

**BAZI AÇILAZOLLERİN
BAYLİS-HILLMAN KATILMA ÜRÜNLERİ
ÜZERİNDE STEREOSEÇİCİ VE REGİOSEÇİCİ
UYGULAMALARI**

Osman AYDIN
Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Eylül 2013

**Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Müdürlüğü (BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje no:1110F162**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Osman Aydın’ın “Bazı Açılazollerin Baylis-Hillman Katılma Ürünleri Üzerinde Stereoseçici ve Regioseçici Uygulamaları” başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 03. 09. 2013 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 :	Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN	
Üye :	Doç. Dr. Asiye MERİÇ	

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

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI AÇILAZOLLERİN BAYLİS-HİLLMAN KATILMA ÜRÜNLERİ ÜZERİNDE STEREOSEÇİCİ VE REGİOSEÇİCİ UYGULAMALARI

Osman AYDIN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yard. Doç. Dr. İlhami ÇELİK

2013, 74 Sayfa

Heterosiklik maddeler tıp, eczacılık ve kimyada geniş uygulama alanına sahip olduğundan dolayı, bu maddeler sentetik organik kimyanın bir parçası olmuştur. İlaç keşfinde seçkin yapılar olarak heterosiklik maddelerin araştırılması, ilaç kimyasında önemli alanlardan biridir. Bu seçkin yapılar yüksek bağlanma yeteneğine sahip çeşitli reseptörler için ligand olarak davranan bir molekül sınıfını temsil eder. Bu moleküllerin keşfi, ilaç kimyasında biyolojik olarak aktif yeni maddelerin sentezlenmesinde büyük öneme sahiptir.

Bu tez çalışmasında, aldehit ve akrilonitrilin DABCO katalizörlüğünde reaksiyonu ile 2-(hidroksiarilalkil)akrilonitriller oda sıcaklığında hazırlandı. Elde edilen 2-(hidroksiarilalkil)akrilonitriller oda sıcaklığında *N*-asetil benzotriazol ve *N*-asetil benzimidazol ile tepkimeye sokularak *N*-süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller ve *N*-süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitriller sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzotriazol, benzimidazol, *N*-asetil benzotriazol, *N*-asetil benzimidazol

ABSTRACT

Master of Science Thesis

STEREOSELECTIVE AND REGIOSELECTIVE APPLICATIONS FOR BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS OF SOME ACYL AZOLES

Osman AYDIN

Anadolu University
Graduate School of Science
Chemistry Program

Supervisor: Asist. Prof. Dr. İlhami ÇELİK

2013, 74 pages

Heterocyclic substances have been part of synthetic organic chemistry, because these substances have a broad application area in medicine, pharmacy and chemistry. Investigation of heterocyclic substances in drug discovery is one of the important areas of pharmaceutical chemistry. These prominent structures represent as a class of molecule which acts as a ligand for a variety of receptors having the ability of binding. Discovery of these molecules, has a big importance in pharmacy to synthesize biologically active new substances.

In this study, 2-(hydroxyarylalkyl) acrylonitriles were prepared at room temperature by the reaction of DABCO. *N*-Substitue 2-((benzotriazol-yl)methyl)-3-acrylonitrilles and *N*-substitue 2-((benzimidazol-yl)methyl)-3-acrylonitrilles were synthesized by treating the 2-(hydroxyarylalkyl)acrylonitriles with *N*-acetyl benzotriazol and *N*-acetyl benzimidazole at room temperature.

Keywords: Benzotriazole, Benzimidazole, *N*-acetyl benzotriazole, *N*- acetyl benzimidazole

TEŞEKKÜR

Öncelikle çok değerli tez danışmanım Sayın Yard. Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimini benimle paylaştığı ve sadece bu tez çalışmasında değil, hayatın her alanında sabırla beni desteklediği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda Jüri olma nezaketini gösteren Sayın Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN ve Sayın Doç. Dr. Asiye MERİÇ' e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans çalışmalarım boyunca bilgilerini benimle paylaşan ve her zaman güler yüzüyle beni karşılayan Sayın Yard. Doç. Dr. Halil BERBER ve tüm kimya bölümü öğretim üye ve elemanlarına teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan arkadaşlarım Dr. Rüstem KEÇİLİ, Adem YEŞİLKAYA ve Rasim YORKUN'a ilgi ve alakalarından dolayı teşekkür ederim.

Bu tezi yazarken ve tüm çalışmalarım sırasında bana destek ve yardımcı olan Karen Biotechnology Şirketi Müdürü Ender KÖSE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tüm hayatım boyunca en büyük destekçim olan, aldığım her kararda maddi ve manevi her zaman arkamda duran annem Zeynep AYDIN'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Osman AYDIN

Eylül 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Azoller	2
1.1.1. Benzotriazol.....	2
1.1.2. Benzimidazol.....	6
1.1.3. Baylis-Hillman Reaksiyonları	8
2. <i>N</i> -SÜBSTİTÜE 2-((BENZOTRİAZOL-İL)METİL)-3- AKRİLONİTRİLLERİN SENTEZİ	12
3. <i>N</i> -SÜBSTİTÜE 2-((BENZİMİDAZOL-İL) METİL) -3- AKRİLONİTRİLLERİN SENTEZİ	15
4. DENEYSEL ÇALIŞMA	17
4.1. Materyal.....	17
4.1.1. Genel Deneysel Çalışmalar	17
4.2. Maddelerin Sentezi.....	18
4.2.1. <i>N</i> -Sübstitüe 2-((Benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Hazırlanması İçin Genel Sentez Yöntemi	18
4.2.1.1. (<i>E</i>)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-fenilakrilonitril (28a).....	18

4.2.1.2. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-2-il)metil)-3-fenilakrilonitril (29a).....	18
4.2.1.3. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(3- klorofenil)akrilonitril (28b)	19
4.2.1.4. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il) akrilonitril (28c)	19
4.2.1.5. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(p- tolil)akrilonitril(28d)	20
4.2.1.6. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4- metoksifenil)akrilonitril(28e)	20
4.2.1.7. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-2-il)metil)-3-(4- metoksifenil)akrilonitril(29e)	21
4.2.1.8. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(tiyofen-2- il)akrilonitril (28f)	21
4.2.1.9. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-2-il)metil)-3-(tiyofen-2- il)akrilonitril (29f)	22
4.2.1.10. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(2,4- diklorofenil)akrilonitril (28g)	22
4.2.1.11. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4- florofenil)akrilonitril (28h)	23
4.2.1.12. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4- bromofenil)akrilonitril(28i)	23
4.2.2. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Hazırlanması İçin Genel Sentez Yöntemi	24
4.2.2.1. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilonitril (31a). 24	
4.2.2.2. (E)-2-((<i>1H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(3-klorofenil) akrilonitril (31b).....	24
4.2.2.3. ((E)-2-((<i>1H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(furan-2-il) akrilonitril (31c)	25

4.2.2.4. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilonitril (31d).	25
4.2.2.5. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(4- metoksifenil)akrilonitril (31e).....	26
4.2.2.6. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(tiyofen-2-il) akrilonitril (31f)	26
4.2.2.7. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(2,4- diklorofenil)akrilonitril (31g)	27
4.2.2.8. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil) akrilonitril (31h).....	27
4.2.2.9. (E)-2-((1 <i>H</i> -Benzimidazolil)metil)-3-(4- bromofenil)akrilonitril (31i)	28
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	28
5.1. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	28
5.2. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzimidazolil)metil)-3-akrilonitrillerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	32
KAYNAKLAR	35
EK-1	43
EK-2	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Doğada bulunan bazı heterosiklik bileşikler.....	1
Şekil 1.2. Benzotriazol molekülü.....	2
Şekil 1.3. Benzotriazol molekülün çıkıcı grup özelliğinin siyano ve fenilsülfonil grupları ile karşılaştırılması.....	3
Şekil 1.4. Benzotriazolil grubu α -C-H'ın deprotonasyonunda aktive edici özellği.....	3
Şekil 1.5. Benzotriazolün elektron verme ve elektron alma özellikleri.....	4
Şekil 1.6. Benzotriazol molekülünün izomerleri.....	4
Şekil 1.7. Benzotriazol halkası bulunduran ilaçlar	5
Şekil 1.8. Açıl azollerin rezonans hibritlerinin gösterimi	6
Şekil 1.9. Benzimidazol molekülü.....	6
Şekil 1.10. Benzimidazol halkası içeren ilaçlar.....	8
Şekil 1.11. Baylis-Hillman reaksiyonunun genel gösterimi.....	9
Şekil 1.12. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan nükleofiller	10
Şekil 1.13. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan elektrofiller	11
Şekil 1.14. Baylis-Hillman reaksiyonunun olası mekanistik gösterimi.....	11
Şekil 1.15. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan bazı azabisiklik katalizörler.....	12
Şekil 2.1. <i>N</i> -Açıl benzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemlerinin gösterimi.....	13
Şekil 2.2. C, N, O ve S açılleme ajanı olarak <i>N</i> -açıl benzotriazollerin kullanımı	13
Şekil 2.3. Baylis-Hillman ürünlerinin sentezi için kullanılan yöntem.....	14
Şekil 2.4. <i>N</i> -Asetil benzotriazol sentezi için kullanılan yöntem	14
Şekil 2.5. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi	15
Şekil 3.1. <i>N</i> -Açıl benzimidazollerin literatürdeki sentez yöntemleri.....	15
Şekil 3.2. Literatürde <i>N</i> -açıl benzimidazol kullanılarak gerçekleştirilen sentezler	16
Şekil 3.3. <i>N</i> -Asetil benzimidazol sentezi	16

Şekil 3.4. <i>N</i> -Süstitüe benzotriazolakrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi	17
Şekil 5.1. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller için önerilen sentez mekanizması.....	29
Şekil 5.2. 28a Bileşiği için ¹³ C NMR spektrumu	31
Şekil 5.3. 29a Bileşiği için ¹³ C NMR spektrumu	31
Şekil 5.4. <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitriller için önerilen sentez mekanizması.....	32
Şekil 5.5. <i>N</i> -Süstitüe imidazolakrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Sentezlenen <i>N</i> -süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3- akrilonitrillerin % verimleri ve erime noktaları	29
Çizelge 2. Sentezlenen <i>N</i> -Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3- akrilonitrillerin % verimleri ve erime noktaları	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

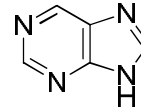
Ar	: Aril sübstitüent
BtH	: Benzotriazol
⁰ C	: Celsius (Santigrat derece)
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
d	: Dublet
dd	: Dublet'in dubleti
DMF	: Dimetilformamid
DABCO	: 1,4-Diazabisiklo[2.2.2]oktan
3-HQD	: (1s,4s)-kinuklidin-3-ol
E.N.	: Erime noktası
Hz	: Hertz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
J	: Eşleşme Sabiti
m	: Multiplet
s	: Singlet
MHz	: Megahertz
R	: Aril veya Alkil sübstitüent
TMS	: Tetrametilsilan
t	: Triplet
K ₂ CO ₃	: Potasyumkarbonat
IR	: Kızılötesi
$\nu_{\max}$	: Frekans
GC-MS	: Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi
KBr	: Potasyum bromür

1. GİRİŞ

Heterosiklik maddeler yapılarında bir ve ya daha fazla karbon ve en az bir O, S, N atomlarını içeren yapılardır. Bilinen organik maddelerin yapısında en az bir heterosiklik bileşen bulunur. Heterosiklik yapılar doğada bolca bulunur ve canlı sistemlerinde önemli rol oynarlar. Pirimidin **1** türevi olan nükleik asit bazlarını ve kopyalama mekanizmasında çok önemli olan pürin **2** halka sistemlerini örnek olarak verebiliriz. (Şekil 1.1.) Ayrıca, tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), pridoksil (vitamin B6) ve askorbik asit (vitamin C) gibi temel besin maddeleride heterosiklik bileşiklerdir. Önemli iki aminoasit olan triptofan ve histidin de heterosiklik yapılardır. Heterosiklik maddelerin yapısal karmaşıklığı biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikler bakımından sınırsız bir dizi sağlar. Birçok problem üzerine başarılı uygulamaları heterosiklik kimya üzerindeki ilginin devamını sağlar [1].



1



2

Şekil 1.1. Doğada bulunan bazı heterosiklik bileşikler

Heterosiklik maddelerin en geniş uygulamaları biyolojik açıdan aktif ve ilaç aktif maddeler sentezlemek üzerinedir. Kanserden sıtmaya ve kalp hastalıklarına kadar geniş yelpazede değişen rahatsızlıkların başarılı tedavisinde bitki, hayvan ve böceklerden elde edilen birçok heterosiklik madde kullanılır. Morfin alkaloidleri, β -laktam antibiyotikleri ve benzodiazepinler farmakolojik olarak etkili birçok heterosiklik maddeden sadece bir kaçıdır [2].

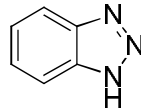
Geliştirilen sentetik ilaçlar sayesinde çeşitli hastalıklardaki ölüm oranları geçtiğimiz yüzyıla oranla oldukça azalmıştır. Ancak birçok virütik ve enfeksiyonun yol açtığı hastalık için uzun süreli tedaviler gerekmektedir. İlaç kimyası, farmakoloji, moleküler biyoloji, biyokimya ve enzimoloji alanlarında bilim adamları yeni ilaçlar ve tedaviler bulabilmek için çalışmalar yapmaktadır.

Modern ilaç kimyası, heterosiklik maddeler ihtiva eden spesifik hedef maddeler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu tür maddelerin sentezlenmesinde yeni yöntemler geliştirilmesi ve mevcut yöntemlerin iyileştirilmesi önemli bir zorluktur. Birçok bilim adamı endüstriyel, tarımsal ve farmakolojik öneme sahip yeni ürünler geliştirmek için çaba harcamaktadır [1].

1.1. Azoller

1.1.1. Benzotriazol

Organik sentezler gerçekleştirilirken çeşitli sentetik yardımcıları kullanılır. Bir maddenin sentetik yardımcı olarak adlandırılabilmesi için bazı karakteristik özellikleri göstermesi gerekmektedir. Örneğin, sentez basamaklarının başında yer almalı, reaksiyon süresince kararlı olmalı ve molekülün diğer bölümlerinde aktive edici bir etkiye sahip olmalıdır. Ayrıca reaksiyon sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabilmelidir. Benzotriazol **3** bütün bu karakteristik özelliklere sahip etkin bir sentetik yardımcıdır (Şekil 1.2.). Bu yüzden birçok organik sentez, yumuşak koşullarda ve iyi verimlerde gerçekleştirilebilmektedir.



3

Şekil 1.2. Benzotriazol molekülü

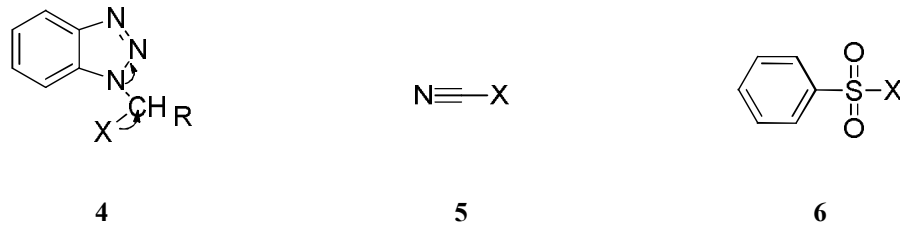
Benzotriazol kimyasında yeni ve yararlı yöntemler keşfetmek için Katritzky ve ark. 1987 yılından bu yana sistematik çalışmalar yapmaktadır. O zamandan beri benzotriazolün çok iyi bir sentetik yardımcı olduğu kanıtlanmıştır [3-5].

Benzotriazol diğer aktive edici gruplarla karşılaştırıldığında birçok üstün özellik gösterir. Benzotriazolün çıkıcı grup özelliği siyano ve sülfonil gruplarıyla kıyaslanabilir düzeydedir. Bu gruplar sadece aşağıdaki yollarla aktive edildikleri takdirde iyi çıkıcı grup özelliği gösterirler [6]:

- (i) aynı sp³ hibritleşmiş karbona bağlı elektron verici bir grup tarafından aktive edildiklerinde,

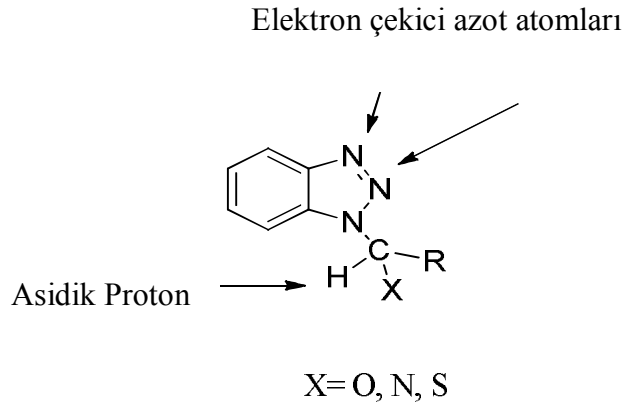
- (ii) oksijen ya da azotla çift bağ yapmış sp^2 (yada sp) olarak hibritleşmiş karbona bağlı elektron alıcı bir grup tarafından aktive edildiklerinde.

Halojenler ve tosilatlar ise yukarıda verilen iki durumun yanında aktive edilmemiş sp^3 (veya sp^2) olarak hibritleşmiş karbona bağlı oldukları durumda da çıkıcı grup gibi davranabilirler. Özellikle (i) durumunda, halojenler ve tosilatlar genellikle çok reaktiftirler ve izole edilmeleri çok zordur. Benzotriazol, kararsız halojen ve tosilatlar ile zehirli siyano grubuyla kıyaslandığında çözelti içinde kararlı olması ve uçucu olmaması gibi avantajlar sunmaktadır (Şekil 1.3.).



Şekil 1.3. Benzotriazol molekülün çıkıcı grup özelliğinin siyano ve fenilsülfolil grupları ile karşılaştırılması

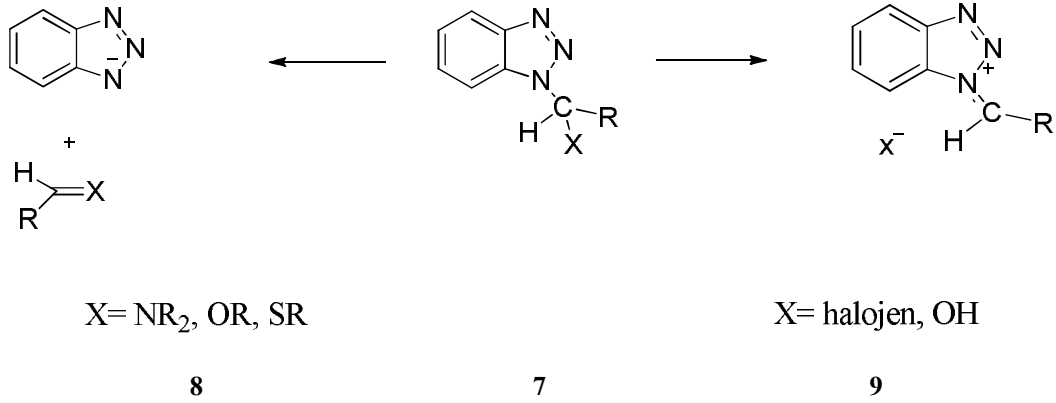
Bir α -hidrojenin heteroatom destekli deprotonasyonu iyi bilinen bir yöntemdir [1]. Benzotriazol-il grubu α -C-H in deprotonasyonunda aktive edici özellik gösterir. Benzotriazol pridin gibi bir bileşik kullanılarak 1 konumundaki hidrojenini kaybeder. Proton kaybı benzotriazolün elektrofile reaksiyon vermesini sağladığı ve bunun sonucunda ilginç bileşikler oluşturabilmesi yönünden önemlidir [7-9].



7

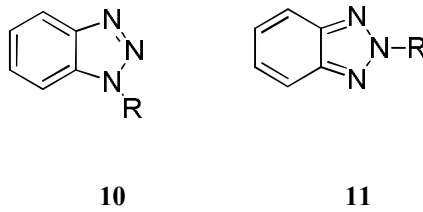
Şekil 1.4. Benzotriazolil grubu α -C-H'in deprotonasyonunda aktive edici özelliği

Benzotriazol elektron alıcı ve elektron verici özellik gösterebildiğinden α -heteroatoma sahip (N, S, O) bir bileşik **7** tarafından iki şekilde iyonize edilebilir. İyonizasyon, benzotriazolü anyon, iminyum, oksoiminyun veya tiyoiminyum katyonu **8** haline çevirir veya heteroatom **9** kaybına yol açar. (Şekil 1.5.)



Şekil 1.5. Benzotriazolün elektron verme ve elektron alma özellikleri

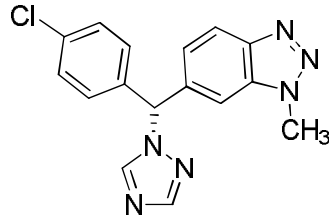
Benzotriazolün, $Bt^1 =$ Benzotriazol-1-il **10** ve $Bt^2 =$ Benzotriazol-2-il **11** olmak üzere aynı kararlılık ve reaktiviteye sahip iki izomeri vardır.



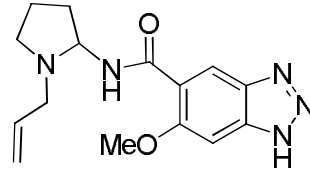
Şekil 1.6. Benzotriazol molekülünün izomerleri

Benzotriazol sentetik açıdan değerli olmasının yanında, aynı zamanda biyolojik açıdan da önemli bir heterosiklik maddedir. Steroid olmayan aromataz inhibitörü olan Vorozole **12** ve mide bulantısı ile kusma tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Alizapride **13** benzotriazol halkasını içeren biyolojik olarak aktif heterosiklik bileşiklerdir [10,11] (Şekil 1.7.). Son zamanlarda, 1-sübstitüe

benzotriazol karboksilik asitlerin, G proteinine (hücrenin dışından gelen sinyalleri hücre içine ileten ve hücre içinde değişiklikler oluşturan bir protein ailesi) bağlı olan reseptöre [12] ait agonistlere (bir reseptöre bağlanıp etki oluşturan ilaç) seçici olarak davranışı ilk defa literatürde rapor edilen bir örnektir. Bununla birlikte benzotriazol esterlerin bir sınıfı da şiddetli akut solunum sendromu (SARS) proteazına karşı mekanizma esaslı inaktivatörler olarak literatüre rapor edilmiştir [13]. Buna ek olarak, benzotriazol içeren moleküllerin geliştirilmesi (özellikle heterosiklik bir sistem ile birleştirme) ve daha sonra yeni kimyasalların ciddi hastalıklara karşı etkinlik olasılıklarının araştırılması konusu artan bir şekilde ilgi çekmektedir.



12

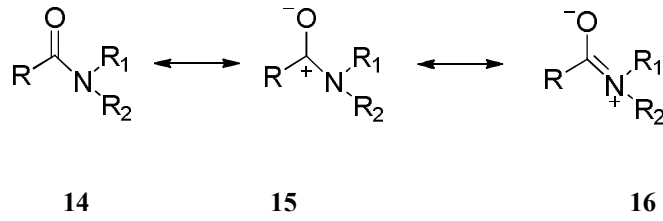


13

Şekil 1.7. Benzotriazol halkası bulunduran ilaçlar

Karbonil grubu içeren bileşikler doğada bol miktarda bulunur. Bu bileşikler birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Hormonlar, vitaminler, aminoasitler, ilaçlar ve aromalar günlük hayatımızda bizi etkileyen karbonil grubu içeren bazı bileşiklerdir. Karbonil grubu nükleofilik reaksiyonlara uygunluk gösterir. Bu nedenle, karbonil içeren bileşikler kompleks organik bileşiklerin yapı taşı olarak kullanılır. Karbonil grubu içeren bileşiklerden karboksilik asitler, kararlılıkları ve düşük reaktiviteleri yüzünden, doğada yaygın olarak bulunurlar. Karboksilik asitler hidroksil grubunun zayıf bir çıkıcı grup olması ve normal koşullarda oksijen anyonunun kötü bir çıkıcı grup olması nedeniyle nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında reaktif değildir. Polarize karbonil grubunun reaktivitesinden yararlanmak için kimyagerler uygun bir yola ihtiyaç duyarlar.

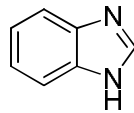
Açıl halojenürler ve asit anhidritler yaygın olarak kullanılan aktive edilmiş karboksilik asit türevleridir. Bu bileşikler son derece reaktiftir bu nedenle reaksiyonun hemen öncesinde hazırlanmaları gerekmektedir. Ayrıca birçok açıl halojenür bileşiği son derece kararsızdır ve hazırlanması zordur. Bu nedenle uygun süstitüentle bağlanmış ve aktive edilmiş karboksilik asit türevleri elde etmek önemlidir [14]. Açıl azoller aktive edilmiş karboksilik asit türevleridir. Reaktif heterosiklik amitler ya da azolidler en az iki azot içeren aromatik 5 elemanlı-halkalı bileşiklerdir. *N*-Açıl azoller azot atomu üzerinde aromatik sekstete dahil paylaşılmamış elektron çifti içerirler, dolayısıyla diğer üçüncül amitlerin aksine rezonans hibrite çok az katkıları vardır (Şekil 1.8.). Böylelikle karbon atomunun pozitif doğası korunur [15].



Şekil 1.8. Açıl azollerin rezonans hibritlerinin gösterimi

1.1.2. Benzimidazol

Benzimidazol heterosiklik aromatik bir organik bileşiktir. Aynı zamanda ilaç kimyasında önemli ve önceliği olan bir farmakafordur. Bu bileşik doğada benzen ve imidazol içeren bisiklik bir yapıdadır. Şu anda doğada en göze çarpan benzimidazol bileşiği vitamin B12 de kobalt için aksiyal ligand sağlayan *N*-ribosil-dimetilbenzimidazoldür. Benzimidazol beyaz-bej renkli bir katıdır. Etanolde çözünür, suda çözünürlüğü azdır [16].



17

Şekil 1.9. Benzimidazol molekülü

Benzimidazolün kullanımı yıllar öncesine dayanmaktadır [17]. 1990 yılında flor, propilen, tetrahidro kinolin ve halkalı bileşik içeren kararlılığı artırılmış ve biyolojik aktiviteye sahip çeşitli benzimidazol türevleri sentezlenmiştir [18,19].

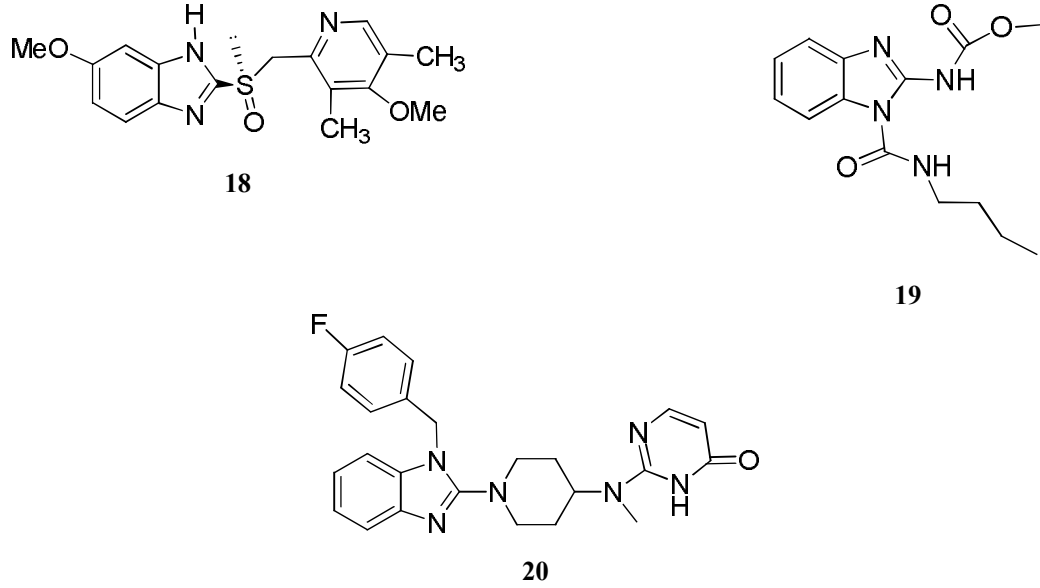
1991 Yılında yapılan çalışmalarda benzimidazol türevleri, benzimidazolün N-H üzerinde elektron sağlayıcı gruplar aracılığı ile türevlendirilmesiyle ve propil, asetamido, tiyo, tiyozol-amino, tetrametil piperidinin piridin üzerine süstitüe edilmesiyle sentezlenmiştir. Elde edilen ürünler iyi derecede antiülser aktivite göstermiştir [20, 21].

Günümüzde mikrobiyal enfeksiyon hastalıkları β -laktam antibiyotikler, makrolitler, kinolonlar gibi antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gösterdikleri için dünya çapında problemlere yol açmaktadır. Bu tür problemlerle savaşmanın bir yolu uygun antibiyotiklerin kullanımı, bir diğer yol ise yeni nesil antimikrobiyal ajanların geliştirilmesidir [22]. Bu nedenle yeni kemoterapötik ajanların keşfi her zaman hayati önem taşımaktadır. Benzimidazollerin antibakteriyel yeteneği, pürin yapısına benzemeleri ve bu sayede pürinler ile yarışarak, bakteriyel nükleik asit ve proteinlerin sentezinin inhibisyonunu sağlaması ile açıklanmaktadır [23, 24].

Bazı oksadiazol-*1H*-benzimidazollerin antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları da literatüre rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin ayrıca mantarlara karşı da orta derecede aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Geniş çapta yapılan biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar bu bileşiklerin türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu göstermiştir [25-35].

Benzimidazol antihelmintikler, özellikle veteriner ilaçlarında akut parazit nedenli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu tür ilaçlar, insanların yanı sıra özellikle köpek, kedi, sığır, keçi, koyun, domuz, at, lama, kuşlar, kümes hayvanları ve sürüngenlerin tedavisinde uygulanırlar. Benzimidazollerin veterinerlikte uygulamalarının önemine ilişkin geniş spektrumda kullanılmış ilaçlar, kullanılan dozaj ve farmasötik çeşitlilik açısından literatüre rapor edilmiştir [36]. Diğer taraftan antiülser etkili omeprazol **18**, bir

antifungusit olan benomil **19** ve antihistamin olan mizolastin **20** insanlarda kullanılan ilaçlardır [37] (Şekil 1.10.). Daha kolay çözünebilir türevler olan rikobendazol–albendazol sülfoksit gibi ilaçlar ise oral kullanımlar içindir [38]. Benzimidazol ilaçlar insan, domuz, kedi ve köpekte çoklu doz kullanımı gerektirirken, geviş getiren hayvanlar ve atlarda tek doz kullanımı ile tedavide oldukça etkilidir [39, 40].



Şekil 1.10. Benzimidazol halkası içeren ilaçlar

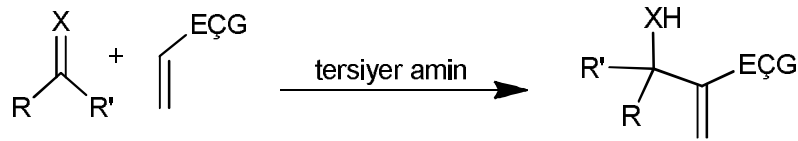
1.1.3. Baylis-Hillman Reaksiyonları

Karbon-karbon bağ oluşum ve fonksiyonel grup değişim reaksiyonları karmaşık moleküller oluşturmak için gereken çok önemli reaksiyonlardır. Aldol, Reformatsky, Friedel-Crafts, Grignard, Diels-Alder, Wittig, Heck, Ugi reaksiyonları bu tip reaksiyonlara örnek verilebilir. Karmaşık yapıların sentezinde literatürde yaygın olarak başvurulmuş Baylis-Hillman reaksiyonları da, karbon-karbon bağ oluşumunu içeren önemli reaksiyonlardan biridir [41].

Son yıllardaki çalışmalara bakıldığında atom ekonomisi ve seçiciliğin (stereo-, regio-, ve kemo-) sentetik organik kimya açısından önem kazandığı görülmektedir. Son 25 yılda organik kimya karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonlarında hem yeni metodlar bulma hem de reaktant, katalizör, strateji ve teknoloji üretme açısından oldukça ilerlemiştir.

Baylis-Hillman reaksiyonu ilk olarak 1972 yılında A. B. Baylis ve M. E. D. Hillman tarafından yayınlanmıştır. Önemli bir karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonudur. Atom ekonomik oluşu ve yeni fonksiyonel gruplar inşa etmesi, sentetik açıdan önemini artırır [42].

Baylis Hillman reaksiyonu bir aldehit ve bir α,β doymamış elektron çekici grup arasında, 1,4-diazabisisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) katalizörlüğünde gerçekleşen ve sonucunda allilik alkol oluşturan bir organik reaksiyondur (Şekil 1.11.). Baylis Hillman ürünleri, özellikle birçok heterosiklik maddenin sentezinde ara ürün olarak kullanıldığından, oldukça önemli olan sentetik maddelerdir. Baylis Hillman ürünleri laktonlar, dioksanlar, kumarin türevleri, indolizinler, laktamlar gibi birçok maddenin sentezinde reaktant olarak kullanılır. Baylis Hilman ürünleri kullanılarak yapılan sentezler stereoselektif, regioselektif ve/veya kemoselektif olmaları nedeniyle sentetik organik kimya açısından önem taşır [43, 44].



R=aril, alkil, heteroaril; R'=H, COOR, alkil

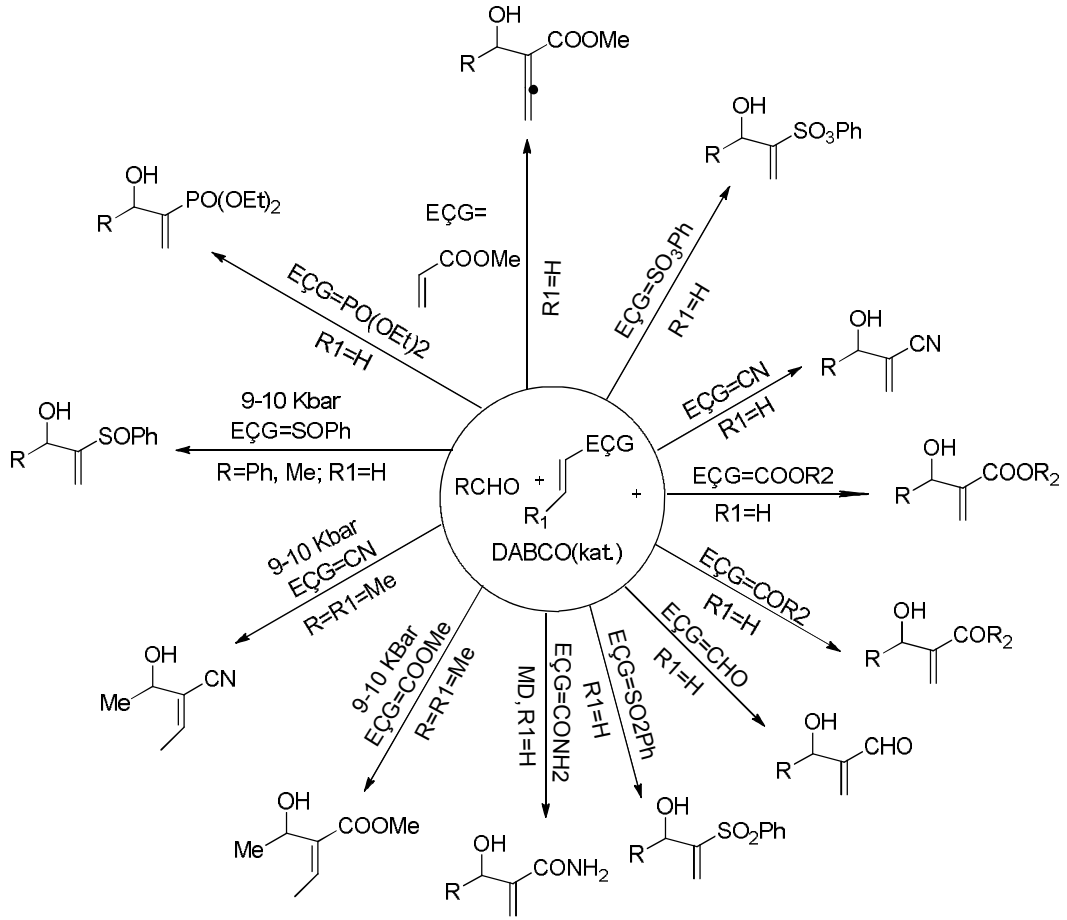
X=O, NCOOR, NTs, NSO₂Ph

EÇG=elektron çekici grup :

COR, CHO, CN, COOR, PO(OEt)₂, SO₂Ph, SPh

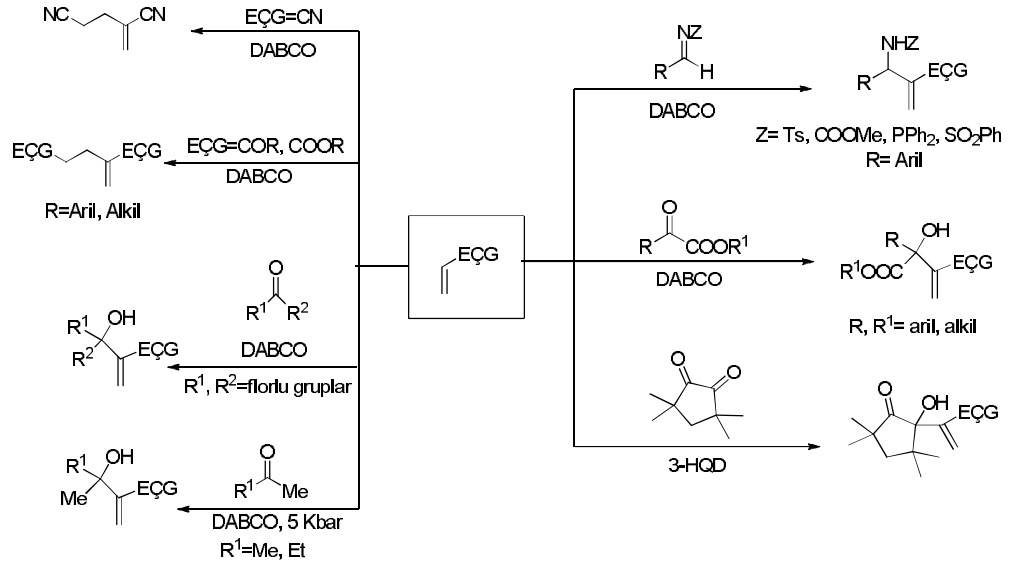
Şekil 1.11. Baylis-Hillman reaksiyonun genel gösterimi

Baylis-Hillman reaksiyonu çok geniş bir nükleofil ve elektrofil çeşitliliğine sahiptir. Reaksiyonda alkil vinil ketonlar, alkil aril akrilatlar, akrilonitril, vinil sülfonlar, akril amitler, alenik esterler, vinil sülfonatlar, vinil fosfatlar ve akrolein gibi birçok aktive alken nükleofil olarak kullanılabilir. Bu çeşitlilik elde edilen maddelerin sentetik olarak önemini artırır. Reaksiyonlar yüksek verimde yumuşak koşullarda ve geniş sıcaklık aralığında (0-200 °C) gerçekleşir [43] (Şekil 1.12.).



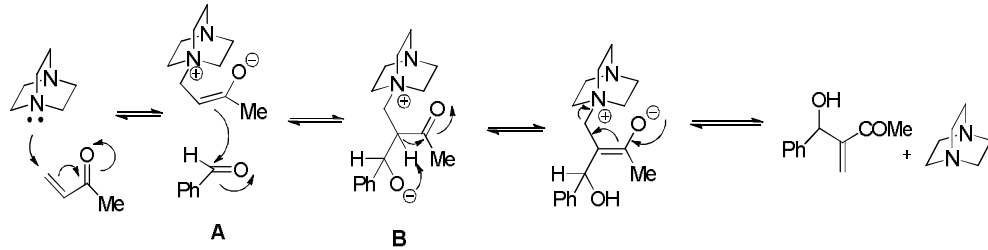
Şekil 1.12. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan nükleofiller

Birincil elektrofil kaynağı olarak aldehytlerin kullanılmasının dışında α – keto esterler, enolleşemeyen 1,2 diketonlar, aldiminler, floro ketonlar ve aktive alkenler de elektrofil olarak kullanılabilir [43] (Şekil 1.13.).



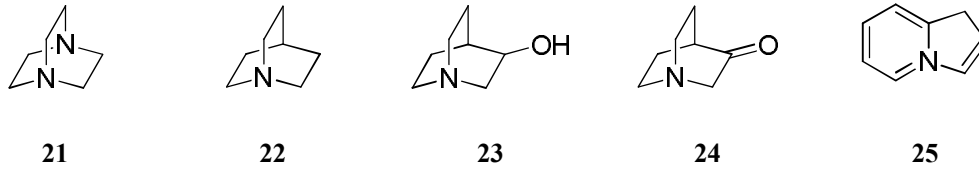
Şekil 1.13. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan elektrofiller

Baylis-Hillman reaksiyonunun olası reaksiyon mekanizmasında tersiyer bir amin ile α,β doymamış alkenin Michael tipi nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu zwitter iyonik enolat **A** oluşur. Daha sonra elektrofil olarak aldehit eklenir ve Aldol reaksiyonu ile zwitter iyon **B** elde edilir. Son aşamada proton göçü ve katalizörün ayrışması ile allilik alkol elde edilir [45,46].



Şekil 1.14. Baylis-Hillman reaksiyonunun olası mekanistik gösterimi

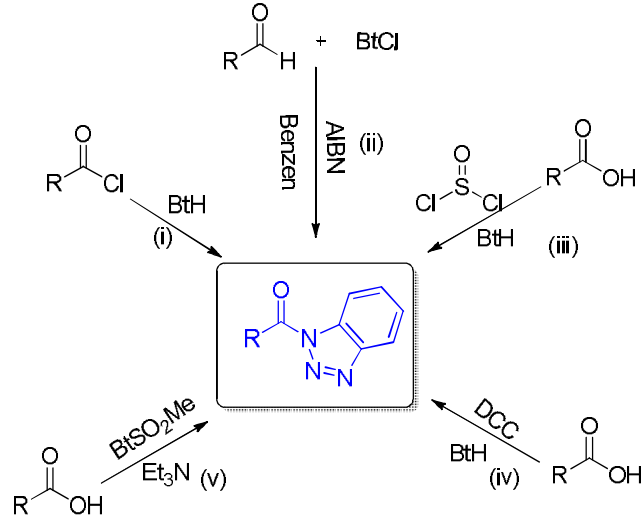
Baylis-Hillman reaksiyonunda birçok tersiyer amin kullanıldığı gibi bunun yanında azabisiklik yapılar olan 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) **21**, 1-azabisiklo[2.2.2]oktan (kinuklidin) **22**, (1S,4S)-kinuklidin-3-ol (3-HQD) **23**, (1S,4S)-kinuklidin-3-on (3-kinuklidin) **24**, ve Pirolo[1,2-a]pridin (indolizin) **25** gibi birçok katalizör kullanılabilir (Şekil 1.15.).



Şekil 1.15. Baylis-Hillman reaksiyonunda kullanılan bazı azabisiklik katalizörler

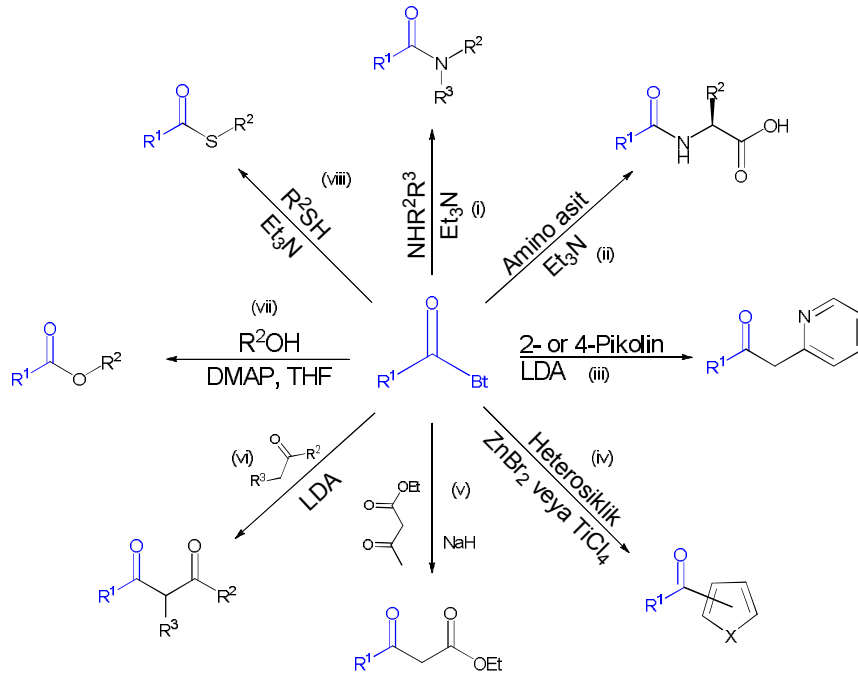
2. *N*-SÜBSTİTÜE 2-((BENZOTRİAZOL-İL)METİL)-3-AKRİLONİTRİLLERİN SENTEZİ

N-Açıl benzotriazol kararlı bir bileşiktir. Kolay hazırlanır ve genellikle kristal haldedir. Nemden etkilenmez ve laboratuvar koşullarında rahatlıkla saklanabilir. Hızlı reaksiyon verir ve reaksiyonda kiralite muhafaza edilir. Reaksiyonların TLC ile takibi kolaydır ve reaksiyon sonunda *N*-açıl benzotriazoller kolaylıkla izole edilir. *N*-Açıl benzotriazollerin elde edilmesi ile ilgili birçok çalışma vardır. Bunlar; **(i)** asetil klorür ve benzotriazolün reaksiyonu ile eldesi [47], **(ii)** asetaldehit ve klorobenzotriazolün azobisisobutironitril (AIBN) katalizörlüğünde reaksiyonu ile eldesi [48], **(iii)** bir asit ve benzotriazolün aktive edici olan tiyonil klorürlü ortamda reaksiyonu ile eldesi [49], **(iv)** bir asit ve benzotriazolün, *N,N'*-disikloheksilkarbodiimitt (DCC) aktive edici grup varlığında reaksiyonu ile eldesi [50], **(v)** bir asit ve metilsülfonilbenzotriazolün trietilamin (Et₃N) katalizörlüğündeki reaksiyonu ile eldesidir [51] (Şekil 2.1).



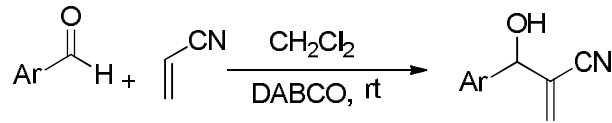
Şekil 2.1. *N*-Açil benzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemlerinin gösterimi

N-açil benzotriazoller sentetik değeri yüksek olan maddelerin hazırlanmasında kullanılır. Katritzky ve arkadaşlarının son on yıldaki çalışmaları, *N*-açil benzotriazollerin sentetik yararlarını göstermiştir. Bu çalışmalara; (i), (ii) *N*-açilleme ajanı olarak birincil, ikincil ve üçüncül amit ve peptid sentezi [52], (iii), (iv) heterosiklik bileşiklerin regioseçici olarak açillemesi [53,54], (v), (vi) C-açilleme ajanı olarak keton, 1,3-diketon ve β -ketoester sentezi [55,56] (vii), (viii) O- ve S- açilleme ajanı olarak ester ve tiyoester sentezi [57] örnek olarak verilebilir (Şekil 2.2.).

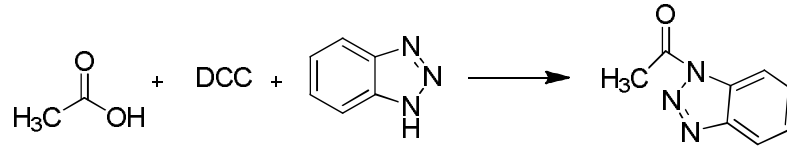


Şekil 2.2. C, N, O ve S açilleme ajanı olarak *N*-açil benzotriazollerin kullanımı

Yukarıda verilen bilgiler ışığında, bu tez çalışmasının ilk aşamasında N-süstitüe benzotriazolakrilonitrillerin sentezi hedeflendi. İlk olarak başlangıç maddelerimiz olan Baylis-Hillman nitrilleri ve N-asetil benzotriazol aşağıda Şekil 2.3 ve Şekil 2.4’de verilen akım şemaları takip edilerek sentezlendi. Baylis-Hillman nitrilleri bir aldehit ve akrilonitril DABCO **21** katalizörlüğünde çok az miktarda diklorometan içinde tepkimeye sokularak Baylis-Hillman nitrilleri % 23-98 verim ile elde edildi.

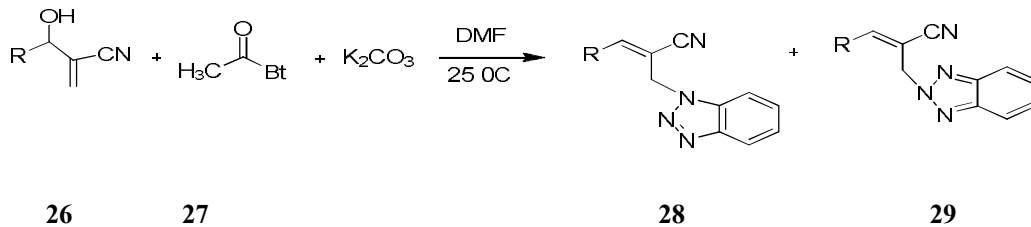


Şekil 2.3. Baylis-Hillman ürünlerinin sentezi için kullanılan yöntem



Şekil 2.4. N-Asetil benzotriazol sentezi için kullanılan yöntem

Sentezlenen Baylis-Hillman nitrilleri ile N-asetil benzotriazolün potasyum karbonat (K_2CO_3) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyonundan N-süstitüe benzotriazolakrilonitriller Şekil 2.5’de verilen akım şeması takip edilerek % 39-87 verimlerle sentezlendi.



28a, 29a: R= Ph

28b: R= 3-Cl-Ph

28c: R= 2-Furanil

28d: R= 4-Me-Ph

28e, 29e: R= 4-MeO-Ph

28f, 29f: R= 2-Tiyofenil

28g: R= 2,4 Dikloro-Ph

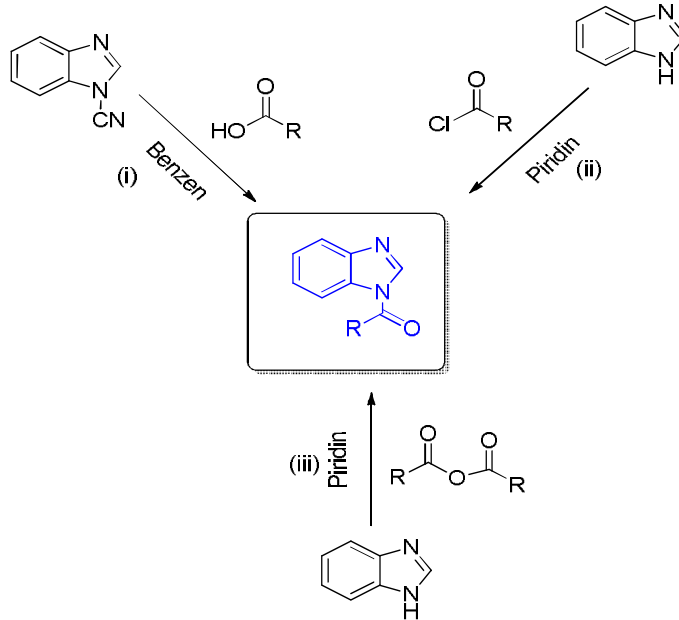
28h: R=4-F- Ph

28i: R=4-Br- Ph

Şekil 2.5. *N*-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi

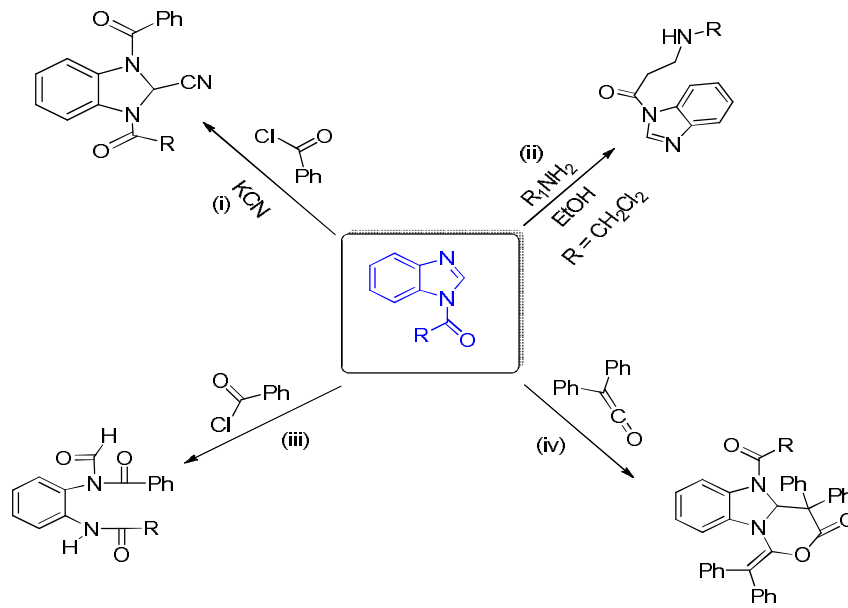
3. *N*-SÜBSTİTÜE 2-((BENZİMDAZOL-İL) METİL) -3-AKRİLONİTRİLLERİN SENTEZİ

N-Açıl benzimidazollerdeki benzimidazolün çıkıcı grup özelliği diğer azol türlerine (benzotriazol, imidazol vb.) göre çok iyi olmamasına karşın biyolojik aktiviteden dolayı organik sentezlerde kullanılırlar. *N*-Açıl benzimidazollerin hazırlanması ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar; (i) siyanobenzimidazolün bir asitle reaksiyonu [58], (ii) benzimidazolün asetil klorürle reaksiyonu [59], (iii) benzimidazolün anhidritlerle reaksiyonu bu çalışmalara örnektir [60] (Şekil 3.1.).



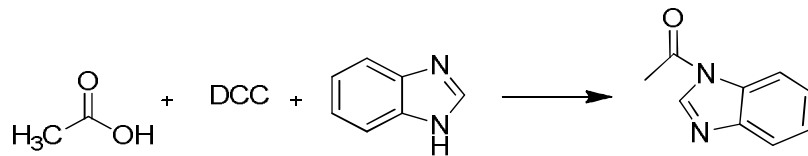
Şekil 3.1. *N*-Açıl benzimidazollerin literatürdeki sentez yöntemleri

Literatürde *N*-açıl benzimidazolün ara ürün olarak kullanıldığı çok az çalışma vardır. Bunlar; **(i)** *N*-açıl benzimidazoller ile benzoilklorürün potasyumsiyanürlü ortamda reaksiyonu ile karbonitril eldesi [61], **(ii)** benzimidazol ile birincil amin reaksiyonunda keton eldesi [62], **(iii)** *N*-açıl benzimidazoller ile benzoilklorürün reaksiyonu ile amit eldesi [61], **(iv)** *N*-açıl benzimidazoller ile 2,2-difeniletanonun reaksiyonunda heterosiklik bileşiğin eldesidir [63] (Şekil 3.2.).



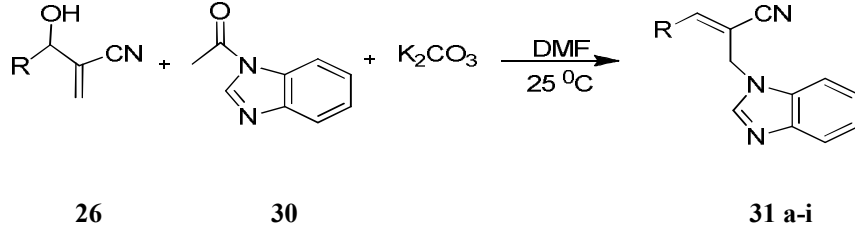
Şekil 3.2. Literatürde *N*-açıl benzimidazol kullanılarak gerçekleştirilen sentezler

Bu tez çalışmasının ikinci aşamasında, *N*-süstitüe benzimidazolakrilonitrillerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. İlk olarak yine başlangıç maddelerimizden biri olan Baylis-Hillman nitrilleri Şekil 2.3’de verilen akım şeması takip edilerek sentezlendi. Daha sonra, diğer başlangıç maddemiz olan *N*-asetil benzimidazol literatürdeki yöntemlerden farklı yeni bir yöntemle sentezlendi (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. *N*-Asetil benzimidazol sentezi

DABCO katalizörlüğünde, sentezlenen *N*-asetil benzimidazol ve Baylis-Hillman nitrilleri arasındaki reaksiyondan *N*-süstitüe benzimidazolakrilonitriller % 39-73 verimlerde elde edildiler (Şekil 3.4.).



31a: R=Ph

31d: R=4-Me-Ph

31g: R=2,4 dikloro-Ph

31b: R=3-Cl-Ph

31e: R=4-MeO-Ph

31h: R=4-F-Ph

31c: R=2-Furanil

31f: R=2-Tiyofenil

31i: R=4-Br-Ph

Şekil 3.4. *N*-Süstitüe benzotriazolakrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi

4. DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. Materyal

4.1.1. Genel DeneySEL Çalışmalar

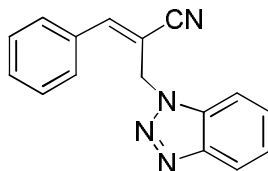
Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo cihazı ile tayin edildi ve doğrulanmadı. ¹H ve ¹³C-NMR analizleri BİBAM'da Bruker 500 MHz Ultrashield Spektrometre cihazı ile yapıldı. ¹H-NMR spektrumları 500 MHz'de, ¹³C-NMR spektrumları 125 MHz'de CDCl₃ içinde TMS standardına göre kaydedildi. Bütün bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer 100 FTIR ile ve GC-MS spektrumları ise Thermo Finnagan PolarisQ cihazı ile alındı. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile 70 – 230 mesh silika jelde gerçekleştirildi.

4.2. Maddelerin Sentezi

4.2.1. *N*-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Hazırlanması İçin Genel Sentez Yöntemi

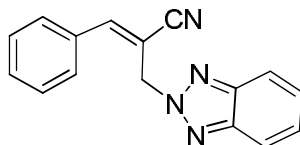
Oda sıcaklığında *N*-asetil benzotriazol (1 mmol, 161 mg) ile Baylis-Hilman nitrilleri (1 mmol) DMF (5 mL) çözücüsünde ve K₂CO₃ (1 mmol, 138 mg) katalizörlüğünde tepkimeye sokuldu. Diklorometan (30 mL) ile ekstraksiyondan sonra elde edilen ürün etil asetat:hegzan (1:3) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve dietil eterde kristallendirilerek *N*-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitril türevleri sentezlendi.

4.2.1.1. (*E*)-2-((1*H*-Benzotriazol-1-il)metil)-3-fenilakrilonitril (28a)



Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%76); E. N.: 104,2 °C; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2209 cm⁻¹ (-CN), 3050, 3086 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1452, 1496, 1615 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.13 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H) 7.58 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.23 (s, 1H) 5.59 (s, 2H); ¹³C NMR δ 147.4, 146.3, 132.8, 132.1, 131.5, 129.3, 129.1, 128.3, 124.5, 120.4, 117.2, 109.3, 104.7, 51.4; MS (EI) *m/z*: C₁₆H₁₂N₄ için Hesaplanan 260.11 [M⁺], Bulunan 260.0 [M⁺].

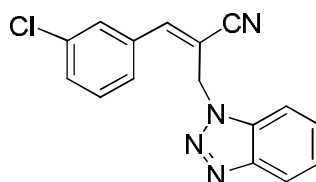
4.2.1.2. (*E*)-2-((1*H*-Benzotriazol-2-il)metil)-3-fenilakrilonitril (29a)



Dietil eterden kirli beyaz renkte kristaller elde edildi. (%11); E. N.: 101,4 °C; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2215 cm⁻¹ (-CN), 3019, 3062, 3091 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1449,

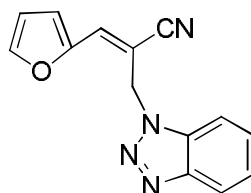
1495, 1620 cm^{-1} (aromatik --C=C--); ^1H NMR δ 7.92 (m, 2H), 7.83 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 5.64 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 148.3, 144.9, 132.3, 131.5, 129.4, 129.0, 127.0, 118.3, 116.9, 104.6, 59.6 MS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$ için Hesaplanan 260.11 $[\text{M}^+]$, Bulunan 260.0 $[\text{M}^+]$.

4.2.1.3. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(3-klorofenil)akrilonitril (28b)



Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%63); E. N.: 130.5-131.9 $^{\circ}\text{C}$; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2263 cm^{-1} (--CN--), 3027, 3063, cm^{-1} (aromatik C-H), 1452, 1568, 1614 cm^{-1} (aromatik --C=C--); ^1H NMR δ 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.60 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.59 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 146.3, 145.5, 135.1, 133.8, 132.8, 131.4, 130.3, 129.3, 128.4, 127.0, 124.6, 120.6, 116.6, 109.1, 106.9, 51.1; MS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ için Hesaplanan 294.07 $[\text{M}^+]$, Bulunan 294.1 $[\text{M}^+]$.

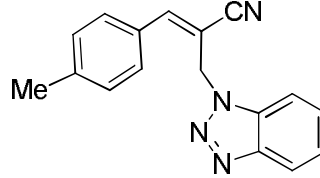
4.2.1.4. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(furan-2-il)akrilonitril (28c)



Dietil eterden yeşil renkte kristaller elde edildi. (%57); E. N.: 114,6 $^{\circ}\text{C}$; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2215 cm^{-1} (--CN--), 3043 cm^{-1} (aromatik C-H), 1445, 1546, 1610 cm^{-1} (aromatik --C=C--); ^1H NMR δ 8.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.54 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 148.5, 146.3, 145.8, 133.4, 132.7,

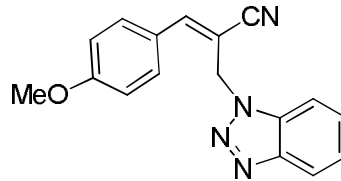
128.3, 124.5, 120.4, 117.2, 116.3, 112.8, 109.3, 100.5, 50.50; MS (EI) m/z: C₁₄H₁₀N₄O için Hesaplanan 250.09 [M⁺], Bulunan 25.0 [M⁺].

4.2.1.5. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)akrilonitril (28d)



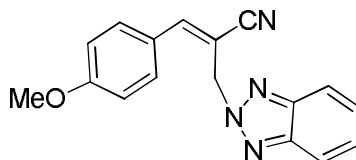
Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%71); E. N.: 120,9 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2236 cm⁻¹ (-CN), 3033, 3065, 3089 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1455, 1493, 1608 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.13 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.2, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.57 (s, 2H) 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR δ 147.5, 146.3, 142.3, 132.8, 129.8, 129.5, 129.3, 128.2, 124.4, 120.4, 117.5, 109.3, 103.3, 51.2, 21,6; MS (EI) m/z: C₁₇H₁₄N₄ için Hesaplanan 274.12 [M⁺], Bulunan 274.0 [M⁺].

4.2.1.6. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril (28e)



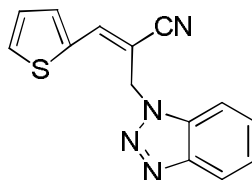
Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%67); E. N.: 105,1 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2204 cm⁻¹ (-CN), 3049, 3066, 3078 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1442, 1548, 1600 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.13 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95(d, *J*= 8,8 Hz, 2H) 5.66 (s, 2H) 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR δ 162.2, 147.1, 131.7, 131.3, 128.2, 124.9, 124.4, 120.4, 117.9, 114.8, 114.5, 109.4, 101,2, 55.5, 51.6 21,6 MS (EI) m/z: C₁₇H₁₄N₄O için Hesaplanan 290.12 [M⁺], Bulunan 290.0 [M⁺].

4.2.1.7. (E)-2-((1H-Benzotriazol-2-il)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril (29e)



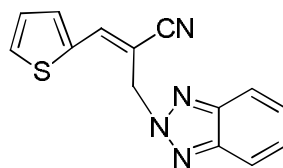
Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%17); E. N.: 98,3 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2254 cm^{-1} (-CN), 3014, 3025, 3043 cm^{-1} (aromatik C-H), 1450, 1514, 1600 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 7.91 (dd, J = 3.1, 6.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J =8.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 3.3, 6.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8, 2H), 5.60 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 162.1, 148.1, 144.9, 131.5, 126.9, 125.1, 118.3, 117.5, 114.4, 101.2, 59.9, 55.5; MS (EI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ için Hesaplanan 290.12 [M^+], Bulunan 290.0 [M^+].

4.2.1.8. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril (28f)



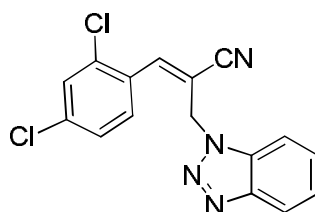
Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%28); E. N.: 135-138,5 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2242 cm^{-1} (-CN), 3035, 3078, 3091 cm^{-1} (aromatik C-H), 1453, 1493, 1613 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8,2 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7,8 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 146.3, 139.9, 136.1, 133.5, 132.8, 131.3, 128.3, 127.9, 124.5, 120.4, 117.5, 109,3, 101.0, 50.71; MS (EI) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ için Hesaplanan 266.06 [M^+], Bulunan 266.0 [M^+].

4.2.1.9. (E)-2-((1H-Benzotriazol-2-il)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril (29f)



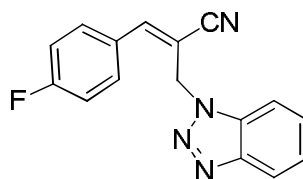
Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%11); E. N.: 131,4-133,2 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2205 cm^{-1} (-CN), 3043 cm^{-1} (aromatik C-H), 1448, 1458, 1614 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 7.91 (dd, J = 3.2, 6.6 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 3.2, 6.7 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 144.9, 140.8, 136.3, 133.5, 131.3, 127.8, 127.0, 118.3, 117.1, 101.3, 59.1; MS (EI) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ için Hesaplanan 266.06 $[\text{M}^+]$, Bulunan 266.1 $[\text{M}^+]$.

4.2.1.10. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(2,4-diklorofenil)akrilonitril (28g)



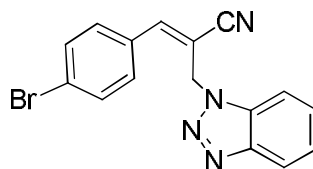
Dietil eterden turuncu renkte kristaller elde edildi. (%52); E. N.: 130,8-136,3 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2222 cm^{-1} (-CN), 3034, 3075 cm^{-1} (aromatik C-H), 1453, 1470, 1586 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 146.3, 142.5, 137.7, 135.3, 132.8, 130.0, 129.9, 129.1, 128.4, 127.9, 124.6, 120.6, 116.1, 109.1, 108.8, 51.0; MS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ için Hesaplanan 328.03 $[\text{M}^+]$, Bulunan 328.0 $[\text{M}^+]$.

4.2.1.11. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4-florofenil)akrilonitril (28h)



Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%67); E. N.: 109,1-114,3 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2214 cm^{-1} (-CN), 3041, 3065 cm^{-1} (aromatik C-H), 1421, 1509, 1600 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J =5.3, 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H) 5.58 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 165.3, 146.3, 146.0, 132.8, 131.5, 128.5, 128.3, 124.5, 120.4, 117.1, 116.4, 109.2, 104.4, 51.3; MS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4$ için Hesaplanan 278.10 [M^+], Bulunan 278.0 [M^+].

4.2.1.12. (E)-2-((1H-Benzotriazol-1-il)metil)-3-(4-bromofenil)akrilonitril (28i)

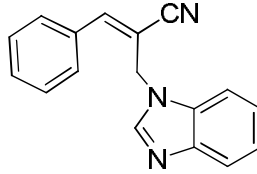


Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%63); E. N.: 107,7-110,3 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2232 cm^{-1} (-CN), 3032, 3040, 3068 cm^{-1} (aromatik C-H), 1458, 1507, 1610 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.46 (t, J = 7,8 1H), 7.14 (s, 1H), 5.58 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 146.2, 146.0, 132.8, 132.4, 130.9, 130.6, 128.4, 126.1, 124.6, 120.5, 117.0, 109.2, 105.5, 51.22; MS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ için Hesaplanan 338.02 [M^+], Bulunan 340.1 [M^+].

4.2.2. *N*-Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Hazırlanması İçin Genel Sentez Yöntemi

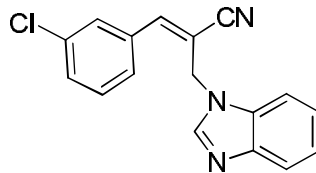
Oda sıcaklığında *N*-asetil benzimidazol (1 mmol, 160 mg) ile Baylis-Hilman nitrilleri (1 mmol) DMF (5 mL) çözücüsünde ve K₂CO₃ (1 mmol, 138 mg) katalizörlüğünde tepkimeye sokuldu. Diklorometan (30 mL) ile ekstraksiyondan sonra elde edilen ürün etil asetat:hegzan (1:3) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve dietil eterde kristallendirilerek *N*-süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitril türevleri sentezlendi.

4.2.2.1. (*E*)-2-((1*H*-Benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilonitril (31a)



Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%73); E. N.: 92.2 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2213 cm⁻¹ (-CN), 3026, 3044, 3068 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1458, 1500, 1614 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (s, 2H), 7.01 (s, 1H) 5.08 (s, 2H); ¹³C NMR δ 145.6, 144.0, 142.9, 133.4, 132.1, 131.4, 129.1, 129.0, 123.7, 122.9, 120.9, 117.0, 109.6, 105.7, 48.5; MS (EI) m/z: C₁₇H₁₃N₃ için Hesaplanan 259.11 [M⁺], Bulunan 259.0 [M⁺].

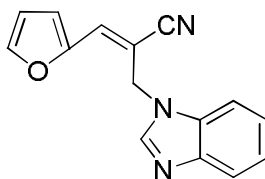
4.2.2.2. (*E*)-2-((1*H*-Benzimidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilonitril (31b)



Dietil eterden şampanya rengi kristaller elde edildi. (%48); E. N.: 126.5 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2260 cm⁻¹ (-CN), 3029, 3078 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1460, 1497, 1616 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.04 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.64 (t, *J*= 8.4

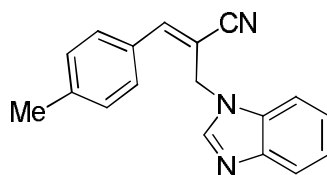
Hz, 2H), 7.38 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.11 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 144.0, 143.6, 142.9, 135.1, 133.7, 133.3, 131.3, 130.4, 129.2, 126.9, 123.9, 123.0, 121.0, 116.4, 109.5, 107.6, 48.3; MS (EI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ için Hesaplanan 293.07 $[\text{M}^+]$, Bulunan 293.0 $[\text{M}^+]$.

4.2.2.3. ((*E*)-2-((1*H*-Benzimidazolil)metil)-3-(furan-2-il)akrilonitril (31c)



Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%40); E. N.: 98.1 $^{\circ}\text{C}$; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2214 cm^{-1} (-CN), 3043, 3067, 3097 cm^{-1} (aromatik C-H), 1460, 1497, 1614 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H) 6.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H) 5.06 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 148.4, 145.6, 144.0, 142.8, 133.3, 131.6, 123.8, 122.9, 120.9, 116.9, 116.5, 112.7, 109.6, 101.7, 47.6; MS (EI) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ için Hesaplanan 249.09 $[\text{M}^+]$, Bulunan 249.0 $[\text{M}^+]$.

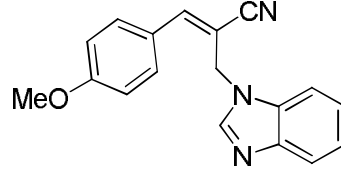
4.2.2.4. (*E*)-2-((1*H*-Benzimidazolil)metil)-3-(*p*-tolil)akrilonitril (31d)



Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%56); E. N.: 85.8 $^{\circ}\text{C}$; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2267 cm^{-1} (-CN), 3035, 3076 cm^{-1} (aromatik C-H), 1460, 1489, 1613 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 147.8, 146.1, 133.0, 132.6, 132.1, 131.1, 130.9, 128.3, 125.4, 124.5, 120.5, 118.1, 109.8,

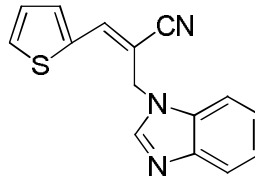
109.1, 46.0, 29.7; MS (EI) m/z: C₁₈H₁₅N₃ için Hesaplanan 273.13 [M⁺], Bulunan 273.0 [M⁺].

**4.2.2.5. (E)-2-((1H-Benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril
(31e)**



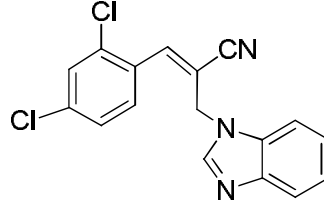
Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%48); E. N.: 109.3 °C; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2234 cm⁻¹ (-CN), 3035, 3058, 3087 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1494, 1513, 1601cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.95 (t, *J*= 8.8 Hz, 3H) 5.07 (s, 2H) 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR δ 162.0, 145.3, 144.0, 142.9, 133.4, 131.4, 131.2, 124.9, 123.7, 122.8, 120.9, 114.5, 109.7, 102.3, 55.5, 48.7; MS (EI) m/z: C₁₈H₁₅N₃O için Hesaplanan 289.12 [M⁺], Bulunan 289.0 [M⁺].

**4.2.2.6. (E)-2-((1H-Benzimidazolil)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril
(31f)**



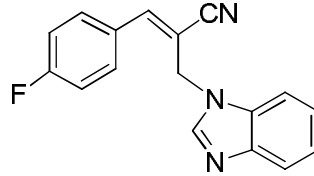
Dietil eterden kirli beyaz renkte kristaller elde edildi. (%48); E. N.: 128.4 °C; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2231 cm⁻¹ (-CN), 3026, 3058, 3080 cm⁻¹ (aromatik C-H), 1462, 1496, 1618 cm⁻¹ (aromatik -C=C); ¹H NMR δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*= 3.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H) 7.12 (m, 2H) 5.08 (s, 2H); ¹³C NMR δ 144.0, 142.8, 137.9, 136.1, 133.4, 133.2, 131.0, 127.9, 123.8, 122.9, 120.9, 117.2, 109.6, 102.2, 47.8; MS (EI) m/z: C₁₅H₁₁N₃S için Hesaplanan 265.07 [M⁺], Bulunan 265.0 [M⁺].

4.2.2.7. (E)-2-((1H-Benzimidazolil)metil)-3-(2,4-diklorofenil)akrilonitril (31g)



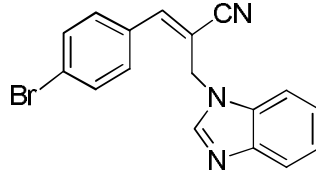
Dietil eterden açık kahverengi kristaller elde edildi. (%39); E. N.: 144.7 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2218 cm^{-1} (-CN), 3078, 3098 cm^{-1} (aromatik C-H), 1457, 1496, 1584 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 5.15 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 144.0, 142.8, 141.2, 137.6, 135.2, 133.2, 130.0, 129.8, 129.1, 127.8, 123.9, 123.0, 121.0, 115.9, 109.8, 109.5, 48.3; MS (EI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$ için Hesaplanan M^+ = 327.03 [M^+], Bulunan 327.0 [M^+].

4.2.2.8. (E)-2-((1H-Benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilonitril (31h)



Dietil eterden kirli beyaz renkte kristaller elde edildi. (%48); E. N.: 110.8 °C; IR $\bar{\nu}_{\max}$ (KBr) 2212 cm^{-1} (-CN), 3037, 3079 cm^{-1} (aromatik C-H), 1464, 1511, 1599 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 3.2, 8.5 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H) 6.95 (s, 1H) 5.10 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 165.2, 146.8, 144.1, 142.9, 133.4, 131.4, 128.4, 123.8, 122.9, 121.0, 116.9, 116.4, 109.5, 105.3, 48.4; MS (EI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3$ için Hesaplanan 277.10 [M^+], Bulunan 277.0 [M^+].

**4.2.2.9. (E)-2-((1H-Benzimidazolil)metil)-3-(4-bromofenil)akrilonitril
(31i)**

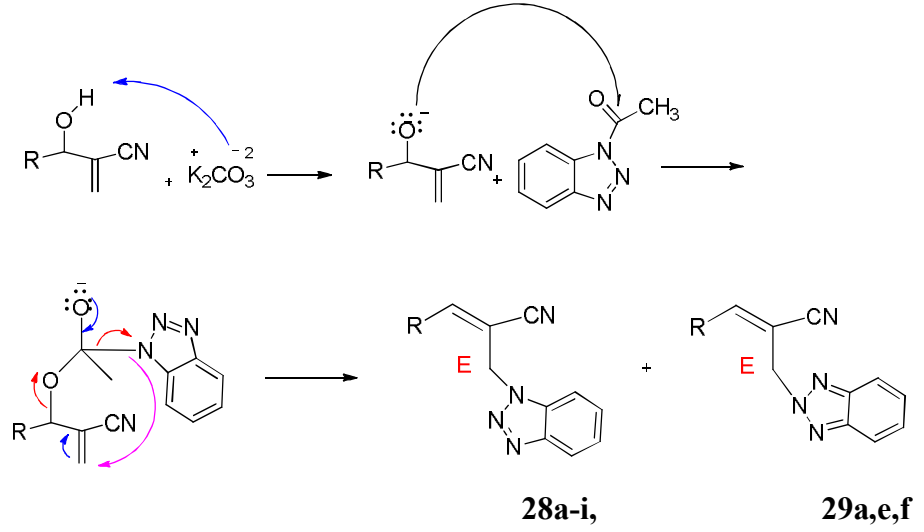


Dietil eterden sarı renkte kristaller elde edildi. (%44); E. N.: 129.2 °C; IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr) 2215 cm^{-1} (-CN), 3043, 3076 cm^{-1} (aromatik C-H), 1460, 1510, 1613 cm^{-1} (aromatik -C=C); ^1H NMR δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.91 (s, 1H) 5.07 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 144.1, 143.9, 142.9, 133.3, 132.4, 130.9, 130.5, 125.9, 123.9, 123.0, 120.9, 116.7, 109.5, 106.6, 48.4; (EI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$ için Hesaplanan 337.02 $[\text{M}^+]$, Bulunan 339.0 $[\text{M}^+]$.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1. N-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-Asetil benzotriazol ve Baylis-Hillman nitrillerinin potasyum karbonat (K_2CO_3) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde reaksiyonu sonucunda *N*-süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller elde edildi. Reaksiyonda potasyum karbonatın nitrilden proton koparmasıyla alkoksi anyonu oluştuğu ve bu anyonun *N*-asetil benzotriazoldeki karbonil karbonuna saldırmasıyla oluşan ara üründen daha sonra benzotriazol grubunun çıkması ile **28a-i**, **29a,e,f** ürünlerinin elde edildiği düşünüldü.



Şekil 5.1. *N*-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller için önerilen sentez mekanizması

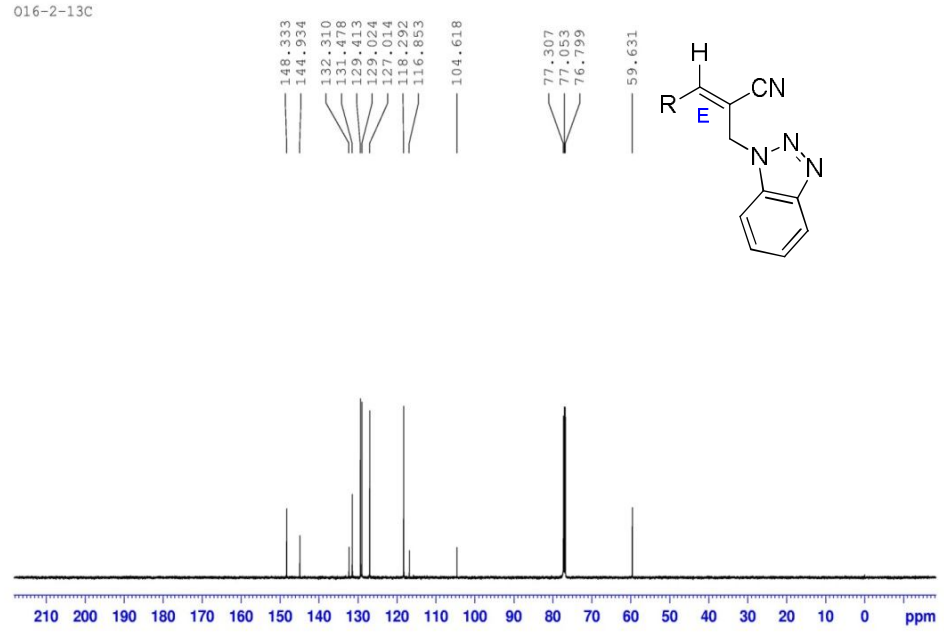
N-Süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin **28a-i**, **29a,e,f** yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS kullanılarak aydınlatılmıştır. ^1H NMR spektrumuna bakıldığı zaman benzotriazol halkasına ait iki protonun 8.15 - 7.67 ppm aralığında iki ayrı dublet ve eşleşme sabitleri de 8.5 - 8.2 Hz aralığında, benzotriazol halkasına ait diğer iki protonun da 7.58 – 7.45 ppm aralığında iki ayrı triplet olarak ve eşleşme sabitlerinde 7.9 – 7.2 Hz aralığında değiştiği bulunmuştur. Alifatik $-\text{CH}_2$ protonları 5.54 - 5.64 ppm arasında singlet olarak rezonans olmuştur. Çift bağdaki karbon atomuna bağlı protonun da, çift bağdan dolayı 7.01 - 7.20 ppm arasında singlet olarak pik verdiği gözlenmiştir.

Çizelge 1. Sentezlenen *N*-süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin % verimleri ve erime noktaları

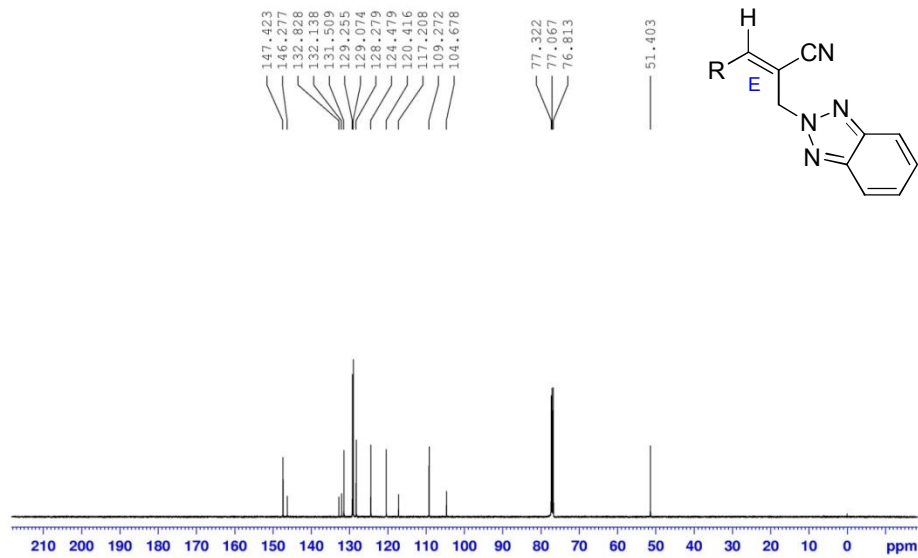
Bileşik	R	% Verim Bt ¹	% Verim Bt ²	% Verim (Toplam)	Erime Noktası ⁰ C
28a/29a	Ph	76	11	87	104.2/101.4
28b/29b	3Cl-Ph	63	0	63	130.5-131.9
28c/29c	2-Furanil	57	0	57	114.6
28d/29d	4Me-Ph	71	0	71	120.9
28e/29e	4MeO-Ph	67	17	84	105.1/98.3
28f/29f	2-Tiyofenil	28	11	39	135.0/131.4
28g/29g	2,4 dikloro-Ph	52	0	52	130.8-136.3
28h/29h	4F-Ph	67	0	67	109.1-114.3
28i/29i	4Br-Ph			63/0(63)	107.7-110.3

^{13}C NMR spektrumları yorumlandığında siyano karbonuna ait sinyallerin 117.9-116.4 ppm arasında rezonans oldukları gözlenmiştir. Benzotriazol halkasına ait sinyallerin 165.3 - 109.1 ppm arasında rezonans oldukları, çiftli bağdaki karbon atomlarına ait sinyallerin 148.1-101.2 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Alifatik $-\text{CH}_2$ karbonuna ait sinyallerin 59.1-55.1 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir.

Reaksiyon sonucunda ikinci bir ürünün oluştuğu gözlemlendi. Bu ürünün ^1H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS analizleri sonucu ana ürünün ikinci bir yapı izomeri olan Bt^2 olduğu bulundu. **28a** Bileşiği için ^{13}C NMR (Şekil 5.2) sinyallerine bakıldığında aromatik bölgede toplam on üç karbon var iken, **29a** bileşiğine ait aromatik bölgede toplam on karbon atomu olduğu gözlemlendi (Şekil 5.3). Bu sonuçlardan yola çıkılarak ilk ürünün Bt^1 izomeri ikinci ürünün ise Bt^2 izomeri olduğu sonucuna varıldı. Reaksiyon sonucunda Bt^1 izomerinin Bt^2 izomerinden daha fazla oluştuğu gözlemlendi. Bt^1 in Bt^2 den fazla oluşması reaksiyonun regioseçici olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca reaksiyon sonucunda ana ürünün ikinci bir stereoizomerinin (*Z*) oluşmadığı gözlemlendi. *Z* izomerinin oluşmaması reaksiyonun stereoseçici olduğu göstermektedir. Reaksiyonun sonucunda *E* izomeri *Z* izomerinden daha kararlı olduğu için *E* izomerinin oluştuğu düşünülmektedir.



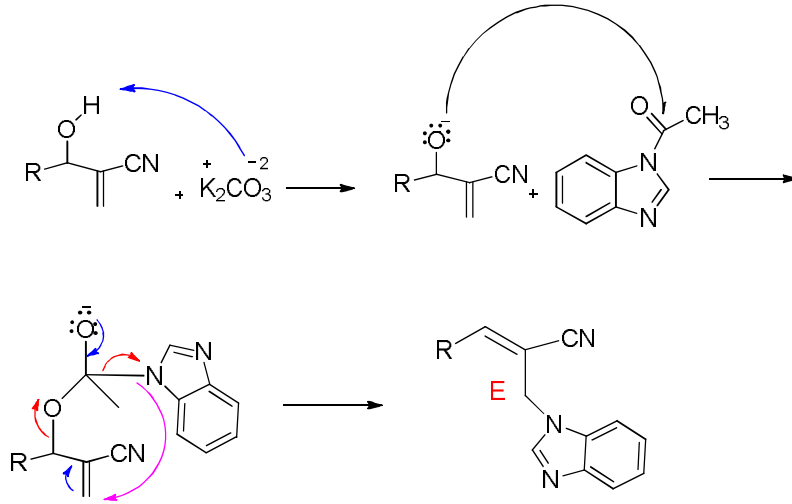
Şekil 5.2. 28a bileşiği için ¹³C NMR spektrumu



Şekil 5.3. 29a bileşiği için ¹³C NMR spektrumu

5.2. *N*-Süstitüe 2-((benzimidazolil)metil)-3-akrilonitrillerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

N-Asetil benzimidazol ve Baylis-Hillman nitrillerinin potasyum karbonat (K_2CO_3) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde reaksiyonu sonucunda *N*-Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitriller elde edilmiştir. Reaksiyonda potasyum karbonatın nitrilden proton koparmasıyla alkoksi anyonu oluştuğu ve bu anyonun *N*-Asetil benzimidazoldeki karbonil karbonuna saldırmasıyla oluşan ara üründen daha sonra benzimidazolün çıkması ile **31a-i** ürünlerinin elde edildiği düşünüldü.



Şekil 5.4. *N*-Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitriller için önerilen sentez mekanizması

N-Süstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin **31a-i** yapıları 1H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS kullanılarak aydınlatılmıştır. 1H NMR spektrumuna bakıldığında benzimidazol halkasına ait bir protonun 8.02 – 8.13 aralığında singlet, diğer dört protonun ise 7.90 – 7.35 ppm arasında multipler olarak sinyal verdiği gözlenmiştir. Alifatik $-CH_2$ protonları 5.06 - 5.58 ppm arasında singlet olarak rezonas olmuştur. Çift bağdaki karbon atomuna bağlı protonunda, çift bağdan dolayı 6.90 - 7.13 ppm arasında singlet olarak pik verdiği gözlenmiştir.

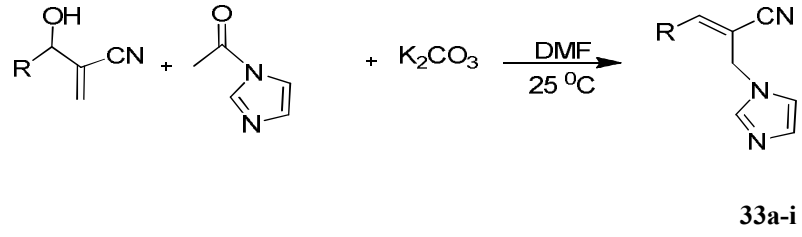
Çizelge 2. Sentezlenen *N*-Sübstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin % verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	% Verim	Erime Noktası °C
31a	Ph	73	92.2
31b	3Cl-Ph	48	126.5
31c	2-Furanil	40	128.4
31d	4Me-Ph	56	98.1
31e	4MeO-Ph	48	109.3
31f	2-Tiyofenil	48	85.8
31g	2,4 dikloro-Ph	39	144.7
31h	4F-Ph	48	110.8
31i	4Br-Ph	44	129.2

¹³C NMR spektrumları yorumlandığında siyano karbonuna ait sinyallerin 118.1 - 114.5 ppm arasında rezonans oldukları gözlenmiştir. Benzimidazol halkasına ait sinyallerin 165.2–109.4 ppm arasında rezonans oldukları, çiftli bağdaki karbon atomlarına ait sinyallerin 147.8 ve 101.7 ppm de rezonans oldukları gözlenmiştir. Alifatik –CH₂ karbonuna ait sinyallerin 48.5–46.6 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-sübstitüe 2-((benzimidazol-il)metil)-3-akrilonitrillerin eldesi sırasında ikinci bir ürün elde edilmedi. Elde edilen ürün incelendiğinde oluşan ürünlerin *E* izomeri olduğu düşünülmektedir. Reaksiyon sonucunda *Z* izomerin oluşmadığı gözlemlendi. Buna sonuçlara bakılarak reaksiyonun stereoseçici olduğu düşünüldü.

Bu tez kapsamında ayrıca, *N*-asetil imidazol ve Baylis-Hillman nitrillerinin potasyum karbonat (K₂CO₃) katalizörlüğünde ve dimetilformamit (DMF) içerisinde reaksiyonu sonucunda *N*-sübstitüe 2-((imidazolil)metil)-3-akrilonitriller **32a-i** aşağıdaki akım şeması takip edilerek sentezlenmesi düşünüldü. Farklı reaksiyon koşulları denenmiş olmasına rağmen istenilen bileşikler olan *N*-Sübstitüe 2-((imidazolil)metil)-3-akrilonitriller sentezlenemedi.



31a: R=Ph

32b: R=3-Cl-Ph

32c: R=2-Furanil

32d: R=4-Me-Ph

32e: R=4-MeO-Ph

32f: R=2-Tiyofenil

32g: R=2,4 dikloro-Ph

32h: R=4-F-Ph

32i: R=4-Br-Ph

Şekil 5.5. *N*-Süstitüe imidazolakrilonitriller için geliştirilen sentez yöntemi

Bu tez kapsamında sentezlenen *N*-süstitüe 2-((benzotriazol-il)metil)-3-akrilonitriller ve *N*-süstitüe 2-((benzimidazolil)metil)-3-akrilonitrillerin tamamı yeni bileşiklerdir. Ayrıca literatürde olmayan yeni bir yöntem geliştirilerek bu maddeler stereoseçici ve regioseçici olarak sentezlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] C. R. Wilkerson, *Benzotriazole-Mediated Synthesis of N-Acylbenzotriazoles and 2H-Azirines*, Florida: University of Florida, 2003.
- [2] R. Hirschmann, "Medicinal Chemistry in the Golden Age of Biology: Lessons from Steroid and Peptide Research," *Angew. Chem. Int. Edit.*, 1278-1301, 1991.
- [3] A. R. Katritzky, S. Rachwal, K. C. Caster, F. Mahni, K. W. Law ve O. Rubio, "The Chemistry of N-Substituted Benzotriazoles. Part I. 1-(Chloromethyl)-benzotriazole," *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, 781-789, 1987.
- [4] A. R. Katritzky, S. Rachwal ve B. Rachwal, "The Chemistry of N-Substituted Benzotriazoles. Part 2.' Reactions of Benzotriazole with Aldehydes and Aldehyde Derivatives. 1-(a-Hydroxyalkyl)-, 1-(a-Alkoxyalkyl)-, and 1-(a-Acyloxyalkyl)-benzotriazoles," *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, 791-797, 1987.
- [5] A. R. Katritzky, S. Rachwal ve B. Rachwal, "The Chemistry of Benzotriazole. Part 3.' The Aminoalkylation of Benzotriazole," *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, 799-804, 1987.
- [6] A. Katritzky, H. Wu ve L. Xie, "The Origins of the Benzotriazole Project, Its Versatility Illustrated by a New $-C=CHCH_2OEt$ Synthon, and Novel Syntheses of α,β -Unsaturated Aldehydes and Ketones, Furans, Pyrroles and Allyl Ethers," *Synthesis*, 1315, 1995.
- [7] A. Katritzky, M. Szajda ve J. Lam, " β -lithiations of carboxamides. Synthesis of β -substituted- α,β -unsaturated amides," *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1261, 1993.
- [8] A. Katritzky, H. Lang ve X. Lan, "Novel routes to 4-substituted *N,N*-dialkylanilines, *N*-alkylanilines and anilines," *Tetrahedron Lett.*, **49**, 7445,

1993.

- [9] A. Katritzky ve J. Jiang, "A Novel Heterocycle-Stabilized Homoenolate Anion and Its Applications in the Syntheses of p-Propenoylcarboxylic Esters, Cyclopropanecarboxylic Esters, l-Vinyl-l-ethoxy Epoxides, and γ -Lactones," *J. Org. Chem.*, **6**, 60, 1995.
- [10] P. Carlini, E. Bria, D. Giannarelli, G. Ferretti, A. Felici, P. Papaldo, A. Fabi, C. Nistico, S. Cosimo, E. Ruggeri, M. Milella, M. Mottolese, E. Terzoli ve F. Cognetti, "New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma," *Cancer*, **104**, 1335, 2005.
- [11] G. Semple, P. Skinner, M. Cherrier, P. Webb, C. Sage, S. Tamura, R. Chen, J. Richman ve D. Connolly, "1-Alkyl-benzotriazole-5-carboxylic acids are highly selective agonists of the human orphan G-protein-coupled receptor GPR109b," *J. Med. Chem.*, **49**, 1227, 2006.
- [12] A. Dipesa, M. Dombroski, N. Elliott, C. Gabel, S. Han, T. Hynes, P. LeMotte, M. Mansour, M. Marr, M. Letavic, J. Pandit, D. Ripin, F. Sweeney, D. Tan ve Y. Tao, "Theoretical and experimental design of atypical kinase inhibitors: application to p38 MAP kinase," *J. Med. Chem.*, **48**, 5728, 2005.
- [13] A. Katritzky, J. Jiang ve L. Urogdi, "N-triphenylphosphorylidene-1-(benzotriazol-1-yl)methylamine, a novel synthon equivalent to $+CH_2NH_2$: The preparation of primary amines," *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3303, 1989.
- [14] A. Padwa ve A. Woolhouse, "Aziridines, Azirines and Fused-ring Derivatives," %1 içinde *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford, Pergamon Press, 1984, 47-93.
- [15] H. Staab, "New Methods of Preparative Organic Chemistry IV. Syntheses Using Heterocyclic Amides (Azolides)," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1**, 351, 1962.

- [16] H. Barker, R. Smyth, H. Weissbach, J. Toohey, J. Ladd ve B. Volcani, "Isolation and Properties of Crystalline Cobamide Coenzymes Containing Benzimidazole or 5,6-Dimethylbenzimidazole," *J. Bio. Chem.*, **235** (2), 480–488, 1960.
- [17] A. Patil, S. Ganguly ve S. Surana, "Systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent.," *Rasayan J. Chem.*, **1** (3), 447-460, 2008.
- [18] K. Kubo, K. Oda, T. Kaneko, H. Satoh ve A. Nohara, "Synthesis of 2-(4-Fluoroalkoxy-2-pyridyl) methyl[sulfinyl]-1H-benzimidazoles as Antiulcer Agents.," *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(10), 2853-2858, 1990.
- [19] M. Uchida, M. Chihiro, S. Morita, H. Yamashita, K. Yamasaki, T. Kanbe, Y. Yabuuchi ve K. Nakagawz, "Synthesis and Antiulcer Activity of 4-Substituted 8-[(2-Benzimidazolyl) sulfinylmethyl]-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines and Related Compounds.," *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(6), 1575-1586, 1990.
- [20] A. Grassi, J. Ippen , M. Bruno, G. Thomas ve P. Bay, "A thiazolylamino benzimidazole derivative with gastroprotective properties in the rat.," *Eur J Pharmacol.*, **195**(2), 251-259, 1991.
- [21] Y. Ozkay, Y. Tunali, H. Karaca ve I. Isikdag, "Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazones moiety.," *Eur. J. Med. Chem.*, **45**(8), 3293-3298, 2010.
- [22] K. Metwally, L. Abdel-Aziz, S. Lashine el-, M. Hussein ve R. Badawy, "Hydrazones of 2-aryl- -4-carboxylic acid hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents.," *Bioorg Med Chem.*, **14**(24), 8675-82, 2006.
- [23] A. Spasov, L. Yozhitsa, I. Bugaeva ve V. Anisimova, "Benzimidazole derivatives: Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties.," *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **33**(5), 232-243.

- [24] F. Arjmand, B. Mohani ve S. Ahmad, "Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu (II) complex.," *Eur. J. Med. Chem.*, **40**(11), 1103-1110, 2005.
- [25] H. Göker, C. Kus, D. Boykin, S. Yildiz ve N. Altanlar, "Synthesis of some new 2-substitutedphenyl-1Hbenzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against Candida species.," *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2589-2596, 2002.
- [26] V. Klimesová , J. Kocí , M. Pour, J. Stachel , K. Waisser ve J. Kaustová, "Synthesis and preliminary evaluation of benzimidazole derivatives as antimicrobial agents," *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 409 - 418, 2002.
- [27] A. Khalafi-Nezhad, M. Soltani Rad, H. Mohabatkar, Z. Asrari ve B. Hemmateenejad, "Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives.," *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1931-1938, 2005.
- [28] G. Ayhan-Kilcigil ve N. Altanlar, "Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives.," *Farmaco*, **58**, 1345-1350, 2003.
- [29] N. Pawar, D. Dalal, S. Shimpi ve P. Mahulikar, "Studies of antimicrobial activity of N-alkyl and N-acyl 2-(4-thiazolyl)-1H-benzimidazoles.," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **21**, 115-118, 2004.
- [30] M. Boiani ve M. Gonzalez, "Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents.," *Mini Rev. Med. Chem.*, **5**, 409-424, 2005.
- [31] K. Desai ve K. Desai, "Green route for the heterocyclization of 2-mercaptobenzimidazole into betalactum segment derivatives containing - CONH- bridge with Benzimidazole. Screening in vitro antimicrobial activity with various microorganisms.," *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 8271-8279, 2006.
- [32] B. Mohammad, M. Hussien, A. Abdel-Alim ve M. Hashem, "Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 1-Alkyl-2-alkylthio-1,2,4-

- triazolobenzimidazole Derivatives.," *Arch. Pharm. Res.*, **29**, 26-33, 2006.
- [33] O. Guven, T. Erdogan, H. Goker ve S. Yıldız, "Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2233-2236, 2007.
- [34] M. Tuncbilek, T. Kiper ve N. Altanlar, "Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA.," *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1024-1033, 2009.
- [35] D. Sharma, B. Narasimhan, P. Kumar ve A. Jalbout, "Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones.," *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1119-1127, 2009.
- [36] D. Jacobs ve M. Taylor, "Drugs used in the treatment and control of parasitic infections.," *Bishop, J. (Ed.), The Veterinary Formulary*, London, Fifth ed. Pharmaceutical Press, 219–245, 2001.
- [37] D. Mehta, *Anthelmintics*, London, British Medical Association, 2000, 309–311.
- [38] C. Cristofol, G. Virkel, L. Alvarez, M. Arboix ve C. Lanusse, "Comparative disposition of ricobendazole enantiomers after intravenous and subcutaneous administration of a racemic formulation to calves," *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, **21**, 303–311, 2000.
- [39] P. Delatour, E. Benoit, S. Besse ve A. Soraci, "Drug chirality, its significance in veterinary pharmacology and therapeutics.," *Revue de Medicine Veterinaire*, **145**, 551–561, 1994.
- [40] J. Baggot ve Q. McKellar, "The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics.," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **17**, 409–419, 1994.

- [41] E. Ciganek, "The Catalyzed α -Hydroxyalkylation and α -Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita—Baylis—Hillman Reaction)," *Org. React.*, **51**, 201, 1997.
- [42] A. Baylis ve M. Hillman, "Chem. Abstr." Patent U.S. Patent 3,743,669, 1972.
- [43] D. Basavaiah, K. Rao ve R. Reddy, "Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications," *Chem. Soc.*, **36**, 1581, 2007.
- [44] S. Vijay ve B. Sanjay, "Advances in the Baylis-Hillman Reaction-assisted Synthesis of Cyclic Frameworks," *Tetrahedron Lett.*, **64**, 4511-4574, 2008.
- [45] J. Hill ve N. Isaacs, "Functionalisation of the α position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions.," *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5007, 1986.
- [46] J. Hill ve N. S. J. Isaacs, "Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives," *Phys. Org. Chem.*, **3**, 285, 1990.
- [47] A. R. Katritzky, T.-B. Huang ve M. V. Voronkov, "Polycyclic Heteroaromatics from Reactions of Acylbenzotriazoles with Aryl Isocyanates," *J. Org. Chem.*, **65**, 8069-8073, 2000.
- [48] A. R. Katritzky, "The preparation of N-acylbenzotriazoles from aldehydes," *Arkivoc*, **14**, 131-139, 2003.
- [49] A. R. Katritzky, C. Cai ve S. K. Singh, "Efficient Microwave Access to Polysubstituted Amidines from Imidoylbenzotriazoles," *J. Org. Chem.*, **71**, 3375-3380, 2006.
- [50] A. R. Katritzky, I. Avan ve S. R. Tala, "Efficient Preparation of Aminoxyacyl Amides, Aminoxy Hybrid Peptides, and α -Aminoxy Peptides," *J. Org. Chem.*, **74**(22), 8691, 2009.
- [51] A. R. Katritzky, S. Ozcan ve E. Todadze, "Synthesis and fluorescence of the new environment-sensitive fluorophore 6-chloro-2,3-naphthalimide

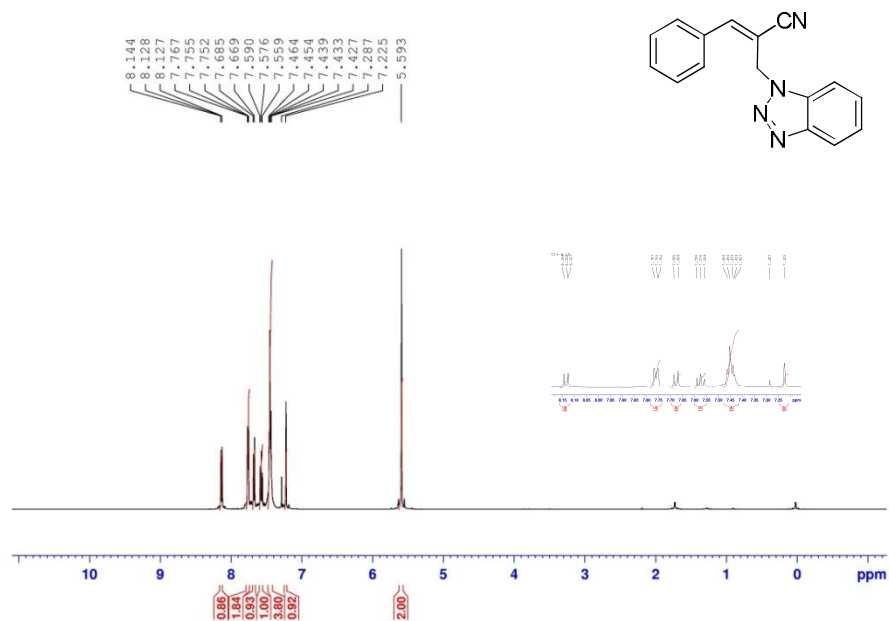
derivative," *Org. Biomol. Chem*, **8**, 1296–1300, 2010.

- [52] A. Katritzky, H. He ve K. J. Suzuki, "N-Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Amides," *J. Org. Chem.*, **65**, 8210, 2000.
- [53] A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh ve H. He, "Regiospecific C-Acylation of Pyrroles and Indoles Using N-Acylbenzotriazoles," *J. Org. Chem*, **68**, 5720-5723, 2003.
- [54] A. Katritzky, K. Suzuki ve S. Singh, "C-Acylation of 2-Methylfuran and Thiophene using N-Acylbenzotriazoles," *Croat. Chim. Acta*, **77**, 175-178, 2004.
- [55] A. Katritzky ve A. Pastor, "Synthesis of β -Dicarbonyl Compounds Using 1-Acylbenzotriazoles as Regioselective C-Acylating Reagents," *J. Org. Chem.*, **65**, 3679-3682, 2000.
- [56] X. Wang ve Y. Zhang, "Formation of 1,2-diketones by samarium diiodide promoted reaction of N-acylbenzotriazoles," *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5431-5433, 2002.
- [57] A. R. Katritzky, A. Pastor ve M. V. Voronkov, "An efficient general synthesis of 1-(benzotriazol-1-yl)alkyl esters," *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 777- 781 , 1999.
- [58] P. Purygin ve S. Pan'kov, "N-cyanoazoles in the syhthesis of carboxylic acid amides.," *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **32**(6), 903-905, 1996.
- [59] T. H. Fife, R. Natarajan ve M. H. Werner, "Effect of the Leaving Group in the Hydrolysis of N-Acylimidazoles. The Hydroxide Ion, Water, and General Base Catalyzed Hydrolysis of N-Acyl-4(5)-nit roimidazoles," *J. Org. Chem.*, **52**(5), 741, 1987.
- [60] L. Pappalardo, "Research in the azole series. XCIX. NMR study of

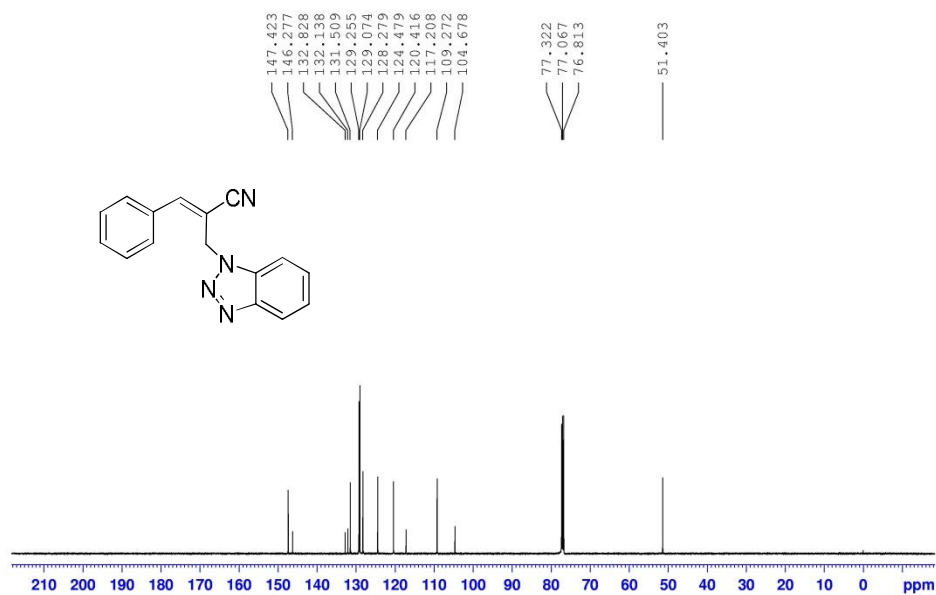
benzimidazole derivatives," *Anales de Quimica*, **71**(6), 598-602, 1975.

- [61] H. R. Jois ve H. W. Gibson, "Synthesis of 2-Cyano- 1,3-dibenzoyl-2,3-dihydrobenzimidazole:A Novel Reissert Compound from Benzimidazole," *J. Org. Chem.*, **56**(2), 1991.
- [62] V. Shah, "Studies on acetamide derivatives.Part II. Preparation, anthimicrobial and antihelmintic activity of N-arylaminoacetylbenzimidazole/sulfadiazine or sulfamethazine," *Journal of the indian Chemical Society*, **64**(11), 678-681, 1987.
- [63] G. A. Taylor, "Adducts of Diphenylketen with Aza-arenes," *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I*, 1001-1009, 1975.

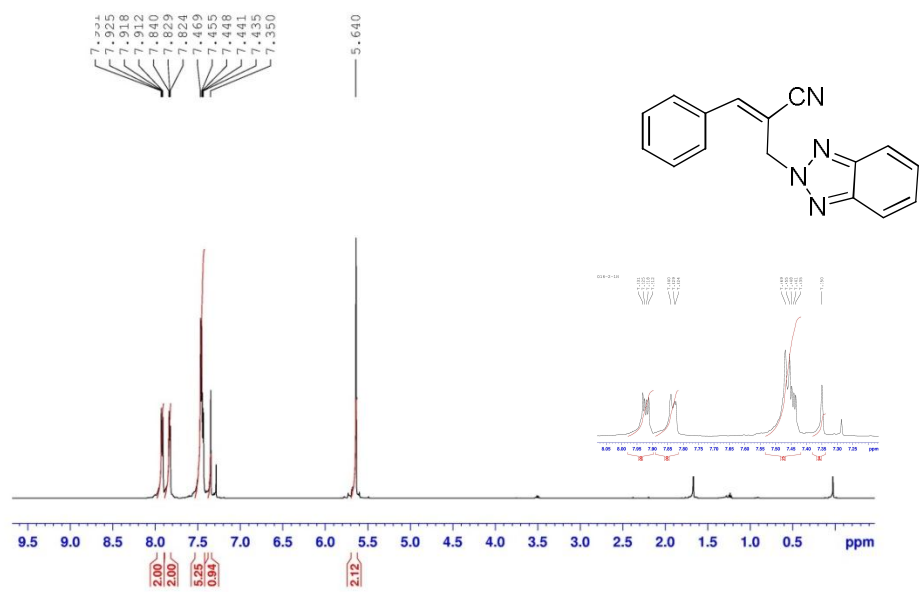
EK-1



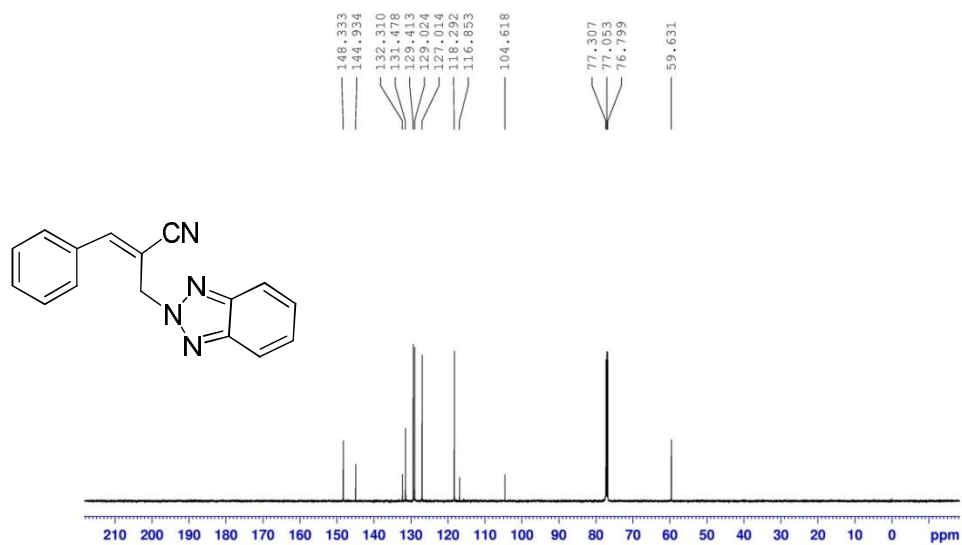
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-fenilakrilonitril (28a)



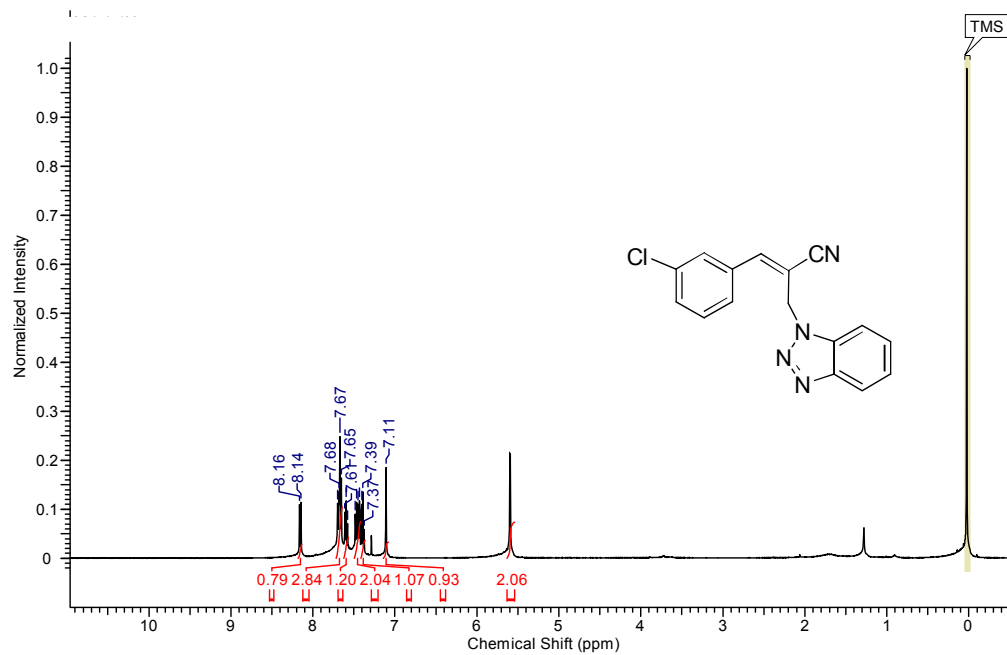
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-fenilakrilonitril (28a)



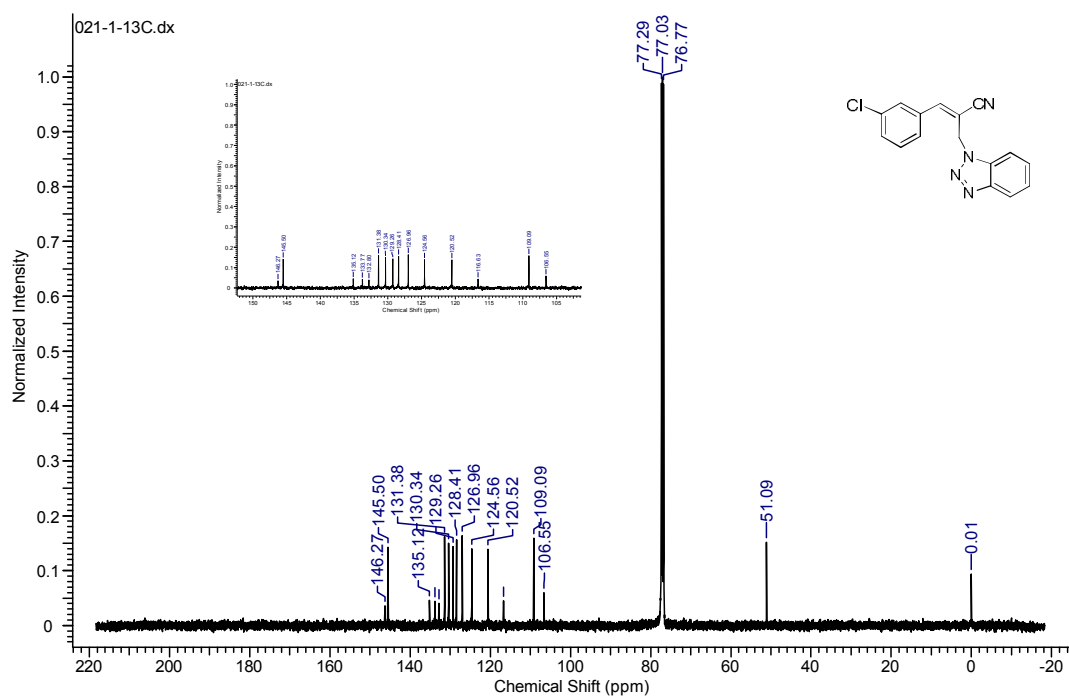
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-2-il)metil)-3-fenilakrilonitril (29a)



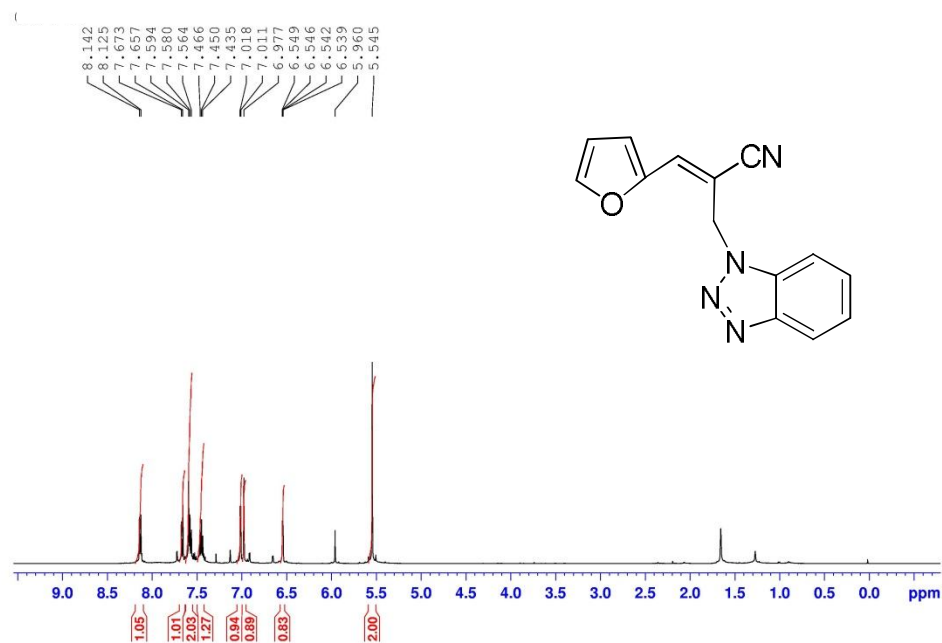
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-2-il)metil)-3-fenilakrilonitril (29a)



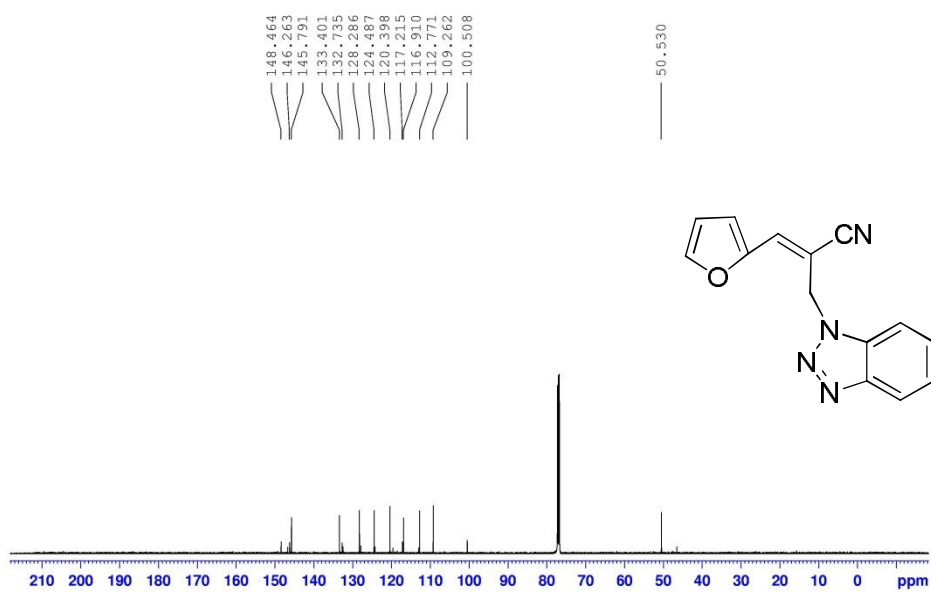
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-(3-klorofenil)akrilonitril (28b)



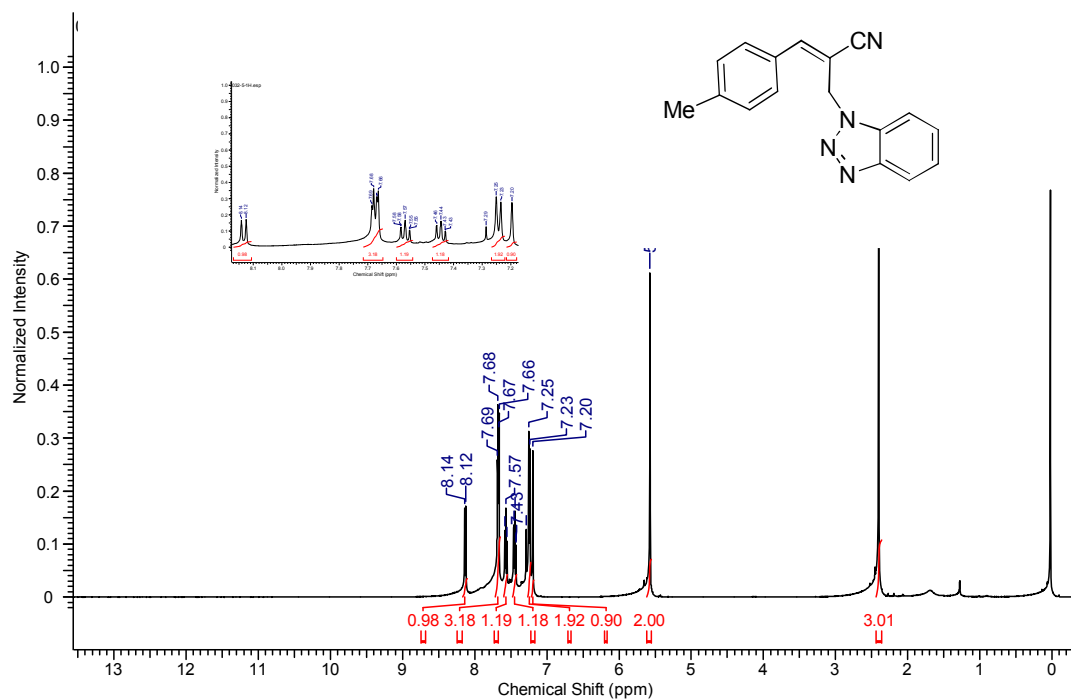
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-(3-klorofenil)akrilonitril (28b)



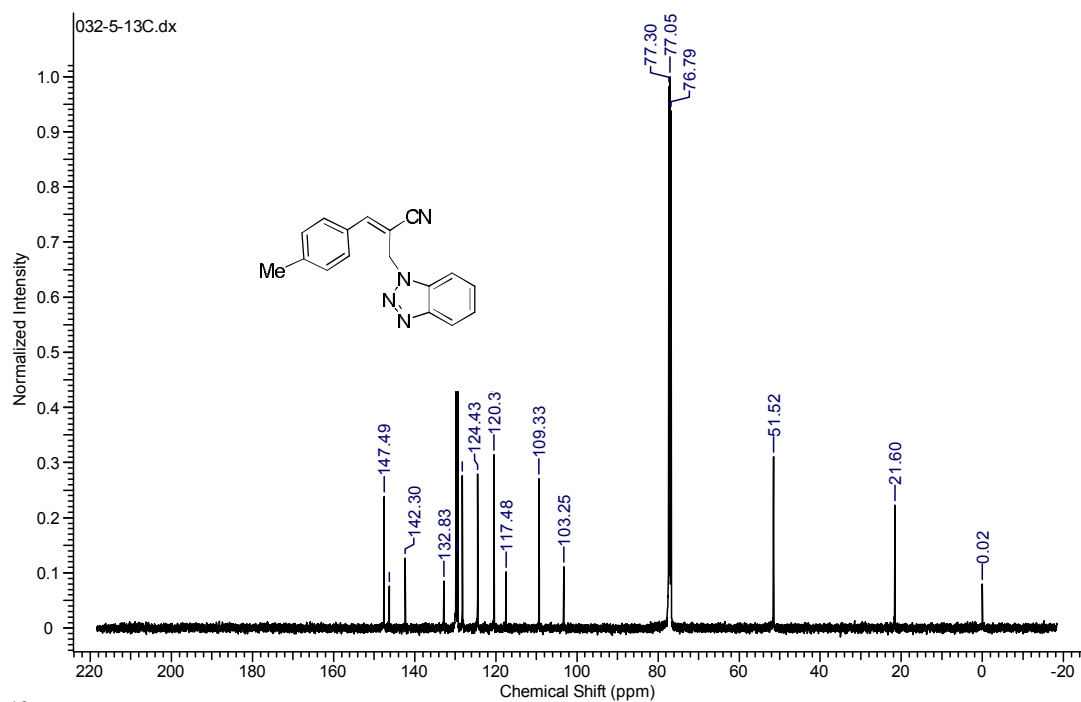
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(furan-2-yl)acrylonitrile (28c)



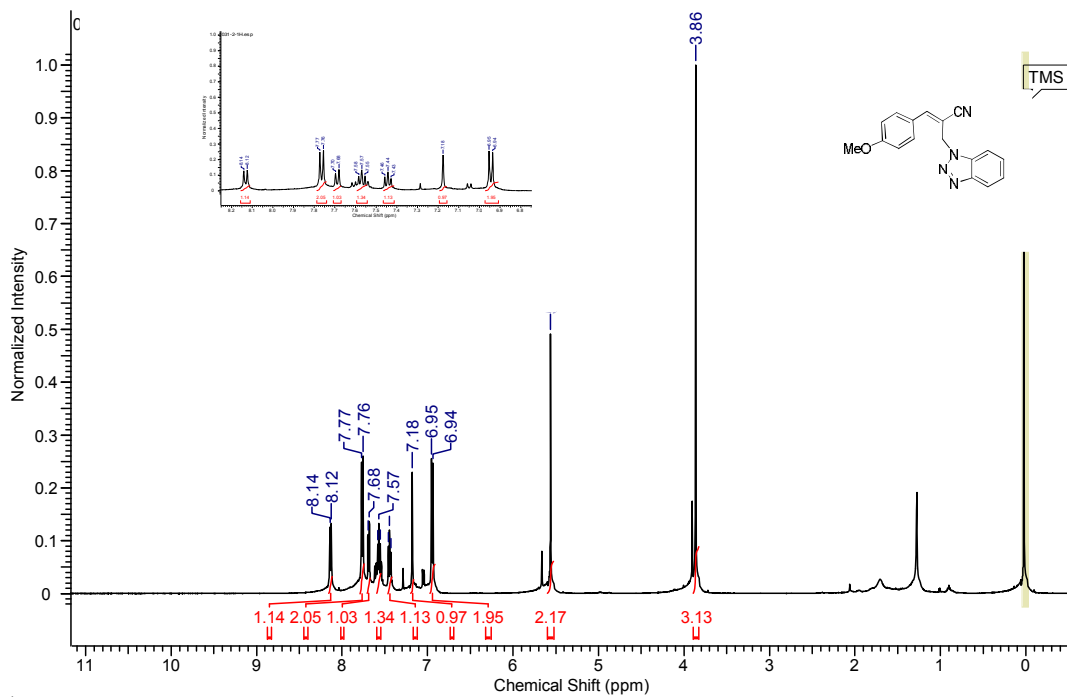
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(furan-2-yl)acrylonitrile (28c)



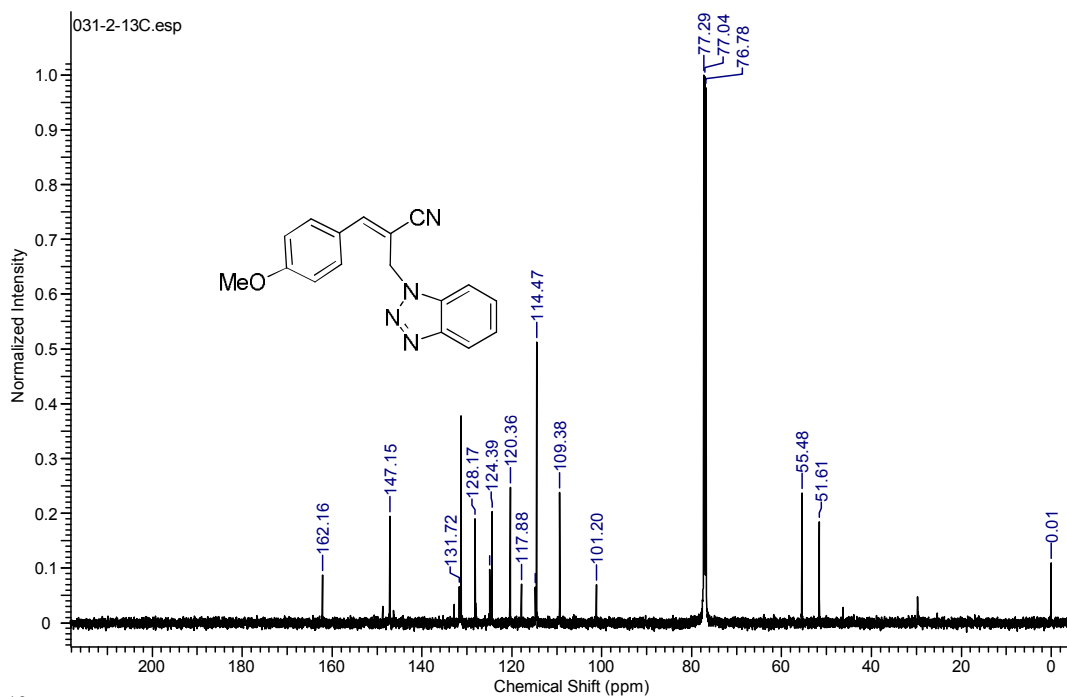
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile (28d)



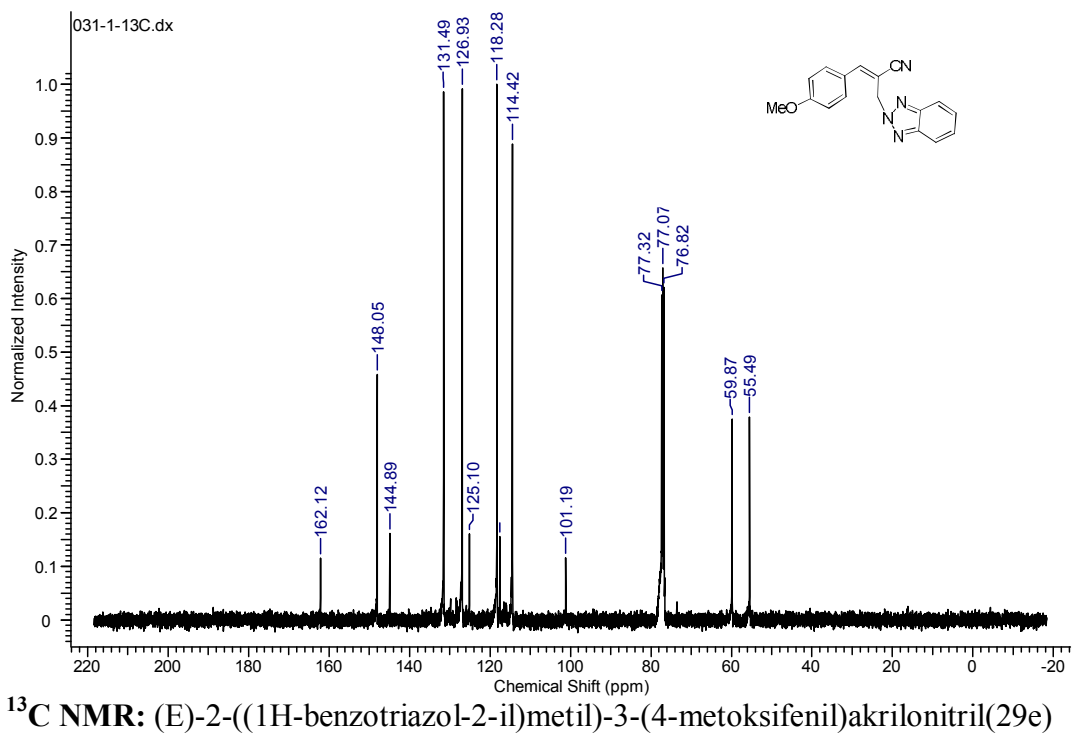
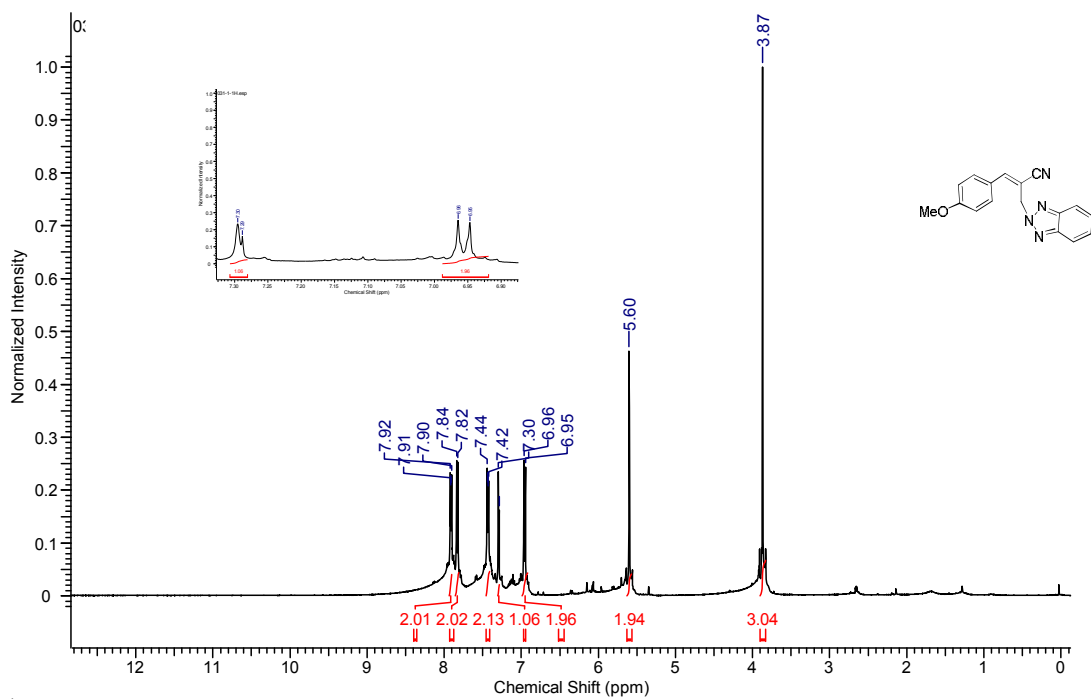
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile (28d)

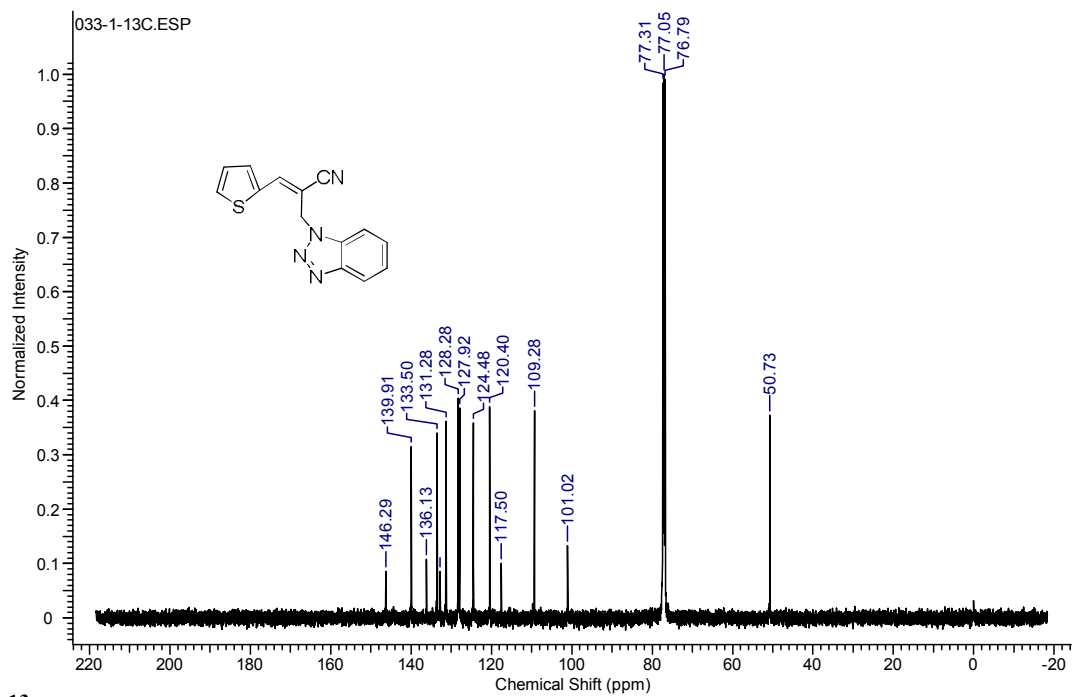
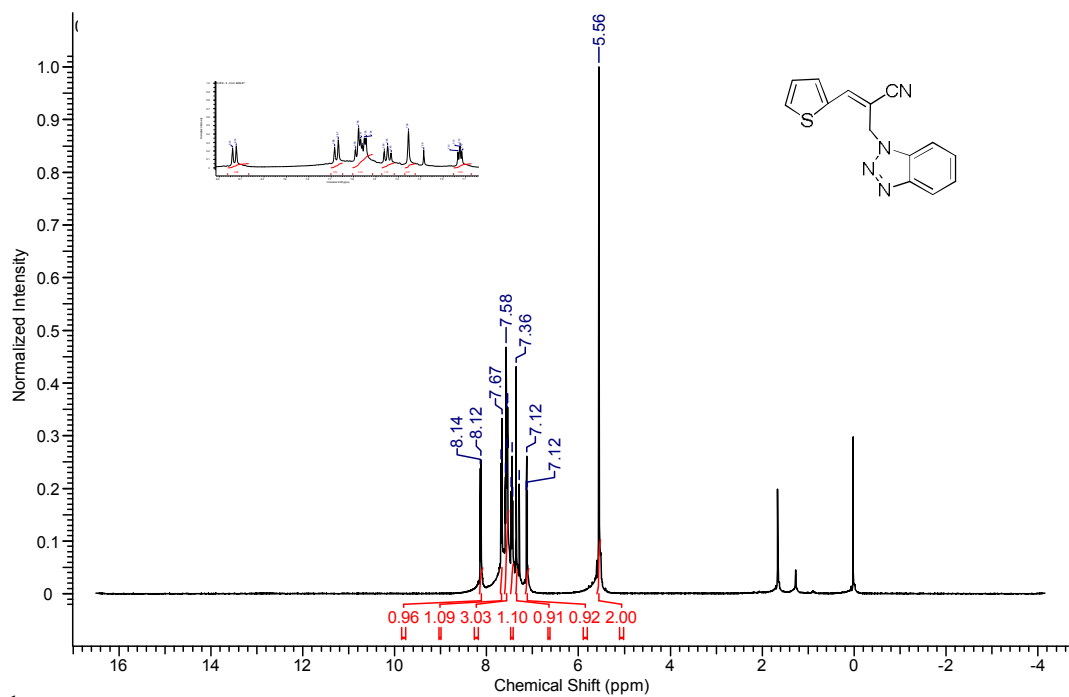


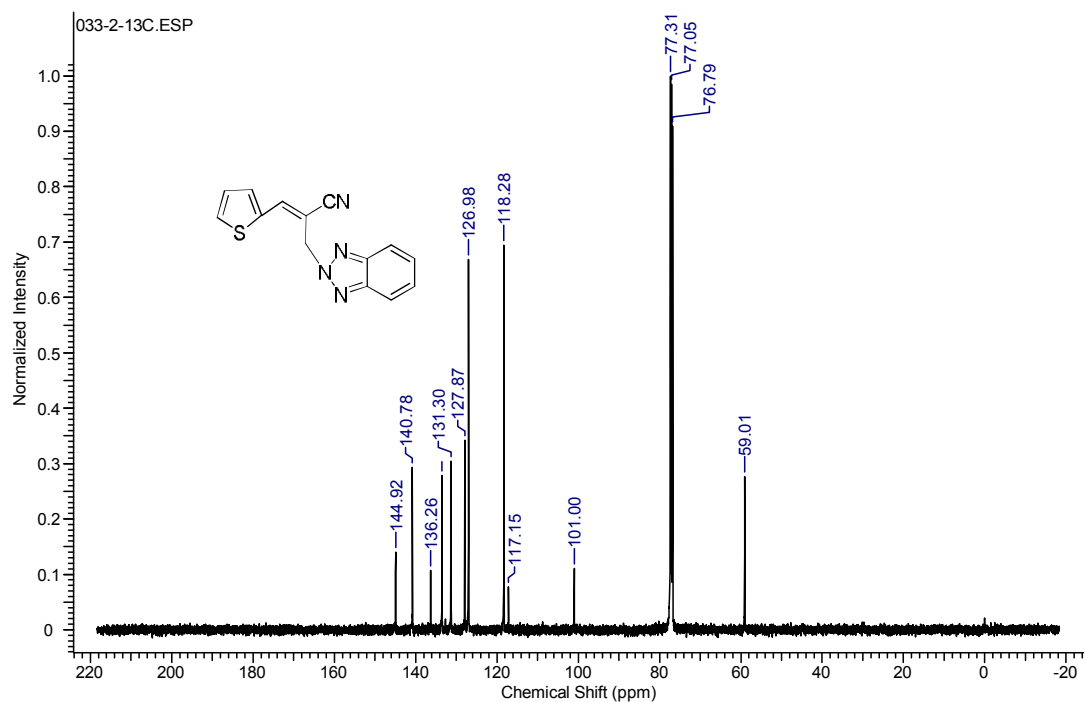
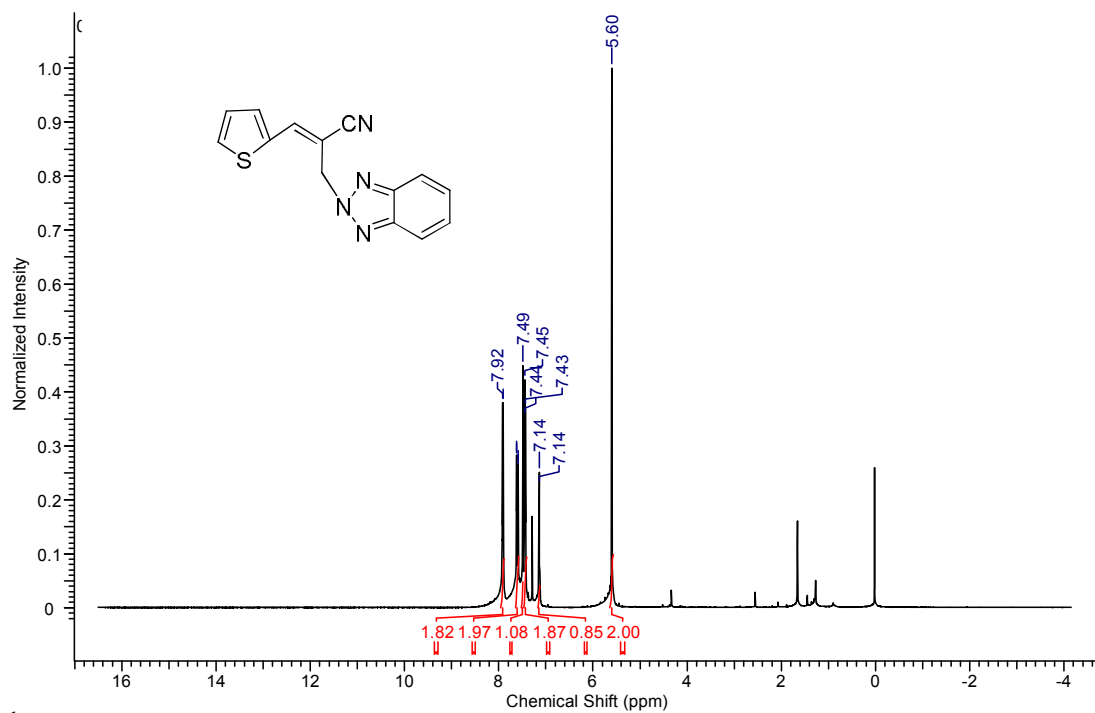
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril(28e)

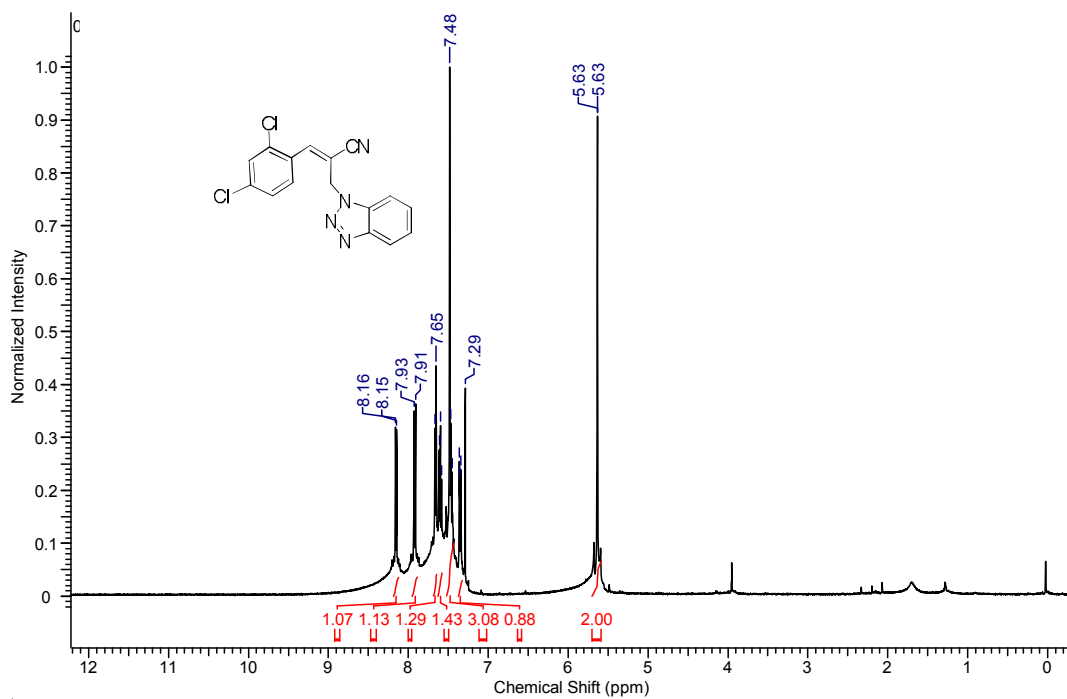


¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril(28e)

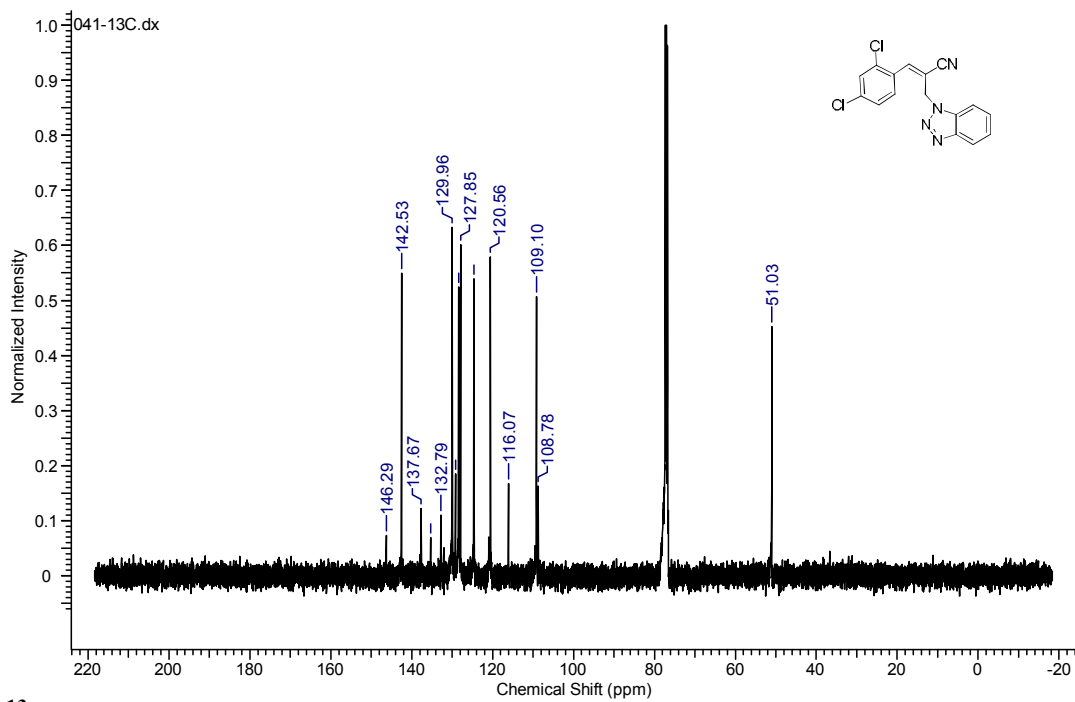




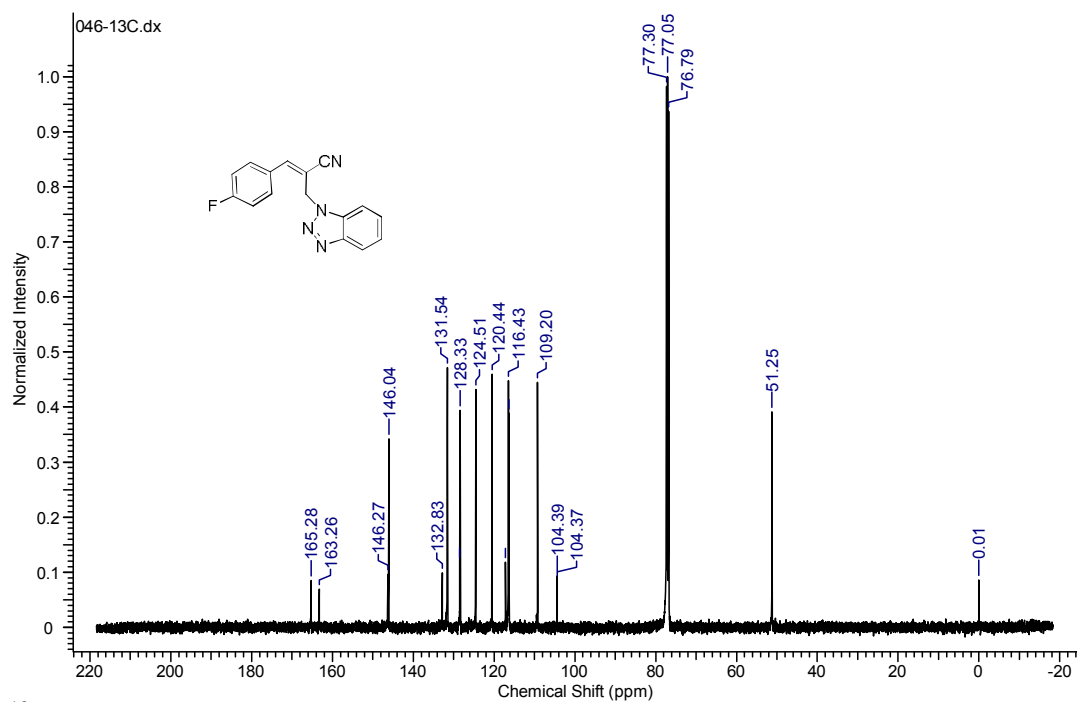
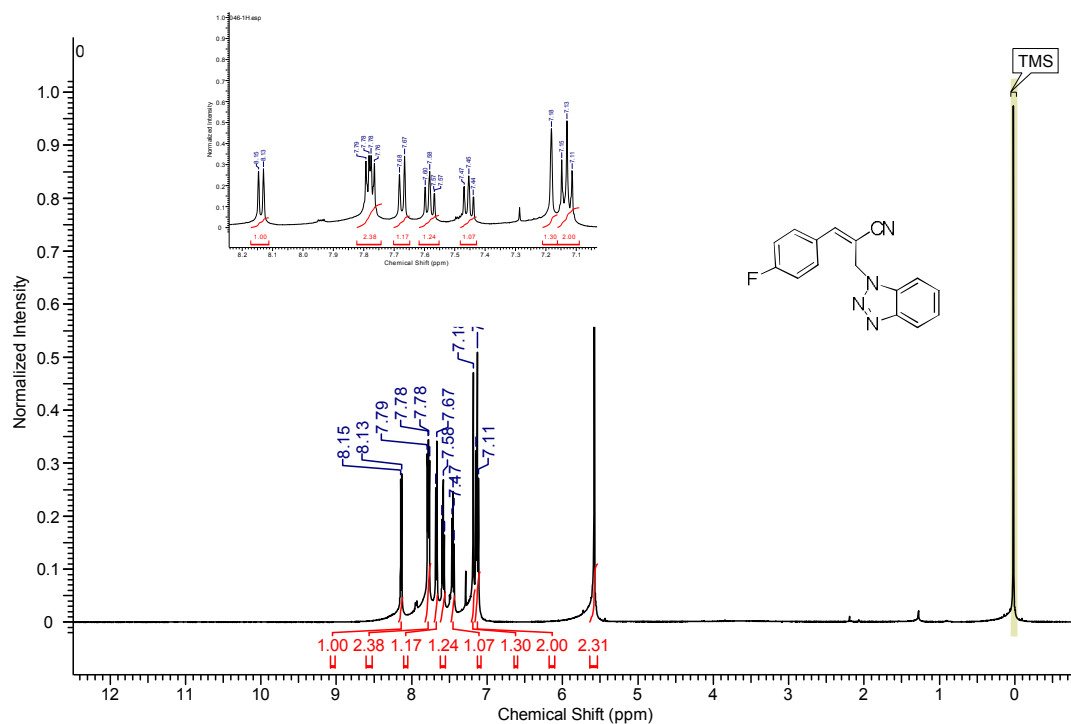


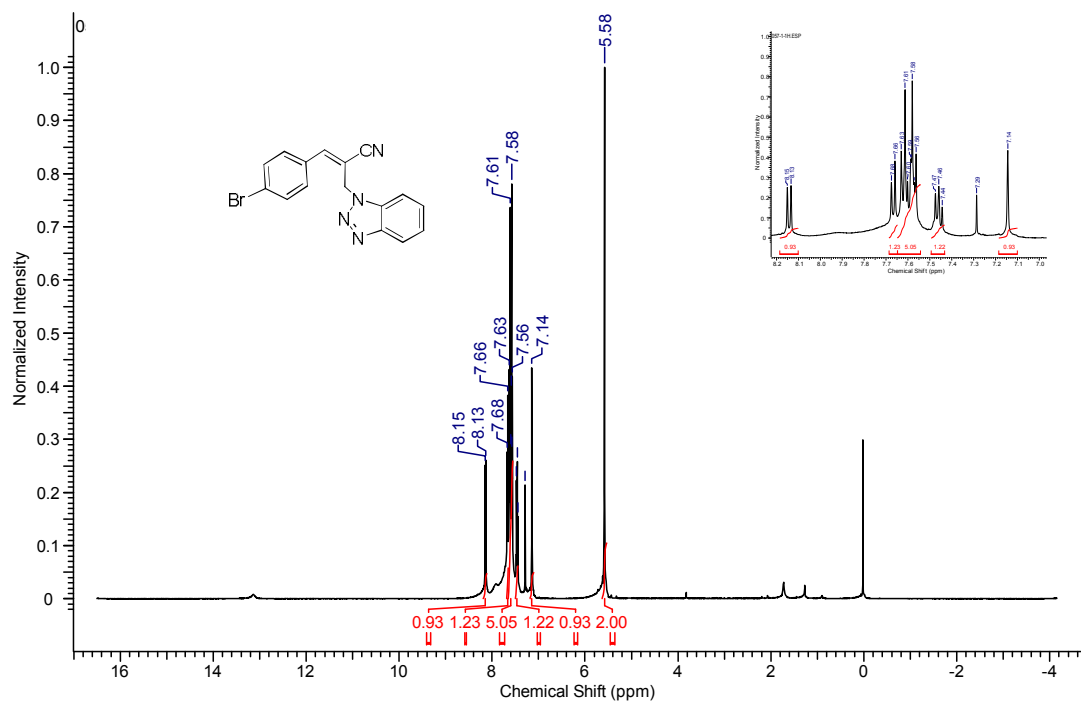


(28g)

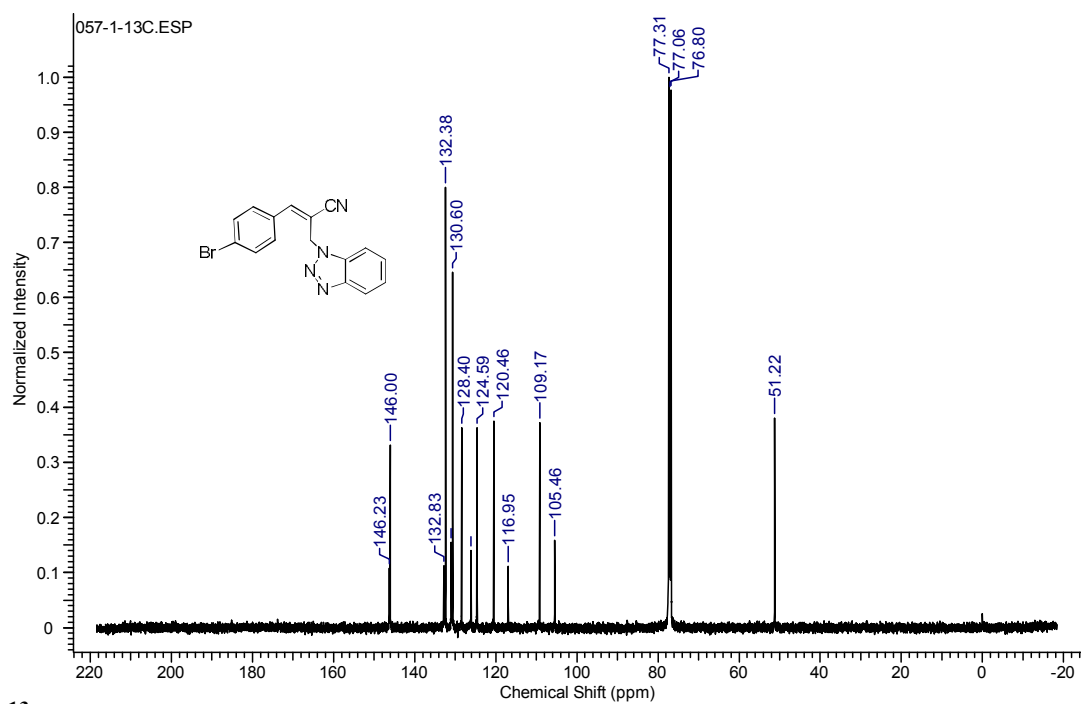


(28g)

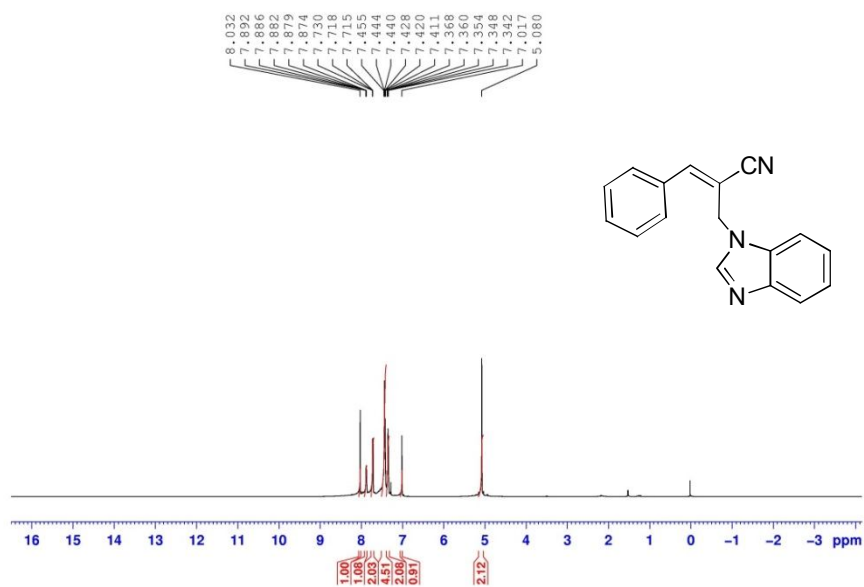




¹H NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(4-bromophenyl)acrylonitrile (28i)

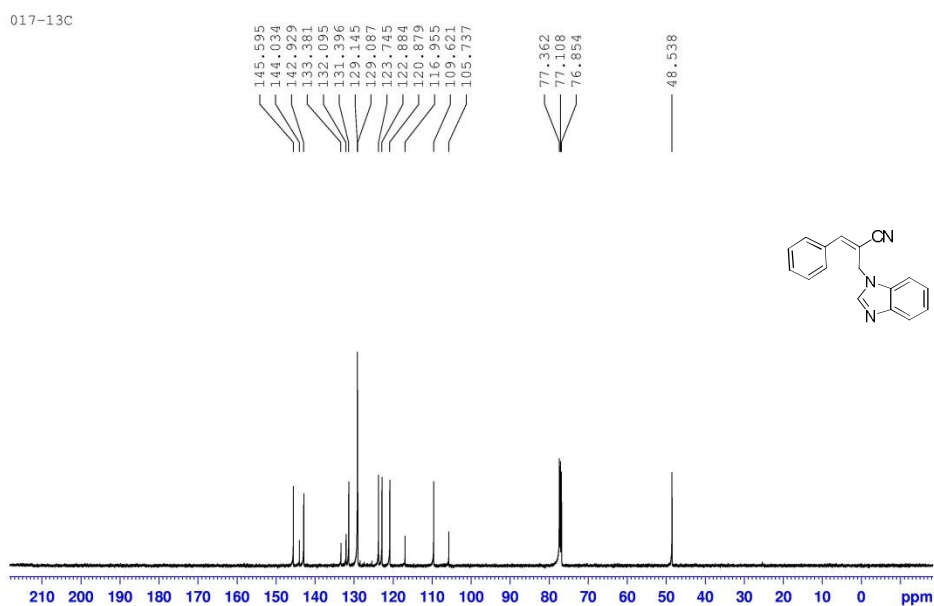


¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(4-bromophenyl)acrylonitrile (28i)

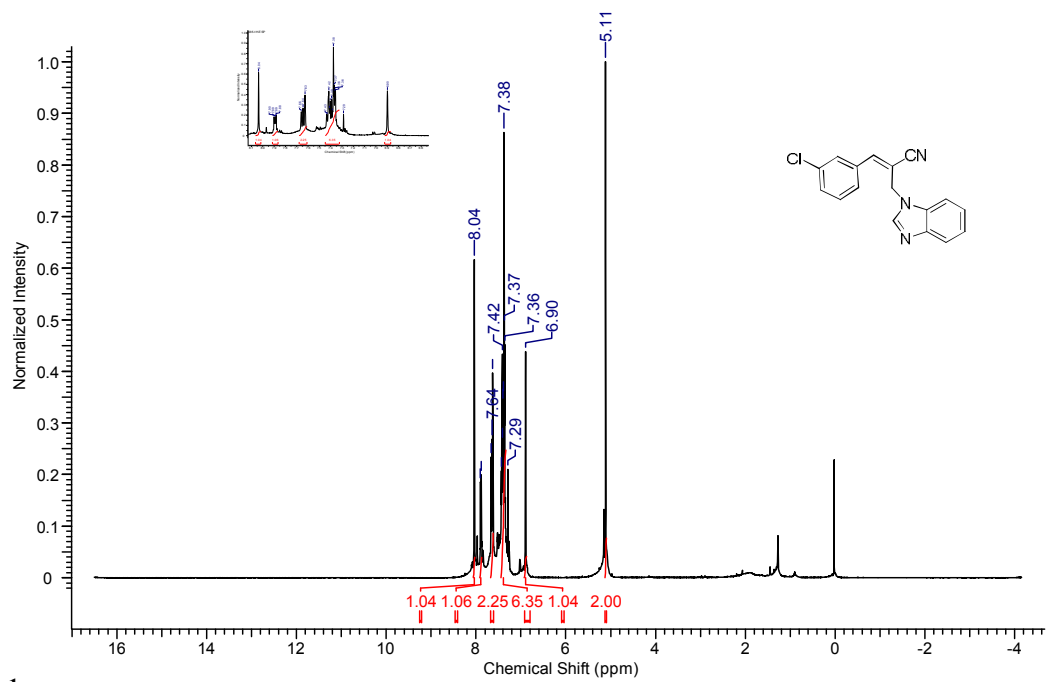


5.3.

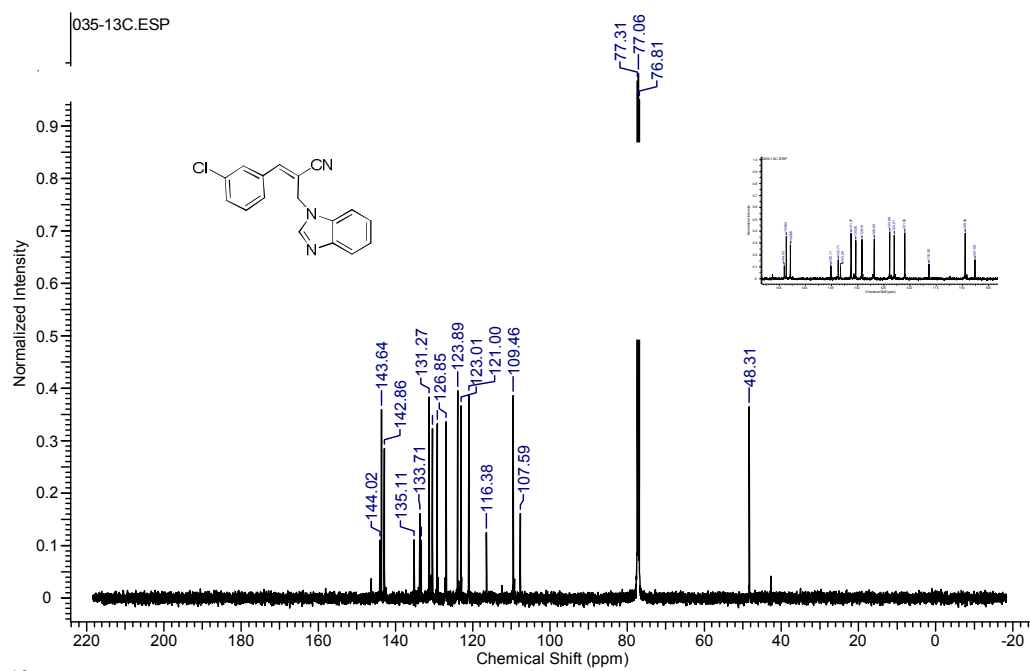
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilonitril (31a)



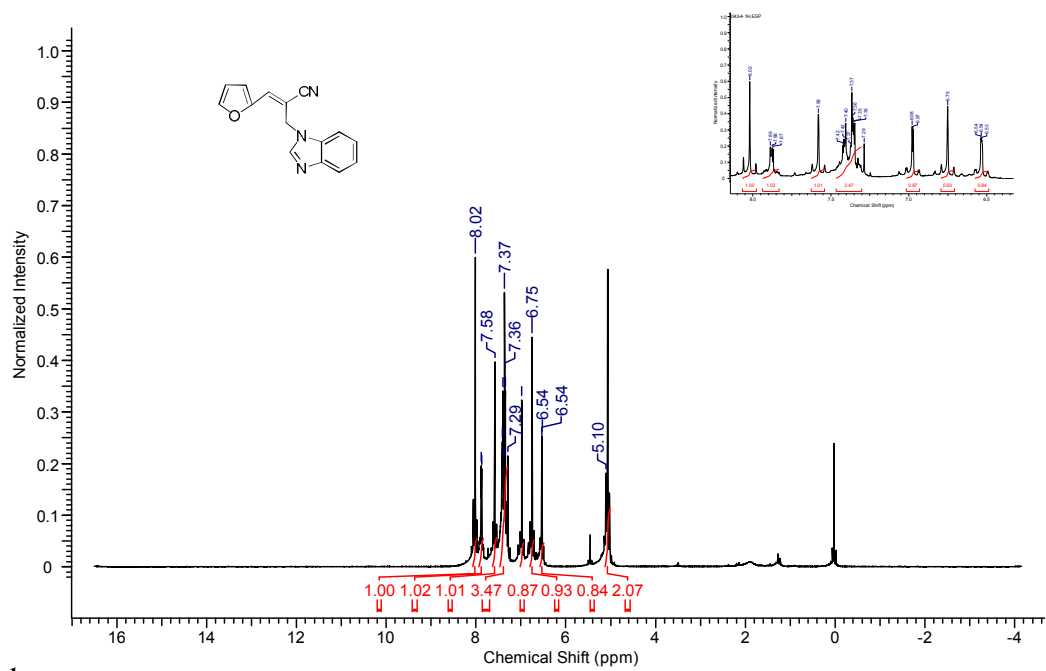
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilonitril (31a)



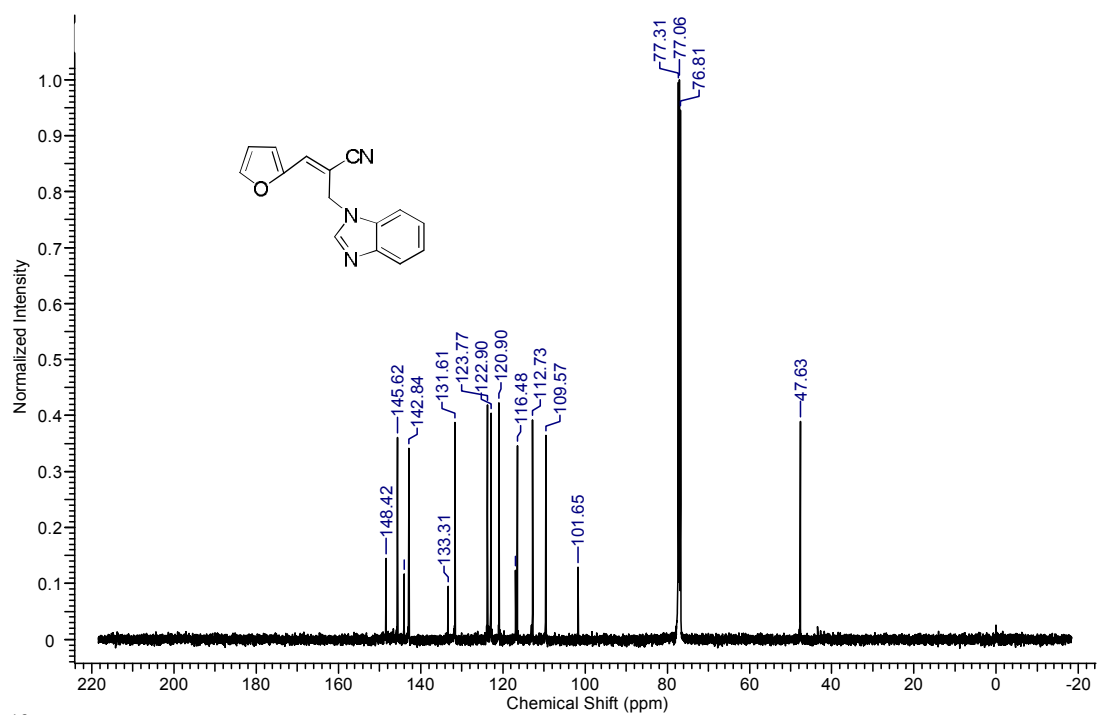
(31b)



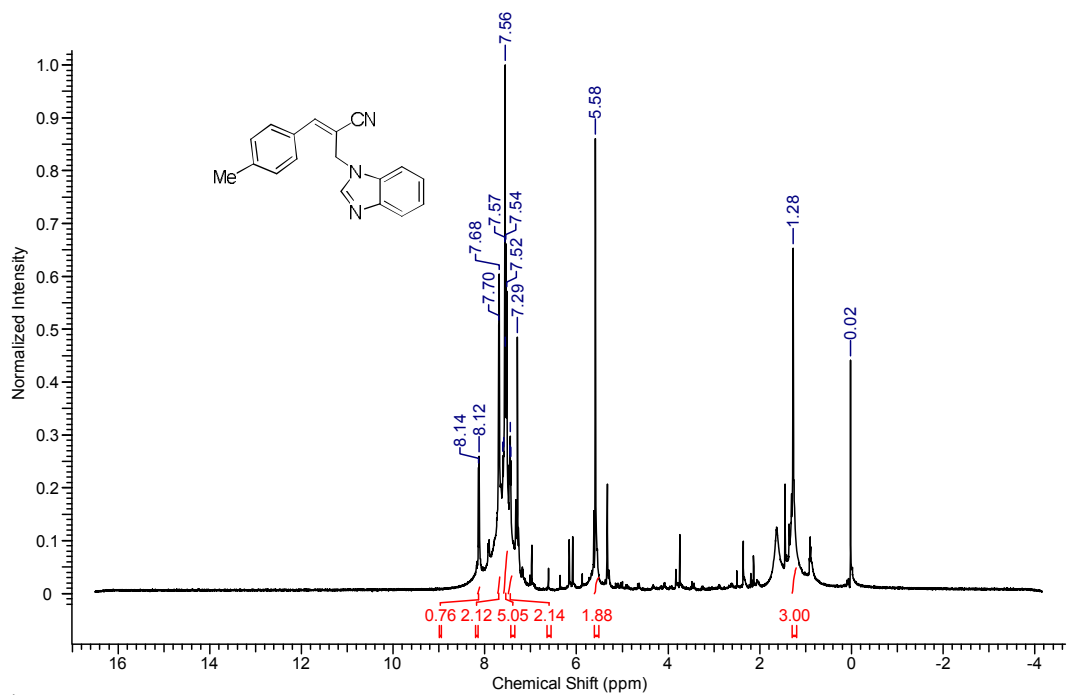
(31b)



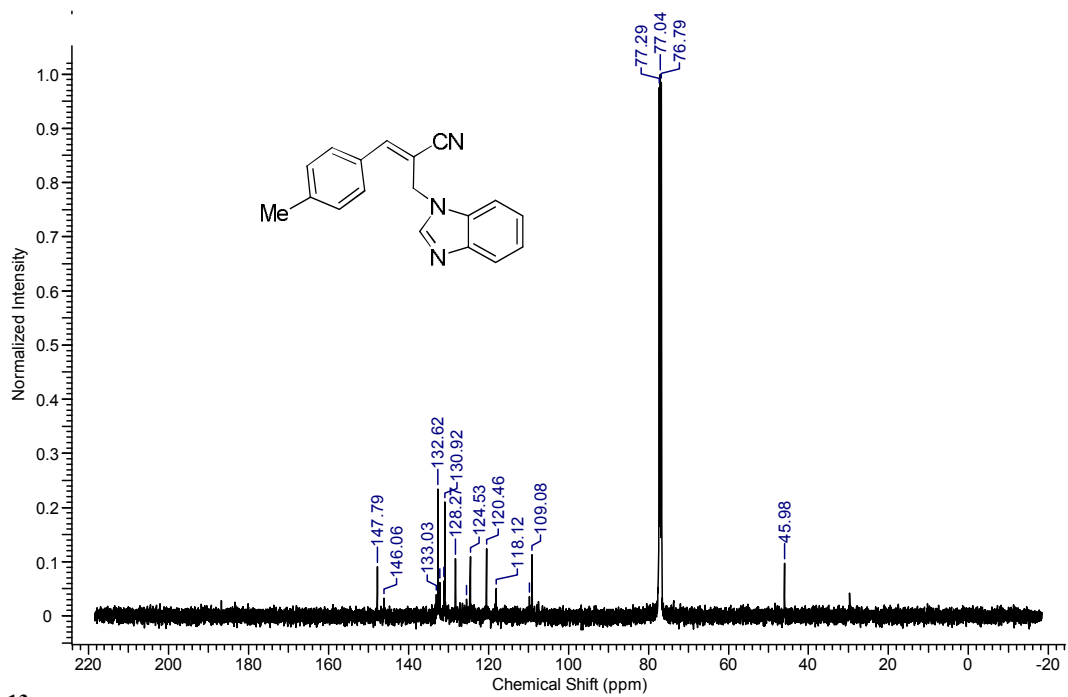
¹H NMR: ((E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(furan-2-il)akrilonitril (31c)



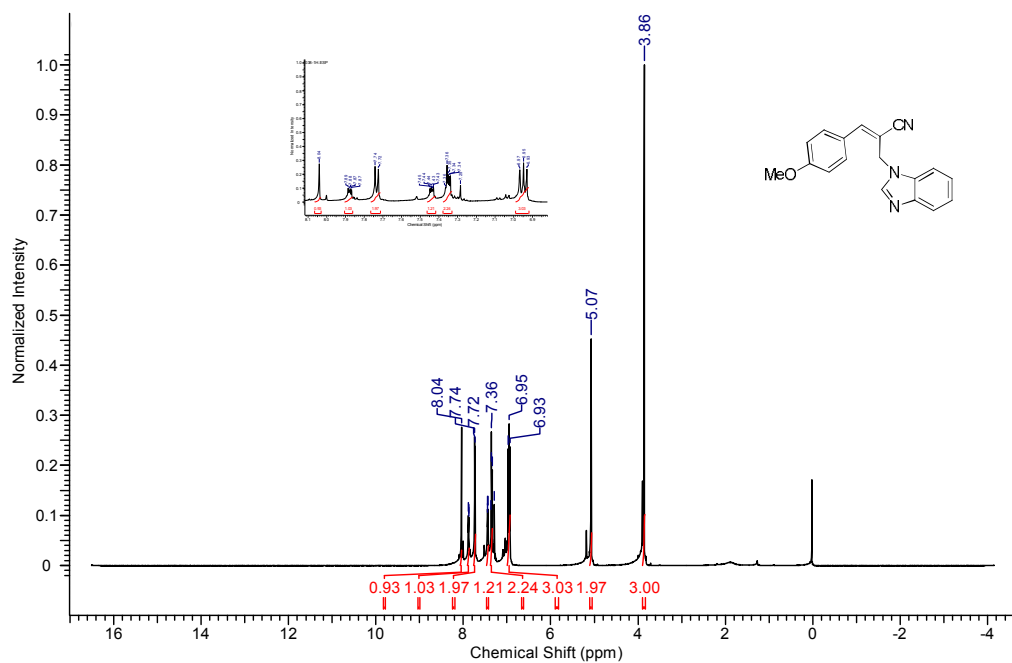
¹³C NMR: ((E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(furan-2-il)akrilonitril (31c)



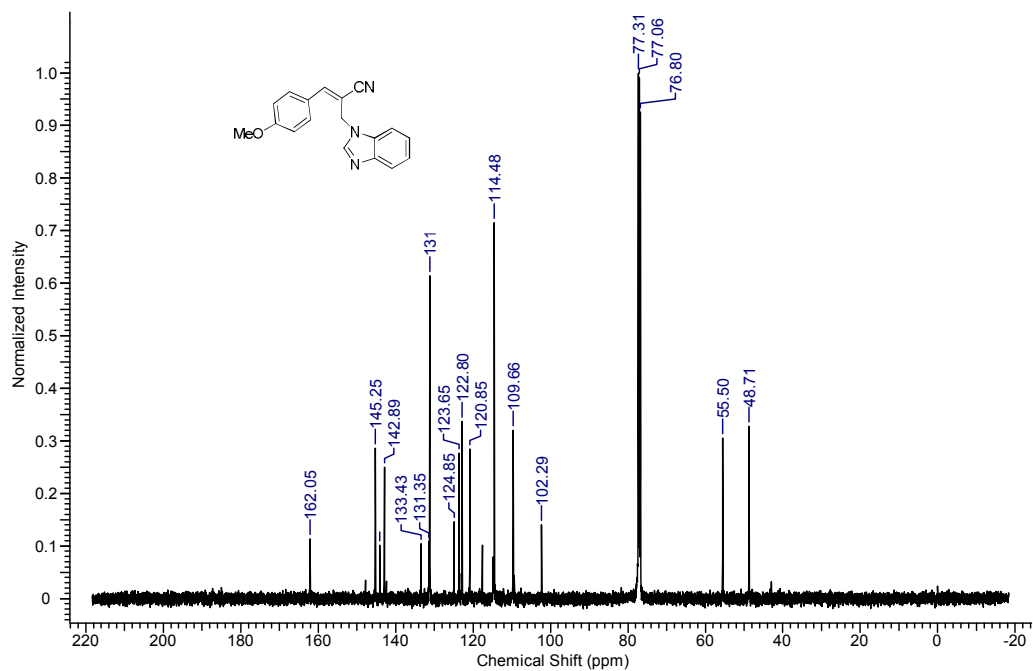
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile (31d)



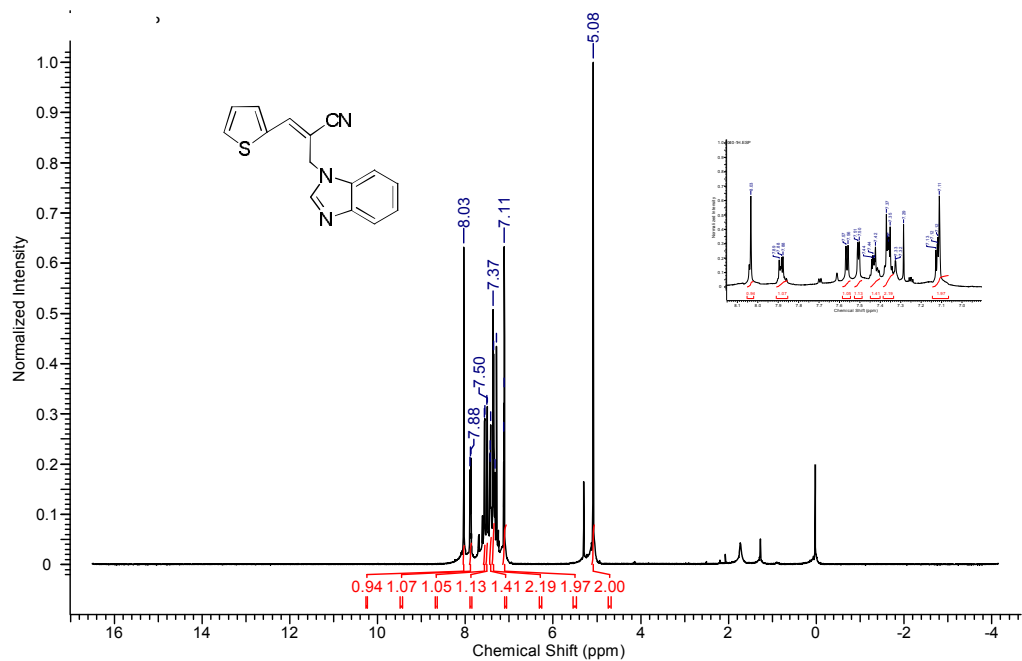
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile (31d)



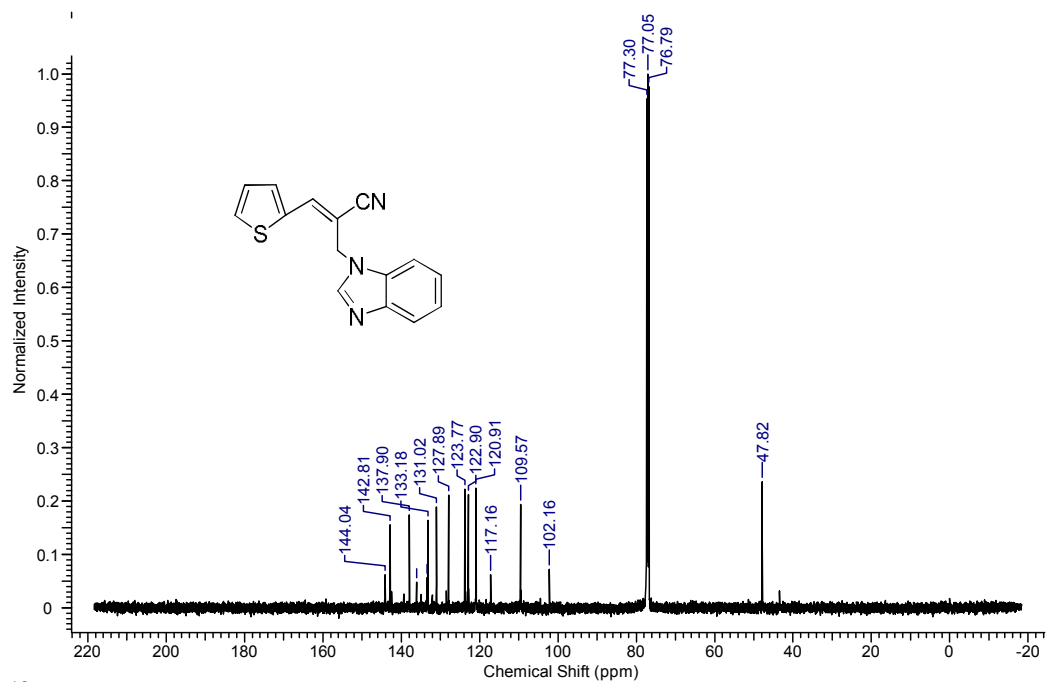
¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril (31e)



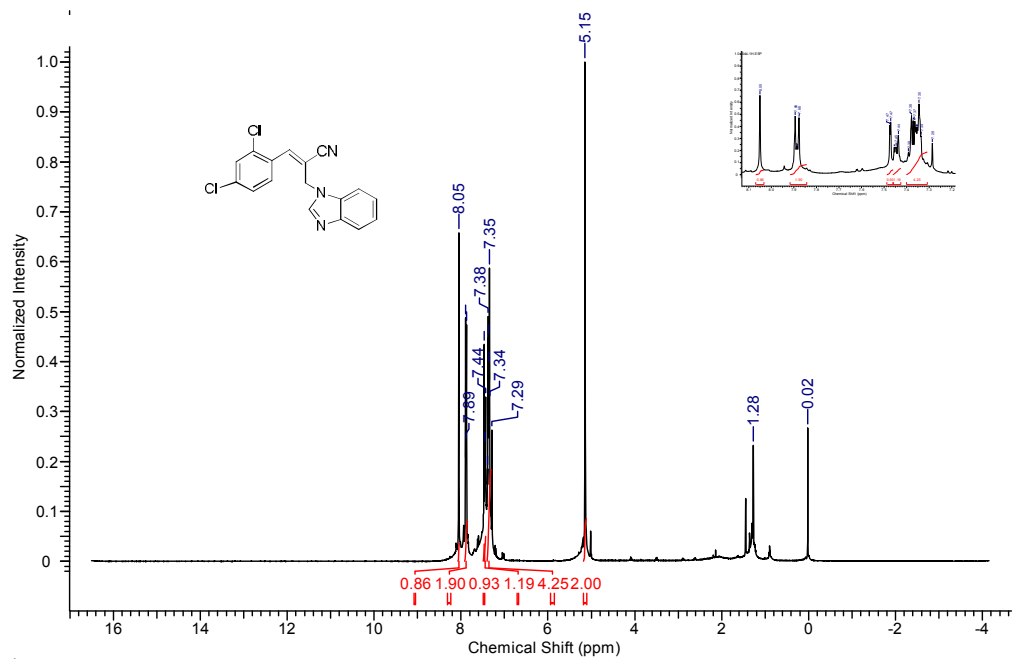
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril (31e)



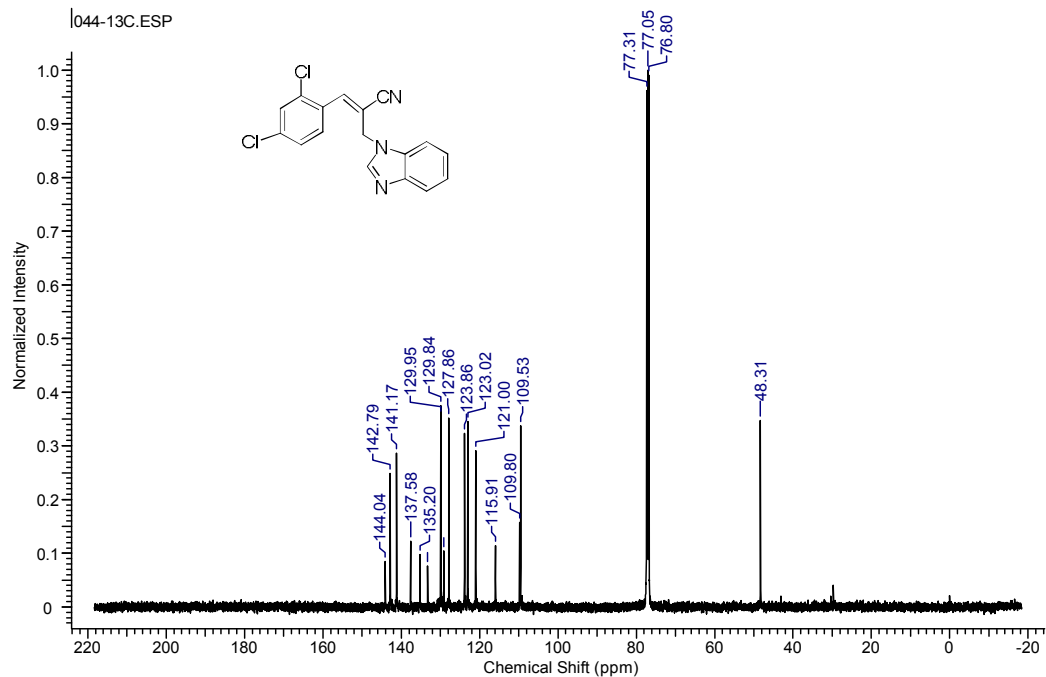
**¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril
(31f)**



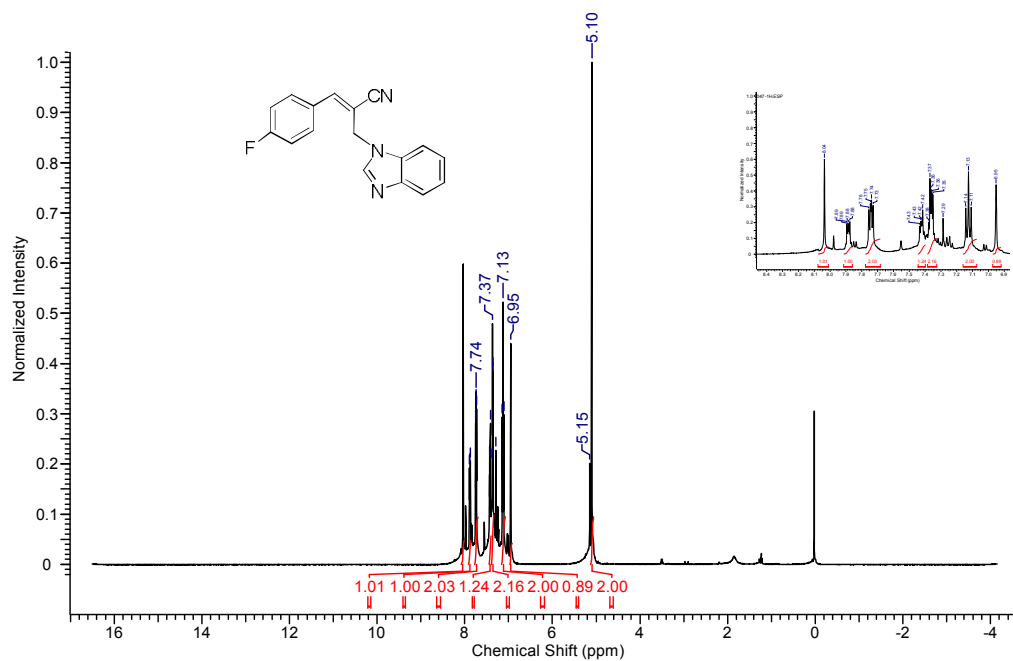
**¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril
(31f)**



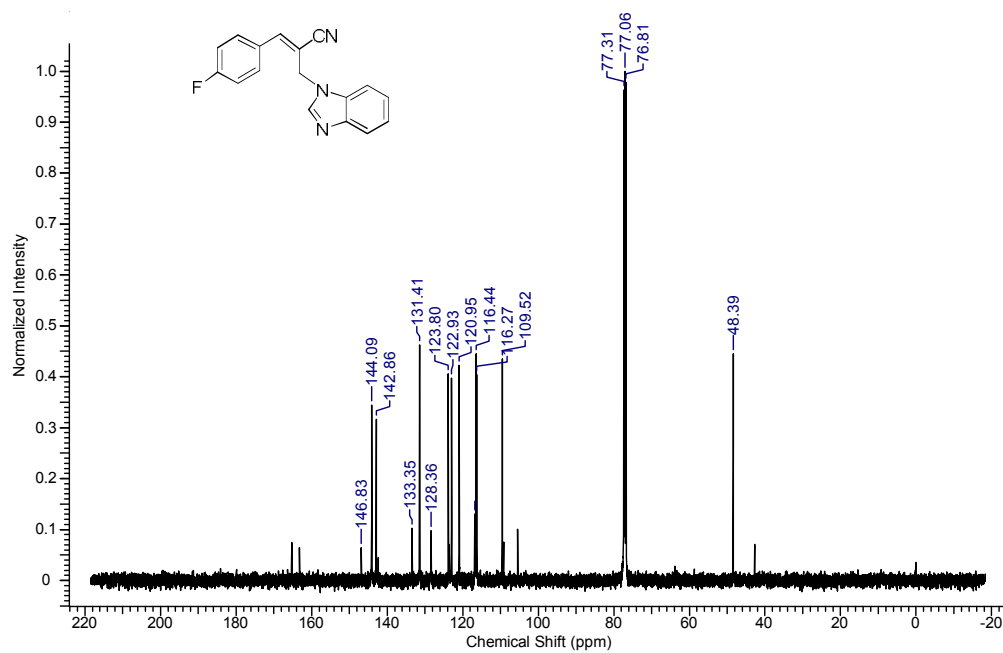
(31g)



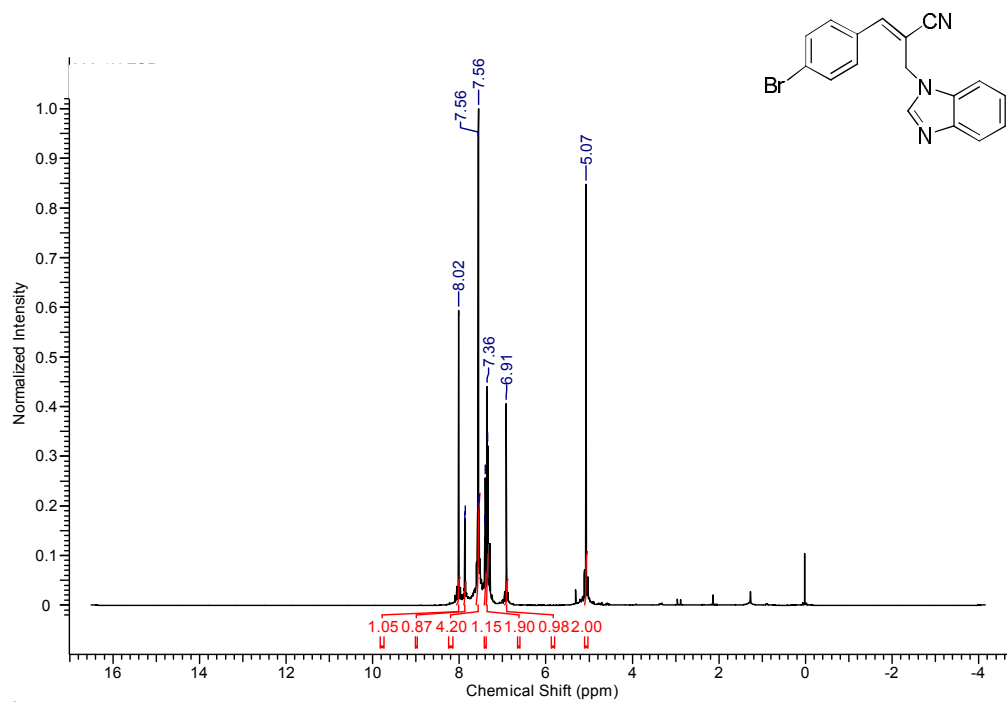
(31g)



¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilonitril (31h)

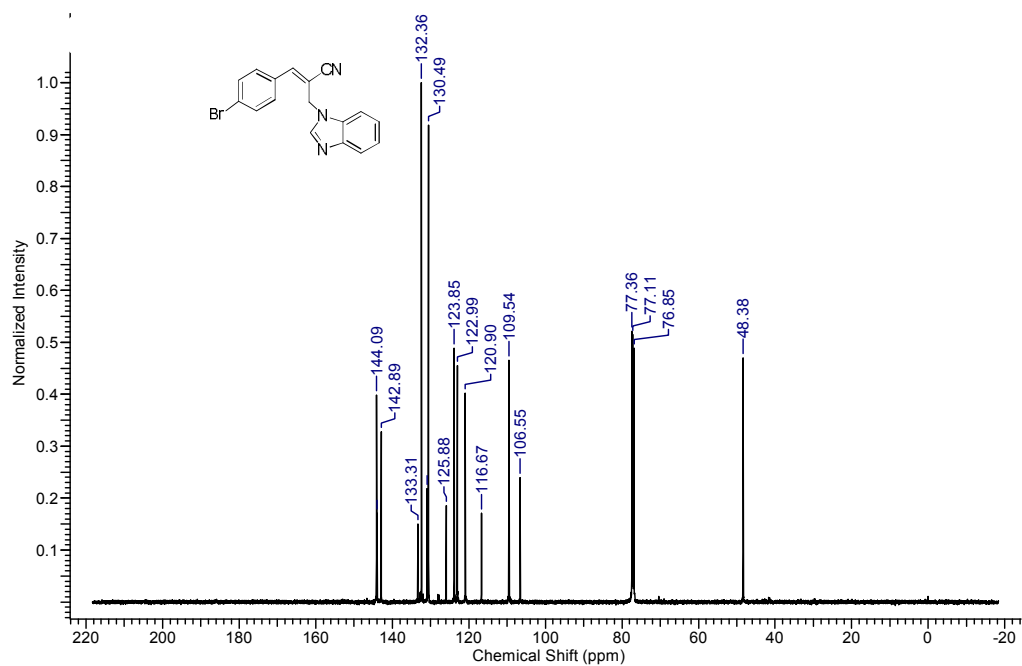


¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilonitril (31h)



¹H NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-bromofenil)akrilonitril

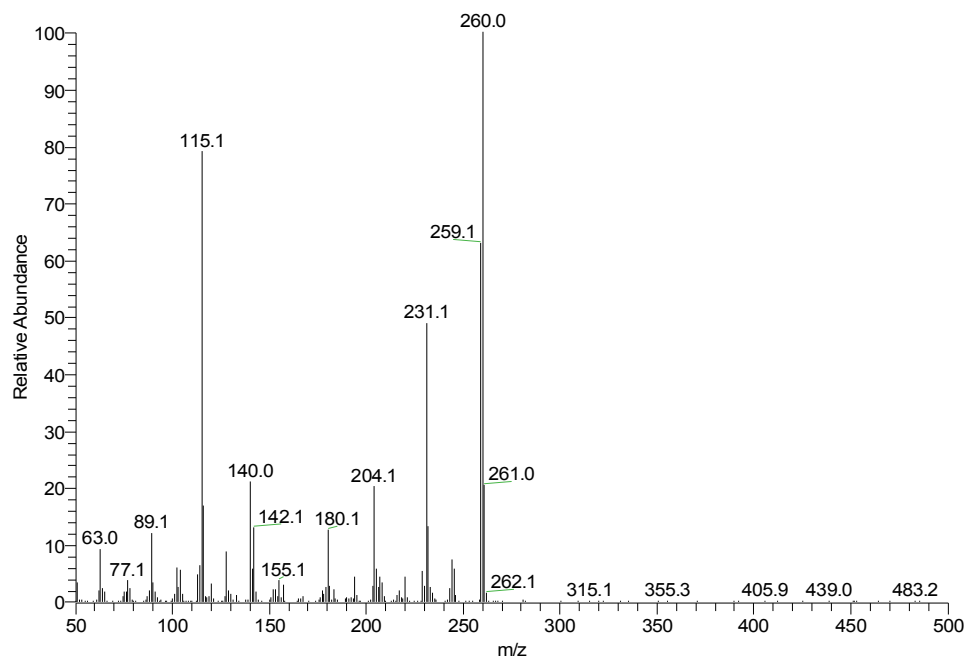
(31i)



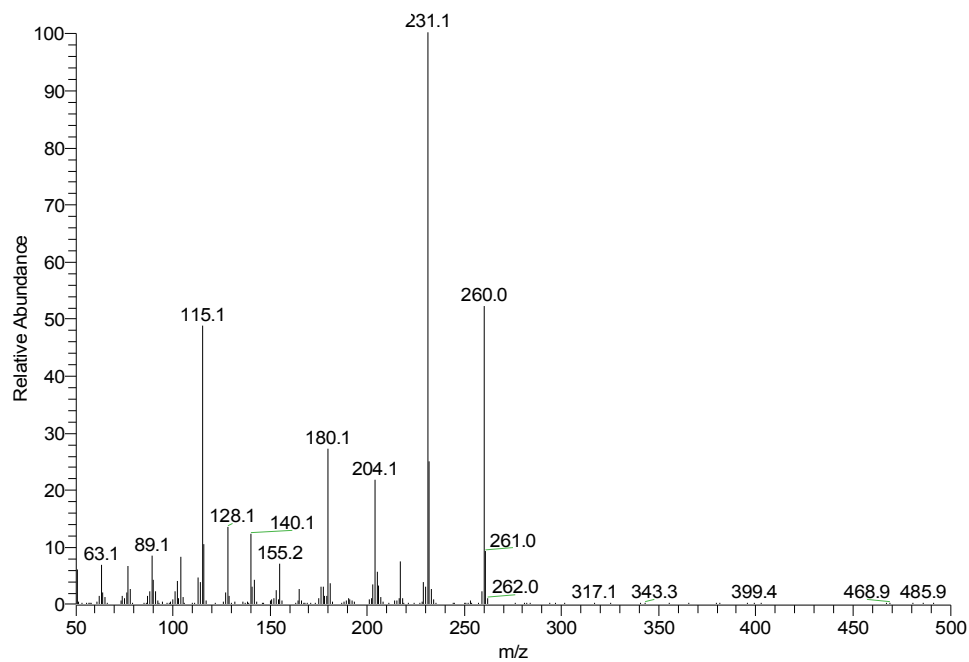
¹³C NMR: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-bromofenil)akrilonitril

(31i)

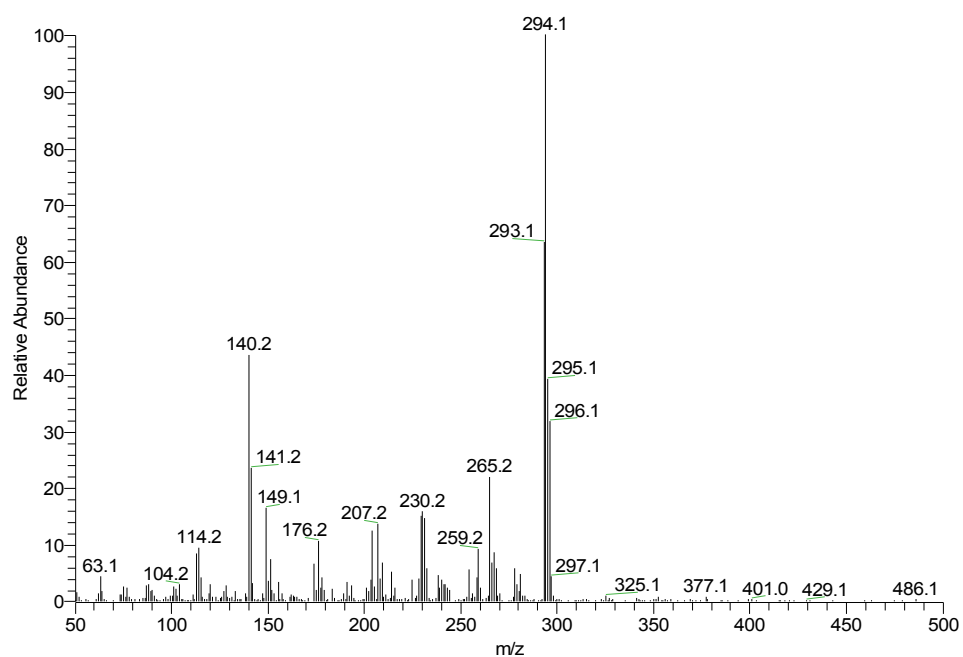
EK-2



MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-fenilakrilonitril (28a)

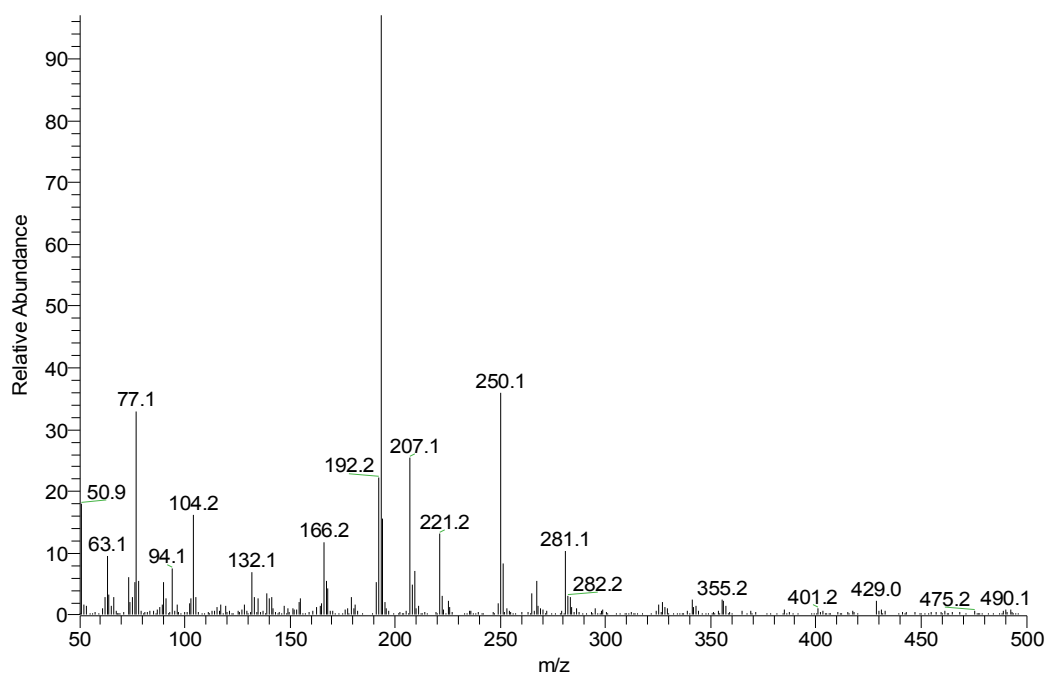


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-2-il)metil)-3-fenilakrilonitril (29a)

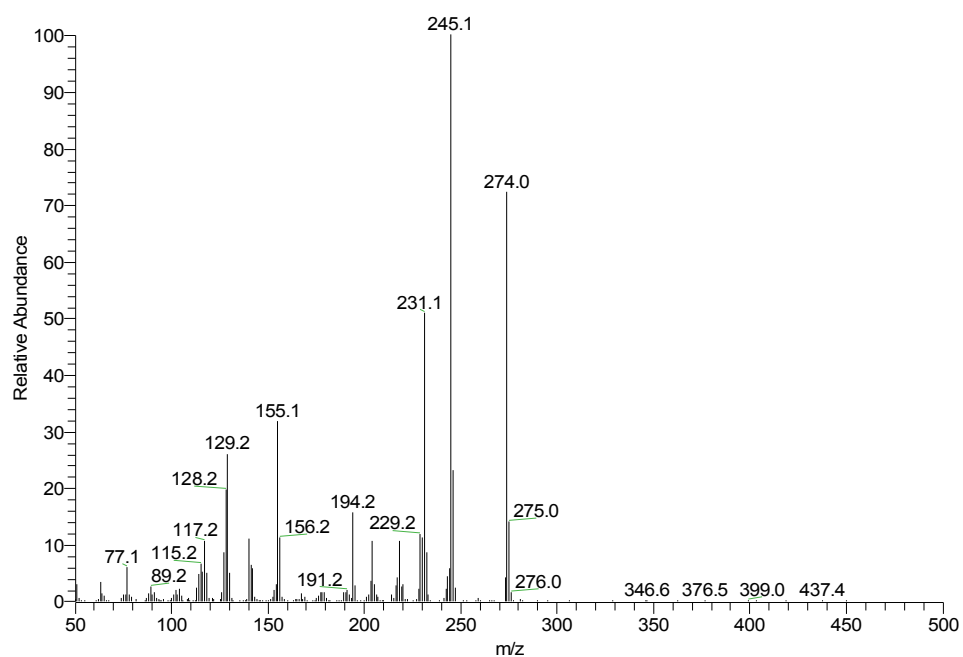


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(3-chlorophenyl)acrylonitril (28b)

O23-1 #2457 RT: 24.60 AV: 1 NL: 1.21E5
T: + c.Full ms f 50.00-500.001

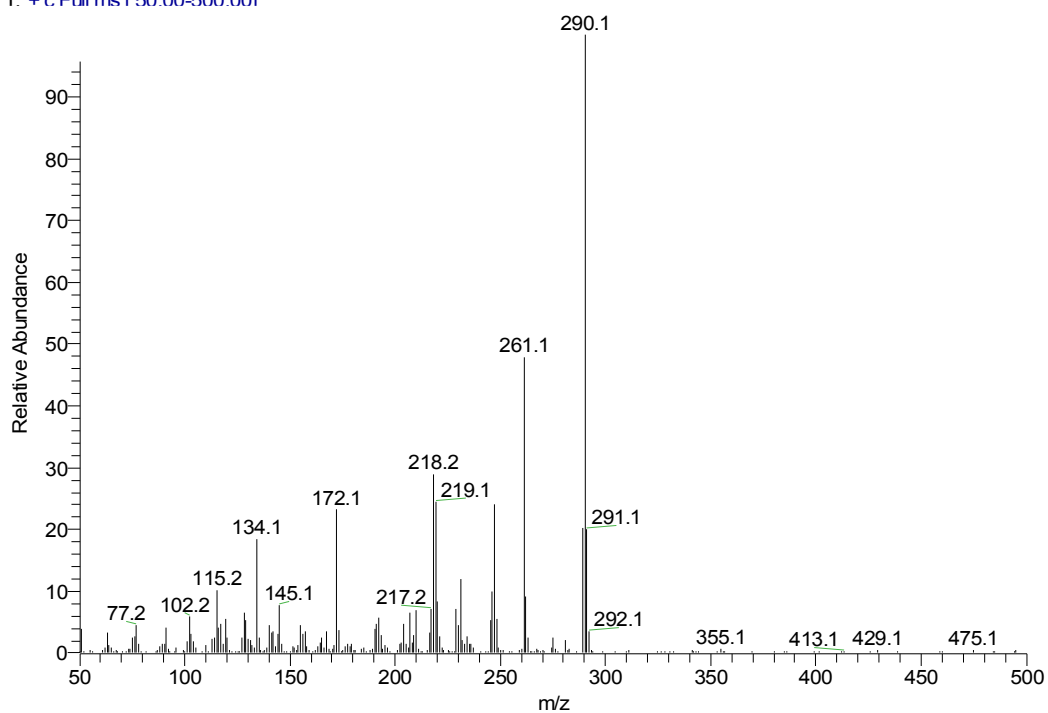


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(furan-2-yl)acrylonitril (28c)

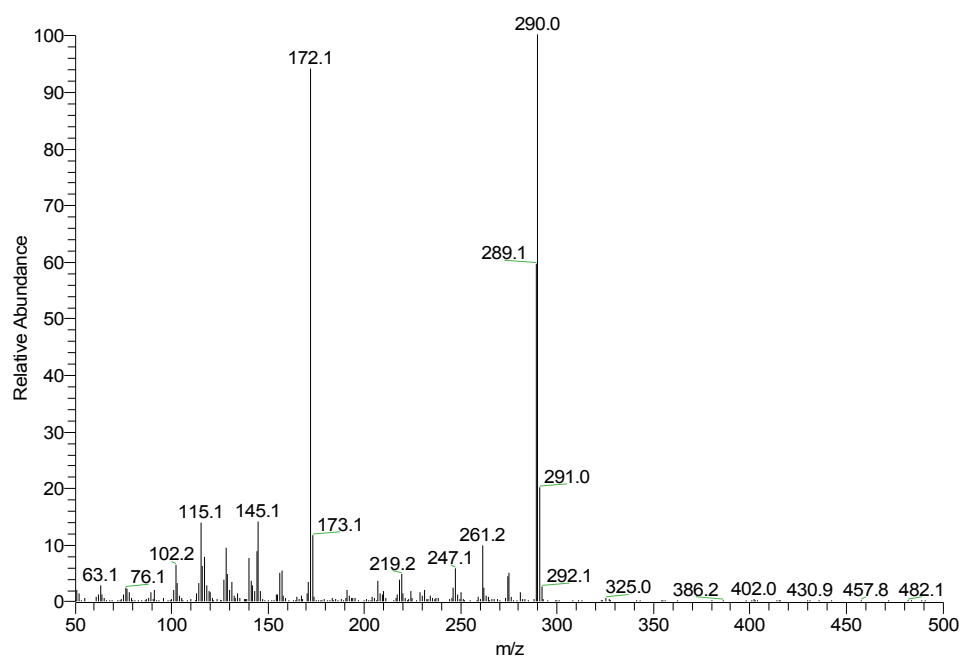


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(p-tolyl)akrilonitril(28d)

O31-2 #3052 RT: 29.08 AV: 1 NL: 1.72E6
T: + c.Full ms f 50.00-500.00f

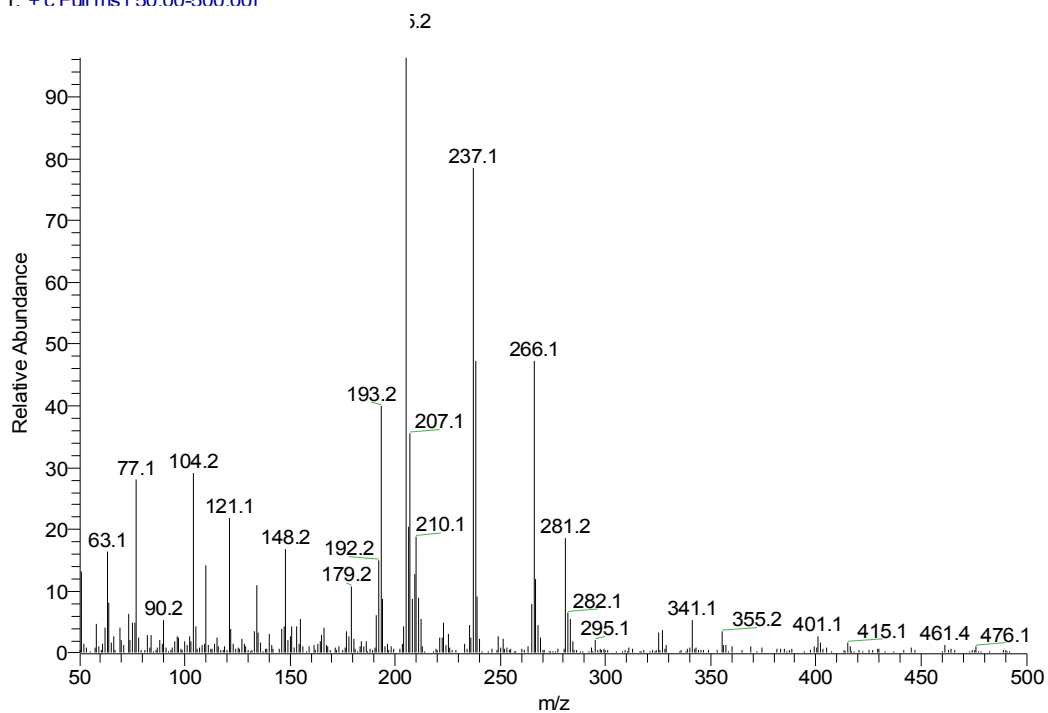


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril(29e)

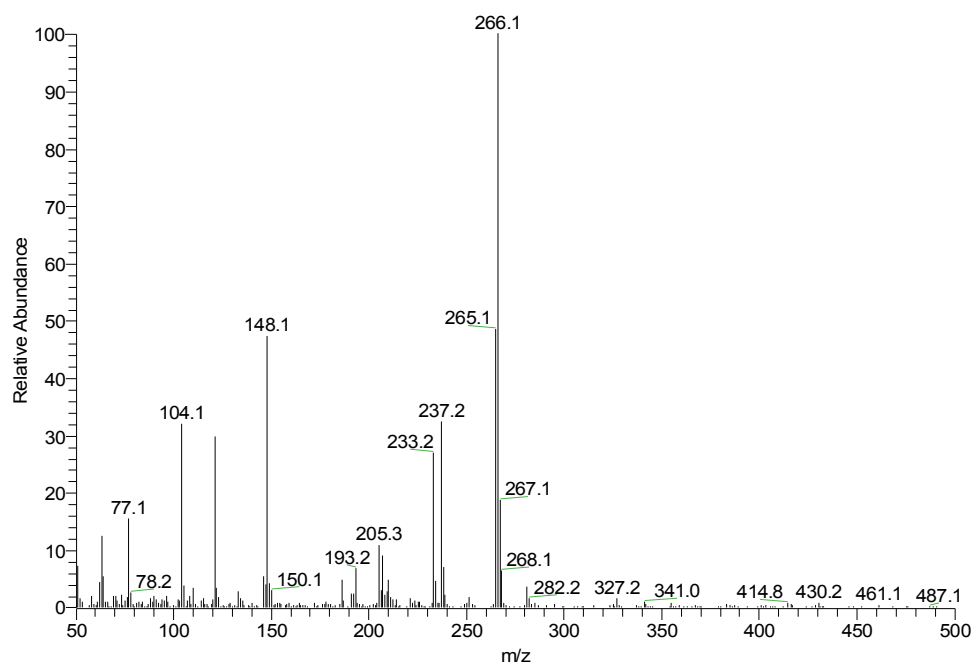


MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-2-yl)methyl)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril(29e)

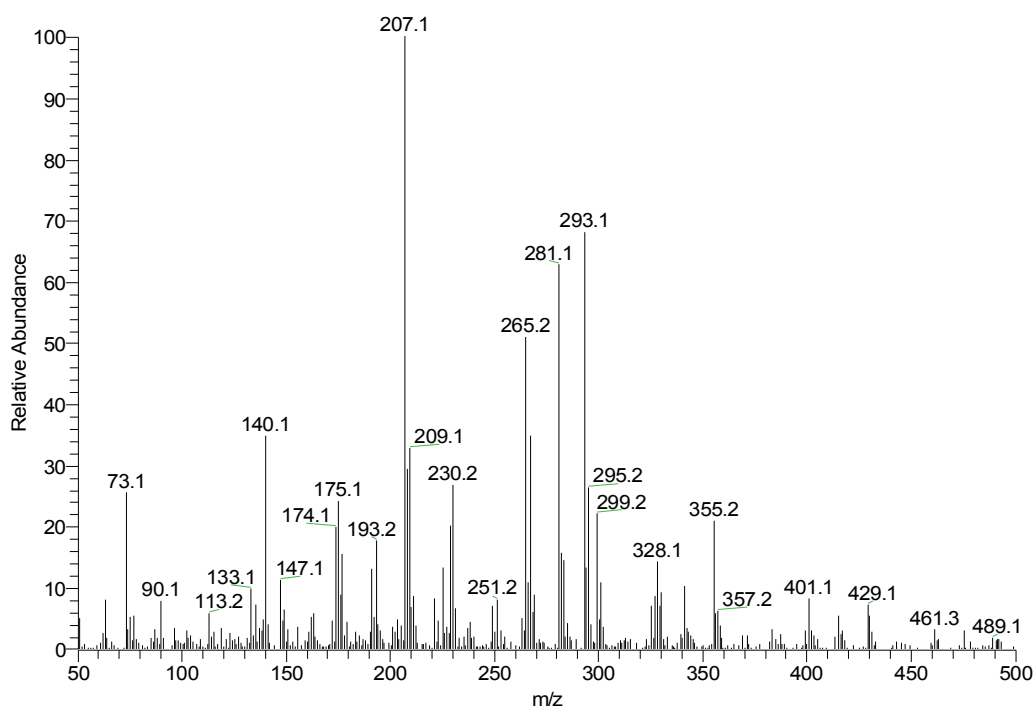
O33-1 #2754 RT: 26.58 AV: 1 NL: 1.53E5
T: + c.Full ms f 50.00-500.001



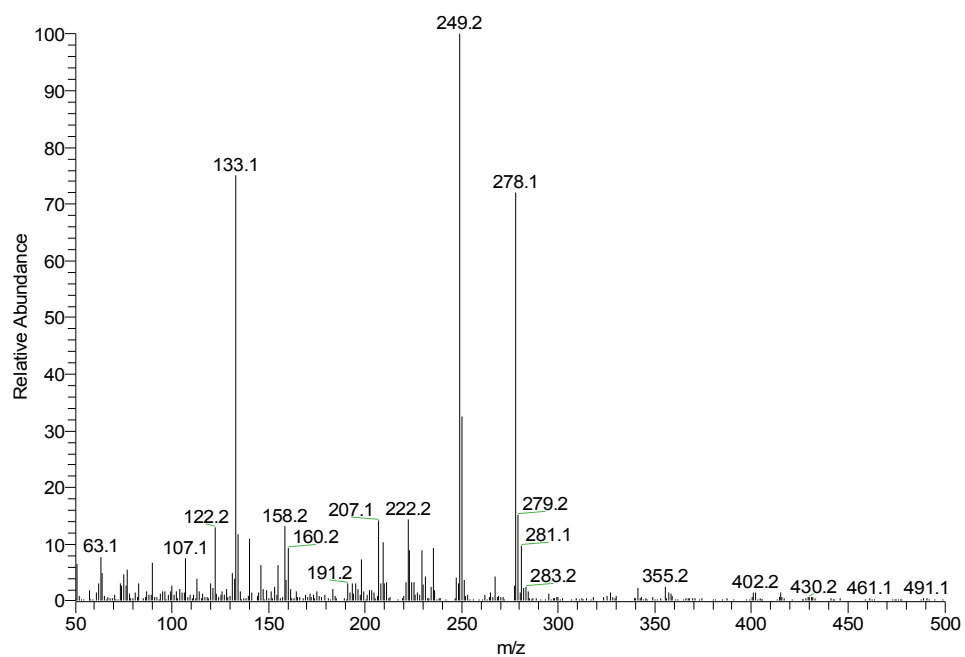
MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(tiyofen-2-yl)akrilonitril (29f)



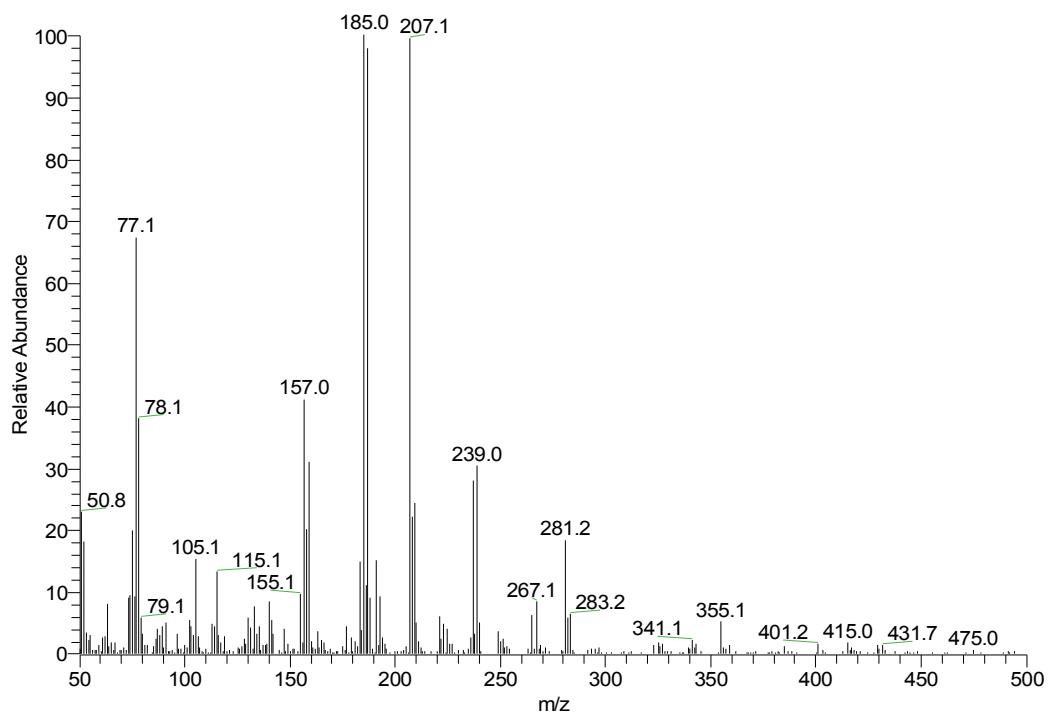
MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-2-yl)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril (29f)



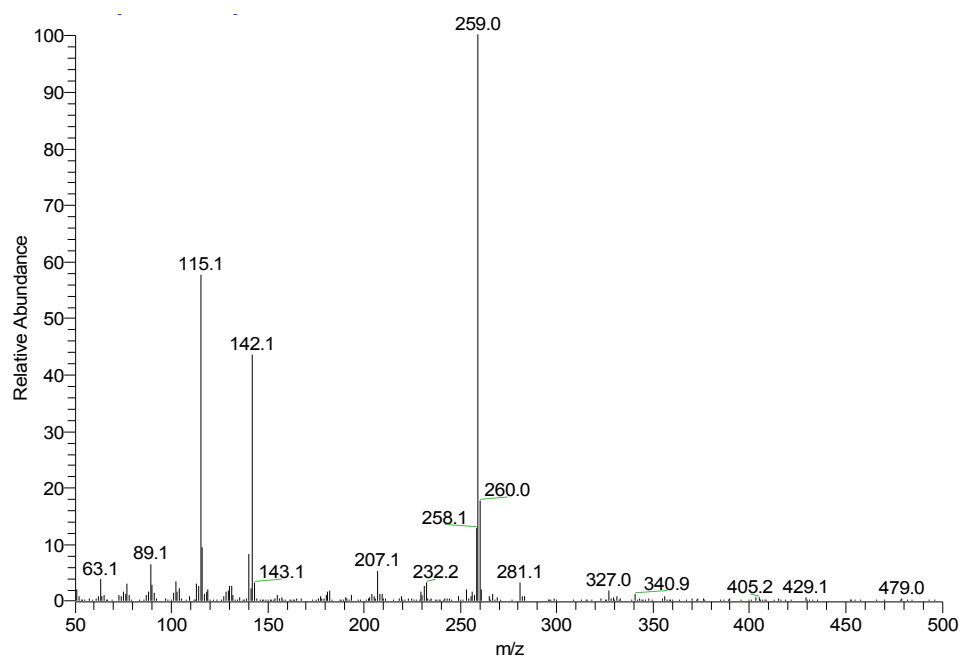
MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-il)metil)-3-(2,4-diklorofenil)akrilonitril (28g)



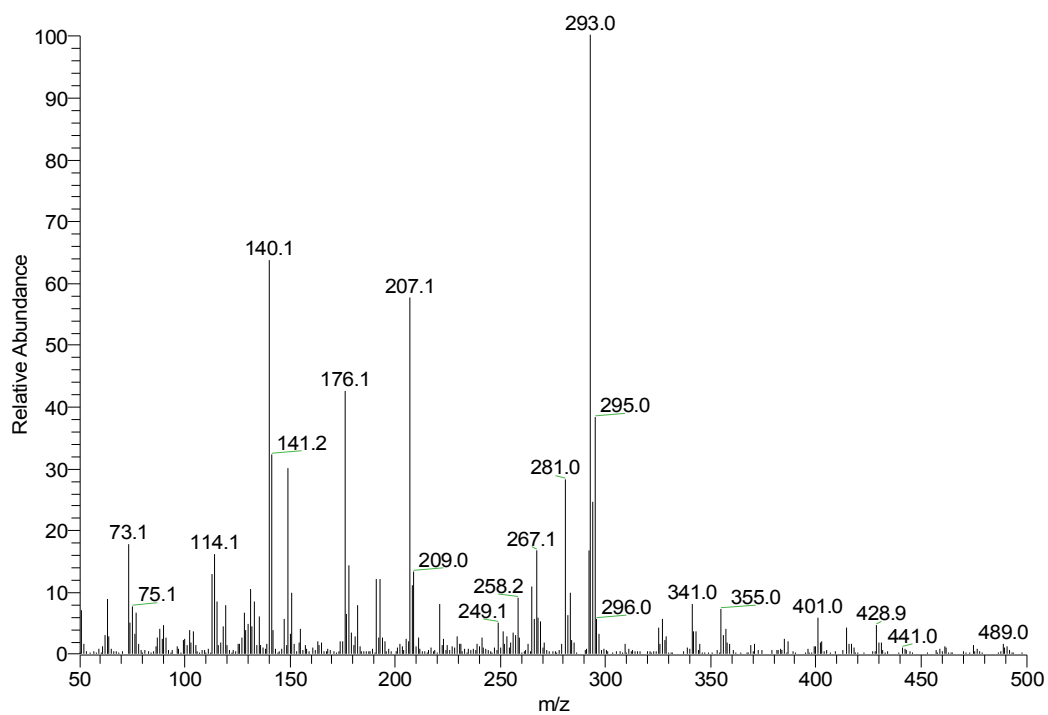
MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(4-fluorophenyl)acrylonitrile (28h)



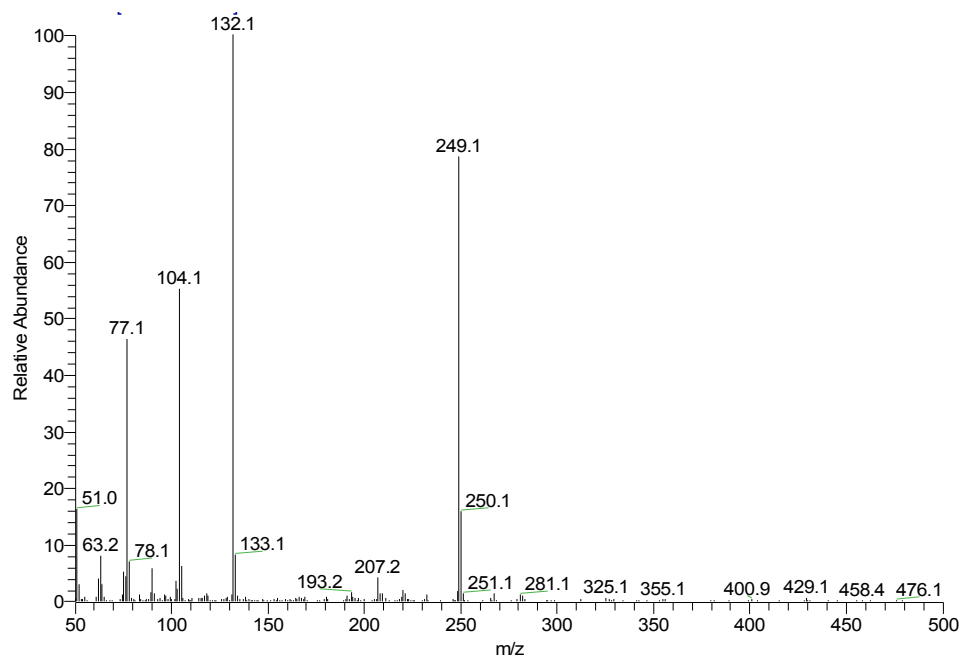
MS: (E)-2-((1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-3-(4-bromophenyl)acrylonitrile (28i)



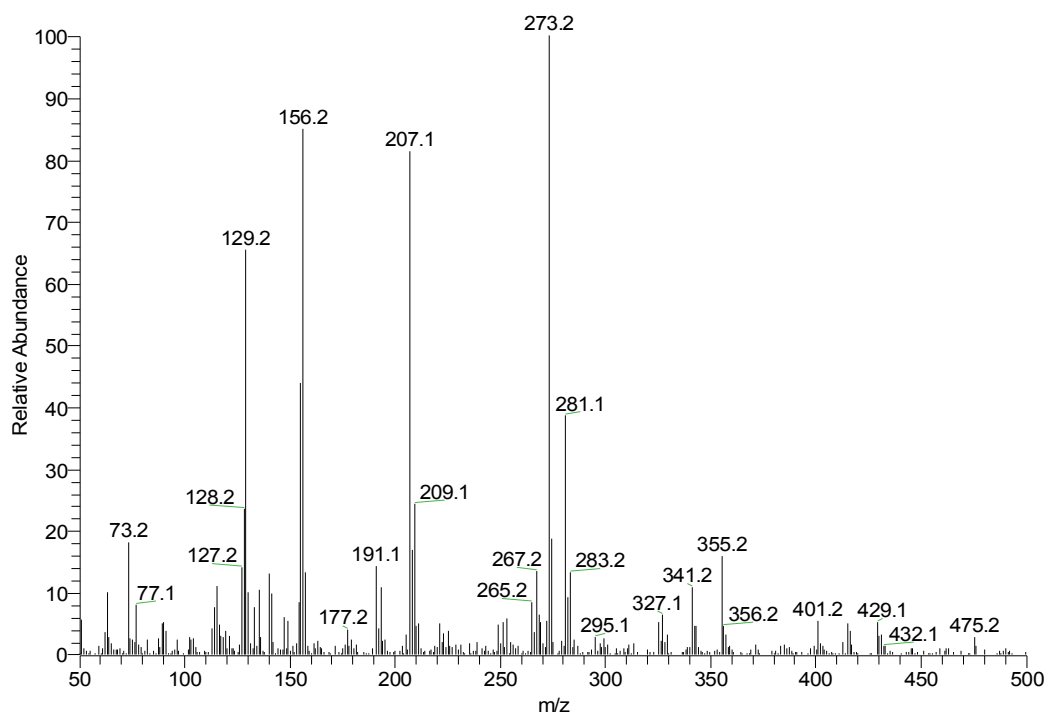
MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-fenilakrilonitril (31a)



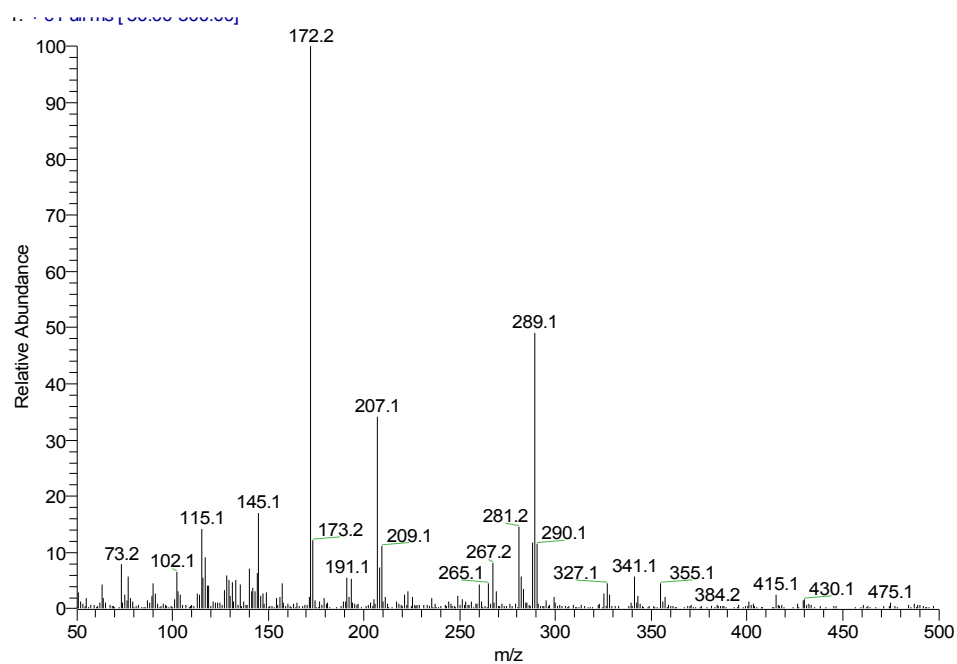
MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(3-klorofenil)akrilonitril (31b)



MS: ((E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(furan-2-il)akrilonitril (31c)

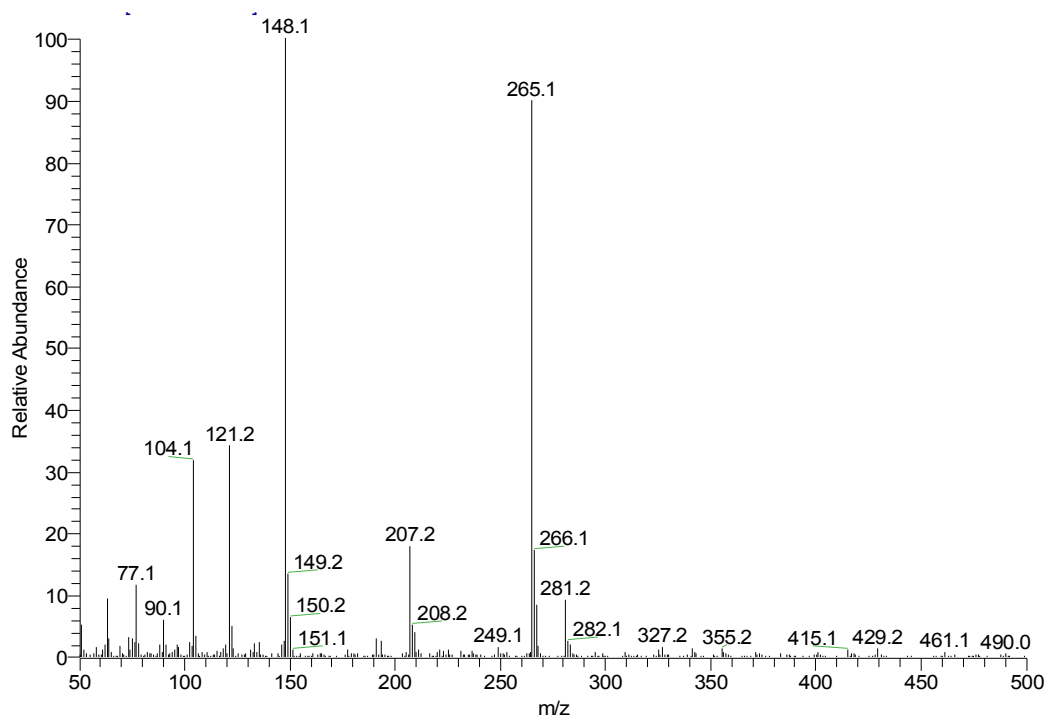


MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(p-tolil)akrilonitril (31d)

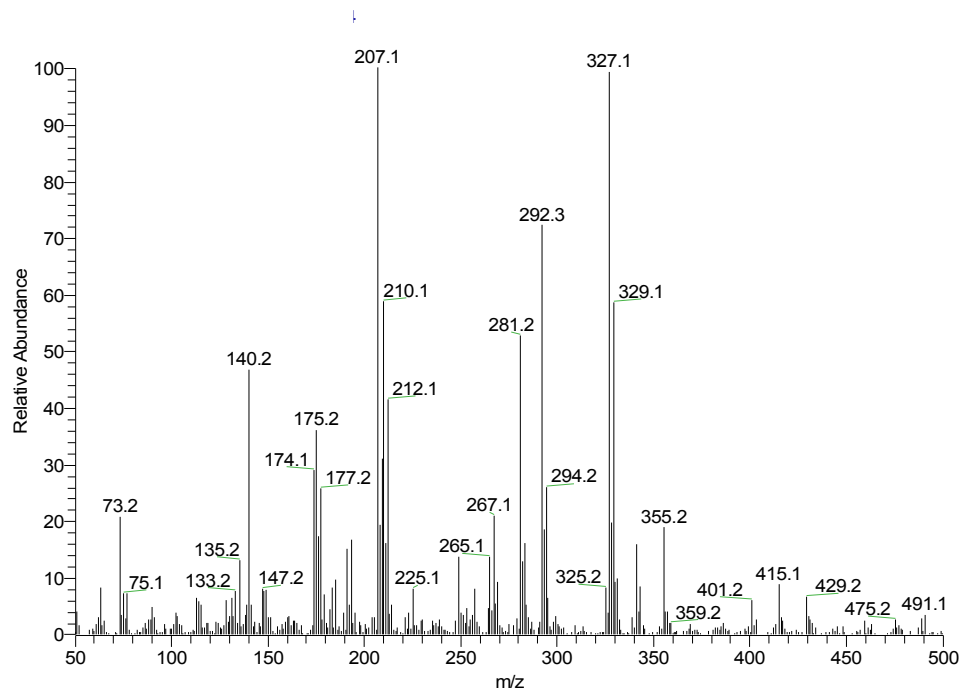


MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-metoksifenil)akrilonitril (31e)

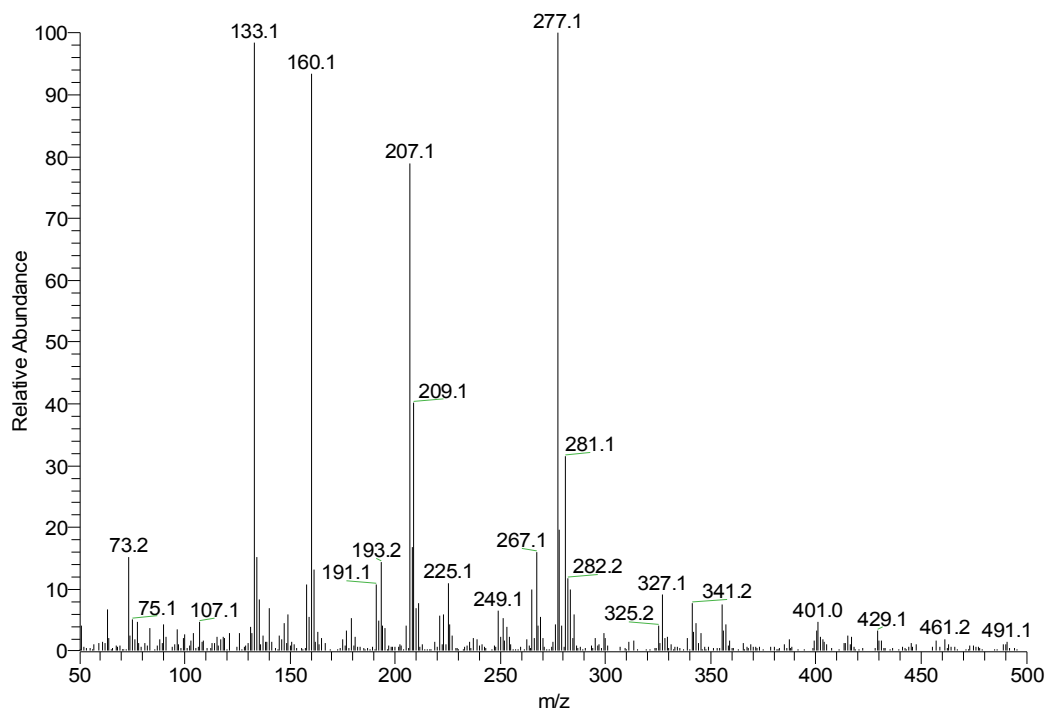
5



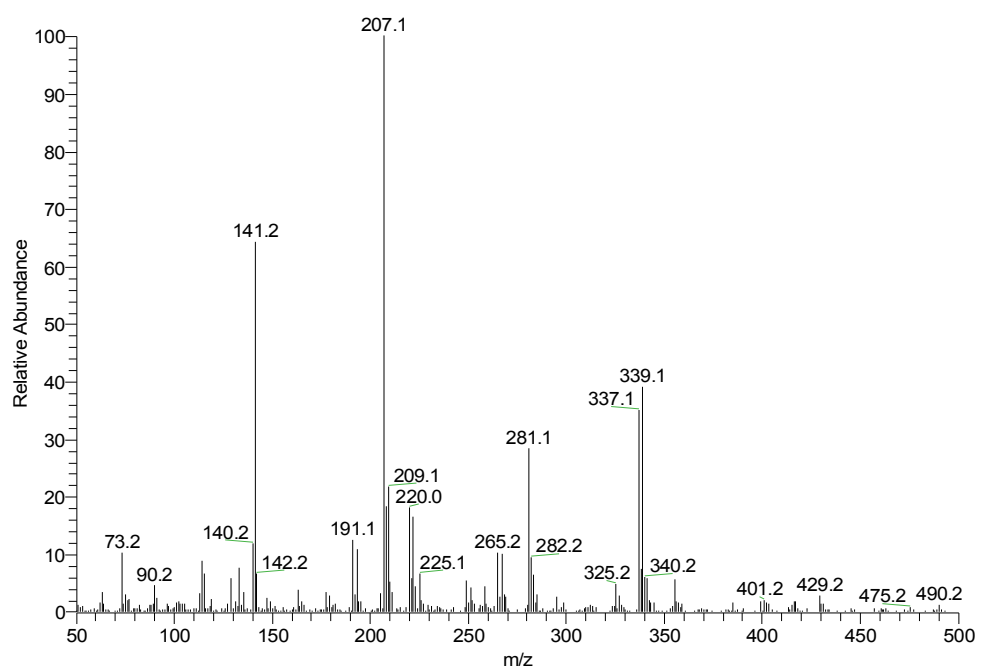
MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(tiyofen-2-il)akrilonitril (31f)



MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(2,4-diklorofenil)akrilonitril (31g)



MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-florofenil)akrilonitril (31h)



MS: (E)-2-((1H-benzimidazolil)metil)-3-(4-bromofenil)akrilonitril (31i)