



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

KİMYA ANABİLİM DALI

**AZOT KORUYUCU GRUPLARIN İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER
HALKALAŞMA REAKSİYONLARINA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMA CANSU

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi MUHSİN KARAARSLAN

AKSARAY, 2019

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 1523305405 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, **Fatma CANSU** tarafından hazırlanan “**AZOT KORUYUCU GRUPLARIN İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER HALKALAŞMA REAKSİYONLARINA ETKİSİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhsin KARAARSLAN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Ersen TURAÇ

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Doç. Dr. Talat BARAN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Tez Savunma Tarihi: 24/05/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Mehmet Ali HİNİS
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu ve bu eserleri her kullanışında alıntı yaparak yararlandığımı belirtir; bunu şerefimle doğrularım. Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Fatma CANSU

f. Cansu

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bana bilgi ve birikimlerini sunan, her konuda bana yol gösteren, eksik olduğum yerlerde değerli görüşlerinden faydalandığım saygı değer danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Muhsin KARAARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen saygıdeğer çok değerli ve kıymetli dostum Yük.Müh. Asuman AKŞİT'e sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin düzenlenmesinde yardımını esirgemeyen saygıdeğer çok sevdiğim meslektaşım başta Ayşe ŞİMŞEK olmak üzere Şuayip KILIÇ, Hafize Nur KOÇAK ve iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca büyük desteğini gördüğüm yanımda olmasa da bu yolda ilerlemem gerektiğini bana aşılayan Canım Annem'e ve Cansu Ailesine çok teşekkür ederim.

Fatma CANSU

AKSARAY, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Perisiklik Tepkimeler.....	1
1.1.1 Halkakatılma tepkimeleri.....	1
1.1.2 Elektrosiklik tepkimeleri.....	5
1.1.3 Sigmatropik çevrilmeler.....	7
1.1.4 Şelatropik tepkimeler.....	8
1.1.5 Ene tepkimesi.....	9
1.2 Diels-Alder Reaksiyonu.....	9
1.2.1 Diels-Alder reaksiyonunun genel özellikleri.....	9
1.2.2 Diels-Alder reaksiyonlarında “Endo ve Ekzo” stereokimyası.....	10
1.3 İnamoleküler Diels-Alder Reaksiyonu (İMDA).....	12
1.3.1 İMDA reaksiyonunda büyük grupların etkisi.....	13
1.3.2 İMDA reaksiyonlarında elektronik etki.....	14
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	16
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	20
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	20
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	20
3.3 Deneysel Kısım.....	20
3.3.1 Başlangıç maddesinin sentezi.....	21
3.3.2 Genel sentez yöntemi I.....	21
3.3.3 Genel sentez yöntemi II.....	22
3.3.4 Genel sentez yöntemi III.....	22
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	23
4.1 Analiz Sonuçları.....	23
4.1.1 Başlangıç maddesi için bulgular.....	23
4.1.2 2a nolu bileşik için bulgular.....	24
4.1.3 3a nolu bileşik için bulgular.....	24
4.1.4 3b nolu bileşik için bulgular.....	25
4.1.5 3c nolu bileşik için bulgular.....	26
4.1.6 2d nolu bileşik için bulgular.....	26
4.1.7 3d nolu bileşik için bulgular.....	27
4.1.8 2e nolu bileşik için bulgular.....	28
4.1.9 3e nolu bileşik için bulgular.....	29
4.1.10 3f nolu bileşik için bulgular.....	29
4.1.11 2g nolu bileşik için bulgular.....	30
4.1.12 3g nolu bileşik için bulgular.....	31
4.1.13 2h nolu bileşik için bulgular.....	31
4.1.14 3h nolu bileşik için bulgular.....	32
4.2 Bromo Furfuril Amin Eldesi.....	33
4.3 Bromo Furfuril Aminlerin Korunması.....	34
4.4 Diklorometan İçerisinde Koruma İşlemi.....	34
4.5 Termal Halkalaşma Reaksiyonu.....	35

4.6 Su İçerisinde Koruma ve Halkalaşma Reaksiyonu.....	36
5. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	49
ÖZGEÇMİş.....	75



YÜKSEK LİSANS TEZİ

AZOT KORUYUCU GRUPLARIN İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER HALKALAŞMA REAKSİYONLARINA ETKİSİ

Fatma CANSU

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhsin KARAARSLAN

ÖZET

Azot yan zincirli furan türevli moleküllerin molekül içi Diels-Alder halkalaşma reaksiyonlarında azot üzerindeki koruyucu grubun reaksiyon verimi üzerine olan etkileri incelendi.

Reaksiyonlarda koruma işlemleri hem diklorometan hem de su içerisinde gerçekleştirildi. Diklorometan içerisinde sentezlenen korunmuş maddeler daha sonra tolüen içerisinde halkalaştırıldı. Diğer yandan su içerisinde yapılan reaksiyonlarda hem koruma hem de halkalaşma aynı ortamda gerçekleştirilerek zaman ve kimyasal maddelerden tasarruf edildi.

Koruyucu grupların elektronik etkilerini incelemek için elektron çekici ve elektron verici çeşitli koruyucu gruplar kullanıldı ve bunların halkalaşmaya olan etkileri değerlendirildi. Sonuç olarak mezomerik olarak elektron çekici ve sterik olarak büyük olan koruyucu gruplar Diels-Alder halkalaşma reaksiyon verimini önemli derecede arttırdığı sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Furan, Koruyucu grup, Elektronik etki, Diels-Alder, Dinamik NMR

Mayıs, 2019; 75 sayfa

M. Sc. THESIS

**THE EFFECT OF NITROGEN PROTECTIVE GROUPS ON
INTRAMOLECULAR DIELS–ALDER CYCLOADDITION REACTION**

Fatma CANSU

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Asist. Prof. Dr. Muhsin KARAARSLAN

ABSTRACT

Furan derived nitrogen side-chain molecules were used to investigate the effect of nitrogen protecting groups on intramolecular Diels-Alder cyclization reaction yields.

The protection reactions were carried out in both dichloromethane and water. The protected molecules were synthesized in dichloromethane and then cycled in toluene. On the other hand, in water as a reaction media both protection and cyclization were carried out in the same environment which provides advantages in saving time and chemicals.

To study the electronic effects of protecting groups, various electron-withdrawing and electron-donating protective groups were used and their effects on cyclization were evaluated. As a result, the mesomeric electron withdrawing and sterically large protecting groups increased the yield of Diels-Alder cycling reactions effectively.

Keywords: Furan, Protecting group, Electronic effect, Diels-Alder, Dynamic NMR

May, 2019; 75 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Maleikanhidrit ve bütadienin verdiği perisiklik halkakatılma tepkimesi	1
Şekil 1.2. Halkakatılma tepkimesi genel mekanizmaları.....	2
Şekil 1.3. Termal yasaklı ve fotokimyasal izinli [2+2] halkakatılma reaksiyonları için sınır orbitalleri.....	3
Şekil 1.4. Tarçın asidinin dimerleşmesi [2+2] halka katılma reaksiyonu.....	3
Şekil 1.5. [4+2] halkalaşma reaksiyonu.....	4
Şekil 1.6. [6+4] halkalaşma reaksiyonu.....	4
Şekil 1.7. [8+2] halkalaşma reaksiyonu.....	5
Şekil 1.8. Elektrosiklik halka açılması veya kapanması.....	5
Şekil 1.9. Elektrosiklik tepkimeye ısı ve ışık etkisi.....	6
Şekil 1.10. Konjuge polienlerde disrotatori ve konrotatori hareket.....	6
Şekil 1.11. Fotokimyasal [1,3] sigmatropik H kayması.....	7
Şekil 1.12. Monosübsitüe siklopentadienin [1,5] sigmatropik çevrilmesi.....	7
Şekil 1.13. Cope yeniden düzenlenmesi	8
Şekil 1.14. Claisen yeniden düzenlenmesi	8
Şekil 1.15. Karben ve olefinin şelatropik reaksiyonu	8
Şekil 1.16. Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi	9
Şekil 1.17. Diels-Alder reaksiyonu	9
Şekil 1.18. Dien örnekleri	10
Şekil 1.19. Dienofil yapısı örnekleri.....	10
Şekil 1.20. Diels-Alder reaksiyonlarında ‘endo’ ve ‘ekzo’ stereokimyası.....	11
Şekil 1.21. γ -apopicrodophyllin’in IMDA yoluyla sentez.....	12
Şekil 1.22. IMDA reaksiyonlarındaki halkalaşma ürünleri	12
Şekil 1.23. İndan türevinin sentezi	13
Şekil 1.24. IMDA reaksiyonlarının stereokimyasına dien ve dienofil etkisi.....	13
Şekil 1.25. R grubu büyük grup olduğundaki (t-bütil) ürün kararlılığı	14
Şekil 1.26. R grubu küçük grup olduğundaki (alil) ürün kararlılığı.....	14
Şekil 1.27. Elektronik etkinin HOMO ve LUMO ya etkisi.....	15
Şekil 1.28. IMDA reaksiyonlarında elektronik etki.....	15
Şekil 2.1. Elektron çekici ve itici grupların halkalaşma reaksiyonuna etkisi.....	16
Şekil 2.2. Korucu grupların Diels-Alder reaksiyonlarına sterik etkisi.....	16
Şekil 2.3. Bitişik dört üyeli kalkalı ürün sentezi.....	17
Şekil 2.4. Karbonil grubunun halkalaşma reaksiyon sıcaklığına etkisi	17
Şekil 2.5. Karbonil ve sülfonil gruplarının elektron çekme güçlerinin karşılaştırılması.....	18
Şekil 2.6. Su içerisinde azotlu moleküllerin korunması	18
Şekil 2.7. Su içerisinde Diels-Alder halkalaşma reaksiyonları	19
Şekil 3.1. Genel reaksiyon akış şeması	21
Şekil 4.1. Bromo furfuril amin sentez reaksiyonu.....	33
Şekil 4.2. Bromo furfuril aminlerin sentez reaksiyon mekanizması	33
Şekil 4.3. Bromo furfuril aminlerin korunması reaksiyonu	34
Şekil 4.4. Bromo furfuril aminlerin korunması reaksiyon mekanizması	35
Şekil 4.5. Halkalaşma reaksiyonu	35
Şekil 4.6. Su içerisinde halkalaşma reaksiyonu.....	36
Şekil 4.7. Aminlerin su içerisinde korunma ve halkalaşma reaksiyon mekanizması.....	37
Şekil 4.8. Dienin dienofile yaklaşımı.....	38
Şekil 4.9. İminyum iyonu oluşumu.....	41

Şekil 4.10. 3c numaralı molekülün E/Z izomerleri.....	41
Şekil 4.11. 3a Nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu.....	42
Şekil 4.12. 3c Nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu.....	42
Şekil 4.13. 3c molekülünün farklı sıcaklıklarda ^1H NMR pik karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.14. 3c molekülünün farklı sıcaklıklarda ^{13}C NMR pik karşılaştırılması....	44



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Siklopentadien üzerinden endo:ekzo seçicilik.....	11
Çizelge 4.1. Koruyucu gruplar ve halkalaşma verimleri.....	39



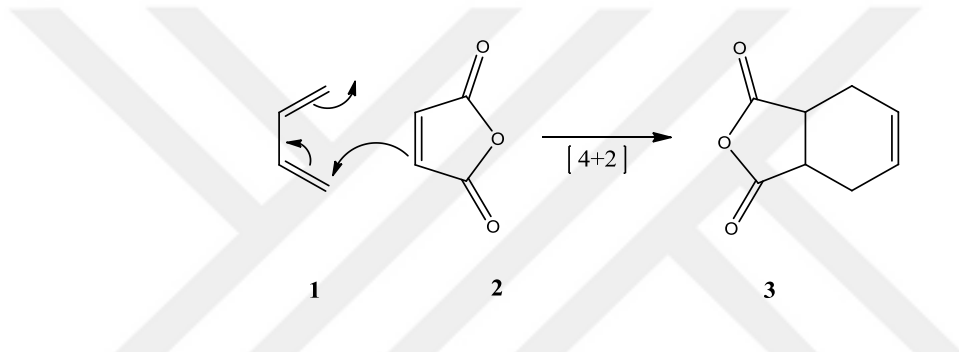
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ar	Aromatik
Bu	Bütil
n-BuLi	n-Bütillityum
CaH₂	Kalsiyum hidrür
CDCl₃	Dötero kloroform
d	Dublet
dd	Dubletin-Dubleti
DCM	Diklorometan
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
Et₃N	Trietilamin
Et₂O	Dietil eter
EtOAc	Etil Asetat
g	Gram
GC-MS	Gaz kromatografisi kütle spektroskopisi
IR	Infrared spektrometresi
K₂CO₃	Potasyum karbonat
k	Kuvvetli
k/cal	Kilo kalori
KMnO₄	Potasyum permanganat
Me	Metil
mL	Mililitre
mmol	Milimol
m	Multiplet
MgSO₄	Magnezyum sülfat
NaH	Sodyum hidrür
NaOH	Sodyum hidroksit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil
s	Singlet
t	Triplet
z	Zayıf
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

1.1 Perisiklik Tepkimeler

Perisiklik tepkimeler Woodward ve Hoffman tarafından 1965'te keşfedilmiştir. Perisiklik tepkimeler ara ürün olmadan tek basamakta gerçekleşir. Reaksiyona en iyi örnek bütadien (**1**) ve maleikanhidrit (**2**) arasındaki reaksiyondur. Buradaki iki π bağı bozulurken iki yeni σ bağı oluşarak halkalı ürün meydana gelir (Şekil 1.1). Perisiklik tepkimeler beş farklı kategoride karşımıza çıkmaktadır. Bunlar Halkakatılma, Elektrosiklik, Sigmatropik, Şelatropik ve Ene reaksiyonlarıdır [1].

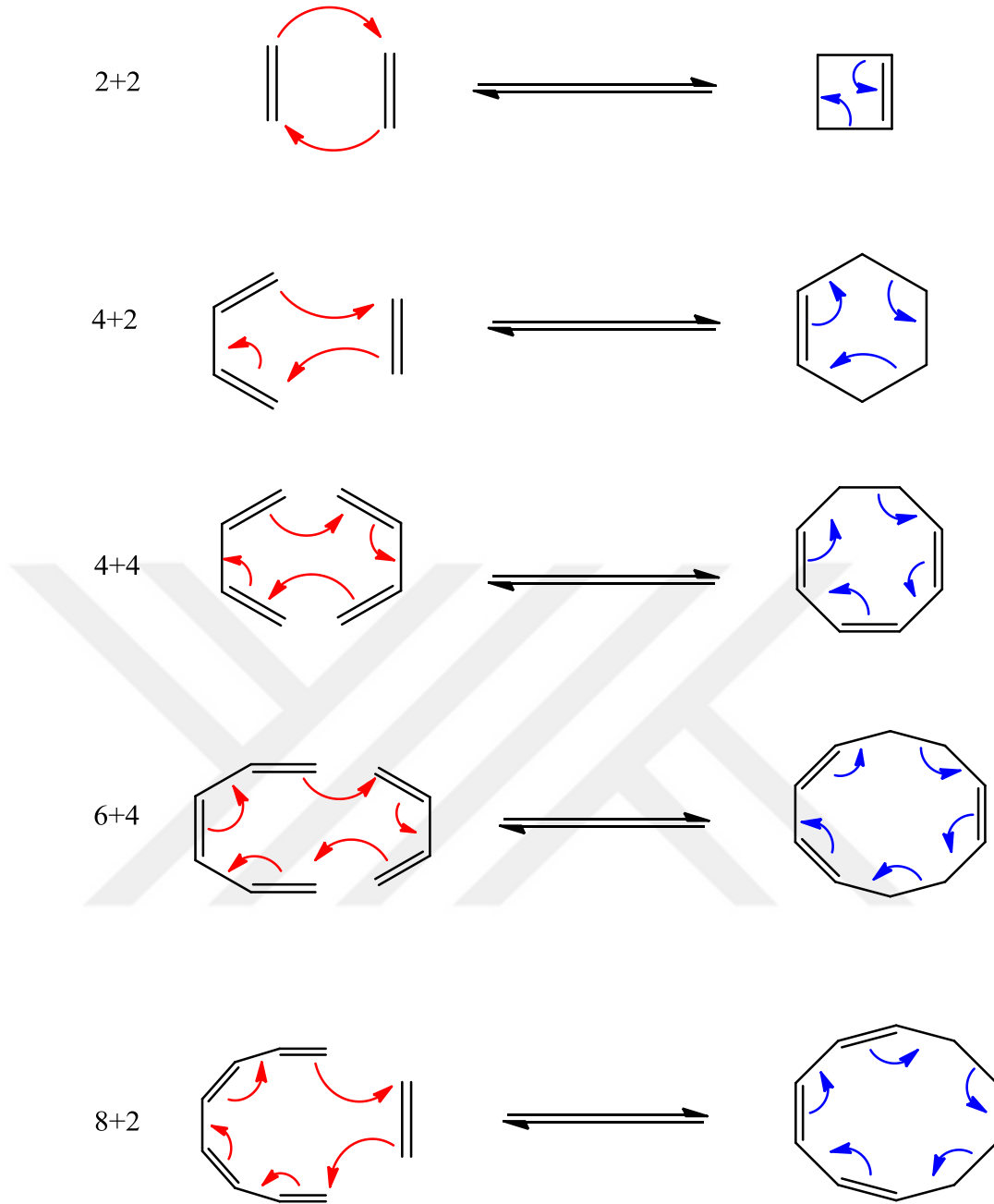


Şekil 1.1. Maleikanhidrit ve bütadienin verdiği perisiklik halkakatılma tepkimesi.

1.1.1 Halkakatılma tepkimeleri

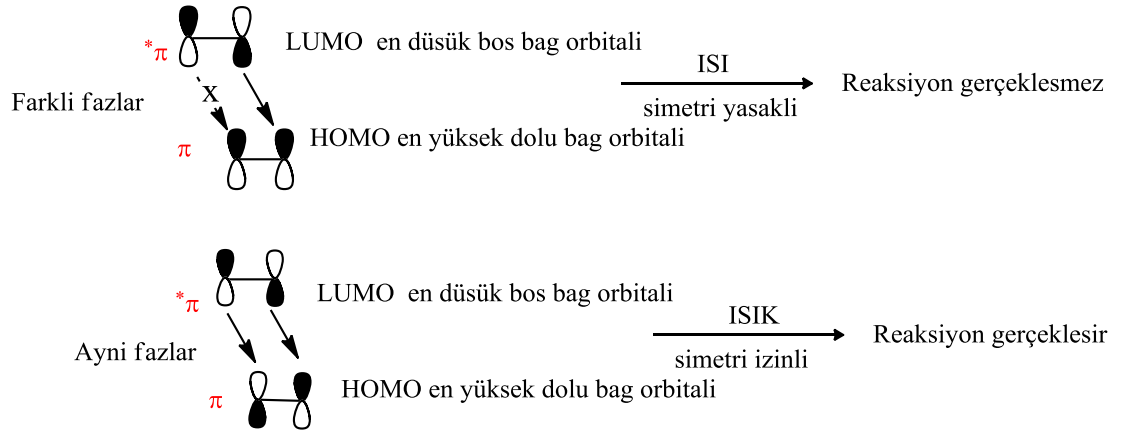
Organik sentez reaksiyonlarında çoğu zaman halkakatılma tepkimeleri kullanılmıştır. Bu tepkimeler halkalı bir ürün oluşturmak için doymamış iki veya daha fazla molekülün yaptığı reaksiyonlardır. Karakteristik özelliği ise bu molekülün en az iki bileşeni arasında iki π bağı açılarak iki yeni σ bağının oluşmasıdır [1].

Halkakatılma tepkimelerinin en önemlileri [2+2] ve [4+2] reaksiyonlarıdır. [4+2] reaksiyonları Diels-Alder reaksiyonu olarak da bilinmektedir. Bu reaksiyonlardan çok sık kullanılmadığı için bilinmeyen [4+4], [6+4], [8+2] gibi halkakatılma tepkimeleri de kullanılmaktadır (Şekil 1.2) [2].



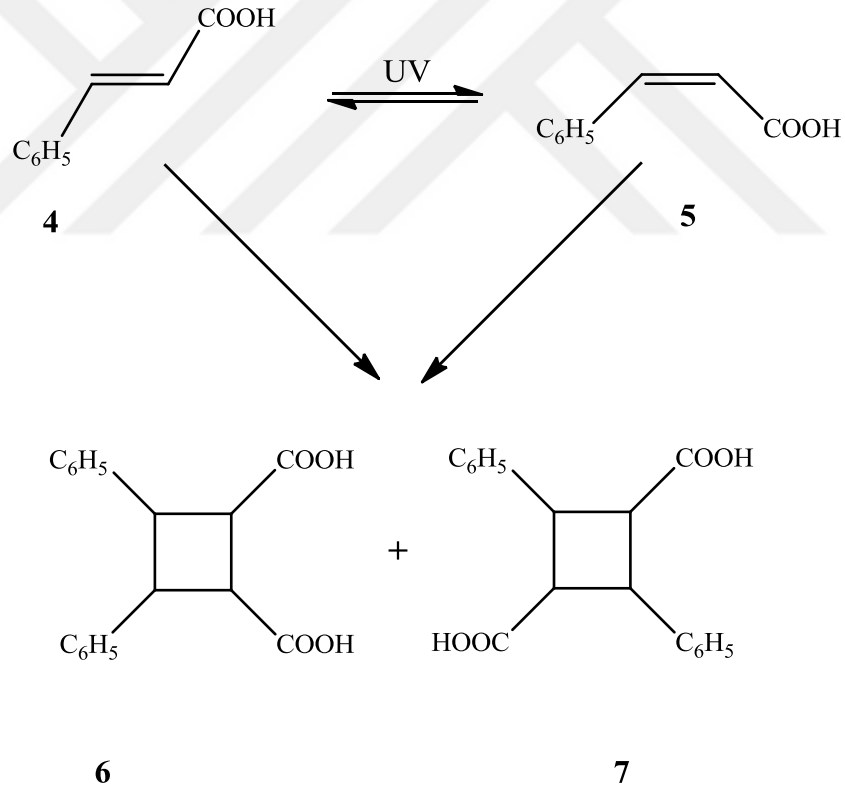
Şekil 1.2. Halkakatılma tepkimesi genel mekanizmaları.

İki etilen molekülünün ilkinin HOMO'su ile birlikte ikincisinin LUMO'sunun birleşerek halka meydana getirmesine [2+2] halkakatılma reaksiyonu denir. [2+2] halkakatılma reaksiyonu, fotokimyasal açıdan izinli termal açıdan ise yasak bir reaksiyondur (Şekil 1.3) [3] .



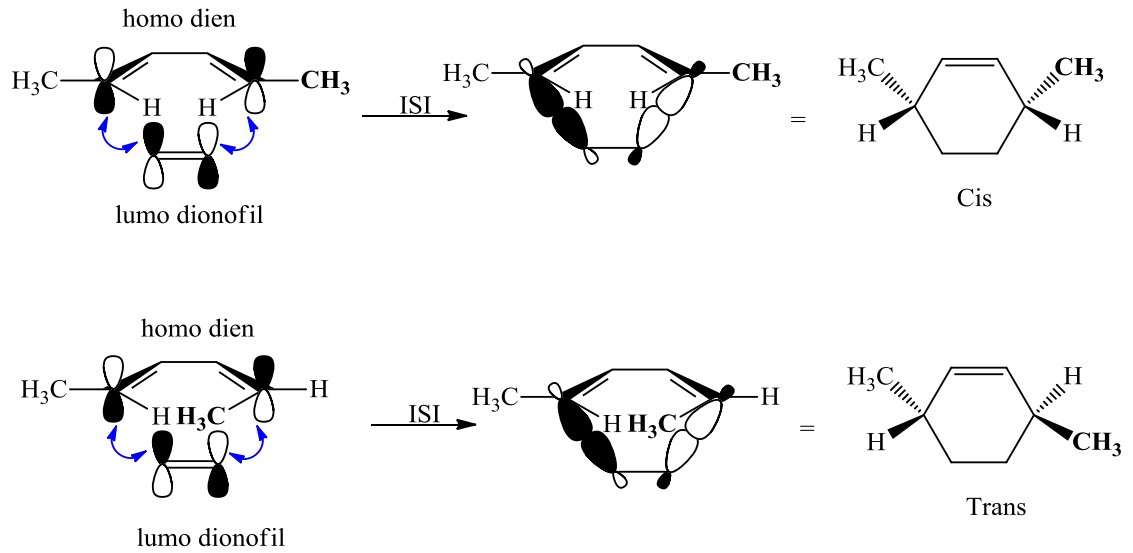
Şekil 1.3. Termal yasaklı ve fotokimyasal izinli [2+2] halkakatılma reaksiyonları için sınır orbitalleri.

Birçok doymamış sistem UV ışığının etkisiyle dimerleşir. [2+2] Halka katılma tepkimesi için tarçın asidinin dimerleşmesi örnek olarak verilebilir (Şekil 1.4).



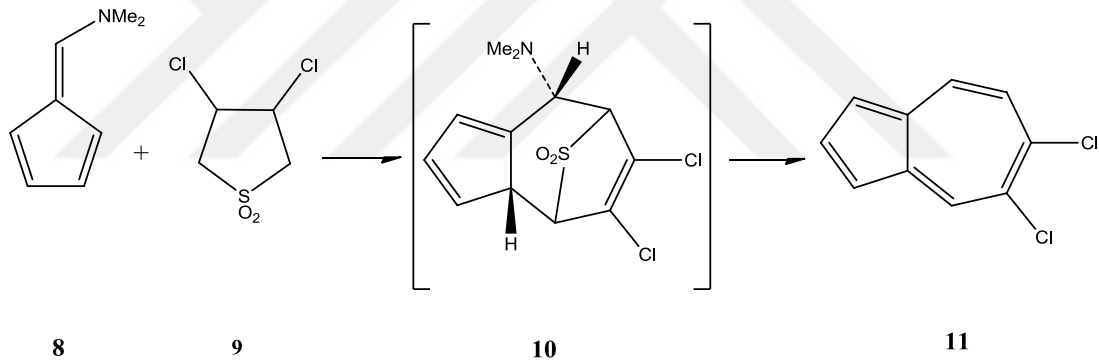
Şekil 1.4. Tarçın asidinin dimerleşmesi [2+2] halka katılma reaksiyonu.

[4+2] Halkalaşma reaksiyonunda dienin HOMO'su ve dienofilin LUMO'su molekülün uç karbonlarındaki p orbitalinin simetrisi her iki durumda da benzer fazları üst üste geldiği için reaksiyon kolayca oluşur.



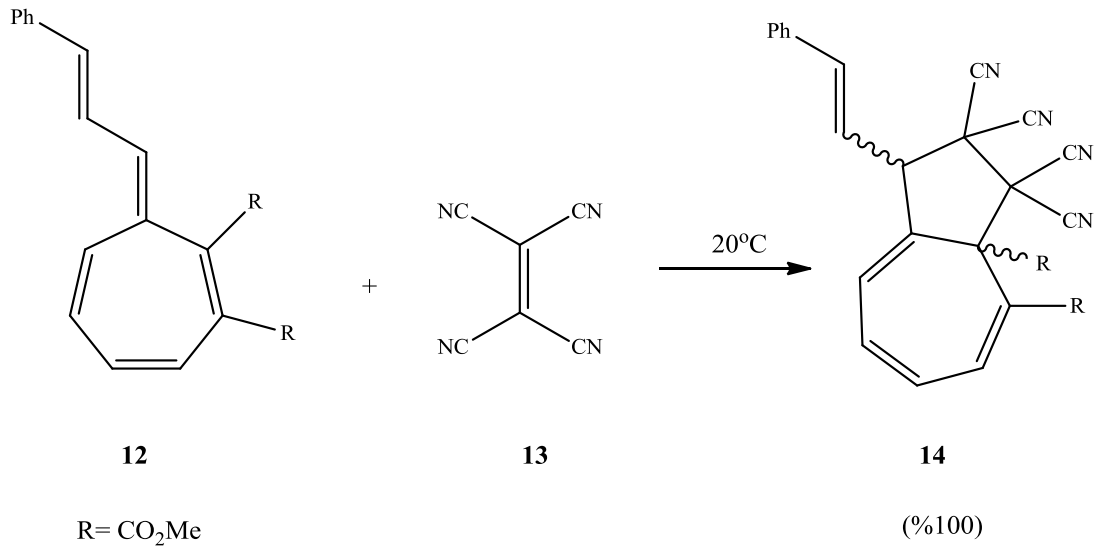
Şekil 1.5. [4+2] halkalaşma reaksiyonu.

[6+4] Halkakatılma reaksiyonlarında elektron bakımından zengin yapılar, elektron eksikliği olan dienlerle halkalaşma reaksiyonu yaparlar [4].



Şekil 1.6. [6+4] halkalaşma reaksiyonu.

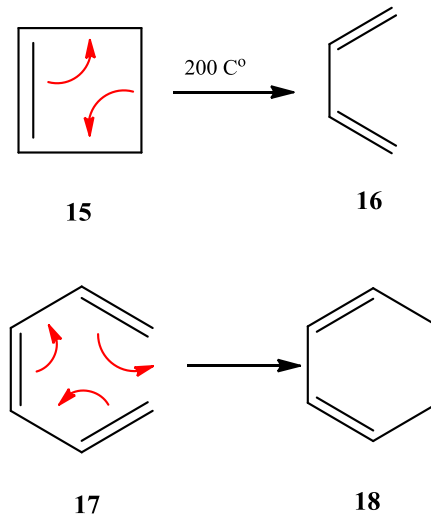
Heptafulven ve türevleri olan tropon, tropotion ve azaheptafulverenler çok yaygın olarak [8+2] halkakatılma reaksiyonlarında kullanılan elektronca zengin moleküllerdir. Vinilheptafulven (**12**) ve TCNE (**13**) reaksiyona girerek yüksek verimde [8+2] halkakatılma reaksiyonu yapmıştır (Şekil 1.7) [5].



Şekil 1.7. [8+2] halkalaşma reaksiyonu.

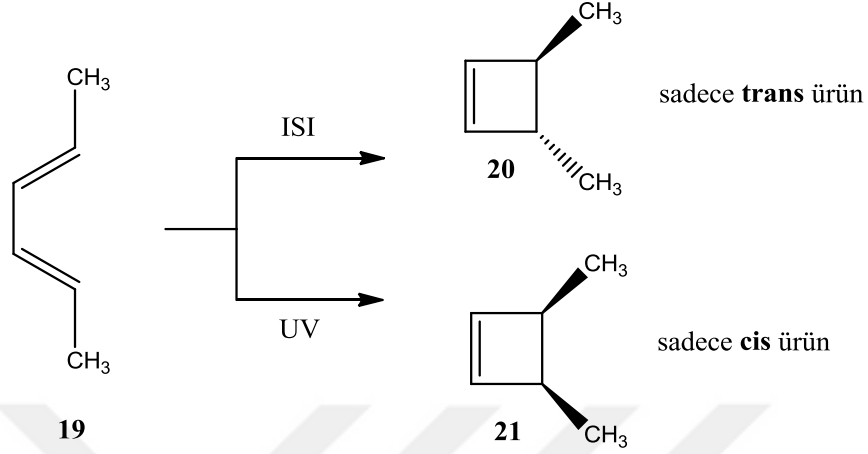
1.1.2 Elektrosiklik tepkimeleri

Elektrosiklik tepkimeler yeniden yapılanma olarak da bilinir. Bu tepkimeler tersinir reaksiyonlardır. Reaksiyon sonucunda mutlaka bir halka açılımı veya halka kapanımı oluşur. Bunun en güzel örneklerinden birisi siklobüteni (**15**) ısıtığımızda halkanın açılması ve bütadienin (**16**) oluşmasıdır. İkincisinde de hekzatrienin (**17**) halka kapanması sonucu sikloheksadien (**18**) oluşmasıdır (Şekil 1.8) [6].



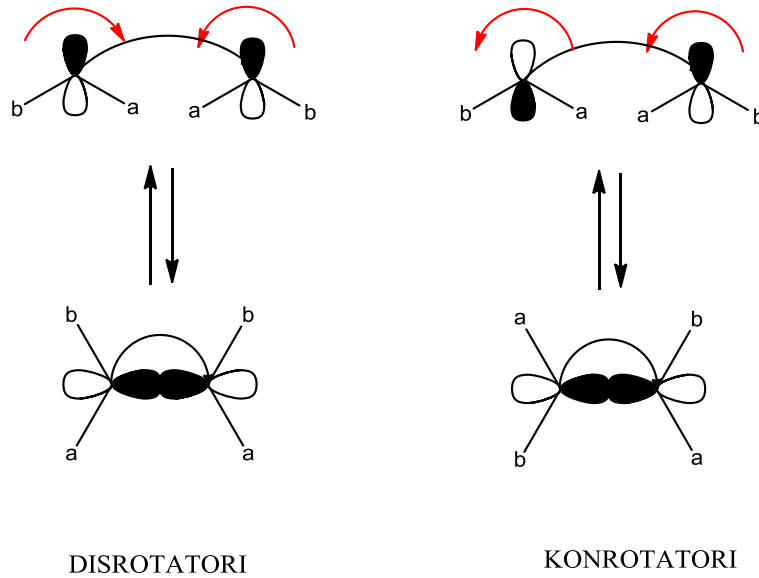
Şekil 1.8. Elektrosiklik halka açılması veya kapanması.

Tepkimede ısı ya da ışık tercih edilebilir. Ancak reaksiyon sonucunda stereo kimyaları farklılık göstermektedir. Tepkime aromatik geçiş basamağı üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 1.9) [7].



Şekil 1.9. Elektrosiklik tepkimeye ısı ve ışık etkisi.

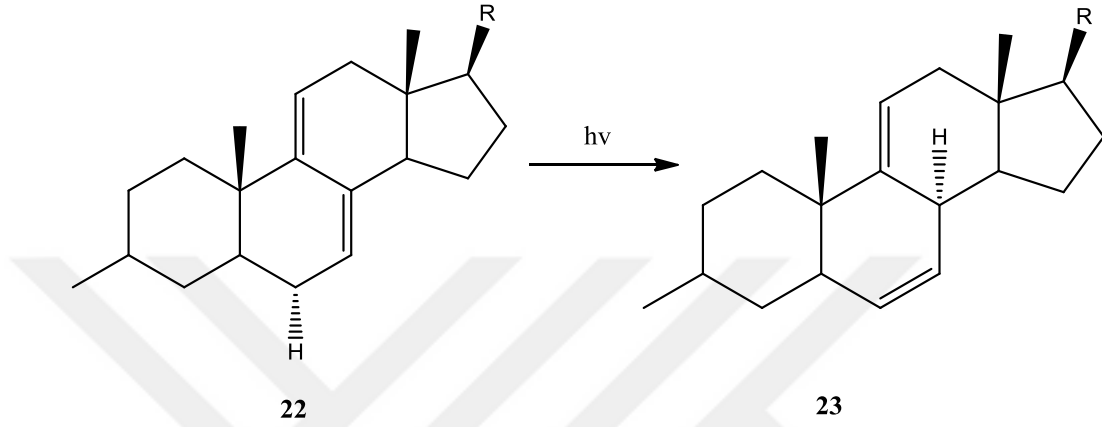
Tepkimede ısı veya ışık ile elde edilen moleküllerin stereo kimyaları farklı olmasının sebebi konjuge sistemlerdeki uç orbitallerin aynı veya farklı fazda olmalarıdır. Bu orbitaller farklı fazda ise bağ oluşturmak için aynı yönde hareket (konrotatori) ederler. Orbitaller eğer aynı fazda ise farklı yönde hareket (disrotatori) edeceklerdir. Bunun sonucunda bağlı olan grupların stereokimyaları ve yönleri farklı olacaktır (Şekil 1.10) [7].



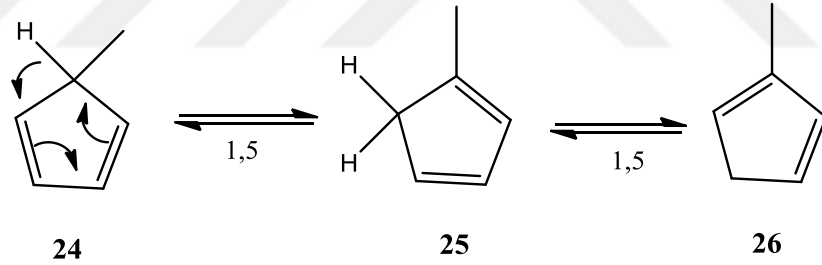
Şekil 1.10. Konjuge polienlerde disrotatori ve konrotatori hareketi.

1.1.3 Sigmatropik çevrilmeler

Sigmatropik çevrilmeler σ -bağının eş zamanlı olarak başka bir σ -bağına dönüşmesidir. Bu tepkimeler genellikle katalizör kullanılmadan yapılabilir ancak bazı durumlarda Lewis asidi katalizörlüğünde de yapılabilir. Sigmatropik çevrilmeler genellikle [1,3], [1,5] ve [3+3] çevrilmeler şeklinde gerçekleşir (Şekil 1.11, 1.12) [8].

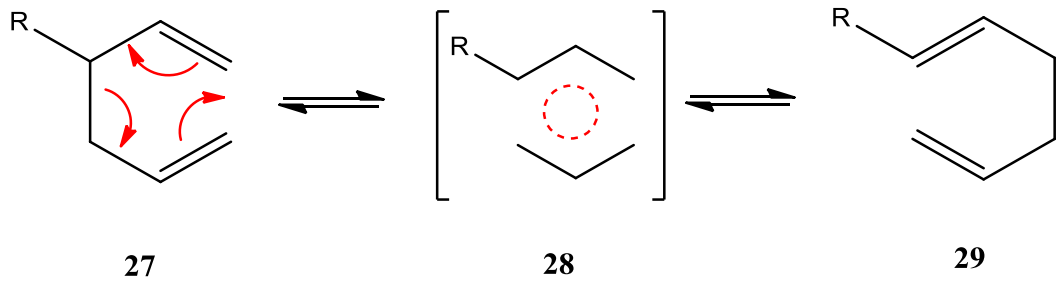


Şekil 1.11. Fotokimyasal [1,3] sigmatropik H kayması.



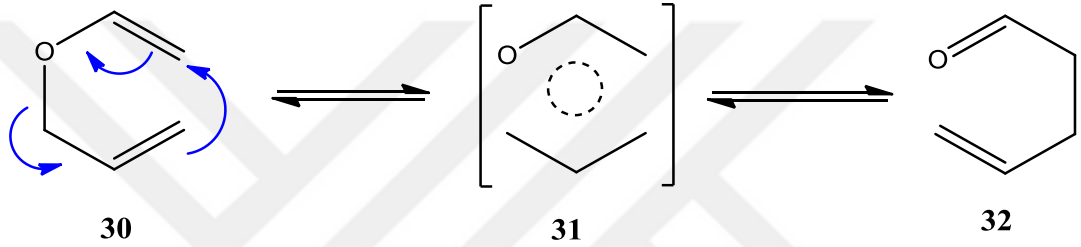
Şekil 1.12. Monosübsitüe siklopentadienin [1,5] sigmatropik çevrilmesi.

[3,3] Sigmatropik çevrilmelerin gerçekleştirdiği Cope ve Claisen yeniden düzenlenme reaksiyonlardır [9]. 1,5-dienlerin, izomerik 1,5 dienlerine vermelerine Cope yeniden düzenlenme olarak adlandırılır (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Cope yeniden düzenlenmesi.

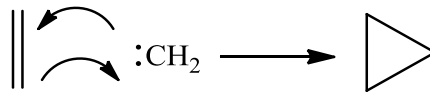
Allil vinil eterlerin, γ,δ -doymamış karbonil bileşiklerine vermelerine Claisen yeniden düzenlenmesi olarak adlandırılır (Şekil 1.14) [10].



Şekil 1.14. Claisen yeniden düzenlenmesi.

1.1.4 Şelatropik tepkimeler

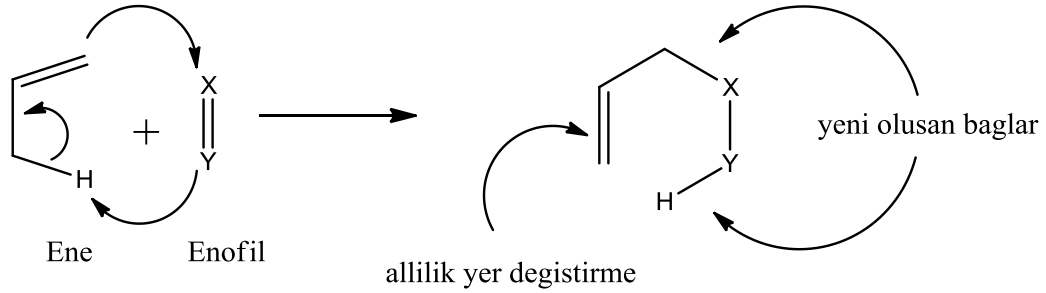
Şelatropik reaksiyonlar perisiklik reaksiyonlarının altında yer alan özel bir sınıftır. Reaksiyonun özelliği aynı atom üzerinde iki yeni bağın oluşmasıdır. Karben ve olefin arasında şelatropik reaksiyon gerçekleşmiştir. (Şekil 1.15) [8].



Şekil 1.15. Karben ve olefinin şelatropik reaksiyonu.

1.1.5 Ene tepkimesi

Ene reaksiyonlarında alilik hidrojene sahip alken (ene) ve elektronca zayıf bir alken (enofil) arasında, hidrojenenin [1,5] sigmatropik kayması ene' nin çift bağının yer değiştirdiği katılma tepkimeleridir (Şekil 1.16) [7].

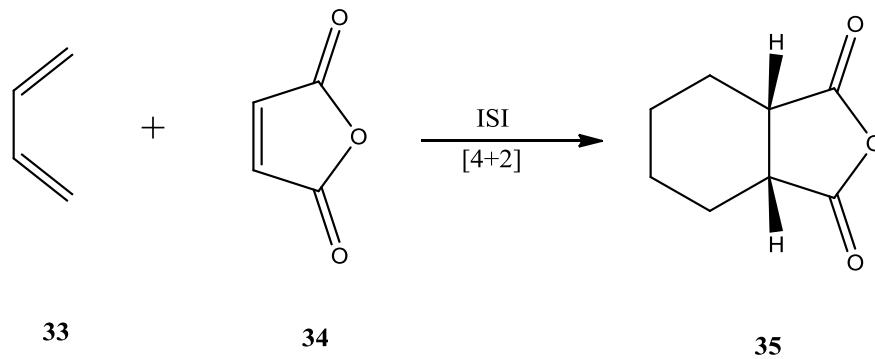


Şekil 1.16. Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi.

1.2 Diels-Alder Reaksiyonu

1928'de iki Alman kimyacı Otto Diels ve Kurt Alder, dienlerin 1,4-siklokatılma tepkimesi verdiğini buldular. Bu tepkime çok yönlü ve sentetik yarar sağladığı için Diels ve Alder 1950'de Kimya Nobel ödülünü kazandılar [11].

1.2.1 Diels-Alder reaksiyonunun genel özellikleri

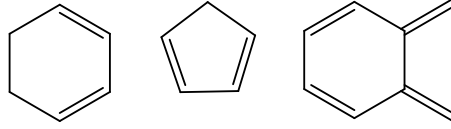


Şekil 1.17. Diels-Alder reaksiyonu.

Diels-Alder reaksiyonu konjuge dien (33) ile dienofilin (34) verdiği halkakatkılma reaksiyonudur (35). Diels-Alder reaksiyonu organik kimyada önemli reaksiyonlar

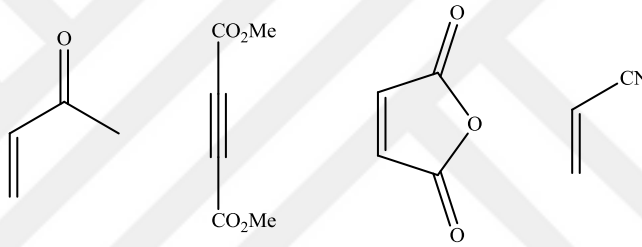
arasındadır. Elektronca zengin dienin, elektron çekici dienofil ile halkalı ürün oluşturması örnek verilebilir (Şekil 1.17) [12].

Diels-Alder reaksiyonlarında dien de elektron verici gruplar, dienofilde ise elektron çekici gruplar bulunmasıyla yüksek verimli ürünler oluşur (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Dien örnekleri.

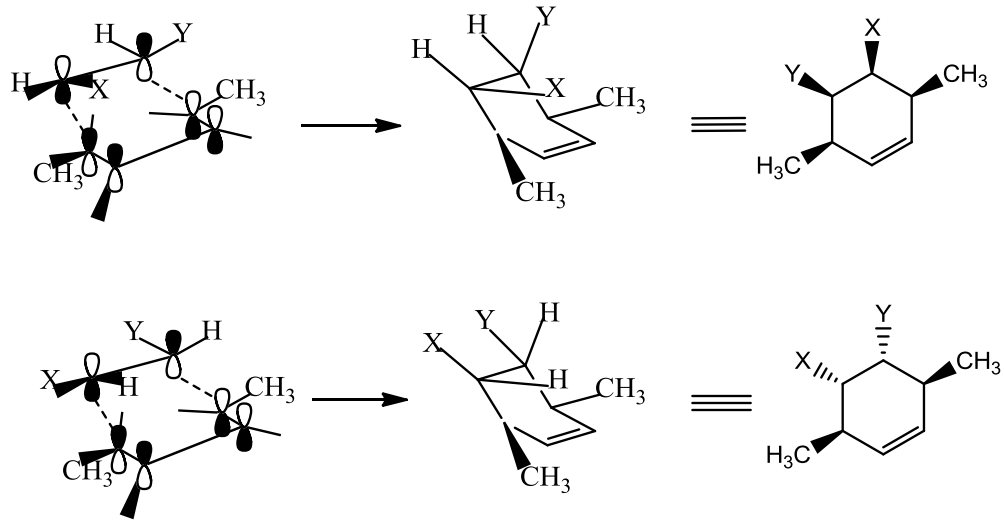
İyi bir dienofil CHO, COR, COOR, CN, nitro gruplarına iyi elektron çekme yönü açısından benzer yapıda olmalıdır (Şekil 1.19).



Şekil 1.19. Dienofil yapısı örnekleri.

1.2.2 Diels-Alder reaksiyonlarında “ Endo ve Ekzo ” stereokimyası

Eğer bir dienofil simetrik değilse onun için uygun olan iki stereokimyasal yapı vardır. Bu stereokimyasal yapılar “ekzo” ve “endo” dur. Endo ve ekzo stereokimyasal yapıları birbirlerinin zıt durumlarıdır. Endo konumunda dienofil üzerinde bulunan sübstitüentin, dienin π orbitaline yakın olduğu durumdaki konformasyonu iken, ekzo konumu ise dienofilin sübstitüentinin dienin π sisteminden uzakta olduğu durumdaki konformasyonudur (Şekil 1.20) [3].



Şekil 1.20. Diels-Alder reaksiyonlarında “endo” ve “ekzo” stereokimyası.

Diels-Alder tepkimeleri kinetik kontrollü olduğu için endo ürünü ekzo ürününden fazla oluşacaktır. Diels-Alder reaksiyonunda farklı dienofillerle siklopentadienin verdiği reaksiyonun endo:ekzo oranı çizelge 1.1 de verilmiştir. Çizelgede verilenlerin çoğu karbonil grubu bulunduran dienofillerle uymaktadır. Tetrahedral karbonil içermeyen ve ayrıca elektron çeken gruplarında (sülfonil, fosfonil vb.) bir miktar endo ürünü tercih ettikleri fark edilmiştir. Siyona grubuna göre ise endo:ekzo tercihinin düşük olduğu görülmüştür. Her iki α - ve β - metil grupları ile ekzo ürün oluşur. Bu durum metil sübstitüentli ester ve nitrillerde de görülür (Çizelge 1.1) [13].

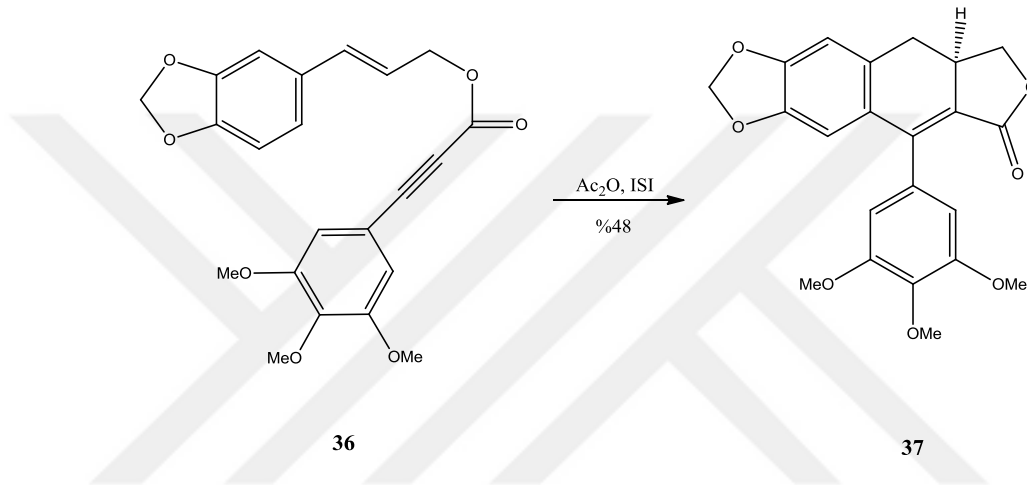
Çizelge 1.1. Siklopentadien üzerinden endo:ekzo seçicilik.

Dienofil	Endo:Ekzo oranı
$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{O}$	80-20
$\text{CH}_2=\text{CHOCH}_3$	82-18
$\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	73-27
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$	30-70
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	52-48
$\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3$	75-25
$\text{CH}_2=\text{CHPO}(\text{OCH}_3)_2$	55-45
$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	58-42
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$	12-88
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN}$	34-66

1.3 İntramoleküler Diels-Alder Reaksiyonu (İMDA)

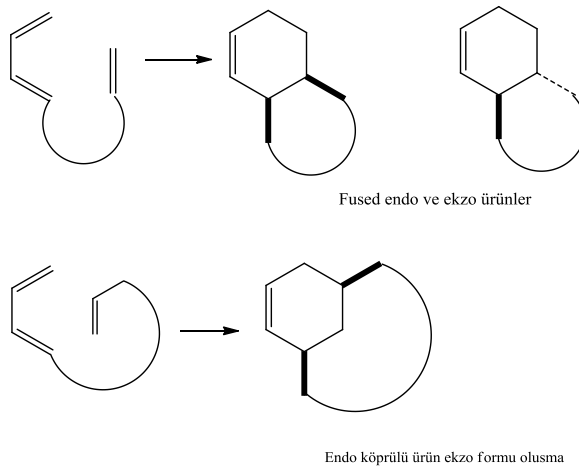
İntramoleküler (molekül içi) Diels-Alder reaksiyonunda (İMDA) dien ve dienofil aynı molekül üzerinde yer alır [7]. Bu reaksiyonlar çoğunlukla alkaloid, steroid ve terpenoid gibi doğal yapıları ürünlerin sentezinde kullanılmaktadır.

1963 yılında yapılan γ -apopicrodophyllin sentezi İMDA reaksiyonları ile yapılan ilk doğal bileşik sentezidir (Şekil 1.21).



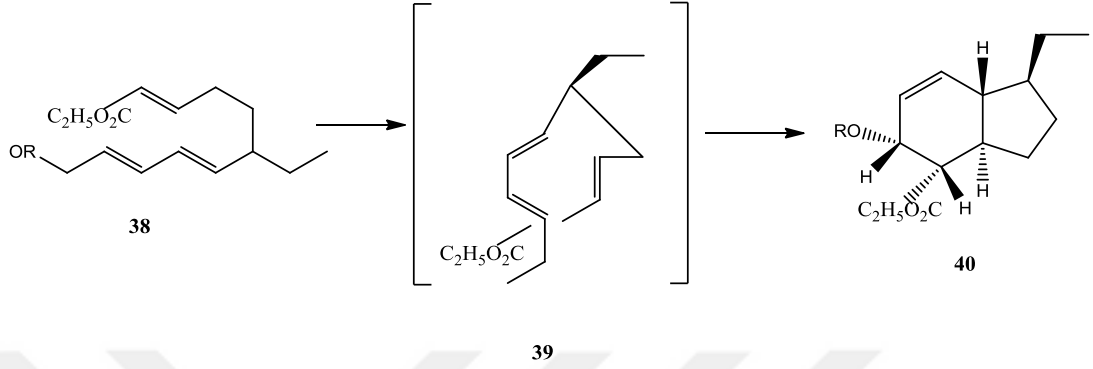
Şekil 1.21. γ -apopicrodophyllin'in İMDA yoluyla sentez.

İMDA reaksiyonları ile doğal ürünlerde sıkça karşılaşılan bitişik (fused) halkalı ürünler tek basamakta sentezlenebilmektedir. Bu da hem zaman hem de reaktif kullanımı açısından organik reaksiyonlarda büyük kolaylık sağlamaktadır. Şekil 1.22 de genel olarak endo ve ekzo olarak gerçekleşen bitişik halkalı yağlar gösterilmiştir.



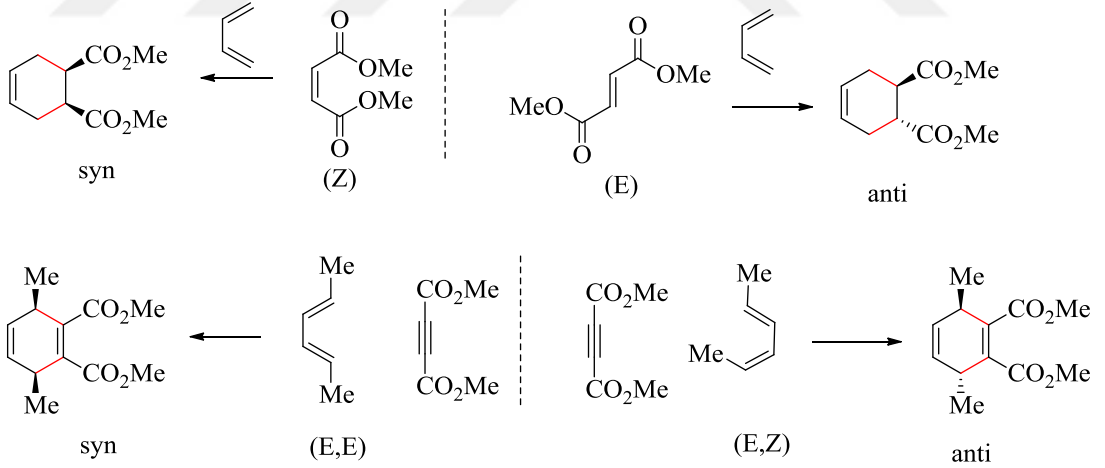
Şekil 1.22. İMDA reaksiyonlarındaki halkalaşma ürünleri.

Stereoseçicilik açısından IMDA reaksiyonu çok önemlidir. İndan türevinin (40) sentezlenmesinde reaksiyonda başlangıç maddesi olarak trien (38) kullanılmaktadır. Bu reaksiyonun ilk adımında 4 adet yeni kiral merkez seçimi yapılması gerekir. Ayrıca geçiş basamağı tercih edilen adım üzerinden yapılmaktadır (Şekil 1.23) [7].



Şekil 1.23 İndan türevinin sentezi.

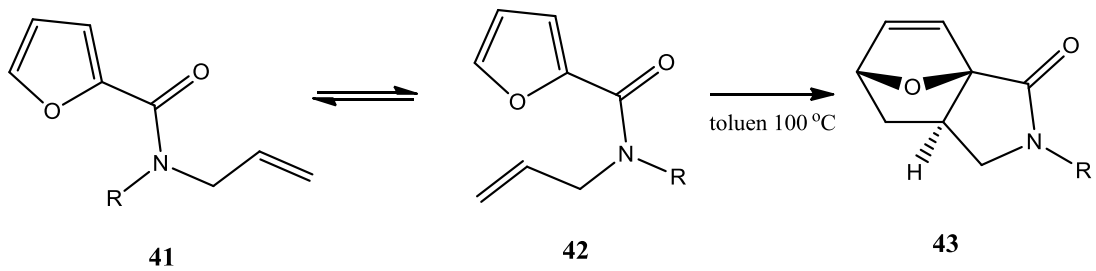
İMDA reaksiyonlarının stereoseçiciliği ile ilgili yapılan diğer çalışmalara bakıldığında hem dienin hem de dienofilin E veya Z olmasına göre elde edilen ürünlerinde syn veya anti olarak elde edildiği görülmektedir (Şekil 1.24) [14].



Şekil 1.24. İMDA reaksiyonlarının stereokimyasına dien ve dinofil etkisi.

1.3.1 İMDA reaksiyonunda büyük grupların etkisi

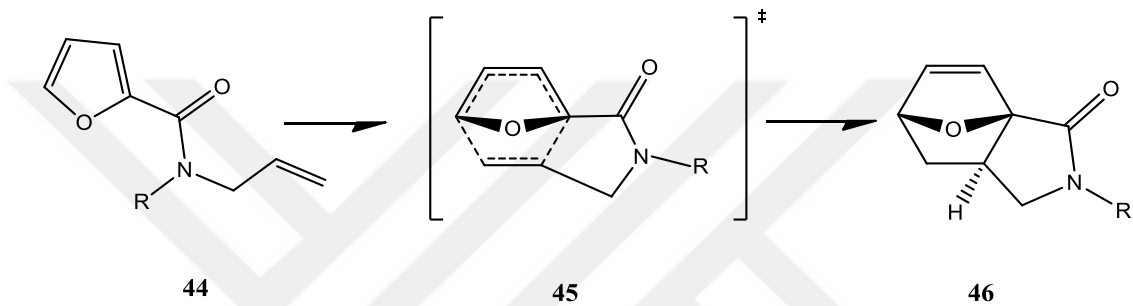
İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonlarında çeşitli N-allil 2-furil amitlerin azot atomu üzerindeki farklı sübstitüentlerle incelenmiştir. Azot atomu üzerinde büyük gruplar bulunan bileşiklerin reaksiyonlarının, daha küçük sübstitüentli bileşiklere göre daha hızlı yürüdüğü gözlenmiştir (Şekil 1.25, 1.26).



R = t-butil, 2,4,6-tri-t-butil-fenil, Allil, H

R: t-bütül grubu olduğunda ΔH :24.90 kcal/mol

Şekil 1.25. R grubu büyük grup olduğundaki (t-bütül) ürün kararlılığı.



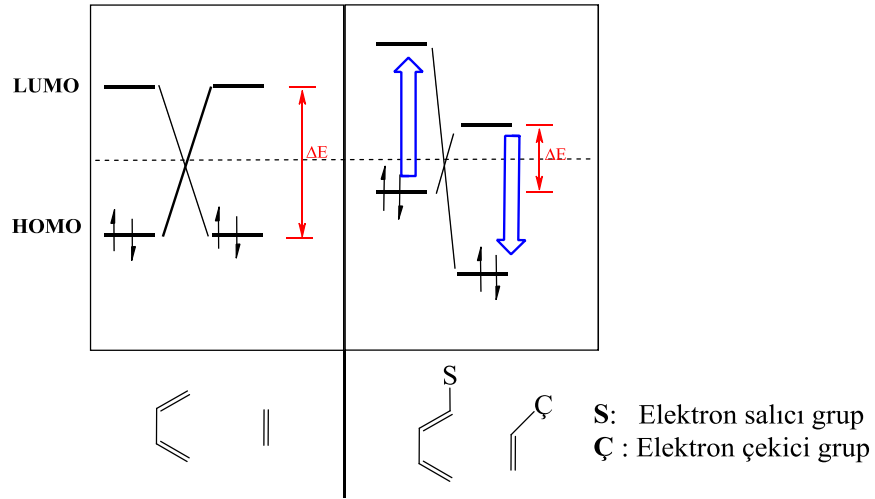
R: Allil grubu olduğunda ΔH :28.40 kcal/mol

Şekil 1.26. R grubu küçük grup olduğundaki (allil) ürün kararlılığı.

R grubu t-bütül ya da 2.4.6-tri-t-butilfenil olduğunda yani büyük olduğunda reaksiyon oldukça hızlı yürümüştür. R grubu H olduğunda ise reaksiyonda bir farklılaşma gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre azot atomu üzerindeki R grubu büyüdükçe reaksiyondaki reaktivite artmaktadır [15].

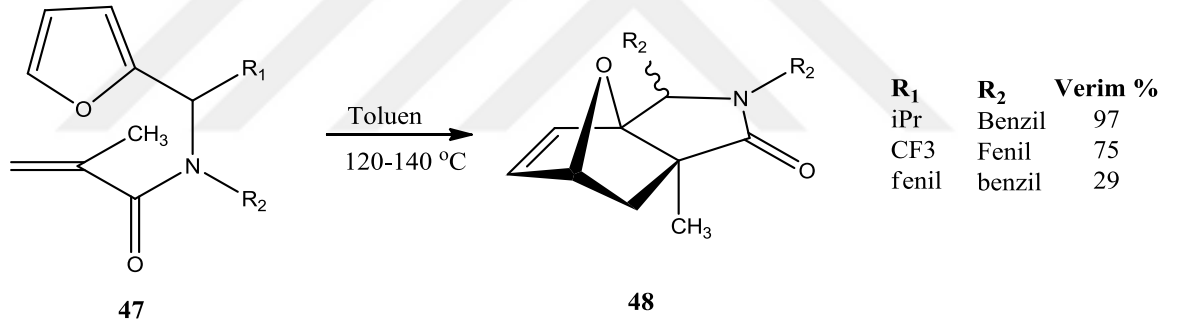
1.3.2 İMDA reaksiyonlarında elektronik etki

İMDA reaksiyonlarında dien ve dienofilin elektronca zengin veya fakir olması halkalaşma verimini önemli ölçüde değiştirmektedir. Reaksiyon şartlarında dien elektronca zengin dienofilin ise elektronca fakir olması tercih edilmektedir. Bunu sebebi ise dien ve dienofilin HOMO LUMO orbitallerinin enerji düzeyleri arasındaki farktır. Eğer dien elektronca zengin olursa bu molekülün HOMO sunun enerjisi yükselecek, dienofil elektronca fakirleşirse bu molekülün LUMO sunun enerjisi azalacaktır. Bu durumda HOMO LUMO enerji farkı azalacağından dolayı reaksiyon verimi artacaktır (Şekil 1.27).



Şekil 1.27. Elektronik etkinin HOMO ve LUMO' ya etkisi.

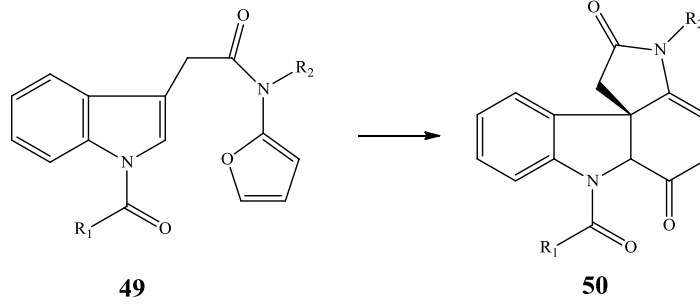
Suzuki ve arkadaşları İMDA reaksiyonlarının hem sterik hem de elektronik etkisini bir arada incelemiş ve elde ettikleri sonuçlar elektron çekici grupların dienin verimini azaltırken salıcı grupların verimi pozitif yönde arttırdığını göstermiştir [16].



Şekil 1.28. İMDA reaksiyonlarında elektronik etki.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

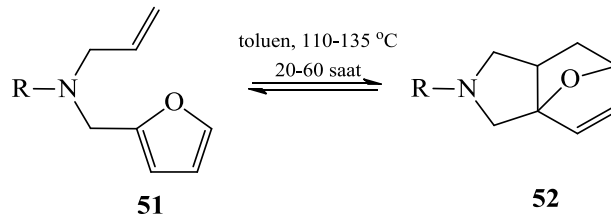
Lynch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada azot üzerindeki koruyucu grup etkisi incelenmiş ve indüktif veya mezomerik olarak elektron çekici grupların halkalaşma verimini arttırdığı tespit edilmiştir (Şekil 2.1) [17].



R1	R2	Verim (%)
CH ₃ -	CH ₂ Ph	56
CH ₃ -	Allil	77
CH ₃ -	Alkil halojenür	74
CH ₃ -O-	Allil	91

Şekil 2.1. Elektron çekici ve itici grupların halkalaşma reaksiyonuna etkisi.

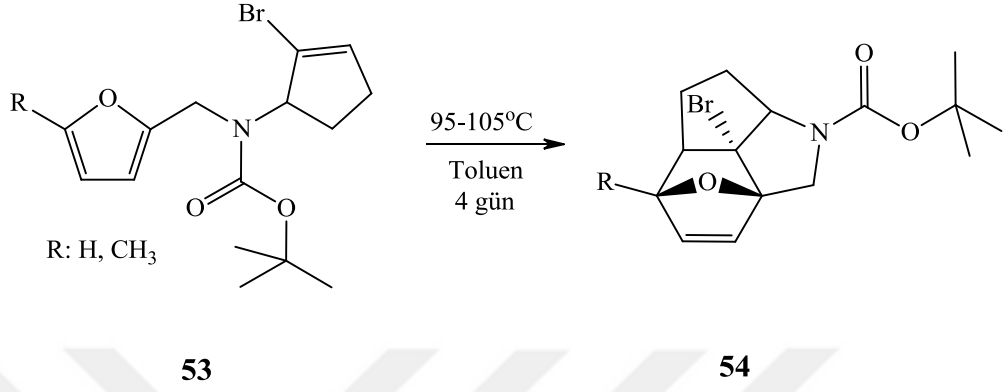
Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada azot üzerindeki koruyucu grubun büyüklüğüne göre halkalaşma veriminin değiştiği gözlemlenmiştir. Sterik olarak büyük olan koruyucu grupların dien ile dienofili birbirine daha çok yaklaştırarak halkalaşma verimini arttırdığını tespit etmişlerdir (Şekil 2.2) [18].



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

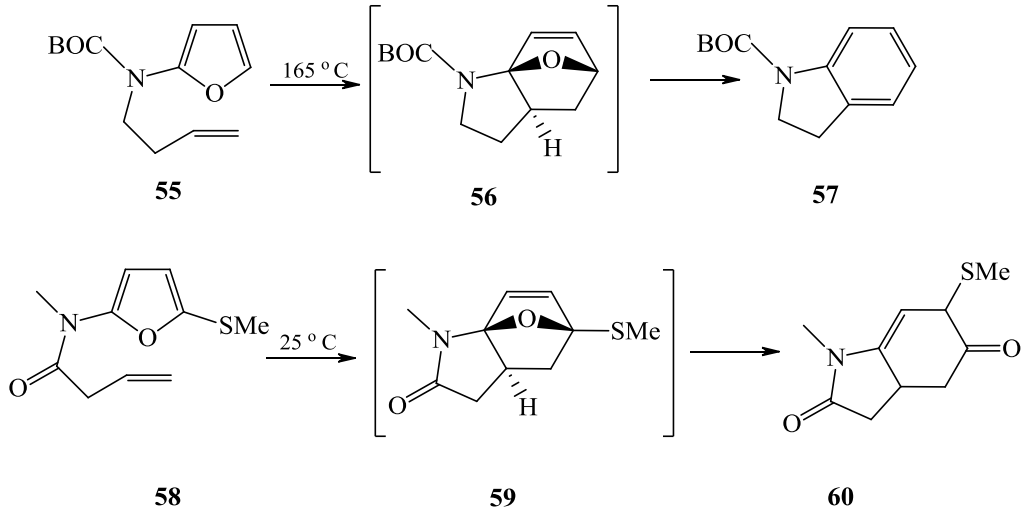
Şekil 2.2. Korucu grupların Diels-Alder reaksiyonlarına sterik etkisi.

Diels-Alder halkalaşma reaksiyonlarının en güzel tarafı tek basamakta ikili veya üçlü bitişik halkalı bileşiklerin tek basamakta sentezlenmesine olanak sağlamasıdır. Karaarslan ve arkadaşları Diels-Alder reaksiyonlarını kullanarak bitişik dört halkalı doğal bileşikleri tek basamakta sentezlemişlerdir (Şekil 2.3) [19].



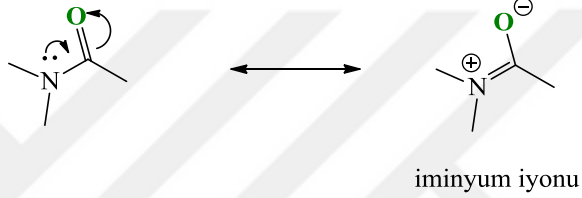
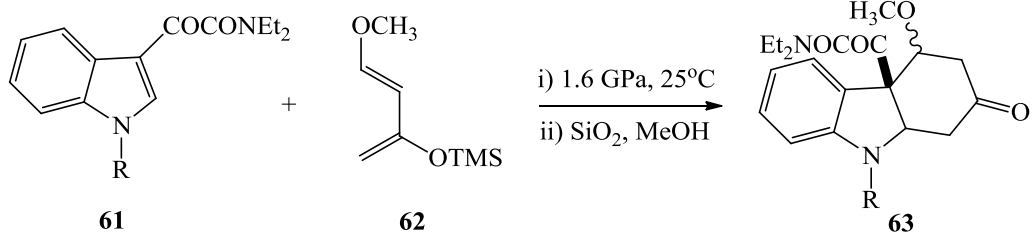
Şekil 2.3. Bitişik dört üyeli kalkalı ürün sentezi.

Bur vd. 2001 yılında yaptıkları çalışmada dien ile dienofil arasındaki yan zincir üzerinde bulunan karbonil grubunun intramoleküler Diels-Alder halkalaşma reaksiyon verimini arttırdığını, hatta normalde yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen reaksiyonların daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşebileceğini keşfetmişlerdir (Şekil 2.4) [20].



Şekil 2.4. Karbonil grubunun halkalaşma reaksiyon sıcaklığına etkisi.

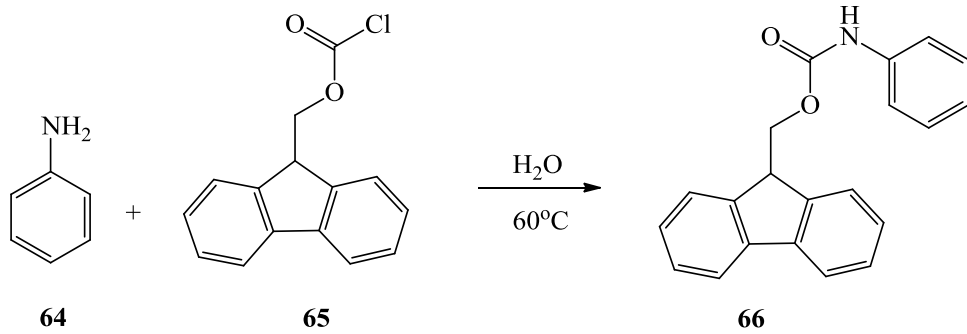
Chataigner ve arkadaşları azota bağlı koruyucu gruplarda karbonil ve sülfonil grubunun Diels-Alder halkalaşma reaksiyonlarına etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada azota bağlı koruyucu grup üzerindeki karbonil grubunun iminyum iyonu oluşturduğu, bunun da halkalaşma reaksiyon verimini arttırıcı yönde etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (Şekil 2.5) [21].



R	Verim (%)
Ms	31
Ts	69
Ac	95
Boc	96

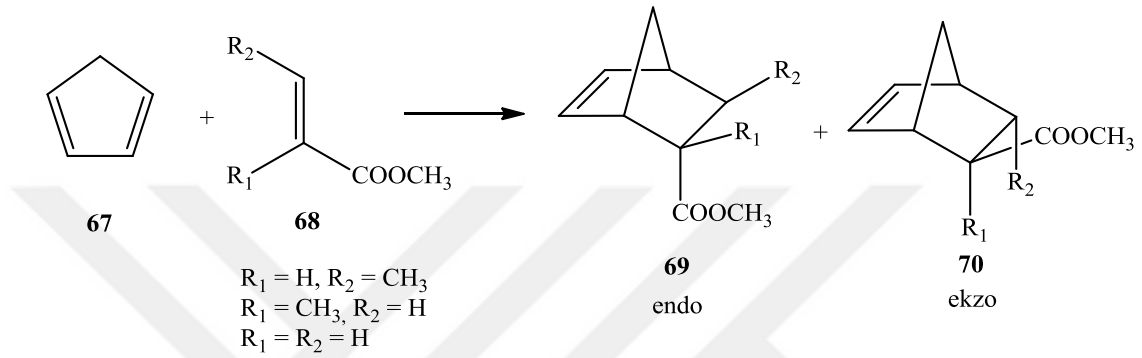
Şekil 2.5. Karbonil ve sülfonil gruplarının elektron çekme güçlerinin karşılaştırılması.

Gawande vd. azotlu bileşiklerin koruma işlemlerini su içerisinde gerçekleştirmişlerdir. Su içerisinde gerçekleşen bu reaksiyonlarda su azot ile hidrojen bağı yaparak reaksiyonların daha kolay gerçekleşmesini sağlamıştır (Şekil 2.6) [22].



Şekil 2.6. Su içerisinde azotlu moleküllerin korunması.

Sarma vd. yaptığı çalışmada farklı çözücüler içerisinde halkalaşma reaksiyonları yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada su içerisinde en yüksek verim elde edilmiştir. Su içerisinde yüksek verimlerde bu reaksiyonların gerçekleşmesinin sebebinin suyun hidrofobik etkisinden dolayı olduğu tespit edilmiştir. Özellikle intramoleküler reaksiyonlarda bu hidrofobik etkiden dolayı dien ve dienofil birbirlerine daha çok yaklaşmakta ve buda reaksiyon verimini olumlu yönde etkilemektedir (Şekil 2.7) [23].



Çözücü	Endo/Ekzo (karboksi)	Verim (%)
Su	1,28	78
Metanol	2,09	60
Etanol	1085	58
Propan-1-ol	1,78	55
Bütan-1-ol	1,84	50
DMSO	2,29	62
Nitrobenzen	1,73	49

Şekil 2.7. Su içerisinde Diels-Alder halkalaşma reaksiyonları.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Infrared Analizleri (FT-IR): Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (Pelkin Elmer Spectrum 100).

¹H NMR Analizleri: Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi (Bruker 400 MHz NMR).

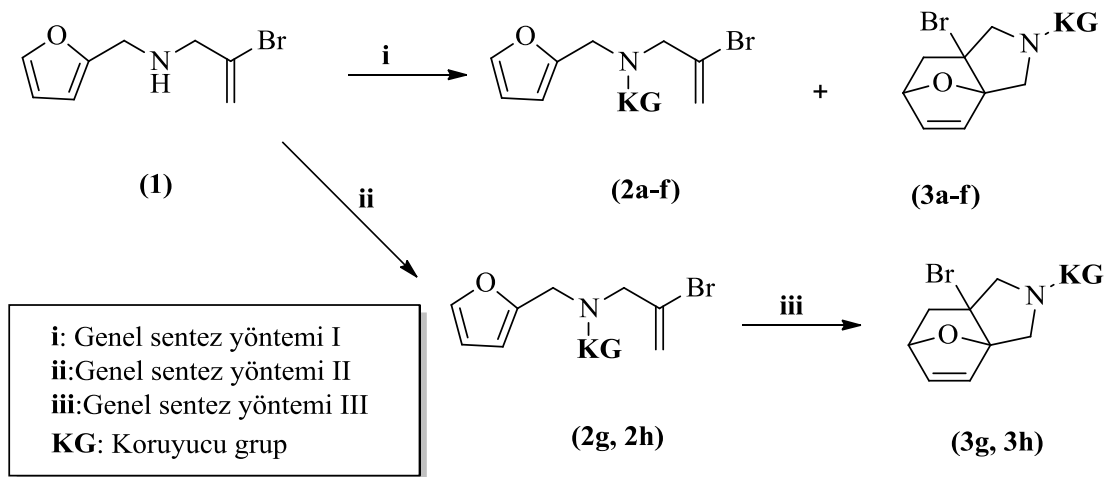
¹³C NMR Analizleri: Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi (Bruker 400 MHz NMR).

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck ve Sigma-Aldrich’ den alınmıştır. Çözücüler reaksiyonlarda saf ve kuru olarak kullanılmıştır. Dietileter (Et₂O) ve Tetrahidrofuran (THF) metalik sodyum üzerinden benzofenon katalitik indikatörlüğünde kurutuldu. Hekzan (40-60°C) distile edilerek kullanılmıştır. Tolüen ve Diklorometan (DCM), kalsiyum hidrür üzerinden kurutularak kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için Merck silica gel 60 (0.040-0.063 mm), (0.063-0.200 mm), ince tabaka kromatografisi Merck silica gel 60 GF ile yapıldı. Kromatografide UV lambası, iyot tankı ve KMnO₄ kullanıldı.

3.3. DeneySEL Kısım

Yapılan halkalaşma reaksiyonları koruyucu grupların yapısına göre iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. 2a-f numaralı bileşikler su içerisinde birinci sentez yöntemine göre sentezlenirken aynı zamanda halkalaşma reaksiyonu vermişlerdir. Ancak 2g ve 2h numaralı bileşikler su içerisinde reaksiyon vermedikleri için diklorometan (DCM) içerisinde gerçekleştirilen ikinci sentez yöntemi kullanılarak elde edilmiş, sonrasında üçüncü sentez yöntemi ile halkalaştırılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Genel reaksiyon akış şeması.

3.3.1. Başlangıç maddesinin sentezi (1 nolu bileşik)

İnert ortamda tetrahidrofuran (THF) (65 ml) içerisinde çözünmüş furfuril amin (1.94 g 20.00 mmol) üzerine 2.3-dibromopropen (2.00 g 10.00 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat yağ banyosunda reflux edildi. 12 saat sonunda reaksiyon üzerine K_2CO_3 (6.17 g 44.67 mmol) eklendi ve 48 saat daha reflux edildi. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve reaksiyon karışımına 60 ml %10' luk NaOH ilave edildi. Organik faz eter (3x20 ml) ve brine (2x20 ml) ile ekstrakte edildi $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü. Evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.3.2. Genel sentez yöntemi I (Su içerisinde 2a-f ve 3a-f bileşiklerinin sentezi)

50 mL su üzerine (2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil amin (1) (0.5 g 2.31 mmol) eklendi. Üzerine damla damla koruyucu grup (3.00 mmol) ilave edildi. 30 dk reaksiyon karıştırıldıktan sonra K_2CO_3 (0.4 g 3.00 mmol) eklendi ve 90 dk daha karıştırıldı. 48 saat yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon %10' luk 20 ml NaOH ile sonlandırıldı. Organik faz eter (3x15 ml) ve brine (3x35 ml) ile ekstrakte edildikten sonra $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü. Evaporatörde çözücüsü uçuruldu sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.3.3. Genel sentez yöntemi II (DCM içerisinde 2g ve 2h bileşiklerinin sentezi)

İnert ortamda diklorometan (DCM)' de (5mL) çözölmüş sekonder amin (**1**) (0.65 g, 3.00 mmol) üzerine 0°C'de yine DCM' de (5 mL) çözölmüş katalitik miktardaki N,N-dimetil amino piridin (20 mg, 0.14 mmol) eklendi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra (5 mL) DCM' de çözölmüş koruyucu grup (2.74 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika sonra buz banyosu kaldırıldı ve geri soğutucu altında 40-45 °C' arası sıcaklıkta kaynatıldı. Ertesi gün evaparatörde çözöcüsü uçurulduktan sonra üzerine 15 mL etil asetat eklendi ve su ile ekstrakte edilip doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaparatörde çözöcüsü uçuruldu.

3.3.4. Genel sentez yöntemi III (Tolüen içerisinde 3g ve 3h bileşiklerinin sentezi)

Tolüen içerisinde (25 mL) korunmuş olan bileşikler (**2g**, **2h**) (2.50 mmol) yağ banyosu ve inert ortamda 95-105°C arası sıcaklıkta 4 gün karıştırıldı. Daha sonra evaparatörde çözöcüsü uçurulup kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

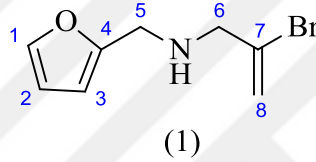
Bu tez çalışması kapsamında yan zincirinde azot bulunan farklı türde koruyucu gruplara sahip moleküllerin termal yöntemle İMDA reaksiyonu ile halkalaşması sonucu bitişik halkalı yapılar elde edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak farklı koruyucu grupların halkalaşma üzerine olan etkileri incelenmiştir.

4.1. Analiz Sonuçları

4.1.1. Başlangıç maddesi için bulgular

(2-Bromo-allil)-furan-2-ilmetil amin (1)



Ürün: Renksiz sıvı (2.80 g, Verim % 65), TLC (Hekzan:EtOAc) ; (8.2), R_f : 0.40.

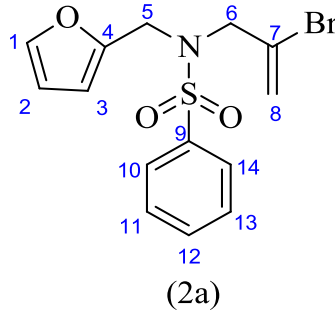
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 3322 (z, NH), 2919 (k, C-H), 2833 (k, C-H), 1206 (k, C-O), 616 (z, C-Br).

δ_H (400 MHz CDCl_3): 7.38 (dd, 1H, H9, J_1 0.7 Hz, J_2 1.8 Hz), 6.33 (dd, 1H, H8, J_1 1.8 Hz, J_2 :3.2 Hz, AB), 6.20 (dd, 1H, H7, J_1 0.7 Hz, J_2 1.8 Hz, AB), 5.82 (d, 1H, H1, J 1.5 Hz, AB), 5.60 (d, 1H, H1, J 1.5 Hz, AB), 3.77 (s, 2H, H5), 3.48 (s, 2H, H3), 2.08 (s, NH).

δ_C (100 MHz CDCl_3): 153.2 (C6), 142.0 (C9), 132.8 (C1), 118.1 (C2), 110.1 (C8), 107.3 (C7), 56.3 (C3), 44.0 (C5).

4.1.2. 2a nolu bileşik için bulgular

N-(2-bromallil)-N-(furan-2-ilmetil)benzensülfonamid (2a)



Ürün: Turuncu jel (0.60 g, Verim % 55), TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.47.

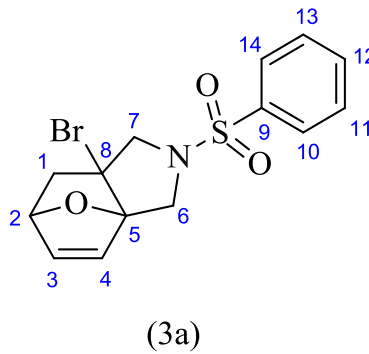
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2922 (k, C-H), 1332 (k, S=O), 1160 (k, S-N), 688 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz CDCl_3), 7.79-7.76 (m, 2H, H11, H13), 7.51-7.45 (m, 3H, H10, H12, H14), 7.20 (d, 1H, H1, J : 2.0 Hz), 6.23 (dd, 1H, H2, J_1 : 2.0 Hz, J_2 : 3.2 Hz), 6.12 (d, 1H, H3, J : 3.2 Hz), 5.86 (d, 1H, H8, J : 2.0 Hz), 5.61 (d, 1H, H8, J : 2.0 Hz), 4.46 (s, 2H, H5), 4.04 (s, 2H, H6).

δ_C (100 MHz CDCl_3): 148.9 (C4, q), 142.7 (C1), 140.0 (C9, q), 132.7 (C12), 129.0 (C11, C13), 127.5 (C7, q), 127.3 (C10, C14), 119.6 (C8), 110.4 (C2), 110.1 (C3), 54.5 (C6), 43.2 (C5).

4.1.3. 3a nolu bileşik için bulgular

7a-brom-2-(fenilsülfonil)-1,2,3,6,7,7a-hekzahidro-3a,6-epoksiizoidol (3a)



Ürün: Turuncu katı (0.52 g, Verim % 48), e.n. 116-118°C, TLC (Hekzan: EtOAc); (8:2), R_f : 0.13.

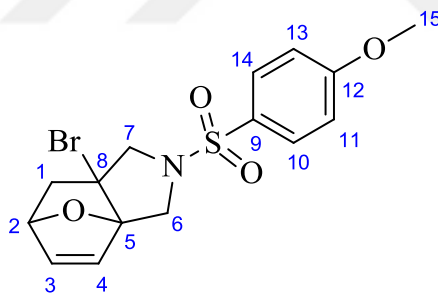
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2917 (k, C-H), 2868 (k, C-H), 1345 (k, S=O), 1164 (k, S-N), 685 (k, C-Br).

δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 7.87-7.84 (m, 2H, H10, H14), 7.59-7.57 (m, 1H, H12), 7.55-7.51 (m, 2H, H11, H13), 6.47 (dd, 1H, H2, J_1 : 1.8 Hz, J_2 : 5.8 Hz), 6.41 (d, 1H, H3, J : 5.8 Hz), 5.02 (dd, 1H, H2, J_1 : 1.8 Hz, J_2 : 4.7 Hz), 4.13 (d, 1H, H7, J : 11.4 Hz, AB), 4.08 (d, 1H, H6, J : 12.0 Hz, AB), 3.75 (d, 1H, H6, J : 12.0 Hz, AB), 3.52 (d, 1H, H7, J : 11.4 Hz, AB), 2.45 (dd, 1H, H1, J_1 : 4.7 Hz, J_2 : 12.7 Hz, AB), 1.68 (d, 1H, H1, J : 12.7 Hz, AB).

δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 137.5 (C9), 137.2 (C3), 134.0 (C4), 133.0 (C12), 129.1 (C11, C13), 127.4 (C10, C14), 97.0 (C5), 80.8 (C2), 63.4 (C7), 63.1 (C8), 47.3 (C6), 41.2 (C1).

4.1.4. 3b nolu bileşik için bulgular

7a-brom-2-((4-metoksifenil)sülfonil)-1,2,3,6,7,7a-hekzahidro-3a,6-epoksiizoidol (3b)



(3b)

Ürün: Beyaz katı (0.60 g Verim % 67), e.n. 96-98°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.10.

$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2946 (k, C-H), 2877 (k, C-H), 1342 (k, S=O), 1156 (k, S-N), 665 (k, C-Br).

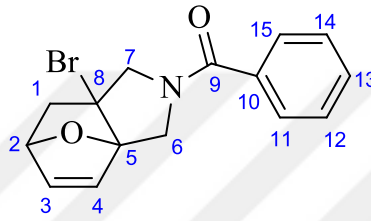
δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 7.87 (d, 2H, H10, H14, J : 8.9 Hz), 6.98 (d, 2H, H11, H13, J : 8.9 Hz), 6.48 (dd, 1H, H3, J_1 : 1.7 Hz, J_2 : 5.8 Hz, AB), 6.41 (d, 1H, H4, J : 5.8 Hz), 5.02 (dd, 1H, H2, J_1 : 1.7 Hz, J_2 : 4.6 Hz), 4.10 (d, 1H, H7, J : 11.3 Hz, AB), 4.06 (d, 1H, H6, J : 12.0 Hz, AB), 3.16 (s, 3H, H15), 3.72 (d, 1H, H6, J : 12.0 Hz, AB), 3.48

(d, 1H, H7, J : 11.3 Hz, AB), 2.45 (dd, 1H, H1, J_1 : 4.7 Hz, J_2 : 12.7 Hz), 1.68 (d, 1H, H1, J : 12.7 Hz).

δ_C (100 MHz $CDCl_3$): 163.1 (C12, q), 137.1 (C3), 134.0 (C4), 129.6 (C10, C14), 129.1 (C9, q), 114.3 (C11, C13), 97.0 (C5), 80.8 (C2), 63.3 (C15), 63.2 (C8, q), 55.6 (C7), 47.3 (C6), 41.2 (C1).

4.1.5. 3c nolu bileşik için bulgular

(7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksiizoinol-2(3H)-il)(fenil)metanone (3c)



(3c)

Ürün: Beyaz katı (0.59 g, Verim % 80), e.n. 146-148°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.10.

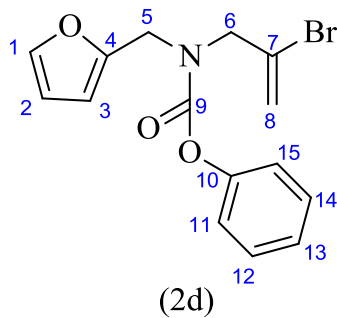
ν_{max} (ince film)/ cm^{-1} : 2955 (k, C-H), 2880 (k, C-H), 1614 (k, C=O), 1183 (k, C-N), 688 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz $CDCl_3$): 7.50-7.40 (m, 5H, H11, H12, H13, H14, H15); 6.53-6.41 (m, 2H, H3, H4), 5.14-5.12 (m, 1H, H2), 4.55 (d, 1H, H7, J : 14.4 Hz, AB), 3.97 (d, 1H, H7, J : 14.4 Hz, AB), 4.07 (d, 1H, H6, J : 12.4 Hz, AB), 3.86 (d, 1H, H6, J : 12.4 Hz, AB), 2.45 (dd, 1H, H1, J_1 : 4.6, J_2 : 12.7 AB), 1.71 (d, 1H, H1, J : 12.7 AB).

δ_C (100 MHz $CDCl_3$): 170.3 (C9), 137.3 (C3), 136.3 (C10), 134.6 (C4), 130.2 (C13), 128.5 (C12, C14), 127.2 (C11, C15), 96.1 (C5), 81.1 (C2), 64.8 (C6), 62.6 (C8), 45.9 (C7), 40.6 (C1).

4.1.6. 2d nolu bileşik için bulgular

Fenil (2-bromallil)(furan-2-ilmetil) karbamat (2d)



Ürün: Sarı jel (0.10 g Verim % 12), TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.40.

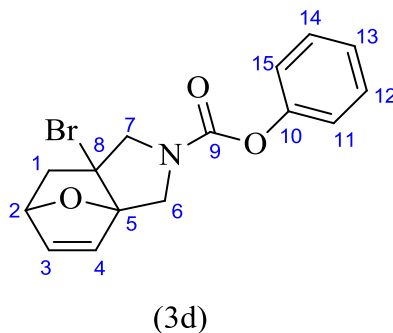
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2925 (k, C-H), 2853 (k, C-H), 1719 (k, C=O), 1195 (k, C-N), 688 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz CDCl_3): 7.39-7.34 (m, 3H, H11, H13, H15), 7.22-7.18 (m, 1H, H1), 7.15-7.12 (m, 2H, H12, H14), 6.35-6.30 (m, 2H, H2, H3), 5.38 (d, 1H, H8, J : 12.0 Hz), 5.66 (s, 1H, H8), 4.63 (s, 1H, H5), 4.58 (s, 1H, H6), 4.30 (s, 1H, H6), 4.25 (s, 1H, H5).

δ_C (100 MHz CDCl_3): 154.4 (C9, q), 151.3 (C10, q), 150.2 (C4, q), 142.6 (C1), 129.3 (C12, C14), 128.6 (C7 q), 125.5 (C13), 121.7 (C11, C15) 118.1 (C2), 110.5 (C8), 109.3 (C3), 54.3 (C6), 43.1 (C5).

4.1.7. 3d nolu bileşik için bulgular

Fenil 7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksiizindol-2(3H)-karboksilat (3d)



Ürün: Krem katı (0.56 g Verim % 73), e.n. 108-110°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.25.

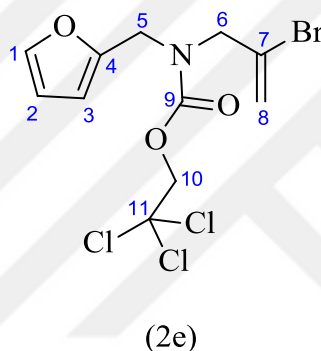
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2950 (k, C-H), 2874 (k, C-H), 1720 (k, C=O), 1200 (k, C-N), 689 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz $CDCl_3$): 7.37-7.32 (m, 2H, H12, H14), 7.20-7.12 (m, 3H, H11, H13, H15), 6.52, 6.48 (m, 2H, H3, H4), 5.10 (dd, 1H, H2, J_1 : 1.4, J_2 : 4.6), 4.42-4.22 (m, 2H, H6), 4.06-3.72 (m, 2H, H7), 2.54 (dt, 1H, H1, J_1 : 4.3, J_2 : 12.7), 1.75 (d, 1H, H1, J : 12.7).

δ_C (100 MHz $CDCl_3$): 152.7 (C9), 151.3 (C10), 137.3 (C3), 134.3 (C4), 129.3 (C12, C14), 125.4 (C13), 121.7 (C11, C15), 97.1 (C5), 81.0 (C2), 64.2 (C8), 62.7 (C7); 62.5 (C6), 41.4(C1).

4.1.8. 2e nolu bileşik için bulgular

2,2,2-trikloroetil(2-bromallil)(furan-2-ilmetil) karbamat (2e)



Ürün: Sarı jel (0.20 g Verim % 22), TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.80.

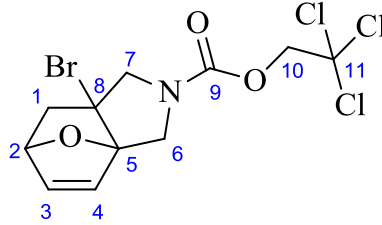
ν_{max} (ince film)/ cm^{-1} : 2957 (k, C-H), 2870 (k, C-H), 1722 (k, C=O), 1249 (k, C-O), 1121 (k, C-N), 718 (k, C-Cl).

δ_H (400 MHz $CDCl_3$): 7.37 (dd, 1H, H1, J_1 : 1.0 Hz, J_2 : 5.4 Hz), 6.31 (dd, 2H, H2, H3, J_1 : 2.3 Hz, J_2 : 14.6 Hz), 5.78 (d, 1H, H8, J : 13.9 Hz), 5.63 (d, 1H, H8, J : 11.6Hz), 4.80 (d, 2H, H5, J : 17.5Hz), 4.55 (d, 2H, H10, J : 5.5 Hz), 4.21 (d, 2H, H6, J : 14.6 Hz).

δ_C (100 MHz $CDCl_3$): 154.2 (C9, q), 150.1 (C4, q), 142.7 (C1), 128.8 (C7, q), 118.4 (C2), 110.4 (C8), 109.2 (C3), 95.2 (C11, q), 75.4 (C10), 54.3 (C6), 43.3 (C5).

4.1.9. 3e nolu bileşik için bulgular

2,2,2-trikloroetil 7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksiizoindol-2(3H)-karboksilat (3e)



(3e)

Ürün: Krem katı (0.46 g Verim % 51), e.n. 106-108°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.50.

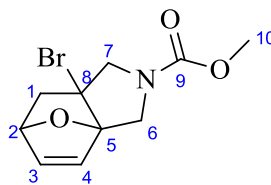
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2969 (k, C-H), 2883(k, C-H), 1706 (k, C=O), 1227 (k-C-O), 1124 (k, C-N), 705 (k, C-Cl), 678 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz CDCl_3): 6.56 (dd, 1H, H3, J_1 : 1.58 Hz, J_2 : 5.74 Hz), 6.51 (dd, 1H, H4, J_1 : 2.72 Hz, J_2 : 5.74 Hz), 5.15 (dd, 1H, H2, J_1 : 1.58 Hz, J_2 : 4.63 Hz), 4.82-4.72 (m, 2H, H10), 4.37-4.21(m, 2H, H6), 3.99-3.70 (m, 2H, H7), 2.58 (dt, 1H, H1, J_1 : 4.84 Hz, J_2 : 12.70 Hz), 1.79 (dd, 1H, H1, J_1 : 2.39 Hz, J_2 : 12.70 Hz).

δ_C (100 MHz CDCl_3): 152.7 (C9), 137.2 (C3), 134.3 (C4), 97.0 (C5), 95.0 (C11), 81.0 (C2), 75.0 (C10), 63.7 (C8), 62.4 (C6), 46.3 (C7), 41.3 (C1).

4.1.10. 3f nolu bileşik için bulgular

Metil 7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksiizoindol-2(3H)-karboksilat (3f)



(3f)

Ürün: Beyaz katı (0.30 g Verim % 47), e.n. 88-90°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.25.

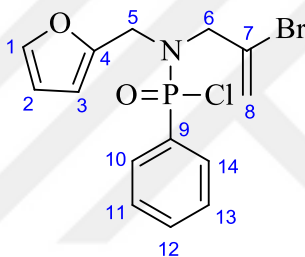
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2953 (k, C-H), 2888(k, C-H), 1687 (k, C=O), 1220 (k-C-O), 1116 (k, C-N), 680 (k, C-Br).

δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 6.54-6.48 (m, 2H, H3, H4), 5.13 (dd, 1H, H2, J_1 : 4.0 Hz, J_2 : 12.0 Hz), 4.31-4.11 (m, 2H, H7), 3.90-3.63 (m, 2H, H6), 3.75 (d, 3H, H10, J : 3.7 Hz), 2.55 (td, 1H, H1, J_1 : 4.7 Hz, J_2 : 12.7 Hz), 1.77 (dd, 1H, H1, J_1 : 2.5 Hz, J_2 : 12.7 Hz).

δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 155.2 (C9, q), 137.1 (C3), 134.5 (C4), 97.2 (C5, q), 80.1 (C2), 64.1 (C8, q), 62.3 (C7), 52.6 (C1), 46.1 (C6), 41.3 (C10).

4.1.11. 2g nolu bileşik için bulgular

N-(2-bromallil)-N-(furan-2-ilmetil)-P-fenilfosfoamidik klorür (2g)



(2g)

Ürün: Sarı katı (0.90 g Verim % 95), e.n. 115-117°C, TLC (Hekzan: EtOAc); (8:2), R_f : 0.40.

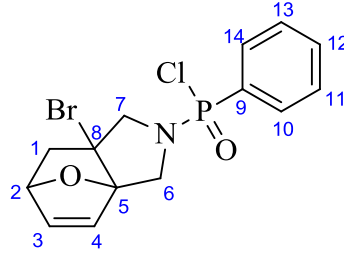
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2916 (k, C-H), 1247 (k, P=O), 881 (k, P-N), 690 (k, C-Cl).

δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 7.78-7.73 (m, 2H, H10, H14), 7.44 (d, 1H, H1, J : 7.1 Hz.), 7.42-7.27 (m, 3H, H11, H12, H13), 6.72 (d, 1H, H2, J : 3.3 Hz.), 6.36 (dd, 1H, H3, J_1 : 3.3 Hz, J_2 : 1.9 Hz), 6.24 (d, 1H, H8, J : 2.8 Hz.), 5.83 (d, 1H, H8, J : 2.8 Hz.), 4.35 (s, 2H, H5), 3.85 (s, 2H, H6).

δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 144.4 (C4), 144.3 (C1), 132.7 (C9), 131.8 (C12), 131.7 (C10), 131.5 (C14), 128.5 (C11), 128.4 (C13), 125.3 (C8), 120 (C7), 111.6 (C2), 111.5 (C3), 52.8 (C6), 42.0 (C5).

4.1.12. 3g nolu bileşik için bulgular

(7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksiisindol-2(3H)-yl)(fenil)fosfinik klorür (3g)



(3g)

Ürün: Siyah katı (0.92 g Verim % 98), TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.20.

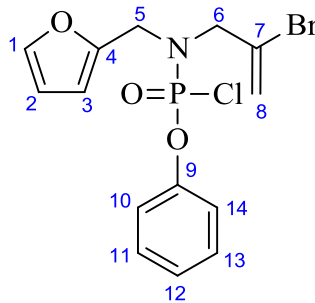
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2955 (k, C-H), 2585 (k, C-H), 1249 (k, P=O), 886 (k, P-N), 695 (k, C-Br).

δ_H (400 MHz CDCl_3): 7.36-7.20 (m, 5H, H10, H11, H12, H13, H14), 6.46(dd, 1H, H3, J_1 : 1.5 Hz, J_2 : 6.0 Hz), 6.38(d, 1H, H4, J : 6.0Hz) 5.05-5.04(m 1H, H2), 4.28(s, 2H, H7), 3.76, (s, 2H, H6), 5.54-2.50 (m, 2H, H1).

δ_C (100 MHz CDCl_3):137.8 (C9), 133.4 (C12), 131.9 (C3,C4), 131.3 (C10), 131.2 (C14), 128.4 (C11), 128.3 (C13), 97.6 (C5), 81.6 (C2), 62.7 (C8), 47.4 (C7), 44.8 (C6), 42.3 (C1).

4.1.13. 2h nolu bileşik için bulgular

Fenil (2-bromoallil)(furan-2-ilmetil)fosforamidokloridat (2h)



(2h)

Ürün: Sarı sıvı (0.94 g Verim % 80), TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.59.

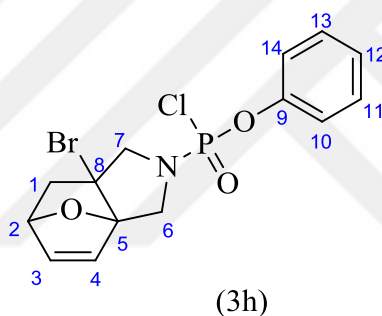
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2925 (k, C-H), 1277 (k, P=O), 899 (k, P-N), 687 (k, C-Br).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, 1H, H1 J_1 : 1.8, J_2 0.9 Hz), 7.38-7.22 (m, 5H, H10, H11, H12, H13, H14), 6.35 (dd, 1H, H2, J_1 : 3.2, J_2 : 1.8 Hz), 6.33 (d, 1H, H3, J : 3.2 Hz), 5.91 (d, 1H, H8, J : 1.3 Hz), 5.71 (d, 1H, H8, J : 1.2 Hz), 4.52-4.30 (m, 2H, H6), 4.11-3.93 (m, 2H, H5).

δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 149.2 (C4), 143.21 (C9), 130.12 (C1), 127.82 (C7), 126.15 (C12), 120.77 (C8), 120.72 (C11, C13), 120.24 (C10, C14), 110.68 (C2), 110.30 (C3), 53.70 (C6), 42.36 (C5).

4.1.14. 3h nolu bileşik için bulgular

Fenil (7a-brom-1,6,7,7a-tetrahidro-3a,6-epoksisindol-2(3H)-il)fosfon kloridat (3h)



Ürün: Beyaz katı (0.49 g Verim % 50), e.n. 82-84°C, TLC (Hekzan: EtOAc) ; (8:2), R_f : 0.28.

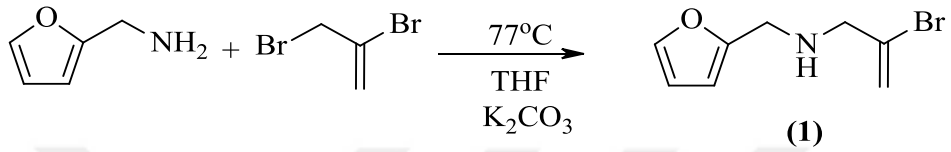
$\nu_{\max}$ (ince film)/ cm^{-1} : 2950 (k, C-H), 2884 (k, C-H), 1282 (k, P=O), 933 (k, P-N), 685 (k, C-Br).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.03 (m, 5H, H10, H11, H12, H13, H14), 6.56 (d, 1H, H4, J : 5.8 Hz), 6.51 (dd, 1H, H3, J_1 : 5.3, J_2 : 3.7 Hz), 5.15 (d, 1H, H2, J : 4.4 Hz), 4.17-4.11 (m, 2H, H6), 3.86-3.66 (m, 2H, H7), 2.57 (dd, 1H, H1, J_1 : 12.6, J_2 : 4.2 Hz), 1.78 (d, 1H, H1 J : 12.7 Hz).

δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 149.8 (C9), 138.0 (C3,C4), 129.0 (C11), 128.0 (C13), 125.3 (C12), 120.5 (C10), 120.4 (C14), 97.7 (C5), 81.2 (C2), 62.0 (C8), 47.0 (C7), 41.3 (C6), 41.1 (C1).

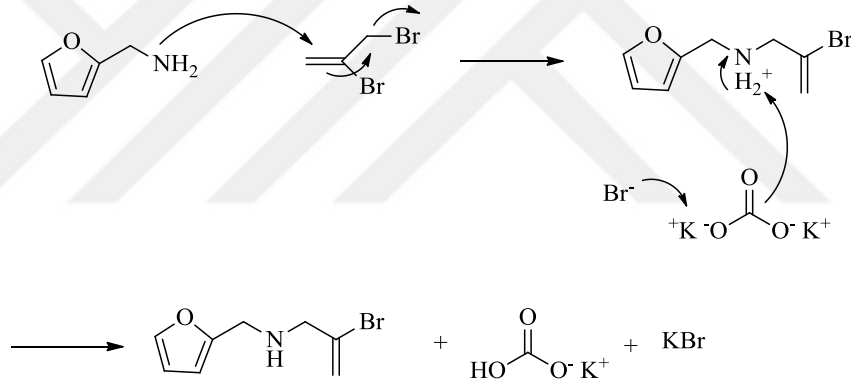
4.2. Bromo Furfuril Amin Eldesi

İlk basamak olan başlangıç maddesi sentezi daha önceki çalışmalarımızda olduğu gibi tetrahidrofuran (THF) içerisinde 77°C sıcaklıkta 48 saatte gerçekleştirildi (Şekil 4.1). Aminler yüksek nükleofilik özelliğe sahip olduklarından dolayı, kolayca 2,3-dibromopropen' in çift bağına katıldı ve halojen eliminasyonu sonucu amonyum tuzu meydana geldi. Sonrasında potasyum karbonat ile nötrleştirme reaksiyonu sonucu hedeflenen sekonder bromo furfuril amin (1) molekülü elde edildi.



Şekil 4.1. Bromo furfuril amin sentez reaksiyonu.

Reaksiyonun mekanizması Şekil 4.1' de görüldüğü gibidir.



Reaksiyon iki basamakta meydana gelmiştir. Birinci basamak alkilasyon işlemi, ikinci basamak ise potasyum karbonat ile nötrleşme reaksiyonudur. Potasyum karbonat, amonyum iyonunun protonunu alarak suda çözünerek ekstraksiyon ile uzaklaştırılabilen KBr tuzunu oluşturmuş ve sonuçta sübstitüe sekonder amin elde edilmiştir. Reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmediği temel olarak infrared spektroskopisinde 3400–3500 cm⁻¹ deki NH₂ çiftli pikinin yerine 3300-3400 cm⁻¹, deki NH tekli pikinin gelmesi ile anlaşılmaktadır.

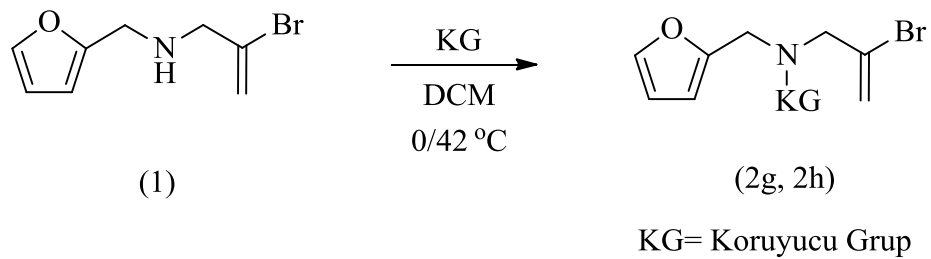
4.3. Bromo Furfuril Aminlerin Korunması

Furfuril aminlere iki şekilde koruma işlemi yapıldı.

- Diklorometan (DCM) içerisinde koruma
- Su içerisinde koruma

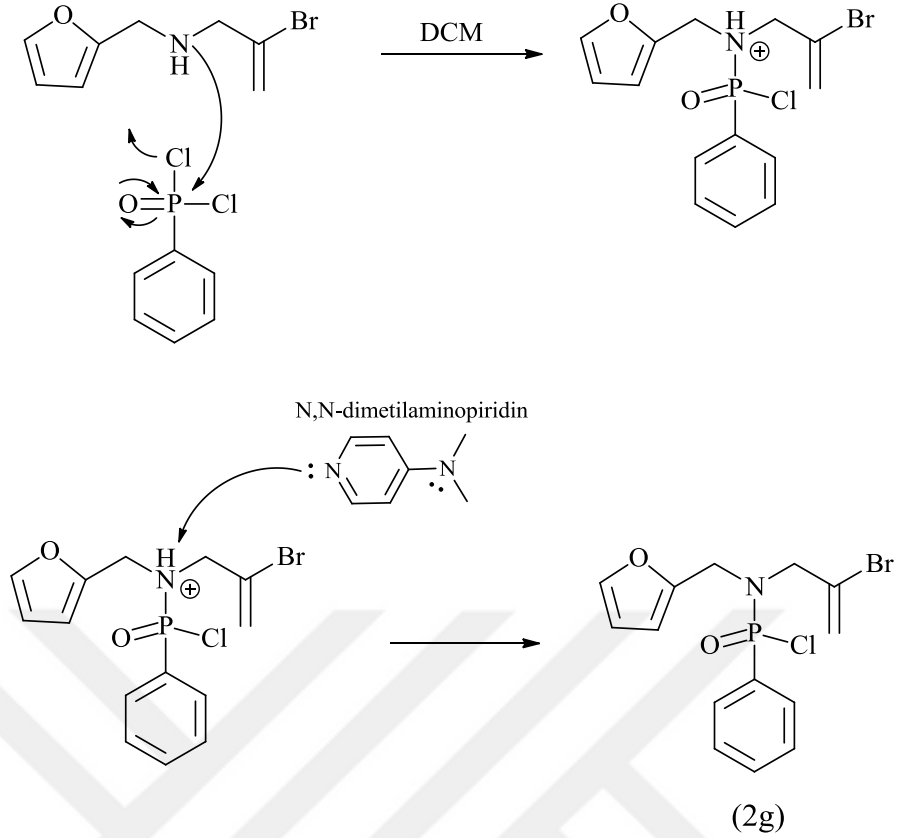
Daha önce yaptığımız çalışmalarda DCM içerisinde koruma işlemini gerçekleştirdikten sonra tolüen içerisinde halkalaşma işlemi yapmaktaydık [19,24]. Fakat yaptığımız literatür çalışmalarında koruma işlemi [22,26,27] ve hatta halkalaşma reaksiyonlarının su içerisinde de yüksek verimlerde yapılabilirdiğini tespit ettik [28,29]. Biz de bu çalışmalar ışığında koruma deneylerimizi su içerisinde gerçekleştirdik. Yeşil kimya çerçevesinde yaptığımız deney sonuçları oldukça ilginçti. Su içerisinde yapılan koruma işlemi 95-98°C sıcaklıkta gerçekleştiğinden dolayı korunan moleküllerin aynı anda halkalaştığını gözlemledik. Bu sonuçlar hem çevreye verilen çözücü atığını ortadan kaldırırken diğer taraftan reaksiyonumuzu bir basamak daha kısaltılmıştır. Sonuçta bu durum hem ekonomik hem de zaman açısından bize büyük kazanç sağlamıştır. Ancak yapmış olduğumuz deneylerin hepsi suda reaksiyon vermemiş (**2g** ve **2h** nolu moleküllerin korunması) bu maddeler DCM içerisinde korunarak tolüen içerisinde termal olarak halkalaştırılmıştır.

4.4. Diklorometan İçerisinde Koruma İşlemi



Şekil 4.3. Bromo furfuril aminlerin korunması reaksiyonu.

Reaksiyon 0°C sıcaklıkta ve diklorometan (DCM) içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.3). Reaksiyon mekanizması için **2g** nolu bileşiğin sentezi Şekil 4.4'de görüldüğü gibidir.

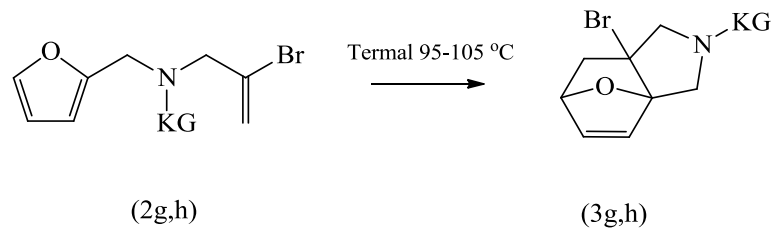


Şekil 4.4. Bromo furfuril aminlerin korunması reaksiyon mekanizması.

Reaksiyonun ilk adımında sekonder amin (1) koruyucu gruba saldırarak fosfor atomuna bağlanmış ve klor açığa çıkmıştır, sonrasında katalizör olarak kullanılan N,N-dimetilaminopiridin, amonyum iyonu üzerindeki H atomunu alarak reaksiyon tamamlanmıştır. IR spektrumunda 3300-3400 cm^{-1} 'deki tekli NH piki kayboldu yerine 1200-1400 cm^{-1} 'de P=O ve 700-900 cm^{-1} 'de P-N pikleri gözlemlendi. Bu karakteristik pikler **2g,h** moleküllerinin oluştuğunu göstermektedir.

4.5. Termal Halkalaşma Reaksiyonu

İntramoleküler Diels-Alder Halkalaşma reaksiyonlar inert atmosfer altında (argon veya azot gazı altında) termal şartlarda 95-105 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta tolüen içerisinde, geri soğutucu yardımıyla 4 günde, gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.5).

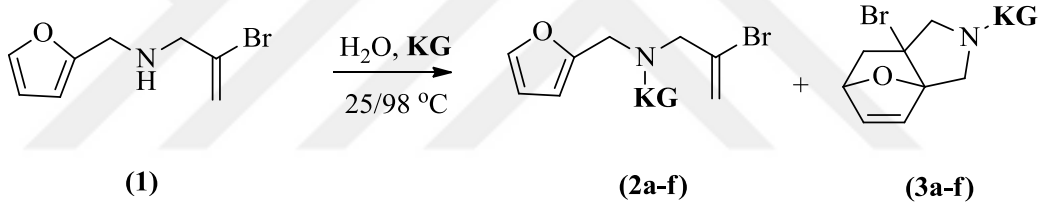


Şekil 4.5. Halkalaşma reaksiyonu.

4.6. Su İçerisinde Koruma ve Halkalaşma Reaksiyonu

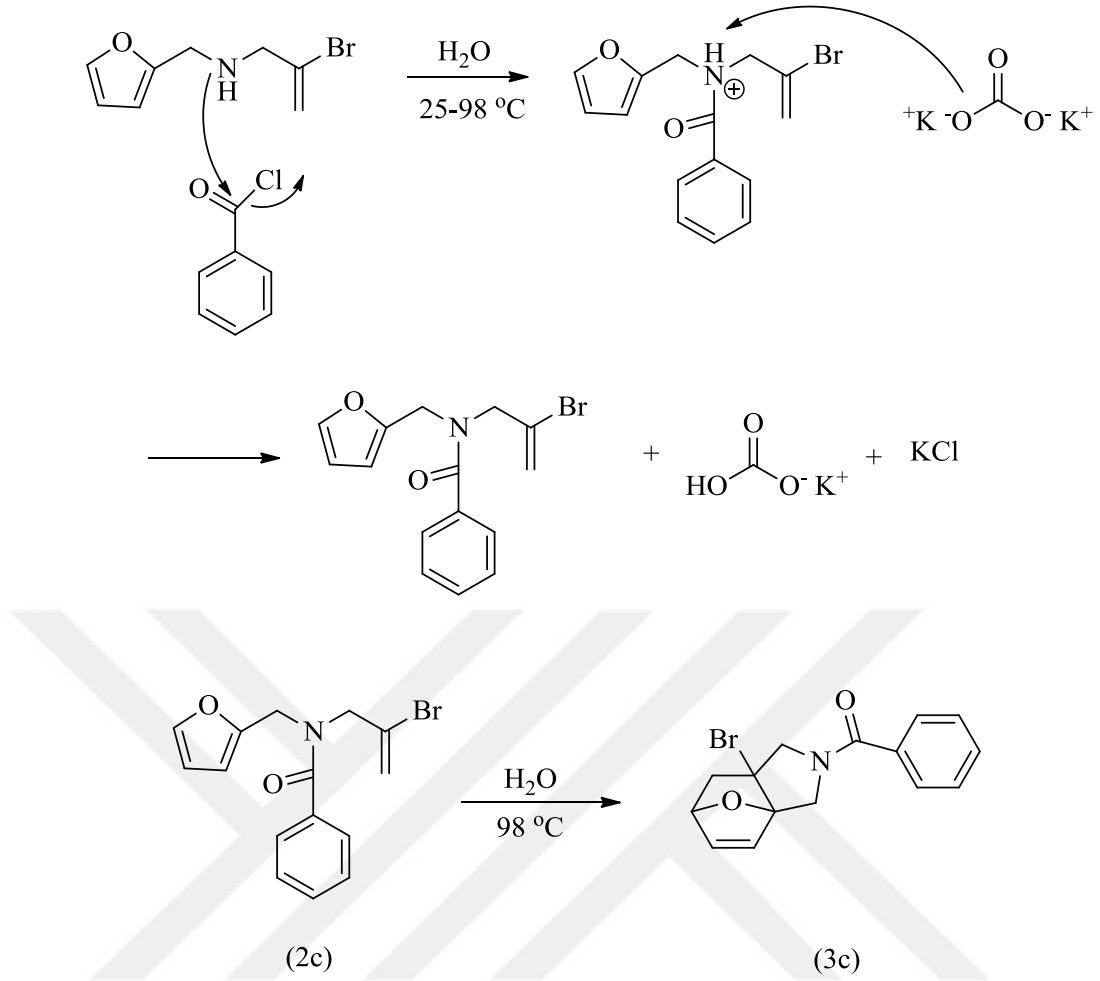
Oda sıcaklığında su içerisinde sekonder amin, koruyucu grup ile reaksiyona sokuldu elde edilen amonyum iyonu potasyum karbonat ile karıştırılıp nötrleştirildi. Sonrasında reaksiyon karışımı 48 saat yağ banyosu içerisinde 98°C sıcaklıkta kaynatılarak halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi. Saflaştırma sonucu elde edilen ürünler daha sonra IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR cihazları yardımıyla karakterize edildi (EK A, B).

IR spektrumunda 3300-3400 cm^{-1} 'deki tekli NH piki kayboldu yerine C=O (1600-1700 cm^{-1}) ve S=O (1150-1350 cm^{-1}) pikleri gözlemlendi. Bu karakteristik pikler halkalaşmış moleküllerinin oluştuğunu göstermektedir. Genel olarak su içerisinde yapılan koruma işlemleri sonucunda ortam sıcaklığı yüksek olmasından dolayı halkalaşma işlemleri de gerçekleşti. Koruma reaksiyonu ve halkalaşma reaksiyonu şekil 4.6 de gösterildiği gibidir.



Şekil 4.6. Su içerisinde halkalaşma reaksiyonu.

Koruma reaksiyonu ve halkalaşma reaksiyon mekanizmaları örnek olarak **2c** ve **3c** nolu bileşikler için Şekil 4.7 de gösterildiği gibidir.

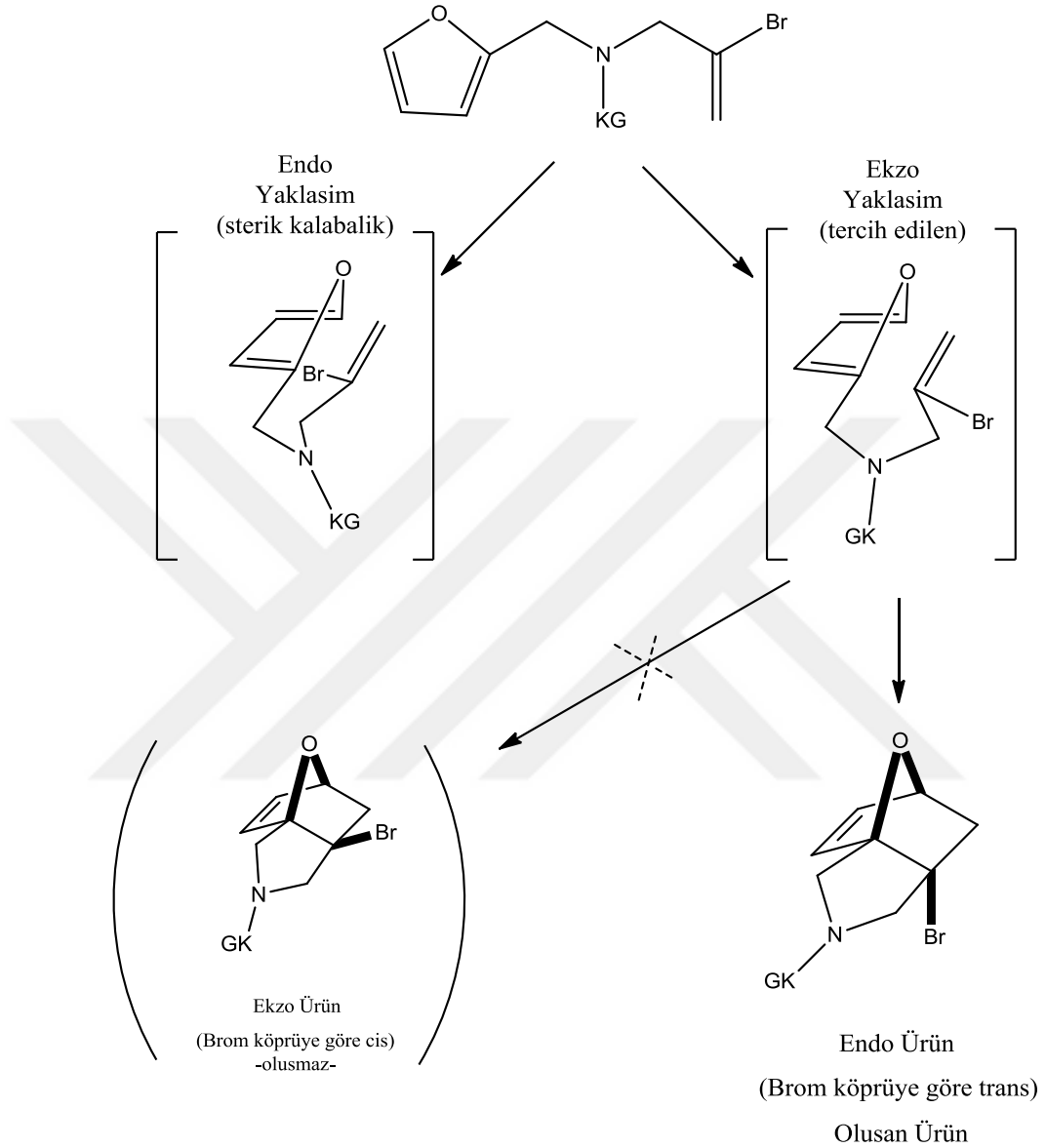


Şekil 4.7. Aminlerin su içerisinde korunma ve halkalaşma reaksiyon mekanizması.

Yapılan tüm halkalaşma reaksiyonlarında azot atomu korunmadığı zaman halkalaşma gerçekleşmezken, azot atomu üzerindeki koruyucu grup büyük grup etkisi yaparak dien ile dienofili birbirine yaklaştırarak halkalaşmanın oluşmasını sağlamıştır. Bunların yanı sıra kuarternar pozisyonunda bir halojen atomunun bulunması halkalaşmayı engelleyici yönde etkilemesine rağmen, halkalaşma işlemi gerçekleşmektedir.

Termal İMDA reaksiyonu sonucu elde edilen ürünlerin stereokimyası incelendiğinde, reaksiyonlar ekzo ara kademe gerçeğe gelmesine rağmen endo ürünler meydana gelmiştir. Reaksiyonun ekzo ara kademe üzerinden gerçekleşme sebebi Diels- Alder halkalaşma reaksiyonunun intramoleküler olarak gerçekleşmesinden kaynaklanmasıdır. Dienin dienofile Ekzo yaklaşımı daha rahat bir yaklaşımdır [30,31]. Ekzo yaklaşıma rağmen endo ürünün oluşma sebebi ise oluşan halkalı ürün üzerindeki oksijen köprüsü ile yapıdaki brom atomu sterik etkiden dolayı birbirlerine göre trans pozisyonu tercih ederek endo ürün meydana gelmiştir. Elde edilen

ürünlerin bu yönde oluştuğu daha önce yapmış olduğumuz benzer iskelet yapısındaki moleküllerin X-Ray analizleri ile ispatlanmıştır (Şekil 4.8) [32,33,34].

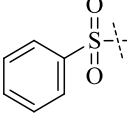
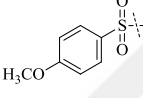
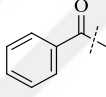
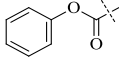
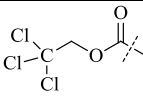


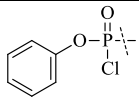
Şekil 4.8. Dienin dienofile yaklaşımı.

Bu çalışmadaki asıl amaç farklı koruyucu grupların fiziksel ve elektronik olarak halkalaşma reaksiyonlarına etkisinin araştırılmasıdır. Bu yüzden üç farklı türde koruyucu grup kullanıldı. Bunlar, yapısında P=O, C=O ve S=O gruplarının olduğu ve farklı sterik ve elektronik özelliklere sahip koruyucu gruplardır. Tüm koruyucu grupların sekonder aminle olan reaksiyon mekanizması neredeyse aynıdır. Bu işlem, aktifleşmiş olan azot atomunun P, S, veya C atomuna saldırması sonucunda koruyucu grup yapısından bir klor atomunun ayrılması şeklinde gerçekleşir.

Koruma işlemlerinde sekiz çeşit koruyucu grup kullanıldı ve kullanılan koruyucu gruplar ile halkalaşma verimleri Çizelge 4.1’de gösterildi.

Çizelge 4.1 Koruyucu gruplar ve halkalaşma verimleri.

No	Koruyucu Grup (KG)	Reaksiyon Şartları	Verim % *
A	 (SO_2-Ph)	Su içerisinde, 98°C	48
B	 $(SO_2-Ph-OMe)$	Su içerisinde, 98°C	67
C	 <i>Benzoil (Bz)</i>	Su içerisinde, 98°C	80
D	 <i>Fenilkoroformat (FKF)</i>	Su içerisinde, 98°C	73
E	 <i>(troc)</i>	Su içerisinde, 98°C	51
F	 <i>Metilkloroformat (MKF)</i>	Su içerisinde, 98°C	47
G		Tolüen içerisinde, 105°C	98

	(POCl-Ph)		
H	 (POCl-O-Ph)	Tolüen içerisinde, 105°C	50

* 3 nolu halkalaşmış moleküllerin reaksiyon verimleri

Elde edilen halkalı ürünlerin verimleri karşılaştırıldığı zaman aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

Genel olarak halkalaşma reaksiyonlarında verimi etkileyen üç faktör vardır; bunlardan biri indüktif etki diğeri mezomerik etki ve sonuncusu da büyük grup etkisidir [35,36].

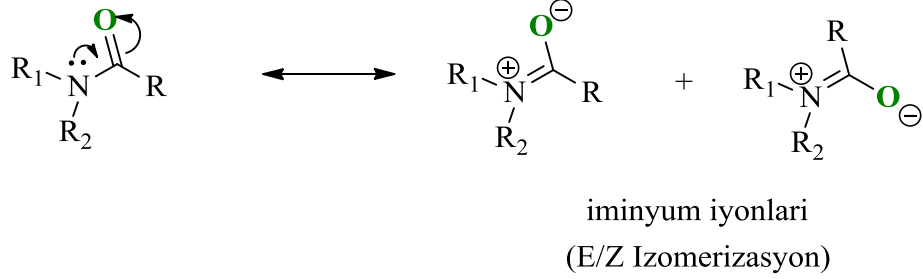
Öncelikle N-S bağına sahip **3a** ve **3b** numaralı ürünlere bakıldığında **3b** numaralı molekülün % 67 ile daha fazla oluştuğu görüldü. Bunun sebebi ise **3b** numaralı moleküldeki koruyucu grup, **3a** numaralı moleküldeki koruyucu gruba göre mezomerik olarak elektron çekici bir yapıya sahip olmasıdır.

N-C bağına sahip **3c**, **3d**, **3e** ve **3f** numaralı bileşiklerde ise en yüksek verim % 80 ile **3c** numaralı bileşiğe aittir. Halkalaşma verimine öncelikli etkinin değişken büyüklükteki koruyucu gruplardan kaynaklandığı bulunmuştur. Bu durum **3c** ve **3d** numaralı moleküllerin (%80-73) **3e** ve **3f** ye göre (%51-47) daha yüksek bir verimde elde edilmesinden anlaşılmaktadır. **3c** ve **3d** numaralı moleküller neredeyse aynı büyüklükte bir koruyucu gruba sahip olmasına karşın, **3c** numaralı moleküldeki koruyucu grup mezomerik olarak elektron çekici olmasından dolayı daha yüksek verimde elde edildi.

N-P bağına sahip **3g** ve **3h** numaralı moleküllere bakıldığında ise, mezomerik olarak elektron çekici gruba sahip **3g** numaralı bileşik %98 verimle, **3h** numaralı bileşiğin neredeyse iki katı daha fazla verimle elde edildiği görülmektedir. Bu sonuç bize mezomerik etkinin gücünü göstermektedir.

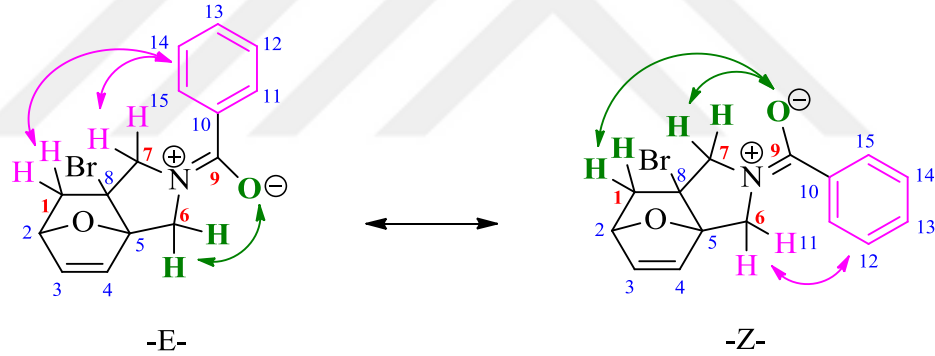
Halkalaşma ürünlerinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları incelenirken ilginç bir sonuçla daha karşılaşıldı. Daha önce yaptığımız çalışmalar ışığında NMR spektrumlarını yorumlarken, bazı moleküller beklenen sayıda ve yarıma oranlarında pik verirken

(Şekil 4.13), bazı moleküllerin normalin iki katı sayıda pik verdiği gözlemlendi (Şekil 4.14). Bu farklılığın, yapısında karbonil gurubu bulunan moleküllerde iminyum iyonu oluşması sonucu E/Z izomerlerinin meydana gelmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 4.9)[21].



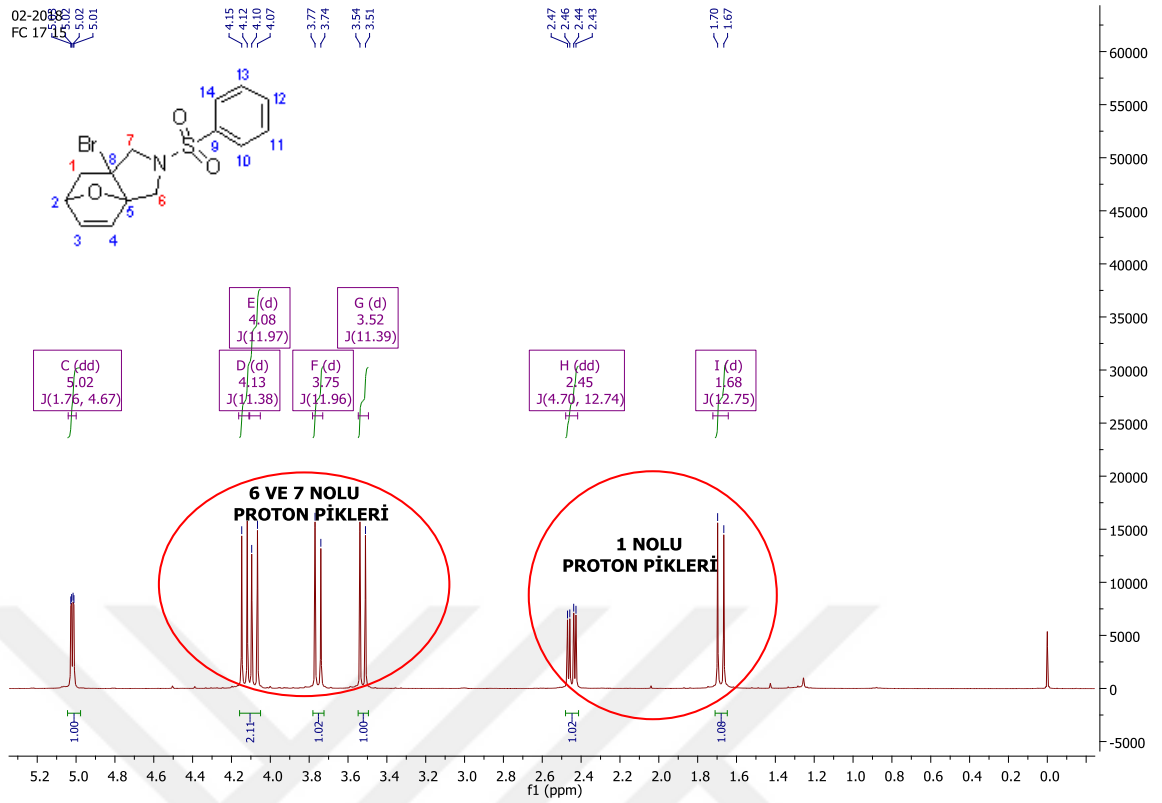
Şekil 4.9. İminyum iyonu oluşumu.

Bu duruma en iyi örnek **3a** ve **3c** numaralı moleküllerin NMR spektrumlarıdır. Şekil 4.10'de **3c** numaralı molekülün izomerleri arasındaki rezonans hareketi görülmektedir.

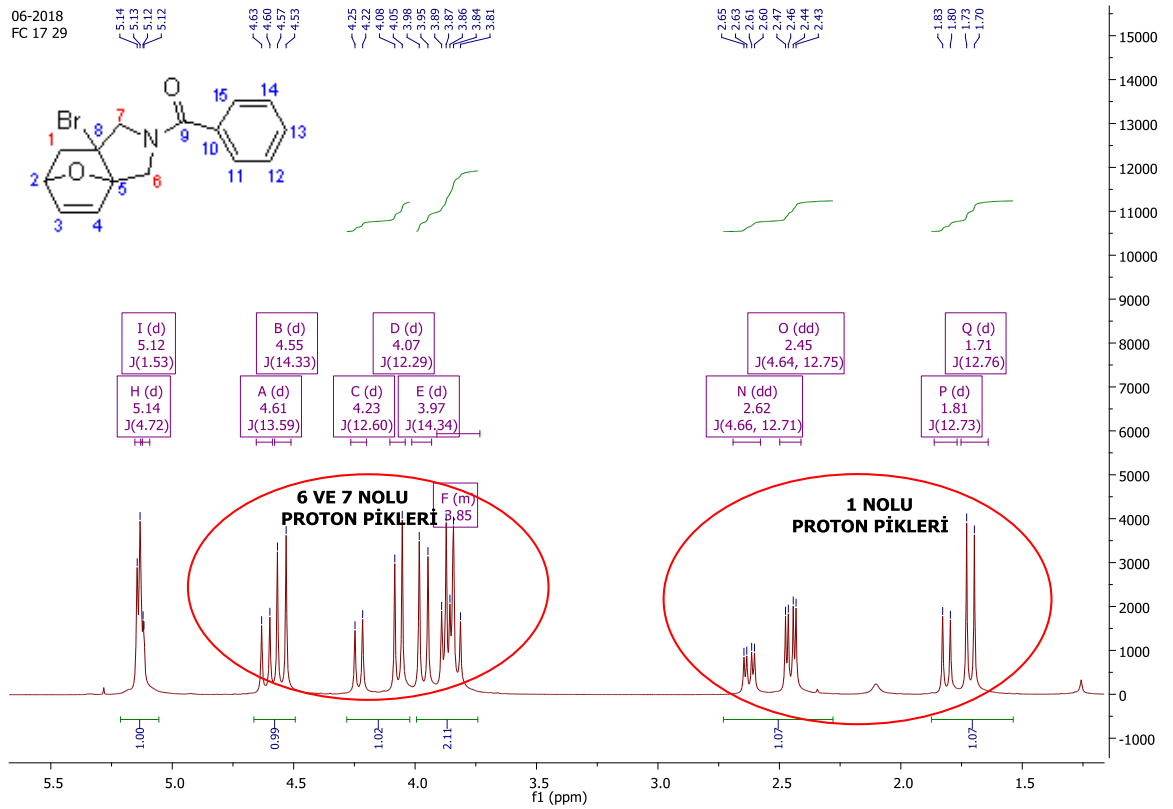


Şekil 4.10. 3c numaralı molekülün E/Z izomerleri.

Buna göre molekülün 1, 6 ve 7 nolu karbonlarına ait protonlar bu değişimin etkisi altında kalmaktadır. Molekülün E izomer yapısında oksijen iyonu 6 nolu protonlara daha yakındır, Z izomer yapısında 1 ve 7 nolu protonlara daha yakındır. Bu iki izomer yapısı kromatografik yöntemler ile tespit edilememiştir. Ancak bu izomerler NMR cihazında farklı kimyasal kaymaların oluşmasına sebep olduğu için 1, 6 ve 7 nolu protonların iki farklı pik verdiği düşünülmektedir. Aynı durum ¹³C NMR piklerinde de gözlenmiş, bu karbonlara ait piklerin de çiftler çiftler çıktığı tespit edilmiştir. **3a** numaralı molekülde ise yapı gereği iminyum iyonu oluşmadığı için moleküldeki 1, 6 ve 7 nolu protonların farklı etkileşmelere girmediği ve beklendiği gibi pik sayısına sahip olduğu görüldü (Şekil 4.11).

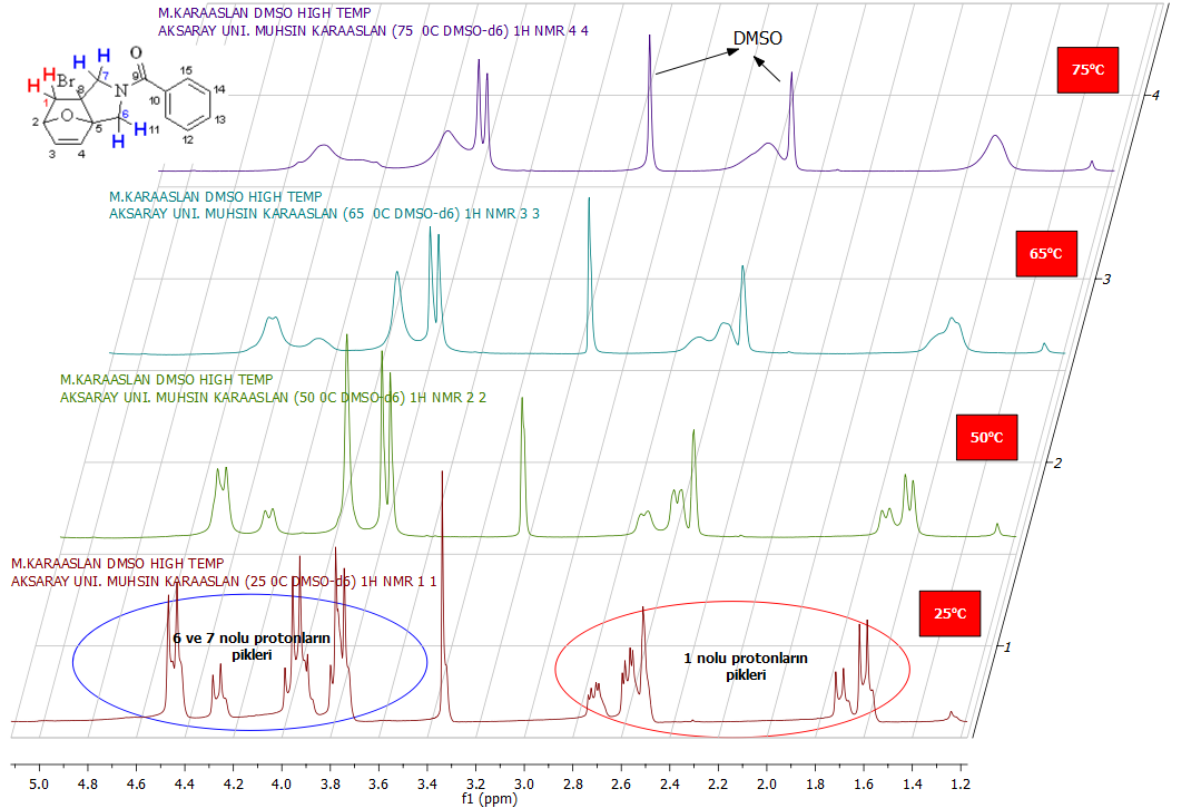


Şekil 4.11. 3a Nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu

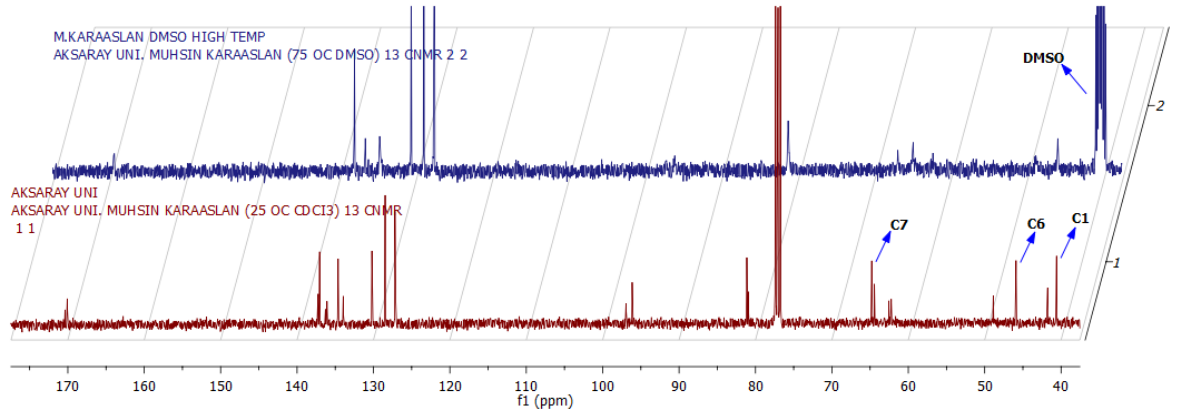


Şekil 4.12 3c Nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu.

Bu teorinin tam ispatı için farklı çözücü ve farklı sıcaklıklarda dinamik NMR deneyleri yapıldı. Hem CDCl_3 de hem de DMSO da yapılan deneylerde, CDCl_3 de yüksek sıcaklıklarda piklerdeki kimyasal kaymaların değişmediği, ancak DMSO da sıcaklık arttıkça kimyasal kaymalarda değişiklik olduğu gözlemlendi. Sonuçta DMSO içinde, izomerlerden kaynaklandığı düşünülen fazla piklerin yüksek sıcaklıklarda kaynaşarak tek pik olarak rezonansa geldiği görüldü. Elde edilen bu sonuç yapıda gerçekten bir E/Z izomerinin oluştuğu teorisini desteklemektedir. Ayrıca bu gözlemin CDCl_3 de değil de DMSO da görülmesi ise **3c** molekülünün polar bir yapıda olduğunun bir göstergesidir. **3c** molekülü için yapılan dinamik NMR çalışmalarının ^1H NMR ve ^{13}C NMR pik karşılaştırmaları şekil 4.13 ve şekil 4.14’de gösterilmiştir.



Şekil 4.13. **3c** molekülünün farklı sıcaklıklarda ^1H NMR pik karşılaştırılması.



Şekil 4.14. 3c molekülünün farklı sıcaklıklarda ^{13}C NMR pik karşılaştırılması.

Sonuçta sentezlenen moleküllerin NMR piklerine bakıldığı zaman **3c**, **3d**, **3e** ve **3f** numaralı yapılarda iminyum iyonu meydana geldiği için izomerler oluştuğu, **3a**, **3b**, **3g** ve **3h** numaralı yapıların da ise izomer oluşmadığı görülmektedir.

5. SONUÇLAR

Tüm bu bulgular ışığında özetle şu sonuçlara ulaşılmıştır;

Su içerisinde yapılan reaksiyonların hem daha yüksek verimde, hem de zaman ve kimyasal madde açısından daha ekonomik olduğu bulundu. Halkalı moleküllerdeki bazı protonlar oluşan E/Z izomerlerin birbirine dönüşümünden dolayı farklı elektronik etkilere maruz kalmış ve bu durum NMR analizi sonucu tespit edilmiştir. Halkalaşma verimine büyük grup etkisinin oldukça fazla olduğu tespit edildi, ancak eşit büyüklükteki yapılarda mezomerik etkinin baskın olduğu görüldü. Bunun yanında farklı elektronegatifliklere ve atom hacimlerine sahip olan atomlardan (C, S ve P) kaynaklanan indüktif etkinin, halkalaşma verimini çok fazla etkilemediği, diğer etkilerin daha baskın olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Woodward, R.B. ve Hoffmann, R., 1969. The Conservation of Orbital Symmetry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 781.
2. Cloonan, M.O., 2007. A new electronic theory of pericyclic chemistry and aromaticity is proposed : TheCplex-isoelectronictheory.Consistent with Santilli's hadronic chemistry *Int. J. Hydr. Energy.*, 37, 159.
3. Christian, S. ve Rondestvedt, Jr., 1963. Aminations with Ammonia and Formamide. Synthesis of Terephthalamic Acid and of p -Nitroaniline *Organic Synthesis, Coll.*, 4, 766; 1951, 31, 85.
4. Reiter, S.E., Dum, L.C. ve Houk, K.N., 1977. Synthesis of Azulenes by the [6+4] Cycloadditions of 6-Aminofulvenes to Thiophene S,S-DioxidesJ, *Am.Chem.Soc.*, 99,4199.
5. Nair, V. ve Abhilash, K.G., 2008. [8+2] Cycloaddition Reactions in the Construction of Heterocycles *Heterocycl Chem.*, 13, 173–200.
6. Fleming, I., 1999. *Pericyclic Reactions*, Second Edition, Oxford University Press, Oxford.
7. Karaarslan, M., 2007, Heterosiklik bileşiklerle [4+2] ve radikalik intramoleküler sikloadisyon reaksiyonları, Doktora Tezi, Niğde.
8. Huisgen, R., Grashey, R. ve Sauer J., 1964. *Chemistry of the Alkenes*, (S. Patai. ed.). p. 739. Wiley (Interscience), New York.
9. Nelson, S. G. ve Wang, K., 2006. Asymmetric Claisen Rearrangements Enabled by Catalytic Asymmetric Di(allyl) Ether Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 4232.
10. Kawasaki, T., Nonaka, Watanabe, Y., Ogawa, K.A., Higuchi, K., Terashima, R., Masuda, K. ve Sakamoto, M., 2001. J. Reverse Aromatic Cope Rearrangement of 2-Allyl-3-alkylideneindolines Driven by Olefination of 2-Allylindolin-3-ones: Synthesis of r-Allyl-3-indole Acetate Derivatives, *Org. Chem.*, 66, 1200.
11. Solomon T.W.G. ve Fryhle C. B., 2000. *Organic Chemistry*, Seventh Edition, John Willey& Sons, USA.
12. Loncharich, R.J., Schwartz, T.R. ve Houk, K.N., 1987. Theoretical Studies of Conformations of Acrolein, Acrylic Acid. Methyl Acrylate, and Their Lewis Acid Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 109,14.
13. Corey, E. J., Loh, T., Sarshar, S., ve Azimioara, M., 1992. The Structure of the 2-Methylacrolein Boron trifluoride Complex in the Crystalline Phase and in Solution *Tetrahedron Lett.*, 33, 6945.

14. Bebure, G. ve Deslongchamps, P., 1987. Stereoselection acyclique-1,5: Synthèse de la chélate latérale optiquement active de la vitamine, Bulletin de la Société Chimique de France., 1, 103-115.
15. Nakamura, M., Takahashi, I., Yamada, S., Dobashi Y. ve Kitagawa, O., 2011. Intramolecular Diels–Alder reaction of N-allyl 2-furoyl amides: effect of steric strain and amide rotational isomerism Tetrahedron Lett., 52, 53-55.
16. Suzuki, M., Okada, T., Taguchi, T. ve Hanzawa, Y., 1992. Intramolecular Diels–Alder reactions of furan derivatives: Steric and electronic effects of trifluoromethyl groups, Journal of Fluorine Chem., 57, 239-243.
17. Lynch, S.M., Bur, S.K. ve Padwa A., 2002. Intramolecular amidofuran cycloadditions across an indole σ -bond: an efficient approach to the aspidosperma and strychnos ABCE core, Organic Letters, 4, 26, 4643-4645.
18. Choony, N., Dadabhoy, A. ve Sammes, P.G., 1998. On the use of removable steric buttresses in cycloaddition reactions J. Chem. Soc., 1, 2017-2021.
19. Karaarslan, M., Göktürk, E., ve Demircan, A., 2007. Thermal intramolecular–Alder reaction of furan; synthesis of nitrogen tetracycles, isobenzofuran and isobenzothiophene, Journal, of Chemical Research, 2, 117-120.
20. Bur, S.K., Lynch, S.M. ve Padwa. A., 2002. Influence of ground-state conformations on the intramolecular amidofuran Diels–Alder reaction, Org. Lett., 4, 4, 473-476.
21. Chataigner, I., Panel, C., Gérard, H. ve Piettre, S., 2007. Sulfonyl vs. carbonyl group: which is the more electron-withdrawing?, Chem. Commun., 31, 3288-3290.
22. Gawande, M.B. ve Branco, P.S., 2011. An efficient and expeditious Fmoc protection of amines and amino acids in aqueous media, Green Chem., 13, 3355-3359.
23. Sarma, D., Pawar, S.S., Deshpande, S.S. ve Kumar, A., 2006. Hydrophobic effects in a simple Diels–Alder reaction in water, Tetrahedron Lett., 47, 3957-3958.
24. Karaarslan, M. ve Demircan, A., 2007. Preparation of heterocyclic chlorides via intramolecular Diels–Alder reaction of furan, Asian Journal of Chemistry, 19, 4, 2999-3006.
25. Demircan, A., Kandemir, M.K., Çolak, M. ve Karaarslan, M., 2016. One-pot cascade synthesis of fused nitrogen-containing heterocycles in aqueous media-utility of n-protective groups in intramolecular Diels–Alder reaction of furan, Synthesis, 48, 2873-2880.

26. Chankeshwara, S.V. ve Chakraborti, A.K., 2006. Catalyst-free chemoselective n-tert-butyloxycarbonylation of amines in water, *Org. Lett.*, 8, 15, 3259-3262.
27. Cheraillet, Z., Ourana, S., Hessainia, S., Berredjem, M. ve Aouf, N.E., 2012. N-tert -butoxycarbonylation of structurally diverse amines and sulfamides underwater-mediated catalyst-free conditions, *ISRN Organic Chemistry*, 1.
28. Otto, S. ve Engberts, J.B.F.N., 2000. Diels–Alder reactions in water, *Pure Appl. Chem.*, 72, 7, 1365–1372.
29. Rideout, D.C. ve Breslow, R., 1980. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7817-7818.
30. Guy, A., Lemaire, M., Negre, M. ve Guette, J.P., 1985. Stereoselectivity in intramolecular Diels-Alder reactions I :Synthesis of hydroisindoles, *Tetrahedron Lett.*, 26, 30, 3575-3578.
31. Boeckman, R.K., ve Alessi, T.R., 1981. Stereocontrol in the intramolecular Diels-Alder reaction. 3. A potentially general method for the synthesis of cis -hydrindenes by use of (Z)-diene units, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 3216-3217.
32. Koşar, B., Karaarslan, M., Demir, İ. ve Büyükgüngör, O., 2007. tert-Butyl 3a-chloroperhydro-2,6aepoxyoxireno[e]isoindole-5-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 63,7, 3323-3323.
33. Koşar, B., Karaarslan, M., Demircan, A. ve Büyükgüngör O., 2007. 3aBromoperhydro-2,6a-epoxy-oxireno[e][2]-benzofuran, *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 63,9, 3691-3691.
34. Demircan, A., Karaarslan, M. ve Turac, E., 2006. A Facile Synthesis of Heterotricycles From Furfurylbromoalkenes Using Thermal IMDA Cycloaddition, *Heterocyclic Communications*, 12,3, 233-240.
35. Kappe, C.O., Murphree, S.S. ve Padwa, A., 1997. Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry, *Tetrahedron*, 53, 42, 14179-14233.
36. Sammes, P.G. ve Weller, D.J., 1995. Steric promotion of ring formation, *synthesis*, 10, 1205, 1222.

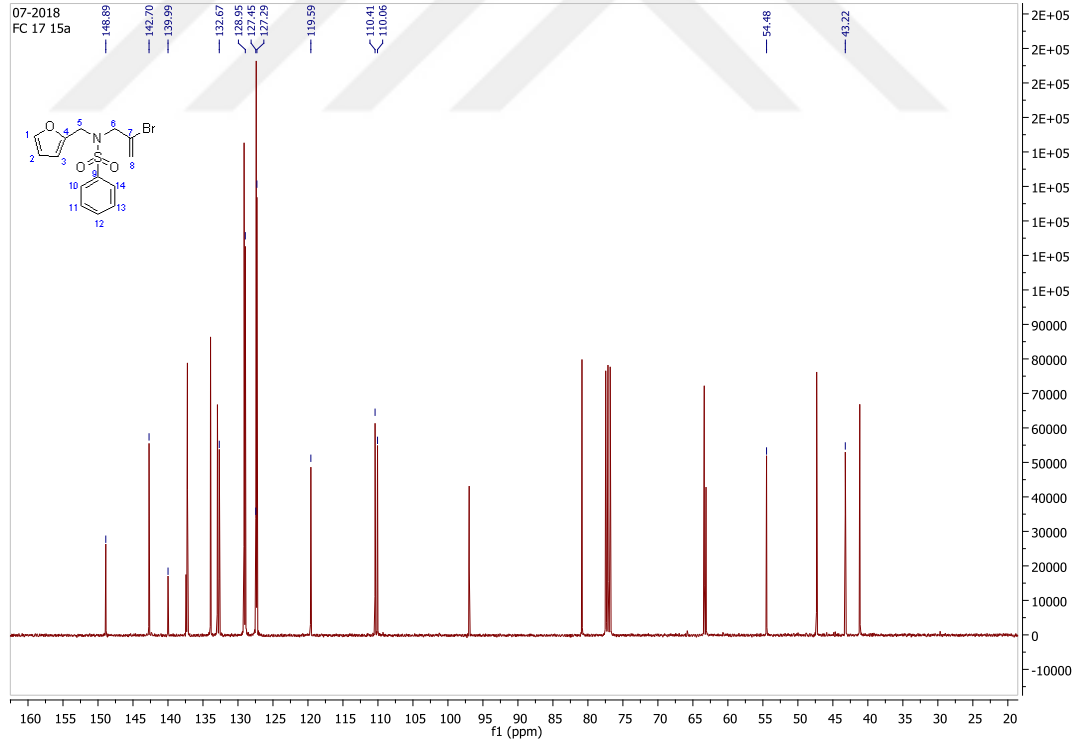
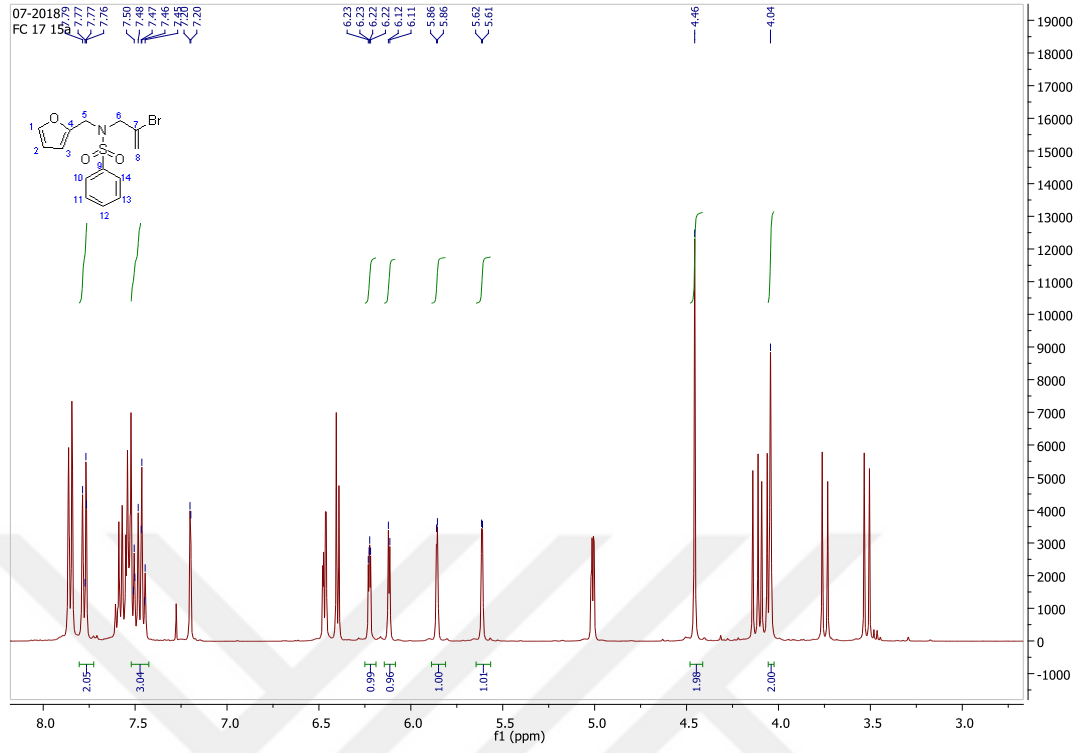
EKLER

EK A: ^1H , ^{13}C NMR ve IR spektrumları.....50

EK B: 3c nolu molekülün dinamik NMR deney spektrumları.....70



EK A.1: 2a numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.

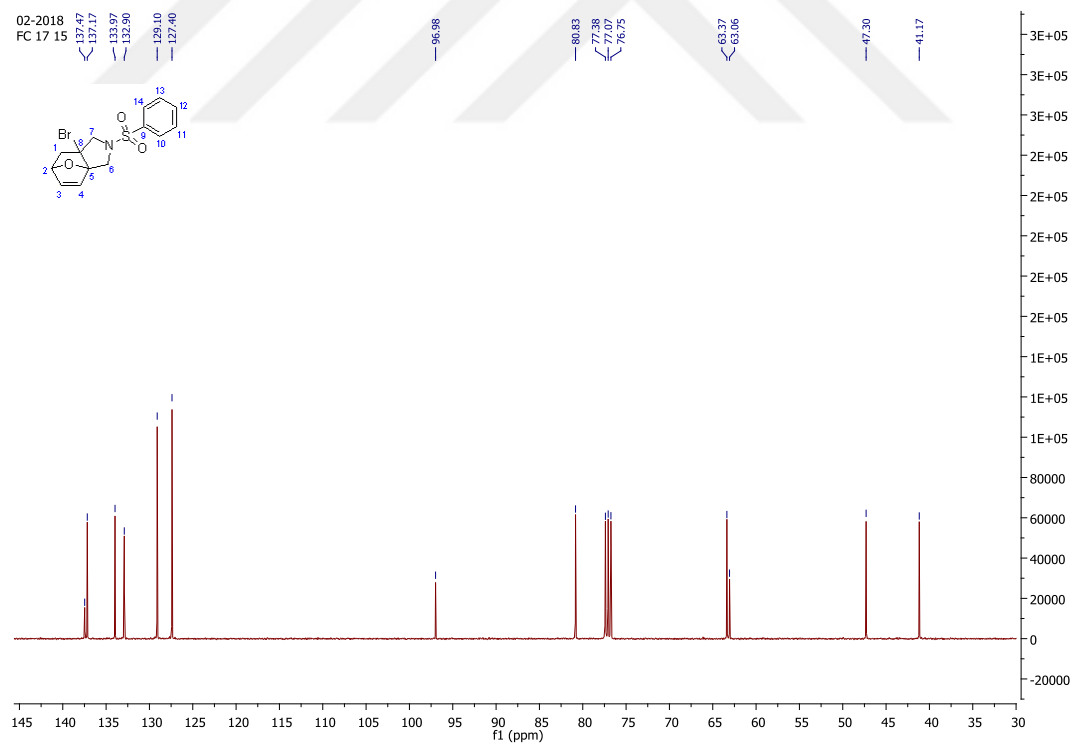


Chemical structure of compound 2a is shown in the top left corner. The structure is a substituted benzodioxane derivative with a bromine atom and a 4-methoxyphenyl group.

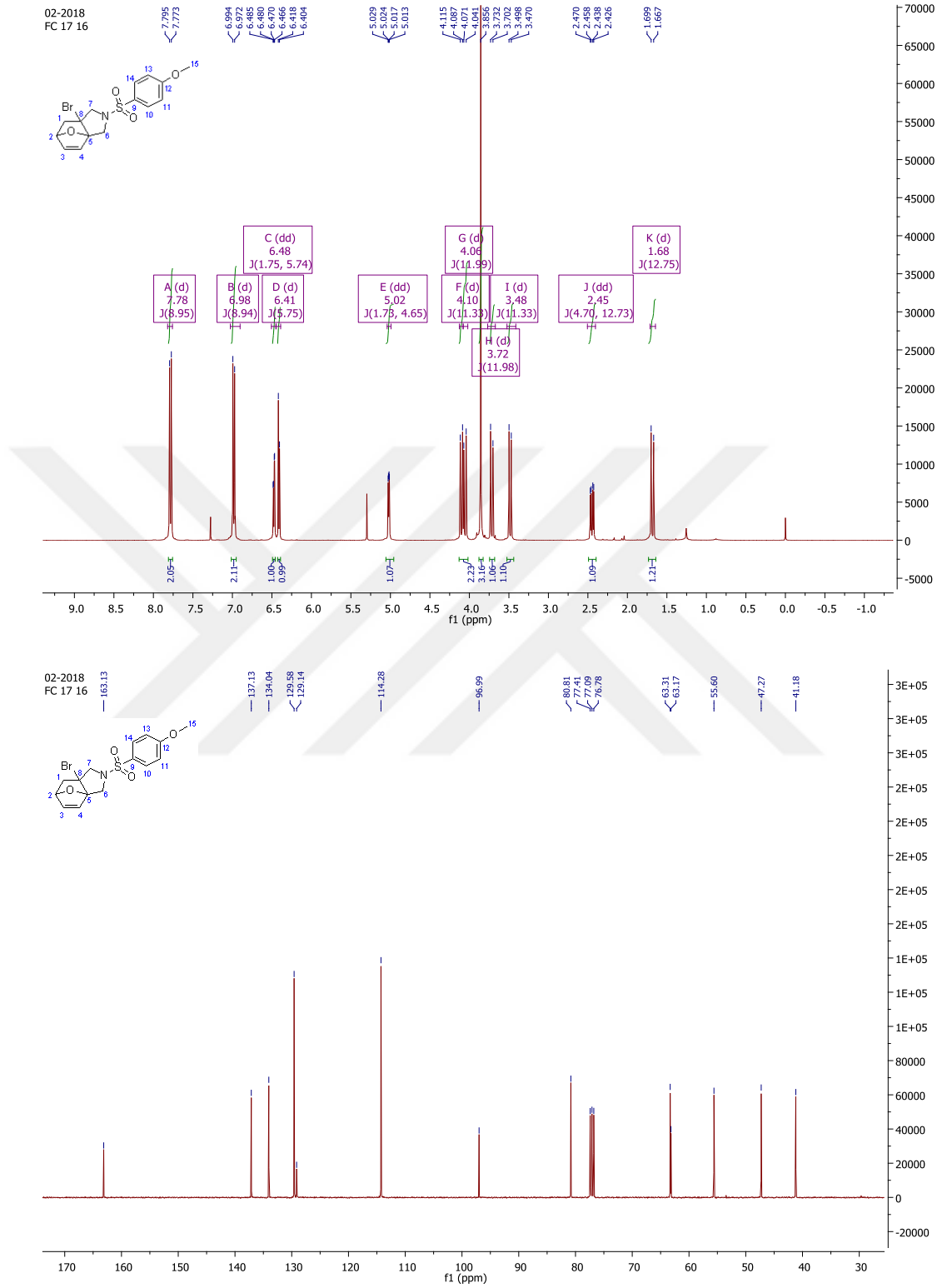
¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 2a. The spectrum shows peaks from 0.0 to 8.0 ppm. Key peaks are labeled:

- A (dd, 6.47, J(1.75, 5.75))
- B (d, 6.41, J(5.75))
- C (dd, 5.02, J(1.75, 4.67))
- D (d, 4.13, J(11.38))
- E (d, 4.08, J(11.97))
- F (d, 3.75, J(11.96))
- G (d, 3.52, J(11.39))
- H (dd, 2.45, J(4.70, 12.74))
- I (d, 1.68, J(12.75))

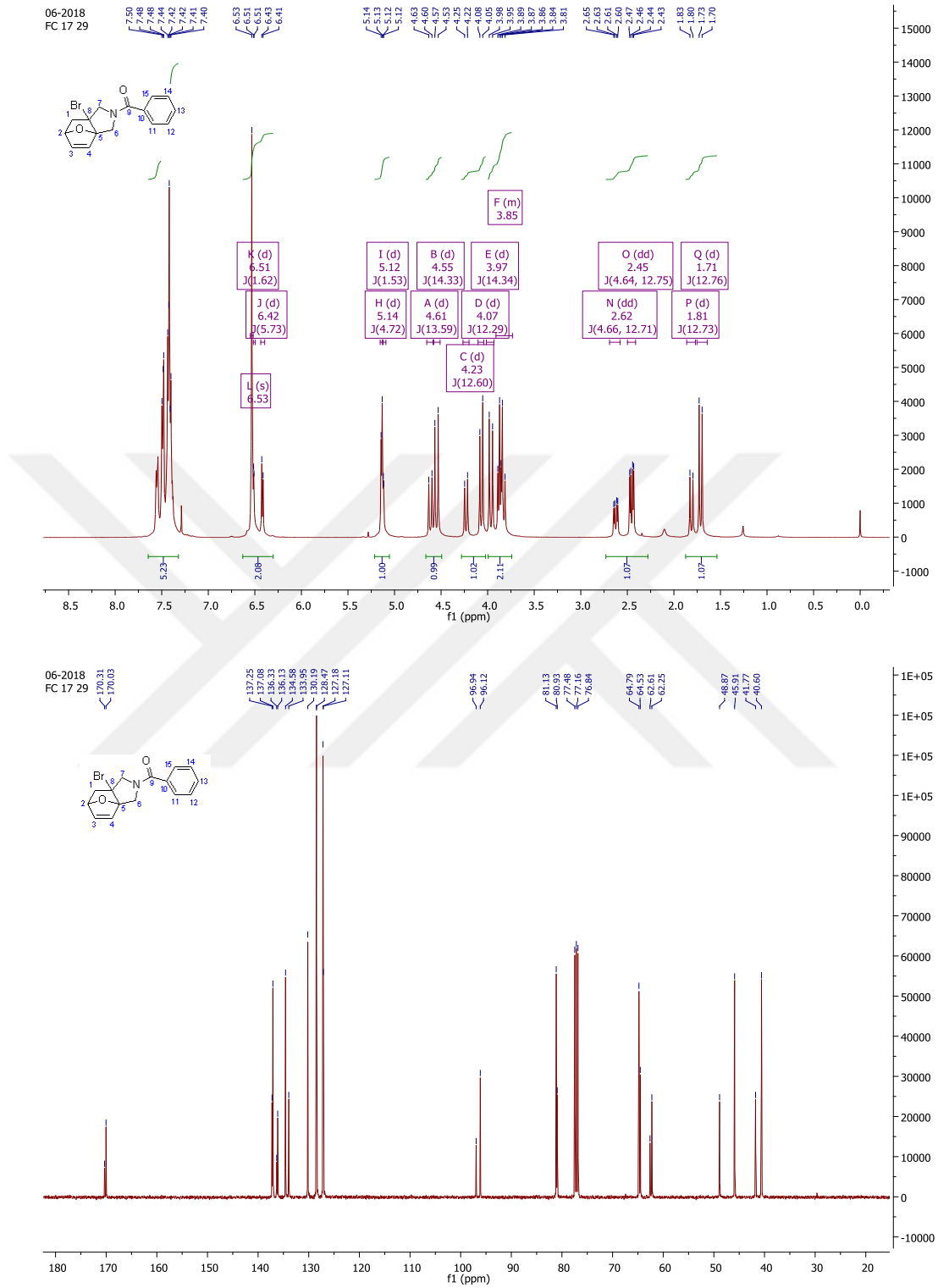
Integration values are shown below the baseline: 2.01, 1.11, 2.05, 1.00, 1.00, 1.00, 2.11, 1.02, 1.00, 1.02, 1.08.



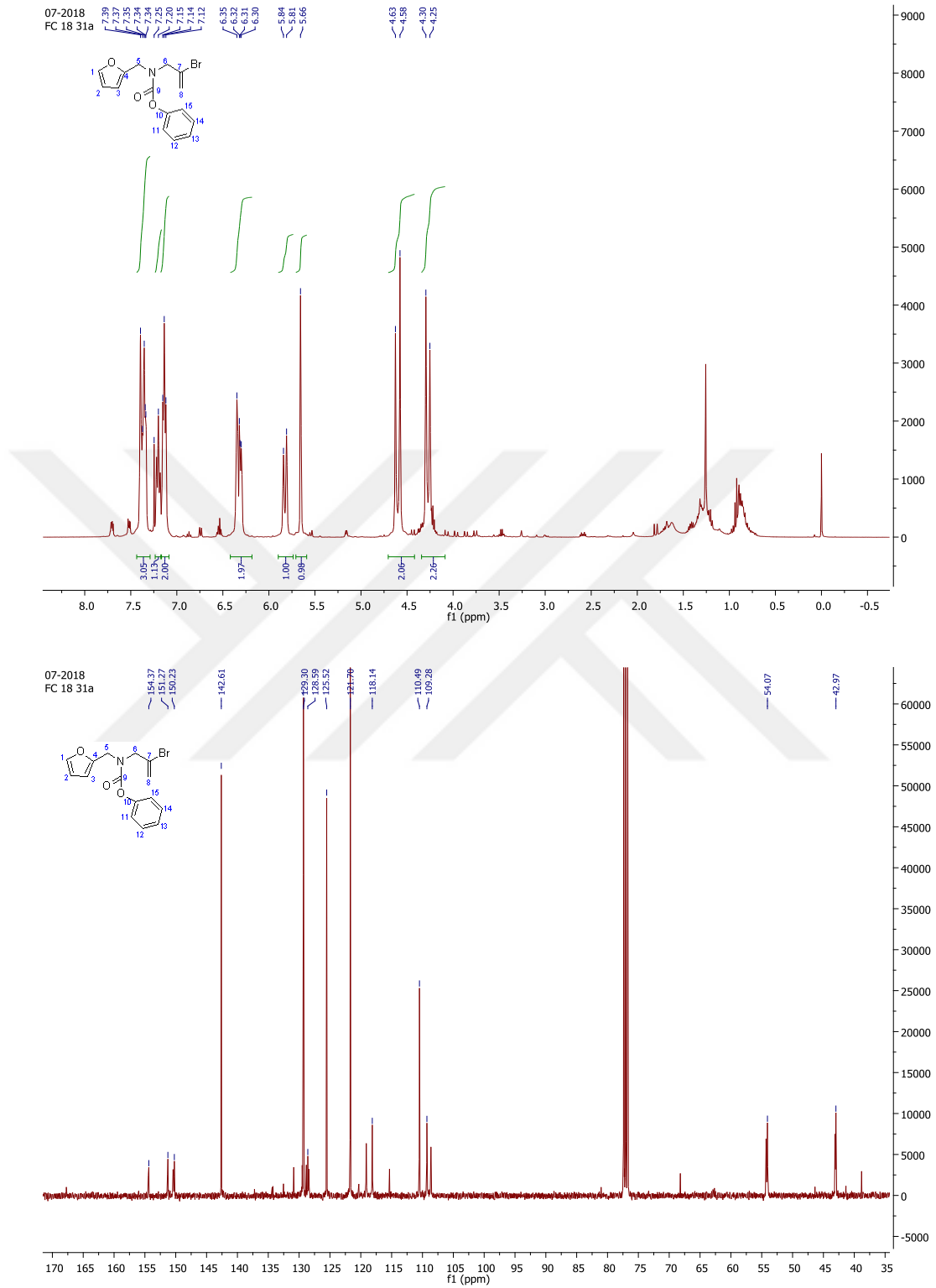
EK A.3: 3b numaralı bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



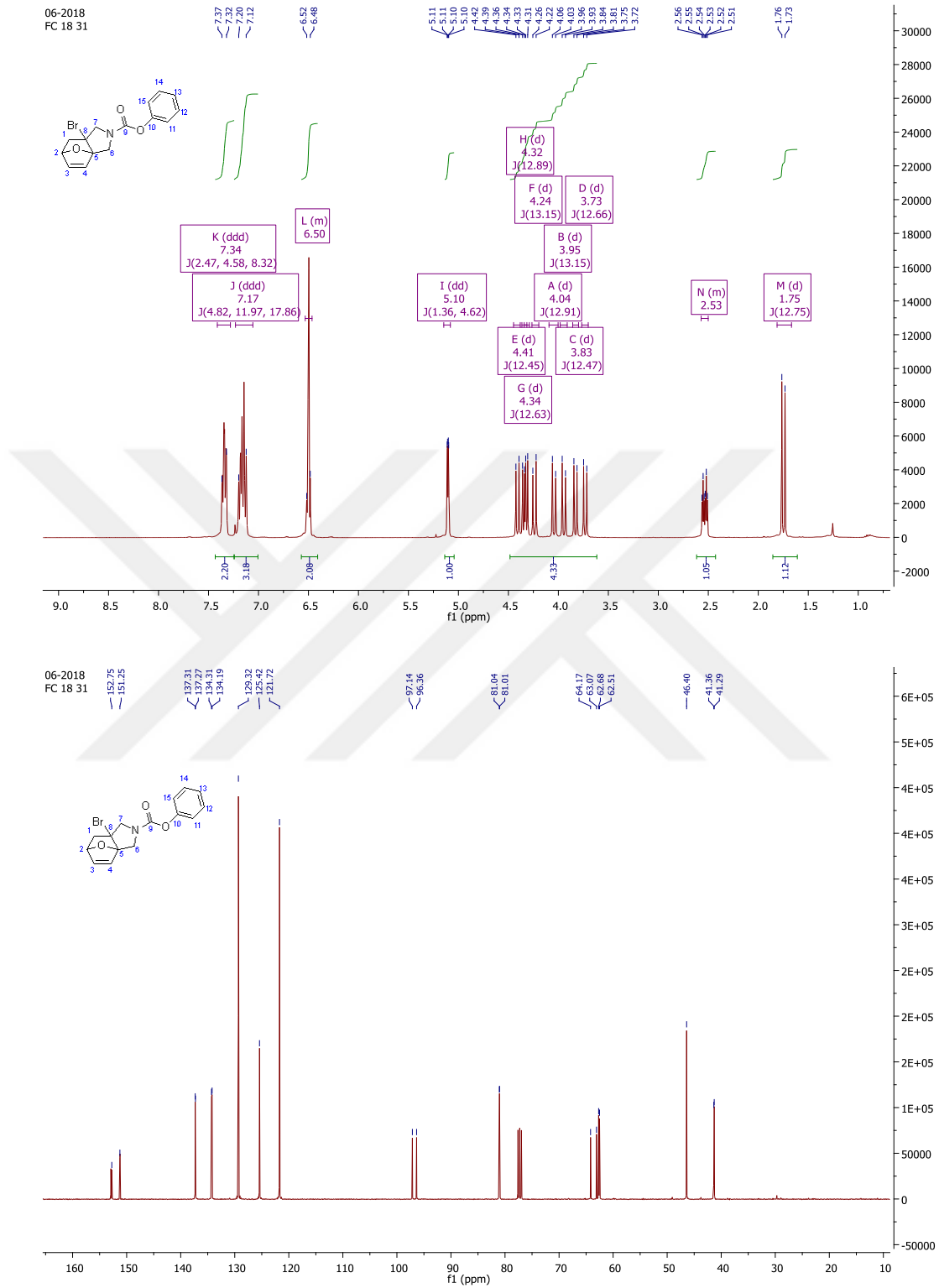
EK A.4: 3c numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



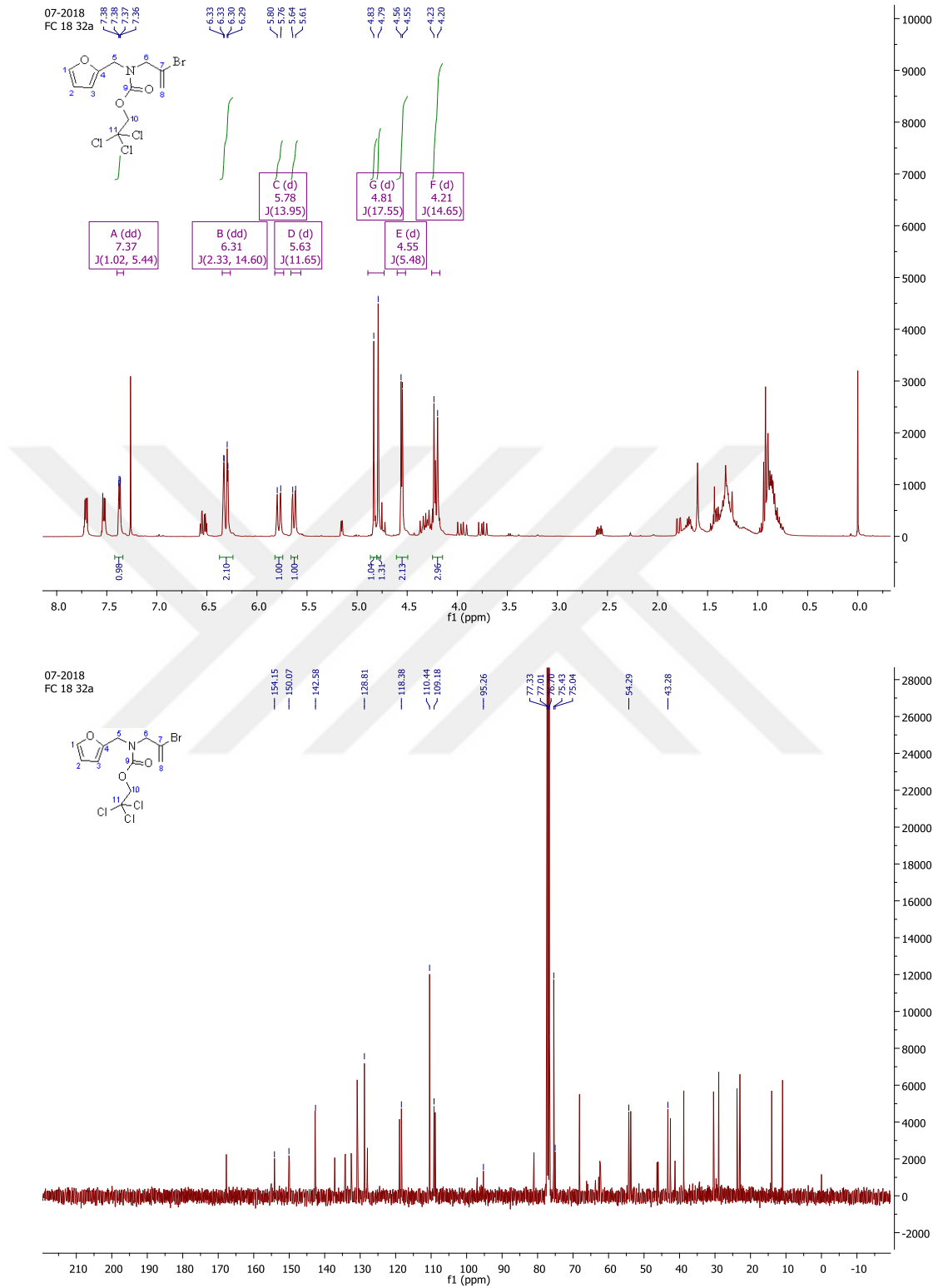
EK A.5: 2d numaralı bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



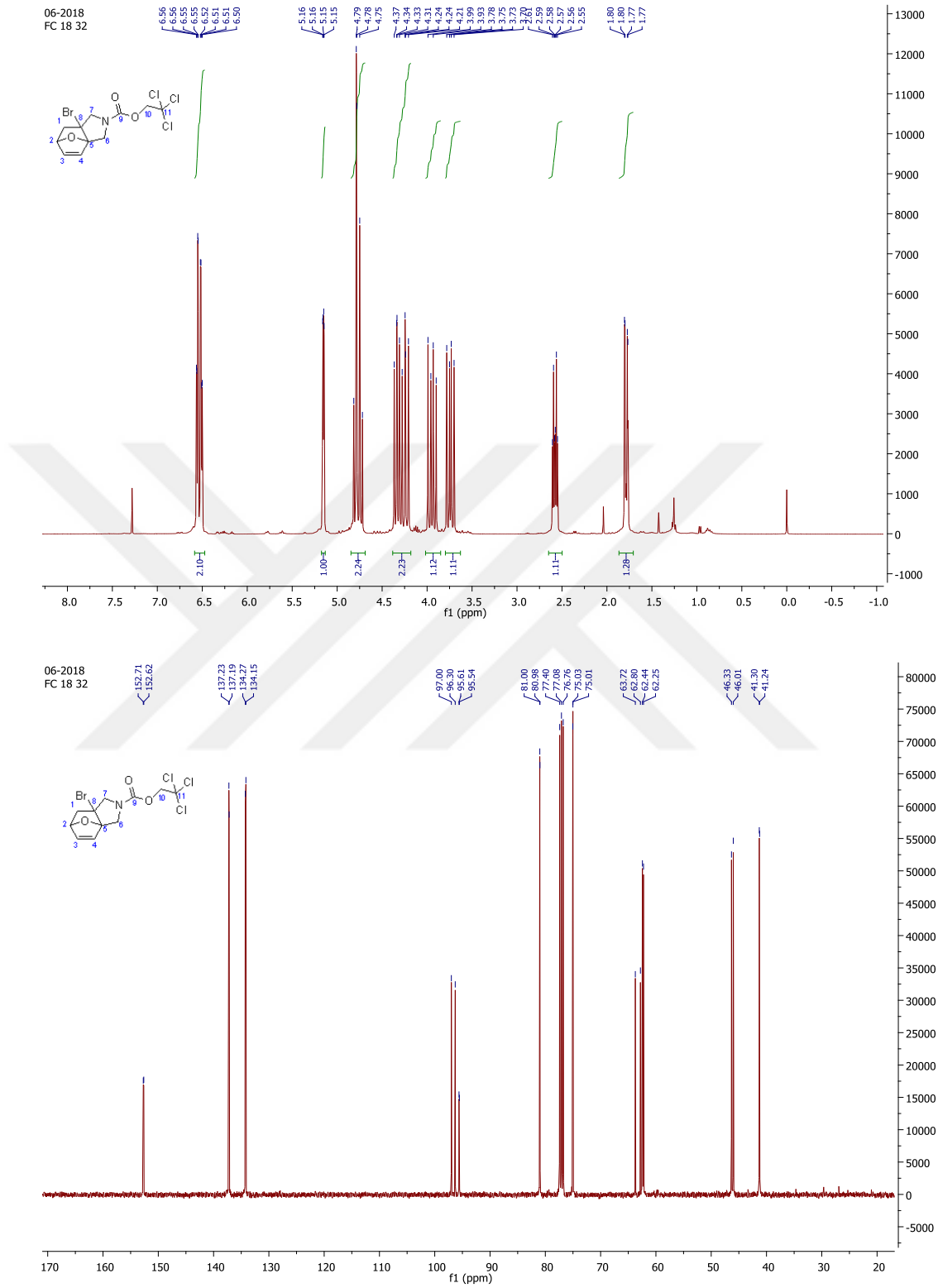
EK A.6: 3d numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



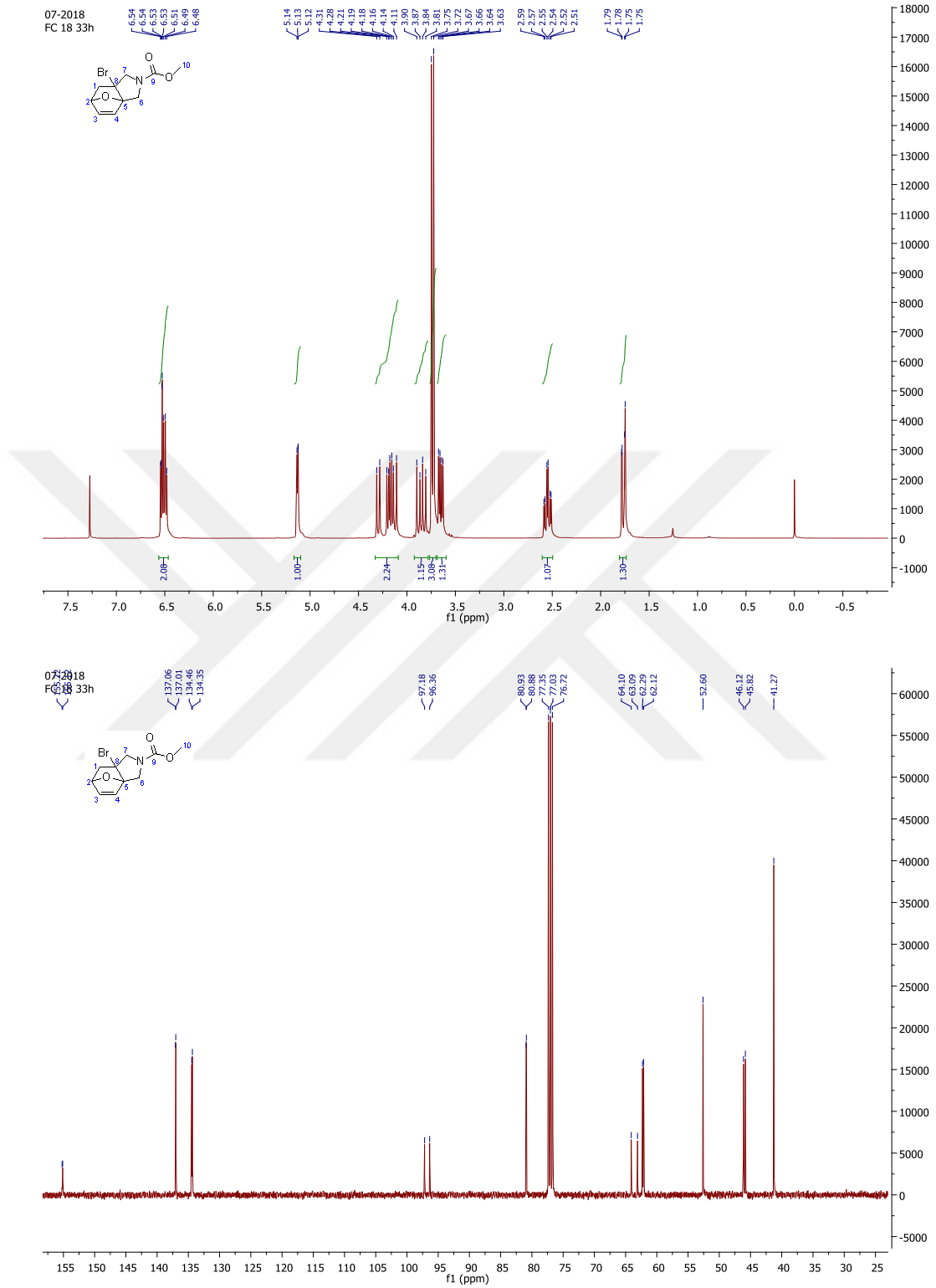
EK A.7: 2e numaralı bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



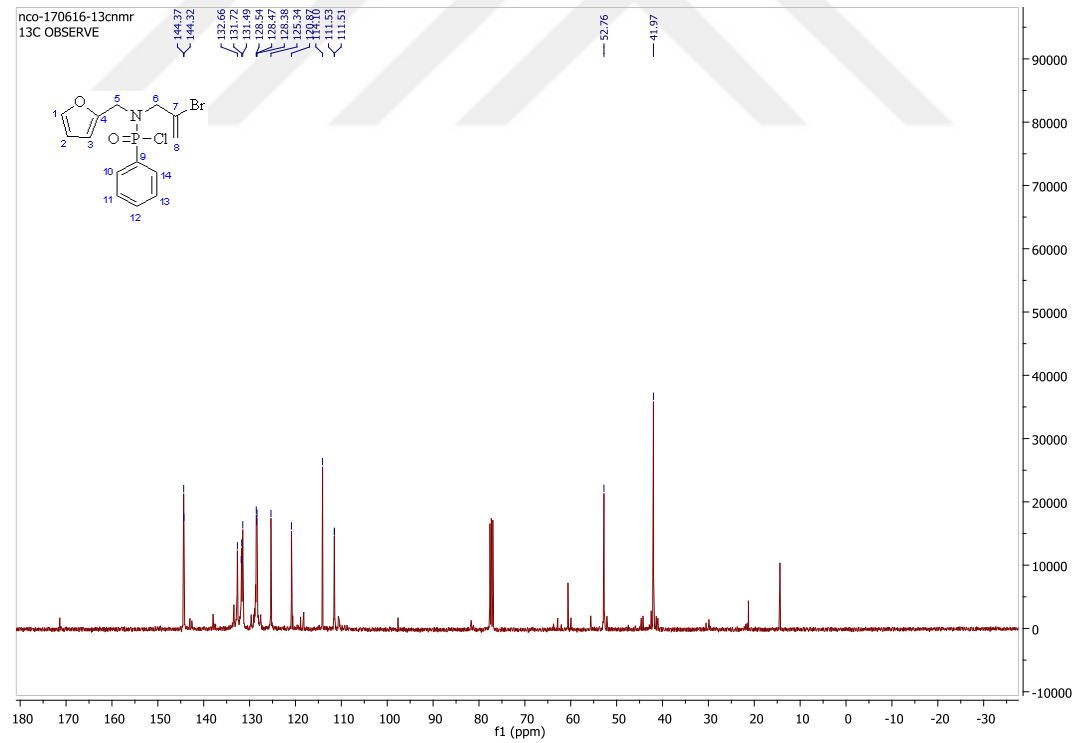
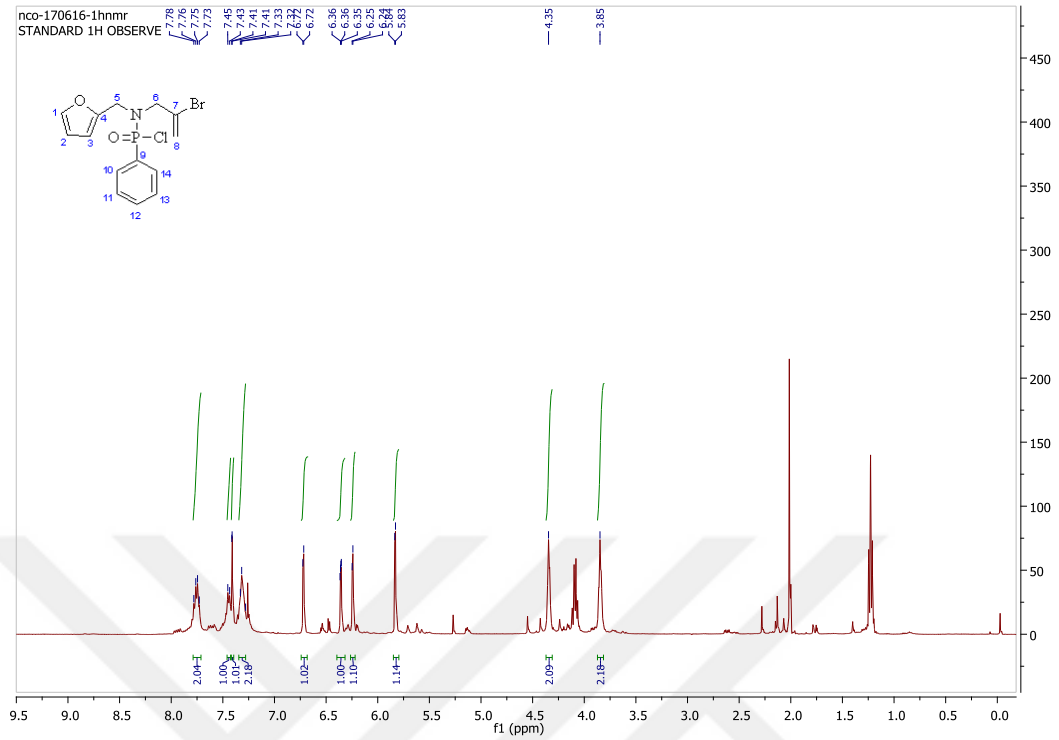
EK A.8: 3e numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



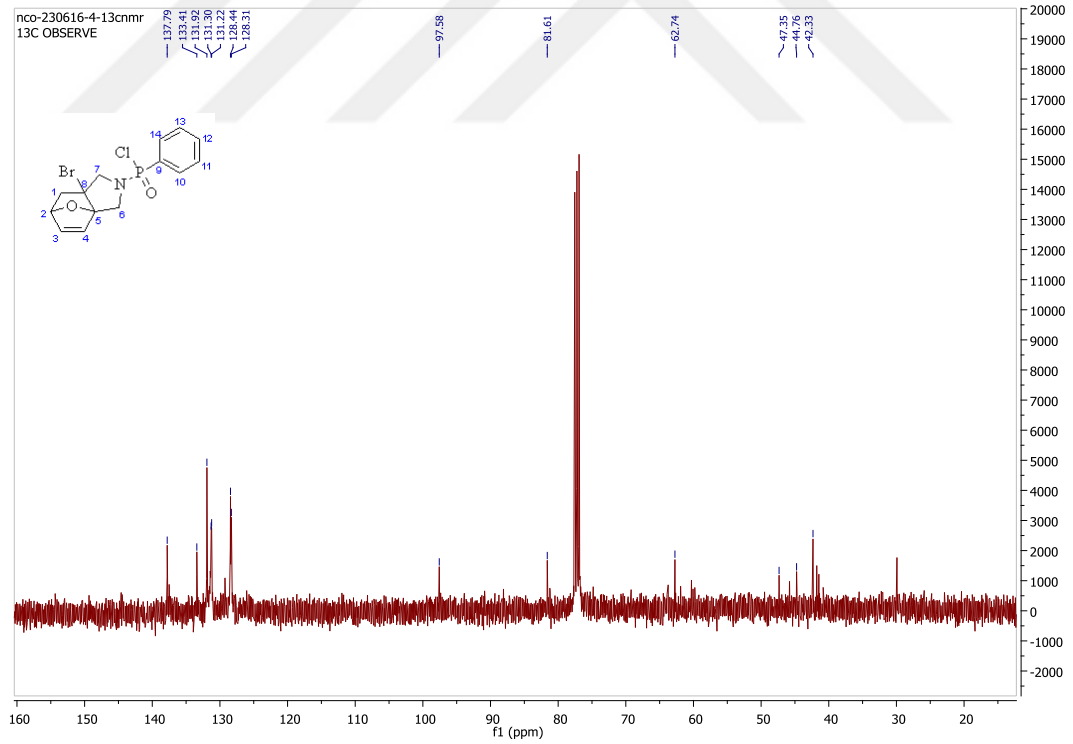
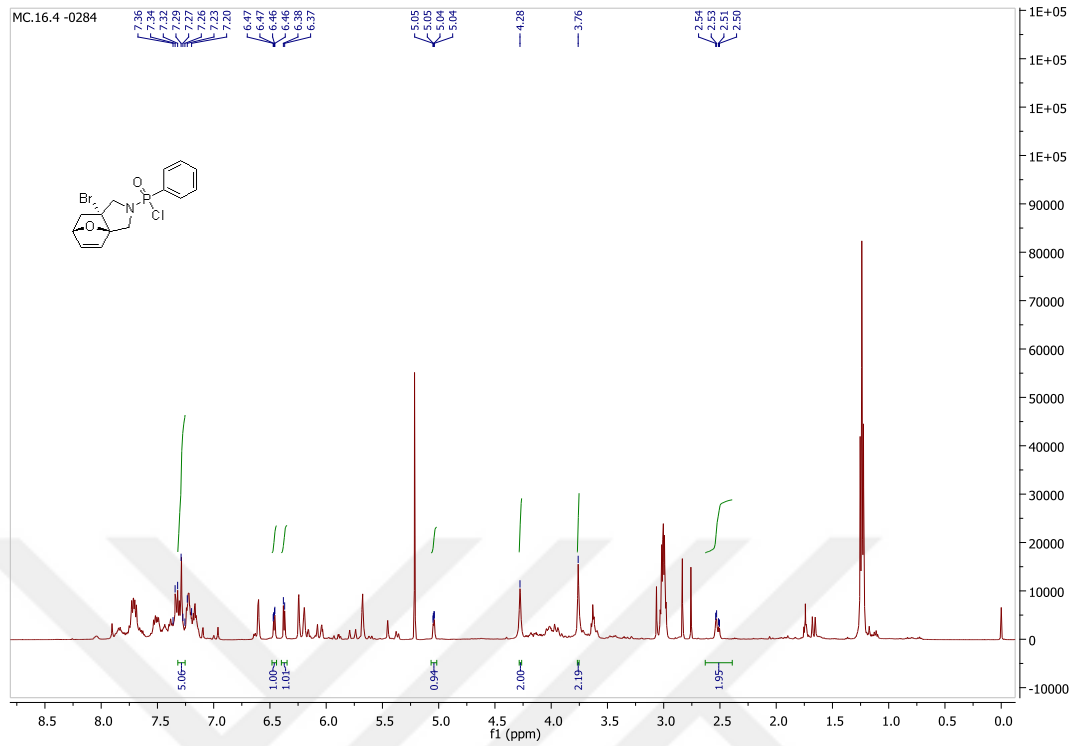
EK A.9: 3f numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



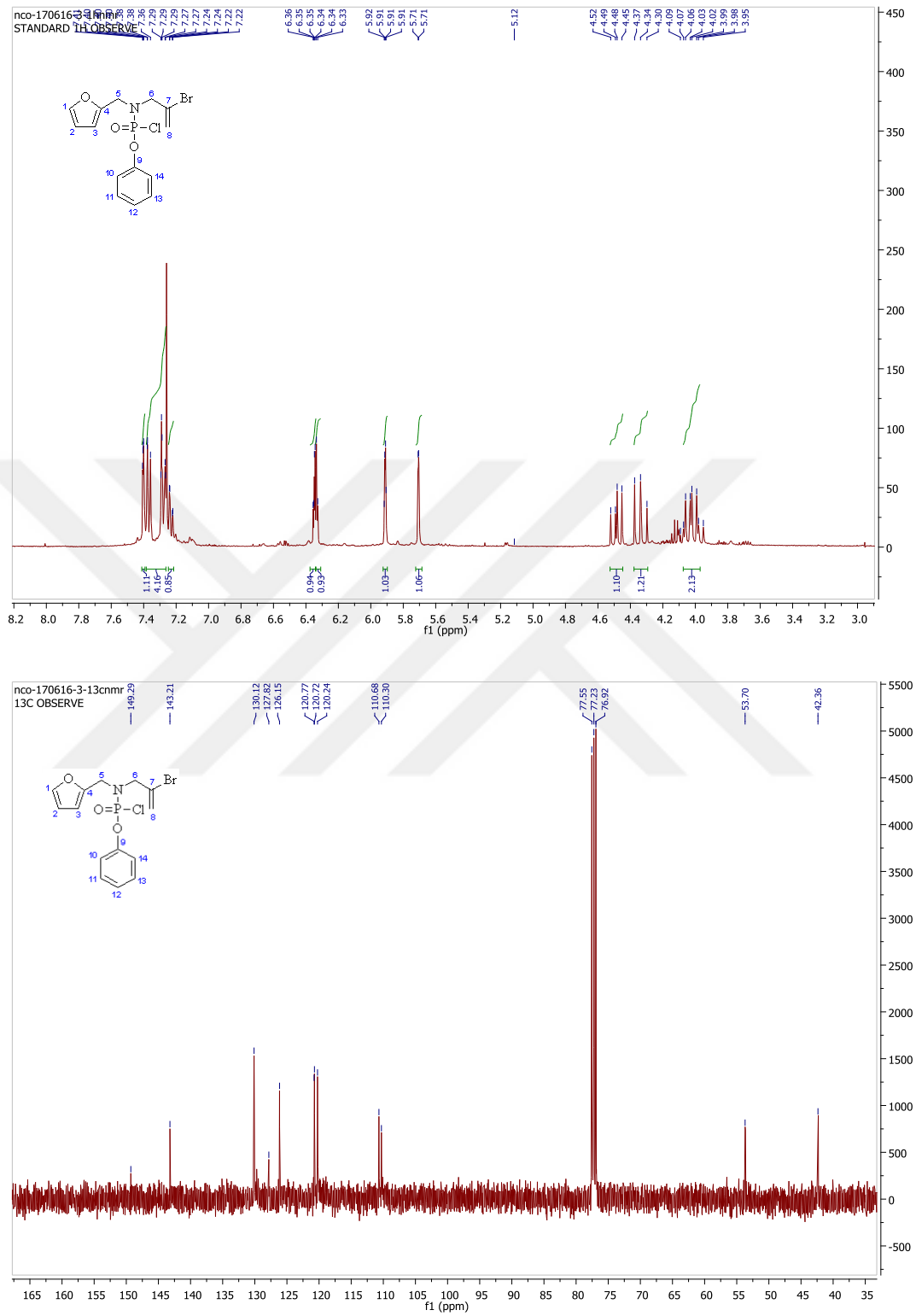
EK A.10: 2g numaralı bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



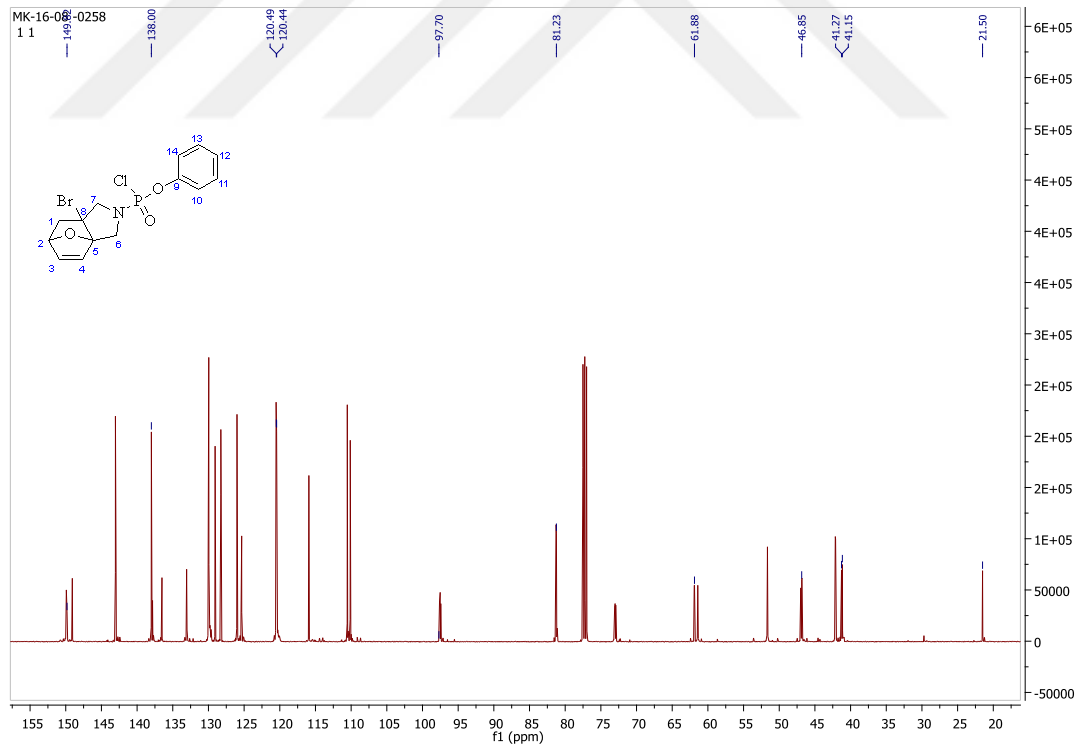
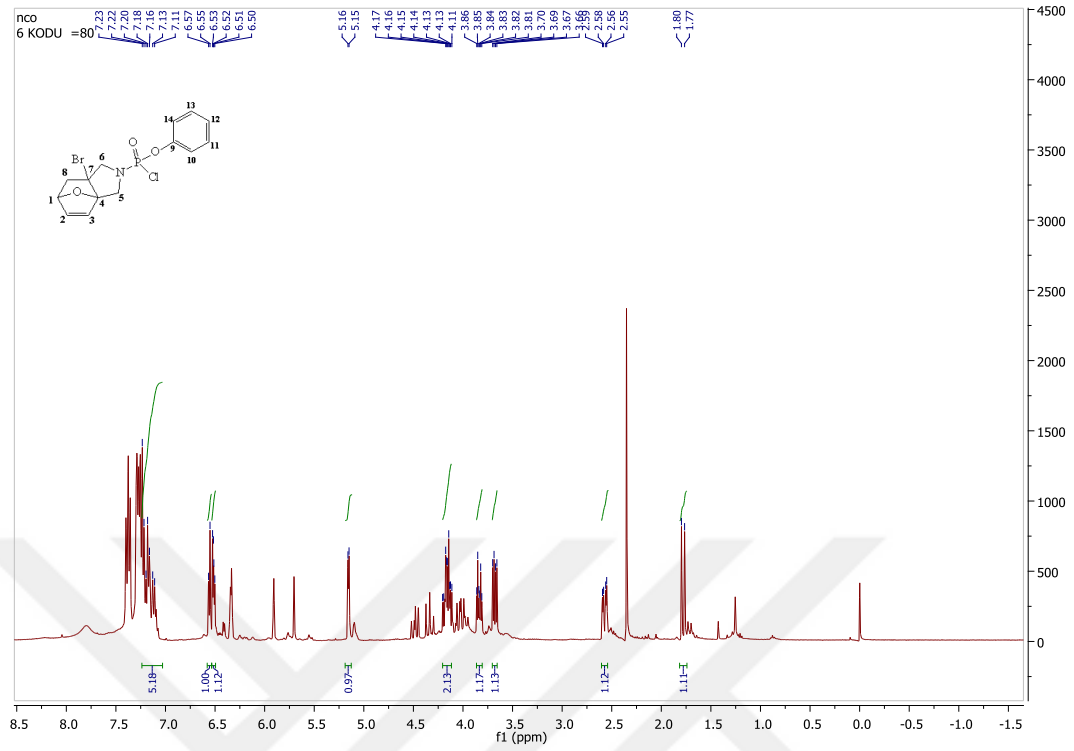
EK A.11: 3g numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



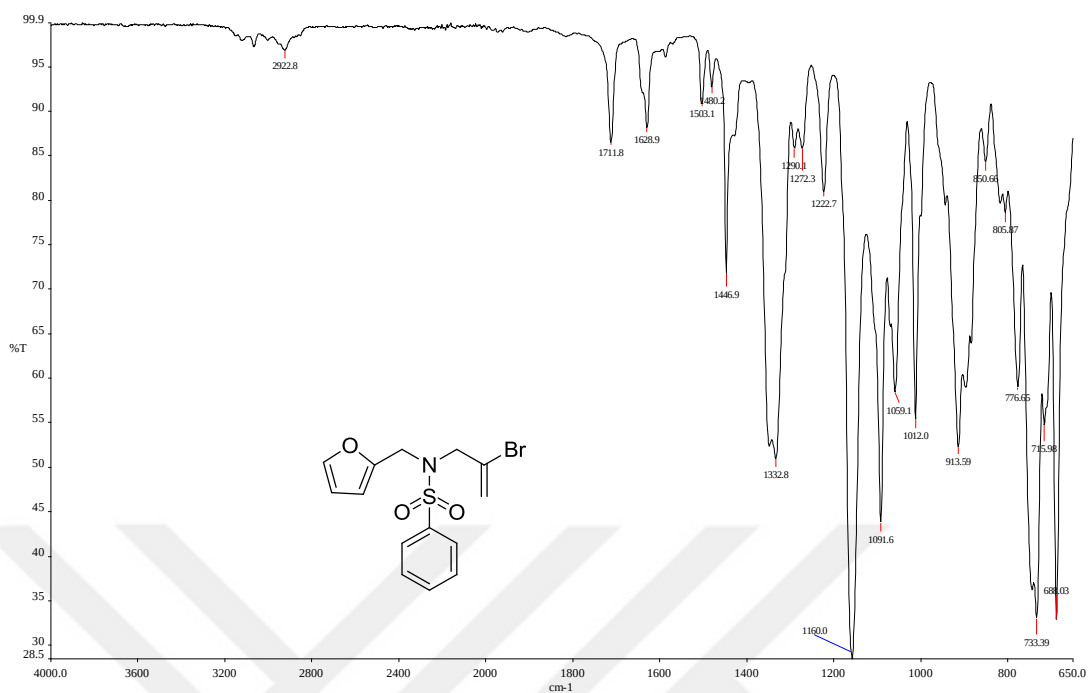
EK A.12: 2h numaralı bileşğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



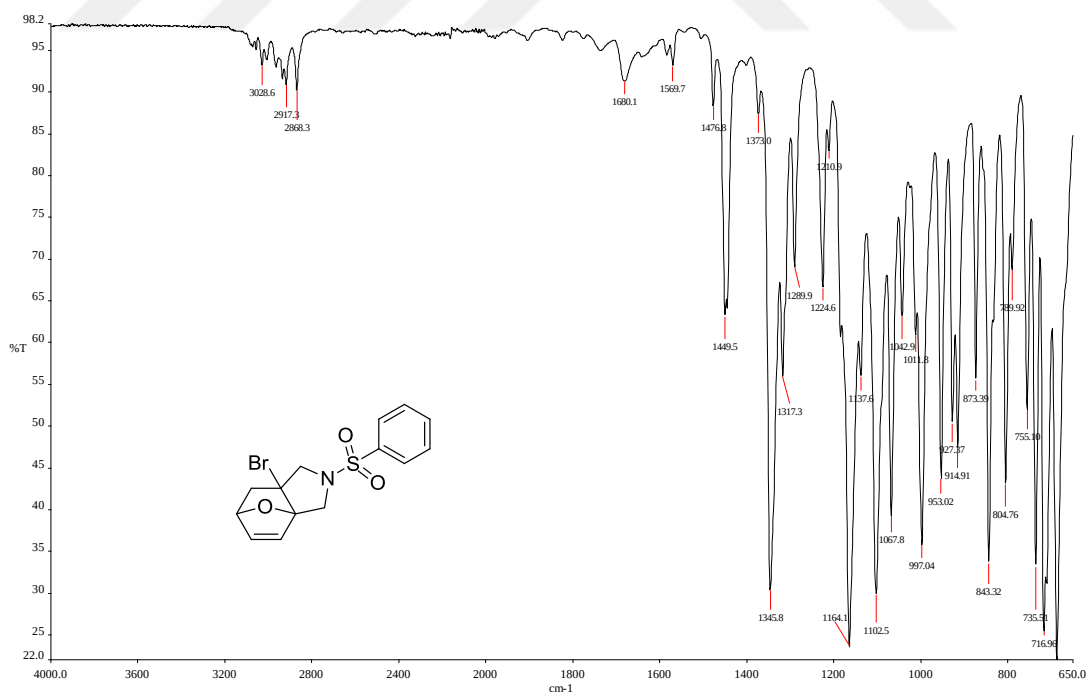
EK A.13: 3h numaralı bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



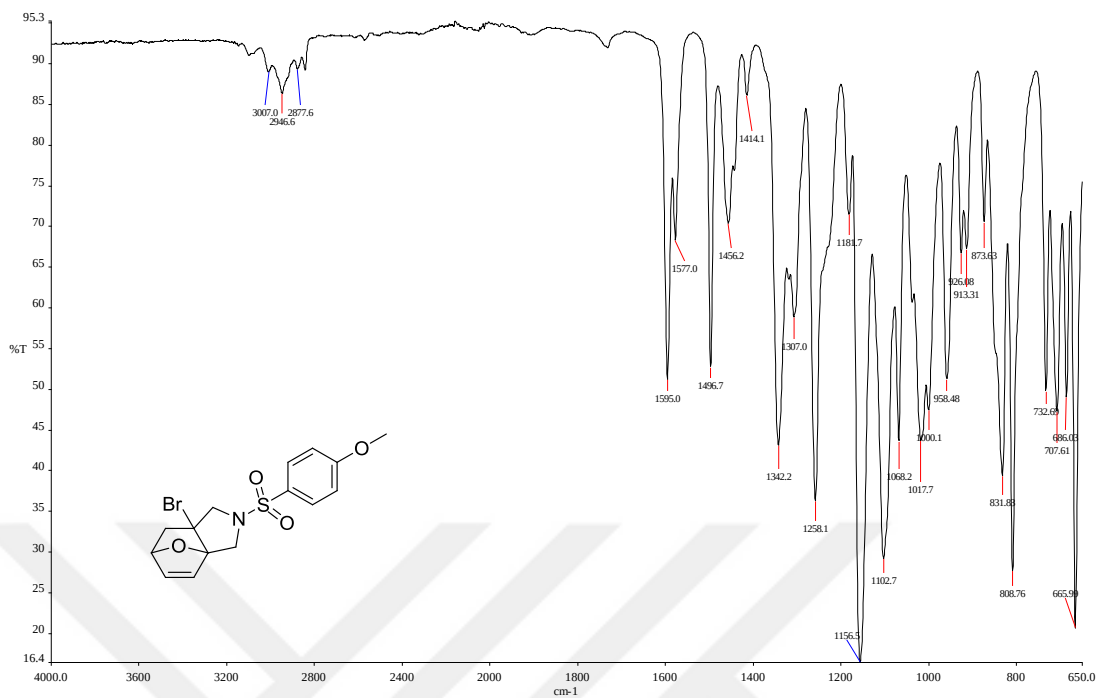
EK A.14: 2a bileşiğinin IR spektrumu.



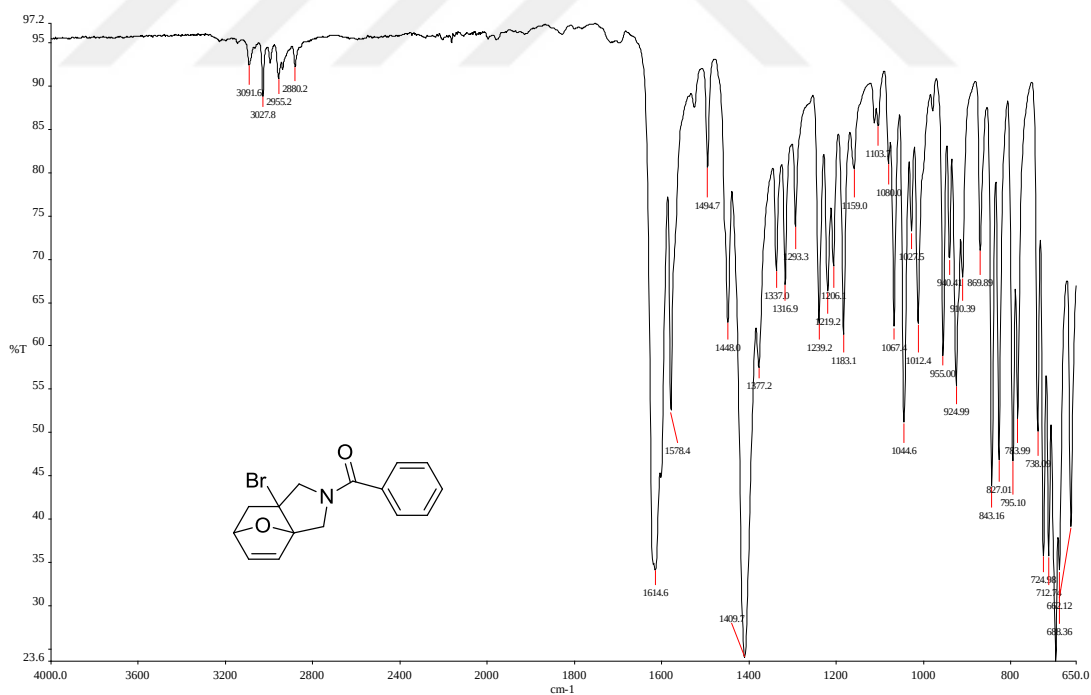
3a bileşiğinin IR spektrumu



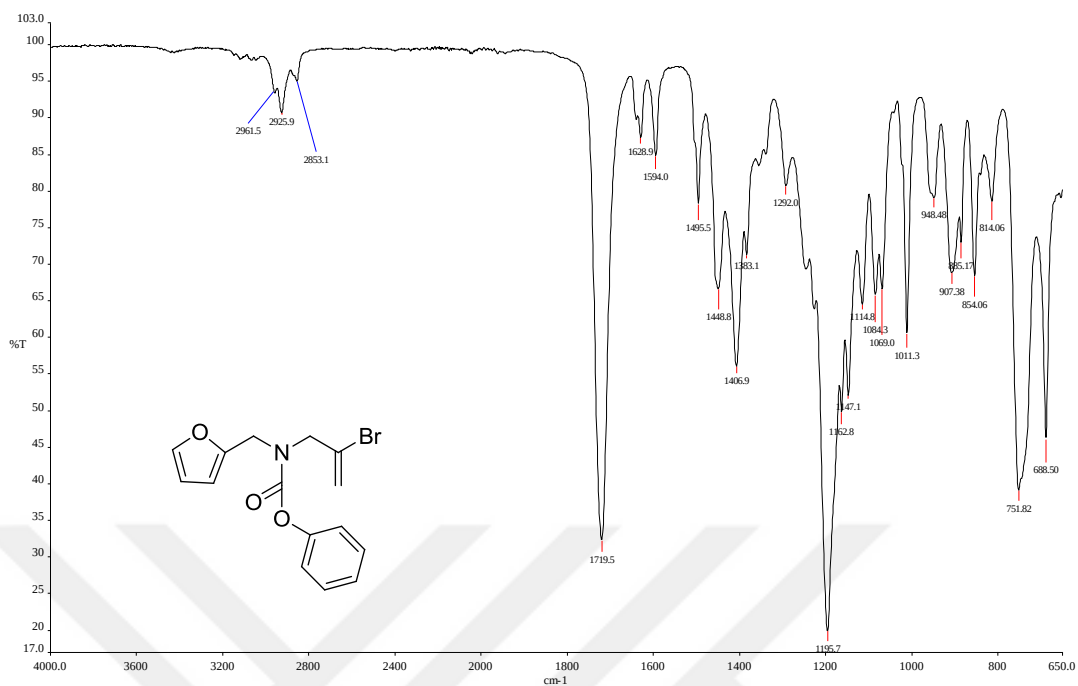
EK A.15: 3b bileşiğinin IR spektrumu.



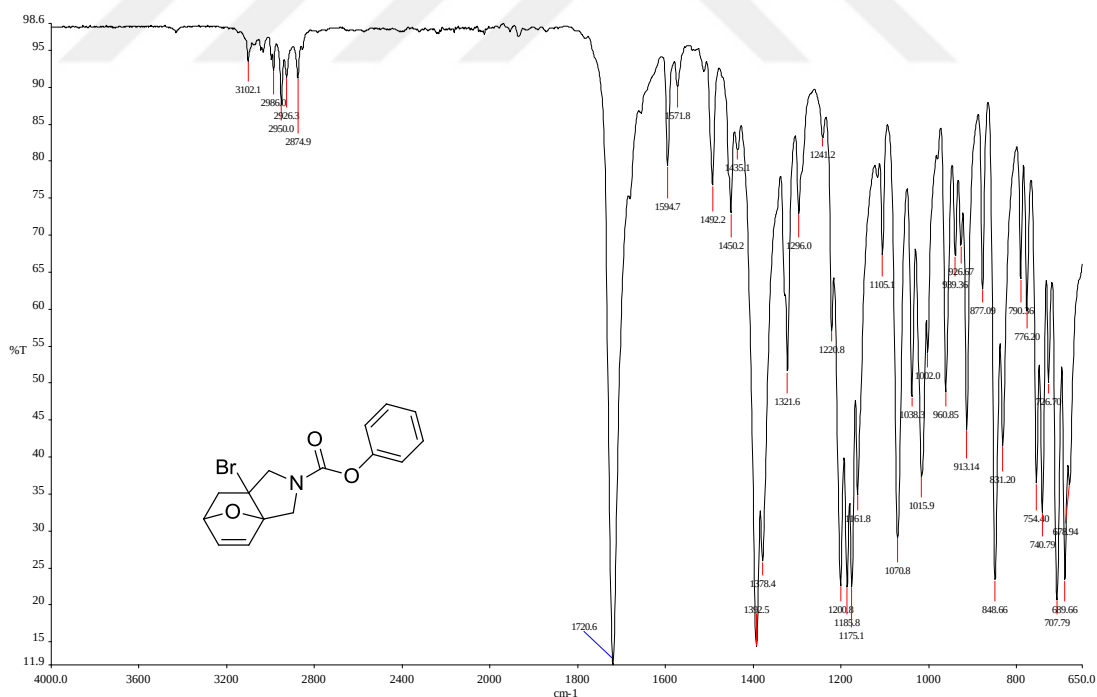
EK A.16: 2a bileşiğinin IR spektrumu.



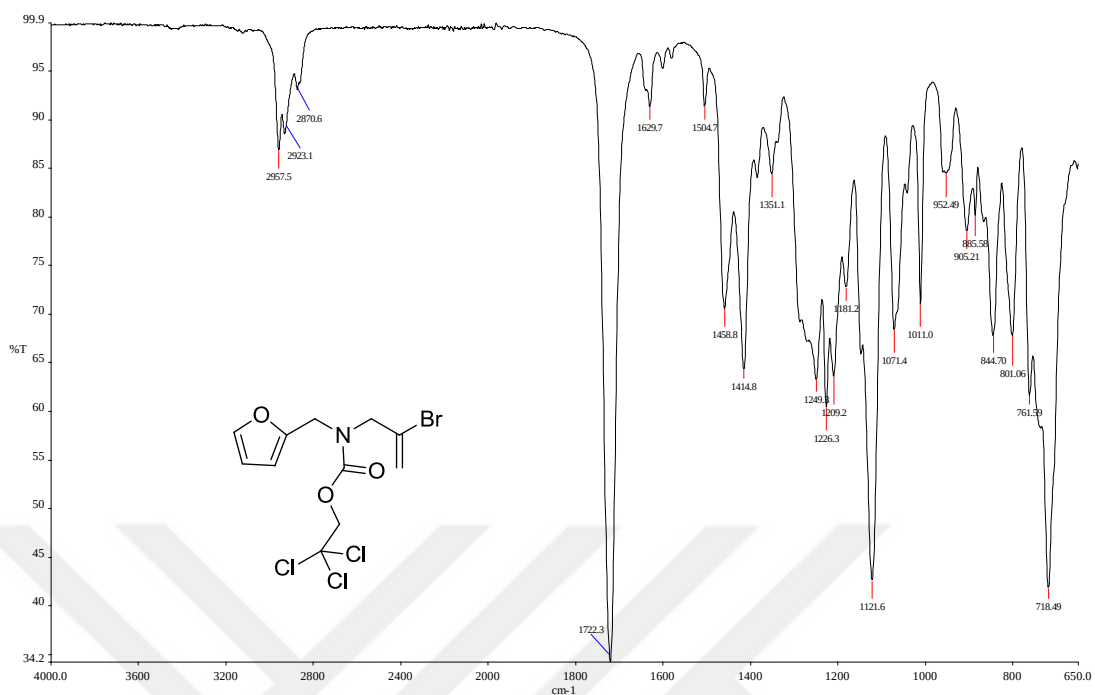
EK A.17: 2d bileşiğinin IR spektrumu.



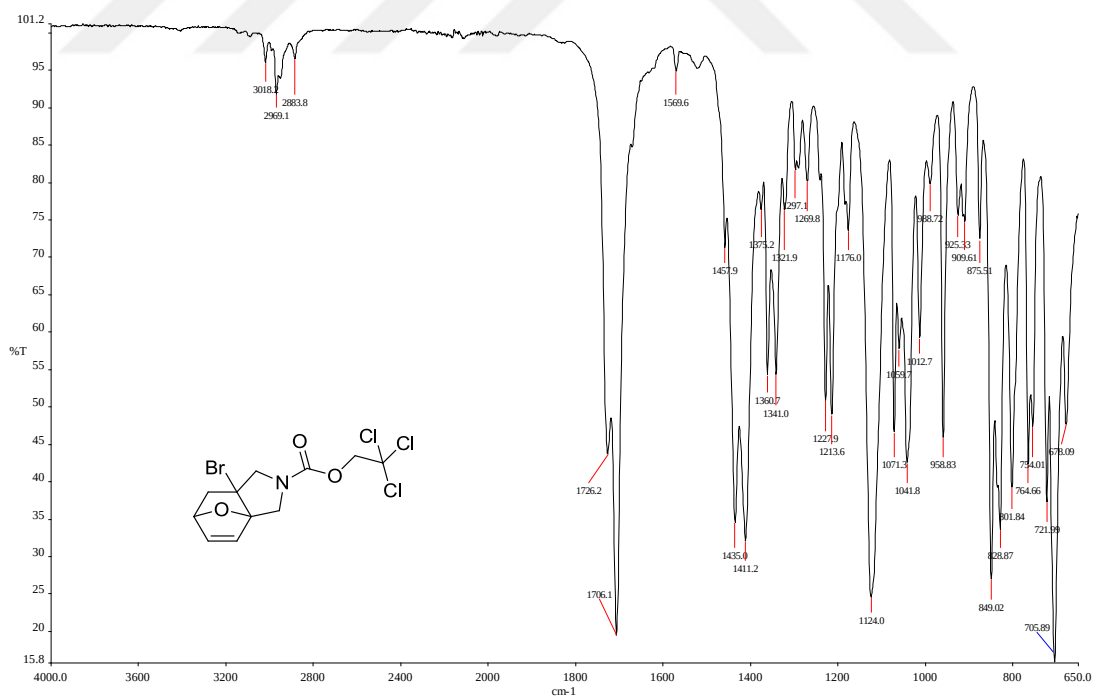
EK A.18: 3d bileşiğinin IR spektrumu.



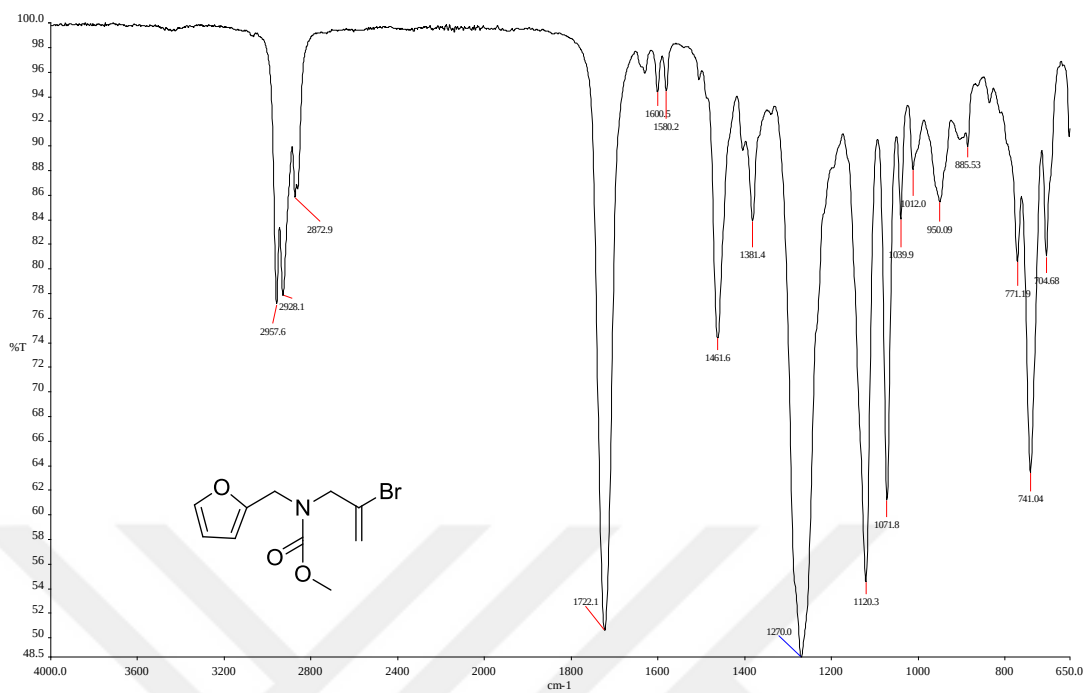
EK A.19: 2e bileşiminin IR spektrumu.



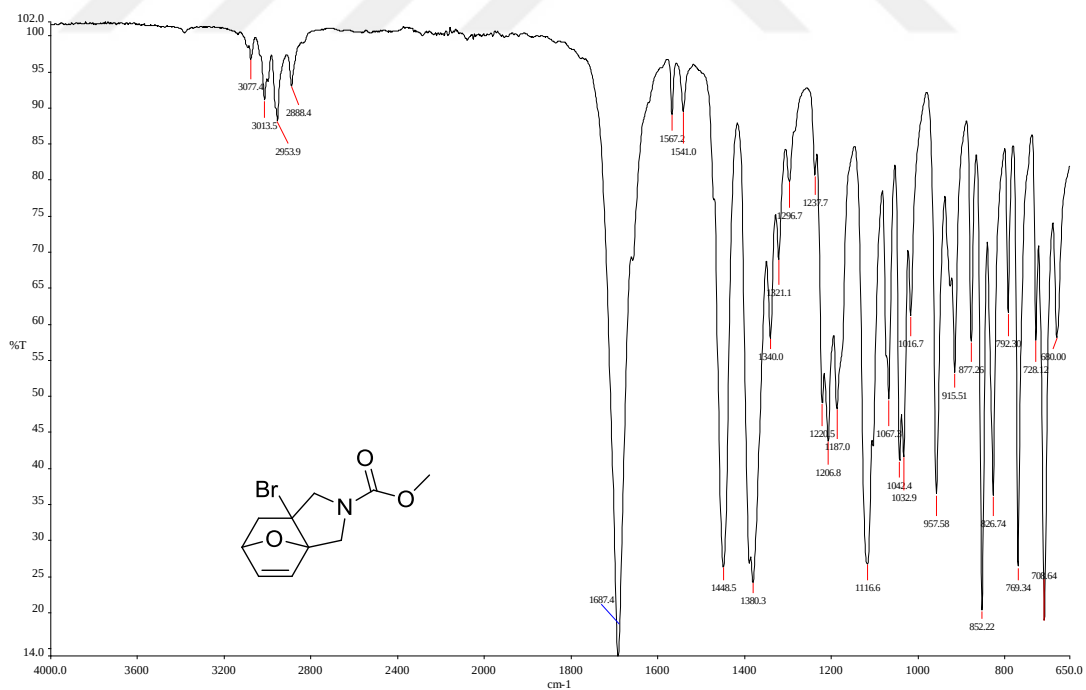
EK A.20: 3e bileşiminin IR spektrumu.



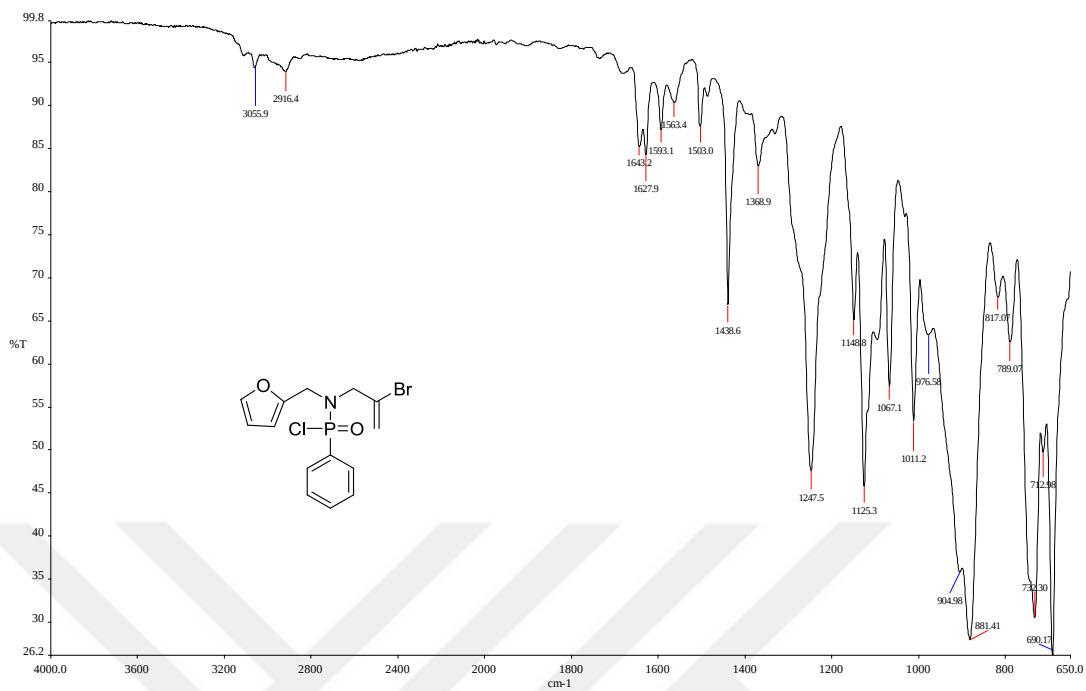
EK A.21: 2f bileşiğinin IR spektrumu .



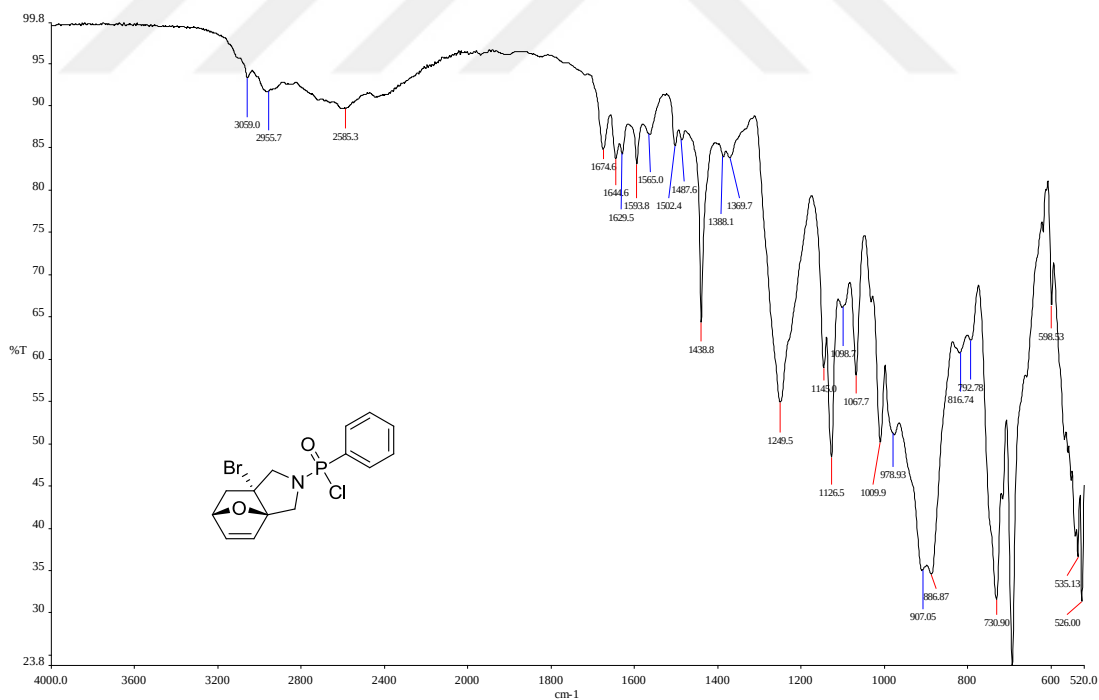
EK A.22: 3f bileşiğinin IR spektrumu.



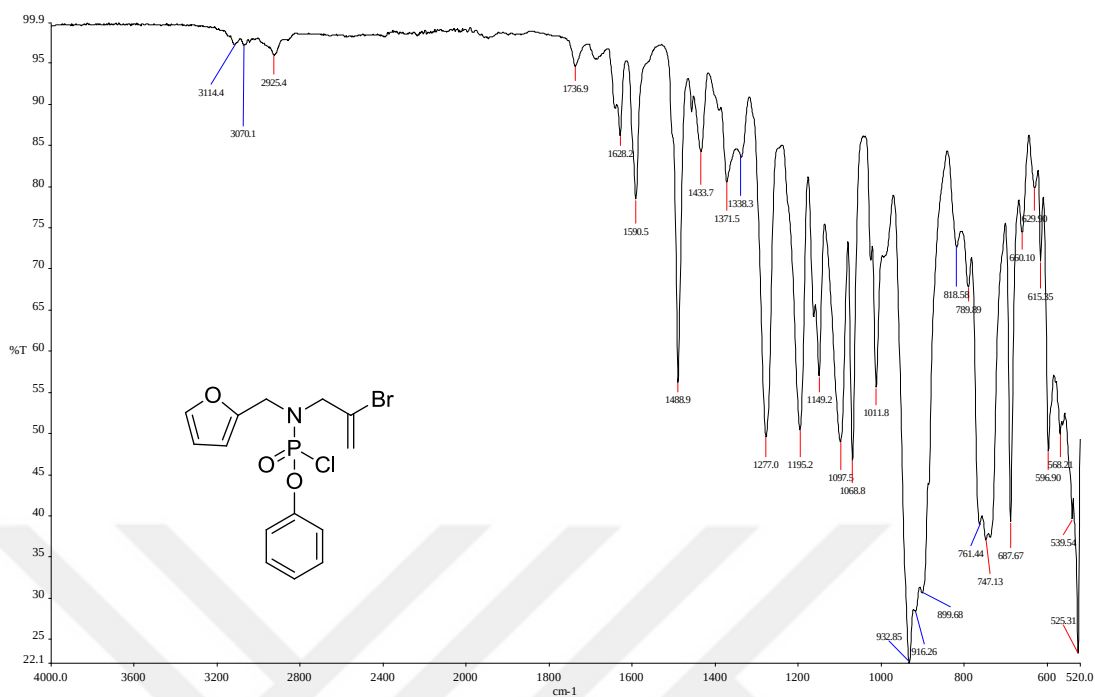
EK A.23: 2g bileşiminin IR spektrumu.



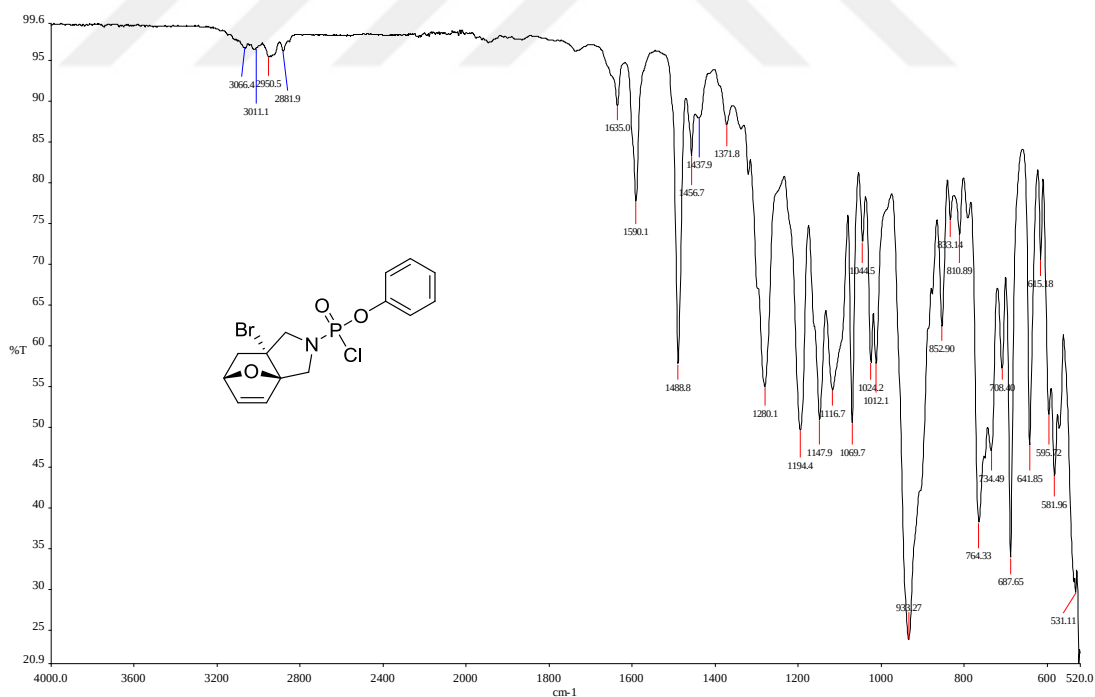
EK A.24: 3g bileşiminin IR spektrumu.



EK A.25: 2h bileşiminin IR spektrumu.

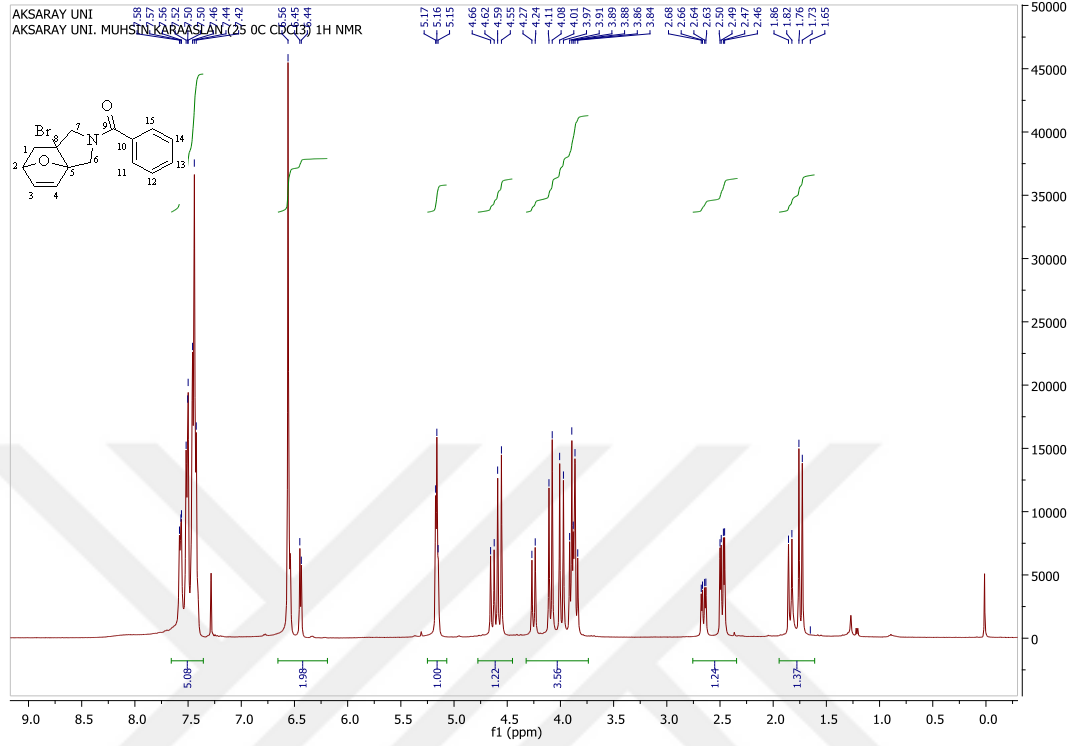


EK A.26: 3h bileşiminin IR spektrumu.

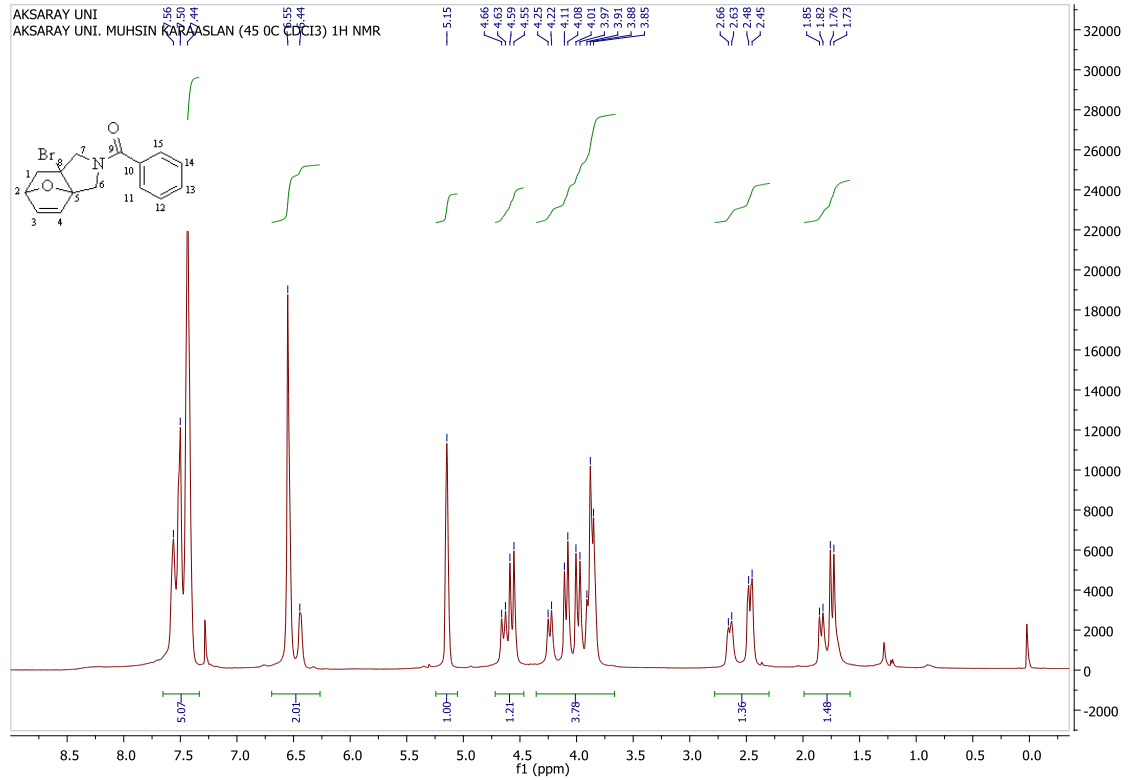


EK B: 3c nolu molekülün dinamik NMR deney spektrumları.

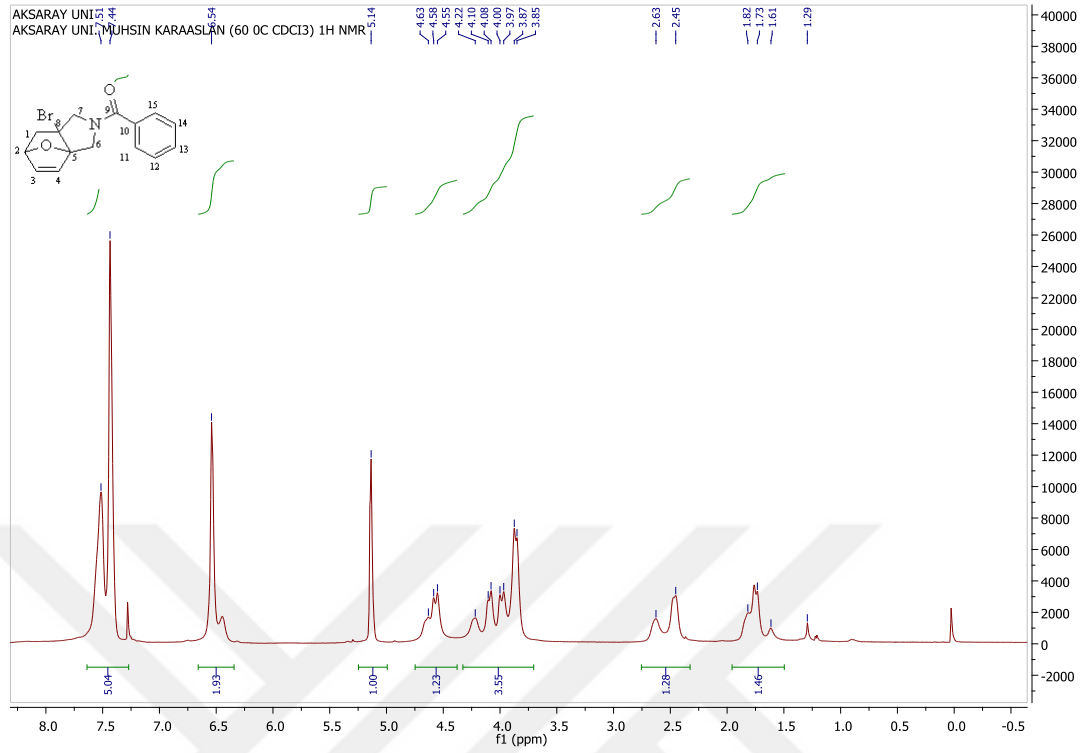
EK B.1: CDCl_3 içinde 25°C de ^1H NMR spektrumu.



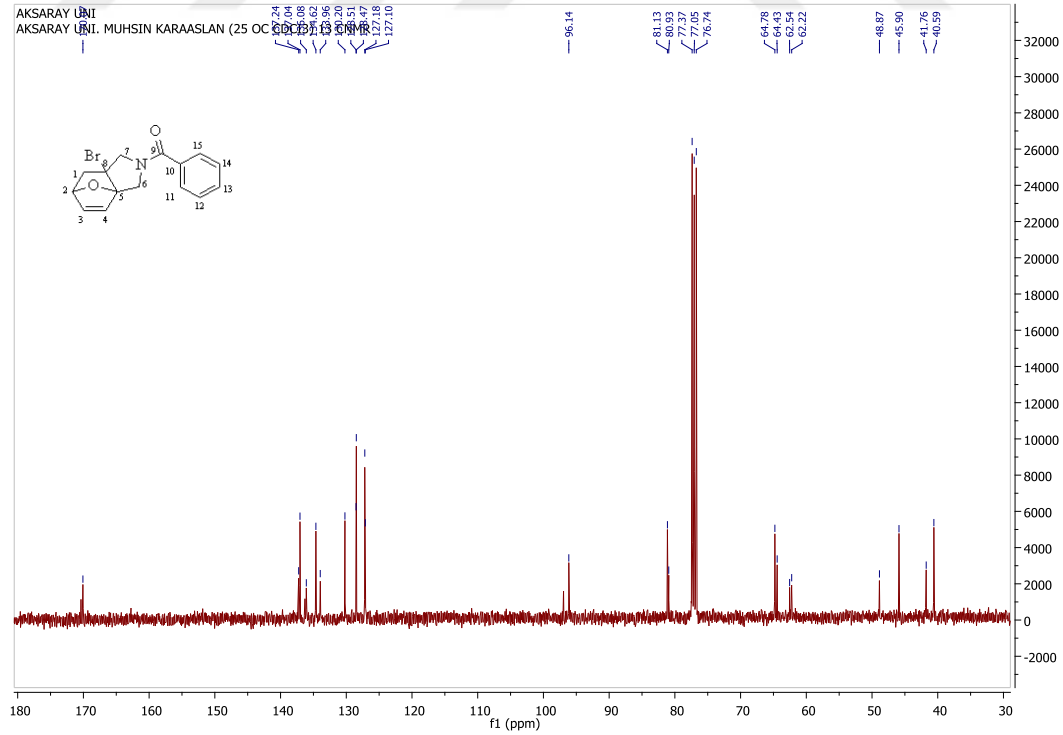
EK B.2: CDCl_3 içinde 45°C de ^1H NMR spektrumu.



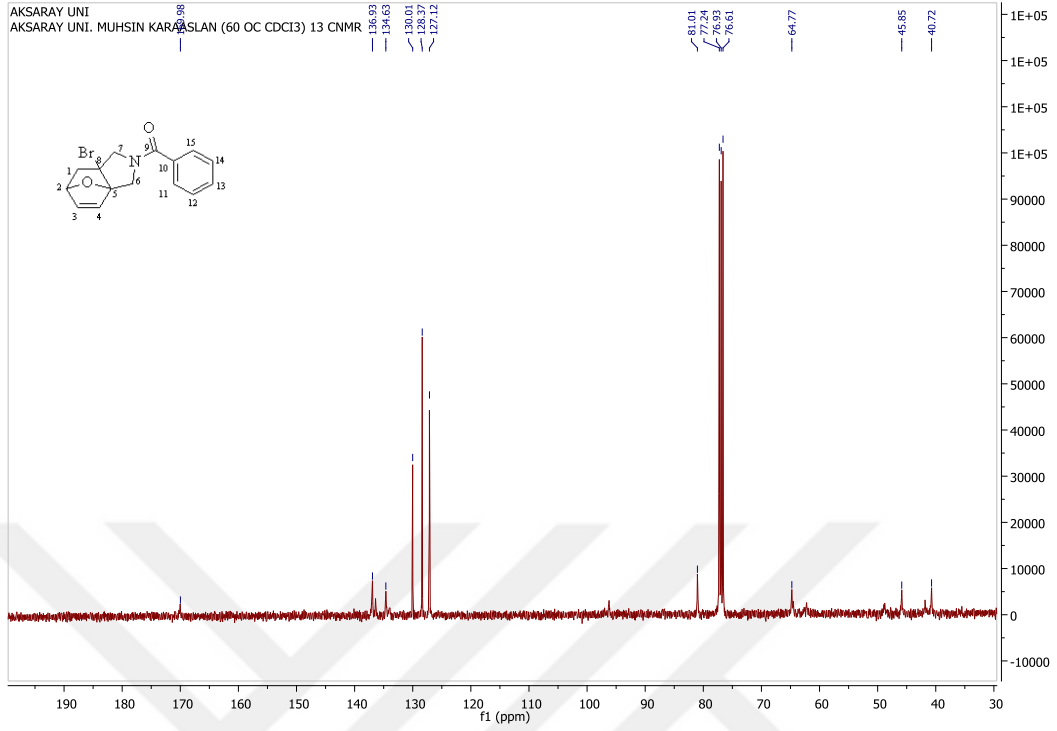
EK B.3: CDCl₃ içinde 60°C de ¹H NMR spektrumu.



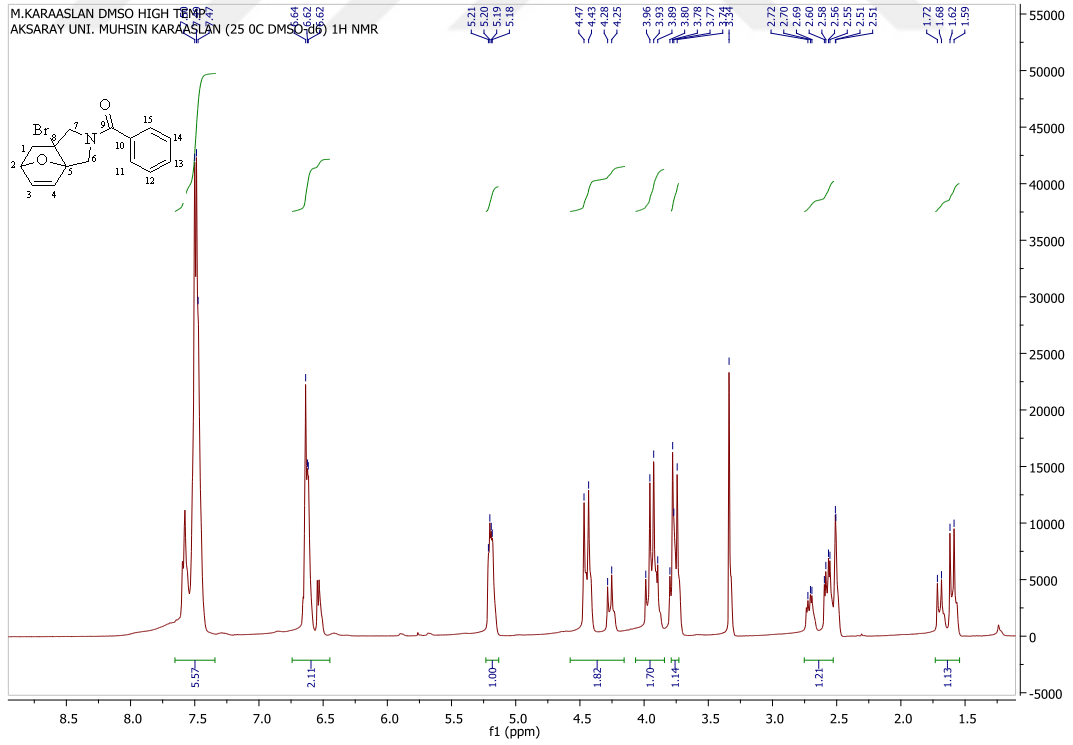
EK B.4: CDCl₃ içinde 25°C de ¹³C NMR spektrumu.



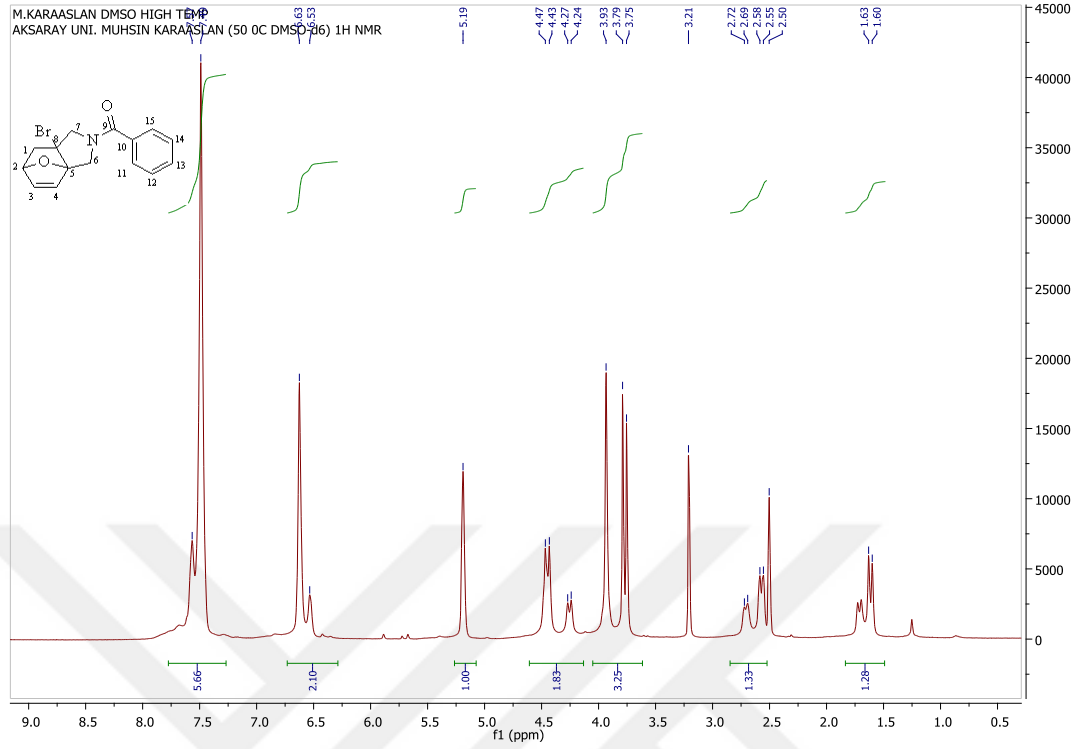
EK B.5: CDCl₃ içinde 60°C de ¹³C NMR spektrumu.



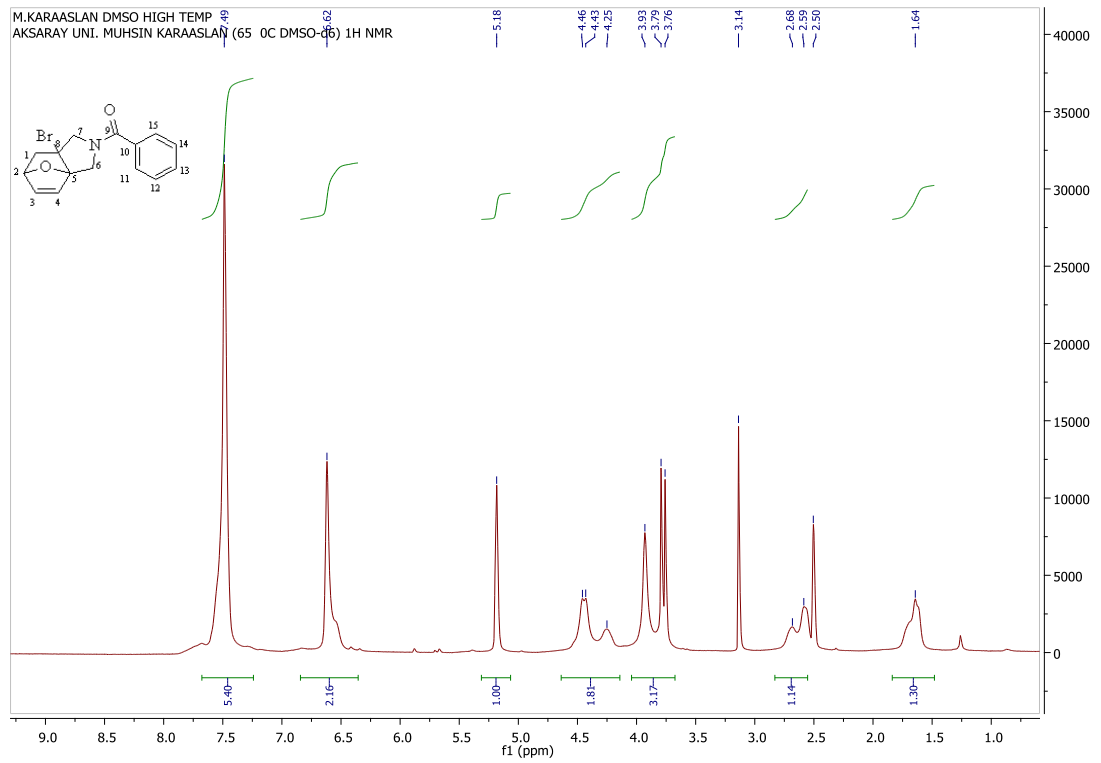
EK B.6: DMSO içinde 25°C de ¹H NMR spektrumu.



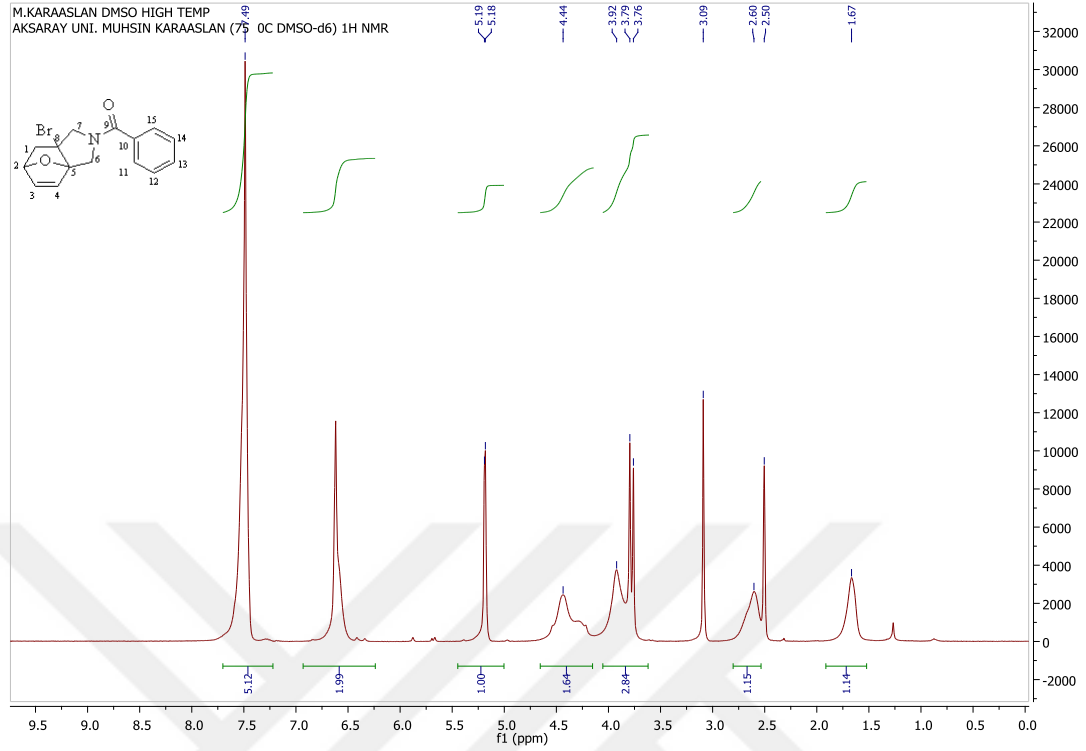
EK B.7: DMSO içinde 50°C de ^1H NMR spektrumu.



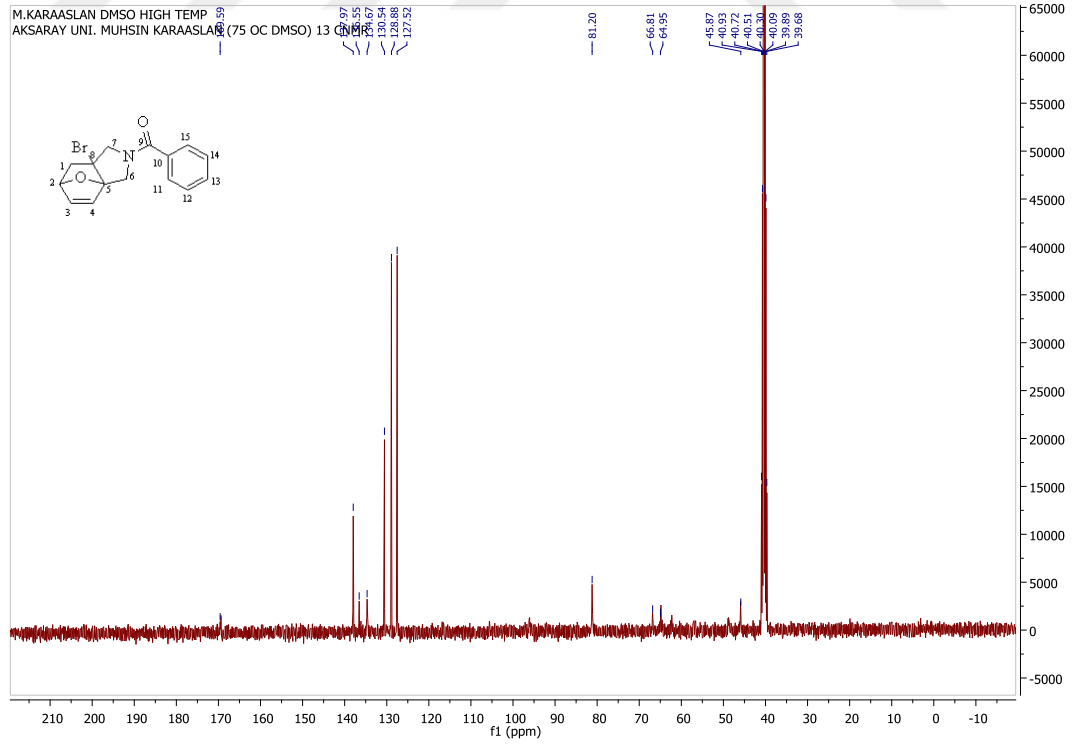
EK B.8: DMSO içinde 65°C de ^1H NMR spektrumu.



EK B.9: DMSO içinde 75°C de ^1H NMR spektrumu.



EK B.10: DMSO içinde 75°C de ^{13}C NMR spektrumu.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Fatma Cansu
Doğum Tarih ve Yeri : 28.03.1993/Aksaray
E-posta : fatmacansu68@hotmail.com

PROJE VE STAJLAR

1. 2209/A TÜBİTAK Yurt İçi Araştırma Projesi: Fatma Cansu, Medine Canakdag, Myrat Torayew, Ismail Mohammed, Senem Akkoç, Temiz Teknoloji için Yeni Katalizörlerin Sentezi, 3000 TL, Danışman, 1919B011401237, 2014-2015 (Yürütücü).
2. Erciyes Üniversitesi Başarı Belgesi.
3. 23.06.2014-01.08.2014 TARKİM Bitki Koruma ve Ticaret A.Ş (staj).
4. 04.08.2014-11.09.2014 Erciyes TEKMER (staj).
5. Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen 2017-30 numaralı “Furan Türevli Bileşiklerin Diels-Alder Halkalaşma Reaksiyonlarına Koruyucu Grupların Etkisi” isimli proje 10000 TL, 2017-2019 (Araştırmacı).

ÖĞRENİM DURUMU

Lisans :2011-2015 Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü.
Yüksek Lisans :2015-2019 Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü.