



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

KİMYA ANABİLİM DALI

**TİYOFEN HALKALI BİLEŞİKLERLE İNTRAMOLEKÜLER
DİELS-ALDER REAKSİYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İsmihan GÜNEŞ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN

AKSARAY, 2012

ÖNSÖZ

Organik ve inorganik kimyada sentezlenen bileşikler tıpta, eczacılıkta, biyokimyada, hayvansal ve zirai ilaçlarda ve buna benzer birçok sektörü etkilemekte ve gelişmelerini sağlamaktadır. Fakat sentez esnasında kullanılan organik çözücüler hem sentez ürününden zor ayrılmakta hem de çevreye ve insan sağlığına zarar vermektedir. Sentetik organik kimya araştırmaları gelecekte evrensel ısınma ve ozon tabakasındaki incelmeler önemli çevre sorunlarının artmasından sorumlu olacaktır. Bu sebepten dolayı araştırmacılar alternatif sentez ve çözücülerin kullanımı yönünde araştırmalar yapmıştır. Son yıllarda İntramoleküler Diels-Alder (IMDA) reaksiyonlarının kullanılması önem kazanmıştır. IMDA reaksiyonları enantioselektif ve verimlerinin yüksek olması reaktantların ve reaksiyon koşullarının ılımlı olması ayrıca diğer organik reaksiyonlara göre oldukça 'temiz' gerçekleşmesi nedeniyle sentez kimyası açısından önemli bir reaksiyondur.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, laboratuvar imkânlarının sağlanması ve deneysel çalışmalarımın yürütülmesinde bilgi ve emeğini esirgemeyen, her konuda destek ve güven veren başaracağıma inanan danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN' a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kimya bölümü hocalarından Prof. Dr. Yaşar Kemal Yıldız'a, Doç. Dr. Ayfer MENTEŐ'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ODABAŐI'na, Yrd. Doç. Dr. Nuri ÜNLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERZENGİN'e, Arő. Grv. Tülden KALBURCU'ya, Arő. Grv. Cem Burak YILDIZ'a, Arő. Grv. Nuray ve Talat BARAN'a ve laboratuvarını benimle paylaşan öğrencilere teşekkür ederim.

Birlikte yola çıktığım çalışmalarımda ilgi ve desteklerini esirgemeyen Őeyda CEYLAN'a, Mehmet GEDİKLİ'ye, İdris SARGIN'a; çalışmalarıma emek veren Sibel TOPDAĞ ve Yeőim YANAR'a teşekkür ederim.

Bütün zor Şartlarda maddi ve manevi olarak yanımda olan eőime, oğluma ve aileme teşekkür ederim.

İsmihan GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Perisiklik Tepkimeler.....	1
1.1.1. Halkakatılma tepkimeleri.....	1
1.1.2. Elektrosiklik tepkimeler.....	2
1.1.3. Sigmatropik çevrilmeler.....	4
1.1.4. Şelatropik tepkimeler.....	7
1.1.5. Ene tepkimesi.....	8
1.2. Halkakatılma (Sikloadisyon) Tepkimeleri.....	10
1.2.1. [2+2] Halkakatılma Tepkimesi.....	11
1.2.2. [4+2] Halkakatılma tepkimesi.....	13
1.3. Diels-Alder Reaksiyonları	16
1.3.1. İnamoleküler Diels-Alder reaksiyonları (IMDA)	17
1.3.2. Diels-Alder tepkimesinin stereokimyası.....	19
2. LİTERARÜR ÖZETİ.....	27
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	34
3.1. Materyal.....	34
3.1.1. Kullanılan cihazlar.....	34
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	34
3.2. Yönyem.....	35
3.2.1. 2-bromo-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine	35
3.2.2. Tert-butyl 2-bromoallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate.....	36

3.2.3. <i>tert</i> -butyl 5-bromo-3-azatricyclo[5.2.1.0 ^{1,5}]decane-3-arboxylate	37
3.2.4. 2-chloro-N-(thiophen-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine	38
3.2.5. <i>tert</i> -butyl 2-chloroallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate	39
3.2.6. <i>tert</i> -butyl 5-kloro-3-azatricyclo[5.2.1.0 ^{1,5}]decane-3-carboxylate	40
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	42
4.1. Tezin Amacı	42
4.2. Tezin Önemi	42
4.3. Bulgular ve Tartışma	42
4.3.1. Heteroaromatik halkalı alkenil bromür ve klorürlerin sentezi	43
4.3.2. Bromo ve kloro tiyofenaminlerin sentezi	45
4.3.3. IMDA halkalaşma reaksiyonları	48
KAYNAKLAR	50
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİYOFENİN İNTRAMOLEKÜLER DİELS-ALDER REASİYONLARI

İsmihan GÜNEŞ

T.C

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN

Tiyofen çekirdekli bileşiklerin İnamoleküler Diels-Alder (IMDA) reaksiyonlarına karşı eğilimleri araştırıldı. Tiyofen aminler önce alkilendi, sonra *tert*-bütoksi karbonat grubu ile korundu. Furan çekirdekli başlangıç maddelerinin termal [4+2] halkakatılma işlemi toluen içerisinde ısıtılarak gerçekleştirilirken tiyofen çekirdekli başlangıç maddelerinin termal [4+2] halkakatılma işlemi diklorometan içerisinde m-CPBA ile okside edilirken gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda halojen atomlu (Br, Cl) bir kuaterner karbona sahip bitişik trisiklik moleküller elde edildi.

2012, 68 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Termal İnamoleküler Diels-Alder (IMDA), Aromatizasyon

ABSTRACT

Master of Science Thesis

INTRAMOLECULAR [4+2] CYCLOADDITIONS REACTIONS WITH THIOPHENE CYCLED COMPOUNDS

Ismihan GUNES

T.R.

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

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Muhsin KARAARSLAN

Tendency of Intramolecular Diels-Alder (IMDA) reactions of thiophene cored compounds have been investigated. Furfurylamines were alkylated first, then protected by a *tert*-butoxy carbonate group. While the furan cored precursors thermal [4+2] cycloaddition process performed by heat treatment in toluene, [4+2] cycloaddition process of thiophene cored precursors oxidated by m-CPBA was performed in dichloromethane. Fused tricyclic molecules possessing a quaternary carbon with halogens (Br, Cl) were obtained.

2012 , 68 Pages

Key Words: Thermal Intramolecular Diels-Alder (IMDA), Cycloaddition, Quaternary Bromo-Chloro

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1.	Halkakatılma tepkimesi genel mekanizmaları..... 1
Şekil 1.2.	Elektrosiklik düzenlenmesi örneği..... 2
Şekil 1.3.	Elektrosiklik halkalaşma reaksiyonu..... 2
Şekil 1.4.	Elektrosiklik halka açılması..... 3
Şekil 1.5.	Elektrosiklik tepkimeye ısı ve ışık etkisi..... 3
Şekil 1.6.	Konjuge polienlerde disrotatori ve konrotatori hareket..... 4
Şekil 1.7.	[1,3] ve [1,5] ve [3,3] Sigmatropik yeniden düzenlenme... 5
Şekil 1.8.	[2,3] , [1,2] Sigmatropik reaksiyon örneği..... 5
Şekil 1.9.	Cope düzenlenme reaksiyonu..... 6
Şekil 1.10.	Johnson–Claisen düzenlenmesi..... 6
Şekil 1.11.	Şelatropik tepkime örnekleri..... 7
Şekil 1.12.	Şelatropik halka açılması..... 7
Şekil 1.13.	Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi..... 8
Şekil 1.14.	Ene reaksiyonun moleküler orbital etkileşimi..... 8
Şekil 1.15.	Yüksek sıcaklıkta gerçekleşen ene reaksiyonu..... 9
Şekil 1.16.	Lewis asit katalizörlüğünde gerçekleşen ene reaksiyonu.... 9
Şekil 1.17.	[2+2] Halkakatılma tepkimesi..... 10
Şekil 1.18.	[4+2] Halkakatılma tepkimesi..... 10
Şekil 1.19.	Etilenin bağlayıcı ve anti bağlayıcı orbitalleri..... 11
Şekil 1.20.	Simetri yasaklı tepkimeler..... 12
Şekil 1.21.	Simetri izinli tepkimeler..... 12
Şekil 1.22.	Molekül içi [2+2] ile kafes yapısındaki bileşiklerin sentezine örnek..... 13
Şekil 1.23.	Termal koşullarda [4+2] halkakatılma tepkimesi..... 14
Şekil 1.24.	Fotokimyasal [4+2] halkakatılma tepkimesi..... 14
Şekil 1.25.	Süstitüent etkisinin HOMO ve LUMO' ya etkisi..... 15
Şekil 1.26.	[4+2] Halkakatılma tepkimesine süstitüent etkisi..... 16
Şekil 1.27.	Simetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu..... 16
Şekil 1.28.	Asimetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu..... 17

Şekil 1.29.	Ara basamak üzerinden halkalaşma.....	17
Şekil 1.30.	γ -apocropodophyllin'in IMDA yoluyla sentezi.....	18
Şekil 1.31.	İndan türevinin sentezi.....	19
Şekil 1.32.	Dienofilin diene yaklaşımı.....	19
Şekil 1.33.	Maleik anhidrit ile 1.3-siklopentadien'in <i>endo</i> ve <i>ekzo</i> yaklaşım ürünleri.....	20
Şekil 1.34.	Syn ürünün elde edilmesi.....	20
Şekil 1.35.	Cis ve trans ürünün elde edilme geçiş adımları.....	21
Şekil 1.36.	<i>Cis</i> ürünün elde edilme reaksiyonu.....	21
Şekil 1.37.	Diels-Alder reaksiyonuna elektron verici ve elektron çekici grubun etkisinin gösterimi.....	22
Şekil 1.38.	Lewis asidinin dienofile etkisi.....	22
Şekil 1.39.	Beş üyeli halkaların elde edilme reaksiyonu.....	23
Şekil 1.40.	<i>E</i> -dienofil ve <i>Z</i> -dienofilin Diels-Alder reaksiyonu.....	24
Şekil 1.41.	Altı üyeli halka sentezi.....	25
Şekil 1.42.	İçten sübtitüe olmuş dienlerde Diels-Alder reaksiyonu....	25
Şekil 1.43.	α -Disübtitüsyon ve β -disübtitüsyonun gösterimi.....	26
Şekil 2.1.	Maleik anhidritin çözücüsüz ortamda tiyofenle Diels-Alder reaksiyonu.....	28
Şekil 2.2.	Tiyofen-1-oksitin Diels-Alder reaksiyonu.....	28
Şekil 2.3.	N,P,O ve S içeren heterosiklik beş üyeli aromatik halkaların akroleynle Diels-Alder reaksiyonları.....	29
Şekil 2.4.	Tiyofen-1,1-dioksi ile 1,3-dienlerle ılıman şartlarda intermoleküler Diels-Alder reaksiyonu.....	29
Şekil 2.5.	3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit (veya sülfür)le sübtitüe olmuş dionefillerin Diels-Alder reaksiyonları.....	30
Şekil 2.6.	Tiyofen-1,1-dioksitin siklo pentadienle Diels-Alder reaksiyonunun.....	30
Şekil 2.7.	3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit'in basit alkenik dionefille Diels-Alder reaksiyonu ve ürünlerin verimleri.....	32
Şekil 2.8.	Tiyofen oksitlendikten sonra oluşan Diels-Alder reaksiyonu.....	33

Şekil 4.1.	Azotu korunan Thiophen-2-ylmethanamine intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu	43
Şekil 4.2.	Thiophen-2-ylmethanamine'e 2,3-Dibromo(kloro)propen bağlanması.....	43
Şekil 4.3.	Thiophen-2-ylmethanamine'e 2,3-Dibromo(kloro)propen bağlanma mekanizması.....	44
Şekil 4.4.	Bromo ve kloro tiyofen aminlerin korunması reaksiyonu ..	45
Şekil 4.5.	Di- <i>tert</i> -bütoksi-di-karbonat [(BOC) ₂ O]'ın bağlanma mekanizması.....	46
Şekil 4.6.	Büyük grup etkisi.....	46
Şekil 4.7.	Halkalaşma reaksiyonu	47
Şekil 4.8.	Halkalaşma anında sterik etki sebebiyle endo pozisyonu oluşumu.....	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Tiyofen-1,1-dioksitin güçlü elektron çekici (EWG) grupla siklo pentadienle Diels-Alder reaksiyonunun % verimlilikleri.....	31
Çizelge 4.1. İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonunun verimleri.....	43
Çizelge 4.2. Sentezlenen ürünlerin % verimleri.....	51

SİMGELER DİZİNİ

Ar	Aromatik
Bu	Bütil
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Bütillityum
CaH₂	Kalsiyum hidrür
CDCl₃	Dötero kloroform
d	Dublet
dd	Dubletin-Dubleti
Et	Etil
Et₃N	Trietilamin
Et₂O	Dietil eter
EtOAc	Etil Asetat
g	Gram
K₂CO₃	Potasyum karbonat
k	Kuvvetli
KMnO₄	Potasyum permanganat
M	Molar
Me	Metil
mL	Mililitre
mmol	Milimol
m	Multiplet
mm	Milimetre
MgSO₄	Magnezyum sülfat
NaH	Sodyum Hidrür
NaOH	Sodyum hidroksit
Ph	Fenil
s	Singlet
t	Triplet
z	Zayıf

KISALTMALAR DİZİNİ

DCM	Diklorometan
e.n.	Erime noktası
GC-MS	Gaz Kromatografisi kütle spektroskopisi
IR	Infrared spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PE	Petrol eteri
TBTH	Tribütilkalayhidrür
THF	Tetrahidrofüran
t.l.c.	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

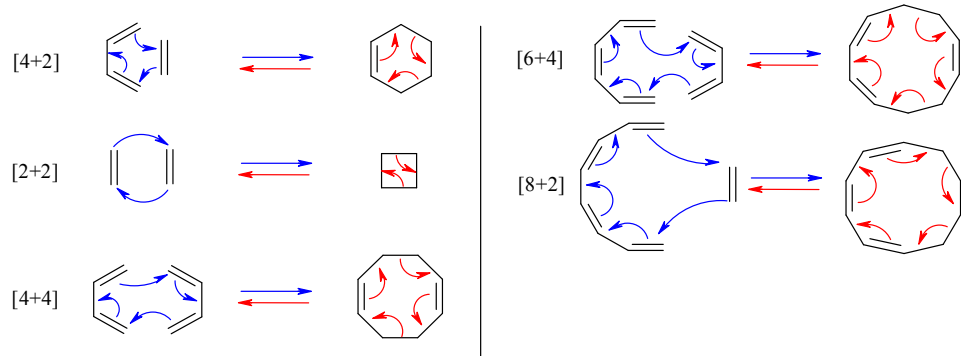
1.1. Perisiklik Tepkimeler

Organik reaksiyonların çoğu iyonik veya radikal ara ürün üzerinden gerçekleşmesine rağmen, perisiklik tepkimeler ara ürün olmadan tek basamakta gerçekleşir (Karaarslan, 2007). Reaksiyonlarda ara ürün meydana gelmez fakat bazı termal izinli perisiklik tepkime mekanizmaları biradikal ara ürün üzerinden yürümektedir. Perisiklik tepkimeler, Woodward ve Hoffmann tarafından 1965 yılında keşfedilmiştir. Bu reaksiyonlar halkalı geçiş basamağı üzerinden yürür ve genellikle bağların kırılması ve yeni bağların oluşması eş zamanlı olarak gerçekleşir. Tüm perisiklik reaksiyonlar geri dönüşümlü reaksiyonlardır (Karaarslan, 2007).

Perisiklik tepkimeler beş ana gruba ayrılır, bunlar; Halkakatılma, Elektrosiklik, Sigmatropik, Şelatropik ve Ene reaksiyonlarıdır. Bazı kaynaklarda Ene reaksiyonu, Grup Transfer reaksiyonu olarak ifade edilmektedir.

1.1.1. Halkakatılma tepkimeleri

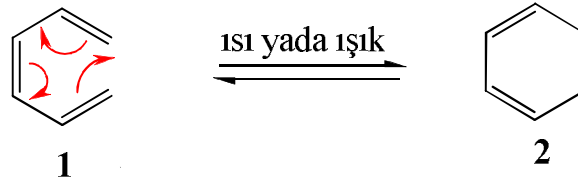
Organik sentez reaksiyonlarında çok yaygın olarak kullanılan halkakatılma reaksiyonlarının en karakteristik özelliği moleküllerin en az iki bileşeni arasında, iki π bağının açılarak, iki yeni σ bağının oluşmasıdır (Sar, 2008). En önemli iki halkakatılma tepkimesi, [2+2] ve Diels-Alder reaksiyonu olarak da bilinen [4+2] halkakatılma reaksiyonlarıdır. [4+4], [6+4], [8+2] v.b. gibi halkakatılma tepkimeleri de çok sık olmamakla birlikte uygulanmaktadır. (Şekil 1.1)



Şekil 1.1. Halkakatılma tepkimesi genel mekanizmaları

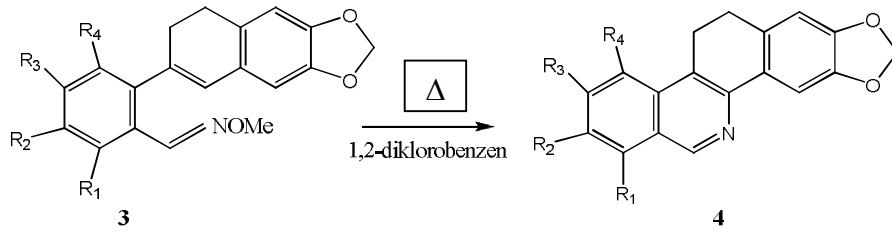
1.1.2. Elektrosiklik tepkimeler

Moleküler yeniden düzenlenme olarak da tanımlanan elektrosiklik tepkimeler, geri dönüşümlü reaksiyonlardır. Düz zincirli konjuge trienin 1 π bağları açılarak σ bağına dönüşür ve halkalı dienler 2 elde edilir (Mert, 2006). (Şekil 1.2)



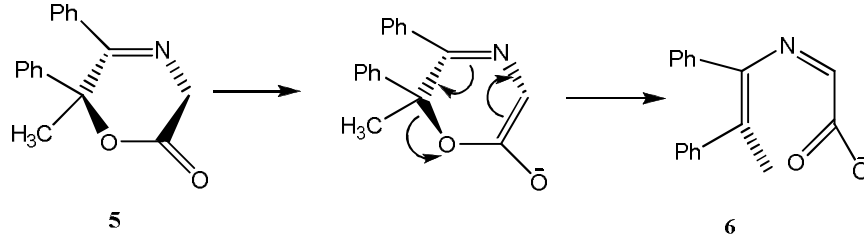
Şekil 1.2. Elektrosiklik düzenlenmesi örneği

Ishihara vd.nin (2011) son yıllarda yaptıkları çalışmada molekül düzenlemeyle elektrosiklik halka oluşumu reaksiyonunu ılıman koşullarda gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.3).



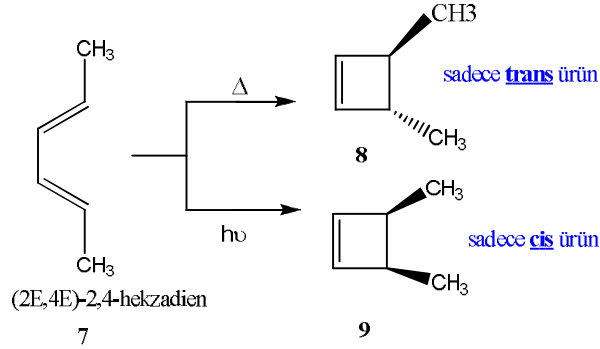
Şekil 1.3. Elektrosiklik halkalaşma reaksiyonu

Elektrosiklik düzenlenme reaksiyonu halkalı konjuge çift bağların açılmasıyla yeniden düzenlenir ve düz zincirli yapılar oluştururlar. Simonyiova vd.nin yaptıkları çalışma sunucu elektrosiklik halka açılması reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.4).



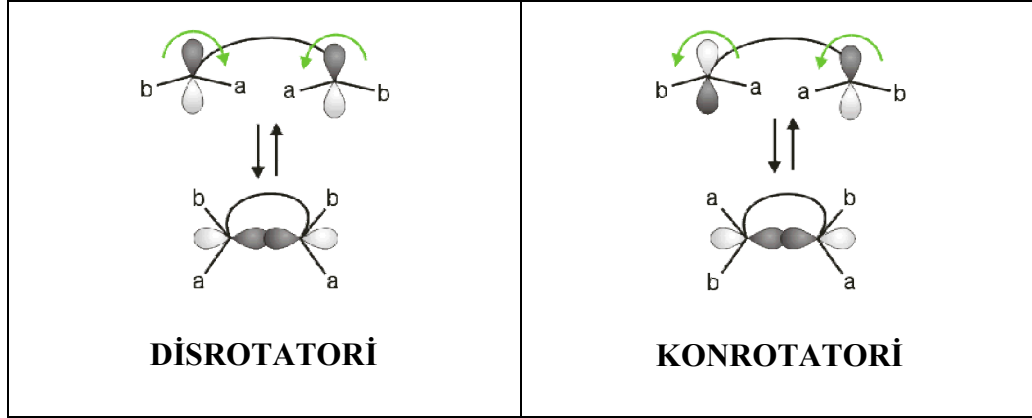
Şekil 1.4. Elektrosiklik halka açılması

Reaksiyon aromatik geçiş basamağı üzerinden yürür. Tepkimede hem ısı hem de ışık kullanılabilir fakat elde edilen ürünlerin stereokimyası farklılık göstermektedir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Elektrosiklik tepkimeye ısı ve ışık etkisi

Isı ve ışık ile elde edilen bu moleküllerin farklı olması, konjuge sistemlerin uç orbitallerinin aynı fazda veya farklı fazda olmalarından kaynaklanmaktadır. Eğer uç orbitaller farklı fazda iseler bağ yapabilmek için aynı yönde hareket (*konrotatori*) yapacaklardır. Eğer uç orbitaller aynı fazda iseler bu durumda birbirlerine göre farklı yönde hareket (*disrotatori*) yapacaklardır. Bu hareketler sonucunda uç orbitallere bağlı olan gruplarda farklı yönlerde hareket edecek ve elde edilen ürünlerin stereokimyası da farklı olacaktır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.6).



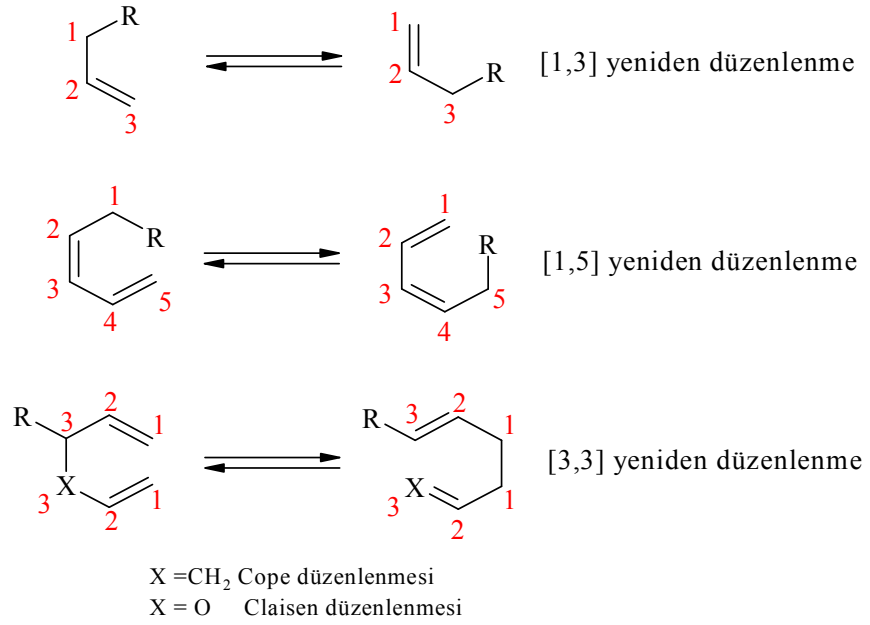
Şekil 1.6. Konjuge polienlerde disrotatori ve konrotatori hareket

Genel olarak $4n \pi$ elektronuna sahip konjuge polienler ($n=1,2,3..$), ışık ile reaksiyon verdiklerinde uç orbitalleri *disrotatori* olarak hareket ederken, ısı ile reaksiyon verdiklerinde *konrotatori* olarak hareket ederler. $4n+2 \pi$ elektronuna sahip konjuge polienler ise ($n=0,1,2,3..$), ışık ile reaksiyon verdiklerinde *konrotatori* olarak hareket ederken, ısı ile reaksiyon verdiklerinde *disrotatori* olarak hareket ederler (Karaarslan, 2007).

1.1.3. Sigmatropik çevrilmeler

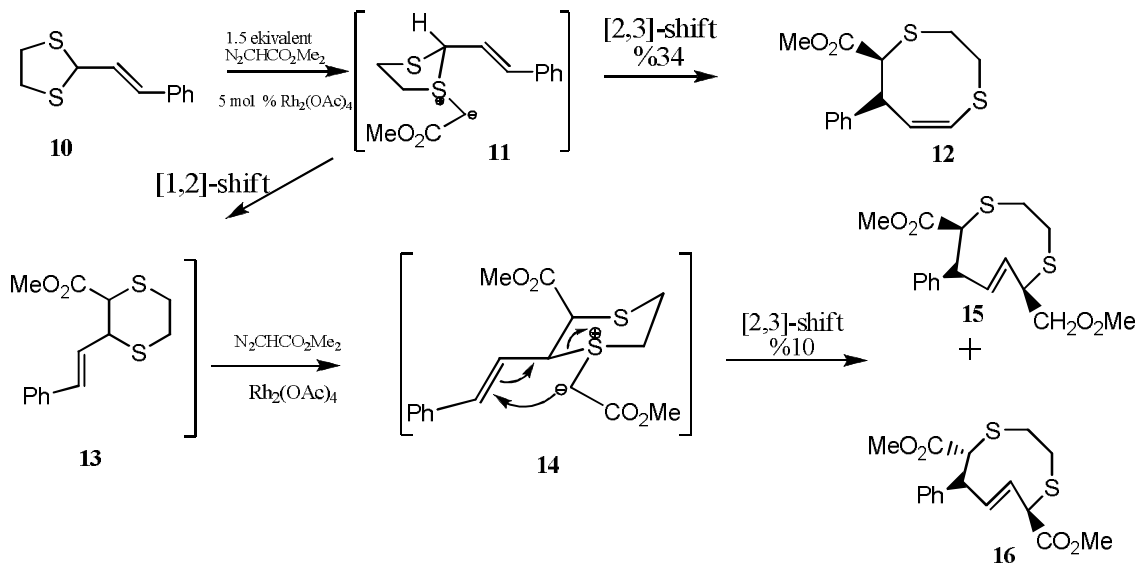
Temelde bir σ bağının başka bir σ bağına dđnüştüđü sigmatropik reaksiyonlarda bir sübstitüent (H, CH₃), molekül içi π bağ sisteminde eş zamanlı olarak yer değiştirmektedir (Mert, 2006). Genelde katalizör kullanılmadan yapılan sigmatropik yer değiştirme reaksiyonları, Lewis asidi katalizörlüğünde de yapılabilir (Karaarslan, 2007).

En bilinen sigmatropik kayma reaksiyonları [3,3] kaymanın gerçekleştiği *Cope* ve *Claisen* yeniden düzenlenme reaksiyonlarıdır. Bunların haricinde [1,3] ve [1,5] yeniden düzenlenme reaksiyonları da mevcuttur (Şekil 1.7).



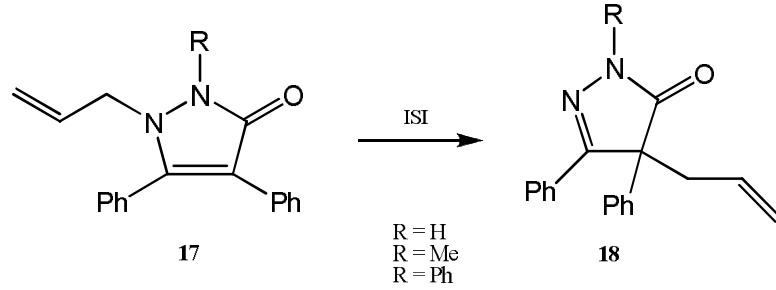
Şekil 1.7. [1,3] ve [1,5] ve [3,3] Sigmatropik yeniden düzenlenme

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada %34 ve %10luk verimle [2,3] ve [1,2] sigmatropik kayma reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Zhang vd., 2010) (Şekil 1.8).



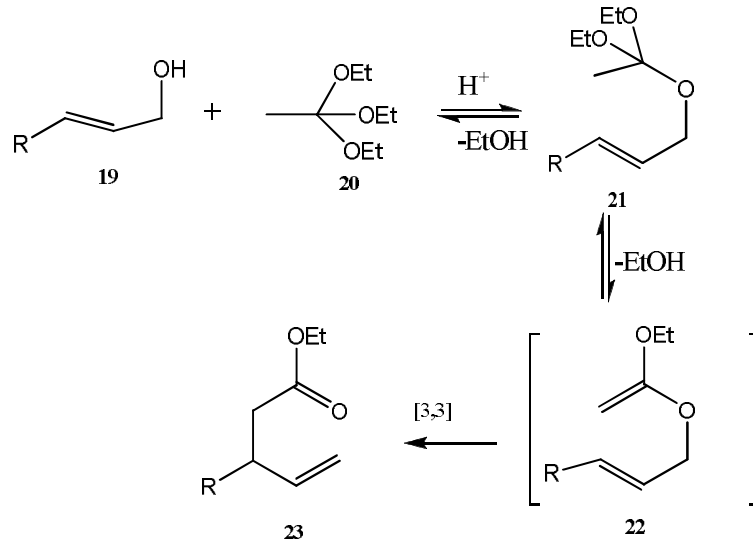
Şekil 1.8. [2,3] , [1,2] Sigmatropik reaksiyon örneği

N-amino-3-aza Cope düzenlenme sigmatropik reaksiyonunun güzel bir örneğidir (Glória vd., 2008) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Cope düzenlenme reaksiyonu

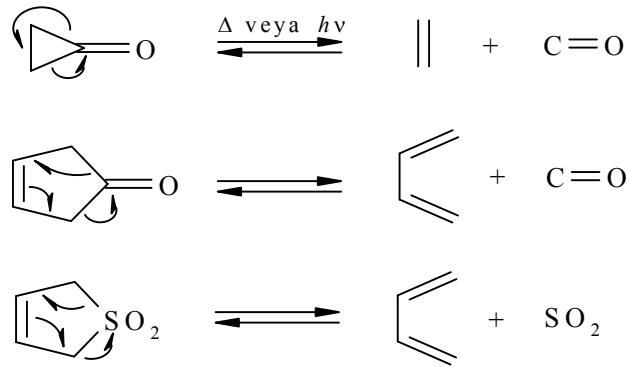
Claisen düzenlenmesine örnek olarak güzel bir çalışma Johnson–Claisen düzenlenmesidir (Cosgrove vd., 2010) (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Johnson–Claisen düzenlenmesi

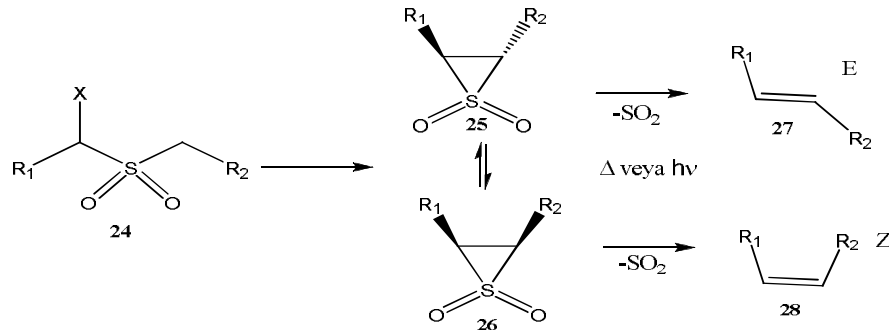
1.1.4. Şelatropik tepkimeler

Perisiklik reaksiyonlar içerisinde özel duruma sahip olan şelatropik reaksiyonlar ısı veya ışık yardımı ile gerçekleşir. Uç atoma bağlı olan 2 σ bağının kırılması veya tekrar oluşması sonucu halkalaşma veya halka açılması reaksiyonları meydana gelir (Karaarslan, 2007; Turaç, 2005) (Şekil 1.11) (Şekil 1.12).



Şekil 1.11. Şelatropik tepkime örnekleri

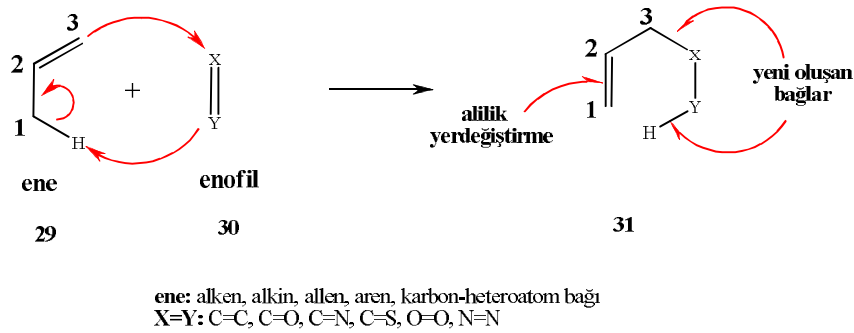
Halkada bulunan grupların konumuna göre **25**, **26** da halka açılması E **27** veya Z **28** şeklinde gerçekleşir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Şelatropik halka açılması

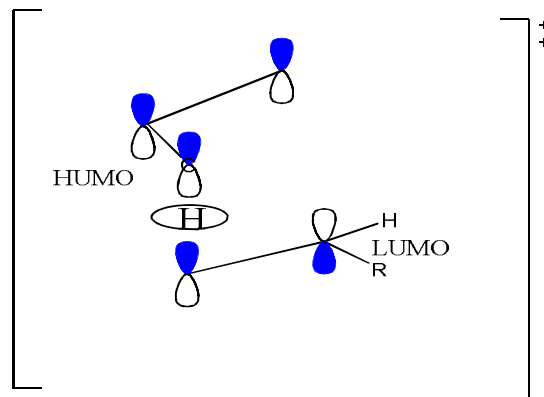
1.1.5. Ene tepkimesi

Ene reaksiyonu alilik hidrojene sahip bir alken ile (ene) **29** elektronca zayıf bir çift bağa sahip başka bir alken (enofil) **30** arasında gerçekleşen ve ene' nin hem çift bağının göçtüğü hem de hidrojeninin [1,5]-sigmatropik kayması ile bir katılmanın **31** gerçekleştiği reaksiyonlardır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.13).



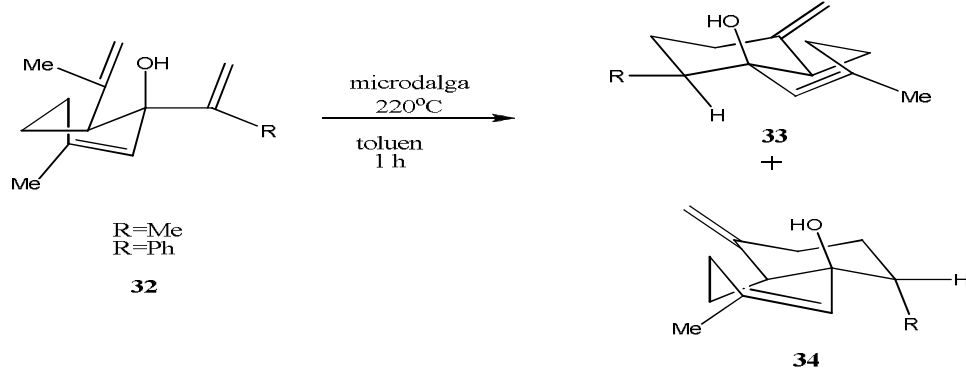
Şekil 1.13. Hidrojenin [1,5]-sigmatropik yeniden düzenlenmesi

Termal perisiklik ene reaksiyonu altı elektron üzerinden, üç orbitalin birbirlerine göre üst yüzeyden (suprafacial) yaklaşması ile, ene' nin HOMO' su (**En Yüksek Dolu Molekül Orbitali**) ve enofilin LUMO' su (**En Düşük Boş Molekül Orbitali**) arasında meydana gelir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.14).



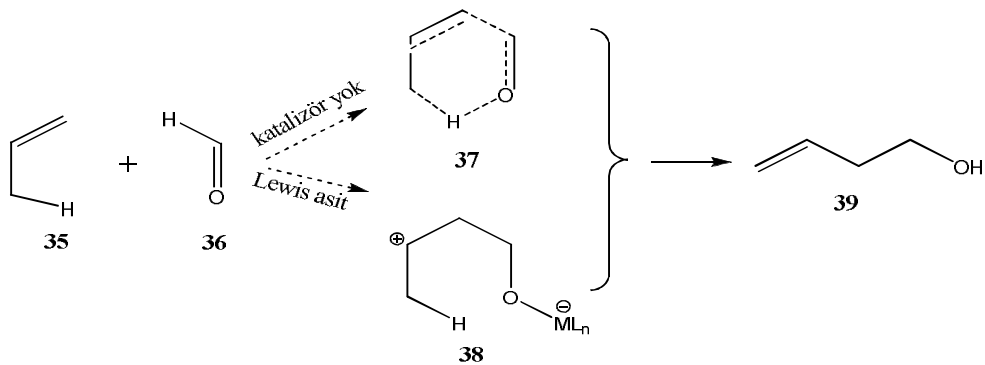
Şekil 1.14. Ene reaksiyonunun moleküler orbital etkileşimi

Ene reaksiyonu Diels-Alder reaksiyonlarına göre daha yüksek sıcaklıklarda (200-500⁰C) gerçekleşir (Karaarslan, 2007). **32** intramoleküler ene reaksiyonu mikrodalgada 220⁰C'de **33** ve **34** ürünlerini meydana getirmiştir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. Yüksek sıcaklıkta gerçekleşen ene reaksiyonu

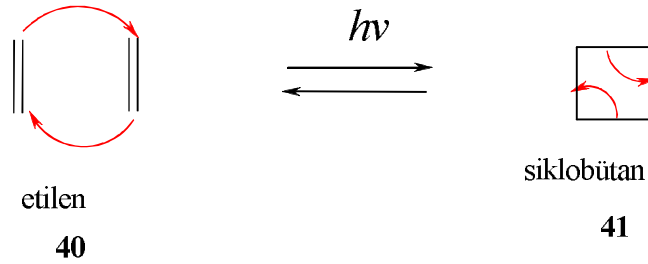
Ene reaksiyonu Lewis asit katalizörlüğünde daha hızlı ve oda sıcaklığında gerçekleşmektedir. **35** ene **36** enofil ile Lewis asit katalizörlüğünde ve katalizörsüz olarak reaksiyona girmiş, katalizör varlığında daha ılıman ve hızlı olarak reaksiyon gerçekleşmiş **39** meydana gelmiştir (Karaarslan, 2007) (Şekil1.16).



Şekil 1.16. Lewis asit katalizörlüğünde gerçekleşen ene reaksiyonu

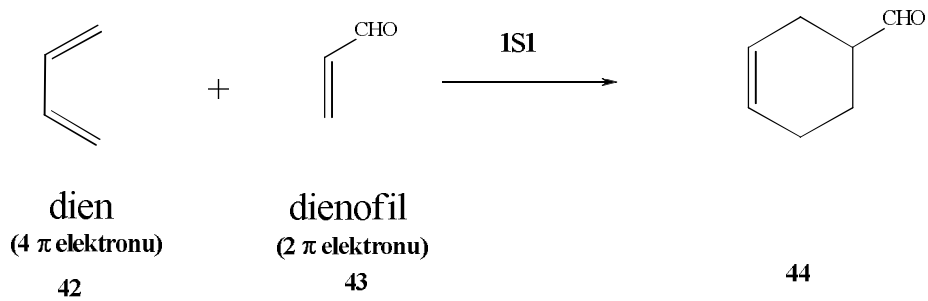
1.2. Halkakatılma (Sikloadisyon) Tepkimeleri

Doymamış iki molekülün **40** katılma yoluyla halkalı bir ürün **41** oluşturmasına **halkakatılma tepkimesi** denir.(Şekil 1.17)



Şekil 1.17. [2+2] Halkakatılma tepkimesi

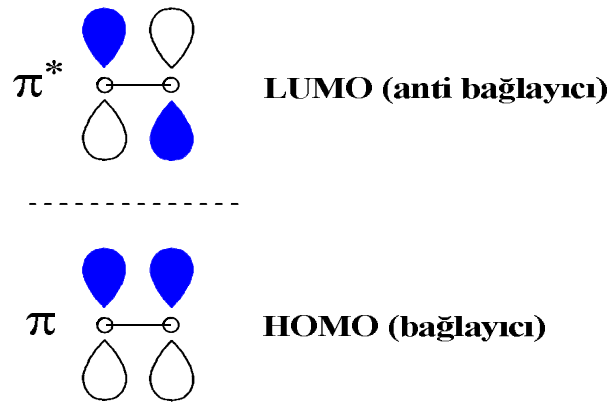
Etilen **40** yada başka basit iki alkenin halkakatılmasına, tepkimeye giren her iki molekülden ikişer tane π -elektronunun kullanıldığını belirtmek amacıyla, [2+2] halkakatılması denir. Diels-Alder tepkimesi ise [4+2] halkakatılmasına bir örnektir. Bu tepkimede dien molekülü dört π -elektronu, dienofil molekülü iki π -elektronu ile bağlanmaktadır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.18). (Aşağıdaki örnekte karbonil grubunun **43** π -elektronu bağ oluşumuna katılmadığı için, tepkime sınıfını belirleyen simgede yer almaz)



Şekil 1.18. [4+2] Halkakatılma tepkimesi

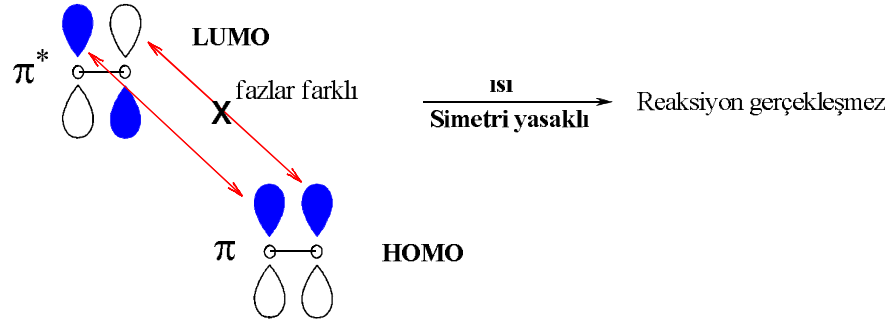
1.2.1. [2+2] Halkakatılma tepkimesi

[2+2] tipi halkakatılma tepkimeleri, karışımın uygun dalga boyunda ışınlarla uyarılması sonucunda, kolayca gerçekleşir. Bu tepkimeler normal şartlarda termal olarak gerçekleşmez. Bu davranış, etilenin [2+2] halkakatılması reaksiyonu ile basitçe açıklanabilir. Etilenin iki p molekül orbitali vardır π ve π^* . Temel halde π bağlayıcı orbital HOMO, π^* anti bağlayıcı orbital, ise LUMO' dur (Karaarslan,2007;Turaç,2005) (Şekil 1.19).



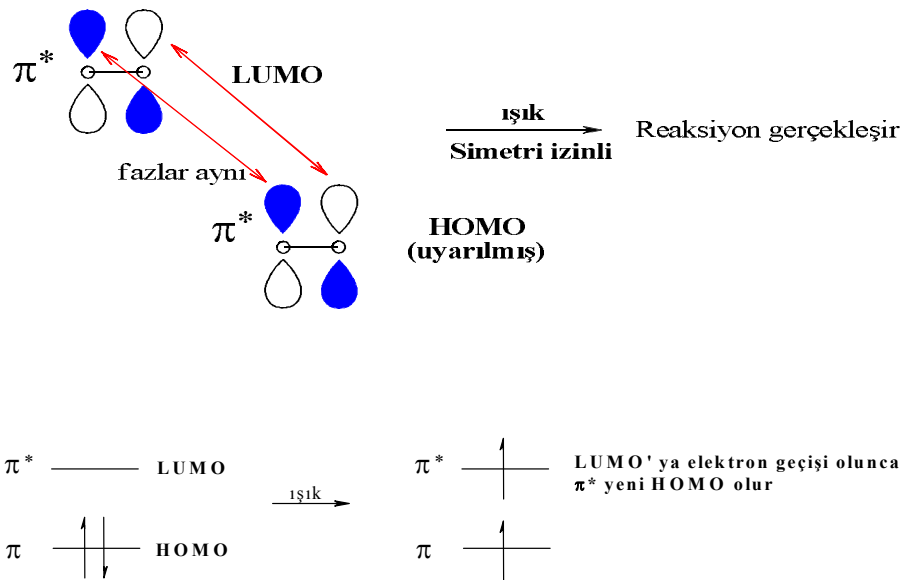
Şekil 1.19. Etilenin bağlayıcı ve anti bağlayıcı orbitalleri

Bağlanmanın olabilmesi için örtüşen orbitallerin fazları aynı olmalıdır. Temel halde bulunan iki etilen molekülünün yada başka [2+2] sistemlerinin HOMO ve LUMO' su buna uymamaktadır. Orbital fazlarındaki uyumsuzluk nedeni ile, [2+2] halkakatılma tepkimeleri *simetri-yasaklı* tepkimelerdir. Bazı durumlarda simetri-yasaklanmış tepkimeler gözlenebilirse de bu durumda gerekli aktivasyon enerjisi öylesine yüksektir ki, bileşiğin başka yollardan, örneğin, radikaller üzerinden yürümesi daha olasıdır (Norman, 1978; Mert, 2006) (Şekil 1.20).



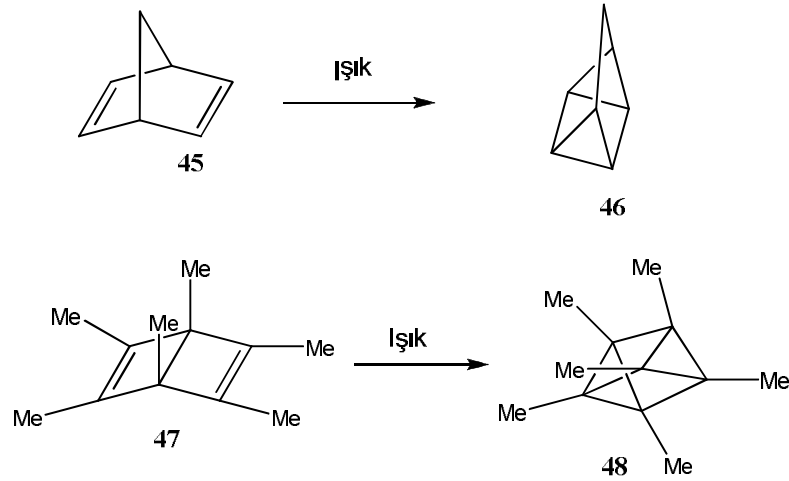
Şekil 1.20. Simetri yasaklı tepkimeler

Eğer etilen morötesi ışınlarla ışınlanırsa, bazı moleküllerdeki π elektronları π^* orbitalinden π^* orbitaline aktarılabilir. Böylece, ortamda uyarılmış ve temel haldeki etilen molekülleri bir arada bulunacaktır. Şimdi uyarılmış molekülün HOMO'su (π^*) ile temel haldekinin LUMO'su (π^*) karşılaştırılırsa, aynı fazda oldukları ve bağ yapabilecekleri görülecektir. Böyle tepkimeler göreceli düşük aktivasyon enerjisi isterler ve *simetri iznilidir* (Norman, 1978; Mert, 2006) (Şekil 1.21).



Şekil 1.21. Simetri iznilidir tepkimeler

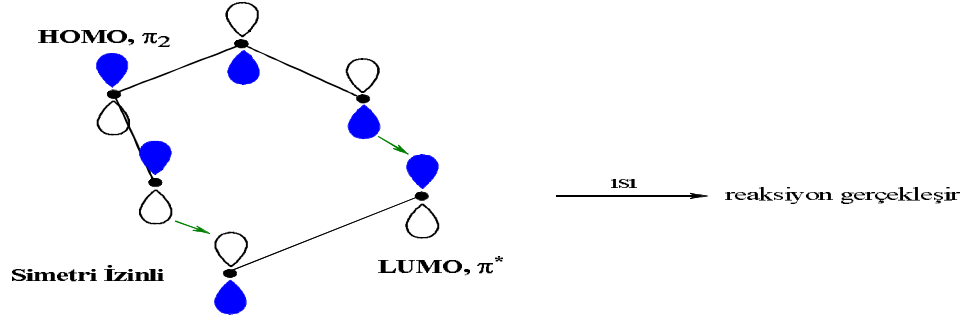
Her ne kadar etilenin halkakatlılma tepkimesi düşük verimli ise de diğer foto-uyarılmış [2+2] halkakatlılma tepkimeleri organik sentez açısından önemlidir. Bu tip tepkimelerden en fazla molekül içi halkalaşma istendiği zaman yararlanılabilmektedir. Ayrıca, olağan dışı “kafes” yapısında bileşiklerin **44** ve **48** sentezi mümkündür (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Molekül içi [2+2] ile kafes yapısındaki bileşiklerin sentezine örnek

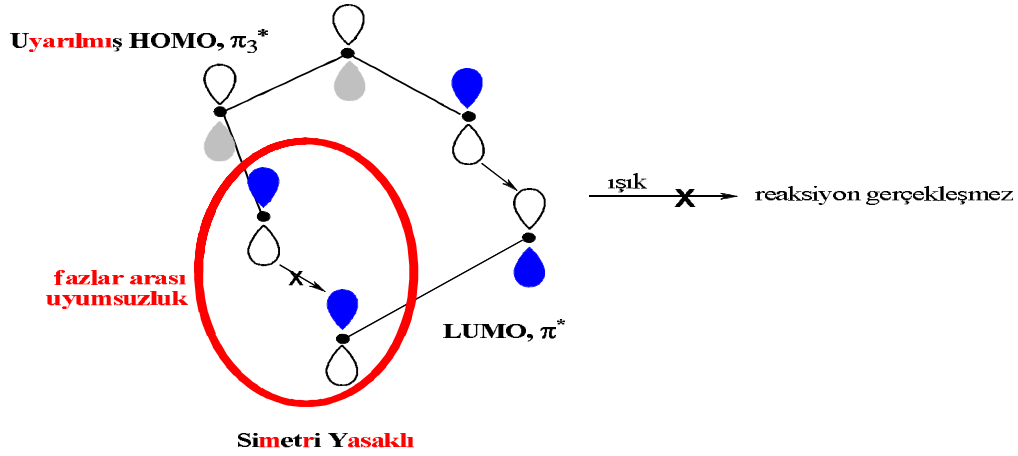
1.2.2. [4+2] Halkakatlılma tepkimesi

Diels-Alder tepkimesi için deneysel koşullar, [2+2] halkakatlılmasından farklıdır. Reaksiyon fotolitik olarak değil, termal koşullarda, katalizör, basınç veya mikrodalga ışınlar kullanılarak gerçekleşmektedir. Termal koşullarda HOMO-LUMO etkileşmesi *simetri-izinli*, fotokimyasal koşullarda ise *simetri-yasaklı* olmaktadır (Turaç, 2005; Karaarslan, 2007) (Şekil 1.23).



Şekil 1.23. Termal koşullarda [4+2] halkakatılma tepkimesi

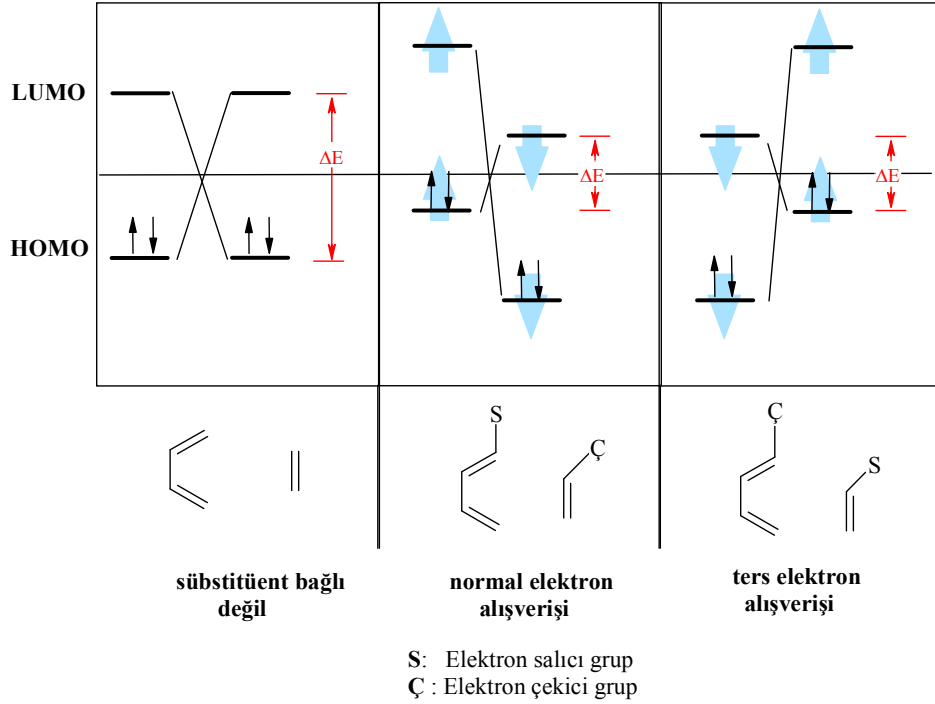
Bir dien, ışıkla uyarılırsa, onun HOMO' su π_3^* orbitali olacaktır. Bu orbitalde dienofilin LUMO' su ile örtüşemez. Bu nedenle, fotokimyasal [4+2] halka oluşumu simetri-yasaklıdır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.24).



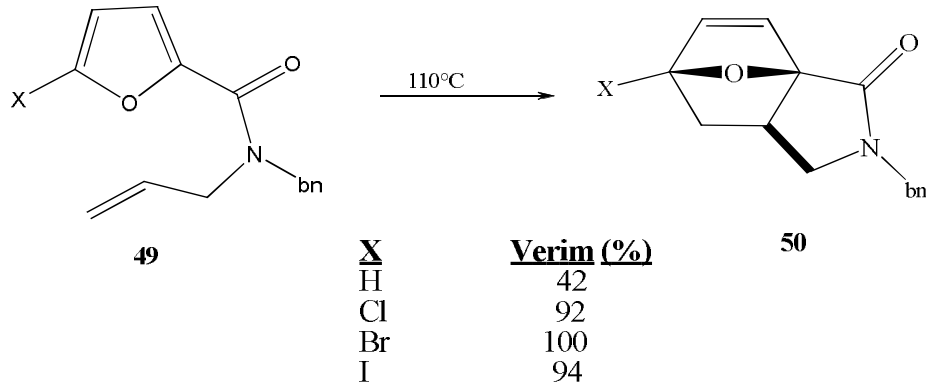
Şekil 1.24. Fotokimyasal [4+2] halkakatılma tepkimesi

1,3-bütadien (dien) ile etilen' in (dienofil) halkakatılma reaksiyonu sınır orbital şemaları, diğer [4+2] halkakatılma reaksiyonları için de geçerlidir. Termal koşullarda bu reaksiyon dien' in HOMO' su ile dienofil' in LUMO' su veya dien' in LUMO' su ile

dienofil' in HOMO' su arasında gerçekleşir. Bu durum dien ile dienofilde süstitüent bağı olamadığı zaman geçerlidir. Fakat dien' de ve dienofilde bağı olan elektron salıcı ve elektron çekici gruplar değişiklikler göstermektedir. Dien' e bağı olan elektron salıcı gruplar dien' in HOMO' sunun enerjisini arttırırken dienofil' e bağı elektron çekici gruplar dienofil' in LUMO' sunun enerjisini azaltarak dien' in HOMO' su ile dienofil' in LUMO' sunu birbirine normalden daha da yaklaştırarak halkalaşma reaksiyonunun verimini arttırmaktadır (Şekil 1.26). Aksi halde, reaksiyon yüksek oranda geri dönüşümlü olmaktadır. Tepkimeler termal koşullarda her iki durum için de simetridir (Turaç, 2005) (Şekil 1.25).



Şekil 1.25. Süstitüent etkisinin HOMO ve LUMO' ya etkisi

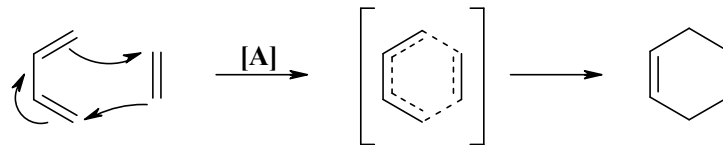


Şekil 1.26. [4+2] Halkakatılma tepkimesine sübstitüent etkisi

1.3. Diels-Alder Reaksiyonları

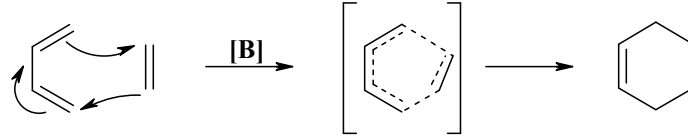
Diels-Alder reaksiyonu konjuge 4π elektronlu sistemin başka bir doymamış 2π elektronlu sistem ile reaksiyonudur. Bu reaksiyonlara göre, bir dienin, bir alken ile reaksiyonu sonucu sikloheksen türevleri meydana gelir (Diels ve Alder, 1928). Diels-Alder reaksiyonlarında, reaktantlar ile ürünü karşılaştırdığımızda, iki çift bağın iki yeni σ -bağına dönüştüğü gözlenir. Örneğin 1,3-bütadien ile etilen ısıtılınca sikloheksen meydana gelir. Daha düşük enerjili iki σ -bağ oluşmuştur. Yeni oluşan bu bağlar ile genellikle kararlı 6 üyeli halkalı bir bileşik meydana gelmektedir (Sar, 2008). Fakat yeni bağların oluşumunda geçiş basamağın yapısı ve bağların oluşum hızı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte üç temel tez öne sürülmektedir. Bunlar;

[A]: Reaksiyonda kaybolan π bağları ile oluşan σ bağların aynı anda elektron çiftleri hareketiyle olduğu görüşüdür. Ara ürünlerdeki bağların uzunlukları simetriktir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.27).



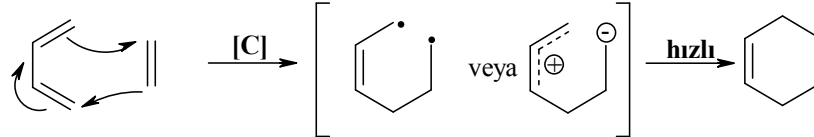
Şekil 1.27. Simetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu

[B]: Reaksiyon yine tek basamakta gerçekleşir, ancak oluşan ara ürünün bağların uzunluğu simetrik değildir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.28).



Şekil 1.28. Asimetrik ara basamaklı Diels-Alder reaksiyonu

[C]: Reaksiyonun iki basamakta oluşabileceği görüşüdür. Buna göre birinci basamakta tekli bağın oluşum reaksiyonu yavaşken; ikinci basamakta oluşan bağın reaksiyonu hızlıdır. Ayrıca geçiş basamağında diradikal veya Zwitter iyonik karakterde bir yapı oluşabilir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.29).

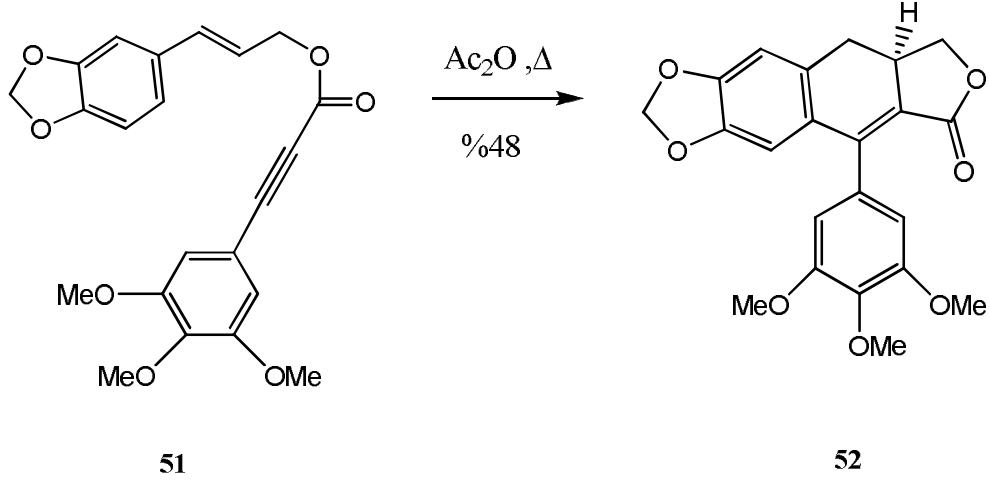


Şekil 1.29. Ara basamak üzerinden halkalaşma

1.3.1. İntramoleküler Diels-Alder reaksiyonları (IMDA)

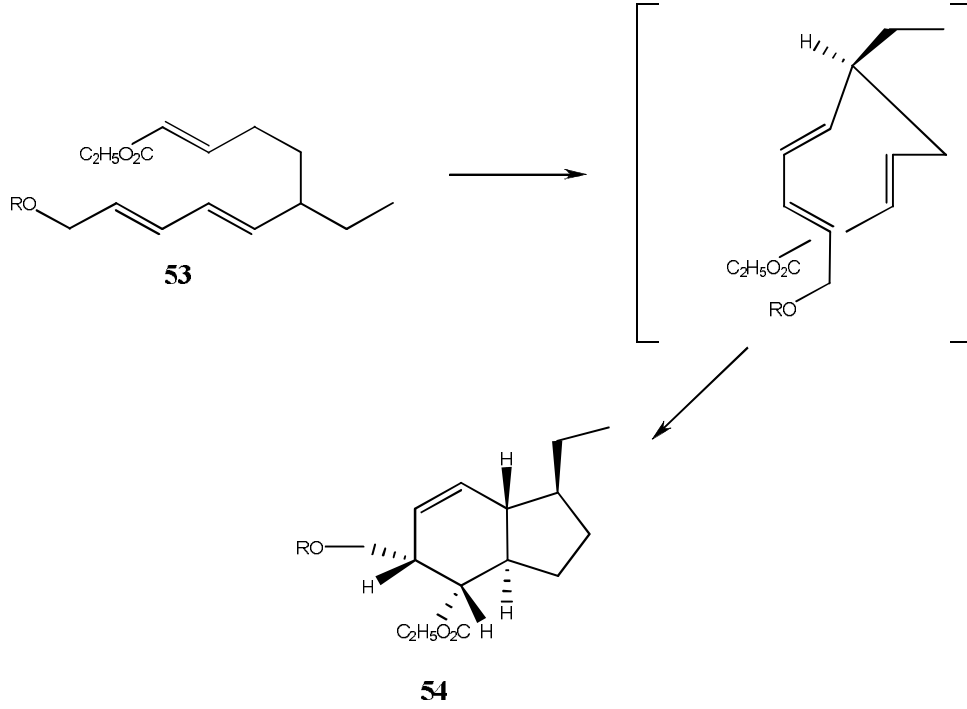
İntramoleküler (molekül içi) Diels-Alder reaksiyonu (IMDA) aynı molekülün parçası olan dien ve dienofil arasında gerçekleşir (Karaarslan, 2007). Bu reaksiyon alkaloid, steroid ve terpenoid gibi doğal ürünlerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Doğal bileşiklerin IMDA reaksiyonlarıyla ilk elde edilmesi 1963 yılında γ -apopicrodophyllin **52** sentezlenmesiyle olmuştur (Şekil 1.30).



Şekil 1.30. γ -apopicrodophyllin'in IMDA yoluyla sentezi

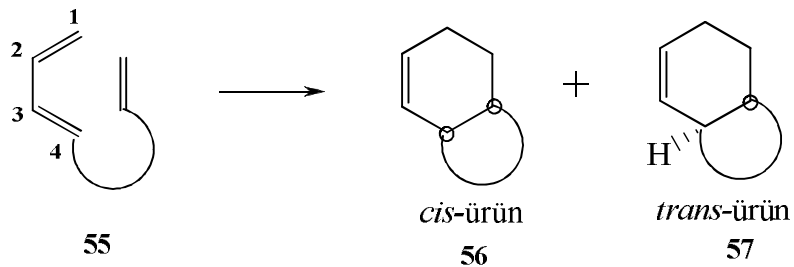
IMDA reaksiyonu stereoseçicilik açısından önemlidir. İndan türevinin **54** sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak trienin **53** kullanıldığı reaksiyonda gözlenmektedir. Bu reaksiyonda birinci basamakta dört yeni kiral merkez seçimi yapılır, geçiş basamağı tercihli adım üzerinden gerçekleşmektedir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.31).



Şekil 1.31. İndan türevinin sentezi

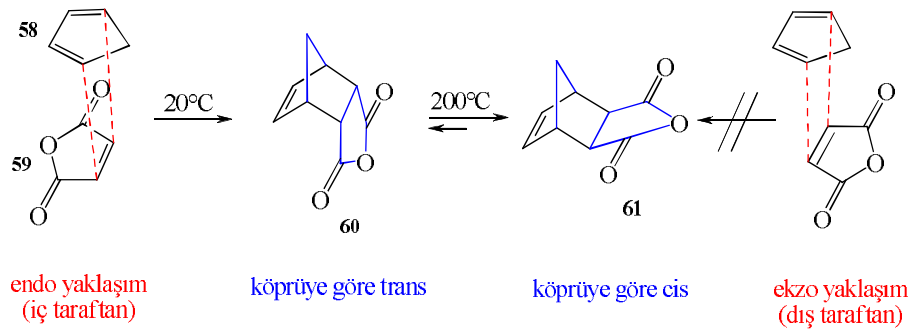
1.3.2. Diels-Alder tepkimesinin stereokimyası

Molekül içi Diels-Alder (IMDA) reaksiyonunda bir dienofil, dien' e iki şekilde yaklaşım yaparak ürün verebilir: **55** yapısındaki bir bileşiğin Molekül içi Diels-Alder reaksiyonu sonucunda dien ve dienofilin yaklaşım durumuna göre hem *cis*-**56** hem de *trans*-**57** ürünler elde edilebilir (Karaarslan, 2007; Turaç, 2005) (Şekil 1.32).



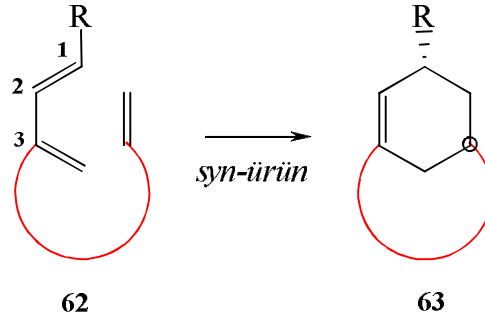
Şekil 1.32. Dienofilin diene yaklaşımı

Bir Diels-Alder reaksiyonunda ürünün *cis* veya *trans* olmasını dienofil' in dien' e etrafındaki gruplara bağlı olarak *endo* yönünde (iç taraf) veya *exo* yönünde (dış taraf) katılması belirler. *Endo* ara kademe yönünde katılma olduğu zaman ürün *trans*, *exo* ara kademe yönünde katılma olduğu zaman ürün *cis* olacaktır. Kinetik kontrollü reaksiyonlarda (katalizör, çözücü etkisi, sterik etki v.s.) *endo* yapısı tercih edilirken, termal IMDA reaksiyonlarda *exo* yapı genellikle dominanttır (Karaarslan, 2007; Turaç, 2005) (Şekil 1.33).



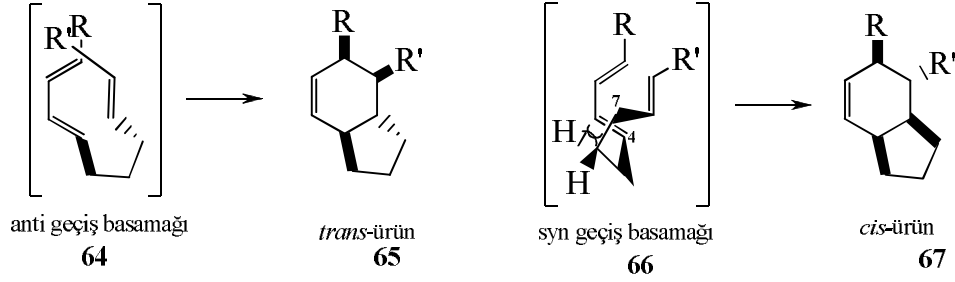
Şekil 1.33. Maleik anhidrit ile 1.3-siklopentadien'in *endo* ve *ekzo* yaklaşım ürünleri

Dienofil'in dien' e yaptığı ikinci saldırı ise **62'** de 3 numaralı pozisyondan yaptığı yaklaşım ve tek *syn* ürün **63** oluşur (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.34).



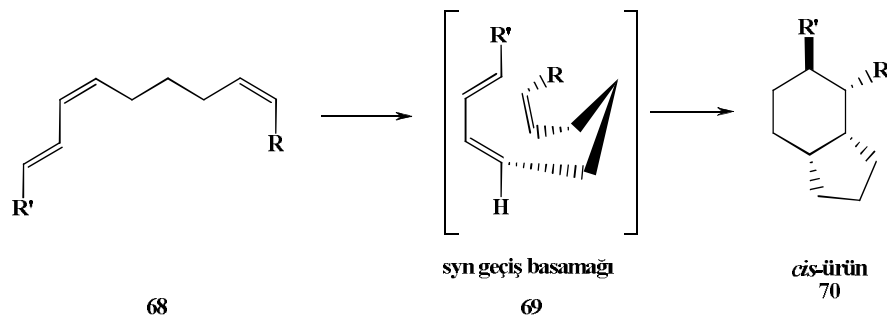
Şekil 1.34. *Syn* ürünün elde edilmesi

Dien ile dienofil' in *E* ve *Z* yapıda olması da ürünün stereokimyasında değişikliğe neden olur. Dien *Z* olursa, dien ile dienofil' in *anti* pozisyonadaki yaklaşımları **64** sonucu *trans* ürün **65** elde edilirken, *syn* pozisyonda yaklaşımlarında **66** , *cis* ürün **67** elde edilecektir (Karaarslan, 2007; Yılmaz, 2007) (Şekil 1.35).



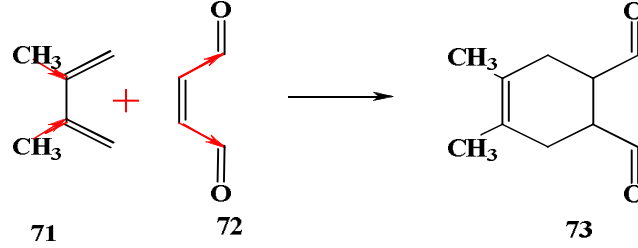
Şekil 1.35. Cis ve trans ürünün elde edilme geçiş adımları

Burada önemli olan nokta; *syn* pozisyonda 4 numaralı karbon ile 7 numaralı karbonun birbirleri ile olan yakın etkileşiminden dolayı *anti* yaklaşımın daha fazla kolay olmasıdır. Dien *E* olduğu durumda ise sterik etkileşimden dolayı daima *cis* ürün elde edilebilmektedir. Bu nedenle *E*-dien, *Z*-dien' e göre daha uzun sürede reaksiyon vermektedir (Karaarslan, 2007; Turaç, 2005) (Şekil 1.36).



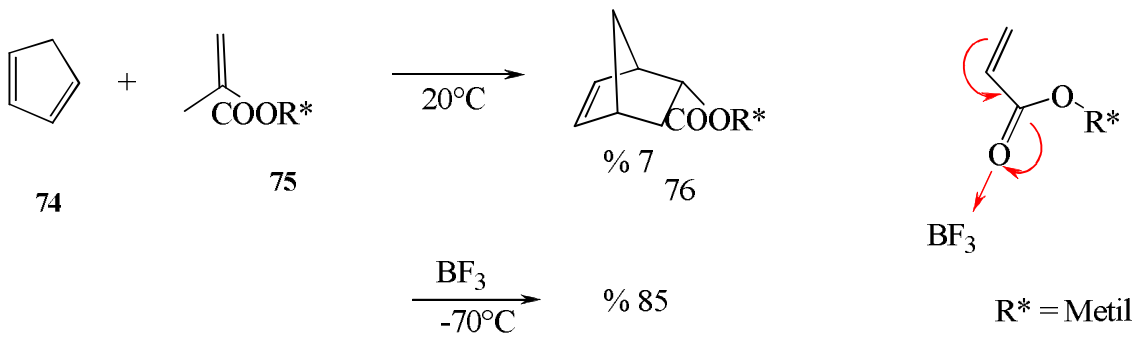
Şekil 1.36. Cis ürünün elde edilme reaksiyonu

Dien ve dienofil üzerinde aktive edici grupların bulunması reaksiyon verimini arttıracaktır. Diels-Alder reaksiyonu dien'e bağlı elektron verici gruplar **71** ile dienofil'deki elektron çekici gruplar **72** vasıtası ile yüksek verimde ürünü, **73** verir (Şekil 1.37).



Şekil 1.37. Diels-Alder reaksiyonuna elektron verici ve elektron çekici grubun etkisinin gösterimi

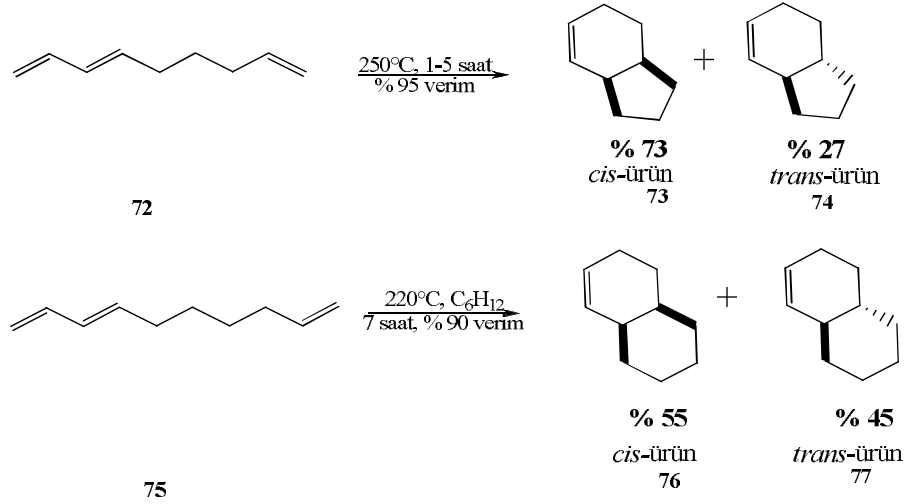
Üzerinde aktive edici grup bulduran dienofil ile yapılan halkalaşma reaksiyonlarında Lewis asidi kullanımı dienofili elektronca daha da fakirleştireceği için halkalaşma reaksiyonunu olumlu yönde etkilemektedir (Şekil 1.38). Aktive edici gruplar LUMO'nun enerji seviyesini, alt enerji seviyesine çekerek HOMO ile LUMO enerji farkını azaltmakta, dolayısı ile reaksiyon verimi artmaktadır (Sar, 2008).



Şekil 1.38. Lewis asidinin dienofile etkisi

Aktive edilmemiş düz zincirli yapıların **72** IMDA reaksiyonları sonucu 5 üyeli halkalı yapılarda temel ürün *cis* pozisyonunda **73** iken 6 üyeli halkalı yapılarda **76-77** hemen

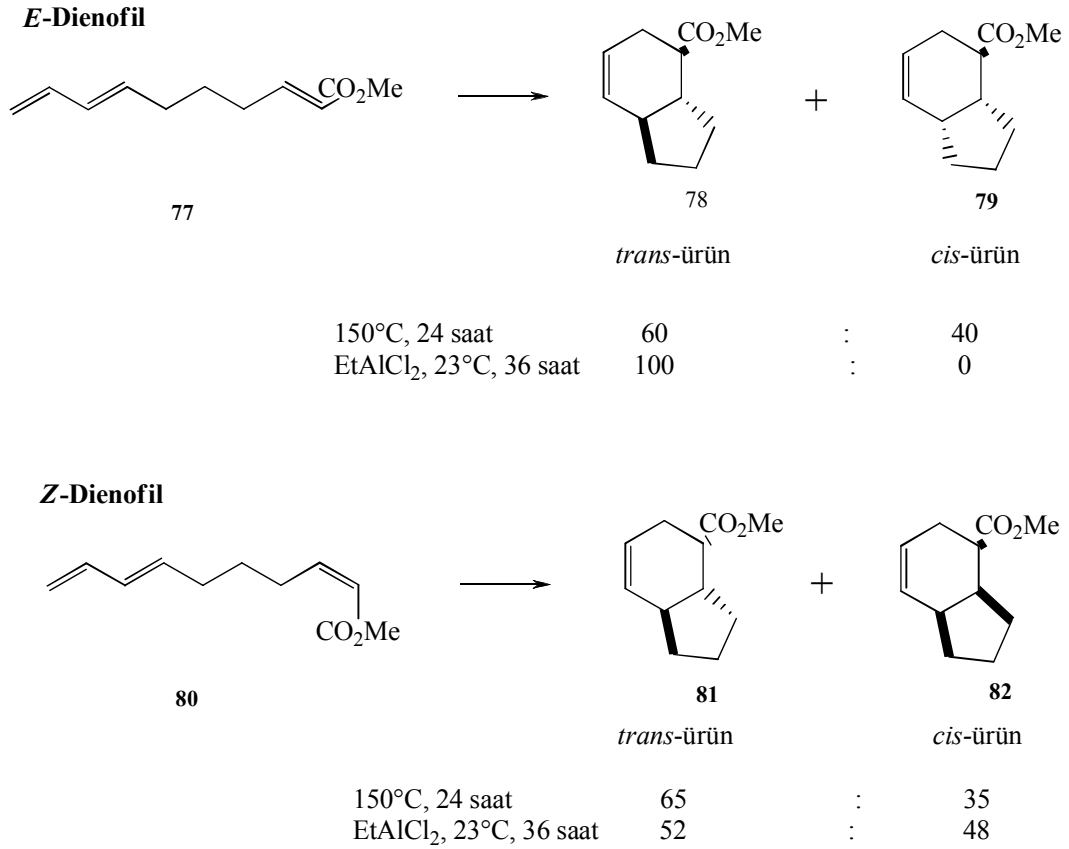
hemen eşit oranda *cis* ve *trans* ürün elde edilmektedir. Bu oranlar dien ile dienofilin aktive ve deaktive edilmesi ile değişiklik göstermektedir (Sar, 2008) (Şekil 1.39).



Şekil 1.39. Beş üyeli halkaların elde edilme reaksiyonu

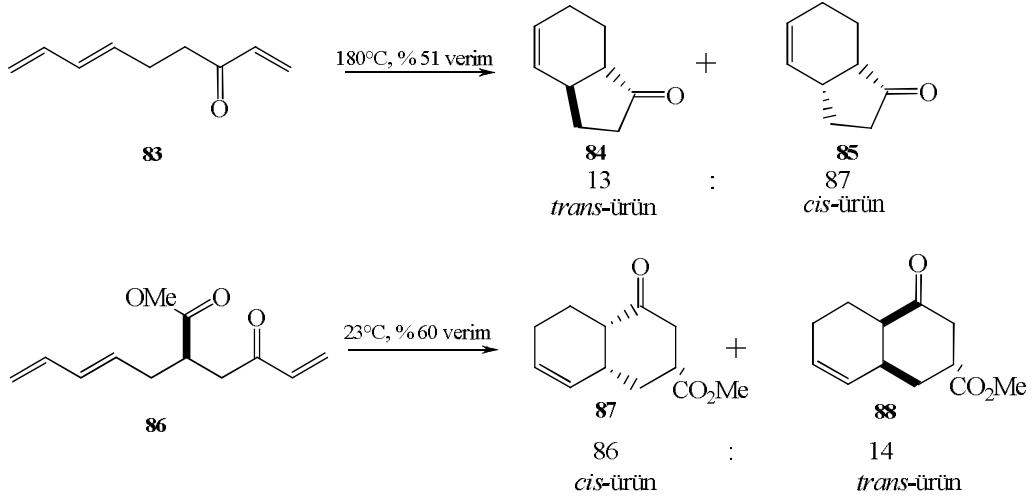
Genellikle termal olarak gerçekleşen IMDA reaksiyonları, Lewis asidi katalizörüyle ya da yüksek basınç altında gerçekleşebilmektedir. Lewis asidi olarak en çok kullanılan katalizörler, metil alüminyum klorür' dür, ayrıca lityum ve kalsiyum klorürler, silikajel, β -siklodextrin, bazı molibden ve tungsten kompleksleri de katalizör olarak kullanılmaktadır (Karaarslan, 2007).

Uçtan aktive edilmiş dienofil'lerde hem termal olarak hem de Lewis asidi ile yapılan IMDA reaksiyonlarında dienofil *E* olduğu zaman temel ürün her iki durumda da *trans*' tır 78, fakat Lewis asidi ile *trans* ürün 78 tek olarak elde edilir. Dienofil *Z* olduğu 80 zaman ise termal şartlarda *trans* ürün baskın gelirken Lewis asidi ile *trans* ürün ile *cis* ürün 81 yaklaşık olarak eşit oranda oluşmuştur (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.40).



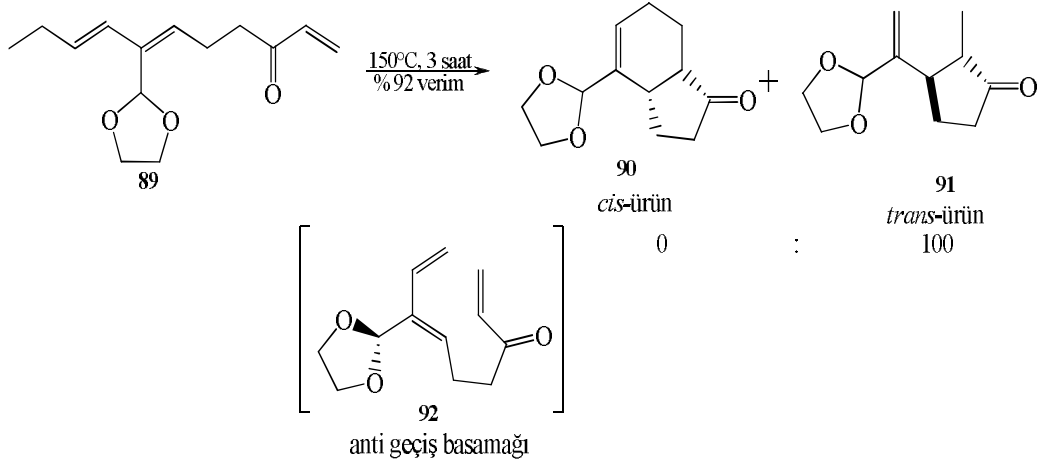
Şekil 1.40. E-dienofil ve Z-dienofilin Diels-Alder reaksiyonu

İçten aktive edilmiş dienofil' lerle, **83** 5 üyeli halka sentezinde başka sterik engeller olmadıkça yüksek sıcaklıkta baskın olarak *cis* ürün **85'** yı verir. Üyeli halka sentezinde **86** da ester grubunun karbonil grubu ile ketondaki karbonil grubunun birbirlerini sterik olarak etkilemesinden dolayı düşük sıcaklıkta baskın olarak *cis* ürün **87** elde edilmektedir (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.41).



Şekil 1.41. Altı üyeli halka sentezi

İçten süstitüe olmuş dien'lerde **89** sterik engelden dolayı *anti* pozisyonda bir katılma ile yüksek verimde sadece *trans* yapıdaki ürünler **91** oluşmaktadır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.42).

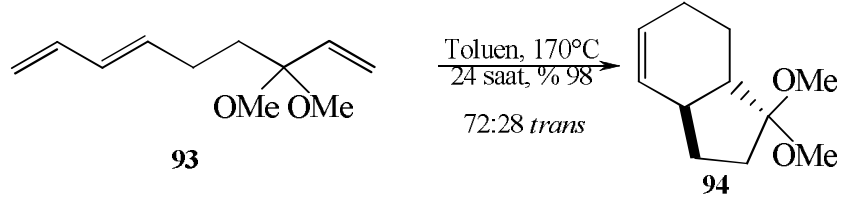


Şekil 1.42. İçten süstitüe olmuş dienlerde Diels-Alder reaksiyonu

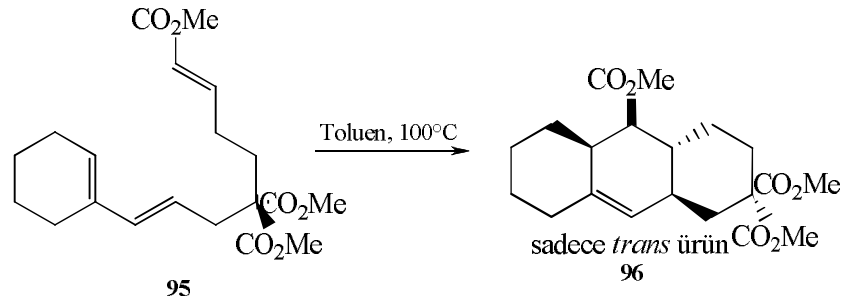
Zincir üzerinde dienofil' e göre; α **93** veya β **95** pozisyonda bir disüstitüe grup varsa, *geminal dialkil* etkisi (Thorpe-Ingold etkisi) yaparlar. Bu gruplar makas gibi davranıp dien' in HOMO' su ile dienofil' in LUMO' su arasındaki etkileşmeyi kolaylaştırarak

hem reaksiyon verimini arttırmakta hem de baskın olarak *trans* ürünler **94** ve **96** oluşmasını sağlamaktır (Karaarslan, 2007) (Şekil 1.43).

α - Disübstitüsyon:



β - Disübstitüsyon:



Şekil 1.43. α -Disübstitüsyon ve β -disübstitüsyonun gösterimi

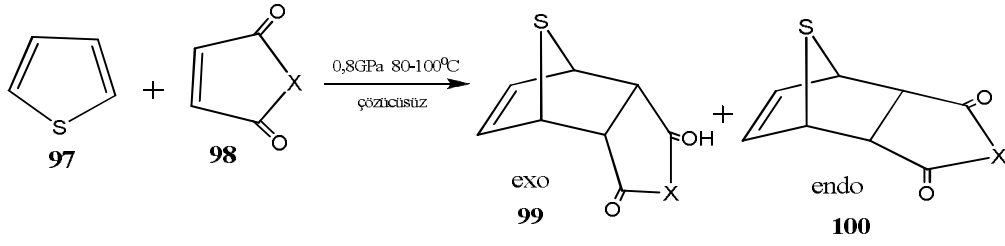
2. LİTERATÜR ÖZETİ

1928 yılında iki Alman kimyacı Otto Diels ve Kurt Alder kendi adları ile anılan, konjuge dienlerin 1,4-halkakatılma reaksiyonunu gerçekleştirdiler. Bu çalışmalarından dolayı 1950 yılında Nobel ödülünü almışlardır.



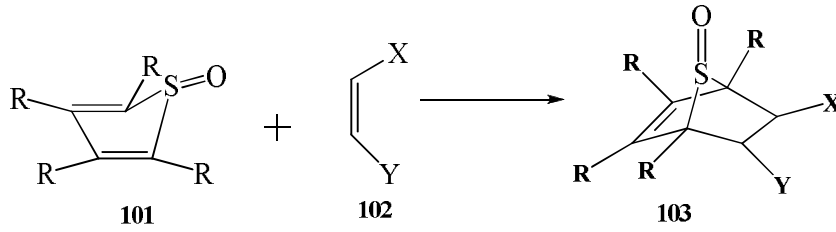
Diels-Alder reaksiyonu organik kimyada en kullanışlı sentetik metotlardan birisidir. Reaksiyonda konjuge çift bağlı bileşiğe dien, dienle etkileşen reaktife de dienofil adı verilir. Bir Diels-Alder reaksiyonu bir dienle bir dienofilin halkalaşması şeklinde de tanımlanabilir ve ürün altı üyeli siklohekzendir. Diels–Alder reaksiyonlarında, reaktantlar ile ürünü karşılaştırdığımızda, iki π - bağının iki yeni σ -bağını meydana getirdiğini görürüz. Yeni oluşan bu bağlar ile halkalı bir bileşik meydana gelmektedir.

Kumamoto vd. (2004), yaptıkları çalışma tiyofenin **97**, çözücüsüz , yüksek basınçla Diels-Alder reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Örneğin maleik anhidrit **98** ($X=O$) tiyofenle 0.8 GPa ve 100 °C de reaksiyona sokulmuş, kantitatif olarak *exo* ürün vermiştir. Ayrıca bu metod maleimid ($X=NR$) ve akrilik dienofillerde de dikkate değer şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1).



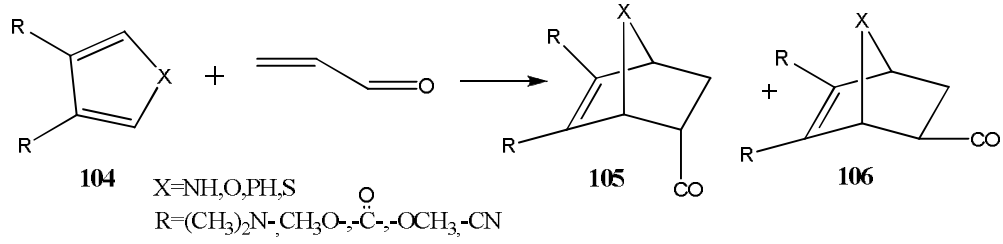
Şekil 2.1. Maleik anhidritin çözücüsüz ortamda tiyofenle Diels-Alder reaksiyonu

Takayama vd. (2003), yaptıkları çalışmalarında tiyofen-1-oksit **101** bileşiğini S=O bağının etkisiyle Diels-Alder reaksiyonuna sokmuşlar ve reaksiyon sonunda syn-bileşik oluşturmuşlardır (Şekil 2.2).



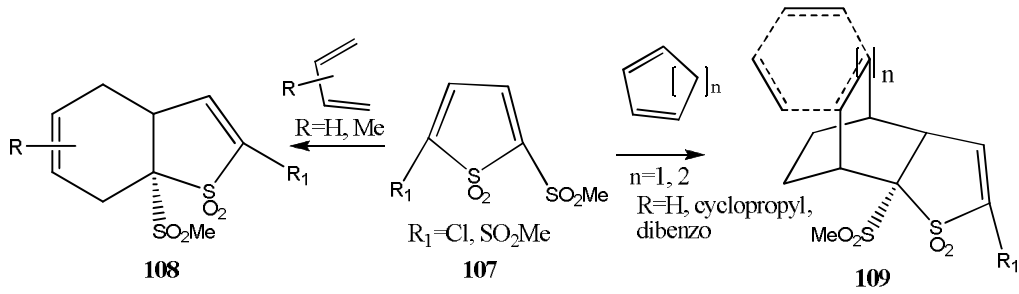
Şekil 2.2. Tiyofen-1-oksitin Diels-Alder reaksiyonu

Musslimani vd. (2004), yaptıkları çalışmalarında 3,4 di-sübstitüe olmuş beş üyeli heterosiklik aromatik bileşiklerin **104** HOMO-LUMO enerjilerinin etkilerini içeren deneysel çalışmalarda N,P,O ve S içeren heterosiklik beş üyeli aromatik halkaların akroleinle Diels-Alder reaksiyonlarını incelemişler ve bildik Diels-Alder reaksiyonlarına uygun sonuçlar verdiğini bulmuşlardır (Şekil 2.3).



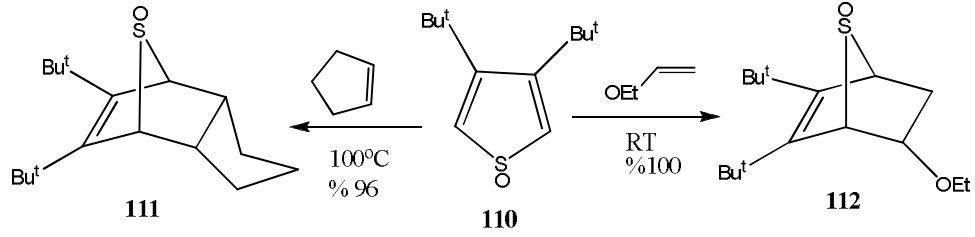
Şekil 2.3. N,P,O ve S içeren heterosiklik beş üyeli aromatik halkaların akroleinle Diels-Alder reaksiyonları

Nenajdenko vd. (2005), yaptıkları bir çalışmada güçlü elektron çekici (EWG) içeren tiyofen-1,1-dioksi **107** ile 1,3-dienlerle ılıman şartlarda intermoleküler Diels-Alder reaksiyonunu gerçekleştirmişler, yüksek verimlerle tetrahidrobenzotiyofen **108**, **109** türevlerin regio-, stereo-, kimyasal seçicilikleri gözlemlemişlerdir (Şekil 2.4).



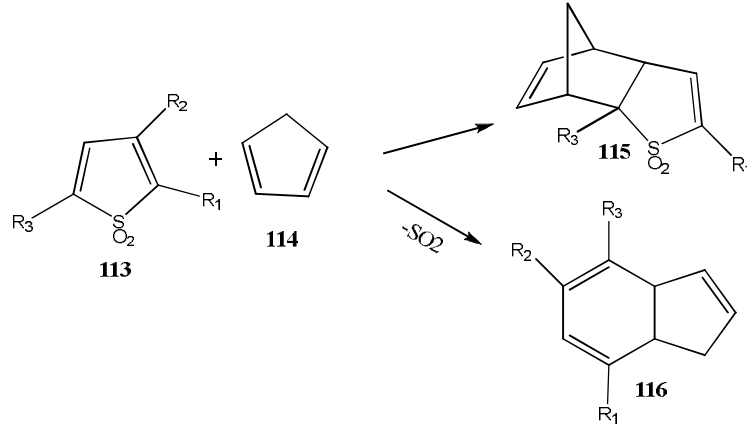
Şekil 2.4. Tiyofen-1,1-dioksi ile 1,3-dienlerle ılıman şartlarda intermoleküler Diels-Alder reaksiyonu

Takayama vd. (2005), yaptıkları çalışmalarında Diels-Alder reaksiyonlarında elektron ilgisine ters olarak sınıflandırılan basit alkenik dione fillerle ve 3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit (veya sülfür)le **111** sübtüte olmuş dione fillerin Diels-Alder reaksiyonlarını incelemişler, yüksek verimle ürün sağlamak için SO bağıyla sadece dienin *syn-π*-yüzeyine katılmasını sağlamışlar (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. 3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit (veya sülfür)le sübstüte olmuş dionefillerin Diels-Alder reaksiyonları

Moiseev vd. (2006), çalışmalarında tiyofen-1,1-dioksitin güçlü elektron çekici (EWG) grupla siklo pentadienle Diels-Alder reaksiyonunun deneysel ve teoriksel çalışmalar yapmışlar (Şekil 2.6). Oluşan iki ürünün % verimlilikleri bulunmuştur. İkinci ürün molekül içi düzenlenmeye gitmiştir. Sebebi ise R grupların özelliklerine göre olduğu tabloda görülmektedir (Çizelge 2.1).



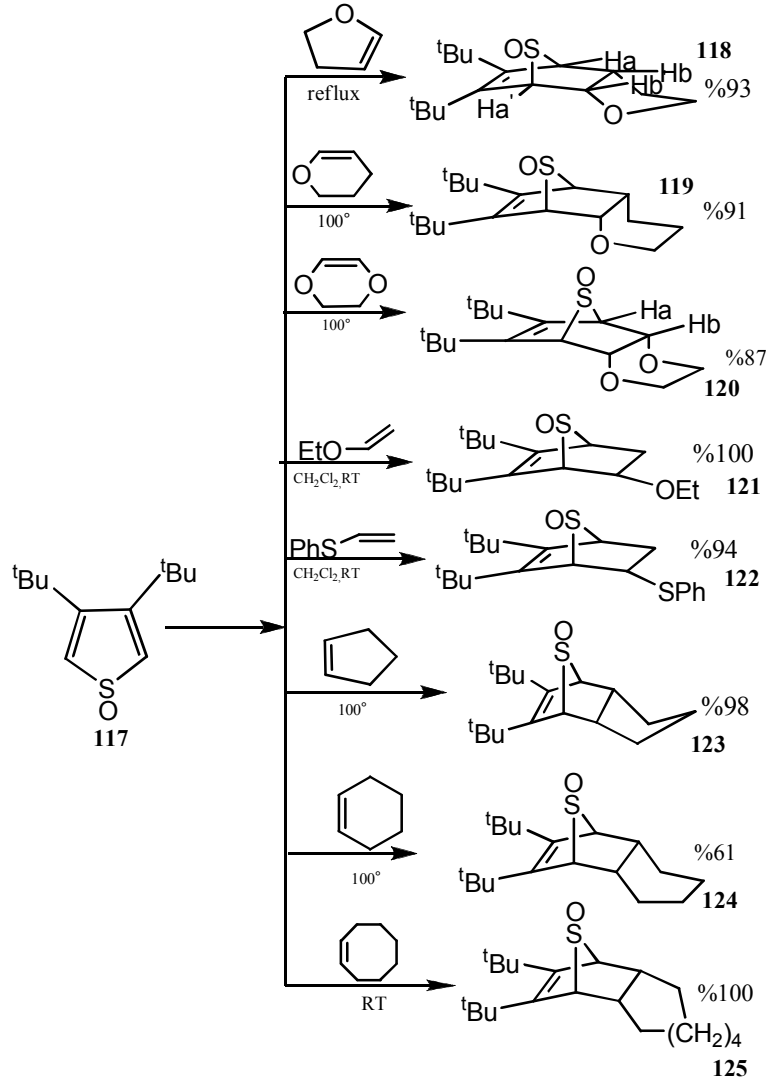
Şekil 2.6. Tiyofen-1,1-dioksitin siklo pentadienle Diels-Alder reaksiyonu

Çizelge 2.1. Tiyofen-1,1-dioksitin güçlü elektron çekici (EWG) grupla siklo pentadienle Diels-Alder reaksiyonunun % verimlilikleri

ürün	R1	R2	R3	115 ürün %	116 ürün %
A	MeSO ₂	H	MeSO ₂	85	

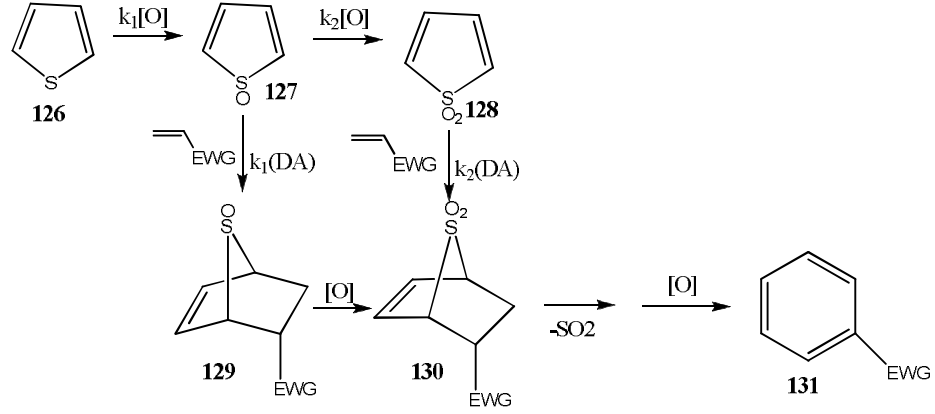
B	H	MeSO ₂	MeSO ₂	67	
C	Cl	H	MeSO ₂	66	
D	Me	H	MeSO ₂		67
E	Cl	CO ₂ H	Cl		71
F	Me	H	MeCO ₂		65
G	Me	H	CN		73

Takayama vd. (2005), yaptıkları çalışmalarında yine Diels-Alder reaksiyonlarını incelemişler, 3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit'in basit alkenik dionefille S=O bağının etkisiyle oluşturdukları yüksek verimli ürünler elde etmişlerdir (Şekil 2.7). Çalışmaları, farklı dienofillerin reaksiyon üzerine etkisi ile ürünlerin verimleri karşılaştırılmış elektron çekici gruba sahip dionefillerin reaksiyona katkısı daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Örnek olarak etoksieten ile reaksiyona sokulmuş ürün **121** %100 verimle elde edilmiştir. Çünkü etoksi grubu elektron çekici bir gruptur. Phenyl(vinyl)sulfane ile sokulan reaksiyon sonucu elde edilen ürün **122** %94 verimle elde edilmiştir. Fenil grubu etoksi grubuna göre daha az elektron çekici olduğunda verim düşmüştür.



Şekil 2.7. 3,4-di-tert-butiltiyofen 1-oksit'in basit alkenik dioneyle Diels-Alder reaksiyonu ve ürünlerin verimleri

Krasavin vd. (2010), yaptıkları çalışmalarında tiyofeni iki basamakta oksitlemişler ve bu iki ürünü Diels-Alder reaksiyonuna sokmuşlardır. Daha sonra ilk basamakta oksitleyip reaksiyona soktuğu ürünü **129** tekrar oksitlediğinde ikinci oksitleme ürününün **128** reaksiyonu sonucu oluşan ürünle oksidasyon gerçekleştirmişler ve ürün molekül içi düzenlemeyle altı üyeli aromatik halkaya **131** dönüşmüştür. Ayrıca $k_1(\text{DA}) \gg k_2(\text{DA})$ bulunmuştur. (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Tiyofen oksitlendikten sonra oluşan Diels-Alder reaksiyonu

Sonuç olarak halkalı ürün sentezinde en kullanışlı metotların içinde yer alan Diels-Alder reaksiyonları keşfedilmelerinden itibaren kimyada, tıpta, eczacılıkta ve birçok alanda kullanılmıştır. Özellikle tiyofen halkalı ürün sentezi bu metotla Takayama vd.nin (2003-2005) *syn- π* -yüzeyine katılma ile Diels-Alder reaksiyonunu çeşitli dienofillerle gerçekleştirmişlerdir. Diğer ilginç bir yöntem çözücüsüz ve yüksek basınçta Kumanoto vd.nin (2004) yaptığı reaksiyonlardır. Musslimani vd.nin (2004) çalışmaları ise sadece tiyofen değil furan, pirol ve fosfolen türevleriyle Diels-Alder reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Diels-Alder reaksiyonu gerçekleşirken molekül içi düzenlemeyle reaksiyona yeni boyut katan Moisevv vd. (2006) iki ürün karşılaştırması yaparak bilime çok güzel katkılar sağlamışlardır. Krasavin vd.nin (2010) tiyofeni oksitleyerek Diels-Alder reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Bizde bu çalışmalardan yola çıkarak Karaarslan vd. nin (2007) çalışmalarını bir adım ileri götürerek tiyofen çekirdekli bileşikler ile ısıtmadan oda sıcaklığında oksidasyon basamağında IMDA halkalaşma reaksiyonları yaptık.

3. MALZEME ve YÖNTEM

3.1. Malzeme

3.1.1. Kullanılan cihazlar

Infrared Analizleri (FT-IR): Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (JASCO FT/IR - 300E).

¹H-NMR Analizleri: Selçuk Üniversitesi Teknokent NMR Laboratuvarı

¹³C-NMR Analizleri : Selçuk Üniversitesi Teknokent NMR Laboratuvarı

Kütle Analizleri (GC-MS): Bingöl Üniversitesi Biyoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (Agilent 5975-C)

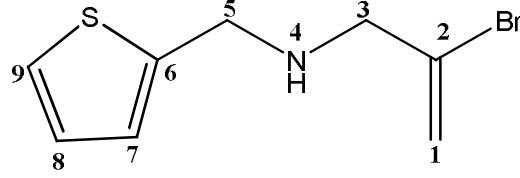
Elementel Analiz: Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich' den alınmıştır. Çözücüler reaksiyonlarda saf ve kuru olarak kullanılmıştır. Et₂O ve THF metalik sodyum üzerinden benzofenon katalitik indikatörlüğünde kurutuldu. Hegzan ve PE (40-60⁰C) distile edilerek kullanılmıştır. DCM ve toluen CaH₂ üzerinden kurutulmuş kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için Merck silica gel 60 (0.040-0.063 mm), (0.063-0.200 mm), ince tabaka kromatografisi Merck silika gel 60 GF ile yapıldı. Kromatografide UV lambası, iyot tankı ve KMnO₄ kullanıldı.

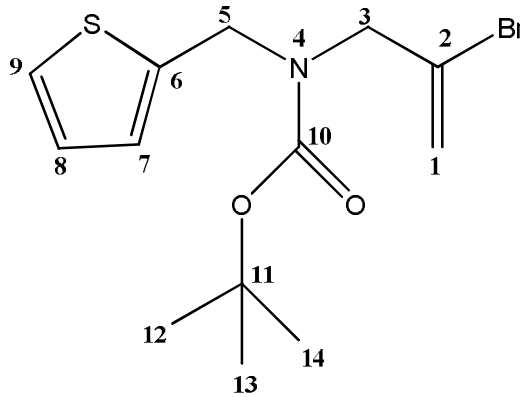
3.2. Yöntem

3.2.1. 2-bromo-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine



İnert ortamda 50 mL' lik çift boyunlu balon içerisine thiophen-2-ilmethanamine(1 g, 8.83 mmol) koyuldu. 15 mL THF balon içerisine koyuldu. 5 mL THF içerisinde 2,3-Dibromopropen(0.86 g, 4.32 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi Karışım için yağ banyosu hazırlandı.65-70° ye getirilerek reaksiyon 12 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımına Potasyum karbonat (2.72 g, 19.71 mmol) eklendi ve 12 saat daha karışmaya bırakıldı. 30 mL % 5' lik NaOH ilave edildi ve organik faz Et₂O ile (3x50 mL) ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

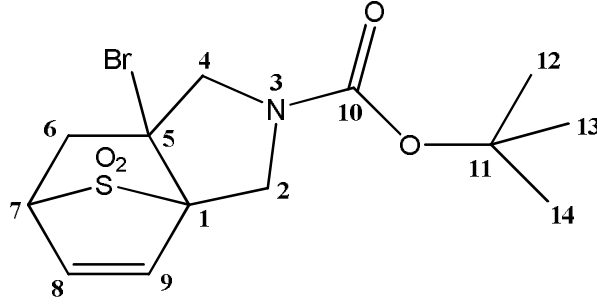
3.2.2. tert-butyl 2-bromoallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate



İnert ortamda THF' de çözülmüş (5 mL) 2-bromo-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine (0.9 g, 3.88mmol) üzerine 0°C' de THF' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0.047 g, 0.39 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra TEA(trietilenamin)(0.39 g, 3.88 mmol) damla damla eklendi.10 dakika sonra THF' de çözülmüş (5 mL) di-tert-bütoksi-di-karbonat (0.85 g, 3.88 mmol)

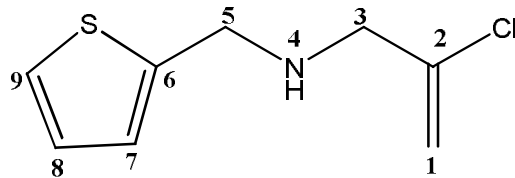
reaksiyon karışımın üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 12 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyon %5 lik NaOH çözeltisi (35 mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (35 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.3. *tert*-butyl 5-bromo-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate



İnert ortamda 5 mL diklorometan (DCM)' da çözülmüş olan *m*-CPBA (0.78 g, 4.52 mmol) üzerine 0°C sıcaklıkta buz banyosu içinde yine 5 mL DCM' de çözülmüş olan *Tert*-butyl 2-bromoallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate (0.5 g, 1.51 mmol) damla damla ilave edildi. 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra buz banyosu kaldırıldı ve oda sıcaklığında 12 saat karışmaya bırakıldı. 12 Saat sonunda % 4' lük (3x50 mL) soğuk K₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Ayrılan organik faz 50 mL su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ üzerinde kurutulup süzüldü. Süzüntünün evaporatörde çözücüsü. uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

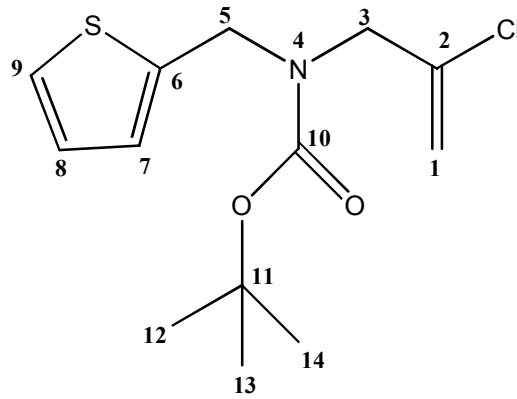
3.2.4. 2-chloro-N-(thiophen-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine



İnert ortamda 50 mL' lik çift boyunlu balon içerisine thiophen-2-ilmethanamine(1.32 g/1.63 mmol) koyuldu. 15 mL THF balon içerisine koyuldu. 5 mL THF içerisinde 2,3-

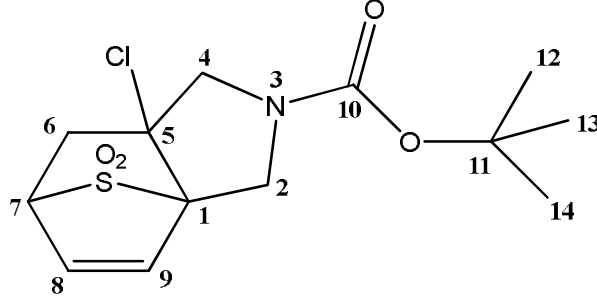
Dikloropropen(0.64 g, 5.76 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi Karışım için yağ banyosu hazırlandı.65-70° ye getirilerek reaksiyon 12 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımına Potasyum karbonat (3.61 g, 26.1 mmol) eklendi ve 12 saat daha karışmaya bırakıldı. 30 mL % 5' lik NaOH ilave edildi ve organik faz Et₂O ile (3x50 mL) ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulurak süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.5. *tert*-butyl 2-chloroallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate



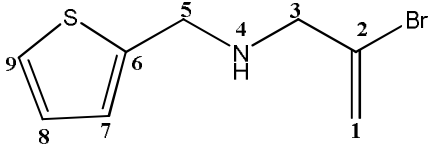
İnert ortamda THF' de çözülmüş (5 mL) 2-kloro-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine (0.4 g, 2.14 mmol) üzerine 0°C' de THF' de çözülmüş (5 mL) 4-dimetil amino piridin (0.03 g, 0.214 mmol) damla damla ilave edildi. 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra TEA(trietilenamin)(0.22 g, 2.14 mmol) damla damla eklendi.10 dakika sonra THF' de çözülmüş (5 mL) di-*tert*-bütoksi-di-karbonat (0.47 g, 2.15 mmol) reaksiyon karışımın üzerine damla damla ilave edildi. 30 dakika daha 0°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 12 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyon %5 lik NaOH çözeltisi (35 mL) ile sonlandırıldı ve Et₂O (35 mL x 3) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

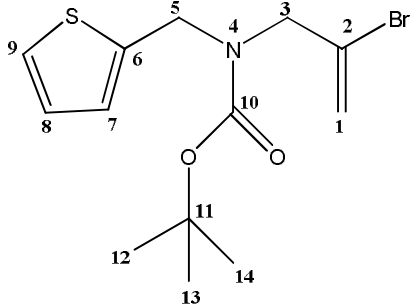
3.2.6. *tert*-butyl 5-kloro-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate



İnert ortamda 5 mL diklorometan (DCM)' da çözülmüş olan *m*-CPBA (0.23 g, 1.35mmol) üzerine 0°C sıcaklıkta buz banyosu içinde yine 5 mL DCM' de çözülmüş olan *Tert*-butyl 2-kloroallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate (0.15 g, 0.45mmol) damla damla ilave edildi. 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra buz banyosu kaldırıldı ve oda sıcaklığında 12 saat karışmaya bırakıldı. 12 Saat sonunda % 4' lük (3x50 mL) soğuk K₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Ayrılan organik faz 50 mL su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ üzerinde kurutulup süzüldü. Süzüntünün evaporatörde çözücüsü. uçurulduktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

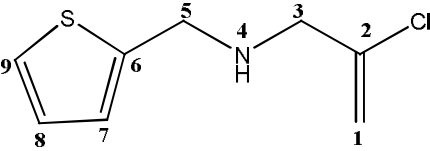
4. BULGULAR

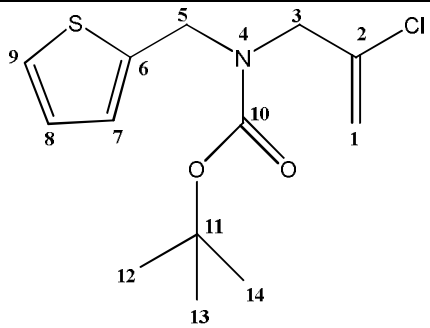
2-bromo-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine

Ürün turuncumsu sıvı (0.9g, Verim %44)
t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.476
Elemental Analiz: C, 41.39; H, 4.34; Br, 34.42; N, 6.03; S, 13.81
ν_{\max} (thin film)/ cm^{-1} :3104 (z, N-H), 1626 (o, N-H), 1458 (o, C=C), 1369 (z, C-N), 1217 (o, C-S), 694 (k, C-Br)
δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 7.22 (dd, 1H, H1, J_1 1.2 Hz, J_2 4.8 Hz, AB), 6.94 (dd, 1H, H3, J_1 1.2 Hz, J_2 4.8 Hz, AB), 6.93 (m, 1H, H9), 5.79 (s, 1H, H9), 5.60 (s, 1H, H9), 3.94 (s, 2H, H5), 3.49 (s, 2H, H7), 1.94 (s, 1H, NH).
δ_{C} (100 MHz CDCl_3): 143.3 (C4), 133.0 (C8), 126.6 (C3), 125.1 (C2), 124.1 (C9), 118.2 (C1), 56.2 (C7), 46.0 (C5).

tert-butyl 2-bromoallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate

Ürün turuncumsu sıvı (0.9g, Verim %64)
t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.68.
Elemental Analiz: C, 46.99; H, 5.46; Br, 24.05; N, 4.22; O, 9.63; S, 9.65
ν_{\max} (thin film)/ cm^{-1} :2977 (z, C-C), 1699 (o, C-O-C), 1696 (k, C=O), 1366 (t, butil), 1292 (k, C-S), 1248 (k, C-N), 699(k, C-Br)
δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 7.16 (d, 1H, H1, J 3.0 Hz), 6.86 (m, 1H, H2), 6.80 (d, 1H, H3, J

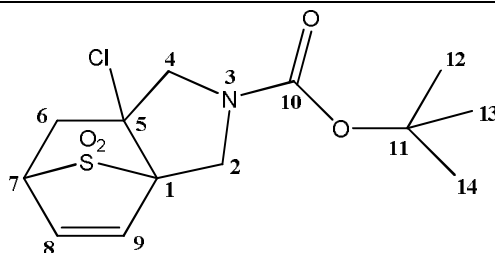
3.0 Hz), 5.53 (s, 1H, H9), 5.51 (s, 1H, H9), 3.94 (s, 2H, H5), 3.77(s, 2H, H7) ,1.41 (s, 9H, 12, H13, H14)
δ_C (100 MHz CDCl ₃): 167.7 (C10, q), 141.9 (C4, q), 130.8 (C1), 129.2 (C2, C3), 128.7 (C9), 119.0 (C8, q), 80.9 (C11, q), 68.1 (C7), 38.7 (C5), 28.4 (C12, C13, C14)

<i>tert</i>-butyl 5-bromo-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate
Ürün kahverengi sıvı (0.5g, Verim %50)
t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.061.
Elemental Analiz: C, 42.87; H, 4.98; Br, 21.94; N, 3.85; O, 17.57; S, 8.80
ν_{\max} (thin film)/cm ⁻¹ :2984 (z, C-C), 1783 (z, C-O-C), 1737 (k, C=O), 1341 (k, butil), 1237(k, C-N), 1045 (kS=O) , 737 (z, C-Br)
δ_H (400 MHz CDCl ₃): 7.33(d, 1H, H8, J 6.0 Hz), 6,36 (d, 1H, H9, J 6.0 Hz), 5.93 (m, 1H, H7), 5.73 (d, 2H, H6, J 2.0 Hz), 4.26 (d, 1H, H4, J 15.6 Hz, AB), 4.18 (d, 1H, H4, J 15.6 Hz, AB), 4.08 (d, 1H, H2, J 10.4 Hz, AB), 3.98 (d, 1H, H2, J 10.4 Hz, AB), 1.25 (s, 9H, H12, H13, H14)
δ_C (100 MHz CDCl ₃): 152.6 (C10, q), 133.3 (C8), 121.4 (C9), 93.7 (C1), 54.1 (C11, q), 53.4 (C7), 52.1 (C4), 33.3 (C5, q), 31.9 (C2), 29.7 (C12, C13, C14).
m/z (GC-MS) :283 [M^+ -Br, 100%], 147 [M^+ -C ₆ H ₃ BrO ₂ S, 61.9%], 75 [M^+ -C ₇ H ₁₃ NO ₂ +Br, 100%], 57 [M^+ - C ₉ H ₉ NO ₄ S+Br, 9.5%]

2-chloro-N-(thiophen-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine

Ürün sarımsı sıvı (0.33g, Verim % 20)
t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.45.
Elemental Analiz: C, 51.19; H, 5.37; Cl, 18.89; N, 7.46; S, 17.08
ν_{\max} (thin film)/ cm^{-1} :2933 (z, N-H), 1640 (o, N-H), 1461 (o, C=C), 1373 (z, C-N), 1151 (o, C-S), 705 (k, C-Cl)
δ_C (100 MHz CDCl_3): 143.3 (C8), 140.4 (C4), 126.6 (C3), 125.1 (C2), 124.6 (C1), 113.8 (C9), 54.3 (C7), 46.2 (C5)

<i>tert</i> -butyl 2-chloroallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate

Ürün sarı-yeşil sıvı (0.11g, Verim % 17.7)
t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.67.
Elemental Analiz: C, 54.25; H, 6.30; Cl, 12.32; N, 4.87; O, 11.12; S, 11.14
ν_{\max} (thin film)/ cm^{-1} :2967 (z, C-C), 1712 (o, C-O-C), 1733 (k, C=O), 1375 (t, butil), 1278 (k, C-S), 1130 (k, C-N), 709 (k, C-Cl)
δ_H (400 MHz CDCl_3): 7.25-7.20 (m, 1H, H2), 7.5 (d.d, $J_13.2, J_23.6$, 1H, H3), 7.68 (d.d, $J_13.2, J_23.6$, 1H, H1), 5.20-5.40 (m, 2H, H9), 4.54 (s, 2H, H5), 4.01 (s, 2H, H7), 1.51 (s, 9H, H12, H13, H14).

***tert*-butyl 5-kloro-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate**



Ürün sarımsı sıvı (0.01g, Verim % 9.1)

t.l.c., (Hekzan: Etil asetat (8:2)): R_f : 0.02.

Elemental Analiz: C, 48.82; H, 5.67; Cl, 11.09; N, 4.38; O, 20.01; S, 10.03

ν_{\max} (thin film)/ cm^{-1} :2993 (z, C-C), 1796 (z, C-O-C), 1749 (k, C=O), 1387 (k, butil), 1248 (k, C-N), 1054 (k, S=O) , 747 (z, C-Cl)

δ_{H} (400 MHz CDCl_3): 4.16 (t, 1H, H7, J 7.2 Hz), 4.06 (d, 1H, H4, J 4 Hz, AB), 4.03 (d, 1H, H4, J 4 Hz, AB), 3.99 (s, 1H, H2) , 3.96 (s, 1H, H2), 2.36-2.21 (m, 2H, H6), 1.24 (s, 9H, H12, H13, H14)

m/z (GC-MS):86[M^+ -(^tBu+C₆H₅SO₂+Cl, 29.4%), 73 [M^- -C₆H₁₁NO₂+C₄H₅SO₂, 40%], 57 [M^+ - C₉H₉NO₄S+Cl, 100%]

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

5.1. Tezin Amacı

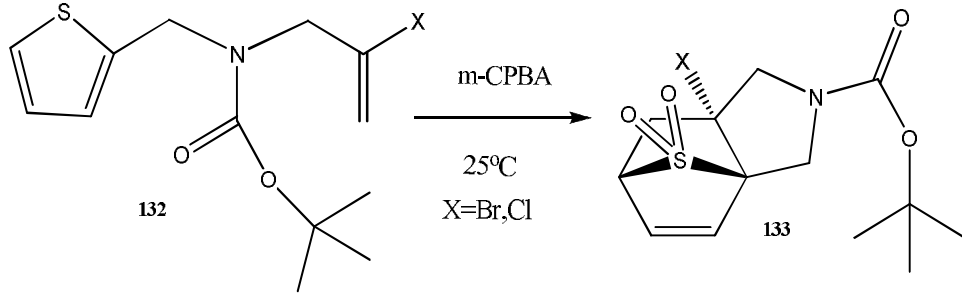
Tiyofen çekirdekli bileşiklerin termal IMDA reaksiyonlarının siklizasyon reaksiyonlarına karşı eğilimlerini inceleme, Bisiklo yapıları sentezleyerek Organik Kimya için yeni uygulanabilir metotlar geliştirmektir.

5.2. Tezin Önemi

- ✓ Organik kimyada altılı halka elde etmek için kullanılan Diels-Alder reaksiyonlarından faydalanmak ve yeni yöntemler geliştirmektir.
- ✓ Fused halkalı yapılar sentezlemek ve yeni tiyofen aminli sentez ara yollarını kullanmaktır.
- ✓ Özellikle azot içeren tethedere sahip bileşikler kiral *auxiliary* (yardımcı) olarak kullanılmaktadır.
- ✓ Trisiklik önemli doğal ürünler olan steroid türevleri, inden türevleri, *karbonhidrat*, *prostaglandin* ve *morfın* gibi doğal ürünlerin iskeletlerini oluşturabilmektedir.
- ✓ Doğal ürün sentezlerinde çevreye ve insan sağlığına duyarlı yeni ürünler ortaya koymaktır.
- ✓ IMDA reaksiyonlarında ileri çalışmalara yön vermektedir.

5.3. Tartışma ve Sonuçlar

M. Karaarslan ve arkadaşlarının yaptıkları intramoleküler Diels-Alder reaksiyonları çalışmaları geliştirilmeye çalışıldı. Bu amaçla furan ve türevlerinden farklı olarak Thiophen-2-ylmethanamine başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Brom ve klor türevli başlangıç maddelerine büyük hacimli tert-bütoksi grubu bağlanarak tethederdeki azot atomu korundu **132** ve diğer IMDA reaksiyonlarına karşı termal olarak değil kükürt atomunun oksidasyon anında halkalaşma meydana geldi. Reaksiyon sonucunda *tert*-butyl 5-bromo(kloro)-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate **133** oluşmuştur (Şekil 5.1).



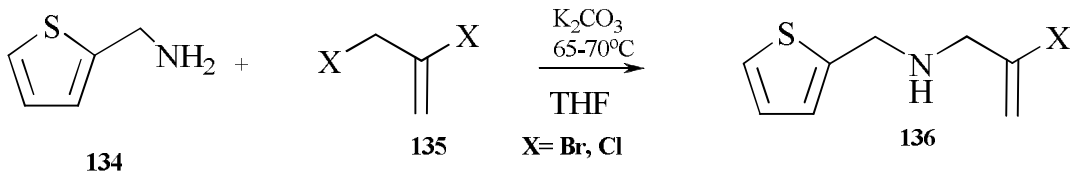
Şekil 5.1. Azotu korunan Thiophen-2-ylmethanamine intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu

Çizelge 5.1. İnamoleküler Diels-Alder reaksiyonunun verimleri

No	X	No	Açık-Halka
1a	Br	2a	50:50
1b	Cl	2b	90,9:9,1

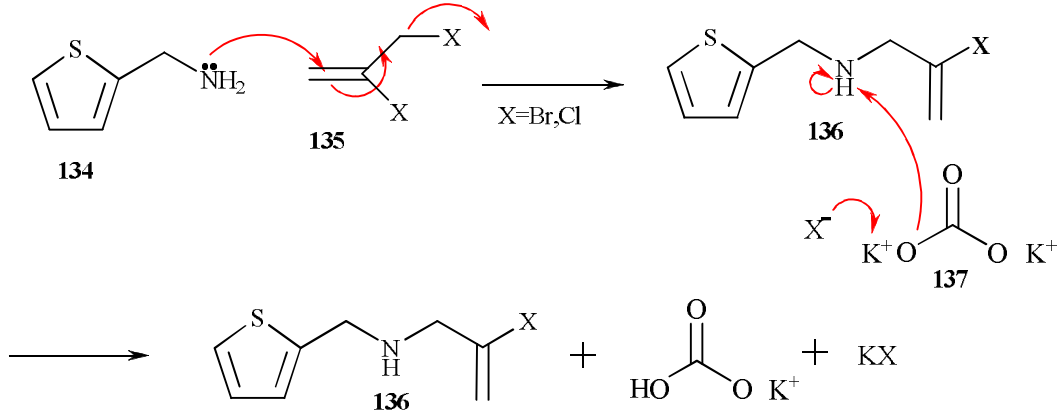
Çizelge 5.1’de halkalaşma reaksiyonu sonucu elde edilen değerler verilmiştir. Halkalaşma reaksiyonu sonucu reaksiyona girmeyen açık yapıllı başlangıç maddeleri kolon kromatografisi sonucu geri kazanılabildiği için tekrar tekrar kullanılabilir. Bu durumda verim % 80’ lere kadar çıkabilmektedir.

5.3.1. Heteroaromatik halkalı alkenil bromür ve klorürlerin sentezi



Şekil 5.2. Thiophen-2-ylmethanamine’e 2,3-Dibromo(kloro) propen bağlanması

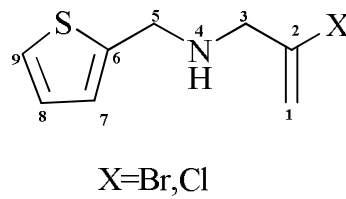
Reaksiyon THF içerisinde 65-70°C sıcaklıkta geri soğutucu ile 48 saatte gerçekleştirilmiştir. Aminler nükleofilik özelliğe sahip olduklarından dolayı, kolayca 2,3-dibromo veya 2,3-dikloro propen' in **135** çift bağına atak yapmış ve halojen eliminasyonu gerçekleştirerek amonyum tuzu oluşturmuşlardır. Reaksiyonun mekanizması aşağıda görüldüğü gibidir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Thiophen-2-ylmethanamine' e 2,3-Dibromo(kloro)propen bağlanma mekanizması

Reaksiyon iki basamakta meydana gelmiştir. Birinci basamak alkilasyon işlemi, ikinci basamak ise potasyum karbonat ile nötrleşme reaksiyonudur. Potasyum karbonat **137**, amonyum iyonunun protonunu alarak suda çözünerek ekstraksiyon ile uzaklaştırılabilen KX tuzunu oluşturmuş ve sonuçta süstitüe sekonder amin **136** elde edilmiştir (Şekil 5.3).

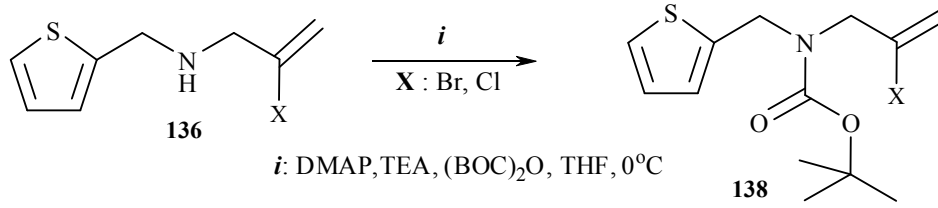
Reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmediği temel olarak infrared spektroskopisinde 3400–3500 cm^{-1} deki NH_2 çiftli pikinin yerine 2900-3200 cm^{-1} deki NH tekli pikinin gelmesi ayrıca 690-710 cm^{-1} deki halojen (Br,Cl) pikleri bulunması ile anlaşılmaktadır.



$^1\text{H-NMR}$ sonuçları değerlendirildiğinde N-H piki 2 ppm civarında komşu iki hidrojenin yarmasıyla triplet bulunmuştur. **1** ve **5** nolu karbona bağlı hidrojen atomunun pikleri komşuları **6** ve **2** nolu karbondaki hidrojen atomu bulunmadığı için 3.5 ppm civarı iki pik vermiştir. **1** karbonuna bağlı hidrojenler ise 5.6 ppm civarı, **7** ve **8** nolu karbonlarına bağlı hidrojen atomları 7 ppm de tek pik, **9** nolu karbonunun hidrojen atomu ise 7.5 ppm civarı pik vermiştir.

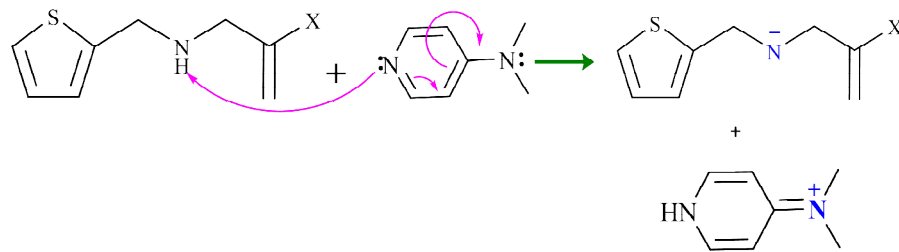
$^{13}\text{C-NMR}$ 'da **3** ve **5** nolu karbonların pikleri yukarı alanda $50\text{-}60\text{ cm}^{-1}$ civarı, **2** nolu karbon çift bağdan dolayı 80 cm^{-1} de pik vermiştir. **1**, **7**, **8**, **9** nolu karbonlar çift bağdan dolayı $120\text{-}130\text{ cm}^{-1}$ de, **6**. karbon ise hem kükürte hem de azota yakınlığından aşağı alanda 140 cm^{-1} civarı pik vermiştir.

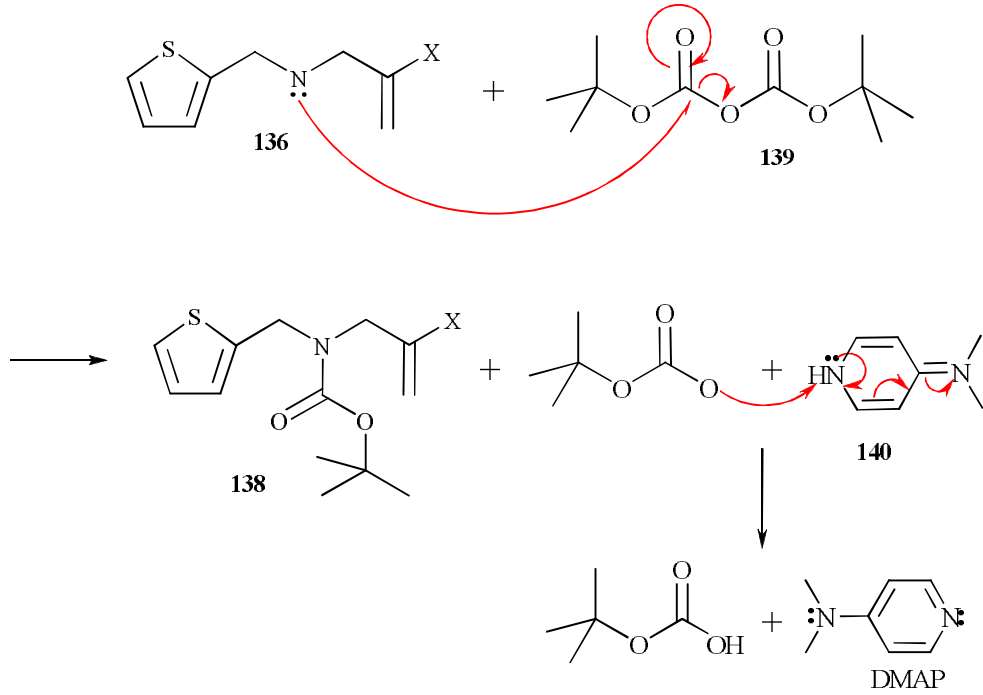
5.3.2. Bromo ve kloro tiyofen aminlerin korunması



Şekil 5.4. Bromo ve kloro tiyofen aminlerin korunması reaksiyonu

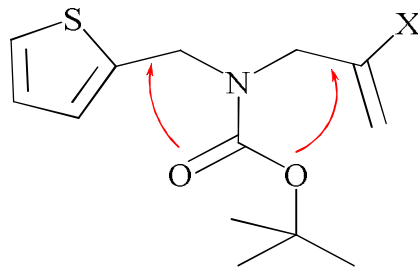
Reaksiyon 0°C sıcaklıkta ve tetrahidrofuran (THF) içinde gerçekleştirilmiştir. Dimetilaminopiridin (DMAP) **140** ve trietilendiamin (TEA) katalizör olarak kullanılmıştır. Reaksiyon mekanizması Şekil 5.5' de görüldüğü gibidir.



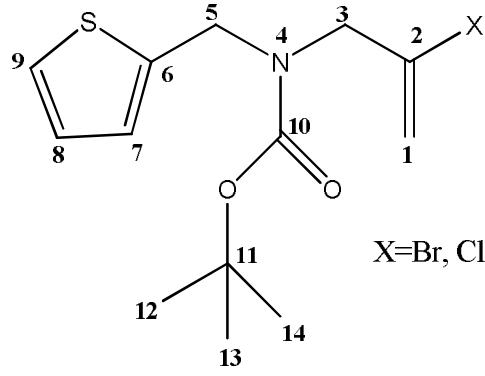


Şekil 5.5. Di-*tert*-bütoksi-di-karbonat [(BOC)₂O]’ın bağlanma mekanizması

Reaksiyonun ilk adımında DMAP, amin üzerindeki H atomunu alarak azot atomunu aktif hale getirmiş, ikinci adımda ise negatif yükü yüklenerek aktif hale gelen N atomu di-*tert*-bütoksi-di-karbonat [(BOC)₂O] **139** ile reaksiyon vererek bromo ve kloro alil karbamürler sentezlenmiştir. Alkilasyon işlemi sonucunda oluşan sekonder amin halkalaşmamıştır. Bu nedenle sterik dayanak noktası olarak hacimce büyük bir koruyucu grup olan *tert*-bütoksi karbonat kullanılmıştır. Bu etkiye büyük grup etkisi (steric buttress) denir. Dien ile dienofil arasındaki etkileşme ne kadar artarsa HOMO-LUMO enerji farkı azalacak, dolayısıyla halkalaşma verimi artacaktır (Karaarslan, 2007).



Şekil 5.6. Büyük Grup Etkisi (Steric Buttress)

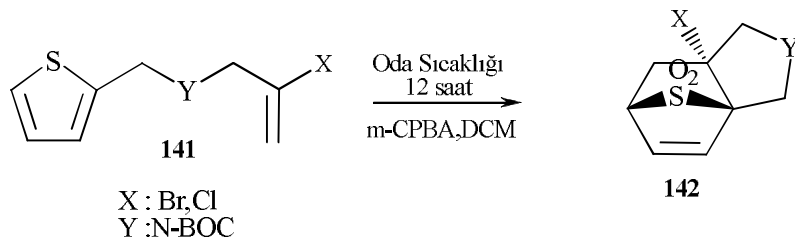


IR spektrumunda 2900-3200 cm^{-1} 'deki tekli NH pikinin kaybolup yaklaşık 1700 cm^{-1} 'de BOC grubundan kaynaklanan C=O pikinin gözlenmesi, yapı aydınlatılmasında kullanılan en belirleyici özelliktir.

$^1\text{H-NMR}$ pikleri değerlendirildiğinde yapı kesinlik kazanmaktadır. **12**, **13**, **14** nolu karbonların hidrojenleri alkanların spesifik olarak pik verdiği yerde 1.5ppm civarında, **2** nolu karbonunun hidrojenleri 5.6 ppm civarında, azota bağlı **3** ve **5**. Karbonların hidrojenleri ise 4-4.5 ppm civarında iki pik, **7**, **8**, **9**. Karbonların hidrojenleri halkadaki çift bağların etkisiyle 7-7.5 ppm civarı pikler vermişlerdir.

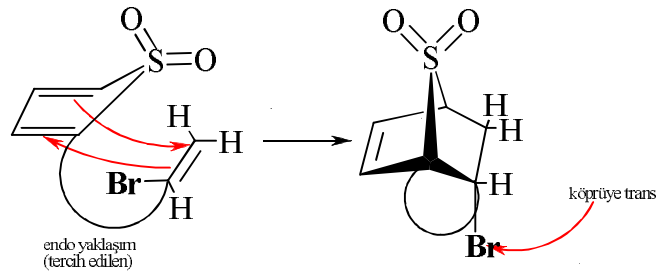
$^{13}\text{C-NMR}$ 'da yukarı alanda gözlenen alkan pikleri **12**, **13**, **14** karbonlarının pikleri 30-40 cm^{-1} civarı, bu karbonlara bağlı olan **11** karbonunu elektronegatif oksijenden dolayı aşağı alanda 80 cm^{-1} de, oksijene göre daha az elektronegatif olan azota bağlı karbonlarda 50-70 cm^{-1} civarında pik vermişlerdir. **2**. karbon bromdan ve çift bağ sebebiyle aşağı alanda 120 cm^{-1} civarı, **6**. karbon 145 cm^{-1} de, **10**. karbon elektronegatif iki oksijene komşu olduğu için aşağı alanda 180 cm^{-1} civarında pik vermiştir.

5.3.3. IMDA halkalaşma reaksiyonları



Şekil 5.7. Halkalaşma reaksiyonu

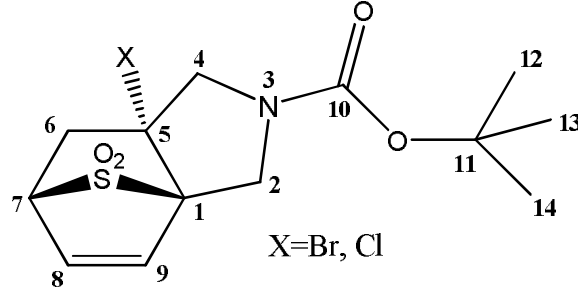
Termal IMDA halkalaşma reaksiyonları inert atmosferde (argon veya azot gazı altında), Lewis asidi katalizörlüğünde, basınç altında ve mikrodalga ışınları ile gerçekleştirilebilirler. Mikrodalga ve Lewis Asidi katalizörlüğünde gerçekleştirilen deneyler verim açısından termal şartlardakinden daha düşük olduğu ve çok fazla yan ürün oluşturduğundan tercih edilmemiştir. Şimdiye kadar termal IMDA reaksiyonları genelde 70-100°C’de gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Fakat tiyofen büyük bir heteroatom olan kükürt atomuna sahip olmasından dolayı yüksek rezonans enerjisine sahip kararlı bir yapıdadır. Bu nedenle termal olarak halkalaşma reaksiyonu vermemektedir. Halkalaşma reaksiyonu ise tiyofenin m-CPBA ile daha az kararlı sülfoksit yapılı haline çevrilmesi sırasında meydana gelmiştir. Reaksiyon ortamı diğer IMDA halkalaşma reaksiyonlarına göre daha ılıman ve daha hızlı olmuştur. Reaksiyon verimi %50’den düşük olmasına rağmen reaksiyon ortamında başlangıç ürünün olması tekrar tekrar halkalaşma yapılması bakımından verimi %50’nin üzerine çıkarmaktadır. Azot atomu, üzerindeki BOC gurubundan dolayı büyük grup etkisi ile halkalaşmayı kolaylaştırmaktadır. Bunların yanı sıra kuarterner pozisyonda bir halojen atomunun bulunması halkalaşma eğilimini engelleyici yönde etkilemesine rağmen, halkalaşma işlemi gerçekleşmektedir. IMDA reaksiyonu *exo-ara* kademe üzerinden yürürken yapıdaki brom ve klor atomu sterik etki nedeni ile *endo* pozisyonu (doğal olarak) tercih etmiştir.



Şekil 5.8. Halkalaşma anında sterik etki sebebiyle endo pozisyonu oluşumu

Trisiklik yapılar IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS spektrumları ile aydınlatılmış ve bu sonuçlara göre genel olarak yapılarda bulunması gereken spesifik pikler tespit edilmiştir. Genel anlamda halkalı ürünlerin yapıları ile ilgili IR’ den alınabilecek en

önemli bilgi halkada meydana gelen S=O piklerinin 1000-1050 cm^{-1} arası piklerin gözlemlenmesidir.



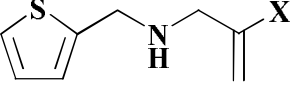
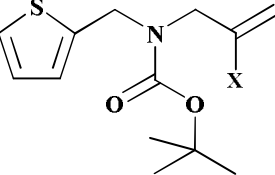
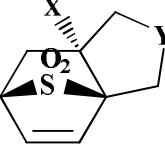
$^1\text{HNMR}$ sonuçları değerlendirildiğinde **12**, **13**, **14**, nolu karbona bağlı alkan grubu hidrojenleri aşağı alanda 1.2 ppm civarı, **2**, **4**, **7** nolu karbona bağlı hidrojenler kükürt ve azota yakınlıklarından dolayı 4 ppm civarında, **6**. karbona bağlı hidrojen 2 ppm civarında, **8**, **9**. karbonların hidrojenleri ise konjugasyondan dolayı aşağı alanda 6.3 ppm civarı pik vermişlerdir.

$^{13}\text{CNMR}$ 'da **12**, **13**, **14** nolu karbonlar yukarı alanda 40 cm^{-1} civarında, **6**. karbon 50 cm^{-1} civarında, **2**. ve **4**. karbonun broma yakınlığı nedeniyle 55 cm^{-1} , diğeri 52 cm^{-1} civarında pikler vermişlerdir. **1** ve **11**. konumlarından dolayı 80 cm^{-1} civrında, **8** ve **9**. karbonlar 140 ve 160 cm^{-1} civarında pikler vermişlerdir. İki oksijene komşu olan **10**. Karbon en aşağı alanda 180 cm^{-1} de pik vermiştir.

Sonuç olarak bu çalışma Karaarslan ve arkadaşlarının çalışmalarında alkilleme ve büyük hacimli grupları bağlama yöntemleri aynı olmasına rağmen farklı olan termal IMDA reaksiyonları yerine oksitleme ile oda şartlarında IMDA reaksiyonu gerçekleştirilmiştir ve sentezlenen ürünlerin verimleri ise hemen hemen yakın olarak bulunmuştur(Çizelge 5.2).

Çalışmalar IMDA reaksiyonlarına yeni boyut katarken yeni tiyofen halkalı yapıları da literatüre kazandırmaktadır.

Çizelge 5.2. Sentezlenen ürünlerin % verimleri

%ürün Değerleri (X)			 Y=N-BOC
Br	%44	%64	%50
Cl	%20	%17.7	%9.1

KAYNAKLAR

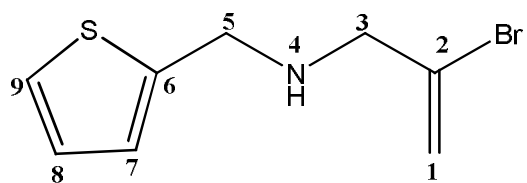
- Brasca, R., Kneeteman, M.N., Mancini, P.M.E., Fabian, W.M.F., 2012, Diels-Alder reactions for the rational design of benzo[b]thiophenes:DFT-based guidelines for synthetic chemists, *Journal of Molecular Structure* 1010, 158-168
- Brown, N., Luo, D., Vander Viede, D., Yang, S., Brassfield, A., Buszek, K., 2009, Regioselective Diels-Alder cycloadditions and other reactions of 4,4- 5,6- and 6,7-indole arynes, *Tetrahedron Letters*, 50, 63-65
- Cosgrove, K.L., McGeary, R.P., 2010, *Tetrahedron*, 66, 3050–3057
- Demircan, A., Karaarslan, M., Turaç, E. 2006, *Heterocyclic Comm.*, 12, 3-4, 233
- Diels, O., Alder, K., 1928, *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe*, Justus Liebig's *Annalen der Chemie*, 460, 98–122
- Fernanda Martinez-Esperon, M., Rodriguez, D., Castedo, L., Saa, C., 2008, Synthesis of carbazoles by dehydro Diels-Alder reactions of ynamides, *Tetrahedron*, 64, 3674-3686
- Glória, P. M. C. vd., 2008, *Tetrahedron Letters*, 49, 7355–7357
- Gordon, C.P. vd., 2011, *Tetrahedron*, 67, 554-561
- Gschwend, H.W., Hiliman, M.J., Kisis, B., 1976, *J. Org. Chem.*, 41, 1, 105
- Göktürk, E., 2006, *Tri-N-Butyltin Hidrür ve palladium (II) Asetat ile polisiklik halka sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, Niğde
- Ishihara, Y., Azuma, S., Choshi, T., Kohno, K., Ono, K., Tsutsumi, H., Ishizu, T., Hibino, S., 2011, *Tetrahedron* 67, 1320-1333
- Karaarslan, M., 2007, *Heterosiklik bileşiklerle [4+2] ve radikalik intramoleküler sikloadisyon reaksiyonları*, Doktora Tezi, Niğde
- Karaarslan, M., Demircan, A., 2007 *Asian J. Chem.*, 19, 4, 2999
- Koşar, B., Göktürk, E., Demircan, A., Büyükgüngör, O., 2006 *Acta Cryst.*, 62, 3868
- Koşar, B., Karaarslan, M., Yıldız, Y.K., Demircan, A., Büyükgüngör, O., 2007, *Acta Cryst.*, E63, 1162
- Kumamoto, K., Fukada, I., Kotsuki, H., 2004, *Angewandte Chemie International Edition Volume 43, Issue 15*, pages 2015–2017
- Kravin, M., Parchinsky, V., 2010, Thiophene-containing products of the ugi reaction in an oxidation-triggered IMDA/aromatization cascade: a simple Access to 3-oxoisindolines, *Tetrahedron Letters*, 51, 5657-5661

- Martin-Smith, M., Reid, S.T., 1959, Biological Activity in Compounds Possesing Thiophen Rings, Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Vol 1, No 6
- Mellah, M., Ansel, B., Patureau, F., Voituriez, A., Schulz, E., 2007, Electropolymerized Cr-salen complexes for the hetero Diels-Alder reaction, Journal of MolecularCatalysis A Chemical, 272, 20-25
- Mert, H., 2006, Bazı Di ve Triarilimidazolin-3-Oksitlerin Maleat ve Maleimidler ile Halkakatılma Reaksiyonlarının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Bursa
- Moiseev, A.M., Tyurin, D.D., Balenkova, E.S., Nenajdenko, V.G., 2006, Reactions of acceptor substituted thiophene-1,1-dioxides with cyclopentadiene: control of selectivity by substitution, Tetrahedron, 62, 4139-4145
- Momeni Tikdari, A., Shokrani, A., Hamidian, H., Khabazzadeh, H., 2005, Synthesis of new Nitro-Furan and Nitro-Thiophene derivates from (Chlorocarbonyl) Phenyl Ketene, Journal of the Chinese Chemical Society 52, 1153-1156
- Musslimani, T.H., Mettee, H., 2004, AM1 and PM3 semi-empirical study of the Diels-Alder reaction between N-, P-, O-, S-substituted aromatic heterocyclic five-membered rings with acrolein, Journal of Molecular Structure (Theochem) 672, 35-43
- Nenajdenko, V.G., Moiseev, A.M., Balenkova, E.S., 2005, Chemo-, regio- and stereoselective Diels-Alder reactions of EWG bearing thiophene-1,1-dioxides, Tetrahedron 61, 10880-10885
- Norman G. G., 1978, Copolymers of 5-norbornene 2,3-dicarboxylic anhydride and maleic anhydride, Borg-Warner Corporation, 783, 997, Chicago
- Padwa, A., Crawford, K.R., Straub, C.S., 2006, J. Org. Chem., 71, 5432.
- Padwa, A., Wang, Q., 2006, J. Org. Chem., 71, 3210
- Sar, Y.S., 2008, Bazı 1,4-Dipolar Siklo Katılma Reaksiyonlarını Teorik Yöntemlerle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Edirne
- Simonyiova, S., Wanner, K.T., 2008, Tetrahedron, 64, 5107-5110
- Takayama, J., Fukuda, S., Sugihara, Y., Ishii, A., Nakayama, J., 2003, π -Face-selective hetero Diels-Alder reactions of 3,4-di-tert-butylthiophene 1-oxide. An excellent trapping reagent for thioaldehydes and thioketones, Tetrahedron Letters, 44, 5159-5162
- Takayama, J., Sugihara, Y., Takayanagi, T., Nakayama, J., 2005, Syn- π -Face- and endo-selective, inverse electron-demand Diels-Alder reactions of 3,4-di-tert-butylthiophene 1-oxide with electron-rich dienophiles, Tetrahedron Letters, 46, 4165-4169

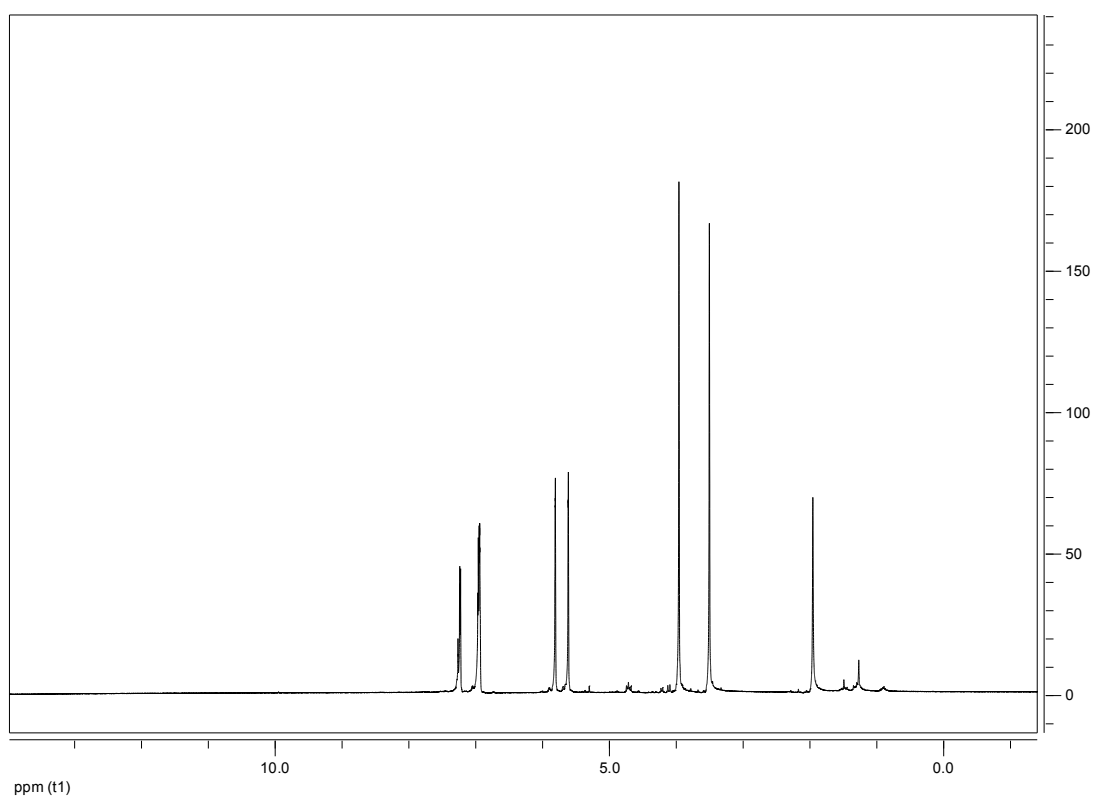
- Thiemann,T.,Walton, D.J., Oliveria Brett,A., Iniesta, J.,Marken, F., Li, Y., 2009, The chemistry of thiophene S-oxides and related compounds, Issue 5. Eurasian Conference on Heterocyclic Chemistry, 96-113
- Turaç,E., 2005, Furan Bileşiklerinde IMDA Reaksiyonu ile Halkalaşma, Yüksek Lisans Tezi, Niğde
- Yılmaz,Ş., 2007, Tetrahidrokinolin Türevlerinin Triflat Katalizörlü Aza Diels-Alder Reaksiyonu ile Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Adana
- Wu,H.J. vd., 2007, Tetrahedron, 48, 6192,6194
- Zhang, Y., Wang, J., 2010, Coordination Chemistry Reviews, 254, 941–953

EKLER

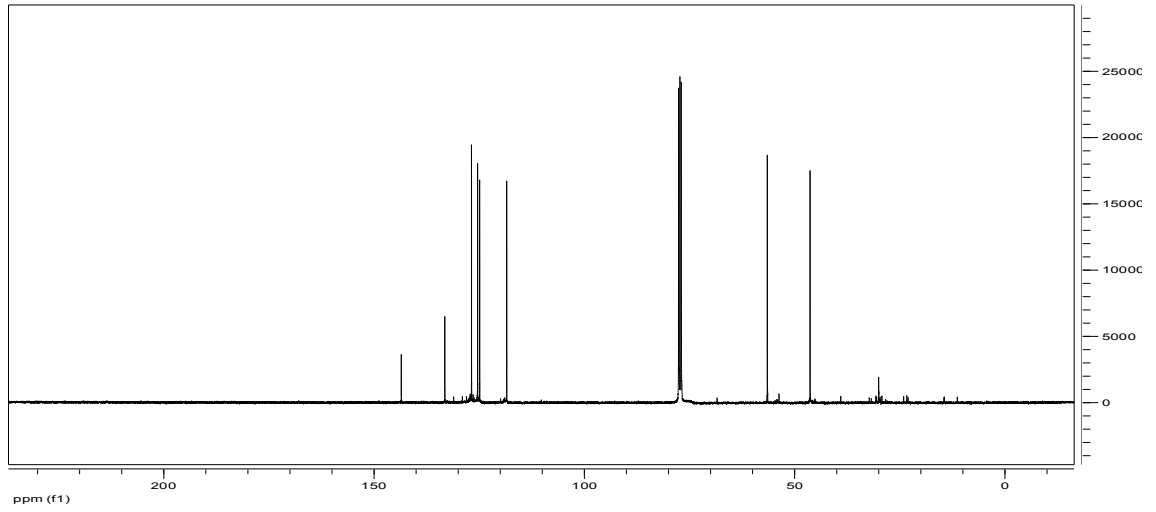
2-bromo-N-(thiophen-2-ilmethyl)prop-2-en-1-amine



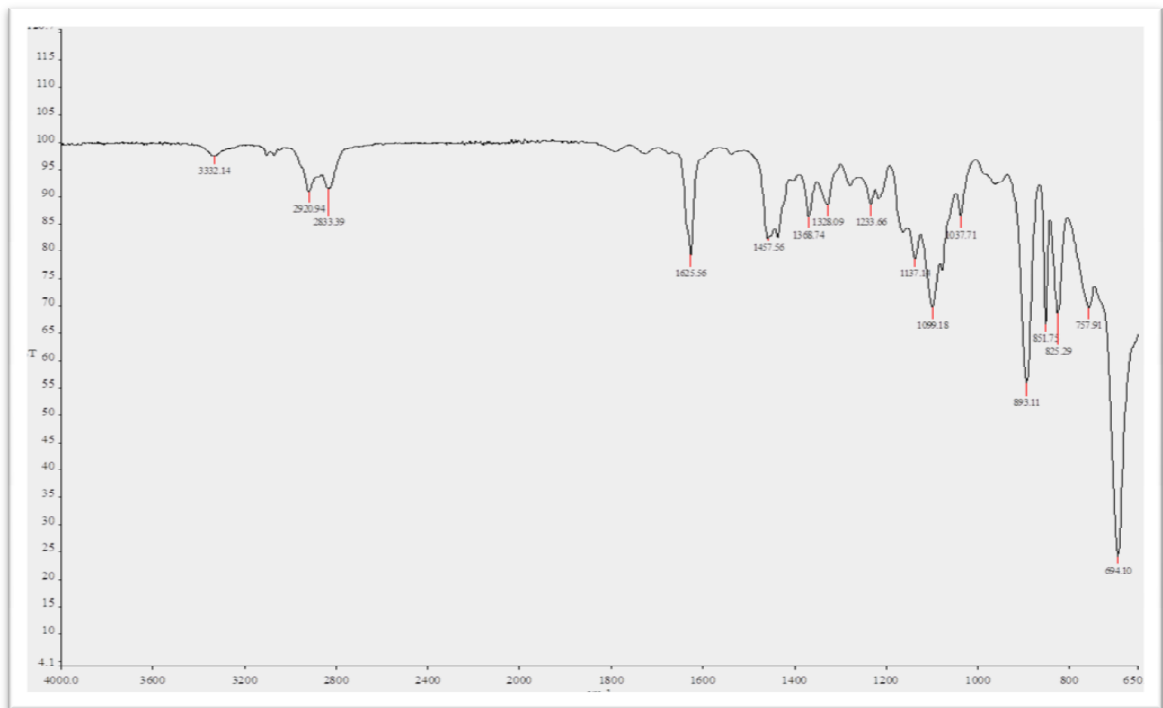
$^1\text{H-NMR}$ sonucu:



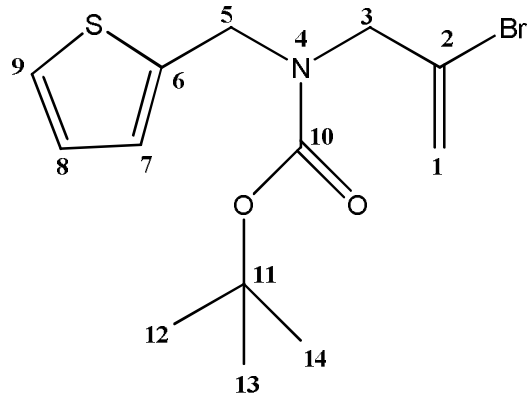
$^{13}\text{C-NMR}$ sonucu:



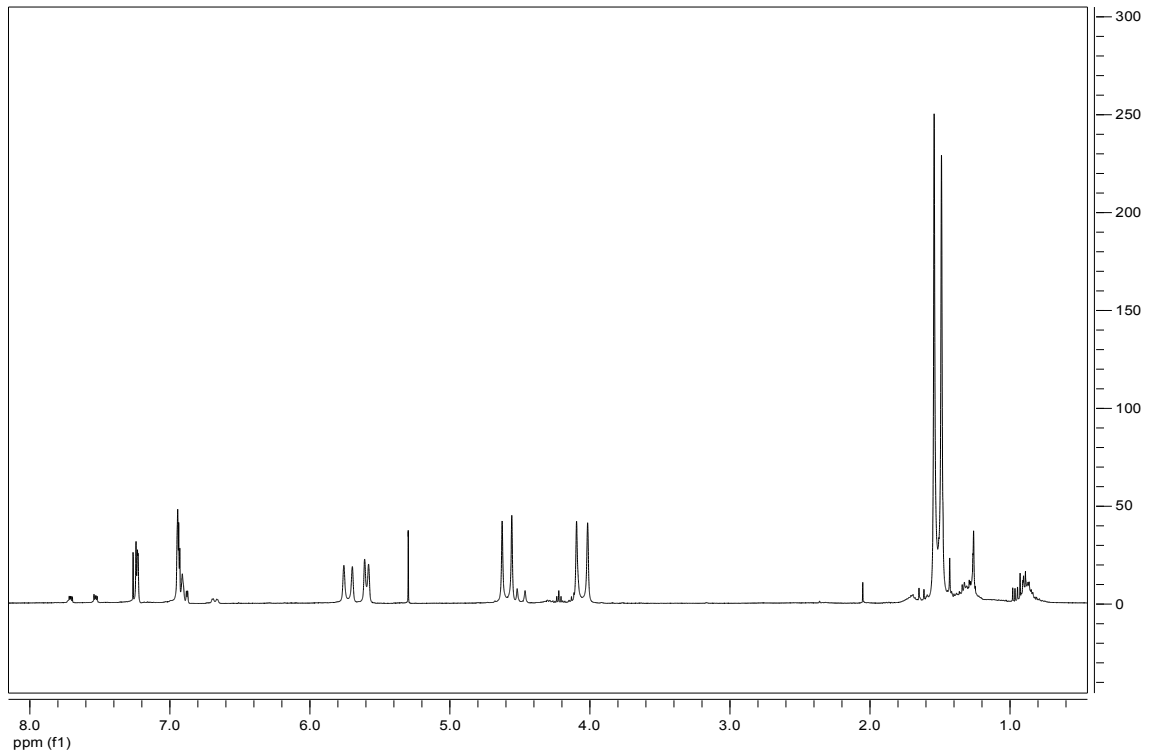
IR sonucu:



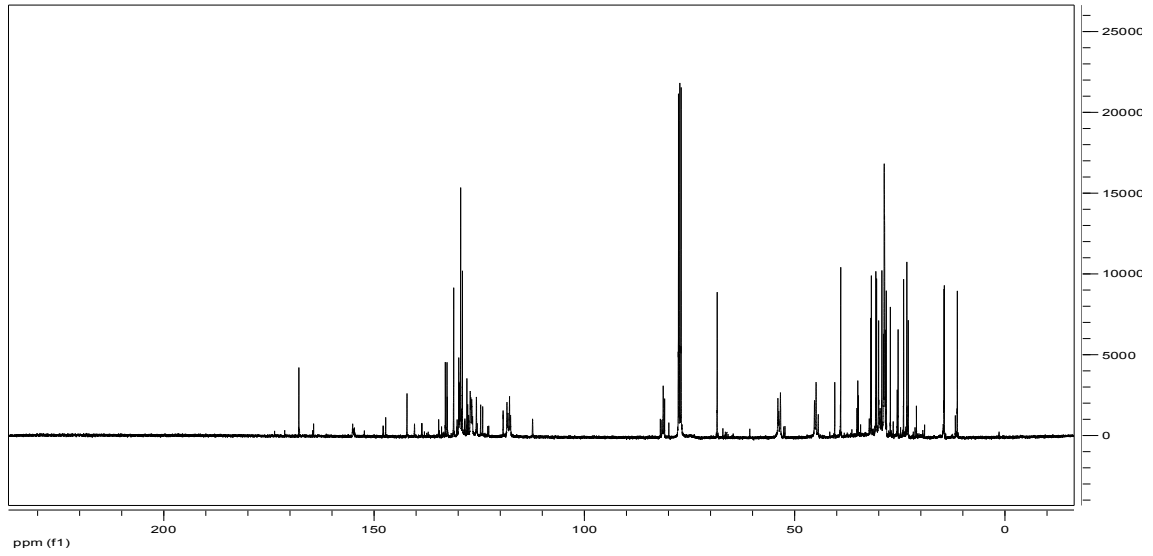
Tert-butyl 2-bromoallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate



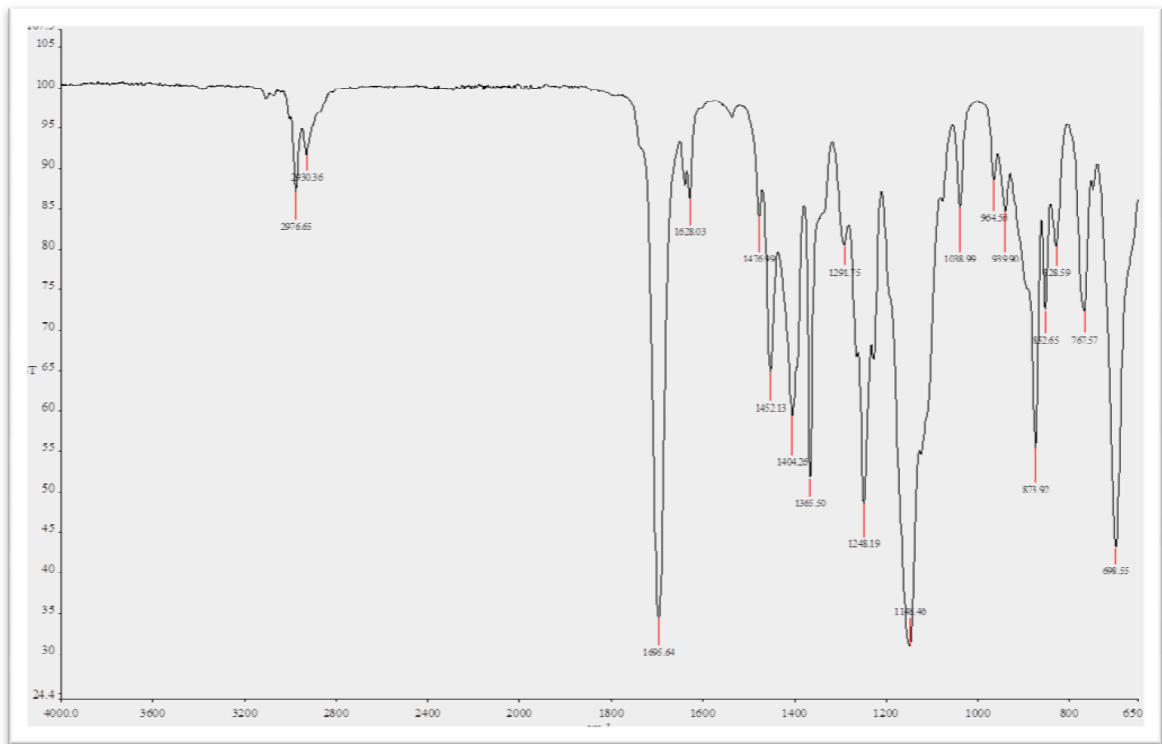
$^1\text{H-NMR}$ sonucu:



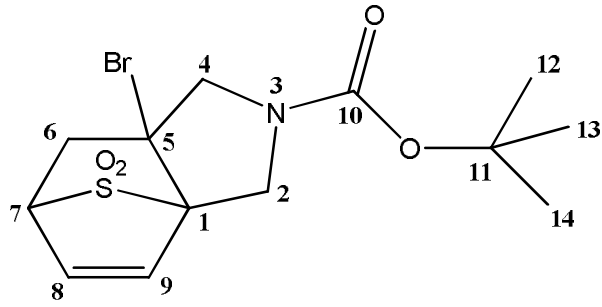
$^{13}\text{C-NMR}$ sonucu:



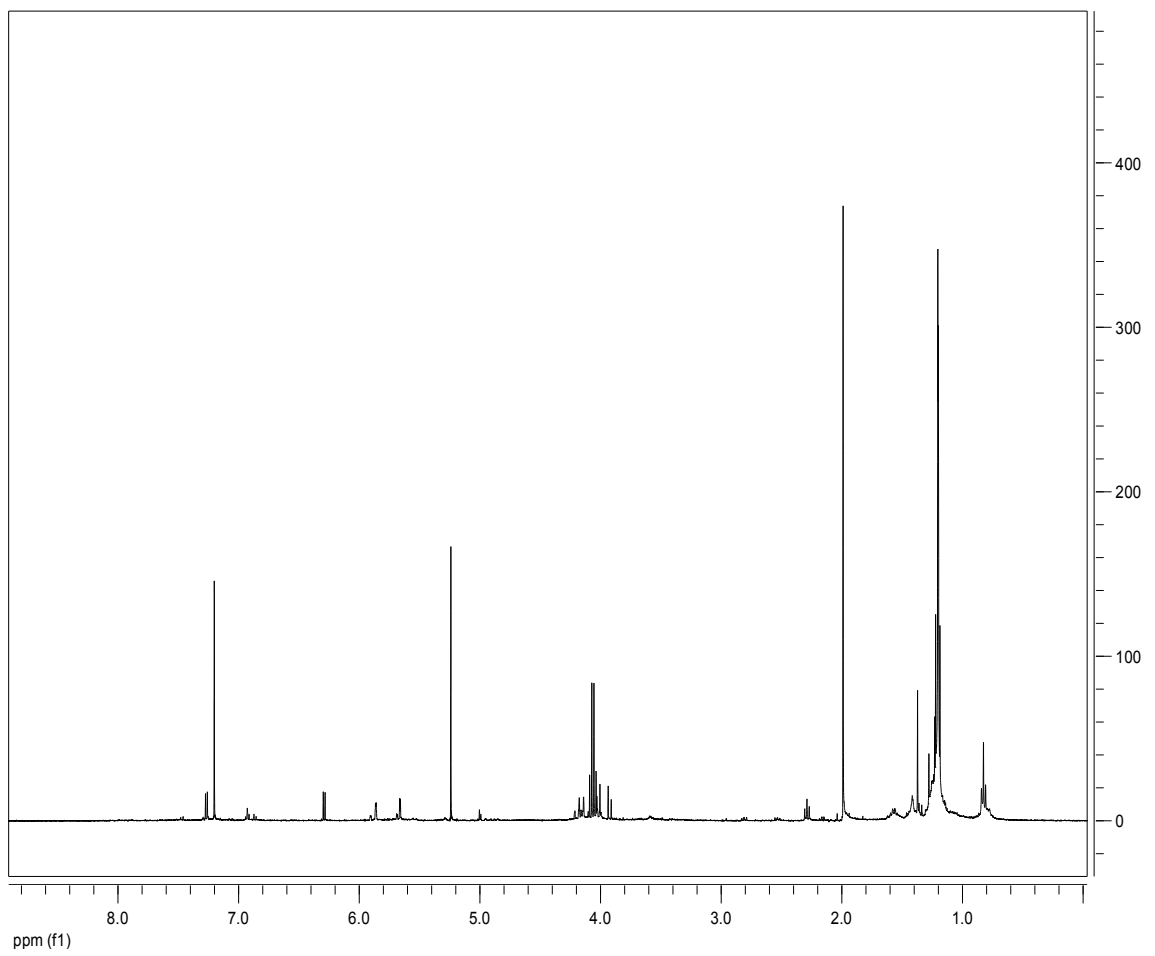
IR sonucu:



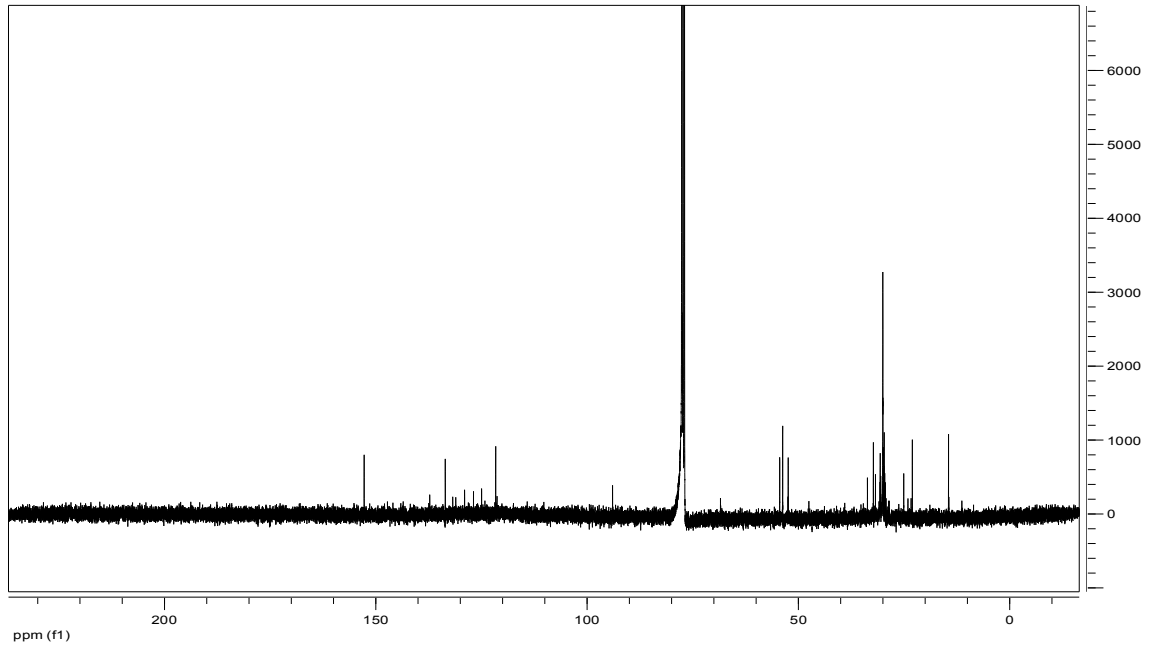
tert-butyl 5-bromo-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate



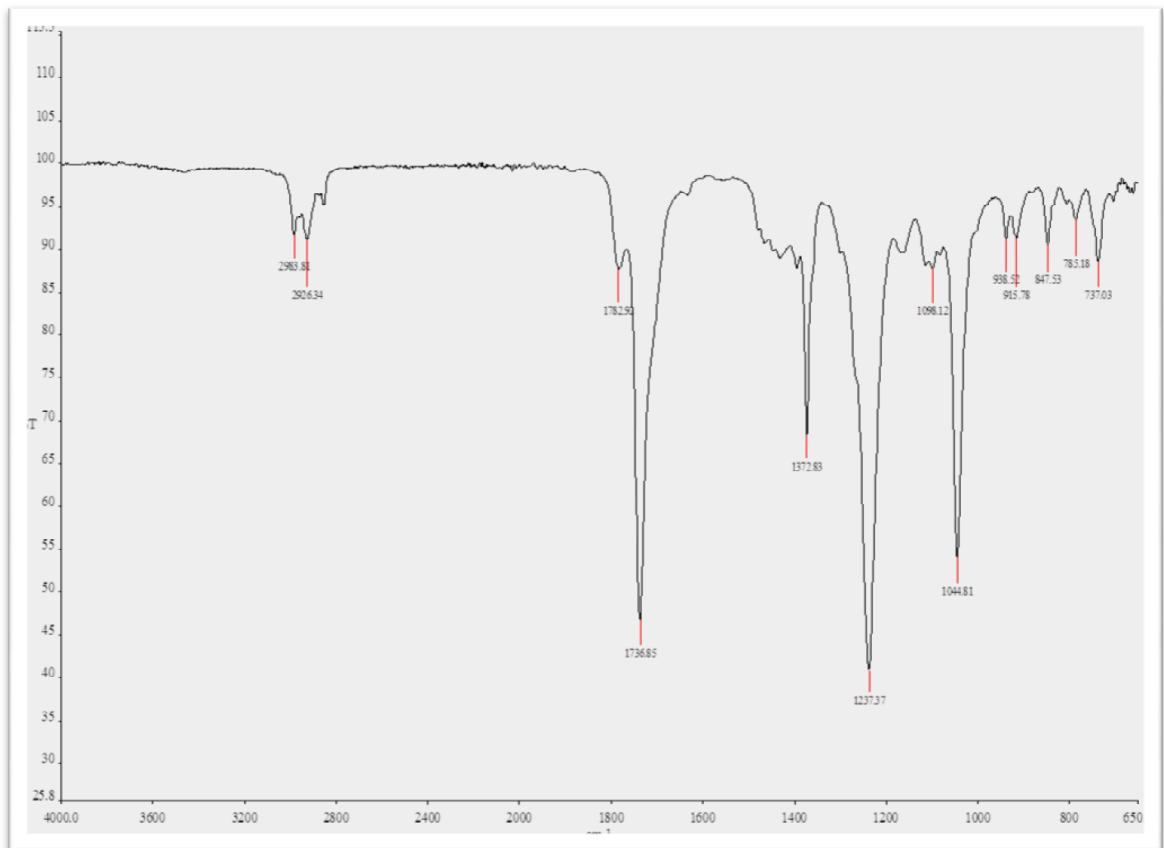
$^1\text{H-NMR}$ sonucu:



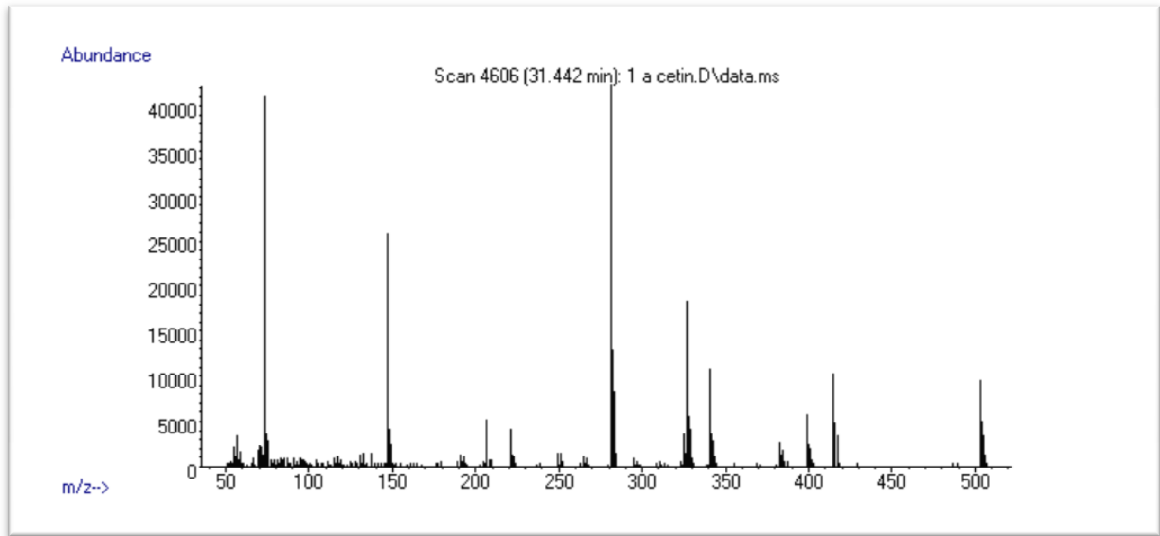
$^{13}\text{C-NMR}$ sonucu:



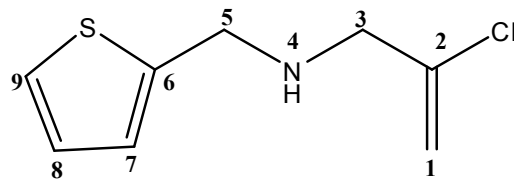
IR sonucu:



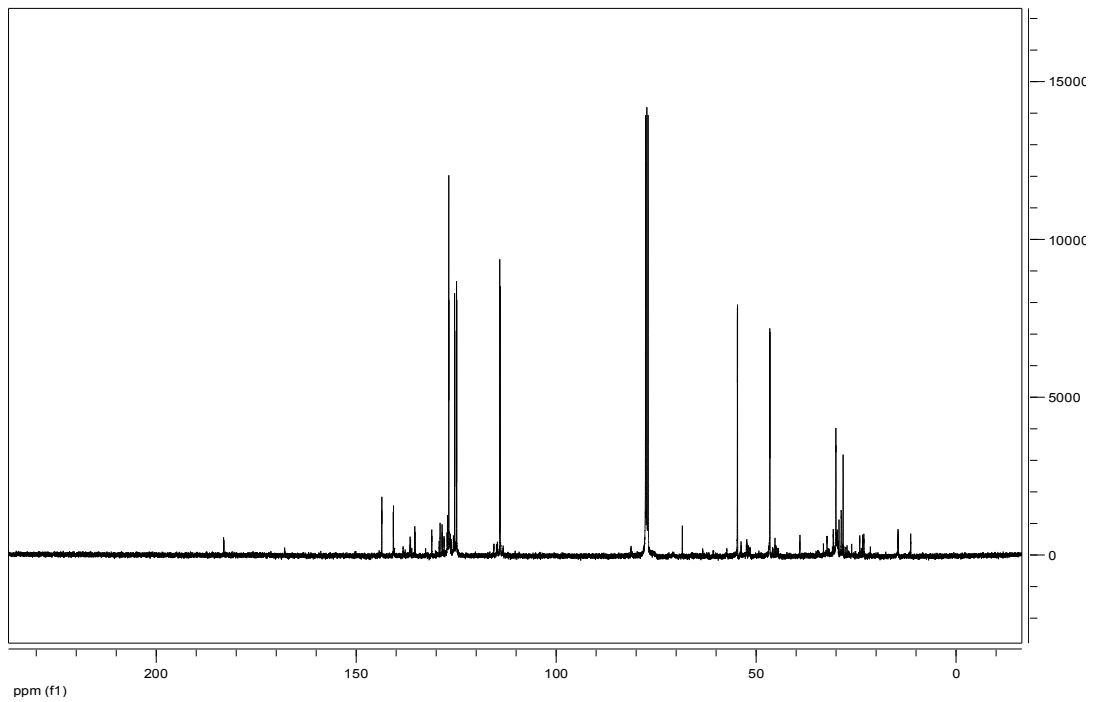
GC-MS sonucu:



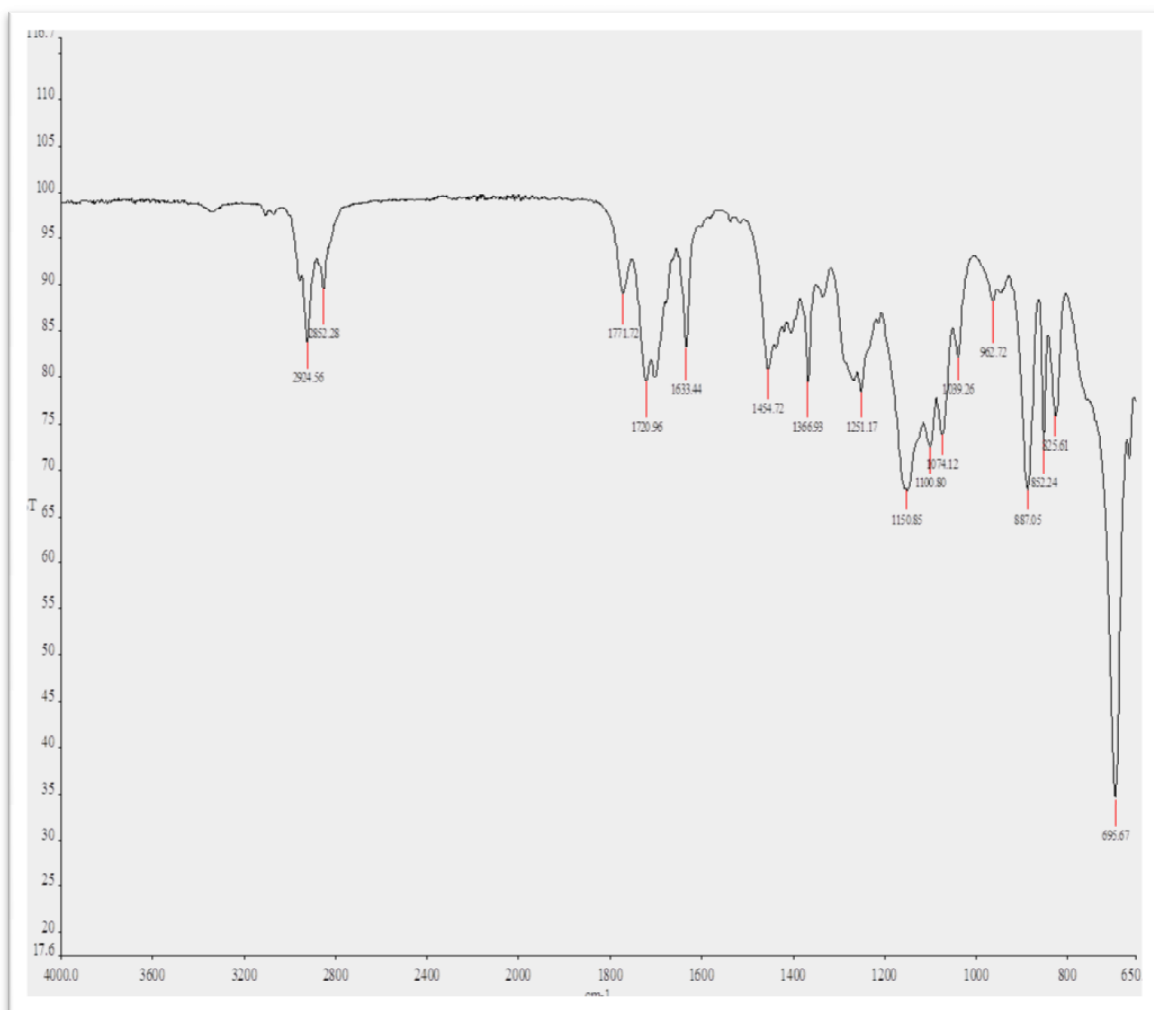
2-chloro-N-(thiophen-2-ylmethyl)prop-2-en-1-amine



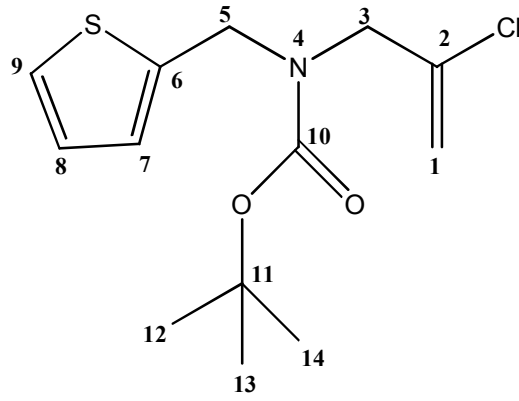
¹³C-NMR sonucu:



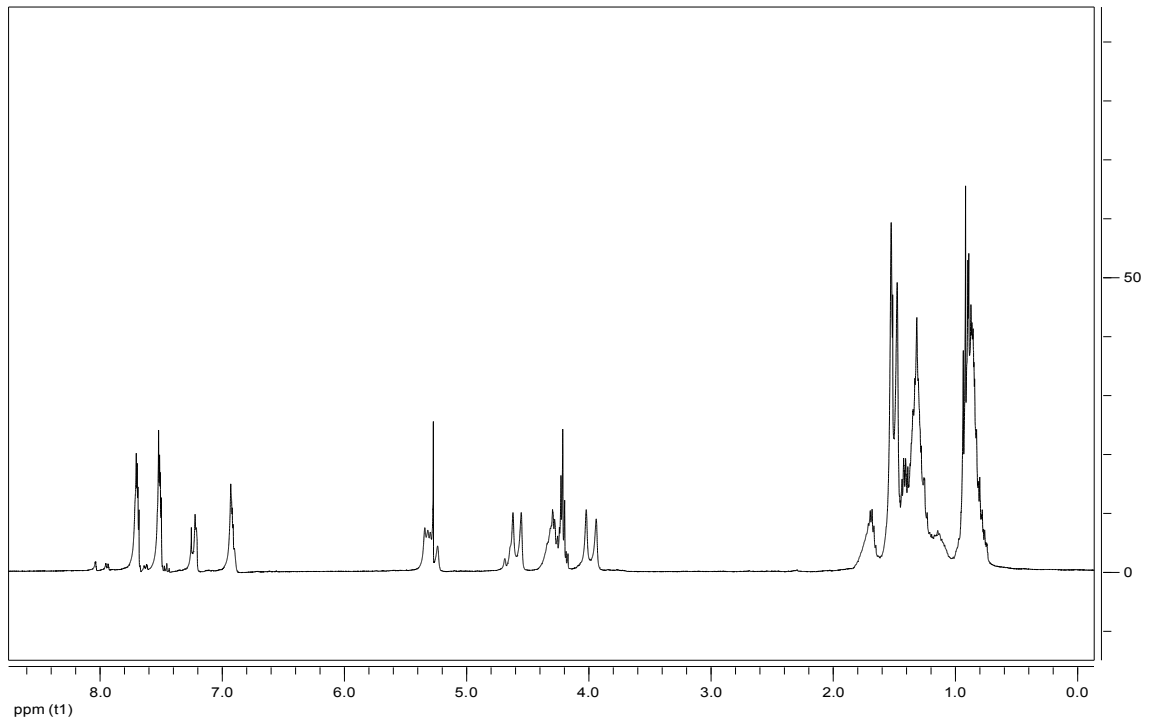
IR sonucu:



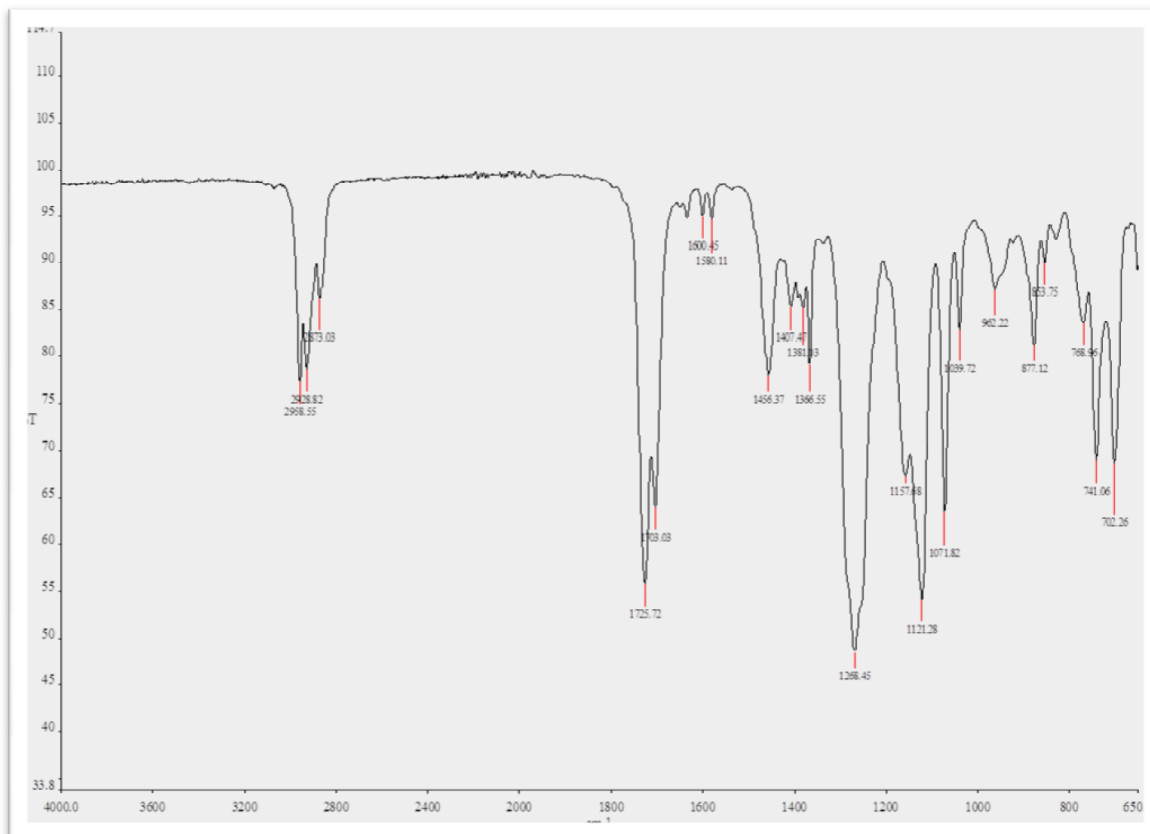
tert-butyl 2-chloroallyl(thiophen-2-ylmethyl)carbamate



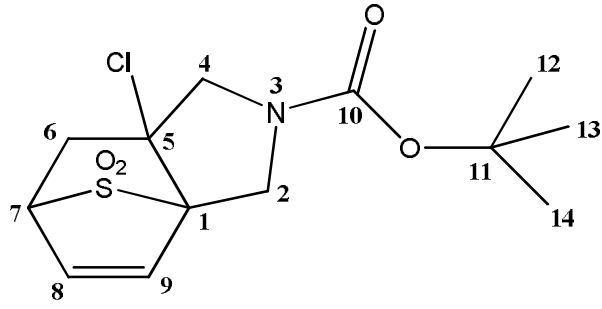
$^1\text{H-NMR}$ sonucu:



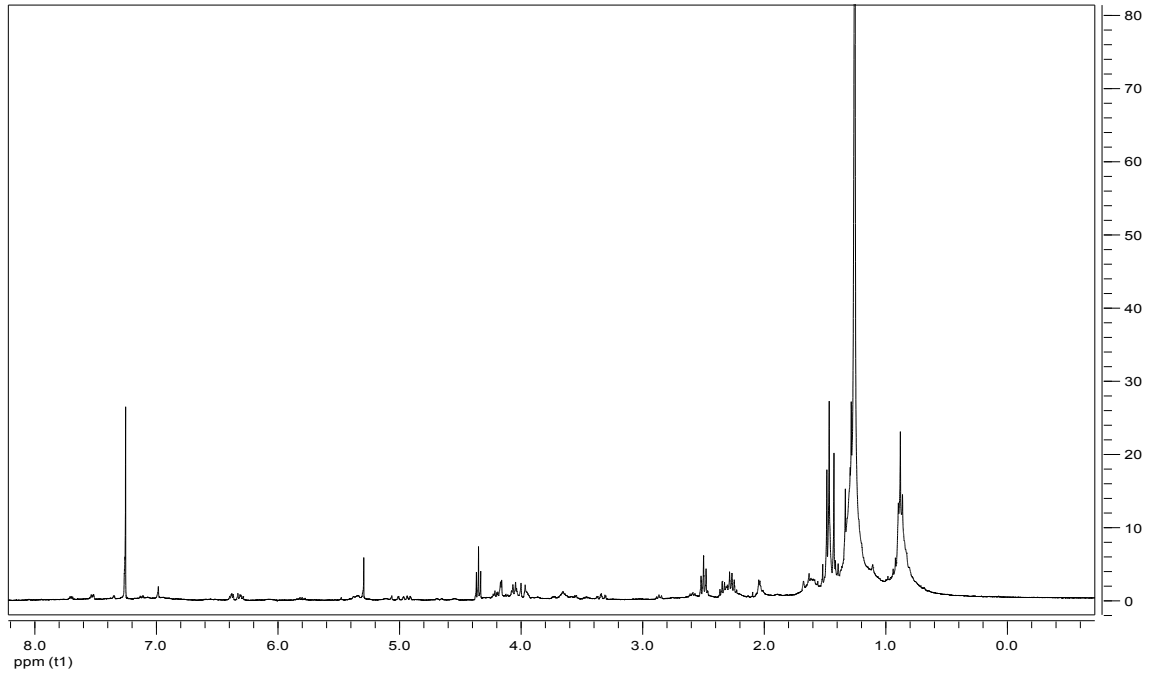
IR sonucu:



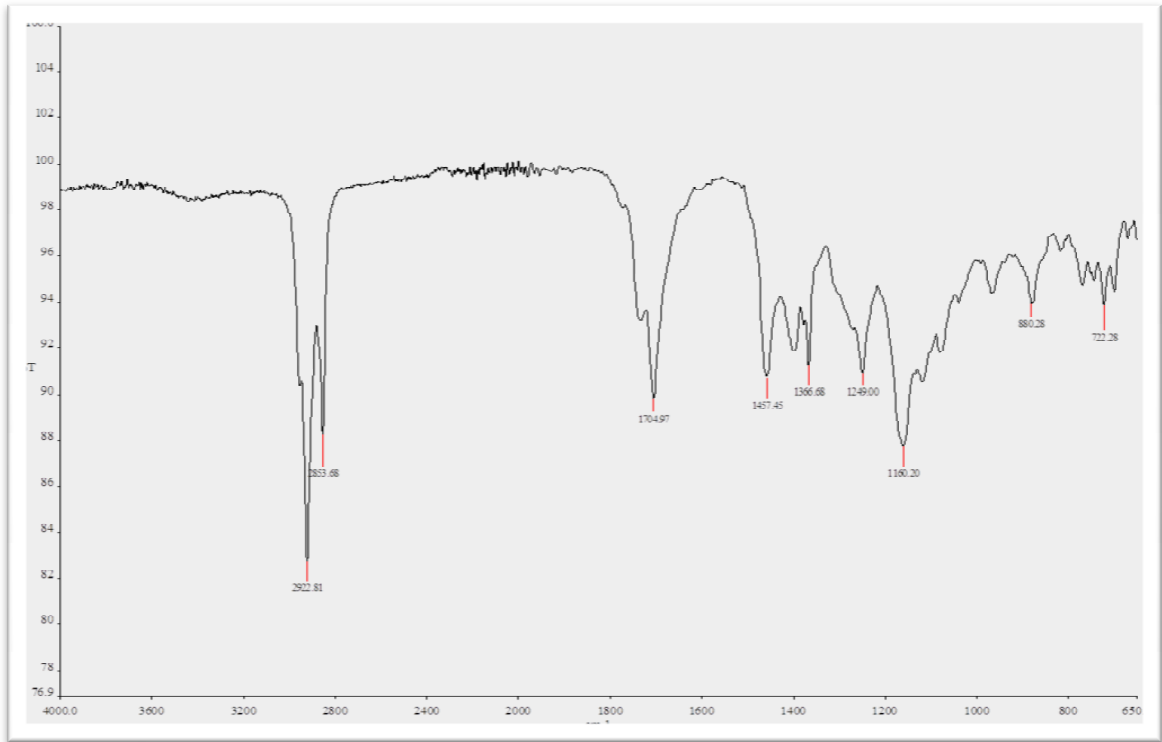
tert-butyl 5-kloro-3-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decane-3-carboxylate



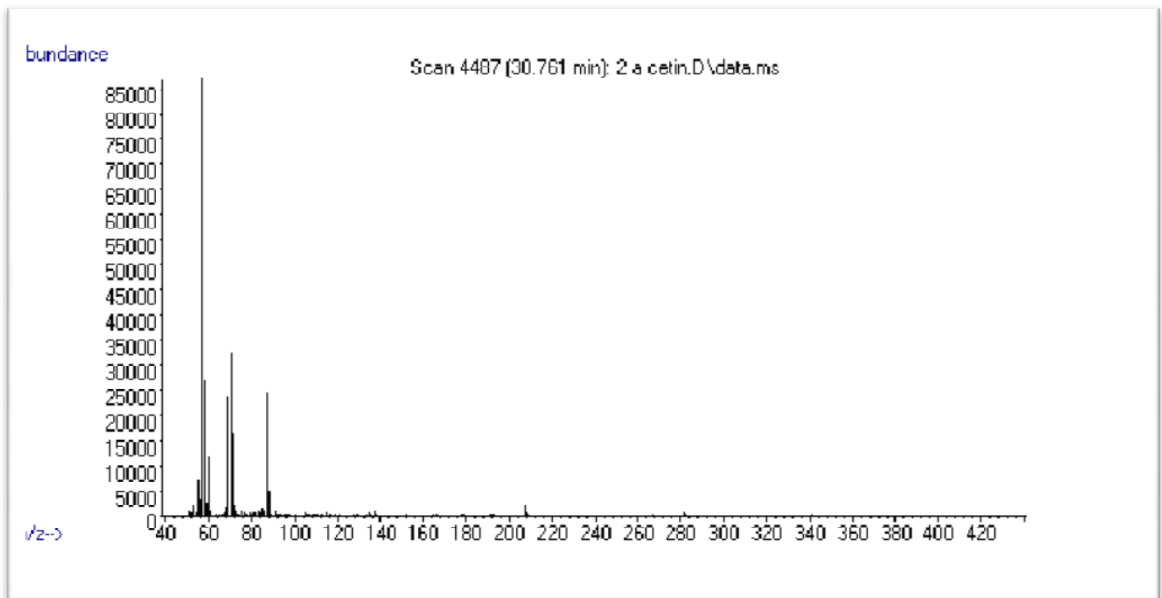
¹H-NMR sonucu:



IR sonucu:



GC-MS sonucu:



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İsmihan GÜNEŞ

Doğum Yılı : 15.08.1981

Eğitim Bilgileri (Kurum ve Yıl)

Lisans : Selçuk Üniversitesi, 1999-2003

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2009-2012

İletişim Bilgileri

Adres : Pamucak Mah. 904. Sok. Şirinkent Sit. A Blok No:8 68100 Aksaray

Telefon : 05052388824

E-posta : ismihangunes@mynet.com