


167931

T.C.
NİĞDE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

FURAN BİLEŞİKLERİNDE İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER REAKSİYONLARI İLE
HALKALAŞMA



Ersen TURAÇ

Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Aydın DEMİRCAN

Haziran 2005

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma jürimiz tarafından KİMYA ANABİLİM DALI' nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

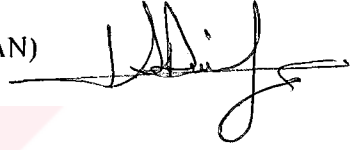
Başkan :Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ (Niğde Üniversitesi)



Üye :Yrd. Doç. Dr. Zeynep GÜLTEKİN (Zonguldak Karaelmas Üniversitesi)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Aydın DEMİRCAN (Niğde Üniversitesi) (DANIŞMAN)



ONAY:

Bu tez ^{22.06/2005} 22.06/2005 tarihinde, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenmiş olan yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ^{07/07/2005} 07/07/2005 tarih ve ^{2005/12-14} sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

29.../07/2005



Doç. Dr. Meysun İBRAHİM
Enstitü Müdürü

ÖZET

FURAN BİLEŞİKLERİNDE İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER REAKSİYONLARI

İLE HALKALAŞMA

TURAÇ, Ersen

Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Aydın DEMİRCAN

Haziran, 2005, 91 sayfa.

Gergin üç halkalı bromo ve kloro Diels-Alder heterohalkalı bileşiklerin sentezlenmeleri üzerinde çalışıldı. İnamoleküler Diels-Alder (İMDA) reaksiyonları bromo ve kloro furfurilalkenlerin (1a-i) toluen içerisinde ısıtılmasıyla halkalıürünler (2a-i) sentezlendi. Thorpe-Ingold etkisi ve *tert-bütül karboksilat* gibi hacimli koruyucu grubun kullanılması molekül içi katılma reaksiyonlarını kolaylaştırır aksi halde katılma gerçekleşmez. Kuaterner karbon üzerinde bulunan brom ve klor halkakatılma ürününün sterik engelli tarafında bulunur.

Anahtar Kelimeler : İnamoleküler Diels-Alder (İMDA), halkakatılması, kuaterner brom-klor.

SUMMARY

INTRAMOLECULAR DIELS-ALDER CYCLOADDITION REACTIONS ON FURAN

CORED COMPOUNDS

TURAC, Ersen

Nigde University Graduate School of Natural and Applied Sciences Department of

Chemistry

Supervisor: Dr. Aydın DEMİRCAN

June, 2005, 91 pages.

Preparation of rigid tricyclic bromo-chloro Diels-Alder heterocycles has been studied. Intramolecular Diels-Alder (IMDA) reactions with bromo and chloro furfurylalkenes (**1a-i**) under heating in toluene furnished the corresponding cycloadducts (**2a-i**) respectively. The Thorpe-Ingold effect and the use of bulky protecting group like *tert*-butyl carboxylate can be utilized to encourage IMDA cycloaddition reactions that otherwise do not proceed. Bromine and chlorine on a quaternary carbon placed at the sterically hindered side of cycloadducts. Precursors with nitrogen on tetrahedron do not cyclise without protective groups.

Keywords: Intramolecular Diels-Alder (IMDA), cycloadditions, quaternary bromine-chlorine.

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde, yazım aşamasında, laboratuvar çalışmalarımnda sağladığı imkanlar ve gerekli yerlerde yaptığı maddi manevi desteklerinden dolayı danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Aydın DEMİRCAN' a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bölüm imkanlarından yararlandığım için Bölüm Başkanım, Sayın Prof. Dr Hüseyin YÜRÜK' e ve Bölümümüzdeki öğretim üyelerine teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım boyunca hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, maddi ve manevi olarak her konuda bana destek olan, laboratuvarda bildiğim herşeyi bana öğreten çok değerli hocam Sayın Arş. Gör. Muhsin KARAARSLAN' a sonsuz şükranlarımı sunuyorum (Onun şahsında eşi kimyager Mihrican KARAARSLAN ve oğlu Ali Berk KARAARSLAN' a).

Laboratuvar içinde ve dışında neşe kaynağımız olan, her türlü kahrımızı çeken canım kardeşim Yüksek Lisans Öğrencisi Ersen GÖKTÜRK' e teşekkür ediyorum.

Bölümümüzdeki diğer yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında gerekli yerlerde akıl danıştığım ve analizlerin çekim aşamasında çok büyük yardımlarını gördüğüm Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN' e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, hayatım boyunca beni her konuda destekleyen anneme, babama ve ablalarıma sonsuz teşekkür ediyorum.

Son olarak üç senedir sabırla beni bekleyen ve her konuda bana destek olan nişanlım Ayla PİŞİRİCİ' ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Ersen TURAÇ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xi
BÖLÜM 1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. PERİSİKLİK TEPKİMELER.....	1
1.1.1. Halkakatılma tepkimeleri	1
1.1.2. Elektrosiklik tepkimeler	1
1.1.3. Sigmatropik çevrilmeler	2
1.1.4. Şelatropik tepkimeler.....	2
1.1.5. Ene tepkimesi.....	2
1.2. KONJUGE POLİENLERİN MOLEKÜL ORBİTALLERİ.....	4
1.3. HALKAKATILMA TEPKİMELERİ.....	7
1.3.1. [2+2] Halkakatılma tepkimesi.....	7
1.3.2. [4+2] Halkakatılma tepkimesi.....	10
1.4. DİELS-ALDER REAKSİYONLARI ([4+2] HALKAKATILMASI)	11
1.4.1. İnamoleküler Diels-Alder reaksiyonları (İMDA)	12
1.4.2. Diels-Alder tepkimesinin stereokimyası.....	14
BÖLÜM 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	22
2.1 GİRİŞ	22
BÖLÜM 3. MATERYAL ve METOT.....	30
3.1. MATERYAL.....	30
3.1.1. Kullanılan cihazlar.....	30
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	31
3.2. METOT.....	32
3.2.1. (2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil-amin.....	32
3.2.2. (2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil-karbamik asit t-butil ester.....	33

3.2.3. 5-Bromo-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester.....	34
3.2.4. (2-Bromo-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin.....	35
3.2.5. (2-Bromo-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-karbamik asit t-butil ester.....	36
3.2.6. 5-Bromo-7-metil-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester.....	37
3.2.7. (2-Kloro-allil)-(furan-2-ilmetil)-amin.....	38
3.2.8. (2-Kloro-allil)-furan-2-ilmetil-karbamik asit t-butil ester.....	39
3.2.9. 5-Kloro-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester.....	40
3.2.10. (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin.....	41
3.2.11. (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-karbamik asit t-butil ester.....	42
3.2.12. 5-Kloro-7-metil-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester.....	43
3.2.13. 2-(2-Bromo-allilsulfanilmetil)-furan.....	44
3.2.14. 5-Bromo-10-oxa-3-tiya-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en	45
BÖLÜM 4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	46
4.1. TEZİN AMACI	46
4.2. TEZİN ÖNEMİ.....	46
4.3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	46
4.3.1. Azotlu bileşiklerin başlangıç maddesinin sentezi	47
4.3.2. Kükürtlü bileşiğin başlangıç maddesinin sentezi.....	49
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	55
I. Bileşiklerin IR spektrumları.....	55
II. Bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumları.....	62
III. Bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumları.....	69
IV. Bileşiklerin Kütle spektrumları.....	76
V. Bileşiğin X-Ray analizi.....	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Elektrosiklik Cope-yeniden düzenlenmesi örneği.....	1
Şekil 1.2. Sigmatropik çevrilme örneği.....	2
Şekil 1.3. Şelatropik tepkime örneği.....	2
Şekil 1.4. Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi.....	3
Şekil 1.5. Allil alkollerden aldehit elde edilmesi.....	3
Şekil 1.6. İntermoleküler Konjuge Enonlar ile Lewis asit katalizörlüğünde Ene reaksiyonu	3
Şekil 1.7. 1,3-Butadien' in π molekül orbitalleri π_1 ve π_2 bağlayıcı, π_3^* ve π_4^* anti bağlayıcı orbitallerdir.....	4
Şekil 1.8. 1,3-Bütadienin temel halinin gösterimi.....	5
Şekil 1.9. 1,3-Bütadienin uyarılmış halinin gösterimi.....	5
Şekil 1.10. 1,3,5-Hekzatrienin bağlayıcı ve anti bağlayıcı orbitalleri.....	6
Şekil 1.11. [2+2] Halkakatılma tepkimesi.....	7
Şekil 1.12. [4+2] Halkakatılma tepkimesi.....	7
Şekil 1.13. Etilenin bağlayıcı ve karşıt bağlayıcı orbitaller.....	8
Şekil 1.14. Simetri yasaklı tepkimeler.....	8
Şekil 1.15. Simetri izinli tepkimeler.....	9
Şekil 1.16. İntramoleküler [2+2] ile kafes yapısındaki bileşiklerin sentezine örnek.....	9
Şekil 1.17. Termal koşullarda [4+2] halkakatılma tepkimesi.....	10
Şekil 1.18. Fotokimyasal [4+2] halkakatılma tepkimesinin oluşmaması.....	11
Şekil 1.19. Simetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu.....	12
Şekil 1.20. Asimetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu.....	12
Şekil 1.21. Ara basamak üzerinden halkalaşma.....	12
Şekil 1.22. İndan türevinin sentezi.....	13
Şekil 1.23. Heterodienlerin İMDA reaksiyonu.....	13
Şekil 1.24. N-Açilhidrazonun İMDA reaksiyonu.....	14
Şekil 1.25. Dienofilin diene yaklaşımı.....	14
Şekil 1.26. <i>Syn</i> ürünün elde edilmesi.....	15
Şekil 1.27. <i>Cis</i> ve <i>trans</i> ürünün elde edilme geçiş adımları.....	15
Şekil 1.28. <i>Cis</i> ürünün elde edilme reaksiyonu.....	15

Şekil 1.29. Diels-Alder reaksiyonuna elektron verici ve elektron çekici grubun etkisinin gösterimi.....	16
Şekil 1.30. Beş üyeli halkaların elde edilme reaksiyonu.....	16
Şekil 1.31. <i>E</i> -dienofil ve <i>Z</i> -dienofilin Diels-Alder reaksiyonu.....	17
Şekil 1.32. Altı üyeli halka sentezi.....	18
Şekil 1.33. İçten sübstitüe olmuş dienlerde Diels-Alder reaksiyonu.....	18
Şekil 1.34. α -Disüstitüsyon ve β -disüstitüsyonun gösterimi.....	19
Şekil 1.35. <i>Endo</i> yaklaşıma gösterim.....	19
Şekil 1.36. <i>Ekzo</i> yaklaşıma gösterim.....	20
Şekil 1.37. Dienin <i>cis</i> -dienofile iç taraftan yaklaşımı.....	20
Şekil 1.38. Köprüye göre <i>cis</i> ve <i>trans</i> ürün oluşumu.....	20
Şekil 1.39. <i>Cis</i> -A-Tetrahidroftalik Anhidrit sentezi.....	21
Şekil 2.1. Laktonların elde edilme reaksiyonları.....	22
Şekil 2.2. Furan tipi pirol halkasının elde edilmesi ve açılması reaksiyonu.....	23
Şekil 2.3. Koruyucu grupların kullanıldığı reaksiyon örneği.....	23
Şekil 2.4. Fenil grubunun halkalaşmaya etkisinin gösterimi.....	24
Şekil 2.5. (-) <i>Stemoamid</i> bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	25
Şekil 2.6. İMDA reaksiyonunun termal ve mikrodalga olarak deneme reaksiyonu.....	25
Şekil 2.7. (\pm)- <i>Dendrobine</i> sentez reaksiyonu.....	26
Şekil 2.8. İMDA reaksiyonu ile trisiklik ürünün sentezlenmesi.....	27
Şekil 2.9. 2-(Metiltiyo)-5-Amidofuran bileşiğinin İMDA reaksiyonu.....	27
Şekil 2.10. İMDA reaksiyonuna sıcaklığın etkisi.....	27
Şekil 2.11. Mikrodalga metodunun İMDA reaksiyonlarında kullanılması.....	28
Şekil 2.12. Heteroatom içerikli polisiklik halka sentezi.....	28
Şekil 2.13. 6,8a- Epoksi- 1,2,3,4,4a,5,6,8a- oktahidroizokinolin (3-aza-11-oxatricyclo [6,2,1,0 ^{1,6}] undec-9-ene) türevlerinin sentezi.....	29
Şekil 2.14. Oksabisiklohepten'in elde edilme reaksiyonu.....	29
Şekil 4.1. Deneysel sonuçların gösterimi.....	46
Şekil 4.2. Reaksiyonda oluşan yan ürün.....	47
Şekil 4.3. Azotlu bileşiklerin başlangıç maddelerinin sentez yolu	48
Şekil 4.4. Diestereoizomer ürünlerin gösterimi.....	48

Şekil 4.5. Kükürtlü maddenin başlangıç maddesinin sentez yolu.....	49
Şekil 4.6. Kükürtlü trisiklik bileşik.....	49
Şekil 4.7. 5-Bromo-10-oxa-3-tiya-trisiklo[5.2.1.0 ^{1,5}]dec-8-en molekülünün kristal yapısı.....	50
Şekil 4.8.Halkalaşma ürünlerinin stereokimyası.....	50
Şekil 4.9. Halka açılması.....	51



SİMGELER ve KISALTMALAR

Ar	Aromatik
Bu	Bütil
BOC	Di- <i>tert</i> -bütoksi-di-karbonat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Bütillityum
CaH ₂	Kalsiyum hidrür
CDCl ₃	Dötere kloroform
DCM	Diklorometan
DMAP	Dimetil amino piridin
d	Dublet
dd	Dublet-Dublet
EN	Erime noktası
Et	Etil
Et ₂ O	Dietil eter
EtOAc	Etil Asetat
g	Gram
GC-MS	Gaz Kromatografisi kütle spektroskopisi
IR	İnfrared spektrometresi
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
k	Kuvvetli
KMnO ₄	Potasyum per manganat
M	Molar
Me	Metil
MgSO ₄	Magnezyum sülfat
mL	Mililitre
mmol	Milimol
m	Multiplet
NaCl	Sodyum Klorür
NaH	Sodyum Hidrür
NaOH	Sodyum Hidroksit
NMR	Nükleer magnetik rezonans
PE	Petrol Eteri
Ph	Fenil
s	Singlet
THF	Tetrahidrofuran
tlc	İnce tabaka kromatografist
t	Triplet
UV	Ultra viyole
z	Zayıf

BÖLÜM 1

GENEL BİLGİLER

1.1. PERİSİKLİK TEPKİMELELER

Organik tepkimeler (S_N2 ve $E2$ dışında) çoğunlukla karbokatyon yada radikal gibi ara ürünler üzerinden ve çok basamaklı olarak yürürler. Oysa konjuge dienlerin çoğu tepkimeleri **perisiklik tepkimeler** adı verilen tepkimeler gibi tek adımda da gerçekleşir.

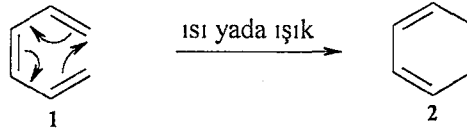
Perisiklik tepkimeler beş gruba ayrılır, bunlar;

1.1.1. Halkakatılma tepkimeleri

İki molekül bir halka oluşturur. Burada iki π bağı iki σ bağına dönüşür. Halkakatılma tepkimelerinin en iyi bilinen örneği Diels-Alder tepkimesidir.

1.1.2. Elektrosiklik tepkimeler

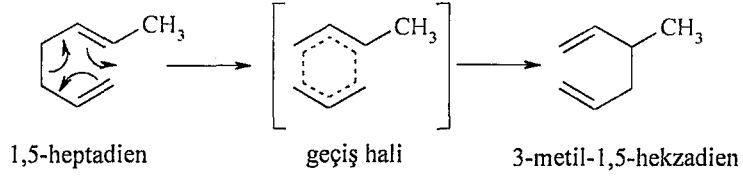
Konjuge çift bağların halka oluşturduğu tersinir tepkimelerdir. İki π elektronu bir σ bağına dönüşür ya da bir π bağı σ bağına dönüşerek halkalaşma gerçekleşir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Elektrosiklik Cope-yeniden düzenlenmesi örneği.

1.1.3. Sigmatropik çevrilmeler

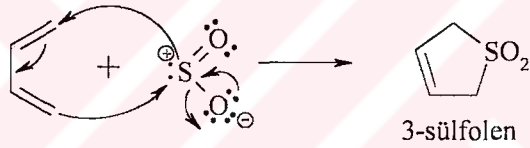
Molekül içinde bir atom yada grubun molekül içi çevrilmeyle, bir konumdan başka bir konuma göçtüğü tepkimelerdir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Sigmatropik çevrilme örneği.

1.1.4. Şelatropik tepkimeler

Şelatropik reaksiyonlar aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi; Tek atomun iki σ bağının oluşması ile sonlanan reaksiyonlardır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Şelatropik tepkime örneği.

Şelatropik katılma, dienofildeki 2π elektron sistemini içeren Diels-Alder reaksiyonları ile ilgilidir. Burada tek atom üzerindeki eşlenmemiş elektron çiftlerinin dienofil gibi davranması söz konusudur.

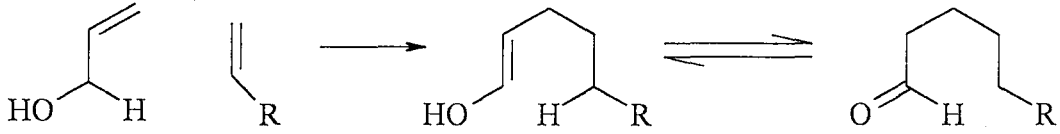
1.1.5. Ene tepkimesi

Ene reaksiyonu alkenlerle allilik bileşikler arasında gerçekleşen ve hem siklo katılmanın hem de hidrojenin [1,5]-sigmatropik kaymasının gerçekleştiği reaksiyonlardır (Şekil 1.4).



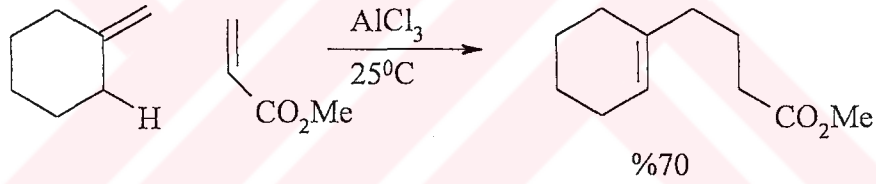
Şekil 1.4. Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi.

Bu reaksiyona, intramoleküler olarak allil alkollerden aldehit edilmesi örnek olarak verilebilir (Şekil 1.5).



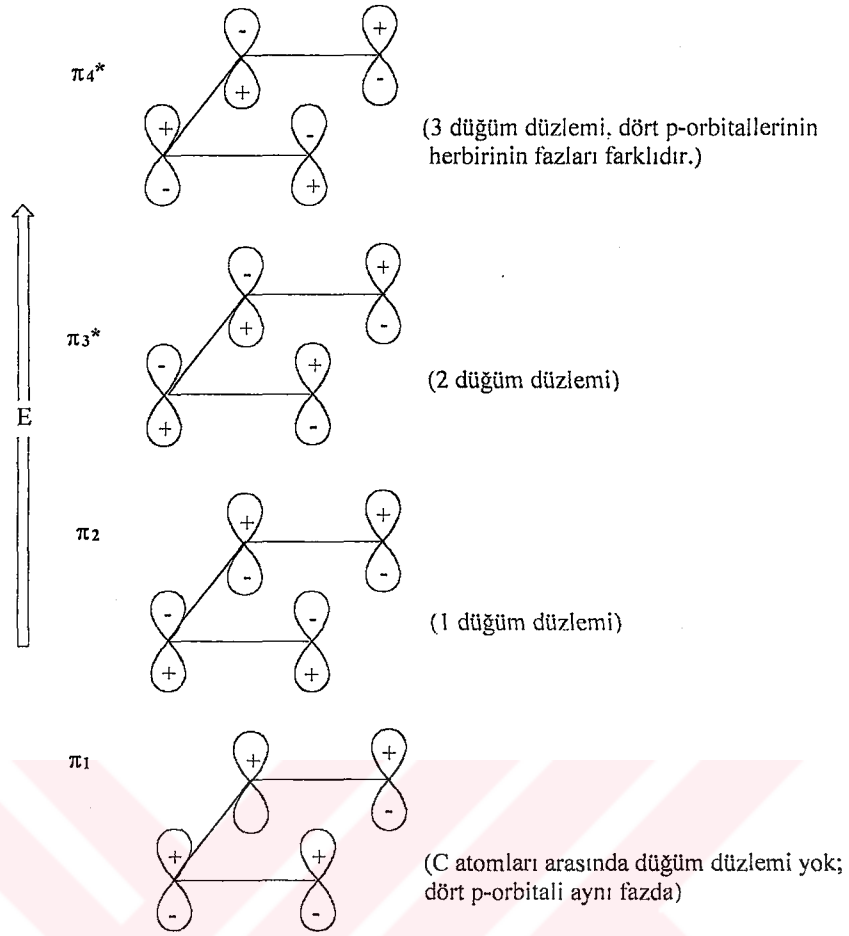
Şekil 1.5. Allil alkollerden aldehit elde edilmesi.

Ene reaksiyonu Diels-Alder reaksiyonlarına göre daha yüksek sıcaklıklarda (300-500 °C) gerçekleşir. Konjuge enonlar ile Lewis asit katalizörlüğünde daha hızlı gerçekleşmektedir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. İntermoleküler Konjuge Enonlar ile Lewis asit katalizörlüğünde Ene reaksiyonu.

Perisiklik tepkimelerin mekanizmalarından önce konjuge sistemlerin molekül orbitallerinin bazı özellikleri şöyledir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. 1,3-Butadien' in π molekül orbitalleri π_1 ve π_2 bağlayıcı, π_3^* ve π_4^* anti bağlayıcı orbitallerdir.

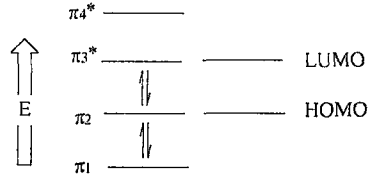
1.2. KONJUGE POLİENLERİN MOLEKÜL ORBİTALLERİ

Bir konjuge poliende, n bir tamsayı olmak üzere, $4n$ ya da $4n+2$ tane konjuge π elektronu bulunur. $4n$ Sistemleri için en basit örnek ($n=1$) 1,3-bütadiendir. Bütün konjuge dienler bütadien'dekine benzer π -molekül orbitalleri içerirler. Bu nedenle burada 1,3-bütadien bütün konjuge sistemler için bir model olarak kullanılabilir.

1,3-bütadien' de π -molekül orbitalini oluşturmak için dört p-orbitali kullanılmıştır, yani dört p-molekül orbitali oluşmuştur. Bunlardan π_1 ve π_2 bağlayıcı, π_3^* ve π_4^* anti bağlayıcı orbitallerdir (Şekil 1.7). Bu orbitaller artan enerji değerlerine göre sıralanarak

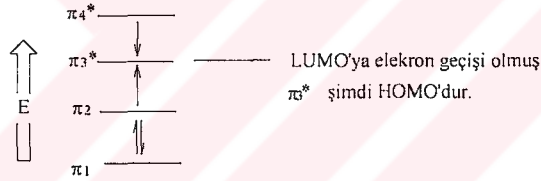
gösterilmiştir. Çekirdekler arasındaki düğüm sayısı ile (orbitaller dalga fonksiyonunun işaret değiştirdiği noktalar) orbital enerjisi değişmektedir.

Temel halde, 1,3-bütadien' in 4π elektronu en düşük enerjili iki orbitalde (π_1 ve π_2) yer alacaktır. HOMO (En Yüksek Dolu Molekül Orbitali) ve LUMO (En Düşük Boş Molekül Orbitali)' ya sınır orbitaller denir ve perisiklik tepkimelerin sınır orbital analiz yönteminde kullanılır. Bu durumda π_2 HOMO, π_3^* de LUMO olacaktır.



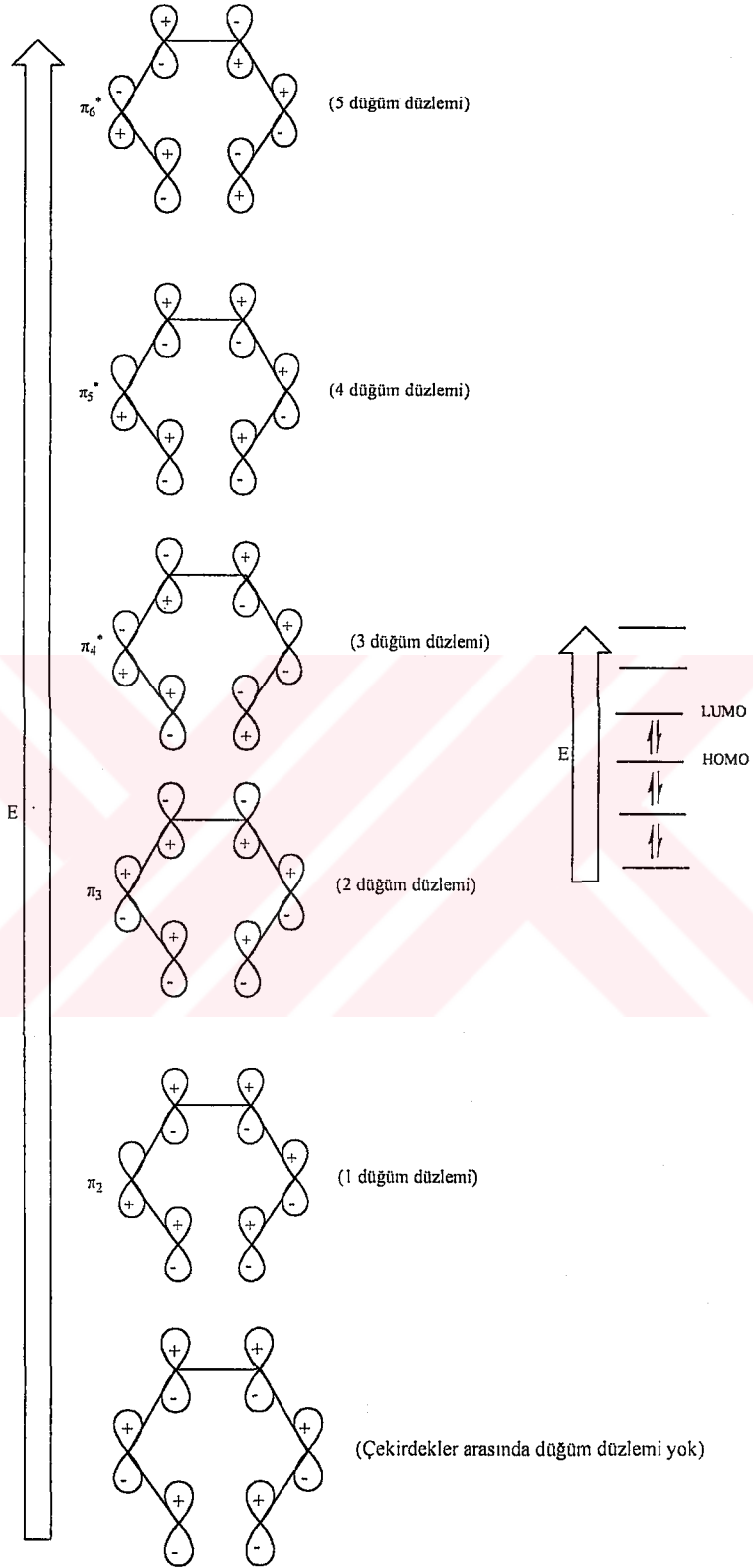
Şekil 1.8. 1,3-Bütadienin temel halinin gösterimi.

Eğer 1,3-bütadien uygun dalga boyunda bir foton soğurursa HOMO' dan bir elektron LUMO enerji seviyesine aktarılır. Bu durumda, temel haldeki LUMO, uyarılma sonunda yeni HOMO olacaktır.



Şekil 1.9. 1,3-Bütadienin uyarılmış halinin gösterimi.

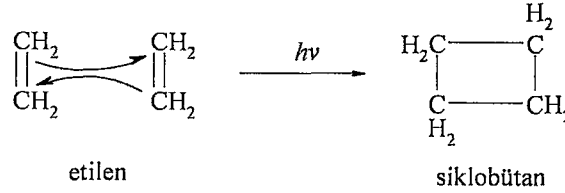
Etilenden sonra ($n=0$) en basit $4n+2$ sistemi 1,3,5-hekzatriendir ($n=1$). Trienden π -sistemi 6 p-orbitalinden oluştuğu için, altı tane molekül orbitali bulunacaktır. Bu orbitaller Şekil 1.10' da, temel haldeki orbital çizimleri ile birlikte gösterilmiştir.



Şekil 1.10. 1,3,5-Hekzatrienin bağlayıcı ve anti bağlayıcı orbitalleri.

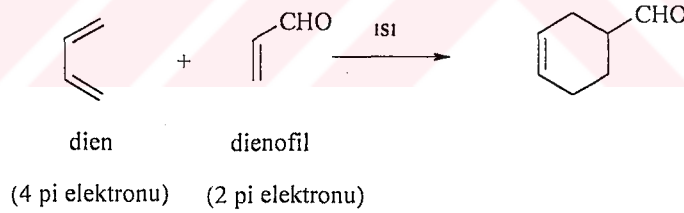
1.3. HALKAKATILMA TEPKİMELERİ

Doymamış iki molekülün katılma yoluyla halkalı bir ürün oluşturmaya **halkakatılma tepkimesi** denir. Örneğin;



Şekil 1.11. [2+2] Halkakatılma tepkimesi.

Etilen yada başka basit iki alkenin halkakatılmasına, tepkimeye giren her iki molekülden ikişer tane π -elektronunun kullanıldığını belirtmek amacıyla, **[2+2] halkakatılması** denir. Diels-Alder tepkimesi ise **[4+2] halkakatılmasına** bir örnektir. Bu tepkimede dien molekülü dört π -elektronu, dienofil molekülü iki π -elektronu ile bağlanmaktadır (Şekil 1.12). (Aşağıdaki örnekte karbonil grubunun π -elektronu bağ oluşumuna katılmadığı için, tepkime sınıfını belirleyen simgede yer almaz.)

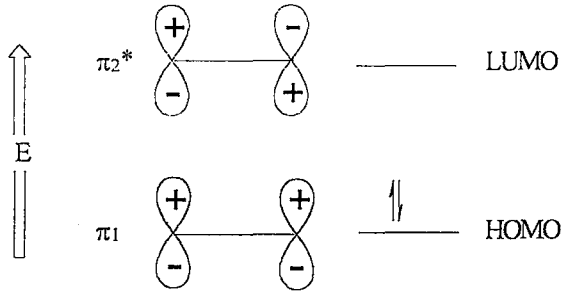


Şekil 1.12. [4+2] Halkakatılma tepkimesi.

1.3.1. [2+2] Halkakatılma tepkimesi

[2+2] Tipi halkakatılma tepkimeleri, karışımın uygun dalga boyunda ışınlarla uyarılması sonucunda, kolayca gerçekleşir. Bu tepkimeler normal şartlarda termal olarak gerçekleşmez. Bu davranış, elektronların bir moleküldeki HOMO' dan diğerinin LUMO' suna aktarıldığı varsayılarak, sınır orbital kabulüyle basitçe açıklanabilir.

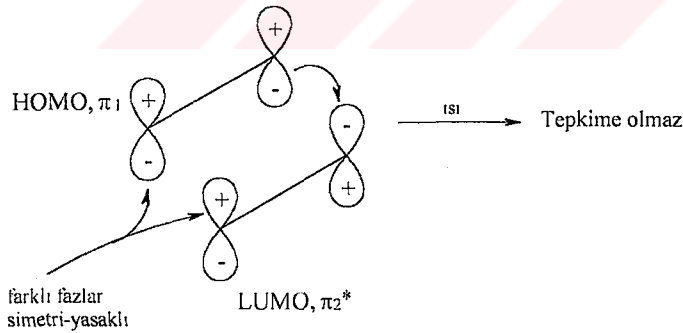
Etilenin [2+2] halkakatılmasıyla, siklobütan'ın verdiği tepkime incelenirse; Etilenin iki p molekül orbitali vardır π_1 ve π_2^* . Temel halde π_1 bağlayıcı orbital HOMO'dur, fakat π_2^* anti bağlayıcı orbital ve LUMO'dur (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Etilenin bağlayıcı ve anti bağlayıcı orbitalleri.

Bir halkakatılma tepkimesinde bir molekülün HOMO'sunun diğerinin LUMO'su ile örtüşmesi gerekmektedir (Diğerinin HOMO'su zaten dolu olduğu için örtüşemez). Bu sırada π -orbitallerinin bütünleşmesi ve yeni sigma bağlarının oluşmak üzere sp^3 melez orbitallerine dönüşmesi eş zamanlı olarak yürümektedir.

Isıtma yoluyla etilendeki π elektronları π_2^* orbitaline aktarılamaz, temel halde, π_1 orbitalinde kalır. Temel halde iki etilen molekülünün HOMO ve LUMO orbitallerinin fazlarını karşılaştırırsak, halka oluşumunun neden yürümediği anlaşılır (Şekil 1.14).

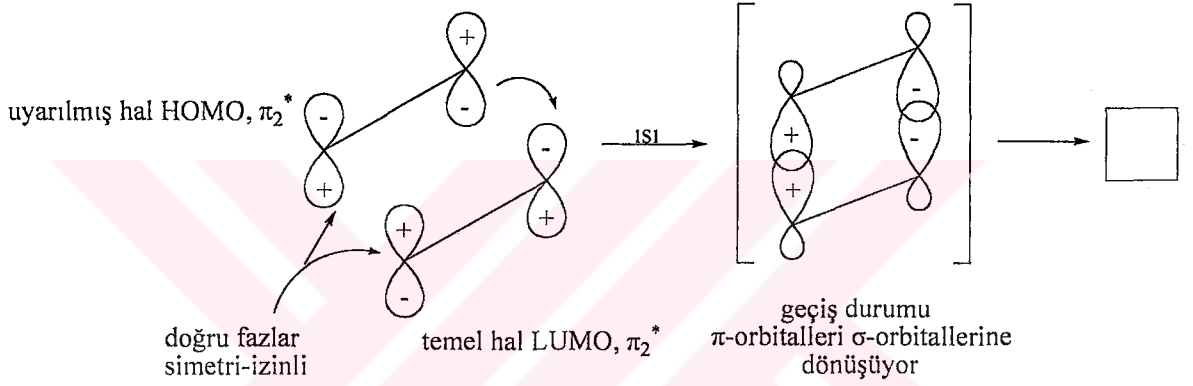


Şekil 1.14. Simetri yasaklı tepkimeler.

Bağlanmanın olabilmesi için örtüşen orbitallerin fazları aynı olmalıdır. Temel halde bulunan iki etilen molekülünün yada başka [2+2] sistemlerinin HOMO ve LUMO'su buna uymamaktadır. Orbital fazlarındaki uyumsuzluk nedeni ile, [2+2] halkakatılma tepkimeleri **simetri-yasaklanmış tepkimelerdir**. Bazı durumlarda simetri-yasaklanmış tepkimeler

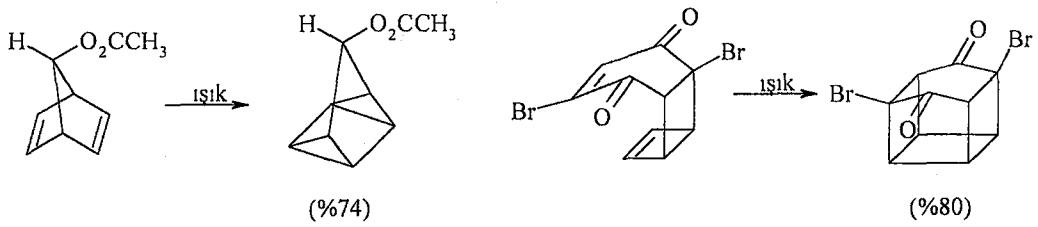
gözlenebilirse de bu durumda gerekli aktivasyon enerjisi öylesine yüksektir ki, bileşiğin başka yollardan, örneğin, radikaller üzerinden yürütmesi daha olasıdır.

Eğer etilen morötesi ışınlarla ışınlanırsa, bazı moleküllerdeki π elektronları π_1 orbitalinden π_2^* orbitaline aktarılabilir. Böylece, ortamda uyarılmış ve temel haldeki etilen molekülleri bir arada bulunacaktır. Şimdi uyarılmış molekülün HOMO' su (π_2^*) ile temel haldeki LUMO' su (π_2^*) karşılaştırılırsa, aynı fazda oldukları ve bağ yapabilecekleri görülecektir. Böyle tepkimeler göreceli düşük aktivasyon enerjisi isterler ve **simetri izinlidir** (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. Simetri izinli tepkimeler.

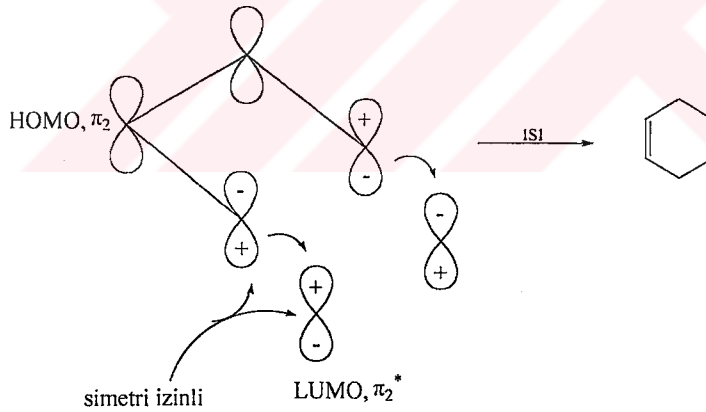
Her ne kadar etilenin halkakatılma tepkimesi düşük verimli ise de diğer foto-uyarılmış [2+2] halkakatılma tepkimeleri organik sentez açısından önemlidir. Bu tip tepkimelerden en fazla molekül içi halkalaşma istendiği zaman yararlanılabilmektedir. Ayrıca, olağan dışı "kafes" yapısında bileşiklerin sentezi mümkündür (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. İntramoleküler [2+2] ile kafes yapısındaki bileşiklerin sentezine örnek.

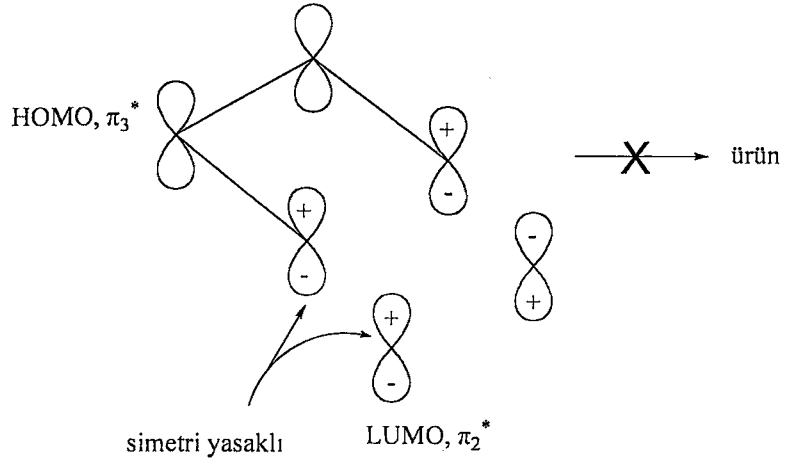
1.3.2. [4+2] Halkakatılma tepkimesi

Daha önce de belirtildiği üzere, en iyi bilinen [4+2] halkakatılma tepkimesi Diels-Alder tepkimesidir. Diels-Alder tepkimesi için deneysel koşullar, [2+2] halkakatılmasından farklıdır. Reaksiyon fotolitik olarak yürümediği termal koşullar, katalizör ya da basınç uygulanarak gerçekleşmektedir. Bunun nedeni yeni σ -bağlarını oluşturacak p-orbitallerini gösteren HOMO-LUMO etkileşmesi incelenebilir. Hem temel hal için (ısısal tepkime), hem de uyarılmış hal için (olası bir fotokimyasal tepkime) HOMO-LUMO etkileşmesi incelenebilir. Deneysel gözlemlere dayanılarak, termal koşullarda HOMO-LUMO etkileşmesini *simetri-izinli*, fotokimyasal koşullarda *simetri-yasaklı* olması beklenir. En basit örnek olarak 1,3-bütadien' in (dien) ve etilen (dienofil) halkakatılması sınır orbital şemaları, diğer [4+2] halkakatılmalar için de geçerlidir. Termal koşullarda dien' deki π_1 elektronları HOMO' dan (π_2) dienofil' in LUMO' suna (π_2^*) transfer olmaktadır. Orbitalerin fazlarının ısısal tepkime için uygun olduğuna dikkat ediniz. Bu tepkime simetri-izinlidir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Termal koşullarda [4+2] halkakatılma tepkimesi.

Bir dien, ışınla uyarılırsa, onun HOMO' su π_3^* orbitali olacaktır. Bu orbitalde dienofilin LUMO' su ile örtüşemez. Bu nedenle, fotokimyasal [4+2] halka oluşumu simetri-yasaklıdır [1] (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Fotokimyasal [4+2] halkakatılma tepkimesinin oluşmaması.

1.4. DİELS-ALDER REAKSİYONLARI ([4+2] HALKAKATILMASI)

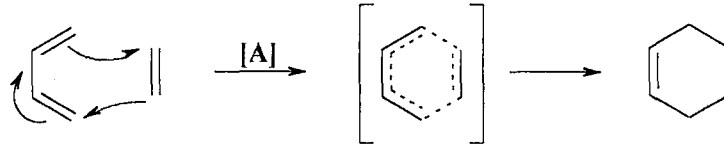
Diels-Alder reaksiyonu konjuge $4n$ elektronlu sistemin başka bir doymamış 2π elektronlu sistem ile reaksiyonudur. Bu reaksiyonlara göre, bir dienin, bir alken ile reaksiyonu sonucu sikohekzen türevleri meydana gelir.

Diels-Alder reaksiyonlarında, reaktantlar ile ürünü karşılaştırdığımızda, iki çift bağın iki yeni σ -bağına dönüştüğü gözlenir. Örneğin 1,3-bütadien ile etilen ısıtılınca siklohekzen meydana gelir.

Reaktantlarda üç çift bağ varken üründe yalnız tek bir çift bağ kalmıştır. Daha düşük enerjili iki σ -bağı oluşmuştur. Yeni oluşan bu bağlar ile genellikle kararlı 6 üyeli halkalı bir bileşik meydana gelmektedir.

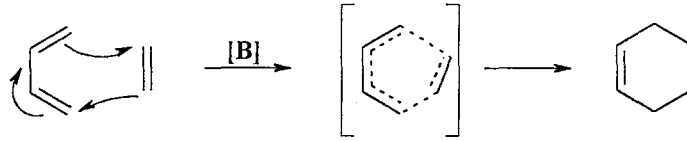
Fakat yeni bağların oluşumunda geçiş basamağın yapısı ve bağların oluşum hızı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte üç temel tez öne sürülmektedir. Bunlar;

[A]: Reaksiyonda kaybolan π bağları ile oluşan σ bağların aynı anda elektron çiftleri hareketiyle olduğu görüşüdür. Ara ürünlerdeki bağların uzunlukları simetriktir [2] (Şekil 1.19).



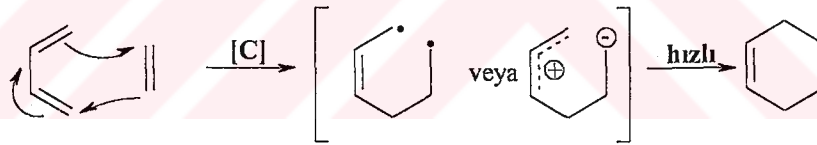
Şekil 1.19. Simetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu.

[B]: Reaksiyon yine tek basamakta gerçekleşir, ancak oluşan ara ürünlerdeki bağların uzunluğu simetrik değildir [3] (Şekil 1.20).



Şekil 1.20. Asimetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu.

[C]: Reaksiyonun iki basamakta oluşabileceği görüşüdür. Buna göre birinci basamakta tekli bağın oluşum reaksiyonu yavaşken; ikinci basamakta oluşan bağın reaksiyon hızı hızlıdır. Ayrıca geçiş basamağında çift radikal veya Zwitter iyonik karakterde bir yapı oluşabilir [4] (Şekil 1.21).



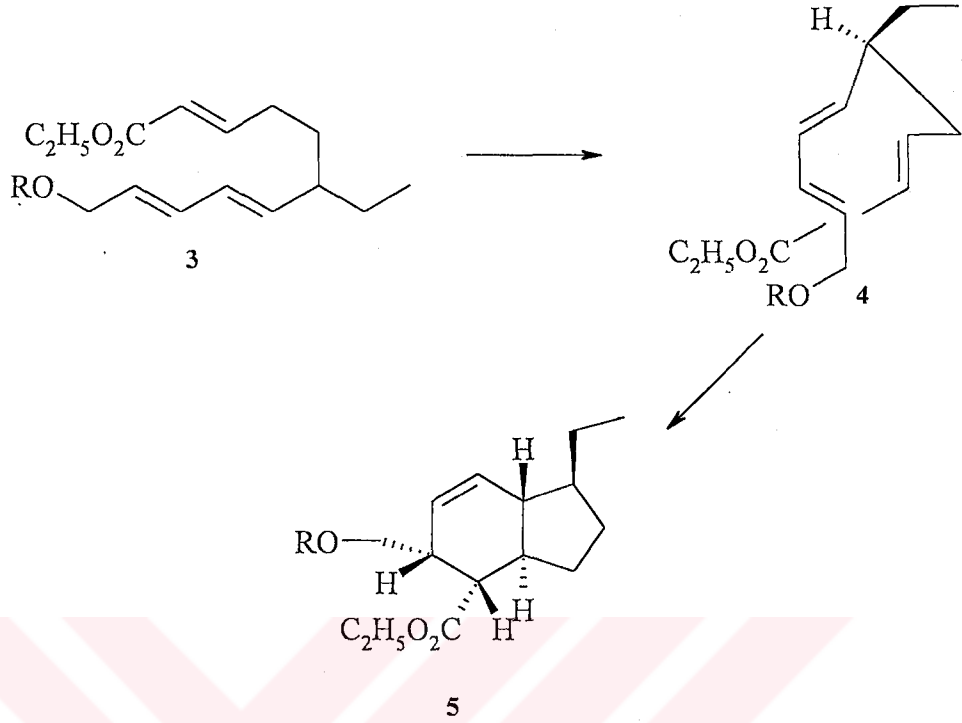
Şekil 1.21. Ara basamak üzerinden halkalaşma.

1.4.1. İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonları (İMDA)

İMDA reaksiyonu aynı molekülün parçası olan dien ve dienofil arasında gerçekleşir. Bu reaksiyon alkaloid, steroid ve terpenoid gibi doğal ürünlerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır [5, 6, 7].

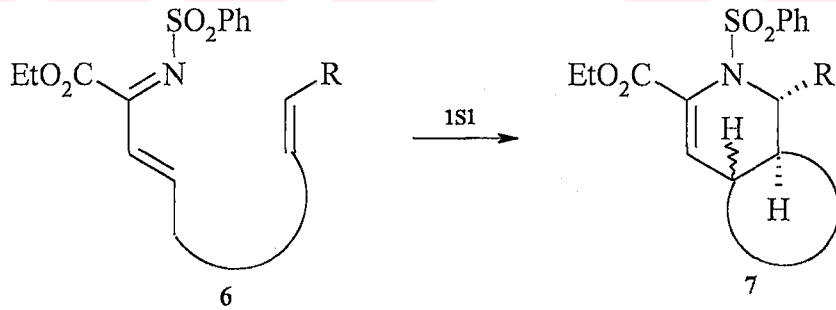
İMDA reaksiyonu stereoseçicilik açısından önemlidir. İndan türevinin 5 sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak trienin 3 kullanıldığı reaksiyonda

gözlennmektedir. Bu reaksiyonda birinci basamakta dört yeni kiral merkez seçimi yapılır, geçiş basamağı 4 tercihli adım üzerinden gerçekleşir [8, 9] (Şekil 1.22).



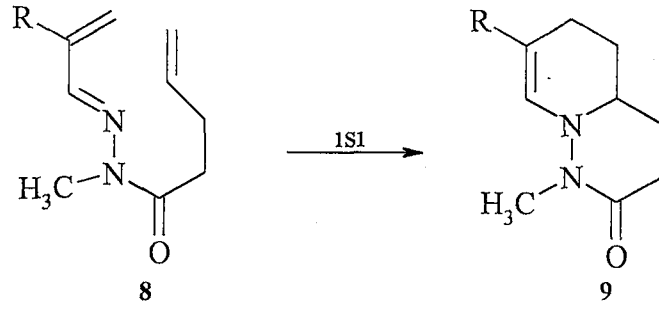
Şekil 1.22. İndan türevinin sentezi.

Azot içeren heterodienler ile İMDA reaksiyonu kullanılarak piridin türevi sentezlenebilmektedir [10, 11, 12] (Şekil 1.23).



Şekil 1.23. Heterodienlerin İMDA reaksiyonu.

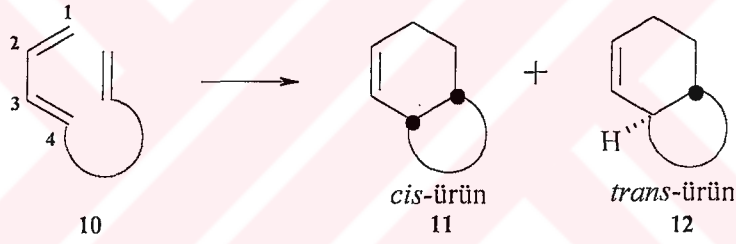
Aşağıda α - β doymamış aldehit grubu içeren *N*-açilhidrazon' un kullanıldığı İMDA reaksiyonu gösterilmiştir [11] (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. *N*-Açilhidrazonun İMDA reaksiyonu.

1.4.2. Diels-Alder tepkimesinin stereokimyası

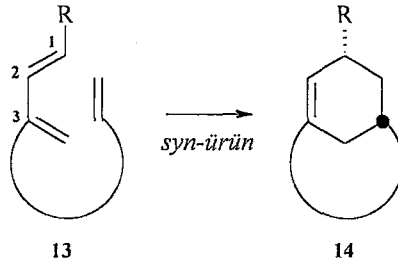
İMDA reaksiyonunda bir dienofil, dien' e iki şekilde yaklaşım yaparak ürün verebilir: **10** yapısındaki bir bileşiğin intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu sonucunda dien ve dienofilin yaklaşım durumuna göre hem *cis*-**11** hem de *trans*-**12** ürünler elde edilebilir (Şekil 1.25).



Şekil 1.25. Dienofilin diene yaklaşımı.

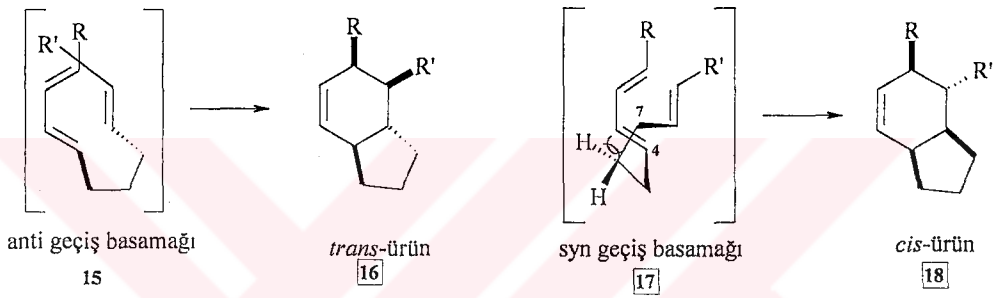
İntramoleküler bir katılmada ürünün *cis* veya *trans* olmasını dienofil' in dien' e etrafındaki gruplara bağlı olarak *endo* yönünde (iç taraf) veya *exo* yönünde (dış taraf) katılması belirler. *Endo* yönünde katılma olduğu zaman ürün *trans*, *exo* yönünde katılma olduğu zaman ürün *cis* olacaktır. Kinetik kontrollü reaksiyonlarda *endo* yapısı tercih edilirken, termal İMDA reaksiyonlarında *exo* yapı genellikle dominanttır ve daha fazla üründür.

Dienofil'in dien' e yaptığı ikinci saldırı ise **13'** de 3 numaralı pozisyondan yaptığı yaklaşım ve tek *syn* ürün **14** oluşur [13] (Şekil 1.26).



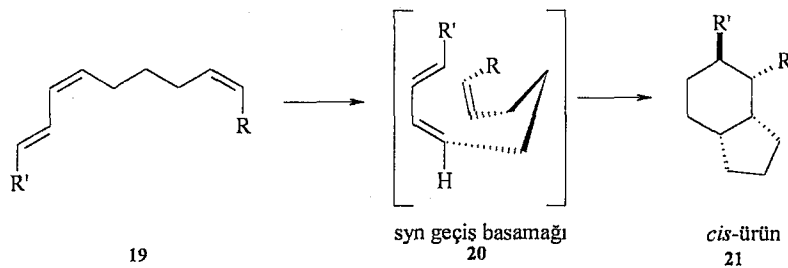
Şekil 1.26. *Syn* ürünün elde edilmesi.

Dien ile dienofil' in *E* ve *Z* yapıda olması da ürünün stereokimyasında değişikliğe neden olur. Dien *Z* olursa, dien ile dienofil' in *anti* pozisyonadaki yaklaşımları sonucu *trans* ürün elde edilirken, *syn* pozisyonunda yaklaşımlarında *cis* ürün elde edilecektir (Şekil 1.27).



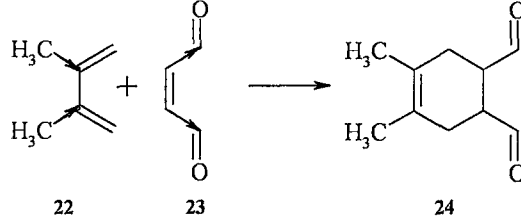
Şekil 1.27. *Cis* ve *trans* ürünün elde edilme geçiş adımları.

Burada önemli olan nokta; *syn* pozisyonunda 4 numaralı karbon ile 7 numaralı karbonun birbirleri ile olan yakın etkileşiminden dolayı *anti* yaklaşımın daha fazla kolay olmasıdır. Dien *E* olduğu durumda ise sterik etkileşimden dolayı daima *cis* ürün elde edilebilmektedir. Bu nedenle *E*-dien, *Z*-dien' e göre daha uzun sürede reaksiyon vermektedir (Şekil 1.28).



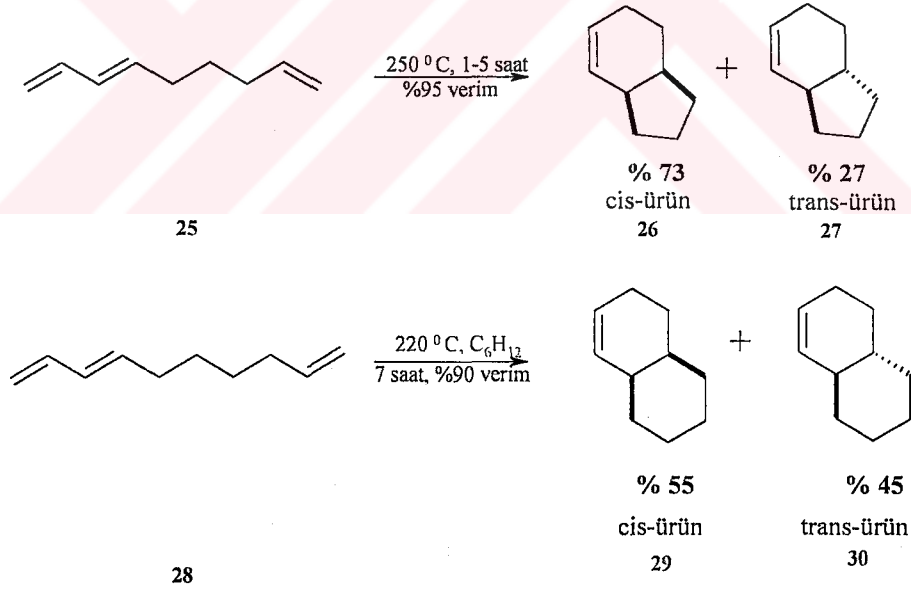
Şekil 1.28. *Cis* ürünün elde edilme reaksiyonu.

Dien ve dienofil üzerinde aktive edici grupların bulunması reaksiyon verimini arttıracaktır. Diels-Alder reaksiyonu dien'e bağlı elektron verici gruplar **22** ile dienofil'deki elektron çekici gruplar **23** vasıtası ile yüksek verimde ürünü, **24** verir (Şekil 1.29).



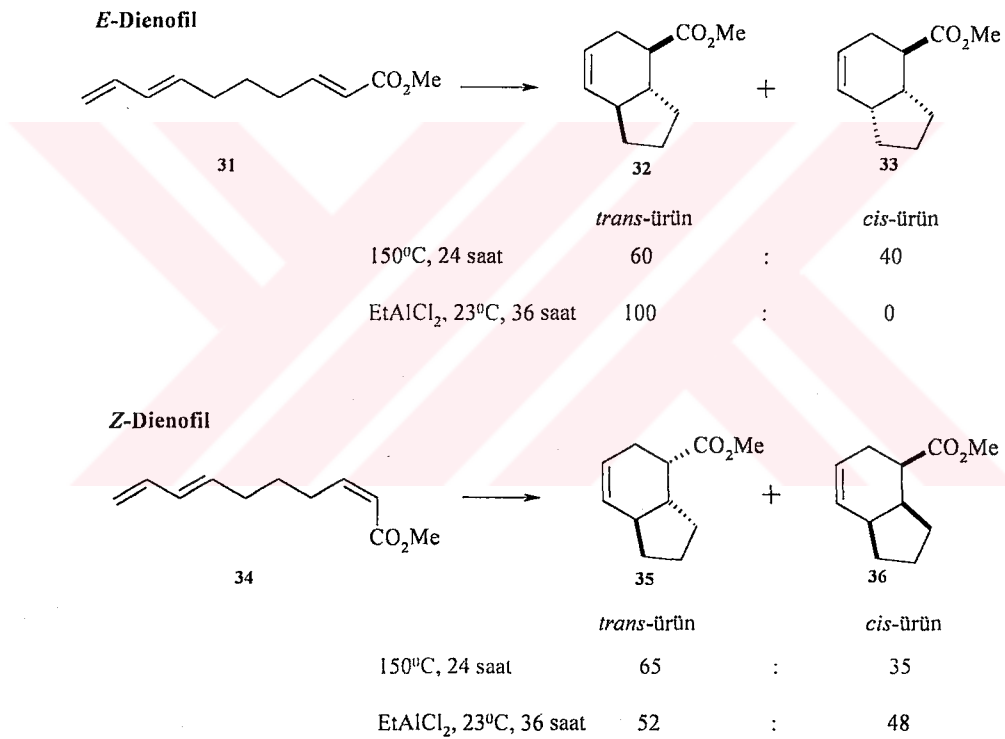
Şekil 1.29. Diels-Alder reaksiyonuna elektron verici ve elektron çekici grubun etkisinin gösterimi.

Aktive edilmemiş düz zincirli yapıların İMDA reaksiyonları sonucu 5 üyeli halkalı yapılarda temel ürün *cis* pozisyonunda iken 6 üyeli halkalı yapılarda hemen hemen eşit oranda *cis* ve *trans* ürün elde edilmektedir. Bu oranlar dien ile dienofilin aktive ve deaktive edilmesi ile değişiklik göstermektedir (Şekil 1.30).



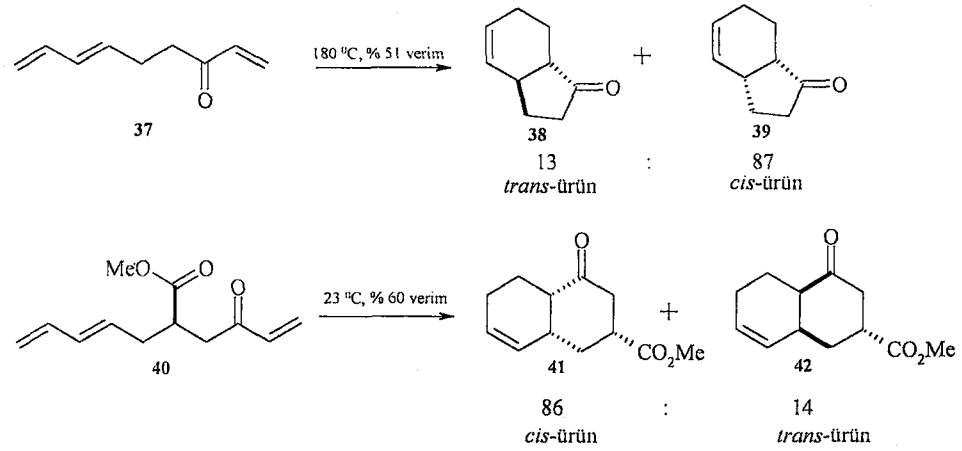
Şekil 1.30. Beş ve altı üyeli halkaların elde edilme reaksiyonu.

Genellikle termal olarak gerçekleşen İMDA reaksiyonları bazen de Lewis asidi katalizörüyle ya da yüksek basınç altında uygulanmaktadır; Lewis asidi olarak en çok kullanılan katalizörler, Metil Alüminyum Klorür' dür, ayrıca lityum ve kalsiyum klorürler, silikajel, β -siklodextrin, bazı molibden ve tungsten kompleksleri de katalizör olarak kullanılmaktadır [14]. Uçtan aktive edilmiş dienofil'lerde hem termal olarak hem de Lewis asidi ile yapılan İMDA reaksiyonlarında dienofil *E* olduğu zaman temel ürün her iki durumda da *trans*' tır, fakat Lewis asidi ile *trans* ürün tek olarak elde edilir. Dienofil *Z* olduğu zaman ise termal şartlarda *trans* ürün baskın gelirken Lewis asidi ile *trans* ürün ile *cis* ürün yaklaşık olarak eşit oranda oluşmuştur [15] (Şekil 1.31).



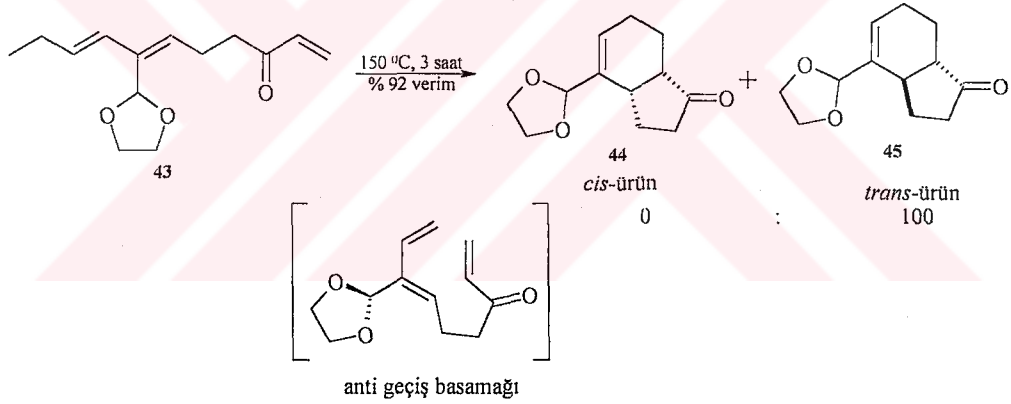
Şekil 1.31. *E*-dienofil ve *Z*-dienofilin Diels-Alder reaksiyonu.

Aktive edilmiş dienofil'lerle, 37 5 üyeli halka sentezinde başka sterik engeller olmadıkça yüksek sıcaklıkta baskın olarak *cis* ürün 39' i verir [16]. 6 Üyeli halka sentezinde 40' da ester grubunun karbonil grubu ile ketondaki karbonil grubunun birbirlerini sterik olarak etkilemesinden (buna **carbonyl coplanarity** etkisi de denir) dolayı düşük sıcaklıkta baskın olarak *cis* ürün 41 elde edilmektedir [17] (Şekil 1.32).



Şekil 1.32. Altı üyeli halka sentezi.

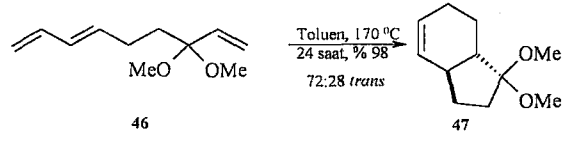
43 Bileşiğinde içten süstitüe olmuş dien' llerde sterik engelden dolayı *anti* pozisyonda bir katılma ile yüksek verimde sadece *trans* yapıdaki 45 oluşmaktadır [18] (Şekil 1.33).



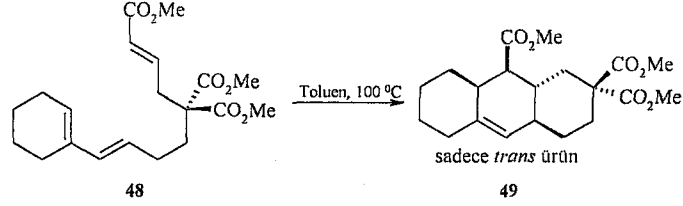
Şekil 1.33. İçten süstitüe olmuş dienlerde Diels-Alder reaksiyonu.

Zincir üzerinde dienofil' e göre; α 46 veya β 48 pozisyonda bir disüstitüe grup varsa, *geminal dialkil* etkisi (Thorpe-Ingold etkisi) yaparlar. Bu gruplar makas gibi davranıp dien' in HOMO' su ile dienofil' in LUMO' su arasındaki etkileşmeyi kolaylaştırarak hem reaksiyon verimini arttırmakta hem de baskın olarak *trans* ürünler 47 ve 49 oluşmasını sağlamaktır [19] (Şekil 1.34).

α - Disübstitüsyon:

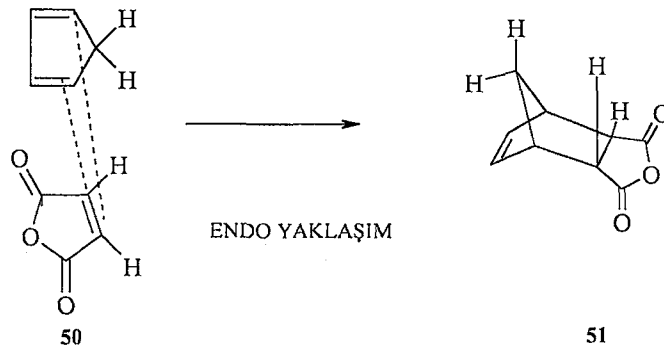


β - Disübstitüsyon:

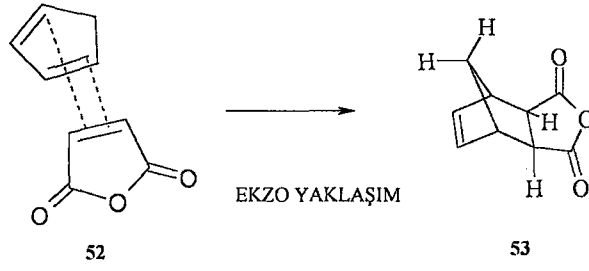


Şekil 1.34. α -Disübstitüsyon ve β -disübstitüsyonun gösterimi.

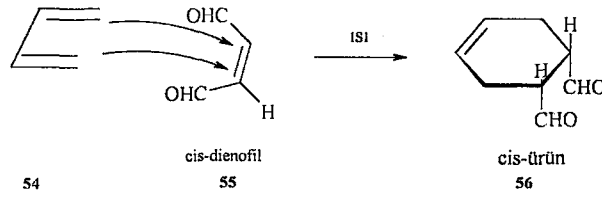
Diels-Alder reaksiyonlarında dienin *cis*- konumunda olduğunu ve dienofil konfigürasyonunu koruduğunu göz önüne aldığımızda reaksiyon mekanizmasının π -kompleksi üzerinden gerçekleştiği sonucuna varılabilir. Bu π -kompleksi oluşurken halkalı dienler bisiklik (köprülü) bileşikler oluştururlar. Bisiklik bileşiklerde halkalardan biri köprü olarak alındığı zaman bağlı olan grup çok üyeli köprüye yakın olduğu takdirde *endo* bileşikler meydana gelir ve bağlı olan grup daha az üyeli köprüye yakın olduğu takdirde *ekzo* bileşik meydana gelir. Kinetik kontrollü Diels-Alder reaksiyonlarında *endo* yapısı tercih edilir (Şekil 1.35-1.36).



Şekil 1.35. *Endo* yaklaşımın gösterimi.

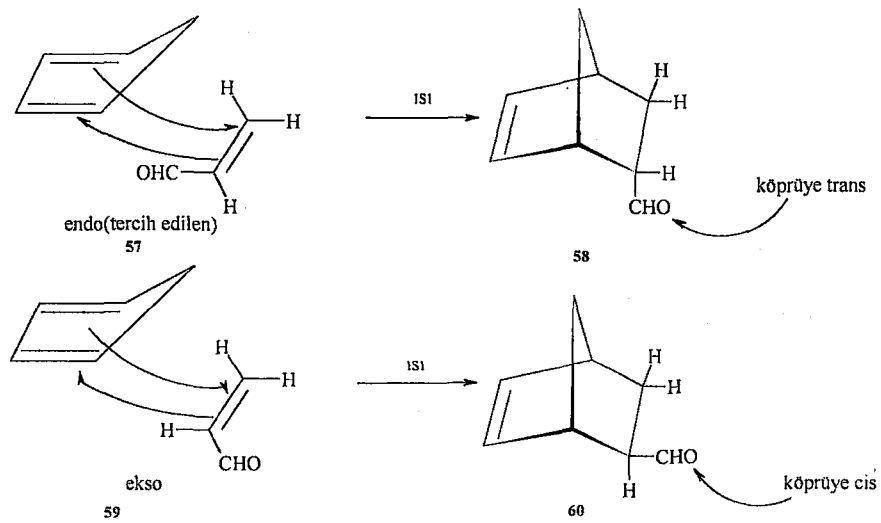


Şekil 1.36. Ekzo yaklaşımın gösterimi.



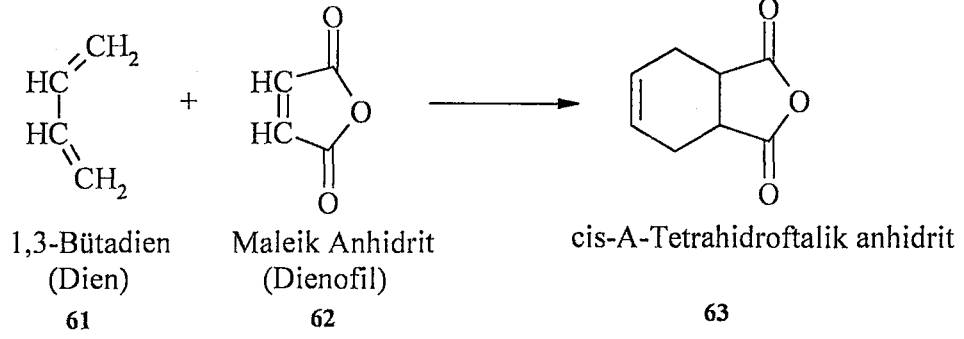
Şekil 1.37. Dienin *cis*-dienofile iç taraftan yaklaşımı.

Dienin dienofile yaklaşabilmesi için iki yol vardır. Böylece iki katılma ürünü meydana gelebilir. Bu katılımlara *endo* (iç taraf) ve *ekzo* (dış taraf) katılımları adı verilir (Şekil 1.37). *Endo* katılma genellikle baskındır. Bunun nedeni, oluşmakta olan çift bağın π orbitali ile doymamış grubun π orbitali arasında meydana gelen örtüşmesidir. Aşağıdaki örnekte görüleceği üzere, *endo* üründe dienofil' in karbonil grubu köprüye göre *trans*' tir. *Ekso* üründe ise dienofil' in karbonil grubu köprüye *cis*' dir (Şekil 1.38).



Şekil 1.38. Köprüye göre *cis* ve *trans* ürün oluşumu.

Bir örnek olarak 1,3-bütadien' in maleik anhidrit' le 100°C 'de verdiği Diels-Alder reaksiyonu verilebilir (Şekil 1.39).



Şekil 1.39. *Cis*-A-Tetrahidroftalik Anhidrit sentezi

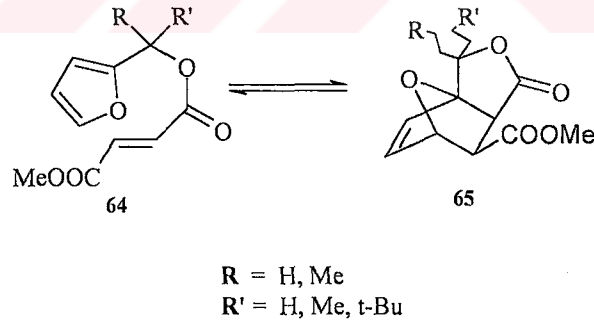
BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1 GİRİŞ

1928 yılında iki alman kimyacı Otto Diels ve Kurt Alder kendi adları ile anılan, konjuge dienlerin 1,4-halkakatılma reaksiyonunu gerçekleştirdiler. Bu çalışmalarından dolayı 1950 yılında Nobel ödülünü almışlardır [1]. Diels-Alder reaksiyonu organik kimyada en kullanışlı sentetik metotlardan birisidir [20, 21, 22]. Reaksiyonda konjuge çift bağlı bileşiğe dien, dienle etkileşen reaktife de dienofil adı verilir. Bir Diels-Alder reaksiyonu bir dienle bir dienofilin halkalaşması şeklinde de tanımlanabilir ve ürün altı üyeli sikloheksendir. Diels-Alder reaksiyonlarında, reaktantlar ile ürünü karşılaştırdığımızda, iki π -bağının iki yeni σ -bağını meydana getirdiğini görürüz [23, 24]. Yeni oluşan bu bağlar ile halkalı bir bileşik meydana gelmektedir.

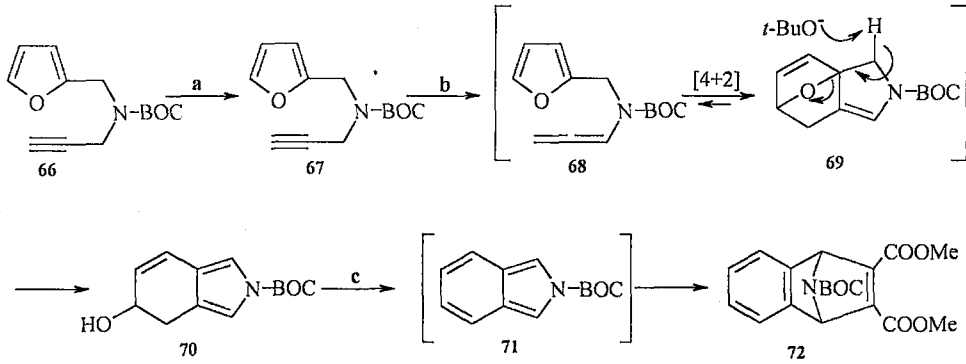
Parrill ve Dolata yaptıkları çalışmada, *gem*-dialkil etkisinin nedeni için alternatif çalışma yapmışlar furanlı bileşiklerden İMDA reaksiyonu ile laktonları elde etmişlerdir [25] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Laktonların elde edilme reaksiyonları.

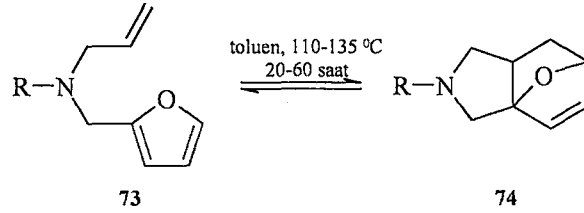
Lee ve arkadaşlarının makalesinde; tethederde oksijen atomu yerine bir azot atomu kullanılmıştır. 66 BOC grubu ile korunarak 67 bileşiği, t-Bütanol içinde, 40 °C sıcaklıkta, İnamoleküler [4+2] halkakatılma reaksiyonu sonucu furan tipi pirol halkası meydana getirmiş. 69 ve bileşikteki epoksit halkası ise t-potasyum bütoksit ile açılarak 70 bileşiği sentezlenmiştir.

Daha sonra **70** bileşiği zayıf asit ve su tutucu özelliği olan metil ortoformat ile dehidratasyona uğrayarak izoindolü **71**, izoindol kolaylıkla bozulabilen ve kararlı olmayan bir bileşik olduğu için dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile İntermoleküler [4+2] halkalaşması sonucu **72** bileşiğine dönüşmüştür [26] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Furan tipi pirol halkasının elde edilmesi ve açılması reaksiyonu.

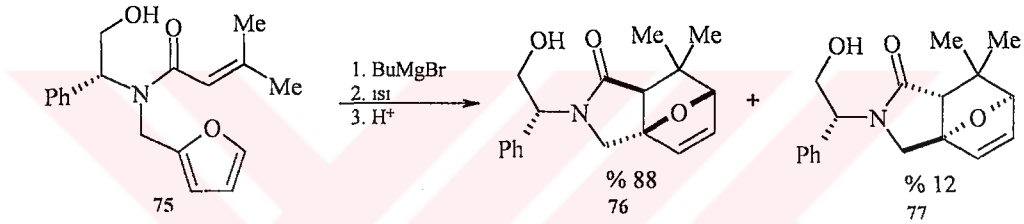
Sammes' in çalışması, 1998 yılında azot atomu üzerindeki koruyucu grupların halkalaşma reaksiyonlarında verimi etkileme oranlarını araştırmışlardır. Büyük koruyucu grubun kullanıldığı reaksiyonlarda daha yüksek verim gerçekleştiğini tesbit etmişlerdir. Buradaki büyük grup halkalaşmayı provoke ederek "steric buttressing" etkisi yapmaktadır. Yani sterik dayanak noktası teşkil etmektedir [27] (Şekil 2.3).



R	% Verim
H	0
Ph ₃ C	85
Ph ₂ CH	35
tosil	60
benzoil	60

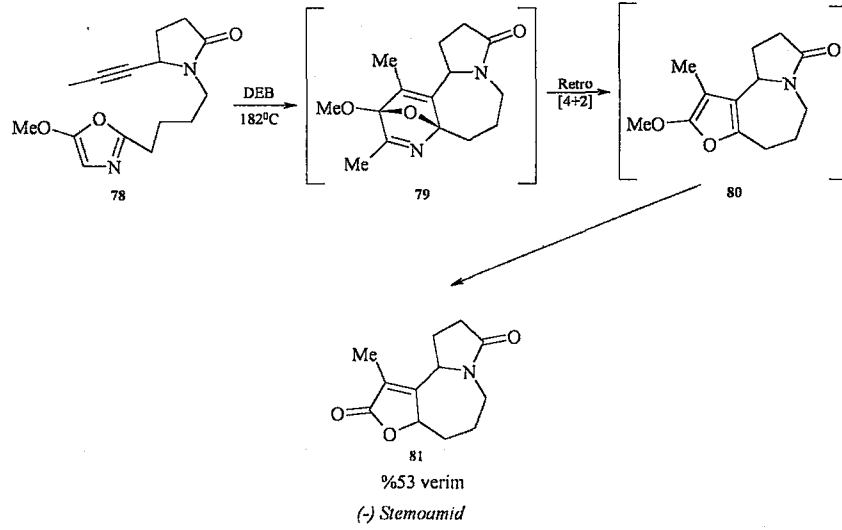
Şekil 2.3. Koruyucu grupların kullanıldığı reaksiyon örneği.

Mukaiyama, tethederdeki hetero-atom olan azot atomu üzerinde koruyucu grup olarak kullanılan bileşiği, **75** yapısındaki fenil grubunun halkalaşma reaksiyonu üzerine etkilerini incelemiştir. Fenil grubunun oksijen köprüsü ile *anti* pozisyonda olduğu halkalaşmada **76**'ın veriminin daha yüksek olduğu (%88) *syn* pozisyonda olduğu zamanki halkalaşma ürününün **77** ise, veriminin daha düşük olduğunu (%12) gözlemiştir. Bunun sebebi, fenil grubunun sterik etkisinden dolayı dienofilin furan halkasına üstten yaklaşmasıdır. Ayrıca ara basamakta kullanılan Bütil magnezyum bromürün magnezyumu, alkoldeki oksijen ile karbonil grubunun oksijeni arasında şelat yapısı oluşturması da ürünün *anti* oluşmasında etkilidir. Oluşan yapı stereokontrollü olmasından dolayı oldukça ilginçtir [28] (Şekil 2.4).



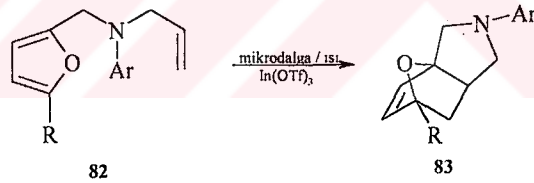
Şekil 2.4. Fenil grubunun halkalaşmaya etkisinin gösterimi.

Jacobi, dien olarak çok reaktif olan oksazol **78**' i kullanarak (-) *Stemoamid* **81** bileşiğini sentezlemiştir. Sentez aşamasında ilk olarak 182 °C sıcaklıkta İMDA tepkimesi gerçekleşmiş daha sonraki basamakta ise asetonytril furan bileşiğinden ayrılarak geri [4+2] tepkimesi meydana gelmiştir [29] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. (-) Stemoamid bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Prajapati, İndiyum triflorometansulfonat ($\text{In}(\text{OTf})_3$)'ın İMDA reaksiyonunda katalizör olarak kullanılabileceğini ispatlamış, katalizörün hem sulu hem de organik çözücülerde çözünebileceğini reaksiyon sonunda ise ekstraksiyon ile sulu fazdan tekrar geri kazanılabileceğini keşfetmişlerdir [30] (Şekil 2.6).

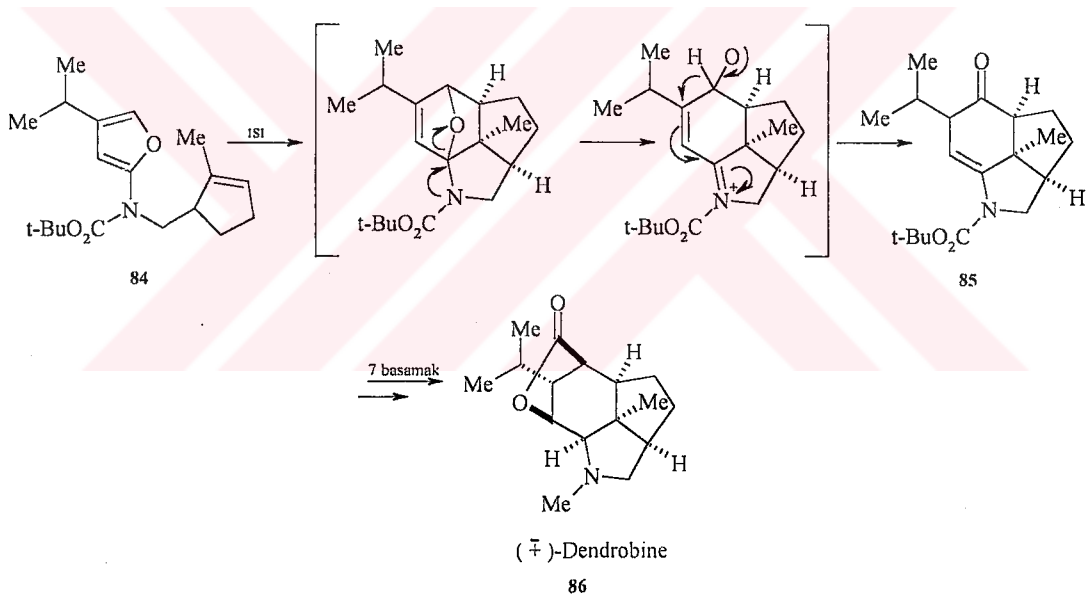


Ar	R	Mikrodalga yöntemi ile reaksiyon zamanı (dak.)	Termal yöntem ile reaksiyon zamanı (dak.)	Erime Nok. ($^{\circ}\text{C}$)	Termal ürün (%)	Mikrodalga ürün (%)
C_6H_5	H	8	25	120-121	40	85
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$	H	9	30	118-120	45	80
$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-}p$	H	9	25	138-139	45	90
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}p$	H	8	30	108-110	45	80
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}p$	H	8	25	129-130	40	80
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}p$	NO_2	10	30	162-163	40	80
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-}p$	Cl	8	25	149-150	45	80

Şekil 2.6. İMDA reaksiyonunun termal ve mikrodalga olarak denenme reaksiyonu.

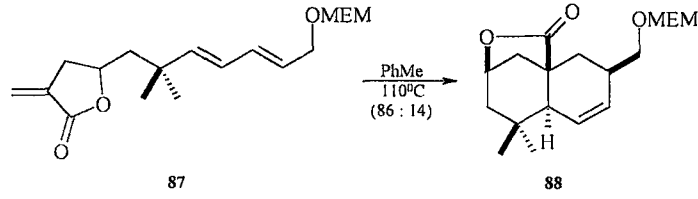
Yaptıkları çalışmada katalizörün haricinde İMDA reaksiyonu hem termal olarak hem de mikrodalga ile denenmiş ve sonuçta mikrodalga ile yapılan reaksiyonun daha kısa sürede ve daha yüksek verimde ürün verdiğini tespit etmişlerdir.

Padwa vd, 2001 yılında tethederde alkenil grup bulunan furanil karbamat **84**' in İMDA reaksiyonu üzerine çalışmışlar ve sübstitüe heksahidroindolinon' u sentezlemişlerdir. Başlangıçta elde edilen [4+2] halkalı ürün **85**, azot altında Zwitter iyonunun deprotonasyonu ile oksijen halkasının açılması sonucu, yeniden düzenlenmiş keton haline gelmiştir. İMDA halkalaşması, ürününün stereokimyası başlangıçta tethederdeki alkenil grubunun oksijen köprüsü ile syn pozisyonda olması ile açıklanabilir. Elde edilen keton, yedi basamak reaksiyon ile (\pm)-*dendrobine* **86**' ya dönüştürülmüştür [31] (Şekil 2.7).



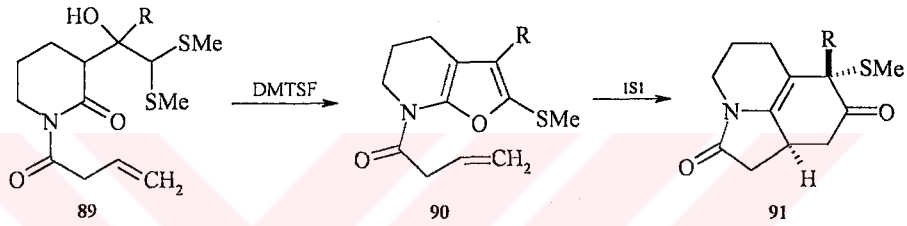
Şekil 2.7. (\pm)-*Dendrobine* sentez reaksiyonu.

Bir diğer çalışmada Richter, 2002 yılında çinko metali varlığında birkaç dienal ile etil-2-bromometilakrilat' ı *Reformatsky* reaksiyonu ile İMDA başlangıç maddesi **87**' yi sentezlemiştir. **87**' in İMDA reaksiyonu trisiklik ürün **88**' i vermiştir. Bu reaksiyonda α -metilen lakton dienofil olarak davranmıştır. Halkalaşma ürünlerinde temel izomerin stereokimyası *endo* izomerdir [32] (Şekil 2.8).



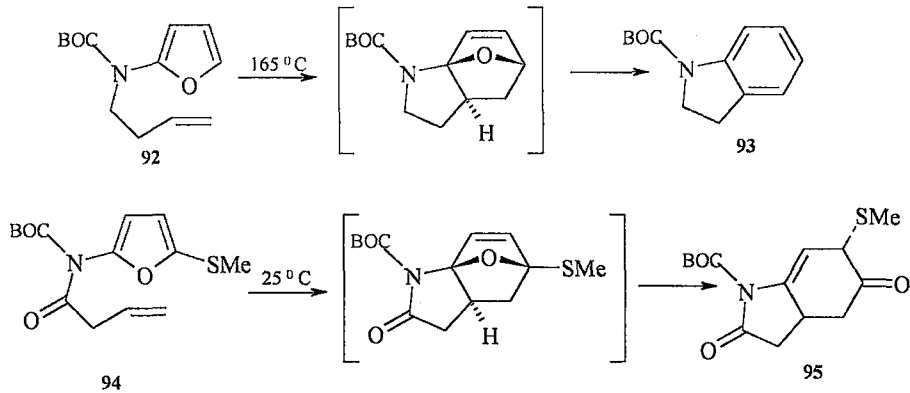
Şekil 2.8. İMDA reaksiyonu ile trisiklik ürünün sentezlenmesi.

Padwa vd, β -alkoksi- γ -dithiane amid, **89** ile dimetil(metiltiyo)sulfonyum tetrafloroborat (DMTSF)' in reaksiyonu sonucu tethederde doymamış çift bağı bulunan 2-(metiltiyo)-5-amidofuran **90** bileşiğini sentezlemişlerdir (% 40-70). Oluşan furanlı bileşiğin termal İMDA reaksiyonu sonucu trisiklik, **91** bileşiği sentezlenmiştir [33] (Şekil 2.9).



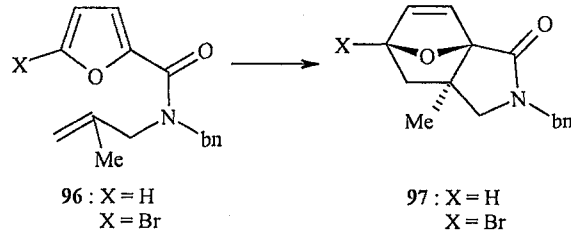
Şekil 2.9. 2-(Metiltiyo)-5-Amidofuran bileşiğinin İMDA reaksiyonu.

Furan çekirdekli öncülerin İMDA reaksiyonlarda kullanılmasına diğer örnekler Amido furanların **92**, **94** İMDA reaksiyonunun hızını etkileyen faktörleri araştırmışlar, sonuçta tethederdeki karbonil bileşiğinin ve C(2)-N bağının, dien ile dienofilin etkileşme oranını artırdığını ve reaksiyonun daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşebildiğini göstermişlerdir [34] (Şekil 2.10).



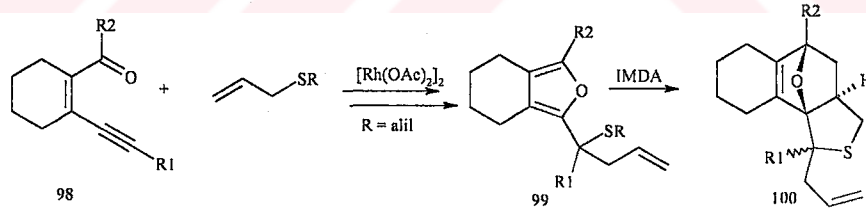
Şekil 2.10. İMDA reaksiyonuna sıcaklığın etkisi.

5-halo süstitüentli furoil amid bileşiği, **96** süstitüe olmamış furanil bileşiğine göre çok daha hızlı ve %82 gibi bir verimde, polifonksiyonel oksijen köprülü **97** bileşiğine dönüştürülmüştür. Buradaki halkalaşma reaksiyonları alışılmışın dışında olan mikrodalga metodu kullanılarak gerçekteşirilmüştir [35] (Şekil 2.11).



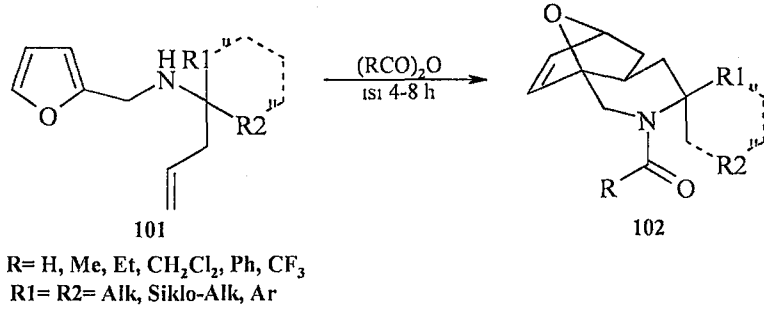
Şekil 2.11. Mikrodalga metodunun İMDA reaksiyonlarında kullanılması.

Allilik sülfür ile konjuge enine-karbonil bileşiği **98** arasında rodyum katalizörlüğünde karben transferi vasıtasıyla (2-furil) karbenoid' i elde etmişler, daha sonra sülfür ilürün [2,3] sigmatropik yeniden düzenlenmesi ile furan içerikli sülfür bileşiği **99'** u sentezlenmiştir. Son olarak diallil sülfür bileşiği ile İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonu sonucu heteroatom içerikli polisiklik halka, **100'** ün sentezi gerçekteşirilmüştir [36] (Şekil 2.12).



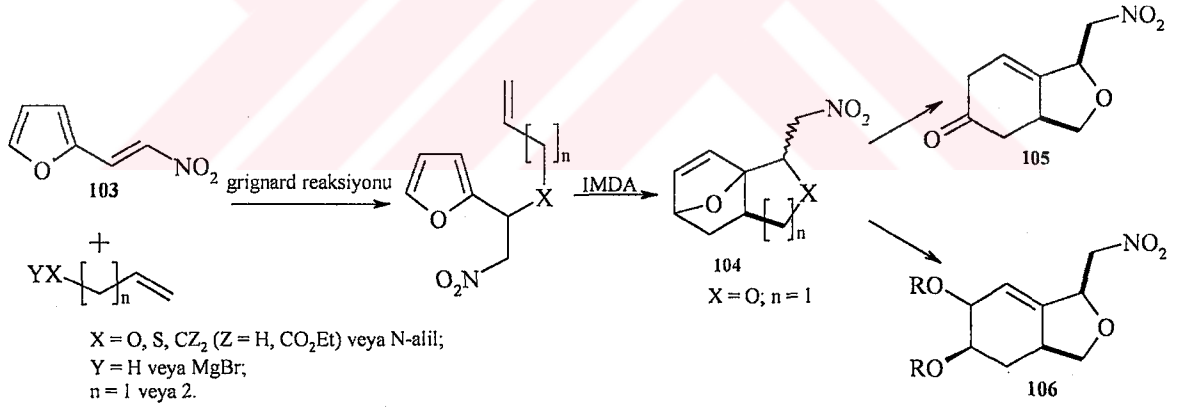
Şekil 2.12. Heteroatom içerikli polisiklik halka sentezi.

Zubkov vd, 2004 yılında 4-(N-furfüril)aminobut-1-en **101'** ün İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonu üzerine çalışmışlar ve 6,8a-epoksi-1,2,3,4,4a,5,6,8a-oktahidroizokinolin (3-aza-11-oxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-ene) türevlerinin **102** sentezi için tek basamaklı yeni bir metot geliştirmişlerdir [37] (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. 6,8a-Epoksi-1,2,3,4,4a,5,6,8a-oktahidroizokinolin (3-aza-11-oxatricyclo[6,2,1,0,^{1,6}]undec-9-ene) türevlerinin sentezi.

Namboothiri, 2005 yılında furil nitroetilen 103' in O-, S-, N- ve C- merkezli doymamış tethedere sahip nükleofiller ile 1,4-katılma sonucunda elde edilen furan, dienin İnamoleküler Diels-Alder reaksiyonu üzerine çalışmışlardır. Termal koşullar altında gerçekleşen 1,4-katılma ürününün İMDA reaksiyonu sonucu beş ve altı üyeli bisiklik yapılar 104 elde edilmiş, daha sonra bu üründeki oksijen köprüsü kolayca açılarak oksabisiklohepten 105, 106 elde edilmiştir [38] (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Oksabisiklohepten' in elde edilme reaksiyonu.

BÖLÜM 3

MATERYAL ve METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan cihazlar

Infrared Spektrumları (FT-IR): Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan JASCO FT/IR - 300E cihazıyla gerçekleştirildi.

¹H-NMR analizleri : TÜBİTAK Enstrümental Analiz laboratuvarı Beşevler-ANKARA (BRUKER AVANCE DPX-400) ve Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ERZURUM (400 (100) veya 200 (50) MHz Varian spectrometers).

¹³C-NMR analizleri : TÜBİTAK Enstrümental Analiz laboratuvarı Beşevler-ANKARA (BRUKER AVANCE DPX-400) ve Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ERZURUM (400 (100) veya 200 (50) MHz Varian spectrometers).

Kütle Spektrofotometresi: TÜBİTAK Enstrümental Analiz laboratuvarı Beşevler-ANKARA (AGILENT 1100 MSD).

Elementel Analiz: TÜBİTAK Enstrümental Analiz laboratuvarı Beşevler-ANKARA (LECO CHNS 932).

X-Ray Spektrofotometresi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü SAMSUN (STOE IPDS II DİFFRACTOMER).

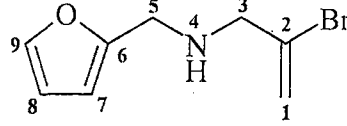
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich' den alınmıştır. Çözücüler reaksiyonlarda saf ve kuru olarak kullanılmıştır. Et₂O ve THF metalik sodyum üzerinden benzofenon katalitik indikatörlüğünde kurutuldu. Hegzan ve PE (40-60⁰C) distile edilerek kullanılmıştır. DCM ve toluen CaH₂ üzerinden kurutularak kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için Fluka silica gel 60 (0,04-0,063 mm), ince tabaka kromatografisi Merck silika gel 60 GF₂₅₄ ile yapıldı. Kromatografide UV lambası, iyot tankı ve KMnO₄ kullanıldı.



3.2. METOT

3.2.1. (2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil-amin (107)



THF (35 mL) içerisinde çözülmüş Furfuril amin (1,10g, 11,30 mmol) üzerine 2,3-Dibromopropen (1,11 g, 5,52 mmol) damla damla eklendi ve karışım 12 saat yağ banyosunda geri soğutucu altında kaynatıldı. 12 saat sonunda reaksiyon karışımı üzerine K_2CO_3 (3,58g, 25,23 mmol) eklendi ve 48 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. %10'luk 30 mL NaOH ile ekstrakte edilip, organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz yağimsı sıvı. (1,01 g Verim % 85)

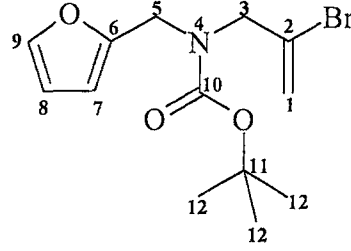
t.l.c., (P.E: Et_2O) ; (8:2), R_f : 0,33.

ν_{max} (thin film)/ cm^{-1} : 3322 (z, N-H), 2919 (k, aromatik C-H), 2833 (z, alifatik C-H), 1206 (k, C-O), 616 (z, C-Br).

δ_H ($CDCl_3$): 7,4 (d, 1H, J 1,81Hz, H9), 6,4 (dd , 1H, J_1 3,17, J_2 1,86 Hz, H8), 6,2 (d, 1H, J 3,14 Hz, H7), 5,8 (d, 1H, J 2,82 Hz, H1), 5,6(d, 1H, J 2,82 Hz, H1), 3,8 (s, 2H, H5), 3,5 (s, 2H, H3), 2,1 (s, NH).

δ_C (100 MHz) : 153,2 (C6), 142,0 (C9), 132,8 (C1), 118,1 (C2), 110,1 (C8), 107,3 (C7), 56,3 (C3), 44,0 (C5).

3.2.2. (2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil-karbamik asit t-butil ester (108)



İnert ortamda diklorometan (DCM)' de çözülmüş (30 mL) **(2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil-amin (107)** (0,49g, 2,27 mmol) üzerine 0⁰C' de DCM' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0,03g, 0,24 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra DCM' de çözülmüş (5 mL) di-tert-bütoksi-di-karbonat (0,54g, 2,47 mmol) reaksiyon karışımı üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0⁰C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında gece boyu karışmaya bırakıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi (35mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (35 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağimsı sıvı (0,68g Verim % 96).

t.l.c., (P.E:Et₂O) ; (7:3), R_f: 0,72.

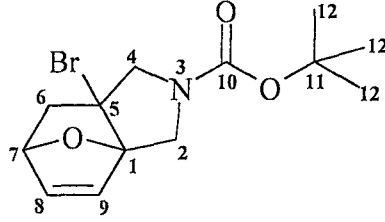
ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2970 (k, aromatik C-H), 2927 (z, alifatik C-H), 1710 (k, C=O), 1170 (k, C-O), 608 (z, C-Br).

δ_{H} (CDCl₃): 7,4 (s, 1H, H9), 6,2 (s, 1H, H8), 5,6 (s, 1H, H1), 5,5 (d, 1H, J 10,35 Hz, H1), 4,4(s, 2H, H5), 4,0 (s, 2H, H3), 1,4 (s, 9H, H12).

δ_{C} (100 MHz) : 154,9 (C10), 151,3 (C6), 142,3 (C9), 129,4 (C1), 117,7 (C2), 110,3 (C8), 108,5 (C7), 80,6 (C11), 53,8 (C3), 42,1 (C5), 28,3 (C12).

Elementel Analiz (%) : Teorik (Deneyisel) C, 49,37 (49,08); H, 5,69 (5,52); N, 4,43 (4,65).

3.2.3. 5-Bromo-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester (109)



Toluen içerisinde (35mL) (2-Bromo-allil)-furan-2-imetil-karbamik asit t-butil ester (108) (0,68g, 2,15 mmol) yağ banyosu ve inert ortamda 110⁰C sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde çözücüsü uçurulup kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün hafif sarımsı katı. (0,23 g, Verim %44)

E.N: 121-123⁰C.

t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (7:3), R_f: 0,30.

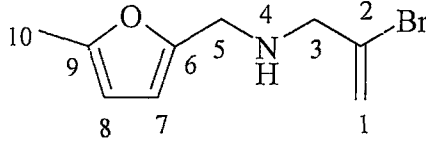
ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2877 (z, alifatik C-H), 1702 (k, C=O), 1177 (k, C-O), 622 (z, C-Br).

δ_{H} (CDCl₃): 6,4 (d, 1H, *J* 5,70 Hz, H8), 6,3 (d, 1H, *J* 5,70 Hz, H9), 5,0 (d, 1H, *J* 4,50 Hz, H7), 3,8 (dd, 2H, *J*₁ 6,94 *J*₂ 13,18 Hz, H4), 3,5-3,3 (m, 2H, H2), 2,4 (dd, 1H, *J*₁ 4,50 *J*₂ 12,70 Hz, H6), 1,4 (dd, 1H, *J*₁ 5,63 *J*₂ 12,70 Hz, H6), 1,2 (s, 9H,H12).

δ_{C} (100 MHz): 154,0 (C10), 137,3 (C9), 135,5 (C8), 97,0 (C1), 81,2 (C7), 80,4 (C5), 64,0 (C11), 62,1 (C4), 46,3 (C2), 42,0 (C6), 28,5 (C12).

m/z (GC-MS) : 261 [M⁺-(^tBu), 7%], 218 [M⁺-(BOC), 4%], 112 [M⁺-(BOC+CH₂N+Br-4H), 20%], 98 [M⁺-(BOC+Br+CH₂NCH₂-4H), 20%], 81[(⁸¹Br), 100%], 57 [(^tBu), 70%].

3.2.4. (2-Bromo-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin (110)



THF (35 mL) içerisinde çözülmüş 5-Metil-furfuril amin (1,78g, 16,00 mmol) üzerine 2,3-Dibromopropen (1,6 g, 8,00 mmol) damla damla eklendi ve karışım 12 saat yağ banyosunda geri soğutucu altında kaynatıldı. 12 saat sonunda reaksiyon karışımı üzerine K_2CO_3 (5,07g, 35,72 mmol) eklendi ve 48 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. %10'luk 30 mL NaOH ile ekstrakte edilip, organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz yağimsı sıvı (1,60 g Verim % 87).

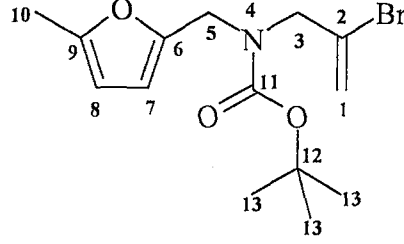
t.l.c., (Hegzan:Etil asetat) ; (8:2), R_f : 0,23.

ν_{max} (thin film)/ cm^{-1} : 3337 (z, N-H), 2927 (k, aromatik C-H), 2855 (k, alifatik C-H), 1465 (k, C=C), 1220 (z, C-O), 796 (z, C-Br).

δ_H ($CDCl_3$): 6,07 (d, 1H, J 2,9Hz, H7), 5,90 (dd, 1H, J_1 1,1, J_2 1,9 Hz, H8), 5,82 (d, 1H, J 1,6 Hz, H1a), 5,61 (d, 1H, J 1,7Hz, H1b), 3,71(s, 2H, H5), 3,48 (s, 2H, H3), 2,29 (s, 3H, H10), 1,85 (s, NH).

δ_C (100 MHz) : 153,7 (C9), 153,2 (C6), 134,9 (C1), 119,9 (C2), 110,2 (C7), 107,9 (C8), 58,3 (C3), 46,1 (C5), 15,6 (C10).

3.2.5. (2-Bromo-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-karbamik asit t-butil ester (111)



İnert ortamda DCM' de çözülmüş (25 mL) **(2-Bromo-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin (110)** (1,10g, 4,78 mmol) üzerine 0°C' de DCM' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0,06g, 0,52 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra DCM' de çözülmüş (5 mL) di-tert-bütoksi-di-karbonat (1,13g, 5,19 mmol) reaksiyon karışımı üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında gece boyu karışmaya bırakıldı. Reaksiyon doygun NaCl çözeltisi (35mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (35 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağimsı sıvı (0,64g Verim % 41).

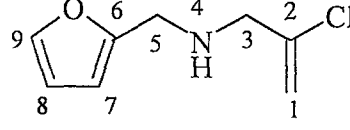
t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (7:3), R_f: 0,70.

ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2970 (k, aromatik C-H), 2919 (k, alifatik C-H), 1710 (k, C=O), 1177 (k, C-O), 688 (z, C-Cl).

δ_{H} (CDCl₃): 6,10 (m, 1H, H7), 5,87 (m, 1H, H8), 5,68 (d, 1H J 12,5 Hz, H1a), 5,55 (d, 1H J 12,5 Hz, H1b), 4,4 (s, 2H, H5), 4,05 (s, 2H, H3), 2,25 (s, 3H, H10), 1,47 (s, 9H, H13).

δ_{C} (100 MHz) : 155,2 (C11), 152,2 (C9), 149,3 (C6), 129,7 (C1), 117,1 (C2), 109,2 (C8), 106,3 (C7), 80,7 (C12), 53,8 (C3), 42,5 (C5), 28,5 (C13), 13,8 (C10).

3.2.7. (2-Kloro-allil)-(furan-2-ilmetil)-amin (113)



THF (35 mL) içerisinde çözülmüş Furfuril amin (1,55g, 16,00 mmol) üzerine 2,3-Dikloropropen (0,89g, 8,00 mmol) damla damla eklendi ve karışım 12 saat yağ banyosunda geri soğutucu altında kaynatıldı. 12 saat sonunda reaksiyon karışımı üzerine K_2CO_3 (5,07g, 35,72 mmol) eklendi ve 48 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. %10'luk 30 mL NaOH ile ekstrakte edilip, organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz yağimsı sıvı (0,80g Verim % 58).

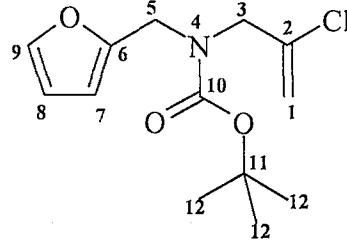
t.l.c., (P.E:Etil asetat); (7:3), R_f : 0,62.

ν_{max} (thin film)/ cm^{-1} : 3337 (z, N-H), 2919 (k, Aromatik C-H), 2926 (k, Alifatik C-H), 1739 (z, C=O), 1638 (k, C=C), 1465 (k, C=C), 1156 (k, C-O), 745 (z, C-Cl).

δ_H ($CDCl_3$): 7,39 (d, 1H, J 1,1 Hz, H9), 6,34 (dd, 1H, J_1 1,9, J_2 1,2 Hz, H8), 6,21 (d, 1H, J 3,1 Hz, H7), 5,38 (d, 2H, J 6,6 Hz, H1), 3,79 (s, 2H, H5), 3,44 (s, 2H, H3), 1,86 (s, NH).

δ_C (100 MHz): 155,3 (C6), 143,9 (C9), 142,5 (C2), 115,6 (C1), 112,1 (C8), 109,3 (C7), 56,5 (C3), 46,2 (C5).

3.2.8. (2-Kloro-allil)-furan-2-ilmetil-karbamik asit t-butil ester (114)



İnert ortamda DCM' de çözülmüş (20 mL) (2-Kloro-allil)-(furan-2-ilmetil)-amin (113) (0,92g, 5,36 mmol) üzerine 0⁰C' de DCM' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0,07g, 0,58 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra DCM' de çözülmüş (5 mL) di-tert-bütoksi-di-karbonat (1,27g, 5,82 mmol) reaksiyon karışımı üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0⁰C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında gece boyu karışmaya bırakıldı. Reaksiyon doymun NaCl çözeltisi (30mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (30 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağimsı sıvı (0,86g Verim % 60).

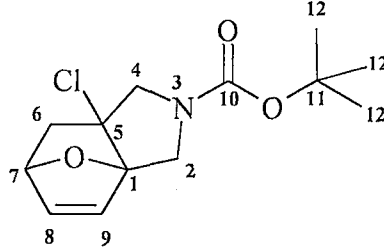
t.l.c., (Hegzan:Et₂O); (7:3), R_f: 0,73.

ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹: 2960 (k, Aromatik C-H), 2925 (k, Alifatik C-H), 1712 (k, C=O), 1172 (k, C-O), 726 (z, C-Cl).

δ_{H} (CDCl₃): 7,4 (s, 1H, H9), 6,2 (s, 1H, H8), 5,6 (s, 1H, H1), 5,5 (d, 1H, J 10,35 Hz, H1), 4,4(s, 2H, H5), 4,0 (s, 2H, H3), 1,4 (s, 9H, H12).

δ_{C} (100 MHz): 155,0 (C10), 151,2 (C6), 142,2 (C9), 138,0 (C2), 112,8 (C1), 110,3 (C8), 108,0 (C7), 80,6 (C11), 51,8 (C3), 42,6 (C5), 28,3 (C12).

3.2.9. 5-Kloro-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester (115)



Toluen içerisinde (35 mL) (2-Kloro-allil)-furan-2-ilmetil-karbamik asit t-butil ester (114) (1,0g 3,68 mmol) yağ banyosu ve inert ortamda 110°C sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde çözücüsü uçurulup kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün beyaz katı (0,19g, Verim %29).

E.N: 115-117⁰ C.

t.l.c., (Hegzan:Et₂O); (7:3), R_f: 0,23.

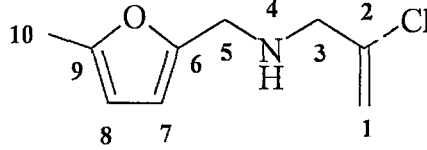
ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2863 (k, Alifatik C-H), 1711 (k, C=O), 1125 (k, C-O), 717 (z, C-Cl).

δ_{H} (CDCl₃): 6,57 (dd, 1H, J_1 1,7 J_2 5,8 Hz, H8), 6,48 (dd, 1H, J_1 5,8 J_2 11,8 Hz, H9), 5,12 (dd, 1H, J_1 1,3 J_2 4,5 Hz, H7), 4,14 (d, 1H, J 11,8 Hz, H4a), 4,04 (d, 1H, J_1 12,5 Hz, H2a), 3,80 (d, 1H, J_1 11,8 Hz, H4b), 3,55 (d, 1H, J 12,5 Hz, H2b), 2,57 (d, 1H, J_1 12,5 Hz, H6a), 1,68 (dd, 1H, J_1 4,5 J_2 12,5 Hz, H6b), 1,48 (s, 9H, H12).

δ_{C} (100 MHz): 154,0 (C10), 137,5 (C8), 133,4 (C9), 95,0 (C1), 80,9 (C11), 80,4 (C5), 70,3 (C7), 61,7 (C4), 45,8 (C2), 41,4 (C6), 28,5 (C12).

m/z (GC-MS): 272 [M⁺, 5%], 252 [M⁺-(CH₃+5H), 7%], 241 [M⁺-(2CH₃+H), 9%], 216 [M⁺-(^tBu-H), 100%], 172 [M⁺-(BOC), 100%].

3.2.10. (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin (116)



THF (35 mL) içerisinde çözülmüş 5-Metil-furfuril amin (1,78g, 16,00 mmol) üzerine 2,3-Dikloropropen (0,89g, 8,00 mmol) damla damla eklendi ve karışım 12 saat yağ banyosunda geri soğutucu altında kaynatıldı. 12 saat sonunda reaksiyon karışımı üzerine K_2CO_3 (5,07g, 35,72 mmol) eklendi ve 48 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. %10'luk 30 mL NaOH ile ekstrakte edilip, organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz yağimsı sıvı (1,02g Verim % 69).

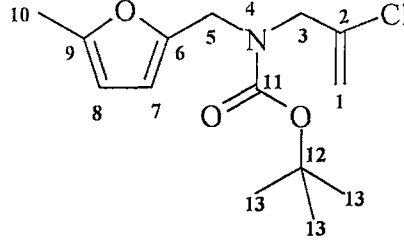
t.l.c., (Hegzan: Et_2O) ; (7:3), R_f : 0,38.

ν_{max} (thin film)/ cm^{-1} : 3344 (z, N-H), 2927 (k, Aromatik C-H), 2855 (k, Alifatik C-H), 1465 (k, C=C), 1249 (k, C-O), 796 (z, C-Cl).

δ_H ($CDCl_3$): 6,08 (d, 1H, J 2,9Hz, H7), 5,91 (dd, 1H, J_1 0,8, J_2 2,8 Hz, H8), 5,38 (d, 2H, J 8,9 Hz, H1), 3,73 (s, 2H, H5), 3,45 (s, 2H, H3), 2,31 (s, 3H, H10), 1,88 (s, NH).

δ_C (100 MHz): 153,7 (C9), 142,6 (C6), 115,6 (C2), 110,2 (C1), 107,9 (C7), 107,9 (C8), 56,5 (C3), 46,3 (C5), 15,6 (C10).

3.2.11. (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-karbamik asit t-butil ester (117)



İnert ortamda diklorometan (DCM)' de çözülmüş (25 mL) (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amin (116) (1,02g, 5,50 mmol) üzerine 0°C' de DCM' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0,07g, 0,59 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra DCM' de çözülmüş (5 mL) di-tert-bütoksi-di-karbonat (1,30g, 5,97 mmol) reaksiyon karışımı üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında gece boyu karışmaya bırakıldı. Reaksiyon doygun NaCl çözeltisi (35mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (35 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağimsı sıvı (1,12g Verim % 71).

t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (7:3), R_f: 0,71.

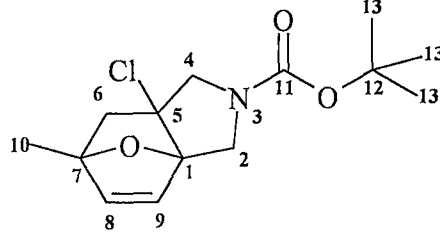
ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2957 (k, Aromatik C-H), 2863 (k, Alifatik C-H), 1707 (k, C=O), 1169 (k, C-O), 726 (z, C-Cl).

δ_H (CDCl₃): 6,10 (m, 1H, H7), 5,87 (m, 1H, H8), 5,68 (d, 1H J 12,5 Hz, H1a), 5,55 (d, 1H J 12,5 Hz, H1b), 4,4 (s, 2H, H5), 4,05 (s, 2H, H3), 2,25 (s, 3H, H10), 1,47 (s, 9H, H13).

δ_C (100 MHz) : 155,3 (C11), 152,2 (C9), 149,4 (C6), 138,4 (C2), 113,1 (C1), 109,3 (C8), 106,3 (C7), 80,7 (C12), 51,9 (C3), 42,8 (C5), 28,5 (C13), 13,8 (C10).

Elementel Analiz (%) : Teorik (Deneyisel) C, 58,74 (60,47); H, 6,99 (7,66); N, 4,89 (4,43).

3.2.12. 5-Kloro-7-metil-10-oxa-3-aza-trisiklo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-en-3-karboksilik asit t-butil ester (118)



Toluen içerisinde (35mL) (2-Kloro-allil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-karbamik asit t-butil ester (117) (1,12g 3,92 mmol) yağ banyosu ve inert ortamda 110⁰C sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde çözücüsü uçurulup kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün beyaz katı (0,21g, Verim %30).

E.N: 84-87⁰ C.

t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (7:3), R_f: 0,28.

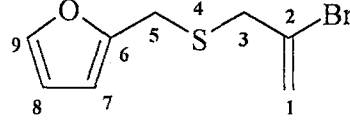
ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2859 (k, Alifatik C-H), 1711 (k, C=O), 1125 (k, C-O), 717 (z, C-Cl).

δ_H (CDCl₃): 6,44 (dd, 1H, J_1 5,7 J_2 9,9 Hz, H8), 6,38 (d, 1H, J 5,7 Hz, H9), 4,12 (d, 1H, J 12,0 Hz, H4a), 3,99 (d, 1H, J_1 12,0 Hz, H4b), 3,75 (d, 1H, J_1 13,0 Hz, H2a), 3,58 (d, 1H, J 13,0 Hz, H2b), 2,25 (dd, 1H, J_1 12,5 J_2 15,6 Hz, H6a) 1,79 (dd, 1H, J_1 5,6 J_2 12,5 Hz, H6b) 1,60 (s, 3H, H10), 1,46 (s, 9H, H13).

δ_C (100 MHz) : 154,3 (C11), 140,8 (C8), 134,2 (C9), 96,4 (C1), 80,1 (C12), 74,7 (C7), 61,0 (C5), 48,0 (C4, C2), 46,3 (C6), 28,7 (C13), 19,3 (C10).

m/z (GC-MS): 230 [M⁺-(^tBu), 8%], 212[M⁺-(O^tBu), 7%], 186 [M⁺-(BOC), 100%], 176 [M⁺-(BOC+CH₃-3H), 15%], 148 [M⁺-(BOC+CH₃+CH₂N-3H), 18%], 132 [M⁺-(BOC+CH₃+CH₂NCH₂-H), 11%], 95 [(BOC-5H), 100%].

3.2.13. 2-(2-Bromo-allilsulfanilmetil)-furan (119)



İnert ortamda 100 mL' lik çift boyunlu balon içerisine NaH (0,19g, 7,9 mmol) koyuldu ve 3 defa 10 mL P.E. ile yağı alındı. 50 mL THF balon içerisine koyuldu. Tuz-buz banyosu ile 0°C 'ye soğutuldu. 5 mL THF içerisinde Furfuril mercaptan (0,44 mL, 4,4 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi ve bu sırada H₂ gazı çıkışı gözlemlendi. Karışım 30 dakika 0°C' de karıştırıldıktan sonra 2,3-Dibromopropen (0,65 mL, 6,6 mmol) damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Tuz-buz banyosu kaldırıldı. Reaksiyon gece boyu karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda karışım %5'lik NaOH ile ekstraksiyon yapıldı ve 50 mL Et₂O (3x15 mL) ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutulurak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün hafif sarımsı sıvı (0,84g Verim %82).

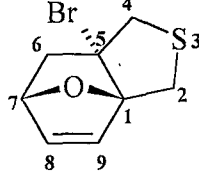
t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (9:1), R_f: 0,72.

ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2953 (k, Aromatik C-H), 2924 (k, alifatik C-H), 1206 (k, C-O), 604 (z, C-Br).

δ_{H} (CDCl₃): 7,37 (d, 1H, *J* 1,9Hz, H9), 6,32 (dd, 1H, *J*₁ 3,1 *J*₂ 1,9 Hz, H8), 6,19 (d, 1H, *J* 3,1 Hz, H7), 5,83 (d, 1H, *J* 1,8Hz, H1a), 5,58 (d, 1H, *J* 1,8Hz, H1b), 3,72 (s, 2H, H5), 3,44 (s, 2H, H3).

δ_{C} (100 MHz) : 153,0 (C6), 144,3 (C9), 131,2 (C2), 121,0 (C1), 112,4 (C8), 109,9 (C7), 43,3 (C3), 29,4 (C5).

3.2.14. 5-Bromo-10-oxa-3-tiya-trisiklo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-en (120)



Toluen içerisinde (50 mL) 2-(2-Bromo-allilsulfanilmetil)-furan (119) yağ banyosu ve inert ortamda 110⁰ C sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde çözücüsü uçurulup kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün hafif sarımsı katı (Verim %35).

E.N: 58-62⁰ C.

t.l.c., (Hegzan:Et₂O) ; (9:1), R_f:0,28.

ν_{\max} (thin film)/cm⁻¹ : 2856 (k, Alifatik C-H), 1218 (k, C-O), 620 (z, C-Br).

δ_{H} (CDCl₃): 6,55 (dd, 1H, J_1 5,8 Hz, J_2 1,8 Hz, H9), 6,46 (d, 1H, J 5,8 Hz, H8), 5,10 (dd, 1H, J_1 1,8 Hz, J_2 4,8 Hz, H7), 3,44 (d, 1H, J 12,8 Hz, H4a), 3,38 (d, 1H, J 12,5 Hz, H4b), 2,56 (dd, 2H, J_1 4,8 Hz, J_2 12,5 Hz, H2), 1,90 (d, 1H, J 12,5 Hz, H6).

δ_{C} (100 MHz) : 139,1 (C8), 138,5 (C9), 103,8 (C1), 82,6 (C7), 71,8 (C5), 49,9 (C6), 46,2 (C4), 31,8 (C2).

m/z (GC-MS): 234 [$\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})$, 6%], 232 [$\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})$, 10%], 153 [$\text{M}^+(\text{Br})$, 50%], 135 [$\text{M}^+(\text{Br}+\text{O}+4\text{H})$, 6%], 107 [$\text{M}^+(\text{Br}+\text{CH}_2\text{S})$, 14%], 81 [$(\text{}^{81}\text{Br})$, 90%].

BÖLÜM 4

BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. TEZİN AMACI

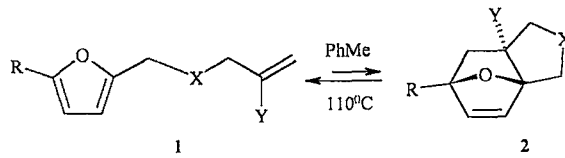
Diels-Alder Reaksiyonunu İnamoleküler olarak Furan' ın yeni bileşiklerinde deneyerek yeni bisiklo altı halkalı epoksi bileşikleri sentezlemek ve kullanmak.

4.2. TEZİN ÖNEMİ

- Organik kimyada altılı halka elde etmek için kullanılan Diels-Alder reaksiyonlarından faydalanmak.
- Fused halkalı yapılar sentezlemek.
- Yeni furanlı amin ve eter bileşikleri sentez ara yollarında kullanmak.
- Doğal ürün sentezlerinde izleyeceğimiz ara yolların kullanılabilirliğini ispatlamak.
- Furan kimyasını geliştirmektir.

4.3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Demircan ve arkadaşlarının inamoleküler radikalik reaksiyon sonuçları Diels-Alder reaksiyonları ile geliştirilmeye çalıştım. Bu amaçla önceki çalışmada kullanılan oksijen linki yerine azot ve kükürt atomları ile link tercih ettim. Bir diğer gelişme ise özellikle tethederde azotun kullanıldığı yapılarda brom atomu yerine klor atomu kullanılarak İMDA reaksiyonu ile başlangıç maddelerinin halkalaşma eğilimleri inceleme çalışması yaptım. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.1' de gösterilmektedir.



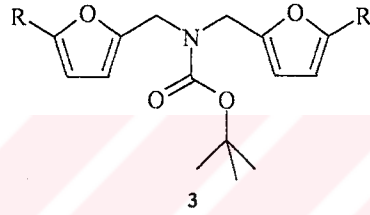
No	R	X	Y	No	Açık : Halkalı
1a	H	NH	Br	2a	100:0
1b	H	NH	Cl	2b	100:0
1c	CH ₃	NH	Br	2c	100:0
1d	CH ₃	NH	Cl	2d	100:0
1e	H	N-CO ₂ ^t Bu	Br	2e	56:44
1f	H	N-CO ₂ ^t Bu	Cl	2f	71:29
1g	CH ₃	N-CO ₂ ^t Bu	Br	2g	60:40
1h	CH ₃	N-CO ₂ ^t Bu	Cl	2h	70:30
1i	H	S	Br	2i	65:35

Şekil 4.1. Deneysel sonuçların gösterimi

4.3.1. Azotlu bileşiklerin başlangıç maddesinin sentezi

Tetherde azot bulunan furan bileşiklerinin sentezi için iki farklı yöntem kullandım. Daha önce Demircan' ın doktora çalışmasındakine paralel olarak furfuril aminler **3a** ve **3b** ticari olarak temin ettim.

Alternatif yollardan birincisi furfuril amin ditertbütoksidikarbonat kullanılarak bir mono korumayı sağlayarak **4a** ve **4d**' yi elde etmek olabilirdi. Yapıdaki NH grubunu düşük sıcaklıkta n-bütillityum ile deprotone edip 2,3-dibromopropen ile halkalaşma başlangıç maddesi elde edilebilirdi. Fakat daha önceki çalışmada da alkilasyon öncesi mono-koruma esnasında katalitik orandaki dimetilaminopiridin' in etkisiyle Şekil 4.2' deki yapı baskın yan ürün olarak oluşabilmektedir.

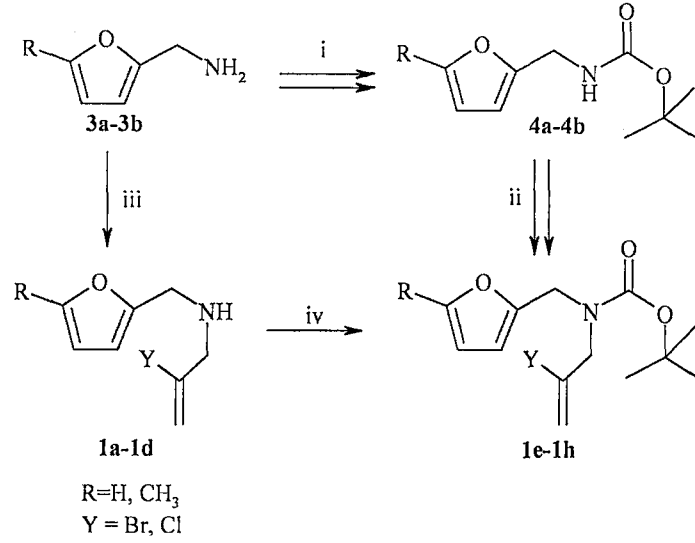


Şekil 4.2. Reaksiyonda oluşan yan ürün.

Bu nedenle daha düşük alkilasyon ürünü elde edilmesine karşın daha güvenilir yol tercih ettim. Bu amaçla potasyum karbonat eklenmeden önce alkilasyon için amin ve 2,3-dibromopropen (ve 2,3-dikloropropen) gün boyunca geri soğucu altında ısıtıldı. Daha sonra elde edilen aminler **1a-1d** (%85-%58), önce korunma yapmadan halkalaşma ihtimali üzerine toluen içerisinde 110⁰C civarında uzun süre ısıtılmasına karşın halkalaşma ürünleri gözlenmedi.

Sammes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda sonuçlarımızı doğrularken, benzen türevli koruyucu gruplar kullanılarak halkalaşma denemeleri yapılmıştır [27].

Benim çalışmamda farklı olarak benzen içermeyen sterik etki yapabilecek BOC grubu kullandım.

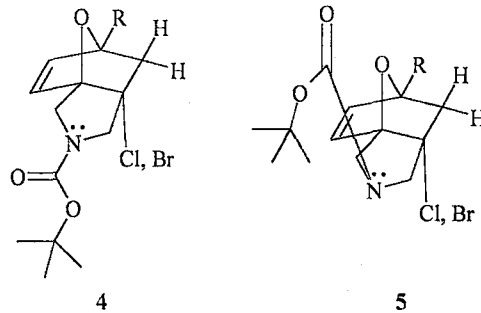


Şekil 4.3. Azotlu bileşiklerin başlangıç maddelerinin sentez yolu

i. $(BOC)_2O$, DMAP, DCM, $0^\circ C$, 2h; ii. *n*-BuLi, THF, 2,3-dibromopropene, $-78^\circ C$; iii. K_2CO_3 , THF, 2,3-dibromopropene, reflüks, iv. $(BOC)_2O$, DCM, DMAP, $0^\circ C$.

Koruma işlemini diklorometan içerisinde düşük sıcaklıkta 4-dimetilamino piridin bazı eklenerek amini deprotona ettim. Oluşan anyonun ditertbütoksidikarbonatla reaksiyonu sonucu halkalaşma ürünü olan **1e-1h** (%56-%70) verimle elde ettim. Burada BOC grubu sterik dayanak (steric buttressing) teşkil ederek başlangıç maddelerinin halkalaşma yönünde ilerlemesine neden olmaktadır.

Elde edilen ürünün azotdaki grubunun pozisyonu nedeni ile diastereoizomer olarak oranları ^{13}C -NMR' ında gözlenmektedir. Oranlar ürünün rasemik karışım olduğunu göstermektedir. Verim yaklaşık %50 civarındadır (Şekil 4.4).

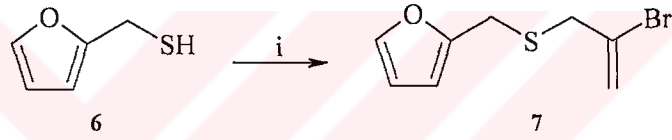


Şekil 4.4. Diastereoizomer ürünlerin gösterimi

Daha önce yapılan çalışmalar ve benzer çalışmalarda bu sonuçlar gözlenmediği ortaya çıkmaktadır. Elde edilen her iki izomerde beyaz toz kristal şeklindedir. Özellikle ^{13}C -NMR spektrumları izomerlerin oranı açısından ^1H -NMR ile birlikte sonuçları netleşmektedir.

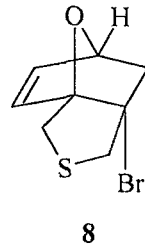
4.3.2. Kükürtlü bileşiğin başlangıç maddesinin sentezi

Bu çalışmaya ek olarak tethederde azot yerine kükürt atomunun olduğu yapılar sentezlemekle çalışmaya devam ettim. Bu amaçla ticari olarak elde edilen furfurlityoeter NaH bazı ile deprotona ederek elde edilen anyon formuna 2,3-dibromopropen düşük sıcaklıkta eklendiğinde (%82) verimle bromofurfurlityo eter 7, elde ettim (Williamson eter sentezi) (Şekil 4.5).



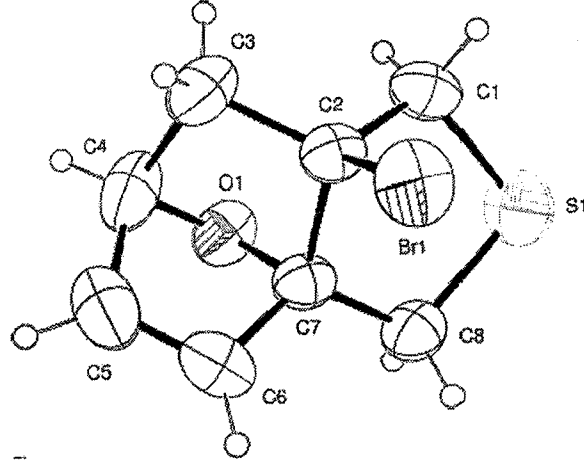
Şekil 4.5. Kükürtlü maddenin başlangıç maddesinin sentez yolu
i. NaH, 2,3-Dibromopropen, THF, 0°C .

Kükürtlü başlangıç maddesi (7) 110°C sıcaklıkta apolar bir çözücü olan toluen içerisinde ısıtıldı. Elde edilen ürün oksijenlilerde olduğu gibi diastereoselektif ürün verdi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kükürtlü trisiklik bileşik

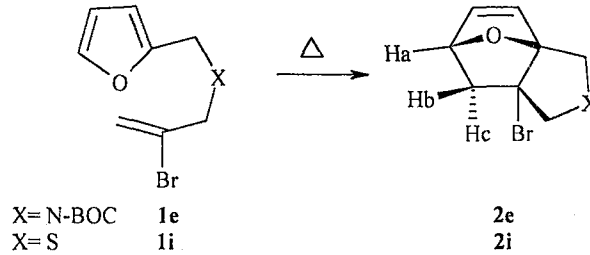
Elde edilen ürün kristal özelliğe sahip olduğundan X-Ray difraktometre yardımıyla kristal yapısı aydınlatıldı. Ayrıca $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve diğer spektral verilerle de açıkça yapıyı destekledi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. 5-Bromo-10-oxa-3-tiya-trisiklo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-en molekülünün kristal yapısı

Yan zincirde kükürt atomunun bulunduğu halkalaşma reaksiyonlarında verim azot atomu bulunan reaksiyonlara göre daha düşüktür. Bu durum kükürt atomunun azot atomundan daha büyük olması dolayısıyla zaten gergin olan trisiklik yapıya ekstra gerilim katıldığından halkalı yapı açılma yönüne doğru daha fazla ilerlemektedir.

$^1\text{H-NMR}$ analizleri ışığında bromoallil karbarbamid (**1e**) ve bromoallil furfuril tiyoeter (**1i**)' den sentezlenen halkalaşma ürünlerinin (**2e**, **2i**) stereokimyası incelendiğinde Şekil 4.8' de görüldüğü üzere H_b ve H_c ' nin birbirlerine göre *endo* ve *exo* pozisyonda olmasından dolayı H_a ve H_b protonları arasında 4,58 Hz' de eşleşme sabiti etkileşmesi görülmüş, fakat H_a ve H_c arasında bir etkileşme görülmemiştir.



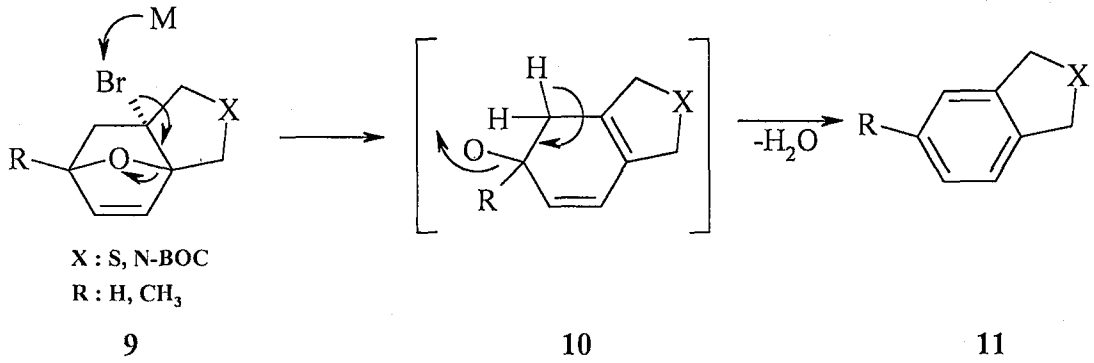
Şekil 4.8.Halkalaşma ürünlerinin stereokimyası

Genel olarak halkalaşma reaksiyonları 110°C ' de gerçekleştiği gözlenmiştir ve halkalaşma adımı ince tabaka kromatografisi kullanılarak izlendi. Reaksiyon ortamında daha fazla halkalaşma yönünde değişim olmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Diğer bir genel sonuç başlangıç maddesi ile halkalaşma ürünleri arasındaki fiziksel farklılık; mesela başlangıç maddeleri sıvı iken halkalı ürünler katı ve polariteleri başlangıç maddelerine göre yüksek olmasıdır.

Reaksiyonun en önemli avantajı herhangi bir üçüncü madde kullanılmadan reaksiyonun halkalaşma yönüne geçmesi ve tekrar başlangıç maddesini bozulmadan kazanabilmektir. Başlangıç maddesi saflaştırma adımında çok basit ve hızlı olarak tekrar kazanıldığından halkalaşma reaksiyonu tekrar tekrar ardışık olarak denendiğinde halkalaşma ürünü %75' lere kadar çıkmaktadır.

Bu çalışmanın diğer bir önemi furanlı bileşiklerle şimdiye kadar elde edilmemiş olan halojen atoma sahip (Br, Cl) quaterner karbon merkezi oluşturulabilmesidir. Bu halojenler ilerki çalışmalar açısından önem taşımaktadır, mesela halojen atomu basınç, sıcaklık veya metal etkileşimleri ile oxa köprüsünün açılmasıyla izobenzofuran, izoindol gibi bileşiklerin elde edilebileceği düşünülmektedir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Halka açılması

KAYNAKLAR

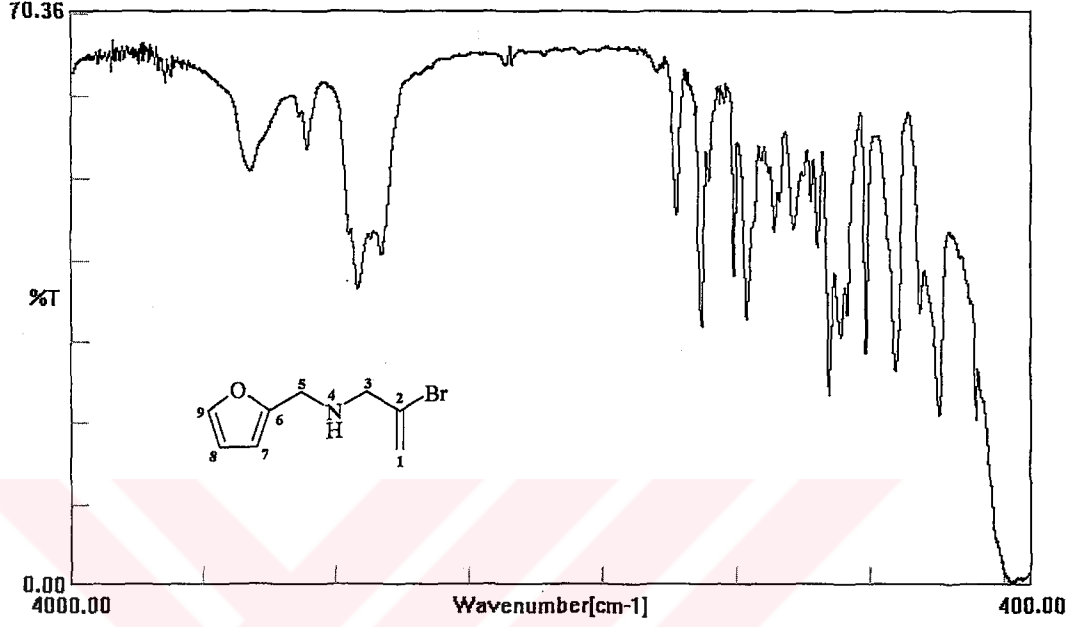
- [1] Fessenden R. J., Fessenden J. S., Organic Chemistry, Brooks / Cole Publishing Company Pasific Grove, California, (1990), Bölüm no: 20, 921-948.
- [2] Dewar M. J. S., Pierini A. B. Studies of the Addition of Maleic Anhydride to Furan and Methylfurans, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, (1984), 203-208.
- [3] Houk K. N., Lin Y. T., Brown F. K. "Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene," *J. Am. Chem. Soc.*, 108, (1986), 554.
- [4] Sauer J., Sustmann R., Mechanistic aspect of Diels-Alder reactions : A Critical Survey. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, (1980), 779-807.
- [5] Oppolzer W., Asymmetric Diels-Alder And Ene Reactions In Organic Coupling In Organic-Synthesis. *Pure and Appl. Chem.*, 53, (1981), 1181.
- [6] Fallis A. G., Intramolecular Alkylation Of Cyclopentenones - A General-Route To Conjoint Ring-Systems" *Can. J. Chem.* 62, (1984), 183-234."
- [7] Craig D., Stereochemical Aspects of the Intramolecular Diels-Alder Reaction. *Chem. Soc. Rev.*, 16, (1987), 187.
- [8] Edwards, M. P., Ley, S. V., Lister, S. G., Palmer, B. D., Williams, D. J., Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic X-14547A (Indanomycin), *J. Org. Chem.*, 49, (1984), 3503.
- [9] Nicolau, K. C. and Magolda, R. L. Ionophore Antibiotic X-14547A. Degradation Studies and Stereoselective Construction of the "Left Wing" (C₁₁-C₂₅ Fragment) by an Intramolecular Diels-Alder Reaction *J. Org. Chem.*, 46, (1981), 1506-1508.
- [10] Dolle, R. E., Armstrong, W. P., Shaw, A. N. and Novelli, R. Intramolecular [4+2] cycloaddition of α , β -unsaturated hydrazones as a route to annelated pyridines *Tetrahedron Lett.*, 29, (1988), 6349-6352.
- [11] Allcock, S. J., Gilchrist, T. L. and King, F. D. Diels-alder cycloaddition reactions of σ , β -unsaturated aldehyde acylhydrazones, *Tetrahedron Lett.*, 32, (1991), 125-128.
- [12] Boger, D. L. and Corbett, W. L. 4p participation of 1-aza-1,3-butadienes in [4 + 2] cycloaddition reactions: intramolecular Diels-Alder reactions of α,β -unsaturated N-sulfonylimines, *J. Org. Chem.*, 58, (1993), 2068-2074.
- [13] Shea K. J., Gauthier Jr. D. R., Role of chiral auxiliaries in the type 2 intramolecular Diels-Alder reaction. Influence on diastereoselectivity, *Tetrahedron Letters*, 35, (1994), 7311-7314.

- [14] Rogers. C, Keay. B. A., The effect of Lewis acids on the intramolecular Diels-Alder reaction of the furan diene, *Can. J. Chem.*, 70, (1992), 2929-2947.
- [15] Roush W. R., Gillis H.R., Ko A. I., Prepared from Octa-5(E),7-dienenitrile, *J. Am. Chem. Soc.* 104, (1982), 2269-2283.
- [16] Roush W. R., Peseckis S. M., Intramolecular Diels-Alder Reactions: The Angularly Methylated trans-Perhydroindon Ring System, *J. Am. Chem. Soc.* 103, (1981), 6696-6704.
- [17] Zschiesche R., Grimm E. L., Reißig H. U., Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit 2-Trimethylsiloxy-2-vinylcyclopropan-carbonsäureestern als Schlüsselbausteinen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25, (1986), 1104-1105.
- [18] Ichihara A., Kimura R., Yamada S., Sakamura S., Synthesis of (+,-)-coronafacic acid. Efficient intramolecular Diels-Alder reaction of latent diene-dienophile functionality via thermal reaction *J. Am. Chem. Soc.* 102, (1980), 6353-6355.
- [19] Jung M. E., Halweg K. M., Simple regioselective synthesis of trans-7 α -methylhydriind-4-en-1-one, a key intermediate for steroid total synthesis *Tetrahedron Letters*, 22, (1981), 3929-3932.
- [20] Huisgen R., Grashey R., Sauer J., "The Chemistry of Alkenes", Ed: S. Patai, Wiley Interscience, London, (1967), p 739.
- [21] Huisgen R., 1,3-Dipolar addition of nitrene, *J. Org. Chem.*, 33, (1968), 2291.
- [22] Schmidt R. R., Polare Cycloadditionen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 12, (1973), 212-224.
- [23] Onischenko A. S., "Diene Synthesis", Davey, New York, (1964).
- [24] Sauer, J., Diels-Alder Reactions II: The Reaction Mechanism *Angew. Chem. Int. Ed.*, 6, (1967), 16-33.
- [25] Parrill. A. L, Dolata. D. P, Evidence Against the Reactive Rotamer Explanation of the Gem-Dialkyl Effect, *Tetrahedron Letters*, 35, 40, (1994), 7319-7322.
- [26] Lee. M, Moritomo. H, Kanematsu. K, Construction of Three Types of Fused Isoindoles via Furan-Pyrrole Ring Exchange Reaction, *Tetrahedron Letters*, 52, 24, (1996), 8169-8180.
- [27] Choony N., Dadabhoy A., Sammes. P. G, On the use of removable steric buttresses in cycloaddition reactions, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998), 2017-2021.
- [28] Uchimarū T., Narasaka K., Mukaiyama T., A Novel Carboxyl Protecting Group The Carboxamide Derived from 5,6-Dihydrophenanthridine. *Chem. Lett.*, 9, (1981), 1551-1554.

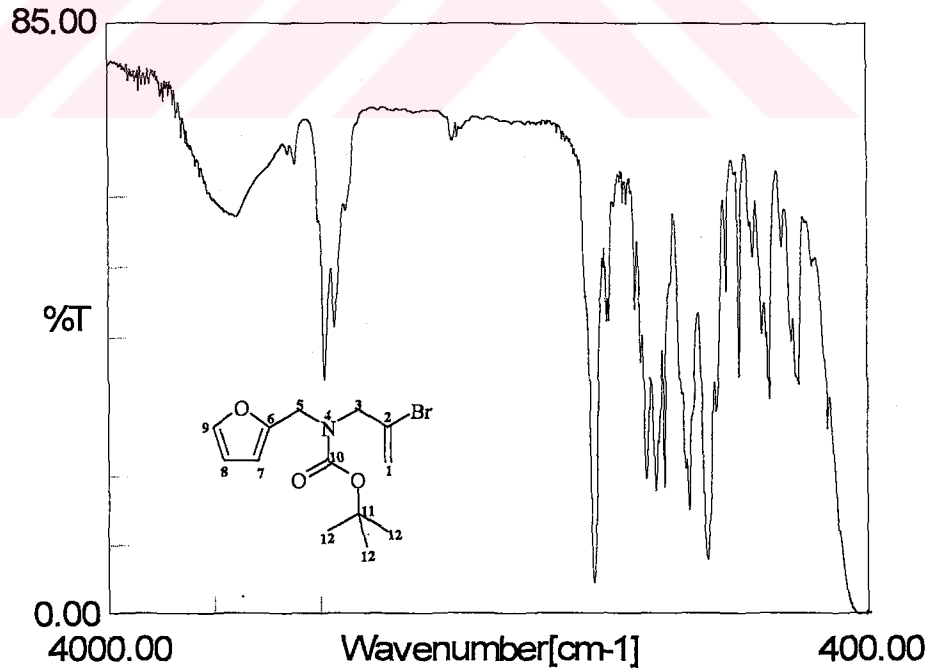
- [29] Jacobi P. A., Lee K., Total syntheses of (+/-)- and (-)-stemoamide., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, (2000), 4295-4303.
- [30] Prajapati D., Laskar D. D., Sandhu J. S., Indium trifluoromethanesulfonate (In(OTf)₃). A novel reusable catalyst for intramolecular Diels–Alder reactions, *Tetrahedron Letters*, 41, (2000), 8639–8643.
- [31] Padwa A., Brodney M. A., Dimitroff M., Liu B., Wu T., Application of Furanyl Carbamate Cycloadditions Toward the Synthesis of Hexahydroindolinone Alkaloids, *J. Org. Chem.*, 66, (2001), 3119-3128.
- [32] Richter F., Bauer M., Perez C., Mössmer C. M., Maier M. E., Intramolecular Diels–Alder Reactions Using α -Methylene Lactones as Dienophile. *J. Org. Chem.*, 67, (2002), 2474-2480.
- [33] Padwa A., Ginn J. D., Bur S. K., Eidell C. K., Lynch S. M., Synthesis of Azapolycyclic Systems via the Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition Chemistry of 2-(Alkylthio)-5-amidofurans. *J. Org. Chem.*, 67, (2002), 3412-3424.
- [34] Bur S. K., Lynch S. M., Padwa A., Influence of Ground-State Conformations on the Intramolecular Amidofuran Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.*, 4, (2002), 473-476.
- [35] Padwa A., Crawford K. R., Bur S. K., Straub C. S., “Intramolecular Cyclization Reactions of 5-Halo- and 5-Nitro-Substituted Furans” *Org. Lett.*, 5, (2003), 3337-3340.
- [36] Kato Y., Miki K., Nishino F., Ohe K., Uemura S., Doyle-Kirmse Reaction of Allylic Sulfides with Diazoalkane-Free (2-Furyl)carbenoid Transfer. *Org. Lett.*, 5, (2003), 2619-2621.
- [37] Zubkov F. I., Boltukhina E. V., Turchinb K. F., Varlamova A. V., An efficient approach to isoindolo[2,1-b][2]benzazepines via intramolecular [4+2] cycloaddition of maleic anhydride to 4-a-furyl-4-N-benzylaminobut-1-enes. *Russian Chem. Bull.*, 4, (2004), 8455-8463.
- [38] Namboothiri I. N. N., Ganesh M., Mobin S. M., Cojocar M., A Stereoselective and Atom-Efficient Approach to Multifunctionalized Five- and Six-Membered Rings via a Novel Michael-Initiated Intramolecular Diels–Alder Furan Reaction. *J. Org. Chem.*, 70, (2005), 2235-2243.

EKLER

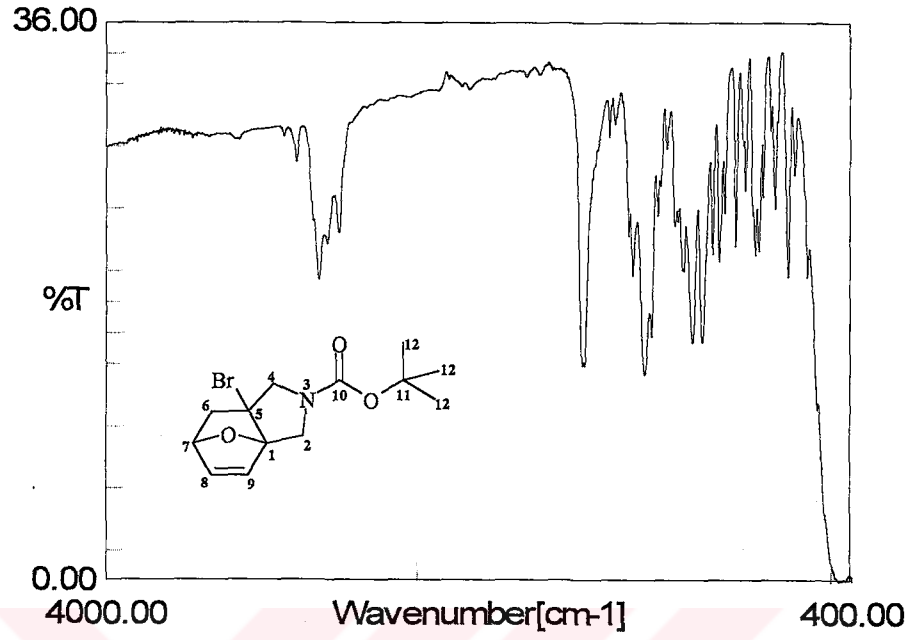
EK.I. Bileşiklerin IR Spektrumları



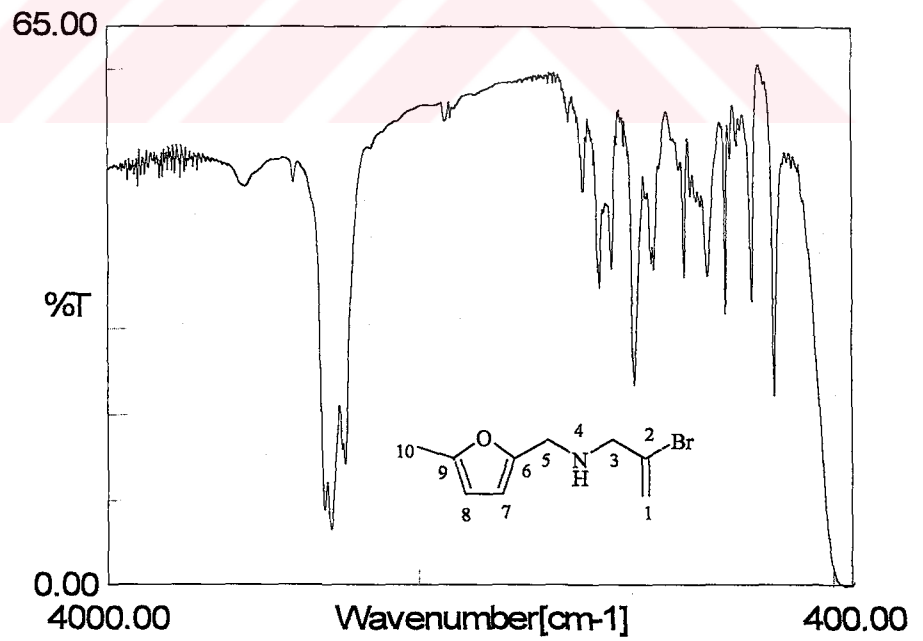
Şekil 1 107 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



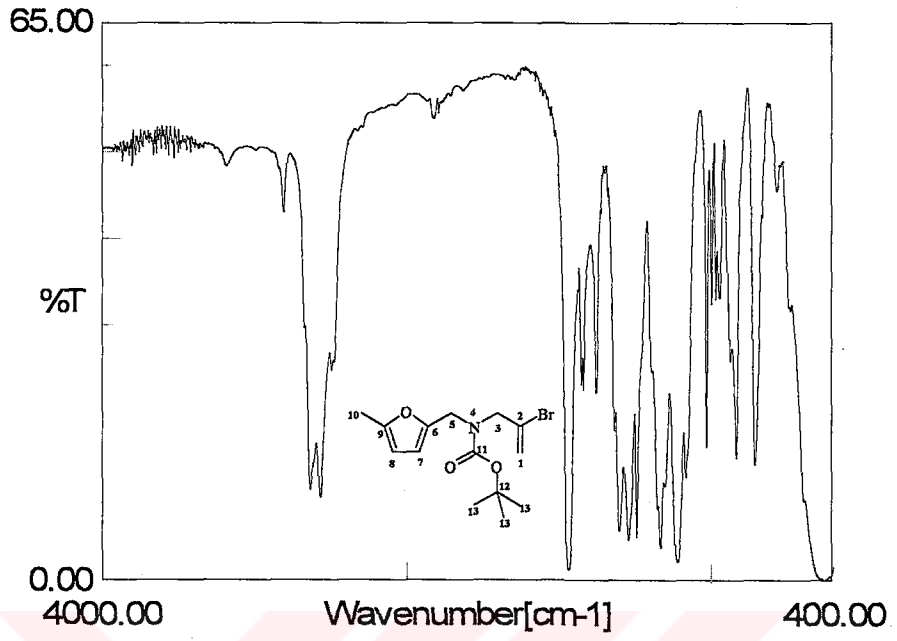
Şekil 2 108 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



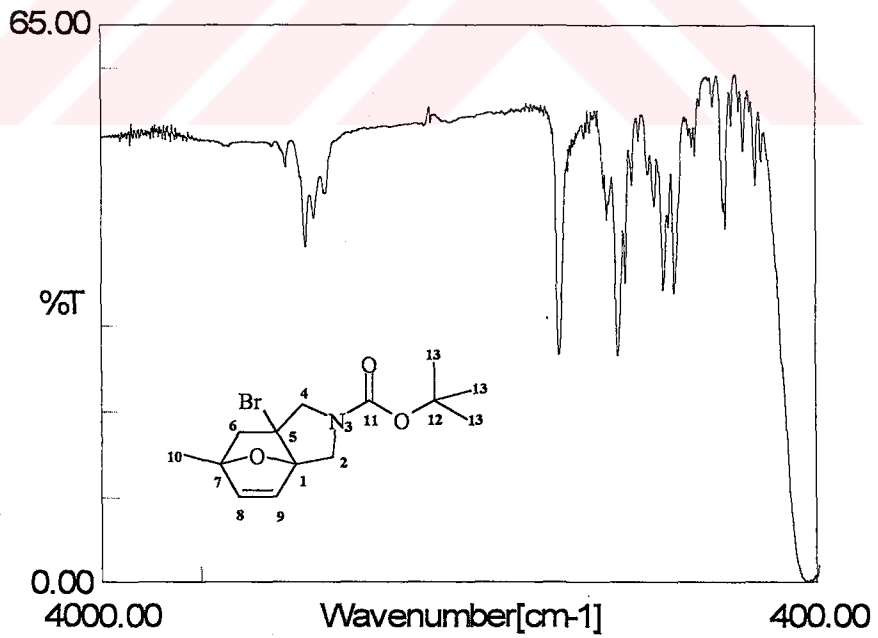
Şekil 3 109 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



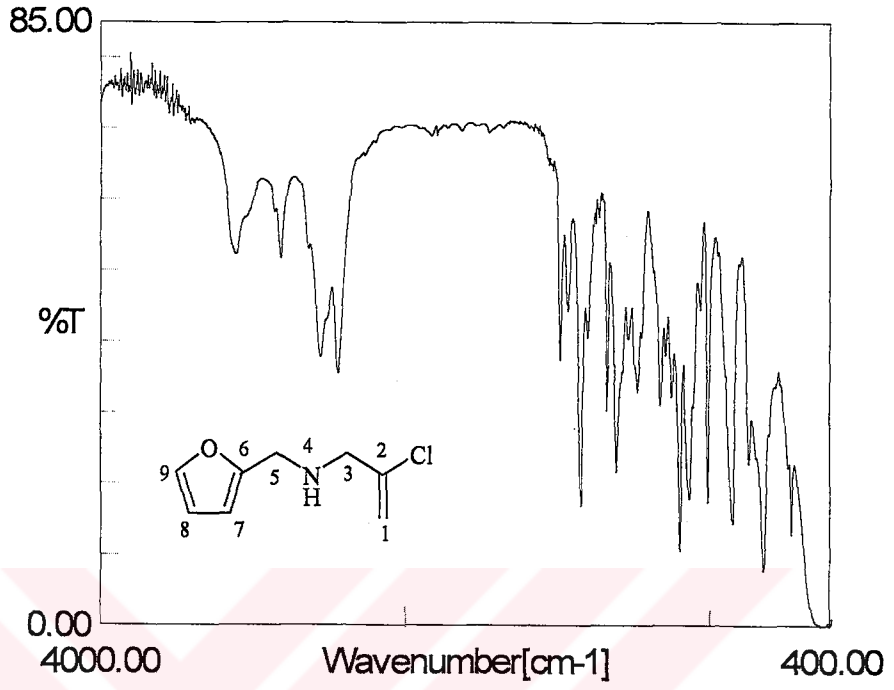
Şekil 4 110 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu



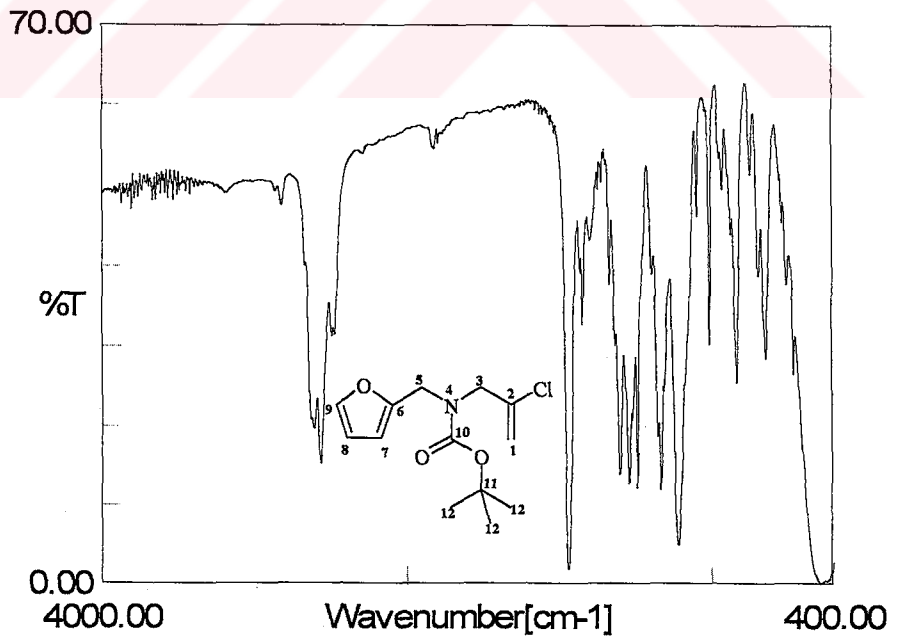
Şekil 5 111 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



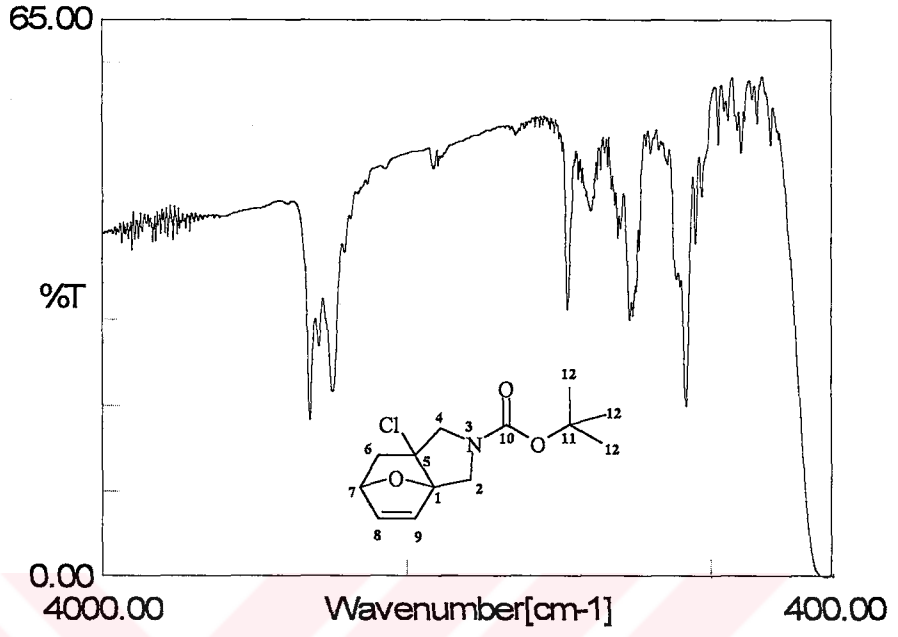
Şekil 6 112 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



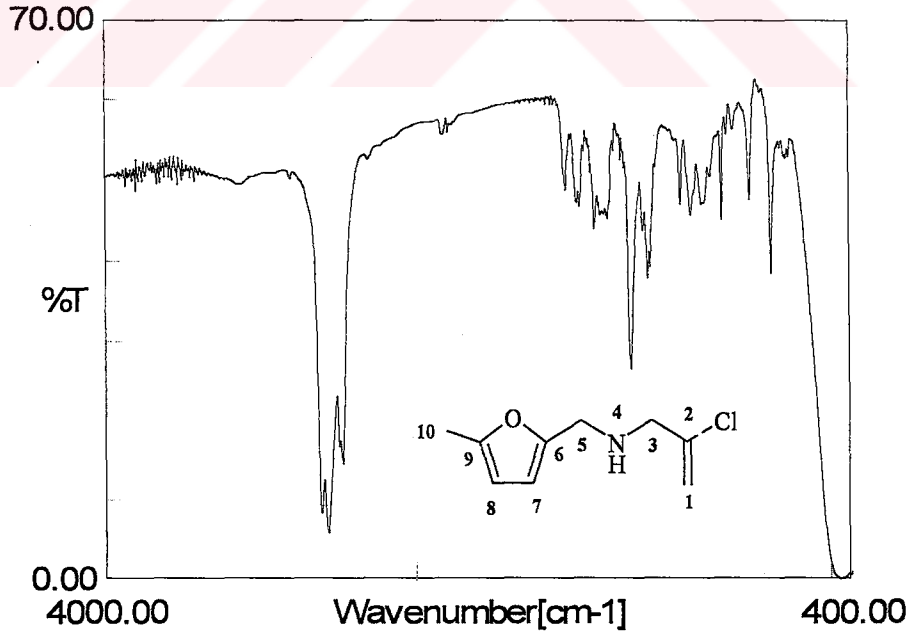
Şekil 7 113 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



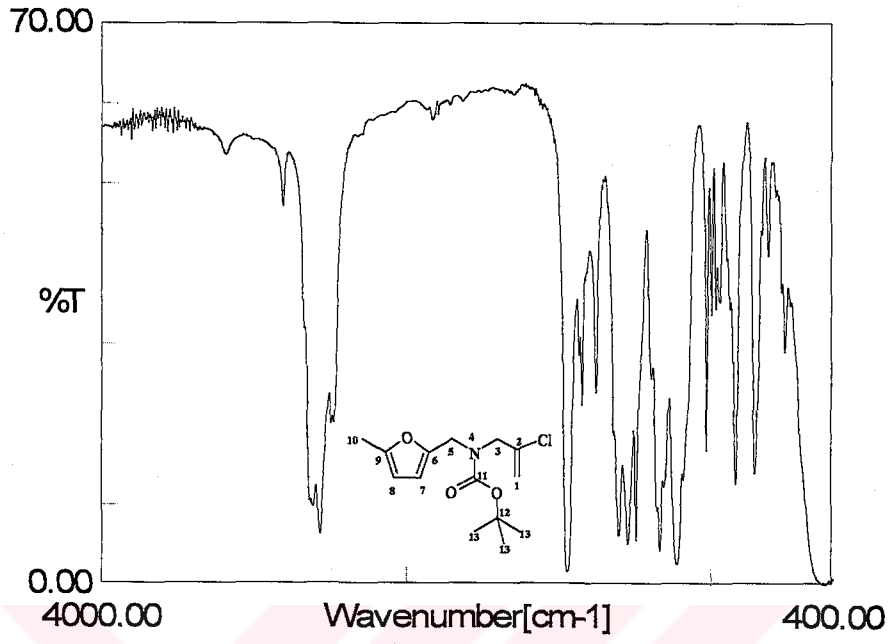
Şekil 8 114 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



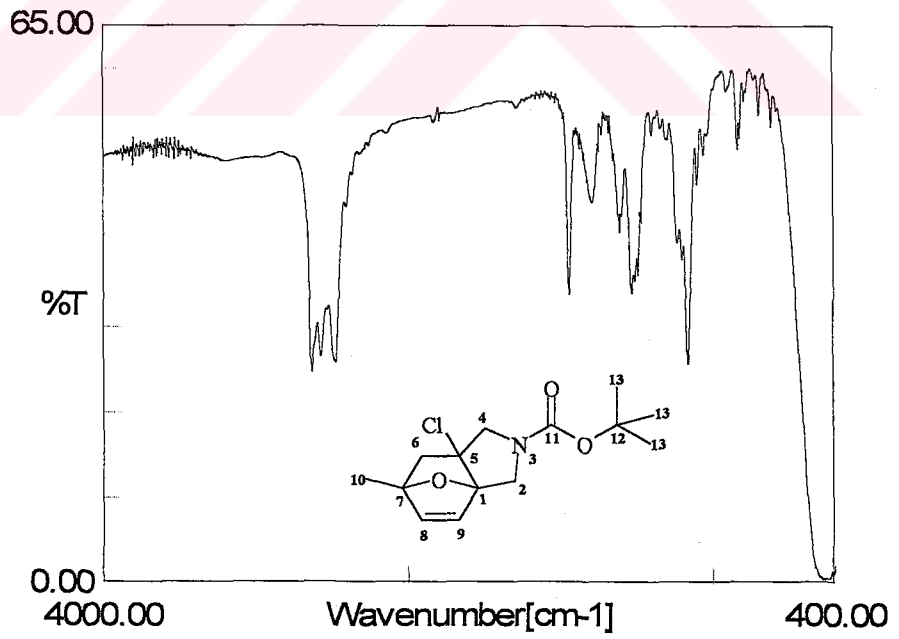
Şekil 9 115 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



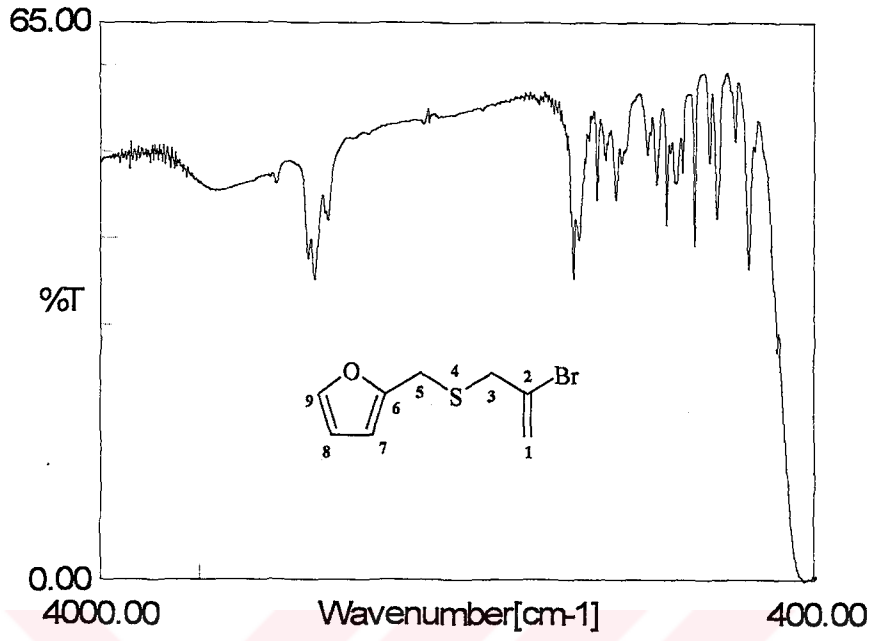
Şekil 10 116 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



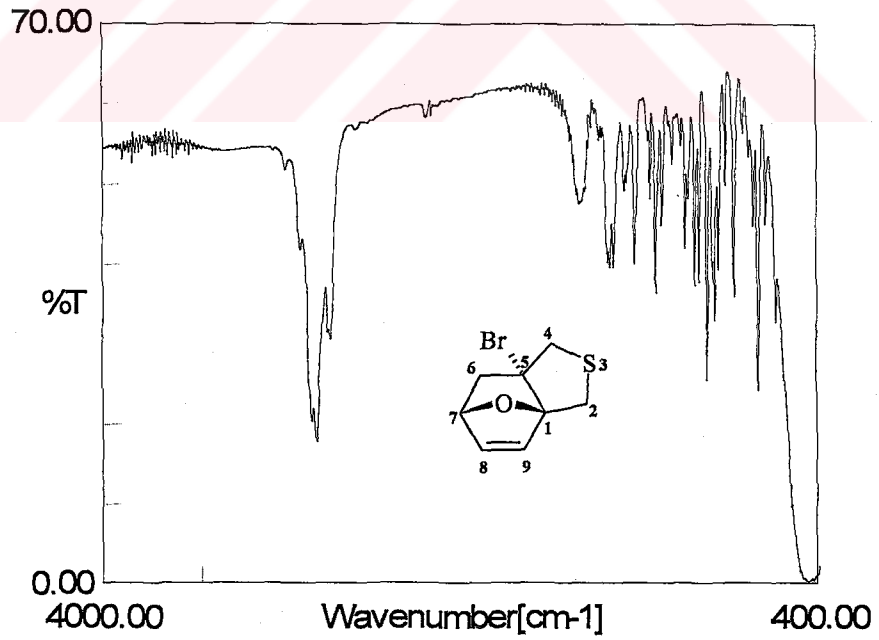
Şekil 11 117 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.



Şekil 12 118 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.

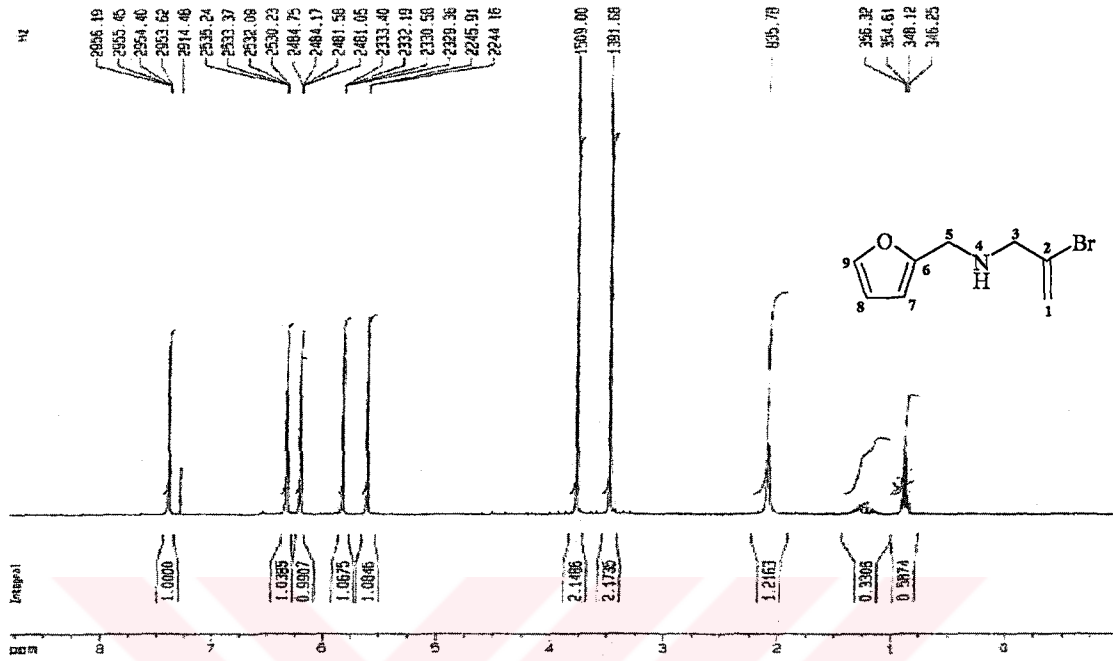


Şekil 13 119 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.

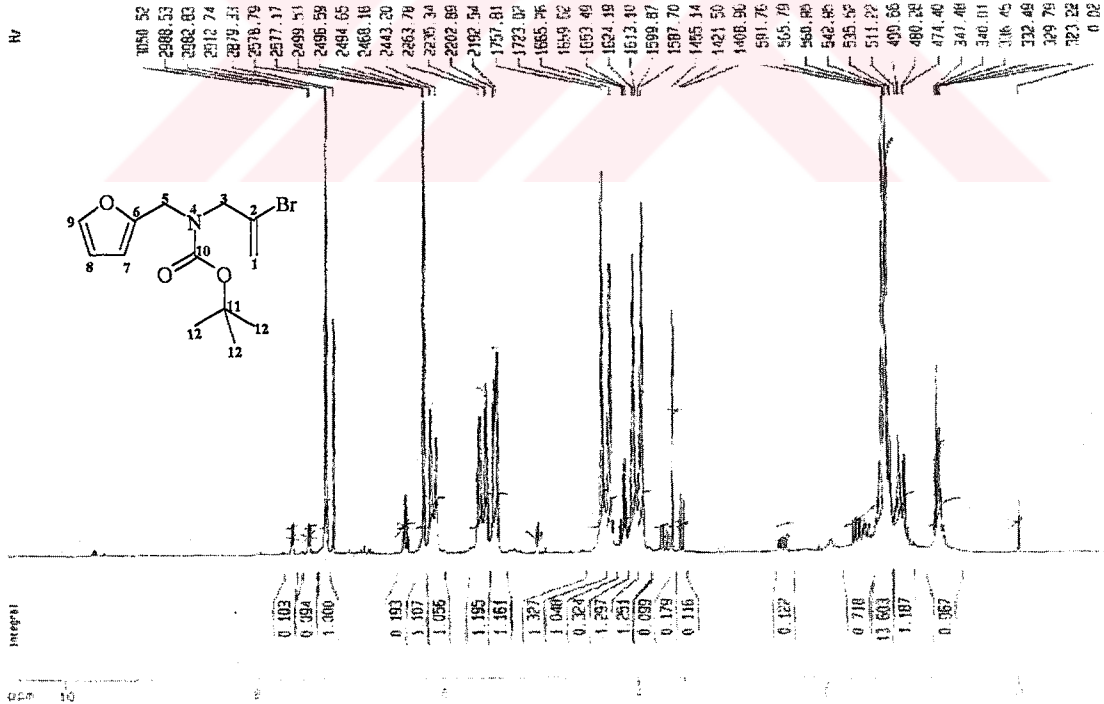


Şekil 14 120 nolu bileşiğin FT-IR Spektrumu.

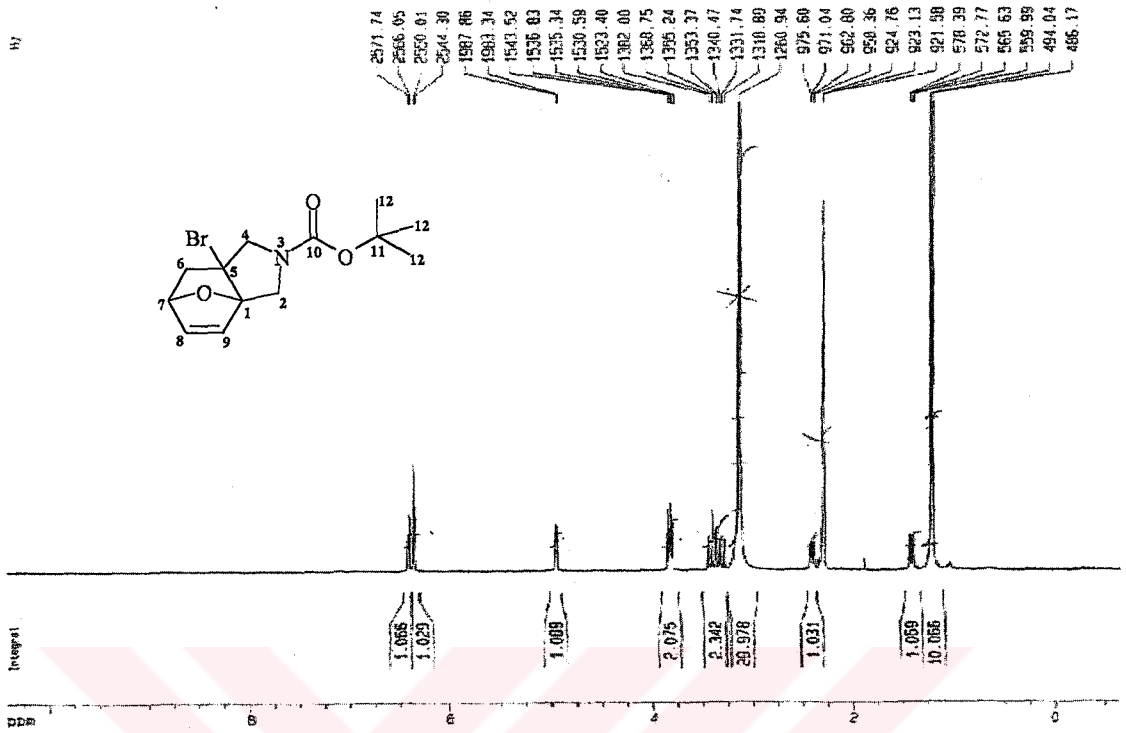
EK.II. Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları



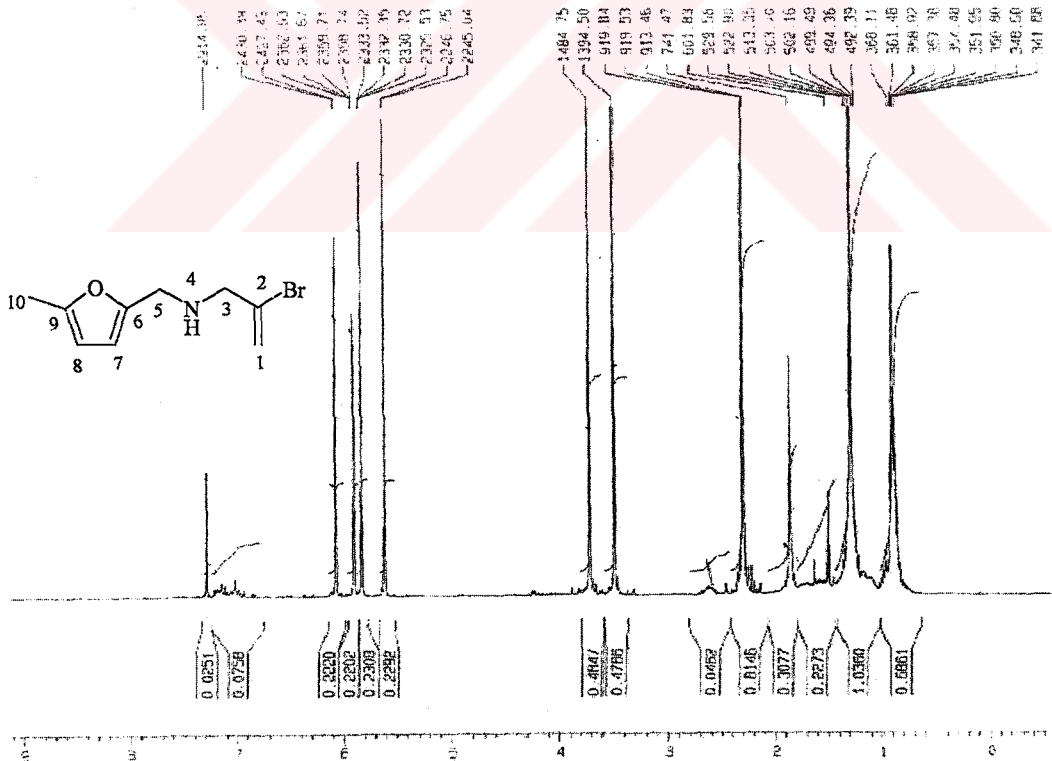
Şekil 1 107 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



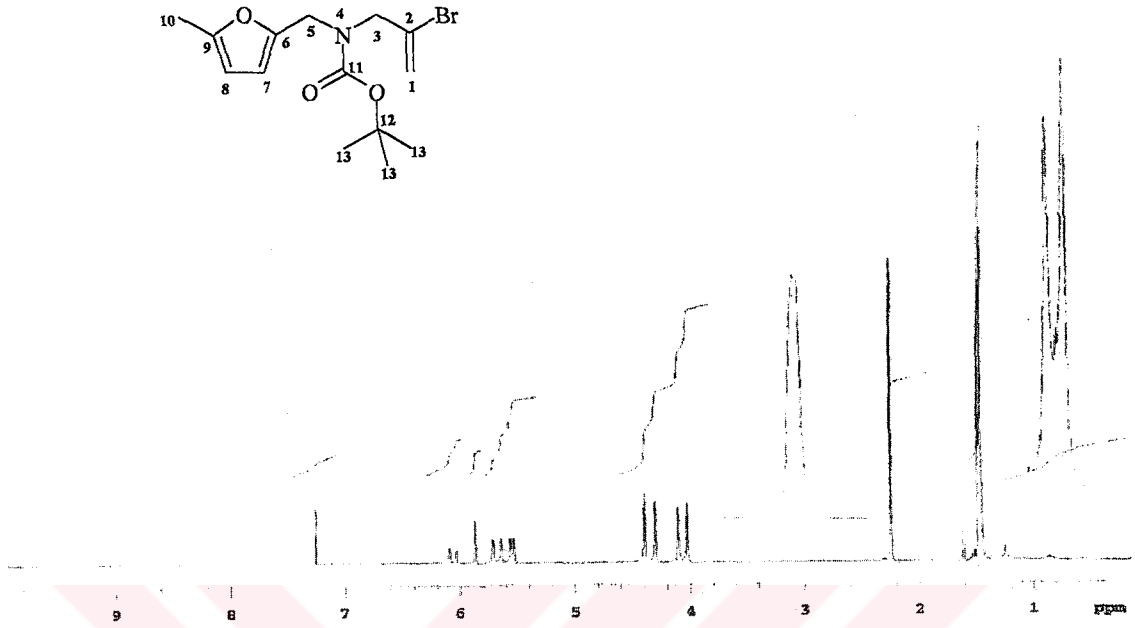
Şekil 2 108 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



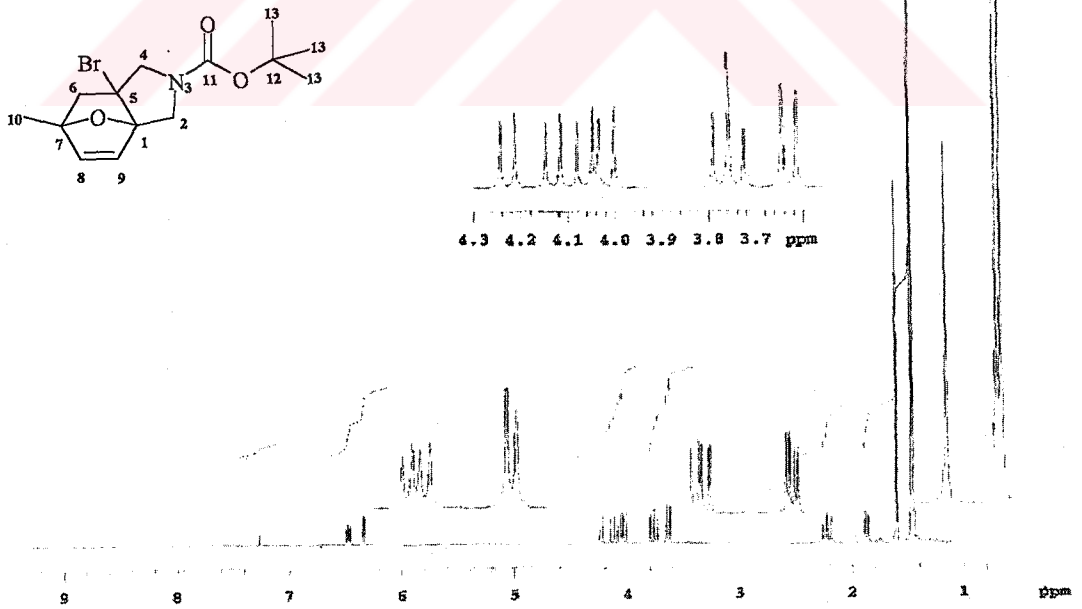
Şekil 3 109 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



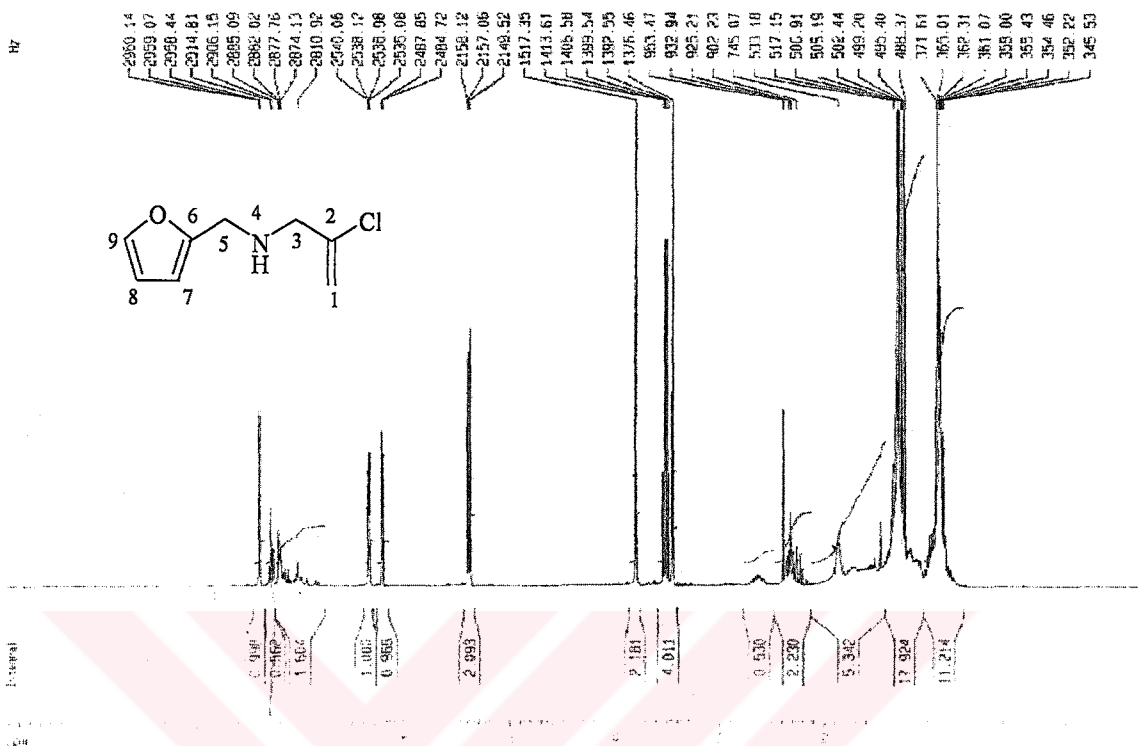
Şekil 4 110 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



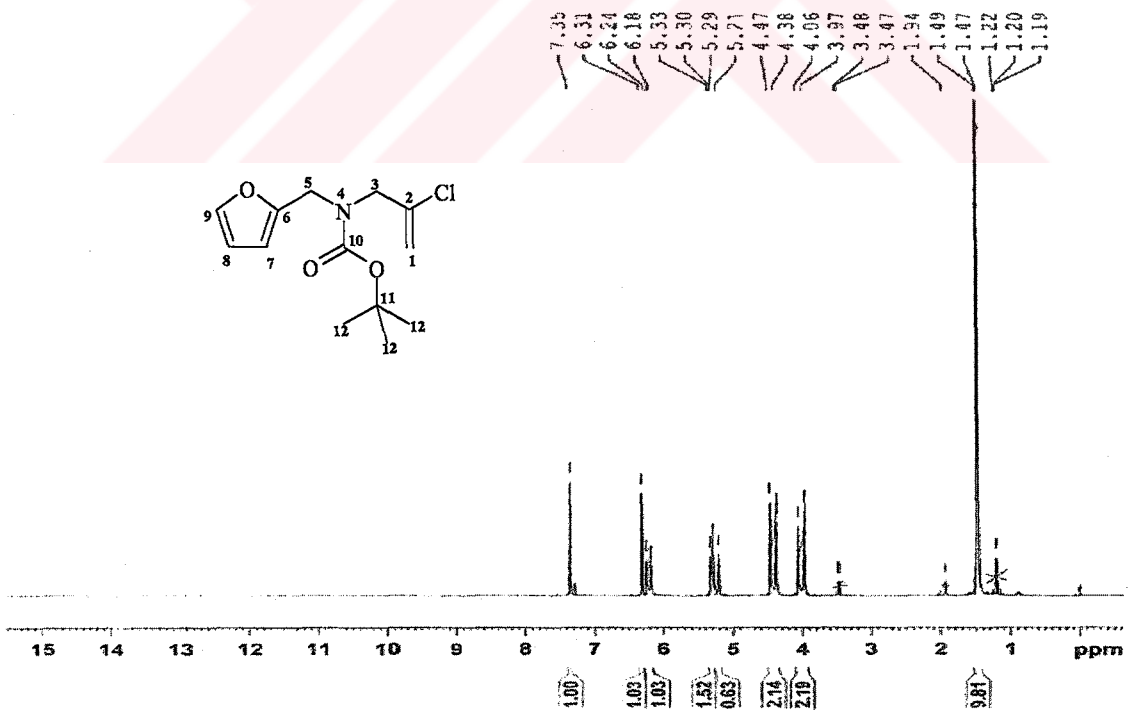
Şekil 5 111 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



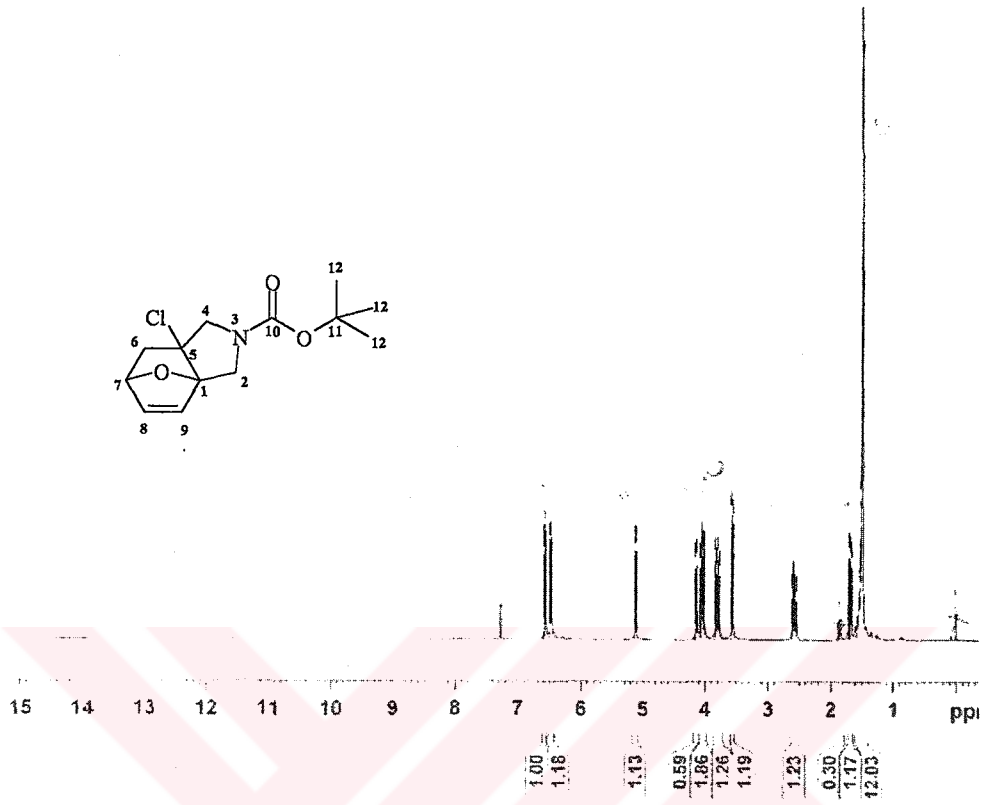
Şekil 6 112 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



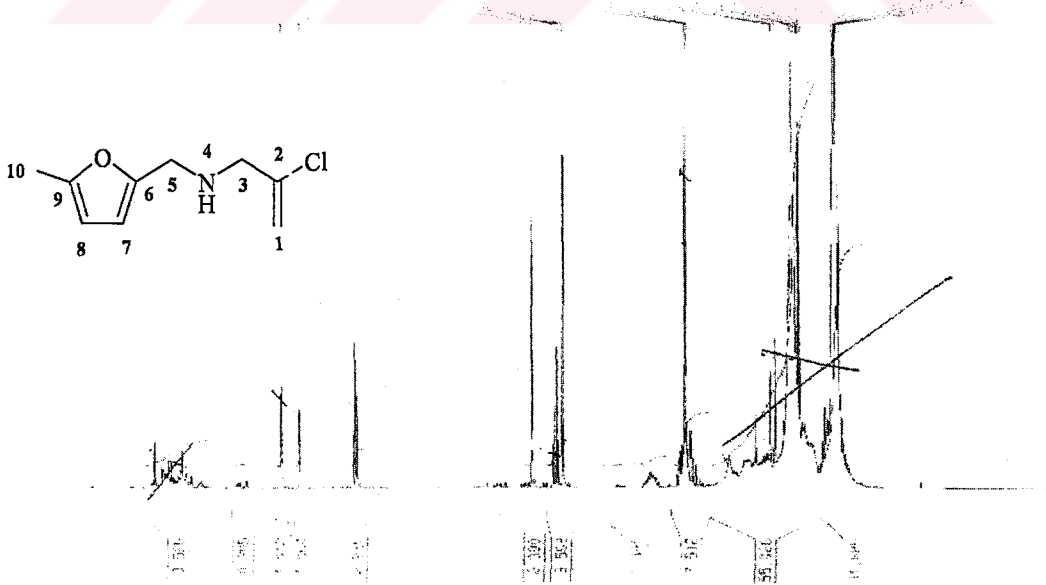
Şekil 7 113 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



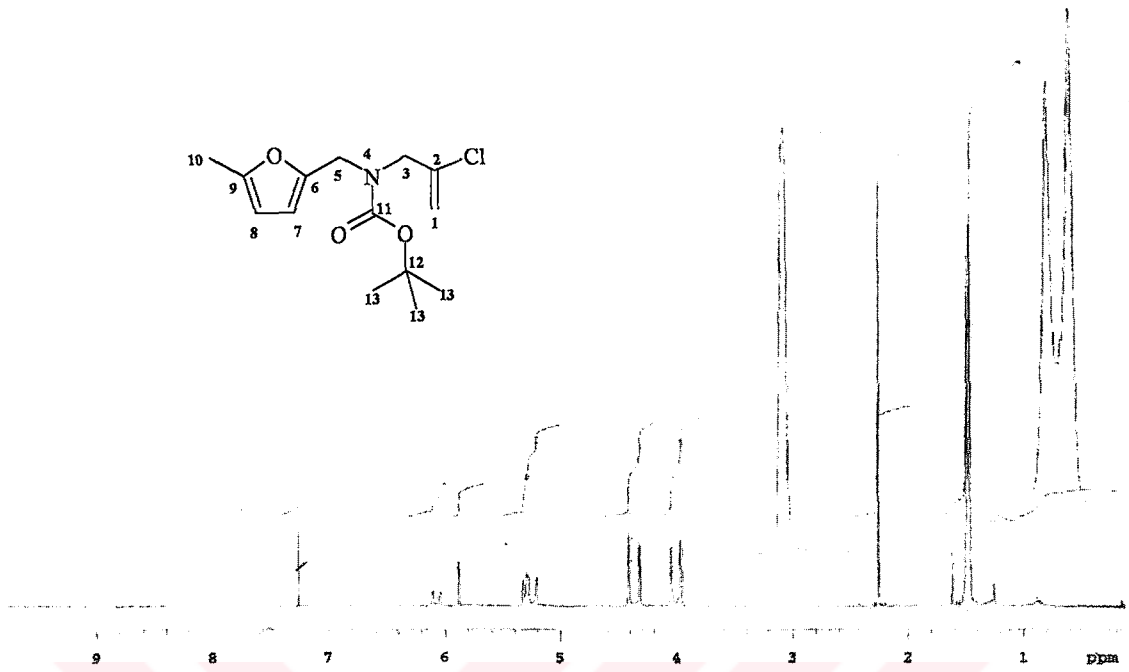
Şekil 8 114 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



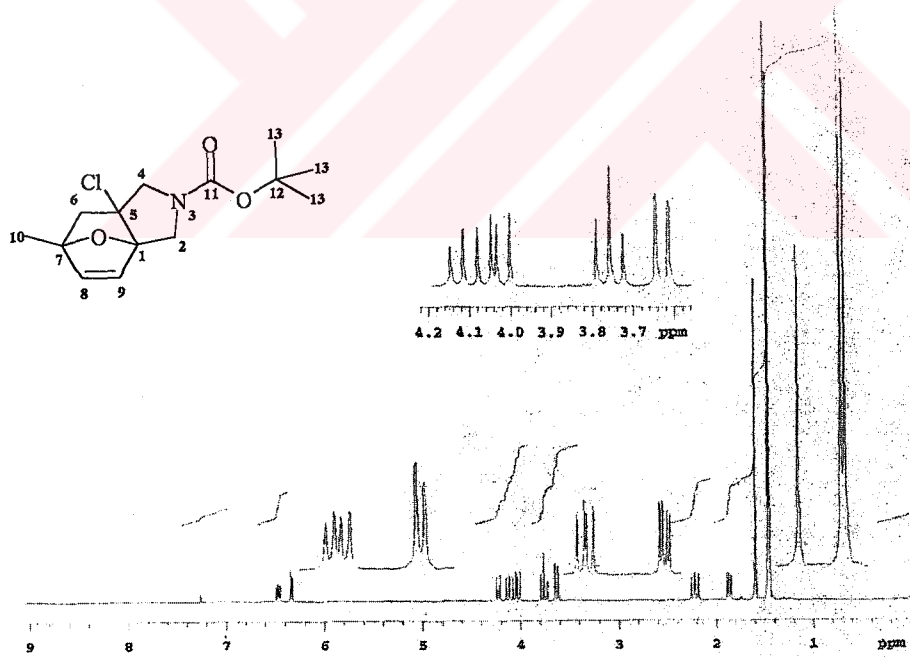
Şekil 9 115 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



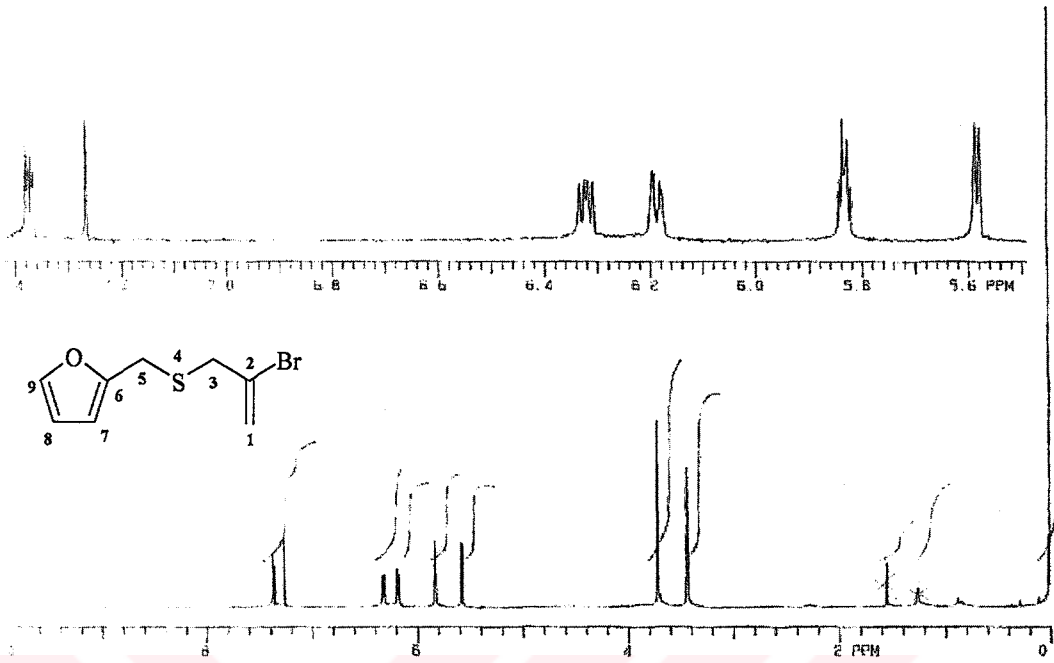
Şekil 10 116 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.



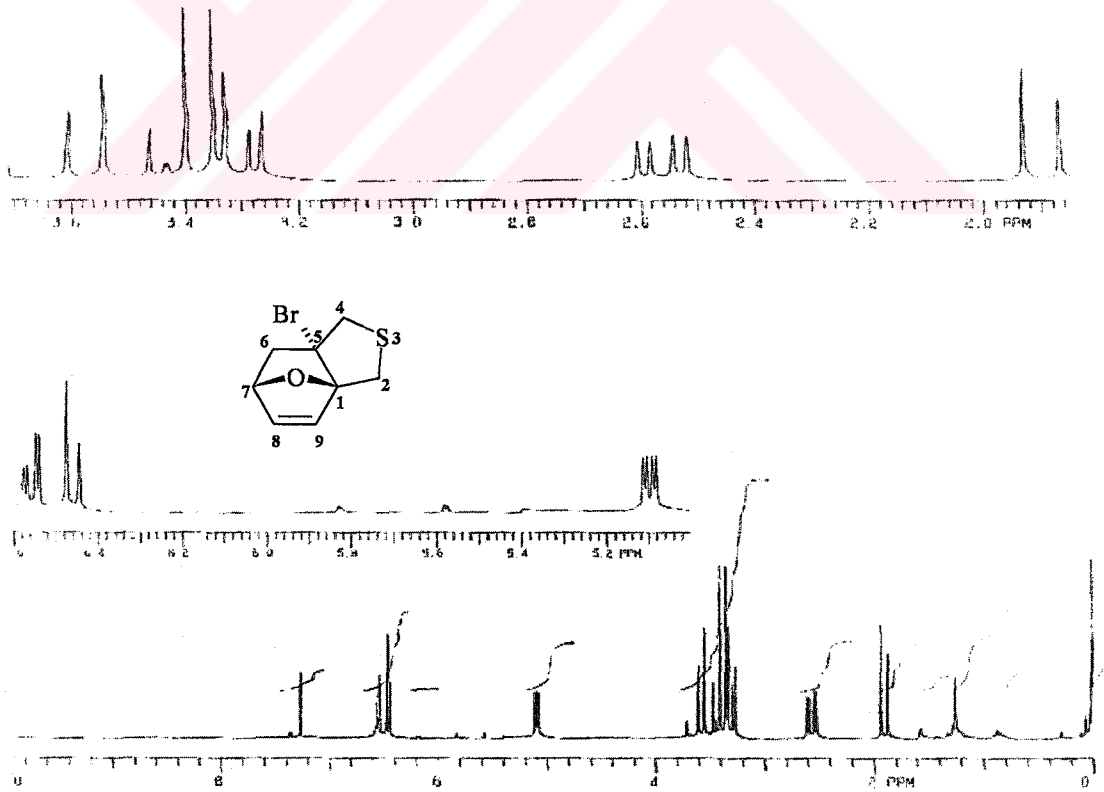
Şekil 11 117 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.



Şekil 12 118 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu.

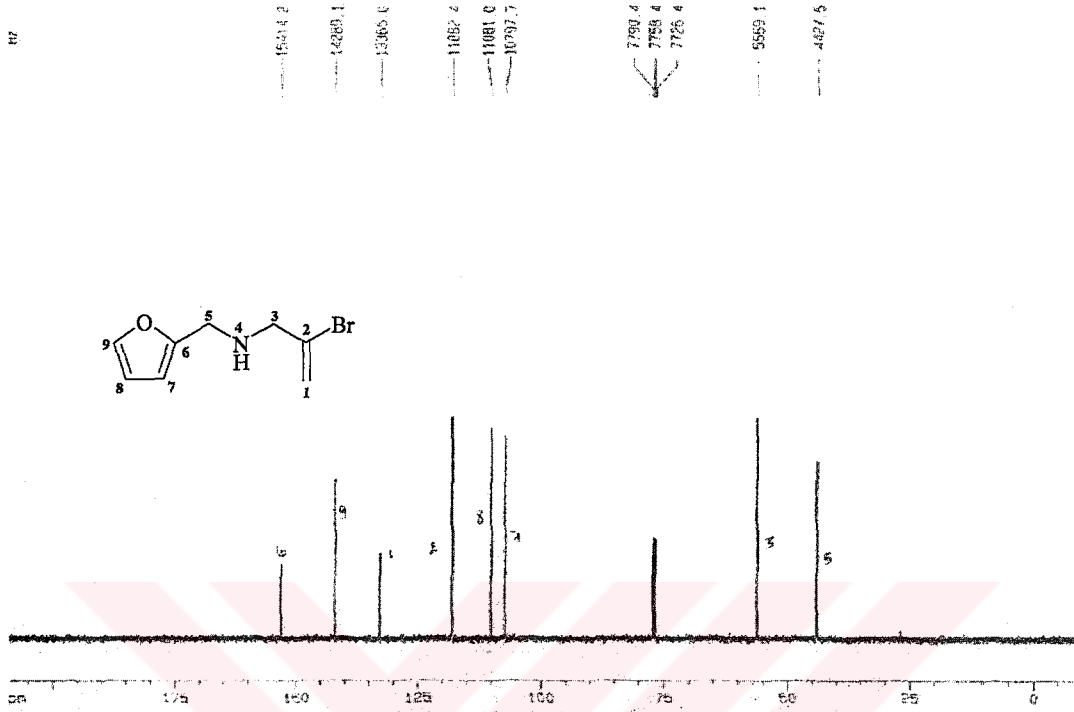


Şekil 13 119 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.

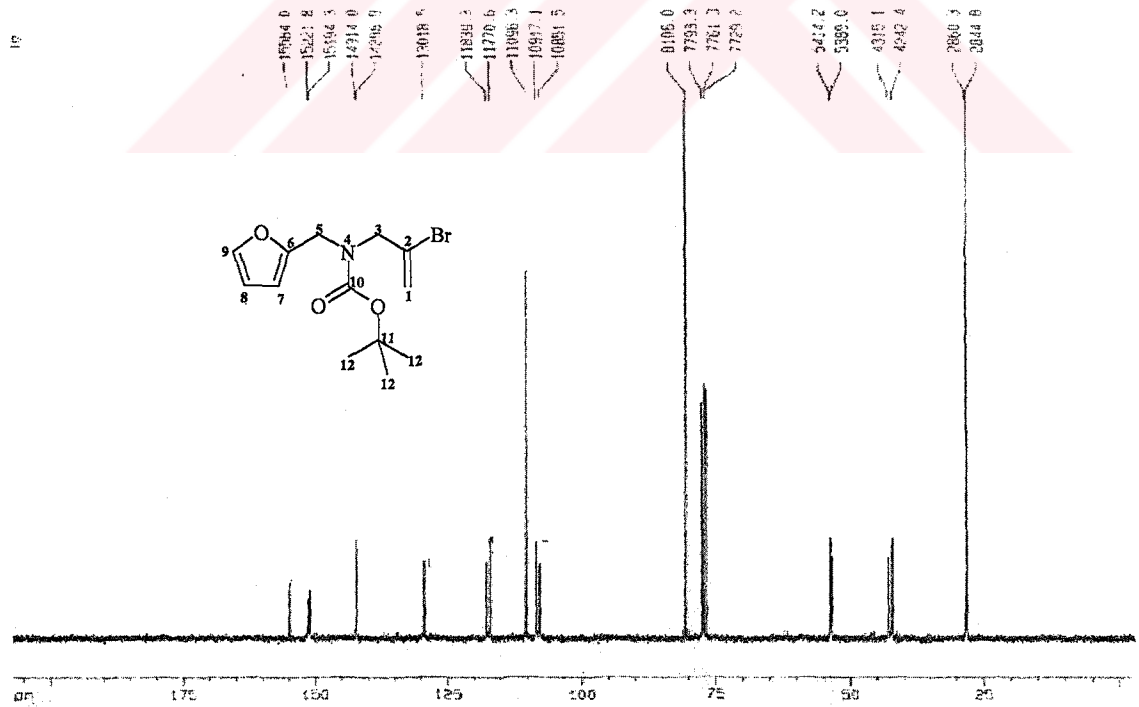


Şekil 14 120 nolu bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.

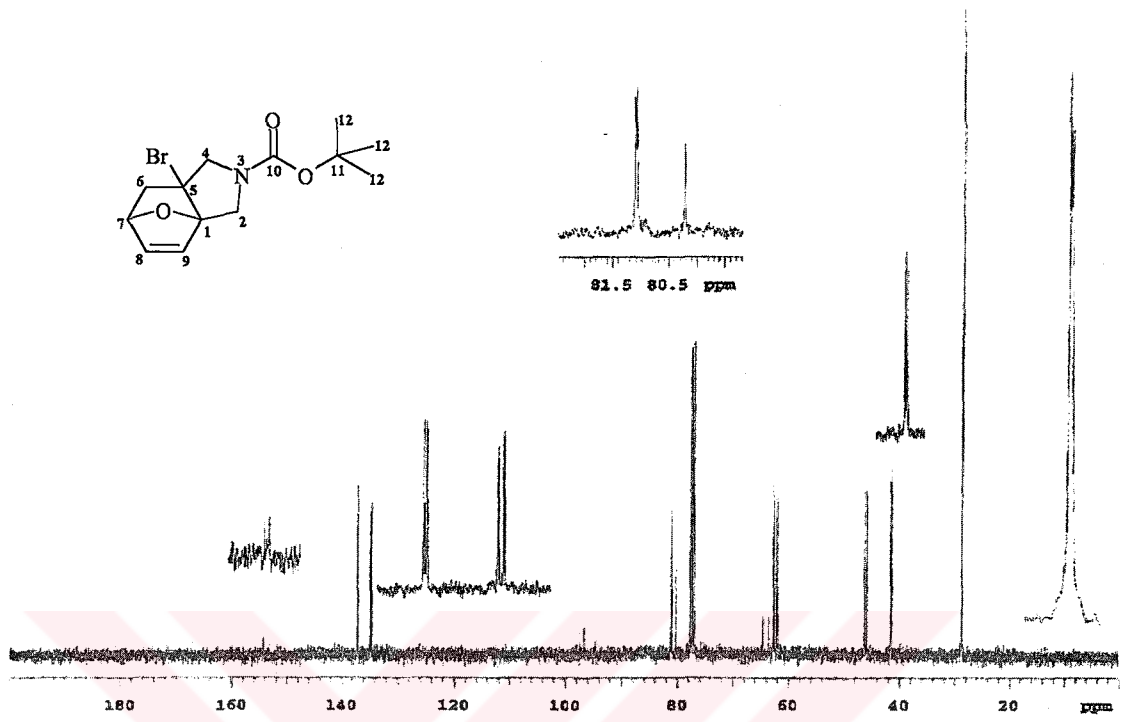
EK.III. Bileşiklerin ^{13}C -NMR Spektrumları



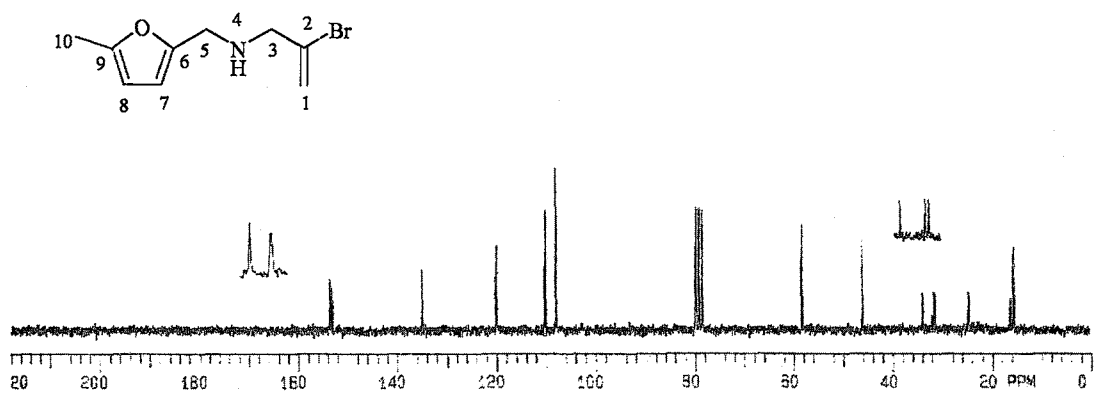
Şekil 1 107 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



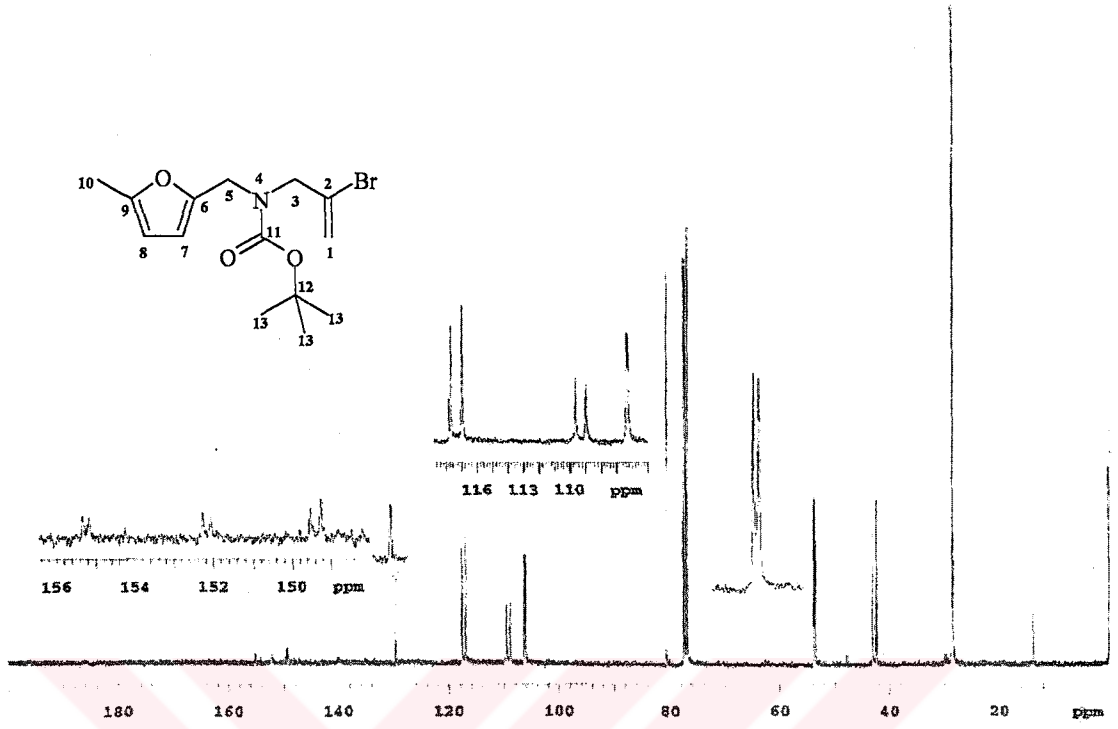
Şekil 2 108 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



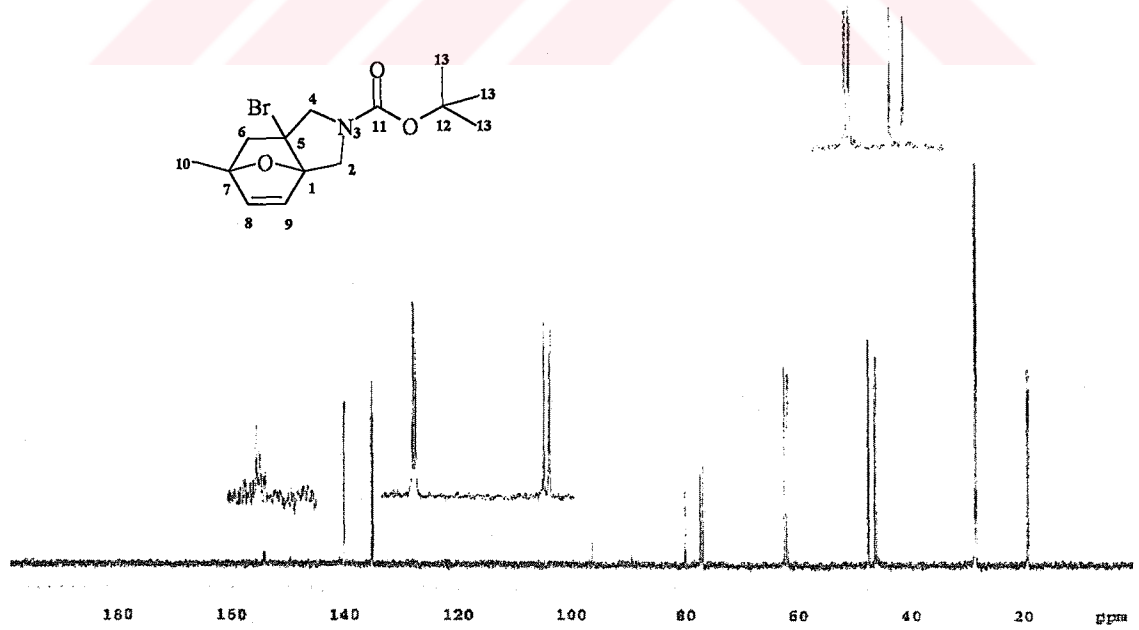
Şekil 3 109 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



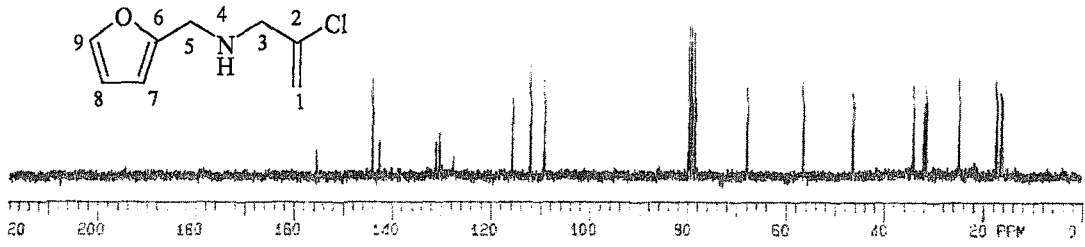
Şekil 4 110 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



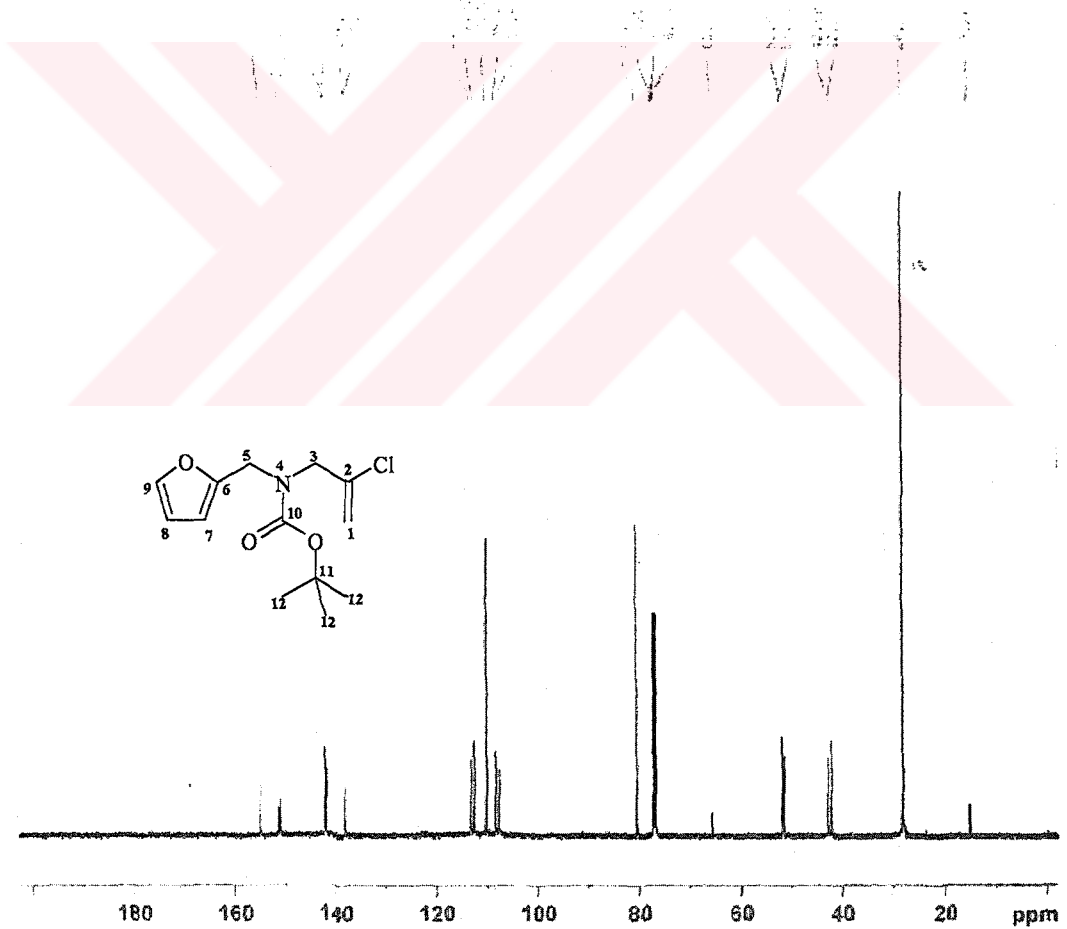
Şekil 5 111 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



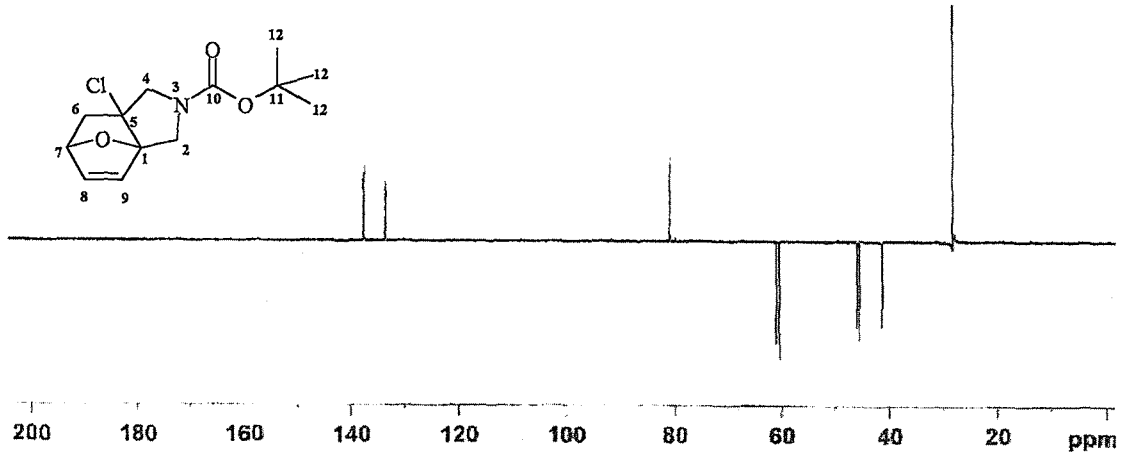
Şekil 6 112 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



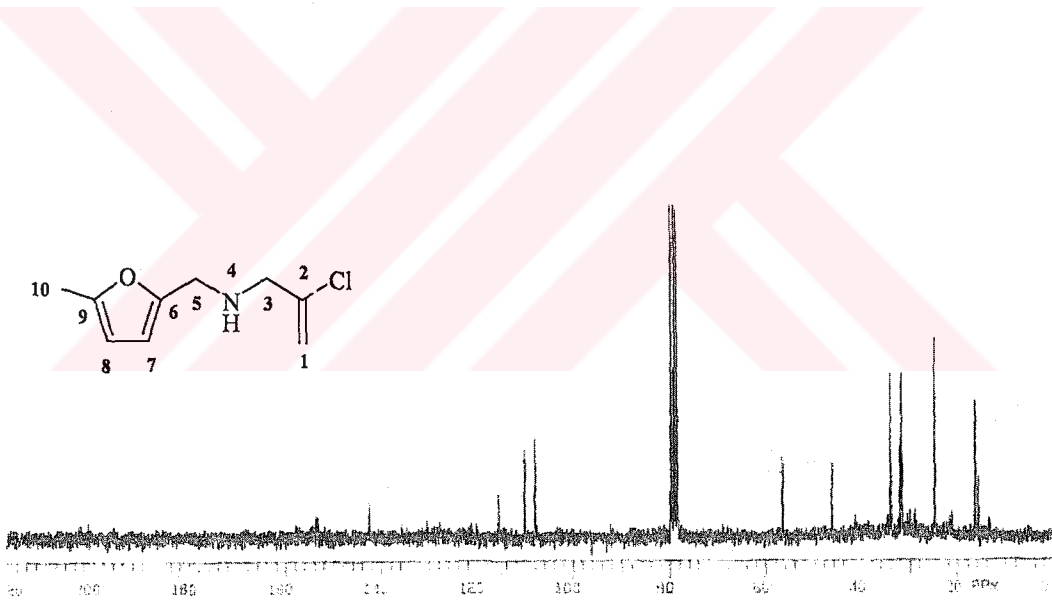
Şekil 7 113 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



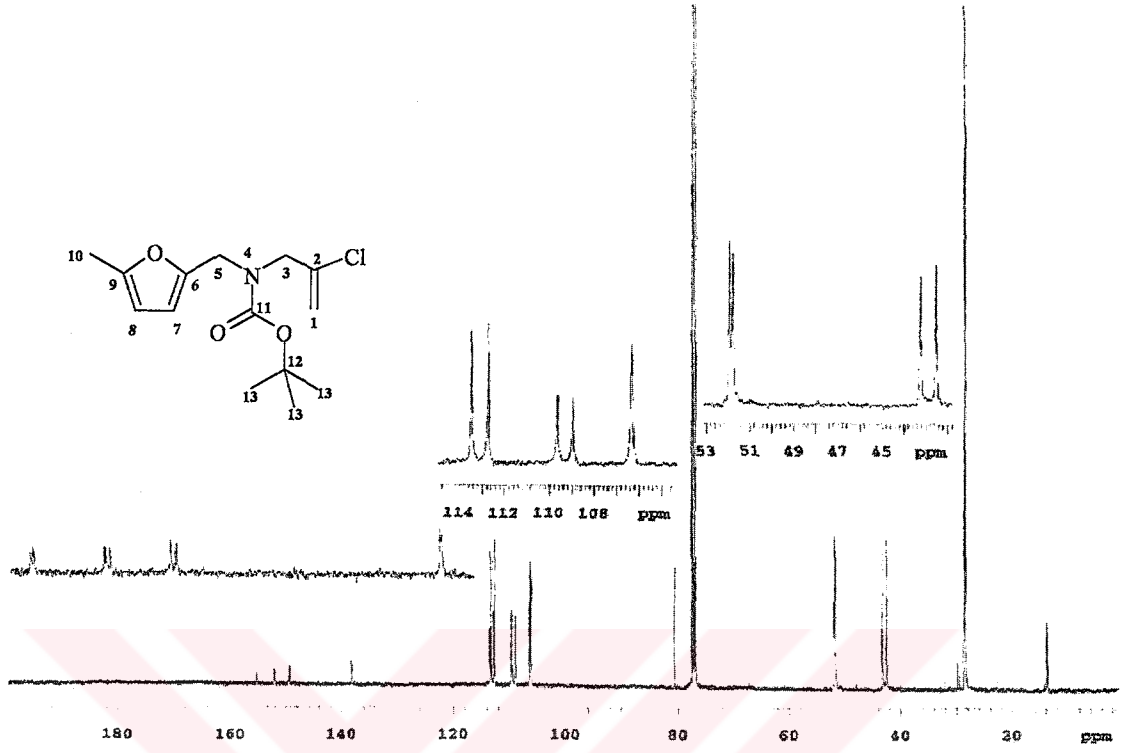
Şekil 8 114 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



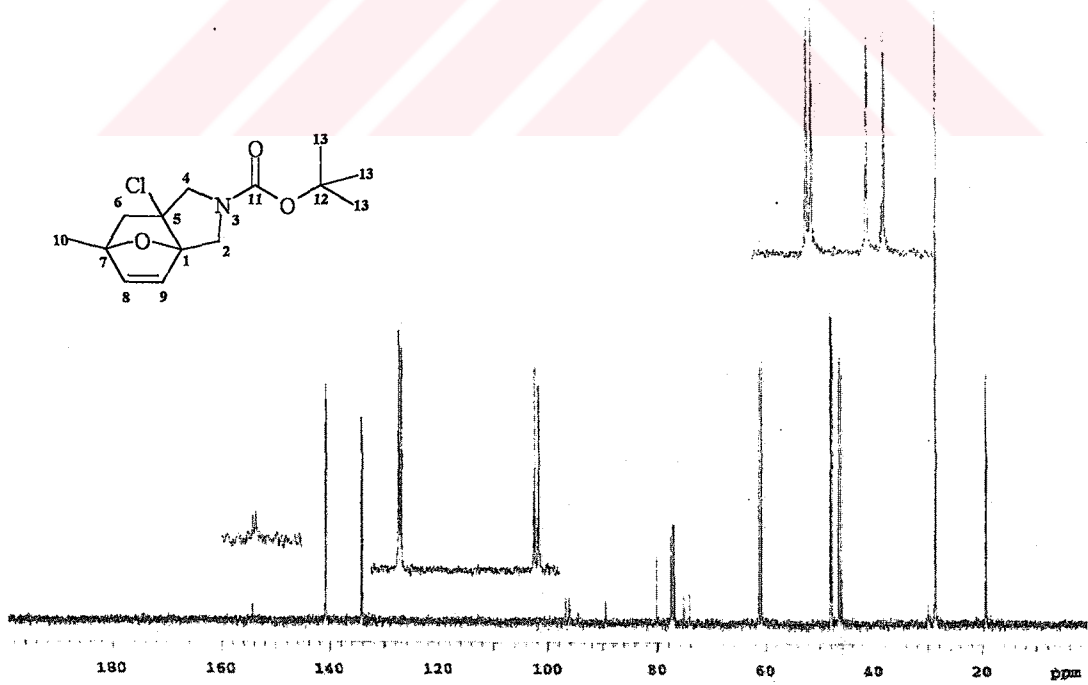
Şekil 9 115 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



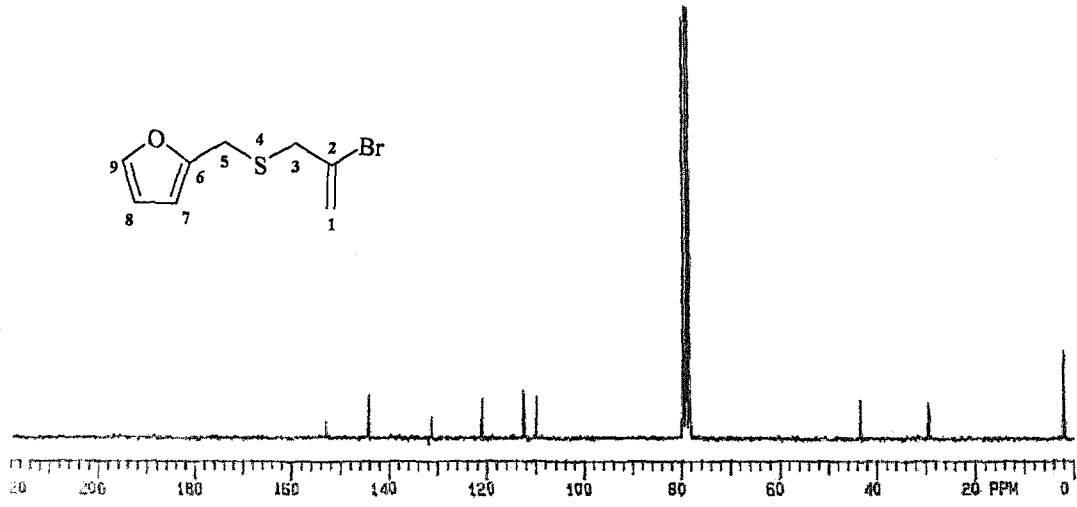
Şekil 10 116 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.



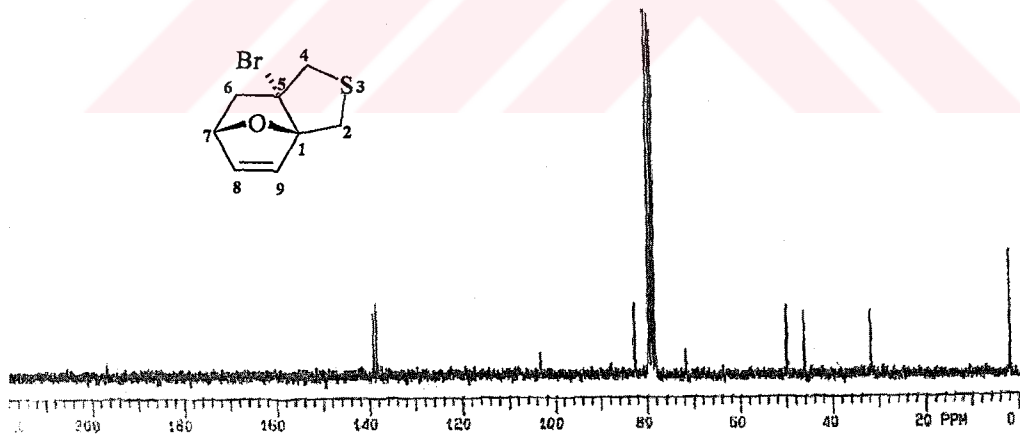
Şekil 11 117 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları.



Şekil 12 118 nolu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları.

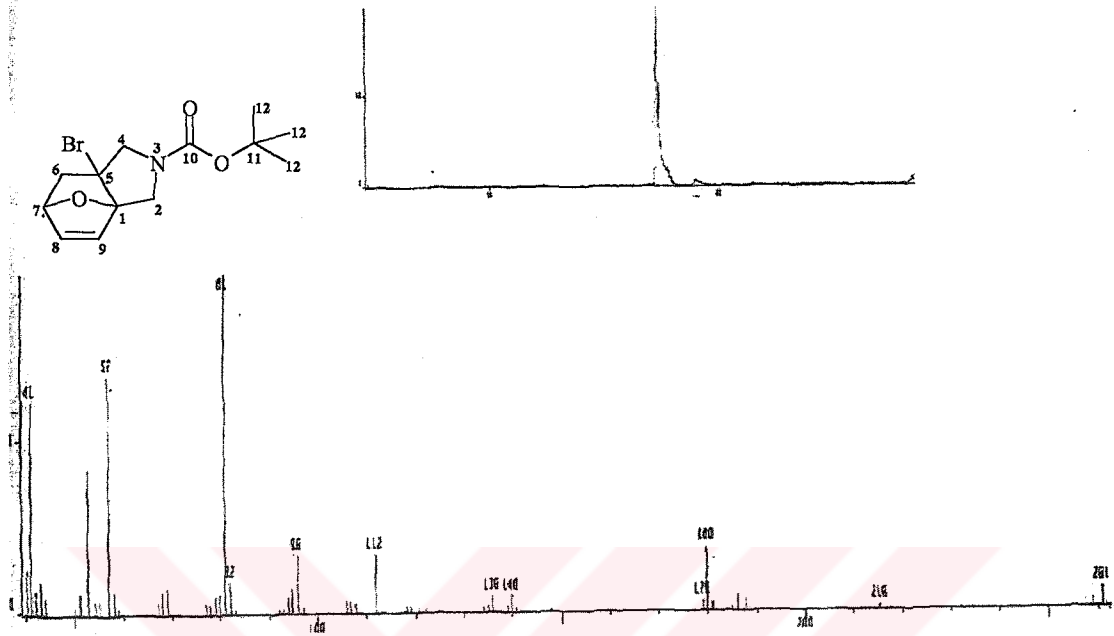


Şekil 13 119 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.

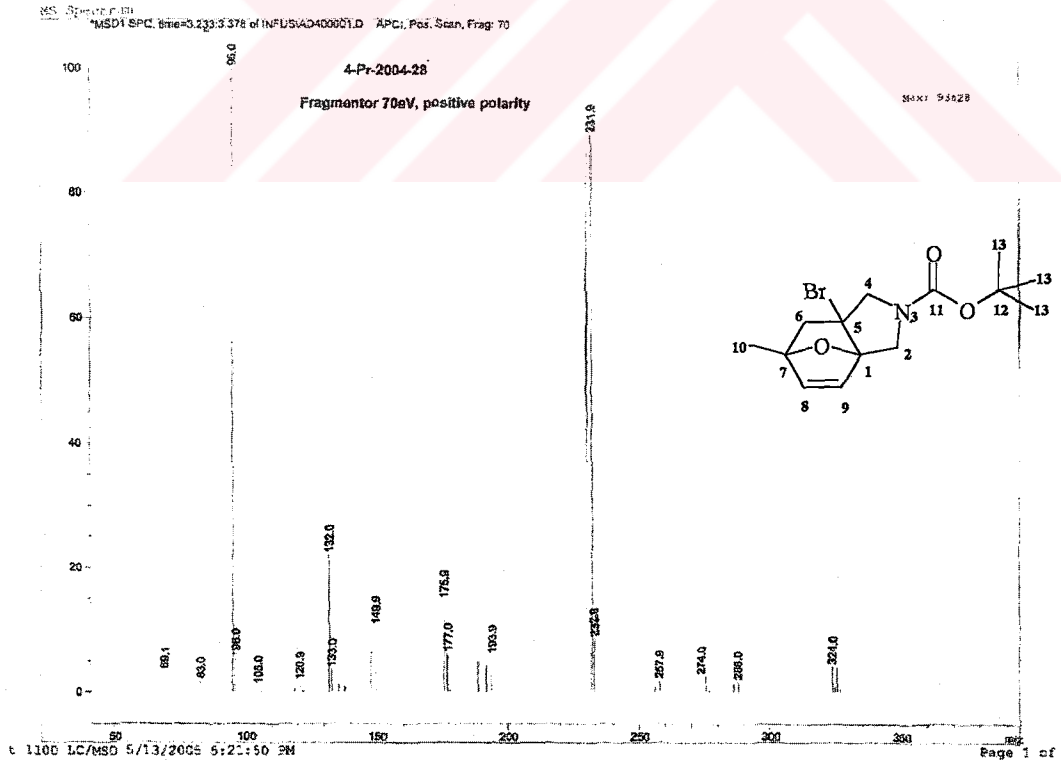


Şekil 14 120 nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumları.

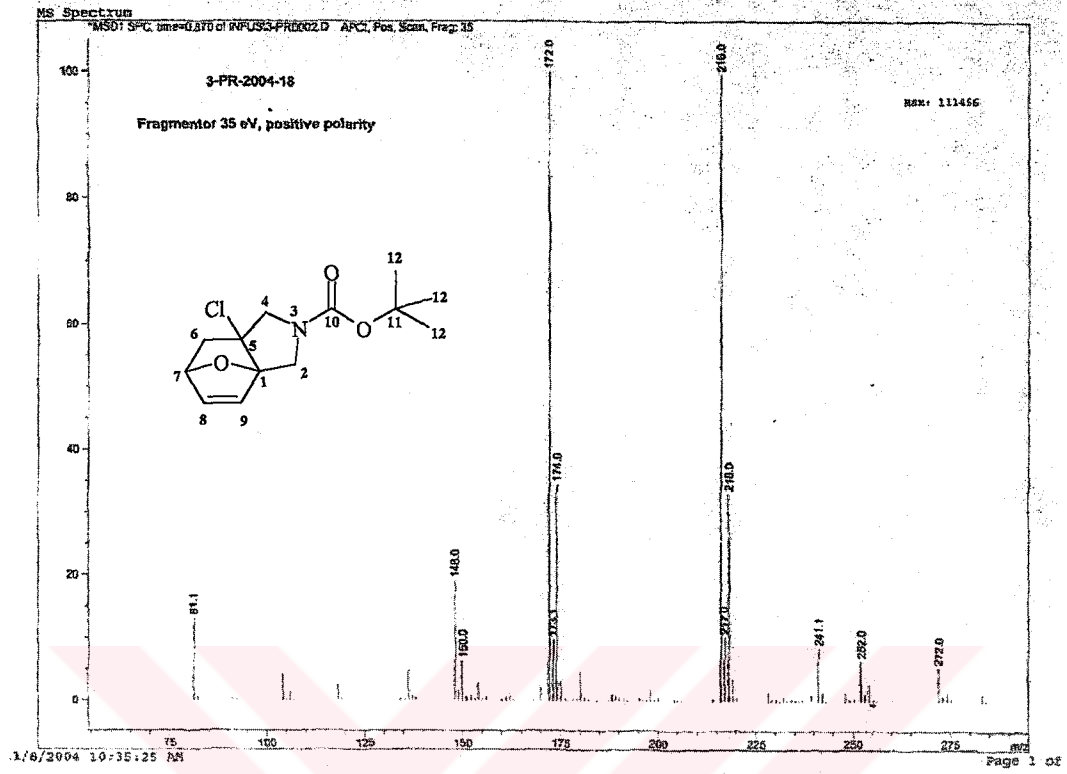
EK.IV. Bileşiklerin Kütle Spektrumları



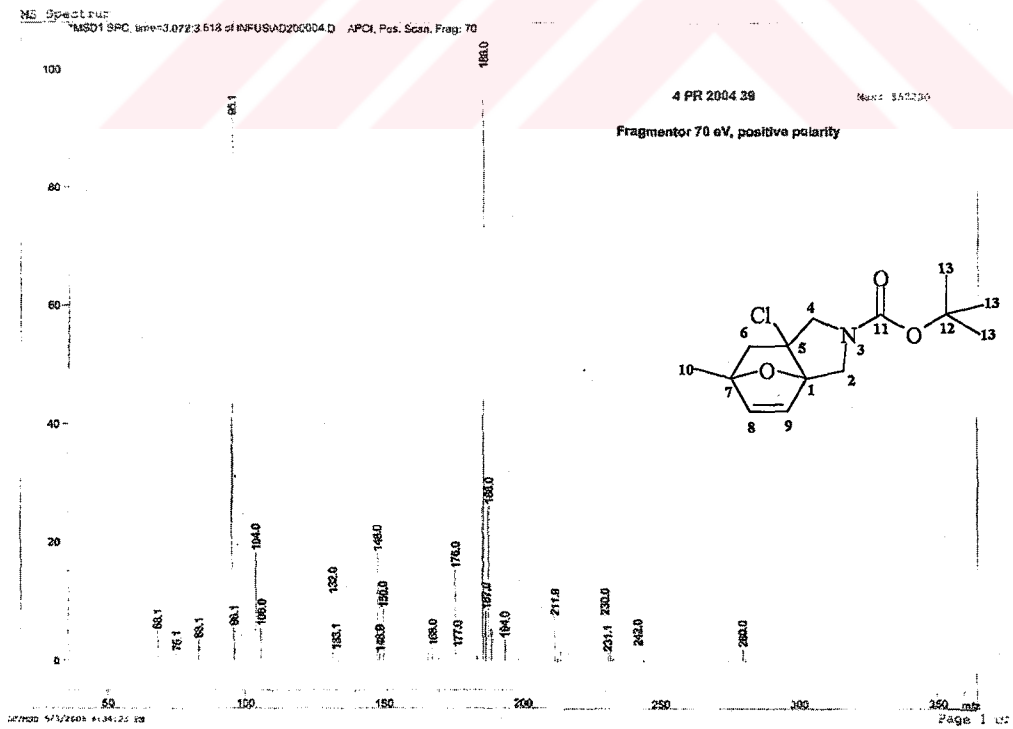
Şekil 1 109 nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.



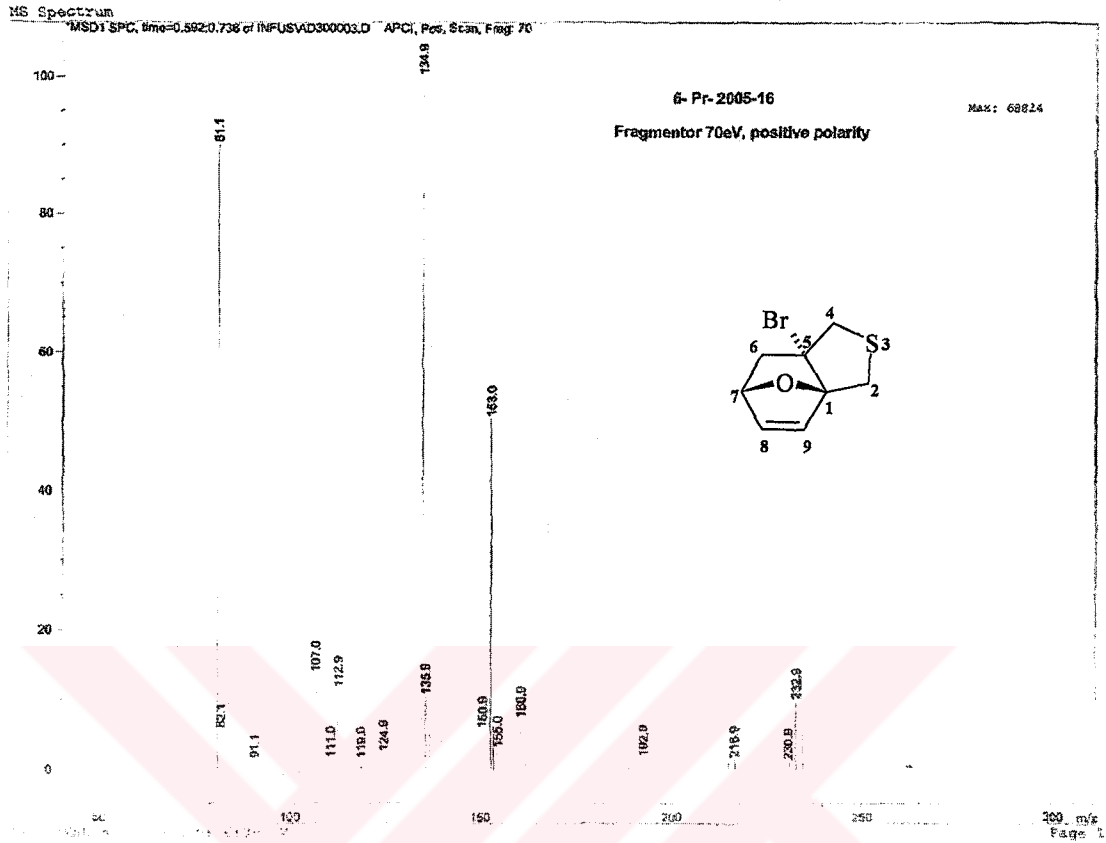
Şekil 2 112 nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.



Şekil 3 115 nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.

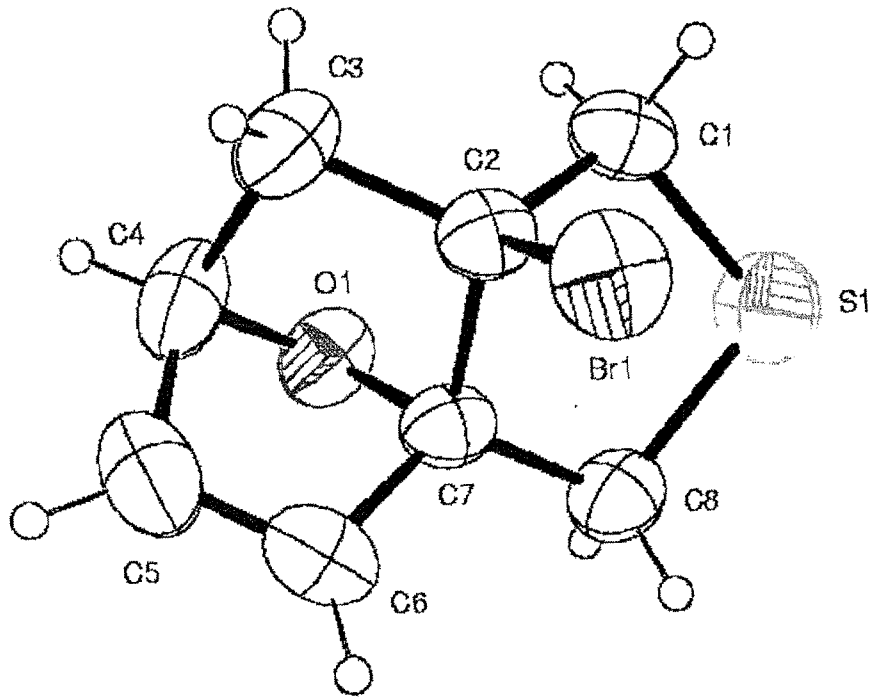


Şekil 4 118 nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.

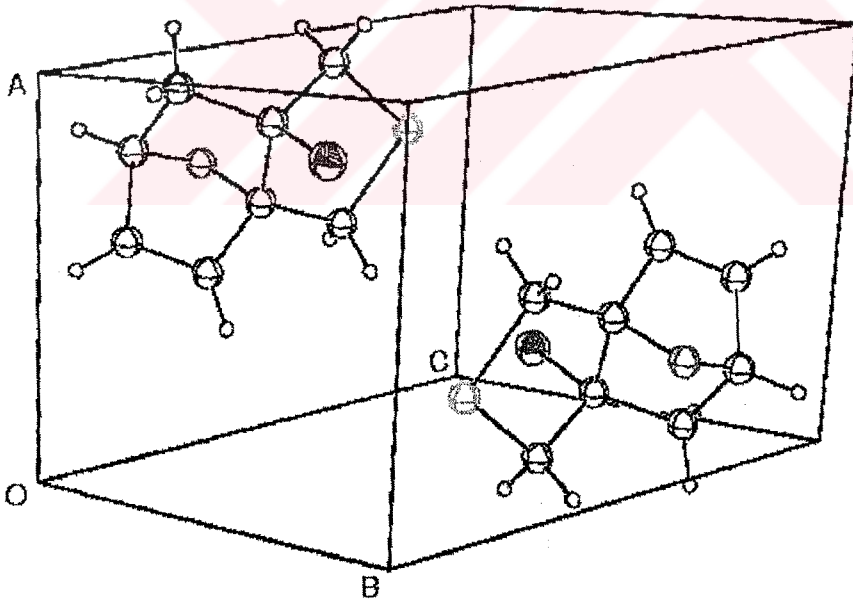


Şekil 5 120 nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.

EK.V. Bileşğin X-Ray Analizi



Şekil 1 120 nolu bileşğin X-Ray Analizi



Şekil 2 120 nolu bileşğin X-Ray Analizi

120 nolu bileşimin X-Ray Analiz Verileri:

Crystal data

C₈H₉BrOS

Mr = 233.12

Triclinic, P1

a = 6.6508 (10) Å °

b = 7.9576 (12) Å °

c = 8.4012 (12) Å °

α = 81.030 (12) °

β = 88.572 (12) °

γ = 81.179 (12) °

V = 434.00 (11) Å³

Z = 2

Dx = 1.784 Mg m⁻³

Mo Kα radiation

Cell parameters from 4150

reflections

θ = 2.5–28.0°

μ = 4.91 mm⁻¹

T = 296 (2) K

Prism, colourless

0.26 x 0.20 x 0.16 mm

Data collection

Stoe IPDS-II diffractometer

ω scans

Absorption correction: integration

X-RED (Stoe & Cie, 2002)

Tmin = 0.371, Tmax = 0.631

5151 measured reflections

1704 independent reflections

1436 reflections with $I > 2\sigma(I)$

Rint = 0.078

θ max = 26.0°

h = -8 → 8

k = -9 → 9

l = -10 → 10