir dizi karbon elektrofille eşleştirilmiş ve multifonksiyonel birçok bileşik elde edilmiştir. Elektrofil ana kaynağı olarak çoğunlukla alifatik, aromatik veya heteroaromatik aldehitler kullanılmıştır [8, 9].



Şekil 2.2. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan bazı nükleofiller

Bu reaksiyonlarda katalizör olarak en çok diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) **7** tercih edilse de, kuinüklidin **22**, 3-hidroksi kuinüklidin (3-HQD) **23**, 3-kuinüklidon **24** ve indolizin **25** gibi diğer bazı üçüncül amin katalizörlerde kullanılmaktadır [8, 9] (Şekil 2.3).

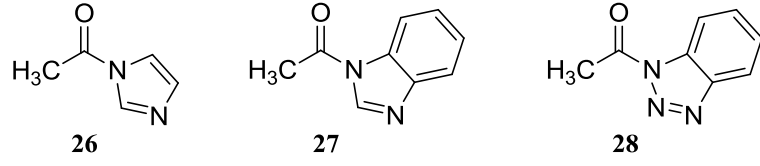


Şekil 2.3. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan bazı azabisiklik katalizörler

3. AÇILAZOLLER

Açilazoller, yapılarında bulunan azot atomu aynı zamanda bir azol halkasının da parçası olan heterosiklik amitlerdir. Azolitler olarak da adlandırılan açilazoller normal amitlerin aksine nükleofilik reaksiyonlarda bir hayli yüksek reaktivite gösterirler. Hatta bu reaktivite karşılık gelen asit klorürlerin veya anhidritlerin gösterdiğiyle hemen hemen aynı düzeydedir. Halkadaki azot sayısı ve konumu açilazollerin reaktivitelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Azot sayısı ve konumu karbonil grubunun elektron çekici etkisini ve azol halkasının çıkıcı grup özelliğini de belirler. Tek halkalı veya bitişik halkalı azol grubu içeren açilazollerin reaktiviteleri ve bağlı buldukları grup içerisindeki reaktivite sıraları azol halkasının yarı aromatik karakteriyle açıklanabilir. Açil grubu bağlı azotlar üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftleri azol halkasındaki π sistemine katkı sunduğu için azot halkası üzerinde kısmi pozitif yük oluşturur. Bu da karbonil grubu üzerinde elektron çekici bir etki oluşturur. Böylece bu gruplar nükleofilik saldırılara karşı daha elverişli hale gelirler. Ayrıca, halkadaki azot sayısı arttıkça azollerin çıkıcı grup özelliği, özellikle protik çözücülerde artmaktadır. Diğer bir deyişle, açilazollerde azot sayısı arttıkça reaktivitenin de anormal şekilde arttığı gözlenmektedir. Azol halkasında eşit sayıda azot bulunduran izomerik açilazollerde birbirine komşu azot atomu sayısı arttıkça reaktivite düşer. Bunun nedeni, birbirine komşu olan azot atomları elektron yoğunluğunu karbon atomu ile ayrılmış azotlar kadar iyi dağıtamazlar. Yüksek reaktivitelerinin yanı sıra kolay hazırlanmaları ve yumuşak şartlarda reaksiyon vermeleri nedeniyle birçok bileşiğin sentezinde açilazollere sıklıkla başvurulur. Bu bileşikler laboratuvar koşullarında uzun süre muhafaza edilebilirler. Reaksiyonları ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilebilir [7].

Aktif asit türevlerinin kolaylıkla elde edilebilen bir sınıfını temsil eden açilazollere *N*-açilimidazolü **26**, *N*-açilbenzimidazolü **27** ve *N*-açilbenzotriazolü **28** örnek verebiliriz. Bu bileşiklerin de dahil olduğu açilazoller çok yönlü açılama ajanları olarak bilinirler. İmidazol yerine azol halkasına bitişik benzen halkası içeren benzimidazol veya benzotriazol bağlandığında açilazolün reaktivitesinin düştüğü gözlenmektedir [7] (Şekil 3.1).

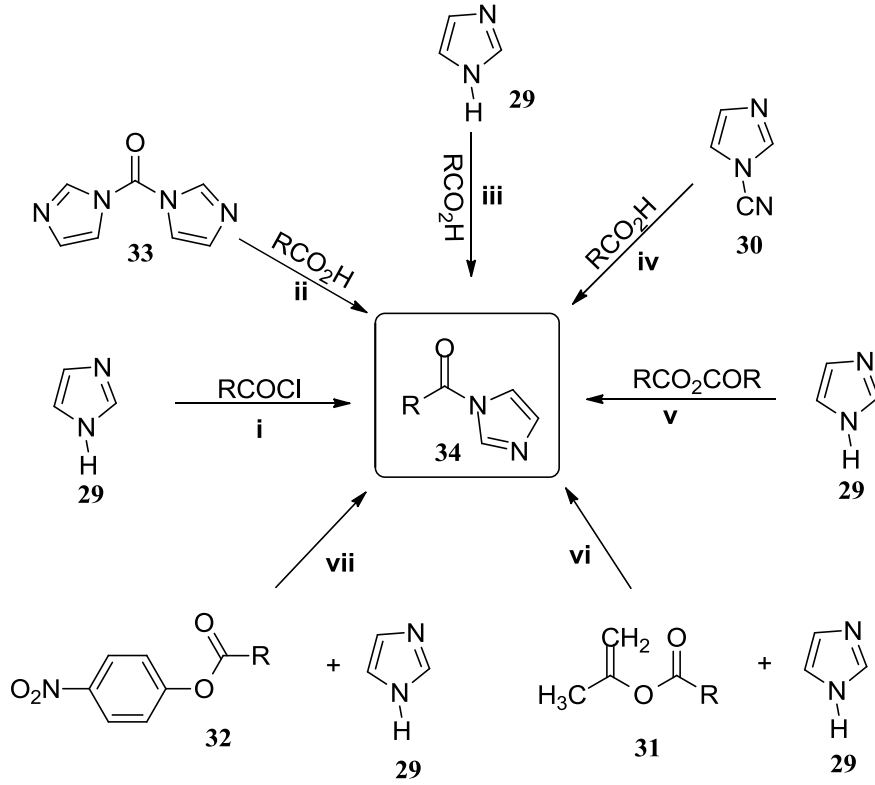


<i>Reaksiyon Hiz Sabiti=</i>			
$k'.10^5 [\text{sec}^{-1}]$	28.2	0.92	10.0

Şekil 3.1. İmidazol, benzimidazol ve benzotriazol halkası içeren açilazollerin reaktivite değerleri

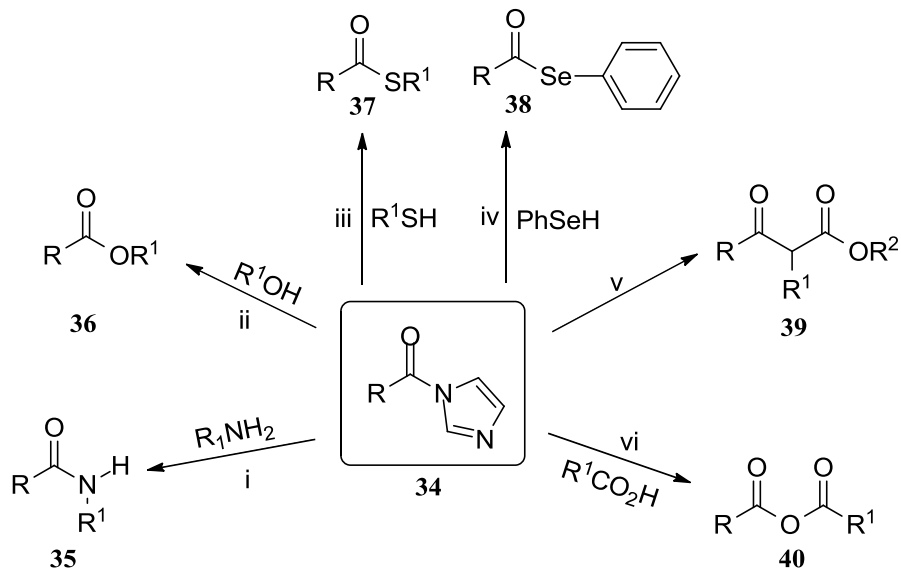
N-Açilimidazoller **26** genellikle yumuşak açılme ajanları olarak kabul edilirler, fakat tıpkı diğer açılme reaktiflerinde olduğu gibi reaktiviteleri sterik ve elektronik faktörlere bağlıdır. Karşılık gelen asit klorürlerine kıyasla reaktivitelerinin daha düşük olmasına rağmen daha kararlıdır ve kullanımları daha kolaydır. Bu düşük reaktiviteleri yüzünden reaksiyonları çok yavaş gerçekleşir. *N*-Açilimidazollerin **26** reaktiviteleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Yapıda büyük kütleli veya elektron verici grupların varlığı reaktivitelerini düşürebilmektedir. *N*-Açilimidazoller **26** %3'lük trifloroasetikasit (TFA)-kloroform içerisinde oldukça kararlı olmalarına karşın bazik koşullarda çok kararlı değildirler [7].

N-Açilimidazollerin **26** açılme reaksiyonlarında tercih edilmesinin sebebi imidazolün ucuz ve kolay bulunan bir bileşik olmasıdır. Sadece açılme ajanı olarak değil aynı zamanda biyomoleküllerin imidazol yapıtaşları olarak da karşımıza çıkarlar. Düşük maliyette ve yumuşak reaksiyon koşullarında kolayca sentezlenebilen *N*-açilimidazoller **26** biyolojik aktiviteleri sebebiyle sentetik organik kimya açısından önemli bileşiklerdir ve literatürde i) imidazol ve açilklorür arasındaki reaksiyon [10, 11], ii) 1,1'-karbonildiimidazol ve karboksilik asitler arasındaki reaksiyon [12, 13], iii) imidazol ve karboksilik asitler arasındaki reaksiyon [14], iv) 1H-imidazol-1-karbonitril ile karboksilik asitler arasındaki reaksiyon [15], v) imidazol ve anhidritler arasındaki reaksiyon [16], vi) izopropenil asetat ile imidazol arasındaki reaksiyon [17] ve vii) *p*-nitrofenil asetat ve imidazol arasındaki reaksiyon [18] olmak üzere 7 farklı yöntemle sentezlenmiştir (Şekil 3.2).



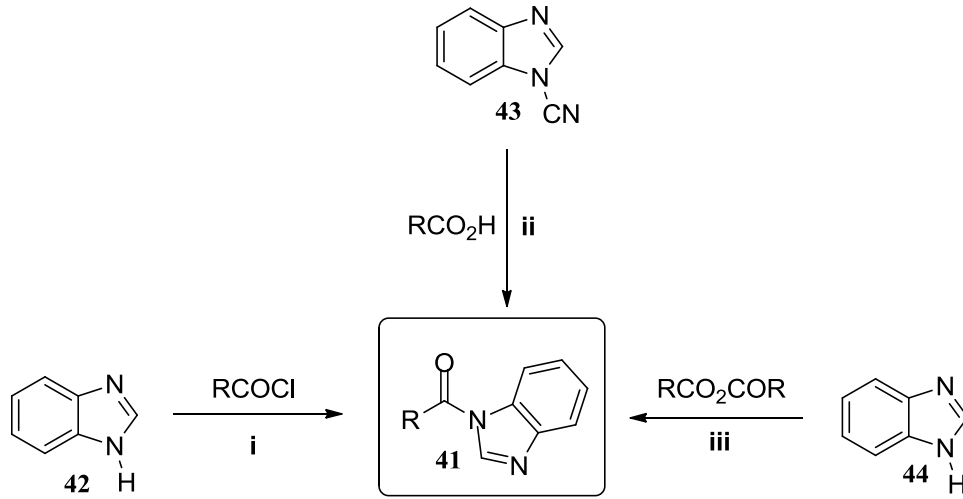
Şekil 3.2. *N*-Açilimidazolün literatürdeki sentez yöntemleri

Bu bileşikler literatürde i) amitleri [13], ii) esterleri [7], iii) tiyoesterleri [7], iv) selenoesterleri [7], v) betaketo esterleri [19] ve vi) anhidritleri [20] hazırlamak amacıyla kullanılmıştır (Şekil 3.3).



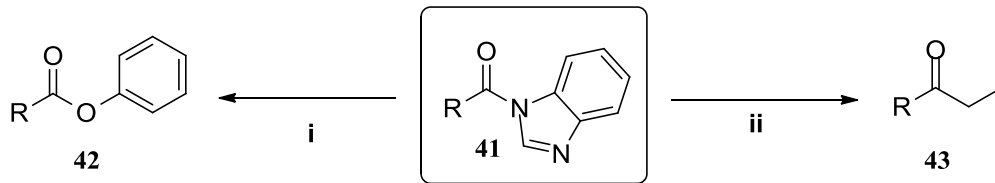
Şekil 3.3. *N*-Açilimidazol kullanılarak yapılan bazı çalışmalar

N-Açilbenzimidazollerdeki **27** benzimidazolün çıkıcı grup özelliği diğer azol türlerine (benzotriazol, imidazol vb.) kıyasla çok iyi değildir. Açılme ajanı olarak kullanılmak yerine daha çok benzimidazol çekirdeğini yapısında muhafaza eden daha kompleks yapıların sentezinde ara ürün olarak kullanılmışlardır [21, 22]. Bu sebeple literatürde *N*-açilbenzimidazollerin **27** sentezine yönelik çok az çalışma mevcuttur. Bu bileşikler, i) benzimidazolün asetil klorürle reaksiyonundan [23], ii) siyanobenzimidazolün bir asitle reaksiyonundan [24] ve iii) benzimidazolün anhidritlerle reaksiyonundan [25] sentezlenebilmektedir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. *N*-Açilbenzimidazollerin literatürdeki sentez yöntemleri

N-Açilbenzimidazoller **27** literatürde i) ester [26] ve ii) ketonların [27] sentezinde kullanılmışlardır (Şekil 3.5).

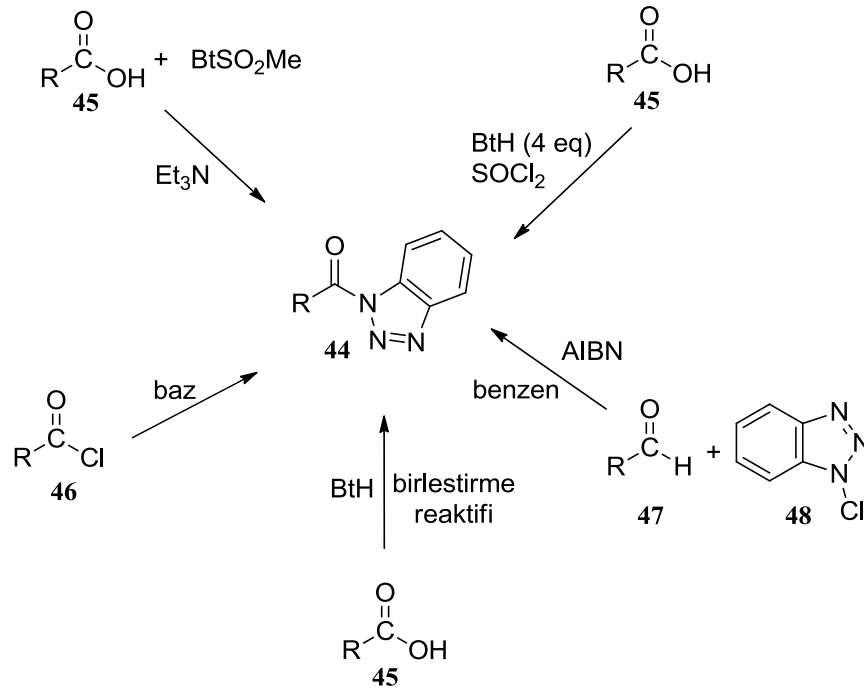


Şekil 3.5. Literatürde *N*-açilbenzimidazol kullanılarak gerçekleştirilen sentezler

N-Açilbenzotriazoller **28** genellikle kristal yapılu katı bileşiklerdir. Benzotriazol ile çeşitli karboksilik asit ve türevleri arasındaki yer değiştirme

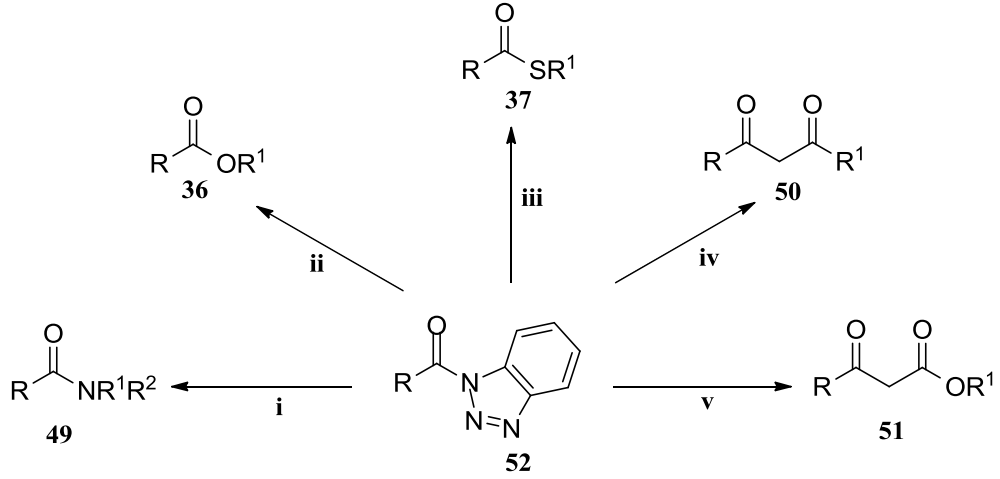
reaksiyonlarından kolaylıkla elde edilirler. Organik çözücülerde çözünürlükleri iyidir. Nem çekmezler, hava ile temas ettiğinde kararlıdır, tartılabilir ve bozunmadan saklanabilirler. Sulu ortamlarda kullanılabilirler. Geniş bir aralıktaki fonksiyonellikle uyumludurlar. Kiral kararlılığa sahiptirler ve seçicidirler. Karboksilik asitlerden direkt olarak elde edilebilirler ve benzotriazol reaksiyon sonunda geri kazanılıp tekrar kullanılabilir [28].

Literatürdeki *N*-açilbenzotriazollerin **28** sentezine yönelik kullanılan yöntemleri 5 başlık altında toplayabiliriz. Bu yöntemler **i)** kendilerine karşılık gelen asit klorürler ile çeşitli benzotriazol türevleri arasındaki reaksiyonunu [7, 29], **ii)** trietil amin varlığında karboksilik asitlerin metilsülfonilbenzotriazol ile reaksiyonunu [30], **iii)** fazla miktarda kullanılan benzotriazol varlığında karboksilik asitlerin tiyonil klorür ile muamelesini [28], **iv)** çeşitli aldehitlerle *N*-klorobenzotriazol arasında geçen reaksiyonunu [31] ve **v)** karboksilik asitlerin birleştirme (coupling) reaktifleri kullanılarak benzotriazol ile reaksiyonunu [32] içermektedir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. *N*-Açilbenzotriazoller için literatürde yer alan sentez yöntemleri

N-, O-, S- ve C- açılme ajanı olarak *N*-açilbenzotriazol 28 i) amitlerin [30, 33], ii) esterlerin [34], iii) tiyoesterlerin [34], iv) ketonlar [35] ve diketonlar [36] ile v) betaketo esterlerin [37] sentezinde yaygın olarak kullanılırlar. Literatürde çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanıldıklarına dair yayınlarda mevcuttur [38, 39] (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. *N*-Açilbenzotriazol kullanılarak yapılan bazı çalışmalar

4. N-SÜBSTİTÜE AZOLAKRİLATLARIN SENTEZİ

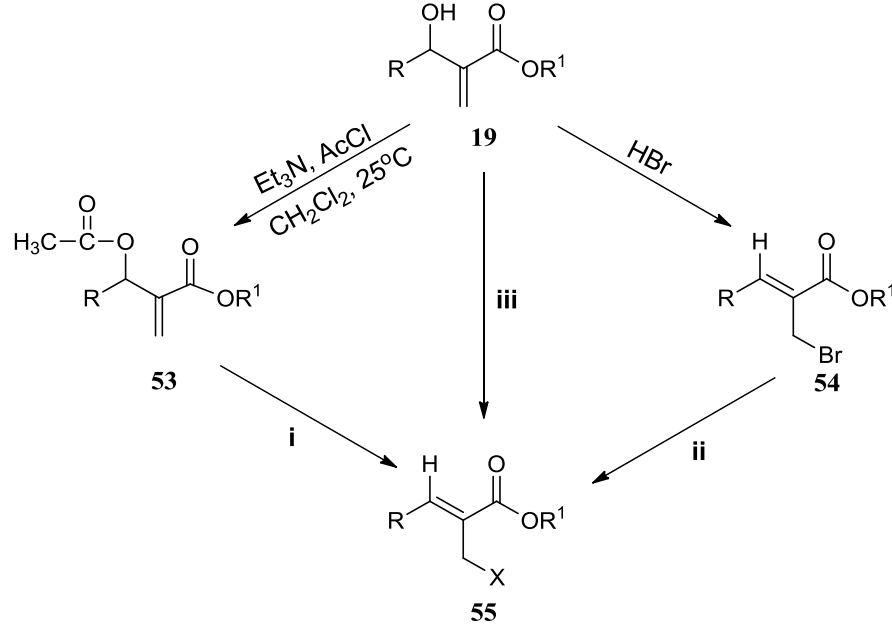
Azoller iki veya daha fazla heteroatom içeren ve bu atomlardan en az biri azot olan beş üyeli aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler özellikle gösterdikleri antifungal aktivite ile bilinirler. Bu yüzden azol grubu antifungal ajanlar mantarların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde ilk sırada tercih edilen ilaçlardandır. Bu enfeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde, HIV virüsünden kaynaklı veya organ nakli sonrasında sıklıkla yaşanmaktadır. Klinik kullanım için geliştirilen azol antifungal ajanların hepsi mantardaki enzimin aktif kısmını bloke ederek iş görürler [40].

Azoller taşıdıkları heteroatomlar sebebiyle elektronca zengin sistemlerdir. Bu sayede, koordinasyon bağları, hidrojen bağları, Van der Waals bağları vb. gibi zayıf etkileşimlerle çeşitli enzimlere ve reseptörlere kolayca bağlanırlar. Ayrıca birçok azol halkasına doğal bileşiklerin yapısında sıklıkla rastlanmaktadır. Bu yüzden bu halka sistemleri çok fonksiyonlu ilaç moleküllerini sentezlemek için kullanılırlar. Her geçen gün daha güçlü farmakolojik etkiye sahip, düşük toksisite ve yan etki gösteren, farmakokinetik özellikleri daha iyi olan birçok yeni azol bileşiği aday ilaçlar arasına katılmaktadır. Bu bileşikler, antifungal aktivitenin yanında, antikanser, antibakteriyel, antiviral, antiparasitik, antihistaminik, antihipertansif, antienflamatuar ve analjezik gibi aktiviteler de gösterirler [41-43].

Mantarların yol açtığı enfeksiyonların çok hızlı ilerlemesi, teşhis ve tedavilerinin zor olmasının yanında kullanımda olan mevcut ilaçlar patojenlerin yol açtığı ilaç direnci yüzünden giderek etkisizleşmeye başlamıştır. Bu yüzden, yeni ilaçlar geliştirmeye yönelik ihtiyaç sürekli hale gelmiştir.

Baylis-Hillman ürünlerinin farklı fonksiyonelliğe sahip birçok bileşik için uygun bir platform sunması ve azolleri içeren bileşiklerin yüksek farmakolojik aktivite göstermesi sebebiyle bu tez çalışmasında *N*-açılazoller kullanılarak çeşitli *N*-süstitüe azolakrilatların sentezi hedeflenmiştir. Literatürde bu bileşikler 3-hidroksi-2-metilen-alkanoatlardan yola çıkılarak üç farklı yöntemle hazırlanmışlardır. İlk iki yöntemde (i ve ii) azol akrilatlar bir ara ürün üzerinden iki basamakta elde edilmişlerdir [44-48]. Diğer yöntemde (iii) 1,1'-

karbonildimidazol kullanılarak tek basamakta azol akrilat sentezi gerçekleştirilmiştir [49] (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. N-Süstitüe azolakrilatların sentezi için kullanılan literatür yöntemleri

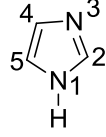
4.1. N-Süstitüe Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-irilakrilatlar

İmidazol (ImH), yapısında birbirine komşu olmayan iki azot atomu içeren beş üyeli aromatik heterosiklik bir halkadır (Şekil 4.2). H atomu yapıdaki her iki azot atomuna da bağlanabildiği için 1H ve 3H imidazol olmak üzere iki eş değer tautomerik forma sahiptir. Yüksek polarlığa sahip bu bileşiğin hesaplanmış dipol momentü 3,61D'dir. Su ve polar çözücülerde kolaylıkla çözünür. Bunun yanında hem asit hem de baz olarak davranabildiği için amfoteriktir. Beş üyeli diğer heterosikliklerle kıyaslandığında çok yüksek kaynama noktasına sahiptir. Bu da imidazol molekülleri arasındaki hidrojen bağının varlığını göstermektedir.

Hidrojen bağı yapabilmesi ve sahip olduğu yüksek polariteden dolayı hedef molekülün farmakokinetik özelliklerini geliştirmekte kullanılan imidazol aynı zamanda çözünürlüğü de arttırmaktadır.

İlk olarak 1858'de Heinrich Debus tarafından sentezlenen imidazol, histidin ve histamin gibi birçok doğal bileşiğin yapısında sık karşılaştığımız bir

bileşendir. Doğal bileşiklerle olan yapısal benzerliği yüzünden imidazol bileşikleri diğer bazı heterosikliklere kıyasla proteinlere kolaylıkla bağlanabilir. Yani imidazol daha iyi farmakodinamik özellikler sunar [41].



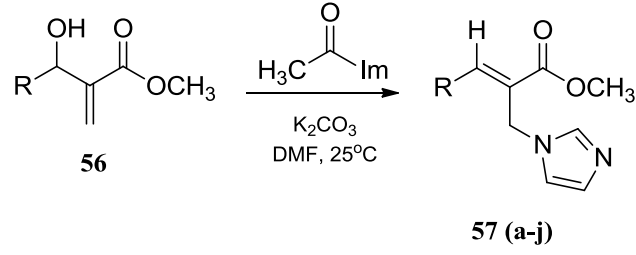
Şekil 4.2. İmidazol (ImH) halkası

İmidazol ve *N*-süstitüe türevlerinin antimikrobiyal, antienflamatuar, analjezik, antidepresan, antikanser, antiviral gibi çeşitli farmakolojik ve biyolojik aktiviteler gösterdikleri araştırmalarla ortaya çıkarılmıştır [41, 50]. İmidazol yapısı içeren ve ilaç olarak kullanılan birçok bileşik bilinmektedir. Örneğin, *N*-süstitüe imidazol türevleri olan ketokonazol, mikonazol, genakonazol ve bifonazol mantarların sebep olduğu birçok enfeksiyonun tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır.

1-(2-Hidroksietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) antibakteriyel ajan olarak trikomoniyaz tedavisinde kullanılmaktadır. Misonidazol ve klotrimazol kanser tedavisinde kullanılan yine *N*-süstitüe imidazol türevleridir. Başka bir *N*-süstitüe imidazol türevi olan Losartan ise antihipertansif olarak kullanılmaktadır [41, 50].

İmidazol içeren ilaçların tedavi edici özelliklerinin yüksek olması ilaç kimyası alanında çalışanları yeni birçok kemoterapötik ajanın sentezlenmesi için cesaretlendirmiştir. *N*-süstitüe imidazollerin hazırlanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ancak, şu ana kadar multifonksiyonel imidazol türevlerinin birkaç basamakta hazırlanması bir hayli sınırlıdır. Bu bileşikleri hazırlamak için daha etkili yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır.

İmidazol halkasının farmakolojik kabiliyetinden dolayı tezin bu aşamasında aşağıdaki akım şeması takip edilerek *N*-süstitüe metil 2-((imidazolil)metil)-3-irilakrilatların sentezi hedeflenmiştir (Şekil 4.3).

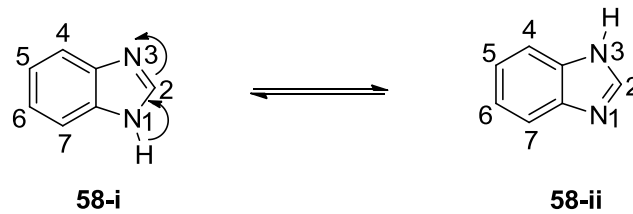


- 57a:** Ph
57b: 4-CH₃-Ph
57c: 4-OCH₃-Ph
57d: 2-NO₂-Ph
57e: 4-F-Ph
57f: 3-Cl-Ph
57g: 2-Piridil
57h: 4-Piridil
57i: 2-Furil
57j: 2-(3-CH₃-tiyofenil)

Şekil 4.3. *N*-Süstitüe metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-arilakrilatların sentezi

4.2. *N*-Süstitüe Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatlar

Doğada bisiklik halde bulunan benzimidazol, yapısında kaynaşık haldeki benzen ve imidazol halkalarını içermektedir (Şekil 4.4). Yapıda birinci ve üçüncü konumdaki azotlar arasında hızlı bir proton değişimi gerçekleşmektedir. Oluşan iki tautomerik yapı birbirinin kimyasal olarak eşdeğeridir [42, 51, 52].



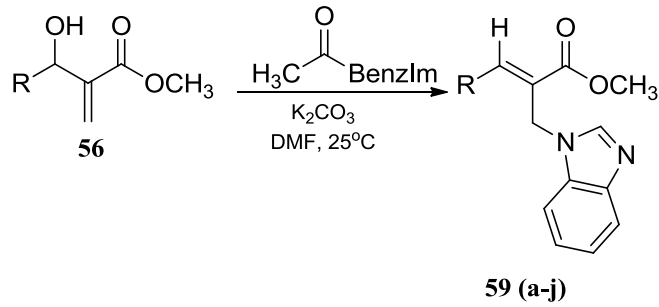
Şekil 4.4. Benzimidazol halkasının tautomer gösterimi

Bilinen en eski heterosikliklerden biri olan benzimidazol ilk olarak 1800'lü yıllarda sentezlenmiştir. 1990 yılında florür ve propilen gibi çeşitli grupların süstitüsyonu ile bazı türevleri hazırlanmış ve bu yeni bileşikler artan kararlılıklarının ve biyoyararlanımının yanında belirgin bir biyolojik aktivite göstermişlerdir. Yine 1991'de benzimidazolün *N*-süstitüe türevleri hazırlanmış

ve hazırlanan bu bileşiklerin antiülser aktivitelerinin iyi olduğu rapor edilmiştir [42, 51, 52].

Benzimidazol bazı nükleotitlere yapısal olarak benzemektedir. Bu sebeple, proteinler, enzimler ve reseptörler gibi makro moleküllerle etkileşebilir. B12 vitamininde kobalt için aksiyal ligand sağlayan bileşik de, benzimidazolün 5,6-dimetil süstitüe türevidir. Antihistaminik etkiye sahip Astemizol, proton bomba inhibitörleri Omeprazol ve Lansoprazol, antihelmintik etkiye sahip Mebendazol, antiviral etkiye sahip Enviroksim klinik olarak onaylanmış benzimidazol içeren ilaçlardan sadece birkaçıdır [42]. Bu sebeple benzimidazol ilaç kimyasında önemli ve önceliği olan bir farmakordur ve bu halka sistemini içeren bileşiklerin sentezi yeni ilaçların keşfinde önemli bir sentetik stratejidir.

Benzimidazol yapısının doğal ve sentetik ilaç aktif bileşiklerin yapısında yaygın olarak bulunmasından dolayı tezin bu aşamasında aşağıdaki akım şeması takip edilerek *N*-süstitüe metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arylakrilatların sentezi amaçlanmıştır (Şekil 4.5).

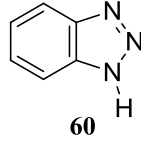


- 59a:** Ph
- 59b:** 4-CH₃-Ph
- 59c:** 4-OCH₃-Ph
- 59d:** 2-NO₂-Ph
- 59e:** 4-F-Ph
- 59f:** 3-Cl-Ph
- 59g:** 2-Piridil
- 59h:** 4-Piridil
- 59i:** 2-Furil
- 59j:** 2-(3-CH₃-tiyofenil)

Şekil 4.5. *N*-Süstitüe metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arylakrilatların sentezi

4.3. N-Süstitüe Metil 2-((1-benzotriazolil(metil))-3-irilakrilatlar

Benzotriazol 1,2,3- triazol ve benzen halkasının birleşiminden oluşan bisiklik heteroaromatik bir sistemdir (Şekil 4.6). Etanol, benzen, kloroform, dimetilformamit (DMF) ve toluende çözünürlüğü yüksektir. pKa değeri 8.2 olduğu için bazik çözücülerde çözünürlüğü daha iyidir. Benzotriazol türevleri UV altında kolaylıkla incelenebilir. Bu sayede reaksiyonları kolaylıkla takip edilir. Birçok benzotriazol türevi kristal yapıda ve kararlı olduğundan laboratuvar koşullarında uzun süre muhafaza edilir [53].



Şekil 4.6. Benzotriazol halkası

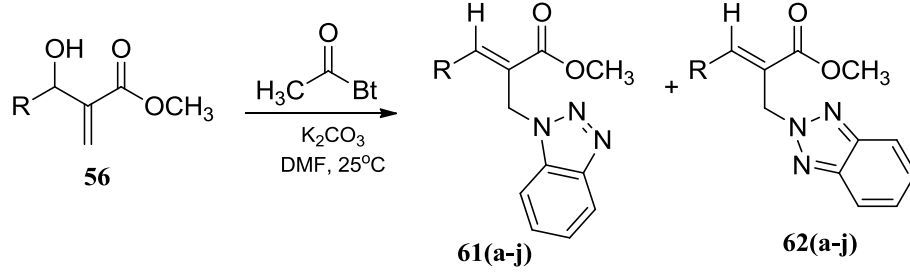
Ucuz, zehirli olmayan ve bir hayli kararlı olan benzotriazol çeşitli reaksiyonlarla moleküllere kolaylıkla bağlanır. Bağlı olduğu grupları farklı şekillerde aktive eder. Örneğin, iyi bir çıkıcı grup olarak benzotriazol daha sonradan çeşitli nükleofillerle reaksiyona girebilen bir kation oluşturabilir. Aynı zamanda proton aktivatörü olarak bilinir. Bu özelliği sayesinde sonuç anyonunu kararlı kılarak bağlı bulunduğu α -protonunu aktive eder ve ayrılmasını kolaylaştırır. Yani, çeşitli elektrofillerle reaksiyona olanak sağlar. Eğer her ikisi de aynı karbona bağlıysa benzotriazol diğer çıkıcı grubun çıkması ile oluşan kasyonu kararlı kılmak için elektron verebilir. Ayrıca, radikal başlatıcı (radikal prekürsör) olarak da bilinir. Reaksiyonlar esnasında bir hayli kararlıdır ve reaksiyon sonunda ortamdaki kolaylıkla uzaklaştırılırlar. Çok reaktif ve tehlikeli olan halojenli benzerlerine kıyasla reaksiyonlarda kullanımları daha kolaydır [53].

Son zamanlarda birçok 1H ve 2H benzotriazol türevi sahip oldukları çeşitli farmasötik aktiviteler yüzünden farmasötik kimyada, tarımda ve endüstride yaygın bir uygulama alanı kazanmıştır. Bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan antiemetik etkiye sahip Alizaprit ve nonsteroidal aromataz inhibitörü Vorozal'ü benzotriazol içeren ilaçlara örnek olarak verilebilir [54, 55]. Bazı benzotriazol

türevlerinin antimikrobiyal, analjezik, antiviral, antiinflamatuvar, antihelmintik ve antikanser gibi etkiler gösterdiği literatürde rapor edilmiştir [56, 57]. 1-Alkilbenzotriazol veya bunların 4-nitro türevleri herbisitler, insektisidler ve akarisitler olarak tarım alanında ilgi çekmektedir. Biyolojik aktivitelerinin yanında benzotriazolün bazı önemli endüstriyel uygulamaları da bilinmektedir. Örneğin boyar madde, floresan bileşikler, korozyon inhibitörleri ve fotostabilizatörler bunlara dahildir [58]. Uygulama alanının bu kadar geniş olmasına rağmen benzotriazol halkasını içeren hiçbir doğal ürünün bugüne kadar izole edilememiş olması bir hayli ilginçtir. Bu yüzden, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir bileşik olan benzotriazol, yeni yardımcıların ve sintonların potansiyel bir kaynağı olarak kabul edilir.

Yukarıda anlatılan tüm bu özellikler kimyacıların ilgisini arttırmış ve benzotriazol ortamlı yeni heterosiklik iskeletlerin geliştirilmesi için muazzam bir ivme kazandırmıştır. Benzotriazol metodolojisinin sağladığı avantajlardan ötürü uygulama alanı bir hayli genişlemiştir. Günümüze kadar çok sayıda yöntem bu bileşikler sentezlemek veya modifiye etmek için geliştirilmiştir. Bu yöntemler geniş bir aralıkta benzotriazol türevlerinin sentezine olanak sağlayabilmesine rağmen çok fonksiyonlu benzotriazol bileşiklerinin daha az basamakta hazırlandığı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Doğal bileşiklerin yapısında karşılaşılmayan benzotriazol birçok önemli ilaç aktif bileşiğin iskeletini oluşturduğu için çalışmamızın son aşamasında aşağıdaki akım şeması takip edilerek *N*-süstitüe metil 2-((benzotriazolil(metil))-3-irilakrilatların sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 4.7).



- 61, 62a:** Ph
61, 62b: 4-CH₃-Ph
61, 62c: 4-OCH₃-Ph
61, 62d: 2-NO₂-Ph
61, 62e: 4-F-Ph
61, 62f: 3-Cl-Ph
61, 62g: 2-Piridil
61, 62h: 4-Piridil
61, 62i: 2-Furil
61, 62j: 2-(3-CH₃-tiyofenil)

Şekil 4.7. N-Süstitüe metil 2-((1- ve 2-benzotriazolil(metil))-3-arilakrilatların sentezi

5. DENEYSEL ÇALIŞMA

5.1. Materyal

5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler

Bu çalışmada kullanılan reaktifler benzotriazol, imidazol, benzimidazol, K_2CO_3 Aldrich markadır. Çözücü olarak kullanılan CH_2Cl_2 , DMF ve EtOAc Riedel-de Haën markadır. CH_2Cl_2 moleküler-siv ile kurutulduktan sonra kullanılmıştır.

5.1.2. Kullanılan cihazlar

Ürünlerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin ilk analizleri kimya bölümünde bulunan cihazlarla yapıldı, erime noktaları Mettler Toledo MP90 cihazı ile tayin edildi. GC-MS analizleri Kimya bölümünde bulunan Thermo-Trace GC Ultra ve Thermo Polaris Q GC-MS cihazlarıyla, IR'leri Bruker Infrared Spektroskopisi FT-IR cihazı ile alındı. *N*-Süstitüe-2-((1-imidazolil)metil)-arilakrilatların 1H ve ^{13}C NMR analizleri Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile 400 MHz'de $CDCl_3$ içinde TMS standardına göre kaydedilmiştir. *N*-Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-arilakrilatların ve *N*-Süstitüe-2-((1- ve 2-benzotriazolil)metil)-arilakrilatların 1H NMR analizleri 500 MHz'de, ^{13}C NMR analizleri ise 125 MHz'de $DMSO-d_6$ içinde TMS standardına göre Anadolu Üniversitesi BİBAM'da bulunan Bruker 500 MHz Ultrashield Spektrometre cihazı ile yapıldı. Elementel analizleri VarioEL III cihazı ile gerçekleştirildi.

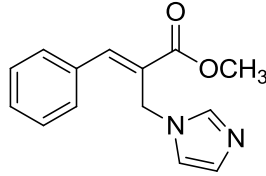
5.2. Maddelerin Sentezi

5.2.1. *N*-Süstitüe-2-((1-imidazolil)metil)-arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem

Elde edilen uygun Baylis-Hillman katılma ürünleri, 1 mmol açilimidazolle K_2CO_3 katalizörlüğünde 5 ml DMF çözücüsü içinde 2 gün karıştırılmaya

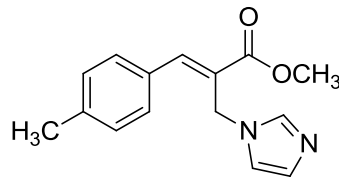
bırakıldı. Reaksiyon takibi İTK ile yapıldı. Reaksiyon sonunda 10 ml EtOAc ve 10 ml saf su ilave edildi. Organik faz ayrı bir yere toplandı, ardından su fazı bir kez daha 20 ml EtOAc ile yıkandıktan sonra önceki organik faz ile birleştirildi. Ekstraksiyon işleminden sonra toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Karışımın çözücüsü döner vakum evaporatöründe uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde etilasetat-hegzan (1:4) ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edildi.

5.2.1.1. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-fenilakrilat (57a):



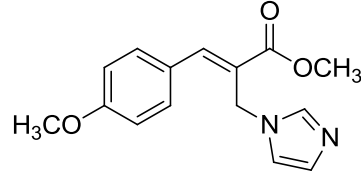
Sarı renkli katı (%58); E.N. 83°C; ¹H NMR δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.9, 144.9, 137.0, 133.9, 129.7, 129.2, 129.0, 128.8, 127.0, 118.7, 52.5, 42.9; MS *m/z*: 242.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₄H₁₄N₂O₂ (242 g/mol): C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56. Bulunan: C, 69.81; H, 5.45; N, 11.21.

5.2.1.2. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (57b):



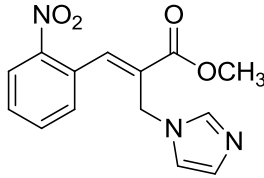
Sarı renkli sıvı (%73); ¹H NMR δ 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.25 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.1, 145.0, 140.2, 137.0, 131.0, 129.8, 129.2, 129.0, 126.0, 118.7, 52.5, 43.1, 21.4; MS *m/z*: 257.8 [M⁺]. Hesaplanan C₁₅H₁₆N₂O₂ (256 g/mol): C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Bulunan: C, 70.39; H, 6.18; N, 10.61.

5.2.1.3. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (57c):



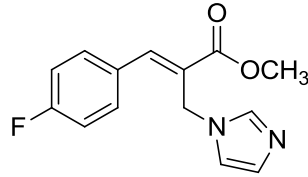
Sarı renkli katı (%39); E.N. 88.2°C; ¹H NMR δ 8.02 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.3, 160.9, 144.8, 136.9, 131.1, 129.3, 126.2, 124.3, 118.7, 114.5, 55.4, 52.4, 43.2; MS m/z: 272.3 [M⁺]. Hesaplanan C₁₅H₁₆N₂O₃ (272 g/mol): C, 66.08; H, 6.05; N, 10.21. Bulunan: C, 66.28; H, 6.15; N, 10.41.

5.2.1.4. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (57d):



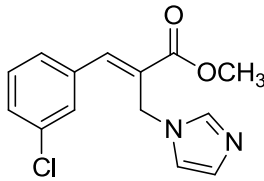
Açık sarı renkli sıvı (%84); ¹H NMR δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.1, 147.2, 141.8, 137.1, 134.0, 130.5, 130.3, 130.1, 129.5, 128.5, 125.4, 118.7, 52.8, 43.0; MS m/z: 287.27 [M⁺]. Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O₄ (287 g/mol): C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63. Bulunan: C, 64.14; H, 4.54; N, 12.54.

5.2.1.5. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (57e):



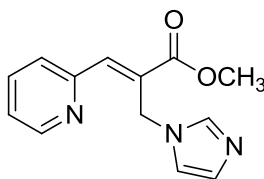
Beyaz renkli katı (%50); E.N. 101.9°C; ¹H NMR δ 8.03 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.9, 143.8, 137.0, 131.0, 130.5, 129.5, 126.9, 118.7, 116.4, 116.2, 52.6, 43.0; MS *m/z*: 260.26 [*M*⁺]. Hesaplanan C₁₄H₁₃N₂O₂F (260 g/mol): C, 66.41; H, 7.13; N, 14.16. Bulunan: C, 66.02; H, 7.53; N, 14.19.

5.2.1.6. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (57f):



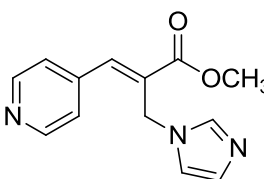
Açık sarı renkli katı (%42); E.N. 80.1°C; ¹H NMR δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.5, 143.0, 137.1, 135.7, 135.1, 130.3, 129.7, 129.5, 128.8, 128.6, 126.7, 118.7, 52.6, 42.8; MS *m/z*: 276.72 [*M*⁺]. Hesaplanan C₁₄H₁₃N₂O₂Cl (276 g/mol): C, 62.16; H, 4.64; N, 12.40. Bulunan: C, 62.46; H, 4.74; N, 12.20.

5.2.1.7. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (57g):



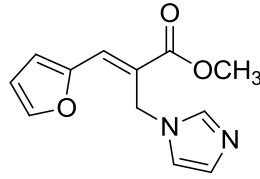
Kahverengi katı (%53); E.N. 96.1°C; ^1H NMR δ 8.77 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.4, 153.1, 149.7, 139.8, 138.1, 136.9, 130.5, 128.4, 127.7, 124.2, 119.6, 52.5, 41.8; MS m/z: 243.26 [M^+]. Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (243 g/mol): C, 64.19; H, 5.39; N, 17.27. Bulunan: C, 63.30; H, 5.64; N, 16.72.

5.2.1.8. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (57h):



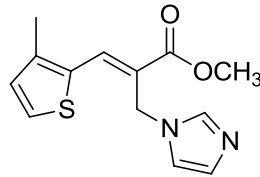
Kahverengi yağimsı (%51); ^1H NMR δ 8.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 166.1, 150.6, 150.3, 149.7, 141.7, 141.4, 137.0, 130.5, 129.5, 122.7, 118.7, 52.8, 42.7; MS m/z: 243.26 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (243 g/mol): C, 64.19; H, 5.39; N, 17.27. Bulunan: C, 64.08; H, 5.05; N, 17.21.

5.2.1.9. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (57i):



Açık kahverengi katı (%40); E.N. 92.0°C; ^1H NMR δ 7.67 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.3, 150.2, 145.9, 128.8, 122.1, 119.3, 112.7, 52.4, 42.9; MS m/z: 232.24 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (232 g/mol): C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Bulunan: C, 61.91; H, 5.17; N, 12.03.

5.2.1.10. (E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (57j):

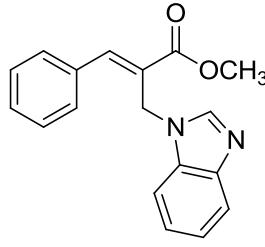


Sarı renkli katı (%42); E.N. 99.0°C; ^1H NMR δ 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.5, 144.5, 137.3, 134.5, 130.9, 130.0, 129.2, 129.1, 121.2, 118.9, 52.5, 43.2, 14.8; MS m/z: 262.8 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (262 g/mol): C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68. Bulunan: C, 59.42; H, 5.39; N, 10.58.

5.2.2. *N*- Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem

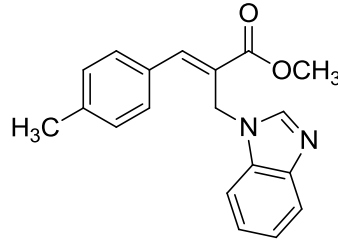
Elde edilen uygun Baylis-Hillman katılma ürünleri, 1 mmol K_2CO_3 katalizörlüğünde yeterli miktarda açilbenzimidazole, 5 ml DMF çözücüsü içinde 2 gün karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon takibi İTK ile yapıldı. Reaksiyon sonunda saflaştırma işlemi EtOAc ile yapıldı. Ekstraksiyon işleminden sonra organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu. Karışımın çözücüsü döner vakum evaporatöründe uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde etilasetat–hegzan (1:4) ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edildi.

5.2.2.1. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilat (59a):



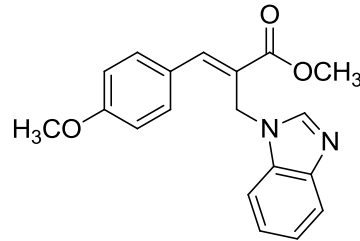
Sarı renkli sıvı (%44); 1H NMR δ 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 3H), 7.39 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.2, 143.9, 141.4, 131.5, 126.0, 125.1, 123.2, 120.5, 115.6, 115.5, 23.8; MS m/z : 292.33 [M^+]; Hesaplanan $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292 g/mol): C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Bulunan: C, 73.55; H, 5.39; N, 9.85.

5.2.2.2. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (59b):



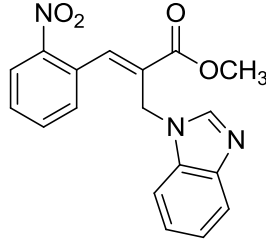
Sarı renkli yağimsı (%43); ^1H NMR δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.2, 161.1, 144.9, 143.8, 142.8, 133.8, 131.3, 126.3, 123.7, 122.9, 122.2, 120.3, 114.6, 109.8, 55.5, 52.4, 41.4; MS m/z: 306.38 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (306g/mol): C, 74.49; H, 5.92; N, 9.14. Bulunan: C, 74.42; H, 5.93; N, 9.54.

5.2.2.3. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (59c):



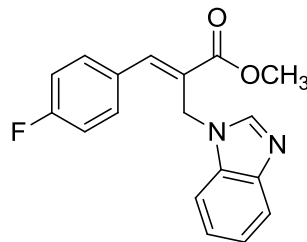
Sarı renkli yağimsı (%44); ^1H NMR δ 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.0, 145.1, 143.8, 143.0, 140.3, 133.8, 131.1, 129.9, 129.3, 125.5, 122.8, 122.1, 120.3, 109.8, 52.4, 41.2, 21.5; MS m/z: 322.89 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (322 g/mol): C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69. Bulunan: C, 70.42; H, 5.43; N, 8.89.

5.2.2.4. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (59d):



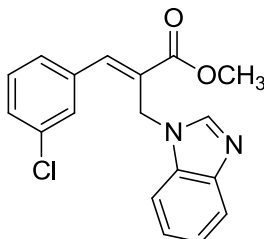
Açık sarı renkli katı (%65); E.N. 125.3-128.0°C; ¹H NMR δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.1, 147.2, 141.8, 137.1, 134.1, 130.5, 130.3, 130.1, 129.5, 128.3, 125.5, 118.7, 52.8, 43.0; MS *m/z*: 337.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₈H₁₅N₃O₄ (337 g/mol): C, 64.09; H, 4.48; N, 12.46. Bulunan: C, 64.14; H, 4.54; N, 12.54.

5.2.2.5. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (59e):



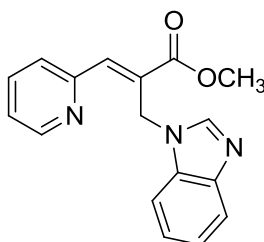
Beyaz renkli katı (%42); E.N. 80-84.7°C; ¹H NMR δ 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 10.0, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.8, 143.7, 142.8, 133.6, 131.3, 131.2, 130.1, 126.3, 122.9, 122.2, 120.4, 116.4, 116.3, 109.6, 52.6, 41.1; MS *m/z*: 310.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₈H₁₅N₂O₂F (310 g/mol): C, 70.65; H, 4.87; N, 9.02. Bulunan: C, 70.45; H, 4.97; N, 9.12.

**5.2.2.6. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat
(59f):**



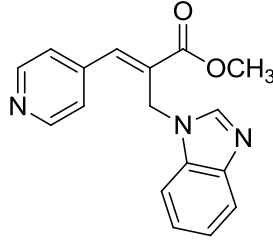
Beyaz renkli katı (%42); E.N. 84°C; ^1H NMR δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 5.0$, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 166.5, 143.7, 143.1, 142.9, 135.8, 135.2, 133.6, 130.4, 129.8, 129.0, 128.1, 126.9, 123.0, 122.2, 120.4, 109.6, 52.7, 40.9; MS m/z: 326.78 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_1$ (326 g/mol): C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57. Bulunan: C, 66.45; H, 4.59; N, 8.67.

**5.2.2.7. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat
(59g):**



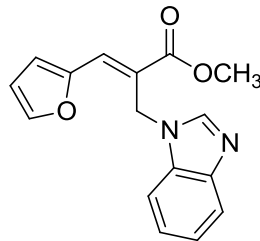
Kahverengi katı (%41); E.N. 92.8-105.1°C; ^1H NMR δ 8.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 167.3, 153.1, 149.8, 144.1, 140.2, 137.1, 134.1, 129.9, 127.8, 124.3, 122.7, 122.0, 119.7, 110.7, 52.6, 40.4; MS m/z: 293.0 [M^+]; Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (293 g/mol): C, 66.61; H, 5.75; N, 14.39. Bulunan: C, 66.91; H, 5.72; N, 14.79.

**5.2.2.8. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat
(59h):**



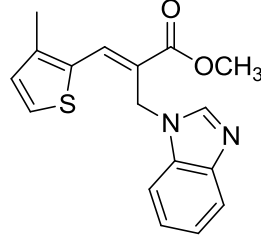
Kahverengi yağimsı (%41); E.N. 103.2°C; ¹H NMR δ 8.71-8.70 (m, 2H), 8.53-8.52 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR δ 165.8, 150.4, 149.8, 142.8, 141.2, 140.5, 132.3, 129.9, 124.7, 124.2, 123.2, 123.1, 109.4, 52.8, 40.9; MS m/z: 293.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₅N₃O₂ (293 g/mol): C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Bulunan: C, 69.36; H, 5.12; N, 14.46.

**5.2.2.9. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat
(59i):**



Kahverengi katı (%46); E.N. 116°C; ¹H NMR δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.3, 150.1, 146.0, 143.6, 143.5, 134.1, 129.2, 122.8, 121.9, 121.4, 120.2, 119.5, 112.8, 110.2, 52.5, 41.5; MS m/z :282.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₄N₂O₃ (282 g/mol): C, 67.07; H, 5.00; N, 9.92. Bulunan: C, 67.73; H, 5.05; N, 9.60.

5.2.2.10. (E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-2-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (59j):

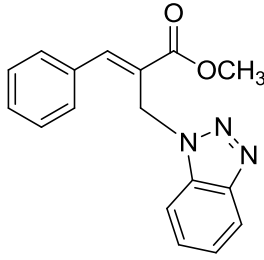


Açık sarı renkli katı (%33); E.N. 132.0°C; ¹H NMR δ 8.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ¹³C NMR δ 144.5, 143.9, 142.6, 135.2, 134.0, 131.0, 130.0, 129.5, 122.9, 122.1, 120.4, 120.3; MS m/z: 312.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₆N₂O₂S (312 g/mol): C, 65.35; H, 5.16; N, 8.97. Bulunan: C, 65.25; H, 5.17; N, 8.84.

5.2.3. N-Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil)metil)-3-arilakrilatların hazırlanması için genel yöntem

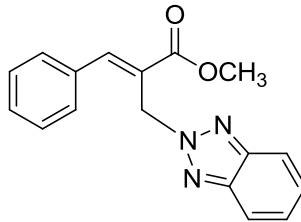
Yüksek verimlerle elde edilen uygun Baylis-Hillman katılma ürünleri, 1 mmol açilbenzotriazole K₂CO₃ katalizörlüğünde 5 ml DMF çözücüsü içinde 2 gün karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon takibi İTK ile yapıldı. Reaksiyon sonunda karışım EtOAc ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işleminden sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Karışımın çözücüsü döner vakum evaporatöründe uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı kolon kromatografisi ile silika jelde etilasetat-hegzan (1:4) ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edildi.

5.2.3.1. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-fenilakrilat (61a):



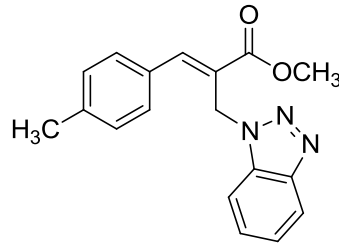
(Bt¹): Beyaz renkli katı (%79); E.N. 89.4°C; ¹H NMR δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 5.62 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.0, 145.8, 145.4, 134.0, 133.5, 129.7, 129.4, 128.9, 127.3, 125.7, 123.8, 119.9, 110.1, 52.4, 44.7; MS *m/z*: 293.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₅N₃O₂ (293 g/mol): C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Bulunan: C, 69.81; H, 5.45; N, 14.36.

5.2.3.2. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-fenilakrilat (62a):



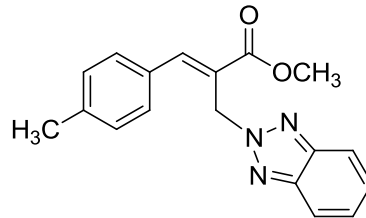
(Bt²): Beyaz renkli katı (%21); E.N. 103.0°C; ¹H NMR δ 8.18 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=6.8, 3.2 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.9, 145.4, 144.3, 134.0, 129.7, 129.2, 128.8, 126.2, 125.0, 118.2, 52.9, 52.4; MS *m/z*: 293.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₅N₃O₂ (293 g/mol): C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Bulunan: C, C, 69.81; H, 5.45; N, 14.36.

5.2.3.3. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (61b):



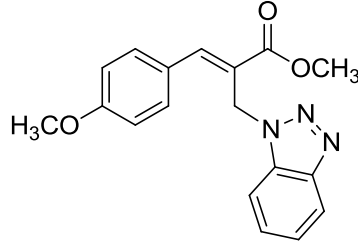
(Bt¹): Beyaz renkli katı (%54.5); E.N. 93°C; ¹H NMR δ 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.46 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) 5.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 167.1, 145.7, 145.4, 140.1, 133.4, 131.0, 129.6, 129.5, 127.2, 124.6, 123.7, 119.8, 110.1, 52.3, 44.8, 21.4; MS m/z: 307.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₈H₁₇N₃O₂ (307.0 g/mol): C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67. Bulunan: C, 70.48; H, 5.60; N, 13.68.

5.2.3.4. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (62b):



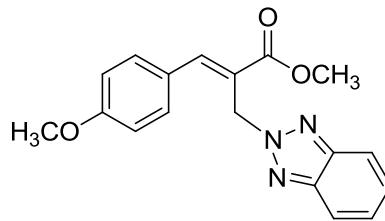
(Bt²): Elde edilmedi.

**5.2.3.5. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat
(61c):**



(Bt¹): Beyaz renkli katı (%79); E.N. 90.2°C; ¹H NMR δ 8.10 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.1, 145.7, 145.4, 140.1, 133.4, 131.0, 129.6, 129.5, 127.2, 124.6, 123.7, 119.8, 110.1, 52.3, 44.8, 21.4; MS *m/z*: 323.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₈H₁₇N₃O₃ (323 g/mol): C, 66.87; H, 5.26; N, 13.00. Bulunan: C, 66.67; H, 5.27; N, 12.93.

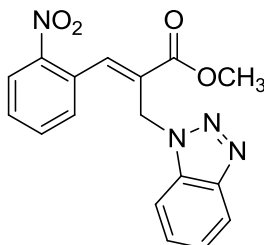
**5.2.3.6. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat
(62c):**



(Bt²): Beyaz renkli katı (%21); E.N. 96.2°C; ¹H NMR δ 8.17 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.4, 161.0, 145.4, 144.4, 131.4, 126.5, 126.2, 122.7, 118.2, 114.4, 55.4, 53.2, 52.4; MS *m/z*: 323.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₈H₁₇N₃O₃ (323 g/mol): C, 66.87; H, 5.26; N, 13.00. Bulunan: C, 66.79; H, 5.24; N, 12.98.

5.2.3.7. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat

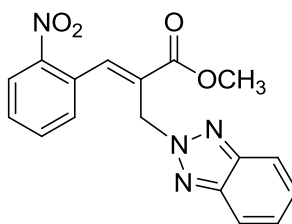
(61d):



(Bt¹): Sarı renkli katı (%78); E.N. 107°C; ¹H NMR δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.1, 147.1, 145.6, 142.1, 134.3, 133.4, 131.3, 130.1, 130.0, 127.5, 126.8, 125.0, 124.0, 119.8, 110.0, 52.7, 44.7; MS *m/z*: 338.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₄O₄ (338 g/mol): C, 60.35; H, 4.17; N, 16.56. Bulunan: C, 60.49; H, 4.12; N, 16.69.

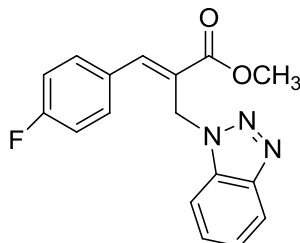
5.2.3.8. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat

(62d):



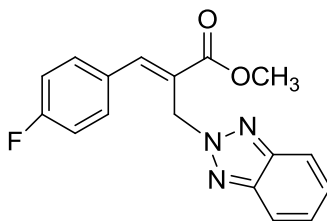
(Bt²): Sarı renkli katı (%22); E.N. 111°C; ¹H NMR δ 8.52-8.45 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.05-7.39 (m, 10H), 5.56 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.0, 147.5, 144.4, 142.4, 134.1, 130.6, 126.5, 125.1, 118.2, 52.8, 52.7; MS *m/z*: 338.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₄O₄ (338 g/mol): C, 60.35; H, 4.14; N, 16.568. Bulunan: C, 60.40; H, 4.21; N, 16.25.

5.2.3.9. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (61e):



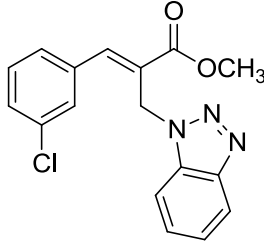
(Bt¹): Beyaz renkli katı (%78); E.N. 112.3°C; ¹H NMR δ 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.9, 164.5, 162.5, 145.7, 144.2, 133.6, 131.7, 131.6, 130.1, 130.0, 127.4, 125.6, 123.9, 119.9, 116.2, 116.0, 110.1, 52.5, 44.6; MS *m/z*: 311.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₃O₂F (311 g/mol): C, 65.59; H, 4.53; N, 13.50. Bulunan: C, 65.10; H, 4.70; N, 13.48.

5.2.3.10. (E)-Metil 2-((2-benzotriazol-2-il)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (62e):



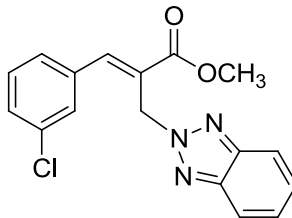
(Bt²): Beyaz renkli katı (%22); E.N. 115°C; ¹H NMR δ 8.17 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.9, 164.5, 162.5, 131.5, 131.4, 130.2, 130.1, 126.4, 124.9, 118.2, 116.2, 116.0, 52.9, 52.6; MS *m/z*: 311.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₃O₂F (311 g/mol): C, 68.60; H, 4.50; N, 13.55. Bulunan: C, 68.40; H, 4.75; N, 13.95.

5.2.3.11. (E)-Metil 2-((2-benzotriazol-2-il)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (61f):



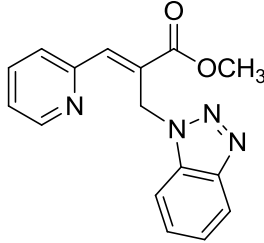
(Bt¹): Beyaz renkli katı (%85); E.N. 87.1°C; ¹H NMR δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.61 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.7, 146.1, 138.3, 136.3, 134.1, 133.0, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 124.2, 120.1, 109.7, 52.1, 50.9; MS *m/z*: 327.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₃O₂Cl (327 g/mol): C, 62.30; H, 4.31; N, 12.82. Bulunan: C, 62.51; H, 4.34; N, 12.87.

5.2.3.12. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (62f):



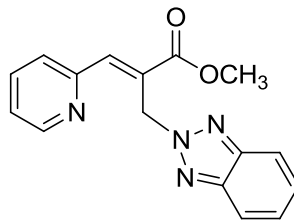
(Bt²): Beyaz renkli katı (%15); E.N. 104°C; ¹H NMR δ 8.13 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 6.5-3.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.6, 144.4, 143.8, 135.8, 134.9, 130.2, 129.7, 129.3, 127.1, 126.5, 126.4, 118.2, 52.7, 52.6; MS *m/z*: 327.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₇H₁₄N₃O₂Cl (327 g/mol): C, 62.30; H, 4.31; N, 12.82. Bulunan: C, 62.51; H, 4.36; N, 12.76.

**5.2.3.13. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat
(61g):**



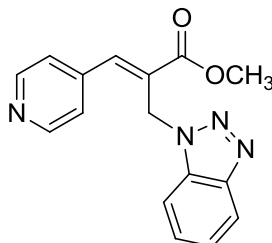
(Bt¹): Açık kahverengi katı (%83); E.N. 114-116°C; ¹H NMR δ 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR δ 167.1, 153.3, 149.7, 145.7, 140.9, 137.0, 133.5, 129.0, 127.6, 126.9, 124.1, 123.6, 119.7, 110.5, 52.5, 44.0; MS m/z: 294.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₂ (294 g/mol): C, 65.40; H, 4.79; N, 18.24. Bulunan: C, 65.79; H, 4.89; N, 18.56.

**5.2.3.14. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat
(62g):**



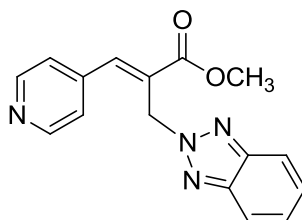
(Bt²): Açık kahverengi katı (%17); E.N. 138-140°C; ¹H NMR δ 7.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.5, 3 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR δ 162.4, 148.5, 145.1, 139.5, 136.6, 132.0, 123.4, 122.6, 121.2, 119.2, 113.3, 47.8, 47.2; MS m/z: 294.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₂ (294 g/mol): C, 65.40; H, 4.99; N, 19.04. Bulunan: C, 65.67; H, 4.92; N, 18.58.

**5.2.3.15. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat
(61h):**



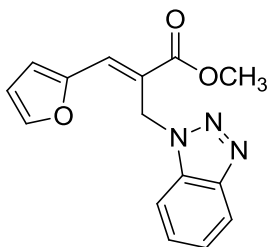
(Bt¹): Beyaz renkli katı (%85); E.N. 93.6°C; ¹H NMR δ 8.71 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.1, 150.5, 145.7, 142.0, 141.6, 133.5, 129.1, 127.6, 124.0, 123.2, 120.0, 110.0, 52.7, 44.2; MS *m/z*: 294.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₂ (294 g/mol): C, 64.30; H, 4.79; N, 19.04. Bulunan: C, 64.41; H, 5.06; N, 19.10.

**5.2.3.16. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat
(62h):**



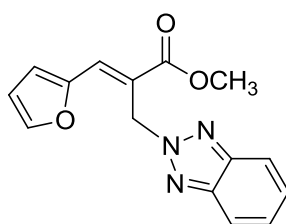
(Bt²): Beyaz renkli katı (%15); E.N. 96.9°C; ¹H NMR δ 8.68 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.1, 150.5, 144.4, 142.3, 141.6, 128.6, 126.5, 123.1, 118.2, 52.8, 52.5; MS *m/z*: 293.0 [*M*⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₂ (294 g/mol): C, 64.33; H, 4.90; N, 19.04. Bulunan: C, 64.43; H, 5.09; N, 19.08.

**5.2.3.17. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat
(61i):**



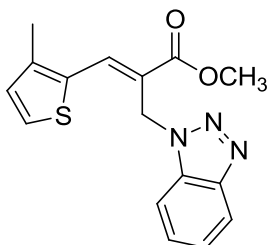
(Bt¹) : Açık sarı renkli katı (%79); E.N. 128.8°C; ¹H NMR δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 1.4, 1H), 5.98 (s, 2H) 3.71 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.3, 151.0, 147.0, 146.7, 134.0, 131.1, 127.9, 124.4, 121.1, 120.5, 120.0, 113.3, 110.8, 52.7, 45.2; MS m/z: 283.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₅H₁₃N₃O₂ (283 g/mol): C, 64.60; H, 4.63; N, 14.83. Bulunan: C, 64.11; H, 4.68; N, 14.82.

**5.2.3.18. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2-furanil) akrilat
(62i):**



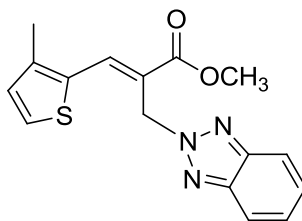
(Bt²): Kahverengi yağimsı (%21); ¹H NMR δ 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR δ 171.0, 147.0, 145.3, 144.4, 133.6, 127.3, 120.9, 118.8, 111.6, 110.7, 67.4, 49.1; MS m/z: 283.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₅H₁₃N₃O₂ (283 g/mol): C, 63.60; H, 4.63; N, 13.83. Bulunan: C, 63.40; H, 4.82; N, 13.88.

5.2.3.19. (E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (61j):



(Bt¹): Beyaz renkli katı (%70); E.N. 134.7°C; ¹H NMR δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.3, 146.8, 139.7, 138.4, 137.2, 137.1, 134.1, 128.0, 127.8, 124.5, 121.5, 120.6, 110.9, 52.7, 45.3, 15.6; MS m/z: 313.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₅N₃O₂S (313 g/mol): C, 61.12; H, 4.82; N, 13.41. Bulunan: C, 60.89; H, 4.83; N, 13.31.

5.2.3.20. (E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (62j):



(Bt²): Beyaz renkli katı (%30); E.N. 137.9°C; ¹H NMR δ 8.40 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR δ 168.6, 145.3, 145.0, 136.7, 131.4, 131.3, 130.5, 126.9, 120.0, 118.9, 53.1, 52.8, 14.9; MS m/z: 313.0 [M⁺]; Hesaplanan C₁₆H₁₅N₃O₂S (313 g/mol): C, 61.32; H, 4.82; N, 13.41. Bulunan: C, 61.53; H, 4.77; N, 13.32.

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

6.1. *N*-Süstitüe-2-((imidazolil(metil))-3-arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-Açilimidazol ile Baylis-Hillman asetatların potasyum karbonat (K₂CO₃) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde gerçekleşen reaksiyon sonucu *N*-süstitüe-2-((imidazolil(metil))-3-arilakrilatlar % 40–84 arasında verimlerle elde edilmiştir, erime noktaları ise 80.1–99°C arasında değişmiştir (Çizelge 6.1). *N*-Süstitüe-2-((imidazolil(metil))-3-arilakrilatların karakterizasyonu ¹H NMR, ¹³C NMR, GC-MS ve elementel analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 6.1. Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-arilakrilatların % verimleri ve erime noktaları

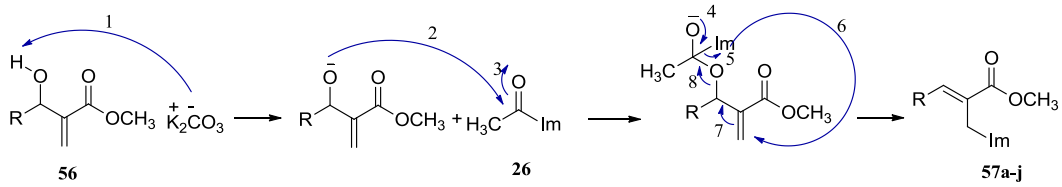
Bileşik	R	Verim (%)	Erime Noktası °C
57a	Fenil	58	83
57b	4-Metilfenil	73	Yağimsı
57c	4-Metoksifenil	40	88.2
57d	2-Nitrofenil	84	Yağimsı
57e	4-Florofenil	50	101.9
57f	3-Klorofenil	42	80.1
57g	2-Piridil	53	96.1
57h	4-Piridil	44	89
57i	2-Furil	40	92
57j	3-Metiltiyofenil	42	99

¹H NMR spektrumuna bakıldığı zaman aromatik bölgede süstitüent grubuna ve imidazol halkasına ait sinyaller 8.77–7.18 ppm aralığında beklenildiği

şekilde gözlenmiş; çift bağdaki karbon atomuna bağlı protonun, çiftli bağdan ve kimyasal çevresinden ötürü aşağı alana kaymış olarak, 7.06–7.81 ppm aralığında singlet şeklinde pik verdiği gözlemlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde karbonil karbonuna ait sinyallerin 166.1–167.7 ppm arasında rezonans olduğu gözlemlenmiştir. İmidazol halkasına ait sinyallerin 153.0–143.0 ppm arasında, alifatik $-\text{CH}_2$ karbonuna ait sinyallerin ise 21.4–52.5 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Yapıların aydınlatılmasında kullanılan enstrümental analizler GC-MS kromotogramları ve IR spektrumları ile desteklenmiştir.

Reaksiyonların Şekil 6.1'deki olası mekanizma üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir.



Şekil 6.1. *N*-Süstitüe-2-((imidazolil(metil))-3-irilakrilatlar için önerilen sentez mekanizması

Reaksiyonun olası mekanizmasına bakıldığında; potasyum karbonat Baylis-Hillman ürünündeki hidroksi grubunun protonunu kopararak alkoksilata çevirir. Oluşan alkoksilat *N*-asetilimidazoldeki karbonil karbonuna katılmaktadır. Gerçekleşen bu nükleofilik katılmanın ardından imidazol grubu yapıdan ayrılarak alkenin olduğu yapıya Michael tip katılma gerçekleştirir. Michael tip katılma gerçekleştiikten sonra 2 ve 3 nolu karbon atomları arasında yeni bir çiftli bağ oluşur ve bu sırada yapıdan asetat grubu ayrılır.

Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((imidazolil(metil))-3-irilakrilatların eldesi sırasında ikinci bir ürün elde edilmemiş, elde edilen ürün incelendiğinde oluşan ürünlerin daha kararlı olan *E* izomeri olduğu düşünülmüştür. Reaksiyon sonucunda daha kararsız yapıdaki *Z* izomerin oluşmadığı gözlenmiş ve bu sonuçlara bakılarak reaksiyonun stereoseçici olduğu düşünülmüştür.

6.2. *N*-Süstitüe 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-benzimidazol Baylis-Hillman asetatların potasyum karbonat (K₂CO₃) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde reaksiyonu stereoseçici ve regioseçici olarak gerçekleşmiş ve *N*-süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatlar elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin verimleri %21–65 arasında değişirken, erime noktaları 80–132°C aralığında okunmuştur (Çizelge 6.2).

Çizelge 6.2. Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-aril akrilatların % verimleri ve erime noktaları

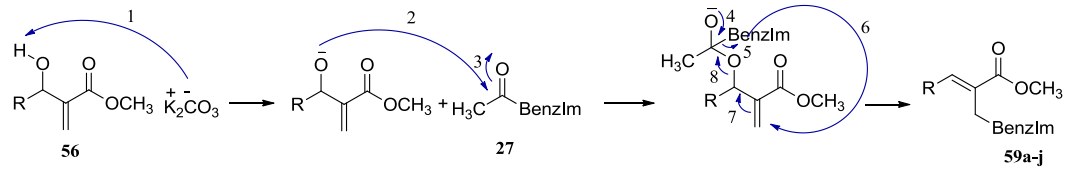
Bileşik	R	Verim (%)	Erime Noktası °C
59a	Fenil	44	79.4
59b	4-Metilfenil	43	81
59c	4-Metoksifenil	23	89
59d	2-Nitrofenil	65	125.3
59e	4-Florofenil	42	80
59f	3-Klorofenil	21	84
59g	2-Piridil	41	92.8
59h	4-Piridil	38	103.2
59i	2-Furil	46	116
59j	3-Metiltiyofenil	33	132

N-Süstitüe 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-arilakrilatların yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve GC-MS kullanılarak aydınlatılmıştır. ¹H NMR spektrumuna bakıldığında benzimidazol halkasına ait bir protonun 8.02–8.15 aralığında singlet, diğer dört protonun ise 7.88–7.35 ppm arasında multipler olarak sinyal verdiği gözlenmiştir. Alifatik –CH₂ protonları 5.59–5.64 ppm arasında singlet olarak rezonans olmuştur. Çift bağdaki karbon atomuna bağlı protonunda, çift bağdan dolayı 6.54–7.13 ppm arasında singlet olarak pik verdiği gözlenmiştir.

¹³C NMR spektrumları incelendiğinde benzimidazol halkasına ait karbon sinyallerinin 164.4–123.8 ppm arasında, çiftli bağdaki karbon atomlarına ait sinyallerin 109.5 ve 103.3 ppm de rezonans oldukları gözlemlenmiştir. Alifatik –CH₂ karbonuna ait sinyallerin 55.5–47.8 ppm aralığında rezonans oldukları bulunmuştur.

Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-irilakrilatların eldesi sırasında ikinci bir ürün elde edilmezken, istenilen ürün incelendiğinde oluşan yapının E izomeri olduğu düşünülmektedir. Reaksiyon sonucunda Z izomerin oluşmadığı gözlenmiş, bu sonuçlara bakılarak reaksiyonun stereoseçici olduğu yorumlanmıştır.

Bu ürünlerin oluşumuna ait olası reaksiyon mekanizmasının Şekil 6.2'deki gibi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 6.2. *N*-Süstitüe-2-((1-benzimidazolil)metil)-3-irilakrilatlar için önerilen sentez mekanizması

Reaksiyonun olası mekanizmasına bakıldığında; potasyum karbonat Baylis-Hillman ürünündeki hidroksi grubunun protonunu kopararak alkoksilata çevirir. Oluşan alkoksilat *N*-asetilbenzimidazoldeki karbonil karbonuna katılmaktadır. Gerçekleşen bu nükleofilik katılmanın ardından benzimidazol grubu yapıdan ayrılarak alkenin olduğu yapıya Michael tip katılma gerçekleştirir. Michael tip katılma gerçekleştikten sonra 2 ve 3 nolu karbon atomları arasında yeni bir çiftli bağ oluşur ve bu sırada yapıdan asetat grubu ayrılır.

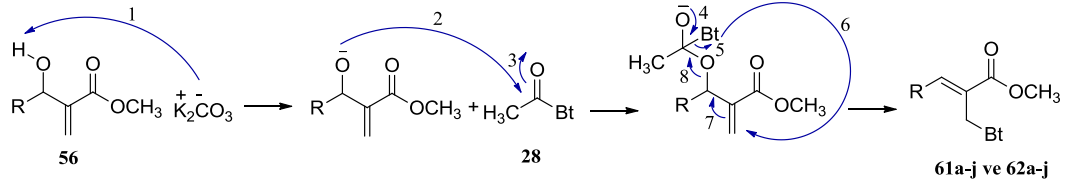
6.3. *N*-Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3- arilakrilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-Açilbenzotriazol ile Baylis-Hillman asetatların potasyum karbonat (K_2CO_3) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde reaksiyonu stereoseçici ve regioseçici olarak gerçekleştirilmiş ve *N*-süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3- arilakrilatlar elde edilmiştir. Reaksiyon sonucunda ikinci bir ürünün oluştuğu gözlenmiş; bu yapının, analizler sonucu ana ürünün ikinci bir yapı izomeri olan Bt^2 olduğu bulunmuştur. İstenen ürünler Bt^1 ve Bt^2 olarak ayrılmıştır.

Deney sonuçları kalitatif olarak yorumlandığında Bt^1 'in fiziksel olarak daha fazla elde edildiği görülmüştür. Bt^1 ürünlerin verimleri %56–85 olarak değişirken, erime noktaları 87–134.7°C aralığında okunmuştur. Bt^2 ürünler ise %15–30 aralığındaki değerlerle, Bt^1 'e kıyasla daha düşük verimlerle izole edilmiş, erime noktaları 96–140°C aralığındaki değerlerde kaydedilmiştir (Çizelge 6.3).

Çizelge 6.3. Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3- arilakrilatların % verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	Verim (%) Bt^1/Bt^2	Toplam Verim (%)	Erime Noktası °C
61a, 62a	Fenil	79/21 (100)	84	89.4/103.0
61b, 62b	4-Metilfenil	54.5/0 (100)	57	103.9
61c, 62c	4-Metoksifenil	79/21 (100)	80	90.2/96.2
61d, 62d	2-Nitrofenil	78/22 (100)	89	107/111
61e, 62e	4-Florofenil	78/22 (100)	60	112/114
61f, 62f	3-Klorofenil	85/15 (100)	80	87/104
61g, 62g	2-Piridil	83/17 (100)	64	114-116/138-140
61h, 62h	4-Piridil	85/15 (100)	65	93.6/96.9
61i, 62i	2-Furil	79/21 (100)	45	128.8/yağimsı
61j, 62j	3-Metiltiyofenil	70/30 (100)	62	134.7-137.9



Şekil 6.3. *N*-Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3- arilakrilatlar için önerilen sentez mekanizması

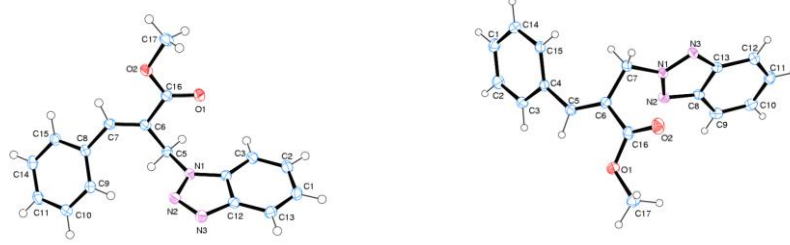
Reaksiyonun olası mekanizmasına bakıldığında; potasyum karbonat Baylis-Hillman ürünündeki hidroksi grubunun protonunu kopararak alkoksilat çevirir. Oluşan alkoksilat *N*-asetilbenzotriazoldeki karbonil karbonuna katılmaktadır. Gerçekleşen bu nükleofilik katılmanın ardından benzotriazol grubu yapıdan ayrılarak alkenin olduğu yapıya Michael tip katılma gerçekleştirir. Michael tip katılma gerçekleştikten sonra 2 ve 3 nolu karbon atomları arasında yeni bir çiftli bağ oluşur ve bu sırada yapıdan asetat grubu ayrılır (Şekil 6.3).

N-Süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3- arilakrilatların izolasyonu kolon kromatografisi ile yapıldıktan sonra Bt¹ ve Bt² karakterizasyonu ¹H NMR ve ¹³C NMR ile gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR spektrumu incelendiğinde benzotriazol halkasına ait protonların 8.09–7.64 ppm aralığındaki iki ayrı dublet ve 7.52–7.36 ppm aralığındaki triplet sinyalleri karakteristik olarak gözlenmiş ve eşleşme sabitlerinin 8.5–8.2 Hz aralığında değiştiği bulunmuştur. Alifatik –CH₂ protonları 5.54–5.64 ppm arasında singlet olarak rezonans olurken, çift bağdaki karbon atomuna bağlı protonunda, çift bağdan dolayı 7.01–7.20 ppm arasında singlet olarak pik verdiği gözlenmiştir.

¹³C NMR sonuçlarına bakıldığında ise Bt¹ izomerinde 1 (bir) konumundaki azottan bağlandığından 6 karbon sinyali, Bt²'de ise 2 (iki) konumundaki azot bağı sayesinde oluşan simetri sebebiyle 3 karbon sinyali gözlenmiştir.

Bu NMR sonuçlarına bakılarak, başlangıçtaki kalitatif değerlendirmeyi destekler nitelikte, Bt¹'in daha fazla oluştuğu anlaşılmıştır. Bt¹ izomerinin daha fazla oluşması reaksiyonun regioseçici olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu reaksiyonda herhangi bir Z izomer gözlenmemiş, single kristaline bakılıp daha

kararlı olan E izomer olduğu sonucuna varılmıştır (Şekil 6.4). Dolayısıyla reaksiyonun stereoseçici olduğu düşünülmüştür.



Şekil 6.4. Sentezlenen *N*-süstitüe-2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3-arylakrilat ürününün Ortep diyagramı

Sonuç olarak geliştirilen bu yöntemle, tamamı yeni *N*-Süstitüe azolakrilatlar iyi verimlerle tek adımda elde edilmiş, “Yeşil Kimya”ya uygunluğu ve tek basamaklı sentezleri ile literatürde var olan iki basamaklı karmaşık metotlara üstünlük sağlayarak iyi bir alternatif oluşturmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Stevens, E., *Medicinal chemistry: the modern drug discovery process*, Pearson Education, Boston, A.B.D., 2014.
- [2] Joule, J. A. ve Mills, K., *Heterocyclic chemistry*, Wiley, Chichester, U.K., 2010.
- [3] Zirngibl, L., *Antifungal Azoles: A Comprehensive Survey of their Structures and Properties*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [4] Byrne, S., Denkin, S. M., Gu, P., Nuernberger, E. ve Zhang, Y. "Activity of ketoconazole against Mycobacterium tuberculosis in vitro and in the mouse modele," *J. Med. Microbiol.*, **56**, 1047–1051, 2007.
- [5] Bruni, A. T. ve Ferreira, M. M. C., "Omeprazole and analogue compounds: a QSAR study of activity against Helicobacter pylori using theoretical descriptors," *J. Chemometrics*, **16**, 510-520, 2002.
- [6] Joss, R. A., Galeazzi, R. L., Bischoff, A. K. ve Brunner, K. W., "Alizapride, A New Substituted Benzamide, as an Antiemetic during Cancer Chemotherapy," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 721-725, 1985.
- [7] Staab, H. A., Bauer, H. ve Schneider, K. M., *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, WILEY-VCH, 2002.
- [8] Basavaiah, D., Rao, A. J., ve Satyanarayana, T., "Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications," *Chem. Rev.*, **103**, 811-891, 2003.
- [9] Singh, V. ve Batra, S., "Advances in the Baylis-Hillman reaction-assisted synthesis of cyclic frameworks," *Tetrahedron*, **64**, 4511-4574, 2008.
- [10] Phukan K., "Regioselective N-Acylation of Heterocyclic Amines under Dry Conditions Catalyzed by a Natural Clay," *IJABPT*, **5**, 171-175, 2014.
- [11] Phukan, K., Ganguly, M. ve Devi, N., "Mild and Useful Method for N-Acylation of Amines," *Synth. Commun.*, **39**, 2694-2701, 2009.
- [12] Larrivéé-Aboussafy, C., Jones, B. P., Price K. E., Hardink, M. A., McLaughlin, R. W., Lillie, B. M., Hawkins, J. M. ve Vaidyanathan, R., "DBU Catalysis of *N,N'*-Carbonyldiimidazole-Mediated Amidations," *Org. Lett.*, **12**, 324-327, 2010.

- [13] Verma, S. K., Ghorpade, R., Pratap, A. ve Kaushik, M. P., "Solvent free, N, N'-carbonyldiimidazole (CDI) mediated amidation," *Tetrahedron Lett.*, **53**, 2373-2376, 2012.
- [14] Pawar, S. S., Dahikar, S. B., Bhutada, S. A., Shendge, R. S., Gorde, P. L., Kakde, R. B. ve Arote, S. R., "Synthesis and antibacterial activity of various Schiff base derivatives of N-substituted imidazoles," *Organic Chemistry: An Indian Journal*, **5**, 316-320, 2009.
- [15] Purygin, P. P. ve Pankov, S. V., "N-Cyanoazoles in the synthesis of carboxylic acid amides," *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **32**, 903-905, 1996.
- [16] Temperini, A., Terlizzi, R., Testaferri, L., ve Tiecco, M., "Additive-Free Chemoselective Acylation of Amines," *Synth. Commun.*, **40**, 295-302, 2010.
- [17] Boyer, J. H., "The Acetylation of Imidazole," *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 6274-6275, 1952.
- [18] Langenbeck, W. ve Mahrwald, R., "Über organische Katalysatoren, XLVII Hydrolyse des p-Nitrophenylacetats," *Chemische Berichte*, **90**, 2423-2424, 1957.
- [19] Leiris, J. S., Khmour, O. M., Segerman, Z. J., Tsosie, K.S., Chapuis, J. S. ve Hecht, S. M., "Synthesis and evaluation of verticipyronone analogues as mitochondrial complex I inhibitors," *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 3481-3493, 2010.
- [20] Keumi T., Saga H. ve Kitajima H., "N-Acylimidazoles-Trifluoroacetic Acid System as the Acylating Agent for Aromatic Hydrocarbons," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1638-1641, 1980.
- [21] Sayanna, E., Venkataratnam, R.V. and Thyagarajan, C., "Studies in Cycloaddition Reactions: A Novel Synthesis of 4-Triazolo-[4,3-Albenzimidazoles from I-Acylbenzimidazoles and Hydrazidoyl Chloride," *Heterocycles*, **23**, 2183-2186, 1985.
- [22] Taylor, G. A., "Keten. Part XIV.I Adducts of Diphenylketen with Azaarenes," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1001-1009, 1975.
- [23] Ghosh, P. ve Mandal, A., "Solvent free, highly chemoselective N and O-acylation on silica and silica magnesium oxide: a recyclable solid surface," *J. Indian Chem. Soc.*, **89**, 261-268, 2012.

- [24] Purygin, P. P., Pan'kov, S. V.; “N-Cyanoazoles in the synthesis of carboxylic acid amides,” *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **32**, 903-905, 1996.
- [25] Pappalardo, L., Elguero, J. ve Fruchier, A. “Research in the azole series. XCIX. Nuclear magnetic resonance study of benzimidazole derivatives,” *Anales de Quimica (1968-1979)*, **71**, 598-602, 1975.
- [26] Kim, B. R., Sung, G. H., Lee, S. G. ve Yoon, Y. J. “Catalyst-free esterification of alcohols using 2-acyl-4,5- dichloropyridazinones under microwave conditions,” *Tetrahedron*, **69**, 3234-3237, 2013.
- [27] Tolstikov, G. A., Valitov, F. Kh. ve Kuchin, A. V., “New methods for the synthesis of ketones with the participation of organoaluminum compounds,” *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **265**, 1406-10, 1982.
- [28] Katritzky, A. R., Meher, N. K., Cai, C. ve Singh, S. K., “Preparation of N-Acylbenzotriazole Derivatives of Dicarboxylic Acids,” *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **48**, 275-278, 2004.
- [29] Gaylord, N. G. ve Naughton, J. M., “Reactions of Carbinolamines. II. Acylation of 1-Hydroxymethyl-1H-Benzotriazole,” *J. Org. Chem.*, **22**, 1022-1024, 1957.
- [30] Katritzky, A.R., He, H.Y. ve Suzuki, K., “N-Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Amides,” *J. Org. Chem.*, **65**, 8210-8213, 2000.
- [31] Katritzky, A. R., Vakulenko, A. V. ve Jain, R., “The Preparation of N-Acylbenzotriazoles from Aldehydes,” *Arkivoc*, **xiv**, 131-139, 2003.
- [32] Avan, İ., Tala, S. R., Steel, P. J. ve Katritzky, A. R., “Benzotriazole-Mediated Syntheses of Depsipeptides and Oligoesters,” *J. Org. Chem.*, **76**, 4884-4893, 2011.
- [33] Kanişkan, N., Kökten, Ş. ve Çelik, İ., “A New Protocol For The Synthesis of Primary, Secondary and Tertiary Anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylacyl) benzotriazoles,” *Arcivoc*, **viii**, 198-213, 2012.
- [34] Kökten, Ş. ve Çelik, İ., “A Simple, Mild, and Practical Method for the Esterification and Thioesterification of Anthranilic Acid Utilizing N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole,” *Synthesis*, **45**, 2551-2556, 2013.

- [35] Katritzky, A.R., Le, K. N. B., Khelashvili, L. ve Mohapatra, P.P., "Alkyl, Unsaturated, (Hetero)aryl, and N-Protected α -Amino Ketones by Acylation of Organometallic Reagents," *J. Org. Chem.*, **71**, 9861-9864, 2006.
- [36] Lim, D., Fang, F., Zhou, G. ve Coltart, D. M., "Direct Carbon-Carbon Bond Formation via Soft Enolization: A Facile and Efficient Synthesis of 1,3-Diketones," *Org. Lett.*, **9**, 4139-4142, 2007.
- [37] Katritzky, A. R., Wang, Z., Wang, M., Wilkerson, C. R., Hall, C.D. ve Akhmedov, N. G., "Preparation of β -Keto Esters and β -Diketones by C-Acylation/ Deacetylation of Acetoacetic Esters and Acetonyl Ketones with 1-Acylbenzotriazoles," *J. Org. Chem.*, **69**, 6617-6622, 2004.
- [38] Kökten, Ş. ve Çelik, İ.; "*N*-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole mediated and t-BuOK promoted synthesis of 2-substituted quinolone 3-carboxylates," *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6254-6256, 2015.
- [39] Katritzky, A. R., Cai C., Suzuki, K. ve Singh S. K., "Facile Syntheses of Oxazolines and Thiazolines with *N*-Acylbenzotriazoles under Microwave Irradiation," *J. Org. Chem.*, **69**, 811-814, 2004.
- [40] Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., Gadhwe, S., "The biology and chemistry of antifungal agents: A review," *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5678-5698, 2012.
- [41] Gupta P. ve Gupta J.K., "Synthesis of Bioactive Imidazoles: A Review," *Int. J. Modern Chem.*, **7**, 60-80, 2015.
- [42] Yadav, G. ve Ganguly, S., "Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review," *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 419-443, 2015.
- [43] Briguglio, I., Piras, S., Corona, P., Gavini, E., Nieddu, M., Boatto, G., Carta, A., "Benzotriazole: An overview on its versatile biological behaviour," *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 612-648, 2015.
- [44] Kim, J. M., Lee, K. Y. ve Kim, J. N., "Synthesis of 3-(Arylmethylene)-1,5-benzodiazepin-2-ones from Baylis-Hillman Acetates," *Bull. Korean Chem.*, **23**, 1055-1056, 2002.

- [45] Li, J., Liu, Y. K. Zhang, Y. M., “Facile and Stereoselective Synthesis of N-Substituted Benzotriazole with Bayliss-Hillman Adducts,” *Chin. Chem. Lett.*, **17**, 877-879, 2006.
- [46] Li, J., Wang, X. ve Zhang, Y., “Remarkable rate acceleration of water-promoted nucleophilic substitution of Baylis–Hillman acetate: a facile and highly efficient synthesis of N-substituted imidazole,” *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5233-5237, 2005.
- [47] Lee, H. S., Kim, S. H., Gowrisankar, S. ve Kim, J. N., “Palladium-mediated synthesis of poly-fused heterocycles from Baylis–Hillman adducts,” *Tetrahedron*, **64**, 7183-7190, 2008.
- [48] Ye, D., Li, J., Li, C. ve Jia, X., “Facile Syntheses of N-Substituted Imidazoles and Benzotriazoles from Baylis-Hillman Bromides,” *Chin. J. Chem.*, **27**, 1159-1162, 2009.
- [49] Rodrigues Jr., M. T., Santos, M. S., Santos, H. ve Coelho, F., “1,10-Carbonyldiimidazole mediates the synthesis of N-substituted imidazole derivatives from Morita–Baylis–Hillman adducts,” *Tetrahedron Lett.*, **55**, 180-183, 2014.
- [50] Bhatnagar A., Sharma P. K., Kumar N., “A Review on “Imidazoles”: Their Chemistry and Pharmacological Potentials”, *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, **3**, 268-282, 2011.
- [51] Keri, R. S., Hiremathad A., Budagumpi S. ve Nagaraja, B. M., “Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry,” *Chem. Biol. Drug. Des.*, **86**, 19-65, 2015.
- [52] Walia, R., Hedaitullah, Md., Naaz, S. F., Iqbal, K. ve Lamba, HS., “Benzimidazole Derivatives – An Overview,” *IJRPC*, **1**, 565-574, 2011.
- [53] Katritzky, A. R., Lan, X., Yang J. Z. ve Denisko O. V., “Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles,” *Chem. Rev.*, **98**, 409-548, 1998.
- [54] Carlini, P., Bria, E., Gianarelli, D., Ferretti, G., Felici, A., Papaldo, P., Fabi, A., Nistico, C., Cosimo, S., Ruggeri, E. M., Millella, M., Mottoliese, M., Terzoli, E., Cognetti, F., “New aromatase inhibitors as second-line endocrine

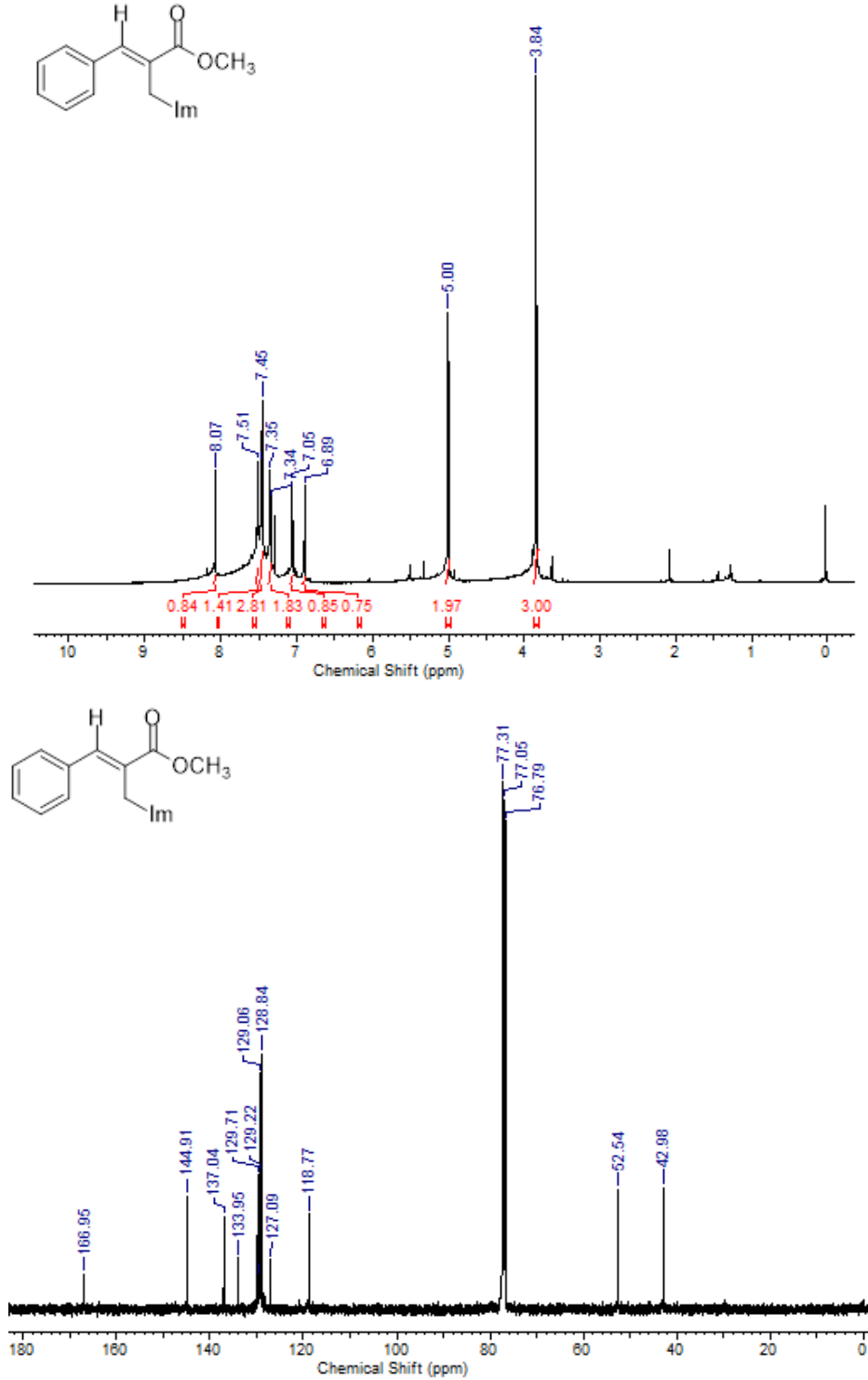
- therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma,” *Cancer*, **104**, 1335-1342, 2005.
- [55] Semple, G., Skinner, P. J., Cherrier, M.C., Webb, P. J., Sage, C.R., Tamura, S. Y., Chen, R., Richman, J. G., Connolly, D.T., “1-Alkyl-benzotriazole-5-carboxylic Acids Are Highly Selective Agonists of the Human Orphan G-Protein-Coupled Receptor GPR109b,” *J. Med. Chem.*, **49**, 1227-1230, 2006.
- [56] Suma, B. V., Natesh, N. N. ve Madhavan, V., “Benzotriazole in medicinal chemistry: An overview,” *J. Chem. Pharm. Res.*, **3**, 375-381, 2011.
- [57] Ren, Y., Zhang L., Zhou C. H. ve Geng R. X., “Recent Development of Benzotriazole-based Medicinal Drugs,” *Med. Chem.*, **4**, 640-662, 2014.
- [58] Finšgar, M. ve Milošev, I., “Inhibition of copper corrosion by 1,2,3-benzotriazole: A review,” *Corrosion Science*, **52**, 2737–2749, 2010.

EK-I

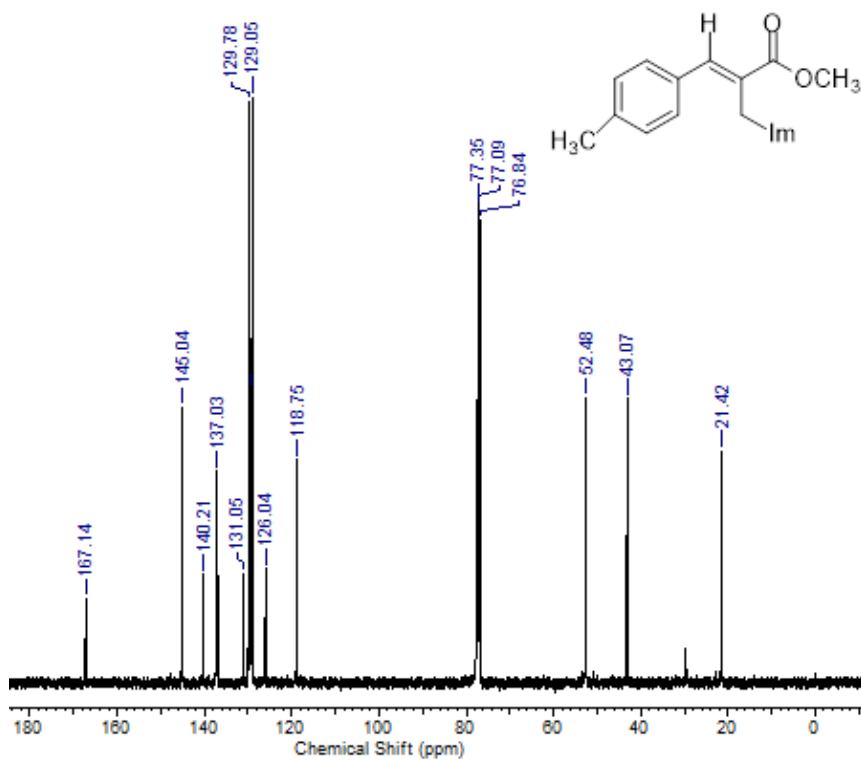
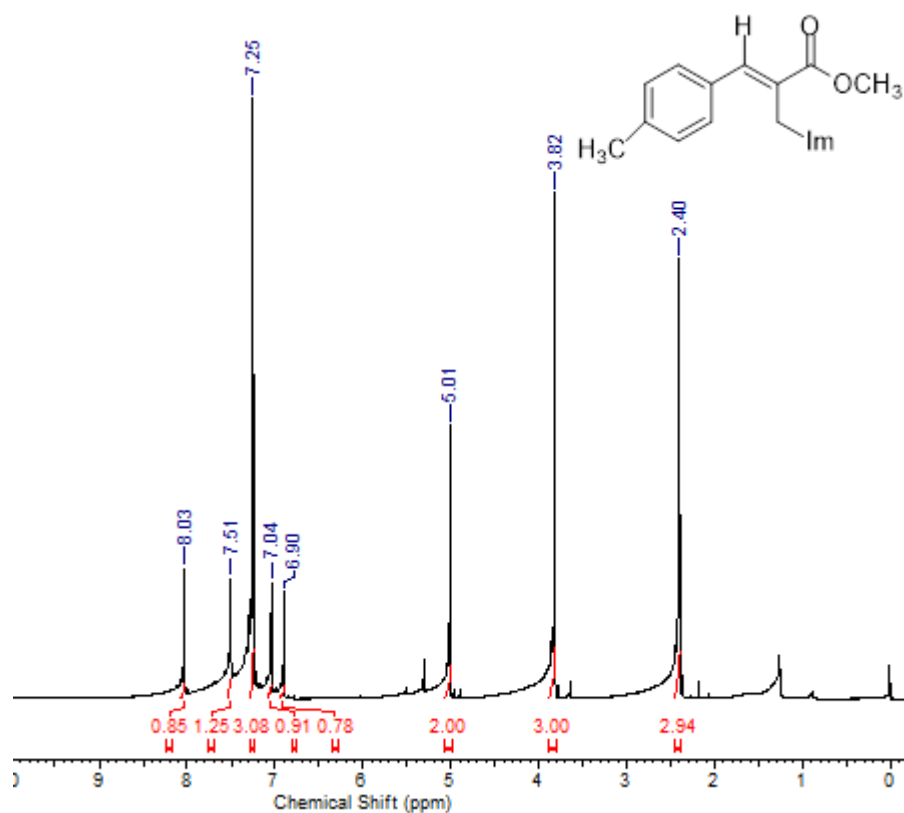
N-Süstitüe-2-((1-imidazolil(metil))-3-irilakrilatların ^1H NMR ve ^{13}C

Spektrumları

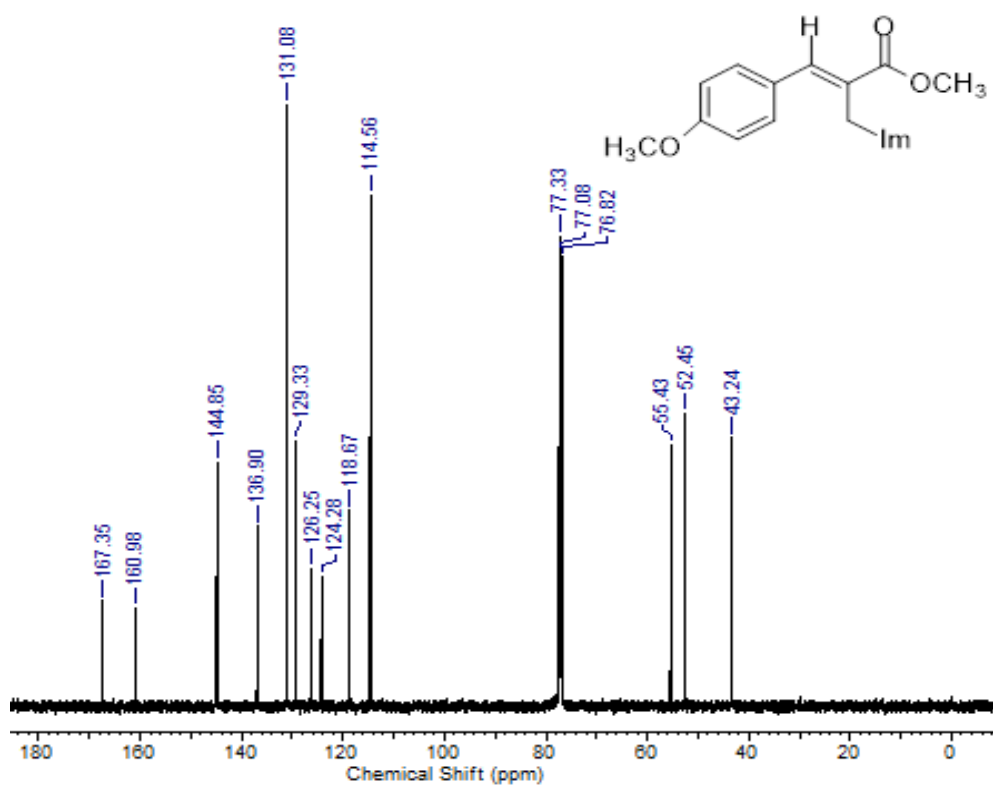
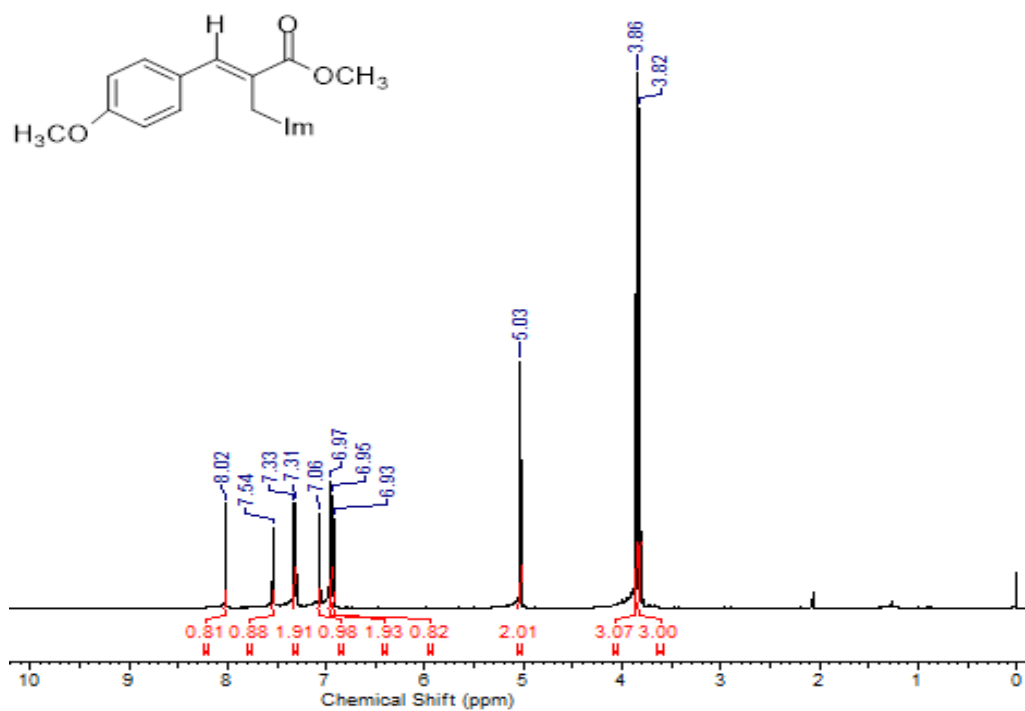
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-fenilakrilat (57a):



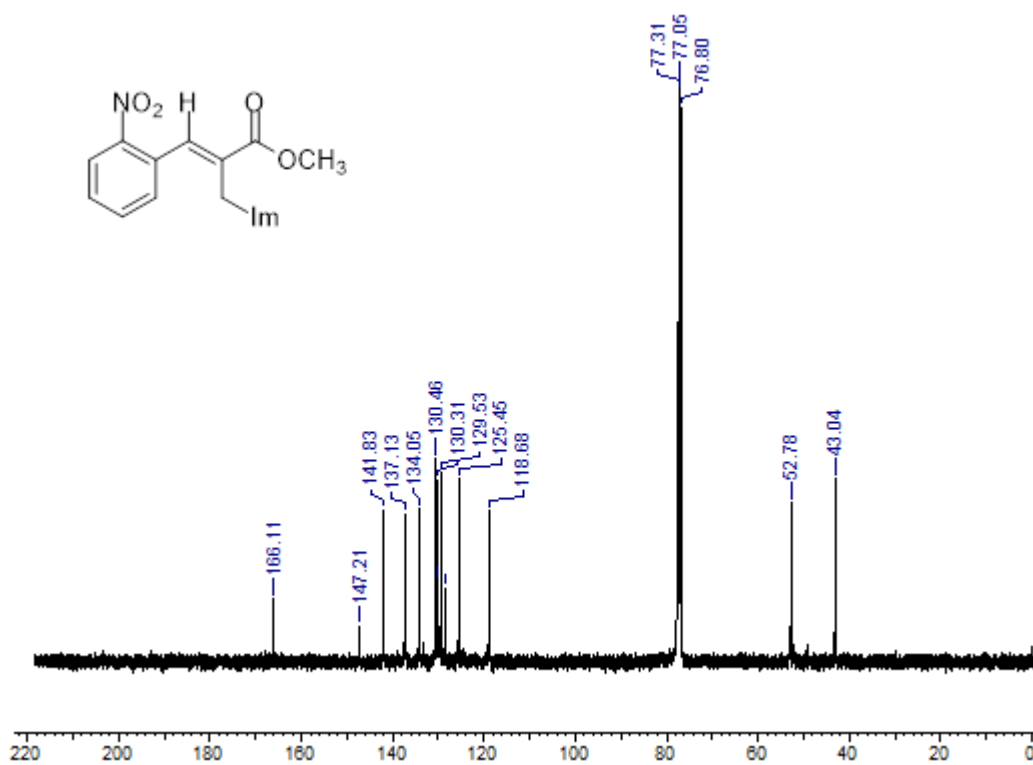
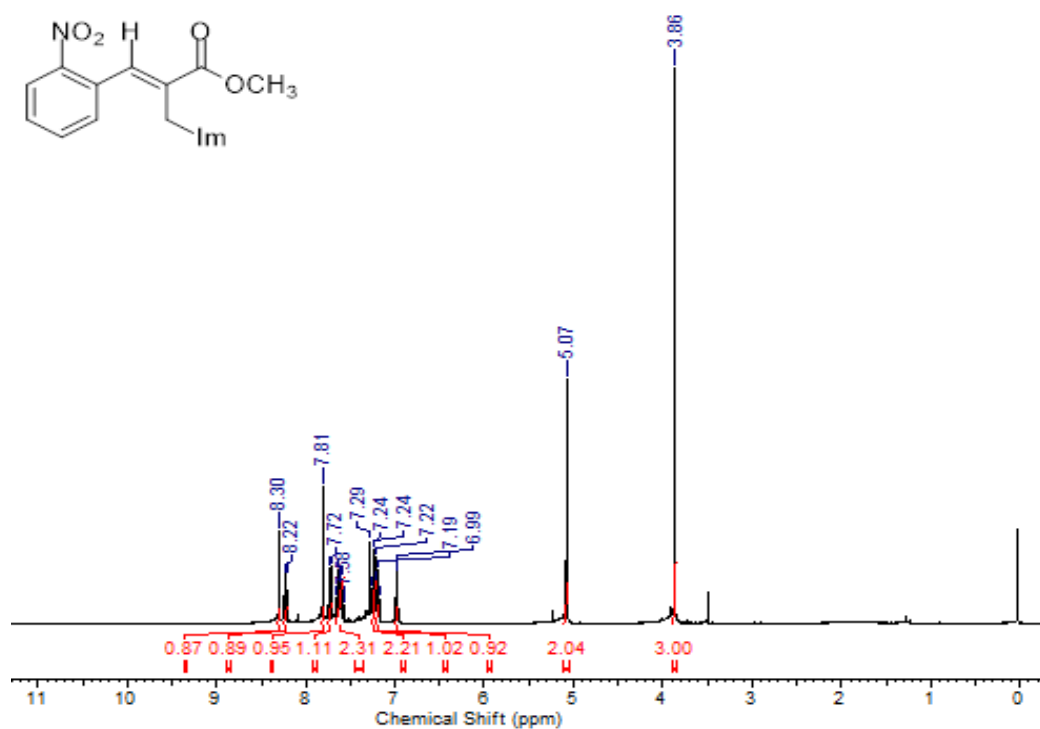
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilat (57b):



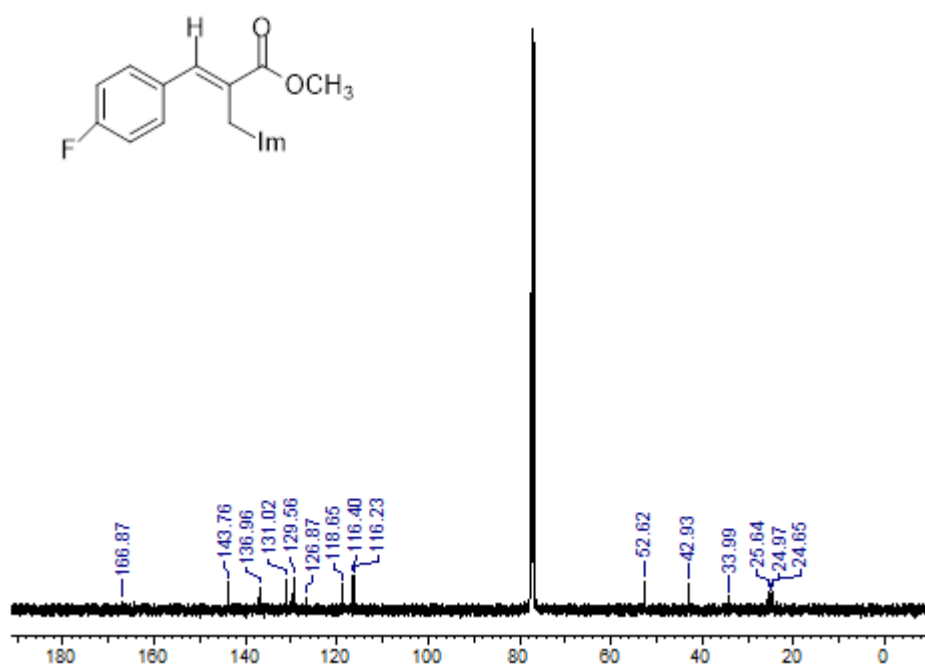
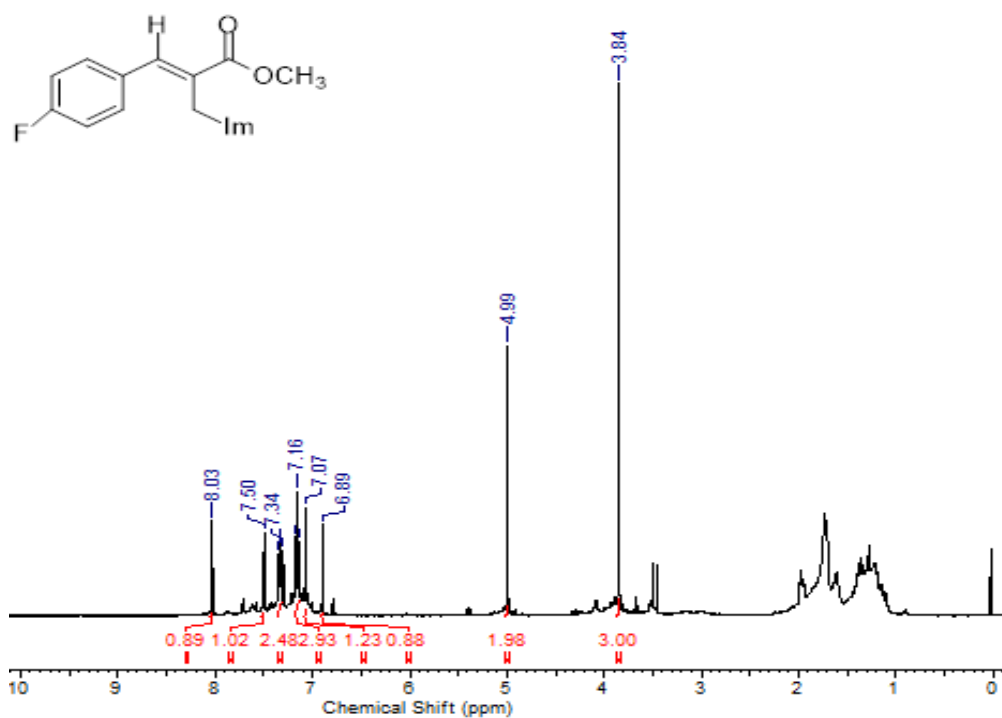
(E)-Metil 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)akrilat (57c):



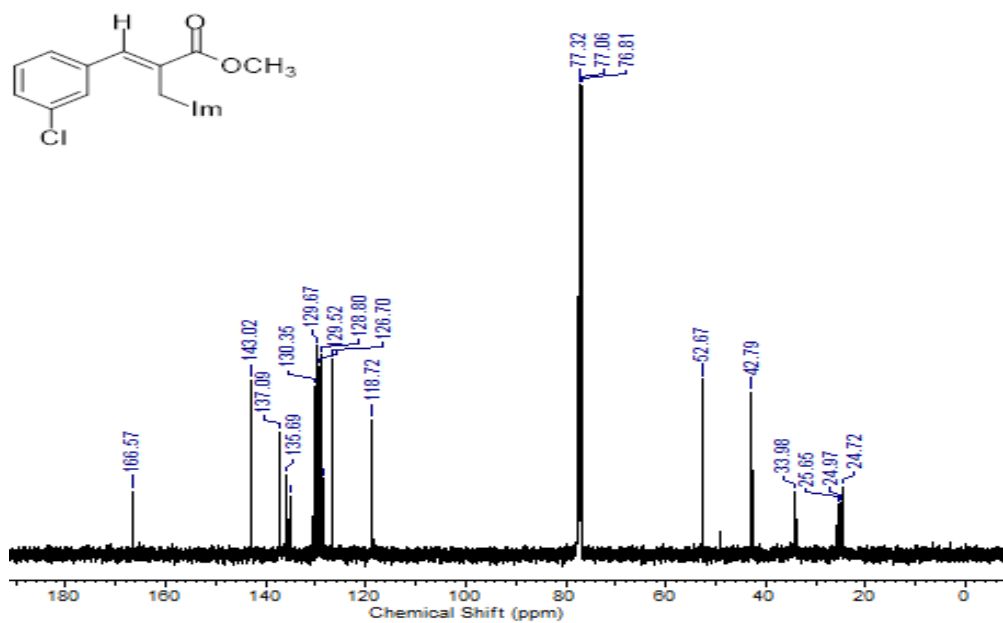
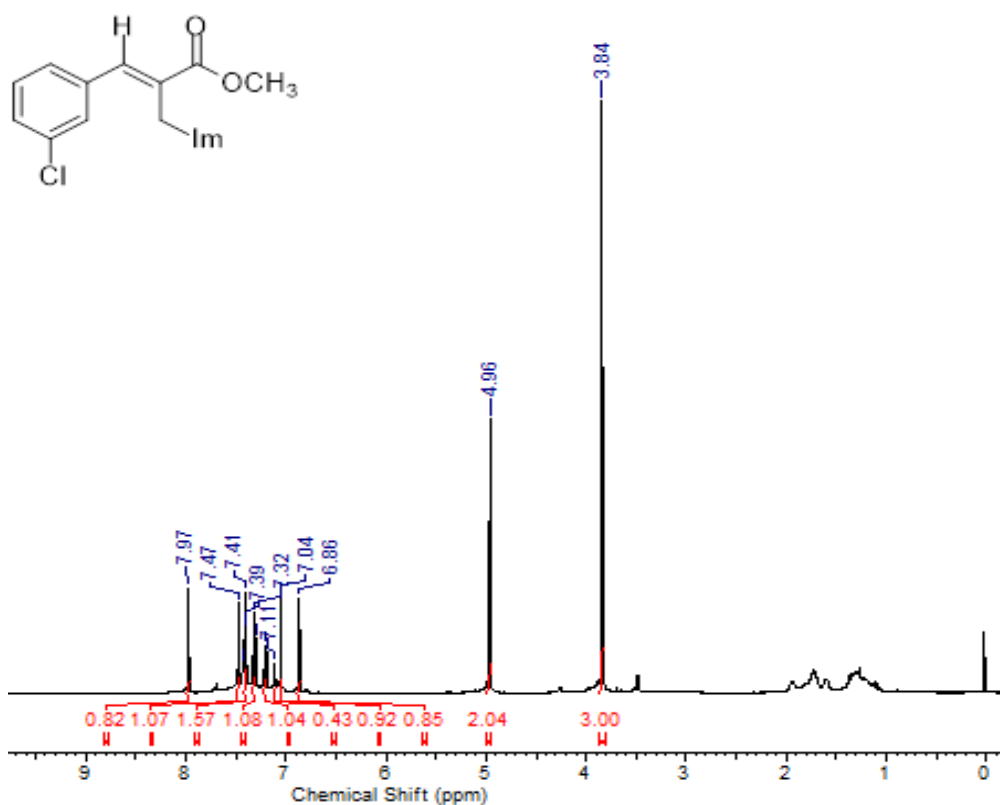
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (57d):



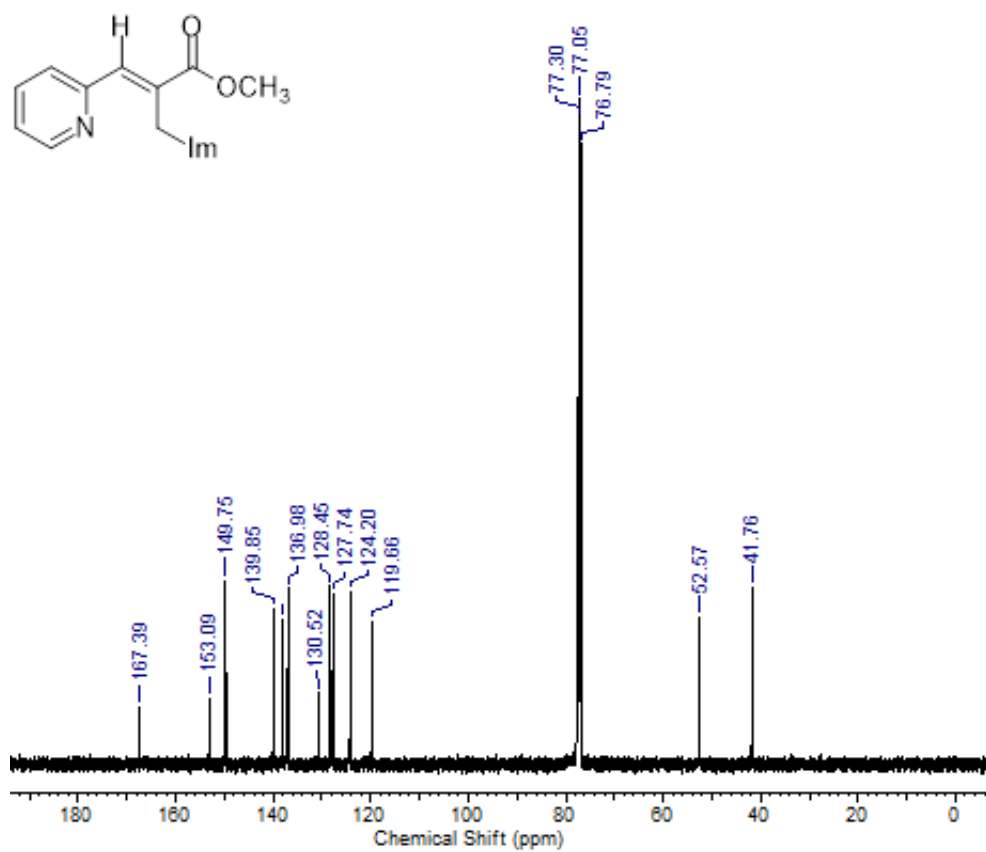
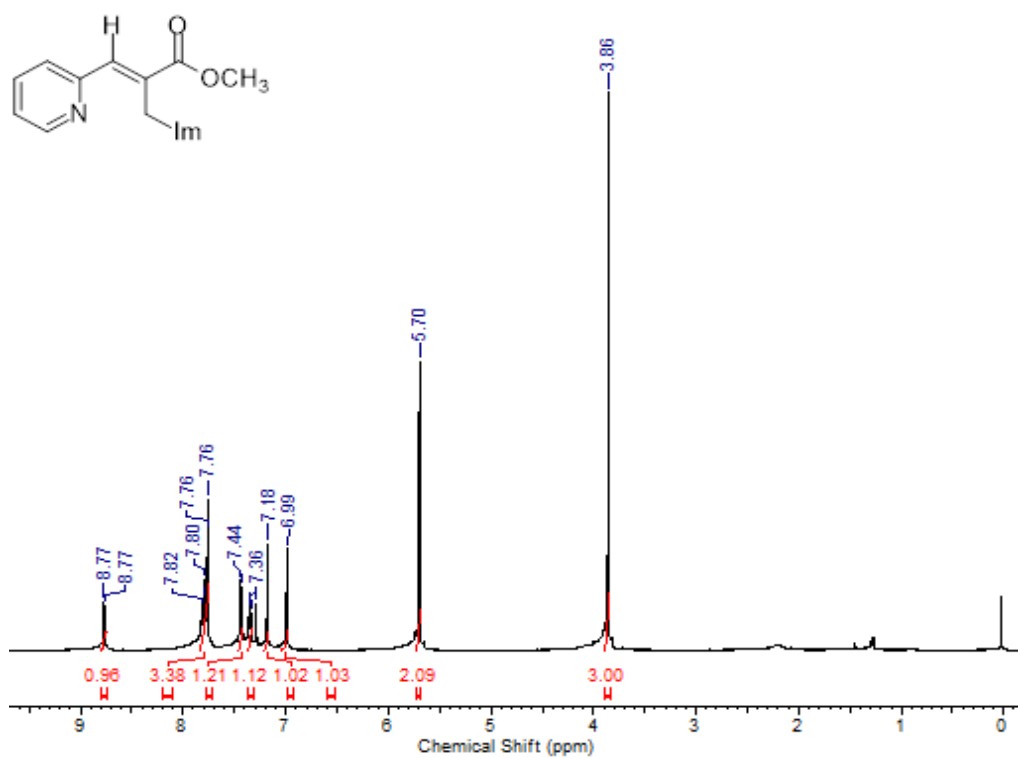
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (57e):



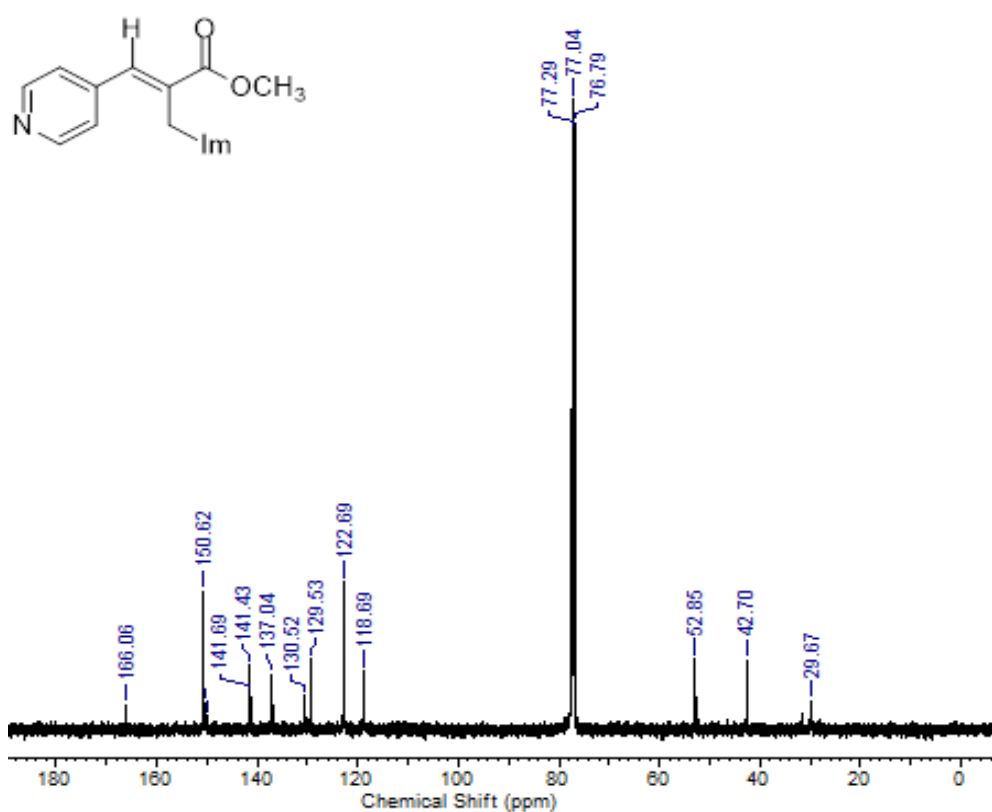
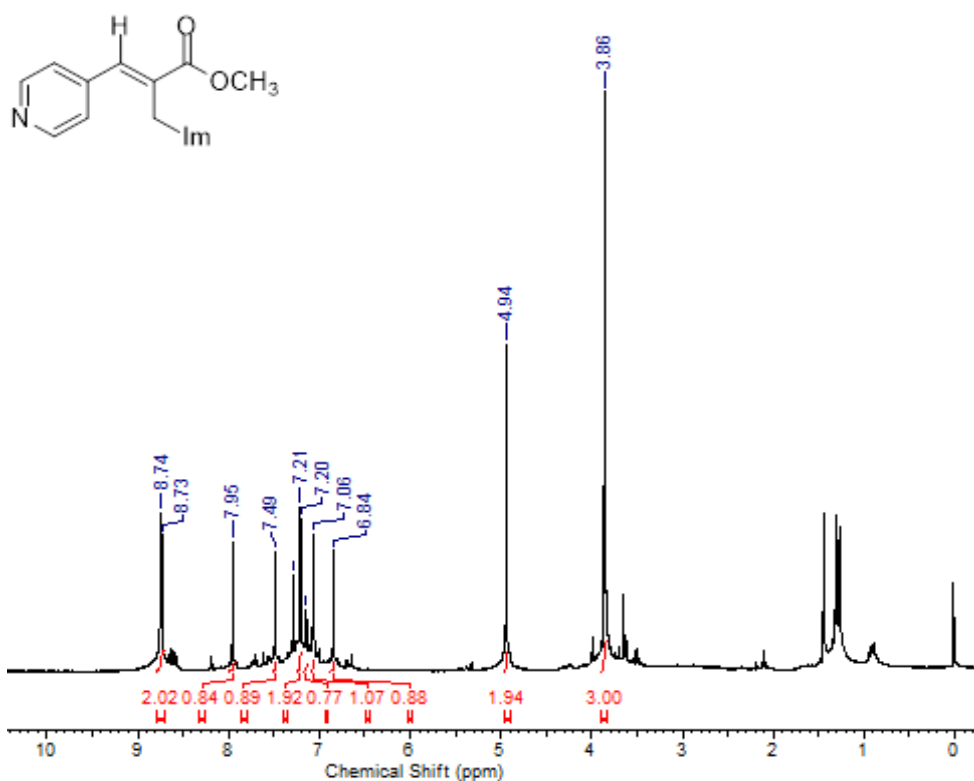
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (57f):



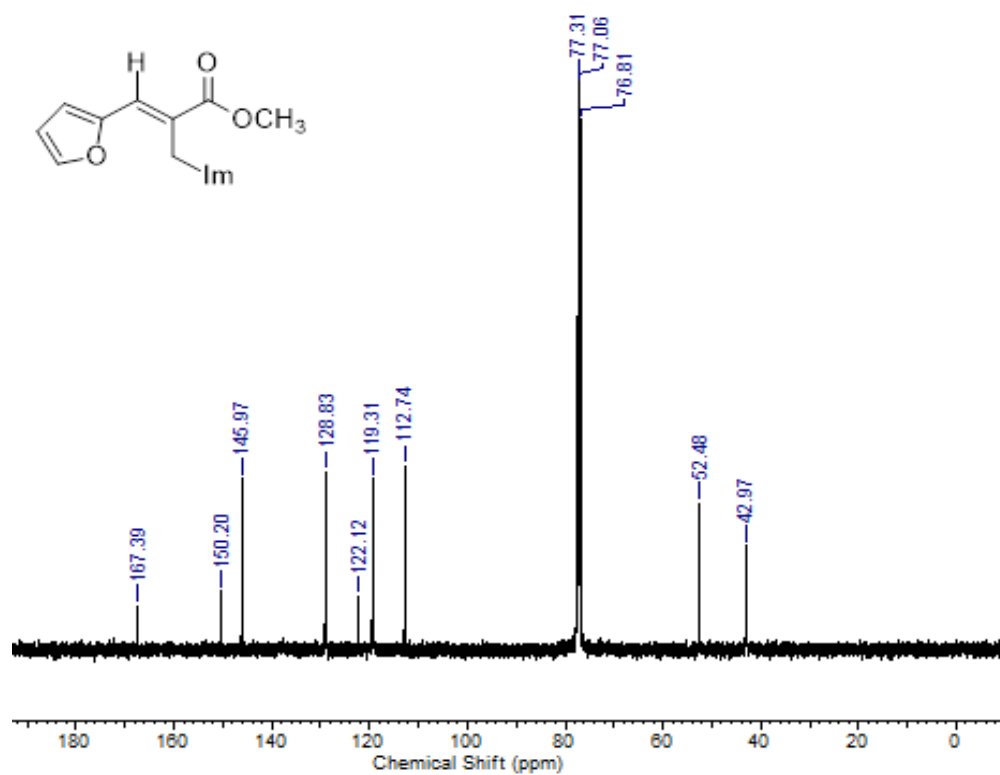
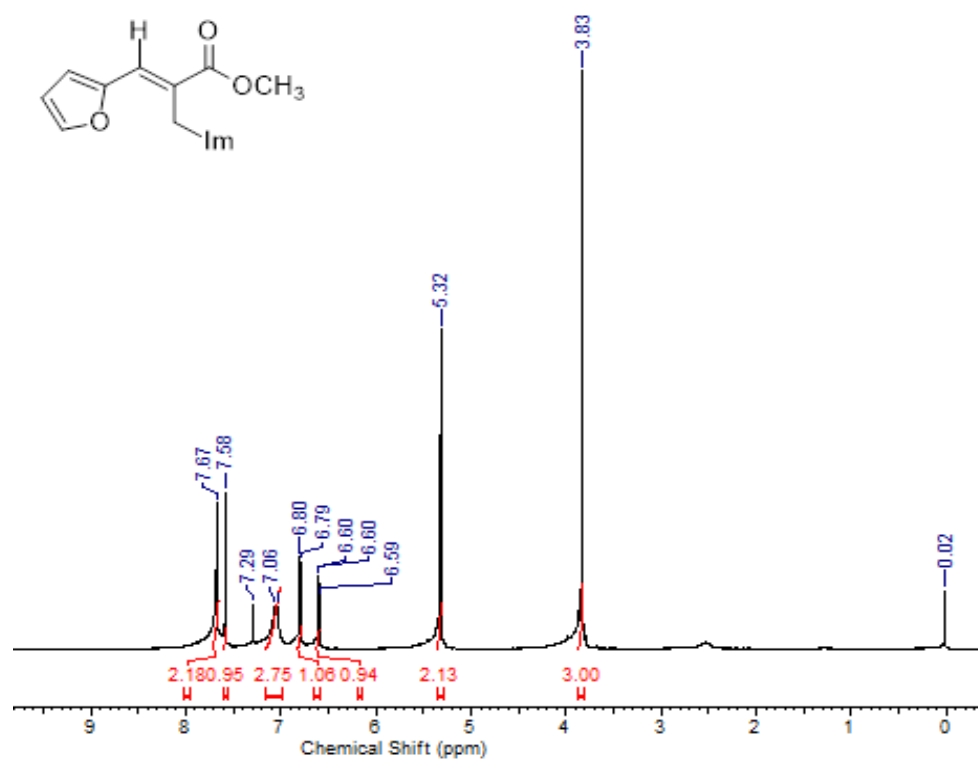
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (57g):



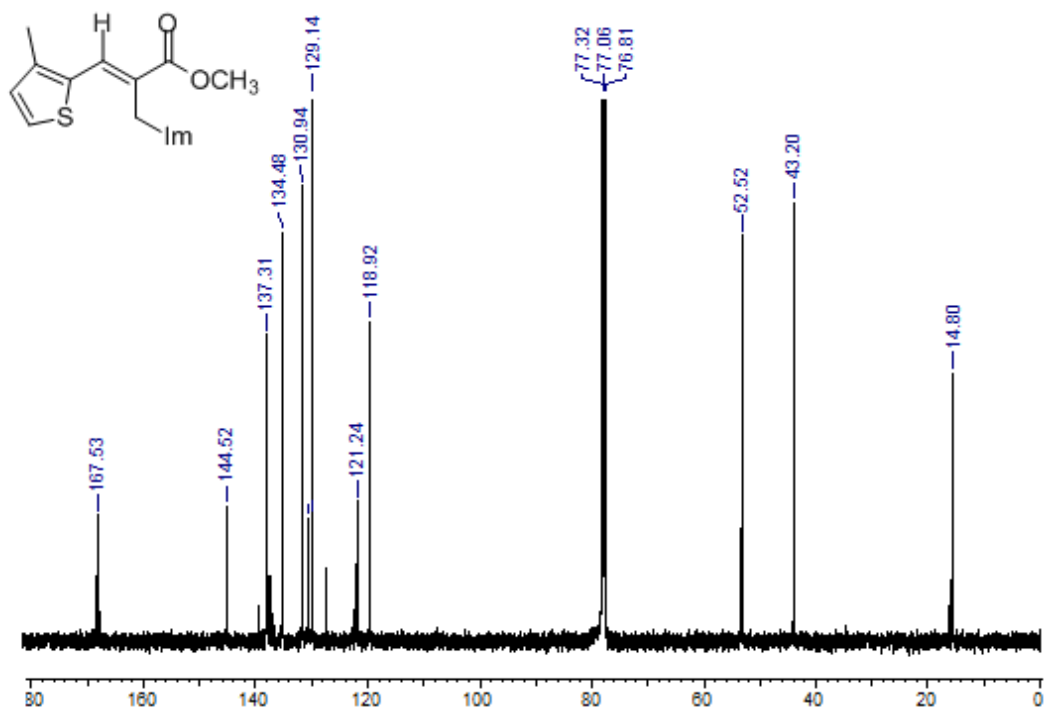
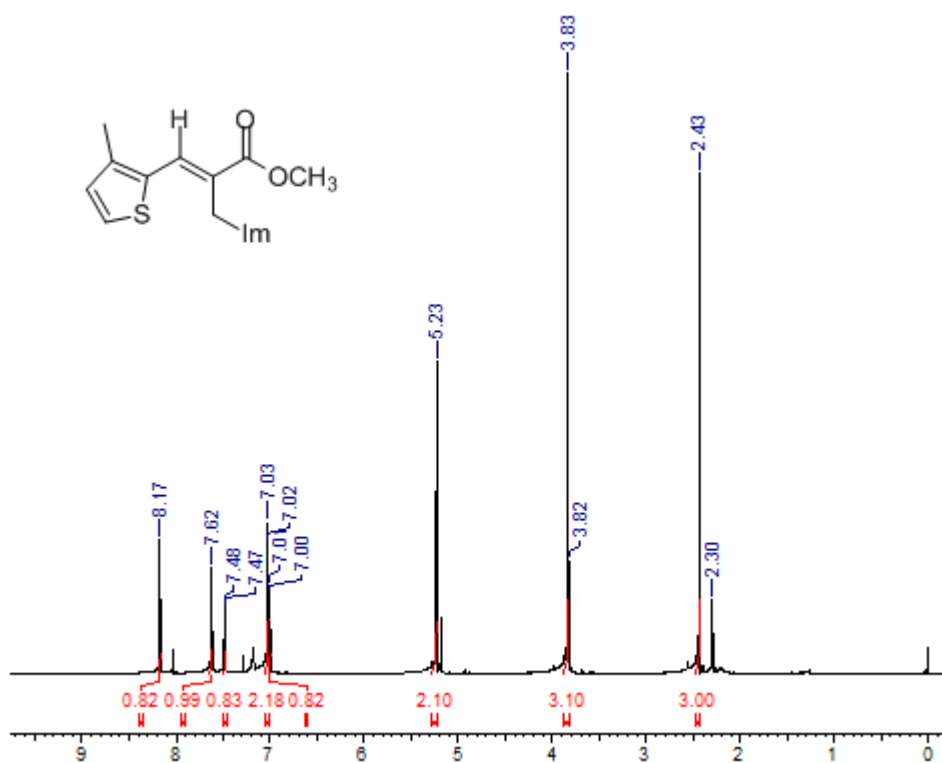
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (57h):



(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (57i):



(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (57j):

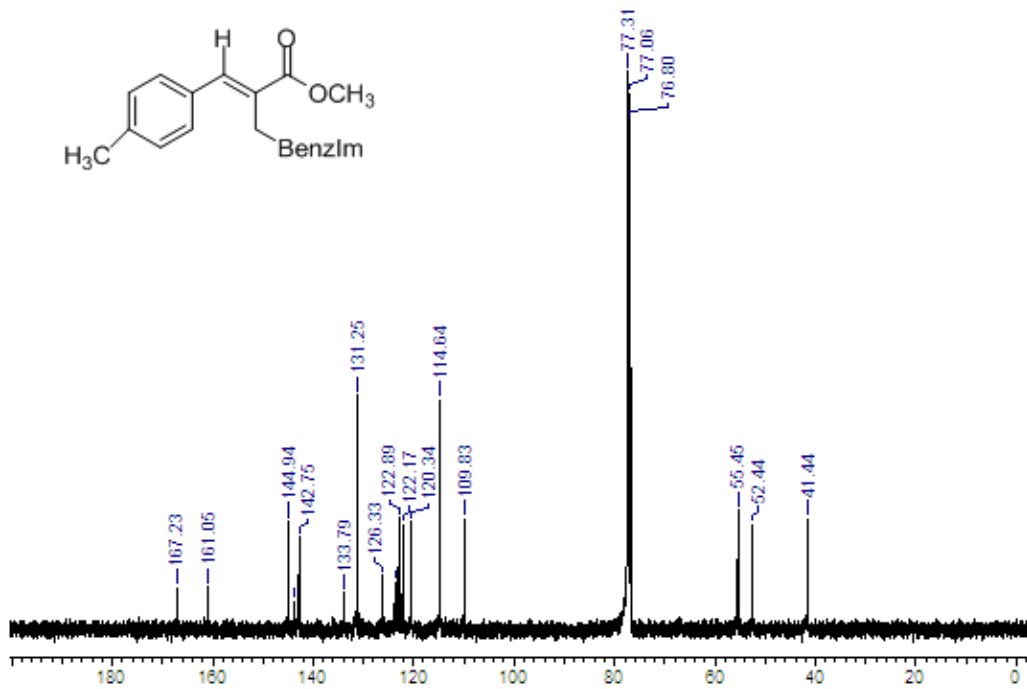
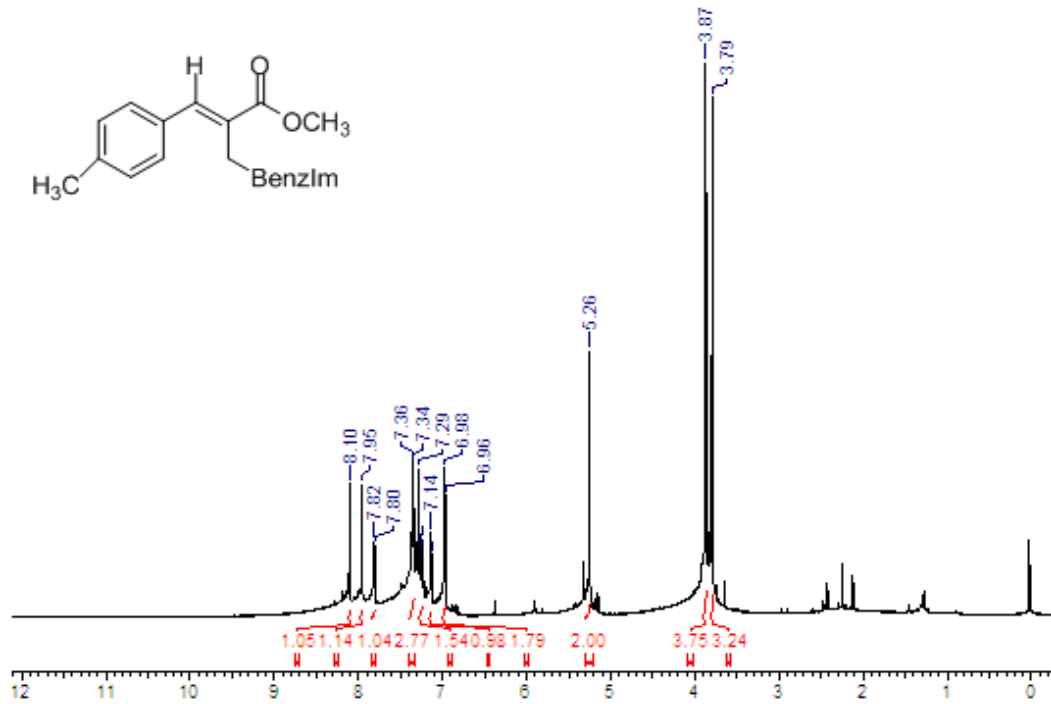


EK-II

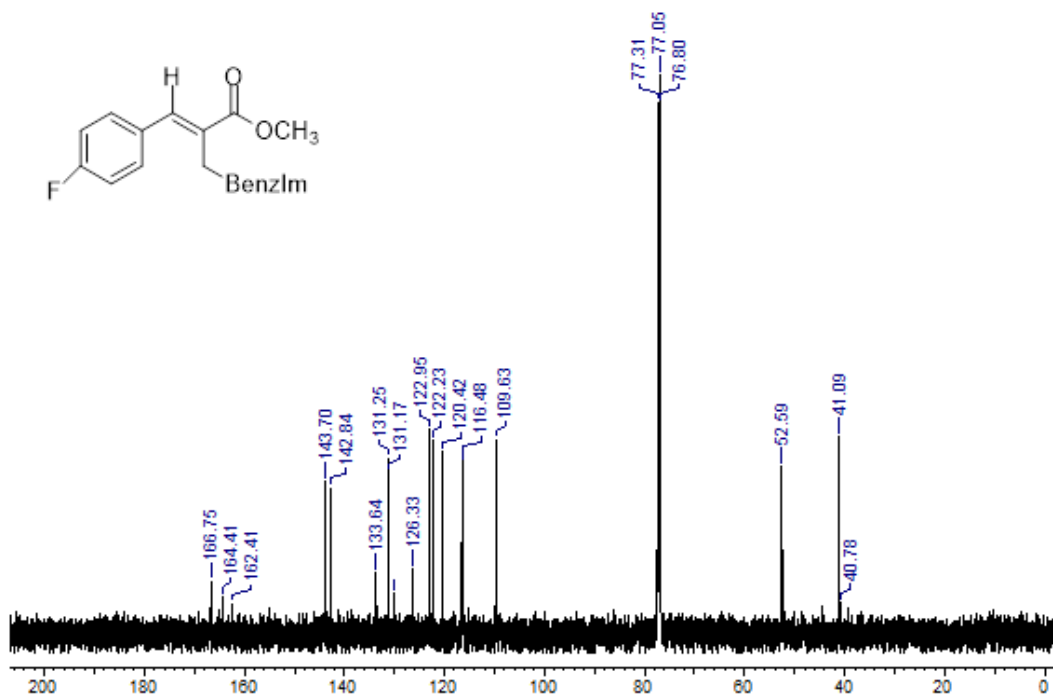
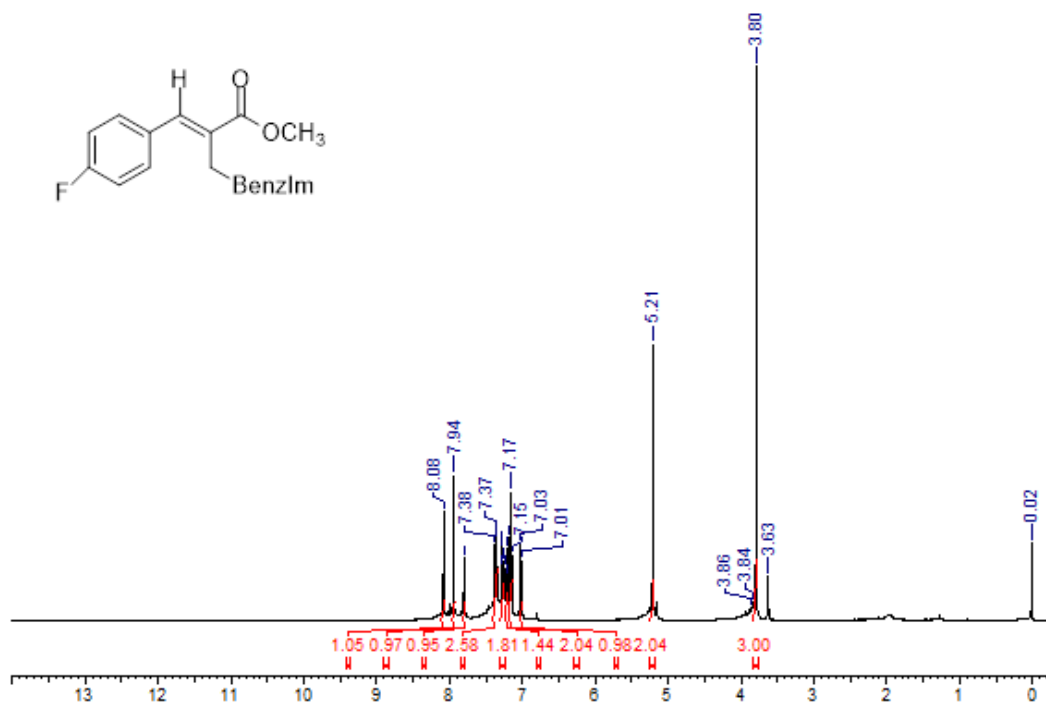
N-Süstitüe 2-((1-benzimidazol-il)metil)-3-arylakrilatların ^1H ve ^{13}C NMR

Spektrumları

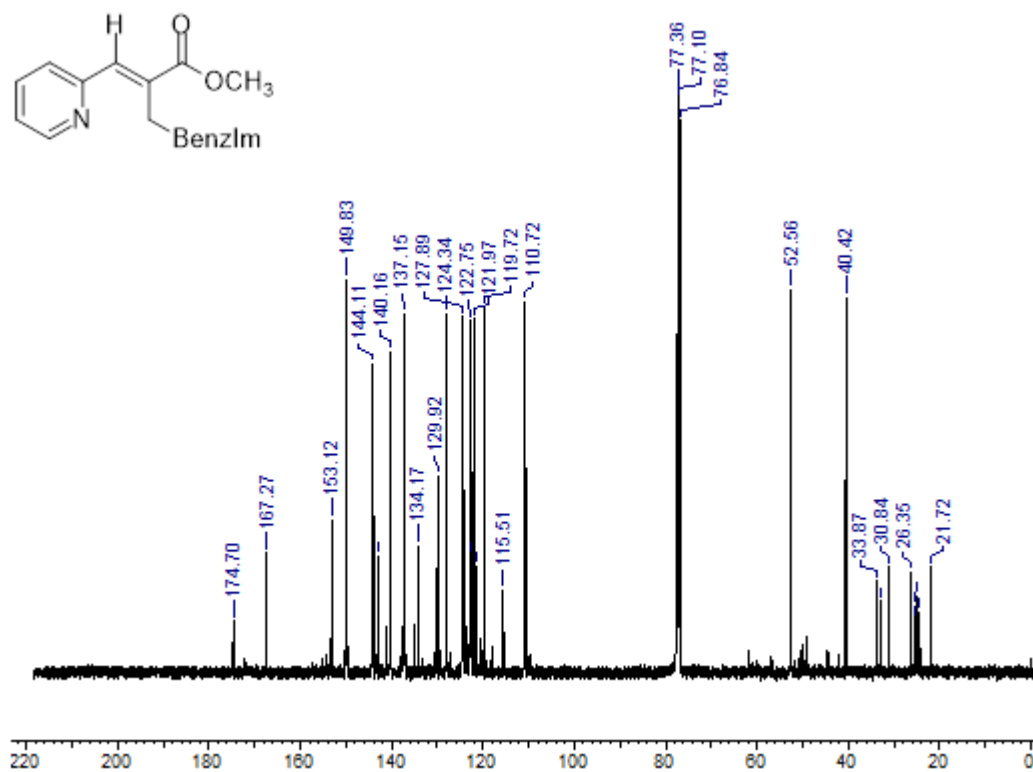
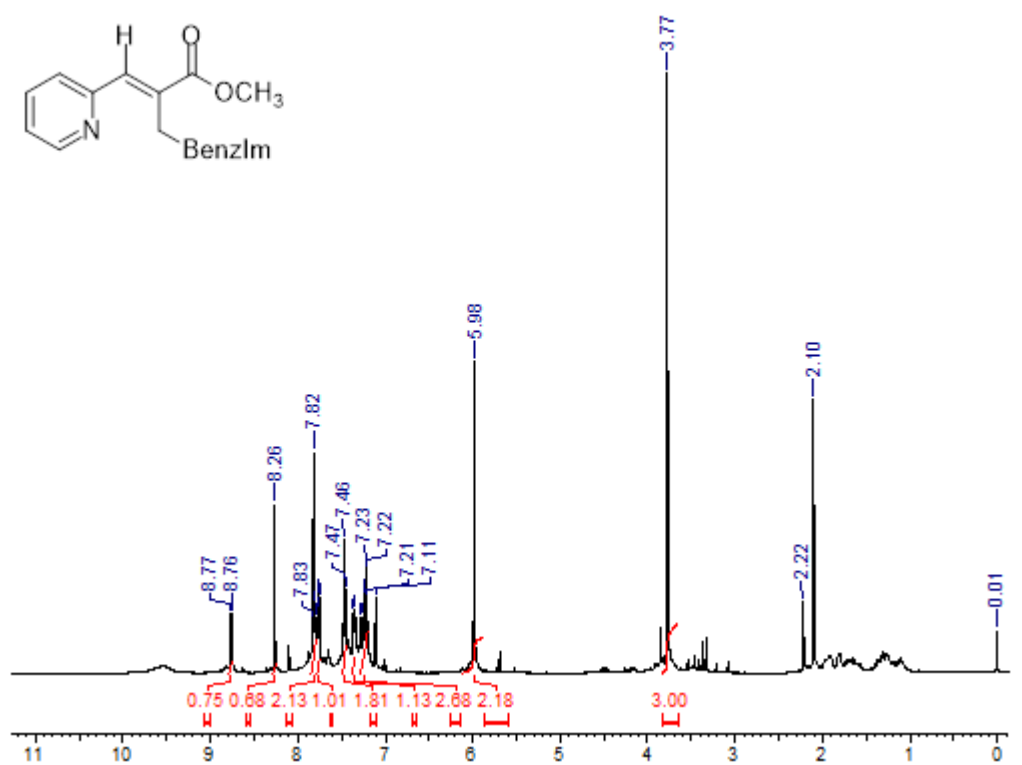
(E)-Metil 2-((1-benzimidazoli)metil)-3-(p-tolil)akrilat (59b):



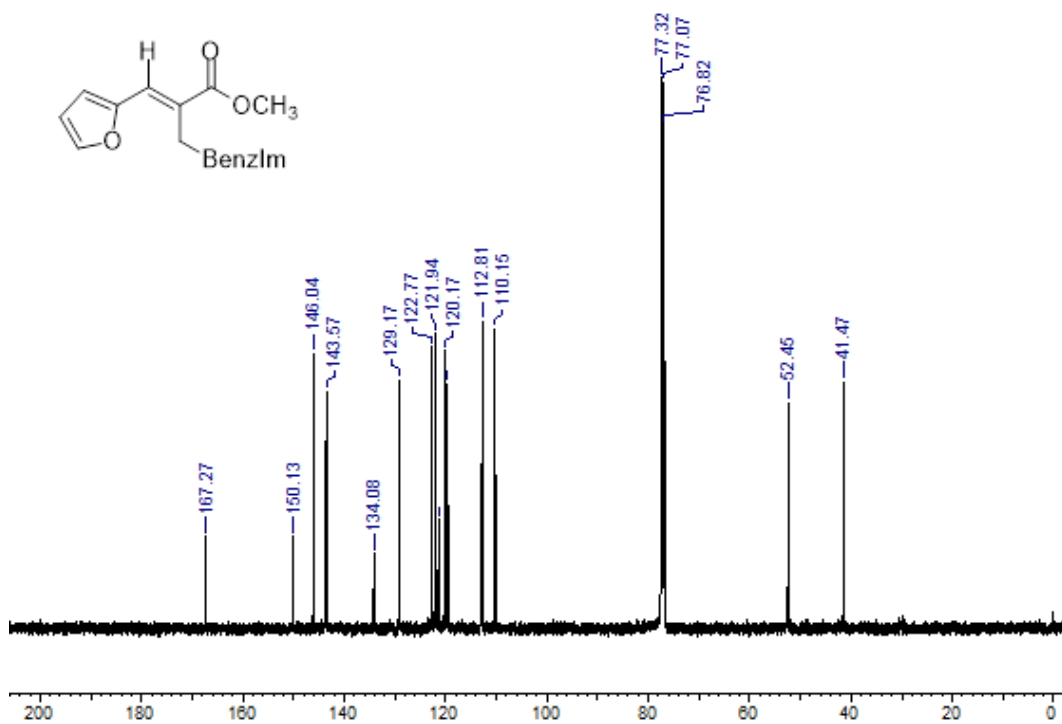
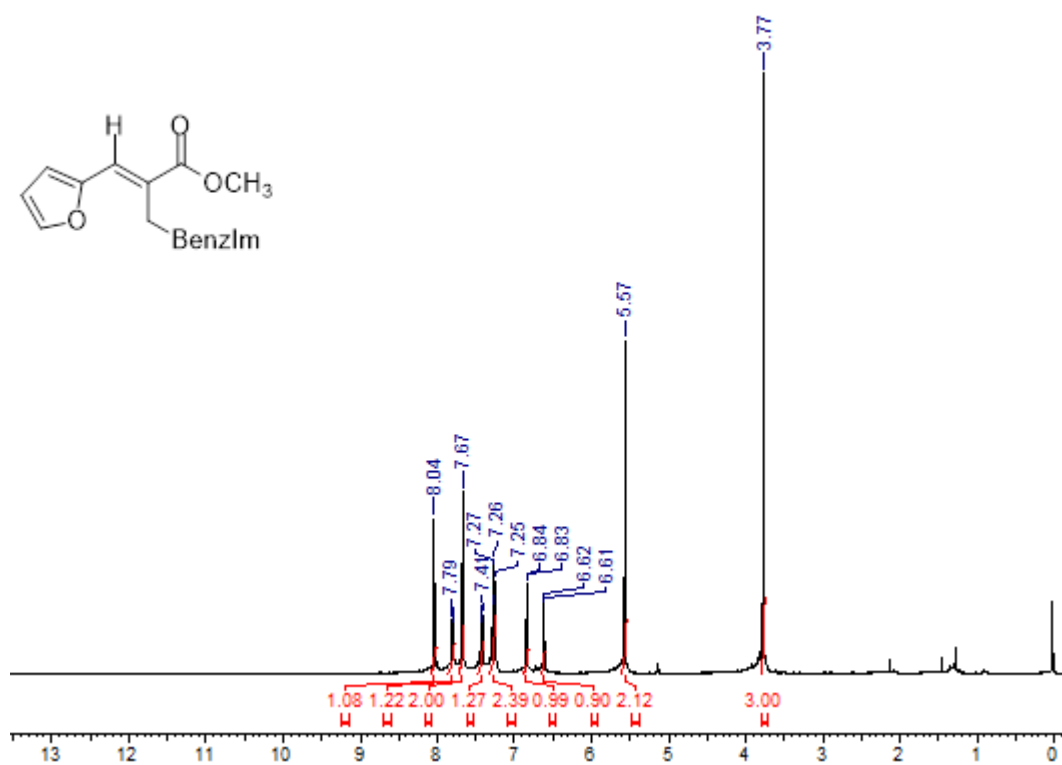
(E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (59e):



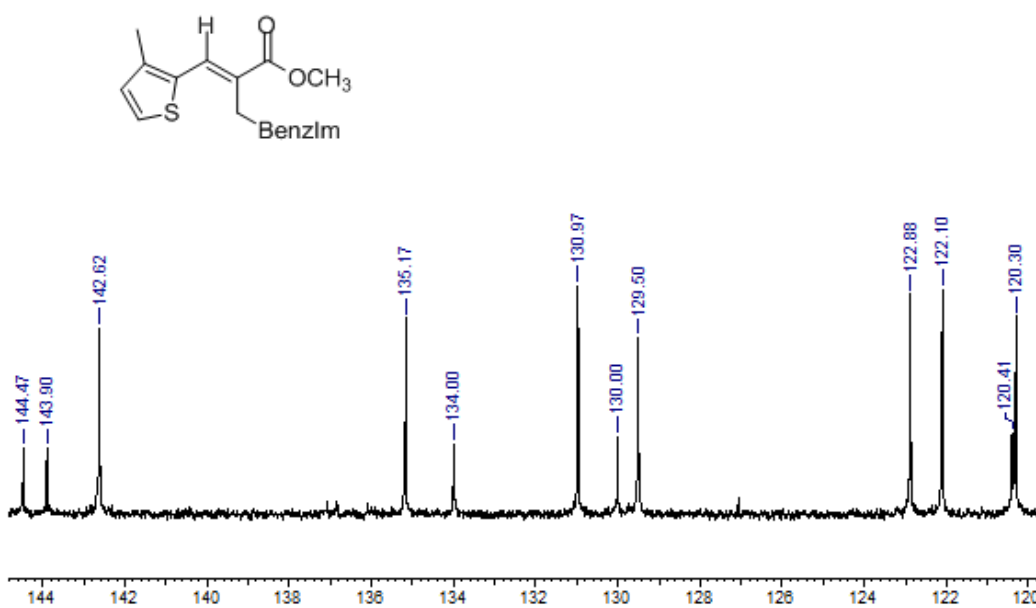
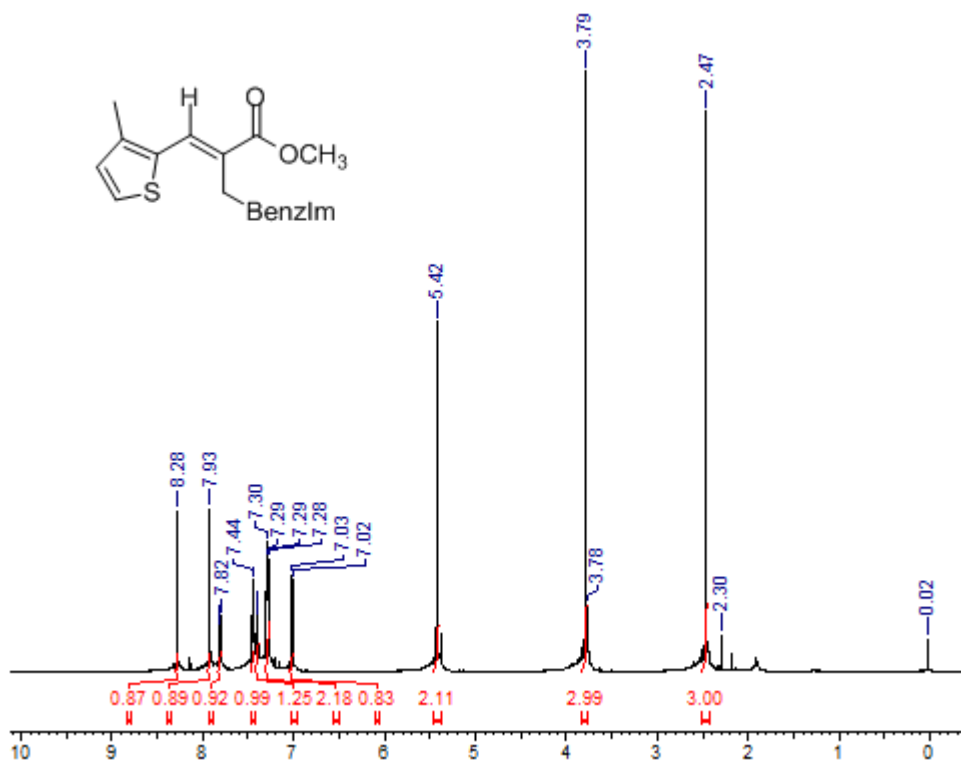
(E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (59g):



(E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (59i):



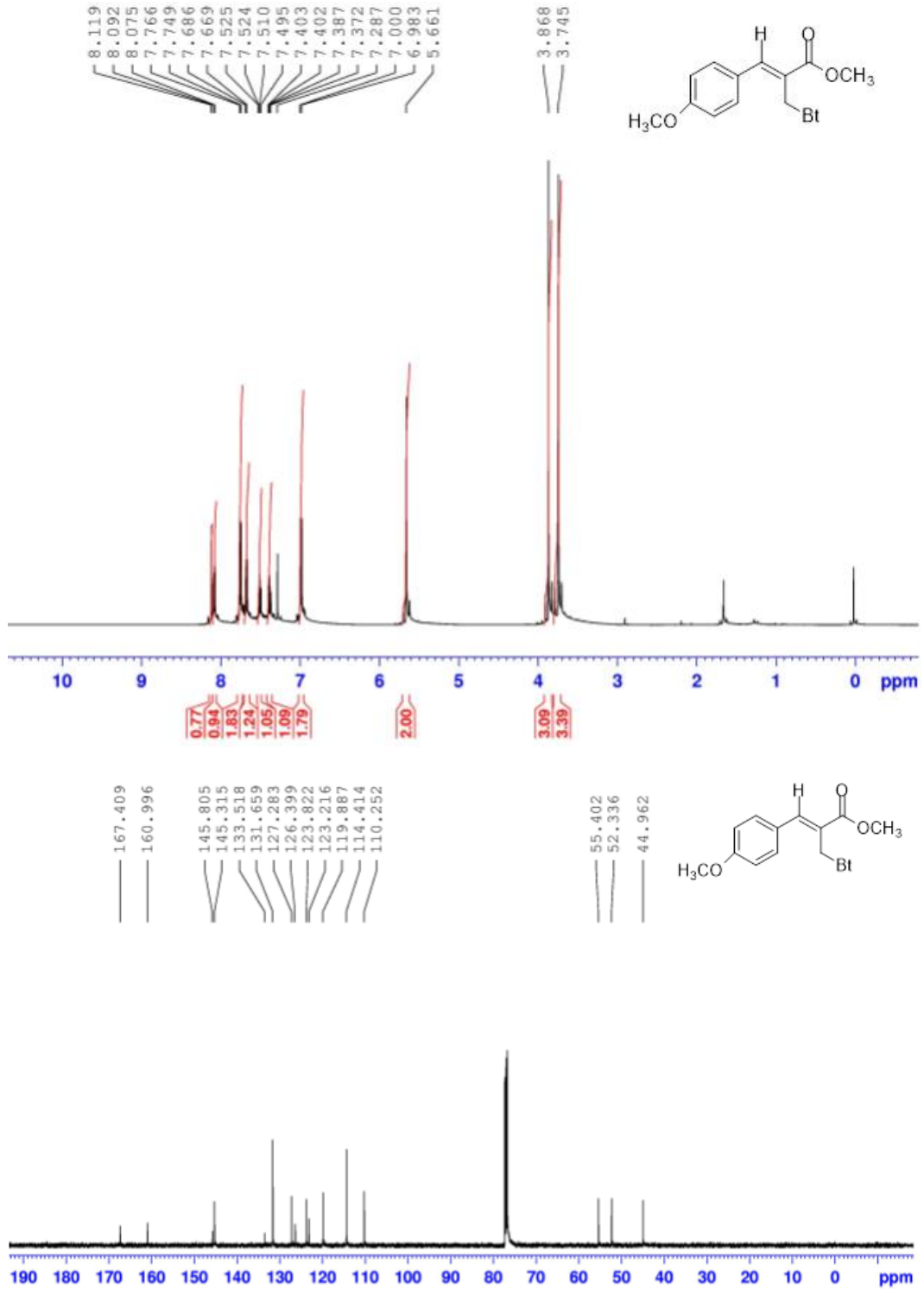
(E)-Metil 2-((1-benzoimidazolil)metil)-2-(3-metiltiyofenil)akrilat (59j):



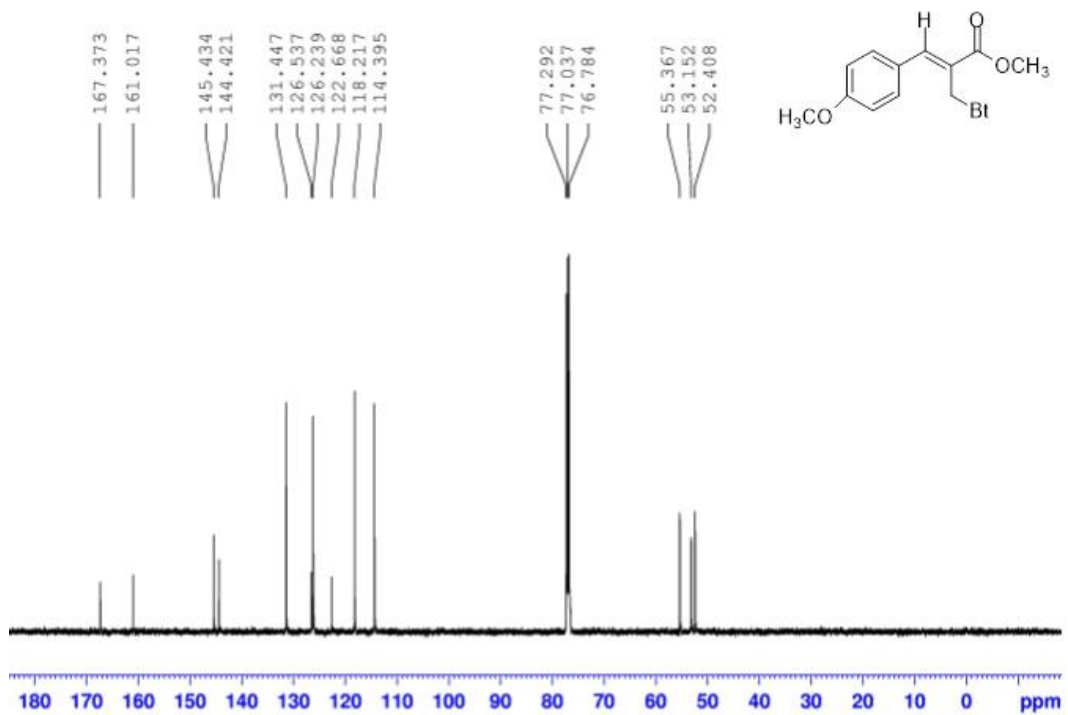
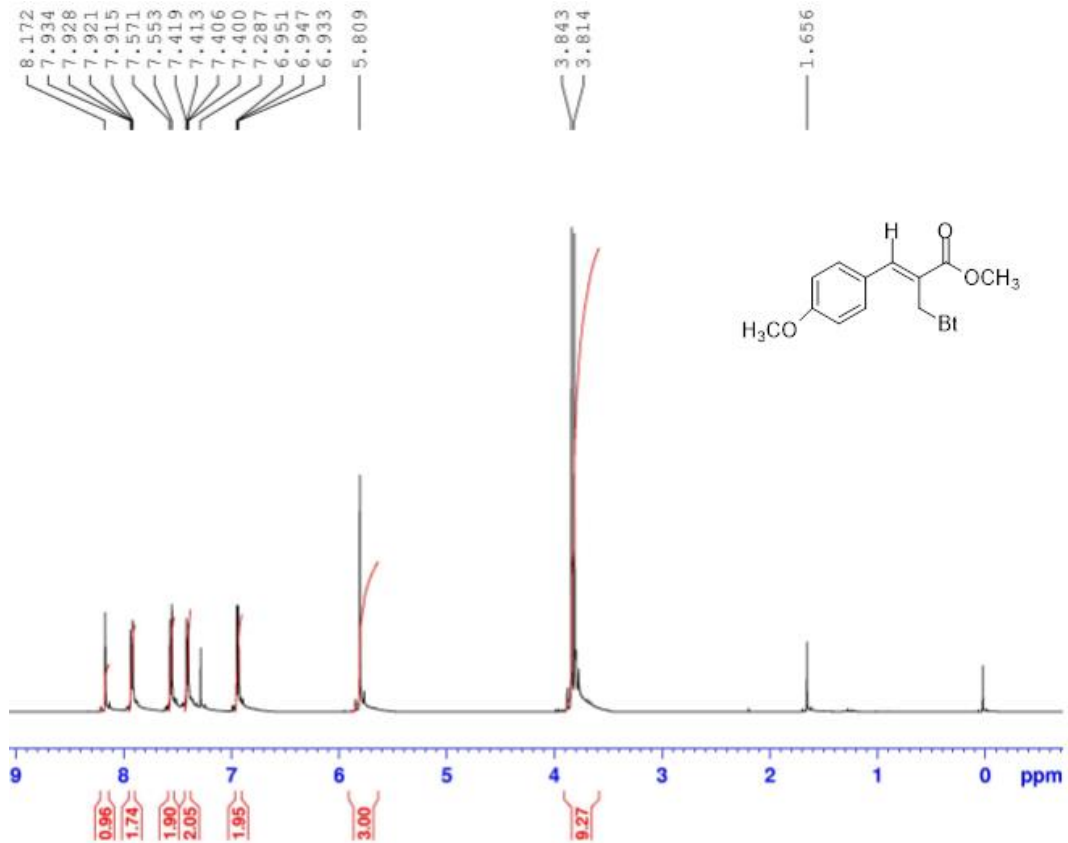
EK-III

N-Süstitüe 2-((1- ve 2- benzotriazolil(metil))-3-arylakrilatların Bt¹ ve Bt² Karakterizasyonuna ait ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları

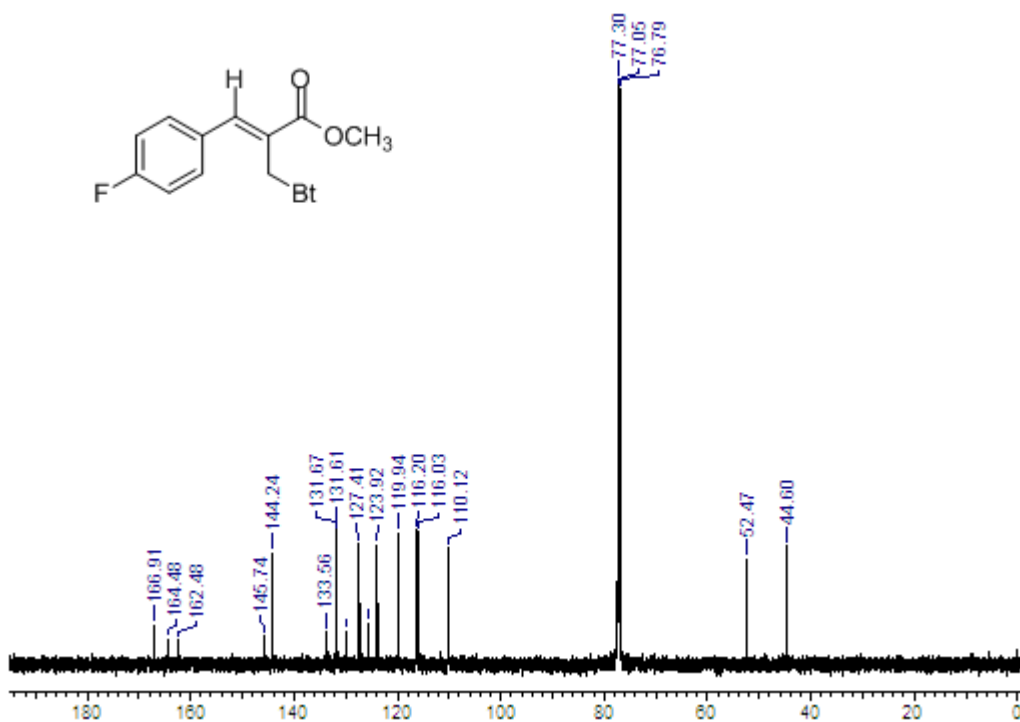
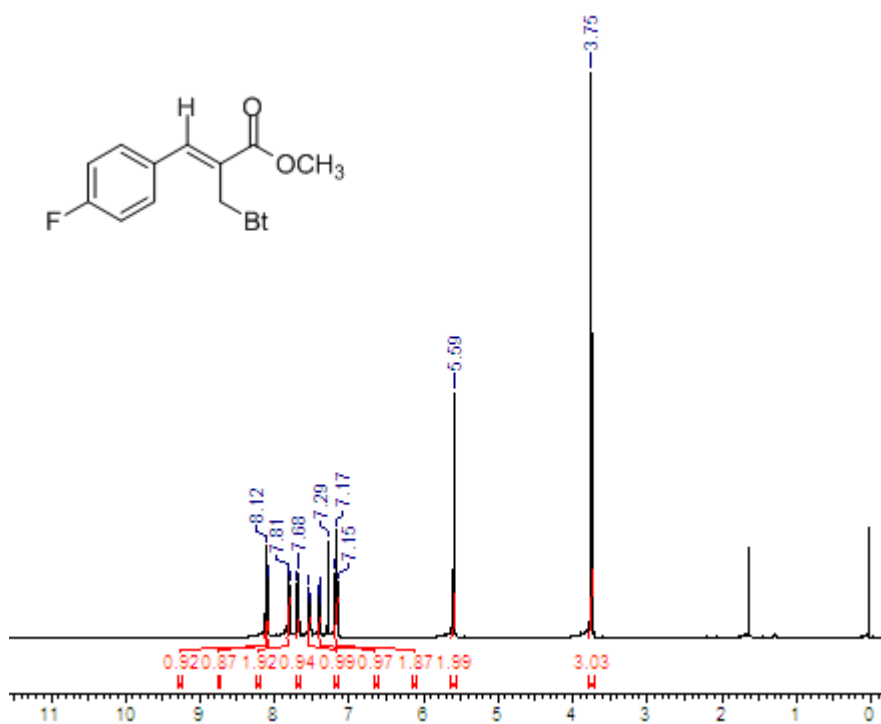
(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (61c):



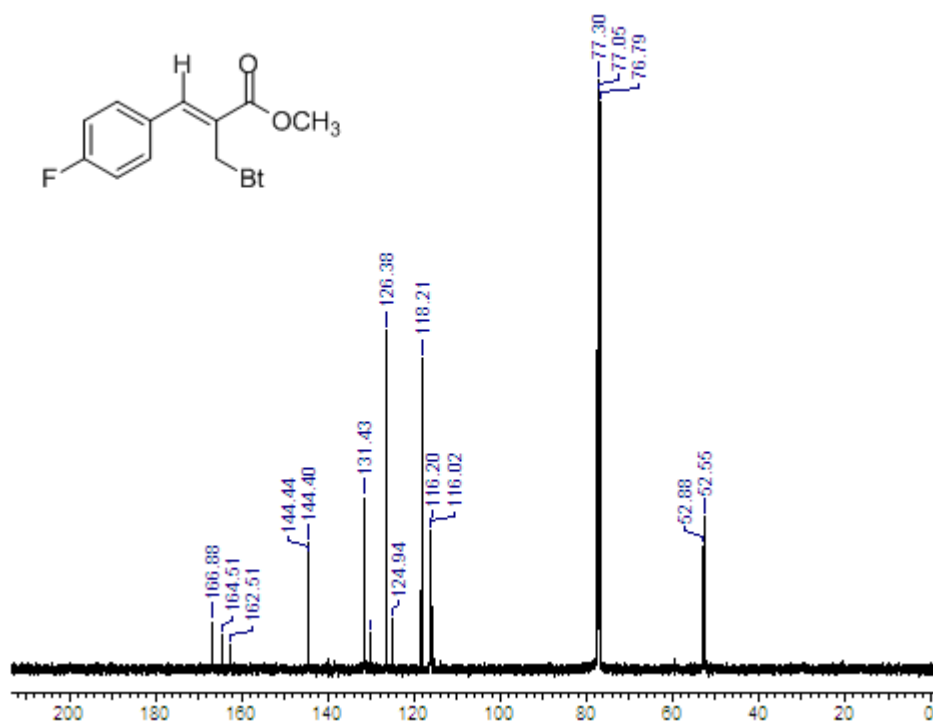
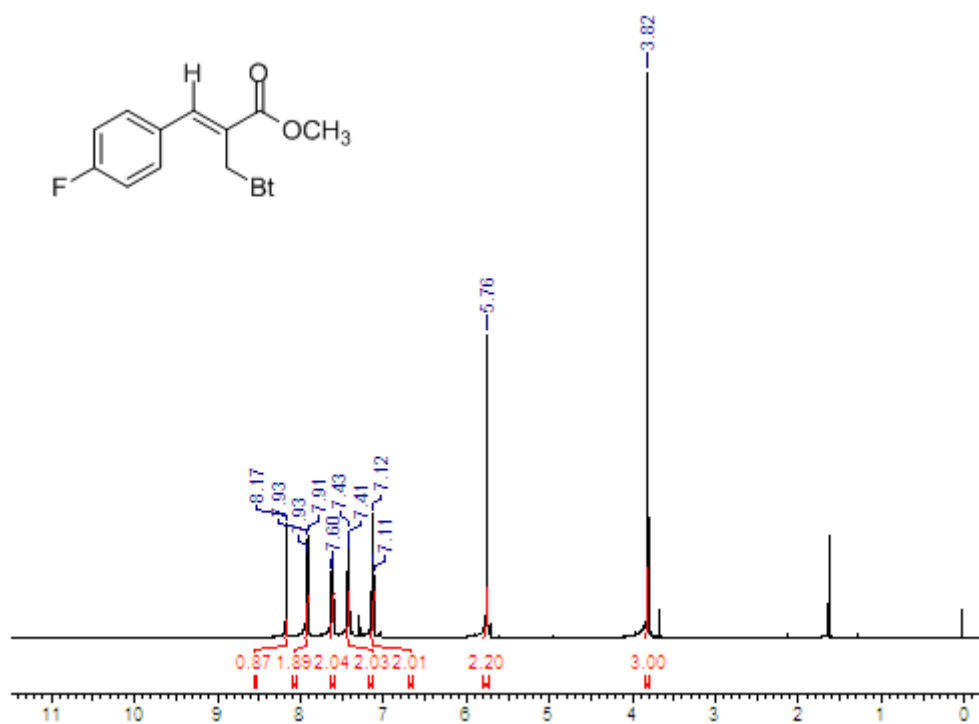
(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilat (62c):



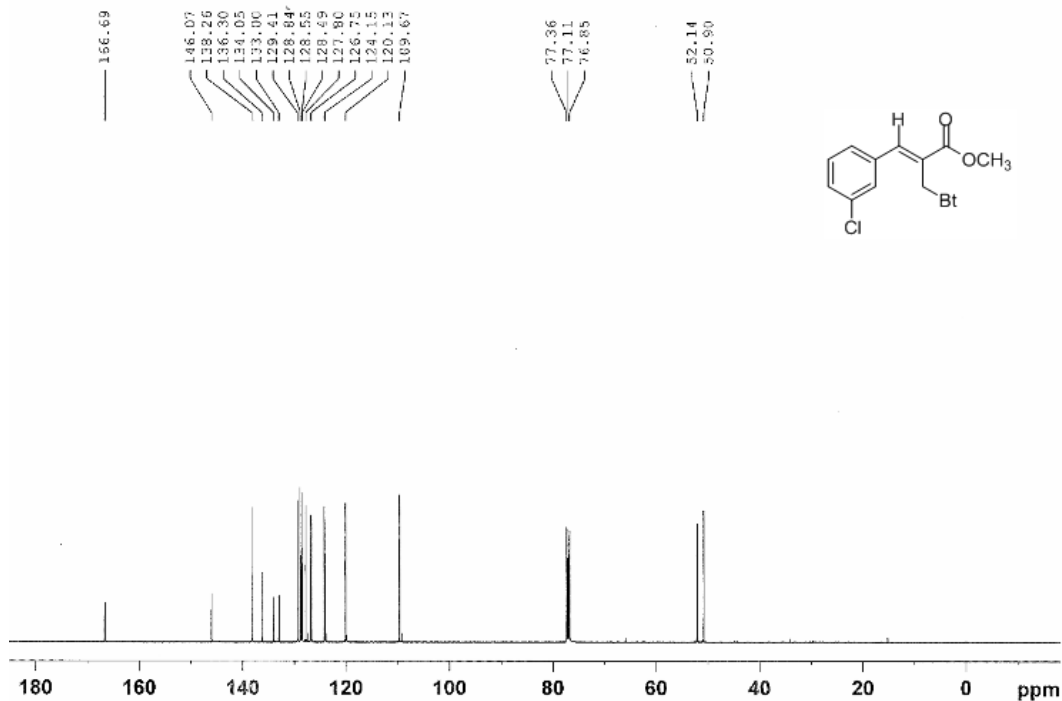
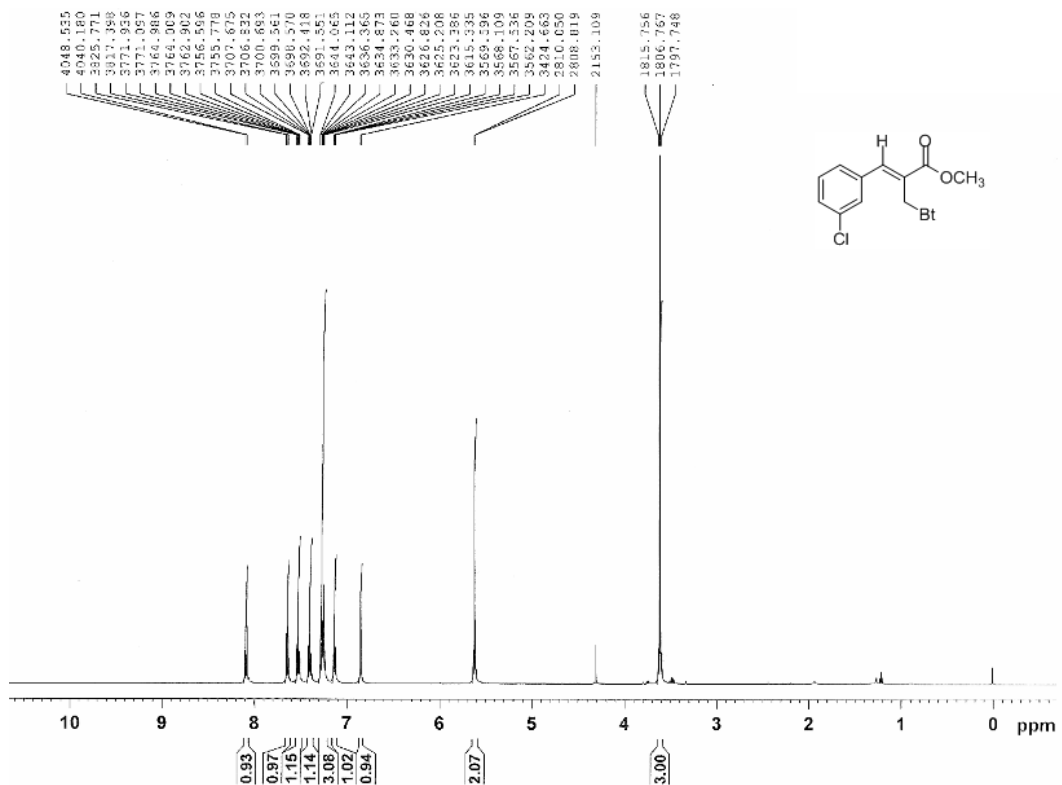
(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (61e):



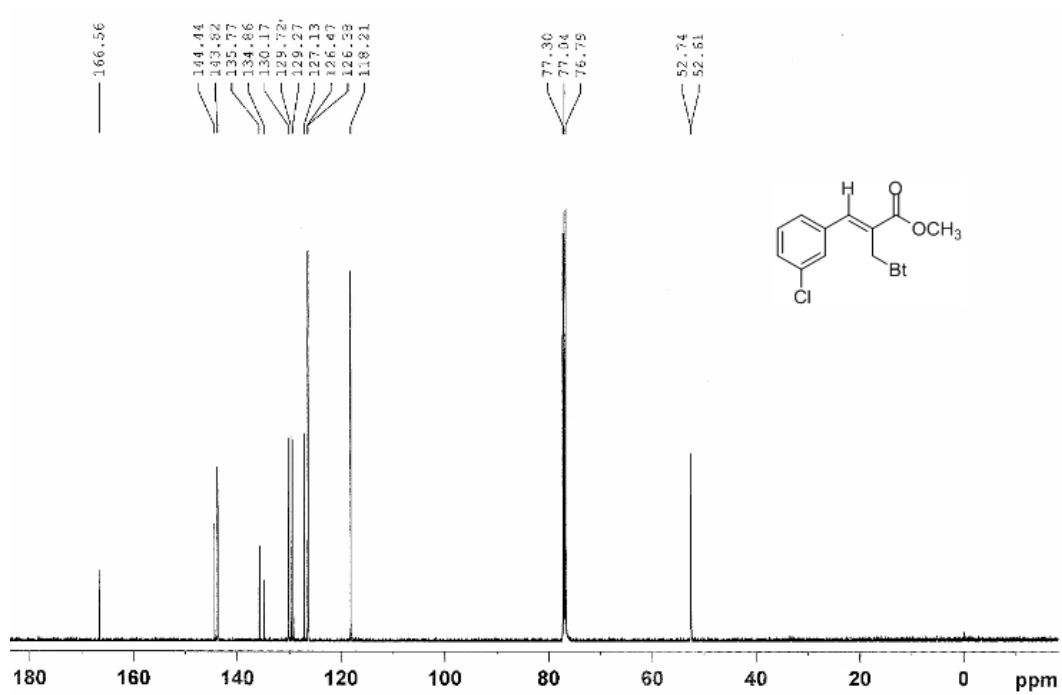
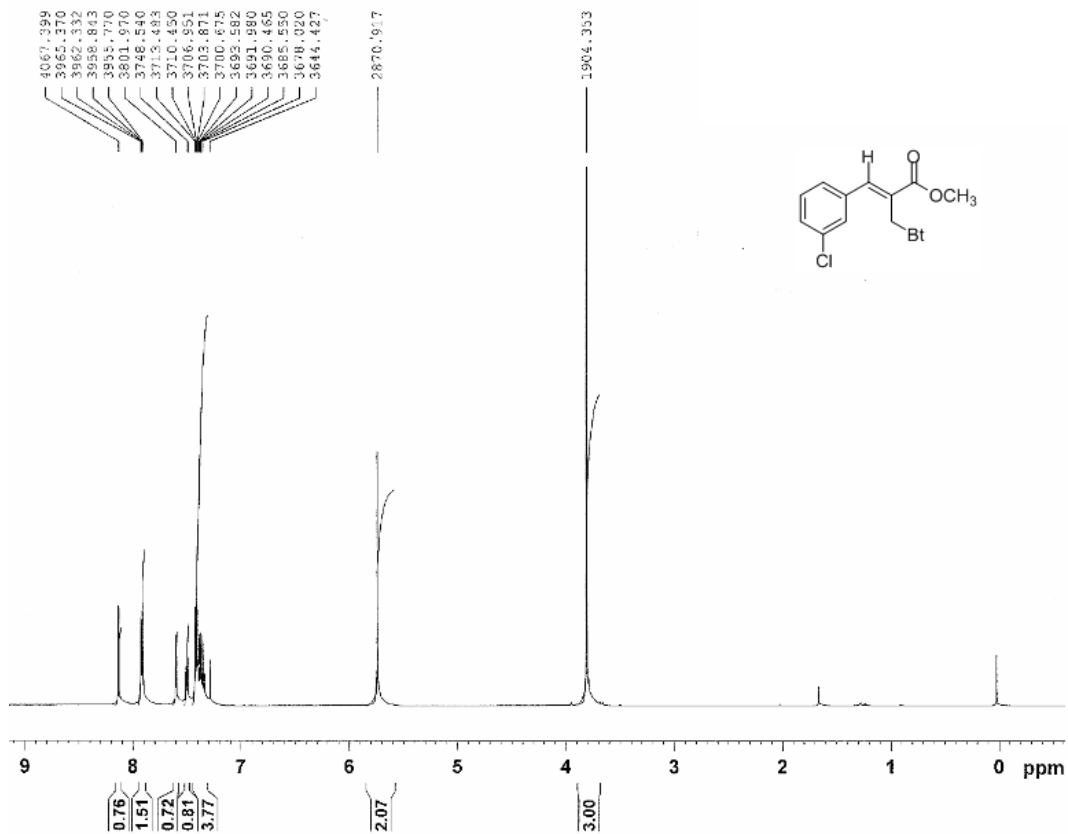
(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (62e):



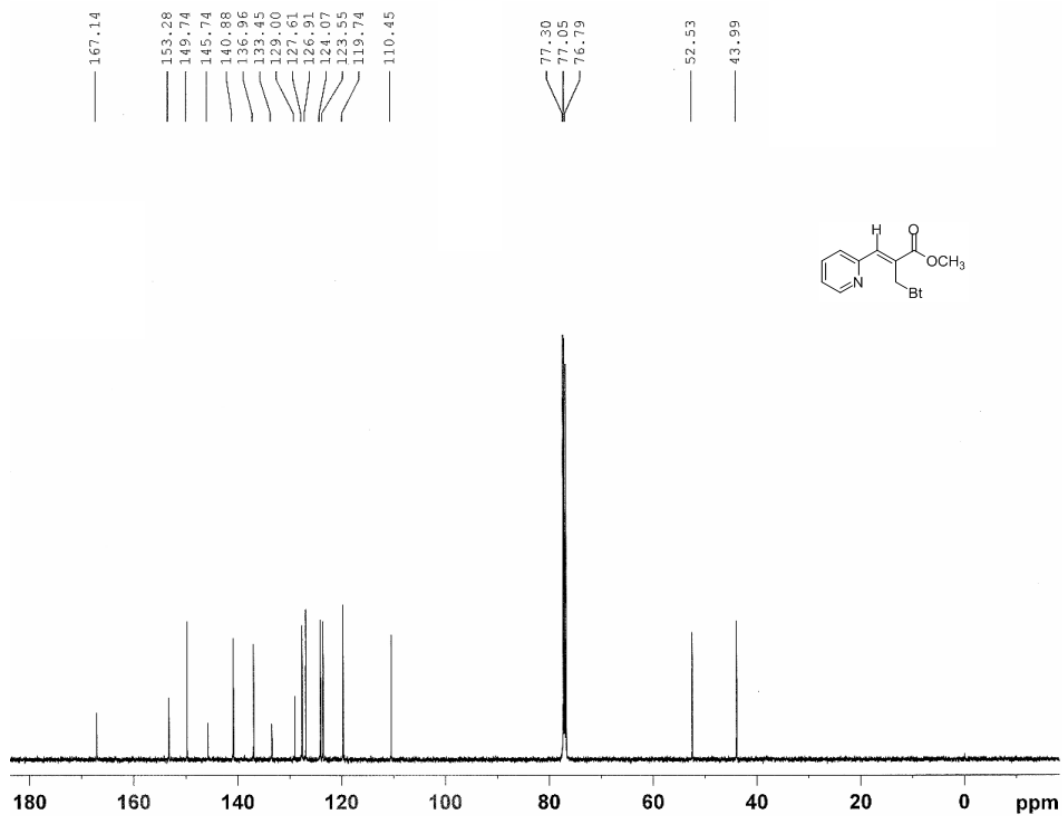
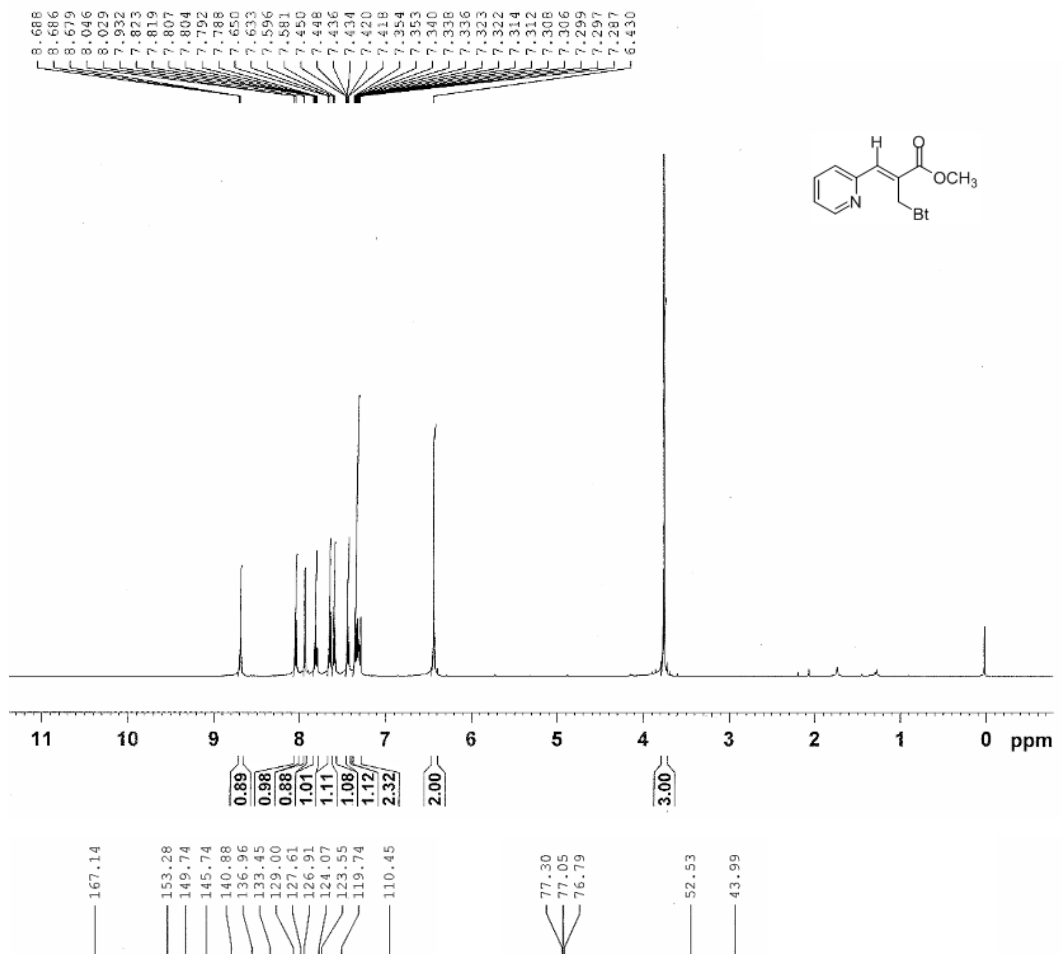
(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (61f):



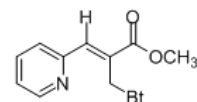
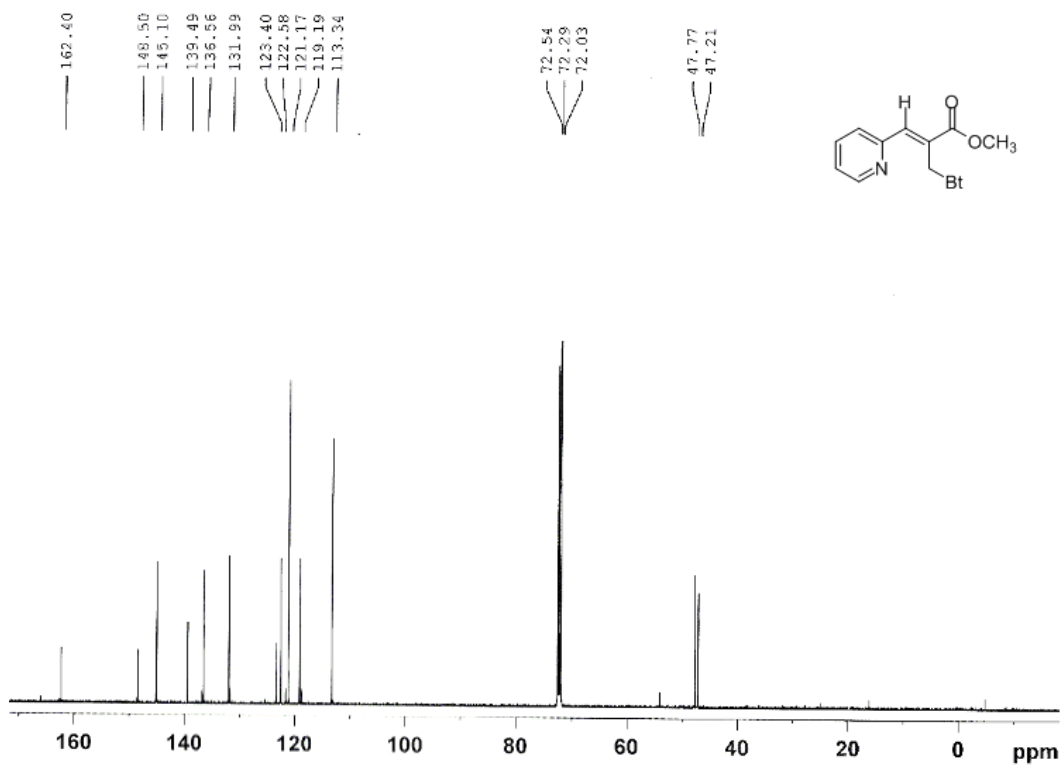
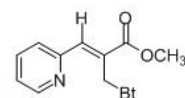
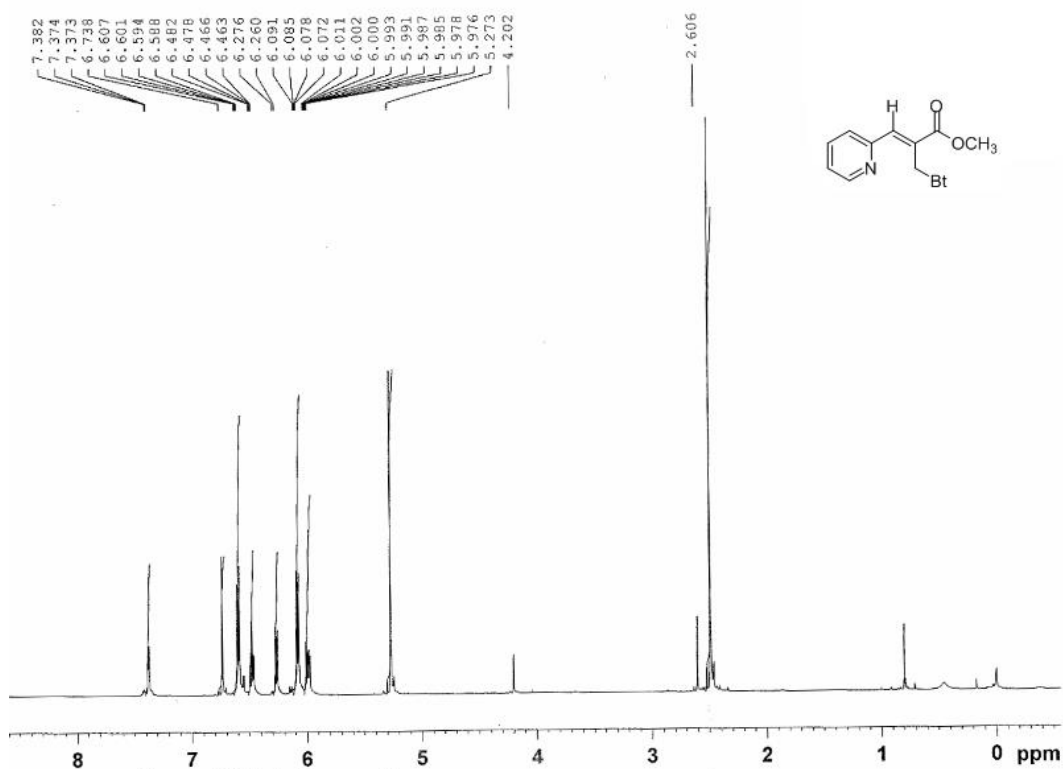
(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (62f):



(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (61g):

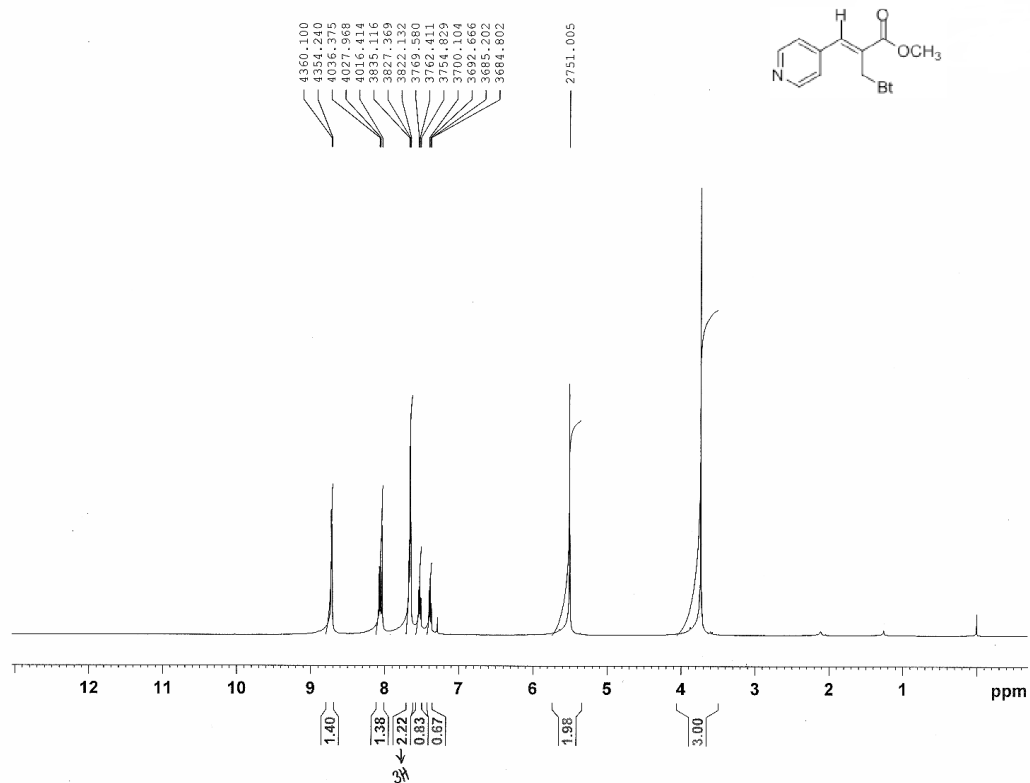


(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(2-piridinil)akrilat (62g):

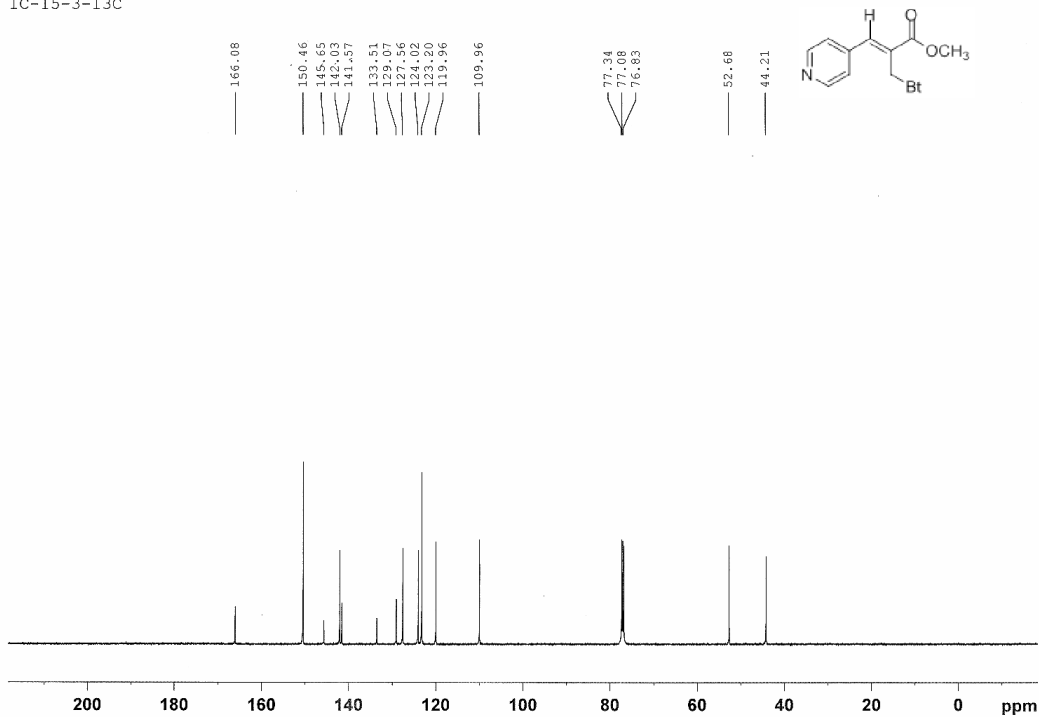


(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (61h):

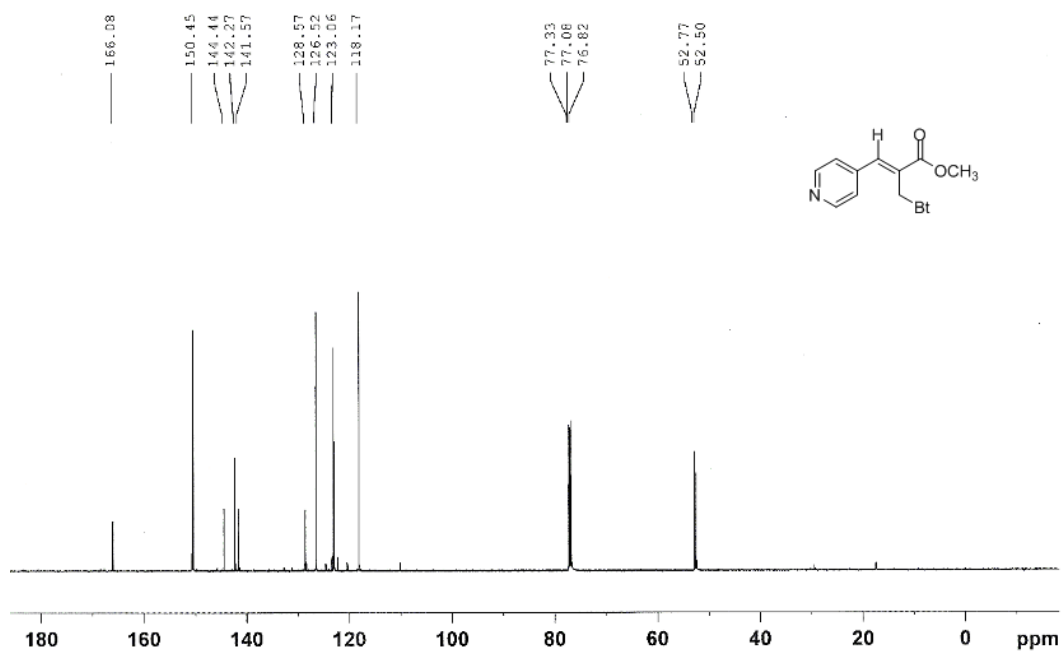
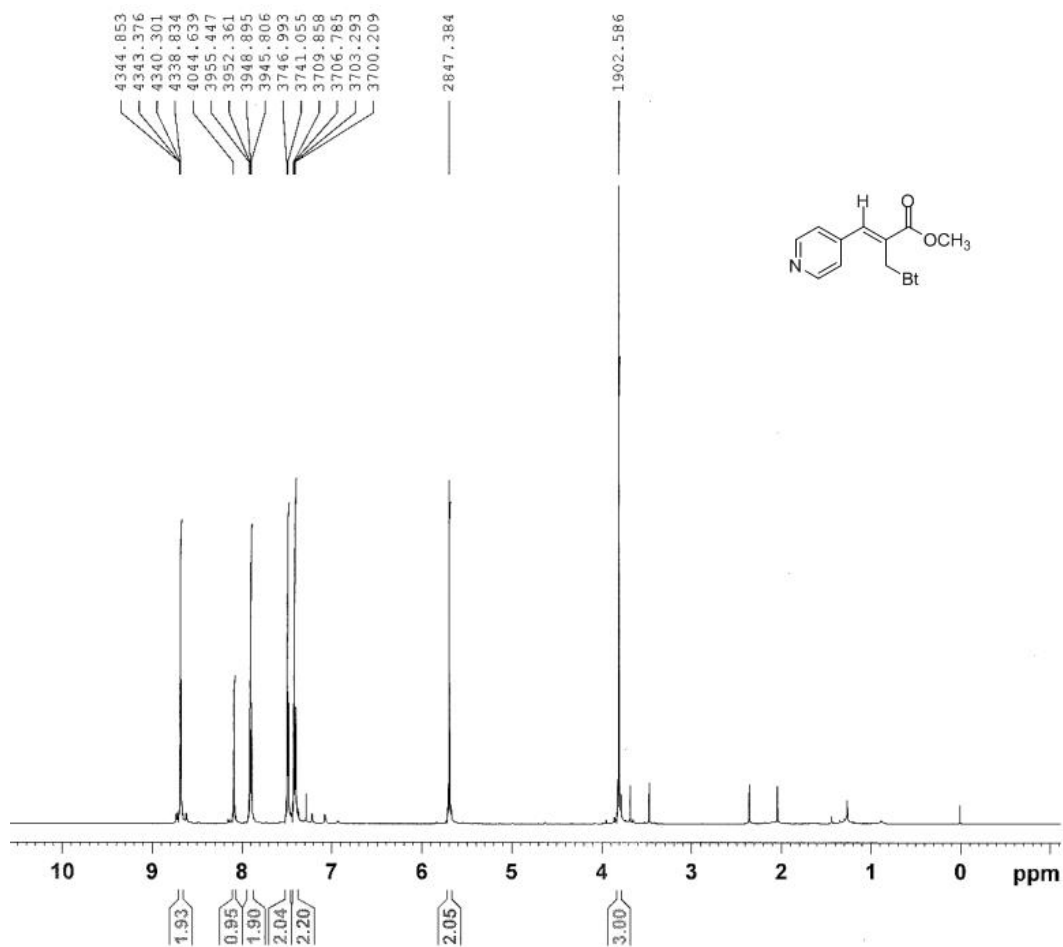
IC-15-3-1H



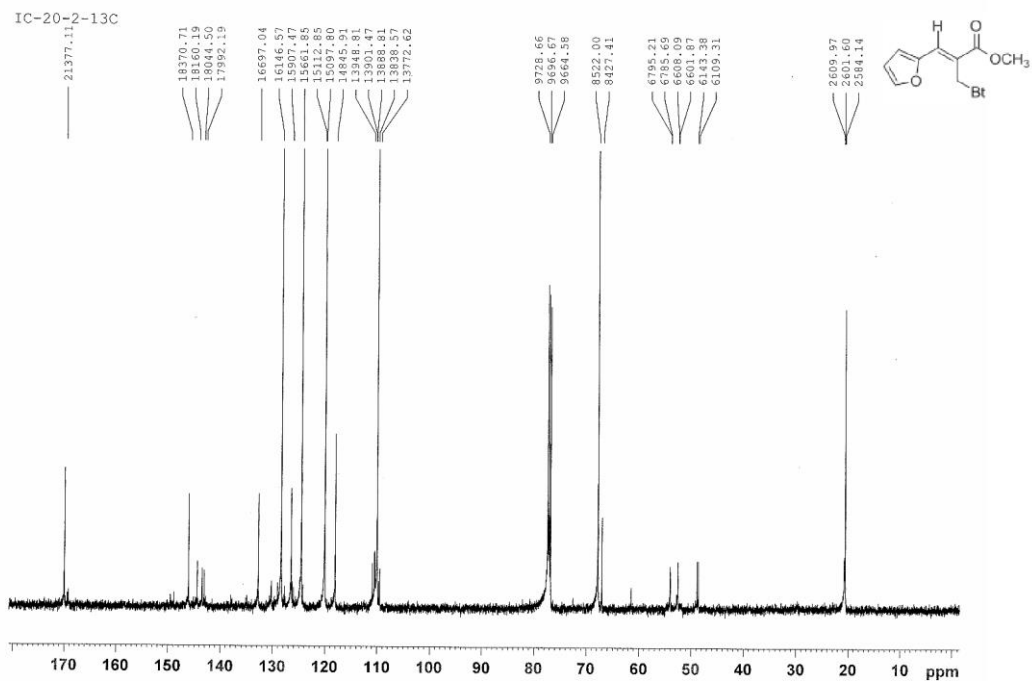
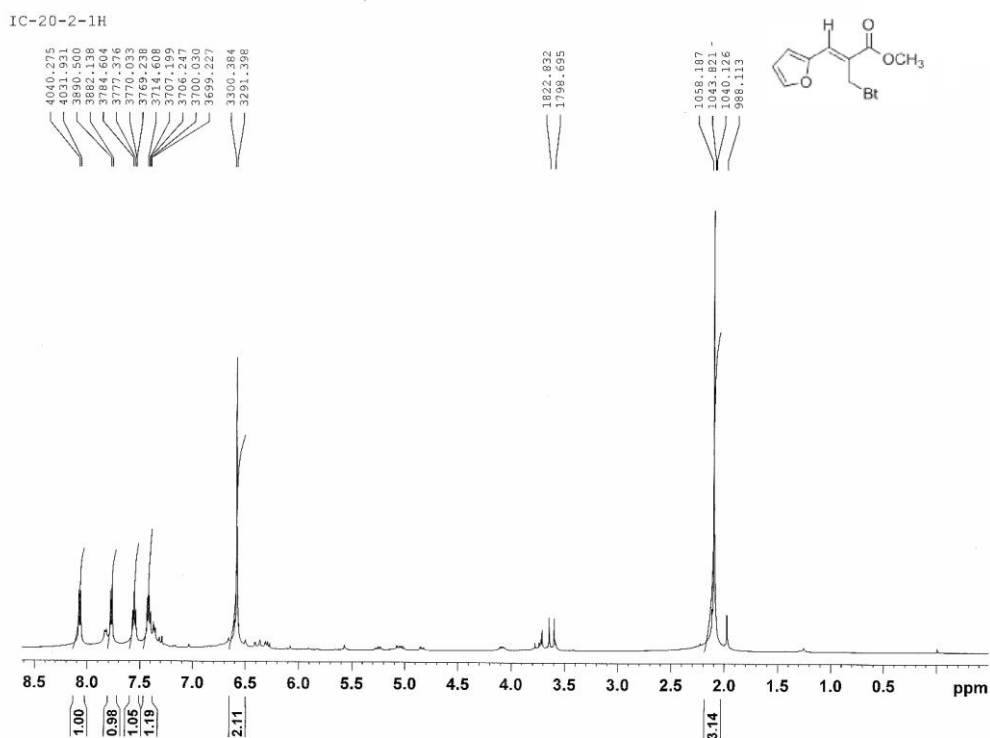
IC-15-3-13C



(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(4-piridinil)akrilat (62h):

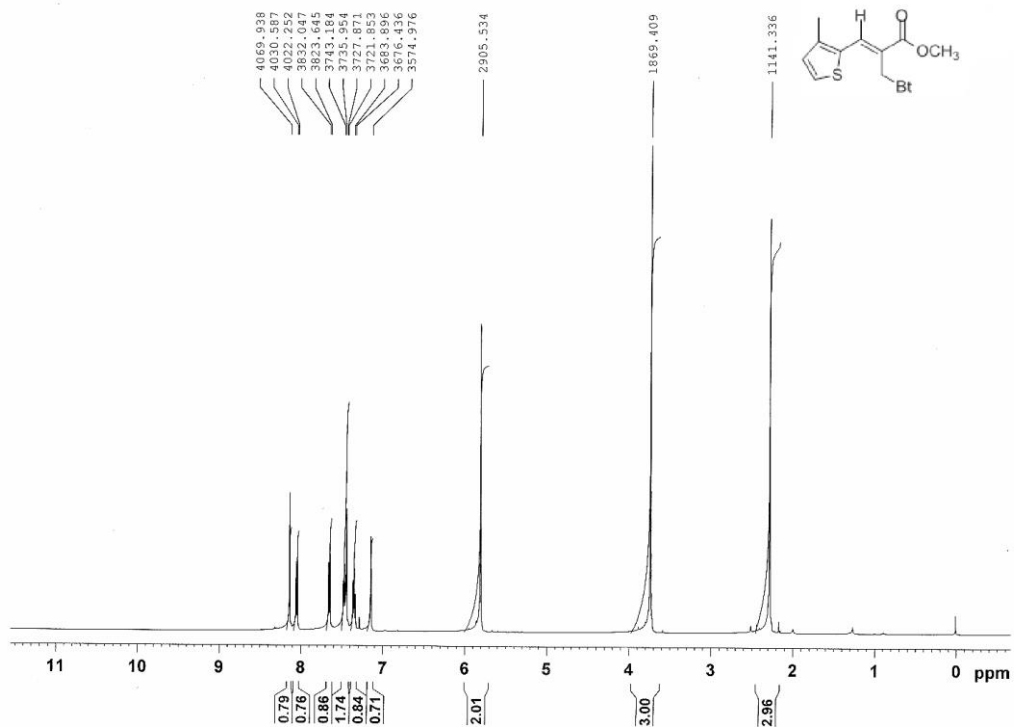


(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(2-furanil)akrilat (62i):

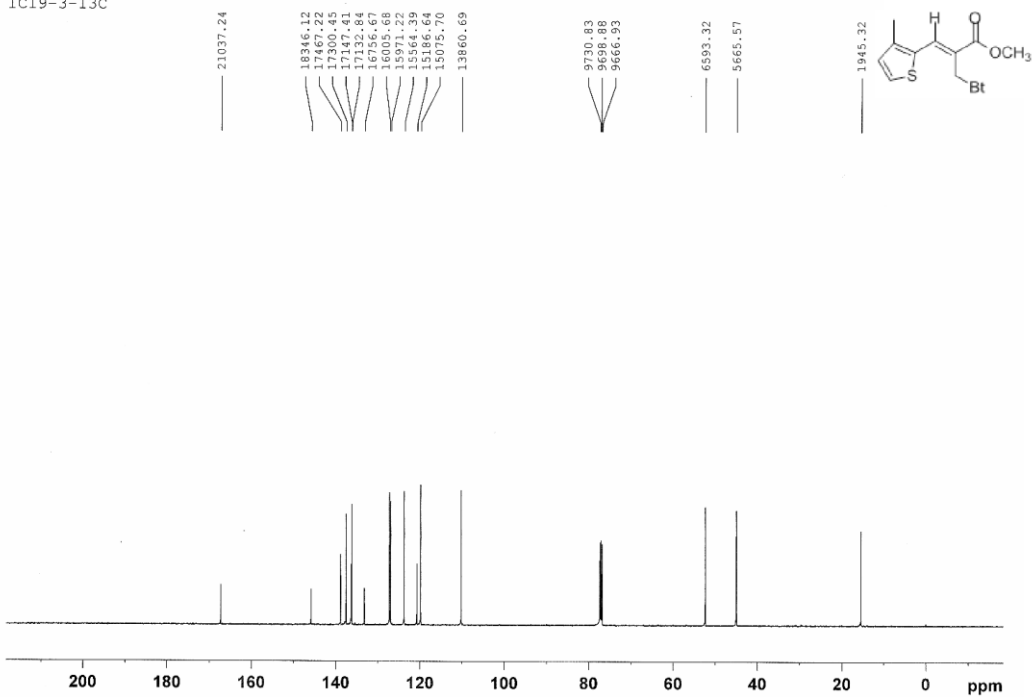


(E)-Metil 2-((1-benzotriazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (61j):

IC19-3-1H

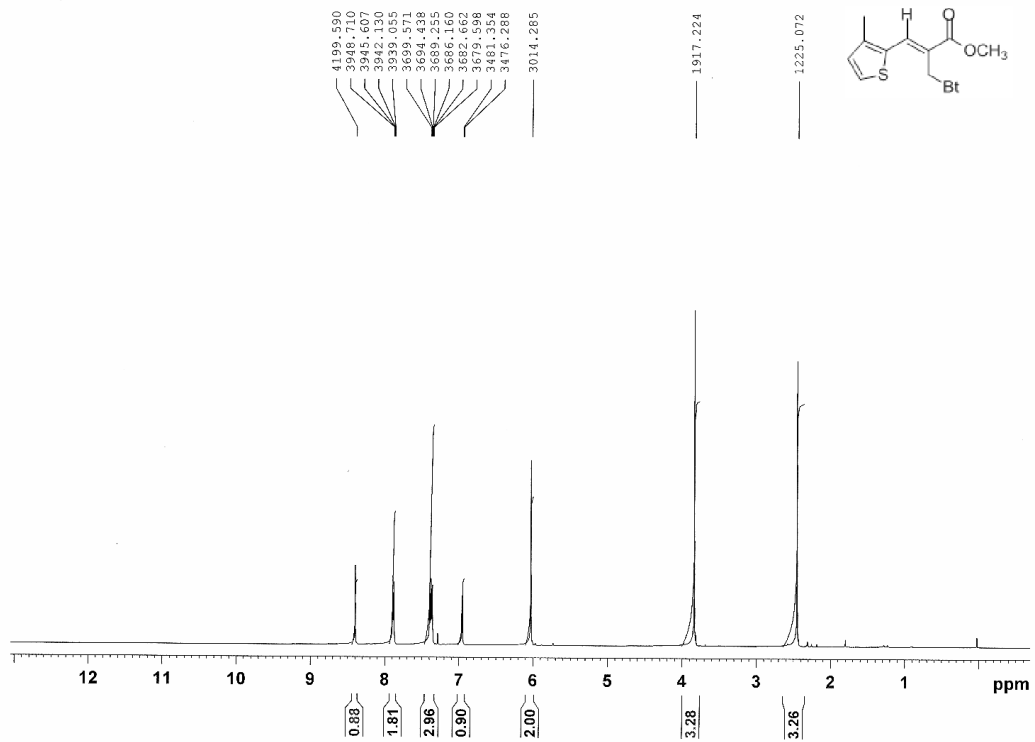


IC19-3-13C

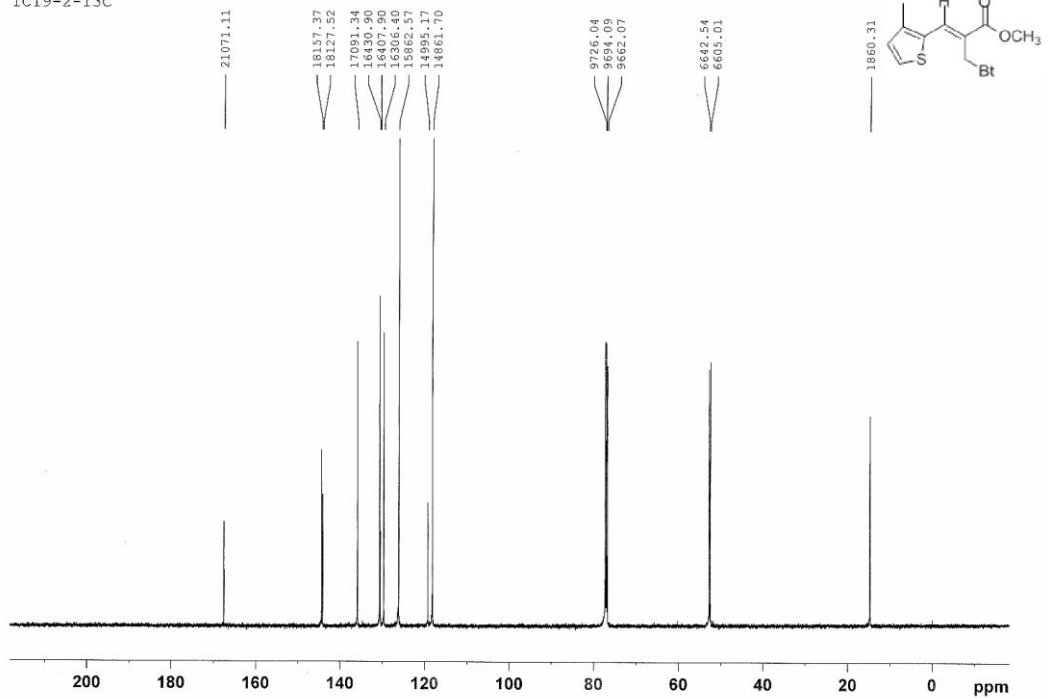


(E)-Metil 2-((2-benzotriazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (62j):

IC19-2-1H



IC19-2-13C



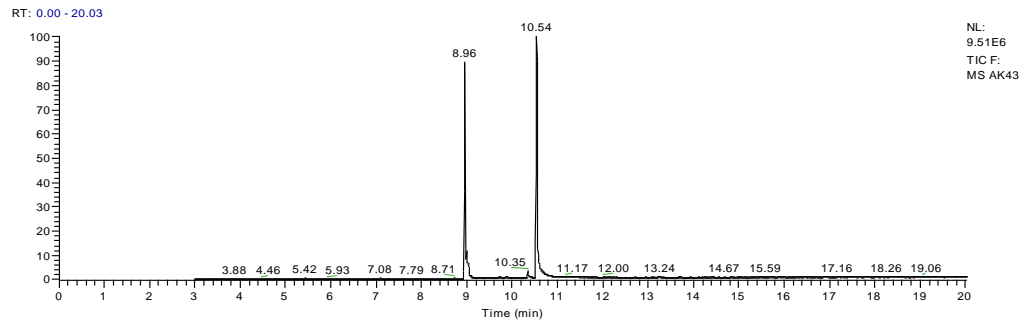
EK-IV

***N*-Süstitüe-2-(((1-Im-BenzIm-Bt-azolil(metil))-3-arilakrilat bileşiklerinin GC-MS Spektrumları**

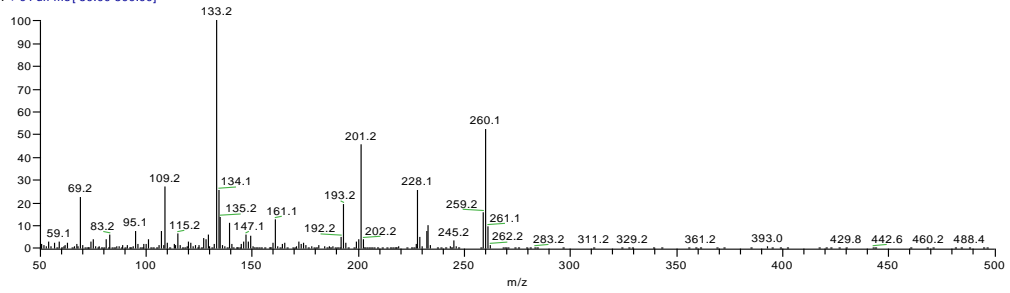
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilat (57e):

C:\xcalibur\data\ilhami\AK43

5/3/2012 5:19:39 PM



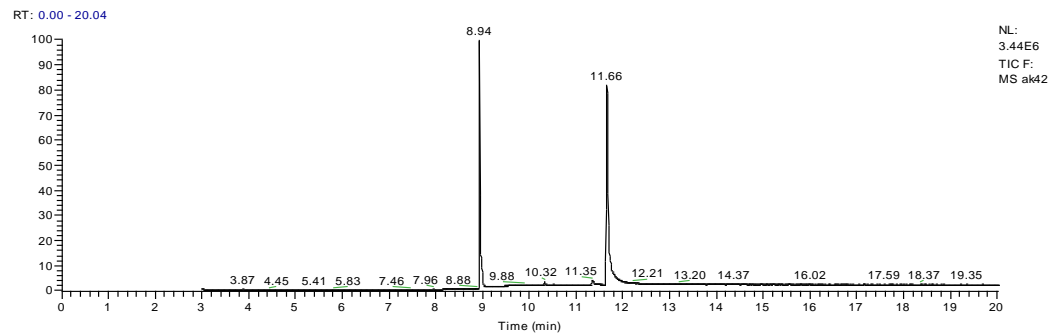
AK43 #894 RT: 10.55 AV: 1 NL: 1.41E6
T: + c Full ms [50.00-500.00]



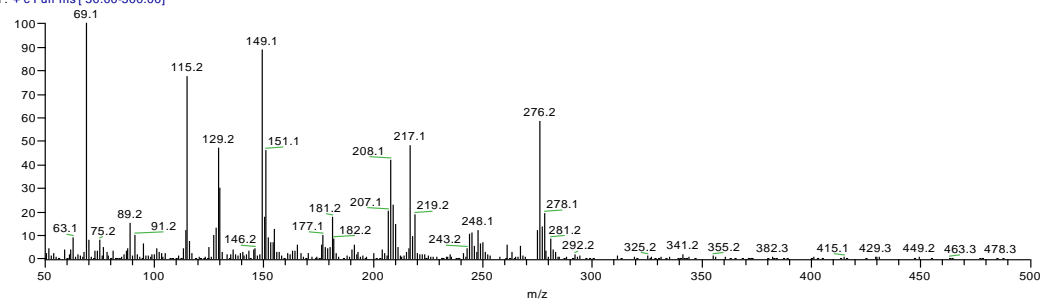
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilat (57f):

C:\Xcalibur\data\ilhami\ak42

5/2/2012 3:45:16 PM



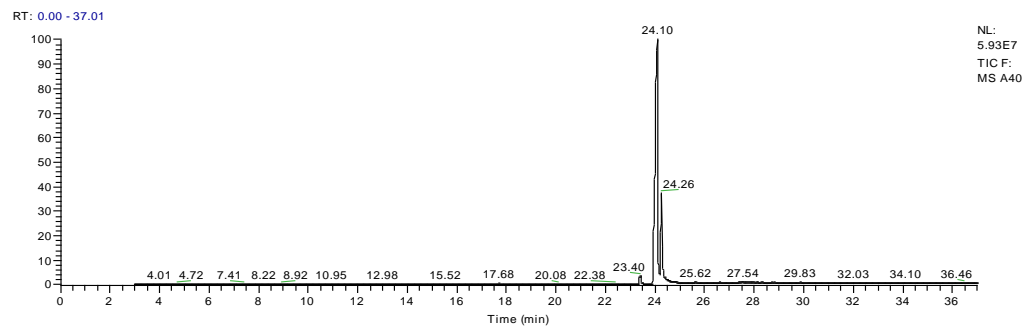
ak42 #1021 RT: 11.69 AV: 1 NL: 7.15E4
T: + c Full ms [50.00-500.00]



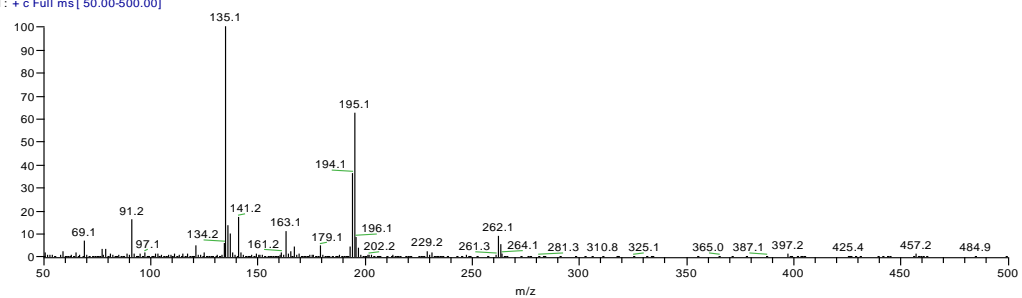
(E)-Metil 2-((1-imidazolil)metil)-3-(3-metil-2-tiyofenil)akrilat (57j):

C:\Xcalibur\data\ilhami\A40

3/20/2012 4:19:08 PM



A40 #2418 RT: 24.04 AV: 1 NL: 1.18E7
T: + c Full ms [50.00-500.00]

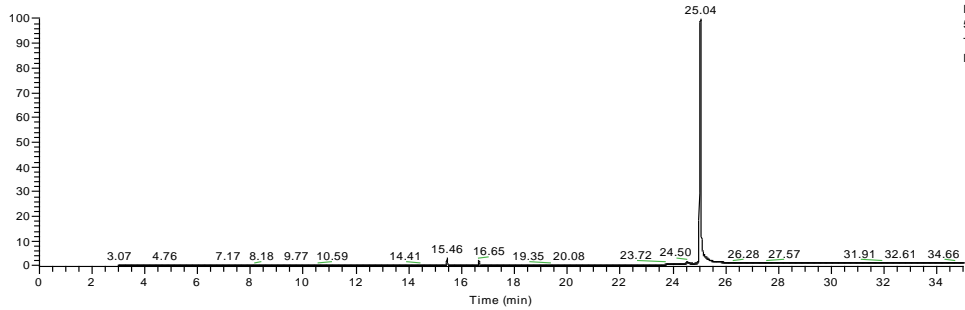


(E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilat (59a):

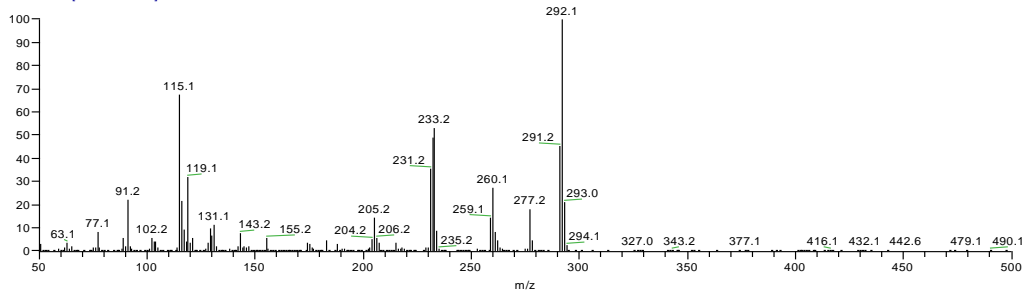
C:\Xcalibur\data\lhami\A4

3/24/2011 4:08:20 PM

RT: 0.00 - 35.00



A4 #2546 RT: 25.04 AV: 1 NL: 7.00E6
T: + c Full ms [50.00-500.00]

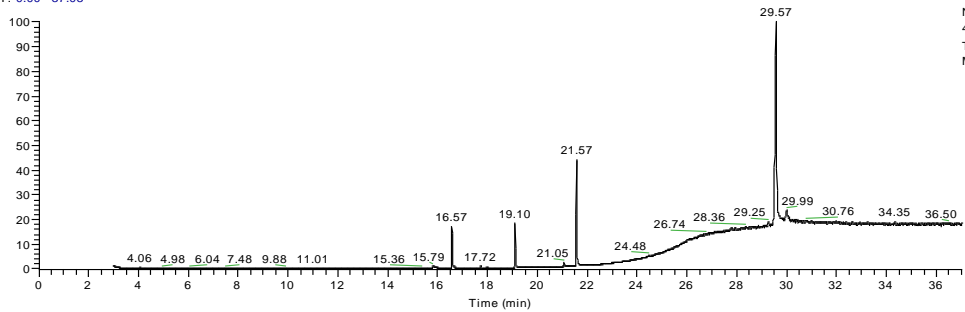


(E)-Metil 2-((1-benzimidazolil)metil)-3-(2-nitrofenil)akrilat (59d):

C:\Xcalibur\data\lhami\ak29

1/13/2012 1:14:18 PM

RT: 0.00 - 37.03



ak29 #3120 RT: 29.56 AV: 1 NL: 2.00E5
T: + c Full ms [50.00-500.00]

