ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON BAŞKANLIĞINA
KAYSERİ

FBY-10-2914 Nolu 'Furanlardan anilin ve polisübstitüe okzabisiklik yapıların Diels-Alder reaksiyonu ile sentezi' isimli proje de çalışan yüksek lisans öğrencisi Meltem OFLAZ'ın 08.10.2010 tarihinde Fen Bilimleri Enstitüsünden kaydı silinmiştir. Bu zaman zarfında bu proje için sağlanan maddi kaynaktan proje için gerekli malzemelerin tamamı alınmıştı. Projenin kapatılmaması için proje tarafımdan tamamlanmıştır.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

01.08.2011

Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı:B.30.2.ERC.0.40.00.00/500-2199 08.10.2010
Konu :

Sayın Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN

2010–2011 eğitim-öğretim yılı güz yarıyılı sonunda kayıt yenileme yapmama nedeniyle kaydı silinecek öğrencilere ilişkin Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05.10.2010 tarih ve 2010/35 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Necmettin MARAŞLI
Müdür

"Karar No: 2010/35–03

2010–2011 eğitim-öğretim yılı güz yarıyılı sonunda kayıt yenileme yapmama nedeniyle kaydı silinecek öğrencilerin durumları üzerinde görüşüldü.

Yapılan görüşmeler sonucunda; aşağıdaki çizelgede gerekçeleri karşılarında belirtilen öğrencilerin, EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca 20.09.2010 tarihinden itibaren kayıtlarının silinmesine oy birliği ile karar verildi.

KİMYA ANABİLİM DALI			
Numarası	**Adı ve Soyadı**	**Programı**	**Gerekçesi**
4010830805	Meltem OFLAZ	Yüksek Lisans	Kayıt yenileme yapmama

38039 Melikgazi-KAYSERİ
Tel: 0 (352) 4375271
e-posta: fbe@erciyes.edu.tr
Belgegeçer: 0 (352) 4375271
Elektronik Ağ: http://fbe.erciyes.edu.tr

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

FURANLARDAN ANİLİN VE POLİSÜBSTİTÜE OKZABİSİKLİK YAPILARIN DİELS-ALDER REAKSİYONU İLE SENTEZİ

Danışman
Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBY-10-2914 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Ağustos 2011
KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM (GENEL BİLGİLER) 1
1.1 GİRİŞ 1
1.2 Diels-Alder Reaksiyonu 2
1.2.1 Rejioselektivite-Bölge seçiciliği 2
1.2.2 Stereoselectivite 3
1.3 IntraMoIeküler Diels-Alder (IMDA) Reaksiyonu 4
2. Furanlı Bileşiklerin İntramoleküler Diels Alder (IMDAF) reaksiyonları Literatürü 5
3. Son Üç Yılda (2007-2010) Yapılan IMDAF Çalışmaları ile ilgili Seçilmiş Literatür Özeti 13

2. BÖLÜM (MATERYAL VE METOD) 19
2.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler 19
2.2 Deneylerde Kullanılan Metodlar 19

3. BÖLÜM (DENEYSEL ÇALIŞMALAR) 22
3.1. 2-bromo-N-(furan-2-ylmethyl)-*N*-tritylprop-2-en-1-amine: 3a 22
3.2. 5-bromo-3-trityl-10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-ene: 4a 23
3.3. Dimethyl 2-(2-bromoallyl)-2-(furan-2-ylmethyl)malonate : 8 23
3.4. 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 19 24
3.5. 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol: 17a 24
3.6. (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 21 25
3.7. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol): 22 25
3.8. (1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-5-(2-bromovinyloxy)pent-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 23 26
3.9. 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde: 27 27
3.10. Dimethyl-1-formyl-4-morpoholino-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate: 29 27
3.11. (2-bromophenyl)(5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)furan-2-yl)methanol: 43 28
3.12. 2-((5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)(2-bromophenyl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran: 46 28

4. BÖLÜM (BULGULAR) 30
4.1. 2-bromo-N-(furan-2-ylmethyl)-*N*-tritylprop-2-en-1-amine: 3a 30
4.2. 5-bromo-3-trityl-10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-ene: 4a 31
4.3. Dimethyl 2-(2-bromoallyl)-2-(furan-2-ylmethyl)malonate : 8 31
4.4. 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 19 32
4.5. 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol: 17a 33
4.6. (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 21 33
4.7. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol): 22 34

4.8. (1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-5-(2-bromovinyloxy)pent-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 23 35
4.9. 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde: 27 36
4.10. Dimethyl-1-formyl-4-morpoholino-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate: 29 36
4.11. (2-bromophenyl)(5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)furan-2-yl)methanol: 43 37
4.12. 2-((5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)(2-bromophenyl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran: 46 37

5. BÖLÜM (SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER) 39
5.1. IMDA Halkalşma Ürünü 4'ün Sentezi 39
5.2. IMDA reaksiyonlarında Thorpe – Ingold Etkisi 40
5.3. Başlangıç Maddesi – Precursor 19 un Sentezi 41
5.4. Başlangıç Maddesi – Precursor 23 un Sentezi 41
5.5. Başlangıç Maddesi – Precursor 46 'nın Sentezi 42
5.6. 46'nın Sentezi için Alternatif ara yol 44
5.7. Prekürsor- Başlangıç Maddeleri ile Domino Tipi ve IMDA Reaksiyonu ve Serbest Radikalik Halka-katılma Denemeleri 44
5.8. Sonuç ve Bulguların Özeti 48

KAYNAKLAR **49**

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER

1.1 GİRİŞ

Son yıllarda furanlı bileşiklerle yapılan IMDA reaksiyonları karmaşık halkalı sistemleri sentezlemede oldukça popüler olmuştur [1-6].

Domino reaksiyonu aynı koşullar altında yeni bir reaktant veya katalizör eklemeden iki veya daha fazla bağ oluşumunu (Genellikle C-C bağları)içeren bir işlemdir ve ardışık – birbirini takip eden reaksiyonlar birinin oluşumunun sonucu diğerine dönüşümü şeklindedir. İlk domino reaksiyonu Robinson tarafından gerçekleştirilmiştir. Domino reaksiyonları başlıca yedi gruba ayrılmaktadır bunlar; katyonik, anyonik, Radikalik, perisiklik, geçiş metal katalizli, enzimatik ve anyonik-perisiklik domino reaksiyonları olmak üzeredir. Bu reaksiyonlar sonucu, harcamaların (Çözücülerin, reaktantların, adsorbantların ve enerjinin) miktarı azaldığı gibi emek miktarı da azalmaktadır [7].

Projenin amacı termal intramoleküler halkalaşma ile serbest radikalik halkalaşma reaksiyonlarını aynı reaksiyon ortamında gerçekleştirmektir. Bu amaçla aşağıdaki moleküller başarı ile sentezlenerek ön veri olarak kullanılmak istenmektedir.

IMDA halkalaşma reaksiyonları doğal ürünlerin sentezlenmesinde anahtar adım olarak kullanılmaktadır, özellikle sentezlenen sülfonamitler biyolojik aktiviteye sahip bileşik özelliğindedirler. Yapılacak reaksiyonlarla yeni bileşikler ve kompleks yapılara geçilebilecektir. Termal IMDA reaksiyonu ile en az üç stereo-merkezin kontrol

edilebildiği yeni fused bisiklik bileşikler sentezlenebilmektedir. Azot atomunun koruyucu grupları olarak bilinen Tosilat, Mesilat ve Tritil gruplar sadece koruyucu özelliğe sahip olmayıp aynı zamanda IMDA reaksiyonlarında sterik dayanak özelliği amacıyla kullanılması açısından önem arz etmektedir. Özellikle Tosilat ve Mesilat grupları ile *Green Chemistry*- Çevreye duyarlı zararsız ve su içerisinde gerçekleşen organik kimyasal reaksiyonlar denenmesi açısından önemlidir.

1.2 Diels-Alder Reaksiyonu

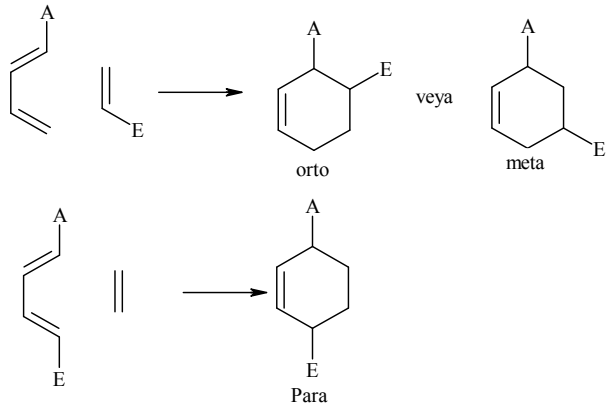
Diels-Alder (DA) reaksiyonu sentetik organik kimyacılar tarafından en fundamental ve en sık kullanılan reaksiyonlardan biridir [8]. Karbon-karbon, karbon–heteroartom, heteroatom-heteroatom bağları gerçekleştirilerek altı üyeli halkaların sentezinde en güçlü metodolojilerden biridir. Bu [4+2] işleminde bir konjuge dien ile bunun eşi dienofil arasında iki π-bağı harcanarak yeni sigma bağları oluştrularak halkalaşma gerçekleşmektedir [9]. Şekil 1.1' deki reaksiyon önemli bir entalpik itici kuvveti desteklemesi reaksiyon işlemlerinin gerçekleşmesini sağlamaktadır [10].

DA reaksiyonları; termal koşullarda, oda sıcaklıklarında veya çeşitli yüksek sıcaklıklarda gerçekleştiği gibi, Lewis aside yardımı ile daha düşük sıcaklıklarda da gerçekleşmektedir. DA reaksiyonunu önemli kılan ve sentetik organik kimyacıların birinci tercihi yapan bir başka husus ise doğal ürünlerin total sentezlerinde kullanılabilmeleri; birçok doğal ürünün yapısında bulunan altı üyeli halka ve reaksiyon neticesinde dört yeni stereojenik merkezin tek bir operasyonla, yüksek regio- ve stereo-seçicilikle sentezlenebilmesidir [11].

1.2.1 Rejioselektivite-Bölge seçiciliği

Organik sentezde DA reaksiyon için en çok tercih edilen hususlardan biri bölge seçiciliğindeki tahmin edilebilirlik. Her ne kadar simetrik olmayan dien ile yine simetrik olmayan dienofil potansiyel olarak regio-izomerlerden oluşan bir karışımı potansiyel olarak verme eğiliminde olsa bile bir çok durumda bir veya iki rejioisomer en fazla oluşabilir. Bu ürünlerin birbirlerine oranı da reaktantların yapısına reaksiyon koşullarına ve reaksiyona girecek partnerlardaki değişken grupların yönlendirici etkisine bağlıdır [12].

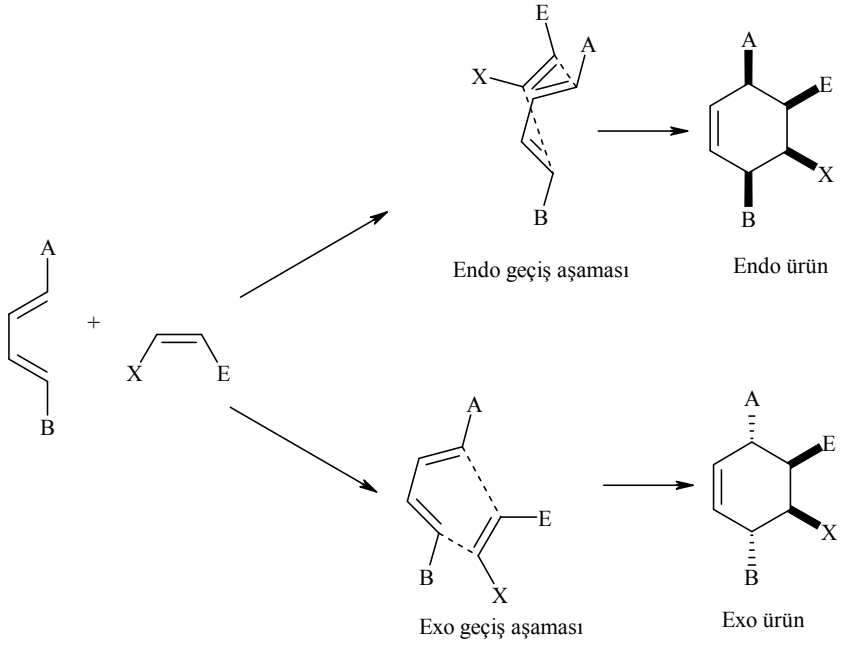
DA reaksiyonunda diendeki değişkenler ile dienofildeki değişkenlere göre orto ürün verebildiği gibi dienofilin iç tarafındaki karbonda değişken olması durumunda meta ürün elde edilebilir. Eğer disubstitue dien 1,4 durumunda ise para disubstitue siklohexen yapısı elde edilecektir.(Şekil 1.1)



Şekil 1.1. DA reaksiyonlarında Regioselektivite

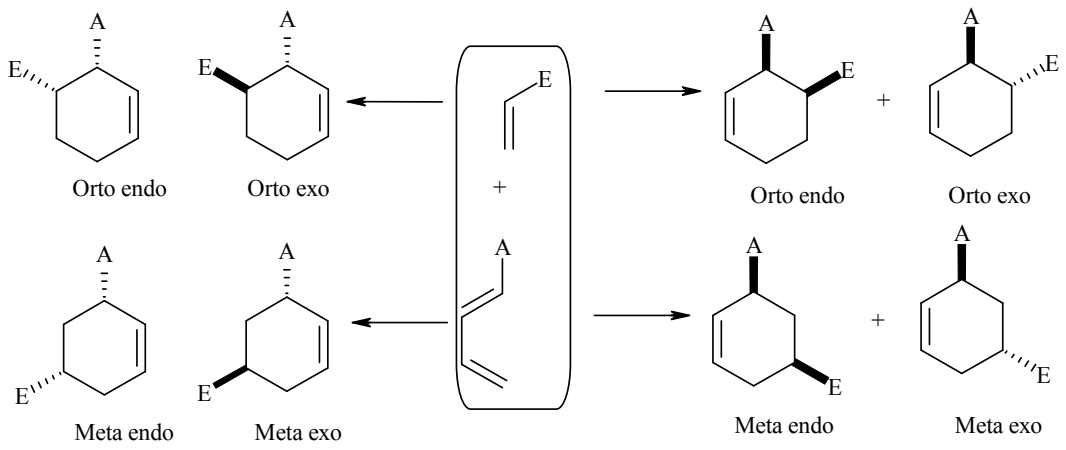
1.2.2 Stereoselectivite

İki farklı katılma modlarından bahsedilebilir exo ve endo halkalaşma oryantasyonları olarak da adlandırılabilir halkalaşma aşamasında iki molekülün birbirine yaklaşma durumunu geçiş aşamasına bağlı olarak belirtilebilir. Bu dönüm noktasına göre hangi ürünün oluşabileceği ortaya çıkar. (Şekil 1.2)



Şekil 1.2. DA reaksiyonlarında Stereo-seçicilik

Dien ve dienofilin mono substitue durumda olduğu bir DA reaksiyonunun prensip olarak 8 tane izomerik ürün vermesi mümkündür.(Şekil 1.3)

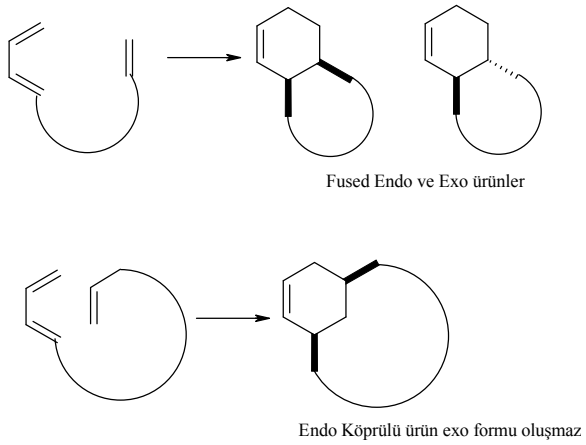


Şekil 1.3. DA reaksiyonunda Stereokimyasal ürünler

Çoğunlukla bir diastereomer seçimli olarak daha dominant olarak oluşuyor bunda geçiş aşaması, kullanılan Lewis asidin özelliği, sıcaklık vs gibi faktörler rol oynamaktadır. Bu gibi faktörler bir tane ürünün baskın olmasına doğru reaksiyonu itmektedir.

1.3 IntraMoIeküler Diels-Alder (IMDA) Reaksiyonu

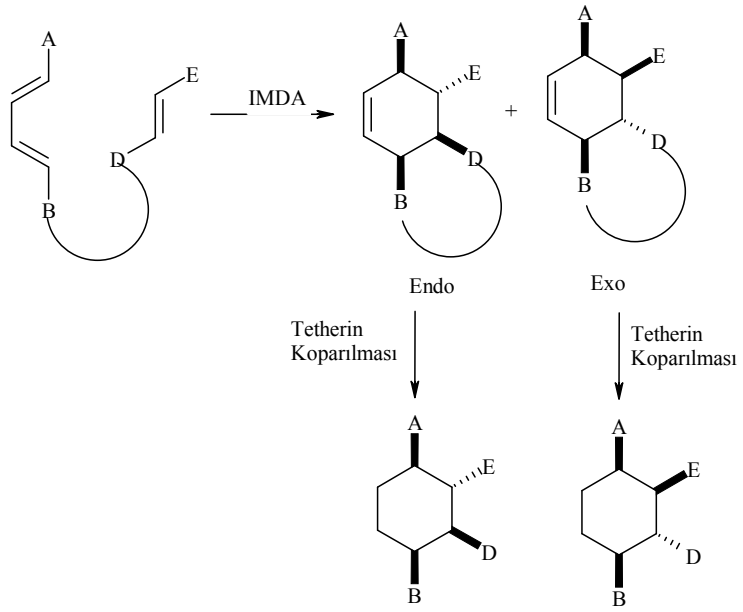
Geçen yüzyılın son çeyreğinde dien ve dienofilin birbirine link oluşturduğu sistemle DA reaksiyonu IMDA reaksiyonları çok fazla ilgi çekti. Tek bir reaksiyonla multi-halkalı sistemler inşa edilebilmektedir [13], bu güçlü metodoloji ve yöntem doğal ürün sentezlerinde sıklıkla kullanılagelmektedir (Şekil 1.4) [14].



Şekil I-4 IMDA reaksiyonlarındaki halkalaşma ürünleri

IMDA reaksiyonlarında iki ihtimalli halkalaşma beklenir fused sistemlerin elde edildiği sistemlerde endo ve exo ürün ihtimali var iken köprülü sistemlerin elde edildiği meta bağlanma sisteminde sadece endo ürün elde edilir ve exo ürün gözlenmez. Son yıllarda IMDA reaksiyonlarında substituentler değiştirilerek oldukça kompleks sistemler tek bir adımda elde edilebilmektedir.

Bir diğer husus IMDA reaksiyonlarında tether adı verilen bir zincirle bağlanırsa dien ve dienofil kısmında bulunan hetero atomlar IMDA reaksiyonunu daha da ilginç hale getirmektedir. Bu tether deki heteroatomların geçici bir süre bağlı olması stereo-kontrole sahip olmayı sağlamaktadır (Şekil 1.5) [15].



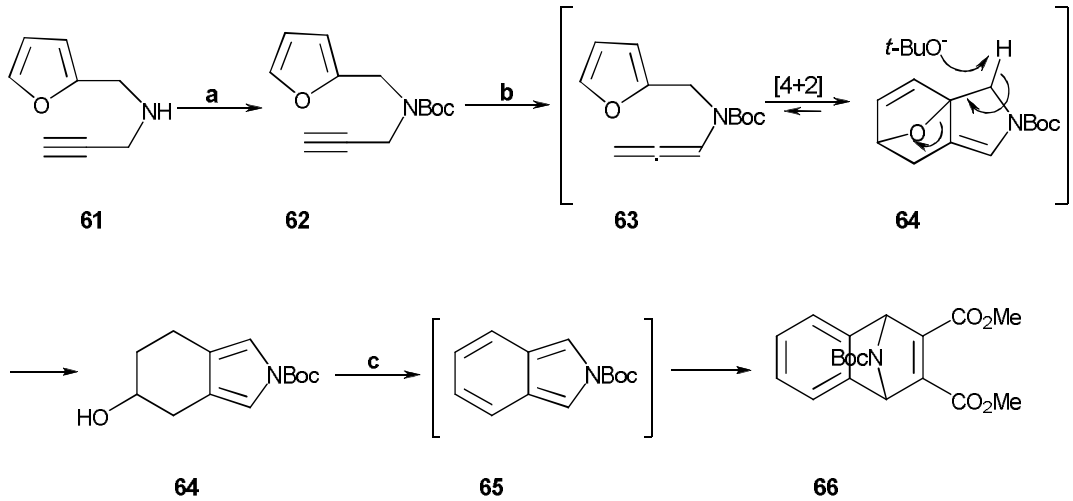
Şekil 1.5. IMDA reaksiyonlarındaki heteroatomlar ve stereokimya

1.4. Furanlı Bileşiklerin İntramoleküler Diels Alder (IMDAF) reaksiyonları Literatürü

Intramoleküler Diels Alder (IMDA) Dean [16] tarafından 1968-1979 yılları arası gözlemleme makale olarak özetlenmiştir. Daha özel ve sadece furanın IMDA reaksiyonlarına ait uzun makale Kappe [17] tarafından 1997 yayımlanmıştır. Yine furanın IMDA reaksiyonları ile ilgili olarak beş ve altı üyeli halkaların sentezi ve

bunların doğal ürün sentezlerinde kullanımlarını gözden geçiren bir makalelerde [18] yayımlanmıştır. 2-Alkenil furanların IMDA halkalaşmaları için halka katılma reaksiyonları ile ilgili review makaleler Dell [19,20] tarafından yayımlanmıştır. Termal ve katalitik furanın IMDA reaksiyonları ile en son makale Zubkov ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır [21].

Tethederde oksijen atomu yerine bir azot atomu kullanılmıştır. **61** BOC grubu ile korunarak **62** bileşiği, *t*-BuOH içinde, 40^0C sıcaklıkta, molekül içi [4+2] siklokatılma reaksiyonu sonucu furan tipi pirol halkası meydana getirmiş **64** ve bileşikteki epoksit halkası ise *t*-BuOK ile açılarak **65** bileşiği elde edilmiştir [22] (Şekil 1.6).

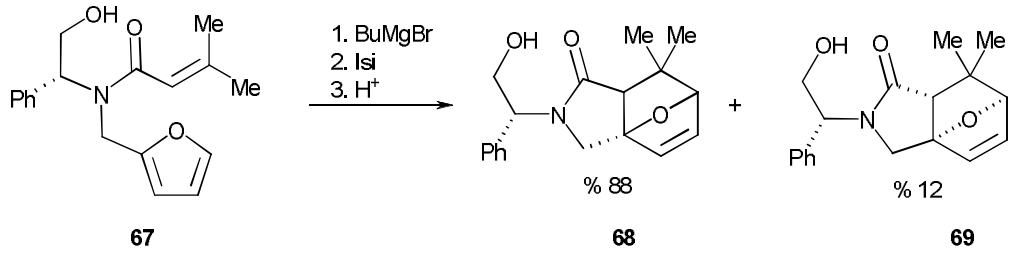


a. $(BOC)_2O$, DMAP (kat.), NEt_3, CH_2Cl_2, ambient, % 92; **b.** *t*-BuOK (5 ek.), BuOH, 40°C, % 63; **c.** PPTS (kat.), $CH(OCH_3)_3$, DMAD, THF, refluks, % 80

Şekil 1.6 Halkalaşmış ürünlerin açılması ile indol türevi bileşiklerin sentezi

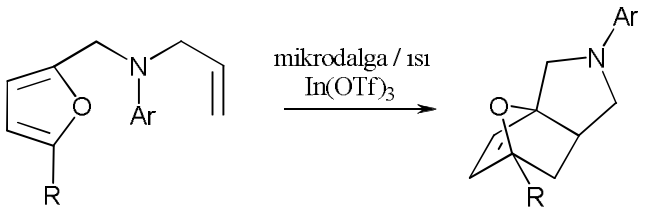
Mukaiyama, koruyucu grup olarak fenil grubunun kullanılmasının halkalaşma reaksiyonuna etkisini araştırmıştır. Fenil grubunun oksijen köprüsü ile anti pozisyonda olduğu halkalaşmada **68**'in veriminin daha yüksek olduğu (%88) *syn* pozisyonda olduğu zamanki halkalaşma ürününün **69** ise veriminin daha düşük olduğunu (%12) gözlemlenmiştir. Bunun sebebi, fenil grubunun sterik etkisinden dolayı dienofilin furan halkasına üstten yaklaşmasıdır. Ayrıca ara basamakta kullanılan bütilmagnezyum bromür ün magnezyumu, alkoldeki oksijen ile karbonil grubunun oksijeni arasında şelat

yapısı oluşturması da ürünün oluşmasında etkilidir. Oluşan yapı stereokontrollü olmasından dolayı oldukça ilginçtir (Şekil 1.7) [23].



Şekil 1.7. Koruyucu grup olarak fenil grubunun kullanılmasının halkalaşma reaksiyonuna etkisi

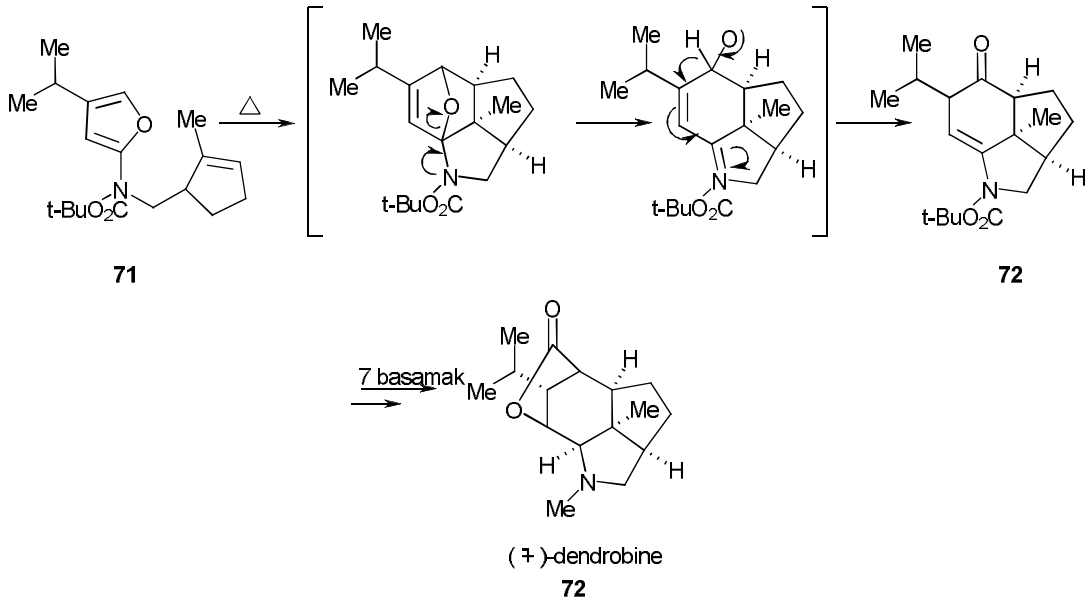
Prajapati ve araştırma grubu, 2000 yılında Indium trifluoromethanesulfonate indium triflatın ($In(OTf)_3$)'ın IMDA reaksiyonunda katalizör olarak kullanılabileceğini bulmuşlar, katalizörün hem sulu hem de organik çözücülerde çözünebileceğini reaksiyon sonunda ise ekstraksiyon ile sulu fazdan tekrar geri kazanılabileceğini keşfetmişlerdir. Yaptıkları çalışmada katalizörün haricinde IMDA 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 [24].



Ar	R	Mikrodalga yöntemi ile reaksiyon zamanı (dak.)	Termal yöntem ile reaksiyon zamanı (dak.)	Erime Nok. (^oC)	Termal ürün (%)	Mikrodalga ürün (%)
C_6H_5	H	8	25	120-121	40	85
C_6H_4Cl-*p*	H	9	30	118-120	45	80
$C_6H_4OCH_3$-*p*	H	9	25	138-139	45	90
$C_6H_4CH_3$-*p*	H	8	30	108-110	45	80
C_6H_4Br-*p*	H	8	25	129-130	40	80
$C_6H_4CH_3$-*p*	NO_2	10	30	162-163	40	80
$C_6H_4CH_3$-*p*	Cl	8	25	149-150	45	80

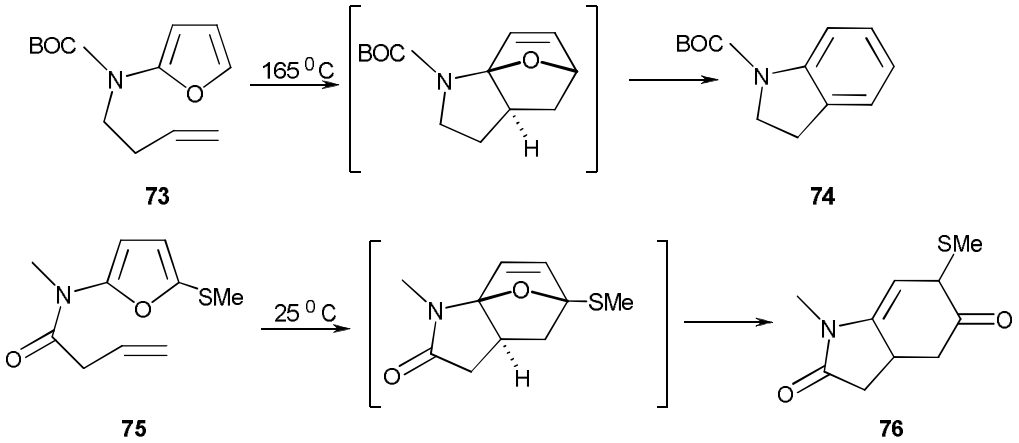
Tablo 1.1. IMDA reaksyonlarında katalizör olarak $In(OTf)_3$ kullanımı

Tetherde alkenil grup bulunan furanil karbamat **71'**in molekül içi Diels-Alder reaksiyonu (IMDAF) üzerine çalışmışlar ve sübstitüe hekzahidroindolinon'ı sentezlemişlerdir. Başlangıçta elde edilen [4+2] halkalı ürün **72**, azot altında Zwitter iyonunun deprotonasyonu ile oksijen halkasının açılması sonucu yeniden düzenlenmiş keton haline gelmiştir. IMDA halkalaşması ürününün stereokimyası başlangıçta tetherdeki alkenil grubunun oksijen köprüsü ile *syn* pozisyonda olması ile açıklanabilir. Elde edilen keton, 7 basamak reaksiyon ile (±)-dendrobin **72'**ye dönüştürülmüştür (Şekil 1.8) [25].



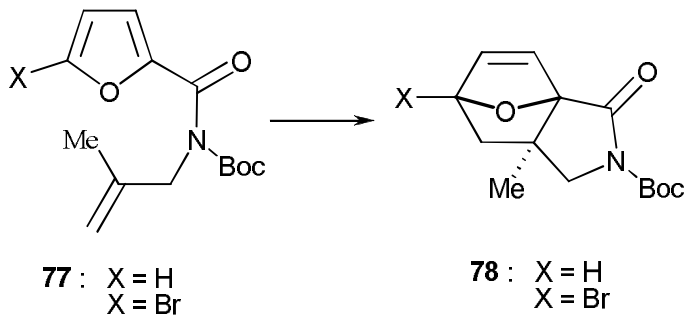
Şekil 1.8. **Furanil karbamat' ların IMDAF reaksiyonları**

Furan çekirdekli öncülerin IMDA reaksiyonlarda kullanılmasına diğer bir örnek olarak; amido furanların **73**, **75** IMDA reaksiyonunun hızını etkileyen faktörleri araştırılmış, sonuçta tethederdeki karbonil bileşiğinin ve C(2)-N bağının, dien ile dienofilin etkileşme oranını arttırdığını ve reaksiyonun daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşebildiğini göstermişlerdir (Şekil 1.9). [26].



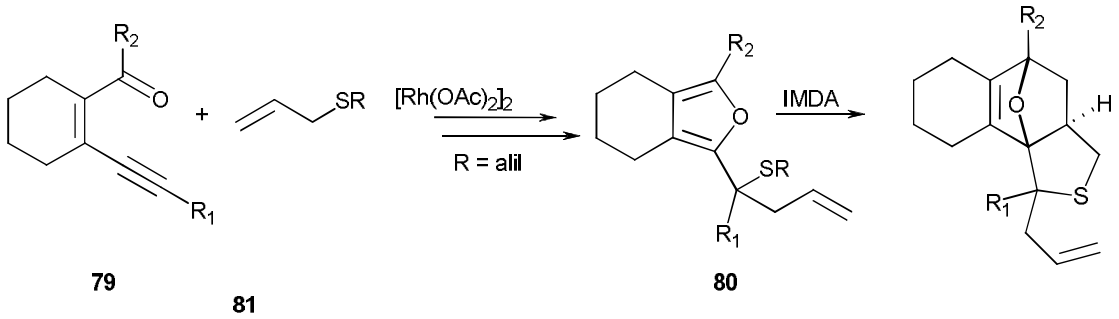
Şekil 1.9. Tethederdeki karbonil grubunun halkalaşma reaksiyonu verimine etkisi.

5-halo sübstitüentli furoil amid bileşiği **77** sübstitüe olmamış furanil bileşiğine göre çok daha hızlı ve %82 gibi yüksek bir verimde, polifonksiyonel oksijen köprülü **78** bileşiğine dönüştürülmüştür. Buradaki halkalaşma reaksiyonları alışılmışın dışında olan mikrodalga metodu kullanılarak yapılmıştır (Şekil 1.10). [27].



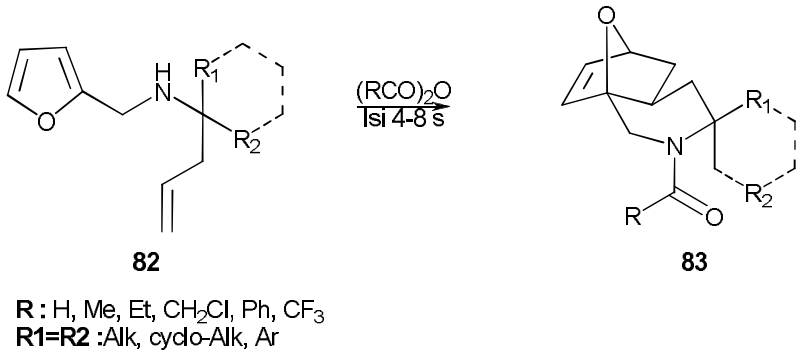
Şekil 1.10**.** 5 pozisyonundaki halojen grubunun halkalaşma reaksiyonuna etkisi

Alilik sülfür ile konjuge ene-in-karbonil bileşiği **79** 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 bileşiğini **81** elde etmişlerdir. Son olarak dialil sülfür bileşiği ile molekül içi Diels-Alder reaksiyonu sonucu heteroatom içerikli polisiklik halka **201'**in sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.11) [28].



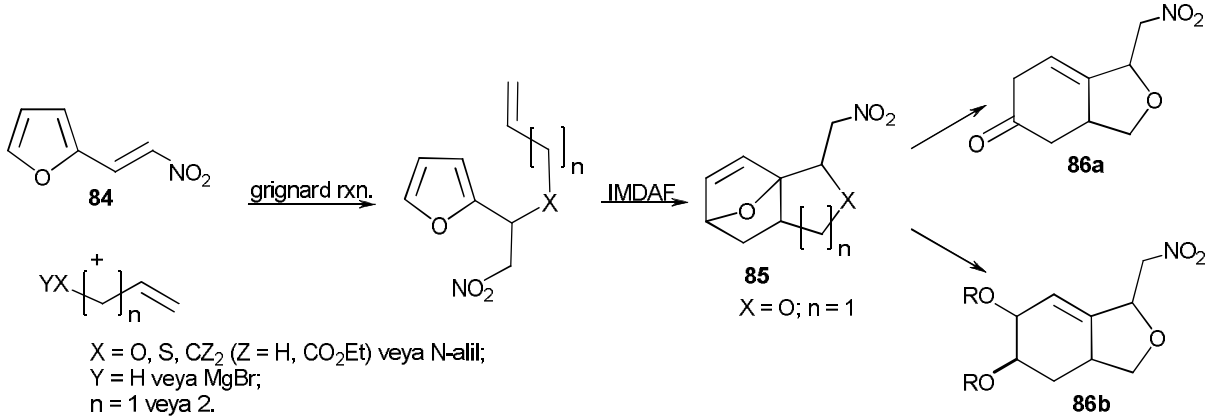
Şekil 1.11. Dialil süfür bileşiğinin IMDA reaksiyonu

4-(N-furfuril)aminobut-1-en **82'**in molekül içi Diels-Alder reaksiyonu üzerine çalışmışlar ve 6,8a-epoksi-1,2,3,4,4a,5,6,8a-oktahidroizokinolin (3-aza-11-oxatricyclo[6.2.1.01,6]undec-9-ene) türevlerinin **83** sentezi için tek basamaklı yeni bir metot geliştirmişlerdir (Şekil I-12) [29].



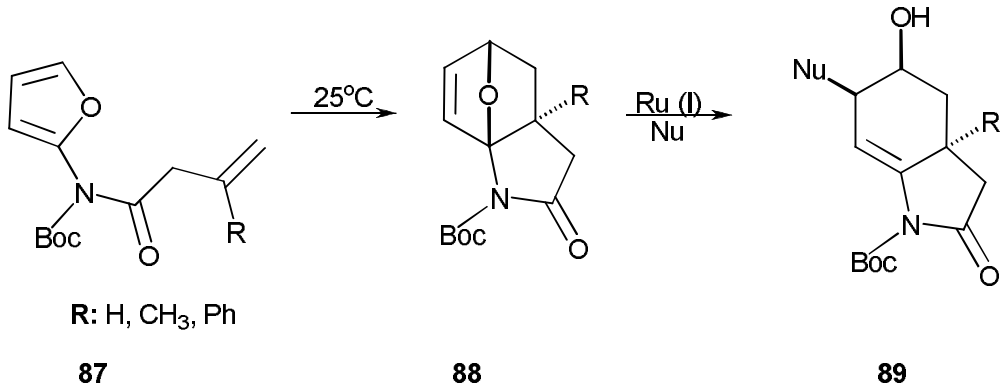
Şekil 1.12. 4-(N-furfuril)aminobut-1-en' in molekül içi Diels-Alder reaksiyonu

Namboothiri ve çalışma grubunun, 2005 yılında furil nitroetilen **84'**ün O-, S-, N- ve C- merkezli doymamış tethere sahip nükleofiller ile 1-4-katılma sonucunda elde edilen furan dienin molekül içi Diels-Alder reaksiyonu üzerine çalışmışlardır. Termal koşullar altında gerçekleşen 1-4-katılma ürününün IMDA reaksiyonu sonucu beş ve altı üyeli bisiklik yapılar **85** elde edilmiş, daha sonra bu üründeki oksijen köprüsü kolayca açılarak **86a, 86b** oksabisiklohepten elde edilmiştir (Şekil 1.13) [30].



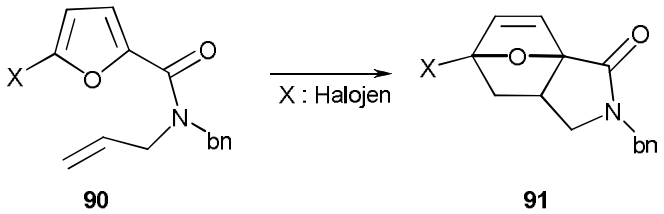
Şekil 1.13. Nitrolu bileşiğin indirgenmesi ve IMDA ürününün BF_3 ile açılması

2-imido sübstitüentli furan bileşiklerinin **87** [4+2] halkalaşma reaksiyonlarını yapmışlardır. Bu reaksiyon sonucu elde ettikleri oksabisiklo ürünlerin 88, Rutenyum (I) katalizörlğünde nükleofilik halka açılması reaksiyonunu denemişlerdir. Halkalaşma ürünleri yapıdaki karbonil grubundan dolayı, oda sıcaklığında ve yüksek verimde gerçekleşmiştir (Şekil 1.14) [31].



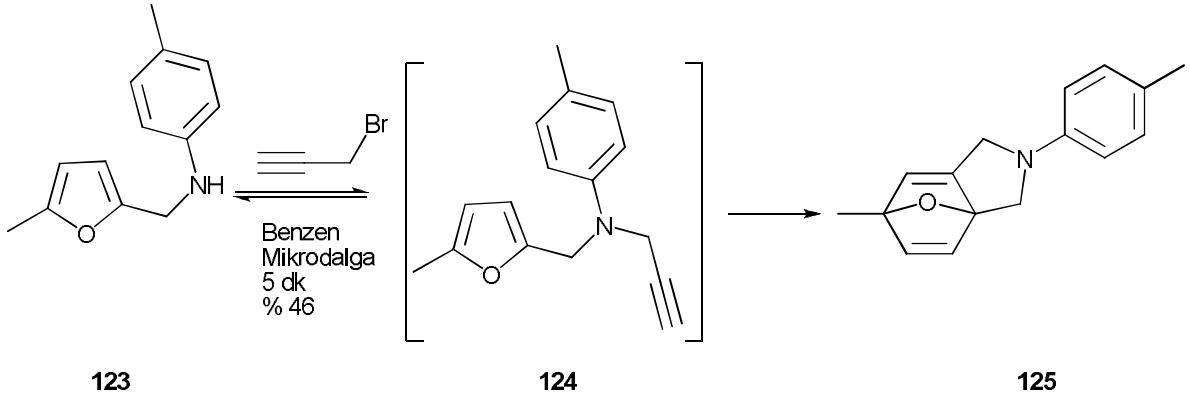
Şekil 1.14. IMDA reaksiyonu ile 5 ve 6 üyeli bisiklik yapıların sentezi

N-sübstitüefuranil amidlerin **90** molekül içi Diels-Alder reaksiyonlarını araştırmışlardır. Reaksiyonlar 80-110°C sıcaklıkta geri soğutucu altında yapılmış ve bu sıcaklıkta, sübstitüe olmuş oksanorboranlar **91** yüksek verimde elde edilmiştir. Çeşitli pozisyonlardan sübstitüe olan furanil amidler, sübstitüe olmayanlara göre daha hızlı ve daha yüksek verimde elde edilmiştir. Genel olarak en yüksek verim, sübstitüentlerin furan halkasına 3 ve 5 pozisyonlarından bağlı olduğu yapılarda elde edilmiştir (Şekil 1.15) [32].



Şekil 1.15. IMDA reaksiyonlarına sübstitüent etkisi

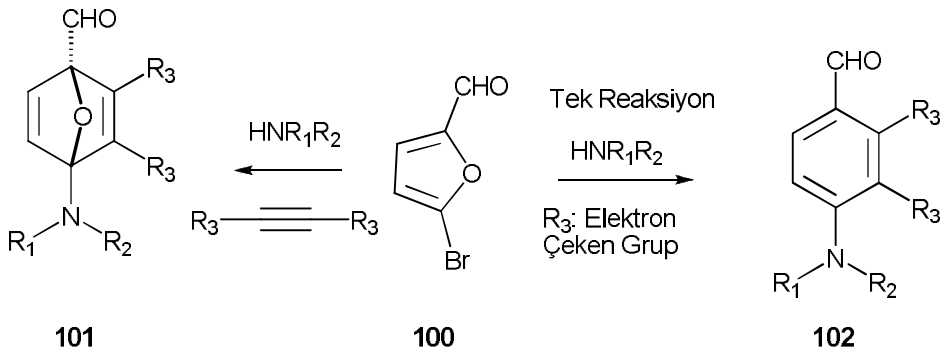
Mikrodalga asistanlığında yapılan aşağıdaki çalışmada sekonder aminle **123** propargil bromür benzen içerisinde 5dk muamele edilerek halkakatılması ürünü olarak **125** i vermektedir. Ara kademede gerçekleşen **124** üçlü bağ ve furan halkasındaki [4+2] halkalaşma gözlenmiştir (Şekil 1.16) [33].



Şekil 1. 16. Mikrodalga yöntemi ile alkilasyon ve IMDA reaksiyonu

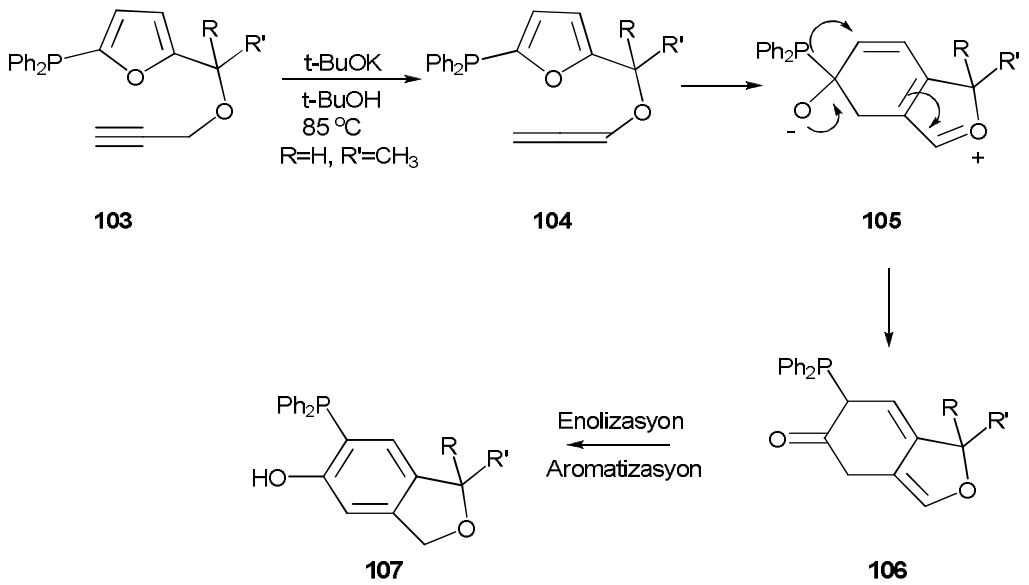
1.5. Son Üç Yılda (2007-2010) Yapılan IMDAF Çalışmaları ile ilgili Seçilmiş Literatür Özeti

Proje başlangıcı olan 2007 sonu ve 2010 yılı arasında bu proje ile ilgili çalışmalar oldukça saygın dergilerde makale olarak yayımlanmıştır ve bunlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir. Fransız grup [34] tarafından yapılan çalışma ultra yüksek Basınç Altında gerçekleştirilebileceği düşünülen reaksiyon içi alternatif özelliktedir. Özellikle 5-bromofurfural **100** bileşiği üçlü bağ içeren dimetilalkynodikarbokilik ester (DMAD) ile reaksiyonundan halkalaşma ürününde bulunan çift bağların **101** olduğu gibi kaldığı, görülmektedir. Eğer üçlü bağ yerine çift bağ ve substituentler elektron çekici gruplar olursa aromatik yapıdaki **102** nolu bileşiği vermektedir (Şekil 1.17).



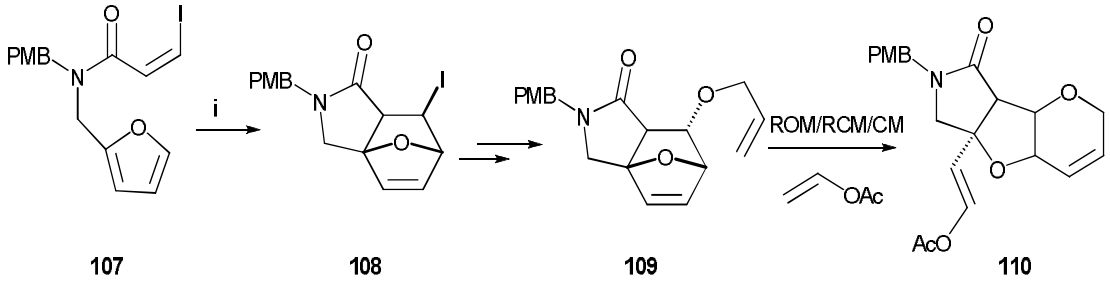
Şekil 1.17. Furanlardan anilinlerin sentezi – tek reaksiyonla aminasyon / Diles Alder halkalaşması

2007 Yılında Taiwanlı araştırmacı grup [35] tarafından yapılan çalışmada 2-difenilfosfin 5-propargiloksimetil **103** bileşikleri ile potasyum t-bütoksit ile yapılan IMDA reaksiyonu yapılmıştır. Ara kademede allen **104** IMDA reaksiyonu vermiş ardından **105** üzerinden yeniden düzenlenme ile konjuge bisikloketonu **106** yı vermiştir. Enolizasyon /aromatizasyon sonucu **107** oluşmaktadır (Şekil 1.18).



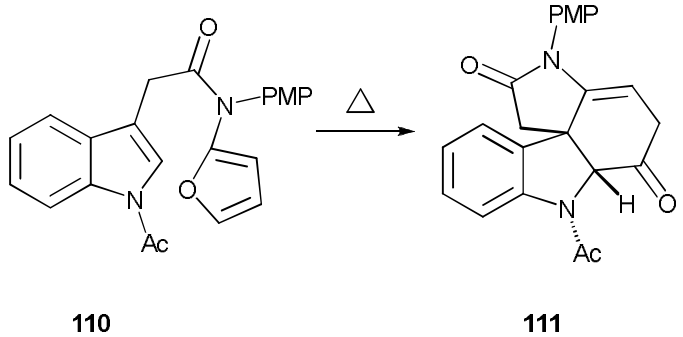
Şekil 1.18. 2-Difenilfosfinlifuranın IMDA reaksiyonu

Oikawa ve araştırma grubunun [36] yaptığı çalışmada ise cis fused heterosikilk yapıların **110** furanın IMDA ürünleri **108** üzerinden sentezlenmesi incelenmiştir. IMDA ürünü iki adımla nükleofilik sübstitüsyonla iyodu hidroksile çevirip sonra alil bromürle muamele sonucu rutenyum ile yapılacak domino tipi metatez reaksiyonu için başlangıç maddesi olan **109** sentezlenmiştir. Vinil asetatlı ortamda yapılan metatez reaksiyonu %88 verimle **110** fuzed trisiklik yapıyı vermiştir. (Şekil 1.19)



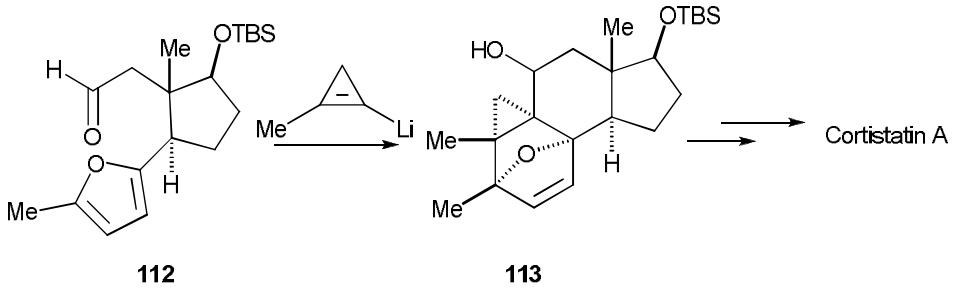
Şekil 1.19. 110 °C, 2 gün, Cis fuzed heterosiklik yapıların IMDA ürününden domino-metathezle sentezi

Padwa nın 2008 de yayımladığı makalesinde alkaloidlerin furanın IMDA reaksiyonlarını kullanarak sentezlenebileceği görülmektedir. İndol halkalı başlangıç maddesi **110** oldukça başarılı bir şekilde furan ile IMDA ürünü versikten sonra oxa köprüsünün alfa azotun yardımı ile açılması sonucu tetrasiklik bir yapı **111** elde edilmiştir.(Şekil 1.20).



Şekil 1.20. Termal IMDA reaksiyonu ile polisiklik alkaloidlerin sentezi

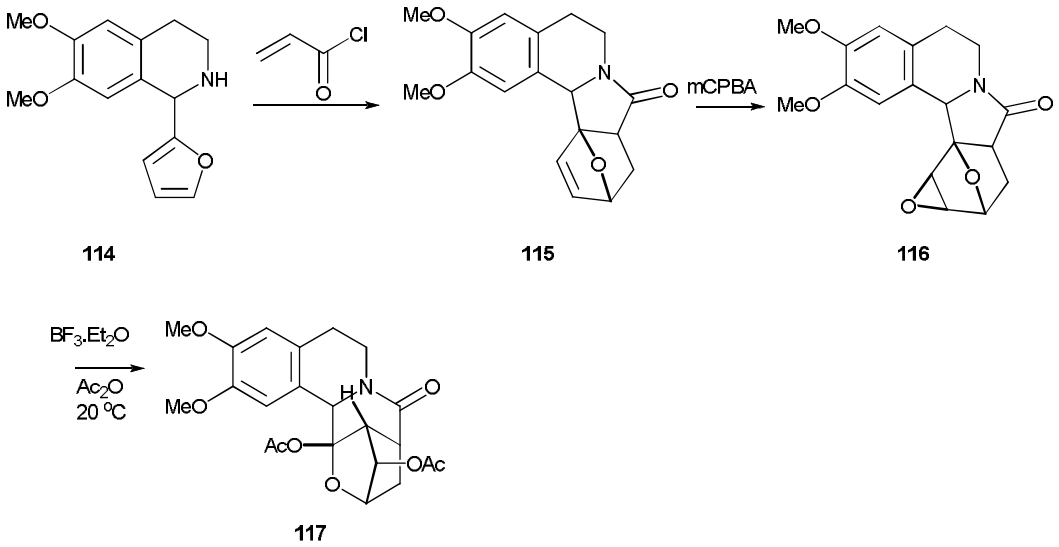
Doğal ürün sentez amaçlı olarak da furanın IMDA reaksiyonu sıkça faydalanılan popüler bir metodoloji olmuştur; intramoleküler olarak siklopropen ile de [4+2] reaksiyonu sonucu oluşan yapı siklokarbinil yeniden düzenlenmesi ile Cortistatin A doğal ürünün BCD halkalarını vermektedir [37] (Şekil 1.21).



Şekil 1.21. Termal IMDA reaksiyonu ile Cortistatin A nın sentezi

Burada IMDA sonucu oluşan ürün **113** daha sonra hidrojenasyon ve siklokarbinil yeniden düzenlenmesi ile *Cortistatin A* yı dönüşmektedir.

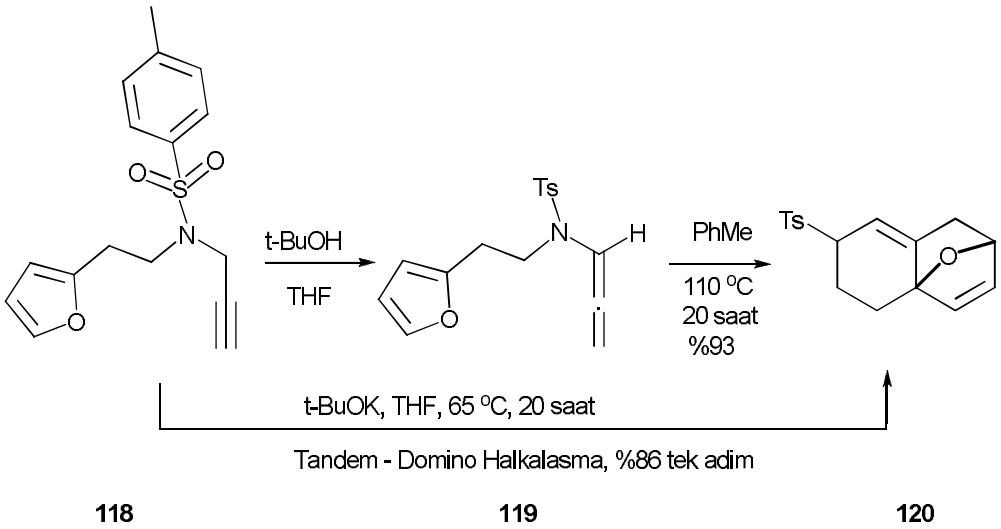
Zubkov ve ekibi tarafından 2009 yılında yayımlanan makalede ise izoindol-izoquinolin alkalodilerin; *Nuevamin, Jamtine, Hirsutin* gibi doğal ürünlerin sentezine yönelik çalışma yapılmıştır (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. İzoindol-izoquinolin alkaloidlerinin sentezinde IMDA ürünü kullanımı

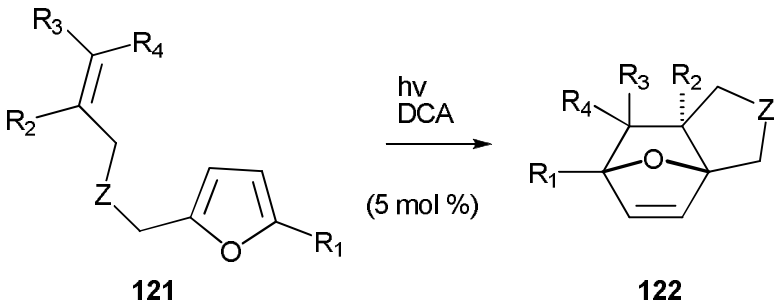
Sekonder amin **114** alfa beta doymamış karbonilli bileşiklerle IMDA ürünü **115** i vermektedir. Öncelikle meydana gelen Michael katılması ardından gerçekleşen IMDA reaksiyonu ürünü daha sonra epoksit haline **116** metakloroperbenzoik asit kullanılarak getiriliyor. **116** Bortriflorür-eterat kompleksi ile asetikanhidrit içerisinde yeniden düzenlenmeye uğrayarak **117** elde edilir. (Şekil 1.20)

Projemizdeki çalışmaya benzer bir çalışma da Hsung [4] tarafından 2009 da yayımlanmıştır; Allenamidlerin **119** termal intramoleküler [4+2] halka-katılmaları incelenmiştir. Herhangi bir metal katalizöre gerek duymadan **120** termal IMDA reaksiyonu ile sentezlenmektedir. Eğer reaksiyon allen formunun ekstraksiyonu ile devam ederse iki adımda gerçekleşen reaksiyon tandem- domino tipinde tek adımda iki adımı gerçekleştirmiş ve direk **120** yi vermiş oluyor.(Şekil 1.23)



Şekil 1.23. Allenamidlerle domino tipi halka-katılması

Son örnek 2010 yılına ait [2] olup projemizin içeriğine oldukça yakın olan çalışma kayda değer olan bir fotosentetik bir çalışma olarak da bahsedilebilir. Furan ve aktive olmamış aklenlerle fotosentetik intramoleküler halkalaşmadır. R gruplarının metil olduğu **121** bileşiği fotolitik olarak halkalaştığı ve Z in dimetildikarboksilat olması "Thorpe-Ingold" etkisi ile halkalaşma ürünü verdiği ifade edilmektedir. (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. Alktive edilmemiş Furanlı Bileşiklerin Fotosentetik intramoleküler halkalaşma reaksiyonu.

R_1	R_2	R_3	R_4	Z	Çözücü- Süre	Verim
H	H	Me	Me	$C(CO_2Me)_2$	Benzen- 3 gün	82
H	H	Me	Me	N-Boc	Benzen-4 gün	38
H	H	H	H	$C(CO_2Me)_2$	Benzen-3 gün	0

Tablo 1.2

Bu örnek gerek daha önceki çalışmalarımızı gerekse projedeki bulgularımızla yakından ilişkilidir. Ancak makalede iddia edildiği üzere reaksiyon fotolitik olma ihtimali düşük çünkü radikalik bir tepkimede Diels-Alder reaksiyonu ancak katyonik radikaller için geçerlidir. **121** nolu bileşikteki Z nin dimetilkarboksilat ve R lerin tamamen hidrojen olması durumunda halkalaşma ürünü **122** elde edilmemiş olması açısından paralellik arz etmektedir. Bir diğer husus Z in N-Boc olma durumunda düşük verim elde edilmesi yine yeterince reaksiyon süresi tanınmamasından kaynaklanmaktadır. Alken grubunun metil ile desteklendiğinde ve Z in dimetildikarksilat durumunda ürünün, **122** nin % 82 verimle elde edilmesi dienin LUMO su ile Dienofilin HOMO su arasında enerji farkının azaldığını dolayısı ile reaksiyonun olabileceği görülmektedir.

2. BÖLÜM
MATERYAL VE METOD

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich' den alınmıştır. Çözücüler reaksiyonlarda saf ve kuru olarak kullanılmıştır. Et_2O ve THF metalik sodyum üzerinden benzofenon katalitik indikatörlüğünde kurutuldu. Hegzan ve PE (40-60^{0}C) distile edilerek kullanılmıştır. DCM ve toluen CaH_2 üzerinden kurutularak kullanılmıştır. Kolon kromotografisi için Merck silica gel 60 (0.040-0.063 mm), (0.063-0.200 mm), ince tabaka kromotografisi Merck silika gel 60 GF_{254} ile yapıldı. Kromotgrafide UV lambası, iyot tankı ve $KMnO_4$ kullanıldı.

2.2. Deneylerde Kullanılan Metodlar

Kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesi, reaksiyona girecek başlangıç maddeleri başta olmak üzere, birçok etkene bağlıdır. Bir reaksiyonun doğru sonuçlanması; hazırlık ve ortam şartlarının doğru ayarlanmasıyla ancak mümkün olabilir. Öncelikli reaksiyonun planlanması, literatür taramasının doğru yapılması ve sonrasında literatüre uygun madde ve malzemelerin seçilmesi ile başlar. Reaksiyonun mekanizması ile olası ürün ve yan ürünlerin başlangıçta değerlendirilmesi de reaksiyon sonucunda elde edilen ürünlerin karakterizasyonunun etkin bir şekilde yapılmasında büyük öneme sahiptir.

Reaksiyonda kullanılacak malzemelerin temizliği ve kimyasal malzemelerin saflığı çok önemlidir. Deneylere başlamadan önce kullanılacak bütün kimyasal maddelerin saflıklarının, erime/kaynama noktaları ya da kırılma indisleri gibi fiziksel sabitleri

literatürlerle karşılaştırılarak kontrol edilmesi, katılar için ise kristallendirme ya da kromotografik yöntemlerle saflaştırılması gerekmektedir.

Reaksiyonlar, özel olarak otoklav ya da basınçlı sistemler gerektirmediği sürece açık sistemlerle gerçekleştirilmeli ve bununla birlikte; ortam şartlarının özellikle havadaki suyun reaksiyon ortamını etkilememesi için kurutma başlıklarının kullanılması hedeflenen reaksiyonun planlanan şekilde gerçekleşmesini sağlar.

Bir reaksiyonda, o reaksiyona uygun ön şartlar yerine getirildikten sonra reaksiyonun başlatılmasının ardından elde edilmesi planlanan ürün doğru parametrelerle birlikte çalışma ile sağlanabilir. Çünkü; bir reaksiyonun gidişinde en önemli parametreler; sıcaklık, süre, konsantrasyon, reaksiyonda kullanılan reaktiflerin özellikleri, katalizör ve çözücünün özellikleridir. Bir reaksiyonda çözücü, sıcaklık, konsantrasyon parametreleri çeşitli denemelerle belirlendikten sonra denemenin hangi zamanda bitirileceği çok önemlidir. Reaksiyon ilerleyişi genellikle ince tabaka kromotografisi yardımıyla kontrol edilerek takip edilir ve reaksiyonda oluşan yeni ürünlerin varlığı ve sürenin belirlenmesi bu yöntemle sağlanır. Ayrıca reaksiyon ortamından alınan örneklerin ^{1}H-NMR veya IR gibi yöntemlerle incelenmesi de reaksiyon süresinin belirlenmesinde yardımcı olur.

Bu çalışmada her bir reaksiyon için literatür taramalarına müteakip doğru reaksiyon koşulları ve mekanizmaları belirlenmeye çalışılmış, defalarca yapılan denemelerle, çözücü, uygun sıcaklık ve gerekli durumlarda katalizör seçimi belirlenmiştir. Uygun çözelti ortamında gerçekleştirilen reaksiyonlar $CaCI_2$ gibi kurutma başlıkları kullanılan geri soğutucu altında karıştırılarak veya aynı zamanda belirlenen sıcaklıkta ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. İnce tabaka kromotografisi yöntemiyle reaksiyon ortamının takip edilmesi ile reaksiyon süresi belirlenmiş, sonrasında da aynı koşul sürelerin tekrarlanabilirliği kontrol edilerek doğru reaksiyon parametreleri elde edilmiştir.

Sentezlenen gerçekleştirilen bu bileşikler, uygun çözücülerle kristallendirilmesi ile saflaştırıldıktan sonra, IR, elementel analiz, Kütle Spektorofotometresi ve NMR spektrofotometreleri kullanılarak yapısal olarak karakterize edildi.

IR spektroskopisi tekniği, temel titreşim frekensları IR bölgede olan organik bileşiklerin fonksiyonel gruplarının belirlenmesi ve yapıları hakkında bazı önbilgileri elde etmede

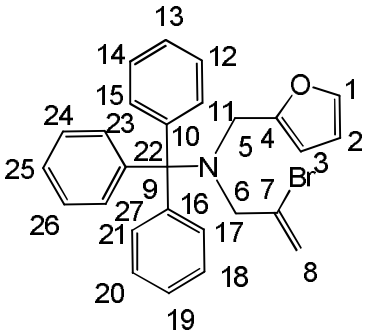
kullanılır. Bazı katı ve sıvı maddelerin IR spektrumları kırılma indisi yüksek bir malzeme içinde ışığın tam yansımasından yararlanılarak elde edilir. Bu uygulamada genellikle talyum bromür/talyum iyodürün bir karışık kristali veya germenyum veya çinko selenür levhalar kullanılır. İncelenecek örnek bu malzeme ile dıştan temas halindedir. Bu olayda ışık ara yüzeyden tam yansırken içinde örnek bulunan tarafa birkaç mm kadar girmekte ve kristale yeniden geri dönüp yoluna devam etmektedir. Işığın örnekle etkileştiği her ara yüzey bölgesinde absorbsiyon olanağı doğmakta ve böylece örneğin infrared spektrumu elde edilmektedir. Bu yönteme iç yansıma spektroskopisi (IRS) veya azalan tam yansıma spektroskopisi (ATR) tekniği ile ele alındı. Elde edilen spektrumlar yardımcı kaynaklar [49] ve IR kolerasyon ile literatür bilgilerin faydalanılarak değerlendirildi.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) ise atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine bağlı bir spektroskopi yöntemidir. Çekirdeklerin 4-900 MHz aralığındaki radyo frekans elektromanyetik ışınların absorbsiyonuyla, dönme enerji seviyelerine uyarılmalarının ölçümüne dayanır. En yaygın kullanılan çekirdekler ^{1}H ve ^{13}C' dür, ancak çoğu başka elementinde bazı izotopları da NMR ile gözlemlenebilir. NMR spektroskopisi incelenen bileşiğin yapısında bulunan atomların türü, manyetik çevreleri ve sayıları hakkında bilgi veren bir yöntemdir. $CDCI_3$ ve DMSO gibi çözücülerde alınan NMR spektrumlarının yorumu, NMR korelasyon tabloları, literatür, kaynak kitaplardan ve bilgisayar programlarından faydalanılarak yapılmıştır [50].

3. BÖLÜM
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

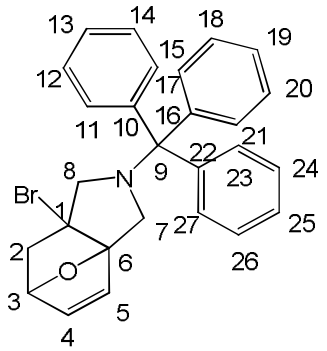
3.1. 2-bromo-N-(furan-2-ylmethyl)-*N*-tritylprop-2-en-1-amine: 3a

İnert ortamda 100 mL'lik çift boyunlu balon içerisine 15 mL DCM eklendi. Üzerine 10 mL DCM içerisinde çözülmüş 2-Bromo-N-(furan-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine (1 g, 4.63 mmol) eklendi. 0°C Sıcaklıkta buz banyosu içinde 10 mL DCM 'de çözülmüş trifenilmetilklorid (1.29 g, 4.5 mmol) damla damla eklendi. Trietilamin (0.45 g, 4,5 mmol)damla damla eklendi ve iki gün boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda % 10' luk NaOH çözeltisi ile sonlandırıldı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı, etilasetat ile (3x15) yıkandı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurtuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz viskoz sıvıdır, **3a** (0.72 g Verim % 34), beyaz toz katıdır **4a** (1.05g, % 50) verimle halkalaşma ürünü elde edilmiştir Mw:[$C_{27}H_{24}NOBr$]=458.



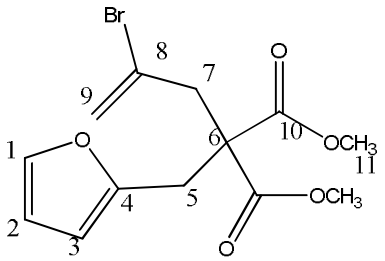
3.2. 5-bromo-3-trityl-10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-ene: 4a

Bu madde koruma reaksiyonu esnasında domino tipi halkalaşma sonucu %50 verimle beyaz katı madde elde edilmiştir.(Alternatif olarak **3a** (1gr) maddesinin toluen içerisinde 4 gün boyunca ısıtılması ile de elde edilebilir ancak verim 0.55g, % 55 verim).



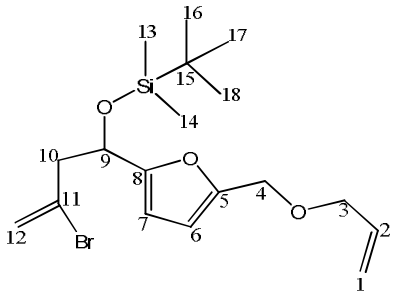
3.3. Dimethyl 2-(2-bromoallyl)-2-(furan-2-ylmethyl)malonate : 8

iki boyunlu 250 mL lik balona; NaH (0,192 g, 8 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 20 mL THF eklenerek 0 ^{o}C ye soğutuldu. Dimethyl 2-(furan-2-ylmethyl)malonate **7** bileşiği (1,7 g, 8 mmol) damla damla ilave edildi. Gaz çıkışı tamamlanıp 15 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 2,3-dibromopropen (0,8 g, 4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından etil asetat ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün açık sarı sıvıdır. (1.4 g Verim % 54), Mw:[$C_{13}H_{15}O_5Br$]=331



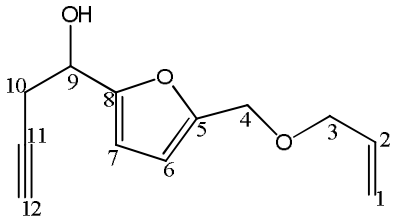
3.4. 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 19

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; DCM (40 mL) içinde çözülmüş imidazol (0,42 g, 6,17mmol) ve TBDMSCl (0,5 g, 3,31 mmol) çözeltisine DMAP (0,18 g, 1,47 mmol) eklendi. Beş dakika karıştıktan sonra 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-en-1-ol **18** (0,88 g, 3,07 mmol) 0 ^{0}C' de damla damla eklendi. Su ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün koyu sarı yağımsı sıvıdır. (0,88 g Verim % 72) Mw:[$C_{18}H_{28}O_3BrSi$]=400.



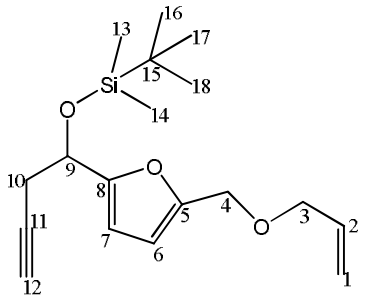
3.5. 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol: 17a

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; THF (20ml), Zn (0,68 g, 10,5 mmol) ve 15 dakika karıştıktan sonra 5-(alloxymethyl)furan-2-carbaldehyde **17** (0,58g, 3,5 mmol) damla damla eklendi. 20-30 dakika karıştıktan sonra 5 ml THF'de çözükmüş propargilbromür (0,83g, 7 mmol) damla damla eklendi ve 1 gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Celite ile süzülüp süzüntü % 10'luk NH_4Cl ile yıkandı ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağımsı sıvıdır. (0,5 g Verim % 69) Mw:[$C_{12}H_{14}O_3$]=206,09.



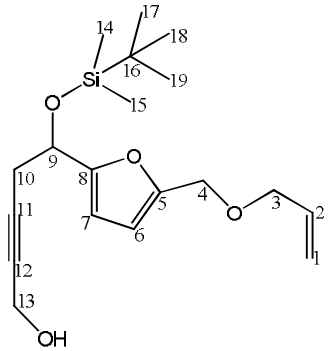
3.6. (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 21

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; DCM (40 mL) içinde çözülmüş imidazol (0,3 g, 4,36mmol) ve TBDMSCl (0,35 g, 2,35 mmol) çözeltisine DMAP (0,18 g, 1,47 mmol) eklendi. Beş dakika karıştıktan sonra 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol **17a** (0,45 g, 2,18 mmol) 0 ^{0}C' de damla damla eklendi. Su ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün koyu sarı yağımsı sıvıdır. (0,5 g Verim %72) Mw:[$C_{18}H_{28}O_3Si$]=320.



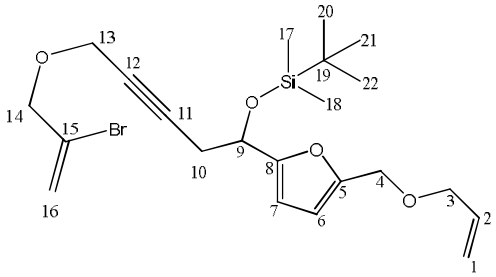
3.7. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol): 22

İnert ortamda üç boyunlu 100 mL balona; THF (50 mL) ve (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane **21** (0,4 g, 1,25 mmol) eklendi. -78 °Cde *n*-BuLi (2M hekzan içinde) (1,25 mmol, 0,63 mL) damla damla ilave edildi 30 dakika karıştıktan sonra sıcaklık -78 C° de 10mL THF de çözülmüş formaldehit (2,35 g, 1,5 mmol) damla damla ilave edildi ve bir gece boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 50 mL Aşırı doygun tuz çözeltisi eklendi ve reaksiyon bu karışımla sonlandırılarak ve 15 dakika karıştırıldı. Karışım, etilasetat (3x100) ile ekstrakte edildi, organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz sıvıdır. (0,22g Verim %50), Mw:[$C_{19}H_{30}O_4Si$]=350,19,



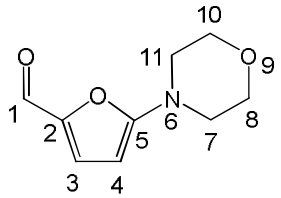
3.8. (1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-5-(2-bromovinyloxy)pent-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 23

İki boyunlu 50 mL lik balona; NaH (0,053 g, 2,22 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 10mL THF eklenerek 0 ^{o}C ye soğutuldu. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol)- **22** bileşiği (0,2 g, 0,57 mmol)10 ml DMF içinde çözülüp damla damla ilave edildi. Gaz çıkışı tamamlanıp 15 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 2,3-dibromopropen 5 ml DMF içinde çözülüp damla damla (0,114 g, 0,57 mmol) ilave edildi.TBAI (0,421g, 1,14 mmol) eklendi.Reaksiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından etil asetat ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün turuncu sıvıdır. (0,16g Verim % 58), Mw:[$C_{22}H_{33}O_4BrSi$]=469.



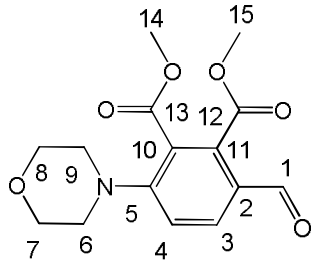
3.9. 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde: 27

İki boyunlu 50 mL lik balona; 20mL saf su eklendi. Üzrine 5-bromo-2-furaldehit (0,4 g, 2,28 mmol) **-26** eklendi. 10 dk karıştıktan sonra trietilamin (0,7 g, 4,56 mmol) damla damla ilave edildi.15 dk karıştıktan sonra morpholin (0,4 g, 4,56 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon 100 ^{o}C'de 20 dk refluxe bırakıldı. Diklorometan (3x10) ile ekstrakte edildi. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün kahverengi kristaldir. (0,36g Verim %86,8), Mw:[$C_9H_{11}NO_3$]=181,07.



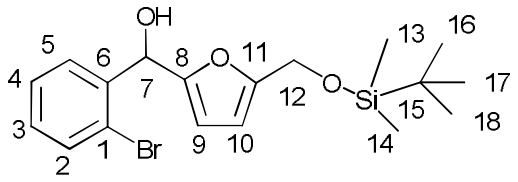
3.10. Dimethyl-1-formyl-4-morpoholino-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate: 29

İki boyunlu 50 mL lik balona; 20mL toluen eklendi. Üzerine 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde (0,25 g, 1,38 mmol) eklendi. 10 dk karıştıktan sonra dimethylacetylendicarboxylate (0,39 g, 2,76 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 100 ^{o}C'de18 saat refluxe bırakıldı. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün kahverengi kristaldir. (0,24g Verim %57,9), Mw:[$C_{15}H_{17}NO_7$]=323,3.



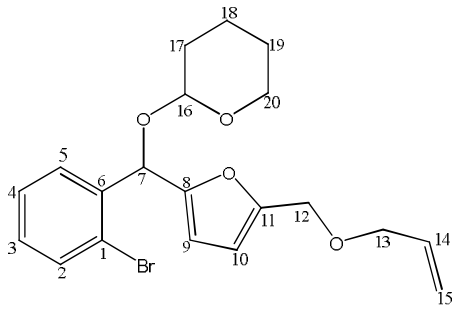
3.11. (2-bromophenyl)(5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)furan-2-yl)methanol: 43

İnert ortamda 3 boyunlu balon içine 30 mL THF ve tert-butil (furan-2-yl-metoksi)dimetilsilan **42** (1 g, 4,72 mmol) eklendi. -78 °Cde n-BuLi (10M hekzan içinde)(3,49 mmol, 0,35 mL) damla damla ilave edildi 45 dakika – 15 ^{o}C karıştıktan sonra 2-bromo-benzaldehit (0,47g, 2,52 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 50 mL Buzlu su içerisine 2-3 mL derişik HCl eklenen çözelti ile reaksiyon sonlandırıldı, dietileter (3x100) ile eksraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı sıvıdır (0,4g Verim % 21). Mw:[$C_{18}H_{25}O_3SiBr$]=397.



3.12. 2-((5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)(2-bromophenyl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran: 46

İki boyunlu 100 mL lik balona; NaH (0,08 g, 3,48 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 5 mL THF eklendi. 5 mL THF içinde çözülmüş (5-((2-bromophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)furan-2-yl)methanol **45** bileşiği (0,85 g, 2,32 mmol) damla damla ilave edildi. 0 ^{o}C ye soğutuldu ve 1saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 3-bromo-1-propen (0,28 g, 2,32 mmol) ilave edildi, 15 dakika sonra 10 ml DMF eklendi.10mL THF içinde çözülmüş TBAI (3,42 g, 9,28 mmol)eklendi reaksiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 30 mL aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından dietileter ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün sarı sıvıdır. (0,87 g Verim % 91), Mw:[$C_{20}H_{23}O_4Br$]=406,07.


18
17
19
16
20
5
6
7
8
4
11
12
3
1
9
10
13
14
2
Br
15

4. BÖLÜM
BULGULAR

4.1. 2-bromo-N-(furan-2-ylmethyl)-*N*-tritylprop-2-en-1-amine: 3a

İnert ortamda 100 mL'lik çift boyunlu balon içerisine 15 mL DCM eklendi. Üzerine 10 mL DCM içerisinde çözülmüş 2-Bromo-N-(furan-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine (1 g, 4.63 mmol) eklendi. 0°C Sıcaklıkta buz banyosu içinde 10 mL DCM 'de çözülmüş trifenilmetilklorid (1.29 g, 4.5 mmol) damla damla eklendi. Trietilamin (0.45 g, 4,5 mmol)damla damla eklendi ve iki gün boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda % 10' luk NaOH çözeltisi ile sonlandırıldı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı, etilasetat ile (3x15) yıkandı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurtuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz viskoz sıvıdır, **3a** (0.72 g Verim % 34), beyaz toz katıdır **4a** (1.05g, % 50) verimle halkalaşma ürünü elde edilmiştir Mw:[$C_{27}H_{24}NOBr$]=458.

İ.t.k. ,(PE:Et_2O) ; (8:2) , Rf: 0,88, υ_{max} (thin film)/cm^{-1} :3049(z , C-H) , 2943 (z , C-H) , 1593(z, C=C) , 1446(o , C-N),705 (k, C-Br); ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI₃*, δ ppm): 7.65 (d, J = 1.62 Hz, 1H,H_1) 7.62-7.58 (m, 6H, H_{12}, H_{14}, H_{18}, H_{20}, H_{24}, H_{26}), 7.49-7.44 (m, 3H, H_{13}, H_{19}, H_{25}), 7.36-7.24 (m, 6H, H_{11}, H_{15}, H_{17}, H_{21}, H_{23}, H_{27}),6.35 (dd, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 1,62 Hz, 1H,H_2), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_3), 6.04 (s, 1H, H_8),5.96(s,1H, H_8), 3.88 (s, 2H, H_5), 3.66 (s, 2H, H_6); ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCI₃*, δ ppm): 142,58(3C, C10,16,22) 136,74 (1C,C1), 135,62 (1C,C_4),129,27 (6C,C12, 14, 18, 20, 24, 26), 127.85 (6C,C11,15,17,21,23,27), 126.49 (3C,C13,19,25), 97.17 (2C,C2,3), 80.45 (1C,C8), 77.7($CDCI_3$),66.68 (1C,C7), 60.73 (1C,C9), 46.77 (1C,C6), 40.05 (1C,C5).

4.2. 5-bromo-3-trityl-10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.0*1,5*]dec-8-ene: 4a

Bu madde koruma reaksiyonu esnasında domino tipi halkalaşma sonucu %50 verimle beyaz katı madde elde edilmiştir.(Alternatif olarak **3a** (1gr) maddesinin toluen içerisinde 4 gün boyunca ısıtılması ile de elde edilebilir ancak verim 0.55g, % 55 verim).

E. n.: 125 – 127 ^{o}Cİ.t.k. ,(PE:Et_2O); (8:2) , Rf:0,45; υ_{max} (thin film)/cm^{-1}: 3003(z,C-H) , 2950(z,C-H), 1585 (z,C=C) ,1479(o,C-N),705(C-Br), ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI₃*, δ ppm): 7.52-7.49 (m, 6H, H_{12}, H_{14}, H_{18}, H_{20}, H_{24}, H_{26}), 7.28-7.19 (m, 6H, H_{11}, H_{15}, H_{17}, H_{21}, H_{23}, $H_{26,}$), 7.12-7.07 (m, 3H,H_{13},H_{19},H_{25}), 6.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H,$H_{5,}$AB), 6.25 (dd, *J1* = 5.2Hz, J2= 3.2 Hz, 1H,H_4,AB), 3.79 (dd, *J1* = 12.0, *J2*= 4.70 Hz, 1H, H_8), 3.57 (dd, *J1* = 10.77, *J2*= 4.70 Hz, 1H,H_8), 2.60 (dd, *J1* = 12.0Hz, *J2*=4.70 Hz, 2H,H_7) 2.25-2.11 (m, 1H,H_2,AB), 1.58 (dd, *J1* = 12.0Hz, *J1*= 4.83 Hz, 1H,H_2,*AB*). ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCI₃*, δ ppm): 142,57 (3C,C10,16,22), 136,73 (1C,C5), 135,62 (1C,C4), 129,58 (6C,C12,14, 18, 20, 24, 26), 127.85 (6C,C11,15,17,21,23,27), 126.49 (3C,13,15,25), 97.16 (q,1C,C6), 80.45 (q,1C,C9), 77.7-77.1($CDCI_3$), 74.67 (1C,C3), 66.68 (q,1C,C1), 60.71 (1C,C8), 46.75 (1C,C7), 40.04 (1C,C2).

4.3. Dimethyl 2-(2-bromoallyl)-2-(furan-2-ylmethyl)malonate : 8

İki boyunlu 250 mL lik balona; NaH (0,192 g, 8 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 20 mL THF eklenerek 0 ^{o}C ye soğutuldu. Dimethyl 2-(furan-2-ylmethyl)malonate **7** bileşiği (1,7 g, 8 mmol) damla damla ilave edildi. Gaz çıkışı tamamlanıp 15 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 2,3-dibromopropen (0,8 g, 4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından etil asetat ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün açık sarı sıvıdır. (1.4 g Verim % 54), Mw:[$C_{13}H_{15}O_5Br$]=331.

İ.t.k.,(PE:Et_2O;(8:2)),R_f:0.74 , υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 2923(o, C-H), 1737(k, C-O), 2950(z, C-H),731 (k, C-Br); ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl₃*, δ ppm): 7.20 (d, *J*=1,6 Hz,1H,H_1), 6.16 (dd, J_1=3,0 Hz, J_2=1,62 Hz 1H,H_2), 5.96 (d, *J* = 3,0 Hz,1H,H_3), 5.6 (d, J 1.4Hz, 1H, H9a), 5.4(d, J 1.4Hz, 1h, H9b), 3.67 (s, 6H,H_8,H_{10}), 3.30(s, 2H, H7), 3.15(d, J 7.6Hz,1H, H5a), 2.91(d, J 7.6 Hz, 1H H5b).

4.4. 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 19

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; DCM (40 mL) içinde çözülmüş imidazol (0,42 g, 6,17mmol) ve TBDMSCl (0,5 g, 3,31 mmol) çözeltisine DMAP (0,18 g, 1,47 mmol) eklendi. Beş dakika karıştıktan sonra 1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-3-bromobut-3-en-1-ol **18** (0,88 g, 3,07 mmol) 0 ^{0}C' de damla damla eklendi. Su ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün koyu sarı yağımsı sıvıdır. (0,88 g Verim % 72) Mw:[$C_{18}H_{28}O_3BrSi$]=400.

İ.t.k.,(Hekzan:Etilasetat;(8:2)),R_f: 0,80. υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 2987(k, C-H), 2922(k, C-H), 1661 (k, C=C), 1277(k, CH_3-Si), 1248(k, C-O), 1123(k, Si-O), 806 (k, C-Si),750 (k, C-Br). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl₃*)δ ppm 6.29 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_7), 6.22 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_6),6,02-5,90 (m,1H,H_2), 5,68 (d,1H,$H_{12,}$ *J* 1.61 Hz,AB), 5,50 (d,1H,$H_{12,}$ *J* 1.61 Hz,AB), 5,36-5,32 (m,1H,H_1), 5,27-5,24 (m,1H,H_1), 4,99 (d, *J* 3,17 Hz, 1H,H_9) 4,50-4,46 (m, 2H,H_4), 4.06-4,04 (m, 2H, H_3),3,00-2.94 (m,1H, H_{10}), 2,88-2.83 (m,1H, H_{10}),0,93-0,91 (m, 9H,$H_{16,17,18}$), 0,14-0,00 (m, 6H,$H_{13,14}$); ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCl₃*) δ ppm 134,9 (1C, C_{11}),124,8 (1C,C_{12}), 161,1 (q,1C,C_8), 156 (q,1C,C_5), 139,5(1C,C_2), 122.5 (1C,C_1), 114,9 (1C,C_7), 112(1C,C_6) , 77($CDCl_3$),71,3 (1C,C_4), 68.9(1C,C_3), 54(1C,C_{10}), 75,7 (1C,C_9),36,5 (1C,C_{15}), 31,9-30,8 (3 C, $C_{16,17,18}$), 0,16-0,001 (2 C, $C_{13,14}$).

4.5. 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol: 17a

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; THF (20ml), Zn (0,68 g, 10,5 mmol) ve 15 dakika karıştıktan sonra 5-(alloxymethyl)furan-2-carbaldehyde **17** (0,58g, 3,5 mmol) damla damla eklendi. 20-30 dakika karıştıktan sonra 5 ml THF'de çözükmüş propargilbromür (0,83g, 7 mmol) damla damla eklendi ve 1 gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Celite ile süzülüp süzüntü % 10'luk NH_4Cl ile yıkandı ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı yağımsı sıvıdır. (0,5 g Verim % 69) Mw:[$C_{12}H_{14}O_3$]=206,09.

İ.t.k.,(Hekzan:Etilasetat;(8:2)),R_f: 0,47.; υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 3409 (k, O-H),3291 (k, C-H), 3077(k, C-H), 2915(k, C-H),2126 (z,C-C), 1653 (k, C=C), 1263(k, C-O). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl₃*) δ ppm 6.28 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_7), 6.27 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_6),5,96-5,86 (m,1H,H_2), 5,31-5,26 (m,1H,H_1), 5,22-5,19 (m,1H,H_1), 4,94 (d, *J* 3,17 Hz, 1H,H_9), 4,46-4,44 (m,2H,H_4) 4,02-4,002 (m, 2H,H_3), 3,62(d, *J* 3.17 Hz,1H, -OH), 2,78-2,76 (m,1H, H_{10}), 2,75-2,73 (m, 1H,H_{10}), 2,58 (s, 1H, H_{12}). ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCl₃*) δppm 134,55 (1C, C_2),117,87 (1C,C_1), 155,19 (q,1C,C_8), 151,71 (q,1C,C_5), 110,3 (1C,C_7), 107,5(1C,C_6) , 92,33 (q, 1C,C_{11}) 80,1 (1C,C_9) 77($CDCl_3$),71,23 (1C,C_{12}), 71.37(1C,C_4), 64.1(1C,C_3), 26,27(1C,C_{10}).

4.6. (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 21

İnert ortamda iki boyunlu 100 mL balona; DCM (40 mL) içinde çözülmüş imidazol (0,3 g, 4,36mmol) ve TBDMSCl (0,35 g, 2,35 mmol) çözeltisine DMAP (0,18 g, 1,47 mmol) eklendi. Beş dakika karıştıktan sonra 1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-yn-1-ol **17a** (0,45 g, 2,18 mmol) 0 ^{0}C' de damla damla eklendi. Su ve Et_2O (3 x15 mL) ile yıkandı. Aşırı doygun NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü

uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün koyu sarı yağımsı sıvıdır. (0,5 g Verim %72) Mw:[$C_{18}H_{28}O_3Si$]=320.

İ.t.k.,(Hekzan:Etilasetat;(8:2)),R_f: 0,83.υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 3292 (k, C-H), 3076(k, C-H), 2938(k, C-H),2118 (z,C-C), 1654 (k, C=C), 1275(k, CH_3-Si), 1263(k, C-O), 1093(k, Si-O), 843 (k, C-Si). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI₃*) δ ppm 6.24 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_7), 6.21 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_6),5,94-5,87 (m,1H,H_2), 5,31-5,26 (m,1H,H_1), 5,21-5,18 (m,1H,H_1), 4,84 (d, *J* 3,17 Hz, 1H,H_9), 4,45-4,44 (m,2H,H_4) 4,01-3,98 (m, 2H,H_3), 3,62(d, *J* 3.17 Hz,1H, -OH), 2,70-2,68 (m,1H, H_{10}), 2,67-2,65 (m, 1H,H_{10}), 2,55 (s, 1H, H_{12}), 0,91-0,88 (m, 9H,$H_{16,17,18}$), 0,10-0,00 (m, 6H,$H_{13,14}$); ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCI₃*) δ ppm 139,4 (1C, C_2),122,4 (1C,C_1), 160,9 (q,1C,C_8), 155,9 (q,1C,C_5), 114,9 (1C,C_7), 111,9(1C,C_6) , 97,8 (q,1C,C_{11}) 82,1 (1C,C_9) 77($CDCl_3$),75,7 (1C,C_{12}), 72.4(1C,C_4), 68.8(1C,C_3), 32,28(1C,C_{10}), 30,7 (1C,C_{15}), 24,9-23,1 (3 C, $C_{16,17,18}$), 0,081-0,003 (2 C, $C_{13,14}$).

4.7. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol): 22

İnert ortamda üç boyunlu 100 mL balona; THF (50 mL) ve (1-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)but-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane **21** (0,4 g, 1,25 mmol) eklendi. -78 °Cde *n*-BuLi (2M hekzan içinde) (1,25 mmol, 0,63 mL) damla damla ilave edildi 30 dakika karıştıktan sonra sıcaklık -78 C° de 10mL THF de çözülmüş formaldehit (2,35 g, 1,5 mmol) damla damla ilave edildi ve bir gece boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 50 mL Aşırı doygun tuz çözeltisi eklendi ve reaksiyon bu karışımla sonlandırılarak ve 15 dakika karıştırıldı. Karışım, etilasetat (3x100) ile ekstrakte edildi, organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün renksiz sıvıdır. (0,22g Verim %50), Mw:[$C_{19}H_{30}O_4Si$]=350,19.

İ.t.k., (Hekzan:Etilasetat;(8:2)),R_f: 0,28. υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 3405 (k,O-H), 3295 (k, C-H), 3073(k, C-H), 2926(k, C-H),2131 (z,C-C), 1635 (k, C=C), 1265(k, CH_3-Si), 1095(k, Si-O), 848 (k, C-Si). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI₃*) δ ppm 6.25 (d,

J 3.18 Hz, 1H,H_7), 6.24 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_6),5,96-5,86 (m,1H,H_2), 5,31-5,26 (m,1H,H_1), 5,22-5,19 (m,1H,H_1), 4,83 (d, *J* 3,17 Hz, 1H,H_9), 4,43-4,42 (m,2H,H_4), 4,19-4,17 (m,2H,H_{13}), 4,02-4,00 (m, 2H,H_3), 3,48(d, *J* 3.17 Hz,1H, -OH), 2,72-2,70 (m,1H, H_{10}), 2,69-2,67 (m, 1H,H_{10}), 0,89-0,87 (m, 9H,$H_{16,17,18}$), 0,097-0,002 (m, 6H,$H_{13,14}$); ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCI₃*) δ ppm 139,4 (1C, C_2),122,4 (1C,C_1), 160,9 (q,1C,C_8), 155,9 (q,1C,C_5), 114,9 (1C,C_7), 111,9(1C,C_6) , 97,8 (q,1C,C_{11}) 82,1 (1C,C_9) 77($CDCl_3$),75,7 (1C,C_{12}), 72.4 (1C,C_4), 68.8(1C,C_3), 32,28(1C,C_{10}), 30,7 (1C,C_{15}), 24,9-23,1 (3 C, $C_{16,17,18}$), 0,081-0,003 (2 C, $C_{13,14}$).

4.8. (1-(5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)-5-(2-bromovinyloxy)pent-3-ynyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane: 23

İki boyunlu 50 mL lik balona; NaH (0,053 g, 2,22 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 10mL THF eklenerek 0 ^{o}C ye soğutuldu. 5-(5-(alloxymethyl)furan-2-yl)-5-(tert-butyldimethyl)silyloxy)pent-2-yn-1-ol)- **22** bileşiği (0,2 g, 0,57 mmol)10 ml DMF içinde çözülüp damla damla ilave edildi. Gaz çıkışı tamamlanıp 15 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 2,3-dibromopropen 5 ml DMF içinde çözülüp damla damla (0,114 g, 0,57 mmol) ilave edildi.TBAI (0,421g, 1,14 mmol) eklendi.Reaksiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından etil asetat ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün turuncu sıvıdır. (0,16g Verim % 58), Mw:[$C_{22}H_{33}O_4BrSi$]=469.

İ.t.k.,(Hekzan:EtOAc;(8:2)),R_f: 0,7, ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI₃*)δ ppm 6.25 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_7), 6.20 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_6),5,97-5,85 (m,1H,H_2), 5,32-5,27 (m,1H,H_1), 5,22-5,18 (m,1H,H_1), 4,83 (d, *J* 3,17 Hz, 1H,H_9), 4,44-4,42 (m,2H,H_4), 4,35-4,33 (m, 2H, H_{14}), 4,22-4,18 (m,2H,H_{13}) 4,01-3,97 (m, 2H,H_3), 2,85-2,83 (m,1H, H_{10}), 2,73-2,71 (m, 1H,H_{10}), 0,92-0,89 (m, 9H,$H_{20,21,22}$), 0,102-0,078 (m, 6H,$H_{17,18}$), 4,32 (d,1H,$H_{16,}$ *J* 1.61 Hz), 3,85 (d,1H,$H_{16,}$ *J* 1.61 Hz).

4.9. 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde: 27

İki boyunlu 50 mL lik balona; 20mL saf su eklendi. Üzrine 5-bromo-2-furaldehit (0,4 g, 2,28 mmol) **-26** eklendi. 10 dk karıştıktan sonra trietilamin (0,7 g, 4,56 mmol) damla damla ilave edildi.15 dk karıştıktan sonra morpholin (0,4 g, 4,56 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon 100 ^{o}C'de 20 dk refluxe bırakıldı. Diklorometan (3x10) ile ekstrakte edildi. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün kahverengi kristaldir. (0,36g Verim %86,8), Mw:[$C_9H_{11}NO_3$]=181,07.

İ.t.k.,(Hekzan:Etilasetat;(8:2)),R_f: 0,20. υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 2963(k, C-H), 2919(k, C-H), 2855(k, C-H), 1649(k, C=O), 1268(k, C-O), 1034(k, C-N); ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI$_3$*, δ ppm): 9,06 (s, 1H,H_{11}), 7.59 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_3), 7,19 (d, *J* 3.18 Hz, 1H,H_4), 3,79-3,76 (m,4H, H_8,H_{10}), 3,41-3,37 (m,4H, H_7,H_{11}).
m/e(70eV, EI): 180(M^+, %100), 151(M^+-OCH3, %10), 123(M^+-(2OCH3), %65).

4.10. Dimethyl-1-formyl-4-morpoholino-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate: 29

İki boyunlu 50 mL lik balona; 20mL toluen eklendi. Üzerine 5-morpholinofuran-2-carbaldeyde (0,25 g, 1,38 mmol) eklendi. 10 dk karıştıktan sonra dimethylacetylendicarboxylate (0,39 g, 2,76 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 100 ^{o}C'de18 saat refluxe bırakıldı. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün kahverengi kristaldir. (0,24g Verim %57,9), Mw:[$C_{15}H_{17}NO_7$]=323,3.

İ.t.k.,(Hekzan:EtOAc);(8:2)),R_f: 0,10 ; υ_{max}(thin film)/cm^{-1}: 2960(k, C-H), 2857(k, C-H), 1734(k, C=O), 1655(k, C=O), 1268(k, C-O), 1038(k, C-N). ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI$_3$*, δ ppm): 10.9(s, 1H, H1), 7.43(d, J 8.8Hz Hz, 1H, H3), 7.02(d, J 8.8 Hz, 1H, H4), 3.88 ve 3.73(s, 6H, H14-H15), 3.14(t, J 5.2Hz, 4H, H7-8), 3.12(t, J 5.2 Hz, 4H, H6-9). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 190(CH=O), 170.3(C=O), 168(C=O),

159(C5), 134(C3), 131(C11), 129(C2), 119(2C, C4-C10), 68(2C, C8-C7), 66.1(2C, C6-C9), 53,2(OCH_3), 52.4(OCH_3).

4.11. (2-bromophenyl)(5-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)furan-2-yl)methanol: 43

İnert ortamda 3 boyunlu balon içine 30 mL THF ve tert-butil (furan-2-yl-metoksi)dimetilsilan **42** (1 g, 4,72 mmol) eklendi. -78 °Cde n-BuLi (10M hekzan içinde)(3,49 mmol, 0,35 mL) damla damla ilave edildi 45 dakika – 15 ^{o}C karıştıktan sonra 2-bromo-benzaldehit (0,47g, 2,52 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 50 mL Buzlu su içerisine 2-3 mL derişik HCl eklenen çözelti ile reaksiyon sonlandırıldı, dietileter (3x100) ile eksraksiyon yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve geri soğutucu altında çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Ürün sarı sıvıdır (0,4g Verim % 21). Mw:[$C_{18}H_{25}O_3SiBr$]=397.

İ.t.k.,(PE:Et_2O;(8:2)),R_f: 0,55; ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI$_3$*, δ ppm): 7.49 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H,H_2), 7.36 (dd, J_1 = 7.77 Hz, J_2 =1.74 Hz, 1H,H_4), 7.21 (dd, J_1 7.77 Hz, J_2 =1.74 Hz, 1H,H_3), 7.13 (d, *J* 7.77 Hz, 1H,H_5), 6.10 (d, *J* 3.21 Hz, 1H,H_7), 5.97 (d, *J* 3.21 Hz, 1H,H_9), 5.09 (d, *J* = 3.21 Hz, 1H,H_{10}), 4.56 (d, *J* = 3.21 Hz, 1H,-OH), 4.07 (s, 2H,H_{12}), 0.89-0.84 (m, 9H,H_{16},H_{17},H_{18}), 0.05-0.01 (m, 6H,H_{13},H_{14}).

4.12. 2-((5-(allyloxymethyl)furan-2-yl)(2-bromophenyl)methoxy)tetrahydro-2H-pyran: 46

İki boyunlu 100 mL lik balona; NaH (0,08 g, 3,48 mmol) bir kaç kez petrol-eteri ile yıkandıktan sonra 5 mL THF eklendi. 5 mL THF içinde çözülmüş (5-((2-bromophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)furan-2-yl)methanol **45** bileşiği (0,85 g, 2,32 mmol) damla damla ilave edildi. 0 ^{o}C ye soğutuldu ve 1saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 3-bromo-1-propen (0,28 g, 2,32 mmol) ilave edildi, 15 dakika sonra 10 ml DMF eklendi.10mL THF içinde çözülmüş TBAI (3,42 g, 9,28 mmol)eklendi reaksiyon gece boyunca oda

sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 30 mL aşırı doygun tuz çözeltisi ve ardından dietileter ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz alındı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü geri soğutucu altında uçuruldu kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürün sarı sıvıdır. (0,87 g Verim % 91), Mw:[$C_{20}H_{23}O_4Br$]=406,07.

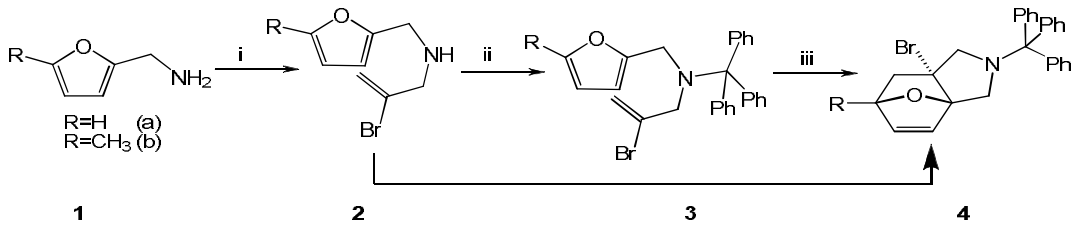
İ.t.k.,(PE:Et_2O;(8:2)),R_f: 0,46, ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCI$_3$*,) δ ppm 7.56 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H,H_2), 7.41 (dd, J_1 = 7.77 Hz, J_2 =1.74 Hz 1H,H_4),7.32 (dd, J_1 7.77 Hz, J_2 1.74 Hz 1H,H_3), 7.21 (d, *J* 7.77, Hz, 1H, H_5) , 6.13 (d, *J* 3.21 Hz, 1H,H_9), 6.03 (d, *J* 3.21 Hz, 1H,H_{10}), 5.82-5.79 (m,1H,H_{14}), 5.76 (s, 1H,H_7),5.14-5.12 (m,1H,H_{15}),5.10-5.05 (m,1H,H_{15}), 4.80 (t, *J* 2.50 Hz, 1H, H16) ,4.34-4.21 (m, 2H,H_{12}), 4.02-3.87(m, 2H,H_{13}), 3.64-3.50 (m, 2H, H_{20}) 1.82-1.65 (m, 2H,H_{17}), 1.63-1.51 (m, 2H,H_{18}), 1.50-1.32 (m, 2H,H_{19}), ^{13}C NMR (101 MHz, *CDCI$_3$*)δ ppm: 153,98 (q,1C,C8), 152,45 (q, 1C,C11), 139.28 (1C,C14), 138.58 (1C,C2), 134.73 (q,1C,C1), 132.97 (q,1C,C6), 132.64 (1C,C3), 129.59 (1C,C4), 129.21(1C.C5) ,122.71 (1C.C15), 117.44 (1C,C8) ,110.05 (1C,C16), 96.17 (1C,C16), 78.23(1C,C7), 75.16 (1C,C13), 71.17 (1C,C12), 62.01 (1C,C20), 30.58 (1C,C17),25.68 (1C,C19), 22.98 (1C,C18).

5. BÖLÜM
SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Domino reaksiyonu aynı koşullar altında yeni bir reaktant veya katalizör eklemeden iki veya daha fazla bağ oluşumunu (Genellikle C-C bağları)içeren bir işlemdir ve ardışık – birbirini takip eden reaksiyonlar birinin oluşumunun sonucu diğerine dönüşümü şeklindedir [38].

5.1. IMDA Halkalşma Ürünü 4'ün Sentezi

Proje çalışmasında öncelikle intramoleküler Diels-Alder (IMDA) reaksiyonlarında model çalışmalarla termal IMDA halkalaşma eğilimleri araştırılmıştır. IMDA reaksiyonunda "Bulky" - *büyük sterik koruyucu grup* etkisini azami ölçüde kullanmak amaçlanmıştır. Bu amaçla, daha önceki araştırmalarda kullanılan t-bütoksikaroksilat (BOC) grubu yerine trifenil grubu kullanılmıştır. **1** Nolu furfuril aminin alkilasyon işlemi, yumuşak bir baz kullanılarak furfurilaminin 2,3-dibromopropen ile geri soğutucu altında kaynatılmasıyla bileşik **2** sentezlendi. **2** Bileşiği trifenilmetil klorür ve trietil aminle muamele ederek IMDA reaksiyonu için prekürsor – halkalaşma başlangıcı madde, **3** sentezlenmiştir. (Şekil 5.1)

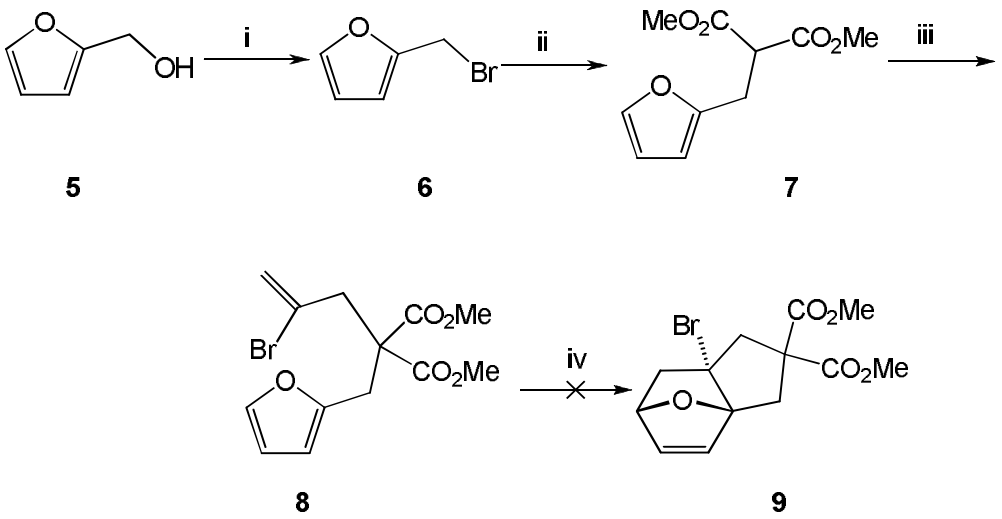


Şekil 5.1. 2,3-dibromopropen, K_2CO_3, THF, gsak, 48h, %75; ii. DCM, Ph_3CCl, Et_3N, 48 saat,0^oC % 50; iii.110 ^oC, Toluen, 4 gün, % 55.

110 ^{o}C de Toluen içerisinde ısıtılan **3** termal IMDA reaksiyonu ile "fused" - *yapışık* **4** nolu bisiklik bileşiği toluen içerisinde bağımsız bir reaksiyonla %44 verimle sentezlenmiştir. Ancak koruyucu grubun takılma reaksiyonun gözlenen düşük verim araştırıldığında **2** zannedilen bileşiğin aslında diklorometan içerisinde IMDA halkalaşma ürünü olduğu spektroskopik olarak analiz edilerek aydınlatılmıştır.

5.2. IMDA reaksiyonlarında Thorpe – Ingold Etkisi

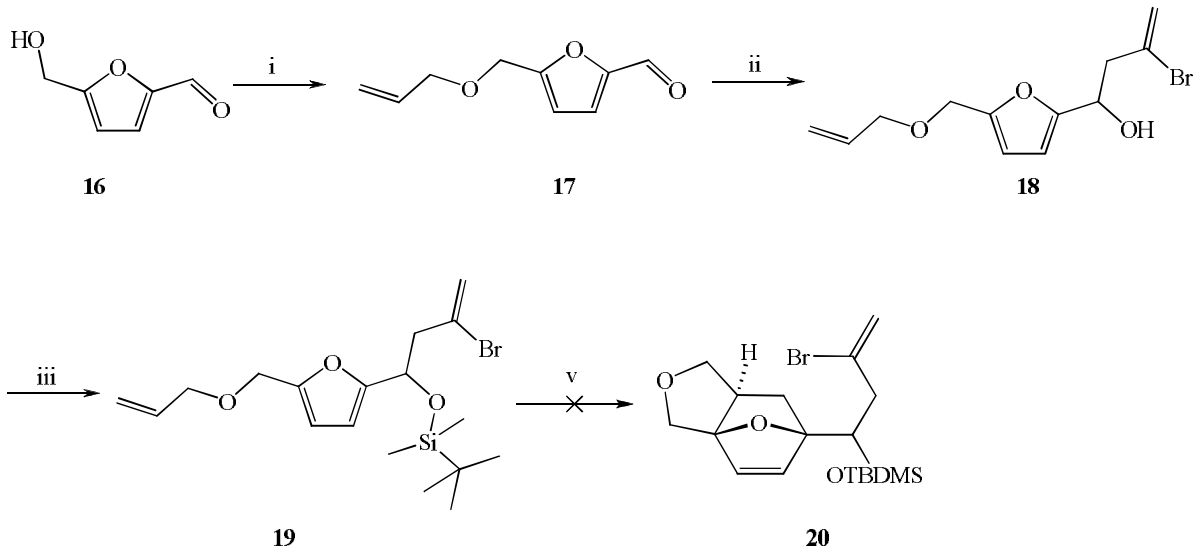
Projenin sağlıklı ilerlemesi amacıyla ilgili diğer bir model çalışma IMDA reaksiyonunu tetikleyici – *provoke* edici olarak düşünülen makas (Thorpe-Ingold) etkisini araştırmaktır. Bu amaçla furfuril alkolün, **5** sübstitüsyon reaksiyonu sonucu furfuril bromüre transferi yüksek verimle elde edilmiş, daha sonra dimetil malonatın sodyum hidrürle reaksiyonundan oluşan anyona furfuril bromür, **6** eklenmesi ile **7** nolu bileşik sentezlenmiştir. Malonat kısmındaki diğer asidik proton da yine aynı yöntemle koparılıp 2,3-dibromopropen ilave edilmesiyle ile **8** nolu bileşik sentezlenmiştir. **8** Nolu bileşik toluen içerisinde IMDA halkalaşmasına konuldu ve 7 gün sonucunda halkalaşma ürünü **9** un oluşmadığı gözlendi, reaksiyon da dienofil kısmının yeterince aktif olmadığı kanaatine varıldı. Bu sonuç literatürde benzer çalışma olarak 2010 da yayımlanan Japon araştırmacılarca da doğrulanmaktadır [2].



Şekil 5.2. PBr_3, Piridin, PhH, 6saat, gsak, %76; ii. NaH, Dimetil Malonat, THF, gsak 4 saat, iii. NaH, 2,3-dibromopropene, THF, gsak, 4 saat iv.105 ^{o}C, Toluen, 4 gün.

5.3. Başlangıç Maddesi – Precursor 19 un Sentezi

Proje hedeflerinden biri de IMDA halkalaşma adımında kullanılacak olan Prekürsor; **19** nolu bileşiği sentezlenmektir; aşağıdaki adımlar üzerinden çok kısa bir ara yol silsilesi ile sentezlenmiştir. Ticari olarak 5- hidroksi metil furfural bileşiği mevcut olup, Williamson eter sentezi yöntemi alil bromür ile **17** ye çevrilmiştir. Elementel Kalay, (%0,1 lik HCl ile aktive edilmiş) 2,3-dibromopropen kullanılarak gerçekleştirilen organometalik reaksiyon [51] bromo alkeni, **18** verdi rutin koruma ile **19** elde edildi.(Şekil 5.3)

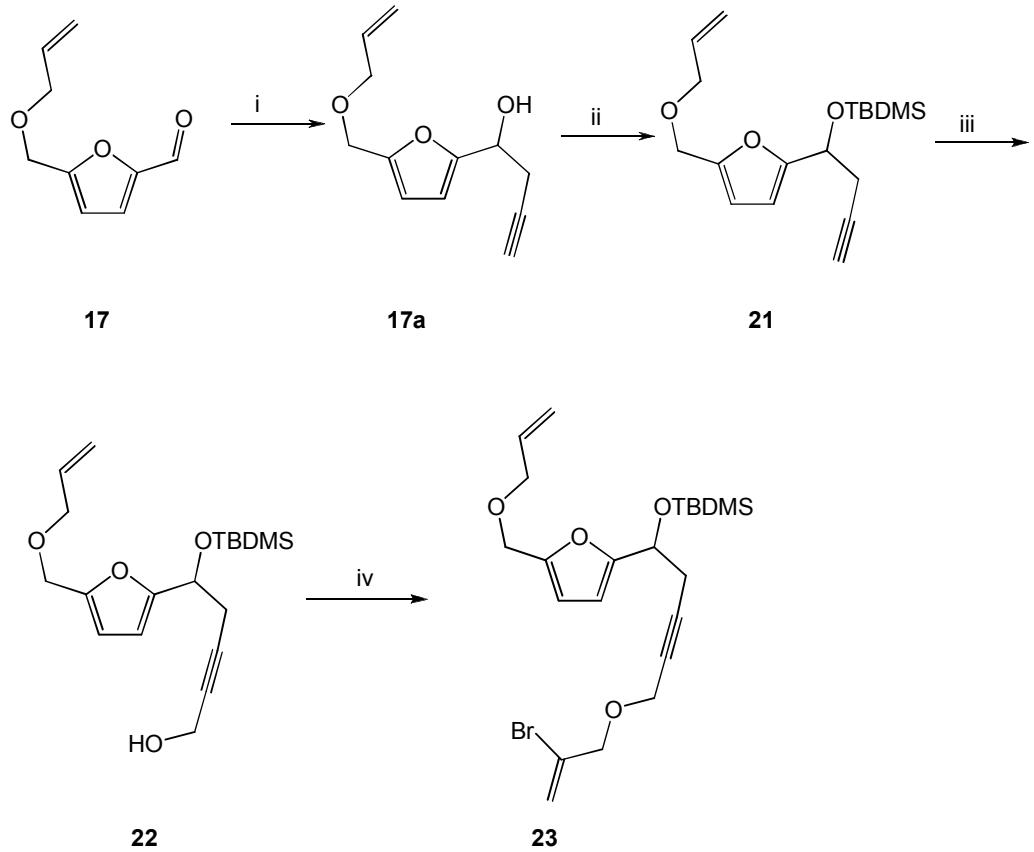


Şekil 5.3. NaH, THF, Allylbromür, 0 ^{o}C, 2h, %78; ii. Sn, THF, 2,3-dibromopropen, 0 ^{o}C, 4s, %58; iii. TBDMSCl, DMAP, İmidazol, DCM, 0 ^{o}C, %77.

5.4. Başlangıç Maddesi – Precursor 23 un Sentezi

Yine Proje olarak verilen triple halkalaşma amacı için gerekli olan başlangıç maddesi **23** aşağıdaki şekilde gösterilen adımlar üzerinden başarıyla sentezlenmiştir. Daha önce sentezlenen 2-5-disubstitue **17** nolu bileşik daha önce hidroklorik asitle önce temizlenerek, öğütülerek hazırlanan çinko tozu ile birlikte propargil bromür ile organometalik reaksiyona sokularak alkol **17a** elde edildi.[52] TBDMS ile rutin olarak koruma yapılarak **21** sentezlenmiştir. *n*-Bütillityum la muamele edilen asetilenik proton, *para*-formaldehit eklenerek uzatılmış ve **22** sentezlenmiştir.

Propargil alkol, **22** sodyum hidrür ve 2,3-dibromopropen eşliğinde tetrahidrofuran içerisinde **23** nolu başlangıç maddesi başarı ile sentezlenmiştir. (Şekil 5.4)

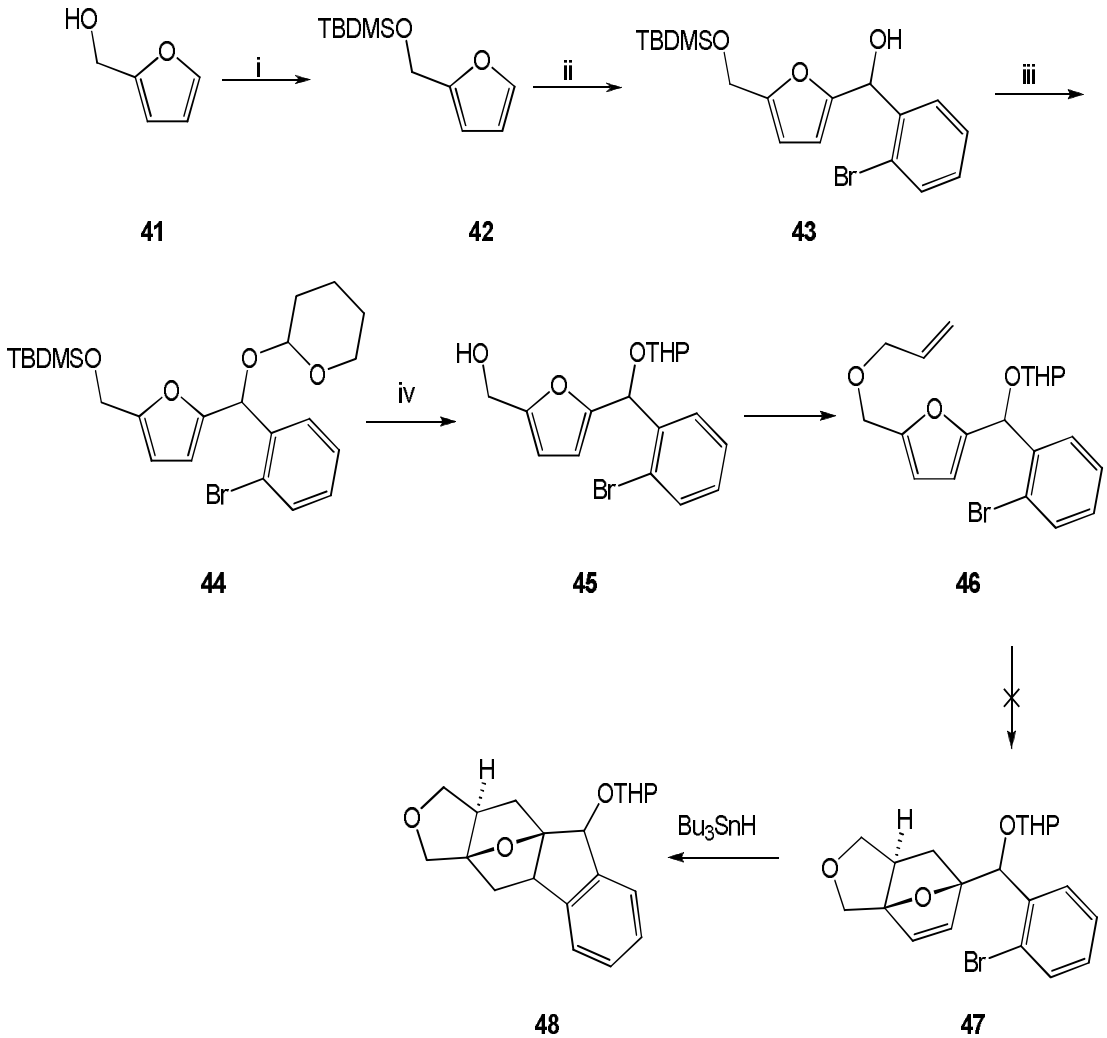


Şekil 5.4. Aktive edilmiş Zn tozu, THF, Propargil bromür, gsak, 4 s.% 70; ii. TDMSCl, DMAP, Imidazol, DCM, 0 ^{o}C, %72; iii. *n*-BuLi, THF, *p*-formaldehit, -78 ^{o}C, %50; iv. NaH, THF, 2,3-dibromopropen, ^{o}C, %58.

5.5. Başlangıç Maddesi – Precursor 46 'nın Sentezi

Proje kapsamında bir diğer hedeflenen domino tipi halkalaşma amaçlı olarak kullanılacak olan "precursor" - *başlangıç maddesi* için ticari olarak ucuz ve bol miktarda bulunabilen furfurol, **41** bileşiği seçilmiş, farklı iki koruyucu grupla; THP [53] ve TBDMS [54] ile koruma yapılmıştır, TBDMS grubu sadece rapor olarak verilmektedir. Daha sonra ilk anahtar adımlardan olan furan halkasındaki *5*-pozisyonu, -78 ^{o}C de aseton-kuru buz karışımı banyosunda n-bütillityum ile deprotone edilmiştir.[55] -15 ^{o}C Sıcaklığa çekilerek anyon oluşumu sağlanmış furillityum kısmına 2-bromobenzaldehit yine -78 ^{o}C de eklenmiş böylece **43** nolu bileşikler sentezlenmiştir. P-Toluen Sulfonik asit katalizörlüğünde TetrahidoPiran(THP) koruması ile oluşan, **44** tetrabutlyammonyum (TBAF) ile THF

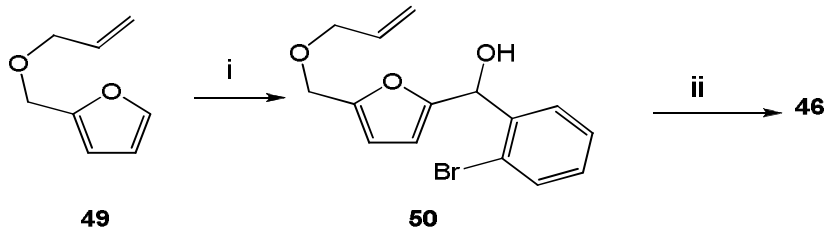
içerisinde muamele sonucu TBDMS grubu düşürüldü ve **45** elde edildi. Williamson eter sentezi kullanarak **45** IMDA ve serbest radikalik halkalaşma reaksiyonunda kullanılacak olan **46** ya çevrilmiştir. Ancak **46** nolu bileşiği alternatif olarak furfurolden hareketle sentezlenmiştir. Furfurol yine Williamson eter sentez yöntemi kullanılarak alili bromür ile THF içerisinde **49** nolu etere çevirdikten sonra -78 ^{o}C de n-butilityum ile muamelesi ardından 2-bromofurfuralın eklenmesi ile oluşan 50 sekonder alkol p-toluen sulfonik asit katalizörlüğünde tetrahidropiran ile korunmuş ve **46** sentezlenmiştir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. TBDMSCl, İmidazol, DMAP, DCM, 0°C; ii.n-BuLi, 2-Bromofurfural, THF, -78 ^{o}C; iii. pTSA, DHP, THF; iv. TBAF, 0°C, THF; 98%; NaH, Alilbromür, THF, 0°C.

5.6. 46'nın Sentezi için Alternatif ara yol:

Alternatif olarak allenilmetilfurfurol eter 49 nin n-Buli ile reaksiyonu sonucu oluşan anyona 2-bromofurfural eklenerekde 50 sentezlenmiştir. Alkolün korunması ile 46 ya ulaşılmıştır. (Şekil 5.6)



Şekil 5.6. n-BuLi, 2-Bromofurfural, THF, -78 ^{o}C; ii. pTSA, DHP, THF.

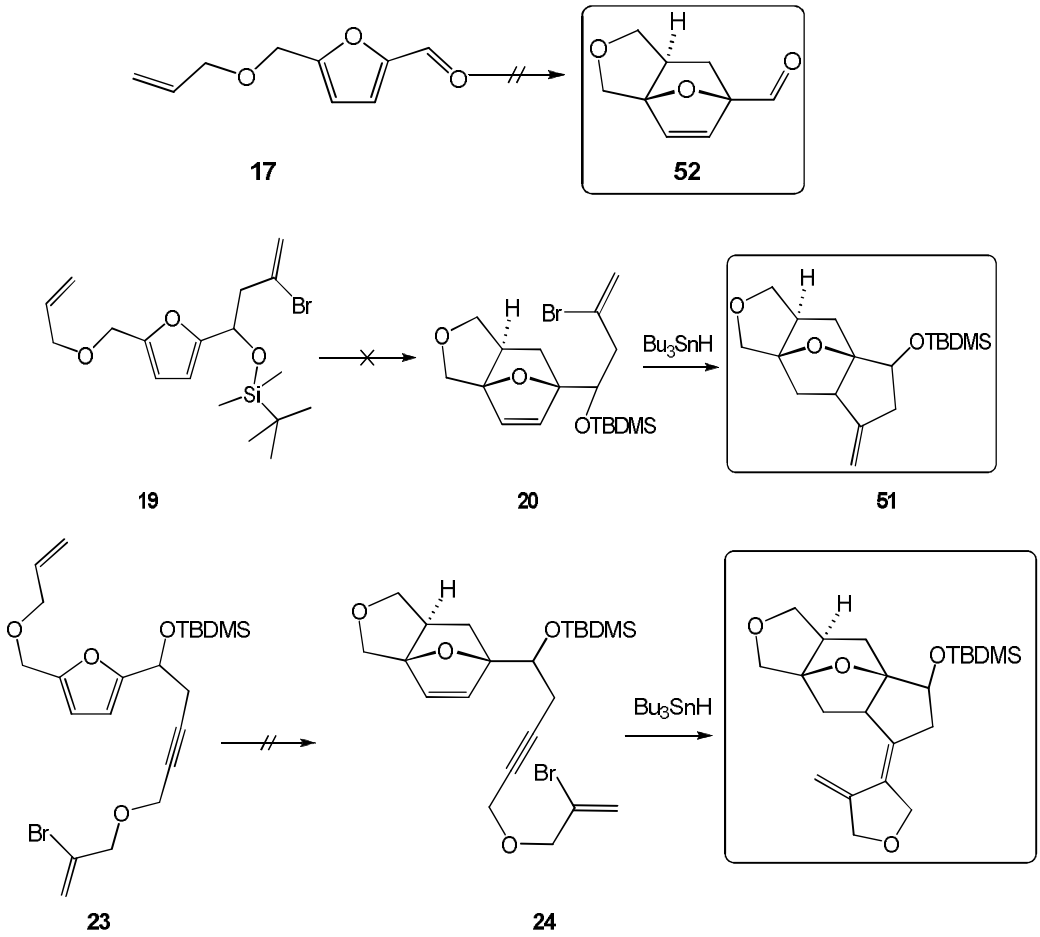
5.7. Prekürsor- Başlangıç Maddeleri ile Domino Tipi ve IMDA Reaksiyonu ve Serbest Radikalik Halka-katılma Denemeleri

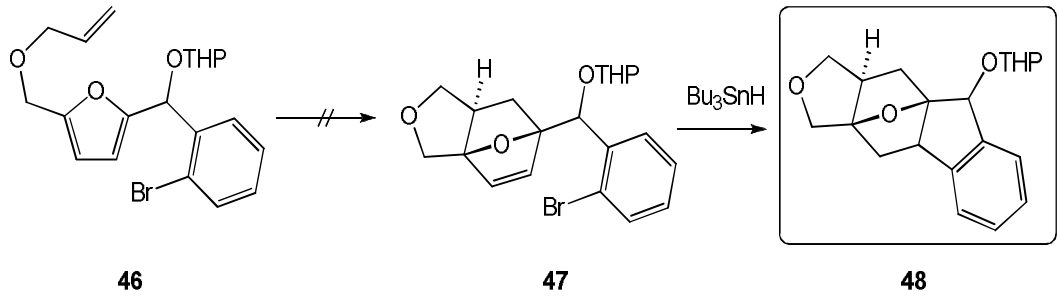
Proje çerçevesinde elde edilen furan çekirdekli bileşiklere; **17, 19, 23** yanı sıra **46** 'ya intramoleküler halkalaşma adımını değişik şartlarda [21, 30, 39, 40] uygulanmasına rağmen **20**, **24, 47, 52** ürünleri gözlenmemiştir. Projenin kilit adımını oluşturan ve önemli olan reaksiyon adımın, yapılan araştırmalarla ancak **ultra yüksek basınç tekniğini** kullanarak gerçekleşebileceği kanaati oluşmuştur. [41, 42, 43] Benzer çalışmalar araştırılarak bu sonuca ulaşılırken; kullanılan yüksek basınç haricindeki uygulanabilecek literatür metotlarının hemen hemen hepsi uygulanmıştır ancak **20**, **24, 47, 52** Nolu IMDA ürünleri gözlenmemiştir.

MADDE	IMDA REAKSİYON KOŞULU
17, 19, 23, 46	Termal Koşul; Toluen içerisinde 4- 7 gün boyunca karıştırma
17, 23	Polar – Apolar çözücü sistemi ile karıştırma MeCN : Toluen, GSAK
17, 23, 46	Mikrodalga, 2450 Hz, 3- 8 dk, çözücü ile sealed tüpte
17, 23, 46	Lewis Asitleri; $SbCl_3$, $In(OTf)_3$, MeCN de geri soğutucu altında karıştırma
17, 19, 23, 46	Otoklav, Toluen, EtOH, DCM, 4-7 gün, 90 – 110 ^{o}C

Tablo 5.1

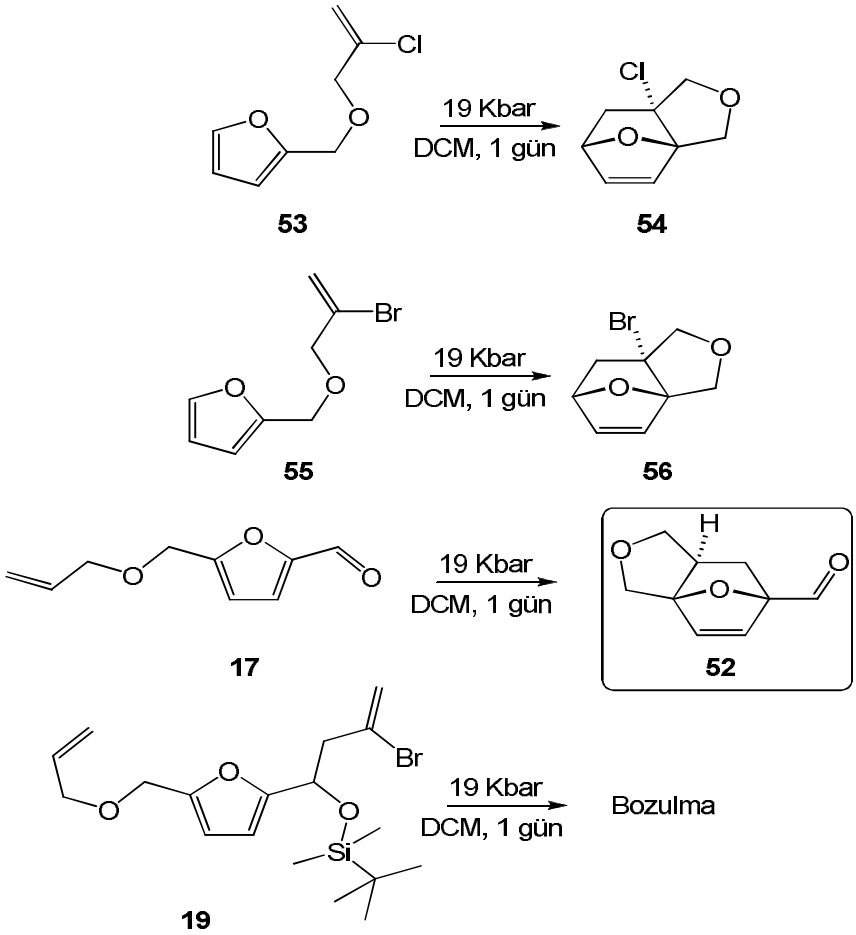
Diels-Alder reaksiyonu her ne kadar çabuk ve hızla karmaşık moleküllere geçmeyi sağlıyorsa da uygulama bazen reaktantların düşük reaktivitesi nedeni ile başarısız olabilmektedir. Bu durumlarda termal koşulların kullanımı ayrıca Lewis asit katalizörlüğünün marjinal kullanım alanlarına sahip olması nedeni ile yetersiz kalmaktadır.[10, 44] Yüksek basınç uygulanması ile bu tür tepkime vermeyen bileşiklerden oldukça dikkate değer halkalaşma ürünleri gelişmeler sağlanabilmektedir. Yüksek basınç tekniği çeşitli basınç aralıklarında laboratuarda ve endüstride genel olarak uygulanmaktadır [45-48] . Yüksek basıncın anlamı 1- 20 Kbar (0,1-2 Gpa) arası basıncı kapsamaktadır, bu basınç piston ve silindir kısımları ve basıncı oluşturacak jeneratör sistemi ile sağlanmaktadır. Yüksek basınç altında reaksiyon intermoleküler uygulanabildiği gibi intramoleküler bileşiklere de uygulanmaktadır. Yüksek basınç ta reaksiyonun toplam hacmi intermolekülerde -25 ile -45 mlt/ M iken, intramoleküler reaksiyonlarda daha düşük negatif hacim kullanılmaktadır (Şekil 5.7).





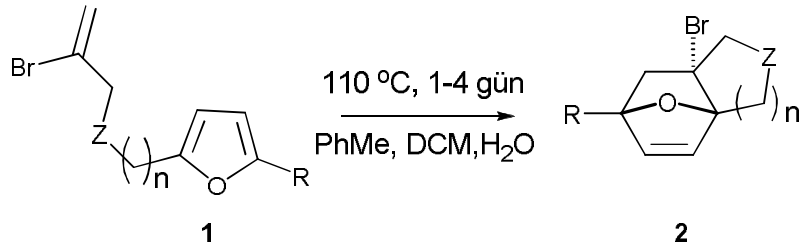
Şekil 5.7. Termal intramoleküler halkalaşma Reaksiyonu ve hedeflenen bileşikler

Yüksek basınç reaksiyonu ile ilgili olarak, reaktör yaptırılması ve maliyetin kabul edilmemesi üzerine, Prof. Dr. L. M. Harwood ile elektronik mail ile kurulan diyalog sonucunda aşağıdaki maddeler kendisine test amacı ile gönderilmiştir. Sadece 19 nolu bileşik az miktarda gönderilmiş ancak tek bir deneme yapılmış, bozulma ile neticelenmiş, diğerlerinde 53, 55, 17 IMDA halkalaşmalar %100 e varan bir oranda oluştuğu bilgisi ulaşmıştır (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Prof. Dr. L. Harwood reaktörde yaptırılan deneme sonuçları.

Proje itibarı ile hedeflenen üç unsurdan iki tanesi gerçekleştirilmiş ancak termal IMDA ve serbest radikalik halkalaşma deneyi birlikte yapılamamıştır. Gelinen nokta itibarı ile serbest radikalik halkalaşma reaksiyonu için hedeflenen başlangıç maddesinden bir önceki adıma ulaşılması ile birlikte maddi imkanlar ve zaman faktörü ile gelinen nokta tanımlanmıştır. Furanlı bileşiklerin Termal intramoleküler Diels-Alder (IMDA) reaksiyonu sentetik organik kimyada çok sık kullanılagelen reaksiyonlardır. Bu projede termal IMDA reaksiyonu domino tipinde koruyucu grupla birlikte tek bir reaksiyon kabında gerçekleştirilmiştir. Furan tether zinci kısmında azot linki olan yapılarda koruyucu grupların termal IMDA ya etkileri çalışılmıştır. Büyük hacimli koruyucu gruplar olmadan halkalaşma gerçekleşmediği gibi regio-seçiicilik açısından intermoleküler olarak halkalaşma ürünleri furanlardan elde edilmiştir. Halkalaşma ürünleri yeniden düzenlenmeler için kullanılmak üzere epoxide edilmiştir. Z grubunun $C(CO_2Me)_2$ olma durumunda aktive edilmemiş alkenlerde Thorpe –Ingold etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Yeni fused bileşikler sentezlenmiş ve spektroskopik olarak yapıları karakterize edilmiştir (Şekil 5.9).



Şekil 5.9. IMDAf Bulgular

Z	R	n	çözücü	Koruyucu Grup	Karışma Süresi	Verim(%)
NH	H	1	DCM	$C(Ph)_3$	4 gün	50
NH	Me	1	DCM	$C(Ph)_3$	4 gün	52
NH	H	1	Su	Ts	1 gün (gsak)	78
NH	Me	1	Su	Ts	1 gün	75
$C(CO_2Me)_2$	H	1	PhMe	-	4 gün	0
NH	Me	2	DCM	BOC	4 gün	52
NH	Me	2	DCM	C(Ph)3	4 gün	45

Tablo 5.2

5.8. Sonuç ve Bulguların Özeti

1- Termal İntramoleküler Diels-Alder Reaksiyonunda Koruyucu Grubların IMDA halkalaşmasına etkisi araştırıldı ve Domino tipi halkalaşma ile materyal metoda verilen bileşikleri sentezlendi.

2- Proejnin çıkış amaçlarındaki prekürsor – başlangıç maddeleri **17, 19, 23, 46** başarı ile sentezlendi ancak bu maddelerin 2,5 disubstitue furanlı bileşik grubunda IMDA halkalaşmaları vermediği gözlendi.

3- **17** Nolu bileşiğin yüksek basınç altında Readin University, Kimya Fakültesinde yaptırılan (DCM içerisinde, 19KBar basınçta) deneyinde halkalaşma ürünü gözlenmiştir.

4- 2,5-disubstitue ve furan tetherindeki alfa poziyonunda "N" olan bileşikler alkin grupları ile ile aromatik halkalaşma ürünü **29** 'u verdikleri gözlenmiştir.

5- Yeni bir metodoloji olarak koruma ve halkalaşma reaksiyonları makale olarak hazırlanarak "N" linki içeren furanlarla ilgili sunulacaktır.

6- Bu metodolide suyun kullanılabilri olması IMDAF reaksiyonlarında ve "Green Chemistry" alanında oldukça faydalı olacaktır

7- Tritil ($C(Ph)_3$), $BOC(COOC(CH_3)_3)$ ve Tosilat ın beş ve altı üyeli fused-yapışık sistemleri rahatlıkla elde edilebilirliği ispatlanmıştır.

8- Furanlarla Intramoleküler Serbest radikalik halkalaşma/fragmentasyon reaksiyonu için gerekli başlangıç maddesi belirli bir aşamaya **39** nolu bileşik sentezlenerek getirilmiştir.

9- Özellikle Domino tipi halkalaşma ürelerinin oldukça güncel ve araştırılan çalışmalar ve projenin isabetli olduğu literatür taraması ile de gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Landge, S. M., Berryman, M., Török,B. 2008. **Tetrahedron Letters,** 49, 4505.
2. Arai N., Tanaka, K., Ohkuma,T. 2010. **Tetrahedron Letters,** 51, 1273.
3. Tanaka, K., Ohkuma,T. 2010. **Tetrahedron Letters,** 51, 1273.
4. Lohse, A. G. Hsung, R. P. 2009. **Organic Lett.,** 11, 3430.
5. Hong, V., Kislukhin, A. A., Finn, M. G. 2009. **J. Am. Chem. Soc.,** 131, 9986.
6. Braish, T. F., 2009. **Organic Process Research & Development,** 13, 336.
7. Robinson R., 1917. **J. Chem Soc.,** 111, 762.
8. Diels O.and Alder, K. 1928. **Liebigs Ann. Chem.** 460, 98.
9. Carruthers, W. 1990. In Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis; Pergamon: New York.
10. Fringuelli, F. Taticchi, A. 1990. "Dienes and Diels-Alder Reaction", Wiley, New York .
11. Santelli, M.; Pons, J-M. 1995. In Lewis Acids and Selectivity in Organic Chemistry; CRC: Boca Raton, p 267.
12. Oppolzer, W. 1991. **In Comprehensive Organic Synthesis;** Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, Vol. 5, pp 315-399.
13. Roush, W. R. 1991. **In Comprehensive Organic Synthesis;** Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, Vol. 5, pp 513-550;
14. Fallis, A. G. Can. 1983. **J. Chem.** 62, 183(1983).
15.Abaee, M. S. 1999 "Lewis Acid Catalyzed and Self-Assembled Diels-Alder Reactions; A new Strategy to control Diels-Alder Reactions", University of Saskatchewan, Kanada.
16. Dean, F. M. Adv. 1982. **Heterocycl. Chem.,** 31, 237.
17. Kappe, C. O., Murphree, S. S.; Padwa, A., 1997. **Tetrahedron,** 53, 14179.
18. Kametani, T, Fukumoto, K., 1978.**Heterocycles,** 10, 469.
19. Dell, C. P. Contemp. 1997.**Org. Synth.,** 4, 87.
20. Dell, C. P. 1998. **J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,** 3873.
21. Zubkov, F. I. Nikitina, E. V. Varlamov, A. V. 2005. **Russ. Chem. Rev., 7**, 639.
22. Lee, M. Moritomo, H. Kanematsu, K. 1996. "Construction of Three Types of Fused Isoindoles via Furan-Pyrrole Ring Exchange Reaction", **Tetrahedron Lett.,** 52, 8169.
23. Mukaiyama, T. 1981. **Chem. Lett.,** 29.
24. Prajapati, D. Laskar, D. D. Sandhu, J. S. 2000. **Tetrahedron Lett.,** 41, 8639.

25. Padwa, A. Brodney, M. A. Dimitroff, M. Liu, B. Wu, T. 2001. **J. Org. Chem.,** 66, 3119.

26. Bur, S. K. Lynch, S. M. Padwa, A. 2002. **Org. Lett.,** 4, 473.

27. Crawford, K. R. Bur, S. K. Straub, C. S. Padwa, A. 2003. **Org. Lett.,** 5, 3337.

28. Kato, Y. Miki, K. Nishino F., Ohe, K. Uemura, S., 2003. **Org. Lett.,** 5, 2619.

29. Zubkov, F. I., Boltukhina E. V., Nikitina E. V., Varlamov A. V., 2004. **Russ. Chem.** Bull., Int. Ed. 53, 2816-2829.

30. Namboothiri, I. N. N. Ganesh, M. Mobin, S. M. Cojocaru, M. 2005. **J. Org. Chem.,** 70, 2235.

31. Padwa, A. Crawford, K. R. Straub, C. S., 2006. **J. Org. Chem.,** 71, 5432.

32. Padwa, A. Wang, Q. 2006. **J. Org. Chem.,** 71, 3210.

33. Mance, A. D., Jakopcic, K. 2005. **Molecular Div.,** 9, 229.

34. Medimagh R., Marque S. Prim D., Chatti S., Zarrouk H., 2008.**J. Org. Chem.,** 73, 2191.

35. Wu H-J., Liu C-F., Wang Z., Lin H-C., 2007. **Tetrahedron Lett.,** 48, 6192.

36. Ikoma N., Oikawa M., Sasaki M., 2008. **Tetrahedron,** 64, 2740.

37. Magnus, P., Littch R., 2009. **Org. Lett.,** 11, 3938.

38. Tietze, L. F. 1996. **Chem. Rev.,** 96, 115.

39. Zhu, J. Ganton, M. D. Kerr, M. A. Workentin, M. S. 2007. **J. Am. Chem. Soc.,** 129, 4904.

40. Zhu, J. Kell, A. J. Workentin, M. S. 2008. **Org. Lett.,** 8, 4993.

41. Heiner, T. Michalski, S. Gerke, K. Kuchta, G. Buback, M. Meijere, A. de Synlett1995. 355.

42. Heiner, T. Kozhuskov, S. I. Noltemeyer, M. Haumann, T. Boese, R. Meijere, A. de 1996. **Tetrahedron,** 52, 12185.

43. Brickwood, A. C. Drew, M. G. B. Harwood, L. M. Ishikawa, T. Marais, P. Morisson, V. 1996. **J. Chem. Commun., Perkin Trans 1,** 913.

44. Isaacs, N. S. 1991. **Tetrahedron Report N.** 47,8463.

45. Matsumoto, K. Achenson, R. M. 1991. "Organic Synthesis at High Pressure, Wiley, New York.

46. Asano, T. Noble, W. 1978. **J. L. Chem. Rev,** 78, 407.

47. Minuti, L. Taticchi, A. Costantini, L. 1999. "Recent Research Developments in Organic Chemistry", **3**, 105.

48. Isaacs, N. S. 1981. "Liquid Phase High Pressure Chemistry", Wiley, New York.

49. Erdik, E., 1993. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Yayınevi, Ankara, Bölüm 3-5.

50. Balcı, M., 2000. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Ankara.

51. Alcaide, B.; Almendros, P.; Acebes, R. R., 2005. **J. Org. Chem.** 70, 2713.

52. Hotha, S.; Maurya, S. K.; Gurjar, M. K., 2005. **Tetrahedron Lett.,** 46, 5329.

53. Bates, R. W. Martin, D. D. Kerr, W. Knight, J. Ley, S. Sakellaridis, A. 1990. **Tetrahedron,** 46, 4063.

54. Denis, R. C. Gravel, D. 1994. **Tetrahedron Lett., 35**, 4531.

55. Ramanathan, V. Levine, R. 1962. **J. Org. Chem., , 27**, 1216.